

^{99m}Tc 标记的抗 CEA 小分子嵌合抗体的体内分布与肿瘤显像

孙立新, 赵泽国, 遇琰, 刘军, 韩璐璐, 杨治华, 孙力超, 冉宇靓

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 哺乳动物细胞高效表达国家工程实验室, 抗体工程药物与肿瘤标志物中关村开放实验室, 北京 100021)

摘要: [目的] 采用 ^{99m}Tc 标记抗人 CEA 小分子嵌合抗体 Rch24 F(ab')₂, 研究其在荷人结肠癌裸鼠体内的生物学分布及放射免疫显像的特征与应用价值。[方法] 采用 SnCl_2 直接还原法标记抗体, 快速薄层层析法 (ITLC) 测定抗体的标记效率、放化纯度和体外稳定性, ELISA 检测标记抗体的免疫比活性。荷人结肠癌裸鼠尾静脉注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 后, 研究标记抗体在裸鼠体内的生物学分布, 并进行肿瘤显像。[结果] ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 的标记率为 90%, 放化纯度 >95%。 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 的放射比活为 840MBq/mg, 免疫比活性为 65.7%。标记抗体 24h 时放射性脱落小于 5%。荷瘤裸鼠注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 3h 后即可观察到肿瘤影像, 5~24h 均可获得清晰的肿瘤影像, 标记抗体在体内呈肿瘤靶向性分布, 12h 时肿瘤的摄取和多数脏器 T/NT 比值均达到最高水平。[结论] ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 在体内靶向分布于结肠癌肿瘤组织, 具有较高的 T/NT 比值并可在肿瘤局部滞留, 注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 5h 后肿瘤成像满意。 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 在临床肿瘤的放射免疫分子显像诊断中具有良好的应用前景。

关键词: CEA; 小分子嵌合抗体; 放射免疫显像

中图分类号: R730.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)06-0461-05

Radioimmunoimaging and Biodistribution of ^{99m}Tc -labeled Anti-carcinoembryonic Antigen Chimeric Antibody F(ab')₂ in Human Colon Carcinoma Xenografts

SUN Li-xin, ZHAO Ze-guo, YU Long, et al.

(State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Engineering Laboratory for High-level Expression in Mammalian Cells, ZhongGuanCun Science Park Open Laboratory of Engineering Antibody Drugs and Cancer Biomarker, Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the biodistribution and radioimmunoimaging of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ in human colon carcinoma xenografts in order to provide the basis for radioimmunoimaging and clinical application. [Methods] Rch24 F(ab')₂ was labeled with ^{99m}Tc by a stannous chloride reduction method. The radiochemical purity, labeling rate and stability in vitro of ^{99m}Tc -labeled Rch24 F(ab')₂ were determined by ITLC, and immunoreactivity was detected by ELISA. The biodistribution and whole body gamma scintigraphy imaging of ^{99m}Tc -labeled Rch24 F(ab')₂ in human colon carcinoma xenografts were performed. [Results] The labeling rate of ^{99m}Tc for Rch24 F(ab')₂ was 90%, with radiochemical purity of more than 95%, and the specific reactivity of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ was 840MBq/mg. Immunoreactivity of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ was 65.7%. ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ showed good stability with less than 5% loss of radioactivity in vitro. It was favorable to get tumor images in 3 hours after injection of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂, which could get clear images in 5~24 hours. Application of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ showed the radioactivity targeting distribution of tumor tissues, leading to more ideal radioactivity ratio of tumor over non-tumor (T/NT) in 12 hours. [Conclusion] ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ particularly be localized in cancer tissue of human colon carcinoma xenografts with the high radioactivity ratio of T/NT. The images of tumor were obtained successfully after 5 hours after ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ injection. ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ may be a potential radiopharmaceutical agent for radioimmunoimaging.

