

分子探针 ^{131}I -ch4E5的制备及其动物实验研究

Preparation of molecular probe ^{131}I -ch4E5 and its animal experiment research

Luo Yangzi, Qiu Yuhua, Zhang Yuna, Zhai Shijun

引用本文:

罗阳子, 邱玉华, 张玉娜, 等. 分子探针 ^{131}I -ch4E5的制备及其动物实验研究[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(6): 354-359. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185

Luo Yangzi, Qiu Yuhua, Zhang Yuna, et al. Preparation of molecular probe ^{131}I -ch4E5 and its animal experiment research[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(6): 354-359. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型细胞凋亡分子探针 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -CP3-peptide的制备及在肺腺癌细胞系体内外的实验研究

Preparation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -CP3-peptide and *in vitro* and *in vivo* study of lung adenocarcinoma cell lines

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(1): 40-46 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.008>

多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 661-666 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074>

弥漫性大B细胞淋巴瘤预后因素研究进展

The progression of prognostic markers in diffuse large B cell lymphoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 182-188 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201902039-00007>

PET/CT不同评价体系在弥漫性大B细胞淋巴瘤预后评估中的应用

Application of different PET/CT evaluation systems in the prognosis evaluation of diffuse large B-cell lymphoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(2): 99-104 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.02.005>

以血管生成为分子靶点的放射性核素显像分子探针在肿瘤个体化用药中的应用

Targeting angiogenesis of radionuclide imaging molecular probes for tumor individualized medicine

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(5): 363-369 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.011>

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记lncRNA HOTAIR反义寡核苷酸探针的制备及其对人脑胶质瘤U87细胞活性的影响

Preparation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ labeled lncRNA HOTAIR antisense probe and its effect on the activity of human glioma U87 cells

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(3): 162-169 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202011020-00024>

· 基础研究 ·

分子探针¹³¹I-ch4E5的制备及其动物实验研究

罗阳子¹ 邱玉华² 张玉娜¹ 翟士军¹

¹上海市普陀区人民医院核医学科, 上海 200060; ²苏州大学医学部免疫学系, 苏州 215123

通信作者: 翟士军, Email: zhaishijun@126.com

【摘要】目的 探讨靶向B细胞淋巴瘤的分子探针¹³¹I-ch4E5的制备方法及其对荷人B细胞淋巴瘤裸鼠的抑瘤作用。**方法** 采用Iodogen法用¹³¹I标记抗CD80的人-鼠嵌合抗体ch4E5, 采用放射性薄层色谱扫描法测定标记率和放射化学纯度。(1)体外实验: 在含细胞数为 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 、 5×10^{10} 、 1×10^{11} 个/L的人B细胞淋巴瘤Raji细胞的离心管中分别加入¹³¹I-ch4E5溶液, 同时设置非特异结合对照管, 测量每管沉淀的放射性计数, 计算Raji细胞与¹³¹I-ch4E5的特异性结合率。(2)体内实验: 3只荷瘤裸鼠尾静脉注射7.4 MBq的¹³¹I-ch4E5, 72 h后处死, 分别取肿瘤、血等14种脏器或组织, 分别计算肿瘤与正常组织的放射性比值(T/NT); 将15只荷瘤裸鼠按随机数字表法分为3组, 分别经尾静脉注射¹³¹I-ch4E5(¹³¹I-ch4E5组)、未标记的ch4E5(ch4E5组)及生理盐水(对照组), 观察3组荷瘤裸鼠的肿瘤生长情况, 给药后第15天计算肿瘤生长抑制率; 之后处死荷瘤裸鼠取肿瘤组织, 采用苏木精-伊红染色法做组织病理学检查。2组间的比较采用两独立样本t检验。**结果** ¹³¹I-ch4E5的标记率为(84.2±2.4)%、放射化学纯度为(97.1±1.1)%。(1)体外实验: ¹³¹I-ch4E5与Raji细胞的结合率随细胞数量的增加而升高, 最大结合率为(38.2±2.3)%。(2)体内实验: ¹³¹I-ch4E5在荷人B细胞淋巴瘤裸鼠体内的分布具有靶向性, 肿瘤与肌肉的T/NT最大为7.30; 与ch4E5组、对照组比较, ¹³¹I-ch4E5组肿瘤生长减慢, 差异均有统计学意义($t=2.889$ 、 6.516 , 均 $P<0.05$); 给药后第15天, ¹³¹I-ch4E5组肿瘤抑制率为71.7%、ch4E5组为43.4%。组织病理学检查结果同样显示¹³¹I-ch4E5的治疗效果更明显。**结论** 自制分子探针¹³¹I-ch4E5的标记率及放射化学纯度高, 且对荷人B细胞淋巴瘤裸鼠肿瘤生长有明显的抑制作用, 为进一步研究¹³¹I-ch4E5在放射免疫治疗中的应用提供了实验依据。

