

检测系统性能评价[J]. 中国输血杂志, 2018, 20(1): 19-23.

[5] 吴瑜燕, 高源, 邵祝军. 检测百日咳抗毒素免疫球蛋白 G 的酶联免疫吸附试验试剂盒的稳定性评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2013, 22(4): 304-307.

[6] 秦龑丽, 潘登, 戴田, 等. 血站核酸实验室质量监控及分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 23(5): 754-755.

[7] 高楠, 黄力勤, 王瑞, 等. 2 种梅毒螺旋体抗体酶联免疫吸附试剂性能评价[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 20(3): 905-910.

[8] 吴恩应, 杨洋, 吴灼斌, 等. 人巨细胞病毒 IgG 抗体 (ELISA) 检测试剂盒稳定性观察[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(1): 13-17.

[9] 周月兰, 苏武锦. 汉佩尔辨识法在酶联免疫吸附试验室内质控中的应用[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(11): 1555-1556.

• 短篇论著 •

1556.

[10] 梁佩贤, 梁惠兰, 郭如华. 血站用部分 ELISA 试剂的稳定性分析与评价[J]. 实用预防医学, 2014, 21(8): 999-1000.

[11] 杨俊鸿, 代华友, 黄霞, 等. 人类嗜 T 淋巴细胞病毒抗体 ELISA 试剂盒使用期间稳定性评价[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(5): 510-513.

[12] 陈武娟, 贺美荣, 杨蓉, 等. 人类巨细胞病毒 IgG 抗体 ELISA 检测试剂的研制[J]. 免疫学杂志, 2017(4): 349-353.

[13] 黄秀琳, 李维, 程颖, 等. HIV 酶免试剂在献血标本中检测效果评价[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1297-1298.

(收稿日期: 2018-11-02 修回日期: 2019-01-17)

CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 联合检测在乳腺癌诊断中的意义

毛 平¹, 成 莉¹, 黄秀兰¹, 李 石²

(1. 武警四川总队医院检验科, 四川乐山 614000; 2. 四川省肿瘤医院检验科, 四川成都 610000)

摘 要:目的 探讨血清糖类抗原 153(CA153)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)、人生长分化因子 3(GDF3)联合检测在乳腺癌中的诊断意义。方法 选取 2016 年 8 月至 2017 年 8 月在该院就诊的 148 例乳腺疾病患者作为研究对象, 其中乳腺癌 98 例, 乳腺良性疾病 50 例。另外选取同时间段在该院体检的 50 例健康女性作为对照组, 分别检测并比较 3 组研究对象血清中的 CA153、TSGE、HE4 及 GDF3 水平。分析 4 种检测指标单独及联合检测对乳腺癌诊断的意义。结果 乳腺癌组和良性疾病组 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 乳腺癌组 4 种检测指标水平升高更为显著, 差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌组和良性疾病组 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 单独及联合检测的阳性率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且乳腺癌组联合检测的阳性率最高为 86.73%。同时 4 种检测指标联合检测的灵敏度为 86.73%, 准确度为 81.31%, 明显高于单项检测指标的结果, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 联合检测可显著提高乳腺癌诊断的灵敏度和准确度, 对乳腺癌的诊断提供了强有力的帮助。

关键词:乳腺癌; 血清糖类抗原 153; 肿瘤特异性生长因子; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.033 **中图法分类号:**R730.43

文章编号:1673-4130(2019)06-0758-04 **文献标识码:**B

乳腺癌是全球女性健康面临的最为严重的威胁之一, 尤其是在发展中国家, 乳腺癌发病率持续上升^[1]。在我国, 女性乳腺癌的发病率和病死率逐年升高, 发病年龄逐渐趋于年轻化, 具有明显的城乡区域差异性^[2]。乳腺癌不仅是乳腺发生病变, 也是一种全身性疾病, 局部复发及肿瘤细胞的转移是造成其病死率不断上升的原因之一^[3]。因此, 早诊断、早治疗是延长乳腺癌患者生存期、提高生存质量的关键。目前, 随着医疗保健成本的增加和新型分子靶向治疗的引入, 肿瘤生物标志物已成为辅助乳腺癌早期诊断及确定预后, 预测治疗效果和治疗后疾病监测的一种有

