

足,或活性低下,而使 E₂ 与 T 的水平发生分离。有学者发现,女性同性恋者比异性恋者的血 T 水平为高。独身,全日制工作妇女血 T 水平比家庭妇女为高。有创造性的女作曲家的游离 T 水平几乎与男子接近,甚至发现妇女在性生活后唾液 T 水平增高。说明妇女合成分泌性甾体激素的能力,以及雌、雄激素间的转化与其心理因素、性行为和社会地位等多种因素均有关^[7],也说明要深入研究这个问题,是一项非常困难而复杂的工作。同样,骨质疏松亦是一种非常复杂的多基因的疾病,除与雌、雄激素水平有关外,尚与饮食结构,生活习性、锻炼和遗传等因素有关,故我们的研究仅为一个初步的观察分析。

参考文献

[1]Smith RP. Modern menopause management. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1994;6:495

[2]Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen, replacement therapy: Overview of key pharmacologic and clinical findings. *International Journal of Fertility* 1993;38:79

[3]Davis SR, Mccloud P, Strauss BJ G, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21:227

[4]Sarvas M, Studd JWW, Fogelman L, et al. Skeletal effects of oral estrogen compared with subcutaneous estrogen and testosterone in postmenopausal women. *Br Med J* 1988;297:331

[5]Anderson FH, et al. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997;12:472

[6]Vanderschueren D, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int* 1996;59:179

[7]任学焱. 雄激素与人类性行为. 国外医学内分泌学分册 1994;3:131

(2002 年 4 月 15 日收稿)

CA 系列对恶性肿瘤诊断临床表达的价值

江苏省常熟市第一人民医院放免中心(215500) 韦振元 王 洁
江苏省苏州市第二人民医院核医学科(215002) 杨永青

内容提要 目的:利用标记免疫分析 CA50,CA125,CA199 和 CA153 水平进行肝癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌和胃癌的诊断研究。方法:标记免疫分析了 67 例肝癌,88 例结直肠癌,48 例卵巢癌,36 例胰腺癌、乳腺癌,128 例肺癌,271 例胃癌和 68 例正常对照组。CA50,CA125,CA199 和 CA153 的批内变异分别为 3.7%,4.8%,7.6%和 8.1%,批间变异分别为 8.1%,10.1%,12.3%和 10.4%,回收率平均介于 95%~107%之间。结果:67 例肝癌 CA50,CA125,CA199 和 CA153 分别为 40.1 ±30.0U/ml,28.1 ±21.2U/ml,11.4 ±9.6U/ml 和 16.2 ±8.0U/ml;88 例结直肠癌分别为 67.8 ±45.0U/ml,44.4 ±36.1U/ml,60.1 ±35.8U/ml 和 20.8 ±14.8U/ml;48 例卵巢癌分别为 40.6 ±25.1U/ml,180.1 ±100.2U/ml,15.1 ±11.2U/ml 和 47.1 ±16.4U/ml;36 例胰腺癌分别为 37.1 ±22.1U/ml,21.8 ±14.2U/ml,234.2 ±66.5U/ml 和 17.1 ±9.1U/ml;34 例乳腺癌分别为 10.4 ±4.4U/ml,16.4 ±9.8U/ml,11.8 ±9.8U/ml 和 80.1 ±36.3U/ml;128 例肺癌分别为 13.0 ±4.6U/ml,100.1 ±76.4U/ml,12.1 ±8.8U/ml 和 40.3 ±18.1U/ml;271 例胃癌分别为 60.6 ±40.1U/ml,25.7 ±18.1U/ml,80.3 ±43.2U/ml 和 15.7 ±10.0U/ml;68 例正常对照组分别为 12.9 ±3.9U/ml,14.3 ±10.5U/ml,10.0 ±8.4U/ml 和 15.2 ±7.5U/ml。结论:672 例肿瘤病人的统计分析,CA50 是诊断胃癌和结直肠癌,CA125 是诊断卵巢癌和肺癌,CA199 是诊断胰腺癌,CA153 是诊断乳腺癌的最好方法之一($p < 0.001$)。

关键词 标记免疫分析 CA50 CA125 CA199 CA153

The Value of Clinical Expression of CA Series in Malignancy Diagnosis

Wei Zhenyuan, Wang Jie, Yang Yongqing

Radioimmunoassay Centre, Changshou NO. 1 people's Hospital, Changshou (215500)

Abstract Objective To study the diagnosis of liver cancer, coloprocto - carcinoma, ovary cancer, pancreatic carcinoma, breast cancer, lung cancer and stomach cancer by labeling immunoassay of CA50, CA125, CA199 and CA153. Methods We had measured the serum content of these tumor markers in 67 liver cancer, 88 coloprocto - carcinoma, 48 ovary cancer, 36 pancreatic carcinoma, 34 breast cancer, 128 lung cancer, 271 stomach cancer and 68 normal controls with labeling immunoassay (LIA). The mean coefficient of variation for intra and inter batch - assay of CA50, CA125, CA199 and CA153 were 3.7% and 8.1%, 4.8% and 10.1%, 7.6% and 12.3%, 8.1% and 10.

