

此期,用放免显像诊断肿瘤可能产生阴性结果。理论上,应保证增加抗原表达并做到与细胞分裂周期同步,使放免显像能有效地诊断肿瘤。

检查循环血清中肿瘤相关抗原以监测肿瘤的生长,是一项敏感的体外检测方法。由于来源于肿瘤细胞表面的抗原可从细胞表面脱落而存在于血浆中,从而降低了放免显像的效果。

随着放免显像的逐步完善及迅速发展,临床对黑色素瘤、胃肠道和卵巢肿瘤等放免显像获得了较好的结果。放免显像目前仍处于临床试用阶段,然而却为全世界核医学工作者提出一个主要的努力方向。

[Nuclear Medicine in Clinical Oncology,
1986, p14, Springer-Verlag Berlin, 唐谨节译
赵惠扬校]

肿瘤学充分显示核医学在组织特征研究中的优越性

Britton KE

由两个欧洲核医学学会联合召开的第三届年会——1986年欧洲核医学大会,于1986年9月2~5日在西德戈斯拉尔举行。英国伦敦圣巴托罗缪医院核医学顾问医师和主任 Britton KE对大会的500余篇论文摘要作了精辟总结。

1986年欧洲核医学大会与1984年赫尔辛基和1985年伦敦召开的两次会议相比,肿瘤学论文的数目大约是过去的两倍。这一进展使核医学的新实力——组织特征清晰地显示出来。所谓特征是指健康或患病细胞的功能特征。细胞的两个相关的新特征——受体含量和抗原表达的影像已被显示出来。

意大利米兰国家肿瘤研究所 Buraggi GL教授领导的一个研究组研究了后一特征,并对放射免疫闪烁显像进行了多中心临床验证——各种肿瘤病例超过500例。目前,他们正在用^{99m}Tc 标记的 225.28S 单克隆抗体 F(ab')₂片段进行黑色素瘤的探查。这是一个很有希望的试验,已查明其灵敏度为76%,特异性为100%,总准确度为87%。西德慕尼黑大学 Scheidhauer K 小组用同样的抗体诊断眼部黑色素瘤,得到一些最好的图像,在观察受损的组织切片上,以平均7mm 的眼

部肿瘤显示最清楚。本文作者 Britton 小组的研究工作支持这些发现。

抗体显像的典型病例

法国 Chatal JF 等人介绍了放射免疫显像的典型病例。一例做过手术并经过全程化疗的卵巢癌病人,第二次探查术证明没有复发,血中 OC125 曾有相当时间的稳定又突然上升,X线计算机断层(XCT)和超声检查均为阴性,但用¹³¹I-OC125 抗体作免疫闪烁显像为阳性,沿骨盆显现复发。第三次手术时只将免疫闪烁显像的肿瘤切除,迄今病人情况良好。

这正是我们努力以求的一种临床典型,它表明核医学所显示的异常,不仅是物理特征,而且是抗原表达的功能意义。

迄今最大的成就可能是影响癌检查的因素,特别是放射免疫闪烁显像。许多物理和生物方面的因素在这次大会上提出,包括流动、标记、剂量关系、抗体片段的使用、抗原表达、鉴别、其他疾病的存在、多相性(不均匀性)、静脉内与腹膜内给药、免疫球蛋白的预先处理、注射后第二抗体(一种抗鼠抗体)的使用,以及人的抗鼠抗体问题。

关于流动问题,科威特和英国的学者证明 ^{201}Tl 可用于肺肿瘤显像。另一组英国研究人员证明,由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -六甲基丙烯胺肟(HMPAO)的流动和膜的渗透特性,可使它通过SPECT将肺肿瘤影像很清晰地显示出来。英国另一组学者则考虑是否用 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{111}In 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 作标记,究竟如何选择,决定于使用完整的抗体或 F(ab') 片段。他们推断, ^{111}In 标记的抗体能显示物理和生理特征的优越性,而 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 对标记抗体片段则具有前景。

