

非肿瘤患者血浆中肿瘤标志物升高的研究进展

吕 杨

(中国人民解放军第一八七医院检验科,海南 海口 571159)

【摘要】 肿瘤标志物在健康人群中的血浆浓度非常低,其检测多用于肿瘤患者的诊断、治疗监测以及预后判断。在临床应用过程中发现,非肿瘤患者血浆中的肿瘤标志物可由于检测的方法学、特定的生理及病理过程等多种原因而升高,给临床诊疗造成困惑。本文系统回顾了多种临床常用的肿瘤标志物在非肿瘤状态下的升高情况,以便更好地理解各肿瘤标志物的特性,帮助正确解释和使用这些标志物的检测结果。

【关键词】 肿瘤标志物;非肿瘤患者;假阳性;

【中图分类号】 R73-3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2012)23-114-05

肿瘤标志物是一组在健康人群血浆或血清中浓度非常低的性质各异的分子。在肿瘤患者中,其血浆浓度因为多种原因上升,包括细胞内外交换的增加、细胞坏死或过度表达而释放,以及分泌某种特定的蛋白。监测血浆或其他体液中肿瘤标志物的浓度,可用于肿瘤的筛查、诊断和预后。虽然目前的主流观点认为其主要的价值在于对确诊的肿瘤患者的治疗进行监测和对肿瘤复发进行早期诊断,但是在实际的临床应用,对肿瘤的筛查也是一个重要的应用方面。

1 甲胎蛋白

甲胎蛋白来源于卵黄囊、未分化肝细胞和胎儿胃肠道。70%~95%的原发性肝癌患者的甲胎蛋白升高,越是晚期,其含量越高。在健康怀孕的母亲体内其浓度可以达到250 μg/L。婴儿出生后,母亲体内的浓度迅速下降,其半衰期为3~7 d。甲胎蛋白在新生儿体内浓度非常高,据报道在脐带血中其平均浓度达到41 000 μg/L,怀孕34周出生的婴儿的平均浓度为400 000 μg/L,在足月妊娠婴儿的浓度为35 000 μg/L,但在出生后的最初几个月内就会降到成人的生理水平^[1]。

成人甲胎蛋白浓度的增加与患者的肝脏功能失调相关^[2],例如:(1)进行性肝坏死、炎症或再生,如病毒(肝炎病毒A、B、C及巨细胞病毒)引起的急性肝炎;(2)各种原因引起的急性肝衰竭(扑热息痛过量,自身免疫性肝炎,Wilson's病,特异性药物反应,缺血性肝炎)。36%的患者其浓度将超过20 μg/L,某些患者甚至超过参考上限的180倍;(3)各种原因引起的慢性肝炎,如病毒、自身免疫、毒物、肝硬化或肝脓肿,可超过参考上限10倍^[3]。甲胎蛋白浓度的升高还见于各种药物治疗导致的肝脏中毒,如睾丸癌的化疗,接受麻醉或抗癫痫治疗^[1]。

I型遗传性酪氨酸血症中可以观察到其值超过参考上限140倍,71%的患者表现为超过参考上限2倍。共济失调毛细血管扩张可导致超过上限的50倍^[1,4]。

2 CA125

CA125抗原是一个高分子量的糖蛋白,表达于副中肾管和间皮来源的器官。正常人的卵巢上皮表面不表达CA125,但在上皮来源的非黏液性卵巢肿瘤中CA125表达率很高,并可在血清中检测到。除卵巢癌患者外,CA125升高还见于子宫内膜癌、乳房癌、胃肠道癌和其他恶性肿瘤。各种恶性肿瘤引起的腹水也可见CA125升高。虽然CA125是非特异性指标,但却是迄今为止用于监测卵巢癌患者治疗效果、观察疾病发展的最重要指标。

