

## 甲状腺与核医学

Nagataki S

**提要:**核医学对甲状腺研究的最新进展概括为三方面:(1)自身免疫性甲状腺疾病病因学研究;(2)甲状腺肿瘤的免疫闪烁显像;(3)放射性碘化物及小剂量辐射对甲状腺长期效应的研究。

甲状腺是核医学领域中第一个被研究的器官,这是因为放射性碘是首先应用于医学方面的同位素之一,同时,甲状腺激素分子中含有碘。加之,核医学体内功能试验,例如甲状腺吸碘率测定;体外试验如蛋白竞争结合分析以及常用的放射免疫分析技术也广泛应用于甲状腺的研究。此外,世界上数十万的甲状腺机能亢进病人接受了放射性碘治疗。

核医学对甲状腺研究的最新进展,概括为以下三个方面:

(一)自体免疫性甲状腺疾病病因学研究。研究表明,促甲状腺激素(TSH)受体抗体不是专一的,某些抗体是Grave氏病和原发性粘液水肿的十分重要的致病因素,但需要强调的是TSH受体抗体并非自体免疫性甲状腺疾病的唯一致病因素。

(二)应用标记的抗甲状腺球蛋白(TG)抗体进行免疫闪烁显像的技术与原理。我着重介绍甲状腺肿瘤的免疫闪烁显像:众所周知,免疫闪烁显像探测肿瘤开始于1980年,值得提出的是我室工作人员曾发表了第一篇文章介绍免疫闪烁显像探测肝细胞癌,他所应用的显像剂为标记的抗胎儿甲种球蛋白抗体(抗 $\alpha$ FP抗体)。作者用幻灯片显示了免疫探测肿瘤的原理,实验中所应用的标记抗体系抗甲状腺球蛋白的抗体,该抗体取自慢性淋巴性甲状腺炎患者(Hashimoto's Disease),抗原系采用甲状腺球蛋白。抗甲状腺

球蛋白抗体具有极高的滴度,该抗体经过DEAE-纤维素柱亲和层析纯化后,再经过等电聚焦系统,具有很高的免疫活性。作者介绍了动物实验技术,将甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡腺瘤和甲状腺正常组织移植于小鼠体内,静脉注入 $^{125}\text{I}$ 标记抗体(0.925 MBq/pg抗体),于注射后七天取血,并于注射7天后处死裸鼠,从裸鼠体内取出移植的甲状腺组织及其它组织,进行碘标记结合物分析。裸鼠被移植的组织在0.2~0.5g之间,移植组织四周后,进行组织学分析,标记的抗TG抗体与甲状腺滤泡腺瘤细胞及甲状腺乳头状癌细胞结合,而不与正常组织细胞结合。尽管甲状腺蛋白不仅存在于甲状腺癌细胞中,也存在于正常甲状腺组织中,但动物实验表明,抗甲状腺球蛋白抗体只聚集于甲状腺腺瘤及甲状腺癌组织内,而不聚集于Grave氏甲状腺及正常甲状腺组织内。通过组织的放射性计数测量,发现肿瘤组织的放射性 $^{125}\text{I}$ 计数是血液放射性 $^{125}\text{I}$ 计数的4.5倍以上,而其它非肿瘤组织无放射性 $^{125}\text{I}$ 聚集。动物实验还观察到给同样的被移植肿瘤的裸鼠静脉注入标记的抗人免疫球蛋白G(IgG)抗体,发现甲状腺肿瘤组织并不聚集该抗体,而正常组织可聚集IgG抗体,说明甲状腺肿瘤对抗甲状腺球蛋白抗体的摄取具有免疫反应的特异性。通过亲和层析分析各种组织包括甲状腺癌、甲状腺腺瘤、Grave氏甲状腺等,只有甲状腺癌及甲状腺腺瘤显示

双峰，第一峰放射性示为甲状腺球蛋白与抗甲状腺球蛋白抗体复合物，第二峰为游离的放射性标记抗甲状腺球蛋白抗体。一些实验分析表明给移植了甲状腺癌及甲状腺腺瘤的裸鼠注入标记的抗甲状腺球蛋白抗体，只有甲状腺癌及甲状腺腺瘤组织摄取该抗体，而正常甲状腺组织不摄取，在甲状腺癌及甲状腺腺瘤组织聚集放射性的70%是甲状腺球蛋白与抗甲状腺球蛋白抗体结合的复合物。

