

# 有关原发性肝癌的各项放免分析和生化指标的近况

苏州医学院附属第一医院 杨永青综述 江一民 唐 谨\*审

原发性肝癌是最常见的肿瘤之一。全世界每年发病率为6.25/10万以上,但具有明显的地区性差异。亚洲和非洲一些地区的发病率为30/10万,而欧洲低于5/10万。该病可发生于任何年龄,高发区以40岁以下青年发病为盛。90%以上肝癌伴有肝硬化,当肝硬化患者突然出现不明原因的恶化,则临床应考虑本病,如腹水患者虽经合理治疗,但疗效不佳或短期内肝脏迅速增大或摸到结节也应想到本病<sup>[1]</sup>。为了早期诊断和及时治疗,现将具有不同价值的几种放射免疫分析法综述如下。

## 一、甲胎蛋白(AFP)

AFP是胎儿血中以高浓度存在的一种酸性糖蛋白,分子量约为65 000~70 000。

Goldenberg等指出,AFP在肝癌组织泌出后,较易进入血循环而不在肝细胞和组织中积蓄<sup>[2]</sup>。为此,血清AFP的测定可大大有助于原发性肝细胞癌的早期诊断,检测的阳性率高达70~95%以上;但与肿瘤大小、肿瘤分化程度、发病时间、诊断后的生存时间、肿瘤摄取放射性核素等无关。肝癌患者血清AFP的水平范围分布很广。从正常水平(<25ng/mL)~7mg/mL。AFP水平对于肝癌治疗前后的改变,可以反映肝切除、化疗和肝癌病人肝移植后的疗效考核<sup>[3~4]</sup>。

Kanematsu等报道,8例≤2cm小肝癌,各项检查的阳性率:AFP 75%、肝显像25%、计算机断层摄影(CT)33%、超声波40%、肝血管造影88%。Heynard报道1例2cm小肝癌,AFP为667ng/mL,

其他检查均为阴性,故目前认为连续检测AFP对原发性肝癌的早期诊断最有价值。

Chen<sup>[5]</sup>等报道了17例早期肝细胞癌的AFP水平,其中6例AFP正常,11例为33~3850ng/mL。35%(6/17)的小肝癌病例AFP正常,显然这些病例不能单纯依赖AFP测定而确定诊断。值得注意的是,进展期肝癌的AFP往往逐步上升,小肝癌也有这种趋势,然而AFP虽偶尔可能在终末期自发性下降,但降至正常者罕见。其中4例AFP在病例中自发性下降,2例降至正常水平,最后再度上升并持续高水平,这一过程可发生于短至3周的时间内。因此,AFP的动态观察也是早期发现肝癌的重要措施。

为了防止漏诊, $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ -AT)和 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白( $\alpha_1$ -acid glycoprotein,  $\alpha_1$ -AG)在监测和监视AFP阴性的肝细胞癌方面特别有价值。例如,36例肝癌中,31例AFP升高(210~32 000ng/mL),5例低于8ng/mL,假阴性14%。该5例中,4例 $\alpha_1$ -AT和 $\alpha_1$ -AG均增高。AFP轻度上升的肝硬变、肝炎患者, $\alpha_1$ -AT和 $\alpha_1$ -AG基本正常。所以,AFP、 $\alpha_1$ -AT和 $\alpha_1$ -AG联合测定,可以避免肝细胞癌的假阴性<sup>[6]</sup>。其次,AFP不升高的肝癌病人,检测甘氨酸二肽氨肽酶(GPDA)亦具有早期诊断的价值。

## 二、维生素B<sub>12</sub>(VB<sub>12</sub>)

维生素B<sub>12</sub>及叶酸是造血不可缺少的物质,机体内这些维生素缺少与贫血的发生有

\*中国医学科学院日坛医院

关。肝脏是储存维生素B<sub>12</sub>的主要地方,且于肝内参予许多生化过程。正常人血清中维生素B<sub>12</sub>为356±12.3pg/mL或<430pg/mL。Merzbach报道54例肝脏恶性肿瘤中,18例200~500pg/mL,9例500~800pg/mL,27例800~4100pg/mL。为此,作者认为血清维生素B<sub>12</sub>是肝脏恶性肿瘤的灵敏指标。Rachmilewitz认为血清维生素B<sub>12</sub>升高,这是肝细胞损伤释放出储存的维生素B<sub>12</sub>之故。

