



· 专家述评 ·



张俊波，北京师范大学化学学院三级教授，博士研究生导师。入选北京市科技新星计划和北京市优秀人才培养计划。荣获“首届肖伦青年科技奖”和“发现·2019中国科技创新发明成果奖”。主持科技项目18项，含1项中央国有资本经营预算资金项目，1项北京市科技重大专项，7项国家自然科学基金。以第一作者或通信作者在SCI收录期刊上发表论文80余篇，作为第一发明人获得发明专利授权60余项，其中含美国专利2项，日本、韩国、加拿大、英国、德国专利共5项。牵头研制的^{99m}Tc-CNDG系列产品获得2个国家药品监督管理局颁发的1.1类新药临床试验批准通知书（批件号：2021LP02074，2023LP01981）。担任中国核学会放射性药物分会副理事长，国家卫生健康委员会核医学重点实验室学术委员会委员，国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室学术委员会委员，放

射性药物教育部重点实验室学术委员会委员，国家原子能机构（CAEA）核技术（放射性药物非临床评价）研发中心学术委员会委员，中核放射性药物工程技术研究中心技术委员会委员，同位素及药物国家工程研究中心专家委员会委员，中华医学会核医学分会放药学组成员，中国化学会核化学与放射化学专业委员会委员，北京化学会理事，中国同位素与辐射行业协会放射性药物分会理事等。担任*Translational Oncology*、*EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*、*Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*等期刊编委以及《核化学与放射化学》等中文期刊编委。曾担任药物化学领域国际知名期刊*Current Pharmaceutical Design*和*Current Medicinal Chemistry*的执行客座主编，成为中国大陆地区第一个担任上述杂志放射性药物专刊的执行客座主编。2022年担任药物化学领域国际知名期刊*Pharmaceuticals*杂志放射性药物方向的执行客座主编。

靶向肿瘤乏氧的硝基咪唑类放射性药物的研究现状及展望

王成栋^{1, 2, 3}，杜进^{2, 4, 5}，阮晴^{1, 6}，张俊波¹

1. 放射性药物教育部重点实验室，国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室，北京师范大学化学学院，北京 100875；
2. 中国原子能科学研究院核技术及综合所，北京 102413；
3. 大连医科大学附属第一医院核医学科，辽宁 大连 116300；
4. 中国同辐股份有限公司，北京 100089；
5. 国家原子能机构核技术（放射性药物工程转化）研发中心，北京 102413；
6. 射线束技术教育部重点实验室，北京师范大学物理与天文学院，北京 100875

[摘要] 乏氧常见于大多数实体肿瘤，并与肿瘤进展、转移和放化疗耐药性相关。正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）和单光子发射计算机断层成像（single-photon emission computed tomography, SPECT）技术使用靶向乏氧放射性药物可以实现肿瘤乏氧的无创可视化监测。硝基咪唑能够选择性地保留在乏氧细胞内部，因而成为靶向乏氧放射性药物的重要药效团。近年来含硝基咪唑的靶向乏氧放射性药物已被用于检测肿瘤乏氧。本文总结了近10年来硝基咪唑类

基金项目：国家自然科学基金（22076013，22276015）；北京市自然科学基金（2232010）；北京市科技新星交叉合作课题（20230484470）；中国博士后科学基金（2022M720464）

通信作者：张俊波 E-mail: zhjunbo@bnu.edu.cn

肿瘤乏氧放射性药物的研究现状并对其未来发展趋势予以展望。

[关键词] 肿瘤乏氧; 硝基咪唑; 放射性药物

中图分类号: R445.5 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.04.002

Advances and prospects of nitroimidazole radiopharmaceuticals targeting tumor hypoxia WANG Chengdong^{1,2,3}, DU Jin^{2,4,5}, RUAN Qing^{1,6}, ZHANG Junbo¹ (1. Key Laboratory of Radiopharmaceuticals of the Ministry of Education, NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals, National Medical Products Administration, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; 2. Department of Nuclear Technology and Application, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China; 3. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116300, Liaoning Province, China; 4. China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100089, China; 5. CAEA Center of Excellence on Nuclear Technology Application for Engineering and Industrialization of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China; 6. Key Laboratory of Beam Technology of the Ministry of Education, School of Physics and Astronomy, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Correspondence to: ZHANG Junbo E-mail: zhjunbo@bnu.edu.cn

[Abstract] Hypoxia, a common status of most solid tumors, is associated with tumor progression, metastasis, radiotherapy and chemotherapy resistance. Positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) using hypoxic-targeting radiopharmaceuticals have been applied to non-invasive monitoring of tumor hypoxia. Nitroimidazole, which could be selectively trapped within hypoxia cells, has become an important pharmacophore for targeting hypoxia. Recently, hypoxic-targeting radiopharmaceuticals containing nitroimidazole have been developed for detecting tumor hypoxia. In this review, the progress of hypoxic-targeting radiopharmaceuticals containing nitroimidazole in recent ten years was introduced and the future development direction was also prospected.

[Key words] Tumor hypoxia; Nitroimidazole; Radiopharmaceuticals

肿瘤乏氧是由于肿瘤内部氧气供给不足以及肿瘤细胞耗氧量高叠加效应所致^[1]。乏氧存在于大多数实体肿瘤中,并与癌症的恶性进展^[2]、转移^[3-4]和化疗耐药性^[4-6]直接或间接相关,因此评估肿瘤乏氧状态对早期诊断疾病和制订治疗方案至关重要。

目前肿瘤乏氧监测手段包括氧敏感Eppendorf电极测量血氧分压 (partial pressure of oxygen, PO₂)^[7]和活检标本的免疫荧光或者免疫组织化学检测^[8-9]等方式,但是因为有创性、穿刺技术难、取样准确性和重复性差等限制了其临床应用。

基于正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 和单光子发射计算机断层成像 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 的核医学影像技术可通过探测放射性核素发射的射线实现生理及生物学过程的可视化无创显像^[10-11],可用于评估临床患者肿瘤乏氧状态,从而实现鉴别诊断肿瘤、制订治疗方案和评价治疗效果的目的。

硝基咪唑基团可扩散进入细胞,被还原酶选择性还原成硝基阴离子。常氧条件下硝基阴离子能被氧化为母体非自由基化合物从而排出体外。在乏氧条件下,再氧化并不会发生,硝基阴离子进一步还原,最终被捕获在乏氧细胞^[12-13]。基于硝基咪唑结构的放射性药物可以实现肿瘤乏氧的无创可视化监测^[14]。近年来,关于硝基咪唑类肿瘤乏氧放射性药物的研究不断进步,本文着重总结近10年来硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂的研究进展,并对其未来发展趋势予以展望。

1 ^{99m}Tc乏氧显像剂

^{99m}Tc是应用最广的SPECT核素,其半衰期为6 h,可从⁹⁹Mo/^{99m}Tc发生器获得,^{99m}Tc标记的放射性药物可通过药盒化制备,易推广且性价比好^[15]。截至2013年,BMS-181321^[16]是一种已进入临床研究的^{99m}Tc标记的含有丙烯胺脒 (PnAO)螯合基团的2-硝基咪唑衍生物,具有良好的乏氧选择性,但其脂溶性较高,肝等非靶器官摄取较高且血液清除慢,限制了其广泛应用 (图1)。

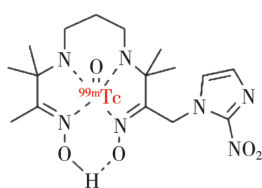


图1 BMS-181321配合物结构

1.1 ^{99m}Tc 标记单硝基咪唑乏氧显像剂

2014年, Giglio等^[17]合成了含甲硝唑基团的配体, 并用 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 进行标记, 具有较好的亲水性, 细胞摄取实验显示其具有乏氧选择性, 但动物实验中腹部器官摄取明显而肿瘤摄取不高。同年, Wang等^[18]开发了3种 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的聚乙二醇链 (polyethylene glycol, PEG) 修饰的2-硝基咪唑配合物 [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{BPA-PEG}_3\text{-NIM})$]⁺, [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{AOPA-PEG}_3\text{-NIM})$]和 [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{IDA-PEG}_3\text{-NIM})$]⁻。荷S180肿瘤鼠的生物分布表明3种配合物通过肾及肝脏途径排泄, 肿瘤摄取和乏氧选择性不理想。

