

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.013>

## 血清 CA153 水平与 2 型糖尿病患者肾功能的相关性

许爱华, 雷玉华

(恩施土家族苗族自治州中心医院内科心血管病中心, 湖北 恩施 445000)

**[摘要]** 目的: 探讨血清糖类抗原153(carbohydrate antigen 153, CA153)与2型糖尿病患者肾功能的关系。方法: 纳入180例符合条件的2型糖尿病患者, 使用肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)评估肾功能状态。结果: 2型糖尿病患者血清CA153水平与血肌酐( $r=0.213$ ,  $P=0.004$ ), 空腹血糖( $r=0.203$ ,  $P=0.005$ ), 糖化血红蛋白( $r=0.163$ ,  $P=0.026$ )呈正相关, 与eGFR( $r=-0.238$ ,  $P=0.002$ )呈负相关。多元回归分析结果表明, 血清CA153水平与eGFR显著相关( $\beta=0.297$ ,  $P<0.001$ )。结论: 2型糖尿病患者中, CA153水平与eGFR呈负相关。因此CA153可能成为评估2型糖尿病患者肾功能状态的生物标志物。

**[关键词]** 糖类抗原153; 2型糖尿病; 肾功能

## Correlation between serum CA153 level and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus

XU Aihua, LEI Yuhua

(Center of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi Hubei 445000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between serum carbohydrate antigen 153 (CA153) and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 180 eligible patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus were enrolled. The renal function was assessed by estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Results:** Serum CA153 levels were positively correlated with serum creatinine ( $r=0.213$ ,  $P=0.004$ ), fasting blood glucose ( $r=0.203$ ,  $P=0.005$ ) and glycosylated hemoglobin ( $r=0.163$ ,  $P=0.026$ ), while negatively correlated with eGFR ( $r=-0.238$ ,  $P=0.002$ ). Multivariate regression analysis showed that serum CA153 levels were significantly correlated with eGFR ( $\beta=0.297$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusion:** Serum CA153 levels were negatively correlated with eGFR in patients with type 2 diabetes mellitus. Therefore, serum CA153 levels may be a biomarker for evaluating renal function in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords** carbohydrate antigen 153; type 2 diabetes mellitus; renal function

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-02

通信作者 (Corresponding author): 雷玉华, Email: huayulei\_0319@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81260192); 恩施州科技计划项目 (E20180003)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81260192) and Science and Technology Project of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture (E20180003), China.

全世界范围内2型糖尿病的发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。慢性肾脏病是2型糖尿病的常见并发症,能促进动脉粥样硬化的发生,增加2型糖尿病患者发生心血管事件的风险<sup>[2]</sup>。慢性肾脏病同时也是2型糖尿病的主要死因之一<sup>[3]</sup>。临床上常使用肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)评估2型糖尿病患者的肾功能情况<sup>[4]</sup>。

糖类抗原153(carbohydrate antigen 153, CA153)是黏蛋白1(MUC1)基因编码的产物<sup>[5-6]</sup>。MUC1是一种跨膜蛋白,主要表达于各种组织上皮细胞表面<sup>[7]</sup>,循环血液中的MUC1则称之为CA153<sup>[8]</sup>。在干燥综合征的临床研究中发现炎症可增加患者细胞表面MUC1的表达<sup>[9]</sup>。此外,肿瘤坏死因子(TNF), IL-1, IL-6均能上调MUC1基因的表达<sup>[10]</sup>。糖基化抑制剂能抑制MUC1的糖基化过程,增加MUC1在糖基化细胞中的表达<sup>[11]</sup>。炎症和糖基化是公认的导致2型糖尿病患者肾功能减退的危险因素<sup>[12-13]</sup>。因此推测血清CA153是否与2型糖尿病患者肾功能之间存在相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究共纳入恩施土家族苗族自治州中心医院2018年1至9月门诊及住院确诊为2型糖尿病患者。本研究获得恩施土家族苗族自治州中心医院医学伦理委员会批准。

排除标准:各种病毒性肝炎、感染性疾病、无法控制的高血压、肿瘤性疾病、精神疾病。

### 1.2 观察项目

记录纳入对象的性别,年龄。检测患者的总蛋白、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、肌酐、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、载脂蛋白A、载脂蛋白B、eGFR(计算参考中国人肾病饮食改良MDRD公式<sup>[14]</sup>)、CA153的表达水平。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,CA153与实验室相关检测指标的相关性采用Pearson相关性分析,采用多元回归分析CA153与eGFR的关系。 $\alpha=0.05$ , $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的基线资料情况