Key words: CEA; small molecular chimeric antibody; radioimmunoimaging

收稿日期: 2013-02-21; 修回日期: 2013-04-07

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09102-001-28); “重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09401-030)

通讯作者: 冉宇靓, E-mail: ran_yuliang@126.com 孙力超, E-mail: sunlichao_1980@hotmail.com

^{99m}Tc 由于其核物理性能优异、核谱纯度高、能量和半衰期适宜、方便易得,可用于人体各重要脏器的形态和功能显像,目前已经成为核医学显像检查中最常用的放射性核素。 ^{99m}Tc 标记化合物的放射性诊断药物已占核医学诊断用药的 80%以上,广泛用于多种脏器疾病和恶性肿瘤的检查。然而, ^{99m}Tc 标记的恶性肿瘤诊断药物仍以标记小分子化合物为主,作为形态或功能显影剂用于显示病变组织的形态、代谢状态、乏氧状态等,例如常用的 ^{99m}Tc -MIBI、 ^{99m}Tc -MDP、 ^{99m}Tc -DMSA、 ^{99m}Tc -HL91 等^[1-4]。虽然 ^{99m}Tc 标记小分子化合物具有良好的组织穿透性能,但缺乏特异性。因此,上述 ^{99m}Tc 标记小分子化合物诊断药物在临床恶性肿瘤的诊断中仍存在特异性差、误诊率高等不足。

单克隆抗体是目前公认的特异性较强的分子探针,其在体内与表达特定表面抗原的肿瘤细胞结合。CEA 抗原是肿瘤细胞表面重要的标志物之一,尤其是在结直肠癌^[5],是目前较优异的肿瘤特异诊断靶标。我们采用 ^{99m}Tc 标记抗人 CEA 小分子嵌合抗体 Rch24 F(ab')₂ 制备了恶性肿瘤分子显影剂,并利用荷人结肠癌裸鼠模型研究其在体内的生物学分布和肿瘤显像效果,探讨其在 CEA 阳性的恶性肿瘤放射免疫分子显像诊断中的可行性和应用前景。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

人 CEA 抗原购自 Meridian Life Science 公司;抗人 HRP-IgG Fab 购自 Sigma 公司;低 IgG 胎牛血清购自 Hyclone 公司;Protein G Sepharose 4B Fast Flow 购自 Amersham Pharmacia 公司;快速薄层层析-硅胶纸(ITLC-SG)购自 Gelman 公司; γ 相机为荷兰 ADAC THYRUS 型。抗人 CEA 小分子嵌合抗体 Rch24 F(ab')₂ 高表达的 CHO 细胞株由本实验室构建和保存。6 周龄 Balb/c 裸鼠,由中国医学科学院肿瘤医院动物室提供。

1.2 方法

1.2.1 抗人 CEA 小分子嵌合抗体 Rch24 F(ab')₂ 制备

抗人 CEA 小分子嵌合抗体 Rch24 F(ab')₂ 高表达的 CHO 细胞采用含 5% 低 IgG 胎牛血清培养基培养,收集上清,用 Protein G Sepharose 4B Fast Flow 亲

和纯化得到高纯度抗体。

1.2.2 荷人结肠癌动物模型构建

2×10^6 人结肠癌细胞 LS180 接种于裸鼠右前腋下,10d 后肿瘤直径可达 0.5~1cm,备用放射免疫显像研究。

1.2.3 抗体核素标记及标记效率和放化纯度测定

采用 SnCl_2 直接还原法标记抗体,快速薄层层析(ITLC)法测定抗体的标记效率和放化纯度^[6]。

1.2.4 ELISA 法测定标记抗体免疫活性

包被 CEA 抗原 $2 \mu\text{g/ml}$ 经 2% BSA 封闭,加入不同稀释度的标记前和标记后抗体,加入抗人 IgG(Fab specific)酶标二抗,显色、终止,测 OD_{450} ,并计算标记抗体的免疫活性。

免疫活性 = (未标记抗体 OD_{450} - 标记抗体 OD_{450}) / 未标记抗体 $\text{OD}_{450} \times 100\%$ ^[7]。

1.2.5 核素标记抗体体外稳定性测定

将标记抗体 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 加入 0.9% 生理盐水或 5% 人血清白蛋白中,经 37°C 孵育 24h,ITLC 法测定标记物中 ^{99m}Tc 的脱落率^[8]。

