



Dedication to the IVD industry?

We
I.V.D.O
that™

产品技术手册 - 肿瘤标志物

Medix Biochemica

目录

癌抗原15-3 (CA15-3)	3
肿瘤相关抗原125 (CA125).....	4
糖类抗原 (CA19-9).....	5
人附睾蛋白4 (HE4).....	6
癌胚抗原 (CEA).....	8
前列腺特异性抗原 (PSA).....	9
胃蛋白酶原I和II (PGI&II).....	10
血红蛋白 (Hb).....	12
神经元特异性烯醇化酶 (NSE)	13
细胞角蛋白19片段 (CYFRA21-1)	14
甲胎蛋白 (AFP).....	15
降钙素 (CT).....	16
S100B	17

简介

肿瘤标志物是一组多样化的由癌细胞或正常细胞应答于肿瘤和肿瘤相关状态所分泌的蛋白质和其它分子。大部分肿瘤标志物也在良性病变的环境下产生，但是它们的表达在癌症期间是上调的。因此，测定体液中是否存在肿瘤标志物以及标志物的浓度有助于早期肿瘤的检测、治疗效果的随访和有效治疗方法的选择。随着病人寿命的延长和癌症的流行趋势，癌症管理的改进在未来将变得越来越重要。

目前各种肿瘤标志物已应用于临床监测治疗的成功率、病情的描述以及对癌症诊断和检测的支持。良性病变也能导致肿瘤标志物水平上升。另一方面，在未检测出典型的肿瘤标志物的情况下，癌症也可能是存在的。在实际中，肿瘤标志物免疫分析常与其他测试相结合，以确保可靠的结果。例如，人前列腺特异性抗原(PSA)的免疫检测常用于评估前列腺癌的病理分级及早期前列腺癌的辅助检测。由于PSA的过度表达也与某些良性情况有关，所以为了改善肿瘤检测的特异性，经常联合检测总PSA浓度和游离形式的PSA浓度。另一个例子是癌胚抗原(CEA)。免疫分析可以作为预测几种癌症治疗效果、进展和预后的有用工具。

Medix Biochemica有超过30年生产单克隆抗体的经验，能够生产优质的用于肿瘤标志物检测的单克隆抗体。Medix优良的工业规模的体外生产方法、有保证的批间一致性和专家客户服务使其成为IVD行业最重要的供应商之一。

癌抗原15-3(CA15-3)

癌抗原15-3(CA15-3)由mucin 1基因产生，是一种被广泛认可的乳腺癌血清标志物。^{1,3} 起初CA15-3被定义为MUC-1糖蛋白的一部分，MUC-1糖蛋白通过2个抗体检测，一个识别肽核心部分的串联重复序列，另一个识别糖链表位。之后，陆续研发除了识别抗CA15-3不同部位的抗体。^{4,5}

CA15-3免疫分析的主要临床用途是乳腺癌跟踪。CA15-3是一种独立的乳腺癌预后血清标志物，通常用于监

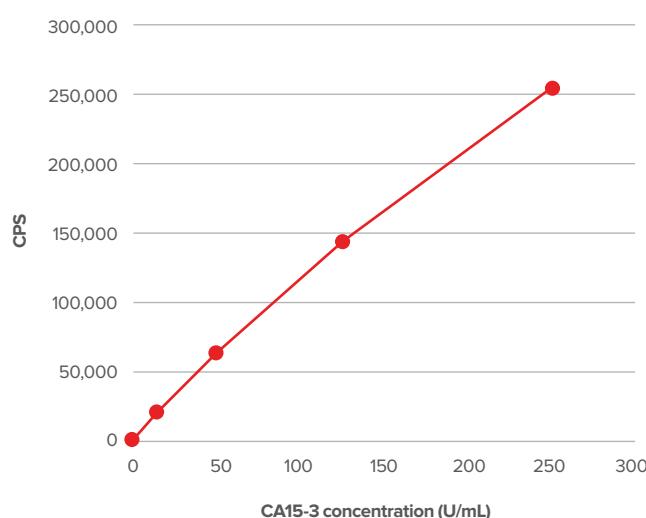
测治疗效果和术后复发。约70%的无症状的癌症转移患者可检测出CA15-3水平的升高。除了乳腺癌，其它一些癌症，如卵巢癌也可检测出CA15-3水平的升高。^{3,6,7}

Medix Biochemica提供4株检测人CA15-3的单克隆抗体(4404、4403、4402和4401)，这些抗体识别CA15-3的MUC-1核心蛋白的APDTRPAPGSTAPPAHGVTS串联重复序列。

抗人CA15-3单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100591	4401	5	N/D	IgG ₁ , λ light chain	ELISA
100595	4402	5	N/D	IgG ₁ , λ light chain	ELISA
100583	4403	5	N/D	IgG ₁ , λ light chain	ELISA
100584	4404	5	24	IgG ₁ , λ light chain	ELISA

CA15-3标准曲线



捕获抗体：4404
检测抗体：商业用 CA15-3 糖特异性单克隆抗体 (Ma695, Fujirebio Diagnostics)

质控水平检测

样本	CA15-3 水平 (U/mL)	
	FIA 结果	质控品水平报告范围
CA15-3 Ctrl Level 1	30	21-39
CA15-3 Ctrl Level 2	87	72-108

(Tumor Marker Controls: Fujirebio Diagnostics)

肿瘤相关抗原125 (CA125)

肿瘤相关抗原125(CA125)是一种由mucin16(MUC16)基因产生的多肽表位。CA125是第一批被发现的肿瘤标志物之一，与鼠单克隆抗体OC125结合被定义的。¹² 其它CA125抗体陆续被开发出来，被分为类似OC125组(A组)、类M11组(B组)或OV197组(C组)。55 呼吸道、女性生殖系统和眼角膜的上皮细胞在它们的膜上表达CA125，并在膜上分裂和释放。¹³⁻¹⁵

CA125是应用最广泛的监测卵巢上皮癌的血清生物标

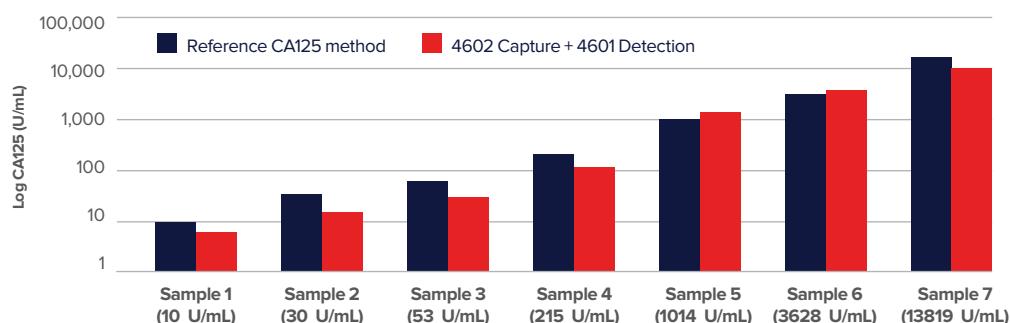
志物，它在80%的卵巢上皮癌病例和90%的卵巢上皮癌3/4期的病例中过度表达。目前CA125被用于监测卵巢癌治疗和检测癌症的残留病灶或复发，以及盆腔肿块的鉴别诊断。为了提高特异性和灵敏度，CA125和HE4(另一个卵巢癌标志物)通常共同检测。¹³⁻¹⁸

