

# 3-羟基-4-吡啶酮类螯合剂在镓放射性药物中的研究进展及展望

董琳琳<sup>1,2</sup>, 沈浪涛<sup>2,1,\*</sup>

1. 中国原子能科学研究院 国家同位素工程技术研究中心, 北京 102413;

2. 原子高科股份有限公司, 北京 102413

**摘要:** 目前, 在肿瘤等重大疾病的早期诊断中, PET/CT(或 PET/MRI)是灵敏度最高、分辨率最好的医学影像手段。PET/CT(或 PET/MRI)依赖于 PET 药物, 很大程度上依赖于<sup>18</sup>F PET 药物。然而, 随着世界上第一个<sup>68</sup>Ga 药物(<sup>68</sup>Ga-DOTATATE)获得美国 FDA 批准进入市场, <sup>68</sup>Ga 及其药物的研究正受到越来越多的关注。本文首先介绍了镓的基本核性质和化学性质, 然后提出了金属双功能螯合剂的设计要求, 并讨论了一些常用镓螯合剂的优缺点。由于 3-羟基-4-吡啶酮基团对三价镓离子具有高的亲和力和选择性, 因此, 特别重点关注了 3-羟基-4-吡啶酮多齿螯合剂在镓放射性药物中的最新研究进展。最后, 还对 3-羟基-4-吡啶酮多齿螯合剂在镓放射性药物中的应用前景进行了展望。

**关键词:** 3-羟基-4-吡啶酮; <sup>67/68</sup>Ga; 螯合剂; 放射性药物

**中图分类号:** R817    **文献标志码:** A    **文章编号:** 0253-9950(2019)05-0418-14

**doi:** 10.7538/hhx.2018.YX.2018040

## Progress and Prospects of 3-Hydroxy-4-Pyridinone Chelators in Gallium Radiopharmaceuticals

DONG Lin-lin<sup>1,2</sup>, SHEN Lang-tao<sup>2,1,\*</sup>

1. National Isotope Center of Engineering and Technology, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China; 2. HTA Co. Ltd., Beijing 102413, China

**Abstract:** At present, PET/CT (or PET/MRI) is a powerful imaging technique with the highest sensitivity and spatial resolution for the early diagnoses of major diseases, such as cancers. PET/CT (or PET/MRI) relies on PET radiopharmaceuticals, especially heavily relies on <sup>18</sup>F PET radiopharmaceuticals. However, with a market approval of FDA for the first <sup>68</sup>Ga radiopharmaceutical (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE) in the world, <sup>68</sup>Ga and its radiopharmaceuticals receive more and more attention. In this review article, firstly, basic nuclear characteristics and chemical properties of gallium were described. Secondly, the requirement of design for bifunctional metallic chelators was suggested. Then, the advantages and disadvan-

收稿日期: 2018-06-12; 修订日期: 2018-08-08

作者简介: 董琳琳(1989—), 女, 河南驻马店人, 博士研究生, 放射性同位素技术专业, E-mail: donglinlin07@163.com

\* 通信联系人: 沈浪涛(1963—), 男, 浙江永康人, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事放射性药物化学、药物无机化学和合成有机化学的研究, E-mail: shenlt@yahoo.com

网络出版时间: 2018-11-27; 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2045.TL.20181127.0932.006.html>

tages of some common gallium chelators were discussed. Due to the high affinity and selectivity of 3-hydroxy-4-pyridinones (3, 4-HPs) to Ga(III), the newest progress of 3-hydroxy-4-pyridinone multidentate chelators, which were used in gallium radiopharmaceuticals, was focused on. Finally, the prospects of 3-hydroxy-4-pyridinone multidentate chelators in gallium radiopharmaceuticals were also proposed.

**Key words:** 3-hydroxy-4-pyridinone; <sup>67/68</sup>Ga; chelator; radiopharmaceutical

放射性药物是指含有放射性核素、用于人类疾病诊断和治疗的药物。放射性药物中的放射性核素既可以是非金属放射性核素也可以是金属放射性核素。在元素周期表中,金属元素占大多数。在已发现的放射性核素中,金属放射性核素的数目也远远超过非金属放射性核素的数目。由于金属放射性核素具有更广泛的核性质(半衰期、衰变特性等)、丰富的配位化学并易于得到,因此,金属放射性核素无论在核医学临床应用(如<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记药物在整个核医学诊断程序中占了80%以上)、还是在新的放射性药物的研发中都具有特别重要的作用。虽然有少数的金属放射性药物是简单的无机化合物(如氯化锶[<sup>89</sup>Sr]),但绝大多数金属放射性药物含有与金属放射性核素配位的螯合剂以及生物靶向分子。金属放射性药物的形成和结构如图1所示。当放射性金属核素为<sup>67</sup>Ga/<sup>68</sup>Ga等发射γ或β<sup>+</sup>的核素时,即形成核医学显像诊断药物;当放射性金属核素为<sup>177</sup>Lu等发射β<sup>-</sup>、α或俄歇电子核素时,即形成核医学治疗药物<sup>[1-4]</sup>。

在核医学显像诊断中单光子发射计算机断层显像(SPECT)和正电子发射计算机断层显像(PET)是最主要的两种显像技术。SPECT显像

是较为普及的显像模式,始于1960年代。在SPECT显像中,金属核素<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>一直是使用最多的核素。近年来,<sup>67</sup>Ga、<sup>111</sup>In等其它金属核素的放射性药物在SPECT显像中的应用日益增多。与SPECT显像比较,PET显像具有灵敏度更高、空间分辨率更好、辐射剂量更低、定量、无创、扫描速率更快等特点<sup>[5]</sup>。虽然,目前在PET显像中最常用的是以<sup>18</sup>F为主以及<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O的非金属放射性核素的药物,但是随着美国食品药品监督管理局(FDA)于2016年6月批准了用于神经内分泌肿瘤显像的第一个<sup>68</sup>Ga的PET显像药物,这种原先由非金属放射性核素主导PET药物的局面正在发生改变。基于<sup>68</sup>Ga金属核素组成的PET显像药物也展现出了越来越广阔的应用前景<sup>[6-7]</sup>,本文将对镓的螯合剂在放射性<sup>68</sup>Ga PET显像药物中的研究进展且对该类螯合剂的未來应用前景进行展望。

### 1 镓的核性质

常用镓放射性核素的核性质列于表1<sup>[8]</sup>。

在核医学中,人们所感兴趣的镓的放射性核素有<sup>66</sup>Ga、<sup>67</sup>Ga和<sup>68</sup>Ga。<sup>66</sup>Ga、<sup>67</sup>Ga是回旋加速器



图1 金属放射性药物的形成及结构示意图

Fig. 1 Formation and structure of metallic radiopharmaceutical

表1 常用镓放射性核素的核性质

Table 1 Nuclear characteristics of commonly used gallium radionuclides

核性质	<sup>66</sup> Ga	<sup>67</sup> Ga	<sup>68</sup> Ga
通常的生产方式	<sup>66</sup> Zn(p,n) <sup>66</sup> Ga	<sup>68</sup> Zn(p,2n) <sup>67</sup> Ga	<sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga发生器
衰变过程	电子俘获衰变 (EC,43%)/β <sup>+</sup> (57%)→ <sup>66</sup> Zn	EC(100%)→ <sup>67</sup> Zn	EC(11%)/β <sup>+</sup> (89%)→ <sup>68</sup> Zn
物理半衰期	9.5 h	78.3 h	68 min
γ发射(丰度)	511 keV(114%)	93 keV(38%);184 keV(24%);300 keV(22%)	511 keV(178%)

生产的核素,而 $^{68}\text{Ga}$ 是发生器生产的核素。 $^{67}\text{Ga}$ 发射 $\gamma$ 光子,可用于SPECT显像。在这些核素中, $^{67}\text{Ga}$ 在核医学中曾经得到了最多的应用,但是 $^{67}\text{Ga}$ 并不是用于诊断显像的理想放射性核素,由于其适合于显像的 $\gamma$ 光子的丰度相当低,与 $^{111}\text{In}$ 比较,要达到相同的 $\gamma$ 光子检测效率, $^{67}\text{Ga}$ 的用量必须为 $^{111}\text{In}$ 用量的3倍。

