

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.25.0351

·特约来稿·



徐万海 教授, 主任医师, 博士生导师, 现任哈尔滨医科大学副校长, 哈尔滨医科大学附属第二医院院长, 国家卫生健康委员会分子探针与靶向诊疗重点实验室主任, 教育部“长江学者”特聘教授。中国抗癌协会医工整合专业委员会主任委员, 中华医学会泌尿外科学分会常委, 中国医师协会泌尿外科学分会常委, 中俄医科大学联盟泌尿外科学会青年委员会主任委员, 黑龙江省医学会泌尿外科学分会主任委员, 黑龙江省医学会医用机器人分会主任委员, 黑龙江省抗癌协会副理事长。主持国家重点研发计划、国自然区域联合重点项目等国家级项目12项。聚焦于分子影像学技术在泌尿系肿瘤早期诊断以及精准靶向治疗中的应用研究, 近五年发表高水平SCI论文50余篇 (IF>30 4篇, IF为10~20 20余篇), 授权/在申相关核心发明专利20余件。国家级人才项目入选者、国家卫生健康委突出贡献中青年专家。获国家科技进步二等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖、黑龙江省政府科学技术进步奖一、二等奖等。

泌尿系统肿瘤分子探针精准诊疗的创新与挑战

孙明伟^{1,2}, 郭鹏宇^{1,2}, 徐万海^{2,3}

Innovations and Challenges in Molecular Probe-Based Precision Theranostics for Genitourinary System Tumors

SUN Mingwei^{1,2}, GUO Pengyu^{1,2}, XU Wanhai^{2,3}

1. Department of Urology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China; 2. NHC and CAMS Key Laboratory of Molecular Probe and Targeted Theranostics, Harbin 150001, China; 3. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding Authors: GUO Pengyu, E-mail: guopengyu@hrbmu.edu.cn; XU Wanhai, E-mail: xuwanhai@163.com

Abstract: Genitourinary system tumors, as a major clinical challenge posing a serious threat to human health, urgently require breakthroughs in the construction of a precision diagnosis and treatment system. The innovative application of molecular imaging technologies, particularly the development of novel molecular probes, is revolutionizing the diagnostic and therapeutic paradigms for urinary tumors. The application of novel molecular probes in the early diagnosis and staging of genitourinary tumors, the role of multimodal molecular imaging probes in guiding precision surgery/radiotherapy, and the clinical translation challenges and strategies for theranostic-integrated probes are systematically reviewed in this article to provide valuable insights and references for related research and clinical practice.

Key words: Molecular probe; Urinary system tumor; Precision diagnosis and treatment; Multimodal imaging

Funding: Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation Excellent Youth Project (No. YQ2024H024); Haiyan Scientific Research Fund Key Project (No. JJZD2024-05)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 泌尿系统肿瘤作为严重威胁人类健康的重大疾病之一, 其精准诊疗体系的构建亟待突破。基于分子影像

收稿日期: 2025-04-29; 修回日期: 2025-06-25

基金项目: 黑龙江省自然科学基金优秀青年项目 (YQ2024H024); 海燕科研基金 (JJZD2024-05)

作者单位: 1. 150081 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院泌尿外科; 2. 150001 哈尔滨, 国家卫健委分子探针与靶向诊疗重点实验室; 3. 150001 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院泌尿外科

通信作者: 郭鹏宇, 男, 博士, 副主任医师, 主要从事泌尿外科肿瘤诊断与治疗的临床和科研工作, E-mail: guopengyu@hrbmu.edu.cn, ORCID: 0009-0002-6718-6877; 徐万海, 男, 博士, 主任医师, 主要从事泌尿外科肿瘤诊断与治疗的临床和科研工作, E-mail: xuwanhai@163.com, ORCID: 0000-0003-3442-7988

作者简介: 孙明伟, 男, 硕士, 主要从事泌尿外科肿瘤诊断与治疗的临床和科研工作, ORCID: 0009-0004-5690-0355

技术的创新应用,特别是新型分子探针的研发,正在重塑泌尿肿瘤的诊疗范式。本文系统综述新型分子探针在泌尿肿瘤早期诊断与分期中的应用、多模态分子影像探针引导精准手术/放疗及诊疗一体化探针临床转化挑战与策略,旨在为相关研究和临床应用提供参考。

