

- feron release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 3-20.
- [7] YU J, WANG Z J, CHEN L H, et al. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(4): 494-499.
- [8] VIDHATE M R, SINGH M K, GARG R K, et al. Diagnostic and prognostic value of *Mycobacterium tuberculosis* complex specific interferon gamma release assay in patients with tuberculous meningitis [J]. J Infect, 2011, 62(5): 400-403.
- [9] LIU Q, GAO Y, ZHANG B, et al. Cytokine profiles in cerebrospinal fluid of patients with meningitis at a tertiary general hospital in China[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018, 19(8): 1-9.
- [10] 汪春雷, 张道福, 孙金龙. 脑脊液腺苷脱氨酶、白介素 23 联合检测在结核性脑膜炎相关疾病诊断中的临床价值[J]. 中国基层医药, 2017, 24(3): 435-438.
- [11] ZHANG J, ZHENG L, ZHU D, et al. Olymorphisms in the interleukin 18 receptor 1 gene and tuberculosis susceptibility among Chinese[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110734.
- [12] 杜一琴, 刘忠达. 结核性脑膜炎脑脊液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-18 表达关系的研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(14): 76-78.
- [13] CLIFFORD V, TEBRUEQQE M, ZUFFEREY C, et al. Cytokine biomarkers for the diagnosis of tuberculosis infection and disease in adults in a low prevalence setting [J]. Tuberculosis, 2019, 114(1): 91-102.
- [14] 赵玉, 刘玉祥, 李倩, 等. ESAT-6、IFN- γ 、IL-10 联合 ADA 检测在结核性脑膜炎早期诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 197-198.
- [15] HUSSIEN M M, ALI-ELDIN F A, ADEL L A, et al. Assessment of the diagnostic and prognostic role of cerebrospinal fluid interleukin-8 level in adult patients with meningitis[J]. J Egypt Soc Parasito, 2016, 46(2): 361-366.
- [16] 马江涛, 吴文苑, 张立军, 等. ESAT-6、IL-8 和 IFN- γ 在结核性脑膜炎早期诊断中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(14): 2027-2028.
- [17] MISRAA U K, KALITAA J, SRIVASTAVA R, et al. A study of cytokines in tuberculous meningitis: clinical and MRI correlation[J]. Neurosci Lett, 2010, 483(1): 6-10.
- [18] 黄金菊. CNSI 患者脑脊液中 CRP、IL-6 及 IFN- γ 的表达及临床意义[J]. 湖南师范大学学报, 2017, 14(4): 106-109.
- [19] ROHLWINK U K, MAUFF K, WILKINSON K A, et al. Biomarkers of cerebral injury and inflammation in pediatric tuberculous meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(8): 1298-1307.
- [20] ZHANG C X, ZHANG D J, WANG Y L, et al. Expression level of NSE, S100B and NPY in children with acute miliary phthisis and secondary tubercular meningitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(8): 1474-1478.
- [21] 师宁, 高晓嵘, 高亚军, 等. 中枢神经系统感染患者的病原菌分布特征及其外周血细胞因子对预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3963-3965.
- [22] WANG Y, LI H, BAO H, et al. Auxiliary diagnostic value of monocyte chemoattractant protein-1 of whole blood in active tuberculosis. [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 8(6): 9454-9461.
- [23] 谭燕. 中枢神经系统感染患者脑脊液和血清中 MMP-2、MMP-9、MCP-1 表达的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(4): 424-428.
- [24] MAJEED S, SINGH P, SHARMA N, et al. Title: role of matrix metalloproteinase-9 in progression of tuberculous meningitis: a pilot study in patients at different stages of the disease[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 722-728.
- [25] YANG Q, CAI Y, ZHAO W, et al. IP-10 and MIG are compartmentalized at the site of disease during pleural and meningeal tuberculosis and are decreased after anti-tuberculosis treatment[J]. Clin Vaccine Immunol, 2014, 21(12): 1635-1638.
- [26] 王丽豪, 刘忠华, 顾谨, 等. 结核性脑膜炎诊断性细胞因子的筛选[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(3): 168-173.
- 综 述 • DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 16. 044

(收稿日期: 2019-01-24 修回日期: 2019-04-23)

