

上海第二医学院
《世界医学》编辑委员会编

世界医学



SHIJIE YIXUE

1984年,第2卷,第1期

人 民 卫 生 出 版 社



世界医学

1984年，第2卷，第1期

上海第二医学院
《世界医学》编辑委员会 编

人民卫生出版社

内 容 提 要

本期以诊断新技术与医学管理为侧重面,报道了当前医学各领域中的一些进展。由于电子工业和计算机工业等的突飞猛进,推动了医学诊断新技术,检验倾向于微量化及无损伤性,诊断的依据也从间接判断进展到直接观察。目前的医学已从电镜下的细胞亚结构进展到DNA切割的基因工程;从X射线检查进展到CT及NMR;胎儿的检查从B型超声波进展到胎儿镜;此外,Doppler血流显象仪、红外线热象仪以及激光的应用、各种微量元素及免疫载体、激素与受体、放射免疫技术等正在逐步开展与深入,生物代用品、人工脏器及器官移植在治疗上也日新月异。科研方面,心肌电生理、放射性核素、动脉顺应性的研究,流式细胞计的应用结合了电、光、放射性与数学等方面,正从数量进入质的研究。因此,每一诊断新技术的开展,也就是对人体奥秘的进一步揭示。如果说100多年前Dalton的原子学说揭示了物质结构的奥秘,当今Mc Clintock的转座因子学说亦将揭示生命变异之奥秘。

在医学管理方面,介绍了国外一些学制的改革、教育方法、医院管理、查房方式等,本着洋为中用、博采众长的原则供读者参考。

下期将以人体各部位的肿瘤为侧重面,包括致癌因素、流行病学、临床诊断及治疗方法与预后等,希望广大读者能提出自己的想法和要求,以便改进。

世界医学

1984年,第2卷,第1期

上海第二医学院

《世界医学》编辑委员会 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

上海东方印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 15.5印张 358千字

1984年9月第1版 1984年9月第1版第1次印刷

印数: 00,001—4,930

统一书号: 14048·4678 定价: 2.40元

(科技新书目 73-76)

目 录

新技术和诊断

- 一、 胎儿镜.....周郅隆 (1)
- 二、 癌胚抗原放射免疫分析.....朱承谟 (4)
- 三、 体液中游离氨基酸测定及其临床应用.....李立群 (8)
- 四、 激光纤维支气管镜在支气管-肺癌中的应用邓伟吾 (11)
- 五、 小肠活检.....肖树东 (15)
- 六、 纤维结肠镜.....徐富星 (17)
- 七、 经内窥镜逆行胰胆管造影.....周岱云 (20)
- 八、 云纹摄影普查轻度脊柱侧凸.....过邦辅 (22)
- 九、 计算机体层摄影和核磁共振.....陈国强 郑臻元 (23)
- 十、 评价生物材料的新方法——细胞培养试验.....张彩霞 (27)
- 十一、 唾液甾体激素测定在内分泌功能研究中的应用.....王益夫 (30)
- 十二、 泌乳激素对早期流产的影响(文摘)..... (33)
- 十三、 放射性核素在小儿外科中的应用.....葛人铨 (35)
- 十四、 β_2 微球蛋白的临床研究进展.....沈彩霞 (39)
- 十五、 对 C-反应蛋白的新认识张庆怡 (43)
- 十六、 感觉神经性耳聋是怎样造成的?孙济治 汪馥堂 (45)
- 十七、 流式细胞计在男性生育和不育研究中的应用.....冯京生 (48)
- 十八、 关于检测抗 HBc-IgM 诊断暴发型乙型肝炎的研究(文摘)..... (51)

医学管理

- 十九、 PCC 学制..... Kaufman A (53)
- 二十、 “中法医学日”法国纪行.....傅培彬 (54)
- 二十一、 谈谈医院管理Meyer N (55)
- 二十二、 美国一些医院查房方式的改革.....董 甫 (57)
- 二十三、 介绍联邦德国和波兰的医学教育情况.....张主恩 (57)
- 二十四、 医源性感染和医院卫生工作者(文摘)..... (60)
- 二十五、 医院管理的新设置——母婴同室.....李云珠 (62)

医学进展

- 二十六、 专题笔谈：重症病毒性肝炎进展.....徐肇珩等 (64)
- 二十七、 骨与关节移植的新认识.....过邦辅 (69)
- 二十八、 心脏直视手术中的心肌保护.....朱洪生 (72)
- 二十九、 某些微量元素与冠心病.....赵美华 荣烨之 (76)

三十、	冠心病与血小板功能	梁国荣 郑道声 (79)
三十一、	心肌电生理研究进展	徐有秋 (81)
三十二、	动脉顺应性研究方法的回顾与进展	
	——两种模拟方法(集中参数方法与分布参数方法)的比较	

.....黄再峰 (85)

三十三、	维生素D代谢与临床	吴万龄 (88)
三十四、	国外眼科遗传病学动向	胡诞宁 (94)
三十五、	激素受体与疾病	杨克怡 王一飞 (97)
三十六、	单克隆抗体及其应用	郑文燕 (103)
三十七、	支气管哮喘和免疫	邬敏杰等 (106)

医药评议

三十八、	评临床药理学的发展趋势	金正均 (110)
三十九、	对轻度高血压治疗的争议(文摘)	(112)
四十、	联邦德国的洋地黄治疗(文摘)	(114)

疾病介绍

四十一、	醛固酮增多症研究的若干进展	陈家伦 许曼音 (115)
四十二、	胃肠道运动功能障碍的若干新认识	唐振铎 (119)
四十三、	甲状腺功能正常的高甲状腺素血症	吴增常 (123)
四十四、	获得性免疫缺陷综合征——一种新的传染病	陈顺乐 (128)
四十五、	溃疡病概念和治疗的刷新	巫协宁 (129)
四十六、	血管再生不良引起消化道出血	姚晓衡 (134)
四十七、	内分泌性突眼症(文摘)	(135)
四十八、	为何胆囊结石多见于女性?	啟 思 (136)
四十九、	母体的肝炎病毒对胎儿或新生儿的传播问题(文摘)	(137)

