

• 论 著 •

深圳市罗湖地区女性不同年龄段 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间的建立和验证^{*}

吕康琪^{1,2}, 陈大洋², 张秀明^{2△}

1. 新乡医学院, 河南新乡 453000; 2. 深圳市罗湖医院集团医学检验实验室/
深圳大学第三附属医院检验科, 广东深圳 518001

摘要:目的 建立深圳市罗湖地区健康成年女性人群血清糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)水平和 CA125/CEA 的参考区间并进行验证。方法 对 2019 年 7 月至 2020 年 7 月进行健康体检的成年女性人群的数据进行分析,通过偏度-峰度值检验数据正态分性,对非正态分布的数据使用 BOX-COX 转换;采用四分位间距法剔除离群值后计算 P_{95} 获得参考值上限;通过分析 2020 年 8 月的健康体检成年女性数据对其建立的参考区间进行验证。结果 20~<40 岁女性 CA125 水平参考值上限为 32.63 U/mL,40~<50 岁女性 CA125 水平参考值上限为 31.09 U/mL,50~90 岁女性 CA125 水平参考值上限为 20.69 U/mL。20~<30 岁女性 CEA 水平参考值上限为 2.58 ng/mL,30~<40 岁女性 CEA 水平参考值上限为 2.60 ng/mL,40~<50 岁女性 CEA 水平参考值上限为 3.11 ng/mL,50~<60 岁女性 CEA 水平参考值上限为 3.96 ng/mL,60~90 岁女性 CEA 水平参考值上限为 5.76 ng/mL。20~<40 岁女性 CA125/CEA 参考值上限为 43.77,40~<50 岁女性 CA125/CEA 参考值上限为 34.51,50~<60 岁女性 CA125/CEA 参考值上限为 18.70,60~90 岁女性 CA125/CEA 参考值上限为 13.72。经验证各年龄段女性 CA125、CEA 和 CA125/CEA 新建参考区间用于检测结果判读的符合率均在 90%以上,验证均通过。结论 间接法建立参考区间适用于临床实验室。CA125 和 CEA 参考区间存在年龄差异,本研究可为临床不同年龄女性的妇科疾病诊断提供参考依据。

关键词:糖类抗原 125; 癌胚抗原; 参考区间; 验证

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.008 中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2022)03-0290-06 文献标志码:A

Establishment and validation of CA125,CEA and CA125/CEA reference intervals for women of different ages in Luohu area,Shenzhen^{*}

LYU Kangqi^{1,2}, CHEN Dayang², ZHANG Xiuming^{2△}

1. Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Luohu People's Hospital/the Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518001, China

Abstract: **Objective** To establish and verify the reference interval of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA) levels and CA125/CEA in healthy adult female population in Luohu area of Shenzhen city. **Methods** The data of healthy physical examination population from July 2019 to July 2020 were analyzed, the data normality was tested by skewness-kurtosis value, and BOX-COX transformation was used for non-normal data. The interquartile range method was used to eliminate outliers and then calculate P_{95} to obtain the upper limit of the reference value. The established reference interval was verified by analyzing the data of healthy adult females in August 2020. **Results** The upper limit of the reference value of CA125 level in women aged 20—<40 was 32.63 U/mL, the upper limit of reference value of CA125 level in women aged 40—<50 was 31.09 U/mL, and the upper limit of reference value of CA125 level in women aged 50—90 was 20.69 U/mL. The upper limit of the reference value of CEA level in women aged 20—<30 years was 2.58 ng/mL, the upper limit of reference value of CEA level in women aged 30—<40 years was 2.60 ng/mL, and the reference value of CEA level in women aged 40—<50 years was 3.11 ng/mL, the upper limit

^{*} 基金项目:广东省深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201601062)。
作者简介:吕康琪,女,硕士研究生在读,主要从事肿瘤疾病相关研究。△ 通信作者,E-mail:zxm0760@163.com。
本文引用格式:吕康琪,陈大洋,张秀明.深圳市罗湖地区女性不同年龄段 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间的建立和验证[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(3):290-295.

