

部、肝左叶部有无SOL是极有价值的。Sullivan氏曾强调指出超声波在放射性核素扫描可疑时的诊断价值。

**【核医学、超声波联合检查肝SOL】**如上所述，肝SOL的检出必须用分辨率高的闪烁照相法进行放射性核素( $^{99m}\text{Tc}$ -胶体)肝扫描。放射性核素扫描SOL阳性时，可直接判断其性质。可疑时，需进行超声波检查，进一步确定有无SOL。SOL阴性时，需借助血中 $\alpha\text{FP}$ 、CEA值间接评价肝SOL的有无。

**【结语】**核医学检查和超声波检查，均属非侵

袭性诊断法，联合检查并运用其各自之特点，可获得在一种检查法中得不到的较高的诊断结果。本文对局限性肝癌仅就检查肝SOL一项进行论述，认为并用两种检查法对评价病变的性质较为可靠。

目前，为达到确诊之目的，尚需采用必要的侵袭性检查法，但应用核医学，超声波联合检查法确诊的例子正在逐渐增加。作者历来认为非侵袭性联合检查法的系统化，不仅可用于筛选之目的，而必将导致最后之确诊。

[张同铸摘译 张永增 赵惠杨校]

## 用放射示踪法研究体内不同生长灶的蛋白代谢

[Rapoport EA, et al: Int J Appl Radiat Isotopes 30(3):143~159, 1979(英文)]

### 引言

在正常和恶性生长组织中，蛋白质代谢的机制是一个现实问题。示踪方法有助于阐明代谢中的很多细节，而任何其它方法是不易达到的。然而，有关活跃生长灶的蛋白代谢情况还存在许多争论，至今尚待解决。其中包括蛋白质合成和分解的速率、进入和离开生长灶的蛋白转运以及已形成的蛋白质分解产物的再利用率等。

在不同的生长灶中，为了说明影响蛋白质转换的某些过程，我们采用了放射性示踪的方法，比较蛋白质增加的速率、蛋白质中同位素的稀释度以及蛋白质总放射性的变化。如果一种未标记的外源的蛋白质前体进入已用放射性氨基酸预先标记的机体，并且在生长灶中的标记前体既不再利用，其已形成的蛋白质也不发生分解，那么在有关结构中，其蛋白质内蛋白量增加的速率应与同位素稀释的速率一致。如果标记前体发生再利用，则蛋白量增加的速率将超过同位素稀释的速率。蛋白量增加后同位素稀释速率的减慢，可以作为所形成的蛋白质的分解产物再利用的测定方法。外源性和内源性蛋白质前体部份，也可通过生长灶中总蛋白放射性的增加速率同其中蛋白量增加速率进行比较来确定。保持饥饿状态下的动物，在生长灶中只通过内源性前体形成蛋白质，蛋白增多的速率与同位素稀释的速率应彼此接近。当开始给予动物一些食物时，这些速率之间的差别，反映出外源性前体和内源性前体对蛋白质形成的影响。

采用两个同样的肿瘤——一个已标记，另一个未

标记——移植到同一个未经标记的宿主，通过测定未标记肿瘤的蛋白质放射性的增加来推测标记肿瘤的标记物再利用，因该过程在标记肿瘤中会被掩盖。

### 方法

用Wistar系大鼠，以普通实验室饲料喂养。

为了研究生长肝脏的蛋白质代谢，用8微居里/100克量的 $1\text{-}^{14}\text{C}$ -赖氨酸（比放射性为43毫居里/克）标记体重为230~250克的大鼠蛋白质。然后将动物分成四组。第一组作为对照组。该组的一部分大鼠于注射放射性氨基酸后24小时处死，以此时间作为零时。剩余的大鼠在随后的四天内，以24小时为间隔分批处死。

在其它组动物，于零时诱导肝脏生长。为此目的，第二组大鼠进行了部分肝切除，用Higgins和Andersen's方法切除肝脏的2/3，将切除的肝叶计算零时的蛋白质最初放射性。第三组动物在零时和以后间隔一天或1.5天腹腔内注射肝脏生长诱导剂苯巴比妥，注射剂量为80毫克/公斤。一部分动物以1.5天为间隔注射两次；另一些动物以一天为间隔注射四次。第四组动物进行混合处理：首先进行部分肝切除，然后于术后1和36小时注射同样剂量的苯巴比妥。我们曾考虑到，苯巴比妥实际上会加速肝脏的再生。

