

# 血清CA125与心力衰竭患者的相关性分析

茹则古丽·图尔荪<sup>1\*</sup>, 郑颖颖<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院, 心血管内科, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月18日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月18日

## 摘要

心血管系统疾病是引起死亡的主要疾病, 心力衰竭的发病率呈逐年上升的趋势。心衰治疗越早明确病因, 及时干预疾病, 对提高治疗效果及患者生活质量有着不容小觑的意义。本文通过介绍心力衰竭背景、现状和CA125的情况, 从而进一步探讨血清CA125与心力衰竭患者的相关性分析。期望进一步深入了解血清CA125与心力衰竭患者的关系。

## 关键词

血清CA125, 心力衰竭, 相关性

# Correlation Analysis between Serum CA125 and Patients with Heart Failure

Ruzegul Tursun<sup>1\*</sup>, Yingying Zheng<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 12<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 18<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Cardiovascular system diseases are the main causes of death, and the incidence of heart failure is

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 茹则古丽·图尔荪, 郑颖颖. 血清 CA125 与心力衰竭患者的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 555-560. DOI: 10.12677/acm.2024.143738

increasing year by year. The earlier the cause of heart failure is clarified and the disease is intervened in a timely manner, the greater the significance of improving the treatment effect and the patient's quality of life cannot be underestimated. This article introduces the background, current situation and CA125 status of heart failure to further explore the correlation between serum CA125 and heart failure patients. We hope to further understand the relationship between serum CA125 and patients with heart failure.

## Keywords

Serum CA125, Heart Failure, Correlation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 心力衰竭背景

心血管系统疾病包括心脏和血管疾病, 是现代社会的严重威胁人类健康, 引起死亡的主要疾病。20世纪30年代以后, 发达国家的心血管疾病在死亡病因构成比中已居首位。因此如何降低心血管疾病, 包括发病率、致残率和死亡率已成为社会、政府关注的焦点。2012年我国心血管病死亡率为255/10万, 较2010年略为降低, 但仍高于肿瘤和其他疾病, 居中国人群死亡原因的首位。每10秒钟就有1人死于心血管疾病。根据国家心血管病中心2013年《中国心血管病报告》, 估计我国心血管病现患人数约2.9亿, 其中高血压2.7亿, 脑卒中至少700万, 心肌梗死250万, 心力衰竭450万, 肺源性心脏病500万, 湿性心脏病250万, 先天性心脏病200万。每5个成人中有1人患心血管疾病。我国心血管疾病总死亡率从2004年的240.03/10万升至2010年的268.92/10万, 已超过美国。

慢性心力衰竭(CHF)是由于心肌梗死、血流负荷过重、炎症等各种原因所引起的心肌结构和功能变化, 导致心室泵血或充盈功能低下, 是多种心血管疾病的终末发展阶段[1][2]。近年来, 高血压的治疗率和控制率明显增高, 脑卒中减少, 冠心病的死亡率也有下降的趋势, 心力衰竭的发病率却呈逐年上升的趋势。根据2019年最新的中国心力衰竭流行病学全国调查结果, 35岁以上居民心力衰竭患病率为1.3%, 估计我国现有心力衰竭患者约890万, 与2000年调查结果比较, 患病人数增加了近500万, 已经成为严重影响我国居民健康的重要公共卫生问题[3]。随着我国人口老龄化加剧及心血管诊疗技术的发展进步, 冠心病、高血压等心脏疾病患者生存期延长, 导致我国HF患病率呈持续升高趋势[4]。China-HF研究[5]显示, 住院HF患者的病死率为4.1%。但HF的5年死亡率仍然超过50%, 高龄老年HF患者死亡风险更高。

## 2. 心力衰竭现状

尽管过去在心衰治疗上获得了很大进展, 但心衰患者的死亡率和负担仍然很高[3]。因此越早明确病因, 及时干预疾病, 对提高治疗效果及患者生活质量有着不容小觑的意义。最新发表的《2021年急性和慢性心力衰竭诊断和治疗ESC指南》[6], 推荐了一种简化的诊断方法, 包括: 1) 心衰的症状和体征; 2)  $LVEF \geq 50\%$ ; 3) 与左室舒张功能障碍/左室充盈压力升高(包括利钠肽升高)相一致的心脏结构和(或)功能异常的客观证据。可以看出该标准主要是特殊超声心动图参数(包括形态和舒张功能参数): 1) LV质量指数  $\geq 95 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$  (女性),  $\geq 115 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$  (男性); 相对壁厚  $> 0.42$ ; 2) LA体积指数  $> 34 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$  (SR); 3) 静息时  $E/e'$  比值  $> 9$ ; 4) 肺动脉收缩压  $> 35 \text{ mmHg}$ , 静息时二尖瓣反流速度  $> 2.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ; 以及经典生物标志物(如利钠肽): NT-pro BNP  $> 125 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$  (SR)或 $>365 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$  (AF), BNP  $> 35 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$  (SR)或 $>105$

