

## • 个案与短篇 •

## 1 例卵巢畸胎瘤致血清 CA19-9 升高的报告

张 知,李远香,朱春梅,吴荣艳,吴 芳

(江西省赣州市立医院检验科,江西赣州 341000)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.068

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2012)23-2943-01

CA19-9 是 1 种糖脂,在健康成人含黏蛋白的体液中含量极高,常以血液为检测标本且是胰腺癌、胆囊癌及胆管癌的首选肿瘤标志物<sup>[1]</sup>。现发现 1 例卵巢畸胎瘤患者,诊治前其血清 CA19-9 长期维持在较高水平,实施剥除术后下降到正常水平,报道如下。

## 1 临床资料

患者,女,26 岁,2010 年 3 月 17 日因在本院体检时,首次检测血清 CA19-9 为 112.11 U/mL(CA19-9 检测方法均为化学发光免疫分析法);其他 CA125 及 AFP、CEA、CA15-3 等检测均正常。而后每次体检复查血清 CA19-9 分别为 93.70 U/mL(2010 年 5 月)、105.07 U/mL(2010 年 12 月)、71.80 U/mL(2011 年 5 月)、115.64 U/mL(2011 年 9 月);其他检测(如肝功能、淀粉酶、肿瘤标志物、上腹部 B 超等检测)均无异常。虽然 CA19-9 检测值持续较高,但患者没有任何消化系统疾病的症状和体征。于 2011 年 12 月该患者再次在本院做 B 超体检时发现子宫左侧囊性肿物,考虑为畸胎瘤。经过一系列术前辅助检查(CA19-9 检测为 136.89 U/mL,AFP、CEA、CA15-3、CA125 及其他检查均正常),初步诊断为左侧卵巢囊肿。择日行腹腔镜下左侧卵巢囊肿剥除术。术中快速冰冻切片报告为成熟性囊性畸胎瘤;病理送检报告为成熟性囊性畸胎瘤。出院诊断为左侧卵巢畸胎瘤。该患者出院随访期间,术后 1 个月门诊复查检测出血清 CA19-9 为 31.53 U/mL;术后 2 个月复查血清 CA19-9 检测结果仍继续维持在 28.33 U/mL 的正常水平。

## 2 讨 论

CA19-9 在正常血清中含量较低,多种消化系统肿瘤细胞

大量表达<sup>[2-4]</sup>,年龄、性别方面无差异<sup>[5]</sup>。血清 CA19-9 含量高而肝、胆、胰无异常者,应全面检查胃、结肠、肺等脏器<sup>[3]</sup>。因此临床医生建议该患者做胃镜和肠镜检查,但该患者因消化道没有任何不适未做其检查。随后该患者体检时被确诊为卵巢畸胎瘤,但其血清 CA125 却在正常水平(卵巢囊肿患者的血清 CA125 检测应该呈阳性<sup>[6]</sup>),因此,临床医生未考虑卵巢畸胎瘤与异常血清 CA19-9 的相关性。该患者经过治疗(确诊后行左侧卵巢囊肿剥除术)后出院。出院随访期间,术后 1 个月复查,血清 CA19-9 下降到正常水平;术后 2 个月复查,CA19-9 仍继续维持在 28.33 U/mL 的正常水平。因此,临床医生考虑该患者长期以来较高水平的血清 CA19-9,应当是其卵巢畸胎瘤导致的。

## 参考文献

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:692-694.
- [2] 刘辉.免疫学检验[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2010:237.
- [3] 武建国.实用临床免疫学检验[M].南京:江苏科学技术出版社,1989:358-359.
- [4] 吕世静.免疫学检验[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2003:265.
- [5] 尹伯元.放射免疫分析在医学中的应用[M].北京:原子能出版社,1991:334.
- [6] 吕世静.免疫学检验[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2003:266.

