

其中约 10%~30% 发展为肝硬化,肝硬化患者中约 3%~10% 可演变为肝细胞癌<sup>[3]</sup>。HCV 初发感染中仅有约 20%~30% 的感染者呈急性肝炎表现,目前尚无有效的疫苗预防 HCV 感染及特效的治疗药物。因此,选择理想的检测方法<sup>[4]</sup>,对 HCV 感染的早期诊断和治疗以及输血前的检查具有重要意义。HCV 感染在实验室的诊断指标主要为检测抗体、抗原和 RNA。目前采供血系统血液筛查仍常规采用 ELISA 检测血清或血浆中抗 HCV,虽然抗 HCV ELISA 试剂从 1990 年诞生以来,现已发展到第 3 代,随着诊断丙型肝炎试剂的不断完善,敏感性和特异性都有很大的提高,但是由于抗 HCV ELISA 试剂在 HCV 抗原结合、来源、用量及包被工艺方面的差异,不同试剂间检测效果仍存在一定差异<sup>[5]</sup>,仍存在部分受血者发生输血后丙型肝炎感染。

从表 3、4 中可以看出两种试剂的检测结果基本一致,漏检较少,充分说明国产两步法试剂的可靠性,与文献<sup>[5]</sup>报道的结果相符。本研究中的 36 例 A、B 两种试剂检测呈反应性标本经 RIBA 确认后发现,A 试剂阳性符合率为 72.22%(26/36),B 试剂阳性符合率为 71.43%(25/35),两种试剂同时检测呈反应性的阳性符合率为 83.33%(25/30)。无论是进口试剂还是国产试剂均存在较大的生物学假阳性。这与 ELISA 在方法学上的缺陷有关,抗 HCV 检测出现假阳性主要原因有:(1)高球蛋白血症<sup>[6]</sup>;(2)类风湿因子(RF)的干扰,如血清或血浆标本中存在 RF,则其可与固相上的 IgG 和酶标记的 IgG 结合,从而出现假阳性反应;(3)标本中超氧化物歧化酶的干扰;(4)用于固相包被的 HCV 基因工程抗原不纯<sup>[7]</sup>;(5)试剂的保存、运输等环节影响。故当 ELISA 间接法测抗 HCV 出现反应性结果时,要考虑到假阳性存在的可能性,应进行相应的确证试验后再报告结果<sup>[5]</sup>。

本研究中 ELISA 试剂使用的抗原片段和质量是影响试剂盒质量的主要因素<sup>[8]</sup>,由于各试剂盒采用的丙型肝炎病毒抗原片段不一,包被浓度不一,各试剂盒灵敏度差别较大,与文献<sup>[9]</sup>报道不同的酶联试剂对于 NS4 部分单片段阳性的血浆检出能力存在较大差异的结果相符。国产抗-HCV ELISA 两步法试剂通过优化包被抗原及配比,其灵敏度和特异性显著提高,减少了灰区结果,同时延长了反应时间使得反应更为彻底,提高了试剂的稳定性和抗干扰能力。但不同的两步法试剂在弱阳性和灰区标本的检测上还是存在一定的差异<sup>[9]</sup>,提示试剂

生产商必须加大科研力度,努力提高生产工艺,解决的核心问题,从源头上保证国产试剂的质量。

因此,为保障血站血液检测工作,提高抗-HCV 的检出率和准确率,必须选择灵敏度较高、特异性较高的试剂配对互补检测,而进口抗-HCV ELISA 试剂和国产抗-HCV ELISA 两步法试剂配对检测能最大限度减少丙型肝炎病毒抗体漏检,防止丙型肝炎病毒经输血途径传播。作为采供血机构,为确保输血安全,提高血液检测能力,应增强 2 次检测间的互补性,建议有条件的实验室以采用国产与进口试剂联合检测为佳,对于 HCV 感染高发地区必要时增加 HCV RNA 病源体检测方法,从而有效控制输血后丙型肝炎的发生。