英国Bartholomew医院的研究人员展示了结肠癌的漂亮图像,甚至能使淋巴结显像。通过解剖、称重以及从淋巴结得到的计数,将其结果与病理变化进行对照,结果证明抗癌胚抗原抗体在正常淋巴结的摄取量比异常淋巴结高8倍,这是由于瘤胚抗原(CEA)通过基底膜进入淋巴管的原故。这一工作还阐明了细胞分化良好的结肠肿瘤所摄取的抗CEA抗体比分化不良的肿瘤高4~5倍。患Crohn氏病或其他疾病亦减少肿瘤的摄入量。

西德和美国学者都描述过抗体注射剂量的影响,以注射50mg抗体与注射1mg抗体的效应作比较,肝摄取量有明显减少。西德和瑞典学者考查了同样性质的问题,用治疗前注射特异抗体和非特异抗体来对抗移植TPA产生瘤的效应作比较,证明治疗前注射特异抗体较好,但因较大剂量减少肿瘤摄取,故仅用小量。

西德的研究人员做了一个有趣的实验,就是给患人乳腺癌的大鼠注射第二抗体,以直接对抗鼠体内单克隆抗肿瘤抗体,以评价其血液清除效应,最初血液清除相当慢,但在抗体治疗后血液的清除很快。他们还证明,清除加快是由于肝和脾清除了形成的免疫复合物的原故。肿瘤活性无明显改变,但肿瘤与本底的比例则显著增加,在考虑对正常组织减少治疗剂量时,这一发现亦有明显价值,尽管这种情况要增加肝的剂量。

美国学者报告,一次注射完整免疫球蛋白的人群,观察到44%有抗体反应,而多次注射 F(ab') 片段后有57%有抗体反应。这一发现是否有益目前尚有争议,因为增加宿主反应就可能增加宿主对肿瘤的反应,或者由于它可能减少肿瘤对抗体的治疗摄取,故是一个负的结果。

分化良好的恶性肿瘤,其功能机制保持完整,但未分化的肿瘤则功能机制消失,尤其当这些肿瘤是恶性时更是如此,以往的研究证实,我们可用代谢标记物显示未分化肿瘤的形象。芬兰学者曾报告肺复发的甲状腺瘤对 ^{131}I 不摄取,但对 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(FDG)有摄取,这证明肿瘤代谢的糖酵解途径是完整的。

肿瘤的氨基酸代谢

学者们正在进行肿瘤的氨基酸代谢研究。荷兰学者对几种氨基酸作了评价,他们发现 ^{11}C -L-酪氨酸在研究蛋白质摄取方面比其他氨基酸稍好。然而,迄今对 ^{11}C -蛋氨酸作了大量工作,西德研究人员精确显示复发瘤的摄入量和摄入分布差异,并与CT和NM-RI进行比较,对比肿瘤恶性度和瘤与非瘤的比率。结果是:胶质瘤级度升高时,蛋氨酸摄入量也增多。美国的研究表明了相同的观点。

在受体摄取方面,这次大会对神经母细胞瘤有相当多的报告。 ^{123}I -和 ^{131}I -间碘苯胍(MIBG)对神经母细胞瘤肯定有诊断作用。然而,密西根大学Shapiro L报告的关于神经母细胞瘤和非肾上腺肿瘤应用 ^{123}I -MIBG的结果却很差。英国St Bartholomew医院的研究小组为这些较差的结果可能找到了原因,即副神经节瘤和嗜铬细胞瘤在电镜下所显示的神经分泌颗粒的数量与摄取 ^{123}I -MIBG的百分率有关,他们发现摄取量与神经分泌颗粒量之间相关明显:一级肿瘤的颗粒含量很多,二级肿瘤颗粒含量中等;三

级肿瘤颗粒则很少。

英国Guy医院的研究小组对一些MIBG摄取阴性的甲状腺髓样癌病人改用碱溶液五价的 ^{99m}Tc -二巯基琥珀酸(DMSA),结果则显示阳性摄取。

关于治疗问题,使注入的剂量进入器官是绝对必要的。西德梅因斯城的报告指出,插管位置的正确与否关系很大,例如肝动脉插管灌注放射性核素,如导管位置正确,则肝脏显像良好;如导管在错误位置,仅有胃显像。

