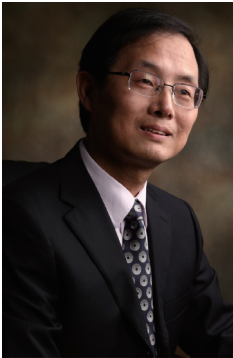


• 专家述评 •



章英剑, 主任医师, 博士研究生导师, 复旦大学附属肿瘤医院核医学科主任, 上海市质子重离子医院(复旦大学附属肿瘤医院质子重离子中心)核医学科主任, 复旦大学生物医学影像研究中心常务副主任, 上海分子影像探针工程技术研究中心(筹)主任。曾赴日本群馬大学医学部附属医院核医学科进修PET、SPECT和内照射剂量学, 在核医学新技术诊断肿瘤方面具有丰富的临床经验。现任中国医师协会核医学医师分会委员, 上海核医学会理事, 《中国癌症杂志》编委, 《中华核医学杂志》常务编委, 《肿瘤影像学》杂志主编。承担上海市科委课题3项, 参与国家自然科学基金、“973”子课题和上海市卫生局课题多项。共同获得发明专利4项, 参编著作10部, 发表论文60余篇。

以核素标记前列腺特异性膜抗原小分子抑制剂为探针的前列腺癌分子影像研究进展

胡四龙^{1,2,3} 综述 许晓平^{1,2,3}, 章英剑^{1,2,3} 审校

1. 复旦大学附属肿瘤医院核医学科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;

2. 复旦大学生物医学影像研究中心, 上海 200032;

3. 上海分子影像探针工程技术研究中心(筹), 上海 200032

【摘要】 前列腺特异性膜抗原(PSMA)高表达于前列腺癌及其转移灶中, 可作为生物分子靶点, 在前列腺癌的早期诊断、分期、复发检测、预后判断及靶向治疗中具有重要价值。本文重点综述以核素标记PSMA小分子抑制剂为探针的前列腺癌分子影像研究进展。

【关键词】 前列腺癌; 前列腺特异性膜抗原; 分子影像; 放射性核素显像

中图分类号: R445.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2015)03-0161-07

Advances in molecular imaging of prostate cancer targeting prostate specific membrane antigen with small molecular radionuclide probes HU Silong, XU Xiaoping, ZHANG Yingjian (1. Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Biomedical Imaging, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Engineering Research Center for Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Yingjian E-mail: yjzhang111@aliyun.com

【Abstract】 Prostate specific membrane antigen (PSMA) is expressed in normal prostate epithelial cells and strongly up regulated in initial and advanced prostate carcinoma. Therefore, PSMA is an attractive molecular target for the detection of primary and metastatic lesions. It plays an important role in the diagnosis, staging, prognostic evaluation and targeted treatment in prostate carcinoma patients. This review will summarize the progress of small molecular radionuclide probes, which targeted PSMA, for visualizing prostate cancer.

【Key words】 Prostate carcinoma; Prostate-specific membrane antigen; Molecular imaging; Radionuclide imaging

前列腺癌是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤^[1], 病死率仅次于肺癌。近年来国内前列腺癌发病率呈显著增高趋势^[2], 因此其早期诊断和复发病灶探测是临床上关注的焦点。前列腺特异性

膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在正常前列腺及前列腺增生细胞表面表达量较低, 但在绝大多数前列腺癌细胞中表达明显上调, 且与前列腺癌侵袭、转移、分期、分级、去

基金项目: 上海市卫生局基金(No: 20124189)

通信作者: 章英剑 E-mail: yjzhang111@aliyun.com

势治疗抵抗、生化复发等密切相关^[3]，使其在前列腺癌分子影像学及靶向治疗领域具有极为重要的研究价值。

谷氨酸-脲及其类似物Glu-Urea-R是靶向PSMA的小分子抑制剂(图1A)，能高效、特异地与PSMA结合。作为核心基团的Glu-Urea具有便于合成及纯化、易于连接其他物质、易溶于水、能稳定储存等特点。与PSMA单克隆抗体相比，Glu-Urea-R生物学活性稳定、体内循环半衰期短、组织渗透性好，在前列腺癌分子影像学诊断方面具有更好的应用价值^[4]。

