

表明, L-J 质控法控制的是样品分析过程的正常与否。当质控品结果在控时, 表明分析过程正常, 有了正常的分析过程, 进一步推断出患者血清标本检测结果是准确的, 这说明, L-J 质控法是一种间接质控法。同时, 基于血清基质的生化质控品, 与日常检测的血清标本间, 除了努力消除的基质差异外, 冻干的质控品, 较血清标本多了人工复融的过程; 复融时任何一环节的操作失误, 都会导致质控结果的异常。因此, 常规 L-J 室内质控, 有可能不能完全准确地反映血清标本的真实检测质量。

与室内质量控制性能特征对应的, 质控结果存在着四种质量控制状态, 即真在控 (ta)、假在控 (fa)、真失控 (tr)、假失控 (fr)。其中日常工作中关注的是真失控的误差检出概率 (Ped) 和假失控的概率 (Pfr)^[1]。为了保证质控方法的性能特征符合要求, 要尽量保证高的 Ped 检出率和低的 Pfr。但日常工作中对“假在控”情况鲜有报道。

依“假在控”的概念, 本实验中血清标本结果明显异常但室内质控却在控假, 这就是典型的“假在控”现象。由于蒸馏水中含有约 0.40 mmol/L 的钙, 而超纯水中无钙。用蒸馏水复融校准品进行校准时, 蒸馏水中的钙, 造成校准反应中的污染性反应度值, 等量于蒸馏水测试剂空白时, 对试剂造成的污染性反应度值 $R_0=712$, 依校准因子公式 $k=C_s/(R-R_0)$ 计算, k 值时, 从校准反应度中扣除污染性反应度的 R_0 值, 得到校准品与试剂的真实反应度, 所以 k 值与超纯水复融的校准品校准所得 k 值一致。按浓度公式 $C=k \times (R-R_0)$, 计算蒸馏水复融的质控品时, 反应度中扣除了污染性反应度 R_0 , 得到真实的正常质控结果。但血清标本无蒸馏水中钙的污染, 最终反应度

• 临床研究 •

就是血清与试剂的真实反应结果, 与 $R_0=712$ 无关, 无需从反应度中扣除 $R_0=712$, 但仪器按照浓度公式仍旧减去 $R_0=712$ 的反应度值, 使得血清标本结果出现大约 0.40 mmol/L 假性减低, 于是, 出现了质控在控而血清异常的假失控现象。由于超纯水中无钙, 超纯水复融的校准品、质控品, 以及对试剂空白无污染, 故没有上述情况的出现。蒸馏水复融的校准品、质控品结果均高于超纯水复融结果 0.41 mmol/L。

本次实验研究表明, L-J 室内质控法有其优势, 但不足之处也要注意, 尤其是假在控的情况, 仅仅依靠其方法自身无法发现。因此, 工作中除结合其他质控方法外, 努力做好患者标本检测结果的审核环节, 保证检验报告的准确性。因为保障患者标本检测结果的质量才是检验工作的核心任务^[3]。同时, 对质控品应做好每一步的操作, 减少工作中的干扰因素。

参考文献

- [1] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [2] 王梅华, 曹颖平, 罗心绮, 等. 质控血清和患者标本数据在临床化学室内质量控制中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(4): 381-382.
- [3] 冯任丰. 不恰当地使用定值质控品[J]. 临床实验室, 2015, 9(7): 79-80.

(收稿日期: 2016-01-07)

联合检测 5 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义

史文娟¹, 杨瑞萍^{2△}, 倪 兵¹

(红河州第三人民医院: 1. 实验中心; 2. 肿瘤内科; 云南红河 661000)

摘 要: **目的** 探讨癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、鳞状上皮抗原 (SCCA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 (CYFRA21-1) 和糖链抗原 125 (CA125) 5 种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值。 **方法** 采用流式荧光技术测定 117 例肺癌患者 (肺癌组) 与 42 例健康成年人 (对照组) 的血清 CEA、NSE、SCCA、CYFRA21-1 和 CA125 的水平。 **结果** 肺癌组的 CEA、NSE、SCCA、CYFRA21-1 及 CA125 均显著高于对照组, 且差异具有统计学意义 ($P<0.01$); 肿瘤标志物测定水平与肺癌的病理类型密切相关, NSE 与小细胞肺癌相关, CYFRA21-1 与鳞癌相关, 而 CA125 则与腺癌相关; 5 种肿瘤标志物联合检测较单项检测能提高肺癌诊断的敏感度和特异度。 **结论** 联合检测可明显提高肺癌检测的敏感度。

