

# 两种化学发光检测系统对糖链抗原 19-9 测定结果的 可比性研究

彭又生, 陈伟彦, 李健雄 (广东省江门市中心医院 529070)

**【摘要】** 目的 探讨 2 种化学发光检测系统(A: Cobas e 411, B: Beckman Dxi800)测定血清糖链抗原(CA)19-9 结果的可比性。方法 按照 EP9-A2 方案, 收集江门市中心医院 2013 年 7 月 8~18 日检测 CA19-9 的新鲜血清, 取 40 份不同浓度新鲜患者血清在 2 种化学发光检测系统上进行 CA19-9 检测, 对结果进行统计分析。以 A 系统为基准系统对 B 系统作临床可接受性能评价。结果 2 种系统检测结果经秩和检验差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。B 系统与 A 系统相关回归方程为  $Y_B = 1.0812X_A - 4.8484$ ,  $r^2 = 0.9622$ 。CA19-9 在给定结果 25 U/mL 和 250 U/mL 处, B 系统相对偏倚为 11.28% 和 6.00%。以 CA19-9 生物学变异的最佳允许总误差 22.1% 为标准, 临床全部可接受。结论 使用 Cobas e 411 检测系统和 Beckman Dxi800 检测系统对 CA19-9 测定结果具有可比性。

**【关键词】** 糖链抗原 19-9; 化学发光测定法; 检测系统; 比对研究

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0613-03

**Comparative study on two chemiluminescence immunoassay systems in detecting carbohydrate antigen 19-9** PENG You-sheng, CHEN Wei-yan, LI Jian-xiong (Department of Clinical Laboratory, the Jiangmen Centre Hospital, Jiangmen, Guangdong 529070, China)

**【Abstract】** Objective To compare the results carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) determined by two different chemiluminescence immunoassay (CLIA) systems (A: Cobas 411, B: Beckman Dxi800). Methods Referring to the EP9-A2 document, 40 serum samples from different patients were collected and CA19-9 levels were tested by the 2 different CLIA systems respectively. The collected data were processed by statistical analysis. A system was use as standard system to evaluate the acceptability of B system. Results There were no significant different between two different CLIA systems in rank sum test ( $P > 0.05$ ). Linear regression equations that B system for A system were  $Y_B = 1.0812X_A - 4.8484$ ,  $r^2 = 0.9622$ . In Specified concentration 25 U/mL and 250 U/mL of CA19-9, B relative bias is 11.28% and 6.00%. By CA19-9 biological variation in the best total allowable error (TEa) 22.1% for the standard. System B was completely acceptable. Conclusion There is comparability of two CLIA systems in the evaluation of clinical acceptability of CA19-9 and the difference between them is acceptable.

**【Key words】** carbohydrate antigen 19-9; chemiluminescence immunoassay; determination system; comparability study

20 世纪 80 年代, 专家利用杂交瘤技术获得了能识别肿瘤特异性大分子糖蛋白抗原(CA), 并研制了单克隆抗体识别系统。CA19-9 抗原决定簇是唾液酸化 II 型乳酸岩藻糖, 对于胰腺癌等消化道肿瘤有重要的临床意义<sup>[1]</sup>。目前, 常用于 CA19-9 检测的方法有酶标记法、放射免疫法以及化学发光法, 因化学发光法检测 CA19-9 具有高度敏感性和特异性在临床广泛应用。由于不同厂商的检测系统采用不同的检测方法, 所使用的发光底物也不同, 这就可能造成同一样品在不同系统检测时结果不一致, 给临床疾病的诊断及预后判断带来不便<sup>[2]</sup>。因此, 本研究对本科室 2 种常用的 CA19-9 检测系统的检测结果进行比较, 确定其相关性。

## 1 材料与方法

**1.1 标本来源** 按美国临床实验室标准化委员会(NCCLS) EP9-A2 文件制备标本, 收集江门市中心医院 2013 年 7 月 8~18 日检测 CA19-9 的新鲜血清, 并从中抽取 40 份(低值 10 份,

中值 20 份, 高值 10 份)作为检测标本。

**1.2 仪器与试剂** Cobas e 411 电化学发光仪、Beckman Dxi800 化学发光仪, 试剂和校准物均用其各自配套产品。Cobas e CA19-9 试剂批号为 17078504; Cobas e CA19-9 校准物批号为 16877201。Beckman CA19-9 试剂批号为 230437; Beckman CA19-9 校准物批号为 219439。Cobas e 411 发光系统用 A 系统代表; Beckman Dxi800 发光系统用 B 系统代表。

