

文章编号: 1001-098X(2003)04-0157-05

## 基于小分子肽的放射性药物

杨建权, 李 晔, 张现忠

**摘要:** 由于肽分子小, 标记物显示了良好的药代动力学性质, 如迅速的靶器官摄取、快速的血液清除, 为药物进入体内能早期获得显像提供了可能。目前面临的挑战是既要获得高比放的放射性标记的生物活性物质而又不能损伤肽的生物活性。分子生物工程技术已能合成各种生物活性的小分子肽, 在它们的分子结构中可引入螯合基团而又不影响它们与受体结合的特性, 因而获得高比活度的产品。本文扼要综述了目前基于小分子肽的受体靶向的放射性药物的研究与临床应用情况, 主要包括标记的小分子肽的基本特性, 及其在血栓、炎症/感染、肿瘤的诊断和治疗方面的应用。

**关键词:** 小分子肽; 放射性药物; 显像剂; 治疗剂

**中图分类号:** R817.4 **文献标识码:** A

## Peptide as carrier for diagnosis and treatment

YANG Jian-quan, LI Ye, ZHANG Xian-zhong

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract:** Due to their small size, peptide molecules exhibit favourable pharmacokinetic characteristics, such as rapid uptake by target tissue and rapid blood clearance, which potentially allows images to be acquired earlier following the administration of a radiolabeled peptide radiopharmaceutical. The challenge is to label bioactive peptide with radioisotope with high specific activity without impairing the biological properties of the peptides. Molecular engineering technique now permits synthesis of a wide range of biologically active peptides that carry chelating groups in their structure without their receptor binding properties, thus permitting a high specific activity product. This article briefly summarized current experiments and clinical application of the radiopharmaceuticals based on small receptor-binding peptides. The basic characteristics and the application of diagnosis and therapy with thrombus, infection/inflammation, and tumors are mainly reviewed.

**Key words:** small peptides; radiopharmaceutical; imaging agents; therapeutic agent

自 20 世纪 70 年代人们开始研究放射性标记的生长抑素类显像剂以来, 放射性标记的小分子肽类逐渐成为一类重要的放射性药物, 它的出现给核医学领域带来了重大改变, 已成为放射性药物研究领域的热点课题之一。

收稿日期: 2003-01-06

**作者简介:** ①杨建权 (1975-), 男, 北京师范大学化学系 (北京, 100875) 博士研究生, 主要从事医用放射性药物化学研究。

②李晔 (1978-), 女, 北京师范大学化学系 (北京, 100875) 硕士研究生, 主要从事医用放射性药物化学研究。

③张现忠 (1973-), 男, 北京师范大学化学系 (北京, 100875) 讲师, 主要从事医用放射性药物化学研究。

审校者: 北京师范大学化学系 王学斌

### 1 小分子肽类放射性药物的基本特性

对受体有特异亲和能力的小分子肽具有以下一些优点: (1)肽是许多基本生物功能所必须的物质; (2)在许多情况下, 小分子肽与受体的亲和力比抗体和抗体片段更强; (3)小分子肽易于合成, 易于结构修饰; (4)很少引起免疫反应; (5)快速的血清清除可以提供高的靶/本底比 (T/B), 特别适于半衰期不长的 <sup>99m</sup>Tc。这些基本特性为发展小分子肽类放射性药物提供了便利。

但是, 要把肽用于显像或治疗还要具备以下重要条件: 首先, 相应的受体在靶器官上要有适量的表达, 最好是过度表达; 其次, 制备放射性标记的

肽类似物时要保留其对受体的高亲和性；第三，应该考虑经过人工修饰的肽在靶组织上的亚类表达，因为人工修饰得到的肽只对一种或少数几种受体亚结构显示出显著的亲和，具有显著的亚类选择性<sup>[1]</sup>；第四，修饰后的肽与放射性核素的配位产率要高；最后，放射性标记的肽在生物体内要有一定的稳定性。

