

# 糖类抗原 125 与 N 末端 B 型利钠肽原 相结合在慢性心力衰竭中的应用

姜 锋<sup>1</sup>, 刘颖望<sup>2</sup>, 周 安<sup>3</sup>, 赵水平<sup>2</sup>

(1. 湘潭县人民医院心内科, 湖南省湘潭县 411228; 中南大学湘雅二医院 2. 心内科, 3. 肾内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 糖类抗原 125; N 末端 B 型利钠肽原; 慢性心力衰竭

[摘 要] 目的 探讨糖类抗原 125(CA125)与 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)相结合对慢性心力衰竭患者病情评估和指导治疗的指导作用。方法 选择 284 例心脏病患者,测定血清 CA125 和 NT-proBNP 水平。根据纽约心脏学会(NYHA)心功能分级标准比较心功能 I 级、II 级、III 级、IV 级患者间两者水平有无差异;再根据患者肾功能是否正常,分别比较肾功能正常组和肾功能异常组不同心功能程度患者间两者水平的差异。结果 284 例心脏病患者,CA125 和 NT-proBNP 水平有显著相关性( $r=0.49, P<0.01$ );NT-proBNP 水平在心功能 I 级、II 级、III 级患者中随心功能分级程度增高而升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但心功能 IV 级患者 NT-proBNP 水平低于心功能 III 级患者,差异无统计学意义;CA125 水平随心功能分级程度增高而升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。145 例肾功能正常[ $eGFR\geq 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ ]患者 CA125 和 NT-proBNP 水平均随心功能分级程度增高而升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),二者之间有显著相关性( $r=0.700, P<0.01$ );139 例肾功能异常[ $eGFR<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ ]患者 CA125 和 NT-proBNP 水平有显著相关性( $r=0.292, P<0.01$ ),NT-proBNP 水平在心功能 I 级、II 级、III 级随心功能分级增高而升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但心功能 II 级与心功能 IV 级之间差异无统计学意义,且心功能 IV 级患者 NT-proBNP 水平显著低于心功能 III 级患者( $P<0.05$ ),而 CA125 水平随心功能分级程度增高而升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 血清 CA125 和 NT-proBNP 水平在慢性心力衰竭患者中均升高,二者均可作为评估慢性心力衰竭患者心功能的有价值指标;但肾功能异常会影响 NT-proBNP 水平,对 CA125 水平则无明显影响。因此,CA125 与 NT-proBNP 相结合对指导慢性心力衰竭患者诊疗,尤其当肾功能不全时,具有重要价值。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

## Application of Carbohydrate Antigen 125 and Amino-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide in Patients with Chronic Heart Failure

JIANG Feng<sup>1</sup>, LIU Ying-Wang<sup>2</sup>, ZHOU An<sup>3</sup>, and ZHAO Shui-Ping<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, The People's Hospital of Xiangtan County, Xiangtan, Hunan 411228, China; 2. Department of Cardiology, 3. Department of Nephrology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Carbohydrate Antigen-125; Amino-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide; Chronic Heart Failure

[ABSTRACT] **Aim** To explore the application of carbohydrate antigen 125 (CA125) and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure. **Methods** 284 patients with cardiac diseases were divided into four groups (Heart function I, II, III, IV) according to New York Heart Association (NYHA) class and their serum concentrations of CA125 and NT-proBNP were tested respectively. Then, combined with renal function we respectively compared the level of CA125 and NT-proBNP in the patients with normal renal function or impaired renal function. **Results** CA125 and NT-proBNP had a significant correlation ( $r=0.49, P<0.01$ ) in 284 chosen patients. NT-proBNP concentration was increasing with the level of heart function grade in patients with heart function (I, II,

[收稿日期] 2014-12-25 [修回日期] 2015-04-02

[作者简介] 姜锋,主治医师,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 32998707@qq.com。刘颖望,硕士,主治医师,研究方向为心血管疾病、细胞生物学。通讯作者周安,硕士,主治医师,研究方向为血液透析、心肾相关疾病,E-mail 为 anzhou88@hotmail.com。

