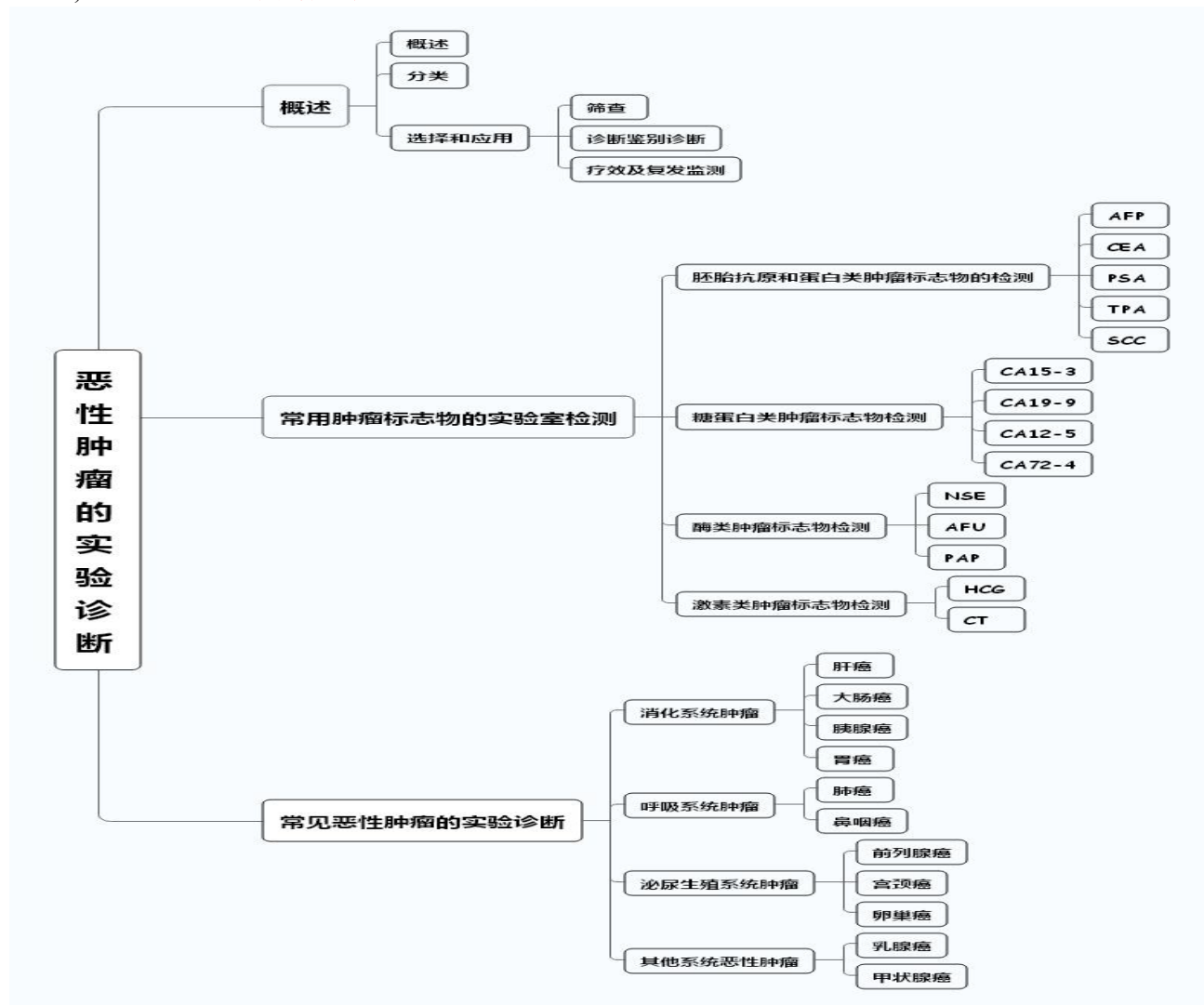


第十七章 恶性肿瘤

1. 恶性肿瘤的诊断方法

- 1) 病史与查体：临床表现：临床症状及体征
- 2) 影像学：X 片、超声、CT、MRI 核医学影响：骨扫描 PET/CT
- 3) 病理学或细胞学检查：病理诊断、分子 病理（IHC、基因检测）
- 4) 内窥镜：胃肠镜、支气管镜、膀胱镜
- 5) 血液化验：**肿瘤标志物**、相关性常规检测



第一节 概述

1. 肿瘤标志物的概念

肿瘤标志物*(tumor marke,TM)是指在恶性肿瘤的发生和增殖过程中，由肿瘤细胞的基因表达而合成分泌的或是由机体对肿瘤细胞反应而异常产生和（或）升高的，反映肿瘤存在和生长的一类物质，包括蛋白质、激素、酶、多胺及癌基因产物等，存在于患者的血液、体液、细胞或组织中。

理想肿瘤标志物特点：①**灵敏度高**；②**特异性好**；③有器官特异性；④与病情严重程度、肿瘤大小或分期有关；⑤监测肿瘤治疗效果；⑥监测肿瘤复发；⑦预测肿瘤的预后。

