

## 单克隆抗体在核医学中的应用

中国医学科学院放射医学研究所 林 汉

**提 要:** McAb在肿瘤诊治中的应用仍然是主要课题, 其放免显像的兴趣已倾斜到监测肿瘤的转移和复发方面, 并利用放免探测试图直接为手术切除服务; McAb在良性疾病中的应用主要是心血管疾病和炎症, 包括心肌梗塞诊断、血栓的定位和治疗等; 加速未结合标记抗体的血清除, 提高靶/非靶比值, 仍然是放免显像的关键之一。

在本次大会上, 有关“单克隆抗体在核医学中的应用”的论文并不算多, 但对这一领域却给予了相当大的关注, 安排了两次座谈会。根据我的理解, 本次大会有关这方面的论文, 主要有下面几个特点:

①单克隆抗体(McAb)在肿瘤诊断和治疗中的应用仍然是主要的课题, 其中主要是放免显像。McAb在良性疾病诊断和治疗中的应用有了一定的进展, 主要是心血管疾病和炎症。

②应用McAb最多的肿瘤是结直肠癌, 其次是乳腺癌、卵巢癌等。心血管疾病方面主要是心肌梗塞的诊断, 以及血栓的定位和治疗。

③许多论文的结果表明, McAb在放免显像方面的应用已取得很好的成绩。在肿瘤诊断方面, 兴趣已倾斜到监测复发和转移方面, 以便充分发挥这种技术的灵敏度和特异性。还有人企图利用放免探测直接为手术切除服务。

④所用的标记核素似乎 $^{99m}\text{Tc}$ 多于 $^{111}\text{In}$ 。显像手段有平面和单光子断层, PET的应用亦有报道。

⑤对某种肿瘤绝对特异的单抗也许难以得到, “广谱”单抗的应用应予以充分重视。如抗CEA(癌胚抗原)单抗, 抗腺瘤单抗等等。

⑥与基础研究部门合作, 寻找相对特异的抗原来制备对肿瘤诊治有用的单抗, 是开

拓这一领域工作的基础。

⑦加速未结合标记抗体的血清除, 提高靶/非靶比值, 仍然是放免显像的关键课题。

⑧本次大会虽然没有更多地报道抗体标记技术改进的问题, 但从世界进展看, 也应予重视。

下面介绍一些具体实例。文中, 原作者后面括弧内的数字是《Eur J Nucl Med》的1990年第16卷增刊中论文的编号, 以便读者对照参考。

著名的美国学者 Goldenberg(221B)报告了一种新的抗CEA单抗: NP-4(Immun-4), 它与血中CEA结合甚少, 但较特异。给40例产生CEA的不同肿瘤患者注射 $^{99m}\text{Tc}$ -NP-4Fab', 用SPECT显像, 可发现90%已知肿瘤病变。

抗CEA单抗BW431/26得到了广泛应用。Kroiss等(221A)用 $^{99m}\text{Tc}$ -BW431/26为21例结直肠癌患者做平面和SPECT显像, 灵敏度92%, 特异性94%。Moragas等(239)用 $^{99m}\text{Tc}$ -BW431/26为51例结直肠癌(原发22例, 复发5例, 转移24例)进行免疫显像, 结果总灵敏度为69.7%, 准确性达76.5%, 其中检测肝转移的灵敏度为85.7%, 准确性为91.6%。Baum等(238)用 $^{111}\text{In}$ -BW431/26研究了膀胱癌术前与术后SPECT放免显像的价值, 结果对原发病例的准确性为89%, 附近淋巴转移为87%, 远距离转移为92%。 $^{99m}\text{Tc}$ -BW431/26还用于

乳腺癌的平面和SPECT显像, 结果灵敏度82%, 特异性69%, 为乳腺癌诊断的必要附加手段(Lind等, 248)。Campos等(247)用 $^{131}\text{I}$ 标记抗CEA单抗, 跟踪乳腺癌术后病人, 放免显像结果说明, 灵敏度为80%, 特异性为100%, 准确性为86%, 阳性预示值达100%。还有一种抗CEA单抗ZCE-025(233, 235), 虽然也有不错的评价, 但注射3周后可检出HAMA(人抗鼠抗体)。

