



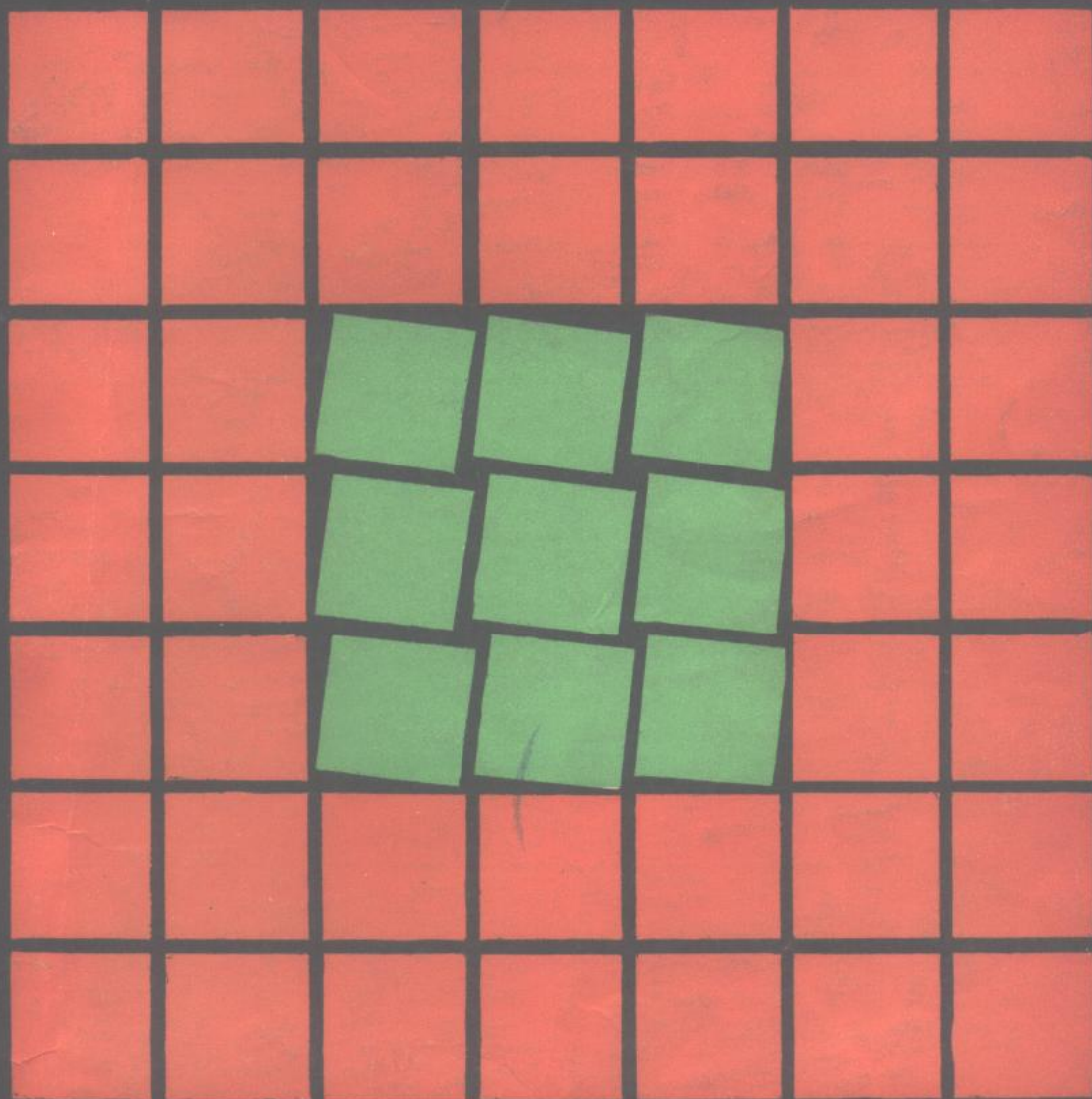
当代世界医学

Modern World Medicine

上海铁道医学院

《当代世界医学》编委会 主编

(1988)



人民卫生出版社

当代世界医学(1988年版)

上海铁道医学院
《当代世界医学》编委会 主编

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

《当代世界医学》(1988年版)是向国内医药界介绍当代世界(包括中国)在临床医学中有实用价值的最新信息和成就。本书以介绍肿瘤基础与临床、肿瘤诊断、肿瘤预防及心血管疾病研究进展为重点,各科论述30篇约16万字。读者阅读后可了解近来世界医学在肿瘤防治等方面的进展、动态、信息,为从事医学临床、医药卫生、医学教育研究方面人员增长知识、获得启发。本书对当代世界医学作宏观介绍,对医学有兴趣的一般读者也能从中得到新信息、开阔视野、增长知识。

当代世界医学 (1988年版)

