

224518

核医学进展

综述



1980

中华医学会第一届全国核医学学术会议筹委会

前 言

1980年5月在河北省石家庄市召开了中华医学会第一届全国核医学学术会议。为交流经验,普及和提高我国核医学水平,筹委会主任王世真教授组织全国核医学有关专家,编写“核医学进展”综述论文集,由学术组周前、唐谨、韩秀菊同志负责汇编成册,由于各作者交稿日期不一,第一集已于今年5月出版,本书为第二集。

由于我们水平有限,时间仓促,汇编工作中有错误之处,希望批评指正。

这次印刷工作,承蒙中医研究院印刷厂大力支持,在此表示感谢。

编 者

1980年9月

目 录

1	竞争分析的最新进展.....	王世真 (1)
2	小型加速器与发射型计算机断层的现状与发展.....	周 前 (12)
3	放射性碘治疗甲状腺机能亢进.....	卢调章 (19)
4	电子计算机在核医学中应用概况.....	屈建石 (30)
5	造血和血液核医学的进展.....	谭天秩 (45)
6	稳定同位素在医学上的应用.....	夏宗勤 (49)
7	放射性核素诊断甲状腺疾病的进展 (综述)	林祥通 (65)
8	骨骼和关节的放射性核检查.....	马寄晓 (80)
9	液体闪烁测量的若干进展.....	杨守礼 (88)

竞争分析的最新进展

中国医学科学院放射医学研究所 王世真

1975年9月中国科学技术情报所在无锡召开了竞争放射分析技术交流会。会上我曾作过《竞争放射分析近况》的报告⁽¹⁾。本文拟在上次报告的基础上作一些补充介绍。

国内概况

无锡会议总结了1975年我国第一次放射免疫分析会议以来国内在竞争放射分析领域中所取得的大量成果。交流的材料，从测定生物活性物质的品种看来，涉及三十几个项目。它们是：

促甲状腺激素 (TSH)
促肾上腺皮质激素 (ACTH)
生长激素 (GH)
促黄体生成素 (LH)
促黄体生成素释放激素 (LRH)
胰岛素
人绒毛膜促性腺激素 (HCG)
胃泌素
血管紧张素 I
血管紧张素 II
脑啡肽
徐缓激肽
皮质醇 (F)
皮质酮 (B)
11-去氧皮质酮 (DOC)
雌酮 (E_1)
雌二醇 (E_2)
雌三醇 (E_3)
醛固酮 (Ald)
甲状腺素 (T_4)
三碘甲腺原氨酸 (T_3)
环磷酸腺苷 (cAMP)
环磷酸鸟苷 (cGMP)
前列腺素 A (PGA)

(1) 王世真：竞争放射分析近况，江苏医药 5(12)，31，1979

前列腺素E (PGE)
前列腺素F (PGF)
肌红蛋白 (Mb)
白蛋白
甲胎蛋白 (AFP)
分泌型免疫球蛋白A (SIgA)
血清型免疫球蛋白A (IgA)
血清型免疫球蛋白G (IgG)
血清型免疫球蛋白D (IgD)
脱氧核糖核酸抗体 (DNA抗体)
免疫复合物
地高辛
强地松龙

从技术方法及实验条件看,会上交流了高比放射性类固醇的标记、酶促标记、受体分析、放射火箭电泳自显影、放射对流免疫电泳自显影、双抗体法、聚乙二醇分离法、炭末吸附法、固相法、电子计算机处理数据及自动加液装置等。

从各种测定项目的应用范围看,交流内容充分说明了竞争放射分析的重要性及使用的广泛性。例如,急性心肌梗塞的早期诊断,原发性肝癌、鼻咽癌、恶性滋养细胞瘤等癌症的早期诊断,地高辛、强地松龙等药物的监测,血吸虫病、地方性甲状腺肿、克汀病等地方病的研究,乙型肝炎等传染病的检查,计划生育的研究,针刺镇痛原理的研究,胃肠道疾病的临床分析,黄芪、灵芝等中草药作用原理的探讨,创伤愈合过程的研究,甲状腺功能亢进、高血压、糖尿病、关节炎、各种妇科、儿科等常见内分泌疾病的鉴别诊断,疫苗生产的质量鉴定等都是一些值得注意与推广的例子。

更令人满意的是,无锡会议对提高与普及竞争放射分析这一超微量分析技术,起到了有力的推动作用。半年多以来,这一领域的学术活动空前活跃,新方法不断建立,新试剂、新仪器相继投产。据初步了解,这些主要表现在:

1. 学术活动 北京、上海、天津、合肥等地有关单位先后举办了cGMP、PGs、T₃、胃泌素等专题学习班,或技术交流、鉴定会。中华医学会分会还举办了内容比较全面的放射免疫分析学习班,学员多达250人。

2. 新方法 以二碘甲腺原氨酸为原料,原子能研究所⁽²⁾已成功地制成了高比放射性(约1000 μ ci/ μ g)的甲状腺激素,为测定游离T₄、T₃及其代谢物提供了有利条件。许多单位在纯化抗原,改进抗血清的制备上也积累了不少经验。例如,上海细胞生物所与华山医院协作,所得到的T₃抗血清的最终稀释度达到1:100,000。

3. 新产品 最近投产向全国供应的药箱(亦称试剂盒)有cGMP、PGA、PGE、PGF、Mb、抗DNA抗体等6种。上海第二医学院与上海原子核所共同设计的,262厂生产的2100型自动液体闪烁计数器已向全国供货。生物物理所试制的可调微量加样器最近亦

