

1951~1955年中治疗的患者平均经过2.0次治疗后治愈。而以后治疗时间中的相应数字分别为1.9、1.7、1.6和1.4。

## 讨 论

Hofe V等近来集中注意到毒性弥漫性甲状腺肿的患者用标准剂量的 $^{131}\text{I}$ 治疗后,在70年代与早时治疗的同类患者,其甲状腺机能低下的发病率可能在增加。本组甲状腺机能亢进患者也发现增加。早期研究中甲状腺机能低下发病率较低的一种认为可能的解释是那时硫酸类化合物使用较多,而这在某种程度上可能是一种防止发生甲状腺机能低下的因素。本研究中,在予先服抗甲状腺药物的病组中也见甲状腺机能低下发病率上升。然而,由于予先治疗时间(3周以上)不明,所以这方面的资料不全。

$^{131}\text{I}$ 治疗后给予药理学剂量的稳定的碘会增加甲状腺机能低下患者的数量。美国及瑞典的食物中所含的碘增多了,这可能导致了 $^{131}\text{I}$ 治疗后甲状腺机能低下发病率的上升。在本研究中甚至在1966年以前,就已发现这种发病率的增高,那时瑞典食物中的碘增高。

整个研究期的所有患者都根据同一原则给予 $^{131}\text{I}$ 治疗。表4的数据很难说明甲状腺机能低下发病率的

上升是由于投给甲状腺的放射剂量不断增加所引起的。

过去的10年,不知抗甲状腺抗原(特别是抗细胞质甲状腺抗原)的抗体滴度是否在上升,若增加,它就可能是甲状腺机能低下发病率上升的一个重要解释。

瑞典在1968~1970年间采用了TSH测定,这无疑提高了甲状腺机能低下的诊断。TSH的应用,可能是较晚治疗时期患者较早地辨认出甲状腺机能低下的最重要原因之一。然而,甚至在TSH测定使用以前,就已发现甲状腺机能低下发病率的增加现象,尽管其程度较小。

可减少 $^{131}\text{I}$ 的放射剂量以降低甲状腺机能低下的早期发病率。在 $^{131}\text{I}$ 治疗几年后,不管是给予常规剂量的 $^{131}\text{I}$ 还是较小的剂量,其甲状腺机能低下的发病率都是相同的。

绝大多数接受 $^{131}\text{I}$ 治疗的患者,如观察期足够长,似乎都会成为甲状腺机能低下。较高剂量的 $^{131}\text{I}$ 将较快地治愈甲状腺机能亢进,同时也较早出现甲状腺机能低下。因此,似乎有理由对甲状腺机能亢进症进行较为强有力的 $^{131}\text{I}$ 治疗(至少对40岁以上的病人)。这样,与随访有关的问题可以减少,同时也会减少失去随访患者中漏诊甲状腺机能低下的危险性。

(任均田节译 张 驰校 张永令审)

## 放射免疫技术的多种应用

Yalow RS, Radioisotopes 30(6):340~347, 1981(英文)

放射免疫分析方法(以下简称为RIA)目前已广泛地用于临床医学、核医学和实验研究,因此,要想评价RIA对内分泌学、肿瘤学、神经内分泌学、药理学、毒理学、酶学和病毒学等这么多领域的影响恐怕不大可能。本文将简单地介绍作者实验室近年来所作的一些重要工作。

RIA首先用于测定胰岛素,并从而证明了在用胰岛素治疗的病人血浆中普遍存在着结合的胰岛素抗体。当胰岛素和其他多肽激素与抗体反应时,对某些抗血清可能有种属特异性,而对另外一些抗血清则没有。抗血清种属特异性的缺点是,为了得到RIA测定的可靠性,必须使用与未知样品同种属的激素作为标准。幸运的是许多豚鼠抗胰岛素抗血清都没有种属特异性。用豚鼠抗血清,并且只用一种胰岛素标准可

测定许多种哺乳类动物的胰岛素。例如,用 $^{125}\text{I}$ -牛胰岛素和无种属特异性的豚鼠抗血清,可以测定人胰岛素、重新合成的人胰岛素、猪胰岛素、重组猪胰岛素和牛胰岛素。用具有不同程度种属特异性的人抗血清,仅与牛胰岛素结合,产生明显抑制作用,而与人或猪胰岛素不结合或很少结合。高度种属特异性抗血清的优点是能够作为一种灵敏的探针,用来研究各种胰岛素构型的差异性,以及鉴别未知血浆或组织提取物中的胰岛素种属。