Mallia等^[19]制备了 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的含有多种硝基咪唑和三齿配体 (IDA、DETA和AEG) 的配合物。硝基咪唑-IDA- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 配合物更亲脂, 具有更好的肿瘤摄取和滞留性, 但其瘤血比低。2015年, Mallia等^[20]继续开发了 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的2-硝基咪唑-二吡啶胺类配合物 (2-NI-DPA- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$, 图2) 来改善药物血液清除能力。其亲脂性更高, 荷纤维肉瘤Swiss小鼠体内的生物分布表明, 注射3 h, 肿瘤摄取高于2-NI-DETA- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 配合物3倍左右^[19]。同年, Bhadwal等^[21]又通过点击化学手段制备了 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的含三氮唑的硝基咪唑配合物。该研究证实单电子还原电势和药物血液清除能力是决定硝基咪唑类乏氧显像剂药代动力学的重要因素。2017年, Vats等^[22]又制备了2种“4+1”混合配体 $^{99m}\text{Tc}(\text{NS}_3)(2\text{NimNC})$ 和 $^{99m}\text{Tc}(\text{NS}_3)(\text{MetNC})$ (图2)。与 $^{18}\text{F-FMISO}$ 相比, 其肿瘤摄取、瘤肉比和瘤血比都不占优势。

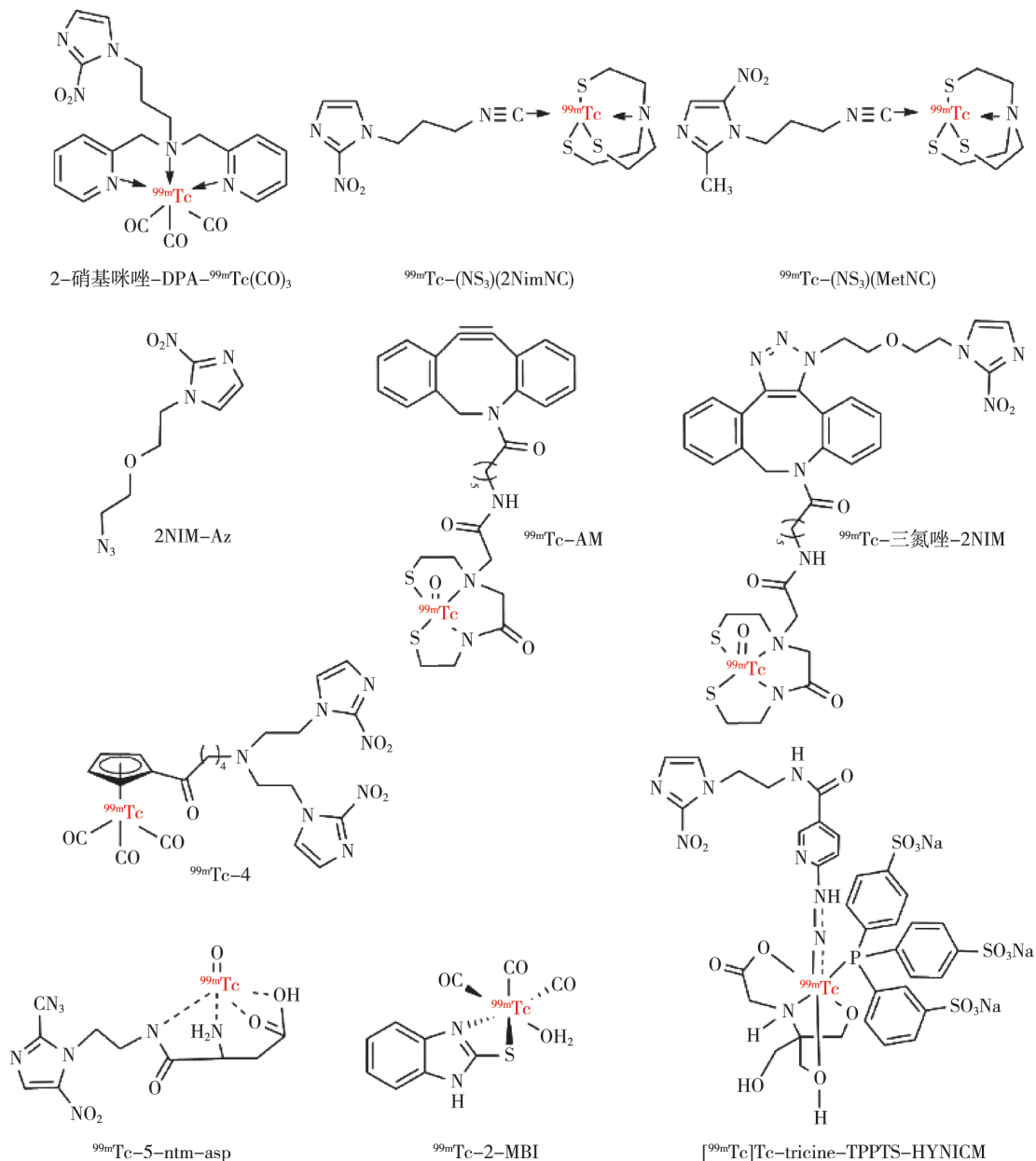
2015年, Sun等^[23]报道了2-硝基咪唑-叠氮化物 (2NIM-Az) 作为乏氧预靶向剂, 利用其在

体内与 ^{99m}Tc -氮杂二苯并环辛炔基-单胺单酰胺二硫醇 ($^{99m}\text{Tc-AM}$) 之间的点击化学反应制备了 ^{99m}Tc -三氮唑-2NIM (图2), 荷S180瘤雌性昆明小鼠的体内分布实验表明, 使用预靶向方法, 2NIM-Az和 $^{99m}\text{Tc-AM}$ 在间隔5 h注射后的瘤肉比最高, 超过直接注射 ^{99m}Tc -三氮唑-2NIM近10倍。预靶向策略在一定程度上可以保护硝基咪唑的生物活性, 为肿瘤乏氧显像剂的开发提供了一种新途径。2022年, Su等^[24]报道了4种 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 标记的含有2-硝基咪唑的环戊二烯配合物, $^{99m}\text{Tc-4}$ (图2) 含有两个2-硝基咪唑基团, 具有亲脂性和更高的乏氧细胞摄取, 生物分布实验显示, 注射2 h时, $^{99m}\text{Tc-4}$ 肿瘤摄取值和瘤肉比最好。

2016年, Zhang等^[25]报道了 ^{99m}Tc 标记-5-硝基咪唑-天冬酰胺 ($^{99m}\text{Tc-5-ntm-asp}$, 图2), 其具有较低的脂质体活性和蛋白结合率, 荷瘤小鼠体内的生物分布实验表明其在30 min和4 h时表现出最高的瘤肉比, 肿瘤/非肿瘤比也始终高于 $^{99m}\text{Tc-2-ntm-IDA}$ 和 $^{99m}\text{Tc-5-ntm-IDA}$ ^[19]。

2020年, Rizvi等^[26]报道了 [$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$]⁺标记的2-巯基苯并咪唑衍生物 ($^{99m}\text{Tc-2-MBI}$, 图2), 荷S180瘤的BALB/c小鼠生物分布研究表明, 其在4 h时的肿瘤摄取最高, 而在注射24 h时, 瘤肉比和瘤血比最高。SPECT显像也显示肿瘤中的高浓聚, 肿瘤/正常组织比为 3.39 ± 0.38 , 与生物分布研究一致。

2021年, Ruan等^[27]开发了3种具有6-胍基烟酰胺 (Hydrazinonicotinamide, HYNIC) -2-硝基咪唑 (HYNICM) 的 ^{99m}Tc 标记配合物 (图2)。共配体种类对于亲水性的影响比较大, 含有三苯基膦-3,3,3-三磺酸三钠 (Trisodium Triphenylphosphine-3,3,3-Trisulfonate, TPPTS) 共配体的 [^{99m}Tc] Tc-tricine-TPPTS-HYNICM要比含3-单磺酸三苯基膦钠 (Sodium Triphenylphosphine 3-Monosulfonate, TPPMS) 和三羟甲基氨基甘氨酸 (tricine) 的亲水性高。荷瘤小鼠体内的生物分布以及SPECT/CT显像实验中, [^{99m}Tc] Tc-tricine-TPPTS-HYNICM表现优异, 具有进一步开发价值。

