

• 论 著 •

异常凝血酶原和唾液酸在慢性肾功能不全患者血清中的表达及临床意义

公 帅, 孙桂荣[△], 刘明军, 席 强, 彭 冲, 孙晓岚
(青岛大学附属医院检验科, 山东青岛 266003)

摘 要:目的 观察慢性肾功能不全对血清异常凝血酶原(PIVKA-II)和唾液酸(SA)水平的影响。方法 用化学发光法和酶法分别检测 127 例慢性肾功能不全、32 例肾功能正常肾脏疾病患者、57 例体检健康者和 120 例肝细胞癌(HCC)患者血清 PIVKA-II 和 SA 水平。分别测定上述受试者血清尿素(Urea)和肌酐(Cr)水平,并估算肾小球滤过率值(eGFR)。结果 健康对照组、肾功能正常疾病组和肾功能不全疾病组三组间血清 PIVKA-II 水平没有统计学差异($H=2.902, P>0.05$),且明显低于 HCC 组(U 值分别为 319.50、203.00、665.50, P 均 <0.001)。肾功能不全疾病组中各期之间血清 PIVKA-II 水平也没有统计学差异($H=3.991, P>0.05$)。血清 SA 水平在健康对照组、肾功能正常疾病组和肾功能不全疾病组之间($H=63.685, P<0.001$),以及在肾功能不全疾病组各期之间($H=64.689, P<0.001$)均有统计学差异。血清 SA 水平与 eGFR 呈负相关($r=-0.705, P<0.001$),与 Urea、Cr 水平呈正相关($r=0.599, 0.704, P<0.001$)。HCC 组血清 SA 水平较 CKD1~4 期均明显升高(U 值分别为 126.00、163.50、247.00、715.00, P 均 <0.001),较 CKD5 期无明显变化($U=419.00, P>0.05$)。结论 肾功能不全对血清 PIVKA-II 表达无明显影响,但可明显提高血清 SA 的表达水平,并与肾功能损害程度密切相关。可见血清 SA 水平升高不仅对 HCC 及其他多种恶性肿瘤有辅助诊断价值,还可较好地反映慢性肾功能不全患者的肾功能状态。

关键词:慢性肾功能不全; 维生素 K 缺乏诱导蛋白; 唾液酸; 尿素; 肌酐

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0900-04

Serum expression of PIVKA-II and SA in patients with chronic renal insufficiency

Gong Shuai, Sun Guirong[△], Liu Mingjun, Xi Qiang, Peng Chong, Sun Xiaolan

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of chronic renal insufficiency on serum levels of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) and sialic acid (SA). Methods The levels of serum PIVKA-II, SA, urea and creatinine (Cr) were detected in 127 cases of chronic renal insufficiency, 32 cases of renal disease with normal renal function, 57 healthy controls undergoing the physical examination and 120 cases of hepatocellular carcinoma (HCC) by using the chemiluminescent and enzymatic methods respectively. The serum urea and creatinine levels were also measured. The estimated GFR (eGFR) was calculated. Results The serum PIVKA-II level had no statistical difference in among the healthy control group, renal disease with normal renal function group and renal disease with renal insufficiency group ($H=2.902, P>0.05$), moreover significantly lower than that in the HCC group ($U=319.5, 203.00, 665.50$ respectively, $P<0.001$). Serum PIVKA-II level had no statistical difference among various stages in the disease with renal insufficiency group ($H=3.991, P>0.05$). However, serum SA levels had statistical differences among the healthy control group, disease complicating normal renal function group and disease complicating renal insufficiency group ($H=63.685, P<0.001$), and among the various stages in the disease complicating renal insufficiency group ($H=64.689, P<0.001$). The serum SA level was negatively correlated with eGFR level ($r=-0.705, P<0.001$), and positively correlated with Urea and Cr levels ($r=0.599, r=0.704, P<0.001$). The SA level in the HCC group was significantly increased compared with that in the stage 1-4 of chronic kidney disease (CKD) ($U=126.00, 163.50, 247.00, 715.00$ respectively, $P<0.001$), but had no obvious change compared with the stage 5 of CKD ($U=419.00, P>0.05$). Conclusion The renal insufficiency has no obvious impact on serum PIVKA-II expression, but could significantly increase the SA expression level, moreover is closely related with the severity of renal function impairment, thus indicating that the SA level increase not only has the assisted diagnosis value on HCC and multiple malignant tumors, but also better reflects the renal function status in the patients with chronic renal insufficiency.

