

肿瘤治疗新技术 及临床实践

(上) 张 勇等◎主编

吉林科学技术出版社

肿瘤治疗 新技术及临床实践

(上)

张 勇等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

肿瘤治疗新技术及临床实践/张勇等主编. — 长春:
吉林科学技术出版社, 2016. 5
ISBN 978-7-5578-0661-3

I. ①肿… II. ①张… III. ①肿瘤-治疗 IV.
①R730. 5

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第104712号

肿瘤治疗新技术及临床实践

ZHONGLIU ZHILIAO XINJISHU JI LINCHUANG SHIJIAN

主 编	张 勇 郭德芬 李志刚 李金红 孙秋实 胡其艳
副 主 编	张喜峰 马 婕 邱 涵 窦莉莉
	李文玉 王 芳 张 翼 王 琼
出 版 人	李 梁
责任编辑	张 凌 张 卓
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
字 数	1019千字
印 张	41.5
版 次	2016年5月第1版
印 次	2017年6月第1版第2次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85635177 85651759 85651628
	85652585 85635176
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-86037565
网 址	www.jlstp.net
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-0661-3
定 价 165.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-86037565

主编简介



张 勇

1959年出生。普外科副主任医师，甘肃省白银市第二人民医院肿瘤-肛肠外科。从事医疗专业37年。目前专业重点是集肿瘤和肛肠为一体的外科专业。肿瘤外科：常规的放化疗与手术相结合的综合治疗，开展头、面、颈部肿瘤，甲状腺、乳腺肿瘤，胃、小肠、结肠及直肠肿瘤，腹腔及腹膜后肿瘤，肝、胆及胰腺肿瘤，肾肿瘤等各种良性、恶性肿瘤的手术及化疗业务。肛肠外科：内痔、外痔、混合痔、肛瘘、肛裂，直肠肛周脓肿、直肠脱垂、结直肠及肛管息肉、肛门狭窄，各种便秘、急慢性结肠炎，先天性直结肠畸形、先天性巨结肠、各类肠梗阻以及大肠癌等疾病的诊断、手术和治疗。《吻合器痔上粘膜环切钉合术（PPH）治疗混合痔临床应用》研究成果荣获白银市优秀技术创新奖。



郭德芬

1964年出生。西南医科大学附属医院肿瘤科科护士长。四川省肿瘤护理学会委员，四川省肿瘤专科培训泸州基地负责人，泸州市肿瘤学会委员。从事临床工作30余年，工作经验丰富，尤其在肿瘤病人的危急症护理，静脉导管管理方面经验丰富。2000年率开展了PICC术。发表论文10余篇，省教育厅课题2项，在研1项，专利1项。



李志刚

1965年出生。主任医师，教授。河南中医药大学第三附属医院肿瘤一病区主任，研究生导师，肿瘤学硕士学位。曾师从中华医学会肿瘤学分会河南省肿瘤学会主委樊青霞教授及国家级名老中医张磊教授。现任中国医药教育学会临床合理用药专业委员会副主委，中华医学会肿瘤学会及消化和内镜学会委员，中国中西医结合学会肿瘤学会理事，河南省中医肿瘤专业委员会常委，河南省中西医结合学会肿瘤介入及姑息治疗专业委员会副主任委员。擅长中西医结合治疗消化系统疾病、各系统肿瘤、内科疑难杂病。现承担省级以上课题研究5项，获厅级以上科技进步奖5项，出版专著3部，发表论文30余篇。

编 委 会

主 编 张 勇 郭德芬 李志刚
李金红 孙秋实 胡其艳

副主编 张喜峰 马 婕 邱 涵 窦莉莉
李文玉 王 芳 张 翼 王 琼

编 委 (按姓氏笔画排序)

马 婕	荆州市中心医院
王 芳	襄阳市中心医院北区 湖北文理学院附属医院
王 琼	东南大学医学院附属江阴医院
邓 伟	长春中医药大学附属医院
冉 丹	河南省南阳市第二人民医院
许馨月	长春中医药大学附属医院
孙秋实	襄阳市中心医院 湖北文理学院附属医院
李 军	新乡市中心医院
李文玉	武汉科技大学附属孝感医院 孝感市中心医院
李志刚	河南中医药大学第三附属医院
李金红	河北省沧州中西医结合医院
邱 涵	荆州市中心医院

