

明显改变。葡萄糖消耗降低的程度与临床改善的程度相一致。即放射治疗后瘤组织聚集FDG愈少,临床症状、体征改善愈明显。此结果提示,葡萄糖利用率是反映疗效的一个有用指标。对放射剂量的确定以避免周围正常组织的损伤有指导意义。

#### 4 小结

以上结果提示,应用核素显像技术,已能深入探讨某种受体或某种代谢异常的变化,而不仅仅是某些细胞或某种组织的病变。

#### 参 考 文 献

- 1 Krenning EP et al. Eur J Nucl Med, 1993;20:716
- 2 Wagner HN et al. J Nucl Med, 1993;34:13N
- 3 Wagner HN et al. Science, 1983;221:1264
- 4 Leenders KL et al. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1986;49:853
- 5 Garnett ES et al. Can J Neurol Sci, 1984;11:174
- 6 Hagglund J et al. Acta Neurol Scand, 1987;75:87
- 7 Wijnand A et al. J Neurol Sci, 1987;80:237
- 8 Sawle GR et al. Brain, 1993;116:853
- 9 Leenders KL et al. Mov Disord, 1986;1:69
- 10 Ichise M et al. J Nucl Med, 1993;34:1274
- 11 郭正平. 国外医学·放射医学核医学分册 1990;14:125
- 12 Caboche J et al. J Neurochem, 1989;52:419
- 13 Savic I et al. Lancet, 1988;2:863
- 14 Frost JJ et al. Ann Neurol, 1988;23:231
- 15 Phelps ME and Chugani HT. J Nucl Med, 1985;26:p46(Ab)
- 16 Brooks DJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1989;52:s68(suppl)
- 17 Young AB et al. Ann Neurol, 1986;20:296
- 18 Rougemont D et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984;47:824
- 19 Duara R et al. Neurology, 1986;36:879
- 20 Perani D et al. Brain, 1993;116:903
- 21 Hughes B et al. J Nucl Med, 1986;27:660
- 22 Sisson JC et al. J Nucl Med, 1987;28:1625
- 23 Guertner C et al. Eur J Nucl Med, 1993;20:776
- 24 Nishimura T et al. Eur J Nucl Med, 1992;19:25
- 25 Wakasugi S et al. J Nucl Med, 1993;34:1282
- 26 Bristow MR et al. N Engl J Med, 1982;307:205
- 27 Blend MJ et al. J Nucl Med, 1987;28:666 (Ab)
- 28 Rabit O et al. J Nucl Med, 1982;23:557
- 29 Krivokapich J et al. Am J Physiol, 1982;242:H536
- 30 Schelbert HR et al. Am J Cardiol, 1982;49:1197
- 31 Marshall RC et al. Circulation, 1983;67:766
- 32 Marshall RC et al. Circ Res, 1981;49:640
- 33 Verhoeff N et al. J Nucl Med, 1993;34:p41 (Ab)
- 34 Hoffman JM et al. J Nucl Med, 1993;34:567
- 35 Dichiro G et al. Am J Roentgenol, 1988;150:189
- 36 Valk PE et al. J Neurosurg, 1988;69:830
- 37 Ogawa T et al. J Comput Assist Tomogr, 1988;12:290

## <sup>99m</sup>Tc 标记单克隆抗体的方法及其在肿瘤放免显像中的应用

中国医学科学院肿瘤医院 唐 谨编译

自应用杂交瘤技术以来,已生产出许多单克隆抗体,其中一些已应用于放免显像

(RII)和放免治疗(RIT)。同时,放射性碘和放射性金属性核素<sup>111</sup>In也随之于RII,其

中<sup>131</sup>I的 $T_{1/2}$ 为8d,其 $\gamma$ 线的能量为364keV,病人受量大且图像质量差;<sup>123</sup>I的 $T_{1/2}$ 为13h, $\gamma$ 线能量为159keV,可获得优质图像,但它由加速器生产,价贵,来源不便。<sup>111</sup>In可获得较好的图像( $\gamma$ 线为172keV,247keV),但与<sup>123</sup>I存在同样的价格贵和来源不便的问题;<sup>111</sup>In标记的单克隆抗体在正常肝组织积蓄较多,有碍肝转移灶的显像检查。<sup>99m</sup>Tc以其 $T_{1/2}$ 为6h,图像质量好( $\gamma$ 线为140keV),病人受量低,来源方便等优点而被广泛应用于肿瘤放疗显像。下面就其新的标记方法和RII临床应用作一概述。

