

• 案例分析 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 13. 052

检测干扰导致 2 例 CA19-9 假性升高的处理及分析*

秦雪君,李扬宇,林伯熹,林青[△]

福建中医药大学附属人民医院检验科,福建福州 350001

关键词:糖类抗原 19-9; 检测干扰; 异嗜性抗体

中图分类号:R446. 1

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2020)13-1949-03

糖类抗原(CA)19-9 是唾液酸化Ⅱ型乳酸岩藻糖,是肿瘤细胞神经节苷脂。胚胎期分布于胎儿的胰腺、肝胆和肠道等组织,在成人的胰腺、胆道、胃肠道、子宫内膜等部位也有少量存在^[1]。胰腺癌、肝胆管癌、胃癌、肝癌、直肠癌及乳腺癌患者血液中均可升高,胰腺炎及良性胃肠道疾病患者中也可见升高^[2]。CA19-9 升高对于早期发现肿瘤复发及转移具有重要的临床意义。目前,CA19-9 常用的检测方法为化学发光免疫法,该法具有灵敏度高、特异度好、速度快,且不用预处理的优点。常用的检测系统有贝克曼 DXI800、罗氏 E601、雅培 I2000SR 等。但是该方法的原理是抗原抗体反应。在反应过程中,可能会受到药物、异嗜性抗体、人抗动物抗体(HAAA)、自身抗体、类风湿因子等因素的干扰而导致假阳性或假阴性的结果,从而影响临床诊断及治疗。本文通过分析 2 例 CA19-9 异常升高患者的临床资料,及其可能导致升高的原因,现将诊治过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例 1,女性,56 岁,2019 年 3 月 21 日以“子宫内膜间质肉瘤术后 3 年余”为主诉入院。螺旋 CT 平扫+重建 5 mm 对肺部进行扫描,显示:(1)右肺中、下叶结节;(2)右肺中叶少许条索灶,考虑慢性炎症;(3)左乳小钙化灶。常规心电图检查结果显示:窦性心律;心电图未见明显异常。胸部正侧位片结果显示:心肺未见明显异常。盆腔 MR 平扫+增强结果显示:子宫恶性肿瘤术后改变,盆腔未见明显转移及复发改变。全腹彩超结果显示:轻度脂肪肝;胆囊多发息肉样病变;子宫切除术后。临床医生报告入院检查 CA19-9 水平为 444.29 IU/mL,结合影像学资料及以往检查结果,差异较大,考虑存在干扰因素。

病例 2,女性,47 岁,2019 年 5 月 6 日前因“发现右乳肿物 1 月”入院,于 5 月 16 日行“右乳区段切除术+清创缝合术”,入院完善检查,乳腺彩超提示双侧乳腺增生,右侧乳腺片状低回声区,双侧乳腺导管扩张伴导管内透声差。电子胃镜显示慢性非萎缩性胃炎伴糜烂。2019 年 5 月 15 日行全腹部 CT 直接增强+肺部高分辨率螺旋 CT 平扫,结果显示:(1)右肺上叶、下叶结节;(2)左肺上叶少许慢性炎症;(3)右侧

乳腺结节及钙化灶;(4)右侧腋窝淋巴结;(5)双肾囊肿。CA19-9 水平检测结果为 567.40 IU/mL。2019 年 5 月 16 日在全身麻醉下行“右乳区段切除术+清创缝合术”。手术顺利,生命体征平稳。手术标本检查后诊断为肉芽肿性小叶性乳腺炎、导管囊性扩张伴慢性炎症、局灶导管内乳头状瘤。免疫组织化学法结果显示,CK-p(-)、CD68-kp1(-)、波形蛋白(+),平滑肌肌动蛋白(-)、Ki-67(-)。患者治疗情况良好后出院。2019 年 6 月 5 日患者以“反复口干、多饮、多尿 1 个月”入院,甲状腺功能 3 项+抗甲状腺过氧化物酶抗体结果显示为正常。肾功能检查、糖尿病自身抗体测定、脑钠肽检测结果均正常。检验人员在结果审核过程中发现,临床诊断“糖尿病”与 CA19-9 水平为 364.40 IU/mL 单项升高的结果不符。

1.2 方法

1.2.1 稀释处理标本 在雅培 I2000SR 上采用试剂配套稀释液进行检测,选择 10 倍稀释比例检测血清结果。偏差(%)=(稀释后结果-原值)/原值×100%。