### 1.1 小分子肽的放射性标记

为了在保持小分子肽生物活性的前提下得到较稳定的放射性核素和肽分子的结合物，研究人员发展了三种不同的标记方法，即直接标记法、预整合法和双功能整合法。其中，目前最佳的方法是将双功能整合剂通过固相肽合成的方法直接连接到肽链上，不仅能减少纯化步骤，而且能避免肽和整合基团的非定位结合，以提高 BFCA (双功能整合试剂)-肽结合物的产率。由于这种方法的有效性，近来双功能整合试剂得到了迅速的发展。

### 1.2 放射性标记小分子肽的药物动力学性质

一个理想的肽类放射性药物在动力学上应具有以下特征：(1)被靶组织选择性摄取，有高的受体结合率；(2)快速吸收，慢速释放，以保证有足够时间进行显像；(3)尽量避免肝胆排泄；(4)高的靶/非靶比以及快的血清除(即低的蛋白结合率)。

肽的粒径、体积、脂溶性、对外切和内切肽酶降解的耐受性、血浆蛋白结合率等都在决定肽的药物动力学性质上起着关键性的作用。例如：分子体积太大会影响靶组织的吸收；亲脂性较高的肽易于通过肝胆排泄，亲水性的肽则会有高的血浆清除速度；受体结合率不高和降解太快也会影响吸收和分布等。通常，影响动力学的这些因素可通过分子修饰来解决。如：保留最小单位的功效基团；对氨基酸侧链引入不同的亲水或亲脂基团来完成亲水性的调节；使用 D 型氨基酸、取代肽键、以硫醚连接二硫键以及插入稀有氨基酸等；肽的二级结构的分子模拟和设计非肽配体等。

## 2 放射性小分子肽类药物的临床应用

目前，大约有超过 850 种确定了靶位置的内源性肽分子<sup>[2]</sup>。在临床上，基于小分子肽的放射性药物已经在肿瘤、血栓、炎症等受体表达丰富的病灶诊治过程中有较为广泛的应用。

### 2.1 血栓显像剂

静脉或动脉血栓的形成都会危及生命。因此，开发非创伤性血栓显像剂，提高准确性，将是核医学诊断中一个富有挑战性的课题。近年来，血栓和栓塞的探测显像剂成为了放射性药物发展的热点之一。

在快速增长的血栓中，被活化的血小板表达出受体 GPIIb/IIIa (糖蛋白 IIb/IIIa)，可识别带有 RGD (精-甘-天冬氨酸) 三肽序列的蛋白质或多肽，而周围未活化的血小板不表达该受体，因此可用 GPIIb/IIIa 作为血栓的显像靶。

<sup>125</sup>I 标记的纤维蛋白原和 <sup>111</sup>In 标记的血小板由于探测手段、显像时间等问题，没有得到广泛应用。血小板抗体虽然可直接与血栓表面的 GPIIb/IIIa 受体亲和，但由于抗体标记的复杂性和易失活的原因，亦没有应用于临床。直到 1998 年，以 <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-P280 (<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-AcuTech<sup>®</sup>) 为代表的基于 RGD 肽序列及其类似物的 <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup> 标记小分子肽的开发，解决了稳定性和亲和性等一系列问题，血栓显像开始用于临床<sup>[3]</sup>，见表 1。

表 1 用于血栓探测的小分子肽

肽	目标受体
AcuTech(P280)	血小板(GPIIb/IIIa)
DMP-444	血小板(GPIIb/IIIa)
Bitistatin	血小板(GPIIb/IIIa)
纤维键合主体肽	纤维上的纤维结合素位点
TP1201	血小板(CD 36)
TP1301	血小板(CD 36)
TP850	纤维的 γ 链

P280 为含有 26 个氨基酸的多肽，它含有两个 RGD 序列与 GPIIb/IIIa 受体亲和，序列中含有环状的甲硫氨酸和 D 构型氨基酸，从而保证肽链的稳定性。另外，肽链上的两个 N<sub>3</sub>S 核用于 <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup> 标记并保证标记率<sup>[3]</sup>。<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-P280 目前已经用作临床血栓探测放射性药物，III 期临床数据表明<sup>[4]</sup>，如果综合考虑二次或多次连续显像的结果可以提高检出率，基本认为可以代替 <sup>125</sup>I 标记纤维蛋白原。但是，其对肺栓塞的诊断仍有待进一步研究。

