

标记物治疗肝癌的临床研究较多,但实验研究的资料很少,其研究结果难以推广用于临床。组织间插植治疗肝癌至今在国内外报道不多,且实验研究尚无报道,因此,有必要加强组织间插植治疗肝癌的临床研究和肝癌内照射的实验研究

参 考 文 献

- 1 Kobayashi H et al. Acta Radiol Diagn Stockh, 1986; 27(2): 139-147
- 2 Kajiya Y et al. J Jap Soc Cancer Ther, 1986; 21(2): 433-435
- 3 Kobayashi H et al. J Jap Soc Cancer Ther, 1988; 23(2): 475-477
- 4 胡国瑛等.核技术, 1994; 17(11): 693-696
- 5 Leung W T et al. J Nucl Med, 1994; 35(8): 1813-1818
- 6 Order SE et al. J Clin Oncol, 1985; 3(12): 1573-1582
- 7 Stillwagon GB et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13(5): 687-695
- 8 Herba M Jet al. Radiology, 1988; 169(2): 311-314
- 9 Gray BN et al. J Surg Oncol, 1989; 42(3): 192-196
- 10 Houle S et al. Radiology, 1989; 172(3): 857-860
- 11 Shepherd FA et al. Cancer, 1992; 70(9): 2250-2254
- 12 颜志平等.中华核医学杂志, 1992, 12(4): 220-222
- 13 Yan ZP et al. Cancer, 1993; 72(11): 3210-3215
- 14 Andrews TC et al. J Nucl Med, 1994; 35(10): 1637-1641
- 15 董宝玮等.中华医学杂志, 1994, 74(8): 471-473
- 16 陶巨蔚等.中国超声医学杂志, 1995, 11(1): 24-26
- 17 徐白萱等.中华核医学杂志, 1996, 16(2): 103-105
- 18 Dritschilo A et al. Am J Roentgenol, 1986; 147(2): 275-278
- 19 Natua RJ et al. Arch Surg, 1987; 122(12): 1392-1395
- 20 Donath D et al. J Surg Oncol, 1990; 44(1): 55-61
- 21 Thomas DS et al. Cancer, 1993; 71(6): 1977-1981
- 22 Armstrong JG et al. Cancer, 1994; 73(7): 1800-1804
- 23 孟岩等.中国实用外科杂志, 1995; 15(5): 217-222
- 24 傅尚志等.肿瘤防治研究, 1995; 22(6): 349
- 25 Gray BN et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990; 18(3): 619-623
- 26 姜维关等.中国肿瘤临床, 1994; 21(11): 861-864

(收稿日期: 1996-04-17)

⁹⁰Y标记单克隆抗体导向治疗肿瘤

第四军医大学病理学教研室(西安, 710032) 杨连君 司晓辉*综述 隋延仿 陈志南 管昌田* 审校

摘 要: 论述了⁹⁰Y的核性质和化学性质特点,⁹⁰Y标记单克隆抗体方法的选择,进行肿瘤导向治疗的实验研究进展和应用效果,提出了存在的问题及其对策。

关键词: 钇放射性核素 单克隆抗体 肿瘤 放射免疫治疗

用放射性核素标记单克隆抗体(McAb)进行肿瘤的放射免疫治疗(RIT)可将放射性核素有效地导向肿瘤组织局部,从而减少了因外照射引起的正常组织损伤及全身性副作

用,并且药物无需内化进入细胞而发挥药理作用,因核素具有50或更多细胞的杀伤半径,可杀灭McAb不能到达的癌细胞以及受抗原修饰作用小等特点而逐渐成为应用价值

较大的导向治疗方法。迄今,用于肿瘤 RIT 的放射性核素主要有 ^{131}I ^{90}Y ^{125}I ^{188}Re ^{186}Re ^{67}Cu ^{199}Au ^{153}Sm ^{211}At 等,目前普遍认为 ^{90}Y 是一种比较理想的 RIT 核素。

