

## 放射免疫显像及其在胰腺癌研究中的应用

尤徐阳 万卫星

【摘要】肿瘤的放射免疫显像是基于肿瘤抗原与抗体特异性结合的原理,将放射性标记抗体用于肿瘤诊断的显像方法。基因工程技术促进了抗体的发展,产生了多种抗体及其衍生物,推动了放射免疫显像的深入研究。胰腺癌是一种恶性程度较高的肿瘤,其发病隐匿、进展迅速、治疗困难,随着单克隆抗体的研究进展、预定位技术和放射免疫导向手术的应用,胰腺癌放射免疫显像有望成为胰腺癌诊断的重要手段。

【关键词】放射免疫检测;胰腺肿瘤;抗体,单克隆

### Radioimmunoimaging progress and its value of pancreatic cancer

YOU Xu-yang, WAN Wei-xing

(Department of Nuclear Medicine, the Fourth Hospital Affiliated to Soochow University, Wuxi 214062, China)

【Abstract】 Radioimmunoimaging (RII) used radiolabeled antibodies for diagnostic imaging of neoplasms. It is based on the Specific binding of antibodies and tumor antigen. Genetic engineering technology promoted the development of a variety of antibodies and derivatives as well as stimulated a in-depth study of radioimmunoimaging. RII plays certain role in tumor diagnosis. Pancreatic cancer high degree of malignan, which arises hiding and progress rapidly. The treatment is difficulty. With development and improvement of monoclonal antibody and application of pre-localization technology and radioimmunoguided surgery, pancreatic cancer RII expected to become an important diagnostic method of the pancreatic cancer.

【Key words】 Radioimmunoassay; Pancreatic neoplasms; Antibodies, monoclonal

胰腺癌是一种恶性程度较高的肿瘤,其发病隐匿、进展迅速、治疗困难。胰腺癌预后不良的原因之一是不易被早期诊断,而一个可行的方法是利用单克隆抗体(单抗)进行放射免疫显像(radioimmunoimaging, RII)。

### 1 人源化抗体的制备和修饰

自1953年Perssman等首次将RII应用于荷兰鼠移植瘤模型的定位研究以来,随着1975年杂交瘤技术建立后高特异性单抗的成功制备,RII的研究日益深入。单纯鼠源单抗可诱发人抗鼠抗体反应,且生物半衰期很短;抗体分子大而难以穿透肿瘤毛细血管,降低了其靶向特异性;抗原用量大,免疫程序长,难以大量生产,限制了在人体内的应用。基因工程技术的发展使得克服这些缺点成为可能。

#### 1.1 鼠-人嵌合单克隆抗体

鼠-人嵌合单抗是通过DNA重组技术将鼠单抗

可变区与人单抗恒定区融合形成的基因工程抗体<sup>[1]</sup>。它既具有人单抗的结构和免疫特点,又有鼠单抗的特异性抗原结合位点,其人源化程度达到70%左右,在抗原特异性及亲和力方面都较好地保留了亲代抗体的特征,因此有以下优点:①弱免疫原性,免疫原性降低至12%左右;②在体内的半衰期和效应功能更加接近于人抗体。

Nd2是一种属于IgG1亚类的鼠单抗,它与胰腺癌细胞系SW1990的表面纯化黏蛋白特异性结合。Hirayama等<sup>[2]</sup>通过用<sup>125</sup>I-嵌合Nd2、<sup>125</sup>I-Nd2与SW1990黏蛋白的竞争放射免疫测定和Scatchard分析评估嵌合-Nd2的亲和力,发现嵌合-Nd2和Nd2对SW1990黏蛋白有同样的亲和力,通过生物素-抗生物素蛋白系统(biotin-avidin system, BAS)法检测显示,嵌合Nd2和Nd2对胰腺癌组织有同样的特异性,生物学分布几乎完全相同。<sup>111</sup>In-嵌合Nd2注入荷瘤鼠模型后第3日进行闪烁显像,肿瘤清晰显影,表明<sup>125</sup>I-嵌合Nd2具有胰腺癌放射免疫探测和放射免疫治疗的临床潜力。

