

组织多肽特异性抗原在胃肠道肿瘤中的应用

卢绪菁, 王建华

卢绪菁, 王建华, 常州市肿瘤医院放疗科 江苏省常州市 213001
通讯作者: 卢绪菁, 213001, 江苏省常州市怀德南路44号, 常州市肿瘤医院
放疗科, luxujing@cscs.org.cn
电话: 0519-6868305 传真: 0519-6867830
收稿日期: 2005-06-09 接受日期: 2005-06-13

摘要

组织多肽特异性抗原(TPS)是细胞角蛋白18片段上的M₃抗原决定簇, 恶性上皮肿瘤患者存在细胞角蛋白18的过度表达并被释放到血清中, TPS可作为肿瘤细胞增殖活性的特异性标志物, 反映上皮性肿瘤细胞在体内增殖和分裂的活性情况. 研究表明血清TPS测定在恶性肿瘤的早期诊断、预测复发和转移、评价预后等方面有独特价值, 已广泛应用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌等上皮性恶性肿瘤, 本文就TPS在胃肠道肿瘤中的应用研究进展作一综述.

卢绪菁, 王建华. 组织多肽特异性抗原在胃肠道肿瘤中的应用. 世界华人消化杂志 2005;13(16):2010-2012
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2010.asp>

0 引言

组织多肽特异性抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)是细胞角蛋白18片段上的M₃抗原决定簇, 血清中TPS水平的高低反映了肿瘤细胞的增殖活性, 研究表明TPS在肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的早期诊断、预测复发和转移、评价预后等方面有独特的价值. 本文就TPS在胃肠道肿瘤中的应用研究进展作一综述.

1 TPS的生物学特性

TPS是由Bjorklund于1957年发现的一种癌性蛋白^[1]. 组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen, TPA)是从56种人类肿瘤不溶性残余物的抗原-抗体反应中所筛选出的一种广谱抗原, 其实质是细胞角蛋白8, 18和19等的混合物. TPA存在35种抗原决定簇, 其中有2种与肿瘤细胞活性有关, 分离出其中的1种抗原决定簇-M₃, 对其进行DNA基因克隆, 并用小鼠生产出抗这一抗原决定簇的单抗, 用以测定该抗原决定簇, 该抗原决定簇即称为TPS. TPS位于人细胞角蛋白18 α 螺旋区, 他与CK18或CK19的交叉反应小于1%, 其含有的抗原决定簇M₃由322-340个氨基酸组成, M_r 13 000. 由于恶性上皮肿瘤患者存在细胞角蛋白18的过度表达并被释放到血清中, 因此可用TPS对肿瘤患者血清中的细胞角蛋白片段上的相应抗原决定簇进行定量监测.

TPS可作为肿瘤细胞增殖活性的特异性标志物, 特

别是反映上皮源性肿瘤细胞增殖的活跃程度, TPS血清水平的高低可反映肿瘤细胞在体内增殖和分裂的活性情况. 在治疗过程中血清TPS水平降低表示治疗效果良好, 病情稳定或好转;相反, 升高则表示病情进展, 提示病情恶化. 因此TPS水平测定在肿瘤的早期诊断、治疗、病情监测和预后判断中可能有重要价值.

2 影响血清TPS水平的因素

细胞角蛋白本身不可溶, 主要存在于肿瘤细胞中, 当过度表达被蛋白水解酶水解为可溶性片段后, 可被释放到血清中, 在产生和释放过程中, 易受一些因素的影响, 因此在临床应用时应考虑这些因素.

2.1 年龄 新生儿血清TPS水平比成人高, Rebhandl *et al*^[2]采用ELISA法在361名正常儿童中测得的血清正常值分别是: 新生儿出生时 107 U/L ($n = 124$), 1 wk后 150 U/L ($n = 68$), 1 a后 88 U/L ($n = 45$), 1-7岁 51 U/L ($n = 75$), 8-18岁 34 U/L ($n = 49$), 成人一般 <80 U/L, 老年人的TPS水平似乎随年龄增大而有所提高, 但在肿瘤患者, 未发现年龄与TPS有任何关系.

