

DNA倍体分析与癌胚抗原检测对良、恶性腹水鉴别诊断的意义

张爱军, 许琳, 李文利, 马师洋, 钮自宇, 王青

■背景资料

临床上不明原因腹水的鉴别诊断常较困难,但又具有非常重要的意义,其中以鉴别腹水的良恶性预后价值更大。迄今为止,在腹水中找到恶性肿瘤细胞仍是确诊恶性腹水的“金标准”,但是,由于受到各种原因限制,目前腹水常规细胞学检查的诊断率仅有50%-60%,远不能满足临床需求,有必要在这方面开展更多的研究。

张爱军, 许琳, 李文利, 马师洋, 钮自宇, 青岛市市立医院消化科 山东省青岛市 266011

王青, 青岛市市立医院东区消化科 山东省青岛市 266071

作者贡献分布: 此课题由张爱军, 许琳及王青设计; 研究过程由张爱军, 许琳, 李文利, 马师洋及钮自宇操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张爱军与王青提供; 数据分析由张爱军, 许琳及李文利完成; 本论文写作由张爱军完成。

通讯作者: 王青, 266071, 山东省青岛市东海中路5号, 青岛市市立医院东区消化科, qingwangqingdao@yahoo.com.cn
电话: 0532-88905630

收稿日期: 2008-12-25 修回日期: 2009-01-25

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-03-08

Significance of DNA ploidy analysis and carcinoembryonic antigen assay for differential diagnosis between benign and malignant ascites

Ai-Jun Zhang, Lin Xu, Wen-Li Li, Shi-Yang Ma, Zi-Yu Niu, Qing Wang

Ai-Jun Zhang, Lin Xu, Wen-Li Li, Shi-Yang Ma, Zi-Yu Niu, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Qing Wang, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital East Branch, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Qing Wang, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital East Branch, 5 Donghai Middle Road, Qingdao 266071, Shandong Province, China. qingwangqingdao@yahoo.com.cn

Received: 2008-12-25 Revised: 2009-01-25

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-03-08

Abstract

AIM: To investigate the differential diagnostic significance of DNA ploidy analysis and serum, ascitic carcinoembryonic antigen (CEA), ascites/serum CEA ratios assay in malignant (PHC and non-PHC malignancy) and benign ascites.

METHODS: Flow cytometry (FCM) was used for DNA ploidy analysis and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for CEA assay in 56 malignant (31 PHC and 25 non-PHC) ascites. As a control, 50 nonmalignant ascites were evaluated at the same time. If the serum or ascitic CEA value $>5 \mu\text{g/L}$, and the ascites/serum CEA

ratios >1 , then the CEA assay was defined as positive. If an aneuploidy was detected, the result of the DNA ploidy analysis was defined as positive.

RESULTS: The sensitivity and specificity of ascitic CEA, ascites/serum CEA ratios >1 and aneuploidy in differential diagnosis of PHC ascites and non-PHC with malignant ascites or with benign ascites were 35.48%, 84% and 72%, 84%; 35.48%, 98% and 72%, 98%; 70.97%, 86% and 71.43%, 86%, respectively. The sensitivity and specificity of the combination assay of aneuploidy and ascites/serum CEA ratios >1 in differential diagnosis of PHC ascites and non-PHC with malignant ascites or with benign ascites were 93.55%, 100%; 92%, 100%, respectively.

CONCLUSION: Our study confirmed the differential diagnostic value between benign and malignant ascites of the combination assay of ascites/serum CEA ratios assay and the DNA ploidy analysis.