图2 ^{99m}Tc 标记的单硝基咪唑乏氧显像剂结构

1.2 ^{99m}Tc 标记双硝基咪唑乏氧显像剂

2015年, Li等^[28]制备了3-(4-硝基-1H-咪唑基)丙基二硫代氨基甲酸酯(N4IPDTC)配体, 使用 ^{99m}TcN 、 ^{99m}TcO 和 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ 进行标记。荷瘤小鼠的生物分布研究表明, $^{99m}\text{TcO-N4IPDTC}$ (图3)表现出最高的肿瘤摄取、瘤肉比和瘤血比。注射4 h, 与 $^{99m}\text{Tc-N4IPA}$ 相比^[29], 其肿瘤摄取率高出8倍, 但瘤肉比却不及 $^{99m}\text{Tc-N4IPA}$ 。

2015年, Wang等^[30]开发了 ^{99m}Tc -乙炔半胱氨酸-双米索硝唑($^{99m}\text{Tc-EC-MISO}$, 图3)。其亲脂性高于 $^{18}\text{F-FMISO}$, 通过肾脏排泄, 但在肠

道中长时间滞留。荷C6胶质瘤小鼠体内分布实验表明, 其肿瘤摄取值在4 h时达到4.68, SPECT图像也显示肿瘤有明显的摄取。

2016年, Vats等^[31]开发了一种含有甲硝唑异腈化物(MetroNC)的 $[^{99m}\text{TcN}(\text{PNP})]^{2+}$ 配合物。荷瘤小鼠的体内生物分布实验显示在注射3 h时, 其肿瘤摄取值要低于前期报道^[32-33]。在注射3 h时瘤血比较好, 但在肝脏和肠道中的摄取较高。

2017年, Lin等^[34]制备了含有乙二胺四乙酸(EDTA)的4-硝基咪唑配合物 $^{99m}\text{Tc-EDTA-4-EtNHNM}$ 。荷瘤小鼠的体内分布实验中, 肿瘤摄

取较高, 瘤肉比较好, 但瘤血比有待提高。2018年, Lin等^[35]制备了含有2-硝基咪唑的^{99m}Tc-EDTA-2-EtNHNM。^{99m}Tc-EDTA-2-EtNHNM相较于^{99m}Tc-EDTA-4-EtNHNM亲水性更强。在荷瘤小鼠生物分布也显示出较好的肿瘤摄取以及高的瘤肉比和瘤血比。同年, Lin等^[36]还制备了 $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{2+}$ 和 $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{3+}$ 标记的塞克硝唑黄酸盐(SNXT)配合物。^{99m}TcO-SNXT表现出更高的肿瘤摄取和瘤肉比, 其SPECT图像可见肝脏和肾脏的高摄取, 但瘤血比仍有待提高。2020年, Ruan等^[37]开发了2种^{99m}Tc标记的含有4-硝基咪唑黄酸盐配合物^{99m}TcN-NMXT和^{99m}TcO-NMXT(图3)。荷瘤小鼠体内生物分布实验表明, 注射2 h, ^{99m}TcO-NMXT比^{99m}TcN-NMXT具有更高的肿瘤摄取以及更高的瘤肉比。SPECT/CT显像中, 在肿瘤中观察到明显的^{99m}TcO-NMXT的积累, 感兴趣区(region of interest, ROI)比为

6.15 ± 0.97。

2023年, Huang等^[38]通过对硝基咪唑-PnAO配合物^{99m}Tc-2P2进行不同长度PEG链修饰, 合成了3种^{99m}Tc标记的配合物^[39]。与^{99m}Tc-2P2相比, PEG链的引入对亲脂性和肿瘤摄取影响不大, 但3种配合物的瘤肉比和瘤血比都要高于^{99m}Tc-2P2^[40]。^{99m}Tc-2P2O4(图3)在注射4 h时表现出最高的瘤血比, 放射自显影与HIF-1α免疫组织化学结果的一致性证实了其靶向肿瘤乏氧能力。2024年, Li等^[41]继续优化上述工作, 在咪唑环上引入Me或Br来改变2-硝基咪唑衍生物的还原电位, 合成了3个双(2-硝基咪唑)PnAO配合物。由于还原电位合适, $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-Me2P2}$ 表现出最快的乏氧细胞摄取速率、最高的乏氧细胞摄取值和乏氧/常氧细胞摄取比。荷瘤小鼠体内生物分布结果也表明 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}] \text{Tc-Me2P2}$ 在注射2 h时的瘤血比和瘤肉比最好。

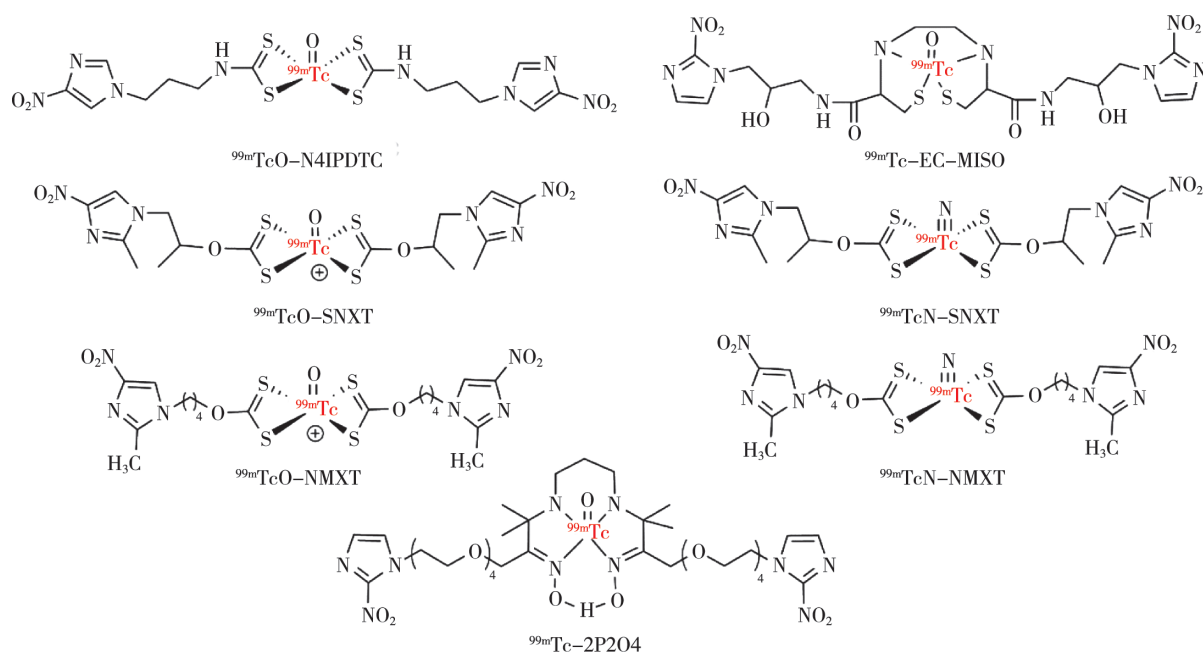


图3 ^{99m}Tc标记的双硝基咪唑乏氧显像剂结构

1.3 ^{99m}Tc标记多硝基咪唑乏氧示踪剂

2018年, Mallia等^[42]合成了含有3个甲硝唑异腈基团的($[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{MetroNC})_3]^+$ (图4), 其具有亲脂性及乏氧选择性。荷瘤小鼠的生物分布研究显示, 其在肿瘤中有良好的初

始摄取和保留。

2018年, Ruan等^[43]开发了4个^{99m}Tc标记的含2-硝基咪唑异腈配合物, 研究显示, logP值随配合物结构中CH₂基团数量增加而增加; 荷瘤小鼠体内的生物分布表明, 注射2 h, ^{99m}Tc-2c

(图4)具有最高的肿瘤摄取和最高的瘤肉比。2020年, Ruan等^[44]还制备了 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ 标记的含4-硝基咪唑异脲配合物 ${}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-6a}$ 和 ${}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-6b}$ 。 ${}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-6a}$ (图4)在注射后2 h显示出较高的瘤血比和瘤肉比。同年, Ruan等^[45]又用 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{I})]^+$ 和 $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ 标记了含有4个 CH_2 基团的4-硝基咪唑异脲化合物。亲水性更好的 $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcL}_6]^+$ (图4)可以从正常组织中快速清除,表现出更高的瘤血比、瘤肉比和肿瘤肝比, SPECT/CT显像显示,