上海铁道医学院

《当代世界医学》编委会 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 70印张 166千字

1989年10月第1版 1989年10月第1版第1次印刷

印数: 00,001—3,190

ISBN 7-117-01078-9/R·1079 定价: 4.95元

〔科技新书目197—161〕

目 录

肝癌临床研究进展·····	汤钊猷 (1)
新特异性肝癌标记的临床价值·····	范跃祖 (5)
白血病研究·····	潘瑞彭 (9)
淋巴细胞白血病的免疫学分型·····	倪云英 (15)
癌症转移过程·····	沈 谧 (19)
癌症转移过程的基本生化改变·····	沈 谧 (23)
癌症转移的治疗·····	沈 谧 (27)
早期乳腺癌局部切除的综合治疗·····	周 平 (34)
抗乳腺癌单克隆抗体的研究·····	周 平 (37)
乳腺良恶性病变中肌上皮细胞的变化和肌上皮细胞肿瘤·····	来茂德 (41)
子宫内膜癌的研究·····	王世闻 王靖华 (44)
胰外分泌腺癌的外科治疗现状·····	曾天定 (48)
膀胱肿瘤的病理、临床和预后·····	曹承华 宗铁生 (53)
抗肿瘤药物在温热化疗中的特性和应用·····	杨虎川 (58)
葡萄球菌 A 蛋白治疗肿瘤的研究现状·····	薛清刚 (61)
单克隆抗体在导向治疗中的应用·····	吴 敏 (65)
食物纤维与大肠癌·····	祝寿嵩 卢玉韵 (68)
硒的抗癌作用·····	马冠生 史奎雄 (73)
肿瘤的心理学研究·····	崔新佳 吴文源 (75)
两种不同意义的 DNA 甲基化·····	蒋栋良 (78)
肿瘤相关的 α_2 -巨球蛋白·····	陈冠杰 (83)
细胞表面糖基与癌症诊断研究进展·····	朱大栩 (86)
人体肿瘤细胞培养放射敏感试验——一种可能预示放疗效果的方法·····	William A. Brock 等 (89)
淀粉酶同工酶在高淀粉酶血症诊断中的应用·····	范跃祖 (94)
流式细胞光度术在人 T 淋巴细胞分类中的应用及在肿瘤研究中的意义·····	陈 捷 (96)
癌症化疗的临床试验与统计分析·····	艾裕和 陈邦枢 (99)
计算机咨询系统在肿瘤化疗中的应用·····	曾 明 (102)
感染性心内膜炎·····	邓南伟 (105)
扩张型心肌病: 心内膜心肌活检的作用·····	孙耀祖 (108)
粘液性水肿心脏病的诊断和治疗·····	郭振能 (112)

肝癌临床研究进展

汤 钊 猷

原发性肝癌的临床研究近年有较大发展, 今就 1985~1987 年的国外文献和 3 年来作者出席 9 次国际会议获得的信息, 结合所在单位的工作综合评述如下。

一、提高肝癌诊断水平的努力: 当前肝癌诊断研究的努力方向已集中到甲胎蛋白 (AFP) 阴性肝癌的早期诊断与 2cm 以下小肝癌的定位诊断两个方面。

1. 新肿瘤标记的探索: AFP 的研究仍在深入, 主要在 AFP 单克隆抗体与 AFP 的变种方面, 旨在鉴别 AFP 升高是由良性病变抑恶性病变的引起。Taketa 等 (1988) 认为如慢性肝病患者出现 AFP-L₃ (LCA-A 反应部分) 和 AFP-P₁ (E-PHA 反应部分), 即使未能发现肝内肿块, 常在 3~8 月内出现肉眼可辨肝癌, 从而认为有早期诊断价值。Aoyagi 等 (1985) 报告岩藻糖基化 AFP 可供早期诊断, 良性肝病为 $4 \pm 6\%$, 肝癌为 $45 \pm 32\%$, 其中 $< 3\text{cm}$ 肝癌为 $29 \pm 30\%$, 铁蛋白在肝癌病人有 50% 左右的阳性率。我所发现酸性铁蛋白 (来自人心、胎盘、肝癌), 其阳性率提高到 70%, 并有助于 AFP 阴性肝癌的诊断; 但急性肝炎、继发性肝癌和其它肿瘤亦有一定的阳性率 (刘康达等, 1956)。异常凝血酶元是值得重视的新标记。Matsuki 等 (1987) 报告 83 例肝癌, 阳性率 52%, 而慢性肝炎与肝硬化仅 4% 为阳性, 肝硬化和其他癌症病人均为阴性, 其浓度并与肝癌的发展、切除、其他治疗效果有关, 故尚有监测病情价值。其它标记尚有 γ 谷氨酰转肽酶同工酶、醛缩酶同工酶 A 等。

2. 定位诊断的发展趋势: 近 30 年间肝癌定位诊断发展迅速, 其历史顺序大体为: A 型超声-核素肝扫描-肝动脉造影 (HA)- γ 照相-超声显象 (US)-CT-数学减影血管造影 (DSA)-单光子发射计算机断层显象 (SPECT)-Lipiodol HA-CTA (CT 与 HA 合用)-核磁共振显象 (MRI)-放射免疫显象 (RII) 等。我所经手术验证, 对大肝癌而言, 各种定位方法的阳性率相仿, 各有其优缺点, 但 $\geq 2\text{cm}$ 小肝癌的各种定位方法阳性率殊异, HA 90%、US 75%、CT 40%、 γ 照相 30%, 超声显象已被比喻为肝病医生的“听诊器”, 乃不可或缺者。有经验的细微的 US 可检出 1cm 左右的小肝癌。US 与 AFP 已成为对肝癌高危人群定期监测以早期发现肝癌的常规手段, 因其为非侵入性、价格相对较廉、分辨力较高并有其他优点, 已被公认为较好的定位手段。HA 的价值早已确定, 但因其为侵入性, 左肝显示较差, Takayasu 等 (1986) 报告 105 个切除的 $< 5\text{cm}$ 肝癌结节 HA 阳性率 82%, 漏诊 19 个癌结节中 74% 乃 $< 2\text{cm}$ 者, 且属高分化癌, 故其应用远不如 US; 提高 HA 水平的要素乃超选择插管以及 Lipiodol HA。CT 对肝癌的诊断价值亦已肯定, 值得重视的进展为肝动脉内注射 Lipiodol 7~10 天后再作 CT, 碘油可存留于肝癌内达数月之久。Bruneton 等 (1986) 报告此法可发现 5mm 或更小的病灶, 所发现的 25 例肝癌中有 6 例用单纯 CT 未发现, 有 4 例用 US 未发现, 认为是目前最好的肝显象技术。MRI 因其无放射性损害, 且对软组织的内部结构显示较佳而受重视。Ebara 等 (1986) 与肝癌标本对照查 43 例较小的肝癌, $< 2\text{cm}$ 者检出率为 33.3%, 而 $> 2\text{cm}$ 者则达 97.5%, 有包膜的肝癌显示戒子 (环形)

