

# 肝素对二种放射免疫分析法所测的游离甲状腺素结果的不同影响

McDougall IR et al; J Nucl Med 23(6): 507~510, 1982(英文)

以前的研究者们指出,用平衡分析法(ED)测量,可见肝素引起游离甲状腺素( $FT_4$ )升高。随着4种以上测定 $FT_4$ 浓度的商品化放射免疫分析法(RIA)的出现,已认为 $FT_4$ 浓度的测量为常规甲状腺功能检查的最好方法之一。作者及其他实验室的研究发现,各种非甲状腺疾患重危住院病人(传统的甲状腺检查结果往往不正常),用RIA测定 $FT_4$ 浓度特别有价值。然而,用这些新方法测定各种药物对 $FT_4$ 浓度影响的资料,目前很少。我们用二种RIA药盒测定 $FT_4$ 浓度,以了解肝素对它的影响。

## 研究对象和方法

研究分二组。

A组:9名患者(男5名,女4名),年龄范围:29~71岁(平均48岁),诊断为肺栓塞或深静脉血栓形成。静脉快速注射肝素5,000单位,随后每小时注射1000单位。肝素静脉注射开始前和注射后12~24小时抽血。

B组:10名患者(男7名,女3名),年龄范围51~79岁(平均61岁),预定插心导管。这些患者接受45单位/公斤的肝素以预防在插管过程中凝血。肝素注射前及刚注射肝素15分钟后但未注射造影剂时抽血。

所有肝素注射前和注射后的血标本都进行了下述测定,用平衡分析法和二种RIA药盒[RIA-I为Gamma Coat( $^{125}I$ )总 $T_4$ 和/或游离 $T_4$  RIA药盒, RIA-II为Amerlax游离 $T_4$  RIA药盒]测定。RIA-I用连续分析法,使用涂有抗 $T_4$ 抗体的试管。RIA-II为一种竞争结合性RIA,测定时,血清或标准品同时和固定在聚合物颗粒上的抗 $T_4$ 抗体及 $^{125}I$ - $T_4$ 共同解离。

使用文献所介绍的双抗体RIA法测定了总 $T_4$ 、 $T_3$ 和TSH的浓度。用Spinsep-TBG确定 $T_4$ 的结合力。用Student's t-测验比较了肝素注射前、后的值。用最小二乘回归分析法(least-squares regression analysis)计算 $FT_4$ (平衡分析法)与 $FT_4$ (RIA-I)或 $FT_4$ (RIA-II)的相关系数。

## 结果

表1比较了所有肝素注射前、后标本用ED法及二种不同RIA法测定的 $FT_4$ 结果及总 $T_4$ 、 $T_3$ 和 $T_4$ 结合力的结果。A组患者,用ED法或RIA-I法测得的 $FT_4$ 平均值注射肝素后升高,其差别统计学上不显著。B组患者,注射肝素后 $FT_4$ 值显著升高,由ED法测得的 $FT_4$ 值从 $1.72 \pm 0.7$ 升高到 $3.2 \pm 1.6$ ng/dl(平均值±标准差 $P < 0.02$ );而由RIA-I测得的结果从 $1.3 \pm 0.46$ 升至 $2.02 \pm 1.0$ ng/dl(平均值±标准差,  $P < 0.05$ )。

相反,用RIA-II测定的注射肝素后 $FT_4$ 的浓度却普遍低于相应的肝素注射前的浓度,并且二组19名患者中有10名注射肝素后 $FT_4$ 异常。其中2名患者的结果悬殊最大,用ED法或用RIA-I法测定的 $FT_4$ 值升高最明显(ED法分别从 $2.25$ 到 $7.9$ ng/dl和 $2.37$ 到 $9.02$ ng/dl, RIA-I法分别从 $2.1$ 到 $6.1$ ng/dl和 $2.1$ 到 $5.0$ ng/dl),但用RIA-II法测定的 $FT_4$ 浓度却下降了(分别从 $1.7$ 降到 $0.65$ ng/dl和从 $0.7$ 降到 $0.2$ ng/dl)。另外,一名甲状腺机能正常的患者伴有略低于正常的 $T_4$ 结合蛋白,用ED法和RIA-I测定 $FT_4$ ,其值在正常低范围内,但用RIA-II测定的 $FT_4$ 浓度却低于正常范围。一名患者为甲低(TSH,  $60 \mu U/ml$ ),用以上三种方法测定 $FT_4$ 浓度,均呈低下。

用ED法和RIA-I测定的 $FT_4$ 浓度密切相关,肝素注射前相关系数 $r = 0.75$ ,肝素注射后为 $0.98$ ,全部38个配对检查(肝素注射前和注射后)为 $0.96$ 。ED法对RIA-II法的回归分析注射肝素前 $r = 0.58$ ,但与注射肝素后测定的 $FT_4$ 浓度不相关。

