

近年来,用核素 $^{123}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 标记McAb,特别是使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核素后,可克服 $^{131}\text{I}$ 核素的缺陷。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核素的能量有利于测量,可以应用较大的剂量,因此,这类核素用于肿瘤定位的放射性绝对计数率得到明显的提高。已经知道当绝对计数率增加为3倍,其T/B比值约增加为2倍,因而改善显象的清晰度。当绝对计数率增加10倍时,其T/B比值约增加3倍。除几何因素如肿瘤大小、部位、闪烁检测的方式可影响定位结果以外,还会受到生物学及解剖学的因素的干扰。临床实验表明:对黑色素瘤病人,其定位检测皮下或皮肤的黑色素瘤的阳性率,要低于部位较深的腹部的淋巴结或脑转移的检出率。还有报告:定位检测患者结直肠癌病人的肠癌或肝转移时,其阳性率也是不同的。一般的情况是在第一次定位检测时,结果较满意。为了保障病人的安全,需考虑以下两个要求:一是接受剂量要适宜;另是没有副反应。对于放免检测来说,可使用短寿命的放射性核素。对于后者,使用纯化过的McAb,尤其是使用片段 $\text{F}(\text{ab}')_2$ 几乎不发生危急情况或副作用,当然,还需采取适当的预防措施或处理可能发生的副作用。特别是重复使用McAb可能会产生抗鼠Ig抗体。对于每种新的抗体,需做相应的预试验,防止交叉反应,特别要防止对血细胞的损伤。在制备免疫试剂中常常经过纯化以防

免疫反应,隐性病毒的传播是极其不可能的,但是,至今还没有足够的知识来判断在McAb培养基中异常的核酸分子链传播的潜在危害。

目前,要肯定放免检测诊断的价值尚为时过早,实验用的不同的抗原-单克隆抗体的灵敏度较高,常常是超过80%。今后,或许使用两种或更多种的抗体与不同的抗原决定簇或不同的肿瘤的抗原相结合,以进一步提高诊断率。使用McAb进行放免检测时,特异性很强,假阳性率极少。放免检测用于非肿瘤疾病的研究尚未广泛开展。有些报告的数据大部份是回顾性的研究资料。至今,广泛的前瞻性研究尚正在进行。

肿瘤处于以下情况需要新的诊断方法:①早期病变。②鉴别诊断。③肿瘤扩散的确证。④治疗的效果。

作者认为:抗原-单克隆抗体系统的应用主要是最后三种情况,抗原-单克隆抗体系统对疾病的早期诊断的可能性是存在的,目前用闪烁显象技术做早期诊断的成功率很低,然而,这种方法的潜在能力是很大的,许多研究工作正在进行中,将来有可能得到改进。最终,将已用于诊断的放射标记抗体,合理地推演用于放免治疗,也是目前许多实验室的研究目标。

[王海青节译 唐谨校]

## 周期表中元素的位置和肿瘤吸收率之间的关系

Atsushi et al, Int J Nucl Med Biol 12(2):115~123, 1985(英文)

自从1930年Kahn发现放射性铟能在肿瘤中积聚以来,许多研究者仔细研究了许多种放射性无机化合物。Paterson等、Larson和Lopez-Majano等概述了这些报告。我们从1968年开始定量测定试验动物肿瘤中放射性无机化合物的分布。到目前,我们研究了55种元素和122种化合物。在这一研究中,把 $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸镓等金属有机化合物列为无机化合物,这是

因为 $^{67}\text{Ga}$ 可从溶液状态的 $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸镓中离解出来。本文概括和讨论了这些无机化合物在肿瘤组织中的吸收率、周期表中元素位置和这些无机化合物的某些性质的关系。也讨论了这些化合物的结合物。

在体重为150~200克Donrym大鼠的右大腿上,皮下植入吉田(Yoshida)肉瘤( $2 \times 10^8$ 细胞/0.5ml)。6~7天后,给以适量放射性

核素, 此时肿瘤已长到直径1.5~2.0cm。

以无载体核素或以含极少量稳定核的核素制备这些标记化合物。以适宜的化学形式(氯化物、硝酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、草酸盐等)制备这些核素, 而且调节 pH 值和渗透压以便使放射性制剂适合于给动物静脉注射。把每种制剂(0.4ml, 1~10 $\mu$ Ci)用于注射。