关键词: 肺癌; 肿瘤标志物; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.049

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)10-1411-03

肺癌是病死率较高的恶性肿瘤, 近年来发病率逐年升高, 早期诊断与手术治疗是延长肺癌患者生存期的基础。目前 I 期肺癌的 5 年生存率为 60%~80%, II 期肺癌 5 年生存率也可以达到 40%~50%, 因此, 肺癌的早期诊断、早期治疗是当前人们十分关注的问题^[1-2]。血清肿瘤标志物联合检测是早期筛查肺癌的简便方法, 目前应用于肺癌的早期诊断报道逐渐增多, 血清肿瘤标志物也与肺癌的病理类型密切相关^[3]。本研究通过对肺癌患者血清癌胚抗原 (CEA)、癌抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原 (SCCA)、神经原特异度烯醇化酶 (NSE) 水平的检测, 以探讨肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2014 年 2 月至 2015 年 2 月确诊的 117 例肺癌患者 (均有病理诊断的依据) 血清标本, 其中男 84 例、女 33 例, 年龄 40~81 岁、中位年龄 59 岁, 根据 2009 年国际抗癌协会 TNM 分期标准, I 期 46 例, II 期 61 例; 鳞癌 72 例, 腺癌 26 例, 小细胞肺癌 19 例; 对照组为本院 2014 年 3 月至 2015 年 1 月体检健康人员 42 例, 心、肝、肺、肾功能均正常, 无肿瘤史和肿瘤家族史, 其中男 28 例、女 24 例, 年龄 22~51 岁, 中位年龄 42 岁。两组研究对象间的年龄、性别比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 Luminex 200 多功能流式点阵分析仪 (美

△ 通讯作者, E-mail: 1394069895@qq.com.

国 Luminex 公司),肿瘤标志物液态芯片定量检测试剂盒、校准品及质控品(上海透景生命科技有限公司)。

1.3 方法 采集研究对象清晨空腹静脉血 5 mL 于含分离胶和促凝剂的真空采血管中,静置 30 min 后,室温离心 5 000 r/min,5 min,取血清,置-20℃保存。采用流式荧光杂交法检测血清中的 CEA、NSE、SCCA、CYFRA21-1 及 CA125 的水平。判定标准:CEA>5 ng/mL,CA125>35 U/mL,NSE>25 ng/mL,CYFRA21-1>5 ng/mL,SCCA>1.5 ng/mL 为阳性。敏感度=(肺癌组肿瘤标志物阳性例数/肺癌组检测肿瘤标志物总例数)×100%;特异度=(对照组肿瘤标志物阴性例数/对照组检测肿瘤标志物总例数)×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件包对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验比较,计数资

料用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 肿瘤标志物水平比较 肺癌组 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE、SCCA 5 项标志物水平明显高于对照组,且差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 对照组与肺癌组 5 种血清肿瘤标志物阳性率比较 肺癌组 5 种血清肿瘤标志物阳性率均显著高于对照组,且差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 不同病理类型肺癌组患者血清 5 种肿瘤标志物水平比较 CEA 和 CA125 在腺癌中的表达明显高于其他病理类型(*P*<0.05);NSE 在小细胞肺癌中水平最高(*P*<0.05);CYFRA21-1 在鳞癌中的表达显著高于小细胞肺癌和腺癌。见表 3。

表 1 两组血清各肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	SCCA(ng/mL)
肺癌组	117	35.49±15.42	27.32±10.43	11.15±4.94	21.29±12.33	6.46±2.82
对照组	42	9.51±6.43	15.34±8.41	2.46±1.36	11.98±7.83	1.85±1.05
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组 5 种血清肿瘤标志物阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	CEA	CA125	CYFRA21-1	NSE	SCCA
肺癌组	117	52(44.44)	61(52.14)	72(61.54)	53(45.30)	41(35.04)
健康组	42	7(16.67)	5(11.90)	2(4.76)	3(7.14)	2(4.76)
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

表 3 不同病理类型肺癌组患者血清 5 种肿瘤标志物阳性率比较[*n*(%)]

病理类型	<i>n</i>	CEA	CA125	CYFRA21-1	NSE	SCCA
小细胞肺癌	19	9(44.36)	7(36.84)	7(36.84)	17(89.47)	3(15.79)
腺癌	26	15(51.72)	24(92.30)	7(26.92)	8(30.77)	4(15.38)
鳞癌	72	28(38.89)	30(41.67)	58(80.56)	28(38.89)	34(47.23)
对照组	42	7(16.67)	5(11.90)	2(4.76)	3(7.14)	2(4.76)

