

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 645.2—2018

临床常用免疫学检验项目参考区间 第2部分：血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链 抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125

Reference intervals for common clinical immunology tests—

Part 2: Serum α -fetoprotein, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9,
carbohydrate antigen 15-3, carbohydrate antigen 125

2018-12-12 发布

2019-06-01 实施

中华人民共和国国家卫生健康委员会 发布

前 言

WS/T 645《临床常用免疫学检验项目参考区间》分为两个部分：

—— 第1部分：血清免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 M、补体 3、补体 4；

—— 第2部分：血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125。

本部分为 WS/T 645X 的第 2 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分起草单位：中国医科大学附属第一医院、四川大学华西医院、复旦大学附属中山医院、北京大学第三医院、中国人民解放军空军军医大学附属第一医院、北京医院、广东省中医院。

本部分主要起草人：尚红、王兰兰、潘柏申、张捷、郝晓柯、陈文祥、黄宪章、赵敏、穆润清、张传宝。

临床常用免疫学检验项目参考区间

第 2 部分：血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125

1 范围

本部分规定了中国成人（ ≥ 18 岁）血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125 的参考区间及其应用。

本部分适用于医疗卫生机构临床实验室对血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125 检验结果的报告，相关体外诊断产品生产厂商可参照使用。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注该日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS/T 225 临床化学检验血液标本的收集与处理

WS/T 402 临床实验室检验项目参考区间的制定

3 术语和定义

WS/T 402 界定的术语和定义适用于本文件。

4 参考区间

4.1 中国成人（ ≥ 18 岁）血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125 参考区间见表 1。

表 1 中国成人血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125 参考区间

项目	单位	分析系统	分组	参考区间
甲胎蛋白 (AFP)	ng/mL	—	男/女	≤ 7
癌胚抗原 (CEA)	ng/mL	—	男/女	≤ 5
糖链抗原 19-9 (CA 19-9)	U/mL	系统 a	男/女	≤ 30
		系统 b	男/女	≤ 25
		系统 c	男/女	≤ 34
		系统 d	男/女	≤ 43
糖链抗原 15-3 (CA 15-3)	U/mL	系统 a	男/女	≤ 24
		系统 b	男/女	≤ 15
		系统 c	男/女	≤ 19

表1 中国成人血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原19-9、糖链抗原15-3、糖链抗原125参考区间(续)

项目	单位	分析系统	分组	参考区间
糖链抗原15-3 (CA 15-3)		系统d	男/女	≤20
糖链抗原125 (CA 125)	U/mL	系统a	男	≤24
			女(18岁~49岁)	≤47
			女(≥50岁)	≤25
		系统b	男	≤24
			女(18岁~49岁)	≤49
			女(≥50岁)	≤23
		系统c	男	≤15
			女(18岁~49岁)	≤38
			女(≥50岁)	≤16
		系统d	男	≤24
			女(18岁~49岁)	≤47
			女(≥50岁)	≤22

注1: AFP检测结果溯源至WHO参考标准 72/225, CEA检测结果溯源至WHO参考标准73/601。

注2: CA 19-9、CA 15-3、CA 125无公认的溯源体系且不同系统间检测结果存在差异,因此本文件目前提供系统特异的参考区间。

注3: 系统a: 罗氏公司; 系统b: 贝克曼-库尔特公司; 系统c: 西门子公司; 系统d: 雅培公司, 参考区间建立时采用的分析系统信息详见附录A。表中列出分析系统是为了方便实验室合理引用适宜的参考区间或进行参考区间转移时参考,并不表示对这些产品的认可或推荐,亦不存在任何利益关系。

注4: 本文件参考区间不适用于儿童、青少年(年龄<18岁)以及孕妇。

4.2 中国成人血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原19-9、糖链抗原15-3、糖链抗原125参考区间建立过程的相关信息参见附录A。