4 % respectively. The average recovery ratio was between 95 % and 107 %. Results The levels of CA50 in stomach cancer and coloprocto - carcinoma were significantly higher than those in normal controls ($p < 0.001$). The levels of CA125 in ovary cancer and lung cancer were significantly higher than in normal controls ($p < 0.001$). The levels of CA199 in pancreatic carcinoma cancer was significantly higher than those in normal controls ($p < 0.001$). The levels of CA153 in breast cancer was significantly higher than those in normal controls ($p < 0.001$). The mean levels of CA50, CA125, CA199 and CA153 in 68 normal controls were 12.4 ± 3.9 U/ml, 14.3 ± 3.9 U/ml, 14.3 ± 10.5 U/ml, 10.0 ± 8.4 U/ml and 15.2 ± 7.5 U/ml respectively. Conclusion In present study of 672 cases, CA50 measurement seems to be most useful 1 for diagnosis of gastric and coloprocto - carcinoma, CA125 for ovarian cancer, CA199 for pancreatic cancer and CA153 for breast cancer ($p < 0.001$).

Key Words labeling immunoassay, CA50, CA125, CA199, CA153

人们熟知,恶性肿瘤诊断的三大支柱为:1. 图像诊断(DSA, MRI, X-CT, PET, SPECT, B超等);2. 细胞组织学诊断即临床病理诊断;3. 免疫化学(RIA, EIA, CLIA, ECLIA, TrFIA等),临床大部分恶性肿瘤主要靠影像诊断,定性诊断以活检为主,这样增加了病人的病重,给诊断增加困难,所以,大部分癌症患者失去了早期治疗的机会,而标记免疫分析(Labeling Immunoassay, LIA or Radioimmunoassay and alternative immunoassays)开辟了恶性肿瘤标记物测定的新时代,现综合672例CA系列恶性肿瘤诊断临床表达的价值,并探讨诊断和治疗的意义。

材 料 和 方 法

一、对象:1990年5月~2001年6月672例恶性肿瘤均业自我院住院病人,其中肝癌67例(男47,女20),年龄9个月~75岁,平均42.3岁;肺癌128例(男70,女58),年龄10~81岁,平均56.4岁;胰腺癌36例(男30,女6例),年龄40~57岁,平均48.1岁;胃癌271例(男175,女96),年龄18~78岁,

平均39.2岁;结直肠癌88例(男50,女38),年龄21~66岁,平均35.6岁;乳腺癌34例,年龄18~45岁,平均31.2岁;卵巢癌48例,年龄18~60岁,平均38.1岁。正常对照组68例(男34,女34),年龄18~59岁,平均35.2岁,均为健康体检者,与各病例组具有可比性。

二、材料:CA50,CA125,CA199和CA153分别由北京肿瘤研究所,美国SYNTRON BIORESEARCH INC.和天津德普公司提供,按说明书操作,结果分析采用上海原子核生产的SN695计数仪。CA50,CA125,CA199和CA153批内和批间CV分别为3.7%和8.1%,4.8%和10.1%,7.6%和12.3%以及8.1%和10.4%,回收率均介于95%~107%之间。

三、统计学处理:测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。

结 果

672例恶性肿瘤与68例正常对照组血清CA系列的测定结果见表1。

表1 正常对照组及恶性肿瘤血清CA系列的测定结果($\bar{x} \pm s$)

病 例	种 类		n	CA50 ($\bar{x} \pm s$)	CA125 ($\bar{x} \pm s$)	CA199 ($\bar{x} \pm s$)	CA153 ($\bar{x} \pm s$)
肝 癌			67	40.1 \pm 30.0 **	28.1 \pm 21.2 **	11.4 \pm 9.6	16.2 \pm 8.0
肺 癌			128	13.0 \pm 4.6	100.1 \pm 76.4 ***	12.1 \pm 8.8	40.3 \pm 18.1 **
胰 腺 癌			36	37.1 \pm 22.2 **	21.8 \pm 14.2 *	234.2 \pm 66.5 ***	17.1 \pm 9.1
胃 癌			271	60.6 \pm 40.1 ***	25.7 \pm 18.1 *	80.3 \pm 43.2 **	15.7 \pm 10.0
结 直 肠 癌			88	67.8 \pm 45.1 ***	44.4 \pm 36.1 **	60.1 \pm 35.8 **	20.8 \pm 14.8 *
卵 巢 癌			48	40.6 \pm 25.1 **	180.1 \pm 100.2 ***	15.4 \pm 11.2 *	47.1 \pm 16.4 **
乳 腺 癌			34	10.0 \pm 4.4	16.4 \pm 9.8	11.8 \pm 9.8	80.1 \pm 36.3 ***
正常对照组			68	12.4 \pm 3.9	14.3 \pm 10.5	10.0 \pm 8.4	15.2 \pm 7.5