2.4 单一血清肿瘤标志物与联合检测比较 5 种血清肿瘤标志物联合检测的敏感度明显的要高于单一检测,特异度略有升高。见表 4。

表 4 血清肿瘤标志物单一与联合检测比较(%)

标志物	敏感度	特异度
CEA	38.5	40.6
CA125	55.5	50.6
CYFRA21-1	30.1	79.2
NSE	40.4	59.6
SCCA	34.7	68.5
5 种联合	93.2	81.9

3 讨 论

CEA 最早是由加拿大学者 Gold 在 1965 年从结肠癌和胚胎组织中提取的糖蛋白,是一种广谱性肿瘤标志物,它能向人

们反映出多种肿瘤的存在,最初主要用于消化道肿瘤的诊断和疗效评定,目前已广泛应用于多种肿瘤的诊断中^[4]。近年的研究表明,它还是一种细胞黏附分子,属免疫球蛋白超家族,执行癌细胞间及癌细胞与基质胶原间的黏附反应,在肿瘤生长和转移中起重要作用。相关文献报道均表明 CEA 作为肺癌的标志物的敏感度和特异度较高,并能指导临床预后^[5]。

CA125 主要存在于卵巢癌细胞表面,是一种卵巢的特异性肿瘤标志物,但随着研究的深入,有学者将其应用于肺癌^[6]。研究发现,肺癌患者血清 CA125 有不同程度升高,CA125 对腺癌的诊断有重要作用^[7]。也有研究认为血清 CA125 可作为肺癌患者的独立预后指标,而不受肿瘤大小、分期、组织类型、患者年龄的影响^[8]。本研究中血清 CA125 在肺腺癌的表达水平最高,而且发现 CA125 和 CEA 联检,更有利于肺腺癌的检出。

CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,广泛分布在正常组织表面,如层状或鳞状上皮中,支气管上皮细胞等,在恶性肺癌组织中,CYFRA21-1 含量丰富,尤其是在肺鳞癌中有高表达^[9]。肺炎、肺结核、支气管炎、支气管哮喘、肺气肿等疾

病一般不引起 CYFRA21-1 升高; 良性肝病、肾衰竭可引起轻微升高, 但很少超过 10 ng/mL, 且 CYFRA21-1 的血清水平与年龄、性别、吸烟与否和妊娠等无关^[10]。CYFRA21-1 目前被认为是一种主要用于检测肺癌的肿瘤标记物, 尤其对非小细胞肺癌的诊断具有重要价值。CYFRA21-1 对各型肺癌诊断的敏感性依次为鳞癌、腺癌、大细胞癌、小细胞癌。

NSE 是烯醇化酶的同工酶, 为神经组织特有, 存在神经元和神经内分泌细胞内特有的一种酸性蛋白酶, 是神经母细胞瘤的肿瘤标志物, 也是小细胞肺癌最敏感、最特异的肿瘤标志物。大量的临床研究资料已充分证实, NSE 是检测小细胞肺癌首选标志物, 60%~81% 小细胞肺癌患者 NSE 浓度升高; 尽管 NSE 浓度与转移部位或脑部转移没有相关性, 但是与临床分期如疾病进展有很好的相关性^[11]。本研究结果显示, 小细胞肺癌患者血清 NSE 水平明显高于 NSCLC ($P<0.05$)。

血清 SCCA 是肿瘤相关抗原 (TA-4) 的提纯亚单位, 最早是从子宫颈鳞癌中分离出来的。以后发现 SCCA 还存在于肺、咽、食管等多部位肿瘤中, 特别是鳞状细胞癌^[12]。本研究结果显示, 患者血清 SCCA 在肺鳞癌中有较高水平的表达, 与小细胞肺癌和鳞癌相比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 提示 SCCA 可作为肺鳞癌的鉴别指标。

同一种肿瘤或不同类型的肿瘤可有一种或几种肿瘤标志物发生异常, 且同一种肿瘤标志物可在不同的肿瘤中出现。为提高肿瘤标志物的辅助诊断价值和确定何种标志物可作为治疗后的随访监测指标, 可进行肿瘤标志物的联合检测, 本文采用多种肿瘤标志物联合检测, 结果显示: NSE 在小细胞肺癌中高表达, CA125 在腺癌中高表达, CYFRA21-1、SCCA 在鳞癌中高表达; 单项肿瘤标志物检测的灵敏度均在 60% 以下, 而 5 种肿瘤标志物联合检测的灵敏度高达 93.2%, 特异度联合检测则在很大程度上提高了肺癌检测的灵敏度和特异度, 结合胸片、纤维支气管镜等检查, 有利于肺癌的早期发现和诊断, 在临床辅助诊断和癌症普查中会起到很大的帮助。