### 2.2 炎症/感染显像剂

目前，<sup>111</sup>In 和 <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的 WBC(白细胞)已经取代 <sup>67</sup>Ga-柠檬酸镓应用于临床作为炎症和感染的显像剂。但是，由于体外标记 WBC 过程复杂、标

记率低、易污染等缺点，研究者们将重点转移到体内标记 WBC 上来，主要目标集中在对抗原和 WBC 上表达的受体有特异亲和的抗体或小分子肽上<sup>[3]</sup>，如表 2 所示。目前已有 P483H 和 RP128 进入临床使用阶段。

表 2 用于炎症探测的小分子肽

肽	靶受体
趋化肽	PMN* 上的甲酸化肽受体
P483H	未知的特异 PMN 联结位点
RP-128	PMN 上的促吞噬素,巨噬细胞等
弹性蛋白酶抑制因子	噬中心粒细胞弹性蛋白
人源促吞噬蛋白-1	细菌上的阳离子联结位点
TP750	PMN 上的 C5a 受体

\*PMN 为多形核中性粒细胞

P483H 是一种感染/炎症显像剂。它的 C 端是包含取自血小板因子-4 的肝磷脂键合序列，N 端是一个富赖氨酸序列，增强肾清除。药代动力学研究表明，<sup>99m</sup>Tc-P483H 在生物体内先是与肺中 WBC 迅速结合，然后缓慢释放，在 1~2h 内对其他组织形成持续灌注，最后主要通过肾脏代谢清除。临床结果表明，<sup>99m</sup>Tc-P483H 的灵敏度、检出率、正确率分别为 82%、77%、86%<sup>[5]</sup>，比 <sup>111</sup>In-WBC 要低。

RP-128 是一个联结到促吞噬素受体上的五肽，而促吞噬素 (Thr-Lys-Pro-Arg) 是人体 IgG 的一部分。RP-128 对亲神经体和巨噬细胞的吞噬活性有激发作用，甚至比促吞噬素本身对受体的亲和力还要高 4 倍。在一些小型研究中<sup>[6]</sup>，得到 <sup>99m</sup>Tc-RP-128 的灵敏度、检出率、准确率分别为 73%、64%、68%，但是假阳性比较高，达到 36%。

2.3 肿瘤受体放射性药物

肿瘤组织中通常有多种调节肽的受体表达或者过度表达，所以相对于其他肿瘤显像剂，肽类的放射性药物能够更加准确和特异地定位原发性和转移性肿瘤。以受体为靶的肽分子具有探测原发位点、辨认转移损伤、引导外科介入、确定肿瘤发展阶段并估计治疗药物的疗效等潜力，所以它们在显像剂研究方面是近年来的热点。同时，如果标记上合适的核素，它们也有可能被用作放射性治疗药物<sup>[3]</sup>

2.3.1 肿瘤显像剂

自 1976 年开始对生长抑素受体显像进行研究

以来，已经有多种标记肽被应用于临床<sup>[7]</sup>。目前，已有两种显像剂成为注册商品，一是 <sup>111</sup>In-DTPA-phe<sup>1</sup>-octretide，即 OctreScan<sup>®</sup>，另一种是 <sup>99m</sup>Tc-depreotide (P829)，即 NeoTect<sup>®</sup>。标记肽种类主要包括：奥曲肽、VIP (血管活性肠肽)、CRP (胃泌素释放肽)、α-MSH (α-胆汁酸激发激素)、NT (神经紧张肽) 等，如表 3 所示。

2.3.2 肿瘤治疗剂

最初，放射性核素治疗通常只针对无法进行放疗和化疗的难治患者。自 Zevalin 和 Bexxar 两种药物对 B-细胞淋巴瘤成功进行放射性免疫治疗以后，放射性核素标记的治疗剂的研究才开始受到更多的关注。

