

# 亲肿瘤物质——放射性标记抗肿瘤抗体 的实验和临床研究进展概况

四军医大第一附属医院邓敬兰综述 上海第六人民医院马寄晓审

人类在长期与癌症作斗争中取得了许多经验,也遇到不少困难和矛盾,主要困难之一是抗肿瘤药剂不易选择浓集于肿瘤组织,不仅难以达到有效的治癌浓度,而且还会对被其普遍播散分布的健康内脏组织以至全身产生毒性效应,因而如何提高抗癌药物在肿瘤组织内的选择浓集度,已成为许多医学、生物学工作者关心的重要课题。免疫反应的高度特异性使人们想到抗肿瘤抗体(Anti-tumor-Antibody以下简称ATA)有可能选择浓集于产生相应抗原的靶癌组织(target cancer tissue)中,如果用具有特异性的ATA作为引导载体(homing carrier),把化疗药物或放射性同位素载入相应肿瘤,使药物在肿瘤部位的特异性选择蓄积达到相当高的浓度,这无论对发展诊断性的放射免疫扫描(radioimmuno-scan)或免疫化学治疗(immuno-chemotherapy)、免疫放射治疗(immuno-radiotherapy)都是有吸引力的研究课题,因而早在五十年代,应用放射性同位素标记的ATA来诊断或治疗癌肿的尝试已得到相当注意<sup>[1~4]</sup>。但在六十年代的一段时期,一些作者的实验认为ATA的浓集是非特异性的,是由于其中抗纤维素抗体的作用,使之在新生物的快速生长期和(或)炎症期浓集于新生物<sup>[5~8]</sup>。也有人认为这种浓集相当困难<sup>[9~10]</sup>。关于ATA的浓集机制,是由于肿瘤所特有的抗原-抗体反应呢?还是由于抗体与新生物中其他物质的交叉反应呢?尚未弄清楚,加上至今未能取得纯化的肿瘤抗原,也未制备出特异性抗体等问题,使这一领域的研究进展较迟缓。通过1965~1975年间一些学者的

进一步试验,在几种实验肿瘤模型<sup>[11~13]</sup>,和部分过渡到临床的研究中<sup>[14~16]</sup>确证放射性标记的ATA可以较高地选择浓集于靶癌组织中,其浓集度可超过在正常组织中的5~22倍,比当前采用的一些亲肿瘤阳性扫描剂的浓集度高得多<sup>[12]</sup>,不仅有定位诊断的价值,还可发挥抗癌效应<sup>[16~17]</sup>,特别是近年来有人应用放射性<sup>125</sup>I标记山羊抗人肾癌抗体给患原发性肾细胞肾癌的病人作阳性扫描,7例中有6例获得成功<sup>[18]</sup>,给人们以相当大的鼓舞,对用放射性标记的ATA作为诊断、治疗肿瘤的药物最终可能性又重新燃起了希望。为了探讨ATA的放射免疫扫描价值,及其作为引导载体发挥抗癌效应的前景,本文拟就近十多年来国外在这方面的实验和临床研究的主要文献作一综述。

## 一、有关实验研究的情况

十多年来用于抗肿瘤抗体研究的实验肿瘤模型有好多种,如肝细胞瘤<sup>[19~20]</sup>、小鼠骨髓瘤<sup>[10]</sup>或艾利希氏腹水癌<sup>[16~17]</sup>,还有人采用化学致癌剂二甲基苯丙蒽(Dimethyl benzantracene)所致的EL<sub>4</sub>淋巴瘤<sup>[15~16]</sup>,或甲基胆蒽(methyl-cholantrhrene)所致的Mc瘤<sup>[12]</sup>等。研究得比较多的是产生人体消化道癌瘤抗原<sup>[21]</sup>(癌胚抗原即CEA)的癌瘤如GW-39结肠癌动物模型<sup>[13~14]</sup>,作者用以下三种方法观察抗CEA抗体在癌瘤内的选择浓集:

