维普资讯 http://www.cqvip.com

110-112

(40)

肿瘤标志物在头颈肿瘤诊断随访中的应用

R739.910.4

临床学院耳鼻咽喉科 梁国庆* 综述 陈佩君 审校

头颈部肿瘤. 诊断. 肿瘤标志物

中图分类号 R739.6

肿瘤标志物(Tumor Marker)是肿瘤细胞或宿主经胞在癌基因及其产生异常表达而反应产生的抗原和生物活性物质，存在于肿瘤细胞的胞浆或胞膜上。可在肿瘤患者的血、尿、渗出液等体液中检测，以提示肿瘤细胞的存在[1,2]。随着现代诊断技术的日新月异，肿瘤标志物的研究在特异性、敏感性、检查方法和临床应用价值方面有了较大发展，成为肿瘤诊断的辅助指标[3,4]。本文将论在头颈肿瘤患者血液中有临床诊断价值的肿瘤标志物。

1 唾液酸(Sialic Acid, SA)

唾液酸是细胞膜糖蛋白、糖脂的结构和功能成分，其化分本质是神经氨酸的N－或酰基衍生物，分子式$C_{11}H_{19}NO_9$，分子量309.3。许多学者通过实验肿瘤和人体肿瘤的研究发现，SA与肿瘤细胞的关系表现在许多癌细胞中唾液酰基转移酶活性增高，癌细胞膜异常的糖基化，可能是新的糖基转移酶的作用。此酶为肿瘤细胞所具有，而在正常细胞中不存在或其量甚微，且癌变细胞中唾液酰基转移酶的活性比对照细胞高2.5～11倍[5,6]。实验证明，肿瘤细胞表面的SA，以其增加的粘附作用，增加大量的肿瘤栓子形成，并加强肿瘤细胞对血管内皮细胞的粘附[7]。有学者认为这是癌细胞逃避免疫攻击的机制，并且和癌细胞的转移有关。血液中SA主要来自细胞膜糖蛋白或糖酯经漏出或细胞溶解而释放人血循环。

Katopodis等[8]发现594例恶性肿瘤患者的脂质结合唾液酸(Lipid－bound sialic acid,LSA)呈阳性，敏感性为88.7%。Klapan等[9]观察337例下咽癌和喉癌病人，发现癌症患者术前LSA增高的占94.4%，肿瘤切除后一月降低，肿瘤完全切除且2年内无复发的患者，术后6－24月LSA稳定于正常水平。肿瘤复发或肿瘤切除不彻底患者于术后6月LSA再度升高。Dreyfuss等[10]在52例头颈鳞癌病人中发现，在活动性病灶中LSA升高为71%，在7例远处转移的病人为100%，在非活动性病灶病人中无升高，指出LSA为头颈鳞癌敏感性标志物.Henn等[11]进行了良、恶性肿瘤病人与正常人常人血清sa水平的比较结果发现肿瘤病人的血清SA深度显著高于正常人($P<0.01$)，并且恶性肿瘤病例中SA水平又显著高于良性肿瘤($P<0.05$)。因此，可以认为单个SA值不能诊断癌症的临床阶段，边疆检测血清SA水平对病人肿瘤负荷有重要作用。然而Crook等[12]认为由于非肿瘤痴病可引起血清sa含量改变，SA应用于恶性肿瘤早斯诊断受到一定的限制。因此认为连续测定SA，监测肿瘤有无复发或转移，评价肿瘤疗效具有可靠的实用价值[13,14,15] 1。

2 急性期蛋白(Acute phase proteins, APPS)

急性期蛋白是存在于血液中的一类糖蛋白，主要有有α_1－抗胰蛋白酶(α_1－AT)，α_1－酸性糖蛋白(α_1－AGP)、触珠蛋白(HP)和前清蛋白(PA)。急性期蛋白是急性时相反应物。组织损伤、急慢性炎症，结缔组织疾病和肿瘤等因素皆可刺激引起血液中APPS含量改变。只有在排除非肿瘤因素引起的应激情况下，才能被用为肿瘤标志。Andersson等[16]在研究肿瘤局部发展与APPS诱导合成的关系时发现，功能相似的抗原成分在正常和肿瘤组