随着食品生产质量管理规范(GMP)级 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的商业化, $^{68}\text{Ga}$ 的应用正在迅速增加。由于母体核素 $^{68}\text{Ge}$ 具有长的物理半衰期(275 d), $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器具有较长的寿命。目前,GMP级 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器产生的镓离子,可以直接用于放射性药物的制备。 $^{68}\text{Ga}$ 是 $\beta^+$ 发射体,它可以用于PET显像。尽管 $^{68}\text{Ga}$ 是高效的正电子发射体,但是由于其68 min的半衰期对于那些靶点摄取较慢的放射性药物的应用受到了限制。因此,为了试图克服这种局限性,人们研究了将半衰期较长的 $^{66}\text{Ga}$ 作为替代 $^{68}\text{Ga}$ 的可行性。然而,由于 $^{66}\text{Ga}$ 高能正电子的长射程降低了PET图像的空间分辨率,因此, $^{66}\text{Ga}$ 不适宜作为理想的诊断显像药物。尽管如此,人们还是用 $^{66}\text{Ga}$ 标记了一些放射性药物,如单克隆抗体、白蛋白和血细胞等。

总之,综合考虑各种因素,对于小分子PET显像药物的研发, $^{68}\text{Ga}$ 核素是最适合的,具有较大的应用前景<sup>[1,9-11]</sup>。

## 2 镓的化学性质

在水溶液中,镓为+3价。在生理条件下, $\text{Ga(III)}$ 不产生氧化或还原反应。在 $\text{pH}=3\sim 7$ , $\text{Ga(III)}$ 发生水解反应生成不溶的 $\text{Ga(OH)}_3$ 。当 $\text{pH}>7$ , $\text{Ga(OH)}_3$ 重新溶解为 $\text{Ga(OH)}_4^-$ 。当形成 $\text{Ga(OH)}_3$ 和 $\text{Ga(OH)}_4^-$ 后,即使是多齿配体与这些氢氧化物的取代反应的动力学都是很慢的,因此,必须避免 $\text{Ga(OH)}_3$ 和 $\text{Ga(OH)}_4^-$ 的形成。通常 $^{68}\text{Ga}$ 的标记需要在弱配体,如柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐存在下进行,以避免不溶性 $\text{Ga(OH)}_3$ 的形成。根据软硬酸碱理论,由于 $\text{Ga(III)}$ 具有高电荷和小的离子半径,它属于路易斯硬酸。因此, $\text{Ga(III)}$ 能与离子性强、非极性的路易斯硬碱如氧和氮配体牢固结合,主要和羧酸盐、膦酸盐、氧肟酸、胺等官能团形成热力学稳定的配合物。在大多数情形下, $\text{Ga(III)}$ 形成6配位的变形八面体结构的配合物,有时也形成4或5配位的配合物。在设计 $\text{Ga(III)}$ 双功能螯合剂时,

应当考虑镓的化学性质<sup>[9,11]</sup>。

## 3 金属放射性药物中对双功能螯合剂的理想要求

在金属放射性药物中,双功能螯合剂具有多重作用:1)螯合剂的一端与自由的金属离子螯合,以避免转络合和水解反应的发生;2)螯合剂的另一端与生物靶向分子共价连接,使得药物具有靶向性,把放射性核素完整、特异地输送到药物靶点,用于显像或治疗<sup>[1,12]</sup>。研发新型金属放射性药物的关键之一是设计和合成与金属离子稳定配位的双功能螯合剂。

在进行金属放射性药物中双功能螯合剂的选择和设计时,要考虑金属放射性核素的化学性质和氧化态。理想的双功能螯合剂最好能满足以下要求:

1) 稳定性/惰性:双功能螯合剂应该形成热力学稳定和动力学惰性的金属配合物,以免在体内发生配体交换反应或水解;

2) 快速的络合动力学:在生物靶向分子适宜的 $\text{pH}$ 以及低温和低浓度下,双功能螯合剂的放射性标记应当高效、迅速;

3) 选择性:双功能螯合剂应该与所关心的放射性金属选择性地结合,以避免标记过程中的低比活度;

4) 多样化的偶联化学:在双功能螯合剂与靶向分子中的官能团偶联时具有灵活性,可以通过调节整个偶联物的极性进行药代动力学的优化;

5) 可及性:双功能螯合剂的合成应该简单、快速及经济合算,并且可以尽可能少的反应步骤进行克级规模的制备。

## 4 镓的常用螯合剂

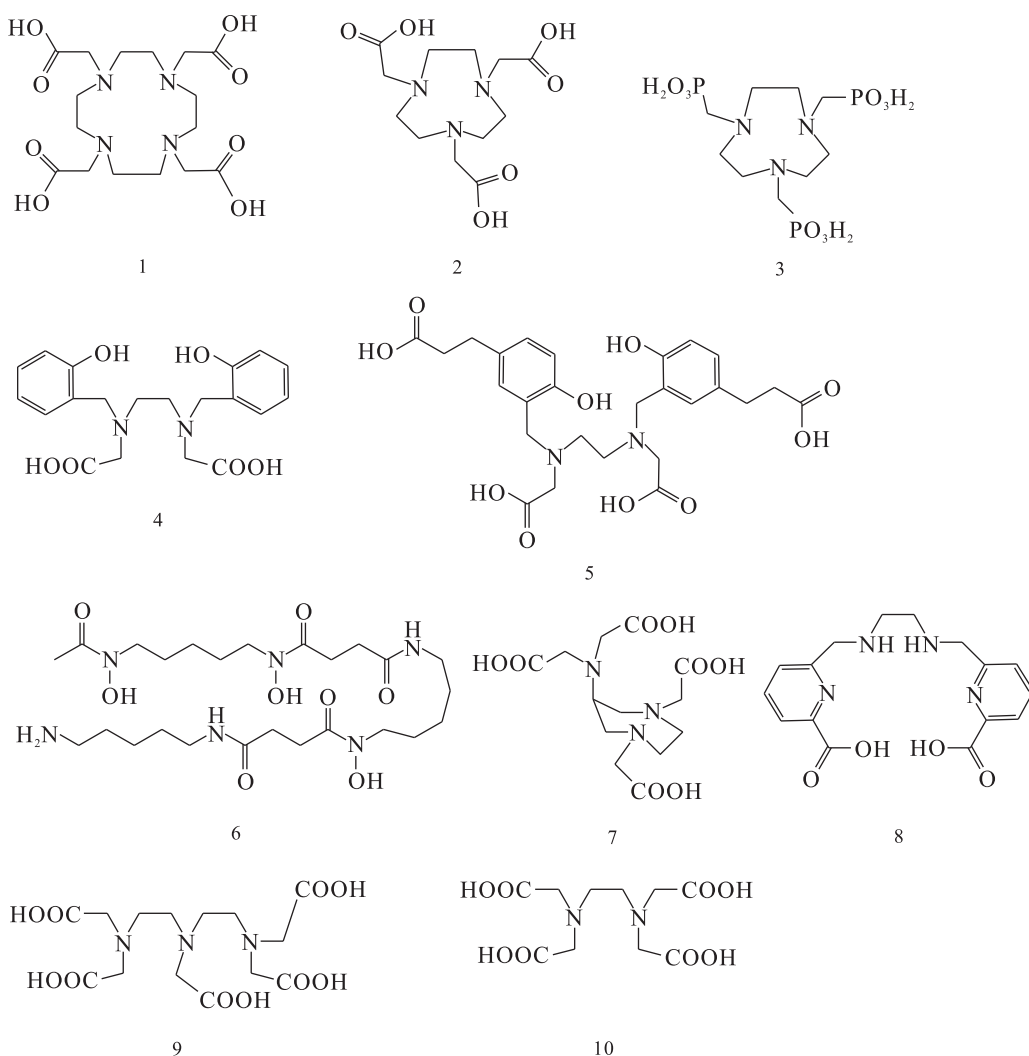
根据镓的溶液化学、配位化学以及金属放射性药物中对双功能螯合剂的要求,在设计 $\text{Ga(III)}$ 双功能螯合剂时,应当考虑 $\text{Ga(III)}$ 和高自旋 $\text{Fe(III)}$ 在配位化学和体内性质方面非常相似,因为它们拥有相近的离子半径( $\text{Ga(III)}$ , $0.62\text{ \AA}$ ( $1\text{ \AA}=0.1\text{ nm}$ );高自旋 $\text{Fe(III)}$ , $0.65\text{ \AA}$ )、电荷和电子构型(无配体场稳定化能)。由于这种相似性, $\text{Ga(III)}$ 在体内能与大量血清蛋白中的铁传递蛋白发生配体交换反应,导致放射性 $\text{Ga(III)}$ 在肺、肝和骨中的积累。铁传递蛋白有两个铁的结合位点。这两个位点对 $\text{Ga(III)}$ 有高亲和力。在通常的血液碳酸氢盐浓度下, $\text{Ga(III)}$ 与这两个位