1.2.6 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 在荷瘤裸鼠体内生物学分布

选取荷人结肠癌裸鼠 15 只随机分成 5 组,每组 3 只,经尾静脉注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂, 18.5 MBq (0.1 ml) / 只,分别在 3h、8h、12h、24h 以及 48h 断颈处死,取肿瘤和血液、心、肝、肺等主要脏器,称重并测量放射性计数,计算单位重量组织放射性占注射剂量的百分比(ID/g)和肿瘤与正常组织的放射性比值(T/NT)^[9]。

1.2.7 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 在荷瘤裸鼠体内放射免疫显像

取荷人结肠癌裸鼠 8 只,经尾静脉注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂, 37 MBq (0.20 ml) / 只,分别在 2h、3h、5h、7h 以及 24h 麻醉,俯卧固定,置于 γ 相机下,能量 140 Kev ,窗宽 30%,矩阵 128×128 ,针孔准直器,采集计数 5×10^4 显像。

2 结果

2.1 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 放射化学分析

亲和纯化的 Rch24 F(ab')₂ 纯度 $>93\%$ 。 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 标记率为 90%,放化纯度 $>95\%$,放射比活为 840 MBq/mg 。免疫活性为 65.7%。 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 在 37°C 孵育 24h,在生理盐水或人血清白蛋白溶液中,放射性脱落均 $<5\%$,表明标记物在体外稳定^[7]。

2.2 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 生物学分布

经尾静脉注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 3h 后,小鼠肿瘤与除血液、肾脏、脾脏及肝脏外各脏器 T/NT 比值均>0.80。8h 后,肿瘤与除肾脏、脾脏及肝脏外脏器的 T/NT 比值均>1, 其中 12h 时肿瘤与肌肉和肠腔的 T/NT 分别为 11.09 和 5.12 (Table 1)。在 3~8h 内, ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 即可显示出较高的 T/NT 比值^[8]。3h 后,肿瘤的摄入量 ID/g 为 2.55,随着时间延长,摄入量在 24h 内维持在一个较高的水平,12h 时 ID/g 为 3.00。但其余脏器随着时间的延长摄入量逐渐减少,其中肠腔 ID/g 由 3h 的 1.56 降至 12h 的 0.63。48h 时,除肾脏、肝脏摄取剂量仍大于肿瘤外,其余各脏器摄取剂量均小于肿瘤 (Table 2)。

2.3 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 放射免疫显像

尾静脉注射 ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ 2h 后肿瘤即可成像,肿瘤区域可见明显浓聚。3h 后肿瘤图像清晰并逐渐加强。5~24h,肿瘤图像均保持清晰。结果显示对于最大径达 0.5cm 的肿瘤可获得清晰的图像 (Figure 1)。

3 讨论

^{99m}Tc 标记的小分子化合物诊断药物作为形态或功能性显影剂已广泛用于临床恶性肿瘤的诊断、前哨淋巴结的探测等^[10,11],但小分子化合物与恶性肿瘤细胞的结合

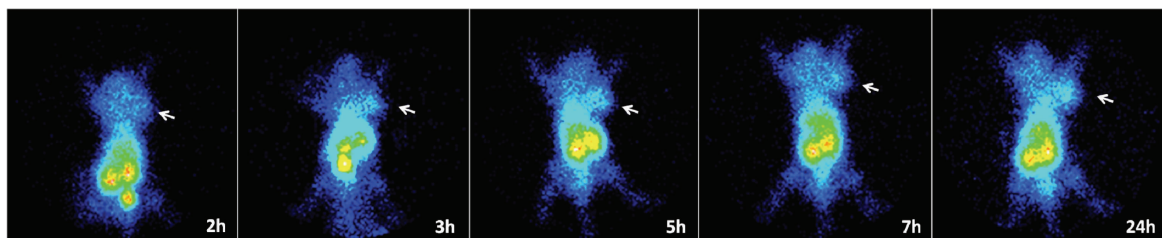
往往存在亲和力不足、特异性差的缺陷,导致假阳性或假阴性产生,误诊率较高。分子影像技术作为近年来肿瘤影像医学发展的重要趋势之一,为在分子水平判定病灶性质提供了可能性。近十余年来不少学者将 ^{99m}Tc 标记的单克隆抗体应用于疾病诊断中,尤其是在血液系统肿瘤和自身免疫疾病的诊断^[12,13]。虽然单克隆抗体是具有高特异性和亲和力的分子结合探针,然而 ^{99m}Tc 标记药物在体内应用时却面临两个问题:一是分子量较大,其靶向分布和体内代谢所