* 男，1960－09月出生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

织都存在，最强的抗原成分存在于线粒体/溶酶体和微粒体。当肿瘤细胞侵润破坏正常细胞基质或有坏死肿瘤组织存在时。细胞内或"隐蔽"的抗原被暴露，刺激APPS合增加[17]。因此，检测APPS对肿瘤诊断和监测既不理论基础又有一定的临床应用价值[18]。

Hollins head等[19]检测了早期和晚期肺癌，结肠癌，黑色素瘤和乳腺癌中PA和α_1－AGP含量，发现晚期肿瘤中PA降低而α_1－AGP升高。陈佩君等[20]对106例鼻咽癌，57例喉癌患者的血清APPS水平检测，发现未治疗组Ⅰ－Ⅱ期血中PA、α_1－AGP、α_1－AT和HP与正常组无差别，而与Ⅲ－Ⅳ期患者有显著差别($P<0.05$)。鼻咽癌Ⅲ－Ⅳ期血中PA显著低于正常，而α_1－APG、α_1－AT、HP均显著高于正常。喉癌Ⅳ期除PA外，其它各项均与Ⅰ、Ⅱ期显著差别。可见血中APPS的变化，有助于鉴别早、晚期鼻咽癌和喉癌[21]。Krecuki等[22]检测了160例喉癌病人的血清APPS水平，同时检测了经过手术治疗的50例病伯血清APPS水平。发现喉癌病人的HP、α_1－AT水平较正常组明显升高，而铜兰蛋白无明显差异。说明HP、α_1－AT的血清浓度与喉癌的临床分期相关，提出检测APPS有助于监视喉癌病人的手术治疗[23]。房居高等[24]对32例喉癌患者围手术期血清SIL－2R(可溶性白细胞介素2受体)与APPS的检测发现，APPS不仅可作为肿瘤非特异性的标志物，而且可反应机体的免疫状态，可以监测肿瘤的治疗和预防[25]。

3 热稳定碱性磷酸酶(Heat－stable alkaline phosphatase, HSAP)

HSAP是碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase,AP)同工酶的一种特殊类型，大量存在于胎盘中，又称胎盘型AP，其显著特征是对热稳定[26]。Rassam等[27]首先观察了头颈部鳞状细胞癌的HSAP活性。其测定方法是以磷酸苯酯二钠为基质。先测定血清AP总活性，再将另一份血清于63±0.5°C水浴30分钟，测其残余AP，即为HSAP。酶活性为HSAP/总AP×100%，正常值为8.2±1.8%(50例)，范围2～15%)。Rassam检测了59例头颈鳞状细胞癌病人治疗前后的HSAP水平，其包括未控制或复发的癌(Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ期)，治疗包括放疗、化疗、手术治疗和免疫治疗。发现52例治疗前HSAP为23.3±3.8%，治疗后为9.0±5.3%，19例治疗后复发者为23.7±3.8%，而复发前为13.6±3.2%，说明HSAP在未治疗前水平较高，经治疗后明显下降，在有效治疗期间保持较低水平，当癌肿病程加剧或复发明明显升高，而且升高出现在病理改变之前。因此认为血清HSAP是有实用价值的肿瘤标志物，特别是用于肿瘤治疗效果的监测，更具有临床应用价值[28]。

4 EB病毒(Epstein－Barr virus, EBV)

1964年Epsteitn和Barr首先在非洲儿童恶性淋巴细胞的疮疹型病毒颗粒的嗜人类B淋巴细胞的疮疹型病毒，并在活检组织中建立了可以传代的淋巴细胞株。由于其具有疱疹病毒家族其它成员不同的特性，故命名为EB病毒。1966年Old等首次报道在鼻咽癌 (Naso－pharyngeal carcinoma,NPC)患者血清中存在着EB病毒抗体，经实验和临床研究，认为EB病毒与NPC有密切关系。有学者主张把血清EB病毒在抗体滴度测定作为NPC的诊断指标，认为EB病毒抗体是NPC特异的肿瘤标志物[29]。流行病学资料证实了血清EB病毒抗体检测对NPC诊断的假阳性率高[30]。这就提示了NPC的发生还与其它因素有关[31]。

Choi等[32]对36例Npc患者进行了癌组织EBV－NDA检测和白血球DNA限制内切酶光断长度多态性分析的配对研究。发现100%被测癌组织均有EBV－DNA存在。这就可以解释不同人群对NPC的易感性差别[33]。