(2) 韩春生:甲状腺素“家族”的碘化标记及其核医学中的应用,本会议资料

已鉴定投产。

我们深信,通过这次学术会议,我国的竞争放射分析工作必定会取得新的跃进。

国外动态

1979年5月7~10日在多伦多举行了“同位素及非同位素配体分析国际科学讨论会”。这次会议基本上反映了国际上竞争分析的新近动态。会上宣读了486篇论文,其中放射免疫分析占三分之一。值得注意的动向是,有关酶免疫吸附分析(ELISA, enzyme-link immunosorbent assay)、酶倍增免疫分析(EMIT, enzyme multiplied immunoassay)及荧光免疫分析(FIA, fluoroimmunoassay)的论文数目显著增加。会议期间举办了一个丰富多采的展览会,由许多厂商提供展品。这次会议讨论的主要问题有:

- (1) 垂体激素分析的标准化 对所有有关问题进行了详尽的分析。
- (2) 受体的一般性质及受体作为结合试剂 从临床应用角度比较了HCG的受体分析与 β HCG的放射免疫分析。受体作为纯化激素试剂的研究,也是一个大有希望的领域。
- (3) 甲状腺刺激免疫球蛋白(TSI, thyroid stimulating immunoglobulin)及其临床应用
- (4) 新生儿甲状腺功能普查方案 介绍了加拿大安大略省采用的具体方案,包括如何处理呈现阳性结果的病例。整个方案证明是有价值的,在经济上也是切实可行的。
- (5) 甲状腺与生殖 讨论了甲亢、甲低等不同甲状腺功能与性激素之间的关系。显然甲状腺激素对性激素的作用是有明显影响的。
- (6) 比浊法综述 创造了一种可以测定多种血清蛋白的可靠而通用的装置。
- (7) 以化学发光剂作为标记来进行甲状腺素测定所遇到的问题 化学发光目前尚未用于检验科常规试验。如果一些问题能够解决,它不失为一种快速而灵敏的方法。
- (8) 药物免疫分析 详细讨论了制备结合物所用的各种化学反应,以及标记方法的选择。
- (9) 异位激素作为肿瘤相关抗原 特别详细介绍了肽类肿瘤标记物在肺癌诊断中的价值。ACTH似乎是十分有希望的一种标记物。
- (10) 非激素肿瘤标记物,包括从AFP到CEA的许多被测物质,以及一批酶。
- (11) 乳腺癌中受体分析 讨论了这种分析中的一些问题,指出它在处理病人方案中的极其重要的地位。
- (12) 荧光免疫分析 叙述了可以用于测定大分子的一种非常优异的荧光免疫分析方法。
- (13) 极化荧光分析 主要阐明这种分析的理论方面。
- (14) 噬菌体免疫分析 尽管这种技术的灵敏度很高,但在最近的将来它不大可能取得重大发展。
- (15) T_3 及 T_4 的荧光免疫分析 介绍了一种商品装置。所用的 T_3 结果统计处理步骤给人较深刻的印象。
- (16) 从ACTH到各种新发现的脑内多肽 对一个很困难的问题作了很有系统的、引人入胜的介绍。

(17) 青春期发动的因素 在内分泌学的这一复杂领域中, 显然我们能测量出来的变化超过我们所能解释自如的内容。

(18) 垂体激素的作用方式 实际发现的情况要比原先设想到的复杂得多。

(19) 酶与蛋白质联接方法的综述 详细地介绍了各种联接反应, 以及纯化与鉴定结合物的方法。

(20) ELISA 技术一般介绍 预测到此方法对病毒疾病的早期诊断很有发展前途。

(21) 均相免疫分析的最新进展, 特别以治疗药物监测为重点。

从以上重点报告的内容看来, 这次国际会议似乎有两个特点: (1) 与以往的竞争分析会议不同, 论文面较广, 已超过单纯技术交流的范围, 不少涉及分析的应用, 乃至在应用中所取得的成果。(2) 它不但是成果报告会, 也是学术讨论会; 而且许多论文所报告的, 正是当前研究中还没有解决的问题。通过阐明自己的观点或公开讨论, 为问题的逐步解决或最后解决提供了有意义的线索。对于我们今后的竞争分析交流会, 这两个特点也值得参考。

世界卫生组织 (WHO) 和临床化学国际联盟 (IFCC) 于1979年7月23~27日在日内瓦召开了一个免疫分析会议, 专门讨论免疫分析用的药箱及试剂, 并提出推荐性意见。讨论的内容有: 供标记用的抗原或其他物质, 抗原的标记, 采用放射性同位素或其他用作标记的物质; 结合试剂; 抗体的标记; 分离结合和游离抗原的试剂; 标准品。还有: 药箱的组装; 正常贮存条件下各种成分的稳定性; 杂质对试剂的影响; 赋形剂 (如果采用时) 的影响; 对支持物的要求; 试剂及药箱的质量控制。

由于每年进行竞争分析的数量越来越大, 各国都非常重视如何保证商品质量, 如何建立正规操作和如何促进方法的标准化。美国早已成立了一个“临床实验室标准国家委员会” (NCCLS)。1979年下半年该委员会提供的资料中与竞争分析有关者有:

1. TSH-3 静脉取血指导
2. TSH-4 皮肤取血指导 (对儿科特别有用)
3. TSH-5 处理及运输实验室标本的改进措施
4. PSLA-1 评价放射免疫系统质量用标准指南
5. PSLA-2 地高辛分析指导
6. PSLA-3 甲胎蛋白分析指导
7. PSLA-4 新生儿甲低分析指导
8. PSLA-5 甲状腺素分析指导
9. PSLA-6 β HCG分析指导
10. PSDI-1 免疫诊断产品及试剂参考标准指南
11. PSDI-2 免疫沉淀分析所用抗体的特异性
12. PSDI-3 各种灵敏配体结合分析 (包括酶、荧光及放射性同位素分析) 所用抗体的特异性
13. PSDI-4 凝集分析所用抗体的特异性
14. PSLA-12 维生素 B_{12} 分析指导

国外竞争分析的有些学术活动是专题性的, 也就是专门针对某一特殊领域的。下面是

其中一些例子:

1979年10月24~25日于意大利的米兰举办了“治疗药物监测前沿发展”的国际学术讨论会。

美国临床化学学会(AACC)自1979年7月1日起执行一套治疗药物监测的教育及质量控制计划。此学会每月都聘请一些学者撰写关于治疗药物监测的综述性文章,尤其是与临床应用有关的论著(如病例讨论、儿科药理学)、分析方法学及特殊药物的药物动力学研究。还收集了各期刊上最新发表的治疗药物监测的文章,逐月列出,供有关实验室参考。

1979年8月21~22日美国NCCLS等三个单位在亚特兰大联合召开了讨论甲状腺功能低下症的全国性会议。

1979年12月5~6日在美国新墨西哥州的阿尔布开克召开了“癌的放射免疫化学检查会议”。主要议题是肿瘤标记物(CEA, AFP);雌激素受体分析;HCG在癌症及癌症研究中的应用;肿瘤显象;标记抗体的临床应用。

1980年2月6~8日在美国加利福尼亚州的圣迭戈召开了“临床实验室免疫分析前景展望会议”。主要议题有荧光免疫分析、酶免疫分析、化学发光及电子自旋共振分析、细胞免疫分析、生成激素肽蛋白及血凝蛋白质的免疫分析、补体成分的免疫分析等。

有突出成绩的竞争分析工作者,象其他学科的专家一样,往往可以得到某种形式的荣誉或奖励。美国关节炎、代谢及消化道疾病国立研究所的HeLen Wachslight-Rodbard及Jesse Roth两博士于去年核医学会全国性会议上获得了第三届Berson-Yalow奖。他们的贡献是,创造了一种新的分析方法,用于研究人的全身胰岛素受体。这种新方法有可能在整体测量胰岛素与受体的结合,而过去胰岛素结合只能在脂肪细胞或成纤维细胞的离体实验中才能观察到。用此法时,可以准确地测出多少胰岛素与所有靶细胞结合,因而能够测得全身胰岛素受体的总数。大致的实验步骤如下:用一对相类似的胰岛素,其一与受体的亲和力很大,另一则较小。两种都用放射性标记后,用时注入体内。由于与细胞受体结合,血中高亲和力的胰岛素比低亲和力者下降的更快。通过比较两者的水平,便可算出全身的受体量。这种新方法有希望在两个主要方面获得应用:研究(1)糖尿病及糖代谢的其他障碍;(2)激素降解的天然机制。此法不但可用于胰岛素作用的研究,也可用来研究其他多肽激素及神经介质。

新 技 术

1. 无性纯系抗体

目前常用的以动物生产抗体的方法所得到的抗血清,其特异性及反应性往往是不够高的,而且批间的变异很大。

无性纯系抗体是通过融合两种细胞而产生的。将产生抗体的淋巴细胞和比较坚实的骨髓细胞融合面生成的杂交细胞能够在组织培养下传代,而淋巴细胞如单独在体外便迅速死亡。这些杂交细胞以正常分裂方式进行无性繁殖。由于这些细胞全部来自单一的母细胞,它们是纯系的,生成完全相同的抗体。这些纯系抗体会极其准确地与特异抗原起作用。

美国Hybritech公司生产的第一种纯系抗体是用于诊断肝炎的。接着的试制产品,则是用于癌症诊断及治疗的几种抗体。

去年底“精确化学及科学公司”也开始供无性纯系抗体。

2. 分离试剂的改进

(1) 高滴度第二抗体 在抗血清中存在着脂质、磷脂、凝血因子、补体成分、白蛋白、免疫球蛋白、以及类固醇和小分子多肽激素等分子量低于10,000的物质,这些成分在分析中会起干扰作用。抗体的纯化,即采取一系列的步骤将上述物质一一除去。

(2) 以含A蛋白葡萄球菌免疫吸附剂取代第二抗体⁽³⁾ 含A蛋白的Cowan I型葡萄球菌是良好的抗体吸附剂,可以拿它代替RIA中分离结合与游离抗原所用的第二抗体。这种固相系统有许多优点:①反应快速,使整个RIA可在30分钟内完成。A蛋白与IgG内Fc部分的结合几乎是立即发生的。②A蛋白与游离及结合IgG的结合没有什么差别。③操作简单,便于操作大量样品。放射性标记的结合抗原,与含A蛋白的葡萄球菌起反应后,变成固相系统,因而非常易于用低速离心沉淀分出。只需吸去未结合的放射性抗原,不必洗涤沉淀。④这种免疫吸附剂本身,也容易制成,价格低廉,而且性能稳定,保存方便。

