

• 论 著 •

间接法建立上海地区成人血清 CA242 的参考区间*

潘亚芳,邵文琦,朱 晶,杨 静[△],潘柏中,王蓓丽,郭 玮
复旦大学附属中山医院检验科,上海 200032

摘要:**目的** 探讨应用间接法建立上海地区成年人血清糖类抗原 242(CA242)的参考区间并进行验证。**方法** 收集 2022 年 8 月至 2023 年 7 月该院检验科实验室信息管理系统中所有 CA242 的检测数据共 51 897 例。数据清洗并经正态转换后利用 Turkey 法剔除离群值最终入组 19 653 例数据,采用 Hoffmann 法建立血清 CA242 的 P_{95} 参考区间。选取 2024 年 1—3 月的 691 例表观健康人群验证 CA242 的自建参考区间,另选取 2023 年 8 月至 2024 年 3 月试剂说明书推荐的参考区间 $\leq$ CA242 检测值 $<$ 自建参考区间的体检人群,查看肝肾功能、B 超和电子计算机断层扫描(CT)的检查结果从而验证 CA242 的自建参考区间是否适用。**结果** 间接法建立的血清 CA242 参考区间为 <14.85 U/mL。不同性别的血清 CA242 水平与年龄均不存在相关性(男性 $R^2=0.001\ 992$,女性 $R^2=0.008\ 125$),且 CA242 在不同性别($Z=15.65, Z^*=27.15, Z<Z^*$)和年龄($Z=14.91, Z^*=27.15, Z<Z^*$)组间差异无统计学意义($P>0.05$),无需建立年龄和性别的亚组参考区间。691 例参考区间验证人群中有 3 例在自建参考区间范围外,其通过率为 99.57%,符合标准验证通过。此外,在试剂说明书推荐的参考区间 $\leq$ CA242 检测值 $<$ 自建参考区间的体检人群中,35 例(6.03%)肝肾功能、B 超或 CT 确有异常,其余 545 例(93.97%)的其他实验室检查及影像学检查均正常。**结论** 采用间接法成功建立上海地区成人血清 CA242 参考区间,CA242 的水平与性别和年龄无关,间接法建立血清 CA242 参考区间相比于试剂说明书推荐的参考区间更适合该实验室。

关键词:糖类抗原 242; 间接法; 参考区间
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.005 **中图法分类号:**R446
文章编号:1673-4130(2025)05-0530-05 **文献标志码:**A

Establishment of reference interval for adult serum CA242
in Shanghai using indirect method*

PAN Yafang, SHAO Wenqi, ZHU Jing, YANG Jing[△], PAN Baishen, WANG Beili, GUO Wei
Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Fudan
University, Shanghai 200032, China

Abstract:**Objective** To explore the use of indirect methods to establish a reference interval for serum carbohydrate antigen 242 (CA242) in adults in Shanghai and to validate it. **Methods** A total of 51 897 cases of CA242 testing data from the laboratory information management system of the Department of Clinical Laboratory at the hospital from August 2022 to July 2023 were collected. After data cleaning and normal transformation, the Turkey method was used to remove outliers, and 19 653 cases of data were finally included in the study. Then, the Hoffmann method was used to establish the P_{95} reference interval for serum CA242. The study selected 691 apparently healthy individuals from January to March 2024 to validate the self built reference interval for CA242. The physical examination population with the reference interval recommended by the reagent instructions $\leq$ CA242 value $<$ self-established reference interval from August 2023 to March 2024 were selected. Their liver and kidney function, ultrasound, and CT examination results were examined to verify whether the self built reference range for CA242 was applicable. **Results** The reference interval for serum CA242 established by indirect method was <14.85 U/mL. There was no correlation between serum CA242

