

糖类抗原-125:对心房颤动的预测价值*

李梦¹ 刘恋¹ 吴延庆¹

[摘要] 糖类抗原-125(CA-125)传统上被认为是肿瘤标记物,多见于上皮性卵巢肿瘤(浆液性肿瘤)患者血清中。近年来的研究表明,CA-125与心房颤动(房颤)关系密切,本文将结合最新的研究进展阐述CA-125水平与房颤风险之间的关系,旨在为临床诊疗及预测房颤风险提供依据。

[关键词] 糖类抗原-125;心房颤动;预测

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.03.003

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Carbohydrate antigen-125: the predictive value of atrial fibrillation

LI Meng LIU Lian WU Yanqing

(Department of Cardiovascular Medicine, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: WU Yanqing, E-mail: wuyanqing01@sina.com

Summary Carbohydrate antigen-125 (CA-125) is traditionally considered as a tumor marker, which is commonly found in the serum of patients with epithelial ovarian tumors (serous tumors). Recent studies have shown that CA-125 is closely related to atrial fibrillation (AF). This article will elaborate the latest research progress on the relationship between CA-125 level and the risk of atrial fibrillation, which aims to provide a basis for clinical diagnosis, treatment and prediction of atrial fibrillation.

Key words carbohydrate antigen-125; atrial fibrillation; predict

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常类型之一,我国的房颤患者高达3 350万人。在过去的十年中,根据房颤的住院次数、急诊和门诊次数,房颤的患病率明显升高^[1]。根据《中国心血管病报告2017》的调查显示:我国35~59岁人群房颤的患病率为0.42%,≥60岁的人群患病率为1.83%,年龄和性别校正后患病率为0.77%(男性为0.78%,女性为0.76%)^[2]。而且,房颤易导致血栓栓塞事件的发生,从而导致脑卒中、周围动脉栓塞和心力衰竭(心衰)等疾病的发病率明显上升,已成为威胁人群健康的重要心血管疾病。因此,早期发现和治疗房颤对患者的健康及预后至关重要。

糖类抗原-125(CA-125)是由子宫内膜、腹膜和卵巢细胞等产生的被用作检测妇科恶性肿瘤的一种肿瘤标记物^[3],其水平通常在上皮性卵巢癌和子宫内膜癌等恶性肿瘤中升高,多被用于早期诊断、筛查或监测复发性妇科疾病。有相关文献报道,CA-125除了在监测妇科肿瘤治疗中起作用外,在非妇科性疾病、多种良性疾病(如胃癌、慢性阻塞性肺疾病、心肌梗死、房颤等^[4-6])中均有CA-125不同程度的表达。近年来,大量研究报道了CA-125与心血管疾病存在相关性,CA-125血清水平的

升高对多种心脏疾病(如冠心病、瓣膜病、心衰等)均存在预后作用。基于这些发现,CA-125可能成为预测房颤发生率和疾病严重程度的一种有用的生物标志物。

1 CA-125

CA-125是一种膜相关的黏蛋白,由MUC16基因编码;亦是一种位于染色体19p13.2区域,由22 152个氨基酸组成的跨膜糖蛋白。其相对分子质量为20万~100万,主要由半乳糖、N-乙酰氨基葡萄糖及N-乙酰氨基半乳糖链构成,蛋白部分富含丝氨酸和苏氨酸。CA-125由高度糖基化的细胞外结构域、单个跨膜结构域和短胞质尾组成,该结构域从糖球体的细胞表面延伸可达500 nm。CA-125抗原有膜结合型和游离型2种形态,可与不同相对分子质量的糖蛋白结合;它来源于胚胎体腔上皮组织,普遍存在于胸膜、腹膜、心包、子宫内膜和苗勒氏管等体腔上皮细胞,可作为润滑剂保护表皮,使其免受物理压力的伤害。当这些组织受到机械应力或炎症刺激后,CA-125可通过酶裂解从这些细胞表面脱落进入血液循环而呈现高表达状态^[7]。

2 CA-125与房颤的相关性

1999年Nagele等发现在心脏移植前心衰患者和心脏移植后死亡患者血清中均有CA-125水平的升高,首次将CA-125与心血管疾病联系起来,并推

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81660062)

¹南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330000)

