

成年人细胞角蛋白 19 片段检测结果调查及影响因素分析

孙国威 张明芳 赵楠楠 王依凡 唐建华 王清林 齐继光

作者单位: 150000 黑龙江哈尔滨, 黑龙江迪安医学检验实验室有限公司(孙国威、赵楠楠、王依凡)
150000 黑龙江哈尔滨, 罗氏诊断产品(上海)有限公司(张明芳、唐建华、王清林、齐继光)
通信作者: 张明芳, Email: zhmf1979@126.com
DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.01.001

【摘要】 目的 调研不同人群细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的分布范围,探讨参考区间设置与不同人群的适用性,并分析其影响因素。方法 收集 2021 年 1 月—2023 年 4 月黑龙江迪安医学检验实验室有限公司检测样本的 CYFRA21-1 数据。根据样本来源不同,将受检者分为常规科室组(11 699 例)、肿瘤科室组(47 529 例)、体检组(183 例)。剔除缺失信息和不符合数据,分析各组检测结果的分布差异。采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验研究 CYFRA21-1 检测值与年龄和性别的关系,分析单侧 95 百分位数(P_{95})参考区间的适用性。结果 三组人群的 CYFRA21-1 检测值均呈偏态分布。体检组和常规科室组 > 50 岁人群的 CYFRA21-1 检测值均明显高于 ≤ 50 岁人群[体检组($\mu\text{g/L}$): 2.43(2.04, 2.66)比 1.71(1.61, 1.92); 常规科室组($\mu\text{g/L}$): 2.46(2.42, 2.48)比 1.70(1.66, 1.74); 均 $P < 0.05$]。体检组和常规科室组男性受检者的 CYFRA21-1 检测值均明显高于女性[体检组($\mu\text{g/L}$): 2.32(1.97, 2.61)比 1.88(1.67, 2.27); 常规科室组($\mu\text{g/L}$): 2.41(2.37, 2.45)比 2.06(2.02, 2.10); 均 $P < 0.05$]。肿瘤科室组受检者的 CYFRA21-1 检测值均明显高于常规科室组和体检组[$\mu\text{g/L}$: 2.46(2.45, 2.48)比 2.25(2.22, 2.28)、2.00(1.95, 2.32), 均 $P < 0.05$], 且常规科室组 CYFRA21-1 检测值明显高于体检组($P < 0.05$)。结论 不同实验室应针对不同年龄和性别人群建立相应的 CYFRA21-1 参考区间,当受检者 CYFRA21-1 检测值高于正常参考值范围时,应结合患者个体动态变化进行分析,同时排除影响因素。

【关键词】 细胞角蛋白 19 片段; 参考区间; 影响因素

Results investigation and influencing factors analysis of cytokeratin 19 fragment detection in different adult populations

Sun Guowei, Zhang Mingfang, Zhao Nannan, Wang Yifan, Tang Jianhua, Wang Qinglin, Qi Jiguang. Heilongjiang Dean Medical Laboratory Co., Ltd., Harbin 150000, Heilongjiang, China (Sun GW, Zhao NN, Wang YF); Roche Diagnostics (Shanghai) Co., Ltd., Harbin 150000, Heilongjiang, China (Zhang MF, Tang JH, Wang QL, Qi JG)

Corresponding author: Zhang Mingfang, Email: zhmf1979@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the distribution range of cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in different populations, discuss whether the reference interval is suitable for each population, and analyze the influencing factors. **Methods** The CYFRA21-1 data of samples determined in the laboratory of Heilongjiang Dean Medical Laboratory Co., Ltd. from January 2021 to April 2023 were collected. According to the sample source population, the patients were divided into three groups such as routine department group (11 699 samples), oncology department group (47 529 samples) and physical examination group (183 samples). The data missing and inconsistent information were eliminated. The differences in the distribution of results among the three groups were discussed. The relationship between the CYFRA21-1 results and age or gender was studied using statistical nonparametric test Mann-Whitney U test analysis method. At the same time, the suitability of the reference interval for one-side 95th percentile (P_{95}) was analyzed. **Results** The CYFRA21-1 results of the three groups showed a skewed distribution. The CYFRA21-1 test results of the population aged above 50 years old in physical examination group and routine department group were significantly higher than those under 50 years old [physical examination group ($\mu\text{g/L}$): 2.43 (2.04, 2.66) vs. 1.71 (1.61, 1.92); routine department group ($\mu\text{g/L}$): 2.46 (2.42, 2.48) vs. 1.70 (1.66, 1.74); both $P < 0.05$]. The CYFRA21-1 test results of male in physical examination group