邹 迪	长春中医药大学附属医院
张 勇	甘肃省白银市第二人民医院
张 翼	河南中医药大学第三附属医院
张喜峰	郑州市中医院
胡其艳	襄阳市中心医院
	湖北文理学院附属医院
郭德芬	西南医科大学附属医院
梁桂娜	南阳医学高等专科学校
窦莉莉	长春中医药大学附属医院

前言

近年来，肿瘤发病率不断上升，肿瘤诊断、治疗得到飞速发展，治疗效果也在不断提高，很多高等医药院校也在新增肿瘤学课程或增加教学时数，肿瘤已成为常见病、多发病，已由不治之症变为可治之症，有不少肿瘤患者可达到几年乃至数十年的健康生存，但肿瘤仍是难治之症。

肿瘤治疗已从经验医学发展到循证医学、规范化治疗和个体化治疗，各项治疗更加完善，更加贴近病人实际情况，治疗效果也大大提高。肿瘤光动力等新的治疗方法的问世成为肿瘤内科研究的新亮点，使肿瘤治疗有了重大进步，在不断完善的基础上，前景可观。肿瘤治疗的发展日新月异，我们只有不断更新知识，才能跟上这一形式，从而提高肿瘤的治疗水平。

本书注重实用性，注入新概念、新技术，以保证实用性为原则。主要讲述了肿瘤的几种治疗方法，包括内科、外科、光动力疗法等，以及各种常见肿瘤的治疗方法，包括头颈部、乳腺、腹部、血液以及中医治疗方法，最后还论述了肿瘤科常规的治疗护理方法。

由于我们编写经验不足和精力有限，书中的缺点和疏漏亦在所难免，欢迎读者批评指正。

编者
2016年5月

目 录

第一章 肿瘤标志物与医学检验	1
第一节 肿瘤标志物概论	1
第二节 肺癌个体化治疗的分子诊断	7
第三节 乳腺癌个体化治疗的分子诊断	10
第四节 癌抗原检验	11
第二章 肿瘤内科治疗	21
第一节 概述	21
第二节 肿瘤化疗的基础理论	22
第三节 抗肿瘤药物	26
第四节 常见的抗肿瘤药物相关毒性	28
第五节 化学治疗临床应用	30
第六节 恶性肿瘤化疗的适应证和禁忌证	46
第七节 肿瘤化疗常见毒副作用及处理	53
第八节 化疗药物的临床给药途径	63
第九节 化疗常见不良反应的处理	65
第十节 肿瘤化疗药物的配制与防护	71
第十一节 骨转移瘤的中医治疗	74
第三章 肿瘤的外科治疗	79
第一节 外科手术治疗概述	79
第二节 外科手术方式	81
第三节 外科手术治疗原则	86
第四节 外科手术治疗的优缺点与注意事项	87
第四章 肿瘤的介入治疗	89
第一节 血管性介入治疗技术	89
第二节 非血管性介入治疗技术	92
第三节 肿瘤的介入放射治疗	97
第四节 常见肿瘤的介入治疗	107
第五节 动脉瘤的介入治疗	116
第六节 动静脉畸形的介入治疗	127

