

• 论著 •

〔文章编号〕 1007-0893(2021)14-0001-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.14.001

广西河池市单中心 IMN 患者血清 CA125 浓度升高的相关因素分析

齐东丽¹ 韦 喆² 万启军¹ 岑 吉² 胡豪飞¹ 程 媛¹ 覃 勋^{2*}

(1. 深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院, 广东 深圳 518035; 2. 河池市人民医院 右江民族医学院附属河池医院, 广西 河池 547000)

[摘要] 目的: 探讨特发性膜性肾病 (IMN) 患者血清糖类抗原 125 (CA125) 浓度升高的相关因素。方法: 本研究为单中心回顾性横断面研究, 连续纳入 2013 年 6 月至 2021 年 3 月在河池市人民医院住院并经肾活检确诊为 IMN 的患者, 按照血清 CA125 浓度是否升高分为阳性组 ($> 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)、正常组 ($\leq 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析影响 IMN 患者 CA125 升高的相关因素。结果: 共有 295 例患者入选本研究, 两组比较发现, 阳性组患者的舒张压、血肌酐浓度、总胆固醇浓度、低密度脂蛋白浓度、血 CA153 浓度、尿蛋白定量、血清 M 型磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 抗体、肾病综合征、浆膜腔积液均较高 (均 $P < 0.05$), 而其血清白蛋白浓度、估算的肾小球滤过率 (eGFR)、血清免疫球蛋白 G (IgG) 浓度均较低; 肾脏病理特征为阳性组的肾小球节段性硬化、肾小管急性亚急性损伤的比例均较阴性组明显升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示: 浆膜腔积液 [$OR = 7.54, 95\% CI (2.70, 21.01)$, $P = 0.0001$]、低密度脂蛋白浓度 [$OR = 1.44, 95\% CI (1.04, 1.99)$, $P = 0.0281$] 是 IMN 患者中血清 CA125 升高的独立危险因素。结论: 在 IMN 患者中, 血清 CA125 浓度升高与浆膜腔积液、低密度脂蛋白浓度独立相关。

[关键词] 特发性膜性肾病; 血清糖类抗原 125; 浆膜腔积液

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** B

Analysis the Correlative Factors of Elevated Serum Concentrations of CA-125 in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Retrospective Single-center Study of Hechi City

QI Dong-li¹, WEI Zhe², WAN Qi-jun¹, CEN Ji², HU Hao-fei¹, CHENG Yuan¹, QIN Xun^{2*}(1. Shenzhen Second People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518035;
2. The People's Hospital of Hechi, Hechi Hospital Affiliated to Youjiang Medical College For Nationalities, Guangxi Hechi 547000)

(Abstract) Objective To investigate the related factors of elevated serum CA125 concentration in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). Methods It was a single-center retrospective cross-sectional study. The patients with biopsy-proven IMN who were hospitalized in Hechi People's Hospital from June 2013 to March 2021 were included. Patients were divided into two groups on the basis of serum CA125 concentrations: positive group ($> 35 \text{ U/ml}$), normal group ($\leq 35 \text{ U/ml}$). Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the related factors of serum CA125 elevation in IMN patients. Results There were 295 patients included in this study. Compared with the normal group, patients in positive group exhibited higher levels of diastolic blood pressure, serum creatinine concentration, total cholesterol concentration, low density lipoprotein concentration, serum CA153 concentration, urinary protein level as well as serum PLA2R antibody (all $P < 0.05$), and a lower level of serum albumin concentration, eGFR and serum IgG concentration (all $P < 0.05$), and had higher proportions of nephrotic syndrome, serosal cavity effusion, Acute and Subacute Renal Insults, segmental glomerular sclerosis (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Serosal effusion ($OR 1.44, 95\% CI (1.04, 1.99), 0.0281$) and low density lipoprotein concentration ($OR 1.44, 95\% CI (1.04, 1.99), 0.0281$) were independent risk factors for elevated serum CA125 of IMN. Conclusion In IMN patients, the increase

〔收稿日期〕 2021 - 05 - 23

〔基金项目〕 深圳市卫生健康委员会医学重点学科建设项目资助课题 (SZXK009); 河池市科学研究与技术开发计划项目资助课题 (B1824-9)

〔作者简介〕 齐东丽, 女, 主治医师, 主要研究方向是常见慢性肾脏疾病的诊治, 血液透析血管通路建立与维护。

〔※通信作者〕 覃勋 (E-mail: qinxun6608@163.com; Tel: 13877866446)

of serum CA125 concentration was independently associated with serosal effusion and low density lipoprotein concentration.

