

# 硝基咪唑类 PET 肿瘤乏氧显像剂的研究总结和展望

于 倩, 王振光\*, 陈成成, 刘思敏, 石 彬

青岛大学附属医院 PET/CT 中心, 山东 青岛 266000

**摘要:** 乏氧显像剂能选择性的滞留在乏氧组织或细胞中。随着正电子发射计算机断层显像(PET)技术的发展, PET 肿瘤乏氧显像可无创性评估实体瘤的乏氧状态, 对肿瘤的治疗指导、疗效评价和预后判断具有重要的临床应用价值。 $^{18}\text{F}$ -硝基咪唑( $^{18}\text{F}$ -FMISO)是目前广泛用于临床研究的硝基咪唑类乏氧显像剂, 然而其存在某些缺点, 新的硝基咪唑类乏氧显像剂正在广泛研究。本文就近年来正电子核素标记的硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂的研究进展进行简要概述。

**关键词:** 肿瘤乏氧; PET; 硝基咪唑类乏氧显像剂

**中图分类号:** R817 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2015)06-0385-08

**doi:** 10.7538/hhx.2015.37.06.0385

## Progress of Tumor Hypoxia Imaging Agents Containing Nitroimidazole for Positron Emission Tomography

YU Qian, WANG Zhen-guang\*, CHEN Cheng-cheng, LIU Si-min, SHI Bin

PET/CT Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

**Abstract:** Hypoxia imaging agents can selectively accumulate in hypoxic tissues or cells. With the advance of PET imaging technique, tumor hypoxia imaging for PET has great clinical value for guiding tumor therapy, evaluating therapeutic efficacy and estimating prognosis.  $^{18}\text{F}$ -FMISO is the widely studied PET tumor hypoxia imaging agent containing nitroimidazole, but it still has some disadvantages. Up to now, more and more novel PET tumor hypoxia imaging agents containing nitroimidazole are under investigation. This review briefly introduced some the research progress of tumor hypoxia imaging agents containing nitroimidazole for PET.

**Key words:** tumor hypoxia; PET; nitroimidazole hypoxia imaging

肿瘤的乏氧程度决定了肿瘤对放疗或化疗的敏感程度, 采用乏氧显像剂, 进行正电子发射计算机断层显像(PET), 可以了解肿瘤的乏氧程

度, 并勾画生物靶区, 制订最有效的放疗、化疗方案。硝基咪唑类(MISO)乏氧显像剂因为其显像原理明确从而成为广泛研究的乏氧显像

**收稿日期:** 2014-12-16; **修订日期:** 2015-08-03

**作者简介:** 于 倩(1983—), 女, 山东聊城茌平县人, 硕士研究生, 药师, 放射性药物化学专业

\* **通信联系人:** 王振光(1967—), 男, 山东烟台海洋人, 博士, 高级医师, 从事肿瘤核素显像研究

剂,其显像原理为:硝基咪唑类化合物因其亲脂性,很容易从血液扩散到组织内。当硝基咪唑类化合物进入细胞后,在细胞内硝基还原酶的作用下,有效基团( $\text{RNO}_2$ )发生还原,产生自由基阴离子( $\text{RNO}_2^-$ )。在正常氧水平的细胞中,还原基团可重新被氧化为原有物质,后者可扩散到细胞外;而在乏氧细胞中,由于缺氧不能发生再氧化,此时还原产物被进一步还原为 $\text{RNHOH}$ 或 $\text{RNH}_2$ 而滞留在乏氧细胞内(图 1)。临床上理想的肿瘤乏氧组织显像剂需具备以下条件:(1) 无毒、体内稳定、制备简单及可重复性;(2) 易选择性地浓聚于乏氧组织或细胞中,靶/本底值尽可能大;(3) 生物半衰期适于显像,且在乏氧组织中有一定的滞留时间;(4) 在血液及正常组织中分布均匀、清除速率快;(5) 在患者可承受的辐射剂量内显像质量高,注射与显像时间间隔短;(6) 对乏氧有特异性,能够区分正常、乏氧、缺氧和坏死。

发射正电子的核素主要有 $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{122}\text{I}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 等,其中在核医学研究以及临床工作中最常应用的正电子核素有 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 和 $^{18}\text{F}$ 等。 $^{18}\text{F}$ -硝基咪唑( $^{18}\text{F}$ -FMISO)是目前

广泛用于临床研究的硝基咪唑类乏氧显像剂,在过去的 20 年里一直被用于肿瘤乏氧检测,是第一个用于肿瘤乏氧检测的 PET 乏氧显像剂,但是正常组织对 $^{18}\text{F}$ -FMISO 的清除率慢、乏氧区域和周围正常组织对比不明显、成像时间晚进而造成影像质量下降、患者等待时间长等缺点,一定程度上限制了其临床应用。因此需要在不减低乏氧检测灵敏度的同时克服 $^{18}\text{F}$ -FMISO 的缺点发展一种更理想的乏氧显像剂。而乏氧显像灵敏度的影响因素包括:乏氧显像剂在乏氧组织中的滞留量、滞留时间以及在正常组织中清除的速率。近年来有关正电子核素标记的硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂的研究取得不少进展,本文对硝基咪唑类 PET 肿瘤乏氧显像剂进行简要概述,把该类显像剂按结构分为 MISO 衍生物类、依他硝唑(ETA)衍生物类、多拉达唑(DORA)衍生物类、 $^{124}\text{I}$ -碘代硝基咪唑核苷( $^{124}\text{I}$ -IAZA)类似物、 $^{68}\text{Ga}$ 标记的硝基咪唑类衍生物等。