为了治疗的目的，了解肿瘤病理生理学的多样性十分重要。首先，如果肿瘤实体已经较好地形成血管，小分子肽就比较容易分散在肿瘤实体上，它可以完全连接在均匀分布于肿瘤的受体上，即内化在肿瘤上，如果肽-放射性核素结合物只连接在细胞表面的话，它将不能内化；如果肿瘤没有完全形成血管，肽结合物也不能内化，则只有选用有足够高的 β 射线能量的放射性核素 (如：<sup>90</sup>Y)，这样治疗的目的也可以达到，此时核素杀死细胞的过程将只发生在细胞表面或肿瘤周边，只有邻近区域或坏死中心区域附近的细胞可被照射。当然，这样也会照射正常细胞，增加毒性。另外，用 <sup>90</sup>Y 的另一个缺点是它不发出 γ 射线，无法用显像技术进行跟踪。选用大剂量的 <sup>111</sup>In 产生的俄歇电子可供治疗以替代 <sup>90</sup>Y，但是俄歇电子在组织中的穿透能力很弱 (0.02~10μm)，因此，核素定位对于其治疗效果就显得尤其关键。使双链 DNA 断裂才能对细胞产生最致命的损伤，这意味着含核素的化合物能够内化到靶细胞上将是 <sup>111</sup>In 应用于治疗的前提，这才能使俄歇电子与关键的细胞组成发生作用，特别是和 DNA，同时减小对邻近正常细胞的毒性。

<sup>111</sup>In-OctreScan

<sup>111</sup>In-OctreScan 的生物半衰期可达 700h，而且首先定位在细胞膜，最后嵌入细胞核。因此，许多研究小组已用 <sup>111</sup>In-OctreScan 进行一些难以治愈的神经内分泌疾病的治疗，均在 I、II 期临床实验阶段。

<sup>90</sup>Y-DOTA(四氮四乙酸环十二烷)-octreotide

D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide-DOTA ( DOTATOC) 即

表3 用于肿瘤探测的小分子肽

类型	标记肽	药物动力学性质和临床应用特点
奥曲肽类似物	$^{125}\text{I}$ -octreotide	肝胆管分泌,腹部本底太高,临床不再使用。
	$^{111}\text{In}$ -DTPA-Dphe <sup>1</sup> -octreotide(OctreoScan <sup>®</sup> )	肾分泌,有低肝本底和腹积累;与生长抑素受体2-和5-亚型存在数目正相关;对神经节细胞瘤、胃肠胰肿瘤、类癌瘤和胃泌素瘤已经建立了较为完整有效的诊断方法;灵敏度在60%-90%之间,检出率均在80%以上。生长抑素受体在一些肿瘤上没有表达是灵敏度出现偏低的主要原因。
	$^{99\text{Tc}}$ -depreotide(P829, NeoTect <sup>®</sup> )	血清清除较快,对生长抑素受体的2-、3-、5-亚型都有较高的亲和性( $K_d=2\text{nmol/L}$ );对原发和扩散肿瘤细胞高度亲和,尤其对恶性肺肿瘤显像较好;灵敏度、检出率和正确率分别为70%、79%~86%和72%~74%。
	$^{99\text{Tc}}$ -HYNIC-TOC	较强亲水性和肽酶耐受性;具有比 $^{111}\text{In}$ -OctreoScan更高的受体亲和性;注射后10min就可以进行肺部和腹部的肿瘤显像;优于OctreoScan的肿瘤/肾和肿瘤/肝比;可内化在大鼠胰腺癌细胞链AR4-2J上。
VIP类似物	$^{125}\text{I}$ -VIP	对肠腺和内分泌腺癌显像效果好,能在仅有初级损伤的阶段达90%的灵敏度。肿瘤/血、肿瘤/肌肉比随时间增加而提高;肺摄取较低;注射后2h全身显像。
	$^{99\text{Tc}}$ -TP3654	
GRP类似物	$^{99\text{Tc}}$ -RP527	肿瘤摄取和肿瘤/肌肉比高;快速的肝胆管分泌;显像时间稍长。
	$^{99\text{Tc}}$ -demobesin	定位迅速,选择性高;肾清除快;能内化在人PC-3细胞上。
$\alpha$ -MSH类似物	$^{99\text{Tc}}$ -CCMSH	肾清除快;肿瘤吸收和保留性质较好;同时注射赖氨酸能降低非定位的肾吸收,同时保持优良的肿瘤靶性质。
NT类似物	$^{111}\text{In}$ -DTPA-NT(8-13)类似物	受体存在于非内分泌腺癌、小细胞癌、人类克隆癌和脑膜瘤;受体的亲和性好( $K_d=3.5\text{nm}$ )。
	$^{99\text{Tc}}$ -His-NT	对HT29(人体克隆癌细胞链)表现特异性连接( $K_d=0.64\text{nm}$ );大约80%的细胞键合活动是内化的。