3. 酶促碘化

利用葡萄糖氧化酶(GO)不断地、有控制地产生少量的 H_2O_2 ,而后者又在乳过氧化物酶(LPO)的作用下氧化放射性碘化物的酶促碘化技术具有快速、简单、反应缓和、产量高、可控制反应速度、结果重复性好等特点。

目前美国NEN(New England Nuclear)公司已供应酶促碘化药箱,内含四个小瓶。GO及LPO两种酶均已事先准确称量,使用较为方便。

4. 标准曲线的计算机处理

医学数据系统(MDS, Medical Data System)计算机还配上用于放射免疫分析的软件,可以进行直线方程的拟合、指数方程拟合及logit变换拟合。但是,对于 T_4 的RIA,三种类型的方程式,都不能与所得的标准曲线完全吻合。因此,有的工作者提出采用多方程分段曲线分析的办法,将 T_4 标准曲线(以结合%—浓度表示)分成三段,每段分别用一种方程进行拟合。 T_4 标准品是用NML(Nuclear Medical Laboratories)公司的产品。结果发现,计算机得到的数值与NML值最近似的条件是:用直线方程处理第一分段,用指数方程处理第二及第三分段。这种多方程分段法比单方程法或单方程分段法都更准确,因而是比较满意的。

5. 自动化

为了节约人力、时间、样品、试剂,并得到高度准确与精确的结果,不论是厂商或现代化实验室都不断创制自动化分析装置。下面举几个例子:

Picter公司制成一种含有4个井型计数管的测定系统,每小时可测定240个样品,每个样品计数15秒钟。

NE(Nuclear Enterprises)公司制成一种含有16个井型计数管,并带一个微处理机的测定装置。用此装置,一次可同时计数16个样品,每7分钟可测定100个样品,结果全部自动打印出来。预先可以控制计数或时间,操作简单方便。另有数据处理单元,作为独立的附件。

(3)陈一新等:快速而稳定的放射免疫试剂——抗体复盖的含A蛋白金黄色葡萄球菌,本会议资料。

在专用于 ELISA 的一种自动系统,涂抗体、洗涤、加试剂、读数、打印结果等,全由微处理机控制。所用的每个样品盒含有五条聚苯乙烯带,该塑料带提供足够的面积,使抗体与抗原能够有效地、重复性良好地相互结合。每条带又含着10个孔,每孔各为1只比色杯,其光径的长度为1厘米。

另有一种称为ARIA-II (即自动 RIA-II) 的装置,适用于多种物质的分析。以 T_3 分析为例,只需75 μ l血清,每2.5分钟可得到一个样品的结果。标准范围为0~800ng/dl。灵敏度为50ng/dl。在84ng/dl水平的批间误差小于8%。与手工操作法的相关系数为0.96。出售此装置的厂商还提供每种分析所需的全套试剂。

6. 简单化

在不降低分析准确度与精确度的前提下,越是操作简单易行的商品,自然越受欢迎。下面是一些例子:

Corning Medical 公司,为了新生儿 TSH 普查,采用0.25寸直径的、用血饱和过的园形滤纸。病人血、对照血及标准血都滴到上述滤纸上;加液三次后,只需室温保温过夜。分析范围为5~300 μ IU/ml。

T_3 、 T_4 的RIA, Corning Medical是用固相法。将抗体附着于多孔玻璃微珠上。一经离心,结合部分即沉底分出,所以分离手术很方便。只需25 μ l样品。最近RCC(Radiochemical Center)也供应类似的产品。

对于 T_3 的RIA, Union Carbide 公司采用“两片”分析法。所谓两片,即将抗体及第二抗体都制成片剂。只需50 μ l样品,保温2小时10分钟。此法的优点是:快速,特异,分离完全。灵敏度为0.2ng/ml,不同天之间的精确度,在1.0ng/ml水平为5%。

Monitor Science公司试制成BETACEPT“立即”妊娠试验。此法对怀孕后10天的妇女,即可从其尿或血清中查出妊娠。所用的 β HCG抗血清与LH的交叉反应小于1%。灵敏度为200mIU/ml。只需于室温保温15分钟,离心5分钟。30分钟之内可出结果。

其他一些简易方法列于下表:

其他一些简易方法列于下表:

测定项目	方 法	时 间	公 司
总雌激素	RIA (125 I)	3小时保温	Radioassay System Labs.
17 β -雌二醇	RIA (125 I)	2小时保温	Radioasswy System Labs.
灰大霉素 氯卡霉素	RIA双抗体法	30分钟(分析全过程)	Am. Diagnostics Inc.