1.2.2 异嗜性抗体阻断剂(HBR)处理标本 HBR(Scantibodies 公司)含有一种特殊成分的阻断试剂,可对异嗜性抗体进行灭活。一旦特异性黏合剂与异嗜性抗体结合,该抗体则不再能造成免疫干扰。HBR 为冻干颗粒的形式,装在试管的底部,每管中含有足够的试剂,能灭活 500 μL 标本中的异嗜性抗体。500 μL 患者血清与 HBR 室温混合孵育 1 h 后,置雅培 I2000SR 检测系统检测 CA19-9。偏差(%)=(HBT 阻断后结果-原值)/原值×100%。

1.2.3 更换检测系统 病例 1 采用本实验室贝克曼 DXI800 全自动免疫分析仪检测 CA19-9,检测原理为双抗体夹心微粒子化学发光法;病例 2 采用外院实验室罗氏 E601 检测 CA19-9,检测原理为双抗体夹心电化学发光法。偏差(%)=(更换检测系统结果-原值)/原值×100%。

1.3 统计学处理 采用 Microsoft Excel2010 对数据进行分析。

2 结果

2.1 血清稀释后 CA19-9 水平与原值的比较 病例

* 基金项目:福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JAT170269)。
[△] 通信作者,E-mail:fjlinqing@126.com。

1 血清经仪器 10 倍稀释后 CA19-9 水平检测结果为 229.51 IU/mL, 偏差为 -48.34%; 病例 2 血清经仪器 10 倍稀释后 CA19-9 水平检测结果为 124.71 IU/mL, 偏差为 -65.78%。稀释结果与稀释倍数不成线性。

2.2 血清经 HBR 阻断处理后 CA19-9 水平与原值的比较 病例 1 血清经 HBR 阻断处理后 CA19-9 水平检测结果为 45.57 IU/mL, 偏差为 -89.74%; 病例 2 血清经 HBR 阻断处理后 CA19-9 水平检测结果为 36.92 IU/mL, 偏差为 -89.87%。

2.3 更换检测系统后两例患者血清 CA19-9 水平与原值的比较 病例 1 血清更换为贝克曼 DXI800 进行检测后, CA19-9 水平为 54.00 IU/mL (参考区间为 0~37 IU/mL), 偏差为 -87.84%; 病例 2 血清更换为罗氏 E601 进行检测, CA19-9 水平为 36.92 IU/mL (参考区间为 0~39 IU/mL), 偏差为 -89.87%。

3 讨论

CA19-9 的检测是基于抗原、抗体结合的免疫法。免疫法的特异性与抗体的特性密切相关, 同时也受到标本中抗原及其基质、试剂成分和检测方法的影响。本研究中, 临床医师发现病例 1 及病例 2 的 CA19-9 检测结果与以往检测结果差异较大, 与临床表现不符, 为证实结果是否可信, 笔者进行了一系列的排除试验。两例患者 CA19-9 经过稀释后, 稀释结果与稀释倍数不成线性, 考虑标本中可能存在干扰物质。为进一步查找可能的干扰物质, 分别采用 HBR 阻断后及更换检测系统, 检测结果与雅培 I2000SR 检测系统比较有明显的差异。说明雅培 I2000SR 检测系统的结果可能受到异嗜性抗体的干扰。HBR 成分为抗小鼠单克隆抗体免疫球蛋白, 能够特异性的结合鼠源性的抗体, 产生位阻效应, 消除干扰。查阅各个系统的检测原理, 雅培检测系统采用双抗体夹心法, 所用的捕获抗体和标记抗体均为小鼠单克隆抗体。贝克曼 DXI800 检测系统所采用的捕获抗体为多克隆山羊抗菌药物抗体, 小鼠单克隆-抗菌药物抗体复合物, 标记抗体为小鼠单克隆抗体。罗氏 E601 检测系统采用的是双抗体夹心法检测 CA19-9, 所采用的捕获抗体及标记抗体均为小鼠单克隆抗体。因此, 推测两例患者血清中出现的异嗜性抗体可能是人抗小鼠抗体, 它可能代替待测抗原物质, 同时结合捕获抗体和标记抗体, 使结果出现假性升高。而由于不同品牌的试剂所使用的抗体结合位点不同, 同一种异嗜性抗体由于对不同检测试剂中各抗体组合的反应可能会有所不同, 因此, 可能出现雅培 I2000SR 检测系统受影响, 而贝克曼 DXI800 和罗氏 E601 检测结果未受影响。两例患者均为肿瘤术后患者, 病例 1 为子宫恶性肿瘤术后 10 年的患者, 术后随访复查 CA19-9, 否认近期动物接触史, 治疗用药不详。病例 2 为乳腺炎术后 1 个月的患者, 因糖尿病入院治疗, 否认近期动物接触史, 治疗用药不详, 因此异嗜性抗体来源不详。

