

有奖征集

华医通讯推出后,受到读者的广泛赞誉。为了更好的服务客户,解决实际工作中面临的疑问,欢迎大家踊跃来信,分享自己的知识经验或工作中遇到的问题。我们将给予心动的回报!
投稿邮箱: hytx@hybiome.com

有奖征答

室间质评为什么要分组呢?

下期预告

乙型肝炎病毒血清标志物

主编: 常立峻 副主编: 康倩倩 编委: 徐海伟、张娜娜、何春燕、欧赛英、胥法伟



新肿瘤标志物的应用

Application of New Tumor Markers



苏州长光华医生物医学工程有限公司

SUZHOU HYBIOME BIOMEDICAL ENGINEERING CO., LTD

地址: 苏州高新区锦峰路8号4号楼

Address: Building 4, No. 8, Jinfeng Road, Suzhou 215163, China

电话: 400 928 0111 传真: 0512-6689 7061

Email: hybiome@hybiome.com www.hybiome.com



ProGRP: 胃泌素释放肽前体

ProGRP是胃泌素释放肽(GRP)的前体。GRP是一种重要的调节分子,参与多种生理病理过程。小细胞肺癌(SCLC)细胞株可产生GRP,通过自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤细胞的增殖与转移。但因GRP在血液中半衰期约为2min,难以在临床上应用。ProGRP作为GRP的前体结构,在血液中比较稳定,其水平能够代表GRP水平和GRP基因表达水平,是一种新的肿瘤标志物。

ProGRP的水平与肿瘤组织分型相关,在小细胞肺癌(SCLC)和神经内分泌瘤(如MCT、NET)患者中有较高水平表达(图1),可作为小细胞肺癌(SCLC)和神经内分泌瘤的特异性肿瘤标志物^[1]。