1 放射性碘标记的PSMA靶向小分子探针

2005年，Foss等^[5]率先揭开了靶向PSMA的小分子抑制剂核素标记研究。其用氯甘脲氧化法制备¹²⁵I-DCIT (*N*-[*N*-[(*S*)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-*S*-3-[¹²⁵I]iodo-*L*-tyrosine)，进行荷人乳腺癌MCF-7(PSMA表达阴性)、前列腺癌PC-3(PSMA表达阴性)和LNCaP(PSMA表达阳性)肿瘤模型裸鼠体内分布和SPECT显像研究。静脉注射后30 min，在LNCaP肿瘤模型，肿瘤/肌肉摄取比值达到4.7，而前两种模型均未见明显摄取。同期，他们用碘甲烷法(¹¹C-CH₃I)另外制备了¹¹C-DCMC(*N*-[*N*-[(*S*)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-*S*-[¹¹C]methyl-*L*-cysteine K(i))^[5]尝试PET显像。

对谷氨酸-脲类小分子标记前体进行三烷基锡化、碘脱锡交换反应、脱保护、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)分离纯化，得到放射性碘标记的PSMA靶向分子探针，体外细胞结合实验和荷瘤鼠显像均显示与PSMA有较高的亲和力^[4,6]。Barrett

等^[7]用¹²³I分别标记谷氨酸-脲类似物MIP-1072(图1B)和MIP-1095(图1C)，对7例前列腺癌转移患者和6例健康志愿者进行间隔2周的交叉临床显像研究，注射后2~3 d在不同时间点进行全身平面显像和局部SPECT/CT。结果显示，注射后0.5~1 h，¹²³I-MIP-1072和¹²³I-MIP-1095均能清楚显示前列腺中的原发肿瘤及软组织和骨骼中的转移病灶(图2A、2B)，在肿瘤中滞留时间均超过48 h，24 h靶本比达10:1。前者主要经肾排泄，注射后24、72 h，尿液中的放射性分别占注射总量的(54 ± 3)%和(74.3 ± 3)%；而后者排泄较少，仅占注射总量的(7.5 ± 4.7)%和(20.3 ± 8.7)%。前者血液清除速度较后者快5倍。医学内照射剂量(medical internal radiation dose, MIRD)研究显示，两者均<0.1 mGy/MBq(表1)，通过多喝水和排尿，可进一步降低膀胱的辐射剂量。另外，两种显像剂注射后受检者均显示良好的耐受性，仅3例患者出现轻度不良反应，包括寒战、便秘、失眠、注射点不适，无需特殊处理。

Zechmann等^[8]用16例前列腺癌¹²⁴I-MIP-1095 PET/CT显像(图2C)推算¹³¹I-MIP-1095的吸收剂量，最高器官是唾液腺(3.8 mSv/MBq)、肝脏(1.7 mSv/MBq)和肾脏(1.4 mSv/MBq)(表1)，对28例激素抵抗性前列腺癌转移患者进行单次¹³¹I-MIP-1095靶向治疗后(平均剂量4.8 GBq，范围为2~7.2 GBq)，60.7%患者前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)降幅>50%，84.6%骨痛患者疼痛完全或部分缓解，转移淋巴结和骨转移病灶吸收剂量约为300 Gy。