关键词: 分子探针; 泌尿系统肿瘤; 精准诊疗; 多模态成像

中图分类号: R737

0 引言

泌尿系统肿瘤作为全球范围内的高发恶性肿瘤类型,其疾病负担呈现持续增长态势。根据世界卫生组织(WHO)2022年全球癌症统计数据显示,前列腺癌、膀胱癌和肾癌的年新增病例分别达到141万、57万和43万例,其中前列腺癌在男性恶性肿瘤发病率中位居第二,膀胱癌则是泌尿系统致死率最高的癌种之一^[1]。中国国家癌症中心2023年发布的报告进一步指出,我国泌尿系统肿瘤的年龄标化发病率较20年前上升了68%,且存在显著的城乡差异与早期诊断率不足的问题^[2]。尽管传统诊疗手段(如影像学检查、组织病理学分析)在临床中广泛应用,但泌尿系统肿瘤的高度异质性、早期症状隐匿性以及耐药复发等问题,仍对精准诊疗提出了迫切需求。以膀胱癌为例,约30%的非肌层浸润性肿瘤患者术后5年内进展为侵袭性癌,而现有影像技术对微转移灶的识别敏感度不足50%^[3]。这一现状亟需通过技术创新突破诊疗瓶颈。

分子影像(Molecular imaging)技术作为精准医学领域的关键核心工具之一,在肿瘤诊疗中发挥着极为重要的作用。该技术借助分子探针(Molecular probe),将具有特异性靶向功能的分子、能够报告信号的基团以及具备特定功能的载体进行模块化整合,进而达成对肿瘤分子特征的可视化识别以及动态调控。与传统解剖成像方式相比,其显著的核心优势在于能够突破仅关注解剖结构的局限,深入到分子层面,对肿瘤所呈现出的代谢异常状态、受体过表达现象或者基因突变特征展开精细解析。分子影像是一种通过特异性分子探针无创可视化活体内生物过程的先进技术,结合PET、MRI、光学成像等多模态手段,在分子水平揭示疾病机制^[4-6]。在泌尿系统肿瘤领域中,分子探针技术已广泛应用于癌症的早期诊断(如PSMA-PET/CT检测前列腺癌)、术中导航(近红外荧光标记肾癌边界)及靶向治疗(载药探针精准杀伤膀胱癌细胞),极大地推进了癌症精准诊疗的发展^[7]。

1 新型分子探针在泌尿肿瘤精准诊疗和分期中的应用进展

分子探针作为分子影像领域的基石与核心要素,是一类借助化学手段或生物工程技术构建而成的功能化工具。其核心设计理念依托“靶向识别-信号转导”机制,该机制赋予分子探针特异性结合生物标志物的能力,进而实现对生物过程的动态可视化监测以及功能调控^[8]。典型分子探针由三部分构成:(1)靶向分子(如抗体、多肽、适配体),用于识别肿瘤特异性抗原或核酸序列;(2)报告基团(如荧光染料、放射性核素、纳米颗粒),提供可检测的物理化学信号;(3)功能载体(如脂质体、聚合物),优化探针的体内递送效率与稳定性^[9]。相较于传统探针,新型分子探针优势在于超高敏感度(可达皮摩尔级检测限)与多模态成像协同能力。随着单细胞测序技术和空间转录技术的发展,新一代探针正朝着多靶点协同、智能响应及实时监测的方向发展。

泌尿系统肿瘤的生物行为异质性强,对于前列腺癌来说,PSA检测特异性不足(约30%假阳性率),穿刺活检存在出血、感染风险,且约20%的临床显著性癌灶被漏诊^[10]。膀胱癌尿液细胞学检测敏感度仅30%~60%,膀胱镜检查虽为“金标准”,但患者耐受性差,难以重复用于动态监测^[11]。约30%的微小肾肿物(<4 cm)影像学特征不典型,良恶性鉴别困难,易导致过度治疗或延误干预^[12-13]。此外传统分子探针的靶向效率也受肿瘤异质性影响显著。Nectin-4在膀胱癌Luminal亚型中高表达,但在Basal亚型中阳性率不足40%^[14]。临床需结合分子分型(如Luminal/Basal分型)选择探针,避免单一靶点漏诊。前列腺癌神经内分泌分化患者PSMA表达缺失率高达30%,需开发替代靶点(如SSTR2)^[15]。