至今没有一种 TM 能完全满足上述要求

2. 肿瘤标志物的分类

依据肿瘤标志物生物化学特性分为：

- 1) 酶类标志物
 - 2) 胚胎抗原和蛋白类标志物
 - 3) 激素类肿瘤标志物
 - 4) 糖蛋白类肿瘤标志物
 - 5) 癌基因及其蛋白肿瘤标志物
3. 肿瘤标志物的选择和应用
- 1) 肿瘤标志物的应用：高危人群中恶性肿瘤的筛查和早期诊断；初步诊断中的应用；预后判断；疗效检测；肿瘤复发的检测
 - 2) 肿瘤标志物的选择和应用 **原则**
 - a) **正确定位肿瘤标志物的诊断价值和应用范围**
 - b) 治疗前应该确定肿瘤标志物与肿瘤的关系
 - c) **注意肿瘤标志物的复查间隔时间（生物半衰期）**表 17-2
 - d) 注意肿瘤标志物浓度变化的生理和病理因素
 - e) 正确制定肿瘤复发的监测方案
 - f) **注意检验方法的可比性**
 - g) 注意分析前变量对肿瘤标志物检测结果的影响
 - h) 基因诊断应该注意不同人群的差异
4. 实验检测在恶性肿瘤诊断中的意义
- 1) 用于确定病因和发病机制
 - 2) 用于肿瘤的诊断与鉴别诊断
 - 3) 用于恶性肿瘤的筛查
 - 4) 用于肿瘤的预后判断和复发的监测
 - 5) 用于肿瘤的疗效判断和复发监测

第二节 肿瘤标志物的常用实验检测

一、胚胎抗原和蛋白类标志物的检测

1. 甲胎蛋白测定

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是胎儿发育早期, 由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白, 分子量 70000, 电泳时位于白蛋白和 α_1 球蛋白之间, 胎儿出生后不久即逐渐消失。目前检测血清中 AFP 是临床上诊断原发性肝癌和胚胎细胞肿瘤如睾丸癌等的重要指标。血清中 AFP 主要是由幼稚的肝细胞或者肝癌细胞分泌, 刚出生的新生儿以及孕妇会有幼稚的肝细胞产生, AFP 会升高。

参考值: CLIA, RIA, ELISA: 血清 **<25 μ g/L**

临床意义

- 1) AFP
 - a) 原发性肝细胞癌患者血清中 AFP 明显升高, 约有 67.8—74.4% 的患者 AFP **>300 μ g/L**, 但也有 18% 病人可无 AFP 升高, 值得注意。
 - b) 病毒性肝炎、肝硬化患者 AFP 有不同程度的升高, 但其水平常 **<300 μ g/L**。
 - c) 生殖腺胚胎性肿瘤患者血清中 AFP 可见升高, 如睾丸癌、畸胎瘤等。
 - d) 妇女妊娠 3 个月后, 血清 AFP 开始升高, 7—8 个月时达到高峰, 一般在 400 μ g/L 以下, 分娩后 3 周恢复正常。孕妇血清中 AFP 异常升高, 应考虑有胎儿神经管缺损畸形的可能性。孕妇应该做唐氏筛查检测。
- 2) AFP 异质体

AFP 异质体: AFP 是一种糖蛋白, 不同来源的 AFP 糖链结构存在差异, 糖链结构不同的 AFP 称为异质体。

AFP 异质体对于有 AFP 升高的原发性肝癌与良性肝病(急慢性肝炎, 肝硬化等)有鉴别诊断意义。

通常以小扁豆凝集素 (LCA) 结合型 AFP \geq 25%提示为原发性肝癌, 低于 25%者多属良性肝病。

2. 癌胚抗原测定

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)最初发现于成人结肠癌组织中。CEA 是一种结构复杂的可溶性糖蛋白, 胚胎期主要存在于胎儿的胃肠道、胰腺和肝脏; 出生后组织内含量很低。胃肠道恶性肿瘤时可见血清 CEA 升高, 在乳腺癌、肺癌及其他恶性肿瘤患者的血清中也有升高。因此, CEA 是一种**广谱肿瘤标志物**, 在恶性肿瘤的鉴别诊断, **病情监测**, 疗效评价等方面, 有重要临床价值。

参考值: CLIA, RIA, ELISA: 血清 **<5 μ g/L**

临床意义:

- 1) 血清 CEA 升高主要见于结肠癌, 直肠癌, 乳腺癌, 胃癌, 肺癌, 胰腺癌等其他恶性肿瘤也有不同程度的阳性率。
- 2) **血清 CEA 连续随访检测**, 可用于恶性肿瘤手术后的疗效观察及预后判断, 也可用于对化疗病人的疗效观察。一般情况下, 病情好转时血清 CEA 浓度下降病情恶化时升高。
- 3) 肠道憩室炎, 直肠息肉, 结肠炎, 肝硬化, 肝炎和肺部疾病也有不同程度的升高
- 4) **吸烟者中约有 3.9%的人 CEA>5 μ g/L**

3. 前列腺特异性抗原测定

前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)是一种由前列腺上皮细胞分泌的蛋白酶, 正常人血清内含量极微。