田中信夫<sup>[7]</sup>报道,急性肝功能损害可见维生素B<sub>12</sub>水平增高,急性肝炎高达1817±232pg/mL(正常男性血清维生素B<sub>12</sub>486±9.3pg/mL,女性445±78pg/mL,P>0.05),肝硬化降低为401±103pg/mL,肝癌均属正常范围内,具有鉴别诊断的意义。

### 三、Ⅲ型前胶原肽(Precollogen-Ⅲ Peptide, PCⅢ-P)

山内真义等<sup>[8]</sup>报道胶原形式在细胞内合成,通过内质网、高尔基体分泌到细胞外。此后,前胶原的N端及C端的肽,各自由前胶原氨基蛋白酶,与前胶原羧基蛋白酶切断,而且组合成胶原纤维。63例原发性肝癌血清中PCⅢ-P为31.9±20.9ng/mL,较正常人(8.8±3.5ng/mL)高,故以PCⅢ-P>50.1ng/mL可作为肝脏肿瘤的标志之一。原发性肝癌占22.2%,转移性肝癌占17.4%,非癌性肝病仅占8%。

### 四、α<sub>1</sub>-抗胰蛋白酶(α<sub>1</sub>-AT)

α<sub>1</sub>-AT是血清中最主要的抗胰蛋白酶,由肝细胞合成。正常人血清中α<sub>1</sub>-AT的浓度为130~320mg%,88.9%肝癌α<sub>1</sub>-AT升高,肝硬变和肝炎仅分别为23.3%和28.6%。如果α<sub>1</sub>-AT以450mg%计算,则肝癌(25/36)、肝炎(3/35)和肝硬变(0/30)升高。Chio<sup>[9]</sup>亦报道肝恶性肿瘤患者的血清α<sub>1</sub>-AT之水平显著高于良性肝病。为此,α<sub>1</sub>-AT升高是肝癌的有意义标志物。α<sub>1</sub>-AT和

α<sub>1</sub>-AG(正常范围45~110mg%)的联合测定,还可以监视肝细胞癌的病程进展<sup>[6]</sup>。

### 五、脱-γ-羧基凝血酶原(异常P)

Liebman等<sup>[11]</sup>报道76例原发性肝细胞癌(HCC)患者中,69例平均血清异常P为900ng/mL,慢性活动性肝炎和肝转移癌分别为10ng/mL和42ng/mL。其中2例HCC肿瘤切除和1例化疗后,血清异常P显著降低,随着疾病的复发,又即复上升。由于异常P抗原由肝癌合成,是维生素K依赖羧化作用的肿瘤标志,故可作为HCC(正常人<300ng/mL)的一个辅助诊断指标。此外,慢性活动性肝炎,血清异常P的连续测定,亦可早期察觉肝细胞的恶性变。

### 六、降钙素

降钙素是一种32个氨基酸的肽,对于人类的生理作用仍未完全肯定,估计它对生理钙应激的调节有重要作用,这可解释各种肿瘤时的降钙素升高<sup>[12]</sup>。

Kew<sup>[13]</sup>发现原发性肝细胞癌病人血中降钙素水平升高。其中2例病人肿瘤完全切除后,降钙素水平亦降至正常;1例未完全切除,术后头2个月内降钙素处于正常,第9周后又复上升,并在随访期间连续上升。这种现象不能用同时存在的大结节性肝硬化来解释,因为这一类型的肝硬化病人血清降钙素水平正常;但肝癌组织和组织培养上清液中存在免疫反应性降钙素活性,所以均支持肿瘤异位内分泌学说。

