

PSMA靶向分子探针在前列腺癌体内成像的研究进展

龚子惠, 陆春梅, 缪银杏*, 叶德举*

(南京大学 化学学院, 生命分析化学全国重点实验室, 化学和生物医药创新研究院, 江苏 南京 210023)

摘要: 前列腺特异性膜抗原(PSMA)在前列腺癌(PCa)细胞表面特异性高表达, 是PCa精准诊疗的关键生物标志物。目前, 人们基于磁共振成像(MRI)、荧光成像(FLI)、正电子发射断层显像(PET)等成像技术, 已成功开发出靶向PSMA的不同模态成像探针, 为PCa病灶及其转移灶的精准检测提供了有效工具。该文综述了PSMA的生物功能与特异性靶向MRI、FLI、PET及多模态成像探针的研究进展, 详细阐述了其设计原理、成像机制及在PCa诊断中的应用现状, 最后对PSMA靶向探针面临的挑战与未来发展趋势进行了总结和展望。

关键词: 前列腺癌; 前列腺特异性膜抗原; 分子探针; 磁共振成像; 荧光成像; 正电子发射断层显像

中图分类号: O657; R445.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)08-0001-12

Recent Advances in PSMA-targeted Molecular Probes for Prostate Cancer Imaging

GONG Zi-hui, LU Chun-mei, MIAO Yin-xing*, YE De-ju*

(State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry, Chemistry and Biomedicine Innovation Center(ChemBIC), Nanjing University, Nanjing 210023, China)

Abstract: Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is specifically and highly expressed on the cell membranes of prostate cancer (PCa), serving as a key biomarker for the precise diagnosis and treatment of PCa. To date, diverse PSMA-targeted molecular probes with different imaging modalities have been developed based on magnetic resonance imaging (MRI), fluorescence imaging (FLI), positron emission tomography (PET) and other imaging techniques. This provides an efficient tool for the precise diagnosis of PCa. Our review systematically introduces the research progress of multimodal PSMA-targeted imaging probes including MRI, FLI or PET, and elaborates on their design principles, mechanisms and current applications in clinical diagnosis. Finally, we discuss the current challenges and perspective in PSMA-targeted molecular imaging probes.

Key words: prostate cancer (PCa); prostate-specific membrane antigen (PSMA); molecular probes; magnetic resonance imaging (MRI); fluorescence imaging (FLI); positron emission tomography (PET)

前列腺癌(PCa)是威胁全球男性健康的主要恶性肿瘤, 发病率居男性恶性肿瘤第二位, 死亡率居第5位^[1]。由于PCa早期临床症状隐匿, 多数患者确诊时已处于中晚期, 而局限性PCa患者的5年生存率接近100%, 转移性患者5年生存率仅为37%, 这一差异凸显了早期筛查与精准诊断的关键作用, 可显著改善患者预后、延长生存期。影像学检查作为PCa早期检测、转移评估与复发监测的核心手段, 在临床诊疗中发挥着不可替代的作用^[2]。然而, 传统影像学方法存在明显局限性, 难以满足临床精准诊疗需求。例如, 计算机断层扫描(CT)对骨病变检测精度不足, 对已发生淋巴结转移的病灶检出灵敏度较低^[3]; 骨扫描技术假阳性率偏高, 难以对发生骨转移的病灶精准鉴别^[4]。即使是临床广泛应用的多种参数磁共振成像, 对前列腺癌微小病灶的检出能力依然有限^[5-6]。这些成像技术在微小淋巴结转移灶、复发病灶的检测中, 灵敏度与特异性均有待提升, 亟需开发更精准的分子影像学方法以突破临床诊断

收稿日期: 2026-05-01; 修回日期: 2026-06-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22274074)

* 通讯作者: 缪银杏, 博士, 研究方向: 多模态分子探针的构建及应用, E-mail: yinxingmiao@nju.edu.cn

叶德举, 博士, 教授, 研究方向: 活体内生物功能分子检测与功能调控, E-mail: dejue@nju.edu.cn

瓶颈。

前列腺特异性膜抗原(PSMA)为PCa分子影像诊断提供了理想靶标^[7]。PSMA是一种分子量为100 kDa、具有叶酸水解酶和N-乙酰化 α -连接酸性二肽酶活性的II型跨膜糖蛋白,在正常前列腺组织中呈低表达,而在PCa细胞膜表面的表达量较正常细胞高出100~1 000倍,且其表达水平与肿瘤分级、转移程度呈显著正相关^[8]。这一特征使得PSMA成为PCa精准诊疗的理想生物标志物,也为分子探针的靶向设计提供了明确靶标。如图1所示,PSMA靶向分子探针的结构由PSMA靶向基团、连接基团与信号基团3部分组成,其中,信号基团根据不同成像模态的需求进行选择,连接基团的优化可有效改善探针的体内药代动力学特性,降低非靶器官摄取,提升肿瘤靶向性。目前,基于不同成像模态的PSMA靶向探针已取得较多研究进展,但在临床转化过程中仍面临探针特异性不足、非靶器官摄取偏高、成像分辨率低等问题。

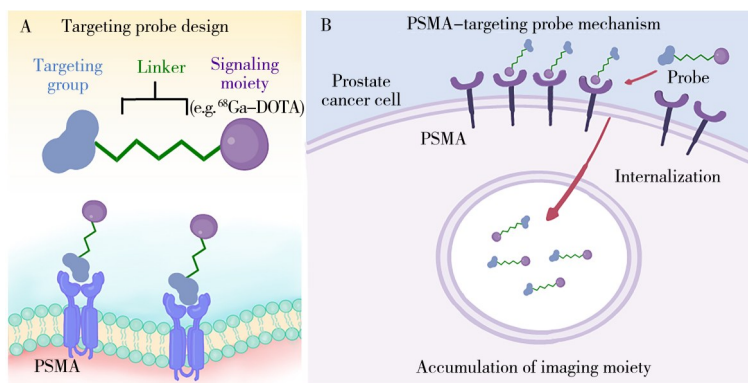


图1 PSMA靶向探针分子构成与靶向识别机制示意图(A)以及PSMA靶向分子探针成像机制(B)

Fig. 1 Schematic diagram of the molecular composition and targeting mechanism of the PSMA-targeted probe(A) and the imaging mechanism of the PSMA-targeted molecular probe(B)

近年来,PSMA靶向分子探针基于多种成像技术已取得突破性进展,显著提升了PCa的检出率与临床分期准确性。例如,磁共振成像(MRI)在PCa病灶的局部解剖成像中占据重要地位,尤其适用于评估肿瘤包膜外侵犯、精囊侵犯等局部病变特征^[9],可清晰呈现前列腺内部结构及相关组织病理变化。PSMA靶向MRI造影剂能增强病变组织与正常组织的对比度,有效提高早期PCa病灶检测的精准度。在PCa术中导航中,荧光成像(FI)通过检测PSMA靶向荧光分子探针在病灶组织内特异性富集所产生的荧光信号,区分肿瘤与正常组织的边界,指导PCa的精准切除^[10]。正电子发射断层扫描(PET)常与CT联用,PET/CT融合成像结合了PET的高灵敏度和CT的高分辨率,用于原发灶与转移灶的全身筛查,具有重要的临床应用价值。目前,部分PSMA靶向PET探针(如⁶⁸Ga-PSMA-11、⁶⁸Ga-PSMA-617)已被批准应用于临床诊断。在此基础上,多模态成像通过融合不同成像技术的优势进一步提升诊断精准度,是目前PCa精准诊疗的重要发展方向^[11]。本文系统综述了靶向PSMA的MRI、FI、PET及多模态成像探针的设计策略、作用机制与研究进展,分析这些成像探针在PCa诊断中的应用现状,并进一步探讨了PSMA靶向成像探针面临的挑战及未来发展趋势,旨在为新一代PSMA靶向成像探针的研发与临床应用提供参考。

1 PSMA靶向成像探针的分子设计

PSMA靶向分子探针的构建通常采用模块化设计策略,包括靶向配体、连接基团及信号基团3个核心部分。靶向配体作为探针与靶标之间的唯一识别单元,不仅直接影响探针与PSMA的特异性结合能力,还会影响其体内的药代动力学行为与代谢途径,进而决定其诊断效能。因此,开发亲和力强、生物相容性高的靶向配体是构建高性能PSMA靶向探针的首要前提。根据分子性质与结构特征,现有PSMA靶向配体主要分为小分子类(图2A)和抗体类(图2B),这两类配体在靶标亲和力、体内代谢、临床转化潜力等方面各有优劣。

