

第十章

肿瘤的生物化学诊断



教学目标与要求

- ❖ **掌握：** 肿瘤标志物的定义和分类以及AFP、CEA、CA125、CA19-9、CA15-3、HCG、PSA、NSE等常见肿瘤标志物的临床意义。
- ❖ **熟悉：** 肿瘤标志物检测的影响因素，尤其是质量控制。
- ❖ **了解：** 基因类肿瘤标志物的研究进展，肿瘤标志物的临床应用价值及范围。

目 录

1

肿瘤与肿瘤标志物的概念

2

肿瘤标志物的临床应用

3

常见肿瘤标志物及其临床意义

4

肿瘤标志物检测的影响因素

第一节 肿瘤与肿瘤标志物的概念

一、肿瘤的发生机制

各种致瘤因素 → 基因水平 → 生长调控失常 → 克隆性异常增生 → 肿瘤

- ✦ 肿瘤发生的整个过程分为**启动**（initiation）、**促进**（promotion）和**演进**（progression）三个阶段。
- ✦ 每一阶段具有自己的特点，各阶段又互相连续及过渡，难以截然划分。



致癌物

化学类

多环芳香烃、芳香胺、烷化剂、亚硝胺、氯乙烯

物理类

放射性辐射、紫外线

生物类

病毒、真菌

肿瘤的分类

依据肿瘤细胞的**生长速度**、对机体的**侵袭能力**和**播散**等生物学行为，分为两类：

良性

与相应正常细胞相似，呈缓慢、膨胀性生长，与正常组织分界明显，大多数可被完全切除而不复发，对人体危害较小。

恶性

与相应正常细胞有较大的差异，生长速度快，不受机体控制而恶性增生、浸润和转移，并有明显的异形性，对人体危害大。

二、肿瘤标志物及分类

肿瘤标志物的定义：

- ✦ **肿瘤标志物 (tumor marker, TM)** 是指在恶性肿瘤发生和增殖过程中，由肿瘤细胞的基因表达而合成分泌的或是由机体对肿瘤反应而异常产生和 / 或升高的，反映肿瘤存在和生长的一类物质，包括蛋白质、激素、酶(同工酶)、多胺及癌基因产物等。
- ✦ TM存在于病人的肿瘤细胞和组织中，血液、体液、细胞或组织中。

理想的肿瘤标志物的特征：

- ①是恶性肿瘤**特有**的物质，或与良性疾病比较在质和量上有显著差异的物质，可协助判断有无恶性肿瘤；
- ②在血液、体液或肿瘤组织中有一**定含量**，能通过生物化学、免疫学或分子生物学方法检测出；
- ③其**浓度**在一定程度上能反映肿瘤细胞负荷量，和癌症的发展、转归有较好相关性，有助于评价疗效，预测肿瘤的复发与转移；
- ④取样容易，检测方法简便、特异性和灵敏度较高，费用合理。

