

癌抗原 125 可作为一项新的子痫前期预测指标

刘柳, 张松英, 童晓娟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.001

【中图分类号】 R714.244 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0841-04

子痫前期 (pre-eclampsia, PE) 是一种累及母体多系统的妊娠期高血压综合征, 困扰着 2%~5% 孕妇^[1], 也是孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一, 是全球每年近 8 万名妇女和 5 万名婴儿的死亡原因^[2]。PE 发病率高, 进展迅速, 后果严重, 因其发病机制的多样性, 目前并无特异性的治疗方案。癌抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 作为肿瘤标志物, 常用于诊断和评估各种恶性肿瘤。研究发现, 妊娠晚期 CA125 水平的升高可以辅助诊断 PE, 且与 PE 严重程度存在相关性。本文拟综述近期国内外 CA125 和 PE 的研究进展, 来分析妊娠早期 CA125 水平对 PE 进行预测的可行性。

1 PE 相关概念

1.1 定义和危险因素 PE 即妊娠 20 周后首次出现收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa) 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg, 并伴有尿蛋白阳性; 无蛋白尿但伴有心、肺、肝、肾等重要器官, 或血液系统、消化系统、神经系统的异常改变, 胎盘-胎儿受到累及可诊断^[3]。英国国家健康与护理卓越研究 (national institute for health and care excellence, NICE) 提出 PE 的危险因素见表 1^[4]。

1.2 分类和发病机制 PE 发病机制尚未被完全阐明, 关于 PE 病理生理学有许多理论, 但被广泛接受的是妊娠早期滋养细胞侵入子宫能力不足, 使得胎盘浅着床和子宫螺旋动脉重铸不足, 最终导致胎盘

缺血缺氧^[5]。PE 根据发生的时间可分为早发型和晚发型, 前者发生于妊娠 34 周前, 后者发生于妊娠 34 周后; 根据严重程度分为轻、重度^[3], 重度可导致孕产妇心力衰竭、胎盘早剥、多器官衰竭以及弥散性血管内凝血等, 导致孕产妇死亡风险明显上升^[6]。

1.3 预防和诊断 预防上, 国内外指南均建议妊娠早期对中高风险人群应用低剂量的阿司匹林 (50~150 mg) 作为预防手段^[1,3]。同时有文献支持在妊娠 16 周前开始每日服用 ≥ 100 mg 阿司匹林可显著降低早产 PE (孕周 < 37 周, 因 PE 终止妊娠) 的发生率^[7]。临床主要通过结合孕妇特征, 病史和血压改变, 实验室指标如尿蛋白等来综合诊断, 但上述指标出现异常时已提示孕妇出现器官损伤, 存在滞后性^[8]; 且检出率较低, 证据显示晚发型 PE 的检出率为 39%, 而早发型检出率仅为 34%^[9]。因此, 早期精准识别并预测 PE, 尽早使用阿司匹林来降低 PE 发病率是目前临床工作的重点。

1.4 预测因子和模型 合适的生物标志物是构建预测模型的关键, 纳入预测的生物指标与 PE 发病的关联性越强, 预测性能越高。目前用于诊断 PE 的指标有胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF)^[10]、

表 1 子痫前期危险因素

风险类型	危险因素
高风险因素	既往妊娠期高血压疾病 慢性肾病 自身免疫系统, 如系统性红斑狼疮或抗磷脂综合征 糖尿病 慢性高血压
中风险因素	未产妇 年龄 ≥ 40 岁 妊娠间隔 ≥ 10 年 先兆子痫家族史 多胎妊娠 体质量指数 ≥ 35 kg/m ² 就诊时的胎龄

基金项目: 浙江省自然科学基金联合基金(LHDMZ22H040001)

作者单位: 310000 杭州, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

通信作者: 童晓娟, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师。中华医学会生殖医学分会胚胎学组委员、浙江省医师协会生殖医学专业委员会常务委员、浙江省医学会医学遗传学分会委员、浙江省医学会罕见病分会委员、浙江省医师协会遗传医师分会委员。Email: 3406028@zju.edu.cn

