

# 肿瘤标志的现状

湖南医学院附一院 孙守正综述

中国医学科学院肿瘤医院 唐 谨审

应用肿瘤标志 (Tumor marker) 诊断筛选癌症, 已成为当今临床对肿瘤检查不可缺少的方法之一。目前广泛使用肿瘤标志作为早期诊断、决定肿瘤存在的部位、了解恶性肿瘤的病情、判断肿瘤治疗的效果、监测治疗后有无复发及观察病情转归情况等, 这些在临床上都具有重要意义。

肿瘤标志的测定, 为体外诊断癌症的新技术, 近年来有了明显进展, 特别是应用杂交瘤技术, 创立了单克隆抗体后, 所得抗体特异性高, 又可大量获得, 于是扩大了研究范围, 使肿瘤标志也有了更深入的发展。

肿瘤标志的测定除了放射免疫分析法外, 还有非放射性的酶标和荧光分析法等。随着肿瘤标志抗体研究的进展, 肿瘤标志不仅应用在诊断上, 也开始试用于治疗肿瘤。

关于肿瘤标志的定义, 平井秀松<sup>[1]</sup>提出可分为两类。一类为肿瘤细胞产生的特异性物质, 而在正常细胞很少产生或根本不产生的物质; 另一类虽然不是肿瘤细胞产生的特异性物质, 但在癌症患者血中浓度产生显著增加 (或减少) 的物质。

理想的肿瘤标志的条件应是<sup>[2]</sup>:

1. 对某种肿瘤有特异性, 而又100%的敏感, 且早期即呈现出阳性。
2. 与癌症有良好的相关。
3. 能很好地反映治疗经过。
4. 对良性疾病反应为阴性。
5. 测定方法简便易行。

石井胜<sup>[8]</sup>将肿瘤标志大体分为四类:

1. 癌胎儿蛋白: 如甲胎蛋白、癌胚抗原等。
2. 癌相关抗原: 如CA19-9、CA-125

等。

3. 激素: 如绒毛膜促性腺激素等。

4. 酶: 如前列腺酸性磷酸酯酶等。

## 一、甲胎蛋白<sup>[4~5]</sup>

甲胎蛋白 (Alpha Fetoprotein, AFP) 是目前应用最广, 特异性强, 又具有早期诊断价值的一种原发性肝癌的肿瘤标志。AFP在正常人含量小于20ng/ml, 当含量大于400ng/ml以上, 基本上可考虑为原发性肝癌。慢性肝炎约有20%的AFP阳性, 但含量都在100ng/ml以下。肝硬化AFP的阳性率更高, 但含量一般都在400ng/ml以下, 故导致假阳性。也有原发性肝癌病人AFP为阴性者, 这种假阴性多见于老年患者。为了鉴别肝癌与良性肝病, 在测定AFP的同时测谷丙转氨酶 (SGPT), 观察二者的动态变化。当AFP阳性值不断上升, 而SGPT转为正常, 持续两月, 则肝癌的可能性大。利用动态观察和随访, 病人血清中AFP含量持续上升, 是早期发现肝癌的一个重要手段。

近年来对AFP的分子结构和生理功能作了进一步的研究, 可将AFP分为刀豆素A (Concanavalin A, Con A) 和扁豆凝集素 (Lens Culinaris Agglutinin, LCA) 异质体。原发性肝癌与转移性肝癌可见Con A不结合部分 (b峰), LCA轻度结合部分B峰各自出现的比例有明显地不同, 即转移性肝癌, Con A的b峰出现的比例大, 而原发性肝癌Con A的a峰出现的比例大。原发性肝癌全部都不出现LCA的B峰, 而转移性肝癌有72.2%出现LCA的B峰。从肝硬化和肝癌看AFP的LCA的不结合率也有不同,