小分子类配体是目前临床转化最为成熟的PSMA靶向配体类型,其核心骨架为谷氨酸-脲(Glu-urea)结构,临床常用的PSMA-11、PSMA-617、DCFpyL及PSMA-1007均属于此类^[12]。小分子配体的

分子量通常小于 1 kDa, 能快速穿透肿瘤组织实现高效富集, 同时可被正常组织迅速清除, 有效降低非特异性背景信号。此外, Glu-urea 骨架中的脲基能与 PSMA 催化活性位点中的双核锌离子高效结合^[13], 使小分子类配体对 PSMA 的结合亲和力达到纳摩尔级别(nmol/L), 例如 PSMA-617 的抑制常数(K_i)低至 0.37 nmol/L^[14]。小分子类配体易于化学修饰, 能够偶联多种信号基团, 为 PSMA 靶向成像提供了灵活的分子骨架。抗体类配体主要以单克隆抗体为代表, 对 PSMA 具有极高的靶向特异性和结合亲和力, 以全人源化抗 PSMA 单克隆抗体 J591 为例, 其解离常数(K_d)为 1.83 nmol/L^[15], 表现出优异的靶点结合能力; 同时在肿瘤部位的滞留时间较长, 结合稳定性好, 有利于延长成像窗口期。然而, 其分子量较大(约 150 kDa), 导致肿瘤组织穿透能力有限, 血液清除速率缓慢, 成像背景信号较高, 且存在一定的免疫原性风险, 制约了其在分子成像领域的广泛应用。

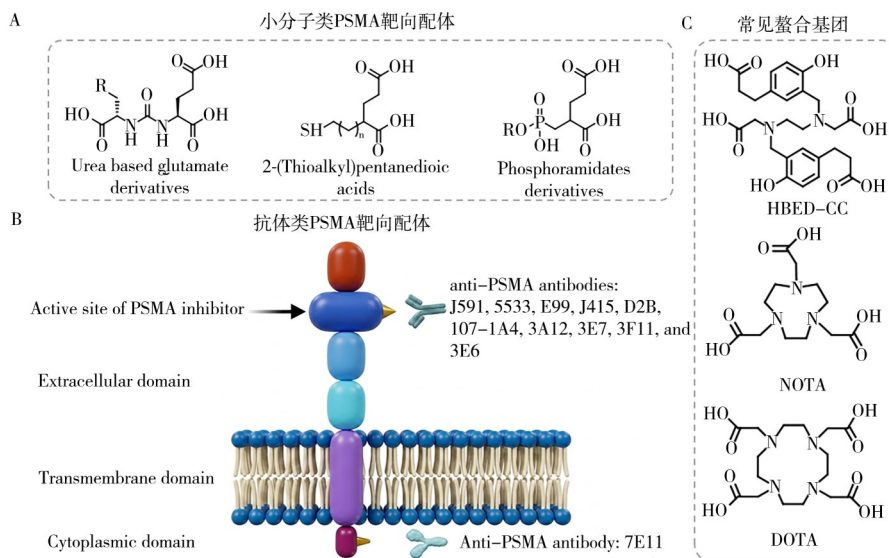


图2 PSMA 靶向小分子配体结构(A); 抗体在 PSMA 蛋白(胞外、跨膜及胞内区)上的靶向结合位点分布(B); PSMA 靶向分子常用螯合基团(C)

Fig. 2 Structures of PSMA-targeting small-molecule ligands(A); distribution of the binding sites on PSMA(extracellular, trans-membrane, and intracellular domains) toward anti-PSMA antibodies(B); commonly used chelating groups for PSMA-targeted molecules(C)

连接基团不仅用于偶联靶向分子配体与信号基团, 更是调节探针在体内代谢行为的关键部分。通过调整连接基团的链长、刚性及亲疏水性, 可有效降低信号基团对配体结合位点的空间位阻, 从而维持探针的靶向活性。通常引入聚乙二醇(PEG)链段可显著提升探针的水溶性, 降低肝、肾等非靶组织的摄取; 引入氨基酸序列(如 β -丙氨酸、D-型氨基酸等)能够实现对代谢途径的精细调控, 增强探针在生理环境中的结构稳定性。此外, 信号基团的选择直接决定了探针的临床应用场景。例如, 分子骨架通过偶联反应引入 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸(DOTA)、1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸(NOTA)、N, N'-双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-N, N'-二乙酸(HBED-CC)等螯合基团(图 2C)^[16], 对 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 等放射性金属核素进行特异性螯合, 即可用于 PET/CT 显像, 实现肿瘤的全身精准定位与分期诊断。此外, 引入 IR-780 碘化物(IR-780)、花菁染料 7(Cy7)、吖啶菁绿(ICG)等荧光信号基团, 能够实现术中荧光导航, 为肿瘤精准手术提供支撑。

2 PSMA 靶向成像探针的研究进展

2.1 PSMA 靶向 MRI 探针

MRI 是前列腺癌诊断与分期评估的重要影像技术之一。PSMA 靶向探针可显著提升 MRI 的诊断灵敏度与特异性, 实现肿瘤病灶精准成像。MRI 通过射频脉冲激发体内氢原子核(^1H)自旋, 利用信号差异获得解剖影像^[17], 可借助 T_1 加权成像($T_1\text{WI}$)、 T_2 加权成像($T_2\text{WI}$)及弥散加权成像(DWI)等序列对病灶进行全方位评估^[18-19]。PSMA 靶向 MRI 探针注入体内后, 会特异性识别并结合 PCa 细胞表面的 PSMA, 从而富集于肿瘤部位。随后, 探针的信号基团改变组织中水质子的纵向弛豫时间(T_1)或横向弛豫时间

(T_2), 增强病变与正常组织之间的图像对比度, 从而突出病灶组织^[20]。根据其信号调节机制, MRI 探针主要分为阳性造影剂和阴性造影剂, 如阳性造影剂通过缩短 T_1 增强信号, 使靶区信号强于背景; 阴性造影剂通过缩短 T_2 减弱信号, 使靶区信号低于背景。

已报道的 PSMA 靶向 MRI 探针主要分为顺磁性金属螯合物的 T_1 造影剂和超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (SPIONs) 的 T_2 造影剂。 T_1 造影剂的配位金属多采用 Gd(III)、高自旋 Mn(II) 和高自旋 Fe(III) 离子^[21]。例如, Yang 等^[22]将螯合 Gd³⁺ 的 DOTA 与 PSMA 靶向配体 FC705 偶联, 构建了探针 Gd-FC705。该探针对于 PSMA 高表达癌细胞的结合能力是低表达细胞的 3 倍, 且弛豫率优于 Gd-DOTA。但 Gd-FC705 体内应用中肿瘤摄取较少, 导致肿瘤与背景的比值低, 难以有效识别 PCa 微小病灶^[23]。 T_2 造影剂的 SPIONs 本身无靶向性, 需将 PSMA 靶向配体修饰到其表面^[24-26]。例如, Surasinghe 等^[27]将超小粒径 SPIONs 与 PSMA 5D3 单克隆抗体结合, 构建了 uSPIO-5D3-DM1-AF488/CF750 药物递送系统, 并验证了其良好的 PSMA 靶向性。该探针使荷瘤小鼠肿瘤区域的 T_2 值降低 42%, 增强了癌变组织与正常组织的对比度, 成像效果良好(图 3)。因此, 不同类型的 PSMA 靶向 MRI 探针均可通过调控磁共振信号提高肿瘤成像对比度, 为 PCa 的精准诊断提供了新的策略。