参考文献

- [1] 张卓然. 临床微生物学和微生物检验[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:374.
- [2] 林洪铿,江伟梅,周晓真,等. 献血者 ELISA 抗-HCV 筛查反应性强度与 RIBA 确认阳性的相关性研究[J]. 中国输血杂志,2010,23(8):617-619.
- [3] Krajden M, Shivji R, Gunadasa K, et al. Evaluation of the core antigen assay as a second-line supplemental test for diagnosis of active hepatitis C virus infection[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(9): 4054-4059.
- [4] 李鹏. 丙型肝炎病毒核心抗原检测技术的现状[J]. 临床输血与检验, 2011, 13(2): 191-192.
- [5] 傅立强, 桑列勇, 蒋国瑾. ELISA 试剂检测抗 HCV 反应性结果分析[M]. 检验医学 2012, 27(7): 588-591
- [6] 李金明. 临床酶免疫测定技术[M]. 北京:人民军医出版社,2005:202-206.
- [7] Wang TY, Kuo HT, Chen LC, et al. Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needlestick injury[J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32(2): 137-141.
- [8] 季阳. 基础输血学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2001:400
- [9] 蔡澍,罗均,周平. 不同酶联试剂抗-HCV ELISA 阳性标本的 WB 确认分析[J]. 中国输血杂志,2013,26(5):460-461
- [10] 杨茹,涂历波. 国产试剂一步法与两步法检测抗-HCV 结果比较[J]. 临床血液学杂志,2013,26(12):844-845

(收稿日期:2014-06-24)

## 109 例肿瘤的免疫组织化学实践总结

何福果,曾 勇,郭 琳,刘正会,张远顺,徐开梅,万良斌,陈 岩,雷乡涛,童 阔  
(璧山县人民医院,重庆 402760)

**摘要:**目的 探讨免疫组织化学对肿瘤临床治疗进行肿瘤分型、预后判定及指导的重要作用。方法 抽取该院 2013 年 7 月至 2014 年 7 月的 109 例肿瘤分为胃肠肿瘤组和转移肿瘤组 2 组,将其 H. E. 及免疫组织化学染色作总结。结果 凭借免疫组织化学染色结果能明确诊断出光学显微镜下形态学难以分型的肿瘤,包括一些疑难罕见肿瘤如胃肝样腺癌、神经内分泌癌(NEC 3 级)、炎性纤维样息肉和输尿管转移性透明细胞肾细胞癌等。结论 运用免疫组织化学的方法能对肿瘤准确的分型、预后判定和临床治疗进行指导。

**关键词:**免疫组织化学; 肿瘤; 分型; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.066

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)23-3285-03

免疫组织化学(IHC)是 20 世纪 70 年代初 Sterb Berger 在酶标法的基础上以免疫学的抗原抗体反应为理论基础发展起

来的一门方法学,目前已经成为临床病理工作中常用的技术。在常规病理诊断中,约 5%~10% 的病例单靠 H. E. 染色难以

作出明确诊断,而运用免疫组织化学能使许多 H. E. 难以诊断的疑难肿瘤得到明确诊断。本文针对本院 2013 年 7 月至 2014 年 7 月胃肠等部位的 109 例肿瘤进行总结,探讨免疫组织化学对肿瘤临床治疗进行肿瘤分型、预后判定及指导的重要作用。

## 1 资料与方法

抽取本院 2013 年 7 月至 2014 年 7 月胃肠等部位的 109 例肿瘤的 H. E. 及免疫组织化学染色结果进行分组分析。第一组:胃、肠肿瘤;第二组:特殊转移性肿瘤。送检标本以 10% 中性福尔马林固定,德国徕卡自动脱水机常规脱水,石蜡包埋,切片(厚度 4  $\mu$ m),行苏木素精-伊红(H. E.)染色及 EnVisio 二步法,试剂 TTF-1、Napsin-A、P63、P40、CDX-2、Glypican-3、CD10、CD117、Tg、Calcitonin、PSA、P504s、SYN、CD56、CGA、HMB45 等。所有试剂均购自福建迈新生物技术有限公司。免疫组织化学染色中,Napsin-A、Glypican-3、CD10、CD117、Tg、Calcitonin、PSA、P504s、SYN、CD56、CGA、3 $\beta$ E12、Calponin、HMB45 等定位于细胞膜和/或细胞质;TTF-1、P40、P63、PAX-8、CDX-2、ER、PR、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 定位于细胞核;染色结果以呈棕黄色或棕褐色颗粒判为阳性,采用半定量计数法,根据阳性细胞染色强度及比例进行结果判定。

