

CA125 作为肿瘤标志物的研究进展

耿雪霏综述 邢汝东审校
(首都医科大学口腔医学院 北京 100050)

[摘要] CA125 卵巢癌相关抗原发现于 1981 年。大量研究证明：在健康人和大多数良性疾病患者中，CA125 质量甚微；在恶性肿瘤浸润生长和转移的过程中以及一些非肿瘤疾病病情进展时，CA125 在各种体液中质量增高。本文对近年来有关 CA125 作为肿瘤标志物的研究，尤其是口腔癌患者血清和唾液中 CA125 质量与肿瘤发生、分级和预后的关系作一综述。

[关键词] CA125；肿瘤标志物；恶性肿瘤

[中图分类号] R 739.81 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.01.029

Research progress on CA125 as a tumor marker GENG Xue-fei, XING Ru-dong. (School of Stomatology, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] CA125 antigen was detected in 1981. Studies have found that the level of CA125 in the healthy people and benign tumor sufferers is low, but high in malignant tumor sufferers, especially when the tumor grows very fast. This article will summarize the CA125 contents in all kinds of malignant tumor sufferers and discuss the relationships between CA125 levels and the existence of tumor, clinical stage and prognosis, especially concentrating on the studies of CA125 levels and oral cancer.

[Key words] CA125；tumor marker；malignant tumor

CA125 卵巢癌相关抗原发现于 1981 年。Bast 等^[1]用卵巢浆液性乳突状囊腺癌细胞系 OVCA433 免疫 BALB/c 小鼠，并与骨髓瘤杂交纯化得到一株单克隆抗体，将其命名为 OC125，对应抗原命名为 CA125。

近年来，许多学者研究了体液中 CA125 的质量与全身恶性肿瘤的发生、临床分级、病理分型和淋巴结转移等之间的关系，认为其可作为一种肿瘤标志物协助恶性肿瘤的诊断、指导治疗以及判断预后。本文对 CA125 作为肿瘤标志物的研究进展作一综述。

1 CA125 的分子结构

CA125 是一种不均一的高相对分子质量的黏蛋白样糖蛋白，由用人类卵巢浆液性囊腺癌细胞给家鼠或家兔作免疫接种，通过淋巴细胞杂交而获得。这种糖蛋白能够作为抗原被单克隆抗体 OC125 识别，因此被命名为 CA125^[2]。CA125 抗原虽是一种糖蛋白，却兼有膜结合型与游离型 2

种态性^[3]。血浆和体液中的 CA125 分别与不同相对分子质量的糖蛋白结合，而具有 CA125 免疫活性的最小亚基^[4]。2001 年，Yin 等^[5]克隆了 CA125 抗原分子，并发现此氨基酸序列有许多黏蛋白分子的特征，是一种高相对分子质量的蛋白，故将其命名为 CA125/MUC16(GeneMUC16)。CA125 是一组高分子糖蛋白，主要含半乳糖、N-乙酰氨基葡萄糖和 N-乙酰氨基半乳糖链。蛋白部分富含丝氨酸^[6]。关于 CA125 基因位于 19p13.2 还是 19q13.2 上目前仍有争议。Kaneko 等^[7]的研究发现：CA125 基因位于 19p13.2 上。

2 CA125 的表达

CA125 存在于胚胎发育中的体腔上皮细胞中，于出生后数小时消失，但在卵巢癌细胞中又重新出现。免疫组织化学发现：CA125 存在于胎儿消化道上皮细胞、羊膜、成人胸膜、腹腔间皮细胞、输卵管内皮、子宫和宫颈内膜中，但成人和胎儿的卵巢上皮细胞并未发现 CA125^[8]。

正常情况下，CA125 不能进入血液循环，因此，在健康人和大多数良性疾病中，CA125 的质量甚微。在恶性肿瘤生长和转移的过程中以及一

[收稿日期] 2010-05-05；[修回日期] 2010-11-01

[作者简介] 耿雪霏(1986—)，女，北京人，硕士

[通讯作者] 邢汝东，Tel：010-67013675

些非肿瘤疾病病情进展时, CA125 可以进入血液循环和各种体液中而表现出高表达^[9]。

Duk 等^[10]认为: 血清 CA125 的升高是在人体内的“自然屏障”遭到破坏时, 脱落的肿瘤细胞与体循环的直接接触, 导致血清中 CA125 水平升高。若肿瘤局限, CA125 尚未到达体循环, 血中 CA125 水平则不高。Nakata 等^[11]报道: CA125 水平在胃癌伴有腹膜播散者中明显高于无腹膜播散者, CA125 判断腹膜播散的特异性为 95.7%, 准确率为 90.9%。

3 CA125 与全身各系统肿瘤间的关系

3.1 CA125 与卵巢癌和乳腺癌

血清 CA125 检测在卵巢癌筛查、诊断、病程监测、预后和治疗等方面已有广泛应用。血清 CA125 联合多种肿瘤标志物能极大提高对卵巢癌的诊断和鉴别诊断。化疗期间使用 CA125 的半衰期能较好地预测患者的治疗反应和监测疾病。