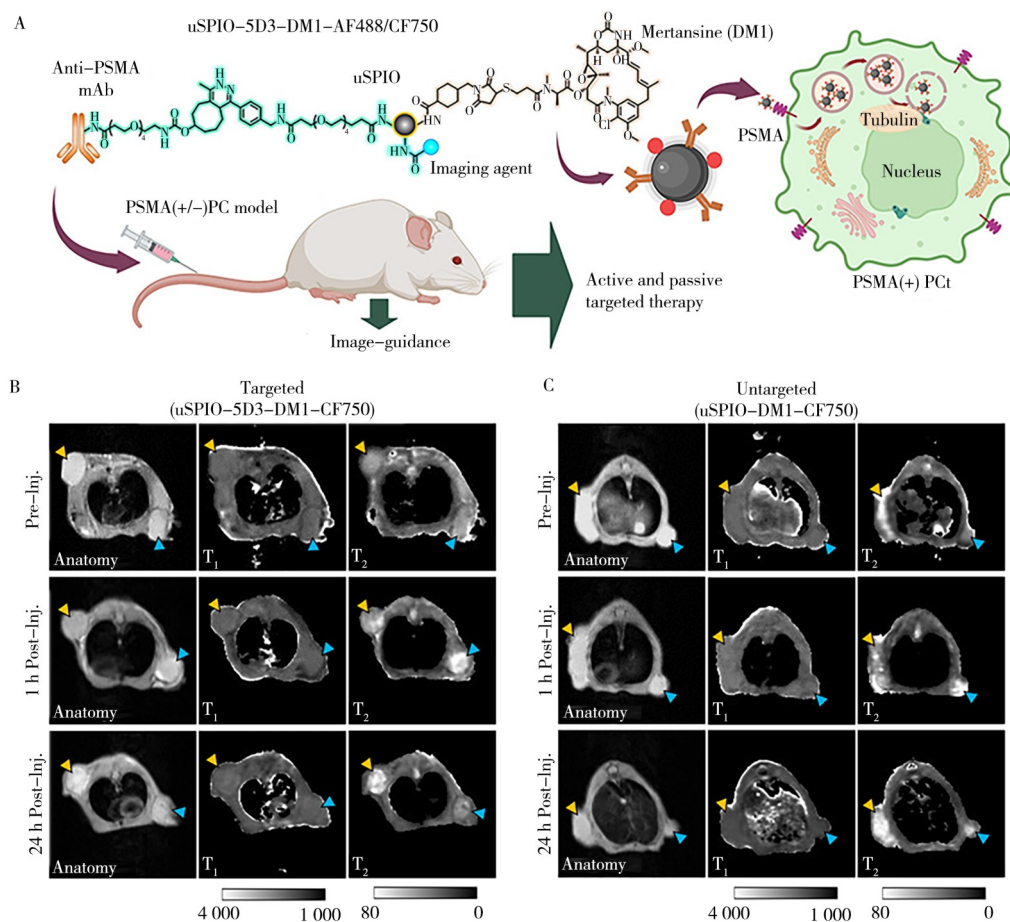


图 3 uSPIO-5D3-DM1-AF488/CF750 药物递送系统的分子设计与相关机制(A), 以及靶向 uSPIO-5D3-DM1-AF488/CF750 处理组小鼠解剖像、 T_1 WI 与 T_2 WI 成像(注射前 1 h、注射后 24 h)(B), 与非靶向 uSPIO-DM1-AF488/CF750 对照组小鼠对应成像结果(C)^[27]

Fig. 3 Molecular design and mechanisms of the uSPIO-5D3-DM1-AF488/CF750 drug delivery system(A), and postmortem images, T_1 WI, and T_2 WI scans of mice in the uSPIO-5D3-DM1-AF488/CF750-treated group(1 h before injection and 24 h after injection)(B), and corresponding imaging results from mice in the non-targeted uSPIO-DM1-AF488/CF750 control group(C)^[27]

2.2 PSMA 靶向荧光成像探针

荧光成像通过检测荧光探针在特定波长激发下产生的荧光信号形成图像, 具有实时、灵敏等特点, 能够应用于外科手术中。目前临床荧光手术导航中, 需向患者静脉注射 PSMA 靶向荧光探针, 并利用荧光辅助定位病灶、界定肿瘤边界, 实现肿瘤的精准切除^[28]。通常 PSMA 靶向荧光探针包含了 PSMA 特

异性靶向配体(如 Lys-Urea-Glu 基团)与近红外荧光团^[29]。其中,连接基团常采用亲水基团以调控体内代谢速度,并引入疏水基团结合白蛋白,从而延长探针体内循环时间,提高肿瘤富集效率。根据发射波长不同,近红外波段可分为一区(NIR-I, 650~900 nm)和二区(NIR-II, 1 000~1 700 nm)。基于 NIR-I 波段的 PSMA 靶向探针已取得阶段性临床进展,例如,IS-002 与 OTL78 两种探针已分别进入 PCa 近红外术中导航的临床 I 期和 II 期试验^[30-31]。此外,围绕不同 NIR-I 荧光团骨架,研究者还开发了多种可用于临床转化的探针,典型的荧光团代表包括近红外荧光染料 IRDye800CW^[32]、ICG^[33]、Cy7^[34]等。例如,Chen 等^[33]基于 ICG 荧光团开发了新型 PSMA 靶向荧光探针 ICG-PSMA-D5(图 4A)。该探针具有较好的肿瘤靶向能力,并在 1 000 nm 滤光片下表现出优异的光学性能,能够在短曝光时间(50 ms)内清晰显示近红外荧光图像(图 4B),从而精确划定肿瘤边缘。该成像系统可实现每秒 20 帧的实时视频录制,为外科医生在整个手术过程中提供实时且有效的指导信号。

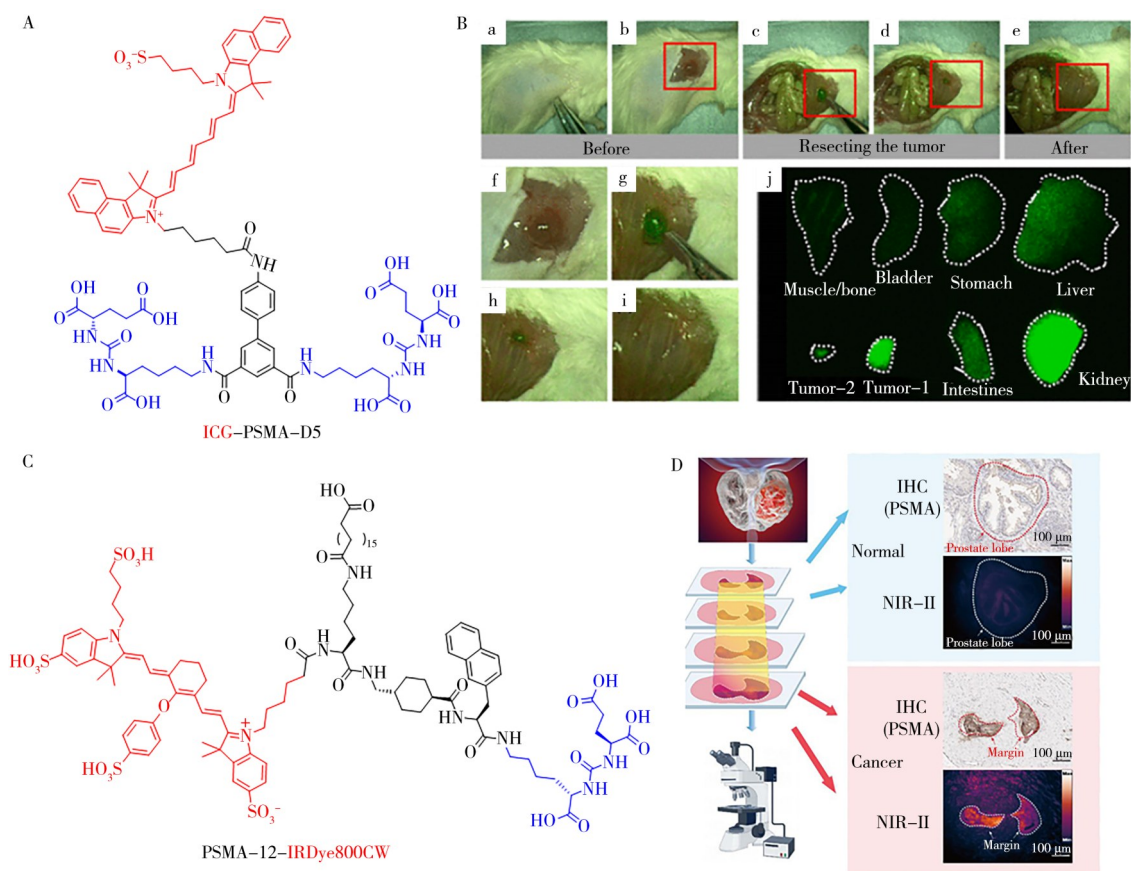


图4 基于 NIR-I 区成像的 PSMA 靶向荧光成像探针 ICG-PSMA-D5 的结构(A);小鼠通过尾静脉注射 ICG-PSMA-D5(1 nmol),术中 NIR-II 影像引导的精确肿瘤切除图像(B)^[33];基于 NIR-II 区成像的 PSMA 靶向荧光成像探针 PSMA-12-IRDye800CW 的结构(C);对临床患者(血清 PSA~18.06 ng/mL)的术后前列腺组织切片进行 NIR-II 荧光成像与 PSMA 免疫组化(D)^[39]