Ⅲ)( $P < 0.05$ ), but NT-proBNP concentration was lower in the patients with heart function Ⅳ than the patients with heart function Ⅲ. However, CA125 concentration was significantly increasing with the level of heart function grade ( $P < 0.05$ ). In addition combined with renal function, CA125 and NT-proBNP concentration were both significantly increasing with the level of heart function grade ( $P < 0.05$ ) and had a significant correlation ( $r = 0.700$ ,  $P < 0.01$ ) in 145 patients with normal renal function ( $eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ). Among 139 patients with impaired renal function ( $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ), CA125 and NT-proBNP had a significant correlation ( $r = 0.292$ ,  $P < 0.01$ ), NT-proBNP concentration was increasing with the level of heart function grade in patients with heart function (Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ) ( $P < 0.05$ ), but NT-proBNP concentration was significantly lower in the patients with heart function Ⅳ than the patients with heart function Ⅲ ( $P < 0.05$ ), however CA125 concentration was significantly increasing with the level of heart function grade ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Concentration of CA125 and NT-proBNP in serum showed a significant correlation with heart function and could be valuable index in the diagnosis of heart failure. Impaired renal function could interfere with the NT-proBNP concentration, but did not affect the CA125 concentration. Thus, NT-proBNP combined with CA125 would be very useful method to establish diagnosis and treatment in heart failure, especially with renal dysfunction.

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种临床常见的综合征。在大多数心脏衰竭患者的研究中发现,血清 N 末端 B 型利钠肽原(amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平与心衰的严重程度相关,脑钠肽作为生物标记指导心衰治疗,改善预后。因此,目前普遍认为血清 NT-proBNP 是指导诊断和治疗心衰的黄金指标<sup>[1]</sup>。但有研究发现肾功能不全可能影响 NT-proBNP 对心衰诊断的敏感性和特异性<sup>[2]</sup>。近来有研究显示,生物标志物血清糖类抗原 125(carbohydrate antigen-125, CA125)由浆膜上皮细胞合成的一种糖蛋白是一个反映心脏衰竭预后的潜在标志物<sup>[3]</sup>。本研究对心脏疾病患者血清 CA125 和 NT-proBNP 进行监测分析,旨在探讨 CA125 和 NT-proBNP 在 CHF 中的诊断价值,以及肾功能对二者的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 5 月至 2014 年 6 月期间入住中南大学湘雅二医院心内科的患者共 284 例,排除自身免疫性疾病、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病及结核性疾病。其中男性 180 例,女性 104 例,年龄  $66.4 \pm 13.2$  岁。按病因分类,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 156 例,扩张型心肌病 69 例,高血压心脏病 51 例,瓣膜性心脏病 6 例,肥厚型心肌病 2 例。所有患者根据纽约心脏学会(NYHA)心功能分级标准分级,其中心功能Ⅰ级 67 例,心功能Ⅱ级 81 例,心功能Ⅲ级 82 例,心功能Ⅳ级 54 例。另外,根据肾功能分组,肾功能正常组共 145 例,男性 92 例,女性 53 例,年龄  $64.6 \pm 14.2$  岁,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 81 例,扩张型心肌病 37 例,高血压心脏病

23 例,瓣膜性心脏病 2 例,肥厚型心肌病 2 例;心功能Ⅰ级 36 例,心功能Ⅱ级 40 例,心功能Ⅲ级 43 例,心功能Ⅳ级 26 例。肾功能异常组共 139 例,男性 88 例,女性 51 例,年龄  $68.2 \pm 12.1$  岁,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 75 例,扩张型心肌病 32 例,高血压心脏病 28 例,瓣膜性心脏病 4 例;心功能Ⅰ级 31 例,心功能Ⅱ级 41 例,心功能Ⅲ级 39 例,心功能Ⅳ级 28 例。所有心功能不全患者均按照 2014 中国心力衰竭诊断和治疗指南<sup>[4]</sup>进行诊断和治疗。

### 1.2 方法

所有患者入院后采集静脉血 4 mL,CA125 采用电化学发光法测定,试剂盒由福州寿康生物有限公司提供;NT-proBNP 采用化学发光法测定,试剂盒由罗氏公司提供。肾功能根据美国肾脏基金会肾脏病临床实践指南依据评估的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)分为肾功能正常组 [ $eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 和肾功能异常组 [ $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]。

### 1.3 统计学分析

计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间计量资料正态分布时采用  $t$  检验,非正态分布时采用秩和检验。CA125 和 NT-proBNP 相关性分析采用直线回归分析法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 全体患者中不同心功能等级 CA125 和 NT-proBNP 水平比较