表1 放射性核素标记的PSMA小分子抑制剂体内分布和医学内照射剂量

分子探针	注射剂量(MBq)	体内滞留量	排泄途径	主要分布器官	最大器官辐射剂量/全身有效吸收剂量	显像时间窗(h)
¹²³ I-MIP-1072 ^[7]	370	62% ID 6 h	肾>肝	唾液腺、泪腺、肾、膀胱、肝、小肠	0.092 mGy/MBq(膀胱) 0.022 mSv/MBq	4~6
¹²³ I-MIP-1095 ^[7]	370	98% ID 6 h	肝>肾	唾液腺、泪腺、肝、小肠、肾	0.160 mGy/MBq(唾液腺) 0.032 mSv/MBq	4~6
¹²⁴ I-MIP-1095 ^[8]	26~106	-	-	唾液腺、泪腺、肝、小肠、肾	3.76 mSv/MBq(唾液腺) 0.58 mSv/MBq	24~48
^{99m} Tc-MIP-1404 ^[13]	740	93% ID 4 h 84% ID 20h	肝>肾	唾液腺、泪腺、肝、小肠、肾	0.073 mGy/MBq(肾脏) 0.009 mSv/MBq	2~4
^{99m} Tc-MIP-1405 ^[13]	740	63% ID 4 h 27% ID 20 h	肾>肝	唾液腺、泪腺、肾、膀胱、肝、小肠	0.043 mGy/MBq(膀胱) 0.008 mSv/MBq	2~4
⁶⁸ Ga-PSMA ^[14]	128	-	肾>肝	唾液腺、肾脏、泪腺、肝、脾、小肠	-	1
¹⁸ F-DCFBC ^[24]	370	-	肾脏	肾脏、膀胱、肝脏、心血池	0.032 mGy/MBq(膀胱) 0.020 mSv/MBq	2
¹⁸ F-DCFpyL ^[27]	370	-	肾>肝	肾脏、唾液腺、泪腺、肝、脾、小肠	0.095 mGy/MBq(肾脏) 0.017 mSv/MBq	2

注：- 表示未知

2 ^{99m}Tc 标记的PSMA靶向小分子探针

放射性核素 ^{99m}Tc 因其优良的物理特性和容易获得已成为核医学SPECT显像的主流核素,特别是三羰基锝($^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{OH}_2)_3]^+$)的化学研究进展迅速。MALLINCKRODT公司开发出一种三羰基锝制备药盒,采用此药盒可在一般实验条件下方便制备 ^{99m}Tc 标记化合物,因此 ^{99m}Tc -PSMA靶向性小分子化合物分子影像探针也成为研究热点^[9-11]。

Hillier等^[12]利用三羰基锝药盒,分别标记0.1 mg的4种谷胱类小分子PSMA抑制剂MIP-1404(图1D)、MIP-1405(图1E)、MIP-1427、MIP-1428,用0.2 mL 1 mol/L HCl中和,100 °C密闭反应30 min,蒸干溶剂,50%三氟乙酸脱保护基团,HPLC纯化,氮气吹干后加入生理盐水溶解得到最终产品。体外受体结合实验表明,这4种小分子与PSMA受体结合的Kd值分别为 1.07 ± 0.89 、 4.35 ± 0.35 、 0.64 ± 0.46 和 (1.75 ± 0.32) nmol/L。加入10 mmol/L非标记MIP-1404,PSMA高表达的LNCaP细胞与这4种 ^{99m}Tc 标记物的结合几乎全部被阻断。LNCaP荷瘤裸鼠体内摄取研究显示,静脉注射4 h后,肿瘤/血液比值分别为550、33、29和51,肿瘤/肌肉摄取比值分别为157、72、31和42,提示 ^{99m}Tc -MIP-1404最适合SPECT显像。

最近,Vallabhajosula等^[13]对 ^{99m}Tc -MIP-1404和 ^{99m}Tc -MIP-1405进行交叉临床研究,对6例前列腺癌转移患者和6例健康志愿者的研究结果显示,两种显像剂在唾液腺、泪腺中持续高摄取,肝脏和肾脏中等程度摄取。后者从尿液排泄更多,血液半清除时间约为5 h;而前者血液半清除时间达13 h(表1)。注射后1 h,两者均可快速检测淋巴结、骨和软组织的转移病灶(图2D、2E)。

