

肿瘤标志研究进展

主编：李春海 孙志贤

一九九二年八月·大连

编者的话

由中华医学会微生物与免疫学会、中国抗癌协会肿瘤标志委员会和全军肿瘤专业组联合主办的第二届全国肿瘤标志学术会议和全军肿瘤标志学术会议经过一年来的积极筹备及在各方面的大力支持下,将于1992年8月在大连召开。筹委会共收到来自全国25个省、市、自治区的送审稿件535篇。筹委会于5月上旬聘请有关在京专家成立论文评审委员会,对稿件进行了分组评审。论文的取舍主要根据论文的质量,特别是能反映近1~2年来国内各单位在肿瘤标志物及其应用研究方面的进展。论文大致划分为三类,一、二类文章刊登摘要,因篇幅有限,第三类文章只刊登题目、作者及单位。汇编分专题综述;人血清学;免疫组化和生化(包括分子生物学、肿瘤免疫学)四部分,论文编排是随机顺序。少数文章因超过截稿日期或不符合征文要求,未予刊登。鉴于时间紧迫,人力、经费等多方面原因,现编辑出版的论文集虽经多方努力,错误与不当之处在所难免,敬请大家批评指出。

第二届全国肿瘤标志学术会议

筹委会

全军肿瘤专业组肿瘤标志学术会议

1992年6月于北京

前 言

癌症是严重危害人类健康的疾病，在世界上每年夺走 700 多万人的生命。但如能早期发现和早期诊断，那么早期肿瘤病人的治愈率可达 90% 以上，其中 $1/4 \sim 1/3$ 的病人可以治愈。由于近年来利用肿瘤标志及其相关技术提高了早期诊断技术水平，因而使得肿瘤病人生存率得到提高。目前，临床用于肿瘤诊断的三大方法是图像诊断、化学诊断和细胞学组织学诊断。而后两种方法均是以肿瘤标志为指标的，可见肿瘤标志在临床肿瘤诊断、判断治疗反应和效果、监测病情方面有较大的应用价值，在理论上对研究肿瘤发生学也有重要意义。

近年来，基于分子生物学、免疫学和生物化学等有关学科和相关技术的飞速发展，目前已发现有肿瘤特异性及相关抗原、激素、受体、酶、癌基因及其产物和单克隆抗体等 50 多种肿瘤标志物。其中许多标志物在国外已广泛应用于临床。自 1990 年第一届全国肿瘤标志学术会议以来的二年中，国内在肿瘤标志这一新兴领域中又取得明显的进展。本论文集的文章无论是在临床上应用肿瘤标志、还是有关肿瘤标志的基础研究水平均达到了一个新的高度。围绕肿瘤标志开展的研究领域已涉及到临床上多指标的协同诊断、肿瘤免疫治疗、癌基因等新内容、新学科。相信通过这次学术活动能促使肿瘤标志这一领域得到新的进展，能拿出新的肿瘤标志物应用于临床，提高肿瘤的早期诊治率，为人类的健康做出新的贡献。

吴孟超

1992 年 6 月 22 日

目 录

文·献·综·述

| | |
|---|---------|
| 1. 肿瘤基因标志研究进展 | 李春海(1) |
| 2. 生物标志物与肿瘤的发生发展 | 袁 玫(13) |
| 3. 肺癌生物标志研究的新进展 | 孙志贤(15) |
| 4. 基因转移的研究进展 | 田竟生(21) |
| 5. nm 23 基因与 G 蛋白信号转导机制 | 张德昌(23) |
| 6. 肿瘤多药耐药的分子基础 | 诸亚君(23) |
| 7. 癌基因、抑癌基因转录调控的分子机制 | 贺福初(25) |
| 8. 肿瘤基因治疗研究的现状及展望 | 任长山(29) |
| 9. 生物技术与生物疗法的进展 | 钱振超(32) |
| 10. 肿瘤疫苗研究进展 | 樊代明(34) |
| 11. 细胞因子与肿瘤 | 曹雪涛(39) |
| 12. 肿瘤标志——NSE 的临床生物化学 | 陈惠鹏(41) |
| 13. 激素与肿瘤 | 毛慧生(44) |
| 14. 自由基所致 DNA 损伤与致突变 | 吕 星(46) |
| 15. 白血病和淋巴瘤的免疫标志 | 杨志刚(49) |
| 16. 鸟氨酸脱羧酶与肿瘤标志 | 刘新光(53) |
| 17. 神经白细胞介素与磷酸葡萄糖异位酶的关系以及在肿瘤研究中的应用 | 郝秀娟(54) |
| 18. P53 基因的点突变及其检测研究进展 | 林汝仙(56) |
| 19. PCR 及其在血液系统恶性肿瘤研究中的应用 | 王 波(59) |
| 20. 与细胞增生有关的核仁抗原 P120 的研究进展及其在肿瘤诊断和治疗中的应用 | 齐春会(61) |
| 21. 谷胱甘肽 S-转移酶与肿瘤耐药性 | 李新萍(64) |
| 22. 不同样品核酸分子原位杂交技术 | 张贺秋(70) |
| 23. 地高辛 ³² P 标记和检测系统的研究及应用 | 齐春会(72) |
| 24. 肿瘤的免疫性 | 刘静仪(75) |
| 25. 肿瘤的病毒病因 | 朱关福(77) |
| 26. 骨髓增生异常综合征的分子生物学研究进展 | 施斐曼(78) |
| 27. 九十年代的免疫标记技术 | 李成文(79) |
| 28. 作为肿瘤标志的癌基因与抗癌基因 | 官岩华(80) |
| 29. 大肠癌的早期诊断 | 陈海登(80) |
| 30. 重组红细胞生成素在癌症病人中应用的研究进展 | 周明非(81) |
| 31. 细菌 Fc 受体蛋白在免疫学中的应用 | 蔡仕英(81) |
| 32. 标志抗原在脑瘤诊断及预后测定上的应用 | 周怀伟(83) |
| 33. 妇科肿瘤细胞内 DNA 含量作为肿瘤标志的研究进展 | 孙向伟(83) |
| 34. 肿瘤显像剂应用的新进展 | 李德有(83) |

论·文·摘·要

一、血清部分

| | |
|-------------------------------------|---------|
| 1. 肺癌血清 GSTs 和 NSE 的表达及临床应用 | 王择青(84) |
| 2. 肺癌病人血清 NSE、CEA、CLC 检测的临床价值 | 韩保惠(84) |