点结合的稳定常数分别为  $\lg \beta_1 = 20.3, \lg \beta_2 = 39.6$ ; 而  $\text{Fe(III)}$  与这两个位点结合的稳定常数分别为  $\lg \beta_1 = 22.8, \lg \beta_2 = 44.3$  [13-14]。

因此,对于放射性镓的双功能整合剂的主要要求是整合剂与  $\text{Ga(III)}$  形成的配合物的热力学和动力学稳定性都要好,以免在临床使用过程中  $\text{Ga(III)}$  发生水解和发生从配体到铁传递蛋白的转络合反应。经过多年不懈的努力,人们已设计、合成了许多放射性镓的整合剂,有代表性的常见整合剂示于图 2 [6,9,11]。

从结构来看,主要可以分为无环的多氨基螯

合剂(EDTA、DTPA 等)、含有氮杂环的多氨基螯合剂(DOTA、NOTA、AAZTA 等)、含有氮杂环的多氨基膦螯合剂(NOTP)、无环的多氨基酚螯合剂(HBED、HBED-CC 等)、无环的多氨基吡啶螯合剂(DEDPA)以及多氧肟酸螯合剂(DFO)。EDTA 和 DTPA 可以与许多金属离子形成 1:1 稳定的配合物而且具有较好的水溶性,但是对  $\text{Ga(III)}$  没有选择性,由于它们与  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等二价金属离子也发生螯合,导致体内  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等离子的流失 [15-16]; 此外,由于体内存在大大高于放射性镓浓度的  $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等离子,这些离子对放



1——1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(DOTA), 2——2-S-(4-氨基苯)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA), 3——1,4,7-三甲基膦酸-1,4,7-三氮杂环壬烷(NOTP), 4——*N,N'*-双(2-羟基苯基)乙二胺-*N,N'*-二乙酸(HBED), 5——*N,N'*-双[2-羟基-5-(羧甲基)苯基]乙二胺-*N,N'*-二乙酸(HBED-CC), 6——去铁胺(DFO), 7——6-氨基-6-甲基全氢化-1,4-二吡啶因四乙酸(AAZTA), 8——6,6'-(乙烷-1,2-双(氮烷)双(亚甲基))二吡啶甲酸(DEDPA), 9——二亚乙基三胺五乙酸(DTPA), 10——乙二胺四乙酸(EDTA)

图 2 常用的放射性镓核素的整合剂

Fig. 2 Common chelators of radiogallium

放射性镓-DTPA(或 EDTA)标记物的稳定性也会产生较大的影响,因此,这些螯合剂在临床中应用有限。在核医学中最常用的金属螯合剂是 DOTA<sup>[17]</sup>,它可以高效地螯合 Ga(III),但是其络合速率缓慢,因此,在进行放射性镓的标记时,需要在酸性条件下加热(约 90 °C, 5~10 min),而且镓标记物往往还需要进行分离纯化(标记率 < 95%)<sup>[18]</sup>。NOTA 可以在室温下进行镓的标记,但标记时间需要 15~60 min,因此,为了提高标记速率,大多数情况下还是在 95 °C 左右进行标记<sup>[19]</sup>。AAZTA 虽然可以在室温下进行镓的标记,但其标记物在人血清蛋白中不稳定<sup>[20]</sup>。NOTP 在近中性的条件下,标记镓的效果不够理想;在进行生物偶联时,还需要对其结构进一步改造,目前没有 NOTP 的 <sup>68</sup>Ga 生物偶联物的报道<sup>[21]</sup>。DFO 是一种多用途的双功能螯合剂,能在室温下有效地标记 <sup>68</sup>Ga,但作为双功能螯合剂用于半衰期较长的 <sup>67</sup>Ga 标记抗体类药物却是不合适的,因其标记物不够稳定<sup>[22]</sup>。HBED-CC 作为 HBED 最常用的衍生物<sup>[23]</sup>,虽然可以在室温下快速标记镓,但是 HPLC 结果显示标记物存在同分异构体,而同分异构体的药理学性质不同,需要加热消除同分异构体才能把标记率提高到 90% 以上。在 pH = 3~5 时,DEDPA 在室温下可快速、有效地标记 <sup>68</sup>Ga,但其标记物在人血清中不够稳定<sup>[24]</sup>。

综上所述,虽然镓的螯合剂研究已有了很大进展,但是设计、合成更好的双功能螯合剂仍然是具有挑战性的工作。

## 5 3-羟基-4-吡啶酮类螯合剂的研究进展

羟基吡啶酮(HP)是一类具有六元氮杂环的苯类似物,氮杂环中含有酮基和邻位羟基,主要有 3-羟基-2-吡啶酮(3,2-HP)、1-羟基-2-吡啶酮(1,2-HP)和 3-羟基-4-吡啶酮(3,4-HP)三类。它们的结构示于图 3。

由于在这三类羟基吡啶酮中,3,4-HP 中羟基的碱性最强(pKa ≈ 9.5~9.9)<sup>[15]</sup>,并且在生理 pH 下与三价铁的螯合能力最强。3,4-HP 对硬酸金属离子如 Fe<sup>3+</sup>、Al<sup>3+</sup> 的亲合力高于生物相关的二价软酸金属离子如 Fe<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup> 和 Cu<sup>2+</sup>。此外,3,4-HP 在生理条件下相当稳定,而且通过杂环上的 N 原子以及环中的其它位置容易进行衍生化。因此,到目前为止,3,4-HP 是研究得最多

的羟基吡啶酮。

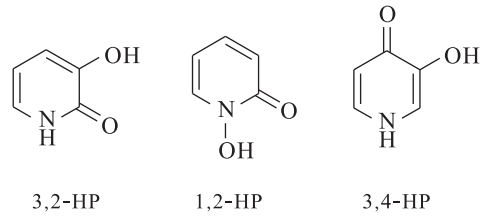


图 3 1,2-HP,3,2-HP 和 3,4-HP 官能团的结构  
Fig. 3 Structure of 1, 2-HP, 3, 2-HP and 3, 4-HP

### 5.1 二齿 3-羟基-4-吡啶酮螯合剂

文献[25]设计并合成了 1-乙基-2-甲基-3-羟基-4-吡啶酮、1-乙基-3-羟基-2-吡啶酮、1,2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮(DFP)等三种化合物铁的螯合配体,此类化合物口服活性较好,具有潜在的临床应用价值。DFP 是一种二齿配体(图 4),在生理 pH 时,它与三价铁形成稳定的配合物(pFe = 19.6, pFe = -lg c(Fe<sup>3+</sup>),下同)<sup>[26]</sup>。自 1999 年以来,DFP 已分别被欧洲和美国药监局批准上市,用于 β-地中海贫血症的治疗<sup>[27]</sup>。

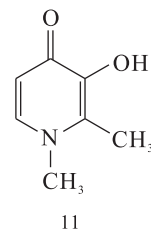


图 4 DFP 的化学结构<sup>[26]</sup>  
Fig. 4 Structure of DFP<sup>[26]</sup>

虽然在人体中不存在镓离子,但由于三价镓与三价铁在配位化学、生物化学等方面有许多相似性,因此,三价铁螯合药物的研究对于放射性药物中镓螯合剂的研究具有重要的借鉴作用。

### 5.2 四齿 3-羟基-4-吡啶酮螯合剂

Santos 等设计了两种四齿配体 EDTA(HP)<sub>2</sub><sup>[28]</sup>和 IDA(HP)<sub>2</sub><sup>[29]</sup>(图 5)。在设计这两种配体时,先以在 3-羟基-4-吡啶酮中 N 上连接亚丙基烷基链、末端带自由氨基的衍生物作为基本螯合基团,然后,再分别与乙二胺四乙酸(EDTA)和亚氨基二乙酸(IDA)连接。这些配体明显表现出对 Fe<sup>3+</sup> 等三价金属离子有较高的特异结合,比 DFP、DTPA、EDTA 的选择性要好,并可以与内源性转铁蛋白、柠檬酸等竞争。<sup>67</sup>Ga-IDA(HP)<sub>2</sub>(pGa =