通过植入了吉田(Yoshida)肉瘤的大鼠的尾静脉注射每种试剂。在给予这些核素后的3、24和48小时, 注射戊巴比妥钠麻醉这些动物, 而且从颈动脉收集约1ml血。此后, 切下肿瘤组织、肝、肾和脾等。称重这些组织和血, 而且对照一适宜的标准, 在 $\gamma$ 计数器上测量, 以求得在每克组织中的放射性占注入剂量的百分

数(%剂量/克)。把此值乘以体重/100, 归一化到100克体重。且分析0~3小时期间排泄尿中放射性的积累量。

把0.1ml每种制剂加入装有1mg人血清清蛋白和2ml醋酸钠醋酸纤维素缓冲液(pH5.5)的试管里。室温下, 轻轻摇动这种混合物20分钟。然后, 在沸腾的水浴中加热2分钟, 使清蛋白凝固, 而且以每分钟3000转离心10分钟。在 $\gamma$ 计数器上分别测量沉淀和上清液。用下式计算对清蛋白的吸附率。

对清蛋白的吸附率(%) =

$$\frac{\text{沉淀(净计数)}}{\text{沉淀(净计数)} + \text{上清液(净计数)}} \times 100\%$$

表 周期表中元素的位置和肿瘤吸收率(%剂量/克)之间的关系。

(每个值表示给予放射性无机化合物24小时后5只动物的平均值)

放射性无机化合物	肿瘤吸收率 (%剂量/克)	放射性无机化合物	肿瘤吸收率 (%剂量/克)	放射性无机化合物	肿瘤吸收率 (%剂量/克)
<sup>22</sup> NaCl	1.34	<sup>51</sup> MnCl <sub>2</sub>	0.57	<sup>201</sup> TlCl	0.36
<sup>42</sup> KCl	0.76	Na <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub>	0.04	<sup>68</sup> GeCl <sub>4</sub>	0.02
<sup>86</sup> RbCl	1.30	Na <sup>186</sup> ReO <sub>4</sub>	0.01	<sup>113</sup> SnCl <sub>2</sub>	0.24
<sup>134</sup> CsCl	0.65	<sup>59</sup> FeCl <sub>3</sub>	1.01	<sup>113</sup> Sn-柠檬酸锡	0.22
<sup>7</sup> BeCl <sub>2</sub>	0.35	<sup>103</sup> RuCl <sub>4</sub>	1.26	<sup>210</sup> Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.81
<sup>47</sup> CaCl <sub>2</sub>	0.36	H <sub>2</sub> <sup>185</sup> OsCl <sub>6</sub>	0.97	Na <sub>2</sub> H <sup>74</sup> AsO <sub>4</sub>	0.21
<sup>85</sup> SrCl <sub>2</sub>	0.09	<sup>153</sup> Sm-柠檬酸钐	0.53	<sup>124</sup> SbCl <sub>3</sub>	0.02
<sup>85</sup> Sr-柠檬酸铷	0.04	<sup>153</sup> SmCl <sub>3</sub>	0.81	<sup>206</sup> Bi-醋酸铋	1.38
<sup>140</sup> BaCl <sub>2</sub>	0.11	<sup>58</sup> CoCl <sub>2</sub>	0.39	<sup>167</sup> Tm-柠檬酸铥	1.14
<sup>46</sup> ScCl <sub>3</sub>	1.13	H <sub>2</sub> <sup>192</sup> IrCl <sub>6</sub>	0.16	Na <sub>2</sub> <sup>75</sup> SeO <sub>4</sub>	0.61
<sup>46</sup> Sc-柠檬酸钪	1.15	<sup>103</sup> PdCl <sub>2</sub>	0.22	Na <sub>2</sub> <sup>75</sup> SeO <sub>3</sub>	0.36
<sup>90</sup> YCl <sub>3</sub>	0.95	<sup>153</sup> Gd-柠檬酸钆	0.42	H <sub>2</sub> <sup>127m</sup> TeO <sub>3</sub>	1.17
<sup>140</sup> LaCl <sub>3</sub>	0.66	<sup>64</sup> CuCl <sub>2</sub>	0.39	<sup>169</sup> Yb-柠檬酸镱	1.27
<sup>95</sup> Zr(NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	1.47	<sup>110m</sup> AgNO <sub>3</sub>	2.98	<sup>169</sup> YbCl <sub>3</sub>	1.29
<sup>95</sup> Zr-草酸锆	1.87	H <sup>198</sup> AuCl <sub>4</sub>	2.05	NH <sub>4</sub> <sup>82</sup> Br	1.26
<sup>181</sup> HfCl <sub>4</sub>	1.31	<sup>160</sup> Tb-柠檬酸铽	0.47	Na <sup>131</sup> I	0.03
<sup>141</sup> Ce-柠檬酸铈	0.47	<sup>65</sup> ZnCl <sub>2</sub>	1.00	<sup>177</sup> Lu-柠檬酸镥	1.07
<sup>48</sup> VO <sub>2</sub> Cl	0.94	<sup>115m</sup> CdCl <sub>2</sub>	0.27	<sup>177</sup> LuCl <sub>3</sub>	1.33
<sup>95</sup> Nb-草酸铌	2.03	<sup>115m</sup> Cd-柠檬酸镉	0.34		
<sup>182</sup> Ta-草酸钽	1.40	<sup>203</sup> Hg-醋酸汞	1.65		
<sup>51</sup> CrCl <sub>3</sub>	1.07	<sup>67</sup> Ga-柠檬酸镓	1.72		
Na <sub>2</sub> <sup>51</sup> CrO <sub>4</sub>	0.42	<sup>67</sup> Ga(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2.23		
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>99</sup> MoO <sub>4</sub>	0.04	<sup>111</sup> In-柠檬酸铟	1.23		
Na <sub>2</sub> <sup>181</sup> WO <sub>4</sub>	0.006	<sup>114m</sup> InCl <sub>3</sub>	1.54		

