

CA125 与心力衰竭及先天性心脏病的相关性研究进展

任果果¹ 综述 刘彩霞² 审校

心力衰竭(心衰)是各种结构或功能性心脏疾病导致心室充盈及(或)射血能力受损而引起的一组复杂的临床综合症,伴随着神经内分泌系统激活、血流动力学紊乱和心肌重构,是各种心血管疾病发展的终末阶段。目前,临床上对心衰的判断主要根据临床症状和体征、胸片、心电图、心脏彩超、六分钟步行实验、有创血流动力学等检查,但均有一定的局限性,在儿童、长期卧床的老年患者中难以实施。因此,临床工作中需要能快速诊断、准确、重复性好、简单易得,且与病情变化相关性好的生物学标志物。1999 年 Nagele H 等^[1]提出血浆糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)与心衰有关后,国内外学者对其在心衰的诊断、严重程度及预后等方面的作用进行了广泛研究。本文旨在对 CA125 在心衰中的作用、与其它生物标志物的关系以及在小儿先天性心脏病心衰中的研究进展做一综述。

一、概述

CA125 是由 MUC16 基因编码的一种大分子量可溶性糖蛋白,由氨基末端糖基化串联重复的胞外结构域、单向的跨膜域和胞质尾区组成,定位于染色体 19p13.2,属于粘蛋白家族的一员^[2]。1981 年 Bast RC 等^[3]获得小鼠单克隆抗体(OC125),认识到 CA125 是一种抗原决定簇。它一直以来被认为是卵巢癌诊断和预后的标志物。随着研究的深入,发现血浆 CA125 的升高不仅局限于卵巢癌,在腹膜炎、肝硬化、肺癌、胃癌、结肠癌、输卵管肿瘤等良恶性疾病中也增加,且在伴有胸腹腔积液、心包积液的心衰患者中 CA125 也升高^[4]。

二、CA125 的分泌机制

CA125 最初被认为是卵巢癌肿瘤细胞产生,后发现即使在卵巢癌患者中,CA125 亦来源于间皮细胞而非卵巢肿瘤细胞^[4]。在心衰病人中通过机械压力和炎症等刺激胸腹膜和心包膜的间皮细胞而释

放 CA125。Hamdy NI^[5]研究发现心衰病人血浆 CA125 和细胞类因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10(IL-10)和 sIL-2R/CD25 较对照组明显升高,且 CA125 与 TNF- α 、IL-6、sIL-2R/CD25 升高的程度明显相关,认为心衰病人血浆 CA125 的升高与细胞类因子密切相关。Yilmaz HI 等^[6]对肾功能下降的心衰病人进行了血浆 CA125 与心功能关系的研究,发现慢性心衰病人血浆 CA125 水平明显增高,考虑由于肾脏对直接或间接参与炎症的因子廓清率降低,使其炎症反应增强,他认为 CA125 升高与炎症介质和细胞因子有关。另一研究结果也支持炎症在血浆 CA125 升高的机制中发挥了作用^[7]。心衰病人常伴有肺循环和体循环淤血,根据 Durak-Nalbantic A 研究结果显示失代偿性心衰病人 CA125 水平高于代偿性心衰病人^[8]。这一结果与 Ma J 等^[9]发现外周淤血和踝部水肿的心衰病人血浆 CA125 水平高一致。Huang F 等^[10]认为心衰病人心室壁的伸展和紧张度作用于心脏的间皮细胞是 CA125 的潜在来源。他们认为机械压力和炎症刺激通过 C-Jun N-末端激酶途径传导至细胞质,诱导间皮细胞合成 CA125。因此,心衰病人血浆 CA125 升高可能与机械压力和炎症反应有关,但确切的病理生理机制目前仍不明确。CA125 升高是心衰发展过程中的一种现象,还是它促进心衰的发展和恶化,观点仍不明确^[11]。

三、CA125 与心力衰竭的关系

1999 年 Nagele H 等^[1]最先在心力衰竭和心脏移植前后的病人中发现 CA125 与心衰的临床症状和血流动力学有关,提出血浆 CA125 可作为判断心功能改变及心衰严重程度的生物指标之一。国内学者认为扩张型心肌病、冠心病、高血压心脏病、风湿性心脏病等所致心衰患者血浆 CA125 水平升高^[12]。国外 Yucel H^[13]研究得出 CA125 与心房颤动相关,CA125 与二、三尖瓣狭窄、主动脉瓣狭窄、二尖瓣返流、肥厚型心肌病、心脏手术等所致心衰的相关性也被研究证实,认为血浆 CA125 水平与心衰的严重程度及预后相关。

