

胃蛋白酶原和胃癌相关抗原与胃癌的研究进展

周红凤, 刘丹, 吴瑾, 王雯

■背景资料

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居各种恶性肿瘤之首。早期诊断对胃癌的预后具有重要意义。PG, MG-7是目前得到研究最多也是最重要的与胃癌早期诊断相关的肿瘤标志物。

周红凤, 刘丹, 吴瑾, 王雯, 黑龙江省哈医大附属肿瘤医院内七科 黑龙江省哈尔滨市 150081

黑龙江省科技攻关项目课题, No. GB05C402-02

通讯作者: 吴瑾, 150081, 黑龙江省哈尔滨市, 哈医大附属肿瘤医院内七科. xianliu@public.hr.hl.cn

电话: 0451-88637888 传真: 0451-86298730

收稿日期: 2007-01-02 接受日期: 2007-03-17

A review of advances related to pepsinogen and MG7Ag in gastric cancer

Hong-Feng Zhou, Dan Liu, Jin Wu, Wen Wang

Hong-Feng Zhou, Dan Liu, Jin Wu, Wen Wang, the Seventh Department of Internal Medicine, the Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China

Supported by: Ministry of Science and Technology of Heilongjiang, No. GB05C402-02

Correspondence to: Jin Wu, the Seventh Department of Internal Medicine, the Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China. xianliu@public.hr.hl.cn

Received: 2007-01-02 Accepted: 2007-03-17

Abstract

Gastric cancer is a common malignant tumor in China and has a high mortality rate. Early diagnosis is important for prognosis in gastric cancer. Developments in the fields of immunology, biochemistry, molecular biology, cell engineering and euphenics have resulted in the determination of many tumor markers with clinical value. In this report, we review the molecular constitution, disposition, and bionomics of pepsinogen (PG) and MG-7 and their relationships with gastric cancer to evaluate the respective clinical values for early diagnosis.

Key Words: Pepsinogen; MG7Ag; Tumor markers; Gastric cancer

Zhou HF, Liu D, Wu J, Wang W. A review of advances related to pepsinogen and MG7Ag in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(17):1940-1946

摘要

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居

各种恶性肿瘤之首, 早期诊断对胃癌的预后具有重要意义。近年来随着免疫学、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, 发现了许多具有一定临床价值的肿瘤标志物。本文综述胃蛋白酶原(PG), 胃癌相关抗原(MG-7 Ag)的分子结构、分布、生物学特性及其与胃癌的关系, 并评价其对早期胃癌诊断的临床价值。

关键词: 胃蛋白酶原; 胃癌相关抗原; 肿瘤标志物; 胃癌

周红凤, 刘丹, 吴瑾, 王雯. 胃蛋白酶原和胃癌相关抗原与胃癌的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(17):1940-1946

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1940.asp>

0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其病死率居各种恶性肿瘤之首^[1], 严重地威胁着人民生命健康。国内各医院胃癌手术后的5 a生存率为30%-50%, 其中进展期约为40%, 早期约为90%, 早期诊断和治疗胃癌成为提高患者生存质量、降低其死亡率的唯一途径。目前诊断胃癌的主要方法是纤维胃镜和上消化道造影检查, 其中胃镜被称为是确诊胃癌的“金标准”。由于这两种检查方法必须要求具备先进的仪器设备和专门的操作人员, 技术要求高, 费用较贵, 而且下胃镜又令患者很痛苦, 结果使不少患者望而却步, 对亚临床症状患者尚不能作为普查手段。而且, 早期胃癌缺乏一定的特异性症状与体征, 一般的消化道症状经对症治疗后会暂时好转, 当出现明显的临床症状而来就诊时, 往往病情已属中、晚期, 使胃癌难以早期发现, 失去最佳的治疗时机, 影响胃癌的预后。这使得人们希望能有一种简便、快速、重复性好、非介入性、便于动态监测等优点的检查方法, 能筛选出胃癌的高危人群, 最好对胃癌能进行早期诊断。

近年来, 肿瘤标志物的研究与应用在肿瘤学中已成为一个引人注目的新领域。肿瘤标志物

(tumor markers, TM)是指肿瘤组织和肿瘤细胞由于癌基因或抑癌基因和其他肿瘤相关基因及其产物异常表达所产生的抗原,而在正常组织或良性疾病时不表达或表达甚微,他反映了癌的发生和发展过程及肿瘤相关基因的激活或失活程度,可在肿瘤患者组织、体液和排泄物中检出。此外,由于肿瘤组织浸润正常组织,引起机体免疫功能和代谢异常,产生一些生物活性物质和因子,虽然这些物质和因子特异性低,但与肿瘤发生和发展有关,也可用于肿瘤的检测,因此也将其称为肿瘤标志物。理想的肿瘤标志物应符合以下条件: (1)敏感性高; (2)特异性高; (3)肿瘤标志物浓度和肿瘤大小、转移、恶性程度有关,能协助肿瘤分期和预后判断; (4)半衰期短,有效治疗后浓度很快下降,较快反映体内肿瘤的实际情况; (5)存在于体液特别是血液中易于检测^[2]。应用肿瘤标志物早期诊断目前面临诸多难题,尚未找到一种高灵敏度、高特异性的指标^[3]。因为,同一肿瘤可含有一种或多种肿瘤标志物,而不同或同种肿瘤的不同组织类型既可共同、也可有不同的肿瘤标志物。已有的研究表明,选择一些特异性较高的肿瘤标志物联合测定某一肿瘤优于单一指标,有利于提高检出的阳性率^[4]。而且,合理选用肿瘤标志物,常可在临床症状出现之前数月鉴别出复发和转移。因此多种肿瘤标志物的联合检测是胃癌研究的一个发展方向。目前,人们对肿瘤标志物PG, MG-7研究较多,认为他们对诊断胃癌的诊断价值较高,本文予以综述。