关于帮助抗体或化学治疗剂在肿瘤中停留的问题,英国学者报告,给予降解的淀粉微粒,使其暂时阻塞正常肝的毛细管床,从而促进肝肿瘤摄取更多的药量。这一技术是否实用,还需更多的临床研究。

西德和法国的研究人员都报道静脉注射标记抗体的效果,按照到达肿瘤拉德(rad)或Gy数量来计算,很令人失望。由于肿瘤对标记抗体的绝对吸收量极少,即使用当前提供的标记抗体,静脉注射的效应亦很有限。西德慕尼黑的研究人员观察腹膜肿瘤对静脉注射和腹膜注入抗体的情况,发现腹膜内给药进入肿瘤的放射性剂量可大40倍。英国St. Bartholomew的研究人员对静脉和腹膜内注射特异和非特异抗体的效果作了比较,就肿瘤对血液的比例来看,肿瘤之间有很大的不均匀性,与正常组织比较从1:1以下到10:1。用抗体治疗恶性腹水和腹膜浅表扩散瘤,肿瘤摄入的抗体高于非肿瘤组织700~4000倍,腹膜内治疗使恶性腹水减少或消失,但腹膜小结却得不到足够的剂量。

核医学有时间性

核医学有时间性!由于生物过程依存于时间的性质是核医学最大的优点之一,虽然NMRI和CT也能测定时间,但没有时间性,因为它们不能观察随时间变化而变化的生物过程,核医学对这一点开发利用得很好。

仅需少量光子观察摄取和测定时间/活性曲线,即使光子本身不能测定时间,时间亦能被精确地测定出来。因此时间是最重要的问题。英国的学者证明,利用胆剂通过肝脏的时间(不是清除时间),即能说明肝是否被阻塞,假如通过时间达到10分钟,即说明胆汁有阻塞。在阻塞性肾病诊断中一直采用这类参数,如果通过时间达到3分钟就表示阻塞。核医学还可测定食道、胃和小肠的通过时间。

意大利学者报告,病人不能重吸收胆盐与小肠的通过时间延长无关,这可能令人惊讶。英国St. Bartholomew医院的人员进一步考查了时间、动力学分析与概率图,证明可用于测定是否有特异摄取。肿瘤对抗体的摄取量在头24小时内是与时俱增的,而对非特异的和血库量的摄取,在最初分布后即随时间而减少。借助于抗体含量与暂时所知的关系,应用动力学分析和概率图,即能探测很小的肿瘤位置。

核医学有时利用有益的时间参数对肾进行研究。丹麦的两位教授在报告中指出活性峰的时间受怎样治疗肾脏的影响,例如环孢菌素A能使移植的排斥反应减少到最小,但同时亦使肾血流降低。类似这种因素在进行放射性核素研究时必须予以考虑。在评价肾功能上亦有各种方法以考察血管通过时间和进行因素分析。英国St. Bartholomew医院的人员发现肾内血流分布取决于肾内两种不同的通过时间,有Henle短袢的皮质肾单位其通过时间较短,而有Henle长袢的髓质肾单位的通过时间较长。因此,可以说两种模式的通过时间表明肾血流是以不同比例进入两个肾单位群的。这一发现对评价药物治疗高血压病人极其重要。

丹麦的学者指出检查白细胞摄取的时间/活性曲线的重要性,他们证实两小时足以查明肺脓肿,腹部脓肿大约需要4小时。当我们将 ^{99m}Tc -HMPAO作为白细胞标记时,这