## 1.2 互补决定区 (complementary determining region, CDR) 移植抗体

由于鼠抗体可变区中的框架区有一定的免疫原性,因此鼠-人嵌合单抗还远非真正的人源化抗体。为减少鼠源成分,利用DNA重组技术将人的框架区替代鼠框架区形成更为完全的人源化抗体,即除了3个CDR是鼠源的,其余全部是人源结构,称为CDR移植抗体,它保留了鼠抗体结合抗原的能力,同时大大保留了人抗体的可变区,其免疫原性较嵌合单抗更低;但框架区部分对于抗体CDR的三维结构的维持和整个抗体的亲和常数仍起着很大作用,故人源化抗体的亲和力总比鼠源性单抗体的亲和力弱<sup>[9]</sup>。近年来,发展了模板替换、表面重塑、变换补偿、定位保留等多种第二代框架区移植人源化抗体的构建策略,以期优化CDR抗体的亲和力。

## 1.3 完全人源化抗体

在临床应用时,由于嵌合抗体和CDR移植抗体仍含有10%~30%的鼠源蛋白,或多或少地存在一些免疫排斥反应,因此最好采用完全人源化抗体用于临床。现有两种技术来获得完全人源化抗体,第一种是利用构建连接基因型和表现型的分子文库,通过噬菌体、核糖体展示技术来实现。其中,噬菌体抗体库技术的发展使体外不经过免疫获得抗体成为可能<sup>[9]</sup>,为人源化抗体的制备提供了新途径。第二种是利用转基因小鼠技术获得完全人源化抗体<sup>[9]</sup>。

## 2 抗体的改造和优化靶/本底比

为了提高靶/本底比和图像分辨率,必须优化目标脏器对放射性核素标记抗体或片段的摄取,提高其血液清除速率以减少本底;选择合适的抗体或其片段,使其体内动力学与放射性核素的半衰期相匹配。为此,需要对抗体进行一定的改造<sup>[9]</sup>。

### 2.1 提高抗体的亲和力

为了使用少量的抗体但能获得足够的靶向定位,必须提高抗体的亲和力。在CDR重组时,CDR DNA替换部分被连续选中,后经随机诱变被淘汰选择,亲和力提高者被保留下来;在链替换中,完整重链和轻链可变区或其片段的DNA被编码目的CDR的基因片段顺序替换,再通过展示技术生成的抗体库或抗体片段库评定其抗原亲和力,

高亲和力者被选择。有文献报道,通过上述方法,抗体的亲和力可以提高400倍<sup>[9]</sup>。但是,亲和力过高也有其缺点:不利于渗透至靶组织内部而与其表面结合依附。有研究者希望通过将靶组织表面的抗体受体饱和,使抗体渗透至目标脏器内部,这种方式还有待于实验结果的检验。

### 2.2 改造抗体大小和发展单链抗体

完整IgG分子在血池和体内清除缓慢,导致在RIT时正常脏器明显显影和靶组织聚集过少。完整IgG分子在人体内的半衰期大约为23d,鼠类抗体在人体内的存在时间为1~3d,而保留人类Fc片段抗体(嵌合抗体等人源化抗体)的半衰期在1~5d<sup>[7-9]</sup>。造成上述抗体清除快慢的影响因子较多,其中最主要的是因为功能性Fc片段延长了血清中抗体的半衰期,这是因为Fc片段与肝细胞中前溶酶体囊泡表面的Fc受体结合,还与其他含有Fc受体细胞结合,导致抗体与非靶脏器的非特异性结合(尤其是淋巴器官),不利于RIT<sup>[9]</sup>。因此需要制备出无Fc片段的抗体片段。

#### 2.2.1 Fab和F(ab')<sub>2</sub>片段抗体

Fab和F(ab')<sub>2</sub>片段抗体由完整单抗经木瓜水解酶、胃蛋白酶水解纯化而制得,具有分子质量小、血浆清除速度快(2~5h)、组织穿透能力强、无Fc片段而免疫原性减弱等特点,这些特点有利于体积较大肿瘤的显像,肿瘤定位速度快,有利于<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>、<sup>125</sup>I等短半衰期核素的标记,使显像时间提前。由于本底非特异性结合减少,靶/本底增大,显像更清晰。

