

化学发光法定量检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体临床性能评价

柳晓琴^{1,2}, 崔亚利¹, 沈川¹, 甘春玉¹, 段义飞¹, 彭磊文¹, 李文胜^{1△}

(1. 四川大学华西第二医院临床检验科, 四川成都 610041;

2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川成都 610041)

摘要:目的 分析 SMART-6500 化学发光检测平台针对抗可提取物核抗原抗体(抗 ENA 抗体)及抗双链 DNA 抗体(抗 dsDNA 抗体)的定量检测性能。方法 参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP 系列文件的要求,分析 SMART-6500 化学发光检测平台检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的精密度、线性范围、生物参考区间和方法学对比等性能指标。应用世界卫生组织(WHO)标准物质(NIBCS 代码:15/174)对抗 dsDNA 抗体检测项目开展量值溯源研究。结果 抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的批内精密度变异系数(CV)和批间精密度 CV 分别处于 2.16%~6.67%和 4.70%~12.71%;线性范围 R 值处于 0.992 6~0.998 0;方法学对比显示所有检测项目的总符合率均大于 90%。抗 dsDNA 抗体国际标准物质经 SMART-6500 检测结果为 24.67 U/mL。结论 SMART-6500 化学发光检测平台在检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体时,表现出良好的精密度和线性范围,与酶联免疫吸附试验的检测结果具有较高的符合率,因此可满足免疫临床对于抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体定量检测的需要。

关键词: SMART-6500; 化学发光; 抗 ENA 抗体; 抗 dsDNA 抗体; 定量检测; 性能评价

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.016 **中图法分类号:**R-331

文章编号:1673-4130(2019)12-1475-06

文献标识码:A

Clinical performance evaluation to chemiluminescence immunoassay for the detection of anti-ENA and anti-dsDNA

LIU Xiaojin^{1,2}, CUI Yali¹, SHEN Chuan¹, GAN Chunyu¹,
DUAN Yifei¹, PENG Leiweng¹, LI Wensheng^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, West China Second University Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To evaluate the feature of quantitative measurement to anti-ENA antibody and anti-dsDNA with SMART-6500 chemiluminescence immunoassay. **Methods** According to the requirements of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP series documents, the performance indicators of SMART-6500 Chemiluminescence Detection Platform for detecting anti-ENA and anti-dsDNA, such as precision, linear range, biological reference range and methodological comparison, were analyzed. The quantitative traceability of anti dsDNA detection project was studied by using World Health Organization (WHO) reference material (NIBCS code:15/174). **Results** The coefficient variation (CV) for each assay from the precision study ranged from 2.16% to 6.67% (within-run) and from 4.70% to 12.71% (intra-day), respectively. The linearity analysis showed linearity regression value within 0.992 6—0.998 0 for each assay. Methodological comparison showed that the total coincidence rate of all test items was more than 90%. Anti-dsDNA international standard substance was detected by SMART-6500 was 24.67 U/mL. **Conclusion** SMART-6500 Chemiluminescence Detection Platform shows good precision and linearity in detecting anti-ENA and anti-dsDNA, and has a high coincidence rate with enzyme linked immunosorbent assay detection results, so it can meet the needs of immunology clinic for quantitative detection of anti-ENA and anti-dsDNA.

Key words: SMART-6500; chemiluminescence immunoassay; anti-ENA antibody; anti-dsDNA; quantitative measurement; performance evaluation

作者简介:柳晓琴,女,主管技师,主要从事免疫方面的研究。△ **通信作者,** E-mail:83069961@qq.com。

本文引用格式:柳晓琴,崔亚利,沈川,等.化学发光法定量检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体临床性能评价[J].国际检验医学杂志,2019,40(12):1475-1479.