Key words: chronic renal insufficiency; PIVKA-II; sialic acid; urea; creatinine

维生素 K 缺乏诱导蛋白 (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II), 又称异常凝血酶原, 是继 AFP 临床应用半个多世纪以来, 又一个对肝细胞癌 (HCC) 的诊断、肿瘤分期、疗效监测和预后判定均具有重要临床价值的血清学标志物, 敏感性和特异性高, 与 AFP 联合检测可更早发现 HCC^[1-3]。也有学者报道炎症性肠病和冠状动脉钙化患者的血清 PIVKA-II 水平升高, 同时可间接反映体内维生素 K 的缺乏^[4-5]。据文献报道, 慢性肾病 (CKD) 患者往往伴有维生素 K 的缺乏^[6], 其血清 PIVKA-II 水平也升高, 且升高程度随肾功能损害程度的加重而逐渐升高^[7]。但有学者对接受和未接

受血液透析的两组 CKD 患者血清 PIVKA-II 水平进行研究发现^[8-9], 肾功能及肾小球滤过率对血清 PIVKA-II 的表达无明显影响。有关中国慢性肾功能不全患者血清 PIVKA-II 的表达情况尚不清楚。因此, 有必要对中国人群血清 PIVKA-II 水平与肾功能之间的相关性进行研究。

唾液酸 (sialic acid, SA) 是真核细胞膜上糖蛋白的主要成分, 广泛分布于哺乳动物体内, 是一系列含有 9 个碳原子羟基化单糖酰化衍生物的统称, 通常位于糖蛋白和糖脂的寡糖侧链的终端位置, 是糖复合物结构和功能多样化的重要物质基础, 在体内生物代谢过程中起着重要的生理功能, 也与多种肿瘤的

发生、发展密切相关,是一种非组织细胞特异性的肿瘤标志物^[10-11],其血清水平在老年慢性肾功能不全衰竭期患者表达升高^[12],但这种升高是否出现在肾功能不全的其他分期,是否与肾功能损害程度密切相关还缺乏文献报道。

本研究以健康体检者和肾功能正常疾病组患者分别为对照组,观察肾功能不全各分期患者血清 PIVKA-Ⅱ 和 SA 水平变化,并分析两者与 eGFR、Urea 和 Cr 水平的相关性,旨在探讨肾功能对血清 PIVKA-Ⅱ 和 SA 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 对象与分组

1.1.1 肾功能不全疾病组:根据北京大学第一医院推荐的中国人肾小球滤过率(GFR)公式求得 GFR 估算值(eGFR)^[13-14],选择 2014 年 9 月至 2015 年 3 月本院住院的肾功能不全患者 127 例[eGFR<90 mL·min⁻¹·(1.73 m²)],男 67 例,女 60 例,年龄 35~75 岁,平均 62 岁,包括慢性肾小球肾炎 23 例,肾病综合征 41 例,高血压肾病 42 例,糖尿病肾病 21 例。又进一步依据美国 KDOQI 指南 CKD 的定义和分期对 CKD 患者分为如下 4 组:CKD 2 期(肾功能轻度下降组),eGFR 60~90 mL·min⁻¹·(1.73 m²),共 32 例;CKD 3 期(肾功能中度下降组)eGFR 30~59 mL·min⁻¹·(1.73 m²),共 34 例;CKD 4 期(肾功能重度下降组)eGFR 15~29 mL·min⁻¹·(1.73 m²),共 31 例;CKD 5 期(肾功能衰竭组)eGFR < 15 mL·min⁻¹·(1.73 m²),共 30 例。

1.1.2 肾功能正常疾病组 即 CKD 1 期,同期本院住院患者 32 例[eGFR>90 mL·min⁻¹·(1.73 m²)],男 20 例,女 12 例,年龄 33~69 岁,平均 58 岁,包括肾病综合征 12 例,慢性肾小球肾炎 10 例,高血压 4 例,糖尿病 6 例。

