

电化学发光肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA12-5 的生物参考区间适用性验证

黄雪珍, 隋洪, 尹志军(广东省中山市小榄人民医院 528415)

【摘要】目的 验证德国罗氏 Cobase 601 电化学发光检测系统的项目(CEA、CA19-9、CA12-5)生物参考区间,为临床提供更准确的检验信息。**方法** 根据 NCCLS C28-A2 指引按不同年龄段及性别比例选取合格的健康参考个体 30 名,在已经通过性能验证的 Cobase 601 分析仪上检测标本肿瘤标志物项目,对结果进行分析统计,计算比率(r =检测值在引用参考区间的参考个体数/总的参考个体数)。**结果** 电化学发光项目(CEA、CA19-9、CA12-5)比率分别为 100.0%、93.3%、96.7%,所验证项目 $r \geq 90\%$,验证通过。**结论** 厂家提供的肿瘤标志物生物参考区间适用于该实验室。

【关键词】 性能验证; 肿瘤标志物; 生物参考区间; 比率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.06.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)06-0661-02

Applicability validation on biological reference interval of electrochemical luminescence tumor markers CEA, CA19-9, CA12-5 HUANG Xue-zhen, SUI Hong, YIN Zhi-jun (Xiaolan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528415, China)

【Abstract】Objective To validate the biological reference interval of electrochemical luminescence (ECL) tumor markers CEA, CA19-9, CA12-5 detected by the Germany Roche Cobase 601 electrochemical luminescence detecting system to provide more accurate detection information for clinic. **Methods** According to the NCCLS C28-A2 guidelines to different age and sex ratios, 30 qualified reference individuals were selected and detected the tumor markers by the Cobase 601 analyzer got through with the performance validation. The results were conducted the statistic analysis and calculated the ratio(r =detection values in the reference interval reference individual number/total reference number of individuals). **Results** ECL items(CEA, CA19-9, CA12-5) ratios were 100.0%, 93.3% and 96.7%. The validation items had the ratios $\geq 90\%$ and all were validated. **Conclusion** The tumor markers biological reference interval provided by the manufacturers is suitable for this laboratory.

【Key words】 performance verification; tumor markers; biological reference interval; ratio

随着医疗市场及 ISO15189 实验室认可工作的常规化,迫使越来越多的检验科必须按特定准则建立规范化的质量管理体系。本实验室引进了德国罗氏 Cobase 601 电化学发光检测系统,虽然罗氏是封闭检测系统,厂家提供的肿瘤标志物生物参考区间是厂家采用欧洲人群建立,如果直接引用其生物参考区间作中国人群的临床诊断标准,可能会造成误诊或漏诊,因此必须要验证其提供的生物参考区间^[1-2]。本研究参考美国临床实验室标准化协会(CLSI)C28-A2 文件推荐方法,设定验证方案,验证本实验室电化学发光肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、CA19-9、CA12-5 项目生物参考区间的适用性,可为临床提供更准确的检验信息。

1 资料和方法

1.1 标本来源 选取 2009 年 8 月到 2011 年 2 月到本院体检中心体检者 30 名,年龄 20~30 岁 5 名;31~40 岁 10 名;41~50 岁 9 名;51~60 岁 5 名;60 岁以上 1 名。入选标准^[3-4]:(1)没有任何影响检测结果的生理指征;(2)未服用任何药物并空腹;发育、精神正常,无心血管、肺、肾等器质性疾患;(3)3 个月内无输血史和手术史;(4)妇女不在月经期、妊娠期、哺乳期;无酗酒史),并按不同年龄段及性别比例。入选者均填写“知情同意书”和“健康参考个体资料调查表”。

1.2 仪器和试剂 Roche Cobase 601 全自动电化学发光分析仪;Roche 原装配套试剂及定标液(CEA、CA19-9、CA12-5),血清基质复合质控血清。

1.3 方法 对 Cobase 601 分析仪进行性能验证(包括不精密度、不准确度、灵敏度、可报告范围、最大稀释倍数、干扰试验),由于 Cobase 601 分析仪配套的试剂、标准品和质控品具有溯源性,不精密度应小于或等于厂家提供的 CV%;不准确度偏倚、灵敏度、可报告范围、最大稀释倍数、干扰试验应在厂家允许范围内。不精密度验证^[5-7]:选择配套两个水平的质控品进行测定并与试剂厂商提供的批内、批间、日间及总变异进行比较,不准确度验证,以罗氏配套的通用质控品连续检测 5 次,计算其均值,以试剂厂家提供靶值作为参考值,计算各项目偏倚;分析灵敏度,用配套稀释液作为空白样。空白样品批内重复测定 10 次,记录每次检测的检测值。取 99.7%的可信限,空白样品浓度+35 所对应的量即为 LLD;干扰试验 使用 Sysmex 公司提供干扰标准物质 A-PLUS,用正常混合血浆按照试剂说明书要求将其配置成一定梯度个不同干扰物浓度比例的检测物检测,计算各项目偏离值。在已经通过性能验证的 Cobase 601 分析仪上检测标本肿瘤标志物项目,并同时做室内质控,对结果进行分析统计,计算比率(r =检测值在引用参考区间的参考个体数/总的参考个体数)。 $r \geq 90\%$,验证结果可以接受,说明检验科可以引用该生物参考区间,若 $r < 90\%$,需重新选择参考个体,若结果仍然 $r < 90\%$,分析查找原因,检查所选择参考人群与厂家是否有同质性,考虑进行参考区间的建立。