自身抗体是机体 B 淋巴细胞成熟分化为浆细胞后产生的针对自身成分的抗体总称,高效价自身抗体的产生是绝大多数自身免疫性疾病(AID)的特征之一。自身抗体对于 AID 的诊断、病情判断、疗效观察具有重要作用,多种自身抗体已被纳入 AID 诊断指南中^[1],自身抗体的靶抗原众多,其中抗可提取物核抗原抗体(抗 ENA 抗体,包括抗 Scl-70 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 RNP/Sm 抗体、抗 SSB 抗体、抗 SSA 抗体)是最常见的检测指标^[2-5]。已有研究表明,抗双链 DNA 抗体(抗 dsDNA 抗体)对诊断系统性红斑狼疮(SLE)具有较高的特异度,特别是与狼疮性肾炎有关,且滴度与 SLE 病情的进展相关^[6]。与定性检测相比,抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体定量检测不仅可以更好地辅助疾病诊断,而且可以有效地反映病情、判断预后和监测疗效。因此,已有的专家共识明确表示自身抗体的检测结果建议以定量或半定量方式表达^[7]。

临床实验室在开展自身抗体定量检测方法选择前,应严格按照美国临床实验室标准化协会(CLSI) EP 系列文件的要求,对方法学开展临床性能评价。本研究利用临床样本对 SMART-6500 化学发光自身抗体定量检测平台(SMART-6500)开展抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体检测性能的评价,为临床实验室在抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体检测方法学的选择提供相应的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年四川大学华西第二医院常规开展抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体项目检测的血清样本共 329 例。其中包含 76 例 SLE 样本和 88 例健康体检样本,其余 165 例为实验室常规检测样本。抗 dsDNA 抗体国际标准物质(NIBCS 代码:15/174)从世界卫生组织(WHO)标准制定机构获得。

1.2 仪器与试剂 化学发光(CLIA)自身抗体定量检测平台(SMART-6500)由重庆科斯迈生物科技有限公司生产并提供。CLIA 检测试剂盒由江苏浩欧博生物医药股份有限公司生产并提供。抗 ENA 抗体检测项目包括:抗核糖核蛋白抗体(anti-RNP)、抗史密斯抗体(anti-Sm)、抗干燥综合征抗原 A 抗体(anti-SSA)、抗干燥综合征抗原 B 抗体(anti-SSB)、抗硬皮病 70 抗体(anti-Scl-70)、抗组胺酰 tRNA 合成酶抗原抗体(anti-Jo-1)等 6 个不同项目。以上试剂盒(含质控品和校准品)的批号分别为 20180224、20180224、20180329、20180224、20180702 和 20180614;抗 dsDNA 抗体检测试剂盒的批号为 20180801。每个试剂开展检测前首先使用校准品对检测主曲线进行两点校准,在开展样本检测前通过检测高值和低值质控品测值确认检测系统的稳定性,从而确保样本的检测结果。酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒由德国欧蒙医学诊断股份公司提供,抗 ENA 抗体检测项目包括:anti-RNP、anti-Sm、anti-

SSA、anti-SSB、anti-Scl-70、anti-Jo-1 等 6 个不同项目。以上试剂盒的批号分别为 E181112CI、E180625DE、E180914AZ、E180601BQ、E180619IG 和 E181115BL,抗 dsDNA 抗体检测试剂盒的批号为 E180905CG。ELISA 测定仪器为瑞士 TECAN 150/3 全自动酶免仪。

1.3 方法

1.3.1 CLIA 检测 试剂均严格按照说明书流程开展检测,所有检测均在配套的全自动化学发光分析仪(SMART-6500)上全自动开展。除抗 dsDNA 抗体的检测临界值为 10 U/mL 之外,其他抗体的检测临界值均为 20 RU/mL。

1.3.2 ELISA 检测 试剂盒均严格按照说明书操作流程开展检测。血清样本按 1:201 稀释,加入包被特定靶抗原的微孔板中,室温反应 30 min,用清洗缓冲液清洗 3 次,每孔加入 100 μ L 酶标记的抗人 IgG 抗体,室温反应 30 min,用清洗缓冲液清洗 3 次,每孔加入 100 μ L 底物液,室温反应 15 min,最后加入 100 μ L 终止液,在酶标仪中按照 450 和 620 nm 的双波长进行光密度测量。根据光密度值计算抗体浓度并判读阴阳性结果。除抗 dsDNA 抗体的检测临界值为 100 U/mL 之外,其他抗体的检测临界值均为 20 RU/mL。

