



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.008

· 论著 ·

血清糖类抗原 125、氨基末端脑钠肽前体和尿酸联合检测对慢性心力衰竭合并心房颤动患者预后的评估价值

崔泽岩 臧艳静 高淑娜

[摘要] **目的** 探讨血清糖类抗原 125 (CA125)、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 和尿酸 (UA) 联合检测对慢性心力衰竭 (简称心衰) 合并心房颤动 (简称房颤) 患者预后的评估价值。**方法** 纳入 245 例慢性心衰患者 (慢性心衰组) 和 199 例慢性心衰合并房颤患者 (慢性心衰合并房颤组), 比较两组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平。根据出院后 30 天内是否发生终点事件将 199 例慢性心衰合并房颤患者分为非终点事件组 (142 例) 和终点事件组 (57 例), 比较两组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平。采用 Spearman 相关分析评估血清 CA125、NT-proBNP、UA 与慢性心衰合并房颤患者终点事件的相关性, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CA125、NT-proBNP、UA 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值。**结果** 慢性心衰合并房颤组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平均高于慢性心衰组 ($P < 0.05$)。终点事件组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平均高于非终点事件组 ($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, 血清 CA125、NT-proBNP、UA 与慢性心衰合并房颤患者的终点事件均呈正相关 ($r = 0.281, 0.273, 0.417, P$ 均 < 0.001)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 UA 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值明显优于血清 CA125, 血清 NT-proBNP 明显优于血清 UA, 血清 CA125、NT-proBNP 和 UA 三者联合检测明显优于各项指标单独检测 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 CA125、NT-proBNP、UA 在慢性心衰合并房颤患者中呈高水平状态, 且与其预后明显相关, 三者联合检测对其预后具有较高的评估价值。

[关键词] 糖类抗原 125; 氨基末端脑钠肽前体; 尿酸; 慢性心力衰竭; 心房颤动; 预后

[中图分类号] R446.1

[文献标识码] A

Value of combined detection of serum carbohydrate antigen 125, N-terminal pro-brain natriuretic peptide and uric acid in prognosis evaluation of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation Cui Zeyan, Zang Yanjing, Gao Shuna. Department of Geriatrics, the NO. 2 Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

[Abstract] **Objective** To explore the value of combined detection of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and uric acid (UA) in prognosis evaluation of patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF). **Methods** A total of 245 patients with CHF (CHF group) and 199 patients with CHF and AF (CHF and AF group) were included. Serum CA125, NT-proBNP and UA levels were compared between above two groups. Meanwhile, 199 patients with CHF and AF were divided into non-end-point event group (142 cases) and end-point event group (57 cases) according to whether end-point events occurred or not within 30 days after discharge. Serum CA125, NT-proBNP and UA levels were compared between above two groups. Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between serum CA125, NT-proBNP, UA and end-point events of patients with CHF and AF. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum CA125, NT-proBNP and UA for end-point events in patients with CHF and AF. **Results** Serum CA125, NT-proBNP and UA levels in CHF and AF group were significantly higher than those in CHF group ($P < 0.05$). Serum CA125, NT-proBNP and UA levels in end-point event group were significantly higher than those in non-end-point event group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum CA125, NT-proBNP and UA were positively correlated with end-point events in patients

with CHF and AF ($r=0.281, 0.273, 0.417$, all $P<0.001$). ROC curve analysis showed that the value of serum UA in predicting end-point events in patients with CHF and AF was significantly better than serum CA125, serum NT-proBNP was significantly better than serum UA, and combined detection of serum CA125, NT-proBNP and UA was significantly better than each index alone ($P<0.05$). **Conclusion** The serum CA125, NT-proBNP and UA levels are elevated in patients with CHF and AF, and they are significantly related to the prognosis of them. Combined detection of above three indexes has high evaluation value for their prognosis.

