

CSA发生反应的细胞群不同。因为cGMP加入到培养中,能够引起成灶数增加,即使是在最大浓度CSA刺激时也是如此。这说明cGMP能诱使一种对CSA单独存在时不起反应的细胞成灶。在胸腺嘧啶核苷自杀试验中,进一步发现cGMP敏感细胞是一种特殊的细胞群,它与那些只对CSA发生反应的细胞相比,有着不同的细胞周期特点(表1)。cGMP敏感细胞对胸腺嘧啶核苷的杀伤有抵抗力,说明了这些细胞是处于慢增殖或G₀期中。而CSA反应细胞中的29%能被胸腺嘧啶核苷杀死,这与它们是增殖活跃细胞群的概念是相符的。

本实验证实了静止期或慢增殖期的干细胞群的存在,它们能在cGMP存在的条件下,变为对CSA反应的细胞,并在体外成

灶。这种cGMP敏感细胞也和具有慢增殖期或静止期特点的多能干细胞相类似的性质。然而也不能排除cGMP敏感细胞是不活跃的一种定向干细胞的可能性。但无论如何,细胞内cGMP含量的增高,对动员静止期干细胞进入增殖周期仍是重要的因素。

最近Brown和Adamson的研究表明,cAMP能够促进体外培养中狗红系灶的生长,但cGMP则无此作用。因此,可以假定,cAMP是红系生长的激动剂,cGMP则是粒系生长的激动剂。然而,不同种类动物所获得的结果是难以比较的。同时,这样的概念也还需要在单一种属实验动物中作进一步的观察。

(Oshita AK等: Blood 49(4): 58 ~591, 1977(英文)鞠桂芝译 刘及校)

体外放射诊断法

1988年发展了体外诊断法,1970年开始形成核医学的独立部份,并出现了成套试剂的工业品。1970年国际原子能委员会在维也纳举行了首次体外放射诊断方法专门的讨论会,到1973年已研制出检查激素、维生素、药物、代谢的活性物质、酶和免疫球蛋白、各种特异性变态反应元等100多种方法(1973年伊斯坦布尔(Станбул)国际原子能委员会资料)。国外许多实验室放射性同位素体外诊断法检查约为总工作量的60%。

除了测定方法专一灵敏度等于 10^{-9} ~ 10^{-12} 克/毫升而外,应用体外放射诊断法的优点还在于它能使检查广泛的自动化。

体外放射诊断法是包括各种放射生化方法和放射免疫的方法的总称,依其使用反应原理分为两类:放射性竞争分析(PKA)和放射性试剂分析(PPA)。PKA是利用体内被测物质与其标记类似物之间在形成复合物时与结合成份的竞争作用。根据结合成份

的性质又可分为两种分析:蛋白性竞争分析(BKA),其结合成份为生理性蛋白(如皮质素传递蛋白或甲状腺素结合球蛋白)和放射免疫分析(PIA),其结合成份为被测物的抗体。BKA在1960年首先由Ekins用于测定血浆内甲状腺素,而PIA在1960年由Jolow和Bersor建议用来测定胰岛素。

1957年Hamolsky等应用PPA测定甲状腺素结合球蛋白能力,是根据标记物饱和和测定物质的原理。在某些情况下标记剂是被检物的抗体,与放射免疫样品不同,这种测定也属于放射免疫分析的范畴。

对临床有意义的生物活性物质测定,若用生化检查或者根本不能测定或者测定起来方法非常繁杂和费时,以致实际上不能应用于临床诊断。如以前曾用的常规检查方法,不可能客观地判定妊娠过程中胎儿胎盘系统的状态,而用放射免疫方法测定胎盘催乳激素则可评价胎盘的功能和测出妊娠过程

中胎儿的状态。

鉴于这些检查用于临床上的前景,介绍临床所必须的外国各公司成套试剂应用的价值,以及灵敏度和所得结果的可靠性,乃是本文的目的。同时根据我们多方面的工作适当地介绍了体外检查法在临床上应用的主要方面。

材 料 和 方 法

成套试剂的基本成分决定于组成该套试剂的方法原理。例如,一套PKA包括下述必须的试剂:测定人血清的标准物质,标记化合物试剂,结合剂,将未结合标记物与形成的放射性复合物进行分离的试剂。而一套PPA内没有结合剂,也不需配备测定物的标准,但必须注明标记物原始的总放射性和比活性。PPA的成套试剂中,常备有已知被检因素数量的对照血清。

如果随着被检物质浓度的增高,最终被测样品的放射性计数与其成比例,那么一个标准样本即满足实验。促是,被检物的浓度与放射性测定值之间的关系,往往存在更加复杂的性质,因此,需要几个标准样品或者含有不同量被测物的对照血清。通常成套试剂中只有一种相当高浓度的被检物标准样品,通过缓冲溶液序列稀释法可制出标准溶液系列,以绘制校正曲线作为标记化合物的放射性核素,以前用的氚和 ^{14}C ,辐射测定复杂。近年来标记剂用 ^{125}I 或 ^{75}Se ,测定可用常规的井式计数器。成套试剂中核素的放射性极弱(约5微居)运输方便,进行测定无需附加放射防护措施。对标记核素的基本要求是:半衰期应足够长,特有的高活性,以保障在化合物反应中总活性较高(每个样品0.03~0.05微居)。对类似物进行标记时,不应改变物质的结构和化学性质(尤其是免疫性)。

