

位;基础医学、临床医学与预防医学之间没有建立有效的良性循环;科研投入与对人群健康贡献存在巨大反差等。同时,转化医学的发展仍然面临很多的障碍,主要包括缺少足够的资金支持、投入高与产出慢的矛盾、利益之间的冲突、监管的负担、缺少有资质的研究人员、奖励资金不足、基础研究设备落后、对于隐私权的考虑、缺少有意愿的志愿者、不够完善的数据库以及缺少来自政府和公众的支持等一系列的问题^[28,30-31]。

转化医学的提出与发展将促进基础研究成果向临床应用的有效转化,使更多的基础研究成果在临床中得到更快、更好的应用,并将临床中遇到的问题转变为基础研究中的研究方向,从而使基础研究与临床医疗、护理、预防等应用领域之间的相互转化过程更加系统化、科学化,使医学科学以疾病为主的研究向以人类健康为主要研究方向转变,推动医学研究从以治疗为主向预测医学、预防医学和个性化医学转变,加快医学应用科学的发展,为新世纪医学的发展带来根本性改变,使患者成为医学基础研究成果的最大受益者。虽然转化医学在中国仍处于发展的初期,但其重要性日益受到越来越多医学工作者的重视,它的出现为临床研究和实践提供了一种新的思路,也使研究者们看到了发展转化医学的美好前景。

参考文献

[1] Choi DW. Bench to bedside; the glutamate connection[J]. Science, 1992,258(5080):241-243.

[2] Geller RB, Karl JE. Adult acute leukemia; a need for continued translational research[J]. Blood, 1994,84(11):3980-3981.

[3] Geraghty JA. Denomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet, 1996,348(9025):422.

[4] Zerhouni E. Medicine, the NIH Roadmap[J]. Science, 2003,302(23):63-72.

[5] Adams JU. Building the bridge from bench to bedside[J]. Nature, 2008,7(6):463-464.

[6] Littman BH, Mario LD, Plebani M, et al. What is next in translational medicine[J]. Clin Sci(Lond), 2007,112(4):217-227.

[7] Lehmann CU, Altuwajri MM, Li YC, et al. Translational research in medical informatics or from theory to practice[J]. Methods Inf Med, 2008,47(1):1-3.

[8] Ledford H. Translational research; the full cycle[J]. Nature, 2008,453(19):843-845.

[9] Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters[J]. JAMA, 2008,299(41):211-213.

[10] Butler D. Translational research; crossing the valley of death[J]. Nature, 2008,453(42):840-842.

[11] Katz AM. The“Gap” between bench and bedside; widening or narrowing[J]. Cardiac Failure, 2008,14(2):91-94.

[12] 来茂德. 转化医学:从理论到实践[J]. 浙江大学学报:医学版, 2011,42(1):1-3.

2008,37(5):429-431.

[13] Kris MG. Foreword; challenging the “one-size-fits-all” approach of chemotherapy and radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2008,60(32):41-42.

[14] Amerling R, Winchester JF, Ronco C. Guidelines have done more harm than good[J]. Blood Purif, 2008,26(1):73-76.

[15] Meyer CR. Personalized medicine[J]. Minn Med, 2008,91(5):4.

[16] Issa AM. Personalized medicine and the practice of medicine in the 21st century[J]. Mcgill J Med, 2007,10(1):53-57.

[17] Cheek E. NIH roadmap charts course to tackle big research issues [J]. Nature, 2003,425(32):438.

[18] Editorial JA. Human capital in translational research[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008,7(6):461.

[19] Wadman M. Harvard turns to matchmaking to speed translational research[J]. Nat Med, 2008,14(7):697.

[20] Sluijter JP, Kleijn DP, Pasterkamp G. Vascular remodeling and protease inhibition-bench to bedside[J]. Cardiovasc Res, 2006,69(3):595-603.

[21] Vacanti JP. Tissue engineering-from bench to bedside via commercialization[J]. Surgery, 2008,143(2):181-183.

[22] Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Vaccine immunogenetics- bedside to bench to population[J]. Vaccine, 2008,26(49):6183-6188.

[23] Cozzi J, Fraichard A, Thiam K. Use of genetically modified rat models for translational medicine [J]. Drug Discovery Today, 2008,13(11):488-494.

[24] Mao JR. Translational pain research; achievements and challenges [J]. J Pain, 2009,10(10):1001-1011.