本研究共纳入患者180例,其中男女各90例,具体见表1。

表1 基线资料

Table 1 Basic characteristics

参数	数值
性别(男/女)/例	90/90
年龄/岁	56.3 ± 12.62
总蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	65.78 ± 6.75
天冬氨酸转氨酶/(U·L <sup>-1</sup> )	22.65 ± 5.78
丙氨酸转氨酶/(U·L <sup>-1</sup> )	23.64 ± 6.31
血肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	63.56 ± 24.56
空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	8.32 ± 3.67
总胆固醇/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.16 ± 1.13
高密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.67 ± 0.36
极低密度脂蛋白/(mmol·L <sup>-1</sup> )	0.77 ± 0.45
三酰甘油/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.73 ± 1.29
载脂蛋白A/(g·L <sup>-1</sup> )	1.28 ± 0.28
载脂蛋白B/(g·L <sup>-1</sup> )	1.09 ± 0.37
糖化血红蛋白/%	8.46 ± 2.45
eGFR/(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> )	128.59 ± 42.52
CA153/(U·mL <sup>-1</sup> )	12.32 ± 3.25

### 2.2 CA153与2型糖尿病患者实验室指标的相关性

CA153与血肌酐( $r=0.213$ ,  $P=0.004$ ),空腹血糖( $r=0.203$ ,  $P=0.005$ ),糖化血红蛋白( $r=0.163$ ,  $P=0.026$ )呈正相关,与eGFR( $r=-0.238$ ,  $P=0.002$ )呈负相关(表2,图1)。

### 2.3 CA153与eGFR独立相关

多元回归分析CA153与空腹血糖, eGFR的相关性,结果发现:2型糖尿病患者血清CA153水平与空腹血糖( $\beta=-0.286$ ,  $P<0.001$ ), eGFR( $\beta=0.297$ ,  $P<0.001$ )独立相关(表3)。

表2 CA153与实验室相关检测指标的相关性

Table 2 Correlation between serum CA153 and laboratory parameters

参数	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.100	0.178
总蛋白	0.123	0.096
天冬氨酸转氨酶	0.044	0.578
丙氨酸转氨酶	0.052	0.477
血肌酐	0.213	0.004
空腹血糖	0.203	0.005
总胆固醇	0.086	0.248
高密度脂蛋白	0.014	0.829
极低密度脂蛋白	0.065	0.402
三酰甘油	0.063	0.405
载脂蛋白A	-0.030	0.684
载脂蛋白B	0.045	0.613
糖化血红蛋白	0.163	0.026
eGFR	-0.238	0.002

