

• 论 著 •

成都市郫都区女性不同年龄段肿瘤标志物参考区间建立及验证*

谢叶红,孔丽蕊[△],张 艳,王华丽

成都市郫都区中医医院检验科,四川成都 611730

摘要:**目的** 利用大数据建立适用于成都市郫都区健康女性肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 199(CA199)的参考区间。**方法** 选取 2019—2021 年于成都市郫都区中医医院健康体检的 16 880 例女性作为研究对象,采用迈克公司 i3000 全自动化学发光免疫分析仪检测血清 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 水平,并对数据进行离群值剔除,应用间接法计算相关指标不同年龄的参考区间。**结果** 20~35 岁女性 AFP 参考区间 0.00~4.80 IU/mL,CEA 参考区间 0.00~2.17 ng/mL,CA125 参考区间 0.00~25.19 U/mL,CA153 参考区间 0.00~18.64 U/mL,CA199 参考区间 0.00~20.14 U/mL;>35~50 岁女性 AFP 参考区间 0.00~5.63 IU/mL,CEA 参考区间 0.00~2.57 ng/mL,CA125 参考区间 0.00~22.37 U/mL,CA153 参考区间 0.00~20.47 U/mL,CA199 参考区间 0.00~20.11 U/mL;>50~65 岁女性 AFP 参考区间 0.00~5.93 IU/mL,CEA 参考区间 0.00~3.49 ng/mL,CA125 参考区间 0.00~16.27 U/mL,CA153 参考区间 0.00~21.66 U/mL,CA199 参考区间 0.00~21.49 U/mL;>65 岁女性 AFP 参考区间 0.00~5.12 IU/mL,CEA 参考区间 0.00~4.50 ng/mL,CA125 参考区间 0.00~15.89 U/mL,CA153 参考区间 0.00~21.09 U/mL,CA199 参考区间 0.00~24.50 U/mL。**结论** 建立了该实验室肿瘤标志物的正常参考区间,为更好地筛查不同年龄女性肿瘤相关疾病提供了参考依据。

关键词:肿瘤标志物; 健康女性; 参考区间; 成都

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.016 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2023)08-0978-05 **文献标志码:**A

Establishment and validation of reference interval of tumor markers in women of different ages in Pidu District, Chengdu*

XIE Yehong, KONG Lirui[△], ZHANG Yan, WANG Huali

Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu, Sichuan 611730, China

Abstract:**Objective** To establish the reference interval of tumor markers alpha fetoprotein(AFP), carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 125(CA125), carbohydrate antigen 153(CA153) and carbohydrate antigen 199(CA199) for healthy women in Pidu District, Chengdu by using big data. **Methods** A total of 16 880 women who underwent physical examination in Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District from 2019 to 2021 were selected as the research objects. The levels of serum AFP, CEA, CA125, CA153 and CA199 were detected by Mike's i3000 automatic chemiluminescence immunoanalyzer. The outliers were removed from the data, and the reference interval of related indexes in different ages were calculated by indirect method. **Results** The reference interval of AFP, CEA, CA125, CA153 and CA199 for women aged 20—35 were 0.00—4.80 IU/mL, 0.00—2.17 ng/mL, 0.00—25.19 U/mL, 0.00—18.64 U/mL and 0.00—20.14 U/mL, respectively. The reference interval of AFP, CEA, CA125, CA153 and CA199 for women aged >35—50 years was 0.00—5.63 IU/mL, 0.00—2.57 ng/mL, 0.00—22.37 U/mL, 0.00—20.47 U/mL and 0.00—20.11 U/mL respectively. The reference interval of AFP, CEA, CA125, CA153 and CA199 for women aged >50—65 years was 0.00—5.93 IU/mL, 0.00—3.49 ng/mL, 0.00—16.27 U/mL, 0.00—21.66 U/mL and 0.00—21.49 U/mL respectively. The reference interval of AFP, CEA, CA125, CA153 and CA199 for >65 year old women was 0.00—5.12 IU/mL, 0.00—4.50 ng/mL, 0.00—15.89 U/mL, 0.00—21.09 U/mL and

* 基金项目:成都市卫生健康委员会医学科研课题(2021192)。

作者简介:谢叶红,女,主管技师,主要从事医学检验相关的研究。 [△] 通信作者, E-mail:524392472@qq.com。

0.00—24.50 U/mL respectively. **Conclusion** The normal reference interval of tumor markers in the laboratory is established to provide reference basis for better screening tumor related diseases in women of different ages.

