

参 考 文 献

- 1 Larson SM et al. J Nucl Med, 1985; 26: 538
- 2 Herdin A et al. Int J Cancer, 1982; 30: 547
- 3 Mach JP et al. Oncodevel Biol Med, 1980; 1: 49
- 4 Colcher D et al. Cancer Res, 1983; 46: 736
- 5 Wahl RL et al. J Nucl Med, 1983; 24: 316
- 6 Holton OD et al. J Immunol, 1987; 139: 3041
- 7 Chatal JF et al. J Nucl Med, 1984; 25: 307
- 8 Larson SM et al. J Nucl Med, 1983; 24: 123
- 9 Buchegger J et al. J Exp Med, 1983; 158: 413
- 10 Weinstein JN et al. Cancer Invest, 1985; 3: 85
- 11 Keenan AM et al. N Eng J Med, 1987; 315: 673
- 12 Lotze MT et al. Ann Surg, 1986; 264: 223
- 13 Carrisquillo JA et al. Radiology, 1988; 167: 35
- 14 Keenan AM et al. Cancer Res, 1987; 47: 6093
- 15 Murray JL et al. J Nucl Med, 1987; 28: 25
- 16 DeNardo GL et al. J Nucl Med, 1985; 26: 67
- 17 Keenan AM. Semin Nucl Med, 1989; 19: 322
- 18 Lamiki L et al. Nucl Med Commun, 1988; 9: 1220
- 19 Murray JL et al. Cancer Res, 1988; 48: 4417
- 20 Goldenberg DM et al. Cancer Res, 1980; 40: 2984
- 21 Andrew SA et al. Cancer Res, 1990; 50: 5225
- 22 Connett JM et al. J Nucl Med, 1990; 31: 852
- 23 Muze DL et al. J Nucl Med, 1986; 27: 1739
- 24 Durrant LG et al. Br J Cancer, 1989; 60: 855
- 25 Fleshman JW et al. Nucl Med Biol, 1992; 19: 659
- 26 Matzku S et al. J Nucl Med, 1989; 30: 390

(收稿日期: 1996-03-05)

人体肿瘤因素对放免显像的影响

中国协和医科大学 北京协和医院核医学科(北京, 100730) 杨子义^①综述 王世真审

摘 要: 肿瘤放免显像的质量, 取决于肿瘤细胞结合标记抗体的量, 而人体肿瘤的生长状况, 是影响肿瘤对标记抗体摄取的重要因素之一。肿瘤方面的因素如肿瘤抗原表达量的高低、肿瘤抗原是否脱落进入血循环、病灶的大小与血供、肿瘤患者体内 HAMA 反应等, 都与抗体结合量有密切关系。提高病灶部位抗原的量, 改善肿瘤血供, 消除 HAMA 等不利因素, 可望提高显像质量。

关键词: 放射免疫显像 肿瘤抗原 HAMA

自 1978 年第一例病人肿瘤显像成功以来, 人们已在此领域积极探索了十余年, 这期间, 遇到了许多问题, 有些问题已取得了很大进展, 如单克隆抗体、嵌合抗体及单链小分子抗体的制备, 各种放射性核素的标记技术等, 而在人体肿瘤方面的许多难题仍悬而未解。对此, 按目前的认识水平, 只能通过降低那些不利因素的影响程度, 尽可能改善显像质量。本文就影响肿瘤对标记抗体的摄取和影响显像质量的几个因素进行探讨。

1 肿瘤抗原的表达

人类肿瘤是否存在特异性肿瘤抗原, 目前尚无统一看法。据动物实验得到的结果, 肿瘤抗原可分为三类: ①与胚胎组织有关的抗原, ②与病毒抗原有关的抗原, ③肿瘤特异性抗原。肿瘤标志物与肿瘤抗原不完全一样, 前者包括与肿瘤同存在的生物化学异常的一切化合物, 如 Bence-Jones 蛋白及细胞酶谱的改变^[1]。人类肿瘤抗原多为肿瘤相关抗原, 化学性质不均一, 多为糖蛋白与脂蛋白, 而且多