Fig. 4 Chemical structure of ICG-PSMA-D5, a PSMA-targeted NIR-I fluorescent imaging probe(A), intraoperative NIR-II fluorescence imaging-guided precise tumor resection in mice following tail-vein injection of ICG-PSMA-D5(1 nmol)(B)^[33]; chemical structure of PSMA-12-IRDye800CW, a PSMA-targeted NIR-II fluorescent imaging probe(C), NIR-II fluorescent imaging and immunohistochemistry(IHC) staining of PSMA in prostate tissue slice dissected from a patient(serum PSA ≈ 18.06 ng/mL)(D)^[39]

与 NIR-I 成像相比, NIR-II 成像可有效抑制生物组织自发荧光干扰,并减弱光子散射效应,从而显著提升成像深度与空间分辨率^[35]。NIR-II 荧光团的开发主要围绕以下 3 种策略展开,以使其发射波长红移至 NIR-II 波段:一是构建供体-受体-供体(D-A-D)分子结构,利用“推-拉”电子效应缩小分子能隙^[36];二是延长分子共轭链长度,调控电子云分布以实现波长红移^[37];三是调控量子点尺寸,实现荧光发射波长的精准调节^[38]。例如, Huang 等^[37]设计合成了具有 π 共轭结构的 NIR-II 荧光团 FC-NE₁₂, 该荧光团可有效促进电子离域,具备良好的化学稳定性与优异的光学性能。基于此,他们通过

杂交耦合策略构建了靶向 PSMA 的 NIR-II 荧光探针 FC-PSMA, 该探针在活体成像中显示出高荧光量子产率和优异的肿瘤靶向能力, 能够有效提高手术导航的准确性。同时 Jiang 等^[39]基于 NIR-I 染料 IRDye800CW 在 NIR-II 区的发射激发带, 构建了 PSMA-12-IRDye800CW 探针(图 4C)。该探针通过白蛋白连接基团的修饰, 实现了对 PCa 的主动靶向识别与肿瘤部位的长效滞留, 有效降低了非靶组织的荧光信号。术中导航实验表明, 该探针成功引导小鼠皮下异种移植瘤精准切除, 且病理组织切片的 NIR-II 荧光信号证明了其靶向特异性(图 4D), 展现出良好的术中导航应用价值。

传统 PSMA 靶向荧光探针在临床应用中存在明显局限。荧光基团导致探针的肿瘤特异性降低, 引起其非靶组织滞留, 因此探针经静脉注射入体内后需经较长时间才能实现体内非特异性背景信号的清除。只有当肿瘤部位与非靶组织的信号比值(TBR)达到理想显像窗口时, 探针才能用于术中导航^[40]。相较于常亮型荧光探针, 激活型荧光探针能够克服非靶组织摄取的干扰, 仅在特异性结合 PSMA 或处于肿瘤微环境(如酸性环境、特定生物酶等)时才被激活, 从而显著提升成像对比度与信噪比。常亮型探针结构简单、成像稳定, 适用于检测术中大范围病灶; 激活型探针背景干扰低、成像精准度高, 适用于检测微小隐匿病灶^[41]。例如, Zhang 等^[42]开发了 PSMA 靶向激活型荧光探针 ODAP-490, 其分子设计核心是将苯基荧光转子与 Lys-Urea-ODAP 靶向基团进行连接。实验结果表明, 该探针与 PSMA 特异性结合后, 荧光信号可在 30 s 内快速激活, 且荧光强度提升 29.9~38.3 倍。除荧光分子转子机制外, 自猝灭机制也是实现探针激活型响应的重要途径。基于分子亲疏水特性, Wu 等^[43]设计了 Cy-KUE-OA 探针, 该探针在游离状态下通过自组装形成纳米颗粒, 使相邻 Cy7 分子间距缩小, 引发荧光自猝灭。当探针与 PSMA 结合后, 分子构象改变, Cy7 相互分离, 猝灭解除, 荧光信号激活。该探针在荷瘤小鼠模型及患者离体组织切片中均实现了高对比度成像, 为临床术中导航提供了新的技术思路。

2.3 PSMA 靶向 PET 探针

PET 成像是通过向患者体内注射 ^{18}F 、 ^{68}Ga 等放射性核素标记的示踪剂, 捕捉核素衰变湮灭时产生的一对能量相同、方向相反的 γ 光子, 从而生成图像来指示放射性核素示踪剂在体内的分布。临床常将 PET/CT 融合成像, 实现精准的病灶定位与代谢评估。在 PSMA 靶向 PET 探针分子设计中, 靶向配体特异性识别并结合 PSMA 蛋白; 放射性核素标记基团实现 PET 成像监测; 连接基团连接靶向配体与放射性标记基团, 并调节探针的亲水性、空间构象与药代动力学, 上述 3 部分的协同作用实现了 PCa 的早期精准诊断。其中, 探针分子中通常需引入螯合基团以稳定核素。螯合剂主要分为开环螯合剂(如 HBED-CC)与闭环螯合剂(如 DOTA), 开环螯合剂室温标记快, 单肾摄取较高; 闭环螯合剂的标记则需加热, 但体内稳定性更好, 肾摄取较低^[44]。如图 5 所示, 临床较为成熟的 ^{68}Ga -PSMA-11 采用开环螯合剂 HBED-CC, 可在室温下快速螯合 Ga^{3+} , 是目前应用最广的 PSMA PET/CT 诊断探针; 而诊疗一体化的核心探针 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 则采用闭环螯合物 DOTA, 该螯合剂具有较高的体内稳定性, 适合双核素标记, 旨在将诊断核素 ^{68}Ga 与治疗核素 ^{177}Lu 整合于同一分子骨架中, 实现“所见即所治”^[45]。

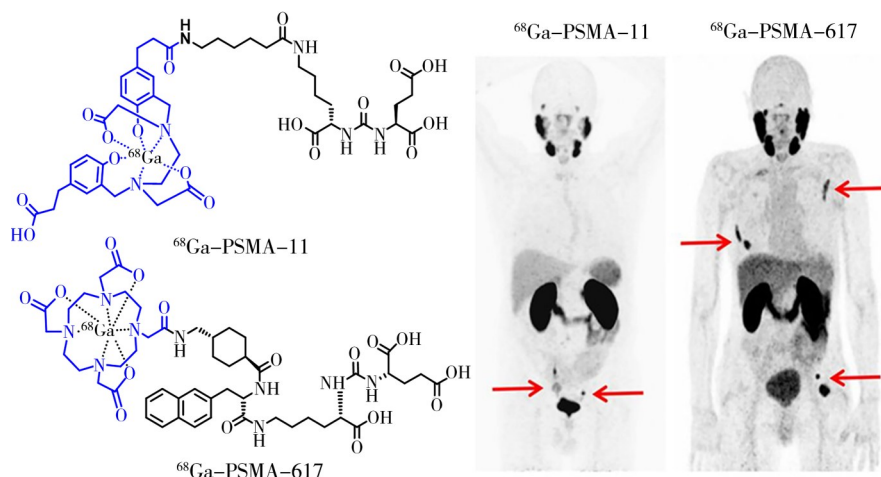


图 5 已报道的临床常用 PSMA 靶向 PET 分子探针与诊断应用(红色箭头指示肿瘤病灶)^[45]

Fig. 5 Reported clinically used PSMA-targeted PET tracers and their applications in diagnosis (red arrows mark tumor regions)^[45]

截至 2026 年 3 月，美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 3 种 PSMA 靶向 PET 分子探针，如表 1 所示^[46-47]，不同 PSMA 靶向 PET 探针在核素特性、药代动力学行为、代谢特征、成像质量等方面存在差异。⁶⁸Ga-PSMA-11 适用于生化复发的快速评估；而 ¹⁸F-flotufolastat 因膀胱背景摄取较低，在盆腔局部复发及微小淋巴结转移病灶检测中具有潜在优势。

表 1 临床已批准的 PSMA 靶向 PET 分子探针^[46-47]
Table 1 Approved PSMA-targeted PET molecular probes^[46-47]

Probe	Trade name	Chelator	Advantage	Limitation	Application
⁶⁸ Ga-PSMA-11	Locametz® Illuccix® Gozellix™	HBED-CC	临床应用广	膀胱内放射性高	生化复发灶的快速筛查
¹⁸ F-DCFPyL	Pylarify®	无	成像窗口长	泌尿排泄量较高	大规模筛查
¹⁸ F-flotufolasta	Posluma®	DOTAGA	背景信号低	临床长期数据未知	骨盆微小淋巴结转移灶定位