Medix Biochemica目前提供2株检测人CA125的单克隆抗体(克隆号4601和4602)。4601属于A组，4602属于B组。

抗人CA125单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型
100598	4601	5	12	IgG ₁
100628	4602	5	12	IgG ₁

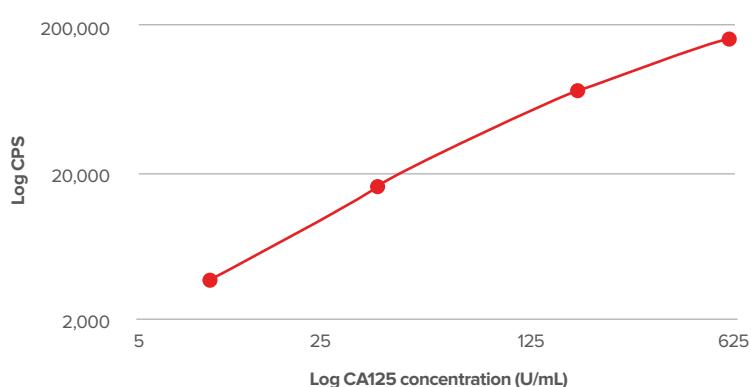
同CA125市场 参比检测试剂 进行比对



CA125标准曲线

捕获抗体：4602
检测抗体：4601

血清正常值小于35U/mL。



糖类抗原19-9 (CA19-9)

糖类抗原19-9(CA19-9)测定法检测含有特定的碳水化合物表位的蛋白，即所谓的唾液酸化的Lewis-a五聚糖，又名sLe_a抗原。这种表位存在于包括MUC-1的多种糖蛋白上。^{8,9}

在健康个体的血清中，CA19-9的浓度低，但当存在胃肠道恶性肿瘤包括胰腺癌、胰腺或肝胆管癌、或结肠癌时CA19-9浓度升高。CA19-9已被证实是一个独立的晚期胰腺癌预后因子，它为胰腺癌和胃肠道癌症监测提供了一种工具。

到目前为止，CA19-9是FDA唯一批准的用于胰腺癌早期检测和预后监测的肿瘤标志物。然而，良性的情况，如胰炎，也能导致血清CA19-9浓度的升高。另一方面，多达10%的人根本不能产生CA19-9。为了提高特异性和灵敏度，CA19-9通常与CEA联合进行免疫学检测。^{7,8,10,11}

Medix Biochemica目前提供1株检测人CA19-9的单克隆抗体(克隆号4701)。CA19-9免疫学检测通常使用相同的单克隆抗体，用于捕获和检测抗原。

抗人CA19-9单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100609	4701	5	18	IgG ₃	ELISA

特异性

CA19-9抗体4701对Lewis抗原的特异性。该抗体与最初用于定义CA19-9抗原的抗体1116-NS-19-9具有相似的特异性。

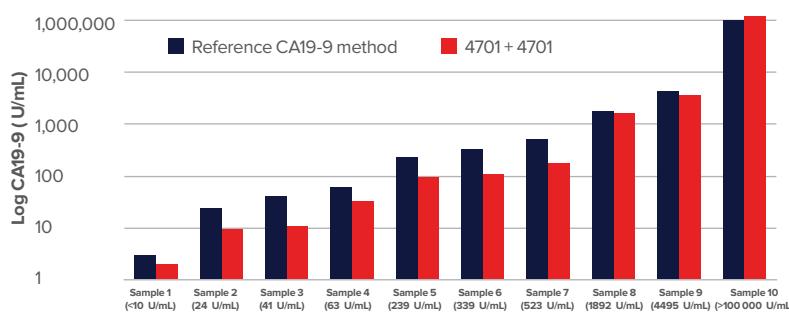
*基于功能性糖质体学协会的命名。

● 半乳糖(Gal) ■ N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)

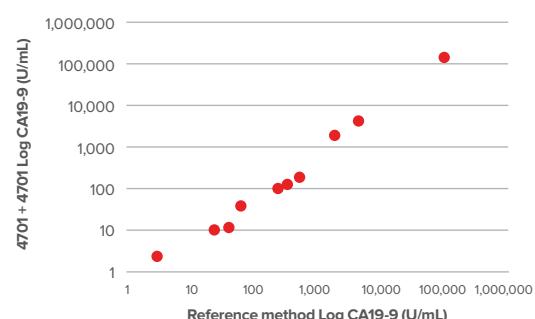
◆ 唾液酸(NeuSAc) ▲ 海藻糖(Fuc)

结构	符号*	抗CA19-9	
		4701	1116-NS-19-9
Sialyl Lewis A	◆●▲■	+++	+++
Sialyl Lewis C	◆●○■	+	+
Sialyl Lewis X	◆●○▼■	-	-
Lewis Y	●○▼■	-	-

CA19-9检测



与参比试剂的相关性



人附睾蛋白4 (HE4)

人附睾蛋白4(HE4)是乳清酸化蛋白家族的一员，含有两个乳清酸化蛋白结构域。HE4主要由气管和唾液腺合成，也在卵巢、肺、前列腺、垂体腺、甲状腺和肾中表达。HE4的生理作用尚不清楚，但据推测HE4在先天性免疫方面有作用。¹⁹⁻²¹

人体血液中HE4的正常浓度小于140pmol/L。HE4过度表达与卵巢癌和子宫内膜癌相关，这使得HE4成为很有前途的针对这些恶性肿瘤的生物标志物。与CA125相比，HE4在良性妇科疾病状态下并不经常升高。此外HE4通过一些不

表达CA125的卵巢癌和子宫内膜癌进行表达。因此HE4免疫检测有助于在鉴别恶性和良性附件肿瘤时作为CA125检测的补充。结合CA125和HE4联合检测及女性更年期状态的卵巢恶性肿瘤风险算法(ROMA)已被FDA批准用于这个用途。与CA125共同检测时，HE4检测也提高了早期卵巢癌检测的灵敏度。¹⁹⁻²²

