

放射免疫闪烁显像的临床展望

Perentesis PJ

摘要:放射免疫闪烁显像技术在核医学是一个新的领域,特别是单克隆抗体的开发和应用,使放射免疫显像成为核医学的重要部分。放射免疫显像越发受到人们的重视和研究,现已试用于临床,不仅在临床诊断上有重要意义,而且在某些肿瘤的治疗上也有一定价值。

放射性标记抗体用于肿瘤定位是1953年 Pressman和Korngold首先提出的,最初用多克隆抗体于人体显像研究成绩不大。自1975年Kohler和Milstein成功产生了可无限产生特异抗体的连续细胞系(杂交瘤细胞)以来,单克隆抗体技术导致发现人体肿瘤的肿瘤相关抗原的宿主,并导致产生大量性能好和免疫特异性强的抗体,逐渐使放射免疫闪烁照相技术重新引起兴趣。放射免疫闪烁照相技术在核医学是一个新的领域,它首先提供特异的诊断试剂,这种试剂能用于肿瘤的诊断、分期和随访观察。

临床前的评价

开发单克隆抗体用于人体涉及许多费力费时的步骤。常需研究抗原和抗体的许多体外特性,包括抗体与肿瘤结合的特性,对正常组织的交叉反应性和抗体亲和力以及抗原性质、定位和丰度。如果专一性和其它特性看来有指望,就进行放射性标记。用于显像的各种同位素正被评价的包括 ^{99m}Tc 、 ^{131}I 、 ^{123}I 和 ^{111}In ,此外尚有几种标记方法正在研究中。一旦抗体经放射性标记后,就要确定标记抗体与抗原的结合力和在动物体内的靶作用等大量试验。假设这些研究提示可用于临床试验,那么标记的单克隆抗体在开始临床试用于人体之前需经食品和药物主管部门许可,临床方案需经人体研究委员会和辐射安全委员会审批。

临床试验

按上述开展单克隆抗体临床应用的评价纲要,国家卫生研究院设计了一个结肠转移瘤 ^{131}I B72·3MoAb显像诊断方案。B72·3 MoAb是一种免疫球蛋白单克隆抗体,且这种抗体是由存在于90%结肠癌的一种高分子量糖蛋白(粘蛋白)引导而形成,并与正常组织极少交叉反应。

临床试验主要目标是:(1)确定应用不同剂量和比活性的 ^{131}I 标记的B72·3是否有毒性。(2)确定放射性标记B72·3对转移性结直肠癌病人的癌灶和正常组织的选择性地结合作用。(3)摸索用B72·3MoAb经放射免疫闪烁显像探测隐匿性病灶的最佳条件。(4)使临床应用高剂量 ^{131}I 标记B72·3治疗结直肠癌的癌肿病灶成为可能性。

用保持较好免疫反应活性的 ^{131}I (碘原)标记B72·3。抗体是以1小时静脉滴注给予受检者,为了评价B72·3量对生物分布的影响和改进测量统计学对闪烁图像的作用,给病人的抗体量介于0.27~20mg之间和 ^{131}I 的强度范围为 $4.07 \times 10^4 \sim 3.7 \times 10^8 \text{Bq}$ (1.1~10mCi)。27例病人中有14例扫描阳性。注入后3天,当本底水平降低时可得最佳显像,扫描显示正常组织没有放射性浓聚。从同时注入 ^{131}I 和一种非特异性对照抗体的病人,得到其手术标本的Y型井计数结果说明靶作用的特异性。限制肿瘤探测的灵敏度可

