

■ 主 编 张 忠

胃癌 生物学标志物



科学出版社

胃癌生物学标志物

主 编 张 忠

副主编 王旭光 马 锐 刘爱华

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书以胃癌生物学标志物为重点,介绍了各类常见的肿瘤生物学标志物,系统阐述了胃癌直接相关和间接相关的生物学标志物的研究进展及其应用,列举了肿瘤生物学标志物检测的常用技术。全书共分三篇二十三章,内容系统丰富,主题明晰,科学前沿与实践应用并重。既有国内外最新研究现状,又有编者研究团队的成果总结。

本书可为从事胃癌预防、诊断及治疗等专业的人士提供参考,亦可满足普通读者对医学知识的需求。

图书在版编目(CIP)数据

胃癌生物学标志物 / 张忠主编. —北京: 科学出版社, 2016. 10

ISBN 978-7-03-050117-2

I. 胃… II. 张… III. 胃癌-生物标志化合物-研究 IV. R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 238942 号

责任编辑: 戚东桂 杨卫华 / 责任校对: 李 影

责任印制: 张 伟 / 封面设计: 龙 岩

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 1 月第一次印刷 印张: 23 3/4

字数: 555 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《胃癌生物学标志物》编写人员

主 编	张 忠	
副 主 编	王旭光 马 锐 刘爱华	
编 委	(以姓氏笔画为序)	
	马 锐	主任医师 辽宁省肿瘤医院肿瘤内科
	王 莹	副教授 沈阳医学院病理教研室
	王旭光	副教授 沈阳医学院病理教研室
	刘羽丹	博士 中国医科大学药学院神经内分泌药理研究室
	刘春英	教授 辽宁中医药大学病理教研室
	刘爱华	博士 中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科
	祁 源	主任医师 沈阳市第四人民医院呼吸科
	张 忠	教授 沈阳医学院病理教研室
	张 珉	副教授 沈阳医学院病理教研室
	张 量	教授 沈阳医学院生理教研室
	金 哲	教授 深圳大学医学部病理教研室
	哈敏文	教授 锦州医科大学附属第一医院肿瘤科
	宫月华	副教授 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所
	黄 涛	副教授 沈阳医学院病理教研室
	黄玉红	副教授 大连医科大学病理教研室
	韩 莹	博士 沈阳医学院病理教研室
参编人员	樊天倚 薄 威	

序

该书主编张忠教授22年前考入中国医科大学，成为我的第一个统招硕士研究生，继之又完成了博士学业。毕业后他主要从事病理教学工作，在三尺讲台辛勤耕耘多年，先后获得辽宁省教学名师、辽宁省优秀科技工作者和沈阳市劳动模范等荣誉称号。他讲授的《病理学》课程被评为辽宁省精品课程，领衔的病理学教学团队被评为辽宁省优秀教学团队。在教学工作的同时，张忠教授始终致力于胃癌病因及生物学标志物研究，在幽门螺旋杆菌相关性胃疾病生物学特性判定、胃癌前疾病血清标志物监测、胃癌生物学行为分子病理评价等方面开展了具有特色的研究工作，得到了同行专家的认可。该书正是张忠教授及其团队多年来在胃癌标志物领域潜心研究的工作汇报，是他们砥砺奋进、继承与创新的学术结晶。该书内容对胃癌高危人群预警、筛查、早期诊断、精准治疗、疗效判定、预后评价等方面的研究具有重要参考价值，相信从事相关科学研究的广大读者也会从中有所收获。

看着眼前《胃癌生物学标志物》的书稿，我内心充满了骄傲和喜悦之情。当年那个在实验室摸爬滚打的青涩学子，如今已成为研究生导师，并有学术专著即将出版。感叹岁月荏苒匆匆，欣慰事业后继有人。谨此为序，衷心希望张忠教授初心不改，笃行求索；笔耕不辍，再续新篇。

袁媛

2016年7月30日

前 言

肿瘤是一种病因尚未完全阐明的疾病，要完全阻断致病因素的作用而达到病因学和发病学预防非常困难。因此，筛查肿瘤高危人群及进行早期诊断和治疗尤为重要。自 Henry Bence Jones 发现 Bence-Jones 蛋白可用于诊断多发性骨髓瘤以来，利用肿瘤生物学标志物进行肿瘤的早期筛查、辅助诊断、进展监测及疗效和预后判定一直是国内外学者的研究热点。近年来，基因组学、蛋白质组学及其相应技术的快速发展，更是为肿瘤生物学标志物的研究与应用开辟了新的途径。