$[\text{}^{99\text{m}}\text{TcL}_6]^+$ 在注射2 h时的ROI更高。

2 ^{18}F 标记的乏氧放射性药物

^{18}F 因其合适的半衰期(110 min)、较低的正电子能量(0.635 MeV),成为广泛使用的PET核素之一^[46]。 ^{18}F 原子体积小而且化学上是惰性的,因而能够在不影响化合物的物理化学和生物学性质的同时标记到放射性药物结构中^[47]。包括 $^{18}\text{F}\text{-FMISO}$ ^[48-49]、 $^{18}\text{F}\text{-FAZA}$ ^[50]、 $^{18}\text{F}\text{-EF5}$ ^[51]和 $^{18}\text{F}\text{-HX4}$ ^[52](图5)等在内的多种硝基咪唑类放射性药物已应用于肿瘤乏氧的研究。

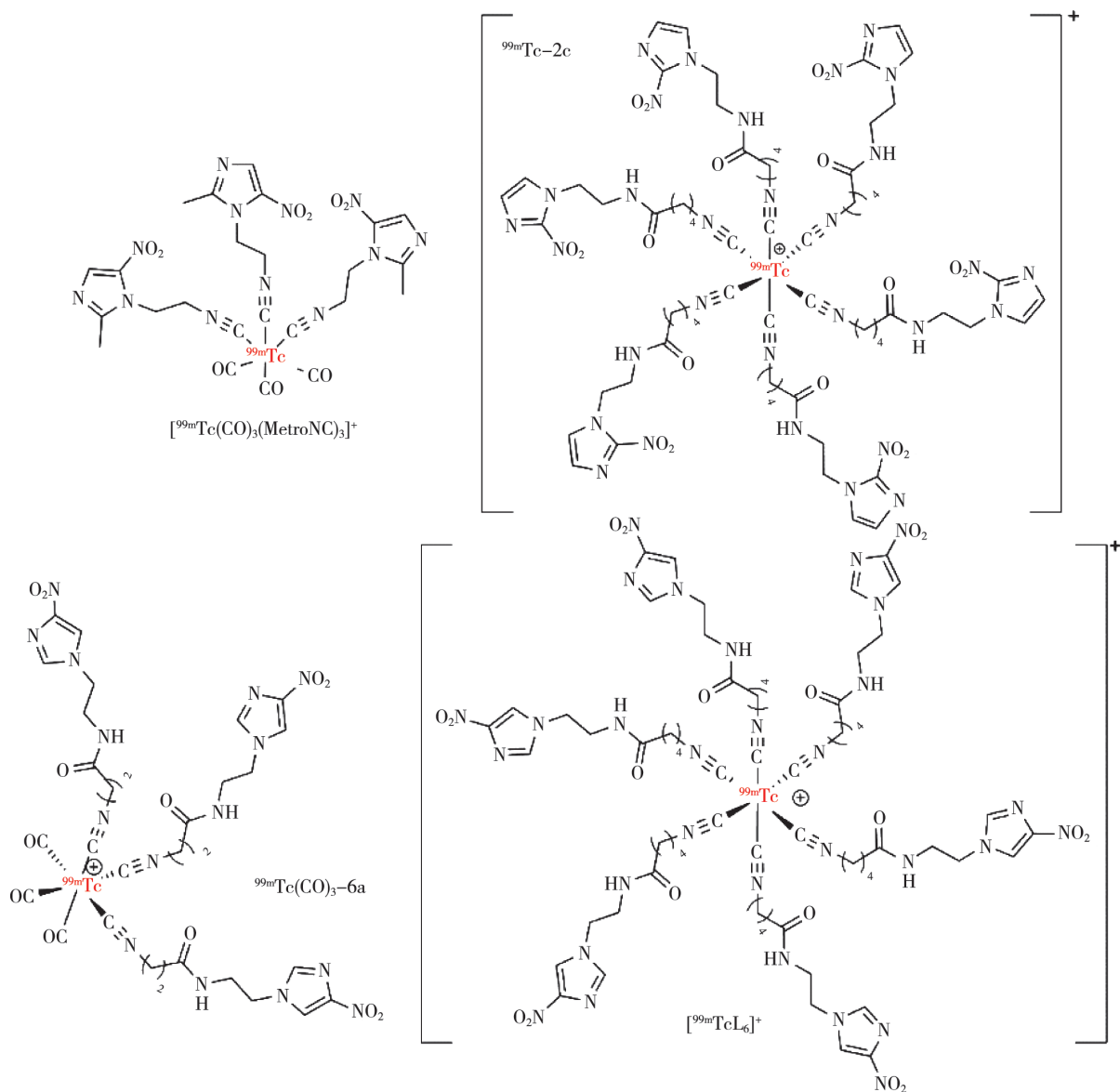
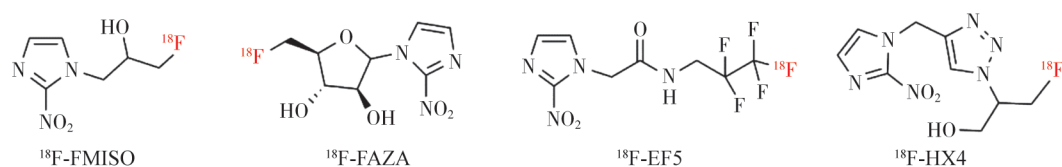


图4 ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的多硝基咪唑乏氧显像剂结构

图5 ^{18}F 标记的临床应用的硝基咪唑乏氧显像剂结构

2.1 长链乏氧放射性显像剂

2017年, Cao等^[53]通过点击化学的方法制备了10种 ^{18}F 标记的PEG链修饰的配合物 ^{18}F -1~3。PEG链以及三氮唑的引入明显改善亲水性, 提高体内清除率, 但是大空间位阻结构也削弱了药物的乏氧选择性和肿瘤摄取。同年, Nunes等^[54]通过 ^{18}F - ^{19}F 离子交换法制备了 ^{18}F 标记的含有两性离子的三氟硼酸铵化合物 ^{18}F -AmBF₃-Bu-2NI (图6)。由于亲水性高, 细胞摄取实验证实其不能够跨膜进入肿瘤细胞, 因而没有乏氧选择性。

2021年, Lu等^[55]利用简单的Al ^{18}F 标记法制备了Al ^{18}F -NOTA-NI (图6)。其亲水性较 ^{18}F -FMISO提高, 主要通过肾脏排泄, 而且血液和肌肉中的放射性更低。荷瘤小鼠生物分布显示其初始肿瘤摄取要略低于 ^{18}F -FMISO, 但是注射2 h后基本一致, PET显像可以清楚地区分肿瘤与

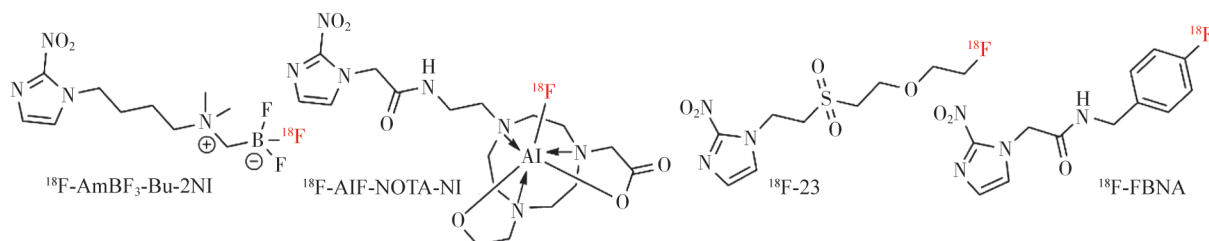
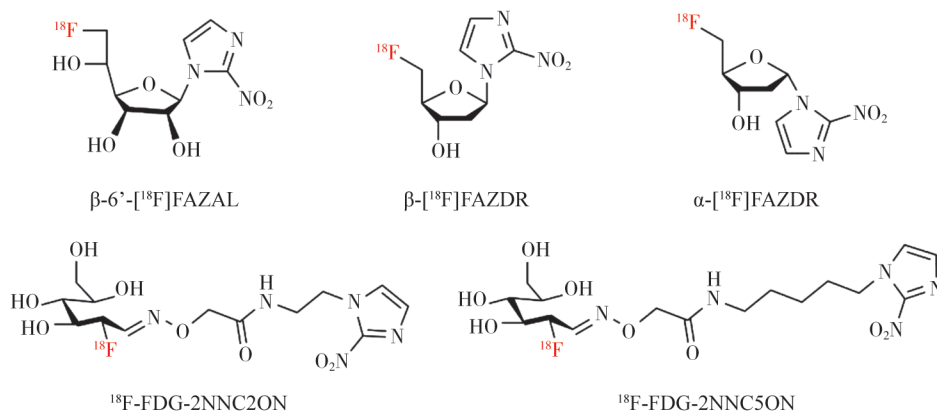
周围组织。

