

电化学发光法与放射性受体分析法检测促甲状腺激素受体抗体的对比研究

张建媛 缪蔚冰

【摘要】目的 比较电化学发光(ECLIA)与放射性受体分析(RRA)两种方法测定血清促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)水平的差异,探讨 ECLIA 法检测 TRAb 的可行性与临床应用价值。**方法** 75例患者,根据临床表现及实验室检查分为格雷夫斯病(GD)症状组 32例、GD 缓解组 23例、对照组 20例,采用 ECLIA 和 RRA 两种方法分别检测各受检组血清 TRAb 水平。**结果** ①GD 症状组用 ECLIA 与 RRA 两种方法测定的 TRAb 值均显著高于其他两组($F=11.814$, $F=3.404$, 均 $P<0.05$)。②两种检测方法阳性符合率为 95.7%, 阴性符合率为 73%, 总符合率为 80%。对于 GD 症状组和对照组,两种方法的阳性率的差异都没有统计学意义 ($\chi^2=3.691$, $\chi^2=1.026$, 均 $P>0.05$);而在 GD 缓解组中, ECLIA 法阳性检出率显著高于 RRA 法 ($\chi^2=5.440$, $P<0.05$)。③两种方法所测 TRAb 值有明显的相关性 ($r=0.705$, $P<0.01$),但 ECLIA 法的检测值低于 RRA 法 ($Z=-4.399$, $P<0.01$)。**结论** 与 RRA 法相比, ECLIA 法具有全自动化、简便、省时、灵敏度高优点,更适合于对临床 GD 患者 TRAb 水平的监测。

【关键词】 格雷夫斯病; 抗体, 促甲状腺激素受体; 化学发光测定法; 放射配体测定

Comparative study between electrochemiluminescence immunoassay and radioactive receptor assay in measurement of serum thyrotropin receptor antibody ZHANG Jian-yuan, MIAO Wei-bing. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: MIAO Wei-bing, Email: miaoweibing@126.com

【Abstract】 Objective To compare the difference between electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) and radioactive receptor assay (RRA) in measurement of serum thyrotropin receptor antibody (TRAb), and to explore the clinical value and feasibility of ECLIA in TRAb. **Methods** Seventy-five patients were selected with symptomatic Graves' disease (GD) group 32 cases, GD in remission group 23 cases and control group 20 cases. Both ECLIA and RRA were used for the measurement of serum TRAb in all the patients. **Results** ①The values of TRAb with ECLIA and RRA in group of symptomatic GD were higher than those in the other two groups ($F=11.814$, $F=3.404$, $P<0.05$). ②The positive and negative coincidence rate between the two methods were 95.7% and 73%, respectively. There was no significant difference of the positive rate between the two methods in both groups of symptomatic GD and control ($\chi^2=3.691$, $\chi^2=1.026$, $P>0.05$), but great difference in group of GD in remission, in which it was higher with ECLIA than with RRA ($\chi^2=5.440$, $P<0.05$). ③There was a good correlation between the two methods ($r=0.705$, $P<0.01$), while the value detected by ECLIA was lower than that by RRA ($Z=-4.399$, $P<0.01$). **Conclusion** ECLIA has the advantages of simple, convenient, timesaving, high sensitivity, and complete automatization, which is more suitable for clinical monitoring of serum TRAb for the patients with GD.

【Key words】 Graves disease; Antibody, thyrotropin receptor; Chemiluminescent measurements; Radioligand assay

促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor

antibody, TRAb) 是格雷夫斯病 (Graves' disease, GD) 患者体内产生的一种自身抗体。TRAb 的检测有利于对 GD 发病机理的认识, 对该病的诊断、鉴别诊断、治疗及其预后都有重要的价值^[1]。随着检

DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 1673-4114. 2012. 01. 005

作者单位: 350005 福州, 福建医科大学附属第一医院核医学科

通信作者: 缪蔚冰 (Email: miaoweibing@126.com)