胃癌是我国和世界范围内发病率和病死率位居前列的恶性肿瘤，认识和检测相应的肿瘤生物学标志物，对于提高胃癌早期发现、早期诊断、早期治疗的水平具有重要的现实意义。鉴于此，我们邀约部分专家共著《胃癌生物学标志物》一书。本书共分三篇，第一篇主要介绍了几类常见的肿瘤生物学标志物；第二篇着重阐述了幽门螺旋杆菌、胃蛋白酶原、MG7-Ag、胃泌素、黏蛋白等胃癌直接相关的生物学标志物和尾型同源盒基因、癌胚抗原及糖蛋白类抗原系列、甲胎蛋白、代谢酶基因多态性、p53 基因、骨桥蛋白等胃癌间接相关的生物学标志物；第三篇重点列举了肿瘤生物学标志物检测的常用技术。本书既有国内外最新研究成果，又有编著者多年研究的学术观点和经验总结。期望本书内容能够为胃癌的预防、早诊、治疗及研究提供参考，服务于广大读者。同时，由于水平所限，本书尚存诸多不尽如人意之处，恭请使用和关心本书的同道们多提宝贵意见和建议。

在本书付梓之际，感谢我国著名胃癌防治研究专家袁媛教授，感谢她对本书主要编写人员多年的精心培养及悉心指导。在此，我们也向袁媛教授在胃癌防治工作中所做出的贡献及那份执著与坚守表示崇高的敬意，谨以此书献给袁媛教授！

张 忠

2016 年 7 月 3 日

目 录

第一篇 肿瘤生物学标志物基础

第一章 肿瘤标志物概述	3
第一节 肿瘤标志物的进展	3
第二节 肿瘤标志物的分类	5
第三节 肿瘤标志物的应用	5
第四节 问题与展望	6
第二章 酶类肿瘤标志物	9
第三章 蛋白质类肿瘤标志物	18
第四章 激素类肿瘤标志物	31
第五章 胚胎抗原类肿瘤标志物	39
第六章 糖蛋白抗原类肿瘤标志物	41
第七章 基因肿瘤标志物	48
第一节 癌基因	48
第二节 肿瘤抑制基因	54
第八章 肿瘤转移标志物	60
第一节 黏附分子	60
第二节 蛋白质水解酶及其抑制剂	63
第三节 微血管的生成机制	65
第四节 肿瘤转移相关基因	66
第九章 肿瘤耐药分子标志物	69
第一节 细胞膜的药物排流泵	69
第二节 机体解毒活性增强与肿瘤耐药	70
第三节 DNA 拓扑异构酶 II 与肿瘤耐药	72
第十章 肿瘤相关病毒类肿瘤标志物	73
第十一章 肿瘤增殖性抗原类肿瘤标志物	75
第十二章 抑制性抗原类肿瘤标志物	83

第十三章	单核苷酸多态与肿瘤标志物	86
第一节	单核苷酸多态与肿瘤易感性	86
第二节	单核苷酸多态与肿瘤的演进	105
第三节	单核苷酸多态与肿瘤的治疗	110
第十四章	循环肿瘤细胞检测及临床应用	115

第二篇 胃癌生物学标志物及应用

第十五章	胃癌概述	121
第一节	胃癌的流行趋势	121
第二节	胃癌的危险因素	125
第三节	胃癌的癌前疾病 (病变)	131
第四节	胃癌的病理分型	141
第五节	胃癌的临床病理分期	153
第十六章	胃癌直接相关的生物学标志物	158
第一节	幽门螺旋杆菌与胃癌	158
第二节	胃蛋白酶原与胃癌	171
第三节	胃癌相关抗原 MG7-Ag 与胃癌	182
第四节	胃泌素及其受体与胃癌	189
第五节	黏蛋白与胃癌	195
第十七章	胃癌间接相关的生物学标志物	205
第一节	尾型同源盒基因与胃癌	205
第二节	癌胚抗原及糖蛋白类抗原系列与胃癌	212
第三节	甲胎蛋白与胃癌	218
第四节	代谢酶基因多态性与胃癌	224
第五节	p53 基因与胃癌	233
第六节	骨桥蛋白与胃癌	239
第七节	循环肿瘤细胞与胃癌	244