通信作者:吴延庆, E-mail: wuyanqing01@sina.com

测 CA-125 是一种能够被用于监测心脏疾病发生发展的指标。此后有各种研究报道了在不同心脏疾病中 CA-125 升高的预后作用。目前有部分研究表明房颤和 CA-125 存在一定的关联, Kaya 等^[8] 在一项对 205 例慢性心衰患者的横断面研究中, 根据心电图的检查结果将患者分为房颤组 (67 例) 和窦性节律组 (138 例), 并分别测量 2 组患者血清中 CA-125 的水平, 发现房颤组患者血清中 CA-125 水平明显高于窦性节律组, 差异有统计学意义, 证明 CA-125 与房颤具有相关性, 当 CA-125 水平达到 91 U/ml 时可以被用来预测收缩性心衰患者是否存在永久性房颤。Yucel 等^[9] 在一次前瞻性研究中, 纳入了 149 例窦性心律的收缩性心衰患者, 住院期间待病情稳定后检测血清 CA-125 水平, 并进行了 (22.1 ± 11.0) 个月的随访, 随访期间有 24.2% 的患者出现了新发房颤, 且这些房颤患者血清中 CA-125 的水平较住院期间及未发患者均升高。结果显示预测房颤发生的最佳切点值是 68.49 U/ml 的收缩性心衰患者, 其特异性为 66.7%, 敏感性为 66.4%。同时研究者认为 CA-125 水平的升高并不是导致房颤发生的原因, 而是房颤的发生发展导致心脏结构、电生理及激素水平的改变, 从而使 CA-125 水平升高。王文苑等 (2017 年) 在一项对 178 例无房颤的窦性心律慢性心衰患者进行了平均 21 个月的随访后, 结果显示有 40 例患者出现了新发房颤, 达总数的 22%, 研究认为血清 CA-125 水平升高能够作为一种新的独立的生物标志物来预测慢性心衰患者房颤的发生。

目前, 针对血清中 CA-125 水平增高的机制被认为与肺动脉收缩压、右心房压力、左心房容积、左心室射血分数及纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级等有关^[10-12]。然而, 目前已明确的是心肌重构是导致心衰发生发展的基本机制, 既然房颤同样会导致心肌重构, 那么 CA-125 水平的升高究竟是由心衰引起还是由房颤所致。为排除因心衰导致的结果差异, Sekiguchi 等^[1] 首次研究了在无衰患者长期随访期间新发房颤的生物标志物的预测, 研究者筛选了 746 例绝经后健康 (无心肺疾病、房颤或肿瘤病史等) 女性, 并进行了平均为期 8 年的随访, 结果显示有 31 例出现新发房颤, CA-125 可能成为健康绝经后女性发生阵发性或持续性房颤的新的生物标志物。段雯等^[13] 的研究结果同样显示 CA-125 与房颤发生的独立相关性。

目前已能作为房颤的生物标记物之一是 B 型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP), 它对于诊断房颤具有较高的敏感性和特异性^[14]。然而, BNP 和 CA-125 反映了不同的病理生理机制。BNP 的半衰期为 30 min, 反映心房扩张和压力超载反应, 而 CA-125 半衰期为 1 周, 是浆膜细胞对体

液积累或细胞因子生成的反应合成的。因此, 这 2 种标志物可能提供不同的临床信息。值得注意的是, 在慢性肾衰竭患者、老年人和女性中, 无心衰及房颤也可出现非特异性的 BNP 水平升高, 因此, BNP 与 CA-125 的联合使用可提高检测房颤发病的敏感性。

3 CA-125 预测房颤发生的机制

尽管目前已经有部分研究证实了 CA-125 与房颤相关, 然而, 房颤中 CA-125 水平升高的病理生理机制尚不清楚。相关研究发现, 房颤患者血清 CA-125 水平的升高可能与炎症刺激、血管机械应力的增加、血流动力学的改变、心室功能受损、左心室重塑以及心肌纤维化有关。Huang 等^[7] 发现, 当间皮细胞暴露于异常的机械应力和炎症刺激因素时, 机械应力和炎性刺激的损伤可通过 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 通路传播至细胞质中, 介导 CA-125 的合成以应对这些异常的机械应激和炎症刺激; 同时, 在这些刺激因素下, 细胞形态学和膜的稳定性也发生了一系列的变化, 为了适应间皮细胞骨架的改变以及持续性应激和炎症刺激, CA-125 的细胞质尾部通过 ERM 家族与肌动蛋白细胞骨架相连, 导致 CA-125 的糖基化细胞外结构域从间皮细胞表面脱落进入血液循环, 从而导致 CA-125 水平的升高。De Gennaro 等^[10] 在一项关于房颤、CA-125 和炎症递质相关性的研究中发现, 房颤患者体内不仅 CA-125 水平高于窦性心律者, 同时一些炎症递质 [如白介素 (IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α] 亦有升高, 且 CA-125 水平与其有关, 由此推测 CA-125 可能是一种二级细胞因子, 可随 TNF、IL-6、IL-10 等炎性因子水平的升高而上升。Zeillemaker 等 (1994 年) 在一次体外培养间皮细胞中, 也发现 TNF- α 等炎性因子能促进 CA-125 的分泌。房颤会导致血管收缩和舒张功能不全, 从而导致各种血流动力学障碍, 在血流动力学的不稳定和炎性递质的共同作用下, 会引起心房压力升高、心肌细胞的纤维化及坏死、心房扩大、心房重构等改变^[15]。根据目前分子生物学的发展, 可明确心肌重构过程中会导致伴有胚胎基因再表达的病理性心肌细胞肥大, 在此过程中, 原癌基因被激活, 可刺激存在于胚胎心脏的生长因子, 导致 CA-125 水平升高^[13]。

