

成分,在健康人群血液中水平极低,几乎无法被检测到,但当心肌受到损伤时 cTnI 便会在血液中得到释放^[3]。cTnI 是公认诊断急性心肌梗死的“金标准”,也是独立于心电图之外可用于判断梗死灶范围大小及预后的重要血清学指标。因此,cTnI 检测的准确性尤其重要,测定结果无论出现假性增高或假阴性都会影响诊断,耽误患者的治疗。

众所周知,微粒子化学发光法基于抗原抗体反应的原理,存在着非特异反应干扰的可能性。经常与动物有接触或者使用过免疫球蛋白或免疫球蛋白碎片进行免疫治疗或诊断步骤的患者,可能会产生抗体,如人抗小鼠抗体,该抗体会干扰免疫测定。此外,其他的嗜异性抗体,如人抗山羊抗体,可能会存在于患者的标本内,正如本文 cTnI 检测结果为假性增高被证实是由患者标本内嗜异性抗体的干扰所致。

2012 年 12 月,本实验室引进了微粒子化学发光免疫分析系统进行心脏标志物的检测,偶尔会出现由于标本因素造成 cTnI 检测结果假性增高的情况,如标本里含有纤维蛋白,肉眼不能发现,导致 cTnI 检测结果出现假性增高,而检测过程中因嗜异性抗体干扰而导致测定结果假性增高的情况很少见且不容易发现。当心电图无明显异常或心电图改变不足以诊断急性心肌梗死,且肌钙蛋白仅略高于参考范围上限时,可 1~3 h 后复查肌钙蛋白,若相邻两个时间点的检测值的变化<20%,可基本排除急性心肌梗死等急性心肌损伤;若变化≥20%,结合临床表现,可考虑非 ST 段抬高型心肌梗死的诊断^[4]。此例患者 cTnI 水平明显升高,而其他心肌酶指标正常,心电图结果无明显异常,相邻两个时间点复查 cTnI 结果亦无明显变化,可基本排除急性心肌梗死等急性心肌损伤。

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.046

1 例多发性骨髓瘤 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 治疗中白细胞介素-6 检测质量控制的探讨

徐 蓓,任丽芬,吴晓坤,王兴隆,张志平[△]
空军军医大学第一附属医院检验科,陕西西安 710032

关键词:多发性骨髓瘤; 白细胞介素-6; 胶冻状血清; 抗凝剂; 稀释比例
中图法分类号:R446.1 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2021)13-1982-03

多发性骨髓瘤是骨髓内单一浆细胞株异常增生的一种恶性肿瘤,瘤细胞自分泌及旁分泌的白细胞介素-6(IL-6)是骨髓瘤细胞最关键的增生和存活因子,刺激骨髓瘤细胞生长并抑制其凋亡,且在急性炎症反应过程中有重要的警示作用^[1-2]。现将 1 例多发性骨

验科医生与临床医生之间的沟通尤其重要,合理解释 cTnI 检测结果存在假性增高情况的不确定因素,医生需参照该患者的整体临床情况,包括:症状、病史、临床检查、心电图及由其他测试所得的数据和其他相应的信息,不应仅凭单个 cTnI 测定结果就做出诊断。如有必要,可以对 cTnI 结果准确性作进一步验证或者委托其他实验室进行复查。因此,本实验室管理制度规定一旦发现 cTnI 检测结果增高或者难以解释的结果,应通过分离血清,重新离心,复查标本以排除标本因素引起的假性增高,加强与临床医生沟通,了解患者既往史,分析患者初次胸痛发作后不同时间段 cTnI 检测结果之间的变化是否跟心肌损伤后血液中 cTnI 的水平变化一致,对于与临床表现不相符的 cTnI 测定结果,必须尽快将标本送至本院坪山院区使用其他方法学仪器进行复查,尽早发现并纠正假性增高的结果。