## 1 标记方法

### 1.1 直接标记法

<sup>99m</sup>Tc标记免疫球蛋白有2个内源性结合点:(1)高容量低亲和结合点,约占74%~84%;(2)低容量高亲和结合点,约占17%~26%。因为<sup>99m</sup>Tc标记在低亲和结合点不稳定,所以研究者致力于<sup>99m</sup>Tc与高亲和结合点的结合。免疫球蛋白分子中的SH基被认为是<sup>99m</sup>Tc的高亲和结合点,利用化学还原剂,可还原免疫球蛋白分子中的SH基。研究表明1~2mmol/L的SnCl<sub>2</sub>与免疫球蛋白一起预先锡化,产生了自由SH基,但SnCl<sub>2</sub>作用慢、温和,不能完全打开S-S键。当然<sup>99m</sup>Tc标记的单克隆抗体片断是单克隆抗体再分解的产物(如Fab')。用这种方法得到的<sup>99m</sup>Tc-McAb是稳定的,且有良好的免疫活性。为获得有效的<sup>99m</sup>Tc标记的免疫球蛋白,只要小部份S-S键还原即可。定量计算表明,在1mg的IgG中,只要1%的S-S键被还原,就可得到用<sup>99m</sup>Tc标记的IgG 74GBq/mg的比活性,但S-S键全部还原将使IgG变性。

Schwartz法是最常用的<sup>99m</sup>Tc标记单克隆抗体的方法之一。本法用二巯基乙醇(2-ME)等还原S-S键,抗体与还原剂分子比为1:1000~2000倍,二者培育30分钟后,用层析柱纯化还原后的抗体。利用焦磷酸钠(PYP)

等弱配体作为转换络合剂,使<sup>99m</sup>Tc标记纯化的免疫球蛋白,标记率高达95%。除2-ME外,dithiothreitol,dithioerythritol和抗坏血酸等都是有效的还原剂。用于转移的配体包括有PYP,medronate,glucoheptonate等。

### 1.2 间接标记法

通过双功能螯合剂,使<sup>99m</sup>Tc以间接的方法标记在单克隆抗体上。<sup>99m</sup>Tc首先用SnCl<sub>2</sub>或N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>还原,并与弱配基结合成络合物;通过螯合转换,<sup>99m</sup>Tc从弱配基转移至强配基(N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>)上,形成<sup>99m</sup>Tc的络合物,再把<sup>99m</sup>Tc-N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>转为活性酯,与免疫性蛋白上的赖氨酸结合。虽然<sup>99m</sup>Tc-N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>络合物产率是定量的,但其标记率低,只达35%~50%,且需时3h。然而它有优点,形成的络合物牢固,可得到稳定的标记抗体,用此法标记F(ab')<sub>2</sub>也是可行的,不会使F(ab')<sub>2</sub>降解为Fab'。本法与Schwartz法相比,<sup>99m</sup>Tc-McAb是稳定的。Baidoo报道该方法不须制成螯合剂就可获高标记率。

## 2 <sup>99m</sup>Tc-McAb的药代动力学

因<sup>99m</sup>Tc的 $T_{1/2}$ 短,只允许于注射后24h内检查,所以必须使血中放射性大部分清除,以获得高的肿瘤与血(T/B)的比值才可得到成功的图像。为此,许多研究者用F(ab')<sub>2</sub>和Fab'做显像剂。与整体IgG比,这些片断经肾排出,且从血中快速清除。研究表明,<sup>99m</sup>Tc-Fab'大约有55%于注射后20h内从血中清除,而F(ab')<sub>2</sub>在同期清除不到22%。Fab'与F(ab')<sub>2</sub>的 $T_{1/2}$ 分别是2h和11h。由于<sup>99m</sup>Tc标记片断(9.2.27Fab')在血中清除快,所以于注射后3~4h,T/B比值达到了适合做显像检查的值。<sup>99m</sup>Tc-McAb片断在肾中吸收多,但与整体IgG比,在肝中吸收低。研究又证明<sup>123</sup>I-McAb在肝中的量比<sup>111</sup>In和<sup>99m</sup>Tc标记的低,且清除快,故<sup>123</sup>I-McAb有利于检查肝转移瘤。自从用Schwartz法或其它直接标记法,许多显像是用<sup>99m</sup>Tc标记的整体IgG来