Key Words: Primary hepatic carcinoma; Malignant ascites; Carcinoembryonic antigen; Ascites/serum carcinoembryonic antigen ratios; DNA ploidy analysis; Aneuploidy; Differential diagnosis

Zhang AJ, Xu L, Li WL, Ma SY, Niu ZY, Wang Q. Significance of DNA ploidy analysis and carcinoembryonic antigen assay for differential diagnosis between benign and malignant ascites. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(7): 724-728

摘要

目的: 探讨DNA倍体分析与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测对良、恶性腹水鉴别诊断的意义。

方法: 应用流式细胞术对106例腹水患者(良性腹水50例,原发性肝癌并腹水31例,非肝癌恶性腹水25例)进行腹水细胞DNA倍体分析,以腹水细胞中发现异倍体为阳性;同时采用ELISA法进行腹水及血清CEA测定,以血清或

■同行评议者

张吉翔, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

腹水CEA浓度 $>5 \mu\text{g/L}$ 、腹水/血清CEA比值 >1 为阳性。

结果: 腹水CEA、腹水/血清CEA比值阳性和腹水中检出异倍体鉴别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度和特异度分别为35.48%, 84%及72%, 84%; 35.48%, 98%及72%, 98%; 70.97%, 86%和71.43%, 86%。腹水中检出异倍体与腹水/血清CEA比值阳性联合检测鉴别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为93.55%和92%, 特异度均为100.00%。

结论: DNA倍体分析联合腹水/血清CEA比值检测对于鉴别良、恶性腹水是有价值的生物学指标。

关键词: 原发性肝癌; 恶性腹水; 癌胚抗原; 腹水/血清癌胚抗原比值; DNA倍体分析; 异倍体; 鉴别诊断

张爱军, 许琳, 李文利, 马师洋, 钮自宇, 王青. DNA倍体分析与癌胚抗原检测对良、恶性腹水鉴别诊断的意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(7): 724-728

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/724.asp>

0 引言

腹水的病因诊断是一个临床难题, 恶性肿瘤引起的恶性腹水约占腹水病因的10%, 发生后预后极差。临床上以腹水为主要表现的患者, 应该首先鉴别其良、恶性质。而肝癌是引起恶性腹水的常见原因。本研究检测了良、恶性腹水患者中腹水细胞的DNA异倍体、腹水、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)以及腹水/血清CEA比值, 探讨其在良、恶性腹水鉴别诊断中的临床价值。同时对这些指标在原发性肝癌合并腹水与非肝癌恶性腹水中的不同意义进行分析比较。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2005-01/2007-03在我院消化科住院的腹水患者共106例, 其中男65例, 女41例, 平均年龄 57.2 ± 10.1 岁。经腹水常规、生化、细胞学检查、腹腔镜检查或剖腹手术等方法确诊为原发性肝癌并腹水31例; 其他恶性肿瘤并腹水25例(包括胃癌6例, 结直肠癌6例, 胆管癌3例, 胰腺癌3例, 卵巢癌2例, 乳腺癌1例, 恶性腹膜间皮瘤1例, 非何杰金氏淋巴瘤1例, 原发灶来源不明的腹膜转移癌2例); 良性腹水50例: 肝硬化腹水34例, 结核性腹膜炎6例, 慢性心功能衰竭4例,

胰腺炎2例, 细菌性腹膜炎1例, 肾病综合征1例, 慢性肾功能衰竭1例, 系统性红斑狼疮1例; 两组患者在性别和年龄构成上均无显著性差异。其中经腹水行细胞学检查确诊25例, 阳性率44.6%。另选取10例健康体检者的静脉全血作为流式细胞仪检测DNA倍体时的二倍体对照。CEA酶联免疫反应试剂盒购自瑞典CanAg公司; DNA-Prep试剂盒购自美国Beckman Coulter公司。全自动酶标分析仪(伯乐680型, 美国), 流式细胞仪(EPICS XL-MCL型, 美国), 低温高速离心机(Contifuge Stratos型, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 标本制备: 按腹膜腔常规穿刺方法进行腹腔穿刺, 抽取腹水100 mL行DNA倍体分析及ELISA法检测腹水CEA浓度; 同时常规静脉穿刺取血2 mL, 离心分离血清, 行ELISA法检测血清CEA浓度。