of the reference value of CEA level for women aged 50—<60 years was 3.96 ng/mL, and the upper limit of reference value of CEA level for women aged 60—90 years was 5.76 ng/mL. The upper limit of the reference value of CA125/CEA in women aged 20—<40 was 43.77, the upper limit of reference value of CA125/CEA in women aged 40—<50 was 34.51, the upper limit of reference value of CA125/CEA in women aged 50—<60 was 18.70, and the upper limit of the reference value of CA125/CEA for women was 13.72. It was verified that the test compliance rate of newly established reference intervals for CA125, CEA and CA125/CEA detection in each age group were all above 90%, which passed the verification. **Conclusion** The indirect method to establish reference interval is suitable for clinical laboratory. There are age differences between the reference intervals of CA125 and CEA. This study can provide a reference for the diagnosis of gynecological diseases in women of different ages.

Key words: carbohydrate antigen 125; carcinoembryonic antigen; reference interval; validation

血清糖类抗原 125(CA125)是由半乳糖、N-乙酰氨基葡萄糖和 N-乙酰氨基半乳糖链组成的高分子糖蛋白,在胚胎发育过程中的体腔上皮细胞中表达稳定,出生后表达消失。癌胚抗原(CEA)是一种具有一类胚胎抗原决定簇的酸性糖蛋白,属于广谱肿瘤标志物。有研究表明,CA125、CEA 联合检测比 CA125、CEA 单独检测能更好地鉴别诊断卵巢癌^[1-4]。目前,深圳市罗湖医院集团医学检验实验室采用试剂说明书推荐值作为参考区间,但发现一些有临床症状的体检者,CA125 和 CEA 检测值处于正常范围内。据报道 CA125 和 CEA 主要受年龄、生理状态和地域的影响^[5-9]。为探讨深圳市罗湖地区女性不同年龄段 CA125、CEA 参考区间的变化,本研究纳入健康体检人群的 CA125 和 CEA 检测结果,采用间接法制订相应的参考区间,为疾病诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月在深圳市罗湖医院集团医学中心进行健康体检的成年女性人群,剔除资料不全、重复数据者,根据体检人群检测项目分为 CA125 组 10 556 例,年龄 20~90 岁;CEA 组 17 140 例,年龄 20~90 岁;选出同时进行上述两项指标检测的体检人群计算 CA125/CEA,作为 CA125/CEA 组,共 10 403 例,年龄 20~90 岁。

1.2 仪器与试剂 采用德国罗氏 cobas8000 全自动生化分析仪和配套试剂盒、校准品和质控品检测 CA125 和 CEA 水平,检测方法为电化学发光法。

1.3 方法 采用间接法建立健康体检女性人群的 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间。

1.3.1 数据正态性检验及转换 使用峰度-偏度值检验(Skewness-Kurtosis)对数据进行正态性分析,标准正态分布数据的偏度和峰度均为 0,当偏度或峰度的绝对值大于样本标准差的 1.96 倍时,说明该数据与正态分布有差异。非正态分布的数据通过 BOX-COX 变换转变为近似正态分布,并分析变换后数据的正态性^[10]。

1.3.2 离群值剔除 使用四分位间距法,计算 P_{25} 、 P_{75} 和 IQR,然后计算出上、下离群值决定水平:决定

上限 = $P_{75} + 1.5 \times \text{IQR}$, 决定下限 = $P_{25} - 1.5 \times \text{IQR}$ 。超出范围的数据被认为是离群值并剔除,剔除后数据应继续循环该方法直至剔除所有离群值^[11]。

