

新版



Zhongliu Biao zhiwu Linchuang Shouce

肿瘤标志物 临床手册

○编著 张秉琪 刘 馨 安煜致

本书共收录200多种肿瘤标志物，介绍常用肿瘤标志物的属性，各种肿瘤可做的肿瘤标志物检测，及它们的联合检测和组合，以便快速查阅和应用。

对于有些不甚常用的和近来新发现的肿瘤标志物，以及肿瘤标志物的应用进展，也做了叙述。

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

肿瘤标志物临床手册

ZHONGLIU BIAOZHITU LINCHUANG SHOUCHE



张秉琪 刘 馨 安煜致 编著

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤标志物临床手册/张秉琪,刘 馨,安煜致编著. —北京:人民军医出版社,2008.7
ISBN 978-7-5091-1689-0

I. 肿… II. ①张…②刘…③安… III. 肿瘤—生化性状—手册 IV. R730.4—62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 041979 号

策划编辑:于 岚 贝 丽 文字编辑:刘晓红 责任审读:李 晨

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927273

网址:www.pmmpp.com.cn

印刷:京南印刷厂

装订:桃园装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15.75 字数:271 千字

版、印次:2008 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3200

定价:49.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

前 言

肿瘤标志物(tumor marker, TM)最初的含义,是指肿瘤细胞在代谢过程中产生的具有特异性的,并可用来识别和诊断的微量物质。随着科学的发展,TM的内容已包括肿瘤抗原、激素、受体、酶与同工酶、癌基因与抑癌基因及其产物等多种。TM的用途也已从单纯的诊断,扩大到跟踪监控、普查和治疗。

如果把18世纪中叶发现本周蛋白作为TM的开始, TM的问世已经快160年了。直到20世纪60年代甲胎蛋白的出现,为肝癌和其他一些疾病的诊断提供了重要的手段,随着近年来现代医学相关科学的发展,相继出现了许多种TM,至今已有200多种,临床广泛应用的也有40多种。

TM在我国的应用开始于20世纪80年代,1992年成立“中国抗癌协会肿瘤标志物专业委员会”,此后分别在北京、大连、北戴河、南昌等地举办学术交流,逐渐受到全国同行的重视,临床和基础研究成果累累,在国际上浩如烟海的相关文献中,我国的文献已占了相当的比例。但是发展并不平衡, TM的实际应用仍欠普遍,这是因为肿瘤几乎在身体任何器官和组织都能发生,因而涉及几乎所有的临床科室和学科。肿瘤的早期发现和早期诊断,不能完全依靠肿瘤专科医生,肿瘤的诊治进入社区已成为现实和趋势。从某种意义上说,更多的要依靠基层医院的各科临床医生的发现,运用可能的手段进行诊断, TM的相关知识对于他们来说,是非常需要的。当前, TM的敏感性和特异性都处在不断提高的过程中,有的需要联合检查,检查的结果有的还需分析和鉴别,还存在着一定的复杂性;加之目前所用的试剂盒多为进口,各厂家提供的数据标准仍有差异,更增加了复杂性,对于有的肿瘤专业医生来说,也还需要更多的交流和学习新的知识。

为了方便广大临床医生,尤其是基层医生的临床应用,特编写这本《肿瘤标志物临床手册》。本书共收录 200 多种 TM,并从 TM 的发展史、分类开始,介绍常用 TM 的属性,各种肿瘤可做的 TM 及它们的联合检测和组合,以便快速查阅和应用。对于有些不常用的和近来新发现的 TM 以及 TM 的应用进展,也做了阐述。本书如有缺点和不足之处,敬请同道不吝指正。