1 胃蛋白酶原(PG)

1.1 PG的结构、分布与生物学特性 PG是一种门冬氨酸蛋白酶前体,是分子质量为42 kDa的单链多肽,包括3个二硫键,等电点为3.7。人类PG依其电泳迁移率可以分为7个组分,较快移向阳性的1-5组分的免疫原性近似,称为胃蛋白酶原I (PG I 或PGA),主要由胃腺的主细胞和黏液颈细胞分泌;组分6-7被称为胃蛋白酶原II (PG II 或PGC),除由胃体和胃底黏膜的泌酸腺的主细胞分泌外,泌酸腺的黏液颈细胞、贲门腺和胃窦的幽门腺的黏液细胞以及十二指肠上段的Brunner腺也能产生PG II。胃蛋白酶原I和胃蛋白酶原II的基因位点、免疫反应性及生化特性上均存在一定差异。不同种的PG的产生似乎与以下几种因素相关:结构基因的数量、个体等位基因的差异以及翻译后的修饰^[5]。胃蛋白酶原

无活性,在胃内盐酸作用下,或在酸性条件下,通过自身催化,从N端水解42个氨基酸残基后而转变为有活性的胃蛋白酶。胃蛋白酶为内切酶,可分解大部分蛋白质为肽和胨,产生的多肽或氨基酸较少。在PG转变成胃蛋白酶的过程中,分子量由42 kDa降为35 kDa,等电点由3.7降为-1。主细胞中的PG贮存在细胞顶部的分泌颗粒中,当细胞受到刺激时,通过胞吐作用大部分释入腺腔,只有1%进入血液循环。在正常人血清中的PG I 浓度是PG II 的6倍。在不同物种间,PG的激活机制有很大的差异,至今还没有完全阐明^[6]。其信号转导途径的刺激-分泌耦合机制至少包括两条途径:一条途径是以CAMP为介质,另一条途径似乎与细胞内的CA浓度变化相关。

因为胃几乎是PG的唯一来源,并且在分泌阶段的分泌量会发生变化,血清PG I 和PG II 反映了胃黏膜腺体和细胞的数量,也间接反映了胃黏膜不同部位的分泌功能。胃酸分泌过多的浅表性胃炎和*H pylori*感染的胃炎,PG I 和PG II 的分泌会增加;而在慢性严重萎缩性胃炎当主细胞减少时PG I 含量下降;当萎缩性胃炎伴有肠化、胃窦腺假幽门腺化生,PG II 含量会随之增高。当肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)、不典型增生(displasia, DYS)和胃癌时,PG I 分泌会减少,PG I /PG II 也会发生变化,血清PG可作为监测胃癌的一个可靠的标志物^[7-9]。高浓度的PG I 还作为十二指肠溃疡及其并发症的危险性的一个亚临床指征,也可以作为观察*H pylori*感染根除治疗疗效的一个指标。

1.2 PG与胃癌 胃癌是由癌前病变逐渐发展而致的,凡与胃癌发病有关因素也均与癌前病变进展有关。在这方面很多学者都做了大量的流行病学研究。1998年Yashihara对10 966例健康居民实施SPG和胃镜检查。在PG I 和PG I /PG II 的比值下降的人群中,胃癌发生率远高于PG不下降者,检出的胃癌有90%属于早期,远高于常规临床56.9%的早期诊断率。1999年日本学者Kitahara *et al*^[10]以PG加胃镜活检普查了5113人,以血清PG I <70 μg/L及PGR<3为界值,对胃癌诊断的敏感度为84.6%,特异度为73.5%。张祥宏 *et al*^[11]通过对1504名受检居民随访发现,PG异常组居民胃黏膜腺体萎缩和腺上皮不典型增生的发生率达70.0%,肠化生的发生率也超过50.0%,明显高于SPG正常居民($P<0.01$),并认为SPG异常居民胃黏膜多有明显的癌前病变,是胃癌高危人群。据报道有80%以上的胃癌伴有萎缩性胃