全体患者中 CA125 与 NT-proBNP 水平显著相关( $r = 0.49$ ,  $P < 0.01$ ;图 1)。CA125 水平随心功能分级增高而逐渐升高,各组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ );NT-proBNP 水平在心功能Ⅰ级、Ⅱ级、

Ⅲ级随心功能分级增高而逐渐升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但心功能Ⅳ级患者 NT-proBNP 水平低于心功能Ⅲ级患者,差异无统计学意义(表 1)。

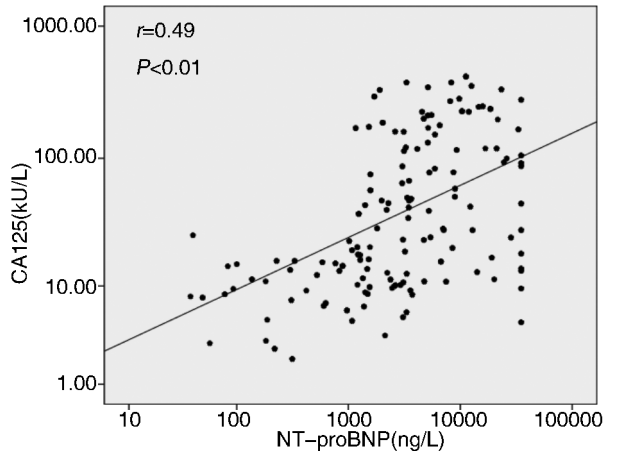


图 1. 全体患者 CA125 与 NT-proBNP 的相关性分析  
Figure 1. Correlation between NT-proBNP and CA125 in all patients

表 1. 全体患者中不同心功能等级 CA125 和 NT-proBNP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Comparison of CA125 and NT-proBNP concentration among NYHA I-IV grade ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	CA125 (kU/L)	NT-proBNP (ng/L)
心功能 I 级组	67	10.0 ± 4.4	3259 ± 8225
心功能 II 级组	81	21.3 ± 12.7 <sup>a</sup>	6664 ± 9809 <sup>a</sup>
心功能 III 级组	82	86.7 ± 49.3 <sup>ab</sup>	10340 ± 11441 <sup>ab</sup>
心功能 IV 级组	54	273.1 ± 72.6 <sup>abc</sup>	10228 ± 7842 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与心功能 I 级组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与心功能 II 级组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与心功能 III 级组比较。

## 2.2 肾功能正常患者中不同心功能等级 CA125 和 NT-proBNP 水平比较

145 例肾功能正常患者中 CA125 与 NT-proBNP 水平显著相关( $r = 0.700, P < 0.01$ ; 图 2); 肾功能正常患者中, CA125 和 NT-proBNP 水平随心功能分级增高而逐渐升高, 各组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ; 表 2)。

## 2.3 肾功能异常患者中不同心功能等级 CA125 和 NT-proBNP 水平比较

139 例肾功能异常患者中 CA125 与 NT-proBNP 水平显著相关( $r = 0.292, P < 0.01$ ; 图 3)。肾功能异常患者中, CA125 水平随心功能分级增高而逐渐升高, 各组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); NT-

proBNP 水平在心功能 I 级、II 级、III 级随心功能分级增高而逐渐升高, 各组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但在心功能 II 级与心功能 IV 级之间差异无统计学意义, 心功能 IV 级患者 NT-proBNP 水平较心功能 III 级降低( $P < 0.05$ ; 表 3)。

表 2. 肾功能正常患者中不同心功能等级 CA125 和 NT-proBNP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of CA125 and NT-proBNP concentration among NYHA I-IV grade within normal renal function patients ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	<i>n</i>	CA125 (kU/L)	NT-proBNP (ng/L)
心功能 I 级组	36	10.2 ± 5.3	303 ± 229
心功能 II 级组	40	20.4 ± 15.7 <sup>a</sup>	2059 ± 1530 <sup>a</sup>
心功能 III 级组	43	87.0 ± 53.1 <sup>ab</sup>	3656 ± 1847 <sup>ab</sup>
心功能 IV 级组	26	268.7 ± 69.1 <sup>abc</sup>	8840 ± 6418 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与心功能 I 级组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与心功能 II 级组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与心功能 III 级组比较。

表 3. 肾功能异常患者中不同心功能等级 CA125 和 NT-proBNP 水平比较

Table 3. Comparison of CA125 and NT-proBNP concentration among NYHA I-IV grade within impaired renal function patients