第三篇 肿瘤生物学标志物检测的常用技术

第十八章	免疫组织化学技术	255
第一节	概述	255

第二节	免疫组织化学的基本原理	256
第三节	免疫组织化学的基本技术	262
第四节	免疫组织化学技术的应用	269
第十九章	酶联免疫吸附测定技术	275
第一节	酶联免疫吸附测定技术的基本原理	275
第二节	酶联免疫吸附测定技术的类型	277
第三节	试剂的组成及基本步骤	281
第四节	酶联免疫吸附测定技术的应用	289
第二十章	流式细胞术	293
第一节	流式细胞仪的分类和主要技术指标	293
第二节	流式细胞仪的主要构造及工作原理	294
第三节	流式细胞术的要求	297
第四节	流式细胞术的应用	301
第五节	标本制备的操作步骤和注意事项	305
第二十一章	PCR 和实时荧光定量 PCR 技术	309
第一节	PCR 技术	309
第二节	实时荧光定量 PCR 技术	316
第二十二章	表观遗传学常用检测技术	322
第一节	概述	322
第二节	表观遗传学的内容及分子机制	324
第三节	表观遗传学常用的检测技术	328
第四节	表观遗传学与肿瘤	346
第二十三章	生物芯片技术	350
第一节	概述	350
第二节	生物芯片的研究进展	354
第三节	生物芯片的应用	361

第一篇 肿瘤生物学标志物基础

肿瘤标志物 (tumor marker, TM) 广义讲是肿瘤细胞区别于正常细胞的生物学和分子特征, 是肿瘤在发生、发展过程中, 由肿瘤细胞合成、释放, 或是机体对肿瘤反应性释放的一类物质。肿瘤标志物的存在或量的改变可以用于探索肿瘤的存在、性质, 了解肿瘤的来源、细胞分化、细胞功能, 以进行肿瘤诊断、分类、判断预后及指导治疗。目前, 肿瘤标志物检测多用于改善患者预后、选择最可能受益于特定疗法的患者, 或监测疾病过程。本篇将对肿瘤标志物的发展、分类、生物学特性及临床应用情况进行介绍。

第一章 肿瘤标志物概述

“肿瘤标志物”这个名词是1978年Herberman在美国国家癌症研究中心(NCI)召开的人类免疫及肿瘤免疫诊断会议上提出的,次年在第七届肿瘤发生生物学和医学会议上被大家确认,并开始在临床医学方面被广泛应用。肿瘤标志物的本意是指癌细胞分泌或脱落 to 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。广义的讲,是指肿瘤细胞区别于正常细胞的生物学和分子特征;是在肿瘤发生、发展过程中,由肿瘤细胞合成、释放,或是宿主对肿瘤反应性释放的一类物质。既可能是仅存在于肿瘤细胞的独特的基因或其产物(质的异常),也可能是一些在正常细胞存在,但在肿瘤细胞的特殊部位异常表达的基因或其产物(量的异常),或对细胞应激或环境信号反应的功能异常。肿瘤标志物可能位于细胞内或细胞表面,或分泌至细胞外间隙,甚至进入血液循环。近年来随着免疫学、生物化学、分子生物学、细胞工程学和遗传工程学及其相应技术的发展,已经发现肿瘤特异性抗原及相关抗原(antigen, Ag)、激素、受体、酶和同工酶、癌基因、抑癌基因、肿瘤相关基因及其产物,以及有关的单克隆抗体(monoclonal antibody, MAbs)等100多种肿瘤标志物。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、监测复发或转移及判断预后。随着蛋白质组学等生命科学领域理论及技术进步,寻找肿瘤标志物的方法也成为寻找其他疾病预防、诊断及治疗靶点的有效方法,部分肿瘤标志物在除肿瘤以外的其他疾病中也有表达意义,这使肿瘤标志物的概念延伸到生物学标志物(bio-markers)。一般认为,肿瘤标志物应具有下列特点:①敏感性高,可用于肿瘤普查;②特异性好,能准确鉴别肿瘤和非肿瘤患者;③器官特异性,能对肿瘤施行器官定位性的诊断及鉴别诊断;④肿瘤标志物的水平与肿瘤体积大小、临床分期相关,可用于判断预后;⑤半衰期短,能反映肿瘤的动态变化,监测治疗效果、复发和转移,在肿瘤治疗的前、中、后检测肿瘤标志物的水平可帮助了解治疗效果,监测肿瘤有无复发和转移;⑥为临床选择化疗药物提供依据;⑦可为临床提供靶向治疗依据。但目前各种肿瘤标志物的敏感性和特异性还不可能都达到最完美的程度,尚存在假阳性和假阴性的情况。