肝硬化不结合率达70%以上,而肝癌不结合率在70%以下。这些对鉴别原发性肝癌与转移性肝癌、对鉴别良性肝病与恶性肝病都有较大价值。

从测定AFP及AFP的异质体,可使AFP对原发性肝癌诊断的阳性率从80%左右提高到90%以上,假阳性、假阴性都可进一步减少。单克隆抗体的应用可使AFP作为特异性载体实现阳性显像及导向治疗(target therapy)。

## 二、癌胚抗原<sup>[6~7]</sup>

癌胚抗原(Carcino-Embryonic Antigen, CEA)作为消化道肿瘤及其他脏器癌症的肿瘤标志,广泛应用于临床,特别在日本为检查量最大的肿瘤标志。CEA的正常值因药盒的不同而异,范围从2~10ng/ml,正常人的阳性率为8.7%。大肠癌的阳性率为65%,胃癌、胆道癌为42%,其他癌症的阳性率较低。良性疾病以肝硬化的阳性率为高,可达35%,慢性肝炎也有30%阳性。对大肠癌、胃癌的CEA含量与癌症的进展情况关系密切,肝转移时CEA含量较高,但一般都不能对癌症进行早期诊断,对癌症的定位诊断帮助也不大。CEA的测定对肿瘤经过手术或其他治疗的预后判断、评价疗效有较大意义,CEA值下降提示癌症控制、无残留病灶,而逐渐上升则意味着复发或转移。CEA与其他肿瘤标志结合起来测定,对癌症的检出率可以提高。测定胸水、腹水的CEA含量,对鉴别诊断有意义,血清CEA正常而腹水中异常增高者,可能为原发灶较小的癌性腹膜炎存在。

对87例大肠癌的癌组织测定了CEA的含量,平均为7144.0ng/g,约为非癌部位的十倍。因组织类型而CEA含量也有不同,高分化及中等分化的腺癌为高值,而低分化腺癌如粘液癌则接近非癌组织的含量。正常

淋巴结接近非癌组织的含量,而转移淋巴结及肝转移癌则与癌组织一样,同样具有很高的含量。现今认为,癌组织内CEA含量的增高,是引起血中CEA含量上升的最基本原因。CEA为癌细胞膜上的一种结构蛋白,用<sup>131</sup>I标记CEA抗体,再将它注入体内,肿瘤部位可以被显示,这有助于肿瘤的定位诊断,并可标记的单克隆CEA抗体,用于导向治疗,为肿瘤的内照射治疗开辟一个新的途径。

## 三、碱性胎儿蛋白<sup>[8~9]</sup>

碱性胎儿蛋白(Basic Feto-Protein, BFP)95例正常人的正常值为37.5ng/ml,阈值为90ng/ml,正常人的阳性率为0.238例各种良性疾病的阳性率为19.7%,但其中胰腺炎、肝炎的阳性率高达50%左右。恶性肿瘤总共580例,其中53例胰腺癌的阳性率为83.0%,33例卵巢癌为72.7%,40例胆囊胆道癌的阳性率为67.5%,57例原发性肝癌为50.9%,可见对癌症的特异性及敏感性都不十分理想。但对胃癌、肝癌、白血病判断抗癌药物的治疗效果,胃癌、大肠癌等术后的监测复发,应用BFP的动态测定有一定价值。

## 四、CA-125<sup>[10~12]</sup>

80年代初,Bast用杂交瘤技术,制备了抗卵巢癌上皮细胞的单克隆抗体,用此抗体而得的抗原称CA-125。CA-125作为卵巢癌的肿瘤标志近年引起人们广泛的注意。正常人的阳性率只有0.9%(1/108)。血中正常阈值为35U/ml。良性肿瘤302例的阳性率为22.8%,但数值很少超过100U/ml的。卵巢癌的阳性率高达82.7%(86/104)。恶性肿瘤因组织类型还有区别,其中卵巢癌以浆液性囊泡腺癌134例的阳性率最高,可以达96.3%,而且测定值也非常高,最高达 $3 \times 10^4$ U/ml。粘蛋白性癌36例的阳性率为