pg·mL<sup>-1</sup> (AF)。目前应用最广泛的 NT-pro BNP, N 端脑钠肽前体(N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-pro BNP)属于心肌应激标志物, 在临床上常用于心衰的诊断和预后判断[7], 但 NT-pro BNP 受肾脏功能影响大, 处于灰色区间时指导心力衰竭的诊断不够精准等特点亦明显。此外还有一些新型心力衰竭的生物标志物近年来发展较快, 如人半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、正五聚体蛋白 3 (PTX-3)、生长分化因子 15 (GDF-15)、CA125 (血清糖类抗原 125)等[8]。研究[8]显示, 寻找特异性生物学标志物有助于 HF 的辅助诊断, 以及患者心脏功能和预后的评估。

### 3. CA125 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[9]。1981 年 Bast RC 等[10]获得小鼠单克隆抗体(OC125), 认识到 CA125 是一种抗原决定簇。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[11], 主要分布在羊膜组织及胎儿体腔上皮源性的上皮细胞, 如腹膜、胸膜、心包膜、子宫内膜、羊膜和生殖道等一些组织间皮细胞的表面[12]。在健康人和大多数良性疾病中 CA125 含量甚微, 且正常情况下 CA125 不能进入血液循环[10]。

在正常情况下, 间皮细胞的增殖与死亡维持平衡状态, 但是当遇到异常机械压力和炎症刺激时平衡可被打破[13]。机械压力和炎症刺激引起的损伤可通过 C-JunN-末端激酶(JNK)通路传递至细胞浆(Leard 等, 2004), 但间皮细胞可通过合成更多的透明质酸和细胞质纤维来抵抗细胞损害和死亡(Leard 等, 2004), 而细胞的形态和细胞膜的稳定性可发生一系列改变。CA125 的胞质尾区通过 ERM 家族[ERM 家族由埃兹蛋白(ezrin)、根蛋白(radixin)、膜突蛋白(moesin)和 merlin 蛋白组成]与肌动蛋白细胞骨架相连。为了适应间皮细胞骨架改变和连续压力以及炎症的刺激, 黏蛋白(MUC) 16 的 O-糖基化细胞外区域从间皮细胞表面脱落, 从而分泌 CA125。

### 4. CA125 与心力衰竭的关系

CA125 主要来源于间皮细胞与苗勒管上皮细胞, 其作为一种糖蛋白抗原, 以往多作为卵巢癌诊断、预后的标志性抗原, 随着临床研究的不断深入, 有学者指出, HF 患者血液中 CA125 水平明显升高, 认为其可能与心功能障碍有关, 并指出这种关联可能与心肌重构及神经内分泌激活有关[14] [15]。有研究证实 HF 患者的心脏重构导致心肌细胞产生由成熟向幼稚的转型, 而在这个过程中原癌基因的异常表达导致了 CA125 相关生长因子的激活, 所以 CA125 大量分泌, 同时外周血含量也明显升高[16]。

Nagele 等[17] 1999 年在心脏移植的患者中首次发现血清 CA125 在严重心功能不全的患者中升高, 并首次提出 CA125 与心功能不全可能存在关系, 发现心衰患者血清 CA125 水平伴随神经激素如血清去甲肾上腺素、心房利钠肽等的升高而升高。2005 年, Faggiano P 等[18]通过观察 CA125 在心衰患者中的变化, 发现 CA125 显著升高, 证实了 Nagele 等[17]的推测。1 年后 Kosar F 等[19]在研究常见肿瘤标志物中, 发现只有 CA125 是与心力衰竭密切相关的细胞因子。

研究[20]显示, HF 患者的 CA125 水平升高, 而且 CA125 水平升高可能与间皮细胞激活有关。Huang 等[21]认为机械应激、炎性、创伤或体液淤积等刺激通过 c-JunN-末端激酶信号转导通路传递到细胞质中, 诱导 CA125 在胸膜、心包膜、腹膜等部分的间皮细胞内的合成, 细胞膜的形态学和稳定性的变化进一步激活 CA125 从间皮细胞脱落至外周血清中, 导致 CA125 升高。

有研究测定不同心功能分级的心力衰竭病人治疗前后甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 153 (CA153)、CA125 水平, 发现只有 CA125 与心力衰竭的表现和严重性有关[22]。