1 MISO 衍生物类肿瘤乏氧显像剂

部分 MISO 衍生物类肿瘤乏氧显像剂结构式示于图 2。

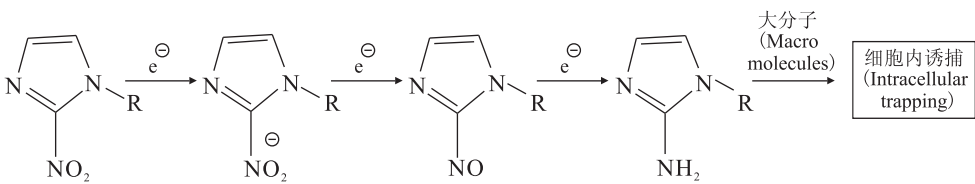


图 1 硝基咪唑显像原理  
Fig. 1 2-nitroimidazole imaging principle

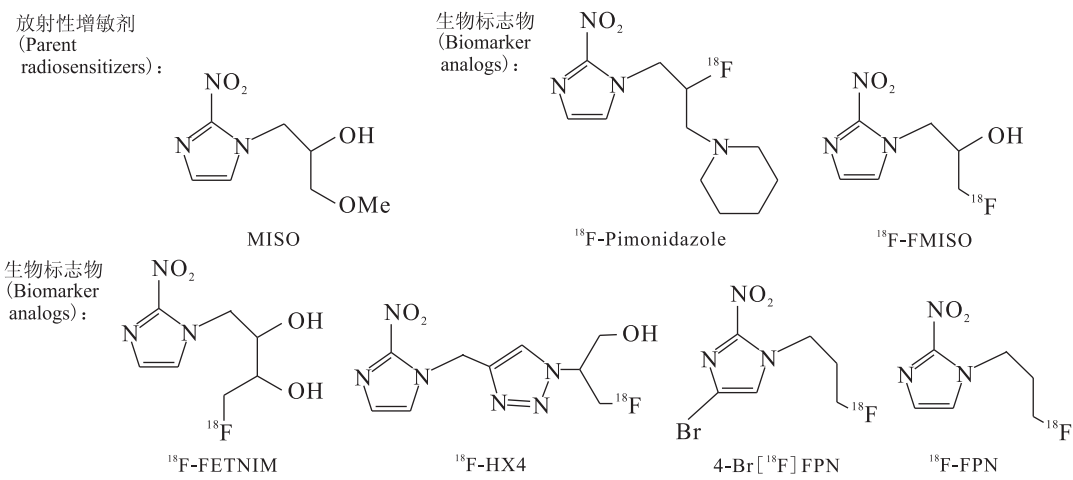


图 2 MISO 衍生物类肿瘤显像剂  
Fig. 2 MISO derivative tumor imaging

1.1 <sup>18</sup>F-氟赤硝基咪唑

<sup>18</sup>F-氟赤硝基咪唑(<sup>18</sup>F-FETNIM)是一种亲水性强、毒性低、正常组织摄取较低的肿瘤乏氧显像剂,对<sup>18</sup>F-FMISO 的结构稍加改造修饰即可得到。<sup>18</sup>F-FETNIM 在脑和骨骼中分布较少,在肾和肠中分布较多,且体内消除速率快,是近年来的研究热点<sup>[1]</sup>。<sup>18</sup>F-FETNIM 的周围组织代谢率、脱氟率和乏氧组织代谢率均适用于 PET/CT,且优于<sup>18</sup>F-FMISO,是一种高度稳定、耐用的放射性显像剂。与<sup>18</sup>F-FMISO、<sup>18</sup>F-FDG 相比,<sup>18</sup>F-FDG 的肿瘤/血放射性摄取比值最高,<sup>18</sup>F-FETNIM<sup>[2]</sup>次之,而<sup>18</sup>F-FETNIM 的肿瘤/肌肉比值要明显高于<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>18</sup>F-FMISO。通过肿瘤的放射性自显影显示,乏氧区域吸收的<sup>18</sup>F-FETNIM 要比正常区域多。然而<sup>18</sup>F-FETNIM 在组织中早期摄取值是多变的,受局部血流灌注的影响较大。研究表明,<sup>18</sup>F-FETNIM 反映肿瘤乏氧和氧合状态的效果比较满意,且治疗后生存周期短的患者往往治疗前就有较高的<sup>18</sup>F-FETNIM 摄取值<sup>[3]</sup>。<sup>18</sup>F-FETNIM 摄取值受几种生物学可变因素影响如乏氧、糖代谢和血管再生术,与<sup>18</sup>F-FMISO 的 PET/CT 联合显像能为放射治疗确定乏氧和再增殖生物学靶区,以通过剂量调强放疗提高再增殖和乏氧区域的放疗剂量,从而提高肿瘤的局部控制率和患者的远期生存质量<sup>[4]</sup>。<sup>18</sup>F-FETNIM 作为第二代肿瘤乏氧显像剂,具有良好的应用前景<sup>[5]</sup>。

1.2 <sup>18</sup>F-HX4

<sup>18</sup>F-4-2-硝基-1H-咪唑基-甲基-1H-1,2,3-三唑-3-(2-硝基苯磺酰氧基)丙醇乙酯(<sup>18</sup>F-HX4)的制备方法简单、方便、安全、可靠,能选择性地浓聚于恶性肿瘤,可用于肿瘤组织乏氧情况的检测,主要经肾脏及胆囊排泄,与肠道无关。对于头颈部肿瘤,<sup>18</sup>F-HX4 注射后 55~80 min 时即可显示良

