

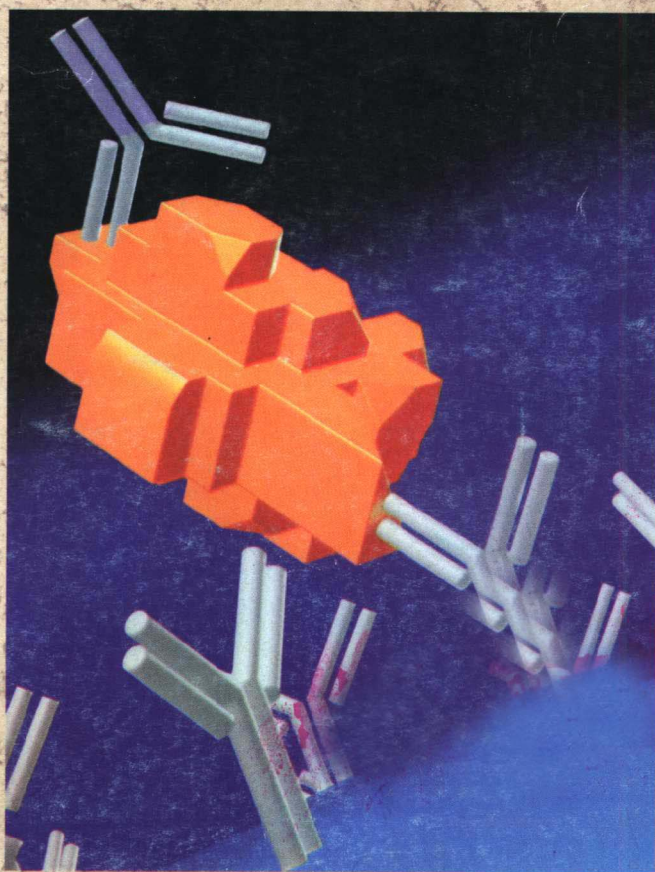
放射免疫分析与相关技术进展

Developments in Radioimmunoassay and Related Procedures

放射免疫分析与相关技术在发展中国家的前景
国际学术讨论会论文集

维也纳, 1991年8月26-30日
国际原子能机构与世界卫生组织联合举办

贺佑丰 等译
申晖敏 校



原子能出版社

放射免疫分析与相关技术进展

放射免疫分析与相关技术在发展中国家的前景
国际学术讨论会论文集

维也纳, 1991 年 8 月 26~30 日
国际原子能机构与世界卫生组织联合举办

贺佑丰 王玉肖 王衍真 李庆恕 译
苏静贤 林美玲 蒋有文
申晖敏 校

原子能出版社
北京

图字:01-96-0076

图书在版编目(CIP)数据

放射免疫分析与相关技术进展/国际原子能机构编;贺佑丰等译. —北京:原子能出版社,1996.5

书名原文:Developments in Radioimmunoassay and Related Procedures
ISBN 7-5022-1320-1

I. 放… I. ①国… ②贺… III. 放射免疫分析-进展 IV. R814
中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 15340 号

内 容 简 介

本书是国际原子能机构(IAEA)与世界卫生组织(WHO)就放射免疫分析及相关技术专题举办的六次国际学术讨论会最近一次会议的论文集。这次会议的主题是“放射免疫分析与相关技术在发展中国家的前景”。本论文集共收集了 57 篇论文,内容包括方法学进展、试剂生产、肿瘤标志物、临床应用、数据处理与质量控制、核分析方法与非核分析方法等,都是一些涉及到发展中国家引起关注的重大卫生健康问题。论文集最后还对放射免疫分析在发展中国家的前景开展了讨论。

本书不仅对直接从事放射免疫分析的专业人员有较大的参考价值,而且对临床医生、检测工作者、质控管理人员、大学教师、研究生,以及即将步入医学实践的大学毕业生也有裨益。

Developments in Radioimmunoassay and Related Procedures

©IAEA,1992

放射免疫分析与相关技术进展

贺佑丰等 译

©原子能出版社,1996

原子能出版社出版发行

责任编辑:潘金娣

社址:北京市海淀区阜成路 43 号 邮政编码:100037

大兴县沙窝店印刷厂印刷 新华书店经销

开本:787×1092mm 1/16 印张 26.25 字数 655 千字

1996 年 5 月北京第 1 版 1996 年 5 月北京第 1 次印刷

印数:1—2000

定价:52.00 元

中译本前言

1959年美国学者 Berson 和 Yalow 运用古老免疫学的特异性与现代放射性同位素高度灵敏的示踪特点,成功地完成了血浆胰岛素含量的分析,开创了医学检测史上放射免疫分析的新纪元。Yalow 因此于 1977 年荣获诺贝尔生物学奖。

