

# 内源性因素对抗体夹心免疫法检测血清心肌肌钙蛋白 I 的干扰及解决方案研究进展

何成山<sup>1</sup>, 刘 洋<sup>2</sup>, 徐 正<sup>1</sup>, 蒋秀娣<sup>1</sup>, 陆志成<sup>1</sup>

(1. 上海中医药大学附属第七人民医院医学检验科, 上海 200137; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

**摘要:** 心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 是临床上诊断心肌损伤的首选血清学标志物。cTnI 检测基于抗体夹心免疫法, 不同检测试剂中检测和捕获抗体所针对的 cTnI 抗原表位不一致, 易造成 cTnI 检测结果的异质性。内源性干扰因素如 cTnI 自身抗体、异嗜性抗体、类风湿因子等可严重的干扰 cTnI 检测结果, 影响临床上对心肌损伤类疾病的诊断、治疗及预后判断。该文就 cTnI 的抗体夹心免疫检测和内源性因素对 cTnI 检测的干扰及解决方案等方面研究进展作一综述, 为临床上鉴别诊断 cTnI 异常检测结果提供理论依据。

**关键词:** 心肌肌钙蛋白 I; 抗体; 夹心免疫; 干扰; 内源性因素

**中图分类号:** R446.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-186-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.035

## Research Progress on Interference of Endogenous Factors in Detection of Serum Cardiac Troponin I by Sandwich Antibody Immunoassay and Its Solutions

HE Chengshan<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>2</sup>, XU Zheng<sup>1</sup>, JIANG Xiudi<sup>1</sup>, LU Zhicheng<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, the Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Cardiac troponin I (cTnI) is the preferred serological marker for the diagnosis of myocardial injury. cTnI detection is based on antibody sandwich immunoassay. The epitopes of cTnI antigen targeted by detecting and capturing antibodies in different detection reagents are inconsistent, which easily leads to the heterogeneity of cTnI detection results. Endogenous interfering factors such as cTnI autoantibody, heterophile antibody, rheumatoid factor, ect, which can seriously interfere with the results of cTnI detection, and affecting the clinical diagnosis, treatment and prognosis of myocardial injury diseases. In this paper, the research progress of antibody sandwich immunoassay for cTnI and interference of endogenous factors on cTnI detection and solutions are reviewed to provide theoretical basis for differential diagnosis of abnormal cTnI detection results in clinical practice.

**Keywords:** cardiac troponin I; antibodies; sandwich immunoassay; interference; endogenous factor

心肌肌钙蛋白复合物由三个亚基组成, 分别为心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 和心肌肌钙蛋白 C (cardiac troponin C, cTnC), 三种亚基通过非共价作用力结合在一起, 在心肌细胞收缩过程中扮演重要角色<sup>[1]</sup>。cTnI 只在心肌细胞中表达, cTnI 单体形式半衰期短, 以 cTnI-cTnT-cTnC 结合物的形式存在。当心肌细胞受损时, cTnI 释放至外周血液循环中主要以 cTnI-cTnC 的形式存在, 游离的 cTnI 浓度极低<sup>[2]</sup>。cTnI 检测的发展历程随着抗体夹心免疫技术的飞速发展, 从最初的酶联免疫吸附定性实验, 逐步达到 cTnI 定量检测, 到如今

超敏 cTnI 已全面覆盖临床实验室, cTnI 检测水平达到 ng/ml, 成为诊断心肌损伤的首选血清学标志物<sup>[3]</sup>。过去 cTnI 的免疫检测经常受到溶血、黄疸、脂血、抗凝剂等分析前干扰因素的影响, 随着免疫检测技术敏感度、特异度和准确度的不断提高, 其干扰作用已微乎其微。近年来一些内源性因素即免疫性的自身抗体如心肌肌钙蛋白 I 自身抗体 (cardiac troponin I autoantibody, cTnIAAb)、异嗜性抗体 (heterophile antibody, HA)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 等对 cTnI 检测带来的严重干扰作用常见报道, 本文就内源性因素对抗体夹心免疫检测血清 cTnI 的干扰及解决方案研究进展作一综述。