3 ^{68}Ga 标记的PSMA靶向小分子探针

^{68}Ga 是正电子核素,物理半衰期为68.3 min,由 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 正电子核素发生器淋洗得到,应用方便。螯合剂常用DOTA、NOTA、NODAGA等,所标记的PSMA靶向小分子探针的临床研究最为活跃^[14-20]。

Banerjee等^[21]用 ^{68}Ga 标记PSMA小分子抑制剂3和6,95 °C反应15 min,HPLC分离纯化,放射化学产率为60%~70%(未衰减校正),放射化学纯度>99%。荷瘤鼠体内分布显示,静脉注射后

30 min,PSMA阳性肿瘤摄取 ^{68}Ga -3和 ^{68}Ga -6的量分别为 $(3.78\pm 0.90)\%$ ID/g和 $(3.29\pm 0.77)\%$ ID/g。小动物PET提示均能清楚显示肿瘤,其PSMA阳性肿瘤和PSMA阴性肿瘤的摄取比值分别为4.6和18.3。

Eder等^[22]将 ^{68}Ga 螯合剂HBED-CC (*N,N'*-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl] ethylenediamine-*N,N'*-diacetic acid)作为亲脂性侧链修饰PSMA小分子抑制物核心结构Glu-NH-CO-NH-Lys(亲水性基团),能明显增加与PSMA的结合。与DOTA螯合剂相比,能明显降低 ^{68}Ga -复合物的非特异性结合。

Afshar-Oromieh等^[14]率先进行 ^{68}Ga 标记PSMA小分子抑制剂(图1F)的PET/CT临床研究,37例伴PSA升高的前列腺癌复发患者在静脉注射后1和3 h,肾脏和唾液腺放射性摄取最高,颌下腺、肝脏、脾脏和大小肠中等程度放射性摄取(表1),肿瘤与大多数器官组织的对比优良(图2F)。当PSA<2.2 ng/mL时,83.8%患者至少发现一个可疑病灶;而当PSA \geq 2.2 ng/mL时,能探测所有患者至少存在1个病灶,早期和延迟显像平均肿瘤靶本比分别为18.8 (2.4~158.3)和28.3 (2.9~224.0)。进一步与 ^{18}F -choline PET/CT比较,在37例生化复发的前列腺癌患者[PSA为 (11.1 ± 24.1) ng/mL,范围为0.01~116 ng/mL]中, ^{68}Ga -PSMA小分子抑制剂PET/CT检测到32例患者78个病灶,而 ^{18}F -choline PET/CT只检出26例患者56个病灶($P=0.04$),且所有 ^{18}F -choline PET/CT发现的病灶均能被 ^{68}Ga -PSMA小分子抑制剂PET/CT检出^[15]。近期,该课题组^[17]回顾性汇总分析了2011年5月—2014年1月期间319例生化复发或转移前列腺癌患者的 ^{68}Ga PET/CT结果,发现82.8%患者至少探测到1个病灶,肿瘤的检出率与PSA水平、激素治疗与否相关,而与Gleason评分和PSA倍增时间无关。基于病灶的灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值分别为76.6%、100%、91.4%和100%。

4 ^{18}F 标记的PSMA靶向小分子探针

Mease等^[23]首次合成了 ^{18}F 标记的PSMA小分子抑制剂,用前体(*(S)*-2-[3-[(*(R)*-1-carboxy-2-mercaptoethyl]ureaido]-pentanedioic在甲醇氨饱和溶液和 ^{18}F -苄基溴反应(60 °C,反应10 min)得到 ^{18}F -DCFBC(图1G),平均放射化学产率为

