

CA125 糖基化修饰有望突破卵巢癌诊断瓶颈

癌抗原 125 (CA125) 是目前应用最广泛的卵巢癌血清标志物。它在卵巢癌术前诊断以及监测随访中具有重要地位。但 CA125 诊断卵巢癌的特异性较低, 给临床决策带来诸多困扰, 也使患者承受不必要的精神负担。随着 CA125 分子结构及糖基化修饰研究的发展, 人们发现 CA125 分子因糖基化修饰不同而存在不同亚型, 利用这些 CA125 亚型的检测有助于提高卵巢癌诊断的特异性。

1 CA125 临床应用现状

血清 CA125 的异常升高主要出现在卵巢浆液性腺癌、内膜样腺癌等非黏液性卵巢癌患者。总体上, 约 82% 的卵巢癌患者血清 CA125 水平升高, 而早期卵巢癌患者中仅有约 50% 伴有血清 CA125 的升高。临床上, CA125 主要用于疑似卵巢癌 (盆腔肿块、腹水等) 的术前鉴别诊断。此外, 血清 CA125 水平能够很好的反应机体肿瘤负荷, 因此, 也是卵巢癌治疗后的主要监测随访指标之一。但由于特异性较低, CA125 并不适合用于普通人群的卵巢癌筛查。

除了 CA125, 目前已发现 HE4 等 50 余种其他卵巢癌血清标志物。但无论对于早期卵巢癌还是所有各期卵巢癌, CA125 仍是敏感性、准确性最高的血清标志物。除了单一的血清标志物, 人们还尝试联合多个指标, 或综合绝经状态、盆腔包块性质等指标以提高诊断准确性。

除了卵巢癌, 血清 CA125 水平在 6% 左右的子宫内膜异位症、盆腔炎、妊娠等妇产科良性疾病中显著升高, 在肝硬化、慢性活动性肝炎、急性心衰、结核病等内科疾病, 以及部分胰腺癌、肺癌、肝癌等其他系统癌症患者血清中升高也较明显。无论良性或恶性腹水、胸腔积液患者, 其血清 CA125 水平都会有异常升高。有些结核性腹膜炎患者血清 CA125 浓度可达 4000 U/mL 以上。

子宫内膜异位症是除盆腔炎以外, 引起血清 CA125 水平升高的最常见的妇科良性疾病。由于子宫内膜异位症在育龄期妇女有高达 15%~25% 的发病率, 并且常表现为附件包块和血清 CA125 水平升高, 因此, 对卵巢癌的诊断产生干扰。

CA125 在妊娠期妇女血清中有所升高。通常最高值出现在孕 10~11 周, 之后逐渐下降。在健康人群中, 约有 1% 的妇女 CA125 水平高于正常值。在部分健康妇女, 月经会引起血清 CA125 升高, 少数可达到 300 U/mL。因此, 临床评价 CA125 水平时还需考虑月经周期的影响。

有研究者对一家综合医疗中心的 191 例血清 CA125 水平异常升高的妇女进行分析, 发现 40% 是良性疾病, 26% 为非卵巢恶性肿瘤患者, 另外 14% 为健康妇女或不明原因的 CA125 升高, 而卵巢癌患者只占 20%。因此, 提高 CA125 诊断特异性, 对于改善卵巢癌术前诊断及人群筛查的准确性具有重要的应用价值。

2 CA125 糖链修饰差异使卵巢癌术前诊断更精准

CA125 最初由 Bast 等在 1981 年发现。他们利用浆液性卵巢癌 OVCA433 细胞株免疫 BALB/c 小鼠制备了单克隆抗体 OC125, 并将它所识别的抗原表位命名为 CA125。并且 CA125 分子主要的两个抗原表位, OC125 (group A) 和 M-11 (group B), 也位于 TRS 上。

CA125 分子在其 N 端含有大量的 N-糖基化位点。除此之外，整个 CA125 氨基酸序列都富含丝氨酸和苏氨酸，为 O-糖基化提供了丰富的潜在位点。糖基化修饰程度的不同明显影响 CA125 分子的分子质量。如宫颈黏液中的 CA125 分子质量可以达到 4000 ku，而卵巢组织来源的 CA125 分子质量只有 76 ku。卵巢癌来源 CA125 分子的 O-糖链可以长达 14 个糖苷；O-糖链主要可以分为两种类型：（1）单或双唾液酸化的 1 型核心结构。（2）含或不含岩藻糖或唾液酸结构的 2 型核心结构。胎盘来源的 CA125 分子中可以观察到 1 型核心结构和 6 型核心结构，但未观察到末端 N-乙酰葡萄糖胺。羊水来源的 CA125 分子含有大量 1 型核心结构。而 Tn 抗原只存在于卵巢癌来源的 CA125，基本不存在于羊水来源的 CA125。

蛋白糖基化状态改变在恶性肿瘤中是一种普遍现象。常见的糖基化修饰改变包括 N-糖链分支增加，平分型 N-糖链增加，O-糖基化障碍表现为 T 抗原、Tn 抗原增加等。利用这些差异，我们可能对肿瘤血清标志物进行进一步分型。

CA125 作为浆液性卵巢癌合成、分泌的主要糖蛋白之一，其糖基化修饰必然具有恶性肿瘤所特有的形式。研究发现卵巢癌来源的 CA125 携带更多的 Tn 抗原，却只有很低水平的平分型 N-糖链修饰。这些差异将有利于提高 CA125 诊断特异性，改善卵巢癌诊断的准确性。

3 Tn-CA125 在卵巢癌术前诊断中的应用

理论上卵巢癌来源的 CA125 相对于良性疾病来源的 CA125 携带更多的 Tn 抗原。徐从剑等的研究结果显示，卵巢癌患者血清中 Tn-CA125 含量明显高于良性妇科疾病患者(0.52 vs. 0.17)。利用 Tn-CA125 诊断卵巢癌，其 ROC 曲线下 AUC 值可以达到 0.86，远高于单纯 CA125 所得到的 0.70。但 Tn-CA125 只对血清 CA125 水平 >100 U/mL 的患者有价值，当 CA125 水平较低时，Tn-CA125 由于含量过低而无法被检测出。

4 Bisecting-CA125 有望用于卵巢癌筛查

平分型 N-糖链（Bisecting N-glycan）指 N-糖链的核心甘露糖以 β 1, 4-N-乙酰葡萄糖胺（N-acetylglucosamine, GluNAc）修饰而形成的结构。目前，已在肺癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤中发现，平分型 N-糖链修饰减少与肿瘤高转移性相关。由于 Bisecting-CA125 在健康妇女中高表达易于被检测，而随着肿瘤恶性程度的升高，其表达下降，因此，这一指标有望成为较为理想的卵巢癌筛查标志物。

综上所述，CA125 具有复杂的糖基化修饰形式。利用 CA125 糖基化修饰在良恶性疾病间的差异，我们有望寻找到更有应用价值的 CA125 亚型，以提高其诊断特异性，改善卵巢癌术前鉴别诊断的准确性及人群健康筛查的实用性。

来源：中国实用妇科与产科杂志