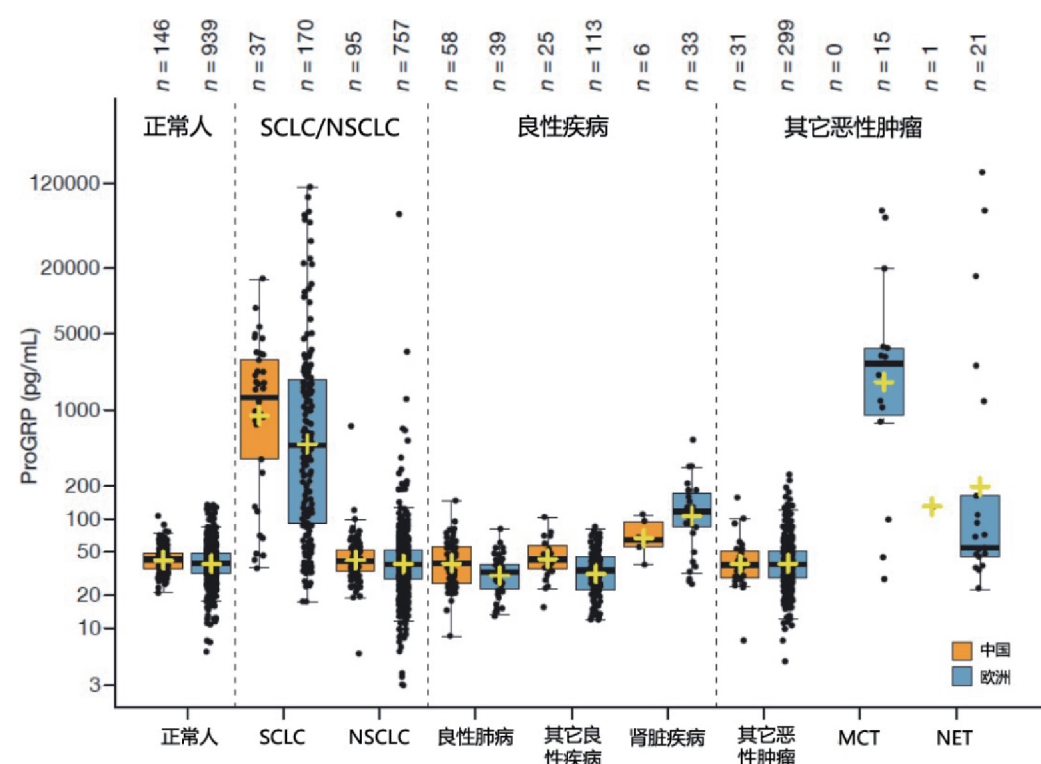


图1.中国与欧洲不同临床分组中ProGRP的水平^[1]。黄色加号表示平均值; MCT: 甲状腺髓样癌; NET: 神经内分泌瘤。

相对于神经元特异性烯醇化酶(NSE), ProGRP的诊断敏感度更高,特别是对于局限期SCLC(图2)^[2]。ProGRP与NSE联合检测,有助于进一步提高检出率。

