

(1) 由于应用能够快速清除的小分子标记物, 为应用短半衰期放射性核素(如 $^{99m}\text{Tc}$ )提供了条件, 而且可在注射标记物几小时内得到显像。

(2) 标记物在血循环中滞留的时间短, 故对肝和骨髓的照射量均较低。

(3) 标记物的快速清除有助于降低本底, 获得瘤/器官高比值。

另外, 由于不需要用放射性标记抗体, 所以克服了因此而造成的抗体免疫活性降低。

同时, 也由于此法多需反复注射 mg 级蛋白质, 从而有易引起免疫应答的缺点。

至于何种给药方案最佳, 研究结果表明: 能够快速清除的标记物(如生物素或半抗原)可经静脉注射给药; 若能特别精确测

得多生物素化抗体与放射性标记链霉菌亲和素的摩尔比, 可经局部(腹腔)注射标记物, 目的在于避免注射过量的标记物, 否则, 不能与抗体结合者会经淋巴系统进入血循环; 鸟亲和素不可用于直接标记, 因为它是糖蛋白, 可被正常的肝、肾细胞捕获。但如文中所述, 作为“冷蛋白”, 亲和素可在三步法中用作“追捕物”, 而且由于其四价结合能力, 对放射性标记的生物素与肿瘤抗体的结合有放大效应。

体内分布的资料表明, 三步法可考虑用于放免治疗研究。此法与常用的放免疗法相比, 优劣有待进一步证实。

[Nucl Med Commun 1991, 12(8): 211-234(英文) 梁贵合节译 林 汉校]

## 免疫闪烁显像的现状和将来

石井 滕己

自1975年Kohler和Milstein用细胞融合法开发制备单克隆抗体以来, 发现了多种肿瘤相关抗原并制成单克隆抗体, 这些单克隆抗体具有识别肿瘤相关的特定物质的性质, 不仅可用于检出肿瘤, 并可检出心肌损害部位和血栓部位。

### 一、关于单克隆抗体

单克隆抗体是免疫球蛋白, 有多种类型。在免疫球蛋白中, 产生量最多的是IgG, 现以IgG为例, 来探讨它的结构: 它是用二硫键结合的两条长重链基础, 形成不能改变的区; 每个重链的一端各自结上短的轻链, 它也是由二硫键结合形成, 是可变的区域, 识别抗原就是轻链部分。

IgG用胃蛋白酶解离, 不变区部位断裂, 形成 $\text{F(ab')}_2$ , 而用木瓜酶解离时, 断裂

成1个不变区和2个可变区Fab, 从而把IgG断裂成多种形状。识别抗原主要靠可变区, 由此把RI标记的抗体运送到抗原即肿瘤细胞处。整体形IgG(intact IgG),  $\text{F(ab')}_2$ , Fab均可识别抗原, 但对血液清除而言,  $\text{F(ab')}_2$ 比整体IgG快, Fab比 $\text{F(ab')}_2$ 快。血液清除快, 其肿瘤与本底比在早期就可达到良好的数值, 从这一点来看, 在显像中使用Fab是最好的。但是, 相对于肿瘤单位重量中的放射性浓度来说, 血中滞留时间长的整体IgG较好。另一方面, 给予的抗体在体内可产生抗抗体(人抗鼠抗体, HAMA), 而引起HAMA的产生, 整体IgG最大, Fab最小,  $\text{F(ab')}_2$ 居中。HAMA的问题使第二次给药带来了困难。

以上抗体都有各自的特点, 我们可以根据使用的目的, 它们各自的长处, 来确定用

何种方法来制备单克隆抗体。

## 二、自制单克隆抗体的选择

单克隆抗体的种类多而且能自制,那么,究竟选哪种抗体呢?现用北里大学病理学教研室的工作为例来加以说明。该室制成的肺小细胞癌McAb有200多种,在这些McAb中要选择最能识别肿瘤的抗体的条件是它与肿瘤反应的效率高、与正常组织不反应。为此,将制备的抗体用免疫组织化学逐个进行染色,选择最能满足条件的抗体中的一个或二个进行增殖,取这中间最能识别肺小细胞癌的一个抗体命名为6H7。用6H7对正常组织进行抗体染色,胰腺中的朗格罕氏小岛、肾上腺中的髓质、甲状腺中的滤泡上皮细胞呈阳性反应,其它正常组织呈阴性,确认了6H7不能识别其它正常组织。其次,对肺小细胞癌以外的恶性肿瘤的反应性进行检查:在肺癌中,25例小细胞癌中的24例呈阳性反应,27例腺癌中仅3例有反应,扁平上皮癌16例、大细胞癌1例全部为阴性,表明在肺癌中,6H7对小细胞癌表现特异的反应;但是,类癌3例、神经母细胞瘤2例、甲状腺髓样癌3例、甲状腺乳头状癌1例、食道小细胞癌1例均呈阳性反应,而食道扁平上皮细胞癌、胃癌、大肠癌、乳房癌、恶性淋巴瘤、胸腺瘤不呈反应,所以6H7适合检出小细胞癌。由此可见,选择抗体的工作量巨大,而且更需要研究从动物实验过渡到人体的应用。