这一成果把免疫分析推向了微量和超微量(浓度 $10^{-9} \sim 10^{-15} \text{g/mL}$)分析的崭新境界,从而使人们有可能从分子水平上重新考察生物活性物质在生命现象中的作用。目前放射免疫分析作为一种先进的体外检测方法,与相继出现的竞争性蛋白结合分析、免疫放射分析、受体分析,以及酶、荧光、化学发光与生物发光为标记的非同位素标记免疫技术一起,已成为生物、医学研究与临床诊断的重要手段。放射免疫分析与相关技术可以对成百上千种生物活性物质,包括激素、维生素、肿瘤相关抗原或抗体、药物、病毒和寄生虫所释放的物质等进行检测或定量,其中有些物质具有复杂的大分子结构,只是在分子构型或个别原子位置上存在微小差异。这是依靠一般常规分析方法绝对难以奏效的。无疑,放射免疫分析与相关技术是过去 30 年来生物样品分析方面的重大突破。

近年来,随着高新技术(例如单克隆抗体制备技术,基因重组技术,电子计算机技术,信息处理技术,新材料合成技术等)的同步发展,放射免疫分析及其相关技术更趋完善,为该技术更大范围的普及与更新换代创造了条件。事实上,放射免疫分析试剂盒作为放射免疫分析与相关技术实用化的一种标志,在工业发达国家早在 60 年代末就已形成产业规模。而且这些成熟的技术正在向发展中国家转移,形成了全球性的技术推广与普及。值得注意的是,基因重组技术的开发不仅为放射免疫分析提供特异性更好与灵敏度更高的试剂,而且本身也为建立另一类具有几乎完全特异性的检测技术(例如 DNA 探针)奠定了基础。另外,微机的应用与软件的开发也为试剂盒产品生产的质量控制与用户检测操作的规范化提供强有力的监督保证。这无疑有助于进一步加速放射免疫分析与相关技术的产业化进程。总之,放射免疫分析与相关技术正朝着检测更灵敏、方法更特异、技术更简单、操作更方便、处理量更大、误差更小、成本更低的方向发展。

为了促进放射免疫分析与相关技术在全球范围内的普及与发展,并积极推动各成员国同行之间的交流,国际原子能机构(IAEA)与世界卫生组织(WHO)自 1969 年先后在维也纳、伊斯坦布尔、柏林等地召开过六次国际专题学术讨论会。最近的一次讨论会(第六次)于 1991 年 8 月 26~30 日在维也纳召开。出席会议的有来自 28 个工业化国家与 39 个发展中国家的 67 名科学家。会议论文集共收集了 57 篇论文(除英文外,尚包括西班牙文五篇、法文三篇与俄文一篇)。中国也有专家参加了这次会议,并提供了论文报告(IAEA-SM-324/12)。本次讨论会的主题是“放射免疫分析与相关技术在发展中国家的前景”。

当前,许多发展中国家正饱受多种疾病的困扰,全民的卫生健康状况亟待改善。在这些疾病中,细菌、寄生虫与病毒等一类传染性疾病以及因营养不良而引起健康失调的病症表现尤为严重。然而,放射免疫分析与相关技术在直接诊断某些疾病、实现大面积人群普查、流行病疫情监测,以及开展病源学和病理学研究方面具有极大潜力,因而有可能为发展中国家改善居民的卫生健康状况作出自己的贡献。事实上,放射免疫分析在调查发展中国家甲状腺疾病中已成为

一种最为常用的手段。一些缺碘性甲状腺疾病,如地方性甲状腺肿、地方性呆小症以及新生儿甲状腺机能低下症等在某些发展中国家已构成相当严重的社会问题,有时甚至阻碍当地的社会经济发展。放射免疫分析技术的日益普及有助于为这些国家或地区查清病理病因,实现新生儿甲状腺机能低下普查,以及执行疫情控制计划等提供物质手段和监督保证,从而为最后根治这些疾病提供依据。很多专家指出,在发展中国家开发放射免疫分析与相关技术要有针对性,即应考虑自身的特点与需求。例如某些传染性疾病(疟疾、利什曼病、血吸虫、结核病、痢疾、肝炎、麻风病,甚至艾滋病等),在发展中国家因缺乏良好的保健与诊断设施而对生命构成严重威胁。在很多情况下特异病原体的简易鉴定对预后与防治有极大的帮助。因而开发这类技术,包括非同位素标记分析与基因探针,无疑对发展中国家具有重大意义。一般认为,非同位素标记分析因无放射性,试剂货架期与使用期长,易于实现自动化与潜在灵敏度高,特别在非定量检测(阳性与阴性结果)方面具有突出优势。然而,就发展中国家而言,放射免疫分析因积累了30多年临床服务经验,而且成本低,易于掌握,不像非同位素标记分析在测量时极易受到许多因素(如生物材料、颜色、尘埃、微粒等)干扰,因此预计在今后相当长的一段时间内放射免疫分析将作为一种所谓“金本位”技术长期保留下去。多年来,IAEA一直致力于放射免疫技术向发展中国家的转移与开发。世界各大洲的许多发展中国家都通过装备与试剂供应、人员培训、组织项目开发、制订质量控制计划等IAEA活动受益。目前一些有条件的发展中国家实验室,由于基础设施的建立和改善,都不同程度地开展了放射免疫分析与相关技术的工作,并取得了可喜的成果。这些都在本会议的论文集中有所体现。