CA125假阳性的一个主要原因是体液的渗出和滞留。在良性渗出中,CA125浓度可以达到决定值的100倍,平均在上限的5~6倍^[5]。有腹水的肝炎患者中有上述情况,而无腹水者中仅10%超过参考上限。明显的上升还见于严重的甲状腺机能减退,尤其是伴渗出的^[6]良性卵巢疾病中,CA125的浓度可以上升至参考上限的2至3倍^[7],在麦格综合征患者中其浓度可以上升到决定值的50倍^[1]。

充血性心衰中,也可见CA125浓度的明显上升,其情况的严重程度和脑钠肽的浓度相关。在心衰I、II级患者中没有假阳性,III级患者其值接近参考上限的两倍,IV级则是上限的7倍^[8]。月经周期中,5%的女性其浓度将增加,但其值不超过参考上限的2倍。月经周期中,月经期间的假阳性为5.5%,卵泡期和黄体期的假阳性率则<2%^[1]。因为CA15-3的假阳性率在月经周期的分布情况与CA125完全不同,如需同时测定这两个项目,很难根据月经周期的情况推荐一

作者简介:吕 杨(1979—),男,重庆市人,主管技师,硕士。

个合适的抽血时间。

肾衰患者中,未透析者17%CA125抗原浓度上升,接受透析的不到10%上升。并且都是中度上升:前者上升到参考上限的5倍,后者上升到2倍^[9]。在肺疾病中也见到此标志物浓度的上升,包括活动性肺结核,可上升到决定值的4倍,在慢性阻塞性肺病、肺炎、间质性肺炎和系统性红斑狼疮中,平均浓度上升超过两倍^[10]。在怀孕期间,此标志物浓度在妊娠10周后上升并保持至怀孕结束,其浓度为参考值的2倍。

3 CA 15-3抗原

CA 15-3抗原属于唾液酸化的糖蛋白亚类,又称多肽性上皮黏蛋白(PEM)。正常情况下,此抗原只存在于腺体细胞腔分泌物中,不出现在血循环中。当细胞恶变时,基底膜通透性增强,PEM可在血清中被检出。其测定主要用于乳腺癌患者治疗后再复发的早期发现和监测乳腺癌转移患者对治疗的反应性。

无恶性肿瘤时,维生素B₁₂缺乏和大红细胞症中,CA 15-3升高可超过参考上限10倍^[11]。这些具有高浓度CA 15-3的患者,其维生素B₁₂具有低浓度,同时乳酸脱氢酶具有高浓度。22%的炎性肌病患者,其CA 15-3超过参考上限^[12]。在CA 15-3升高者中,11%有肝硬化,6%有除肝硬化外的其他肝脏疾病。在另一项研究中,观察到免疫球蛋白A升高超过参考上限的患者中出现了CA 15-3浓度的升高。肺间质性疾病中,CA 15-3升高超过上限10倍;肺的胶原性疾病中升高超过2倍。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗时CA 15-3可上升两倍,治疗结束后者回落到正常水平。

系统性硬化病患者中14%的假阳性与高浓度的C反应蛋白和抗核抗体相关,并与膝关节受损相关。CA 15-3升高也见于卵巢囊肿。多肌炎中,可以达到参考上限的5倍。月经周期中,7%的女性CA 15-3会升高超过参考上限2倍。在生理周期不同时间其超过参考上限的升高的百分率对应于月经期、卵泡期、排卵前期和黄体期分别为3%、7%、6%和6%。在肾衰时,不同的研究间结果不一致。在胃肠疾病包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、胰腺炎、肝炎、肝硬化和胆囊炎时,可以升高到参考上限的两倍^[1]。

4 CA19-9

CA19-9是一个分子量为10 KD的黏蛋白抗原,为Lewis A血型决定簇的半抗原,许多黏膜细胞含有这种成分。3%~7%的人群为Lewis阴性血型结构,不表达含CA19-9决定簇的黏蛋白。此黏蛋白出现在胎儿的胃、肠和胰腺上皮组织中。成人组织如肝、肺和胰腺也可含有低浓度的该种黏蛋白。其测定有助于胰腺癌的鉴别诊断和病情监测。

