

609

23 Even SE et al. Clin Nucl Med, 1993; 18(3), 191

22 Osebold WR et al. Spine, 1993; 18, 1816

24 Fiore F et al. Nucl Med Commun, 1993; 14(5), 378

## 肿瘤标志物

天津新传生物技术有限公司研究部 徐 欣综述  
中国医学科学院放射医学研究所 陆 毅审校

**摘 要:**肿瘤标志物是由肿瘤细胞或非肿瘤细胞产生,但质和量上有显著性差异的物质。随着知识的不断更新、加深,实验诊断学和显像学水平的不断提高,特别是应用基因及分子生物学方法,对肿瘤的诊断及预后的评判都有新的发现和进展。关键是要求检测实验既要有很好的敏感性,又要有很高的特异性,以尽量减少假性结果的出现。

### 1 概 述

肿瘤标志物是由肿瘤细胞释放的产物,但作为生物体的反应,健康组织有时也能产生类似的赘生物,其中包括与之相关的各类激素、酶、特异性和非特异性的蛋白质、肿瘤代谢产物以及细胞的增殖与衰变等。这些物质的产生及变化与恶性肿瘤的生长及播散的发生、发展密切相关。

追述发展史,早在 1845年,英国的 MacIntire 首先发现了肿瘤标志物,并于 1847年由 Bence Jones 称之为“白蛋白样物质”(Albumin-like substance)。1889年, Kahler 将其分类为“复合骨髓瘤”的一种分解产物。1929年, Hirszfeld 报道在肿瘤组织中发现了胚胎性特殊物质。1943年, Gross 论证了关于肿瘤组织的抗原性。1952年, Björklund 将 56种肿瘤组织的提取液混合后注入马体内,产生了抗血清,从而进一步发现了肿瘤组织比正常组织具有更强的抗原性。接着(1957年),他将这些最初广泛应用的肿瘤标志物定义为组织多肽抗原。后来, Zilber (1958年)在胃癌组织提取物中发现了抗原, Abelev 等 (1963年)在胎儿组织中发现了甲胎蛋白 (AFP), Goldt 和 Freedman (1965年)从结肠

癌的提取液中发现了癌胚抗原(CEA)。1975年, Köhler 和 Milstein 用细胞融合法成功地制备了单克隆抗体,这就为研究肿瘤标志物的特性提供了更有意义的手段,使这一领域发生了划时代的变革,肿瘤标志物也因此越来越引起人们的重视。

### 2 几种重要的肿瘤标志物

一般认为,肿瘤标志物是构成细胞膜或胞浆的成分,特别是发生恶性肿瘤和无免疫力的细胞中。其种类如下:

1. 幼稚肿瘤抗原: CEA, AFP, 人绒毛膜促性腺激素(HCG), 特异性蛋白-1, 胎盘球蛋白等。
2. 定义杂交瘤抗原: CA-15. 3, CA-19. 9, CA-27. 29, CA-50, CA-72. 4, CA-125, CA-195, CA-242, CA-494, CA-549, CA-595等。
3. 变异和增殖抗原: 神经特异性烯醇酶(NSE), 前列腺酸性磷酸酶(PAP), 前列腺特异性抗原(PSA), 组织多肽抗原(TPA),  $\beta$ -微球蛋白等。
4. 外胚层产生的激素: 促肾上腺皮质激素(ACTH), 降钙素, HCG, 胰岛素, 甲状旁腺激素, 促生长因子等。
5. 外胚层产生的蛋白质: 本-琼蛋白, 单