1.3.3 精密度试验 参考 CLSI 的 EP15-A 文件^[8]。日内精密度试验:对于每个检测项目分别选取低浓度(Q1)和高浓度(Q2)水平样本各 1 份,每个水平重复测定 10 次,计算平均值(\bar{x})、标准差(SD)、变异系数(CV)。日间精密度试验:对于每个检测项目分别选取低浓度(Q1)和高浓度(Q2)水平样本各 1 份,每天每个水平重复测定 2 次,连续测定 5 d,共 20 次,计算 \bar{x} 、SD 和 CV。

1.3.4 线性试验 参考 CLSI 的 EP6-A2 文件^[9],分别收集略低于厂家提供的线性范围最高值的高值血清(H)和接近线性范围低值的低值血清(L),将高、低浓度标本原液及 1:2、1:4、1:8、1:16、1:32 稀释液共 6 管进行线性范围检测,对结果进行线性回归分析,以稀释度理论值为 X 值、测试值为 Y 值分别计算直线回归相关系数 R^2 值、 r 值、 b 值,看是否符合标准要求; r 应不小于 0.990 0, b 在 0.97~1.03 范围内。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。不同方法检测结果比较,采用四格表的 χ^2 检验,2 种方法检测结果一致性的分析采用 Kappa 检验,一致性强度的判断:当 Kappa < 0.4,一致性强度较差;0.4 \leq Kappa < 0.75,一致性一般;Kappa \geq 0.75,一致性良好。同时以 SLE 临床诊断为标准,绘制 CLIA 和 ELISA 检测抗 dsDNA 抗体的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并借助曲线下面积(AUC)比较 2 种方法学针对 SLE 疾病诊断的准确性。采用 Spearman 相关系数检验比较 CLIA 和 ELISA 检测抗 dsDNA 抗体的量值相关性。

2 结果

2.1 精密度试验 应用 SMART-6500 对抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体开展精密度验证,结果显示批内精密度均 < 7%,批间精密度检测结果均 < 13%。精密度试验的详细数据见表 1。

2.2 线性范围试验 应用 SMART-6500 对抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体开展线性范围验证试验,结果显示抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体在厂商推荐范围内表现出良好的检测线性,具体线性验证结果见表 2。

2.3 CLIA 和 ELISA 方法学比对验证 应用 SMART-6500 和 ELISA 对 329 例入组样本开展抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的平行检测,结果显示 2 种方法在检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体时均表现出良好的一致性(Kappa>0.75)。见表 3。

2.4 SMART-6500 和 ELISA 检测抗 dsDNA 抗体的量值相关性及对 SLE 诊断准确性分析 由于抗 dsDNA 抗体量值水平与 SLE 疾病活动度密切相关,因此采用 Spearman 相关系数检验对 2 种方法检测量值开展相关性分析,结果显示 2 种方法检测量值具有显著相关性,差异有统计学意义($P < 0.01$),Rho 值为 0.708(95%CI 为 0.655~0.760),结果如图 1 所示。以 SLE 诊断作为标准,借助 76 例 SLE 样本和 88 例健康体检样本的检测结果绘制 ROC 曲线,比较 2 种方法检测结果对 SLE 疾病诊断的准确度,结果显示 CLIA 检测结果对于 SLE 的疾病诊断准确度更优于 ELISA。其中,CLIA 的 AUC 为 0.986(95%CI: 0.973~0.998),而 ELISA 的 AUC 为 0.907(95%CI:0.858~0.957)。结果如图 2 所示。

