

十分广泛的。

参 考 文 献

- 1 Morgoshes M et al. J Am Chem Soc, 1957; 79: 4813
- 2 Kagi JHR et al. J Biol Chem, 1960; 235: 3460
- 3 Pulido P et al. Biochemistry, 1966; 5: 1768
- 4 Varshney U et al. Mol Cell Biol, 1986; 6: 26
- 5 茹炳根等. 生物化学与生物物理进展, 1991; 18(4): 254
- 6 Gunnar F et al. Biochem J, 1972; 126: 491
- 7 Bremner I et al. Biochem J, 1976; 157: 517
- 8 Bremner I et al. Biochem J, 1975; 149: 733
- 9 Webb M et al. Biochem Pharmacol, 1972; 21: 2751
- 10 Weser U et al. Arch Biochem Biophys, 1972; 153: 755
- 11 Thomas OG et al. J Immunol Methods, 1986; 89: 239
- 12 Summer KH et al. Methods Enzymol, 1991; 205: 57
- 13 Garvey JS et al. Methods Enzymol, 1982; 84: 121
- 14 Chang CC et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1980; 55: 94
- 15 Mulder TPJ et al. J Immunol Methods, 1990; 130: 157
- 16 Hennig HFKO. Environ Health Perspect, 1986; 65: 175
- 17 计时华. 中国环境科学, 1991; 11(1): 72
- 18 Shaikh ZA et al. Environ Health Perspect, 1979; 28: 267
- 19 Bremner Z et al. Methods in Enzymol, 1991; 205: 60
- 20 Nordberg GF et al. Environ Res, 1982; 28: 179
- 21 Tsutomu M et al. Biochem Biophys Res Commun, 1987; 151: 725
- 22 Kimoto S et al. Okayama Igakkai Zasshi, 1987; 97: 871
- 23 Akira N et al. Cancer Res, 1986; 47: 983

(收稿日期: 1994-07-01)

血清肿瘤标志物判断治疗效果的临床意义

重庆市西郊医院(重庆, 630050) 王 蔚综述 杨永青* 卢偶章**审校

摘 要:血清肿瘤标志物的主要用途为肿瘤的筛选、诊断、预后随访、监护治疗及检出复发。确定肿瘤标志物的最重要因素是其灵敏度、特异性和人群肿瘤调查研究的结果。本文主要介绍了血清肿瘤标志物用于卵巢癌、睾丸癌、胃肠道癌、胰腺癌及多发性骨髓瘤及淋巴瘤的临床价值, 重点在于监督治疗反应、判断预后及检出复发。

关键词: 肿瘤标志物 放射免疫测定

在肿瘤病人的治疗中, 肿瘤标志物有五个方面的用途: 肿瘤的筛选、诊断、预后随访、监护治疗及检出复发。肿瘤标志物的价值取决于有关标志物的特性——敏感性和特异性。在特殊的恶性肿瘤中, 标志物的价值还取决于恶性肿瘤治疗的有效程度^[1]。现将血清

肿瘤标志物判断治疗效果的临床意义综述如下。

1 肿瘤标志物与预后的关系

研究血清肿瘤标志物的主要目的是提供检测无症状个体癌肿的方法, 因为在疾病出

* 苏州市第二人民医院(苏州, 215002)

** 天津医科大学附一院(天津, 300052)

现症状之后由于常常已不能治疗而失去意义。不幸的是,一定时间内,任何一种癌肿的流行病学调查,发病数都较低,所以每一种标志物筛选无症状的个体亦甚低。因此,血清肿瘤标志物的测定必须准确地使用,其最重要的决定因素是灵敏度、特异性和人群研究的疾病调查,这三个因素的相辅相成具有影响阳性和阴性判断预后的价值。