2.2 妊娠 Kassanos *et al*^[3]对孕期乳腺癌患者30例、正常妊娠及非孕妇女各28例的研究发现, 妊娠早期(5-15 wk)TPS水平与常人无异, 从妊娠第15 wk开始, 血清TPS水平随着孕龄的增加而进行性增高, 尤其在妊娠28-37 wk和分娩时显著增高 ($P < 0.001$), 分娩方式对血清TPS水平也有影响, 自然分娩较剖腹产TPS水平高. Inaba *et al*^[4]测定孕妇和健康未孕女性血清和羊水TPS水平, 结果发现血清TPS水平随孕龄增加呈进行性上升, 分娩前后达到最高峰, 分娩前平均值为982.3 U/L, 分娩后平均值为824.6 U/L, 分娩3 d后降至原有水平的1/4, 同时发现胎盘血和羊水中TPS水平较高. 因此, 在对孕妇用TPS诊断恶性肿瘤时, 在监测乳腺癌术后怀孕的患者时, 应考虑妊娠对TPS的影响.

2.3 良性组织增生 Eskelinen *et al*^[5]对233例乳腺癌患者、176例乳房良性疾病患者和215名健康人进行癌胚抗原(CEA)、甲胎球蛋白(AFP)、癌抗原15-3(CA15-3)、TPS和癌基因蛋白P185联合测定, 研究发现乳房良性疾病患者血清TPS水平略随年龄增大而提高, 健康人血清TPS水平也随年龄增大而有所提高, 而乳腺癌患者血清TPS水平与年龄之间则没有相关性.

2.4 肾功能 TPS属低分子量蛋白质, 主要经肾脏排泄, 因此肾小球滤过率(GFR)直接影响其血清水平的高低.

Tramonti *et al*^[6]测定 41 名健康成人 GFR、血清肌酐 (Cr) 和 TPS 水平后进行相关分析发现, GFR 下降者其血清 TPS 水平升高, 尤其当 GFR<40 mL/min 时更为明显. 提示应用 TPS 判断良恶性肿瘤时, 应考虑患者的肾功能状况.

2.5 肿瘤血管形态 Willemse *et al*^[7]对子宫内膜癌血管形态学进行研究发现, 血管腔的直径、周长、横截面积的大小与血清 TPS 水平成正比, 原因可能是血管扩张, 血管内皮间隙增大, TPS 通过血管内皮间隙进入血液间隙增多.

3 TPS在胃肠肿瘤中的应用

3.1 食管癌 TPS 在食管癌中的研究并不多. 何本夫 *et al*^[8]对 20 例食管癌患者血清 TPS 水平进行了测定, 平均值为 113 ± 83 U/L, 明显高于正常对照组, 阳性检出率高于 CEA 和 CA19-9.

3.2 胃癌 张彦亮 *et al*^[9]对 41 例胃癌患者血清 TPS 水平进行了测定, 发现胃癌患者的血清 TPS 平均值为 214.87 ± 132.28 U/L, 阳性表达率 70.7%, 显著高于正常对照组 ($P<0.05$), 同时还发现淋巴结转移者血清 TPS 水平显著高于无淋巴结转移者 (273.64 ± 138.17 U/L *vs* 97.62 ± 48.56 U/L, $P<0.05$), 提示 TPS 水平与肿瘤的淋巴结转移密切相关.

TPS 作为肿瘤增殖的标志物, 其水平高低反映上皮性肿瘤的活性, 不受肿瘤病理类型和体积大小的影响, 可用于评价治疗效果和预后判断. Glimelius *et al*^[10]报道, 治疗前血清 TPS 水平在 1 000 U/L 以上的消化道肿瘤患者对化疗反应很差 (有效率低于 20%), 500 U/L 以下者中位生存期 (8 mo) 显著高于 500 U/L 以上者 (3 mo). 沈晔华 *et al*^[11]在对 60 例中晚期恶性肿瘤 (肝癌 23 例, 大肠癌 14 例, 胃癌 6 例, 肺癌 8 例, 乳腺癌 6 例, 胰腺癌、膀胱癌、肾癌各 1 例) 的研究中发现, 治疗前血清 TPS 水平超过 1 000 U/L 的患者化疗后无 1 例缓解, 一半以上进展, TPS 水平在 300-1 000 U/L 及 300 U/L 以下的患者化疗有效率分别为 25.00% 和 52.94%.