## 2 结果

临床、病理及免疫组织化学:胃、肠肿瘤 109 例,包括上皮性肿瘤 102 例,间叶源性肿瘤 7 例,女 45 例,男 64 例,年龄 28~84 岁。临床提示:溃疡或癌。病变多以糜烂、溃疡、溃疡性肿块、光滑的结节状形式出现。病理诊断:97 例为传统的腺癌,5 例为特殊上皮性肿瘤,7 例为间叶源性肿瘤。

胃、肠特殊上皮性肿瘤中,1 例 IHC:Glypican-3、CK8/18、CK19、CK7、EMA、CEA 均阳性,CK20 局灶阳性,CD10 腺腔缘阳性,SYN、CK5/6 P63、ER、PR 均阴性,病理诊断:<胃窦>肝样腺癌。3 例 IHC:CK19、SYN、CDX-2、CK7 均阳性,CGA(灶+),Glypican-3、CK20、CD10 均阴性,病理诊断:2 例神经内分泌癌,1 例混合性神经内分泌癌。1 例 IHC:MLH1(+),MSH2(+),MSH6(-),PMS2(-),病理诊断:<右半结肠>腺癌伴高度微卫星不稳定(MSI-H)。间叶源性肿瘤,其中 1 例为 44 岁女性,小肠内见一 4.5 $\times$ 2 $\times$ 2 cm 大的浊绿色肿块,镜下:温和的梭形细胞呈漩涡状、束状、编织状,薄壁血管均匀分布,边界欠清,间质散在均匀分布的嗜酸性粒细胞;IHC:SMA(+),Desmin(灶+),CD34、dog-1、CD117、B-catenin、ALK 均(-);病理诊断:<小肠>炎性纤维样息肉。另外 6 例肿瘤光镜:瘤细胞呈长、短梭形和圆形,胞质弱嗜酸,常见核端空泡,排列呈漩涡状、栅栏状或弥漫性巢状,IHC:6 例肿瘤 Dog-1 均阳性表达,CD117 有 4 例阳性表达,SMA 有 2 例弱阳性表达,S-100、Desmin 及 HMB45 均阴性表达;病理诊断:(胃肠)间质瘤。

特殊转移性病例 6 例,均需依靠免疫组化查找来源。1 例腋窝淋巴穿刺组织 IHC:HMB45、Vimentin 和 S-100 均阳性,病理诊断:(右侧腋窝)转移性恶性黑色素瘤;后来追问病史有右侧胸壁“黑痣”活检病史。1 例经皮穿刺组织 IHC:CK8/18、Glypican-3 均阳性,CK19、CK7 和 CD10 局部阳性,TTF-1、PSA、P63 和 Vimentin 均阴性,病理诊断:(左侧髌关节占位)转移性肝癌;后经增强 CT 扫描发现肝脏肿块,且 AFP 高达 1 210.00 ng/mL。1 例左颈部淋巴结活检,IHC:TTF-1、CK7、EMA 和 Napsin-A 均阳性,TG、PAX8、CK20 和 CDX-2 均阴性,病理诊断:(左颈部淋巴结)转移性肺腺癌(部分为微乳头

型);活检前 CT 平扫未发现肺病灶,后经增强 CT 扫描发现肺部肿块。1 例左肺穿刺组织示大小不等的甲状腺滤泡样结构,IHC:TG、TTF-1、PAX-8 均阳性,病理诊断:(左侧肺)转移性甲状腺癌;后追问病史有甲状腺腺瘤手术史。1 例膀胱活检组织,形态学为腺癌特征,IHC:ER、PR、PAX8、CK7 弥漫阳性,结合形态考虑为(膀胱)转移子宫内膜样腺癌;后追问病史,患者数年前有子宫内膜样腺癌手术史。另见罕见病例 1 例:男,47 岁,活检前 CT 腹腔平扫左输尿管上段积水,未发现肾脏占位,膀胱镜下取左侧输尿管灰红色直径约 1.5 cm 的新生物活检。IHC:PAX-8、CA9、CD10、AE1/AE3、Vimentin 均阳性,病理诊断:(左侧输尿管)转移性透明细胞肾细胞癌;后腹腔增强 CT 扫描发现右侧肾脏约 3 cm 大占位,最后诊断:<右肾>透明细胞肾细胞癌,伴对侧输尿管转移。