1.1 CA-125与卵巢癌

Gallian 等^[2]报道了95例晚期卵巢癌病人在两次探查术前 CA-125水平 $<35\text{U/ml}$,并发现血清 CA-125绝对浓度与存在残留肿瘤之间有显著性相关。在 CA-125水平 $<7\text{U/ml}$ 的病人中,仅35%见有残留肿瘤,而在 CA-125水平为 $20\sim 35\text{U/ml}$ 的病人中,则95%以上有残留肿瘤($P<0.005$)。所以,血清 CA-125水平 $20\sim 35\text{U/ml}$ 的阳性预测值为0.92。Mogensen^[3]也报道第1,第2,第3疗程后1个月时测定 CA-125水平对预后具有明显的参考价值:在第3疗程后1个月,CA-125水平 $>100\text{U/ml}$ 者与其生存情况的相关性最为显著,这些病人的生存期都较短。在第2或第3疗程后 CA-125 $<10\text{U/ml}$ 的病人,5年生存率约达50%左右。为此,CA-125高值的病人,一般应考虑停止原化疗方案而代之以姑息治疗。Vergote 等^[4]指出,腹水中 CA-125水平提示疾病的持续较之血清 CA-125更敏感,18例两次探查时活检阴性的病人中,3例腹水 CA-125水平增高,并在观察期中出现复发,因此两次探查时腹水 CA-125水平增高是预后差的标志。

1.2 AFP, HCG 与睾丸癌

Kurman 等认为,AFP, HCG 具有观察睾丸癌预后和监督治疗的价值。我院7例睾丸癌患者,3/7例 AFP 增高,随着治疗的有效,AFP 和 HCG 随之降低。Stoter 等报道,AFP, HCG 的绝对水平与预后密切相关。如果 AFP 水平为 $500\sim 1000\mu\text{g/L}$,生存时间明显缩短,而且 AFP 的水平与肿瘤的大小密切相

关,但不能作为独立的预后因素;HCG 水平增高提示完全缓解的可能性降低。AFP, HCG 的增高或许与预后具有某些相关,因为它们的增高具有判断需要进一步治疗的高危病人的价值。Loethrer 等亦指出,睾丸癌晚期病人的 AFP 和 HCG 水平是监护化疗反应的灵敏和特异的指标,两项指标增高几乎总可以提示疾病进展或手术后残余组织的存在,特别是 I 期睾丸癌复发的预后因素分析,组织学发现 AFP 水平是最重要的指标。其次,通常切除肝癌后2个月 AFP 应降至正常,若降低不多或上升,提示切除不净或病情恶化^[5,6]。

据 Taketa 等报道,在产生 AFP 的胃肠道癌肿中,以 AFP 胃癌(AFP GC)最常见,约占胃癌的1.3%~15%,被认为是一种特殊类型胃癌,组织学上属髓样癌。Chang 等报道,24例 AFP GC 病人中血清 AFP $<1000\text{ng/ml}$ 者15例,高于此值者9例。AFP GC 早期根治手术后的生存期与根治手术后进展期相比,并无显著生存期的延长;而术后血清 AFP 监测有助于了解复发和转移。肝或周围组织转移者胃癌切除术后血清 AFP 下降不显著;术后 AFP 下降后再度升高,提示胃癌复发^[7,8]。

1.3 CEA 和结直肠癌、胃癌

CEA 检测能预示肿瘤的状态、存活期,CEA 浓度越高,预后越差,存活期越短。结直肠癌和胃癌手术后或放疗、化疗时,连续测定 CEA 将有助于疗效的观察:手术完全切除者,一般术后6周 CEA 恢复正常;术后有残留或微转移者,可以下降,但不恢复正常;无法切除而作姑息手术者,一般呈持续上升;在放疗或化疗中,只要 CEA 下降,说明有疗效,若 CEA 不变,甚至上升,则必须更换治疗方案。Denstman 等认为,CEA 最重要的用途是监护结肠癌治疗的反应,术后 CEA 水平增高是复发的征兆,大约50%的手术病人,早期复发的信号是 CEA 水平升高,而且较之临床早3~8个月,如果每月的持续性增高 $>12.6\%$,