Key words:tumor marker; healthy women; reference interval; Chengdu

肿瘤标志物是肿瘤细胞合成和释放的生物性物质或机体对肿瘤组织反应而产生的物质,其水平与肿瘤活动度相关^[1]。肿瘤标志物检测具有创伤小、取材方便、可重复性等特点,在肿瘤早期诊断、疗效评价及预后评估等方面发挥非常重要的作用。其中甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 199(CA199)为目前癌症早期筛查的常规项目。近年来,各医院越来越重视建立适合自己实验室的参考区间^[2]。基于不同年龄段女性的器官机能、组织代谢、生活模式存在一定的差异^[3-6],故为成都市郫都区不同年龄段女性建立肿瘤标志物检测项目的参考区间,具有重要的临床价值。本研究利用临床实验室信息系统(LIS)已有数据,用数学统计模型建立 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 参考区间,该方法不仅简单易行,且成本较低^[7],可为女性肿瘤发生的评估和疾病的诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2019—2021 年于成都市郫都区中医医院健康体检的 16 880 例女性作为研究对象,遵循文献[8]参考区间制订的规定。剔除离群数据,根据女性生理状况分为 20~35 岁组(4 568 例),>35~50 岁组(4 260 例),>50~65 岁组(4 110 例),>65 岁组(3 942 例)。

1.2 仪器与试剂 采用迈克公司 i3000 全自动化学发光免疫分析仪和配套试剂盒、校准品和质控品检测血清 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 水平。仪器日常保养维护,每年由厂家进行一次校准,采用迈克生物低、中、高 3 个水平的质控品进行室内质量控制监测,利用 Westgard 多规则质量控制方法判断 5 项肿瘤标志物指标检测结果均在控,且实验室按计划参加并取得国家卫生健康委临床检验中心室间质评合格证书和四川省临床检验中心室间质评合格证书。实验室健康人群的参考范围参考试剂说明书如下,

AFP 0.00~6.10 IU/mL,CEA 0.00~4.10 ng/mL,CA125 0.00~37.20 U/mL,CA153 0.00~28.00 U/mL,CA199 0.00~27.50 U/mL。

1.3 实验方法 收集 LIS 中 2019—2021 年健康体检女性 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 的测量值作为原始数据,经筛选后用作最终数据进行分析。数据筛选原则:(1)剔除无性别、无年龄数据;(2)剔除年龄<20 岁的数据;(3)剔除同一患者的多次测量值(取第一次检测值);(4)数据经对数转换后,以图示法进行正态性判断,应用杜奇法去除离群值^[9]。最终得到 16 880 份有效数据。

1.4 统计学处理 使用 WPS Office、SPSS23.0 和 GraphPad Prism 9 对数据处理和作图分析。对数据进行正态分布检验,偏度-峰度值检验数据正态性;采用自然对数将非正态数据转换为正态或近似正态分布;使用杜奇法剔除离群值,计算剔除离群值后数据的 P_{95} ,再转化为最初数据形式。采用 Z 检验比较不同年龄亚组差异,Z 为计算统计量,Z*为判断限值,若 $Z>Z^*$,则认为二者间差异有统计学意义;H 检验分析各年龄组间差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。因为 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 参考区间为单侧界,所以以 P_{95} 表示最终参考值上限,分别建立参考区间^[10]。

2 结果

2.1 数据分布与离群值剔除 数据经偏度-峰度值检验呈偏态分布,运用自然对数转换为近似正态分布。正态转换及剔除前后数据见表 1。

2.2 不同年龄段差异比较及参考区间的建立 最终纳入的 16 880 例健康女性体检者,年龄均≥20 岁。AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 在各年龄段间差异均有统计学意义($P<0.05$)。AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 水平仅升高属于异常,因此参考区间只有上限。参考区间在各年龄段的分布情况见表 2。

表 1 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 正态转换及剔除前后数据对比

指标	数据类型	<i>n</i>	$\bar{x}$	<i>s</i>	<i>M</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅
AFP(IU/mL)	剔除前	18 682	3.63	13.86	2.41	1.75	3.31
	剔除后	16 880	2.75	1.38	2.43	1.77	3.36
CEA(ng/mL)	剔除前	18 682	1.44	1.12	1.15	0.80	1.72
	剔除后	16 880	1.35	0.85	1.11	0.77	1.62