第一节 肿瘤标志物的进展

自1846年Bence Jones从浆细胞瘤患者的尿液中发现第一个肿瘤标志物(本周蛋白, Bence-Jones protein, BJP)以来,肿瘤标志物的发展已有近170年。20世纪20年代,发现肿瘤分泌异位激素及促性腺激素作为绒毛膜滋养层细胞肿瘤的标志物。40~50年代,发现肿瘤患者血清中的酶(及其同工酶谱)活性异常升高。60年代,Nowell和Hungerford在慢性粒细胞白血病(CML)细胞中发现标志物染色体(费城染色体),奠定了肿瘤遗传学标志物的基础;Abelev(1963)和Tatarinor(1964)发现甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)及其在肝癌诊断中的价值;Gold和Freeman发现癌胚抗原(carcinomebryonic antigen, CEA)与人结肠癌的关系。70年代,血清AFP用于肝癌的普查和早期诊断;1975

年, 单克隆抗体技术的出现促进了肿瘤标志物的发展与应用。80 年代, Bishop 发现癌基因与肿瘤的关系。90 年代以来, 基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术的发展, 大大促进了肿瘤标志物的发展。肿瘤标志物的发展经历了第一代、第二代、第三代和第四代标志物的基本过程。

第一代肿瘤标志物包括肿瘤细胞所产生的蛋白类、酶类及其同工酶类、激素类等。蛋白类标志物系最早发现的肿瘤标志物, 包括本周蛋白、 β_2 微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 M)、C 多肽免疫球蛋白、铜蓝蛋白 (MT) 和甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, TG) 等。酶类标志物多为肿瘤细胞或组织诱导其他细胞和组织产生的酶, 有时肿瘤细胞内的酶进入血液, 或因肿瘤引起某些器官功能不良, 导致酶的灭活和排泄障碍, 亦会引起酶活性 (包括同工酶谱) 改变。根据其来源, 肿瘤标志物酶可分为两类: ①组织特异性酶, 因组织损伤或变化导致储存在细胞内的酶释放, 如前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA); ②非组织特异性酶, 主要是由于肿瘤细胞代谢加强, 特别是无氧酵解增强, 大量酶释放到血液中, 如己糖激酶等。在酶类肿瘤标志物分析中, 同工酶的分辩和检测是提高标志物临床应用的重要环节。目前的肿瘤标志物同工酶可分为三大类: ①异位性同工酶, 指某种肿瘤组织改变了自己的分泌特性, 而分泌表达了其他组织的同工酶; ②胚胎性同工酶, 某些组织在癌变时, 同工酶谱退化到胚胎时未分化状态, 而分泌大量的胚胎时期的同工酶, 这种变化往往与肿瘤的恶性程度成正比; ③胎盘性同工酶, 有些肿瘤可分泌一些原属胎盘阶段的同工酶谱。激素作为肿瘤标志物的原因是当具有激素分泌功能的细胞癌变时, 其所分泌的激素量会发生异常或分泌其他类型的激素。此外, 在正常情况下不能分泌激素的细胞在癌变后可分泌激素, 这些异常分泌的激素可作为肿瘤标志物。已知的激素类肿瘤标志物包括儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 类 (嗜铬细胞瘤)、降钙素 (calcitonin, CT) (甲状腺髓质癌)、生长激素 (growth hormone, GH) (垂体瘤、肾癌、肺癌)、人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) (胚胎绒毛膜癌、睾丸肿瘤)、人胎盘催乳素 (滋养层、性腺、肺、乳腺等肿瘤)、催乳素 (prolactin, PRL) (垂体瘤、肾癌、肺癌)、胰高血糖素 (胰高血糖素瘤、嗜铬细胞瘤)、转化生长因子 (鳞癌、肾癌、乳腺癌) 等。第二代标志物是肿瘤抗原, 在人类发育过程中许多原本在胚胎期具有的蛋白类物质, 随着胎儿的出生而停止合成和分泌。在肿瘤状态时, 使得一些已经“关闭”的基因再次激活, 重新合成和分泌胚胎期所特有的蛋白质。肿瘤胚胎性抗原标志物包括 AFP (肝细胞癌、非精原细胞瘤性生殖细胞肿瘤)、CEA (结直肠、胰腺、肺、乳腺肿瘤) 等。第三代标志物是细胞表面分子标志物, 肿瘤细胞表面的分子标志物 (包括糖分子、黏液素等) 中的糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 多为肿瘤细胞表面的抗原物质或肿瘤细胞分泌的物质, 常用单克隆抗体法进行检测。对于一些糖类抗原的异质体, 可采用不同的植物凝集素进行检测。糖类抗原标志物又分为高分子黏蛋白类抗原和血型类抗原两类: ①高分子黏蛋白类抗原, 包括 CA125 (卵巢、子宫内膜肿瘤)、CA15-3 (乳腺、卵巢肿瘤)、CA549 (乳腺、卵巢肿瘤)、CA27 和 CA29 (乳腺肿瘤)、DU-PAN-2 (胰腺、卵巢、胃肿瘤); ②血型类抗原, 包括 CA19-9 (胰腺、胃肠、肝肿瘤)、CA19-5 (胃肠、卵巢肿瘤)、CA50 (胰腺、胃肠、结肠肿瘤)、CA72-4 (卵巢、乳腺、胃肠、结肠肿瘤)、CA242 (结直肠、胰腺肿瘤)、鳞状细胞癌抗原 (子宫颈、肺、皮肤、头颈部肿瘤)。第四代标志物是细胞核内相关分子, 随着细胞遗传学、分子遗传学及分子生物学的发展, 以