则更有理由提示复发的可能性^[9]。

Sugarbaker^[10]报道,血CEA水平升高的4例结肠癌并发结肠梗阻及近端肠腔扩张者,经旁道术解除梗阻而肿块仍未切除,血CEA水平迅速下降。显然,血CEA水平与肠道CEA水平具有一定的关系。Moertel等报告了CEA水平与结肠直肠癌患者手术预后的关系:319例经手术后,CEA水平分别为 $> 2.5 \text{ ng/ml}$, $> 5.0 \text{ ng/ml}$, $> 10 \text{ ng/ml}$ 和 $> 20 \text{ ng/ml}$ 的五年生存率分别为54%, 31%, 24%和14%^[11]。Tatsuta等还指出,胃癌患者的胃液CEA水平较之血CEA水平明显增高,因而有利于作为临床诊断和随访的指标;当肿瘤体积大或无腺体结构或高粘液分泌活性时,胃液中CEA的浓度均趋于增高。因此,有人认为胃液CEA浓度升高可作为胃癌的特异性指标,甚至在胃癌的早期阶段。日本一作者通过内窥镜检查抽取胃液研究了胃癌与CEA的关系,①胃液CEA值:胃癌组为 $(47.6 \pm 10.2) \text{ ng/ml}$,对照组(其中良性疾病65人,正常人10人)为 $(5.7 \pm 1.17) \text{ ng/ml}$ ($P < 0.01$);②各组织分型的胃液CEA值:分化型为 $(35.6 \pm 7.46) \text{ ng/ml}$,未分化型为 $(60.5 \pm 19.5) \text{ ng/ml}$,以未分化型为最高;③胃癌各期的胃液CEA值:早期胃癌为 $(29.6 \pm 6.75) \text{ ng/ml}$,阳性率为81%,中晚期胃癌为 $(66.1 \pm 18.7) \text{ ng/ml}$,阳性率为96%;④胃液CEA水平与病变大小无明显相关。这对于胃癌的治疗具有一定的指导意义^[12]。

1.4 $\beta_2\text{m}$ 与血液病

Bataille等报道,血清 $\beta_2\text{m}$ 可作为多发性骨髓瘤(MM)的一种简单而可靠的分析指标:如 $\beta_2\text{m} < 6 \mu\text{g/ml}$,表示预后较好;处于I、II期和部分III期,临床过程大多温和; $\beta_2\text{m} > 6 \mu\text{g/ml}$ 是选择简单或强烈诱导化疗的分界线,并可用来比较治疗效果^[13]。Nortork也报道,血清 $\beta_2\text{m} > 4 \text{ mg/L}$ 者提示病情恶化,平均生存15个月; $\beta_2\text{m} < 4 \text{ mg/L}$,可平均生存46个月。Gatewall认为,MM化疗有效,则 $\beta_2\text{m}$

水平下降,缓解期 $\beta_2\text{m}$ 正常,预后较好,病人生存4年以上。因此, $\beta_2\text{m}$ 是反映MM病情进展、肿瘤大小、疗效和预后的可靠指标。

$\beta_2\text{m}$ 对低、中等分化的淋巴瘤的疗效有预报作用。Swom等指出,治疗前检测血清 $\beta_2\text{m}$ 和LDH,能反映中分化淋巴瘤的治疗效果并估价治疗时机。Hagbeng等报道,I、II期淋巴瘤血清 $\beta_2\text{m}$ 升高率为15%,经治疗后仍增高,则复发的几率大;III、IV期升高65%,疗效差,生存期短。最近,Patrick等观察了80例低分化淋巴瘤血清 $\beta_2\text{m}$ 的变化: $\beta_2\text{m} \geq 3 \text{ mg/L}$ 时,治疗后完全缓解率为36%; $\beta_2\text{m} < 3 \text{ mg/L}$ 时,则治疗后完全缓解率为81%,认为血清 $\beta_2\text{m}$ 能反映治疗效果^[14]。

急、慢性单核细胞和慢性淋巴细胞白血病的血清 $\beta_2\text{m}$ 明显升高,常大于 6 mg/L 。Mavlight等报道了13例未缓解急性白血病患者血清 $\beta_2\text{m}$ 为 $3.7 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$,19例缓解时为 $2.1 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$;中枢神经系统(CNS)受累淋巴瘤、脑脊液(CSF)内升高为 $4.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$,未受累仅 $1.9 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$,甚至部分患者CSF内白血病细胞少而不易检出时, $\beta_2\text{m}$ 仍可升高,有助于早期诊断和及时治疗,以防CNS侵害^[15]。

