

## 肿瘤标志物检测的意义和应用

发表者：李醒亚

肿瘤标志物(tumor marker)是指在肿瘤患者的血液、尿液、大便、其他体液或组织中发现的物质，可用于肿瘤的诊断、预后和疗效观察。它们的存在或量变可以提示肿瘤的性质，借以了解肿瘤的组织发生、细胞分化、细胞功能，以帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断以及治疗指导。目前用于临床的肿瘤标志物达到 20 种以上。本文所讨论的都是用于临床、存在于血清中的肿瘤标志物

### 一、概述

肿瘤标志物(Tumor Marker)是反映肿瘤存在的化学类物质。它们或不存在于正常成人组织而仅见于胚胎组织，或在肿瘤组织中的含量大大超过在正常组织里的含量，它们的存在或量变可以提示肿瘤的性质，借以了解肿瘤的组织发生、细胞分化、细胞功能，以帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断以及治疗指导。

主要有以下几类：①癌胚蛋白(oncofetal proteins)，如甲胎蛋白、癌胚抗原；②肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens)，如 CA19-9、CA125；③酶(enzyme)，如乳酸脱氢酶、神经元特异性烯醇化酶、前列腺酸性磷酸酶；④特殊血浆蛋白(special serum proteins)，如 $\beta$ 2-巨球蛋白、本周蛋白；⑤激素(hormone)，如降钙素、绒毛膜促性腺激素、促肾上腺皮质激素；此外，原癌基因、抑癌基因及其产物也被越来越广泛地用作肿瘤标志物。

用肿瘤标志物测定肿瘤在临床上已应用了许多年，为临床的诊断和疗效观察起了很多的作用。为了提高诊断的准确性，临床上常将几项相关的标志物组成联合标志物组，同时对某一肿瘤进行检测。

### 二、分类

肿瘤标志物可以分为两类

#### 1. 肿瘤组织产生，包括：

- A. 分化抗原；胚胎抗原(AFP,CEA)；同工酶(NSE)；激素(HCG)
- B. 组织特异性抗原(PSA,f-PSA)；粘蛋白、糖蛋白、糖脂(CA125)
- C. 癌基因及其产物；多胺类等

#### 2. 肿瘤与宿主相互作用后产生，包括：

- A. 血清铁蛋白；免疫复合物；急性时相蛋白
- B. 同工酶；白细胞介素受体；肿瘤坏死因子等

#### (一) 癌胚蛋白类

在个体发育中，一些蛋白质只在胎儿期表达，但成年动物细胞发生癌变时，出现去分化现象，一些关闭的基因被激活，重新分泌胚胎时期特有的蛋白，称为癌胚蛋白。

1. **甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)**：正常成人血清中含量为  $5.8 \mu\text{g/L}$  以下，男性略高于女性。AFP 由卵黄囊及胚胎肝脏产生，在妊娠 5 个月时达高峰，出生时下降。胎儿出生后 1 年，血清 AFP 应降至正常成人水平。AFP 是原发性肝癌的最灵敏、最特异的肿瘤标志，血清 AFP 测定结果大于  $500 \mu\text{g/L}$  以上，或含量有不断增高者，更应高度警惕。
2. **癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)**：为存在于结肠癌及胚胎结肠粘膜上皮细胞的一种糖蛋白。由胎儿胃肠道上皮组织、胰和肝的细胞所合成，通常在妊娠前 6 个月内 CEA 含量增高，出生后血清中含量已很低下，健康成年人血清中 CEA 浓度小于  $2.5 \mu\text{g/L}$ 。胃肠道肿瘤时因极性消失，CEA 反流入淋巴或血液而使血清 CEA 升高，当 CEA 高于  $20 \mu\text{g/L}$  时，则意味着可能有消化道肿瘤。
3. **胰胚胎抗原 (pancreatic oncofetal antigen, POA)**：是一种糖蛋白，正常人群血清中小于  $7\text{U/ml}$ 。胰腺癌的 POA 的阳性率为 95%，其血清含量大于  $20\text{U/ml}$ ，当肝癌、大肠癌、胃癌等恶性肿瘤时也会使 POA 升高，但阳性率较低。