1. 放射性分布实验:即观察放射性标记ATA在动物体内各脏器及肿瘤中的放射性分布情况。Goldenberg<sup>[18]</sup>用仓鼠移植GW-39

肿瘤于颊囊后第6天, 给予每鼠注射 $10\mu\text{Ci}^{125}\text{I}$ 标记的山羊抗CEA免疫球蛋白(Anti-CEA-IgG), 对照组注射 $^{125}\text{I}$ 标记的正常免疫球蛋白(N-IgG), 注射6天后活杀动物, 测量有关脏器的比放射性占注入总放射性的百分比, 结果见表1。从表1计算出注射ATA者, 肿瘤组织的比放射性较正常颊囊、肺、心、脾、

肾、膀胱及血高出的倍数为7.5、10.8、12.0、20.0、14.1、6.8、及4.5倍, 若按组织/血液比值计算, 肿瘤组织的比值高出上述各组织的倍数为8.2、10.8、13.3、22.0、15.3、7.8。而注射N-IgG者, 肿瘤颊囊仅比正常颊囊高1.6倍, 比其它组织(按表序)高1.5、2.2、3.7、2.9、1.4及0.7倍。

表1 注射放射性标记的Anti-CEA-IgG或N-IgG六天后在带GW-39肿瘤仓鼠体内的分布

组 织	比 放 射 性 (占注入%/克)		组 织/血 液 (1g/1ml)	
	Anti-CEA-IgG <sup>a</sup>	N-IgG <sup>b</sup>	Anti-CEA-IgG	N-IgG
颊囊肿瘤(左)	$6.61 \pm 1.17^c$	$1.85 \pm 0.51$	$5.06 \pm 0.74$	$0.71 \pm 0.16$
正常颊囊(右)	$0.88 \pm 0.25$	$1.14 \pm 0.13$	$0.62 \pm 0.05$	$0.41 \pm 0.07$
肺	$0.61 \pm 0.12$	$1.26 \pm 0.33$	$0.47 \pm 0.03$	$0.49 \pm 0.04$
心	$0.55 \pm 0.08$	$0.85 \pm 0.32$	$0.38 \pm 0.02$	$0.33 \pm 0.01$
脾	$0.33 \pm 0.05$	$0.50 \pm 0.08$	$0.23 \pm 0.02$	$0.20 \pm 0.02$
肾	$0.47 \pm 0.06$	$0.63 \pm 0.11$	$0.33 \pm 0.02$	$0.25 \pm 0.01$
膀 胱	$0.97 \pm 0.21$	$1.36 \pm 0.42$	$0.65 \pm 0.06$	$0.59 \pm 0.14$
血	$1.46 \pm 0.23$	$2.53 \pm 0.46$	/	/

a 肿瘤平均重量 $\pm$ S.E,  $0.090 \pm 0.017$ 克; N = 7

b 肿瘤平均重量 $\pm$ S.E,  $0.146 \pm 0.036$ 克; N = 4

c 平均值 $\pm$ S.D.

Izzo<sup>11</sup>用双标记技术在Buffalo大鼠所作抗Fischer-Mc瘤抗体的实验也得出类似的肿瘤浓集结果, 在该鼠皮下移植肿瘤后第七天, 给同一鼠同时注射含两种同位素标记物的抗体混合液, 其一为 $^{125}\text{I}$ -Anti-Mc-IgG, 另

一种为 $^{131}\text{I}$ -N-IgG, 注射后48小时活杀动物, 测得各脏器放射分布如表2。

从表2看, 无论肿瘤鼠或正常鼠, 除肿瘤外所有的组织中的 $^{125}\text{I}$ -ATA与 $^{131}\text{I}$ -N-IgG的比值几乎都接近于1, 而唯肿瘤中的 $^{125}\text{I}$ -ATA比 $^{131}\text{I}$ -N-IgG增大近8倍之多, 这是在同一大鼠体内所作的双标记对照, 它所表现的肿瘤对ATA的选择性浓集量是有相当说服力的。更加引人注意的是Hoffer等将放射性标记ATA的选择浓集与常用的几种亲肿瘤剂如 $^{111}\text{In}$ -bleomycin、 $^{111}\text{InCl}_3$ 、 $^{67}\text{Ga}$ -Citrate所作的对比研究<sup>12</sup>, 他们证明 $^{131}\text{I}$ -Anti-CEA-IgG的肿瘤/组织比值较后几种亲肿瘤剂高数倍, 即抗肿瘤抗体具有更佳的亲肿瘤性, 其比较见表3。

2. 用放射性核素显象观察ATA在肿瘤中的浓集: Ghose等人<sup>15</sup>用 $2 \times 10^7$ EL<sub>4</sub>淋巴瘤细胞接种于成年小鼠右腿皮下, 同时接种 $2 \times 10^6$ B<sub>1</sub>黑色素瘤于左腿皮下作为ATA的非靶

表2 肿瘤鼠或正常鼠注射标记抗体球蛋白48小时后的放射性分布(平均值 $\pm$ S.D.)