在72~96小时内，处死全部实验动物。对照组和实验组的动物，均测定肝脏重量及其蛋白质含量。照例从组织匀浆分离总蛋白，测定其总放射性。此外，按John's方法从纯化的肝细胞核中提取各种组蛋白成分。从核中也提取了非组蛋白（“残余”蛋白）。

为了研究恶性肿瘤的蛋白质代谢,于重量为130~150克大鼠的背部皮下接种10% M-1肉瘤组织生理盐溶液悬液。12天以后,将长成肿瘤的大鼠分成两组。作为标记肿瘤供者的第一组大鼠,腹膜内注射以下标记氨基酸中的一种,比放射性分别为64、80和180毫居里/克的<sup>35</sup>S-蛋氨酸、<sup>14</sup>C-甘氨酸或<sup>14</sup>C-酪氨酸,以5~7微居里/克的量注射。注射后16小时,在乙醚麻醉下取出标记肿瘤。除去坏死的区域用生理盐溶液洗涤,然后取5~7克的肿瘤组织移植到第二组大鼠皮下,其位置同未标记肿瘤并排排列。缝合2~3针固定移植肿瘤于邻近组织上。从移植肿瘤取组织标本以测定蛋白质最初放射性。移植后6天,处死带有成对肿瘤的动物,从肿瘤取标本,测定分离蛋白质中的放射性。为了证明以块状组织移植的肿瘤同注射肿瘤组织悬液后相同时间发展起来的肿瘤对蛋白质前体的利用能力是否一样,曾作了一系列预备试验。具有未标记肿瘤的大鼠,其中一个肿瘤是注射悬液后发展起来的,另一个是移植的,在移植后6天,给动物腹膜内注射<sup>35</sup>S-蛋氨酸。16小时后处死,测定两个肿瘤的蛋白质放射性。发现其结果在统计偏差范围内是一样的。因此,根据两个肿瘤的蛋白质合成活性的一致性,在基础实验中,我们可以从标记肿瘤的蛋白比放

射性值中扣除未标记肿瘤的比放射性值,目的在于确定标记肿瘤本身的蛋白质及其代谢物的再利用。

用Lowry方法测定组织蛋白的量。使用精确度为1~2%的SL-30型液体闪烁谱仪测定分离蛋白标本的放射性。使用Brey's液体闪烁剂。

用线性回归的方法动态分析了全部实验数据。我们按以下方程式估算在给定的时间间隔内生长灶中蛋白质放射性的变化速率:

$$y = ax + b, \quad y = \text{蛋白质放射性的对数}, \quad x = \text{时间(天)}, \quad a = \text{回归系数}, \quad b = \text{零时蛋白质放射性的对数}.$$

蛋白量增多速率的计算也可像所研究组织的重量和蛋白含量的增多那样,用时间的指数函数来粗略表示。用Multi-20型计算机进行回归分析。

我们的结论具有较广泛的基础,除了用我们得出的动力学分析结果外,还引用了其他一些作者的图表资料,这些作者曾用放射性示踪法研究了不同肿瘤的蛋白质代谢。

## 结果和讨论

肝脏蛋白量增多速率及<sup>14</sup>C-赖氨酸标记的肝蛋白稀释速率,其结果见表1。

从这些数据看出,未受损伤的大鼠静止肝中,所

表1 不同的肝生长形式,蛋白量增多的速率和蛋白内源性前体的利用

肝生长形式	掺入肝蛋白的标记氨基酸残余物	间隔时间(天)	肝脏蛋白量增多的速率 $a_1 \pm \bar{S}_{a_1}$	肝蛋白中放射性同位素稀释的速率 $a_2 \pm \bar{S}_{a_2}$	$\frac{a_1 - a_2}{a_1} \times 100\%$
对照(静止肝)	<sup>14</sup> C-赖氨酸	4	+0.00511 ± 0.00482(15)	+0.00703 ± 0.00964(17)	—
再生肝	—	3	+0.08645 ± 0.00681(16)	-0.02549 ± 0.00867(22)	70.5
苯巴比妥影响下的肝生长					
A*	—	3	+0.01716 ± 0.00392(6)	-0.1505 ± 0.00621(15)	12.2
B*	—	4	+0.07875 ± 0.01831(6)	-0.07405 ± 0.00756(19)	6.0
再生肝十苯巴比妥A*	—	3	+0.09509 ± 0.00749(16)	-0.03565 ± 0.01137(14)	62.5