and routine department group were significantly higher than those of female [physical examination group ($\mu\text{g/L}$): 2.32 (1.97, 2.61) vs. 1.88 (1.67, 2.27); routine department group ($\mu\text{g/L}$): 2.41 (2.37, 2.45) vs. 2.06 (2.02, 2.10); both $P < 0.05$]. The CYFRA21-1 test result of patients in oncology department group was significantly higher than those in routine department group and physical examination group [$\mu\text{g/L}$: 2.46 (2.45, 2.48) vs. 2.25 (2.22, 2.28), 2.00 (1.95, 2.32), both $P < 0.05$], and the CYFRA21-1 test result in routine department group was significantly higher than that in physical examination group ($P < 0.05$). **Conclusions** Different laboratories should establish corresponding CYFRA21-1 reference intervals for different age and gender groups. When the CYFRA21-1 results of the subjects are higher than the normal reference range, analysis should be conducted based on individual dynamic changes of the patients, and influencing factors should be excluded.

【Key words】 Cytokeratin 19 fragment; Expected value; Influencing factor

实验室在使用新仪器或开展检测项目前,需要依照标准程序完成项目的性能验证,验证合格后仪器才能投入临床检验工作,正常开展检测项目。对参考区间的验证可以按照《WS/T 402-2012 临床实验室检验项目参考区间制定》^[1]提供的方法筛选参考人群,确定研究对象,依照《WS/T 225-2002 临床化学检验血液标本的收集与处理》^[2]和《WS/T 661-2020 静脉血液标本采集指南》^[3]采集并处理血液标本后进行检测,验证参考区间的适用性。由于按照行业标准的要求,需要严格筛选参考个体验证参考区间,因此行业标准或厂商提供的说明书给定的参考区间经验证应符合标准,但在实际使用过程中,有些项目的参考区间却不适用,表现为这部分人群没有任何不良症状,检查其他指标也未见异常,但个别项目检测结果超出正常参考值区间,给就诊者带来困扰;另外也出现检测人群中超出正常参考值区间的比例远远高于特定比例。本研究基于此情况对体检和就诊人群的细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)检测结果展开调查分析,探讨给定参考值区间对检测结果的适用性以及不同人群该指标检测结果的影响因素,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 样本收集及分组 收集 2021 年 1 月—2023 年 4 月黑龙江迪安医学检验实验室有限公司检测的样本,根据样本来源分为三组,分别为体检组(样本来源为体检人群,183 份)、常规科室组(样本来源为常规科室检测人群,11 699 份)、肿瘤科室组(样本来源为肿瘤科室检测人群,47 529 份)。

1.2 仪器与试剂 罗氏 cobas e 602 电化学发光分析仪购自罗氏诊断产品(上海)有限公司, Elecsys[®] assay CYFRA 21-1 试剂、定标品以及相关系统试剂和耗材均为原装配套产品。同时采用美国伯乐公司生理及病理水平的免疫质控品监测室内精密度的。

1.3 研究方法 分别使用标准管或促凝管采集血液标本,待血液凝固后以 3 500 r/min 离心 10 min 获得血清,使用全自动电化学发光分析仪检测 CYFRA21-1,记录并比较各组检测结果。

1.4 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本单位伦理审批(审批号:20230830),所有检测均获得过受检者的知情同意。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 29.0 统计软件对数据进行处理。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,验证各组间及组内差异统计学意义;若为非正态分布的计量资料则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,验证各组间与组内性别间差异是否具有统计学意义。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 各组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
体检组	183	88	95	22 ~ 88	54.84 \pm 12.54
常规科室组	11 699	5 931	5 768	18 ~ 100	59.65 \pm 13.25
肿瘤科室组	47 529	22 577	24 952	18 ~ 95	58.82 \pm 13.12

2.2 CYFRA21-1 检测值正态分布分析 对本研究体检人群的 CYFRA21-1 检测结果进行分析和数据处理,显示以 3.3 $\mu\text{g/L}$ 为截断值,有 15.3% 的结果高于 3.3 $\mu\text{g/L}$ 。直方图及数据显示,CYFRA21-1 呈非正态分布。见图 1A。按照年龄分组, ≤ 50 岁和 > 50 岁受检者秩均值分别为 70.05、103.91, CYFRA21-1 检测结果经 Mann-Whitney U 检验 $P < 0.001$ 。见图 1B。分布直方图显示不同年龄组 CYFRA21-1 检测值呈