组 织	肿 瘤 鼠 (8只)		正 常 鼠 (5只)	
	$^{125}\text{I}$	$^{131}\text{I}$	$^{125}\text{I}$	$^{131}\text{I}$
血	$1.70 \pm 0.51$	$1.74 \pm 0.34$	$2.77 \pm 0.20$	$2.23 \pm 0.26$
肿瘤	$5.48 \pm 1.92$	$0.72 \pm 0.23$	/	/
脾	$0.59 \pm 0.28$	$0.43 \pm 0.20$	$0.99 \pm 0.64$	$0.52 \pm 0.21$
肝	$0.13 \pm 0.24$	$0.15 \pm 0.28$	$0.07 \pm 0.05$	$0.07 \pm 0.04$
心	$0.15 \pm 0.08$	$0.17 \pm 0.10$	$0.21 \pm 0.07$	$0.23 \pm 0.09$
肺	$0.48 \pm 0.23$	$0.48 \pm 0.30$	$0.44 \pm 0.15$	$0.35 \pm 0.07$
肾	$0.22 \pm 0.10$	$0.25 \pm 0.14$	$0.36 \pm 0.10$	$0.28 \pm 0.06$
肌	$0.16 \pm 0.03$	$0.16 \pm 0.04$	$0.22 \pm 0.08$	$0.18 \pm 0.05$
皮	$0.35 \pm 0.09$	$0.33 \pm 0.08$	$0.47 \pm 0.05$	$0.36 \pm 0.05$
小肠	$0.17 \pm 0.05$	$0.17 \pm 0.05$	$0.27 \pm 0.04$	$0.26 \pm 0.12$

表 3

仓鼠GW-39肿瘤的瘤/组织比值(平均值±S.D.)

组 织	$^{131}\text{I}$ -Anti-CEA	$^{111}\text{In}$ -bleomycin	$^{111}\text{InCl}_3$	$^{67}\text{Ga}$ -Citrate
肠	6.40±1.40	0.96±0.19	2.07±0.45	1.55±0.61
肝	4.82±0.43	0.96±0.13	0.61±0.05	0.67±0.27
肾	3.24±0.38	0.20±0.03	0.21±0.10	0.56±0.17

肿瘤对照, 5天后给予尾静脉注射 $^{131}\text{I}$ -Anti-EL<sub>4</sub>IgG70μci/120μg, 于注射后2小时作线性扫描, 以后每24小时扫描一次, 直至144小时为止。其结果如下: 2小时的扫描图与注射 $^{131}\text{I}$ -N-IgG的对照鼠无区别, 放射性均浓集于胸腹腔而很少聚于两种肿瘤上。从48、72、96小时三张扫描图上看, 全组三只小鼠右侧的EL<sub>4</sub>淋巴瘤对 $^{131}\text{I}$ -Anti-EL<sub>4</sub>-IgG的浓集均超过左侧B<sub>16</sub>黑色素瘤。120及144小时的扫描图见胸部放射性已明显减少, 而EL<sub>4</sub>瘤的活性进一步浓集。但令人遗憾的是肝脏的放射抗体量高于肿瘤, 这一方面可能由于有大量EL<sub>4</sub>瘤细胞迁移至肝, 另方面也与肝的吞噬系统摄取异种球蛋白(免抗小鼠)有关。Hoffer等人在注射 $^{131}\text{I}$ -Anti-CEA-IgG后进行放射分布测量前也采用了线性扫描的观察方法, 注射48小时后即可看到标记抗体在大腿皮下2~5克重的GW-39肿瘤内浓集<sup>[12]</sup>, 但这时血本底还相当高, 他提出瘤/底比值较高的最佳扫描时间亦为144小时, 这比其他亲肿瘤剂的扫描时间延缓得多(如 $^{111}\text{In}$ -bleomycin为24小时; $^{111}\text{InCl}_3$ 与 $^{67}\text{Ga}$ -Citrate为48小时)。Goldenberg<sup>[13]</sup>等人用光扫描法于注射10μci $^{125}\text{I}$ -Anti-CEA-IgG6天后, 在重量仅70mg的GW-39肿瘤(仓鼠颊囊)也显示出选择性浓集, 而用10μci $^{125}\text{I}$ -N-IgG作对照扫描未能使仓鼠左颊囊101mg的GW-39肿瘤显象。以上结果均支持ATA在相应的靶肿瘤内可有选择浓集的看法, 从而展示了应用放射免疫扫描法诊断活体肿瘤的可能性。

