

- [19] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [20] 王静. 血管内皮生长因子与肿瘤关系研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(4): 337-339.
- [21] 杨柳, 夏庆兰. 原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子与肿瘤坏死因子- α 的变化[J]. 中国基层医药, 2009, 16(2): 227-228.
- [22] Mattern J, Koomägi R, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma[J]. Br J Cancer, 1996, 73(7): 931-934.
- [23] 李墨农, 白岚, 周荣祥, 等. 金属硫蛋白与血管内皮生长因子在前

列腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国全科医学, 2009, 12(20): 1852-1853.

- [24] 朱辉, 贺春语, 王慧娟, 等. 乏氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子 C 及 CD44v6 在食管鳞癌中的表达及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2010, 13(7): 2203-2205.
- [25] 邓应彬, 朱烈烈. 肝细胞癌中血管内皮生长因子的表达与肿瘤进展的关系研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(36): 4083-4085.
- [26] 唐月汀, 焦晓阳. 血管内皮生长因子 C 在恶性肿瘤转移中的作用与临床研究[J]. 汕头大学医学院学报, 2012, 25(3): 176-178.

(收稿日期: 2013-04-03)

• 综 述 •

CA125 对卵巢癌患者免疫功能影响的研究进展*

宋桂瑜, 刘中娟 综述; 郭子建[△] 审校

(中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730)

关键词: 卵巢肿瘤; 免疫功能; CA 125

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2869-02

卵巢癌是恶性程度极高的妇科肿瘤, 是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一, 其病死率居女性生殖系统肿瘤的首位^[1]。近年来, 卵巢癌的发病率逐年上升。晚期(Ⅲ、Ⅳ期)卵巢癌患者 5 年存活率仅为 15%~20%^[2], 原因之一在于其不易被早期发现, 且手术和化疗后的复发率高。糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125) 对非黏液性卵巢上皮细胞癌的诊断和疗效评价具有很高的灵敏性, 但其特异性较差^[3]。已有大量研究证实, 血清 CA125 对卵巢癌的诊断、疗效评价及预后判断具有较高的应用价值。血清 CA125 的半衰期为 4.8 d, 且代谢很快, 因此, 所测即时结果可反映肿瘤的近期变化状态^[4]。最近发现 CA125 的受体在多种免疫细胞表面高表达, 另有研究表明高浓度 CA125 能抑制机体的细胞免疫功能^[5]。本文对 CA125 的研究现状及其与卵巢癌患者免疫抑制的相关性进行简要综述。

1 CA125 及其受体

1.1 CA125 的分子结构 CA125 是一种相对分子质量为 $200 \times 10^3 \sim 1\ 000 \times 10^3$ 的糖蛋白抗原, 它与上皮卵巢癌抗原有关, 又称卵巢相关抗原, 在胚胎发育过程中由体腔上皮细胞表达, 出生后即消失。在成人及胎儿卵巢上皮细胞中并未发现 CA125, 但在卵巢癌细胞中又重新出现^[6]。将人类卵巢浆液性囊腺癌细胞免疫接种家鼠或家兔, 通过淋巴细胞杂交而获得 CA125。2001 年, Yin 等^[7]克隆了 CA125 抗原分子, 并发现此氨基酸序列具有许多黏蛋白分子的特征, 是一种高相对分子质量的蛋白, 并将其命名为 CA125/MUC16。CA125 对卵巢癌具有一定的特异性, 80%~85% 的卵巢上皮肿瘤患者血清 CA125 浓度升高, 且其血清浓度的高低与病情变化密切相关^[8]。

目前, 关于 CA125 基因是位于 19p13.2, 还是位于 19q13.2 上仍有争议。Duffy 等^[3] 的研究发现: CA125 基因位于 19p13.2 上。CA125 抗原兼有膜结合型与游离型 2 种形态^[9]。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^[10]。对于 CA125 的分子结构至今尚未证实, 研究发现

CA125 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和苏氨酸, 其中, 富含大量丝氨酸和苏氨酸的 N-末端区域可能作为一个糖基化的连接区域, 而与 CA125 抗体结合的区域可能位于一段高度保守的 C 末端区域, 该区域由 21 个氨基酸组成^[11]。