目前, 临床上已广泛用于前列腺癌的辅助诊断, 但前列腺肥大、前列腺息肉, 前列腺炎时 PSA 也可轻度升高。近年研究发现血清总 PSA(T-PSA) 中有 80%的 PSA 以各种结合形式存在, 称为复合 PSA(C-PSA); **20%的 PSA 以未结合的形式存在, 称为游离 PSA(F-PSA)**。若 **F-PSA 和 T-PSA 升高, 而 F-PSA/T-PSA 比值降低, 则可考虑诊断前列腺癌**, 提高了诊断的特异性和正确性。

参考值: RIA, ELISA: 血清 T-PSA<4.0 μ g/L; F-PSA<0.8 μ g / L F-PSA/T-PSA 比值>0.25。

临床意义:

- 1) 前列腺癌患者可见血清 PSA 升高。以血清 T-PSA>4.0 μ g/L 为阳性, 则其阳性率在 50%~80%。T-PSA 的血清浓度和阳性率随病程的进展而增高。因此 PSA 测定可作为监测前列腺癌病情变化和疗效的重要指标。
- 2) 前列腺肥大, 前列腺炎, 肾脏和泌尿生殖系统的疾病, 也可见血清 T-PSA 和 F-PSA 水平升高。
- 3) 约 5%的前列腺癌患者 T-PSA 正常, PAP 升高。
- 4) 导尿或前列腺按摩可导致 PSA 升高。
- 5) 应用 fPSA/tPSA 更有价值, <10%提示前列腺癌, 25%提示前列腺增生。

4. 鳞状上皮细胞癌抗原测定

鳞状上皮细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen ,SCCA)是肿瘤相关抗原 TA-4 的亚型, 是一种糖蛋白。

参考值: RIA 法和 ELISA 法: <1.5 μ g / L

临床意义:

- 1) 升高: 25%—75%的肺鳞癌状细胞癌, 也可用于宫颈癌、食管癌的治疗效果监测、复发、转移或评价预后
- 2) 部分良性疾病如银屑病、天疱疮等也可引起 SCCA 升高
- 3) 采血、汗液、唾液或其他体液污染会引起假阳性

二、糖蛋白类肿瘤标志物检测

1. 糖链抗原 15-3 测定

糖链抗原 15-3 (cancer antigen 15-3, CA 15-3)是一种乳腺癌相关抗原, 属糖蛋白, 对乳腺癌的诊断和术后随访监测有一定的价值。

参考值: CLIA, ELISA: 血清<25 000U/L

临床意义:

- 1) 乳腺癌患者常有 CA15-3 升高, 但在乳腺癌的初期敏感性较低约 54%, 转移性乳腺癌阳性率可达 80%。
- 2) 肺癌, 肾癌, 结肠癌, 胰腺癌等, 不同程度的升高。
- 3) CA15-3 对蛋白酶和神经酰胺酶很敏感, 因此血清标本应避免微生物的污染

2. 糖链抗原 125 测定

糖链抗原 125(cancer antigen 125, CA 125)是重要的卵巢癌相关抗原。存在于卵巢癌组织和病人的血清中, 主要用于辅助诊断恶性浆液性卵巢癌, 上皮性卵巢癌, 同时也是卵巢癌手术和化疗后疗效观察的指标, 有较大的临床价值。

参考值: CLIA, ELISA: 血清<35000U / L

临床意义

- 1) 卵巢癌病人血清 CA 125 水平明显升高, 阳性率<60%。是观察疗效, 判断有无复发的良好指标。
- 2) 其他非卵巢恶性肿瘤也有一定的阳性率, 如乳腺癌 40%, 胰腺癌 50%, 胃癌 47%, 肺癌 41.4%, 结肠直肠癌 34.2%, 其他妇科肿瘤 43%
- 3) 良性疾病, 如子宫内膜异位症, 盆腔炎, 卵巢囊肿, 等也有不同程度升高, 但阳性率较低, 诊断时应注意鉴别。
- 4) 妊娠早期, 孕妇可有 CA125 升高。

3. 糖链抗原 19-9 测定

糖链抗原 19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)是一种与胰腺癌, 胆囊癌, 结肠癌和胃癌相关的肿瘤标志物, 又称胃癌癌相关抗原(GICA)。目前认为检测血清 CA19-9 可作为胰腺癌, 胆囊癌等恶性肿瘤的辅助诊断指标, 对监测病情变化和复发有很大价值。

参考值: CLIA, ELISA: 血清<37 000u / L

临床意义:

- 1) 胰腺癌, 胆囊癌, 胆管壶腹癌时, 血清 CA19-9 水平明显升高, 尤其是诊断胰腺癌其敏感性为 70%—95%, 特异性为 72%-90%, 是重要的辅助诊断指标。
- 2) 胃癌阳性率约为 50%, 结肠癌阳性率约为 60%, 肝癌的阳性率约为 51%。
- 3) 急性胰腺炎, 胆囊炎, 胆汁淤积性胆管炎, 肝硬化, 肝炎等疾病, CA19-9 也有不同程度的升高, 注意与恶性肿瘤的鉴别。

4. 糖链抗原 72-4 测定

糖链抗原 72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4) 是胃肠道肿瘤和卵巢癌的标志物。

参考值: CLIA, ELISA: 血清<4 000U / L

临床意义:

- 1) CA72-4 是监测胃癌的首选肿瘤标志物, 灵敏度优于 CA19-9 和 CEA。三者联合检测效果好。
- 2) 结肠癌、胰腺癌和非小细胞性肺癌, CA72-4 含量也可见增高。
- 3) 在卵巢癌, CA125 和 CA72-4 联合可明显提高灵敏度。

三、酶类肿瘤标志物检测

1. 神经元特异性烯醇化酶测定

神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)是烯醇化酶的一种同工酶, 目前认为它是小细胞肺癌(SCLC)和神经母细胞瘤的肿瘤标志物。此酶在正常人脑组织中含量最高, 起源于神经内分泌细胞的肿瘤组织也有异常表达。

参考值: CLIA, ELISA: 血清<15μg / L

临床意义:

- 1) 小细胞肺癌(SCLC)患者 NSE 水平明显高于肺腺癌、肺鳞癌、大细胞肺癌等非小细胞肺癌(NSCLC), 可用于鉴别诊断和监测小细胞肺癌的治疗效果。
- 2) 神经母细胞瘤患者 NSE 水平异常增高, 也可用来监测神经母细胞瘤的病情变化, 评价疗效和预测复发。
- 3) 神经内分泌细胞肿瘤, 如嗜铬细胞瘤, 胰岛细胞瘤, 甲状腺髓样癌, 黑色素瘤等患者血清内 NSE 也可增高。
- 4) NSE 也存在于正常红细胞中, 标本溶血会影响测定结果, 因此采血时要特别注意避免溶血。

2. α-L-岩藻糖苷酶

α-L-岩藻糖苷酶(α-L-fucosidase, AFU)是一种溶酶体酸性水解酶, 广泛存在于人体组织细胞, 参与糖蛋白、糖脂和寡糖的代谢。在原发性肝癌患者血清中增高, 是原发性肝癌的标志物之一。

参考区间: 比色法: 血清 3~11 U / L。

临床意义:

- 1) 原发性肝癌患者血清 AFU 水平增高, 与 AFP 联合检测可提高原发性肝癌诊断阳性率。
- 2) 动态观察对判断肝癌疗效、预后、复发有重要意义
- 3) 血清 AFU 在转移性肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、也可增高; 在肝硬化、慢性肝炎等也有轻度增高。

3. 前列腺酸性磷酸酶测定

前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP) 是一种前列腺外分泌物中能水解磷酸酯的糖蛋白。

参考区间: ELISA: 血清<4 U / L。

临床意义:

- 1) 前列腺癌时 PAP 升高, 血清 PAP 浓度与前列腺癌的分期 (3、4 期) 有关, 还可提示复发、转移及预后不良。PAP 与 PSA 的联合检测可提高前列腺癌诊断的阳性率。
- 2) 前列腺肥大、前列腺炎等 PAP 也可升高。

四、激素类肿瘤标志物检测

1. 人绒毛膜促性腺激素测定 (HCG)

HCG 是胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白, 有 α、β 两个亚单位, **β 亚单位决定了激素的免疫学特性**, 因此测定 β 亚单位或总 HCG。HCG 是监测早孕的重要指标, 正常受孕后 9-13 天明显增高, 8-10 周达高峰, 然后下降, 维持 较高水平, 至足月分娩, 2 周后降至正常水平。

参考范围: CLIA: 男: 5.0U/L 女: 7.0U/L (绝经前) 10.0U/L (绝经后)

临床意义:

- 1) 女性葡萄胎、绒毛膜癌 HCG 异常升高, 可达 100 万 U / L。睾丸母细胞瘤、精原细胞瘤 HCG 阳性; 胚胎性肿瘤通常 AFP 和 HCG 均阳性。
- 2) 胃肠道恶性肿瘤、肝癌、肺癌、乳腺癌 HCG 也可升高。
- 3) 肝硬化、十二指肠溃疡、炎症等良性疾病 HCG 轻度增高。

2. 降钙素

降钙素 (calcitonin, CT) 是甲状腺滤泡细胞 C 合成和分泌的一种单链多肽激素, 主要是抑制破骨细胞的生成, 促进骨盐沉积, 增加尿磷, 降低血钙和血磷。

参考范围: CLIA: 血清: <100ng/L

临床意义：

- 1) 见于甲状腺髓样癌，也可作为观察临床疗效的标志物
- 2) 部分肺癌、乳腺癌、胃肠道癌患者可因为高血钙或产生异位分泌使血清降钙素增加。
- 3) 肝硬化、肝癌患者偶见血清降钙素增高。

肿瘤标志物的选择和应用

常用肿瘤标志物的选择和联合应用一览表：

	CEA	AFP	CA ₁₉₋₉	CA ₁₂₅	CA ₁₅₋₃	PSA	PAP	NSE	SCC	AFU	hcG	TPA	CA ₇₂₋₄	VCA-IgA
结肠癌	★													
胰腺癌	◎		★											
胃癌			◎										★	
食管癌	◎								◎					
原发性肝癌		★								★				
胆道癌			★											
乳腺癌					★									
卵巢癌				★									☆	
宫颈癌									☆					
绒毛膜上皮细胞癌											★			
小细胞肺癌								★						
非小细胞肺癌								◎						
干细胞癌		★									★			
前列腺癌						★	★							
膀胱癌												☆		
耳鼻喉肿瘤	◎								☆					★