我国作为一个发展中国家,1962年开始了放射性免疫分析研究。1972年全国首届同位素应用成果展览会上展出了第一项放射免疫分析研究成果——胰岛素放射免疫方法的建立与应用。1975年在北京召开了全国第一次放射免疫学术交流会。以后1982年(无锡),1986年(天津),1991年(西安),1995年(北京)又相继召开了四次全国性学术交流会,极大地推动了我国放射免疫分析技术的发展。70年代后半期第一批国产放射免疫试剂盒(乙型肝炎与甲胎蛋白)的出现,标志着我国放射免疫分析技术逐步朝商品化与市场化方向迈进。据不完全统计,全国现有2000多个单位开展放射免疫分析工作,其中40多个放射免疫分析中心分布在全国一半以上的省、市、自治区专门从事分析诊断的社会化服务,检测项目达100多种。我国每年约有2500~2800万人次患者接受放射免疫检测。在放射免疫试剂盒生产方面,全国生产厂家20余家,包括国营、中外合资及其他形式的企业,产品种类达100多种。放射免疫试剂盒的年销售量1988年为14.8万盒,1992年达到24万盒,1993年35万盒,预计1995年将达到50万盒。放射免疫分析技术的发展与试剂盒的商品化为我国疾病诊断、地方病与流行病普查、药物评价、疗效判断与计划生育等方面的工作提供先进的检测手段,并取得显著成果。然而应当看到,当前我国放射免疫分析技术发展水平,无论从数量还是质量上都远远不能满足一个拥有12亿人口国家的需要,特别是在建立规模化的生产体系,完善质量控制制度,保证优质服务以及实现新产品开发等领域亟待迅速提高,并与国际接轨。此外,我国作为IAEA的成员国责无旁贷地应为增进国际间的相互了解与合作,特别是促进发展中国家放射免疫分析与相关技术的开发作出自己力所能及的贡献。事实上,自1991年开始我国先后在上海与北京举办了三期亚太地区培训班,并派出人员参加各种形式的学术交流会和业务工作会议。一些国产的放射免疫试剂盒已出口到20多个国家60多个实验室使用。预计这种交流与合作今后将进一步扩大。

本次讨论会的主题吸引了国内众多专业同行与其他读者。为使广大读者都能分享这次会

议的信息,我们在征得 IAEA 的同意后,组织了以中国原子能科学研究院同位素研究所专业工作者为主的人员,全文译出这次会议的论文集。参加本书翻译的人员有贺佑丰、王玉肖、王衍真、李庆恕、苏静贤、林美玲、蒋有文、布占领(法文)与马志荣(西班牙文)。全书审校申晖敏。

本书各篇论文所涉及的专业面较广,某些技术内容较新,而且外文文种多样,因而给译校工作带来诸多不便。本书译校者恳请同行专家与广大读者对译文疏漏与不妥之处不吝批评指正。

中国同位素与辐射行业协会

吕延晓

1995.6. 于北京

序 言

第一届国际原子能机构与世界卫生组织(IAEA/WHO)临床医学与研究中放射性同位素体外应用国际会议于1969年在维也纳举行。自那时以来,该领域的专题学术会议分别在伊斯坦布尔(1973),柏林(1977)和维也纳(1982和1986)定期举行。所有上述会议的文集已由国际原子能机构出版。