最近,我们总结了早期的工作,发现有相同氨基酸顺序的三个种属(猪、狗和巨头鲸)的胰岛素,可用某些人的抗血清区别开来。由于胰岛素前体分子(猪和狗的胰岛素原)的C-肽中氨基酸不同,两种胰岛素原在构象上想必就有差异。假定在去掉C-肽之

后,如果胰岛素分子的其余部分的空间构象仍不变,就可能解释为什么分子量为6000道尔顿(dalton)的猪和狗胰岛素,尽管其一级结构相同,而仍然具有差别的原因。余下的问题是在没有C-肽直接指导下,A链和B链重新组成的胰岛素,其免疫学特性与天然胰岛素是否一致?近来的研究证实了,由A和B链(不论是来自胰腺胰岛素还是来自细菌合成)重新组成的有生物活性的胰岛素,用一种能识别猪、狗和巨头鲸胰岛素的人抗胰岛素抗血清来检查时,其免疫化学性质与同种属完整的胰腺胰岛素是一致的。但是,上述研究仍未回答如何解释三种动物胰岛素的构型差异问题。一种可能性是曾经报道的胰岛素氨基酸的排列顺序有错误。但到目前为止,还没有人企图核实早期报道过的顺序。虽然,高压液相层析对识别仅仅在B链末端氨基酸不同的胰岛素(猪、人和兔胰岛素)差异性方面是十分敏感的,然而,上述三种胰岛素在高压液相层析中的行为又是一致的。另一方面,不能排除猪的胰岛素处在最低能态的可能性,而狗胰岛素的A链和B链重新组合又可能导致产生一种类似猪的胰岛素。

利用免疫反应的种属特异性可有效地鉴别人的内源性胰岛素和给予的外源性动物胰岛素。有一个外科手术后精心护理的非糖尿病患者,当接受含葡萄糖的静脉注射液后,病人患了一过性急性低血糖症。当发现病人处于低血糖症时,其血浆中胰岛素是500 $\mu$ u/ml,而8小时后则为275 $\mu$ u/ml。这种情况是由于原来潜伏的胰岛素瘤还是由于误给了胰岛素引起的呢?实验证实了其原因是后者。因为当使用一种种属特异的人抗胰岛素抗血清分析时,病人血浆中胰岛素的稀释曲线与牛胰岛素曲线重合,而与人类胰岛素标准曲线不能重合。但是,当用一种无辨别能力的豚鼠抗血清检测时,与两者的标准曲线均重合。此外,还证实了一部分循环胰岛素过Sephadex G-50柱后,其洗脱体积与NPH(即鱼精蛋白锌胰岛素)胰岛素相似。上述实验研究明确指出了该病人是不恰当地使用胰岛素的受害者。因此,有机会对怀疑是偶然或者有意接受胰岛素病人的循环胰岛素的性质进行了类似试验以及生理学的研究。这种直接测定循环胰岛素性质的方法比常用的间接测定C-肽的方法优点多。给予外源性胰岛素可以降低C-肽的水平,而内源性高胰岛素血症能增加C-肽的水平。但是,因为C-肽的转换时间比胰岛素长,所以给予外源性胰岛素后,血浆中C-肽水平不会马上降低。

我们发现在误给NPH胰岛素许多小时后,仍有一

部分循环胰岛素与鱼精蛋白结合在一起,这是与胰岛素免疫原性有关的问题。长时间以来就意识到,并且最近用高纯度的胰岛素制剂证实了,作用时间较长的胰岛素较常规结晶的胰岛素有更强的免疫原性。这与NPH胰岛素免疫原性的加强十分相似,这是由于鱼精蛋白-胰岛素复合物对抗体来说,比常规的6000道尔顿的胰岛素具有更大的外源性。但问题是能否用灵敏的放射免疫学方法测出抗鱼精蛋白的抗体。比常规胰岛素免疫原性强的Lente胰岛素是否也是以分子量较大的形式存在于血液中,尚不能肯定。当然,使用长效胰岛素制剂治疗比较容易。除偶然有免疫性胰岛素抗拒情况之外,还不能证明胰岛素抗体产生的危害。