表 1 应用 SMART-6500 检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的精密度试验结果

样本	批内精密度(n=10)			批间精密度(n=20)		
	\bar{x}	SD	CV(%)	\bar{x}	SD	CV(%)
anti-Jo-1						
Q1	11.15	0.40	3.62	10.00	0.61	6.14
Q2	83.98	4.21	5.02	77.49	4.91	6.34
anti-Sm						
Q1	9.44	0.41	4.34	11.15	0.52	4.7
Q2	108.14	4.72	4.36	92.10	6.68	7.26
anti-Scl-70						
Q1	10.60	0.23	2.16	10.47	1.07	10.25
Q2	88.71	3.87	4.36	76.87	6.86	8.92
anti-RNP/Sm						
Q1	11.02	0.30	2.69	10.95	0.87	7.92
Q2	128.10	5.41	4.22	84.41	6.43	7.61
anti-SSB						
Q1	9.97	0.22	2.23	10.52	1.17	11.11
Q2	84.38	5.48	6.5	78.01	9.91	12.71
anti-SSA						
Q1	9.89	0.23	2.35	10.29	0.83	8.04
Q2	78.95	2.43	3.08	76.16	6.17	8.10
抗 dsDNA 抗体						
Q1	6.74	0.28	4.2	6.72	0.65	9.70
Q2	93.07	6.20	6.67	83.45	5.48	6.56

表 2 应用 CLIA 检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的线性范围检测结果

项目	稀释比例					
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
anti-RNP/Sm						
理论浓度	198.82	99.41	49.71	24.85	12.43	6.21
计算浓度	198.82	94.44	46.66	23.47	12.35	6.55
R ²	0.999 6					
anti-Sm						
理论浓度	242.20	121.10	60.55	30.28	15.14	7.57
计算浓度	242.20	107.65	39.23	16.19	6.87	3.36
R ²	0.997 1					
anti-SSA						
理论浓度	206.70	103.35	51.68	25.84	12.92	6.46
计算浓度	206.70	87.57	40.03	18.56	9.24	4.78
R ²	0.996 9					
anti-SSB						
理论浓度	144.64	72.32	36.16	18.08	9.04	4.52
计算浓度	144.64	77.32	29.81	12.87	5.88	2.64
R ²	0.998 0					
anti-Scl-70						
理论浓度	200.33	100.17	50.08	25.04	12.52	6.24
计算浓度	200.33	122.75	51.43	21.89	9.77	4.26
R ²	0.992 6					

续表 2 应用 CLIA 检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的线性范围检测结果

项目	稀释比例					
	1 : 1	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32
anti-Jo-1						
理论浓度	230.19	115.10	57.55	28.77	14.39	7.19
计算浓度	230.19	87.70	46.94	23.13	12.56	6.19
R ²	0.992 6					
抗 dsDNA 抗体						
理论浓度	467.71	233.86	116.93	58.46	29.23	14.62
计算浓度	467.71	210.37	89.30	38.58	17.11	9.26
R ²	0.998 0					

表 3 SMART-6500 与 ELISA 检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的符合率和一致性分析

样本组别(n=329)	ELISA		阳性符合率 [95%置信区间(CI)]	阴性符合率 (95%CI)	总符合率 (95%CI)	Kappa	P
	阳性(n)	阴性(n)					
RNP(CLIA)							
阳性	63	7	85.10%	97.30%	94.50%	0.84	<0.01
阴性	11	248	(75.00%~92.30%)	(94.40%~98.90%)	(91.50%~96.70%)	(0.770~0.910)	
Sm(CLIA)							
阳性	35	10	79.50%	96.50%	94.20%	0.750	<0.01
阴性	9	275	(56.60%~76.40%)	(93.30%~96.60%)	(90.00%~93.70%)	(0.650~0.860)	
SSA(CLIA)							
阳性	104	7	94.50%	96.80%	96.00%	0.911	<0.01
阴性	6	212	(93.40%~97.30%)	(94.80%~98.60%)	(94.80%~97.50%)	(0.860~0.960)	
SSB(CLIA)							
阳性	27	0	81.80%	100%	98.20%	0.890	<0.01
阴性	6	296	(85.50%~95.70%)	(95.00%~97.80%)	(94.20%~97.10%)	(0.800~0.980)	
Scl-70							
阳性	3	1	75%	99.69%	99.39%	0.747	<0.01
阴性	1	324	(19.41%~99.37%)	(98.30%~99.99%)	(97.82%~99.93%)	—	
Jo-1							
阳性	4	0	80%	100%	99.70%	0.887	<0.01
阴性	1	324	(28.36%~99.50%)	(98.87%~100.00%)	(98.32%~99.99%)	—	
dsDNA(CLIA)							
阳性	108	27	95.60%	87.50%	90.30%	0.794	<0.01
阴性	5	189	(85.60%~93.40%)	(80.40%~86.70%)	(84.30%~89.00%)	(0.730~0.860)	