Medix Biochemica有5株用于HE4检测的单克隆抗体(克隆号4501、4502、4503、4505和4506)。

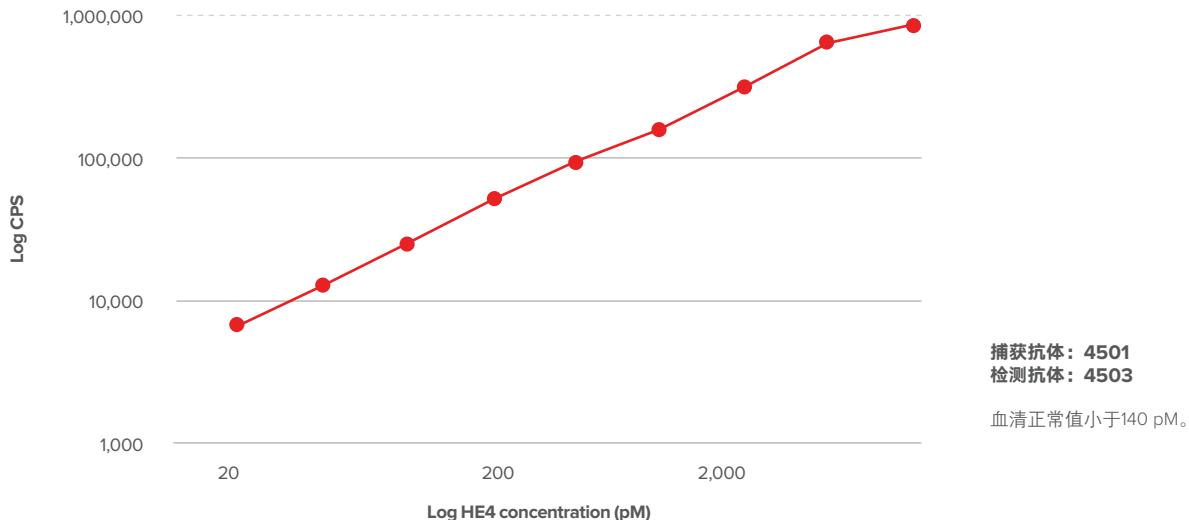
抗人HE4单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100589	4501	5	N/D	IgG ₁	ELISA
100592	4502	5	N/D	IgG ₁	ELISA
100608	4503	5	24	IgG ₁	ELISA
100593	4505	5	24	IgG ₁	ELISA
100594	4506	5	N/D	IgG ₁	ELISA

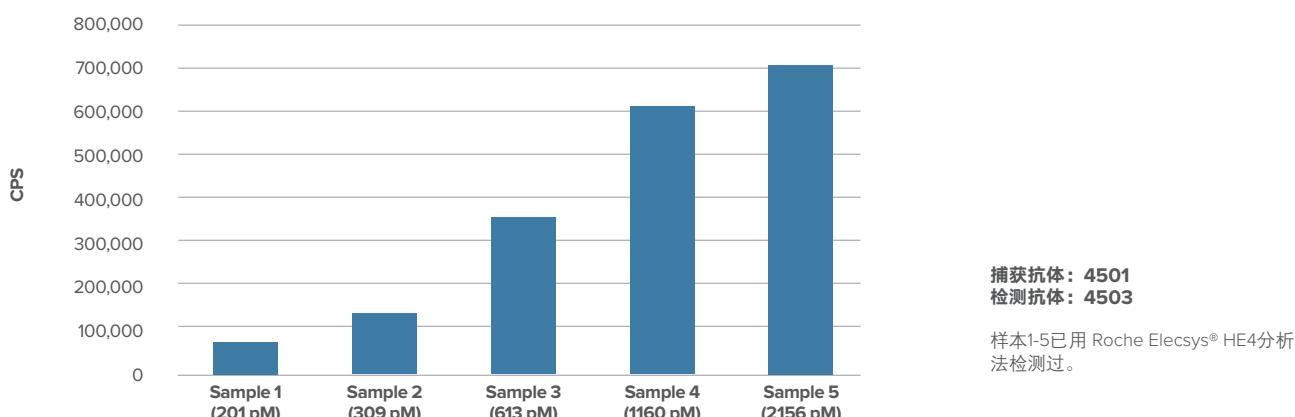
配对推荐

捕获抗体	检测抗体				
	4501	4502	4503	4505	4506
4501	-	-	+	+	+
4502	-	-	+	+	+
4503	-	-	-	-	-
4505	-	-	-	-	-
4506	-	-	-	-	-

HE4标准曲线

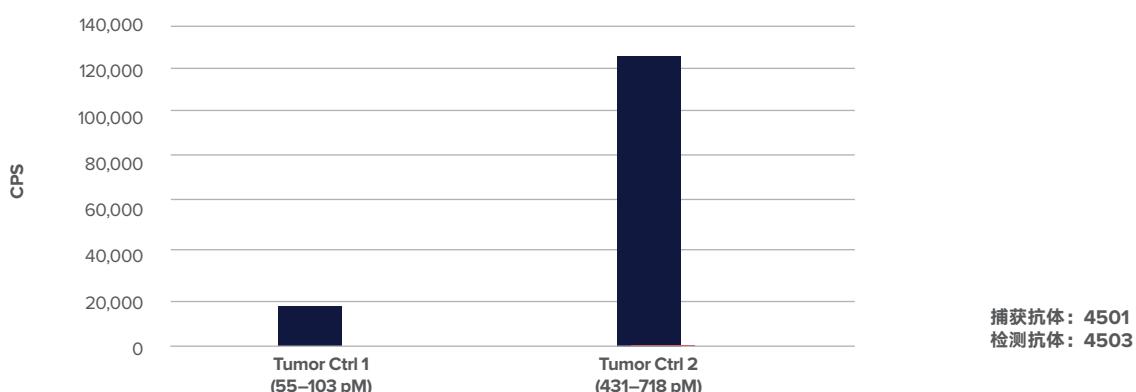


病人样本检测结果



检测肿瘤标志物质控品HE4结果

(Fujirebio Diagnostics, 108-20W)



癌胚抗原(CEA)

癌胚抗原(CEA), 也被称为CD66e和CEACAM5, 是一种参与细胞粘附的分子量180-200kD的糖蛋白CEA通常在胎儿消化系统产生, 但由于出生后被抑制正常成人结肠和血液中CEA含量通常很低。然而, CEA血清水平升高可由包括结直肠癌、肺癌和乳腺癌在内的多种类型的癌症引起。因此CEA被广泛用作广谱肿瘤标志物。CEA对特异性的针对任何种类的癌症, 但是血液中CEA的浓度可以预测癌症的治疗效果、进展和预后。