■研究前沿

就目前的检测技术而言,肿瘤直径在2-3 mm左右甚至更小时,即有可能通过检测这些标志物测出,但因为胃癌mAb与其他肿瘤及胃黏膜的非癌性病变都存在不同程度的交叉反应,能作为诊断胃癌金标准的肿瘤标志物尚未真正发现。本研究发现MG7抗原,胃蛋白酶原作为一种新的肿瘤标志物,对于胃癌的早期诊断和筛选,以及胃癌术后复发与转移的检测都有重要的意义。

■创新盘点

近年来,肿瘤标志物的研究与应用在肿瘤学中已成为一个引人注目的新领域。多种肿瘤标志物的联合检测是胃癌研究的一个发展方向。由于MG7Ag、PG在产生和分泌的机制上有不同之处,在胃癌的侵袭转移中发挥着不同的作用,联合检测在诊断胃癌的敏感度和特异度方面可实现互补,应用于临床,有望提高胃癌总的诊断水平。

炎,而大约10%的萎缩性胃炎可发展成胃癌。许多学者认为^[12-16]萎缩性胃炎可导致黏膜主细胞的丧失,从而影响分泌功能,引起血清PG I, PG I/PG II比值逐渐下降,通过SPG检测来判断胃黏膜的萎缩程度,与正常健康者相比,胃癌患者PG I, PG I/PG II比值下降是属于有意义的降低。蒋孟军 *et al*^[17]研究认为,胃癌患者PG I较正常健康者相比明显下降,SPG II因为分布较广、变化不大,PG I/PG II能够比较全面的反映胃黏膜病变情况,胃癌患者PG I/PG II比值明显降低。

另有学者报道,血清PG I含量的变化是判断早期胃癌分化程度的一个亚临床指标,但结果说法不一,是有待于进一步研究探讨的课题。2000年Kalinovskii *et al*^[18]报道,胃癌和慢性胃炎患者的血清PG含量急剧下降,低分化癌患者PG I含量(37.4 $\mu\text{g/L}$)更低于分化较好的胃癌患者的血清PG含量(58.2 $\mu\text{g/L}$)。而吕国强 *et al*^[19]通过对正常对照组、胃癌组、胃癌术后组的血清PG检查比较发现:(1)胃癌组PG I, PG I/PG II明显降低,尤其是早期胃癌降低更有临床意义,这与胃黏膜细胞的萎缩、肠化分泌降低有关。(2)早期高分化胃癌组织可能是广泛地存在肠化生腺细胞、进展期胃癌则可能存在更多的腺细胞萎缩性炎症,而导致PG I分泌减少;而早期低分化胃癌组织认为可能不存在广泛的萎缩和肠化。胃黏膜细胞早期出现异型增生时,细胞逐渐增殖,幼稚细胞含量较高。由于PG I在胚胎胃黏膜中高度表达,胃幼稚细胞能分泌一定量的PG I,因PG II主要在成熟的腺细胞中产生,故而早期低分化胃癌组织的PG I明显高于高分化胃癌组织。

血清PG含量还可以作为胃癌术后复发与转移的检测指标。胃癌术后血清PG I, PG II数值有助于了解残胃黏膜腺体的分泌状况。组织化学研究表明^[20],胃癌细胞本身能够分泌PG I, PG II。Yamaguchi *et al*^[21]认为具有分泌功能的胃癌细胞增殖同样会引起血清中PG的含量变化。当全胃切除患者血清中PG下降到很低水平时,这种变化就会表现出来。许多学者对胃癌根治术后PG变化进行追踪调查,认为PG I, PG II相对性升高是胃癌复发的临床指标之一。胃癌根治术后长期呈良性状态的患者,血清中PG I, PG II无明显变化,分别为 4.17 ± 0.51 和 32.2 ± 3.83 $\mu\text{g/L}$,分别为正常值的1/15和1/12。但胃癌复发时血清PG I常明显升高,因而认为血清中PG I检测对诊断复发、有无转移有意义^[22]。肖志坚

*et al*在此方面研究也有类似报道^[19,23],认为一般胃癌细胞分泌的PG由于受正常细胞分泌的影响,在血清中的变化不能察觉。当胃全切后,如PG再次上升,极可能为部分有分泌功能的癌细胞转移增殖的结果,从而可以尽早发现复发。幼稚细胞的增殖使分泌PG I的量增高,而PG II的增高可能是由于高分化管状或乳头状腺细胞分泌所致。由此提示,转移的癌细胞与原发的胃癌细胞有同源异质性,因此全胃切除术后,检测血清PG I, PG II含量是判断其是否复发的可靠依据。

PG作为一种新的肿瘤标记物,对于胃癌的早期诊断和筛选,以及胃癌术后复发与转移的检测都有重要的意义,以PG作为肿瘤标记物的方法目前在我国还未普及。SPG测定常用放免法与酶学法,由于测定方法不断完善,其对SPG值影响已经很小。许多研究表明,因为PG浓度会因为国家、种族以及其他一些膳食因素、感染因素、饮食习惯的影响而不同,对于具体的血清PG浓度多大可以确诊胃癌还没有统一的标准,因而在以SPG变化作为胃癌早期诊断、筛选与全胃切除术后复发和转移指标时,应对受检者个人情况予以足够重视。