张秉琪

目 录

第1章 概述 1

第一节 肿瘤标志物的进展概况回顾 2

第二节 肿瘤标志物的应用价值和应用情况 4

第三节 肿瘤标志物的分类 7

一、抗原类肿瘤标志物 8

二、糖类抗原肿瘤标志物 8

三、酶和同工酶类肿瘤标志物 8

四、激素和异位激素类肿瘤标志物 8

五、其他蛋白及多肽类肿瘤标志物 8

六、肿瘤相关病毒类肿瘤标志物 9

七、癌基因、抑癌基因及其产物类肿瘤标志物 9

第2章 胚胎性抗原类肿瘤标志物 10

一、甲胎蛋白 11

二、甲胎蛋白异质体 12

三、癌胚抗原 13

四、胰癌胚抗原 15

第3章 白血病系列分化抗原肿瘤标志物:CD 系列 16

第一节 引言 17

第二节 免疫分型常用的 CD 免疫抗原标志物及其意义 18

一、白血病、淋巴瘤系列分化抗原标志物 18

二、淋巴瘤常用 CD 免疫抗原标志物 18

三、白血病系列非特异性抗原标志物 19

四、淋巴瘤免疫分型标志物 20

五、白血病的免疫分型 21

第4章 肿瘤增殖性抗原类肿瘤标志物 24

一、增殖细胞核抗原 25

二、Ki-67 25

三、细胞周期素(蛋白)与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 26

四、蛋白激酶 27

五、生长因子及其受体 27

六、微血管密度 35

七、环氧合酶 35

八、前列腺素- E_2 37

九、端粒酶 38

十、尿激酶-血纤溶酶原激活物 38

十一、组织蛋白酶D 39

十二、整合素与固生蛋白 40

十三、引物酶 40

十四、 CD_{44} 41

十五、免疫球蛋白超家族 41

十六、选择素家族 42

十七、自分泌运动因子及受体 42

十八、DNA多聚酶 43

十九、DNA拓扑异构酶 43

二十、基质金属蛋白酶 44

二十一、肿瘤特异性生长因子 44

二十二、乳腺癌黏蛋白 45

二十三、 β -链接素 46

二十四、高迁移率族蛋白 47

二十五、E-上皮钙黏附素 47

- 二十六、 β -钙黏附素 48
- 二十七、神经细胞黏附分子 49
- 二十八、c-Met 受体 49
- 二十九、黑色素瘤抗原 50
- 三十、嗜铬粒蛋白 A 51
- 三十一、生存素 52

第 5 章 抑制性抗原类肿瘤标志物 53

- 一、肿瘤坏死因子- α 54
- 二、细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制物 55
- 三、基质金属蛋白酶抑制剂 55
- 四、血管抑制素 56
- 五、转化生长因子 $\beta 1$ 56
- 六、金属硫蛋白 57
- 七、泛素连接酶 58
- 八、组蛋白脱乙酰化酶 59

第 6 章 糖类抗原肿瘤标志物 60

- 一、CA125 61
- 二、CA15-3 62
- 三、BR27、29 63
- 四、CA549 63
- 五、CA19-9 64
- 六、CA19-5 64
- 七、CA50 65
- 八、CA72-4 66
- 九、CA242 66
- 十、鳞状上皮细胞癌相关抗原 67
- 十一、总唾液酸 68
- 十二、胃癌相关抗原 69
- 十三、透明质酸 69
- 十四、上皮细胞膜抗原 70

第7章 酶及同工酶类肿瘤标志物 71

- 一、神经元特异性烯醇化酶 72
- 二、前列腺癌特异性抗原 73
- 三、酸性磷酸酶和前列腺酸性磷酸酶 74
- 四、谷胱甘肽 S-转移酶 75
- 五、 γ -谷氨酰转肽酶及同工酶 II 76
- 六、岩藻糖苷酶 76
- 七、脱- γ -羟基凝血酶原 77
- 八、 α -1 抗胰蛋白酶 77
- 九、M2 丙酮酸激酶 78
- 十、胃蛋白酶原 I, II 79
- 十一、乳酸脱氢酶及同工酶 79
- 十二、 β -葡萄糖醛酸酶 80
- 十三、己糖激酶 80
- 十四、胰蛋白酶原及蛋白酶激活受体-2 81
- 十五、碱性磷酸酶及其同工酶 81
- 十六、5'-核苷酸酶 82
- 十七、醛缩酶 83
- 十八、癌前促凝物质 83
- 十九、超氧化物歧化酶 84
- 二十、半胱天冬氨酸蛋白酶 84
- 二十一、胰弹力蛋白酶 85
- 二十二、胰腺癌相关抗原 85
- 二十三、酪氨酸酶和酪氨酸激酶 85