第二节 肿瘤标志物的临床应用

一、肿瘤的早期发现

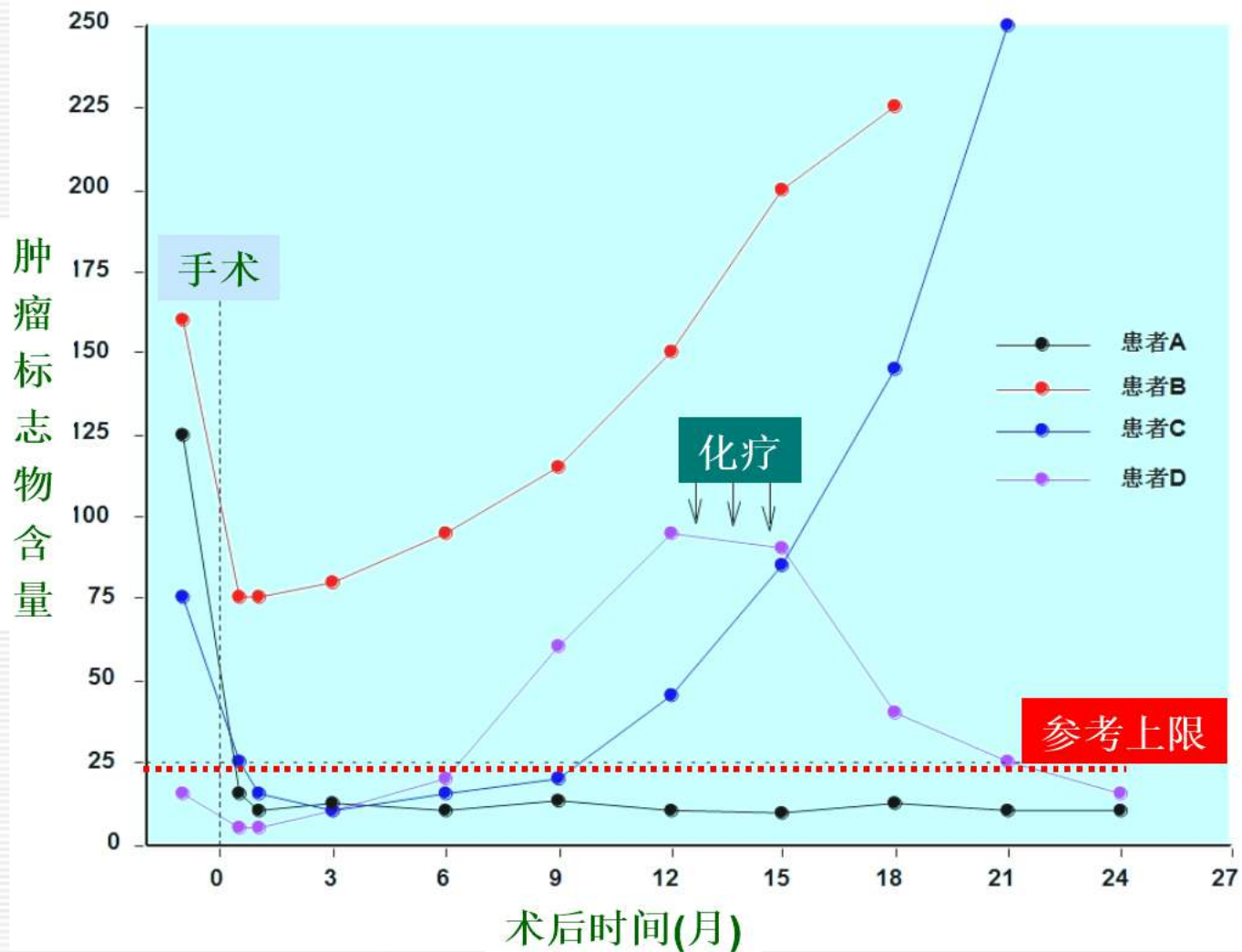
- ✿ 肿瘤是单克隆的产物，由单一肿瘤细胞分化而来。生化标志最低检测限为 10^8 细胞。
- ✿ 大部分的肿瘤标志物既无器官特异性，又无肿瘤特异性。
- ✿ 一般不主张对大范围的无症状人群的肿瘤筛查。只有一些TM对某些肿瘤有较高的诊断敏感性，可用于高危人群该肿瘤筛选（PSA和AFP）。

二、肿瘤的鉴别诊断与分期

- ✦ PSA的含量高低可区别良恶性
- ✦ TM检测可有助于临床分期

三、肿瘤的预后判断

- ✦ 大部分肿瘤标志物的浓度动态变化测定值与肿瘤治疗效果相关。
- ✦ 肿瘤标志物浓度下降程度反映了治疗成功程度。
- ✦ 肿瘤标志物在肿瘤的复发和转移的早期检出上具有特别重要的意义。
- ✦ 肿瘤标志物的血清浓度与肿瘤的发展具有良好的相关性，作为病情观察和疗效跟踪是其最重要的临床应用。