参考文献

- [1] 李丹丹,程歆琦,邱玲. 心肌肌钙蛋白测定结果的影响因素[J]. 临床检验杂志,2018,36(9):698-700.
- [2] 田刚,丁俊杰,刘靳波,等. 两种检测系统测定血清肌红蛋白、肌酸激酶同工酶-MB 及心肌肌钙蛋白 I 的比较实验研究[J]. 中外医学研究,2019,17(16):68-70.
- [3] 彭波,冯云华,聂旭日. 院前肌钙蛋白 I 测定对急性心肌梗死早期诊断的研究[J]. 当代医学,2020,26(13):7-9.
- [4] 中华医学会检验医学分会. 急性冠状动脉综合征患者检测心肌肌钙蛋白的专家共识[J]. 中华医学杂志,2017,97(16):1212-1213.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-22)

髓瘤 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 治疗病程进展过程中 IL-6 水平检测报告如下。

1 临床资料

患者,男,58 岁,2015 年 1 月因全身多处疼痛来本院行相关检查诊断明确为多发性骨髓瘤(IgG,λ 型)

[△] 通信作者,E-mail:zzp_a220@126.com。

ⅢB,骨髓病理检出 del(13q14)及 1q21 染色体异常,间断行多种方案化疗,原发病控制不佳且呈持续进展趋势。2019 年 12 月 3 日顺利完成外周血单个核细胞采集,2019 年 12 月 17 日入院行 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 治疗,当日血清白细胞介素(IL)-6 检测结果为 9.37 pg/mL(正常参考值为<7.00 pg/mL),检测方法为电化学发光法,仪器型号为罗氏 COBAS E601 全自动电化学发光分析仪,仪器在校准有效期内,使用罗氏原装试剂、定标液及质控品,试剂在有效期内,定标通过,质控在控,后同。血清标本用有分离胶的真空管采集。

2019 年 12 月 23 日按临床试验流程行 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 细胞回输,12 月 24 日血清 IL-6 为 32.10 pg/mL。

2019 年 12 月 26 日血清 IL-6 标本呈胶冻状,3 000 r/min,15 min 多次离心无法顺利分离血清,以无菌搅拌棒轻压胶冻,取压出液体再以 3 000 r/min,15 min 离心,分离出少量血清,加入日立杯中完成检测。检测结果为 27.74 pg/mL。与主治医生电话沟通,了解患者基本情况,提醒医生关注结果,建议结合患者临床表现,密切观察患者凝血、生化及其他感染相关检测项目的结果,并建议再行 IL-6 检测时,除有分离胶的真空管外,同时采集肝素锂抗凝血浆一管。

2019 年 12 月 30 日患者出现发热纳差,1,3-β-D 葡聚糖及铁蛋白水平异常升高,肝功能及凝血功能严重异常,当日同时采集有分离胶的真空管血清与肝素锂抗凝血浆进行 IL-6 检测,血清胶冻状无法分离状态同前,肝素锂抗凝血浆测出 IL-6>5 000.00 pg/mL,以生理盐水按不同比例手工稀释,分别检测两次,结果见表 1。

表 1 血浆 IL-6>5 000.00 pg/mL 时以生理盐水按不同比例手工稀释结果(pg/mL)				
稀释比例	次数	检测结果	均值	换算结果
1:5	第 1 次	2 247.38	2 249.92	11 249.60
	第 2 次	2 252.46		
1:10	第 1 次	1 128.24	1 125.97	11 259.70
	第 2 次	1 123.7		
1:20	第 1 次	650.33	650.76	13 015.20
	第 2 次	651.19		

最终报告血浆 IL-6 水平为 11 259.70 pg/mL,并告知主治医生血清状态仍为异常。

2020 年 1 月 2 日、3 日、6 日同时采集有分离胶的真空管血清、肝素锂抗凝管血浆、EDTA-K₂ 抗凝管血浆各一管,抗凝管离心顺利,血清仍为胶冻状。2020 年 1 月 2 日以 3 000 r/min,15 min 离心后,胶冻状血块上层可见少量黄色清亮血清,以 3 500 r/min,15 min 离心后明显可见上层血清量较离心前增多,但

依然有胶冻状凝块包裹部分血清,再以 4 000 r/min,15 min 离心后血清分离较彻底,色黄,清亮,未溶血。2020 年 1 月 3 日及 6 日标本直接以 4 000 r/min,15 min 离心,顺利分离血清。每份标本均检测两次检测结果见表 2。

