

- 京:人民卫生出版社,2016;118.
- [5] 李洁,安贺军,张波,等.改良雷火灸联合中药汤剂治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 针灸临床杂志,2015,31(3):24-27.
- [6] 周阿高. 中医学[M]. 上海:上海科技出版社,2012:264-270.
- [7] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:124.
- [8] 顾玲俐,李静. 化疗相关性恶心、呕吐的评估和管理的循证实践[J]. 护士进修杂志,2016, 31(20):1877-1880.
- [9] 詹成玲,张庆花. 艾灸结合辨证食疗对治疗脾胃虚寒型胃脘痛的效果观察[J]. 中医临床研究,2016,8(2):129-130.
- [10] 吴雪兰,盛玉琴,程梅. 耳穴埋豆联合磁疗治疗脑卒中患者便秘效果观察[J]. 护理学杂志,2015,30(1):28-29.
- [11] 阮志忠. 电子灸临床运用体会[J]. 江苏中医药,2014,46(10):64-65.
- [12] 阎宁. 穴位注射胃复安防治化疗致恶心呕吐 30 例[J]. 陕西中医,2014,35(9):1240-1242.
- [13] 吴玉华,王华中,邓天好. 隔姜灸配合穴位注射法防治化疗恶心呕吐疗效观察[J]. 广西中医药,2013,36(5):41-42.
- [14] 张丞,尤艳利,周爽. 内关穴治疗呃逆研究进展[J]. 实用中医药杂志,2011,27(2):139-140.
- [15] RITHIRANGSRIROJ K ,MANCHANA T ,AKKAY-AGORN L. Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients[J]. Gynecology, 2015, 136(1): 82-86.
- (收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-05-15)
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.037

上海临港地区健康人群骨代谢标志物 β -CTx 和 tP1NP 参考区间的建立^{*}

刘胜峰¹,金 玮²,杜玉珍^{2△}

(1.上海市浦东新区泥城社区卫生服务中心 201306;2.上海交通大学附属第六人民医院东院检验科,上海 201306)

摘要:目的 建立适用于上海临港地区的血清骨代谢标志物 β -I 型胶原羧基端肽(β -CTx)和总 I 型胶原氨基端延长肽(tP1NP)的参考区间。**方法** 选择 2016 年 7—12 月于上海交通大学附属第六人民医院东院体检的健康志愿者 360 例为调查对象,采用 Roche 公司 Cobas E601 系列全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒定量检测血清 β -CTx 和 tP1NP 水平。**结果** 厂商所提供的绝经前和绝经后女性、21~50 岁的男性、>50~70 岁的男性的 β -CTx 参考区间经验证可直接使用;厂商未提供男性的 tP1NP 参考区间,引用该市其他实验室的范围 9.06~76.24 ng/L,经验证可直接使用;而绝经前、后女性 tP1NP,厂商所提供的参考区间经验证未通过,重新收集 240 例健康志愿者数据,自建适合本实验室的参考区间,自建的绝经前、后女性 tP1NP 参考区间分别为 13.52~75.24 ng/mL 和 25.26~99.81 ng/mL;男性 21~50 岁组与 >50~70 岁组血清 β -CTx、tP1NP 水平差异无统计学意义($P>0.05$);女性绝经前与绝经后血清 β -CTx、tP1NP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),绝经后水平明显高于绝经前。**结论** 该实验室建立的女性绝经前和绝经后 tP1NP 参考区间与试剂厂家所提供的有差异,建议各实验室建立适用于各自地区的 β -CTx 和 tP1NP 参考区间。

关键词: β -I 型胶原羧基端肽; 总 I 型胶原氨基端延长肽; 参考区间; 绝经; 女性

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)20-3121-04

近年来,骨代谢标志物在临床应用范围不断扩大,包括骨质疏松诊断和分型、抗骨质疏松疗效监测、骨丢失和骨折风险评估、肿瘤骨转移的诊断与监测,以及骨骼系统相关疾病的辅助诊断等。在最新公布的原发性骨质疏松症诊疗指南中,推荐使用空腹血清总 I 型胶原氨基端延长肽(tP1NP)和 β -I 型胶原羧基端肽(β -CTx)这两个敏感性较高的指标,分别反映骨形成和骨吸收情况^[1]。当前,国内较多医学实验室开展了 tP1NP 和 β -CTx 这两个检测项目,由于采用进口的检测系统和配套试剂盒,较多使用国外试剂说明书提供的参考区间,在服务国内人群的过程中存在

