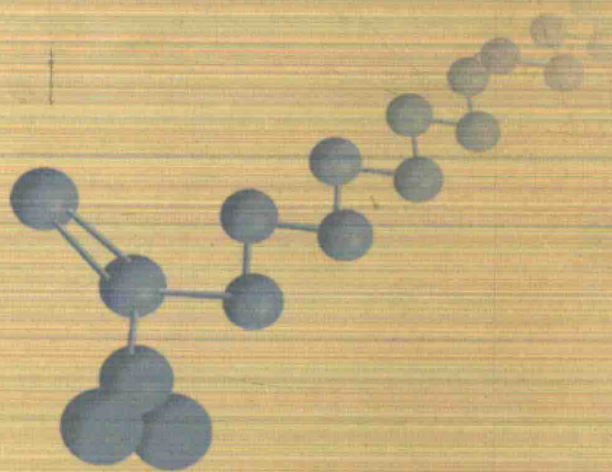
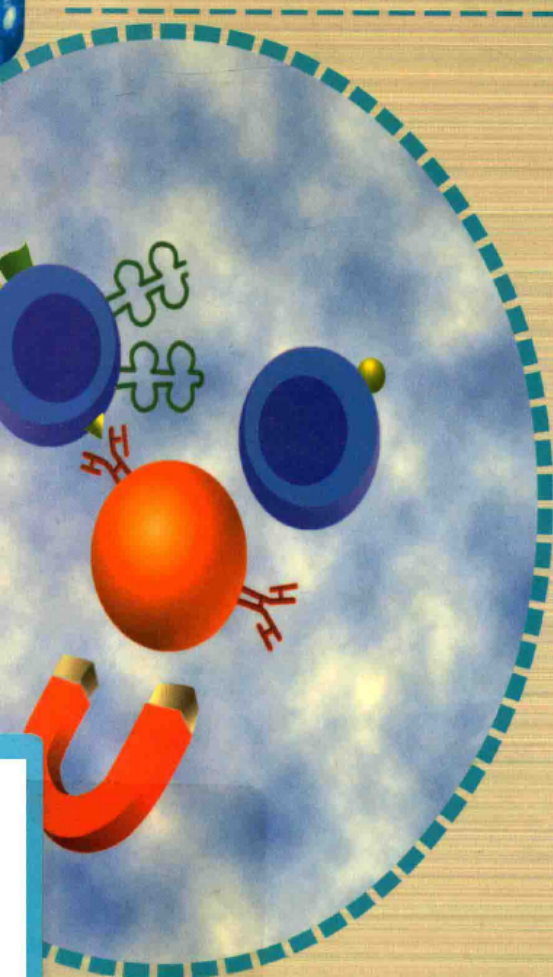


全国首届磁酶免检测技术 学术研讨会

论文汇编



卫生部医药卫生科技发展研究中心

2000年11月·北京

目 录

引进吸收 提高发展	薛志福 1
内分泌疾病实验诊断及技术进展	罗敏 3
磁酶免等检测血性激素技术在妇科内分泌领域的应用	林守清 14
磁分离酶联免疫测定技术在糖尿病领域的临床应用	冯婷等 15
磁分离酶联免疫测定技术在甲状腺激素测定中的应用价值	史大庆等 18
胰岛素和 C 肽释放试验在糖尿病中的临床应用	门兰祥等 22
SEROZYME 磁分离酶联免疫检测系统测定血清 C 肽、 胰岛素及其临床评价	魏正例等 24
应用磁分离酶联免疫法测定甲状腺功能及其临床应用	刘政军等 26
临床应用磁分离酶联免疫技术检测 T ₃ 、T ₄ 、TSH、 FT ₃ 、FT ₄ 的若干体会	岳理 28
SEROZYME 系统测定血清 FT ₃ 、FT ₄ 及其临床评价	冯根宝等 30
一种新的非放射性标记的超微量免疫化学分析技术——SEROZYME 系统 MAIA 测定血清 TSH 及其临床评价	冯根宝等 38
应用磁分离酶联免疫法评估甲状腺功能状态	黄群等 39
血清甲状腺激素 (T ₃ 、T ₄) 的磁酶联免疫测定法——方法 学探讨及临床应用	张小英等 39
甲亢患者血清甲功五项 (MAIA 法) 测定结果分析	胡志愿 42
磁分离酶联免疫法替代放免测定 T ₃ 、T ₄	林旭球 44
IV 型胶原及层粘连蛋白与甲状腺功能联合检测 的临床应用研究	蔡爱玲等 46
1000 例 TSH、T ₃ 、T ₄ 磁分离酶联免疫测定结果分析	林日文 49
血清甲状腺激素 (T ₃ 、T ₄) 磁酶联免疫测定——方法学探讨 及临床应用	杨军等 51
不同方法测定甲胎蛋白的结果比较	朱雷音 53
临床应用磁分离酶联免疫法测定血 hCG 的探讨	韩力力等 55
磁分离酶联免疫激素测定在妇科内分泌病中的应用价值	沈鸿敏等 58
磁分离酶联免疫激素定量分析系统检测生殖 内分泌六项激素	孙桂花等 63
疼痛性疾病患者血清性激素水平观察	李旭光等 67
妊娠极早期的性激素变化	宋时莉等 69

月经周期中卵泡期生殖激素水平与习惯性流产的关系·····	李建业等	71
磁分离酶联免疫法测定胎膜早破孕妇阴道液		
hCG 的临床应用·····	费安兴等	73
SEROZYME 动态检测 CA15-3 在乳腺癌诊断中的价值·····	魏魏等	75
中老年男性生殖激素和血脂水平的研究·····	李发贵等	78
生殖激素、锌检测在男性不育无精子症中的诊断作用·····	吴军等	82
血清生殖激素检测在男性不育无精子症诊断中的价值·····	黄桂芬	85
应用磁分离酶联免疫测定法 (MAIA) 研究男性垂体		
激素与性激素水平的改变及其临床意义·····	喻芳等	89
非放射性标记免疫法测定性激素水平·····	涂勇等	91
磁分离酶联免疫测定技术对 hCG 检测参数的探讨·····	赵立芬等	94
磁分离酶免激素在生殖内分泌中的应用·····	徐清华等	96
溢乳和高催乳素血症患者激素测定分析·····	曹金凤等	99
62 例不孕症妇女血清生殖激素测定·····	石玫	101
正常中孕妇女血清 AFP、F-E3、hCG 含量观察·····	丘芸	103
磁分离酶联免疫测定技术检测血清 hCG 含量·····	赵秋芬等	105
磁分离酶联免疫法测定血清催乳素及其临床意义·····	刘爱刚等	106
血 hCG 检测在免疫反应中的高浓度效应·····	曹红卫	108
磁分离酶联免疫技术检测 FSH、LH 和 hCG·····	章尧	110
内分泌激素测定在计划生育工作中的应用·····	马学刚等	114
磁分离酶联免疫测定技术中质控的探讨·····	吴行飞等	116
几种常用激素测定方法的评估·····	张汉奎等	119
磁分离酶联免疫分析的标准品、质控物及空白问题·····	嵇相高等	121
磁分离酶联免疫技术检测甲状腺激素的几点体会·····	李胜国	123
对激素检测中血样本贮存的一点认识·····	李胜国等	125
分配器针管嘴尖外径对微量定量加液的影响·····	李胜国等	127
SEROZYME 系统临床应用报告·····	辛火等	129
磁酶免技术在妇科病中的诊断作用·····	周晓萍	130
磁分离酶联免疫测定技术简介·····	陈宏础	131
磁分离酶联免疫定量检测技术在中国的现状与发展·····		132