| | |
|--|----------|
| 3 肿瘤标志物——NSE 酶联免疫分析方法的建立及临床应用研究 | 陈惠鹏(85) |
| 4. 小细胞肺癌肿瘤标记的临床研究 | 鲍云华(85) |
| 5. 肺癌患者血清中癌胚抗原及铁蛋白的动态分析 | 宋 霞(86) |
| 6. 四种标志物联合测定对 108 例肺癌的临床意义 | 臧旺福(86) |
| 7. 肿瘤标志物联测肺癌和非肺癌 | 杜凤兰(87) |
| 8. 肿瘤标志物在肺癌普查中的应用 | 金梦林(87) |
| 9. 肺癌患者血中八项激素测定初步观察 | 顾兴华(87) |
| 10. 癌症患者血清唾液酸岩藻糖及急性期蛋白含量的观察 | 殷积华(88) |
| 11. 老年癌症患者血清铁蛋白(SF)、CEA 及 β 2-MG 的 RIA 测定结果分析 | 徐逢辰(88) |
| 12. 多项肿瘤标记物联合检测胰腺癌 | 赵晓晏(89) |
| 13. 肿瘤标志酶的组成及临床价值 | 孙连云(89) |
| 14. 多种肿瘤标志物对 AFP 阴性肝癌的诊断价值 | 张方信(90) |
| 15. 联合检测血清 γ -GT、5'-NT、AA、CP 对原发性肝癌的诊断意义 | 张 旋(90) |
| 16. 肝癌血清 IgG、IgA、IgM、Gq、C3、C4、B 因子的观察 | 李明友(91) |
| 17. 原发性肝癌诊断方法的研究和应用 | 高春义(91) |
| 18. 甲胎蛋白与慢性活动性肝炎及原发性肝癌 | 李福山(91) |
| 19. 血清铁蛋白作为原发性肝癌的肿瘤标志初步探讨 | 朱玉琨(92) |
| 20. 常见恶性肿瘤 648 例血清铁蛋白放射免疫测定结果分析 | 梅 昆(92) |
| 21. 肝癌癌胚铁蛋白的血清学检测及其初步临床意义 | 尹吉林(92) |
| 22. 血清铜兰蛋白测定对原发性肝癌诊断的临床意义 | 李晓华(93) |
| 23. SHCSP 与 AFP 检测肝癌研究 | 蔡金钟(93) |
| 24. 血清肝癌特异性蛋白测定对肝癌诊断价值的探讨 | 施根林(93) |
| 25. 血清肝癌特异性蛋白与 γ -GT 活性比较研究 | 袁振铎(94) |
| 26. 血浆异常凝血酶原检测对原发性肝癌的诊断意义 | 万 军(94) |
| 27. 放免法测定肝癌相关异常凝血酶原的临床应用 | 殷正丰(94) |
| 28. 血清蛋白质结合岩藻糖测定对原发性肝癌的价值 | 刘晓明(95) |
| 29. 成人原发性肝癌、乙型肝炎病毒感染血清学标志 | 季毕澄(95) |
| 30. 乙型肝炎抗原抗体系统与原发性肝癌相关性分析 | 柳恩候(95) |
| 31. 单克隆抗体 LT-3 的制备、特性分析及其在肝癌中的表达 | 林星石(96) |
| 32. 假尿嘧啶核苷在原发性肝癌中的应用研究 | 许圣献(96) |
| 33. 血清铜 / 锌比值与 CEA 对肝癌诊断的对照研究 | 金安东(97) |
| 34. 139 例恶性肿瘤患者血清癌胚抗原检测 | 陶正达(97) |
| 35. 宫颈癌患者血清癌胚抗原测定的意义 | 苗华芹(98) |
| 36. 大肠肿瘤患者组织、血清及粪便中癌胚抗原含量的测定 | 陈新胜(98) |
| 37. 痰液癌胚抗原测定对肺癌诊断的临床研究 | 刘洪远(98) |
| 38. 血清蛋白结合唾液酸和脂质结合唾液酸的检测在白血病中的诊断价值 | 金晓明(99) |
| 39. 人血清总唾液酸定量与去 α 1-酸性糖蛋白唾液酸 定量分析方法的建立及其临床诊断意义初探 | 王向东(100) |
| 40. 抗小细胞肺癌单克隆抗体 254-43 及其特异性鉴定 | 姚正生 100) |
| 41. α 1-抗胰蛋白酶对肺癌的诊断价值 | 张聪敏(100) |
| 42. 肿瘤患者 RCA ₁ 受体分析方法的建立及意义 | 张积仁(101) |
| 43. 食管癌患者术前术后血清鳞状细胞癌抗原含量变化的临床研究 | 卢兆桐(101) |
| 44. 用单克隆抗体测患者血清中癌相关抗原诊断胃癌的价值 | 袁 政(102) |
| 45. 人胰弹力蛋白酶 I 放射免疫测定对胰腺癌的诊断价值 | 达四平(102) |
| 46. 酶联免疫吸附试剂检测 EB 病毒 IgA / VCA 和 IgA / EA 抗体 | 汪慧民(103) |

| | |
|--|----------|
| 47. 肿瘤标志物 CA50 和 CA242 免疫放射分析在肿瘤诊断中的应用 | 陈智周(103) |
| 48. CA50 测定在消化系统肿瘤诊断中的应用 | 郭英华(104) |
| 49. 糖抗原 CA50 测定在消化系统疾病中的应用 | 金健行(104) |
| 50. ConA-McAb 夹心酶联法对胃癌 MG-Ag 血清检测的初步评价 | 陈希陶(104) |
| 51. 肺癌患者肿瘤相关抗原 MG-Ags 血清检测的初步评价 | 姜丕介(105) |
| 52. 前列腺癌的肿瘤标志物——前列腺特异性抗原(PSA)的价值 | 刘同才(106) |
| 53. 血清 PFK 抑制率对大肠癌及其癌前病变的诊断价值 | 王志红(106) |
| 54. 肿瘤患者血清中肿瘤坏死因子水平检测 | 陈惠英(107) |
| 55. 肺癌患者血清 CEA 和 NSE 含量的比较及其临床意义 | 陈至善(107) |
| 56. 联合检测血清 CEA、总唾液酸 (TSA) 指标对诊断肺癌的价值 | 高杰(107) |
| 57. 血清 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶($\alpha 1$ AT)和 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白($\alpha 1$ AG)在肺癌诊断中的应用 | 马春茂(108) |
| 58. 肿瘤标志物 $\alpha 1$ AGP 的血清激光散射浊度测定及亚型分析研究 | 牛瑞芳(108) |
| 59. 肺癌转移与未转移患者血清肿瘤标志物联合检测的对比观察 | 邵德本(108) |
| 60. 多种肿瘤标志物联检对肺癌的诊断价值 | 孙 钢(109) |
| 61. 肺癌患者血清几种肿瘤标志物联检 | 黄大鹏(109) |
| 62. 肺癌患者血中性激素、皮质醇及癌胚抗原水平的研究 | 陈国安(110) |
| 63. SF、HA 联合检测在恶性肿瘤病人中的价值 | 石治安(110) |
| 64. 血清滤液极谱值在肺癌诊断之价值 | 张绍仪(111) |
| 65. 肿瘤标志物 CA50 在肺癌中的应用价值 | 徐越斌(111) |
| 66. 血清 γ -谷氨酰转肽酶, α -抗胰蛋白酶活性测定对恶性肿瘤的诊断意义 | 魏亚明(111) |
| 67. 恶性肿瘤血清肿瘤标志物联合检测的实验报告 | 郭美香(112) |
| 68. 系列肿瘤标记物免疫放射分析试剂盒的建立及临床应用 | 王永强(112) |
| 69. 血清 CA50 和 CEA 与 B 超, CT, MRI 联合检测胰腺良、恶性疾病、 壶腹癌、胆管癌探讨 | 张宏明(113) |
| 70. 激素与消化系统癌肿 | 顾文良(113) |
| 71. 178 例原发性肝癌的 AFP、CEA、SF、 γ -GT 同工酶检测结果分析 | 逢宝忠(114) |
| 72. AFP、TSA、LSA 检测肝癌与鉴别肝硬化 | 李荣先(114) |
| 73. 甲胎蛋白与肝癌特异性 γ -谷氨酰转肽酶同工酶联合检测诊断肝癌的研究 | 施根林(115) |
| 74. 血清 γ -谷氨酰转肽酶同工酶 II、铁蛋白、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶对原发性肝癌的诊断价值 | 王健刚(115) |
| 75. 十项生化与免疫学指标联合检测对肝癌的诊断与鉴别诊断价值 | 李介华(115) |
| 76. 肝癌患者血清 CA50、AFP、CEA、SF、 $\beta 2$ MG 联合检测的临床意义 | 于承健(116) |
| 77. 肝癌患者血中 AFP、SHCS-P、CEA、HBV 检出率比较 | 肖苏杨(116) |
| 78. 血清铁蛋白及 β -微球蛋白 RIA 联合检测对恶性肿瘤的诊断意义 | 吉如梅(117) |
| 79. 甲胎蛋白在肝占位性病变中的临床应用价值 | 杨牡丹(117) |
| 80. 肝癌特异性蛋白检测的临床应用 | 周淑华(117) |
| 81. 血清肝癌特异性快速诊断法在诊断肝癌中的临床应用价值 | 王亦根(118) |
| 82. 特异性斑点法对肝癌的快速诊断意义 | 党玉琴(118) |
| 83. 血清 α -L-岩藻糖苷酶对原发性肝癌的诊断价值 | 孙 燕(118) |
| 84. 透明质酸在肝脏恶性肿瘤中的变化 | 柳振美(119) |
| 85. 血清透明质酸作为肝癌标志物的探讨 | 施平凡(119) |
| 86. γ -谷氨酰转肽酶同工酶 II 对原发性肝癌的诊断意义 | 李欣华(119) |
| 87. 原发性肝癌血清 HBV 标志物检测临床分析 | 黄梅芳(120) |
| 88. 肝癌单克隆抗体 HA b 18-1 血清学诊断肝癌 | 杨爱珍(120) |
| 89. $\beta 2$ -微球蛋白对肝细胞癌诊断的评价 | 袁孟彪(120) |