好的肿瘤/肌肉放射性摄取比值(T/M, 1.4),而其他显像剂通常需要等待 120~240 min 后可进行显像。在肺癌中,<sup>18</sup>F-HX4 的 T/M 值与<sup>18</sup>F-FMISO 相似,且随显像时间的延长略微增高,较短的等待时间(约 90 min)即可进行显像。<sup>18</sup>F-HX4 比<sup>18</sup>F-FMISO 有更高的乏氧组织敏感性和特异性,在一定程度上克服了<sup>18</sup>F-FMISO 清除率慢、乏氧区域和周围正常组织对比不明显、成像时间晚等缺陷<sup>[6]</sup>。<sup>18</sup>F-HX4 作为一种反映肿瘤细胞乏氧状态的显像剂,与内源性乏氧标志物 CAIX 高度相关,比<sup>18</sup>F-FMISO 更真实地反映肿瘤乏氧,是近年来研究的一种新型乏氧显像剂,研究前景看好<sup>[7]</sup>。

1.3 <sup>18</sup>F-哌莫硝唑

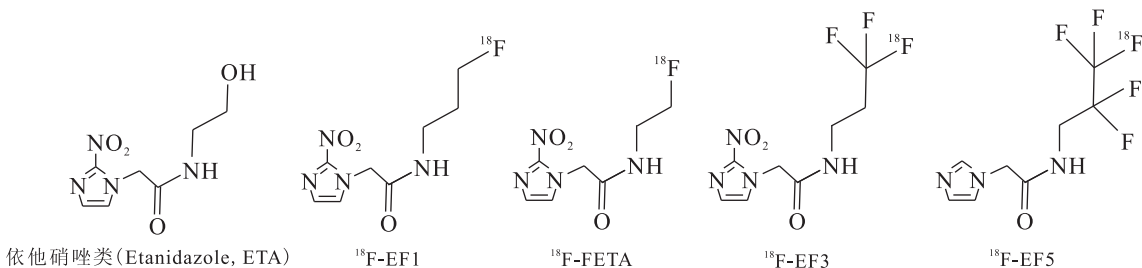
<sup>18</sup>F-哌莫硝唑(<sup>18</sup>F-FPIMO)在生长的肿瘤模型鼠中有摄取,给药 3 h 后,肿瘤组织的放射性摄取是肌肉的 2~6 倍。<sup>18</sup>F-FPIMO 的放射自显影结果与免疫组化相似。研究表明,<sup>18</sup>F-FPIMO 与<sup>18</sup>F-氟代氨基葡萄糖苷(<sup>18</sup>F-FAZA)相比,主要通过肝、肾代谢并且血流代谢迅速导致肿瘤绝对值摄取低,并不具备成为良好乏氧显像剂的潜力<sup>[8]</sup>。

1.4 <sup>18</sup>FPN、<sup>18</sup>FON、4-Br<sup>18</sup>FPN

<sup>18</sup>F-1-(3-氟丙基)-2-硝基咪唑(<sup>18</sup>FPN)、<sup>18</sup>F-1-(8-氟丙基)-2-硝基咪唑(<sup>18</sup>FON)与<sup>18</sup>F-FMISO 相比,具有更高的初始脑摄取、脑清除迅速,在肿瘤组织中的摄取不明显。<sup>18</sup>F-4-溴-1-(3-氟丙基)-2-硝基咪唑(4-Br<sup>18</sup>FPN)初始脑摄取量明显高于<sup>18</sup>F-FMISO,但清除迅速,在肿瘤中的定位效应不及<sup>18</sup>F-FMISO<sup>[9]</sup>。以上三种均未表现出作为脑乏氧显像剂的潜力。

2 ETA 衍生物类肿瘤乏氧显像剂

部分 ETA 衍生物类肿瘤乏氧显像剂结构式示于图 3。



放射性增敏剂(Parent radiosensitizers):ETA;生物标志物(Biomarker analogs):<sup>18</sup>F-EF1,<sup>18</sup>F-FETA,<sup>18</sup>F-EF3,<sup>18</sup>F-EF5

图 3 ETA 衍生物类肿瘤乏氧显像剂  
Fig. 3 ETA derivative tumor imaging

2.1 <sup>18</sup>F-依他硝唑

<sup>18</sup>F-依他硝唑(<sup>18</sup>F-FETA)与<sup>18</sup>F-EF1 结构非常相似,其区别在于酰胺基团支链少了一个碳原子<sup>[10]</sup>。研究表明,注射 4 h 后,<sup>18</sup>F-FETA 在心脏、肠、肾和肿瘤中的摄取与<sup>18</sup>F-FMISO 类似,但在肝脏和肺中<sup>18</sup>F-FETA 的摄取比<sup>18</sup>F-FMISO 要低。<sup>18</sup>F-FETA 能够快速的通过血脑屏障,注射 4 h 后的脑/血流值为 1.07±0.31。<sup>18</sup>F-FETA 作为一种乏氧显像剂,并未得到比<sup>18</sup>F-FMISO 更好的效果<sup>[11]</sup>。