肿瘤标志物检测与疗效监测

四、影响血液和体液中TM浓度的因素

- ✿ 肿瘤的大小和肿瘤细胞的数目。
- ✿ 肿瘤细胞合成和分泌TM的速度。
- ✿ 肿瘤组织的血液供应好坏，血液供应差，TM低（肌肉组织、实体瘤）。
- ✿ 肿瘤细胞是否有坏死和坏死程度。
- ✿ 肿瘤细胞的分化程度和肿瘤的分期。
- ✿ 肿瘤细胞是否表达和合成TM。
- ✿ 肿瘤在体内的降解和排泄速度。

常见肿瘤的标志物联合检测

| 肿瘤类型 | 肿瘤标志物(按检测的顺序排) |
|------|--------------------------|
| 肺癌 | NSE+CYFRA 21-1+CEA+SCCA |
| 肝癌 | AFP+CEA+AFU |
| 乳腺癌 | CA15-3+CEA |
| 胃癌 | CA72-4+CEA+CA242+CA19-9 |
| 结肠癌 | CEA+CA19-9+CA242+ CA72-4 |
| 胰腺癌 | CEA+CA19-9+CA242+CA50 |
| 卵巢癌 | CA125+CEA+ CA72-4 |
| 子宫颈癌 | CEA+SCCA |
| 前列腺癌 | FPSA/TPSA+PAP |
| 鼻咽癌 | CEA+SCCA+EBV |

细胞角蛋白片段

鳞状细胞癌抗原

游离前列腺特异抗原
与总前列腺特异抗原
的比值

EB病毒

第三节 常见肿瘤标志物及其临床意义

- 一 胚胎性抗原肿瘤标志物
- 二 糖类抗原肿瘤标志物
- 三 激素肿瘤标志物
- 四 酶类肿瘤标志物
- 五 蛋白类肿瘤标志物
- 六 基因类肿瘤标志物

肿瘤标志物的分类

- ✦ 肿瘤标记物的来源和性质非常复杂，对肿瘤标志物的分类，目前有多种分类方法，尚无统一公认的标准。
- ✦ 目前采用较多的是根据肿瘤标志物的**生物化学和免疫学特性**进行分类，包括胚胎抗原类、糖类、激素类、酶类、蛋白类、基因类及其他标志物（见下表）。

常见的肿瘤相关标志物

| 分类 | 主要标志物 | 相关肿瘤 |
|-------|---|---|
| 胚胎抗原类 | 甲胎蛋白(AFP) 癌胚抗原(CEA) | 肝细胞癌、胚细胞癌(非精原细胞瘤) 结肠癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌等 |
| 糖类 | 糖类抗原19-9(CA19-9) 糖类抗原15-3(CA15-3) 糖类抗原125(CA125) 糖类抗原72-4(CA72-4) 糖类抗原242(CA242) 鳞状细胞癌抗原(SCCA) | 胰腺癌、胃肠癌、肝癌 乳腺癌、卵巢癌 卵巢癌、子宫肉膜癌 胃癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌 胰腺癌、结肠癌 头颈癌、食道癌、肺癌等鳞状细胞癌 |
| 激素类 | 人绒毛膜促性腺激素 儿茶酚胺类物质 降钙素 生长激素 催乳素 | 胚胎绒毛膜癌、睾丸恶性肿瘤 嗜铬细胞瘤 甲状腺髓质恶性肿瘤 垂体腺瘤、肾癌、肺癌 垂体腺瘤、肾癌、肺癌 |