注:与正常对照组比较 * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, $p > 0.05$

其次,我们发现恶性肿瘤转移病例血清CA50,CA125,CA199和CA153普遍较不转移明显增高,具有随着各种恶性肿瘤程度的增高肿瘤标记物水平明显增加,例如肺癌骨转移血清CA125明显较之不转移增加,乳腺癌骨转移血清CA125和CA199同时明显增高。

讨 论

目前恶性肿瘤的预防方法学推“三早”,即早发现、早诊断和早治疗。国外肿瘤标记物的分析主要采用于肿瘤的诊

断。为此,我们经过十年的努力,以 CA 系列为突破口,从而研究恶性肿瘤诊断临床表达的价值,探讨其早期论断治疗的临床意义。

CA50 由 Lindholm 从结肠癌直肠腺癌 Colo - 205 细胞株的一系列单克隆抗体中筛选出的一株抗原,对结、直肠癌细胞能强烈反应,为此,88 例结、直肠癌血清 CA50 高达 $67.8 \pm 45.1 \text{ U/ml}$ ($p < 0.001$),并且具有诊断肿瘤的广泛识别谱^[1],所以 67 例肝癌(血清 CA50 为 $40.1 \pm 30.0 \text{ U/ml}$, $p < 0.01$),36 例胰腺癌(血清 CA50 为 $37.1 \pm 22.2 \text{ U/ml}$, $p < 0.01$),48 例卵巢癌(血清 CA50 为 $40.6 \pm 25.1 \text{ U/ml}$, $p < 0.01$),而 128 例肺癌(血清 CA50 为 $13.0 \pm 4.6 \text{ U/ml}$)和 34 例乳腺癌(血清 CA50 为 $10.0 \pm 4.4 \text{ U/ml}$),仅少数病例增高外,与正常对照组无差异 ($p > 0.05$)。

CA125 系 Bast 等人于 1983 年用卵巢浆液性乳突囊腺癌细胞系 ovca433 免疫 BALB/c 小鼠经与骨髓瘤细胞系杂交得一株单克隆抗体,该抗体所识别的抗原为 CA125,卵巢及生殖系统肿瘤具有重要诊断价值,48 例卵巢癌血清 CA125 高达 $180.1 \pm 100.2 \text{ U/ml}$ ($p < 0.001$),恶性上皮细胞瘤血清 CA125 水平高于恶性生殖细胞瘤及性索 - 间质细胞瘤,CA125 在 、 期的阳性率为 98.1%,明显高于 、 期普 65.4%,浆液性囊腺癌低分化腺癌的灵敏度几乎 100%,术后症状缓解的病人血清 CA125 明显下降,复发时血清 CA125 明显上升^[2]。88 例结直肠癌为 $44.6 \pm 36.1 \text{ U/ml}$ ($p < 0.01$),67 例肝癌为 $28.1 \pm 21.2 \text{ U/ml}$ ($p < 0.01$),36 例胰腺癌为 $21.8 \pm 14.2 \text{ U/ml}$ ($p < 0.05$),271 例胃癌为 $25.7 \pm 18.1 \text{ U/ml}$ ($p < 0.05$),从而说明血清 CA125 的测定,对肺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌和胃癌的诊断也有很好的参考价值^[3],特别指出的是,巧克力囊肿,子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征,血清 CA125 甚至高达 200U/ml 以上,在临床上应与卵巢癌进行鉴别诊断。

临床上异位妊娠存活与否很难区分。为此,我们选择了 29 例确诊为异位妊娠患者进行研究,15 例异位妊娠流产组 CA125 为 $125.1 \pm 14.3 \text{ m/l}$,高于 14 例异位妊娠存活组 $29.8 \pm 14.8 \text{ m/l}$ 与 predanic 报道的基本一致,CA125 测定亦应用于肺癌诊断、治疗和预后的观察上,效果甚为明显^[4]。