注：—表示无数据

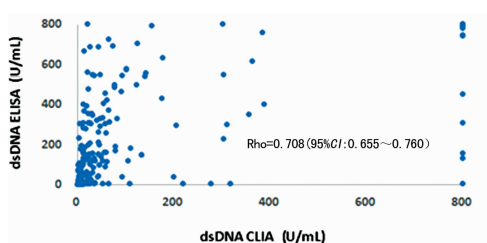


图 1 SMART-6500 与 ELISA 检测抗 dsDNA 抗体的量值相关性分析

2.5 抗 dsDNA 抗体项目 WHO 国际标准物质检测结果 2017 年 WHO 正式发布抗 dsDNA 抗体国际标准物质(NIBCS 代码:15/174)。该国际标准物质的标准浓度为 200 U/mL。通过 SMART-6500 检测平台对该国际标准物质开展检测,按照标准进行换算后的浓度为 24.67 U/mL。基于以上检测结果,SMART-6500 平台检测结果转化为国际标准量值的转换因子为 8.1。

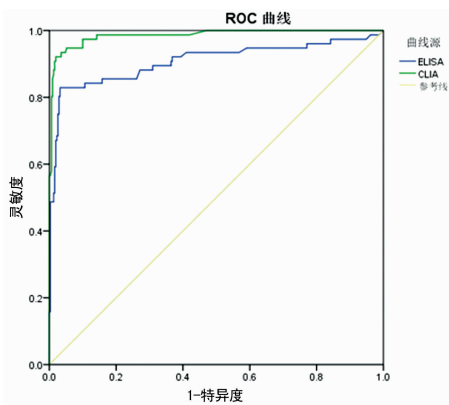


图 2 ROC 曲线比较 2 种方法检测抗 dsDNA 抗体结果对 SLE 疾病诊断准确度

3 讨 论

AID 的发病机理复杂, 导致其难以被诊断和防治, 但大部分患者体内可检测到一种或多种高滴度的自身抗体, 而且自身抗体的滴度水平对疾病进程、疗效和预后的都具有十分重要的临床意义, 因此, 目前自身抗体检测项目已经成为 AID 相关科室的常规检测项目。但国内对自身抗体的检测仍然停留在定性和半定量免疫学方法, 难以满足目前临床实际需求^[10]。随着临床免疫检测技术的不断发展和创新, 新方法和新技术开始被应用于自身抗体检测, 如液相芯片技术 (MFI)、蛋白质芯片技术 (PA) 和 CLIA 等^[11-14]。CLIA 由于具有全自动、全定量、随机上样、灵活组合和质控更严等优势特点, 已经逐渐成为临床免疫检测领域的主流检测技术, 并且在肿瘤标记物、传染病、性激素和甲状腺功能等领域发挥了重要的临床价值。近年来, CLIA 方法学已逐步应用于自身抗体检测领域, 极大地促进国内自身抗体检测领域向全自动、全定量、随机上样和灵活组合等方向发展, 同时提升实验室自身抗体检测的质量控制水平。

但实验室在采用 CLIA 方法开展自身抗体定量检测前, 均应严格遵循实验室质量管理控制相关要求, 对定量检测平台开展相应的验证。本研究采用临床样本及 WHO 国际标准物质, 按照 CLSI EP 系列文件的要求, 对 SMART-6500 自身抗体定量检测平台开展抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体的定量检测性能验证。验证结果显示, SMART-6500 具有良好的精密度和线性检测范围, 完全符合临床免疫实验室针对定量检测相关性能的要求。与此同时, 方法学比对试验结果也同样表明, SMART-6500 与 ELISA 在检测抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体时均表现出良好的符合度和一致性。但由于 anti-Scl-70 和 anti-Jo-1 在临床常规检测中的阳性率偏低, 因此未来仍需要进一步扩大阳性样本例数开展对比, 从而获得更加科学的对比结果。

