

CA125 升高只考虑到卵巢癌，你就 OUT 了

来源：妇产时间

CA125 是大家非常熟悉的肿瘤标记物，现主要用于卵巢癌的辅助诊断和术后监测。为何 CA125 也在正常人中存在？为什么一般只有上皮性卵巢癌才出现 CA125 升高？CA125 的正常值是如何界定的？为何血 CA125 升高，又常在非恶性疾病和某些生理状况下出现？本文尝试回答这些问题。

CA125 的得名

如今 MD Anderson 癌症中心的大牛 Robert C Bast Jr，1980 年前后，刚刚结束专科医生培训，在波士顿开始了肿瘤科医生的职业生涯。

Bast 对一名病理类型为卵巢浆液性乳头状囊腺癌病人的癌组织进行了体外培养，通过杂交瘤技术获得了 166 种单克隆抗体，他依次编号为 OC 1—OC 166，OC 就是 Ovarian Cancer 的缩写。

筛查发现，第 125 号抗体（即 OC125）对卵巢癌细胞的敏感性和特异性都很高，是一种理想的检测卵巢癌细胞的单克隆抗体。

研究报告 1 发表在 1981 年高分 SCI《临床研究杂志》(Journal of Clinical Investigation) 上。随后，Bast 将 OC125 这种单抗所识别的细胞表面物质叫做「癌抗原 125」——CA125。

正常人体内的 CA125 在哪里？有何功能？

Bast 后来发现，健康人中，凡是由胚胎期体腔上皮发育而来的组织（卵巢表面上皮除外）基本都产生少量 CA125。此外，眼角膜和支气管粘膜上皮也分泌 CA125。

因此，在健康人中，血 CA125 维持于较低水平。CA125 也发挥一些生理功能。比如，它可作为细胞粘液的组分，参与润滑作用；也可作为机械屏障和粘附分子，抵御异物和感染 [3-5]。

CA125 升高，一般出现于上皮性卵巢癌患者

研究发现，CA125 在大多数病理类型为上皮性卵巢癌患者中升高；而在其他类型的卵巢癌中并不升高。为什么？

一个看似逻辑的解释是：正常的卵巢表面上皮可能本身就产生少量的 CA125，如果不发生癌性增生，表面上皮细胞数量少，血 CA125 就维持在一个较低的水平。但当卵巢表面上皮癌变，数量急剧增多，产生的 CA125 也相应增加。因此，卵巢癌病人血中 CA125 就出现了较高的水平。

可是前面已提到，与周边的腹膜相比，正常卵巢表面上皮并不产生 CA125，只不过，癌变之后，恶变的上皮会产生大量 CA125。原因若何？目前还不清楚。

但它至少告诉我们：与周边的浆膜和腹膜相比，尽管都由体腔上皮发育而成，正常的卵巢表面上皮，却属于一种分化相对不成熟的上皮。这种组织学上的不成熟性，可能是表面上皮成为卵巢上，最易癌变的成分的重要原因。

组织结构存在，必然伴随着功能。尽管卵巢表面上皮确切的生理功能还不清楚，但不成熟上皮的存在，本意肯定不是为了发生卵巢癌。一个可能的原因是：卵巢需要不断排卵，排卵造成的表面缺损又需要修复。保留这种相对不成熟的表面上皮，可能就是为了适应这种修复的需要。

总之，CA125 急剧升高，表明原本不能产生 CA125 的卵巢表面上皮，获得了产生 CA125 的能力。而这一能力的获得，则提示卵巢表面上皮可能发生了恶变。

其他类型的恶性肿瘤， CA125 升高大多由于胸腹膜受到累及

前面已提到，由胚胎期体腔上皮发育而来的上皮，大多都能产生 CA125。但是，一些并非由体腔上皮发育成的器官，其发生肿瘤（比如胰腺癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、甚至晚期的肺癌和肝癌）时，偶尔也观察到了 CA125 不同程度的升高。这是为什么？仔细分析这些病例，我们常可发现，这些病例都存在或多或少的腹膜、胸膜累及。

因此，多数情况下，可能并不是癌症本身导致了 CA125 升高（也有少部分肿瘤自身也产生 CA125），而是原发肿瘤播散转移，累及到腹膜、胸膜等组织——这些组织恶性增生，CA125 的产生增加。