## (二) 肿瘤抗原，或糖类抗原

肿瘤抗原 (carcinomic antigen, CA, 也可以写作 cancer antigen) 是肿瘤细胞膜的结构成分，各不相同，为糖蛋白或糖脂，也叫糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA)。这类抗原是用单克隆抗体技术从肿瘤细胞系 (株) 中鉴定出来的，所以在特定肿瘤的诊断方面具有较高的准确性。

1. **CA15-3**：由分泌性上皮细胞 (如乳腺、肺、胃肠道、子宫的) 分泌，正常人排泄物中也可检出。此抗原虽然没有器官和肿瘤特异性，在乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌和胃肠道癌中指标均有升高 (大于  $30\text{U/ml}$ )，但可作为监测乳腺癌患者术后复发的最佳指标。在其它乳腺疾病和部分孕妇 (约 8%) 中 CA15-3 也有升高。
2. **CA19-9**：是一种糖脂，正常人血清中小于  $37\text{U/ml}$ ，85%–95% 的胰腺癌患者该项指标较高。手术切除肿瘤后，CA19-9 浓度会下降，如再上升，则可表示复发。结直肠癌、胆囊癌、胆管癌、肝癌和胃癌的阳性率也会很高，若同时检测 CEA 和 AFP 可进一步提高阳性检测率。
3. **CA125**：是上皮性卵巢癌和子宫内膜癌的标志物，正常人血清中小于  $35\text{U/ml}$ 。胰腺癌、肝癌、乳腺癌和子宫内膜炎，急性胰腺炎、腹膜炎、肝炎、肝硬化腹水也可使 CA-125 升高，CA-125 升高还与肿瘤复发有关。
4. **CA50**：抗原决定簇为唾液酸 Lea 血型物质与唾液酸-N-四氧神经酰胺。正常人血清浓度小于  $20\text{U/ml}$ 。一般认为，CA50 是胰腺和结、直肠癌的标志物。
5. **PSA**：前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen)，是一种丝氨酸蛋白酶，为糖蛋白，发现于前列腺和精浆提取物，是前列腺癌的特异性标志物。正常男性 PSA 含量小于  $2.5 \mu\text{g/L}$ 。

### （三）酶类标志物

肿瘤状态时，机体的某些酶活力或同工酶谱将发生改变，因此检测血清中某些酶的活性是否异常、或同工酶谱是否发生改变，也是肿瘤诊断的重要途径之一。

1. **前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP)**：酸性磷酸酶是溶酶体的标志酶，前列腺组织中其活性较其他组织种高出 100-1000 倍。未转移的前列腺癌 PAP 正常或轻度上升。已转移的前列腺癌患者血清中，PAP 活力增加可达正常值几十倍。但前列腺肥大、胃癌、结肠癌、乳腺癌、甲状腺癌、肾癌、卵巢癌、何杰金氏病、多发性骨髓瘤患者的血清中酸性磷酸酶也可有中度升高。
2. **乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)**：LDH 总活性在肿瘤患者血清中升高。但许多疾病如心肌梗塞、感染和恶性贫血均可见 LDH 升高。而在恶性淋巴瘤、白血病、卵巢癌患者血清中异常增高。经治疗病情好转时 LDH 下降，复发时又上升。LDH 有 5 种同工酶。在恶性肿瘤时 LDH4 和 LDH5 增高，而 LDH1 和 LDH2 相对减少。原发性肝癌时 LDH5>LDH4，而继发性肝用时则 LDH4>LDH5。
3.  **$\alpha$ -L 岩藻糖苷酶 ( $\alpha$ -L-fucosidase, AFU)**：也是一种溶酶体酸性水解酶，是原发性肝癌的一种新的诊断标志物，广泛分布于人体组织细胞、血液和体液中，参与体内糖蛋白、糖脂和寡糖的代谢。原发性肝癌患者血清 AFU 活力显著高于其它各类疾患（包括良、恶性肿瘤）。
4. **碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)**：为糖蛋白，在肝、骨和胎盘组织中合成，是检测原发性骨癌和肿瘤向肝/骨迁移的标志物。
5.  **$\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)**：是细胞膜上的糖蛋白，用 4%-30% 聚丙烯酰胺梯度凝胶电泳可将血清  $\gamma$ -GT 分成 12-13 条酶带。自阳极起其中 I'、II 及 II' 酶带为原发性肝癌所特有，对 AFP 阴性肝癌的诊断有一定参考价值。
6. **神经原特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)**：烯醇化酶是糖酵解的关键酶。有 5 种同工酶，NSE 为神经原和神经内分泌组织特有，是神经母细胞瘤和小细胞肺癌的标志物。
7. **谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase, GST)**：GST 有三种同工酶 ( $\alpha$ 、 $\mu$ 、 $\pi$ )，其中 GST- $\pi$  可作为消化道恶性肿瘤的标志物。
8. **其它的一些酶**：如醛缩酶、半乳糖转移酶、碱性磷酸酶、5' 磷酸二酯酶等的同工酶也可作为某些肿瘤的标志物。
9. **端粒酶 (telomerase)**：是一种反转录酶，可修补端粒序列。在正常机体中除少数干细胞和生殖细胞外，体细胞中端粒酶均处于失活状态，但是几乎在所有肿瘤细胞中均可检测到此酶的活性，因此可作为肿瘤标志物。