由于黏蛋白主要从肝脏清除,肝胆疾病通常导致

假阳性,特别是出现黄疸时。肝硬化患者中20%~25%会超过参考上限^[13]。慢性肝炎患者中这个数字仅仅10%;肝外阻塞性黄疸中为54%,其中34%增加的浓度超过参考上限的两倍,11.5%超过上限的10倍。在急性胆囊炎中,假阳性高到71%。故肝胆疾病中CA19-9可能非常高。在胆管结石伴胆管炎的病例中,CA19-9的浓度可超过参考上限1 000倍。除了胆道的良性疾病,胆囊炎是引起CA19-9升高的另一个因素。这表明肝和胆道在代谢与消除CA19-9抗原中的具有相应的作用。

在急性及慢性胰腺炎中也观察到CA19-9升高超过参考上限,推测可能与胆管相关。有报道在急性胰腺炎中88%会升高超过上限,慢性胰腺炎为5%。而另一项报道则表明40%的急性胰腺炎中有升高。另外,还有学者观察到在代谢失调的糖尿病中此肿瘤标志物的升高^[1]。

肺良性疾病中也发现CA19-9升高,不同良性疾病中假阳性的比例各不相同,其中结核为52%,支气管扩张为59%,特发性肺纤维化为81%。不同地区囊肿和假性囊肿患者中也有CA19-9的升高。透析治疗的肾衰患者有6%此标志物升高,胃溃疡患者中有9%升高。另外还见于子宫内膜异位和类风湿性疾病以及大量饮茶。

在最近的一项研究中,Stieber等^[14]报道在良性的胃肠道疾病中其升高超过医学决定水平上限的10倍,包括肝硬化、克隆氏病、胃炎和胆囊炎。一例甲状腺功能减退患者有1.5倍的轻度升高,用甲状腺素治疗后恢复正常水平。

5 CA72-4

CA72-4是一个高分子量黏蛋白,为用肿瘤细胞72相关的单克隆抗体B72.3和cc49识别的糖蛋白。此两种单克隆抗体与以下组织反应:乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、上皮性卵巢癌、子宫内膜癌、胰腺癌、胃癌及其他种类的癌。可与胎儿组织如结肠、胃和食管反应,但与正常的成人组织无反应。主要用于胃癌和卵巢癌的辅助治疗监测。

良性疾病中,5%的孕妇的CA72-4超过参考上限的两倍。胃肠道或心脏良性疾病患者中5%超过上限,4%的肝脏患者,6%的肺部疾病(尤其是肺炎为9%),10%的良性妇科疾病(尤其是卵巢囊肿为25%)超过参考上限,多数超过参考上限的患者与类风湿性疾病相关。胰腺炎患者中3%~7%超过参考上限。Balaban等^[15]发现50%的家族性地中海热患者其CA72-4超过参考上限。同时此群患者与健康个体的CA72-4浓度间也存在显著的区别。心包渗出患者用布洛芬治疗时,CA72-4浓度升高可超过参考上限10

倍,治疗结束后则下降^[1]。

6 癌胚抗原

癌胚抗原(CEA)是属于免疫球蛋白家族的高分子量糖蛋白类,属于癌胚胎性抗原,只在胚胎期产生,主要来源于胎儿的胃、肠道和血液。在正常成人的肠道、胰腺和肝组织中也有少量存在,出生后,CEA的形成被抑制,因此,在正常成人的血液中CEA很难测出。其测定主要用于指导结肠癌治疗及随访。

此抗原表达于多种器官,包括胃、大肠、胰腺和肺。这些器官的炎症或坏死将释放可观数量的癌胚抗原使得其浓度超过参考上限。此肿瘤标志物浓度的增高已经报道于胰腺炎、憩室炎、胃溃疡,在这些疾病中CEA的浓度可以达到参考上限的4~5倍^[6]。在炎症性肠病中,其假阳性增高根据病情严重程度其最大值可以达到参考值上限的4~8倍。由细菌、真菌和结核^[17]等不同微生物引起的肺炎中,CEA的浓度可以增高2至3倍。在慢性肺阻塞性疾病和特发性肺纤维化中也报道其升高。