## 1.3 方法

**1.3.1** 取高低两个浓度的 BIO-RAD 质控物在两种化学发光检测仪器上分别进行检测, 每份标本连续测定 20 次, 计算批内变异系数(CV)值, 每日测定 1 次, 连续测定 20 d, 计算批间 CV 值。

**1.3.2** 用配套定标液对所检测的项目进行定标, 同时做好质控, 按 EP9-A2 将收集标本分别在 2 台分析仪上及时进行检测。

**1.3.3 计算方法间的系统误差**,根据临床使用要求,以 CA19-9 生物学变异确定的最佳允许总误差 ( $TEa$ ) 22.1% 为标准<sup>[3]</sup>,计算 B 系统和 A 系统之间的系统误差即预期偏倚 ( $SE$ ) 和相对偏倚 ( $SE\%$ ),在 CA19-9 参考值上限 25 U/mL 和 250 U/mL (CA19-9 目前无医学决定浓度) ( $X_c$ ) 代入回归方程,计算  $Y$  与  $X$  之间的系统误差及预期偏倚 ( $SE$ )。  $SE = |Y - X|$ ;  $SE\% = (SE/X_c) \times 100\%$ 。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS19.0 统计学软件对 2 种检测系统相互间的差异作秩和检验,采用 Wilcoxon 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。用 Excel2003 做离群值检验。以 A 系统作为基准系统,另外 B 系统与之做相关回归分析,计算线性回归方程  $Y_B = aX_A + b$ 。

**2 结果**

**2.1 两种系统重复性试验的结果** A、B 分析系统低值批内 CV 分别为 4.74% 和 4.75%; 高值批内 CV 分别为 4.33% 和 5.16%。A、B 分析系统低值批间 CV 分别为 4.87% 和 5.74%, 高值批间 CV 分别为 4.42% 和 6.02%。两系统精密度良好,适合进行可比性研究。具体结果见表 1。

表 1 A、B 两种分析系统质控物测定结果

检测系统 质控批号	CA19-9 ( $\bar{x} \pm s, U/mL$ )	批内 CV (%)	CA19-9 ( $\bar{x} \pm s, U/mL$ )	批间 CV (%)
低值 A(54541)	28.61 ± 1.36	4.74	28.94 ± 1.41	4.87
B(54541)	30.97 ± 1.47	4.75	31.50 ± 1.78	5.74
高值 A(54542)	69.22 ± 3.00	4.33	68.36 ± 3.19	4.42
B(54542)	80.72 ± 4.16	5.16	81.79 ± 4.92	6.02

**2.2 秩和检验结果** A 与 B 系统 Wilcoxon 检验差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两种分析系统 CA19-9 血清测定结果

检测系统	n	CA19-9 (U/mL) [中位数(范围)]
A 系统	40	36.25 (8.13~383.95)
B 系统	40	31.48 (5.70~356.30)

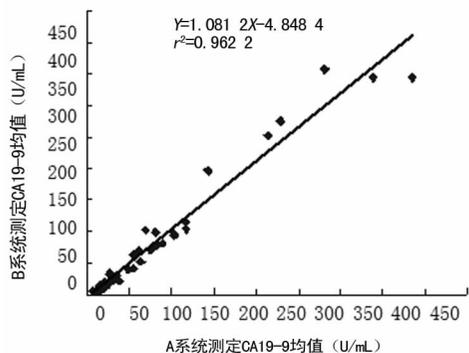


图 1 A 和 B 系统测定血清 CA19-9 结果的相关性

**2.3 两种检测系统的相关性** 用 Excel2003 计算离群值检验合格后(实验时有一组间离群值,计算时删除该值,补测一本本),以 A 系统作为基准系统,B 系统与 A 系统相关回归方程为  $Y_B = 1.0812X_A - 4.8484$ ,  $r^2 = 0.9622$ 。  $r^2 > 0.95$ ,说明回