55.0%，子宫体癌为26.1%，子宫颈癌为17.6%。妇科之外的恶性肿瘤中胰腺癌为59%，胃癌为33%，直、结肠癌为14%。观察对卵巢癌多种肿瘤标志的阳性率：CA-125为81.0%，组织多肽抗原为71.9%，CEA为56.3%，经统计处理其他肿瘤标志之间均不相关。卵巢癌患者腹水中CA-125与血清值二者相关。治疗后好转，CA-125则下降，病情恶化则又可上升。CA-125的消长与临床经过呈现良好的平行关系。

### 五、CA19-9<sup>[13,14,15]</sup>

CA19-9的正常值为 $10.4 \pm 8.4$ U/ml。以37U/ml以上为阳性界限，正常人的阳性率小于0.4%，良性除慢性肝炎的阳性率为33%外，其他疾病的阳性率都在20%以下，而恶性肿瘤以胰腺癌的阳性率最高，可达79%，其他如肝、胆、胃肠道癌的阳性率都在38~67%之间，而非消化道的恶性肿瘤与良性肿瘤之间的阳性率没有区别。

若将CA19-9的阈值由37提高到100U/ml，对胰胆管癌的灵敏度及特异性均无大的变化，而对胰胆管以外的癌症可见灵敏度明显下降，而特异性显著提高。

在体液中，对胰胆管癌者的胆汁进行测定，CA19-9值几乎都在120U/ml以上，有的特别高。正常人的唾液、粪便中也有含量。

CA19-9对胰腺癌的阳性率高达70~90%，且其值增加显著，而慢性胰腺炎不仅阳性率低、只2.9~22%，也未见其值有超过120U/ml者，故为目前临床上鉴别胰腺癌与胰腺炎的重要方法。CA19-9作为胰腺癌的肿瘤标志，现今比任何其他肿瘤标志都有价值。

### 六、组织多肽抗原

组织多肽抗原(Tissue Polypeptide Antigen, TPA)由乌塚<sup>[16]</sup>等报道3174例

TPA的检查结果：正常人823例，平均血的TPA浓度为66.1U/L，95%分布在110U/L以下，各种良性除疾病1082例，血中TPA值在110U/L以上的有498例，占46.0%，特别是肝炎、肝硬化、前列腺肥大、肾功能不全者出现阳性的多，但其测定值多在200U/L以下。恶性肿瘤1295例，804例血中TPA值在110U/L以上，阳性率为62.1%。其中原发性肝癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌、肺癌的阳性率都较高。可用TPA值来鉴别肺部良恶性疾病，但鉴别良恶性肝病、肾病就有困难。

对多种癌症的TPA与CEA的阳性率进行了比较，发现患者随着肿瘤病情的发展其阳性率都有增高，肺癌CEA的阳性率为45%、胃癌为36%，而乳腺癌、胰腺癌的TPA与CEA的阳性率无明显区别。也有TPA阴性而CEA为阳性的，作为肿瘤标志二者同时使用可以互相补充。TPA作为肿瘤标志，虽有一定的灵敏性，但缺乏对脏器的特异性。

### 七、绒毛膜促性腺激素<sup>[17~18]</sup>

绒毛膜促性腺激素(Human Chorionic Gonadotrophic, HCG)是孕卵着床后滋养层细胞分泌的一种激素。测定使用 $\beta$ -HCG，阈值为5mIU/ml。受孕后很快就升高。HCG是早期诊断绒毛膜上皮癌准确的肿瘤标志。睾丸肿瘤的阳性率占60%，睾丸肿瘤与绒毛膜上皮癌一样，HCG出现异常高值，经手术、放疗、化疗症状有所改善后，HCG即会下降，预后不良者可见上升。

### 八、前列腺酸性磷酸酶<sup>[19~20]</sup>

前列腺酸性磷酸酶(Prostatic Acid Phosphatase PAP)在血清的正常值为3.0ng/ml以下，精液中的浓度比血中要高许多倍。未治疗的前列腺癌的阳性率为69.8%(37/53)，前列腺肥大的阳性率为12.7%，前列腺炎为4.3%。其他恶性肿瘤为6.0%。