2 结果

Cobase 601 分析仪各项性能验证均符合厂家提供的允许范

围,见表 1、2。健康参考个体检测结果,CEA 所有结果均在厂家提供参考区间内,CA12-5、CA19-9 分别是 96.7%、93.3%。

表 1 Cobase 601 分析仪性能验证结果

肿瘤标志物	不精密度 CV(%)	不准确度偏倚(%)	灵敏度	可报告范围	最大稀释倍数	干扰试验
CA12-5	2.5	7.00	0.6	0.6~21 610	1:5	符合
CA19-9	3.8	7.03	0.6	0.6~9 621.5	1:10	符合
CEA	2.2	6.99	0.2	0.2~4 837	1:50	符合

表 2 健康参考个体检测结果

肿瘤标志物	厂家提供参考区间(U/mL)	符合人数	比率(%)
CA12-5	<35	29	96.7
CA19-9	<27	28	93.3
CEA	<6.5	30	100.0

3 讨 论

鉴于检验科提供检验项目可靠的生物参考区间,才能使临床对健康普查者的检验结果作出判断,对患者检验结果有大致的了解,因此获得检验项目可靠的生物参考区间是实验室的重要任务,根据 CLSIC28-A2 要求,在将一项新的实验引入到常规临床使用之前,必须要建立它的参考区间,而自建生物参考区间有一定难度,于大多数实验室既不可能也没有必要建立自己的参考区间。建议采用两种更为简单的方法:转换和验证已经建立的参考区间,生物参考区间的验证必须在稳定、准确检测系统/方法上进行,避免由于检测误差造成验证结果的机遇性符合和不符合^[8]。对于需要建立参考区间的分析物,所使用的分析方法最好是具有溯源性的检测方法。在对标本进行分析之前,需要对检测系统进行正确性验证^[9]。本实验室引进的德国罗氏 Cobase 601 电化学发光检测系统,虽然是封闭检测系统,仍须先进行性能验证。作者首先对检测系统不精密度小于或等于厂家提供的 CV%;不准确度偏倚、灵敏度、可报告范围、最大稀释倍数、干扰试验应在厂家允许范围内各项性能验证均符合厂家提供的允许范围,检测系统性能稳定、准确。

由于罗氏 Cobase 601 电化学发光检测系统是封闭检测系统,并非检测结果有溯源性,只需验证厂家提供的允许范围,本实验参考 NCCLS-C28-A2 文件推荐方法,设定验证方案,指南要求验证已建立的参考区间是否符合服务人群,至少需要 20 个能代表所采用实室健康人群的个体来确定参考值。20 个参考数值里有不超过 2 个(10%)落到已经建立的参考区间以外,

该实验室就可以采用此参考区间。本研究选择 30 人份检测,健康参考个体检测结果表明:CA12-5、CA19-9、CEA 比率分别为 96.7%、93.3%、100.0%,符合指南要求。

综上所述,罗氏 Cobase 601 电化学发光检测系统通过各项性能验证试验,CA12-5、CA19-9、CEA 项目参考区间验证亦符合要求,厂商提供的参考区间适合本实验室。

参考文献

[1] NCCLS. C28-A2. How to define and refernce intervals in the clinical laboratory[M]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2000.

[2] 杨振华. 临床(医学)实验室质量管理——ISO15189[J]. 临床检验杂志,2002,20(8):2079-2084.

[3] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 2 版. 上海:上海科学技术文献出版社,2007:4.

[4] 曾洁. 参考区间研究现状概述[J]. 中华检验医学杂志, 2010,33(6):570-573.

[5] 高中芳,张建荣,郭小龙. 肿瘤标志物正确度验证及评价[J]. 中国血液流变学杂志,2011,21(1):166-167.

[6] 安有芳,张璐雯,陈艳,等. 化学发光法检测胃癌患者血清肿瘤标志物[J]. 医学信息:中旬刊,2010,5(6):1344-1345.

[7] 潘桂梅. 电化学发光法检测胃癌患者血清标志物的临床意义[J]. 黑龙江医学,2008,32(7):506-507.

[8] 陈桂山. 临床生化检验项目生物参考区间适用性探讨[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(2):170-174.

[9] 钟堃. 临床检验参考区间的转换和验证[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(4):140-143.

(收稿日期:2012-08-31 修回日期:2013-01-08)

(上接第 660 页)

艾滋病性病,2011,17(1):22-24.

[3] 袁丹,魏东兵,余佳,等. 四川省 63 例 HIV 抗体检测结果不确定者的追踪分析[J]. 预防医学情报杂志,2009,25(6):402-404.

[4] 李楠,缪礼锋. WB 带型分析对 HIV 感染期和 AIDS 期的诊断意义[J]. 疾病控制杂志,2005,9(4):376-377.

[5] 郑晓虹,张玮,潘启超,等. 免疫印迹法试验出现 gp160 和 p24 带型与 HIV-1 感染关系的探讨[J]. 上海预防医学, 2007,19(7):334-336.

[6] 夏建晖,柳忠泉,郑敏娜,等. HIV 抗体不确定样品的鉴别策略研究[J]. 热带医学杂志,2010,10(11):1293-1295.

[7] 黑发欣,张启云,孙伟东,等. 病毒载量检测有助于排除人免疫缺陷病毒抗体可疑结果中的非感染者[J]. 中华预防医学杂志,2008,42(1):43-46.

[8] 王海燕,杨晓莉,王莉,等. HIV 抗体不确定标本的鉴别诊断研究[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(14):1900-1903.

[9] 余枫华,韩福郎,阮冈,等. 45 例 HIV 抗体不确定结果的人群跟踪观察和分析[J]. 公共卫生与预防医学,2009,20(3):30-32.

(收稿日期:2012-09-09 修回日期:2012-12-26)