1.1.3 HCC 组 另外收集 2013 年 9 月至 2014 年 1 月本院已确诊为肝细胞癌患者 120 例,男 106 例,女 14 例,年龄 40~77 岁,平均 57 岁。

1.1.4 健康对照组 选取 2013 年 9 月至 2014 年 1 月本院体检健康者 57 例,男 37 例,女 20 例,年龄 41~68 岁,平均 56 岁,体格检查,临检常规及血生化检查和影像学检查均正常,排除常见内、外科疾病和代谢性疾病。上述 4 组间年龄差异无统计学意义($P>0.05$),肾功能不全患者组和肾功能正常患者组均排除恶性肿瘤及肝脏疾病。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准后实施。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及处理 用普通真空采血管或促凝分离胶真空采血管采集受试者晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,部分血清用于当天测定血清 SA、Urea 和 Cr,部分血清 -20 ℃ 冻存,用于血清 PIVKA-Ⅱ 水平测定。

1.2.2 试剂与仪器 血清 PIVKA-Ⅱ 浓度测定采用日本富士

瑞必欧株式会社生产的 LUMIPULSETM G1200 全自动免疫分析仪及配套 PIVKA-Ⅱ 试剂盒、标准品和质控品;血清唾液酸、Urea、Cr 浓度测定均采用日本日立公司(Hitachi)生产的 7600-210 全自动生化分析仪;唾液酸测定试剂盒(酶法)、标准品及质控品均购自浙江东瓯诊断产品有限公司;Urea、Cr 试剂盒和标准品购自北京利德曼公司,质控品购自美国 Beckman 公司。

1.2.3 eGFR 计算 记录受试者的性别、年龄和血清 Cr 水平,根据北京大学第一医院推荐的中国人肾小球滤过率(GFR)公式估算 GFR 值(eGFR)。公式为 $eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m^2)] = 186 \times [Scr(\mu mol/L)/88.4]^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times 1.233$ (中国人) $\times 0.724$ (女性)。

1.3 统计学处理 用 SPSS 20.0 软件进行。血清 SA、PIVKA-Ⅱ 水平均呈偏态分布,用中位数(M)和第 25、75 百分位数($P_{25} \sim P_{75}$)表示;多组间数据比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,组间的两两比较用 Mann-Whitney U 检验。血清 PIVKA-Ⅱ、SA 水平与血清 eGFR、Urea 以及 Cr 水平间的相关性用直线相关分析。

2 结果

2.1 各组血清 PIVKA-Ⅱ 和 SA 水平比较 经非参数 Kruskal-Wallis H 检验,健康对照组、肾功能正常疾病组和肾功能不全疾病组 3 组间血清 PIVKA-Ⅱ 水平差异无统计学意义($H=2.902, P>0.05$),肾功能不全疾病组中各期之间血清 PIVKA-Ⅱ 水平差异无统计学意义($H=3.991, P>0.05$)。HCC 组血清 PIVKA-Ⅱ 水平较健康对照组、肾功能正常疾病组和肾功能不全疾病组均明显升高(U 值分别为 319.50、203.00、665.50, P 均 <0.001)。在健康对照组、肾功能正常疾病组和肾功能不全疾病组 3 组间血清 SA 水平差异有统计学意义($H=63.685, P<0.001$),肾功能不全疾病组血清 SA 水平明显高于肾功能正常疾病组和健康对照组(U 值分别为 769.50、1 278.50, P 均 <0.001)。其中,CKD 4 期血清 SA 水平明显高于 CKD 2、3 期(U 值分别为 172.00、265.00, P 均 <0.001),明显低于 CKD5 期($U=240.50, P<0.001$);CKD 3 期血清 SA 水平明显高于肾功能正常疾病组($U=298.50, P<0.001$)和健康对照组($U=492.00, P<0.001$);CKD 2 期血清 SA 水平明显高于健康对照组($U=584.50, P<0.001$),但与 CKD3 期($U=436.00, P>0.05$),以及肾功能正常疾病组比较($U=365.50, P>0.05$)差异均无统计学意义;肾功能正常疾病组和健康对照组比较差异也无统计学意义($U=834.50, P>0.05$)。HCC 组血清 SA 水平与肾功能正常疾病组($U=126.00, P<0.001$)和 CKD 2、3、4 期差异均有统计学意义(U 值分别为 163.50、247.00、715.00, P 均 <0.001),与 CKD 5 期差异无统计学意义($U=419.00, P>0.05$),见表 1。