译注: 为节省篇幅, 表格形式作了变动。

给药后24小时，在肿瘤里面每种化合物的吸收率（%剂量/克）列于表中。一般讲，释放放射性阳离子的化合物，除某些二价阳离子外，呈现出高的肿瘤吸收率，正如在表中所示出的那样。在释放放射性阳离子的化合物中，Be、Ca、Sr、Ba、Co、Pd、Cu、Cd和Sn（二价阳离子）显示出低的肿瘤吸收率。另一方面，很多放射性阴离子只被轻微地吸收到肿瘤里，而 $\text{NH}_4^{82}\text{Br}$ 、 $\text{H}_2^{127\text{m}}\text{TeO}_3$ 、 $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_4$ 和 $\text{H}_2^{185}\text{OsCl}_4$ 等化合物却被大量地吸收。由共价键结合于氯化物的Ge和Sb只轻度被吸收。Hg、Au、Bi和Os的化合物，除 $^{203}\text{Hg}$ -i-(3-(氯汞)-2-甲基丙基)-脲外，具有高肿瘤吸收率和对试管中清蛋白的大的吸附率。除去上面的化合物以外，大多数放射性无机化合物对试管中的清蛋白呈现低吸附率，但是其肿瘤吸收率从最大变化到最小。已知汞结合于特殊蛋白质而且在肾和肝中变成金属巯基蛋白（metallothionein）。当考虑到Hg、Au和Bi的化学特性时，我们应该期望在肿瘤组织中这三种金属已经变成金属巯基蛋白。具有高肿瘤吸附率和对蛋白质具有小吸附率的那些金属（Ga、Nb等），除去对蛋白质的结合力外，还具有对肿瘤组织的结合力。

关于金属化合物的化学键，下列规律是适用的：把各种类型的Lewis酸分为硬酸和软酸，其中硬酸更易结合于硬碱，而软酸更易结合于软碱。上述元素中 $\text{Ga}^{3+}$ 、 $\text{In}^{3+}$ 、 $\text{Cr}^{3+}$ 、 $\text{Lu}^{3+}$ 、 $\text{Sc}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zr}^{4+}$ 、 $\text{Hf}^{4+}$ 是硬酸， $\text{Hg}^{2+}$ 、 $\text{Cd}^{2+}$ 、 $\text{Pd}^{2+}$ 是软酸，而 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 和 $\text{Sn}^{2+}$ 介于两者之间。在动物的身体组分中 $\text{R-SO}_3^-$ 、 $\text{R-PO}_3^{2-}$ 和 $\text{R-COO}^-$ 是硬碱，而 $\text{R-S}^-$ 和 $\text{R-SH}$ 是软碱。假设肿瘤组织中的金属巯基蛋白是由蛋白质和 $\text{Hg}^{2+}$ 和 $\text{Cd}^{2+}$ 等软酸所组成，这是合乎情理的。假设 $\text{Ga}^{3+}$ 和 $\text{Nb}^{5+}$ 等硬酸可结合于 $\text{R-SO}_3^-$ 、 $\text{R-PO}_3^{2-}$ 和 $\text{R-COO}^-$ 等硬碱，这也是合理的。