成套试剂中的结合剂通常以低压冷冻干

燥的形式供应:成套的BKA中,是血清中纯化分离出的生理蛋白,而成套的PIA则为对被检物起抗体作用的蛋白。如果化合物(固醇类、甲状腺素、三碘甲腺原氨酸、药物等)本身没有抗原性,那么在它连接蛋白后在试管内可生成新的复合物供作抗体。应用此原理能得到分子量在600~800单位的化合物抗体。

成套试剂与病人血清作用后,分离游离成分和结合成分主要有三种方法:表面吸附、双抗体和固相分离法。吸附剂可用离子交换树脂,活性炭或硅酸盐。成套的PIA用双抗体方法分离,它是以第三抗体生成抗原——抗体复合物沉淀。固相分离法,是结合剂与不溶性吸附剂载体牢固结合,因其简便而得到日益广泛的应用。

结 果 及 讨 论

我们用多项标准、对各公司的成套试剂进行了比较性评价,根据我们的资料,西德“Byk-Mallincrodt”和瑞典“Pharmacia”公司的成套试剂显示结果的再现性较好。英国“Amersham”和瑞典“Pharmacia”公司测定胎盘催乳激素的成套试剂质量较高。

我们测定了448名妊娠期6~42周孕妇的胎盘催乳激素,其中50人无并发症经过,其余398人有难产史或者伴有各种妊娠并发症,第一组孕妇为对照组,胎盘催乳激素浓度由6~22周的0.1~1.6微克/毫升增至23~40周的1.6~8.1微克/毫升。第二组为难产,妊娠中毒或者妊娠中断征兆病例,5.6%确定为胎盘催乳激素水平降低,而且在妊娠终了时胎儿宫内死亡和自发性流产。

在妊娠后期发生并发(I、II、III度肾病)的妇女中,有26人(11.2%)胎盘催乳激素水平低于4微克/毫升。这些孕妇被列在“胎儿危险增高”组内。II度肾病时胎盘催乳激素

水平为3.6~3.85微克/毫升，Ⅲ度肾病时为1.7~2.5微克/毫升。胎盘催乳激素水平降低者70%发生宫内胎儿发育障碍。

妊娠过程中的多次动态检查最有意义，它可以及时而又最可靠的查明胎盘的机能不全。

西德“Höchst AG”公司，测定胰岛素的成套试剂，其特点是灵敏度高，可早期诊断隐性糖尿病。

我们将评价糖代谢的方法与标准糖耐量试验进行了比较，并以112名年龄为14~15岁的少年为对象测定了胰岛素和生长激素的分泌动态(用法 国“CEA-IRE-SORZN”公司的成套试剂)，其中50人健康，40人体重过重，22人患有遗传性糖尿病。

三组受检者的糖含量曲线之间无明显差异，同时在糖耐量试验各时间内，胰岛素和生长激素的绝对水平，体重过重和患遗传性糖尿病的少年比健康者高2倍以上。此外比较个别糖代谢指标表明，体重过重和患遗传性糖尿病的少年胰岛素动态的无活性者比健康儿童明显增多(X^2 标准分别等于13.0, $P < 0.001$ 和7.13, $P < 0.001$)

为确定瑞典“Pharmacia”《Rast》成套试剂的诊断价值，在《放射变态反应原吸附》试验(Wide等)基础上，我们调查了52名6~15岁患非典型支气管喘息的儿童，其血清中有特异性免疫球蛋白E。后来与皮肤划痕试验同时测定。在进行普通的变态反应原试验发生困难时(严重皮炎，皮肤反应性降低，固醇类治疗进行期，疾病发作期)，仅限于体外检查。

曾调查了18种变态反应原(日常生活的，花粉的，表皮的，食物的)的特异性抗体。发现71%受检者对家庭尘埃性变态反应原敏感性增高，39%对花粉性变态反应原敏感性增高，30%对食物性和表皮性变态反应原敏感性增高。这种调查有助于脱敏疗法的选择，也是评价治疗的标准。

体外放射性同位素检查法，在监督所行疗法的效果和药物的个体剂量上具有重要意义。测定地戈辛、洋地黄毒甙和毒毛旋花甙浓度的成套试剂早已闻名。这些检查是利用 ^{86}Rb 进行的。根据我们从88名(年龄60~89岁)患有心肌梗死病人得到的资料看出，静注和口服地戈辛时的疗效，见于其血清浓度为2~3.5毫微克/毫升时。8名病人地戈辛过量中毒时，血中地戈辛水平为3.5毫微克/毫升以上。