征者较CT所示多1倍。Itoh等(1987)在60例肝癌病人对比CT与MRI,结果二者大致相仿,但在显示内部结构与假包膜方面MRI优于CT。MRI扫描速度较CT慢,Edelman等(1986)报告快速MRI,病人亦需停呼吸20秒。

3. 核素肝脏显象的新动向:核素肝扫描对小肝癌定位诊断价值较低,但近年来在这个领域中的一些进展值得重视,如SPECT能分辨1~2cm病变,检出率比 γ 相机提高10%,且可获三维信息,Kudo等(1986)查50个小于5cm的肝癌结节,阳性率分别为:核素肝扫描36%,US 80% (仔细查达94%),CT 64% (仔细查82%),HA 88%,SPECT 72%。认为SPECT在测定<2cm肝癌时虽不如US,但2~5cm者相仿,与US联合可提高检出率。其二乃一些新的肝胆显象剂,如 ^{99m}Tc -吡哆醛5甲基色氨酸(^{99m}Tc -PMT),在其延迟相中,部分肝细胞癌(分化较好者)示肿瘤摄取与癌周肝等同,使原先阴性占位填充。我院73例病理证实肝癌中42.5%示原先阴性占位有填充,另19.2%则示强填充,合计61.7%肝癌获阳性结果,Kiriyama等(1987)阳性率相仿,为59.5% (28/47), ^{99m}Tc -PMT检测低限为2cm,并有辅助定性诊断价值。因一旦阳性即提示肝细胞癌,唯一与之混淆者乃肝腺瘤,呈明显强填充。其三乃放射免疫显象,Goldenberg等(1987)以 ^{125}I -AFP多抗或单抗加扣带技术对经证实的13例肝癌各部位病灶作 γ 照相,阳性率原发灶为91%,肺灶50%,腹腔与盆腔灶75%,专一性分别为100%,94%和100%;13例中2例系普通 γ 相机及CT漏诊而用本法首先查出者。

二、提高肝癌治疗效果的努力:这种努力可归纳为“早期”、“积极”与“综合”六个字。“早期”价值早已确定;“积极”体现在对术后复发与转移的再手术,以及对治疗后肿瘤缩小者的序贯切除;“综合”体现在发展各种足以局部消灭癌的新方法以及各种新旧姑息性治疗方法的合理联合与序贯应用,以企最大限度消灭肿瘤和保存机体。

1. 早期切除:小肝癌早期切除的5年生存率为22.2% (1985年Kanematsu等32例),72.5% (1985年Nakanishi等25例),64.0% (1986年吴孟超等70例),48.7% (1986年黄兴耀等50例),41.2% (1986年李国辉等23例),67.8% (1987年本组107例)。我所资料证明小肝癌切除是获得肝癌长期生存者、提高肝癌总预后的事半功倍之道。在80%左右亚洲肝癌病人伴有肝硬化的情况下,有限的肝切除(或局部切除,或亚肝段切除)代替传统的肝叶切除(或规则性切除)术式,是小肝癌外科治疗成功的关键。近年来不但我国与日本在这方面有较多的报道,美国、印尼、意大利、南非亦有类似报道。

2. 对根治性切除术后复发与转移的再切除:肝癌切除术后其5年生存率通常不超过20%,即80%左右的患者5年内死于复发或转移,过去对复发转移多不主张再手术。我所由于开展了对亚临床期复发与单个肺转移的再切除,使小肝癌切除后5年生存率由1968~1977年的50.0%提高到1978~1986年的70.2%,生存率提高了20%;再手术使76例肝癌根治性切除者的5年生存率由47.7%提高到66.8%;复发后未作再手术者其中位生存期仅11月,而再手术者则达31.5月(Tang等1984)。Nagasue等(1986)在91例根治性切除中有31例复发,其中9例作再切除者的疗效远超过22例作保守治疗者。根治性切除术后每2~3月监测AFP与US,乃发现亚临床期复发与转移的关键。此种监测应坚持5~10年。

3. 以局部消灭肿瘤为主要目标的治疗方法: 30年来局部消灭肿瘤的治疗办法相继发展, 如肝动脉插管化疗、肝动脉结扎、液氮冷冻治疗、高功率激光气化、肝动脉栓塞术、癌灶无水酒精注射……不一而足。