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC3602301,2022YFC3602302);国家自然科学基金面上项目(82172348);上海市临床重点专科建设项目(shslczdk03302)。
作者简介:潘亚芳,女,技师,主要从事临床免疫学检验工作。 [△] 通信作者,E-mail:yang.jing@zs-hospital.sh.cn。

levels of different genders and age (male $R^2=0.001\ 992$, female $R^2=0.008\ 125$). There was no statistical difference in CA242 between different genders ($Z=15.65, Z^*=27.15, Z<Z^*$) and age ($Z=14.91, Z^*=27.15, Z<Z^*$) groups, so there was no need to establish subgroup reference intervals for age and gender. The reference interval for serum CA242 established by indirect method in this study was $<14.85\ \text{U/mL}$. Among the 691 reference interval validation population, 3 cases were outside the self built reference interval range, with a pass rate of 99.57%, which met the standard validation. In addition, among the 580 physical examination population with CA242 greater than the recommended reference range in the reagent manual but less than the self built reference range, 35 people (6.03%) had abnormalities in liver and kidney function, ultrasound or CT, while the remaining 545 people (93.97%) had normal laboratory and imaging examinations.

Conclusion The serum CA242 reference intervals of adults in Shanghai are successfully established by indirect method, and the serum CA242 level is not related to gender and age. Compared with the reference intervals recommended by the reagent instructions, the indirect method is more suitable for our laboratory.

Key words: carbohydrate antigen 242; indirect method; reference interval

糖类抗原 242(CA242)是一种唾液酸化糖类抗原,以糖蛋白/糖脂的形式存在于细胞表面,或以 O-连接富集的糖蛋白的形式存在于血清中^[1]。CA242 在健康人体中水平较低,经过氧化酶染色,仅在胆管细胞、胰管细胞中可见少量 CA242。当正常组织发生癌变时,CA242 通过肿瘤细胞进入血液循环,血清中 CA242 水平将明显升高,尤其是在胰腺癌中表达较为明显^[2-3]。目前,CA242 的参考区间尚未形成统一标准,多数实验室采用厂家提供的参考区间,然而,由于不同实验室使用的检测系统和试剂盒存在差异,导致 CA242 参考区间存在差异。因此,建立适宜的参考区间是各实验室的一项重要任务,这有助于解释临床实验室结果,评估健康状况或诊断和为治疗疾病的医疗决策过程提供参考^[4]。本实验室自 2022 年 8 月起使用新的检测平台进行 CA242 检测,且使用试剂说明书提供的参考区间($<10\ \text{U/mL}$);在使用一段时间后笔者在实际工作中发现此参考区间可能偏低且目前尚无在相同检测系统上自建 CA242 参考区间的相关文献。美国临床和实验室标准协会(CLSI)发布的 EP28-A3C 文件阐述了直接法确定参考区间的严格要求,而间接法则以数据为基础更易于操作^[5]。故本研究基于复旦大学附属中山医院实验室信息管理系统数据,采用 Hoffmann 法建立上海地区成人血清 CA242 的参考区间并验证和评价其是否适用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集 2022 年 8 月至 2023 年 7 月复旦大学附属中山医院实验室信息管理系统中所有检测 CA242 的原始数据共 51 897 例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:男女不限且年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)临床资料不全;(2)同一个体的多次结果只选取首次;(3)超出检测范围(<0.1

U/mL 和 $>200\ \text{U/mL}$);(4)恶性肿瘤相关疾病患者;(5)糖类抗原 19-9(CA19-9)高值异常者。最终共入组 19 869 例。

1.3 仪器与试剂 本实验室 CA242 检测采用全自动化学发光免疫分析仪 HISCL-5000 及配套试剂盒和校准品,检测原理是采用双抗体夹心法的化学发光免疫分析法。质量控制品使用昆涑 2 水平肿瘤标志物质量控制品进行每天的室内质量控制以监测检测系统的稳定性和准确性,并通过 Westgard 多规则来进行质量控制,确保实验室所得检测结果的可靠性和准确性。

1.4 验证人群 本研究纳入 2024 年 1—3 月的 691 例表观健康人群进行自建参考区间的验证,其中男 383 例,平均年龄(52.55 ± 13.01)岁;女 308 例,平均年龄(50.37 ± 13.45)岁。所有对象均经体格检查、心电图检查、影像学检查和实验室检查排除 CA19-9、癌胚抗原(CEA)和肝肾功能异常者。另选取 2023 年 8 月至 2024 年 3 月试剂说明书推荐的参考区间 $\leq$ CA242 检测值 $<$ 自建参考区间的体检人群,查看这部分人群肝肾功能、B 超和电子计算机断层扫描(CT)检查结果,用于评价本研究建立的参考区间是否适用。本研究方案通过复旦大学附属中山医院伦理委员会审批。