几种重要肿瘤标志物的主要特性

名称	生化特性	分子量	来源	参考值	适应症	注释
癌胚抗原 CEA	糖蛋白, 45%~60% 碳水化合物, 有 6个 抗原决定簇	≈180 000	位于胚胎和胎 儿期的肠粘 膜中	<3ng/ml	结肠、胃、肝、肺、 胰、乳腺癌的标 志物; 首选结肠 癌	吸烟但未患癌人群 CEA 浓度升高, 2.5 ~5ng/ml 占 5%, 6 ~10ng/ml 占 3%, 10~20ng/ml 占 1%
甲胎蛋白 AFP	糖蛋白, 4%碳水化合 物	≈70 000	存在于胎儿肝 脏、卵黄囊	<15ng/ml	非精原细胞辜丸 瘤及原发性肝细 胞癌诊断及分类	妊娠妇女和某些患肝 炎、肝硬化病人血清 中的 AFP 值升高
前列腺特 异抗原 PSA	糖蛋白, 来源于前列 腺分泌物	≈36 000	前列腺腺体的 出口导管	<3.7mg/ ml	前列腺癌	具有组织特异性, 但 不是肿瘤的特异标志
前列腺酸 性磷酸酶 PAP	酸性磷酸同功酶	≈100 000	细胞的溶酶 体, 分泌物的 正常成分	<4.0μg/ml (用基因方 法测定)	前列腺癌	具有组织特异性, 但 不是肿瘤的特异标志
CA15-3	糖蛋白, 1)乳汁脂肪膜 2)乳腺癌细胞	1)400 000 2)29 000	乳腺癌细胞和 一些上皮细胞	<28U/ml	乳腺癌的监护、 治疗	结合 CEA 水平来诊 断
CA19-9	糖脂	粘蛋白, 10 <sup>4</sup> D 抗原, 36 000D	各种癌细胞, 胎儿胃肠道, 上皮和一些粘 液细胞	<37U/ml	胰腺癌	结肠癌为次选肿瘤标 志
CA-125	糖蛋白 卵巢癌细胞	≈200 000	卵巢癌上皮, 胎儿及成人的 支气管上皮	<35U/ml ( < 65U/ ml)	卵巢癌的监护、 治疗	低特异性, 多核上皮 细胞衍生生物的鉴别抗 原
NSE 神经特异 性烯醇酶	二聚烯醇酶	≈87 000	神经和神经的 内分泌细胞, 红细胞	<12.5ng/ ml	小细胞肺癌, 神 经的细胞瘤, 消 化系统内分泌瘤	与 CEA 结合
人绒毛膜 促性腺激 素 HCG	糖蛋白激素类, 由 α、 β 两个不同亚基组成	α 亚基: 14 000; β 亚 基: 24 000	胎盘融合滋养 层, 滋养层胚 细胞, 融合滋 养层巨细胞	男性: 0 ~ 5mU/ml	非精原细胞性胚 细胞瘤(48%~ 86%), 胎盘绒毛 膜癌(100%), 精 原细胞瘤(7%~ 24%)	
组织多肽 抗原 TPA	多肽增殖抗原	≈180 000	空腔器官的上 皮细胞	<80U/ml	膀胱癌	膀胱、支气管、卵巢、 胃癌及肝、肾、肺病 等, 低特异性
降钙素 β <sub>2</sub> -微球 蛋白	含 32个氨基酸多肽 低分子量蛋白	3 500 11 500	C 细胞 淋巴细胞, 巨 噬细胞和一些 上皮细胞表面	<100pg/ml 1.2~2.5 mg/l	甲状腺髓质癌 多发性骨髓瘤	对于肾脏的诊断也有 很大价值

克隆免疫球蛋白,铁蛋白等。

几种常见的重要肿瘤标志物的主要特性见表所示。

### 3 检测肿瘤标志物的意义

检测肿瘤标志物具有双重意义,即能够获得对某个病人的预测指证,也能通过对其浓度的检测来证实一项治疗成功与否。

一般来说,经治疗后 4~8周,标志物的浓度明显减少至正常水平,则表明肿瘤已基本消除;如果浓度降低很少,甚至不降低,则表明肿瘤还在增生或复发,也可能发生转移。肿瘤标志物能在临床潜伏期就得到预示。例如,人体血清中 CEA 浓度的轻度增高,表示肿瘤仅局限于原发灶;如果迅速地增高则表示发生远位的转移;再度增高或保持正常水平则是评价疗效的重要依据。