2 胃癌抗原(MG7Ag)

2.1 MG7Ag的结构、分布及生物学特性
MG7Ag是由鼠源性抗人胃癌mAb(胃癌细胞株MKN-46-9作为免疫原免疫BALB/C小鼠)MG7新发现的一个胃肠肿瘤相关抗原,为中性糖脂,抗原决定簇位于糖链上,属糖蛋白抗原,具有分泌性抗原的特点,即在细胞内合成,进而分泌到细胞外。MG-Ags在细胞中的分布形式大致分为4种:胞质型、胞膜型、胞外型及混合型。胞质型和胞膜型分别指抗原主要分布在癌细胞的胞质内或胞膜上,胞外型指癌腺腔内或癌细胞周围的黏液物质中有阳性抗原存在,但癌细胞本身阴性,混合型是上述两种形式同时存在,实际上多数病例属于混合型。抗原分布的差异可能与癌细胞所处的增殖周期不同有关。电镜观察发现,由于不同类型胃癌的细胞分化程度差异较大,MG7抗原物质的分布也明显不同。高分化腺癌,其细胞分化好,异型性小,其抗原主要表现在细胞膜和腺腔的微绒毛上,胞质内很少;低分化腺癌或未分化细胞癌,其抗原分布广泛,阳性物质在细胞膜和胞质内均可见到,呈散在性分布,在低分化腺癌的高尔基复合体、粗面内质网及核膜上,也有抗原存在;未分化细胞癌只

在胞质内有少量抗原物质; 在黏液腺癌, MG7阳性产物位于黏液较多的部位, 分布较均匀; 在黏液细胞癌, 抗原物质除见于黏液及胞质外, 细胞膜上也有阳性产物, 分布不均匀. 因此可以推测, 低分化腺癌的生物行为改变以胞质为主; 高分化腺癌生物行为改变主要在细胞表面; 未分化的癌细胞分泌抗原的活性差; 而黏液腺癌和黏液细胞癌, 抗原物质含量较多, 其原因可能是由于此类型的细胞在癌变后, 其蛋白生成基因更活跃, 分泌活性旺盛, 产生了较多的抗原物质. 胃黏膜上皮细胞在癌变过程中所发生的形态、生化及抗原性的改变, 与基因的损伤和控制失调有关, 不同类型的胃癌, 由于其遗传性改变不一, 其抗原表达的顺序和组型也不同^[24]. 因此, 通过观察抗原表达情况, 有助于胃癌的病理分型、免疫治疗监测和预后判断^[25].

2.2 MG7Ag与胃癌 以往应用多株MG单抗混和包被载体建立的IRMA方法对胃癌获得较高的敏感性, 然而同时也增加了假阳性. 经过不断的试验, 已改为以单纯MG7单抗包被载体的IRMA方法, 从而使特异性大大提高. MG7抗原作为胃癌相关抗原, 其产生、表达和消长反映着胃癌细胞的某些生物学行为改变. 此种抗原在胃癌或癌前病变组织内表达具有较高的敏感性和特异性, 在血清中敏感性优于TAG72、CA19-9等指标, 且随着新技术如免疫-PCR技术的建立, 血清阳性率进一步提高, MG7Ag基本具备了肿瘤标志物的诊断、监测病情、判定疗效等作用, 已被较为成熟的应用于免疫组化、细胞学、放射免疫自显影等实验技术中, 是值得深入研究的肿瘤相关抗原.

有报道MG7Ag在胃癌组织中有80%-94%的阳性表达率^[26], 是研究和诊断胃癌的有效标志物之一. 但由于入血的抗原少且很快被破坏或代谢, 原有的一些检测手段敏感度不够, 故血清中的检出阳性率偏低^[27-28], 国内资料显示基本为40%-60%, 但无论血清还是组织中MG7Ag对胃癌的特异性均很高^[29]. 任军 *et al*^[30]在DNA重组基础上, 结合抗原抗体反应的专一性与PCR技术的高敏感性, 成功构建检测血清MG7Ag的免疫-PCR技术, 大大提高了血清学检测的敏感性, 樊代明 *et al*将此技术用于临床胃癌的血清学诊断, 结果满意>80%, 王曾怡 *et al*^[31]检测胃癌血清MG7Ag, 阳性率达到84%. 黄立群 *et al*^[32]利用此技术研究结果显示, 胃癌组与慢性胃炎组MG7Ag阳性率比较有非常显著差异, 说明