一定局限性和不合理性。研究证明,骨量是由环境和遗传因素共同决定的,种族差异、营养状况、激素水平、生活习惯、地理位置等因素都可以影响骨代谢标志物水平^[2-4]。本文旨在通过区域人群血清骨代谢标志物 tP1NP 和 β -CTx 参考区间的建立,在服务临床的同时为其他实验室提供方法学上的参考和借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2016 年 7—12 月于上海交通大学附属第六人民医院东院体检的健康志愿者 360 例,按照 β -CTx 和 tP1NP 试剂说明书进行年龄和性别分组,21~50 岁男性组(20 例)、>50~70 岁男性

* 基金项目:上海市浦东新区卫生系统优秀社区适宜人才培养计划资助项目(PWRs2015-39)。

△ 通信作者,E-mail:duyuzhen2005@163.com。

组(20 例)、绝经前女性组(160 例)、绝经后女性组(160 例)。所有受试者均签署知情同意书,且本研究得到上海交通大学附属第六人民医院东院伦理委员会审查批准通过(编号 2016-020)。

1.2 纳入与排除标准 根据我国行业标准 WS/T357-2011 文件要求对人群进行筛选^[5],所有研究对象经病史询问、常规体检(包括心电图、X 线胸部透视、腹部 B 超、肝肾功能检测等),各项检测指标均显示正常。研究对象排除糖尿病、甲状旁腺功能亢进及代谢性疾病患者。

1.3 仪器与试剂 采用全自动电化学发光免疫分析仪(Cobas E601,Roche 公司)及其配套试剂对 β -CTx 和 tP1NP 进行定量检测;检测前,对检测项目进行定标操作、质控品检测及 Westgard 质控规则判断,确保仪器检测性能状态正常,并详细记录数据。

1.4 方法 骨代谢标志物具有昼夜节律性,因此按实验室标本采集规范,所有标本均为早上 8:00—9:00 空腹采集静脉血,在 1 h 内经 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清,上机检测。参考值范围验证:根据 WS/T402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》文件要求^[6]和美国临床和实验室标准化委员会

(CLSI)C28-A2 文件推荐的方法,先引用权威书刊、厂家试剂说明书或转移其他医院实验室的参考区间作为拟接受的参考区间;然后按纳入和排除标准选定适宜的健康人群,按照试剂说明书上 β -CTx、tP1NP 的年龄和性别进行分组划分,进行验证。验证通过则可直接使用,若第一次验证不通过,则需重新抽样验证,2 次验证都不通过,则需重新收集至少 120 例健康参考个体,采用检测结果的 95%可信区间(CI)作为本实验室的参考区间,并定期进行临床评审。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析处理。正态分析采用 K-S 检验, $P>0.05$ 为正态分布,正态分布数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $\bar{x}\pm 1.96s$ 设立参考范围。多组间比较采用方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康志愿者一般资料 所有健康志愿者经健康体检排除患有糖尿病、甲状旁腺功能亢进及代谢性疾病;心电图、X 线胸部透视、腹部 B 超等结果均显示正常。肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)]、肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、尿酸(UA)]、空腹血糖(GLU)检测结果提示均正常。见表 1。

表 1 健康志愿者肝肾功能及空腹血糖检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	CREA(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	GLU(mmol/L)
21~50 岁男性组	20	22.1 $\pm$ 9.3	4.5 $\pm$ 1.0	64.8 $\pm$ 6.1	347.9 $\pm$ 38.9	5.0 $\pm$ 0.3
>50~70 岁男性组	20	30.1 $\pm$ 9.3	4.9 $\pm$ 1.0	85.7 $\pm$ 8.4	355.6 $\pm$ 55.8	5.1 $\pm$ 0.4
绝经前女性组	160	15.4 $\pm$ 7.1	4.3 $\pm$ 1.1	67.0 $\pm$ 6.7	267.5 $\pm$ 48.0	4.9 $\pm$ 0.5
绝经后女性组	160	16.3 $\pm$ 6.1	5.2 $\pm$ 1.4	70.9 $\pm$ 8.1	287.6 $\pm$ 52.2	5.2 $\pm$ 0.6

2.2 不同性别、年龄组血清 β -CTx、tP1NP 参考区间验证 按性别及年龄段分组,在男性、女性健康志愿者中随机抽取 20 例样本检测血清 β -CTx、tP1NP 水平,将检测结果与厂商提供的参考范围进行比较。结果见表 2、3。

表 2 β -CTx 各组 20 例样本验证结果(ng/L)