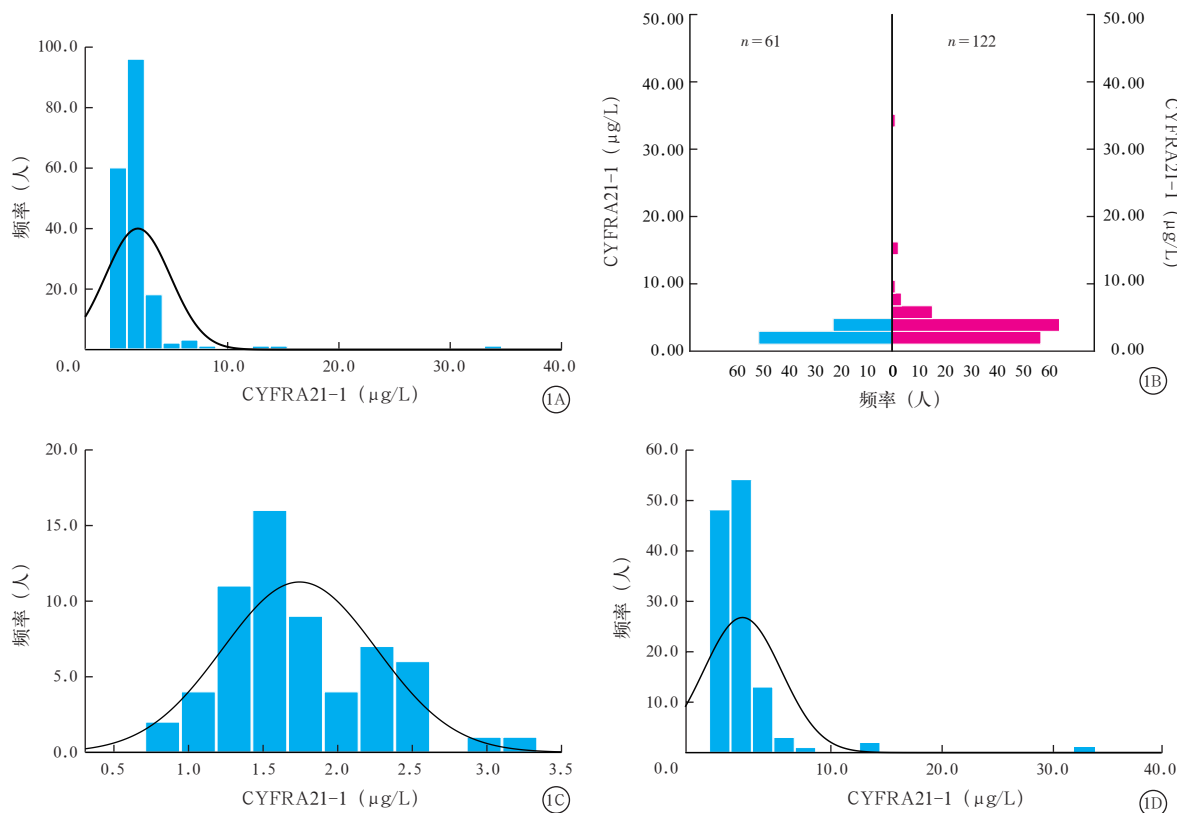
非正态分布。见图 1C、1D。常规科室组 CYFRA21-1 检测值呈偏态分布, 24.3% 的受检者高于 3.3 $\mu\text{g/L}$, 95 百分位数 (P_{95}) 为 8.25 $\mu\text{g/L}$ 。直方图见图 2。

2.3 体检组与常规科室组中不同年龄受检者的 CYFRA21-1 检测值比较 体检组中 > 50 岁以上人群的 CYFRA21-1 检测结果明显高于 ≤ 50 岁人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。常规科室组中 > 50 岁人群的 CYFRA21-1 检测结果明显高于