(一) 肝动脉栓塞术: 可通过术中肝动脉栓塞或经皮穿刺肝动脉插管栓塞 (TAE), 是近年来发展迅速的对不适宜作手术治疗肝癌病人的最好治疗方法。栓塞剂有明胶海绵、各种微囊、可降解的淀粉微球、白蛋白微球、Lipiodol 等; 目前常用 Lipiodol 与明胶海绵或二者合用; Lipiodol 又多与化疗合用, 称化疗栓塞。Okuda 等 (1987) 报告 2 年生存率分别为: 动脉内一次丝裂霉素 (MMC) 20mg 为 5.9%, 动脉内一次 20mg MMC 微球为 4.3%, 而 MMC 微球再加明胶海绵则为 32.3%, MMC 微球 + 阿霉素, (ADM) 20mg + 明胶海绵为 31.2%。Sasaki 等 (1987) 用 Lipiodol + 顺氯铂 (顺铂) + 明胶海绵作 TAE 后切除标本显示肿瘤完全坏死者占 75% (15/20)。Nakamura (1988) 用 ADM 等比重液 + Lipiodol + 明胶海绵治疗 100 例肝癌, 其 3 年生存率达 17.6%, 而 104 例用化疗 + 明胶海绵栓塞 3 年生存率仅 3.8%。TAE 另一关键乃“重复 TAE”, Ikeda 等用 (1986) TAE 治疗 98 例肝癌 (其中 86 例每 3 月重复 TAE), 3 年生存率达 30.5%。Matsui (1986) 报告 TAE 后 3 年以上仍生存 11 例, 其中 10 例原先为单个癌灶, 6 例为小肝癌, 亦认为明胶海绵 + 碘油以及重复 TAE 有重要意义。肝动脉与门静脉支同时栓塞是另一动向, Nakao 等 (1986) 共治疗 10 例, 4 例于切除后未见癌细胞, 1 例死于十二指肠穿孔亦未见癌细胞, 5 例未手术者于 2~17 月后仍无癌生存, 这可望成为手术切除的代用办法。关于术前 TAE 是否有助提高疗效的问题, Hwang 等 (1987) 观察到 TAE 后一年半后复发者占 2/8, 未用 TAE 而直接切除者为 3/25, 二者差别不显著, 这是因为 TAE 对门脉癌栓、卫星结节、包膜浸润无效。TAE 是不能切除肝癌的较好治疗办法, 如 Yamaguchi 等 (1986) 报告 16 例小肝癌手术切除 3 年生存率为 51%。25 例 TAE 者为 45%, 二者相仿。但 Watanabe 等 (1986) TAE 治 19 例小肝癌, 3 年生存率仅 19%, 15 例切除者则达 80%。TAE 对肝癌术后复发亦有疗效。Sasaki 等 (1987) 101 例肝癌根治性切除后有 47 例复发, 30 例用 TAE 化疗栓塞复发后, 中位生存期为 27 个月, 未治疗组为 3 个月。但 TAE 既可消灭肿瘤, 又可导致栓塞区正常组织的坏死。所以重要的问题是选择插管, 以达到消灭肿瘤, 又尽量少损害正常肝组织。

(二) 癌灶无水酒精注射: 此法可轻而易举地达到局部消灭肿瘤目的。近年来日本不少报道, 以超声导引经皮穿刺小肝癌瘤内注射无水酒精, 如 Fujimoto 等 (1986) 治疗 15 例, AFP 下降者占 67%, HA 示肿瘤染色消失者占 90%, 其中 2 例随后切除, 1 例示完全性肿瘤坏死, 1 例示 90% 肿瘤坏死, 认为这对治疗小肝癌有效。Livaghi 等 (1986) 报告 12 例, 经 3~9 次注射后, 其中 < 3.2cm 的 11 例作再活检均未发现癌细胞。无水酒精注射治疗小肝癌的关键问题是“不完全”。为此, Shea 等 (1987) 设计一种多侧孔的针, 共治疗 6 例, 活检证实癌细胞完全坏死, 切除 1 例亦示坏死, 但周边有一可疑小癌灶。作者认为目前有切除可能的小肝癌患者, 仍以切除为宜。

(三) 其它局部治疗的办法: 如冷冻与高功率激光气化适于较浅表癌灶; 微波或其它局部高热治疗目前认为只在术中进行较为安全。体外局部高热治疗在肝内温度监控方法未解决之前仍难实施。Tahada (1988) 报告, 超声导引下穿刺瘤内注入 OK₄₃₂ (为链

球菌产物)治疗32例不能切除的肝癌,其1、2和3年生存率分别为46%、27%和18%,与TAE结果相仿,且无并发症。

4. 综合治疗的意义:对不能切除肝癌的治疗,近年趋势乃多种方法的联合或序贯应用。近年研究提示,多种方法联合或序贯应用,联合的效果可增效或不增效,需根据联合措施是否得当。我所曾用裸鼠人肝癌模型作实验性治疗,发现疗效依次递升——对照组;单用混合菌苗(MBV,一种非特异免疫治疗剂);单用顺铂;单用常规放疗;单用分段放疗;分段放疗+MBV;分段放疗+顺铂;最佳者为分段放疗+顺铂+MBV。换言之,“三联”优于“二联”,“二联”又优于“单一”,“单一”却未见肿瘤完全消退。应用“三联”,8/9裸鼠的肿瘤完全消退,提示不仅有量的差别,还有质的差别。Nakanishi等(1986)99例不能切除肝癌平均生存期:单肝动脉结扎者仅5月;结扎加阿霉素灌注达12.8月;综合治疗增效与否又与综合是否合理有关。Ikeda等(1987)对伴肝硬化的肝癌作TAE后长期口服氟脲嘧啶制剂与单纯TAE作比较,其一年生存率无统计学差别,但出现腹水率却由5.9%增为30.4~33.3%,这提示合用化疗反而损害肝脏。我所研究提示在放疗或化疗同时合用MBV有避免前者引起的免疫抑制作用(表现为预防巨噬细胞活力下降)。