【关键词】 分子探针; 碘放射性同位素; ch4E5; 淋巴瘤, B细胞; 放射免疫疗法; 荷瘤裸鼠
DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185)

Preparation of molecular probe ¹³¹I-ch4E5 and its animal experiment research

Luo Yangzi¹, Qiu Yuhua², Zhang Yuna¹, Zhai Shijun¹

¹Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Shanghai Putuo District, Shanghai 200060, China; ²Department of Immunology, School of Medicine, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: Zhai Shijun, Email: zhaishijun@126.com

【Abstract】Objective To investigate the preparation method of a molecular probe ¹³¹I-ch4E5 for targeting B-cell lymphoma and its anti-tumor effect in human B-cell lymphoma-bearing nude mouse model. **Methods** The anti-CD80 human-mouse chimeric antibody ch4E5 was labeled with ¹³¹I through the Iodogen method, and its labeling rate and radiochemical purity were determined by radioactive thin layer chromatography scanning method. (1) *In vitro* experiments: ¹³¹I-ch4E5 solution was added to cyto centrifuge tubes containing 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} , 5×10^{10} , and 1×10^{11} cells/L of human B-cell lymphoma cells (Raji cells) and to non-specific binding control tubes. Radioactivity counts per tube of precipitation were measured to calculate the specific binding rate of Raji cells to ¹³¹I-ch4E5. (2) *In vivo* experiments: 7.4 MBq of ¹³¹I-ch4E5 was injected into three tumor-bearing nude

mice via the tail vein. After 72 h, the tumor-bearing nude mice were sacrificed. Fourteen organs or tissues, such as tumor and blood, were harvested and weighed, and their radioactivity was measured. The radioactivity ratio of tumor to normal tissue (T/NT) was calculated. In the treatment study, 15 tumor-bearing nude mice were divided into three groups according to the random number table method and injected with ^{131}I -ch4E5 (^{131}I -ch4E5 group), unlabeled ch4E5 (ch4E5 group), and normal saline (control group) through the tail vein. Tumor growth was observed in the three groups. After 15 days, the tumor inhibition rate was calculated, and then the tumor-bearing nude mice were sacrificed to harvest tumor tissues for histopathological examination by hematoxylin-eosin staining. Comparisons between the two groups were performed using two independent samples *t*-test. **Results** The labeling rate of ^{131}I -ch4E5 was $(84.2\pm 2.4)\%$, and the radiochemical purity was $(97.1\pm 1.1)\%$. (1) *In vitro* experiments: the binding rate of ^{131}I -ch4E5 to Raji cells increased with increasing cell concentration, and the maximum binding rate was $(38.2\pm 2.3)\%$. (2) *In vivo* experiments: the distribution of ^{131}I -ch4E5 in human B-cell lymphoma-bearing nude mice was targeted, and the maximum T/NT ratio of tumor to muscle was 7.30. Compared with the ch4E5 and control groups, the ^{131}I -ch4E5 group exhibited decreased tumor growth, and the difference was statistically significant ($t=2.889, 6.516$; both $P<0.05$). Fifteen days after the administration, the tumor inhibition rate was 71.7% in the ^{131}I -ch4E5 group and 43.4% in the ch4E5 group. The histopathological examination results showed that tumor cell necrosis was observed in both treatment groups, and the therapeutic efficacy of the ^{131}I -ch4E5 group was superior to that of the ch4E5 group. **Conclusion** The self-made molecular probe ^{131}I -ch4E5 has high labeling rate and radiochemical purity, and has a significant inhibitory effect on the tumor growth of human B-cell lymphoma-bearing nude mice, which provides an experimental basis for further research on the application of ^{131}I -ch4E5 in radioimmunotherapy.