CEA升高见于影响其代谢和消除的器官的疾病,如肝和肾。肾衰的患者中其浓度相应升高,并与肌酐的浓度相关^[9],同时血液透析的患者比非透析患者有更高假阳性率(分别为47%和30%)和更高的CEA浓度(分别为参考上限的5倍和3倍)。另一个与CEA代谢相关的器官是肝脏:爆发型肝炎患者CEA的浓度上升了4倍;梗阻性黄疸中升高了两倍。在良性肿瘤、硬化性胆管炎、胆总管囊肿中也升高到20 μg/L左右,最大的值出现于胆总管囊肿中。肝硬化患者中升高比例为38%,其中Child Pugh评级为B和C的有42%升高,而评级为A的有28%升高。7%的附件包块患者有CEA升高。在甲状腺机能减退者中也有CEA浓度的升高同时有甲状腺素浓度的降低。

7 CYFRA 21-1抗原

CYFRA21-1抗原由BM19.21和KS19.1抗体识别的细胞角蛋白19的片段组成。主要用于监测非小细胞肺癌(NSCLC)及横纹肌浸润性膀胱癌的病程。

在良性肺疾病中,其最大升高见于肺间质纤维化^[18],可超过上限50%。在与胶原性疾病相关的肺纤维化中,30%超过参考值上限。在结核或慢性阻塞性肺疾病中此标志物也可能上升到参考值的2~3倍,甚至上升至决定值的3倍。在肺疾病患者中,放射性肺炎患者CYFRA 21-1抗原浓度可以超过参考上限。在透析治疗的肾衰患者中,腹膜透析的73%都超过参考值上限,而血液透析的为57%^[19]。此抗原浓度的升高还见于糖尿病性肾病、胸膜良性渗出、肾衰以及肝硬化(其浓度可超过决定值的2~3倍)。最近的研究报告称布洛芬治疗的心包渗出患者其浓度可上升到

参考值的2倍。

8 鳞状细胞癌抗原

鳞状细胞癌抗原(SCC)是属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的一种上皮糖蛋白。已知有两种亚型,SCC-1和SCC-2。这些分子合成于鳞状组织,包括子宫颈、阴道、外阴、食管、皮肤和肺。所以这些组织的疾病可导致其浓度的升高。阻塞性肺疾病中,假阳性率在15%到40%,最大值接近参考值上限的10倍。有65%的肺结核患者其浓度超过上限,非赘生物性胸膜渗出患者其浓度在参考上限的4~5倍。在4%的睡眠呼吸暂停综合征患者有增加^[1]。

在皮肤疾病中,SCC浓度升高的包括牛皮癣、湿疹、天疱疮、表皮炎、红皮病、特应性皮炎。另外,在这些疾病中多数存在SCC抗原浓度与受损皮肤面积间的相关性。升高的最大值可达到医学决定水平的10倍^[20]。

SCC通过肾脏进行消除,故肾脏疾病患者的SCC浓度会升高。43%~47%未透析的慢性肾衰患者其SCC浓度会超过医学决定限(其平均浓度接近2倍参考上限),最大值在界限的7到10倍,透析患者的比例则上升到72%~77%。假阳性的比例因透析使用的膜的类型不同而从98%(纤维素膜)到76%(合成膜),纤维素膜透析后浓度有轻微上升,合成膜则下降。当肾小球滤过率低于40 ml/min时据报导SCC浓度上升^[9]。5%~20%良性子宫疾病的患者其SCC浓度可以超过参考上限。某些研究指出升高浓度的比例为11%~20%,另外一些研究则认为这些值是生理性的。

肝硬化、慢性肝炎、酒精性肝炎和脂肪肝中,SCC浓度超过参考上限的10%~15%,有的超过临界值的3倍。SCC超过参考上限的肝硬化患者中5%有肾功能失调。Biasiolo等^[21]报导在33%慢性肝炎患者中SCC-1抗原浓度超过参考上限。