表 1 各组血清 PIVKA-Ⅱ 和 SA 水平的比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

分组	<i>n</i>	PIVKA-Ⅱ (mAU/mL)	SA(mg/dL)
健康对照组	57	20.16(16.50~23.50) ^a	50.31(46.15~55.70) ^a
肾功能正常疾病组	32	24.16(15.25~24.00) ^a	51.09(46.85~56.22) ^a
肾功能不全疾病组	127	19.87(15.00~23.00)	64.83(55.70~73.20) ^{abc}
CKD 2 期	32	20.78(16.25~25.75) ^a	54.53(51.35~59.53) ^a
CKD 3 期	34	19.68(15.75~23.25) ^a	57.41(52.90~62.30) ^a
CKD 4 期	31	20.61(15.00~20.00) ^a	68.18(57.40~76.00) ^{ade}
CKD 5 期	30	18.33(13.75~22.25) ^a	85.79(75.35~89.60) ^{def}
HCC 组	120	13 213.00(133.75~14 849.50)	85.83(75.25~96.85)

^a:为与 HCC 组比较, $P<0.001$; ^b:为与健康对照组比较, $P<0.001$; ^c:为与肾功能正常疾病组比较, $P<0.001$; ^d:为与肾功能不全疾病组中的 CKD 2 期比较, $P<0.001$; ^e:为与肾功能不全疾病组中的 CKD 3 期比较, $P<0.001$; ^f:为与肾功能不全疾病组中的 CKD 4 期比较, $P<0.001$ 。

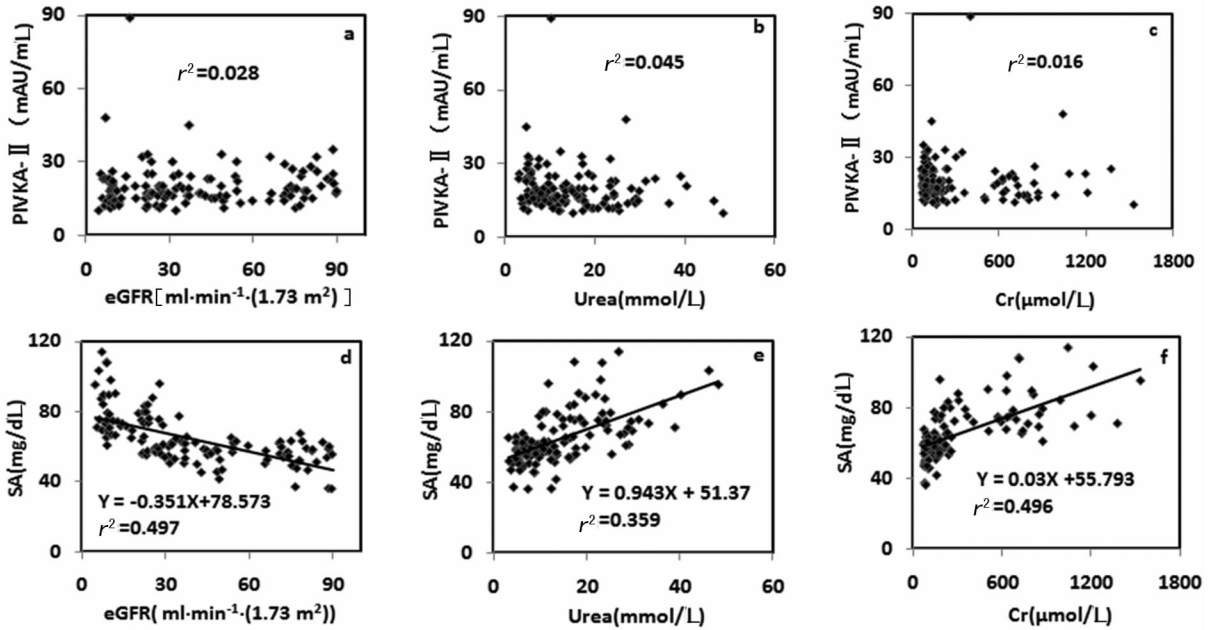


图 1 慢性肾功能不全患者血清 PIVKA-II 和 SA 水平与 eGFR(a,d)、Urea(b,e)及 Cr(c,f)水平的相关性分析($n=127$)