(Key Words) Idiopathic membranous nephropathy; Serum CA125 concentration; Serosal cavity effusion

血清糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 是由多种来源的上皮细胞表达的一种膜糖蛋白，常作为卵巢肿瘤标记物^[1]，但血清 CA125 在非肿瘤性疾病中亦可升高^[2]。近年来文献报道在原发性或继发性肾脏疾病中发现血清 CA125 也有升高，考虑与肾功能降低、低蛋白血症、肾病综合征、浆膜腔积液等因素相关^[3-5]。特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是引起肾病综合征常见的病理类型，易合并浆膜腔积液。而目前针对 IMN 患者中血清 CA125 浓度升高的相关性研究较少。本研究通过对河池市人民医院收治的 295 例 IMN 患者的临床和病理资料进行回顾性分析，旨在探讨血清 CA125 升高的相关危险因素，以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续纳入 2013 年 6 月至 2021 年 3 月在河池市人民医院住院经肾活检确诊为 IMN 的患者，共有 408 例经肾活检证实为膜性肾病 (membranous nephropathy, MN)。排除继发性 MN ($n = 32$)、合并其他肾脏疾病 ($n = 11$)、缺乏临床及肾脏病理资料 ($n = 68$)、重复肾活检 ($n = 2$) 的患者，共有 295 例入选本研究，患者的平均年龄 (52.13 ± 11.90) 岁，男性 181 例 (61.36 %)，女性 114 例 (38.64 %)，少数民族 247 例 (83.73 %)，肾病综合征 175 例 (59.32 %)，浆膜腔积液 106 例 (35.59 %)，胸腔积液 83 例 (28.14 %)，腹腔积液 55 例 (18.64 %)，心包积液 17 例 (5.76 %)。其中 129 例患者检测血清 M 型磷脂酶 A2 受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 抗体 (正常值： $\leq 14 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)，大于正常值的有 104 例 (80.62 %)；185 例患者检测肾脏 PLA2R，阳性有 174 例 (94.05 %)。本研究遵循赫尔辛基宣言并获得河池市人民医院医学伦理委员会审查批准 (伦理批号：2020022 号)。

1.1.1 纳入标准 2013 年 6 月至 2021 年 3 月在河池市人民医院住院经肾活检确诊为 IMN 的患者，临床病理资料完整。

1.1.2 排除标准 (1) 继发性 MN，如系统性红斑狼疮、肿瘤、药物、病毒性肝炎及其他感染等继发性膜性肾病；(2) 合并恶性肿瘤、肝硬化、结核；(3) 近期有腹部手术史的患者；(4) 合并其他肾病，如肥胖相关肾病、糖尿病肾病等的患者；(5) 临床及病理资料不全；(6) 妊娠患者；(7) 年龄 < 14 岁。

1.2 方法

收集所有符合纳入标准的患者的临床和病理资料。按血清 CA125 浓度是否升高 (正常值 $0 \sim 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分组，阳

性组：血清 CA125 浓度 $> 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、正常组：CA125 浓度 $\leq 35 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

通过查体、X 线、CT、彩色多普勒超声明确有无浆膜腔积液。浆膜腔积液包括胸腔积液、腹腔积液、心包积液。本研究估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 采用慢性肾脏病流行病合作工作组 (the chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI) 方程评估。

本研究肾穿刺组织均行光镜、免疫荧光和电镜检查，行苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE)、PAS (periodic-acid schiff)、PASM (periodic acid-silver methenamine)、Masson 染色，对有特殊成分造成肾脏损害的患者行特殊染色，如刚果红等。2013 年 6 月至 2017 年 2 月肾组织标本送南宁金域公司检验，2017 年 3 月至 2021 年 3 月肾组织送广州达安公司检验。

1.3 观察指标

观察两组 IMN 患者的性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、血肌酐、eGFR、血尿酸、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血白蛋白、血红蛋白、血清免疫球蛋白 G (immunoglobulins G, IgG)、IgA、IgM、CA153、CA199、CA125 水平、24 h 尿蛋白定量、肾病综合征、浆膜腔积液及肾脏病理改变等指标。分析影响血清 CA125 浓度升高的相关危险因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件及易佩软件 (www.empowerstats.com) 进行统计学数据分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验。非正态分布计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料组间比较进行 χ^2 检验。采用单因素、多因素 Logistic 回归分析探讨 IMN 患者血清 CA125 浓度升高的相关因素， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的临床资料及肾脏病理特征比较