≤ 50 岁人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

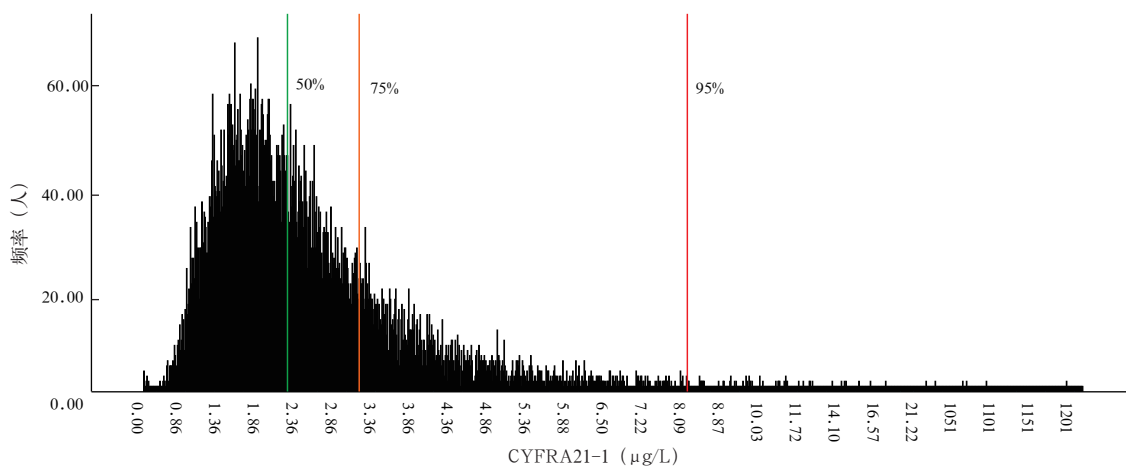
2.4 体检组与常规科室组中不同性别受检者的 CYFRA21-1 检测值比较 体检组中男性受检者的 CYFRA21-1 检测值明显高于女性受检者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。常规科室组中男性的 CYFRA21-1 检测值明显高于女性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 各组人群 CYFRA21-1 检测值比较 常规科室



注: CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段; 1A 为整体结果分布直方图; 1B 为不同年龄组 Mann-Whitney U 检验; 1C 为 ≤ 50 岁人群 CYFRA21-1 检测值分布直方图; 1D 为 > 50 岁以上人群 CYFRA21-1 检测值分布直方图

图 1 体检人群 CYFRA21-1 分布直方图



注: CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段

图 2 综合科室人群 CYFRA21-1 分布图

表 2 体检组不同年龄和性别人群 CYFRA21-1 检测值比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	CYFRA21-1 [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	P_{95} ($\mu\text{g/L}$)	F 值	P 值
≤50 岁	61	43.15 ± 6.42	1.71 (1.61, 1.92)	2.736	7.590	0.006
>50 岁	122	61.28 ± 9.49	2.43 (2.04, 2.66)	7.358		
男性	88	54.44 ± 15.90	2.32 (1.97, 2.61)	8.266	5.107	0.025
女性	95	55.12 ± 12.68	1.88 (1.67, 2.23)	4.928		
合计	183	54.84 ± 12.54	2.00 (1.88, 2.27)	5.516		

注: CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段

表 3 常规科室组不同年龄和性别人群 CYFRA21-1 检测值比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	CYFRA21-1 [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	P_{95} ($\mu\text{g/L}$)	F 值	P 值
≤50 岁	2 739	42.37 ± 6.92	1.70 (1.66, 1.74)	3.830	28.073	< 0.001
>50 岁	8 960	64.93 ± 9.77	2.46 (2.42, 2.48)	9.920		
男性	5 931	60.61 ± 12.99	2.41 (2.37, 2.45)	9.012	7.008	0.008
女性	5 768	58.65 ± 13.45	2.06 (2.02, 2.10)	7.020		
合计	11 699	59.65 ± 13.25	2.25 (2.22, 2.28)	8.300		

注: CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段

表 4 各组 CYFRA21-1 检测值比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	CYFRA21-1 [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	P_{95} ($\mu\text{g/L}$)	F 值	P 值
体检组	183	56.24 ± 12.54	2.00 (1.95, 2.32)	5.516		
常规科室组	11 699	59.65 ± 13.25	2.25 (2.22, 2.28)	8.300	4.990 ^a	0.007 ^a
肿瘤科室组	47 529	58.82 ± 13.12	2.46 (2.45, 2.48)	11.775	6.923 ^b	0.009 ^b

注: CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段; ^a 为与体检组比较; ^b 为与常规检测组比较

组 CYFRA21-1 检测值明显高于体检组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肿瘤科室组受检者 CYFRA21-1 检测值明显高于常规科室组, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。对肿瘤科室就诊患者进行调查结果显示, CYFRA21-1 中位数和 P_{95} 均明显高于体检组和常规科室组。见表 4。