本届会议,即第六届学术会议,反映出对放射免疫分析与相关技术及其普及的始终不渝与日益增长的兴趣,尤其在发展中国家。会议还集中讨论了那些有助于发展中国家实验室改进放射免疫分析技术从而缩小同工业化国家之间技术差距的有关方法学的进展。在发展中国家目前已很突出的其他领域,诸如基本试剂,包括单克隆抗体的就地生产,跨国地区性外部质量评估系统的建立等,本次会议也给予了关注。从发展中国家实验室的观点出发,本次会议同样试图展望某些新兴技术的地位,包括作为放射免疫分析的替代方法的非核分析方法。发表的临床方面的论文主要是关于新生儿甲状腺机能低下和癌症这样一些引起重大社会经济关注的公共健康问题的。最后关于放射免疫分析的前景的讨论,就可能取得进展的最有前途的方面指出了方向。

来自39个发展中国家和28个工业化国家的67名科学家参加了本次会议。这不仅为科研成果的发表,而且也来自发展中国家的实验室和先进实验室的同行之间的联系和合作提供了一次非常有益的机会。

(贺佑丰 译)

目 录

方法学进展(分会场 I 和 II)

从发展中国家的需要看放射免疫分析的前景(IAEA-SM-324/1)

R. Ekins 3

一种新型超灵敏再平衡免疫分析方法及其在促甲状腺激素测定中的应用(IAEA-SM-324/25)

S. L. Ch'ng 35

放射免疫分析技术的开发前景:甲状腺激素结合到牛血清白蛋白两种联接剂的比较研究(IAEA-SM-324/13)

B. Khalfoun, A. E. K. Benhidour, Z. Bessaih 43

碘-125 标记单克隆抗 TSH 抗体与纤维素联接抗体在超灵敏 IRMA TSH 中的行为(IAEA-SM-324/69)

F. Zaheer 48

骨钙素放射免疫分析系统的研制及临床应用(IAEA-SM-324/41)

L. Simionescu, V. Dimitriu, G. Campean, T. D. Ionescu 54

两种固相方法分离组分的比较(IAEA-SM-324/6)

S. Fong, M. Lorenzo, A. M. Suárez 62

皮质醇直接放射免疫分析试剂的制备和特性鉴定(IAEA-SM-324/57)

P. Raposinho, C. Oliveira, A. Rodrigues, I. Santos, L. Patrício 66

免疫分析中放射性示踪剂的自辐照和老化(IAEA-SM-324/54)

F. Simonnet, G. Simonnet 75

血小板获得生长因子放射免疫分析的初步评价(IAEA-SM-324/28)

M. Tommasi, A. Brocchi 80

药物的放射免疫分析:苯妥英、可乐宁和茶碱(IAEA-SM-324/19)

G. Samuel, N. Sivaprasad, M. Venkatesh, P. D. Soman, R. Mathew, P. Vavia,

H. L. Bhalla 88

放射受体分析与放射免疫分析测定氯丙嗪的比较(IAEA-SM-324/12)

Y. M. Jiang, J. C. Wu 97

试剂生产(分会场 III)

发展中国家放射免疫分析主要试剂的生产:问题及解决办法(IAEA-SM-324/21)

P. Bartolini	105
国家免疫分析试剂计划的发展(IAEA-SM-324/80)	
S. B. Sufi, J. V. Micallef, R. Ahsan, W. Charoensiriwatana, V. Diaz-Sánchez, R. González-Suárez, S. Quiroga, N. P. Goncharov	110
磁化固相抗体的制备和在散装配套试剂分析中的应用:与成熟方法结果的比较 (IAEA-SM-324/50)	
R. Edwards, H. J. Hope, P. Suprarop	117
用于甲状腺相关激素 RIA/IRMA 的试剂在巴基斯坦的分配、应用和制备体制(IAEA- SM-324/70)	
F. Zaheer, S. Mahmood, M. Akram, M. A. Shahid	124
DNA 基因重组技术在制备垂体激素放射免疫分析试剂中的应用(IAEA-SM- 324/67)	
P. Bartolini, L. E. Morganti, Y. Murata, M. T. C. P. Ribela, I. Schwarz, M. H. Bellini, C. R. J. Soares	130
多克隆抗血清亲和色谱制备特异抗体:单克隆抗体的实用替代物(IAEA-SM- 324/51)	
R. Edwards, J. A. Little, M. R. Zaman, J. A. Knott, D. J. Newman	136
建立拉丁美洲人促甲状腺激素的基准制剂和通过国际实验室间研究确立其有效性 (IAEA-SM-324/62)	
M. T. C. P. Ribela, I. Schwarz, P. Bartolini	142
在兔中制备抗甲状腺激素抗体的特性(IAEA-SM-324/14)	
A. E. K. Benhidour, Z. Bessaih, B. Khalfoun	146
建立hTSH 磁性免疫放射分析法(IRMA)的自用试剂制备(IAEA-SM-324/61)	
M. T. C. P. Ribela, I. Schwarz, L. E. Morganti, E. A. Araújo, C. R. J. Soares, R. R. Arkaten, P. Bartolini	150