分 组	<i>n</i>	CA125 (kU/L)	NT-proBNP (ng/L)
心功能 I 级组	31	9.7 ± 3.1	6597 ± 11171
心功能 II 级组	41	22.2 ± 8.9 <sup>a</sup>	11158 ± 12176 <sup>a</sup>
心功能 III 级组	39	86.4 ± 45.3 <sup>ab</sup>	17709 ± 12998 <sup>ab</sup>
心功能 IV 级组	28	277.1 ± 76.8 <sup>abc</sup>	11516 ± 8888 <sup>ac</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与心功能 I 级组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与心功能 II 级组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与心功能 III 级组比较。

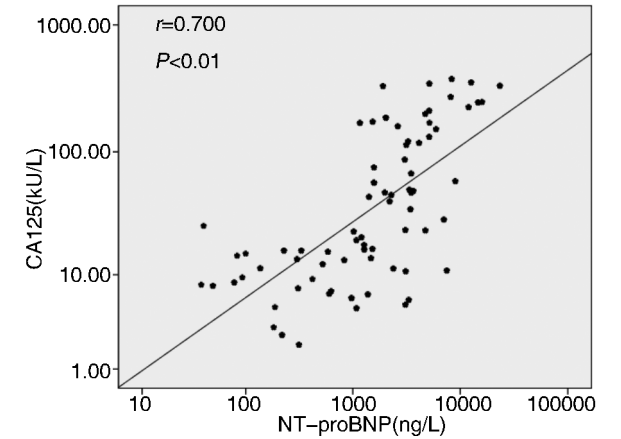


图 2. 肾功能正常患者 CA125 与 NT-proBNP 的相关性分析  
Figure 2. Correlation between NT-proBNP and CA125 in normal renal function patients

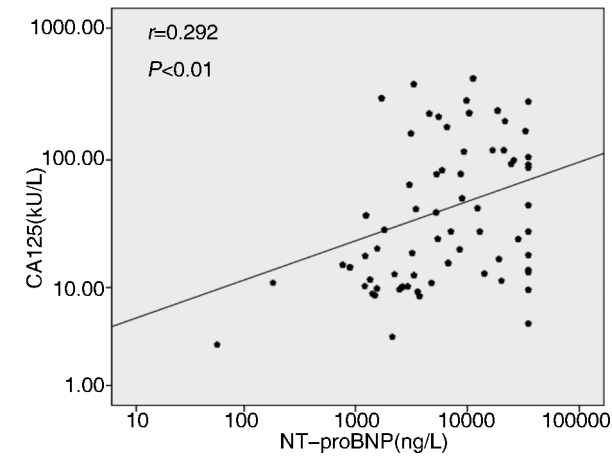


图 3. 肾功能异常患者 CA125 与 NT-proBNP 的相关性分析  
Figure 3. Correlation between NT-proBNP and CA125 in impaired renal function patients

### 3 讨论

CHF 是临床上一种常见的综合征,慢性心衰患者多伴有多种神经激素和体液细胞因子的升高。目前临床上诊断心衰严重程度的方法有很多(如心功能分级、影像学技术和血清学标志物检测等),其中以心功能分级最为临床广泛使用。现临床上多使用纽约心脏病学会指定的 NYHA 分级方法<sup>[5]</sup>,它主要结合患者病史和症状体征进行心功能判断,但存在评价标准带有明显的主观性、缺乏客观指标和量化标准以及易受肺功能、血红蛋白载氧能力及心衰与其它疾病共有临床表现等诸多因素影响的局限性<sup>[6]</sup>。

NT-proBNP 是一种已经被证实具有心血管疾病诊断价值,并广泛应用于临床的血生物化学标志物;NT-proBNP 是脑钠肽前体(proBNP)无生物活性的裂解产物,目前认为其清除只能靠肾小球滤过,其稳定性好、敏感度和特异度高,已成为国际公认的诊断和评估心衰的标志物<sup>[7-8]</sup>。但 NT-proBNP 几乎只能经肾脏排泄,在肾脏疾病发生时,NT-proBNP 诊断心衰的准确性受到影响,肾功能受损越严重,NT-proBNP 诊断的准确性越低<sup>[9-11]</sup>。Srisawasdi 等<sup>[12]</sup>研究表明,NT-proBNP 的表达受肾功能不全影响,随着慢性肾脏病(CKD)分期升级而增加,这种变化在 CKD II 时期就开始出现。