临床治疗

五十、	改进高度选择性迷走神经切断术的新动向	张培华 孙建民 (139)
五十一、	近年来新的人造心瓣膜	冯卓荣 (142)
五十二、	球囊扩张术治疗冠状动脉狭窄	陈中元 王一山 (146)
五十三、	心脏病患者的福音——电话遥控	徐 信 (149)
五十四、	整形外科游离皮瓣的新进展	杨增年 (152)
五十五、	带血管神经的肌肉移植	王德昭 (156)
五十六、	激光刀在临床上的应用	马宝章 (160)
五十七、	男子不育症的治疗概貌	江 鱼 (162)
五十八、	乳头溢液	李 成 (164)
五十九、	急性肝功能衰竭的治疗: 人工肝	李兆平 姚德成 (165)
六十、	钡剂灌肠检查并发直肠乙状结肠穿孔	姚德成 (167)
六十一、	您知道吗? 牙外伤处理的几个新观点	王晓仪 (168)

药物与临床

六十二、	慢通道阻断剂的临床药理	袁晓源 (169)
------	-------------	-----------

六十三、阿司匹林抗血栓的临床应用	石瑞金 (172)
六十四、锂盐与甲状腺疾患及其他	李 华 姚德成 (174)
六十五、慢性乙型肝炎治疗的希望——阿糖腺苷(文摘)	(176)
国外见闻	
六十六、国外麻醉学的动态	孙大金 (177)
六十七、上海第二医学院针灸讲学团赴比、法见闻	钱永益 (179)
六十八、动物冢、慰灵碑与黄菊会	吴少鹏 (189)
六十九、莫斯科的“家庭与婚姻咨询所” ——保护家庭健康的设施	严 玥 (190)
学科介绍	
七十、 胎盘细胞免疫病理学	Loke Y W (192)
七十一、 妇产科心身医学进展	施鸿彬 陈忠法等 (196)
预防医学	
七十二、 日本的未来医学	朱 恒 (200)
七十三、 乳腺癌与营养	俞鲁谊 (202)
七十四、 破伤风防治现状	徐君佩 (206)
七十五、 阑尾炎的家族性发病倾向	姚德鸿 (210)
七十六、 吃素能使人健康(文摘)	(211)
医学趣闻	
七十七、 熊去氧胆酸小传	金东秀 (212)
七十八、 俄罗斯作曲家柴可夫斯基死亡原因之谜(文摘)	(213)
医学史话	
七十九、 腹腔镜发展的沿革	唐万春 (214)
八十、 第一例迷走神经切断术轶事(文摘)	(216)
人物介绍	
八十一、 居里夫人是怎样发现镭的	孙士杰 (217)
八十二、 1983年诺贝尔医学生理学奖获得者	袁 高 (218)
小资料	
八十三、 免疫球蛋白A缺乏患者的输血反应(文摘)	(220)
八十四、 大脑的窥探器——PET(文摘)	(220)
八十五、 一种有可能为胎儿做手术的工具 ——钕-YAG激光直视胎儿内窥镜(文摘)	(221)
学术交流	
八十六、 放射免疫分析中肽类激素的非均一性问题	Yalow R S (222)
八十七、 胃泌素和胰泌素放射免疫分析的临床应用	Straus E W (224)
八十八、 免疫复合物与免疫复合物病	Penny R (226)
八十九、 颌面外科新动态二则	Albert T W (228)
九十、 美国匹兹堡大学外科教授讲座纪要	Starzl T E (228)
九十一、 美国加州大学洛杉矶分校整形外科教授讲学纪要	Zarem H A (230)

九十二、胎心率监护的最新研究.....	Sureau C (232)
九十三、光凝治疗在眼科临床的应用.....	Lee K Y (233)
九十四、计划分娩——世界法语妇产科医师协会第二十九届大会内容.....	张德陶 (236)
九十五、如何正确使用和制作医学幻灯片	Schmid R (238)
九十六、医用国际计量符号和导出单位.....	《世界医学》编辑部 (240)

· 新技术、诊断 ·

一、胎 儿 镜

周 邨 隆

胎儿镜(Fetoscopy)检查是最近数年发展起来的一门宫内胎儿诊断技术。1954年 Westin 使用 10mm 直径的宫腔镜窥视胎儿的下肢,1972年 Valenti 首次使用“胎儿镜”采取胎儿血样和皮肤活检标本,1973年 Scrimgeour 首次应用“胎儿镜”作了宫内胎儿的窥诊。七十年代有许多学者作了相当数量的胎儿镜检查,“胎儿镜”这个名称是1974年由 Phillips 和 Marlow 二位学者在美国加州 Anaheim 举行的美国妇产科腹腔镜协会会议上提出,获得一致同意,自此以后,便列为正式名称。

受孕异常的自然发展趋势可归纳为下列数种结果:即着床失败、流产、死胎、新生儿早期死亡、分娩时或一岁以内出现畸形。文献报道,新生儿期的畸形发现率为30%,一岁以内还有15~20%被发现,这些畸形或疾病对新生儿及婴儿健康引起不同程度的损害,从而缩短寿命。绝大多数可以通过产前咨询、筛查、羊水细胞核型分析、酶分析和甲胎蛋白测定等各种方法在产前作出诊断,但尚有相当一部分基因位点未能显示出来,这些位点上的孟德尔(Mendelian)突变和多基因先天性遗传病,在羊水细胞培养检查中无染色体或生化变化,而必须采用直接或间接的窥诊法,或取活检来作出产前诊断。间接窥诊可通过超声和X线造影等。直接窥诊法即胎儿镜检查,根据 Rocker 和 Laurence 的统计报道,需作胎儿镜检查的每年每百万人口中有10~20人,此10~20人的危险系数为50%,可引起“生活质量(Quality of life)”的不同程度的降低。因而,在胎儿质量预测中,胎儿镜的检查已列为几种主要检查方法之一。

目前,国外只有少数几种胎儿镜产品,如美国的 ACMI 或 Dyonics 仪器厂,联邦德国的 Wolf 和 Storz 仪器厂。套管的直径最小的为 Dyonics 厂出品的名为“针形胎儿镜(Needlescope)”的产品,其套管直径为 2.0mm,内窥镜的直径为1.7mm。Wolf 和 Storz 二厂的产品,直径稍大,为 2.7~3.2mm 之间,长度为 100~240mm 不等。直径 1.7~2.0mm 的内窥镜可使宫肌不受破坏。附有冷光源照明设备和摄影用汞气灯,另有抽血用 25~27 号针和活检钳,以供抽取胎儿血液和作活检之用(图 1-1~4)。