效工具^[4]。肿瘤生物标志物是指当恶性肿瘤发生时, 机体功能异常而产生或发生变化的一类特殊物质, 在肿瘤的诊断与治疗过程中发挥了重大作用^[5]。目前, 越来越多的新型肿瘤标志物被发现, 如细胞因子、糖类抗原、肿瘤 miRNA 等, 极大地提高了恶性肿瘤的检出率^[6]。但是, 单项肿瘤标志物检测往往具有较低的灵敏度和准确度, 不能如实地反映治疗前后患者机体的变化。因此, 本研究探讨了单独及联合检测血清糖类抗原 153(CA153)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)和人生长分化因子(GDF3)对乳腺癌诊断的意义, 为乳腺恶性肿瘤的诊

断提供了一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月至 2017 年 8 月本院确诊的乳腺癌患者 98 例,其中原位癌 38 例,早期浸润癌 36 例,浸润性导管癌 24 例,年龄 37~62 岁,平均(47.86±9.74)岁;选取良性乳腺疾病患者 50 例,其中脂肪瘤 12 例,乳腺纤维瘤 19 例,乳腺囊性增生 19 例,年龄 37~60 岁,平均(47.48±9.64)岁;选取同时间段在本院体检健康女性 50 例,年龄 35~64 岁,平均(47.55±10.05)岁。将上述 3 组对象依次纳入乳腺癌组、良性疾病组和对照组,所有研究对象年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1)乳腺癌患者均符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》2015 年版乳腺癌诊断的相关标准^[7]; (2)所有研究对象均为女性且已签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)患有其他恶性肿瘤及妇科疾病者; (2)患有心、肝脏、肾等严重疾病; (3)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法 清晨时段分别采取 3 组研究对象空腹时静脉血 5 mL,置于无抗凝剂的离心管中,3 000 r/min 离心 15 min 后将上层血清分离,保存于-80℃冰箱备用。采用电化学发光法检测血清 CA153(仪器:罗氏 cobas e 601 电化学发光免疫分析仪);采用化学比色法检测血清 TSGF(试剂:福建新大陆生物技术有

限公司生产的特异性生长因子检测试剂盒);血清 HE4 和 GDF3 的测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,仪器:美国 BioRad450 酶标仪。各项指标检测时均严格按照说明书进行,联合检测与单独检测所使用方法相同。4 种检测指标的阳性参考值为:CA153 水平在 0~25 U/mL 为正常;TSGF 水平在 0~64 U/mL 为正常;HE4 水平在 0~150 pmol/L 为正常;GDF3 水平在 0~100 pg/mL 为正常。4 项指标联合检测时,任一项结果超过阳性参考值即判定联合检测结果阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,数据资料均满足方差齐性和正态分布。计数资料以百分率表示,采取 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用 SNK- q 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象检测结果比较 乳腺癌组和良性疾病组 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且乳腺癌组 4 种检测指标水平显著高于良性疾病组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 单独及联合检测阳性率比较 乳腺癌组和良性疾病组 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 单独及联合检测的阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且乳腺癌组联合检测的阳性率最高为 86.73%,见表 2。

表 1 3 组研究对象检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CA153(U/mL)	TSGF(U/mL)	HE4(pmol/L)	GDF3(pg/mL)
乳腺癌组	98	50.28±9.71*#	92.34±21.28*#	254.32±68.13*#	149.82±40.08*#
良性疾病组	50	19.42±5.63*	42.71±13.11*	98.36±27.28*	94.81±8.67*
对照组	50	9.28±2.32	14.67±3.24	72.45±20.04	82.67±9.13
<i>F</i>		604.48	406.10	275.18	112.24
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与良性疾病组比较,# $P<0.05$