此表及以后的表中, a = 回归系数,  $S_a$  = 标准差(括号中是x与y的对子数)。回归系数的正负号表示它的方向。

\* 注射苯巴比妥; A = 以1.5天为间隔,注射两次, B = 以1天为间隔,注射四次。

+ 该值代表蛋白前体再利用的特征。

有时间不发生蛋白量增多,并且蛋白质的比放射性保持恒定,因此,回归系数与零时无明显区别。当肝脏生长时,在同样的时间间隔内,可观察到蛋白量增多和蛋白比放射性下降。因此,回归系数与零时有明显区别。值得注意的是,部分肝切除后,将发生迅速的蛋白量增多。以1.5天为间隔,两次苯巴比妥注射后,引起相对缓慢的蛋白量增多。然而,以较短间隔时间

多次注射后,所引起的蛋白量增多速率几乎达到了部分肝切除后的那种速率。部分肝切除结合以1.5天为间隔两次苯巴比妥注射后,观察到最高的蛋白量增多速率。从表1可以看出,蛋白量增多的速率比同位素稀释速率慢。这种速率的延迟取决于肝脏生长的方式,在部分肝切除后,肝生长表现得最明显。当由苯巴比妥诱导的肝生长时,同位素稀释速率常接近蛋白

量增多速率。部分肝切除结合苯巴比妥注射引起的生长同单独部分肝切除后的生长接近（虽然较低）。

可以认为，不同形式的刺激引起的肝生长，其蛋白质是由不同来源的前体所形成。当由部分肝切除引起肝生长时，发现主要是再利用内源性蛋白前体。而由苯巴比妥诱导生长时，蛋白量增多速率不管是多少，明显地是利用外源性蛋白结构单位。

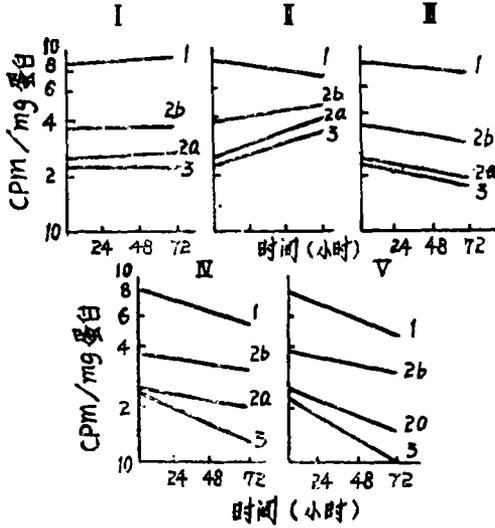


图1 在不同因素的生长刺激下，用<sup>14</sup>C-赖氨酸预先标记的肝脏组蛋白，其比放射性变化速率的理论回归线

$f_1, f_{2a}, f_{2b}$  和  $f_3$  = 各组蛋白组分。I = 对照（静止肝），II、III、IV 和 V = 通过部分肝切除，两次苯巴比妥注射，四次苯巴比妥注射和部分肝切除伴两次苯巴比妥注射分别引起的肝脏生长。

表2 不同形式的肝生长，组蛋白放射性的动力学变化

肝生长形式	$f_1$	组蛋白比放射性的回归系数 ( $a \pm \bar{s}_a$ ) $f_{1a}$	$f_{1b}$	$f_1$
对照（静止肝）	+0.01219 ± 0.01454(9)	+0.01295 ± 0.00488(9)	-0.00354 ± 0.00223(9)	+0.00284 ± 0.01068(9)
再生肝	-0.02931 ± 0.01257(11)	+0.06723 ± 0.00751(12)	+0.03342 ± 0.01221(10)	+0.05687 ± 0.00768(12)
苯巴比妥影响下的肝生长				
A*	-0.02404 ± 0.01690(11)	-0.04036 ± 0.01336(11)	-0.03266 ± 0.00895(11)	-0.03507 ± 0.01309(11)
B*	-0.06741 ± 0.00930(9)	-0.03457 ± 0.00339(9)	-0.02878 ± 0.00348(9)	-0.08918 ± 0.00805(9)
肝再生+苯巴比妥				
A*	-0.07249 ± 0.01228(9)	-0.07405 ± 0.00512(9)	-0.03102 ± 0.00542(9)	-0.11741 ± 0.01208(9)