3. 载有放射性同位素的抗肿瘤抗体对靶瘤的抗癌效应: 过去有人试验过抗癌抗体本身对相应癌瘤是否有抑制或破坏效应, 得到了否

定的结果, 因而Ghose<sup>[17]</sup>在一篇生产抗人肾癌的特异性沉淀素的报告中建议, 鉴于抗体本身没有治疗效果, 可利用它浓集于癌细胞表面的特点, 作为运载放射性同位素或化疗药物的引导载体, 使这些抗癌剂在肿瘤内达到有效抗癌浓度。该作者以小鼠Ehrlich腹水瘤为实验模型观察 $^{131}\text{I}$ -ATA的抗癌效应, 他用 $^{131}\text{I}$ -ATA加新鲜荷兰猪补体与活瘤细胞于37℃保温1小时后, 看到该制剂对40%的瘤细胞有毒性作用, 包括以下表现: 细胞肿胀、表面空泡形成、细胞皱缩、破碎、凝结等。上述毒性效应只出现在肿瘤细胞加 $^{131}\text{I}$ -ATA和补体组织而不出现在下列各对照组:  $^{131}\text{I}$ -ATA不加补体组; 单加补体组及免疫前正常血清组(加或不加补体)。Ghose在离体实验的同时还进行了活体实验观察, 他将活瘤细胞与 $^{131}\text{I}$ -ATA血清及其他对照血清先在体外于37℃保温1小时后分别接种于配对正常小鼠的腹腔, 经 $^{131}\text{I}$ -ATA加补体处理过的瘤细胞未见发展为腹水瘤, 接种后6周小鼠仍很健康, 仅在接种后3~4天出现竖毛、活动呆滞等中度毒血症表现, 但1~2天内完全恢复, 这种毒血症反应可能由于受损瘤细胞引起, 也可能是内脏受照射后的反应, 而上述各对照组在接种瘤细胞后12~14天均死于肿瘤。该作者在八年后又提出了类似的研究报告<sup>[18]</sup>无论将小鼠Ehrlich腹水瘤细胞离体爆射于 $^{131}\text{I}$ -ATA后再接种, 或事先接种Ehrlich腹水瘤或EL<sub>4</sub>淋巴瘤再注射一定量的 $^{131}\text{I}$ -ATA均可阻止瘤细胞在体内生长, 其肿瘤的被抑制程度与 $^{131}\text{I}$ 的携带量(即照射剂量)有关。Ghose等人认为 $^{131}\text{I}$ -ATA比 $^{131}\text{I}$ -N-IgG在靶瘤浓集的量、时间长、及由各内脏清除快