7. 集中分析

专业化的实验室对某些样品集中进行分析,为许多医学及科研单位服务,对供求双方都是有利的。例如, Central Diagnostic Lab. 在RIA方面的业务范围如下: T_3 , T_4 , TSH, 雌三醇(尿), 雌二醇, 催乳素(血清), 血清睾丸酮, 血清 LH, FSH, β HCG, 前列腺酸性磷酸酶(男性P.A.A.), 输铁蛋白, 茶碱。

Nichols 研究所专门承办胰蛋白酶元及胃泌素的联合测定,以帮助诊断 Zollinger-Ellison 氏病、十二指肠溃疡、恶性贫血及萎缩性胃炎。

8. 受体分析

(1) 体外药物筛选受体分析 目前已能在试管中研究药物与受体的结合。通过此技术,可以考察不同药厂生产的乙酰胆碱、肾上腺素、5 羟色胺、吗啡类药物、多巴胺及安定等对不同脑受体的作用。如果一种新药对某一特异受体牢固结合,它在人体里必然是一种活性很强的药物。

(2) 红细胞胰岛素受体作为临床指标 最近发现,人的红细胞具有能够反映临床状况的特异性胰岛素受体,这种受体的测定对于糖尿病症状的判断是有帮助的。虽然单核细胞、肝细胞及脂肪细胞都与红细胞有相同的结合特性,但是,红细胞比其他细胞多,因而更易分离得到。

9. 荧光分析

(1) Fluoromatic 自动化装置 这是 Bio-Rad 公司制成的一种通用的荧光免疫分析自动化装置,可用于定量测定任何分子量的抗原及抗体。装置中的荧光计是用微处理机控制的,每小时可计算出 90~100 个样品的结果。为了赶上 RIA 的灵敏度与精确度,此装置采取固相免疫技术。荧光标记物,正如其他非同位素标记,一般可有两年的货架寿命(贮存期限)。

(2) 标记底物荧光免疫分析 (SLIFA, Substrate Labelled Immunofluorescent Assay) 这是 Ames 公司创造的一种方法,用于测定人血清中药物水平。这种分析的优点是:快速、易行,均相,特异,灵敏,试剂稳定,无放射性,只需不昂贵的常规仪器,样品需要量小,样品不必预处理,便于自动化,适用于多种多样的化合物,无需控制温度,精确度高,准确性强。

10. 严格注意科学的操作条件

(1) 放射分析血样的选择 取血时病人的姿势,捆扎止血带时间的长短以及所用抗凝剂的种类,都会影响分析结果。有的实验室用 32 家厂商的药箱测定 26 种不同物质,并比较血清与血浆的测定值。26 种被测物质中,只有 9 种在血清与各种血浆测定值之间没有统计学上的差异,18 种在血清与肝素血浆测定值之间无差异,16 种在血清与 EDTA 血浆测定值之间无差异,只有 5 种在血清与草酸盐-氟化物血浆测定值之间无差异。

脂肪血、溶血或高胆红素血对放射分析影响,以往未曾有过仔细报道。不久前,有一实验室人为地使红细胞溶血,然后测定该血中一些激素,发现孕酮,胃泌素及胰岛素的反应性都大大降低了。

(2) 乳腺癌雌二醇受体测定的条件 所有恶性乳腺肿瘤标本必须立即送去进行雌二醇受体分析。关键的一点是,标本必须在取下半小时内加以冰冻,并经常保存于 -70°C 或干冰的温度,以保持受体活性。至少需要 1 克除去脂肪的肿瘤组织。不允许使用福马林。

新 领 域

1. 心肌梗塞及肿瘤的早期诊断

(1) 肌酸激酶 洛杉矶加利福尼亚大学的一位教授建立了一种肌酸激酶 MB (CK-MB肌型) 的RIA, 据称这种新的RIA是急性心肌梗塞最快、最可靠的指标。此RIA对CK-MB的M及B两种亚单位都具有特异性。它在发生心肌梗塞2小时之内就能确诊。在RIA中, 用氧化放射标记而不破坏酶, 这还算第一次。标记分子可贮存8周之久。

此外, 肌酸激酶BB (CK-BB, 脑型) 既可用作衡量心肌破坏程度的试验; 又可用于早期诊断前列腺癌的辅助试验及监测腺癌病人的疗效。

(2) 癌的B蛋白试验 E.T. Bucovaz 教授发现, 肿瘤病人血中循环着一种B蛋白 (B代表 Bucovaz), 而且建立了B蛋白的分析方法。用此简单的查血试验表明, 对500以上病人的确诊率达到90%。

2. 乳腺癌检查

(1) 雌二醇受体分析 此分析的重要性在于, 如果乳腺癌存在着雌二醇受体, 手术后用激素治疗的成功率超过60%; 但当雌二醇受体呈阴性反应时, 激素治疗基本无效, 只有4~5%稍有作用。

(2) 尿中激素异常与发生乳腺癌的危险性 在近亲(母亲或姐妹)患过乳腺癌的年轻妇女, 和仔细挑选的对照组相比, 其尿中雌酮及雌二醇浓度显著偏低, 而雌三醇水平则相似。实验中收集每天12小时尿, 在整个月经周期用RIA测定雌激素, 雄激素及糖皮质激素; 同时测定血浆中的雌激素、孕酮、LH、FSH及催乳素。结果表明: 可能发生反映乳腺癌危险性的、遗传性的激素因子只出现尿中, 并随月经周期而变化。在排卵期及排卵后, 危险组及对照组的雌二醇均有差别。雌酮在排卵后三天之内也可见到差别。但高危危险组的血浆则未见异常。

3. 前列腺酸性磷酸酶 (PAP)

根据 Yang 公司的报道, PAP-RIA 排除了 PAP 酶分析中所遇到的其他组织中酸性磷酸酶的干扰, 也不受温度、时间、pH 等的影响。此法可查出早期前列腺癌 ($>4.0\text{ng/ml}$), 并与慢性前列腺增生区别开 ($0\sim4.0\text{ng/ml}$), 适用于常规检查及手术后的疗效监测。测定范围为 $0.5\sim30\text{ng/ml}$ (双抗体法)。