表 2 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 检测阳性率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CA153	TSGF	HE4	GDF3	联合
乳腺癌组	98	66(67.35)*#	70(71.43)*#	59(60.20)*#	48(48.98)*#	85(86.73)*#
良性疾病组	50	17(34.00)*	14(29.00)*	16(32.00)*	17(34.00)*	18(36.00)*
对照组	50	6(12.00)	6(12.00)	2(4.00)	2(4.00)	6(12.00)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与良性疾病组比较,# $P<0.05$

表 3 各指标单独及联合检测灵敏度、特异度、准确度比较(%)

检测指标	灵敏度	特异度	准确度
CA153	67.35	77.00	72.22
TSGF	71.43	80.00	75.76
HE4	60.20	82.00	71.21
GDF3	48.98	81.00	65.15
联合检测	86.73*	76.00	81.31*

注:与 4 项指标单独检测比较,* $P<0.05$

2.3 各指标单独及联合检测灵敏度、特异度、准确度比较 4 种检测指标联合检测的灵敏度为 86.73%,准确度为 81.31%,明显高于单项检测指标的结果,差异有统计学意义($P<0.05$),但特异度比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

乳腺肿块、乳头溢液、腋窝淋巴结肿大、皮肤改变、乳头乳晕异常等均是乳腺癌常见的临床症状,其发生发展与患者的家族遗传、内分泌紊乱、生殖因素、

饮食及生活环境等多种因素有关^[8]。乳房自我检查、乳腺钼靶 X 线检查、超声检查和 MRI 检查是筛查早期乳腺癌的常用技术,然而它们都存在着一定的局限性^[9-10]。肿瘤生物标志物是在血液、其他体液或组织中发现的一类物质,当恶性肿瘤发生时这类物质会在机体内产生或发生大幅度变化^[11]。在风险评估、诊断、预后、治疗反应预测及复发和转移检测方面,肿瘤生物标志物都具有很大的潜在应用价值^[12]。早期用于检测乳腺癌的生物标志物在独立检测中显示出有限的诊断灵敏度和特异度,因此,多个生物标志物可能比单个标志物显示更好的预测性能。此外,由于乳腺癌是一种异质性疾病,它也需要多种生物标志物来检测不同的亚型^[12]。

CA153 是公认的乳腺癌诊断的肿瘤标志物之一,与肿瘤大小、临床分期、受体表达、转移复发等情况有关^[13]。它是一种存在于乳腺上皮细胞上的黏液性糖蛋白,当肿瘤发生时细胞骨架破坏,使得抗原脱落,乳腺癌患者外周血中的 CA153 水平会随着病情加重而升高^[14]。TSGF 是一种可以促进肿瘤生长、浸润及转移、扩增周边毛细血管并释放到外周血中的多肽物质。在肿瘤发生早期就可检测到高水平 TSGF,为乳腺癌的早期诊断提供了极大地帮助^[15]。有研究表明,TSGF 的水平变化可以反映肿瘤患者周边血管的增生情况,可作为观察肿瘤预后的一项指标^[16]。HE4 是一种与细胞外蛋白酶抑制剂具有极高同源性的分泌性糖蛋白,在卵巢癌的诊断中具有较好的灵敏度^[17]。此外,在子宫内膜癌、乳腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤患者的外周血中,HE4 水平均高于正常水平^[18-19]。有研究表明,血浆 miR-127-3p 和 HE4 联合检测可显著提高乳腺癌诊断的灵敏度,可作为早期发现和诊断乳腺癌的候选生物标志物^[20]。GDF3 属于 TGF- β 超家族成员,是一种由脂肪生成的细胞因子,在早期胚胎的发育中起重要作用。在肿瘤发展后期,TGF- β 可通过免疫抑制、细胞外基质合成、刺激发炎、血管生成等作用来加速肿瘤的形成^[21]。有研究表明,GDF3 可在乳腺癌组织中异常表达,与乳腺癌的发生发展密切相关,可作为乳腺癌早期诊断的候选指标^[22-23]。