1. 与左心功能的关系: Yilmaz H 等^[6]研究

CA125 与左室功能的关系发现,CA125 水平升高的患者较正常对照组左室射血分数、缩短分数及相对室壁厚度明显降低,而左室收缩末期直径、舒张末期直径和左室体积指数明显增大,CA125 与左室收缩末期直径、舒张末期直径和左室体积指数正相关,与左室射血分数呈负相关。CA125 在左心收缩功能障碍的心衰组较左心收缩功能正常组间有明显差异。Hung CL^[14]对射血分数保留的心衰病人研究发现,CA125 与左房容量有明显相关性,表明 CA125 可反映心脏舒张功能。D' Aloia A^[15]做单变量分析认为,CA125 与左室射血分数或左室舒张末期直径无关,而 Yilmaz MB^[16]认为血浆 CA125 水平与左室射血分数呈明显负相关。因此,需要研究者设计更严谨、大样本量的研究来进一步证实它们之间的关系。这些说明 CA125 水平与左心收缩或舒张功能有关。

2. 与右心功能的关系: Mathew B 等^[17]报道 1 例房间隔缺损左向右分流致右心室扩张而左心室功能正常的病人,其 CA125 水平明显升高达到 1176 U/mL,经强心利尿治疗 4 周后 CA125 水平下降,房间隔缺损封堵 1 年后 CA125 水平降至正常。D' Aloia A^[15]研究表明 CA125 与右房压、收缩期肺动脉压及肺动脉楔压有关。左心功能正常的慢性阻塞性肺疾病病人血浆 CA125 水平可作为鉴别右心室功能的生物标志物^[18,19]。Yilmaz MB^[19]注意到慢性阻塞性肺疾病病人 CA125 与右室扩张、右心衰及三尖瓣返流有关,右心衰病人 CA125 明显升高,血浆 CA125 ≥ 35 U/L 评估右心衰竭的敏感度为 89.5%,特异度为 85.7%,阳性和阴性预测值为 85% 和 90%。结合 CA125 水平可以使临床医生对疾病的判断更准确客观。一项回顾性研究分析右室扩张的病人与无右室扩张的病人相比,CA125 水平明显升高,说明 CA125 水平与右心功能有关^[16]。

3. 与心衰严重程度的关系:王玲^[12]发现随着纽约心脏病学会(New York Heart Association; NYHA)心功能分级的增高,CA125 水平逐渐增高,CA125 在心功能Ⅳ级组高于心功能Ⅲ级组,Ⅲ级组高于Ⅱ级组,CA125 反映心衰的严重程度。D' Aloia A^[15]报道 CA125 水平越高的病人,NYHA 心功能分级越高。在一项 Meta 分析中,CA125 水平在 NYHA I/Ⅱ到 NYHAⅢ变化中增加了 1.58 u/mL,从 NYHAⅢ到 NYHAⅣ的变化中增加了 1.37 u/mL,差异均有统计学意义^[20]。Ayhan H 等^[21]研究发现经导管主动脉瓣置换术前患者心功能分级为Ⅲ/Ⅳ,且 CA125 水平较高,术后患者心功能分级明显改善,血

浆 CA125 水平也下降。Núñez J 等^[22]同样认为 CA125 与 NYHA 心功能分级有关。以上诸多研究说明血浆 CA125 水平可以评估患者心衰的严重程度。因此,检测血浆 CA125 水平,可以对患者病情严重程度有明确的认识,从而更好地评估患者病情,进一步制定治疗方案。

4. 与心衰预后的关系:心衰病人血浆 CA125 水平升高,尽管它的生物学作用并不完全清楚,但已有研究表明 CA125 与疾病预后有关。Mendez AB 等^[23]认为在随访期间 CA125 > 60 ku/L 可以独立预测心衰病人的临床结局。当 CA125 ≥ 17.29 μ /mL 时,患者再住院率明显升高^[14]。Rong X 等^[24]发现冠心病病人 CA125 水平较对照组明显升高,且升高的 CA125 水平可以预测短期发生心衰和死亡的风险。有 Kaplan-Mayer 曲线分析认为 CA125 可作为高龄心衰病人短期预后的指标^[9]。Ayhan H 等^[21]发现 CA125 水平在经导管主动脉瓣置换术后明显下降,而高水平 CA125 与不良心血管事件有关,CA125 可预测该病人的预后。