Mallinckrodt公司的PAP-RIA药箱能测出 0.25ng/ml 。据称, 这¹²⁵I 新药箱至少比酶分析灵敏一倍。此法非常特异, 与非PAP一般无交叉反应。该药箱的其他特点是: 病人血清不需预处理; 只需3次移液, 每次 $200\mu\text{l}$; 试剂均以不同颜色标志, 立即可用, 无需配制; 只需1小时室温保温; 不加血清防腐剂; 不需要在低温收集及分离标本。

4. 新生儿甲状腺功能普查

在北美洲, 先天性甲低的发病率为 $1/4755$, 其中90%为原发性甲低, 10%为继发性。

新生儿甲低最常见的原因是胚胎发育异常, 但也可以是由于母亲膳食缺碘, 甲状腺激素生物合成的先天性缺陷、母亲服过抗甲状腺药物 (甲基硫尿嘧啶、碘盐等)、垂体TSH不足或下视丘TRH不足。临床症状包括: 过期出生、出生体重过大, 后囟过大, 呼吸窘迫, 体温过低, 末梢紫绀, 不够活泼, 食量不足, 便秘、腹胀, 呕吐, 持续黄疸, 水肿, 斑牙, 大舌头, 皮肤干燥, 脐疝。困难的是, 先天性生长与发育的异常不易为医生所识别, 往往诊断与治疗拖延了数周, 乃至数月。

普查方法不尽相同。有的对脐带血作T₄放射免疫分析, 也有在出生后3~7天对滤

纸上干血的洗脱液进行测定。TSH 的测定也如此。

T_4 值比几何均数低 2.3SD 者，应重复测试；TSH 则宜用双份滤纸血进行测定。再次得到低 T_4 与高 TSH 值的病儿须进行随访，并考虑开始治疗。对 T_4 值比几何均数低 4SD 以上者，须立即采取措施。

出生前就检查胎儿有否先天性甲低是有利的。尽管羊水中 T_4 、 T_3 及 TSH 水平很低， rT_3 浓度却较高（见表 1）。 rT_3 的测定可诊断子宫内甲低状态，对前胎甲低病例尤为有用。注入羊水囊的 T_4 很易吸收，因此对甲低胎儿作出生前的治疗是可能的。

表 1 血清甲状腺激素浓度

标 本	激 素	STH uU/ml	T_4 ug/dl	T_3 ng/dl	rT_3 ng/dl
胎 儿		N*—20	4—16	15—126	—
羊 水		1.5 (N—3.7)	0.54 (N—1.75)	30 (25—35)	82 (N—232)
脐 血		9.5 (1—20)	12 (6—17)	56 (10—90)	315 (175—455)
24 小 时		20	21 (16—26)	300 (220—400)	150 (100—200)
48 小 时		18	18 (12—20)	180 (130—230)	125 (100—150)
3—5 天		6 (N—20)	15 (9—10)	130 (50—210)	60 (30—100)
2 周—数周		4 (N—10)	11 (7—15)	160 (100—240)	40 (10—60)
成 年		N—10	5—13	60—220	36—84

* N = 查不出，下同。

5. 游离 T_4 分析 (FT₄)

血中未结合于蛋白质的少量 T_4 (<0.1%) 已证明是代谢上活泼的激素，也是生理上活泼的 T_3 的前身。

过去测定 FT₄ 的方法（平衡透析、凝胶过滤、超速离心、超滤、电泳、炭吸附、透析合并气相层析等），作为实验室常规都不适用；因为手续麻烦、费时、昂贵，而且精确度差。

常用于反映 FT₄ 的指标为游离 T_4 指数 (FT₄I, T_7 , T_{12})。FT₄I 是从总 T_4 及 T_3 摄取值计算得来的。这一指标的灵敏度与精确度都有限，而且并不完全代表实际 FT₄ 浓度。此外，在一些甲状腺正常的病人，遗传性的甲状腺结合蛋白 (TBG) 不足者，TBG 浓度增高者以及接受过药物治疗者（如保泰松、二苯内酰脲、强的松、水杨酸类药物等）， T_3 摄取值都异常，可能得出错误的结果。

针对上述情况，Corning 公司创造了一种新方法 (IMMO phase FT₄ 分析)，来测

定 T_4 结合到固相 T_4 抗体的速率 (IMA)。实验证明: 在一定量 Ab 存在下, T_4 吸附于固相 Ab 的速率与 FT_4 成正比。

$$r = K (IMA)$$

此法快速, 简单易行, 保温时间小于 1 小时。它是一种双管分析。A 管 (示踪物含红色染料) 测定样品中 FT_4 部分。B 管 (示踪物含绿色染料) 测定样品中 T_4 总量; 用加入到绿色染料中的 thimerosal (乙基汞硫代水杨酸钠) 将 T_4 从结合蛋白质内释放出来。两管测定值之比表示保温时间内 FT_4 占总 T_4 的比值。样品只需 $25\mu\text{l}$ 。标准用含人血清的 FT_4 。

测定结果与平衡透析法很相符 ($r = 0.92$)。正常值为 $0.9 \sim 2.3 \text{ ng/dl}$ 。不受阿司匹林、大伦丁等药物的影响。在怀孕及服用雌激素的妇女, 所得到的也是正常值。

6. βHCG 普查 (妊娠检查)