**基金项目:** 上海市卫生健康委员会科研面上项目 (202040165): 循环心肌肌钙蛋白 I 自身抗体对心肌肌钙蛋白 I 检测的影响及相关机制; 浦东新区卫生健康委员会公共卫生学科: 预防医学与检验学 (PWGw2020-02)。

**作者简介:** 何成山 (1993-), 男, 硕士, 研究方向: 临床免疫学和分子生物学检验, E-mail: xiaohechengshan@163.com。

**通讯作者:** 陆志成, 主任技师, 主要从事临床检验方面研究, E-mail: xiaoluzhicheng@126.com。

1 抗体夹心免疫法检测 cTnI

血清 cTnI 定量检测方法较多,不同方法之间的检测性能可能存在较大差异,常见的 cTnI 检测方法有酶联免疫吸附法、化学发光法、酶联荧光分析法、胶体金免疫层析法、免疫比浊法、飞行质谱和生物传感器法<sup>[4]</sup>。目前临床上超敏 cTnI 多采用的是基于化学发光的抗体夹心免疫检测法,血清样本中 cTnI 与 cTnI 捕获抗体包被的介质混合,使得 cTnI- 捕获抗体结合并吸附在固相载体上,孵育冲洗后,将添加化学发光基团标记的 cTnI- 检测抗体加入至 cTnI-cTnI 捕获抗体的固相载体上(检测抗体与捕获抗体应具有不同的 cTnI 抗原结合位点),再次孵育冲洗后形成 cTnI 捕获抗体 -cTnI-cTnI 检测抗体的结合物,测量发光基团产生的化学发光反应,通过标准曲线计算 cTnI 浓度。基于抗体夹心免疫法检测 cTnI 的原理,检测和捕获抗体需要与 cTnI 多肽链不同区段的抗原位点结合,因此 cTnI 与 cTnI 抗体的结合位点的亲和性显得尤为重要,此外两个特异性抗体的匹配度对于 cTnI 检测的准确度也会产生较大的影响,如何针对 cTnI 选择亲和度强且不同结合位点的配对 cTnI 单克隆抗体,为抗体免疫夹心法检测 cTnI 的核心内容。海肽作为业界深耕 cTnI 检测抗体领域的公司,科学家们经过长期对 cTnI 单克隆抗体的研究,针对夹心发光免疫检测系统,提供了一些优化的不同抗体位点的配对结果见表 1。这些配对的单克隆抗体本底低、灵敏度强、特异度和准确度好,目前已被大部分 cTnI 检测厂商所认可。

由于人体血液中 cTnI 的异质性以及不同试剂厂商所使用的抗体的特异性抗原表位不一致,导致了不同 cTnI 检测试剂之间检测结果存在较大差异。周伶俐等<sup>[5]</sup>对临床实验室应用不同检测系统检测血清 cTnI 结果一致性进行研究,结果显示四种常用

的 cTnI 检测系统(迈瑞 CL-200i, 万孚 FS-205, Genein 1600, UniCel DxI 800)结果一致性较差,同一检测系统不同实验室检测结果间也存在一定的差异。在第一代 cTnI 检测试剂中,不同试剂之间结果的差异可超过 1 000 倍,近年来在国际各组织、临床检验工作者、科学家、试剂生产商的共同努力下,检测结果的一致性已经得到了显著改善,然而 cTnI 检测的标准化至今仍未实现。基于国际临床化学和检验医学联合会公布的现阶段使用的国际知名 cTnI 检测系统所使用的抗体特异性抗原表位见表 2<sup>[6]</sup>。可见不同厂商的抗原识别位点存在部分差异,大部分特异性抗体的抗原表位主要集中在靠近中心稳定区域的氨基端 a.a.r 20 ~ 30 及稳定区域 a.a.r 31 ~ 50 和 80 ~ 90。

表 1 cTnI 抗体夹心免疫检测系统推荐配对抗体		
Assay type	Capture Antibody	Detection Antibody
1+1	19c7cc	16A11cc
	19c7cc	560cc
	625	19c7cc
	560cc	458
	4C2cc	19c7cc
2+1	19c7cc+MF4cc	7B9cc
2+2	916+560cc	19c7cc+MF4cc
	801+560cc	19c7cc+MF4cc
	909+560cc	19c7cc+MF4cc
	M18+560cc	19c7cc+MF4cc