1.3.3 参考区间的建立 计算剔除离群值后数据的 P_{95} ,再转化为最初数据形式。因为 CA125、CEA 参考区间为单侧界,所以以 P_{95} 表示最终参考值上限。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行 Skewness-Kurtosis 正态性检验,利用 BOX-COX 进行正态性变换,并用四分位间距法剔除离群值。本研究计算 P_{95} 作为参考值上限,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组数据正态性检验和 BOX-COX 变换前后结果 对 CA125、CEA、CA125/CEA 进行峰度-偏度值检验后发现各数据均呈非正态分布,使用 BOX-COX 变换后各组数据均呈近似正态分布,见表 1。

2.2 离群值的剔除和参考区间的建立 根据四分位间距法,对数据进行离群值剔除,再进行参考区间的计算。CA125 和 CEA 水平仅升高属于异常,因此参考区间只有上限。在健康人群中,根据年龄组计算 95% 的参考值上限,CA125、CEA 和 CA125/CEA 的 P_{95} 分别是 28.58 U/mL、3.89 ng/mL、33.77。见表 2。

2.3 各年龄组的结果 20~<30 岁与 30~<40 岁,50~<60 岁与 60~90 岁 CA125 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余不同年龄段 CA125 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);20~<40 岁 CA125 水平参考值上限为 32.00 U/mL,40~<50 岁 CA125 水平参考值上限为 31.09 U/mL,50~90 岁 CA125 水平参考值上限为 20.58 U/mL,随着年龄增加,CA125 水平参考值上限逐渐降低。各年龄段 CEA 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);随着年龄增加,CEA 水平参考值上限逐渐升高。20~<30 岁与 30~<40 岁年龄段 CA125/CEA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余不同年龄段 CA125/CEA 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);20~<

40 岁 CA125/CEA 参考值上限为 43.30, 随着年龄增加, CA125/CEA 参考值上限逐渐降低。见图 1。

表 1 各组数据正态性检验和 BOC-COX 变换前后结果

指标	年龄 (岁)	<i>n</i>	参数 λ	转换前				转换后			
				均数	标准差	Skewness	Kurtosis	均数	标准差	Skewness	Kurtosis
CA125	20~90	10 556	−0.37	15.1 U/mL	17.51 U/mL	18.34	545.05	1.63	0.19	−0.54	0.81
	20~<30	1 587	−0.48	18.22 U/mL	24.17 U/mL	15.90	357.79	1.50	0.13	−0.06	0.60
	30~<40	2 760	−0.41	17.69 U/mL	23.10 U/mL	17.49	414.42	1.62	0.15	−0.08	−0.22
	40~<50	2 008	−0.37	16.52 U/mL	14.46 U/mL	6.19	56.63	1.66	0.19	−0.05	0.95
	50~<60	2 435	−0.35	11.56 U/mL	7.89 U/mL	7.08	84.99	1.58	0.17	−0.03	−0.26
	60~90	1 766	−0.34	11.54 U/mL	9.97 U/mL	14.33	299.68	1.59	0.17	−0.06	−0.18
CEA	20~90	17 140	−0.11	1.79 ng/mL	2.36 ng/mL	49.28	4 140.36	0.34	0.60	−0.02	0.40
	20~<30	2 814	0.01	1.27 ng/mL	0.75 ng/mL	2.23	10.60	0.09	0.54	0.01	−0.01
	30~<40	4 397	−0.01	1.32 ng/mL	1.11 ng/mL	25.91	1 203.38	0.12	0.54	0.01	0.60
	40~<50	3 159	−0.07	1.6 ng/mL	3.95 ng/mL	51.59	2 815.41	0.27	0.54	−0.01	0.09
	50~<60	2 840	−0.15	1.98 ng/mL	2.22 ng/mL	15.60	340.85	0.45	0.53	−0.02	0.61
	60~90	3 930	−0.14	2.69 ng/mL	2.26 ng/mL	8.90	156.13	0.74	0.51	−0.01	0.38
CA125/CEA	20~90	10 403	−0.06	13.26	19.67	17.51	566.69	2.06	0.71	0.00	0.59
	20~<30	1 560	−0.17	18.70	27.47	17.09	436.31	2.10	0.44	−0.01	0.24
	30~<40	2 709	−0.16	18.22	26.09	15.02	363.49	2.10	0.47	−0.01	0.46
	40~<50	1 973	−0.06	14.69	16.21	6.66	78.70	2.20	0.65	0.00	0.72
	50~<60	2 411	−0.11	8.27	8.73	7.43	92.95	1.66	0.55	−0.01	1.09
	60~90	1 750	0.08	6.00	4.43	2.81	14.90	1.70	0.75	0.01	0.64