MG7Ag首先具备了肿瘤标志物区分良恶性的能力, 其次MG7Ag诊断胃癌的敏感性为81.48%, 特异性为90.90%, 与众多学者报道的MG7Ag对胃癌的高特异性相符合, 且阳性患者与胃癌的病变早晚无关, 说明在胃癌早期血清中即存在MG7Ag, 可以认为MG7Ag是一种具有早期诊断意义的胃癌标志物; 胃癌患者术后MG7Ag含量明显下降, 对晚期胃癌患者经胃镜局部注射化疗药物后, 病灶有所缩小, 血清MG7Ag也轻度下降, 以上结果说明MG7Ag含量的高低与肿瘤的消长有密切关系, 连续测定MG7Ag有助于观察疗效、推测预后等. 另有学者检测了胃液MG7Ag的含量, 结果发现胃液MG7Ag检测对胃癌诊断的敏感性为82%, 特异性为70%, 提示胃液MG7Ag检测对胃癌诊断有重要价值. 慢性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生及异常增生被认为是重要的胃癌前病变. 黄立群 *et al*^[32]发现胃癌前期病变患者血清MG7Ag阳性率明显高于慢性胃炎($P<0.01$), 提示癌变过程异常增生的胃上皮具有的抗原性质发生了改变, 继之出现了MG7Ag的表达, 对这些患者予以随访观察, 结合胃镜检查, 可提高早期胃癌的检出率. 胃黏膜上皮异型增生的患者, 黏膜组织内有MG7Ag的表达, 表明其可能具有与胃癌相似的生物学性状. 陈李华 *et al*^[33]运用MG7对74例胃癌, 23例癌旁肠化黏膜及18例正常胃黏膜抗原表达意义及预后进行探讨, 结果前两者皆有阳性表达, 正常组均为阴性, 三组间有显著性差异; 其表达强度与胃癌组织学类型、浸润深度和淋巴结转移等无明显关系, 并观察到随着抗原表达强度的增加, 胃癌5 a生存率逐渐增高, 但无显著性差异, 其原因有待于进一步的探讨. 刘杰 *et al*^[34]研究认为MG7Ag表达状况和癌变关系密切, MG7Ag表达阳性的胃黏膜不典型增生, 尤其当平均灰度值(高危界值)大于0.19的病例, 是具有潜在癌变倾向的高危人群, 对这些患者进行严密的监测随访, 会提高早期胃癌的检出率. 其他一些可能与胃癌有关的病变如萎缩性胃炎、胃黏膜肠上皮化生等也有类似的结论^[35].

3 PG, MG-7用于胃癌的联合检测

3.1 联合检测中肿瘤标志物的选取 肿瘤标志物在临床应用上有很大价值, 这是因为肿瘤标志物在患者血清中的含量往往和肿瘤组织的生长消退或转移有直接的定量关系, 用免疫学或生物化学方法在血清中检出一个显著增高的肿瘤

■应用要点

胃癌高危人群及癌前疾病的有效筛查是提高胃癌早期诊断率从而降低胃癌死亡率的关键措施之一, 有望将MG-7Ag、PGC作为胃癌前病变随访、进行癌变风险预测以及早期诊断胃癌的预警标志物, 应用于临床.

■同行评价

本文对目前研究比较多的肿瘤标志物PC、MG-7与胃癌的关系进行了详细的综述,认为他们对诊断胃癌的价值比较高,对于临床有一定的参考意义。

标志物来诊断肿瘤是一个理想的诊断方法。从1864年Bence-jones首先发现本周氏蛋白并作为多发性骨髓瘤的实验室诊断依据以来,许多科学家致力于这方面的研究,希望找到有高度敏感性、高特异性的肿瘤标志物,并应用于肿瘤临床诊治的不同阶段。经过多年的研究,人们发现兼顾两者的理想的标志物很难找到。但是同一种肿瘤可能有不止一种标志物,同一种标志物也可能在不同的肿瘤中出现,这一特点为临床选择高灵敏度或高特异性检测肿瘤提供了灵活而多样的结合方式。对于某一特定的肿瘤来说,可同时选定几种特异性较高的指标,互相补充,提高诊断的阳性率。肿瘤标志物的联合应用有利有弊,并非检测的标志物越多越好,如应用不当,不仅增加工作量和经济负担,且检测结果也易引起误导。尽管采用四项或者五项指标联合检测还能提高灵敏度,但是其特异性和诊断准确度均呈下降趋势,费/效比提高。兼顾特异度与敏感度,是较合理的组合。肿瘤标志物另一重要的特性就是预测价值,其依据是Bayes法则。可用阳性预期值(PPV)和阴性预期值(NPV)来表示。PPV与NPV不仅与灵敏度与特异性有关,还与人群的患病率有关。某一肿瘤标志物的灵敏度、特异性、PPV、NPV不是固定不变的,而是依赖于选定的临界值。将临界值提高,可增加特异性,但灵敏度随之降低;反之,将临界值降低,则灵敏度提高,但特异性下降。总之在联合应用时,一定要做仔细的分析,才能使联合检查达到尽可能“完美”的程度。

3.2 联合检测的常用方法 肿瘤标志物联合应用常采用:(1)并联法:对同一患者同时作多种标志物检测,其中一种或一种以上阳性即为阳性,提高了阳性率,但亦导致特异性下降,容易造成阴性时否定诊断的价值较大,而阳性时诊断价值下降。(2)序贯法:一种标志物检测阳性后才作第二种,依次类推,阴性时则不再继续,其结果是特异性提高而敏感性下降,阳性结果对肯定诊断有较大意义,而阴性结果对否定诊断的意义降低。有人认为标志物联合应用可以任二项阳性为诊断标准较为合适,兼顾了敏感性、特异性和准确性。与胃癌相关的肿瘤标志物中,目前大多还没有统一的标准检测方法,得出的结果还有相互矛盾的地方,有待进一步研究。