及对肿瘤发生、发展过程中的分子机制的进一步了解,越来越多与肿瘤发生、发展相关的分子遗传学异常均可作为肿瘤的特异性标志物。近年来,随着人类基因组计划及蛋白质组计划的顺利实施,以及高通量研究技术的发展,从全基因组、转录组和蛋白质组等组学的角度进一步发现并明确了与肿瘤细胞生物学特征密切相关的分子图谱,这些新型的肿瘤标志物有望为肿瘤分子诊断、分子分型、个体化治疗方案的制订带来新的希望。不仅可在肿瘤组织或细胞中发现这些分子遗传学特征,在肿瘤患者的外周血中同样可检测出肿瘤特异性的遗传学异常。血液循环游离 DNA 的检测及其生物学指标的研究,将为临床肿瘤的早期诊断、预后监测及跟踪随访等提供一系列方便、快捷、敏感、特异、微创的分子生物学检测手段,为肿瘤分子诊断研究中最引人注目的一个亮点。在健康人体的血清及血浆中只含有极少量的游离 DNA,而在炎症及肿瘤患者外周血游离 DNA 的含量增加。在外周血游离 DNA 中同样可检测到与肿瘤细胞相关的遗传学和表观遗传学(epigenetics)异常,并且该突变谱与原发肿瘤相一致,可作为预后指标及早期预测复发和远处转移的指标。

第二节 肿瘤标志物的分类

由于对肿瘤发生、发展及其生物学特征不断深入了解,以及先进的分子生物学技术的应用,人类发现越来越多与肿瘤相关的标志物。但这些肿瘤标志物的来源和性质非常复杂,迄今还没有统一的分类方法。根据标志物来源及特异性,肿瘤标志物大致可分为两大类:①肿瘤特异性标志物(仅由某一种肿瘤产生的特异性物质),如 PSA 为前列腺癌的特异性标志物;②肿瘤辅助性标志物(在组织类型相似而性质不同的肿瘤中出现水平变化),大多数标志物属于此类。这类标志物在良性肿瘤和正常组织中也可出现,但在恶性肿瘤发生时,其水平明显高于良性肿瘤和正常组织。

此外,根据生物化学和免疫学特性,肿瘤标志物可分为以下几种。

(1) 抗原类肿瘤标志物,包括:①胚胎性抗原类肿瘤标志物;②白血病系列分化抗原类肿瘤标志物;③增殖性抗原类肿瘤标志物;④抑制性抗原类肿瘤标志物。

(2) 糖类抗原肿瘤标志物。

(3) 酶和同工酶类肿瘤标志物。

(4) 激素和异位激素类肿瘤标志物。

(5) 其他蛋白及多肽类肿瘤标志物。

(6) 肿瘤相关病毒类肿瘤标志物。

(7) 癌基因、抑癌基因及其产物类肿瘤标志物,包括:①癌基因类肿瘤标志物与相关肿瘤;②抑癌基因类肿瘤标志物与相关肿瘤;③转移相关基因类肿瘤标志物;④多药耐药性(MDR)基因类肿瘤标志物。