妊娠相关血浆蛋白(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)^[11]及可溶性FMS样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)^[12]等。研究表明, 单用PAPP-A或PLGF对PE的检测率较低且有一定的假阳性率^[10-11]。研究显示, 发展为PE的孕妇和健康孕妇在妊娠11~13周时的母体血清sFlt-1浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。PE患者的sFlt-1水平从妊娠15周才开始显著升高^[12], 但有研究表明sFlt-1/PLGF比值对PE具有良好的预测价值^[13]。

PE作为异质性疾病, 单一的生物指标无法有效预测其发病, 只有多项指标联合使用才能提高预测的准确性^[14]。现已建立多种预测模型, 其中最为突出的是胎儿医学基金会(fetal medicine foundation, FMF)孕早期预测模型, 其在母体因素的基础上, 结合平均动脉压(MAP)、子宫动脉搏动指数(UtA-PI)、PAPP-A及PLGF联合建立预测模型, 其对PE的预测检出率为84%, 假阳性率10%^[15]。然而, 目前绝大多数模型由于研究的目标群体不同、可行性和需要一定的经济支持而未能得到广泛的临床应用^[16]。

2 CA125 分布和临床应用

黏蛋白16(Mucin 16, MUC16)是高度糖基化的跨膜蛋白, 通过自身磷酸化, 使胞外区域裂解游离形成sMUC16, 也就是CA125^[17-18]。CA125广泛表达于呼吸道、胃肠道和生殖道等上皮组织^[19-20], 但卵巢上是否表达存在分歧。一部分研究认为CA125在正常卵巢上皮不表达^[21-22], 有些研究通过免疫组化可在正常卵巢上皮上看见CA125染色^[23-24]。

CA125是卵巢癌临床诊断和监测复发的重要血清学标志物, 在69%~90%卵巢癌患者中异常升高^[25], 在良性疾病如子宫内膜异位症^[26]和子宫内膜炎^[27]中也可见CA125升高。约1%的健康人群和5%的月经周期中也可测得CA125水平升高^[28-29], 也有报道CA125与心血管疾病有关, 尤其是急性心功能衰竭^[30-31]。此外, Seki等^[32]发现正常妊娠早期CA125水平达到最高值, 随着孕周的增加而下降, 后趋于平稳。

3 CA125 和 PE 的关系

刘芳林等^[33]通过前瞻性分析3个时间段的血清CA125浓度, 发现在孕18~20周、26~28周和32

~34周, PE患者的CA125浓度均明显高于正常妊娠者, 也指出不同时期CA125水平可联合不同指标提高PE诊断的准确性。另一项研究不仅指出PE组CA125水平明显高于对照组, 且与PE的严重程度相关^[34]。还有一项Meta荟萃分析纳入了977例患者, 结果表明妊娠晚期PE患者血清CA125的水平升高^[35]。此外, 有研究证实CA125水平与血压存在显著的相关性^[35]; 另一方面, 有研究发现CA125水平与PE患者的血尿酸、血小板及尿蛋白水平呈正相关^[36]。综合来看, CA125水平与PE患者器官损伤程度呈正相关。

CA125对胎盘早剥也有一定的预测价值^[37], 而PE是导致胎盘早剥的主要原因, 从侧面验证了CA125在PE预测中的作用。目前研究PE和CA125的众多文献中, 都着眼于妊娠晚期CA125水平与PE的关系, 且参与研究对象入组前已被诊断为PE, 研究结果只能体现PE患者表现为CA125水平升高, CA125水平可预测PE的严重程度, 并不能体现妊娠早期CA125对PE发生的预测价值。

4 CA125 可以作为早期指标预测 PE 的依据

Gipson等^[36]认为CA125升高是造成滋养层细胞黏附力受损的原因。Racicot等^[38]报道人绒毛膜促性腺激素(HCG)和CA125表达降低可以改善滋养细胞与上皮细胞间黏附。Witt等^[37]认为母体血清CA125来源于蜕膜, 妊娠早期CA125水平升高是由于滋养细胞侵袭进入蜕膜细胞导致蜕膜细胞机械破坏所致。上述文章虽然对于滋养细胞入侵和CA125水平升高的因果关系的表述存在矛盾, 但均表明妊娠早期CA125升高与滋养细胞侵入存在一定的关系, 而滋养细胞侵袭能力受损导致胎盘浅着床正是PE的发生机制之一。