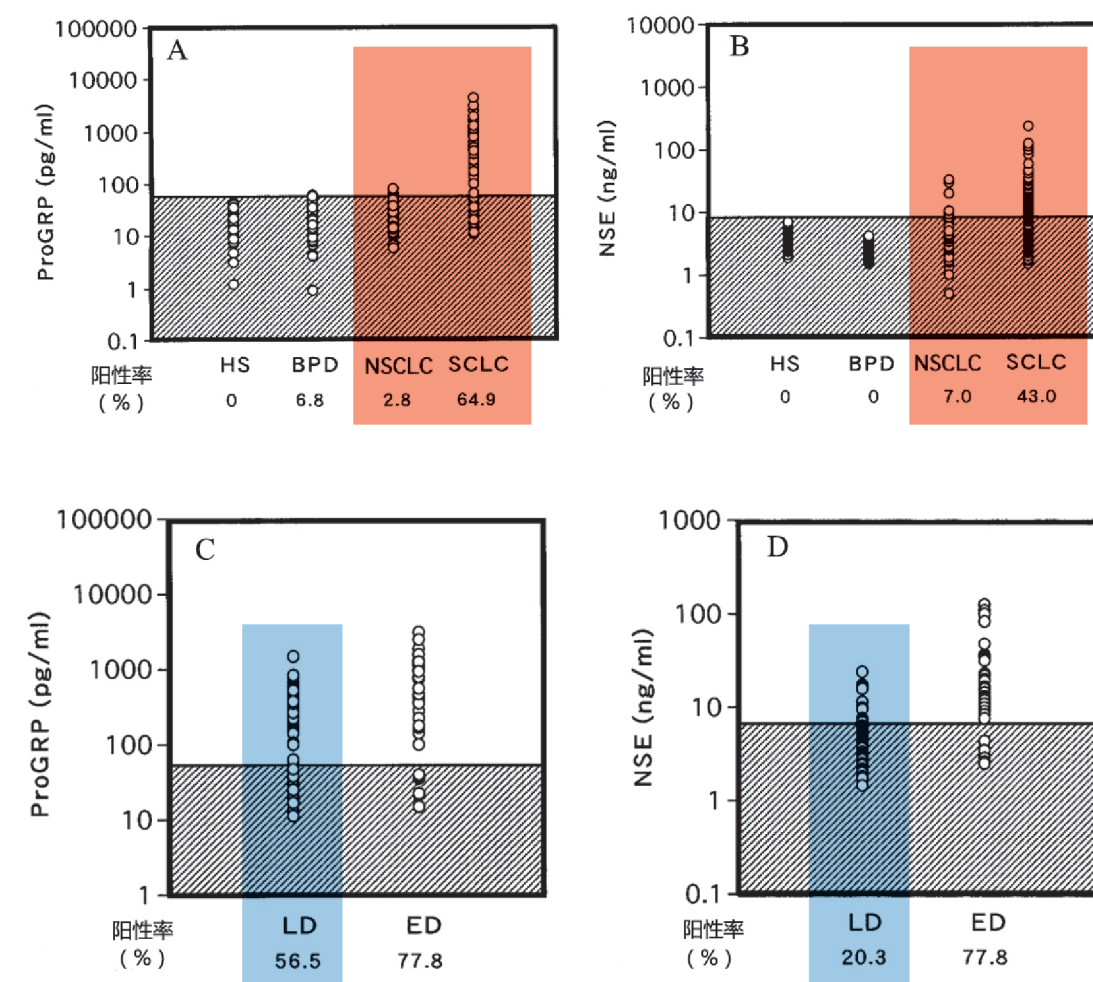


图2.A与B: ProGRP与NSE在健康人群、良性肺病和肺癌中的血清水平和阳性率; C与D: ProGRP与NSE在不同SCLC分期病人中的血清水平和阳性率。HS: 健康人群; BPD: 良性肺病; NSCLC: 非小细胞肺癌; SCLC: 小细胞肺癌; LD: 局限期; ED: 广泛期。

ProGRP水平与年龄、性别及是否吸烟无关,且检测不受溶血的影响。但肾功能不全患者血清ProGRP水平升高,用ProGRP辅助诊断SCLC时应排除肾功能不全者。

HE4: 人附睾蛋白4

人附睾蛋白4(HE4)最早由Kichhoff等从附睾的上皮远端分离出来, 其编码的蛋白质主要由WAP类型的4个二硫键核心(WFDC)组成, 与细胞外蛋白酶抑制剂有很高的同源性。

HE4是卵巢癌与子宫内膜癌较好的辅助诊断指标, HE4对疾病的早期诊断更具优势。

作为单一指标, HE4对卵巢癌的诊断灵敏度最高, 为72.9%(特异性95%); CA125与HE4联合检测可提高检测灵敏度至76.4%(特异性95%)(表1)^[3]。HE4是I期卵巢癌诊断最敏感的指标(表1)^[3]。

HE4可用于子宫内膜癌的诊断。对于I期子宫内膜癌, HE4的诊断敏感性较CA125高17.1%(表2)^[4]。

HE4与CA125联合检测可更准确的检出恶性肿瘤, 如二者联检用于卵巢癌与卵巢子宫内膜异位症诊断时准确度为94%, 灵敏度为78.6%(特异性95%)(表3)^[5]。

表1.卵巢癌及I期卵巢癌肿瘤标志物的敏感性

肿瘤标志物	良性疾病vs.卵巢癌		良性疾病vs. I期卵巢癌	
	ROC-AUC (95% CI)	灵敏度 (95%特异性)	ROC-AUC (95% CI)	灵敏度 (95%特异性)
CA125	83.6% (77.7-89.5)	43.3%	70% (55.7-84.3)	15.1%
HE4	90.8% (86.0-95.4)	72.9%	76.5% (61.1-91.9)	45.9%
CA125+HE4	91.4% (86.7-96.0)	76.4%	75.1% (58.6-91.5)	39.5%

表2.肿瘤标志物对子宫内膜癌和I期子宫内膜癌检测敏感性

肿瘤标志物诊断灵敏度 (95%特异性)	CA125	HE4	CA125+HE4
正常人vs.子宫内膜癌	24.6%	45.5%	50.1%
正常人vs. I期子宫内膜癌	20.8%	37.9%	41.7%

表3. 肿瘤标志物区分卵巢癌和卵巢子宫内膜异位症的准确性和灵敏度(95%特异性)

卵巢癌vs. 卵巢子宫内膜癌	准确性	ROC-AUC	灵敏度
CA125+HE4	94.0%	91.3%	78.6%
CA125	92.8%	77.0%	64.3%
HE4	91.6%	91.9%	71.4%