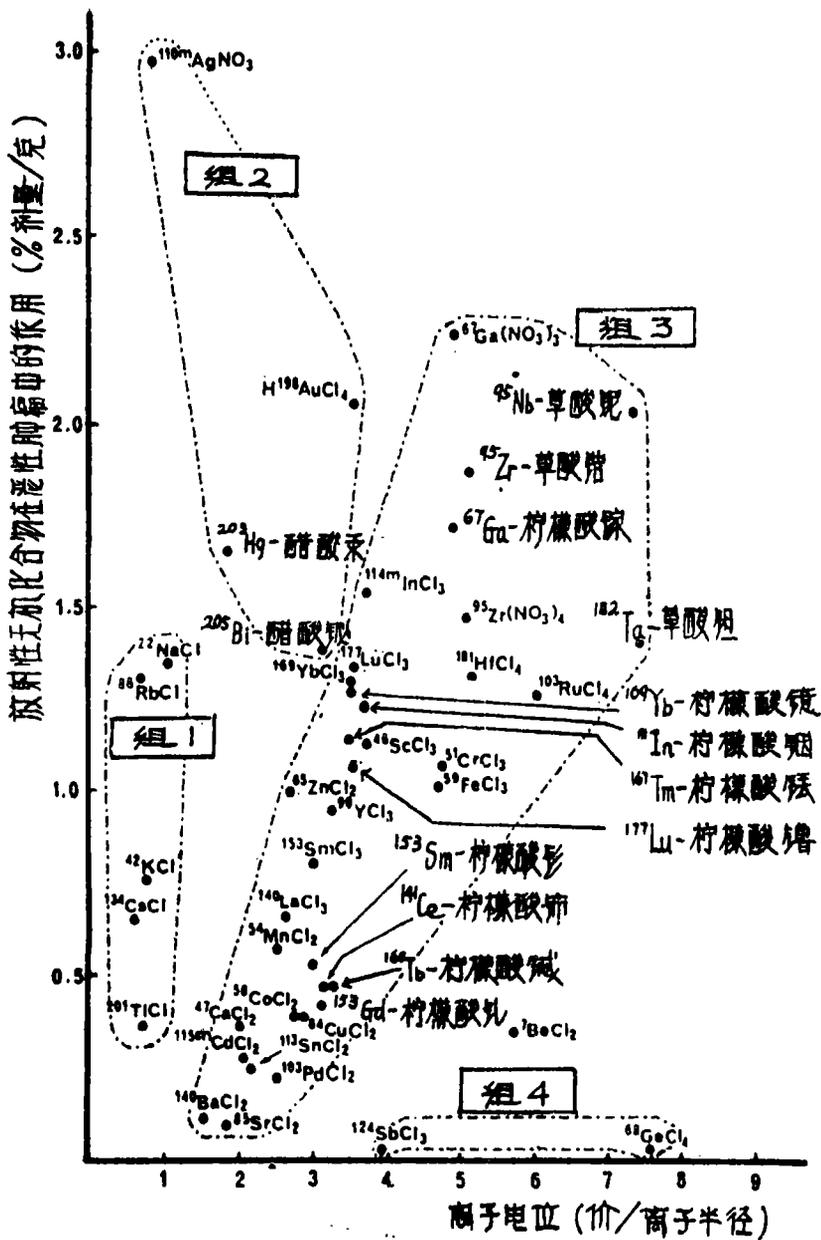
为了研究硬酸的肿瘤吸收机制，计算了这些阳离子的离子电位（价/离子半径），下图给出了肿瘤吸收率和离子电位间的关系。正

如在图中所看到那样，把放射性化合物分为四组。组3中的化合物对试管中的清蛋白吸附率低。组3中的化合物释放出的大多数阳离子是硬酸。对于这些阳离子，在肿瘤里面的吸收率随离子电位而变化。组2中的化合物释放出的阳离子是软酸。