5 参考区间的应用

5.1 一般原则

5.1.1 临床实验室应首先考虑引用本文件提供的参考区间。

注1: 建立参考区间的研究工作量大、成本高,临床实验室引用参考区间比自己建立参考区间更为现实、可行。

注2: 本参考区间基于中国成年人人群多中心研究结果建立。

注3: CA 19-9、CA 15-3、CA 125 无公认的溯源体系,分析系统是影响参考区间适用性的主要因素,因此实验室需引用适合本检测系统的参考区间;若实验室的分析系统检测结果和服务人群与本参考区间建立时相同或一致,可直接引用本参考区间;若实验室使用的是非本参考区间建立时采用的方法/系统,可考虑基于本文件所列分析系统的结果进行参考区间转移;如均不适用,应自建或引用适宜的参考区间。

5.1.2 使用本文件的参考区间前应进行必要的验证或评估。

注1: 本文件参考区间的适用性主要取决于实验室检验结果与参考区间建立时检验结果的可比性以及人群的适用性。

注 2: 实验室在使用本文件参考区间前保证分析系统性能符合相关要求。

注 3: 本文件参考区间基于新鲜血清检测结果建立,若临床实验室使用的标本类型为血浆,进行适当的评估以决定是否采用本参考区间。

5.2 参考区间转移

如实验室使用的是非本文件建立时采用的分析系统,可基于本文件结果通过参考区间转移的方式获得本实验室的参考区间。进行参考区间转移需满足 5.2.1~5.2.3。

5.2.1 分析系统的可比性

如果实验室分析系统的检测结果与本文件建立参考区间所采用分析系统的结果具有可接受的可比性,可通过参考区间转移的方式获得实验室自己的参考区间。

5.2.2 实验室服务人群的可比性

除分析系统的可比性外,人群可比性是参考区间转移的前提条件。

5.2.3 分析前因素的可比性

参考区间转移时需注意分析前因素,如参考个体的准备、标本采集和处理程序等应与参考区间建立时的条件保持一致。

5.3 参考区间的验证和使用

5.3.1 临床实验室引用参考区间前应进行必要的验证。参考区间验证可按下列步骤进行:

- a) 筛选合格参考个体不少于 20 名(性别、年龄应分布均衡),筛选标准参见附录 A 的 A.2.2;
- b) 按本实验室操作程序采集、处理、分析样品,分析前需保证分析系统性能符合相关要求;
- c) 按适当方法检查并剔除离群值(若有离群值,则另选参考个体补足);

注:离群值检验采用 Dixon 方法:首先将检测结果按照大小排序并计算极差(最大值与最小值之差)R,然后分别计算最大值和最小值与其相邻数值之差D;若 $D/R \geq 1/3$,则将最大值或最小值视为离群值予以剔除;将其余数据重复前述步骤进行离群值检验,直至剔除所有离群值。

- d) 如选择 20 个合格的参考个体,将 20 个检验结果与参考区间比较,若在参考区间之外的数据不超过 2 个,则通过验证;若超过 2 个,则另选 20 名合格参考个体重新按照上述判断标准进行验证;
- e) 如参考个体多于 20 个,在参考区间之外的数据不超过 10%为通过验证;若超过 10%的数据在参考区间之外,则另选至少 20 名合格参考个体,重新按照上述判断标准进行验证。

验证结果若符合要求,可使用参考区间,否则应按照 5.2.2 进行处理。

5.3.2 参考区间未通过验证时可按照以下方法处理:

- a) 对未通过验证的情况,应首先评价分析质量尤其是正确度,若证实是分析系统导致的检测质量问题,应改进或更换分析系统。分析质量评价可采用(但不限于)下列方式:
 - 1) 分析可互通有证标准物质或其他适宜参考物质;
 - 2) 参加适宜的正确度验证计划或标准化计划;
 - 3) 与性能可靠的其他系统或方法进行比较。
- b) 对未通过验证的情况,若证实是人群原因,则应按 WS/T 402 要求建立或引用适宜的参考区间;
- c) 如转移所得的参考区间未通过验证,则需进一步评估系统可比性及转移方法的合理性,必要时建立或引用适宜的参考区间。