引进吸收 提高发展

薛志福

(卫生部医药卫生科技发展研究中心 北京 100034)

在改革开放的大潮中,我国的医疗卫生行业发生了翻天覆地的巨大变化,改革开放使我们与世界紧紧地联系在一起,各种先进技术和先进设备的引进和使用成为我国医疗卫生行业的一道亮丽的风景线。不过,在这道美丽风景线的背后,有一些问题却非常值得我们研究和探讨。

一方面是我们引进的许多技术和设备堪称世界一流。比如,近10年来,我国陆续引进的基因重组及细胞融合技术相关的一些诊疗技术、聚合酶链反应技术、X射线计算机断层摄影(CT)技术、正电子发射型计算机断层(PET)技术和单光子发射型计算机断层摄影(SPET)技术、核磁共振成像(MRI)技术、介入性诊疗技术等医学先进技术与设备。而另一方面却是我国目前的医疗普及状况以及整体人民生活水平与发达国家相比还有较大的差距。如何利用这些高新技术与我国目前的医疗状况和水平有机的结合起来,真正做到“洋为中用”呢?这是我们每一个医学工作者都应该充分重视的问题。

在现阶段,“洋为中用”的最好办法莫过于遵循“引进吸收,提高发展”的原则。近几年来,磁分离酶联免疫检测技术在我国医学领域的引进和发展过程,就是遵循这一原则的最好例证之一。

在内分泌、妇产、遗传、优生、计划生育、不孕不育、肿瘤等临床检验及医学诊断领域中,对人体内所含的各类微量激素进行定量检测是一项非常重要的工作。激素为内分泌腺所分泌的数以百计的生物活性物质,普遍存于生物体内,它在人体血液中的含量极微,一般均以每百毫升血中微克(10^{-6} 克)计,有的以毫微克(10^{-9} 克)计,甚至有的以微微克(10^{-12} 克)计。常见的激素测定方法有:生物测定法、化学测定法、免疫学测定法等。

在我国众多的医院中,目前在激素测定方面,有三种方法最为引人注目,一种是放射免疫测定法(RIA),第二种是磁分离酶联免疫测定法(MAIA),第三种是发光免疫测定法(CLIA)。

RIA是在1960年由美国的Yalow和Berson等人首先创立的,他们开创了医学检测史上微量测定方法学的新纪元。RIA从70年代开始逐渐进入我国的临床检验领域。虽然到目前为止,RIA仍然存在着放射性辐射和标记物放射衰变的问题,但它作为一种先入为主的免疫测定法,30年来,在我国医学检验领域的确发展得非常广泛。

MAIA是80年代中期由瑞士Serono(史朗诺)诊断中心发明的一种非同位素免疫检测的先进技术(美国专利号4659678),亦称为磁性抗体免疫技术。这种技术是与免疫酶系统(磁性颗粒)结合,使用两种高亲和力单克隆抗体的一种测定法,它使双抗体夹心酶联免疫技术在对游离型标记抗体和抗原即抗体复合物分离中完全快速地分离。它具有高敏感性、高特异性、高稳定性、无污染、无毒性、试剂储存寿命长、线性测量范围宽、检测迅速等突出优点,在微量测定方面与定型的RIA达同样水平。

CLIA是60年代中期Oleniacz等人提出,后来由Halman和Velan等人将荧光标记在抗原或抗体上,再利用抗原抗体的反应进行检测而得以实现的。所谓发光免疫测定法,就是把在化学反应中形成的中间产物或终末产物的能量转移给发光物质,使其跃迁到激发态,而处于激发态

的物质不稳定,返回基态时将伴随着光子的产生。发光免疫分析法的测定原理,就是通过测量抗原抗体被激发后的光强度来获得测量结果的。CLIA 与 MAIA 具有同样的优点,但目前 CLIA 检测系统的仪器和试剂的市场价格恐怕会令我国的众多医院尤其是中小型医院难以接受,使得这种方法在我国的推广受到局限。

MAIA 检测系统的仪器和试剂在国外的价格基本上是与 CLIA 相接近的,如果原样照搬地引进,势必也会遇到 CLIA 在中国所遇到的问题。但中国市场之大,是全世界独一无二的,从长远发展的眼光出发,在加拿大 Biochem Immunosystems 公司的大力支持下,外方的中国总代理公司(北京倍爱康生物技术有限公司)在 MAIA 方法引进过程中,结合我国实际国情,作出了如下一些举措:

- (1) 原样引进,在国内选点试用,以获得临床使用中的专业评价;
- (2) 在外方支持下,测定中国的参考正常值,为 MAIA 在中国市场的推广建立基础;
- (3) 在对引进的 MAIA 系统进行科学研究的同时,建立起了一支专业技术队伍,研究与开发并进;
- (4) 为使 MAIA 系统的价格能够被中国的广大用户所接受,在发明减量测定国家专利的同时,还配合减量测定开发出了“磁分离酶联免疫测试仪(B-I 型)”,此成果获部级科技奖;
- (5) 根据市场的发展和需求,结合目前我国计算机蓬勃发展和广泛应用的趋势,开发了“智能型磁分离酶联免疫测试仪”。使该测试仪具有一定智能化的检测控制和数据管理能力,提高了它的先进性和实用性;
- (6) MAIA 诊断试剂生产线的引进工作已基本就序;
- (7) 目前 MAIA 在中国已占有了一定的市场份额,前景可观。

从上述内容可以看出,MAIA 方法在中国所走过的道路就是以市场为导向、以技术为根本,切实吸收,意在发展。归纳起来,正好就是“引进,吸收,提高,发展”的过程。MAIA 在我国已经踏上了成功之路。

