

胶体金法和免疫比浊法大便隐血检测在人群结直肠癌筛查中的应用

严俊¹,徐东杰¹,李其龙²,俞玲玲²,薛峰²

(1.嘉善县惠民街道卫生院,浙江 嘉善 314100;2.嘉善县肿瘤防治所,浙江 嘉善 314100)

摘要:[目的] 比较胶体金法和免疫比浊法大便隐血检测在人群结直肠癌筛查中的阳性预测值(positive predictive value, PPV)。**[方法]** 在嘉善县惠民街道大肠癌筛查现场采用整群抽样方法抽取 40~74 岁人群共 7584 人,同时使用胶体金法和免疫比浊法进行粪便隐血检测,阳性者行结肠镜检查。比较两种方法检测阳性率及结直肠癌、进展期腺瘤和非进展期腺瘤的阳性预测值差异。**[结果]** 共 6446(84.99%)人按要求同时送检了两份便样,胶体金法和免疫比浊法阳性人数分别为 288 (4.47%)人和 197(3.06%)人。胶体金法和免疫比浊法隐血阳性者中分别有 236 人和 157 人完成结肠镜检查及后续诊断,最终分别检出结直肠癌 7 例和 13 例,进展期腺瘤各 27 例,非进展期腺瘤 39 例和 30 例。免疫比浊法对结直肠癌的阳性预测值明显高于胶体金法($\chi^2=5.51, P<0.05$),两种方法对进展期腺瘤、非进展期腺瘤的阳性预测值无统计学差异($P>0.05$)。**[结论]** 免疫比浊法用于人群筛查结直肠癌明显优于胶体金法,但对进展期腺瘤优势不明显,进一步证明需更大样本的多中心试验。

关键词: 结直肠癌;筛查;隐血检测;胶体金法;免疫比浊法

中图分类号:R735.3⁴ 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)02-0092-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.02.A003

Application of Colloidal Gold Method or Immunoturbidimetry Fecal Occult Blood Test in Screening for Colorectal Cancer

YAN Jun, XU Dong-jie, LI Qi-long, et al.

(1. Huimin Street Health Center of Jiashan County, Jiashan 314100, China;

2. Cancer Institute of Jiashan County, Jiashan 314100, China)

Abstract:[Purpose] To compare the positive predictive value(PPV) of colloidal gold method or immunoturbidimetry fecal occult blood test in screening for colorectal cancer.[Methods] Seven thousand five hundred and eighty-four people aged 40~74 years old were adopted for colorectal cancer screening from Huimin, Jiashan County by cluster sampling. The fecal samples were separately detected by colloidal gold method and immunoturbidimetry. The positive cases from either method would be followed by colonoscopy examination. The positive rate of the two methods was compared, as well as the PPV of the colorectal cancer, in advanced adenoma and non-advanced adenoma.[Results] A total of 6446 people (84.99%) submitted their two fecal samples, with 288 colloidal gold method positive cases (4.47%) and 197 immunoturbidimetry positive cases(3.06%). Two hundred and thirty-six out of the 288 positive cases in the test by colloidal gold method and 157 out of the 197 positive cases in the test by immunoturbidimetry received the colonoscopy examination and further colorectal cancer positive cases detected by colloidal gold method and immunoturbidimetry was detected in 7 and 13 cases, both 27 cases with advanced adenoma and 39 and 30 cases with non-advanced adenoma, respectively. The PPV of the colorectal cancer by immunoturbidimetry was significantly higher than that by colloidal gold method($\chi^2=5.51, P<0.05$), and there were no significant differences between the two methods in the PPV of advanced adenoma and non-advanced adenoma.[Conclusion] The immunoturbidimetry is superior to colloidal gold method in colorectal cancer screening, but no obvious advantages in advanced adenoma screening, large-sample multicenter trial was need for further conclusion.