组别	结果范围	说明书参考区间
21~50 岁男性组	169.40~508.80	<584.00
>50~70 岁男性组	198.90~529.50	<704.00
绝经前女性组	136.10~416.20	<573.00
绝经后女性组	271.50~761.90	<1 008.00

表 3 tP1NP 各组 20 例样本验证结果(ng/mL)

组别	20 例样本结果范围	说明书参考区间
男性组	22.84~75.05	9.06~76.24 [△]
绝经前女性组(验证 1)	26.63~78.12	15.10~58.60
绝经后女性组(验证 1)	38.58~96.29	20.30~76.30
绝经前女性组(验证 2)	20.16~71.80	15.10~58.60
绝经后女性组(验证 2)	38.58~93.29	20.30~76.30

注:△表示非说明书上提供,引用同为上海地区的其他实验室参考区间

2.3 女性绝经前后血清 tP1NP 参考区间建立 女性

绝经前后 tP1NP,因厂商所提供的参考区间经验证未通过,重新抽取绝经前和绝经后女性各 120 例进行检测,自建适合本实验室的参考区间。两组数据经 K-S 检验,显示呈正态分布($P>0.05$)。根据数据正态分布特点以 $\bar{x}\pm 1.96s$ 计算 95%CI 作为 tP1NP 参考区间。见表 4。

表 4 女性血清 tP1NP 参考区间与说明书参考区间比较(ng/mL)

组别	本地区参考区间	说明书参考区间
绝经前女性组	13.52~75.24	15.10~58.60
绝经后女性组	25.26~99.81	20.30~76.30

表 5 不同性别、年龄组骨代谢转换生化标志物 β -CTx、tP1NP 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	β -CTx	tP1NP
21~50 岁男性组	20	339.10 $\pm$ 86.60	50.73 $\pm$ 12.30
>50~70 岁男性组	20	364.20 $\pm$ 84.30	48.95 $\pm$ 13.32
绝经前女性组	20	276.15 $\pm$ 71.45	44.38 $\pm$ 15.75
绝经后女性组	20	516.70 $\pm$ 125.74	62.53 $\pm$ 19.02

2.4 不同性别、年龄组两种骨代谢标志物水平比较 男性 21~50 岁组与 >50~70 岁组血清 β -CTx 和 tP1NP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);女性绝经前与绝经后血清 β -CTx 和 tP1NP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

3 讨 论

骨密度与血清骨代谢标志物联用,可大大提高诊断骨质疏松的敏感度和特异度。绝经后女性因雌激素水平下降,骨质流失加快,易发生骨质疏松症及骨质疏松性骨折^[7]。因此,对绝经前后的女性定期联合检测血清 β -CTx 和 tP1NP 这两个骨代谢生化指标,可用来评价骨转换状况,客观地反映骨形成和骨吸收的情况,进而评估骨质量以及预测骨折率。自身免疫疾病患者长期应用糖皮质激素可诱发骨质疏松,但早期骨密度无明显变化,而骨代谢标志物 β -CTx 和 tP1NP 在应用激素早期即可观察到骨代谢变化,对服用糖皮质激素患者预防骨质疏松症具有指导意义^[8]。肿瘤骨转移通常会引起骨痛、高钙血症、病理性骨折等骨相关事件,研究发现血清 β -CTx 和 tP1NP 水平可用于肺癌骨转移的预测^[9]。由此可见, β -CTx 和 tP1NP 在临床上的应用越来越广,这两个指标参考区间的准确建立对临床报告的准确解读有重要意义。

正常的血清骨代谢标志物水平受多种因素影响,包括遗传、人种、日照强度、生活环境、饮食习惯等^[10]。骨代谢标志物与不同种族人群的身高、体质量或骨骼大小有关,中国人比欧美人骨骼要小,理论上可认为中国人与欧美人群骨代谢标志物水平存在差异。因此,国外引入的骨代谢标志物检测系统,其参考区间需进行验证后才能使用。另外,日照强度等环境因素也会影响一个地区骨代谢标志物水平。因此,即使转移国内其他实验室的参考区间为本实验室所用,也需要验证。