2.2 慢性肾功能不全患者血清 PIVKA-II、SA 水平与 eGFR、Urea 以及 Cr 水平间的相关性 经直线相关统计学分析,慢性肾病患者血清 PIVKA-II 水平与血清 eGFR、Urea 以及 Cr 水平均无相关关系(相关系数 r 分别为 0.166、-0.173、-0.128, $P>0.05$)。血清 SA 水平(Y , mg/dL)与 eGFR(X , mL $\cdot$ min $^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)$)呈负相关($Y = -0.351X + 78.573$, $r = -0.705$, $P<0.001$),与血清 Urea(X , mmol/L)呈正相关($Y = 0.943X + 51.37$, $r = 0.599$, $P<0.001$),与 Cr 水平(X , $\mu\text{mol/L}$)呈正相关($Y = 0.03X + 55.793$, $r = 0.704$, $P<0.001$),见图 1。

3 讨 论

凝血酶原是在维生素 K 依赖的 γ 谷氨酸羧化酶的催化作用下由其前体分子生成。当维生素 K 缺乏时,凝血酶原前体分子中谷氨酸区域的氨基酸因不能完全被羧化,则生成了异常凝血酶原,即 PIVKA-II。1984 年 Lieberman 等^[15]学者首次发现 PIVKA-II 在 HCC 患者血清中的浓度较健康者和慢性活动性肝炎患者明显升高,近年随着血清 PIVKA-II 测定方法学的进步,以及检测灵敏度和特异度的提高,使得该指标经美国 FDA 和 CFDA 批准作为 HCC 标志物应用于临床。

Voong 等^[7]学者于 2013 年研究发现,慢性肾功能不全患者体内存在维生素 K 的缺乏,其中血液透析患者往往还伴有很严重的血管钙化,此病理变化的产生认为与一种肝外产生的维生素 K 依赖基质 Gla 蛋白(MGP)的减少有关,该蛋白本身具有血管钙化抑制作用。血管钙化现象在肾病患者普遍存在,提示这些患者体内可能存在维生素 K 的缺乏或不足。Voong 等^[7]学者以肾小球滤过率(GFR)为肾功能的评价指标,观察到血清 PIVKA-II 水平随 GFR 的下降而升高,血液透析患者血清 PIVKA-II 水平升高更为显著。Katots^[8]认为 PIVKA-II 的表达水平的升高并不是血液透析本身引起的,而是由于维生素 K 的缺乏,因为 PIVKA-II 水平的升高往往与体内维生素 K 水平降低、患者年龄升高和 HDL 水平减少相一致,而与血液透析的治疗时间没有关系。本研究根据国人 GFR 公式求得 eGFR,以此(评定肾脏疾病患者肾功能损害的程度,并根据 eGFR 将患者进行分组,研究结果显示慢性肾功能不全患者血清 PIVKA-II 水平较肾功能正常疾病组和健康对照组无明显变化,与 Voong 等^[7]报道的研究结论不一致,究其原因目前尚难解释,

可能与彼此采取的肾功能评价指标以及研究对象的种族不同有关,本实验采用的是 GFR 估算值(eGFR),在评价肾功损害方面理论上不及 GFR,但该值的测定简单易行、成本低、适宜临床广泛应用;另外,不同种族饮食习惯的不同可能也决定肾功能不全患者的维生素 K 缺乏与否,况且维生素 K 缺乏引起的 PIVKA-II 表达也是一个剂量和时间依赖性的过程^[9-16],肾病患者体内维生素 K 的缺乏也容易通过饮食补充得以纠正^[7],只要慢性肾病患者保持一个良好的营养状态(稳定的体重、没有蛋白以及皮下脂肪的丢失等),体内维生素 K 的含量往往可处于一个较高的水平^[17]。