这种 RIA 方法比放射受体分析更灵敏。总保温时间只需 45 分钟。准确度达 99% 以上。可用血清或血浆。大量溶血或高胆红素血都不会影响测定结果。

7. 血小板第 4 因子

Abbot 公司建立的血小板第 4 因子定量测定方法 ($PF_4\text{RIA}$), 是检查血小板激活情况的简单方法。

心肌梗塞、冠心病、植入人工心瓣的病人等, 都出现血小板激活的情况。在作过冠状动脉搭桥术者及糖尿病患者, 其血中 PF_4 水平也升高。

8. 抗精神分裂药物

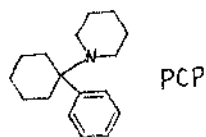
约翰霍布金斯大学的科学家创造一种监测血中抗精神分裂药物水平的新方法。此法具有简单、灵敏、高度特异的优点。

测定依据是对于小牛脑膜上多巴胺受体的化学竞争作用。 ^3H -Spiroperidol 可特异结合于脑中多巴胺受体。各种药物作用的大小, 取决于它们与上述 ^3H 标记物的竞争能力。

任何目前常用的治疗精神病的药物都可用此法测它。此法还可用于测定阻断多巴胺受体的代谢物。

9. 麻醉药

PCP (Phencyclidine) 是一种新麻醉药。它能够在大脑皮质水平阻断感觉神经的传导。在一些小手术中, 每公斤体重 0.25mg 的剂量就能引起深度镇痛作用。与咖啡类药物不同, 它不会抑制呼吸及心血管系统, 也不会成瘾。在 78% 烧伤儿童中, PCP 能够引起足够的镇痛。尽管具备这些优点, 它也有可能引起严重的毒性反应, 特别是中枢神经系统的兴奋, 包括类似精神分裂症的幻觉症, 有时还出现紧张性木僵等反应。对于老年人, 副作用要比儿童及中年人少一些。正由于它的优点及缺点都很突出, 大有必要在应用它时进行灵敏可靠的药物监测。



PCP

Abuscreen 公司建立的 PCP-RIA 方法可用于化验室常规测定。测定范围为 $10\text{pg} \sim 10\text{ng}$ 。尿中 2 ng/ml 的水平便可查出。从 400 个以上的临床标本来分析, 未出现任何假阳性或假阴性。所用的 Ab 涂于 $12 \times 27\text{mm}$ 的透明塑料管内。直接使用 $50\mu\text{l}$ 病人样品即可进行测定,

不需作预处理。分析可于1小时内完成。

以上介绍的内容绝大部分是1979年下半年竞争分析进展的一个缩影。作者并没有系统地、全面地收集与整理所有有关文献资料,只是列举一些有代表性的例子,希望读者能从中看出在竞争分析领域中最近进展的一些趋势而已。

小型加速器与发射型计算机断层的现状与发展

首都医院同位素科

周 前

一、时代背景

临床核医学发展的趋向:

1. 使用短寿命放射性核素,可给予病人大剂量,以获得足够的计数,而病人所接受的辐射剂量则较小。这就需要加速器生产的放射性核素,例如, ^{201}Tl 、 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、 ^{197}Au 、 ^{123}I 等,为脏器显象提供了有利条件。

2. 除形态外,要求功能的,即生化生理病理过程的研究。因此,示踪元素最好是组成机体的基本元素,如C、H、O、N等,用这些放射性核素标记化合物,不会影响其生物活性,而能从体外测量的C、O、N等的放射性同位素均为 β^+ 发射体,半衰期特别短,需要加速器就地生产、立即制备,才能使用。而为了探测这些正电子发射体在体内的分布,不仅形态的还要进行生理代谢过程的定量分析,就要高灵敏度、高分辨率的仪器,发射型计算机断层(ECT, Emission Computed Tomography)。

因此,小型加速器、快速标记及ECT三者是互相关联,互相促进的。

二、小型(医院用,或紧凑型)加速器

此处所谈是指生产放射性核素的加速器,而非治疗用加速器。1953年伦敦Hammersmith医院建立了第一台医院用加速器(生产同位素及治疗两用),1965年美国华盛顿大学才装备第二台,而今年二月美国回旋加速器公司访华代表团麻省理工学院Brownell博士报告,世界上购买该公司生产医用同位素的加速器已有23个单位。目前生产小型加速器的公司主要有:美国TCC(The Cyclotron Corporation),瑞典Scanditronix及日本制钢所(JSW)。现将美国TCC及日本JSW生产的四种加速器的主要性能列表如下。

CV—28是可变能量的,CS—30及CV—28均可产生快中子用于治疗。日本制钢所制造的超小型(婴儿型)加速器,只能生产 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 及 ^{18}F 四种 β^+ 发射核素。

医院内安装加速器,需要考虑占地面积及防获问题。日本JSW的超小型加速器,其主机可以安装在20平方米的房间内,连ECT、放化处理等总使用面积为148平方米,加防获墙等共占地173.25平方米。目前已生产两台,一台装在东京中野病院,一台卖给加拿大原子能有限公司(AECL),与该公司所生产的Therascan3128(ECT,头部用)配套。