| | |
|--|----------|
| 90. CEA——判断肺癌预后的重要肿瘤标记 | 江泽飞(121) |
| 91. 消化道恶性肿瘤中癌胚抗原的观察 | 温 璐(121) |
| 92. 食管癌患者肿瘤表面分泌液癌胚抗原测定 | 刘扬清(122) |
| 93. 老年人血清 CEA 含量测定的分析 | 李秋生(122) |
| 94. CEA 和血型前体抗原 Lews ^Y 的表达在结直肠癌中的临床意义 | 谷振声(122) |
| 95. 结直肠癌、胃癌患者手术前后血清癌胚抗原 | 王允惠(123) |
| 96. 胸水与血清癌胚抗原检测的临床意义 | 刘又荣(123) |
| 97. 血清脂质结合唾液酸的快速测定法及其初步临床应用 | 郭占军(124) |
| 98. 急性白血病患者血清唾液酸的变化及临床意义 | 王 艳(124) |
| 99. 血清唾液酸检测在癌症患者中的应用价值 | 李 斌(124) |
| 100. 血清脂质结合唾液酸测定对肺癌的诊断价值 | 赵杏华(125) |
| 101. 胶质瘤、转移瘤患者血清唾液酸分析 | 杨永庆(125) |
| 102. 肿瘤消长与血清唾液酸水平变化研究 | 胡 娟(125) |
| 103. TSA 检测肺癌临床意义 | 陶贵华(126) |
| 104. 血清唾液酸测定对恶性肿瘤诊断意义 | 张敬民(126) |
| 105. 血清唾液酸测定对原发性肺癌的诊断价值 | 魏 国(126) |
| 106. 血清唾液酸测定对恶性肿瘤的诊断价值 | 冯学冠(127) |
| 107. 血清唾液酸测定在肝病与肝癌鉴别诊断中的应用研究 | 王小春(127) |
| 108. 唾液酸神经-体液调节机理的探讨 | 沈廷希(127) |
| 109. 用 5-甲基间苯二酚显色法测定血清脂质结合唾液酸 | 汪洪亮(128) |
| 110. 抗人肺癌单克隆抗体 WL3C ₉ 的制备、鉴定及血清学诊断意义 | 王登顺(128) |
| 111. 肺癌患者检测血清 HCG 的临床意义 | 徐炎华(129) |
| 112. 鳞癌相关抗原对鳞癌的诊断价值 | 曾 亮(129) |
| 113. 血清铁蛋白测定在肺癌诊断中临床意义的初探 | 杨玉兰(130) |
| 114. 组合应用单克隆抗体测定肺癌血清癌相关抗原 | 林星石(130) |
| 115. 肺癌标志物——血清 NSE 的放射免疫分析法 | 沈志红(130) |
| 116. 乳腺癌病人血清中谷胱甘肽 S-转移酶的临床研究 | 刘天星(131) |
| 117. 肿瘤相关寡糖 TAO-G 的分离及其检测在消化道肿瘤诊断中的初步应用 | 张积仁(131) |
| 118. 血浆纤维结合蛋白与消化道恶性肿瘤 | 蔡 桦(132) |
| 119. 山东省临沂地区 710 例 EB 病毒 VCA-IgA 抗体检测结果分析 | 李 林(132) |
| 120. 肿瘤标志物 CA125 在妇科恶性肿瘤诊断中的作用 | 吕会源(132) |
| 121. 鼻咽癌患者血清 ConA 识别糖蛋白表达的初步研究 | 陈 平(133) |
| 122. ConA-WGA 夹心法的建立及其在肿瘤患者血清寡糖研究中的应用 | 张积仁(133) |
| 123. 胃癌、食管癌血清 Mg-Ag 检测的临床意义 | 余 宁(133) |
| 124. 分化性甲状腺癌检测血清甲状腺球蛋白的临床价值 | 吴社华(134) |
| 125. 癌肿患者血清中甲状腺素变化及其临床意义 | 顾文良(134) |
| 126. 胃肠道恶性肿瘤患者血清中甲状腺素的改变 | 傅 昕(134) |
| 127. 酶免疫法测定前列腺特异抗原 | 赵长林(135) |
| 128. 应用荧光光谱技术早期诊断内脏恶性肿瘤的初步研究 | 臧春逸(135) |
| 129. GSTs 同工酶和 NSE 在肺癌组织中表达的临床意义 | 王择育(135) |
| 130. 血中 Cu, Zn-SOD, ALP, GST 活性及 LSA 含量的测定对恶性肿瘤的诊断意义 | 李亢宗(136) |

二、组化部分

| | |
|--------------------------------------|----------|
| 1. 神经元特异性烯醇化酶 McAb 的制备、鉴定及初步应用 | 王继营(137) |
| 2. 人肺癌等 APUD 肿瘤组织 NSE 的免疫组化分析 | 刘 瑛(137) |
| 3. 五种单克隆抗体对肺癌的免疫组化检测 | 吴 霞(138) |

4. 肺腺癌表达血型抗原 Lewis^y 和 H 的分子病理学研究 刘景坤(138)
- ✓ 5. 94 例 I 期非小细胞肺癌淋巴结隐匿性微小癌转移的免疫组化研究 陈朝伦(139)
6. 胰腺癌标志物的敏感性和特异性探讨 王者仁(139)
7. 颅内原发生殖细胞瘤的免疫组化和超微结构研究 隋长江(140)
8. 55 例颅内肿瘤组织瘤细胞异质性免疫组化研究 杨冰梅(141)
9. 骨形态发生蛋白在 30 例人骨巨细胞瘤的免疫组化研究 张遂祥(141)
10. 肿瘤 β -葡萄糖苷酸酶的研究 李春明(141)
11. 免疫组化法检测关节镜取出物中的类风湿因子 陈哲生(142)
12. 免疫组化与常规染色在恶黑诊断中的比较研究 赖日权(142)
13. AgNOR 在乳腺病变穿刺涂片应用研究 张文杰(143)
14. 核仁组成区嗜银蛋白检测在喉痰诊断中的意义 孙彦(143)
- ✓ 15. 乳腺良、恶性肿瘤 AgNoR 诊断价值的研究 叶颖江(143)
16. 介绍微波仪内改良快速 Grimelius 嗜银染色法 何毅(143)
- ✓ 17. 乳腺癌 SC 13A 抗原、雌激素受体和孕激素受体的检测 陈伟(144)
18. 12 种凝集素与雌激素和孕激素受体在乳腺癌中的对比研究 王盛乾(144)
19. 乳腺癌组织中 ER、PR、CEA 和 AgNOR 相关性的研究 朱富德(145)
20. 乳腺癌组织中 ER、PR、CHE 的表达及其相互关系研究 杨竹林(145)
- ✓ 21. 女性乳腺癌的抗原表达 张宝麟(145)
- ✓ 22. 估计乳腺癌预后的新指标——波形蛋白 张庆慧(146)
23. 女性肺癌雌激素受体检测的研究 杨梅怀(146)
24. 卵巢生殖细胞肿瘤花生凝集素的定位研究 刘丽江(146)
25. 凝集素受体与宫颈癌和宫颈腺癌组织发生关系的研究 陈贻训(147)
26. 滋养细胞疾病雌、孕激素受体的研究 韩献琴(147)
27. 子宫内腺癌雌激素受体单克隆抗体免疫组化研究 张振国(148)
28. 宫颈储备细胞增生、分化和癌变阶段角蛋白的表达 周云(148)
29. 储备细胞角蛋白的表达 李凌(149)
30. 裸鼠移植人原发性肝癌 PGE₂ 的能力及意义 施乐华(149)
31. 壶腹癌 ABH 血型抗原表达特点及其意义的研究 周雅芬(149)
32. 食管癌活检标本的性激素受体和单抗 Ki67 的检测 冯久贤(150)
33. 食管癌组织、癌旁和切端正常组织的雌、孕激素受体和自由基反应的测定 郭洪涛(150)
34. 鼻咽癌病人外周人淋巴细胞亚群测定和放射治疗对其的影响 刘孟忠(151)
35. 单克隆抗体对鼻咽部未分化癌与淋巴瘤的鉴别诊断研究 王卉(151)
36. 胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶在人消化系统肿瘤组织中的表达及其表型研究 尹宗柱(152)
37. 肺癌谷胱甘肽 S-转移酶同工酶的表达及其临床应用研究 李春海(152)
38. 胎盘型谷胱甘肽 S-转移酶在人肺癌细胞亚显微结构中定位的研究 张学敏(153)
39. Ps-7、GST- π 二种免疫组化染色在胰腺癌诊断中的应用 邢惠清(153)
40. 转铁蛋白受体在胃癌细胞中表达的研究 陈晓星(153)
41. 大鼠实验性胃癌的凝集素亲和组化研究 谢玉环(154)
42. 1000 例不典型增生胃粘膜肿瘤相关抗原 MG₇-Ag 表达的免疫组化分析 乔泰东(154)
43. 增殖细胞核抗原(PCNA / Cyclin)与胃癌预后的关系 李宁(155)
44. 胃癌细胞功能分化与转移扩散规律的组织化学研究 辛彦(155)
45. 胃癌患者血清中抗原特异性免疫复合物的测定及其价值 张学庸(156)
46. 应用抗人胃癌单克隆抗体 MGd1 对慢性胃炎的免疫组化研究 王伟(156)
47. 手术前后大肠癌患者 T 淋巴细胞亚群变化的研究 周决(156)
- ✓ 48. 上皮膜抗原及角蛋白单抗在肿瘤免疫组化诊断应用中的比较 范维珂(157)