参考文献

[1] Usui K, Tanai C, Tanaka Y, et al. The prevalence of pulmonary fi-
• 临床研究 •

brosis combined with emphysema in patients with lung cancer[J].
Respirology, 2011, 16(2): 326-331.
[2] 黄云超, 赵光强, 肖义泽, 等. 云南肺癌高发地区肺癌死亡趋势分析[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(1): 98-100.
[3] 杨桐树, 李文辉, 孙喜文. 血清五种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2010, 24(3): 243-246.
[4] 赵玉沛. 胰腺病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 194-199.
[5] 张宁宇, 杜鹏, 王美媛. 肿瘤标志物 CYFRA21-1, TSGF, NSE 和 CEA 联检对肺癌的诊断价值[J]. 中外健康文摘, 2013, 28(6): 419-420.
[6] Diez M, Cerdan FJ, Ortega MD, et al. Evaluation of serum CA125 as a tumor maker in non-small cell lung cancer[J]. Cancer, 1991, 67(21): 150-154.
[7] Kimura Y, Fujii T. Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer [J]. Cancer, 1990, 62(19): 676-678.
[8] Ozsahin SL, Turgut B, Nur N, et al. Validity of the CA125 level in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis [J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(1): 68-69.
[9] 曾聪, 全国莉, 王春莲. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. 广东医学, 2012, 33(6): 808.
[10] Kashiwabara K, Kishi L, Nakamura H, et al. Mechanism of increased serum cytokeratin 19 fragment levels in patients with diabetic nephropathy as a model of chronic renal failure[J]. Intern Med, 1998, 37(11): 917-921.
[11] 王银菊. 血清肿瘤标记物在肺癌临床诊断中的意义[J]. 中国现代医生, 2010, 48(17): 1-2.
[12] Sheng X, Du X, Zhang X, et al. Clinical value of serum HMGB1 levels in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix: comparison with serum SCCA, CYFRA21-1, and CEA levels[J]. Croat Med J, 2009, 50(5): 455-464.

(收稿日期: 2016-01-09)

29 例多发性骨髓瘤实验室结果分析

陈宗云¹, 叶晓艺²

(福建医科大学附属闽东医院: 1. 检验科; 肾内科, 福建宁德 355000)

摘要:目的 对多发性骨髓瘤(MM)实验室检测结果进行分析。**方法** 收集本院 2009~2015 年诊断为 MM 的 29 例患者资料, 实验室检查包括: 血红蛋白量(Hb)、血清总钙(Ca)、血清清蛋白、血清肌酐(Cr)、尿蛋白定性、尿本周蛋白定性、血清免疫球蛋白定量、血清免疫固定电泳、骨髓涂片形态检查。**结果** 贫血 21 例(Hb<100 g/L)、高钙血症 6 例(Ca>2.8 mmol/L)、校正高钙血症 7 例(Ca>2.8 mmol/L)、肾功能损害 8 例(Cr>176.8 μmol/L)、尿蛋白阳性 21 例、尿本周蛋白阳性 11 例、骨髓涂片骨髓瘤细胞 25 例(>10.0%)、免疫球蛋白定量中正常 2 例、IgG 升高 19 例、IgA 升高 8 例、免疫固定电泳中 IgG-κ 型 12 例、IgG-λ 型 7 例、IgA-κ 型 2 例、IgA-λ 型 6 例、轻链 λ 型 2 例。**结论** MM 临床表现多样, 结合实验室检查有助于临床诊治。

关键词: 多发性骨髓瘤; 实验室检查; 临床分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.050

文献标识码:A **文章编号:**1673-4130(2016)10-1413-03

多发性骨髓瘤(MM)是一种髓内单克隆浆细胞株的异常增殖引起的恶性肿瘤, 受累骨髓呈多发性、局灶性损害, 伴 M 蛋白或 Ig 轻链生成过度, 合并多发性溶骨性损害、高钙血症、

肾功能不全、贫血以及对感染的敏感性增高等主要特征^[1]。我国 MM 发病率约 1/10 万, 发病年龄大多在 50~60 岁, 40 岁以下少见^[2], MM 临床表现多样, 可累及多个系统, 本研究对 29