进行的。这些研究证明, $^{99m}\text{Tc}$  标记抗体及其降解物不被甲状腺所吸收,而经尿和肠道排出。由于 $^{99m}\text{Tc-McAb}$  在血中消除快,于注射后4~6h有足够高的肿瘤显像检查的T/B比值,这与 $^{131}\text{I-McAb}$  或 $^{111}\text{In-McAb}$  在血中消除慢形成鲜明的对比。将 $^{99m}\text{Tc-F(ab')}_2$  注射给小鼠,取鼠尿经层析法检查发现, $^{99m}\text{Tc}$  活性在二个低分子物中,即 $^{99m}\text{Tc}$ -半胱氨酸二聚物和多聚物。通过实验发现,动物肾匀浆中的 $^{99m}\text{Tc}$ -半胱氨酸二聚物量比肝匀浆中多,从而推测肾是 $^{99m}\text{Tc-McAb}$  的主要代谢途径。

$^{99m}\text{Tc}$ -络合物经肝肾排出是其主要代谢途径。 $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{S}_2$  的羧化产物从肝排出10%,从肾排出90%。用 $^{99m}\text{Tc}$  标记的片断做显像检查比用整体 $^{99m}\text{Tc-IgG}$  时病人的受量要低,用 $^{99m}\text{Tc-McAb}$  做显像比用 $^{111}\text{In-McAb}$  的病人吸收剂量要低20倍。

### 3 临床研究

#### 3.1 黑色素瘤

用 $^{99m}\text{Tc-McAb}$  (225. 28S) 的片断对379例黑色素瘤患者做检查,其灵敏度为63%~93%。一些隐性病灶被检出,但由于本底高,深部器官肝、脾、肾的病灶检出率低。用 $^{99m}\text{Tc-225. 28S}$  对已知病灶的检出率比用 $^{111}\text{In-225. 28S}$  高,最适宜的显像时间是注射后6~10h。Paganelli 将 $^{99m}\text{Tc-225. 28S}$  注入到手足趾间的皮下,为14例病人做淋巴结转移的显像检查,检出率为13/14。

预先合成 $^{99m}\text{Tc-N}_2\text{S}_2$  螯合剂,再标记 Fab 片断(NR-ML-05),检查了216例黑色素瘤患者。在这些被研究的患者中,为减少正常组织非特异性结合,于注射 $^{99m}\text{Tc-NR-ML-05Fab}$  之前,先给予整体单克隆抗体(NR-2AD)和未标记的NR-ML-05。检测的灵敏度取决于病灶的部位和大小,<1cm的病灶,检出率为27%~41%,1~3cm者为67%,直径>3cm者为82%~92%,检出的最小病灶直

径为0.4cm。肝和骨的病灶被检出率为87%~100%,皮下病灶为68%~80%,淋巴结转移灶为54%~77%,肺病灶为33%~40%。相当多的隐性病灶被显像,其中45%~56%的病灶被以后的临床证实,假阳性约占2.3%~4%。最适显像时间是在注射后7h。除1例病人的人抗鼠抗体(HAMA)水平有轻度增高外,其他病人均能耐受而无反应。

#### 3.2 结肠癌

在7个不同的试验中,用 $^{99m}\text{Tc-BW 431/26}$  共检查了365例结肠癌病人,检出病灶的灵敏度为21%~95%,特异性为87%~100%。血供良好的肝转移灶呈现为热区,而肿瘤坏死灶表现为冷区。由于正常肝组织非特异性的吸收,显像肝转移灶的灵敏度仅达21%,而低于CT和超声。正常肠道和膀胱的放射性常引起假阳性和假阴性,因而SPECT被认为可用于鉴别正常膀胱的放射性和盆腔复发。最佳的显像时间是注射后6~12h。

另一研究证明,使用 $^{99m}\text{Tc-IMMU-4 Fab}$  片断检查51例结肠癌患者,依病灶的大小,其灵敏度为70%~100%,并认为盆腔病灶均可被显像,且腹部和肝病灶检出率可达86%。Granowski 使用 $^{99m}\text{Tc-PR1A3}$  检查了25例结肠癌,所有原发灶RII检查均为阳性,而肝和盆腔的可疑复发灶阳性为5/7,总灵敏度为100%,特异性为67%。

#### 3.3 肺癌

非小细胞肺癌的临床分期对病人的治疗起决定作用。CT和纵膈镜检查常用于检查淋巴转移,CT虽灵敏,但缺乏特异性。Friedman 用 $^{99m}\text{Tc-NR-LU-10 Fab}$  对52例原发性非小细胞肺癌和淋巴结转移灶进行了显像检查。CT和RII对原发灶的显像均为22/23,<1cm的原发灶RII未显像;CT和RII对淋巴结转移灶检出率分别为8/11和9/11。9个淋巴结转移灶中的3个RII能显像而CT为阴性,经分期,病人属N<sub>2</sub>期。按已证实的肺癌和其转移灶计算,CT的检出率仅为44%~57%;