目前用于 PSMA PET/CT 成像的探针以 ¹⁸F 和 ⁶⁸Ga 等短半衰期诊断核素为主。两者在半衰期与成像窗口方面存在显著差异，其中 ⁶⁸Ga 的半衰期是 68 min，¹⁸F 为 110 min，理论上，¹⁸F 可提供更优的成像窗口，有助于肿瘤病灶的长时程示踪。临床实践也表明，现有 ¹⁸F 标记的探针在临床应用上更具优势，尤其是 [¹⁸F]PSMA-1007^[48]。例如，Kuten 等^[49]在 16 例中高风险 PCa 患者中对比了 ¹⁸F-PSMA-1007 和 ⁶⁸Ga-PSMA-11 的成像效果，并评估了病变检测能力与病理学匹配度。结果表明，两种探针在主要病灶的检测能力相当，但 ¹⁸F-PSMA-1007 能检测更多微小病灶^[49-52]。

同时，新型 PSMA 靶向 PET 分子探针的研发也在持续推进。目前临床获批的 PSMA 靶向示踪剂均为单靶向设计^[53]，在临床实践中，由于 PCa 患者个体差异较大，单靶向 PET 示踪剂难以全面反映病灶部位的异质性信息，对晚期多发病灶易出现漏诊^[54-55]。因此，开发双靶点示踪剂有利于增强药物靶向性并延长探针在肿瘤部位的滞留时间，从而提升诊断精准度。例如，成纤维细胞活化蛋白(FAP)在肿瘤微环境中显著表达，是癌症诊断的特异性标志物。因此，FAP 靶点可作为 PSMA 表达缺陷细胞的补充靶点。Wang 等^[56]在单靶向探针 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04(图 6A)的结构基础上，将靶向 PSMA 的谷氨酸-脯-赖氨酸(EuK)药效团与靶向 FAP 的喹诺酮骨架连接至螯合基团，设计开发出双靶向探针 [⁶⁸Ga]Ga-PSFA-01(图 6B)，其对 FAP 和 PSMA 的亲合力 K_i 值为 0.14~1.02 nmol/L。随后，Li 等^[55]在一项包含更大样本量的前瞻性研究中进一步验证了 [⁶⁸Ga]Ga-PSFA-01 的性能。结果表明，该探针在原发肿瘤、骨转移及盆腔淋巴结的病灶最大标准化摄取值(SUV_{max})均高于单靶向探针 [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04(图 6C)，显示出更优的诊断效能。此外，神经降压素受体 1(NTSR1)在前列腺癌细胞中也呈特异性高表达，但与 PSMA 不同的是，NTSR1 的表达不依赖体内雄激素调控，能协作 PSMA 靶点共同作为分子探针的第二靶标。例如，Wang 等^[54]通过固相多肽法合成了 PSMA/NTSR1 双靶向示踪剂 [⁶⁸Ga]Ga-NT-PSMA，该探针对于 NTSR1 和 PSMA 的亲合力分别为 (39.32 ± 2.98) nmol/L 和 (63.47 ± 5.14) nmol/L，不仅能实现精准靶向原发病灶，还可对 PSMA 阴性、雄激素依赖/非依赖等特殊个体进行有效成像。

除了靶点数量的增加，靶点与配体结合性质的根本改变也显著提升了探针的肿瘤摄取。不同于传统配体依赖的平衡态非共价结合，Liu 等^[57]提出了靶向共价放射性药物(CTR)设计策略(图 6D、E)。该策略通过引入硫(VI)-氟交换反应(SuFEx)共价反应弹头，使探针在通过非共价作用识别 PSMA 活性位点后，迅速与靶蛋白发生不可逆的化学键合。不同于临床标准探针 [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-617 的易解离非共价结合，CTR 探针在识别 PSMA 后能与靶蛋白发生不可逆的共价键合。在 22RV1 前列腺癌皮下移植瘤模型中，同一荷瘤鼠的 PET 显像结果显示，[⁶⁸Ga]Ga-CTR-PSMA 在肿瘤部位的放射性富集程度显著高于 [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-617。生物分布定量分析结果进一步证实，在 22RV1 和 LNCaP 两种不同 PSMA 表达水平的肿瘤模型中，[⁶⁸Ga]Ga-CTR-PSMA 的肿瘤摄取(%ID/g)均显著优于对照组，尤其在 LNCaP 模型中，探针的摄取量较对照探针实现了 2 倍的增长。这种“先识别，后锁定”的机制，突破了放射性药物在肿瘤部位解离的局限，显著提升了肿瘤的摄取量并极大地延长了生物滞留时间，为实现高对比度、长窗口期的精准成像及后续的放射性核素治疗提供了全新的分子模板。

2.4 PSMA 靶向多模态成像探针

单一成像模态难以兼顾灵敏度和空间分辨率，临床应用中易出现假阳性或假阴性诊断结果。例如，

荧光成像可提供实时术中导航, 但无法对肿瘤病灶进行宏观评估; PET 虽能够实现快速诊断, 但其空间分辨率有限, 难以清晰界定病灶边界, 且无法为术中精准切除病灶提供有效指导(表 2)。

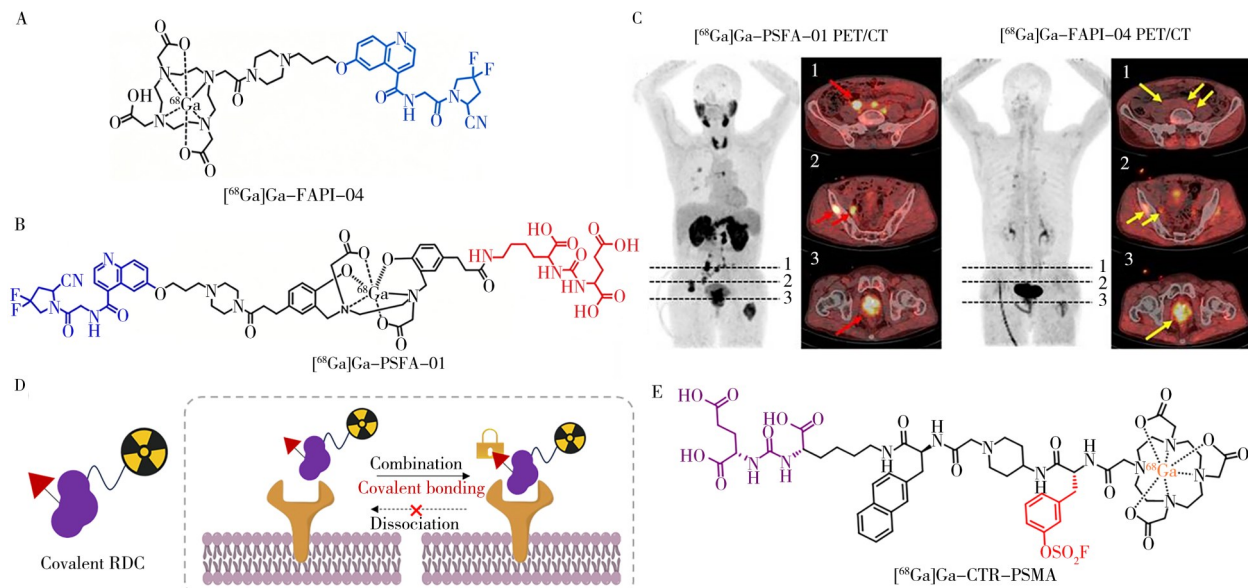


图 6 单靶向探针 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-04}$ (A) 及双靶向探针 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSFA-01}$ (B) 的分子结构^[56]; $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSFA-01}$ 与 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-04}$ 在前列腺癌患者的 PET/CT 图像(C)^[55]; 共价 PSMA 靶向放射性探针的作用机制(D)与化学结构(E)^[57]
Fig. 6 Molecular structures of mono-targeted probe $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-04}$ (A) and dual-targeted probe $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSFA-01}$ (B)^[56]; PET/CT images of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSFA-01}$ and $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-FAPI-04}$ in PCa patients(C)^[55]; mechanism(D) and chemical structure (E) of the PSMA-targeted covalent radioactive tracer^[57]

表 2 各成像模态探针的性能对比及应用场景^[58-60]

Table 2 Comparison of the performance and applications of probes for various imaging modalities

Imaging modality	Sensitivity	Spatial resolution	Imaging depth	Limitation	Application
MRI	一般	极高	极高	造影剂毒性风险, 灵敏度低	临床前与临床早期
FLI	高	高	NIR-I: 一般 NIR-II: 高	NIR-I: 穿透深度浅, 组织自发荧光干扰 NIR-II: 探针设计复杂, 多处于临床前	NIR-I: 临床 I/II 期 NIR-II: 临床前
PET	极高	一般	极高	空间分辨率低	已广泛用于临床

