

胃肠道

老年人的特异性适应症是证实和定位不确定的胃肠道出血(分别用 ^{51}Cr -RBC或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC);确定 B_{12} 吸收不良的原因(Schilling试验);诊断小肠细胞过度生长(^{14}C -glycocholic acid)。

由于老年人结肠和小肠肿瘤发病率增高,发育异常的血管可能影响上段胃肠道及结肠,因此,隐蔽性消化道出血更常见于老年人。对于定位消化道出血部位, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC比结肠镜灵敏度 and 可重复性要高。

恶性贫血在老年人中更多发,一般不难作出临床诊断,但有时一些混乱的表现需用Schilling试验、Dicopac试验或全身滞留测定等方法来鉴别。

肾

在老年人中,放射性核素肾图用来检查一侧肾功能受损者的分肾功能,用来鉴别B超和IVU(静脉内尿路造影)所示的肾盂输尿管结合部(PUJ)梗阻,还可用于诊断肾动脉狭窄(可用Captopril),其适应症与成年人相同。

内分泌

甲状腺疾病是老年人的常见病。多发性结节性甲状腺肿(MNG)很常见,甲状腺癌(特别是退行性癌)大多为老年人。因此,常以甲状腺扫描结合超声检查作为鉴别良、恶性甲状腺肿块的重要手段。

用 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 和 ^{201}Tl 联合的甲状腺扫描

描技术常用于定位异位甲状旁腺。

^{123}I 或 ^{131}I -MIBG显像用于诊断嗜铬细胞瘤,既可探查转移,又兼有治疗作用。

其他

尽管超声和CT有优越性,但诊断腹内脓肿仍有困难。感染的老年人有时精神错乱,躯体对疼痛不敏感,更增加了诊断的困难。虽然 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-WBC应用日益增多,但 ^{111}In 标记的WBC目前仍作为炎症显像的标准制剂。不过,用核素标记的抗白细胞抗原的特异性抗体可能更为可取。标记的白细胞还可用于鉴别感染和人工髋关节松动。

另一种有前途的方法是用 ^{123}I 标记的血清淀粉蛋白(SAP)来定位淀粉沉积,特别是用于患类风湿性关节炎和其他慢性炎症性疾病的老年人。

结语

对于一个老年病人,在确定申请某项显像检查时,比青年病人更为复杂,需考虑很多因素。有些新技术在阐明一些老年常见的进行性疾病时,正显示出很好的应用前景,例如,痴呆、卒中和Parkinson's病。对这三种疾病,如果能发明出更为有效的治疗方法,那么,核医学将在未来的十年中为老年病人的研究和处理发挥更大的作用。

(Nucl Med Commun 1992;13(3):196-198)

(英文) 张裕民节译 唐 谨校)

临床免疫闪烁显像及放射免疫治疗的前景

Chatal JF et al

摘要:免疫闪烁显像的临床价值已被几种选择性适应症所证实,但是临床医生对它态度不一,主要是显像靶/本底比不高、注射鼠抗体的免疫原性和该技术给病人的确切效益的未确定性。放射免疫治疗仍受多种因素限制,其临床结果尚未定论,只对几种特定疾病有效。将来,采用预定位技术及其它改进技术,可望使免疫闪烁显像成为临床常规项目,而放射免疫治疗应与其它治疗方法结合才能更有效地发挥其作用。

1976年发表的杂交瘤技术使单克隆抗体(McAb)的产品几乎不受控制,使此后的临床

应用增加,1980年首例临床免疫闪烁显像(RID)至今过去十年了,但这项新的、特异的显像技术尚未最后通过临床评价阶段。因此,有必要分析十年RID临床应用结果和怀疑它的原因。

放射性标记的McAb除用于诊断外,最近又用于治疗(放射免疫治疗,RIT)。尽管现在评价它的作用为时过早,但就现阶段所取得的结果,已有可能讨论该技术的应用及主要适应症。