| | |
|---|----------|
| 49. NHD 骨髓侵犯及白血病样改变的免疫表型分析和诊断 | 赖仁胜(157) |
| 50. 血管球瘤的免疫组化研究 | 曾桃英(158) |
| 51. 恶性肿瘤患者中性粒细胞表面抗原观察 | 何博(158) |
| 52. 应用双色免疫荧光技术检测急性淋巴白血病残留细胞 | 乐晓峰(158) |
| 53. 某些因素对 125I 抗 Tg-McAb 与甲状腺癌细胞结合能力的影响 | 马庆杰(159) |
| 54. 神经元特异性烯醇化酶在小细胞肺癌中的表达和意义 | 陈光(159) |
| 55. 鼠抗人小细胞肺癌单克隆抗体在肺癌诊断中的应用 | 许平分(159) |
| 56. McAb GL-013-7a, CMU15 和 CEA 在肺癌免疫组化研究中的应用价值 | 王曼(160) |
| 57. 原发性肺癌血型 ABH 抗原的免疫病理学研究 | 王斯闻(160) |
| 58. 肺癌患者外周血淋巴细胞微核测定 | 欧阳贵(161) |
| 59. 周围神经肿瘤的免疫组化研究 | 邱向南(161) |
| 60. 涎腺腺淋巴瘤发生学的免疫组化观察 | 邱向南(161) |
| 61. 扁桃体恶性淋巴瘤病理及免疫组化研究 | 王艳(162) |
| 62. 付睾腺瘤样瘤组织发生学的免疫组化研究 | 王卉(162) |
| 63. 消化道平滑肌肿瘤的免疫组化研究 | 甘岫云(162) |
| 64. 免疫抑制酸性蛋白(IAP)在人及 BBN 诱导小鼠膀胱癌中的表达、分布和意义 | 王禾(163) |
| 65. 髓母细胞瘤的临床病理、免疫组化及电镜观察 | 赖日权(163) |
| 66. 64 例甲状腺恶性肿瘤女性激素受体分析——酶联亲和组织化学 | 余建军(164) |
| 67. 免疫组化染色在肾上腺及其肿瘤的诊断与鉴别诊断中的意义 | 苏晓萍(164) |
| 68. 细胞核仁组成区嗜银蛋白在脑膜瘤上的应用 | 张卫宁(164) |
| 69. 单克隆抗体 SC 13A、CEA 乳腺癌的免疫组化研究 | 赵国清(164) |
| 70. 乳腺癌与常见消化道癌肿的雌激素依赖性 | 陈至善(165) |
| 71. 乳腺癌 ER 和 CEA 检测与临床病理的关系研究 | 苗瑞政(165) |
| 72. 乳癌及良性病变组织中多种酶组化及其生物学意义研究 | 杨竹林(166) |
| 73. ER、PR、PANR、ConA R 在胆囊和孕激素受体的研究 | 李永国(166) |
| 74. 免疫组化检测乳腺癌组织及局部淋巴结内树突状细胞的定量研究 | 黄蓉蓉(166) |
| 75. 胆囊良、恶性上皮病变雌激素和孕激素受体的研究 | 戴国华(167) |
| 76. 胰腺癌组织中 ER 和 PgR 的分布与临床病理关系 | 杨竹林(167) |
| 77. 免疫组化法检测原发性肝细胞癌及肝硬化组织中的性激素受体 | 范平(167) |
| 78. 孕激素受体的单克隆抗体的制备和鉴定 | 黄薇(168) |
| 79. 宫颈腺癌凝集素受体定位研究 | 曾晓南(168) |
| 80. 子宫颈鳞状上皮癌 Langerhans 细胞免疫组织化学研究 | 钟传庆(169) |
| 81. 乳腺癌组织中雌、孕激素受体状态及化疗药物对受体测定的影响 | 丁秀敏(169) |
| 82. 乳腺癌雌、孕激素受体、CEA 含量与组化学类型及预后关系的研究 | 李一清(170) |
| 83. 卵巢粘液性肿瘤花生凝集素受体的研究 | 李春光(170) |
| 84. 正常卵巢及卵巢肿瘤雌、孕激素受体生物学意义的研究 | 王建六(170) |
| 85. SC 13A 在卵巢浆液性、粘液性肿瘤中的免疫组化观察 | 吕振涛(171) |
| 86. 宫颈癌及其癌前病变的凝集素组化研究 | 惠延平(171) |
| 87. 乳腺癌 GST- π 抗体和 AgNOR 的研究 | 姚宏(171) |
| 88. 有关 AgNoR 颗粒形态的探讨 | 张素华(172) |
| 89. 在妊娠滋养层细胞核仁组成区的研究 | 黄庆祖(172) |
| 90. 乳腺癌 AgNoR 临床意义的探讨 | 张文杰(173) |
| 91. AgNORs 反应在技术方面的改革与创新 | 何毅(173) |
| 92. 微核检测在原发性肝癌中的诊断价值的研究 | 刘耳(173) |
| 93. 原发性肝癌细胞核 DNA 含量的研究 | 杨菊花(174) |