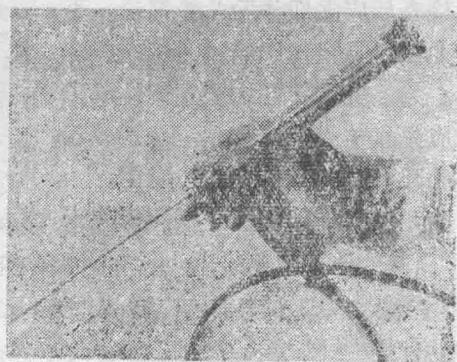


图 1-1 美国 Dyonics 厂的胎儿镜(Needlescope)

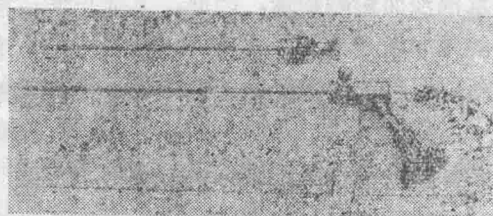


图 1-2 联邦德国 Wolf 厂的胎儿镜

胎儿镜在临床应用前的准备工作

首先必须详细询问病史,查家系,如有习惯性流产史或易流产者,不宜作胎儿镜检

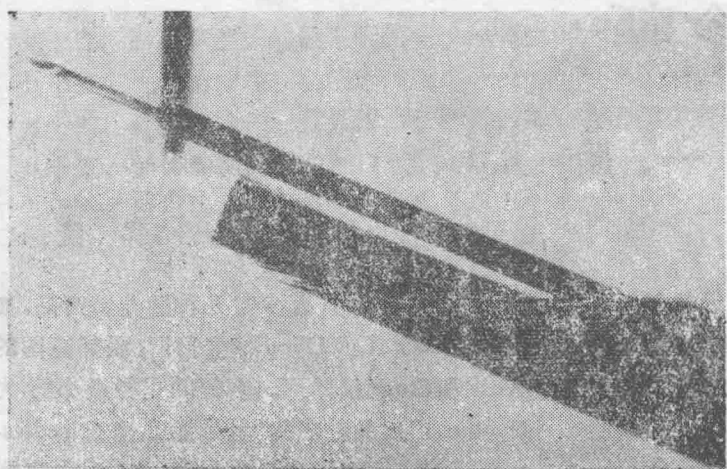


图 1-3 胎儿镜穿刺抽血针(放大)

查;如孕妇血清AFP升高,则羊水混浊,影响胎儿镜的窥诊。其次作B型超声检查,进行胎盘定位,测定胎龄及胎位,观察胎动及其他异常或畸形。然后再检查羊膜囊、胎盘及脐带的位置(这些检查应在胎儿镜窥诊前进行),检查后应立即作胎儿镜窥诊,否则胎儿位置易变动影响胎儿镜的顺利进行。如果疑为X性连锁先天性遗传病,应先作羊膜腔穿刺测定性别,若为男胎则有胎儿镜检查的适应证。

胎儿镜的临床应用主要有下列三方面:

1. 收集胎儿血液(Fetal Blood Sampling, 简称FBS)

最合适的时间是第18~20孕周,如果太早,脐血管太薄,穿刺后易出血,如果太迟,羊水混浊而影响窥诊,因此,术前正确估计胎龄是非常重要的。术前必须服用安定类镇静药或肌肉注射镇静剂,甚至也可静脉注射安定,以减少孕妇及胎儿活动,使抽取胎血顺利进行。术前超声的正确检查对胎儿镜的成功与否起关键性作用,虽然超声检查所花费的时间比胎儿镜操作时间要长得多,但还是合算而必需的。前壁如有胎盘附着,应避免穿透胎盘而引起出血。脐带的位置对选择抽血部位很重要的,胎位很重要,正确掌握

胎位可避免损伤胎儿,进入宫腔后也不会迷失方向。如果不能在脐带的胎盘附着处抽血,可改在脐带胎儿端进行。此外,超声检查还可显示羊水分布情况,以便决定套管及窥镜进入宫腔的角度和深度。

抽取胎儿血最好的部位是在脐带的胎盘附着端,此处活动少,抽刺针不会损伤绒毛间隙,可避免混入母血,也可避免母-胎间输血,因此处出血量最少。其次也可从胎体附着

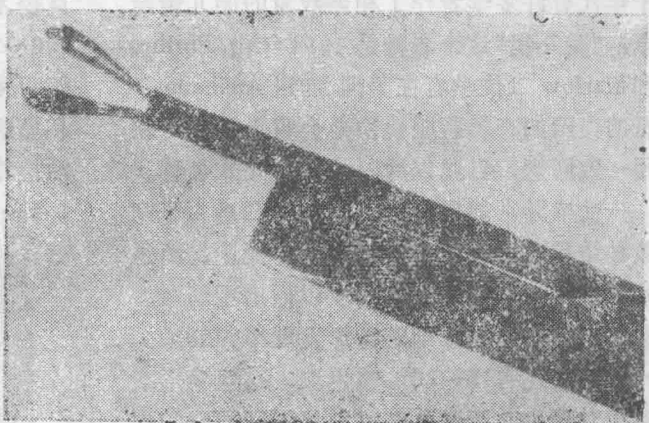


图 1-4 胎儿镜活检钳(放大)

处的脐带抽血,但易随胎儿的活动,且脐带上华顿氏胶(Jelly of Wharton)很滑,抽刺针易滑脱,不易抽到血。第三处为绒毛板的胎儿血管,但易进入绒毛间隙,抽到母血,或形成羊膜下血肿。

抽到的胎儿血必须立即用细胞容积分析仪测定,胎儿血细胞即可被测出来;此外,还须用Kleihauer-Betke涂片法测定胎儿细胞的百分率。

因此,进行胎儿血标本抽刺术时,必须有一组人员,包括胎儿镜操作者2人,B型超声1人,测定血细胞容积的检验员1人和巡回护士1人。这一组人员均在手术室内,从B型超声检查开始,作胎儿镜,抽到胎血,