归统计的斜率和截距可靠,可以估计不同检测系统间的系统误差。见图 1。

**2.4 各发光检测系统临床可接受性能评价** 以 A 系统作为基准系统,在 CA19-9 在测定浓度为 25 U/mL 和 250 U/mL 处,对 B 系统和 A 系统之间的  $SE$  和  $SE\%$  进行计算。以是否小于 CA19-9 生物学变异确定的最佳的  $TEa$  22.1% 为标准,临床可接受性性能评价为可接受,见表 3。

表 3 2 种检测系统的临床可接受性能评价 (A 系统作为基准系统)

CA19-9 给定值 (U/mL)	B 系统 SE (U/mL)	B 系统 SE% (%)	B 系统 临床评价
CA19-9(25)	2.82	11.28	接受
CA19-9(250)	15.45	6.00	接受

**3 讨论**

CA19-9 抗原决定簇是唾液酸化 II 型乳酸岩藻糖,是肿瘤细胞神经节苷脂。CA19-9 的特异单抗 1116NS99 是 1981 年从大肠腺癌系和免疫鼠杂交瘤产物分离而来,相对分子质量  $210 \times 10^3$ 。CA19-9 升高见于胰腺癌、肝胆系癌、胃癌、结直肠癌、慢性胰腺炎、糖尿病等疾病<sup>[4]</sup>。CA19-9 的检测方法有放射免疫分析、酶免疫分析和化学发光免疫分析等多种方法。同一实验室有时会用不同检测系统进行相同检验项目的检测,但结果是否具有可比性需要进行研究。本文按照美国临床实验室标准化委员会 (NCCLS) EP9-A2 文件要求,对 2 种全自动免疫分析仪检测结果进行比对。2 种系统重复性实验的结果显示,精密度均处于理想水平,可保证结果的可靠性。40 例新鲜血清比对结果显示,不同检测系统血清 CA19-9 检测值的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ,  $r^2 > 0.95$ ),说明这 2 种系统检测的 CA19-9 结果相关性好,以 CA19-9 生物学变异确定的  $TEa$  22.1% 为标准,符合临床可接受性能评价。

虽然以生物学变异为标准通过了临床可接受性能评价,但是 CA19-9 方法间  $SE\%$  较大,本次实验中出现一组间离群值。因 CA19-9 属于既无参考测量程序又无参考物的项目,方法学状况复杂多样,系统间 CV 较大。Reinaur 等<sup>[5]</sup>报道的室间质评结果中显示,CA 系列项目的中位数组间 CV 相对于其他肿瘤标志项目大。导致 CA19-9 测定方法和仪器系统检测结果差异的原因主要有两方面:其一,每家公司通常使用自己开发的特异性抗体和方法<sup>[6-7]</sup>,抗体的特异性和亲和性不同,原理也不相同。Cobas e 411 采用三联吡啶钨为底物的电化学发光,Beckman Dxi800 采用碱性磷酸酶为底物的化学发光。其二,不同公司使用不同的校准物,校准物赋值方法和过程不同,由于生产厂商各自选择了自己的“候选参考方法”和“参考物”。如 Roche 公司的 CA 系列根据其“Enzymun-Tes”进行标准化,后者又溯源至 Fujirebio 公司的 RIA 方法<sup>[7]</sup>。此外,对本次试验中一组间离群值进行追踪分析,排除偶然误差和系统误差引起,应是免疫反应的特异性有局限所引起。肿瘤患者体内其他高浓度 CA 可能会产生交叉反应,不同试抗体中其抗原结合位点特异性识别能力的高低,以及患者体内存在嗜异性抗体可竞争性结合 CA19-9,而不同检测系统排除上述干扰的能力差异

也较大,这些原因都可能导致测定值的差异和离群值出现<sup>[8]</sup>。张江涛等<sup>[9]</sup>认为,肿瘤标志物评价项目大于 80% 的方法和仪器系统中位数之间无可比性,并且 CV 较大,参考各项目质量指标,不能实现结果可比,但贝克曼系统与罗氏系统间中位数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本文检测结果与其报道基本相符。建立标准化的免疫检测系统,需要科研工作者的努力。由于科技的进步,方法内的精密度已经很高<sup>[10]</sup>,如果能溯源至同一方法,方法间的可比性就会达到新的水平。

