

血清CA125检测在肝硬化腹水患者中的临床意义

秦屹¹, 邓艳², 董政³, 邵清⁴, 李冰⁴, 李梵⁴, 陈国凤⁴, 纪冬⁴ (1. 中国康复研究中心北京博爱医院 妇产科, 北京 100068; 2. 解放军第302医院 肝衰竭诊疗与研究中心, 北京 100039; 3. 解放军第302医院 肝脏肿瘤诊疗与研究中心, 北京 100039; 4. 解放军第302医院 肝硬化诊疗二中心, 北京 100039)

摘要: 目的 探讨定量检测血清肿瘤标志物CA125在肝硬化合并腹水患者中的临床意义, 评价CA125作为肝硬化腹水生物学标志物的价值。方法 回顾性分析2015年6月至2015年12月于本院住院的461例肝硬化患者的临床数据, 根据患者腹水量分为无腹水组(149例)、少量腹水组(152例)和中-大量腹水组(160例)。采用Spearman等级相关分析及受试者工作特征曲线分析CA125在腹水患者中的临床意义。结果 血清CA125与肝硬化患者腹水量呈正相关($\rho = 0.803$, $P < 0.0001$)。CA125对于腹水定性的诊断临界值为34.7 U/ml, AUROC为0.958, 敏感度为88.5%, 特异度为95.3%, 阳性似然比为18.83, 阴性似然比为0.12。CA125对于腹水定量的诊断临界值为72.2 U/ml, AUROC为0.801, 敏感度为62.5%, 特异度为87.5%, 阳性似然比为5.00, 阴性似然比为0.43。结论 血清CA125可作为预测肝硬化并发腹水短期临床转归的生物学标志物。

关键词: CA125; 肝硬化; 腹水; 生物学标志物

Clinical significance of CA125 in liver cirrhosis patients with ascites

QIN Yi¹, DENG Yan², DONG Zheng³, SHAO Qing⁴, LI Bing⁴, LI Fan⁴, CHEN Guo-feng⁴, JI Dong⁴ (1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; 2. Liver Failure Treatment and Research Center, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China; 3. Liver Cancer Center, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China; 4. Liver Cirrhosis Center II, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum CA125 in cirrhotic patients with ascites, and to evaluate the value of CA125 as the biomarker of ascites. **Methods** Clinical data of 461 cases with liver cirrhosis from June 2015 to December 2015 in our hospital were retrospectively analyzed. All the patients were divided into non ascites group, little ascites group and middle to large ascites group according to the amount of ascites. Spearman's rank correlation and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to analyze the clinical significance of CA125 in liver cirrhosis patients with ascites. **Results** Serum CA125 level was positively correlated with the degree of ascites ($\rho = 0.803$, $P < 0.0001$). The cut-off value of CA125 in ascites qualitative analysis was 34.7 U/ml, and the AUROC, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 0.958, 88.5%, 95.3%, 18.83 and 0.12, respectively. The cut-off value of CA125 in ascites quantitative analysis was 72.2 U/ml, and the AUROC, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 0.801, 62.5%, 87.5%, 5.00, and 0.43, respectively. **Conclusion** The serum CA125 might be used as a biomarker in prediction of short-term outcome of liver cirrhosis patients with ascites.

Key words: CA125; Liver cirrhosis; Ascites; Biomarker

CA125是跨膜黏蛋白16 (mucin 16, MUC16) 的胞外片段, 可被剪切并释放进入血液循环, 是大

分子量的糖蛋白, 受自身蛋白磷酸化和上皮生长因子受体信号转导通路的调控。生理状态下, CA125可在结膜、角膜、中耳、气管、导管表皮、腹膜和女性生殖系统等多种组织中表达。CA125在临床上作为肿瘤标记物, 常用于妇科肿瘤的诊断和监测, 但其组织特异性和肿瘤特异性并不十分理想, 在子