## 3 讨论

胃肝样腺癌(HC)是一种罕见的高度侵袭性的变异型腺癌。常有血管浸润和淋巴结转移,并常伴有肝脏转移,可有 AFP 显著增高,5 年生存率明显低于传统型腺癌。当临床、影像学同时有肝脏和胃的占位性病变时,难以判断是肝脏原发性肝细胞肝癌伴胃转移还是胃肝样腺癌伴肝转移,故胃腺癌进一步准确分类为肝样腺癌对于临床进一步有效的治疗、预后判断非常重要<sup>[1]</sup>。胃肝样腺癌除了形态学和血清 AFP 显著升高模仿原发肝细胞肝癌外,在免疫组织化学上也常不同程度地表达原发肝细胞肝癌的标记 AFP 和 Glypican-3<sup>[1-3]</sup>,后者在敏感性和特异性上均优于前者<sup>[2-3]</sup>,极少数例子会表达部分神经内分泌标记如 Syn、CGA 等,CDX-2、CK20 常阴性或局灶表达,HerPar-1 可局灶阳性但常阴性,表达 CK7 约 15.4%,CK19 可达到 100% 的表达率<sup>[1]</sup>,对于转移到肝脏的胃肝样腺癌,CK19 仍弥漫表达,这可以区分 CK19 常阴性表达或局灶表达的原发肝细胞肝癌<sup>[4]</sup>。本科遇到的这例罕见肿瘤,AFP 处于正常水平,无 HBV 感染,原发位置和转移病变均表达 CK19、Glypican-3。

大细胞型或小细胞型神经内分泌癌,除了形态学有神经内分泌肿瘤的特征外,需要神经内分泌免疫组织化学标记如 Syn、CGA、CD56、NSE 至少一项阳性才能作出明确诊断,当腺癌成分和神经内分泌癌成分均大于 30% 的时候可诊断混合性腺-神经内分泌癌。

高度微卫星不稳定性(MSI-H)结直肠癌好发于右半结肠,常表现为髓样癌特征,实体膨胀性生长,部分 MSI-H 结直肠癌为黏液腺癌形态,尽管其形态学在传统的结直肠癌分级中属于低分化癌,但因其预后极好,现在已经被 WHO 分类为低级别腺癌。运用碱基错配修复基因缺陷标记物 4 项(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)可以筛查出高度微卫星不稳定性(MSI-H)结、直肠癌,辅助临床判断预后及进一步指导化疗<sup>[5]</sup>。MSI-H 结、直肠癌对 5-FU 不敏感。

胃、肠道间叶性肿瘤最常见的是胃、肠道间质瘤(GIST),从本科有限的病例中可以看出 Dog-1 特异性和敏感性优于 CD117。炎性纤维样息肉(IFP)是一种少见的良性间叶性肿瘤,最近 Liu 等<sup>[5]</sup>的报道扩展了旧的形态学和免疫组织化学的认识,免疫组织化学上主要是 CD34 阳性,14% 的病例 CD34 阴性,部分例子可表达 SMA,不表达 CD117 和 Dog-1。炎性纤维样息肉没有复发风险,不同于 GIST 需进一步格列卫治疗,只需单纯手术切除。

转移性肿瘤运用敏感性和特异性较高的一些标记物能解决一些影像学忽略的,病史不清楚的一些疑难肿瘤的诊断。

PAX8 和 PAX2 是苗勒氏上皮最敏感和特异性的标记,广泛表达于肾细胞上皮性肿瘤、子宫内膜肿瘤、浆液性肿瘤、透明细胞肿瘤<sup>[6]</sup>,也表达于甲状腺组织和一些消化道神经内分泌肿瘤,它们对应的转移性肿瘤表达率仍较高,因此可用于转移性苗勒氏上皮肿瘤的诊断;TTF-1 是肺和甲状腺组织最敏感和特异的标记,TTF-1 和 NapsinA 的联合使用能诊断出大多数转移性肺腺癌;HMB45 和 S-100 仍是转移性黑色素瘤最好的联合标记物;Glypican-3 是原发肝细胞肝癌或肝样腺癌较敏感和特异的标记物,可用于转移性肝癌的诊断;本科 1 例罕见的肾脏透明细胞肾细胞癌,同时伴对侧输尿管转移并造成对侧上尿路梗阻的病例,全世界报道的病例也很少,都是零星的个例报道<sup>[7-9]</sup>,该患者以对侧输尿管梗阻腰痛为首发症状,在活检前 CT 平扫未发现病灶,形态学结合肾细胞上皮特异性的免疫组化标记物 PAX8、CA9 准确诊断出透明细胞肾细胞癌转移,后补做增强 CT 才发现病灶。