| | |
|--|----------|
| 94. 265例乙型肝炎、肝硬化中胰岛素样生长因子II的表达 ——光镜免疫组化研究 | 苏勤(174) |
| 95. IGF2在50例肝细胞癌的免疫组化研究 | 张遂祥(174) |
| 96. 肝硬化、肝细胞癌中肝细胞不典型增生与HBV关系的免疫组化研究 | 肖志生(175) |
| 97. 颈部包块穿刺与鼻咽活检及EB,EA的酶标法在判断鼻咽癌上的应用 | 龙净(175) |
| 98. 肝炎后肝硬化、肝癌时谷胱甘肽S-转移酶同工酶的免疫组化观察 | 朱纯吾(175) |
| 99. 胎盘型谷胱甘肽S-转移酶在人乙肝、肝硬化、肝癌中的表达及其意义 | 邢惠青(176) |
| 100. 胎盘型谷胱甘肽S-转移酶在胃癌及癌前病变的表达 | 郭山春(176) |
| 101. 单克隆抗体SC6在胃癌及胃粘膜癌前病变中的分布 | 石正(176) |
| 102. 单克隆抗体SC6对原发性和转移性胃癌的免疫组化观察 | 赵国清(177) |
| 103. 单克隆抗体SC12在胃癌及其有关病变中的反应 | 吕振涛(177) |
| 104. SC12相关抗原在胃癌中的分布及其诊断价值 | 赵国清(178) |
| 105. SC13A抗原在胃癌组织中的表达 | 张丽辉(178) |
| 106. 胃癌血管内皮细胞增生的组织形态学研究 | 高国林(179) |
| 107. 胃癌单克隆抗体MG ₇ 相应抗原与DBA受体在胃癌细胞中的电镜双标记定位 | 丁杰(179) |
| 108. 新肿瘤相关抗原MG-AgS在肺癌中的免疫组化研究 | 刘节(179) |
| 109. 胃癌单克隆抗体MG ₇ 在胆囊癌免疫组化检查中应用的探讨 | 刘祖楨(180) |
| 110. 胃癌组织中的内分泌细胞的分布及生物学特征 | 范平(180) |
| 111. 胃癌癌周肠上皮化生组织中内分泌细胞的分布及意义 | 范平(180) |
| 112. 胃癌及胃慢性病变细胞核DNA含量的研究 | 李文彬(181) |
| 113. 癌胚抗原与MG ₇ 法对活检胃粘膜的免疫组化观察 | 王仰坤(181) |
| 114. 放射免疫沉淀分析法检测胃癌相互抗原MG ₇ Ag及其意义 | 李耕(182) |
| 115. 胃、肠癌组织中癌胚抗原免疫化学的研究 | 何中秋(182) |
| 116. 癌胚抗原在乳腺囊性增生组织中的表达及其意义 | 倪桂宝(183) |
| 117. 使用抗人大肠癌细胞单克隆抗体SC6对大肠未分化癌 与恶性淋巴瘤鉴别诊断的免疫组化研究 | 李健(183) |
| √118. 单抗SC7对大肠癌及腺癌免疫组化检测应用评价 | 王建清(183) |
| 119. MC ₃ 单抗对大肠息肉的免疫组化研究 | 王琳(184) |
| √120. 结肠癌单抗MC ₃ 在大肠癌及癌旁病变的表达 | 郭山春(184) |
| 121. APAAP免疫细胞化学技术及其在大肠病变中MC ₃ 抗原检测的应用 | 刘节(185) |
| 122. 结直肠肿瘤花生凝集素受体半乳糖氧化酶—雪夫氏法研究 | 陈丽荣(185) |
| 123. 胆囊癌组织中胃泌素和α-抗胰蛋白酶的分布及生物学意义 | 杨竹林(185) |
| 124. 食管癌及癌旁组织内胃泌素含量测定与免疫组化研究 | 李振峰(186) |
| 125. 兔抗人胃泌素多克隆抗体在胃癌检测中的应用 | 田玉旺(186) |
| 126. 肿瘤标志物在胃肠道小细胞恶性肿瘤鉴别诊断中的应用价值 | 马世英(186) |
| 127. 抗上皮膜抗原单抗的研制鉴定与初步应用 | 程正(187) |
| 128. 肌肉标志结蛋白单抗研制与初步应用 | 邓华瑜(187) |
| 129. 抗Tg-McAb的制备方法及其基本特性研究 | 赵劫(188) |
| 130. Kaposi瘤的临床病理和免疫组化观察 | 刘旭明(188) |
| 131. 微波技术在免疫组化上的应用 | 桑肇瑞(189) |
| 三、生化部分 | |
| 1. 胃癌相关寡糖蛋白纯化及特性的初步研究 | 汪森明(190) |
| 2. 肝细胞癌α-L-岩藻糖苷酶的某些生化特性 | 屠振兴(190) |
| 3. γ-谷氨酰胺转移酶(γ-GTP)的纯化及其特性的研究 | 关赛芳(190) |
| 4. 胃癌患者胃液、粪便、血清中癌相关抗原的免疫印迹分析 | 费丽华(191) |

5. 肺癌患者血清肌酸激酶同工酶 BB 活性研究 邢祖林(191)
6. 血清碱性蛋白对监测癌患者术后复发、转移的评价 晏先开(191)
7. 用单克隆抗体酶免疫法及配体标记法对 80 例乳腺癌病人
 雌激素受体及孕激素受体的测定 李 振(192)
8. 多胺与胃癌的临床研究 陆大权(193)
9. 恶性肿瘤患者尿腐胺、精胺的测定及其临意义 曾小澜(193)
10. 一种新的肿瘤标志物——人尿中假尿嘧啶核苷酸研究 王科太(194)
11. 尿液中 L-岩藻糖检测对恶性肿瘤诊断价值的初步探讨 王秀钦(194)
12. 抗人胃癌单克隆抗体 G8511 用于胃癌的胃液诊断研究 李成刚(194)
13. 血清和支气管—肺泡灌洗液中心钠素、铁蛋白
 及分泌型 SIgA 测定对肺癌的诊断意义 杨德昌(195)
14. 膀胱癌中 Ha-ras 癌基因点突变的检测及意义 邹 练(195)
15. 55 例原发性肝癌中胰岛素样生长因子 2, P21ras 的表达——光镜免疫组化定位 张劲风(196)
16. Rb 基因在肿瘤及肿瘤细胞系中结构异常的研究 林汝仙(196)
17. 用 PCR 方法检测肺癌中 myc 癌基因的扩增 徐 梅(196)
18. P53 突变基因在星形细胞瘤的表达 李 青(197)
19. P53 在涎腺肌上皮瘤中的表达 刘树民(197)
20. 常见肿瘤中抗癌基因 P₅₃ 异常的研究 党进军(198)
21. 浸润性乳腺癌 P₅₃ 基因产物的增强表达 李春海(198)
22. 胃癌癌基因扩增及其临床相关性的初步研究 黄 焰(198)
23. 抗癌基因 P₅₃ 产物在胰腺癌组织中的表达与分布 周 莉(199)
24. 癌基因(c-myc, c-erbB2)和抑癌基因(RB, P₅₃)探针在乳癌冰冻
 切片的原位杂交 张贺秋(199)
25. 人大肠癌的流术细胞免疫分析 田竟生(200)
26. PCR 检测骨髓移植后慢粒白血病微小残留病 王 波(200)
27. 肝癌患者 LAK 活性、IL-2 活性和 IL-2R 表达的研究 张方信(201)
28. 肝癌单抗-RTA 结合物的制备及其细胞毒性质 林金容(201)
29. 白血病细胞分化抗原测定在形态学分类不明的白血病中的鉴定价值 董 维(202)
30. 淋巴因子诱导的细胞毒细胞 LICC 抗肿瘤作用及其表型的研究 曹容华(202)
31. 抗 G422 单克隆抗体¹²⁵I 免疫脂质体在胶质瘤上滞留与清除的实验研究 李德山(203)
32. 诱导分化后的膀胱癌细胞表面 BB369 相关抗原的表达 任礼勤(203)
33. ⁹⁰Y 标记单克隆抗体的研究 张锦明(203)
34. ^{99m}Tc 标记抗 CEA 单克隆抗体作肠癌放射免疫断层显像的临床研究 郭大良(204)
35. 整体放射自显影与 SPECT 扫描对抗体交联物肿瘤定位的综合分析 乔泰东(204)
36. 131I-抗-TgMcAb 对人甲状腺肿瘤放射免疫显像的讨论 马庆杰(205)
37. 前列腺癌的放射免疫显像 郝晓柯(205)
38. 131I 标记 CL3 单克隆抗体在荷瘤裸鼠内注射后体内分布及免疫显像 方永鑫(206)
39. 131I 标记抗 CEA 单克隆抗体在卵巢癌人体内血药
 动力学及人抗鼠免疫反应的研究 李贵平(206)
40. 抗肺癌免疫光敏剂的制备及其对肺癌靶细胞的杀伤作用 颜江华(207)
41. 鼠抗人肝癌单克隆抗体 Hab₁₈-葡聚糖-阿霉素结合物
 在荷瘤裸鼠体内的放免定位及导向治疗的实验研究 何志龙(207)
42. 肝癌免疫导向治疗的临床前实验研究 随延仿(208)
43. 柔红霉素偶联抗人肝癌铁蛋白抗体对人肝癌细胞的特异杀伤作用 陈东泉(208)
44. 脑肿瘤与转铁蛋白受体 单爱军(209)