Key words: colorectal cancer; screening; occult blood test; colloidal gold method; immunoturbidimetry

结直肠癌是我国常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率已居全部恶性肿瘤的第3和第5位^[1],并

且增长势头明显。开展人群结直肠癌筛查能有效降低结直肠癌的发病率和死亡率^[2]。国内外结直肠癌筛查的方法各不相同,我国目前采用的优化序贯法以危险因素数量化评估问卷调查及大便隐血试验

收稿日期:2013-10-24;修回日期:2013-12-21

通讯作者:李其龙, E-mail:LQL642396@qq.com

(胶体金法)作为初筛。胶体金法大便隐血试验是以免疫层析技术为基础的定性法,以血红蛋白抗原抗体反应为基础,其检测敏感性、特异性和阳性预测值均较早期的化学法有明显提升^[3]。另一种免疫法大便隐血检测产品是以免疫乳胶凝集反应和免疫比浊法检测为基础的自动定量检测仪。大便隐血胶体金试纸在我国已被广泛应用于临床和结直肠癌人群防治现场。自动定量大便隐血检测仪在国外有应用于临床试验的报道^[4-7],但目前在国内仅有小样本临床应用的报道^[8],尚无应用于我国人群结直肠癌筛查的报道。

了解两种免疫大便隐血检测法用于人群结直肠癌筛查的效果差异,本研究在卫生部大肠癌早诊早治项目浙江省嘉善县惠民街道项目点人群筛查工作基础上^[9],采用整群抽样的方法,开展了大便隐血胶体金试纸和自动定量大便隐血检测仪用于人群结直肠癌筛查的比较研究,观察的主要指标为大便隐血阳性率、隐血诊断的一致性、结直肠肿瘤阳性预测值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年3月14日至5月30日间,在嘉善县惠民街道随机抽取的五个村中逐村招募研究人群。入选标准为40~74岁嘉善户籍居民;排除标准为严重心脑血管、肝肾肺疾病,精神疾病,怀孕,1年内诊断结直肠癌或腺瘤者和因其他原因不适合结肠镜检查者。分别用胶体金试纸和自动定量检测仪配套采样管同时送检2份大便样本者纳入最后的比较分析。

1.2 大便隐血检测材料

胶体金试纸购自北京万华生物技术股份有限公司。试纸条10mm×3mm×1.5mm大小,两侧分别为吸水端和握持端,中间为检测区。将吸水端置入检测样品中,样品液虹吸上移通过检测区,如检测区上部质控带和下部检测带均出现暗红色条带即为阳性,质控带不显色为无效,检测带淡红色作阳性,检测带不显色为阴性。本实验所用试纸检测隐血的阳性阈值为血红蛋白浓度200ng/ml。

自动定量大便隐血检测仪(OC-MICRO)由日本荣研化学株式会社制造,所用试剂来自北京九强生

物工程股份有限公司,该仪器仅需将大便采样管插入采样座,启动仪器后7min可自动读出样品的血红蛋白浓度,检测结果打印显示。仪器隐血检测的精度为1ng/ml,检测可信区间为血红蛋白浓度50~2000ng/ml。

1.3 检测方法与质控

胶体金试纸和自动定量检测仪均采用各自配套的大便采样器,每个采样器均标记有研究对象的姓名和筛查号。胶体金试纸采样器采样时需将采样棒在粪便的3个不同部位点刺采样后插入采样管密封,自动定量仪采样器则需将采样棒在整个粪便表面均匀涂抹后插入采样管密封。两种采样管内均有2ml缓冲液,均由各自生产厂家充装,用于溶解粪便。

筛查时,由专业筛查人员向研究对象同时发放两种采样器各1个,要求研究对象同时从一个大便样本上分别用两种采样器采集大便样本,分别置入各自的采样器缓冲液中送检。同时,必须于采样当天的上午9点前或下午3点前送到所在村便样收集负责人处,再由负责人集中送到惠民街道卫生服务中心,当天完成检测,登记检测结果。大便隐血定量检测仪每周一行标准品检测,确保检测准确性。

胶体金试纸检测出现检测条带和质控条带双染色者为阳性;自动定量仪测得血红蛋白浓度≥200ng/ml者为阳性。胶体金试纸质控带不显色者重新送检两种采样器。惠民街道卫生服务中心在24h内将检测结果发送到嘉善县肿瘤防治所。