性激素检测影响因素的研究进展

张 姝¹综述, 陈学东^{2△}审校

1. 广州阳普医疗科技股份有限公司, 广东广州 510530; 2. 南方医科大学珠江医院
检验医学部, 广东广州 510280

关键词: 性激素; 临床检测; 标本采集处理; 检测干扰

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)16-2412-04

血液中的性激素水平对评价生育功能及诊断不孕症^[1-2]、性早熟^[3]等疾病有重要意义。目前临床上

性激素检测项目主要有促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、睾酮(T)、催乳

素(PRL)等^[4]。性激素检测的影响因素较多,检测结果的准确性影响临床诊断,因此一直深受临床检验人员的关注。目前已有较多研究针对性激素检测的影响因素进行了分析,总结这些影响因素将有助于更好地控制临床检验质量,使检验结果更可靠。本文将从生理因素、标本采集及处理因素、检测方法及干扰因素 3 个方面对性激素检测的影响因素进行总结。

1 生理因素

由生理因素引起的性激素水平改变是导致性激素检测结果变化的主要原因,其中一些生理因素也是临床检测建立参考范围的基础。

1.1 年龄及性别 年龄及性别是性激素分泌的重要因素。男性的性激素以 T 为主,血清 T 水平在青春期内上升,20~30 岁达到高峰,此后随年龄增加而逐渐下降^[5]。女性的性激素以雌激素、孕激素为主,其水平随青春期卵巢发育逐渐增加,约 30 岁达到高峰后逐渐下降,更年期后明显下降^[6]。

1.2 月经周期、妊娠期及更年期 成年女性的性激素水平在月经周期、妊娠期及更年期等特定生理阶段有明显变化。E₂、FSH、LH 和 P 从月经后 6、7 d 开始明显升高,E₂ 约在月经后 13 d(排卵期前)达到峰值,P 随排卵开始继续升高,至黄体期达到峰值再逐渐降低至下次月经开始;妊娠时胎盘会持续产生 E₂、P 等,但由于血容量增加而可能使性激素水平相对下降;女性更年期各性激素变化明显,更年期初期 FSH 暂时性升高,E₂、T 等在更年期前后明显下降,绝经 3~5 年后各激素水平趋于相对稳定^[6]。

1.3 昼夜节律 健康成年男性的 T 分泌呈明显的昼夜节律,早晨达到峰值,傍晚下降至低谷,老年男性 T 水平较低且昼夜节律较平缓。因此,对男性性腺功能衰退的筛查应在早晨取样^[7]。女性 E₂ 在清晨出现峰值,月经期间峰值出现稍晚^[8]。采血时间对性激素参考范围制订有较大影响。

1.4 生理或心理状态 人体在健康平静状态下,性激素会维持在相对稳定的水平。紧张、激动、剧烈呼吸等均可导致性激素分泌量改变。运动造成体液大量丢失时可导致其水平相对升高。睡眠、寒冷状态时性激素的基础分泌水平较低^[6],睡眠不足^[9]、长期的生理或心理压力也会影响其分泌水平^[10]。

1.5 饮食 性激素的水平还可受日常饮食的影响。有研究表明,进食后 P、E₂ 水平呈下降趋势,而 T 无明显变化^[11],低营养饮食可导致血清总睾酮(TT)水平明显下降^[6]。同时一些食物可对性激素水平产生影响^[12-13]。因此,为了排除干扰及保证检测的可重复性,推荐空腹采血检测。

1.6 药物 服用外源性激素药物如避孕药或激素替代治疗^[14],可对体内性激素水平产生直接影响;另外

抗癫痫药物^[15]、抗精神病药物^[16]等多种非激素药物也会影响患者性激素水平。

1.7 疾病 性激素的合成或分泌除可受性腺相关疾病的直接影响外,还受非性腺疾病的间接影响。研究发现,系统性红斑狼疮女性的性激素水平与健康女性相比,差异有统计学意义($P<0.05$)^[17]。