9 前列腺特异性抗原

前列腺特异性抗原属于糖蛋白,具有丝氨酸蛋白酶的作用。主要由前列腺合成并分泌至精液,其功能是使精液液化。其测定主要用于监测前列腺癌患者或接受激素治疗患者的病情及疗效。放疗、激素治疗或外科手术切除前列腺后,前列腺特异性抗原快速下降到可测水平以下,提示疗效好。无肿瘤时,急性前列腺炎和良性前列腺增生是引起PSA浓度增高的主要原因。在急性前列腺炎中可见较大程度的增加,故必须等此过程结束再进行检测。

在良性前列腺增生中,25%~50%的个体PSA浓度超过4 μg/L,在急性尿潴留和尿路感染中尤其高。不同的PSA片段浓度,包括游离PSA和结合PSA(与α抗凝乳蛋白酶相结合的PSA)在良性前列腺增生

中都升高。PSA片段浓度在此疾病中的升高与PSA相平行,故使用游离PSA/总PSA的比值来判断比使用单个数值更准确。

血液透析对PSA和游离PSA浓度的影响都不十分清楚。Douville等^[22]表明透析对PSA的浓度没有影响,但会增加游离PSA浓度。另外,Horinaga等^[23]发现透析会降低PSA浓度,但Tzanakis等^[24]发现低通量膜不会消除PSA,因此,血液透析将会增加其浓度。结论是,在透析患者中,当PSA的浓度用于筛查前列腺癌时,如果用低通量的膜透析则只能使用游离PSA/PSA比例。

前列腺特异性抗原也存在于尿道旁和肛门旁腺体、乳腺组织。Filella等^[25]观察到羊水和母乳喂养的母亲乳汁中,和非母乳喂养者乳腺分泌物、乳腺囊肿、肺炎患者进行支气管肺泡灌洗液中都有PSA。除外乳腺癌,在包括从结肠癌到肾癌的不同肿瘤中都在组织水平观察到了PSA。

10 绒毛膜促性腺激素(β 链)

绒毛膜促性腺激素是一个由 α 、 β 两个亚单位构成的激素。 α 亚单位也见于其他垂体激素,而 β 亚单位提供其特异性功能。 β -hCG由胎盘滋养细胞组织大量合成,少量由垂体和其他器官合成,如睾丸、肝脏、结肠。

因为血浆中绒毛膜促性腺激素可能有不同的分子形式,首先就必须确定检测方法所测定的绒毛膜促性腺激素的类型。例如,可以是完整的分子,或者是被遮蔽的,或者是糖化的;其他形式还包括未与蛋白结合的(游离片段)、 β 链核心片段、碳末端肽和无碳末端的 β 亚单位。根据检测系统的不同,其得到的结果差别可能非常大。用于检测肿瘤时,需要检测所有的可能片段以避免假性低值。当检测结果超过决定限值而未怀孕,还需要排除因为异嗜性抗体导致的假阳性。最常见的导致 β -hCG升高的因素是慢性肾炎:在透析患者中可以升高到参考上限的10倍^[26]。

排除了由异嗜性抗体或其他与检测系统特异性导致的假阳性后,与特定的良性疾病无关的持续 β -hCG升高已有报道。Palmieri等^[27]报道了14例患者的随访结果,其中3例检测到绒毛膜癌,1例的浓度在子宫切除后恢复到生理浓度,剩下的案例中 β -hCG的浓度持续升高多年并无肿瘤的出现。

系统性红斑狼疮中也发现 β -hCG浓度升高,其比例为24%,与卵巢或子宫内膜抗原抗体相关。另外,大量食用大麻也会导致 β -hCG升高^[1]。

11 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(NSE)是催化糖酵解的酶,将2-磷酸甘油变成烯醇式磷酸丙酮酸。目前已

知有5种由 α 、 β 、 γ 三个亚单位组成复合物的烯醇酶的同工酶。二聚体烯醇化酶 $\alpha\gamma$ 和 $\gamma\gamma$ 称为神经元烯醇化酶,主要存在于神经组织、神经内分泌细胞和这些组织来源的肿瘤组织中。NSE是监测小细胞支气管癌的首选标志物,与临床分期,即疾病的严重程度有很好的相关性。