PET/FLI 探针将荧光团、PSMA 靶向配体与放射性核素等整合于同一个分子骨架中, 既能利用 PET 精准定位肿瘤, 又可借助荧光导航实现术中精准切除。该联合技术兼具高灵敏度与高空间分辨率优势, 有望提升 PCa 的检出率。为此, 在结构设计中, 需将小分子靶向配体偶联放射性核素标记基团与荧光基团, 实现有效连接。例如, Wang 等^[61]开发了“一锅三步”点击化学反应, 可在 60 min 内完成靶向配体、放射性核素标记基团以及荧光基团快速组装。Fu 等^[62]设计了一种 PSMA 靶向的双模态探针 NYM016, 可用于 PET 显像和近红外荧光手术导航。荷瘤小鼠模型实验表明, NYM016 在肿瘤部位的荧光信号可持续达 24 h, 且 $^{68}\text{Ga-NYM016}$ 的肿瘤摄取 (6.40%ID/g) 显著高于对照组 (2.28%ID/g), 验证了同一分子骨架同时承载 PET 诊断与荧光手术导航的可行性。同时, Lozada 等^[48]基于临床药物 PSMA-617 和 PSMA-1007 的结构, 引入羧基荧光素 (FAM) 和异硫氰酸荧光素 (FITC) 两种荧光团, 开发了双模态探针 $^{18}\text{F-1}$ 和 $^{18}\text{F-2}$ 。结果表明, 在 PSMA 阳性的 LNCaP 前列腺癌皮下荷瘤小鼠模型中, 两种探针的 PET 显像清晰定位肿瘤, 肿瘤处摄取高达 7%~17%ID/g, 并且荧光成像清晰勾勒肿瘤轮廓(图 7)。PET/FLI 双模态探针可帮助实现术前全身 PET 显像与术中荧光手术导航, 实现肿瘤精准定位与切除。

PET/MRI 双模态探针主要结合 PET 成像的分子代谢信息与 MRI 的软组织高分辨率。例如, Cai 等^[63]构建了双模态探针 B1RA-CBT- $^{68}\text{Ga}/\text{Gd}$, 该分子响应谷胱甘肽 (GSH) 后可共组装形成 $^{68}\text{Ga}/\text{Gd}$ 纳米颗粒, 在体外溶液中, T_1 弛豫率提高约 1.5 倍; 在荷瘤小鼠中, 共注射组探针的 PET 信号在 120 min 时仍可清晰显像, 实现了低剂量下的高灵敏、高特异性 PET/MRI 双模态成像。然而, PET/MRI 双模态探针仍存在挑战, 例如 PET 示踪剂与 MRI 造影剂存在药代动力学不匹配问题, 以及生物相容性与潜在毒性的不确定性^[64]。

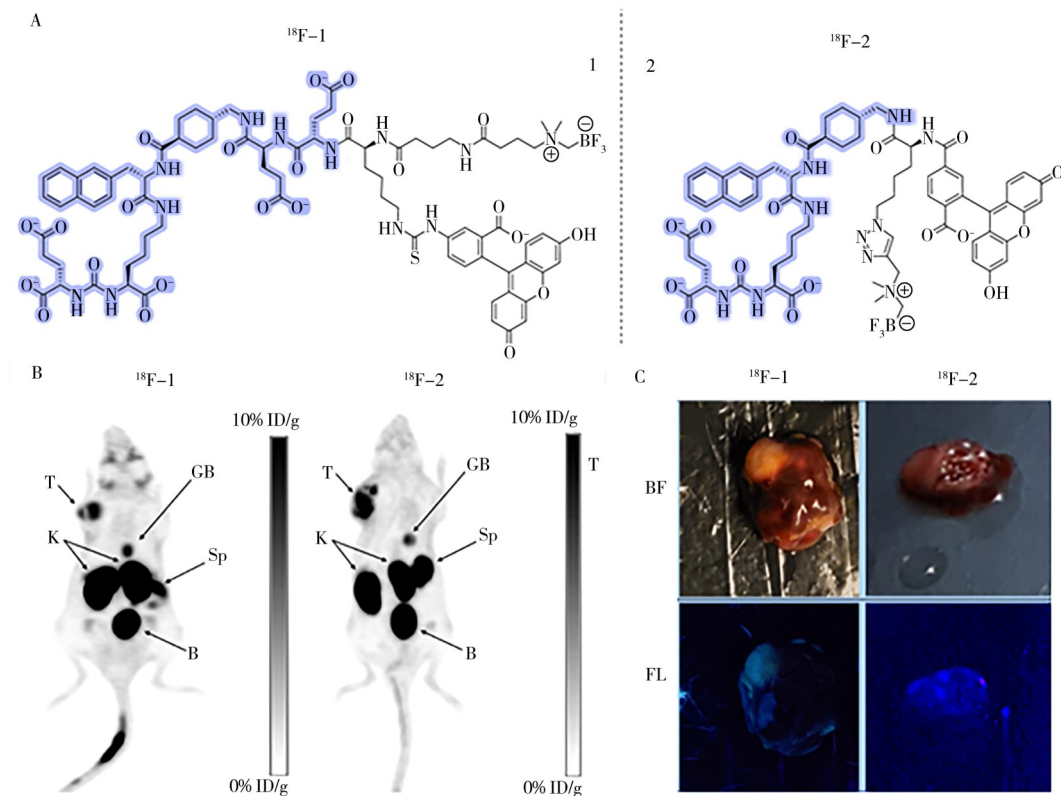


图7 PSMA靶向示踪剂 ^{18}F -1(含FITC)和 ^{18}F -2(含FAM)的化学结构(A);携带LNCaP异种移植瘤的小鼠在注射 ^{18}F -1或 ^{18}F -2探针1 h后的PET图像(B);LNCaP肿瘤灶的明场图像与荧光图像(C)^[48]

Fig. 7 Chemical structures of PSMA-targeting PET tracers ^{18}F -1(with FITC) and ^{18}F -2(with FAM)(A), PET images of mice bearing LNCaP xenografts at 1 hour after injection of ^{18}F -1 or ^{18}F -2(B), bright-field(BF) and fluorescence(FL) images of resected LNCaP xenografts(C)^[48]

PSMA靶向多模态探针是当下的研究热点,其设计初衷是同时实现高灵敏度与高分辨率^[65]。但多模态需要将多种成像模式结合,这会增加分子探针设计的复杂性,可能导致靶向性降低、体内稳定性与药代动力学性能下降。如何构建高效双模态探针仍是关键挑战,目前报道的多数PSMA靶向多模态探针相较于单一模态的优势尚不显著。未来需构建高效的多模态平台,解决现有探针的结合力与毒性问题,优化药代动力学,加速临床转化。

3 结论与展望

PSMA靶向成像探针是前列腺癌精准诊断的重要工具,近年来已逐步从基础研究向临床应用转化。基于MRI、FLI、PET等成像方式开发的PSMA靶向示踪剂,已在PCa原发灶定位、复发评估、淋巴结及远处转移灶筛查等方面展现出重要应用价值,其中PET/CT探针凭借高灵敏度和全身成像的优势,表现尤为突出。与此同时,双模态及多模态探针通过整合不同成像平台的互补优势,进一步推动了PSMA靶向分子影像向精准诊断、术中导航及诊疗一体化方向发展。

尽管PSMA靶向成像探针已取得显著进展,但其临床应用仍面临一定挑战。MRI探针仍处于临床研究阶段,对微小病灶的检测灵敏度偏低,用药量较大且具有全身副作用。部分 Gd^{3+} 螯合物的 T_1 阳性造影剂在肾脏及其他组织滞留性较强,可能存在长期毒性风险。NIR-I区荧光探针目前已较成熟,但组织穿透力差、自发荧光与散射干扰多;而NIR-II区探针信噪比高、组织穿透度深,但设计复杂,目前大多仅停留在临床前阶段^[66]。PET探针的研发主要聚焦于多靶点设计与螯合剂创新,但其临床应用仍受高昂成本所限,普及性较低。双模态探针虽能融合不同成像模态的优势,却仍面临药代动力学不匹配及潜在毒性等挑战。此外,PSMA并非仅在前列腺癌组织中特异性表达,在唾液腺、肾脏、小肠等部分正常组织以及某些良性病变或其他肿瘤组织中也可存在不同程度表达,可能造成非特异性摄取和假阳性。其次,探针在体内的稳定性、代谢途径和清除方式直接影响成像质量,部分探针存在血液循环时间不理想、非靶组织背景信号较高等问题,从而增加了漏诊或误诊风险。在PET成像中,现有