2 标本采集及处理因素

2.1 标本采集 性激素检测的血液标本常用血清类真空采血管采集,采血管包括无添加剂管、普通促凝管和分离胶促凝管。采血管根据管体材质又分为玻璃管和塑料管两种,塑料管较玻璃管有更高的安全性,也更适用于自动化检测设备,因此推荐使用塑料管采集标本。用于性激素检测的血液标本应标准化 1 d 内的取样时间,根据性激素分泌的昼夜节律,推荐在上午 8:00—11:00 采集;若需对患者多天多次采血,则应在每天的同一时间段采血。血液标本的采集应在患者平静状态下按标准操作规程进行,应避免由于操作不规范而造成标本质量不佳,如压脉带使用时间过长引起血液浓度增加而影响检测准确性等。

2.2 抗凝剂 性激素检测通常使用血清标本,若使用血浆标本则需考虑抗凝剂的影响。EDTA、枸橼酸钠、草酸盐这类抗凝剂会通过整合金属离子影响免疫试剂中碱性磷酸酶等酶的活性或通过改变蛋白构象降低抗体结合能力,当真空采血管内采血量不足时影响更明显。而肝素会降低某些抗原抗体的反应速率或干扰一些仪器的检测^[18]。

2.3 标本处理 血液标本从采集后到上机检测前的前处理过程涉及多种影响因素,如标记、运输、凝血时间、离心、检测时间、保存等。标本在采集、处理、分析的全过程中均应正确标识,避免信息出错和标本污染。用血清标本检测时需待采血管内血液完全凝固后才可离心,若未完全凝固即离心,血清中残留的纤维蛋白原在检测过程中可形成纤维蛋白块,可能会导致探针吸样量不足或被堵塞,纤维蛋白还可能干扰免疫反应。血液标本离心时间和离心力应适宜,离心时间过长或离心力过大易导致溶血,使血细胞内物质释放而干扰检测;离心时间过短或离心力过小则易导致离心不充分,因纤维蛋白或血细胞未与血清完全分离而干扰检测。血清 E₂ 和 T 在室温及 4℃ 保存时水平有下降趋势,在 -20℃ 或 -80℃ 可保存较长时间^[19]。因此,性激素检测血液标本采集后应及时处理并检测,长期保存的标本需分离血清后于 -20℃ 或 -80℃ 冻存,且应避免反复冻融。

3 检测方法及干扰因素

3.1 检测方法 目前临床性激素检测的方法以化学发光免疫分析法(CLIA)为主。CLIA 将化学发光的高灵敏性与免疫反应的高特异性相结合,具有无放射

性危害、易实现自动化、成本相对较低等优势,在临床诊断、科研等领域应用广泛^[20]。但 CLIA 也有其局限性,如在检测性腺功能衰退的男女性、儿童或其他低浓度性激素时,其可靠性和一致性较差^[20-21]。相对于免疫分析法,质谱分析法在广泛的浓度范围内准确性更佳,但由于成本和要求较高、缺乏标准化等原因,目前还未得到广泛的临床应用^[20]。此外,免疫法检测性激素时还存在以下多种干扰因素。

3.2 免疫法检测干扰因素

3.2.1 患者自身免疫性 患者自身抗体可与性激素靶抗原形成巨大复合物,如 PRL 会与其 IgG 型抗体形成复合物,使检测难度增加^[22]。异嗜性抗体具有多反应性和低亲和力的特点,与检测抗体结合会干扰 FSH、PRL 等多种激素的检测^[23]。与待测性激素结构类似的内源性物质及其代谢物以及合成激素等药物均会在免疫检测中出现交叉反应而影响检测结果,如 5β -二氢孕酮与 P、甲基睾酮与 T 等^[24]。

3.2.2 溶血、黄疸和脂血 溶血会稀释待测物浓度,并且释放出血红蛋白及其他化合物而干扰检测,如与特异性差的试剂抗体发生交叉反应或与待测物结合而抑制反应等^[25]。黄疸标本常含有内源性过氧化物酶而干扰以辣根过氧化物酶为标记酶的酶促化学发光测定^[6]。脂血中的脂质可通过对抗体的物理覆盖阻止抗原抗体结合,因此会导致 P 水平明显降低^[26]。

3.2.3 钩状效应 钩状效应是指免疫反应中抗原抗体比例不合适时,检测信号反而随抗原水平增加而下降的现象。如 PRL、 E_2 水平在健康人群中较低,在患病、用药或妊娠等特殊状态下会明显升高而使检测时易出现钩状效应^[27],可通过稀释标本得以解决。