非肿瘤患者NSE升高主要见于良性肺病和中枢系统疾病。Muley等^[28]报道NSE在肺的良性疾病中超过参考上限的3倍,结核患者中有27%NSE浓度上升。

NSE存在于中枢和外周神经中,故大脑是一个NSE丰富的器官。脑膜炎、弥漫性脑炎、脊髓小脑退化、脑缺血、脑梗塞、蛛网膜下出血、头部损伤等主要在脑脊液中升高。头部损伤的患者其平均NSE浓度为参考上限的2倍,超过21.5 $\mu\text{g/L}$ 被认为是预后不良的一个指征。另外,中风时NSE浓度可超过参考上限10倍。胰岛素性低血糖患者中,也发现1例NSE浓度为参考上限的5倍。

肝病患者中有5%其NSE浓度超过医学决定水平的2倍。1/3的系统性红斑狼疮患者其NSE浓度超过参考上限,最大可至参考上限的5倍^[29]。

因为红细胞内NSE浓度高,样品溶血是导致假阳性最常见的原因。肾衰也是NSE升高一个常见的原因,一项研究中观察到36%的假阳性,其浓度超过参考上限2至3倍^[9]。

12 小结

鉴别非肿瘤患者肿瘤标志物浓度升高的原因对正确解释肿瘤标志物检测结果非常重要。本回顾探讨了可能导致假阳性的各种情况,包括患者状态、分析前因素、医源性因素、检测的方法、非癌疾病的影响等。某些病例中,可通过临床的其他检测区分。例如:检测肌酐浓度以判断肾脏功能是否正常。胸膜渗出,可通过X光检查来诊断。另外,肿瘤检测系统的某些特性也必须考虑,因为这有助于鉴定某些假阳性的原因,并酌情选择。除此外,一些总体的原则也应把握^[1]:(1)考虑患者的状况,例如,按摩前列腺的操作会升高PSA,服用布洛芬与CA72-4升高相关。(2)了解分析前的影响因素,如某些肿瘤标志物不稳定(例如游离PSA),溶血样本会导致神经元特异性烯醇化酶升高。(3)所用检测系统的特异性,例如了解可能存在的与其他相似分子的交叉反应对分析相当重要,例如神经元特异性烯醇化酶与其他的烯醇化酶同工酶。对于异嗜性抗体对检测的干扰,推荐如下的策略:①用其他动物获得的抗体进行检测来重复试验。②进行异嗜性抗体封闭试验。③对血清进行不同稀释看结果与稀释是否成比例。④如果被检测的分子是肾脏泌尿系统途径进行消除(例如 β -hCG),可对尿

中的标志物浓度进行检测,并与血浆中的结果进行比较。(4)考虑因为肿瘤标志物消除代谢过程缺陷导致的假阳性,同时对肾脏和肝脏的功能进行检测。(5)通过连续测定观察肿瘤标志物浓度在3~4周内的变化鉴定假阳性。如果没有升高,或者低于生物学变异范围,这样的升高可以被归纳入假阳性。总之,对于未确诊为肿瘤患者的样本中检测到肿瘤标志物的增高,需要仔细查找原因,排除引起假阳性的各种可能因素,避免不必要的精神负担。