测技术的发展, TRAb 检测的特异度和灵敏度都有了很大提高。本研究将第三代测定方法——电化学发光分析(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)法与较为成熟的放射性受体分析(radioactive receptor assay, RRA)法进行对比研究,以探讨 ECLIA 法检测 TRAb 的可行性和临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2010 年 8 月至 2010 年 10 月在本院住院和门诊的患者和健康体检者 75 例。根据临床症状和实验室检查分为 GD 症状组 32 例、GD 缓解组 23 例和对照组 20 例。GD 症状组:患者具有典型的甲亢临床表现和高甲状腺激素血症,其中男性 12 例、女性 20 例,年龄 18~57 岁,平均年龄 37.3 岁;GD 缓解组:为确诊的 GD 患者经抗甲状腺药物治疗数月后甲亢症状缓解、血清甲状腺激素水平正常者,其中男性 4 例、女性 19 例,年龄 20~61 岁,平均年龄 35.9 岁;对照组:为非甲状腺及免疫系统疾病者,随机抽取此期间在我科检查的患者及健康体检者,排除甲状腺、内分泌及免疫系统疾病,包括高血压病 5 例、低钾血症 2 例、健康体检者 13 例,其中男性 9 例、女性 11 例,年龄 15~69 岁,平均年龄 43.5 岁。

1.2 方法

所有受检者均空腹抽取静脉血,4℃下以离心半径 17 cm、3500 r/min 离心 30 min 后吸取血清,置-20℃冰箱保存后统一检测。每个血样同时采用 ECLIA 和 RRA 两种方法测定 TRAb。ECLIA 法:以 MODULAR ANALYTICS E170 全自动电化学发光免疫分析系统及配套试剂(罗氏诊断公司,德国),TRAb 测定范围 0.3~40 IU/L,阳性标准:TRAb > 1.75 IU/L;RRA 法:采用天津协和医药科技有限公司试剂盒,放射免疫测定仪 GC-1200 由安徽中

科中佳科学仪器有限公司生产,TRAb 阳性标准:TRAb > 12 IU/L。

血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)检测用同样设备的 ECLIA 法。本实验室 FT₃、FT₄、TSH 正常范围分别为 3.1~6.8 pmol/L, 12~22 pmol/L 和 0.27~4.2 mIU/L。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。均值差异性检验采用方差分析和 *t* 检验;两种检测方法行 Wilcoxon 配对比较和 Spearman 相关分析;两种方法的阳性率比较以 χ^2 检验, $\alpha=0.05$ 为检验水准。由于 ECLIA 测定 TRAb 的范围为 0.3~40 IU/L, RRA 测定 TRAb 的范围为 >5 IU/L,因此对 <0.3 IU/L 者按 0.3 IU/L 计, >40 IU/L 者按 40 IU/L 计, <5 IU/L 者按 5 IU/L 计。

2 结果

2.1 各受检组血清 FT₃、FT₄、TSH 及 TRAb 水平

各受检组血清 FT₃、FT₄、TSH 及 TRAb 水平检测结果见表 1。由表 1 可见, GD 症状组 FT₃、FT₄ 水平异常升高, TSH 水平显著下降; GD 缓解组和对照组甲状腺激素水平均在正常范围,但前者 TSH 水平显著低于后者($t=3.713, P<0.05$), FT₃ 和 FT₄ 水平的差异无统计学意义($t=1.609, t=1.353, 均 P>0.05$)。在 GD 症状组中, ECLIA 与 RRA 两种方法测定的 TRAb 值均显著高于其他两组($F=11.814, F=3.404, 均 P<0.05$)。以 ECLIA 法测定, GD 缓解组 TRAb 水平显著高于对照组($t=2.117, P<0.05$); 而以 RRA 法测定, 两组间 TRAb 水平的差异无统计学意义($t=1.003, P>0.05$)。

2.2 诊断符合率

RRA 法检测结果中有 23 例阳性, 同例样本用

表 1 各受检组血清 FT₃、FT₄、TSH 及 TRAb 水平检测结果 ($\bar{x}\pm s$)

	例数	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)	TRAb(IU/L)	
					ECLIA	RRA
GD 症状组	32	13.69±1.49	50.85±9.79	0.10±0.07	11.07±2.06	18.79±5.90
GD 缓解组	23	4.81±0.21	21.36±3.75	1.68±0.17	3.03±0.76	5.38±0.33
对照组	20	4.40±0.71	16.22±2.74	2.59±0.80	1.25±0.49	5.05±0.16

注:表中, FT₃为游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄为游离甲状腺素; TSH 为促甲状腺激素; TRAb 为促甲状腺激素受体抗体; ECLIA 为电化学发光分析法; RRA 为放射性受体分析法; GD 为 Graves' 病。

ECLIA 法检测有 22 例阳性、1 例阴性；RRA 法检测结果有 52 例阴性，同例样本用 ECLIA 法检测有 38 例阴性、14 例阳性；两种检测方法的阳性符合率为 95.7%，阴性符合率为 73%，总符合率为 80%。

