

• 个案与短篇 •

浅析基质效应的评价及消除

高雨红

(上海市徐汇区华泾镇社区卫生服务中心检验科, 上海 200231)

关键词:基质效应; 互换性; EP14-A2; 《基质效应与互通性评价指南》**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.063**文献标识码:**C**文章编号:**1673-4130(2017)16-2332-02

20 多年前, 国内开始关注基质效应在检验准确性中的意义。目前国内使用的定标品及质控品多是由纯品水溶液制备, 由于其基体同血样基体存在差异, 纯水溶液中缺少血样中存在的小分子、脂类等成分, 导致测试结果与实际结果产生偏差。这种检测成分以外的物质对检测结果的影响, 即基质效应^[1]。本院在实验过程中也对基质效应进行了探讨。

1 日常分析中的基质效应

由于某些项目没有合适的商业质控品, 若使用混合血清作内控品则稳定性与储存条件都受限, 因此, 本中心决定自行制备质控品用于实验室控^[2]。

脂蛋白易变质且变质后冻融易产生沉淀, 使用葡聚糖硫酸钠沉淀法可去除脂蛋白。在制备过程中^[3-4], 本科室先去除样本中的脂蛋白, 得到的血清制品没有沉淀, 并添加检测物纯品。对其进行回收实验时, 发现回收率低于 90%, 未能达到要求。

经过反复测试排除可能的误差, 但这种现象并未消除。经讨论本科室认为回收率过低的原因是基质效应。这种现象, 在不少国内外文献中都有体现。制备品失去蛋白作检测基质, 在进行回收率检测时, 其可靠性受到了影响。由于本中心所制备的质控品只用于内控, 不牵涉到准确性控制^[5-6]。故本科室通过消除基质效应实验, 修正质控值后用于实验室精密度控制。

2 关于基质效应的评价

为便于日常使用及储藏, 经过处理的样品 (processed sample) 被广泛运用。但经过处理的样品其成分同新鲜血样有差异, 由于基体 (分析样品中, 除了分析物以外的所有其他物质及组分称为该分析物的基体) 的不同, 导致基质效应。

使用纯物质以水配置成校准品在国内广泛使用, 但如上所述, 基质效应是不可避免的。针对该情况, 避免基质效应的最佳方法是一个被检测样品对应一个校准品^[7]。即以该样品为基体加入纯品制成校准品, 校准该测试项目后再检测该样品。可见, 该方法过于费时, 不适于医院的常规工作, 这种方法只用于部分实验室科研。近年来各种文献可见, 这种纯品配置的校准品如何定值也被很多试剂公司重视。

由于基质效应很难被避免, 所以基质效应的评价方法也逐步被重视。20 世纪 90 年代, 美国临床病理学会针对临床化学的基质效应和准确度评估召开会议。由于当时众多实验室使用处理过的校准品进行日常检测工作, 该会议便围绕其中产生的基质效应, 对仪器和试剂厂商包括实验室提出验证要求。其后为了解决强生干片分析仪所使用的聚乙酸酯片基的基质效应问题, 美国国家临床实验室标准委员会出台了 EP14-P 文件, 对基质效应的评价有了规范。目前, 该文件已更新为 EP14-A3, 针对处理后样本的互通性评价。

在这方面国内起步较晚, 于 2011 年底我国发布的卫生行

业标准中有了《基质效应与互通性评价指南》这一标准。在该指南中对基质效应及其相关术语有了明确的规定, 并且给出了针对基质效应评价的实验方法。

《基质效应与互通性评价指南》的实验方法同 EP14-A2 中所给出的基本相同, 将实验制备样品与至少 20 个新鲜临床样品随机穿插排列, 分别使用评估方法与比对方法进行检测。对所有样品重复测定 3 批, 每批每个样品测定一次, 每批测定前都需要校准。最佳实验方法是评估方法与比对方法同步进行, 如不能实现也应当在最佳环境下储存测定样品, 并且尽快进行测定。

《基质效应与互通性评价指南》与 EP14-A2 文件在数据分析方法上有一定区别, 但两者主要都根据美国临床实验室标准委员会文件 EP6 针对定量测定方法的线性评估的统计方法^[8]。运用多项式回归分析^[9], 以 Y 轴作为评估方法的结果、X 轴作为比对方法的结果, 判断是否成立二项式或其以上的多项式。制作直线回归, 如处理样品的检测结果在 95% 的分布范围之内, 则表示处理过样品在方法学比较中与新鲜患者样品间没有显著差异。以上方法可判定评估方法是否存在基质效应, 并判断正向或负向基质效应。