表 2 2020 年 1 月 2 日、3 日、6 日血清及血浆 IL-6 检测结果(pg/mL)				
标本类型	次数	1 月 2 日	1 月 3 日	1 月 6 日
有分离胶的真空管血清	第 1 次	1 459.00	370.91	361.28
	第 2 次	1 463.50	372.48	363.57
肝素锂抗凝血浆	第 1 次	1 433.30	370.25	357.41
	第 2 次	1 429.80	366.52	356.37
EDTA-K ₂ 抗凝血浆	第 1 次	1 453.70	368.33	357.64
	第 2 次	1 457.60	369.42	359.58

经统计学分析,肝素锂/EDTA-K₂ 抗凝血浆 IL-6 水平与 4 000 r/min 15min 离心分离的异常状态血清 IL-6 水平结果无差别。

2020 年 1 月 9 日复查,浆细胞占 0.8%,微小残留病灶未见浆细胞,提示治疗效果显著。当日患者血清标本无前述胶冻状,3 000 r/min,15min 离心即可顺利分离血清,血清 IL-6 水平为 258.00 pg/mL。患者血细胞低下,给予间断输血及细胞因子升细胞治疗。2020 年 1 月 13 日血清 IL-6 为 178.80 pg/mL,血清状态良好。

2020 年 1 月 20 日患者出现血压偏低,四肢水肿,清蛋白、血红蛋白水平降低等炎症反应综合征表现,血清 IL-6 水平为 559.30 pg/mL,临床给予甲泼尼龙控制。

2020 年 2 月 4 日出院时患者 M 蛋白水平较之前持续下降,原发病呈非常好的部分缓解状态,血细胞基本恢复正常,生化指标正常,生命体征平稳,细胞因子释放综合征控制,血清 IL-6 水平为 55.87 pg/mL。2020 年 2 月 21 日血清 IL-6 水平为 8.31 pg/mL,2020 年 3 月 26 日血清 IL-6 水平为 7.96 pg/mL。

2 讨 论

多发性骨髓瘤是骨髓内单一浆细胞株异常增生的一种恶性肿瘤,以单克隆浆细胞恶性增殖并分泌过量的单克隆免疫球蛋白或其多肽链亚单位(即 M 蛋白或 M 成分)为特征,正常多克隆浆细胞增生和多克隆免疫球蛋白分泌受到抑制,从而引起广泛骨质破坏、贫血、感染等一系列临床表现^[1]。瘤细胞自分泌及旁分泌的 IL-6 是骨髓瘤细胞最关键的增生和存活因子^[2]。

IL-6 是一种功能广泛的多效性细胞因子,对 B 细胞、T 细胞、造血干细胞、肝细胞和脑细胞均有生理活性作用,在发生内外伤、外科手术、应激反应、感染、脑死亡、肿瘤产生及其他情况的急性炎性反应中 IL-6 会

快速生成,其水平可预示是否发生术后并发症,可有效评估系统性炎症反应综合征的严重程度、脓毒血症及脓毒血症休克的预后情况,在急、慢性炎症反应中都扮演着重要角色^[3-4]。

本例患者多发性骨髓瘤已明确诊断与分型多年且控制不佳,入组 BCMA/CD19 双靶点 CAR-T 临床试验后,曾出现炎症反应综合征,后得到控制,出院时原发病也呈部分缓解状态。患者从入组前至出院后持续监测血液中 IL-6 水平,IL-6 水平的变化在病程进展及情况评估,以及预后判断中都发挥重要作用,而 IL-6 检测的准确性在本病例中更显重要。为保证这一特殊病例检测结果的准确性,除常规质量控制外,笔者在分析前、中、后进行了一些异于寻常标本的处理。