作血细胞容积分析,确定血细胞系来自胎儿,然后拔出胎儿镜,这一系列的操作均须顺序进行,配合紧凑默契,才能取得成功。

2. 胎儿皮肤活检

在直视下可在胎儿头皮、臀或背部,取 $1 \times 1.5\text{mm}$ 大小的组织送病理切片。

3. 胎儿窥诊

直接窥视胎儿最合适的时间为15~17孕周,此时羊水清晰透明,透见度大,能看清全貌。先作B型超声,估计在窥诊时能见到的胎儿部位,如果部位合适,静脉快速注射安定类药物,以“固定”胎儿位置;如不给镇静剂,可在直视下移动胎儿位置,尽量窥视到全貌。窥视时如触及口唇,往往会使胎儿自行张口,这时可见上腭和舌,如清晰见到悬壅垂,即可排除腭裂。胎儿面部和四肢表面均有细小血管,接触四肢,即有反射性急促的退缩动作,可看清有多少指或趾(图1-5),但细小的畸形不易被检出。在检查有否脊椎裂时,往往会迷失方向,尤其当胎背面向后方时,更不易检出,可用B型超声同时进行检查。



图1-5 胎儿镜所见胎手

胎儿镜检查术后措施

胎儿镜检查后,必须预防流产、出血或感染。术后常规在穿刺点加压2分钟止血,静滴抗生素(国外常规使用先锋霉素),给舒喘灵(Salbutamol)以预防流产。同时,观察孕妇脉率、血压、宫缩、胎心率、阴道分泌物

等。孕妇Rh(-)者如遇胎儿Rh(+)或未定者,应给抗D- γ 球蛋白。住院观察一天,出院后一周内避免体力劳动。

胎儿镜检查并发症的发生率:根据Rocker和Laurence 988例资料分析,28周前流产者7.8%,它包括胎儿本身有异常者,即包括一部分与胎儿镜无关的自然流产者,围产儿死亡率为2.2%,也包括胎儿本身有缺陷者;胎内感染约1%,至于胎儿损伤则很少报道。

胎儿镜检查虽为侵入性检查法,但由于技术不断进步,故安全度越来越高,用途也越来越广,目前和将来可作胎儿镜指征者有:

①直接窥诊法可诊断面部的Treacher-Collis综合征和各种面部裂,四肢的多指或并指(趾),腹部的脐疝和先天性腹腔裂开畸形,无脑儿和胎背部的各种脑脊膜膨出。

②胎血抽集可诊断血色素病,最常见的有地中海贫血症、吡咯紫质沉着症(Porphyrria)、白细胞的粒细胞缺乏、慢性肉芽状疾病、血小板缺乏合并无桡骨。血浆中可检出血友病,淋巴细胞可作细胞培养。

③皮肤组织活检可作核型分析和诊断皮肤疾病,如鱼鳞癣等;毛发可作蛋白分析;肌肉可诊断神经肌肉疾病。

除上述用途外,已有人推荐胎儿镜用于研究胎血成分、胎儿代谢、胎儿内分泌学和胎儿免疫学等,因而,胎儿镜的应用前途非常广阔。

目前国外应用胎儿镜较多的有以下一些国家和地区的研究人员:美国加州的Golbus,美国康涅狄格州的De Vore,英国伦敦的Rodeck,英国威尔士的Rocker和Laurence,加拿大多伦多的Benzie,加拿大蒙特利尔的Perry,希腊雅典的Antsaklis和联邦德国的慕尼黑-Gussen-Ulm联合中心。这些单位和人员都是在熟练掌握中期妊娠羊膜腔穿刺的基础上,才进行胎儿镜检查的,每人都有200~300例

的经验,检查的病种因不同地区而异,例如在希腊雅典,绝大多数病种都是地中海贫血,其发病率可高达3.3%~14%,邻近地中海的欧洲国家也相同,我国广西、广东、浙江等省区也有发病报告。其他远离地中海者则检查

对象多为先天性畸形。由于医疗仪器和操作技术的不断改进,各种并发症发生率已大为下降,胎儿镜目前已成为较安全的产前诊断的主要方法之一。

主要参考文献

- [1] Devore G R & Hobbins JC: Diagnosis of structural abnormalities in the fetus. Clin. Perinatol. 6:293, 1979.
- [2] Golbus M S: New and future techniques in prenatal diagnosis. Inter. J. Gyn. Obst. 14:320, 1976.
- [3] Phillips J M: Fetoscopy. Its Genesis and promise. Phillips JM. (ed): Endoscopy in Gynecology Ed.P. 361. Am. Association of Gynecol. Lapar., California, 1978.
- [4] Rauskolb R: Fetoskopie, Eine Klinische Methode zur Praenatalen Diagnostik. 47-49, Thieme, Stuttgart, 1980.
- [5] Rocker I & Laurence KM: Fetoscopy. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1981.
- [6] Rodeck C H: Fetoscopy guided by real-time ultrasound for pure fetal blood samples, fetal skin samples and examination of fetus in utero. Brit. J. Obst. Gyn. 87:449, 1980.
- [7] Rodeck C H, Campbell S: Umbilical cord insertion as source of pure fetal blood for prenatal diagnosis. Lancet i:1244, 1979.
- [8] Rodeck C H, et al: Experience with diagnostic fetoscopy. Murken JD et al: in Prenatal Diagnosis, P. 211. Enke, Stuttgart, 1979.