异嗜性抗体是由已知或未知的抗原物质刺激人

体所产生的一类能与多个物种的免疫球蛋白发生相对弱结合的多重特异性免疫球蛋白^[1-2]。其能够通过非特异地结合捕获抗体或标记抗体, 影响检测, 进而导致检测结果与临床表现不符。异嗜性抗体包括一些天然抗体和自身抗体, 可能来源于污染的食物、与动物的接触或动物血清的接触^[3-4]。主要通过非竞争机制干扰免疫检测, 通过与试剂中的抗体结合, 导致结果出现假阳性^[5]。临床中异嗜性抗体的检出率很高, WARD 等^[6]在 40% 的随机人群中检出异嗜性抗体, 但大多数异嗜性抗体并不会对免疫检测带来干扰。另外, 自然产生或自身免疫源性的类风湿因子 (RF) 也是免疫检测过程中的干扰因素之一。RF 是患者体内出现的针对变性的 IgG 或内源性 IgM 产生的抗体, 可由细菌或病毒感染引起, 可模拟异嗜性抗体的作用而结合捕获抗体和标记抗体使结果出现假性升高^[7-9]。

近年来, 部分文献报道了异嗜性抗体对免疫检测的干扰, 包括心肌标志物^[1,10-12]、甲状腺激素^[13-14]、肿瘤标志物^[15-16]等, 该类干扰易导致误诊, 使患者接受不必要的治疗。本研究中两例患者均为肿瘤术后患者, CA19-9 结果如超过参考区间, 临床医师会考虑患者是否出现肿瘤复发或转移, 从而进行治疗, 而处于参考区间内, 医生会选择继续随访观察。不同的结果会有截然不同的治疗方案, 因此, 对于异常检验结果应提高警惕。目前大多数试剂盒说明书都对检验方法的局限性进行了说明, 但也未能彻底消除异嗜性抗体的干扰。克服此类干扰的处理方法除了文中的 HBT 阻断法, 还有蛋白 G 法、PEG 法、热和酸处理法^[15], 各有优缺点, 消除效果取决于免疫分析原理及标本中异嗜性抗体的来源及成分。基于以上分析, 在临床检验免疫检测工作中, 一旦出现检验结果与临床症状不符的情况, 应当提高警惕, 当有以下情况发生时, 可考虑出现异嗜性抗体干扰: (1) 检验结果与临床症状不符; (2) 标本经稀释后结果不成线性; (3) 更换检测系统, 结果差异显著; (4) 使用 HBR 处理后, 结果差异显著; (5) 详细询问患者近期是否接受免疫接种、输血或接受单克隆抗体治疗; (6) 详细询问患者是否有动物密切接触史。

本研究中两例患者的 CA19-9 检测结果受到了异嗜性抗体的干扰, 通过更换检测系统和使用 HBR 阻断, 有效解决了相应的干扰。提示检验人员在工作过程中, 对免疫学检测方法的干扰因素及干扰机制必须要有所了解, 熟悉其处理方法。一旦出现结果与临床表现不符的情况, 能够与临床医生积极沟通、有效排查。

参考文献

- [1] 鲁军, 程敬琦, 禹松林, 等. 异嗜性抗体干扰化学发光方法检测 cTnI 的分析和处理[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 101-104.
- [2] JAHAGIRDAR V R, STROUHAL P, HOLDER G, et al.

Thyrototoxicosis factitia masquerading as recurrent Graves' disease; endogenous antibody immunoassay interference, a pitfall for the unwary[J]. Ann Clin Biochem, 2008, 45(Pt 3): 325-327.

[3] LEVINSON S S, MILLER J J. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays[J]. Clin Chim Acta, 2002, 325(1/2): 1-15.

[4] MONAGHAN P J, LEONARD M B, NEITHERCUT W D, et al. False positive carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) results due to a low molecular weight interference in an apparently male[J]. Clin Chim Acta, 2009, 406(1/2): 41-44.

[5] 唐古生, 吴豫, 沈茜. 免疫检测干扰因素的分析、识别和对策[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(7): 725-729.

[6] WARD G, SIMPSON A, BOSCATO L, et al. The investigation of Interference in immunoassay[J]. Clin Biochem, 2017, 50(18): 1306-1311.

[7] ZHANG J, WEI Q, LIU J J. The application of EP14-A3 in the evaluation of endogenous antibodies interference in immunoassay reagent[J]. Inter J Lab Med, 2015, 36(17): 2533-2535.