1.4 肠镜检查 and 病理诊断

所有胶体金法或自动定量法大便隐血检测阳性者由嘉善县肿瘤防治所召集到该所行结肠镜检查。肠道清洁采用50g硫酸镁溶于1000ml温开水于检查日清晨口服。结肠镜退镜观察时间要求为6min以上。结肠镜检查发现息肉样病变或其他可疑病变者予取活检,息肉的大小通过与张开的活检钳宽度比较获得。病理诊断由杭州市迪安医学检验中心完成,病理诊断疑难者由浙江大学医学院附属第二医院病理科读片确诊。检出病例明确病理诊断后按临床诊治标准予积极治疗。结直肠癌筛查相关的肿瘤包括结直肠癌、进展期腺瘤和非进展期腺瘤,进展期腺瘤指直径大于1cm,或绒毛结构≥25%,或伴高级别上皮内瘤变的腺瘤。

1.5 统计学处理

筛查结果以 SPSS 17.0 统计软件分析,率间差异及隐血诊断一致性用 χ^2 分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。研究对象特征用分组、百分比和年龄中位数描述。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况及应答率

研究招募对象共 8955 人,排除不适宜、不依从和失访个体,有 7584 人参与试验,在试验允许的时间内,共有 6446(84.99%)人送检了含有便样的 1 个自动定量检测仪配套采便管和 1 个胶体金试纸配套采便管,并分别完成了大便隐血测定。完成隐血检测者中,男性 3090 人,中位年龄 55 岁,女性 3356 人,中位年龄 54 岁。

2.2 隐血诊断的一致性、阳性率和肠镜检查顺应率

6446 名送检者中,大便隐血胶体金试纸检测阳性者共 288 (4.47%) 人,自动定量检测仪阳性者共 197(3.06%)人,两组合计阳性 410 人。在自动定量检测仪测得粪便血红蛋白浓度 $\geq 200\text{ng/ml}$ 的 197 人中,同时被胶体金试纸判定为阳性的有 75 人;在自动定量检测仪测得粪便血红蛋白浓度 $<200\text{ng/ml}$ 的 6249 人中,同时被胶体金试纸判定为阳性的有 213 人,胶体金试纸和自动定量检测仪诊断大便隐血结果明显不一致($\chi^2=24.72, P<0.005$)。所有大便隐血阳性者均被要求行结肠镜检查,最后两组共计完成肠镜检查 333 人,其中胶体金试纸阳性组完成 236 (81.94%) 人,自动定量检测阳性组完成 157(79.70%)人;两组间结肠镜检查顺应率无显著性差异($\chi^2=0.385, P>0.05$)。见 Table 1。

2.3 两种方法的阳性预测值

完成肠镜检查的 333 人中,胶体金试纸阳性组中有 1 人因疼痛仅到达脾曲,自动定量法阳性组中有 2 人因疼痛未到达回盲部,两组回盲部到达率分别为 99.58%和 98.73%,无统计学差异。结肠镜检查后,所有发现病变患

者被要求行活检或息肉摘除以病理确诊。胶体金法阳性组有 1 人未完成病理诊断,为直径较小的息肉患者;自动定量法阳性组全部完成病理诊断。最后,胶体金法阳性组发现结直肠癌 7 例,进展期腺瘤 27 例,非进展期腺瘤 39 例,阳性预测值(positive predictive, PPV)分别为 2.97%、11.44%和 16.53%。自动定量法阳性组发现结直肠癌 13 例,进展期腺瘤 27 例,非进展期腺瘤 30 例,PPV 分别为 8.28%、17.20%和 19.11%。两组间结直肠癌的阳性预测值有统计学差异($\chi^2=5.51, P<0.05$),进展期腺瘤及非进展期腺瘤的阳性预测值无统计学差异($\chi^2=2.64, P>0.05$; $\chi^2=0.30, P>0.05$)。见 Table 2。

两种隐血试验均阳性的 75 人中,有 60 人完成肠镜检查,检出结直肠癌 6 例,进展期腺瘤 15 例,非进展期腺瘤 12 例,阳性预测值分别为 10%、25%和 20%。