| | |
|---|----------|
| 45. 人肝癌细胞的诱导分化研究 | 张 宪(209) |
| 46. 人胎盘谷胱甘肽 S-转移酶的简易纯化方法及抗血清制备与检测 | 张乃哲(210) |
| 47. 胰腺相关 SC6 抗原的纯化、特征及其意义 | 郭晓钟(210) |
| 48. 人结肠癌相关抗原的制备与性质分析 | 施 维(211) |
| 49. 重组蛋白 G 的纯化及其在免疫学分析中的应用 | 王园园(211) |
| 50. 大鼠肌肉 6-磷酸葡萄糖异位酶纯化和生化特性及其在肿瘤研究中的应用 | 郝秀娟(212) |
| 51. 牛嗜铬颗粒蛋白的提纯及抗血清、单克隆抗体制备 | 郝钟林(212) |
| 52. 抗人肝癌铁蛋白单克隆抗体的高效液相色谱纯化 | 付承华(213) |
| 53. 肝胆肿瘤患者血清七种胆汁酸的 HPLC 分析研究 | 刘树业(213) |
| 54. 消化道癌患者红细胞内超氧化物歧化酶含量变化及其临床意义 | 贺少枫(213) |
| 55. 原发性肺癌乳酸脱氢酶(LDH)测定的临床意义 | 孙 慨(214) |
| 56. 某些恶性肿瘤低密度脂蛋白代谢特点的初步探讨 | 王希平(214) |
| 57. 酶免疫——醋酸纤维素薄膜电泳法对大肠癌患者粪便 相关抗原的检测 | 张晓平(215) |
| 58. 胃癌、大肠癌组织超氧化物歧化酶及超弱发光的临床研究 | 王亦根(215) |
| 59. 胃癌患者血浆胃动素含量变化 | 黄裕新(215) |
| 60. 肺癌患者血浆纤维连接蛋白和因子Ⅷ相关抗原变化的研究 | 何积银(216) |
| 61. 简易快速微量 γ -GT 测定试剂盒的研制 | 袁振铎(216) |
| 62. 二胺氧化酶放射化学法测定及其临床应用 | 杨山钟(216) |
| 63. 血清 α -L-岩藻糖苷酶同工酶诊断原发性肝癌的初步探讨 | 屠振兴(217) |
| 64. 超氧化物歧化酶与过氧化脂质比值在肿瘤监测中的意义 | 姜春义(217) |
| 65. 恶性肿瘤患者过氧化脂质测定及结果分析 | 陈淑珍(217) |
| 66. 肿瘤患者 V_E 过氧化脂质的水平测定及结果分析 | 顾德君(218) |
| 67. 人表皮生长因子及受体在人结肠癌中的表达 | 张 捷(218) |
| 68. 人胃肠肿瘤雌激素受体水平与临床病理变化的关系 | 张 镜(218) |
| 69. 肿瘤细胞系 PHA-E 标志 | 丁邦裕(219) |
| 70. 尿纤维蛋白(原)降解物作为尿路肿瘤标志的初步探讨 | 崔嘉陵(219) |
| 71. 太钢焦化厂肺癌高发人群尿酸、精胺的测定 | 曾小澜(220) |
| 72. 血液病患者血、尿酸溶性蛋白检测的临床意义 | 张翠萍(220) |
| 73. Dot-ELISA 粪潜血试验检验大肠癌的初步研究 | 沈德钧(220) |
| 74. 胸水超氧化物歧化酶(SOD)与癌胚抗原(CEA)联合测定诊断意义的探讨 | 甄艳芬(221) |
| 75. CA-50IRMA 在结核性恶性胸水鉴别诊断中的初探 | 陶光州(221) |
| 76. 肺癌并恶性胸水的临床病理分析 | 李敏华(221) |
| 77. 59 例腹水多参数检测的临床评价 | 文国义(222) |
| 78. 四种指标联合检测诊断恶性胸腹水的价值 | 王 颖(222) |
| 79. 卵巢肿瘤腹水细胞及癌组织细胞的染色体观察 | 黄 勉(223) |
| 80. 染色体和糖结合物检查在渗出液鉴别诊断中的意义 | 梁大强(223) |
| 81. 胃液 SigA 测定对胃癌诊断的探索 | 陆耀武(223) |
| 82. 胃液中三种肿瘤标志物检测对胃癌诊断价值探讨 | 卞华凤(223) |
| 83. 支气管肺泡灌洗液中 β 2-微球蛋白检测诊断肺癌的临床研究 | 张祖贻(224) |
| 84. 支气管—肺泡灌洗液中 CEA 和透明质酸测定对肺癌的诊断价值 | 何积银(224) |
| 85. 胃癌 ras 癌基因产物 P21 表达的免疫组化研究 | 朱人敏(225) |
| 86. 基因 ras 产物 P21 在各种胃癌之表达 | 赵建业(225) |
| 87. 大肠癌及癌旁粘膜 ras 癌基因产物 P21 表达研究 | 王建清(226) |
| 88. ras 癌基因在人乳腺肿瘤中的表达 | 卢绍平(226) |

| | |
|--|----------|
| 89. H-ras 癌基因产物 P21 在肺癌组织中表达水平的研究 | 沈宾鸿(226) |
| 90. 儿童急性淋巴细胞白血病 bcr 基因重排的初步探讨 | 金晓明(227) |
| 91. 35S 和双标记原位杂交方法的建立及 Vigilin 基因在鸡胚和软骨瘤中表达的研究 | 于月波(227) |
| 92. 人体乳腺癌及卵巢癌组织中 c-erb B2 基因的扩增 | 许凯黎(228) |
| 93. 用斑点杂交方法测定免疫核糖核酸对癌细胞基因表达的影响 | 赫 铨(228) |
| 94. 人结肠癌细胞系的细胞遗传学研究 | 李 川(228) |
| 95. 完整细胞打点杂交技术的研究 | 张朝山(229) |
| 96. DNA-限制性片段长度多态性在骨髓移植中的应用 | 曹 华(229) |
| 97. 软骨因子抑制肿瘤细胞生长的研究 | 沈先荣(230) |
| 98. 检测血管发生因子的鸡 CAM 技术 | 付生法(230) |
| 99. 肝癌固化瘤苗的免疫实验研究 | 黄皎琳(231) |
| 100. 带瘤小鼠淋巴细胞白介素-2 受体表达的改变及其机理的研究 | 司秋生(232) |
| 101. 免疫 RNA 诱生 IL-2、细胞毒因子活性的研究 | 赫 铨(232) |
| 102. Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶与肿瘤细胞增殖相关性的实验研究 | 吕桂芝(232) |
| 103. 抗人铁蛋白 Ig-G 柔红霉素偶联物对荷人肝癌裸鼠治疗作用 | 陈 莉(233) |
| 104. 肝癌坏死因子对不同肿瘤原代细胞和细胞株的杀伤效应 | 宋燕爽(233) |
| 105. 钆络合物抗肿瘤作用的实验研究 | 范占如(234) |
| 106. 放射性核素 ¹¹¹ In 标记的抗 CEA 单克隆抗体 (Fab') ₂ 体内 断层显像用于临床诊断消化系统肿瘤 | 庞 雁(235) |
| 107. ¹²⁵ I-抗 Tg-McAb 与甲状腺癌细胞结合的体外实验研究 | 马庆杰(235) |
| 108. 迟发型超敏反应对肺癌患者观察报告 | 耿玉芳(235) |
| 109. 骨肉细胞瘤的诊断与治疗 | 谢雄汉(235) |

列·题·论·文

(第 236~238 页)

文·献·综·述

1. 肿瘤基因标志研究进展

李春海

(军事医学科学院基础医学研究所)

肿瘤占世界和我国人口死亡率第二位,为攻克癌症,许多国家花费巨额资金进行研究,尚未取得突破性进展。目前影像学诊断(包括CT和核磁共振)、化学诊断(包括癌反应,血清学和免疫学指标)及细胞学和组织学诊断是肿瘤诊断的三大支柱,后二者均以肿瘤标志物作为观察指标,用免疫学方法进行测定。肿瘤标志在肿瘤诊断、检测肿瘤复发和转移、判断肿瘤治疗效果和预后以及群体随访观察等均有较大的实用价值。