1.2 CA125 受体 凝集素 9(Siglec-9) 已经确定为 CA125 的受体, 它主要表达在 30%~40% 的 CD16(pos)/CD56(dim) 自然杀伤(natural killer, NK) 细胞、20%~30% 的 B 细胞和 95% 的单核细胞中^[2], 从外周血中的免疫细胞和卵巢癌患者的腹腔液中均发现了 Siglec-9^[12]。机体对肿瘤的免疫杀伤作用在很大程度上是依靠一个在肿瘤与免疫细胞间形成的免疫突触来实现。研究表明, CA125 抑制免疫突触的形成是肿瘤细胞逃避免疫识别的有效机制^[13]。CA125 通过与免疫细胞表面表达的 Siglec-9 结合, 抑制了免疫突触的形成, 从而保护卵巢肿瘤细胞免遭免疫系统的攻击, 促进卵巢肿瘤细胞的转移和生长。

2 CA125 的免疫抑制机制

2.1 CA125 的表达 体内 CA125 普遍分布于胸膜、腹膜、心包、生殖道、子宫内层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某些炎症刺激时, 血清 CA125 水平显著升高^[14]。研究表明, CA125 是在细胞内合成并贮存, 因细胞间连接和基膜的阻挡作用不能入血。当组织发生恶性变时, 细胞内合成的 CA125 集中到细胞边缘, 使局部细胞膜去极化而转运出胞; 浸润性肿瘤细胞通过破坏细胞间的连接和基膜, 使 CA125 释放入血^[5]。CA125 通过上皮生长因子受体信号途径来进行释放和分泌。释放前 CA125 的丝氨酸和(或)苏氨酸磷酸化, 释放时去磷酸化。因此, 检测血清 CA125 浓度可为恶性肿瘤疾病的诊治提供重要依据^[15]。

2.2 CA125 对免疫细胞的作用 机体对肿瘤细胞的杀伤作用主要依靠细胞免疫, 因此, CA125 对免疫细胞的作用在机体抗肿瘤的过程中起着至关重要的作用。Siglec-9 是表达于 NK 细胞、B 细胞、单核细胞上 CA125 的受体, 卵巢肿瘤细胞通过 Siglec-9-CA125 的相互作用而逃避免疫系统的攻击^[10]。

* 基金项目: 卫生部医药科技发展研究中心专项课题(28-2-3)。 作者简介: 宋桂瑜(1989~), 女, 医学学士, 主要从事肿瘤标志物的研究工作, 现在中国医学科学院肿瘤医院检验科工作(邮编: 100730)。 [△] 通讯作者, E-mail: guozj@pumch.cn。

CA125 选择性结合免疫细胞, 主要与 CD16⁺/CD19⁺ 单核细胞结合^[16]。此外, 有实验表明, 2 个 CA125 分子经 Siglec-9 绑定在免疫细胞表面^[17]。最近的研究表明, CA125 可作为一种抗黏剂, 阻止肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用^[18]。研究表明, 类似其他黏蛋白, CA125 可通过一个合适的结合配体(如间皮素或 Siglec-9), 促进细胞的黏附。Siglec-9 是一种抑制性受体, 可抑制 T 细胞和 NK 细胞的功能。此外, 在患者腹腔液中也曾检出 Siglec-9, 这可能与卵巢癌的转移有关^[19]。

3 CA125 对卵巢癌患者免疫功能的影响

3.1 卵巢癌患者血清 CA125 浓度与免疫功能的关系 临床实验表明, 卵巢癌患者 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK⁺ 细胞的检出率均显著低于正常对照, 血清 CA125 浓度却显著高于正常对照 ($P < 0.01$), 如血清 CA125 浓度超过 35 U/mL 时, 其与卵巢癌转移存在密切关系^[20]。随着患者血清 CA125 浓度的升高, CD3⁺、CD4⁺ 和 NK⁺ 细胞的百分比逐渐减低, 并呈明显负相关^[21]。

3.2 卵巢癌患者的临床分期和转移与其血清 CA125 浓度、免疫状态的关系 随着卵巢癌患者临床分期的增加, 血清 CA125 的浓度逐渐增高, 有研究表明, I 期患者血清 CA125 浓度为 100 U/mL, II、III、IV 期 CA125 浓度分别为 141、233 和 290 U/mL, 外周血中 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、NK⁺ 细胞的百分比呈逐渐降低的变化, 其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[22]。研究发现, 在 45 例卵巢癌患者中, 有 21 例患者出现了远处器官转移, 24 例尚未发现转移, 肿瘤转移患者血清 CA125 浓度显著高于未转移患者 ($P < 0.05$); 而肿瘤转移患者的 CD3、CD4 和 NK⁺ 细胞检出率却显著低于未转移的患者 ($P < 0.05$)^[23]。