Table 1 T/NT of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ in human colon carcinoma xenografts($\bar{x}\pm s$)

Tissue	3h	8h	12h	24h	48h
Blood	0.55±0.12	1.12±0.10	1.27±0.39	1.19±0.06	1.42±0.52
Heart	1.94±0.55	2.25±0.08	4.55±0.20	2.61±0.93	3.36±0.22
Liver	0.20±0.06	0.23±0.01	0.29±0.08	0.27±0.06	0.57±0.34
Spleen	0.28±0.03	0.31±0.26	0.88±0.26	0.41±0.05	0.94±0.02
Kidney	0.15±0.03	0.07±0.01	0.10±0.00	0.09±0.03	0.11±0.00
Lung	0.80±0.39	1.40±0.73	2.11±0.06	1.39±0.06	1.76±0.89
Brain	16.49±1.65	25.65±0.50	43.49±5.64	22.16±4.53	22.25±17.33
Bone	1.06±0.03	1.45±0.40	2.30±0.00	1.85±0.77	1.86±0.72
Muscle	4.00±2.37	6.67±2.63	11.09±1.19	7.435±2.70	8.93±1.90
Intestine	1.70±0.66	3.16±0.37	5.12±1.70	4.42±0.24	6.79±3.16
Stomach	1.36±0.38	1.91±0.80	2.85±0.25	2.95±0.50	3.39±1.86

Table 2 ID/g of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ in human colon carcinoma xenografts($\bar{x}\pm s$)

Tissue	3h	8h	12h	24h	48h
Blood	4.67±0.27	2.21±0.11	2.50±0.90	2.02±0.60	0.66±0.10
Heart	1.33±0.17	1.10±0.00	0.66±0.01	0.93±0.01	0.27±0.04
Liver	12.80±1.54	10.67±0.18	10.82±3.63	8.79±1.16	2.06±1.57
Spleen	9.08±0.62	12.67±10.96	3.56±1.22	5.98±2.72	0.96±0.18
Kidney	17.38±1.07	33.63±4.15	29.17±2.91	27.69±17.47	8.05±2.01
Lung	3.46±1.16	2.08±1.17	1.42±0.12	1.72±0.53	0.62±0.42
Brain	0.15±0.01	0.10±0.01	0.07±0.01	0.11±0.02	0.05±0.03
Tumor	2.55±0.43	2.47±0.10	3.00±0.17	2.41±0.83	0.91±0.19
Bone	2.41±0.48	1.78±0.56	1.30±0.08	1.33±0.10	0.50±0.09
Muscle	0.74±0.33	0.41±0.18	0.27±0.01	0.37±0.25	0.10±0.00
Intestine	1.56±0.35	0.79±0.12	0.63±0.24	0.54±0.16	0.14±0.04
Stomach	1.99±0.88	1.43±0.65	1.05±0.03	0.85±0.43	0.30±0.17



The arrows indicated the imaging of human colon carcinoma xenografts.