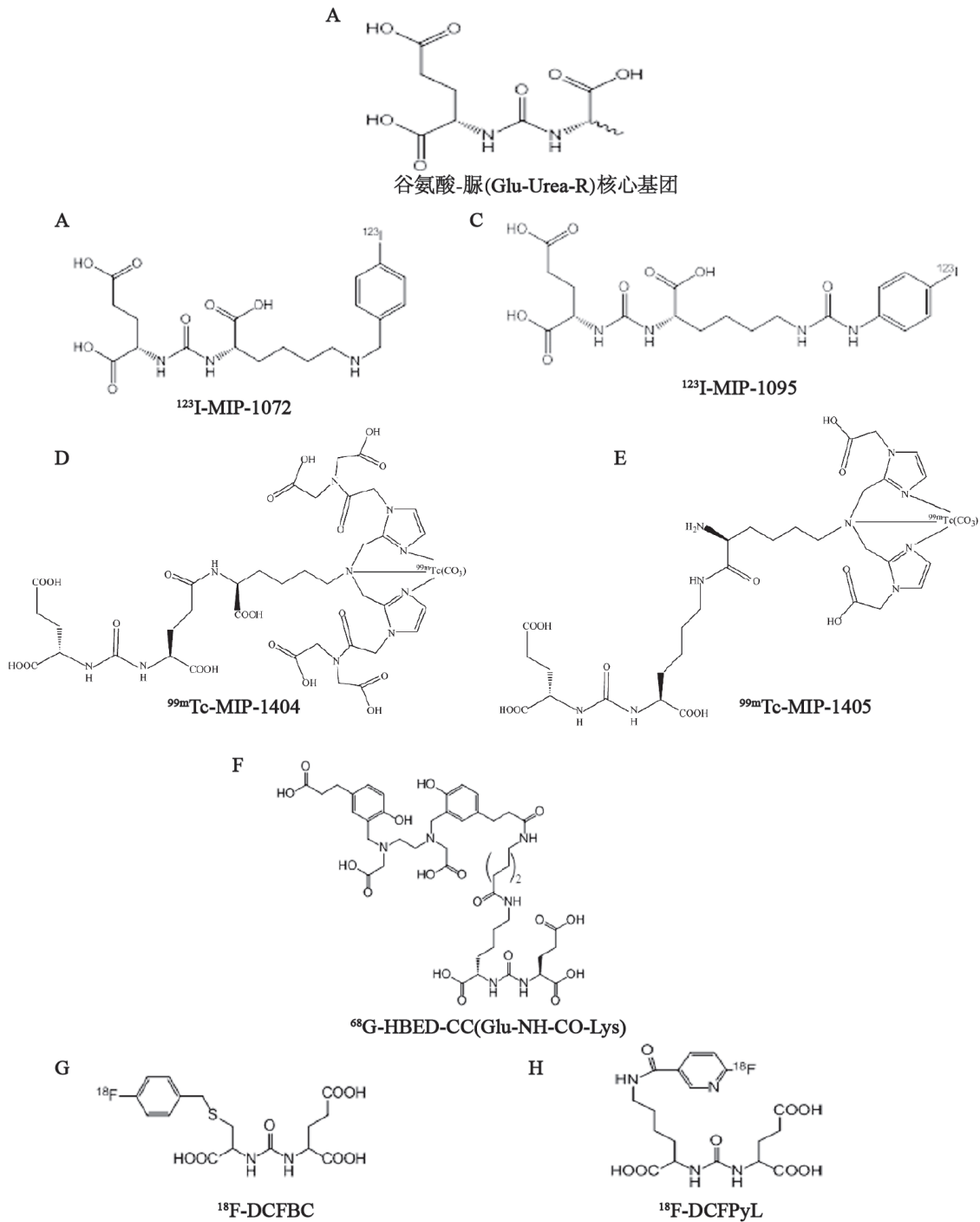


图1 放射性核素标记的PSMA小分子抑制剂结构图

(16±6)%。荷瘤鼠体内生物学分布和PET显像见PSMA阳性肿瘤高度摄取放射性, 60 min时肿瘤摄取量为(8.16±2.55)%ID/g, 而对照组肿瘤摄取极少。对5例前列腺癌转移患者的初步临床研究^[24]显示, ¹⁸F-DCFBC PET/CT检测到32个转移病灶, 其中21个病灶与常规影像学检查一致, 另11个病灶常规影像学检查漏诊。与其他小分子靶向PSMA探针不同的是, ¹⁸F-DCFBC在唾液腺和泪