肿瘤标志物(分会场 N)

肿瘤标志物的放射免疫分析(IAEA-SM-324/22)	
A. Ruibal	159
用多变量统计学优化肿瘤标志物联合诊断(IAEA-SM-324/34)	
A. L. Pohl	168
血清甲胎蛋白在右季肋肿物诊断中的应用(IAEA-SM-324/63)	
R. Corbo-Mello, R. Balestrero, P. C. Rodrigues	176

癌胚抗原组分作为乳腺癌标志物的评价(IAEA-SM-324/5)

S. Fong, A. Collazo, A. M. Suárez 179

血清CA125 水平在卵巢癌诊断、疾病监测和预后评估中的应用(IAEA-SM-324/59)

M. Rodrigues, M. G. Ramos, M. Rosário Vieira 184

前列腺癌患者治疗前前列腺特异抗原(PSA)水平和治疗后 PSA 下降初始率的预后价值(IAEA-SM-324/53)

M. Rodrigues, M. G. Ramos, M. Rosário Vieira 187

神经元特异烯醇酶(NSE)用于成神经细胞瘤的诊断与随访(IAEA-SM-324/58)

L. Salgado, M. G. Ramos, M. T. Ferreira, M. Rosário Vieira 190

临床应用(分会场 V)

儿童糖尿病患者 C-肽放射免疫分析(IAEA-SM-324/15)

S. Milanov, O. Koparanova 195

反 T₃ 作为脑血管疾病的诊断和预后参数的评价(IAEA-SM-324/8)

M. Vlatković, F. Škreb, J. Stipic, B. Opančina, V. Briner 199

采用血液稀释而不用静脉切开放血术治疗继发性红血球增多症患者中的红血球生成素响应(IAEA-SM-324/42)

G. R. Lechuga, N. A. Chávez, M. A. Frati, S. A. Graef, R. M. Garcia-Arreola 203

放射免疫分析在内分泌外科中的应用(IAEA-SM-324/74)

M. P. Pavlovskij, V. I. Kolomytsev, S. N. Chuklin 210

评估白俄罗斯污染区儿童甲状腺系统状态的同位素研究方法(IAEA-SM-324/16)

L. N. Astakhova, O. N. Polyanskaya, T. A. Mityukova, A. N. Zhitkovich 213

用于新生儿甲低检测的纸片 T₄ RIA 试剂的标准化(IAEA-SM-324/29)

A. M. Salinas, K. González, C. Colque, L. F. Barragán, R. Arias 219

甲状腺功能诊断中游离甲状腺激素水平和游离甲状腺激素指数之间的相互关系(IAEA-SM-324/26)

R. A. M. Ilyas, Sri Hartini KS Kariadi, J. S. Masjhur 224

用促甲状腺激素免疫放射分析检测甲状腺功能亢进(IAEA-SM-324/3)

F. Zaheer, S. Mahmood, M. Akram 229

年龄和性别对甲状腺功能实验的影响:埃及人正常值的建立(IAEA-SM-324/43)

M. Abdel-Razzak 236

高灵敏 TSH 对甲状腺病理学的贡献(IAEA-SM-324/45)

A. Ammar, F. Guermazi, A. Kraiem, M. El May, S. Mtimet 240

评价胰岛细胞瘤的特异和直接胰岛素原放射免疫分析(IAEA-SM-324/30)

V. C. Borghi, M. Nascimento, B. L. Wajchenberg 247

数据处理与质量控制(分会场Ⅵ)

三参数变量函数在统计分析免疫检测数据中的应用(IAEA-SM-324/31)

W. A. Sadler, M. H. Smith 257

实验室操作标准化:外部质量评估计划的设计探讨(IAEA-SM-324/79)

J. V. Micallef, R. Ahsan, S. Gandy, A. Latif, R. Shapton, P. R. Edwards,
S. B. Sufi 264

多肽激素及肿瘤标志物免疫分析的外部质量评估计划(EQAS):联合王国的经验
(IAEA-SM-324/40)

J. Seth, C. Sturgeon, A. R. Ellis, R. Al-Sadie 272

甲状腺相关激素的小型外部质量评估计划的实施并与地区性计划比较(IAEA-SM-324/71)

F. Zaheer, S. Mahmood, A. Bashir, F. Ghafoor 278

激素和肿瘤标志物免疫分析的全国性外部质量评估计划进展报告(IAEA-SM-324/36)

G. C. Zuccheli, A. Pilo, A. Clerico, R. Malvano, C. Signorini, G. F. Bolelli 285

环孢子菌素免疫分析合作研究的结果(IAEA-SM-324/35)