【Key words】 Molecular probes; Iodine radioisotopes; ch4E5; Lymphoma, B-cell; Radioimmunotherapy; Tumor-bearing nude mice

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009013-00185)

基因工程抗体 ch4E5 是近年来研制出的针对 CD80 分子的人-鼠嵌合抗体^[1], 其与人 B 细胞淋巴瘤 Raji 细胞有较高的亲和力, 并能抑制该类肿瘤细胞的生长增殖^[2]。放射免疫治疗 (radioimmunotherapy, RIT) 是将单克隆抗体与放射性核素连接, 注入体内后与肿瘤细胞特异性结合, 并利用射线对肿瘤的辐射生物效应而达到治疗目的, 对于放射线敏感的淋巴瘤的治疗有重要的理论意义和临床价值^[3-4]。放射性核素 ^{131}I 标记技术已被广泛应用于基础和临床医学研究, 但其对 ch4E5 的放射性核素标记尚未见报道。本研究采用 Iodogen 法对 ch4E5 进行 ^{131}I 标记制备分子探针 ^{131}I -ch4E5, 并探索 ^{131}I -ch4E5 在体外对人 B 细胞淋巴瘤 Raji 细胞的亲和作用, 及其在荷瘤裸鼠体内的生物学分布和对荷瘤裸鼠的抑瘤作用。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

人-鼠嵌合抗体 ch4E5 及人 B 细胞淋巴瘤 Raji

细胞均由苏州大学医学部免疫学系提供。Iodogen 购自美国 Sigma 公司, Na^{131}I 购自成都中核高通同位素股份有限公司, PD10 柱购自美国 GE Healthcare Life Sciences 公司, RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司, 碘化钾 (分析纯) 购自国药集团化学试剂上海有限公司。CRC-15R 放射性活度计购自美国 Capintec 公司, AR-2000 放射性薄层色谱仪购自美国 Bioscan 公司, GC-911 γ 放射免疫计数器购自安徽中科中佳科学仪器有限公司, CR3 低温离心机 and CO_2 培养箱均购自法国 Jouan 公司。

1.2 实验动物

30 只 CBALB/C 裸鼠购自中国科学院上海实验动物中心 [许可证号: SYXK(沪)2019-0004], 4 周龄, 体重 16~20 g, 雌雄不限。饲养条件: 温度 $(22\pm 2)^\circ\text{C}$, 湿度 $(50\pm 10)\%$, 12 h 光明、12 h 黑暗交替, 自由饮用无菌水和进食无特定病原体级鼠繁殖饲料。实验期间观察动物活动及生存状态。

1.3 分子探针¹³¹I-ch4E5的制备

采用 Iodogen 法进行¹³¹I 标记。在含有 30 μg Iodogen 的反应管中依次加入 ch4E5 80 μg、Na¹³¹I 溶液 100 μl (55.5 MBq), 轻轻摇动, 室温反应 10 min。反应完毕后加入 0.05 mol/L 磷酸缓冲液 250 μl, 将反应液移入另一管中, 静置 5 min。将反应混合物用 PD10 柱分离纯化, 收集所有的流出液, 即为¹³¹I-ch4E5。采用放射性薄层色谱扫描法测定标记率和放射化学纯度。

1.4 ¹³¹I-ch4E5 的稳定性

将¹³¹I-ch4E5 分别加入到人血清和 PBS(pH=7.4) 中(1:10), 置 37℃ 条件下, 检测放置第 1、3、5 天后¹³¹I-ch4E5 的放射化学纯度。