### 4 检测肿瘤标志物时应注意的几个问题

检测肿瘤标志物的方法很多。Berson 和 Yalow (1959年)建立的放射免疫分析技术,曾为肿瘤标志物的应用提供了良好前景。Köhler 和 Milstein (1975年)制备了单克隆抗体,为研究肿瘤标志物的特性和临床应用提供了更有意义的手段。随后,一些新的检测技术如酶免疫分析、化学免疫分析、荧光免疫分析及时间分辨荧光免疫分析等相继问世,并成为当今标记免疫分析的发展重点。

应该强调,在利用肿瘤标志物作临床诊断时,实验结果受多种因素的综合影响:

1. 不是所有的肿瘤都相似(如分期、大小、定位、组织来源及转移趋向等)。
2. 不是所有抗体都相似(如多克隆的、单克隆的、决定簇、亲和性等)。
3. 不是所有的实验系统都相似(如实验原理、标记物、实验条件、测试技术、检测仪器、检测的敏感度等)。
4. 检验人员的专业水平、技术经验、实验室条件、实验的可靠性等。

还有,实验目的也不甚一致。肿瘤标志物既用于诊断,也用于对治疗过程的监测。

理论上,肿瘤标志物应能明显地区别健康人群与病人,而其他方法没有如此效果。但是,有时发现肿瘤标志物水平略有升高而又不能用其他方法来证实诊断为肿瘤,因为在健康者与病人这两组人群之间肿瘤标志物浓度的分布水平有一定的重叠,尤其在发病早期,很难鉴别。所以,要求检测实验一方面要有很好的敏感性,另一方面要有高度的特异性,以尽量减少假性结果的出现。诊断过程中,临界值的选择应决定于分布曲线,特别是治疗后的结果。应该重视比较几个高水平实验室对肿瘤标志物所做实验参数的诊断意义,尤其是当结果出现其浓度水平的原发性提高及继发性增高时。

### 5 新的进展

当前,世界上许多科学家通过大量的研究工作,特别是应用基因及分子生物学的方法,提出了有关肿瘤标志物的新论证,并对肿瘤的诊断及预后的评判有了新的发现和进展。

现已发现,肿瘤抑制基因 P53 中存在一种特别重要的致癌因子,在近半数的肿瘤中都发现 P53 基因发生突变,尤其在恶性肿瘤中表现更为突出,这些突变在肺癌和结肠癌中非常多见,约占 65%~70%,但在前列腺癌则相对较少,仅占 10%。在正常细胞中, P53 基因生成一种很微量但很重要的核蛋白直接影响着细胞的增生和分化,其半衰期为 20 分钟;在肿瘤细胞中, P53 基因与其它蛋白形成复合物或改变其构型,所以相当稳定,其半衰期可达数小时。采用血清学实验可检测出一些肿瘤病人的血清中含有抗 P53 蛋白自身免疫抗体,在乳腺癌病人中,这些抗体与肿瘤的组织学分级有关,也与雌激素受体缺乏有关。自身免疫抗体的应答往往由于 P53 蛋白的过量产生而被激发,长时期大量蛋白

的释放和衰变将对机体的耐受力造成严重破坏。因此,将抗 P53蛋白自身免疫抗体的检测作为一项指标将有助于评判肿瘤病人的预后。

另一项研究结果表明,在肿瘤中变异的 C. D. 44蛋白有促使肿瘤发生转移的倾向。通常认为 C. D. 44蛋白是代表白细胞的表面分子组分,相关的基因已经被分离出来,通过 mRNA 分子能将 C. D. 44基因翻译为不同的蛋白质,且能通过 PCR 技术放大后用凝胶电泳观察并分析,从而将可能揭示对肿瘤的预后评价——是否发生转移,即肿瘤组织中的 C. D. 44基因产生一定量变异的异常蛋白,如果在癌症诊断过程中出现大量的这种病理性的 C. D. 44基因,则一般可以确诊,根据其分布谱可以区分肿瘤是局限性的还是已经播散。此实验的敏感度极高,只要在 $10^7$ 个白细胞中有 10个肿瘤细胞就能得到明显的结果判断。Matsumura 和 Tarin 认为其敏感度可达  $1/10^7$ ,如这一敏感度能转移到其他体液