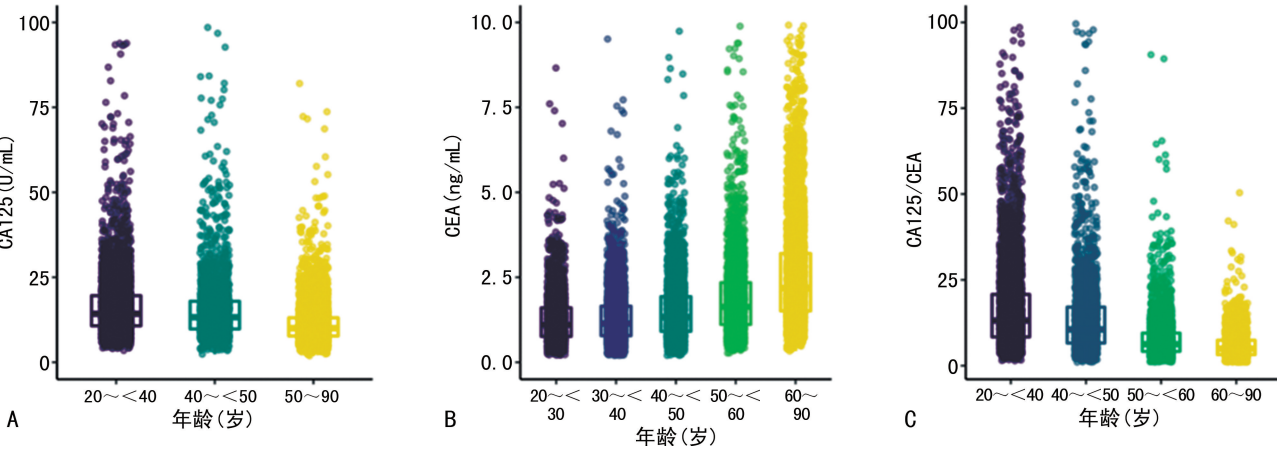
表 2 离群值的剔除和参考区间的建立

指标	年龄(岁)	剔除前					
		<i>n</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅	IQR	最大值	最小值
CA125	20~90	10 556	9.07 U/mL	16.85 U/mL	7.78 U/mL	707.10 U/mL	1.89 U/mL
	20~<30	1 587	10.80 U/mL	19.72 U/mL	8.92 U/mL	662.70 U/mL	4.14 U/mL
	30~<40	2 760	10.70 U/mL	19.70 U/mL	9.00 U/mL	707.10 U/mL	4.46 U/mL
	40~<50	2 008	9.81 U/mL	18.13 U/mL	8.32 U/mL	197.60 U/mL	2.37 U/mL
	50~<60	2 435	7.72 U/mL	13.12 U/mL	5.40 U/mL	146.60 U/mL	1.89 U/mL
	60~90	1 766	7.77 U/mL	13.07 U/mL	5.30 U/mL	256.70 U/mL	2.56 U/mL
CEA	20~90	17 140	0.94 ng/mL	2.14 ng/mL	1.20 ng/mL	217.20 ng/mL	0.20 ng/mL
	20~<30	2 814	0.76 ng/mL	1.60 ng/mL	0.84 ng/mL	8.66 ng/mL	0.21 ng/mL
	30~<40	4 397	0.78 ng/mL	1.66 ng/mL	0.88 ng/mL	54.75 ng/mL	0.20 ng/mL
	40~<50	3 159	0.91 ng/mL	1.93 ng/mL	1.02 ng/mL	217.20 ng/mL	0.20 ng/mL
	50~<60	2 840	1.11 ng/mL	2.37 ng/mL	1.26 ng/mL	58.73 ng/mL	0.27 ng/mL
	60~90	3 930	1.51 ng/mL	3.23 ng/mL	1.72 ng/mL	53.23 ng/mL	0.33 ng/mL
CA125/CEA	20~90	10 403	5.30	15.62	10.32	798.43	0.18
	20~<30	1 560	8.60	21.89	13.29	798.43	1.90
	30~<40	2 709	8.33	20.64	12.31	797.76	1.42
	40~<50	1 973	6.59	17.21	10.62	291.48	0.37
	50~<60	2 411	4.15	9.50	5.35	169.50	0.18
	60~90	1 750	3.17	7.35	4.18	50.38	0.19