[25] Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors-implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure; expectations and reality[J]. Biochem Phatmacol, 2009,78(8):933-940.

[26] Mathew JP, Taylor BS, Bader GD, et al. From bytes to bedside: data integration and computational biology for translational cancer research[J]. Plos Comput Biol, 2007,3(2):153-162.

[27] Carpenter S. Science careers; carving a career in translational research[J]. Science, 2007,317(36):966-967.

[28] Moss S. Translational research; don’t neglect basic science[J]. Nature, 2008,454(71):274.

[29] 王正国. 转化医学与创伤[J]. 中华创伤杂志, 2010,26(1):1-2.

[30] 杨春喜,殷宁,戴彪戎. 转化医学[J]. 中华医学杂志, 2010,90(7):499-501.

[31] Horig H, Marincola E, Marineola FM. Obstacles and opportunities in translational research[J]. Nat Med, 2005,11(7):705-708.

(收稿日期:2011-06-04)

CA125 的临床研究进展

王 辛 综述,郑永刚 审校
(清华大学玉泉医院,北京 100049)

关键词:肿瘤标记,生物学; CA125; 临床应用
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.18.023

文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2011)18-2096-03

肿瘤标志物检测在临床应用中的重要意义已普遍得到临床的认可,癌抗原 125(cancer antigen125,CA125)在卵巢癌患

者血清浓度明显增高,CA125 被认为是卵巢癌最重要的相关抗原,是目前最可靠的卵巢癌血清学诊断指标^[1]。但近年来研

究表明,CA125 不仅在卵巢癌患者血中浓度升高,而且在妇科的其他原发性恶性肿瘤,如子宫内膜癌、子宫颈癌及子宫肌层的癌症患者血清中,CA125 浓度也升高,一些非妇科恶性肿瘤,如淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肾细胞癌及大肠直肠癌等部分患者血清 CA125 浓度也升高^[2]。此外,一些非癌症性疾病,如子宫内膜异位症、子宫腺肌病、子宫肌瘤、盆腔炎、胰腺炎、自身免疫性疾病、胸膜炎、结核性腹膜炎、慢性心衰及肝脏肉芽肿增生症等部分患者,血清 CA125 浓度可呈现一定程度升高。在某些正常生理状态下,如早期妊娠及月经期血清 CA125 浓度也会升高。

1 CA125 的生物学特性

CA125 是用卵巢浆液性囊腺癌细胞免疫小鼠与骨髓瘤细胞杂交得到的单克隆抗体(名为 OC125)所能识别的抗原,是一种位于染色体 19p13.2 区域,并含有 5 797 个碱基对的跨膜糖蛋白,相对分子质量为 200×10^3 ,主要含半乳糖、N-2-乙酰氨基葡萄糖和 N-2-乙酰氨基半乳糖链。由于其氨基酸序列具有一些黏蛋白分子的特性,故将其命名为 CA125(基因为 MUC16),而且通过转染技术已经证实 MUC16 就是 CA125^[3]。CA125 来源于胎儿体腔上皮组织,在血清中 CA125 以群体形式存在,普遍分布于胸膜、心包、腹膜、子宫内膜、生殖道和羊膜等间皮组织细胞表面,当这些部位发生恶性变或受到炎症刺激时,血清中 CA125 的浓度将显著升高。

2 CA125 的临床意义

2.1 CA125 与子宫体癌 国外学者对比研究子宫内膜癌与子宫肌瘤患者血清 CA125 与肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF)浓度的变化,发现子宫内膜癌患者体内的 CA125 与 TSGF 浓度显著高于子宫肌瘤患者。联合 CA125 与 TSGF 用于子宫内膜癌诊断的敏感性和特异性为 75.7%和 56.3%。因此,CA125 与 TSGF 对于子宫内膜癌的诊断具有重要性^[4]。方瑞芳等^[5]回顾性分析术前 CA125 水平与子宫体癌的病理组织分级、宫壁肌层浸润深度、宫外淋巴血管受累范围、淋巴结状况和临床分期之间的关系。结果显示 CA125 浓度升高与子宫体癌晚期和淋巴结状况(是否浸润)有关,也与子宫肌层浸润深度、肿瘤病理组织分级有关。ROC 曲线显示子宫体癌浸润的深度、宫外淋巴血管受累范围及肿瘤病理组织分级等在预测晚期子宫体癌的准确度分别为 73%、77%和 80%,而且 CA125 水平预测晚期子宫体癌的准确度可高达 94%。因此,CA125 可作为子宫体癌淋巴转移和宫外蔓延扩散的一种重要预测指标。