参考文献

- [1] Trape J, Filella X, Alsina-Donadeu M, et al. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(10): 1605-1620.
- [2] Trape J, Botargues JM, Porta F, et al. Reference change value for alpha-fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(7): 1209-1211.
- [3] Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, et al. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 28.
- [4] Blesa JR, Giner-Duran R, Vidal J, et al. Report of hereditary persistence of alpha-fetoprotein in a Spanish family: molecular basis and clinical concerns [J]. *J Hepatol*, 2003, 38(4): 541-544.
- [5] Trape J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions [J]. *Tumour Biol*, 2004, 25(5-6): 276-281.
- [6] Takahashi N, Shimada T, Ishibashi Y, et al. Transient elevation of serum tumor markers in a patient with hypothyroidism [J]. *Am J Med Sci*, 2007, 333(6): 387-389.
- [7] Nagata H, Takahashi K, Yamane Y, et al. Abnormally high values of CA125 and CA19-9 in women with benign tumors [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 1989, 28(3): 165-168.
- [8] Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, et al. Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(1): 57-61.
- [9] Filella X, Cases A, Molina R, et al. Tumor markers in patients with chronic renal failure [J]. *Int J Biol Markers*, 1990, 5(2): 85-88.
- [10] Ozsahin SL, Turgut B, Nur N, et al. Validity of the CA125 level in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61(1): 68-69.
- [11] Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, et al. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency [J]. *Oncology*, 2004, 67(5-6): 359-367.
- [12] Amoura Z, Duhaut P, Huang DL, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5): 1279-1282.
- [13] Duraker N, Hot S, Polat Y, et al. CEA, CA19-9, and CA125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice [J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(2): 142-147.
- [14] Stieber P, Molina R, Gion M, et al. Alternative antibody for the detection of CA19-9 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access GI Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay System [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(5): 600-611.
- [15] Balaban YH, Simsek H, Yilmaz R, et al. Tumor markers in familial Mediterranean fever and their correlation with the frequency of attacks [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(4 Suppl 50): 114-116.
- [16] Leung TK, Lee CM, Wang FC, et al. Difficulty with diagnosis of malignant pancreatic neoplasms coexisting with chronic pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(32): 5075-5078.
- [17] Sekiya K, Sakai T, Homma S, et al. Pulmonary tuberculosis accompanied by a transient increase in serum carcinoembryonic antigen level with tuberculous empyema drainage [J]. *Intern Med*, 2007, 46(21): 1795-1798.
- [18] Nakayama M, Satoh H, Ishikawa H, et al. Cytokeratin 19 fragment in patients with nonmalignant respiratory diseases [J]. *Chest*, 2003, 123(6): 2001-2006.
- [19] Tramonti G, Ferdeghini M, Donadio C, et al. Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, CYFRA 21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia [J]. *Cancer Detect Prev*, 2000, 24(1): 86-90.
- [20] El-Rachkidy RG, Young HS, Griffiths CE, et al. Humoral autoimmune responses to the squamous cell carcinoma antigen protein family in psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(9): 2219-2224.
- [21] Biasiolo A, Chemello L, Quarta S, et al. Monitoring SCCA-IgM complexes in serum predicts liver disease progression in patients with chronic hepatitis [J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(4): 246-249.
- [22] Douville P, Tiberi M. Effect of terminal renal failure on the ratio of free to total prostate-specific antigen [J]. *Tumour Biol*, 1998, 19(2): 113-117.
- [23] Horinaga M, Kitamura K, Saito S, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen in hemodialysis patients [J]. *Urol Int*, 2007, 78(4): 334-337.
- [24] Tzanakis I, Kazoulis S, Girousis N, et al. Prostate-specific antigen in hemodialysis patients and the influence of dialysis in its levels [J]. *Nephron*, 2002, 90(2): 230-233.
- [25] Filella X, Molina R, Alcover J, et al. Prostate-specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women [J]. *Prostate*, 1996, 29(5): 311-316.
- [26] Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. An unusual cause of elevated serum total beta hCG [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2007, 37(2): 186-191.
- [27] Palmieri C, Dhillon T, Fisher RA, et al. Management and outcome of healthy women with a persistently elevated beta-hCG [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(1): 35-43.
- [28] Muley T, Ebert W, Stieber P, et al. Technical performance and diagnostic utility of the new Elecsys neuron-specific enolase enzyme immunoassay [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(1): 95-103.
- [29] Massabki PS, Silva NP, Lourenco DM, et al. Neuron specific enolase concentration is increased in serum and decreased in platelets of patients with active systemic sclerosis [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(12): 2606-2612.

(收稿日期:2012-06-06)