1.2.2 流式细胞仪腹水DNA倍体分析: 由我院中心实验室按试剂盒说明书对腹水脱落细胞进行DNA倍体分析, 以正常人新鲜淋巴细胞的DNA荧光信号主峰值作为二倍体细胞DNA含量的参考值, 以腹水中二倍体细胞DNA含量作为内标, 由仪器自带程序对样品细胞的DNA指数、增殖指数、S期细胞百分率等指标进行分析, 并作出直方图。以直方图上出现与二倍体细胞 $G_{0/1}$ 峰完全分离的荧光信号峰($DI \neq 1$), 即判断受检标本含有DNA异倍体细胞为阳性。

1.2.3 血清及腹水CEA浓度测定: 按试剂盒说明书操作, 将25 μL 血清或腹水标本、标准液、控制液及100 μL 抗体加入反应微孔中, 室温下反应1 h; 用稀释的洗液反复冲洗6次, 再加入100 μL 染色剂, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵化30 min; 然后加入100 μL 反应终止液, 在15 min内在405 nm吸光度下读出吸光度(A)值, 以 A 值为纵坐标, 以标准品浓度为横坐标, 绘制标准曲线。根据血清或腹水样品的 A 值可在标准曲线上查出其浓度, 结果由全自动酶标分析仪自动产生。血清和腹水的CEA标准均采用 $>5 \mu\text{g/L}$ 为阳性。若血清或腹水CEA阳性, 则计算腹水/血清CEA比值, 以比值 >1 为阳性。

统计学处理 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 均数比较采用 t 检验; 计数资料采用率或构成比表示, 应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 腹水细胞DNA倍体分析结果 二倍体DNA细胞直方图及异倍体DNA细胞直方图见图1。31例

■ 研发前沿

近年来, 随着对恶性腹水形成机制的研究进展, 针对恶性腹水的治疗研究也不断深入, 一些新疗法不论在动物实验还是临床研究均显示了明显疗效, 对于缓解症状、提高生存质量都有一定作用, 甚至可使小部分患者获得较长期生存。而准确的诊断是合理治疗的基础, 因此寻找理想的检测方法以提高恶性腹水的鉴别诊断效能已成为目前研究的热点。

■ 相关报道

Trape *et al* 发现, 恶性浆膜腔积液肿瘤标志物浓度明显高于良性积液或血清中浓度。积液/血清比值分析在CEA、CA19-9和CA15-3较单一积液检测结果显示了更好的灵敏度和最大的特异度。曾志勇 *et al* 发现恶性腹水组CEA几项指标均明显高于良性组, 其中腹水与血清CEA比值的灵敏度和准确度均显著高于腹水CEA和血清CEA标准。

表 1 良、恶性腹水细胞DNA倍体分析和CEA检测结果 $n(\%)$

分组	n	血清CEA阳性	腹水CEA阳性	腹水/血清CEA比值阳性	异倍体阳性
PHC组	31	9(29.03) ^d	11(35.48) ^{ad}	11(35.48) ^{bd}	22(70.97) ^b
non-PHC组	25	16(64.00) ^b	18(72.00) ^b	18(72.00) ^b	18(72.00) ^b
良性腹水组	50	13(26.00)	8(16.00)	1(2.00)	8(16.00)

PHC组: 肝癌并腹水组; non-PHC组: 非肝癌恶性腹水组; ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 良性腹水组; ^d $P < 0.01$ vs non-PHC组。