本研究通过对 98 例乳腺癌患者、50 例乳腺良性疾病患者及 50 例健康妇女血清中 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 水平进行检测发现,乳腺癌组和良性疾病组 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且乳腺癌组 4 种检测指标水平升高更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,4 种检测指标在乳腺癌的早期诊断方面均具有一定的应用价值。乳腺癌组患者 CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 单独及联合检测的阳性率均显著高于良性疾病组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),乳腺癌组联合检测的阳性率最高为 86.73%。此外,4 项指标联合检测对乳腺癌诊断的灵

敏度(86.73%)和准确度(81.31%)均显著高于各项指标单独检测的结果,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本项研究结果表明,联合检测比单独检测结果更为准确,降低诊断漏诊率。

CA153、TSGF、HE4 和 GDF3 联合检测可显著提高乳腺癌诊断的灵敏度和准确度,对乳腺癌的诊断提供了强有力的帮助。

参考文献

- [1] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017,389(10074):1134-1150.
- [2] 柏尚柱. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(41):253+256.
- [3] PULTZ B D, CORDERO D A, DE FARIA P R, et al. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review[J]. J Cancer, 2014,5(7):559-571.
- [4] DUFFY M J, O'DONOVAN N, CROWN J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients[J]. Cancer Treat Rev, 2011,37(2):151-159.
- [5] 张青,甘淋. 乳腺癌生物标志物的研究进展[J]. 生命的化学,2018,38(1):85-90.
- [6] WU L, QU X G. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges[J]. Chem Soc Rev, 2015,44(10):2963-2997.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.
- [8] 沈敏,顾建芬,董钰英. 影响乳腺癌发病的危险因素分析[J]. 中华全科医学,2014,12(5):782-783.
- [9] 徐香芬,吴燕,李磊. 常用乳腺癌筛查方法诊断价值的应用评价[J]. 浙江预防医学,2014,10(5):454-458.
- [10] 李卫芹,李蓉,刘佩芳,等. 中国乳腺癌筛查模式探讨[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(7):1039-1043.
- [11] MOHAMMED A, BIEGERT G, ADAMEC J, et al. Identification of potential tissue-specific cancer biomarkers and development of cancer versus normal genomic classifiers[J]. Oncotarget, 2017,8(49):85692-85715.
- [12] MBRADEN A, VSTANKOWSKI R, MENGEL J, et al. Breast cancer biomarkers: risk assessment, diagnosis, prognosis, prediction of treatment efficacy and toxicity, and recurrence[J]. Curr Pharm Des, 2014,20(30):4879-4898.
- [13] WANG G P, QIN Y, ZHANG J X, et al. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2014,15(6):9546-9565.
- [14] 傅军民. CA153 在乳腺癌复发转移监测中的临床价值[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(33):3703-3705.
- [15] 原晓勇,吴斌. 血清 TSGF 在乳腺癌中的研究现状[J]. 现代临床医学,2011,37(2):83-84.
- [16] 何丽梅,俞菁,李亚男,等. 龚波. NF- κ B 与 MTA2 在乳腺浸润性导管癌中的表达及相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(5):566-569.

[17] 马二玲,刘越飞,刘晓旭,等. HE4 作为卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 河北医药,2012,34(1):112-115.

[18] 张功学,齐峰,丁凯,等. Ki67、Her2 及 EGFR 在乳腺癌组织中表达的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(3):375-379.

[19] 孙勇,佟玉文,徐海燕,等. 血清 ICAM-1, sICAM-1, hs-CRP 在浆细胞性乳腺炎中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(6):658-660.

[20] LU M H, JU S Q, SHEN X J, et al. Combined detection of plasma miR-127-3p and HE4 improves the diagnostic efficacy of breast cancer[J]. Cancer Biomark, 2016, 18(2):143-148.

[21] 武延格,孙学峰. Bim 与 BCSG1 蛋白在乳腺癌中的表达及临床意义研究[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(1):109-112.