以人胰腺癌细胞系Patu8988作抗原经腹腔免疫BALB/c纯系小鼠,制备、纯化得到A7(又称SZ-121),Otsuji等<sup>[10]</sup>用<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>标记了人-鼠嵌合的A7 Fab片段(ch-A7-Fab),结果发现,在注射后2~6h,肿瘤对<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-ch-A7-Fab的摄取较<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-A7高,<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-ch-A7-Fab在血液中的清除较<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-A7更快;<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-ch-A7-Fab除在肾脏摄取较<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-A7低外,在其他组织中的分布与<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-A7相似。

#### 2.2.2 单链可变区片段(single chain variable region fragment, ScFv)

ScFv是近年来研究最多的一种基因工程抗体<sup>[11]</sup>。它是利用人工合成天然的连接肽序列将抗体重链可变区H和轻链可变区L基因共价连接起来,形成ScFv基因,然后在合适的表达体系中表

述出活性片段。

ScFv 具有以下特点:①相对分子质量小,仅为完整抗体的 1/6,具有完整抗原相结合位点,较好地保持了亲本抗体的抗原亲和性;②与完整 McAb 及 Fab 片段相比,ScFv 在非靶向组织中滞留时间短、血液清除快、组织穿透力强而迅速渗透至靶组织内部,其特异性能在体外用免疫学方法筛选;③无 Fc 片段和抗体恒定区,较亲本抗体免疫原性低,不与非靶细胞的 Fc 受体结合,提高了抗体的特异性,易于在目标部位形成高浓聚;④避免了 Fc 段的非特异性细胞毒性。放射性标记人肿瘤相关抗原的 ScFv 在肿瘤异种移植模型中能有效地聚集在肿瘤局部,并克服了完整抗体在组织中清除速率低、显像时间长、抗体的非特异结合使本底升高等缺点,在肿瘤影像诊断方面有潜在的应用价值。但应用于临床仍存在问题:①稳定性不够;②无 Fc 片段,亲和力下降;③分子质量过小,在肾脏清除快,从而影响到达肿瘤的抗体浓度。为了克服该缺点,构建多价聚合体和多特异性的重组 ScFv 成为近来的研究热点。

ScFv 分子的相对分子质量约为  $30 \times 10^3$ , 血浆清除快;双价抗体的相对分子质量约为  $60 \times 10^3$ ,因而在血液中能够具有更长的半衰期而不影响其对肿瘤的穿透力<sup>[12]</sup>。通过多价聚合,抗体稳定性提高,分子质量增加(超过肾脏清除阈水平  $60 \times 10^3 \sim 80 \times 10^3$ ),在靶组织的聚集明显提高<sup>[13]</sup>。

### 2.2.3 单域抗体

抗体片段的靶向作用是通过一种支架分子,即抗体结合域获得。上述最小的抗体结合域是 ScFv 片段,这个片段包括 2 个 Ig 域(轻链可变区和重链可变区),与抗原的结合仅由其一个域所决定。因此,无必要保留这种复合结构,单域抗体就此产生了。现有两种技术生产单域抗体,一种方法是利用综合的抗体文库生成稳定的人重链可变区和重连可变区片段<sup>[14]</sup>;另一种技术就是应用美洲驼羊抗体亚型良好特性生产,这种抗体被称为重链抗体,仅仅由缺少 CH1 段的重链组成,与抗原结合的是重链可变区<sup>[15]</sup>。这两种方法所得到的片段较 ScFv 更小,但对抗原具有同样高的亲和力。

新一代的单域抗体具有良好的抗原结合能力,易于生产,稳定性高,血浆清除速度合适,使得其成为 RII 的适合抗体。

### 2.2.4 双特异性单抗

双特异性性单抗是通过化学耦联、细胞工程(双杂交瘤细胞)和基因工程方法制备的一种单抗的特殊类型。它有两个抗原结合位点,可分别结合两种不同的抗原表位,其中一个臂可与靶细胞表面的抗原结合,另一个则可与效应物(如药物、效应细胞等)结合,从而直接将效应物导向靶细胞,因此该抗体被认为是一种有潜力用于 RII 的抗体。