应当指出，临床药理学方面的研究实际上是无止境的，因为它能研制出测定各种药物浓度的成套试剂。

有关治疗效果，例如激素治疗的效果，也可根据血清激素水平变化的程度来判断。我们用西德“Byk-Mallinckrodt”公司的成套试剂检查了135名年龄8个月~16岁儿童的碘代谢状态(隐性甲状腺素结合血清蛋白的能力-JITCC，甲状腺素总量- T_4 ，甲状腺素有效系数- R_{ET})。25名健康儿童为对照组，60名甲状腺机能减退患儿，50名不同程度的甲状腺机能亢进患儿。

由于在临床上尤其为查明疾病早期情况(例如糖尿病，甲状腺功能障碍)，应用体外放射诊断法的成套试剂，在研究者面前提出了许多任务。其中最主要的任务是用各种成套试剂测定被检物质在各种年龄健康人的正常值。

为此我们调查了50名年龄在15~16岁的健康少年。测定了胰岛素，生长激素(用美国“ICN”公司的成套试剂)，促甲状腺素(用瑞典“Pharmacia”公司的成套试剂)、甲状腺素总量是和隐性甲状腺素结合血清蛋白的能力(JITCC)(用美国“MML”公司的成套试剂)。检查的结果没有看出男孩和女孩在胰岛素、生长激素、促甲状腺激素和JITCC平均值之间统计上可靠性差异，但女孩甲状腺素总量为男孩的1.7倍。值得注意的是男孩和女孩的垂体、促甲状腺激素和甲

甲状腺素水平之间成相反关系：即男孩的促甲状腺激素水平较高，女孩的甲状腺素水平较高。这种差别在于女孩的甲状腺反应性较高，每1微单位促甲状腺激素使女孩血中的甲状腺素为男孩的2.5倍。这可能与女性激素对甲状腺的作用有关。提供上述指标的数据，可作为调查患病少年的标准。

结 论

一、成套试剂的体外诊断法，可以测定以前临床上不能测出的代谢活性物质，而且由此可研制出各种疾病新的根本性诊断方法，以及改进诊断方法，尤其是各种病理过程早期的诊断方法，施行药物治疗中有效的个体监督。

二、目前监督胎儿状态的胎盘催乳素检

查方法，对临床隐性糖尿病人在糖耐量试验基础上的胰岛素、生长激素的检查方法，以及诊断甲状腺疾病的碘代谢检查，监督激素治疗的成套试剂，已合理地用于临床各个方面。

三、在变态反应学中应用放射性同位素测定特异的免疫球蛋白E有很大意义。进一步研究固醇类和促性腺激素、雌激素和妊娠中毒素(Гестоген)的诊查效能的根据，研制新的评价体内药物浓度的成套试剂具有广阔的前景。

四、当前主要的任务是用各种体外放射诊断方法的成套试剂测定健康人代谢活性物质的正常值，并考虑年龄特点以及在某些情况下还要考虑居住地区的影响。

(ЗУБОВСКИЙ Г В等：Мед Радиол (11)：45~56, 1976 (俄文) 孝延令 节译 李章校)

肿瘤显像放射性药物的作用

近来，一些放射性药物已显示出对恶性组织有很大的亲合力，目前应用的全部趋肿瘤放射性药物是非特异性的，它们可被良性肿瘤和感染病灶包括脓肿和肉芽肿摄取。肿瘤显像的灵敏度取决于所用放射性药物、肿瘤类型、它的大小和位置以及过去和目前的治疗。

枸橼酸镓-67 (^{67}Ga)，是应用最广泛的趋肿瘤放射性药物，它的最大价值似乎是在于探测各种细胞类型的支气管癌。肺癌的灵敏度在489例肺癌中为93%。 ^{67}Ga 对何杰金氏病的分期也有很大价值，其灵敏度为87%，非何杰金氏病淋巴瘤探测的灵敏度稍低些。事实上，有证据在没有比淋巴造影更灵敏的方法时， ^{67}Ga 对淋巴瘤的诊断至少是一个补充检查。

然而，原发于胃肠道的腺癌用 ^{67}Ga 探

测，灵敏度约40%，而各种博来霉素络合物(包括 ^{111}In -博来霉素、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -博来霉素及 ^{57}Co -博来霉素)探测胃肠道腺癌灵敏度要高些，几种博来霉素比较起来， ^{57}Co -博来霉素和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -博来霉素探测肿瘤较 ^{111}In -博来霉素更灵敏。

其它的趋肿瘤放射性药物：硒化合物、标记嘧啶(Pyrimidines)、几种无机阳离子、铜族络合物和标记蛋白，使用的成功性差些。另外，亦对放射性标记肿瘤特异性抗原的抗体如 ^{131}I -抗-CEA (癌胚抗原Carcinoembryonic antigen)作了临床评价。

在寻找一种理想的趋肿瘤放射性药物时，至少有一批可供选用的试剂注射到肿瘤病人体内，能不同程度的成功的看到这些肿瘤。许多其它的放射性核素有用作动物系统闪烁扫描剂的趋势在正常功能和结构内决定