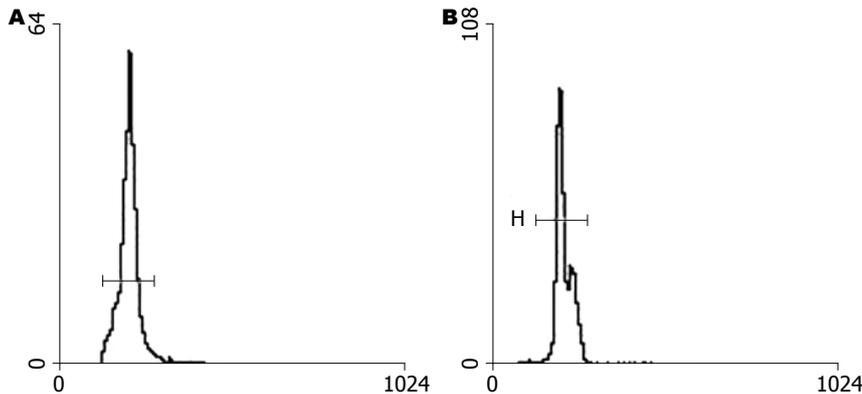


图 1 腹水细胞DNA倍体检测结果. A: 二倍体; B: 异倍体。

肝癌并腹水患者有22例(70.97%)检出异倍体, 25例非肝癌恶性腹水患者有18例(72%)检出异倍体, 均明显高于良性腹水患者的异倍体检出率(7/50, 14%), 差异有统计学意义($\chi^2_{\text{PHC}} = 27.02$, $P < 0.01$; $\chi^2_{\text{non-PHC}} = 25.23$, $P < 0.01$), 而肝癌并腹水和非肝癌恶性腹水患者之间异倍体检出率无差别; 异倍体区别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为70.97%和72%, 特异度均为86%(表1)。

2.2 血清CEA检测结果 25例非肝癌恶性腹水患者的血清CEA浓度为 $9.79 \pm 10.04 \mu\text{g/L}$, CEA阳性率64%(16/25), 高于肝癌并腹水患者(分别为 $3.34 \pm 1.47 \mu\text{g/L}$ 及29.03%), 差异有统计学意义($t = 3.538$, $P < 0.01$ 及 $\chi^2 = 27.02$, $P < 0.01$); 也高于良性腹水组患者(分别为 $3.32 \pm 2.27 \mu\text{g/L}$ 及26%), 差异有统计学意义($t = 4.366$, $P < 0.01$ 及 $\chi^2 = 10.15$, $P < 0.01$)。而肝癌并腹水患者的血清CEA浓度及CEA阳性率与良性腹水组患者之间均无差别。血清CEA区别非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度为64%(16/25), 特异度为74%(表1)。

2.3 腹水CEA检测结果 31例肝癌并腹水患者的腹水CEA浓度为 $4.13 \pm 3.78 \mu\text{g/L}$, CEA阳性率35.48%, 高于良性腹水组患者(分别为 $2.61 \pm 1.88 \mu\text{g/L}$ 及16%), 差异有统计学意义($t = 2.409$, $P < 0.05$ 及 $\chi^2 = 4.046$, $P < 0.05$); 但低于非肝癌恶性腹水患者(分别为 $31.77 \pm 46.90 \mu\text{g/L}$ 及72%), 差异有统计学意义($t = 3.275$, $P < 0.01$ 及 $\chi^2 = 7.391$,

$P < 0.01$); 非肝癌恶性腹水患者的腹水CEA浓度及腹水CEA阳性率均较良性腹水患者高, 差异有统计学意义($t = 4.420$, $P < 0.01$ 及 $\chi^2 = 23.08$, $P < 0.01$)。腹水CEA区别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为35.48%和72%, 特异度均为84%(表1)。

2.4 腹水/血清CEA比值检测结果 31例肝癌并腹水患者腹水/血清CEA比值阳性有11例(35.48%), 高于良性腹水组患者的腹水/血清CEA比值阳性率(2%), 但低于非肝癌恶性腹水患者的腹水/血清CEA比值阳性率(72%), 差异均有统计学意义($\chi^2 = 14.45$, $P < 0.01$ 及 $\chi^2 = 7.391$, $P < 0.01$)。非肝癌恶性腹水患者的腹水/血清CEA比值阳性率高于良性腹水组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 43.17$, $P < 0.01$)。腹水/血清CEA比值区别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为35.48%和72%, 特异度均为98%(表1)。

2.5 腹水细胞DNA倍体分析联合腹水/血清CEA比值检测结果 肝癌并腹水患者DNA倍体分析与腹水/血清CEA比值同时阳性为12.90%(4/31), 非肝癌恶性腹水组为52%(13/25), 良性腹水组为0.00%(0/50); 肝癌并腹水患者DNA倍体分析或腹水/血清CEA比值阳性的阳性率为93.55%(29/31), 非肝癌恶性腹水组为92%(23/25), 良性腹水组为18%(9/50), DNA倍体分析联合腹水/血清CEA比值检测鉴别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别

为93.55%和92%, 特异度均为100.00%(表1).