\* 参看表1插图说明；掺入的氨基酸残余物和间隔时间与表1同

我们曾对LePage等报导的资料进行了同样的分析。大鼠的Flexner-Jobling 癌瘤对蛋白前体的利用，正如在表4中看到的，在此肿瘤中蛋白量增多的速率同部分肝切除后引起的肝生长大致一样。重要的是，对于饥饿4天的大鼠，此速率并没有本质上的改变。

利用内源性前体所形成的总蛋白的差异，也可从细胞核所形成的特异蛋白中清楚地看到(图1和表2)。在静止肝的例子中， $f_1, f_{2a}, f_{2b}$  和  $f_3$  组蛋白组分，没有明显的同位素稀释现象。部分肝切除引起肝生长后，除  $f_1$  组分外，发现组蛋白有一个同位素浓集过程，而不是稀释（回归系数是正的）。在苯巴比妥诱导

表3 不同的肝生长刺激，“残余”核蛋白中的放射性动力学变化

肝生长形式	蛋白比放射性的回归系数 ( $a = \bar{S}_a$ )
静止肝（对照）	-0.12649 ± 0.02592(9)
再生肝	-0.06010 ± 0.01231(12)
再生肝+苯巴比妥*	-0.11748 ± 0.00435(8)

\* 参看表1注解

导的肝生长中，不发生此现象。在此例中，所有组蛋白组分都明显加速了同位素的稀释。多次苯巴比妥注射后，在  $f_1$  和  $f_3$  组分的同位素稀释特别迅速。

其特点是，部分肝切除后，大多数组蛋白组分形成时，由于同时用苯巴比妥处理，使对内源性前体的充分再利用明显的减少了。正回归蛋白放射性迅速变为负回归。同时，部分肝切除后，在组蛋白  $f_1$  中，同位素稀释作用的延缓变得更为明显。在苯巴比妥的影响下，内源性前体再利用的减少也出现在核的“残余的”蛋白代谢研究中(表3)。显然，苯巴比妥消除了同位素稀释的减慢作用，这是部分肝切除后肝生长的特点。

表 4 在Flexner—Jobling肉瘤中,蛋白量增多速率和内源性蛋白前体的利用

喂养情况	掺入肿瘤蛋白的标记氨基酸残基物	间隔时间 (天)	肿瘤蛋白量增多的速率* $a_1 \pm \bar{S}a_1$	肿瘤蛋白中放射性同位素稀释的速率* $a_1 \pm \bar{S}a_1$	+ $\frac{a_1 - a_2}{a_1} \times 100\%$	肿瘤蛋白中总放射性的增加速率 $a_1 \pm \bar{S}a_1$	$\frac{a_1}{a_2} \times 10\%$
标准饮食	<sup>14</sup> C-甘氨酸	6	+0.11094 ± 0.00707(4)	-0.08594 ± 0.00461(4)	22.5	+0.05364 ± 0.01266(4)	48.0
饥饿	—	4	+0.10551 ± 0.00133(4)	-0.04815 ± 0.00640(3)	54.3	+0.10336 ± 0.01269(3)	97.9

\* 通过资料计算      + 该值代表利用内源性蛋白前体的特征

缓仍低于再生肝的情况。这意味着,除了外源性和内源性蛋白前体具有不同的影响外,内源性前体源本身由于生长类型的不同,其影响也不同。在肝再生的情况下,蛋白质及其分解产物的再利用,可造成较程度的标记。

值得注意的是,在饥饿情况下,肿瘤中总蛋白放射性的增加速率,实际上同蛋白量增多速率相等。这反映了被利用的前体只来自宿主的组织。然而,在饲喂标准饮食的动物,总蛋白放射性的增加速率比蛋白量增多的速率低一倍。