注:单克隆抗体其抗原氨基酸残基(amino acid residue, a.a.r)结合位点:19c7cc(a.a.r 41 ~ 49), 16A11cc(a.a.r 86 ~ 90), 560cc(a.a.r 83 ~ 93), 625(a.a.r 169 ~ 178), 458(a.a.r 169 ~ 178), 4C2cc(a.a.r 23 ~ 29), MF4cc(a.a.r 190 ~ 196), 7B9cc(TnC 抗体,商家未提供 a.a.r 抗原位点), 916(a.a.r 13 ~ 22), 801(a.a.r 18 ~ 35), 909(a.a.r 18 ~ 22)和 M18(a.a.r 18 ~ 28),以上不同序列的单克隆抗体均为海肽公司生产。

表 2 临床上常用 cTnI 检测系统捕获 / 检测抗体抗原表位

cTnI-Assays	Epitopes/Capture Antibody	Epitopes/Detection Antibody
Abbott ARCHITECT hs-cTnI	24 ~ 40	41 ~ 49
Beckman Coulter Access hs-cTnI	41 ~ 49	24 ~ 40
Ortho-Clinical Diagnostics hs-cTnI	24 ~ 40, 41 ~ 49	87 ~ 91
Roche cobas e601/602 cTnI	86 ~ 91	22 ~ 44
Roche E170 hs-cTnI	125 ~ 131	136 ~ 147
Simens Vista hs-cTnI	30 ~ 35	41 ~ 56, 171 ~ 178
Singulex Errena hs-cTnI	41 ~ 49	27 ~ 41
BioMerieux Vidas Ultra	23 ~ 30, 41 ~ 49	91 ~ 97
Response Biomedical RAMP	26 ~ 38	84 ~ 92

## 2 cTnI 检测的内源性干扰因素

2.1 cTnIAAb 1996年BONHER等<sup>[7]</sup>首次发现了一种可与cTnI结合的IgG,后续的研究证实了该IgG为cTnI检测结果异常的主要负性干扰因素,并首次提出了心肌肌钙蛋白I自身抗体cTnIAAb(cardiac troponin I autoantibody)<sup>[8]</sup>。心肌损伤后cTnI释放到外周循环中,血液中的cTnI可作为始动抗原促进机体的自身免疫系统产生特异性cTnIAAb<sup>[9]</sup>。cTnIAAb广泛存在于缺血性心肌病<sup>[10-11]</sup>、扩张性心肌病<sup>[12]</sup>等疾病中,可直接参与心肌损伤后心室重构的过程,诱导心肌细胞发生凋亡现象<sup>[13]</sup>。单体cTnI氨基酸两端极易发生蛋白水解,其分子a.a.r 30~110因受到内源性TnC的保护为中心稳定区域<sup>[14]</sup>。目前大多数商业化cTnI检测试剂盒中的特异性抗体均针对中心稳定区域设计抗原表位,在后续的临床检验工作中我们发现cTnI免疫学检测依然会受到多种干扰,其中最主要的就是cTnIAAb<sup>[15]</sup>。吴豫等<sup>[16]</sup>采用五种临床常用的cTnI检测系统(Access-2, Architect i2000, Axsym, Dimension X Pand, Vidas),评估cTnIAAb对cTnI检测的影响,结果显示cTnIAAb对常用cTnI检测系统均出现一定程度的负性干扰,但不同检测系统之间干扰程度亦有差距;我们在前期研究<sup>[17]</sup>中将纯化的人源性cTnIAAb加入一例cTnI检测浓度为6.02ng/ml血清样本,结果显示随着cTnIAAb蛋白量加入量增多,cTnI回收浓度逐渐降低,cTnI下降率显著提升,当加入cTnIAAb量达20 $\mu$ l时,cTnI下降率高达62.06%。cTnIAAb可与cTnI检测试剂中的特异性抗体竞争结合cTnI多肽链的中心稳定区域,导致特异性检测抗体无法捕捉多肽链上的抗原表位,造成cTnI检测结果的假性降低,产生心肌损伤类疾病的临床诊断风险,以上研究均证实了cTnIAAb对cTnI检测的负性干扰是真实存在的。而对于不同cTnI检测系统对同一份cTnIAAb阳性样本产生了cTnI检测结果不一致的现象,这是由于不同cTnI检测系统中检测抗体和捕获抗体的靶标抗原位点存在差异,基于表2中主流cTnI检测系统的单克隆抗体结合位点,不难看出尽管大部分抗体位点位于中心稳定区域,但依旧存在较大差异,这就造成了不同cTnI检测试剂的异质性。