HER-2/neu

HER-2/neu蛋白(人类表皮生长因子受体-2, 亦称HER2、p185), 分子量185000Da, 通常只在胎儿时期表达, 成年以后只在极少数组织内低水平表达。

HER2蛋白主要通过与家人中其他成员包括EGFR、HER3/erbB3、HER4/erbB4形成异二聚体, 通过激活下游的PI3K-AKT和Ras-Raf-MEK-MAPK信号通路, 促进细胞增殖、迁移(图3A)^[6]。

25~30%患有乳腺癌的女性HER2出现过度表达, HER2在血清中的过度表达是预后较差的提示。HER2水平越高, 疾病恶变更为迅速, 肿瘤负荷更大。

对于HER2过度表达的乳腺癌患者, 应采用曲妥珠单抗Herceptin进行治疗。Herceptin的作用机理主要是通过与HER2受体特异性结合, 阻断HER2异二聚化, 从而阻断生长信号的传递(图3B)。《中国的乳腺癌临床实践指南》已将HER2阳性作为评定乳腺癌预后的指标之一, 并指导临床治疗方案的制定^[7]。

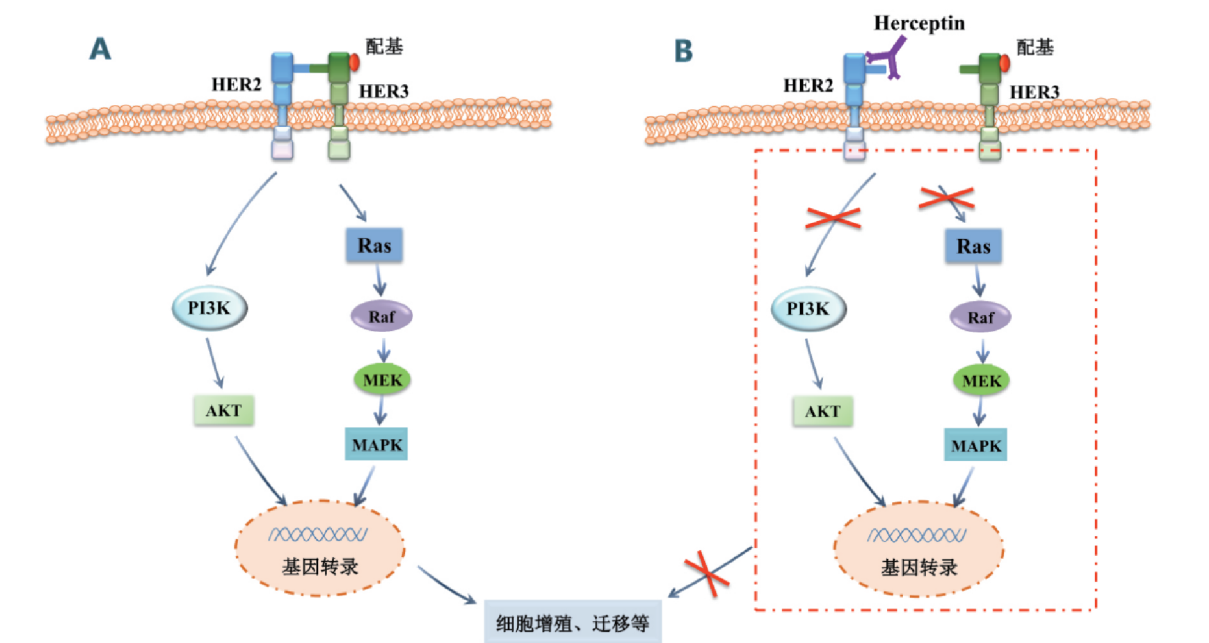


图3. A: HER2受体异二聚体形成; B: 单抗药物Herceptin作用机制

案例 患者,女,35岁。因阴道不规则流血2月余就诊,经中药治疗2周无好转,进行肿瘤标志物检测:CEA:3.28ng/mL;CA125:23.71U/mL;HE4:228.57pmol/L。后经宫腔镜下行诊刮术,取出组织碎片送病理检查,术后病理确诊为子宫内膜癌高分化型。术后1月复测肿瘤标志物:CEA:3.08ng/mL;CA125:20.82U/mL;HE4:73.81pmol/L。