第8章 激素和异位激素类肿瘤标志物 87

- 一、雌激素受体和孕激素受体 88
- 二、雌激素 β 受体和其他性激素受体的变异 89
- 三、促肾上腺皮质激素 90
- 四、皮质醇 90
- 五、人生长激素 91

- 六、生乳素 91
- 七、促卵泡激素与黄体生成素 92
- 八、促甲状腺激素 92
- 九、甲状腺球蛋白 93
- 十、 α -黑色素细胞刺激素与异位黑色素细胞刺激素 93
- 十一、 β -人绒毛膜促性腺激素 94
- 十二、甲状旁腺素 94
- 十三、降钙素 95
- 十四、红细胞生成素与异位红细胞生成素 96
- 十五、加压素 96
- 十六、睾酮 97
- 十七、孕酮 97
- 十八、雌二醇 97
- 十九、胰高糖素 98
- 二十、胰岛素 98
- 二十一、促胃液素释放肽前体 99
- 二十二、5-羟色胺 100
- 二十三、儿茶酚胺类肿瘤标志物 100
- 二十四、游离脂肪酸 101
- 二十五、HA 组合 101
- 二十六、单羟酚类物质 102

第9章 其他多肽及蛋白类肿瘤标志物 103

- 一、细胞角蛋白 104
- 二、组织多肽抗原 105
- 三、组织多肽特异性抗原 105
- 四、铁蛋白 106
- 五、 β_2 -微球蛋白 107
- 六、本周蛋白 108
- 七、骨桥蛋白及 CK-19 基因 108
- 八、骨钙蛋白 109
- 九、免疫球蛋白 110

十、热休克蛋白	110
十一、铜蓝蛋白	111
十二、膀胱肿瘤抗原	112
十三、尿膀胱癌抗原	112
十四、DR70 纤维蛋白降解产物	112
十五、核基质蛋白 22	113
十六、纤维素及纤维蛋白原降解产物	114
十七、血清 100 蛋白	114
十八、游离白细胞介素-2 受体	115
十九、白细胞介素-6	115
二十、C-反应蛋白	116
二十一、SPan-1	116
二十二、DU-PAN-2	117
二十三、胶质纤维酸性蛋白和波形蛋白	117
二十四、结蛋白、肌红蛋白和肌动蛋白	118
二十五、血清酸溶解性糖蛋白	119
二十六、血清碱性蛋白	119
二十七、血清结合珠蛋白	120
二十八、层黏蛋白	121
二十九、胶原蛋白	122
三十、 α 1-抗糜蛋白酶	123
三十一、冷球蛋白	123

第 10 章 肿瘤相关病毒类肿瘤标志物 124

一、EB 病毒抗体	125
二、HBV、HCV	126
三、T 细胞白血病-淋巴瘤病毒	126
四、人乳头状瘤病毒	128
五、艾滋病病毒	128

第 11 章 癌基因、抑癌基因及其产物类肿瘤标志物 129

第一节 癌基因类肿瘤标志物与相关肿瘤 133

- 一、ras 基因 134
- 二、C-erbB-2 基因 135
- 三、C-myc 基因 136
- 四、C-met 基因 137
- 五、mdm-2 基因 138
- 六、Bcl-2 基因 139
- 七、AR 基因 140
- 八、Ki67 基因 141
- 九、erk 基因 141
- 十、C-fms 基因 142
- 十一、IGF-Ⅱ 基因 142
- 十二、bcr-abl 融合基因 142
- 十三、c-abl 基因 143
- 十四、c-fos 与 c-jun 基因 143
- 十五、MAGE 基因 144
- 十六、BI-1 基因 145
- 十七、GPC3 基因 145