抗Thomsen-Friedenreich抗原的单抗17OH·82可识别多种腺癌(结直肠、卵巢、膀胱癌等), 用于诊断(218, 219, 270, 696)有很好的评价。FO2315也是一种抗腺癌单抗(697), 对509例结直肠癌病人显像的结果表明, 其灵敏度79%, 特异性96.7%, 准确性82.2%, 阳性结果的预示值为99.0%。B72.3也是一种抗腺癌单抗, 它的抗原是TAG-72糖蛋白, Reilly等(236)用 $^{131}\text{I}$ -B72.3显像结肠癌的转移癌, 认为在注射后168小时为转移癌显像的最佳时间。Serafini等(694)用 $^{111}\text{In}$ -B72.3为卵巢癌病人进行显像, 15天后做外科手术, 证实阳性率为95%。Kairemo等(275)给乳腺癌病人注射 $^{131}\text{I}$ -B72.3, 用微型手携 $\gamma$ -探头进行手术前和术后免疫淋巴闪烁显像(Immunolymphoscintigraphy), 发现有转移癌的淋巴结的放射性强度为无转移者的24倍。作者认为此法可做为乳腺癌诊断的补充工具。

Granowska(246)报告了一种针对结直肠柱状细胞表面不脱落抗原的单抗PRIA3, 用 $^{111}\text{In}$ 标记后, 其被肿瘤摄取的强度为抗CEA单抗的10倍, 经临床应用证实, 其对原发性结直肠癌的阳性率为100%(19/19), 对原位复发者也是100%(8/8), 其中一例是跟踪一年后发现的。Relinger等(695)给病人注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -抗CEA单抗后, 用 $\gamma$ 照相机检查了36例结直肠癌患者的转移癌, 虽然阳性率为69.4%(其中肝转移61%, 淋巴结转移90%, 局部复发100%), 但作者认为, 这种方法

仍然是肝部分切除手术前排除肝外瘤的决定性手段。Tsujino等(234)使用法国药盒IMACISI( $^{131}\text{I}$ 抗CEA和抗CA19-9单抗的混合物), 对诊断源于消化道癌的转移癌的阳性率达80.3%。此外, 还有Lee等(237)报道的抗人结直肠癌单抗WGHS22-2, 现正进行实验研究。

Granowska等(232)使用了均为 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的两种识别卵巢癌的单抗HMFG1(抗Human Milk Fat Globule Glycoprotein Antigen单抗)和SM3(抗Stripped Mucin Antigen单抗), 结果16例中有12例真阳性, 4例真阴性。Kairemo等(217)用 $^{124}\text{I}$ 标记人卵巢癌单抗MX35, 给荷人卵巢癌裸鼠做PET显像, 结果令人满意。

此外, 还有抗黑色素瘤单抗225.28S(262, 692), 抗MBP(骨髓碱性蛋白, 为上皮癌共有的癌抗原)以及抗ras P21等单抗的应用, 因篇幅有限, 不赘述。

在本次大会期间, 专门举行了一次讨论抗肌凝蛋白单抗、抗纤维蛋白单抗、抗血小板单抗和抗白细胞单抗的座谈会。也就是说, McAb在良性疾病诊断与治疗中的应用已被提到日程上来。近年来, 国外相关期刊对这方面的报道很多, 但由于种种原因本次大会这方面的论文显得少了一些, 不过还是可以看到这方面的进展。

Rousseau等(500)使用的抗肌凝蛋白单抗(AM)可以识别人慢骨骼肌肌凝蛋白 $\alpha$ -和 $\beta$ -重链, 将 $^{111}\text{In}$ -AMF(ab')<sub>2</sub>给心肌梗大鼠模型注射, 然后观察其生物学分布, 发现 $^{111}\text{In}$ -AM明显被坏死心肌所摄取(与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -焦磷酸比较); 又将 $^{111}\text{In}$ -AMF(ab')<sub>2</sub>给梗模型狗注射, 同样看到 $^{111}\text{In}$ -AM特异地浓集于梗塞心肌。

Chen等(501)使用单抗AM3-48, 可识别人心室、心房肌凝蛋白的 $\alpha$ -和 $\beta$ -重链以及骨骼肌肌凝蛋白 $\beta$ -重链。在进行与上述相同的动物试验后, 又给病人注射了 $^{111}\text{In}$ -