1.5 ¹³¹I-ch4E5 免疫活性的检测

配制细胞数分别为 1×10⁸、1×10⁹、1×10¹⁰、5×10¹⁰、1×10¹¹ 个/L 的 Raji 细胞悬液, 各取 100 μl 细胞悬液加入离心管中, 每个浓度均设 3 支平行管。每管加入 20 μl 的¹³¹I-ch4E5 溶液(每分钟脉冲数约 5×10⁴), 混匀, 37℃ 培养 2 h; 加入 0.05 mol/L 的 PBS 500 μl(pH=7.4), 摇匀, 4℃ 低温离心(2000 r/min, 离心半径 12 cm) 10 min, 吸出上清液, 用 PBS 洗涤沉淀 2 次, 测量沉淀的放射性计数, 计算细胞结合率。同时设置非特异结合对照管: 分别取各浓度细胞悬液 100 μl 加入离心管中, 均设 3 支平行管, 先加入 2 μl ch4E5(1 g/L), 然后加入 20 μl 的¹³¹I-ch4E5 溶液, 其余步骤同上。特异性结合率(%)=总细胞结合率(%)–非特异性细胞结合率(%)。

1.6 荷人淋巴瘤裸鼠模型的建立

采用皮下种植的方法, 将处于对数生长期的 Raji 细胞悬液按每只 1×10⁷ 个/L(0.1 ml) 接种于裸鼠右侧腋窝皮下。待肿瘤生长至长径 1 cm 左右时用于实验。

1.7 ¹³¹I-ch4E5 在荷瘤裸鼠体内的生物学分布

3 只荷瘤裸鼠于给药前 3 天, 每天用 10% 碘化钾溶液 200 μl 灌胃。每只荷瘤裸鼠均经尾静脉注射¹³¹I-ch4E5 7.4 MBq(0.2 ml), 72 h 后处死裸鼠, 分别取血液、心脏、肝、脾、肺、肾、胃、肠、胰腺、肌肉、骨、甲状腺、脑和肿瘤组织, 称重并用 γ 放射免疫计数器测量放射性计数, 计算 T/NT。

1.8 ¹³¹I-ch4E5 对荷瘤裸鼠的抑瘤作用

将 15 只荷瘤裸鼠按随机数字表法分为 3 组, 每组 5 只, 给药前 3 天各组小鼠持续用 0.1% 碘化

钾溶液作为饮用水至实验结束。¹³¹I-ch4E5 组: 尾静脉注射¹³¹I-ch4E5 11.1 MBq/只; ch4E5 组: 尾静脉注射 ch4E5 20 μg/只; 对照组: 尾静脉注射生理盐水 0.2 ml/只。

观察肿瘤体积变化: 每隔 3 天测量肿瘤的长径和短径, 计算肿瘤体积, 肿瘤体积 $V=a \times b^2/2$ (a 为长径、b 为短径, 单位: mm), 将用药前的各组体积归 1, 计算体积变化, 持续观察 15 d。计算肿瘤生长抑制率, 抑制率(%)=(V₀-V_n)/V₀×100%(V₀ 为对照组的肿瘤体积, V_n 为治疗组的肿瘤体积)。

组织病理学检查: 用药后第 15 天处死荷瘤裸鼠, 分离肿瘤, 用 10% 甲醛固定, 采用苏木精-伊红染色法做组织病理学检查。

1.9 统计学分析

应用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间的比较采用两独立样本 *t* 检验(方差齐)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分子探针¹³¹I-ch4E5 的制备

¹³¹I-ch4E5 的标记率为(84.2±2.4)%、放射化学纯度为(97.1±1.1)%、比活度为 584.1 MBq/mg。

2.2 ¹³¹I-ch4E5 的稳定性

¹³¹I-ch4E5 分别在血清和 PBS 中第 5 天后的放射化学纯度均大于 90%(表 1), 这说明标记抗体有较好的稳定性。

表 1 ¹³¹I-ch4E5 在血清和 PBS 中不同时间点的放射化学纯度($\bar{x} \pm s$, %)

Table 1 Radiochemical purity of ¹³¹I-ch4E5 at different time points in serum and PBS ($\bar{x} \pm s$, %)

类别	0 d	1 d	3 d	5 d
血清	97.10±1.07	96.88±1.51	96.14±0.33	94.76±0.28
PBS	97.10±1.07	95.23±1.09	93.03±1.91	91.32±1.27

注: PBS 为磷酸盐缓冲液

2.3 ¹³¹I-ch4E5 的免疫活性

¹³¹I-ch4E5 与 Raji 细胞的结合率如图 1 所示, 随着 Raji 细胞数量的增加其结合率逐渐升高, 当细胞数达到 5×10⁶ 以后则升高不明显, 其最大结合率为(38.2±2.3)%。