附 录 A
(资料性附录)
参考区间建立过程的相关信息

A.1 参考区间建立的步骤

本文件参考区间按 WS/T 402 要求建立，主要包括以下步骤：

- a) 选择参考个体，组成参考样本组；
- b) 采集处理血液样品，获得血清样品；
- c) 分析血清样品，获得参考值；
- d) 统计处理参考值，建立参考区间。

A.2 参考样本组的建立

A.2.1 参考个体的选择

参考人群为我国成年健康人群，参考样本组选自东北、华北、西北、华东、华南、西南六地区农村和城市社区。采用多级整群人群抽样方法，调查的年龄范围 ≥ 18 岁。六个中心共计调查表观健康个体18000人，经过严格的健康检查和实验室筛查后，确定入组的参考个体。

A.2.2 参考个体的入选条件

各中心分别在本地区募集表观健康个体，征得知情同意，通过问卷调查、体格检查、实验室检查筛选参考个体，满足以下要求：

- a) 问卷调查、体格检查包括以下内容：
 - 1) 自觉健康；
 - 2) 无急、慢性疾病：无急慢性感染、心脑血管疾病、糖尿病、呼吸系统疾病、泌尿系统疾病、甲状腺疾病、消化系统疾病、风湿性疾病、血液系统疾病、肿瘤、女性无子宫肌瘤、卵巢囊肿、乳腺增生、子宫内膜异位；
 - 3) 血压：收缩压 < 140 mmHg 和舒张压 < 90 mmHg；
 - 4) BMI（体重指数）： < 28 kg/m² 和 ≥ 18.5 kg/m²；
 - 5) 6个月内未进行手术，4个月内未献血、输血或大量失血，2周内未服用药物；
 - 6) 女性未处于妊娠或哺乳期；
 - 7) 无酗酒、嗜烟；
 - 8) 心电图无明显异常。
- b) 通过实验室检查排除：
 - 1) 血清丙氨酸氨基转移酶：男性 > 50 U/L，女性 > 40 U/L；或者血清 γ -谷氨酰基转移酶：男性 > 60 U/L，女性 > 45 U/L；或者天门冬氨酸氨基转移酶：男性 > 40 U/L，女性 > 35 U/L；
 - 2) 血清白蛋白 < 40 g/L；
 - 3) 血清肌酐：男性（20岁~59岁） > 97 μ mol/L，男性（60岁~79岁） > 111 μ mol/L；女性（20岁~59岁） > 73 μ mol/L，女性（60岁~79岁） > 81 μ mol/L；
 - 4) 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L；

- 5) 白细胞计数: $<3.5 \times 10^9/L$ 或 $>9.5 \times 10^9/L$;
- 6) 血红蛋白: 男性 $<130 g/L$; 女性 $<115 g/L$;
- 7) 总胆固醇 $\geq 6.22 mmol/L$; 或者甘油三酯 $\geq 2.26 mmol/L$;
- 8) C-反应蛋白 $>10 mg/L$;
- 9) HBsAg、抗 HCV 抗体、抗 HIV 抗体任意一项阳性;
- 10) RF $\geq 20 IU/ml$ 。

注: 排除标准依据卫生行业标准、参考权威书籍和文献、综合检验及临床专家意见以及统计分析结果而制定。

A.3 血液样品采集与处理

血液样品采集与处理原则按 WS/T 225 有关要求进行, 具体要求如下:

- a) 参考个体准备: 采血前三天保持正常生活习惯, 不做剧烈运动和重体力劳动; 采血前一天晚餐后至第二天上午采血前禁食, 禁食时间 8 h ~14 h;
- b) 采血: 受检者取坐位, 采血前静息 15 min, 使用血清分离胶管, 采用真空采血方式, 自肘前静脉采血;
- c) 血液样品处理: 样品在采集后 2 h 内及时分离血清, 检查并剔除溶血、黄疸或乳糜样品, 血清分离后 2 h 内进行分析。