另外泌尿系统的生理屏障,尤其是尿液冲刷效应和高度特化的尿路上皮屏障(低渗透性、紧密连接、刚性顶膜、表面糖萼),是制约探针有效递送的核心挑战。这些屏障虽然对保护泌尿系统至关重要,却使得将诊断探针、治疗药物或基因编辑工具高效、特异地递送到泌尿系统的特定细胞或组织内部变得异常困难^[16]。成功的探针递送策略必须综合考虑延长驻留时间、增强屏障穿透能力、抵抗尿液环境影响以及实现精准靶向等多方面因素。新型分子探针技术通过靶向提高探针靶向效率、开发新靶点、增加探针驻留时间、增强探针穿透能力以及联合多设备成像的方式等为突破上述瓶颈提供了全新路径。

1.1 靶向泌尿系肿瘤的分子探针设计

靶向分子探针的研发策略构建于对泌尿系统肿瘤相关膜抗原特异性识别分子机制的深入理解之上。以前列腺癌诊疗领域为例,前列腺特异性膜抗原(Prostate specific membrane antigen, PSMA)作为一种II型跨膜糖蛋白,呈现出显著的肿瘤特异性表达模式。在正常前列腺组织中,PSMA呈基础性低表达水平,其表达量通常低于0.1 ng/mg;然而,在进展期前列腺癌以及转移灶中,PSMA表达水平出现高达1 000倍的上调^[17-18]。PSMA在病理状态下的特异性过表达使其成为抗体偶联探针(Antibody-drug conjugate, ADC)理想的靶标。基于这一特性,研究人员开发出了诸如DCFPyL等小分子抑制剂^[19],能够借助谷氨酸羧肽酶介导的特异性结合机制,实现对PSMA的高效靶向,为前列腺癌的精准诊疗提供了新的有力工具。在肾细胞癌分子显像研究中,碳酸酐酶IX(CAIX)作为缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)调控的关键效应分子,在肿瘤乏氧微环境中呈现特异性高表达^[20-21]。该锌依赖性金属酶在VHL基因缺陷型肾癌中的表达水平与肿瘤分级呈正相关^[22]。基于其肿瘤特异性表达特征,靶向CAIX胞外催化结构域(PG domain)的单克隆抗体已成功构建高亲和力(nM级)抗体-核素复合探针^[23]。在膀胱癌诊疗领域,由于膀胱癌细胞高表达CD47,CD47抗体识别膀胱癌细胞能力强,CD47靶向光学分子成像检测膀胱癌准确性高,有手术导航价值^[24-25];基于Nectin-4的纳米探针通过酸敏感型可断裂连接子的创新设计实现了靶向药物递送^[26]。该连接子在肿瘤微环境酸性条件(pH 6.5~6.8)下可特异性触发阿霉素(DOX)释放,体外实验证实其药物释放效率达83.7% $\pm$ 5.2%^[7]。

1.2 新型分子探针助力前列腺癌精准分期

Evangelista等^[27]研究表明,¹⁸F-胆碱PET/CT在前列腺癌的淋巴结和骨转移检测方面展现出较高的诊断性能。该技术可减少约8%不必要的扩大淋巴结清扫,并且对患者5年总生存率有4%的提升效果,为在前列腺癌分期诊断中停用传统成像方式提供了有力支持。成功开发的双靶向PSMA和SSTR2放射性示踪剂^{[68}Ga]Ga-1和^{[68}Ga]Ga/^{[177}Lu]Lu-2,有助于对神经内分泌分化前列腺癌(Neuroendocrine prostate cancer, NEPC)患者的诊断和放射配体治疗^[15]。Murthy等^[28]发现,PSMA-PET在前列腺癌的初始分期诊断中发挥着重要作用。PSMA-PET能够更为清晰地显示前列腺内肿瘤、盆腔淋巴结病变以及远处转移情况,从而对手术和放疗决策产生影