[Key words] Carbohydrate antigen 125; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Uric acid; Chronic heart failure; Atrial fibrillation; Prognosis

有资料显示,慢性心力衰竭(简称心衰)的发病率约为 0.9%,出院后 3 年病死率约为 30.0%,出院后 5 年病死率约为 60.0%^[1-2]。心房颤动(简称房颤)是慢性心衰的常见并发症之一,老年慢性心衰患者中约有 50.0% 合并房颤,房颤会加重慢性心衰患者的病情进展,并导致其预后不良^[3]。因此早期预测慢性心衰合并房颤患者的预后,并及时给予干预,是提高临床疗效的关键。氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是脑钠肽(BNP)前体物的降解产物,具有利钠、舒张血管、利尿、降压等作用^[4]。尿酸(UA)是体内核酸中嘌呤代谢的终末产物,其生成量和排泄量在正常情况下保持动态平衡,当该动态平衡失衡时可导致体内 UA 水平异常,引发一系列疾病^[5]。糖类抗原 125(CA125)是上皮细胞分泌的一类糖蛋白,不仅与卵巢癌密切相关,还与心功能相关^[6]。既往的研究结果显示,CA125、NT-proBNP、UA 与慢性心衰合并房颤密切相关^[7-9],但其与慢性心衰合并房颤患者预后的关系尚不清楚。我们通过对血清 CA125、NT-proBNP 和 UA 联合检测对慢性心衰合并房颤患者预后的评估价值进行探讨,旨在为临床治疗慢性心衰合并房颤提供参考。

对象与方法

1. 对象:2017 年 1 月~2018 年 12 月我院收治的 245 例慢性心衰患者作为慢性心衰组,199 例慢性心衰合并房颤患者为慢性心衰合并房颤组。纳入标准:(1)慢性心衰依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中相关诊断标准确诊,房颤依据《2014 年版美国房颤治疗指南》中相关诊断标准确诊^[1];(2)慢性心衰患者因感染、心肌缺血、水负荷加重等急性加重入院;(3)肝、肾、肺功能正常。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、急性脑血管病、内分泌疾病、精神疾病、风湿性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、重要脏器功能不全;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)长期应用免疫抑制剂。其中慢性心衰组男 147 例,女 98 例,年龄 22~85 岁,平均年龄(68.43 ± 10.05)岁,平均 BMI (23.45 ± 2.92) kg/m²;有高血压病史 103 例,糖尿病史 39 例,心肌梗死病史 22 例,冠心病病史 142 例。慢性心

衰合并房颤组男 119 例,女 80 例,年龄 24~84 岁,平均年龄(69.96 ± 10.12)岁,平均 BMI (23.47 ± 2.82) kg/m²;有高血压病史 83 例,糖尿病病史 34 例,心肌梗死病史 20 例,冠心病病史 120 例。慢性心衰组和慢性心衰合并房颤组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。根据出院后 30 天内是否发生终点事件将 199 例慢性心衰合并房颤患者分为非终点事件组(142 例)和终点事件组(57 例,其中心源性死亡 5 例,心功能失代偿再入院 52 例),其中非终点事件组男 85 例,女 57 例,年龄 24~85 岁,平均年龄(70.02 ± 10.01)岁,平均 BMI (23.50 ± 2.79) kg/m²,有高血压病史 57 例,糖尿病病史 22 例,心肌梗死病史 14 例,冠心病病史 82 例。终点事件组男 34 例,女 23 例,年龄 23~83 岁,平均年龄(69.82 ± 10.72)岁,平均 BMI (23.34 ± 2.77) kg/m²,有高血压病史 23 例,糖尿病病史 9 例,心肌梗死病史 6 例,冠心病病史 32 例。非终点事件组和终点事件组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:所有患者入院后记录年龄、性别、BMI、病史等一般资料,入院时抽取晨起空腹外周静脉血 5 ml,静置 30 min,采用北京北加美因生物技术有限公司的 XL90 超速低温离心机以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,保存于 -80 ℃ 冰箱中。采用化学发光免疫分析法检测血清 CA125 水平,仪器为潍坊市康华生物技术有限公司的 HTFG-001 全自动化学发光免疫分析仪,试剂为上海晶抗生物工程有限公司的 CA125 试剂盒;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NT-proBNP 水平,仪器为武汉成名仪器有限公司 6500 酶标仪,试剂为上海钰博生物科技有限公司的 NT-proBNP 试剂盒;采用酶法检测血清 UA 水平,仪器为上海中庸检验设备有限公司的 ES-200 全自动生化分析仪,试剂为上海瓦兰生物科技有限公司的 UA 试剂盒。对 199 例慢性心衰合并房颤患者出院后进行 30 天电话随访,统计终点事件发生情况,终点事件为心源性死亡(心衰终末期死亡)或心功能失代偿再入院。心功能失代偿标准:心率加快,心排血量减低;水、钠潴留;心室舒张