续表 1 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 正态转换及剔除前后数据对比

指标	数据类型	<i>n</i>	$\overline{x}$	<i>s</i>	<i>M</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅
CA125(U/mL)	剔除前	18 682	12. 26	13. 71	9. 85	7. 06	13. 55
	剔除后	16 880	10. 80	5. 97	9. 69	6. 78	12. 99
CA153(U/mL)	剔除前	18 682	7. 94	6. 32	4. 94	3. 67	11. 21
	剔除后	16 880	7. 67	5. 85	4. 79	3. 59	11. 04
CA199(U/mL)	剔除前	18 682	10. 21	14. 67	7. 16	4. 85	11. 87
	剔除后	16 880	9. 10	5. 81	7. 15	4. 78	11. 40

注:剔除部分为离群值。

2.3 参考区间的验证 再纳入各年龄段不少于 20 例的受试者,检测其 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 水平,得到各组均有>90%的检测值落在本研究参考区间内,验证通过,见表 3。

表 2 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 参考区间建立

指标	年龄(岁)	<i>n</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅	<i>P</i> ₉₅	<i>Max</i>	<i>Min</i>
AFP(IU/mL)	20~35	4 568	1. 55	2. 99	4. 80	9. 21	0. 56
	>35~50	4 260	1. 82	3. 56	5. 63	8. 83	0. 53
	>50~65	4 110	2. 09	3. 68	5. 93	9. 65	1. 01
	>65	3 942	2. 05	3. 52	5. 12	8. 19	1. 16
CEA(ng/mL)	20~35	4 568	0. 67	1. 35	2. 17	6. 56	0. 45
	>35~50	4 260	0. 76	1. 55	2. 57	6. 24	0. 45
	>50~65	4 110	0. 93	1. 98	3. 49	6. 86	0. 45
	>65	3 942	1. 22	2. 62	4. 50	6. 72	0. 49
CA125(U/mL)	20~35	4 568	8. 90	15. 59	25. 19	39. 87	2. 49
	>35~50	4 260	7. 73	14. 19	22. 37	39. 25	2. 38
	>50~65	4 110	5. 57	10. 33	16. 27	27. 00	1. 51
	>65	3 942	5. 48	10. 51	15. 89	20. 74	3. 05
CA153(U/mL)	20~35	4 568	3. 46	10. 43	18. 64	34. 02	1. 90
	>35~50	4 260	3. 54	10. 63	20. 47	29. 77	1. 40
	>50~65	4 110	3. 98	12. 56	21. 66	30. 58	1. 62
	>65	3 942	4. 40	14. 29	21. 09	24. 12	2. 78
CA199(U/mL)	20~35	4 568	4. 99	11. 52	20. 14	30. 52	2. 61
	>35~50	4 260	4. 66	11. 22	20. 11	29. 86	2. 62
	>50~65	4 110	4. 68	10. 94	21. 49	28. 44	2. 65
	>65	3 942	5. 10	14. 81	24. 50	27. 67	3. 07

注:不同年龄段的剔除后 *n* 值均由四分位间距法计算所得。

表 3 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 参考区间验证

指标	年龄(岁)	参考区间	<i>n</i>	正常(<i>n</i>)	异常(<i>n</i>)	符合率(%)
AFP(IU/mL)	20~35	0. 00~4. 80	1 343	1 214	129	90. 39
	>35~50	0. 00~5. 63	1 232	1 128	104	91. 56
	>50~65	0. 00~5. 93	928	841	87	90. 63
	>65	0. 00~5. 12	829	761	68	91. 80
CEA(ng/mL)	20~35	0. 00~2. 17	1 343	1 228	115	91. 43
	>35~50	0. 00~2. 57	1 232	1 142	90	92. 69
	>50~65	0. 00~3. 49	928	862	66	92. 89
	>65	0. 00~4. 50	829	752	77	90. 71

续表 3 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 参考区间验证

指标	年龄(岁)	参考区间	<i>n</i>	正常(<i>n</i>)	异常(<i>n</i>)	符合率(%)
CA125(U/mL)	20~35	0.00~25.19	1 343	1 219	124	90.77
	>35~50	0.00~22.37	1 232	1 131	101	91.80
	>50~65	0.00~16.27	928	843	85	90.84
	>65	0.00~15.89	829	767	62	92.52
CA153(U/mL)	20~35	0.00~18.64	1 343	1 220	123	90.84
	>35~50	0.00~20.47	1 232	1 135	97	92.13
	>50~65	0.00~21.66	928	850	78	91.59
	>65	0.00~21.09	829	753	76	90.83
CA199(U/mL)	20~35	0.00~20.14	1 343	1 223	120	91.06
	>35~50	0.00~20.11	1 232	1 122	110	91.07
	>50~65	0.00~21.49	928	844	84	90.95
	>65	0.00~24.50	829	760	69	91.68