聚合酶链反应(Polymerase chain reaction, PCR)是由kANY mULLIS等建立的一种体外扩

维普资讯 http://www.cqvip.com

增特异性DNA技术，PCR用于NPC基因突变的研究，为EBV基因组检测提供了新的手段。大量研究究表明，B－淋巴细胞是EBV持续存在的场所。PCR技术和原位杂交研究发现在NPC组织中检测到EBV基因组。但在取自正常人或NPC高危人群(IgA/VCA滴度高)的口咽粘膜中及癌旁组织或癌前病变的组织中米查见或很少查见EBV。yeung等[34]对45例经组织学证实为NPC和12例证实为非NPC的活检标本进行EBV原位杂交，发现在原位癌，未分化或低分化NPC标本中查见EBV，高分化的标本中仅少量癌细胞携带有病毒。癌前组织或外观正常的上皮很少查见EBV－DNA，淋巴或基质中的其他细胞中未发现病毒。Walter等[35]对18例NPC和24例部转移癌的常规组织切片，用PCR检测EBV－DNA的相关序列。发现18例VPC组织切片中，15例未分化型全部为阳性，2例腺癌和1例角化鳞癌为阳性。在颈部转移癌中，7例由未分化型VPC转移的均为阳性。认为用PCR技术能检出未分化型NPC及其转移癌中EBV基因，并有特异性和敏感性。Peiper等[36]认为NPC诊断时，病人常有EBV抗体滴度升高，活检标本有EBV感染则是未分型VPC诊断的附加证据，特别是对鼻咽部原发隐蔽而颈部有淋巴细胞转移的病人更有诊断价值。

参 考 文 献

1.李春海.中华医学杂志 1991;8:470
2.阿兰.非约(法)编，胡志林译.肿瘤标志 中国医药科技出版社 1991;2
3.范维珂.中国病理生理杂志 1992;8(4):439
4.DavidA.Rothenberger, et al.Cancer 1993;71(15):4193
5.Narayanan ' S, et al. Ann Clin Lab Sci 1994;24(4):376
7.Hakomori S. Cancer Res 1985;45:2405
8.Katopodis N, et al. CXamcer Res 1984;42:5270
9.Klapan I, et al. Eur J Cancer 1993:29A:839
10.Dreyfuss. Arnoni,et al. Cancer 1992;(10)2499
11.Henn KH,et al.J Clin Chem Clim Biochem 1987:25(7):423
12.Crook M, et al. Clin Biochem 1993;26:31
13.CarfiF,et al.Valsalva 1987;63(4):249
14.吴洪飞，等.实用癌症杂志 1992;1(17):14
15.孙 彦，等.临床耳鼻咽喉科杂志 1994;8(5)259
16.Christer andersson, et al.J Surg Res 1993;55:607
17.Hansen J.E,et al.Cancen 1987;60(7):1630
18.Walker · c,et al. Cancer 1983;52:150
19.Hollins head AC, et al. Cancer 1977;40:2993
20.陈佩君，等.中华耳鼻咽喉科杂志 1989;24(3):174
21.陈佩君，等.耳鼻咽喉一头颈外科 1995;4(2):239
22.Kreciki.T,et al. J Laryngol Otl 1992;106:613
23.GoranssonJ, et al. Circ Shock 1993;Suppl:1
24.房居高，等.中国肿瘤临床 1995;22(6):417
25. Hester S.A, et al. Eur J Immunol 1993;23:1889
26.汤钊猷，主编.现代肿瘤学 天津科学技术出版社 1993;(1):268
27.Rassam MB,et al. Acta Oncologica 1995;34(1):49
28.Hammod KD, et al. Biochem Med Metab Biol 1990;43:75
29.姜泗长.等主编.现代耳鼻咽喉科学 天津科学技术出版社 1994;265
30.增 毅，等.中华耳鼻咽喉科学杂志 1987;22(3);145
31.高会真，等.中华耳鼻咽喉科学杂志 1993;72:2873
33.Kottardis SD,et al. Amticancer Res 1996;16(2):785
34.yeung W.M,et al. Int J Cancel 1993;53:746
35.Walter Margaret A, et al. Laryngoscope 1992;102(5)481
36.Peiper stephen C, et al. Arch Pathol Lab Med 1990;114:711.

(收稿日期 1997－05－28)