的 SPECT 显像和生物分布结果表明,静脉注射 24 h 以后,主要通过肾脏代谢,其它组织未见有放射性吸收。由于  $^{67}\text{Ga-NTP}(\text{PrHP})_3$  在骨骼中的吸收较强,具有应用于骨骼相关疾病显像的潜力。但是,这种通过 N<sup>1</sup> 位与骨架部分连接、间位和对位 O 原子作为配位原子的螯合剂,拓扑学研究表明,存在双核金属配合物,可能有一个 3,4-HP 基团处于解离状态,即未参与配位<sup>[38]</sup>。通过 1:1 配位,  $\text{NTP}(\text{PrHP})_3$  所形成的稳定金属配合物只占 82%。此外,由于三角骨架分子的支点是一个叔胺氮,不能作为双功能配体用于靶向分子的偶联。

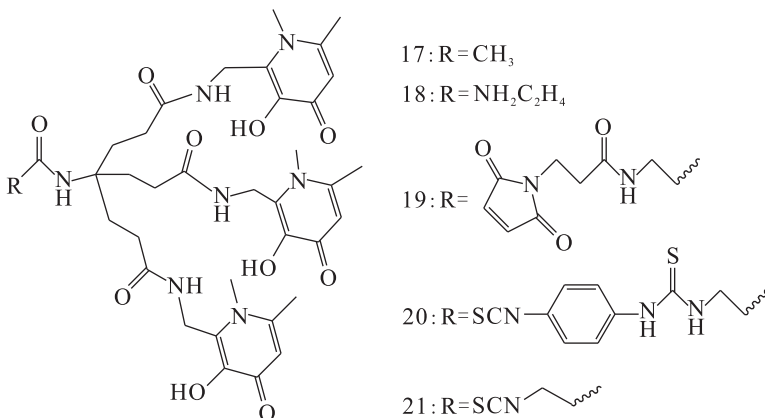
2) 以 C 原子为支点的六齿 3-羟基-4-吡啶酮螯合剂

Hider 研究组<sup>[39-49]</sup>将 3-羟基-4-吡啶酮 C<sup>2</sup> 位衍生化,并与三角骨架分子连接,设计合成了六齿 3-羟基-4-吡啶酮 THP 系列衍生物。THP-Ac (图 7)对  $\text{Fe}^{3+}$  具有高的亲和力<sup>[39]</sup> ( $\lg K_1 = 32.52$ ,  $\text{pFe} = 28.47$ ),配合物  $\text{Fe}(\text{THP-Ac})$  比  $\text{Fe}(\text{DFP})_3$  更加稳定。当配体 THP-Ac 的浓度为  $10 \mu\text{mol/L}$ ,  $\text{pH} = 6.5$  时,在室温下 5 min 内  $^{68}\text{Ga}$  即完全标记 THP-Ac,放射化学产率大于 98%。与 HBED ( $10 \mu\text{mol/L}$ ,  $\text{pH} = 4.6$ , 10 min, 放射化学产率大于 96%) 比较,标记 THP-Ac 时的 pH 接近中性,更为温和,标记时间更短,并且没有异构体生成,不需要放化合成后再分离纯化。与生物内源配体转铁蛋白的竞争研究结果表明<sup>[40]</sup>,  $^{68}\text{Ga}$ -转铁蛋白溶液内存在 THP-Ac 时,  $^{68}\text{Ga}$  迅速与 THP-Ac 配位形成更稳定的配合物,而  $^{68}\text{Ga}$ -THP-Ac 与转铁

蛋白共存时,  $^{68}\text{Ga}$ -THP-Ac 配合物依然保持稳定,未发生  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  的解离。

当 R 为  $\beta$ -丙氨酸时, THP-NH<sub>2</sub> (图 7) 含有一个末端氨基,可作为生物分子的靶向连接点。当 R 为马来酰亚胺基团时, THP-mal (图 7) 作为与 C2Ac (C2A 蛋白类似物) 偶联的双功能螯合剂<sup>[40]</sup>,  $^{68}\text{Ga}$ -THP-mal-C2Ac 在正常鼠体内 PET-CT 显像结果表明,尾静脉注射后 90 min,几乎全部集中于肾脏,代谢进入膀胱,说明  $^{68}\text{Ga}$ -THP-mal-C2Ac 配合物在成像期间保持稳定;作为对照实验,未与配体结合的游离  $^{68}\text{Ga}$ ,却遍布于小鼠全身。该研究表明,THP 是一种高效的螯合剂,标记速率快,条件温和,放化收率高。 $^{68}\text{Ga}$  的标记物在血清和生物体内均表现出了较高的稳定性,未发生  $^{68}\text{Ga}$  从 THP 标记物中解离的现象。

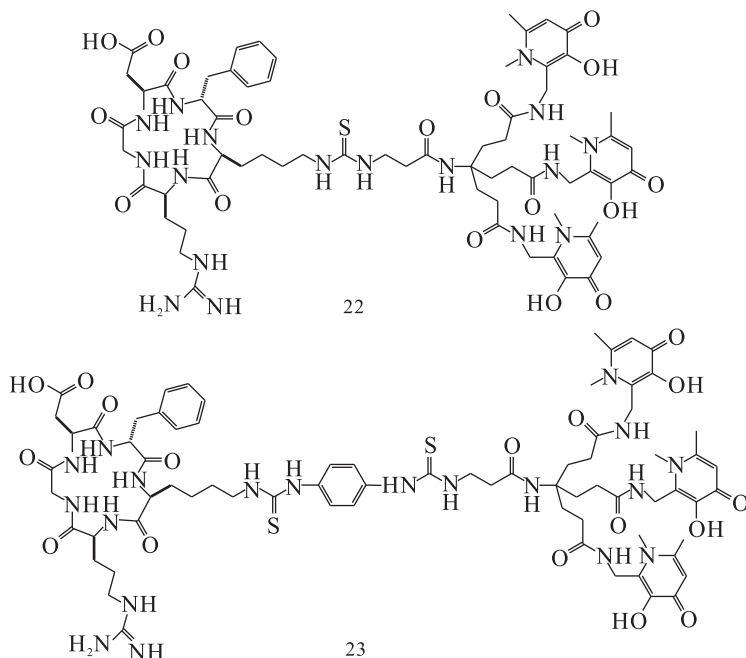
THP-Ph-NCS 和 THP-NCS 两种配体(图 7),分别与靶向  $\alpha_v\beta_3$  整合蛋白的多肽 c(RGDfK) 连接生成具有靶向性的螯合剂 THP-NCS-RGD 和 THP-Ph-NCS-RGD (图 8)<sup>[41]</sup>。THP-Ph-NCS-RGD 和 THP-NCS-RGD 均能在浓度为  $4\sim 5 \mu\text{mol/L}$ , 甚至更低配体量 ( $10\sim 12 \text{ nmol}$ ), 于室温,  $\text{pH} = 5.5\sim 6.5$ , 在 5 min 内完成  $^{68}\text{Ga}$  的标记,放射化学产率为 95%~99%。这说明连接了多肽靶向分子的 THP 仍然具有较高的螯合效率。U87MG 荷瘤鼠 PET 显像和生物分布结果显示,  $^{68}\text{Ga}$  (THP-Ph-NCS-RGD) 和  $^{68}\text{Ga}$  (THP-NCS-RGD) 均表现出对  $\alpha_v\beta_3$  整合蛋白受体的选择性靶向结合,注射药物后 1~2 h 内通过肾脏代谢进入膀胱,与 3-羟基-4-吡啶酮连接的 RGD 双功能螯合剂仍具有靶向识别功能。



17——THP-Ac, 18——THP-NH<sub>2</sub>, 19——THP-mal, 20——THP-Ph-NCS, 21——THP-NCS

图 7 THP 系列衍生物的化学结构

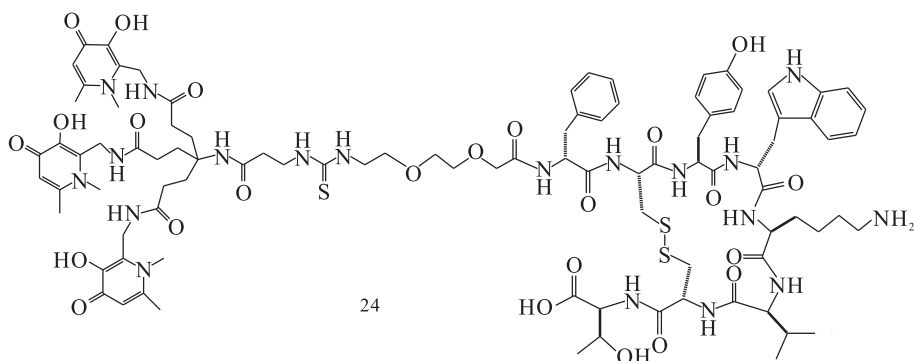
Fig. 7 Structure of derivatives of THP

图8 THP-NCS-RGD(22)和THP-Ph-NCS-RGD(23)的化学结构<sup>[41]</sup>Fig. 8 Structure of THP-NCS-RGD(22) and THP-Ph-NCS-RGD(23)<sup>[41]</sup>