抗 dsDNA 抗体作为 SLE 疾病的标志性抗体, 已经被纳入 SLE 相关诊断标准。该抗体的量值水平与疾病的活动度密切相关。在本研究中不仅针对抗 ds-

DNA 抗体开展了定量检测性能的验证, 同时还重点比较了 2 种方法学检测抗 dsDNA 抗体的符合率、量值关系以及针对 SLE 的临床诊断符合率。从结果可见, 2 种方法学检测抗 dsDNA 抗体的一致性表现良好 ($Kappa=0.794, P<0.01$), 而且检测量值也存在一定的相关性 ($Rho=0.708, P<0.01$)。但当以 SLE 临床诊断结果作为标准绘制 ROC 曲线, 比较 2 种方法检测结果与 SLE 临床诊断准确度时, 结果显示 SMART-6500 检测结果对 SLE 临床诊断的准确度更高 ($AUC=0.986, P<0.01$)。上述 2 种方法在检测抗 dsDNA 抗体的差异主要是由 2 种方法在抗原抗体包被及反应体系的不同所造成。在 ELISA 中, 双链 DNA 抗原直接包被在聚丙烯微孔板上, 该包被形式存在部分双链 DNA 结构解链为单链 DNA 的可能, 因此可导致部分抗单链 DNA 抗体所引起的阳性结果。而 SMART-6500 则在磁微粒与抗原包被的处理上, 采用的是生物素-亲和素为介导的间接包被方式。核酸类物质经过小分子生物素化后, 与亲和素修饰的纳米磁微粒实现结合, 实现抗原与磁珠的间接包被。双链 DNA 抗原间接包被不仅提高了包被效率, 且实现了核酸类抗原在三维结构上的全面展现, 因此检测结果对 SLE 的临床诊断准确度更高。

4 结 论

SMART-6500 符合 CLSI EP 系列文件的相关定量检测性能要求, 同时还具备了全自动、随机上样、检测线性范围更宽和质量控制更严等优势, 因此在未来的临床实践中可作为抗 ENA 抗体和抗 dsDNA 抗体定量检测方法的选择之一。

参考文献

- [1] 仲人前, 杨再兴. 自身抗体检测进入定量检测时代[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8): 561-563.
- [2] ARBUCKLE M R, MCCLAIN M T, RUBERTONE M V, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2003, 349(16): 1526-1533.
- [3] FERRO F, VAGELLI R, BRUNI C, et al. One year in review 2016: Sjogren's syndrome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(2): 161-171.
- [4] ADINOLFI A, VALENTINI E, CALABRESI E, et al. One year in review 2016: systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(4): 569-574.
- [5] 胡朝军, 陈华, 王立, 等. 体检人群中自身抗体筛查的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(11): 847-850.
- [6] RAHMAN A, ISENBER, D A. Systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 929-939.
- [7] 中国免疫学会临床免疫分会. 自身抗体检测在自身免疫病中的临床应用专家建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(7): 437-443.
- [8] NCCLS. User demonstration of performance for precision and accuracy: NCCLS EP15-A: 2001 (下转第 1485 页)