妊娠早期蜕膜自然杀伤(NK)细胞可通过分泌细胞因子促进滋养细胞迁移和血管重塑来辅助维持妊娠, 有研究提出PE的发生可能是由于蜕膜NK细胞活化不足导致滋养细胞侵袭功能受损和蜕膜螺旋动脉的重塑过早停止^[39-40]。CA125作为免疫抑制性蛋白, 可以通过半乳糖凝集素-1^[41-42]与蜕膜NK细胞结合, 使其功能受到抑制, 从而引起滋养细胞异常运行, 后续导致PE的发生。

综上所述,无论是从滋养细胞迁移还是免疫激活的角度,CA125和PE的关系均密不可分。因此推测妊娠早期高表达的CA125可能参与PE病理生理的改变,可作为早期预测PE的指标。

5 总结和展望

PE作为一种严重的妊娠并发症,目前尚无高度精准的检测指标。现有指标有一定的滞后性,因此探索新的预测指标就显得尤为迫切。考虑到CA125的检测成本较低且简便易行,对CA125进行更加深入的研究,未来有望在临床上发挥重要作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 146(3): 390-391.
- [2] ROBERTS J M, HUBEL C A. The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme[J]. *Placenta*, 2009, 30(Suppl A): S32-S37.
- [3] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.
- [4] JABBOUR R J, CURZEN N. National Institute for Health and Care Excellence guidelines on myocardial revascularisation[J]. *Heart*, 2023, 109(14): 1054-1063.
- [5] GILBERT J S, RYAN M J, LAMARCA B B, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(2): H541-H550.
- [6] KAMPER-JORGENSEN M, GAMMILL H S, NELSON J L. Preeclampsia and scleroderma: A prospective nationwide analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97(5): 587-590.
- [7] ROBERGE S, BUJOLD E, NICOLAIDES K H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: Systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(3): 287-293.e1.
- [8] 王莉,丁依玲.尿免疫球蛋白80在产病前期诊断及临床预后中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(15): 3395-3397.
- [9] O'GORMAN N, WRIGHT D, POON L C, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: Comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(6): 756-760.
- [10] ZHONG Y, ZHU F, DING Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: Systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 191.
- [11] MORRIS R K, BILAGI A, DEVANI P, et al. Association of serum PAPP-a levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(3): 253-265.
- [12] KHALIL A, MAIZ N, GARCIA-MANDUJANO R, et al. Longitudinal changes in maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women at increased risk of pre-eclampsia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(3): 324-331.
- [13] VERLOHREN S, BRENNECKE S P, GALINDO A, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 42-50.
- [14] TOAL M, CHAN C, FALLAH S, et al. Usefulness of a placental profile in high-risk pregnancies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(4): 1-7.
- [15] ANDRIETTI S, SILVA M, WRIGHT A, et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(1): 72-79.
- [16] KLEINROUWELER C E, CHEONG-SEE F M, COLLINS G S, et al. Prognostic models in obstetrics: Available, but far from applicable[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 79-90.
- [17] ZHANG M, ZHANG Y R, FU J, et al. Chapter Thirteen Serum CA125 levels are decreased in rectal cancer but increased in fibrosis-associated diseases and in most types of cancers[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162: 241-252.
- [18] LLOYD K O, YIN B W. Synthesis and secretion of the ovarian cancer antigen CA 125 by the human cancer cell line NIH: OVCAR-3[J]. *Tumour Biol*, 2001, 22(2): 77-82.
- [19] PEREZ B H, GIPSON I K. Focus on molecules: Human mucin MUC16[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(5): 400-401.
- [20] GIPSON I K, MANDEL U, MENON B, et al. Generation and characterization of a monoclonal antibody to the cytoplasmic tail of MUC16[J]. *Glycobiology*, 2017, 27(10): 920-926.
- [21] JAGER W, MEIER C, WILDT L, et al. CA-125 serum concentrations during the menstrual cycle[J]. *Fertil Steril*, 1988, 50(2): 223-227.
- [22] ZEIMET A G, MULLER-HOLZNER E, MARTH C, et al. Tumor marker CA-125 in tissues of the female reproductive tract and in serum during the normal menstrual cycle[J]. *Fertil Steril*, 1993, 59(5): 1028-1035.
- [23] DIETEL M, ARPS H, KLAPDOR R, et al. Antigen detection by the monoclonal antibodies CA 19-9 and CA 125 in normal and tumor tissue and patients' sera[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1986, 111(3): 257-265.
- [24] KOBAYASHI F, FUJII S, NONOGAKI H, et al. An extraordinarily high CA 125 level in a woman without apparent pathologic foci of CA 125 production: Dissociation between serum levels of CA 125 and CA 130[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165(5): 1297-1299.
- [25] LAMBERT J. The value of CA 125 serum assay in the management of ovarian cancer[J]. *BJOG*, 1987, 94(3): 193-195.
- [26] SOCOLOV R, BUTUREANU S, ANGIIONI S, et al. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: A prospective case-control study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 154(2): 215-217.
- [27] MUYLDERMANS M, CORNILLIE F J, KONINCKX P R. CA125