SA 是细胞膜和可溶性蛋白的重要组分,对维护细胞的正常生理功能有重要作用,检测血清 SA 浓度可间接反映细胞结构与功能。当组织发生炎症反应、损伤或细胞代谢异常时,SA 从细胞膜脱落或分泌增加,进入组织液或血流,引起血清 SA 水平的增高。多种恶性肿瘤细胞恶变过程中,细胞膜表面糖蛋白以及糖脂中糖基成分也发生如此变化,从而导致肿瘤患者血清 SA 水平也明显升高^[18-20]。本研究表明,肾功能不全疾病组血清 SA 水平明显高于肾功能正常疾病组和健康对照组(P 均 <0.001)。肾功能不全疾病组中各期之间 SA 水平有显著的统计学差异($P<0.001$)。直线相关分析结果显示血清 SA 水平与血清 eGFR 水平呈明显的负相关,与血清 Urea 和 Cr 水平呈明显的正相关,说明血清 SA 水平随肾功能损害程度的加重而升高,这可能与肾脏疾病导致肾脏损害、肾小球毛细血管内皮损伤以及管型形成,肾衰时大量的肾小管纤维变性和坏死,大量的 SA 释放入血有关。HCC 组血清 SA 水平明显高于肾功能正常疾病组和肾功能不全疾病组,提示 SA 可作为肝癌辅助诊断指标。在排除恶性肿瘤的情况下,血清 SA 水平的变化对肾脏疾病的病情判断和疗效观察也具有良好的指导作用。

综上,本实验未发现肾功能不全对血清 PIVKA-II 水平有明显的影响,临床应用 PIVKA-II 作为 HCC 及其他恶性肿瘤的标志物时可忽略肾功能对其的影响,但发现对血清 SA 水平有明显的升高作用,且与肾功能损害程度有关。目前 SA 作为肿瘤标志物在临床上广泛应用,临床医生面对阳性结果检验报告时应注意排除肾功能改变引起的假性升高。对非恶性肿瘤患者,血清 SA 水平检测也有望成为监测慢性肾病情变化的有用指标。

参考文献

- [1] Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients[J]. *Hepatology*, 2003, 37(5):1114-1121.
- [2] Lamerz R, Runge M, Stieber P, et al. Use of serum PIVKA-II (DCP) determination for differentiation between benign and malignant liver diseases[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(4A):2489-2493.
- [3] 席强, 孙桂荣, 丛培珊, 等. 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的临床价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(12):928-932.
- [4] Nakajima S, Iijima H, Egawa S, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease[J]. *Nutrition*, 2011, 27(10):1023-1028.
- [5] Shea MK, O'Donnell CJ, Vermeer C, et al. Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults[J]. *J Nutr*, 2011, 141(8):1529-1534.
- [6] McCabe KM, Adams MA, Holden RM, et al. Vitamin K status in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2013, 5(11):4390-4398.
- [7] Voong K, Harrington D, Goldsmith D, et al. Vitamin K status in chronic kidney disease: a report of a study and a mini-review[J]. *International Urology and Nephrology*, 2013, 45(5):1339-1344.
- [8] Kato A, Yasuda H, Togawa A, et al. Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in hemodialysis patients positive for anti-hepatitis virus C antibody[J]. *Clinical Nephrology*, 2002, 58(4):296-300.
- [9] Stankowiak-kulpa H, Krzyzanowska P, Koziol L, et al. Vitamin K status in peritoneally dialyzed patients with chronic kidney disease[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2011, 58(4):617-620.
- [10] Ros-Bullón MR, Sánchez-Pedreno OP, Martínez-Liarte JH, et al.