响。但仍需明确其对放疗后复发率和总生存率的影响。此外,探究PSMA-PET在其他恶性肿瘤诊断和分期中的应用疗效,同样具有重要意义。

1.3 基于CAIX的肾癌靶向诊疗策略

透明细胞肾癌(Clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)作为一种常见的肾脏恶性肿瘤,其诊断和治疗策略的优化至关重要。近年来,针对ccRCC的^{[68}Ga]Ga-NY104 PET/CT这一CAIX靶向探针展现出卓越的性能。该探针具有极高的敏感度(可达95%)和特异性(高达100%),能够显著提升转移灶的检出概率,为透明细胞肾癌的精准分期提供有力依据,进而指导临床制定更为合理的治疗决策^[29]。在治疗策略的创新方面,哈尔滨医科大学徐万海团队提出了一种新颖的Recognition-Reaction-Aggregation(RRA)级联策略,通过靶向肾癌细胞膜上的CAIX,在细胞膜原位构建肽基超结构,以此来增加细胞膜的通透性,促进化疗药物的摄取,为提高ccRCC的化疗效果提供了新的途径^[30]。此外,Kleinendorst等^[31]研究发现,靶向放射性核素治疗(Targeted radionuclide therapy, TRT)通过特异性靶向在ccRCC中高表达的CAIX,能够实现精准放疗。Yao等^[32]开发了基于刷状大分子设计的NIR-II探针FBP 912,同时实现10倍亮度提升与3倍血液循环延长,显著提高了肾缺血损伤早期诊断和肿瘤靶向成像的敏感度。综上所述,靶向肾癌新型分子探针不仅在肾癌的早期诊断和早期监测方面具有重要价值,还为肾癌的精准治疗提供了新的思路和策略。

1.4 新型分子探针助力膀胱癌精准诊疗

Sweeney等^[33]报道了介孔二氧化硅纳米颗粒(Mesoporous silica nanoparticles, MSN)在膀胱癌诊疗领域的应用。该纳米颗粒经膀胱癌特异性肽cyc6功能化修饰,并通过掺入Gd₂O₃作为MRI造影剂。凭借与肿瘤细胞的高效结合特性,在T1和T2加权MRI以及荧光膀胱镜观察中,可使肿瘤边界呈现得更为清晰。Guo等^[34]通过设计靶向肿瘤微环境中胶原蛋白的探针CA-P,成功突破了传统探针依赖单一细胞靶点的局限,显著提升了对异质性肿瘤的检测效能。该探针具有94.1%的敏感度以及良好的稳定性,延长了探针在膀胱内滞留时间,提升了肿瘤摄取率,有望有效减少术中肿瘤残留,降低术后复发风险,尤其是对于早期Tis期肿瘤的检测有重要意义。在膀胱癌治疗策略的探索上,Fukushima等^[35]学者设计的探针NIR-PIT展现出独特的优势。对于Nectin-4高表达的Luminal亚型膀胱癌(该

亚型在非肌层浸润性膀胱癌中占绝大多数), NIR-PIT疗效显著, 有效克服了传统ADC治疗的耐药问题。

2 多模态分子影像探针引导的精准手术和放疗实践

单一模态成像在敏感度、分辨率或特异性方面存在固有局限^[36], 如光学成像敏感但组织穿透力差, PET、SPECT虽然敏感性高, 但空间分辨率低, MRI具有良好的软组织分辨能力, 但敏感性较差。应用单一成像技术可能会造成肿瘤诊疗过程中的一些误判。为克服单一成像模式的不足, 融合多种成像技术的多模态分子影像技术已成为肿瘤分子影像学发展的重要趋势。多模态成像利用两种或多种成像模式对同一物体进行成像, 通过将光、声、核、磁等技术综合集成应用, 从而获得更加全面精确的信息, 具有突出优势: 首先, 它能实现功能代谢信息与精细解剖结构的精准匹配, 例如PET的高敏感度代谢信息与CT/MRI的高分辨率解剖图像的融合, 使病灶定位更加准确; 其次, 通过整合不同成像模式的互补信息, 可以更全面地评估肿瘤的异质性、微环境特征和治疗反应; 再者, 多模态成像能够克服单一成像的不足并为临床决策提供更可靠的依据^[37-39]。如Baranski等发现⁶⁸Ga-Glu-urea-Lys-HBED-CC-IRDye800CW具有高且快速的PSMA特异性肿瘤富集和快速背景清除的特点, 其放射性核素(⁶⁸Ga)提供全身代谢信息, 同时近红外荧光基团(IRDye800CW)实现术中实时导航, 在术前、术中和术后检测肿瘤方面具有较大潜力^[40]。

