

放射免疫分析法相关参数对甲状腺球蛋白检测结果的影响

刘 岩¹, 杨爱民^{1△}, 高 蕊¹, 乔友梅², 冯新利¹, 王源波¹ (1. 西安交通大学医学院第一附属医院核医学科 710061; 2. 中国电子科技集团公司第三十九研究所职工医院内科, 西安 710061)

【摘要】 目的 评价放射免疫分析法曲线拟合方式一定时, 不同试剂盒、结合率方式(B/T 与 B/B0)对甲状腺球蛋白(TG)检测结果的影响。**方法** 选用国内具有代表性的 3 家放射免疫试剂盒(A、B、C 组), 分别对 78 例临床确诊的甲状腺疾病患者血清 TG 进行检测。曲线拟合方式一定前提下, 分别用 B/T 与 B/B0 2 种结合率方式进行检测, 分析 3 家放射免疫试剂盒的不同结合率方式对检查结果的影响。**结果** A、B、C 组试剂盒检测 TG 值差异有统计学意义($z=6.11, P<0.05$); A 组与 B 组检测 TG 值差异无统计学意义($z=0.894, P>0.05$); A 组与 C 组检测 TG 值差异有统计学意义($z=2.01, P<0.05$); B 组和 C 组检测 TG 值差异也有统计学意义($z=1.963, P<0.05$)。在 B/T 与 B/B0 2 种结合率方式下, A 组和 B 组检测 TG 值差异均无统计学意义($P>0.05$), C 组检测 TG 值差异有统计学意义($z=-1.68, P<0.05$)。**结论** 曲线拟合方式一定, 选择不同的放射免疫试剂盒必须选择其试剂盒所对应的结合率方式, 才能得出较准确的 TG 检测结果。

【关键词】 甲状腺球蛋白; 放射免疫法; 试剂盒; 结合率

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1030-02

Influence of radioimmunoassay related parameters on thyroglobulin detection results LIU Yan¹, YANG Ai-min^{1△}, GAO Rui¹, QIAO You-mei², FENG Xin-li¹, WANG Yuan-bo¹ (1. Department of Nuclear Medicine, First Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710061; 2. Department of Internal Medicine, Worker's Hospital of 39 Research Institute of China Electronic Technology Group Corporation, Xi'an, Shanxi 710061, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of different reagent kits and binding rate modes(B/T and B/B0) on thyroglobulin (TG) detection results in certain radioimmunoassay curve fitting way. **Methods** The domestic representative three kinds of radioimmunoassay reagent kits were selected(group A, B and C). Serum TG was detected in 78 cases of clinically diagnosed thyroid disease. Under the precondition of certain curve fitting way, the detection was performed by using the two kinds of binding rate mode B/T and B/B0 for analyzing the influence of different binding rate mode in 3 kinds of radioimmunoassay reagent kits on the detection results. **Results** The detected TG values had statistically significant differences among the group A, B and C($z=6.11, P<0.05$); which had no statistically significant difference between the group A and B ($z=0.894, P>0.05$); which had statistically significant difference between the group A and C ($z=2.01, P<0.05$); which also had statistically significant difference between the group B and C ($z=1.963, P<0.05$). Under the binding rate modes of B/T and B/B0, the detected Tg value had no statistically significant difference between the group A and B ($P>0.05$); the detected TG value in the group C had statistically significant difference ($z=-1.68, P<0.05$). **Conclusion** In the certain curve fitting way, choosing different radioimmunoassay reagent kits must select their corresponding binding rate mode can obtain relatively accurate TG detection results

【Key words】 thyroglobulin; radioimmunoassay; reagent kit; binding rate

甲状腺球蛋白(TG)是甲状腺滤泡上皮细胞合成的一种大分子糖蛋白, 是甲状腺滤泡内胶质的主要成分, 其作用主要与甲状腺激素的生物合成有关, 是甲状腺组织的特异性标志物^[1]。目前, TG 检测方法有多种, 包括血凝法、免疫放射分析(IRMA)、放射免疫分析法和化学发光法等^[2], 但临床上主要的检测方法是放射免疫分析法和化学发光法。化学发光法具有灵敏度高、快速、无污染的特点^[3], 成为现代检测的主要方法, 并逐渐取代放射免疫法, 但其重复性差、价格昂贵等特点限制了其在西部及贫穷地区的临床应用; 放射免疫分析法至今仍然是标记免疫分析技术的“金标准”^[4], 该方法技术成熟、廉价、重复性好, 更适合经济条件不发达地区临床的实际要求, 但其灵敏度低($>10 \text{ ng/mL}$), 检测时间长, 有放射性污染, 影响其

