

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.01

肿瘤标志物在不同检测系统间的应用现状及建议

牛爱军¹, 杜鲁涛^{1,2}, 靖旭¹, 闫素真¹, 王传新^{1,2} (1. 山东大学第二医院检验医学中心, 济南 250033; 2. 山东省肿瘤标志物检测工程实验室, 济南 250033)

摘要: 化学发光免疫分析 (chemiluminescence immunoassay, CLIA) 是目前国内肿瘤标志物检测的主流方法, 但由于不同检测系统在针对抗原位点、抗体来源、包被方式以及发光原理等方面存在差异, 导致肿瘤标志物在不同系统间的检测结果不尽相同。如何正确评价哪一种品牌设备更具有优势, 目前尚缺乏统一判断标准, 单纯将国产设备检测结果数值与进口品牌进行比对并不科学, 也不客观。该文就目前主要进口设备及国产设备检测肿瘤标志物的现状及在不同检测系统间的方法学比对建议作一评述。

关键词: 肿瘤标志物; 化学发光免疫分析; 方法学比对

中图分类号: R446

文献标志码: A

化学发光免疫分析 (chemiluminescence immunoassay, CLIA) 是目前国内肿瘤标志物 (tumor marker, TM) 检测的主流方法^[1-2], 其中进口设备占据了国内实验室的主要份额, 但国产设备近年来的市场占有率正逐步提高。不同检测系统在针对抗原位点、抗体来源、包被方式以及发光原理等方面存在差异, 导致肿瘤标志物在不同系统间的检测结果不尽相同。本文就目前主要进口设备及国产设备检测肿瘤标志物的现状及不同检测系统间的方法学比对建议作一简要评述。

1 进口设备检测肿瘤标志物现状

进口设备如罗氏公司 Cobas e601、e602、e170, 雅培公司 ARCHITECT i2000, 贝克曼库尔特公司 UniCel DXI800、Access 以及西门子公司 ADVIA Centaur XP 等进入国内实验室应用较早, 得到较广泛的认可和使用。2016 年国家卫生健康委临床检验中心 (National Center for Clinical Laboratories, NCCL) 对肿瘤标志物项目的能力验证中, 约 86% 的实验室使用进口设备, 但只有约 14% 的实验室使用国产品牌的免疫分析系统。其中, 罗氏 Cobas e601 电化学发光仪、贝克曼库尔特公司 UniCel DXI800 全自动化学发光免疫分析仪、雅培公司 ARCHITECT i2000 全自动免疫分析仪 3 种进口设备占 NCCL 能力验证中肿瘤标志物检测系统的 58.5%^[3]。同一品牌的不同型号仪器间的检测结果表现出较好的一致性^[4-6]。田卫花等^[7] 参考美国临

床和实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) EP9-A2 文件, 在罗氏 e411 和 e601 2 种检测系统上进行了 7 项肿瘤标志物的比对分析, 得到了 2 种系统检测结果的 r^2 均大于 0.95, 检测数据分布范围合适, 直线回归统计的斜率和截距可靠的结论。但不同品牌系统间检测结果的相关性方面表现并不一致。Park 等^[8] 研究了 393 份癌胚抗原 (CEA) 浓度值在 3~1 000 ng/mL 之间的血清样本数据, 并采用 Deming 回归、pass-bablok 回归和 Bland-Altman 分析等方式进行数据处理, 评价了 ADVIA Centaur XP、ARCHITECT i2000sr、Cobas e170、UniCel DXI800 4 种检测系统之间的数据相关性和差异, 发现不同检测系统之间的 CEA 浓度存在显著差异。此外, 国外的一些早期研究对几种进口检测系统 (包括贝克曼库尔特公司 Access 2, 雅培公司 ARCHITECT i2000 和 AxSYM, 罗氏公司 Elecsys 2010, 西门子公司 IMMULITE 2000, 强生公司 VITROS Eci 等) 的 CA125、CA15-3、CA19-9 等项目做了整体评估^[9-11], 评估内容包括检测限、稀释线性、不精密度、参考区间及相关性。在产品的基本性能上, 所有系统均显示出可接受的分析性能, 而在系统间的相关性上, 除 CA125 项目整体较为一致外, CA15-3 和 CA19-9 在不同系统上表现出了量值偏差。

徐冬梅等^[12] 针对 CA19-9 项目进行了 2 种免疫检测系统 (雅培公司 ARCHITECT i2000 和罗氏公司 Cobas e601) 之间的比对, 其结果显示雅培公