末压增高。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 *Spearman* 相关分析,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CA125、NT-proBNP、UA 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 慢性心衰组和慢性心衰合并房颤组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平比较:慢性心衰合并房颤组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平均高于慢性心衰组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 慢性心衰组和慢性心衰合并房颤组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125 (kU/L)	NT-proBNP (ng/L)	UA (μ mol/L)
慢性心衰组	245	27.88 \pm 10.98	1 740.82 \pm 728.84	325.58 \pm 72.15
慢性心衰合并房颤组	199	61.42 \pm 25.53	2 751.13 \pm 845.57	420.56 \pm 98.60
t 值		18.562	13.516	11.706
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2. 非终点事件组和终点事件组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平比较:终点事件组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平均高于非终点事件组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 非终点事件组和终点事件组患者血清 CA125、NT-proBNP、UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125 (kU/L)	NT-proBNP (ng/L)	UA (μ mol/L)
非终点事件组	142	59.63 \pm 24.63	2 693.22 \pm 811.36	397.56 \pm 89.26
终点事件组	57	68.25 \pm 27.92	2 990.65 \pm 923.55	471.25 \pm 116.62
t 值		2.147	2.245	4.804
P 值		0.033	0.026	<0.001

3. 血清 CA125、NT-proBNP、UA 与慢性心衰合并房颤患者终点事件的相关性分析:*Spearman* 相关分析结果显示,血清 CA125、NT-proBNP、UA 与慢性心衰合并房颤患者的终点事件均呈正相关 ($r = 0.281, 0.273,$

$0.417, P$ 均 < 0.001)。

4. 血清 CA125、NT-proBNP、UA 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 UA 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值明显优于血清 CA125 ($P < 0.05$);血清 NT-proBNP 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值明显优于血清 UA ($P < 0.05$);血清 CA125、NT-proBNP、UA 三者联合检测对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值明显优于各项指标单独检测 ($P < 0.05$),见图 1、表 3。