DOI: 10.3969/issn.1674-7380.2017.02.013

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目(7122177); 国家自然科学基金面上项目(81371799); 中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金重点项目(2011xjs0408)

通讯作者: 纪冬 E-mail: jidg302@126.com

宫内膜癌、宫颈癌、输卵管癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌或肺癌时均可升高,并且在很多良性疾病(如卵巢囊肿、子宫内膜异位症、盆腔炎、妊娠及月经等)时也可升高^[1-3]。在肝硬化合并腹水患者中也常见CA125的显著升高,本研究对肝硬化患者血清CA125水平及腹水等级进行回顾性研究,以明确CA125在此类患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2015年6月至2015年12月于本院肝硬化内科住院的肝硬化患者461例为研究对象,其中男301例(65.3%),女160例(34.7%),年龄(52.8 ± 10.9)岁。根据病因,HBV感染者242例(52.5%),酒精性肝硬化者93例(20.2%),HCV感染者76例(16.5%),自身免疫性肝硬化者29例(6.3%),药物性肝硬化者13例(2.8%),其他8例(1.7%)。将所有患者按腹水量分为3组,无腹水组149例(32.3%)、少量腹水组152例(33.0%)、及中-大量腹水组160例(34.7%)。分组标准:根据腹部彩色超声,腹腔内未发现液性暗区为无腹水,提示最大腹水深度 < 30 mm为少量腹水,提示最大腹水深度 ≥ 30 mm为中-大量腹水。所有诊断均符合相应疾病最新版的指南或共识^[4-9]。排除合并恶性肿瘤、结核、其他病毒感染(如HIV、HAV、HEV)、吸毒及肝功能衰竭者。

1.2 观察指标 记录所有患者的病史、体格检查、血常规、肝功能、肾功能、凝血指标、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)及CA125的检查结果。所

有血液检查由本院临床检验中心完成,CA125正常值 ≤ 35 U/ml,AFP正常值 ≤ 10 ng/ml。腹部彩色超声由本院超声室完成,使用GE E9彩超机进行检查,用于确诊肝硬化,明确腹水量,排除原发性肝癌及妇科恶性肿瘤。所有女性患者均进行妇科盆腔彩色超声检查以排除妇科肿瘤。每月随访患者并完成上述检查。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异分析采用 t 检验(正态分布)或秩和检验(非正态分布),多组间差异采用单因素方差分析及Bonferroni两两比较分析法;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用非参数检验;相关分析采用Spearman等级相关分析;诊断试验的评价采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征 3组患者的年龄构成比、性别构成比及白细胞(white blood cell, WBC)等差异无统计学意义(P 均 > 0.05),而丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血清白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(creatinine, CRE)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、CA125及腹水量的差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),符合临床实际情况,见表1。

表1 患者的临床特征

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性[例(%)]	ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)
无腹水组	149	51.3 ± 9.8	90 (60.4)	44.6 ± 55.9
少量腹水组	152	53.6 ± 11.0	100 (65.6)	45.8 ± 53.4
中-大量腹水组	160	53.5 ± 11.5	111 (69.4)	50.7 ± 76.6
组别	WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	TBil($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	CRE($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
无腹水组	4.5 ± 1.9	26.6 ± 22.3	36.7 ± 6.8	70.6 ± 13.3
少量腹水组	4.2 ± 2.9	45.1 ± 73.3	30.7 ± 5.0	76.7 ± 32.2
中-大量腹水组	4.7 ± 2.7	61.5 ± 69.1	28.8 ± 5.5	86.4 ± 43.5
组别	PT($\bar{x} \pm s$, 秒)	CA125($\bar{x} \pm s$, U/ml)	腹水深度($\bar{x} \pm s$, mm)	
无腹水组	11.9 ± 2.3	15.2 ± 10.0	0	
少量腹水组	13.9 ± 2.9	112.8 ± 156.4	20.4 ± 11.0	
中-大量腹水组	15.2 ± 4.0	295.1 ± 240.6	69.1 ± 27.8	

