

三种国产化学发光检测系统检测前列腺特异性抗原

李姗姗, 路放, 宋丽影, 汪旭, 孙配龙*

(吉林金城医学检验所有限公司, 长春 130000)

摘要: **目的** 评价电化学发光检测系统和三种国产化学发光检测系统检测总前列腺特异抗原(TPSA)和游离前列腺特异性抗原(FPSA)结果的一致性。**方法** 以cobase602电化学发光免疫分析仪及配套试剂组成的检测系统作为参比系统(X), 分别以CL8000i全自动化学发光分析仪、AXCEED360化学发光分析仪、NORMAN-CL5B化学发光分析仪及配套试剂组成的检测系统作为待评系统1(Y1)、待评系统2(Y2)、待评系统3(Y3)。根据CNAS-CL02-A003:2021《医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的要求》参考美国临床和实验室标准协会(CLSI)EP15-A3、(CLSI)EP6、美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)C28-A2和(NCCLS)EP15-A23文件的要求设计实验比对方案, 对4种检测系统的总前列腺特异抗原(TPSA)和游离前列腺特异性抗原(FPSA)两个项目的精密度、线性范围、参考区间、样本比对进行验证评估, 为实验室和临床工作提供参考。**结果** 4个检测系统前列腺特异抗原项目精密度批内CV小于1/4 TEa, 总CV小于1/3 TEa。4种方法检测TPSA、FPSA结果相关性良好($r^2 \geq 0.95$)。**结论** 在三个国产平台上对TPSA、fpsa两个检测项目进行方法学验证, 精密度、参考区间、临床可报告范围均通过, 实验室在选择设备时需进行性能验证, 选择满足实验室质量要求的国产设备及试剂。

关键词: 检测性能; 化学发光分析仪; 前列腺特异性抗原

0 引言

随着国人生活水平提高、人均寿命延长, 前列腺癌(PCa)发病率显著上升, 由过去少见病成为泌尿男性生殖系三大常见癌症之一。早期诊断是前列腺癌治疗的关键, 提高前列腺癌早期诊断水平成为泌尿外科研究的当务之急, 这对改善患者预后具有重要意义^[1]。有研究结果显示, 前列腺癌患者血清TPSA的阳性表达率为85.25%, 明显高于前列腺良性疾病患者。前列腺特异抗原(TPSA)和游离前列腺特异性抗原(FPSA)是目前临床主要的前列腺癌检测指标。值得注意的是, TPSA、FPSA在前列腺癌患者中的阳性表达率均高于非前列腺癌患者, 正常状态下血清PSA水平较低, 一般低于4 ng/mL, 当前列腺发生病变后, 患者前列腺组织及淋巴组织屏障被破坏, 而前列腺癌细胞中存在丰富的ACT转录因子, 导致ACT合成增加, 大量PSA与其结合生成PSA-ACT复合物, 导致游离状态的FPSA水平降低, 但PSAACT水平升高程度远大于FPSA水平下降程度, 致使TPSA水平大幅上升^[2]。TPSA < 4 ng/mL时检测FPSA无明显临床意义, 当TPSA > 4 ng/mL时, FPSA及其在TPSA中的占比成为前列腺癌与其他前列腺疾病鉴别诊断的重要指标^[3-4]。

当使用新的检测系统或方法时均需要进行方法学比对, 保证分析结果的质量、一致性和可靠性。罗氏电化学法光分析仪cobase602分析系统有性能稳定、重复性好、结果准确性高的优点, 但检测成本较高。本研究依据CNAS-CL02-A003:2021《医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的要求》, 参考美国临床和实验室标准协会(CLSI)EP15-A3、(CLSI)EP6、美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)C28-A2和(NCCLS)EP15-A2文件的要求设计方案, 通过对进口罗氏电化学法光分析仪cobase602分析系统和3种国产全自动化学发光免疫分析系统进行TPSA、FPSA比对试验, 探讨不同检测系统间同一检测项目是否具有可比性。评估3种化学发光分析仪的检测TPSA、FPSA的性能是否满足相关标准要求, 为临床提供诊断价值。