1 ^{90}Y 的特点

进行肿瘤 RIT 的最常用放射性核素是 ^{131}I 动物实验和临床应用的资料都表明, ^{131}I 的价格便宜,来源广泛,用其进行标记的方法简单,已经趋向成熟。但是, ^{131}I 的能量高,空间分辨率低,仪器探测效果差, ^{131}I 标记物在体内稳定性差,易脱碘,半衰期长 (8.04d),除发射具有治疗作用的 β 射线外,还发射 γ 射线,可对医护人员和患者造成不必要的照射。 ^{90}Y 的核性质和化学性质则较为理想,具有以下特点:① 纯 β 发射体;② 半衰期合适 ($T_{1/2} = 64\text{h}$);③ 能量适中 ($E_{\text{max}} = 2.28\text{MeV}$);④ 子体稳定无毒;⑤ 化学性质良好,与 DTPA(二亚乙基三胺五乙酸)的络合常数 ($\log k$) 为 22.5,与 DOTA(1,4,7,10-四杂环十二烷基四乙酸)的 $\log k$ 为 25;⑥ 可通过 ^{90}Sr - ^{90}Y 发生器得到较大的剂量 (3 700MBq 批)。

^{90}Y 标记物较 ^{131}I 标记物的优越性在于:① 体内外稳定性好;② 标记抗体免疫活性损失少,比活性高,前者为 1 480~ 1 850MBq/mg,后者为 333~ 370MBq/mg;③ 能量大,有效射程长,前者为 5.9mm,后者为 0.99mm;④ 应用剂量大于 1 110MBq 时,也无需特殊屏蔽防护^[1]。

2 ^{90}Y 标记 McAb

^{90}Y 标记 McAb 常采用络合剂偶联的间接法。可用于 ^{90}Y 标记 McAb 的络合剂主要是 DTPA 及其衍生物^[2~6]、DOTA 及其衍生物^[7~9] 等,其中的环化 DTPA 酸酐 (Ca-DTPA) 因合成容易,偶联率高,标记容易且标记率高而常被采用,但是该络合剂有两点不足:一是 Ca-DTPA 为环二酸酐,与 McAb 偶联

时易发生 McAb 分子间、分子内连接,使 McAb 免疫活性损失较大;二是 Ca-DTPA 与 McAb 偶联后, DTPA 上只剩下四个羧基,与 ^{90}Y 络合时实质上是偶联物的络合,其稳定性不及单纯的 DTPA 与 ^{90}Y 的络合^[10]。

Harrison 等^[11] 比较了 DOTA-Ca-DTPA-Scn-Bz-DTPA (异硫氰基苄基 DTPA) 作为 ^{90}Y 标记 McAb 的络合剂的差异,认为 ^{90}Y -DOTA 复合物的体内稳定性较好,在骨组织的聚集率低,但是 DOTA 与 ^{90}Y 络合困难,标记率低,且合成困难。Scn-Bz-DTPA 的稳定性与 DOTA 相似,合成比 DOTA 容易,标记率高,是目前认为比较好的 ^{90}Y 标记 McAb 的络合剂。

3 实验研究和应用效果

用 ^{90}Y 标记 McAb 进行导向治疗研究的肿瘤主要有:结肠癌^[2~4,12~15]、卵巢癌^[5,8,16,17]、淋巴瘤^[18,19]、乳腺癌^[20]、神经胶质瘤^[21]、胰腺癌^[6] 等,其中多数处于动物实验研究,尚未达到广泛的临床应用。

Sharkey 等^[12] 用 DTPA 作为络合剂把 ^{90}Y 标记在抗癌胚抗原 (CEA) 的 McAb 上,对荷人结肠癌裸鼠进行了 RIT,结果:在 ^{90}Y 的剂量为 370MBq (10mCi) 时,未见抑瘤效应;当剂量为 1 850MBq (50mCi) 时,经过 28 天的观察,77% 的裸鼠肿瘤明显缩小;但是当 ^{90}Y 的剂量大于 1 850MBq (2 775 和 3 700MBq) 时,在给药后 2~3 周内,大部分裸鼠死亡;当 ^{90}Y 的剂量为 740~ 1 850MBq 时,在给药后 1~2 周内,白细胞数明显降低,在 3~4 周内,又恢复到正常水平。说明 ^{90}Y 标记的抗 CEA McAb 对结肠癌的疗效很好,但是其对骨髓的毒性可能会限制它的进一步应用。Rowlison 等^[3] 比较了 ^{125}I 和 ^{90}Y 标记结肠癌 McAb 对荷人结肠癌裸鼠进行 RIT 的效果,结果表明,在肿瘤区, ^{90}Y 标记物的绝对量 (占注射剂量的百分比) 和瘤/非瘤 (T/NT) 比值均明显高于 ^{125}I 标记物,只是 ^{90}Y 标