注:少量腹水组与无腹水组相比,年龄: $t=1.8749$, $P=0.0618$;性别: $\chi^2=0.9380$, $P=0.3330$;ALT: $U=9807$, $P=0.0440$;WBC: $t=1.0502$, $P=0.2691$;TBil: $U=8058$, $P<0.001$;ALB: $t=8.7400$, $P<0.001$;CRE: $t=2.1382$, $P=0.0333$;PT: $t=6.9903$, $P<0.001$;CA125: $U=1815$, $P<0.001$;腹水量: $t=22.5388$, $P<0.001$

中-大量腹水组与少量腹水组相比,年龄: $t=0.4116$, $P=0.9672$;性别: $\chi^2=0.4557$, $P=0.4990$;ALT: $U=11275$, $P=0.2660$;WBC: $t=1.8615$, $P=0.0636$;TBil: $U=9654$, $P=0.0020$;ALB: $t=3.2247$, $P=0.0014$;CRE: $t=2.2333$, $P=0.0262$;PT: $t=3.2345$, $P=0.0102$;CA125: $U=4834$, $P<0.001$;腹水量: $t=20.1735$, $P<0.001$

2.2 血清CA125和AFP与腹水等级的相关性分析 随着患者腹水量的增加, CA125水平也显著增加, 组间差异有统计学意义(P 均 < 0.0001)。Spearman等级相关分析显示血清CA125与腹水量呈正相关($\rho = 0.803$, $P < 0.0001$)。单因素方差分析显示各组间AFP水平差异无统计学意义(图1)。

2.3 血清CA125判断腹水的临床价值 采用ROC曲线分析血清CA125对于腹水的临床价值, 结果显示CA125对于腹水定性判断(有或者无)的ROC曲线下面积AUROC为0.958(95% CI: 0.935~0.974), 诊断临界值为34.7 U/ml, 敏感度为88.5%, 特异度为95.3%, 阳性似然比18.83, 阴性似然比0.12。CA125对于腹水定量判断(少量或者中-大量腹水)的AUROC为0.801(95% CI: 0.753~0.844), 诊断临界值为72.2 U/ml, 敏感度为62.5%, 特异度为87.5%, 阳性似然比为5.00, 阴性似然比为0.43, 见

图2。提示CA125对于腹水定性判断的敏感度及特异度均较理想, 而对腹水定量的判断稍显不足, 但仍可为临床决策提供参考。

2.4 血清CA125对腹水短期临床转归的预测 在多次复诊的患者中(每月进行随访, 至少随访2次), 53例腹水好转, 每次随访腹水深度均值分别为(63 ± 38) mm、(45 ± 32) mm、(39 ± 24) mm、(23 ± 17) mm, CA125分别为(253.7 ± 233.8) U/ml、(151.5 ± 163.1) U/ml、(155.7 ± 164.2) U/ml、(152.1 ± 161.2) U/ml; 47例腹水加重, 每次随访腹水深度分别为(38 ± 33) mm、(65 ± 38) mm、(70 ± 48) mm、(82 ± 42) mm, CA125分别为(106.0 ± 99.3) U/ml、(240.8 ± 197.0) U/ml、(323.3 ± 262.5) U/ml、(447.8 ± 358.0) U/ml。CA125下降提示腹水量预期会减少, CA125上升提示腹水量预期会增加。结果提示CA125可用于预测