由此可见,由肿瘤利用的蛋白前体约一半属于内源性前体。事实上,如果我们考虑到不可低估的再利用因素,因为从肿瘤中要同时释放标记蛋白的分解产

物(见下),那么,利用内源性前体的份量会更大。可以想象,肿瘤在体内长期生长中,如此大量的利用内源性蛋白前体,对于宿主将是非常有害的。

引用Babson和Winnick的资料,我们试图通过预先标记的Walker 256 癌肉瘤移植到它的未标记宿主来定量检测蛋白质的“耗损”及其代谢。结果列在表5。从中看出,肿瘤中蛋白量迅速增多,蛋白的同位素稀释速率超过蛋白量增多的速率。这是由于肿瘤中标记蛋白及其分解产物的损失造成的。此过程对肿瘤蛋白质转化的影响高达23~30%。

在生长灶中,另一个蛋白转化成分是肿瘤本身释放的蛋白质及其分解产物的再利用。在标记的Walker癌肉瘤研究中,此过程不可能由总的蛋白转换中识

表 5 在Walker 256癌肉瘤中,蛋白量增多的速率与损耗之间的关系

掺入肿瘤蛋白的标记氨基酸残基物	间隔时间 (天)	肿瘤蛋白量增强速率* $a_1 \pm \bar{S}a_1$	肿瘤蛋白中同位素稀释的速率 $a_1 \pm \bar{S}a_1$	肿瘤总蛋白放射性减少的速率 $a_1 \pm \bar{S}a_1$	+ $\frac{a_1 - a_2}{a_1} \times 100\%$	+ $\frac{a_1}{a_2} \times 100\%$
<sup>14</sup> C-亮氨酸	6	+0.25296 ± 0.02855(7)	-0.36035 ± 0.02382(7)	-0.10736 ± 0.02046(7)	29.80	29.79
<sup>14</sup> C-酪氨酸	6	+0.25397 ± 0.02616(7)	-0.33055 ± 0.01772(7)	-0.07649 ± 0.02181(7)	23.16	23.14

\* 通过资料估计      + 该值代表肿瘤中蛋白分解对其转化影响的特征

表 6 由肿瘤释放的蛋白及其分解产物被M-1肉瘤再利用

掺入蛋白的氨基酸残基物	间隔时间 (天)	肿瘤蛋白中同位素稀释速率		$\frac{a_1 - a_2}{a_1} \times 100\%$
		扣除再利用量 $a_1 \pm \bar{S}a_1$	未扣除再利用量 $a_1 \pm \bar{S}a_1$	
<sup>35</sup> S-蛋氨酸	6	-0.29201 ± 0.00649 (8)	-0.34937 ± 0.01498 (8)	19
<sup>14</sup> C-酪氨酸	6	-0.25128 ± 0.00750 (8)	-0.28509 ± 0.01088 (8)	13
<sup>14</sup> C-甘氨酸	6	-0.28498 ± 0.00450 (8)	-0.29954 ± 0.00457 (8)	6

\* 该值代表再利用对肿瘤蛋白转化影响的特征

表 7 在赛璐玢中的艾氏腹水癌细胞移植到腹膜内后其蛋白量 and 蛋白代谢

掺入肿瘤蛋白的标记氨基酸残基物	间隔时间 (天)	蛋白量增多的速率* $a_1 \pm \bar{S}a_1$	肿瘤蛋白中的同位素稀释速率* $a_1 \pm \bar{S}a_1$	肿瘤蛋白中急蛋白放射性减少的速率* $a_1 \pm \bar{S}a_1$
<sup>14</sup> C-赖氨酸	2	+0.09106 ± 0.02519 (4)	-0.13472 ± 0.02047 (4)	-0.14471 ± 0.02272 (4)
<sup>14</sup> C-丙氨酸	2	-0.01087 ± 0.00553 (4)	-0.10139 ± 0.03671 (4)	-0.09047 ± 0.02429 (4)

\* 通过资料估计       $a_1$  与零时并无明显区别

别出来。在我们的实验里，通过M-1肉瘤研究了此过程，实验时，将两个肿瘤（一个已标记，另一个未标记）移植到未标记的大鼠体内（参看方法一节）。

表6显示，来源于肿瘤的标记蛋白前体的再利用，造成肿瘤蛋白中的同位素稀释相对减慢，减慢的范围为5~19%，而此范围是由用于预先标记肿瘤的那些标记的氨基酸残基物所决定的。在蛋氨酸残基物的情况下，同位素稀释速率的减慢最明显。通过Walker 256肿瘤证明，标记蛋白及其分解产物的损耗，加速了蛋白的同位素稀释。在M-1肉瘤得到相反的过程，即依靠某些蛋白结构单位的再利用，蛋白中的同位素稀释速率减慢了。应该指出，对于这两种肿瘤，在蛋白中的同位素稀释速率彼此几乎相等。