同年, Wang等^[56]基于哌莫硝唑骨架制备了 ^{18}F -23 (含PEG-磺酰基, 图6)。其在荷瘤小鼠体内注射2 h后, 瘤肉比相对于 ^{18}F -FMISO有显著提升。而含有2-硝基咪唑的 ^{18}F -23的肿瘤摄取高于含有4-硝基咪唑的配合物和含有PEG链基团的配合物。但是该药物在体内酶促环境中不太稳定, 可能会影响乏氧诊断潜力。

2022年, Nario等^[57]对苄硝唑苯环进行 ^{18}F 化, 合成了 ^{18}F -FBNA (图6)。与 ^{18}F -FMISO及 ^{18}F -FAZA相比, 其亲脂性更强。胃癌细胞AGS和MKN45体外摄取结果显示乏氧选择性很好, 但未进行体内PET显像。

2.2 含糖乏氧放射性显像剂

2016年, Wanek等^[58]合成了 β -6'- [^{18}F]FAZAL (图7), 体外小鼠乳腺癌细胞 (EMT6)

图6 ^{18}F 标记的长链乏氧放射性显像剂结构图7 ^{18}F 标记的长链乏氧放射性显像剂结构

和人非小细胞肺癌细胞 (NCI-H1975) 摄取实验表明乏氧选择性较好。在荷瘤小鼠PET实验中, 注射2 h时, 瘤肉比及瘤血比在异氟烷/空气呼吸体系下要比在异氟烷/氧气下高, 表明其乏氧特异度高。

有研究^[59-60]合成了 β - [¹⁸F] FAZDR和 α - [¹⁸F] FAZDR (图7) 来模拟核苷结构, 使其与核苷转运体结合来提高细胞摄取。与¹⁸F-FMISO对比, 荷瘤小鼠PET显像显示, 注射1 h时 β - [¹⁸F] FAZDR的瘤肉比最高, 而且两者的肿瘤和肌肉清除率均高于¹⁸F-FMISO。

2019年, Yang等^[61]制备了2个¹⁸F标记的2-硝基咪唑的氨基配合物¹⁸F-FDG-2NNC2ON和¹⁸F-FDG-2NNC5ON (图7)。在荷瘤小鼠PET显像中, 两者的肿瘤摄取表现不佳, 但由于在血液和肌肉中吸收低且清除快, 仍显示出较高的瘤血比和瘤肉比, 采集得到的PET图像比¹⁸F-FDG的更清晰。此外, 两者与5%葡萄糖共注射后, 其肿瘤摄取值未发生显著变化, 证明其并不是通过糖代谢途径靶向肿瘤。

3 ⁶⁸Ga标记乏氧显像剂

⁶⁸Ga半衰期为68 min, 可以通过⁶⁸Ge/⁶⁸Ga发生器方便制备。双功能螯合剂含有亲水的羧基部分, 有助于增加⁶⁸Ga标记配合物的亲水性。而且⁶⁸Ga标记配合物可以使用商用试剂盒制备^[62], 因而⁶⁸Ga成为目前PET成像热点核素之一。

2015年, Seelam等^[63]制备了4种⁶⁸Ga标记的含1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三[甲基(2-羧基乙基)膦酸] (TRAP) 的配合物。体内外生物评价和PET显像表明含有3个硝基咪唑基团⁶⁸Ga-6 (图8) 的PET图像中平均标准摄取值以及瘤肉比均要优于前期报道^[64-65]。2022年, Mokoala等^[66]对20例宫颈癌患者进行了⁶⁸Ga-6的PET/CT显像。在所有患者中, 12例患者的PET有⁶⁸Ga-6的摄取, 提示肿瘤乏氧; 10例患者表现出不同强度的HIF-1 α 表达, 其中的6例患者的PET显示⁶⁸Ga-6的摄取。

2015年, Ramogida等^[67]报道了含有多类型硝基咪唑和配体H₂dedpa或H₂CHXdedpa的9个⁶⁸Ga标记配合物, 均具有乏氧选择性, 而且硝

基咪唑中的硝基取代位置不影响细胞摄取和保留。同年, Wu等^[68]人合成了含有2-硝基咪唑和ProHance[®] (一种磁共振造影剂) 的大环配体成分HP-DO3A的⁶⁸Ga标记配合物⁶⁸Ga-HP-DO3A-NI (图8)。人肺癌A549细胞体外摄取实验得到的乏氧/常氧比与⁶⁸Ga-DOTA-NI相当^[65]。注射后2 h, PET图像显示瘤肉比为 5.0 ± 1.2 , 与体外生物分布实验结果一致。此外, ⁶⁸Ga-HP-DO3A-NI表现出非常好的药代动力学特性和乏氧特异性, 主要通过肾脏清除, 在肝脏、心脏或肺中几乎没有摄取, 很有应用潜力。

2021年, Shimizu等^[69]报道了4种⁶⁸Ga标记的含有2-硝基咪唑和1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸 (DOTA) 或1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (NOTA) 的配合物 (图8)。与⁶⁸Ga-DN-2和⁶⁸Ga-NN-2相比^[64-65], 4种配合物表现出更好的乏氧选择性。荷瘤小鼠体内的生物分布研究中, 注射2 h, ⁶⁸Ga-DN-3在肿瘤中的摄取最高。4种配合物的PET/CT显像研究均实现了肿瘤的可视化, 但肠道部分仍有高摄取。同年, Mittal等^[70]制备了⁶⁸Ga标记配合物⁶⁸Ga-DOTAGA-2-NIM和⁶⁸Ga-NODAGA-2-NIM (图8)。两者均表现出乏氧选择性, 在荷瘤小鼠生物分布中也表现出良好的初始摄取和保留。与¹⁸F-FMISO相比, ⁶⁸Ga-NODAGA-2-NIM在注射2 h时表现出较高的瘤血比和较低的瘤肉比, ⁶⁸Ga-DOTAGA-2-NIM的瘤肉比也略低。

4 ¹³¹I标记乏氧放射性示踪剂

¹³¹I的半衰期为8 d, 同时发射 β 射线和 γ 射线, 可用于肿瘤乏氧的诊疗。

2019年, Wang等^[71]为了改善 [¹³¹I] 2NPBTA^[72] 的药代动力学, 引入PEG链, 制备了 [¹³¹I] I2NP1BTA和 [¹³¹I] I2NP2BTA (图9)。由于PEG链较短, [¹³¹I] I2NP1BTA的亲脂性更强, 体外细胞摄取研究表明两者的乏氧选择性并不高。2020年, 为了研究结构中引入第二个2-硝基咪唑的影响, Yang等^[73]合成了8个¹³¹I标记的2-硝基咪唑类配合物。体外S180肿瘤细胞摄取实验显示, ¹³¹I-15 (图9) 的乏氧/常氧比最好, 可能因其亲脂性适当, 能扩散通过细胞膜, 且两个