种属特异性抗血清的另一重要用途是检测据称含有或可能合成胰岛素的动物非胰腺组织或其他机体的提取物,以判定其胰岛素来源是否实为牛或猪的胰岛素的污染。Havrankova等人发现,在用酸/乙醇提取的大鼠整个脑组织中,胰岛素平均浓度大约是血浆胰岛素的25倍。

为证实脑子较大的动物中是否也是如此,观察到其脑中胰岛素浓度总是小于血浆中的浓度,其含量大约刚好在可测限内。之后报道了大鼠脑中胰岛素仅为 $2.0 \pm 0.2$  ng/g,而血浆中为 $1.1 \pm 0.5$  ng/ml。用我们的两种抗血清直接测定大鼠胰岛素,最小可测浓度大约是2 ng/g。因此,大鼠脑胰岛素含量大约恰好在可测限度内。如大鼠脑组织中的胰岛素水平真像Havrankova等人报道的那么高( $22 \pm 8$  ng/g),采用我们的分析方法则很容易测出,而不必像Havrankova等人那样进行复杂的浓缩。在他们的报道中,大鼠脑胰岛素的稀释曲线与猪或大鼠胰岛素标准曲线都不重合,而是介于两者之间,说明了在他们的提取物中可能是这两种胰岛素的混合物。以后的研究又观察到,人脑中胰岛素浓度似乎约是血浆中含量的两倍。并报道了人的IM-9淋巴瘤细胞样细胞中胰岛素平均浓度为 $21 \pm 5$  ng/ml细胞体积;还观察到培养介质中胰岛素含量仅15 pg/ml,但是,培养的成年人和胎儿成纤维细胞胰岛素平均含量为10 ng/ml细胞体积。更奇怪的是在单细胞真核生物中发现类似哺乳类动物的胰岛素。最值得注意的是,一方面当豚鼠、鸡和鱼胰胰岛素在氨基酸排列顺序方面都有显著差异,并且对抗牛、抗猪或抗人胰岛素的血清无免疫反应;另一方面竟在单细胞生物中发现了类似哺乳动物的胰岛素。我们正企图应用改进的浓缩胰岛素的方法以及使用具有识别胰岛素性质的种属特异性抗血清,来证实他们的报告。初步结果证明,胰岛素不是在非胰腺部

位合成的,同时也证明了由Roth及其助手的实验室制备的大鼠脑组织提取物中含有类似牛或猪的胰岛素,而不是大鼠的胰岛素。

近十几年来,人们特别感兴趣的是应用某些肿瘤标志物的RIA于普查癌症的大量筛选工作中,期望早期确诊并获得满意的切除治疗。最广泛使用的非激素肿瘤标志物是癌胚抗原(CEA),它是由Gold和Freedman首先介绍的,对结肠腺癌是特异的。但是,现已证实,在许多其他恶性变的患者血浆中CEA含量升高,甚至像非恶性变的肝病、溃疡性结肠炎以及慢性胰腺炎等,血浆中CEA含量也升高。有几个报告提出了使用商品CEA药盒时的技术问题,使用不同药盒不仅测得的CEA绝对值不相同,甚至在治疗期间CEA变化的趋向也迥然相异。所以,CEA肿瘤标志物虽然广泛应用,但价值有限。

在激素类肿瘤标志物领域内,感兴趣的是一种新形成的ACTH(大ACTH),它较普通的1-39肽大,且有较大的酸性,其生物学活性不过是其免疫学活性的4%。后来证实了在有ACTH异位生产的病人血浆和肿瘤组织中,“大ACTH”常常比一般较小形式的ACTH占更大的比例。我们首先观察到几乎在所有原发性肺癌组织中,或是由肺转移来的肿瘤组织中,均发现有ACTH,而在由他处转移到肺的肿瘤组织中则未检出ACTH。这提示了检测血浆中大ACTH对诊断或治疗原发性肺癌可能是有用的。最初报告在未经选择的但证实为肺癌的83例病人中,有一半多一点病人ACTH高于对照组病人水平的上限(大于150pg/ml血清)。但后来注意到在62例肺癌患者中,采血时尚未经治疗的24例,其中21例血浆ACTH含量升高。而经过治疗的38例患者中,有28例ACTH水平在150pg/ml血清以下。这似乎提示大ACTH可能是肺癌的理想标志物,但对其潜在价值有一定保留。另外,还发现在36例大量吸烟者及患慢性阻塞性肺病的病人中,几乎有 $\frac{1}{8}$ 的病人ACTH水平升高。在15例肺结核患者中,活动的9例,其中4例ACTH升高,静止的6例无一例升高。不论是肺癌还是活动肺结核病人,经治疗后ACTH含量明显降低。在16例其他肺病患者中,仅一例ACTH升高。有非典型性组织学变化的吸烟狗的肺中含有免疫反应性ACTH,而组织学正常的吸烟狗肺没有ACTH的免疫反应。这些观察证实了进行性侵袭性肿瘤有合成及制造ACTH(主要是前体)的能力。Auerbach等人从400具以上尸体得到的2万张气管支气管切片中进行观察,发现在大量吸烟死于肺癌者与大量吸烟而非死于肺癌者两组之间,在他们

