

糖类抗原 19-9 在膀胱癌患者 尿液中异常表达

陆 云 袁 鲲 邓守真 林祥通 张元芳

(复旦大学附属华山医院 上海 200040)

摘要 通过检测膀胱癌患者尿液中糖类抗原 19-9(CA19-9)的含量,分析并评估其对诊断膀胱癌的临床价值。用全自动化学荧光系统检测膀胱癌患者(30例),泌尿系统常见良性疾病(53例)、恶性疾病(22例)和其它系统恶性肿瘤(35例)患者以及30例为既往无各系统恶性肿瘤和泌尿系统病史的志愿者(对照组)尿液中 CA19-9 含量。结果显示,膀胱癌组 CA19-9 含量水平为 $159.0 \pm 128.0 \text{ U/mL}$ 。对照组的尿 CA19-9 含量水平为 $12.4 \pm 8.4 \text{ U/mL}$ 。以对照组均值 $\pm 1.96SD$ 为临界点,即大于 28.9 U/mL 为阳性。膀胱移行细胞癌诊断灵敏度 86.7%、特异性 68.2%。膀胱癌组与对照组的尿 CA19-9 含量差异有显著统计意义($P < 0.001$),与其它各组差异也有显著统计意义($P < 0.001$)。良性泌尿系统疾病组尿 CA19-9 含量水平为 $53.9 \pm 77.9 \text{ U/mL}$,明显高于对照组($P = 0.001$),但与泌尿系统其它恶性肿瘤组和其它系统恶性肿瘤组之间差别无显著意义。

关键词 膀胱癌,糖类抗原 19-9,肿瘤标记物

中图分类号 R730.3, R737.14, R446.12

糖类抗原 19-9(CA19-9)是属于 Lewis 血型抗原,现广泛用于消化道肿瘤诊断、随访、预后疗效判断。文献[1]近来有报道在尿路上皮肿瘤患者的血、尿中也有异常升高。本文通过检测膀胱癌和其它疾患(各种常见泌尿系统良、恶性疾病和其它系统恶性肿瘤)患者尿中 CA19-9 含量。初步评估 CA19-9 作为一种肿瘤标记物诊断膀胱移行细胞癌(TCC)的临床实用指标。

1 材料和方法

1.1 临床资料

膀胱癌患者 30 例(男性 23 例、女性 7 例,年龄 67.3 ± 1.5 岁)均经膀胱镜活检和/或术后病理确诊为膀胱移行细胞癌(TCC)。病理按 WHO 标准分级。泌尿系统常见良性(53 例)、恶性(22 例)疾病(除 TCC 外)和其它系统恶性肿瘤患者(35 例)以及 30 例为既往无各系统恶性肿瘤和泌尿系统病史的志愿者(对照组)。

1.2 仪器试剂

采用 Chiron Diagnostic Corporation 出品的 ACS 180SE Automated Chemiluminescence system (自动化学荧光系统),按照 Chiron 公司提供血清 CA19-9 试剂盒要求检测尿中 CA19-9 含量。

1.3 测定方法

所有尿液标本检测均在接受手术前或行膀胱镜活检后 5—7d 采集,采样期间未接受放、化

疗及免疫治疗,肉眼血尿未排除,标本 pH 调至 7.0,采样后 3h 内上机测定。隔夜和冻结标本均不采用。

1.4 数据处理

采用 SPSS 9.0 统计软件进行统计分析。

2 结果

(1) 不同疾病组患者尿 CA19-9 测定值显示 膀胱癌组与对照组尿 CA19-9 测定值差异有显著统计意义,与其它各组差异也有显著统计意义(见表 1)。

表 1 不同疾病组患者尿 CA19-9 测定值

Table 1 The urine CA19-9 level in the group of different diseases				(U/mL)
组别 Groups	例数 Cases	平均值 $\bar{X}$	标准差 SD	范围 Range
膀胱癌组 Bladder cancer group	30	159.0	218.0	9.8—984.0
良性泌尿系统疾病组 Benign urological diseases	53	53.9	77.9	1.0—336.0
泌尿系统恶性肿瘤组 Malignant urological diseases	22	26.1	33.9	2.3—137.0
其它系统恶性肿瘤组 Malignant diseases from other systems	35	63.2	109.3	4.1—412.0
对照组 Control group	30	12.4	8.2	1.5—34.2