2-硝基咪唑基团可以更好地靶向乏氧。荷瘤小鼠体内分布实验表明, 注射8 h, ^{131}I -15表现出最好的瘤血比和瘤肉比, 具有临床应用潜力。

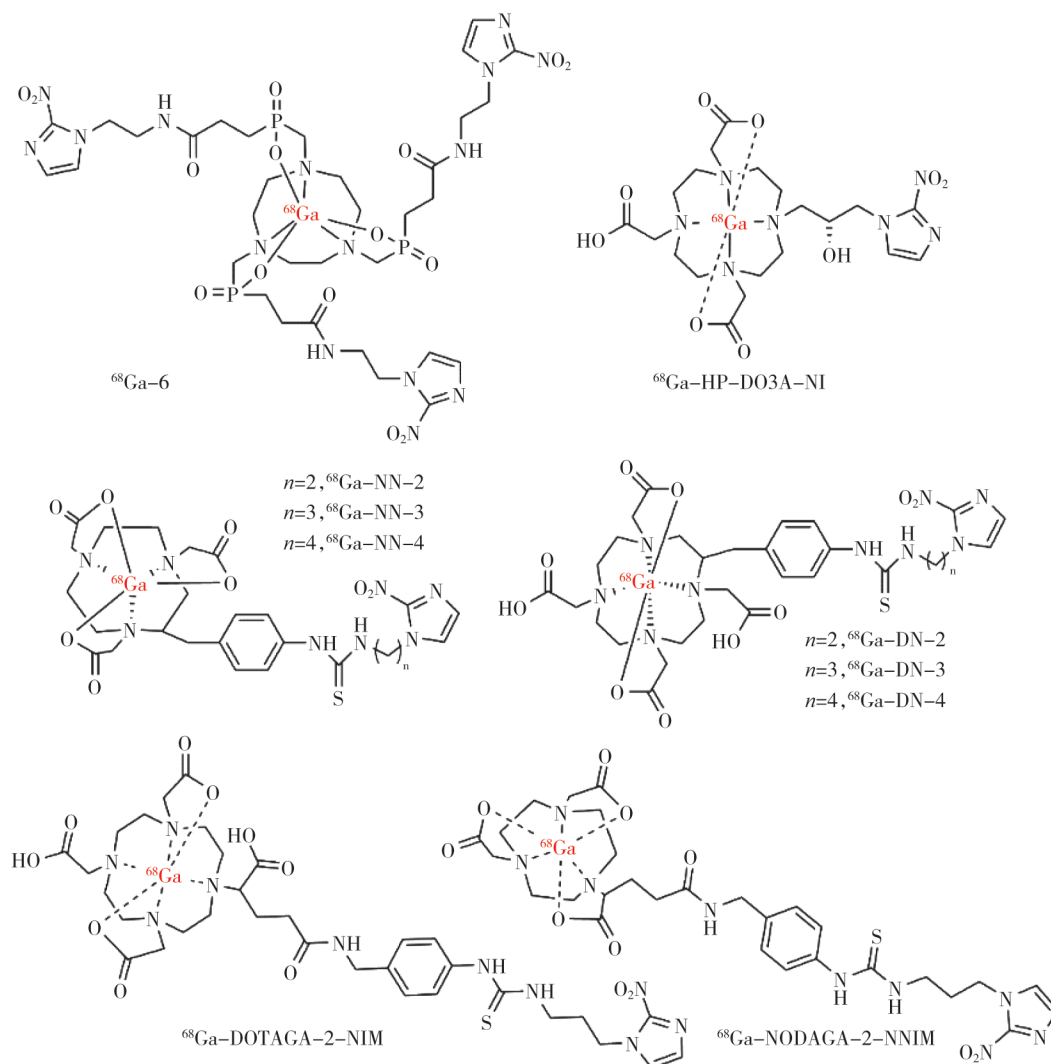


图8 ^{68}Ga 标记的乏氧放射性显像剂结构

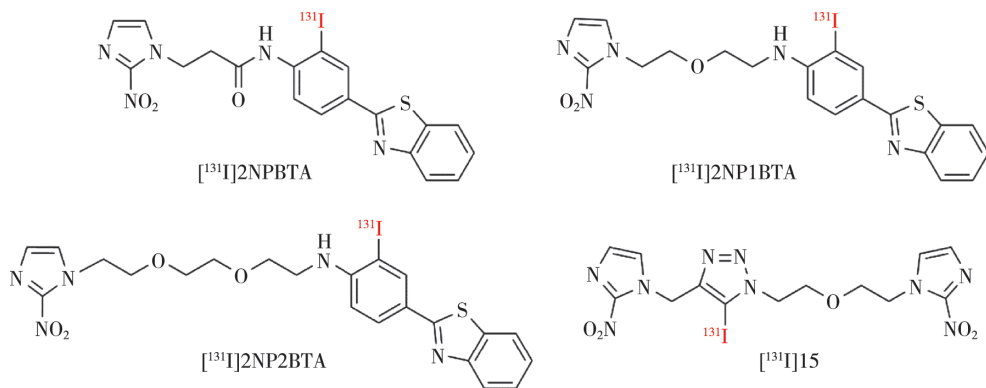


图9 ^{131}I 标记的乏氧放射性显像剂结构

5 ^{64}Cu 乏氧放射性示踪剂

^{64}Cu 为正电子核素，可以使用回旋加速器生产，半衰期为12.7 h^[74]。

2016年，Luo等^[75]报道 ^{64}Cu 标记配合物（ ^{64}Cu -BMS2P2，图10）。其具有较好的乏氧选择性，乏氧条件下细胞摄取高于含有1个硝基咪唑基团的 ^{64}Cu -BMS181321^[76]，呈现出两个硝基咪唑基团的靶向乏氧增益效果。荷瘤小鼠体内PET显像显示，肿瘤、肠道和肝脏均有摄取。免疫组织化学结果显示肿瘤中CA9高表达，且与PET成像结果一致，表明其具有靶向乏氧特异性。



图10 ^{64}Cu -BMS2P2结构

6 结论与展望

本文总结近10年来硝基咪唑类肿瘤乏氧放射性药物的发展现状，目前仍然没有一款乏氧显像剂获批上市，因而研发能应用于临床肿瘤乏氧显像的新型乏氧显像剂仍有必要。以下这些研究方向也许是突破口。首先，适当提高配合物的亲水性仍然是降低腹部等非靶器官吸收的策略，包括引入PEG链、HYNIC、DOTA、NOTA、TRAP等化合物基团；其次，2-硝基咪唑的还原电位高于5-硝基咪唑和4-硝基咪唑，因此仍是最有前景的药效团^[77]；再次，增加硝基咪唑基团的数量也是提高乏氧肿瘤摄取的方式之一；然后，随着诊疗一体化的不断发展，若同时开发治疗性核素（如 ^{177}Lu 和 ^{225}Ac ）等标记的乏氧放射性药物，对于提高乏氧肿瘤的疗效意义重大。最后，成像技术、设备以及核素制备和开发的完善是更好实现乏氧可视化的必要条件之一。

[参 考 文 献]

[1] KROHN K A, LINK J M, MASON R P. Molecular imaging of hypoxia [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(Suppl 2): 129S–148S.
 [2] ABU EL MAATY M A, TERZIC J, KEIME C, et al. Hypoxia-mediated stabilization of HIF1A in prostatic intraepithelial neoplasia promotes cell plasticity and malignant progression

[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(29): eabo2295.
 [3] SCHITO L, REY-KEIM S. Hypoxia signaling and metastatic progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 97: 42–49.
 [4] ZHANG H, CAO K L, XIANG J R, et al. Hypoxia induces immunosuppression, metastasis and drug resistance in pancreatic cancers [J]. *Cancer Lett*, 2023, 571: 216345.
 [5] BECKERS C, PRUSCHY M, VETRUGNO I. Tumor hypoxia and radiotherapy: a major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2024, 98: 19–30.
 [6] ABOU KHOUZAM R, JANJI B, THIERY J, et al. Hypoxia as a potential inducer of immune tolerance, tumor plasticity and a driver of tumor mutational burden: impact on cancer immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 97: 104–123.
 [7] VAUPEL P, FLOOD A B, SWARTZ H M. Oxygenation status of malignant tumors vs. normal tissues: critical evaluation and updated data source based on direct measurements with PO_2 microsensors [J]. *Appl Magn Reson*, 2021, 52(10): 1451–1479.
 [8] AIRLEY R E, LONCASTER J, RALEIGH J A, et al. GLUT-1 and CAIX as intrinsic markers of hypoxia in carcinoma of the cervix: relationship to pimonidazole binding [J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(1): 85–91.
 [9] RALEIGH J A, FRANKO A J, KOCH C J, et al. Binding of misonidazole to hypoxic cells in monolayer and spheroid culture: evidence that a side-chain label is bound as efficiently as a ring label [J]. *Br J Cancer*, 1985, 51(2): 229–235.
 [10] SCHWENCK J, SONANINI D, COTTON J M, et al. Advances in PET imaging of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(7): 474–490.
 [11] ABIKHZER G, KEIDAR Z. SPECT/CT and tumour imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(Suppl 1): S67–S80.
 [12] LIU J N, BU W B, SHI J L. Chemical design and synthesis of functionalized probes for imaging and treating tumor hypoxia [J]. *Chem Rev*, 2017, 117(9): 6160–6224.
 [13] 陈 华, 覃君霞, 谭必穗, 等. 肿瘤乏氧分子探针的研究进展 [J]. *广西科学*, 2023, 30(4): 625–633.
 [14] MITTAL S, MALLIA M B. Molecular imaging of tumor hypoxia: evolution of nitroimidazole radiopharmaceuticals and insights for future development [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 139: 106687.
 [15] NAWAR M F, TÜRLER A. New strategies for a sustainable $^{99\text{m}}\text{Tc}$ supply to meet increasing medical demands: promising solutions for current problems [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 926258.
 [16] LINDER K E, CHAN Y W, CYEARJ E, et al. $\text{TcO}(\text{PnA.O-1-(2-nitroimidazole)})$ [BMS-181321], a new technetium-containing nitroimidazole complex for imaging hypoxia: synthesis, characterization, and xanthine oxidase-catalyzed reduction [J]. *J Med Chem*, 1994, 37(1): 9–17.
 [17] GIGLIO J, DEMATTEIS S, FERNÁNDEZ S, et al. Synthesis and evaluation of a new $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{I})$ -tricarbonyl complex bearing the