患者按血清 CA125 浓度分为阳性组、正常组，阳性组 107 例 (36.27 %)，正常组 188 例 (63.73 %)。两组比较发现，阳性组患者的舒张压、血肌酐浓度、总胆固醇浓度、低密度脂蛋白浓度、血 CA153 浓度、尿蛋白定量、血清 PLA2R 抗体、肾病综合征、浆膜腔积液均高于正常组，而其血清白蛋白浓度、eGFR、血清 IgG 浓度均低于正常组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。肾脏病理资料分析显示，阳性组患者的肾小球节段性硬化、肾小管急性亚急性损伤比例较正常组均明显升高，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1，表 2。

表 1 两组患者的临床资料比较

指标	正常组 (n = 188)	阳性组 (n = 107)	χ^2/t	P
男性 /n (%)	108(57.45)	73(68.22)	3.3405	0.068
年龄 / $\bar{x} \pm s$, 岁	51.70 ± 11.33	52.89 ± 12.86	0.6764	0.412
BMI/kg · m ²	23.25 ± 3.20	22.48 ± 3.32	3.7160	0.055
收缩压 / $\bar{x} \pm s$, mmHg	142.53 ± 23.17	147.77 ± 26.28	3.1608	0.076
舒张压 / $\bar{x} \pm s$, mmHg	86.46 ± 13.52	90.11 ± 13.32	5.0347	0.026
血红蛋白 / $\bar{x} \pm s$, g · L ⁻¹	127.11 ± 18.61	123.66 ± 24.20	1.8730	0.172
血白蛋白 / $\bar{x} \pm s$, g · L ⁻¹	26.29 ± 5.07	21.64 ± 3.83	68.0045	< 0.001
血肌酐 / $\bar{x} \pm s$, μmol · L ⁻¹	79.75 ± 25.60	100.82 ± 60.29	17.4694	< 0.001
eGFR / $\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · 1.73m ²	93.77 ± 22.72	84.05 ± 29.07	10.1419	0.002
血尿酸 / $\bar{x} \pm s$, μmol · L ⁻¹	414.01 ± 116.83	392.41 ± 125.34	2.2100	0.138
总胆固醇 / $\bar{x} \pm s$, mmol · L ⁻¹	7.74 ± 2.07	9.31 ± 2.74	30.8528	< 0.001
三酰甘油 / $\bar{x} \pm s$, mmol · L ⁻¹	2.38 ± 2.12	2.40 ± 2.03	0.0076	0.910
高密度脂蛋白 / $\bar{x} \pm s$, mmol · L ⁻¹	1.71 ± 0.57	1.71 ± 0.47	0.0111	0.916
低密度脂蛋白 / $\bar{x} \pm s$, mmol · L ⁻¹	5.07 ± 1.76	6.33 ± 2.38	26.9100	< 0.001
血 IgG / $\bar{x} \pm s$, g · L ⁻¹	7.14 ± 2.81	6.27 ± 2.82	6.4628	0.012
血 IgA / $\bar{x} \pm s$, g · L ⁻¹	2.13 ± 0.74	1.97 ± 0.79	3.3089	0.070
血 IgM / $\bar{x} \pm s$, g · L ⁻¹	1.44 ± 1.04	1.44 ± 0.68	0.0006	0.980
CA125 / $\bar{x} \pm s$, U · mL ⁻¹	16.12 ± 7.99	150.42 ± 174.25	100.0890	< 0.001
CA153 / $\bar{x} \pm s$, U · mL ⁻¹	24.74 ± 25.81	33.58 ± 28.24	4.7420	< 0.001
CA199 / $\bar{x} \pm s$, U · mL ⁻¹	18.66 ± 17.17	20.56 ± 15.23	1.9010	0.055
尿蛋白定量 / $\bar{x} \pm s$, g · d ⁻¹	4.96 ± 2.95	6.84 ± 4.12	4.1210	< 0.001
少数民族 /n (%)	153(81.38)	94(87.85)	2.0936	0.148
肾病综合征 /n (%)	91(48.40)	84(78.50)	25.6029	< 0.001
浆膜腔积液 /n (%)	32(17.02)	73(68.22)	77.9852	< 0.001
胸腔积液 /n (%)	24(12.77)	59(55.14)	60.5555	< 0.001
腹腔积液 /n (%)	8(4.26)	47(43.93)	70.7477	< 0.001
心包积液 /n (%)	7(3.72)	10(9.35)	3.9693	0.046
血清 PLA2R 抗体升高 /%	73.42(58/79)	92.00(46/50)	6.7672	0.009