1.5 统计学处理 通过医院实验室信息管理系统以 Excel 形式导出数据,再应用 IBM SPSS24.0 软件进行统计学分析。采用正态性检验(K-S 检验)判断计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较使用独立样本 t 检验。不呈正态分布的资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用非参数检验。分类变量资料以例数和百分率表示。使用 Minitab17 对呈偏态数据经 Box-Cox 转换成近似正态

分布的数据。采用 Spearman 相关分析判断不同性别血清 CA242 水平与年龄的相关性。使用 Turkey 法^[6]计算出数据分布的 25% 和 75% 百分位点的值 (P_{25}, P_{75}) 及四分位间距 (IQR), 剔除 $P_{25} - 1.5 \times IQR$ 和 $P_{75} + 1.5 \times IQR$ 以外的数据, 直至没有异常离群值。采用 Z 检验比较性别和年龄的差异, 是否需要建立亚组参考区间。Z 为统计量, Z^* 为判断限值, 当 $Z > Z^*$ 时, 认为两组间差异有统计学意义, 可建立亚组参考区间; 当 $Z < Z^*$ 时, 认为两组差异无统计学意义则无需建立亚组参考区间。根据 Hoffmann 法^[7]在数据正态拟合的线段上取 P_{95} 作为 CA242 的参考区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

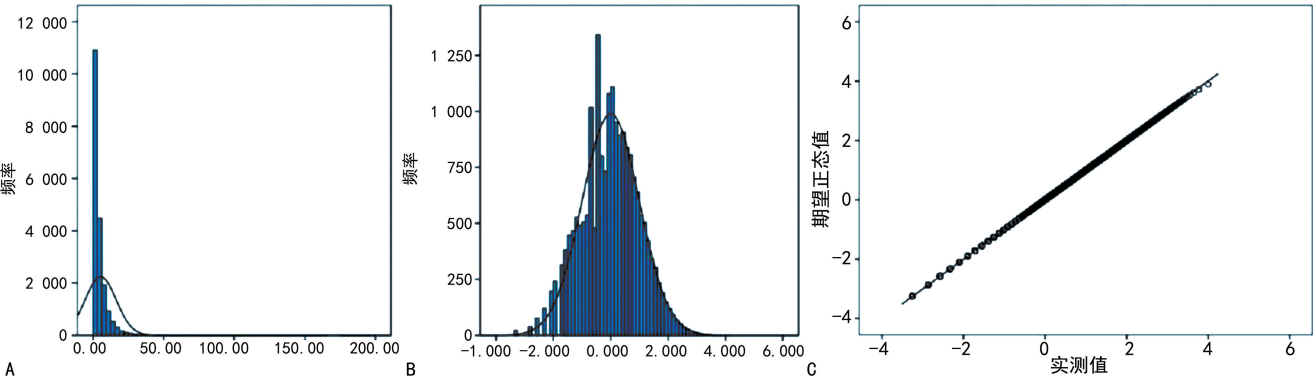
2 结 果

2.1 CA242 研究人群的分布资料 经排除标准后, 获得初步数据共 19 869 例; K-S 检验显示数据呈偏态分布(图 1A); 经 Box-Cox 转换为近似正态分布的数据(图 1B), 并通过 Q-Q 图进一步确认转换后数据的正态性(图 1C)。采用 Turkey 法剔除离群值, 最终确

定了有效数据为 19 653 例, 其中男 9 859 例, 平均年龄 (59.61 ± 14.95) 岁; 女 9 794 例, 平均年龄 (66.83 ± 15.30) 岁。