(收稿日期:2012-06-09)

## • 个案与短篇 •

## 1 例未经恩替卡韦治疗的慢性乙肝患者出现恩替卡韦基因型耐药的分析\*

俞 杨,杜同信,王自正,邬 兰,焦 杰

(南京医科大学附属南京医院核医学科分子诊断室,江苏南京 210006)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.069

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2012)23-2943-01

核苷(酸)类药物是慢性乙肝患者抗病毒治疗的重要药物,其临床使用的主要缺点是乙肝病毒会在其选择压力下产生耐药突变株,从而导致治疗失败<sup>[1]</sup>。拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦是临床慢性乙肝患者抗病毒治疗的常用核苷(酸)类药物,和拉米夫定与阿德福韦酯相比,使用恩替卡韦进行初始治疗所发生的 5 年耐药率很低<sup>[2-3]</sup>,而未经恩替卡韦治疗的患者发生恩替卡韦基因型耐药的情况则罕有报道。现发现 1 例,报

道如下。

## 1 临床资料

患者,男,60 岁,2010 年 2 月在其他医院确诊为慢性乙肝且外周血中 HBV-DNA 滴度高。患者于 2010 年 2~12 月接受了拉米夫定(100 mg/d)和阿德福韦酯(10 mg/d)的联合治疗,疗程为 48 周。在治疗过程中,患者依从性佳,而且在此之前,患者未接受过任何抗病毒治疗。疗程结束后,患者(下转插 I)

\* 基金项目:南京市医学科技发展资金卫生青年人才培养项目(NJH201132)。

(上接第 2943 页)

接受 HBV-DNA 载量的荧光定量 PCR 检测, 结果为  $7.71 \times 10^3$  IU/mL。临床医生认为患者只出现了部分病毒学应答的可能原因是存在耐药突变株, 故于 2011 年 1 月 17 日将 EDTA 抗凝的血浆标本送至本实验室, 进行 HBV 基因型耐药的检测。

## 2 基因型耐药的检测结果

使用柱提取法从 250  $\mu$ L 的血浆标本中分离 HBV-DNA, 随后利用 PCR 的方法扩增 HBV P 基因的逆转录酶区域, 再将 PCR 产物纯化后克隆入 T 载体, 分离单克隆, 鉴定出具有插入片段的单克隆并对单克隆进行逆转录酶区域的 DNA 测序。12 个克隆的测序结果提示患者感染的 HBV 为 C 基因型, 12 个克隆均出现了 rtL180M+rtM204V 的突变株, 其中有 10 个克隆在 rtL180M 和 rtM204V 的基础上还出现了 rtV173L 的耐药突变。根据 2012 年版的欧洲肝病研究协会的《慢性乙肝管理的临床指南》<sup>[3]</sup>, 检测结果提示: 不仅出现了临床治疗中使用的拉米夫定耐药突变株, 还出现了未使用的恩替卡韦耐药突变株, 而且恩替卡韦的耐药突变株成为 HBV 准种中的优势株。

## 3 讨论

本文报道了利用单克隆 PCR 测序这一比较敏感的方法, 检测出 1 例未经恩替卡韦治疗的慢性乙肝患者出现恩替卡韦基因型耐药 (rtL180M+rtM204V+rtV173L), 并且该耐药突变株成为准种中优势株的特殊情况。一般情况下, 核苷(酸)类药物的耐药突变株源于相应药物的选择压力所导致的 HBV-DNA 突变, 而针对未使用药物的相应基因型耐药突变株的出现则较为罕见, 成为准种中优势株的可能性则更小。以往的研究显示在没有接受过拉米夫定治疗的患者中, 有少于 0.1% 的

患者存在 rtL180M+rtM204V 的拉米夫定基因型耐药突变株<sup>[4]</sup>。对于本例患者而言, 理想的状况是对其基线水平的标本进行追加检测, 分析各耐药相关位点的突变情况, 并与现有的结果对比, 确定恩替卡韦相关耐药位点出现的时间, 但是患者首诊的其他医院未保留其基线期的样本。本例研究提示, 对于接受核苷(酸)类药物治疗的患者而言, 在基线水平和治疗疗程中检测 HBV 耐药突变株可能对临床合理选择使用核苷(酸)类药物有益。本例患者出现恩替卡韦基因型耐药的情况可提示临床医生在后续治疗中对于恩替卡韦的选择需要慎重。实际上, 2012 年版的欧洲肝病研究协会的《慢性乙肝管理的临床指南》进一步明确了临床常见核苷(酸)类药物的耐药突变株, 因此针对耐药突变株检测的分子诊断技术有望在临床慢性乙肝治疗过程中发挥重要作用。