3 讨论

恶性肿瘤引起的腹水称为恶性腹水, 通常是恶性肿瘤腹腔内侵犯的第一个体征, Garrison *et al*^[1]报道, 52%恶性肿瘤患者在原发癌诊断时已有明显腹水. 腹腔穿刺抽取腹水进行常规、生化、细胞学等方面的检查, 可较准确的鉴别腹水的性质, 尤其是腹水细胞病理学检查, 阳性者有确诊意义, 至今仍作为“金标准”. 但其阳性率仅有50%左右^[2], 限制了其在临床上的应用. 寻找能够更有效鉴别良、恶性腹水的方法, 现已成为临床研究的热点. 肝癌是引起恶性腹水的最常见病因之一, 除癌肿向腹膜种植转移外, 还常因为合并肝硬化、门静脉高压、门静脉或下腔静脉癌栓等原因所致^[3], 故肝癌合并腹水在临床上与其他恶性腹水有许多不同, 鉴别诊断时应特别注意.

CEA最初发现于成人结肠癌组织中, 1965年由Gold *et al*^[4]首先报道. CEA是一种结构复杂的可溶性糖蛋白, 分子质量约为200 kDa, 具有二级以上结构. 胚胎期主要存在于胎儿的胃肠道、胰腺和肝脏, 出生后逐渐消失或仅存留微量. 当细胞癌变时, 此类抗原可重新合成, 并表达于肿瘤细胞表面, 也可分泌到血流中, 因此血液中可检测到异常增高. CEA也可被分泌入浆膜腔内, 由于其分子质量大, 分泌后能滞留在浆膜腔内而不会像在血浆中那样被迅速降解, 研究表明检测其浓度有助于鉴别良恶性浆膜腔积液^[5].

因为血中CEA可漏出和渗出到胸腹水中, 使胸腹水中的CEA值升高, 所以单纯以胸腹水中CEA值作为诊断依据假阳性多, 特异度差. Trapé *et al*^[6]评估了联合测定浆膜腔积液和血清中的5种肿瘤标志物在鉴别诊断胸腹膜腔积液性质中的作用. 结果发现, 恶性浆膜腔积液中肿瘤标志物浓度明显高于良性积液或血清中浓度. 积液/血清比值分析在CEA、CA19-9和CA15-3较单一积液检测结果显示了更好的灵敏度和最大的特异度, 认为CEA检测其积液/血清比值能够提高诊断的灵敏度和特异度. 国内曾志勇 *et al*^[7]检测了腹水及血清中的CEA水平, 并计算了腹水与血清CEA比值, 发现恶性组三者均明显高于良性组, 但灵敏度较低, 分别为32%、28%和66%, 特异度分别为92%、90%和94%, 准确度分别为62%、59%和80%, 其中腹水与血清CEA比值的灵敏度和准确度均显著高于腹水CEA和血

清CEA标准.

目前研究发现CEA具有促进转移的作用, 可能与干扰原发灶内肿瘤细胞间连接有关. Benchimol *et al*^[8]从分子水平上证实CEA是一种黏附因子, 它具有同型细胞聚集和识别现象, 从而有可能使转移瘤细胞在血液循环及转移脏器中形成集落, 成活性较单个细胞明显增高, 对肿瘤的转移起重要作用. 因此CEA常与肿瘤的转移浸润有关. CEA升高, 主要见于结肠癌、胃癌、肺癌、胆管癌, 肝癌等亦可引起增高^[9], 但CEA作为肿瘤标志物应用于肝癌诊断, 敏感度和特异度都较差, 被推荐作为转移性肝癌的标志^[10].