可以认为，肿瘤蛋白质的某些成分，进入宿主的代谢池后，是非常活跃的，并很可能被肿瘤选择性的再利用，这或许是肿瘤代谢的一个非常重要的特性。

由以上可见，在生长灶中，对已形成的蛋白分解产物的再利用过程会出现差别，该差别是决定于刺激生长的因素和蛋白前体的供体。生长组织是利用外源性前体还是内源性前体，这种关系将因不同因素的影响而有很大的变化。

形成各种蛋白分子的蛋白前体的来源是不相同的，甚至在同样的亚细胞结构中也是不同的，特别是在细胞核内。

由部分肝切除引起肝生长时，通过内源性源的蛋白前体再利用，显然是维持蛋白量增多的主要途径。

由苯巴比妥诱导肝生长时，对蛋白前体的利用具有特殊性。在此情况下产生的蛋白量增加，没有察觉到对新形成蛋白的分解产物的再利用，即不论生长速率是多少，主要依靠外源性前体。

在Flexner-Jobling肿瘤中，通过蛋白分解产物的再利用而引起蛋白量增加与部分肝切除后的肝再生不同，其增加是微少的，而利用食物所提供的蛋白结构成份起主要的作用。然而，在饥饿情况下，尽管停止了蛋白质的供应，但由于相隔一定期间后，再利用

内源性前体加强，肿瘤生长的速率仍显示出同样的结果。在肿瘤生长中，外源性和内源性前体利用速率的比率很不稳定，很可能受到食物的量和质的支配。应用不同的饮食结合我们的检测方法，有希望找出一个适宜于宿主而不利于肿瘤生长的比率。

在大多数生长灶中观察到的蛋白放射性示踪物的稀释“抑制”现象，通常是伴随有其本身标记蛋白的分解抑制。然而，并不限于这种解释，因为蛋白质的标记分解产物再利用加强并伴有本身分解抑制时，也可以引起“抑制”。此外，由其它器官和组织提供生长灶的标记前体的再利用，以及由这些灶中释放出的蛋白结构成份的再利用，将对减慢蛋白中的同位素稀释产生明显的影响。来自其它组织的前体的再利用，可通过生长灶中总蛋白放射性的增加得到证明（表4）。

了解进入生长灶的内源性蛋白前体是以什么形式以及来源于何处是很重要的。然而，这些问题仍不清楚。Moldave通过放在腹膜内的赛璐珞囊中的艾氏腹水癌的研究看出（表7），在阻断生物聚合体传送到肿瘤的情况下，肿瘤的蛋白量并不增加（回归系数与零时无明显区别），同位素稀释和总蛋白放射性的减少正是代表在肿瘤蛋白转换中没有量上的任何增加。含氮化合物通过游离氨基酸的形式在生长灶中的利用并没有耗尽这个事实，也可通过放射性氨基酸预先标记的机体所证明，标记物从器官和组织的蛋白质转移到肿瘤或正常正在生长的组织去，主要是在血液中没有游离标记氨基酸的情况下进行，并且几乎不为动物所负荷的适量非放射性氨基酸影响，由此证明，在机体内标记氨基酸的转移和摄取，在很大程度上是以蛋白质和多肽的形式进行。

因此，可以认为，在生长灶中对内源性前体的再利用，是取决于蛋白质的限制性分解和完全分解的比例。可能蛋白质结构单位通过转移再利用优于通过游离氨基酸再利用，这对形成特异的细胞生物结构更有效。

〔王敬贤译 孙芝琳 张孙曦审校〕

## 告 读 者

本刊系报道国外有关放射医学与核医学方面的最新进展、动向和成就的情报性刊物，内容分综述、译文及文摘。

本刊欢迎来稿，请尽量选用近半年至1年内的国外期刊。综述以5000字为宜，文笔力求精炼，参考文献应以近年国外文献为主，篇数不超过30篇。译文以译出要点为主，文摘应反映出文章的主要内容，但不可翻释外刊原文前的Abstract作为文摘稿投寄。译文及文摘稿恕不退稿，综述稿不刊用者当于退还。来稿请按要求的书写清楚，切勿字迹潦草或自造简化学。

〈国外医学放射医学分册〉编辑部