等特点,使之能发挥局部抗癌效应而避免健康内脏的损伤<sup>[15]</sup>。

## 二、有关临床诊断的研究情况

由于临床现用的亲肿瘤阳性扫描剂均属非特异性,扫描显象的清晰度多不理想,因而对具趋癌特异性的放射性标记ATA抱着相当希望,尽管目前还处在临床应用的探索阶段,但已取得了一些成果,看来还有一定发展前途。1965年Mahaley及Day发现放射抗体可浓集于人的脑瘤<sup>[14]</sup>;1966年McCardle等用抗人纤维蛋白原的放射抗体来诊断肿瘤获得部分成功,约有50%的各种原发和转移癌选择浓集<sup>[8]</sup>。他们还证明,从动物体获得的抗人血清成分的异种放射标记抗体,当给人体小剂量应用时,对人是安全的,在30例病人中除两例发生少见的急性排斥外,余皆无临床反应,这就为异种抗人体肿瘤抗体的临床应用提供了先决条件。1975年Ghose对四例患者作了观察,给一例组织学证实为肾脏腺癌的病人注射4.2mci<sup>131</sup>I标记的100mg羊抗病人自身肿瘤抗体球蛋白,24小时后进行扫描可在病人第5腰椎右椎弓的一个转移灶见到放射性的明显浓集影。给另一例患右下支气管鳞状细胞癌进行过楔形切除的患者静脉注射5.6mci<sup>131</sup>I标记的120mg抗自身肿瘤抗体,也可测出纵隔残留瘤体浓集的放射活性。注射标记抗体后48小时,肝、脾中放射性开始下降,而瘤组织中活性直至96小时仍继续上升,故为了降低血本底,提高瘤/组织(血)比值,以获得更清晰的肿瘤显象,可将扫描时间延长至72~96小时或更后。1978年Belitsky及Ghose等人报告了用一种抗人肾细胞癌的山羊抗体与20个病人的肾细胞癌发生免疫荧光反应的结果<sup>[18]</sup>,但该抗体与正常成人组织(包括肾)不发生免疫荧光反应。除上述从病人体内分离出的瘤细胞的离体观察外,同一文献还报告了病人活体扫描所得的结果,作者对七例组织学证实为原发肾细胞癌的病例用<sup>131</sup>I-ATA(3.5~4.0mci/100mg, i.v.)作全身扫描,有六例成功地显示出肾脏

的肿瘤图象。结果还说明靶瘤既可选择浓集自体瘤的抗体,也能选择浓集非自体的同型肿瘤抗体。作者对一例注射<sup>131</sup>I-ATA后未显象的肾细胞癌病例进行了组织学分析,发现该例肿瘤缺乏多形性及分裂相,属于一种低度恶性肿瘤,从该肿瘤分离出的细胞在体外也不和ATA起免疫反应。上述临床研究为我们继续探索这一课题提供了宝贵资料。

## 三、有关方法学问题的探讨

1. 关于癌瘤抗原:Ghose认为无论什么瘤细胞成分都可作为抗原,在适当条件下都可刺激动物体产生抗体,但多数作者均采用一定数量( $1\sim4\times10^8$ 个)的活瘤细胞作为抗原<sup>[12, 15~17]</sup>,也有采用肿瘤匀浆或肿瘤粗提液的<sup>[1~4, 18]</sup>,但上述抗原都不够纯,特异性也不理想,因而目前尚未得到高滴度的抗癌特异抗体,有人认为这是当前ATA不能在靶癌组织达到理想浓集度的基本原因之一。究竟客观上是否存在真正的肿瘤特异抗原(truly tumor-distinct Antigen)是与解决本课题有关的一个重要理论问题,最好与本题并行探索,以期收到相辅相成之效。Ghose认为Ehrlich腹水癌的抗原性质尚未弄清,它可能是一种特异肿瘤抗原;或者是同族抗原(Iso-Antigen);或者是一种过客病毒(passenger virus)的抗原成分<sup>[17]</sup>。目前引起人们较多注意的是癌胚抗原(CEA),它是在人体结肠癌发现的一种糖蛋白(glyco-protein),早在1965年由Gold和Freedman分离和描述<sup>[21]</sup>,CEA的分子量接近200,000,对其化学结构已经进行过广泛的研究。开始认为它是一种特异性的结肠癌抗原,后来发现它在非结肠起源的恶性组织中也不同程度地存在<sup>[22~23]</sup>,甚至在非恶性组织中也有少量存在<sup>[24]</sup>,还可在6个月胎龄的肠组织中检出<sup>[22]</sup>,但它毕竟在消化道癌瘤中含量高,故临床上已采用血清CEA的放射免疫定量来诊断消化道癌,在病程随访及监视复发方面颇有价值。由于用人消化道癌在仓鼠身上作异种移植获得成功,从而取得了合成