### （四）激素类

非内分泌癌组织中出现激素样物质，称为异位激素。内分泌腺癌使分泌的激素增加，称为原位激素异常。这两种情况均可作为肿瘤诊断的依据。

1. **降钙素 (calcitonin, CT)**：是 32 个氨基酸组成的多肽激素，甲状腺髓样癌、肺腺癌及小细胞肺癌的病人，血清 CT 明显升高。血清 CT 过高应高度警惕早期肺癌的可能。乳腺癌、肝癌、肾癌、前列腺癌、胰腺癌、上颌窦癌、膀胱癌等亦可见 CT 升高。某些良性疾病如甲状腺机能亢进、变形性胃炎和肺部疾患亦发现 CT 升高。

2. **人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG)**：是由胎盘滋养层细胞所分泌的一类糖蛋白类激素，在妊娠和患绒毛膜上皮癌时，hCG 明显增高。hCG 还会在乳腺癌、睾丸癌、卵巢癌增高。当子宫内膜异位症、卵巢囊肿等非肿瘤状态时，hCG 也会增高。

3. **其它激素：**

人胎盘催乳素 (HPL)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、生长激素 (GH)、甲状腺旁激素 (PTH) 等。

### (五) 血浆蛋白类

蛋白质肿瘤标志是最早发现的标志物。如  $\beta 2$  微球蛋白、免疫球蛋白。一般来讲这类标志物特异性稍差，但检测方法相对比较容易，常作常规检测项目。

1.  **$\beta 2$ -微球蛋白 ( $\beta 2$ -microglobulin,  $\beta 2m$ )**：表达在大多数有核细胞表面，是人类白细胞抗原 (HLA) 的轻链部分。临床上多用于证实淋巴系统肿瘤，如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤。其水平与肿瘤细胞数量、生长速率、预后及疾病活动性有关。

2. **铁蛋白 (ferritin, Fer)**：是一种铁结合蛋白，存在于各组织，病理状态下释放入血液中，不是肿瘤特异的标志，在多种癌症患者血液中，均有不同程度的阳性率，肝癌患者的阳性率在 70% 以上，所以可辅助诊断肝癌。此外在进展性乳癌患者铁蛋白水平也有显著提高，且与病程有关。

3. **本周蛋白 (Bence-Jones protein, BJP)**：1845 年由一位内科医生兼化学病理学家 Henry Bence Jones 首次描述了这种蛋白，为单克隆游离免疫球蛋白轻链（病理状态下，轻链合成过多，则游离于血清中），本周蛋白是多发性骨髓瘤的典型标志物。