分析

目前子宫内膜癌的诊断绝大部分采用诊断性刮宫术和宫腔镜检查。这两种检查都属于创伤性检查,某些患者不愿意接受。至今为止,子宫内膜癌尚无特异性较高的血清肿瘤标志物。HE4是近年新发现的肿瘤标志物,它在卵巢癌和子宫内膜癌中表达增加,在正常组织及良性肿瘤中表达水平较低或不表达,可作为卵巢癌和子宫内膜癌的辅助诊断与疗效监测指标。

该案例患者HE4明显升高,而其他标志物呈阴性,且治疗1月后,HE4测值明显降低,HE4可作为后续监测指标对该患者治疗效果及复发进行监测。

应用问答 1. 同一个项目,可以同时装载多盒和不同的批次的试剂盒吗?
可以。测量程序将根据试剂盒开瓶时间以及批号先后等次序,自动使用。

2. 冠心病患者铁蛋白会升高吗?
冠心病患者铁蛋白水平会升高。研究发现:冠心病患者合并心功能不全时,血清铁蛋白浓度水平显著高于正常对照组;随着心力衰竭程度的加重,铁蛋白依次递增,中、重度心力衰竭者(NYHA3、4级)明显高于轻度心力衰竭者(NYHA1、2级)。这种现象可能与细胞能量代谢障碍有关。

3. 急性胆囊炎时,检测CA19-9会升高吗?
胆囊结石、胆囊炎会引起CA19-9升高,特别是胆囊结石诱发胰腺炎症时更为明显。

4. PSA检测时的注意事项
前列腺癌诊断治疗指南(2014版):有一些因素会影响到血清PSA的水平,有报道称直肠或尿道内检查可导致血清PSA的升高,因此PSA检查应在射精24小时后,膀胱镜检查、导尿等操作后48小时,前列腺的直肠指诊后1周,前列腺穿刺后1个月,PSA检测时应无急性前列腺炎、尿潴留等疾病。

参考文献

1.Korse, C.M., et al., Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. Clinica Chimica Acta, 2015. 438: p. 388-395.

2.Shibayama, T., et al., Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer. Lung Cancer, 2001. 32(1): p. 61-69.

3.Moore, The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecologic Oncology, 2008. 108(2): p. 402-408.

4.Moore, R.G., et al., Utility of a novel serum

tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Gynecologic Oncology, 2008. 110(2): p. 196-201.

5.Huhtinen, K., et al., Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. British Journal of Cancer, 2009. 100(8): p. 1315-1319.

6.Graus-Porta, D., et al., ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. Embo j, 1997. 16(7): p. 1647-55.

7.中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版). 中国癌症杂志, 2015. 25(9): p. 692-754.

苏州长光华医生物医学工程产品性能指标

胃泌素释放肽前体 (ProGRP) 测定试剂盒 线性范围: (15~3000) pg/mL 最低检测限: 不大于5.0pg/mL 重复性: CV<6% 方法学比对: 与市场某知名品牌进行比对, 如右图	
人附睾蛋白4 (HE4) 测定试剂盒 线性范围: (30~1000) pmol/mL 最低检测限: 不大于5.0pmol/L 重复性: CV<6% 方法学比对: 与市场某知名品牌进行比对, 如右图	
HER-2/neu蛋白 (HER-2/neu) 测定试剂盒 线性范围: (5~300) ng/mL 最低检测限: 不大于2.5ng/mL 重复性: CV<6% 方法学比对: 与市场某知名品牌进行比对, 如右图	