续表 2 离群值的剔除和参考区间的建立

指标	年龄(岁)	剔除后						
		<i>n</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅	<i>P</i> ₉₅	IQR	最大值	最小值
CA125	20~90	10 351	9.14 U/mL	16.74 U/mL	28.58 U/mL	7.60 U/mL	61.4 U/mL	4.44 U/mL
	20~<30	1 554	10.87 U/mL	19.60 U/mL	32.63 U/mL	8.73 U/mL	73.16 U/mL	7.02 U/mL
	30~<40	2 708	10.81 U/mL	19.62 U/mL	31.35 U/mL	8.81 U/mL	72.12 U/mL	5.39 U/mL
	40~<50	1 944	9.91 U/mL	17.86 U/mL	31.09 U/mL	7.95 U/mL	58.67 U/mL	5.05 U/mL
	50~<60	2 378	7.79 U/mL	13.04 U/mL	20.69 U/mL	5.25 U/mL	35.40 U/mL	4.18 U/mL
	60~90	1 720	7.88 U/mL	13.04 U/mL	20.54 U/mL	5.16 U/mL	33.25 U/mL	4.20 U/mL
CEA	20~90	16 945	0.95 ng/mL	2.13 ng/mL	3.89 ng/mL	1.18 ng/mL	8.48 ng/mL	0.32 ng/mL
	20~<30	2 796	0.76 ng/mL	1.60 ng/mL	2.58 ng/mL	0.84 ng/mL	4.76 ng/mL	0.26 ng/mL
	30~<40	4 361	0.78 ng/mL	1.65 ng/mL	2.60 ng/mL	0.87 ng/mL	4.88 ng/mL	0.26 ng/mL
	40~<50	3 123	0.92 ng/mL	1.93 ng/mL	3.11 ng/mL	1.01 ng/mL	6.24 ng/mL	0.33 ng/mL
	50~<60	2 808	1.12 ng/mL	2.34 ng/mL	3.96 ng/mL	1.22 ng/mL	8.60 ng/mL	0.42 ng/mL
	60~90	3 894	1.53 ng/mL	3.22 ng/mL	5.76 ng/mL	1.69 ng/mL	11.78 ng/mL	0.56 ng/mL
CA125/CEA	20~90	10 283	5.34	15.51	33.77	10.17	87.84	1.20
	20~<30	1 547	8.60	21.74	43.77	13.14	119.89	2.71
	30~<40	2 676	8.36	20.56	43.15	12.20	109.16	2.64
	40~<50	1 940	6.61	16.99	34.51	10.38	77.70	1.76
	50~<60	2 369	4.18	9.46	18.70	5.28	38.08	1.38
	60~90	1 727	3.17	7.30	13.72	4.13	22.89	1.31