2.4 两种方法检出病变的分布情况

胶体金法阳性组检出的 7 例结直肠癌中,直肠癌 3 例,结肠癌 4 例;定量法阳性组检出的 13 例结直肠癌中,直肠癌 4 例,结肠癌 9 例,两组无统计学差异($\chi^2=0.408, P>0.5$);胶体金法阳性组检出的 27 例进展期腺瘤中,直肠 6 例,结肠 21 例;定量法阳性组检出的 27 例进展期腺瘤中,直肠 5 例,结肠 22 例,两组无统计学差异($\chi^2=0.114, P>0.05$);两组间结直肠癌加腺瘤的检出率也无统计学差异($\chi^2=1.144, P>0.05$)。

两种隐血试验均阳性的 75 例中,完成肠镜检查

Table 1 The positive rate of two fecal occult blood tests and the compliance rate of colonoscopy examination

Test method	Fecal occult blood test		Colonoscopy examination	
	Positive number	Positive rate(%)	Accomplishment	Compliance rate(%)
Colloid method	288	4.47	236	81.94
Quantitative method	197	3.06	157	79.70
Total	410	6.36	333	81.22

Table 2 The PPV of colloidal gold method and immunoturbidimetry fecal occult blood test in colorectal cancer screening

Pathology detection	Immunoturbidimetry		Quantitative method		Total
	Detected number	PPV (%)	Detected number	PPV (%)	
Colorectal cancer	7	2.97	13	8.28	14
Advanced adenoma	27	11.44	27	17.20	39
Non-advanced adenoma	39	16.53	30	19.11	58
Non-adenomatous polyp	11	4.66	10	5.73	18
Inflammatory bowel disease	3	1.27	3	1.91	4
Total	87	36.86	83	52.87	133

Table 3 The lesion site of double positive and single positive detected by two fecal occult blood tests

Lesion site	Double positive				Single positive			
	Colorectal cancer	Advanced adenoma	Non-advanced adenoma	Total	Colorectal cancer	Advanced adenoma	Non-advanced adenoma	Total
Rectum	2	4	3	9	3	3	9	15
Sigmoid	3	0	6	9	2	12	20	34
Descending colon	0	4	1	5	2	0	7	9
Splenic flexure	0	0	1	1	0	0	0	0
Transverse colon	0	5	1	6	1	1	5	7
Hepatic flexure of colon	0	2	0	2	0	2	2	4
Colon Ascendens	1	0	0	1	0	4	2	6
Ileocecal	0	0	0	0	0	2	1	3
Total	6	15	12	33	8	24	46	78

60 例,检出结直肠癌和各种腺瘤 33 例,两种隐血试验单阳性者检出结直肠癌和各种腺瘤 78 例,部位分布见 Table 3。

3 讨 论

大便隐血检测是人群结直肠癌筛查的重要技术之一,无论是欧洲还是东亚地区大多数国家仍然把大便隐血检测作为最主要的筛查手段^[2]。经过数十年的结直肠癌筛查实践,大便隐血检测技术本身也得到了发展。不同检测技术由于采样、保存、检测试剂和检测精度的不同,在结直肠癌筛查的效果上也存在较大差异^[10]。我们通过在 7584 名 40~74 岁结直肠癌筛查目标人群中对胶体金试纸定性法和自动定量检测仪定量法两种大便隐血技术应用的比较发现,在较高的阳性阈值下,定性法的阳性率明显高于定量法,两者对隐血诊断的一致性较差,但两组阳性者经结肠镜检查后各种病变的检出率定量法组均高于定性法组,结直肠癌检出率尤为明显。研究结果提示,定量法大便隐血检测技术可能对结直肠癌引起的出血检测较为准确,应用定量法大便隐血检测技术可明显减少结直肠癌筛查中漏诊结直肠癌的概率,同时在保证同等结直肠病变检出率的情况下定量法比定性法能减少 1/3 的肠镜检查工作量。

大便隐血检测用于结直肠癌筛查虽然是一种广泛应用的筛查技术,但其敏感性较低。早期的化学法大便隐血检测筛检结直肠癌的敏感性仅为 20%~40%,高达 60%~80% 的结直肠癌患者无法被化学法大便隐血检测发现。随后改进的高敏化学法大便隐血检测技术可将结直肠癌检测敏感性提高至 60%~