3 讨论

肿瘤标志物作为肿瘤患者治疗效果监测和预后的敏感指标, 在临床诊疗中得到广泛应用, 但使用不当也会对患者和临床医生造成困扰。CYFRA21-1 是角蛋白家族中相对分子质量最小的成员, 在正常组织(如复层上皮和鳞状上皮)表面以及单层上皮细胞(如腺泡、汗腺、乳腺导管、气管、子宫内膜、结肠和肝细胞等)均有广泛分布。CYFRA21-1 正常情况下在外周血、骨髓、淋巴结中无表达或低表达。而在恶性上皮肿瘤中, 激活的蛋白酶加速了细胞降解, CYFRA21-1 被大量释放, 造成组织液、体液中的可溶性 CYFRA21-1 浓度升高。

CYFRA21-1 作为非小细胞肺癌的肿瘤标志物, 通常用于评估和区分肺部的良恶性病变以及监测肺

癌治疗效果, 也可用于胸腺淋巴瘤的监测中^[4-5]。CYFRA21-1 浓度升高也可能意味着肿瘤晚期以及预后不良。手术后检测值变化较小或降低缓慢表明肿瘤切除不全或有残留。病程监测中 CYFRA21-1 检测值增高表明肿瘤有复发或转移的可能, 此时该指标增高表现早于临床症状和影像学诊断。除了非小细胞肺癌, 其他肿瘤也会表现出 CYFRA21-1 的血清浓度升高, 包括鳞癌, 原发性肝癌、胆管癌、食管癌、乳腺癌、鼻咽癌、汗腺癌、侵袭性膀胱癌等^[6-7]。另外有研究表明, 在晚期胰腺癌的治疗和预后判断中, 可通过监测 CYFRA21-1 水平了解疾病的进展与疗效^[8]。除恶性肿瘤外, 肾功能衰竭患者的 CYFRA21-1 水平也会有不同程度增高。除了疾病导致的检测值升高外, 样本的处理

方法也是影响 CYFRA21-1 检测值的重要因素, 如不同样本管对结果的不确定影响; 长时间的震荡混匀导致结果降低; 唾液污染导致结果增高^[9]。

尽管 CYFRA21-1 作为肿瘤标志物具有一定的敏感度和疾病特异度, 但是并不推荐作为疾病的筛查指标。该指标用于疾病诊断时一定要结合患者临床症状与体征、影像学、病理学等方式进行辅助。但是生活中随着人们对健康的认知逐渐增强, 有大量体检人群将肿瘤标志物检测作为肿瘤的早期筛查手段之一。在临床实验室工作中, 有些体检者其他体检项目无异常, CYFRA21-1 检测值却高于参考区间。本研究按照厂家提供的参考区间(0~3.3 $\mu\text{g/L}$)统计了体检者的 CYFRA21-1 检测值, 表明有 15.3% 的体检者检测值高于此范围。体检人群通常被认为是健康人群, 如此高的比例常会引起患者和医生的质疑。本研究统计数据同时显示, 24.3% 的综合科室常规就诊患者 CYFRA21-1 检测值高于参考区间, 表明一方面是设定的参考区间不适合于该实验室, 应制定本实验室的参考区间, 另外, 应对体检人群进一步分析, 排除引起 CYFRA21-1 增高的因素。

分析体检人群和常规就诊患者数据结果显示, CYFRA21-1 结果呈偏态分布, 与之前研究一致, 且不同年龄、性别分组也存在差异性^[10]。根据统计结果进行分析, 厂商所提供参考区间的人群选择是按照标准进行筛选过, 而实际工作中体检人群是随机的, 并不是严格意义上的健康人群或特定人群。一项关于武汉地区体检人群 CYFRA21-1 检测的研究表明, 该指标不仅与年龄、性别有一定相关性, 还受肾小球滤过率的影响^[11]。无论男性还是女性, 60 岁以上受检者的 CYFRA21-1 水平随年龄增长而增高, 60 岁以下受检者的检测值与厂商提供一致, 本研究结果显示, ≤ 50 岁的体检人群的 P_{95} 为 2.736 $\mu\text{g/L}$, 低于 0 ~ 3.3 $\mu\text{g/L}$ 的参考区间上限, 但是 > 50 岁体检者的 P_{95} 为 7.358 $\mu\text{g/L}$, 明显高于设定的参考范围上限。不分年龄组时, 男性和女性的 P_{95} 都高于设定参考值区间, 且该结果明显与其他地区的相关研究结果不同^[10-13], 表明不同地区 CYFRA21-1 的参考区间可能存在差别, 因此实验室应该建立自己适用的参考区间。