Figure 1 Radioimmunoimaging of ^{99m}Tc -Rch24 F(ab')₂ in human colon carcinoma xenografts

需的时间均较长,与 ^{99m}Tc 仅约6h的半衰期冲突;二是鼠单克隆抗体具有异源性,可引起毒副反应。在本研究中,我们采用保留了完整抗肿瘤抗体分子的具有高特异性和高亲和力的 F(ab')_2 小分子抗体,减少约1/3的分子量和去除影响抗体半衰期的Fc片段^[14],以改善标记物的靶向分布和体内代谢,并且通过使用人—鼠嵌合小分子抗体减少其毒副反应。

我们采用 ^{99m}Tc 标记Rch24 F(ab')_2 抗体在荷人结肠癌裸鼠模型中研究该分子显影剂的体内的生物分布的结果表明,在我们观测的时间范围内(3h~48h),除了肝、脾、肾这3个脏器之外, ^{99m}Tc 标记的Rch24 F(ab')_2 抗体T/NT比值均大于1,并呈逐步上升趋势。12h时多个脏器的T/NT比值达到相对最高值,肌肉与肠腔的T/NT比值分别达到11.09和5.12,表明 ^{99m}Tc 标记的Rch24 F(ab')_2 抗体呈显著的肿瘤靶向性生物分布特征,其优良的T/NT比值预示了其显像时将具有良好的效果。除肝、脾、肾之外,几乎所有正常脏器对该药物的摄取能力均呈逐渐下降趋势,而肿瘤在12h时摄取能力达到最高水平,远高于其他正常脏器(3% vs 0.07%~1.42%),而且在3h~24h间均维持在2.5%左右,提示该药物可以在体内与肿瘤特异结合并长时间滞留在肿瘤局部。

^{99m}Tc 标记的Rch24 F(ab')_2 抗体在体内不仅具有肿瘤特异靶向分布的特征,还具有理想的T/NT比值,可清晰成像肿瘤。与小分子化合物或特异结合小肽显像剂成像后图像/背景信号比迅速衰减^[15,16]不同,它可以长时间清晰成像肿瘤,这为进一步加强诊断特异性、减少误诊率提供了新的判断指标。该小分子嵌合 F(ab')_2 抗体较以往所报道的全分子抗体显像剂能以更快的速度达到体内最佳靶向分布^[7,8,17],3h时就可以开始观察,在5h~24h均能获得清晰图像,这不仅减少了 ^{99m}Tc 放射药物的放射剂量,而且增加其在临床应用中灵活性和方便性。因此, ^{99m}Tc 标记的Rch24 F(ab')_2 抗体可能为未来临床放射和医学诊断结肠癌提供一种新的、特异的、方便的显像诊断药物。

但是, ^{99m}Tc 标记的Rch24 F(ab')_2 抗体与以往报道的全抗体分子放射标记药物的体内摄取和代谢途径相同^[18],在体内依然主要通过肝、脾、肾进行摄取和代谢,这与肝、脾网状内皮系统选择性吞噬抗体分子有关。因此, ^{99m}Tc 标记的Rch24 F(ab')_2 抗体应用

于结肠癌肝转移病灶诊断时将受到一定的局限。

参考文献:

- [1] Caldarella C, Treglia G, Pontecorvi A, et al. Diagnostic performance of planar scintigraphy using ^{99m}Tc -MIBI in patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis[J]. *Ann Nucl Med*, 2012, 26(10): 794–803.
- [2] Moore AE, Blake GM, Taylor KA, et al. Changes observed in radionuclide bone scans during and after teriparatide treatment for osteoporosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(2): 326–336.
- [3] Sgouros G, Frey EC, Bolch WE, et al. An approach for balancing diagnostic image quality with cancer risk: application to pediatric diagnostic imaging of ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(12): 1923–1929.
- [4] Lee BF, Wang LW, Lin SH, et al. Tc-99m-HL91 imaging in the early detection of neuronal injury in a neonatal rat model of hypoxic ischemia[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(6): 1930–1938.
- [5] Chen G, Wan DS, Hou JH, et al. Tissue CEA and its clinicobiological significance in patients with colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2001, 20 (6): 628–630. [陈功, 万德森, 侯景辉, 等. 结肠直肠癌组织 CEA 表达及其临床生物学意义[J]. *癌症*, 2001, 20(6): 628–630.]
- [6] Wang XJ, Lin BH, Yang Z, et al. Preliminary study on a new sentinel lymphoscintigraphy agent ^{99m}Tc -Rituximab for breast patient[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2006, 28(3): 200–203. [王雪鹃, 林保和, 杨志, 等. 新型前哨淋巴结显像剂在乳腺癌中的初步应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(3): 200–203.]
- [7] Zhao ZG, Ran YL, Zheng R, et al. Radioimmunodetection of ^{188}Re -labeled anti-carcinoembryonic antigen chimeric antibody in nude mice bearing human colon carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2002, 21(5): 460–463. [赵泽国, 冉宇靓, 郑蓉, 等. ^{188}Re 标记 CEA 嵌合人源化抗体在荷人结肠癌裸鼠的放射免疫显像[J]. *癌症*, 2002, 21(5): 460–463.]
- [8] Ji B, Wang J, Yang Z, et al. The pharmacokinetics of ^{125}I -rch24 in mice [J]. *Acta Academiae Medicinae Xu Zhou*, 2005, 25(1): 29–32. [纪渤, 王建, 杨志, 等. 小鼠尾静脉注射 ^{125}I 标记的抗 CEA 人鼠嵌合抗体 rch24 的药代动力学研究[J]. *徐州医学院学报*, 2005, 25(1): 29–32.]
- [9] Cao F, Chen Y, Huang ZW, et al. Preparation of ^{99m}Tc -Gd-DTPA-BMA and its bio-distribution in nude mice bearing tumor[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2011,