#### 4 结 论

免疫组织化学是一种经济高效的病理诊断辅助工具,在传统的病理形态学基础上结合免疫组织化学能有效地作出诊断、预测。目前由于我国社会人均寿命的延长、生活行为方式的改变和环境污染等原因,恶性肿瘤已是危害人类健康的最主要的疾病之一,成为我国居民死亡的最主要原因,故对恶性肿瘤的早期发现、早期诊断、早期治疗、个性化治疗尤为重要。免疫组织化学能帮助病理医师作出更准确的分型,并由此指导临床医师作出针对性的治疗方案及预后判断,达到满足患者越来越高的个性化治疗需求的目的。

#### 参考文献

[1] Su JS, Chen YT, Wang RC, et al. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: A lit-

erature review[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (27): 4437-4442.  
 [2] Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, et al. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas [J]. Cancer Sci, 2009, 100(4): 626-632.  
 [3] Hishinuma M, Ohashi KI, Yamauchi N, et al. Hepatocellular oncofetal protein, glypican 3 is a sensitive marker for alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma [J]. Histopathology, 2006, 49 (5): 479-486.  
 [4] Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, et al. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(10): 1302-1312.  
 [5] Liu TC, Lin MT, Montgomery EA, Singhi AD, et al. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features [J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(4): 586-592.  
 [6] Ozcan A, Liles N, Coffey D, et al. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic müllerian epithelial tumors: a comprehensive comparison [J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(12): 1837-1847.  
 [7] Zorn KC, Orvieto MA, Mikhail AA, et al. Solitary ureteral metastases of renal cell carcinoma [J]. Urology, 2006, 68(1): 5-7.  
 [8] Hihara T, Arihara K, Hoshino H, et al. Contralateral ureteral metastasis from renal cell carcinoma: a case report [J]. Hinyokika Kyo, 1992, 38(10): 1171-1173.  
 [9] Abe T, Nakayama M, Nakayama J, et al. Solitary metastasis of renal cell carcinoma to the contralateral ureter: a case report [J]. Hinyokika Kyo, 2009, 55(3): 133-136.

(收稿日期:2014-07-11)

#### • 经验交流 •

## 胱抑素 C、同型半胱氨酸和 D-二聚体联合检测在糖尿病肾病中的临床价值

张文静,王清云

(蚌埠市第一人民医院检验科,安徽蚌埠 233000)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)、同型半胱氨酸(Hcy)和 D-二聚体(DD)联合检测在早期糖尿病肾病中的临床意义和价值。**方法** 收集糖尿病肾病组 102 例、单纯糖尿病组 78 例和健康对照组 72 例,检测血清胱抑素 C、同型半胱氨酸和 D-二聚体水平,并对结果进行统计分析。**结果** 糖尿病肾病组 3 项指标均高于单纯糖尿病组和健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );单纯糖尿病组 D-二聚体水平高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 胱抑素 C、同型半胱氨酸和 D-二聚体联合检测对糖尿病肾病的诊断有重要意义。

**关键词:**胱抑素 C; 同型半胱氨酸; D-二聚体; 联合检测; 糖尿病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.067

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)23-3287-02

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病严重的微血管并发症,严重威胁着糖尿病患者的身心健康。有报道称同型半胱氨酸(Hcy)与糖尿病微血管病变具有相关性<sup>[1]</sup>, Cys C 作为一种内源性肾小球滤过功能(GFR)标志物评估 GFR 变化优于血肌酐,尤其是在肾功能受损的早期<sup>[2]</sup>。笔者测定了糖尿病肾病患者血清 Cys C、Hcy 和 DD 水平,关注这 3 种指标在 DN 诊断中的意义和价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集于 2013 年 1 月至 2014 年 3 月在本院就

诊的 2 型糖尿病患者 180 例,均符合 2002 年 WHO 糖尿病诊断标准。糖尿病肾病组 102 例,其中,男 50 例,女 52 例,年龄(55.7±5.6)岁;单纯糖尿病组 78 例,其中,男 36 例,女 42 例,年龄(53.2±5.7)岁;将同期健康体检者 72 例作为健康对照组,男 33 例,女 39 例,年龄(51.5±7.6)岁。各组间性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 样本收集与处理** 所有受试者于清晨空腹采集静脉血 5 mL,将 3.2 mL 注入普通生化真空管中,凝固后,以 3 000 r/