### 七、癌胚抗原(CEA)

近年来,人们一直在积极寻找肿瘤的特异性抗原,正常抗原量的异常确实可以反映正常细胞与肿瘤细胞(肿瘤相关抗原)之间的差异。内源性抗原是一种正常基因异常表达的产物,这一种类型包括CEA<sup>[14]</sup>。

CEA是一种糖蛋白,Primas证实肝脏

是CEA代谢的主要器官。所以,CEA升高是肝肿瘤或肿瘤肝脏转移的先兆,这主要是肝脏对CEA降解和分泌能力降低所致<sup>[10,15]</sup>。其次,如果AFP阳性,CEA阴性,则原发性肝癌的可能性较大(阳性率80~91%);AFP阴性,CEA阳性,转移性肝癌的阳性率为95%以上;两者都为阳性,原发性肝癌的可能性降低,转移性肝癌增加。

## 八、神经降压素

Collier等<sup>[16]</sup>观察了20例肝癌患者,其中5例血清神经降压素高于正常水平,4例组织病理学证实是肝脏纤维板层癌,这些患者肿瘤切除后,血清中神经降压素恢复正常。因此,肝脏纤维板层癌是肝脏的一种神经内分泌肿瘤,血清神经降压素有助于此癌的诊断,也可作为监视肝癌切除是否复发的依据。

## 九、醛缩酶同功酶A(ALD-A)

有人报道了52例原发性肝癌血清ALD-A的测定,其中50例(96.1%)ALD-A高于正常水平(正常人 $170 \pm 39 \text{ ng/mL}$ 或 $< 210 \text{ ng/mL}$ )。33例原发性肝细胞癌的70%AFP $> 100 \text{ ng/mL}$ ,94%ALD-A高于正常水平。29例继发性肝癌的血清ALD-A水平平均高于 $210 \text{ ng/mL}$ <sup>[17]</sup>。

## 十、铁蛋白

铁蛋白主要存在于肝、脾和骨髓中,它是细胞内的必要成份,为骨髓合成血红蛋白而供铁,并按需要向血清中释放。正常人血清铁蛋白水平男性(26例)为 $27 \sim 230 \text{ ng/mL}$ ,平均为 $91.5 \text{ ng/mL}$ ;女性(46例)为 $30 \sim 220 \text{ ng/mL}$ ,平均为 $79 \text{ ng/mL}$ 。据报道各种恶性肿瘤,特别是转移时,血中铁蛋白升高,例如肝细胞癌,铁蛋白 $> 200 \text{ ng/mL}$ 。一般认为,血清铁蛋白随肿瘤级别增加而增高,而尿中铁蛋白水平可能与肿瘤的恶性程

度无关。但是,恶性疾病中,血清铁蛋白水平与正常人和某些良性疾病有重叠,给筛选恶性肿瘤带来了很大的困难。如果测定血清铁蛋白/铁的比值,正常人为 $0.91 \pm 0.32$ ,则全部肝细胞癌的比值均高于正常人。59例肝脏疾病中,55例恶性肿瘤(93.2%)的比值亦增高,且具有疗效考核的价值<sup>[18]</sup>。而Nagasue<sup>[19]</sup>进行了24例原发性肝细胞癌术后4~8周的铁蛋白测定,结果表明,铁蛋白不能作为原发性肝细胞癌随访的肿瘤指标,而应该测定原发性肝细胞癌组织产生的异铁蛋白。

近年来, $\beta$ -2-微球蛋白的临床应用引起了人们广泛重视,已逐渐被认为是肾脏、肝脏、结缔组织等疾病及恶性肿瘤的一种较灵敏的诊断方法。其他作者还报道肝细胞癌血清组织多肽抗原为 $342.9 \pm 386.1 \text{ U/L}$ (正常值 $< 130 \text{ U/L}$ ),阳性率为76%<sup>[9]</sup>。

综上所述,一般情况下,原发性肝癌多见于40岁以上的中年人(除高发区外),其病程发展极为迅速,如不治疗,约半年左右病人即可死亡。放射免疫分析为原发性肝癌的早期诊断和及时治疗提供了佐证,应大力推广。