二、癌胚抗原放射免疫分析

朱 承 谟

1965年加拿大Gold等人从内胚层上皮细胞腺癌结肠癌的癌细胞组织内提取到一种肿瘤相关抗原,称为癌胚胎性抗原(简称癌胚抗原或CEA)。CEA不但存在于癌细胞内,并向血液中释放。1969年Thomson等人首先用放射免疫分析技术来检测结肠癌病人血中CEA的含量,其阳性检出率高达97%。但以后发现在其他一些消化道肿瘤以及某些良性

疾病中也有阳性结果,因此CEA放射免疫分析诊断结肠癌的特异性有一定局限性。近年证明,CEA放射免疫测定不是人群中肿瘤的过筛试验手段,但在多种肿瘤,特别是消化道肿瘤的临床诊断、预后判断、观察疗效、检出肿瘤残留以及监测肿瘤的复发等方面有重要的实用价值,因此CEA放射免疫分析这一检测技术引起世界各国较多的重视和广泛

的应用。

CEA的理化特性

CEA是一种较复杂的含糖蛋白质,应用荧光免疫技术,证明它是癌细胞膜上的一种结构蛋白,具有胚胎特性的抗原决定簇,其组分40%为糖,60%为蛋白质,分子量约为20万左右,沉淀系数为7~8S,Stokes半径为65Å°,等电点为4.8,在pH7~8.5范围内进行电泳时,其移动位置与血浆内的 β 位置相一致,作等电点聚焦实验时,其带电的簇是不均匀的。

CEA由细胞膜分泌后,不断进入体液,故可在血中检出。CEA存在于3~6个月的正常胎儿消化道内皮细胞中,但在胚胎后期和胎儿出生后,CEA与甲胎蛋白(AFP)同样逐渐消失,而患癌后又可重新出现。这种胚胎期出现,出生后消失,而患癌后复现的现象,人们用基因调控的抑制和去抑制来解释。由于采用灵敏的放射免疫分析检测方法,正常人可检测到微量的CEA,而癌肿病人则有升高或明显升高,借以辅助临床诊断。

检测方法

一般,CEA的检测都采用灵敏度高、特异性强和精确可靠的放射免疫分析法。CEA放射免疫分析有多种方法,液相法可因分离剂不同而有硫酸胺法(Farr法)、双抗体法(Todd法)和凝胶法(Hansen-Z法);固相法有塑料小珠法(美国Abbott实验室“药盒”)和纸片法(瑞典Pharmacia公司“药盒”)。由于单克隆抗体的出现,又有CEA免疫放射分析的新发展,检测时以标记抗体代替标记抗原,与待测CEA进行非竞争结合,方法更为简便。此外,又因标本处理方法各异而有提取法和直接法二种测定方法。

近年来,发展了CEA的酶免疫分析法,以酶来标记CEA抗原或其抗体,以酶替代放射性物质,灵敏度相接近而免去了应用放射

性物质的不便。原理为用酶标记抗原或抗体后不影响其活性,在相应的底物过氧化氢和邻苯二胺作用下形成有色物质,结合物越多,酶促反应产物也越多,利用分光光度计定量,很容易检测有色物质的产量,从而可推算CEA的正确含量。

正常值

正常人血清CEA的含量因测定方法不同有较大差异,约在2~15ng/ml的范围内,一般提取法为2~5ng/ml以内,直接法为10~15ng/ml以内,少数正常人可以高。正常人血清CEA浓度无性别差别,但随年龄有所增高,以40岁以上稍高,吸烟者有轻度增高并与吸烟量相关,吸烟使CEA增高的机理不明。

临床应用

近10年来,CEA放射免疫分析的应用已从结、直肠癌发展到胰腺、胆道、胃、肝、肺、乳房和脑等多种癌肿,临床上的应用价值有以下方面:

1. 结、直肠癌的诊断

Thomson报道36例结、直肠癌病人中35例的血CEA>2.5ng/ml,阳性检出率高达97%,但扩大到较多病例后阳性率下降为72%。进一步研究发现,局限于肠壁的“早期”病变和仍可切除的浸润病变的结肠病人阳性率均为45%,而远处转移者达88~96%。CEA的阳性率,在结肠癌病人中仅为50~66%,并与病期有一定关系,如Shuster报道117例,按Duke氏分期,Duke A期阳性率为20%,B期为54%,C期为61%,D期为79%。Hidematsu报道77例结、直肠癌,Duke分类各期阳性率分别为0%,43%,45%和78%,其它103例癌肿中无远处转移者的阳性率为46%,有远处转移者则为81%。

转移性结、直肠癌的阳性率不但高,而其血浓度水平也较高。总之,血CEA浓度升

高有助于结、直肠癌的诊断,特别是明显升高往往表示有转移;CEA 阴性并不能排除早期局限性结肠癌的诊断,但大致可排除有广泛的转移。因此,它不是结、直肠癌的一个早期特异诊断指标,为此,近年来有人研究了 CEA 的同分异构体 CEA-s 的放射免疫分析,诊断的灵敏性和特异性有所提高,但其提取相当复杂,不易推广。

2. 其他内胚层和非内胚层恶性肿瘤的诊断

现已发现除结、直肠癌外,其他消化系统内胚层细胞的癌如食道、胃、胰腺、肝、胆道和非内胚层癌肿如肺癌和乳房癌等病人中有较高的 CEA 阳性检出率。此外,脑、泌尿道肿瘤、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、白血病、恶性淋巴瘤、肉瘤和多发性骨髓瘤等部分病人也有 CEA 血浓度的增高。Hansen 分析一万例癌、非癌和正常人的 CEA 放射免疫测定发现,内胚层癌的 CEA 阳性率和血浓度最高, $>2.6\text{ng/ml}$ 者在胰腺、肺、结直肠和胃癌病人中分别占91%、75%、73%和61%(该组病例其中有80% $>5.0\text{ng/ml}$);非内胚层癌:乳腺为47%,前列腺、头颈部、卵巢、子宫颈为48%,其中有30% $>5.0\text{ng/ml}$,而其他白血病37%,恶性淋巴瘤45%,肉瘤31%(其中仅10% $>5.0\text{ng/ml}$)。Hidematsu 总结日本34所研究单位2,500例正常人和良恶性肿瘤中 CEA 的检测结果表明:肺、胰腺、胆道、结直肠、胃、泌尿道、原发性肝癌、乳腺、食道和肉瘤等癌肿的 CEA 阳性率($>5.0\text{ng/ml}$)者依次为40%、38%、38%、25%、24%、18%、10%、8.4%、8.4%和1.0%。因此,血 CEA 浓度升高虽不能独立地作出肿瘤的诊断,对各肿瘤间的鉴别定位也无多大帮助,但一旦发现有 CEA 血浓度的增高,特别是明显增高者,不论有无症状出现,总是表示有隐匿性病灶,必须采用其他诊断手段结合起来,以作出肯定诊断。