SMT487,与 $^{111}\text{In}$ 和 $^{90}\text{Y}$ 的结合物均较稳定,并且标记后与生长抑素受体的亲和力也保持在nmol量级。Otte A等<sup>[8]</sup>研究表明, $^{111}\text{In}$ -DOTATOC与 $^{111}\text{In}$ -OctreoScan有相同的诊断精确性,而且能更快从血液和其他组织清除。目前,II期临床主要针对乳腺癌和小细胞肺癌的治疗。

#### $^{64}\text{Cu}$ -TETA-octreotide

利用TETA(三乙烷羟化四甲胺)作双功能螯合剂可以将 $^{64}\text{Cu}$ 连接到奥曲肽上。 $^{64}\text{Cu}$ 的优点在于可以同时放出 $\beta^-$ 和 $\beta^+$ 射线,因此它既可提供PET显像,又能作为治疗剂应用。对8例神经内分泌疾病患者分别用 $^{111}\text{In}$ -OctreoScan和 $^{64}\text{Cu}$ -TETA-octreotide的数据相对照发现,5例中二者对损伤的辨认一致,有2例 $^{64}\text{Cu}$ -TETA-octreotide辨认出更多的损伤,但有1例误诊<sup>[9]</sup>;  $^{64}\text{Cu}$ 能很快从血液中清除,4h后只有8%ID(注射剂量)仍在循环中存在,吸收剂量相对其他治疗剂要低。

#### $^{111}\text{In}$ -EGF(表皮生长因子)

$^{111}\text{In}$ -EGF在正常小鼠和乳腺癌组织细胞中的

分布说明, $^{111}\text{In}$ -EGF能快速内化在受体存在的细胞上,15%可以进入细胞核部分。高剂量的 $^{111}\text{In}$ -EGF可以降低受体在细胞的生长速率并将成活率降至1%左右。目前未发现 $^{111}\text{In}$ -EGF存在肝或肾毒性。可以认为, $^{111}\text{In}$ -EGF具有成为一种肿瘤治疗剂的潜力<sup>[10]</sup>。

### 3 结语

综上所述,小分子肽已经在放射性药物领域充分显示了它的优势,为利用核素进行诊断和治疗提供了一条新的重要的思路,尤其是在肿瘤诊治方面。它们普遍具有较小的分子质量,因而有较好的组织穿透能力,对受体有高度亲和性,同时与受体连接以后能够内化到肿瘤细胞上,所以,它们的用途不仅在于能对各种肿瘤准确定位,而且为进行内照射治疗提供了载体基础。目前完成的对小分子肽类药物的研究只是沧海一粟,还有大量的有潜力的肽分子可供研究开发,这些研究正在进行。