常见的肿瘤相关标志物

| 分类 | 主要标志物 | 相关肿瘤 |
|------|---------------------------------|----------------|
| 酶类 | 前列腺特异性抗原(PSA) | 前列腺癌 |
| | 前列腺酸性磷酸酶 (PAP) | 前列腺癌 |
| | 神经元特异烯醇化酶(NSE) | 小细胞肺癌、成神经细胞瘤 |
| | α -L-岩藻糖苷酶(AFU) | 肝癌 |
| | 碱性磷酸酶(ALP) | 骨恶性肿瘤、肝癌、前列腺癌 |
| 蛋白质类 | γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT) | 肝癌、胆管癌 |
| | 细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1) | 肺癌 |
| | 组织多肽抗原(TPA) | 胰腺癌、乳腺癌等 |
| | 铁蛋白 | 霍奇金病、白血病、肝癌 |
| | β_2 -微球蛋白 | 多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病 |
| | 本周氏蛋白 | 多发性骨髓瘤、游离轻链病 |

常见的肿瘤相关标志物

| 分类 | 主要标志物 | 相关肿瘤 |
|--------|-------|-------------------|
| 基因类 | | |
| 1.癌基因 | H-ras | 膀胱癌、肉瘤、肺癌 |
| | K-ras | 肺癌、结肠癌、乳腺癌 |
| | N-ras | 神经母细胞瘤、畸胎瘤 |
| | c-myc | 乳腺癌、胃腺癌、急性粒细胞白血病 |
| 2.抑癌基因 | p53 | 小细胞肺癌、骨肉瘤、结肠直肠癌 |
| | Rb | 视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌 |
| | DCC | 结肠直肠癌 |
| 其他 | 唾液酸 | 肺癌、乳腺癌、子宫颈癌、胃肠道肿瘤 |
| | 多胺 | 尿道癌、肺癌、胃肠道癌 |

一、胚胎性抗原肿瘤标志物

✿ (一) 甲胎蛋白

✿ (二) 癌胚抗原

(一) 甲胎蛋白 (AFP)

参考范围

成人 <25 μ g/L

CLIA

化学发光免疫分析法

生化
特性

1. AFP在胎儿发育早期分别由卵黄囊和胎肝合成，在胎儿出生后18个月，清蛋白合成增加，AFP浓度下降。
2. 正常成人肝细胞几乎不产生AFP。当肝细胞或生殖腺胚胎组织等癌变时，有关基因重新被激活，又大量表达AFP。

临床意义

- ✦ AFP最大的作用是原发性肝癌临床辅助诊断及高危人群的筛查。
- ✦ 良性肝脏疾病血清中AFP也升高，但95%小于 $200\mu\text{g/L}$ 。
- ✦ 转移性肝癌中，AFP值一般低于 $350\mu\text{g/L} \sim 400\mu\text{g/L}$ 。
- ✦ AFP也用于肝癌的治疗效果及预后评估。
- ✦ 手术后 $\text{AFP} > 200\mu\text{g/L}$ ，提示肝癌组织未完全切除或有转移。若下降后又增高则可能复发。
- ✦ AFP和hCG联合检测可用于睾丸肿瘤的分型和分期。

(二) 癌胚抗原 (CEA)

参考范围

成人 $<5\mu\text{g/L}$

CLIA

生化
特性

1. 一种由641个氨基酸组成的糖蛋白，糖链含岩藻糖、甘露糖、半乳糖以及唾液酸。
2. 胎儿在妊娠两个月后由消化道分泌CEA，出生后消失。
3. 正常成人血清中CEA含量极低，而失去极性的癌变细胞可大量表达分泌CEA进入血液，导致血中CEA水平增高。

临床意义

- ✦ CEA升高主要见于结/直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫及子宫颈癌、泌尿系肿瘤等，一般 $>60\mu\text{g/L}$ 。
- ✦ 良性疾病以及吸烟者血清中CEA也有不同程度的升高，但阳性的百分率较低。
- ✦ 术前CEA水平正常的患者手术治愈率高，术后不易复发。术前CEA已升高者，则大多数已有侵犯和转移，预后较差。

CEA的优势及局限性

- ✦ CEA是一个结肠癌标记物，与CA242联合应用目前被认为是对结肠癌的最佳标记物的搭配。在整个直肠癌治疗期间，CEA是一个有效的监视指标，是发现复发的理想指标，其敏感性高于X线和直肠镜。
- ✦ 只在肿瘤的中晚期才有较显著的升高，也不只局限于某一类肿瘤，因此CEA对多数肿瘤的早期发现与鉴别诊断并无帮助。CEA具有较高的假阳性和假阴性，并不适合用于肿瘤的普查。