记物的骨吸收率较大。Kairemo等^[17]用⁹⁰Y标记抗卵巢癌McAb通过瘤内注射对荷人卵巢癌裸鼠进行了RIT,效果较好,但是对骨髓的抑制作用仍很明显。

Bosslet等^[22]制备了产生抗Y-DTPA复合物McAb的杂交瘤,然后把它与产生抗CEAMcAb的杂交瘤融合,制备出了能产生双特异性McAb的杂交瘤。这种McAb的一个Fab片段能与CEA抗原结合,另一个Fab片段能与Y-DTPA结合,从而可用于两步法RIT,其步骤为:第一步,先注射这种双特异性McAb;第二步,注入⁹⁰Y-DTPA复合物。

Maraveyas等^[5]以DTPA的衍生物Scn-Bz-DTPA为络合剂把⁹⁰Y标记在卵巢癌McAbHMF_{G1}(IgG₁型鼠单克隆抗体)上,对19例卵巢癌患者进行了RIT:在给药后54小时左右,血液中放射性计数为注射剂量的30%,约18%的标记物在96小时内从尿中排出。放射性剂量达到714.1MBq/m²(19.3mCi/m²)时,可出现明显的骨髓毒性反应。Hird等^[16]用⁹⁰Y-HMF_{G1}复合物作为常规手术和化疗后的辅助手段对52例I、II期卵巢上皮癌患者进行了RIT,其中21例未出现癌灶残留,仅有的显著毒性反应是骨髓抑制,提示RIT与常规手术和化疗相结合的综合疗法是很有前途的。

4 存在的问题 对策和展望

⁹⁰Y标记McAb导向治疗肿瘤的总体效果较好,存在的问题主要是:①⁹⁰Y在非靶器官如肝、脾,特别是骨髓中聚集(最高达注射剂量的50%)^[23];②⁹⁰Y标记McAb的过程较繁杂,最后还需分离未结合的络合剂,标记方法尚不成熟。以上两个问题的解决途径在于改进络合物的结构,发展新的偶联剂,以探索出更加稳定、方便的标记方法;③鼠源性McAb在人体内引起的人抗鼠抗体反应(HAMA)这个问题,只有实现了McAb的人源化后才能最终解决;④目前多数McAb的

T/N_T比值仍然有待提高。制备高特异性的高亲合力的McAb是关键问题。肿瘤介入疗法可以把⁹⁰Y标记的McAb通过动脉插管局部给药,甚至进行瘤内注射,使到达靶组织的McAb更多,治疗效果较好。

随着基因工程抗体研究的开展,在抗体性能进一步提高的前提下,⁹⁰Y标记McAb将是一种很有希望的肿瘤治疗剂。

致谢:中国原子能科学研究院同位素所白宏升同志提出了修改建议。

参考文献

- 1 Klein JL et al. *Cancer Res*, 1989; 49: 6383
- 2 Washburn LC et al. *Int J Radiat Appl Instrum B*, 1988; 15(6): 707
- 3 Rowlison BG et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28(5): 1257
- 4 Lee YC et al. *Cancer Res*, 1990; 50(15): 4546
- 5 Maraveyas A et al. *Cancer*, 1994; 73(3 Suppl): 1067
- 6 M dhta M P et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19(3): 627
- 7 Goodwin DA et al. *Cancer Res*, 1994; 54(22): 5937
- 8 Kosmas C et al. *Cancer Res*, 1992; 52(4): 904
- 9 Schott ME et al. *Cancer*, 1994; 73(3 suppl): 993
- 10 张锦明等. *中华核医学杂志*, 1993; 13(3): 173
- 11 Harrison A et al. *J Med Biol*, 1990; 18(5): 469
- 12 Sharkey RM et al. *Cancer Res*, 1988; 48(11): 3270
- 13 Dillehey LE et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33(2): 417
- 14 Esteban JM et al. *Cancer Res*, 1991; 51(4): 3802
- 15 Mayer R et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32(1): 147
- 16 Hird V et al. *Br J Cancer*, 1993; 68(2): 40
- 17 Kairemo K et al. *Acta Oncol*, 1993; 32(7-8): 801
- 18 Waldmann T A. *JAMA*, 1995; 273(9): 735
- 19 Kuzel TM et al. *Cancer Treat Res*, 1993; 68: 1
- 20 Denardo SJ et al. *Front Radiat Oncol*, 1990; 24: 142
- 21 William JA et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 18(6): 1367
- 22 Bosslet K et al. *Br J Cancer*, 1991; 63(5): 681
- 23 Hnatowich DJ et al. *J Nucl Med*, 1988; 29: 1428

(收稿日期: 1996-06-10)