3. 良、恶性肿瘤之间和原发、继发肿瘤之间的鉴别

良性疾病、慢性炎症和退行性病变如结、直肠息肉、慢性溃疡性结肠炎、酒精性胰腺炎和酒精性肝硬化等良性疾病也有 CEA 血浓度的升高,但其阳性率和增高的水平较恶性病变为低,这有助它们之间的鉴别。美国 Abbott 实验室报道肝硬化、憩室、溃疡性结肠炎,其他良性肿瘤、直肠息肉的阳性率($>5\text{ng/ml}$)分别为36%、17%、8%、6%和3%。

此外,对暂时不易确定病变性质的病人可进行动态检查,如以病人的第一次测定值为自身对照,稳定的低水平表示良性可能性较大,如有上升倾向或持续高水平则为恶性,动态检查还有助于发现癌肿细胞间歇地释放 CEA 使血水平有时出现正常的病例。

联合应用 CEA 和 AFP 放射免疫分析有助于鉴别原发还是继发性肝癌,一般认为原发性肝癌 AFP 的阳性率较高,而转移性肝癌 CEA 的阳性率较高。Aburano 等联合应用 CEA ($>5\text{ng/ml}$) 和 AFP ($>200\text{ng/ml}$) 对原发性和转移性肝癌作出鉴别,有较高的预示值。Hidematsu 报道143例原发性肝癌和149例转移性肝癌 AFP 的阳性率分别为84%和9.3%,而 CEA 的阳性率为10%和69%。

4. 癌肿病人的预后判断

癌肿病人的 CEA 血浓度可对疾病的预后作出评价。CEA 血浓度正常或较低者的术后存活期较高水平者为长,手术后复发率低而到出现复发的间期也较长。有报道一组40例肿瘤完全切除的病人,20例手术前 CEA 值 $<2.5\text{ng/ml}$ 者仅一例在术后18个月复发,11例术前 CEA 值为 $2.6\sim 7.0\text{ng/ml}$ 者有6例在11个月后复发,9例 CEA 值为 7.0ng/ml 以上者有7例平均8个月后复发。此外,也有不少文献报道,CEA 血浓度水平与肿瘤细胞的组织学类型和大小不一定完全相关,但与肠癌、胃癌和肺癌的病期和远处转移有密切联系。

5. 检验疗效和检出癌肿残留病灶

结、直肠癌 CEA 升高者,术后、放疗或化疗过程中应多次连续测定以检验其疗效,治疗后 CEA 下降表示对治疗有反应,如果治疗后 CEA 仍然停留在较高水平或继续上升预示疗效不好,病情不能满意控制,应及时更改治疗方案。近年来,在血 CEA 浓度较高的肺、胃、胃肠道转移癌、乳腺癌等患者中都有对疗效进行监测和评价的报道。

如果原发病灶经手术成功地完全切除,一般,血中 CEA 水平在几天~6 周内的时间逐渐下降到正常。但偶尔也有某些肿瘤完全切除后有暂时性 CEA 的上升,这是由于外科手术对肿瘤及其周围组织挤压引起组织内 CEA 释放所致。如手术切除不完全,CEA 有轻度下降但不回复到正常。因此,手术前后血液浓度的对比,是有无残留的癌肿病灶的可靠依据。

6. 监测癌肿复发

CEA 血浓度增高的癌肿病人,术后应定期复查。一般,术后 6 周第一次复查,以后 3 年内每 3~4 个月复查一次,如有可能 3~5 年内每半年一次,5 年后每年一次复查。若一次检查发现 CEA 有增高,应复测或一个月后再查一次,连续 2 次 CEA 都有增高或有上升趋势者应引起重视,积极寻找有无复发或转移灶。有报道症状复发和出现体征前 10 周~13 个月已有 CEA 的增高,可见 CEA 放射免疫分析是预示或监测肿瘤复发或转移的较灵敏和可靠的指标。

7. 体液中 CEA 的测定

近年来,除 CEA 血液浓度的测定外,尚有胸腹水、胃液和脑脊液 CEA 浓度测定的应用。在胸腹水中不存在 CEA,如果发现存在 CEA 的浓度有利于胸腹腔癌肿所致胸腹水的鉴别诊断,对肺癌的诊断也有帮助。体液中 CEA 含量与血液中不成平行,血中 CEA 不易进入脑脊液,但血中 CEA 或可“溢出”到脑脊液,或脑瘤癌细胞分泌的 CEA 脱落到脑

脊液而出现 CEA 的增高,如 Stephen 报道 72 例对照组的脑脊液 CEA 平均为 0.04ng/ml,31 例良性肿瘤平均为 0.03ng/ml,而 21 例中枢神经恶性肿瘤的脑脊液 CEA 平均为 21.7ng/ml。因此,脑脊液中 CEA 增高比血液中的增高更有助于诊断。胃癌细胞腺腔的细胞膜内面或其开口处的 CEA 容易进入腔内,因此可在胃液中测到 CEA 的升高。一般,正常人胃液中 CEA 含量极低,胃癌病人胃液中 CEA 阳性率不一,有高至 80% 以上的报道,但在肠上皮化生的慢性萎缩性胃炎,表面性胃炎等病也可有胃液中 CEA 的增高。有些作者提出应用胃液 CEA 检测来进行胃癌普查或在胃癌的高危人群中早期发现胃癌,以作为进一步胃镜检查的依据,但如何与慢性萎缩性胃炎等病鉴别有待进一步研究。

展 望

CEA 是继 AFP 以后另一个重要的肿瘤相关的特异抗原和肿瘤标志物,特别对消化道肿瘤的诊断有重要意义。但由于 CEA 这一具有人类胚胎性抗原糖蛋白的分子结构十分复杂,与正常组织中的非特异交叉反应性抗原有交叉,影响了对肿瘤诊断的灵敏性和特异性。今后随着对 CEA 分子结构的深入研究,纯化技术的进一步发展,有可能得到专一性更强的 CEA。