第七节 颈内动脉-海绵窦瘘的介入治疗	134
第五章 光动力疗法的治疗过程、并发症处理	138
第一节 光源和光敏剂	138
第二节 治疗前准备	142
第三节 治疗过程	143
第四节 治疗后处理	146
第五节 并发症及处理	147
第六节 医用激光防护	147
第六章 中枢神经系统肿瘤的光动力疗法	162
第一节 概述	162
第二节 病理	162
第三节 临床表现	163
第四节 常规治疗方法	164
第五节 光动力疗法	164
第六节 光动力疗法的研究进展	166
第七章 头颈部恶性肿瘤的光动力疗法	169
第一节 概述	169
第二节 病理	170
第三节 临床表现	170
第四节 常规治疗手段	177
第五节 光动力疗法	178
第六节 光动力疗法的研究进展	179
第八章 乳腺肿瘤	183
第一节 乳腺纤维腺瘤	183
第二节 乳管内乳头状瘤	187
第三节 乳腺癌介入化疗	190
第四节 乳腺癌腔镜手术	195
第五节 乳腺癌的预防	200
第六节 乳腺癌的临床试验	215
第七节 乳腺癌的康复	222
第九章 乳腺癌根治术	227
第一节 乳腺癌根治术(Halsted术)	227
第二节 乳腺癌的综合治疗	244
第三节 胸膜外乳腺癌扩大根治术	257
第四节 胸膜内乳腺癌扩大根治术	260
第五节 保乳乳腺癌根治术	262
第十章 胸部肿瘤	268
第一节 恶性胸膜间皮瘤	268
第二节 原发性支气管肺癌	273

第三节	纵隔及胸壁肿瘤	284
第四节	气管肿瘤	299
第十一章	腹部肿瘤	308
第一节	胃癌	308
第二节	小肠肿瘤、原发性腹膜后肿瘤	321
第三节	结直肠肿瘤	328
第四节	肝肿瘤	338
第五节	胆道系统肿瘤	353
第六节	胰腺癌和壶腹周围癌	362
第七节	肾癌的介入治疗	379
第十二章	血液肿瘤	385
第一节	霍奇金淋巴瘤	385
第二节	非霍奇金淋巴瘤	403
第三节	急性淋巴细胞白血病	432
第四节	急性髓细胞白血病	441
第五节	慢性淋巴细胞性白血病	447
第六节	慢性粒细胞白血病	453
第七节	中性粒细胞白血病	467
第八节	毛细胞白血病	469
第九节	多发性骨髓瘤	473
第十三章	妇科肿瘤	479
第一节	子宫颈癌	479
第二节	输卵管癌	491
第三节	卵巢癌	495
第四节	阴道癌	512
第五节	外阴鳞状上皮癌	515
第十四章	肾癌的中医治疗	522
第一节	病因病机	522
第二节	临床表现	524
第三节	实验室和其他辅助检查	525
第四节	诊断要点	525
第五节	鉴别诊断	527
第六节	治疗	528
第七节	医案精选	534
第八节	名家名医论坛	537
第九节	难点与对策	539
第十节	经验与体会	540
第十一节	预后与转归	541
第十二节	预防与调护	542

第十三节 现代研究	543
第十四节 评述与展望	548
第十五章 肿瘤专科操作技术的护理配合	549
第一节 外周静脉置入中心静脉导管的护理	549
第二节 中心静脉导管的护理	555
第三节 静脉输液港的护理	557
第四节 各类引流管的护理	561
第五节 造口护理	567
第六节 便携式化疗泵给药操作	569
第七节 诊断性穿刺的护理	572
第十六章 肿瘤患者的治疗护理	589
第一节 肿瘤患者围术期的护理	589
第二节 肿瘤患者化疗治疗护理	594
第三节 肿瘤患者放射治疗的护理	599
第四节 肿瘤患者的生物学治疗的护理	601
第五节 肿瘤患者的介入治疗护理	604
第六节 肿瘤患者的姑息治疗护理	607
第十七章 肿瘤专科护理	610
第一节 鼻咽癌	610
第二节 甲状腺癌	613
第三节 脑胶质瘤	616
第四节 肺癌	618
第五节 原发性肝癌	624
第六节 乳腺癌	626
第七节 胃癌	630
第八节 结、直肠癌	633
第九节 胰腺癌	636
第十节 肾癌	640
第十一节 膀胱癌	643
第十二节 宫颈癌	646
第十三节 卵巢癌	648
第十四节 前列腺癌	649
参考文献	652

第一章

肿瘤标志物与医学检验

第一节 肿瘤标志物概论

一、肿瘤标志物的基本概念

肿瘤标志物是 1978 年 Herberman 在美国国立癌症研究院 (NCI) 召开的人类免疫及肿瘤免疫诊断会上提出的, 次年在英国第七届肿瘤发生生物学和医学会议上被确认。随着生物技术和肿瘤发病机制研究的深入, 特别是近年来用蛋白质组学技术筛选和检测肿瘤标志物, 发现了许多新的标志物。人们对于肿瘤标志物概念的认识也越趋向完整和深入。