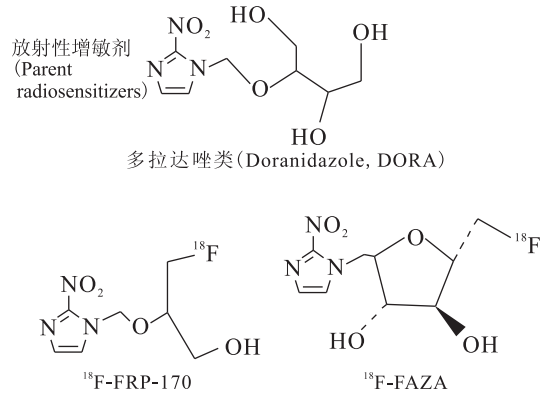
2.2 <sup>18</sup>F-EF 系列

<sup>18</sup>F-EF 系列主要包括 EF1、EF3 和 EF5 等,与<sup>18</sup>F-FMISO 相比,EF 系列的 2-硝基咪唑支链上的羟基换成了酰胺基团,与乏氧细胞的结合更具有特异性,同时毒性明显下降。EF 系列主要通过泌尿系统代谢。其中<sup>18</sup>F-2-(2-硝基-1-咪唑)-N-(3-氟丙基)-乙酰胺(<sup>18</sup>F-EF1)在乏氧组织中的结合与滞留性质与<sup>18</sup>F-FMISO 相似,但其代谢比<sup>18</sup>F-FMISO 慢,更适合于乏氧显像<sup>[12]</sup>。<sup>18</sup>F-2-(2-硝基-1-咪唑)-N-(3,3,3-三氟丙基)-乙酰胺(<sup>18</sup>F-EF3)与<sup>18</sup>F-FMISO 相比,毒性小。Mahy 等<sup>[13]</sup>分析了不同氧浓度下<sup>18</sup>F-EF3 的药代动力学、生物学分布、代谢及特异性等情况,同时对<sup>18</sup>F-EF3 和<sup>18</sup>F-2-(2-硝基-1-咪唑)-N-(3,3,3-五氟丙基)-乙酰胺(<sup>18</sup>F-EF5)在同一模型中用免疫荧光检测方法进行对比,结果显示:<sup>18</sup>F-EF3 的摄取量与氧浓度呈负相关,<sup>18</sup>F-EF3 的 T/M 值与<sup>18</sup>F-EF5 的荧光强度有密切关系。<sup>18</sup>F-EF3 的药代动力学、生物学分布、代谢产物均与<sup>18</sup>F-FMISO 相似,在注射后 4 h,两者有相似的瘤内分布,但<sup>18</sup>F-EF3 对乏氧的特异性较<sup>18</sup>F-FMISO 差,比<sup>18</sup>F-FMISO 有更快的血清清除率,说明<sup>18</sup>F-EF3 并不比<sup>18</sup>F-FMISO 更具优势<sup>[14]</sup>。此外Mahy等<sup>[15-16]</sup>对<sup>18</sup>F-EF3 进行了临床研究,发现在头颈部鳞状细胞癌中有摄取和滞留,具有一定的应用前景。<sup>18</sup>F-EF5 注入人体后,能快速、均匀地分布到所有组织,并且在体内的稳定性高,是一种非侵入性评估肿瘤乏氧的有效方法<sup>[17-18]</sup>。<sup>18</sup>F-EF5 注入肿瘤患者体内后,4~6 h 肿瘤组织显像清晰,且辐射剂量在安全范围内,不同类型的肿瘤均可采用<sup>18</sup>F-EF5 进行 PET/CT 乏氧显像<sup>[19]</sup>。

3 DORA 衍生物类肿瘤乏氧显像剂

部分 DORA 衍生物类肿瘤乏氧显像剂结构

式示于图 4。



生物标志物(Biomarker analogs):<sup>18</sup>F-FRP-170,<sup>18</sup>F-FAZA

图 4 DORA 衍生物类肿瘤显像剂

Fig. 4 DORA derivative tumor imaging

3.1 <sup>18</sup>F-氟代氨基霉素糖苷

<sup>18</sup>F-FAZA 中 2-硝基咪唑的支链是一个五元环。<sup>18</sup>F-FAZA 可特异性聚集于乏氧细胞内,其肿瘤/肌肉放射性摄取比值、肿瘤/血流放射性摄取比值均较高,有较好的生物动力学。与<sup>18</sup>F-FMISO 相比,<sup>18</sup>F-FAZA 在肿瘤中的摄取较低,但具有更快的血液和非靶组织清除率,主要经肾脏排泄,肠道内放射性低,对于腹部肿瘤显像具有明显的优势。多项研究已证实<sup>18</sup>F-FAZA 作为乏氧显像剂的可行性以及较高的图像质量,并可根据其显像结果确定乏氧区,从而制定放疗方案,且高的<sup>18</sup>F-FAZA 摄取值是肿瘤预后不良的独立预测因子<sup>[20-22]</sup>。

3.2 1-[2-氟-1-(羟甲基)-乙氧基]甲基-2-硝基咪唑

1-[2-氟-1-(羟甲基)-乙氧基]甲基-2-硝基咪唑(<sup>18</sup>F-FRP-170)是一种新的乏氧放射增敏剂。与<sup>18</sup>F-FMISO 相比,2-硝基咪唑支链上的羟基置换成了醚键,具有较低的亲水性。<sup>18</sup>FRP-170 可以浓聚在活的乏氧细胞中,但是不能在低代谢的乏氧细胞如凋亡细胞中摄取。<sup>18</sup>FRP-170 的 SUV 值与 TpO<sub>2</sub> 有显著的关系。在胶质细胞瘤中,<sup>18</sup>FRP-170<sup>[23]</sup>的高摄取代表该区域存在高密度的乏氧细胞,从而确定乏氧区域。<sup>18</sup>FRP-170 与脱氧葡萄糖在诊断缺血但存活的心肌时同样有效,PET 显像适用于缺血但存活心肌的定量估测或者急性心肌损害的准确诊断。由此可以得出<sup>18</sup>FRP-170 是一种新的有前途的乏氧显像剂,对于临床乏氧区域的诊断有很大帮助<sup>[24]</sup>。