第二节 抑(抗)癌基因类肿瘤标志物与相关肿瘤 146

- 一、Rb1 基因 147
- 二、P53 基因 147
- 三、WAF-1 基因 149
- 四、结肠、直肠腺瘤性息肉病基因 150
- 五、mmr 基因 151
- 六、DCC 基因 151
- 七、NF1 基因 152
- 八、WT1 基因 152
- 九、P16ink4a 基因和 P15ink4b 基因 153
- 十、P18ink4c 基因和 P19ink4d 基因 154
- 十一、P21cip1 基因 155
- 十二、P27kip1 基因 156
- 十三、P57 基因 157
- 十四、E1A 基因 157

- 十五、FHIT 基因 157
- 十六、人类增殖抑制基因 158
- 十七、Fas 基因 158
- 十八、蛋白翻译起始因子 C2 基因 159
- 十九、自杀基因 159
- 二十、BRCA1 和 BRCA2 基因 160
- 二十一、nm23 基因 160
- 二十二、Cripto 基因 161
- 二十三、PS2 基因 162

第 12 章 与微转移相关的肿瘤标志物 163

第一节 黏附分子 165

- 一、上皮黏附素 165
- 二、CD₄₄ 165
- 三、整合素族与选择素族 166
- 四、薪蛋白 166

第二节 自分泌运动因子及受体 166

第三节 多聚酶联反应方法 167

- 一、前列腺特异性抗原 mRNA 167
- 二、细胞角蛋白 20mRNA 167
- 三、酪氨酸酶 mRNA 168
- 四、肿瘤排斥抗原 mRNA 168
- 五、癌胚抗原 mRNA 168
- 六、蛋白溶解酶类 mRNA 169
- 七、内糖苷酶 mRNA 169
- 八、Ⅳ型胶原酶 mRNA 169
- 九、血纤溶酶原激活物 mRNA 170
- 十、组织蛋白酶 B、D mRNA 170
- 十一、血管内皮生长因子 C 及受体 mRNA 170
- 十二、端粒酶测定 170
- 十三、MVD、PCNA 171

第四节 基因水平分析方法 171

第13章 与耐药性相关的肿瘤标志物 172

- 一、P-糖蛋白 173
- 二、多药耐药性相关蛋白 174
- 三、肺耐药蛋白 176
- 四、谷胱甘肽和谷胱甘肽转移酶 176
- 五、金属硫蛋白 177
- 六、蛋白激酶C 177
- 七、拓扑异构酶Ⅱ 178

第14章 临床常见肿瘤的肿瘤标志物检测 179

- 第一节 肺癌 181
- 第二节 鼻咽癌 182
- 第三节 原发性肝癌 183
- 第四节 食管癌 185
- 第五节 胃癌 186
- 第六节 结肠癌、直肠癌 187
- 第七节 胰腺癌 187
- 第八节 乳腺癌 188
- 第九节 卵巢癌 190
- 第十节 宫颈癌、子宫内膜癌 191
- 第十一节 前列腺癌 191
- 第十二节 睾丸癌 192
- 第十三节 膀胱癌 193
- 第十四节 白血病和淋巴瘤 195
- 第十五节 骨肿瘤 196
- 第十六节 软组织肿瘤 197
- 第十七节 甲状腺癌 198
- 第十八节 肾癌 199
- 第十九节 Wilms 瘤 199
- 第二十节 颅内肿瘤 200

第 15 章 肿瘤标志物临床应用中的几个问题 202

- 第一节 选择最佳组合 203
- 第二节 合理安排检测时间 203
- 第三节 肿瘤标志物在肿瘤早期诊断中的应用 204
- 第四节 肿瘤标志物在肿瘤疗效判断和监测中的应用 205
- 第五节 肿瘤标志物在良性和恶性疾病鉴别中的应用原则 ... 206
- 第六节 可能影响肿瘤标志物检测结果的因素 207