^① 现工作单位: 军事医学科学院基础医学研究所

定位于细胞膜上,故可能是一些细胞膜次要成份重排结构而变异成不同于原细胞的抗原性,成为肿瘤抗原^[2,3]。

肿瘤抗原在放免显像(RII)中起两方面作用,一是提供免疫原制备抗肿瘤抗体,二是作为抗体结合定位的物质基础。因此,它最好有较高的表达量,其水平应在 10^5 细胞或更高达 10^6 细胞为好^[4]。肿瘤抗原在正常组织存在的量应低于肿瘤细胞100倍,二者越接近,交叉反应越严重,非特异性分布也就越多。例如,主要分布在黑色素瘤细胞的P97,是一种癌胚抗原,正常组织如肝脏、睾丸也有一定表达,用抗P97抗体做黑色素瘤显像时,往往可同时看到这两种器官的显像。肿瘤抗原位于细胞膜表面更适宜于RII,而抗原位于细胞内部者,对抗体的接近是个不利因素,此时用Fab片段似乎会好些。

增加肿瘤抗原表达能够提高抗体结合的量。用某些药物刺激,如干扰素或其他生物调节剂,能够增加肿瘤抗原表达^[5-7]。细胞周期中不同时期的细胞,抗原水平亦有波动,以G₁期最高^[8]。因此,生长旺盛的细胞,检出率会高一些。结合药物同步化化疗,可望提高肿瘤病灶检出率,改善肿瘤血供及血管的通透性,如注射抗体前给予低剂量的局部照射(1.5Gy),亦能增加肿瘤抗原的表达^[9]。

某一种肿瘤抗原的表达,因受肿瘤异质性的影响而表现出一定的表达率。与正常组织相比,肿瘤细胞更易发生基因改变,这是因为肿瘤细胞遗传上的不稳定性及机体环境因素影响的结果。人体肿瘤都是由不同细胞亚群组合而成,不同亚群的细胞,在形态、生长速度、恶性程度、转移能力及抗原表达上均存在显著差异,这给RII诊断肿瘤增加了一定难度。Carrisquillo等^[10]选用两株CEA(癌胚抗原)表达极不一致的结肠癌细胞株(一株大量表达CEA而另一株几乎不表达)作动物模型,RII结果明显不同。

2 肿瘤抗原脱落对 RII的影响

按亚细胞定位,肿瘤抗原可分为三类:①细胞膜表面抗原,如CEA,很少释放入血,故血中浓度较低;②细胞质可溶性抗原,为分泌型抗原,血中浓度很高,如AFP(甲胎蛋白);③核抗原,基本不入血循环。Mach等^[11]发现,血中标记抗CEA单抗占全部标记抗体的13.5%,而同一时间抗AFP单抗为16.4%。当病人血清CEA大于30ng/ml时,血中放射性80%在免疫复合物中,而低于20mg/ml时,这个比例降到40%。这说明,血中放射性免疫复合物的量正相关于相应抗原的浓度^[11]。

肿瘤抗原的脱落,是肿瘤细胞对抗机体免疫监控的一种机能,脱落抗原进入血液,可以中和抗肿瘤抗体及免疫活性细胞。同样,游离抗原亦可与注入的标记抗体结合,在血中形成免疫复合物(CIC),然后沉积于肝、脾等免疫吞噬细胞丰富的脏器。这样,一是使血中游离抗体减少,不利于进入肿瘤组织;二是干扰了CIC沉积脏器内肿瘤的诊断。

然而,在RII的实践中,循环抗原的浓度与肿瘤显像的阳性率之间并无显著相关性^[10]。有一项研究表明,即使游离抗原浓度很高,血中总量达注入抗体量数倍时,对肿瘤病灶的显像仍无明显影响^[12]。其原因可能有四个:①自身产生的抗体与游离抗原结合,使血中放射性CIC大为减少;②肿瘤抗原决定簇在病灶处与血液中有所不同,如CEA在血中时,可使其离子敏感性决定簇不能充分暴露,与抗体结合能力下降;③CIC中的标记抗体仍存在着游离的抗原结合位点,可以继续与肿瘤细胞结合;④由于动态平衡的关系,CIC中的标记抗体仍可结合到肿瘤上去。由此可见,游离抗原仅是一个暂时的屏障,抗体最终还要与肿瘤抗原浓度最高的部位,即肿瘤病灶处结合。实践中注意到,有游离抗原存在时显像时间要延迟几个小时,似乎支持以