## 参考文献

- [1] 中华医学会肝病分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B; update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- [3] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [4] 张欣欣, 邓俊. 乙型肝炎病毒耐药的标准化命名、检测及处理[J]. 肝脏, 2007, 12(5): 394-399.

(收稿日期: 2012-06-19)

(上接第 2941 页)

的弊端, 这样才能更好地发挥其优点, 从而提高课堂教学效果。

## 7 倡导理论联系实际的学习态度

理论联系实际是一种思想, 也是一种工作作风, 对学生而言实则是一种学习态度。血细胞形态学检查水平的提高需要理论联系实际, 需要将一个细胞的典型特征与实际形态结合起来并综合判断。在校阶段, 血细胞形态学的重点是正常的外周血和骨髓细胞形态, 学习时应以教科书为依据, 但也要注意理论学习(典型细胞特征)和实际观察细胞时的差异。在实际中, 细胞的形态往往会受到自身发育阶段或自身病理改变的影响而发生改变, 从而增加辨认的难度<sup>[10]</sup>。例如, 实际阅片、诊断过程中时常会观察到各种形态的浆细胞, 其胞质并非都呈深蓝色, 也可呈红色, 也不一定有核旁淡染区及泡沫浆; 而晚幼红细胞的胞核也并非都是圆形, 也可以是胞核碎裂或正处于脱核状态, 胞质量可以很少且呈多色性等。因而, 实际观察时, 一定要考虑到理论和实际的差异, 从实际细胞的胞体、胞质、胞核以及疾病的临床特征全面分析, 抓住本质, 方不易错判细胞。

综上所述, 通过提高教师业务水平, 在始业教育及专业课程教学中向学生强调血细胞形态学检查的必要性和重要性, 开设《外周血细胞形态学检查技术》选修课, 进一步改革教学方法, 院校合作共同开发细胞形态学检查实训指导, 尽力避免多媒体教学的弊端, 并倡导理论联系实际的学习态度等多项措施联用, 以切实提高学生外周血、骨髓细胞形态检查能力及对典型血液病的诊断能力, 为社会输送合格的临床检验工作者。

## 参考文献

- [1] 朱伟, 许文荣. 血细胞形态学检验质量控制[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(1): 1-2.
- [2] 李绵洋. 细胞形态学检验仍为检验医学之基础[J]. 临床实验室, 2010, 22(4): 36-39.
- [3] 杨燕, 徐金莲. 血液形态学检验临床实习教学的体会[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 885-886.
- [4] 李顺义. 应重视血常规检查中的形态学观察[J]. 中华医学检验杂志, 1999, 22(1): 22-23.
- [5] 聂静, 高俊岩, 邢兰云. 医学检验专业加强血涂片显微镜检验教学的必要性[J]. 临床输血与检验, 2010, 12(3): 273-275.
- [6] 王霄霞, 杨建军, 谭映霞, 等. 建议在医学检验专业设置《外周血细胞形态学检查技术》课程[J]. 检验医学教育, 2011, 18(4): 15-17.
- [7] 于增国, 伦永志. 《临床血液学检验》病例讨论课的实践效果[J]. 新课程, 2007, 12(5): 69-71.
- [8] 侯振江, 李吉勇, 李红岩. 多媒体技术在血液学检验教学中的应用评价[J]. 检验医学教育, 2008, 15(4): 10-12.
- [9] 黎妙娟, 林悦理. 用多媒体课件授课必须防止的弊端[J]. 汕头大学医学院学报, 2000, 13(4): 13-14.
- [10] 李英, 李君安, 刘文, 等. 《临床血液学与检验》实践教学的一点体会[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 1016.

(收稿日期: 2012-06-12)