3.2.4 纤维蛋白 有研究认为心肌肌钙蛋白 I^[28]、人绒毛膜促性腺激素和促甲状腺激素等检测的假阳性结果可能与纤维蛋白有关^[29]。血液凝固不完全即离心导致血清标本中形成纤维蛋白或肝素抗凝血浆中存在不可溶纤维蛋白时,位于标本表面的纤维蛋白易被初次测试吸入,可能干扰检测而造成“跳值”现象,即非重现性假阳性或初测假阳性,复检或再次离心后复检结果往往正常。

3.2.5 偶然误差 性激素的免疫检测是高灵敏度的技术,通常会由一些偶然误差导致结果异常。如标本方面的原因:标本量不足、液面有气泡、标本受到细菌污染、标本间的交叉污染、稀释标本未混匀等;检测仪器方面的原因:液路中混入气泡、加样针有异物、吸液或排液相关阀门故障等维护保养不当情况、检测试剂失效、试剂混匀时产生气泡、试剂混匀不充分等。

4 小 结

综上所述,性激素的检测受到生理因素、标本采集及处理因素、检测方法及干扰因素 3 方面的影响,

需全面考虑才能确保检测结果准确可靠。对于可控制的影响因素应尽量避免,如采血前与患者沟通使其配合、通过培训考核标准化标本采集及处理过程、定期保养维护仪器等;对于不可控的因素,如患者自身的生理因素,可在建立参考范围及解释临床检测值时加以说明。对性激素检测影响因素的识别及分析,将有助于降低检测误差及建立标准流程,可使临床检验质量控制更全面,检测结果更准确、可靠。

参考文献

- [1] 何彩华,曾祥兴,刘伟国. 抗苗勒氏管激素和性激素评价卵巢储备功能的临床应用[J]. 检验医学与临床,2018,15(21):3263-3265.
- [2] 高鹏,陈涌泉,马芳芳. AMH 等 6 种激素检测在内分泌失调女性不孕症诊治中的临床意义[J]. 精准医学杂志,2018,33(5):437-439.
- [3] 曹科,罗小娟,金晨,等. 促性腺激素在诊断女童性早熟中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2016,13(17):2426-2428.
- [4] 叶文,刘凤霞,任小川. 性激素六项水平对不孕症诊断价值分析[J]. 中国性科学,2015,24(9):89-91.
- [5] HANDELSMAN D J, SIKARIS K, LY L P. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan[J]. Ann Clin Biochem,2016,53(3):377-384.
- [6] 蒙雨明,周桂,戴盛明. 性激素检测的分析前影响因素[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(3):418-420.
- [7] GONZÁLEZ-SALES M, BARRIÈRE O, TREMBLAY P O, et al. Modeling testosterone circadian rhythm in hypogonadal males: effect of age and circannual variations[J]. AAPS J,2016,18(1):217-227.
- [8] BUTLER K G. Relationship between the cortisol-estradiol phase difference and affect in women[J]. J Circadian Rhythms,2018,16(1):1-12.
- [9] LORD C, SEKEROVIC Z, CARRIER J. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood[J]. Pathol Biol (Paris),2014,62(5):302-310.
- [10] JOHNSON M, VITACCO M J, SHIRTCLIFF E A. Calm-unemotional traits and early life stress predict treatment effects on stress and sex hormone functioning in incarcerated male adolescents[J]. Stress,2018,21(2):110-118.
- [11] RÁCZ B, DUSKOVÁ M, VONDRA K, et al. Daily profiles of steroid hormones and their metabolites related to food intake[J]. Physiol Res,2015,64(Suppl 2):S219-S225.
- [12] CHANG V C, COTTERCHIO M, BOUCHER B A, et al. Effect of dietary flaxseed intake on circulating sex hormone levels among postmenopausal women: a randomized controlled intervention trial[J]. Nutr Cancer,2019,71(3):385-398.