CEA在胃肠道癌症尤其是结直肠癌的检测中应用最为广泛。多个组织建议测量结直肠癌患者术前和术后的CEA水平。³⁰⁻³² 此外, 也建议可以选择采用CEA来监测系统性治疗转移性癌症疗效的标志物。

对于肺癌患者, 血清CEA水平可能传递着预后和预测复发风险的信息。³³ 与此类似, CEA水平升高也可作为胰腺

癌生存率下降的独立预测因子。³⁴ CEA水平升高也与一些良性疾病有关, 如炎症性肠病、肝硬化、胰腺炎和吸烟。

除了CEA, 与CEA相关的基因家族成员包括交叉反应抗原, 如CD66c(也称NCA、NAV50/90、CEACAM6), CD66a(也称BGP、BGP-1、CEACAM1)和胎粪CEA(也称NCA-2)。这些类CEA蛋白与CEA共有抗原表位。但它们也有不同于每个各自的蛋白质结构域。

Medix Biochemica提供5株不同的检测CEA的单克隆抗体。其中2个是CEA特异性的(克隆号5909和5910), 与其它类CEA分子无交叉反应。其余3个克隆中有2个(克隆号5911和5912)与NCA-2有交叉反应, 1个(克隆号5905)与NCA和NCA-2有微弱的交叉反应。

参考文献请查阅18页。

抗人CEA单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100044	5905	1	36	IgG ₁	ELISA, CLIA
100428	5909	5	36	IgG ₁	ELISA, CLIA
100047	5910	5	36	IgG ₁	ELISA, CLIA
100048	5911	1	24	IgG ₁	ELISA, CLIA
100049	5912	1	36	IgG ₁	ELISA, CLIA

配对推荐

捕获抗体	检测抗体				
	5905	5909	5910	5911	5912
5905	-	-	-	-	-
5909	+	-	+	-	-
5910	-	+	-	-	+
5911	-	-	-	-	-
5912	-	-	+	-	-

动力学参数

克隆号	亲和常数,K _A
5905	5×10^{10} 1/M
5909	3×10^{10} 1/M
5910	1×10^{11} 1/M
5911	1.5×10^{10} 1/M
5912	4×10^9 1/M

前列腺特异性抗原(PSA)

前列腺特异性抗原(PSA)是一种由前列腺上皮细胞产生的糖蛋白。PSA属于激肽释放酶家族，具有胰凝乳蛋白酶活性。PSA被分泌进入精浆并催化射精后立即形成的凝固精浆的液化。

前列腺健康的男性血清中发现有少量的PSA，但血清中PSA水平的升高表明前列腺癌或其它前列腺疾病的存在。PSA是使用最广泛的早期检测前列腺癌的标志物。血清中PSA水平升高伴随着患前列腺癌的风险升高，更高的癌症病理级别和更高的癌转移的风险。20世纪80年代以来，PSA筛查明显提高了前列腺癌的存活率和癌症的整体管理。^{35,36}

PSA是器官特异性的，仅在前列腺表达。然而它不是癌症特异性生物标志物，因为PSA水平升高也可能反映良性情况。因此基于PSA的筛查以及它是否导致过度诊断和过度

治疗一直存在争议。基于PSA的肿瘤特异性筛查可以通过检测游离PSA(fPSA)，并将fPSA的值与总PSA(包括游离PSA和与血清蛋白酶抑制剂结合的PSA复合物)的值比较来进行改善。fPSA占tPSA的5-35%。36,37 fPSA/tPSA比值偏低与癌症相关，而fPSA/tPSA比值偏高表明非恶性肿瘤状态。

Medix Biochemica提供4株不同的PSA单克隆抗体(克隆号8301、8311、8312和8313)。2株抗体(克隆号8301和8311)可以同时识别PSA复合物和游离PSA(fPSA)。克隆号8312结构较适合结合fPSA，与PSA-ACT(抗糜蛋白酶)复合物有15%交叉反应。克隆号8313是公司最新的抗PSA抗体产品，它只与fPSA特异性结合，与PSA复合物无交叉反应。

参考文献请查阅18页。

抗人PSA单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100102	8301	5	36	IgG ₁	ELISA
100103	8311	1	36	IgG _{2a}	ELISA
100139	8312	5	36	IgG ₁	ELISA
100488	8313 (free)	5	18	IgG ₁	ELISA

配对推荐

	检测抗体			
	8301	8311	8312	8313
8301	-	+	+	+
8311	-	-	-	+
8312	-	-	-	+
8313	-	-	-	-

动力学参数

克隆号	结合常数,k _{on}	解离常数,k _{off}	亲和常数,K _A
8301	N/D	N/D	1×10^{11} 1/M
8311	N/D	N/D	1×10^{10} 1/M
8312	N/D	N/D	3×10^9 1/M
8313 (free)	2.0×10^6 1/Ms	1.5×10^{-5} 1/s	$K_A = 1.3 \times 10^{11}$ 1/M, $K_D = 7.5 \times 10^{-12}$ M (= 7.5 pM)

胃蛋白酶原I和II (PG I和PG II)

胃蛋白酶原是胃蛋白酶的酶原，胃蛋白酶是一种分解食物中的蛋白质的消化酶。胃蛋白酶原由胃壁主细胞分泌。当胃达到很强的酸性环境时，胃蛋白酶原被分解，并转化成有活性的胃蛋白酶。基于胃蛋白酶原的生化和免疫化学特性，人类胃蛋白酶原被分成两种类型：胃蛋白酶原I(PG I)和胃蛋白酶原II(PG II)，这两种胃蛋白酶原都可以由胃底腺的主细胞和粘液颈细胞产生，胃蛋白酶原II(PG II)也可以由幽门腺和十二指肠腺产生。

虽然胃蛋白酶原主要分泌到胃腔，但其中约1%的表达蛋白质可在血清中检出。将血清中PG I 和 II 的水平作为反映胃粘膜形态和功能的标志物已被普遍接受。导致血清胃蛋白酶原含量变化的条件包括幽门螺杆菌感染、萎缩性胃炎和胃癌。³⁸⁻⁴¹ 这些因素是存在因果关系的，因为慢性萎缩性胃炎作为一种重要的胃癌前身，主要由幽门螺杆菌感染引起。尽早发现病变前身是降低胃癌发病率和死亡率的

关键。⁴⁰ 胃癌的人群筛查因其发病率高已经被许多亚洲国家所采用。

由幽门螺杆菌引起的慢性胃炎的患者血清中PG I和 II 的浓度升高，病情越重，胃蛋白酶原水平越高。然而，当出现包括分泌PGI的胃底腺黏膜和细胞减少时，PG I水平会变得更低而PG II水平保持较高或稳定。这导致PG I/PG II的比值逐渐降低。因此，监测血清中PG I和PG II的水平以及PG I/PG II的比例是侵入性内镜活检的替代选择。