中,将可普遍用于癌症的早期发现,并且向癌症的治疗提出了一项新的挑战,更重要的是将会研究出用于癌症预防的基因型疫苗。

#### 参 考 文 献

- 1 GO VLE et al. *Cancer*, 1975; 36: 2346
- 2 Bosl GL et al. *Cancer*, 1981; 47: 572-576
- 3 Catalona WJ et al. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1156-1167
- 4 Encole, CL et al. *J Urol*, 1987; 138: 1181-1184
- 5 Rittenhouse HG et al. *Lab Med*, 1985; 16: 556-560
- 6 Linsley P S et al. *Cancer Res*, 1988; 48: 2138-2148
- 7 Gupta MK et al. *J Tumor Marker Oncol*, 1987; 2 (3): 201-206
- 8 Haglund C et al. *Int J Cancer*, 1987; 39: 477-481
- 9 Klug TL et al. *Cancer Res*, 1988; 48: 1505-1511
- 10 Reference Guide—Tumor markers. TRITON DIAGNOSTICS, Inc. AACC WASHINGTON, D. C. 1991



文

摘

116 腺苷、潘生丁、多巴酚丁胺和运动对 $^{201}\text{Tl}$ 在人体内生物动力学的影响〔英〕/Lee J... // *J Nucl Med*. -1994, 35(4). -535~541

为观察药物代替运动作应激负荷对人体内 $^{201}\text{Tl}$ 药物动力学的影响,给 15例青年男性健康志愿者各作 4次 $^{201}\text{Tl}$ 心肌灌注显像(估计全身辐射剂量 12mSv,肾脏 80mSv),每次注射 $^{201}\text{Tl}$  74MBq。腺苷用量 $140\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ,共 6分钟,第 3分钟结束时注射 $^{201}\text{Tl}$ 。多巴酚丁胺剂量从  $5\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  开始,每隔 3分钟加大剂量一次,直到病人不能耐受或达到 $40\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  的最大剂量时,再注射 $^{201}\text{Tl}$ 。潘生丁剂量  $142\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ,共 4分钟,第 3分钟结束时注射 $^{201}\text{Tl}$ 。

结果: 受检者作平板运动平均时间  $12.9\pm$

$1.7\text{min}$ ,运动负荷平均功率  $12.1\pm 1.3\text{METs}$ (能量代谢当量);最大心率  $186\pm 12\text{次}/\text{min}$ ,比用药物作应激明显增高,最大收缩压  $22\pm 1.8\text{kPa}$ ,与各药物组无显著差异。多巴酚丁胺对血液动力学的影响最接近运动负荷。

全组仅 1例在注射多巴酚丁胺  $30\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  时出现室性早搏,停注 3分钟后早搏消失。短暂的轻度药物副作用多见,以注射多巴酚丁胺时症状最多,67%诉不适,注射腺苷时 20%患者有症状,注射潘生丁时为 13%,全部副反应的出现率包括短暂心电图异常,在注射腺苷时最常见,占 87%;潘生丁时为 80%,多巴酚丁胺时为 73%。

全组无心肌灌注缺损。药物负荷时心肌的 $^{201}\text{Tl}$ 放射性计数比平板运动时更高,每象素的心肌放射性计数在注射腺苷后平均是 505,潘生丁 491,多巴酚丁胺 517,而平板运动后仅为 409, $^{201}\text{Tl}$ 从心肌清出的速率分别是每小时减少 9.7%(腺苷)、9.9%(潘生丁)、11.3%(多巴酚丁胺),而平板运动为 13%。各药物组的肺部放射性摄取和清除都比平板