研究者发现不同心功能分级的心衰患者其血清 CA125 水平与健康患者比较差异显著[23], 另一项研究示老年心衰患者的血清 CA125 均呈明显的高表达状态, 并且与心功能分级等级有正相关性[24]。有报道显示[25], CA125 在 CHF 患者中呈高表达水平, 且随心功能分级的增高而上升, 与心功能不全存在显著性关系。马锦玲等[26]研究发现老年慢性心力衰竭病人血清 CA125 水平随着心功能分级恶化而升高。

另有研究结果显示, 慢性心衰合并房颤患者血浆 CA125 水平与左心室射血分数(LVEF)呈负相关, 与左心房内径(LAD)呈正相关[27]。CA125 是一种高相对分子量但结构不均一的可溶性糖蛋白, 国外 Stanciu 等[28]研究证实, 血清 CA125 水平与心脏射血分数呈负相关, 而与肺动脉收缩压呈正相关, 右心室扩张的心力衰竭患者 CA125 水平显著高于无右心室扩张者。国内也有研究指出, CHF 患者血清 CA125 明显升高, 且与患者临床表现的严重程度相关[29]。

血浆利钠肽[B 型利钠肽(BNP)或 N 一末端 B 型利钠肽原(NT-pro BNP)]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-pro BNP 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-pro BNP 可用来评估慢性心衰的严重程度和预后。Rong X 等[30]研究发现 CA125 与 pro BNP 存在明显正相关, 与 Yilmaz H 等[31]研究结果一致。一系列的证据[32] [33] [34] [35]表明, 血清 CA125 的水平在某种程度上是独立于 BNP、生化指标和超声心动图有助于评价充血性 HF 的一种新指标。

有研究表明, HF 患者血清 CA125 水平出现不同程度的升高, 是与 HF 相关的非创伤性指标, 可用于监测心功能不全, 甚至可用于预测预后[36] [37]。综上可知, 血清 CA125 在心力衰竭诊断及预后预测方面具有较高临床应用价值, 且血清 CA125 与慢性心衰严重程度相关, 随治疗效果而变化, 即可用于心衰疗效的评价及反映近期预后比, 然而目前还没有研究能够完全阐明血清 CA125 在心力衰竭患者中产生的机制, 而这恰好是我们更需要进一步深入研究解决的问题, 以便及时为心力衰竭患者做出诊断、预后评价, 提高心力衰竭患者的疗效水平及生活质量。

## 参考文献

- [1] 管惠静, 牡丹, 孙明祎, 等. 四君子汤加减治疗慢性心力衰竭气虚痰瘀证的临床效果[J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1817-1820.
- [2] 石妮霞. 温阳活血益心方联合西药治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(10): 89-92.
- [3] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 221-238.
- [4] Roger, V.L. (2021) Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*, **128**, 1421-1434. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
- [5] Zhang, Y.H., Zhang, J., Butler, J., et al. (2017) Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry. *Journal of Cardiac Failure*, **23**, 868-875. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.09.014>
- [6] Mcdonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726.
- [7] 李爱玲, 王万庆, 许永梅. 慢性充血性心力衰竭患者血清 CA125、cTnT 和 BNP 水平变化及临床诊断意义[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(23): 3569-3572.
- [8] Belknap, R.W. (2019) Current Medical Management of Pulmonary Tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics*, **29**, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.004>
- [9] Perez, B.H. and Gipson, I.K. (2008) Focus on Molecules: Human Mucin MUC16. *Thoracic Surgery Clinics*, **87**, 400-401. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.12.008>