- 27(2):227-231.[曹丰,陈跃,黄占文,等. ^{99m}Tc -Gd-DTPA-BMA 的制备及其在荷瘤裸鼠体内的生物学分布[J].中国医学影像技术,2011,27(2):227-231.]
- [10] Madru R,Kjellman P,Olsson F,et al. ^{99m}Tc -labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for multimodality SPECT/MRI of sentinel lymph nodes[J]. J Nucl Med,2012,53(3): 459-463.
- [11] Du XL,Sheng XG,Jiang T,et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer[J]. BMC Cancer, 2011, 11:157.
- [12] Gmeiner Stopar T,Fettich J,Zver S,et al. ^{99m}Tc -labelled rituximab,a new non-Hodgkin's lymphoma imaging agent: first clinical experience[J]. Nucl Med Commun, 2008,29(12): 1059-1065.
- [13] Lopes FP,de Azevedo MN,Marchiori E,et al. Use of ^{99m}Tc -anti-CD3 scintigraphy in the differential diagnosis of rheumatic diseases[J].Rheumatology (Oxford),2010,49(5): 933-939.
- [14] Zhao ZG,Ran YL,Kong J,et al. Construction and expression of a small molecular chimeric antibody against human carcinoembryonic antigen [J]. Immunological Journal,2001,17(3):29-32.[赵泽国,冉宇靓,孔健,等. 抗 CEA 嵌合小分子抗体的构建与表达[J]. 免疫学杂志,2001,17(3):29-32.]
- [15] Duan D,Li SL,Zhu YQ,et al. Radioimmunoimaging with mixed monoclonal antibodies of nude mice bearing human lung adenocarcinoma xenografts[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012,13(9): 4255-4261.
- [16] Malviya G,de Vries EF,Dierckx RA,et al. Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc -labelled monoclonal antibody 1D09C3 for molecular imaging of major histocompatibility complex class II protein expression[J]. Mol Imaging Biol,2011,13(5): 930-939.
- [17] Wang J, Ji B, Yang Z, et al. Biodistribution of ^{125}I labeled chimeric anti-carcinoembryonic antigen rch24 in nude mice bearing human colon carcinoma xenografts[J]. Journal of Oncology,2004,10(6): 401-403.[王建,纪勃,杨志,等. ^{125}I -CEA 人/鼠嵌合抗体 rch24 在裸鼠人结肠癌模型中的生物学分布[J]. 肿瘤学杂志,2004,10(6): 401-403.]
- [18] Duan D,Zhu YQ,Li SL. Application of ^{99m}Tc -EGFR-McAb to radioimmunoimaging for nude mice bearing human lung adenocarcinoma[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2010,35(5): 695-699.[段东,朱玉泉,李少林. ^{99m}Tc -EGFR-McAb 用于荷人肺腺癌裸鼠的放射免疫显像研究[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(5): 695-699.]