PSMA 靶向探针大多由肾脏代谢,并随尿液排泄,这导致在泌尿系统内产生高背景信号。这一药代动力学特性表现为膀胱区放射性蓄积,可掩盖膀胱壁、输尿管下段及尿道周围小于 5 mm 的微小转移灶。且在术中荧光导航中,非特异性荧光信号会干扰医生对盆腔淋巴结、前列腺床残留病灶的实时辨识。因此,需开发非肾清除探针或采用尿路干预策略,以提高转移灶识别率^[67-68]。此外,探针结构设计面临多重平衡难题,例如水溶性与脂溶性、靶向亲和力与组织穿透能力、高摄取与快速清除、高灵敏度与低背景信号之间往往难以同时兼顾。

基于此,PSMA 靶向成像探针的发展可从以下几个方面进一步推进。首先,应加强探针本身的结构优化与性能提升。通过合理设计连接基团、调控分子亲疏水性、优化螯合基团或信号基团结构,同时进一步优化合成路线,提高标记效率、放化纯度和制备稳定性,构建性质优良的新一代 PSMA 靶向探针。其次,双靶向或多靶向策略有望进一步提高成像特异性和病灶检出率,例如,上述讨论的 PSMA/FAP 双靶向探针^{[⁶⁸Ga]Ga-PSFA-01}的性能显著优于单靶向探针^{[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04}。因此,可设计同时靶向 PSMA 与其他前列腺癌相关分子标志物的双靶向探针,如结合 FAP、胃泌素释放肽受体 (GRPR)、整合素或雄激素受体相关通路等靶点,增强对异质性病灶的识别能力,提高肿瘤摄取,延长滞留时间,降低假阴性风险。此外,多模态成像融合将是 PSMA 靶向探针发展的重要趋势。在现有 PET/荧光、PET/MRI 等不同模态探针基础上,未来可进一步开发集 PET、MRI、荧光成像、光声成像或治疗功能于一体的多模态成像平台。通过不同成像方式之间的优势互补,实现术前精准定位、术中实时导航到术后疗效评估的全过程管理。例如, PET 成像可用于全身病灶筛查和分期, MRI 可提供高分辨率解剖信息,荧光成像可辅助术中病灶切除,多模态整合有助于实现前列腺癌的多维度、全过程精准诊疗。

随着诺华开发的治疗探针^{[¹⁷⁷Lu]Pluvicto}在全球临床应用的成功,构建诊疗一体化探针对 PSMA 阳性肿瘤患者进行筛选与精准治疗展现出广阔的应用前景。在当前临床实践中,放射化学家基于相似分子骨架分别构建探针,将二者分别标记诊断核素和治疗核素,实现“先诊断、后治疗”的个体化诊疗模式,已成为晚期前列腺癌精准治疗的重要方向。临床数据表明,^{[¹⁷⁷Lu]Pluvicto}联合⁶⁸Ga-PSMA-11 成像筛选的治疗方案,可将患者中位总生存期由标准方案的 11.3 个月显著延长至 15.3 个月^[69]。然而,该方案与真正意义上的单分子诊疗一体化相比,仍存在靶向一致性不足、药代动力学不匹配、剂量评估不准、临床流程繁琐等明显缺陷。随着探针结构优化、核素选择、剂量评估和治疗反应监测体系的不断完善,PSMA 靶向诊疗一体化策略有望进一步拓宽其在前列腺癌全病程管理中的应用价值。此外,诊疗一体化探针应具备以下优势,首先,具备肿瘤组织快速聚集、非靶组织快速清除的优势,有利于减轻毒副作用并降低探针给药剂量;其次,探针同时对两核素具有良好的螯合能力,可减少纯化步骤有利于放射性核素的利用。

综上所述,PSMA 靶向成像探针在前列腺癌精准诊断、分期评估、复发监测和治疗指导中具有广阔前景。未来,通过探针结构优化、双靶向策略构建、多模态成像融合以及诊疗一体化平台开发,有望进一步提高前列腺癌病灶检出率和诊断准确性,推动 PSMA 靶向分子影像从临床辅助诊断向精准治疗决策和个体化管理方向发展。

参考文献:

- [1] Schafer E J, Laversanne M, Sung H, Soerjomataram I, Briganti A, Jemal A. *Eur. Urol.*, **2025**, 87(3): 302-313.
- [2] Kasivisvanathan V, Rannikko A S, Borghi M, Panebianco V, Mynderse L A, Vaarala M H, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley R G, Roobol M J, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs G M, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh P B, Venderink W, Hadaschik B A, Ruffion A, Hu J C, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja S S, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams N R, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore C M. *N. Engl. J. Med.*, **2018**, 378(19): 1767-1777.
- [3] Florkow M C, Willemsen K, Mascarenhas V V, Oei E H G, van Stralen M, Seevinck P R. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2022**, 56(1): 11-34.
- [4] Hope T A, Benz M, Jiang F, Thompson D, Barbato F, Juarez R, Hernandez Pampaloni M, Allen-Auerbach M, Gupta P, Fendler W P, Calais J. *J. Nucl. Med.*, **2023**, 64(11): 1744-1747.
- [5] Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz A B, Taneja S S, Villeirs G, Gill I S, Allen C, Emberton M, Moore C M, Kasivisvanathan V. *Nat. Rev. Urol.*, **2020**, 17(1): 41-61.

- [6] Zhen L, Liu X, Ye C, Yong Y, Ya X, Jia K, Xian W, Yu S, Rui H, Wei Z, Ning J O. *BMC Cancer*, **2019**, 19(1): 1244.
- [7] Watanabe R, Sakaue T, Miura N, Kikugawa T, Saika T. *Mol.Med.Rep.*, **2026**, 33(4). DOI: 10.3892/mmr.2026.13832.
- [8] Weiner A B, Agrawal R, Wang N K, Sonni I, Li E V, Kibel A S, Robinson B D, Harmon S A, Citrin D E, Choyke P L, Turkbey B, Purysko A I, Evans A J, Haider M A, Reiter R E, Leapman M S. *Eur. Urol.*, **2024**, 86(6): 579–587.
- [9] Roemer F W, Jarraya M, Hayashi D, Crema M D, Haugen I K, Hunter D J, Guermazi A. *Osteoarthr. Cartilage*, **2024**, 32(4): 460–472.
- [10] Wang K, Du Y, Zhang Z, He K, Cheng Z, Yin L, Dong D, Li C, Li W, Hu Z, Zhang C, Hui H, Chi C, Tian J. *Nat. Rev. Bioeng.*, **2023**, 1(3): 161–179.
- [11] Zhao R E, Lan D R, Xia B B, Dong M J, Mu J, Zhao Y S. *Small*, **2025**, 21(8): 2409713.
- [12] Hennrich U, Wagner L, Taş H, Kovacs L, Benešová-Schäfer M. *Pharmaceuticals*, **2025**, 18(6): 906.
- [13] Young J D, Ma M T, Eykyn T R, Atkinson R A, Abbate V, Cilibrizzi A, Hider R C, Blower P J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2021**, 42: 128044.
- [14] Liolios C, Bouziotis D, Sihver W, Schäfer M, Lambrinidis G, Salvanou E, Bauder-Wüst U, Benesova M, Kopka K, Kolocouris A, Bouziotis P. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2024**, 15(11): 1970–1978.
- [15] Bander N H, Trabulsi E J, Kostakoglu L, Yao D, Vallabhajosula S, Smith-Jones P, Joyce M A, Milowsky M, Nanus D M, Goldsmith S J. *J. Urol.*, **2003**, 170(5): 1717–1721.
- [16] Hu Y X, Zhang J Y, Miao Y X, Wen X D, Wang J, Sun Y D, Chen Y F, Lin J G, Qiu L, Guo K, Chen H Y, Ye D J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(33): 18082–18093.
- [17] Lehmkühl S, Fleischer S, Yang J, Chekmenev E Y, Theis T, Appelt S, Korvink J G, Jouda M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2026**, 65(10): e25699.
- [18] Vassallo R, Mannas M P, Salcudean S E, Black P C. *Prostate*, **2025**, 85(9): 823–832.
- [19] Yang B, Dong H, Zhang S W, Ming S C, Wang J, Yang R, Peng P, Gao X. *Acad. Radiol.*, **2025**, 32(5): 2797–2814.
- [20] Wang A C, Han X, Qi W L, Du S H, Jiang Z Q, Tang X Y. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22(10): 5147.
- [21] Kras E A, Snyder E M, Sokolow G E, Morrow J R. *Acc. Chem. Res.*, **2022**, 55(10): 1435–1444.
- [22] Yang J U, Kim S, Ahn J H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2022**, 607: 152–157.
- [23] Wang C T, Huang Y L, Chen Y H, Wang D B, Yao D F. *Coord. Chem. Rev.*, **2025**, 527: 216402.
- [24] Sillerud L O. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2018**, 48(2): 469–481.
- [25] Zhou W, Huang J D, Xiao Q W, Hu S M, Li S J, Zheng J, Du Z Y, Peng J L, Chen H X. *Pharmaceutics*, **2022**, 14(10): 2051.
- [26] Ghorbani F, Aminzadeh B, Borji N, Soudmand S, Montazerabadi A. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2024**, 59(6): 2204–2214.
- [27] Surasinghe S, Liatsou I, Nováková Z, Bařinka C, Artemov D, Hapuarachchige S. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2025**, 17(8): 11611–11623.
- [28] Wang H, He Z X, Liu X A, Huang Y H, Hou J Q, Zhang W J, Ding D. *Small Struct.*, **2022**, 3(8): 2200036.
- [29] Xie D C, Sun S, Zhou Q Q, Wang C, Cao L F, Zhang W P, Li G W. *Chem. Commun.*, **2025**, 61(57): 10408–10417.
- [30] Nguyen H G, van den Berg A L, Xue L, Antaris A L, Liu S L, Chen L, Huang X F, Cheng Z, Heeden J V. *Eur. Urol. Oncol.*, **2024**, 7(1): 63–72.
- [31] Kularatne S A, Thomas M, Myers C H, Gagare P, Kanduluru A K, Crian C J, Cichocki B N. *Clin. Cancer Res.*, **2019**, 25(1): 177–187.
- [32] Malankar G S, Szafran D A, Kumar G, Pace J, Devereux M, Tao K, Gomes M, Greer W S, Rounds C C, Masillati A M, Gergis S, Ledvina H, Wong M H, Niedre M J, Gibbs S L, Wang L G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, e20355.
- [33] Chen Y M, Liu W J, Li B, Gao X, Zhou K X, Zhang M, Yang G, Cui M. *J. Med. Chem.*, **2025**, 68(3): 3858–3872.
- [34] Wang Y, Zhang J M, Han B Y, Tan L Z, Cai W K, Li Y X, Su Y Y, Yu Y T, Wang X, Duan X J, Wang H Y, Shi X M, Wang J, Yang X, Liu T. *Nat. Commun.*, **2023**, 14(1): 974.
- [35] Hensbergen A W, van Willigen D M, van Beurden F, Buckle T, Donswijk M L, Verhoef C A, van Leeuwen F W B. *Bioconjugate Chem.*, **2020**, 31(2): 375–395.
- [36] Zhang L, Shi X G, Li Y, Duan X J, Zhang Z Y, Fu H L, Yang X, Tian J, Hu Z H, Cui M C. *J. Med. Chem.*, **2021**, 64(11): 7735–7745.
- [37] Huang J, Yao Y, Zhang L, Yan C X, Guo Z Q. *Smart Mol.*, **2024**, 2(3): e20240020.
- [38] Krishnan M A, Yadav K, Roach P, Chelvam V. *Biomater. Sci.*, **2021**, 9(6): 2295–2312.
- [39] Jiang Z, Tan H, Wu B, Zhang L, Kadeerhan G, Zhang J, Jin J L, Zhang Z K, Guo H, Guo W M, Jia J D, Tian J, Tang B Z, Wang D W. *Theranostics*, **2026**, 16(9): 4551–4565.

