

单克隆抗体肿瘤显象

Goldenberg DM; J Nucl Med 24 (4):360,1983英文

近来出现的杂交瘤技术引出了另一种运用抗肿瘤抗体进行肿瘤显像和治疗的方法。由于免疫特异性和体外杂交技术能产生单克隆抗体的优点,这种方法比常规的多克隆抗体的方法更合乎需要和令人满意。单克隆抗体比常规抗血清容易纯化和生产,尤其是不象常规抗血清为了去掉其中的不相关免疫球蛋白需要进行繁琐的广泛纯化。虽然至今尚未能阐明单克隆抗体用于肿瘤显像和治疗的规律,但是这个问题引起了这个领域中研究人员的极大兴趣。在特定肿瘤模型或瘤中产生一种或一组特定的单克隆抗体,其结果可能推测出同种类的其他肿瘤,将激励着人们作更深入的研究。把这种研究结果移用到临床中去,将是又一种富有意义的挑战。

Wahl等的文章证明了,在一种特殊的人类结肠癌异植模型中,用 I^{131} 进行肿瘤显像时,CEA特异性抗体的 $F(ab)_2$ 两价抗体片断优于完整的抗体或单价Fab制剂。作者报告比起相应的完整抗体和本底相减技术,放射性标记的单克隆抗CEA IgG的 $F(ab)_2$ 使含有CEA肿瘤的显象较早。它象早期在临床研究中成功地建立的放射性抗体显象那样,一直被认为是肿瘤的放射性探查术,能够对提高肿瘤的分辨能力作出贡献。对于改善和加快肿瘤显象,应用不相关的不同标记的免疫球蛋白的 $F(ab)_2$ 比应用特异性抗体更具有创新性。正象Wahl及其同事所知,大剂量的两价片断制剂,特别是对于较小的肿瘤可以得到更好的显象结果。因而5克以下的肿瘤,才能显象;1克以下的肿瘤可以明确定位。通过评价这种肿瘤模型中的抗体的放射探查能力,对低于上述标准的小赘生物,结果是不错的。

抗体从循环和非示踪组织中的清除率和肿瘤对抗体的摄取率、聚集的量以及抗体在肿瘤内停留的时间都将影响着任一时间的肿瘤显象。已经发现单克隆和多克隆抗体,在注射24~48小时后,在肿瘤中达到最高水平。以后则减少。在这期间的早期,凡是能加速抗体排泄且干扰抗体在肿瘤中的最大聚集的方法,均能改善肿瘤显象。从Wahl及助手在文章中描述的抗体片断的应用和以前用单克隆抗体在不同的动物模

型上的研究来看,都能满足这个要求。另一方法是加入捕获微脂体第二抗体以加强循环中放射性抗体的清除,也可以改善肿瘤显象。以我之见,应用不含微脂体的第二抗体(直接抗第一标记物抗体)至少也是同样有效的。

Wahl的文章中虽然谈到,在肿瘤显象中,两价抗体片断优于单价抗体片断和完整的单克隆抗体,但他没有将两价抗体片断和其相似的常规用的片断、已纯化的抗CEA IgE的亲性和性作比较。基于单克隆抗体可以产生较高质量的抗靶决定簇抗体,因而单克隆抗体的示踪性比多克隆抗体的更好。但这也提示,适当地制备多克隆抗体也能象单克隆一样有效地用于肿瘤示踪。事实上如果在单克隆抗体辨识的特殊决定簇赘生物表面有相当多的异质决定簇时,单克隆抗体的严格特异性将成为一个弊病。有一个临床研究,对有限数量的病人中作了比较,单克隆和多克隆(纯亲和性的)CEA抗体的肿瘤显象结果和肿瘤对抗体的摄取率是一样的。因此现在仍不清楚单克隆抗体是否能解决一些多克隆抗体在肿瘤探查中遇到的问题。但是单克隆抗体鉴别潜在的肿瘤标记的作用,无疑地为放射免疫探查和抗体介导疗法提供了很好的诊断和治疗剂的运载工具。

过去,注意力都集中在单克隆抗体制剂在肿瘤显象和治疗的应用方面,但是高度特异和严格的单克隆抗体制剂在定位和治疗上可能还没有抗体混合剂有效。这种混合剂的抗体可以直接作用于同一抗原的不同决定簇。象CEA单克隆抗体、或是抗同一肿瘤细胞的不同抗原的抗体,抗体混合剂能使放射性或毒性在肿瘤中聚集,特别是赘生物具有不同细胞株,而且在同一抗原或不同肿瘤抗原中具有不同数量的决定簇时,会有更多地聚集。这样可以得到分辨率高的理想结果和较好的肿瘤和非肿瘤区域放射性的比率,因而减少了本底相减技术的需要。由于特异决定簇单克隆抗体的不同混合剂组合起来可以成为更有效的肿瘤探查和肿瘤治疗剂。这种用于定位和治疗的抗体混合剂可考虑称为“多克隆抗体工程”(engineered polyclonal antibody)。的确这种多克隆抗体工程的发