1 材料与方法

1.1 标本来源

40份血液标本均采自本院健康体检者或就诊患者, 标本要求为新鲜血液, 无溶血、无黄疸、无脂血; 标本采集严格按照《临床化学检验血液标本的收集与处理》(WS/T 225—2002)^[5]。

第一作者: 李姗姗, 主管检验师, 研究方向为生物化学检验、免疫检验、质量控制。

* 通信作者: 孙配龙, 主管检验师, 研究方向为生物化学检验、免疫检验、病理技术、质量控制。E-mail: jlsunpeilong@kingmed.com.cn

1.2 仪器与试剂

Cobase602 电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)作为参比系统(X)，CL8000i 全自动化学发光分析(深圳迈瑞公司)待评系统 1(Y1)，AXCEED360 化学发光分析仪(天津博奥赛斯公司)待评系统 2(Y2)，NORMAN-CL5B 化学发光分析仪(此设备的生产厂家为南京诺尔曼公司)待评系统 3(Y3)，所选择的试剂和校准品均需配套。

1.3 方法

1.3.1 精密度验证

以 CLSI 的 EP15-A2 评价方案作为基准，对精密度进行验证，测定过程需严格按标本检测程序落实，选取 2 个不同浓度样本，每天 4 个批次，每批测定 1 次，连续测定 5 天，共 20 个数据，得到精密度的批内变异系数(CV)和总变异系数(CV)，与临床化学常用检验项目分析质量指标进行比较，如果总 CV < TEa，精密度批内 CV < 1/4 TEa，则说明具有准确的精密度^[6]。

1.3.2 线性范围验证

以 NCCLS 的 EP6-A 文件作为标准，验证线性范围，标本选择高值血清标本(H)(高值标本水平与线性范围的最高值相近)。选取低值血清标本作为低值标本(L)(低值标本水平尽量接近线性范围的下限)，根据比例关系，合理使用低值、高值血清。(5L,4L+1H,3L+2H,2L+3H,1L+4H，5H)配制形成系列浓度

的稀释血清，在检测系统上，需要重复测定 3 次实验样品，将三次测定结果记录下来，并计算其平均值，做回归统计分析，比较预测值与实际测量值的差异。判断标准为 $r^2 > 0.95$ ， b 要求在 0.97~1.03 范围内^[7]。并计算实测均值与理论值的偏差，偏差小于 1/2 TEa，则验证通过。

1.3.3 参考区间验证

以《WS/T 402—2012 临床实验室检验项目参考区间的制定》^[7]所述方法为标准，并参考 EP28-A3 进行。选取正常健康人样本 20 例，每个样本测定 1 次。在 20 例测试对象的数据中，如果有不超过 5% 个检测结果(95% 置信区间)在实验室采纳的参考区间界限以外，则证明参考区间可接受。

1.3.4 仪器间比对验证

样本比对 X(参考系统—罗氏)系统、Y1(待评系统—迈瑞)系统、Y2(待评系统—博奥赛斯)系统、Y3(待评系统—诺尔曼)系统，4 个检测系统，需对 40 份新鲜的血清样本实施检测，采用线性分析方式，分析检测结果， $Y=aX+b$ 和 r^2 属于回归直线方程，判定不同检测系统测试结果是否具有可比性。

2 结果与分析

2.1 精密度验证

结果显示：4 个检测系统的批内 CV 和总 CV 均符合标准要求，可观察表 1、表 2。

表 1 4 个检测系统批内 CV(%)验证结果

项目	X 系统批内 CV(%)		Y1 系统批内 CV(%)		Y2 系统批内 CV(%)		Y3 系统批内 CV(%)	
	低浓度	高浓度	低浓度	高浓度	低浓度	高浓度	低浓度	高浓度
TPSA	4.19	0.94	4.82	1.34	5.58	3.25	5.57	3.00
FPSA	4.12	0.88	4.34	1.05	5.28	4.57	5.87	4.66
允许范围 1/4 TEa(%)	≤ ±6.25%							
结论	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过