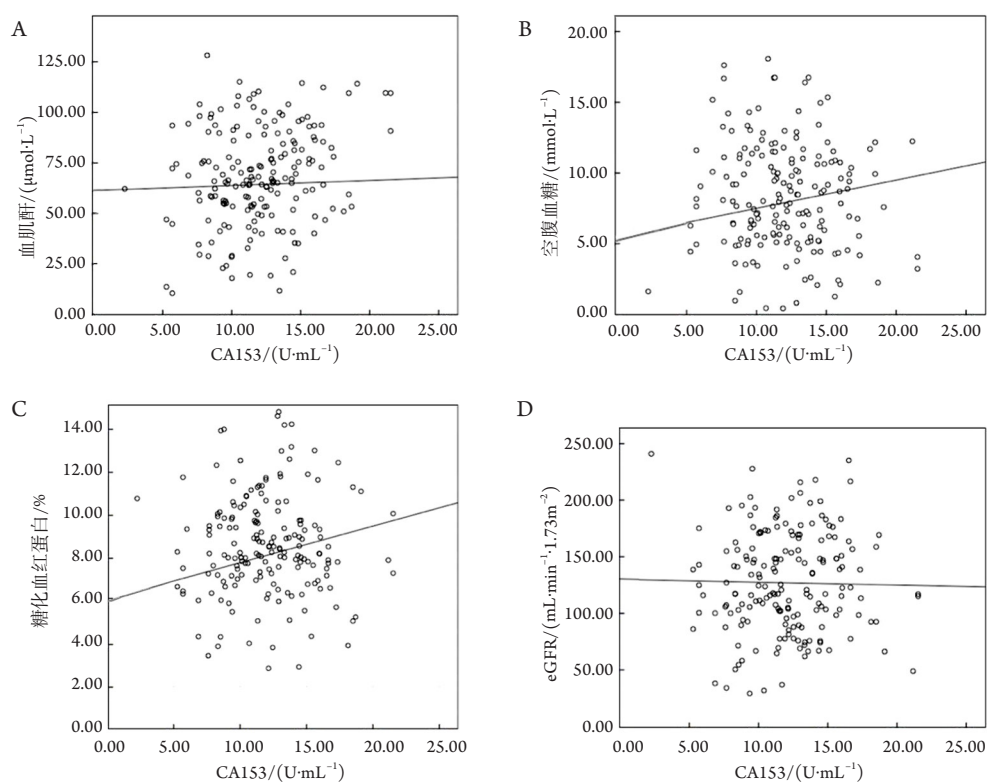


图1 CA153与血肌酐(A), 空腹血糖(B), 糖化血红蛋白(C), eGFR(D)的相关性分析

Figure 1 Correlation between CA153 and serum creatinine (A), fasting blood-glucose (B), glycated hemoglobin, and eGFR

表3 CA153与相关参数的多元回归分析

Table 3 Factors related to serum CA 153 in multivariable linear regression analysis

参数	B	SE	$\beta$	P
空腹血糖	0.334	0.079	0.297	<0.001
eGFR	-0.032	0.007	-0.286	<0.001
常数	12.932	1.173	—	0.001

### 3 讨论

CA153是临床常见的肿瘤标志物,尤其对乳腺癌具有很好的应用价值。关于CA153在非肿瘤性疾病的研究非常少,本研究首次揭示了血清CA153与2型糖尿病患者eGFR呈负相关,且多元回归分析证实了2型糖尿病患者CA153与eGFR独立相关。

传统意义上,CA153作为乳腺癌的生物标志物,与肿瘤的大小,淋巴结侵袭情况和疾病预后紧密相关<sup>[15]</sup>。在一些非肿瘤性胶原病中也能检测到血清CA153水平升高(如多肌炎、皮炎、多发性硬化)<sup>[16]</sup>。本研究发现2型糖尿病患者血清CA153水平与eGFR呈负相关。糖尿病本身是一个慢性炎症性疾病<sup>[13]</sup>。TNF, IL-6以及CRP是预测2型糖尿病患者肾功能减退的生物标志物<sup>[17]</sup>。而且2型糖尿病患者糖基化水平也能促进肾功能的减退<sup>[18]</sup>。不幸的是,炎症反应和高血糖都能促进MUC1基因的表达。这与以下因素有关: MUC1基因受到许多炎症因子的调控<sup>[19]</sup>。目前已知的IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, 干扰素- $\gamma$ 均能促进MUC1基因的表达<sup>[10]</sup>。MUC1由5个糖基化位点组成,高血糖能促进糖基化进程从而上调MUC1的表达<sup>[20]</sup>。而CA153是MUC1的基因编码产物<sup>[6]</sup>,存在于循环血液中<sup>[8]</sup>。简而言之,2型糖尿病患者的高糖环境促进了炎症和糖基化的形成,从而上调了CA153的表达,同时由于炎症和糖基化都是导致肾功能减退的公认的危险因素,所以CA153与2型糖尿病患者eGFR呈负相关性。

有趣的是,本研究发现2型糖尿病患者血清CA153水平与血肌酐、空腹血糖,糖化血红蛋白及eGFR进行相关性分析,相关系数分别为0.213, 0.203, 0.163及-0.238。多元回归分析证实:血清CA153水平与eGFR独立相关。从统计学上角度论证了血清CA153对2型糖尿病患者肾功能的判断具有一定预测价值。值得注意的是,这种相关性联系较弱,有如下原因:以人为研究对象,不同个体间存在异质性,因此后期考虑增加动物及细胞实验,

控制实验条件从而更精准地进行验证;2型糖尿病患者血清CA153水平与eGFR具有相关性,提示是否存在别的影响因素调控血清CA153或eGFR水平,需进一步深入研究;2型糖尿病患者肾功能水平受到多方面因素的调节,如年龄、性别、体重、炎症、氧化应激、糖基化及尿毒症毒素等<sup>[2]</sup>。目前国际上比较认为的eGFR是包含了多项因素合成的复杂计算公式<sup>[14]</sup>。因此,难以用某个单一指标去精准评估肾功能,CA153与eGFR存在相关性,是对目前肾功能评估认识的一个补充。

eGFR可作为2型糖尿病患者预后不良的危险因素<sup>[21]</sup>。最近研究<sup>[22]</sup>发现:eGFR还能作为预测2型糖尿病患者心血管事件发病风险的生物标志物。因此对2型糖尿病患者肾功能的监测十分重要。本研究证实2型糖尿病患者CA153与eGFR呈负相关性,因此2型糖尿病患者CA153水平升高可能预示患者预后不良。