正如上述，假设组3中的化合物释放出的大多数阳离子可结合于体内的 $\text{R-SO}_3^-$ 、 $\text{R-PO}_3^{2-}$ 和 $\text{R-COO}^-$ ，以及组2中的化合物释放出的阳离子可结合于体内的 $\text{R-SH}$ 和 $\text{R-S}^-$ ，这是合理的。当Ge和Sb由共价键结合于氯化物时，并不从 $\text{GeCl}_4$ 和 $\text{SbCl}_3$ 游离出这些阳离子。因此，这两种化合物在肿瘤组织中的行为与上面的那些化合物不同。图中组1所包含的放射性核素是碱金属（Tl除外），而且碱金属和Tl这两者的氯化物在体内成为单价阳离子。另一方面，已知 $^{204}\text{Tl}$ 的积聚和 $^{42}\text{K}$ 的积聚显著相关。碱金属不能由共价键结合于配基，但是可由离子键结合。正如图中所示，虽然碱金属和Tl的肿瘤吸收率的变化范围较大，但是这些元素的离子电位小。因为在动物体内含有大量的钠和钾，给予的放射性钠的行为刚好像体内所含钠的行为一样，而注入的K、Rb、Cs和Tl的行为与存在于体内的K的生物分布一致。

$\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 和 $\text{Be}^{2+}$ 是二价硬酸。这些阳离子能紧紧地结合于蒸馏水中的 $\text{R-SO}_3^-$ 、 $\text{R-PO}_3^{2-}$ 和 $\text{R-COO}^-$ 。然而，这些阳离子显示出低的肿瘤吸收率。从现在研究的结果看，下述概念变得更清楚了：当存在于体内的硬碱已经由 $\text{Ca}^{2+}$ 饱和时，给予的二价硬酸仅少量结合于体内的硬碱。但是，三价、四价和五价硬酸能取代硬碱钙盐中的钙。关于放射性阳离子的积聚机制的概念与Anghileri等人的观点一致，这种观点是：在 $^{67}\text{Ga}^{3+}$ 积聚中牵涉到 $^{67}\text{Ga}^{3+}$ 对 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Mg}^{2+}$ 结合位置的竞争结合，而不是一种代谢过程。

组织中 $^{67}\text{Ga}$ 的结合物有：运铁蛋白、铁蛋白、45,000分子量的糖蛋白和乳蛋白。另一方面，我们一直在研究像 $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸镓这样



的放射性无机化合物的肿瘤浓集机制。1971年，我们根据26种放射性无机化合物的实验结果，把这些化合物分为下述三组：第一组包含具有高的肿瘤吸收率和大的清蛋白吸附率的化合物（ $^{203}\text{Hg}$ -醋酸汞等）；第二组包括呈现高的肿瘤吸收率和小的清蛋白吸附率的化合物（ $^{67}\text{Ga}$ -柠檬酸镓等）；第三组包括具有低的肿瘤吸收率和小的清蛋白吸附率的化合物（ $^{85}\text{Sr}$ -氯化锶等）。已报告过在第二组化合物的肿瘤吸收方面对蛋白质的结合力并不起重要作

用，但是这种结合力在第一组化合物的肿瘤吸收方面似乎起重要作用。1974年，我们得出结论：对亚硫酸基， $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{111}\text{In}$ 和 $^{189}\text{Yb}$ （周期表中Ⅲ组的元素）的化学键并不是螯合环型但是对体内的磺基、磷酸基和羧基是离子键，的这些元素结合于身体成分是通过某些上述的化学基的离子交换反应完成的。1977年，我们报告了很多硬酸（根据Lewis酸的分类）显示出在肿瘤里面的吸收率随这些金属离子的离子电位（价/离子半径）而变化。而且我

们假设硬酸的积聚机制如下：对于硬碱（ $R-COO^-$ 、 $R-PO_3^{2-}$ 、 $R-SO_3^-$ ），肿瘤组织中的这些硬酸的化学键是离子键。当存在于体内的硬碱被 $Ca^{2+}$ 饱和时，给予的二价硬酸几乎不能结合于硬碱，但三价、四价和五价硬酸能取代硬碱钙盐中的钙。

1977年，我们假设 $^{67}Ga$ 、 $^{111}In$ 和 $^{169}Yb$ 被结合于酸性粘多糖，因为在结缔组织（特别是发炎组织）中这些核素的浓度比在活的肿瘤组织中高，而且与给药之后的时间无关；此外还因为结缔组织（特别是发炎组织）含有大量酸性粘多糖，而酸性粘多糖的结构中有很多磷酸基和羧基。1979年，Ando首先确定 $^{67}Ga$ 、 $^{111}In$ 和 $^{169}Yb$ 被结合于两种肿瘤组织（Ehrlich肿瘤和吉田肉瘤）中的酸性粘多糖。1980年，