注:不同年龄段的剔除后 *n* 值均由四分位间距法计算所得;20~90 岁的剔除后 *n* 值并不是各个年龄段剔除后 *n* 值的总和。



注:A 为 CA125 水平在各年龄段的分布;B 为 CEA 水平在各年龄段的分布;C 为 CA125/CEA 在各年龄段的分布。

图 1 CA125、CEA 和 CA125/CEA 在各年龄段的分布情况

2.4 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间的验证 筛选 2020 年 8 月的健康体检成年女性人群作为参考个体,各年龄段至少纳入 20 例,检测其 CA125、CEA 和 CA125/CEA 水平,若新建参考区间用于检测结果判读的符合率≥90%,则验证通过。因同时检测 CA125 和 CEA 人群较少,符合条件的只有 60 岁以上人群,因此 CA125/CEA 仅验证 60~90 岁人群。各年龄段 CA125、CEA 和 CA125/CEA 新建参考区间用于检测结果判读的符合率均在 90%以上,验证均通

过。见表 3。

表 3 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间的验证

指标	年龄(岁)	<i>P</i> ₉₅	<i>n</i>	正常(n)	异常(n)	符合率(%)
CA125	20~90	28.58 U/mL	1 202	1 141	61	94.93
	20~<40	32.00 U/mL	380	361	19	95.00
	40~<50	31.09 U/mL	254	238	16	93.70
	50~90	20.58 U/mL	568	535	33	94.19
CEA	20~90	3.89 ng/mL	2 227	2 005	222	90.03

续表 3 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间的验证						
指标	年龄 (岁)	P_{95}	n	正常 (n)	异常 (n)	符合率 (%)
	20~<30	2.58 ng/mL	151	142	9	94.04
	30~<40	2.60 ng/mL	360	341	19	94.72
	40~<50	3.11 ng/mL	301	283	18	94.02
	50~<60	3.96 ng/mL	381	356	25	93.44
	60~90	5.76 ng/mL	1 034	970	64	93.81
CA125/CEA	60~90	13.72	200	186	14	93.00

3 讨 论

生物参考区间是临床健康评估、解释检验结果的一个基本标准。只有可信的参考区间才能指导临床为患者做出正确诊断和治疗。但由于人群、饮食、地域和生活习惯等因素的影响,直接引用的参考区间可能不适合所有地区,因此建立适合本地区的生物参考区间是十分必要的。相关指南均建议选取合适参考个体获得参考值的方法(直接法)作为建立生物参考区间的标准方法^[12]。然而,由于直接法操作繁琐、耗时长且费用贵,难以推广,因此本研究采用间接法建立相应的参考区间^[13-14]。间接法建立参考区间是利用医院数据库中已有的数据建立参考区间,然而由于未通过调查问卷了解各参考人群的基本情况,导致医院数据库中也存在不符合筛选要求的数据,所以对数据进行剔除。间接法建立参考区间时认为足量的数据可优化建立的参考区间,因此本研究纳入了数据库中一年内进行健康体检女性人群的检测结果。利用此数据新建参考区间,并按照 WS/T 402-2012 文件^[15]要求对新建参考区间进行验证,若符合率大于 90%,则新建区间通过验证。

CA125 最常应用于临床卵巢癌的筛查和诊断。CEA 是一种常见的肿瘤标志物,在判断恶性肿瘤术后复发方面有十分重要的临床价值,常联合其他常见妇科肿瘤标志物对妇科疾病进行诊断。国内外有不少研究对 CA125 和 CEA 参考区间进行了探讨。赵瀛等^[5]的研究纳入 29 992 例健康女性体检者数据,发现<50 岁女性 CA125 水平基本保持稳定,>50 岁其水平则明显降低,与本研究结果一致。PARK 等^[16]的研究纳入了 2 254 例健康女性,计算得出健康女性 CA125 参考值上限为 38.3 U/mL,20~<30 岁为 39.4 U/mL,30~<40 岁为 41.1 U/mL,40~<50 岁为 35.3U/mL,≥50 岁为 27.8 U/mL,与本研究结果存在差异,原因可能与地域、检测系统、年龄段和人群等因素有关。吕园等^[17]利用南京及周边地区体检人群的数据,计算得到健康女性 CEA 参考值上限为 3.53 ng/mL,<40 岁为 2.73 ng/mL,40~<50 岁为