AMF(ab')<sub>2</sub>, 显像结果: Q波心肌梗患者全部为阳性(12/12), 非Q波患者3/4为阳性, 总的灵敏度为94%。

Lekalis等(502)用<sup>111</sup>In-AM为21例不稳定心绞痛患者(UA)和8例稳定心绞痛患者(SA)进行心肌显像, 结果UA中有6人为阳性(28%), 虽然他们有严重心肌缺血, 但反映心肌梗塞的血清酶学指标都没有变化; SA中无阳性显像。此报告说明, 心肌缺血而坏死轻度者, 可得到阳性显像。

Martin等(504)进一步证明, 有缺血而无坏死的心肌, 可以摄取<sup>111</sup>In-AM。作者给42例经冠状动脉侧枝手术后怀疑复发心绞痛的病人注射<sup>111</sup>In-AM, 显像结果: 发生侧枝狭窄和闭塞的32人中28人(87%)在相应处有<sup>111</sup>In-AM摄取, 即真阳性, 但同时也提出了心肌缺血与心肌梗塞的鉴别问题。

Narnse等(052)用<sup>111</sup>In-AM为17例急性心梗病人做心肌显像, 结果所有病人均为阳性显像, 与心电图、冠脉造影、<sup>99m</sup>Tc-焦磷酸等结果相符合, 被认为是准确、灵敏的诊断方法。

Gulenchyn等(503)报道, 用<sup>111</sup>In-AM做心肌显像还可以检测溶栓剂的治疗效果。7例心梗患者经溶栓治疗后, 同时用<sup>111</sup>In-AM和<sup>201</sup>Tl显像, 有5例两种显像重叠, 表示该部分心肌有坏死的细胞, 也有活的细胞, 说明梗塞部位在恢复。另有2例仅有<sup>111</sup>In-AM的摄取, 说明这两个病人治疗无效果。

Duncke等(505)用<sup>111</sup>In-AM监测移植心脏是否将发生排斥反应。作者发现, 在心脏移植一年后, 如果持续有<sup>111</sup>In-AM摄取, 则预示将发生排斥的危险。

Peltier等(419)用<sup>99m</sup>Tc标记抗纤维蛋白单抗(AF)T2G1s, 对38例深部静脉血栓(DVT)进行显像定位, 结果灵敏度为78%, 特异性为82%。

由于标记抗体在血中清除缓慢, Nede-

lman等(602)将去唾液酸 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白(as-AAG)连接到AF T2G1s的Fab'上, 再通过双功能螯合剂RP-3将<sup>99m</sup>Tc标记上。因为用唾液酸酶去掉唾液酸的as-AAG, 很容易通过肝胆系统排出, 故使AF Fab'在血中清除加快, 其在血中的半减期只有2~3分钟, 所以在注射1小时后, 血栓/血、血栓/肌肉的比值可分别达到4.6和52.7。在注射15~30分钟时, 便可见到清晰的显像。但是, 由于其血清除太快, 血栓的绝对摄取可减少8倍。

除了应用AF进行DVT的显像定位外, 还可用于心内膜炎增生的诊断。Peltier等(603)给心内膜炎兔模型注射<sup>111</sup>In-AFC 22A, 于不同时间取血样, 测得<sup>111</sup>In-AF的半减期为2.9小时。24小时后显像, 然后处死动物, 取出心内膜增生部分及其他组织, 发现所有增生部分均有摄取, 与显像完全符合, 增生/血、增生/心室和增生/肌肉的比值分别为4、5和14。

AF也可用来做溶栓的监测。Wang等(582)用的AF为50H·19。首先在体外将血凝块与<sup>99m</sup>Tc-50H·19保温, 再加入溶栓剂(链激酶、尿激酶或t-PA), 结果发现: 血凝块结合<sup>99m</sup>Tc-50H·19的减少与血凝块因溶解减少的重量相平行。因此, 50H·19是血栓显像剂, 也是监测溶栓的试剂。

目前使用最多的AF是抗纤维蛋白 $\beta$ 链氨基端七肽的单抗。Boniface等(766)报告了抗D-二聚体的AF——DD-3B6/22的初步实验结果, 由于DD-3B6/22不与兔血凝块结合, 作者于兔颈静脉血栓中种入连接有D-二聚体的Sepharose, 于是在注射<sup>99m</sup>Tc-50H·19后24小时, 也可见到清楚显像。不过, 2/5的猴子在接受<sup>99m</sup>Tc-50H·19后有轻度免疫反应。