2.4 ¹³¹I-ch4E5 在荷瘤裸鼠体内的生物学分布

荷瘤裸鼠注射¹³¹I-ch4E5 72 h 后, 肿瘤与血液、

心脏、肝、脾、肺、肾、胃、肠、胰腺、肌肉、骨、甲状腺、脑组织的 T/NT 分别为 1.01±0.15、2.55±0.85、1.31±0.38、1.69±0.54、2.05±0.17、2.14±0.57、5.16±0.96、3.84±0.93、2.18±0.35、6.05±1.20、3.46±1.27、1.25±0.06、18.99±4.18，肿瘤与肌肉的 T/NT 最大为 7.30，这表明¹³¹I-ch4E5 在荷瘤裸鼠体内的分布具有靶向性。

2.5 ¹³¹I-ch4E5 对荷瘤裸鼠的抑瘤作用

由图 2 可见，对照组肿瘤生长较快，ch4E5 组

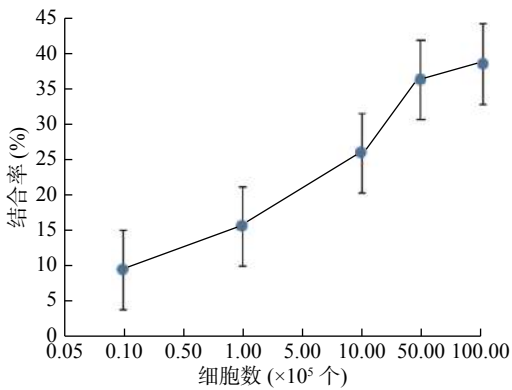


图 1 ¹³¹I-ch4E5 与人 B 细胞淋巴瘤 Raji 细胞的结合率

Figure 1 ¹³¹I-ch4E5 binding rate to human B-cell lymphoma Raji cells

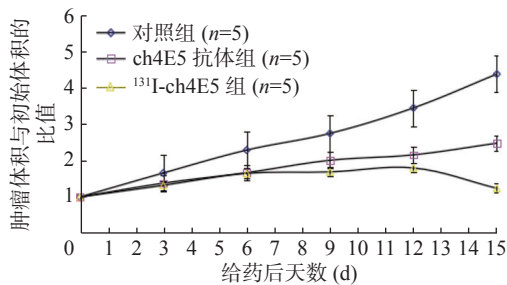


图 2 对照组、ch4E5 组、¹³¹I-ch4E5 组荷人 B 细胞淋巴瘤裸鼠的肿瘤生长曲线

Figure 2 Tumor growth curves of the human B-cell lymphoma-bearing nude mice in the control group, ch4E5 group, and ¹³¹I-ch4E5 group

肿瘤生长慢于对照组，2 组比较差异有统计学意义 ($t=3.309, P=0.030$)；¹³¹I-ch4E5 组肿瘤生长明显缓慢，与 ch4E5 组、对照组比较差异均有统计学意义 ($t=2.889, 6.516, P=0.044, 0.003$)。治疗后第 15 天，¹³¹I-ch4E5 组肿瘤抑制率为 71.7%，ch4E5 组肿瘤抑制率为 43.4%。

各组荷瘤裸鼠肿瘤的组织病理学检查结果如图 3 所示，对照组肿瘤细胞增生活跃，见较多的病理性核分裂像。与对照组比较，ch4E5 组病理性核分裂像相对较少，肿瘤细胞稀疏、个别核染色质浓缩、碎裂；¹³¹I-ch4E5 组肿瘤细胞显著减少，大片肿瘤细胞凝固性坏死。

3 讨论

近年来，RIT 在淋巴瘤治疗的基础研究和临床应用方面取得了较大的进展，目前对淋巴瘤以 CD20 为靶点的 RIT 研究已有报道^[5-8]，而针对 CD80 为靶点的 RIT 研究国内外报道较少。CD80 在 B 淋巴瘤细胞表面有较高的表达，据文献报道，其阳性表达率可达 92.7%，且该分子介导的信号与肿瘤细胞的恶性增殖及转移相关^[9]。本研究用¹³¹I 标记针对 CD80 的人-鼠嵌合抗体 ch4E5，制备了分子探针¹³¹I-ch4E5，通过体内外实验为 B 细胞淋巴瘤 CD80 为靶点的 RIT 研究提供实验依据。

