

- 2 卢倜章. 医学情报资料, 1989; (1-2): 28-35
- 3 Hamburger JI. Diagnostic Method in Clinical Thyroidology. New York Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1989: 65
- 4 卢倜章. 国外医学·放射医学核医学分册, 1992; 16(2): 74-76
- 5 Nisonoff A et al. J Immunol, 1991; 147(8): 2429-2438
- 6 Watts R et al. Ana Rhem Dis, 1988; 47: 705
- 7 富宁等. 中华内分泌代谢杂志, 1991; 7(1): 17
- 8 陈格等. 中华内分泌代谢杂志, 1991; 7(1): 15
- 9 朱立群等. 中国实验临床免疫学杂志, 1992; 4(5): 26-29
- 10 朱立群等. 天津医学院学报, 1991; 15(4): 14-16
- 11 McDougall JR. Thyroid Disease in Clinical Practice, Chapman and Hall Medical, London New York ToKyo, Melbourne, Madras. 1992: 242
- 12 朱学素. 江苏医药, 1994; 20(3): 146~147

(收稿日期: 1994-06-02)

放射免疫显像与治疗的应用进展

广州一五七医院(广州, 510510)任均田 综述
广州中山医科大学(广州, 510089)林学颜 审校

摘要:对放射免疫显像和放射免疫治疗的方法学研究现状作了简要的回顾。重点介绍了单克隆抗体、放射性核素、实验动物模型的选用与技术要点, 及实际应用中应注意的几种影响因素。

关键词:放射免疫显像 放射免疫治疗 单克隆抗体 放射性核素 实验动物模型

1 试剂

RII(放射免疫显像)与RIT(放射免疫治疗)所用试剂为放射性核素标记的McAb, 各自的应用情况如下。

1.1 McAb

用于RII和RIT的McAb迄今多为鼠源性McAb, 其特点是制备简单、性质稳定、纯化方便、产量高, 不足之处是人体内多次应用会产生人抗鼠抗体(HAMA), 影响应用效果甚至发生过敏反应^[1]。解决该问题的办法是制备人源性McAb, 但人源性McAb的制备存在两大问题: 难以建立人骨髓瘤细胞系和难以获得人免疫B淋巴细胞。这阻碍了人源性McAb的发展, 却激发了利用基因工程构建McAb的发展。近年来已成功制备了嵌合抗体、CDR(互补限定基因)移植抗体及完全类似人抗体的McAb。

嵌合抗体于1985年由Morrison等^[2]首

先报道, 其基本方法是用DNA重组技术把克隆小鼠重、轻链V区基因与人的C区基因重组, 再把此重组基因以各种方式引入小鼠骨髓瘤细胞或其它细胞, 使其表达分泌所需的McAb。类人或CDR移植体于1988年由Reichmann等^[3]制备成功, 其基本原理是嵌合抗体的扩展, 不同之处在于并非把整个鼠重链和轻链V区基因植入人基因中, 而是把三个互补限定基因分别植入人免疫球蛋白重链与轻链区。完全类似人抗体的McAb于1990年才制备成功^[4], 其原理是在免疫或非免疫个体中随机混合重链和轻链产生全新的Fab或Fv抗体。这在McAb制备方面是一个新的突破。

McAb的另一进展是“双功能抗体”(BsAb)的制备成功。即用化学方法联结二个不同的McAb或融合二个杂交细胞株以产生杂交——杂交瘤。BsAb可结合体液和细胞免疫二种功能, 能更有效地破坏肿瘤细胞。

BsAb 在 RII 及 RIT 中有许多优势^[5]。

RII 和 RIT 时,因 McAb 的分子量大,不易到达肿瘤部位,近年开始用 McAb 的 Fab 或 F(ab')₂ 片断,因其去除了 Fc 段,减少非特异吸收,且分子量减少,从而提高了肿瘤部位的吸收量。

1.2 放射性核素

可用于 RII 和 RIT 的放射性核素有¹³¹I, ¹²⁵I, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁹⁰Y, ²¹²Bi, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ²¹¹At, ³²P, ¹⁸⁶Re 等,目前还未发现用同一种核素能满足各种需要。放射性核素的选用应根据实验目的及核素特点。用于 RII 的核素,主要考虑其 γ 射线的能量是否适于显像、半衰期及毒性;用于 RIT 时则主要考虑 β 射线(也有用 γ 射线的)最大能量、半衰期、体内分布、代谢及毒性等。迄今为止,¹³¹I 和 ¹²⁵I 因其来源方便、价格低廉、标记容易、对其在体内代谢及毒性了解充分,故使用最广泛,尤其在动物试验。另外,^{99m}Tc、¹¹¹In、⁹⁰Y 使用也较普遍。¹⁸⁶Re 的使用报告近年来日见增多^[6],其优点是半衰期适宜(90 小时), γ 射线能量(137keV)适于显像, β 射线能量(最大能量 1.07MeV)适于治疗,骨髓吸收少,对病人正常组织辐射剂量小。不足之处是来源不便,价格较高。

2 动物模型的使用与限制

RII 和 RIT 研究,常要建立各种肿瘤的动物模型。其作用为:①初步筛选有效的放射性核素标记 McAb;②靶/非靶特异性的功效研究;③放射性标记化合物的适用性;④药物毒性研究;⑤基本剂量比较^[7]。