腺中分布并不多(图2G)。Rowe等^[25]对13例前列腺癌患者术前进行¹⁸F-DCFBC PET/CT与MRI对比研究, 结果显示, 尽管前者灵敏度不如MRI(以病灶为基础, 灵敏度分别为46%和92%), 但PET/CT特异度明显高于MRI(96% vs. 89%)。尤其是对肿瘤体积大于1.1 mL、Gleason评分大于8的病灶能高度特异性检出。DCFBC的摄取量与Gleason评分、PSMA表达水平和PSA水平呈正相关, 前列

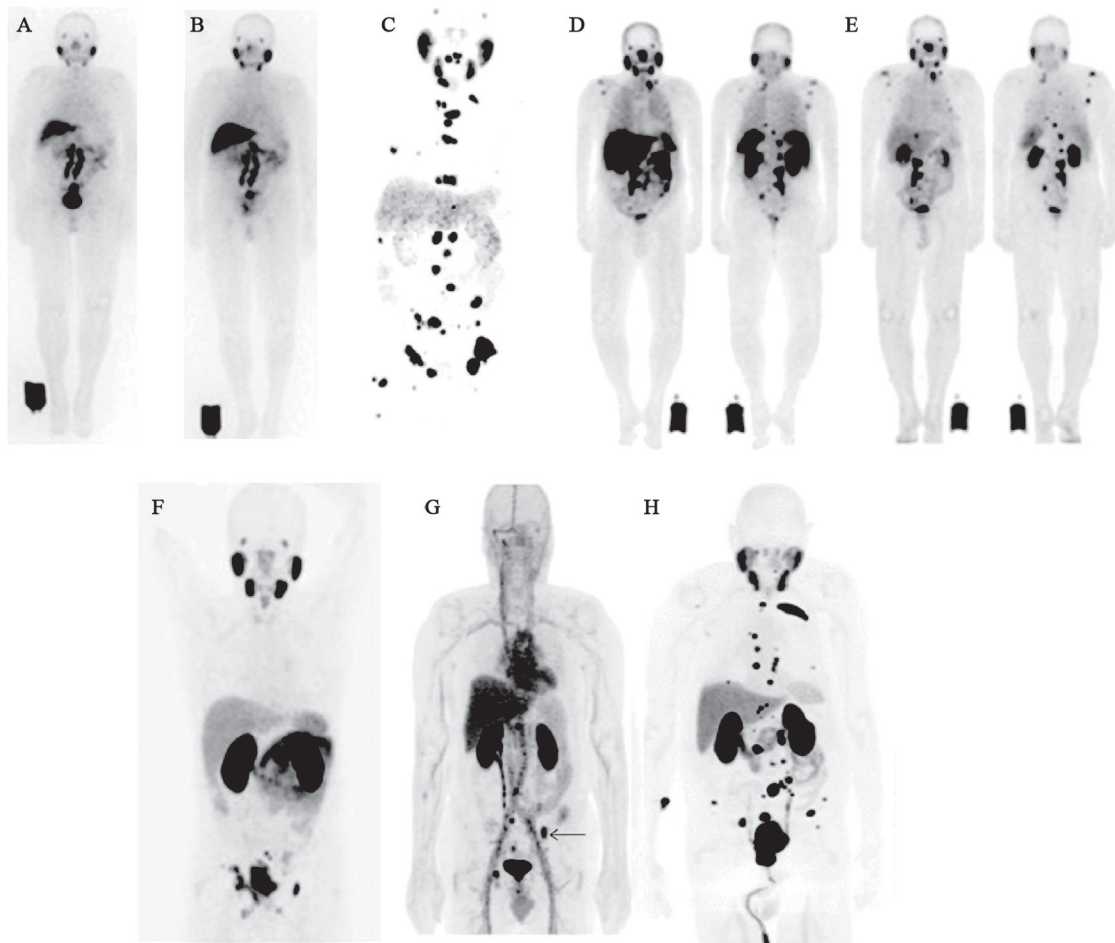


图2 前列腺癌复发转移患者放射性核素标记小分子PSMA靶向分子影像

A: ^{123}I -MIP-1072前位图像(4 h)^[7]; B: ^{123}I -MIP-1095前位图像(4 h)^[7]; C: ^{124}I -MIP-1095 PET MIP图像(24 h)^[8]; D: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404前、后位图像(4 h)^[13]; E: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1405前、后位图像(4 h)^[13](与D为同一患者); F: ^{68}Ga -PSMA PET MIP图像(1 h)^[14]; G: ^{18}F -DCFBC PET MIP图像(2 h)^[24]; H: ^{18}F -DCFPyL PET MIP图像(90 min)^[27]

腺癌病灶DCFBC的最大标准摄取值(maximal standardized uptake value, SUVmax)明显高于良性前列腺增生(3.5 vs. 2.2)。