CA199 中 Koprowski 等人于 1979 年用人结肠癌细胞株免疫 BALB/c 纯种小鼠并与骨髓瘤进行杂交得到一株单克隆抗体,该抗体识别的抗原为 CA199,36 例胰腺癌血清 CA199 高达 $234.2 \pm 66.5 \text{ U/ml}$ $p < 0.001$,应该可以单独作为胰、胆管肿瘤诊断标记物,少数胰腺炎的病人血清 CA199 可以轻度增高,一般血清 CA199 $< 100 \text{ U/ml}$,病情缓解后胰腺炎病人的血清 CA199 可以达到正常水平。阻塞性黄疸病人亦有类似情况,特别应该警惕血清 CA199 持续增高恶性肿瘤存在的可能性^[5]。88 例结直肠癌和 271 例胃癌血清 CA199 分别为 $60.1 \pm 35.8 \text{ U/ml}$ 和 $80.3 \pm 43.2 \text{ U/ml}$, p 均 < 0.01 。灵敏度为 50% 左右,如与 CEA、CA50 联合测定,可以提高结直肠癌和胃癌的阳性率。结直肠癌中以肠癌和粘液性腺癌为最高,血清 CA199 的平均水平为 100.3 U/ml ($n = 68$),乳头状腺癌和鳞癌较低,血清 CA199 的平均水平为 18.4 U/ml ($n = 14$),值得注意

的是,消化道出血可以出现血清 CA199 的轻度一过性增高,病情缓解后恢复正常水平。CA199 与 AFP 联合测定,肝癌的阳性率可以大为增加,文献报道阳性率为 85% 以上,Alexandrakis 等报道,CA199 不仅是监护病人复发的有效指标,而且 CA199 与 CA50 和 CEA 联合测定可以相互补充,大大提高胰腺腺癌的诊断正确率^[6]。

CA153 是一种与人类乳腺癌相关的抗原,对人类乳腺脂肪球膜上抗原具有特异性。主要存在于乳腺、卵巢和子宫内 膜中,癌变病人血清 CA153 增高,故是灵敏的肿瘤标记物之一^[7]。本文 34 例乳腺癌血清 CA153 为 $80.1 \pm 36.3 \text{ U/ml}$ $p < 0.001$,其中 5 例无意中扪及左或右乳房肿块,质地较硬,无任何不适感觉,然后在我院进行血清 CA153 检查,结果为 $78.5 \sim 121.4 \text{ U/ml}$,即进行左、右乳房根治术,术中发现左、右侧腋窝及锁骨上淋巴结转移,术后病理 5 例均为低分化腺癌,术后进行了放疗和化疗,出院时血清 CA153 为 $12.8 \sim 21.4 \text{ U/ml}$,出院后随访二年一般病情稳定,随访血清 CA153 属正常范围,其中 1 例病人因出现咳嗽,胸痛,呼吸困难再次入院,MRI 示:左肺转移,大量胸腔积液,血清 CA153 高达 135.6 U/ml ,经全力治疗,不久死亡。48 例卵巢癌为 $47.1 \pm 16.4 \text{ U/ml}$, $p < 0.01$,肺癌和结直肠癌和胃癌与正常对照组相差无几^[8]。

总之,我们认为 CA 系列是诊断肝癌和结直肠癌(CA50),卵巢癌(CA125),胰腺癌(CA199)及乳腺癌(CA153)等非常有价值的指标,深入地进行临床诊断研究,对提高临床的诊断治疗甚为有益,有待进一步推广。

参考文献

- [1]Makovitzky J, GtZe S. Immunohistochemical investigation with carbohydrate monoclonal antibodies in cystic fibrosis. *Anticancer Res* 2000; 20:5121
- [2]Toki T, Kubota J, Lu X, et al. Immunohistochemical analysis of CA125, CA19 - 9 and Ki - 67 in stage or endometriosis: positive correlation between serum CA125 level and endometriotic epithelial cell. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:771
- [3]Liu JW, Chen YM, Chao Y, et al. Continuous infusion cisplatin and etoposide chemotherapy for cancer of unknown primary site (CUPS) in taiwan, a region with a high prevalence of endemic viral infections, *Tpn J Clin Oncol* 1998; 28:431
- [4]Kimura Y, Fujjii T, Hamamoto K, et al. Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 62:676
- [5]Frebourg J, Bercoff E, Mnchon N, et al. The evaluation of CA199 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 62:2287
- [6]Watanabe M, Chigusa M, Takahashi H, et al. High level of CA19 - 9, CA50 and CEA - Produccible human cholangio carcinoma cell line Changes in the secretion ratios in vitro or in viro. *In Vitro Cell Dev Biol Aimm* 2000; 36: 104
- [7]Xu Y, Kimura. N, Yoshida R, et al. Immunohistochemical study of Muc1, Muc2 and human gastric mucin in breast carcinoma: relationship with prognostic factors. *Oncol Rep* 2001; 8:1177
- [8]Dupont WD, Parl FF. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258

(2002 年 3 月 28 日收稿)