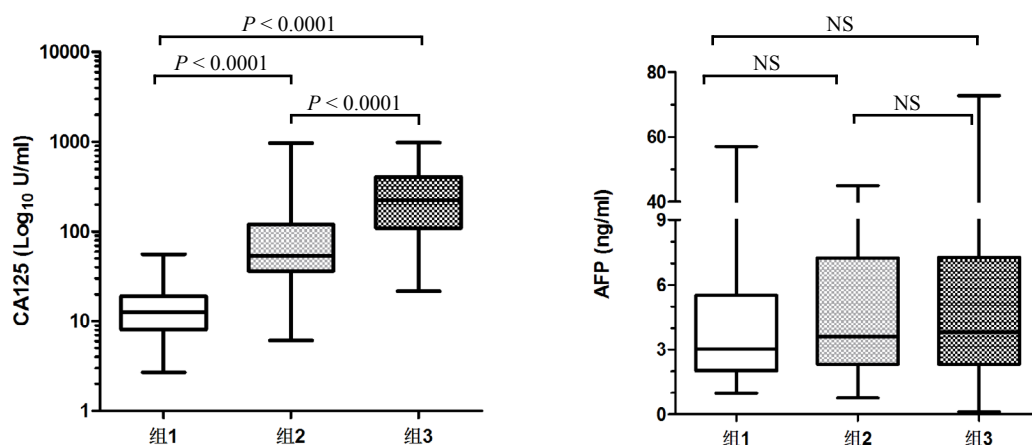


图1 CA125和AFP与腹水的相关性分析

注: 组1: 无腹水组; 组2: 少量腹水组; 组3: 中-大量腹水组; “NS”表示差异无统计学意义

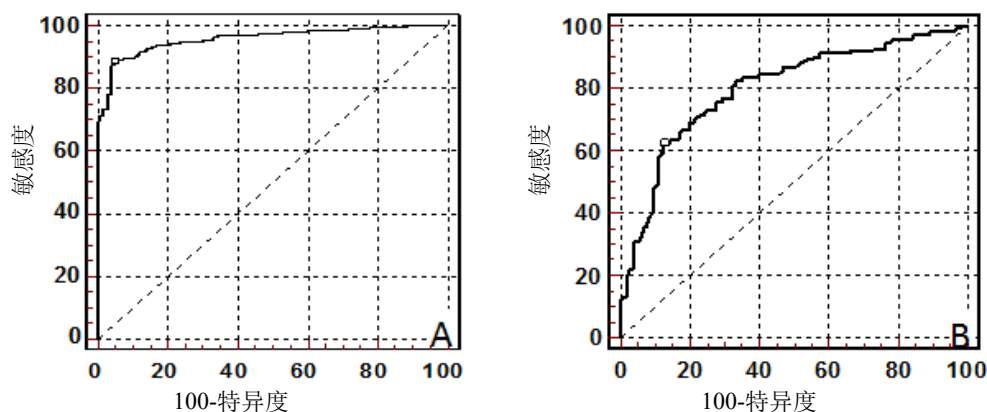


图2 CA125诊断腹水的ROC曲线

注: A为CA125对于有(无)腹水的ROC分析; B为CA125对少量和中-大量腹水的ROC分析

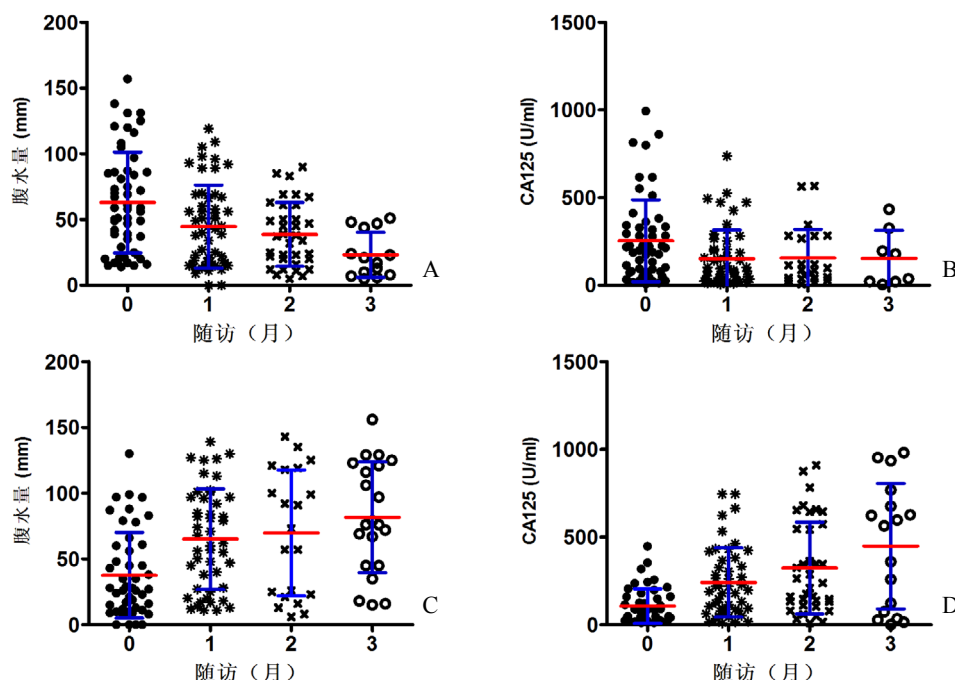


图3 血清CA125的变化对腹水短期临床转归的预测

注：A、B为腹水减少的患者，C、D为腹水增多的患者

肝硬化并发腹水短期的临床转归，见图3。

3 讨论

肝硬化是大多数慢性肝病进展的共同结局，除了肝炎引起的肝硬化外，还有酒精性肝硬化、自身免疫性肝硬化、药物性肝硬化、血吸虫及其他病因引起的肝硬化。肝硬化的主要病理表现为肝细胞广泛变性、坏死，纤维组织弥漫增生，正常肝小叶结构被破坏，肝脏逐渐硬化、缩小，表现出肝功能受损及门脉高压并伴随一系列的并发症，严重时危及生命。腹水、肝性脑病和静脉曲张出血是肝硬化的主要并发症，其中腹水最为常见，标志着肝硬化由代偿期转为失代偿期，并与发生感染、稀释性低钠血症、肾功能衰竭和病死率增加密切相关。研究显示50%的肝硬化患者在10年内会发生腹水，腹水患者1年病死率约为15%，5年病死率为44%，难治性腹水1年病死率超过50%^[10-14]。对于肝硬化患者而言，除了病因治疗外，防治并发症是临床医疗的重点，也是医院及医生高水平医疗服务的体现。临床中发现绝大多数肝硬化合并腹水患者血清CA125水平显著升高，本研究通过回顾性分析，以期明确CA125升高在肝硬化腹水患者中的临床意义。