cTnIAAb作为一个人源性的自身抗体,相较于商业化重组制备的单克隆检测抗体,cTnIAAb与cTnI结合位点必然不会在cTnI肽链的某一个固定区段,那么cTnIAAb与cTnI结合具体抗原位点究竟集中在cTnI多肽链的哪些部位?后续的研究也是给出了答案。SAVUKOSKI等<sup>[18]</sup>采用已知抗原位点的单克隆cTnI抗体与cTnIAAb竞争结合血清

中cTnI,计算cTnI回收率,评估cTnIAAb与cTnI结合位点。结果显示加入a.a.r 65~74, 83~93, 86~90, 104~119, 117~126和130~145单克隆cTnI抗体位点,cTnI平均回收率均小于50%,这些片段主要位于cTnI肽链的中心稳定区域并向羧基端延伸,其中受自身抗体严重影响的中心稳定区域与大部分商业化cTnI试剂盒的抗体结合位点相似,这也证实了大部分cTnI抗原位点都无法摆脱cTnIAAb干扰的原因。对于后续研发新型cTnI检测试剂而言,我们的特异性抗体应有3个及以上的抗原表位,以此来规避cTnIAAb的负性干扰现象。

2.2 HA 异嗜性抗体(heterophile antibody, HA)是人类外周循环中的内源性抗体,其本质是一种多重、多特异性的免疫球蛋白,可与多个物种的免疫球蛋白发生弱结合的非特异性反应,因而该抗体可以干扰免疫测定<sup>[19]</sup>。HA在人群中的发生率约为0.1%~3%,与接触家养和野生动物、输血、自身免疫性疾病、血液透析等相关<sup>[20]</sup>。HA中典型的有人抗鼠抗体(human anti-mouse antibody, HAMA)、人抗兔抗体、人抗羊抗体等,其中接受过小鼠单克隆抗体制剂诊疗的患者,其血液样本中可能含有高浓度的HAMA<sup>[21-22]</sup>。对于临床免疫学检测而言,影响最大的莫过于HAMA,因为大多数免疫学检测的诊断试剂均采用鼠单抗。cTnI的免疫学检测中,HAMA若替代待检抗原与检测抗体和捕获抗体相结合,会出现cTnI检测结果假性升高;HAMA若分别于检测抗体和捕获抗体相结合,则会出现cTnI检测结果假性降低,而临床检验工作中HAMA主要造成cTnI检测结果假阳性<sup>[23]</sup>。GRAÇA SANTOS等<sup>[19]</sup>报道了一例57岁患者,主诉胸骨疼痛放射至左上肢,cTnI水平稳定升高,在经过心电图和冠状动脉造影后并未发现梗阻和缺血性病变,后续出院后,再次因相同主诉入院,cTnI水平达26.81ng/ml,经检查依旧未见心肌梗死的临床表征,推测该患者血液循环中存在干扰cTnI免疫检测的HA。NGUYEN等<sup>[24]</sup>人也报道了一例有趣的cTnI假性升高的临床案例,患者cTnI水平升高,其心电图及急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)血清学标志物均未发现异常,其血清样本更换Advia Centaur TnI-Ultra检测系统进行cTnI检测,结果显示阴性,研究人员将血清样本稀释两倍,cTnI检测水平并未按比例下降,反而增加,推测这可能是HA强干扰的表现。在大部分HA干扰检测的血清中加入异嗜性抗体阻断剂后,cTnI检测结果均可下降达80%以上,此外研究发现在HA高度阳性的血清中,患者血红蛋白水平与



cTnI 的浓度存在相关性,可作为 HA 血清浓度的替代标记物<sup>[25]</sup>。目前各大 cTnI 检测试剂厂商解决 HA 效应影响最有效的办法就是嵌合抗体或者完全人源化抗体,商业化检测抗体都采用嵌合抗体即将动物源抗体的恒定区替换为人源抗体,通过嵌合抗体可有效封闭大部分动物源性抗体造成的检测干扰。