- Serum sialic acid in malignant melanoma patients; an ROC curve analysis[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(35):3619-3622.
- [11] Tewarson SL, Mittal VP, Singh M, et al. Serum sialic acid-an important cancer marker[J]. *Indian J Cancer*, 1993, 30(3):125-131.
- [12] 李彪英, 王玉生, 常玉正, 等. 老年慢性肾功能衰竭患者血清唾液酸和脂蛋白(a)的测定[J]. *临床荟萃*, 2003, 18(3):132-133.
- [13] Ma YC1, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10):3927-3944.
- [14] 布海霞, 程李涛, 张爱华, 等. 慢性肾脏病门诊患者单纯收缩期高血压与肾脏病分期的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(1):19-23.
- [15] Lieberman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(13):1427-1431.
- [16] Okuda H, Obata H, Nakanishi T, et al. Production of abnormal prothrombin des-gamma-carboxy prothrombin by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study[J]. *J Hepatol*, 1987, 4(3):357-363.
- [17] Holden RM, Morton AR, Garland JS, et al. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4):590-597.
- [18] Ghosh S. Sialic acids: biomarkers in endocrinal cancers[J]. *Glycoconi J*, 2015, 32(1):79-85.
- [19] Dadhich M, Prabhu V, Pai VR, et al. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(3):214-218.
- [20] Li PL, Zhang X, Li TF, et al. Combined detection of sialic acid and hydroxyproline in diagnosis of ovarian cancer and its comparison with human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 439(2):148-153.

(收稿日期:2015-11-10)

(上接第 899 页)

抗原的表达,进而判断白血病的分型,其已成为诊断血液病的重要检测手段。有学者认为 CD5、CD19、CD20 是 CLL 的诊断依据。本次研究中,CD5 阳性率为 86.96%,CD19、CD20 阳性率为 100%,CD23 阳性率为 97.10%,不表达 CD10、CD38 弱表达。这与既往研究结果一致^[8]。本次研究中 9 例 CD5 阴性的患者,结合骨髓细胞形态、临床表现、遗传学,诊断为不典型 CLL。因此,对于 CD5 阴性但 CD19、CD20 阳性的患者,应谨慎诊断。CD5 阳性表达与 B 细胞的激活状态有关。CD19 分布于除效应 B 细胞外的 B 细胞发育的各个阶段,具促进 B 细胞激活的作用^[9];CD20 表达于全体 B 细胞表面,是 B 细胞的鉴定标记,参与 B 细胞的活化与增殖分化^[10]。此二者诊断 CLL 的灵敏度较高,但特异度差。因此,结合 CD5、CD19、CD20 的表达情况,综合判断。

综上所述,69 例 CLL 患者以 50 岁以上为多,且以免疫分型以混合型为主;骨髓增生度较高;免疫表型则以 CD19、CD20 全部表达,其次分别表达为 CD22、CD23 与 CD5,不表达 CD10。

参考文献

- [1] 易莎,张小斌,陈燕,等. 103 例慢性淋巴细胞白血病患者免疫表型的研究[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(2):86-88.
- [2] 张青艳,陈智超,赵阿兰,等. 慢性淋巴细胞白血病的临床免疫表

型分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(1):1-3.

- [3] 王爱清,耿美菊,朱明清,等. 109 例慢性 B 淋巴系白血病免疫表型特征分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(6):1374-1377.
- [4] 刘越坚,郭莉,邱阳,等. 慢性淋巴细胞白血病免疫表型及凋亡相关蛋白分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(1):25-26.
- [5] 胡旸,陈艳,王丽华,等. 用流式细胞术从 B 淋巴增殖性疾病中鉴别脾边缘带淋巴瘤[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(2):349-356.
- [6] 古丽娜·阿里甫,秦江萍,杨洁,等. 慢性淋巴细胞白血病患者免疫表型特点及其与临床分期的关系[J]. *新疆医学*, 2014, 44(1):23-26.
- [7] 赵成艳,何晓琳,王敏,等. 慢性淋巴细胞白血病骨髓象及免疫表型的分析研究[C]. *中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集*, 2012:6-8.
- [8] 吕小林,万腊根,纪德香,等. 慢性淋巴细胞白血病继发自身免疫性贫骨髓象 1 例报道[J]. *实验与检验医学*, 2011, 29(5):580-581.
- [9] 马晓露. 全血细胞减少症 156 例骨髓象及病因分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(4):519-520.
- [10] 陆倩,李庆山,潘婷,等. 初治急性白血病患者 CD133 的表达与临床特征关系的探讨[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(3):288-292.

(收稿日期:2015-11-15)