总之,本次研究结果显示,以 CA19-9 生物学变异确定的 TEa 22.1% 为标准,Cobas e 411 检测系统和 Beckman Dxi800 检测系统 CA19-9 测定结果临床可接受性能评价具有可比性。

参考文献

[1] 陈寿云,王树胜,陈炳辉. 两种肿瘤标志物联合测定对胰腺癌的诊断价值[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册,2005,26(1):6-7.  
 [2] 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,2003:37-38.  
 [3] 王治国. 临床经验方法确认与性能验证[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:404.  
 [4] 周新,府伟灵. 临床生物化学与检验[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2007:423.  
 [5] Reinauer H, Wood WG. External quality assessment of tumour marker analysis: state of the art and consequences for estimating diagnostic sensitivity and specificity[J].

Ger Med Sci,2005,30(3):12-15.

[6] Stieber P, Molina R, Gion M, et al. Alternative antibody for the detection of CA19-9 antigen; a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access GI Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay System. [J]. Clin Chem Lab Med,2008,46(5):600-611.  
 [7] Holdenrieder S, Molina R, Gion M, et al. Alternative antibody for the detection of CA125 antigen; a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the access OV monitor assay on the UniCel Dxl 800 immunoassay system[J]. Clin Chem Lab Med,2008,46(5):588-599.  
 [8] 颜威,张巧娣,谢而付. 3 种化学发光检测系统测定血清糖链抗原 125 的比较[J]. 检验医学与临床,2012,9(18):2338-2339.  
 [9] 张江涛,张传宝,马嵘,等. 全国肿瘤标志检测室间质量评价和方法可比性分析[J]. 中华医学杂志,2010,90(14):993-997.  
 [10] 徐克,池胜英,张东矗,等. 三种化学发光系统测定 AFP 和 CA125 结果可比性研究[J]. 检验医学,2009,24(2):120-123.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2013-11-19)

(上接第 612 页)

合并低钠血症 76 例临床分析[J]. 中国保健营养:下旬刊,2012,22(11):4434-4435.  
 [3] Jones M, Schenkel B, Just J, et al. Epoetin alfa improves quality of Life in patients with Cancer: results of meta-analysis[J]. Cancer,2004,101(8):1720-1732.  
 [4] 李秀丽. 肝硬化腹水并低钠血症的临床治疗分析[J]. 中国实用医药,2012,7(2):46-47.  
 [5] 李先慧,赵波. 肝硬化腹水合并低钠血症临床分析[J]. 航空航天医学杂志,2011,22(6):658-659.  
 [6] 赵明志. 肝硬化失代偿期合并低钠血症 98 例临床分析[J]. 中国医药科学,2012,2(2):66.  
 [7] Bruera E, Valero V, Driver L, et al. Patient-controlled methylphenidate for Cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Clin Oncol,2006,24(13):2073-2078.  
 [8] 张晓峰,刘士敬,史文丽,等. 肝硬化患者肝功能 Child-Pugh 分级与乏力评分的相关性分析[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(4):305-307.  
 [9] 岳峰,刘婕,沈敦. 肝硬化 Child-Pugh 肝功能分级与电解

质紊乱的关系[J]. 中国误诊学杂志,2003,3(2):187-188.  
 [10] 高倩. 托伐普坦片治疗低钠血症的效果及安全性观察[J]. 实用医药杂志,2011,5(5):387-389.  
 [11] Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum Sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis[J]. Liver Int,2007,27(4):498-506.  
 [12] 张迎春,宋霆. 失代偿期肝硬化合并低钠血症 108 例临床分析[J]. 肝脏,2011,16(4):354-355.  
 [13] Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al. Fatigue and psychological distress--exploring the relationship in women treated for breast Cancer[J]. Eur J Cancer,2004,40(11):1689-1695.  
 [14] Jalan R, Hayes PC. Sodium handling in patients with well compensated cirrhosis is dependent on the severity of liver disease and portal pressure[J]. Gut,2000,46(4):527-533.

(收稿日期:2013-10-14 修回日期:2013-11-24)