2.3 RF 类风湿因子 (radio frequency, RF) 常存在于类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、慢性炎症患者的血清及关节滑膜腔液中。RF 干扰免疫学检测的现象常见报道,其本质为一种变性的 IgG 为靶抗原的自身抗体,该抗体能非特异性结合免疫球蛋白即检测抗体和酶标捕获抗体的 Fc 段,容易造成抗体夹心免疫法检测 cTnI 假阳性的现象<sup>[26]</sup>。陈超超等<sup>[27]</sup>人对 10 例 cTnI 检测结果异常升高与临床心肌损伤症状不符样本进行分析,发现 10 例患者均具类风湿关节炎病史且 RF 呈高滴度阳性,对样本进行稀释复测, cTnI 检测结果未成线性下降趋势,而加入 RF 灭活剂 2-巯基乙醇 (2-mercaptoethanol, 2-Me) 后, cTnI 转变为阴性,研究结果证实了 RF 可造成 cTnI 检测结果的假阳性。

### 3 内源性干扰因素的鉴别诊断及解决方案

cTnIAAb, HA 和 RF 等内源性因素可严重影响 cTnI 检测结果的准确性,如何鉴别这种内源性的干扰,对检验和临床医生都提出了较大的挑战。当日常检验工作中出现 cTnI 检测结果与其他心肌损伤血清标志物:肌红蛋白、肌酸激酶及肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶等检测结果严重不符时,我们应当警惕是存在内源性自身抗体干扰 cTnI 检测现象的存在,并向临床医生询问病人的临床表征和心脏影像学检查是否与 cTnI 检测结果一致,共同探讨分析造成 cTnI 检测结果异常的原因。当怀疑 cTnI 检测过程中存在内源性自身抗体干扰现象时,可以采用以下方法进行鉴别:①不同 cTnI 检测系统的检测抗体和捕获抗体抗原识别位点不同,自身抗体可以干扰一种或几种 cTnI 检测系统,但不一定会干扰所有的 cTnI 检测系统,我们可以采用不同的 cTnI 检测试剂进行复检;②对于内源性自身抗体造成的 cTnI 假阳性检测样本我们采用阴性血清样本进行倍比稀释,当样本未受到自身抗体干扰时, cTnI 检测结果应呈线性下降,若稀释后检测结果无良好的线性关系,则表明可能受到 HA 和 RF 的干扰;③对干扰检测的内源性自身抗体进行预处理:对于 cTnIAAb 可以通过蛋白 G 琼脂糖凝胶 4FF 过滤,抗体纯化树脂可有效结合多种 IgG 种类和亚类,消除人源性 IgG cTnIAAb 的负性干扰<sup>[14]</sup>;HA 加入异嗜性抗体阻断剂-1,该型具有特异性鼠免疫球蛋白<sup>[28]</sup>,因大部分 cTnI 特异性检测

抗体均为鼠源性单克隆抗体,所以具有较好的阻断特效;RF 可加入 2-Me 直接破坏 IgG 和 IgM 的二硫键达到消除 RF 的影响<sup>[28]</sup>;④直接检测样本中的内源性自身抗体: cTnIAAb 目前尚无商业化的检测试剂盒,大多数文献的报道均采用酶联免疫吸附试验的检测方法<sup>[29]</sup>和 cTnI 相关抗原的回收实验<sup>[2]</sup>,在我们的前期研究中新建立了一种基于蛋白芯片的化学发光免疫分析法,可机器化操作定量检测 cTnIAAb<sup>[30]</sup>,异嗜性抗体目前有 HAMA 检测试剂盒,可直接检测抗小鼠 HAMA 抗体,RF 和抗核抗体谱大多数实验室可直接定量检测。