四、CA125 与其他生物标志物的关系

血浆利钠肽[B 型利钠肽(BNP)或 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)]是由氨基酸组成的尿钠肽家族成员之一。BNP 主要是由心室肌细胞合成,生理状况下,血中 BNP 水平很低。当心室压力或容量负荷增加时,心室肌细胞合成并分泌 prepro-BNP,释放入血后转化为 proBNP,再经内切酶降解产生无活性的 NT-proBNP 和有生物活性的 BNP。BNP 通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,抑制这些物质的分泌,一方面减少水钠潴留,同时扩张外周静脉,减少回心血量降低心脏容量负荷;另一方面降低外周动脉阻力,减少心脏压力负荷,从而缓解心衰的症状和体征。心力衰竭诊断与治疗指南指出:BNP 或 NT-proBNP 的测定可用于因呼吸困难而疑为心衰的诊断和鉴别诊断^[25]。BNP 可用来评估慢性心衰的严重程度和预后。BNP 有助于急性心衰的诊断和鉴别诊断,BNP < 100 ng/L,NT-ProBNP < 300 ng/L 是排除急性心衰的切点;BNP 还可评估其严重程度和预后,NT-proBNP $> 5\,000$ ng/L 和 NT-proBNP $> 1\,000$ ng/L 分别提示心衰患者短期和长期死亡风险较高^[25]。Rong X 等^[24]研究发现 CA125 与 proBNP 存在明显正相关,与 Yilmaz H 等^[6]研究结果一致。Nunez J 等^[26]检测急性心衰病人 BNP 和 CA125 水平,旨在探究 CA125 是否可以增加 BNP 的预后价值,发现 CA125 和 BNP 均升高常出现在 NY-

HA Ⅲ/Ⅳ级病人中,且他们有很高的病死率,因此联合检测 CA125 和 BNP 可以更好地评估患者预后。关于 NT-proBNP 和 CA125 水平的研究,认为二者在心衰的诊断和预后方面效果相当^[27]。Ma J 等^[9]对超过 85 岁的心衰病人进行研究,线性回归分析表明,血浆 CA125 水平与 NT-proBNP 水平有明显的正相关,因此检测 CA125 和 NT-proBNP 可为早期识别有高风险的心衰病人提供帮助。Nunez J 等^[28]研究半乳糖凝集素 3 (galectin-3) 和 CA125 对于急性心衰病人的预后价值,认为 Gal-3 与病人远期死亡率及再住院率有关,但仅在 CA125 高的病人中适用。

五、CA125 与小儿先天性心脏病心衰的关系

CA125 与成人各种心血管疾病所致心衰有明显相关性,先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是最常见的人类出生缺陷和儿童非感染性疾病,发病率约占出生婴儿的 0.7%~0.8%^[29]。是小儿发生心力衰竭的常见原因,但关于 CA125 与小儿先心病心力衰竭的相关性研究甚少。国内吴利伟等^[30]报道血清 CA125 在 CHD 患儿心衰早期诊断及心功能评价的临床应用价值。认为 CA125 水平可用于小儿心衰的诊断,可早期评价患儿心功能状态,及早发现临床症状不典型的心衰患儿。

综上所述,血浆 CA125 水平随心力衰竭患者心功能而变化,并与其他心衰指标有较好的相关性,为成人心衰的诊断、严重程度及预后评估提供了指导,对先心病心衰严重程度、术前术后及预后的评估价值尚不清楚,需要进一步研究。另外,血浆 CA125 在心衰疾病中产生和分泌的机制仍不明确,需进一步探讨。

参考文献

- Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, et al. CA 125 and its relation to cardiac function[J]. Am Heart J, 1999, 137(6): 1044-1049. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70360-1.
- Perez BH, Gipson IK. Focus on Molecules: human mucin MUC16[J]. Exp Eye Res, 2008, 87(5): 400-401. DOI: 10.1016/j.exer.2007.12.008.
- Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma[J]. J Clin Invest, 1981, 68(5): 1331-1337. DOI: 10.1172/jci110380.
- Sikaris KA. CA125--a test with a change of heart[J]. Heart Lung Circ, 2011, 20(10): 634-640. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.08.001.
- Hamdy NM. Relationship between pro-anti-inflammatory cytokines, T-cell activation and CA 125 in obese patients with heart failure[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(3): CR173-178. DOI: 10.12659/MSM.881453
- Yilmaz H, Gürel OM, Celik HT, et al. CA 125 levels and left ventricular function in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis[J]. Ren Fail, 2014, 36(2): 210-216. DOI: 10.3109/0886022X.2013.859528.
- Li X, He M, Zhu J, et al. Higher carbohydrate antigen 125 levels are associated with increased risk of coronary heart disease in elderly Chinese: a population-based case-control study[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81328. DOI: 10.1371/journal.pone.0081328.
- Durak-Nalbantic A, Resic N, Kulic M, et al. Serum level of tumor marker carbohydrate antigen-CA125 in heart failure[J]. Med Arch, 2013, 67(4): 241-244.
- Ma J, Zhao Y, Wang Y, et al. Tumor marker levels in patients aged 85 years and older with chronic heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(5): 440-443. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.04.002.
- Huang F, Chen J, Liu Y, et al. New mechanism of elevated CA125 in heart failure: the mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(3): 381-383. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.05.042.
- Vizzardi E, D'Aloia A, Curnis A, et al. Carbohydrate antigen 125: a new biomarker in heart failure[J]. Cardiol Rev, 2013, 21(1): 23-26. DOI: 10.1097/CRD.0b013e318265f58f.
- 王玲, 王瑞英, 张彦莉, 等. 慢性心力衰竭患者 CA125 和 TNF- α 水平的变化及临床意义[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(8): 724-727. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2014.08.015.
- Wang L, Wang RY, Zhang YL, et al. The clinical significance to the changes of CA125 and TNF- α levels in patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2014, 12(8): 724-727. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2014.08.015.
- Yucel H, Kaya H, Zorlu A, et al. Cancer antigen 125 levels and increased risk of new-onset atrial fibrillation[J]. Herz, 2015, 40: 119-124. DOI: 10.1007/s00059-014-4148-4.
- Hung CL, Hung TC, Liu CC, et al. Relation of carbohydrate antigen-125 to left atrial remodeling and its prognostic usefulness in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction in women[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(7): 993-1000. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.030.
- D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart fail-