良性疾病为1.6%。血清PAP随病情发展而上升。对前列腺癌病期的阳性结果是：Ⅰ期为41.2%，Ⅱ期为63.0%，Ⅲ期为75.0%，Ⅳ期为87.5%。故早期阳性率没有晚期高。另外超过50岁的患者，因前列腺肥大而出现假阳性。应用抗男性激素治疗有效的患者，PAP随之下降。如有再上升趋势，提示复发，因此追踪监测观察病情具有意义。

此外，还有一些肿瘤标志，如弹性硬蛋白酶（Elastase-1）、胰癌胚抗原、前列腺特异抗原、神经特异烯醇酶（Neuron specific enolase）、铁蛋白、β微球蛋白及CA-50等，用理想的肿瘤标志条件来衡量还嫌不够，因而尚未得到广泛承认和普遍应用，今后随着研究的进一步深入，更多的肿瘤标志必然会在临床上起着越来越重要的作用。

#### 参考文献

1. 平井秀松：Radioisotopes 34：300, 1985.

2. 乌塚莞尔：Oncology 8：16, 1984.
3. 石井胜：Radioisotopes 33：725, 1984.
4. 远藤康夫：医学のあゆみ 137：356, 1986.
5. 石黑达也：癌の臨床 31：611, 1985.
6. 谷内昭：医学のあゆみ 137：361, 1986.
7. 下山孝俊：癌の臨床 31：648, 1985.
8. 石井胜：医学のあゆみ 137：367, 1986.
9. 石井胜：Radioisotopes 34：299, 1985.
10. Bast BC et al：New Engl J Med 309：383, 1983.
11. 近江和夫：医学のあゆみ 137：375, 1986.
12. 根岸能之，他：癌の臨床 31：655, 1985.
13. Del Villano BC et al：Clin Chem 29：549, 1983.
14. 真坂美智日，他：核医学 22：85, 1985.
15. 今关惠子，他：核医学 23：855, 1986.
16. 乌塚莞尔：核医学：22：1419, 1985.
17. 地曳和子：Radioisotopes 34：299, 1985.
18. 安达勇：医学のあゆみ 137：399, 1986.
19. 三木诚：癌の臨床 31：644, 1985.
20. 町田丰平：医学のあゆみ 137：377, 1986.

## 放射性核素阴囊显象

华西医科大学附一院 管昌田综述

中国医科大学附一院 张永令审

1973年，Nadel等〔1〕首先提出用 $^{99m}\text{Tc}$ -过锝酸盐阴囊显象诊断阴囊内病变。此后，有关报告日渐增多，由于方法学的改进，准确性大为提高〔2~5〕。目前，放射性核素阴囊显象（RSI）除主要用于阴囊急诊病人鉴别诊断睾丸扭转与急性附睾炎外，还是睾丸术后随访观察和辅助诊断其他病理过程如肿瘤、脓肿、精液囊肿、水囊肿、精索静脉曲张、外伤后血肿等的重要工具，有重要的临床价值〔6〕。

#### 检查方法〔6~9〕

RSI由放射性核素血管造影（RNA）和

静态显象两部分构成。病人口服0.4~1.0过氯酸钾溶液后，仰卧于γ照相机收敛孔准直器下，用胶布将阴茎反粘在耻骨上，双腿外展以减少组织本底，用一条布带从后面越过阴囊并悬挂在两大腿之间，将阴囊尽量抬高，使和准直器表面平行，把整个阴囊置于准直器视野中心，在外侧应可见双髂动脉，以保证获得可重复的对称图象。将 $^{99m}\text{TcO}_4^-$  20mCi（儿童酌减）从静脉弹丸式注入，当从荧光屏上看见示踪剂首次到达时（或注射10秒钟后），立即以1帧/5秒的速度连续拍片6~8帧，即所谓RNA（血流相）。此后，迅速换上针孔准直器，在大腿和阴囊间