(一) 肿瘤标志物

肿瘤标志物 (Tumor Markers) 是指伴随肿瘤出现, 在量上通常是增加的抗原、酶、受体、激素或代谢产物形式的蛋白质、癌基因和抑癌基因及其相关产物等成分。这些成分是由肿瘤细胞产生和分泌, 或是被释放的肿瘤细胞结构的一部分, 它不仅仅存在于肿瘤细胞内, 而且还经常释放至血清或其他体液中, 能在一定程度上反映体内肿瘤的存在。

从细胞水平分析, 肿瘤标志物存在于细胞的细胞膜表面、胞浆或胞核中, 所以细胞内、外各种成分均能作为肿瘤标志物, 尤其是细胞膜上各种成分: 包括膜上抗原、受体、酶与同工酶、糖蛋白、黏附因子、胞浆内所分泌的癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA)、酶及转运蛋白和细胞核内有关的基因等。这些物质可分泌到循环血液和其他体液或组织中, 通过免疫学、分子生物学及蛋白质组学等技术和方法测定其表达的水平或含量, 从而应用于临床, 作为肿瘤的辅助诊断、监测肿瘤治疗的疗效以及判断预后的检测指标。另外, 随着分子生物学和癌基因组的进展, 染色体水平上的变化, 包括转录组学和 microRNA 等物质是否能作为肿瘤标志物, 目前正在进行深入的研究, 相信 DNA 水平和 RNA 水平的研究会更加丰富肿瘤标志物的理论和应用。

(二) 理想的肿瘤标志物

理想的肿瘤标志物应符合以下几个条件: ①敏感性高; ②特异性强; ③肿瘤标志物和肿瘤转移、恶性程度有关, 能协助肿瘤分期和预后判断; ④肿瘤标志物浓度和肿瘤大小有关, 标志物半衰期短, 有效治疗后很快下降, 较快反映治疗后的疗效及体内肿瘤发展和变化的实际情况; ⑤存在于体液中的肿瘤标志物特别是血液中, 易于检测。遗憾的是, 至今发现的一

百余种肿瘤标志物，很少能满足上述要求。

当前临床所应用的肿瘤标志物在肿瘤鉴别的特异性（specificity，即健康人及良性疾病患者表达应为阴性）及灵敏度（sensitivity，即肿瘤患者表达均应为阳性）方面，还没有任何一个能达到很理想的程度。目前除甲胎蛋白（AFP）和前列腺特异性抗原（PSA）外，在临床上还没有发现有器官特异性较强的肿瘤标志物。研究分子标志物时通常采用的方法包括：横断面研究、病例对照研究、前瞻性研究和干预研究。对于肿瘤标志物的临床试验评估涉及：①设立健康人群组，非肿瘤患者组，不同分期的患者组，每组病例应 > 200 例；②试验应为结合临床治疗观察的前瞻性研究；③结论要用 Meta 分析，如做回顾性研究须用多因素分析；最后用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）确定肿瘤标志物的判断值（Cut - Off）。

对于存在于组织和细胞中的肿瘤标志物，一般需要取得细胞和组织的标本，然后用基因分析法和组织化学法测定其含量变化；而临床生化法测定的大多是血液中的肿瘤标志物。美国临床肿瘤学会（ASCO）发表的肿瘤标志物应用指南，特别强调测定血液中的肿瘤标志物。绝大部分体液中的肿瘤标志物既存在于肿瘤患者中，也存在于正常人和非肿瘤患者中，只是在肿瘤患者中的浓度高于非肿瘤患者。大多数肿瘤标志物在某一组织类型的多个肿瘤中呈阳性，但阳性率不一。学术界往往把阳性率较高的一种肿瘤或一类肿瘤看成这一标志的主要应用对象。表 1 - 1 列举了一些肿瘤标志物的相对特异性表达的器官及其主要应用范围。