Medix Biochemica提供了7株抗人胃蛋白酶原单克隆抗体，其中4株是PG I特异性抗体(克隆8003、8009、8015和8016)，另外3株是PG II特异性抗体(克隆8101、8102和8103)。此外，Medix Biochemica也提供PG I和PG II重组抗原。

抗人PG I和PG II单克隆抗体和重组抗原

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	证平台
100120	8003	5	36	IgG ₁	ELISA, LF, IT
100093	8009	1	36	IgG ₁	ELISA, LF, IT
100143	8015	5	36	IgG ₁	ELISA, LF, IT
100095	8016	1	36	IgG ₁	ELISA, LF, IT

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	证平台
100097	8101	5	36	IgG ₁	ELISA, LF, IT
100098	8102	1	24	IgG ₁	ELISA, LF, IT
100121	8103	5	24	IgG ₁	ELISA, LF, IT

目录号	PG抗原
610000	Recombinant PG I, 100 µg
610001	Recombinant PG II, 100 µg

配对推荐

PG I

	检测抗体			
	8003	8009	8015	8016
8003	-	+	+	+
8009	-	-	+	-
8015	+	-	-	-
8016	+	+	-	-

PG II

	检测抗体		
	8101	8102	8103
8101	-	+	+
8102	-	-	-
8103	-	+	-

动力学参数

PG I克隆号

	亲和常数,K _A
8003	4×10^{10} 1/M
8009	2×10^{10} 1/M
8015	4×10^{10} 1/M
8016	3×10^{10} 1/M

PG II克隆号

	亲和常数,K _A
8101	3×10^{10} 1/M
8102	1×10^9 1/M
8103	3.5×10^9 1/M

血红蛋白 (Hb)

血红蛋白(Hb)是一种携氧金属蛋白。在红细胞中大量存在, 占红细胞干重的97%。²³ 血红蛋白的主要功能是将氧气(O₂)从肺部输送到组织, 但它也与其他生理上重要的气体相互作用: 二氧化碳(CO₂)、一氧化碳(CO)和一氧化氮(NO)。²⁴ Hb是由两条α链和两条β链组成的异构四聚体。每个亚基都含有一个带铁原子的血红素并能够结合一个氧分子。

粪便样品中微量的血红蛋白可能表明存在肿瘤引起的消化道出血。因此通过大便隐血检测(FOB)检测粪便中Hb可用于结直肠癌的无创筛查。^{25,26} 人特异性血红蛋白的FOB检

测取样前不要求饮食限制。

血红蛋白也是溶血性贫血的重要生物标志物。此外, 血清中游离血红蛋白水平可能作为卵巢癌或急性缺血性中风等疾病的潜在生物标志物。²⁷⁻²⁹

Medix Biochemica提供了2株抗人血红蛋白单克隆抗体(克隆7202和7204), 且同猪或牛血红蛋白无交叉反应。这两株抗体可以作为夹心配对抗体应用于诊断试剂中。

抗人Hb单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100079	7202	5	36	IgG ₁	ELISA, LF
100080	7204	5	36	IgG ₁	ELISA, LF

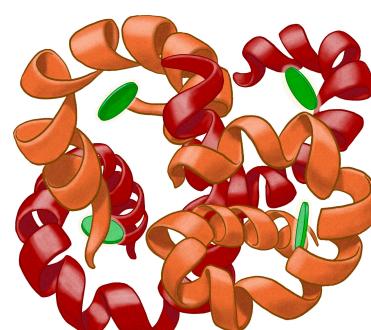
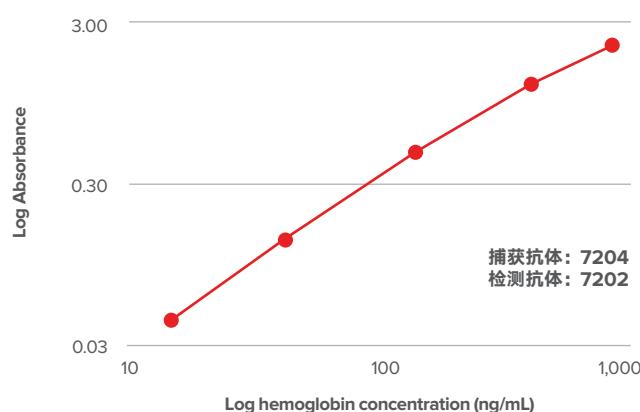
配对推荐

		检测抗体	
		7202	7204
捕获抗体	7202	-	+
	7204	+	-

动力学参数

克隆号	亲和常数,K _A
7202	1 × 10 ¹⁰ 1/M
7204	6 × 10 ⁸ 1/M

Hb标准曲线



血红蛋白是红细胞的氧结合蛋白。它是由两条α链和两条β链组成的四聚体。

神经元特异性烯醇化酶 (NSE)

烯醇化酶是催化2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸的糖酵解酶。催化反应需依靠两个Mg²⁺离子结合烯醇化酶的催化活性部位完成。脊椎动物可表达3种由3个不同的单体形成同质二聚体或异质二聚体的烯醇化酶同工酶。⁴²⁻⁴⁴

神经元特异性烯醇化酶(NSE), 或 γ -烯醇化酶, 由神经元或神经内分泌细胞特异性表达。NSE可能以由2个47kD的 γ 单体组成的同质二聚体, 或是以由 γ 和 α 亚基(分别是 γ 和 $\alpha\gamma$ 同工酶)组成的异质二聚体, 的形式出现。在生理条件下, NSE主要存在于脑中, 它与神经发育有关, 是一种常用的识别神经元和神经内分泌细胞的生物标志物。⁴³⁻⁴⁵

NSE通常以组织特异性方式表达, 血清或脑脊液中NSE浓度的升高通常预示神经元损伤或恶性肿瘤。在临床诊断中, NSE是一个被广泛应用的神经内分泌肿瘤标记物

(NETs), 其中包括神经母细胞瘤和小细胞肺癌(SCLC)。据报道, 由于体液中NSE的水平与疾病的程度和对治疗的反应有关, 因此NSE被允许用作诊断、预后和治疗跟踪的工具。检测脐带血中的NSE可以确切的诊断胎儿出生后的早期神经母细胞瘤。^{43,44}

除了癌症, NSE水平升高也能反应其它情况的存在, 如脑损伤、脑血管意外、心肌梗塞、格林-巴利综合征或克雅氏病。由于红细胞也含有NSE, 溶血偶尔会导致假阳性检测结果。^{43,46}