一、免疫闪烁显像

(一)现状评价

自首例临床应用RID至今十年过去了,医学界从不同层次、以各种方式评价了所取得的成果。许多核医学专家将该技术用于病理,无论是肿瘤还是其它方面都取得了丰富的经验,并确信了RID的临床价值。另一些核医学专家因局限于孤立的病例,经验少得多,他们对RID或表赞同,或很有保留,部分原因是判读RID(无论是平面还是ECT方式)图像比较困难。

RID结果常以诊断阳性率和特异性表示,这些均基于病人肿瘤病灶和不同适应症(分析原发性癌扩散、寻找复发灶)回顾和展望性的研究。一些研究者试图超越该阶段而去比较RID与其它形态学显像技术(超声、CT、MRI),甚至分析了治疗方面的意义。Patt研究了RID早期诊断直肠癌复发与单一血清CEA浓度升高的关系:18例 ^{111}In -CEA抗体RID表明,该技术是唯一的阳性定位技术,而所有病人腹部CT、胸部透视、直肠镜和钡灌肠都是阴性。Peltier分析了47例治疗后完全缓解的卵巢癌病人,因血清CEA升高怀疑复发。单纯化验指标上升者占79%(37/47),并发临床症状者占21%(10/47),32%复发的病例中,RID是唯一一阳性显像技术(超声、CT为阴性),还有6%RID为阴性,排除了复发。

这些结果表明,直肠癌、卵巢癌术后的病人在单项生化指标(血清肿瘤标志物升高)的

基础上,RID是非常灵敏的显像技术,可早期检查是否复发并定位。早期诊断可使外科医生对相当数量的病例行转移灶全切术,但全切术能否延长生存期就不得而知。

在良性疾病中,RID主要用于炎症和心血管疾病的诊断。 ^{111}In 标记肌凝特异蛋白抗体诊断心肌坏死的灵敏度很高,与活检相结合,该标记抗体可用于诊断心脏移植中的排异。

一些动物实验表明,RID可用标记McAb(对血小板纤维蛋白、纤维蛋白溶酶原激活剂特异的McAb)来探测静脉血栓,它们主要用于其它诊断技术(超声多谱勒、静脉造影等)效果不理想、甚至无效的血栓测定。该技术的发展依靠将来的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记抗体以及快速诊断技术(30~90min内)。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记特异粒细胞抗体用于测定炎症。注射标记抗体24小时后,骨、肺、腹部炎症清晰可见,灵敏度很高。因该法操作简单,可替代体外标记粒细胞。

RID已被证实对一些选择性肿瘤、非肿瘤(心血管、炎症)等有临床价值,但临床医生仍怀疑其效果,下面我们分析RID受怀疑的原因。

(二)原因

临床上RID使用受限的主要原因是显像的靶本比低、注射抗体的免疫原性、成本较高和它给病人的确切效益不明显。

靶本比

一般闪烁显像的优点是能快速全身检查,如骨扫描。同样,RID检查隐匿病灶时也应是全身的。为确保全身扫描的效果,靶组织必须有较高的放射性摄取,靶本比达到最高,但该问题现阶段未能解决。

注射 ^{111}In -F(ab) $'_2$ 后2~4天能获得较好对比度的靶图像。但如果靶组织位于腹部或盆腔中,只有调整扫描的灰阶和色阶,包括降低肝的吸收才能获得较满意的图像。如果显示调整太多,就可能出现假象,判读图象时一定要谨慎。用短半衰期的核素 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 代替 ^{111}In ,必

须在注射后几小时就显像。即使用 Fab、Fab' 等正常组织中清除较快的片段,因受血液中放射性影响,对比度仍不高。无论使用哪一种放射性核素,结肠内放射性常妨碍图像的判读,其干扰程度不一,有时需服泻药才能再次显像。总之,靶本比不高是 RID 受限的主要原因。