- [13] REHRER N J, MCLAY-COOKE R T, SIMS S T. Nutritional strategies and sex hormone interactions in women. in sex hormones, exercise and women[M]. Cham: Springer International Publishing, 2017; 87-112.
- [14] EL MELIEGY A, MOTAWI A, EL SALAM M A A. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man[J]. Arab J Urol, 2018, 16(1): 140-147.
- [15] SVALHEIM S, SVEBERG L, MOCHOL M, et al. Interactions between antiepileptic drugs and hormones[J]. Seizure, 2015, 28(S1): 12-17.
- [16] 陈莹. 不同非典型抗精神病药物对精神分裂症性激素水平的影响[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(25): 132-134.
- [17] 高红梅. 系统性红斑狼疮女性患者血清性激素水平的变化[J]. 医学检验与临床, 2017, 28(1): 16-18.
- [18] BOWEN R A, REMALEY A T. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays[J]. Biochem Med (Zagreb), 2014, 24(1): 31-44.
- [19] 张天娇, 汪静, 曾洁, 等. 血清雌二醇和睾酮标准物质候选物同步稳定性研究[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(4): 306-309.
- [20] HERATI A S, CENGIZ C, LAMB D J. Assays of serum testosterone[J]. Urol Clin North Am, 2016, 43(2): 177-184.
- [21] GUNNESS A, PAZDERSKA A, AHMED M, et al. Measurement of selected androgens using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in reproductive age women with Type 1 diabetes[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9): 1727-1734.
- [22] LIPPI G, PLEBANI M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(4): 519-522.
- [23] GULBAHAR O, KONCA D C, AKTURK M, et al. A case with immunoassay interferences in the measurement of multiple hormones[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6): 2147-2153.
- [24] KRASOWSKI M D, DREES D, MORRIS C S, et al. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction[J]. BMC Clin Pathol, 2014, 14(1): 33-45.
- [25] CEMIN R, DAVES M. Pre-analytic variability in cardiovascular biomarker testing[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(10): E395-E401.
- [26] HASANATO R, BREARTON S, ALSHEBANI M, et al. Effects of serum indices interference on hormonal results from the Abbott Architect i2000 immunoassay analyser[J]. Br J Biomed Sci, 2015, 72(4): 151-155.
- [27] 陈佩宣, 杨春生, 吴细妹, 等. 化学发光免疫分析法几个常见问题及处理办法[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 2012-2014.
- [28] KARON B S, WOCKENFUS A M, HARTUNG K J, et al. Comparing analytical outliers and the percent of emergency department patients with results above the 99th percentile upper reference limit for 2 conventional and one high sensitivity troponin assay[J]. Clin Biochem, 2018, 53(1): 104-109.
- [29] STRATHMANN F G, KA M M, RAINEY P M, et al. Use of the BD vacutainer rapid serum tube reduces false-positive results for selected Beckman Coulter Unicel DxI immunoassays[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(2): 325-329.

(收稿日期: 2019-01-26 修回日期: 2019-04-25)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.045

非肌层浸润性膀胱癌术后辅助热灌注化疗的研究进展

黄小龙, 张思州 综述, 温 鹏[△]审校

重庆市合川区人民医院泌尿外科, 重庆 401520

关键词: 非肌层浸润性膀胱癌; 经尿道膀胱肿瘤电切术; 热灌注化疗

中图法分类号: R737.14

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)16-2415-04

膀胱癌是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤, 在全球范围内其发病率居全身恶性肿瘤的第 11 位, 在我国其发病率居泌尿生殖系统恶性肿瘤之首^[1]。按照肿瘤浸润膀胱壁深度可将膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌。在初发的膀胱癌中, NMIBC 为主要类型, 约占 70%^[2]。经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBt)因微创性、患者痛苦小、术后恢复快、且可以进行多次电切等特点在临床上广泛开展, 已成为治疗 NMIBC 的首选手术方式。然而膀胱

肿瘤术后具有易复发的特性, 有研究报道, TURBt 术后复发率为 60%~70%^[3]。因此, NMIBC TURBt 术后给予辅助性膀胱灌注化疗以降低肿瘤复发率已在业内形成共识。近年的研究显示, 膀胱热灌注化疗(HIVEC)能使热疗和化疗产生协同效应, 从而进一步降低 NMIBC TURBt 术后的复发率, 提升抗肿瘤治疗效果, 已在泌尿外科肿瘤治疗领域引起广泛关注^[4]。本文将 HIVEC 在 NMIBC TURBt 术后的研究及应用进行综述。

[△] 通信作者, E-mail: wenpengboy@yeah.net。