本研究中非肝癌恶性腹水组患者血清CEA浓度明显高于肝癌并腹水及良性腹水组; 血清CEA在非肝癌恶性腹水组患者中的表达阳性率也明显高于肝癌并腹水及良性腹水组, 而在肝癌并腹水与良性腹水组之间无差别, 表明血清CEA在良恶性腹水的鉴别诊断中有一定价值, 但仅限于非肝癌恶性腹水与良性腹水组. 其鉴别诊断灵敏度为64%, 特异度为74%, 与文献报道类似^[11]. 总体来说, 诊断价值有限. 原因是一些非肿瘤疾病如肝功能衰竭、大量吸烟者、慢性溃疡性结肠炎、Crohn病等亦常见血CEA升高, 故特异性不高. 而本组良性病患者中以肝硬化患者为多, 可能是造成这种现象的主要原因.

本研究中肝癌并腹水患者腹水CEA浓度高于良性腹水组, 但较非肝癌恶性腹水患者低; 腹水CEA在肝癌并腹水患者中的表达阳性率也高于良性腹水组, 较非肝癌恶性腹水低. 表明腹水CEA在良恶性腹水的鉴别诊断中有一定价值, 其鉴别诊断肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为35.48%和72%, 特异度均为84%. 文献报道^[12]将腹水CEA检测与常规细胞病理学检测结合, 使67例恶性腹水的阳性率由58.2%提高到85.07%, 灵敏度82.6%, 特异度94.5%. 另有研究^[13]表明, 胸腹水中CEA值较血中CEA值的正确诊断率、灵敏度、特异度均好(分别为82.4%对58.8%, 95.7%对56.5%, 71.4%对60.7%), 本研究中, 腹水CEA检测阳性率在肝癌并腹水组明显低于文献报道, 进一步提示导致恶性腹水的病因不同, CEA的表达会有差异. 我们检测了患者腹水/血清CEA比值, 发现其阳性率在恶性腹水组均高于良性腹水组, 其鉴别诊断肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为35.48%和72%, 特异度均为98%.

■创新盘点

本研究将流式细胞术DNA倍体分析与腹水/血清CEA比值联合检测用于良恶性腹水的鉴别诊断, 最大限度的发挥了二者各自在灵敏度和特异度方面的长处, 有效的提高了鉴别诊断的效能. 同时发现肝癌并腹水与非肝癌恶性腹水存在一些不同的特点, 为进一步研究提出了一些新的思路.

■同行评价

本文设计合理, 结果可靠, 具有较好的临床参考价值, 但新颖性一般。

与文献报道[7]相比, 肝癌并腹水组腹水/血清CEA比值的特异度相似, 而灵敏度较低。说明单纯使用CEA尚不能作为鉴别良恶性腹水的敏感指标。

正常人体细胞多为二倍体(即 $2N = 46$ 条染色体), 非整倍体和多倍体很少见, 而恶性肿瘤细胞具有不可抑制的克隆性增殖, 且分裂呈多极、紊乱。恶性腹水中有一定数量的癌细胞分裂象, 并有明显的染色异常改变。周秀彦 *et al*^[14]应用高分辨染色技术, 发现恶性腹水患者中, 其染色体出现多倍体、超二倍体、亚四倍体及染色体出现缺失、畸变者达82.35%, 提示腹水染色体检查对良、恶性腹水的鉴别具有重要意义。本研究中DNA异倍体在肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水患者中的阳性率分别为70.97%和72%, 明显高于良性腹水组的阳性率14%。以腹水中找到异倍体细胞为标准鉴别诊断肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为70.97%和72%, 特异度均为86%。与文献报道^[15-19]接近, 提示检测腹水中的异倍体对于鉴别诊断良恶性腹水有一定价值。但仍存在一定的假阳性率和假阴性率。假阳性的产生可能与标本制作过程中的某些染色体发生机械性缺失有关, 标本中存在较多炎性细胞和多核细胞也可导致检出非整倍体可能, 少数良性疾病细胞内的染色体可产生一过性畸变也是造成假阳性的原因之一^[20]; 造成假阴性的主要原因分析与肿瘤细胞未脱落至浆膜腔以及存在高分化的二倍体肿瘤等因素有关。