作者简介: 牛爱军, 1972 年生, 男, 主任技师, 硕士, 主要从事临床生化检验。

通信作者: 王传新, 教授, 博士研究生导师, E-mail: cxwang@sdu.edu.cn。

司 ARCHITECT i2000 和罗氏公司 Cobas e601 2 种检测系统相关方程的截距相差非常大,相关系数 r 很小,而 r^2 更小,检测血清 CA19-9 所得值无一致性,也无可比性,所得值也不能通过某个参数或某个百分率来进行校正比对。宋超等^[13] 分别收集 120 份新鲜血清和室间质评样本,在雅培公司 ARCHITECT i2000、罗氏公司 Cobas e170、贝克曼公司 DXI800 和西门子公司 Centaur XP 等 4 种进口设备上对 CA19-9 的检测结果进行比对分析,发现室间质评样本与新鲜血清比对出现颠倒的结果。室间质评样本均表现出检测系统组间较大的偏倚,斜率 b_0 在 1.340 至 4.683 之间,相关系数 r 较好;新鲜血清比对中 r 不理想,但斜率 b_0 接近于 1。新鲜血清比对中在推荐浓度 27 U/mL 时,检测系统两两之间偏移分别为 Abbott-Roche (-6.41%), Beckman-Roche (-5.07%), Siemens-Roche (13.15%), Beckman-Abbott (2.46%), Siemens-Abbott (22.52%) 和 Siemens-Beckman (39.66%)。部分检测系统间实测 95% 置信区间 (CI) 差异有统计学意义。其研究结果表明在 CA19-9 高浓度时,检测系统间的结果差异明显增大,风险较高,尚无法实现结果互认。

2 国产发光设备检测肿瘤标志物现状

近年来随着国家政策的支持,国产发光分析设备的质量不断改进,其市场占有率逐步提升。2018 年国家卫健委临床检验中心对肿瘤标志物项目的能力验证中,国产免疫分析系统已占到 17.8%^[14]。关于国产免疫分析系统与进口设备检测结果间的比较,魏衍财等^[15] 参照 CLSI EP09-A3 文件,以罗氏公司 Cobas e601 电化学发光检测系统为参比,以深圳新产业公司 MAGLUMI 4000 和迈瑞公司 CL-2000i 2 种国产化学发光检测系统为实验系统,对 3 种检测系统测定 CA72-4 的结果一致性进行了评价,得出结论:不同厂家使用的仪器、试剂中抗体针对的被测物质抗原表位、底物不同,且无统一的溯源标准,从而导致了 Cobas e601 电化学发光检测系统与 MAGLUMI 4000 检测系统测定 CA72-4 时存在较大的差异。但 Cobas e601 检测系统与 CL-2000i 检测系统之间 CA72-4 的检测结果具有可比性。于丽莎等^[16] 采用 CLSI EP9-A2 方案对深圳新产业公司 MAGLUMI 4000 PLUS 和罗氏公司 Cobas e601 系统 AFP、CEA 的检测结果进行比较和偏差评估分析,结果表明,两检测系统检测 AFP 和 CEA 时,在临界水平存在一定差异,可能导致阴、阳性不一致

的情况,而在其他重要医学决定水平时,两检测系统对 AFP 和 CEA 的检测结果具有较好的一致性。针对 AFP 和 CEA 在临界水平存在差异的问题,建议首先对 2 种检测系统的生物参考区间分别进行验证,必要时重新建立参考区间。

石燕等^[3] 参照美国 CLSI 文件要求,对深圳新产业公司 MAGLUMI 4000、迈瑞公司 CL-2000i、安图公司 A2000、苏州长光华医公司 AE180 等 4 种国产 CLIA 设备配套的 8 项肿瘤标志物,包括 CA125、CA5-3、CA19-9、铁蛋白、CEA、AFP、TPSA、FPSA 的分析检测性能进行了验证,并将 8 项肿瘤标志物项目与雅培公司 ARCHITECT i2000sr、贝克曼公司 DXI800 以及罗氏公司 Cobas e601 进行了方法学比对,结果显示,4 种国产发光免疫设备只有分析测量范围验证结果均符合要求,精密度验证有所差异,部分项目尚不能达到实验室质量要求,在方法学比对上,4 种国产设备与进口设备 8 项肿瘤标志物的测定结果均明显相关,但医学决定水平处的偏移只有部分项目可接受,其中 TPSA 和 FPSA 项目中,因为 4 种国产设备与进口设备校准品均可溯源至 WHO PSA 第 1 代国际参考物质 (96/670),其相关系数 r 均较高,且医学决定水平处的偏移可接受率最高。

王恬恬等^[17] 回顾分析了 2015 至 2017 年山东省肿瘤标志物室间质量评价 (EQA) 结果,发现国产仪器检测系统组内的 CV 不够理想,多数项目平均 CV 高于进口仪器检测系统组。各项目各批号不同仪器检测系统靶值差距不等,糖类抗原 (CA) 系列项目的靶值相比于其他肿瘤标志物差距更大。相同检测系统肿瘤标志物测定结果具有可比性,大多数项目在不同检测系统及方法间肿瘤标志物测定结果无可比性。