- 5-nitroimidazol-1-yl moiety as potential hypoxia imaging agent [J] . J Labelled Comp Radiopharm, 2014, 57(6): 403-409.
- [18] WANG J J, ZHENG X B, WU W S, et al. Synthesis and preliminary biological evaluation of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -labeled pegylated 2-nitroimidazoles [J] . J Radioanal Nucl Chem, 2014, 300(3): 1013-1020.
- [19] MALLIA M B, SUBRAMANIAN S, MATHUR A, et al. A study on nitroimidazole- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ complexes as hypoxia marker: some observations towards possible improvement *in vivo* efficacy [J] . Nucl Med Biol, 2014, 41(7): 600-610.
- [20] MALLIA M B, MITTAL S, SARMA H D, et al. Modulation of *in vivo* distribution through chelator: Synthesis and evaluation of a 2-nitroimidazole-dipicolylamine- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ complex for detecting tumor hypoxia [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(1): 46-50.
- [21] BHADWAL M, MALLIA M B, SARMA H D, et al. Neutral $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ complexes of “clicked” nitroimidazoles for the detection of tumor hypoxia [J] . J Radioanal Nucl Chem, 2016, 307(1): 69-77.
- [22] VATS K, MALLIA M B, MATHUR A, et al. ‘4+1’ mixed ligand strategy for the preparation of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals for hypoxia detecting applications [J] . ChemistrySelect, 2017, 2(10): 2910-2916.
- [23] SUN W J, CHU T W. *In vivo* click reaction between Tc-99m-labeled azadibenzocyclooctyne-MAMA and 2-nitroimidazole-azide for tumor hypoxia targeting [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(20): 4453-4456.
- [24] SU H, CHU T W. Synthesis and bioevaluation of the cyclopentadienyl tricarbonyl technetium-99m 2-nitroimidazole derivatives for tumor hypoxia imaging [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2022, 60: 128583.
- [25] ZHANG Q, ZHANG Q, GUAN Y X, et al. Synthesis and biological evaluation of a new nitroimidazole- ^{99m}Tc -complex for imaging of hypoxia in mice model [J] . Med Sci Monit, 2016, 22: 3778-3791.
- [26] RIZVI S F A, ZHANG H X, MEHMOOD S, et al. Synthesis of ^{99m}Tc -labeled 2-Mercaptobenzimidazole as a novel radiotracer to diagnose tumor hypoxia [J] . Transl Oncol, 2020, 13(12): 100854.
- [27] RUAN Q, GAN Q Q, ZHANG X R, et al. Preparation and bioevaluation of novel ^{99m}Tc -labeled complexes with a 2-nitroimidazole HYNIC derivative for imaging tumor hypoxia [J] . Pharmaceuticals, 2021, 14(2): 158.
- [28] LI Z X, ZHANG J B, JIN Z H, et al. Synthesis and biodistribution of novel ^{99m}Tc labeled 4-nitroimidazole dithiocarbamate complexes as potential agents to target tumor hypoxia [J] . Med Chem Commun, 2015, 6(6): 1143-1148.
- [29] LI N, ZHU H, CHU T W, et al. Preparation and biological evaluation of ^{99m}Tc -N4IPA for single photon emission computerized tomography imaging of hypoxia in mouse tumor [J] . Eur J Med Chem, 2013, 69: 223-231.
- [30] WANG F, FAN D, QIAN J, et al. Preparation and biodistribution of technetium-99m-labeled bis- misonidazole (MISO) as an imaging agent for tumour hypoxia [J] . Med Chem, 2015, 11(7): 649-655.
- [31] VATS K, MALLIA M B, MATHUR A, et al. Synthesis and evaluation of a novel $^{99m}\text{Tc}(\text{PNP})$ -complex with metronidazole isocyanide ligand as a marker for tumor hypoxia [J] . J Radioanal Nucl Chem, 2016, 308(1): 363-369.
- [32] MALLIA M B, MATHUR A, SUBRAMANIAN S, et al. A novel [^{99m}Tc (triple bond) N] $^{2+}$ complex of metronidazole xanthate as a potential agent for targeting hypoxia [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(14): 3398-3401.
- [33] GIGLIO J, FERNÁNDEZ S, REY A, et al. Synthesis and biological characterisation of novel dithiocarbamate containing 5-nitroimidazole ^{99m}Tc -complexes as potential agents for targeting hypoxia [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(1): 394-397.
- [34] LIN X, FANG S A, TENG Y G, et al. Preparation and biological evaluation of a technetium-99m labeled 4-nitroimidazole derivative for imaging tumor hypoxia [J] . J Radioanal Nucl Chem, 2017, 313(1): 39-45.
- [35] LIN X, RUAN Q, LIN L, et al. Biological evaluation and SPECT imaging of tumor hypoxia using a novel technetium-99m labeled tracer with 2-nitroimidazole moiety [J] . J Radioanal Nucl Chem, 2018, 317(3): 1463-1468.
- [36] LIN X, RUAN Q, ZHANG X R, et al. ^{99m}Tc labelled complexes with secnidazole xanthate: synthesis and evaluation as potential radiotracers to target tumor hypoxia [J] . Appl Radiat Isot, 2018, 140: 289-293.
- [37] RUAN Q, ZHANG X R, GAN Q Q, et al. Synthesis and evaluation of [^{99m}TcN] $^{2+}$ core and [^{99m}TcO] $^{3+}$ core labeled complexes with 4-nitroimidazole xanthate derivative for tumor hypoxia imaging [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(22): 127582.
- [38] HUANG H F, ZHOU H, LI Z J, et al. Effect of a second nitroimidazole redox centre on the accumulation of a hypoxia marker: synthesis and *in vitro* evaluation of ^{99m}Tc -labeled bisnitroimidazole propylene amine oxime complexes [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(1): 172-177.
- [39] LI S, CHU T W. Improving tumor/muscle and tumor/blood ratios of ^{99m}Tc -labeled nitroimidazole propylene amine oxime (PnAO) complexes with ethylene glycol linkers [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2023, 82: 129154.
- [40] ZHANG Q, HUANG H F, CHU T W. *In vitro* and *in vivo* evaluation of technetium-99m-labeled propylene amine oxime complexes containing nitroimidazole and nitrotriazole groups as hypoxia markers [J] . J Labelled Comp Radiopharm, 2016, 59(1): 14-23.
- [41] LI S, CHU T W. Preparation and bioevaluation of a novel ^{99m}Tc -labelled propylene amine oxime (PnAO) containing two 4-methyl-2-nitroimidazole groups as a promising tumor hypoxia imaging agent [J] . Bioorg Med Chem Lett, 2024, 106: 129773.