2.2 CA125 与乳腺癌 CA125 最初被认为是卵巢癌的特异性标志物,随着研究的深入,发现它也是一种广谱的标志物,在乳腺癌中也有较高表达,单独应用时敏感性低(20%~30%),在早期诊断方面临床价值不高。国外学者对 221 例乳腺癌患者进行了长达 2 年的研究,发现 95%的患者血清肿瘤标志物 CA125 和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)有着持续的升高,阳性率分别为 82%和 73%。91%的患者有累及胸膜或者肺实质的转移,CA125 和 CEA 表达水平的升高却与转移的部位无关,但对于Ⅳ期乳腺癌患者,CA125 水平的升高预示着预后较差^[6]。研究发现各个临床分期乳腺癌的患者手术后血清中 CA125 水平均有显著下降,Ⅰ、Ⅱ期患者术后 3 个月可降至正常,Ⅲ、Ⅳ期患者虽与术前比较显著下降,但仍高于正常范围。因此,CA125 水平监测对于Ⅰ或Ⅱ期患者是一个很好的预后判断指标,对于Ⅲ或Ⅳ期患者则是很好的随访观察指标。但 CA125 毕竟不是乳腺癌特异性的标志物,因而多数情况下仍与 CA153、CA199、CEA、VEGF 和 TSGF 等联合应

用,敏感性会得到明显提高^[7]。

2.3 CA125 与恶性淋巴瘤 恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)是原发于淋巴结和其他器官淋巴组织的恶性肿瘤,是人类最早发现的血液系统恶性肿瘤之一。但是到目前为止,与各种上皮类肿瘤相比,和恶性淋巴瘤关系密切的肿瘤标志物还很少,目前常用的仅有乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等少数几种,而且这些指标均存在特异性不高的问题,因此探索恶性淋巴瘤相关的肿瘤标志物的研究越来越多,CA125 就是目前一个重要的肿瘤标志物。国外对 NHL 患者血清 CA125 表达有较多的研究,1998 年 Lazzarino 等^[8]报道 NHL 患者的 CA125 浓度与心包膜、胸腹膜有渗出、肿瘤位于纵隔和腹部、病理组织学为侵袭性者、大肿瘤块和 LDH、 β_2 -MG 高水平 5 个因素相关。后来较多的研究表明 NHL 患者血清 CA125 表达的总阳性率为 40%~50%,而且 CA125 高表达与 NHL 患者临床属晚期、病变位于纵隔和腹部、大肿瘤物、心包与胸腹膜有渗出者、国际预后指数(IPI)、LDH 与 β_2 -MG 血清高水平和治疗反应有相关性,随着治疗后的好转,CA125 浓度下调^[9]。但对于 CA125 在 NHL 患者血清中表达的机制还不甚清楚,由于肿瘤细胞自分泌或旁分泌是研究的热点,多数文献支持淋巴瘤细胞并不直接分泌 CA125,而是由间皮细胞所分泌。化疗前血清 LDH 和 CA125 升高,化疗后 LDH 和 CA125 下调又说明 CA125 可能由淋巴细胞自分泌产生。有研究表明淋巴瘤细胞可释放淋巴因子,如 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子,这些淋巴因子可诱导一种激活作用,促使间皮细胞分泌 CA125。

2.4 CA125 与子宫内膜异位症 子宫内膜异位症(endometriosis EMs, EMT)是一种进展性疾病,病变可以累及腹膜、输卵管和卵巢等。虽然它是一种良性疾病,但是它有向盆腔、腹膜内外扩散种植的行为,与一些妇科恶性肿瘤的转移行为有相似之处,所以子宫内膜异位症的分期对于确定病变的程度非常重要。文献报道,测定腹腔液中 CA125 发现,病灶活跃型 EMT CA125 值高于病灶陈旧型或静止型,当病灶钙化、坏死或激活后,CA125 值也会逐渐趋于正常,提示腹腔液 CA125 测定值与病灶活性有关。施君和狄文^[10]研究发现,CA125 水平在Ⅰ期和Ⅱ期子宫内膜异位症基本正常,而在Ⅲ期和Ⅳ期中显著升高;Ⅰ期和Ⅱ期的 CA125 水平分别与Ⅲ期和Ⅳ期比较差异有统计学意义;不同期别的子宫内膜异位症 CA125 诊断的敏感性不同,Ⅰ期仅为 37.5%而Ⅳ期者为 81.25%,且各期之间比较差异有统计学意义。马小兰和徐正安^[11]也研究发现血清 CA125 在分期比较中,晚期(Ⅲ、Ⅳ期)EMT 患者血清 CA125 水平显著高于早期(Ⅰ、Ⅱ期)患者($t = 5.14, P < 0.01$)。