[8] ODISH M, BEBEN T, DANIELS L B. False-positive Troponin I Assay elevation due to occult Mixed Cryoglobulinemic Vasculitis[J]. Rev Cardio Med, 2018, 19(2): 73-75.

[9] BERTH M, BOSMANS E, EVERAERT J, et al. Rheumatoid factor interference in the determination of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) [J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(9): 1137-1139.

[10] MANJUNATH L, YELURU A, RODRIGUEZ F, et al. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report [J]. Cardio Ther, 2018, 7(2): 197-204.

[11] BARONI S, TROIANI E, SANTONOCITO C, et al. A false positive case of high-sensitivity cardiac troponin in a patient with acute chest pain: analytical study of the interference[J]. Clin Biochem, 2019, 4(66): 103-105.

[12] OKYAY K, YILDIRIR A. The preanalytical and analytical factors responsible for false-positive cardiac troponins [J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(3): 264-265.

[13] 伊然, 刘晓民, 詹晓蓉. 异嗜性抗体对甲状腺功能测定干扰作用的研究[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(4): 304-310.

[14] PEDROSA W, TEIXEIRA L. Interference of heterophilic antibodies with free prostate-specific antigen in the Beckman Coulter (Unicel DxI) assay, inverting the free/total prostate-specific antigen ratio [J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(Pt 4): 344-345.

[15] 谭诗, 宋涛, 殷欢, 等. 人抗小鼠抗体干扰化学发光法检测 [J]. 临床检验杂志, 2018, 36(7): 539-541.

[16] MONGOLU S, ARMSTON A E, MOZLEY E, et al. Heterophilic antibody interference affecting multiple hormone assays: Is it due to rheumatoid factor? [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76(3): 240-242.

• 案例分析 •

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 13. 053

(收稿日期: 2020-02-10 修回日期: 2020-04-02)

艾滋病合并马红球菌感染 1 例的病例分析

钊艾莉

云南省保山市腾冲市人民医院检验科, 云南保山 679100

关键词: 马红球菌; 艾滋病; 革兰染色; 人类免疫缺陷病毒

中图分类号: R446. 5 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2020)13-1951-02

马红球菌是红球菌属, 革兰染色阳性。马红球菌感染主要发生在细胞免疫功能受损人群。据相关研究报道, 约 66% 的马红球菌感染者为艾滋病患者^[1]。本院微生物室从 2018 年 3 月 14 日收住感染科的 1 例败血症患者的两次骨髓培养中均检出马红球菌, 同时该患者伴有人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性, 现将诊治过程报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 32 岁, 因咳嗽、咳痰伴发热半月余, 于 2018 年 3 月 14 日入院。患者自发病以来, 精神、饮食差, 大、小便正常, 体质量下降 4 kg。

1.1 入院体格检查

查体: 体温 40.0℃, 呼吸 23 次/分钟, 脉搏 128 次/分钟, 血压 84/49 mm Hg, 血氧饱和度 91%, 一般情况欠佳, 急性发热面容。胸廓无畸形, 肺脏视诊呼吸动度双侧一致, 肋间隙无增宽变窄。触诊语颤正常, 无胸膜摩擦感, 无皮下捻发感。叩诊清

音, 肺下界锁骨中线、腋中线、肩胛下角线于 6、8、10 肋间, 肺下缘移动度 5 cm。听诊: 右下肺呼吸音低, 余肺呼吸音粗, 未闻及湿啰音、哮鸣音。腾冲市疾病预防控制中心报告该患者 HIV 抗体阳性。血常规: 白细胞(WBC) $10.58 \times 10^9/L$, 血红蛋白(HGB) 104 g/L, C 反应蛋白(CRP) 154.0 mg/L (参考范围 0.0~5.0 mg/L), 降钙素原(PCT) 0.338 ng/mL (参考范围 0.000~0.046 ng/mL), 红细胞沉降率(ESR) 96 mm/h, 两次骨髓培养均检出马红球菌。胸部 CT 提示: 右侧胸腔积液、感染性病变。其余辅助检查未见明显异常。给予患者万古霉素静脉滴注治疗, 利福平、磺胺类药物口服, 体温逐渐恢复正常。血常规正常, PCT 较前明显下降, 胸部 CT 复查病灶明显吸收, 患者病情平稳于 2018 年 4 月 11 日出院。

1.2 全血细菌的分离鉴定

将骨髓注入需氧血培养瓶(鑫科公司, 山东)中培养, 第 3 天报警阳性, 取出血