检测准确性的因素较多, 不能完全满足现代临床的需求。本文研究了最基础的试剂盒及其参数(结合率方式)对放射免疫法检测 TG 结果的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 3 月至 2015 年 6 月内分泌科确诊的甲状腺疾病患者 78 例, 其中甲状腺炎 20 例, 甲状腺功能亢进 20 例, 甲状腺癌 3 例, 甲状腺癌术后 35 例; 男 15 例, 女 63 例, 年龄 17~75 岁, 平均年龄(44.7 ± 12.7)岁。

1.2 仪器与试剂 将放射免疫试剂按生产厂家分为 3 组: A 组(由天津市协和医药科技集团有限公司提供)、B 组(由潍坊三维生物工程集团有限公司提供)、C 组(由天津九鼎医学生物工程有限公司提供); 检测仪器采用西安二六二厂生产的 FM-

2000 型 γ 免疫计数器。

1.3 方法 所有患者早晨空腹静脉采血 3 mL, 分离血清, 并置于 4℃ 保存; 1 周内采用放射免疫法检测 TG 值; 检测结果严格按照各厂家提供的试剂盒正常值标准进行判定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 数据统计软件, TG 检验数据为非正态分布, 以秩和检验计算 z 值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 78 例患者基本情况及辅助检查结果, 见表 1; A、B、C 组放射免疫试剂盒 TG 检测结果分别为 (24.3 ± 69.2) 、 (28.9 ± 68.8) 、 (17.3 ± 33.8) ng/mL。A 组与 B 组 TG 结果差异无统计学意义 ($z = 0.894, P > 0.05$); A 组与 C 组结果差异有统计学意义 ($z = 2.01, P < 0.05$); B 组与 C 组差异也有统计学意义 ($z = 1.963, P < 0.05$)。

表 1 患者基本情况及其他辅助检查结果(n)							
疾病	n	TG		TGAB		TSH	
		+	-	+	-	+	-
甲状腺炎	20	12	8	6	12	13	7
甲状腺功能亢进	20	5	15	4	16	20	0
甲状腺癌	3	2	1	1	2	0	3
甲状腺癌术后	35	16	19	9	26	34	1

注: TGAB 为抗 TG 抗体; TSH 为促甲状腺激素。

2.2 同一厂家提供试剂盒, 曲线拟合方式一定, 结合率方式不同时, 对 TG 值的影响: A 组 B/T 与 B/B0 检测 TG 值差异无统计学意义 ($z = -0.675, P > 0.05$); B 组 B/T 与 B/B0 检测 TG 值差异无统计学意义 ($z = -1.68, P > 0.05$); C 组 B/T 与 B/B0 检测 TG 值差异显著 ($z = -2.67, P < 0.05$)。

3 讨 论

正常甲状腺、各种甲状腺疾病及分化型甲状腺癌均可分泌 TG^[5-6], TG 的升高对甲状腺疾病的病因诊断并无特异价值, 但在甲状腺癌随访中(尤其在甲状腺癌清扫甲状腺后)具有非常重要的作用^[7-8]。甲状腺切除术后 TG 的水平主要取决于甲状腺残留与甲状腺癌的转移, TG 水平的升高往往提示甲状腺癌的复发或转移^[9-10], 有可能需要加大¹³¹I 剂量, 再次治疗, TG 是筛选甲状腺癌复发和随访观察的理想指标之一, 监测 TG 水平对制订甲状腺癌术后治疗方案有重要的作用^[11-13]。

本研究选择了国内具有代表性的 3 家公司生产的放射免疫试剂盒进行了比较, 结果显示 A 组与 B 组 TG 检测值差异无统计学意义 ($z = 0.894, P > 0.05$); A 组与 C 组 TG 检测值差异显著 ($z = 2.01, P < 0.05$); B 组与 C 组 TG 检测值差异也有统计学意义 ($z = 1.963, P < 0.05$)。TG 检测值还受 TGAB、TSH 的影响, 与文献报道的结果一致^[14]。至于 3 家所提供的试剂盒, 哪一家更准确, 更符合临床要求, 还有待其他影像学和¹³¹I 全身显像、随访等方法的验证。

放射免疫法系统基础多数是均一性的, 而且在反应平衡后分离结合与游离部位, 设计或选择合适数学模型[对数剂量—结合率对数, 即 $\text{Log}(\text{dose}) - \text{Log}(\text{B/B0 或 B/T})$]拟合, 通过每个标准品的 B/B0 或 B/T 和其浓度建立标准曲线, 对应求出检测值。B/T 结合率对剂量对数作图, 呈不对称的反 S 型曲线, 剂量反应曲线线性较差, 低剂量区迅速下降, 高剂量区特别平衡, 故稳定性、重复性差, 但灵敏度高; B/B0 结合率对剂量作图呈直线型, 误差非均匀性可通过加权 Y 轴标准化得到补偿, 有坏点也可以通过一定措施删除, 对比方便, 还可省去每个 T