3.3 客观评价检测结果 如何应用肿瘤标志物客观的评价手术、放疗或药物治疗是否有效呢?有的肿瘤标志物可反映肿瘤残存量,这种定量

关系十分重要。任何标志物浓度的居高不下,均与残留肿瘤不断产生肿瘤标志物有关,表示手术切除得不完全,或肿瘤抗药,或肿瘤复发。虽然目前尚无一种能被普遍认可的、用肿瘤标志物浓度来评价治疗有效性的标准,但Beastall提出的方案是值得重视的。即无效:则浓度与治疗前相比下降<50%;改善:肿瘤标志物浓度与治疗前相比下降>50%;有效:肿瘤标志物浓度与治疗前相比下降>90%;显效:肿瘤标志物浓度下降至非恶性肿瘤的参考值内。治疗中或治疗后肿瘤标志物浓度变化有3种基本类型:(1)浓度下降到正常水平,提示肿瘤全部除去或病情缓解;(2)浓度明显下降但仍持续在正常水平以上,或短期下降到正常水平后又重新增高,提示有肿瘤残留和(或)肿瘤转移;(3)浓度下降到正常水平一段时间后(约数月)后,又重新增加,提示复发或转移。应注意,如化疗、放疗或手术后立即测定肿瘤标志物浓度,可能会有短暂的升高,这是由于肿瘤坏死所致。另外,化疗、放疗或手术后肿瘤标志物浓度重新恒定升高,可能表示治疗无效,应尽可能改用其他治疗方式。并不是同一器官的肿瘤均表达相同的肿瘤标志物,为了确定何种肿瘤标志物适宜监测疗效,最好在手术前检测一组肿瘤标志物,然后选择升高的作为检测指标。但注意即使某些肿瘤标志物在手术前浓度不增加,也可能可以作为预示复发和转移的指标。不同的患者、不同的肿瘤制定不同的测定时间表。一般而言,治疗前应测定每个患者肿瘤标志物的原始值,治疗后1-2 a,应每月测定(测定时间应根据具体指标的半衰期,通常在2-14 d完成),至浓度明显下降后,每3 mo测定一次。第3-5年,应每年测定1-2次。第6年起,每年1次。但每次改变治疗之前、肿瘤标志物浓度增加或怀疑复发和转移时,均应及时测定。特别在病程监测中,肿瘤标志物的浓度增加或降低与疾病的预后密切相关。

3.4 PG、MG7Ag在胃癌联合检测中的应用 肿瘤细胞在倍增过程中,遗传基因容易发生变异,因此,每个肿瘤实体中都存在生物学特性有很大不同的细胞,细胞表面的受体、抗原表位、表达的基因产物、生长速度、浸润性、转移性,对化疗与放疗的敏感性等方面都可能相去甚远。这些细胞在肿瘤标志物(TM)的合成、表达、释放等方面可能不尽相同。因此,一种肿瘤常常可能产生多种TM。联合检测数种TM,将有可能取长补短,提高对肿瘤的总的诊断水平。一

个新的肿瘤标志物只有通过临床诊断试验才可以确定标志物临床应用价值的大小, 回答他能否取代已有标志物, 是否值得推广等问题. 大量文献证实PG, CA72-4, MG7Ag对胃癌具有较好的敏感性和特异性, 因此在胃癌的检测分析中有不可替代的作用. 刘军 *et al*^[36]利用RIA法对胃癌患者血清MG7Ag、TAG-72进行联合检测, 两者诊断胃癌的敏感性分别为52.8%和69.4%, 特异性分别为86.2%和84.5%, 而两者联合检测可提高胃癌的阳性检出率, 达到86.1%. 杜同信 *et al*^[37]报道二者的联检阳性率85.5%, 特异性也较高, 为93.3%. CA72-4+CA19-9阳性率低于MG7Ag+TAG-72的阳性率. 李建刚 *et al*^[38]利用免疫放射分析法(Immunoradiometric assay, IRMA)对胃癌患者CEA, CA19-9, CA72-4, MG-7Ag进行单项及联合检测, 检测结果表明, 单项检测阳性率均>70%, 但以MG-7Ag阳性率最高(90.4%), 次为CA72-4(84.2%). 两两组合进行双项联合检测, 按双阳性分析, 结果显示MG-7Ag+CA72-4组合阳性率最高(70.6%). 因此认为单项筛选检测, 首选MG-7Ag; 双项组合检测首选MG-7Ag+CA72-4为宜. Lin HZ和Chen L报道PG+CA72-4能明显提高胃癌诊断的敏感性和特异性并有助于胃癌手术后的随访与监测, 但其他关于PG与CA72-4或MG-Ag联合检测对胃癌诊断的价值的研究目前极少. 关于试验对照人群的选择, 由于肿瘤标志物将应用于怀疑肿瘤的人群, 而不是无症状的健康人群, 所以国外有文献认为应选择与所研究肿瘤相关的良性病变人群作对照, 但目前国内外文献中以正常人对照亦不少见.