第 16 章 临床常用标志物的检测方法 209

- 第一节 血清学水平的检测 210
- 第二节 组织学水平的检测 212
- 第三节 流式细胞术检测 213
- 第四节 多聚合酶链反应法检测 215
- 第五节 反转录 PCR 法检测 216
- 第六节 差异显示 217
- 第七节 生物芯片分析系统检测 218
- 第八节 电镜检测 221

附录 A 参考缩写词 222

附录 B 正常参考值 231

后记 238

第 1 章

概 述

抗原类肿瘤标志物 8

糖类抗原肿瘤标志物 8

酶和同工酶类肿瘤标志物 8

激素和异位激素类肿瘤标志物 8

其他蛋白及多肽类肿瘤标志物 8

肿瘤相关病毒类肿瘤标志物 9

癌基因、抑癌基因及其产物类肿瘤标志物 9

肿瘤标志物(tumor marker, TM)这个名词,是 1978 年 Herberman 在美国国立癌症研究所(NCI)召开的“人类免疫及肿瘤免疫诊断”大会上提出的,次年在英国第七届“肿瘤发生生物学和医学”会议上被确认,并开始引用。TM 的本意是指癌细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质,或是宿主对体内新生物反应而产生并进入到体液或组织中的物质。这些物质有的不存在于正常人体内,而只见于胚胎中;有的在肿瘤病人体内的含量超过正常人体内的含量。通过测定其存在或含量可辅助诊断肿瘤、分析病程、指导治疗、监测复发或转移以及判断预后,这类 TM 称为体液 TM。随着分子生物学技术的发展,从分子水平发现基因的结构或功能的改变以及具有一定生物学功能的基因产物的非正常表达,都与肿瘤的发生、发展密切相关,所以,测定原癌基因、抑癌基因及其产物也属 TM 之列。由于这些物质存在于细胞膜上或细胞内,如激素受体、生长因子受体、白血病表型、分子基因等,故把这类物质称为组织细胞 TM。由于肿瘤发生发展的原因至今尚不完全明确,因此,TM 的定义还有待于进一步完善。

第一节 肿瘤标志物的进展概况回顾

最早发现 TM 的是 Henry Bence Jones,1846 年他在多发性骨髓瘤患者的尿中发现一种特殊的蛋白,可用来诊断多发性骨髓瘤,故名为本周蛋白,这一方法至今仍在沿用,这就是世界上第一个 TM。相隔近 100 年后,直到 1930 年,Zondek 发现了人绒毛膜促性腺激素(HCG)。1932 年 Cushing 发现了促肾上腺皮质激素(ACTH)。1959 年 Market 等发现与肿瘤相关的酶和同工酶,并应用于临床诊断。1941 年 Coons 与 Kaplam 将荧光素与抗体结合,成功地检测组织中抗原的定位,建立了荧光免疫测定(FIA)技术。1959 年, Berson 与 Yalow 创立了放射免疫测定(RIA)技术。1963 年,前苏联 Abelve 发现了可用于诊断原发性肝癌的甲胎蛋白(AFP)。1965 年 Gold 和 Freedman 从结肠癌组织中发现癌胚抗原(CEA),这是今天仍普遍应用的 TM,从此, TM 开始被广泛地引起注意。自 20 世纪 60 年代以来,免疫学、生物化学、分子生物学等技术的迅速发展,特别是单克隆抗体(单抗)技术的发展和运用,发现了一些与肿瘤有关的糖链抗原,于是又出现了一批可用于临床诊断的 TM,如由单抗确定的癌抗原系列的 TM:CA15-3、CA19-9、CA125 等。20 世纪 60 年代末, Jensen 与 Terenlus 分别对乳腺癌细胞内的雌激素受体(ER)与孕激素受体(PR)进行分析,为类固醇激素受体的临床应用开辟了新天地。1980 年 Cooper Weinbery, Michael Bishop 和 Harold Varnus 发现癌基因,对于某些癌