鼠抗体的免疫原性

病人第一次注射鼠抗体后产生抗鼠抗体(HAMA)的概率常因使用抗体的各类种类和形式(完整或片断)的不同而有区别。用抗肿瘤的 F(ab')₂ 片断时,平均几率为 20%~40%,当二次、三次注射抗体后,该比例大大增加。非肿瘤的心血管 Fab 片断则能降低 HAMA 产生的几率,甚至几次注射后也未产生 HAMA。产生 HAMA 是使用鼠抗体的一个主要问题,因为第二次注射的抗体与 HAMA 形成复合物被网状内皮系统清除,抗体不能到达瘤组织而影响了第二次的 RID 效果。HAMA 存在的另一个问题是干扰了肿瘤标志物的分析,造成假阳性率上升。

商品化困难

初期,厂家被 RID 和 RIT 的潜力所吸引。但经过一阶段积极参与,上面提及的问题及新药审批的严格性使不少厂家知难而退。就市场而言,出现了高成本和适应症的不平衡。从保健、经济角度出发,很难确定其价值,除非 RID 对病人有真正的价值。

病人的受益

现阶段评价花费与受益仍有一定的困难,评价 RID 时必须测定病人生存质量和生存期。

(三)展望

靶本比

大幅度提高肿瘤或非肿瘤靶组织对标记抗体的摄入可能性不大,但采用预定位技术可以降低正常组织的放射性,从而提高靶本比。在肿瘤显像技术中,该技术由二步法或三步法组成。第一步注射免疫联接剂(双功能抗体或生物素化抗体);第二步(有的直接为第三步,主要是清除血液中未定位的免疫联接物分子)

注射清除和扩散快的小分子放射性示踪剂,数小时内与被肿瘤摄取免疫联接物选择性结合。该技术由 Googwin 首先应用,尔后由 Le Doussal 改进。首次临床应用表明,该技术能增加瘤/正常组织(特别是血液、肝)比,同时提高了 RID 显像质量。

另一项较有希望的技术是 Paganelin 开发的以高亲和力为基础的亲和素-生物素系统。由三步法组成,第一步注射肿瘤特异(如抗 CEA)的生物素-抗体;第二步注射过量的亲和素,与肿瘤上摄入的生物素结合;最后注射放射性标记的生物素。其分子量小,可在几小时内与肿瘤上结合的四价亲和素以三比一结合。与前述一样,亲和素-生物素系统在临床上的应用可以降低正常组织的放射性。

降低注射抗体的免疫原性

降低 HAMA 产生的方法有几种,有的已经临床验证,包括使用 Fab 片断、Fv 片断、嵌合抗体、整形抗体或人抗体,合成多肽。将来,低免疫原性的 Fv 片断免疫联接物用 ^{99m}Tc 标记,可在几小时内获得对比度较高的图像。这将使 RID 成为临床常规项目,但只有当 RID 涉及治疗方案,特别是肿瘤时,RID 才能为临床医生所接受。

另一条放射性核素标记抗体的途径是用于治疗(RIT)。目前,尽管其应用受诸多因素限制,但该法很具有吸引力。

二、放射免疫治疗

(一)临床研究结果

用 ¹³¹I-鼠抗体每次注射 3.7~18.5MGq,根据病人体内分布动力学估计,肿瘤最大吸收剂量不超过 40~50Gy(通常在 10~40Gg 内)。这样大的剂量虽不能杀伤大部分实体肿瘤,但对那些放射性敏感的靶细胞是有效的,这已从治疗淋巴瘤中得到证实。顽固性复发淋巴瘤用其它疗法无效,而 RIT 治疗效果比较满意,达 15%~80%。

腔内注射放射性标记的抗体可同样获得较满意的结果。这种给药方式使抗体直接与腔

内瘤细胞接触,如蛛网膜瘤病人腔内注射获得了较满意的结果。因卵巢癌的转移在较长时间局限在腹腔,因此只能对小的或显微水平的残留肿瘤有效。事实上,腔内注射病人吸收最高的肿瘤是微残留肿瘤,即直径小于毫米级肿瘤。在此情况下,可达较高剂量(达300Gy)。因腹腔注射放射性标记的抗体不能穿透成群的瘤细胞和较厚的非肿瘤组织,故RIT对肉眼可见的肿瘤即直径在毫米级多无效,此时肿瘤吸收很低,还不如非特异性的免疫球蛋白。