A. Pilo, G. C. Zucchelli, A. Clerico, M. R. Chiesa, S. Masini, L. Donato 292

甲状腺相关激素放射免疫分析的外部质量评估计划:曼谷中心报告(IAEA-SM-324/48)

M. Poshyachinda, P. Prichagas, T. Chaiwatanarat 299

拉丁美洲 RIA 外部质量控制示范计划实施经验(IAEA-SM-324/56)

M. Mandolesi, M. Barmasch, A. Bianchi, T. Escribano 306

布宜诺斯艾利斯外部质量评估计划:ARCALⅦ初步结果(IAEA-SM-324/81)

S. Quiroga, Z. Farinati, A. Galanternik, M. Torres, C. A. Nagla, A. F. Mendizabal
..... 322

三种甲状腺相关激素放射分析的实验室间分析性能(IAEA-SM-324/65)

I. Schwarz, M. T. C. P. ribela, R. R. Arkaton, J. E. Oliveira, P. Bartolini 327

核分析方法与非核分析方法(分会场Ⅶ)

同位素与非同位素方法测定促甲状腺激素的经验(IAEA-SM-324/9)

Lj. Lukinac, D. Nöthig-Hus, Z. Kusić 337

血清三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素和人胎盘催乳素酶免疫分析的发展及其与放射免疫分析
的比较(IAEA-SM-324/20)

X

K. Kothari, M. Venkatesh, A. Korde, M. R. A. Pillai, N. Sivaprasad	342
非同位素自用 ELISA 替代 RIA/IRMA 测量垂体肽激素 (IAEA-SM-324/24)	
M. L. Ng, K. H. Goh, W. M. wan Nazaimoon, E. T. T. Thean, B. A. K. Khalid	351
免疫荧光分析与放射免疫分析对甲胎蛋白的比较研究 (IAEA-SM-324/37)	
J. Csetényi, A. Szerdahelyi, E. Gergye	357
生殖激素的同位素与非同位素分析中的多中心试验:分析性能和试剂稳定性的比较 (IAEA-SM-324/78)	
R. Ahsan, S. Cekan, M. M. Hayes, A. Latif, J. V. Micallef, S. B. Sufi	361
放射免疫分析和酶免疫分析在肿瘤相关抗原测定中的比较 (IAEA-SM-324/32)	
Ю. Н. Касаткин, С. П. Миронов, Т. В. Огнева	368
人促甲状腺激素和人生长激素的免疫酶量度分析和免疫放射分析的比较 (IAEA-SM- 324/52)	
J. A. Little, I. J. Howes, W. E. P. Greenland, J. F. Haydon, R. Edwards	371

其他专题(分会场Ⅶ)

原因不明的不孕症:以一种改进型的免疫放射分析进行鉴定 (IAEA-SM-324/4)	
Y. M. Megahed, F. El-Nabarawy, T. Hamada, S. K. Ayiad, A. El-Badrie	383
在监测生殖功能中唾液类固醇放射免疫分析:Norplant 五年使用者激素状况研究的经验 (IAEA-SM-324/27)	
R. A. M. Ilyas, D. S. Bratakoesoema, J. S. Masjhur, D. Martaadisoebrata	389
小组讨论:放射免疫分析在发展中国家的前景	
	397
论文集中所用的缩写词表	
	401
分会场主席与大会秘书处人员	
	405
论文编号索引	
	406

分会场 I 和 II

方法学进展

主席(分会场 I)

R. M. GARCIA ARREOLA

墨西哥

主席(分会场 II)

Y. M. MEGAHED

埃及

基 调 报 告

从发展中国家的需要看放射免疫分析的前景

R. EKINS

Department of Molecular Endocrinology,
University College and Middlesex School of Medicine,
London, United Kingdom