- [40] Chen Z, He Z, Li X, Yao W, Xu H, Zhong H, Yang J, Li S, Wang Y, Li S L. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35: 2503055.
- [41] Webber M J, Pashuck E T. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2021**, 172: 275–295.
- [42] Zhang J M, Rakhimbekova A, Duan X, Yin Q, Foss C A, Fan Y, Xu Y, Chen X, Pomper M G, Yang X. *Nat. Commun.*, **2021**, 12: 5460.
- [43] Wu L L, Zhao Q, Wang Q, Zhang Y, Li S, Wang J, Chen Y, Zhang X, Li Y, Zhang L. *Acta Pharm. Sin. B*, **2023**, 13(3): 1204–1215.
- [44] Kostelnik T I, Orvig C. *Chem. Rev.*, **2019**, 119(2): 902–956.
- [45] Gourni E, Henriksen G. *Molecules*, **2017**, 22(4): 523.
- [46] Matos T, Godbole M, Badinedi R, Muthukumar M, Hodolic M, Tchouen N, Berthon A. *J. Mark. Access Health Policy*, **2026**, 14(1): 7.
- [47] Ji X, Chen X, Li K, Zhang Z H, Tang L J, Li T N, Han F, Hong H, Zhang T. *Chem. Biomed. Imaging*, **2024**, 2(3): 168–184.
- [48] Lozada J, Merckens H, Froelich J, Tai R A, Lin K S, Bénard F, Perrin D M. *J. Med. Chem.*, **2025**, 68(15): 16645–16665.
- [49] Kuten J, Fahoum I, Savin Z, Shamni O, Gitstein G, Hershkovitz D, Mabjeesh N J. *J. Nucl. Med.*, **2020**, 61(4): 527–532.
- [50] Vickers A J. *Eur. Urol.*, **2021**, 80(5): 567–572.
- [51] Huang S, Ong S, McKenzie D, Mirabelli A, Chen D C, Chengodu T, Murphy D G, Hofman M S, Lawrentschuk N, Perera M. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, **2024**, 27(4): 654–664.
- [52] Chen Y, Zhang X, Bi J, Wang J. *Acad. Radiol.*, **2025**, 32(8): 4678–4688.
- [53] Gilmore D, Tempesta D. *J. Nucl. Med. Technol.*, **2025**, 53(4): 281–286.
- [54] Wang Q, Li Z, Huang Y, Li C, Li Y, Peng Y, Sheng Z, Liang Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2025**, 282: 117050.
- [55] Li Y, Guan L, Zhang X, Liu S, Cui M. *Theranostics*, **2025**, 15(9): 4124–4134.
- [56] Wang X L, Zhang X Y, Zhang X J, Guan L L, Gao X, Xu L, Pang H, Du J, Zhang J M, Cui M C. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2025**, 52(3): 1166–1176.
- [57] Cui X Y, Li Z, Kong Z, Liu Y, Meng H, Wen Z, Wang C, Chen J, Xu M, Li Y, Gao J, Zhu W, Hao Z, Huo L, Liu S, Yang Z, Liu Z. *Nature*, **2024**, 630: 206–213.
- [58] Chen X, Teng S, Li J, Qiao X, Zhao W, Xue Z, Shi X, Wang Y, Yang W, Wang T. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(20): e2211578.
- [59] Han Y R, Lee S B. *Oncol. Res.*, **2026**, 34(4): 7.
- [60] Niu H, Xue X, Xu M, Sun B, Li S, Xie M, Long X, Wang S. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2025**, 17(34): 47835–47856.
- [61] Wang Y Q, Weng J H, Lin J G, Ye D J, Zhang Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(6): 2787–2794.
- [62] Fu H, Lou K, He H, Wang Y, Mi Y, Li W, Chen L, Zhang Y, Yu C. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2024**, 51(10): 2998–3008.
- [63] Cai K, Zhang X, Guo X, Wang C, Huang Y, Zhang G, Zheng Y, Bi Z, Qian Y, Zhang J, Yuan Y. *Chem. Eng. J.*, **2025**, 522(10): 3648–3656.
- [64] Sabbaghan M, Nigam S, Kasabasic I, Manepalli M, Wang P, Fan J. *J. Magn. Reson. Imaging*, **2025**, 62(5): 1245–1259.
- [65] Zhou R, Chen P, Sojic N. *Chem. Biomed. Imaging*, **2026**, DOI: 10.1021/cbmi.6c00066.
- [66] Zhang Z, Du Y, Shi X, Wang K, Qu Q, Liang Q, Ma X, He K, Chi C, Tang J, Liu B, Ji J, Wang J, Dong J, Hu Z, Tian J. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2024**, 21(6): 449–467.
- [67] Weber M, Kurek C, Barbato F, Eiber M, Maurer T, Nader M, Hadaschik B, Grünwald V, Herrmann K, Wetter A, Fendler W P. *J. Nucl. Med.*, **2021**, 62(1): 88–91.
- [68] Shabsigh M, Solomon L. A. *Chem. Biomed. Imaging*, **2024**, 2(9): 615–630.
- [69] Sartor O, de Bono J, Chi K N, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa S T, Nordquist L T, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park C H, Beer T M, Armour A, Pérez-Contreras W J, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann R A, Morris M J. *N. Engl. J. Med.*, **2021**, 385(12): 1091–1103.

(责任编辑: 盛文彦)