Hogdall 等^[12]检测了 185 例盆腔包块患者血清中的 CA125, 其中, 恶性肿瘤患者 CA125 水平明显高于卵巢良性肿瘤血清患者; 术前期明显高于术后期。当 CA125 的临界值取每毫升 35 单位时, 其诊断术前、术后期卵巢癌的敏感性为 100.0%, 特异性为 77.4%; 当 CA125 的临界值取每毫升 65 单位时, 其诊断术前、术后期卵巢癌的敏感性为 94.4%, 特异性为 92%。有研究^[13]发现: 在被临床诊断为卵巢癌前, 患者血清中 CA125 的水平就已升高。所以, 他们认为: 血清 CA125 的质量检测可以预测被检测者发展成卵巢癌的趋势。血清 CA125 检测结合 CT 对卵巢上皮性癌术后患者进行追踪检查, 对检测肿瘤复发更有价值^[14]。另外, 目前 CA125 单克隆抗体治疗卵巢癌的实验与临床研究已取得较大进展, 给卵巢癌的治疗可能带来了新的希望^[15]。向患者出示血清 CA125 升高的检验结果可以大大提高患者的复诊率, 提高女性定期进行妇科检查的积极性^[16]。

潘桂梅等^[17]的研究发现: 乳腺癌患者血清中 CA125 水平显著高于健康人和良性乳腺疾病患者。崔红霞等^[18]研究了肿瘤标志物在监测乳腺癌患者复发转移中的意义, 他们检测了 1 000 例乳腺癌患者和 245 例良性疾病患者血清中 CA125 的水平后发现: 乳腺癌患者术前发生和未发生转移患者其 CA125 水平的差异有统计学意义; 术后发生转移和术后无转移患者其血清 CA125 水平的差

异也有统计学意义, 但敏感性不高。所以, 他们认为: CA125 对早期乳腺癌诊断并不敏感, 不能单独作为诊断乳腺癌的良好指标。

3.2 CA125 与消化系统的肿瘤

余剑英等^[19]检测了 201 例消化系统恶性肿瘤患者血清中 CA125 的质量, 结果显示: 恶性肿瘤组血清中 CA125 明显高于健康组和良性疾病组, 各类消化系统肿瘤血清中 CA125 的质量均有不同程度的升高, 肝癌组升高最为显著。因此, 他们认为: 血清 CA125 质量测定有助于鉴别胃肠道良恶性病变; 消化道恶性肿瘤伴远处转移时, 血清 CA125 质量升高更显著。胃癌伴有淋巴结转移者, 其 CA125 水平高于无淋巴结转移者^[20]。另外, CA125 还被认为是一种较好的诊断原发性肝癌的标志物^[21]; 但也有研究^[22]得出了相反的结果: CA125 在消化系统恶性肿瘤中的阳性率普遍偏低, 诊断价值有限。

3.3 CA125 与肺癌和恶性胸腔积液

肺癌患者的 CA125 高于良性疾病患者和健康对照组的人群^[23]。CA125 质量升高可作为诊断非小细胞肺癌和判断预后的重要指标。肺癌的不同病理类型和不同 TNM 分期其 CA125 的敏感性和特异性不同^[24]。另有研究显示: 恶性胸腔积液患者的 CA125 水平明显高于良性胸腔积液组患者, 胸腔积液 CA125 单项检测在恶性胸腔积液诊断中特异性较高, 但敏感性偏低。

4 CA125 与口腔肿瘤

CA125 作为肿瘤标志物用于口腔癌方面的报道很少。Zöller^[25]检测了口腔癌患者血清中 CA125 的质量, 发现其特异性低。后来, Okamura 等^[26]的研究探讨了唾液腺恶性肿瘤患者血清中 CA125 质量的变化后发现: CA125 在唾液腺恶性肿瘤中明显升高, 但不同临床分期患者的血清 CA125 未见明显差异。

陈关福等^[27]研究了唾液腺良性肿瘤患者唾液中 CA125 水平及其临床意义后发现: 唾液腺良性肿瘤患者唾液中 CA125 的质量显著高于健康对照者。所以, 他们认为: 唾液 CA125 的检测对于诊断唾液腺良性肿瘤具有一定的临床价值。

Nagler 等^[28]研究了 21 例舌鳞癌患者唾液中 CA125 的质量后发现: 舌癌患者的 CA125 质量明显高于健康人, 其敏感度和特异度分别为 71% 和 75%。但由于研究样本量较小, CA125 与口腔癌

的关系还有待进一步的研究。

5 参考文献

[1] Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 1981, 68(5) :1331-1337.