$^{68}\text{Ga}$ (DOTA-TATE)是目前获得美国FDA批准用于临床中神经内分泌肿瘤诊断显像的PET药物。但是大环螯合剂DOTA的标记条件较为苛刻、繁琐,为了克服其缺陷, Ma等<sup>[42]</sup>在THP-NCS的基础上连接了生长抑素类似物TATE(图9),并进行了 $^{68}\text{Ga}$ 的标记研究。DOTA-TATE和THP-TATE分别与 $^{68}\text{Ga}$ 的标记条件及结

果列于表2。与DOTA-TATE相比,THP-TATE与 $^{68}\text{Ga}$ 的标记速率更快且条件更温和。

在AR47J荷瘤鼠中的PET显像和生物分布结果表明, $^{68}\text{Ga}$ (THP-TATE)表现出对生长激素抑制素2型受体(SSTR2)阳性肿瘤细胞的摄取,与临床用药 $^{68}\text{Ga}$ (DOTA-TATE)的结果几乎一致,相对来说肝肾摄取较高,通过肾脏代谢。在

图9 THP-TATE的结构<sup>[42]</sup>Fig. 9 Structure of THP-TATE<sup>[42]</sup>表2 DOTA-TATE和THP-TATE的 $^{68}\text{Ga}$ 标记条件及结果比较<sup>[42]</sup>Table 2 Comparison of  $^{68}\text{Ga}$  radiolabeling of DOTA-TATE and THP-TATE<sup>[42]</sup>

PET 药物	温度/℃	时间/min	放射化学产率	pH	配体量/nmol
DOTA-TATE	80~90	5~10	>95%	3~5	7~30
THP-TATE	20~25	<2	>95%	5~7	10

THP-TATE 分子中,螯合基团和靶向基团之间为 PEG 链。由于 PEG 链的存在,螯合基团和靶向基团之间的距离增加,这种距离的增加会提高靶向基团和受体间的亲和力<sup>[42]</sup>。<sup>68</sup>Ga (THP-TATE)的研究结果为 THP 类双功能螯合剂在核医学临床中的应用展现了较为乐观的前景。

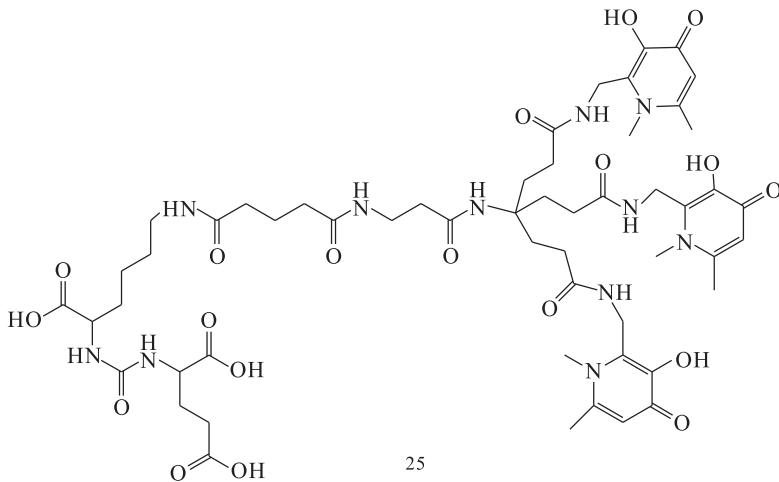
文献[43]利用 THP-mal(图 7)连接了靶向前列腺恶性肿瘤特异性膜抗原(PSMA)外部抗原决定簇的单克隆抗体 J591 的有效片段 scFv。<sup>68</sup>Ga 标记 THP-mal-J591c-scFv 的速率快,条件温和(室温,中性 pH,标记时间小于 5 min,放射化学产率大于 97%)。标记物在人血清中稳定,注射体内后 3 h 内,通过动态 PET/CT 显像可观察到,<sup>68</sup>Ga(THP-mal-J591c-scFv)表现出快速的生物分布和血液清除,具有明显的肝脏和肾脏积聚,经肾代谢进入膀胱,60 min 时达到平衡。药物在 DU145-PSMA 荷瘤鼠中有明显的肿瘤摄取,而在 DU145 鼠(PSMA 阴性)中则无摄取。因此,<sup>68</sup>Ga (THP-mal-J591c-scFv)可作为靶向识别 PSMA 过表达的肿瘤细胞的显像探针。与 DOTA、HBED-CC 等螯合剂相比,THP-mal 与<sup>68</sup>Ga 简单温和的一步标记法更适合于生物靶向放射性药物的合成。

文献[44]以前列腺恶性肿瘤的诊断为目的,进一步设计合成了小分子量的 THP-PSMA 双功能螯合剂(图 10)。与<sup>68</sup>Ga (DOTA-PSMA)和<sup>68</sup>Ga (HBED-CC-PSMA)相比<sup>[45-46]</sup>,<sup>68</sup>Ga (THP-PSMA)在 DU145-PSMA 肿瘤中摄取、生物分布、血清稳定性和药代动力学等方面与这两个药物几

乎一致,脾脏吸收更低。所不同的是<sup>68</sup>Ga 标记 THP-PSMA 的条件更加温和、简单和易操作(室温,中性 pH,标记时间小于 5 min,放射化学产率大于 95%),而且 THP 的三角骨架结构限制了与<sup>68</sup>Ga 配位时出现异构体的可能性,因此不需要合成后再进行分离纯化。作为<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)临床试验前的生物评价,该研究为<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)药物的药盒化制备提供了室温下、快速简便地制备药物依据。

Blower 等还与墨尔本大学的 Hofman 等合作进行了<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)的临床 I 期研究<sup>[47]</sup>。他们筛选了 14 名前列腺癌病人参与并完成试验,主要研究其安全性和生物分布,所使用的 THP-PSMA 药物源于按照 GMP 标准生产的冷药盒。实验组 8 名病人注射<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA),对照组 6 名病人注射临床 cGMP 标准生产的<sup>68</sup>Ga(HBED-CC-PSMA),实验组和对照组均未表现出任何不良反应。PET/CT 结果显示,对于 PSMA 过表达的前列腺恶性肿瘤以及肿瘤转移组织,<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)与<sup>68</sup>Ga(HBED-CC-PSMA)的表现几乎一致,均能快速识别病灶并摄取,血液清除快,比较而言,<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)的本底吸收更低。该研究证明,<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)是安全、有效的,病人的吸收剂量小于 3 mSv,对于病灶的识别与摄取快速灵敏,背景吸收低。该药物临床 I 期试验的成功也标志着<sup>68</sup>Ga(THP-PSMA)有望成为继<sup>68</sup>Ga(HBED-CC-PSMA)之后又一前列腺恶性肿瘤的 PET 显像诊断药物。

虽然 THP-RGD、THP-TATE、THP-mal-J591c-



25

图 10 THP-PSMA 的结构<sup>[44]</sup>Fig. 10 Structure of THP-PSMA<sup>[44]</sup>

scFv 和 THP-PSMA 等均表现出了令人满意的结果,但是这些靶向性药物标记前体中均只有 1 个靶向基团和 3 个 HP 基团,只能结合 1 个镓离子,为了获得靶向性和螯合性能更好的显像效果,Imberti 等<sup>[48]</sup>在此基础上设计合成了两种树枝状靶向性双功能螯合剂 HP<sub>3</sub>-RGD<sub>3</sub> 和 HP<sub>9</sub>-RGD<sub>3</sub> (图 11),并对 <sup>68</sup>Ga(HP<sub>3</sub>-RGD)、<sup>68</sup>Ga(HP<sub>3</sub>-RGD<sub>3</sub>)、<sup>68</sup>Ga(HP<sub>9</sub>-RGD<sub>3</sub>) 以及相应的 c(RGDfK) 阻断组在 U87MG 荷瘤鼠的体内生物分布和 PET 显像做了比较研究。