一、发展概况

从肿瘤标志研究发展过程来看,早在1848年Henry Bence Jones在多发性骨髓瘤患者尿中发现一种特殊蛋白,后来称其为Bence-Jones蛋白,可作为诊断多发性骨髓瘤的诊断指标。Tatarinov(1964)从肝细胞癌患者血清中发现了甲胎蛋白(α -Fetoprotein, AFP),1965年Gold和Freedman从结肠癌组织中发现癌胚抗原(CEA),从而建立在临床上能广泛应用的肿瘤标志物。自1975年Köhler和Milstein成功地创建了淋巴细胞杂交瘤技术,人们利用此生物高技术制备了许多单克隆抗体,产生巨大的社会和经济效益。1979年Koprowski用结肠癌细胞制备单克隆抗体,能识别糖类抗原(Carbohydrate antigen, CA 19-9),从此开始可用各种癌细胞和与癌有关的可溶性抗原制备单克隆抗体,建立一系列特异性较强的肿瘤标志,为肿瘤标志应用开辟了广阔的前景。1976年Bishop发现鸡正常细胞中有与V-src同源基因,称之为细胞或原癌基因,而这些癌基因与肿瘤发生有关,是肿瘤的标志基因,由于他在癌基因研究中的卓越贡献,获得了1989年度诺贝尔医学奖。并将肿瘤标志的研究从分子水平提高到基因水平,为肿瘤基因诊断和治疗奠定了基础。

肿瘤标志(Tumor marker)是1978年Herberman在美国NCI召开的“人类肿瘤免疫诊断”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大家确认,并开始公开引用。近年来由于免疫学、生物化学、分子生物学、细胞工程学和遗传工程学及其相应新技术的发展,现已发现有肿瘤特异性抗原及相关抗原、激素、受体、酶和同工酶、癌基因、抗癌基因与肿瘤相关基因及其产物,以及有关的单克隆抗体等多种肿瘤标志物。而肿瘤标志不仅与肿瘤诊断,检测肿瘤复发和转移、判断肿瘤治疗效果和预后以及群体随访观察等均有较大价值,而且,肿瘤标志的研究还可以为肿瘤早期发现和从理论上研究肿瘤发生和发展的机理研究开辟新的前景。

二、肿瘤标志研究内容与分类

(一) 研究内容

1988年9月23日瑞典斯德哥尔摩举行的第五届国际肿瘤标志会议上,在国际肿瘤标志学会主席John Klavins和Manfred Luthgens主持下,对肿瘤标志研究内容和概念进行了讨论,并提出肿瘤标志研究内容包括:生物化学、免疫组织化学和肿瘤免疫显像。作者认为随着分子生物学的发展,实际上还应将基因诊断和基因治疗作为肿瘤标志研究的重要内容之一。

1. 生物化学肿瘤标志物是肿瘤细胞产生并分泌到体液中,可用无损性分析方法进行定量测定的物质。由于肿瘤标志物含量与肿瘤活动度有关,所以它对于肿瘤病人的监测是很有意义的,肿瘤标志对于绝大多数肿瘤病人的预后、监视和疗效观察是一种有效的工具,但目前还不能用于筛选。肿瘤标志血清学诊断的测定表明,它仅能表示相对趋势,而不是绝对值或阈值。

2. 用免疫组织化学技术, 可从形态学上详细阐明细胞分化、增殖和功能变化的情况。因此, 这将有助于确定肿瘤组织类型、预后和临床特征的分析。

3. 肿瘤免疫显像技术的价值是有助于确定肿瘤生长的部位, 在外科手术中也发现放射性标记的肿瘤标志物抗体积蓄的组织和器官。

4. 基因诊断技术是指利用 DNA 重组技术, 通过分析基因结构和功能的改变进行有关疾病(包括肿瘤)发病机理研究和诊断的一种方法。近年来由于分子生物学突飞猛进的发展, 癌基因、抗癌基因和转移抑制基因及其产物也是肿瘤标志物重要研究内容。正在以它特有的高灵敏度和高特异性, 以及能应用基因诊断技术直接查明在基因水平变化的优点, 已开始应用于肿瘤诊断和病因学的研究, 正在由实验室研究向临床应用发展。

(二) 肿瘤标志物的分类

目前肿瘤标志物尚无统一的分类和命名, 最早根据其生物化学和免疫学特性分为肿瘤抗原(胚胎性抗原、癌相关抗原和糖链抗原), 酶和同工酶, 激素及癌基因产物, 后来米岛学等根据 Waldmann 和 Herberman 分类, 又将肿瘤标志物分为癌胚蛋白和多胎蛋白、组织和器官相关蛋白、激素、肿瘤生长因子、病毒抗原、癌基因、抗癌基因及其产物、酶和同工酶、癌基因病毒的整合 DNA、含糖链蛋白、细胞器、淋巴因子和免疫复合物。上述分类均不理想, 而且复杂繁琐, 我们结合日本河合忠根据肿瘤标志物的来源与分布, 将其分为五类:

1. 原位性肿瘤相关物质: 在同类正常细胞此类物质含量甚微, 但当细胞癌变时迅速增加, 如 Bence-Jones 蛋白, 各种细胞内的酶, 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就更明显, 由于正常细胞或组织均有一定含量, 其特异性不强。

2. 异位性肿瘤相关物质: 此类物质是由恶变的肿瘤细胞产生, 不是同类正常细胞的组分, 如异位性激素, 在肺癌时 ACTH 明显升高, 有神经元特异性烯醇化酶, 它分布在神经系统, 而小细胞肺癌 NSE 明显增加, 这类物质表达特异性较强。

3. 胎盘和胎儿性肿瘤相关物质: 癌细胞的特点是无限增殖, 并向周围组织浸润和转移, 甚至向远隔组织转移, 而胎盘绒毛细胞和胎儿组织细胞也有这样特点, 但胎儿成长过程中这种增殖是可以控制的。当胎儿成长后, 有一些物质就消失, 但在成人组织细胞癌变时, 这类胎盘性或胚胎性物质又产生或表达就会引起癌变。它可分为三类: 癌胚性物质, 如 CEA、AFP、BFP 和 TPA; 癌胎盘性物质如妊娠蛋白(SP)、激素(hCG, PL)、酶和同工酶以及癌胚性与胎盘性物质。

4. 病毒性肿瘤相关物质: 凡能在人或动物引起肿瘤或细胞恶性转化的病毒, 统称为肿瘤病毒, 并分为 RNA 和 DNA 肿瘤病毒, 它们在与细胞相互作用方面表现不同。与肿瘤有关的病毒有 HTLV-1 病毒与成人 T 细胞白血病有关; EB 病毒(Burkitt 淋巴瘤); HS 病毒(宫颈癌与皮肤癌); HB 病毒(肝癌)和人巨细胞病毒等。

5. 癌基因、抗癌基因及其产物: 癌是基因性疾病, 基因突变和调控异常可促使癌变, 在癌变中首先是各种致癌因素诱发癌基因激活和抗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, 而癌基因和抗癌基因是肿瘤基因标志物, 前者已有许多详细介绍和综述文章, 本文重点介绍近年来肿瘤基因标志研究进展。

三、肿瘤基因表型与肿瘤基因异常表达的关系

(一) 肿瘤是基因疾病

细胞遗传特性表明, 所有细胞均由基因相同细胞衍化而来, 一旦细胞癌变, 癌的特征也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基因的异常改变。

1. 正常基因丢失或激活可导致癌变。正常细胞含有细胞癌基因或称原癌基因及抗癌基因, 当前者被激

活进行表达或后者失活,均会导致细胞增殖失控和癌变。

2. 病毒癌基因掺入正常细胞,并在细胞中表达也会引起癌变。

3. 理化致癌剂引起基因损伤也可产生癌变。化学致癌剂或物理因素(射线)以蛋白质和核酸作为靶物质,以DNA为靶分子,使基因产生突变、错位、倒转、插入、重排、断裂等一系列结构损伤,而导致癌变。

4. 生殖细胞基因突变可致家族性肿瘤易感性。遗传性疾病是由于基因缺陷所造成的,有一些可转化为肿瘤,如着色性干皮病,由于先天性缺乏DNA修复酶系,受紫外线照射后DNA产生的损伤不能修复,并极易发展为皮肤癌。此外,家族性腺病样肠息肉为常染色体遗传疾病,主要由于生殖细胞内等位基因突变,造成遗传缺陷,获得某种肿瘤的易感性,在后天外界因素影响下诱变为肿瘤。