(总)的计数, 稳定性、重复性好, 但零剂量的丢失, 导致灵敏度降低。放射免疫法检测 TG 时, 首选四参数模型拟合、B/B0 结合率方式, 最小检测值为 10.0 ng/mL; 次选四参数模型拟合、B/T 结合率方式, 最小检测值为 0.1 ng/mL。临床上, 当 TG > 10.0 ng/mL 时, 提示甲状腺癌复发或需再次治疗^[15-17]。为了满足这一临床需求, 部分实验室采用 B/T 结合率方式, 或在 B/B0 结合率方式检测模式下直接延长标准曲线(即超出本方法可检测线性区间, 按标准统计曲线延伸)换算出 10.0 ng/mL 以下值, 而不是客观检测出真实的 TG 值, 影响了 TG 值的准确性。本文对同一厂家提供试剂盒, 曲线拟合方式一定, 结合率方式不同时, 对 TG 值的影响进行了研究, 发现 A 组 B/T 与 B/B0 检测 TG 值差异无统计学意义 ($z = -0.675, P > 0.05$); B 组 B/T 与 B/B0 检测 TG 值差异无统计学意义 ($z = -1.68, P > 0.05$); C 组 B/T 与 B/B0 检测 TG 值差异有统计学意义 ($z = -2.67, P < 0.05$)。在拟合方式一定时, A 组和 B 组 B/T 与 B/B0(延长曲线)结合率方式, 对 TG 值无影响, 可以互换; C 组 B/T 与 B/B0(延长曲线)结合率方式, 对 TG 值影响较大, 不能互换, 应严格按照试剂盒要求。

综上所述, 不同厂家提供的试剂盒, 其检测结果可能有差异; 不同的试剂盒必须选择该试剂盒所对应的参数, 才能得出较准确的检测结果。

参考文献

[1] 罗家伦, 徐慧琴, 赵学峰, 等. 甲状腺球蛋白及抗甲状腺球蛋白抗体联合颈部超声在分化型甲状腺癌复发或转移灶诊断中的价值[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(3): 32-35.

[2] 高杰, 安振梅. 血清甲状腺球蛋白测定与甲状腺疾病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 30(Z1): 6-8.

[3] 余小华, 骆磊, 朱郎鹤, 等. 化学发光免疫分析法和放射免疫分析法检测血浆甲状腺球蛋白的结果对比分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(1): 54-56.

[4] 徐立根. ELISA、MAIA、CLIA 和 TRFIA 试剂盒质量标准探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(3): 230-234.

[5] 李琦, 宋朝君, 张赞, 等. 甲状腺肿瘤患者血清中甲状腺球蛋白含量的检测[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(9): 930.

[6] Zöphel K, Wunderlich G, Smith BR. Serum thyroglobulin measurements with a high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay; is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? [J]. Thyroid, 2003, 13(9): 861-865.

[7] Black EG, Gimlette TMD, Maisey MN, et al. Serum thyroglobulin in thyroid cancer[J]. Lancet, 1981, 318(8244): 443-445.

[8] Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis[J]. Clin Endocrinol, 2004, 61(1): 61-74.

[9] 吴瑕, 胥劲, 倪建, 等. 稀释曲线法评价 TgAb 对 Tg 测定的干扰[J]. 四川大学学报: 医学版, 2013, 44(3): 432-435.

[10] 朱旭生, 邹德环. ¹³¹I 全身显像, 甲状腺球蛋白, 促甲状腺素在甲状腺癌治疗后随访中的价值[J]. 广州医药, 2011, 42(3): 12-14.

(下转第 1034 页)

AECB 患者病情严重程度及心功能变化,是心功能病情评估、治疗效果评价和预后判断的可靠指标。

慢支反复发作可以导致肺心病,本次研究检测分析了慢支不同时期的 NT-proBNP 水平,结果显示,AECB 的 NT-proBNP 水平明显高于对照组,同时高于治疗后缓解期的水平,差异均有统计学意义($P<0.05$)。急性期和缓解期的重度组 NT-proBNP 水平均高于轻度组,缓解期轻度组的水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,NT-proBNP 水平与 AECB 病情呈明显正相关,这说明随着病情加重,患者的心脏受损也逐渐加重,测定 NT-proBNP 水平可作为判断患者病情严重程度的实验室指标,而血清 NT-proBNP 水平的变化也有助于评估患者的疗效。本次结果与许多学者的研究结果相类似,AECB 患者血清 NT-proBNP 水平的检测结合常规检测指标,有助于心力衰竭早期的诊断及正确的治疗从而改善预后,对慢支患者的治疗有着非常重要的价值和意义^[12-13]。