另一方面,动物模型也有其局限性,主要为:①所能研究的肿瘤类型受限,仅限于能在组织培养中生长或能异种移植的人类肿瘤;②大部分异种移植肿瘤的生长速度远较在人体的生长速度快;③动物模型肿瘤的大小与实验动物大小相比远大于人体肿瘤与人体之比;④实验动物缺乏免疫力,肿瘤的生理学特

点改变;⑤异种移植肿瘤不可能与自然发生的原发肿瘤或转移肿瘤的生理功能完全相同。总而言之,动物模型与人体病变总有差异,不可能把实验动物得到的结果轻而易举地照搬到临床研究上^[8]。

3 影响因素

放射性核素标记 McAb 进行 RII 和 RIT,影响因素主要有以下几方面:

3.1 抗体特异性、免疫反应性、稳定性和亲和力

McAb 对识别和选择性结合肿瘤细胞上的抗原具有高度特异性。细胞表面抗原决定簇如 B 细胞免疫球蛋白独特型、生长因子受体及其它肿瘤相关抗原与 McAb 的活化密切相关。一般说来,抗体对特定肿瘤类型的特异性越高,McAb 在肿瘤的选择性吸收越多,效果越好。

放射性核素标记 McAb 的免疫反应性影响其在肿瘤及非肿瘤组织的吸收与分布。免疫反应性低的在血及非肿瘤组织的清除减慢,但在肿瘤的清除加快,瘤/非瘤(T/NT)摄取比下降,免疫反应性高的抗体效果好。

亲和力大的 McAb,在肿瘤的吸收多,McAb 的亲常数越大,与靶细胞的结合越迅速,越牢固。然而,如果外周循环中存在脱落的肿瘤相关抗原,高亲和力的 McAb 会先与之结合,肿瘤的摄取反而下降。在这种情况下,用亲和常数小的 McAb 效果更佳。

3.2 抗原的密度、脱落和多相性

肿瘤细胞上相关抗原的密度与肿瘤摄取放射性核素标记 McAb 量有关。肿瘤细胞上相关抗原密度越高,肿瘤的摄取量越大。肿瘤相关抗原脱落进入血循环,与标记 McAb 形成复合物。该复合物可沉积于网状内皮组织,不但导致肿瘤部位摄取标记 McAb 量下降,同时对正常网状内皮组织也会产生辐射损伤。

RII 与 RIT 中另一关键问题是肿瘤细胞

的多相性。在肿瘤包块中,McAb 无法均匀地穿透各种障碍与所有靶细胞结合,而且肿瘤内并非所有细胞均表达抗原。

3.3 肿瘤本身的血管分布、血流量及渗透性
肿瘤的血管多,血流量大,及/或血管通透性高,对标记 McAb 的摄取量大。另外,抗体片断的渗透性比完整抗体的渗透性强,疗效更佳^[9,10]。

RIT 与 RII 近年来发展迅速,但其难点主要是肿瘤对 McAb 的吸收量低(大部分报告不超过 1%注射剂量/克肿瘤组织)和人对鼠源性 McAb 产生的 HAMA 反应。基因工程、免疫化学、分子生物学等基础学科的发展,可能为这些问题的解决带来希望^[11,12]。

参 考 文 献

1 Geoffrey A et al. Immunol Rev,1992;129:57

- 2 Morrison S et al. Science,1985;229:1202
- 3 Reichmann L et al. Nature,1988;332:323
- 4 Mullinax RL et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1990;87:8095
- 5 Nolan O et al. Int J Clin Lab Res,1992;22(1): 21
- 6 John E et al. J Nuci Med,1993;34:260
- 7 Barry W et al. Cancer Res,1990;50:970
- 8 Howard S et al. Cancer Res,1990;50:809
- 9 Jain RK et al. Cancer Metastasis Rev,1990;9: 253
- 10 Jain RK et al. Int J Radiat Biol,1991;60:85
- 11 Steven M et al. Cancer Res,1990;50:892
- 12 Goldenberg DM et al. CA Cancer J Clin,1994; 44(1):43

(收稿日期:1994-07-04)

从单克隆抗体到单链抗原结合蛋白 体外亲梗塞心肌显像的研究现状

上海市心血管病研究所(上海,200032) 邹立华 综述

陈灏珠 杨一峰 郑妙塔* 刘秀杰** 审校

摘 要:抗心肌肌凝蛋白单克隆抗体对心肌梗塞的诊断、判断梗塞范围、评估疗效及预后具有重要的实用价值。由于它的延迟显像及高肝区放射活性等,使其面临一些需要解决的问题。随着 DNA 重组技术的发展和渗透,已能通过抗体蛋白质工程改造抗体。单链抗原结合蛋白的初步研究为梗塞心肌的放射免疫显像开辟了新的视野。

关键词:心肌梗塞 放射免疫显像 抗肌凝蛋白单克隆抗体 单链抗原结合蛋白

心肌梗塞发生后,以目前常用的手段做出诊断多无困难,但要更细致了解心肌坏死的部位和范围、识别危险心肌、判断疗效和预后等,常规的检查并非能圆满回答这些问题,尤其是在伴有传导异常、无 Q 波梗塞、多次

梗塞、右室梗塞、溶栓及搭桥术的情况下常难以做出诊断。将放射性核素标记的抗体技术应用于心肌坏死的判断应归功于 Khaw 及其同事,早在 1976 年,他们的一系列研究证实了抗心肌肌凝蛋白抗体(AMA)经放射性碘

* 天津医科大学附二院(天津,300211)

** 中国医学科学院阜外医院(北京,100037)