我们希望有更多更新的技术能够洋为中用,也希望各种新技术在我国健康发展,使我国的医学科学水平尽快得以提高。随着中国加入 WTO 的到来,中国与全世界的交融将变得更加广泛、更加深刻,“引进吸收、提高发展”将对我们具有深远的指导意义。

内分泌疾病实验诊断及技术进展

罗 敏 教授

(上海第二医科大学附属瑞金医院 上海市内分泌研究所 上海 200025)

概 述

近年来,随着细胞、分子生物学、分子免疫学等学科的新概念、新理论、新技术的渗透、影响和应用,内分泌系统的研究不论在广度和深度上都有了崭新的开拓和进展。目前至少已发现 60 多种新激素,原先按其分子结构,分为:①多肽类;②类固醇类;③氨基酸衍生物类。而目前按其生物化学属性和作用分子机制可分为脂溶性和非脂溶性(或水溶性)两大类。此外,内分泌疾病的实验诊断主要依靠激素及其受体测定,以及采用各种动态(兴奋或抑制)试验,来协助评估各内分泌轴的功能状态。近年来,由于广泛应用了单抗或基因工程制备抗体,固相化抗体,非核素标记,酶联发光,免疫-PCR 等新技术,使激素测定方法不断更新换代,其灵敏度、准确性、特异性都不断提高。如免疫放射测定(Immunoassay, IRMA)和免疫-PCR 法,其灵敏度已达到可测出一至数个分子的激素水平。另外一系列的特异性自身抗体如谷氨酸脱氢酶抗体(GADAb), TSH 受体抗体(TRAAb), 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)等的测定极大地有助于自身免疫性疾病,如 1 型糖尿病, Graves 甲状腺功能亢进症, 桥本甲状腺炎等的预防、诊断、疗效观察及预后判断等。影像学检查也常用于内分泌疾病的诊断,近年,也有了很大的发展。B 型超声, X 线计算机断层扫描(CT), X 线计算机断层定量扫描(QCT), 单光子正电子 X 线计算机断层扫描(SPECT), 核磁共振(MRI)等的广泛应用,也大大地提高了内分泌疾病的诊断(尤其是定位诊断)的水平。

实验诊断及技术进展

一、垂体前叶疾病

垂体前叶疾病主要包括两大类,一是多种病因引起的垂体前叶功能减退症;二是垂体肿瘤。后者又按肿瘤的性质,细胞组成,分泌的激素种类引起的疾病分为垂体泌乳素瘤(又称溢乳-闭经综合征),垂体生长素瘤(巨人症,肢端肥大症),垂体 ACTH 分泌细胞瘤(库欣病)和垂体促甲状腺激素分泌细胞瘤(垂体性甲状腺功能亢进)等。

垂体前叶疾病的诊断不仅要依据临床表现和体征,而且实验室检查尤为重要。包括垂体前叶激素的测定,各种评估下丘脑-垂体前叶功能的兴奋或抑制试验和蝶鞍的影像学检查。

垂体前叶功能减退症:垂体前叶功能减退症是由多种原因如垂体肿瘤,缺血性坏死、感染、创伤、自身免疫等所引起的一种或多种垂体前叶激素缺乏的综合征。本征较常见,临床表现多种多样。按病情轻重依次表现为性腺,甲状腺及肾上腺皮质功能减退,成人型旧称西蒙-席汉(simmonds-sheehan)氏综合征,儿童期发病即为垂体性矮小症(生长激素缺陷性侏儒)。

垂体瘤:约占颅内肿瘤的 10%,按其组成的主要细胞和过多分泌激素种类命名,如催乳素瘤(又称溢乳-闭经综合征)、生长激素瘤(巨人症和肢端肥大症)、促肾上腺皮质激素瘤(垂体性皮质醇增多症或 Cushing's 病)、促甲状腺激素瘤(垂体性甲状腺功能亢进症)、促性腺激素

瘤（主要为 FSH 腺瘤）及混合瘤和无功能垂体瘤（如颅咽管瘤）。垂体瘤约 90% 为良性腺瘤，少数为增生，极少数为癌。多数为单个，呈球形或卵圆形，表面光滑，包膜完整。按瘤体大小，若直径 < 10mm 称为微腺瘤，> 10mm 称垂体瘤。

催乳素瘤：最常见的有功能的垂体前叶瘤。以乳溢、闭经和不育为特征性表现。诊断主要依靠血清 PRL 测定，垂体微腺瘤主要依靠 CT 和 MRI 检查。

巨人症和肢端肥大症：主要由于垂体生长激素细胞腺瘤或增生分泌过多的 GH。青春期前发病则为巨人症，青春期后发病则为肢端肥大症，引起软组织，骨骼及内脏的增生肥大，出现特征性面容，如头皮粗厚、额纹增多、口唇增厚、耳鼻舌大而厚、下颌、眼眶、颧弓前突、牙齿稀疏、容貌变丑，指、趾粗而短，手、足背厚而宽，脊椎骨增宽，伴骨质疏松，可伴血压增高，心、肝、脾增大，血清 GH、SM 水平明显升高，糖耐量减低或血糖升高。诊断主要依靠典型临床表现，体征、血清 GH、SM 测定，头颅与肢端骨骼 CT 和磁共振检查等。

(一) 检验项目

(1) 血清生长激素(GH)测定：血清 GH 浓度，常采用放射免疫测定(radioimmunoassay, RIA)。因垂体 GH 分泌呈与睡眠相关的脉冲式释放，且正常值范围较大，可从测不出至 10ug/L。并受摄食、低血糖、应激等因素的影响，故其主要临床意义在于肢端肥大症时的超高值，但常需多次测定或加用抑制试验。若基础值 > 10ug/L，且不受高血糖（口服葡萄糖 100g）抑制或兴奋试验示明显增高，有助于诊断。如怀疑 GH 缺乏症，应加用 GH 兴奋试验。

尿 24 小时 GH 分泌总量测定：仅 1% 以下的血中 GH 经尿排出，故尿 GH 测定需采用高灵敏度的免放法(immunoradiometricassay, IRMA)，它对 GH 过多或过少症有一定的诊断意义，但需考虑肾功能的影响。

(2) 血清生长介素：因血清生长介素 C(SM-C 或 IGF-1)水平基本上与 GH 日平均水平相一致，而且血浓度相对较稳定，故测定 IGF-1 可反映 GH 分泌的总体平均水平。对肢端肥大症的筛选、诊断、疗效考核尤为有用。