(二)技术展望

RIT必须将最大剂量传递给肿瘤,而对正常组织杀伤最低。如需要,同一病人可接受二次注射则更理想,这涉及以下几个必须解决的问题。

增加肿瘤放射性摄取和滞留时间

肿瘤内放射性抗体的累积受几个因素影响,包括瘤内血供。即使在瘤内充血,或提高瘤细胞抗原表达,使用生化修饰如干扰素等影响摄取条件下,全身给药方式的肿瘤每克摄取也不可能超过入射量的0.1%。但可延长放射性在肿瘤内滞留时间,如用嵌合、整形抗体,可延长血浆半衰期,得到较满意的肿瘤摄取。

快速清除正常组织和器官内放射性

大幅度增加肿瘤内的绝对摄取量较困难,但可以加速正常组织内放射性的清除,提高N/T比。前面所提的预定位技术可以明显提高N/T比(4~5倍)。正常组织内放射性快速清除的意义在于可以用半衰期较长的放射性核素(1~2周)替代现在使用的核素(小于一周)。

降低抗体或免疫联接物的免疫原性

同RID一样,病人使用鼠抗体后产生HAMA,使再次使用受阻。采用片断、整形或人抗体可降低免疫原性。实际上,不仅同类、异类抗体,络合剂也有免疫原性,Snook给病人注射了DOTA偶联整形抗体,病人产生的不是直接抗IgG决定簇的抗体而是抗DOTA抗体。

(三)化学、放射化学及放射物理展望

RIT可选用发射 α 、 β 粒子或俄歇电子的

放射性核素。选择时要依据多种参数,如俄歇电子的 ^{125}I 标记的抗体很难用于RIT。放射性核素定向的优点在于被阳性细胞摄取的核素可以交叉辐照其附近的抗原阴性细胞,因而现在更多考虑使用发射 β 核素及其半衰期、射线能量等,同时需考虑其它一些参数,如比活度、放射化学纯度,易于生产,成本低等。一些可用或将来可用的核素是 ^{90}Y 、 ^{186}Re 和 ^{153}Sm 。对一些适应症,甚至可以用 α 衰变的核素。另一个必须满足的条件是:核素通过络合剂与抗体联接后,在体内、体外有良好的稳定性,同时该络合剂需无免疫原性。

此外,评价RIT的效果还需三类精确的参数:核素物理性、标准源与源组织的几何关系及放射性核素在每一源组织中随时间宏观与微观的分布。测定了这三类参数后,可用几种方法来计算吸收剂量。利用分解或半经验公式计算时需作许多假设和简化,最熟知的是MIRD(医学骨照射委员会)所推荐的公式。对那些体积小的源组织,用直接法测定困难。现正研制一种与此条件相近的测量方法——热释光剂量计,可测体积达十分之几毫米。最后,应发展生物学剂量法,测定RIT中最重要的器官骨髓的剂量。

三、结 论

可以说,将来RID的前途取决于提高靶的对比度、降低抗体免疫原性等技术的发展,取决于其在决定治疗方案方面的影响和其他与此技术相关的治疗方法的效果。

RIT在某些肿瘤适应症上较有前途。全身给药用于治疗对放射性敏感的肿瘤,如淋巴瘤、小细胞肺癌和神经细胞瘤,而对腺癌(如直肠癌、乳腺癌)的治疗效果不好,除非与其它方法联合使用。腔内给药,RIT可有效治疗卵巢癌或表浅型膀胱癌等微小转移。对所有适于治疗的肿瘤,RIT的临床价值取决于与其它治疗方法的协作。

[Eur J Nucl Med 1992,19(3):205-213(英文)]

张锦明节译 田嘉禾校