AUC 被认为是评估一个试验诊断价值的最好指标,当 $AUC<0.5$ 时无诊断价值, AUC 在 $0.5\sim0.7$ 时有较低准确性, AUC 在 $0.7\sim0.9$ 时有一定准确性, $AUC>0.9$ 时有较高的准确性。本次试验中,ROC 曲线分析的结果表明血清 PCT、NT-proBNP 水平对慢支无诊断效能,hs-CRP 对慢支的诊断价值也不高。因此,血清 PCT、NT-proBNP、hs-CRP 检测不能用于疾病诊断,但可以用于严重程度和疗效的评估,为治疗提供必要有效的依据。

综上所述,PCT、hs-CRP 是细菌感染指标,有时可受到严重心力衰竭影响,NT-proBNP 是心力衰竭诊断、危险分层的重要指标^[14],并可以指导预后及治疗,同时可受到肺部感染影响,所以在慢支治疗中,联合动态监测血清 PCT、hs-CRP、NT-proBNP 水平的变化,可以更好判断预后、指导治疗,改善慢支患者的临床症状,提高生存率。

参考文献

[1] 严兴海,蔡基鸿,游方,等. 桑巴止咳汤治疗慢性支气管炎急性发作的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014,21(3):212-215.

[2] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5): 426-435.

[3] 徐利萍. 血清 PCT 和 CRP 检测在社区获得性细菌性肺炎中的应用价值[J]. 中国微生态学杂志, 2014,26(1):69-

71.

[4] 刘骁. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期降钙素原与炎症因子的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(10): 1414-1415.

[5] Buchan A, Bennett R, Coad A, et al. The role of cardiac biomarkers for predicting left ventricular dysfunction and cardiovascular mortality in acute exacerbations of COPD[J]. Open Heart, 2015, 2(1):52.

[6] 别自东,林晓静,王玉凤,等. 老年急性呼吸困患者脑钠肽处于灰色区域的诊断[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(4):1099-1101.

[7] 葛均波,徐永健,于波,等. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:19-21.

[8] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5):426-435.

[9] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19:679-688.

[10] Beleigoli AM, Boersma E, Diniz Mde F, et al. C-reactive protein and B-type natriuretic peptide yield either a non-significant or a modest incremental value to traditional risk factors in predicting long-term overall mortality in older adults[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e75809.

[11] 苏勇,王磊,李严. 肺源性心脏病患者合并心力衰竭时血浆脑利钠肽的临床意义[J]. 临床医学, 2013, 33(6):60-63.

[12] Wang QP, Cao XZ, Wang XD, et al. Utility of NT-proBNP for identifying LV failure in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e52553.

[13] 姜益,黄伟萍. 老年慢支患者急性发作时检测血浆 NT-proBNP 的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 21(3):347.

[14] Seronde MF, Gayat E, Logeart D, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial type natriuretic peptides in acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4):3404-3411.

(收稿日期:2015-11-06 修回日期:2016-01-10)

(上接第 1031 页)

[11] 戴庆靖,匡安仁. 甲状腺球蛋白测定的临床意义及影响因素[J]. 同位素, 2007, 20(2):120-124.

[12] 李小民. 肿瘤特异性生长因子和甲状腺球蛋白联合检测在甲状腺癌诊断中的应用[J]. 中国医药导报, 2012, 9(16):81-82.

[13] 曹学民,王文艳. 甲状腺球蛋白及抗体测定对结节性甲状腺肿及甲状腺癌的鉴别诊断意义[J]. 中国地方病防治杂志, 2011, 26(1):78-79.

[14] 黄雪梅,王社教,封娟毅. 血清 TgAb 水平对预测 DTC 术后转移/复发的临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(11):1515-1517.

[15] 邵喜艳,弓健,郭斌,等. 血清 Tg 和¹³¹I-WBS 在分化型甲状腺癌¹³¹I 清除甲状腺后的随访价值[J]. 广东医学, 2011, 32(4):481-483.

[16] 孙伟莉,余朝晖,申勇,等. Tg 测定联合¹³¹I-WBS 在 DTC 综合治疗随访中的意义[J]. 中华全科医学, 2010, 8(2):144-145.

[17] 侯振山,张勇,申勇萌,等. 甲状腺球蛋白、¹³¹碘全身显像与甲状腺癌去分化的相关研究[J]. 航空航天医药, 2010, 21(6):833-834.

(收稿日期:2015-10-15 修回日期:2015-12-06)