表 1 - 1 一些肿瘤标志物及其主要应用范围

肿瘤标志物	相关器官与主要应用范围
甲胎蛋白（AFP）	肝癌和精原细胞瘤
癌抗原 125（CA125）	卵巢癌
癌抗原 19 - 9（CA19 - 9）	胰腺癌
癌抗原 15 - 3（CA15 - 3）；	乳腺癌
癌抗原 724（CA724）	胃癌
降钙素（Calcitonin）	甲状腺髓样癌
人癌胚抗原（CEA）	直、结肠癌
绒毛膜促性腺激素（hCG）	非糖原细胞瘤（胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜细胞癌和卵黄囊肿瘤等）、精原细胞瘤
雌激素受体（ER）	乳腺癌内分泌治疗的疗效评估和预后判断
孕激素受体（PR）	乳腺癌内分泌治疗的疗效评估和预后判断
前列腺特异性抗原（PSA）	前列腺癌
鳞状细胞癌抗原（SCCA）	鳞状细胞癌（食管癌、肺癌；膀胱癌子宫颈癌等）
组织多肽性抗原（TPA）	多种肿瘤

二、肿瘤标志物的分类

国内学者根据肿瘤标志物的来源、分布、生物学特性及其与肿瘤关系的基本原则，一般将肿瘤标志物分为 5 类：

（一）原位性肿瘤相关物质

此类物质在同类的正常细胞中含量甚微，但当细胞癌变时迅速增加，如 Bence - Jones 蛋白。随着测定方法灵敏度的提高，此类物质对肿瘤诊断的意义和作用更加明显。

（二）异位性肿瘤相关物质

此类物质，如异位性激素，是由恶变的肿瘤细胞产生，不是同类正常细胞的组分。例如，在肺癌时，血液中促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）可以明显升高，这是由于肺癌细胞分泌 ACTH 所致。这类物质表达的特异性一般较强。

（三）胎盘和胎儿性肿瘤相关物质

当胎儿长大后，一些物质消失，而在成人组织细胞癌变时，这类胚胎性物质又再次产生或表达。此类物质可分为 3 类：①癌胚性物质，如癌胚抗原（CEA）、甲胎蛋白（AFP）、碱性胎儿蛋白（basicfetoprotein, BFP）和组织多肽抗原（tissue polypeptide antigen, TPA）；②癌胎盘性物质，如妊娠蛋白（pregnancy protein, SP）；③激素（如人绒毛膜促性腺激素 hCG）和酶及同工酶。

（四）病毒性肿瘤相关物质

凡能引起人或动物肿瘤生成或细胞恶性转化的病毒，统称为肿瘤病毒。与肿瘤有关的病毒有 HTL - I 病毒（成人 T 细胞白血病）、EB 病毒（Burkitt 淋巴瘤）、HPV 病毒（宫颈癌与皮肤癌）、乙型和丙型肝炎病毒（肝癌）和人巨细胞病毒等。

（五）癌基因、抑癌基因及其产物

癌是基因性疾病，相关基因的突变和调控异常可促使细胞癌变。在癌变中首先是各种致癌因素诱发癌基因激活和抑癌基因失活及其产物表达异常，而这些变化是肿瘤发生和发展的重要标志。前四类是肿瘤基因表型标志物，而癌基因、抑癌基因以及肿瘤相关基因的改变是肿瘤的基因型标志物，这里仍归到肿瘤标志物。

三、肿瘤标志物的生物学意义

细胞遗传特征分析表明，所有体细胞均由基因相同的亲本细胞继代衍生而来。细胞癌变，癌的特征也可由亲代癌细胞传给子代癌细胞，一个癌细胞就可繁衍为一个恶性肿瘤组织块，而这些变化的生物学基础就是肿瘤相关基因的异常改变。这些基因的改变是决定细胞增殖、生长、分化的关键因素。无论是致癌剂引起的体细胞基因突变和（或）遗传因素导致生殖细胞突变，或是正常基因丢失以及正常细胞分化过程中基因调控异常，均可使基因发生突变或表达调控紊乱，出现异常表型，影响细胞形态和生物活性，导致癌变发生。