恶性肿瘤经过有效治疗后, 肿瘤细胞增殖出现停滞或速度减慢, 细胞分裂活动减少, 血清 TPS 水平即出现下降, 多早于其他反映肿瘤细胞数量的标志物, 更早于影像学所见的肿瘤体积变化, 因此可根据治疗前后血清 TPS 水平变化和幅度提前预测肿瘤治疗效果. Glimelius *et al*^[10]认为胃肠道恶性肿瘤化疗后血清 TPS 水平下降不到 50% 的患者很少达到治疗有效, 对化疗敏感的患者中 70% 在第 1、2 次化疗后即出现血清 TPS 水平的下降, 无早期血清 TPS 水平下降或下降后很快又上升者往往耐药, 对初次化疗后血清 TPS 水平无明显下降的患者应中止化疗或更改化疗方案; Kornek *et al*^[12]在对 69 例进展期胃肠道肿瘤 (大肠癌 37 例, 胰腺癌 20 例, 胃癌 12 例) 的研究中发现, 治疗前后血清 TPS 水平变化对化疗后病变好转和稳定 (PR+SD)、病变进展 (PD) 预测的敏感性分别为 96% 和

100%, 明显高于 CEA、CA19-9 和 CA-195.

3.3 肝癌 TPS 不仅存在于上皮细胞内, 还存在于肝细胞内. Tu *et al*^[13]采用 IMRA 对 26 例肝癌, 30 例慢性肝炎, 29 名健康人的血清 TPS 和 AFP 进行了测定, 结果显示血清 TPS 平均值在肝癌患者为 264.1 (7.2-5 250) U/L, 慢性肝炎为 176.8 (27.5-1 330) U/L, 正常人为 25.2 (3.7-328.6) U/L, 血清 TPS 水平在肝癌与正常人之间有显著性差异 ($P<0.05$), 在肝癌与慢性肝炎之间则无显著性差异 ($P=0.18$), 根据受试者操作特征曲线 (ROC) 以 164 U/L 截断值, TPS 对肝癌诊断的敏感性、特异性分别为 73.1% 和 71.2%, 均低于 AFP. 闻炳基 *et al*^[14]采用 ELISA 法对 96 例肝癌, 30 例肝硬化, 20 例肝炎, 20 名正常人的血清 TPS 和 AFP 进行了测定, 结果显示血清 TPS 平均值在肝癌患者为 299.06 (31.02-5 260.3) U/L, 肝硬化为 166.91 (37.47-2 246.8) U/L, 肝炎为 77.50 (0-229.48) U/L, 正常人为 42 (0-125.77) U/L, 以 TPS ≥ 80 U/L、AFP ≥ 25 ng/mL 为诊断肝癌标准, TPS 相对 AFP 有较高的诊断灵敏度 (89.6% *vs* 73.0%, $P<0.01$), 特异性较 AFP 略低 (90.0% *vs* 95.0%, $P>0.05$).

多项研究发现 TPS 对预测肝癌术后复发有一定意义. Yao *et al*^[15]测定 54 例肝细胞癌患者术前血清 TPS 水平, 采用时序检验 (单变量分析) 和 Cox 回归 (多变量分析) 分析复发时间与 TPS 水平及其他预后因素的关系, 应用 ROC 曲线分析各种预后因素区别肿瘤复发和痊愈患者的把握度, 结果发现 TPS ≥ 150 U/L 者术后复发早于 TPS <150 U/L 者 ($P=0.016$), 联合 TPS 与肿瘤大小及切缘预测肿瘤术后复发可使校正预测率从 0.72 提高至 0.80. 罗荣城 *et al*^[16]对 96 例肝癌术后患者和 22 例肝癌接受聚能刀 (RF) 治疗患者进行 6-12 mo 的 TPS 随访, 死亡患者中治疗前血清 TPS 水平显著高于生存者 ($P<0.01$), 提示治疗前血清 TPS 水平可作为评价肝癌患者预后的一个指标.