5. 序贯切除或二步切除:历来不切除肝癌,生存率罕见在5年以上者,我所手术证实不能切除而作切除以外的姑息性外科治疗者,5年生存率1958~1977年为0%,而1978~1986年提高到16.1%。其主要原因为少数病人因肿瘤缩小获得了二步切除,这说明二步切除或其他内科综合治疗后,待肿瘤缩小后的序贯切除,使无根治希望肝癌变为有根治希望。我所材料提示肝动脉结扎+插管+放射的综合治疗可获较高的肿瘤缩小率与二步切除率。二步切除的19例肝癌其5年生存率达68.2%。Sitzmann等(1987)用¹³¹I-铁蛋白抗体为主治疗11例不能切除的肝癌,其中7例因肿瘤缩小而切除。加上近年来TAE、无水酒精注射等非手术方法的应用,序贯与二步切除将成为部分不能切除肝癌的希望。

6. 生物反应调变因子(BRM)的信息与潜在意义:在研究局部消灭癌灶的同时,BRM的研究显得更为重要,有报道干扰素的疗效可与阿霉素相比,但多数结果已不如早期预料那么好。近年,较活跃的有OK₄₃₂(链球菌产物),无论与化疗合用或瘤内注射均有一定疗效。Tanaka(1987)观察到TAE后周围血自然杀伤细胞(NK)活力明显下降,持续一月,再给予OK₄₃₂则可逆转,这显示出BRM在综合治疗中的特殊地位,以白细胞介素(IL-2)与淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)治疗肝癌,无论静脉应用(Sakaeda 1987),或动脉内注射(Komatsu 1987)均已在临床上应用,并可见AFP下降和肿瘤缩小。Fujikawa等(1987)以 $1-10 \times 10^6$ LAK每周1~2次加每日15 μ g IL-2治11例晚期肝癌,4/10示AFP下降,2/11示肿瘤缩小。

肝癌的防治不仅在一级与二级预防方面已有具体内容,近年来在三级预防上,也显示了诱人的前景。早期、积极、综合与特异治疗的研究将使肝癌治疗水平进一步得到提高。

新特异性肝癌标记的临床价值

范 跃 祖

原发性肝癌 (PHC) 是我国常见恶性肿瘤之一, 每年死于 PHC 者多达 10 万。PHC 的早期诊断, 早期手术是降低死亡率的最重要途径。但目前甲胎蛋白 (AFP) 诊断 PHC 仍有 10~40% 阴性或低值阳性 ($<400\mu\text{g/L}$), 且某些良性肝病患者也可出现 AFP 假阳性, 给临床诊断带来许多困难。因此寻找 AFP 以外的肝癌标记极为必要。本文介绍几种新的特异性肝癌标记, 以便为诊断、检测 PHC, 尤其是 AFP 低值阳性或阴性的 PHC 者, 提供帮助。

一、特异性 γ -谷氨酰转肽酶同工酶 (γ -GPT-I'、II、II'):

血清 γ -GPT 活力诊断肝癌在临床上已应用多年, 但特异性不高。近年来, 其特异性同工酶受到重视。 γ -GPT 同工酶经聚丙烯酰胺凝胶电泳分离为 3~13 条区带, 仅同工酶 I'、II、II' 为 PHC 特有, 属肝癌的癌胚标记。PHC 病人血清 γ -GPT 同工酶阳性率, I' 为 36~55%, II 为 27.1~90.9%, II' 为 21.0~46.5%; 若以发现一种或几种 γ -GPT-I'、II、II' 为阳性, 则阳性率达 54.0~74.8%。正常人, 孕妇, 良性肝胆病、转移性肝癌和肝外肿瘤患者血清特异性 γ -GPT 同工酶阴性, 与 PHC 患者比较有显著性差异; 且该特异性同工酶的存在与年龄、性别或 HBsAg 状况无关。表明 γ -GPT-I'、II、II' 具有相当的特异性和可靠性, 有助于 PHC 的诊断和鉴别诊断。尤为引人注目的是, γ -GPT-I'、II、II' 对 AFP 为阴性或低值阳性的 PHC 同样具有诊断价值。AFP 阴性的 PHC 病人特异性 γ -GPT 同工酶检出率达 32.5~84.4%, AFP 低值阳性的 PHC 病人则达 38~100%; 若与 AFP 联合测定, 对肝癌诊断具有互补作用, 尤其对 AFP 阴性病例。 γ -GPT-I'、II、II' 的阳性率与由肝扫描分类的 PHC 临床分期无关, 即使在 PHC I 期, 特异性 γ -GPT 同工酶的阳性率亦达 53%。Sawabu 认为, 特异性 γ -GPT 同工酶是 PHC 早期诊断的有用指标。