3 互通性及基质效应的消除

纯品制备校准品依旧是现阶段普遍运用的方法, 因此, 为了应对基质效应带来的问题, 研究者在不断研究如何消除基质效应。当然, 最佳的方案即使用血样基质进行检测, 但其成本过高, 很难推广, 在这过程中研究者发现了互通性。

所谓互通性也被称为互换性, 是指一个物质的能力, 以显示患者标本的检测间性质是可比较的。而通过“互换性”得到了消除基质效应的方法^[10]。

由于比对方法与评估方法之间存在一定关系, 研究者认为基质效应即可如干扰一般, 被当作一个误差来进行修正。由此衍生出目前较为常用的消除基质效应的方法。将评估方法与参考方法进行比较可得一个转换数量因子, 它应与患者血清在方法间的转换因子一致。得到转换因子修正基质效应后, 再次进行评价, 如所有检测结果都能在 95% 的分布范围内, 则说明基质效应已被消除^[11]。

但这一方法在近些年的研究中被认为有缺陷, 即是对于“互换性”这一概念的问题。有越来越多的文献提出了: 处理过样品与天然新鲜样品间的不可互换性^[12]。基质效应是由于物理及化学的不同性所导致的复杂问题, 被简单地当作误差来处理, 利用数学关系来消除这一“误差”是过于粗糙的做法。因此, 关于利用互换性消除基质效应这一课题, 目前仍是处于存疑的阶段。

参考文献

[1] 张传宝, 闫颖, 周伟燕, 等. 基质效应与互通性评估指南

WS-T356-2011[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.

[2] 赵海舰, 周伟燕, 张传宝, 等. 血清总胆固醇测定的基质效应研究[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(1): 5-9.

[3] 张传宝, 陈忠余, 马嵘, 等. 血清肌酐测定的基质效应研究[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(5): 515-520.

[4] 段醒妹, 张晔. 基质效应及其消除[J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2008, 24(4): 425-428.

[5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of matrix effects, proposed guideline. NCCLS-EP-14-P[S]. Wagne, PA, USA: NCCLS, 1998.

[6] 李健斋, 陈文祥. 血脂与脂蛋白测定中的基质效应问题[J]. 中华检验医学杂志, 1999, 22(2): 199-202.

[7] 王抒, 陈文祥, 满咏. 胆固醇检测试剂的校准偏差和基质·个案与短篇·

效应[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(2): 157-159.

[8] 赵海舰, 张天娇, 张传宝, 等. 血清尿素测定基质效应研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(3): 270-275.

[9] 周伟燕, 赵海舰, 张江涛, 等. 血清总甘油测定基质效应的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(5): 568-573.

[10] 邹荣良. 基质效应对临床化学检测总的影响研究[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(34): 8391-8392.

[11] 郑松柏, 王建兵, 黄宪章, 等. 血清 ALT 与 AST 测定的基质效应评价[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(3): 391-393.

[12] 吕赛平, 伍志杰, 邹学森. 基质效应的评价[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(2): 113-114.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-04-12)

IgA 型多发性骨髓瘤伴果糖胺异常增高 1 例

王丽芳, 张靖宇[△], 范洪

(沧州市中西医结合医院实验诊断科, 河北沧州 061001)

关键词: IgA; 多发性骨髓瘤; 果糖胺

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.064

文献标识码:C

文章编号: 1673-4130(2017)16-2333-02

IgA 型多发性骨髓瘤(MM)约占全部 MM 的 21%^[1], 是 MM 中第二常见的临床分型, 除具有 MM 的一般临床表现外, 还具有高黏滞血症、骨髓瘤细胞呈火焰状、高胆固醇血症和高钙血症等特点。果糖胺(FMN)常被用作评估糖尿病患者过去 2 至 3 周平均血糖水平, 与 IgA 型 MM 之间的相关性却很少被报道, 现将沧州市中西医结合医院 2016 年 10 月收治的 1 例患者资料结合相关文献讨论, 现报道如下。