表 1 几种加速器的型号及主要指标

指 标	型 号	美 国								TCC				JSW			
		CS-15				CS-30				CV-28				Baby Cyclotron			
加 速 剂 子		P	d	^3He	^4He	P	b	^3He	^4He	P	d	^3He	^4He	P	d	^3He	^4He
能 量 Mev		15	8	20	16	26	15	38	30	2-24	4-14	6-36	8-28	10-16	5-8	13	10
流 强 (外)		60	100	60	40	60	100	60	40	60	100	5-50	8-40		50	15	15
μA (内)		200	300	135	90	200	300	135	90	200	300	135	90				
加速器重量吨		22				28.8				30.16				15.5			

三、加速器生产的短寿命核素及其标记化合物

加速器生产的放射性核素可分两大类:

1. 小型加速器生产的放射性核素, 半衰期特别短, 需要就地生产, 就地使用。

表 2 小型(医院内用)加速器生产的放射性核素*

核素种类	$T_{1/2}$ (分)	主要反应方式	产 品
^{11}C	20	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$	^{11}C , $^{11}\text{CO}_2$
^{13}N	10	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$	$^{13}\text{N}_2$
^{15}O	2	$^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$	C^{16}O , C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$
^{18}F	110	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O}(^3\text{He}, \text{p})^{18}\text{F}$	$^{18}\text{F}_2$

* 均为 β^+ 发射体

C、N、O由于是人体组织的基本元素, 易于标记各种代谢产物或其类似物, 而不会改变它们的生物活性; F则当F替代H原子(或卤素、OH基)时, 此分子仍保持其生物活性, 而多种化疗药物中含有F。因此, 此类放射性核素的生产为研究人体的生理、生化、病理状况及各种药物在体内的分布代谢途径等创造了有利条件。由于这些放射性核素的半衰期特别短, 要求制备时间短、快速标记(一般不超过三个半衰期的时间, 如 ^{11}C , 则为1小时), 在投料时的放射性强度大(居里水平), 对工作人员要求严格防获, 产品的质量要求高, 需静脉注射, 故每一步骤要求全自动化及严格的质量控制。已能生产及应用的标记化合物见表3。

2. 较大的加速器生产的放射性核素, 其半衰期允许在制备后可以运输至使用单位。

(1) ^{201}Tl 、 ^{67}Ga 、 ^{57}Co 、 ^{81}Rb 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{52}Fe 、 ^{197}Hg 等, 其半衰期以小时计。

(2) 发生器。子体的半衰期很短, 以分计, 多半是 β^+ 发射体, 但母体半衰期较长, 可以制备成发生器形式运送到使用单位, 便于没有加速器设备的单位应用。

表3

 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 的标记化合物

核素种类	标记化合物	主要用途
^{11}C (^{11}CO , $^{11}\text{CO}_2$)	^{11}C —重碳酸盐	局部脑组织 PH 变化的研究
	^{11}C —葡萄糖	脑对葡萄糖的利用
	^{11}C —乙酰乙酸	生酮物代谢的研究
	^{11}C —甲基白蛋白	计算脑内血球压积
	^{11}C —醇类(乙醇, 正丁醇等)	血脑屏障通透性的研究
	^{11}C —异丙嗪, 丙咪嗪	研究精神病人脑吸收此类药物 与正常人的差别
	^{11}C —甲基多聚胺	肿瘤吸收的研究
	^{11}C —色氨酸, 缬氨酸, 丙氨酸等 ^{11}C —二羟基苯丙氨酸(Dopa)	胰腺显象 生物胺代谢的研究
^{13}N ($^{13}\text{N}_2$)	$^{13}\text{N}\text{H}_3$	脑局部血容量, 灌注显象等肺功能 心肌灌注显象
	^{13}N —氨基酸(谷氨酸)	氨基酸代谢, 肿瘤研究
^{15}O	$^{15}\text{O}_2$	肺、脑、心脏功能的研究
	CO^{15}O	
	C^{15}O	
^{18}F ($^{18}\text{F}_2$)	^{18}F —类固醇	代谢研究
	^{18}F —氨基酸Dopa	代谢研究
	^{18}F —抗癌药物(^{18}F -F-Fu)	抗癌药物作用的研究
	Na^{18}F	骨、心肌显象
	^{18}F —去氧葡萄糖(DG)	脑对葡萄糖代谢的研究

表4

几种加速器生产的发生器

发生器名称	母体	$T_{1/2}$	衰变方式	子体	$T_{1/2}$	衰变方式	用 途
$^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$	^{68}Ge	272天	EC(100%)	^{68}Ga	68分	β^+ (88%) EC(12%)	与 ^{67}Ga , ^{111}In 等相似*
$^{82}\text{Sr}-^{82}\text{Rb}$	^{82}Sr	25天	EC(100%)	^{82}Rb	1.25分	β^+ (96%) EC(4%)	心肌、肾显象脑血流研究
$^{62}\text{Zn}-^{62}\text{Cu}$	^{62}Zn	9.8小时	EC(82%) β^+ (18%)	^{62}Cu	9.8分	β^+ (100%)	^{62}Cu -Sulfide网织内皮系 统显象, 肺灌注等
$^{122}\text{Xe}-^{122}\text{I}$	^{122}Xe	20.1小时	EC(100%)	^{122}I	3.82分	β^+ (100%)	^{122}I 半衰期太短, 不如 ^{123}I

* 发生器用0.005M EDTA洗脱, 得到 ^{68}Ga -EDTA, 且易于标记成 ^{68}Ga -EDTMP, ^{68}Ga -DTPMP等。

四、发射式计算机断层(ECT)

CT是目前放射诊断学中的一次革命, 去年它的发明者获得了诺贝尔奖金, 其实放射