(2) 以对照组均值 $\pm 1.96SD$ 为阳性临界点,各疾病组特异性的比较表明 :胃癌在各种疾病中假阳性率最高达 83.3% (5/6),其次为尿石症 57.1% (8/14)、肺癌 50.0% (2/4)、肾癌 44.4% (4/9)、BPH38.9% (7/18)、尿路感染 33.3% (3/9) 等。假阳性率最低为对照组 3.0% (1/30)。另外,病例数较少的乳腺癌(3 例)、结直肠癌(2 例)、食管癌(2 例)、肾盂癌(3 例)、阴茎癌(2 例)均无假阳性。

3 讨论

CA19-9 是单克隆抗体 116NS19-9 所识别的一种糖类抗原,最早从结、直肠癌组织中提取。CA19-9 单抗识别的糖抗原决定簇已被确定为 slea,即唾液酰基化 Lewisa 抗体。Lewisa 基因阳性个体的各种生理性分泌物(唾液、支气管分泌物、胃液、胰液和胆汁)中都有一定程度的 CA19-9 排泌^[2]。健康人血清 CA19-9 浓度很低。此抗原在多种腺癌和移行细胞癌中都可表达,与胃肠道肿瘤尤其是胰腺癌关系密切。现主要用于消化系统恶性肿瘤的血清学诊断、疗效预后判断和随访监测指标之一。

CA19-9 在尿路移行细胞癌(TCC)病人尿液中也有异常升高^[3]。尿中 CA19-9 的来源尚不能确定,有发现存在于前列腺导管和精液中,也有可能来自尿路上皮和肾脏,在正常肾近曲小管和肾盂尿路上皮细胞的胞浆和细胞表面都有 CA19-9 表达^[4]。正常尿路上皮少量分泌的 CA19-9 对尿低 PH 环境有保护作用。当尿路上皮恶变造成的无氧糖酵解和乳酸积聚增加时,CA19-9 分泌量保护性地增加^[4]。尿路上皮癌变时,肿瘤组织中 slea 和血尿中 CA19-9 水平升高与 Le 酶和(或)Se 酶激活导致前体 Lec 糖基化途经转移有关,但目前研究还不多。Tizzani 等^[5]发现,尿 CA19-9 测定可用于诊断膀胱癌,敏感性达到 71.6%,特异性也已达到 91.6%,尿 CA19-9 水平随肿瘤分级升高而增加。Noto 等^[6]发现,TCC 病人的尿中 CA19-9 水平升高且敏感性优于细胞学检查,适用于低分级肿瘤的诊断。在浅表性肿瘤组织中的阳性表达率较高。

膀胱移行细胞癌(TCC)是较常见的泌尿系统恶性肿瘤。目前,膀胱镜检查及必要的病理活检仍是诊断膀胱癌的标准方法。初步研究显示:膀胱癌组 CA19 - 9 含量水平为 $159.0 \pm 128.0\text{U/mL}$,对照组的尿 CA199 含量水平为 $12.4 \pm 8.4\text{U/mL}$,以对照组均值 $\pm 1.96SD$ 为临界点,即大于 28.9U/mL 为阳性。膀胱移行细胞癌诊断灵敏度 86.7%、特异性 68.2%。TCC 患者尿中 CA19 - 9 水平明显高于良性泌尿系统疾病组、其它泌尿系统恶性肿瘤组和其它系统恶性肿瘤组。但各组数据的离散程度较大,说明尿 CA19 - 9 含量受到多种因素的影响,各组样本量也有不小差异。膀胱癌组患者的平均年龄及男/女比例均高于其它各组,可能带来一定影响。若以 3 倍阳性临界点即 86.7U/mL 为界,21 例阳性数中有 16 例 $>86.7\text{U/mL}$ 。其中 3 例胰腺癌患者尿中 CA19 - 9 含量均 $>86.7\text{U/mL}$,同时检测此 3 例胰腺癌患者血清 CA19 - 9 含量分别为 235、43.3、354 U/mL , (正常 $<37\text{U/mL}$) 另 3 例胰腺癌患者尿中 CA19 - 9 含量在 $28.9 - 86.7\text{U/mL}$ 之间,血清 CA19 - 9 含量分别为 9.3、24.1、20.5 U/mL 。初步表明 胰腺癌患者血清和尿液中 CA19 - 9 水平有一定相关的可能性。肉眼血尿是膀胱癌最常见的症状之一,这类患者的上皮组织破坏较严重造成抗原脱落增加,但与镜下血尿者差异无统计意义。尿中细胞表面及脱落的抗原也有可能产生一定的干扰。假阳性率过高是膀胱癌尿肿瘤标记物应用的主要障碍之一。尿路上皮在尿石症、尿路感染和 BPH 时的病理、生理的改变,都有可能造成合成分泌增加。