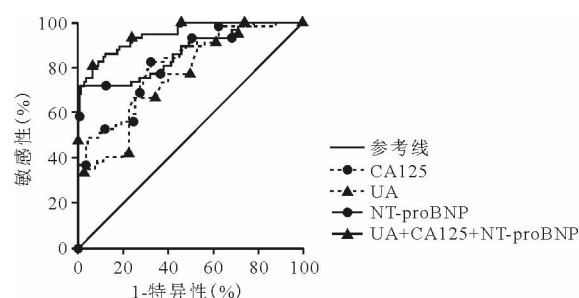


图 1 血清 CA125、NT-proBNP、UA 预测慢性心衰合并房颤患者终点事件的 ROC 曲线

讨 论

慢性心衰是一种复杂的临床症状群,为心肌炎、高血压性心脏病 (HHD)、急性心肌梗死 (AMI)、高脂血症、冠心病 (CHD) 等心血管疾病 (CVD) 发展的终末阶段。慢性心衰发病诱因诸多,病理机制复杂,涉及心脏负荷过度增加、炎症损伤、心室重构、内分泌异常等^[10]。慢性心衰早期临床症状和体征不具备特异性,多数患者就诊时已处于严重阶段,是老年人住院和死亡的常见原因。房颤为慢性心衰常见并发症之一,是最常见的持续性心律失常,可加快慢性心衰病情进展,加重血流动力学障碍,增加脑梗死、心源性休克、心源性猝死等不良心血管事件发生率,患者往往预后不良,已成为严重威胁人类健康的重大公共卫生问题之一。因此,早期预测慢性心衰合并房颤患者预后并采取相应措施,对降低患者病死率有重要意义。

本研究中慢性心衰房颤患者终点事件的发生率为 28.64%,略高于既往研究,可能是纳入标准、排除标准

表 3 血清 CA125、NT-proBNP、UA 对慢性心衰合并房颤患者终点事件的预测价值

指标	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确性 (%)	截断值	AUC
CA125	48.15	87.59	68.31	60.92	57.40	77.07 kU/L	0.814
UA	91.66	56.25	67.69	87.09	68.32	3 163.55 μ mol/L	0.761
NT-proBNP	66.75	100.00	100.00	75.15	79.14	484.64 ng/L	0.867
UA + CA125 + NT-proBNP	91.64	92.05	91.94	91.68	91.69	-	0.946

注:AUC:ROC 曲线下面积

及样本量不同所致。BNP 是一种由心肌细胞分泌的 32 个氨基酸残基组成的多肽,具有利钠、利尿、舒张血管、降低血压、调节水盐平衡等生物学作用,可对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的缩血管作用。既往研究报道心功能障碍可激活利钠肽系统从而刺激 BNP 分泌。NT-proBNP 是 BNP 前体物的降解产物,在心室容量或压力负荷增大时可大量释放,外周血中 NT-proBNP 水平测定有助于评估慢性心衰发生、发展及预后,目前已成为评价慢性心衰较敏感的生物标记物之一^[11]。本研究中,慢性心衰合并房颤组患者血清 NT-proBNP 水平高于慢性心衰组,提示 NT-proBNP 与慢性心衰合并房颤有关。本研究中,终点事件组患者血清 NT-proBNP 水平高于非终点事件组,提示 NT-proBNP 与慢性心衰合并房颤患者的预后有关,血清 NT-proBNP 水平越高的慢性心衰合并房颤患者预后越差。

既往研究结果显示,UA 在高血压患者外周血中呈高表达状态,且其水平与高血压病情密切相关^[12]。既往研究报道,UA 水平升高与慢性心衰、房颤的发生有关^[13]。本研究中,慢性心衰合并房颤组患者血清 UA 水平高于慢性心衰组,终点事件组患者血清 UA 水平高于非终点事件组,提示 UA 与慢性心衰合并房颤的发生及预后有关。

CA125 是上皮细胞分泌的一类糖蛋白,已被证实是上皮性卵巢癌(EOC)的特异性肿瘤标志物,常用于 EOC 的诊断。但近年来有研究发现,血清 CA125 水平在 HHD、AMI、CHD 等心血管疾病患者中也有一定程度的升高^[14],提示 CA125 高水平可能与心血管疾病的发生相关。有研究结果显示,CA125 与慢性心衰的发生及进展有一定关联^[15]。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,与左心房房内径(LAD)呈正相关^[16]。本研究结果显示,慢性心衰合并房颤组血清 CA125 水平高于慢性心衰组,与既往研究^[16]结果类似,提示 CA125 与慢性心衰合并房颤有关。本研究结果显示,血清 CA125 与慢性心衰合并房颤患者的终点事件呈正相关,提示血清 CA125 水平越高的慢性心衰合并房颤患者预后越差。本研究中 ROC 曲线分析结果显示,血清 CA125、NT-proBNP、UA 三者联合预测慢性心衰合并房颤患者终点事件的 AUC 为 0.946,敏感性为 91.64%,特异性为 92.05%,准确性为 91.69%,提示血清 CA125、NT-proBNP、UA 三者联合检测对慢性心衰合并房颤患者预后具有较高的评估价值,即慢性心衰合并房颤患者入院时血清 CA125 > 77.07 kU/L、血清