注: BMI — 体质指数; eGFR — 估算的肾小球滤过率; IgG — 免疫球蛋白 G; PLA2R — M 型磷脂酶 A2 受体; CA125 — 糖类抗原 125; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 两组患者的肾脏病理特征比较 (n (%))

指标	正常组 (n = 188)	阳性组 (n = 107)	χ^2	P	
肾小球球性硬化	104(55.32)	54(50.47)	0.6454	0.422	
肾小球节段性硬化	43(22.87)	40(37.38)	7.1012	0.008	
肾小管急性亚急性损伤	48(25.53)	47(43.93)	10.5665	0.001	
肾小管萎缩	117(62.23)	66(61.68)	0.0088	0.925	
血管壁增厚	140(74.47)	81(75.70)	0.0552	0.814	
间质炎症细胞浸润	158(84.04)	96(89.72)	1.8365	0.175	
IgM 沉积	128(68.09)	70(65.42)	0.2194	0.64	
C1Q 沉积	27(14.36)	20(18.69)	0.9545	0.329	
IgG 沉积	++	18(9.57)	7(6.54)	0.8084	0.369
	+++ ~ +++++	170(90.43)	100(93.46)		
C3 沉积	0 ~ +	72(38.30)	33(30.84)	1.6539	0.198
	++ ~ +++	116(61.70)	74(69.16)		
肾脏 PLA2R 沉积 /%	95.69(111/116)	91.30(63/69)	1.4878	0.223	

注: IgG — 免疫球蛋白 G; IgM — 免疫球蛋白 A; PLA2R — M 型磷脂酶 A2 受体

2.2 血清 CA125 水平升高的多因素 Logistic 回归分析

对表 1、表 2 中 IMN 患者血清 CA125 升高有统计差异指标进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 浆膜腔

积液、低密度脂蛋白浓度是 IMN 患者中血清 CA125 升高独立危险因素, 见表 3。

表 3 血清 CA125 水平升高的多因素 Logistic 分析

变量	β	S.E.	Wald	P	OR	95% CI
舒张压	0.013	0.020	0.411	0.5213	1.01	(0.97, 1.05)
肾小球节段性硬化	0.506	0.577	0.771	0.3801	1.66	(0.54, 5.14)
肾小管急性亚急 性损伤	-0.300	0.563	0.284	0.5942	0.74	(0.25, 2.23)
血清 PLA2R 升高	1.025	0.752	1.860	0.1726	2.79	(0.64, 12.16)
浆膜腔积液	2.020	0.523	14.908	0.0001	7.54	(2.70, 21.01)
血白蛋白	-0.094	0.065	2.078	0.1495	0.91	(0.80, 1.03)
eGFR	-0.018	0.011	2.734	0.0982	0.98	(0.96, 1.00)
血清 IgG	-0.002	0.100	0.000	0.9879	1.00	(0.82, 1.21)
血 CA153	0.006	0.007	0.632	0.4266	1.01	(0.99, 1.02)
尿蛋白定量	0.005	0.079	0.004	0.9477	1.01	(0.86, 1.17)
低密度脂蛋白	0.365	0.166	4.822	0.0281	1.44	(1.04, 1.99)