上几种说法 使用抗体片段形成的 CIC 较小,易于清除,或利用抗鼠第二抗体的方法,加速血中 CIC 的消除,或先注射一定量冷抗体来消除血中游离抗原等方法,均可降低脱落抗原的影响。

3 肿瘤病灶的因素

肿瘤病灶的大小、深浅、血供及周围组织器官的情况,均影响着 RII 的成像质量。病灶大小、深度与检出率之间的关系,可用下图说明^[13]。

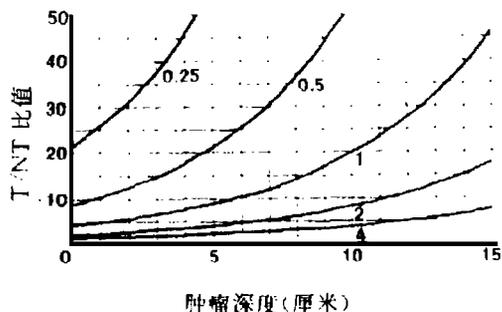


图 1 肿瘤病灶大小、浓度检出率之间的关系

由图可见,肿瘤体积(曲线下数字为肿瘤直径)愈小,距体表愈深,抗体的摄取比率就必须愈高,这样才能清楚地显示出肿瘤。对摄取比率的要求,还受核素种类及显像仪器的影响。本图是以¹¹¹In标记抗体,采用 SPECT 加中能准直器测得的结果。

肿瘤的检出不只与肿瘤大小成正比,还与肿瘤的分化程度、血供情况有关。实体肿瘤是由肿瘤细胞(实质)和起支持作用的基质构成,低分化肿瘤的实质是松散的细胞团块,基质膜不完整或完全缺如,而高分化肿瘤是由完整的基质膜包裹着的,因此,抗体大分子扩散到高分化肿瘤时,还要受到基质膜屏障的阻挡^[14]。肿瘤的血供也有特点,大于 1~2mm 的实体肿瘤就必须依靠基质为其提供血管。肿瘤血管有两类:一类是随实体瘤生长而诱

生的新生血管,由内皮细胞以生芽方式生成,它不再分化出动脉静脉而成为无平滑肌的肿瘤特征血管;另一类是组织中宿主血管,随肿瘤体积增大,血管逐渐被拉长,口径变大,管壁变薄,这些变化称为宿主血管的肿瘤血管化,成为“调节不在型”血管。肿瘤血管的分布不同于正常组织,随瘤体增大,血管逐渐变少,且正常组织的邻近血管也被推挤而离开原来位置,使肿瘤内部成为无流区,抗体无法进入肿瘤内部而减少了肿瘤组织对标记抗体的结合,这些因素反而不利于大体积肿瘤的显像^[15]。

肿瘤血管因缺乏神经支配及缺乏对血管活性物质反应的结构基础(平滑肌),在机能上不同于正常血管。肿瘤血流量取决于周围宿主血管的收缩状态及血压情况,利用这一点可以寻找特异性增加肿瘤血流量的药物。血管紧张素 II (AngII)收缩的是正常血管的小动脉及细动脉,使正常组织血流减少而肿瘤血管被动扩张。因此,AngII 能选择性地增加肿瘤血供,提高进入肿瘤的抗体量。肾上腺素作用于正常血管近心端,其收缩血管的作用使正常组织及肿瘤血流均减少。

4 HAMA 的影响

给人体注入鼠源抗体,可以导致人体产生抗鼠抗体,即 HAMA, HAMA 的产生可以干扰肿瘤显像并可能对病人造成不良作用^[16,17]。Schroff 等^[18]报道,RII 检查后的 11 例慢性淋巴细胞白血病患者,无一例出现 HAMA,而 4 例 T 淋巴细胞瘤患者全部为 HAMA 阳性,9 例黑色素瘤有 3 例产生 HAMA。Sear 等^[19]观察了同种肿瘤患者给予不同剂量抗体后的反应:200ng 以下者阳性率为 8/9,大于 360 μ g 者仅 1/9。这可能与较大剂量易产生免疫耐受有关。给药后何时产生 HAMA 及在体内维持多久,因检测方法灵敏度的不同,各家报告有所差异。一般,最早出现于给药后 7~10 天,约维持半年至 1 年半^[20]。