表 2 4 个检测系统总 CV(%)验证结果

项目	X 系统总 CV(%)		Y1 系统总 CV(%)		Y2 系统总 CV(%)		Y3 系统总 CV(%)	
	低浓度	高浓度	低浓度	高浓度	低浓度	高浓度	低浓度	高浓度
TPSA	5.68	2.15	5.24	3.31	6.49	7.28	6.09	6.28
FPSA	5.04	1.37	5.21	2.82	7.49	7.87	6.49	7.17
允许范围 1/3 TEa(%)	≤ ±8.33%							
结论	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过	通过

2.2 线性范围验证

4 个检测检测项目的 b 值均在 1.00±0.03 范围内，且 $r^2 \geq 0.95$ ，具有良好线性。各平台线性及线性回归方程、相关性 r^2 ，可观察表 3。

2.3 参考区间验证

4 个检测系统的 TPSA、FPSA 两个项目的参考区间验证通过率均 ≥ 95%，验证通过。

2.4 样本比对

选取 40 份新鲜的血清标本(尽量覆盖线性范围内)，4 个检测系统同时进行测定(连续 5 天，每天 8 例标本)，X 系统与 Y1、Y2、Y3 系统的 40 例检测结果进行线性回归分析，得出线性回归方程和 r^2 值，见表 4，均满足斜率在 0.95~1.0 且 $r^2 \geq 0.95$ ，X 系统与 Y1、Y2、Y3 系统的 TPSA、FPSA 具有良好的相关性，比对结果可观察表 4。

表 3 4 个检测系统线性验证结果

项目	指标	X 系统	Y1 系统	Y2 系统	Y3 系统
TPSA	线性范围	0.002~100 ng/mL	0.008~100 ng/mL	0.00~50 ng/mL	0.05~100 ng/mL
	回归方程	$y = 1.0148x + 0.3269$	$y = 1.0058x + 1.2769$	$y = 1.0075x + 1.3683$	$y = 0.9236x + 0.6975$
	r^2	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.9985$	$r^2 = 0.986$	$r^2 = 0.976$
FPSA	线性范围	0.01~50 ng/mL	0.01~30 ng/mL	0.00~15 ng/mL	0.02~50 ng/mL
	回归方程	$y = 1.0023x + 0.0523$	$y = 1.0068x + 0.2622$	$y = 0.9791x + 2.0104$	$y = 9.99x - 9.94$
	r^2	$r^2 = 0.999$	$r^2 = 0.989$	$r^2 = 0.976$	$r^2 = 0.985$
结论		通过	通过	通过	通过

表 4 4 个检测系统的样本比对结果

项目	指标	Y1 系统与 X 系统	Y2 系统与 X 系统	Y3 系统与 X 系统
TPSA	线性回归方程	$y = 0.962x + 0.152$	$y = 0.768x + 0.2726$	$y = 0.8923x + 0.022$
	r^2	$r^2 = 0.988$	$r^2 = 0.983$	$r^2 = 0.977$
FPSA	线性回归范围	$y = 0.897x + 0.236$	$y = 1.108x - 0.1515$	$y = 0.5519x + 0.4679$
	r^2	$r^2 = 0.975$	$r^2 = 0.951$	$r^2 = 0.952$
结论		通过	通过	通过