二、糖类抗原（CA）肿瘤标志物

- ✦ CA（Carbohydrate antigen）是由于细胞膜糖蛋白中糖基异常而形成的抗原。
- ✦ 当正常细胞转化为恶性细胞时，细胞表面的糖蛋白发生变异，形成了一种和正常细胞不同的特殊抗原，通常存在于肿瘤细胞表面或由肿瘤细胞分泌。

(一) CA 125

参考范围

成人 <35KU/L

CLIA

生化
特性

1. 大分子多聚糖蛋白，存在于胎儿体腔上皮分化而来的心包膜、腹膜、胸膜等组织。
2. 在浆液性卵巢癌、宫颈内膜腺癌、乳腺癌等高度表达。但在黏液性卵巢癌不表达。

临床意义

- ✦ CA125是目前最重要的卵巢癌相关抗原，**主要用于卵巢肿瘤的诊断，疗效观察。**
- ✦ 在鉴别卵巢包块的良恶性上特别有价值，其值的大小与肿瘤大小、肿瘤分期相关。
- ✦ 在疗效方面，CA125持续增高提示进行性发展或治疗效果不佳，而下降则为预后良好和治疗有效的标志。
- ✦ **CA125增高还可见于子宫内膜癌、乳腺癌等恶性肿瘤；女性盆腔炎、子宫内膜异位症等非恶性肿瘤疾病患者。**

(二) CA19-9

参考范围

成人 ≤ 37 KU/L

CLIA

生化
特性

1. 黏蛋白型的糖类蛋白
2. 存在于胰腺、胆道、胃、肠、子宫内膜、涎腺上皮上
3. 正常血清中含量较低，多种消化系统肿瘤细胞大量表达

临床意义

- ✦ CA19-9的检出率以**胰腺癌和胆管癌最高**，是迄今报道的对胰腺癌敏感性最高的标志物。
- ✦ 术前CA19-9水平对预后有一定提示作用，术后则可用作监测肿瘤的复发。
- ✦ 良性疾患时如胰腺炎，胆囊炎和肝硬化，CA19-9浓度也可一过性增高。