2.1 多模态影像助力术中实时导航

借助多模态分子影像技术, 可实现术中实时导航。在术中, 利用不同模态成像分子标记的分子探针, 配合术中多模态成像设备, 医生能在手术过程中实时追踪肿瘤位置, 引导手术器械精准操作, 尤其在复杂的解剖结构中, 提高手术的安全性和精准性, 减少对周围正常组织的损伤。Lütje等^[17]评估了使用抗PSMA单克隆抗体D2B进行前列腺癌多模态成像引导术中成像的潜力, 注射In-DTPA-D2B-IRDye800CW缀合物两天后, 腹膜内表达PSMA的肿瘤可以用两种成像方式进行特异性可视化。随后的图像引导切除显示了在体内对所有腹膜内肿瘤病变进行完全多模态引导切除的可行性。针对尿路上皮癌多模态成像, Baart等^[41]开发出一种针对尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(uPAR)的人源化近红外(NIR)分子成像示踪剂MNPR-101-IRDye800CW

(MNPR-101-800F)。MNPR-101-800F对uPAR的结构域有高亲和力, 在体内能特异性识别肿瘤, 肿瘤与背景比高, 可引导手术, 且在光声成像中肿瘤信号强。

2.2 肿瘤边界界定和淋巴结转移检测

传统手术确定肿瘤边界常依赖经验与解剖标志, 易残留肿瘤组织或过度切除正常组织。多模态分子影像探针可特异性识别肿瘤细胞表面标志物或肿瘤微环境特征, 在术中清晰勾勒肿瘤边界。如使用光声断层扫描(PAT)结合光学对比度和超声分辨率优势, 已有研究探索其用于癌症检测, 系统评估肿瘤切缘成像和界定肿瘤边界^[42]。

淋巴结转移是泌尿系统肿瘤预后不良的重要因素。传统影像学检测微小淋巴结转移存在局限性。多模态分子影像探针可提高淋巴结转移的检测率。Michalik等^[43]使用新型磁荧光混合示踪剂进行术前MRI显示前哨淋巴结(SLN)以及术中双模态SLN识别的初步数据。术中切除了75个有磁性的SLN和89个荧光SLN, 磁性荧光SLN检测为88%。Lennartz等^[44]评估了光谱探测器CT(SDCT)衍生的碘浓度(IC)对前列腺癌淋巴结转移的诊断价值, 并分析其与PSMA PET/CT的相关性。在肾癌手术中, 使用纳米颗粒标记的多模态探针, 结合SPECT/CT成像, 能发现小于1 cm的转移淋巴结, 帮助医生准确判断淋巴结状态, 决定是否进行淋巴结清扫及清扫范围, 避免不必要的手术创伤, 改善患者预后。

2.3 放疗靶区精准勾画、放疗剂量优化和放疗疗效监测

多模态分子影像探针能提供肿瘤细胞代谢、增殖等功能信息, 辅助放疗靶区的精确定义。Chapman等^[45]发现PET/CT融合在前列腺癌骨转移靶区勾画中表现良好, PET/CT融合在减少观察者间差异和提高一致性方面表现更优。在放疗中, 融合成像可发现常规影像检查难以检测到的微小转移灶和亚临床病灶, 使放疗靶区更精确, 减少对正常组织的照射剂量, 降低放疗并发症的发生概率^[46]。

根据多模态分子影像显示的肿瘤生物学特征, 可调整放疗剂量分布。对于肿瘤细胞增殖活跃、侵袭性强的区域, 给予更高剂量照射; 对正常组织或低活性肿瘤区域, 降低剂量。在肾癌放疗中, 通过乏氧成像探针标记肿瘤乏氧区域, 对乏氧区域加大放疗剂量, 提高放疗效果, 同时保护正常组织, 提升患者放疗耐受性。Duffton等^[47]评估了使用多模态影像和无平坦滤波器(FFF)的立体定向消融放疗

在前列腺癌管理中的可行性与安全性。41名低中风险前列腺癌患者（初始前列腺特异抗原 ≤ 20 ng/ml, Gleason评分6~7）接受治疗。所有患者的治疗计划均成功覆盖了临床靶体积和计划靶体积。在放疗过程中，多模态分子影像探针可实时监测肿瘤变化，评估放疗疗效。通过对比放疗前后的影像，可及时发现肿瘤退缩情况、有无新的转移灶出现等。如在膀胱癌放疗中，利用动态对比增强MRI和分子探针成像，观察肿瘤血流灌注和代谢变化，若发现肿瘤对放疗不敏感，可及时调整治疗方案，避免无效治疗，为患者争取最佳治疗时机。