CEA的动物模型,为抗CEA抗体在靶瘤中的选择浓集的实验研究获得了良好条件,不少作者相继进行了这方面的研究。Goldenberg认为CEA作为一个细胞表面标志(Cell-surface marker)对浓集抗体有其独特优越性<sup>[13]</sup>,使它容易接触足够数量的抗CEA抗体,以达到较高的选择浓集。Hoffer用荧光法作细胞学研究也证明在结肠癌细胞的CEA是分布在细胞膜外的糖包被(glyco Calyx)中的。CEA所具有的细胞表面标志特点虽然优越,但如果事先与循环中的自身抗体结合是否会影响与外源性标记ATA结合呢?如果有影响又用什么方法解决呢?看来寻找一种细胞表面的非溶解性特异性抗原物质,加以纯化,并要求它一旦与循环中的自身抗体结合也不约束它对特异ATA的浓集点是今后研制抗原的主攻目标。

## 2. 关于抗肿瘤抗体

(1) 制备抗血清的方法:以Ghose<sup>[16]</sup>制备抗人肿瘤抗血清为例简述如下:切取人的新鲜癌组织置于消毒的4℃Hank/s平衡盐溶液中,小心移去结缔脂肪组织及其它可辨认的非新生物组织后,将肿瘤切成约5mm<sup>3</sup>的小片,用4℃PBS液多洗几次,转移到去钙、镁的含EDTA的平衡盐溶液中,用机械挑拔法<sup>[26]</sup>从肿瘤小片中分离出尽可能多的肿瘤细胞,用PBS液洗后混悬于2ml PBS液中,加等量Freund/s完全佐剂,给雌性山羊或兔肌肉注射(双肩和双胁腹),每动物第一次注射量为4×10<sup>8</sup>活瘤细胞,一周后重复注射第二次,再一周后每周肌注两次各为100mg及5mg不含佐剂的瘤匀浆,注射10次瘤匀浆后三天放血取得抗血清,于56℃保温30分钟以灭活。

(2) 抗血清的纯化方法:上述方法制备的抗血清内杂有大量非特异性抗体,去除后者的方法一般先用AB型红细胞吸收,再用正常人组织匀浆反复吸收。正常人组织匀浆为包括心、肝、脾、肺、肾几种组织的混合匀浆,最后用免疫荧光法测试ATA的滴度约为1/64或更高。

(3) 抗体球蛋白的分离、提纯及标记:从抗血清中获取ATA球蛋白是用33%的饱和

硫酸铵分离法,然后再用PBS反复透析法去除硫酸铵,用亲和层析法纯化<sup>[27]</sup>,再用氯胺T法标记以<sup>131</sup>I<sup>[17]</sup>。

(4) ATA与肿瘤特异结合的几种干扰因素:影响肿瘤浓集ATA的主要因素是特异抗体不纯,其中杂有大量的非特异抗体球蛋白,例如Hoffer分析现有的标记抗CEA IgG仅占全部免疫IgG库的35%,而其中大量非特异的标记IgG会使血本底升高,从内脏清除缓慢,以致降低了瘤体/组织比值,使肿瘤不易显象,他主张用亲和层析法纯化以达到提高瘤体/组织比值<sup>[12]</sup>,今后应把制备尽可能纯的ATA作为突破本课题的技术关键来深入钻研。另一干扰因素是循环中的肿瘤抗原所产生的效应,有人称之为循环抗原屏障,它可与肿瘤竞争结合注入的标记ATA,从而减少了肿瘤对ATA的浓集度,故注入的ATA量应足够大,以便使循环抗原屏障达到饱和值,然后才能使肿瘤的选择浓集达到诊断或治疗的要求,如能事先准确测定循环中的肿瘤抗原含量,以指导注入抗体量的计算当然更好。Goldenberg发现体积小肿瘤对特异ATA的选择浓集比大的肿瘤明显(即瘤体/组织的比值高),他解释为:由于较大肿瘤血管丰富或新生物的某些其他特点,除浓集特异抗体外,还具有浓集非特异IgG分子的能力,这种情况虽可利用来作除靶瘤外多种转移瘤的定位诊断,但却不利于靶瘤的特异性定性诊断,克服的办法还是要尽量提高ATA的特异性,并尽量去除非特异性IgG。关于Goldenberg所发现的腹腔注射给予抗CEA IgG或正常IgG均可见到胸区或肺部的放射性浓集,而心内注射可避免肺部浓集现象,作者没有分析其原因,是否与较大分子的IgG颗粒暂时栓塞肺毛细管有关还有待探索。一般作者均采用延期扫描(注射后5~6天)使胸、肺逐步清除IgG以提高特异ATA在肿瘤的浓集比值。关于正常肝区对特异ATA的浓集问题更是十分不利于肝癌诊断治疗的难题,一般认为这是由于肝区存在大量散在的迁移癌细胞,再加上肝脏枯否氏细胞所具有的摄取异种IgG的