1 临床资料

患者女, 67 岁, 因反复肺部感染伴发热于 2016 年 10 月收治入院。患者否认有糖尿病等慢性病史。体格检查: 体温 38.4 °C, 脉搏 80 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 130/90 mm Hg。患者精神状态一般, 全身皮肤黏膜未见黄染、皮疹、出血点, 腹软肝脾未触及, 听诊左肺下叶可闻及湿性啰音, 肺部 CT 示: 左肺下叶可见小的斑片状毛玻璃样高密度灶, 双侧支气管开口通畅。纵隔内未见肿大淋巴结, 双侧胸腔未见积液征象, 符合肺炎特点, 拟抗炎治疗。常规生化检测: 总蛋白 75.6 g/L(65~85 g/L), 清蛋白 31.1 g/L(40~55 g/L), 球蛋白 34.5 g/L(20~40 g/L), 血糖 5.05 mmol/L(3.89~6.11 mmol/L), 果糖胺 4.57 mmol/L(1.4~2.4 mmol/L), 血脂、肾功能等其他生化指标未见明显异常。血常规: WBC 12.45 × 10⁹/L, RBC 3.1 × 10¹²/L, Hb 92 g/L, PLT 107 × 10⁹/L。尿常规: 尿蛋白±。红细胞沉降率 79 mm/h。因 FMN 水平异常增高, 首先考虑糖尿病的可能, 但经葡萄糖耐量、糖化血红蛋白等检测排除糖尿病。进一步检查: IgA 27.4 g/L, IgG 2.85 g/L, IgM 0.18 g/L, 血 κ 链 1.05 g/L, 血 λ 链 15.09 g/L, 血 β2 微球蛋白 6.39 mg/L, 尿轻链定量结果: 1.6 g/24 h。血清蛋白电泳: M 蛋白 55.2%。免疫固定电泳: IgAλ 型单克隆免疫球蛋白(+)。骨髓象: 增生活跃, 粒系受抑, 偶见中晚杆阶段细胞。红系增生减低, 以中晚幼红细胞为主, 成熟红细胞呈缗钱状排列。原始

幼稚浆细胞比例为 0.34, 细胞大小不一, 胞质丰富, 胞浆深蓝色, 可见火焰状浆细胞, 核染色质疏松网状, 可见核仁 1~2 个, 符合多发性骨髓瘤骨髓象。诊断: IgAλ 型多发性骨髓瘤。建议病情好转后转入肿瘤科进行化疗。

2 讨论

MM 患者常伴有骨痛、贫血、反复感染、肾功能损害等一系列临床表现。于表现多样, 易与其他疾病混淆、误诊和漏诊率较高。MM 的诊断除骨髓细胞形态学检查、骨髓活检、X 线检查以外, 血清蛋白电泳、免疫固定电泳以及游离轻链检查已成为 MM 诊断及分型的重要依据。通过血清蛋白电泳可以发现 M 蛋白, 免疫固定电泳可以区分 M 蛋白的具体成分, 而游离轻链 κ/λ 比值则可以较好的区分是单克隆还是多克隆。目前的技术手段诊断 MM 并不困难。绝大部分 MM 患者初次确诊时就已经处于中晚期的事实表明这些方法并不适合作为 MM 的筛查手段。因此寻找既经济且特异性高的标记物变得尤为重要。

FMN 目前主要用来衡量糖尿病患者过去 2 至 3 周血糖平均水平, 一定程度可弥补糖化血红蛋白不能反映较短时间内血糖浓度变化的不足, 其反应原理是血清葡萄糖与清蛋白及其他血清蛋白分子 N 末端的氨基发生非酶促糖化反应, 形成高分子的酮胺结构(FMN), 在碱性环境中将硝基四氮唑蓝还原成紫色甲臜, 其颜色深浅与 FMN 浓度成正比。FMN 因具有检测方便、检测成本低、易于和其他常规检验项目进行整合等优点越来越受到临床医生的重视, 但也受一些因素的影响: 黄疸、溶血、脂血可导致 FMN 检测结果假性增高^[2-3]; 在低清蛋白症的患者中, FMN 水平往往低于真实值^[4]。也有报道^[5]称 β-内酰胺类抗菌药物对 FMN 检测存在干扰。

本例患者以反复肺部感染并伴有发热住院, 符合 MM 患者易感染的特点, 并经血清蛋白电泳、免疫固定电泳、以及骨髓