3 讨 论

实验室检查是现代医学健康评估必不可少的环节,可提供用于诊断和治疗的患者身体情况相关依据^[11]。定量检查结果的解释需要了解检测结果在健康个体中的分布,以及影响检测结果的生理和病理因素^[12]。因此,大多数实验室检查结果需要与参考区间一起报告。由于不同年龄段女性的器官机能、组织代谢、生活模式存在一定的差异,直接引用的参考区间可能不适合所有地区,因此建立适合本地区的生物参考区间是十分必要的。由于直接法操作烦琐、耗时长、费用高,因此本研究采用间接法建立相应的参考区间^[13-14]。间接法参考区间的建立是运用数学统计模型和实验室 LIS 数据库,将女性肿瘤标志物数据分组统计,进而建立本地区所有年龄段女性年龄相关,更准确更适用的参考区间。医院大数据中有可能存在错误值导致最终获得不准确的参考区间,因此选择合适的方法剔除离群值是难点所在,也是间接法建立参考区间的关键步骤。剔除离群值的方法较多^[9,15-16],本研究中 5 项肿瘤标志物数据呈近似正态分布,采用杜奇法剔除离群值,此方法可减小多个相似离群值同时存在于单侧所产生的掩盖效应,达到更优化剔除。

本研究结果显示,20~35 岁、>35~50 岁、>50~65 岁、>65 岁女性 AFP 参考区间分别为 0.00~4.80、0.00~5.63、0.00~5.93、0.00~5.12;CEA 参考区间分别为 0.00~2.17、0.00~2.57、0.00~3.49、0.00~4.50;CA125 参考区间分别为 0.00~25.19、0.00~22.37、0.00~16.27、0.00~15.89;CA153 参考区间分别为 0.00~18.64、0.00~20.47、0.00~21.66、0.00~21.09;CA199 参考区间分别为 0.00~20.14、0.00~20.11、0.00~21.49、0.00~24.50。所

得数据均在我国行业标准范围内,这表明间接法建立参考区间具有可行性。通过数据可以看出,50 岁以后随着年龄的增长,参考区间有明显变化的趋势。因女性绝经期引起的激素水平变化、代谢因素、各种机能的衰退而致病及老年人的生活模式与成年人不同等原因,老年人群检验结果增龄变化规律与成年人有一定差异,成年人参考区间不适用于老年人的临床评估或决策。国内外有不少研究对女性肿瘤标志物参考区间进行了探讨。赵瀛等^[3]的研究发现,<50 岁女性 CA125 水平基本保持稳定,>50 岁其水平则明显降低,与本研究结果一致。PARK 等^[17]研究了亚洲人群不同年龄段女性 CA125 水平,吕康琪等^[18]研究了深圳市罗湖地区不同年龄段女性 CA125 和 CEA 水平,吕园等^[19]研究了南京及周边地区不同年龄段女性 AFP 和 CEA 水平,庄严等^[2]研究了江苏兴化地区不同年龄段女性 AFP、CEA 和 CA125 水平,上述研究结果与本研究结果存在差异,原因可能与地域、检测系统、年龄段等因素有关,因此,有必要建立适用本地区和医院的参考区间。

综上所述,直接法虽然是建立参考区间的标准方法,但是过程漫长烦琐,尤其是特殊群体(新生儿、孕妇、老人等)的数据难以收集。若实验室直接引用试剂厂商提供的参考区间,难免存在地域、环境等差异。间接法作为一种回顾性研究,其实施过程无法达到与直接法一致的严谨程度,但是间接法利用已有数据既可以获得特殊群体足够多的数据量,又无需额外投入,是一种很好的选择,适合不同实验室根据本地区人群、检测系统等实际情况建立参考区间。由于界对间接法存在一定争议,故应定期验证间接法建立的参考区间以确保其可靠性。目前尚不能评价本研究所用方法的优劣。实验室的检测结果为医疗诊

断过程提供重要的信息,但是这些结果容易受到内源性变异的干扰,从而影响最终的结果解释。因此利用大数据建立不同地区、实验室、人群、年龄段的参考区间,评估特定患者的实际检测结果与疾病的联系,对于临床医生和患者都非常有益。间接法建立参考区间具有耗时短、成本低、准确度高的优势,在未来有很好的应用前景。

本研究使用间接法建立了成都市郫都区女性肿瘤标志物 AFP、CEA、CA125、CA153、CA199 的年龄特异性参考区间,为更好地筛查不同年龄女性肿瘤相关疾病提供参考依据,有助于肿瘤疾病的预防及鉴别诊断。

参考文献

[1] 段新如,汪修平,王爱民. 血清肿瘤标志物检测在非小细胞肺癌侵袭和转移中的意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020,27(3):85-88.