CA125 作为传统的肿瘤标志物,常用于筛选和诊断卵巢恶性肿瘤,但近来有研究发现 CA125 在心衰患者中明显升高,且与预后直接相关<sup>[13-14]</sup>。目前认为心功能不全患者血浆 CA125 水平升高与血流动力学和炎症双重刺激间皮细胞有关。心衰时的

液体潴留和静脉压增高导致间皮细胞充血和静水压升高,激活多种炎症因子如白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子释放,刺激间皮细胞合成和分泌 CA125 增加<sup>[15]</sup>。CA125 可能是又一个潜在的心衰相关的生物指标<sup>[16]</sup>。

本研究对 284 例心脏病患者的 CA125 与 NT-proBNP 水平进行分析,结果发现,CA125 水平随心功能减退而显著升高;NT-proBNP 水平在心功能 I 级、II 级、III 级患者中随心功能分级增高而显著升高,但心功能 IV 级患者 NT-proBNP 水平低于心功能 III 级患者。再按照肾功能是否正常分组分析,其中肾功能正常患者 CA125 和 NT-proBNP 水平随心功能分级增高而显著升高;而肾功能异常患者 CA125 水平仍随心功能分级增高而显著升高,NT-proBNP 水平虽在心功能 I 级、II 级、III 级患者中随心功能分级增高而显著升高,但心功能 IV 级患者 NT-proBNP 水平显著低于心功能 III 级患者,且在心功能 II 级与 IV 级患者间无统计学差异。并且无论是在全体患者,还是根据肾功能正常与异常分组分析,CA125 与 NT-proBNP 水平均显著相关。这些结果提示 CA125 与 NT-proBNP 均可作为诊断和评价心功能损害程度的可靠指标,但 NT-proBNP 受肾功能影响较大,肾功能异常会干扰 NT-proBNP 对心功能损害程度的判断,而 CA125 却不受肾功能影响,CA125 水平的增高与心功能减退程度一致。

综上所述,监测 CA125 和 NT-proBNP 水平对 CHF 的诊断和严重程度评估均具有重要的临床指导意义。NT-proBNP 受肾功能影响较大,在肾功能异常患者中难以评价心衰程度,而 CA125 却不受肾功能影响,CA125 是一个反映心功能和心力衰竭预后的潜在生物学指标。联合检测 CA125 和 NT-proBNP 水平可更好地诊断和评价 CHF 患者的严重程度及治疗效果,特别是对肾功能异常患者更有意义。

#### [参考文献]

- [1] Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management[J]. Eur Heart J, 2014, 35 (1): 16-24.
- [2] Baig JA, Alam JM, Ansari MA, et al. Evaluation of NT-proBNP of diagnostic significance in patients with chronic kidney diseases[J]. Pak J Biochem Mol Biol, 2010, 43 (2): 99-104.
- [3] Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, et al. The sig-



- nificance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7 (2): 199-203.
- [4] 中华心血管病学会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42 (2): 98-122.
- [5] Ahmed A. American College of Cardiology/American Heart Association Chronic Heart Failure Evaluation and Management guidelines: relevance to the geriatric practice[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51 (1): 123-126.
- [6] Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, et al. Complementary roles of simple variables, NYHA and N-BNP, in indicating aerobic capacity and severity of heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 102 (2): 279-286.
- [7] Martine Z, Rumayor A, Richards AM, et al. Biology of the natri-uretic peptides[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (3A): 3-8.
- [8] Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19 (4): 471-505.
- [9] Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, et al. Renal dysfunction is a confounder for plasma natriuretic peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies[J]. *Clin Chem*, 2007, 53: 2 097-104.
- [10] Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46: 610-620.
- [11] Mark PB, Stewart GA, Gansevoort RT, et al. Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 402-410.
- [12] Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, et al. The effect of renal dysfunction on BNP, T-proBNP, and theirratio[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133: 14-23.
- [13] 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: 205-212.
- [14] Karaca O, Guler GB, Guler E, et al. Serum carbohydrate antigen 125 levels in nonischemic dilated cardiomyopathy: a useful biomarker for prognosis and functional mitral regurgitation[J]. *Congest Heart Fail*, 2012, 18: 144-150.
- [15] Hung CL, Hung TC, Lai YH, et al. Beyond malignancy: the role of carbohydrate antigen 125 in heart failure[J]. *Biomark Res*, 2013, 1: 25.
- [16] Núñez J, Miñana G, Núñez E, et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19: 575-584.
- (此文编辑 文玉珊)