本实验室采用了 Roche 公司的血清 β -CTx 和 tP1NP 检测体系。在建立适宜本地区的参考区间时,发现 β -CTx,在绝经前后女性以及男性不同年龄段均可使用厂家说明书提供的参考区间;而 tP1NP 作为骨代谢中骨形成的标志物,针对男性不同年龄段的参考区间,转移上海市某实验室的参考区间可行^[5,11],但绝经前后的女性 tP1NP,经 2 次验证均有 3 个或以上数据超出厂家试剂说明书提供的参考区间,需自建适合本实验室的参考区间。造成这种差异的可能原因:健康志愿者多居住在上海临港地区,地处浦东东南沿海前沿区域,气候潮湿多风,属于海岸带地域系统,常年阳光辐射量较市区大。同时,临港地区的居民大部分职业是以户外作业为主,比如港口工人、海员、农民等。有研究表明,日照量与维生素 D 呈正相关,维生素 D 经过转化可以帮助钙的吸收^[12]。再者是该地区饮食习惯方面,沿海地区较多食用海鲜,而海鲜类产品富含钙、磷、硒、镁等矿物质和优质蛋白质,对骨骼

的健康也尤为重要。同时,从女性绝经前后血清 tP1NP 和 β -CTx 均值水平比较,可以明显看出绝经后女性有明显升高,应该对绝经后女性的骨骼健康给予更多关注。

随着骨代谢标志物在临床的广泛应用,建立适用于本实验室的骨代谢标志物参考区间很重要。CLSI C28-A2 文件提供建立参考区间的具体操作程序,但同时又说明每个实验室、每个检测系统、每个检测项目都按此自建参考区间工程庞大和昂贵,可以通过转移、引用方法确立参考区间。本地区绝经前和绝经后女性 tP1NP 的参考区间与试剂厂家所提供的参考区间存在明显差异,提示各实验室在引用厂家提供的参考区间或转移其他实验室数据时,应先验证是否适用。

本研究具有一定局限性,健康志愿者主要来自上海临港地区,基于该人群建立的参考区间外推有限。本研究的人组样本量有限,如果实验室经费允许,建议通过大样本来建立检测项目的参考区间会更加科学。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-444.
- [2] VILJAKAINEN H T. Factors influencing bone mass accrual: focus on nutritional aspects[J]. Proc Nutr Soc, 2016,75(3):415-419.
- [3] WEAVER C M, GORDON C M, JANZ K F, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations[J]. Osteoporos Int, 2016,27(4):1281-1386.
- [4] GONZALEZ-MACIAS J, DEL PINO-MONTES J, OLMOS J M. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014)[J]. Rev Clin Esp, 2015,215(9):515-526.
- [5] 卫生部临床检验标准专业委员会.骨代谢标志物临床应用指南:WS/T 357-2011[S].北京:中国标准出版社,2012.
- [6] 卫生部临床检验标准专业委员会.临床实验室检验项目参考区间的制定:WS/T 402-2012[S].北京:中国标准出版社,2013.
- [7] BLACK D M, ROSEN C J. Clinical practice: postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016,374(3):254-262.
- [8] 吴松, 阎璠, 袁万博, 等.骨代谢标志物检测在类风湿性关节炎患者继发骨质疏松症中的意义[J].实用检验医师杂志,2014,6(2):81-83.
- [9] 韩丽敏, 魏丽荣, 杜玉珍.骨代谢标志物 tP1NP 和 β -CTx 及 BAP 在肺癌骨转移中的临床应用[J].中华检验医学杂志,2017,40(11):860-864.

- [10] LIU P, YE Z, LU J, et al. A comparison of bone mineral densities and body composition between Southeast Asia college students and Chinese college students[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(37): e4724-e4726.
- [11] 宋斌斌, 吴炯, 张春燕, 等. 上海地区人群血清骨转换标志物参考区间的建立[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(10): 1161-1165.
- [12] 连星烨. 昆明部分绝经女性光照量与血清 VitD 水平及骨密度之间的相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- (收稿日期: 2018-01-08 修回日期: 2018-05-21)
- 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.038

365 例宫颈癌相关治疗的临床分析

王 君, 刘月合

(西安交通大学附属 3201 医院, 陕西汉中 723000)

摘 要:目的 探讨宫颈癌不同治疗方法及预后。方法 选择 2005 年 1 月至 2015 年 12 月该院妇产科收治的宫颈癌患者 365 例, 根据国际妇产科联盟临床分期和患者的具体情况采用不同治疗方法, 对宫颈癌ⅡA 期(巨块型)和宫颈癌ⅡB 早期患者, 经济条件许可的均采用经股动脉新辅助化疗, 宫颈癌ⅡA 期以下的患者采用手术治疗。结果 收治的 365 例患者中有 151 例采用经股动脉新辅助化疗, 该部分患者中有手术机会的有 95 例, 占 62.91%; 卵巢移位者 31 例, 占手术患者的 14.83%。结论 宫颈癌患者的治疗应个体化。