### 4 总结与展望

综上所述,基于临床上常用的 cTnI 抗体夹心免疫检测原理, cTnI 与不同 cTnI 抗原表位单克隆抗体的亲和度及夹心抗体的适配度,对于 cTnI 检测的灵敏度和特异度至关重要。目前临床上常用的 cTnI 检测系统中 cTnI 捕获和检测抗体的抗原识别位点不一致,造成了 cTnI 检测结果的一致性仍然存在一定的差异。在 cTnI 临床检测中,内源性的自身抗体可严重干扰 cTnI 检测结果,影响临床上对心肌损伤类疾病的诊断、治疗及预后。其中 cTnIAAb 可造成 cTnI 检测结果假阴性,HA 和 RF 则会导致 cTnI 检测结果假阳性,在临床检验工作中出现心肌损伤类标志物检测结果不一致时,首先检查室内质控及仪器运行状态,复检确认检验结果无误后,检验医生应及时与临床医生沟通了解病人的临床表征及超声影像学检查结果,共同分析探讨造成 cTnI 检测结果异常的原因,以免贻误病情的诊断和治疗。

#### 参考文献:

- [1] HAMMARSTEN O, WERNBOM M, MILLS N L, et al. How is cardiac troponin released from cardiomyocytes?[J]. European Heart Journal-Acute Cardiovascular Care, 2022, 11(9): 718-720.
- [2] VYLEGZHANINA A V, KOGAN A E, KATRUKHA I A, et al. Anti-cardiac troponin autoantibodies are specific to the conformational epitopes formed by cardiac troponin I and troponin T in the ternary troponin complex[J]. Clinical Chemistry, 2017, 63(1): 343-350.
- [3] CHAULIN A. Cardiac troponins: contemporary biological data and new methods of determination[J]. Vascular Health and Risk Management, 2021, 17: 299-316.
- [4] 李玉芹,李会强.肌钙蛋白 I 的检测方法及研究进展[J].哈尔滨医药,2013,33(3):231-232.  
LI Yuqin, LI Huiqiang. Progress on detection methods of I troponin[J]. Harbin Medical Journal, 2013, 33(3): 231-232.
- [5] 周伶俐,魏力强.临床实验室应用不同检测系统检测血清心肌肌钙蛋白 I 结果的一致性分析研究[J].