非恶性肿瘤，为什么也会有 CA125 升高？

自从 CA125 用于辅助诊断卵巢癌开始，它也在不断地困扰着临床医生的诊断和决策。

最难鉴别的是子宫内膜异位症（以下简称内异症），也常伴有 CA125 升高。尽管内异症 CA125 水平一般有限（多在 200 U/ml 以内），但血值高于 1000 U/ml 的患者也时有报道。有一例 IV 期内异症，血 CA125 竟高达 7900 U/ml。其 CA125 升高的原因，考虑是散在的内异灶侵蚀和破坏了腹膜，大量 CA125 释放入血所致。一个证据就是，内异症血 CA125 水平与其改良 AFS 分期呈正相关，而这一分期也正好反映患者腹膜受侵犯和粘连的程度。

另外易混淆的疾病就是结核性胸腹膜炎和盆腔炎。其 CA125 升高的病理机制同样也可能是由于胸腹膜受到比较广泛的破坏导致。一位结核性腹膜炎患者，CA125 的血值竟高达 7988 U/ml，在通过系统地抗结核治疗后恢复正常。

其他疾病，如卵巢囊肿蒂扭转、大量腹水以及宫外孕等，同样可出现 CA125 升高，大多也是出于不同程度累及了腹膜的原因 8。

妊娠时和月经期，肝肾功能不良时，CA125 也会出现升高

早孕期 CA125 升高可能是因为 CA125 会在羊膜和胚胎的体腔上皮细胞中产生。

月经期，一些健康女性也出现血 CA125 升高。原因之一可能是因为经血逆流，刺激腹膜；另一方面也可能因为子宫内膜血窦开放，内膜表面的 CA125 入血。

正常分娩和剖宫产后也可出现 CA125 一过性升高，原因可能也和月经期相似。

在一些爆发性肝衰或肾衰的病例中，也观察到了 CA125 升高。据推测，这也可能与 CA125 在循环中清除减慢有关。但 CA125 确切的代谢机制，目前并不清楚。

CA125 多高才算高？其参考范围如何界定？

目前，临床多以 35IU/ml 为参考上限，也有机构以 65IU/ml 为临界值来鉴别良恶性卵巢肿瘤。

为何采用这两个数值？这就不得不提 Bast 在 1983 年发表在《新英格兰医学杂志》上的研究，该研究的两个结论一直沿用至今：1 确立 35IU/ml 作为临界值；2 上皮性卵巢癌患者，术后及化疗后，血 CA125 水平与肿瘤的复发和进展呈正相关。

经过将卵巢癌患者血 CA125 水平与健康人，良性疾病，非妇科肿瘤患者这三种不同人群进行比较发现，以 35IU/ml 为临界值，诊断卵巢癌敏感性是 82%；而以 65IU/ml 为临界值，敏感性为 74%，略下降，而对恶性肿瘤诊断的特异性大大增加，接近 100%。

为什么不以 65IU/ml 作为临界值，牺牲掉 8% 的敏感性，确保接近 100% 的特异性呢？或者，为什么不采用比 35IU/ml 更低的数值，大幅提高敏感性，以保证上皮性卵巢癌的检出呢？

要兼顾诊断卵巢癌复发是一个重要原因！

因为血值在 35IU/ml 以下的卵巢癌患者，即使复发，CT 及「二探」手术都很难有阳性发现——即无法诊断为「临床复发」。以 35 IU/ml 作临界值，既能指示卵巢癌临床复发，又能最大程度地保证卵巢癌的检出率，因此作为理想界值沿用至今。

随着影像学的发展、「二探手术」逐渐弃用，采用 35IU/ml 作为临界值是否合适，也是当前具有争议的话题。比如，PET-CT 就能在 CA125 水平未升至 35IU/ml，甚至只有 17.6 IU/ml 时发现复发病灶。

综上所述，CA125 升高可在很多良恶性疾病中或一些生理状态下出现，但是其升高机理是不一致的。卵巢癌 CA125 升高主要是由于恶变的卵巢上皮获得了分泌 CA125 的能力，大量的癌细胞产生过多的 CA125 所致；而良性疾病 CA125 升高的原因，则多是在病理状况下，破坏了本来就可产生 CA125 的正常组织（比如腹膜），CA125 入血所致。因此，前者血值一般较高，后者相对较低。另外，我们还应了解血 CA125 不同临界值的流行病学意义，这样，我们才不会在海量的临床数据中迷失方向。