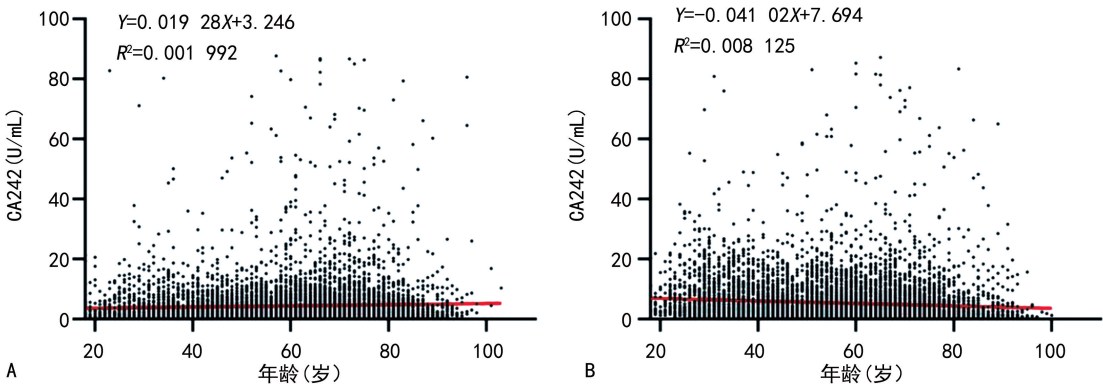
2.2 不同性别血清 CA242 水平与年龄的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示, 男性和女性的血清 CA242 水平与年龄均不存在相关性(男性 $R^2 = 0.001\ 992$, 女性 $R^2 = 0.008\ 125$), 见图 2。

2.3 不同性别和年龄 CA242 的差异比较 将 19 653 例数据按性别和年龄分组, 依据文献[8]采用 Z 检验确定是否有建立亚组参考区间的必要性。按性别分组, 男 9 859 例年龄分布 18~103 岁, 女性 8 751 例年龄分布 18~100 岁, 经 Z 检验发现不同性别的 CA242 水平差异无统计学意义 ($Z = 15.65$, $Z^* = 27.15$, $Z < Z^*$)。按年龄分组, 18~<60 岁 9 517 例, ≥ 60 岁 10 136 例; 经 Z 检验发现不同年龄组的 CA242 水平差异无统计学意义 ($Z = 14.91$, $Z^* = 27.15$, $Z < Z^*$)。见表 1。



注: A 为 CA242 原始数据分布图; B 为 CA242 正态转换后的数据分布图; C 为 CA242 正态转换后的 Q-Q 图。

图 1 CA242 的数据分布图



注: A、B 分别为血清 CA242 水平与男性、女性的相关性。

图 2 血清 CA242 水平与性别和年龄的相关性

2.4 Hoffmann 法建立 CA242 参考区间 对于肿瘤生物标志物, 参考下限无临床意义, 故以 95% 位置的值作为上限。采用 Hoffmann 法建立 CA242 的 P_{95}

参考区间为 $< 14.85\text{ U/mL}$ 和相应 95% CI 为 $(14.21, 15.49)$, 自建参考区间高于试剂说明书推荐的参考区间 ($< 10\text{ U/mL}$)。

表 1 不同性别和年龄 CA242 的差异比较						
项目	亚组	<i>n</i>	平均值(U/mL)	标准差	<i>Z</i>	<i>Z</i> *
性别	男性	9 859	1.32	0.31	15.65	27.15
	女性	9 794	1.26	0.22		
年龄	18~<60 岁	9 517	1.18	0.15	14.91	27.15
	≥ 60 岁	1 0136	1.13	0.30		

2.5 CA242 自建参考区间的验证和适用性评价 依据 WS/T 402-2024 对自建参考区间进行验证,结果显示有 3 个 CA242 的值落在自建参考区间范围外,通过率 99.57%。另外选取 2023 年 8 月至 2024 年 3 月试剂说明书推荐的参考区间≤CA242 检测值<自建参考区间的体检人群共 580 例,查看这部分人群肝肾功能、B 超和 CT 的检查结果,结果显示共有 35 例(6.03%)肝肾功能、B 超或 CT 存在异常,其余 545 例(93.97%)的其他实验室检查及影像学检查均正常。