在细胞癌变过程中，癌细胞主要表现为无限制地增殖，分化不良，浸润周围组织和向邻近组织转移、扩散，这些均是致癌因素引起靶细胞基因表达和生长调控异常的结果，结果导致蛋白质合成紊乱，产生异常的酶和同工酶、胚胎性抗原的产生等。这些物质均可作为临床辅助诊断、判断疗效、观察复发、鉴别诊断的基础。但目前由于缺少非常特异性的肿瘤标志物，以此进行肿瘤的早期诊断尚有困难，很难反映出癌前病变。上述两类标志物在肿瘤诊断和预后判断中的特异性、灵敏度和可行性是不同的（表 1 - 2），如联合应用则可较全面地评价肿瘤发生、发展情况和提高诊断效率。

表 1-2 肿瘤基因和表型标志物在临床用中的评价

肿瘤标志物	特异性	灵敏度	可行性
肿瘤基因标志物	+++	+++	
与细胞转化有关的标志物	+	++	+++
肿瘤基因表型标志物	+	+	+++

四、肿瘤标志物研究内容及相关技术

肿瘤标志物的研究内容包括生物化学、免疫组织学和肿瘤免疫显像等几个方面。分子生物学、蛋白质组学等相关技术的发展，为肿瘤标志物的研究大大拓展了研究内容和思路。

(一) 生物化学和组织学鉴定技术

用生化分析法无损伤性地分析肿瘤细胞或与之相关的机体反应所产生并分泌到体液中的物质，同时进行定量测定。它对于肿瘤患者的检测是很有意义的。而组织化学技术则可从形态学上详细阐明细胞分化、增殖和功能变化的情况，有助于确定肿瘤组织类型分布，进行肿瘤定位、分期、预后和临床特征的分析。

(二) 分子生物学技术

随着人类基因组计划研究的完成，应用新的生物学技术，通过分析基因结构和功能的改变，进行肿瘤发病机制，特别是癌基因、抑癌基因、转移抑制基因、耐药基因与肿瘤相关基因及其产物的研究也是肿瘤标志物的重要研究内容。基因诊断技术具有其特有的高灵敏度和高特异性，可以直接查明基因水平的变化。该部分目前包括很多新的技术，如基因芯片、组织芯片、蛋白质芯片等。

1. 基因芯片技术 基因芯片或 DNA 微阵列 (DNA Chip Microarray) 是指将大量靶基因或寡核苷酸片段有序地高密度固定 (包被) 在固相载体 (玻璃、硅等) 上，与探针杂交，经激光共聚焦显微镜扫描，通过计算机系统对荧光信号做出比较和检测。可以高通量分析数千种基因表达情况，从而可以观察肿瘤发生过程中不同基因的变化，为肿瘤病理基因分类、肿瘤早期发现，尤其是肿瘤相关基因发现，提供了非常大的可能。

2. 组织芯片技术 组织芯片或组织微阵列技术 (tissue microarray) 是在 DNA 微阵列基础上发明的，该技术先根据染色结果确定肿瘤类型、分期，再确定取样组织的位置，以研究基因或其表达产物在不同肿瘤组织中异常表达的情况。因此，组织芯片应用范围很广，可用于检测基因表达、寻找未知基因表达突变体与多态性、筛选药物以及发现不同肿瘤基因表达谱，从而观察不同肿瘤不同的基因异常表达。

3. 蛋白质芯片技术 蛋白质芯片技术是高通量、微型化与自动化的蛋白质分析技术。蛋白质芯片主要有两种：一种类似 DNA 芯片，即在固相支撑物表面高密度排列的探针点阵，可特异地捕获产品中的靶蛋白，然后通过检测器对靶蛋白进行分析；另一种是微型化的凝胶电泳板，在电场作用下，样品中蛋白质通过芯片上的泳道分离开来，经喷雾直接进入质谱仪中进行检测，以确定样品中蛋白质的量及种类。