本研究入组患者均为诊断明确的肝硬化患者，包括多种病因（肝炎病毒感染、酒精性、自身免疫性、药物性等），所有患者CA125均显著升高，通过腹部

彩色超声及AFP检查均排除原发性肝癌及妇科恶性肿瘤，结果显示血清CA125与肝硬化患者腹水量呈正相关（ $\rho = 0.803$, $P < 0.0001$ ），腹水量越多，CA125水平越高，与既往研究一致^[15-21]。分析其原因存在以下两种可能性：①腹水的产生引起腹膜微循环障碍，腹膜上皮细胞表面CA125脱落释放入腹水，之后被吸收入血液循环，血清CA125水平大量升高；②肝功能失代偿后，肝脏对CA125的降解能力下降，CA125体内的生物半衰期延长，从而导致血清CA125升高。相对于既往研究中100~200例的样本量，本研究入组病例数较多，可以得出论证力度较强的循证医学证据。另外本研究显示CA125对于腹水定性的临床意义明显，当CA125 > 34.7 U/ml时，患者合并腹水的可能性显著升高（敏感度88.5%，特异度95.3%，阳性似然比18.83，阴性似然比0.12）。CA125在判断腹水量的性能方面稍显不足，但仍可为临床决策提供参考，当CA125 > 72.2 U/ml时，患者腹水增多的可能性增大（敏感度62.5%，特异度87.5%，阳性似然比5.00，阴性似然比0.43）。事实上，腹水完全可通过腹部彩色超声来诊断，CA125更适合用于肝硬化腹水转归的预测，本研究结果显示CA125下降提示腹水量预期减少，CA125上升提示腹水量预期增加，通过CA125的变化，可对腹水的转归进行早期干预，及时调整利尿策略从而达到更好的治疗效果。