3 肿瘤标志物在不同检测系统间的方法学比对及应用建议

由于国内实验室检测设备的品牌和数量有限,且多为分项目检测的局限性,另外国产发光免疫系统检测肿瘤标志物的分析性能研究及与不同品牌进口设备间结果比较的文献报道较少,且其研究结果并不完全一致,目前尚缺乏大样本、多中心的系统性评价研究。

肿瘤标志物的检测目前尚无参考测量程序,也无国际公认的有证参考物质。因此,国内实验室评价国产设备的检测结果可比性时,常把进口设备作

为参比仪器,将国产设备的检测结果与之进行比对。但由于各品牌检测系统间所采用的抗体针对肿瘤标志物的抗原靶点不同,抗体来源不同,所采用的校准品的溯源性不同以及仪器检测原理的差异等,导致比对结果不尽一致。而且不同品牌进口设备间比对的可比性亦较差或没有可比性^[18-21]。如何正确评价哪一种品牌设备更具有优势,目前尚缺乏统一判断标准。单纯将国产设备检测结果数值与进口品牌进行比对并不科学,也不客观。建议对常见的肿瘤标志物在不同检测系统间的检测情况进行深入研究,通过绘制不同检测系统间肿瘤标志物的 ROC 曲线,确定各检测系统肿瘤标志物区别恶性肿瘤与非恶性疾病的医学决定水平,以了解不同检测系统在相关恶性肿瘤诊断方面的敏感性和特异性的差异,同时对检测系统间的差异化样本,通过追溯患者的相关诊断信息并结合临床资料来确认结果的准确性。并进一步对各检测系统肿瘤标志物在相应肿瘤患者中疗效监测及预后判断中临床应用价值进行比较,全面评估后得出结论。

鉴于肿瘤标志物目前的检测现状,国内实验室拥有多台发光免疫设备时,通常的做法是分项目检测,避免出现不同检测设备检测同一肿瘤标志物的情况。中华医学会检验医学分会及国家卫健委临床检验中心联合发布的《肿瘤标志物的临床应用建议》^[22]中亦指出:在肿瘤患者的长期监测中,患者更换就诊医院或临床实验室,可能导致肿瘤标志物的检测方法改变。使用不同方法、不同试剂检测同一项肿瘤标志物时,其结果可能出现差异。由于目前肿瘤标志物的国际标准化尚未完善,试剂采用不同的抗体标记(抗体异质性)、不同的定标品、分析仪器特性差异等均将导致检测结果的不可互换。为此,同一例患者在治疗前后及随访中,应尽可能采用同一种方法和试剂,实验室在更换检测方法和试剂时,应做进一步的比对。在患者监测中,若更改肿瘤标志物的检测方法,应重新设定患者的基线水平。并注意生产商提供的产品抗体特异性以及交叉反应的信息,避免相关分子检测中的交叉反应。

此外,实验室在将检测系统应用于临床前,应参考中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS)2018 年发布的医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明(CNAS-CLO2-A003)5.5.1.2 条款的要求^[23],对检验程序进行性能验证,验证结果满足实验室质量要求时方可

应用于临床。

由于进口品牌发光设备价格昂贵,试剂垄断且检测成本较高,目前国家、企业在国产化学发光方面投入了大量人力物力,国产发光设备的质量也在不断提升,有的品牌的检测性能已经达到甚至超过某些进口品牌。有条件的实验室可对国产发光设备在其临床诊断符合率以及在患者疗效监测、预后判断方面应用价值进行全面评估并与进口设备进行比较,取代以往单纯与进口设备进行结果比对的作法,以进一步推动国产发光免疫产品的临床应用。