用动物作基础研究,先用移植肿瘤的动物,给予RI标记的抗体进行显像,检查进入脏器的放射性聚集情况,以探讨体内检查的有效性。

## 三、标记RI和McAb的型

在实际应用时,选择的McAb是完整结构型还是 $F(ab')_2$ 或Fab是很重要的,这不仅与前面叙述的血清清除有关,而且与标记

的RI种类有关。用血液清除快的Fab和 $F(ab')_2$ 时,最合适是用 $^{111}\text{In}$ 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,但用完整结构时,则选用 $^{131}\text{I}$ 或 $^{111}\text{In}$ 为宜。

在RI标记后,McAb的免疫活性必需充分稳定,我们认为,用配体连结 $^{111}\text{In}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 比以前采用的氯胺-T法作 $^{131}\text{I}$ 标记好。然而,标记的McAb的代谢也很重要,例如同样的抗体,用 $^{111}\text{In}$ 及 $^{131}\text{I}$ 标记后,在离体时表现为同样的免疫活性,而在体内时,则在体内分布、肿瘤的局部定位等方面可表现不同的结果。所以,必须选择在肿瘤细胞中充分浓集的那种。另一点,用RI标记的McAb作治疗,选用的RI有 $^{131}\text{I}$ 和其它现在正在研究的 $^{90}\text{Yt}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{188}\text{Re}$ 等。

## 四、人体给药

由动物制成的McAb用于人体时,必需确认其安全性。美国Hybritecus公司用RI标记McAb试验恶性黑色素瘤显像时,对RI标记的抗体用于人体前进行了有关的安全性试验,其中有无菌试验、热原试验、一般安全性试验、查定13种病毒试验、在抗体精制过程中DNA, RNA除去的证明等庞大的检查项目。

在我们研究室里,假如也必须进行这些检查,那么,自制抗体的临床应用几乎是不可能实现。我们是根据日本同位素协会医学药理学部委员会制定的关于研究机构内制备的标记抗体给人体投药批准案来进行的。

关于人体给药的方法,根据前面所述的McAb类型有多种,但基本是缓慢地从静脉给药法。

## 五、临床应用

我们最早的临床应用经验是用96.5型的抗体对恶性黑色素瘤显像诊断,接着用ZME-018的抗体做恶性黑色素瘤检查。使用的抗体是完整结构型,采用DTPA介入的配体结合法用 $^{111}\text{In}$ 标记物,投入抗体量共20mg,由

$^{111}\text{In}$ 标记的抗体量是1mg,其余19mg未标记。在给药前先进行皮内试验,确认阴性者再进行检查。

给药方法:在100ml的生理盐水中,加入抗体溶液(19mg抗体)和 $^{111}\text{In}$ 标记抗体(1mg),然后静脉滴注,约1小时。在滴注中,医生和护士要特别注意,每15分钟测试脉搏、血压、体温、呼吸次数。静滴后5, 24, 48及72小时进行全身及局部静态显像,求出全身与肿瘤浓集之比,其中1例,多时相采血及收集4天内的全尿,以检查标记抗体的代谢状态。原则上,抗体给药后2周内要多时相采血,测定HAMA;2周以后,用 $^{67}\text{Ga}$ 进行显像,以进行比较。

标记抗体在尿中的排泄,以静注后5小时内排泄最快,以后逐渐减慢。在给药后第一天,96.5型抗体的排泄率为8.30%,第二天降至2.44%~3.48%。

RI标记的抗体在24小时内血中清除快速,以后渐渐减慢。作为本底的血中残存RI对肿瘤的显示有很大的关系,RI标记抗体给药后多时相的全身闪烁显像表明,给药后5小时全身RI分布很多,24小时全身RI分布仍很多,能见到血管,图像显示的血中残存放射性过高,48,72小时几乎不能见到血管,能见到心、肝、脾中RI残存多。全身与肿瘤浓集之比,48小时下降,72小时显示高值。

为了观察临床的有效性,用 $^{67}\text{Ga}$ 闪烁显像作为对照。结果,96.5, ZME-018型都比 $^{67}\text{Ga}$ 的肿瘤显像好,两者病灶检出率96.5型为77.6%, $^{67}\text{Ga}$ 为67.0%。ZME-018与 $^{67}\text{Ga}$ 相比,前者为65.1%,后者为43.2%,所以用McAb检出肿瘤比 $^{67}\text{Ga}$ 更有意义。

另一方面,HAMA的产生率,96.5型为82.4%,ZME-018为81.8%,两者均高,而且发现在相当长的时期内维持阳性。一病例用同一种抗体两次给药检查,间隔为8个月,第二次检查前,对抗体的皮内试验为阴性,

第二次给药中及给药后无异常发现,但第一次给药后出现HAMA阳性,持续30周以上病灶显示,第一次两锁骨上转移灶呈阳性显示,第二次检查时同样部位病灶不能显示。HAMA的存在使肿瘤显示阳性低下的这种情况以前也有报道。另一病例,先用96.5型抗体做闪烁显像,25个月后用ZME-018做闪烁显像。在给予96.5型抗体后,HAMA阳性100周,但用ZME-018时,显像未见有影响,而且检查中无任何副作用。