如前所述, CEA与腹水细胞异倍体在恶性腹水的鉴别诊断中都有一定价值, 也都存在一定的局限性。我们将DNA倍体分析与腹水/血清CEA比值联合检测, 结果发现二者联合鉴别肝癌并腹水及非肝癌恶性腹水与良性腹水的灵敏度分别为93.55%和92%, 特异度均为100.00%。联合检测较各单项指标灵敏度与特异度均有明显提高, 说明二者具有较好的互补性, 可以克服单项检测固有的一些缺陷, 对于良、恶性腹水鉴别诊断有很高的应用价值。

4 参考文献

1 Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites. Clinical and experimental

observations. *Ann Surg* 1986; 203: 644-651

2 Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. *Br J Surg* 1996; 83: 6-14

3 陈灏珠. 实用内科学(下册). 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2013

4 Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481

5 Nystrom JS, Dyce B, Wada J, Bateman JR, Haverback B. Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. A diagnostic tool? *Arch Intern Med* 1977; 137: 875-879

6 Trapé 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. *Tumour Biol* 2004; 25: 276-281

7 曾志勇, 钟英强, 黄志清. 腹水与血清的癌胚抗原比值对恶性腹水的诊断价值. *临床消化病杂志* 2003; 15: 7-8

8 Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989; 57: 327-334

9 曲万云. 肿瘤标志物的临床意义及其评价. *解放军保健医学杂志* 2002; 4: 207-210

10 王文徽. 肿瘤标志物临床应用与研究. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 67

11 Sari R, Yildirim B, Sevinc A, Bahceci F, Hilmioglu F. The importance of serum and ascites fluid alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 15-3 levels in differential diagnosis of ascites etiology. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1616-1621

12 Torresini RJ, Prolla JC, Diehl AR, Morais EK, Jobim LF. Combined carcinoembryonic antigen and cytopathologic examination in ascites. *Acta Cytol* 2000; 44: 778-782

13 刘秀丽, 张传峰. 细胞学诊断和CEA测定在胸腹水良恶性诊断中的作用. *日本医学介绍* 1998; 19: 515-516

14 周秀彦, 郭春华, 赵婕, 赵心凯. 染色体检查对良恶性腹水的鉴别诊断价值. *山西临床医药* 2000; 9: 323

15 Saha I, Dey P, Vhora H, Nijhawan R. Role of DNA flow cytometry and image cytometry on effusion fluid. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 81-85

16 Lazcano O, Chen LM, Tsai C, Li CY, Katzmann JA, Sebo TJ, Kimlinger TK, Baker J. Image analysis and flow cytometric DNA studies of benign and malignant body cavity fluids: reappraisal of the role of current methods in the differential diagnosis of reactive versus malignant conditions. *Mod Pathol* 2000; 13: 788-796

17 殷纛, 张盈华, 郝晓柯, 张利朝. 流式细胞术在胸腔积液及腹水细胞诊断中的价值. *肿瘤防治杂志* 2002; 9: 59-61

18 冯萍, 单卫民, 俞秋兴. 浆膜腔积液脱落细胞DNA倍体分析在肿瘤良恶性判断中的应用. *苏州医学院学报* 2001; 21: 42-45

19 翟志敏, 戴海明, 张明黎, 吴工祥, 王巧民. DNA含量测定对恶性腹水的诊断价值. *癌症* 2002; 21: 105-106

20 王强, 吴清明, 于皆平. 食管黏膜脱落细胞DNA倍体和端粒酶活性检测对食管癌诊断的价值. *肿瘤防治杂志* 2004; 11: 1054-1056

编辑 李军亮 电编 何基才