2.5 CA125 与肝硬化 近年来一些研究显示 CA125 在肝硬化患者中明显升高,并随肝硬化程度加重而进行性增加^[12]。温晓晔^[13]研究发现 CA125 水平在健康对照组、Child A、Child B、Child C 组间呈逐渐上升趋势,提示 CA125 在一定程度上也反映了肝硬化的程度,并且研究显示伴有腹水患者与同一 Child 分级的无腹水患者相比血清 CA125 水平明显升高,而且随着腹水量的增多,其血清 CA125 水平也呈逐渐升高趋势。同时对血清及腹水中 CA125 的浓度进行测定,两者存在相关性。有学者提出,血清 CA125 水平升高可能与门脉高压导致血浆渗出增加,形成大量腹水,而腹水的再吸收刺激腹膜间皮细胞合成 CA125,并呈高表达。通过腹膜,过多的 CA125 被吸收入血清,表明肝硬化患者血清 CA125 水平可作为腹水定量

的一种较为敏感标志物,甚至有学者认为血清 CA125 的升高可预测腹水的发生,其敏感性甚至高于 B 超,提示血清 CA125 可能作为肝硬化患者腹水变化的监测指标之一。

2.6 CA125 与慢性心力衰竭 慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是心血管临床最常见的疾病之一,心力衰竭时体内多种生化标志物随其病理、生理变化而改变。近年来有学观察到心脏移植患者术后心功能状态与血清 CA125 浓度有关。Nagele 等^[14]研究发现,慢性 CHF 患者血清 CA125 水平显著高于健康对照组,而且其升高程度与心功能恶化的程度呈正相关,因此 CA125 可作为反映心功能恶化的一项指标。D'Aloia 等^[15]报道,CA125 在严重充血性心衰患者中有中度升高,且 CA125 水平和心衰 NYHA 分级高低、血流动力学紊乱程度、短期预后、是否合并胸腔积液等相关。Duman 等^[16]认为,炎症、创伤或体液淤积激活胸膜、心包膜、腹膜,可刺激间皮细胞分泌 CA125,充血性心力衰竭时 CA125 升高与静脉淤血激活胸膜、心包膜、腹膜等部位间皮细胞或增强的信号肽有关。心肌梗死时,心肌细胞缺血坏死和凋亡后的心肌重构过程可增加心室壁张力并伴随着某些细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的表达,国内也有研究发现慢性心衰患者血清 CA125 浓度的升高与心力衰竭严重程度有明显的关系,心功能级别越高,CA125 水平越高^[17]。这些研究均表明,CA125 可作为反映 CHF 患者心功能损害程度,监测 CHF 患者近期疗效的评价、短期预后预测以及临床诊断 CHF 的一项参考指标。

2.7 CA125 与自身免疫性系统疾病 国内外文献报道,在系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、进行性系统性硬化征(PSS)、干燥综合症(SS)、皮炎等风湿性疾病中,可出现血清 CA125 水平升高,其中类风湿关节炎患者血清 CA125 阳性率为 13.6%^[18]。张胜桃等^[19]研究发现活动期与缓解期的系统性红斑狼疮患者间 CA125 的表达水平和阳性率差异均无统计学意义。但进一步分析表明,伴有浆膜腔积液患者 CA125 的阳性率显著高于无浆膜腔积液患者,且伴有腹水、胸水的患者 CA125 的阳性率显著高于不伴腹水、胸水的患者,说明 CA125 升高与浆膜腔积液有关,尤其与伴有胸水、腹水相关,而与病情活动度无关。由于 SLE 是一种多系统受累的疾病,可伴有浆膜损害,可能是由浆膜脱落的 CA125 进入毛细血管,致使外周血 CA125 升高。陈莉莹等^[20]研究发现原发性干燥综合征组(均无胸腔积液)血清 CA125 水平明显高于继发性干燥综合征组、其他结缔组织病组及健康对照组,且发现血清 CA125 水平与病程、唇腺淋巴细胞浸润灶数呈正相关。目前尚不清楚此类患者血清中 CA125 升高的原因,推测可能因为此类患者多伴有浆膜间皮细胞组织损害,此时各种刺激(如炎症、压力升高)会导致 CA125 大量分泌。