## 3 胰腺癌 RII 的可用抗体及衍生物

目前,胰腺癌 RII 所采用的抗体均提示放射性核素标记抗胰腺癌抗体及其片段,尤其是 Fab 片段在胰腺癌荷瘤鼠模型及少数临床试验中能够快速定位于肿瘤组织<sup>[6]</sup>,同时表明了一个趋向:抗体分子越小,在组织和血液中清除速度越快,肿瘤显像时间越早;无 Fc 片段或用人源性恒定区替换鼠源性恒定区的抗体可明显降低非特异性本底,提高 T/NT 比值。但是,胰腺癌的单链可变区片段、单域抗体 RII 显像鲜有报道。

## 4 放射免疫显像预定位技术

近来,实验证明利用预定位方法能够较直接标记 IgG 抗体改善图像。该技术有利于提高 T/NT 比值,降低放射性本底;简化放射性核素标记抗体的过程;缩短标记物在血循环中滞留时间,使显像时间提前;降低给药剂量,减少对肝和骨髓的放射性损伤;有利于使用  $^{99m}\text{Tc}$  和  $^{111}\text{In}$  等短半衰期的核素。目前报道了 BAS 和使用双特异性单抗两种预定位方法。

### 4.1 BAS 预定位技术

生物素与抗生物素蛋白有高度亲和性,适合于体内和体外反应。抗生物素蛋白在组织及血中为低浓度,基于 BAS 的预定位的最初吸引力是生物素和抗生物素蛋白的高度亲和力。然而,这项技术有一些缺陷:①抗生物素蛋白的免疫原性会不可避免地限制患者接受这种试剂的次数;②生物素是内源性的,它会减小后来进入的放射性标记生物素的定位效果<sup>[17]</sup>。

### 4.2 使用双特异性单抗结构

双特异性单抗现多采用基因工程方法制备<sup>[18]</sup>,其免疫原性低。Caliceli 等<sup>[17]</sup>利用一种双特异性单抗 PAM4 在荷人胰腺癌 CaPan1 细胞株无胸腺裸鼠

模型上进行双特异性单抗 PAM4 预定位 RII, 并且与不相干无预定位作用的抗 CD20 抗体、双特异性利妥昔单抗比较肿瘤摄取、T/NT 比值, 结果, 注射后 30 min 即可看到肿瘤显像。试验表明, 应用预定位双特异性单抗进行胰腺癌核素显像是可行的, 预定位的双特异性单抗 PAM4 显像的优点是对胰腺癌的高敏感性。

## 5 放射免疫导向手术

20 世纪 80 年代后, 在 RII 定位诊断的基础上, 又发展了放射免疫导向手术 (radioimmunoguided surgery, RIGS)。这项技术是在注射放射性核素标记的单抗后, 以手持式  $\gamma$  探测器于术中探测肿瘤病灶, 指导对肿瘤的手术清除。

LaValle 等<sup>[19]</sup>开展了一项早期临床研究, 比较了常规剖腹探查术与放射免疫导向手术在评估弥漫性胰腺癌中的作用: 10 例胰腺癌患者静脉注射 74 MBq  $^{125}\text{I}$ -CC49, 所有患者都在进行常规剖腹探查的同时采用 RIGS, 每种方式所鉴别肿瘤的结果被分类为内脏弥漫灶和淋巴系统弥漫灶, 结果: 常规探查发现了在胰腺、网膜、小肠、盆腔、肝脏及其他部位共 25 个内脏病灶, RIGS 发现了 29 个病灶 (其中包括全部常规探查发现的 25 个病灶, 还发现了另外 4 个内脏病灶); 常规探查发现了 6 个淋巴结转移灶, 而 RIGS 发现了 44 个淋巴结转移灶 ( $P < 0.001$ ); 对 9 个常规探查及常规病理阴性而 RIGS 阳性的淋巴结进行了细胞角蛋白和 MOC31 免疫组化分析, 则 9 个淋巴结中的 6 个淋巴结细胞角蛋白免疫组化阳性, 该 6 个淋巴结中的 5 个淋巴结 MOC31 阳性。这些数据表明, RIGS 技术较常规探查术能显著发现更多内脏弥漫病灶, 能较常规探查术发现更多淋巴结转移病灶。