临床上房颤和心衰常同时存在、相互促进, 二者具有许多共同的危险因素和发病机制。曾有学者在研究心衰和 CA-125 的关系时发现, CA-125 的血清水平与左心室充盈压和心房压力升高显著相关, 所以在房颤患者中 CA-125 血清水平的升高亦可能与其有关。最近的一项研究表明, CA-125 的血清水平与左房容积指数和 BNP 水平相关^[16]。Daloia 等^[17] 发现 CA-125 水平与减速时间、右心房压力、SPAP、肺动脉楔压相关。然而, CA-125 与左

室舒张末压内径无显著相关,但 CA-125 与 NYHA 类心衰患者相关。Vizzardi 等^[18]的研究中,CA-125 与收缩压和舒张功能的许多参数相关。亦有相关报道提出,与左心室的射血分数、心包积液、右房内径、右室内径的扩张相关^[19]。

4 展望

CA-125 作为一种新型的极具前景的房颤预测指标,是目前基础及临床研究的热点,其与房颤的发生发展、诊断治疗、预后评估等方面的关系受到广泛关注。由于在入院时较高的 CA-125 水平可能预示着住院时间较长或不良的预后,因此对入院时 CA-125 水平较高的患者出院后进行常规的心脏随访可能是必要的。此外,CA-125 广泛存在,且测量相对便宜,与年龄、肾功能或体质指数无关。因此 CA-125 试验可作为一种常规指标,用于房颤患者入院时进行评估,以进行风险分层和随访时对住院时间和不良事件发生率的预测。尽管如此,目前对于房颤和 CA-125 的研究中仍有一些问题未能解决:① CA-125 在人类病理生理学中的生物学作用仍不明确。② CA-125 与房颤相关性的研究上大部分是通过在特定人群中抽取小样本研究得出的结论,样本含量有限,不具有代表性,仍然需要大规模临床试验验证,进一步获得临床支持。总之,CA-125 与房颤的关系仍需继续研究,以期为早期诊断、治疗和预测房颤预后提供帮助。

参考文献

- [1] Sekiguchi H, Shimamoto K, Takano M, et al. Cancer antigen-125 plasma level as a biomarker of new-onset atrial fibrillation in postmenopausal women [J]. *Heart*, 2017, 103(17): 1368–1373.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1–8.
- [3] Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018, 319(6): 595–606.
- [4] Separham A, Abbasnezhad M, Shahnazarli G, et al. Role of plasma levels of CA-125 in predicting outcome of primary PCI after acute myocardial infarction in male patients[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2018, 10(2): 109–112.
- [5] Zhang M, Li YL, Yang X, et al. Clinical significance of serum carbohydrate antigen 125 in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2016, 36(10): 1386–1389.
- [6] Namikawa T, Kawanishi Y, Fujisawa K, et al. Serum carbohydrate antigen 125 is a significant prognostic marker in patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2018, 48(4): 388–394.
- [7] 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.
- [8] Kaya H, Zorlu A, Yucel H, et al. Higher cancer antigen 125 level is associated with the presence of permanent atrial fibrillation in systolic heart failure patients [J]. *Acta Cardiol*, 2016, 71(1): 61–66.
- [9] Yucel H, Kaya H, Zorlu A, et al. Cancer antigen 125 levels and increased risk of new-onset atrial fibrillation [J]. *Herz*, 2015, 40(Suppl 2): 119–124.
- [10] De Gennaro L, Brunetti ND, Montrone D, et al. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(4): 371–375.
- [11] Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 660–666.
- [12] 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.
- [13] 段雯, 罗玉梅, 潘莹, 等. 房颤与 N-末端脑钠肽前体、血清糖类抗原 125 的关系[J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(4): 533–535.
- [14] Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community[J]. *Circulation*, 2010, 121(2): 200–207.
- [15] 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.
- [16] Duman D, Palit F, Simsek E, et al. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(6): 556–559.
- [17] D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10): 1805–1811.
- [18] Vizzardi E, Nodari S, D'Aloia A, et al. CA 125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure [J]. *Echocardiography*, 2008, 25(9): 955–960.
- [19] 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.