## 参考文献:

- [ 1 ] Behr TM, Behe M, Becker W. Diagnostic applications of radiolabeled peptides in nuclear endocrinology [J]. *Q J Nucl Med*, 1999, (43): 268-280.
- [ 2 ] Ronald E, Weiner and Thakur ML. Radiolabeled peptides in diagnosis and therapy [J]. *Semin Nucl Med*, 2001, 31(4): 296-311.
- [ 3 ] Okarvi SM. Recent development in  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled peptide based radiopharmaceuticals: An overview [J]. *Nucl Med Commn*, 1999, 20: 1093-1113.
- [ 4 ] Taillefer R, Barnes D, Hill J, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -Apcitide and correlation with contrast enhanced venography in detection of acute deep vein thrombosis [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(12): 2029-2035.
- [ 5 ] Palestro CJ, Tomas MB, Bhargava KK, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -P483H for imaging infection: Phase 2 multicenter trial results [J]. *Nucl Med*, 1999, 40:15P.
- [ 6 ] Iles DL, Goodbody AE, Cockeram A, et al. Apilot phase II clinical study on imaging inflammatory lesions in patients with Crohn's disease using  $^{99m}\text{Tc}$ -RP128 [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39: 271p.
- [ 7 ] Virgolini I. New trend in peptide receptor radioligands [J]. *Q J Nucl Med*, 2001, 45(2): 153-159.
- [ 8 ] Otte A, Jermann E, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy [J]. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24(7): 792-795.
- [ 9 ] Anderson CJ, Dehdashi F, et al.  $^{64}\text{Cu}$ -TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(2): 213-221.
- [ 10 ] Reilly RM, Kiarash R, Cameron RG, et al.  $^{111}\text{In}$  labeled EGF is selectively radiotoxic to human breast cancer cells over-expressing EGFR [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(3): 429-438.
- [ 4 ] Couturier O, Faivre C A, Filippovich IV, et al. Validation of  $^{213}\text{Bi}$  alpha radioimmunotherapy for multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 3165s-3170s.
- [ 5 ] Palm S, Back T, Claesson I, et al. Effects of the alpha particle emitter At-211 and low dose rate gamma radiation on the human cell line Colo-205 as studies with a growth assay [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18: 1671-1676.
- [ 6 ] Gautherot E, Rouvier E, Danel L, et al. Pretargeted radioimmunotherapy of human colorectal xenografts with bispecific antibody and  $^{131}\text{I}$  labeled bivalent hapten [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41: 480-487.
- [ 7 ] Wiseman GA, Write CA, Stabin M, et al. Phase I/II  $^{90}\text{Y}$ -zevalin radioimmunotherapy dosimetry result in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27: 766-777.
- [ 8 ] O'Donnell RT, Shen S, Denardo SJ, et al. A phase I study of  $^{90}\text{Y}$ -2IT-BAD-Lym-1 in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20: 3647-3655.
- [ 9 ] Kinuya S, Yokoyama K, Kawashima A, et al. Radioimmunotherapy with  $^{186}\text{Re}$ -labeled mono-clonal antibody to treat liver metastases of colon cancer cells in nude mice [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2002, 17: 681-687.
- [ 10 ] Lou C, Chen ZN, Bian HJ, et al. Pharmacokinetics of radioimmunotherapeutic agent of direct labeling mAb  $^{186}\text{Re}$ -HAb18 [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8: 69-73.
- [ 11 ] Iznaga-Escobar N. Direct radiolabeling of mono-clonal antibodies with rhenium-188 for radioimmunotherapy of solid tumors — a review of radiolabeling characteristics, quality control and in vitro stability studies [J]. *Appl Radiat Isot*, 2001, 54: 399-406.
- [ 12 ] Gestin JF, Loussouarn A, Bardies M, et al. Two step targeting of xenografted colon carcinoma using a bispecific antibody and  $^{186}\text{Re}$  labeled bivalent hapten: biodistribution and dosimetry studies [J]. *J Nucl Med*, 2001, 42: 146-153.
- [ 13 ] Denardo GL, Denardo SJ, Donnell RT, et al. Are Radiometal labeled antibodies better than iodine-131-labeled antibodies: comparative pharmacokinetics and dosimetry of copper 67, iodine 131 and yttrium 90 labeled lym-1 antibody in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Clin Lymphoma*, 2000, 1: 118-126.
- [ 14 ] Neves M, Kling A, Lambrecht RM. Radionuclide production for therapeutic radiopharmaceuticals [J]. *Appl Radiat Isot*, 2002, 57: 657-664.
- [ 15 ] Ward RL, Packham D, Smythe AM, et al. Phase I clinical trial of the chimeric monoclonal antibody (c30.6) in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 4674-4683.
- [ 16 ] Chrastina A, Pastorekova S, Pastored J. Immunotargeting of human cervical carcinoma xenograft expressing CA IX tumor-associated antigen by  $^{125}\text{I}$ -labeled M75 monoclonal antibody [J]. *Neoplasma*, 2003, 50: 13-21.

(上接第150页)