- 清中的表达水平及其与宫颈癌分期的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1131-1134.
- [2] 莫春姬. 阴道镜及宫颈刮片细胞学检查在 1991 例妇女宫颈病变普查和诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(2): 399-401.
- [3] FLIPPOT R, MALOUF G G, SU X P, et al. Cancer subtypes classification using long non-coding RNA[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 54082-54093.
- [4] HUANG K J, GENG J S, WANG J, et al. Long non-coding RNA RP11-552M11. 4 promotes cells proliferation, migration and invasion by targeting BRCA2 in ovarian cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1428-1446.
- [5] LI T H, CHEN Y, ZHANG J J, et al. LncRNA TUG1 promotes cells proliferation and inhibits cells apoptosis through regulating AURKA in epithelial ovarian cancer cells[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36): e12131.
- [6] 靳雪芹, 卢忠心. 长链非编码 RNA 与肿瘤研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1492-1495.
- [7] HU J, ZHANG L, MEI Z Q, et al. Interaction of E3 ubiquitin ligase March7 with long noncoding RNA MALAT1 and Autophagy-Related protein ATG7 promotes autophagy and invasion in ovarian cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 654-666.
- [8] KOH W J, GREER B E, ABU-RUSTUM N R, et al. Cervical cancer, version 2. 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(4): 395-404.
- [9] WORKOWSKI K A, BOLAN G A. Centers for disease control and prevention. sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(3): 1-137.
- [10] ZHU P, WANG F Q, LI Q R. Correlation study between long non-coding RNA MALAT1 and radiotherapy efficiency on cervical carcinoma and Generation of radiotherapy resistant model of cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5140-5148.
- [11] 李鹏飞, 吕慧娜, 马业罡. 非小细胞肺癌患者血清 microRNA-124 表达水平及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 285-287.
- [12] 蔡惠美, 林晖, 欧希龙, 等. 联合胃蛋白酶原, 胃泌素, 粪便 Hp 抗原检测对萎缩性胃炎和胃癌的诊断价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 406-410.
- [13] PENG L, YUAN X Q, LIU Z Y, et al. High lncRNA H19 expression as prognostic indicator: data mining in female cancers and polling analysis in non-female cancers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1655-1667.
- [14] FEIGENBERG T, GOFRIT O N, PIZOV G, et al. Expression of the h19 oncofetal gene in premalignant lesions of cervical cancer; a potential targeting approach for development of nonsurgical treatment of high-risk lesions [J]. *ISRN Obstet Gynecol*, 2013, 12(31): 137509.
- [15] CAO W C, PENG T F, ZHOU Y. Long noncoding RNA activated by transforming growth factor-beta promotes cancer development and is a prognostic marker in cervical cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5): 801-806.
- [16] FANG Z, ZHAO J F, XIE W H, et al. LncRNA UCA1 promotes proliferation and cisplatin resistance of oral squamous cell carcinoma by sunpressing miR-184 expression[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(12): 2897-2908.
- [17] FAN L, HUANG C X, LI J, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 regulates radioresistance via the hexokinase 2/glycolytic pathway in cervical cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 2247-2259.

(收稿日期: 2018-12-04 修回日期: 2019-02-16)

(上接第 1479 页)

- [S]. Wayne, PA: NCCLS, 2001.
- [9] NCCLS. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures, a statistical approach; NCCLS EP6 - A; 2003[S]. Wayne, PA: NCCLS, 2003: 1-60.
- [10] BURBELO P D, O'HANLON T P. New autoantibody detection technologies yield novel insights into autoimmune disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(6): 717-723.
- [11] GELPI C, PEREZ E, ROLDEN C. Efficiency of a solid-phase chemiluminescence immunoassay for detection of antinuclear and cytoplasmic autoantibodies compared with gold standard immunoprecipitation[J]. *Autoimmun Highlights*, 2014, 5(2): 47-54.
- [12] PUCAR P A, HAWKINS C A, RANDALL K L, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and rapid chemiluminescent analyser in the detection of myeloperoxidase and proteinase 3 autoantibodies[J]. *Pathology*, 2017, 49(4): 413-418.
- [13] AU EY, LP W K, LAU C S, et al. Evaluation of a multiplex flow immunoassay versus conventional assays in detecting autoantibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Hong Kong Med J*, 2018, 24(3): 261-269
- [14] BUCUKOVSKI J, CARTER J A, STRIEMER C C, et al. Label-free microarray-based detection of autoantibodies in human serum[J]. *J Immunol Methods*, 2018, 459(6): 44-49.

(收稿日期: 2018-11-25 修回日期: 2019-02-19)