第三节 肿瘤标志物的应用

测定肿瘤标志物的目的在于发现和诊断肿瘤,后来又发展到应用于治疗和监测预后等方面。现已发现的肿瘤标志物有 200 多种,目前临床常用的有 40 多种,而且正在不断地扩大。

肿瘤标志物的突出优点是：常常比其他检查手段确定诊断要早，为早期治疗创造了良好的条件，而且当手术或有效的放、化疗达到减瘤或肿瘤消失时，肿瘤标志物的检查值可呈同步下降，而当肿瘤复发或增大时，肿瘤标志物的检查值又同步上升。这样，肿瘤标志物以数值的形式反映体内肿瘤细胞的数量，使肿瘤的监控可通过标志物的检测来完成，为及时治疗提供信息支持。肿瘤治疗的成功与否，关键在于是否有微转移，肿瘤标志物在这一点上有独特的作用；另一方面，可监测肿瘤是否复发，可能比首次诊断更为重要，肿瘤标志物的优势正是在于对复发的监控。肿瘤标志物检测作为个别肿瘤初筛的手段，有其独特的优点，起到准确、简便和快捷的效果。肿瘤标志物除用于肿瘤诊断外，还可以其为靶，进行肿瘤的靶向治疗及免疫治疗，如白细胞介素（interleukin, IL）-2（IL-2）、肿瘤坏死因子（TNF）等细胞因子已开始用于肿瘤治疗。根据世界卫生组织（WHO）的报道，肿瘤的发病率在逐年上升，并有年轻化的趋势。同样，在我国每年有 337 万人患肿瘤，211 万人死于肿瘤。肿瘤已成为常见病和多发病，严重危害着人类的生命和健康。因此，肿瘤的早期发现、早期诊断和早期治疗是战胜肿瘤的关键，若掌握并熟悉包括肿瘤标志物在内的各种诊断知识和手段，就有可能更多地早期发现、早期诊断肿瘤，这对于患者的生存具有重大意义。

我国通过几次举办全国性肿瘤标志学术会议和全国性肿瘤标志学习班，以及临床应用的推广，目前已开展了部分肿瘤标志物的临床应用工作。例如，开展了肝癌肿瘤标志物 AFP、CEA、 γ -谷氨酰转移酶（ γ -GT）、谷胱甘肽 S-转移酶（glutathione S-transferase, GST）等指标的测定，配合相关辅助检查手段明显提高了肝癌的诊断率。神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase, NSE）是目前公认的、特异性较强的小细胞肺癌（SCLC）标志，国内已纯化得到 NSE 的纯品，并制备出相应单克隆抗体，建立了测定血清 NSE 含量的 BA-ELISA 法，并应用于临床。目前应用抗胃癌的单克隆抗体（MG7）测定胃癌患者血清中相关抗原特异性免疫复合物取得较好的结果，已用于胃癌和食管癌的血清学诊断。还选择了糖蛋白或糖脂类型抗原 5 种不同抗原决定簇（antigenic determinant）的抗消化道癌症的单克隆抗体，用免疫印迹法对胃炎和胃癌患者的胃液、粪便和血清中相关抗原进行测定，发现胃癌血清抗原检测阳性率最高。应用改进放免法测定血清中 GST- π 的含量提高了消化道肿瘤的诊断率。将 CA50、CA242 等糖类抗原肿瘤标志物用于检测胰腺癌、胆囊癌有很高的阳性率，对结直肠癌、肝癌等也有较满意的诊断效果。在放射性同位素标志物肿瘤特异性抗体（antibody, Ab）进行放射免疫显像方面，为肿瘤诊断和治疗开辟了新途径，尤其是在外科手术中可以应用这些放射性肿瘤标志抗体确定肿瘤的部位，便于手术治疗。目前免疫显像在人卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌和乳腺癌等临床应用方面均有明显的进展。