3 小 结

综上所述,CA125 对卵巢癌的诊断价值已被临床所公认,许多研究表明,乳腺癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肾细胞癌及大肠直肠癌等部分患者血清 CA125 表达升高,一些非癌症性疾病患者的血清中 CA125 也有明显升高,CA125 的检测在各类临床疾病的诊断和辅助诊断中具有重要的意义。

参考文献

[1] RustinGJ,Marples M,Nelstrop AE,et al. Use of CA125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels[J]. Clin Oncol,2001,21(19):4054-4057.

[2] 黄爱民,韦凤莲,卢彩合,等. 子宫腺肌病与子宫肌瘤的比较分析[J]. 中国妇幼保健研究,2007,18(3):248-249.

[3] Maeda T,Inoue M,Koshiba S,et al. Solution structure of the SEA domain from the murine homologue of ovarian cancer antigen CA125(MUC16)[J]. Biol Chem,2004,279(13):13174-13182.

[4] Yu B,Xu PZ,Wang QW,et al. Clinical value of tumour specific growth factor(TSGF) and carbohydrate antigen-125(CA125) in carcinoma of the endometrium[J]. Int Med Res,2009,37(8):878-883.

[5] 方瑞芳,林庆顺,林美玲. 糖蛋白抗原 125 水平对子宫颈癌的预测价值[J]. 现代医药卫生,2007,23(12):1765-1767.

[6] 刘莉莉,陈亮. 血清 CA153、CA125 和 CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):858-859.

[7] 罗媛烨,郭满盈. 血清 CA153、CA125、CEA 联检在乳腺癌诊断中的价值[J]. 实验与检验医学,2009,27(6):678.

[8] Lazzarino M,Orlandi E,Klersy C,et al. Serum CA125 is of clinical value in the staging and follow-up of patient s with non-Hodgkin's lymphoma:correlation with tumor parameters and disease activity[J]. Cancer,1998,82(3):576-582.

[9] Zidan J,Husselin O,Basher W,et al. Serum CA125: a tumor marker for monitoring response to t reatment and follow-up in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Oncologist,2004,9(4):417-421.

[10] 施君,狄文. 血清 CA125 在子宫内膜异位症诊断中的临床意义[J]. 广东医学,2008,29(5):718-720.

[11] 马小兰,徐正安. 血清 EMAb 和 CA125 水平对子宫内膜异位症诊断价值的探讨[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8(11):20-21.

[12] Yu B,Xu PZ,Wang QW,et al. Clinical value of tumour specific growth factor(TSGF) and carbohydrate antigen-125(CA-125) in carcinoma of the endometrium[J]. Int Med Res,2009,37(5):878-883.

[13] 温晓晔. CA125 在肝硬化腹水中的诊断价值[J]. 中国社区医生,2008,10(19):35.

[14] Nagele H,Bahol M,Klapdor R,et al. CA125 and its relation to cardiac function[J]. Am Heart J,1999,137(6):1044-1049.

[15] D'Aloia A,Faggiano P,Aurigemma G,et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure:relation to clinical severity, hemodynamic and doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis[J]. J Am Coll Cardiol,2003,41(7):1805-1811.

[16] Duman D,Palit F,Simsek E,et al. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure:relation to B type natriuretic peptide and left atrial volume[J]. European Journal of Heart Failure,2009,10(5):556-559.

[17] 杨文忠,赵欣. 慢性心力衰竭患者血清 CA125 水平变化及其临床意义[J]. 苏州大学学报:医学版,2009,29(6):1182-1183.

[18] Tsavaris N,Mavragani CP,Pikazis D. Rheumatoid arthritis:correlation between rheumatoid factor levels and CA125 tumour marker elevation[J]. Ann Rheum Dis,2007,66(7):980.

[19] 张胜桃,周逸婉,王辉,等. 系统性红斑狼疮患者血清 CA125 的测定及临床意义[J]. 华中科技大学学报:医学版,2009,38(6):845-846.

[20] 陈莉莹,孙华瑜,王志强,等. 原发性干燥综合征患者 CA125 变化初步探讨[J]. 吉林医学,2008,29(3):217-218.