#### 4 $^{18}\text{F}$ FDG-2-硝唑等杂合化合物

部分 $^{18}\text{F}$ FDG-2-硝唑等杂合化合物结构式示于图 5。放射性示踪剂被动扩散进入乏氧细胞,为获得较高摄取值和较长滞留时间的乏氧显像剂,将对乏氧敏感的 2-硝基咪唑和活性传输分子如葡萄糖、络氨酸结合,以促进细胞摄取。Patt 等<sup>[25]</sup>将 2-硝基咪唑基团与 $^{18}\text{F}$ FDG 直接相连,得到 $^{18}\text{F}$ FDG-2-硝唑( $^{18}\text{F}$ FDG-2-Nim)。 $^{18}\text{F}$ FDG-2-Nim 的优点是合成产率高,在肿瘤细胞中有初始摄取,但在乏氧组织中不能很好地滞留,从而影响了应用。此外还有 $^{18}\text{F}$ -GAZ、 $^{18}\text{F}$ -FNT 等,未见放射性显像评价。

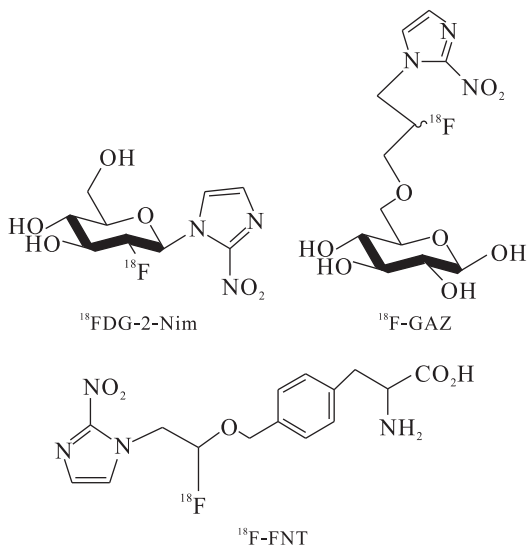


图 5 部分 $^{18}\text{F}$ FDG-2-硝唑等杂合化合物结构式

Fig. 5  $^{18}\text{F}$ FDG-2-Nim derivative tumor imaging

#### 5 $^{18}\text{F}$ -silamisonidazoles 衍生物

$^{18}\text{F}$ -silamisonidazoles 衍生物结构式示于图 6。Bernard-Gauthier 等<sup>[26]</sup>提供一种合成方法,将硅-氟化物受体(SIFA-IE)进行同位素交换,从而进行 $^{18}\text{F}$ 标记。这种方法不需要标记物与前

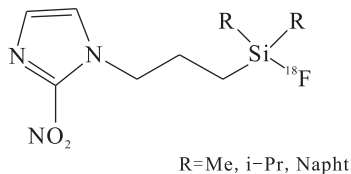


图 6  $^{18}\text{F}$ -silamisonidazoles 衍生物

Fig. 6  $^{18}\text{F}$ -silamisonidazoles derivative

体分离,并且反应条件温和。Yoann 等<sup>[27]</sup>利用这种方法合成了 $^{18}\text{F}$ -氟硅苯叔丁基-MISO( $^{18}\text{F}$ -Si-FA-MISO)。 $^{18}\text{F}$ -氟硅苯叔丁基-MISO 在体内稳定,其中硅与 $^{18}\text{F}$ 的亲合力要比碳与 $^{18}\text{F}$ 大, $^{18}\text{F}$ -Si-FA-MISO 具有亲油性( $\lg D=2.12$ ),在正常组织中清除慢,但是在乏氧组织中有摄取,还需要进一步的实验研究来验证其作为肿瘤乏氧显像剂的可能性。

#### 6 $^{68}\text{Ga}$ -标记的硝基咪唑类衍生物

$^{68}\text{Ga}$ -标记的硝基咪唑类衍生物结构式示于图 7。 $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-NI、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NI、 $^{68}\text{Ga}$ -SCN-NOTA-NI、 $^{68}\text{Ga}$ -SCN-Bz-DOTA-NI 都是 $^{68}\text{Ga}$ 标记的硝基咪唑类乏氧显像剂。其中 $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-硝基咪唑( $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-nitroimidazole)和 $^{68}\text{Ga}$ -SCN-Bz-DOTA-硝基咪唑( $^{68}\text{Ga}$ -SCN-Bz-DOTA-nitroimidazole)在注射 60 min 后的瘤/肉放射性摄取比值为 0.65,比 $^{18}\text{F}$ -FAZA 和 $^{18}\text{F}$ -FMISO 在同一时间点低。 $^{68}\text{Ga}$ 标记的硝基咪唑类衍生物的优点在于 $^{68}\text{Ga}$ 通过发生器( $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ )生成,不需要使用回旋加速器,从而节省成本。但是 $^{68}\text{Ga}$ 标记的硝基咪唑类衍生物作为乏氧显像剂并没有超过 $^{18}\text{F}$ -FMSIO,临床研究及应用前景有限。