结果表明,将 <sup>68</sup>Ga(HP<sub>3</sub>-RGD)、<sup>68</sup>Ga(HP<sub>3</sub>-RGD<sub>3</sub>)、

<sup>68</sup>Ga(HP<sub>9</sub>-RGD<sub>3</sub>) 三种药物注射后 1 h 均表现出了 U87MG 阳性肿瘤摄取,肿瘤显像轮廓清晰;而预先经过 c(RGDfK) 阻断的 U87MG 荷瘤鼠在肿瘤中的摄取明显降低。该研究结果与之前报道的 α<sub>v</sub>β<sub>3</sub> 整合蛋白受体介导的靶向放射性药物结果一致<sup>[41-49]</sup>,而且 c(RGDfK) 阻断组肾脏中的放射性活度更高一些,这是因为当大量 c(RGDfK) 多肽存在时,肾小球滤过率会降低,放射性显像剂集中于肾脏。与 <sup>68</sup>Ga(HP<sub>3</sub>-RGD) (约 0.5 nmol) 和 <sup>68</sup>Ga(HP<sub>3</sub>-RGD<sub>3</sub>) (约 0.5 nmol) 相比,虽然拥有 9 个 HP 基团和 3 个 RGD 基团的 <sup>68</sup>Ga(HP<sub>9</sub>-RGD<sub>3</sub>)

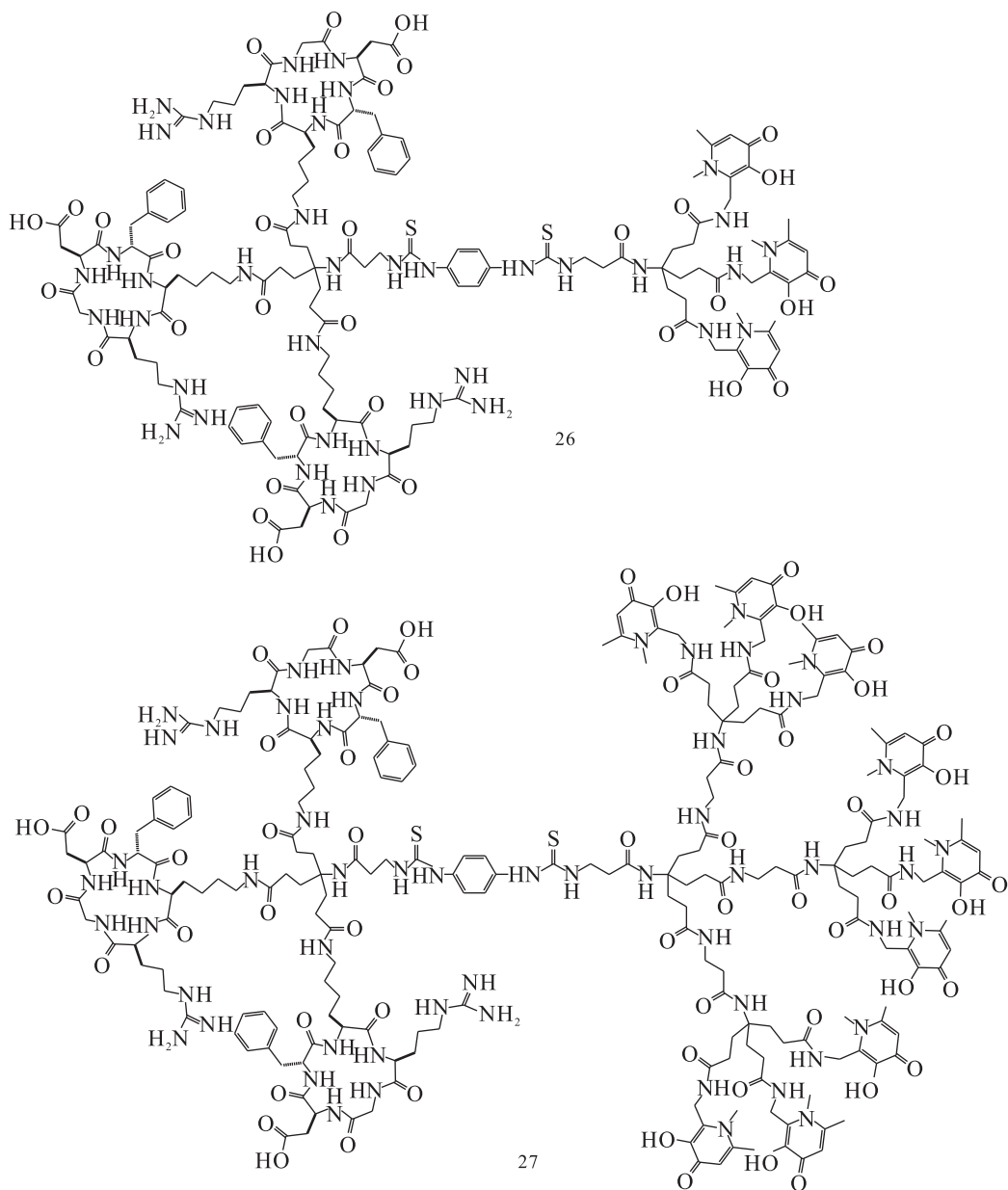


图 11 树枝状靶向性双功能螯合剂 HP<sub>3</sub>-RGD<sub>3</sub> (26) 和 HP<sub>9</sub>-RGD<sub>3</sub> (27) 的化学结构<sup>[48]</sup>

Fig. 11 Structure of dendritic targeting bifunctional chelators HP<sub>3</sub>-RGD<sub>3</sub> (26) and HP<sub>9</sub>-RGD<sub>3</sub> (27)<sup>[48]</sup>

用量更低(约 0.15 nmol),肿瘤摄取更高,但是在血液和肝、肾、脾、肺、肌肉等组织中积聚的放射性活度也很高,较高的本底吸收使肿瘤的显像质量下降。总的来说,含有 3 个 HP 和 3 个 RGD 的  $^{68}\text{Ga}(\text{HP}_3\text{-RGD}_3)$  肿瘤摄取率高,本底吸收低,显像效果最好。

为了进一步评价  $^{68}\text{Ga}(\text{HP}_3\text{-RGD}_3)$ , Imberti 等<sup>[48]</sup>还对  $\alpha_v\beta_3$  整合蛋白过表达、患有严重类风湿性关节炎的小鼠进行了研究。生物分布和 PET 显像结果表明,患有严重类风湿性关节炎的小鼠关节肿大处有明显的  $^{68}\text{Ga}(\text{THP-RGD}_3)$  积聚,而正常鼠却没有。目前类风湿性关节炎的早期诊断主要采用解剖学方法(血液分析、X 射线或 MRI),轻度类风湿性关节炎病人与正常人的表现并无显著性差异,只有严重的类风湿性关节炎才能被检查出来,因此那些没有明显病变表现的关节部位可能会被漏诊。 $^{68}\text{Ga}(\text{HP}_3\text{-RGD}_3)$  PET 显像诊断灵敏,为早期类风湿性关节炎的全身诊断、严重的类风湿性关节炎的疗效评估提供了可能。

#### 5.4 其他类型的 3-羟基-4-吡啶酮螯合剂

文献<sup>[50]</sup>以含有 3 个羧酸的 KEMP 为支架,

设计合成了连有 3 个 HP 基团的六齿螯合剂  $\text{KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$  和  $\text{KEMPBu}(3,4\text{-HP})_3$  (图 12)。这两种螯合剂的差异在于 KEMP 支架与 3,4-HP 之间的连接臂长不同。它们与  $\text{Fe}(\text{III})$ 、 $\text{Al}(\text{III})$ 、 $\text{Ga}(\text{III})$  的配位化学研究表明(表 3),2 种配体均能分别和 3 种三价离子形成 1:1 稳定的中性配合物,相对来说,配合物的稳定性  $\text{Fe} > \text{Ga} > \text{Al}$ 。

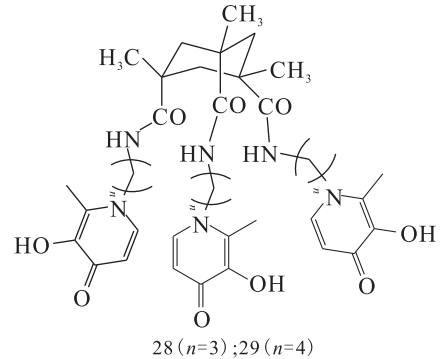


图 12 以 KEMP 为支架的螯合剂

$\text{KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$  (28) 和  $\text{KEMPBu}(3,4\text{-HP})_3$  (29)<sup>[50]</sup>