2.3 各受检组 TRAb 阳性率的比较

各受检组的 TRAb 阳性率见表 2。由表 2 可见，在 GD 症状组与对照组中，两种方法检测的阳性率的差异没有统计学意义 ($\chi^2=3.691$, $\chi^2=1.026$, 均 $P>0.05$)；在 GD 缓解组中，ECLIA 法检测的阳性率显著高于 RRA 法 ($\chi^2=5.440$, $P<0.05$)。

表 2 各受检组促甲状腺激素受体抗体阳性率的比较

组别	总例数	ECLIA		RRA	
		阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)
GD 症状组	32	28	88	22	69
GD 缓解组	23	7	30	1	4
对照组	20	1	5	0	0

注：表中，ECLIA 为电化学发光分析法；RRA 为放射性受体分析法；GD 为 Graves' 病。

2.4 相关性

经 Spearman 相关分析，两种方法检测血清 TRAb 的整体相关性好 ($r=0.705$, $P<0.01$)。但是经 Wilcoxon 配对检验表明，ECLIA 法的 TRAb 检测值低于 RRA 法 ($Z=-4.399$, $P<0.01$)。

3 讨论

TRAb 是一种多克隆抗体，根据作用效果的不同，可将 TRAb 分为两类：一类称甲状腺刺激性抗体，作用于促甲状腺激素受体 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)，模仿 TSH 样作用；另一类为甲状腺刺激阻断型抗体，它与甲状腺细胞膜上的 TSH 受体结合，从而阻断 TSH 的作用^[2]。这些抗体具有不同的生物活性，正常时保持着动态平衡，一旦平衡被破坏就可引起相应的甲状腺疾病。GD 属于自身免疫性疾病，其发病原因有遗传、环境及免疫等因素，TRAb 被认为是引起 GD 的主要致病因素^[3]。早期各家医院沿用 RRA 法检测 TRAb，该法是一种较为成熟的检测技术，对 TRAb 诊断的灵敏度、特异度比较高，有助于 GD 的诊断、鉴别诊断、治疗以及预后的判断，在临床上应用广泛。但该方法为手工检测，存在检测速度慢、人为影响因素多、标记技术的稳定性欠佳、与配体结合能力有限等实际问题。近 10 年来，TRAb 的检测方法

不断被改进，其中，ECLIA 法检测 TRAb 是第三代受体测定方法，该方法安全可靠，实现了检测的全自动化。国际多中心研究报告提示，该方法有较高的诊断灵敏度和特异度^[4]。

本研究表明，ECLIA 法检测 GD 患者血清 TRAb 水平和阳性率均显著高于对照组 ($F=11.814$, $\chi^2=37.662$, 均 $P<0.05$)，说明该方法对 GD 的诊断具有较强的特异性。这与文献报道相一致^[5]。

同时，两种方法所测的 TRAb 结果具有明显的相关性，阳性符合率较高；在 GD 症状组中，ECLIA 法的阳性率为 88%，与相关文献报道相近^[6]，说明采用 ECLIA 法检测 TRAb 在临床上可行的。

对于甲状腺功能异常的 GD 患者以及对照组，两种方法的阳性检出率没有差别，但对于经过数月抗甲状腺药物治疗、临床症状得到缓解的 GD 患者，ECLIA 法检测的阳性率显著高于 RRA 法。本研究中，两种方法检测的阴性符合率及总符合率偏低，也是由于在 TRAb 水平较低的 GD 缓解组患者中 RRA 法阳性检出率较低所致。因此，ECLIA 法能够更灵敏地发现 TRAb 轻度增高的 GD 患者。此外，从整体上看，ECLIA 法的 TRAb 检测数值较 RRA 法低。

分析造成以上差异的原因，可能有以下几方面的因素：①TRAb 属于多克隆抗体，具有种属特异性，一般认为，人 TSHR 是检测的最佳选择，如果两种方法选择的 TSHR 来源不同，则有可能对检测结果产生影响；②RRA 法中沉淀剂的使用，能沉淀少量未与 TSHR 结合的 ¹²⁵I-TSH，产生较大的本底噪音，直接影响检测灵敏度^[7]，导致 TRAb 水平较低的患者出现假阴性（这种缺点在使用试管包被技术的固相分析法中得到了改进^[8]）；③手工方法进行免疫检测，耗时较长、操作过程不可控制因素相对较多，故精密度与稳定性比起全自动检测稍差。