- 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 137-141, 161.
- ZHOU Lingli, WEI Liqiang. Consistency analysis of serum cardiac troponin I with different detection systems in clinical laboratory[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2): 137-141, 161.
- [6] APPLE F S, JAFFE A S, COLLINSON P, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays[J]. Clinical Biochemistry, 2015, 48(4/5): 201-203.
- [7] BOHNER J, VON PAPE K W, HANNES W, et al. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies[J]. Clinical Chemistry, 1996, 42(12): 2046.
- [8] ERIKSSON S, HALENIUS H, PULKKI K, et al. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays by circulating troponin autoantibodies[J]. Clinical Chemistry, 2005, 51(5): 839-847.
- [9] FURUSAWA Shun, IKEDA M, IDE T, et al. Cardiac autoantibodies against cardiac troponin I in post-myocardial infarction heart failure: evaluation in a novel murine model and applications in therapeutics[J]. Circulation Heart Failure, 2023: e010347.
- [10] 周桑, 王洪如, 薛苗, 等. 急性心肌梗死患者抗心肌肌钙蛋白 I 自身抗体与左心室重构关系的分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(4): 322-326.
- ZHOU Sang, WANG Hongru, XUE Miao, et al. Relationship between cardiac troponin I autoantibody and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction[J]. Chinese Circulation Journal, 2018, 33(4): 322-326.
- [11] GROSMAN RIMON L, AJRAWAT P, LIOE J, et al. Increases in serum autoantibodies after left ventricular assist device implantation[J]. Journal of Cardiac Failure, 2019, 25(4): 301-306.
- [12] CAVUSOGLU Y, TAHMAZOV S, MURAT S, et al. Immunoabsorption therapy in refractory heart failure patients with dilated cardiomyopathy: a potential therapeutic option[J]. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992), 2023, 69(1): 90-96.
- [13] WU Yu, QIN Yanghua, LIU Yang, et al. Cardiac troponin I autoantibody induces myocardial dysfunction by PTEN signaling activation[J]. EBioMedicine, 2019, 47: 329-340.
- [14] NAKANO K, SUGAWA S, SEIMIYA M, et al. Frequencies of anti-troponin I vs anti-troponin T autoantibodies and degrees of interference on troponin assays[J]. Laboratory Medicine, 2023, 54(3): 317-323.
- [15] KATRUKHA I A, KOGAN A E, VYLEGZHANINA A V, et al. Full-size cardiac troponin I and its proteolytic fragments in blood of patients with acute myocardial infarction: antibody selection for assay development[J]. Clinical Chemistry, 2018, 64(7): 1104-1112.
- [16] 吴豫, 赵伟国, 唐古生, 等. 循环心肌肌钙蛋白 I 自身抗体对五种常用肌钙蛋白 I 检测系统负性干扰分析[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(7): 749-753.
- WU Yu, ZHAO Weiguo, TANG Gusheng, et al. Negative interference of circulating troponin autoantibodies in five commonly used cardiac troponin I detection systems[J]. Chinese Journal of Laboratory Medical, 2009, 32(7): 749-753.
- [17] 谷雪妹, 刘路遥, 任书文, 等. 心肌肌钙蛋白 I 自身抗体对心肌肌钙蛋白 I 检测的影响及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(4): 573-577.
- GU Xuemei, LIU Luyao, REN Shuwen, et al. The effect and clinical significance of cardiac troponin I autoantibody on the detection of cardiac troponin I[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2023, 30(4): 573-577.
- [18] SAVUKOSKI T, TWARDA A, HELLBERG S, et al. Epitope specificity and IgG subclass distribution of autoantibodies to cardiac troponin[J]. Clinical Chemistry, 2013, 59(3): 512-518.
- [19] GRAÇA SANTOS L, RIBEIRO CARVALHO R, MONTENEGRO SÁ F, et al. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation: an unusual differential diagnosis of myocardial disease[J]. JACC Case Reports, 2020, 2(3): 456-460.
- [20] 汪怀周, 贺铮雯, 鲁琼, 等. 异嗜性抗体干扰引起血清多项肿瘤标志物显著升高 1 例[J]. 检验医学, 2019, 34(11): 1054-1056.
- WANG Huaizhou, HE Zhengwen, LU Qiong, et al. A case of serum multiple tumor markers with significant increase due to heterophilic antibodies interference[J]. Laboratory Medicine, 2019, 34(11): 1054-1056.
- [21] CHAULIN A M. On the effect of heterophilic antibodies on serum levels of cardiac troponins: a brief descriptive review[J]. Life (Basel), 2022, 12(8): 1114.
- [22] 鲁军, 程歆琦, 禹松林, 等. 异嗜性抗体干扰化学发光方法检测 cTnI 的处理和分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 101-104.
- LU Jun, CHENG Xinqi, YU Songlin, et al. Processing and analysis of cTnI detected by heterophilic antibodies interference with chemiluminescence[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 101-104.
- [23] LAM L, ASPIN L, HERON R C, et al. Discrepancy between cardiac troponin assays due to endogenous antibodies[J]. Clinical Chemistry, 2020, 66(3): 445-454.
- [24] NGUYEN J, THACHIL R, VYAS N, et al. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem[J]. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives, 2016, 6(6): 32952.
- [25] GHALI S, LEWIS K, KAZAN V, et al. Fluctuation of spuriously elevated troponin I: a case report[J]. Case Reports in Critical Care, 2012, 2012: 585879.
- [26] GEHIN J E, KLAASEN R A, NORLI E S, et al. Rheumatoid factor and falsely elevated results in commercial immunoassays: data from an early arthritis cohort[J]. Rheumatology International, 2021, 41(9): 1657-1665.
- [27] 陈超超, 毕晓洁, 沈波. 类风湿因子干扰导致化学发光法检测 cTnI 假阳性结果处理与分析[J]. 检验医学,