人-鼠嵌合抗体是常见的基因工程抗体，即采用 DNA 重组技术将鼠源性抗体的重、轻链可变区基因插入到含有人抗体恒定区的表达载体中，转染哺乳动物细胞表达，其人源化程度达到 70% 左右。嵌合抗体能完整地保留鼠源性抗体的可变区，最大限度保持其亲和活性^[10-11]。采用基因工程技术构建的人-鼠嵌合抗体 ch4E5 既保留了其结构中天然结合抗原的完整 Fab 段，同时又可通过人 Fc 段

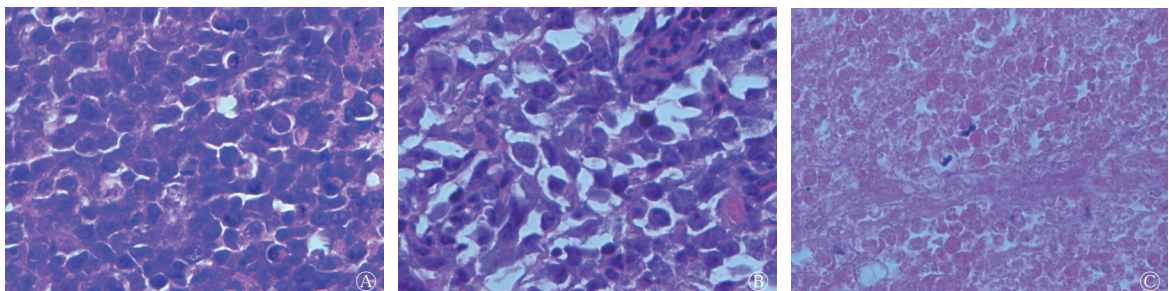


图 3 对照组(A)、ch4E5 组(B)、¹³¹I-ch4E5 组(C)荷人 B 细胞淋巴瘤裸鼠肿瘤的组织病理学检查图(苏木精-伊红染色法，×400)

Figure 3 Histopathological examination diagram of the tumors of the human B-cell lymphoma-bearing nude mice in the control group (A), ch4E5 group (B), and ¹³¹I-ch4E5 group (C) (hematoxylin-eosin staining method, × 400)

发挥高效的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用及调节免疫等功能^[12]。由于嵌合抗体中鼠源蛋白含量减少65%~70%，故应用人体后免疫原性将大大降低^[13]，从而减少人抗鼠抗体的产生。本研究中，¹³¹I标记ch4E5采用Iodogen法，Iodogen是一种温和的氧化剂，利用其化合物不溶于水的特性，可将碘化反应置于液相与固相之间，因此只将反应后的液相与固相分离即可自行终止反应，无需加入还原剂，故蛋白质在碘化反应过程中的损伤较小。Iodogen法操作简便，反应温度和反应时间易于控制，标记产物易于分离。本方法制备的分子探针¹³¹I-ch4E5具有较高的标记率和放射化学纯度，其分别在血清和PBS中显示了较好的稳定性，符合体内外示踪技术的要求。在体外¹³¹I-ch4E5与人B细胞淋巴瘤Raji细胞的结合率较高，这说明其与人B细胞淋巴瘤细胞有较好的亲和力。

在淋巴瘤治疗方面，RIT具有诸多独特的优势^[14-15]：放射性核素释放的β射线能穿透多个细胞直径的距离，发挥“交叉火力作用”；淋巴瘤细胞对射线高度敏感；在机体免疫缺陷、抗原表达不良或肿瘤免疫逃避等因素导致抗体及免疫毒素无效时，内照射仍可发挥杀伤作用；标记抗体保留了抗体本身所固有的抗肿瘤效应；淋巴瘤患者缺乏正常淋巴细胞及免疫力，产生人抗鼠抗体的概率较其他肿瘤低等等。本研究结果表明，¹³¹I-ch4E5对荷人B细胞淋巴瘤裸鼠的抑瘤作用明显，治疗后第15天对肿瘤的抑制率达到最高；组织病理学检查结果同样提示了¹³¹I-ch4E5治疗作用更为明显。这些结果说明¹³¹I-ch4E5结合到肿瘤细胞表面，利用抗体及射线对肿瘤的双效作用达到了更显著的治疗效果。