在分析前:(1)关注标本状态及离心情况。多发性骨髓瘤患者血液中的异常免疫球蛋白产生过多,可在血标本中形成类似胶体或果冻状半固体物质,且血液黏度较大。首次出现胶冻状标本时,在离心前笔者已发现这一异常状态并重点关注离心情况,曾采取轻压胶冻析出液体、提高离心转速等方式获取能够完成检测的血清,并在仪器采样前与采样完成后关注血清状态,确定在采样前血清中无较大胶冻凝块,采样中没有因凝块堵塞采样针枪头处造成空吸而出现“标本量不足”报警,采样完成后未出现新的凝块,虽不能排除可能存在细微凝块的影响,但至少排除了采样量不足的影响。(2)特殊情况下采血管的选择。罗氏 IL-6 试剂说明书提示,IL-6 检测可以选择有分离胶的真空管分离血清,或肝素锂/EDTA-K₂ 抗凝管分离血浆,本实验室因有分离胶的真空管分离程度较高,且将血清与血细胞及收缩血块隔开可避免在保存过程中出现细胞破裂而造成溶血的影响,故选择有分离胶的真空管作为住院患者 IL-6 检测的采集容器,在本病例前未出现过无法分离血清的情况。经验证,当血清状态异常时,在改变常规处理方法后若能分离出血清,血清 IL-6 结果与肝素锂/EDTA-K₂ 抗凝血浆 IL-6 结果间无明显差别。PANICKER 等^[5]曾指出,抗凝物质肝素锂中含有的内毒素可以诱导某些细胞因子的合成,且此过程呈时间依赖性,标本久置可能导致 IL-6 检测结果升高。本病例采集的标本中,肝素锂血浆结果均低于血清结果,故暂不考虑这部分影响。后续如有类似病例,本实验室将继续验证不同采血管 IL-6 检测结果间的差异及使用肝素锂抗凝管时在采血后不同时段检测结果的差异。若验证多例血清状态异常的多发性骨髓瘤患者血清和血浆 IL-6 检测结果之间无明显差别,则可建议临床,尤其是血液科采集肝素锂或 EDTA-K₂ 抗凝血浆进行 IL-6 检测,以免血清无

法顺利分离而需二次采血,导致错过关键时间点而造成医、患、护、检 4 方的困扰;若无法二次采血或已错失关键时间点,可选择同时点采集的其他项目标本如术前感染项目检查、血常规等(肝素锂/EDTA-K₂ 抗凝管)进行 IL-6 检测。日后若经验证多发性骨髓瘤患者肝素锂抗凝管血浆 IL-6 检测结果随保存时间的延长存在明显升高,则 EDTA-K₂ 抗凝管为血液科行 IL-6 检测的最佳采血管。

分析中结果过高时稀释倍数的选择:罗氏 IL-6 试剂说明书提示,IL-6 水平高于测量范围(5 000 pg/mL)的标本可自动或手工稀释后检测,推荐稀释比例为 1:10。本例患者 IL-6 水平曾超出检测上限,本实验室以不同比例手工稀释进行检测,最终以罗氏说明书推荐稀释比 1:10 结果报告,但笔者认为,本病例情况特殊,存在较多影响因素,多发性骨髓瘤患者血液标本的基质效应尚未明晰,暂不能认为正常情况下的 1:10 稀释比亦适用于此类高凝、高黏、M 蛋白异常增多的标本,需在足够例数的此类标本验证后方能确定适宜的稀释比例。

分析后结果报告及临床沟通:本例患者整个病程中持续监测血液 IL-6 水平,本实验室检验人员与临床医生一直保持密切联系,随时沟通患者和标本状况,以及检测结果的变化,及时调整采血管的选择,按临床医生需求进行稀释,以保证检测结果的准确有效。

综上所述,IL-6 是多发性骨髓瘤患者发病与治疗过程中至关重要的检测项目,而本例患者血液状态异常,在采血管与稀释比例的选择等问题上,需要检验人员予以更多的关注与考虑,加强与临床医生的沟通,为医学检验工作排除干扰与障碍,为临床提供及时、准确、满意的检测结果,使患者能够得到更为精准的医治,减轻患者痛苦。

参考文献

- [1] 汪薇. 多发性骨髓瘤实验室检查特点[J]. 检验医学, 2015,30(8):847-851.
- [2] 邹国吉. 白细胞介素 6 检测在临床中的应用[J]. 基层医学论坛, 2019,23(17):2433-2434.
- [3] 赵长明,李文倩,冯建明. CAR-T 细胞在多发性骨髓瘤治疗中的进展[J]. 实用医学杂志, 2017,33(17):2966-2968.
- [4] 李逸豪,王建勋. CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019,27(20):3729-3732.
- [5] PANICKER G, MEADOWS K S, LEE D R, et al. Effect of storage temperatures on the stability of cytokines in cervical mucous[J]. Cytokine, 2007,37(2):176-179.