CEA 不同于 AFP,它是癌肿细胞膜上的一种结构蛋白,用 CEA 的抗体进行放射性碘标记后再注入体内,就可结合到肿瘤上去,这为肿瘤的定位诊断带来极大的好处,特别 CEA 的单克隆抗体有较高的专一性,能见到在肿瘤部位有较多的放射性浓集,这为阳性扫描提供了有利的条件。由于在肿瘤部位有较多的放射性浓集,这样作为抗 CEA 单克隆抗体的靶子,能使抗体所携带的放射性,甚至连接上去的药物或毒素选择性集中到肿瘤细胞上去,不单为肿瘤的定位诊断,而且为杀伤肿瘤细胞而达到治疗目的带来了希望。

主要参考文献

- [1] Aburano T et al: CEA 和 AFP 放射免疫分析对日本地区肝局灶性病变的定性估价, 中华核医学杂志, 1(2): 123, 1981. [原文刊于 Eur. J. Nucl. Med. 5: 373, 1980.]
- [2] Mach JP: Tumor localization of radiolabeled antibodies against CEA in patients with carcinoma, New Eng J Med, 303:5, 1980.
- [3] Mach JP: Proceedings of the 3rd world congress of nuclear medicine and biology, Vol III: Use of radiolabelled monoclonal antibodies against colon carcinoma for photoscanning detection of tumor in patients. p 2292, 1982.
- [4] Stephen H et al: Carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid of adult brain-tumor patients, J. Neurosury, 53:627, 1980.
- [5] Tatsuta M et al: Carcinoembryonic antigen in gastric juice as an aid in diagnosis of early gastric cancer, Cancer 46(2): 2686, 1980.
- [6] 太倉久直等: Enzyme immunoassay-CEA. Medical Technology, 7:771, 1979.

三、体液中游离氨基酸测定及其临床应用

李立群

概 况

游离氨基酸是指未结合在蛋白质分子中的氨基酸。体液包括细胞内液和细胞外液, 取得细胞内液的手段较难, 必须采取活体细胞进行检查, 而细胞外液如血清、尿液和脑脊液等是较易得到的样品。体液中游离氨基酸的种类比组成蛋白质分子中氨基酸的种类要多, 因体液中除了组成蛋白质分子中的20种氨基酸外, 还含有它们的代谢产物和它们的结合产物。代谢产物有牛磺酸、鸟氨酸、瓜氨酸、甲基组氨酸、乙醇胺、氨基葡萄糖和 γ -氨基丁酸等, 结合产物有胱氨酸、胱硫醚和肌肽等。各种不同组织器官的细胞内液含有的游离氨基酸的种类和数量差别很大, 文献中还缺乏人类各组织器官细胞中游离氨基酸的资料。目前临床上虽以测定细胞外液中游离氨基酸为主, 但也有人发现肌肉组织中游离氨基酸的变化能更好地反映机体的营

养状况, 因而要求进行肌肉活检测定其中游离氨基酸。

血清或血浆中游离氨基酸的浓度基本相同。血清氨基酸浓度具有昼夜周期变化, 上午8~10时为高峰, 夜间为低峰。昼夜周期不受蛋白质摄入量的影响。但蛋白质摄入量的多少可影响血清氨基酸的浓度, 故临床化验时仍以空腹采血为宜。男性血浆中各种氨基酸的浓度大于女性, 仅甘氨酸为例外, 即女性大于男性。新生儿血浆氨基酸浓度大于母体血浆中的浓度, 出生后几天内降低。老年人血浆氨基酸浓度有增高趋势, 尤以胱氨酸为最显著。

尿液中氨基酸的种类比血浆多些, 如甲基组氨酸主要出现于尿液中。影响尿液氨基酸浓度的因素更为复杂。氨基酸的排泄量也有昼夜周期变化, 白天排出量大于夜间, 清晨最低。餐后可出现高峰。饥饿时排出减少, 成年人饥饿一天后排泄量减少一半, 并仍出

现昼夜变化。尿量的多少对浓度的影响最大,所以只能以24小时排泄量计算。也有用每克尿肌酐为计算基准,但缺点是肌酐测定误差较大及婴儿的肌酐排泄量很低。年龄与氨基酸的排泄有很大影响,因为肾小管的某些再吸收系统在周岁时才发育成熟。在一周岁内,脯氨酸、羟脯氨酸、甘氨酸、赖氨酸和胱氨酸的排出常增加。儿童时期排泄量接近于成人。青年人排泄量大于老年人。女性甘氨酸排泄量大于男性,其它氨基酸小于男性。妊娠期尿中组氨酸排出增加。

脑脊液中氨基酸浓度除谷氨酰胺外,大多低于血浆中的浓度。不同区域的蛛网膜下腔脑脊液中的浓度也不相同,临床上常用腰椎穿刺所得脑脊液进行测定。

羊水中氨基酸浓度随着妊娠月份增加有逐渐下降趋势,但牛磺酸、丝氨酸和谷氨酰胺反而增加。羊水中氨基酸的测定可用作某些先天性代谢病的产前诊断,例如当精氨酸琥珀酸尿症时,羊水中可检出精氨酸琥珀酸。

体液中游离氨基酸的测定方法

由于体液中游离氨基酸总量的测定,并不能反映个别氨基酸的质或量的变化,所以测定游离氨基酸方法的关键是将结构相似的个别氨基酸相互分离以后再进行测定。分离的方法大致可分为三类:

1. 薄层层析法 用微晶纤维素薄层或聚酰胺薄层,所需设备较为简单,但需有较好的材料和熟练而有分析能力的人员操作,才能得到满意的结果。国外已有成套设备供应。薄层层析用双相溶剂展开后,用茚三酮试剂显色,或用邻苯二醛显荧光,后者比茚三酮试剂的灵敏度高。所有体液均须先经去蛋白质处理。这类方法约需半天~一天可得结果。