- 2021, 36(7): 768-770.
- CHEN Chaochao, BI Xiaojie, SHEN Bo. Treatment and analysis of false positive result of cTnI detection by chemiluminescence method caused by rheumatoid factor interference[J]. Laboratory Medicine, 2021, 36(7): 768-770.
- [28] KIM W J, LATERZA O F, HOCK K G, et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies[J]. Clinical Chemistry, 2002, 48(7): 1028-1034.
- [29] TANG Gusheng, WU Yu, ZHAO Weiguo, et al. Multiple immunoassay systems are negatively interfered by circulating cardiac troponin I autoantibodies[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2012, 12(1): 47-53.
- [30] 何成山, 姚晓阳, 蒋秀娣, 等. 自建微阵列化学发光免疫分析法定量检测心肌钙蛋白 I 自身抗体及其初步临床应用 [J]. 检验医学, 2021, 36(3): 318-324.
- HE Chengshan, YAO Xiaoyang, JIANG Xiudi, et al. Microarray chemiluminescence immunoassay for quantitative detection of cardiac troponin I autoantibodies and preliminary clinical applications[J]. Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 318-324.
- 收稿日期: 2023-07-26  
修回日期: 2023-09-05

(上接第 178 页) 玛质量水平, 使用 Westgard 西格玛推荐规则进行室内质量控制。

#### 参考文献:

- [1] BAYAT H. Selecting multi-rule quality control procedures based on patient risk[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2017, 55(11): 1702-1708.
- [2] 费阳, 王薇, 王治国. 临床检验室内质量控制规则设计新工具 - Westgard 西格玛规则 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 149-152.
- FEI Yang, WANG Wei, WANG Zhiguo. A new internal quality control rules design tool in clinical laboratory-Westgard sigma rules [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1): 149-152.
- [3] 张诗诗, 王薇, 赵海建, 等. Westgard 西格玛规则在糖化血红蛋白检验项目室内质量控制中的选择应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 157-160.
- ZHANG Shishi, WANG Wei, ZHAO Haijian, et al. Application of Westgard sigma rules in selecting internal quality control rules for hemoglobin Alc tests [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(2): 157-160.
- [4] 王治国. 临床检验质量控制技术 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- WANG Zhiguo. Clinical laboratory quality control technology[M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014.
- [5] WESTGARD J O, GROTH T. Power functions for statistical control rules[J]. Clinical Chemistry, 1979, 25(6): 863-869.
- [6] 王治国, 李墨菊. 临床检验质量控制的计算机模拟程序研究 [J]. 中国卫生统计, 1997, 14(4): 58-60.
- WANG Zhiguo, LI Moju. Research on computer simulation programs for clinical laboratory quality control[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 1997, 14(4): 58-60.
- [7] YAGO M, ALCOVER S. Selecting statistical procedures for quality control planning based on risk management[J]. Clinical Chemistry, 2016, 62(7): 959-965.
- [8] 肖亚玲, 王薇, 赵海建, 等. 临床检验测定项目室内质量控制数据监测平台的开发 [J]. 中国医院管理, 2016, 36(4): 42-44.
- XIAO Yaling, WANG Wei, ZHAO Haijian, et al. Development of internal quality control data monitor platform for quantitative testing in clinical laboratory [J]. Chinese Hospital Management, 2016, 36(4): 42-44.
- [9] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Six sigma quality management system and design of risk-based statistical quality control[J]. Clinics in Laboratory Medicine, 2017, 37(1): 85-96.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 641-2018: 临床检验定量测定室内质量控制 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- National Health Commission of the People's Republic of China. WS/T 641-2018: Internal quality control for quantitative measurement in clinical laboratory[S]. Beijing: Standards Press of China, 2018.
- [11] 张莉, 蒙立业, 杨培, 等. 临床检验室内质量控制策略设计新工具 - 分析批长度 Westgard 西格玛规则 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 137-139.
- ZHANG Li, MENG Liye, YANG Pei, et al. New internal quality control rules design tool in clinical laboratory-Westgard Sigma rules with run size [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 137-139.
- [12] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Establishing evidence-based statistical quality control practices[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2019, 151(4): 364-370.
- [13] International Organization for Standardization. ISO 15189:2007: Medical laboratories: particular requirements for quality and competence[S]. Switzerland: Geneva, International Organization for Standardization, 2007.
- [14] KUMAR B V, MOHAN T. Sigma metrics as a tool for evaluating the performance of internal quality control in a clinical chemistry laboratory[J]. Journal of Laboratory Physicians, 2018, 10(2): 194-199.
- 收稿日期: 2023-06-20  
修回日期: 2023-08-16