### 三、肿瘤标志物的应用

1. 肿瘤普查、筛选项目的应用；
2. 肿瘤诊断与鉴别诊断；
3. 疗效与预后判断；
4. 生物特点和疾病阶段的判定；
5. 手术、化疗、放疗的监测；
6. 确定不知来源的转移肿瘤的原发肿瘤；
7. 多项肿瘤标志物的联合应用，提高检测效率；

#### 四、理想的肿瘤标志物的特点

1. 敏感性高，能早期检测出肿瘤患者；
2. 特异性好，能准确鉴别肿瘤/非肿瘤患者；
3. 有器官特异性，方便对肿瘤的定位；
4. 血清中水平与肿瘤体积大小、临床分期相关，用以判断预后；
5. 半衰期短，可反映肿瘤的动态变化，监测治疗效果、复发和转移
6. 测定方法精密度、准确性高，操作方便。

#### 五、几种常见的肿瘤标志物的意义

##### 1. AFP(甲胎蛋白)

主要相关肿瘤：肝细胞癌和生殖细胞癌。

其它相关肿瘤：胚胎细胞癌、卵巢畸胎瘤、胃癌、胆道癌、胰腺癌等。

其他影响因素：良性疾病包括肝炎、肝硬化、肠炎以及遗传性酪氨酸血症等会升高；怀孕时也可一时性升高。

##### 2. CEA（癌胚抗原）

主要相关肿瘤：广谱的肿瘤标志物。

其它相关肿瘤：常见于肺癌、大肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌等。

其他影响因素：吸烟者假阳性较多，妊娠期妇女和心血管疾病、糖尿病、非特异性结肠炎等疾病患者中约有 15%~53%的血清 CEA 也会升高。

##### 3. CA242

主要相关肿瘤：胰腺癌、胃、结肠癌。

其它相关肿瘤：肝癌、食管癌、肺癌。

其他影响因素：良性胃肠疾病如胰腺癌、肝炎、肝硬化患者会有所升高。

##### 4. CA125

主演相关肿瘤：卵巢癌。

其它相关肿瘤：肺癌、胰腺癌、乳腺癌、肝癌、胃肠道恶性肿瘤、子宫癌。

其他影响因素：女性盆腔炎、子宫内膜异位、行经期、卵巢囊肿、子宫肌瘤、慢性肝炎、胰腺炎、胆囊炎、肺炎等会升高。

##### 5. CA19-9

主要相关肿瘤：胰腺癌、胃、结直肠癌。

其它相关肿瘤：肝癌、胆囊癌、胆管癌等。

其他影响因素：很多消化系统的良性疾病患者中也有升高，据报道又近 10%的胰腺炎患者血清 CA19-9 有中等度升高。

#### 6. CA153

主要相关肿瘤：乳腺癌的首选标志物。

其它相关肿瘤：肺癌、卵巢癌、肺腺癌、结直肠癌等均可增高。

其他影响因素：良性乳腺疾患、子宫内膜异位、卵巢囊肿等患者的血清 CA15-3 也可超过正常值。

#### 7. CA724

主要相关肿瘤：胃癌的最佳肿瘤标志物之一。

其它相关肿瘤：对其他胃肠道癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌等也有不同检出率。

其他影响因素：良性疾病对 CA72-4 影响较小。

#### 8. CA50

主要相关肿瘤：胰腺和结、直肠癌的标志物。

其它相关肿瘤：胃癌、胆囊癌、肝癌、肺癌、乳腺癌。

其他影响因素：萎缩性胃炎、胰腺炎、结肠炎和肺炎发病时，CA50 也会升高。

#### 9. NSE （神经原特异性烯醇化酶）

主要相关肿瘤：小细胞肺癌。

其它相关肿瘤：肺腺癌、大细胞肺癌、神经系统癌。

其他影响因素：若发生溶血或者采血后停滞时间过长在分离血浆血清或离心不当使细胞破坏，均可导致 NSE 升高。

#### 10. CYFRA21-1

主要相关肿瘤：肺鳞癌、宫颈癌、食管癌。

其它相关肿瘤：膀胱癌、鼻咽癌、卵巢癌、胃肠道癌。

其他影响因素：肝炎、胰腺炎、肺炎、前列腺增生也可有一定的升高。

#### 11. f-PSA

主要相关肿瘤：前列腺癌。

其它相关肿瘤：某些妇科肿瘤和乳腺癌。

其他影响因素：前列腺增生会引起升高。

## 12. t-PSA

主要相关肿瘤：前列腺癌。

其它相关肿瘤：某些妇科肿瘤、多囊卵巢综合症、乳腺癌。

其他影响因素：前列腺炎、前列腺肥大会引起升高。

## 13. $\beta$ -hCG（人绒毛膜促性腺激素）

主要相关肿瘤：妇科肿瘤和非精原性睾丸癌。

其它相关肿瘤：乳腺癌、精原性睾丸癌、肺癌、肝癌等。

其他影响因素：患子宫内膜异位症、卵巢囊肿等非肿瘤状态、肺炎、前列腺增生时， $\beta$ -hCG 含量也会有所升高。

## 14. SCCA

主要相关肿瘤：宫颈鳞癌。

其它相关肿瘤：肺鳞癌、头颈部鳞癌、食管癌以及外阴部鳞状细胞癌等。

其他影响因素：肝炎、肝硬化、肺炎、结核病患者中 SCCA 值有所升高。

## 15. $\beta$ 2-MG

主要相关肿瘤：恶性肿瘤辅助性标志物，慢性淋巴细胞白血病、淋巴细胞肉瘤、多发性骨髓瘤等尤为明显。

其它相关肿瘤：肺癌、乳腺癌、胃肠道癌及子宫颈癌中也可见升高。

其他影响因素：肾功能衰竭、多种血液系统疾病及炎症时会升高，而且在多种疾病中均可增高，故应排除由于某些炎症性疾病或肾小球滤过功能见底所致的血清  $\beta$ 2-MG 增高。