Chen等^[26]用另一种与DCFBC结构类似的PSMA小分子探针 ^{18}F -DCFPyL(2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[^{18}F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid)(图1H)对PSMA表达阳性和阴性的双瘤小鼠模型进行PET显像,发现PSMA阳性肿瘤的摄取量是对侧PSMA阴性肿瘤摄取量的358倍。初步临床研究显示^[27], ^{18}F -DCFPyL主要分布于肾脏、唾液腺、泪腺,肝脏、脾脏、小肠中等程度分布(表1)。注射150 min后PET显像,骨和淋巴结转移病灶SUVmax分别达102.0和100.3(图2H)。Dietlein等^[28]对14例前列腺癌生化复发患者进行 ^{18}F -DCFPyL与 ^{68}Ga -PSMA PET/CT对比研究, ^{18}F -DCFPyL检出

的病灶多于 ^{68}Ga -PSMA,且PSMA阳性病灶 ^{18}F -DCFPyL摄取量明显高于 ^{68}Ga -PSMA(SUVmax: 14.5 vs. 12.2; $P=0.028$, $n=15$),其靶本比也明显高于 ^{68}Ga -PSMA。

5 PSMA靶向光学分子探针

Wang等^[29]用荧光染料IRDy800和Cy5.5标记PSMA高亲和小分子PSMA-1,制备得到近红外(near-infrared, NIR)光学成像分子探针PSMA-1-NIR。体外和体内竞争结合分析显示,PSMA-1-NIR较其父本配体Cys-CO-Glu具有更高的PSMA亲和力,体内药代动力学特征依赖偶联的荧光染料,且变化非常大。随着研究深入,PSMA-1-NIR光学探针将可能应用于光学导航手术,进行术中探测以了解肿瘤累及范围,从而确定手术切除范围。