Ando等也报告了借助醋酸纤维素电泳从肿瘤组织和肝的分解微粒（Lysosome）中已经分离出结合 $^{67}Ga$ 的酸性粘多糖，而且还报告了在肿瘤和肝中结合 $^{67}Ga$ 的酸性粘多糖是很类似的。

后来，Kojima等在试管中的研究也支持了这些报告。1983年，作者们发现角蛋白多糖（酸性粘多糖的一种）在 $^{67}Ga$ 的代谢中起着最重要的作用。并且，报告了 $^{111}In$ 、 $^{169}Yb$ 、 $^{187}Tm$ 和 $^{95}Nb$ 被结合于肿瘤和肝中的酸性粘多糖。因为上述理由，假设三价、四价和五价的全部硬酸可被结合于肿瘤和肝中的酸性粘多糖。

〔赵启仁节译 唐述校〕

## 文 献

### 064 新的肿瘤标志TPA测定的临床应用〔乌冢莞尔，

核医学 22(9):1419, 1985(日文)〕

组织多肽抗原(Tissue polypeptide Antigen, TPA)为从癌组织精制的分子量为43,000、30,000、17,000三组断片(fragment)形成的蛋白质，多存在于各种上皮性肿瘤的细胞膜和细胞质上。作为肿瘤标志，在临床上进行了研究。这次日本由18个单位参加协作，检查了3,174例，其中正常人823例，良性疾 1,056例，包括呼吸道疾病445例，消化道疾病381例，泌尿系疾病230例及治疗前的恶性肿瘤共1,295例，包括肺癌411例、乳癌97例、胃癌263例、大肠癌150例、肝癌161例、胰腺癌76例、膀胱癌66例、前列腺癌71例。

用RIA测定正常人血中TPA的浓度，欧州和日本研究者之间有一些差别，正常值上限从56U/L到130U/L报告不一。本文最近调查823例正常人平均血中TPA浓度为66.1U/L，95%分布在110U/L以下。故将110U/L定为阈值。男性正常值比女性稍高。吸烟者平均血中浓度为 $79.0 \pm 29.3$ U/L，不吸烟者为 $65.5 \pm 24.0$ U/L，二者之间差别有意义。

各种恶性肿瘤血中TPA浓度一般都增加，在1,295例中有804例即62.1%TPA值在110U/L以上，但TPA值因病变部位不同的阳性率也有差别，如肺癌为63.3%、乳腺癌为28.9%、大肠癌为62%、胃癌为51.0

%、肝癌为89.4%、胰腺癌为69.7%、膀胱癌为69.7%、前列腺癌为64.8%。

良性疾病患者1,082例中也有498例(46.0%)血中TPA值在110U/L以上。特别是肝炎、肝硬化及前列腺肥大、肾功能不全等出现高值的多，600例中TPA的假阳性率为33.7%(202例)，但其测定值多在200U/L以下，多为轻度上升。测定TPA可用来鉴别良、恶性肺部疾病，但对泌尿系疾病、肝病因良性病中TPA也可增加，故鉴别有困难。

对272例肺癌、73例乳腺癌、142例胃癌、98例大肠癌观察TPA浓度与病期的关系，发现随着病期的进展，TPA有升高的趋势。早期阳性率低，故不能应用于早期癌症的诊断及筛选检查。

347例肺癌中有224例(64.6%)TPA浓度在阈值110U/L以上。腺癌、扁平上皮癌、大细胞癌及小细胞癌TPA的阳性率分布于62.7~72.2%之间，各自的阳性率与不同的病理组织类型没有关系。

对各种癌病患者的TPA与癌胚抗原(CEA)的阳性率进行比较，发现全部肿瘤患者随着病期的发展其阳性率都有增高。肺癌CEA的阳性率为45%、胃癌为36%，但胃癌TPA比CEA的阳性率未见有明显区别。也有TPA阴性CEA为阳性的，作为肿瘤标志TPA与CEA合并使用为好，这样可以互相补充。TPA不仅存在于癌组织也存在于胎盘，对恶性肿瘤不是一种特异抗原，虽灵敏度尚可，但缺点是无脏器的特异性。另外在良性疾病TPA浓度也有上升的，故临床分析时要注意。