Medix Biochemica目前提供2株抗NSE单克隆抗体(克隆号9601和9602)。4个独立的工作组评估了12株商品化的抗NSE抗体, Medix Biochemica的抗体对NSE γ 同工酶表现出最高的亲和性。9602/9601配对也识别 $\alpha\gamma$ 同工酶。⁴⁴

抗人NSE单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100388	9601	5	36	IgG ₁	ELISA, CLIA
100408	9602	5	24	IgG ₁	ELISA, CLIA

动力学参数

克隆号	亲和常数,K _A
9601	4.3×10^8 1/M
9602	2.2×10^8 1/M

细胞角蛋白19片段 (CYFRA 21-1)

CYFRA21-1是细胞角蛋白19的可溶性片段。细胞角蛋白片段的命名源于2株最早用于检测细胞角蛋白片段的单克隆抗体：BM19-21和KS19-1。酸性细胞角蛋白19由单层扁平上皮、复层扁平上皮和粘膜基底细胞产生。细胞角蛋白属于真核细胞中发现的三个细胞骨架系统之一的中间丝(IF)蛋白家族。细胞角蛋白的主要功能是保护细胞免受机械或非机械应力，这些应力原本会最终导致细胞死亡。细胞角蛋白在细胞信号转导和细胞应激反应方面也有作用。^{19,47,48}

细胞角蛋白19通常存在于恶性上皮细胞中。由于细胞角蛋白的结构，大部分肿瘤很硬。细胞死亡时释放CYFRA21-1到血液中，尤其在坏死期间。因此CYFRA21-1水平升高显示存在可能是各种鳞状细胞癌的肿瘤肿块，如前列腺癌、上皮组织癌、乳腺癌、结直肠癌和肺癌。^{19,49}

Medix Biochemica提供4株不同的CYFRA21-1检测抗体。CYFRA21-1抗体也可以识别人细胞角蛋白19。

抗人CYFRA21-1单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100220	1602	5	6	IgG ₁	ELISA
100221	1603	5	12	IgG _{2a}	ELISA
100222	1604	5	12	IgG _{2a}	ELISA
100223	1605	5	12	IgG ₁	ELISA

动力学参数

克隆号	结合常数, k_{on}	解离常数, k_{off}	亲和常数, K_A
1602	N/D	N/D	N/D
1603	1×10^4 1/Ms	4×10^{-5} 1/s	$K_A = 3 \times 10^8$ 1/M, $K_D = 4 \times 10^{-9}$ M
1604	3×10^4 1/Ms	6×10^{-5} 1/s	$K_A = 5 \times 10^8$ 1/M, $K_D = 2 \times 10^{-9}$ M
1605	5×10^4 1/Ms	6×10^{-5} 1/s	$K_A = 8 \times 10^8$ 1/M, $K_D = 1 \times 10^{-9}$ M

甲胎蛋白 (AFP)

甲胎蛋白(AFP)是一种在胚胎发育过程中由胎儿肝脏和卵黄囊产生的类似白蛋白的糖蛋白。除了在胚胎期特异性产生, AFP被证明是与肿瘤相关的第一批蛋白之一。^{9,50,51}

AFP是由3个同源 α -螺旋结构域组成的分泌型蛋白。分子量的大小在68kD到73kD之间变化, 主要取决于碳水化合物的含量和来源。在胎儿血液中, AFP与多种疏水性配体结合, 如脂肪酸、金属离子和黄酮类化合物。AFP被认为是血液中这些配体的载体。出生后AFP浓度逐渐降低, 健康非妊娠期成人的AFP浓度通常很低但是可以检测到, 为5-10ng/mL。^{9,50,51}

AFP是临幊上广泛应用的生物标志物。70-80%原发性肝细胞癌和10-30%其它胃肠道肿瘤患者可以检测到血液中

AFP水平升高。另外生殖细胞癌AFP水平也可能会升高。母体血液或羊水中AFP浓度增加常神经管发育缺陷或肾病有关, 而AFP水平降低与唐氏综合征有关。AFP水平升高也预示肝脏疾病或损伤, 如肝炎或肝硬化。由于AFP并不特异性的针对对某种恶性肿瘤或疾病, 因此大多和其它诊断工具结合使用。^{9,51-54}

Medix Biochemica有超过30年的生产优质抗AFP单克隆抗体的经验。目前公司生产2株与人白蛋白无交叉反应且在诊断测试中可配对使用的抗AFP单克隆抗体(克隆号5107和5108)。

参考文献请查阅18页。

抗人AFP单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100014	5107	1	24	IgG ₁	ELISA
100015	5108	5	24	IgG ₁	ELISA

动力学参数

克隆号	亲和常数, K_A
5107	4×10^{10} 1/M
5108	3×10^{10} 1/M

降钙素 (CT)

多肽激素甲状腺降钙素或降钙素(CT)是116个氨基酸的降钙素原(PCT)前体的线性裂解产物,由32个氨基酸组成。PCT由甲状腺滤泡旁C细胞产生,可以被剪切为三个多肽:降钙素(CT)、钙抑肽和N末端片段。⁵⁶ PCT是一种已明确可用于严重细菌感染和脓毒症的生物标志物,其裂解的多肽产物有多种功能。⁵⁷ 在健康人中,CT通过抑制骨中破骨细胞活性和降低血液中钙和磷的水平来中和甲状旁腺激素作用。^{56,57}

虽然在健康个体的血清中CT的含量很低,但是对于甲状腺髓样癌(MTC)患者,甲状腺肿瘤细胞会产生过量的CT。^{58,59} 因此CT是一个敏感、有效的MTC生物标志物。经常定量检测CT是MTC患者随访和疾病监测过程中至关重要的一部分。^{60,61} MTC源于C细胞,占所有甲状腺癌的3.5-10%。^{60,61}

常规检测甲状腺结节患者的血清CT,已被证实能够更早更准确地术前诊断MTC,并可更有效地进行甲状腺结节术后随访,从而提高生存率。^{62,63} 定量检测血清CT也可用于系统治疗效果的评价,包括酪氨酸激酶抑制剂。⁶⁴

最近研究表明,CT受体(CTR)可与前列腺素受体EP2组成新的二聚体,G蛋白偶联受体EP2-CTR。⁶⁵ EP2-CTR异二聚体可能参与功能调节,这对CT未知的生物学作用有潜在含义。⁶⁵

MedixMAB产品包括4株高质量、可靠的用于检测CT的IgG单克隆抗体,克隆号是4050、4051、4004和4005。

抗人CT鼠单克隆抗体产品

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月,2-8°C)	亚型	验证平台
700019	4050	>1	60	IgG ₁	ELISA
700020	4051	>1	60	IgG ₁	ELISA
100563	4004	5	24	IgG ₁	ELISA
100564	4005	5	24	IgG ₁	ELISA