(三) 组学技术

由于基因组学和蛋白质组学及其技术的发展，而形成新的“组学技术”。它包括：基因

组学——研究人类基因变异所需测定的基因组组成及其序列；转录组学（基因表达的策略）——从基因的转录水平即 RNA 水平研究所有基因表达；蛋白质组学——用质谱法研究人体蛋白质的表达；代谢组学——用磁共振（nuclear magnetic resonance, NMR）和图像识别技术研究体液代谢物。组学技术是新的标志物的“发现工具”，目前已用于寻找和筛选新的肿瘤标志物。目前，在蛋白质组学中常用的是飞行时间质谱技术（SELDI-TOF-MS），也称蛋白质指纹图谱技术。该技术的原理是将蛋白样品点在特殊的基质上，在激光照射后，蛋白发生解离作用，带电的分子在通过电场时加速，记录仪记录飞行时间的长短，质量越轻，相对所带的电荷越多（质荷比 M/Z 越小），飞行时间越短。信号由高速的模拟-数字转换器转化并记录，被测定的蛋白质以一系列峰的形式呈现，这些特异的峰可看成此类蛋白的指纹图谱。利用该技术可从样本中分离出大量感兴趣的蛋白或标志物。

此外，肿瘤免疫显像技术与分子影像学也是肿瘤标志物研究的重要工具。该技术有助于肿瘤定位。具体来说就是主要利用放射性标记的肿瘤标志物的特异性抗体，进一步确定肿瘤细胞在组织和器官的定位，不仅利于对肿瘤的定位和诊断，同时帮助进一步施行外科手术等相应治疗。

五、肿瘤标志物的发展史及展望

（一）肿瘤标志物的发展史

肿瘤标志物的发展大致经历了 5 个不同阶段，第一阶段是 Bence Jones 蛋白的发现开创了肿瘤标志物研究阶段；之后是酶与同工酶在肿瘤检测中的应用；具有跨时代意义的是特异性单克隆抗体阶段即第三阶段，使得糖链抗原成为肿瘤标志物重要研究内容；第四个阶段则是随后的肿瘤基因标志物成为当今研究的热点；目前已经发展至第五个阶段，即系统肿瘤标志物研究阶段。

早在 1848 年 Henry Bence Jones 在多发性骨髓瘤患者的尿中发现了一种特殊蛋白，后来称为本周蛋白（Bence Jones 蛋白），与骨髓瘤发生有关，该蛋白可作为诊断多发性骨髓瘤的指标。这是第一个肿瘤标志物，也是肿瘤标志物发展的开创阶段，即第一阶段。随后到 1927 年 Asheim S 和 Zondek B 在妇女尿中发现绒毛膜促性腺激素（hCG）与妇女妊娠有关，也与妇科肿瘤有关。1928 年 Brown WH 和 Cushing H 在具有库欣（Cushing）综合征和小细胞肺癌患者中观察到促肾上腺皮质激素（ACTH）。此后，Gutaan AB 等发现酸性磷酸酶可作为前列腺癌的标志物。1954 年发现乳酸脱氢酶（Lactate Dehydrogenase, LDH）与肿瘤有关，几乎在许多恶性肿瘤中均能检测到其活性。1959 年，Markert 等认为同工酶可以作为肿瘤标志物。1968 年 Fishman WH 等在人类肿瘤细胞中发现碱性磷酸酶。由此，Markert C 等认为在恶性肿瘤情况细胞受到损伤，这些酶与同工酶会释放到外周血中，因此，酶与同工酶也可作为肿瘤标志物，但其特异性不强。这是肿瘤标志物发展的第二阶段。

20 世纪 60 年代以后，苏联 Abelev 发现 AFP 与肝癌有关，Gold P 等从结肠癌组织中发现了癌胚抗原（CEA），为寻找肿瘤相关抗原奠定了基础。Rosen 等发现胚胎蛋白可作为肿瘤标志物，同时建立了免疫学测定法检测血中的肿瘤标志物，从而开始在临床上较普遍地应用血清中肿瘤标志物。1975 年 Kohler H 和 Milstein G 创建了单克隆抗体技术，并因此获得了 1984 年诺贝尔生理学 and 医学奖。由于酶联免疫技术和单克隆抗体技术的发展，以及蛋白质纯化技术的应用，使得寻找肿瘤相关抗原的研究进一步发展，从而发现一大批糖脂、糖蛋白