[2] 庄严,王朝晖,王启茹,等. 江苏兴化地区血清肿瘤标志物 AFP、CEA、CA125 微粒子酶促化学发光法检测的参考区间研究[J]. 医学检验与临床,2020,31(10):9-15

[3] 赵瀛,沈隽霏,吴文浩,等. LMS 方法评估女性中糖类抗原 125 参考区间的年龄适用性[J]. 中国临床医学,2017, 24(6):954-957.

[4] LU J, ZHENG Z P, ZHANG Q, et al. Measurement of HE 4 and CA125 and establishment of reference intervals for the ROMA index in the sera of pregnant women[J]. J Clin Lab Anal,2018,32(5):e22368.

[5] 秦绪珍,刘挺,张瑞丽,等. 血清 AFP、CEA、CA125 和 SC-CAg 参考范围研究[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22 (4):326-329.

[6] 黄超宇,陈毅,韦德俊,等. 柳州地区成人血清 CEA、AFP 水平分析[J]. 名医,2019,10(9):124-126.

[7] 朱学彤,王凯瑾,周琪,等. 基于实验室信息系统建立甲状腺激素参考区间[J]. 中华内科杂志,2020,59(2):129-133.

[8] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间制定:WS/T 402—2012[S]. 北京:中国标准出版社, 2012.

[9] LO SASSO B, VIDALI M, SCAZZONE C, et al. Refer-

ence interval by the indirect approach of serum thyrotropin (TSH) in a Mediterranean adult population and the association with age and gender[J]. Clin Chem Lab Med, 2019,57(10):1587-1594.

[10] ICHIHARA K,BOYD J C. IFCC committee on reference intervals and decision limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals[J]. Clin Chem Labor Med,2010,48(11):1537-1551.

[11] ROHR U P,BINDER C,DIETERLE T,et al. The value of in vitro diagnostic testing in medical practice;a status report[J]. PLoS One,2016,11:e0149856.

[12] 刘晓文,沈隽霏,吴文浩,等. 采用间接法建立上海地区游离甲状腺素和促甲状腺激素参考区间[J]. 临床检验杂志,2020,38(5):380-383.

[13] 赵立悦,叶贵诚,袁春雷,等. 运用实验室数据建立中山地区孕妇 TSH 的参考区间[J]. 国际检验医学杂志,2020, 41(2):184-188

[14] 陈政君,沈隽霏,宋斌斌,等. 评价间接法在癌抗原 CA724 生物参考区间建立的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014,37(5):368-370.

[15] 王迪,杨春,张晓威,等. 吉林省 2—14 岁汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间的建立[J]. 重庆医学,2015,44(26): 3618-3621.

[16] WANG D,MA C,ZOU Y,et al. Gender and age-specific reference intervals of common biochemical analytes in Chinese population:derivation using real laboratory data [J]. J Med Biochem,2020,39(3):384-391.

[17] PARK Y J,KIM Y J,LEE E Y,et al. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer[J]. Int J Cancer,2012,130(5):1136-1144.

[18] 吕康琪,陈大洋,张秀明. 深圳市罗湖地区女性不同年龄段 CA125、CEA 和 CA125/CEA 参考区间的建立和验证 [J]. 国际检验医学杂志,2022,43(3):290-295.

[19] 吕园,俞杨,瞿卫,等. 南京及周边地区体检人群 AFP 和 CEA 参考范围的建立[J]. 中国实验诊断学,2016,20 (11):1849-1852.

(收稿日期:2022-05-05 修回日期:2022-12-20)

(上接第 977 页)

[24] 李忠奇,吴冰心,刘巧,等. 结核病实验室诊断技术研究进展[J]. 中国热带医学,2020,20(4):381-384.

[25] CUI Y J,WANG W G,LI P,et al. Preparation of Liuweidihuang nano-microcapsules and its physicochemical properties[J]. Adv Mater Res,2012,41,500-501.

[26] FERNÁNDEZ-HUERTA M, MORETO C, VILA-OLMO N,et al. Evaluation of the fully automated chemiluminescence analyzer liaison XL for the performance of

the QuantiFERON-TB gold plus assay in an area with a low incidence of tuberculosis[J]. J Clin Microbiol,2021, 59(8):e0060321.

[27] BABIN B M,FERNANDEZ-CUERVO G, SHENG J, et al. Chemiluminescent protease probe for rapid, sensitive, and inexpensive detection of live mycobacterium tuberculosis[J]. ACS Cent Sci,2021,7(5):803-814.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-12-25)