综上所述, 基因工程技术带来了抗体的快速发展, 推动了 RII 技术的应用。目前, 虽然胰腺癌 RII 有了一些新的发展, 但仍存在诸多问题而未广泛用于临床诊断, 如: ①缺乏高特异性的肿瘤单抗, 目前尚无一种抗体可以与胰腺癌细胞 100% 的结合; ②抗胰腺癌的 CDR 抗体、ScFv、单域抗体的研究尚未深入; ③放射性标记物的稳定性不高, 且可损伤抗体的生物活性。目前主要着眼于研究胰腺癌特异性单抗及人源性单抗及其衍生物的制备、改造和快速简便  $^{90}\text{Tc}$  标记方法的建立。一旦这些

问题得以解决, 胰腺癌 RII 将成为一种安全无创伤、高敏感性、高特异性早期诊断和监测胰腺癌的方法。

## 参考文献

- [1] Khawli LA, Biela B, Hu P, et al. Comparison of recombinant derivatives of chimeric TNT-3 antibody for the radioimaging of solid tumors[J]. Hybrid Hybridomics, 2003, 22 (1): 1-9.
- [2] Hirayama K, Chung YS, Sawada T, et al. Characterization and biodistribution of a mouse/human chimeric antibody directed against pancreatic cancer mucin [J]. Cancer, 1995, 75 (6 Suppl): 1545-1553.
- [3] Van de Wiele C, Revets H, Mertens N. Radioimmunoimaging. Advances and prospects [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 48 (4): 317-325.
- [4] Vollmers HP, Brandlein S. Nature's best weapons to fight cancer. Revival of human monoclonal IgM antibodies [J]. Hum Antibodies, 2002, 11(4): 131-142.
- [5] Brüggemann M. Human antibody expression in transgenic mice [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2001, 49(3): 203-208.
- [6] Lantto J, Jirholt P, Barrios Y, et al. Chain shuffling to modify properties of recombinant immunoglobulins [J]. Methods Mol Biol, 2002, 178: 303-316.
- [7] Ghetie V, Ward ES. Transcytosis and catabolism of antibody [J]. Immunol Res, 2002, 25(2): 97-113.
- [8] Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology 5 [M]. New York: Garland Publishing, 2001.
- [9] Ober RJ, Martinez C, Lai X, et al. Exocytosis of IgG as mediated by the receptor, FcRn: an analysis at the single-molecule level [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(30): 11076-11081.
- [10] Otsuji E, Matsumura H, Okamoto K, et al. Application of  $^{90}\text{Tc}$ -labeled chimeric Fab fragments of monoclonal antibody A7 for immunoscintigraphy of pancreatic carcinoma [J]. J Surg Oncol, 2003, 84(3): 160-165.
- [11] 段红. 单链抗体及其在肿瘤免疫上的应用 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(7): 487-489.
- [12] Kortt AA, Dolezal O, Power BE, et al. Dimeric and trimeric antibodies: high avidity scFvs for cancer targeting [J]. Biomol Eng, 2001, 18(3): 95-108.
- [13] Wu AM, Yazaki PJ. Designer genes: recombinant antibody fragments for biological imaging [J]. Q J Nucl Med, 2000, 44(3): 268-283.
- [14] Holt LJ, Herring C, Jespers LS, et al. Domain antibodies: proteins for therapy [J]. Trends Biotechnol, 2003, 21(11): 484-490.
- [15] Cortez-Retamozo V, Lauwereys M, Hassanzadeh Gh G, et al. Efficient tumor targeting by single-domain antibody fragments of camels [J]. Int J Cancer, 2002, 98(3): 456-462.
- [16] Cardillo TM, Karacay H, Goldenberg DM, et al. Improved targeting

转移的SLN不能显示而造成SLN假阴性;②对SLN识别技术上失误;③肿瘤或机体自身的局部淋巴管解剖变异等。有1例患者在淋巴显像中SLN显影,但 $\gamma$ 探测仪未探测到,这可能与手术医师使用 $\gamma$ 探测仪的熟练程度有关,因为使用 $\gamma$ 探测仪也是一个逐步学习的过程,一般经过一定数量病例的实践后,成功率明显提高。本研究前5例患者 $\gamma$ 探测仪检测SLN的成功率为80%,后25例为100%。因此,手术医师操作 $\gamma$ 探测仪的熟练程度也是一个重要的影响因素。