而 RII 对肺部病灶的检出率为91%，临床 N<sub>2</sub> 期病人的分期的可靠性为86%~89%。从总体看，CT 对临床分期的正确率为72%~81%，而 RII 为81%~91%，如二者联合应用，检出病灶的灵敏度达100%。

用<sup>99m</sup>Tc-NR-LU-10 Fab 检查5例小细胞肺癌证明，RII 检出了被 CT 查出的14/15的病灶，但对 CT 已证实的2个肾上腺、1个肺部和1个脑部病灶，RII 则显像阴性，可是 RII 对梗阻性肺炎等有放射性浓聚。有人试用抗 CEA McAb(<sup>99m</sup>Tc-BW 431/26)做肺癌的临床分期，由于假阴性多，研究者建议不用于临床分期。

#### 3.4 卵巢癌和乳腺癌

用<sup>99m</sup>Tc-SM3(抗粘蛋白 McAb)为12例卵巢癌病人做显像，真阳性10例，真阴性2例，其灵敏度与特异性均为100%。而与之对照，<sup>123</sup>I-SM3的特异性为67%，<sup>111</sup>In-SM3仅为25%。<sup>111</sup>In-SM3的特异性低是由于良性卵巢肿瘤、囊肿、骨髓和肠道对<sup>111</sup>In-SM3均有吸收。

用抗 CEA McAb(<sup>99m</sup>Tc-BW 431/26)检查46例疑为乳腺癌的病人，结果为25例真阳性、5例假阳性、11例真阴性和5例假阴性，其灵敏度为83%，特异性为69%。所有假阴性的

病灶<2cm，而假阳性是注射后6h，显像时间太早，误将放射性吸收区当作病灶，当延至24h，这些放射性吸收区即消失。因此，如果阳性灶持续存在，那么只有注射后24h才能定为阳性。另一项研究用<sup>99m</sup>Tc-BW 431/6做指间皮下注射，为20例乳腺癌病人于注射后2~3h和20~22h做淋巴显像，结果对腋下和锁骨下淋巴结显像的灵敏度为90%，特异性为88%。8个假阳性，2个假阴性，未显像的病灶小于0.6~1cm。

#### 3.5 其它肿瘤

用<sup>99m</sup>Tc-E48 F(ab')<sub>2</sub>检查了10例头颈部鳞癌病人，已知的8个原发灶和17/20的淋巴转移灶被显像，最小能显像的淋巴转移灶为0.5×0.9cm，但3个<1cm者未能显像，适宜显像的时间为注射后16h，用 SPECT 显像结果更好。由于该抗体对口腔正常组织有表达，口腔有吸收而干扰该区肿瘤显像。用<sup>99m</sup>Tc-LL2 Fab' 检查了8例非何杰金氏淋巴瘤和1例慢性淋巴白血病，结果总灵敏度为88%，查出7个隐性病灶。假阳性多见于单个大块病灶和广泛骨髓受累的病人，SPECT 主要用于排除因肾有放射性吸收的腹部病灶。

参考文献 (从略)



018 缺血性和非缺血性心肌病 PET 显像与病理的关系 [英] / Berry JJ ... // J Nucl Med. -1993, 34 (1). -39~47

为评价心肌病患者心肌灌注、代谢和组织学改变的关系，采用<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>心肌灌注显像和<sup>18</sup>F-DG 代谢显像对缺血性 (ISCM) 和非缺血性 (NISCM) 心肌病患者作了检查。

方法：心脏移植患者9例在移植前作灌注和代谢显像。

仪器用 ECAT III PET (CTI, Knoxville, TN)。



患者静注 370MBq <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>，3min 后显像采集 10min。随后立即静注 370MBq <sup>18</sup>F-DG，操作时间同前一步。患者禁食 (≥12h, n=4) 或静注 <sup>18</sup>F-DG 前 30min 口服葡萄糖 50g (n=5)。在 SUN ■ 计算机上，采用交互式程序建立计数密度周界 ROI 区，经衰减校正和转换重建灌注和代谢 PET 显像。由二位未知临床资料的医生根据心肌内示踪剂分布的均匀性作 ISCM 和 NISCM 解释。

移植切除的心脏经防腐固定按组织学常规操作做切片，余下染色后作梗塞组织透壁程度测定。