# 六、常见肿瘤的肿瘤标志物

## （一）膀胱癌

### 1. 膀胱肿瘤抗原（BTA）：

正常值（尿）：检测不到

意义：复发监测

升高还见于：近期手术，泌尿生殖道感染，肾脏癌或输尿管癌

### 2. 核基质蛋白（NMP22）

正常值（尿）：<10 U/ml

意义：预后判断，复发监测。

升高还见于：近期手术，化疗，泌尿生殖道感染或疾病，肾脏膀胱结石，剧烈锻炼。

## （二）乳腺癌

### 1. CA15-3:

正常值（血液）：<31 U / m

意义：疗效评价，发现转移。

升高还见于：宫颈癌，肝癌。

### 2. CA27.29:

正常值（血液）：<38-40 U / m

意义：疗效评价，发现转移。

升高还见于：宫颈癌。

### 3. 癌胚抗原（CEA）

正常值（血液）：<3 ng/ml

意义：判断预后，疗效评价，发现转移，与 CA15-3 联合使用。

升高还见于：结直肠癌，肺癌，胃癌，胰腺炎，肝炎，慢性阻塞性肺病，吸烟。

## （三）结直肠癌

### 1. 癌胚抗原（CEA）

正常值（血液）：<3 ng/ml

意义：判断预后，发现转移，疗效评价。

升高还见于：乳腺癌，肺癌，胃癌，胰腺炎，肝炎，慢性阻塞性肺病，吸烟。

### 2. CA 19-9

正常值（血液）：< 33 U / ml

意义：疗效评价，监测疾病进展。

升高还见于：胰腺癌，胃癌，肝癌，胰腺炎，溃疡性结肠炎，炎症性肠病。

## （四）肝癌

### 1. 甲胎蛋白（AFP）：

正常值（血液）：0-6.4 IU/ml

意义：从慢性肝炎患者中诊断肝癌，肝癌术后随访。

升高还见于：卵巢/睾丸的生殖细胞癌，肝硬化，肝炎，炎症性肠病，怀孕

## （五）肺癌

### 1. 癌胚抗原（CEA，用于非小细胞肺癌）：

正常值（血液）：<3 ng/ml

意义：诊断，但不是很重要，因为 X 线和 CT 很容易发现肺癌。

升高还见于：结直肠癌，乳腺癌，胃癌，胰腺炎，肝炎，慢性阻塞性肺病，吸烟。



2. 神经元特异性烯醇化酶（NSE，用于小细胞肺癌）：

正常值（血液）：<13 ng/ml

意义：区分小细胞肺癌非小细胞肺癌，评价治疗反应，监测疾病进展。

升高还见于：神经母细胞瘤，胰腺癌，甲状腺癌，慢性支气管炎，慢性阻塞性肺病。

**（六）淋巴瘤**

1. 乳酸脱氢酶（LDH）

正常值（血液）：100-210 U / L

意义：

升高还见于：肝炎，心肌梗死，黑色素瘤转移，肝转移。

2.  $\beta$ -2-微球蛋白（B2M）

正常值（血液）：

意义：判断预后，监测疾病进展。

升高还见于：多发性骨髓瘤。

3. 丙种球蛋白

正常值（血液）：3.0-13.0 g/L

意义：