注：★为首选指标 ☆ 为补充指标 ◎为次补充指标

第三节 常见恶性肿瘤的实验诊断

1. 消化：肝癌、胃癌、大肠癌、胰腺癌

肝癌是我国常见恶性肿瘤之一，死亡率高。分为原发性肝癌、肝细胞癌、胆管细胞癌、转移性肝癌和继发性肝癌。

检测项目选择：

- 1) **常规检验**：生化指标异常；免疫学指标：HBV、HCV 可以阳性；血清铁蛋白 a1-酸性糖蛋白等指标在肝癌时均可升高；血液学检查：血液一般检查、凝血功能等

2) **肿瘤标志物检验：特异性高**

甲胎蛋白 AFP

甲胎蛋白 AFP 阴性的肝癌患者，转氨酶、ALP 等常规生化指标的检测具有一定的参考价值；

基因及其表达产物检测：肝癌时 N-ras 癌基因过量表达并具有转化活性，抑癌基因 p53 可丢失。

2. 呼吸：肺癌、鼻咽癌

3. 泌尿：前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌

4. 其他：乳腺癌、甲状腺癌

思考题

1. 肿瘤标志物的概念及分类
2. 简述常见肿瘤的首选实验室肿瘤标志物

病毒性肝炎的实验室检测（第九章 肝胆胰疾病实验诊断 P189+第十九章 感染性疾病实验诊断 P347）

1. 病毒性肝炎血清标志物检查（P347）

病毒性肝炎血清标志物包括肝炎病毒本身、组成该病毒的成分以及抗病毒抗体等。

由于各种肝炎病毒的基因结构、抗原构造均不相同，刺激机体免疫系统产生的抗体各异，因此，各种肝炎病毒有其特异的血清标志物。临床上通过对各种肝炎病毒的血清标志物检测，能准确地进行病毒性肝炎的分型。

病毒性肝炎：甲肝 HAV、乙肝 HBV、丙肝 HCV、丁肝 HDV、戊肝 HEV

2. 甲型肝炎病毒血清标志物检测

甲型肝炎病毒(hepatitis A virus)为小核糖核酸病毒科的一种，1986 年将其归类为肠道病毒属 72 型，最近将 HAV 归类为**嗜肝 RNA 病毒**。HAV 是直径 27nm 的 20 面体球状颗粒，核心为单链正股 RNA。

HAV 为甲型病毒性肝炎的病原体，主要通过**粪—口**途径传播。在体内，HAV 主要在肝细胞内进行复制，通过胆汁从粪便排出。虽然 HAV 可分 4 个基因型，但因各株之间氨基酸的同源性很高，故只有**一个血清型**，只形成一个抗原抗体系统。

目前主要通过 ELISA 检测抗-HAVIgM 和抗-HAVIgG 两种抗体。同时还可以针对甲型肝炎进行病原学的检测。

参考值：ELISA 法：阴性

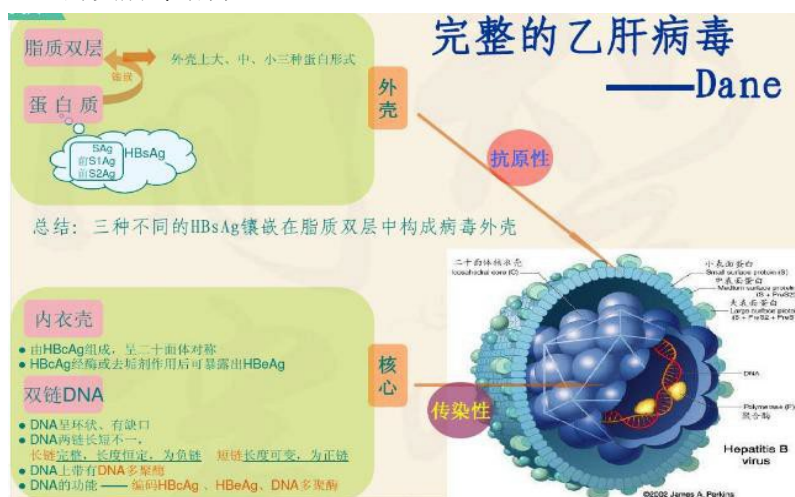
临床意义：血液中抗-HAVIgM 型抗体在发病后 1—2 周内出现，3 个月后滴度下降，6 个月后不易检出。

抗-HAVIgM 型抗体阳性，可诊断为急性甲型肝炎。抗-HAVIgG 出现较抗-HAVIgM 稍晚，几乎可终身存在，低滴度的抗-HAVIgG 型抗体阳，则表示过去曾受过 HAV 感染，但体内已无 HAV，是一种保护性抗体，可用于甲肝的流行病学调查。