3 讨论与结论

在国家政策支持的前提下，国产发光分析设备的质量不断优化和提升，在市场得到广泛应用。2018 年相关部门评估肿瘤标志物项目的能力情况，免疫分析系统所占比例较高，大约在 18% 左右。与进口设备检测结果相比，国产免疫分析系统参照 CLSIEP9-A2 文件，对 4 种检测系统测定 TPSA、FPSA 标本比对结果一致性进行了评价，分析检测结果，发现 TPSA、FPSA 的检测期间，在参考范围水平附近浓度存在部分结果不接受的情况，容易引起阴阳不一致现象发生，分析其他医学决定水平，检测系统的检查结果保持一致。3 种国产设备与进口设备间的标本比对相关系数均较高，检测结果相关性良好。

我国实验室对设备检测结果的可比性进行分析期间，经常将进口设备作为参考对象，比较国产设备与进口设备的结果。但是由于检测系统的品牌不同，抗体针对肿瘤标志物的靶点也存在差异性，抗体的来源存在差异，由于仪器检测原理存在差异性，以及校准品的溯源性发生差异，都会对结果产生影响，导致结果不一致。而且不同品牌进口设备间比对的可比性亦较差或没有可比性^[8]。实验室在选用国产设备时应进行验证，并选择满足实验室质量要求的设备和检测项目。本次试验表明了迈瑞全自动化学发光分析仪 CL8000i、博奥赛斯化学发光分析仪 AXCEED360、诺尔曼化学发光分析仪 NORMAN-CL5B 检测 TPSA、FPSA 项目的性能验证满足相关标准要求，可对临床诊断和预后提供检验依据。

肿瘤标志物的检测目前尚无参考测量程序，也无国际公认的有证参考物质。因此，国内实验室评价国产设备的检测结果可比性时，常把进口设备作，由于进口品牌发光设备价格昂贵，试剂垄断且检测成本较高，目前国家、企业在国产化学发光方面投入了大量人力物力，国产发光设备的质量也在不断提升，有的品牌的检测性能已经达到甚至超过某些进口品牌。有条件的实验室可对国产发光设备在其临床诊断符合率以及在患者疗效监测、预后判断方面应用价值进行全面评估并与进口设备进

行比较，取代以往单纯与进口设备进行结果比对的做法，以进一步推动国产发光免疫产品的临床应用。

参考文献

[1] 于广海,王伟,杜浩,等.前列腺特异抗原三项指标对前列腺癌早期诊断的临床研究[EB/OL]. [2010-11-08].https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=AGqaFAGiW5_uJq3KcaPRRbAOXsHpj6MNQkKKkOPdyJKuZ-6gtCr1n1M5ZPvdivdtUhOwr40YNcZpXasDFMIXW-JhkfCywycbp9AcrhNLXhY8scfytuVuxYdmeqKigoyYFt6Q9xhOERfvXN-88hRqs8Tj1St8WpeZF6fR-QHr4aiLFh196urbeuaHNcLVTAn&uniplatform=NZKPT&language=CHS [2025-01-08].

[2] 景文博,白疆疆,庄彤彤,等.总前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原及癌胚抗原单独及联合检测对前列腺癌的诊断价值[J].癌症进展,2023,21(22):2507-2509.

[3] CULP WTN, JOHNSON EG, GIUFFRIDA MA, *et al.* Procedural description and prospective evaluation of short-term out come for the use of prostaticartery embolization in dogs with carcinoma of the prostate [J].J Am Vet Med Assoc,2021,259(10):1154-1162.

[4] 李鸣,那彦群.不同水平前列腺特异抗原的前列腺癌诊断率[J].中华医学杂志,2008,88:16-18.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.临床化学检验血液标本的采集与处理:WS/T 225—2024[S].北京:中国标准出版社,2024.

[6] USACLSI-2005.User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline-Second Edition,EP15-A2. Wayne: CLSI,2005.

[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.临床实验室定量检验项目参考区间的制定:WS/T 402—2024[S].北京:中国标准出版社,2024.

[8] 牛爱军,杜鲁涛,靖旭,等.肿瘤标志物在不同检测系统间的应用现状及建议[J].临床检验杂志,2021,39(03):161-164.