和黏蛋白 (Mucins) 等肿瘤相关抗原, 这一类抗原的化学组成是以碳水化合物为主, 而且与肿瘤相关, 因此又统称为肿瘤抗原 (Cancer Antigen, CA)。1978 年美国 Koprowski H 在其实验室用黑色素瘤制备单克隆抗体, 接着用结肠癌细胞制备出单克隆抗体, 能识别糖类抗原 (CA19-9), 从此应用各种癌细胞和与癌有关的可溶性抗原制备单克隆抗体, 从而发现了一系列特异性较强的肿瘤标志物, 为肿瘤标志物的应用开辟了广阔的前景。这是肿瘤标志物发展的第三阶段。

1976 年 Rose 发现鸡正常细胞中有 V-src 同源基因, 称之为细胞基因或原癌基因, 而这些癌基因与肿瘤发生有关, 即肿瘤的基因标志物。由于 Bishop M 等在癌基因研究中的卓越贡献, 获得了 1989 年度诺贝尔生理学 and 医学奖。Bishop M 等的研究将肿瘤标志物的研究从分子水平提高到基因水平, 为将肿瘤基因 (包括肿瘤标志物) 应用于肿瘤的诊断和治疗奠定了基础。由于分子生物学技术的发展与应用, 特别是随着人类基因组计划 (HGP) 的顺利实施以及人类基因组序列草图的完成, 生命科学的研究进入了后基因组时代, 又使肿瘤标志物的研究与应用进入一个崭新的阶段—肿瘤基因标志物阶段, 即肿瘤标志物发展的第四阶段。

目前, 基因组研究的重点也从结构基因组学转向功能基因组学, 进入蛋白质组学 (proteomics) 时代, 而蛋白质组学是功能基因组学研究的核心内容。目前, 蛋白质组学及其技术已广泛应用于生命科学领域, 特别是飞行质谱技术, 不仅成为寻找肿瘤标志物, 也成为寻找其他疾病分子标志物和药物靶标最有效的方法之一, 并使肿瘤标志物的概念延伸到生物标志物 (Bio-Markers), 促进了肿瘤标志物发展成为一个系统的学科—肿瘤标志物学, 即肿瘤标志物发展的第五阶段。

(二) 我国肿瘤标志物研究发展的概况

我国肿瘤标志物的发展起步较晚, 20 世纪 80 年代末, 国内由北京的李春海、田竞生、袁振铎, 上海的沈霞, 广州的葛日萍和汪慧民等积极开展组建和筹备中国肿瘤标志专业委员会的工作。于 1992 年 1 月 14 日, 经中国抗癌协会二届四次常务理事会议决定批准成立“中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会”。

肿瘤标志专业委员会在筹建和成立以后, 为了进一步推动国内外肿瘤标志物的学术交流, 至 1998 年共召开了 4 次全国肿瘤标志学术会议。2004 年于陕西省西安市召开第二届亚太地区国际肿瘤生物学和医学学术会议 (APCTBM) 暨第六届全国肿瘤标志学术会和第二十一届国际肿瘤标志学大会。此次会议邀请到诺贝尔奖获得者美国著名肿瘤学家 Leland H. Hartwell 教授, 重点讨论了基础研究与肿瘤标志物临床应用结合的问题。随后 2006 年于广东省广州市召开第三届亚太地区国际肿瘤生物学和医学学术会议暨第七届全国肿瘤标志学术会和首届中国中青年肿瘤专家论坛。2008 年于江苏省南京市召开了亚太地区肿瘤生物学和医学学术会议暨第三届中国中青年肿瘤专家论坛。2009 年于陕西省西安市召开了亚太地区肿瘤生物学和医学学术会议暨第四届中国中青年肿瘤专家论坛。通过几次全国性和国际肿瘤标志学术会议, 并举办全国性肿瘤标志学习班, 不仅促进了此领域的学术交流, 而且对推动国内肿瘤标志物的研究和应用的发展也具有重要意义。目前, 我国已经有一大批中青年科学家正在该领域做着不懈的努力, 以期对肿瘤标志物的发现和发展作出一定的贡献。

(三) 展望

目前人们应用生物化学、免疫学、分子生物学、基因组学和蛋白质组学等理论和技术研