3 诊疗一体化探针的临床转化挑战与策略

诊疗一体化探针在泌尿系统肿瘤精准诊疗中展现出重要应用前景，但其临床转化仍面临多重挑战。在技术层面，探针的精准设计与合成仍面临显著技术瓶颈：现有探针在靶向特异性和检测敏感度方面仍存在不足，尤其对微小肿瘤病灶（如直径 < 1 cm的微转移灶）易出现信号衰减或假阴性结果^[48-49]；90%分子探针经泌尿系统排泄造成的非特异性高放射性浓聚，是泌尿系肿瘤分子成像面临的核心挑战之一^[50]，主要导致邻近病灶被遮蔽、产生伪影、降低诊断准确性，并迫使采用繁琐的应对措施（利尿剂、延迟、导尿等）；同时，探针在体内复杂生理环境中的稳定性亟待提升，部分探针可能因酶解、氧化或非特异性吸附导致结构失稳，进而影响其功能可靠性。在临床应用层面，安全性问题尤为突出，探针的代谢动力学特征、潜在器官毒性（如肾毒性）及长期生物相容性仍需系统性评估；此外，临床操作缺乏统一标准，探针给药剂量、成像时间窗及疗效评价指标在不同机构间存在显著差异，严重制约了诊疗结果的可重复性与横向可比性^[4,18,51]。

为突破上述限制，需采取多维度策略：研发阶段可通过材料科学、分子生物学、影像学与临床医学的跨学科协作，优化探针的靶向模块与信号放大系统，开发具有环境响应特性的智能探针^[52]；同时建立严格的质量控制体系，确保探针的批次间一致性与体内稳定性。针对90%分子探针经泌尿系统排泄而造成准确性的下降，开发排泄比例更低或排泄途径不同的新型探针，是根本性的解决方案。例如开发肝特异性或肝胆排泄占比较高的探针^[53]；双排泄途径探针平衡泌尿和肝胆排泄比例；开发肾脏滞留时间短的探针快速通过肾脏进入膀胱，但也快速随尿液排出体外，减少在泌尿道（特别是输尿管）

的滞留，降低干扰^[54]；开发代谢稳定的探针避免在体内分解成更小的、更容易被肾脏快速滤过的代谢产物^[55]。临床转化过程中，需开展多中心、大样本临床试验，明确探针的药代动力学特征及不良反应阈值，并基于循证医学证据制定标准化操作指南。此外，需加强临床医师对分子影像技术的系统培训，推动诊疗一体化探针从实验室向临床的精准转化，最终实现个体化治疗目标。

4 展望

分子影像技术在泌尿系统肿瘤诊疗中展现出靶向识别与功能调控的双重潜力，但其临床转化仍面临关键挑战。此外，新兴技术如空间转录组学与类器官模型的引入，将为探针靶点筛选提供更精准的分子图谱，而纳米载体的仿生设计与代谢调控机制的解析，有望突破探针递送效率与体内稳定性的限制。最终，通过跨学科协同创新与临床转化路径的优化，分子影像技术有望在泌尿系统肿瘤的早期筛查、精准干预及动态监测中发挥更核心的作用，推动泌尿系肿瘤诊疗迈向“可视化-可调控-可治愈”的一体化新模式。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Gontero P, Birtle A, Capoun O, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)-A Summary of the 2024 Guidelines Update[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(6): 531-549.
- [4] James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 897-965.
- [5] Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology[J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 580-589.
- [6] Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(2): 123-131.
- [7] Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, *et al.* Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 3003-3013.
- [8] Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles[J]. *Nat Mater*, 2014, 13(2): 125-138.
- [9] Gao X, Cui Y, Levenson RM, *et al.* *In vivo* cancer targeting and