配对推荐

捕获抗体	检测抗体			
	4004	4005	4050	4051
4004	-	-	+	-
4005	-	-	+	-
4050	+	+	-	+
4051	-	-	+	-

S100B

S100 钙结合蛋白B(S100B,S100 β ,NEF)分子质量为21.5kDa, 是EF-手型钙结合S100蛋白家族的一员。S100B涉及的细胞功能很广, 包括体内钙的平衡、细胞之间传递、细胞周期进程、分化、细胞骨架动力学和细胞形态。⁶⁶

S100B是一种主要由中枢神经系统(CNS)星形胶质细胞表达的胶质特异性蛋白, 但也有一些其他特定的细胞类型可以表达, 如软骨细胞、脂肪细胞和黑素细胞。^{66,67} 分泌的S100B能够透过血脑屏障, 因此是创伤性中枢神经系统损伤、神经炎、神经退化性疾病、脑瘤, 以及某些精神疾病的主要生物标志物之一。⁶⁸ 染色体重组和S100B基因的表达改变与一些神经和肿瘤疾病有关。^{66,67,68}

从1980年代初期起, S100B被作为一种可靠的恶性黑色素瘤的生物标志物。^{67,69,70} S100B对恶性黑色素瘤的临床分期和对病人预后的评估有着很大帮助。S100B水平升高表明了疾病发展到晚期阶段、治疗反应不佳、癌症发生、复发性高, 以及生存性降低。⁶⁶ 基于S100B作用于p53肿瘤抑制因子的研究发现, 大量研究工作旨在研发创新性的抑制S100B - p53相互作用并最终诱导肿瘤细胞死亡的治疗方法。⁶⁶

MedixMAB产品组合包括高品质的S100B单克隆抗体和三种不同包装规格的重组抗原。

抗人S100B单克隆抗体和重组抗原

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100778	11401	5	N/D	IgG ₁	ELISA
100779	11402	5	N/D	IgG ₁	ELISA
100781	11404	5	N/D	IgG ₁	ELISA

目录号 S100B抗原

710014	Recombinant S100B, 50 µg
710045	Recombinant S100B, 500 µg
710044	Recombinant S100B, 1000 µg

配对推荐

		检测抗体		
		11401	11402	11404
捕获抗体	11401	-	+	-
	11402	+	-	+
	11404	-	+	-

第八页

Scientific publications describing the use of Medix Biochemica's monoclonal CEA antibodies include:

- Bhayana V & Diamandis EP (1989). A double monoclonal time-resolved immunofluorometric assay of carcinoembryonic antigen in serum. *Clin Biochem* 22:433–438.
- Hammarström S et al. (1989). Antigenic sites in carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 49:4852–4858.

第九页

Scientific publications describing the use of Medix Biochemica's monoclonal PSA antibodies include:

- Black MH, Grass CL, Leinonen J, Stenman UH et al. (1999). Characterization of monoclonal antibodies for prostate-specific antigen and development of highly sensitive free prostate-specific antigen assays. *Clin Chem* 45:347–354.
- Black MH, Magklara A, Obiezu CV, Melegos DN & Diamandis EP (1999). Development of an ultrasensitive immunoassay for human glandular kallikrein with no cross-reactivity from prostate-specific antigen. *Clin Chem* 45:790–799.
- Rye PD, Bormer OP & Paus E (guest editors) (1999). ISOBOHM TD-3 International Workshop on monoclonal antibodies against prostate-specific antigen. *Tumor Biol* 20 (suppl 1):1–94.

第十五页

Selected examples of scientific articles describing the use of Medix Biochemica's monoclonal anti-AFP** antibodies include:**

- Stenman UH, Sutinen ML, Selander RK et al. (1981). Characterization of a monoclonal antibody to human alpha-fetoprotein and its use in affinity chromatography. *J Immunol Meth* 46:337–345.
- Koskinen JO, Meltola NJ, Soini E & Soini AE (2005). A lab-on-a-chip compatible bioaffinity assay method for human alpha-fetoprotein. *Lab Chip* 5:1408–11.

参考文献：

1. Gene ID: 4582 (MUC1). RefSeq: NCBI Reference Sequence Database. Updated on 5-Feb-2017. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4582> (accessed 02/2017)
2. Duffy MJ, Shering S, Sherry F et al. (2000). CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer. *Int J Biol Markers* 15:330–333.
3. Apostolopoulos V, Stojanovska L & Gargosky SE (2015). MUC1 (CD227): a multi-tasked molecule. *Cell Mol Life Sci* 72:4475–4500.
4. Bon GG, von Mensdorff-Pouilly S, Kenemans P et al. (1997). Clinical and technical evaluation of ACS BR serum assay of MUC1 gene-derived glycoprotein in breast cancer, and comparison with CA 15-3 assays. *Clin Chem* 43:585–593.
5. Tobias R, Rothwell C, Wagner J, Green A, Liu Y-SV. (1985). Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast tumor associated antigen 115D8/DF3 [Abstract]. *Clin Chem* 31:986.
6. Fahmueller YN, Nagel D, Hoffmann RT et al. (2013). CA 15-3 is a predictive and prognostic biomarker in patients with metastasized breast cancer undergoing Selective Internal Radiation Therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 51:63–66.
7. Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D & Dayyani F (2016). Clinically Meaningful Use of Blood Tumor Markers in Oncology. *Biomed Res Int* 2016:9795269.
8. Scara S, Bottini P & Scatena R (2015). CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 867:247–260.
9. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH et al. (2008). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 54:e11–79.
10. Galli C, Basso D & Plebani M (2013). CA 19-9: handle with care. *Clin Chem Lab Med* 51:1369–1383.
11. Martinez-Useros J & Garcia-Foncillas J (2016). Can Molecular Biomarkers Change the Paradigm of Pancreatic Cancer Prognosis? *Biomed Res Int* 2016:4873089.
12. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H et al. (1981). Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 68:1331–1337.
13. Bouanane H & Miled A (2010). Conflicting views on the molecular structure of the cancer antigen CA125/MUC16. *Dis Markers* 28:385–394.
14. Bottini P & Scatena R (2015). The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 867:229–244.
15. Scholler N & Urban N (2007). CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med* 1:513–523.
16. Bast RC Jr (2010). CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 116:2850–2853.
17. Kirwan A, Utratna M, O'Dwyer ME et al. (2015). Glycosylation-Based Serum Biomarkers for Cancer Diagnostics and Prognostics. *Biomed Res Int* 2015:490531.
18. Ricardo S, Marcos-Silva L, Pereira D et al. (2015). Detection of glyco-mucin profiles improves specificity of MUC16 and MUC1 biomarkers in ovarian serous tumours. *Mol Oncol* 9:503–512.
19. Hertlein L, Steiber P, Kirschenhofer A et al. (2012). Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med* 50:2181–2188.
20. Qu W, Gao Q, Chen H et al. (2017). HE4-test of urine and body fluids for diagnosis of gynecologic cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 17:239–244.
21. Li J, Dowdy S, Tipton T et al. (2009). HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn* 9:555–566.
22. Granato T, Porpora MG, Longo F et al. (2015). HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chim Acta* 446:147–155.
23. Weed RI, Reed CF & Berg G (1963). Is hemoglobin an essential structural component of human erythrocyte membranes? *J Clin Invest* 42:581–588.
24. Schechter AN (2008). Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 112:3927–3938.
25. Kuipers EJ, Rosch T & Breithauer M (2013). Colorectal cancer screening optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 10:130–142.
26. Young GP, Symonds EL, Alison JE et al. (2015). Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci* 60:609–622.
27. Barcellini W & Fattizzo B (2015). Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers* 2015:635670.
28. Woong-Shick A, Sung-Pil P, Su-Mi B et al. (2005). Identification of hemoglobin-alpha and -beta subunits as potential serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of ovarian cancer. *Cancer Sci* 96:197–201.
29. Huang P, Lo LH, Chen YC et al. (2009). Serum free hemoglobin as a novel potential biomarker for acute ischemic stroke. *J Neurol* 256:625–631.
30. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C et al. (2014). Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal

- cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 134:2513–2522.
31. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD et al. (2013). Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:vi64–72.
 32. Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. (2006). ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24:5313–5327.
 33. Grunnet M & Sorensen JB (2012). Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 76:138–143.
 34. Swords DS, Firpo MA, Scaife CL & Mulvihill SJ (2016). Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* 9:7459–7467.
 35. Hatakeyama S, Yoneyama T, Tobisawa Y & Ohyama C (2016). Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *Int J Clin Oncol*.
 36. Saini S (2016). PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol (Dordr)* 39:97–106.
 37. Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F & Touijer KA (2014). Prostate cancer biomarkers: an update. *Urol Oncol* 32:252–260.
 38. Huang YK, Yu JC, Kang WM et al. (2015). Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10:e0142080.
 39. Song HJ, Jang SJ, Yun SC et al. (2010). Low Levels of Pepsinogen I and Pepsinogen I/II Ratio are Valuable Serologic Markers for Predicting Extensive Gastric Corpus Atrophy in Patients Undergoing Endoscopic Mucosectomy. *Gut Liver* 4:475–480.
 40. Kim N & Jung HC (2010). The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer. *Gut Liver* 4:307–319.
 41. Miki K & Urita Y (2007). Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis* 8:8–14.
 42. Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G et al. (1990). Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 65:1386–1390.
 43. Isgrò MA, Bottoni P & Scatena R (2015). Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 867:125–143.
 44. Paus E, Hirzel K, Lidqvist M et al. (2011). TD-12 workshop report: characterization of monoclonal antibodies to neuron-specific enolase. *Tumour Biol* 32:819–829.
 45. Sakimura K, Kushiya E, Takahashi Y & Suzuki Y (1987). The structure and expression of neuron-specific enolase gene. *Gene* 60:103–113.
 46. Lamberts SW, Hofland LJ & Nobels FR (2001). Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 22:309–339.
 47. Pujol JL, Grenier J, Dauvois JP et al. (1993). Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 53:61–66.
 48. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H et al. (1993). CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 72:707713.
 49. Ono A, Takahashi T, Mori K et al. (2013). Prognostic impact of serum CYFRA 21-1 in patients with advanced lung adenocarcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 13:354.
 50. Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM et al. (2016). Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 463:39–44.
 51. Terentiev AA & Moldogazieva NT (2013). Alpha-fetoprotein: a renaissance. *Tumour Biol* 34:2075–2091.
 52. Duffy MJ (2015). Use of Biomarkers in Screening for Cancer. *Adv Exp Med Biol* 867:27–39.
 53. Houessinon A, Gicquel A, Bochereau F et al. (2016). Alpha-fetoprotein is a biomarker of unfolded protein response and altered proteostasis in hepatocellular carcinoma cells exposed to sorafenib. *Cancer Lett* 370:242–249.
 54. Seppälä M (1975). Fetal pathophysiology of human alpha-fetoprotein. *Ann N Y Acad Sci* 259:59–73.
 55. Nustad K, Bast RC, Brienet TJ et al. (1996). Specificity and Affinity of 26 Monoclonal Antibodies Against the CA 125 Antigen: First Report From the ISOBM TD-1 Workshop. *Tumour Biol* 17:196–219.
 56. Maruna P, Nedelníková K & Gürlich R (2000). Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49 Suppl 1:S57–61.
 57. Hentschel D, Olivier CB, Bode C, Diehl P (2014). The Role of Procalcitonin in Septic Patients – A Brief Overview. *Transl Med* 4:144.
 58. Kratzsch et al. (2011). Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem* 57(3):467–74.
 59. Wolinski et al. (2017). Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer – comparisons of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol* 68(4):434–437.
 60. Melvin et al. (1968). The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid. *Proc Natl Acad Sci USA* 59:1216–22.
 61. McCook et al. (1982). Review: Medullary carcinoma of the thyroid: radiographic features of a unique tumor. *Am J Roentgenol* 139:149–55.
 62. Elisei et al. (2004). Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89:163–8.
 63. Cho et al. (2016). Ultrasonographic features of medullary thyroid carcinoma: do they correlate with pre-and post-operative calcitonin levels? *Asian Pac J Cancer Prev* 17(7):3357–3362.
 64. Costante et al. (2009). Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5(1):35–44.
 65. Matsubara et al. (2017). Heterodimerization of the prostaglandin E2 receptor EP2 and the calcitonin receptor CTR. *PLoS One* 12(11):e0187711.
 66. Hartman et al. (2013). Review: The evolution of S100B inhibitors for the treatment of malignant melanoma. *Future Med Chem* 5(1):97–109.
 67. Gaynor et al. (1980). S100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* 286(5771):400–401.
 68. Michetti et al. (2012). The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain stress. *J Neurochem* 120(5):644–59.
 69. Hauschild et al. (1999). S100B protein detection in serum is a significant prognostic factor in metastatic melanoma. *Oncology* 56(4):338–344.
 70. Harpio & Einarsson. (2004). S100 proteins as cancer biomarkers with focus on S100B in malignant melanoma. *Clin Biochem* 37(7):512–518.

联系我们]:

上海墨迪斯医疗技术有限公司

地址: 上海市闵行浦江绿洲环路10号2A幢 11 层

电话: 021- 6811 9180, 6811 9181, 6811 9105

邮箱: medixchina@medixbiochemica.com

Medix Biochemica

www.cnmedixbiochemica.com