3 讨 论

2020 年胰腺癌早诊早治专家共识已将 CA242 作为筛查胰腺癌的肿瘤标志物之一^[9]。研究显示 CA242 诊断胰腺癌的灵敏度与特异度分别为 71.9%与 86.8%^[10],且不受胆汁等因素干扰,较 CA19-9 更具特异性。同时,CA242 可作为 CA19-9 的补充,在胰腺癌早期诊断中发挥作用,并可辅助 CEA 提高结直肠癌预后预测的准确性^[11]。此外,CA242 对胃癌、肝癌等癌症及 2 型糖尿病、冠心病也有一定的诊断价值^[2]。鉴于 CA242 的标准化参考区间尚未达成共识,且现行区间主要依据试剂说明书推荐,因此,本实验室有必要根据自身条件建立适宜的 CA242 参考区间,优化临床诊疗效果。

国际临床化学与检验医学联合会(IFCC)和 CLSI 指南明确指出,直接法建立参考区间依然是金标准^[5]。然而,由于直接法研究周期长、操作复杂和成本高昂等缺点,大多数实验室倾向于采用试剂厂商推荐的参考区间^[12]。但是,由于地理、人群差异及疾病流行病学特征的多样性,这些直接采用的生物参考区间可能并不适合本地人群。随着计算机技术的迅猛发展,利用实验室存储的大量数据,基于数学统计的生物参考区间(间接法)的建立变得可行,并成为研究的热点,且得到了 IFCC 的推荐^[13]。EP28-A3C 指南允许实验室通过间接法来建立参考区间^[5]。目前,多个实验室已通过间接法建立多种检验项目的参考区间^[14-15]。其中 Hoffmann 法^[16]已被应用于多个实验室指标参考区间的建立,如张顺利等^[17]利用大数据间接法建立成年人促甲状腺激素参考区间;刘晓文等^[18]采用 Hoffmann 法建立上海地区人群血清铁蛋白参

考区间。

本研究从实验室信息管理系统中调取 CA242 的检测数据,以 Hoffmann 法建立 CA242 参考区间。获得符合要求的数据后经 K-S 检验呈偏态分布,对数据进行 Box-Cox 转换呈近似正态分布后采用 Turkey 法剔除异常离群值,最后获得有效数据共 19 653 例。研究显示不同性别血清 CA242 水平与年龄无相关性,再依据 WS/T 402-2024^[8]是否需要建立亚组参考区间可按性别和年龄分组进行 *Z* 检验^[19],而研究结果显示性别和年龄分组差异均无统计学意义(*Z*<*Z**)。因此,本研究无需建立 CA242 性别和年龄亚组的参考区间,并直接以 Hoffmann 法统一建立成年人血清 CA242 的参考区间为<14.85 U/mL。本研究建立的参考区间高于试剂说明书推荐的参考区间(<10 U/mL),这可能是与研究人群数量、地域及参考区间建立方法的不同有关;同时本研究发现血清 CA242 水平与性别无关,这与李响新等^[20]基于 MAGLUMI 4000 Plus 检测平台建立湖北宜昌地区成人血清 CA242 参考区间(<15.08 U/mL)的研究结果一致且两个研究的自建参考区间值也较接近,不同的是本研究显示年龄无需建立亚组参考区间;此外,李国立等^[21]的研究认为 CA242 应按不同性别建立参考区间(男性 0.3~7.6 ng/mL,女性 0.4~10.7 ng/mL),其中女性应按不同年龄段建立参考区间。这些差异均与检测平台、参与建立参考区间人群数量、地域差异、数据处理方法及统计方法不同有关。因此,验证自建参考区间也是至关重要的。CLSI EP28-A3C 指南为常规临床实验室推荐的验证参考区间的标准方法是从当地人群中收集和分析 20 例健康受试者的标本,并将这些值与自建参考区间进行比较。如果 20 个标本中不超过 2 个不在参考区间内,则验证通过并可使用。在本研究中,691 例表观健康人群仅有 3 例 CA242 检测结果超出自建参考区间,说明验证通过,自建参考区间可用于本实验室。另外,本研究进一步筛查 2023 年 8 月至 2024 年 3 月试剂说明书推荐的参考区间≤CA242 检测值<自建参考区间的体检人群共 580 例,查看他们的肝肾功能、B 超和 CT 的检查结果,发现有 35 例(6.03%)存在异常,而另外 545 例(93.97%)的其他实验室检查及影像学检查均正常,这些研究结果表明试剂说明书推荐的参考区间的假阳性率明显高于自建参考区间。与此同时,在对这些异常体检者进行追踪时,笔者注意到他们中的大多数会因肿瘤标志物偏高而选择再次就医进行深入检查,结果却未发现异常,建议定期随访。这些结果进一步强调了实验室建立适当参考区间的必要性,以降低假