综上所述，本研究制备的分子探针¹³¹I-ch4E5标记率和放射化学纯度高，体内外实验结果均显示与人B细胞淋巴瘤有较好的亲和力，靶向性好，对荷人B细胞淋巴瘤裸鼠的肿瘤生长有明显的抑制作用，为进一步研究¹³¹I-ch4E5在RIT中的应用提供了实验依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 罗阳子负责文献的查阅、实验的实施、论文的撰写；邱玉华负责抗体的制备、参与论文的审核；张玉娜负责数据的整理及分析；翟士军负责研究命题的提出、实验的指导、论文的审阅

参 考 文 献

- [1] 徐耀瑜, 胡玲玲, 陈永井, 等. CD80 鼠-人嵌合抗体的 CHO 细胞表达及体外生物学功能的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(2): 114-117.
Xu YY, Hu LL, Chen YJ, et al. Expression of human-mouse chimeric antibody against CD80 in CHO cells and preliminary study on the biological activity *in vitro*[J]. Chin J Immunol, 2009, 25(2): 114-117.
- [2] 王艳茹, 邱玉华. 抗人 B7-1 人-鼠嵌合抗体体内外抑瘤作用研究[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(9): 753-756. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20150159.
Wang YR, Qiu YH. Inhibitory action of human-mouse chimeric antibody against B7-1 on tumor cell *in vivo* and *in vitro*[J]. Immunological Journal, 2015, 31(9): 753-756. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20150159.
- [3] Storto G, Renzo AD, Pellegrino T, et al. Assessment of metabolic response to radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-Cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Radiology, 2010, 254(1): 245-252. DOI: 10.1148/radiol.09090603.
- [4] Samaniego F, McLaughlin P, Neelapu SS, et al. Initial report of a phase II study with R-FND followed by ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy and rituximab maintenance in patients with untreated high-risk follicular lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(1): 58-67. DOI: 10.1080/10428194.2020.1821005.
- [5] Umyarova E, Chhabra S, Mims A, et al. Anti CD20 radioimmunotherapy and mtor inhibition in reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B Cell lymphomas[J]. J American Society Blood Marrow Transplant, 2015, 21(2 Suppl 1): S316-317. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.504.
- [6] Puronen CE, Cassaday RD, Stevenson PA, et al. Long-term follow-up of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and total body irradiation-based nonmyeloablative allogeneic transplant conditioning for persistent high-risk B cell lymphoma[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(11): 2211-2215. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.033.
- [7] Kitajima K, Okada M, Kashiwagi T, et al. Early evaluation of tumor response to ⁹⁰Y-ibritumomab radioimmunotherapy in relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma: what is the optimal timing for FDG-PET/CT?[J]. Eur Radiol, 2019, 29(7): 3935-3944. DOI: 10.1007/s00330-019-06134-7.
- [8] Bouroumeau A, Bussot L, Bonnefoix T, et al. Evaluation of CYCLON as a predictive biomarker of anti CD20 response in diffuse large B-Cell lymphoma[J]. Virchows Archiv Int J Pathol, 2019, 475 Suppl 1: S338.
- [9] 邱玉华, 季玉红, 郭玲, 等. 鼠抗人 B7-1 分子功能性单克隆抗体的制备及生物学特性[J]. 中国免疫学杂志, 2000, 16(11): 589-593. DOI: 10.3321/j.issn:1000-484X.2000.11.006.