综上所述,尿 CA19 - 9 含量测定可作为一种非侵入性的膀胱癌辅助诊断工具,而非取代膀胱镜检的诊断方法。应根据受检者的具体情况,并发疾病和症状,提高诊断可靠性。对尿 CA19 - 9 水平明显升高者有助于考虑进行膀胱镜检的必要性。因其操作方法相对简便、易行,但在临床应用中需考虑各种因素的影响。

参 考 文 献

1 Fouad M, Khallaf E. JR Coll Surg Edinb, 1994, **39**(4) 246—248
2 Lamerz R. Ann Oncol, 1999, **10**(Suppl 4) 145—149
3 Arkinson B F, Ernser C S, Herlyn M, *et al.* Cancer Res, 1982, **42** 4820—4823
4 Ohshio G, Ogawa K, Kudo H, *et al.* Urol Int, 1990, **45**(1) 1—3
5 Tizzani A, Cassetta G, Cicigoi A, *et al.* Int J Bilo Markers, 1987, **2**(2) 121—124
6 Noto - K, Fujime M, Isobe H, *et al.* Nippon - Hinyokika - Gakkai - Zasshi, 1997, **88**(3) 406—413

Study on the abnormal expression of carbohydrate antigen 19 - 9
in the urine samples of the patients with bladder cancer

LU Yun YUAN Kun DENG Shouzhen LIN Xiangtong ZHANG Yuanfang
(Huanshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040)

Abstract

To investigate the levels of carbohydrate antigen 19 - 9 in the urine samples of the patients with bladder cancer and to evaluate its clinical diapnostic value. Urine samples were taken from 30 patients with bladder cancer, 53 with benign, 22 with malignant urological diseases and 35 with malignant tumors from other systems, together with 30 normal subjects which have no any history of cancer.

ers or other urological diseases. CA19 - 9 was assayed by Chiron Diagnostic Corporation ACS : 180SE. The CA19 - 9 level of the group with bladder cancer was $159.0 \pm 128.0 \text{ U/mL}$, while that of the group of control was $12.4 \pm 8.4 \text{ U/mL}$. The critical points were determined as the mean value of the group of control $\pm 1.96SD$, then $>28.9 \text{ U/mL}$ was considered as positive. The diagnostic sensitivity for bladder TCC were 86.7% and specificity were 68.2%. CA19 - 9 level in the bladder cancer group was significantly different from that of control group ($P < 0.001$), and also different from those of other groups. The urine CA19 - 9 level in the group of benign urological diseases was $53.9 \pm 77.9\%$, significantly higher than that of control ($P = 0.001$), but not significantly different from those of the group of other urological cancers and other systems cancers. Preliminary study indicates that CA19 - 9 urine samples study is a non - invasive auxiliary index for the clinical diagnosis of bladder cancer. The method is simple and useful. But the interference from other benign and malignant diseases as well as gene - types should be considered in clinical practice.

Key words Bladder cancer, Carbohydrate antigen 19 - 9, Tumor marker

CLC R730.3, R737.14, R446.12