的一张或多张切片中出现原位癌的例数百分比没有什么差别,前者为83%,后者为75%。另外,也报道了在肺组织实质方面的变化两组间也是十分相似的。

以后,我们又报道了19例病人尸检组织中ACTH的含量。虽还不能估计到病人从死亡到尸检一段时间内ACTH的损失,但可以推测,不论在病理的还是在正常的所有肺组织中,ACTH免疫反应性的丢失速率是相类似的。在正常肺组织中,或在淋巴瘤、肾细胞癌转移到肺的病例中,都未测到ACTH。而在所有原发性肺癌中可测得ACTH浓度达34ng/g。然而,在鳞状上皮转移癌区和化脓性支气管炎或肺炎病灶中,ACTH的水平达到16ng/g。为了对大量吸烟患侵袭性肺癌者或大量吸烟而未患侵袭性肺癌者两组进行比较,对于那些有益于肺癌早期诊断或治疗的其他激素类肿瘤标志物也还须进行类似的研究。

使用这些方法进行大量筛选所遇到的最大局限是可能存在着假阳性,即标志物在非肿瘤组织中的浓度升高。一般说来,在年轻的或年龄相当的非吸烟对照组和肺癌组之间容易被鉴别。但为了诊断目的,要在多数患鳞状上皮转移癌的大量吸烟者和少数患肺癌或类似侵袭性肺癌的病人间得到两组样本之间的显著性差别。

在治疗恶性肿瘤病人时,到目前为止尚无充分资料证实异位激素标志物的确实作用。在检测血浆中ACTH时,注意到在化疗期间有些病人血浆中的ACTH明显降低。但是,把ACTH作为观察化疗和放疗效果的确切的客观指标,尚无充分规律可依。幸亏激素标志物ACTH在诊断和治疗肺癌上的有限作用对肺是独特的,因为不但大块具有癌变前症状的肺组织可产生激素标志物,而且小块伴有早期侵袭性癌的肺组织也是普查方案要检测的目标。尽管肺癌是最常见的分泌激素的恶性肿瘤,但是其代表性是非常有限的。

不能肯定ACTH在大量筛选中,是作为一种标志物在疗效观察中所起的作用,但认为ACTH可以有效地鉴别原发性肺癌和继发性肺癌。当然,这并不是说只有原发性肺癌含有ACTH。众所周知,胰腺肿瘤(菊糖癌或胃泌素癌),胸腺瘤和其他某些肿瘤都能合成或分泌ACTH。实际上在原发性肺癌中100%都含有ACTH。而在其他原发性肿瘤中,仅有小部分含ACTH。当在肿瘤组织中找到ACTH,而对其他原发部位又缺少证据时,例如:低血糖症或高胃素血症,即可诊断为原发性肺癌。由于分析方法灵敏性高,所以为得到适合于分析的样本主要不是采用开胸

手术。已观察到肿瘤活检后支气管洗出液中含有 ACTH (主要是这种形式), 相当于 0.1g 活检组织的含量。这就提示支气管抽吸物也可用来做这种测定。特别是由于近代精制的纤维光导支气管镜的出现, 有可能接近肺周围区域, 在那里刷取可见的病变作为细胞学检查标本, 也可以损坏可疑部位作为 ACTH 免疫分析的样品。当血浆中 ACTH 水平不高, 特别是当原发性或转移性疾病之间的组织学鉴别模棱