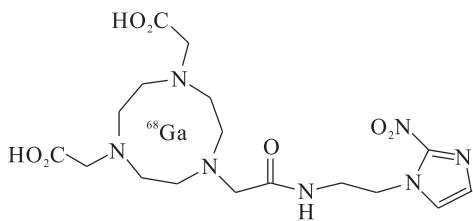


图 7  $^{68}\text{Ga}$  标记的硝基咪唑类衍生物

Fig. 7  $^{68}\text{Ga}$ -labeled NOTA complex containing a 2-nitroimidazole moiety

#### 7 糖基-硝基咪唑类化合物( $^{124}\text{I}$ -IAZA 类似物)

$^{124}\text{I}$  是一个半衰期为 4.2 d 的正电子核素,但 $^{124}\text{I}$ 并没有被广泛应用,原因如下:(1)  $^{124}\text{I}$  正电子衰变的分支比(0.24)比 $^{18}\text{F}$  的正电子衰变的分支比(0.97)低;(2) 具有较高的能量导致了较长的辐射范围和较差的影像分辨率;(3)  $^{124}\text{I}$  衰变非常复杂,包括几种高能量的  $\gamma$  射线。

##### 7.1 $^{124}\text{I}$ -碘代硝基咪唑核苷

Reischl 等<sup>[28]</sup>比较了 $^{124}\text{I}$ -碘代硝基咪唑核苷



( $^{124}\text{I}$ -IAZA)(图 8)、 $^{18}\text{F}$ -FAZA 和  $^{18}\text{F}$ -FMISO 三种显像剂,其中 $^{18}\text{F}$ -FAZA 具有明显高的肿瘤/本底值( $5.19 \pm 0.73$ ),而 $^{18}\text{F}$ -FMISO 和 $^{124}\text{I}$ -IAZA 分别为  $3.98 \pm 0.66$  和  $2.06 \pm 0.26$ 。尽管 $^{124}\text{I}$  半衰期比 $^{18}\text{F}$  长,但是 $^{124}\text{I}$ -IAZA 并没有更好的肿瘤/正常组织放射性摄取比值,临床意义不大。

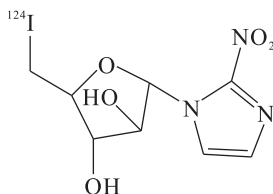


图 8  $^{124}\text{I}$ -IAZA 结构式

Fig. 8 Structural formula of  $^{124}\text{I}$ -IAZA

## 7.2 $^{124}\text{I}$ -半乳糖苷-2-硝基咪唑

$^{124}\text{I}$ -半乳糖苷-2-硝基咪唑<sup>[29]</sup> ( $^{124}\text{I}$ -IAZG) (图 9)水溶性强,在荷瘤小鼠血液中清除快,注射后在肿瘤细胞中的显像随时间缓慢持续的下降,但肿瘤/正常组织放射性摄取比值增加。与 $^{18}\text{F}$ -FMISO 比较,并未表现出更好的优势。

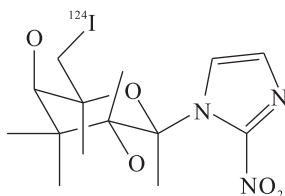


图 9  $^{124}\text{I}$ -IAZG 的结构式

Fig. 9 Structural formula of  $^{124}\text{I}$ -IAZG

## 7.3 $^{124}\text{I}$ -吡喃半乳糖苷-2-硝基咪唑

$^{124}\text{I}$ -吡喃半乳糖苷-2-硝基咪唑( $^{124}\text{I}$ -IAZGP)<sup>[30-31]</sup>在体内清除速率快、安全,但在肿瘤组织中摄取不足,作为肿瘤乏氧显像剂应用于临床的前景有限。

## 8 [ $^{64}\text{Cu}$ ]ATSM-Nim

$^{64}\text{Cu}$  标记的双-三氯甲基砷(bisthiosemicarbazone, BTS)衍生物是另一个研究热点,以 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 为代表, $^{64}\text{Cu}$ -ATSM-Nim 结构式示于图 10,其显像机制并不明确,初步认为其通过异常线粒体还原机制选择性滞留于乏氧细胞,具有较高的细胞摄取量和更快的从正常氧合组织清除的速率。利用硝基咪唑明确的显像机制,将 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 与 2-硝基咪唑进行杂合,显示在乏氧细胞

中并没有更高的肿瘤摄取值,应用前景有限<sup>[32]</sup>。

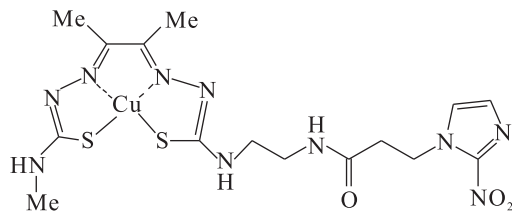


图 10 [ $^{64}\text{Cu}$ ]ATSM-Nim 结构式

Fig. 10 [ $^{64}\text{Cu}$ ]ATSM-Nim structural formula

## 9 总结和展望

PET 因其具有更高的空间分辨率和更精确的定量定位分析能力,能提供有价值的功能和代谢方面的信息,对检测肿瘤乏氧具有更大的优势。乏氧组织显像剂<sup>[33-37]</sup>有重要的临床应用价值和广阔的应用前景,尤其是在肿瘤的诊断、治疗方案的选择以及预后评价方面具有优越性,随着研究的不断深入,乏氧显像剂将在临床诊治中发挥越来越重要的作用。目前最好的应用于临床的肿瘤乏氧显像剂只有 $^{18}\text{F}$ -FMISO 和 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM。而 $^{18}\text{F}$ -FMISO 存在很多缺陷, $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 显像机制并不明确,且 $^{64}\text{Cu}$  核素生产成本高,对加速器要求高,限制了其临床应用。硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂因其显像机理明确,药代动力学和药理作用清楚,随着各种硝基咪唑的衍生物不断深入研究,更理想的适用于临床应用的肿瘤乏氧显像剂值得期待。