(3) 催乳素：催乳素(PRL)也是以昼夜节律性脉冲式分泌的，凌晨醒前分泌水平最高，下午较低，其水平也因应激、心理紧张、吮吸乳头、性交及服用雌激素等而升高，妊娠期 PRL 水平也增高，可达 200~500ug/L，但随机、多次测定其浓度，若显著升高仍具有一定的临床诊断价值。其正常参考值为 0.227~1.228nmol/L(5~27ug/L)，若其测定值 > 200ug/L，几乎可确诊有垂体 PRL 瘤，其值介于 100~200ug/L 者，应高度怀疑催乳素瘤，应结合垂体影像学检查。其值 < 100ug/L 的升高者可能是其他原因所致高 PRL 血症。

(4) 促甲状腺激素：第一代血清促甲状腺激素(TSH)测定采用 RIA 法，因其灵敏度较低，不能区分正常人低值与原发性甲状腺性甲状腺功能亢进患者，主要用于原发性甲状腺功能减退症的诊断。近年，采用第二、三代测定法，如 IRMA 和各种酶标等非核素标记，双位点，固相的高灵敏度测定法，其灵敏度可达 0.01~0.02mU/L，甚至更高，足以区分正常低值和因外周甲状腺激素水平过高对垂体 TSH 分泌反馈抑制所致的超低值，所以在大多数情况下，可基本取代 TRH 兴奋试验和甲状腺激素抑制试验，以评估垂体 TSH 储备和分泌功能是否正常。测定血清 TSH 的 RIA 法其正常值范围为 1.0~20 mu/L，而超敏 TSH (sensitive TSH, s-TSH) IRMA 法的

正常范围为 0.3~5 mu/L。甲状腺原发性甲状腺功能亢进其值常<0.1 mu/L。原发性甲状腺功能减退常>5 mu/L。

(5) 促卵泡刺激素和促黄体生成素:垂体促卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)也是以周期性脉冲式释放的,常采用 RIA 和酶免法(EIA 或 ELISA)测定。

(6) 促肾上腺皮质激素:血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)RIA 测定法常用于皮质醇增多症的病因诊断,因 ACTH 呈脉冲式释放并具昼夜节律性,因此通常需测定 2 次,即上午 8 时和下午 4 时。

(二)临床应用

(1) 垂体瘤的实验室诊断:垂体病的诊断应包括三个部分:①确定垂体是否存在肿瘤?这主要依赖有关垂体激素测定,如 PRL、GH、ACTH 等和垂体影像学检查,尤以后者为主。但蝶鞍增大者常需排除空泡蝶鞍症;②明确垂体瘤的类型和性质,这主要依赖有关垂体激素测定及手术病理切片的相关激素抗体的免疫组化鉴定;③了解垂体功能及其周围组织受累情况,这依赖于有关垂体激素及其相关靶激素水平测定,有时还要结合有关激素的代谢指标综合分析。

(2) 下丘脑-垂体-生长激素(催乳素)生长介素轴的功能检验:正如前述,随机、单次测定血 GH,通常意义不大,应测定 24 小时尿 GH 总量或加用 GH 兴奋试验(疑及 GH 缺乏症)或糖抑制试验(疑及 GH 过多症),也可测定 SMC(IGF-1)。血清 PRL 值也受多种因素的影响,因此应强调多次(3~4 次)随机测定,必要时要结合乳房、促性腺激素(FSH、LH)和性激素(E₂、P、T 等)及垂体影像学检查综合考虑。若疑及下丘脑疾患所致垂体功能障碍则应采用相应的下丘脑释放激素如 TRH、CRH、GHRH 兴奋试验;若经刺激后,垂体相应激素水平呈延迟性反应则提示为下丘脑原发性疾患所致。

(3) 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能检验:下丘脑通过释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)兴奋和刺激垂体 ACTH 分泌细胞合成和分泌 ACTH,因此 CRH 测定可反映下丘脑对垂体 ACTH 调控作用,而注射 CRH 的兴奋试验又可观察垂体对 CRH 的反应性如何,以及 ACTH 的贮备情况,有利于下丘脑性还是垂体性库欣病的鉴别诊断,前者表现为反应延迟,后者表现为反应低下或缺如。

(4) 下丘脑-垂体-甲状腺轴功能检验:下丘脑通过释放促甲状腺激素释放激素(thyroid stimulating hormone releasing hormone, TRH)调控 TSH 释放和分泌,因此 TRH 兴奋试验也是检验垂体 TSH 分泌功能是否正常的动态试验,有助于甲状腺原发性甲状腺功能亢进的诊断,但因其操作较繁,在大多数情况下,已由超敏 TSH 测定所替代。

(5) 下丘脑-垂体-性腺轴功能检验:垂体 FSH、LH 的分泌不仅受到外周性激素的正负反馈调节,也受到来自下丘脑的垂体性腺激素释放激素(GnRH 或 LHRH)的调控。LHRH 兴奋试验也可有助于下丘脑性还是垂体性性腺功能减退的鉴别诊断,下丘脑性呈延迟反应而垂体性则反应低下或缺如。

总之,每一下丘脑-垂体靶腺的功能状况,必须经系统全面地测定各级激素的水平以及对其释放或抑制激素以及其靶激素的反馈反应性(即各种兴奋和抑制性动态试验)来进行综合分析,确定诊断。

二、垂体后叶疾病

抗利尿激素和催产素

中枢性尿崩症简称尿崩症

因下丘脑肿瘤(颅咽管瘤、松果体瘤、第三脑室肿瘤及转移性肿瘤等)、垂体切除、颅脑损伤、感染及自身免疫性破坏等病因引起 ADH 分泌和释放不足,致患者出现口渴、多饮、多尿及低比重尿为特征的临床综合征,称为尿崩症,以青壮年为多见。患者出现大量低渗尿,脱水,血液呈高渗状态,血浆渗透压可 $>287\text{mmol/L}$ (287mosm/L)以上。24h 尿量可达 $5\sim 10\text{L}$,尿比重常在 $1.001\sim 1.005$,尿渗透压仅为 $50\sim 200\text{mmol/L}$ ($50\sim 200\text{mosm/L}$)。由于患者的 ADH 不会因血浆渗透压的升高而分泌增加,因此高渗盐水试验或禁水试验仍显示为低渗性多尿,当静脉注射 ADH 后,尿量开始减少,比重上升。血浆 ADH 放射免疫测定的正常参考值为 $1\sim 5\mu\text{U/ml}$,尿为 $10\sim 60\mu\text{U/L}$ 。尿崩症患者低于正常。

(一) 检验项目:

血浆 ADH 测定(放射免疫法):正常人血浆 ADH 值(随意饮水时)约为 $2.3\sim 7.4\text{pmol/L}$,而在禁水后可明显升高,不增高者,支持为尿崩症患者。

三、肾上腺皮质疾病

皮质醇增多症(又称库欣综合征):皮质醇增多症,又称库欣综合征(Cushing syndrome)。由于垂体分泌过多的 ACTH 或肾上腺皮质腺瘤,癌肿或增生分泌过多的糖皮质激素导致本症。患者可出现满月脸,向心性肥胖,多血质,紫纹,高血压,糖耐量降低,骨质疏松及色素沉着等。女性可因糖皮质激素的雄激素作用而出现多毛、痤疮等男性化表现和月经紊乱,闭经等症状。

原发性醛固酮增多症:由于肾上腺皮质腺瘤或增生而自主性地分泌过多的醛固酮,导致水潴留,血容量增加,肾素血管紧张素系统受抑制,出现高血容量低肾素型高血压,伴血钾降低,肌无力,夜尿多等临床表现。血液生化改变的主要特征为高钠、低钾,严重时可能出现低血钾性碱中毒。

(一) 检验项目

(1) 血浆总皮质醇(cortisol)的(RIA 法)测定:在原发性或继发性肾上腺皮质功能减退症中,清晨(8 时)的皮质醇水平是降低的,而在先天性肾上腺皮质增生症中根据酶缺乏的种类不同可降低也可正常。在大多数 Cushing's 综合征患者中,清晨(8 时)皮质醇可在正常范围或轻度升高,在睡后 1 小时却几乎总是升高,常与早晨水平相仿,失去正常的昼夜节律。但许多因素可影响血浆总皮质醇的测定值,如各种应激。

(2) 24 小时尿 17-羟皮质类固醇的(RIA 法)测定:尿 17-羟皮质类固醇(17-Hydroxycorticosteroids, 17-OHCS)经肝脏降解灭活后,大部分以四氢化合物葡萄糖醛酸酯的形式,从尿排出,统称 17-OHCS,每日从尿中排出的总量约为皮质醇分泌的 $30\%\sim 40\%$ 。尿 17-OHCS 在所有类型的库欣综合征中均增高。

(3) 24 小时尿 17-酮类固醇(RIA)测定:尿中 17-酮类固醇(17-Ketosteroids, 17-KS)为雄性激素代谢产物的总和,包括雄酮,脱氢表雄酮,雌烯二醇及雄烯二酮等。

(4) 24 小时尿游离皮质醇的(RIA 法)测定:血循环中皮质醇约 90%是与皮质醇结合球蛋白

(CBG)相结合的形式存在的,仅5%~10%以游离皮质醇形式自尿中排出。测定尿中24小时游离皮质醇总量可较稳定地反映肾上腺皮质激素总的分泌量,当皮质醇增多症时,其值升高。

(5) 血浆醛固酮(aldosterone,ALDO)的(RIA法)测定:血浆醛固酮(Aldosterone,ALDO)分泌也呈昼夜节律变化,清晨醒后最高,刚睡后最低,如同皮质醇,ALDO与ACTH分泌有关。

(6) 24小时尿醛固酮(RIA法)测定:在原发性肾上腺皮质功能减退症中,24小时尿ALDO降低或测不出,在继发性肾上腺皮质功能减退症(ACTH缺乏性)中,常为正常;在慢性全垂体功能减退症中可能降低,在库欣综合征中,通常为正常或者轻度降低。

(二)临床应用

(1) 肾上腺皮质功能的实验室检查的临床意义和地位:肾上腺皮质疾病的临床表现和体征往往是非特异性的和不典型的,常需要依赖有关激素及其代谢产物的测定及各种动态试验才能做出正确的诊断,而且大多数生化指标的实验结果受到病程、机体状态,药物等影响而有所改变,因此往往需要根据病例特点,反复多次或各种动态试验综合分析,始能作出去伪存真的正确诊断。

(2) 库欣综合征的病因和鉴别诊断:一旦依据肾上腺皮质功能检查确定患者存在皮质醇增多症或肾上腺皮质功能亢进症时,为确定治疗方案,必需明确病因,即原发于肾上腺皮质腺瘤增生还是继发于垂体前叶ACTH分泌瘤或下丘脑(CRH分泌过多)障碍。因此,一些下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能的动态试验,在肾上腺皮质疾病的病因诊断方面具有十分重要的意义。

四、肾上腺髓质疾病

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)可发生于肾上腺髓质,交感神经节和体内其他部位的嗜铬细胞组织。主要症状是肿瘤分泌的大量儿茶酚胺引起阵发性或持续性高血压及代谢紊乱。

(一)检验项目

(1) 24小时尿儿茶酚胺测定:嗜铬细胞瘤的诊断依赖于证实尿中儿茶酚胺或其代谢产物排泄增加,尿中儿茶酚胺包括肾上腺素、去甲肾上腺素和少量的多巴胺,也可分别测定尿去甲肾上腺素和肾上腺素排泄量。

(2) 尿3-甲氧基-4-羟基扁桃酸(香草基杏仁酸,VMA)测定:VMA系肾上腺素和去甲肾上腺素的代谢产物。

(二)临床应用

(1) 嗜铬细胞瘤的诊断:具有典型阵发性高血压和伴有血、尿儿茶酚胺增高者,诊断并不困难,但对不典型和阵发性尤其是发作间隔期长者,往往因观察不到患者发病时临床表现和缺乏实验室生化改变的证据而使诊断极为困难,就要叮嘱患者尽可能在下次发作时采取血、尿样品,尽快送有关医院或实验室作检查,以明确诊断。目前嗜铬细胞瘤的诊断依据主要为:
①证实血和尿儿茶酚胺或其代谢产物的浓度明显升高;②应用B型超声、CT、MRI或¹³¹I间位碘苯甲基胍(¹³¹I-MIBG)等影象技术证实肾上腺髓质内或外,存在分泌儿茶酚胺的肿瘤;
③在发作间隙期,若血、尿儿茶酚胺及其代谢产物水平不高,则必要时要采用药物激发或阻滞实验。