摘 要

在生物科学中使用的分析技术,依分析目的不同而分为两大类。比较性(或称“功能特异性”)分析用来比较各物质或各物质混合物——不必具有同一化学结构——对一个生物体系(如完整的动物,组织,细胞)的相对效应。结果用效应单位表示,并随效应的本质以及表现这种效应的生物体系的不同而各异。这样一些分析不可能采用共同的校准物而“标准化”(即达到一致)。相反,分析性(或“结构特异性”)分析用来测量试验样品中具有独特化学结构的单一物质的分子数(或质量);因而不能有效地用来测量不同结构物质的混合物。结果以分子数或质量单位表示,而且不随所用分析系统的不同而改变。免疫分析通常用于这种特殊目的。在标准或试验样品中存在的抗原物质彼此不相同和(或)分子不均一的情况下,免疫分析是无效的;它所产生的结果并不代表样品中某物质的浓度,因而没有普遍意义。许多重要的生物物质(如促甲状腺激素, TSH)——最初是根据它们的生物活性或功能加以定义的——后来发现它们是分子不均一的。所以测量某一样品中的 TSH 浓度是不可能的;只能测量 TSH 异构同形体(isoform)混合物在某种特定分析系统中产生的效应。因此,在用于测量这些物质数量或浓度的免疫分析的标准化方面提出了一些根本性问题,并且国际组织(如世界卫生组织)分发各种国际参考制剂不能达到开展这一活动的基本目的。这个问题长远的解决办法在于最终开发出测量不均一混合物中各个组分的分析系统。只有达到这一点时,才可能通过共同使用一些完整的分析系统达到各实验室之间的一致。同时,为常规免疫诊断而自行发展各类分析试剂也会带来混乱和浪费。至于分析设计,过去在灵敏度和精确度这些概念上的误解和争议导致了免疫分析领域中许多超现实想法,阻碍了对于许多发展中国家至关重要的多种物质(如病毒抗原)检测和(或)测量所必需的超灵敏方法的开发。根据分析物所占据的抗体结合位点是直接测量还是间接测量,可把免疫分析归类于“竞争性”或“非竞争性”。非竞争性分析潜在灵敏度较高,但只有使用比活度大大高于常用放射性同位素的标记物时,这种潜力才会充分发挥出来。因而分析存在于生物样品中低于 10^8 分子/mL 水平的各种物质时,基于放射性同位素的免疫分析方法被非同位素方法取代将是不可避免的。至于非同位素免疫分析,除了应用于超灵敏免疫分析之外,一些“用户欢迎”的简便方法还可以进行分散的免疫检验(如传染病诊断、受孕检验等),特别适合发展中国家的需要,尽管目前每次试验的成本仍然很高。分散试验还确立了一个引起商业兴趣的首要目标,继续集中于开发免疫传感器,虽然所涉及的技术问题令人生畏而且解决它们仍然非常遥远。发展多元分析物分析系统,可以同时测量分析物菜单上列出的所有物质或者从复杂的混合物中鉴别一些特定的分析物,是更为可行的而且现实得多。

1 引言

放射免疫分析属于更为广义的分析技术——常常被称作“结合分析”——它依靠对分析物与特异结合物质间结合反应的观察,而特异结合物通常为生物来源物质,一般是特异性结合蛋白。在这种情况下,抗体成为特异结合蛋白中特别重要的一类,它们可以针对种类繁多的具有生物意义的物质方便而大量地产生出来(采用常规体内方法,或新近使用的 Köhler 和 Milstein 所开创的体外技术^[1])。这些包括高分子量物质(例如蛋白质、多肽、病毒颗粒和低聚核苷酸等),以及分子大小相对较小、本身无固有免疫原性的物质(“半抗原”),如药物、类固醇、甲状腺激素与维生素等。天然存在的特异性结合蛋白目前仍然用于“蛋白结合”分析中,如针对维生素 D 及其代谢物、维生素 B₁₂、叶酸和(偶而)甲状腺素的分析中,尽管这些物质中的大多数都可以使用特异性抗体而逐步放弃天然结合蛋白作为分析试剂。最近,原理上与免疫分析基本相同,但借助于脱氧核糖核酸(DNA)“探针”作为结合试剂的分析方法业已面世;虽然还仅限于互补核苷酸序列的检测与(或)测定。这类分析尽管尚未达到基于抗体的分析方法那样广泛的使用和商业重要性,但却可用于解决许多生物医学难题,诸如传染病诊断,或基因异常鉴别等,在可预见的将来其应用将进一步得到发展。

这样一些分析技术将其赖以为基础的结合反应所具有的高的结构特异性与使用放射性同位素标记物作为少量反应分子间反应产物的指示剂而产生的异常高的灵敏度结合起来。这两个关键特性——再配合上技术的相对简易性与广泛的可利用性——为用放射性同位素的结合分析方法在整个医学上普遍使用奠定了基础,进而推向其他生物相关领域,如农业、食品工业和环境研究。

凡是应邀来考察该领域,特别是发展中国家该领域的未来发展的人,都会面临究竟谈哪种需要对发展中国家最为有用而感到有点进退维谷。发展中国家所面临的各类医学问题与较为发达的国家相比有很大不同,因而需要把某些疾病的诊断摆在更为优先的地位。同时它们的经济状况通常不好,不能或舍不得购买工业发达国家所生产的较昂贵的试剂盒。而且它们还缺少具有开发或进行常规操作可靠的免疫诊断分析所需素质的人才。在所有这些问题中,缺少资金和人才是最根本的。