1.5 CA19-9与胰腺癌

Staab等^[16]报道,血清CA19-9正常参考值 $< 37 \text{ U/ml}$,胃肠道恶性肿瘤中,26%超过正常范围,胰腺癌为88%。CA19-9与肿瘤分期的关系:胰腺癌I期38例中的2例、II期48例中的9例、III期39例中的5例、IV期71例中的35例为阳性,故根治术前CA19-9水平可估计癌肿的预后及其发展。术后CA19-9水平:67例治疗性手术后的病人有5例又升高到术前水平,12例降至正常,42例不变。20例姑息手术和不能手术的患者中,有10例CA19-9升高,3例初有下降继而又升高,另7例保持正常范围。CA19-9的变化同病程经过的关系:CA19-9变化曲线可分为I型和II型,I型曲线者CA19-9术后下降至正常;II型者术后先

下降,随后持续上升。I型曲线随时可变成II型曲线。I型曲线大多见于肿瘤根治术后病人,II型曲线见于根治术后有转移、复发或姑息手术治疗后有肿瘤复发的病人。早期胰腺癌CA19-9阳性率可达80%,可视为胰腺癌早期诊断的重要指标。Pleskow等却认为,由于早期胰腺癌一般CA19-9水平<120U/ml,从而限制了CA19-9对胰腺癌的早期诊断,但CA19-9的水平与胰腺癌手术后的复发具有明显的相关,如果临床诊断复发,一般手术后1~7个月CA19-9明显增高^[17,18]。

2 血清肿瘤标志物的临床价值

Susan总结了血清肿瘤标志物的临床价值,并归纳如下^[1]。

证明有价值的:

AFP 筛选、诊断、预后、监督治疗反应、检出复发。

HCG 诊断、预后、监督治疗反应、检出复发。

LDH(乳酸脱氢酶) 监督治疗反应、检出复发。

CEA 检出复发。

PAP 监督治疗反应。

PSA 预后、监督治疗反应、检出复发。

CA-125 诊断、监督治疗反应、检出复发。

很可能有价值的:

CA-15-3 监督治疗反应。

CA19-9 诊断、预后、监督治疗反应、检出复发。

NSE 监督治疗反应。

可能有价值的:

MCA(类粘蛋白癌肿相关抗原)、MSA(乳房血清抗原)、TG72(肿瘤相关糖蛋白)、CA-50等。

参 考 文 献

- 1 Susan EB. Ann Intern Med,1991;115:623
- 2 Gallian HH et al. Gynecol Oncol,1992;46:29
- 3 Mogensen O. Gynecol Oncol,1992;44:207
- 4 Vergote IB et al. Gynecol Oncol,1992;44:161
- 5 Kurman RJ et al. Cancer,1977;40:2136
- 6 Loether PJ et al. J Natl Cancer Inst,1988;80:1373
- 7 申振宁. 国外医学·消化系统疾病分册,1993;10:24
- 8 Chang YC et al. Am J Gastroenterol,1990;85:1480
- 9 Denstman F et al. Cancer,1986;58:2089
- 10 Fujimsto S et al. Ann Surg,1979;189:34
- 11 Moertel CG et al. Cancer,1986;58:603
- 12 稻治英生 他. 医学のあゆみ,1985;134:575
- 13 Bataille R et al. Br J Haematol,1983;55:439
- 14 Patrick L et al. Ann Intern Med,1991;114:855
- 15 Mavlight GM et al. N Engl J Med,1985;303:718
- 16 Staab HJ et al. Dtsch Med Wochenschr,1984;109:1141
- 17 Pleskow DK et al. Ann Intern Med,1989;110:704
- 18 Beretta E et al. Cancer,1987;60:2428

(收稿日期:1994-08-21)

母血清游离β-HCG 筛检胎儿唐氏综合征

上海市南汇县中心医院同位素室(上海,201300) 唐美芳 综述

上海医科大学中山医院核医学科(上海,200032) 赵惠扬 审校

摘 要:利用孕妇母体血清游离β-HCG水平,作为筛检胎儿唐氏综合征的标记,是一种方便、安全的血清检查。双重免疫分析法同时检测AFP和游离β-HCG能获得很高检出率,是一种很有希