(三) CA 15-3

参考范围

成人 $\leq 25 \text{KU/L}$

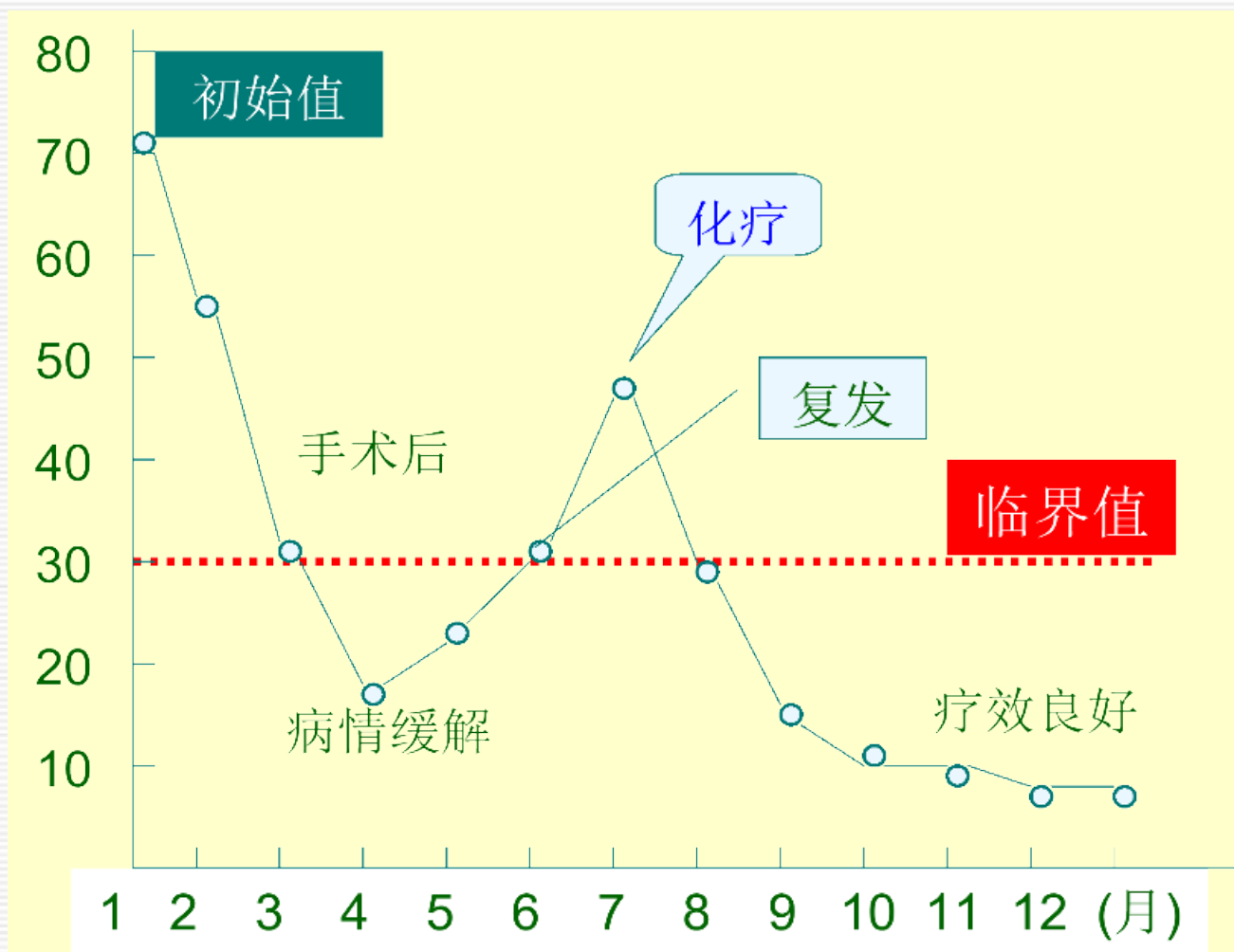
CLIA

生化
特性

1. 糖蛋白类抗原，其抗原决定簇是由糖和多肽两部分组成。
2. 主要在乳腺癌、肺腺癌、胰腺癌等腺癌细胞表达

临床意义

- ✦ 主要用于乳腺癌的辅助诊断及病情监测和预后评估。
- ✦ 良性乳腺疾病、卵巢囊肿等非恶性肿瘤疾病患者，孕妇以及部分肺癌、卵巢癌等恶性肿瘤患者，血清CA15-3也可增高。
- ✦ CA15-3 与CEA联合检测时，可提高乳腺癌早期诊断的敏感性；
- ✦ 与CA125联合检查，用于卵巢癌复发的早期诊断。



CA15-3在乳腺癌治疗中的动态变化

(四) 鳞状细胞癌抗原 (SCCA)

参考范围

成人 $<1.5\mu\text{g/L}$

CLIA

生化 特性

1. 分子量48KD的糖蛋白，是从子宫颈鳞状细胞分离的抗原TA-4的14种亚单位中的一种。
2. 良性和正常的鳞状上皮细胞均含中性组分，而酸性组分仅见于恶性细胞

临床意义

- ✿ SCCA是一种鳞状细胞癌肿瘤标志物，特异性很好，但敏感性较低。
- ✿ 可作为子宫颈鳞癌，肺鳞癌，头颈部鳞癌的辅助诊断指标和预后监测指标，其浓度随病情的加重而增高。
- ✿ 肝炎，肝硬化，肺炎，肾功能衰竭，结核等疾病，也可见血清SCCA轻度升高。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/438120107011006112>