本研究有如下优势:提高人们对2型糖尿病患者肾功能损伤的认识;传统观念认为CA153在评估乳腺癌上具有重要价值,本研究扩充了CA153的研究认识;对研究2型糖尿病肾损伤的病理机制及药物研发、靶向治疗等提供新的视角。

本研究存在一定局限性:纳入样本量有限;本研究为单中心研究,可能受到地区、种族等限制,对结果造成一定影响;没有评估降糖药的使用是否会影响CA153水平与肾功能的影响。

本研究论证了2型糖尿病患者血清CA153与eGFR呈负相关,CA153可能成为评估2型糖尿病肾功能状态的临床生物标志物。由于临床肾功能减退的原因多种多样,后期将继续研究其他非糖尿病引起肾功能减退患者血清CA153与肾功能之间的联系。

### 参考文献

1. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes

- in adults (LADA) compared to type 2 diabetes[J]. *Front Physiol*. 2019; 10: 320.
2. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, et al. Type 2 diabetes and the kidney: Insights from cardiovascular outcome trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019. [Epub ahead of print].
  3. Meguid E, Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge[J]. *Lancet*, 2005, 365(9456): 331-340.
  4. Pavkov ME, Knowler WC, Lemley KV, et al. Early renal function decline in type 2 diabetes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(1): 78-84.
  5. Hilkens J, Ligtenberg MJ, Vos HL, et al. Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property[J]. *Trends Biochem Sci*, 1992, 17(9): 359-363.
  6. Ricci A, Mariotta S, Bronzetti E, et al. Serum CA 153 is increased in pulmonary fibrosis[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2009, 26(1): 54-63.
  7. Cascio S, Finn OJ. Intra-and extra-cellular events related to altered glycosylation of MUC1 promote chronic inflammation, tumor progression, invasion, and metastasis[J]. *Biomolecules*, 2016, 6(4): E39.
  8. Adachi Y, Kikumori T, Miyajima N, et al. Postoperative elevation of CA153 due to pernicious anemia in a patient without evidence of breast cancer recurrence[J]. *Surg Case Rep*, 2015, 1(1): 126.
  9. Sung HH, Castro I, González S. MUC1/SEC and MUC1/Y overexpression is associated with inflammation in Sjögren's syndrome[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(6): 730-738.
  10. Li X, Wang L, Nunes DP, et al. Pro-inflammatory cytokines up-regulate MUC1 gene expression in oral epithelial cells[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(11): 883-887.
  11. Xu HL, Zhao X, Zhang KM, et al. Inhibition of KL-6/MUC1 glycosylation limits aggressive progression of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12171-12181.
  12. Ravidà A, Musante L, Kreivi M, et al. Glycosylation patterns of kidney proteins differ in rat diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(5): 963-974.
  13. Moreno JA, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: A tale of hope[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(11): 917-930.
  14. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-2944.
  15. Wong RC, Klingberg S, Wilson R. CA153 and cancer associated serum antigen assays are alternatives to the KL-6 assay for measuring serum MUC-1 levels in patients with interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis[J]. *J Rheumatol*. 2002;29:2021-2022.
  16. Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, et al. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2007, 67(6): 661-667.
  17. Łukaszyk E, Łukaszyk M, Koc-Zórawska E, et al. Iron status and inflammation in early stages of chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(4): 366-373.
  18. Ma WY, Wu CC, Pei D, et al. Glycated albumin is independently associated with estimated glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(7/8): 583-586.
  19. Yamada N, Kitamoto S, Yokoyama S, et al. Epigenetic regulation of mucin genes in human cancers[J]. *Clin Epigenetics*, 2011, 2(2): 85-96.
  20. Wandall HH, Blixt O, Tarp MA, et al. Cancer biomarkers defined by autoantibody signatures to aberrant O-glycopeptide epitopes[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4): 1306-1313.
  21. Luo Y, Wang X, Wang Y, et al. Association of glomerular filtration rate with outcomes of acute stroke in type 2 diabetic patients: Results from the China National Stroke Registry[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 173-179.
  22. Fung CS, Wan EY, Chan AK, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and urine albumin-to-creatinine ratio with incidence of cardiovascular diseases and mortality in chinese patients with type 2 diabetes mellitus—A population-based retrospective cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 47.

本文引用: 许爱华, 雷玉华. 血清CA153水平与2型糖尿病患者肾功能的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(12): 2715-2719. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.013

**Cite this article as:** XU Aihua, LEI Yuhua. Correlation between serum CA153 level and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2715-2719. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.013