5. 癌基因及抗癌基因与癌变的多基因、多阶段学说。癌的发生与发展过程可分为起动的(initiation)、促进(promotion)、转化(conversion)和进展(progression)四个阶段。Johns Hopkins大学Feron和Vogelstien提出大肠癌癌变多阶段遗传模型,此模型对其他常见肿瘤也有一定代表性:首先大肠癌发生与多层次和多种癌基因激活及抗癌基因失活有关,而后者更为重要;无论良性或恶性肿瘤均与基因突变有关,前者的突变数较少,后者至少需4~5个基因突变;此外,癌变还与突变次序有关,并需要一定次数的积累;在有些情况下,抗癌基因中单个等位基因突变也能出现表型改变。

由此可见,基因是决定细胞增殖、生长、分化的关键因素,其突变无论是致癌剂引起的体细胞基因突变或/和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,均可使基因表达发生紊乱,以致进行异常表达,出现异常表型,影响细胞形态和生物活性,导致癌变发生。而这些变化均是肿瘤基因标志研究的内容和基础。

(二) 肿瘤发生与肿瘤基因标志和肿瘤表型标志的关系

在细胞癌变过程中,癌细胞生物学特性主要为永生化和转移,即无限制地增殖,分化不良,浸润周围组织和向邻近组织转移、扩散,这些均由致癌因素引起靶细胞基因表达异常和调控异常的结果,表现为蛋白质合成紊乱,产生异常的酶和同工酶、胚胎性抗原和异位性蛋白、激素等,这些均为肿瘤基因表型标志(简称表型标志)。它们出现于癌细胞转化和临床进展阶段,可作为一般临床诊断、判断疗效、观察复发、鉴别诊断的指标,但不能进行早期诊断,更不能反映癌前病变。

而基因突变和表达异常等肿瘤基因标志,则能反映癌细胞处于癌前起动阶段的变化,可用于早期诊断,但其检测方法较为复杂,这两类标志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),但如联合应用可较全面评价肿瘤发生、发展情况和提高诊断效率。

表1 对肿瘤基因和表型标志在临床应用的评价

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

* 临床应用的可行性

三、肿瘤基因标志——癌基因和抗癌基因

(一) 癌基因

1. 癌基因、原癌基因和病毒癌基因的基本概念

原先将引起肿瘤基因统称为癌基因,也称为转化基因,现经研究表明,癌基因是指细胞或病毒中存在的、能诱导正常细胞转化、并使其获得一个或更多的新生物特性的基因。各种动物细胞基因组中普遍存在与病毒癌基因相似的序列,参与细胞生长与代谢的基因在正常情况下不表达或仅是有限表达,当其被激活时则

表2 人癌基因的分类、生物学功能及其与肿瘤的关系

| 类 | 癌基因 | v-onc | 染色体上的位置 | 癌基因产物 | | 激活机理 | 相关的肿瘤 |
|------|-------------|-------------------|---------------------------------|---------|-----------------|------------|----------|
| | | | | 分子量(kD) | 性质 | | |
| ① | c-sis | + | 22q ¹²⁻¹³ | 28 | PDGF-B | (T)exp | 脑肿瘤, 肉瘤 |
| | TGF-A | | 2p ¹³ | 6 | TGF- α | (T)exp | 乳癌 |
| | hst-1 | | 11q ^{13.3} | 22 | FGF类 | T amp.exp | 食道癌, 乳癌 |
| | FGF-5 | | 4q ²¹ | 29 | FGF类 | T exp | 肝癌, 膀胱癌 |
| | FGF-6 | | | | | T | |
| | int-2 | | 11q ^{13.3} | 30~33 | FGF类 | (T) amp | 乳癌 |
| ② | c-erbB-1 | + | 7p ¹¹⁻¹³ | 170 | TPK, EGF受体 | (T) amp | 上皮癌 |
| | neu(erbB-2) | | 17q ²¹ | 185 | TPK, EGF受体 | T (mut)amp | 乳癌等 |
| | c-ros | + | 6q ²² | | TPK, EGF受体 | T exp | 脑肿瘤 |
| | c-trk(oncD) | | 1q ²⁵⁻³¹ | 70 | TPK, EGF受体 | T TL | 大肠癌 |
| | c-met | + | 7q ²¹⁻³¹ | 140 | TPK, EGF受体 | T(amp) | |
| | c-fms | + | 5q ³³⁻³⁴ | 170 | TPK, CSF-1受体 | exp | AML |
| | c-kit | + | 4q ¹¹⁻¹³ | 145 | TPK, CSF-1受体 | exp | 脑肿瘤 |
| | c-ret | | | 95 | TPK, CSF-1受体 | T exp | 神经母细胞瘤 |
| | c-eph | | 7 | 108 | TPK, CSF-1受体 | T exp | 大肠癌, 肺癌等 |
| ③ | c-src | + | 20q ¹²⁻¹³ | 60 | TPK | (T)exp | 大肠癌 |
| | c-yes | + | 18q ^{21.3} | 61 | TPK | amp | 胃癌 |
| | c-fgr | + | 1p ³⁴⁻³⁶ | 60 | TPK | exp | 神经母细胞瘤 |
| | c-tco | | | 52 | TPK | T? | 甲状腺癌 |
| | c-abl | + | 9q ³⁴ | 145 | TPK | (T) TL | CML, ALL |
| ④ | c-raf-1 | + | 3p ^{24.25} | 74 | S/T·PK | T exp | 肾癌(肝癌) |
| | A-raf | | Xp ^{21-q¹¹} | 68 | S/T·PK | (T) exp | 肝癌 |
| | B-raf | + | | | S/T·PK | T T | |
| | c-mos | + | 8q ¹¹⁽²²⁾ | 41 | S/T·PK | (T)(TL 小鼠) | 骨髓瘤 |
| ⑤ | c-H-ras | + | 11p ^{15.5} | 21 | GTP ase | T mut.amp | 膀胱癌等 |
| | c-K-ras | + | 12p ^{12.1} | 21 | GTP ase | T mut.amp | 肝癌, 大肠癌等 |
| | c-N-ras | | 1p ²²⁽¹⁻¹³⁾ | 21 | GTP ase | T mut.amp | AML等 |
| ⑥ | c-myc | + | 8q ²⁴ | 62 | DNA结合蛋白 | (T)TL. amp | B淋巴细胞瘤 |
| | N-myc | | 2p ²³⁻²⁴ | 60~64 | DNA结合蛋白 | (T) amp | 神经母细胞瘤 |
| | L-myc | | 1p ³² | 40 | DNA结合蛋白 | amp | 肺小细胞癌 |
| | c-myb | + | 6q ²² | 75 | DNA结合蛋白 | amp | AML |
| | c-ets-1 | + | 11q ²³⁻²⁴ | 54 | | TL.amp | AML等 |
| | c-ets-2 | | 21q ^{22.3} | 56 | | | |
| | c-fos | + | 14q ²¹⁻²⁴ | 55 | | exp | 多种 |
| TP53 | | 17p ¹³ | 53 | | (T) exp(多种), TL | 骨肉瘤 | |
| ⑦ | c-dbl | | | 115(66) | 与细胞骨架相关 | T | B淋巴细胞瘤 |
| | c-lca | | 2q ¹⁴ | | | T | 肝癌 |
| | bcl-1 | | 11q ^{13.3} | | | TL | B淋巴细胞瘤 |
| | bcl-2 | | 18q ^{21.3} | 26(22) | | TL | 滤胞性淋巴瘤 |
| | mcf-2 | | X | | | | |
| | mas-1 | | | 36 | 膜蛋白 | T | |
| | onc F | | | 83 | | T | |

注: ①生长因子, ②生长因子受体, ③非受体型蛋白激酶, ④丝氨酸蛋白激酶, ⑤GTP结合蛋白, ⑥核内蛋白, ⑦其他

激活机理: T: 由转化基因检出 (T): cDNA的变化以转化能力表示 exp: 过度表达 amp: 扩增 TL: 染色体易位与重排 mut: 点突变