2.99 ng/mL,50~<60 岁为 3.45 ng/mL,60~<70 岁为 4.00 ng/mL,70~<80 岁为 4.80 ng/mL,≥80 岁为 5.29 ng/mL;庄严等^[18]建立了江苏兴化地区女性不同年龄段 CEA 的参考区间,健康女性 20~<40 岁 CEA 水平参考值上限为 2.75 ng/mL,40~<50 岁参考值上限为 3.21 ng/mL,50~<60 岁参考值上限为 3.55 ng/mL,≥60 岁参考值上限为 5.17 ng/mL,可见不同地区相同年龄段参考区间存在差异;因此,非常有必要建立适用本地区和医院的参考区间。

本研究得出健康成年女性的 CA125/CEA 在 20~<40 岁参考值上限为 43.77,40~<50 岁参考值上限为 34.51,50~<60 岁参考值上限为 18.70、60~90 岁参考值上限为 13.72。研究报道当 CA125/CEA>25.00 时,82% 的卵巢癌患者可被发现^[1]。KOBAYASHI 等^[2]研究报道 CA125/CEA 可以用来鉴别卵巢癌和结直肠癌,CA125/CEA>25.00 时,鉴别能力最高,特异度为 100%,灵敏度为 91%,总体检测准确率为 94%。STIEKEMA 等^[3]报道 CA125/CEA 被运用于卵巢癌和卵巢转移癌的鉴别诊断中,当 CA125/CEA 的临界值为 25.00 时,诊断灵敏度为 73%,特异度为 63%,而单独使用 CA125 鉴别诊断时,其灵敏度为 78%,特异度为 50%。CHOI 等^[4]发现术前 CA125/CEA 对于鉴别黏液性卵巢癌和其他上皮性卵巢癌有重要意义,CA125/CEA<90.7 时特异度较高,同时 CA125/CEA<90.7 可能是诊断卵巢癌,尤其是晚期卵巢癌的优良指标。但这些研究的临界值与本研究新建的参考区间差异较大,可能由于本研究 CA125/CEA 是作为鉴别是否致病的指标,而其他研究是鉴别卵巢癌与其他疾病的指标,也可能是存在年龄、地区等因素影响。

本研究显示,深圳市罗湖地区健康成年女性血清中 CA125 和 CEA 水平新建参考值上限分别是 28.58 U/mL 和 3.89 ng/mL,与原始参考值上限 35 U/mL 和 4.70 ng/mL 有明显差异。本研究中 CA125 水平参考值上限随着年龄的升高逐渐降低,CEA 水平参考值上限随着年龄升高逐渐升高;CA125 中 20~<50 岁女性参考值上限与原始参考值上限相比略微降低,50~90 岁女性参考值上限明显降低;CEA 中 20~<60 岁女性参考值上限与原始参考值上限相比降低,60~90 岁女性参考值上限升高。说明 CA125 和 CEA 水平与年龄有着密切的关系,这可能由于 20~<50 岁女性身体处于稳定状态,机体发育成熟,体内激素处于平衡状态,而 50~90 岁女性逐渐进入围绝经期或绝经状态,体内激素水平出现异常变化导致血清 CA125、CEA 水平发生变化。杨静静等^[19]对绝经前和绝经后健康女性进行对比研究发现,CA125

绝经后水平低于绝经前,差异有统计学意义($P < 0.05$),与 MOLINA 等^[20]和李秋荣等^[21]研究结果均一致;施俊柱等^[7]对 2 754 例健康女性按生理状态不同进行分组,发现围绝经期组 CA125 水平明显低于月经期组、孕期组和其他组。本课题组正在收集具有围绝经期状态、月经状态、年龄和激素等信息的人群数据,未来期望通过量化相关因素的权重,建立动态的参考区间。