特征,使这一干扰因素相当突出,如何克服是今后研究中的重点和难点。

### 3. 活体研究方法学的一些问题:

(1) 动物的肿瘤模型: 癌瘤一般接种于动物腿部皮下或颊囊部位, Ehrlich腹水癌为腹腔内接种, 接种的瘤细胞数一般在 $2 \sim 4 \times 10^7 \sim 8$ 范围。注射ATA的时间一般选择在接种肿瘤后5~7天。观察ATA在肿瘤内的选择浓集时间多在注射ATA后24小时开始, 每1~2天作一次扫描, 至5~6天为止, 大多数作者认为ATA在肿瘤内的最大浓集比值时间约在第5天至第6天, 这是由于特异ATA内杂有大量非特异性抗体, 后者从脏器中清除缓慢, 因而需延迟至一定时间后方能提高瘤体/组织比值。

(2) 放射性标记ATA与靶瘤细胞特异结合的观察方法一般采用以下四种:

(a) 免疫荧光法<sup>[17, 20]</sup>。

(b) 放射自显影法<sup>[15]</sup>。

(c) 放射性扫描法<sup>[13~15]</sup>: 包括线性扫描、光扫描及 $\gamma$ 照相相等。

(d)  $^{131}\text{I}$ 的 $\gamma$ 计数测定法<sup>[13~15]</sup>: 一般选择在靶瘤对ATA的最大浓集的时间, 取血后活杀动物, 取出各主要脏器及肿瘤, 测量血液、各脏器及肿瘤内的放射性, 计算瘤体/组织(血)比值, 并与注射正常IgG之对照组比较之, 为了避免动物个体差异的影响, 有的作者采用双标记<sup>[11, 28]</sup> (或三标记<sup>[20]</sup>)技术, 在同一动物体内比较 $^{125}\text{I}$ -ATA与 $^{131}\text{I}$ -IgG的瘤体/组织比值。

(3) 其它注意事项: 由于ATA多采用放射性碘标记, 为了减少甲状腺组织对标记物中游离碘的摄取而产生的对扫描象的干扰, 除用凝胶过柱法尽量减少标记物中的游离碘外, 可在实验前一周及实验过程中给动物饮用水内加芦戈氏液来封闭甲状腺。

(4) 临床应用中应注意的问题: 除需解决提高抗体特异性和滴度等与动物实验的共同问题外, 还更需注意除去热源性 & 非特异免疫活性。人体所需的ATA-IgG剂量较大, 一般在120mg左右, 标记用的同位素种类要求适合

于达到扫描或治疗的目的, 扫描剂比活性应达到 $3 \sim 5 \text{ mCi}/100 \text{ mg}$ , 此外所采用的ATA在体内的代谢及动力学行径应与所诊断或治疗的靶瘤的生物特性相匹配等等。

### 参考文献

- (1) Korngold L & pressman D; Can Res 14: 96, 1954.
- (2) Bale WF, et al; PSEBM 89:564, 1955.
- (3) Day ED, et al; J Natl Cancer Inst 17: 517, 1956.
- (4) Bale WF, et al; Advan Biol Med Phys 5, 285, 1957.
- (5) Bale WF, et al; Can Res 20: 1488, 1960.
- (6) Spar IL, et al; Can Res 24: 286, 1964.
- (7) Spar IL, et al; Cancer 20: 865, 1967.
- (8) McCardle RJ, et al; J Nucl Med 7:837, 1966.
- (9) Witz I, et al; PSEBM 130:1102, 1969.
- (10) Reif AE; Cancer 27: 1433, 1971.
- (11) Izzo MJ, et al; PSEBM 139:1185, 1972.
- (12) Hoffer PB, et al; J Nucl Med 15: 323, 1974.
- (13) Goldenberg DM, et al; Can Res 34:1, 1974.
- (14) Mahaley MS, et al; Can Res 25: 773, 1965.
- (15) Ghose T & Tai J; Radiology 116: 445, 1975.
- (16) Ghose T, et al; Cancer 36:1646, 1975.
- (17) Ghose T, et al; Brit Med J 1:90, 1967.
- (18) Belitsky P, et al; J Nucl Med 19:

- 427, 1978.
- (19) Day ED, et al; J Natl Can Inst 27: 1107, 1961.
- (20) Kyogoku M, et al; Can Res 24: 268, 1964.
- (21) Gold P, et al; J Exptl Med 122: 467, 1965.
- (22) Laurence DJR, et al; Brit Med J 3: 605, 1972.
- (23) Moore TL, et al; Amer J Digest Diseases 16: 1, 1971.
- (24) Chu TM, et al; Nature 238: 152, 1972.
- (25) Serokin JJ, et al; J Amer Med Ass 228: 49, 1974.
- (26) Ghose T, et al; Brit Med J 3: 495, 1972.
- (27) Primus FJ, et al; Can Res 37: 1544, 1971.
- (28) Pressman D, et al; Can Res 17: 845, 1957.
- (29) Day ED, et al; J Natl Can Inst 26: 1321, 1961.

## 心血管核医学中的放射药物

Chervu LR

近年来,心放射描记测定(Radiocardiography)已经成为核医学检查方法,它应归功于相应的放射药物和核医学仪器的飞速发展。几年前有些加速器生产的核素,纯度不够,产量不大,由于许多短寿命放射核素的生产工艺和快速标记技术的改进,现已能常规使用了。具有大功率和多种轰击粒子的医用加速器设备也扩大了短寿命和超短寿命放射核素的使用范围。这些放射核素和新合成的放射药物用于心肌显像和心肌组织功能测定,进一步为核医学对心脏的评价,提供了强有力的手段。加速器生产的发射正电子的核素也能用于损伤组织的断层显像,正电子显像设备的分辨率是常规 $\gamma$ 显像设备不能达到的。用新的同位素技术定量测定冠状血流可以估计心肌组织血流供给,比常规方法损伤小。这些放射药物结合高分辨能力具有复杂数据处理装置的显像设备的使用,也可以估计心室功能,包括室壁运动的各种参数。因此,放射药物生产的飞速发展,对心放射描记测定起着主要的持续的作用,而心放射描记测定在很多国家的核医学部门作为常规使用正在与日俱增。

### 一、放射药物的选择

1. 核性质:临床应用的任何放射核素的选择都服从于拟议中的特定实验的持续时间。作为评价某一生理功能的特定放射核素的理想条件应是核素的平均

寿命( $t_{1/2} \times 1.443$ )等于测定任一特定功能所需要的时间长度。由于首次作心放射描记测定,大多数在正常情况下只有几分钟,所以短寿命核素将非常适合这些实验。在某些情况下,虽然物理半衰期长,由于快速生物清除的结果,放射核素的有效半衰期相当短。

$$\text{有效半衰期} = \frac{\text{物理半衰期} \times \text{生物半衰期}}{\text{物理半衰期} + \text{生物半衰期}}$$

因此,具有短生物半衰期的长寿命核素如 $^{133}\text{Xe}$ 还是能用的。给病人以低的辐射剂量。正电子( $\beta^+$ )或负电子( $\beta^-$ )辐射应该最少或没有,因为这些将导致大剂量的辐射,所以电子俘获或同质异能跃迁衰变的核素是理想的。适合于 $\gamma$ 相机显像的 $\gamma$ 射线能量应在100~250KeV的范围,以便完成低能 $\gamma$ 线高光电峰计数效率和高能 $\gamma$ 线的低减弱特性的协调。 $\gamma$ 辐射能量低于100KeV,对于 $\gamma$ 相机显像是不适合的,因为这导致准直器和晶体的狭窄角度散射过多,而且可能被病人组织较高的吸收,从而使分辨率降低。加速器生产的发射正电子的短寿命核素,具有独特优点,511KeV光子湮没辐射适合重叠计数并且用正电子发射断层能得到良好的空间分辨。大部份心放射描记测定是使用 $^{99m}\text{Tc}$ 标记的放射药物进行的,因为 $^{99m}\text{Tc}$ 具有合适的6小时半衰期, $\gamma$ 能量140KeV(90%丰度),并且很容易从发生器体系得到,表1是作为这方面研究使用的放射核素有关数据。