作为反映肿瘤细胞增殖的指标, TPS 的缺点在于特异性不高, 慢性肝脏疾病与肝癌患者 TPS 水平无显著性差异, 酒精性肝病也有有一定的升高^[17], 并与一些肝功能指标如 ALT、AST、LDH 有一定相关性^[18], 影响了 TPS 在肝癌中的应用价值, 因此应谨慎对待肝病患者血清 TPS 水平的升高, 需联合其他肿瘤标志物做出合理的判断^[19].

3.4 胰腺癌 TPS 在胰腺癌中的应用研究并不多, Pasanen *et al*^[20]对 26 例胰腺癌 (包括 2 例壶腹部癌) 进行研究显示, TPS 在胰腺癌中的独立诊断作用并不突出, 且不如 CA50 和 TPA. Slesak *et al*^[21]对 48 例胰腺癌及 74 例慢性胰腺炎术前患者进行了血清 TPS 和 CA19-9 联合监测, 结果显示 70% 的胰腺癌和 19% 的慢性胰腺炎患者血清 CA19-9 升高, 100% 的胰腺癌和 22% 的慢性胰腺炎血清 TPS 升高, 胰腺癌的血清 TPS 和 CA19-9 水平均显著高于慢性胰腺炎, 根据 ROC 曲线血清 TPS 以 200 U/L 为截断值几乎可完全鉴别胰腺癌和慢性胰腺炎, 临床价值优于 CA19-9.

3.5 大肠癌 Mishaelli *et al*^[22]对137例结、直肠癌患者进行36 mo的随访监测,结果显示发生转移者血清TPS升高阳性率显著高于无病生存者(75% vs 32%, $P < 0.001$),而CEA升高阳性率分别为33.3%和1.3%($P < 0.001$),TPS预测术后复发比CEA更敏感,可作为复发的预测因子,有助于决定Dukes B₂患者是否进行术后辅助化疗. Berglund *et al*^[23]检测87例进展期结、直肠癌患者化疗前后血清TPS、CEA、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),结果显示TPS预测化疗效果的敏感性高,与CEA、VEGF、bFGF联合应用并不增加TPS的预测价值.

总之,TPS作为反映肿瘤细胞增殖活性的特异性标志物,与其他反映肿瘤体积的标志物相结合,可以使肿瘤的诊断更全面.虽然TPS在大部分上皮源性肿瘤中的独立诊断作用与其他肿瘤标志物相比并不突出,可是在选择肿瘤治疗方案、监测病情、判断复发和转移方面有独特的价值.