但是,无论是对测量临床上重要分析物便宜而有效技术的需求,还是熟练技术人才的短缺,都不只限于发展中国家,该领域的某些技术进步特别有助于减少总的成本和降低对培训人员的要求,同时提高应用的简易性与诊断的精确性。因而技术上先进的方法对贫穷国家生活的改善和最终富裕较之过时的方法更具有潜在的重要性,尽管先进方法进口费用昂贵。

必须记住,由于卫生保健财政来源不同,以及技术熟练人员的可得性和费用不同等,在一些国家可以得到良好的经济效益的技术,在另一些国家却未必如此。时尚以及公司(或个人)对建立商业或学术上特色的意愿也在开发新方法中起作用,其中有些方法可能提供的真正效益,如果有也是极小的。然而很多发展中国家可能选择保留一些相对过时的技术作为本地科学家和技术人员积累实践经验的一种手段,以便为最大限度地缩小其与世界上其他发达地区的技术差距作出贡献。另一方面,政治家和专业人员有时是为了追求声望而采用最新技术,而不是因为这些技术可能为本地区带来任何实际利益。简言之,分析方法学中究竟何种进步可能有益于发展中国家这样一个问题,实际上与政治、社会和经济因素交织在一起,因而不可能对这一

领域目前所估计的发展哪种技术将最终证明具有最大价值作出预言。

基于这些复杂因素,本报告主要局限在一些具有普遍兴趣的基本学术问题上;以及在免疫诊断领域中引起混乱和争议的根源的问题上,而那些又与发展中国家在这一领域所碰到的问题密切相关。特别是将谈及三个主要题目:

- (1) 免疫分析要测量些什么? 分析标准化的问题。
- (2) 分析灵敏度和精密度的含义是什么? 分析方法设计优化问题。
- (3) 该领域中正在出现或可能出现哪些新的进展? 同位素和非同位素方法学的相对优缺点。

2 分析标准化: 免疫分析要测量什么?

2.1 分析是什么? 分析标准化是什么含义?

“分析(assay)”这个词涵盖了用于测定一些生物重要性物质,如痕量金属、激素、病毒、肿瘤抗原和电解质等的数量和(或)效应(即“活性”)的内容广泛的一类分析技术。在科学上使用的所有测量技术的最为根本的一点就是所得结果要有再现性,既为同一位分析者所重复,也可被其他实验室的分析者所重复。这个要求的满足就是“分析标准化”的中心意图。

原则上讲有两种方法可以达到这一目的。第一种方法是确保针对某一特定测量的分析系统或仪器本身在任何条件下不变,并同可能影响其对被测物质(“分析物”)响应的所有环境因素隔离。如果测量要易地重复,那么就必将原始仪器运至该地,或者安装起精确的复制品可在同样的环境条件下,对该分析物取得相同的响应。换言之,整套测量系统本身被精确地复制和“标准化”。实际上,这种方法常常不易实现。第二种途径——依靠一校准物,“参考制剂”或“标准”来校正所用各种不同的仪器或系统——几乎总是可行的。由设在伦敦的国家生物标准研究所制备并由世界卫生组织(WHO)发放的国际参考制剂或标准就是针对免疫分析所测量的众多物质来试图完成这一任务。但是提出这种方法可否达到预期目的的疑问是合情合理的。如果不行,采用什么测量可以保证一个研究所或一个国家所得结果与经验能同另一个研究所或国家所得到的结果具有可比性。

2.2 生物科学中所用分析方法的性质与分类

谈及这个问题之前,先简要考虑一下生物科学中使用的分析技术的性质、目的和分类。这些通常根据某种关键的方法学特征进行分类如——在“免疫分析”情况下——它们对于抗体,或抗体混合物作为“分析试剂”的依赖。另一种替代的(或补充的)分类方法反映分析的目的。这种区别具有极大的重要性,因为这是一种分析的对象,并可合情合理地根据其产生的结果,而不是根据其方法学基础(限定其必须满足的有效性标准)加以解释。

可能须鉴别两类不同的分析目的。第一类是测量分析系统中生物物质或各物质混合物的效应(或活性)。这种测量的结果以所观察到的特定效应的单位表示,具有与该效应相关联的物理量纲。举例来讲,促甲状腺激素(TSH)制剂的刺激效应,可以通过注射已知量的制剂至实验动物,观察其甲状腺生长或腺体释放甲状腺激素来确定。在这些条件下,效应单位中包含了在规定时间内甲状腺腺体体积或质量特定的增生(量纲分别为 L^3T^{-1} 和 MT^{-1}),或激素释放率