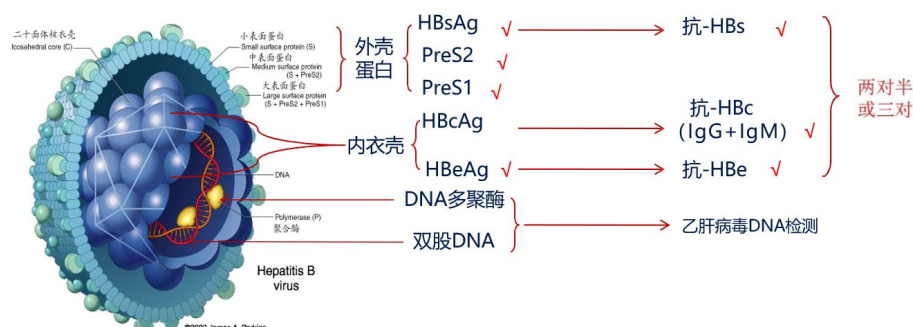
3. 乙型肝炎病毒血清学标志物检测

1) 感染现状（略）

2) 乙型肝炎病毒结构



3) 乙型肝炎病毒血清学标志物检测



- A) HBsAg 是 HBV 的外壳，不含 DNA，故 HBsAg 本身不具有传染性，因常与 HBV 同时存在，常被用来作为传染性标志之一。
- B) 前 S 抗原 是乙肝病毒识别肝细胞表面特异性受体的主要成分，包括 PreS1 和 PreS2。是乙肝病毒复制和活动的标志物。

临床意义：

- 前 S 抗原反映乙肝病毒感染与复制状况。
- PreS1 可作为药物抗病毒疗效的指标。
- PreS2 是乙肝病毒早期感染的指标，慢性乙型肝炎急性发作的最佳指标；其作为 HBV 感染的早期指标，还可弥补 HBsAg 阴性的 HBV 感染造成的漏检；
- 前 S 抗原作为反应乙肝病毒复制和活动的敏感指标更优于 HBeAg，可以反映 HBeAg 阴性乙肝患者体内的病毒活动情况，并可弥补因 HBV-C 区基因变异导致的 HBeAg 阴性造成的漏检；是对 HBV-DNA 和 HBeAg 指标的补充和加强。
- 总之，凡 PreS2 阳性血清均应视为有传染性或至少有潜在传染性。

C) 血清 HBV DNA 的检测只能作为一种确定而不是排除传染性的指标

4) 项目和检测方法

免疫化学发光法:HBsAg (定量)、HBsAb (定量)、HBeAg、HBeAb、HBcAb

ELISA 法:PreS1 和 PreS2 抗原。

HBsAb 定量: <10mIU/ml 阴性; <100mIU/ml 弱阳性; >100mIU/ml 阳性; >1000mIU/ml 强阳性

5) HBV DNA

HBV 基因组包含 S、C、P、X，4 个开放读码框，S 基因区分前 S (Pre-S) 和 S 区。C 基因区分前 C (Pre-C) 和 C 区。

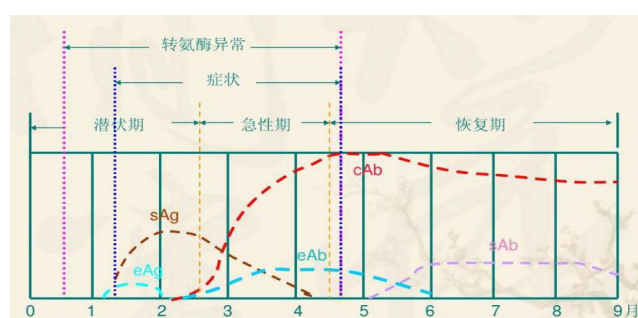
- HBsAg: S 基因编码;
- HBeAg: 由前-C 和 C 蛋白基因共同编码;
- HBcAg: C 区编码;
- DNA 多聚酶: P 区 (最长，约占基因组 75%以上) 编码;
- Pre S1 和 Pre S2: 前 S 基因编码。

共价、闭合、环状 DNA (cccDNA) 【HBV 不易被清除的“绊脚石”？】

- 乙肝病毒在体内进行整合，进入肝细胞内形成了闭合环状的 DNA (cccDNA) cccDNA 是病毒的“老巢”，不断复制的模板，是乙肝病毒在肝细胞中的存在形式。乙肝病毒整合进入肝细胞核，不易被清除。
- 目前各种抗病毒药物，只能被吸收进入血液，或进入到肝细胞及囊肿，而不能透过核膜进入肝细胞核。因此对进入肝细胞核的乙肝病毒没有作用。能够抑制合成但不能根除 cccDNA。
- 乙肝病毒容易发生变异而形成耐药株
- HBsAg, HBeAg 和 HBcAg, 受不同的基因编码，合成路径不同，复制整个过程非常快，不易清除。

6) 急性 HBV 感染的进程

急性乙肝感染病程中各种血清标志物的动态变化：



7) 临床意义

- HBSAg: HBV 感染筛查标志物.本身不具有传染性定量检测 HBSAg, 反映 CCCDNA 活性及免疫系统对病毒复制的控制。
- HBSAb:保护性(中和抗体)
- HBeAg:诱导人体产生免疫耐受,病毒活跃复制,具有传染性
- HBeAb:病毒活跃复制趋于被控制, 传染性减弱
- HBCAb:非保护性抗体.现症/既往感染指标
- HBV DNA:病毒复制最直接、最敏感指标