关键词: 宫颈癌; 经股动脉新辅助化疗; 手术; 卵巢; 移位

中图法分类号: R737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2018)20-3124-03

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤^[1], 在女性中的发病率仅次于乳腺癌^[2], 近年来, 其发病呈现年轻化趋势。阴道镜检查的临床应用、宫颈活检及人乳头瘤病毒(HPV)检测使宫颈癌得以早期发现、及时治疗, 从而改善临床预后。与此同时, 宫颈癌前病变的治疗愈来愈受到广大临床医生和患者的高度重视。现将本院近 10 年来收治的 365 例宫颈癌患者临床资料进行回顾性的分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 1 月至 2015 年 12 月本院妇产科收治的宫颈癌患者 365 例(除外因门诊诊断宫颈癌Ⅲ期以上, 直接去肿瘤科放化疗的患者), 年龄 28~74 岁; 确诊前常规行阴道镜检查(碘着色和醋酸白试验)及宫颈活检, 根据宫颈病理学结果作出诊断, 结合妇科 B 超、泌尿系统 B 超、盆腔的 MRI 检查和妇科检查结果。诊断采用国际妇产科联盟(FIGO)临床分期标准进行分期^[3]。收治的 365 例患者中, 宫颈鳞癌 351 例, 占 96.16%; 腺癌 9 例, 占 2.47%; 腺鳞癌 5 例, 占 1.37%。诊断宫颈癌ⅡA 期(巨块型)和宫颈癌ⅡB 早期行经股动脉新辅助化疗的患者有 151 例, 占 41.37%; 入院后直接手术的患者 140 例, 占 38.36%, 其中原位癌 26 例, 占 7.12%; 临床分期晚(宫颈癌ⅢA 期及以上的患者), 以及宫颈癌ⅡA~ⅡB 期的患者因其对肿瘤的不了解或经济原因而拒绝介入化疗和手术治疗, 直接行放化疗的 49 例, 占 13.42%; 不论临床分期是宫颈癌ⅡA 期还是其以上, 患者放弃治疗自动出院者 25 例, 占 6.85%。

1.2 治疗方法

1.2.1 经股动脉新辅助化疗 对于宫颈癌ⅡA 期

(巨块型)和宫颈癌ⅡB 早期的患者采用经股动脉新辅助化疗, 即髂内动脉前干的灌注化疗或超选择的子宫动脉栓塞治疗方案, 常用的一线药物有顺铂、卡铂、博来霉素、长春新碱、表柔比星等。本院采用顺铂 50 mg/m², 长春新碱 1 mg/m², 博来霉素 18~20 mg/m², 5-Fu 500~700 mg/m²。术前水化, 术后 2~3 周内评定疗效, 根据 FIGO 的临床分期标准, 宫颈癌ⅡA 以前或肿瘤体积缩小 50% 的患者进行手术治疗, 宫颈癌ⅡB 晚期及以上临床分期的患者直接行放化疗。宫颈癌术前经股动脉新辅助化疗指征: (1) 宫颈局部病灶直径 > 4 cm; (2) 宫颈局部筒状质硬, 以内生型溃疡为主, 出血明显; (3) 盆腔检查宫旁增厚, 但弹性好; (4) 宫颈活检病理诊断为低、中分化型者; (5) 宫颈腺癌。同时要求患者白细胞计数 > 4.0 × 10⁹/L, 血小板计数 > 80 × 10⁹/L, 无明显内科合并症, 肝功能和心电图正常。

1.2.2 手术治疗 根据临床分期, I A~ⅡA 期的患者, 或ⅡB 早期经股动脉新辅助化疗治疗后病灶缩小, 临床分期提前, 则可选择广泛性子官切除+盆腔淋巴结清扫术, 或广泛性子官切除+盆腔淋巴结清扫术+双侧输卵管切除术+一侧或双侧卵巢移位术。手术的患者中, 对于年龄在 40 岁以下的宫颈中、高分化鳞癌患者, 行卵巢移位者仅 31 例, 占手术患者的 14.83%。最年轻的宫颈癌患者 28 岁, 行双侧卵巢移位; 根据医学指征, 结合患者及家属的意愿和要求, 行卵巢侧腹上部移位术, 术中要求保留足够长度的卵巢动静脉, 避免血管扭曲影响血供。术后患者通过自行触摸可以检查移位卵巢的大小, 术后行生殖激素跟踪检查。