- Qiu YH, Ji YH, Guo L, et al. Preparation of functional monoclonal antibody against human CD80 (B7-1) and analysis of its biological effects[J]. *Chin J Immunol*, 2000, 16(11): 589–593. DOI: 10.3321/j.issn:1000-484X.2000.11.006.
- [10] Li SS, Shen DY, Guo XP, et al. Construction, expression, and characterization of a novel human-mouse chimeric antibody, Hm3A4: a potential therapeutic agent for B and myeloid lineage leukemias[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(9): 778–785. DOI: 10.1089/dna.2018.4199.
- [11] Ikeda K, Koga T, Sasaki F, et al. Generation and characterization of a human-mouse chimeric high-affinity antibody that detects the DYKDDDDK FLAG peptide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 1077–1082. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.165.
- [12] Kaneko MK, Yamada S, Nakamura T, et al. Antitumor activity of chLpMab-2, a human-mouse chimeric cancer-specific antihuman podoplanin antibody, via antibody-dependent cellular cytotoxicity[J/OL]. *Cancer Med*, 2017, 6(4): 768–777[2021-05-13]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1049>. DOI: 10.1002/cam4.1049.
- [13] Mi L, Li W, Li MH, et al. Immunogenicity screening assay development for a novel human-mouse chimeric anti-CD147 monoclonal antibody (Metuzumab)[J]. *J Immunol Methods*, 2016, 433: 38–43. DOI: 10.1016/j.jim.2016.02.022.
- [14] Witzig TE. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: a new treatment approach for B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Drugs Today*, 2004, 40(2): 111–119. DOI: 10.1358/dot.2004.40.2.799423.
- [15] Press OW, Rasey J. Principles of radioimmunotherapy for hematologists and oncologists[J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(6 Suppl 12): S62–73.

(收稿日期: 2021-05-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

论文中有效数字的确定及数字使用的注意事项

1. 有效数字的确定: 有效数字是在测量中所能得到的有实际意义的数字。一个由有效数字构成的数值, 只有末位数字是估计数字, 其余各位数字都是准确的。有效数字与测量仪器的灵敏度有关, 以天平称重为例, 如果天平的灵敏度为 0.1 mg, 那么称重结果 12.34 mg 中, 12.3 mg 为准确数字, 0.04 mg 为估计数字, 2 项合在一起组成有效数字。(1) 计量资料: 平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)的位数, 除了取决于测量仪器的精密度外, 还取决于样本内个体的变异, 一般按标准差的 1/3 来确定。例如: (3.61 \pm 0.42) kg, 标准差的 1/3 为 0.14, 标准差波动在百克位, 即小数点后第 1 位上, 故应取到小数点后第 1 位, 即 3.6 \pm 0.4, 过多的位数并无意义。但是在一系列数值并列时, 小数点后的位数应一致。例如在 3.61 \pm 0.42、5.86 \pm 0.73、2.34 \pm 0.15 这样一组数据中, 第 3 组数据标准差 0.15 的 1/3 为 0.05, 在小数点后第 2 位, 则这组数据的有效位数均可取到第 2 位。(2) 计数资料: 以相对数表示时, 其有效位数要以分母确定, 分母 $<$ 10 时, 一般不用百分数表示, 如 5/8; 分母 10~99, 百分数到个位, 如 68%; 分母 100~999, 百分数到小数点后 1 位, 如 34.5%; 余类推。

2. 数字使用中的注意事项: (1) 尾数“0”多的 5 位以上数字, 可以改写为以万和亿为单位的数。一般情况下不得以十、百、千、十万、百万、千万、十亿、百亿、千亿等作单位(百、千、兆等词头除外)。例如: 1 800 000 可写成 180 万; 142 500 可写成 14.25 万, 不能写成 14 万 2 千 5 百; 5000 字不能写成 5 千字。(2) 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。数值有效位数末尾的“0”也不能省略, 应全部写出。例如: 1.500、1.750、2.000 不能写作 1.5、1.75、2。(3) 数值的修约按照 GB 8170-1987《数值修约规则》进行, 其简明口诀为“4 舍 6 入 5 看右, 5 后有数进上去, 尾数为 0 向左看, 左数奇进偶舍弃”。例如: 修约到 1 位小数, 12.149 修约为 12.1; 12.169 修约为 12.2; 12.150 修约为 12.2; 12.250 修约为 12.2。(4) 附带长度单位的数值相乘, 每个数值后单位不能省略。例如: 5 cm \times 8 cm \times 10 cm, 不能写成 5 \times 8 \times 10 cm 或 5 \times 8 \times 10 cm³。(5) 一系列数值的计量单位相同时, 可以仅在最末 1 个数字后写出单位符号, 例如: 60、80、100 mol/L, 不必写作 60 mol/L、80 mol/L、100 mol/L。(6) 用数字作分层或分组标志时, 要注意避免含混不清或数值不连续。

本刊编辑部