8) HBV 五项血清标志物联合检测的临床意义

常见模式	HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	临床意义
1	+	-	+	-	+	急性或慢性乙型肝炎, 高传染性: 大“三阳”
2	+	-	-	-	+	急性、慢性乙型肝炎或慢性 HBsAg 携带者
3	+	-	-	+	+	急性乙肝趋向恢复或慢性乙肝, 弱传染性 (小“三阳”)
4	-	+	-	-	+	急性HBV感染康复期或有既往感染史, 目前保持免疫力
5	-	-	-	+	+	乙肝恢复期, 弱传染性
6	-	-	-	-	+	急性HBV感染“窗口期”或既往感染过乙肝, 有流行病学意义
7	-	+	-	-	-	疫苗接种后或HBV感染后康复
8	-	+	-	+	+	急性乙肝康复期, 开始产生免疫
9	-	-	-	-	-	非乙肝感染

9) 乙肝的实验室检测



4. 丙型肝炎病毒血清学标志物检测

- 2020 年诺贝尔生理学或医学奖授予了哈维.阿尔特、迈克尔.霍顿, 查尔斯.M.赖斯, 三位科学家, 表彰他们在“发现丙型肝炎病毒”方面作出的杰出贡献。
- 感染现状

丙肝严重危害健康, 称之为“沉默的杀手”(silent killer) **属于国家重大传染病!**

传播途径广, 发病率高

针对丙肝认识及诊疗现状呈“三高、三低”的特点: 隐秘性高、漏诊率高、慢性化高, 发现率低、就诊率低、规范抗病毒治疗率低。

可治愈
- 局限性

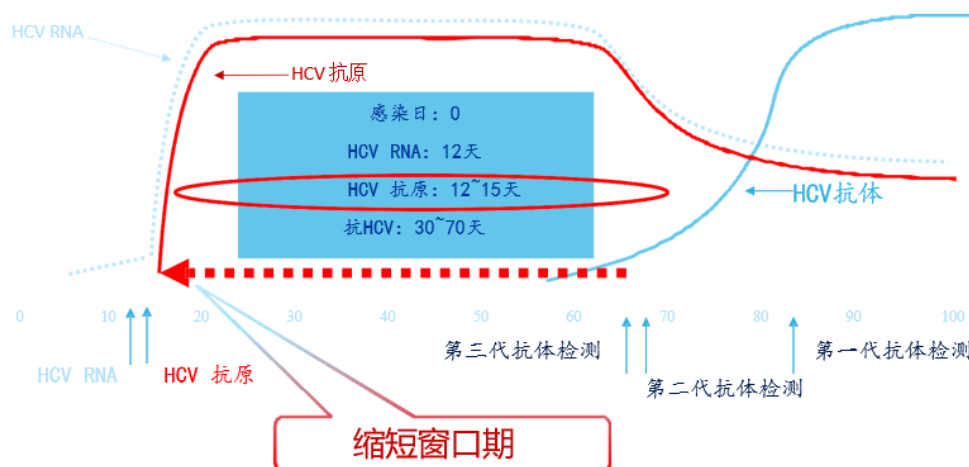
丙型肝炎病毒血清学标志物包括丙型肝炎病毒、病毒抗体及病毒核酸 RNA 检测

现有检测技术各有局限性: 抗体检测“窗口期”长, 对免疫缺陷患者及透析患者易漏检不能区分现症感染与既往感染; RNA 检测样本难控制, 样本中 RNA 易降解

丙肝诊断的下一步: 丙肝核心抗原检测

4) 临床意义

HCV核心抗原检测 VS 抗-HCV检测



5) 丙型肝炎病毒检测相关指标的优缺点

项目名称	优点	缺点
丙肝核心抗原检测	丙肝抗原是在蛋白质水平进行检测, 对样本无特殊要求 (适合临床筛查) 丙肝早期感染诊断指标	要与丙肝抗体联合使用
丙肝抗体检测	丙肝抗体是在蛋白质水平进行检测, 对样本无特殊要求 (适合临床筛查)	窗口期长 (免疫功能低的患者抗体出现可长达两年) 不能用于丙肝的早期诊断 不能区分既往感染与现症感染 不能用于抗病毒疗效的监测 要与丙肝抗原联合使用
丙肝RNA检测	丙肝RNA水平检测可以定量, 可用于抗病毒治疗的选择与疗效监测	RNA容易降解, 易出现假阴性, 抽血后必须立即低温保存, 2小时内必须提取RNA, 不适合临床样本的常规筛查

5. 丁型肝炎病毒标志物检测

丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)亦称 δ 肝炎病毒, 是一种缺陷病毒, 只有在和 HBV 共存的条件 下才能感染病人。HDV 是一种 RNA 病毒, 外壳为 HBsAg, 核心为 HDAg 和 HDV-RNA。临床上诊断 HDV 感染的主要依据为测定 HDAg、抗-HDIgM 和抗-HDIgG 等标志物。健康人检测结果为阴性。