Fig. 12 Structure of  $\text{KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$  (28) and

$\text{KEMPBu}(3,4\text{-HP})_3$  (29)<sup>[50]</sup>

表 3 2 种配体与三价金属离子的络合稳定常数( $\lg \beta$ )和脂水分布系数( $\lg P$ )<sup>[50]</sup>

Table 3 Stability constants and partition coefficients of complex of  $\text{M}^{3+}$  and  $\text{KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$  /  $\text{KEMPBu}(3,4\text{-HP})_3$ <sup>[50]</sup>

配体	$\lg \beta$			$\lg P$
	$\text{Al}_p \text{H}_q \text{L}_r$	$\text{Fe}_p \text{H}_q \text{L}_r$	$\text{Ga}_p \text{H}_q \text{L}_r$	
$\text{KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$	39.33(2)	41.50(2)	41.00(8)	-1.04
	33.62(3)	38.91(2)	37.62(2)	
	27.21(1)	-	-	
$\text{KEMPBu}(3,4\text{-HP})_3$	39.84(3)	41.98(2)	41.78(7)	-0.62
	33.87(1)	39.08(3)	38.34(3)	
	27.95(1)	-	-	

这些金属离子与配体  $\text{KEMPBu}(3,4\text{-HP})_3$  形成的配合物表现出更高的稳定性,这是因为它的连接臂更长,立体空间大,能更好地包裹住金属离子。这两种配体的物理化学性质相似,均表现出较好的亲脂性,有利于生物体内的胃肠吸收和口服活性。 $^{67}\text{Ga-KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$  生物分布表现出更快速的代谢,没有明显的生理毒性,比单齿  $^{67}\text{Ga-DFP}$  有更高效率的螯合性质。但是,  $\text{KEMPPr}(3,4\text{-HP})_3$  的缺陷在于水溶性较差,与

金属离子结合时有较大的张力。

经过多年不懈的努力,沈浪涛研究组以  $N, N$ -双(羧甲基)- $L$ -赖氨酸(ANTA, 图 13)为三角骨架分子,将不同臂长的 3,4-HP 基团( $n=2,3,4$ )成功地连接到了 ANTA 上,得到了一系列螯合剂  $\text{ANTAR}(3,4\text{-HP})_3$  (图 13)<sup>[51-52]</sup>。目前,该研究组正在开展  $^{68}\text{Ga}$  标记这些新型双功能螯合剂的研究。

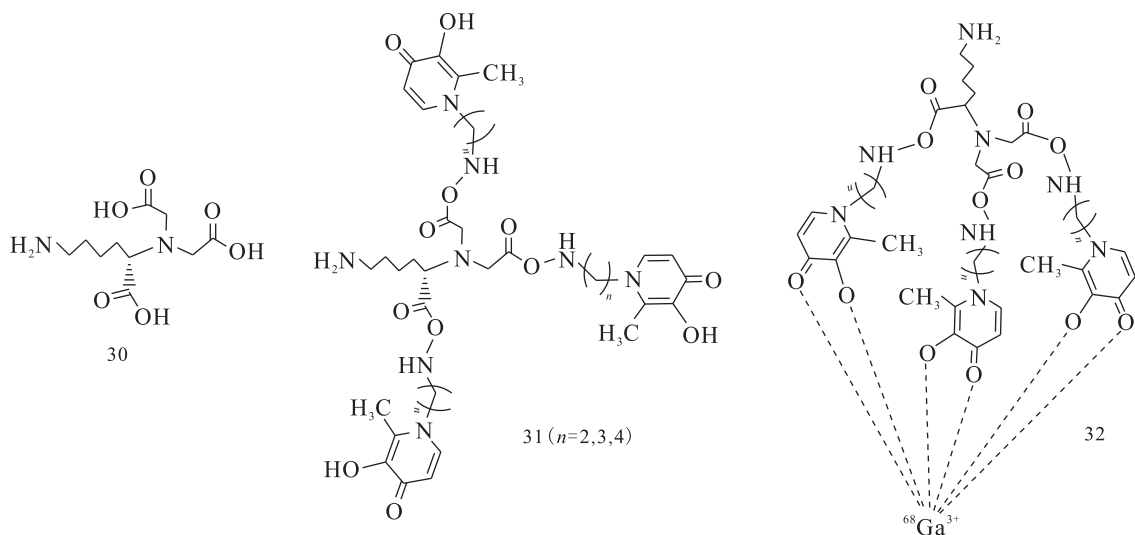


图 13 ANTA(30)和系列螯合剂 ANTAR(3,4-HP)<sub>3</sub>(31)的化学结构及镓-68 配合物(32)的可能结构<sup>[51-52]</sup>

Fig. 13 Structure of ANTA(30), ANTAR(3,4-HP)<sub>3</sub>(31), and possible structure of their gallium(III) complex <sup>68</sup>Ga-ANTAR(3,4-HP)<sub>3</sub>(32)<sup>[51-52]</sup>

## 6 前景与展望

3-羟基-4-吡啶酮(3,4-HP)螯合剂具有较低的毒性,对三价金属离子有良好的选择性,与镓离子的配位能力强,形成的镓配合物稳定性好。在金属放射性药物中,放射性金属核素和螯合剂的浓度均非常低,因此,要求螯合剂与放射性金属核素的标记物具有高的热力学和动力学稳定性。最近的研究已充分表明,<sup>67/68</sup>Ga能在常温、中性 pH 的条件下迅速地标记 3-羟基-4-吡啶酮(3,4-HP)多齿螯合剂。它们所形成的标记物有足够的稳定性。一些 3,4-HP 多齿双功能螯合剂在镓的放射性药物中已显示了良好的应用前景。随着 GMP 级 <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga发生器和第一种镓-68 药物<sup>68</sup>Ga(DOTA-TATE)进入市场,镓-68 药物的研发受到了越来越多的关注,有理由相信,3,4-HP 多齿双功能螯合剂不但在镓放射性显像药物中将发挥更大的作用,而且在其它金属放射性诊断和治疗药物中也具有广阔的应用前景。

### 参考文献:

[1] Bhattacharyya S, Dixit M. Metallic radionuclides in the development of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals[J]. Dalton Trans, 2011, 40(23): 6112-6128.

[2] Ramogida C F, Orvig C. Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy[J]. Chem Com-

mun, 2013, 49(42): 4720-4739.

[3] Cutler C S, Hennkens H M, Sisay N, et al. Radiometals for combined imaging and therapy[J]. Chem Rev, 2013, 113(2): 858-883.

[4] Notni J, Wester H J. Re-thinking the role of radiometal isotopes: towards a future concept for theranostic radiopharmaceuticals[J]. J Labelled Compd Radiopharm, 2018, 61(3): 141-153.

[5] 沈浪涛.放射性药物化学领域中的重要事件和研究前沿[J].核化学与放射化学,2015,37(5):355-365.

[6] Velikyian I. Prospective of <sup>68</sup>Ga-radiopharmaceutical development[J]. Theranostics, 2014, 4(1): 47-80.

[7] Mcinnes L E, Rudd S E, Donnelly P S. Copper, gallium and zirconium positron emission tomography imaging agents: the importance of metal ion speciation[J]. Coord Chem Rev, 2017, 352, 499-516.

[8] Theobald T. Sampson's textbook of radiopharmacy[M]. Pharmaceutical Press, 2011.

[9] Fani M, Andre J P, Maecke H R. <sup>68</sup>Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals[J]. Contrast Media Mol I, 2008, 3(2): 53-63.

[10] Prata I M. Gallium-68: a new trend in PET radiopharmacy[J]. Current Radiopharmaceuticals, 2012, 5(2): 142-149.

[11] Bartholomä M D. Recent developments in the design of bifunctional chelators for metal-based radiopharmaceuticals used in positron emission tomography[J]. Inorg Chim Acta, 2012, 389: 36-51.