能来自几种因素,包括抗体传输、抗原可接受性、肿瘤大小和脱卤化作用等。

结肠癌经常转移到腹膜表面,在相当部份病人,这可能为复发的唯一部位。为了确定 B72·3 是否有直接传输到腹膜的优点,本文对 4 位病人经腹腔注射 (IP) ^{131}I 和静注 ^{125}I 进行研究。其后,4 位病人都做了外科手术,在 γ 井型计数器测量外科切除标本,表明 B72·3 经腹腔注入的靶浓聚较好。为了确定这种摄取是否是肿瘤特异的,5 例病人接受了经腹腔同时注入 ^{131}I B72·3 和 ^{125}I BL 3 (一种非特异性抗体),从这些病人经外科手术所取的标本在 γ 井型计数器测量示肿瘤特异性摄取达 100:1。12 例扫描中 9 例可见肿瘤摄取且都是腹膜假性粘液瘤的患者 (7/7)。有 3 例病人,单克隆抗体显像是转移性疾病的唯一证据。这些初步研究提示用这种途径治疗腹膜内转移性癌肿的可能性。

国家卫生研究院研究小组用 T101 MoAb 对皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) (Sezary 综合征——蕈状霉菌病) 做了评价。评价 CTCL 中的皮外疾患尤其困难,因为组织活检标本的组织学判断中的问题和无痛性淋巴瘤病人不愿接受这种侵入性检查。T101 是一种小鼠单克隆抗体 IgG_{2a}, 针对 CTCL 的细胞表面的高浓度 T 细胞抗原,这种抗体经混合酞二官能络合方法以 ^{111}In 标记。

Sezary 综合征或蕈样霉菌病的病人用 ^{111}In T101 进行显像。所有病人,病理上和临床上所累及的部位都呈现 ^{111}In T101 浓聚,包括原先并未怀疑的部位。就显像结果看,临床上 136 例阴性部位经探测发现 44 例阳性,以及 39 例临床或病理证实累及部位中有 38 例阳性。皮肤肿瘤和浸润性红斑病均可见局灶性摄取,而皮肤斑疹病变部位未见浓聚。除皮肤和淋巴结外,所有病人脾、肝和骨髓都呈明显的浓聚。尽管肝、脾摄取的原因很多,但是这曾见于其它 ^{111}In 标记抗体,使评价这些部位的肿瘤有困难。与实质性肿瘤的靶作

用相反,其定位机制似与 T 细胞有关, T 细胞可将放射性携带到受损的部位, ^{111}In T101 在活检的淋巴结中的浓度比这种方法通常报告的浓度高 10~100 倍。这种较高浓度连同生物分布数据提示 ^{90}Y T101 可用于治疗 CTC-L, I 期病人的试验治疗正在计划中。

Larson 等采用一种新的诊断和治疗方案,用 MoAb 和其片段瞄准黑色素瘤相关抗原来诊断和治疗恶性黑色素瘤。黑色素瘤是一种进行性恶性肿瘤,且一旦转移,任何治疗都是无效的。抗原 P 97 是一种位于细胞表面、分子量为 97 000 的糖蛋白。正常成人组织中含量甚微,而 90% 以上黑色素瘤患者浓度很高。第二种靶抗原是细胞表面上的蛋白多糖,分子量为 250 000 和 400 000 (高分子量抗原)。

在用 ^{131}I 标记整个免疫球蛋白的最初研究中表明,人体内肿瘤存在着抗原特异摄取和可探测出大于 1.5cm 的转移性病灶 88%。这些研究肯定了两个问题: (1) 在血池中循环延迟,则靶对非靶的比例下降。(2) 迅速发展了人和抗鼠的抗体,这发生于大多数病人注入 1 mg IgG 后 2 周时间内,由于这种研究结果,发展了 Fab 片段。

Fab 片段是经木瓜素消化全 IgG 所获得较小片的抗体,这些片段是单价的 (仅有一个结合部位),保持其与肿瘤结合的能力。因为 Fab 比较小,且它们缺乏免疫原性最强的 Fc 片段,所以 Fab 片段的免疫原性比较弱并需要重复注射。此外, Fab 片段在肿瘤组织定位较快,血浆清除也快,从而导致较高的肿瘤与非肿瘤靶比的背景,所以我们报告利用 Fab 片段比先前 IgG 提高了较好的显像对比度,且不需要扣除血本底。然而, 33 例病人中仅 20 例获得阳性扫描。较快的清除率使 I 期实验性治疗者有可接受的剂量,这种治疗正在研究中。Fab 96·5 是在 ^{131}I 高达 $1.11 \times 10^8 \text{Bq}$ 比活性下标记的,免疫反应性和肿瘤靶作用均较好。用高剂量 ^{131}I MoAb