NT-proBNP > 484.64 ng/L、血清 UA > 3163.55 μ mol/L,则可能提示慢性心衰合并房颤患者预后不良的风险较大。

综上所述,CA125、NT-proBNP、UA 在慢性心衰合并房颤患者的外周血中呈高水平状态,血清 CA125、NT-proBNP、UA 与慢性心衰合并房颤患者预后明显相关,血清 CA125、NT-proBNP、UA 三者联合检测对慢性心衰合并房颤患者预后具有较高的评估价值。但本研究随访时间较短,有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 丁延魁,王齐明,杨洋,等. 血浆和肽素及癌抗原 125 对急性心衰合并房颤患者的诊断价值及与近期心血管事件的关系[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(11):1024-1026.
- [2] 杨杰孚,王华,柴珂. 2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南亮点[J]. 中国心血管病研究,2018,16(12):245-248.
- [3] 史力生,夏经钢,孔强. 射频导管消融术治疗心力衰竭合并心房颤动患者的临床效果[J]. 中国医药,2017,12(7):986-989.
- [4] Fan J, Ma J, Xia N, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnl and plasma NT-proBNP in Diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Clin Lab, 2017, 63(3):427-430.
- [5] Cai A, Qi S, Su Z, et al. Method Comparison and Bias Estimation of Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), and Uric Acid (UA) Measurements between Two Analytical Methods[J]. Clin Lab, 2017, 63(1):73-77.
- [6] Li C, Gong M, Li G, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Asia, 2018, 10(2):11044-11050.
- [7] 吴曼,郭俊玲,潘超,等. 血清 BNP、CA125 表达在老年慢性心力衰竭预后评估中的应用[J]. 标记免疫分析与临床,2019,12(3):486-490.
- [8] 史钰芳,陈士金,王庆海,等. NT-proBNP 与 CysC 对慢性心力衰竭患者心功能及左室重构的影响[J]. 心脑血管病防治,2017,17(2):2013-2014.
- [9] 刘砂,郭敏. 慢性心力衰竭患者血尿酸水平与左室质量指数、QRS 间期相关性研究[J]. 中国医师杂志,2017,19(5):721-728.
- [10] 陈泽芳,赖志杰,辛延国,等. 射血分数保留型心力衰竭合并心房颤动的发病机制及治疗进展[J]. 临床内科杂志,2019,36(2):142-144.
- [11] 吕海珍,吕云,周荣,等. 血清 HCY、sT2 和 NT-proBNP 联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. 中国实验诊断学,2019,13(6):1002-1006.
- [12] Maloberti A, Maggioni S, Occhi L, et al. Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension[J]. J Clin Hypertens, 2017, 20(3):2568-2571.
- [13] 肖婷,张献斌,罗磊,等. 慢性心力衰竭患者血尿酸水平和房颤的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2015,15(4):297-300.
- [14] García-Blas S, Bonanad C, Llácer P, et al. Diuretic Strategies in Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Conventional vs Carbohydrate Antigen 125-guided Strategy. Clinical Trial Design[J]. Rev Esp Cardiol, 2017, 70(12):1067-1073.
- [15] Kaya H, Kurt R, Beton O, et al. Cancer Antigen 125 is Associated with Length of Stay in Patients with Acute Heart Failure[J]. Tex Heart Inst J, 2017, 44(1):22-28.
- [16] Ming Z, Shenwen FU, Aixia L, et al. The relationship between CA125 levels and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure[J]. J Electrocardiol Circul, 2016, 2(8):889-892.

(收稿日期:2020-03-29)

(本文编辑:周三凤)