3.3 CA125 抑制对卵巢癌的治疗辅助 目前对卵巢癌的治疗并没有十分有效的措施, 尤其是对 CA125 高表达患者, 临床主要采取手术联合化疗的方法, 同时也采用中药治疗, 但效果不理想, 患者 5 年存活率仍很低^[24]。针对 CA125 对机体的免疫抑制作用, 可从以下几个方面去进一步探索: (1) 过滤去除体内 CA125, 同时结合常规肿瘤治疗措施; (2) 采用去糖基化物质对 CA125 进行处理, 降低 CA125 功能的发挥; (3) 人工制备 CA125 抗体, 中和过量 CA125, 从而抑制其功能的发挥等。鉴于 CA125 与机体免疫功能的密切关系, 从免疫方面来寻求卵巢癌治疗措施将是一个具有前景的途径。

4 小 结

虽然, 对 CA125 的分子结构及其对免疫细胞的作用机制尚不十分清楚, 但它仍是卵巢癌的有效肿瘤标记物。许多研究发现, 当患者血清 CA125 浓度显著增高时, 外周血 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK⁺ 细胞水平显著降低^[25]。所以, 对卵巢癌患者血清 CA125 水平和机体免疫状态的同步监测, 不仅可从多指标上综合评价卵巢癌的发生、发展规律, 而且还有助于卵巢癌的诊断、疾病进展的监控、治疗方案的制定、治疗反应的观察以及患者预后的估计等。

参考文献

[1] 尹莉莉, 杜叶平. CA125 与妇科肿瘤的相关研究进展[J]. 山西医药杂志: 上半月, 2012, 41(8): 781-782.
 [2] 谭云昌, 吕文静. 癌胚抗原与 CA125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. 实用医技杂志, 2008, 13(22): 3960-3961.
 [3] Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(5): 679-691.
 [4] Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, et al. Exploratory analysis of se-

rum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian Cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(2): 209-214.
 [5] 李卫鹏, 孙伟莉. CA125 临床应用研究进展[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1): 34-36.
 [6] 程海燕, 张彦娜. CA125 的最低水平与卵巢癌生物化学无进展时间以及预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(12): 692-697.
 [7] Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16[J]. J Biol Chem, 2001, 276(29): 27371-27375.
 [8] 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.
 [9] Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium; in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence[J]. Biol Reprod, 2008, 78(1): 134-142.
 [10] 张晓霞, 孙晓琦, 何津, 等. 应用基因芯片筛查差异表达基因在卵巢癌早期诊断研究中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(3): 207-209.
 [11] 沈铿, 郎景和. 卵巢上皮性癌诊断和治疗中应注意的问题[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(2): 65-68.
 [12] Kaneko SJ, Gerasimova T, Smith ST, et al. CA125 and UQCERS1 FISH studies of ovarian carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 29-36.
 [13] Gubbels JA, Felder M, Horibata S, et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells[J]. Mol Cancer, 2010, 9: 11-12.
 [14] Belisle JA, Gubbels JA, Raphael CA, et al. Peritoneal natural killer cells from epithelial ovarian cancer patients show an altered phenotype and bind to the tumour marker MUC16 (CA125)[J]. Immunology, 2007, 122(3): 418-429.
 [15] 卢晓平. CA125 血清水平对上皮性卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(12): 49-50.
 [16] 吕向华, 马伟杰. CA125 联合 TAM 检测对妇科肿瘤的的诊断价值分析[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(4): 2-3.
 [17] Ikehara Y, Ikehara SK, Paulson JC. Negative regulation of T cell receptor signaling by Siglec-7 (p70/AIRM) and Siglec-9[J]. J Biol Chem, 2004, 279(41): 43117-43125.
 [18] Patankar MS, Jing Y, Morrison JC, et al. Potent suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(3): 704-713.
 [19] 吴京, 林珊珊. 动态监测血清 CA125 对上皮性卵巢癌疗效及预后评估[J]. 河北医学, 2012, 18(10): 1374-1376.
 [20] 朱兰, 郎景和. 肿瘤标记物在妇科领域中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2002, 6(5): 301-303.
 [21] 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.
 [22] 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.
 [23] 王炳胜, 刘秀芳, 王丽玲, 等. 益气活血中药治疗晚期卵巢癌大量顽固性腹水[J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(9): 78-79.
 [24] 吴嘉涵, 鹿欣. 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.
 [25] 胡元晶, 李娜. 晚期卵巢癌化疗中 CA125 下降的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(18): 1062-1064.