4 肿瘤标志物检测在临床应用的展望

肿瘤标志物历经多个阶段的发展, 逐渐成为癌症临床诊治中越来越重要的组成部分, 由于免疫学, 分子生物学等基础理论研究的深入, 以及其他相关学科发展的推动, 具有更高特异性、敏感性的肿瘤标志物渐渐被人们发现和熟知, 为肿瘤的早期诊断、治疗方案的选择等提供了依据. 最近2 a已有公司推出可同时检测12种肿瘤标志物的蛋白芯片, 对肝、胃、胰腺等10多种器官的恶性肿瘤的诊断敏感性为80%-94%, 诊断特异性为90%-99%, 具有相当高的临床应用价值. 不断寻找和筛选新的肿瘤相关抗原并对其诊断价值作出客观准确的评价, 是提高恶性肿瘤诊断水平的重要途径, 我们期望越来越

多的具有下列特点的肿瘤标志物被发现: (1)敏感性高, 能早期测出所有肿瘤患者; (2)特异性好, 鉴别肿瘤和非肿瘤患者应100%准确; (3)有器官特异性, 能对肿瘤定位; (4)血清中浓度与瘤体大小、临床分期相关, 可用以判断预后; (5)半衰期短, 能反映肿瘤的动态变化, 可根据其水平的升降监测治疗效果、复发和转移; (6)测定方法精密度、准确性高, 操作简便, 试剂盒价廉. 目前胃癌肿瘤标志物的研究非常活跃, 也取得了很多成果, 相信不久的将来会有更大的飞跃.

5 参考文献

- 1 李连弟, 张思维, 鲁凤珠, 牧人, 孙秀娣, 皇甫小梅, 孙杰, 周有尚, 夏毅, 戴旭东, 饶克勤, 陈育德, 孙爱明, 薛志福. 中国恶性肿瘤死亡谱及分类构成特征研究. 中华肿瘤杂志 1997; 19: 323-328
- 2 李春海. 加强肿瘤生物学标志的研究和评价. 中华检验医学杂志 2000; 23: 6-8
- 3 Kayaba H. Tumor markers: essential diagnostic tools for radiologists. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003; 63: 133-139
- 4 Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC, Diez-Alonso M. Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol* 2001; 22: 318-322
- 5 Gritti I, Banfi G, Roi GS. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. *Pharmacol Res* 2000; 41: 265-281
- 6 Foster C, Aktar A, Kopf D, Zhang P, Guttentag S. Pepsinogen C: a type 2 cell-specific protease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L382-387
- 7 Samloff IM. Pepsinogens I and II: purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. *Gastroenterology* 1982; 82: 26-33
- 8 Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002; 48: 505-515
- 9 李红涛, 吴开春, 李彩宁, 乔泰东, 郝志明, 王新, 苗继延, 丁杰, 樊代明. 血清胃蛋白酶原诊断胃体黏膜萎缩的研究. 中华内科杂志 2004; 43: 141-142
- 10 Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44: 693-697
- 11 张祥宏, 卜玉华, 王俊灵, 严霞, 米建民, 赵文元, 张振国, 杨永滨, 三角顺一, 青木一雄. 血清胃蛋白酶原异常居民胃粘膜变化的随访观察. 中国肿瘤临床 2000; 27: 491-494
- 12 程兆明, 张宇川, 陈定驹, 缪才良, 陈琳娜, 李龙. 血清胃蛋白酶原亚群的放免测定对胃癌及其它胃部疾病的诊断意义. 镇江医学院学报 2001; 11: 150-152
- 13 Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11: 141-147
- 14 王书奎, 王自正, 夏伟, 傅雷, 杜同信. 胃蛋白酶原免疫放射分析在胃癌诊断中的应用. 中华核医学杂志 2003; 23: 124
- 15 Plummer M, Vivas J, Fauchere JL, Del Giudice G, Pena AS, Ponzetto A, Lopez G, Miki K, Oliver W, Munoz N. Helicobacter pylori and stomach cancer: a case-control study in Venezuela. *Cancer Epidemiol*