体内一旦产生 HAMA,在随后的显像中,将会引起标记抗体体内生物学分布的改变。抗体进入人体后,迅速被 HAMA 结合而形成 CIC,随后被机体消除。标记抗体在血中半排期缩短,游离抗体浓度降低,从而减少了与肿瘤细胞结合机会,而 CIC 被单核巨噬细胞吞噬后,又引起肝、脾本底增加,不利于肿瘤的检出^[20,21]。由此引起的临床症状虽不多见,但 HAMA 滴度较高者,可引发 III 型变态反应。

临床实践中,可从两方面避免或减轻 HAMA 反应。首先是避免 HAMA 的产生,措施主要有:① 使用抗体片段。鼠源抗体恒定区是引起 HAMA 的主要免疫原,可诱发人体产生抗同种型抗体,这是 HAMA 的主要成份。片段的免疫原性弱,但反复使用,亦可诱导产生抗独特型抗体。据报道, HAMA 中抗独特型抗体约占 20%~80%,平均为 40%^[22,23];② 注射鼠源抗体的同时,使用免疫抑制剂来降低免疫应答的强度;③ 研制人-鼠嵌合抗体。改型抗体、小分子单链抗体及人源单克隆抗体。其二是减轻 HAMA 的影响,目前已采用的方法有:① 由于 HAMA 多为针对 Fc 上的同种型抗原决定簇,可在注射标记抗体前,先注入同种型无关抗体结合 HAMA^[24];② 利用血浆清除术。DeNardo 等^[25]利用这一方法使接受放免治疗病人的 HAMA 滴度明显降低。

参 考 文 献

- 1 Mariani G et al. J Nucl Med Allied Sci, 1990; 34 Suppl 2-4
 - 2 Bowen JG et al. Nature, 1975; 258: 75
 - 3 Burraggi GL et al. J Nucl Med Allied Sci, 1985; 29: 261
 - 4 Frontira M et al. Clin Nucl Med, 1989; 4: 357
 - 5 Greiner JW et al. Science, 1987; 235: 895
 - 6 Rosenblum M J et al. J Natl Cancer Inst, 1988; 80: 165
 - 7 Blumenthal RD et al. Cancer Res, 1988; 48: 5403
 - 8 Cike M et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1981; 68: 566
 - 9 Lechner PK et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 14: 1033
 - 10 Carrisquillo JA et al. J Nucl Med, 1988; 29: 1022
 - 11 Mach JP et al. Immunol Today, 1991; 12: 239
 - 12 Ishii N et al. Proc Biol Fluids, 1983; 3: 305
 - 13 Rochoff SD et al. Cancer Res, 1980; 40: 3054
 - 14 Dvorak HF et al. Am J Pathol 1988; 133: 95
 - 15 Hori K et al. Jpn J Cancer Cell, 1991; 3: 77
 - 16 Babairan RJ. Semin Nucl Med, 1989; 19: 309
 - 17 Patt YZ et al. J Clin Oncol, 1990; 6: 1220
 - 18 Scro Schroff RW et al. Cancer Res, 1985; 45: 875
 - 19 Sear HFD et al. J Biol Response Mod, 1984; 3: 138
 - 20 Murray JL et al. Cancer Res, 1988; 48: 4417
 - 21 Pimm MV et al. J Nucl Med, 1985; 26: 1011
 - 22 Zimmer AM et al. J Nucl Med, 1989; 30: 827
 - 23 Herlyn D et al. J Immunol Methods, 1985; 85: 27
 - 24 Smith LM et al. J Nucl Med, 1986; 27: 942
 - 25 DeNardo S J et al. J Nucl Med, 1989; 30: 827
- (收稿日期: 1996-03-05)

鼠-人嵌合抗体的研制及应用

上海第二医科大学附属瑞金医院(上海, 200025) 李彪综述 朱承谟 林汉^①审

摘 要:应用重组 DNA 技术,把人免疫球蛋白的恒定区基因与小鼠免疫球蛋白可变区基因相拼接,然后在真核生物细胞中进行表达,可生产出既能保持原有抗体的特异性,又能在人体内避免排斥反应的鼠-人嵌合抗体。嵌合抗体因含有人抗体的 Fc 段,所以能有效地与人效应细胞上的 Fc 受体结合,诱导细胞毒性效应,延长在人体内的半衰期。因此,它将进一步有可能成为我们大量获得新一代低成本的重要途径。

① 中国医学科学院放射医学研究所