肿瘤标志物检测主要用于辅助诊断和治疗监测, 本研究调查了肿瘤科室就诊患者的 CYFRA21-1 检测结果, 数据统计显示, 该组受检者的 P_{95} 达到了 11.775 $\mu\text{g/L}$, 明显高于体检组和常规检测组, 由于患者疾病的特殊性, 肿瘤标志物个体纵向比较更有意义, 因此阳性率升高在肿瘤医院或肿瘤科并不会引起更多关注。从数据可以看出, 三个不同群组代表了三种检测需求, 体检组接近健康人群, 因此当结果超过参考区间或阳性率过高时会引起患者和医生的重视, 常规科室发现肿瘤标志物增高时也会考虑进一步检查确认, 结合影像学和其他肿瘤标志物不仅可以提高诊断的敏感度, 还能提高特异度^[14-15]。

综上所述, CYFRA21-1 在不同人群或实验室中应建立相应的参考区间, 可以考虑根据性别、年龄分组建立。体检人群在检测肿瘤标志物时, 不应单纯依据与参考区间进行比较的结果而诊断肿瘤发生, 当高于参考区间时, 需考虑参考区间设置是否合理, 同时排查影响因素。并定期随诊观察变化, 结合影像学、细针吸取细胞学、病理学及临床表现等进行综合判断。就诊患者检测时, 应进行针对性检测, 同时对异常结果做出合理解释, 避免对患者造成经济及精神负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 卫生部临床检验标准专业委员会. WS/T 402-2012 临床实验室检验项目参考区间制定 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012: 12.
- 2 卫生部医政司. WS/T 225-2002 临床化学检验血液标本的收集与处理 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2002: 7.
- 3 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 661-2020 静脉血液标本采集指南 [S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2020: 3.
- 4 KELLER T, BITTERLICH N, HILFENHAUS S, et al. Tumour markers in the diagnosis of bronchial carcinoma: new options using fuzzy logic-based tumour marker profiles [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998, 124 (10): 565-574. DOI: 10.1007/s004320050216.
- 5 章雪飞, 吉春宇, 谷志涛, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段与胸腺肿瘤临床病理特征和预后相关性研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21 (7): 519-525. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.07.03.
- 6 RUDHART S A, SCHULTZ J D, GEHRT F, et al. CYFRA 21-1: a suitable tumor marker in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276 (12): 3467-3475. DOI: 10.1007/s00405-019-05614-2.
- 7 UEDA M, YASUDA M, SHIBAOKA Y, et al. Keratin 19-positive cutaneous squamous cell carcinoma with elevated serum cytokeratin 19 fragment 21-1 level: a case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4 (6): 986-988. DOI: 10.3892/mco.2016.834.
- 8 BOECK S, WITTEW C, HEINEMANN V, et al. Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108 (8): 1684-1694. DOI: 10.1038/bjc.2013.158.
- 9 GUDER W G, NARAYANAN S, WISSER H, et al. List of analytes; preanalytical variables. Brochure in: samples: from the patient to the laboratory [M]. GIT-Verlag, Darmstadt 1996: 12.
- 10 姬智, 邓玲艳, 李娇元, 等. 武汉地区健康成人血清细胞角蛋白 19 片段参考区间的建立 [J]. *检验医学*, 2021, 36 (5): 490-494. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2021.05.006.
- 11 顾玉兰, 丘佳明, 陈丽芳, 等. 成年人血清细胞角质蛋白 19 可溶性片段地区性参考区间的建立与探讨 [J]. *重庆医学*, 2019, 48 (23): 4027-4030. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.018.
- 12 沈秀卿, 沈菁, 吴文冰, 等. 福州地区血清 SCC 和 CYFRA21-1 参考区间的初步建立 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27 (5): 775-778. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.05.013.
- 13 YANG J, TANG A, MA J, et al. The reference intervals for CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4, AFP, CEA, NSE and CYFRA21-1 [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79 (1-2): 71-74. DOI: 10.1080/00365513.2018.1555855.
- 14 FENG Y C, FENG M, ZHANG D, et al. Retrospective study to determine diagnostic utility of 6 commonly used lung cancer biomarkers among Han and Uygur population in Xinjiang Uygur Autonomous Region of People's Republic of China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (18): e3568. DOI: 10.1097/MD.0000000000003568.
- 15 陈英杰. CEA、NSE 及 CYFRA21-1 在肺癌手术前后的表达特征分析 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.005.

(收稿日期: 2023-08-15)

(本文编辑: 邵文)