第四节 问题与展望

肿瘤标志物在肿瘤诊断中发挥重要作用，不断涌现的新技术手段提供了大量的分子标志物。随着分子生物学、细胞生物学技术，特别是基因组学、蛋白质组学及近来发展的代谢组学技术的进展，对肿瘤发生与发展机制的进一步了解，为肿瘤标志物的发展带来了前所未有的机遇。尽管目前发现了许多肿瘤标志物，但在临床上应用的仅有 40 多种，并受

到患者个体差异、肿瘤异质性、治疗手段差异、检测手段灵敏性等因素的影响,在临床应用肿瘤标志物对于肿瘤的筛查、早期发现、诊断、分期和定位的作用是有限的,仅起到辅助作用。

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及技术研究肿瘤标志物与癌变的关系,企图寻找和发现新的肿瘤标志物和癌前病变的标志。但是在现有的方法中,较实用的还是单克隆抗体技术。由于癌是基因性疾病,癌基因与抑癌基因的突变及调控失常均可促使癌变,因此癌基因和抑癌基因与癌变的关系已成为肿瘤研究的热点之一。此外,对微卫星不稳定状态、基因错配、细胞凋亡等与肿瘤发生的关系也进行了研究,为肿瘤的早期发现和早期诊断打下了基础。对于与肿瘤转移有关的标志,如黏蛋白(mucin, MUC1)、组织多肽抗原(TPA)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制剂(TIMP)、肿瘤转移基因NM23及其蛋白产物等和肿瘤耐药的有关标志如MDRI、MRP、LRP及GST等也开始应用于临床。目前,肿瘤标志物的研究范围不断扩大,从单纯着眼于癌细胞扩展到肿瘤微环境;从肿瘤抗原扩展到各种激素、细胞因子与癌发生发展的自分泌、旁分泌作用;分子标签(基因或蛋白表达谱)为从全基因组水平描绘新的预测指标提供了新的途径。基因/蛋白序列分析、基因/蛋白表达谱、免疫组织化学(immunohisto-chemistry)和免疫测定等技术联合应用是另一新的方向,更有利于候选预测标志物临床应用价值的评价。当然,费用及耗时仍是一个需要解决的问题。除了肿瘤标志筛选技术外,在肿瘤标志测定技术方面也有新的发展,应用分子杂交、原位杂交及聚合酶链反应(PCR)技术检测癌基因、抑癌基因及肿瘤相关抗原的基因的异常表达,使肿瘤标志测定从分子水平发展到基因水平。此外,免疫、生化所测定的样品也从血液标本扩展到尿液与粪便等。随着科学的不断发展,人类对于分子标志物的结构、生化性质、生物学功能及相关作用途径等了解越来越多,在肿瘤主动特异性免疫治疗及以肿瘤标志为靶向治疗方面均取得明显进展。

(张 忠)

参 考 文 献

- Adiguzel M, Horozoglu C, Kilicoglu O, et al. 2016. MMP-3 gene polymorphisms and Osteosarcoma [J]. Indian J Exp Biol, 54 (3): 175-179.
- Chan SL, Mo F, Johnson P, et al. 2015. Applicability of BALAD score in prognostication of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 30 (10): 1529-1535.
- Duran E, Cardenas JM, Reina MA, et al. 2015. Loss of Nm23 is associated with a more favorable tumor microenvironment in patients with breast cancer [J]. Histol Histopathol, 30 (3): 345-352.
- Kim JM, Noh EM, Kim HR, et al. 2016. Suppression of TPA-induced cancer cell invasion by Peucedanum japonicum Thunb. extract through the inhibition of PKC α /NF- κ B-dependent MMP-9 expression in MCF-7 cells [J]. Int J Med, 37 (1): 108-114.
- Nummela P, Leinonen H, Jarvinen P, et al. 2016. Expression of CEA, CA19-9, CA125, and EpCAM in pseudomyxoma peritonei [J]. Hum Pathol, 54: 47-54.
- Sedlakova I, Laco J, Tosner J, et al. 2015. Prognostic significance of Pgp, MRP1, and MRP3 in ovarian cancer patients [J]. Ceska Gynekol, 80 (6): 405-413.

- Suzuki T, Shimada H, Ushigome M, et al. 2016. Three- year monitoring of serum p53 antibody during chemotherapy and surgery for stage IV rectal cancer [J]. Clin J Gastroenterol, 9 (2): 55-58.
- Wood N, Streckfus CF. 2015. The expression of lung resistance protein in saliva: a novel prognostic indicator protein for carcinoma of the breast [J]. Cancer Investigation, 33 (10): 510-515.