类测定方法变得更为重要,因为这将使显像更早。

应用低剂量技术

核医学在应用放射性药物上有时需要技术,因此,放射药理学(放射性药物科学)能使核医学技术发挥得更好。目前,我们已有用 ^{123}I 标记的几种很好的化合物。日内瓦Ryser小组应用 ^{123}I 补体成分Iq(CIq)进行工作。在“补体消耗”性疾病中,如何杰金氏病,为病变蛋白血症,这个小组证明肝脾摄取 ^{123}I -CIq。

用 ^{123}I -低密度脂蛋白(LDL)进行的工作也是很吸引人的。奥地利学者抽取病人血液,用 ^{123}I 标记分离出的蛋白质,然后用于放射性动脉粥样硬化损害显像。英国伦敦的一组人员在颈动脉内膜切除术后能观察到标记血小板的摄取。他们还发展了一种证实药物治疗对手术部位血小板摄入量是否起减少作用的血栓形成指标。

在这次大会上还介绍了为数众多的心脏病学论文: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 制剂、抗肌球蛋白、链球菌激酶效应、PET的应用、不同气体对右心室的评价、不同金属(贵金属和其他金属)对左心室的评价,以及心肌病。

新的心脏制剂

理想的心脏制剂主要用于诊断局部缺血性心脏病。Du Pont放射药物公司报告用两种 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的异腓和 ^{201}Tl 在豚鼠身上作比较,发现 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腓(RP30)是比较好的制剂,在豚鼠缺氧时,其摄取比正常心脏少。民主德国学者证明 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -二甲基膦基乙烷(DMPE)可能是 ^{201}Tl 的替代物。奥地利学者证明,使用某些本底校正法和 ^{111}In -抗肌球蛋白远比用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -焦磷酸盐或 ^{201}Tl 能更早而清晰地显示梗塞,其显示的区域比 ^{201}Tl 还大。意大利学者亦报告了抗肌球蛋白对心肌梗塞的优质显像。问题是这种技

术导致较高的本底水平,并约需24小时才能看到梗塞区。1986年6月华盛顿核医学年会上,美国和苏联学者报告将这种抗体与多聚赖氨酸结合使用,其强正电荷被心脏排斥,而坏死组织却无正电荷,因此在2小时内就能得到坏死的抗体显像,这一进展将被广泛应用。

测定血流的秘诀

测定血流最灵敏的方法不是直接测定血流情况,而是血流异常的论证。人体绝大多数器官是自动调节的,如果由于任何原因使进入肾、脑或心脏的血流减少,该器官即改变其代谢和血管状况以维持其最大血流量。因此,测定血流量的最好方法是检查随之发生的代谢变化。

西德学者报告 ^{13}N -谷氨酸盐能有效显示单个的冠状动脉疾病,在铀减少的部位能显示谷氨酸盐摄取影像,其面积比铀缺失区大得多,表明两者之间是负相关。西德另一组学者报告,将 ^{123}I -对苯基脂肪酸经皮穿刺冠状动脉造影(PTCA)术前或术后,证明有相同特征,脂肪酸缺失区在治疗后转为正常。美国和西德两组研究人员使用代谢特征完全不同的 ^{123}I -邻苯基脂肪酸,证明可使脂肪酸代谢缺失区显像,其显像模型可保持1小时之久。意大利和英国合作研究证实, ^{11}C -葡萄糖对局部缺血的标示比 ^{18}F -FDG更清晰。

但是,研究这个问题的最好方法,可能是美国密西根和印第安那大学报告的,他们证明对狗心脏的去神经区域能借 ^{123}I -MIBG摄取缺乏而诊断出来,说明这种技术对研究去交感神经心脏紊乱症很有潜力。荷兰学者提出使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -抗纤维蛋白抗体方面的工作,并证明在实验动物的纤维蛋白部位有较好的摄取。

SPECT的研究

英国密德塞斯医学院医院的研究人员证

明, 脑白质和脑灰质对 ^{99m}Tc -HMPAO (脑血流标记物) 的摄取比例为一个很好的回归系数, 这一结果与 ^{113}Sn 微球显示良好相关关系。西德波恩的学者证明, ^{99m}Tc -HMPAO 与 ^{123}I -丁基-苯基-丙胺(IMP)之间存在着区别, 亦用于SPECT脑血流的研究。与 ^{99m}Tc -HMPAO相比, ^{123}I -IMP 可早期显示相当大的缺失, 并可显示再分布。曾有人证明, 这种再分布与预后有关。