- [10] Bast Jr., R.C., Feeney, M., Lazarus, H., *et al.* (1981) Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, **68**, 1331-1337. <https://doi.org/10.1172/JCI110380>
- [11] Sikaris, K.A. (2011) CA125—A Test with a Change of Heart. *Heart, Lung and Circulation*, **20**, 634-640. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2010.08.001>
- [12] Turgut, O., tandogan, L., Yilmaz, M.B., *et al.* (2011) CA125 in Heart Failure: Implications for Immunoinflammatoty Activity. *International Journal of Cardiology*, **146**, 99-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.077>
- [13] Huang, F., Chen, J., Liu, Y., *et al.* (2012) New Mechanism of Elevated CA125 in Heart Failure: The Mechanical Stress and Inflammatory Stimuli Initiate CA125 Synthesis. *Medical Hypotheses*, **79**, 381-383. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.042>
- [14] 赵龙, 张惠卿, 王前, 等. STMN1 及 UBE2C 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1187-1191
- [15] 贺玲玲. 肝细胞癌中 UBE2C 及 STMN1 的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2021.
- [16] Frump, A.L., Bonnet, S., De Jesus, P.V., *et al.* (2018) The Emerging Role of Angiogenesis in Adaptive and Maladaptive Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **314**, L443-L460. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00374.2017>
- [17] Nagele, H., Bahlo, M., Klapdor, R., *et al.* (1999) CA125 and Its Relation to Cardiac Function. *American Heart Journal*, **137**, 1044-1049. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70360-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70360-1)
- [18] Faggiano, P., D'Aloia, A., Brentana, L., *et al.* (2005) Serum Levels of Different Tumour Markers in Patients with Chronic Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **7**, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.04.009>
- [19] Kosar, F., Aksoy, Y., Ozguntekin, G., *et al.* (2006) Relationship between Cytokines and Tumour Markers in Patients with Chronic Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **8**, 270-274. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.09.002>
- [20] Kokilambigai, K.S., Lakshmi, K.S., Sai Susmitha, A., *et al.* (2020) Linezolid—A Review of Analytical Methods in Pharmaceuticals and Biological Matrices. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **50**, 179-188. <https://doi.org/10.1080/10408347.2019.1599709>
- [21] Huang, F., Chen, J., Liu, Y., *et al.* (2012) New Mechanism of Elevated CA125 in Heart Failure: The Mechanical Stress and Inflammatory Stimuli Initiate CA125 Synthesis. *Medical Hypotheses*, **79**, 381-383. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.05.042>
- [22] Faggiano, P., D'aloia, A., Brentana, L., *et al.* (2014) Serum Levels of Different Tumour Markers in Patients with Chronic Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **7**, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.04.009>
- [23] 陈琳. 急性心肌梗死(AMI)患者 CA125 水平与心功能状态之间的关系分析[J]. 智慧健康, 2020, 6(2): 14-15.
- [24] 邢国庆. 血清 HSP27 CA125UA 水平变化与老年慢性心力衰竭患者心功能的关联性[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(3): 318-319.
- [25] Espriella, R., Miana, G., Santas, E., *et al.* (2021) Effects of Empagliflozin on CA125 Trajectory in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **7**, 521-522. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.045>
- [26] 马锦玲, 刘宏伟, 程友琴. 影响老年充血性心力衰竭患者血清 CA125 的相关因素分析[J]. 中国综合临床, 2011, 27(3): 252-255.
- [27] Ming, Z., Shenwen, F.U., Aixia, L., *et al.* (2016) The Relationship between CA125 Levels and Inflammatory Cytokines in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of Electrocardiology*, **2**, 889-892.
- [28] Stanciu, A.E., Stanciu, M.M. and Vatasescu, R.G. (2018) NT-proBNP and CA125 Levels Are Associated with Increased Pro-Inflammatory Cytokines in Coronary Sinus Serum of Patients with Chronic Heart Failure. *Cytokines*, **111**, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.07.037>
- [29] 张贤, 齐祥, 董忻悦, 等. 小肠细菌过度生长与慢性心力衰竭患者心功能的关系[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(3): 251-256, 276.
- [30] Rong, X., Yunke, Z., Guoping, L. and Zhenyue, C. (2015) Clinical and Prognostic Value of Elevated CA125 Levels in Patients with Coronary Heart Disease. *Herz*, **40**, 690-694. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4109-y>
- [31] Yilmaz, H., Gürel, O.M., Celik, H.T., *et al.* (2014) CA 125 Levels and Left Ventricular Function in Patients with End-Stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis. *Renal Failure*, **36**, 210-216. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.859528>
- [32] Hung, C.L., Hung, T.C., Liu, C.C., *et al.* (2012) 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. *The American Journal of Cardiology*, **110**, 993-1000. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.030>

- [33] Mansour, I.N., Napan, S., Tarek Alahdab, M., *et al.* (2010) Carbohydrate Antigen 125 Predicts Long-Term Mortality in African American Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Congestive Heart Failure*, **16**, 15-20. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00110.x>
- [34] Ordu, S., Ozhan, H., Alemdar, R., *et al.* (2012) Carbohydrate Antigen-125 and N—Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels: Compared in Heart Failure Prognostication. *Texas Heart Institute Journal*, **39**, 30-35.
- [35] Antonini-Canterin, F., Popescu, B.A., Popescu, A.C., *et al.* (2008) Heart Failure in Patients with Aortic Stenosis: Clinical and Prognostic Significance of Carbohydrate Antigen 125 and Brain Natriuretic Peptide Measurement. *International Journal of Cardiology*, **128**, 406-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.05.039>
- [36] Bulska-Bdkowska, W., Chemecka, E., Owczarek, A.J., *et al.* (2019) CA125 as a Marker of Heart Failure in the Older Women: Population-Based Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 607. <https://doi.org/10.3390/jcm8050607>
- [37] 张胜豪, 刘恒亮, 毛磊, 等. 血清糖类抗原 125 及脑钠肽水平对心肌梗死后心力衰竭发生及严重程度的预测价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(1): 55-60.