PHC 病人手术前后的特异性 γ -GPT 同工酶有明显改变。有报道, 术前 PHC 组 14 例 (包括 3 例 AFP 阴性) 均出现 1 条以上特异带; 术后两月, 凡根治性肝叶切除者特异性区带消失, 姑息性切除及肝动脉插管化疗者特异性区带仍存在; 而非肝癌病例术前术后两周 γ -GPT 同工酶均阴性。表明 γ -GPT 同工酶对 PHC 有判断手术疗效及预后的价值, 尤其对 AFP 阴性肝癌的预后判断、监测具有重要意义。

二、醛缩酶同工酶 A (ALD-A):

醛缩酶为糖酵解过程的重要酶之一, 其同工酶有 A、B、C 三种。正常情况下, ALD-A 主要存在于肌肉和胚胎, ALD-B 和 C 则分别存在于肝和脑。正常人血清醛缩酶活力比 (亦即 FDP/F1P, 其差异反映 ALD-A、B、C 的相对含量) 为 2.8, ALD-A 为 130~210 $\mu\text{g/L}$ 。肝癌时癌组织中 ALD-A 异常增高并取代正常的 ALD-B, 表现为外周血中 FDP/F1P 及 ALD-A 的异常增高, ALD-A 为肝癌的癌胚同工酶。PHC 患者血清 FDP/F1P 增高阳性率为 71.15%, ALD-A 阳性率为 94.1~100%; 而良性肝胆病近乎全部阴性, 消化道癌仅 15.0% 阳性, 胰腺癌肝转移、

重症肝炎亦阴性,且有非常显著的统计学差异。因此,血清ALD-A检测有助于PHC的诊断和鉴别诊断。但在肌病、溶血性贫血、胃肠癌、头颈癌肿和乳腺癌时血清ALD-A或FDP/F1P亦可增高,值得注意。

有报道肝癌病人血清ALD-A增高阳性率高于AFP,即使在AFP阴性PHC或AFP阴性小肝癌,其血清ALD-A亦明显增高,而血清AFP低值阳性及假阳性的良性肝病其血清FDP/F1P则无1例阳性。提示血清ALD-A测定可在一定程度上补充AFP之不足。

三、5'-核苷酸磷酸二酯酶同工酶V、VI (5'-NPDase V、VI):

5'-NPDase系核苷酸外切酶,经聚丙烯酰胺电泳可分为5或11条带,但仅有V、VI带见于PHC病人,被认为是肝癌的癌胚同工酶。PHC病人血清5'-NPDase V检出率为53.1~90.0%,5'-NPDase V、VI为74%;正常人、良性肝病者却阴性,比较有非常显著的差异。5'-NPDase V阳性率与SGOT水平及HBsAg存在与否无显著相关,将V带迁移系数(Rf) ≥ 0.58 作为5'-NPDase V阳性判断依据,可过滤大量非肝癌病例,降低假阳性率。因此,血清5'-NPDase V、VI为一较特异的肝癌标记。

血清5'-NPDase V、VI与AFP无关。AFP阴性或低值阳性的PHC患者血清亦可检出5'-NPDase V、VI,有报道在AFP阴性肝癌,V带阳性率达64~91%;若同时检测AFP和5'-NPDase V,两者互补的诊断符合率可望达94~95.4%。故其检测可弥补AFP在诊断PHC中的不足。

5'-NPDase V阳性率在肝癌手术前后有显著差异($P < 0.01$);PHC患者术前5'-NPDase V阳性,术后可转阴。提示肝癌手术前后检测5'-NPDase V有助于评价手术疗效及肝癌的预后。

四、A₁抗胰蛋白酶(A₁AT):

A₁AT是一种由肝脏合成的糖蛋白,为肝癌的另一种癌胚标记。正常人血清A₁AT浓度为130~3200mg/L。PHC病人血清A₁AT异常增高,阳性率为51.4~94.1%;正常人、良性肝胆病、良性肝占位性病变的患者,血清A₁AT却为阴性,或与PHC患者间测得值交叉较少,两者比较有统计学显著差异。A₁AT虽为非特异性指标,胰腺癌及高热患者亦可阳性,但在检测、诊断和监视AFP低值阳性和阴性的PHC或小肝癌方面尤有价值:AFP阴性或低值阳性PHC患者血清A₁AT明显增高,阳性率分别达80%以上和73%以上;AFP轻度上升的肝硬化、肝炎患者血清A₁AT却基本正常。AFP阴性小肝癌和AFP阴性I期肝癌血清A₁AT阳性率亦分别达42.86%和40~50%;且与AFP同时检测可互补,提高PHC诊断符合率。A₁AT检测方法简便,易于掌握,可作为AFP诊断肝癌的一种补充指标。

血清A₁AT的变化,可衡量肝癌病人对化疗的疗效及预后,当临床症状改善时,A₁AT值下降;当病情加重或肝癌转移时A₁AT值上升。对AFP阴性肝癌手术切除肿瘤患者进行血清A₁AT动态观察以评价术后疗效有一定的临床意义;A₁AT越高,肿瘤切除的可能性越小。

五、脂结合唾液酸(LSA):