比利时研究人员证明用 ^{99m}Tc -HMPAO 进行脑显像可使老年性痴呆 (Alzheimer氏病) 呈现很好的图像, 但 ^{18}F -FDG PET扫描则可能被误诊。奥地利学者曾将 ^{123}I -IMP 用于精神分裂症, 他们证明当疾病治疗成功时, 精神分裂症的斑点图形向正常恢复, 反之, 则斑点图形似乎变得更差。

西德学者曾报告, 可用 ^{99m}Tc -HMPAO 的血容量与摄取量比较, 计算脑血流量和脑血容量之间的关系, 用这种处理方法可能为局部缺血提供一个更灵敏的标识。

西德波恩大学的一份报告把 ^{123}I -IMP摄取与 ^{133}Xe 吸入研究计算的初期斜度指数联系起来, 发现初期斜度指数的相互关系是坏的, 其回归系数 ≤ 5 。柏林一大学提示一个类似的研究报告, 比较 ^{133}Xe 、 ^{123}I -IMP 和 ^{99m}Tc -HMPAO在局部脑血流的效应。本文作者认为, 他们的结果反映出 ^{133}Xe 技术不如其他两种试剂准确。

需要更自动化的SPECT

这次大会上几位物理学家指出, SPECT 还存在某些缺点, 他们讨论了旋转角度、均匀性和计算等问题。由于许多部门需要进行高质量的SPECT研究, 因此自动化的特点非常重要, 但目前却遇到技术上的困难, 需要物理学方面的支持, 否则将限制SPECT的广泛应用。

PET用于脑研究领域, Herzog和Jülich

/Dusseldorf小组展示一个很有趣的研究, 证明给耳聋患者作耳蜗移植后, 在刺激作用下能测到 ^{18}F -FDG摄取增加, 从而证明移植的耳蜗工作是否正常。

标记白细胞

放射性标记白细胞对核医学界一直具有强烈的吸引力。英国伦敦Hammersmith医院应用 ^{123}I -白细胞特异单克隆抗体(AB44)在体外标记白细胞, 然后注入体内以探查脓肿。伦敦另一组人员采用乳铁蛋白(一种糖蛋白)与单核细胞和巨噬细胞上的受体结合, 用 ^{111}In -草酸盐探查大鼠脓肿, 他们证明用这种标记体内白细胞的化合物所得结果与用 ^{111}In 标记混合白细胞培养物(必须在体外标记)所得结果类似。

本文作者认为, 瑞士学者对这个问题提出一种最有效的解决办法, 他们发展了一种抗白细胞的 ^{123}I -单克隆抗体, 这种抗体和放射性药物一样可以直接注射, 得到二维平面图和SPECT显像速度比 ^{111}In -白细胞更迅速、质量更好。如果进一步研究证明其有效, 这种技术将成为一种理想的方法。

英国Hammersmith医院应用 ^{99m}Tc -HMPAO作白细胞标记物。进行初步的临床试验。他们将分离出的白细胞加入 ^{99m}Tc -HMPAO, 振摇10分钟, 得到标记的白细胞。由于这种试剂膜的渗透性, 而粘着于白细胞上。他们用这种技术与 ^{111}In -草酸盐对腹部脓肿显像效果作比较, 发现 ^{99m}Tc -HMPAO有更好的分辨力。 ^{99m}Tc -HMPAO还可用于肌肉疾病的诊断。

总之, 核医学在结构改变前鉴别生理改变具有灵敏性, 核医学对探查疾病的组织特征亦具有特异性, 因此, 它优于常规的放射学, 这次大会上的许多介绍就是例证。

[J Nucl Med 1986; 27(11): 1653~1661, (英文)]

何宗秀节译 李清源校