两可时, ACTH 的 RIA 检测特别有用。同样, 当淋巴结或肝活检标本组织学检查是阳性, 而原发部位尚不清楚时, 如果在活检标本中测到 ACTH, 那么, 即可证明为原发性肺癌。

总而言之, 经历二十年后, RIA 在医学的许多领域内依然是有用的工具, RIA 的应用仅仅受到研究者的想像力的局限。

(莫启忠译 官斌校 林汉审)

## 文 摘

### 044 用 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP体内标记肾结石(Barker MCJ et al, Brit J Radiol 55:39~41, 1982 (英文))

本文报告了用 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 在体内标记肾结石的方法, 用本法能够在术前或术中对结石进行定位。

用于体内标记肾结石的放射性药物必须有下列特点: 通过肾脏排泄, 对病人照射剂量和毒性小, 所发射的射线能为常规仪器测出, 易与肾结石牢固结合, 且有抗正常尿流浸析的作用。实验证明,  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 在结石中的摄取明显较过锝酸钠、DTPA、PyP 等为高, 能满足上述标准。

方法: 静脉注射 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP15mCi (0.5G-Bq), 24小时后用大视野 $\gamma$ 照像机进行前位和后位显像, 视野包括肾、输尿管和膀胱, 显像时间为10分钟。后位对肾盂和输尿管上段结石较好, 而前位最常用于显示输尿管下段结石。

手术取出之结石, 用盐水冲洗后, 在井型计数器中测定结石摄取放射性相当于注入剂量的百分率。对7个病人的肋骨切片(手术取石时取样)用同样的方法进行了分析。有6个病人, 在手术进行时, 用轻便闪烁探头在暴露肾脏的表面, 对结石进行了定位测定。

结果: 5例对照(2例为显像前结石已排出的病人, 3例为普通骨扫描病人)和1例肾盂乳头状癌, 结石照像均为阴性。有脱落乳头的病人在肾盂和输尿管发现摄取增加区。12例手术证实肾结石的病人, 结石照像有两例阴性。无假阳性。

利用轻便探头在手术时监测已暴露的像脏。发现了结石碎片的存在, 所得读数与碎片的位置有关。此法可测得2~3mm大小的结石。

讨论:  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP是一种骨显像剂, 通过肾脏排泄, 有证据表明, 它可能被非骨性钙化组织所摄取, 因此, 由于其尿浓度较高, 在体内标记像结石可能是

有效的。

肾结石对放射性核素的摄取与显像测定能力有明显相关。某些病例摄取如此之高, 以致较 $\gamma$ 照像机分辨率小得多的结石也可能测得。在本文的病例中有两例放射性核素摄取非常低, 发现其结石主要均为草酸盐组成。化学分析表明, 结石的磷酸盐含量可能是摄取的主要决定因素。肾功能亦可能是一个因素。

3例骨扫描病人, 注射后两小时肾盂内有MDP的蓄积, 但在24小时消失, 因此不可能对结石照像或探头测定结果造成假象, 手术时所获得的尿样计数亦证明了这点。24小时, 骨摄取仍然存在, 但较结石摄取少得多, 除非结石靠近脊柱, 一般不存在问题。具有重要临床意义的是, 该方法看来能鉴别肾盂乳头状癌和占据肾盂或输尿管的脱落乳头, 而这两种情况在常规X线片上均为不透明的充盈缺损。

轻便型探头在手术时能迅速、准确地定位结石碎片, 缩短了手术时间。若研制更小的探头系统, 将改进测定的结果。

(管昌田摘 张金谷校)

### 045 应用等渗无载体 $^{203}\text{Pb}$ 标记红细胞(Дрокофьев И ИЦ, Мед Радиол 8:28~32, 1981 (俄文))

在放射性核素诊断中, 用放射性核素标记红细胞进行循环血容量、红细胞贮存量测定和脾扫描所用的核素有 $^{197}\text{Hg}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 等。 $^{197}\text{Hg}$ 用量大(6mg/人), 易引起中毒并发症,  $^{51}\text{Cr}$ 半衰期长,  $\gamma$ 能量不适中, 不宜于体外测定和不能重复进行观察。用 $^{203}\text{Tl}$ 标记红细胞需用锡制剂(高达2mg), 因而应用受到限制。而无载体 $^{203}\text{Pb}$ , 其 $\gamma$ 能量适中, 半衰期短, 在制剂中不含有毒性物质, 可进行重复观察。