用RI标记的McAb做免疫显像不仅用于多种恶性肿瘤,也用于非肿瘤疾病。例如,心肌损害和血栓的检出,这方面的临床应用在不断发展,特别是用抗人心肌鼠McAb做心肌损害检出,不仅用于急性心肌梗塞,还用于心肌炎和其它心肌疾病,由 $^{201}\text{Tl}$ 与此试剂合用,能很容易地检出损害的心肌部位。

## 六、免疫显像的优缺点

用于检出恶性肿瘤的免疫显像如前所述有许多问题,如标记的核素、治疗用的核素、HAMA、肿瘤部位浓集的比例、安全性等。作为过筛方法来使用,也存在一些困难。但是,在诊断和治疗上它可特异地检出肿瘤,能了解远端转移和有无复发,正常组织不受损害,可做肿瘤选择性的放射免疫学治疗等,这些都是可行的,最近已用于非肿瘤性病变。看来,其优点和缺点对半相伴。

## 七、免疫显像的将来

现在,许多研究者对免疫闪烁显像进行了深入研究,我感到进展是飞跃的。但是,在诊断方面,如能开发好的标记方法,则可期待这方面的研究及临床应用的快速发展。而且,较好的McAb的开发,能不断发展①作为目的,开发产生高强度抗体的细胞融合法;②用组合转换DNA法制作人-鼠抗体;③人单抗的产生等。这些问题是要研究的,

更进一步,不仅是肿瘤的诊断,对非肿瘤病变的临床应用也应不断发展。

希望进行高分辨率的SPECT装置的开发,使图像质量提高,诊断能力上升。

在治疗方面,国外已临床试用,期望能提高对恶性肿瘤的治疗效果。

〔核医学技术 1991; 11(8): 186~191(日文)〕

朱瑞森节译 马寄晓校

## ICRP1990年建议书对核医学工作方法的可能影响\*

Mountford PJ and Temperton DH

ICRP(国际放射防护委员会)发表的1990年建议书的新补充将引起现行放射防护法规的变化,也可能对核医学的工作方法产生一定影响。

建议书中除了在实践中有一些修订外,在基本概念和定义方面也有一些重要变化:用术语“确定性”(deterministic)代替“非随机性”来描述只发生在某一阈值之上的一种辐射效应,其严重性随剂量而增加,其危害通过细胞的死亡和器官功能的丧失反映出来,如眼晶体的“白内障”;术语“随机性”(stochastic)用来描述一种其发生概率随剂量增加但无明显阈值的效应,并且受辐射细胞只是被改变而非杀死(如诱发癌症);保留的基本剂量学量“组织吸收剂量”(tissue-absorbed dose),用来描述在每单位的射线中每单位质量吸收的能量,以Gy为单位,对随机效应来说,是以某器官或组织的平均剂量作为某种效应的概率指标;吸收剂量乘以一个与辐射类型和能量相关的辐射权重因子(radiation weighting factor)后变为当量剂量(equivalent dose)(原来的剂量当量),单位是Sv。

对所有能量,光子和电子的权重因子均为1,但在建议书修订草案中是不同的,并未给俄歇电子的因子。辐射权重因子的值代表了不同类型和能量辐射的低剂量随机效应引起的相对生物效应(RBE)。俄歇电子的RBE可能比电子高,前者依赖于放射性核素穿透细胞或进入DNA的能力。

随机效应的概率取决于受辐射的组织。每一组织的当量剂量乘以组织权重因子并将其积求和所得量称为有效剂量(effective dose),单位也是Sv,它代替了建议书修订草案中的有效剂量当量。损害(detriment)(专指健康损害)是用来度量辐射危害的术语。它除了包括致命癌症的概率,还包括非致命癌症的概率及具有严重遗传效应的概率,且制定了有关时间损失即对寿命损害的允许限值。如果整体均匀辐射引起相同的效应,组织权重因子就代表该组织对整体损害的相对贡献。组织权重因子的量已经改变并扩展到结肠、胃、膀胱、肝、食管和皮肤。

“其余”器官现在特指以下器官:肾上腺、脑、上大肠、小肠、肾、肌肉、胰、脾、胸腺和子宫。可是对大多数核医学过程,甚至对某些关键器官,当组织权重因子有一定变化时,原来的有效剂量当量值改变为有效剂量的修订值有很大的差异。例如,用600MBq的<sup>99m</sup>Tc对成人骨骼扫描,所给骨表面的权重因子已从0.03降至0.01,从已出版的器官剂量(ICRP, 1988年)可以算出,相应的有效剂量当量4.8mSv变为有效剂量3.6mSv;而一个15MBq的<sup>111</sup>In对成人白细胞扫描,所给脾的权重因子由0.06降至0.025,相应的有效剂量当量8.9mSv变为有效剂量5.6mSv。

委员会做出决定,对低传能线密度的辐射,其剂量-效应关系由一个线性代数方程表

\* 原文标题为“1990年国际放射防护委员会(ICRP)建议书”,已作改动——编者注