阳性率,避免给非患病人群带来不必要的心理压力和经济负担。

相较于其他研究,本研究的主要优势在于较大的研究数据集及通过两种方式对自建参考区间进行验证。然而,间接法也存在一定的局限性,因为其所依赖的数据可能包含错误值,且无法确保排除了所有可能引起混淆的并发症或临床状况。

综上所述,本研究利用间接法建立上海地区成人血清 CA242 的参考区间相比于试剂说明书推荐的参考区间更适用于本实验室,且能为健康体检、相关性疾病筛查及治疗监测提供临床依据。

参考文献

[1] MENG M, SHI L L. Serum tumor markers expression (CA199, CA242, and CEA) and its clinical implications in type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2024, 15 (2): 232-239.

[2] DOU H, SUN G, ZHANG L. CA242 as a biomarker for pancreatic cancer and other diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162: 229-239.

[3] DONG D, JIA L, ZHANG L, et al. Periostin and CA242 as potential diagnostic serum biomarkers complementing CA19.9 in detecting pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2841-2851.

[4] DOYLE K, BUNCH D R. Reference intervals: past, present, and future[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2023, 60 (6): 466-482.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defning, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Approved guideline, third edition: EP28-A3C [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.

[6] 纪伟, 田国力, 朱之星, 等. 间接法建立上海地区新生儿 G6PD 筛查临界值的可行性[J]. *检验医学*, 2022, 37 (2): 112-116.

[7] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D. W, et al. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(2): 180-186.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床实验室定量检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2024[S]. 北京: 中国标准出版社, 2024.

[9] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中华医学会肿瘤

学分会胰腺癌早诊早治专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(9): 706-712.

[10] LI X, GUO X, LI H, et al. Serum carbohydrate antigen 242 expression exerts crucial function in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (6): 5281-5286.

[11] HOU S, JING J, WANG Y, et al. Evaluation of clinical diagnostic and prognostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA19-9, and CA24-2 for colorectal cancer[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29 (6): 192-197.

[12] 徐世骧, 沈隽霏, 吴文浩, 等. 间接法建立上海地区甲胎蛋白和癌胚抗原参考区间[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41 (23): 2844-2847.

[13] JONES G R D, HAECKEL R, LOH T P, et al. Indirect methods for reference interval determination review and recommendations [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 57(1): 20-29.

[14] KAYE O E, COOK P. Determination of a Beckman Coulter AU turbidometric method-specific caeruloplasmin reference interval[J]. *Ann Clin Biochem*, 2021, 58(3): 244-246.

[15] CHOI R, LEE S G, LEE E H. Reference intervals of anti-Müllerian hormone in Korean women[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(9): e24525.

[16] HOFFMANN R G. Statistics in the practice of medicine [J]. *JAMA*, 1963, 185: 864-873.

[17] 张顺利, 莫玉, 成斐, 等. 利用大数据间接法建立成年人促甲状腺激素参考区间[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44 (7): 627-632.

[18] 刘晓文, 邵文琦, 朱晶, 等. 间接法建立上海地区人群血清铁蛋白参考区间[J]. *检验医学*, 2024, 39(6): 524-529.

[19] HARRIS E K, BOYD J C. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges[J]. *Clin Chem*, 1990, 36(2): 265-270.

[20] 李响新, 刘德慧, 高永升, 等. 正常成人 NSE、CA50 和 CA242 参考区间的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(6): 1002-1006.

[21] 李国立, 成荣, 陈保德. CA72-4、CA19-9、CA242 实验室参考区间的建立[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(7): 100-104.

(收稿日期: 2024-09-16 修回日期: 2024-11-11)