6 展望

目前, PSMA靶向分子影像技术如MRI、光学、超声等多处于体外实验或小动物成像阶段, 离临床应用甚远, 而单光子核素^{99m}Tc、正电子核素⁶⁸Ga和¹⁸F标记的PSMA小分子抑制剂分子影像探针对前列腺诊断和复发转移探测已有成功的临床报道, 但仍需大样本、多中心临床研究和比较, 以选择最佳分子影像探针用于临床, 为前列腺癌患者的个体化治疗带来更多帮助。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌死亡现状及流行趋势分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(11): 836-839.
- [3] PERNER S, HOFER M D, KIM R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(5): 696-701.
- [4] MARESCA K P, HILLIER S M, FEMIA F J, et al. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(2): 347-357.
- [5] FOSS C A, MEASE R C, FAN H, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11): 4022-4028.
- [6] HILLIER S M, MARESCA K P, FEMIA F J, et al. Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6932-6940.
- [7] BARRETT J A, COLEMAN R E, GOLDSMITH S J, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 380-387.
- [8] ZECHMANN C M, AFSHAR-OROMIEH A, ARMOR T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a I-124/I-131-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol I*, 2014, 41(7): 1280-1292.
- [9] BANERJEE S R, FOSS C A, CASTANARES M, et al. Synthesis and evaluation of technetium-99m- and rhenium-labeled inhibitors of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(15): 4504-4517.
- [10] KULARATNE S A, ZHOU Z, YANG J, et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted ^{99m}Tc-radioimaging agents [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(3): 790-800.
- [11] MARESCA K P, HILLIER S M, LU G L, et al. Small molecule inhibitors of PSMA incorporating technetium-99m for imaging prostate cancer: Effects of chelate design on pharmacokinetics [J]. *Inorg Chim Acta*, 2012, 389: 168-175.
- [12] HILLIER S M, MARESCA K P, LU G L, et al. Tc-99m-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1369-1376.
- [13] VALLABHAJOSULA S, NIKOLOPOULOU A, BABICH J W, et al. Tc-99m-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: Pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(11): 1791-1798.
- [14] AFSHAR-OROMIEH A, MALCHER A, EDER M, et al. PET imaging with a [Ga-68]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions [J]. *Eur J Nucl Med Mol I*, 2013, 40(4): 486-495.
- [15] AFSHAR-OROMIEH A, ZECHMANN C M, MALCHER A, et al. Comparison of PET imaging with a Ga-68-labelled PSMA ligand and F-18-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol I*, 2014, 41(1): 11-20.
- [16] AFSHAR-OROMIEH A, HABERKORN U, SCHLEMMER H P, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a Ga-68-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience [J]. *Eur J Nucl Med Mol I*, 2014, 41(5): 887-897.
- [17] AFSHAR-OROMIEH A, AVTZI E, GIESEL F L, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the Ga-68-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol I*, 2015, 42(2): 197-209.
- [18] EIBER M, MAURER T, SOUVATZOGLOU M, et al. Evaluation of hybrid Ga-68-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(5): 668-674.
- [19] KABASAKAL L, DEMIRCI E, OCAK M, et al.

- Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a Ga-68-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging [J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(6): 582-587.
- [20] DEMIRKOL M O, ACAR O, UCAR B, et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: Impact on clinical decision making process [J]. Prostate, 2015, 75(7): 748-757.
- [21] BANERJEE S R, PULLAMBHATLA M, BYUN Y, et al. Ga-68-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer [J]. J Med Chem, 2010, 53(14): 5333-5341.
- [22] EDER M, SCHAFER M, BAUDER-WUST U, et al. Ga-68-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging [J]. Bioconjugate Chem, 2012, 23(4): 688-697.
- [23] MEASE R C, DUSICH C L, FOSS C A, et al. N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[¹⁸F]fluorobenzyl-L-cysteine, [¹⁸F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(10): 3036-3043.
- [24] CHO S Y, GAGE K L, MEASE R C, et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ¹⁸F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2012, 53(12): 1883-1891.
- [25] ROWE S P, GAGE K L, FARAJ S F, et al. ¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2015, 56(7): 1003-1010.
- [26] CHEN Y, PULLAMBHATLA M, FOSS C A, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[¹⁸F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [¹⁸F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24): 7645-7653.
- [27] SZABO Z, MENA E, ROWE S P, et al. Initial evaluation of [¹⁸F]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 565-574.
- [28] DIETLEIN M, KOBE C, KUHNERT G, et al. Comparison of [¹⁸F]DCFPyL and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 575-584.
- [29] WANG X N, HUANG S S, HESTON W, et al. Development of targeted near-infrared imaging agents for prostate cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(11): 2595-2606.

(收稿日期: 2015-08-30)