1) 丁型肝炎病毒抗原(HDAg)测定

HDAg 是目前发现的唯一的 HDV 特异性抗原, 存在于感染细胞的细胞核和细胞浆中, 是血清学诊断的基础。

临床意义: HDV 感染早期, 血清 HDAg 滴度较高, 但很快下降, 在急性感染后 1-2 周就难以检测到, 因此 HDAg 阳性是诊断急性 HDV 感染的最好而又最直接的证据。慢性 HDV 感染患者血清中 HDAg 可反复阳性

2) 丁型肝炎病毒(HDV)抗体测定

HDV 感染机体后, 机体产生抗-HD, 抗-HD 是一种非保护性抗体, 包括 IgM 和 IgG 两种类型。高滴度的抗-HD 表明 HDV 感染持续存在, 感染终止后, 抗-HD 滴度下降以至转阴。

临床意义:

- 抗-HDIgM 阳性, 见于急性 HDV 感染。抗-HDIgM 出现较早, 持续时间较短, 可用于丁型肝炎早期诊断。HBV 和 HDV 同时感染, 抗-HBcIgM 和抗-HDIgM 同时阳性。

- b) 抗-HDIgG 阳性，只能在 HBsAg 阳性血清中测得，是诊断慢性丁型肝炎的可靠血清学指标。抗-HDIgG 在 HDV 感染急性期滴度低，慢性感染期滴度高，HDV 感染终止后抗-HDVlgG 阳性仍可持续多年。重叠感染 HBV 和 HDV 时，病情较严重。

6. 戊型肝炎病毒抗体检测

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)属杯状病毒科，是一种 RNA 病毒，直径 27-38nm。**HEV 的传播方式及临床表现与甲型肝炎相似**。病毒感染后，机体可产生抗-HEVlgM 和抗-HEVlgG 抗体，两者**均可**作为近期感染的标志物。

参考值：ELISA：阴性

临床意义：

- 1) 急性戊型肝炎的临床症状与甲型肝炎相似，但**淤胆症状**较常见，病情较严重，尤其是妊娠后期合并戊型肝炎者，容易发展为重型肝炎，死亡率高。
- 2) HBV 感染者重叠感染 HEV 时也易发展为重型肝炎。急性期患者血清中可检出抗-HEVlgM，恢复期患者血清中可检出抗-HEV IgG。抗-HEV IgM 持续 2-3 个月，**而抗-HEV IgG 持续约 1 年，表明戊型肝炎病后免疫不能持久**。

7. 病毒性肝炎血清标志物检查项目的选择和应用

目前已明确的病毒性肝炎有 5 型，从肝炎的一般临床症状来进行诊断和分型是困难的，需要通过病毒性肝炎血清标志物的检测来鉴别，然而病毒性肝炎标志物的种类很多，选择项目的最好办法是对 5 型病毒性肝炎的病原体和临床特征有一个全面了解，经过综合分析后再选用。

病毒性肝炎的主要特性如下：

分型项目	甲型	乙型	丙型	丁型	戊型
病原	27 nm RNA病毒	42 nm DNA病毒	30-60 nm RNA病毒	36 nm RNA病毒	27-38 nm RNA病毒
主要传播途径	粪→口	血液、母婴	血液	血液	粪→口
流行性	散发或流行	散发	散发	散发	流行或散发
潜伏期	2 - 6周	2 - 6月	- 26周	24 - 20周	2 - 10周
季节性	秋冬	无	无	无	雨季或洪水
起病	急性较多	多缓慢	多缓慢	多缓慢	急性较多
慢性肝炎或慢性病毒携带	无	有	有	有	无
血清病毒性肝炎标志物检测以及基因检测	抗HAV IgM 抗HAV IgG	HBsAg 抗HBs HBeAg 抗HBe 抗HBc 前S1	抗HCVlgM 抗HCV IgG HCV-RNA	HDAg 抗 HDlgM 抗 HDlgG	抗 HEVlgM 抗 HEVlgG

- 1) **从病原学来看**，5 型肝炎病毒中除乙肝为 DNA 病毒外，其余 4 型均为 RNA 病毒，而这 4 型又分别属于不同的属，因此，5 型肝炎应属于不同的疾病，必须进行病原学分析。
- 2) **从流行病学角度**来判断和选择肝炎血清标志物。5 型肝炎大致分为两类。一类是经粪口传播的肝炎，即甲型和戊型肝炎，其特点是有季节性，可引起暴发流行。另一类是经血液传播的肝炎，即乙型、丙型和丁型肝炎，其主要特点是多为散发，无季节性。
- 3) **从临床角度**来判断和选择肝炎血清标志物。甲型和戊型肝炎的特点是，起病急，黄疸多见，不转变为慢性。乙型、丙型和丁型肝炎的主要特点是，起病较缓慢，黄疸少见，可转变为慢性。
- 4) **从献血和输血的角度**来判断和选择肝炎血清标志物。由于乙型肝炎有慢性 HBsAg 携带者；丙型肝炎潜伏期长，症状不够明显，有时患者自己不知道。此时若作为献血员，献出的血有很大的传染性，是输血后肝炎的重要传播者，因此，国家规定献血员必须进行乙肝、丙肝标志物的检测。