本文对正电子标记的硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂进行了综述。对硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂进行化学结构修饰,按结构分 MISO 衍生物类( $^{18}\text{F}$ -FETNIM、 $^{18}\text{F}$ -FPIMO、 $^{18}\text{F}$ -HX4 等)、ETA 衍生物类( $^{18}\text{F}$ -FETA、 $^{18}\text{F}$ -EF 系列)、DORA 衍生物类( $^{18}\text{F}$ -FAZA、 $^{18}\text{F}$ -FRP-170)、 $^{124}\text{I}$ -IAZA 类似物、 $^{68}\text{Ga}$  标记的硝基咪唑类衍生物等。由于常规乏氧显像剂存在着各自的缺陷,一系列新的化合物被提出,如 2-硝基咪唑和 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 杂合形成的 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM-Nim,利用氟-硅化合物受体进行同位素交换等方法合成的 $^{18}\text{F}$ -SiFA-MISO,对寻找性能更优的硝基咪唑类肿瘤乏氧显像剂起到很大作用。此外随着计算机辅助药物分子设计技术的发展对于有效缩短新药筛选时间、研究药物作用机理提供很大帮助。

随着测定方法的不断改进及不同测定技术的合理联合应用,对肿瘤氧合状态的精确测定将会有效的应用于临床,乏氧显像有着重要的临床应用价值和广阔的应用前景。

### 参考文献:

- [1] Tuula T, Kaisa L, Jarmo K, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoroerythronitroimidazole radiation dosimetry in cancer studies[J]. J Nucl Med, 2002, 43: 1674-1680.
- [2] Tove G, Lise B, Paivi M, et al. Comparison of the biodistribution of two hypoxia markers [ $^{18}\text{F}$ ] FET-NIM and [ $^{18}\text{F}$ ] FMISO in an experimental mammary carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31: 513-520.
- [3] Li L, Hu M, Zhao W, et al.  $^{18}\text{F}$ -FETNIM PET/CT hypoxia imaging in non-small cell lung cancer: preliminary clinical observation[J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2010, 9(6): 330-333.
- [4] Laetitia V, David G, Anne T, et al. Hypoxia imaging of uterine cervix carcinoma with  $^{18}\text{F}$ -FETNIM PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37: 1065-1068.
- [5] Hu M, Xing L, Mu D, et al. Hypoxia imaging with  $^{18}\text{F}$ -fluoroerythro-nitroimidazole integrated PET/CT and immunohistochemical studies in non-small cell lung cancer[J]. Clin Nucl Med, 2013, 38: 591-596.
- [6] Chen L, Zhang Z, Hartmuth C K, et al.  $^{18}\text{F}$ -HX4 hypoxia imaging with PET/CT in head and neck cancer: a comparison with  $^{18}\text{F}$ -FMISO[J]. Nuclear Medicine Communications, 2012, 33: 1096-1102.
- [7] Ludwig J D, Natasja G L, Marco H M J, et al. Preclinical evaluation and validation of [ $^{18}\text{F}$ ]-HX4, a promising hypoxia marker for PET imaging[J]. PNAS, 2011, 108: 14620-14625.
- [8] Morten B, Steen J, Michael R H, et al. PET imaging of tumor hypoxia using  $^{18}\text{F}$ -labeled pimonidazole[J]. Acta Oncologica, 2013, 52: 1300-1307.
- [9] Fumihiko Y, Mizuho A, Yoshiya F, et al. Synthesis and evaluation of 4-bromo-1-(3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoropropyl)-2-nitro-imidazole with a low energy LUMO orbital designed as brain hypoxia targeting imaging agent biol[J]. Pharm Bull, 2002, 25(5): 616-621.
- [10] Janet S R, Philip D H, Lay K C, et al. Characterization of [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroetanidazole, a new radiopharmaceutical for detecting tumor hypoxia[J]. J Nucl Med, 1999, 40: 1072-1079.
- [11] Barthel H, Wilson H, Collingridge D R, et al. *In vivo* evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroetanidazole as a new marker for imaging tumor hypoxia with positron emission tomography[J]. British Journal of Cancer, 2004, 90: 2232-2242.
- [12] Evans S M, Kachur A V, Shiue C Y, et al. Noninvasive detection of tumor hypoxia using the 2-nitroimidazole [ $^{18}\text{F}$ ] EF1[J]. J Nucl Med, 2000, 41: 326-327.
- [13] Mahy P, de Bast M, Leveque P H, et al. Preclinical validation of the hypoxia tracer 2-(2-nitroimidazol-1-yl)-N-(3, 3, 3-[ $^{18}\text{F}$ ] trifluoropropyl)-acetamide, [ $^{18}\text{F}$ ]-EF3[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31: 1263-1272.
- [14] Mahy P, de Bast M, Gillart J, et al. Detection of tumor hypoxia: comparison between EF5 adducts and [ $^{18}\text{F}$ ]-EF3 uptake on an individual mouse tumor basis[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33: 553-556.
- [15] Mahy P, de Bast M, de Groot T, et al. Comparative pharmacokinetics, biodistribution, metabolism and hypoxia-dependent uptake of [ $^{18}\text{F}$ ] EF3 and [ $^{18}\text{F}$ ] FMISO in rodent tumor models[J]. Radiother Oncol, 2008, 89: 353-360.
- [16] Mahy P, Geets X, Lonnew M, et al. Determination of tumour hypoxia with [ $^{18}\text{F}$ ]-EF3 in patients with head and neck tumours: a phase I study to assess the tracer pharmacokinetics, biodistribution and metabolism[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35: 1282-1289.
- [17] Jonna S, Heidi H, Katri K, et al. Uptake of [ $^{18}\text{F}$ ] EF5 as a tracer for hypoxic and aggressive phenotype in experimental head and neck squamous cell carcinoma[J]. Translational Oncology, 2014, 7: 323-330.
- [18] Gaber K, Marko S, Olli E, et al.  $^{18}\text{F}$ -EF5: a new PET tracer for imaging hypoxia in head and neck cancer[J]. J Nucl Med, 2008, 49: 1944-1951.
- [19] Lilie L L, Antti S, James B S, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of the hypoxia tracer  $^{18}\text{F}$ -EF5 in oncologic patients[J]. Cancer Biother Radio, 2012, 7(27): 412-419.
- [20] Gyorgy B H, Leonie B B, Johannes A L, et al. Head and neck tumor hypoxia imaging by  $^{18}\text{F}$ -fluoroazomycin-arabioside ( $^{18}\text{F}$ -FAZA)-PET a review[J]. Clin Nucl Med, 2014, 39(1): 44-48.
- [21] Hayashi K, Furutsuka K, Takei M, et al. High-yield automated synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroazomycin

- arabinoside ( $[^{18}\text{F}]$  FAZA) for hypoxia-specific tumor imaging[J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69(7): 1007-1013.
- [22] Mortensen L S, Busk M, Nordmark M, et al. Accessing radiation response using hypoxia PET imaging and oxygen sensitive electrodes: a preclinical study[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(3): 418-423.
- [23] Takaaki B, Kazunori T, Toshiaki S, et al. Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ -FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2014, 16: 127-135.
- [24] Ichiyo S, Toshihiro K, Masayuki K, et al. Imaging of hypoxic lesions in patients with gliomas by using positron emission tomography with 1-(2- $[^{18}\text{F}]$  fluoro-1-[hydroxymethyl] ethoxy) methyl-2-nitroimidazole, a new  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-nitroimidazole analog[J]. *J Neurosurg*, 2010, 113: 358-368.
- [25] Patt M, Sorger D, Scheunemann M, et al. Adduct of 2- $[^{18}\text{F}]$  FDG and 2-nitroimidazole as a putative radiotracer for the detection of hypoxia with PET: synthesis *in vitro*- and *in vivo*- characterization[J]. *Appl Radiat Isot*, 2002, 57(5): 705-712.
- [26] Bernard-Gauthier V, Wangler C, Schirmacher E.  $^{18}\text{F}$ -labeled silicon-based fluoride acceptors: potential opportunities for novel positron emitting radiopharmaceuticals[J]. *Biomed Res Int*, 2014: 454-503.
- [27] Yoann J, Rabah A, Laurent B, et al. Synthesis of new  $^{18}\text{F}$ -radiolabeled silicon-based nitroimidazole compounds[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, 21: 3680-3688.
- [28] Reischl G, Dorow D S, Cullinane C, et al. Imaging of hypoxia with  $[^{124}\text{I}]$  IAZA in comparison with  $[^{18}\text{F}]$  FMISO and  $[^{18}\text{F}]$  FAZA-first small animal PET results[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10: 203-211.
- [29] Christopher C R, Peter B, Pat Z, et al. Tumor hypoxia imaging in orthotopic liver tumors and peritoneal metastasis: a comparative study featuring dynamic  $^{18}\text{F}$ -MISO and  $^{124}\text{I}$ -IAZG PET in the same study cohort[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 39-46.
- [30] O'Donoghue J A, Guillem J G, Schöder H, et al. Pilot study of PET imaging of  $^{124}\text{I}$ -iodoazomycin galactopyranoside (IAZGP), a putative hypoxia-imaging agent, in patients with colorectal cancer and head and neck cancer[J]. *Ejnm Research*, 2013, 3(1): 1-10.
- [31] Riedl C C, Brader P, Zanzonico P B, et al. Imaging hypoxia in orthotopic rat liver tumors with iodine  $^{124}\text{I}$ -labeled iodoazomycin galactopyranoside PET[J]. *Radiology*, 2008, 248: 561-570.
- [32] Bonnitcha P D, Bayly S R, Theobald M B M, et al. Nitroimidazole conjugates of bis (thiosemicarbazonato)  $^{64}\text{Cu}$  (II): potential combination agents for the PET imaging of hypoxia[J]. *Inorg J Biochem*, 2010, 104(2): 126-135.
- [33] 汪建军, 张剑英, 朱霖.  $^{18}\text{F}$  标记乏氧组织显像剂的研究进展[J]. *同位素*, 2004, 7(4): 241-246.
- [34] Egesta L, Ilaria G, Arturo C, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(4): 365-384.
- [35] 李莉, 李美佳, 郑妙. 乏氧组织显像剂研究最新进展[J]. *国外医学·放射医学核医学分册*, 1999, 23(3): 134-139.
- [36] 汪会, 徐慧琴. 肿瘤乏氧显像剂的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2012, 36(6): 366-370.
- [37] Melinda W, Frank W. Positron emission tomography radiotracers for imaging hypoxia[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2013, 56: 244-250.