理论上,如果SLN呈阳性,则预示该淋巴区域已发生肿瘤转移,需行淋巴清扫术;若SLN呈阴性,则可视作该淋巴区域无肿瘤转移,可免行淋巴清扫术。SLN在喉癌的治疗中尚处在研究阶段,临床上还未用于指导手术。本研究表明,术前通过SPECT-CT淋巴显像定位SLN、术中结合 $\gamma$ 探测仪检测SLN,可进一步准确定位SLN。如果在术中对SLN行快速冰冻,根据病理结果,决定手术方案更加理想,这样可以辨别cN<sub>0</sub>期有转移和无转移的患者:前者行颈淋巴清扫术,可以从手术中受益;大部分后者不行颈淋巴清扫术,可以避免过度治疗带来的残障和痛苦。

本研究显示的淋巴结转移率为20.0%,低于文献报道的30%<sup>[7]</sup>。其原因可能是由于本研究对SLN和非SLN只进行了常规染色,该方法将每个淋巴结仅取1~2张切片,常难以发现单个癌细胞或一小簇癌细胞构成的微小转移灶,明显低估淋巴结中的微转移,因而对于SLN阳性病例,应行颈淋巴清扫术;而对于SLN阴性病例,则需对SLN进行连续多层切片、免疫组化、逆转录聚合酶链反应等技术进一步检查是否存在微转移,以排除假阴

性,提高病理检测的准确性<sup>[8-9]</sup>。

综上所述,术前SPECT-CT淋巴显像能有效检测喉癌患者的SLN,准确预测颈淋巴结转移情况。尽管头颈部淋巴系统较复杂,但喉癌的SLN术前显像也显示出良好的应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, et al. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(2 pt 1): 198-203.
- [2] Relic A, Aletsee C, Brors D, et al. Sentinel node mapping in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Laryngorhinotologie*, 2006, 85(12): 897-902.
- [3] Dequanter D, Lothaire P, Bourgeois P, et al. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck cancer: preliminary results[J]. *Acta Chir Belg*, 2006, 106(5): 519-522.
- [4] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma[J]. *Cancer*, 1977, 39(2): 456-466.
- [5] 刘明波, 祁永发, 唐平章, 等. 前哨淋巴结检测在头颈部鳞状细胞癌中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 39 (6): 360-363.
- [6] 张雯杰, 郑容, 吴令英, 等. 前哨淋巴结检测在早期宫颈癌中的临床应用[J]. *癌症*, 2006, 25(2): 224-228.
- [7] 李凤岐, 李现军, 冯志徐, 等.  $^{99m}\text{Tc}$ -右旋糖酐头颈部淋巴显像的临床价值[J]. *中华核医学杂志*, 2008, 28(1): 22-23.
- [8] Ferris RL, Xi L, Raja S, et al. Molecular staging of cervical lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2147-2156.
- [9] Garrel R, Dromard M, Costes V, et al. The diagnostic accuracy of reverse transcription-PCR quantification of cytokeratin mRNA in the detection of sentinel lymph node invasion in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a comparison with immunohistochemistry [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8): 2498-2505.

(收稿日期: 2008-04-08)

(上接第267页)

of pancreatic cancer: experimental studies of a new bispecific antibody, pretargeting enhancement system for immunoscintigraphy[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3552-3561.

- [17] Caliceti P, Chinol M, Roldo M, et al. Poly(ethylene glycol)-avidin bioconjugates: suitable candidates for tumor pretargeting[J]. *J Control Release*, 2002, 83(1): 97-108.
- [18] 陈士伟, 郭建生, 颜怀军, 等. 双特异性抗体治疗卵巢癌的研究

进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(4): 309-312.

- [19] LaValle GJ, Martinez DA, Sobel D, et al. Assessment of disseminated pancreatic cancer: a comparison of traditional exploratory laparotomy and radioimmunoguided surgery[J]. *Surgery*, 1997, 122(5): 867-871.

(收稿日期: 2008-02-22)