A.4 血清样品分析

A.4.1 分析系统: 选用罗氏 E170/Cobas e601 电化学发光免疫分析仪、雅培 ARCHITECT I2000 化学发光免疫分析仪、贝克曼-库尔特 DXI 800 化学发光免疫分析仪、西门子 ADVIA Centaur XP 化学发光免疫分析仪及其各自配套试剂和校准品。

注: 本参考区间建立所使用的分析方法及其检测结果的计量学溯源参见附录 B。

A.4.2 分析系统性能评估: 在参考个体血清样品分析前进行分析性能评估。

- a) 精密度评估: 测定正常和异常两个浓度水平的质控物, 每日测定 1 批, 重复测定 3 次, 连续测定 5 天, 以生物学变异导出的对精密度的最低标准作为判定标准;
- b) 一致性评估: 使用多个浓度 (包括正常和异常水平) 的人混和血清, 评估各实验室间同一分析系统的一致性以及所有分析系统的可比性, 以生物学变异导出的对总误差的最低标准作为判定标准。

A.4.3 血清样品分析: 分析系统性能符合要求后检测血清样品, 每份血清样品分析一次。

A.4.4 样品分析的质量控制: 使用正常和异常两个浓度水平的第三方质控物及一个正常浓度水平的人混和血清质控物进行精密度控制, 每分析批均进行质控物分析。

A.5 参考值处理与参考区间建立

A.5.1 离群值检查: 各分组数据正态化后, 剔除均值+4 倍标准差以外的数据。

A.5.2 分组判断: 数据正态化后使用 nested ANOVA 方法对性别、年龄、地区三个因素进行分组分析。SDR (SD ratio, the SD of a given factor divided by between-individual SD) ≤ 0.3 时, 不提示分组; SDR >0.3 时提示按该因素分组。如需进行分组, 采用 Harris and Boyd 推荐的 Z 检验方法对该因素各亚组进行两两比较, 确定参考区间的分组方式。

注: 根据统计分析结果, 结合临床意见, 糖链抗原 125 按性别和年龄分组。

A.5.3 参考限和参考区间建立: 用非参数方法计算参考样本组参考值的第 97.5 百分位数作为参考上限,

从而确定参考区间。

注：甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原19-9、糖链抗原15-3、糖链抗原125浓度升高时有临床意义，参考区间表示为 \leq 参考上限。

附 录 B
(资料性附录)
计量学溯源

血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125 分析方法和检测结果的计量学溯源见表 B.1。

表 B.1 血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 15-3、糖链抗原 125 分析方法和检测结果的计量学溯源

项目	测定方法	计量学溯源
甲胎蛋白 (AFP)	化学发光免疫分析法	1st IRP WHO 参考标准 72/225
癌胚抗原 (CEA)	化学发光免疫分析法	1st IRP WHO 参考标准 73/601
糖链抗原 19-9 (CA 19-9)	化学发光免疫分析法	制造商内部标准
糖链抗原 15-3 (CA 15-3)	化学发光免疫分析法	制造商内部标准
糖链抗原 125 (CA 125)	化学发光免疫分析法	制造商内部标准

参 考 文 献

- [1] 王吉耀.内科学.2版.北京:人民卫生出版社,2010
 - [2] Donald S.Young.分析前因素对临床检验结果影响.3版.李艳,等,译.北京:人民军医出版社,2009
 - [3] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved Guideline -Third Edition. CLSI document C28-A3c. CLSI, Wayne, PA, USA, 2010
 - [4] Ichihara K, Boyd JC. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med, 2010, 48 (11):1537-1551
 - [5] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP9-A2. CLSI, Wayne, PA, USA, 2002
-