关于抗血小板单抗, Jackson等(630)报告P256与血小板表面的**I**b、**I**a纤维蛋白原受体有高亲和力, 作者给肺栓塞病人注

射 $^{111}\text{In}$ -P256Fab'后, 6例患者中的4例有很好的显像, 另外2例因注射 $^{111}\text{In}$ -P256Fab'较迟而未能显像。作者认为, 只有新鲜栓塞始能有阳性显像。

本次大会上报告的抗白细胞单抗只有一种, 即抗粒细胞单抗BW250/183。Lind等(644)用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BW250/183检查了66例各种炎症病人(内脏化脓、软组织或骨髓炎症), 结果真阳性30例, 真阴性30例, 灵敏度为94%, 特异性为88%。Locher等(645)分别用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 和I两种核素标记BW250/183检查了250例各种炎症病人, 结果认定使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 为好, 其灵敏度为100%(骨)和92%(其他), 准确性为97%, 特异性为92%。Martin-Comin等(783)给炎症病人同时注射 $^{111}\text{In}$ -人白细胞和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BW250/183, 以比较二者的诊断效果, 结果认为二者基本相同, 只是后者的灵敏度稍差, 但考虑到分离白细胞的麻烦, 还是使用BW250/183简便些。Duncker等(557)用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BW250/183给乳腺癌病人做骨髓扫描, 以检查骨转移, 发现越是晚期病人, 骨转移灶越多。

最后介绍几项较新的技术方面的进展(实际上已见于近一、二年的期刊报道)。

标记抗体在血中清除的加速, 在放免显像中是个重要课题。利用Fab或Fab'是个办法, 前面介绍的将as-AAG连接到Fab'上更得到了加速清除的效果。同时, 引入亲合蛋白-生物素系统(Avidin-Biotin System), 也取得了一定的成功。Oehr等(710)报告, 先给病人注射亲合蛋白-单抗复合物, 使它与肿瘤细胞结合, 然后注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -生物素, 由于生物素与亲合蛋白有高亲合力,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -生物素很快浓集于肿瘤表面, 而剩余 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -生物素很快被清除(因其分子很小)。实验证明, 注射生物素后20分钟可清除90%

以上, 因此, 在注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -生物素后3分钟便可显像。Paganelli等(711)的方法稍有不同, 他们首先注射生物素-抗CEA单抗, 3天后注射亲合蛋白, 48小时后再注射 $^{111}\text{In}$ 标记的生物素, 结果, 血液清除曲线快成份的半减期为 $5 \pm 3$ 分钟。

虽然本次大会报告的单抗多为鼠抗人抗体, 但基本上极少发生HAMA, 可还是有人用基因工程技术将鼠抗体的Fc段代以人的Fc段, 即所谓鼠/人嵌合体, 以减少抗原性。Centocor的科技人员Meredith等(713)将鼠单抗CO17-1A和B72.3用基因工程技术分别改造成鼠/人嵌合体C17-1A和CB72.3, 以便用于放免显像和放免治疗。目前还处在实验研究阶段, 现已证明嵌合体在血中半减期延长, 但不产生免疫反应。Westera等(231)使用鼠/人嵌合单抗CE4-8-13做肿瘤PET显像, 得到初步结果。这方面的工作在我国刚刚开始, 尚未见应用。

还有一项新的进展, 也是涉及基因工程的。大家知道, 标记抗体也是一项较麻烦的工作, 于是有人设想, 将与抗原抗体结合无关的绞链区以下的部分换成能够结合金属的肽段, 以使标记工作更方便。Das等(712)将抗磷酸胆碱(PC)抗体的 $\gamma 2\text{b}$ 重链和 $\kappa$ 轻链的基因克隆到载体PSV2gpt上, 而其重链恒定区3'到绞链区一段的基因用人metallothionein(MT, 能与金属结合的一种肽类, 具有六十多个氨基酸残基, 其中有二十个半胱氨酸)的基因所代替, 也克隆到载体上, 然后转染给小鼠J558L plasmacytoma细胞, 以表达出重组的 $\text{F(ab')}_2 \cdot \text{MT}$ 嵌合体。其 $\text{F(ab')}_2$ 部分可结合PC, MT部分可结合 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。然而, 这种方法的价值究竟有多大, 现在还不敢说, 因为这与目前用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记抗体的方法没有什么不同。