注: PLA2R — M 型磷脂酶 A2 受体; eGFR — 估算的肾小球滤过率; CA153 — 糖类抗原 153; IgG — 免疫球蛋白 G

3 讨 论

目前 IMN 已成为发病率第 2 位的原发性肾小球疾病^[6], 文献报道显示^[5]IMN 患者的血清 CA125 可有升高, 但具体

原因尚未明确，因此本研究分析了IMN患者的CA125浓度升高的相关因素。

笔者研究结果显示，血清CA125浓度升高的阳性组中有73例(68.22%)浆膜腔积液，正常组中有32例(17.02%)浆膜腔积液；多因素Logistic分析发现血清CA125浓度升高与浆膜腔积液、低密度脂蛋白浓度密切相关。李秀季等^[7]对肾脏病患者行Logistic回归分析显示肾病综合征和浆膜腔积液是血清CA125升高的危险因素($OR = 33.867, 95\% CI (11.48, 99.94)$)和($OR = 4.174, 95\% CI (1.176, 14.810)$)。Sevinc A等^[8]研究了24例肾病综合征患者结果显示其中14例(70%)合并腹水的CA125浓度($275.92 \pm 154.71 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)升高($P < 0.05$)。吴华芹等^[9]研究提示，在慢性心力衰竭患者中血清CA125水平与浆膜腔积液(心包积液、胸腔积液、腹腔积液)呈正相关(r 值分别为0.457, 0.443, 0.344, P 均 < 0.05)。刘洪萍等^[10]对维持性透析患者分析发现CA125浓度与低密度脂蛋白、总胆固醇浓度呈正相关($P < 0.05$)，而高脂血症是IMN常见并发症之一。上述文献结果显示，肾脏疾病的血清CA125升高与浆膜腔积液、低密度脂蛋白浓度相关，本研究在IMN人群中得出的结果与上述文献报道结果相一致。

本研究结果中血清CA125升高与肾功能受损、低蛋白血症、大量蛋白尿、肾小球节段性硬化、肾小管急性亚急性损伤等相关。Nagy B等^[11]研究血清CA125浓度在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3期的患者中高于正常水平，但仅在严重肾功能衰竭(CKD 4~5期)的患者中显著升高($P = 0.006$)。谢伟基等^[3]对系统性红斑狼疮患者研究结果显示浆膜腔积液($P = 0.01$)、血肌酐升高($P = 0.01$)、血清白蛋白降低($P = 0.012$)是CA125水平升高的相关因素，且治疗后随着患者浆膜腔积液消失，血清CA125水平亦降低，提示CA125在此病中并非肿瘤指标。CKD患者血清CA125升高的机制可能与患者肾功能下降、CA125体内代谢异常、浆膜腔积液刺激间皮细胞释放大量CA125、低蛋白血症引起浆膜腔积液等相关^[2]。本研究结果亦提示肾病病理肾小球节段性硬化、肾小管急性亚急性损伤与CA125浓度升高相关，而肾小球节段性硬化、肾小管急性亚急性损伤与肾功能损伤相关，大量蛋白尿可导致肾小球节段性硬化、肾小管急性亚急性损伤。本研究结果与文献报道^[12]一致。

总结本研究创新之处有：本研究在国内首次探索少数民族地区MN患者血清CA125浓度升高的相关危险因素，为临幊上对少数民族地区非肿瘤MN患者出现血清CA125浓度升高提供理论参考依据。本研究是单中心回顾性研究，样本数量有限，存在较多的混杂因素，受地域及医疗条件的限

制，未对治疗后血清CA125水平的变化进一步分析。因此，IMN患者的血清CA125水平升高相关因素及机制尚待进一步研究。

[参考文献]

- (1) Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects (J). Advances in Experimental Medicine & Biology, 2015, 867(1): 229-244.
- (2) 何方圆. CA125与慢性肾脏病 (J). 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(4): 686-689.
- (3) 谢伟基, 薛茜, 洪桂填, 等. 血清CA125升高在系统性红斑狼疮患者中的意义 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(12): 1053-1056.
- (4) Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, et al. Elevated Serum CA-125 Levels in Hemodialysis Patients with Peritoneal, Pleural, or Pericardial Fluids (J). Gynecologic Oncology, 2000, 77(2): 254-257.
- (5) 高静, 李培华, 田亚平, 等. 慢性肾脏病患者血清CA125和CA199水平的相关因素分析 (J). 解放军医学杂志, 2009, 34(2): 227-229.
- (6) Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China (J). J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746.
- (7) 李秀季, 姜立萍, 张国娟, 等. 血清糖类抗原125检测在肾脏病患者中的临床意义 (J). 临床荟萃, 2011, 26(18): 1575-1577.
- (8) Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, et al. Elevated serum CA-125 Levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites (J). Anticancer Research, 2000, 20(2B): 1201-1203.
- (9) 吴华芹, 张并璇, 李雨濛, 等. 慢性心力衰竭患者血清CA125水平与心功能的相关性研究 (J). 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 2955-2958.
- (10) 刘洪萍, 丘先丽, 胡豪飞. 维持性透析患者血清糖类抗原125水平及左房内径相关因素分析 (J). 临床军医杂志, 2018, 46(6): 19-23, 27.
- (11) Nagy B, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. (J). Annals of Clinical Biochemistry, 2012, 49(4): 377-380.
- (12) Liu D, Xu M, Ding LH, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome by mitochondrial reactive oxygen species: A novel mechanism of albumin-induced tubulointerstitial inflammation (J). International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2014, 57(9): 7-19.