- ure; relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41 (10) : 1805 – 1811. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00311-5.
- 16 Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis [J]. Int J Cardiol, 2011, 149 (1) : 80–82. DOI: 10.1016/j.ijcard. 2009. 12. 003.
 - 17 Mathew B, Bhatia V, Mahy IR, et al. Elevation of the tumor marker CA125 in right heart failure [J]. South Med J, 2004, 97 (10) : 1013 – 1014. DOI: 10.1097/01. SMJ. 0000141306.20265.1E.
 - 18 Uz O, Kardesoglu E, Tas D, et al. CA-125 level is associated with right ventricular echocardiographic parameters in patients with COPD [J]. South Med J, 2011, 104 (9) : 624–628. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e318229a55c.
 - 19 Yilmaz MB, Zorlu A, Dogan OT, et al. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Cardiol, 2011, 34 (4) : 244–248. DOI: 10.1002/clc.20868.
 - 20 Zhuang J, Faggiano P, Li Q, et al. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014, 15 (12) : 864 – 872. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000051.
 - 21 Ayhan H, Kasapkara HA, Durmaz T, et al. Evaluation of CA125 and NT-proBNP values in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12 (2) : 100 – 106. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.002.
 - 22 Núñez J, Miñana G, Núñez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2014, 19 (5) : 575–584. DOI: 10.1007/s10741-013-9402-y.
 - 23 Méndez AB, Ordoñez-Llanos J, Ferrero A, et al. Prognostic value of increased carbohydrate antigen in patients with heart failure [J]. World J Cardiol, 2014, 6 (4) : 205–212. DOI: 10.4330/wjc.v6.i4.205.
 - 24 Rong X, Yunke Z, Guoping L, et al. Clinical and prognostic value of elevated CA125 levels in patients with coronary heart disease [J]. Herz, 2015, 40 (4) : 690–694. DOI: 10.1007/s00059-014-4109-y.
 - 25 中华医学会心血管病学分会, 中国心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中国心血管病杂志, 2014, 42 (2) : 98–122. DOI: 0.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
 - Chinese Society of Cardiology and Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Review: Chinese Guidelines of Diagnosing and Treating Heart Failure 2014 [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Review, 2014, 42 (2) : 98–122. DOI: 0.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
 - 26 Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure [J]. Eur Heart J, 2010, 31 (14) : 1752–1763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq142.
 - 27 Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, et al. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: compared in heart-failure prognostication [J]. Tex Heart Inst, 2012, 39 (1) : 30–35.
 - 28 Núñez J, Rabinovich GA, Sandino J, et al. Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure [J]. PLoS One, 2015, 10 (4) : e0122360. DOI: 10.1371/journal.pone.0122360.
 - 29 刘连波, 张爱华. 含血心脏停搏液对未成熟心肌保护作用的研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14 (6) : 516–520. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.06.017.
 - Liu LB, Zhang AH. The protective effect of blood cardioplegia on immature myocardium [J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2015, 14 (6) : 516–520. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.06.017.
 - 30 吴利伟, 王凤鸣, 杨世伟, 等. NT-proBNP 及 CA125 评价先天性心脏病患儿心功能的价值 [J]. 江苏医药, 2015, 41 (3) : 303–305.
 - Wu LW, Wang FM, Yang SW, et al. Significance of NT-proBNP and CA125 in evaluating cardiac function of children with congenital heart disease [J]. Jiangsu Medical Journal, 2015, 41 (3) : 303–305.

(收稿日期: 2016-12-19)

(本文编辑: 王爱莲)

本刊引文格式: 任果果, 刘彩霞. CA125 与心力衰竭及先天性心脏病的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16 (2) : 198 – 201. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.022.

Citing this article as: Ren GG, Liu CX. Research advances of CA125 in heart failure and congenital heart diseases [J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16 (2) : 198 – 201. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.022.