[12] Liu S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling

- of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60(12): 1347-1370.
- [13] Harris W R, Pecoraro V L. Thermodynamic binding constants for gallium transferrin[J]. *Biochemistry*, 1983, 22(2): 292-299.
- [14] Green M A, Welch M J. Gallium radiopharmaceutical chemistry[J]. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation, Part B: Nuclear Medicine and Biology*, 1989, 16(5): 435-448.
- [15] Gama S, Dron P, Chaves S, et al. A bis (3-hydroxy-4-pyridinone)-EDTA derivative as a strong chelator for  $M^{3+}$  hard metal ions: complexation ability and selectivity[J]. *Dalton Trans*, 2009(31): 6141-6150.
- [16] Kandioller W, Kurzwehnart A, Hanif M, et al. Pyrone derivatives and metals: from natural products to metal-based drugs[J]. *J Organomet Chem*, 2011, 696(5): 999-1010.
- [17] 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.
- [18] Blom E, Långstroö M B, Velikyan I.  $^{68}\text{Ga}$ -labeling of biotin analogues and their characterization[J]. *Bioconjugate Chem*, 2009, 20(6): 1146-1151.
- [19] Price E W, Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(1): 260-290.
- [20] Pfister J, Summer D, Rangger C, et al. Influence of a novel, versatile bifunctional chelator on therapeutic properties of a minigastrin analogue[J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1): 74.
- [21] Tsiou M I, Knapp C E, Foley C A, et al. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(78): 49586-49599.
- [22] Govindan S V, Michel R B, Griffiths G L, et al. Deferoxamine as a chelator for  $^{67}\text{Ga}$  in the preparation of antibody conjugates[J]. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(5): 513-519.
- [23] Ebenhan T, Vorster M, Marjanovic-Painter B, et al. Development of a single vial kit solution for radiolabeling of  $^{68}\text{Ga}$ -DKFZ-PSMA-11 and its performance in prostate cancer patients[J]. *Molecules*, 2015, 20(8): 14860-14878.
- [24] Ramogida C F, Cawthray J F, Boros E, et al.  $\text{H}_2$  CHX dedpa and  $\text{H}_1$  CHX octapa-chiral acyclic chelating ligands for  $^{67/68}\text{Ga}$  and  $^{111}\text{In}$  radiopharmaceuticals[J]. *Inorg Chem*, 2015, 54(4): 2017-2031.
- [25] Sun Y, Motekaitis R J, Martell A E. A novel iron sequestering agent: synthesis and iron-chelating properties of 1, 1, 1,-tris (3-hydroxy-2-oxo-1, 2-dihydro-1-pyridylpropoxymethyl) ethane[J]. *Inorg Chim Acta*, 1998, 281(1): 60-63.
- [26] Liu Z D, Hider R C. Design of iron chelators with therapeutic application[J]. *Coord Chem Rev*, 2002, 232(1-2): 151-171.
- [27] Nick H. Iron chelation, quo vadis? [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2007, 11(4): 419-423.
- [28] Santos M A, Gama S, Gano L, et al. Bis (3-hydroxy-4-pyridinone)-EDTA derivative as a potential therapeutic Al-chelating agent: synthesis, solution studies and biological assays[J]. *J Inorg Biochem*, 2005, 99(9): 1845-1852.
- [29] Santos M A, Gama S, Gano L, et al. A new bis (3-hydroxy-4-pyridinone)-IDA derivative as a potential therapeutic chelating agent: synthesis, metal-complexation and biological assays[J]. *Dalton Trans*, 2004(21): 3772-3781.
- [30] Santos M A, Grazina R, Buglyó P, et al. A new bipodal carboxy-bis(hydroxypyridinonate) ligand: synthesis and complexation with copper(II), nickel(II) and zinc(II) in aqueous solution[J]. *Polyhedron*, 2002, 21(25): 2609-2616.
- [31] Smith S V. Molecular imaging with copper-64[J]. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(11): 1874-1901.
- [32] Chaves S, Marques S M, Matos A M, et al. New tris(hydroxypyridinones) as iron and aluminium sequestering agents: synthesis, complexation and *in vivo* studies[J]. *Chem-Eur J*, 2010, 16(34): 10535-10545.
- [33] Hernlem B J, Vane L M, Sayles G D. Stability constants for complexes of the siderophore desferrioxamine B with selected heavy metal cations[J]. *Inorg Chim Acta*, 1996, 244(2): 179-184.
- [34] Chaves S, Mendonça A C, Marques S M, et al. A gallium complex with a new tripodal tris-hydroxypyridinone for potential nuclear diagnostic imaging: solution and *in vivo* studies of  $^{67}\text{Ga}$ -labeled species[J]. *J Inorg Biochem*, 2011, 105(1): 31-38.
- [35] Yokel R A, Datta A K, Jackson E G. Evaluation of potential aluminum chelators *in vitro* by aluminum solubilization ability, aluminum mobilization from transferrin and the octanol/aqueous distribution of the chela-

- tors and their complexes with aluminum[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 257(1): 100-106.
- [36] Martell A E, Smith R M, Motekaitis R. NIST critically selected stability constants of metal complexes database[M]. New York: Wiley, 1998.
- [37] Clarke E T, Martell A E. Stabilities of trivalent metal ion complexes of the tetraacetate derivatives of 12-, 13- and 14-membered tetraazamacrocycles[J]. *Inorg Chim Acta*, 1991, 190(1): 37-46.
- [38] Zhou T, Hider R C, Kong X. Mode of iron(III) chelation by hexadentate hydroxypyridinones[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(26): 5614-5617.
- [39] Zhou T, Neubert H, Liu D Y, et al. Iron binding dendrimers: a novel approach for the treatment of haemochromatosis[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(14): 4171-4182.
- [40] Berry D J, Ma Y, Ballinger J R, et al. Efficient bifunctional gallium-68 chelators for positron emission tomography: tris (hydroxypyridinone) ligands[J]. *Chem Commun*, 2011, 47(25): 7068-7070.
- [41] Ma M T, Cullinane C, Imberti C, et al. New tris (hydroxypyridinone) bifunctional chelators containing isothiocyanate groups provide a versatile platform for rapid one-step labeling and PET imaging with  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  [J]. *Bioconjugate Chem*, 2015, 27(2): 309-318.
- [42] Ma M T, Cullinane C, Waldeck K, et al. Rapid kit-based  $^{68}\text{Ga}$ -labelling and PET imaging with THP-Tyr<sup>3</sup>-octreotate: a preliminary comparison with DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate[J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1): 52.
- [43] Nawaz S, Mullen G E D, Sunassee K, et al. Simple, mild, one-step labelling of proteins with gallium-68 using a tris(hydroxypyridinone) bifunctional chelator: a  $^{68}\text{Ga}$ -THP-scFv targeting the prostate-specific membrane antigen[J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 86.
- [44] Young J D, Abbate V, Imberti C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -THP-PSMA: a PET imaging agent for prostate cancer offering rapid, room temperature, one-step kit-based radiolabeling[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(8): 1270-1277.
- [45] Afshar-Oromieh A, Zechmann C M, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a  $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand and  $^{18}\text{F}$ -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol I*, 2014, 41(1): 11-20.
- [46] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(5): 668-674.
- [47] Hofman M S, Eu P, Jackson P, et al. Cold kit PSMA PET imaging: phase I; study of  $^{68}\text{Ga}$ -THP-PSMA PET/CT in patients with prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, jnumed. 117.199554.
- [48] Imberti C, Terry S Y, Cullinane C, et al. Enhancing PET signal at target tissue *in vivo*: dendritic and multimeric tris (hydroxypyridinone) conjugates for molecular imaging of  $\alpha_v\beta_3$  integrin expression with gallium-68[J]. *Bioconjugate Chem*, 2016, 28(2): 481-495.
- [49] Notni J, Pohle K, Wester H J. Be spoilt for choice with radiolabelled RGD peptides: preclinical evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -TRAP(RGD)<sub>3</sub>[J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(1): 33-41.
- [50] Grazina R, Gano L, Šebestik J, et al. New tripodal hydroxypyridinone based chelating agents for Fe(III), Al(III) and Ga(III): synthesis, physicochemical properties and bioevaluation[J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(2): 262-273.
- [51] 杨春慧. 新型镓-68/67 的 3-羟基-4-吡啶酮类双功能螯合剂[D]. 北京:中国原子能科学研究院,2009.
- [52] Dong L L, Shen L T. Design and synthesis of novel gallium-68 bifunctional chelating agents based on 3-hydroxy-4-pyridinone units[C]// 第二届《中国化学快报》化学化工前沿研讨会. 四川成都: 2017.