由于 TRAb 属于甲状腺特异性抗体，仅存在于甲状腺疾病或某些免疫相关性疾病中，一般疾病不会出现异常升高，故本研究随机抽取常规检查中非甲状腺、内分泌、免疫系统等疾病的受检者血清标本作为对照组。

总之，ECLIA 法检测 TRAb 具有操作简便、耗时短、安全可靠、检测灵敏度高、人为影响因素少等诸多优点，在 TRAb 水平较低的 GD 患者中阳性检出率较高，更适用于对临床 GD 患者 TRAb 水平

的监测。

参 考 文 献

- [1] Kamijo K. Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocr J*, 2010, 57(10): 895-902.
- [2] 白耀. 甲状腺病学-基础与临床. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 155.
- [3] Aleksic A, Aleksic Z, Stojanovic M. TSH receptor antibodies for confirming the diagnosis and prediction of remission duration, in newly diagnosed Graves' disease patients. *Hell J Nucl Med*, 2009, 12(2):146-150.
- [4] Schott M, Hermen D, Broecker-Preuss M, et al. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease (GD): an international multicentre trial. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2009, 71(4): 566-573.
- [5] 许敏, 陆汉魁, 高云朝, 等. 促甲状腺素受体抗体的两种免疫检测方法对比研究. *标记免疫分析与临床*, 2010, 17(4): 257-259.
- [6] 朱利国, 浦洪波, 武红玉, 等. 促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体和促甲状腺激素受体抗体检测在甲状腺疾病中的应用价值. *标记免疫分析与临床*, 2010, 17(4): 241-243.
- [7] 兰玲, 施秉银. 促甲状腺素受体抗体检测技术的回顾与展望. *国外医学内分泌学分册*, 2005, 25(1): 45-47.
- [8] Cardia MS, Lima N, Knobel M, et al. Evaluation of a coated tube assay for antithyrotropin receptor antibodies in patients with Graves' disease and other thyroid disorder. *Thyroid*, 2004, 14(4): 295-300.

(收稿日期: 2011-10-06)

¹³¹I-邻碘马尿酸盐肾图检查在泌尿系疾病诊断中的临床分析

查金顺 商道辉 蒋艳

【摘要】 目的 探讨各种泌尿系疾病患者的¹³¹I-邻碘马尿酸盐肾图图形改变的特点。方法 回顾性分析 95 例泌尿外科疾病住院患者共 190 个肾图结果。将一侧或两侧肾或输尿管、膀胱、前列腺疾病归为病变组, 另侧肾或输尿管无异常归为正常组。分析异常肾图的发生率和各类异常肾图图形的临床特点。采用 SPSS.16 统计学软件进行病变组和正常组的异常时间-放射性曲线发生率的统计分析。**结果** 病变组异常肾图的发生率显著高于正常组($\chi^2=64.617, P<0.005$)。结石、轻度积水等梗阻性疾病多表现为持续上升型和高水平延长线型肾图, 严重积水或肾功能严重受损则表现为低水平延长线型或低水平递降直线型肾图; 不完全性或功能性梗阻多表现为排泄迟缓和阶梯下降型肾图; 肾占位病变和肾上腺疾病肾图多为正常; 肾实质病变多表现为低水平递降直线和低水平延长线型肾图。**结论** ¹³¹I-邻碘马尿酸盐肾图可灵敏地反映尿路梗阻程度, 并能反映分侧肾功能。因其图形缺乏特异性, 难以单纯地根据图形作出病因诊断, 但密切结合临床可发挥重要作用。

【关键词】 泌尿系疾病; 放射性同位素肾图术; 肾功能试验; 碘马尿酸

Clinical analysis of ¹³¹I-orthoiodohippurate renogram in diagnosis of urinary system diseases ZHA Jin-shun, SHANG Dao-hui, JIANG Yan. Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: ZHA Jin-shun, Email: zjs630805@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of the ¹³¹I-orthoiodohippurate renography in patients with a variety of urinary system disease. **Methods** Retrospectively analyzed 190 unilateral ¹³¹I-orthoiodohippurate renography in 95 cases with urologic system disease. Disease group included the cases

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.01.006

作者单位: 362000 泉州, 福建医科大学附属第二医院核医学科

(查金顺, 商道辉), 图书馆(蒋艳)

通信作者: 查金顺 (Email: zjs630805@126.com)