2. 高压电泳法 需高压电泳仪,利用氨基酸带电的不同加以分离。常用电压为几千伏,必须有冷却装置。它分离中性氨基酸不够满意。有时可与第一类方法联用,即进行

一相电泳后再进行一相层析分离。本法与薄层层析法均系半定量估计,常用于过筛试验。

3. 交换树脂层析自动分析法 目前已有专用仪器——氨基酸自动分析仪,是利用氨基酸不同的电离性质使在离子交换树脂上吸附,以后用不同pH或不同离子强度的缓冲液逐个洗脱。分析体液游离氨基酸常用柠檬酸锂盐缓冲液,分析一个样品的时间约为4小时左右。样品先经碘基水杨酸沉淀蛋白质后加入仪器中,样品用量只需0.01~0.05 ml。分离后的各种氨基酸常用茚三酮试剂显色,经光电比色计比色后记录结果。各种氨基酸的含量与记录峰面积或峰高成正比,通过计算可求出体液中各种游离氨基酸的浓度。这种计算已可由电子计算机来担任。茚三酮试剂的灵敏度只能检测 $\text{nmol}(10^{-9}\text{mol})$ 水平的氨基酸,而邻苯二醛试剂可检测 $\text{pmol}(10^{-12}\text{mol})$ 水平,如果再加上化学发光试剂(如双三氯苯草酸酯),则可检测 $\text{fmol}(10^{-15}\text{mol})$ 水平。预计随着这类先进仪器的应用,氨基酸的临床化学研究将发生飞跃的进展。

体液游离氨基酸测定的临床应用

临床应用可分为两类:

1. 遗传性氨基酸代谢缺陷的发病 多在小儿时期,目前已发现50多种,但总的发病率不高。据国内外资料报道,苯丙酮尿症的发病率为万分之一,是发病率较高的一种代谢缺陷病。患者血浆及尿液中苯丙氨酸浓度超过正常数十倍。其它如甘氨酸血症、缬氨酸血症、精氨酸血症、组氨酸血症等,患者血浆中只有某相应的氨基酸增高,尿液中也可能出现该种氨基酸排泄增加。这类代谢缺陷病的病理是酶的缺乏,如苯丙酮尿症患者缺乏苯丙氨酸羟化酶。另一类遗传性氨基酸代谢紊乱是由于肾小管的重吸收机理障碍。现已查明肾小管细胞膜上有四种与氨基酸吸收有关的载体:①中性氨基酸载体,它担任转运中性脂肪族氨基酸、芳香族氨基酸和杂

环氨基酸。如果这种载体缺乏或功能障碍,则发生 Hartnup 症(或称 Hart 综合征)。患者血浆中氨基酸浓度变化不大,某些中性氨基酸可能稍有减少,而尿中排出的组氨酸、丝氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸等增加。同时因为肠粘膜细胞缺乏这种载体,粪便中这些氨基酸的排出也增加。由于肠内细菌利用这些未被吸收的氨基酸,致使尿液中还出现氨基酸的分解产物,如尿蓝母等,能使患儿尿布发蓝;②碱性氨基酸载体,担任碱性氨基酸和胱氨酸的吸收。如缺乏这种载体,则发生胱氨酸尿症,患者血浆中胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸降低。尿中胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸排出比正常增加数十至数百倍,所以易生成尿路结石;③酸性氨基酸载体,运转天门冬氨酸和谷氨酸,如缺乏这种载体,则发生酸性氨基酸尿。亚氨酸和甘氨酸载体,转运脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸。如缺乏这种载体,则这些氨基酸排出增加。血浆中浓度正常,但尿中甘氨酸可增加数倍,脯氨酸和羟脯氨酸可增加数十至数百倍。除了上述的载体缺乏的再吸收障碍外,尚有一种伴性遗传再吸收障碍,称为 Lowe 综合征,又称眼脑肾综合征。患者为男性,有非特异性氨基酸尿,但与 Fanconi 综合征比较,尿中碱性氨基酸排泄较多。

2. 继发性氨基酸血症或氨基酸尿症,主要发生在肝脏和肾脏疾患以及烧伤等。目前体液氨基酸的测定,对这些疾病的诊治正在发挥一定的作用。

①肝脏是分解多种氨基酸的器官,尤其是丙氨酸、苯丙氨酸和甲硫氨酸等,而支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸)则主要在肌肉组织中被代谢。血浆游离氨基酸的测定对于肝细胞性黄疸和阻塞性黄疸的鉴别诊断有参考价值,后者氨基酸浓度正常,而前者常有甲硫氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸的增高,说明当肝细胞功能障碍时,血浆氨基酸浓度出

现显著变化。国内有人报告慢性活动性肝炎、慢性血吸虫病和晚期血吸虫病患者血清游离氨基酸的变化,并且患者血清氨基酸变化大小与肝脏受损程度相一致。肝功能减退时,常表现支链氨基酸降低,而芳香族氨基酸增高。正常人血浆中支链氨基酸浓度与芳香族氨基酸浓度的比值(简称支/芳比值)为3.0~3.6。肝功能减退时出现支/芳比值低于正常,如慢性活动性肝炎时支/芳比值可降至2,肝昏迷时可降低至1或更低。Fischer 等认为支/芳比值的降低与肝昏迷的发病有关,并提出用含支链氨基酸多的合成氨基酸制剂治疗肝昏迷。杨宜等应用国产14氨基酸800制剂治疗肝昏迷病人,证明有提高支/芳比值和使昏迷病人甦醒的作用。急性肝坏死时常出现严重的氨基酸血症和氨基酸尿症。作者曾在慢性肝炎患者急性发作时发现血浆中胱硫醚显著增高,同时支/芳比值仅为1.5。

②肾功能衰竭患者血清氨基酸呈现必需氨基酸浓度降低和非必需氨基酸浓度升高的变化,说明患者严重的营养不良。补充必需氨基酸后,则必需氨基酸浓度升高,并可接近正常,同时患者由负氮平衡转变为正氮平衡,血清白蛋白和转铁蛋白等均增高。肾病综合征和 Fanconi 综合征时,均可出现非特异性氨基酸尿,即多种氨基酸的排泄增加。

③急性烧伤时红细胞内缬氨酸浓度显著降低,而苯丙氨酸和谷氨酸显著升高,其它氨基酸变化不显著。血清氨基酸变化基本与红细胞相似。大面积烧伤(70%以上)时,血清中脯氨酸、甘氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、组氨酸、胱氨酸和精氨酸显著降低,而苯丙氨酸、谷氨酸和天门冬氨酸持续升高。支链氨基酸的总量对于患者的预后具有参考意义,总量比正常值降低>30%时,预后不良,死亡率较高。

小 结

以上仅就体液中游离氨基酸的测定及其