总之,肝硬化患者数量众多,作为终末期肝病,其病理生理机制复杂,治疗困难,病死率较高。本研究明确了CA125在肝硬化患者中腹水定性、定量分析的意义,可作为预测肝硬化并发腹水短期临床转归的生物学标志物。

参考文献

- [1] Colloca G, Venturino A, Addamo G, et al. CA125-related measures of tumor kinetics and outcome of patients with recurrent ovarian cancer receiving chemotherapy: a retrospective Evaluation[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2013,43(12):1202-1209.
- [2] Chowdhury MA, Xiubin Z, Wei H, et al. Cancer antigen-125 and ICAM-1 are together responsible for ascites in liver cirrhosis[J]. *Clin Lab*,2014,60(4):653-658.
- [3] Higashi M, Yamada N, Yokoyama S, et al. Pathobiological implications of MUC16/CA125 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma-mass forming type[J]. *Pathobiolog*,2012,79(2):101-106.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版)[J]. *实用肝脏病杂志*,2016,19(3):389-400.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015最新版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,8(6):504-525.
- [6] 纪冬,游绍丽,辛绍杰. 《丙型肝炎防治指南(2015年最新版)》要点解读[J]. *传染病信息*,2016,29(1):20-23.
- [7] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. *中华传染病杂志*,2016,34(4):193-208.
- [8] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(11):810-820.
- [9] 信丰智,范建高. 欧洲非酒精性脂肪性肝病诊疗指南解读[J]. *中华肝脏病杂志*,2016,24(6):403-405.
- [10] Hazeldine S, Hydes T, Sheron N. Alcoholic liver disease - the extent of the problem and what you can do about it[J]. *Clin Med (Lond)*,2015,15(2):179-185.
- [11] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*,2008,371(9615):838-851.
- [12] Chan C, Levitsky J. Infection and Alcoholic Liver Disease[J]. *Clin Liver Dis*,2016,20(3):595-606.
- [13] Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015[J]. *J Gastroenterol*,2016,51(7):629-650.
- [14] Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. *Hepatology*, 2013,57(4):1651-1653.
- [15] Kayadibi H, Sertoglu E, Uyanik M. Evaluation of relationship between CA-125 levels and ascites in patients with liver cirrhosis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2014,24(11):873.
- [16] Singhal A, Lander E, Karachristos A, et al. Elevation of CA 125 and CA 19-9 in patients with end-stage liver disease[J]. *Int J Biol Markers*,2012,27(2):e147-e151.
- [17] 李伯安,毛远丽. 乙型肝炎肝硬化患者血清CA125 表达水平临床研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2010,24(5):334-336.
- [18] 潘晴. 血清CA125检测在肝硬化患者肝功能损害评价中的临床意义[J]. *中国医学工程*,2013,21(12):145-147.
- [19] 李品娥,陈晓琴,周力. CA125、CA199、AFP、CEA水平与肝硬化腹水的关系[J]. *贵州医药*,2012,36(12):1125-1127.
- [20] 王英. CA125 升高在肝硬化患者中的价值[J]. *四川医学*,2012,33(2):322-323.
- [21] 王永斌,郑雪娟,邓智勇,等. 血清CA125 检测在肝癌腹水中的诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*,2014,21(5):537-539.

收稿日期: 2016-09-18

秦屹,邓艳,董政,等. 血清CA125检测在肝硬化腹水患者中的临床意义[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(2):62-66.