4 参考文献

- [1] 梁臻龙,王策,李炯,等.基于微流控技术与酶促化学发光免疫技术检测血清 CEA 方法的建立及初步应用评价[J].临床检验杂志,2015,33(12):892-894.
- [2] 黄赛男.化学发光免疫法在肿瘤生物标志物检验中的应用效果探讨[J].系统医学,2020,5(22):49-51.
- [3] 石燕,魏衍财,郑维玲,等.四种国产化学发光免疫分析设备检测八项肿瘤标志物的性能验证评价[J].中华核医学与分子影像杂志,2018,38(12):801-804.
- [4] 杨小理,杨艳,欧阳旭红,等.两台化学发光分析仪检测 3 项肿瘤标志物性能评价及可比性分析[J].检验医学与临床,2014,11(5):653-655.
- [5] 唐妮娜.常规肿瘤标志物在罗氏 E411 和 E601 两个检测系统之间的比对分析[J].医学理论与实践,2013,26(21):2823-2827.
- [6] 徐可,张东鑫,叶瑾,等.三种化学发光系统 CA153 测定结果的可比性研究[J].中华肿瘤杂志,2011,33(2):129-130.
- [7] 田卫花,杨育红.7 种肿瘤标志物在罗氏 E411 和 E601 两个检测系统间的比对分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(4):470-471.
- [8] Park J, Lee S, Kim Y, *et al.* Comparison of four automated carcinoembryonic antigen immunoassays: ADVIA Centaur XP, ARCHITECT I2000sr, Elecsys E170, and Unicel Dxi800 [J]. *Ann Lab Med*, 2018, 38(4):355-361.
- [9] Mongia SK, Rawlins ML, Owen WE, *et al.* Performance characteristics of seven automated CA 125 assays [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(6):921-927.
- [10] Slev PR, Rawlins ML, Roberts WL. Performance characteristics of seven automated CA 15-3 assays [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(5):752-757.
- [11] La'ulu SL, Roberts WL. Performance characteristics of five automated CA 19-9 assays [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(3):436-440.
- [12] 徐冬梅,李爱芳,胡小蕾,等.2 种仪器检测 352 例血清 CA199 的结果比较分析[J].中华全科医学,2015,13(2):273-275,341.
- [13] 宋超,张曙云,周俊,等.CA19-9 测定在 4 个免疫检测系统的差异及互认能力的评估[J].中华检验医学杂志,2013,36(9):812-817.
- [14] 国家卫生健康委临床检验中心数据分析.肿瘤标志物(按仪器

统计) [EB/OL]. <http://nccl.clinet.com.cn/clinbusiness/hospital/main1.asp>.

[15] 魏衍财, 郑维玲, 石燕, 等. 2 种国产化学发光检测系统与电化学发光检测系统检测 CA72-4 的一致性评价 [J]. 检验医学, 2018, 33(9): 830-834.

[16] 于丽莎, 郝铁. 2 种检测系统检测肿瘤标志物的可比性和偏移评估分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(9): 1627-1631.

[17] 王恬恬, 赵胜梅, 刘相东, 等. 2015-2017 年山东省肿瘤标志物室内质量评价和检测系统及方法间可比性分析 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(4): 310-313.

[18] 王婷婷, 单凤玲, 陆汉魁. 不同化学发光免疫分析系统检测亚临床甲状腺功能减退血清促甲状腺激素的结果对比 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(6): 342-345.

[19] 张琪, 程歆琦, 邓成艳, 等. 三种化学发光免疫方法检测性激素项目的可比性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(12): 964-966.

[20] 曾玉, 许焯, 蒋翠莲, 等. 2 种化学发光免疫检测系统 AMH 测定结果的可比性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 2003-2006.

[21] 胡启播, 褚邦勇, 朱海燕, 等. 不同系统检测人绒毛膜促性腺激素结果一致性的探讨 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(17): 2514-2515.

[22] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 肿瘤标志物的临床应用建议 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 103-116.

[23] 中国合格评定委员会. CNAS-CL02-A003: 医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明 (ISO15189: 2018) [EB/OL]. <https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/rkyzzz/2018/03/889104.shtml>. 2018-03-01.

(收稿日期: 2020-12-11)

(本文编辑: 许晓蒙)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床检验杂志》可直接使用缩略形式的常用词汇

对于以下医学检验工作者比较熟悉的常用词汇, 本刊允许在论文撰写中直接使用其缩略语, 可以不标注中文。

磷酸盐缓冲液 (PBS)	白细胞介素 (IL)	乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)
核糖核酸 (RNA)	肿瘤坏死因子 (TNF)	乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)
脱氧核糖核酸 (DNA)	干扰素 (IFN)	抗 HBsAg 抗体 (抗 HBs)
聚合酶链反应 (PCR)	人类白细胞抗原 (HLA)	抗 HBeAg 抗体 (抗 HBe)
酶联免疫吸附试验 (ELISA)	系统性红斑狼疮 (SLE)	抗 HBcAg 抗体 (抗 HBc)
免疫球蛋白 G (IgG)	类风湿关节炎 (RA)	严重急性呼吸综合征 (SARS)
免疫球蛋白 A (IgA)	人类免疫缺陷病毒 (HIV)	红细胞 (RBC)
免疫球蛋白 M (IgM)	甲型肝炎病毒 (HAV)	白细胞 (WBC)
免疫球蛋白 D (IgD)	乙型肝炎病毒 (HBV)	血红蛋白 (Hb)
免疫球蛋白 E (IgE)	丙型肝炎病毒 (HCV)	