80%,但由于其隐血检测假阳性率高而少有应用。以胶体金试纸为主的免疫法大便隐血检测产品的出现使大便隐血筛检结直肠癌的敏感性提升至 60%左右,同时保持了化学法筛检的特异性和阳性预测值^[11]。自动定量大便隐血检测仪与胶体金试纸一样利用了人血红蛋白抗体技术,以抗原抗体反应的高灵敏度来检测大便中的微量血红蛋白,目前在日本、以色列、法国、荷兰等国家均有应用于人群结直肠癌筛查。Levi 等^[12]采用自动定量大便隐血检测仪在医院就诊的 1000 名患者中连续进行结直肠癌筛查,结果发现如以 75ng/ml 为阳性阈值,定量法对结直肠癌的筛检敏感性达到了 94.1%,特异性为 87.5%。西班牙的一项研究随机选择了 3092 人采用自动定量大便隐血检测仪进行结直肠癌筛查,结果定量法测得阳性者中包含了所有 14 例结直肠癌患者,其筛检结直肠癌的敏感性达到了 100%^[13]。

自动定量大便隐血检测仪筛检结直肠癌的高敏感性可能由于其对大便隐血的检测较胶体金试纸法更为准确。自动定量大便隐血检测法在检测技术、检测条件和采样方法上均与胶体金法有明显差别,主要表现在:①定量法采用免疫乳胶凝集法,而定性法采用胶体金显色技术。②定量法的抗原抗体反应在一个恒温恒湿的密闭空间中进行,检测条件标准化。定性法胶体金试纸在自然环境中进行,检测结果易受温湿度条件影响。③定量法和定性法的采便器、采便要求和缓冲液均不同,这也可能影响检测结果的准确性。

当然,评价两种大便隐血检测方法的效果不能仅仅观察其结直肠病变的阳性预测值,尚需分析其对结直肠病变的敏感度和特异性。本研究由于没有

对全部大便隐血检测阴性者进行结肠镜检查,故未能评价两种大便隐血检测的敏感度和特异性。但从对同一人群的隐血阳性率和病变检出率出现分离现象分析,胶体金试纸法高阳性率和低检出率的原因可能是其实际阳性阈值低于 200ng/ml。我们在本研究中发现定量检测仪和胶体金试纸对隐血诊断的一致性较差也提示当前使用的大便隐血检测产品可能在缓冲液、采样量、检测时的环境温度、观察时间、显色带浓淡标准等的差异导致其准确性和可靠性存在问题。

总结本研究 and 国外相关研究的结果,我们认为自动定量大便隐血检测方法能提高人群结直肠病变的检出率,降低结直肠癌漏诊率,同时能降低筛查的肠镜检查成本。因此,自动定量大便隐血检测仪用于结直肠癌筛查较胶体金试纸法可能有更好的效果。

参考文献:

- [1] He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report 2012 [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. 28-30. [赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012. 28-30.]
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29.
- [3] Wong CK, Fedorak RN, Prosser CI, et al. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for the detection of advanced colonic adenomas and cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(12): 1657-1664.
- [4] Guittet L, Guillaume E, Levillain R, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(7):1492-1501.
- [5] Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening?[J]. Br J Cancer, 2009, 100(2):259-265.
- [6] Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use [J]. Cancer, 2010, 116(9):2115-2125.
- [7] Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2):422-428.
- [8] Yang H, Ge Z, Dai J, et al. Effectiveness of the immunofecal occult blood test for colorectal cancer screening in a large population[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(1):203-207.
- [9] Huang YQ, Zhen S. History, presentation and prospect of colorectal cancer control and prevention in Zhejiang province[J]. China Cancer, 2013, 22(2):83-85. [黄彦钦, 郑树. 浙江省大肠癌现场防治历史、现状与展望[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(2):83-85.]
- [10] Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, et al. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(11):810-814.
- [11] Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(3):130-160.
- [12] Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(4):244-255.
- [13] Parra-Blanco A, Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(7):703-712.