五、甲状腺疾病

甲状腺是人体重要的内分泌腺，它主要合成和分泌甲状腺素(T_4)和三碘甲腺原氨酸(T_3)两种甲状腺激素，其主要的生理作用是促进物质与能量代谢以及生长、发育过程，多种原因如肿瘤，炎症，自身免疫性反应等均可导致甲状腺功能的障碍而致病，常见的甲状腺疾病有甲状腺功能亢进症（简称甲亢），甲状腺功能减退症（简称甲减），各种类型的甲状腺炎和甲状腺结节或肿瘤等。甲状腺疾病的正确和完整的诊断，往往要依赖于实验室甲状腺功能直接和间接评估，有时甚至起决定性作用。有关的实验室检查包括甲状腺激素及其代谢产物，结合蛋白，受体的测定，下丘脑-垂体-甲状腺轴的调控状态的评估，甲状腺和垂体的影像学及病理检查等。

毒性弥漫性甲状腺肿性甲状腺功能亢进(Graves disease)

毒性弥漫性甲状腺肿又称格雷夫斯病(Graves disease)。研究表明，该病是一种器官特异性自身免疫疾病。

甲状腺功能亢进患者的代谢紊乱：甲状腺激素具有广泛的生物学效应。甲亢患者血循环中甲状腺激素过多促进能量代谢，使耗氧量及基础代谢率(BMR)均增高，产热增多，出现畏热、多汗，促进大量的蛋白质趋向分解代谢，蛋白质呈负平衡，并动员脂肪，加速脂代谢，胆固醇下降，皮下脂肪消失；血糖升高，糖耐量降低甚或出现糖尿；还促进利尿、排钾与排镁增加、血钾降低，使患者易发生低血钾性周期性麻痹和低镁血症；钙与磷转运加速可使血钙降低，常伴高尿磷和高尿钙，发生骨质脱钙而患骨质疏松症；甲状腺激素过多又可兴奋交感神经系统，使儿茶酚胺作用增强，患者可出现心动过速、心搏出量增加、心率失常及脉压增大等症状。

甲状腺功能减退症：该症是由于炎症、肿瘤、自身免疫性反应等原因引起甲状腺激素合成，分泌减少或生物效应不佳所致。

实验室检查：血清甲状腺激素水平明显降低，尤为总 T_4 和 FT_4 ，FSH 水平升高，若因自身免疫性甲状腺病(AITD)所致者，有针对甲状腺自身抗体，如甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺微粒体抗体(TmAb)，又称为甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺受体抑制性抗体(TBAb)水平升高，血脂升高，血糖下降或口服糖耐量试验(OGTT)异常等。其治疗较为简单和有效，补充甲状腺激素 T_4 或 T_3 ，以 $L-T_4$ 为首选，其次为甲状腺片，但应及早应用为好，尤对先天性或婴幼儿甲减；老年伴心血管疾病，精神症状患者应以小剂量开始，缓慢递增或补充。

甲状腺炎：甲状腺炎(thyroiditis)为临床常见的内分泌疾病，随着实验监测和临床诊断水平的提高，其发病率似有逐年增加的趋势。根据其病因，病程特点，一般分为急性，亚急性和慢性三类。以慢性自身免疫性甲状腺炎或称桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)为最常见。

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis,简称亚甲炎)：病因未明确，可能因病毒感染或病毒感染后变态反应所引起。临床表现：常在急性病毒（如柯萨奇、腺、腮腺病毒）感染后 2~3 周起病。颈部甲状腺部位疼痛，可放射到下颌、颈部或枕部，吞咽动作可加剧疼痛。甲状腺可呈局部肿大，触、压痛，疼痛部位可改变。

甲状腺激素抵抗综合征：又称 Refetoff 综合征。其基本特征是高甲状腺激素血症，伴 TSH 不适当地升高或正常。根据组织对甲状腺激素抵抗程度不同，大致可分为三种：①全身型(GRTH)；②垂体选择型(PRTH)；③外周组织型(PTRTH)，临床可呈甲亢、甲减、或甲状腺功能正常。大多数 GRTH 患者属常染色体显性遗传，少数属于常染色体隐性遗传。推测其发病原因可能是受

体方面的缺陷。

(一)检验项目

(1) 血清甲状腺激素测定:血清甲状腺激素浓度测定, 结合血清 TSH 值和临床资料, 对甲状腺功能状态的诊断准确率可达 90%以上, 因此, 血清甲状腺激素浓度测定是临床评估甲状腺状态的第一线生化指标。直接测定血清总 T₄、总 T₃、游离 T₄、游离 T₃, 反 T₃ (γ-T₃) 的 RIA 法和各种非核素标记免疫测定法, 如酶免法(EIA)、酶标固相吸附法(ELISA)等已广泛应用于临床。

〈1〉 血清总 T₄ 免疫测定:直接用 RIA 法或 ELISA 法测定血清总 T₄ 浓度, 常用作诊断和筛选甲减、甲亢的首要指标。

〈2〉 血清总 T₃ 免疫测定:血清总 T₃ 测定对甲亢的诊断和病程随访较总 T₄ 尤具价值。在甲减替代治疗时, 测定总 T₃ 水平可及时避免治疗过头。

〈3〉 血清γ-T₃ 的 RIA 法测定:血清γ-T₃ 不如总 T₄、总 T₃ 那样广泛地应用于甲状腺功能评估。在甲亢时, γ-T₃ 升高; 甲减时, γ-T₃ 降低。

〈4〉 血清 FT₄、FT₃ 免疫测定:正因为在血循环中, 绝大多数的甲状腺激素(T₄ 和 T₃) 是与其血浆结合蛋白(主要为甲状腺素结合球蛋白)结合而存在的, 而甲状腺激素的生物学功能主要取决于游离激素水平, 因此, 只有测定游离激素浓度, 才能确切反映甲状腺功能状况, 尤其在妊娠, 雌激素治疗, 家族性 TBG 增多或缺乏症等 TBG 浓度发生较大改变的情况下, 更为重要。为此, 目前有人提出联合进行 FT₃、FT₄ 和超敏 TSH 测定作为甲状腺功能评估的首选方案和第一线指标

FT4	FT3	s-TSH	拟诊
↑	↑	↓	甲亢
N	↑	↓	T3 型甲亢
↑	↑	↑	垂体分泌 TSH 瘤性甲亢
N	N	↓	亚临床甲亢
↓	↓	↑	甲减
N	N	↑	亚临床甲减

(2) 抗甲状腺自身抗体测定

自身免疫性甲状腺病(Autoimmune thyroid diseases,AITD)一般包括 Graves 病、桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis 或 Hashimoto diseases)和原发性甲状腺功能减退。在这些疾病中, 外周血循环中可存在一种或数种针对甲状腺的自身抗体, 检测这些自身抗体对 AITD 的诊断、预后判断均有一定的意义。