升高还见于：多发性骨髓瘤。

**（七）黑色素瘤皮肤癌**

1. TA 90

正常值（血液）：检测不到

意义：监测进展，判断预后。

**（八）多发性骨髓瘤**

1. 本周氏蛋白

正常值（尿）：0.02-0.5 mg/mL

意义：诊断，判断预后，监测进展，评估疗效。

升高还见于：非霍奇金淋巴瘤。

2. 髓瘤蛋白（M蛋白或M尖峰）

正常值（血液）：

意义：诊断，判断预后。

3.  $\beta$ -2-微球蛋白（B2M）

正常值（血液）：

意义：判断预后，监测进展。

升高还见于：非霍奇金淋巴瘤，急性淋巴细胞白血病。

#### 4. 丙种球蛋白

正常值（血液）：3.0-13.0 g/L

意义：

升高还见于：非霍奇金淋巴瘤。

### （九）卵巢癌

#### 1. CA-125（上皮性卵巢癌）

正常值（血液）：0-35 U / ml

意义：最见于上皮性卵巢癌，评价疗效，复发监测。

升高还见于：乳腺癌，大肠癌，卵巢囊肿或肌瘤，子宫内膜异位症，炎症性肠病，肝硬化，腹膜炎，胰腺炎。

#### 2. 甲胎蛋白（AFP，卵巢生殖细胞）：

正常值（血液）：0-6.4 IU/ml

意义：诊断，治疗后随访。

升高还见于：睾丸生殖细胞癌，肝硬化，肝炎，炎症性肠病，怀孕。

### （十）胰腺癌

#### 1. CA 19-9

正常值（血液）：0-6.4 IU/ml

意义：判断预后，疗效评价，监测进展。

升高还见于：大肠癌，胃癌，肝癌，胰腺炎，溃疡性结肠炎，炎症性肠病。

### （十一）前列腺癌

#### 1. 前列腺特异性抗原（PSA）

正常值（血液）：<4 ng/ml

意义：筛查，发现早期疾病，监测进展。

#### 2. 前列腺酸性磷酸酶（PAP）

正常值（血液）：实验室之间有差异

意义：判断预后因为 PSA 是比较敏感，已很少使用。

升高还见于：前列腺肥大。存在于多种组织中。

### （十二）睾丸癌

#### 1. 人绒毛膜促性腺激素（hCG）

正常值（血液）：<31 ng/mL

意义：有风险人群的诊断，评价疗效，监测进展。

升高还见于：怀孕，肝硬化，十二指肠球部溃疡，绒毛膜癌，纵隔生殖细胞。

## 2. 甲胎蛋白 (AFP)

正常值 (血液): 0-6.4 IU/ml

意义: 诊断, 治疗后随访。

升高还见于: 卵巢生殖细胞癌, 肝硬化, 肝炎, 炎症性肠病, 怀孕。

## (十三) 甲状腺癌

### 1. 降钙素

正常值 (血液): <13 pg/ml

意义: 诊断早期疾病, 高危人群筛查。

升高还见于: 肺癌 (很少检测)。

### 2. 甲状腺球蛋白

正常值 (血液): 5~40  $\mu$ g/L

意义: 疗效评价, 监测进展。