

肿瘤标志物检测的影响因素

一、肿瘤标志物

肿瘤标志物是在肿瘤形成和发展过程中，肿瘤细胞分泌的或机体应对肿瘤反应产生的一类，对肿瘤的存在和变化具有提示作用。在临床上，肿瘤标志物在对肿瘤高危人群的筛查、肿瘤的早期诊断、疗效监测、预后评估及复发监测等方面具有重要的作用。肿瘤标志物的准确测定对于辅助指导临床诊疗十分重要，因而需排除多方面因素的影响。

二、肿瘤标志物检测的影响因素

1. 检测方法及诊疗措施的影响

对于肿瘤标志物的测定，目前除 AFP 和 CEA 外，其他均没有国际标准品，这给肿瘤标志物测定的质量控制和标准化带来了困难。方法学来看，肿瘤标志物测定方法很多，有放射测定法，酶联免疫测定法，化学发光免疫测定法等，每种测定方法有自己的精密度和重复性。手工操作的重复性较差，误差比较大；用自动化进行测定，重复性好，误差小。

不同的试剂盒测定也有差异，这可能是由于单抗针对抗原的位点不同所致。甚至使用同一抗体，也可能因抗原异质性或基质的影响而得到不同结果。导致分析间误差的主要原因是没有测定的标准化，包括缺乏统一的抗原、抗原成分、校正品和参考方法等。特别应注意在对患者进行连续监测的过程中，应尽量在同一实验室检查，并避免改变分析系统（包括仪器和试剂）。此外，实验室应严格执行室内质控标准。常规肿瘤标志物测定的变异系数，批内 CV<5%，批间 CV<10%。

前列腺按摩、前列腺穿刺、导尿和直肠镜检查后，血液中前列腺特异性抗原（PSA）和前列腺酸性磷酸酶（PAP）可升高。某些药物会影响 TM 浓度，如抗雄激素治疗前列腺癌时可抑制 PSA 产生；丝裂霉素、顺铂等抗肿瘤药可导致 PSA 假性升高；一些细胞毒药物（如 5-氟尿嘧啶）治疗肿瘤时，可使癌胚抗原（CEA）暂时升高。

2. 样本的影响

由于红细胞和血小板中也存在神经元特异性烯醇化酶（NSE），标本溶血可使血液中 NSE 浓度增高。通常血液标本采集后应及时离心，保存于 4℃ 冰箱中，并在 24h 内测定；不能在 24h 内测定的血清应贮存于 -20℃ 冰箱内；须长期贮存的标本应置 -70℃ 保存，且应防止反复冻融。酶类和激素类 TM 不稳定，易降解，应及时测定或分离血清低温保存。此外，试管内的促凝剂对某些 TM 有干扰；呼吸道分泌物、唾液和汗液等污染标本，可使 SCC、CA199 和 CEA 升高。

3. 生物学影响因素

由中国人民解放军总医院、复旦大学附属肿瘤医院在内的 9 家医院联合开展的 HE4 中国人群参考值多中心研究发现，中国表观健康人群总体参考值与西方表观健康女性 HE4 水平略有差异。其中，年龄是影响 HE4 水平表达的重要因素，健康人群中 HE4 水平随年龄增长而升高；同时，绝经状态是影响表观健康人群 HE4 水平的另一重要因素，绝经后 HE4 水平显

著升高。郭林教授指出：“在实际操作中，我们需了解考虑患者年龄、绝经状态等影响因素，选择合适的参考值。该研究结果为卵巢癌的诊断提供了大样本中国健康人群的参考值，为临床如何使用 HE4 检测结果进行临床诊疗提供了指导。”

肝功能异常、胆道排泄不畅、胆汁淤滞等均可造成 CEA、碱性磷酸酶（ALP）、谷氨酰转移酶（GGT）和细胞因子等浓度增高。肾功能不良时细胞角蛋白 19 片段（CYFRA21-1）、鳞状细胞癌抗原（SCC）和 $\beta 2$ 微球蛋白（ $\beta 2$ -MG）可升高。

年龄对肿瘤标志物浓度有显著影响，一项研究表明 66-99 岁健康个体中，至少有 40% 的个体 CA19-9、CEA、CA72-4、CA15-3、AFP 和 PSA 出现一项升高。部分妇女在月经期 CA125 和 CA199 可升高。在妊娠期甲胎蛋白（AFP）和 CA125 等明显升高。某些长期抽烟者中可见 CEA 升高。

4. 钩状效应及嗜异性抗体的影响

酶联免疫测定或免疫放射测定时，若待测样本中抗原浓度过高，会出现高浓度后带现象，即“钩状效应”，此时免疫反应被明显抑制，出现错误的低值，要消除这种干扰，只有对样本进行适当稀释后重新测定。

嗜异性抗体（尤其是人抗鼠抗体）的存在会在两种鼠单克隆抗体间起“桥梁”作用，导致在无抗原的情况下，出现肿瘤标志物浓度增高的假象。避免的办法是在样本中先加入提纯的鼠 IgG，经温育后，再用 PEG 沉淀鼠 IgG 和人抗鼠 IgG 复合物，然后再进行测定。

此外，在对高浓度样本进行测定时，交叉污染成为一个导致假阳性的潜在问题，所以应不时地复查有无标本被交叉污染。

三、临床分析建议

1. 参考值范围，不同标本如血液、尿液、胸、腹水等，必须有不同的参考值。不同地区、不同人群、不同方法、不同试剂和设备应建立自己的参考值范围。
2. 病人基础测定值的变化，对于结果的分析极有价值。故应监测病人治疗前、治疗中和治疗后各个阶段肿瘤标志物含量的变化，最好画一张 肿瘤标志物含量 的变化的曲线图，以便综合分析。
3. 上升或下降 25% 的临床意义，一般病人的结果在排除检测方法引起的误差后，上升或下降 25% 都有临床价值。对于测定结果升高的标本必须复查，以防测定误差。
4. 加强与临床的交流，由于肿瘤标志物测定其临床意义的特殊性，必须加强与临床的交流和沟通，当改变肿瘤标志物检测方法和试剂时，必须通知临床，否则会影响结果的判断。建议医师开化验单时提供简短的病人信息，如“手术后”、“化疗 3 次后”等，这对解释结果非常重要，还可帮助我们发现的偶然差错。

来源：检验医学