展是单克隆抗体技术对肿瘤的放射免疫探查和抗体介导治疗的主要贡献。

放射免疫探查与核磁共振一样，是一种最新的和最富有挑战性的诊断方法，它的应用正在超出肿瘤学。在它近三十年的发展中，由于抗体制剂，抗体纯化和肿瘤标记物辨别能力的提高，由于显象仪器和抗原标记的发展等，重新唤起了人们应用放射性标记抗体，以体外显象的方法来探查肿瘤部位的兴趣。具有高度特异性和辨识特异性肿瘤标记物能力的单克隆抗体的出现，将进一步促使放射性免疫探查成为经典的方法。就现在的放射性免疫探查的发展， ^{125}I 标记的抗CEA，甲胎蛋白、HCG、前列腺酸酶和胰岛素的抗体，已证明放射性免疫探查有助于分析已确诊患者其肿瘤的位置，可它以发现1.5~2.0cm那样小的肿物。今后由于更适合显象的放射性核素的抗体标记、SPECT的应用和更简单、更特异的本底相减技术（如果需要）的相应发展，无疑都将促使放射性免疫探查技术在肿瘤检出和分期中的作用，更趋于完善。最终应用肿瘤抗体，特别是在放射性免疫探查中具有器官和肿瘤特异性质的单克隆抗体，能确定癌肿的位置，并将作为这种抗体治疗的基础。

（王正义译 卢佩章审）

文 摘

081 ^{131}I 碘化胆固醇闪烁扫描与罕见的功能性肾上腺皮质黑色腺瘤 [Dixon RM et al; J Nucl Med 24(6), 505~507, 1983 (英文)]

本文报道一例34岁白人妇女初因进行性行动失常未能控制而入院，入院时血压180/120mmHg，有儿茶酚胺释放症状，曾发现尿中变肾上腺素轻度增高，腹部计算机X线断层显示左肾区有一个3cm大小的肿块。因疑为嗜铬细胞瘤而转上级医院确诊。

患者除长期肥胖和高血压外，有时视力模糊，易疲劳，多汗，乏力，心悸及胸闷。近13个月来月经不调。几年来，5小时的葡萄糖耐量试验显示她对碳水化合物不耐受。

体检：患者过于肥胖，无痛苦表情，双颊潮红，面色红润，并有中心性肥胖的趋势。她面部多毛，上唇及下巴长了黑胡子，下背部中线附近亦长了黑毛，有过短暂的秃头，双肩胛骨中间可见脂肪堆积，但未形成真正的“牛背峰”。皮肤有色素沉着。眼底镜下发现双侧视乳头水肿，视网膜有数处出血并可见动静脉

血管收缩。未发现视野缺损。沿左胸骨缘可闻及第4心音（Ⅱ/Ⅳ级）。

实验室检查：血清钾有几次降低（3.3，3.2及3.5毫摩尔/升），红细胞压积32%，血红蛋白10.5克/100毫升。尿路静脉造影显示肾脏大小正常，但左肾中部有一处充盈缺损，疑为梗塞所致，右侧见到双输尿管和双收集系统。尿中游离的儿茶酚胺及17-OMHCS轻度升高，地塞米松试验证实抑制实验异常。血清ACTH在正常范围内。肾上腺的TCT证实，邻近左侧肾上腺的下方有一个3cm大小的肿块。 ^{131}I 碘化胆固醇扫描仅左侧肾上腺显影，右侧肾上腺被抑制。此结果高度提示为左侧功能性肾上腺皮质腺瘤。左侧肾上腺肿块的血管造影图显示肾上腺下动脉被一个3cm大小的血管团所代替。未发现肾动脉狭窄。

术前诊断为肾上腺腺瘤，因而做了左侧肾上腺切除术。尽管术前做了药物准备，但当切除4cm直径的肾上腺肿块时，仍出现高血压“发作”，证明它是起源于肾上腺的腺瘤。对切下的标本作电子显微镜检查证实为典型的产生甾体激素的细胞，术后处理包括一段时间的氢化考的松替代治疗。术后一年，患者不必服药而血压正常，多毛症不再进展，体重减轻到176磅。

讨论：虽然患者出现许多与嗜铬细胞瘤相一致的症状（如头痛，多汗，心悸，胸闷，气短等），但她同样呈现早期柯兴氏综合征的症状如肥胖，葡萄糖耐量降低，多毛症，月经不调容易青紫及水肿等。高血压，月经不调及软弱则是这两种综合征所共有的。

24小时尿17-OHCS含量升高提示可的松水平亦略高于正常，左侧肾上腺肿块浓聚碘化胆固醇而右侧肾上腺被抑制——这些都有力提示为左侧肾上腺皮质腺瘤。TCT证实左侧肾上腺肿块，血管造影证实了肿瘤血管的存在。为了有效地做好术前诊断，作者强调采用多种显象技术多次摄影（ICS）的重要性，作者认为“功能性显象”可提供重要信息，它可以帮助确定选取合适的外科手术以及术前，术中及术后的处理。至今，文献中对少见的功能性肾上腺黑色腺瘤与柯兴氏综合征联系加以报道的不上12例。其它具有代谢活性的肾上腺皮质肿瘤已用ICS加以证实。本文着重说明它在功能性黑色腺瘤术前诊断的价值。

（林福生摘 李凤英 马奇晓审校）

082 肝胆显象：肾盂输尿管扩张 [Lecklitner ML et al; J Nucl Med 24(5):450, 1983 (英文)]

肝胆显象对评价急性胆囊炎和胆总管是否通畅的临床价值已被公认。在作肝胆显象检查时，偶然地得