- [42] MALLIA M B, MATHUR A, SHARMA R, et al. Preparation and preliminary evaluation of a tris-metronidazole-^{99m}Tc(CO)₃ complex for targeting tumor hypoxia [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2018, 317(3): 1203-1210.
- [43] RUAN Q, ZHANG X R, LIN X, et al. Novel ^{99m}Tc labelled complexes with 2-nitroimidazole isocyanide: design, synthesis and evaluation as potential tumor hypoxia imaging agents [J]. *MedChemComm*, 2018, 9(6): 988-994.
- [44] RUAN Q, ZHANG X R, GAN Q Q, et al. Preparation of two ^{99m}Tc(CO)₃ labelled complexes with a 4-nitroimidazole isocyanide at different temperatures for molecular imaging of tumor hypoxia [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2020, 323(2): 851-859.
- [45] RUAN Q, ZHANG X R, ZHANG J B. Radiosynthesis and evaluation of novel [^{99m}Tc(I)]⁺ and [^{99m}Tc(I)(CO)₃]⁺ complexes with a 4-nitroimidazole isocyanide for imaging tumor hypoxia [J]. *Appl Organomet Chem*, 2020, 34(9): e5798.
- [46] GOUD N S, JOSHI R K, BHARATH R D, et al. Fluorine-18: a radionuclide with diverse range of radiochemistry and synthesis strategies for target based PET diagnosis [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 187: 111979.
- [47] NERELLA S G, BHATTACHARYA A, THACKER P S, et al. Synthetic methodologies and PET imaging applications of fluorine-18 radiotracers: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(4): 455-473.
- [48] SÖRENSEN A, CARLES M, BUNEA H, et al. Textural features of hypoxia PET predict survival in head and neck cancer during chemoradiotherapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1056-1064.
- [49] 高艳青, 王宇飞, 郭占林. 18F-FMISO乏氧显像剂的临床应用进展 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2022, 44(1): 88-91.
- [50] BANERJEE R, WANG V, HUANG C Y, et al. Hypoxia-specific imaging in patients with lymphoma undergoing CAR-T therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(11): 3349-3353.
- [51] NARVA S I, SEPPÄNEN M P, RAIKO J R H, et al. Imaging of tumor hypoxia with ¹⁸F-EF5 PET/MRI in cervical cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(12): 952-957.
- [52] SANDULEANU S, WIEL A M A V, LIEVERSE R I Y, et al. Hypoxia PET imaging with [¹⁸F]-HX4—a promising next-generation tracer [J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1322.
- [53] CAO J H, LIU Y J, ZHANG L F, et al. Synthesis of novel PEG-modified nitroimidazole derivatives via “hot-click” reaction and their biological evaluation as potential PET imaging agent for tumors [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2017, 312(2): 263-276.
- [54] NUNES P S G, ZHANG Z X, KUO H T, et al. Synthesis and evaluation of an ¹⁸F-labeled trifluoroborate derivative of 2-nitroimidazole for imaging tumor hypoxia with positron emission tomography [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(4): 370-379.
- [55] LU J, ZHANG C, YANG X, et al. Synthesis and preliminary evaluation of a novel ¹⁸F-labeled 2-nitroimidazole derivative for hypoxia imaging [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 572097.
- [56] WANG L, WANG H, SHEN K, et al. Development of novel ¹⁸F-PET agents for tumor hypoxia imaging [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(9): 5593-5602.
- [57] NARIO A P, WOODFIELD J, DOS SANTOS S N, et al. Synthesis of a 2-nitroimidazole derivative N-(4-¹⁸F fluorobenzyl)-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-acetamide (¹⁸F FBNA) as PET radiotracer for imaging tumor hypoxia [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2022, 7(1): 13.
- [58] WANEK T, KREIS K, KRIŽKOVÁ P, et al. Synthesis and preclinical characterization of 1-(6'-deoxy-6'- [¹⁸F] fluoro-β-d-allofuranosyl)-2-nitroimidazole (β-6'-18F FAZAL) as a positron emission tomography radiotracer to assess tumor hypoxia [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(21): 5326-5339.
- [59] SCHWEIFER A, MAIER F, EHRlichMANN W, et al. 18F Fluoro-azomycin-2'-deoxy-β-d-ribofuranoside – a new imaging agent for tumor hypoxia in comparison with ¹⁸F FAZA [J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43(12): 759-769.
- [60] MAIER F C, SCHWEIFER A, DAMARAJU V L, et al. 2-nitroimidazole-furanoside derivatives for hypoxia imaging—investigation of nucleoside transporter interaction, ¹⁸F-labeling and preclinical PET imaging [J]. *Pharmaceuticals*, 2019, 12(1): 31.
- [61] YANG X T, WANG F, ZHU H, et al. Synthesis and bioevaluation of novel [¹⁸F] FDG-conjugated 2-nitroimidazole derivatives for tumor hypoxia imaging [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(5): 2118-2128.
- [62] VELIKYAN I. ⁶⁸Ga-Based radiopharmaceuticals: production and application relationship [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 12913-12943.
- [63] SEELAM S R, LEE J Y, LEE Y S, et al. Development of ⁶⁸Ga-labeled multivalent nitroimidazole derivatives for hypoxia imaging [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(24): 7743-7750.
- [64] HOIGEBAZAR L, JEONG J M, CHOI S Y, et al. Synthesis and characterization of nitroimidazole derivatives for ⁶⁸Ga-labeling and testing in tumor xenografted mice [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17): 6378-6385.
- [65] HOIGEBAZAR L, JEONG J M, HONG M K, et al. Synthesis of ⁶⁸Ga-labeled DOTA-nitroimidazole derivatives and their feasibilities as hypoxia imaging PET tracers [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(7): 2176-2181.
- [66] MOKOALA K M G, LAWAL I O, MASERUMULE L C, et al. A prospective investigation of tumor hypoxia imaging with ⁶⁸Ga-nitroimidazole PET/CT in patients with carcinoma of the cervix uteri and comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT: correlation with immunohistochemistry [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 962.
- [67] RAMOGIDA C F, PAN J H, FERREIRA C L, et al. Nitroimidazole-containing H2dedpa and H2CHXdedpa derivatives as potential PET imaging agents of hypoxia with ⁶⁸Ga [J]. *Inorg Chem*, 2015, 54(10): 4953-4965.
- [68] WU Y K, HAO G Y, RAMEZANI S, et al. ⁶⁸Ga-HP-DO3A-nitroimidazole: a promising agent for PET detection of tumor hypoxia [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2015, 10(6): 465-

- 472.
- [69] SHIMIZU Y, NAKAI Y, IKUNI S, et al. Synthesis and evaluation of gallium-68-labeled nitroimidazole-based imaging probes for PET diagnosis of tumor hypoxia [J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(3): 360-369.
- [70] MITTAL S, SHARMA R, MALLIA M B, et al. ⁶⁸Ga-labeled PET tracers for targeting tumor hypoxia: role of bifunctional chelators on pharmacokinetics [J]. *Nucl Med Biol*, 2021, 96/97: 61-67.
- [71] WANG F, YANG X T, ZHU H, et al. Synthesis and bioevaluation of novel radioiodinated PEG-modified 2-nitroimidazole derivatives for tumor hypoxia imaging [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2019, 321(3): 943-954.
- [72] LI Z J, CHU T W, LIU X Q, et al. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of three radioiodinated nitroimidazole analogues as tumor hypoxia markers [J]. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(3): 225-231.
- [73] YANG R Y, WANG D M, CHU T W. Synthesis and bioevaluation of radioiodinated nitroimidazole hypoxia imaging agents by one-pot click reaction [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(17): 127386.
- [74] ZHOU Y Y, LI J H, XU X, et al. ⁶⁴Cu-based radiopharmaceuticals in molecular imaging [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18: 1533033819830758.
- [75] LUO Z, ZHU H, LIN X F, et al. Synthesis and radiolabeling of ⁶⁴Cu-labeled 2-nitroimidazole derivative ⁶⁴Cu-BMS2P2 for hypoxia imaging [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(5): 1397-1400.
- [76] 罗政, 朱华, 林新峰, 等. 新型核素⁶⁴Cu标记硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂及正电子发射断层扫描显像研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2015, 36(1): 87-92.
- [77] BONNET M, HONG C R, WONG W W, et al. Next-generation hypoxic cell radiosensitizers: nitroimidazole alkylsulfonamides [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 1241-1254.
- (收稿日期: 2024-06-19 修回日期: 2024-07-31)

《肿瘤影像学》2024年征订启事

《肿瘤影像学》自1992年创刊以来深受医学界欢迎, 1998年经中华人民共和国科学技术部、国家新闻出版署批准为国内外公开正式发行的期刊。杂志刊号: ISSN 2096-6210, CN 31-2087/R。采用优质铜版纸印制, A4开本, 64页/期, 双月刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录, 是中国科技核心期刊。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医学院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像专业医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮政局订阅。

本刊双月月末出版, 邮发代号4-653, 定价每期30元, 每年共180元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通信地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮编: 200032

电话: (021)64188274

E-mail: zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

网址: www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部