[2] Beastall GH, Cook B, Rustin GJ, et al. A review of the role of established tumour markers[J]. *Ann Clin Biochem*, 1991, 28(Pt 1) 5-18.

[3] Diefenbach CS, Gnjjatic S, Sabbatini P, et al. Safety and immunogenicity study of NY-ESO-1b peptide and mon-tanide ISA-51 vaccination of patients with epithelial ova-rian cancer in high-risk first remission[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9) 2740-2748.

[4] Lloyd KO, Yin BW, Kudryashov V. Isolation and cha-racterization of ovarian cancer antigen CA 125 using a new monoclonal antibody(VK-8) :Identification as a mu-cin-type molecule[J]. *Int J Cancer*, 1997, 71(5) 842-850.

[5] Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 o-variant cancer antigen : Identification as a new mucin, MUC16[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(29) 27371-27375.

[6] O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, et al. The CA 125 gene :An extracellular superstructure dominated by repeat sequences[J]. *Tumour Biol*, 2001, 22(6) 348-366.

[7] Kaneko SJ, Gerasimova T, Smith ST, et al. CA125 and UQCRFS1 FISH studies of ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(1) 29-36.

[8] 赵桓. CA125的临床应用进展[J]. *中国实用医药*, 2008, 3(19) :182-184.

[9] 王若琦. 慢性心力衰竭患者血清CA125检测的临床意义 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2009, 17(1) :73-74.

[10] Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, et al. CA 125 :A use-ful marker in endometrial carcinoma[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(5) :1097-1102.

[11] Nakata B, Hirakawa-YS Chung K, Kato Y, et al. Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 83 (12) 2488-2492.

[12] Hogdall EV, Høgdall CK, Tingulstad S, et al. Predictive values of serum tumour markers tetranectin, OVX1, CA-SA and CA125 in patients with a pelvic mass[J]. *Int J Cancer*, 2000, 89(6) 519-523.

[13] Kobayashi H, Ooi H, Yamada Y, et al. Serum CA125 level before the development of ovarian cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 99(2) 95-99.

[14] 杨玲玲, 于慧敏, 朱海东. 16排螺旋CT联合血清CA125检测监测卵巢癌术后复发[J]. *全科医学临床与教育*, 2009, 7(2) :165-166.

[15] 吴嘉涵. CA125单克隆抗体治疗卵巢癌的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2009, 36(1) :72-74.

[16] Palmer C, Pratt J, Basu B, et al. A study to evaluate the use of CA125 in ovarian cancer follow-up :A chan-ge in practice led by patient preference[J]. *Gynecol On-col*, 2006, 101(1) 4-11.

[17] 潘桂梅, 周琳. 血清CA153、CA125及CA199检测对乳腺 癌的诊断价值[J]. *航空航天医药*, 2008, 19(2) :78-79.

[18] 崔红霞, 韩存芝, 杜丽莉, 等. 肿瘤标志物在监测乳腺 癌患者复发转移中的意义[J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(10) 842-845.

[19] 余剑英, 李菁. 血清CA242、CA125、CA199含量对消化 系肿瘤的诊断价值[J]. *实用预防医学*, 2005, 12(4) :787-788.

[20] 郭花, 朱金水, 朱励, 等. 肿瘤标志物对胃癌诊断应用 价值的比较[J]. *中国临床医学*, 2009, 16(3) 369-371.

[21] 孙晓, 裴旭东, 翟玉峰. CA125和AFP检测对原发性肝癌 诊断的分析[J]. *中国现代药物应用*, 2008, 2(15) :68-69.

[22] 张升勤. 多项肿瘤标志物检测对消化系统恶性肿瘤的诊 断价值[J]. *中国实用医药*, 2008, 3(35) :47.

[23] 潘继文. 血清肿瘤相关物质联合检测对常见恶性肿瘤的 临床应用[J]. *临床医学*, 2009, 29(5) 59-60.

[24] 王波, 刘颖, 张竞. 血清CA125、CEA、NSE及CYFRA21-1在肺癌中的诊断价值[J]. *临床军医杂志*, 2009, 37(3) : 400-402.

[25] Zöller J. The value of "tumor markers" in the therapy and aftercare of carcinoma of the oral mucosa[J]. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*, 1992, 80(6) 351 - 357.

[26] Okamura K, Kiyoshima T, Shima K, et al. Immunohisto-chemical expression of CA19-9 and CA125 in mucoepi-dermoid and adenoid cystic carcinomas of the salivary gland[J]. *Oral Oncol*, 2002, 38(3) :244-250.

[27] 陈关福, 钟来平, 赵士芳, 等. 唾液腺良性肿瘤患者唾 液中CA125的表达及临床意义[J]. *临床口腔医学杂志*, 2005, 21(7) :406-407.

[28] Nagler R, Bahar G, Shpitzer T, et al. Concomitant ana-lysis of salivary tumor markers—a new diagnostic tool for oral cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13) 3979-3984.

(本文编辑 王晴)