综上所述,本研究采用间接法建立了不同年龄段健康成所女性的参考区间,并通过验证证明了其可行性,为深圳罗湖地区相关疾病的诊治提供数据支持。但 CA125/CEA 的参考区间因数据缺少而未在全年龄段人群中进行验证,后期可以通过采集更多数据量对其进行验证。

参考文献

- [1] SØRENSEN S S, MOSGAARD B J. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis[J]. Dan Med Bull, 2011, 58(11): 4331.
- [2] KOBAYASHI E, UEDA Y, MATSUZAKI S, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(11): 1902-1912.
- [3] STIEKEMA A, BOLDINGH Q J, KORSE C M, et al. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin[J]. Gynecologic oncology, 2015, 136(3): 562-566.
- [4] CHOI J H, SOHN G S, CHAY D B, et al. Preoperative serum levels of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen ratio can improve differentiation between mucinous ovarian carcinoma and other epithelial ovarian carcinomas[J]. Obstet Gynecol Sci, 2018, 61(3): 344-351.
- [5] 赵瀛, 沈隽霏, 吴文浩, 等. LMS 方法评估女性中糖类抗原 125 参考区间的年龄适用性[J]. 中国临床医学, 2017, 24(6): 954-957.
- [6] LU J, ZHENG Z P, ZHANG Q, et al. Measurement of HE 4 and CA125 and establishment of reference intervals for the ROMA index in the sera of pregnant women[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(5): e22368.
- [7] 施俊柱, 刘爱胜, 陈荣贵, 等. 深圳龙华新区健康成年女性人群 CA125, CA153 参考区间的建立[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(2): 139-141.

- [8] 秦绪珍, 刘挺, 张瑞丽, 等. 血清 AFP、CEA、CA125 和 SC-CAg 参考范围研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(4): 326-329.
- [9] 黄超宇, 陈毅, 韦德俊, 等. 柳州地区成人血清 CEA、AFP 水平分析[J]. 名医, 2019, 10(9): 124-126.
- [10] 李运明, 封宗超, 李小凯, 等. Box-Cox 变换及其在 SPSS 软件中的实现[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(5): 569-571.
- [11] 沈隽霏, 宋斌斌, 潘柏申. 间接法建立生物参考区间[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 391-396.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition: EP28-A3c [S]. Wayne, PA, USA: CISO, 2010.
- [13] 刘晓文, 沈隽霏, 吴文浩, 等. 采用间接法建立上海地区游离甲状腺素和促甲状腺激素参考区间[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(5): 380-383.
- [14] 赵立悦, 叶贵诚, 袁春雷, 等. 运用实验室数据建立中山地区孕妇 TSH 的参考区间[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 184-188.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2012 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [16] PARK Y J, KIM Y J, LEE E Y, et al. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2012, 130(5): 1136-1144.
- [17] 吕园, 俞杨, 瞿卫, 等. 南京及周边地区体检人群 AFP 和 CEA 参考范围的建立[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(11): 1849-1852.
- [18] 庄严, 王朝晖, 王启茹, 等. 江苏兴化地区血清肿瘤标志物 CEA、AFP、CA125 微粒子酶促化学发光法检测的参考区间研究[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(10): 9-15.
- [19] 杨静静, 黄猛, 杨佳锦, 等. 健康女性血清 HE4 和 CA125 水平及 ROMA 值的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2129-2130.
- [20] MOLINA R, ESCUDERO J M, AUGÉ J M, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases [J]. Tumour Biol, 2011, 32(6): 1087-1095.
- [21] 李秋荣, 李建军. 健康女性绝经前后血清 HE4、CA125 及 ROMA 参考值调查[J]. 河南医学研究, 2015, 24(3): 84-85.

(收稿日期: 2021-05-05 修回日期: 2021-11-09)