治疗在许多方面不同于诊断上的研究：(1)接受剂量的病人要安置在减少对周围病人和工作人员照射的专用个人房间内。(2)处理病人技术上的各种方法类似于接受¹³¹I治疗的甲状腺癌的患者。(3)病人接受 $\leq 1.11 \times 10^6$ Bq后方可进行显像。(4)连续监测病人的甲状腺和骨髓。(5)护理人员充分熟悉辐射安全防护以保证做好病人管理。

毒 性

用放射性标记鼠单克隆抗体的大量积累的鉴定资料表明副作用甚少，注入小鼠蛋白能刺激产生人抗鼠的抗体(HAMA)反应，尽管这与副作用无关，但重复剂量能引起变态反应，从单纯皮疹和发烧到寒战、呼吸困难甚至为过敏症。我们的经验是病人经免疫反应后接受第二次抗体剂量，反应就较温和并易于处理。

然而，一个突出问题就是抗体清除加快而妨碍对肿瘤的靶作用。这些反应在首次注入MoAb时罕见，但重复应用时，危险增加。我们发现经静脉注射全IgG的39例病人中18例并发HAMA，而接受Fab单次剂量的10例病人中无1例出现免疫反应，我们的对策是在第二次抗体注入之前先做皮试。具有某些与循环细胞起反应的抗体如T101,当大剂

量MoAb快速静注时常可见到过敏样反应，发生的血清病报告不多。

小 结

单克隆抗体用于放射免疫闪烁显像仍然处于早期阶段，世界上许多中心正努力研制临床上有用的抗体。国家卫生研究院研究小组最近的努力目标是寻找抗体最佳传输途径，评价的各种参数：(1)全IgG或片段。(2)同位素的选择。(3)标记方法的选择。(4)给药途径(静脉注射，皮下注射，动脉注射，腹腔注射和淋巴管注射)。(5)鼠MoAb或人MoAb。(6)二维显像或SPCE-T。

一旦这些试验成功并为核医学所采用，许多步骤可省去。对于从事单克隆抗体显像的技术人员仍然要求很强的责任心和广博的专门知识。例如：(1)注入方法(即静脉注入或腹腔注入)有不同程度的难度且比其它常规放射性核素研究费时。(2)反应的可能性很大，及时识出并处理这些问题很重要。(3)显像本身，尤其作为一种放射性标记抗体计划治疗，重要区域(感兴趣区)需用电子计算机分析并开展计算剂量的定量方法。

[J Nucl Med Technol 1987; 15(2):90~4
(英文)王荣福节译 谭天秩校]

(上接第39页)

11. Gusdon JP, et al; Am J Obstetrics Gynecol 1984, 150:83	101:567
12. Pudek MR, et al; N Engl J Med 1983, 308:904	18. Hamlyn JM, et al; Trends Neuroscins 1984, 9:703
13. Koren G, et al; Clin Pharmacol Ther 1984; 36:759	19. Haddy F, et al; Clin Exp Hypertensi 1978, 1:295
14. Valdes R, et al; J Pediat 1983, 102:947	20. Gruber KA, et al; Hypertension 1982, 4:348
15. Graves SW, et al; Ann Intern Med 1983, 99:604	21. De Wardener HE, et al; Medicine 1983, 62:310
16. Kelly RA, et al; Kidney Int 1986, 5:723	22. 李迪元等; 上海医学 1987, 7:399
17. Gault MH, et al; Ann Int Med 1984,	23. 徐东等; 北京医科大学学报 1987,4:276
	24. 徐有奇等; 放射免疫学杂志1988,1~6:13
	25. Nanji AA, et al; Br Med J 1985,290:432