4 参考文献

- 1 Cetin T, Oguz A, Algan P, Yildirim IS. The use of tissue polypeptide specific antigen as a marker in liver diseases. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:177-180
- 2 Rebhandl W, Paya K, Felberbauer FX, Fuchs R, Henkel J, Bieglmayer C, Horcher E. Tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in pediatric malignancies. *Anticancer Res* 1997;17(4B):2865-2868
- 3 Kassanos D, Botsis D, Rizos D, Kontoravdis A, Sikiotis K, Phocas I, Sarandakou A, Creatsas G. Tissue polypeptide specific antigen (TPS) throughout normal pregnancy. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2129-2131
- 4 Inaba N, Fukasawa I, Okajima Y, Ota Y, Tanaka K, Matsui H, Iwasaki H, Sato N, Sudo H, Bjorklund B. Immunoradiometrical measurement of tissue polypeptide specific antigen (TPS) in normal, healthy, nonpregnant and pregnant Japanese women. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993;19:459-466
- 5 Eskelinen M, Kataja V, Hamalainen E, Kosma VM, Penttila I, Alhava E. Serum tumour markers CEA, AFP, CA 15-3, TPS and Neu in diagnosis of breast cancer. *Anticancer Res* 1997;17(2B):1231-1234
- 6 Tramonti G, Ferdeghini M, Donadio C, Norpoth M, Annichiarico C, Bianchi R, Bianchi C. Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, CYFRA 21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2000;24:86-90
- 7 Willemse F, Nap M, de Bruijn HW, Hollema H. Quantification of vascular density and of lumen and vessel morphology in endometrial carcinoma. Evaluation of their relation to serum levels of tissue polypeptide-specific antigen and CA-125. *Anal Quant Cytol Histol* 1997;19:1-7
- 8 何本夫, 罗荣城, 尤长富, 张军, 郑晓航, 刘国龙. 组织多肽特异性抗原在胃肠道肿瘤中的临床应用价值. *解放军医学杂志* 2003;28:535-536
- 9 张彦亮, 倪海滨, 俞军. 胃癌患者血清TPS监测的临床意义. *交通医学* 2003;17:649-650
- 10 Glimelius B, Hoffman K, Einarsson R, Pahlman L, Graf W. Monitoring palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer using serial tissue polypeptide specific antigen (TPS) measurements. *Acta Oncol* 1996;35:141-148
- 11 沈晔华, 陈震, 宋明志. 组织多肽特异性抗原检测在中晚期肿瘤治疗中的意义. *中国癌症杂志* 2003;13:229-231
- 12 Kornek G, Schenk T, Raderer M, Djavarnmad M, Scheithauer W. Tissue polypeptide-specific antigen (TPS) in monitoring palliative treatment response of patients with gastrointestinal tumours. *Br J Cancer* 1995;71:182-185
- 13 Tu DG, Wang ST, Chang TT, Chiu NT, Yao WJ. The value of serum tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1999;85:1039-1043
- 14 闻炳基, 罗荣城, 丁雪梅, 王传斌, 季晨阳, 李朝龙, 章谦, 张业奇. 组织多肽特异性抗原在肝癌诊断中的价值. *解放军医学杂志* 2001;26:790-791
- 15 Yao WJ, Wang ST, Chow NH, Chang TT, Lin PW, Tu DG. Serum tissue polypeptide specific antigen as a noninvasive prognostic indicator for early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Cancer* 2002;95:112-118
- 16 罗荣城, 闻炳基, 廖卫军, 袁玮, 秦斌, 季晨阳, 李朝龙, 张业奇. 组织多肽特异性抗原对肝癌病人治疗和预后评价的意义. *解放军医学杂志* 2001;26:792-794
- 17 Gonzalez-Quintela A, Mella C, Abdulkader I, Perez LF, Campos J, Otero E, Forteza J. Serum levels of tissue polypeptide specific antigen are correlated with hepatocyte cytokeratin expression in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1413-1418
- 18 Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chow NH, Lin PW, Chang YC, Tu DG, Chiu NT. Clinicopathologic correlation of serum tissue polypeptide specific antigen in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2001;61:64-70
- 19 黄达仁, 左强, 蔡红兵, 张军, 季晨阳. 组织多肽特异性抗原在原发性肝癌中的临床应用. *第一军医大学学报* 2005;25:89-92
- 20 Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttila I, Alhava E. A prospective study of serum tumour markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score. *Br J Cancer* 1994;69:562-565
- 21 Slesak B, Harlozinska-Szmyrka A, Knast W, Sedlaczek P, van Dalen A, Einarsson R. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9. *Cancer* 2000;89:83-88
- 22 Mishaelli M, Klein B, Sadikov E, Bayer I, Koren R, Gal R, Rakowsky E, Levin I, Kfir B, Schachter J, Klein T. Initial TPS serum level as an indicator of relapse and survival in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1998;18(3B):2101-2105
- 23 Berglund A, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1430-1437

编辑 王谨晖 审读 张海宁