## 参 考 文 献

1. Arnold W; Dtsch Med Wochenschr 109: 460, 1984.
2. Goldenberg DM et al; Cancer 45:2500, 1980.
3. Appert E et al; Gastroenterology 61:144, 1971.
4. Amery AH et al; Br Med J 2:611, 1977.
5. Chen DS et al; Gastroenterology 86:1494, 1984.
6. Lee-Foon Chio et al; Cancer 43:596, 1979.
7. 田中信夫,他;核医学 22:929, 1985.
8. 山内真义,他;癌の临床 30:785, 1984.
9. 高桥弘,他;癌の临床 31:623, 1985.

10. Thomas P et al; *Die Dis Sci* 28:216, 1983.
11. Libman HA et al; *N Engl J Med* 310: 1427, 1984.
12. Manch A et al; *Postgraduate Med J* 59: 383, 1983.
13. Kew A et al; *Gastroenterology* 77:A22, 1979.
14. Bron D; *Eur J Cancer Clin Oncol* 21: 283, 1985.
15. Bullen AW et al; *Gastroenterology* 73: 673, 1977.
16. Collier NA et al; *Lancet I* (8376):538, 1984.
17. 陈士葆综述: 国外医学内科学分册 12: 145, 1985.
18. Morita R et al; *Eur J Nucl Med* 6: 331, 1981.
19. Nagasue N et al; *Cancer* 57:1820, 1986.

## 恶性肿瘤吸收放射示踪剂的反应机制

Kaplan WD

### 概 述

肿瘤细胞有侵犯周围组织,并通过血管和淋巴转移到远处的能力。在侵犯局部组织和转移的过程中,肿瘤可改变局部的血流、pH值和组织的渗透性,改变氨基酸的合成和局部离子的成分,从而产生一系列的代谢产物。正是由于肿瘤的代谢紊乱,而这种紊乱最便于用示踪技术来验证。为讨论肿瘤组织中放射性药物浓集的机制,人们可列出许多示踪剂和定位的方向。从肿瘤学和肿瘤核医学的观点,作者将肿瘤定位机制分为:

- (1) 间接作用于肿瘤的间接肿瘤显像剂;
- (2) 直接作用于肿瘤的直接肿瘤显像剂。

### 间接肿瘤显像剂

间接一词即指血流的改变和吞噬作用。如发生继发的小的或大的占位病变,这些资料可通过给予示踪剂后,在体外用 $\gamma$ 相机显像的方法来获得。作者考察两个最常见的显像器官骨和肝脏,用间接显像方法来揭示因局部生物学上的改变而确定肿瘤的存在。

#### 一、化学吸附:骨显像

当我们作一系列骨显像后,所观察到的

是由于骨血流和成骨细胞活性所致骨代谢转换的动态图像。常规用的骨显像剂是 $^{99m}\text{Tc}$ 磷酸盐类,它们于静脉注入后数分钟与骨基质相结合。虽然精确的作用机制尚未肯定,近来认为骨的定位是由于磷酸盐类与骨内晶体的羟基磷酸钙相结合,这些示踪剂的浓聚与局部骨活动代谢的程度相关。放射性磷酸盐的分布部位反应和证明骨血流量和骨代谢的转换率,从而能证实因微小转移病灶所致的骨转移。有的作者报道骨显像可早于X线平片一年以上,这是因为功能改变早于解剖的变化。

有资料表明,乳腺癌病人在内分泌治疗后出现临床新复发(clinical flare)的现象。这些病人有骨区痛、血钙、碱性磷酸酶和CEA等增高,有可能错误认为这是给予内分泌治疗后,未能停止骨转移的生长,想终止治疗而采用其它治疗方法。类似现象也表现在骨显像。Rossleigh报告,他们治疗有效的一半病人,初期骨显像有骨病灶区示踪剂的增加,或表现为新病灶的出现。后来表明,代表亚临床骨转移部位仅在骨愈合反应开始以后才有所表现。

#### 二、吞噬作用:肝显像