- and endometriosis[J]. *Hum Reprod Update*, 1995, 1(2): 173-187.
- [28] AKINWUNMI B O, BABIC A, VITONIS A F, et al. Chronic medical conditions and CA125 levels among women without ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(12): 1483-1490.
- [29] CROSBY D A, GLOVER L E, MARTYN F, et al. CA125 measured during menstruation can be misleading[J]. *Ir Med J*, 2018, 111(4): 738.
- [30] NUNEZ J, DE LA ESPRIELLA R, MINANA G, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: A narrative review[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(9): 1445-1457.
- [31] LLACER P, BAYES-GENIS A, NUNEZ J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment[J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 152(7): 266-273.
- [32] SEKI K, KIKUCHI Y, UESATO T, et al. Increased serum CA 125 levels during the first trimester of pregnancy[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1986, 65(6): 583-585.
- [33] 刘芳林,朱红梅,路影.CA125、CA199、AFP及CEA在子痫前期高风险患者不同时期表达特征及应用价值研究[J]. *临床和实验医学杂志*,2020,19(20):2175-2178.
- [34] SULIMAN N A, AWADALLA K E, BAKHEIT K H, et al. Cancer antigen 125 and C-reactive protein inflammatory mediators and uric acid in association with preeclampsia in North Kordofan State, Western Sudan[J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0280256.
- [35] BELLOS I, PERGIALIOTIS V, LOUTRADIS D, et al. Serum CA-125 levels in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(10): e13380.
- [36] GIPSON I K, BLALOCK T, TISDALE A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence[J]. *Biol Reprod*, 2008, 78(1): 134-142.
- [37] WITT B R, MILES R, WOLF G C, et al. CA 125 levels in abruptio placentae[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164(5 pt 1): 1225-1228.
- [38] RACICOT K E, WUNSCHE V, AUERBACH B, et al. Human chorionic gonadotropin enhances trophoblast-epithelial interaction in an in vitro model of human implantation[J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(10): 1274-1280.
- [39] AHN H, PARK J, GILMAN-SACHS A, et al. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(4): 377-394.
- [40] FAAS M M, DE VOS P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia[J]. *Placenta*, 2018, 69: 125-133.
- [41] 高茹云,娄宁,韩晓红,等.MUC16:肿瘤治疗新靶点[J]. *中国肺癌杂志*,2022,25(7): 452-459.
- [42] KOOPMAN L A, KOPCOW H D, RYBALOV B, et al. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(8): 1201-1212.

收稿日期:2024-06-20
(本文编辑:钟美春)