[22] 南京柱,张丹,李秀娟,等. 血清 CA125 水平在心力衰竭患者心功能分级中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(7):722-726.

[23] 邱小兰,韩学东,施建华,等. GDF3 联合检测血清 PSA 与 MUC1 蛋白水平对乳腺癌诊断的临床意义[J]. 河北医学,2016,22(12):2026-2028.

(收稿日期:2018-11-04 修回日期:2019-01-19)

• 短篇论著 •

长期高频血小板献血者凝血功能及健康状况变化研究

张玉忠¹, 栾 鹂^{2△}

(1. 内乡县人民医院血库, 河南南阳 474350; 2. 南阳市中心血站, 河南南阳 473000)

摘要:目的 研究长期高频血小板捐献者凝血功能及健康状况变化,探讨其应对措施。方法 选取 2016 年 2 月至 2018 年 6 月在南阳市中心血站以最高频率(2 周/次)连续捐献血小板≥24 次的捐献者 60 例作为研究对象。捐献者首次捐献血小板后(第 1 次检测)及连续单采血小板达 6 次(第 2 次检测)、12 次(第 3 次检测)、24 次(第 4 次检测)后,采用单因素重复测量方差分析比较各组血小板采集后血常规参数、促血小板生成素(TPO)、叶酸、清蛋白及血栓弹力图相关参数。结果 4 次血小板采集后血常规红细胞压积(Hct)、平均血小板容积(MPV)及血小板分布宽度(PDW)指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次 Hct、MPV 及 PDW 和第 4 次 MPV 显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$);4 次血小板采集后 TPO 指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次和第 4 次显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$);4 次检测 K 值、α 角及最大振幅(MA)指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中第 3 次 K 值、α 角及 MA 均显著低于第 1 次,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 1 年内未观察到每两周单采血小板 2 U 的捐献者出血或血栓风险,健康状况良好,但捐献者 TPO 水平仍需进一步研究。

关键词:单采血小板; 高频捐献; 凝血功能; 健康状况
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.034 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2019)06-0761-04 **文献标识码:**B

血小板输注是目前预防和治疗因血小板数量减少或者功能异常所致出血的重要手段,临床对单采血小板需求量较大^[1]。2011 年,原卫生部颁布《献血者健康检查要求》^[2]将单采血小板最短间隔时间缩短为 2 周,不大于 24 次/年,不少固定献血者长期以最大频率捐献血小板。枸橼酸盐在人体内代谢快,大量应用于尿毒症终末期患者血液透析,安全性已得到证实^[3],而单采血小板枸橼酸盐抗凝剂(ACD)回输量远低于血液透析,故长期血小板捐献者健康状况研究应注重血小板、造血生长因子及血浆蛋白能否稳定再升^[4]。但国内相关研究较少,国家相关规定中对单采后凝血状态的监测亦几乎为零。为此,笔者研究了南阳市中心血站 60 位长期以 2 周/次频率进行血小板捐献者的凝血功能及健康状况,现将结果报道如下。

1 资料与方法
1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2018 年 6 月在南阳市中心血站以最高频率(2 周/次)连续捐献血小板≥24 次的捐献者 60 例作为研究对象。其中男 53 例,女 7 例,中位年龄是 27.5 岁(21~45 岁)。所有血小板捐献者均签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《献血者健康检查要求》(GB18467-2011);(2)每两周进行 1 次单采血小板捐献,且每次捐献量为 2 U。排除标准:(1)中途因任何原因中断捐献 3 周以上者;(2)因任何疾病不满足献血者健康要求者。
1.2 检测指标方法 所有捐献者首次捐献血小板后(第 1 次检测)及连续单采血小板(Amicus 血细胞分离机-德国 Fresenius Kabi 公司生产)达 6 次(第 2 次检测)、12 次(第 3 次检测)、24 次(第 4 次检测)后休

△ 通信作者, E-mail:15539999878@sina.com。
本文引用格式:张玉忠,栾鹂. 长期高频血小板献血者凝血功能及健康状况变化研究[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(6):761-764.