LSA为神经节苷脂唾液酸,为大多数细胞膜受体的组成成分。已发现人及动物的

某些恶性肿瘤包括肝癌组织、神经节苷脂的含量及组成发生改变。最近,梁氏首次报道血清 LSA 定量检测以诊断肝癌。正常人血清 LSA 均值 $19.7 \pm 39.1 \text{ mg/L}$; PHC $275.8 \pm 88.4 \text{ mg/L}$, 显著高于正常人的对照组及肝硬化、肝炎及肝血管瘤患者 ($P < 0.001$)。但 PHC 与继发性肝癌及其它恶性肿瘤的 LSA 水平无显著差异。其对 PHC 阳性率为 54.7%, 对正常人及非恶性疾患的阴性率分别为 96.2% 及 94.8%, 诊断准确率为 80.7%, 提示血清 LSA 有助于肝癌的诊断及鉴别诊断。且在 18 例 AFP 阴性肝癌中, LSA 阳性率达 61%, 其中 6 例亚临床肝癌亦达 50%; 若以 AFP 或 LSA 任一项阳性作诊断指标, 则肝癌检出率可达 85.2%, 20 例亚临床肝癌亦达 85%, 两者结合无疑可提高 PHC 的早期诊断率。此外, 亚临床肝癌及小肝癌之 LSA 阳性率仍有 39.1% 及 26.7%。提示血清 LSA 检测亦有助于 AFP 阴性肝癌、亚临床肝癌及小肝癌的诊断。

血清 LSA 动态观察表明, 手术前后其含量有明显差异 ($P < 0.05$); 肝癌切除或姑息性外科治疗获临床缓解者, 其血清 LSA 降低, 而当疗效不佳, 病情恶化时, LSA 升高。可见, 血清 LSA 动态水平的观察可能有助于监测病情及疗效。

六、同工铁蛋白 (Isoferritin):

铁蛋白是细胞内贮铁蛋白质, 由同工铁蛋白组成。正常人血清铁蛋白为 $10 \sim 200 \mu\text{g/L}$ (放射免疫法)。PHC 患者血清铁蛋白异常增高, 国外报道阳性率为 63~88%, 国内为 75~95%, 与正常对照, 肝炎、肝硬化等慢性肝病及食管癌、胃癌和结肠直肠癌比较有显著差异; 且 PHC 病人血清铁蛋白水平与肝铁贮存量、肿瘤大小、HBsAg、SGPT 及有无合并肝硬化之间无相关性。可见, 血清铁蛋白检测有助于 PHC 的诊断和鉴别诊断。而且, AFP 阴性或低值阳性 PHC 或小肝癌患者血清铁蛋白亦明显增高, 阳性率分别达 63~86%、85%、39~80%; 若与 AFP 同时检测可明显提高对 PHC 的敏感性、特异性和诊断价值。血清铁蛋白检测对 AFP 阴性 PHC 病人的监测治疗起着重要的作用。

附表 新特异肝癌标记及 AFP 的临床价值

癌标记	PHC阳性率 (%)	AFP(+)或低值 PHC之阳性率 (%)	小肝癌或 I 期肝癌阳性率 (%)	假阳性率 (%)	与手术预后关系
AFP	70~90	—	—	—	可判断预后、手术疗效
γ -GPT-I'、I、I'	21~90	32.5~100	53	—	可判断预后、手术疗效
ALD-A	94.1~100	↑	↑	肌病、溶血性贫血 ↑ 头颈癌、乳腺癌	—
5'-NPD-V	53.1~96.0	64~91	—	胆、胰、胃肠癌等 ↑ 转移性肝癌	↑可判断预后、手术疗效
A1AT	51.4~94.1	>60或73	42.86或40~50	胰腺癌、高热↑	可判断预后、手术疗效
LSA	54.7	61	26.7或39.1	继发性肝癌 其它恶性肿瘤↑	可判断预后、手术疗效
酸性同工铁蛋白	96.1	66.7	65.2	肺、胰癌↑	—

近来,发现铁蛋白的肿瘤特异性亚单位——酸性同工铁蛋白,具有癌胚性。Drysdale、Hiilsu、Hann 和国内刘氏的研究表明:血清酸性同工铁蛋白测定较常规血清铁蛋白测定更利于肿瘤的临床诊断。刘氏报道,PHC病人血清酸性同工铁蛋白 $>300\mu\text{g/L}$ 占72.1%,诊断准确率为96.1%;AFP阴性或低值阳性的肝癌及肿瘤直径 $<5\text{cm}$ 的肝癌,其血清酸性同工铁蛋白的阳性率亦分别达66.7%及62.5%。因此,血清酸性同工铁蛋白测定有助于改善铁蛋白测定在肝癌诊断中的地位,成为继AFP之后的肝癌第二标记物,特别有利于AFP阴性PHC和小肝癌的诊断。

以上所述均为肝癌较特异的肿瘤标记,对PHC、尤其是AFP低值阳性或阴性的PHC有较好的临床诊断价值。但仍有一定的局限性,如在良性肝病存在一定的假阳性,某些标记物在继发性肝癌或肝外恶性肿瘤及其肝转移的阳性率颇高(附表)。目前尚不能用一种标记物诊断全部PHC。因此,各特异性肝癌标记的联合检测可能是今后PHC,尤其是AFP阴性PHC癌标研究的方向。