临床研究表明，患有甲状腺癌的常规<sup>125</sup>I甲状腺闪烁显像，甲状腺肿瘤部位显示“冷结节”，而用<sup>131</sup>I标记的抗甲状腺球蛋白抗体显像，则抗TG抗体可被甲状腺肿瘤部位浓集。通常应用甲状腺组织学检查，诊断甲状腺癌或甲状腺腺瘤并不困难，同时还有其它方法可以探测肿瘤，甲状腺球蛋白含量增加指示病人体内必然存在甲状腺肿瘤，但常规的放射性碘闪烁显像常常不能发现肿瘤。例如一例手术甲状腺全摘除患者，血液甲状腺球蛋白增高，应用<sup>125</sup>I闪烁显像并未发现甲状腺有放射性聚集，当应用<sup>131</sup>I标记的抗甲状腺球蛋白抗体显像，发现甲状腺肿瘤并有淋巴结转移，将<sup>131</sup>I标记的抗正常人IgG抗体，给同一病人注射后显像，并未发现甲状腺部位有任何放射性聚集。手术证实该病人患有甲状腺癌并有淋巴结转移，手术切除肿瘤后，血液甲状腺球蛋白降至正常范围。另一例病人患有巨大的甲状腺结节，由于该患者血液甲状腺球蛋白含量很高，而行标记的抗甲状腺球蛋白抗体免疫闪烁断层显像，证实为甲状腺癌(如为肿瘤则无碘聚集)。以上是用标记的抗人甲状腺球蛋白的抗体进行免疫闪烁显像，实验表明标记的抗甲状腺球蛋白抗体只被甲状腺癌或甲状腺瘤摄取，而不被Grave氏甲状腺及正常甲状腺组织摄取，因而应用标记的抗TG抗体免疫显像，对定位肿瘤及定位治疗均有价值。十分有趣地发现标记抗甲状腺球蛋白抗体不仅可探测甲状腺肿瘤还可探测“热结节”，且用于转移

癌的探测和治疗使病人免于手术。通常应用放射性碘探测转移癌，差异很大。有的肿瘤摄取碘，有的肿瘤则不摄取碘，而抗TG抗体可被转移癌摄取。

通常的鼠-鼠方法制备的抗甲状腺球蛋白单克隆抗体应用结果：一株不能区分甲状腺癌与正常细胞；另一株可以区分，但亲和力不强，不能做动物实验和整体实验。用EB病毒转化的人淋巴细胞做抗TG、TSH、微粒体蛋白单克隆抗体，由于特异性不够，不能做体内实验。研究又转到致癌基因方面，长崎大学肿瘤系培养出抗P<sub>21</sub>单克隆抗体，可与甲状腺肿瘤组织密切结合。多方面实验表明甲状腺癌细胞可与抗P<sub>21</sub>单克隆抗体结合。对74例甲状腺癌患者进行显像研究，其癌细胞中单克隆抗体显示阳性细胞数占80%以上者有69例，即93%的病人组织学检查表明单克隆抗体显示的阳性细胞数均在85%以上，7%病人的癌组织阳性细胞数在50~80%之间，没有低于此数者。

实验表明甲状腺是研究免疫闪烁显像的理想模型。

(三) 研究放射性碘化物及外照射对甲状腺的远期效应。

从日本长崎市遭受原子弹轰炸的幸存者获得的研究资料表明，该地区甲状腺癌的发病率增加，而且发现甲状腺疾病的发生率与受照剂量及受照方式有关。受原子弹辐射剂量在0.5Gy(指吸收剂量——译注)以下幸存者，患有慢性淋巴性甲状腺炎(Hashimoto's Disease)造成的甲状腺机能低下者增加。在该地区人群中未直接接受原子弹辐射者，如生活在山区的居民幸存者，但是他们暴露于原子弹爆炸后的放射性落下灰中，发现该地区人群中甲状腺结节的发生率明显高于对照地区人群的发生率。因而小剂量电离辐射对甲状腺产生的远期效应，应予仔细研究。