- imaging with semiconductor quantum dots[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(8): 969-976.
- [10] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(22): 2239-2246.
- [11] Ecke TH, Le Calvez-Kelm F, Otto T. Molecular Diagnostic and Prognostication Assays for the Subtyping of Urinary Bladder Cancer Are on the Way to Illuminating Our Vision[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5620.
- [12] Paterson C, Ghaemi J, Alashkham A, *et al.* Diagnostic accuracy of image-guided biopsies in small (<4 cm) renal masses with implications for active surveillance: a systematic review of the evidence[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1090): 20170761.
- [13] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, *et al.* Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 914-920.
- [14] Olah C, Sichward L, Hadaschik B, *et al.* Spatial distribution and subtype-specific expression patterns of Nectin-4 in muscle-invasive bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2025, 136(2): 297-305.
- [15] Jin W, Yan L, Li L, *et al.* PSMA and SSTR2 Dual-Targeting Theranostic Agents for Neuroendocrine-Differentiated Prostate Cancer (NEPC)[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(2): 1984-1993.
- [16] Hu K, Xiao M, Chen S, *et al.* Innovative applications of natural polysaccharide polymers in intravesical therapy of bladder diseases[J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 354: 123307.
- [17] Lütje S, Rijpkema M, Franssen GM, *et al.* Dual-Modality Image-Guided Surgery of Prostate Cancer with a Radiolabeled Fluorescent Anti-PSMA Monoclonal Antibody[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(6): 995-1001.
- [18] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, *et al.* Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10231): 1208-1216.
- [19] Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, *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.
- [20] Stillebroer AB, Mulders PF, Boerman OC, *et al.* Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy[J]. *Eur Urol*, 2010, 58(1): 75-83.
- [21] Muselaers CH, Stillebroer AB, Rijpkema M, *et al.* Optical Imaging of Renal Cell Carcinoma with Anti-Carbonic Anhydrase IX Monoclonal Antibody Girentuximab[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(6): 1035-1040.
- [22] Courcier J, de la Taille A, Nourieh M, *et al.* Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma, Implications for Disease Management[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7146.
- [23] Langella E, Buonanno M, De Simone G, *et al.* Intrinsically disordered features of carbonic anhydrase IX proteoglycan-like domain[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5): 2059-2067.
- [24] Yang Y, Yan X, Li J, *et al.* CD47-targeted optical molecular imaging and near-infrared photoimmunotherapy in the detection and treatment of bladder cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 319-330.
- [25] Pan Y, Volkmer JP, Mach KE, *et al.* Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a CD47 antibody[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(260): 260ra148.
- [26] Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma[J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(2): 93-103.
- [27] Evangelista L, Zattoni F, Burei M, *et al.* A Prospective Randomized Multicenter Study on the Impact of [¹⁸F]F-Choline PET/CT Versus Conventional Imaging for Staging Intermediate-to High-Risk Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(7): 1013-1020.
- [28] Murthy V, Sonni I, Jariwala N, *et al.* The Role of PSMA PET/CT and PET/MRI in the Initial Staging of Prostate Cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(2): 258-266.
- [29] Zhu W, Zheng G, Yan X, *et al.* Diagnostic efficacy of [⁶⁸Ga]Ga-NY104 PET/CT to identify clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(13): 4127-4133.
- [30] Wang Z, An HW, Hou D, *et al.* Addressable Peptide Self-Assembly on the Cancer Cell Membrane for Sensitizing Chemotherapy of Renal Cell Carcinoma[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(11): e1807175.
- [31] Kleinendorst SC, Oosterwijk E, Molkenboer-Kueneen J, *et al.* Towards effective CAIX-targeted radionuclide and checkpoint inhibition combination therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *Theranostics*, 2024, 14(9): 3693-3707.
- [32] Yao C, Chen Y, Zhao M, *et al.* A Bright, Renal-Clearable NIR-II Brush Macromolecular Probe with Long Blood Circulation Time for Kidney Disease Bioimaging[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(5): e202114273.
- [33] Sweeney SK, Luo Y, O'Donnell MA, *et al.* Peptide-Mediated Targeting Mesoporous Silica Nanoparticles: A Novel Tool for Fighting Bladder Cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13(2): 232-242.
- [34] Guo P, Qi A, Shang W, *et al.* Targeting tumour surface collage with hydrogel probe: a new strategy to enhance intraoperative imaging sensitivity and stability of bladder cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(13): 4165-4176.
- [35] Fukushima H, Takao S, Furusawa A, *et al.* Near-infrared photoimmunotherapy targeting Nectin-4 in a preclinical model of bladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216606.
- [36] 居胜红. 分子影像发展现状及展望[J]. *中华放射学杂志*, 2024, 58(11): 1331-1336. [Ju SH. Current status and outlook of molecular imaging development[J]. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi*, 2024, 58(11): 1331-1336.]
- [37] Li X, Zhang XN, Li XD, *et al.* Multimodality imaging in nanomedicine and nanotheranostics[J]. *Cancer Biol Med*, 2016, 13(3): 339-348.
- [38] Cherry SR. Multimodality *in vivo* imaging systems: twice the power or double the trouble?[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2006, 8:

- 35-62.
- [39] Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality Imaging of Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1350-1358.
- [40] Baranski AC, Schäfer M, Bauder-Wüst U, *et al.* PSMA-11-Derived Dual-Labeled PSMA Inhibitors for Preoperative PET Imaging and Precise Fluorescence-Guided Surgery of Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(4): 639-645.
- [41] Baart VM, van der Horst G, Deken MM, *et al.* A multimodal molecular imaging approach targeting urokinase plasminogen activator receptor for the diagnosis, resection and surveillance of urothelial cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 146: 11-20.
- [42] Xi L, Grobmyer SR, Wu L, *et al.* Evaluation of breast tumor margins *in vivo* with intraoperative photoacoustic imaging[J]. *Opt Express*, 2012, 20(8): 8726-8731.
- [43] Michalik B, Engels S, Otterbach MC, *et al.* A new bimodal approach for sentinel lymph node imaging in prostate cancer using a magnetic and fluorescent hybrid tracer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(10): 2922-2928.
- [44] Lennartz S, Täger P, Zopfs D, *et al.* Lymph Node Assessment in Prostate Cancer: Evaluation of Iodine Quantification With Spectral Detector CT in Correlation to PSMA PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(4): 303-309.
- [45] Chapman ER, Nicholls L, Suh YE, *et al.* Interobserver variation in clinical target volume (CTV) delineation for stereotactic radiotherapy to non-spinal bone metastases in prostate cancer: CT, MRI and PET/CT fusion[J]. *Radiother Oncol*, 2023, 180: 109461.
- [46] Pathmanathan AU, McNair HA, Schmidt MA, *et al.* Comparison of prostate delineation on multimodality imaging for MR-guided radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1095): 20180948.
- [47] Duffton A, Sadozye A, Devlin L, *et al.* Safety and feasibility of prostate stereotactic ablative radiotherapy using multimodality imaging and flattening filter free[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1084): 20170625.
- [48] Li Q, Zheng Z, Chen Y, *et al.* Biotinylated Viscosity Sensitive Cell Membrane Probe for Targeted Imaging and Precise Visualization of Tumor Cells and Tumors[J]. *Anal Chem*, 2025, 97(3): 1627-1634.
- [49] Li Z, Zhang T, Tao T, *et al.* Efficient and Specific PDGFR β -Targeting Dual-Mode T1-T2 MRI Nanoprobe for Early Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(23): e2413788.
- [50] Rischke HC, Beck T, Vach W, *et al.* Furosemide diminishes ^{18}F -fluoroethylcholine uptake in prostate cancer *in vivo*[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2074-2082.
- [51] Babjuk M, Burger M, Capoun O, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)[J]. *Eur Urol*, 2022, 81(1): 75-94.
- [52] Ryu JH, Lee S, Son S, *et al.* Theranostic nanoparticles for future personalized medicine[J]. *J Control Release*, 2014, 190: 477-484.
- [53] Liu C, Li M, Ma H, *et al.* Furan Donor for NIR-II Molecular Fluorophores with Enhanced Bioimaging Performance[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 0039.
- [54] Domínguez M, García-Fernández A, Martí-Centelles V, *et al.* Renal-clearable probes for disease detection and monitoring[J]. *Trends Biotechnol*, 2025, 43(6): 1286-1301.
- [55] An HW, Hou D, Zheng R, *et al.* A Near-Infrared Peptide Probe with Tumor-Specific Excretion-Retarded Effect for Image-Guided Surgery of Renal Cell Carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(1): 927-936.

[编辑：邱颖慧；校对：尤婷婷]

作者贡献：

孙明伟：文献查询、论文撰写及修改

郭鹏宇：论文设计、指导及修改

徐万海：研究指导与监督、论文审核与修改