- Biomarkers Prev* 2000; 9: 961-965
- 16 盛玉祥. 胃蛋白酶原免疫放射分析在胃癌诊断中的意义. *江苏医药杂志* 2003; 29: 554
- 17 蒋孟军, 肖志坚, 张荣军, 蔡刚明. 血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌诊断的临床意义. *标记免疫分析与临床* 2004; 11: 131
- 18 Kalinovskii VP, Gamaiunova VB, Shumakov AP, Khanson KP. Radioimmunoassay of serum pepsinogen I in chronic gastritis and stomach cancer. *Vopr Onkol* 2000; 46: 153-155
- 19 吕国强, 肖志坚, 沈安东, 俞宪明, 蒋孟军, 金坚, 马荣赓. 胃蛋白酶原亚群在胃癌及其术后血清含量变化的临床价值. *中华消化杂志* 1999; 19: 265-266
- 20 Fernandez R, Vizoso F, Rodriguez JC, Merino AM, Gonzalez LO, Quintela I, Andicoechea A, Truan N, Diez MC. Expression and prognostic significance of pepsinogen C in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 508-514
- 21 Yamaguchi T, Takahashi T, Yokota T, Kitamura K, Noguchi A, Kamiguchi M, Doi M, Ahn T, Sawai K, Yamane T. Urinary pepsinogen I as a tumor marker of stomach cancer after total gastrectomy. *Cancer* 1991; 68: 906-909
- 22 Kodama M, Koyama K, Tsuburaya Y, Ishikawa K, Koyama H, Narisawa T, Uesaka Y. Group I pepsinogen for early detection of gastric cancer recurrence after total gastrectomy. *World J Surg* 1990; 14: 94-99; discussion 99-100
- 23 肖志坚, 蒋孟军, 肖华龙, 吕国强, 程兆明, 王博诚. 胃癌患者全胃切除后血清PG I, PG II 含量变化与胃癌复发的关系. *癌症* 2000; 19: 66-68
- 24 Chung YS, Yamashita Y, Kato Y, Nakata B, Sawada T, Sowa M. Prognostic significance of T antigen expression in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1768-1773
- 25 Takahashi I, Maehara Y, Kusumoto T, Kohnoe S, Kakeji Y, Baba H, Sugimachi K. Combined evaluation of preoperative serum sialyl-Tn antigen and carcinoembryonic antigen levels is prognostic for gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1994; 69: 163-166
- 26 房殿春, 刘为纹. 8种肿瘤相关抗原在活检胃粘膜病变组织中的表达. *内镜* 1994; 11: 259-262
- 27 Tatsuta M, Itoh T, Okuda S, Yamamura H, Baba M, Tamura H. Carcinoembryonic antigen in gastric juice as an aid in diagnosis of early gastric cancer. *Cancer* 1980; 46: 2686-2692
- 28 Takahashi H, Okai Y, Paxton RJ, Hefta LJ, Shively JE. Differential regulation of carcinoembryonic antigen and biliary glycoprotein by gamma-interferon. *Cancer Res* 1993; 53: 1612-1619
- 29 Ren J, Chen Z, Juan SJ, Yong XY, Pan BR, Fan DM. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique. *Cancer* 2000; 88: 280-285
- 30 任军, 樊代明, 周绍娟, 张学庸, 杨安钢, 李明峰, 陈峥. 免疫聚合酶链反应技术的建立及其对胃癌细胞上MG₇-Ag的检测. *中华肿瘤杂志* 1994; 16: 247-249
- 31 王曾怡, 李淑侠, 刘晓薇, 杨荣增. 免疫聚合酶链反应技术检测胃癌血清MG₇-抗原. *陕西肿瘤医学* 1999; 7: 206-210
- 32 黄立群, 郭光华, 黄杰雄, 彭秀芸, 任军. 血清肿瘤标志物MG7Ag在胃癌诊断中的意义. *中国医师杂志* 2002; 4: 691-692
- 33 陈李华, 黄象谦, 吴琳, 黄乃侠, 黄怀德, 王开明, 彭清壁, 朱志建. 胃癌MG₇抗原表达的意义及与预后的关系. *浙江医科大学学报* 1995; 24: 17-20
- 34 刘杰, 林一帆, 张沥, 胡家露, 曹晓燕, 樊代明, 陈希陶, 张学庸. 图象自动分析检测MG7抗原表达预测胃癌高危价值探讨. *中华预防医学杂志* 1996; 30: 286-289
- 35 汤礼军, 田伏洲, 麻晓林, 晏才杰, 周丁华. 胃粘膜癌前病变组织中MG7-Ag的表达. *解放军医学杂志* 1998; 23: 60-61
- 36 刘军, 左国庆. 血清MG7-Ag和TAG-72在胃癌诊断中的应用. *实用医学杂志* 1999; 15: 895-896
- 37 杜同信, 王自正, 陈崇华, 蔡璧. 糖类抗原CA72-4、MG-Ag检测对胃癌的诊断价值分析. *标记免疫分析与临床* 1998; 5: 54-55
- 38 李建刚, 陈忠, 刘云, 张军. CEA、CA19-9、CA72-4、MG-Ag单项及联合检测对诊断胃癌的临床价值. *同位素* 2002; 15: 58-60

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志的同行评价

本刊讯 《世界华人消化杂志》对所有文章进行在线同行评价, 采用匿名方式. 通常每篇文章邀请2-3位专家审阅, 至少2人通过方可录用, 否则退稿. 每期最后一页致谢本期所有审稿人(含退稿). 文章等级评定: ○A级 ○B级 ○C级 ○D级 ○E级 ○不清楚. 其中A和B属于很好, C和D不算太好, E是很差, 还有一部分是不清楚.