白血病研究

潘 瑞 彭

近 30 年来, 白血病的研究在基础医学和临床医学方面, 均进展很快。细胞学、免疫学、生物化学、遗传学等有关学科的基础研究发展迅速, 并被应用于白血病的研究。1961 年发现与慢性粒细胞白血病有关的 ph' 染色体, 70 年代有了染色体分带技术, 尤其近年来又有超分带技术, 观察染色体的细微差别, 发现了许多种白血病均有其特征性的染色体异常。近 10 年来, 发现病毒性白血病不仅存在于动物, 也存在于人类。由于致白血病病毒肿瘤基因研究的突飞猛进, 已知病毒肿瘤基因实来自动物细胞, 作者曾于 1984 年的《世界医学》中做了介绍。现已发现人类细胞肿瘤基因 20 余个, 而且已经明确这些基因在染色体上有其各自特定的部位。染色体和肿瘤基因相结合的研究已在肿瘤和白血病发病原因上开始产生新概念。1970 年, 人类血细胞在体外培养获得成功, 经 10 余年的探索, 这项成果已应用于临床, 用以观察预后、药敏试验和进行病因分类; 但现在看来它的最大作用是发现血细胞能产生影响其他血细胞的生物物质。这些物质包括集落刺激因子 (colony stimulating factor CSF)、干扰素 (interferon)、白细胞介素 (interleukine) 等, 均称为“细胞激活素” (cytokine)。这些物质实际是调控细胞生长的重要因子, 起着促进作用或抑制作用。近年来的重大发展, 在于能将这些细胞产生的少量物质, 通过基因工程技术大量制造。这项发展前途无量, 可制出无数制品供临床选择应用。目前, 单克隆抗体技术不仅应用于疾病诊断和治疗, 也应用于基因工程技术, 在制备这些细胞激活素时也起了很大作用。一旦将少量此类物质提纯, 就可制备相应的单克隆抗体。通过单克隆抗体可获得相应的 RNA 和 DNA, 再通过细菌繁殖, 就可获得大量生物制品。这些物质中已有一些在临床应用中获得了一定的效果。现就白血病的染色体研究、肿瘤基因研究、染色体和肿瘤基因的关系研究、应用细胞激活素和其他逆转药物临床应用的研究等方面的进展分述于下。

一、白血病染色体研究

现已肯定白血病细胞染色体异常不是一种无意义的随机变化, 已观察到多种白血病有染色体异常, 而且有一定的特异性。这些变化可分为特异性和继发性两类。所谓特异性的变化, 和白血病的类别有一定关系, 这些变化在各类白血病确诊时已经存在; 所谓继发性的变化, 是指疾病确诊后在随访过程中陆续发现的一些变化。染色体异常形态, 可分为易位、倒位、三位体、单位体、某一染色体臂增长或断裂缺失等。其中发现最多的异常是染色体易位。表 1 示各类白血病的细胞染色体特异性易位异常, 表 2 示各类白血病的细胞染色体其他特异性异常。

二、肿瘤基因研究

肿瘤基因首先发现于 RNA 肿瘤病毒中, 以后知道这种病毒的肿瘤基因来自动物细胞。当 RNA 病毒进入动物细胞, 在细胞内繁殖, 通过逆转录酶复制 DNA 原病毒后, 再繁殖 RNA 病毒时, 病毒将细胞内 DNA 的肿瘤基因以 RNA 形式带出来, 现用 V-ONC 代表病毒肿瘤基因, C-ONC 代表细胞内的 DNA 病毒基因。人类细

表1 各种白血病的特异性染色体易位

急性粒细胞白血病原始细胞型	t (6; 9) (p22.2; q34) t (9; 22) (q34.1; q11.2)
急性粒细胞白血病较分化型	t (6; 9) (p22.2; q34) t (9; 22) (q34.1; q11.2) t (8; 21) (q22.1; q22.3) t (3; 5) (q26; q22) t (9; 11) (p22; q23)
急性早幼粒细胞白血病	t (15; 17) (q22; q11.2)
急性粒单核细胞白血病 急性单核细胞白血病原始细胞型	t (9; 11) (p22; q23)
急性T淋巴细胞白血病	t (11; 14) (p13-14; q11.2-13)
急性B淋巴细胞白血病	t (2; 8) (p11-13; q24.1) t (8; 14) (q24.1; q32.3) t (8; 22) (q24.1; q11) t (11; 14) (q13; q32)
急性淋巴细胞白血病前B型或更早期型	t (1; 19) (q21-23; p13.3) t (9; 22) (q34.1; q11.2) t (4; 11) (q21; q23)
慢性粒细胞白血病	t (9; 22) (q34.1; q11.2)
慢性淋巴细胞白血病	t (11; 14) (q13; q32)

表2 各种白血病的其他特异性染色体变化

白血病类型	inv	+	-	其他
急性粒细胞白血病原始细胞型	inv(3) (q21q25-27)	+8	-5 5q ⁻ (q13q31)	
急性粒细胞白血病较分化型	inv(3) (q21q25-27) inv(6) (p13.1q22.1)	+8 +4	-5 5q ⁻ (q13q31) 16q ⁻ (q22)	
急性粒单核细胞白血病	inv(6) (p13.1q22.1)	+4	16q ⁻ (q22)	
急性单核细胞白血病较分化型	inv(6) (p13.1q22.1)		16q ⁻ (q22)	
急性T淋巴细胞白血病		14q ⁺	(q32) 14q ⁻ (q11) 9p ⁻	
急性B淋巴细胞白血病		+21	12p ⁻ (p12) 9p ⁻	del(6)(q21-25)
慢性淋巴细胞白血病		+12 14q ⁺		
慢性T淋巴细胞白血病	inv(14) (q11q32)			

原
书
缺
页

原
书
缺
页

原 书 缺 页