〈1〉 针对甲状腺组织的自身抗体:目前, 至少发现有四种抗甲状腺组织抗原的自身抗体, 如抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗甲状腺微粒抗体(TMAb, 业已证明, 甲状腺过氧化物酶 TPO 是此微粒体抗原的主要成分, 故又称 TPOAb), 这些自身抗体都是器官特异性的, 由于 TgAb、TMAb(或 TPOAb)在血清中易被测出, 故已在临床上广泛应用; 早先多采用琼脂扩散沉淀法、

致敏红血球凝集法及免疫组织荧光法等方法测定这两类抗体；目前已有放射免疫法试剂盒问世，使血清抗体测定更为简单、快速。在这两类抗体测定中，TMAb 指标更为有用，因其在 AITD 中阳性率较高，且滴度也较高，特别是年龄 <20 岁的患者；在 20 岁以下的桥本甲状腺炎患者中，TgAb 阳性率仅 50%，滴度通常也较低，而 TMAb 常为阳性。在成人桥本甲状腺炎中，TMAb 几乎都是阳性，而 TgAb 阳性率仅 85%，在 Graves 病患者中，TMAb 的阳性率为 80%，而 TgAb 仅 30%，在原发性甲减患者中，两类抗体阳性率均较低，约有 10% 的正常人血清含一种或两种抗体，但通常滴度较低。随年龄增长而抗体阳性率也增高，尤其是女性。抗体滴度与甲状腺内存在的淋巴细胞浸润灶的位点数相关。正常人群中阳性抗体可能提示慢性甲状腺炎的存在。高滴度的 TgAb 和 TMAb 是慢性甲状腺炎的指征，结合临床可作出桥本甲状腺炎的诊断，暂时性出现中等滴度的抗体可见于亚急性甲状腺炎，同时还有助于证实无甲亢的凸眼是由于 Graves 病而不是眶内或颅内病变所致。

〈2〉 Graves 病血清中有关自身抗体测定：根据 TRAb 对甲状腺细胞的不同作用，又可分为兴奋性抗体(TSAb)、抑制性抗体或 TSH 受体阻断抗体(TBAb)，后者也可与 TSH 受体结合，但不活化受体，而阻碍 TSH 与其受体的结合，使甲状腺功能降低。在 Graves 病中采用放射受体法测定的 TRAb(TBII)，大多与采用细胞培养，观察 cAMP 增加作为指标测定的 TSAb 相一致，否则提示可能存在 TBAb。TSAb 或 TBII 测定不仅可作为 Graves 病甲亢诊断的一个重要依据，而且可作为经抗甲状腺药物治疗后，甲状腺功能已恢复正常的患者停药后是否会复发的一个判断指标。最近文献表明，TSAb 仍为阳性的在停药后的复发率可在 90% 以上。TRAb 测定对甲状腺功能正常的 Graves 突眼也具有诊断价值，尤其是单纯性突眼、血清 TSH 又正常者。若怀孕的 Graves 病患者有高滴度的 TRAb，提示其胎儿出生后，可能患有先天性甲状腺毒症。

甲状腺结节诊断的方法学进展：近年来临床已广泛开展甲状腺 B 超检查，彩色多普勒血流显象检查，结节细针穿刺活检或超声引导下的细针穿刺活检和核仁镀银法检查等联合应用，使甲状腺结节的检出率显著增高，但其病理性质的判断仍比较困难，目前只能根据临床表现，免疫指标，结节特征，病理检查等综合分析。

六、甲状旁腺疾病

甲状旁腺主要分泌具调节钙磷和骨代谢的甲状旁腺激素，由于肿瘤、创伤（手术等）、炎症、结核及自身免疫性反应等原因引起甲状旁腺激素合成和分泌过多或不足，则可导致甲状旁腺功能亢进症或甲状旁腺功能减退症。

原发性甲状旁腺功能亢进症(Hyperparathyroidism)主要由于甲状旁腺腺瘤(约 83%)，增生(约 15%)或腺瘤(约 2%)合成和分泌过多的 PTH 所致，破骨细胞活性增加，骨吸收增强，使骨中钙，磷释放至血中，并肾脏 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成增加又促进了肠中钙的吸收，肾排磷增加，导致高钙、低磷血症，高钙尿，临床表现为神经肌肉应激性下降，肌肉软弱无力，尤以近端下肢肌肉明显，胃肠功能减退，导致纳差、便秘，重者有恶心、呕吐和消化性溃疡，并出现抑郁，失眠等精神症状。

本症最具特征性指标的是血清 PTH 水平升高，其水平与血钙浓度，肿瘤大小和病情严重程度相一致。诊断明确，术前需作进一步影像学检查如 B 超，CT，目的是作甲状旁腺腺瘤或增

生的定位。

甲状旁腺功能减退症:甲状旁腺功能减退症,简称甲旁减。由于颈部手术损伤或切除甲状旁腺,甲状旁腺自身免疫性破坏低血镁等原因使甲状旁腺激素合成和分泌减少而导致,低钙血、低磷血症,神经肌肉兴奋性增高。

实验室检查:血钙降低,血磷升高,血清PTH水平明显降低。

(一)检验项目

(1) 血钙、磷测定:甲状旁腺疾病均应测定血钙、磷水平,血钙正常范围为8~11mg/dl,一般测定的是总钙(包括离子钙和蛋白结合钙)。

(2) 尿钙、磷测定:24小时尿钙、磷测定对甲状旁腺功能的判断极为有用,如高血钙伴尿钙>6mmol/24h,即支持甲旁亢诊断。

(3) 血碱性磷酸酶测定:血碱性磷酸酶(AKP)值可反映骨的更新状态,特别是骨的形成,在甲状旁腺等功能障碍时,其水平与骨病程度平行。

(4) 血清甲状旁腺激素放免法或免放法测定:血清甲状旁腺激素水平是判断患者甲状旁腺机能最直接而具特异性的指标。正常参考值随试剂盒而定。一般为20~90pg/ml。

七、性腺疾病

性早熟:性早熟系由于下丘脑-垂体-性腺轴提前活动而引起性征和副性征提早出现。

克氏综合征(Klinefelter syndrome):克氏综合征是一种性染色体畸变性遗传病。常见染色体核型为47XXY或XXY/XY嵌合体。临床表现型为男性,睾丸小而硬,身材细长,男子乳房发育,血液生化改变:为FSH、LH显著增高,T水平低。

肾上腺性变态综合征(先天性肾上腺皮质增生):本症为肾上腺皮质的某种肾上腺皮质激素生物合成过程中的酶缺乏所致。

(一)检验项目

(1) 血清性激素的RIA测定:

〈1〉 雌性激素测定: E_2 的RIA法检查对卵巢激素分泌功能的判断价值反而不大,但可作为绝经期妇女尿促性腺激素(HMG)治疗无排卵性不孕症患者有无排卵的观察指标,且常与体外受精、卵泡超声联合应用。

〈2〉 雄性激素测定:女性多毛、男性化提示有可能雄激素过多,主要为睾酮。睾酮过多可能与肾上腺或卵巢分泌过多以及卵巢或肾上腺分泌的雄烯二酮(androsterdione)在腺外转化为雄激素过多有关。

(2) 黄体化激素释放激素或促性腺激素释放激素兴奋试验:黄体化激素释放激素(LHRH)或促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone,GnRH)兴奋试验可用于检查垂体FSH、LH的储备功能和对LHRH的反应性。

八、糖尿病:常见的内分泌代谢性疾病

(一)检验项目

(1) 血浆葡萄糖测定:

(2) 尿糖:分为四段尿或餐前、餐后测定法。

(3) 口服糖耐量实验(OGTT):

OGTT 正常上限(mg/dl)					
静脉血浆 糖	0	30h	1h	2h	3h
	6.9	11.2	10.6	8.3	6.9
	(125)	(200)	(190)	(150)	(125)
50 岁以上 每 10 岁增 加	0.06	0.6	0.6	0.3	0.3
	(1)	(10)	(10)	(5)	(5)
评分	1	0.5	0.5	1	1

(4) 糖基血红蛋白(Hemoglobin GHb)测定: 血糖的监测指标, 诊断的辅助指标, 反映 5-8 周血糖水平。

(5) 血果糖胺(Fructosamine)测定: 如同 GHb, 长期高血糖可使血中糖于蛋白质形成非酶促反应酮氨物之一-果糖胺, 它反映 2-4 周血糖水平, 正常参考值为 $1.56 \pm 0.64 \text{ mmol DMF/L}$ 。

(6) 血清 1,5-脱水山梨醇(1,5-anhydroglucital, 1,5-AG)测定: 1,5-AG 与葡萄糖结构类似, 是体内最多的多元醇。1,5-AG 与血糖, 24 小时尿糖, 果糖胺, HbA1c 均呈明显的负相关, 糖尿病者明显降低, 且不受进食、年龄、性别等因素的影响, 可作为糖尿病筛选, 诊断和疗效评估的指标, 其正常值下限为 13 mg/L 。

(7) 胰岛自身抗体测定: 包括谷氨酸脱羧酶抗体(64K 蛋白抗体)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛细胞表面抗原抗体(ICSA)、胰岛素抗体(IAA)。意义: 自身免疫性糖尿病的诊断依据, IDDM 的协助诊断、预报, 一级亲属和高危人群的预防。方法: 免疫组织化学法, ELISA、RIA 等

GAD-Ab 概述: 谷氨酸脱羧酶 (GAD) 是催化谷氨酸脱羧转化为 γ -氨基丁酸 (GABA) 的限速酶, γ -氨基丁酸是广泛存在于中枢性神经系统的抑制性神经递质, 而在胰岛中可能起旁分泌和自分泌作用, 参与 β 细胞的胰岛素合成和分泌的调节。GAD 存在于脑和胰岛中, 一般以脑作为提取、纯化 GAD 的来源。

GAD-Ab 检测的临床意义: 用于 DM 的分类, 1-DM 的诊断及鉴别诊断。正如前述, 在针对 β 细胞的自身抗体中, GAD-Ab 最具特异性, 是胰岛细胞自身免疫反应的特异性标志。而且, 与其他自身抗体相比, 它明显具有出现早、持续时间长、灵敏度高、特异性好的特点, 并且, 随着测定方法的不断更新换代, 测定十分简单、费用较低、重复性佳、易于标准化、自动化, 适用于临床应用, 尤其是大规模人群筛查的理想指标。

小结: 对预测和诊断 1-DM, GAD-Ab 测定灵敏度高, 但若同时测定 ICA 可进一步提高特异性或准确性。GAD-Ab 测定对 LADA 的鉴别诊断具有决定性意义, 其灵敏度为 76%, 特异性 68%, 其特异性优于 ICA。

IA2、IA2 β 与 1-DM

目前认为约 50% 以上新诊断的 1-DM 患者血清中存在针对 IA2 或 IA2 β 的自身抗体。与 IAA、GADAb、ICA、ICAS 一样均为 1-DM 的自身抗体。因其与 ICA 有交叉抑制活性, 故认

为可能是 ICA 的自身靶抗原之一

检测方法：①酶联免疫吸附法 (ELISA)，灵敏度较低；②放射配体分析法 (RLA)，需血量少 (7ul)，灵敏度高，可半自动，快速，适于大规模筛查

IA2-、IA2 β -Ab 检测的临床意义：预测 1-DM 发病及确定高危者：ICA 虽检测灵敏度高，但需用人胰腺切片作免疫组化，半定量测定，费时、应用受限，IAA 在 1-DM 前期，阳性率较低，GAD-Ab 灵敏度、特异性、阳性持续时间较长，但可同时出现于多种神经系统及自身免疫性疾病，如 Stiff-man 综合征、不伴 1-DM 的自身免疫性多内分泌腺体综合征及 Graves'病等。而 IA2-Ab 对 1-DM 特异性强，在新诊及早期 1-DM 中阳性率高，在其一级亲属中该抗体阳性的预测 1-DM 发病的准确性可达 75%。

(8) 血清胰岛素及 C 肽测定：RIA 法。空腹和餐后血清胰岛素或 C 肽测定。胰岛素(C 肽)释放实验

意义：反映胰岛素储备和反应能力，根据血糖和胰岛素或 C 肽的比值可判断是否存在胰岛素抵抗。

磁酶免等检测血性激素技术在妇科内分泌领域的应用

林守清

(北京协和医院妇产科妇科内分泌 北京 100730)

提 纲

一 方法学进步推动了临床医学的发展

二 激素测定在妇科内分泌领域的应用

- (1) 妇科内分泌系统发育的阶段性和成熟期的周期性
- (2) 各种妇科内分泌疾病的诊断和治疗
性发育异常
青春发育异常
月经病
不育
分泌激素的肿瘤
绝经相关问题等
- (3) 临床病的发现及妇科内分泌疾患的预防
- (4) 与其它检测、检查指标的联合应用

三 临床对激素检测技术的要求

灵敏度高
特异性强
准确
精确(重复性好)
简单快速
价格低廉

四 临床医生如何阅读检验报告, 获取有价值的信息

了解技术、试剂及技术人员;
对标本的要求
正常值
测定的单位
质量控制
与临床情况的符合率