总 $T_4$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 结合力和TSH浓度基本无改变,19名患者中的18名, TSH浓度 $< 2 \mu U/ml$ 。

无论用以上二种放射免疫分析法中的任何一种,在试管加入肝素后, $FT_4$ 的浓度均无改变。

## 讨论

用ED测量 $FT_4$ 时,作者发现一次注射肝素后15

表 1 二组患者肝素注射前、后用ED法及二种RIA法测定的FT<sub>4</sub>值及总T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>和TBG结合力结果

组别	人数	游离T <sub>4</sub> (ED)		游离T <sub>4</sub> (RIA-I)		游离T <sub>4</sub> (RIA-II)		总T <sub>4</sub>		TBG结合力		总T <sub>3</sub>	
		正常范围 (1.0~3.1ng/dl)	平均值±标准差	正常范围 (0.8~2.3ng/dl)	平均值±标准差	正常范围 (0.68~1.8ng/dl)	平均值±标准差	正常范围 (5~11μg/dl)	平均值±标准差	正常范围 (15~25μg/dl)	平均值±标准差	正常范围 (70~200ng/dl)	平均值±标准差
A	注射前	1.72±0.5	1.37±0.37	0.97±0.38	6.4±2.9	15.4±3.8	86±48						
	注射后	2.8±3.0	1.89±1.21	0.66±0.32	5.8±0.7	14.9±4.7	85±14						
B	注射前	1.72±0.7	1.30±0.46	1.07±0.38	5.8±2.2	17.5±3.0	34±30						
	注射后	3.2±1.6*	2.02±1.01*	0.63±0.31*	5.7±0.4	16.9±3.9	99±21						

\*P<0.02

+P<0.05

分钟,FT<sub>4</sub>的浓度明显升高(B组),同时9名长期接受肝素抗凝治疗患者中的2名FT<sub>4</sub>浓度也增加(A组)。尽管FT<sub>4</sub>浓度的改变没那么明显,但作者的观察与先前在肾衰或深静脉血栓形成患者中测量注射肝素后FT<sub>4</sub>浓度的研究结果相似。2名患者(每组一名)在注射肝素后FT<sub>4</sub>浓度显著升高。19名患者中只有3名的FT<sub>4</sub>浓度明显在甲亢范围。

在全部患者中,用RIA-I测得的肝素注射前、后的FT<sub>4</sub>浓度与用ED法测得的结果相平行,注射肝素后FT<sub>4</sub>浓度有的上升或无变化。

但是,RIA-II的结果相反,19名患者中,有16名注射肝素后FT<sub>4</sub>的浓度反而下降。这样,用最近出现的二种测定FT<sub>4</sub>的RIA方法(二者都用于测定血清中的同一种游离激素),作者发现了截然相反的结果。在FT<sub>4</sub>定量测定时,由于常把ED法看作是判断其他方法的参考手段,所以在这种特殊情况下只有用RIA-I测得的结果才准确地反映了FT<sub>4</sub>的实际浓度,而用RIA-II(Amersham)测得的注射肝素后FT<sub>4</sub>的浓度太低,并使人产生误解。在甲状腺机能正常伴有异常甲状腺素结合蛋白浓度的严重疾病患者,或在甲状腺机能正常但有遗传性T<sub>4</sub>增多或与甲状腺素结合蛋白结合异常的患者中,RIA-II的限制是显而易见的。

由于常不能证实有暂时性甲亢存在,所以用ED法或RIA-I测量的注射肝素后引起FT<sub>4</sub>升高的临床意义仍不清楚。作者研究的病人,均无甲亢表现。尽管如此,Hershman等发现随FT<sub>4</sub>的上升而出现相应的TSH下降,说明有生物化学的甲亢存在。Thomson等无法证实以上发现,而我们的资料因肝素注射前、后19名患者中有18名的TSH浓度被抑制(<2μ-U),故无法评论。FT<sub>4</sub>升高进一步的证据是TSH对静脉注射TRH的反应下降。Gelfand等比较了5个患者注射肝素后和注射肝素前的试验结果,发现了这一点。注射肝素的患者对TRH反应下降,也可能如前所述是由于首次注射TRH引起了甲状腺激素的轻度升高,随之引起垂体抑制。Thomson等证实,肝素治疗24小时患者与肝素治疗7天后的检查结果或用Warfarin(但不用肝素治疗)7天的患者相比,前者对静脉注射TRH的反应较小。在那些研究中,无法排除引起TSH反应下降的疾病本身的影响。在试管中加入相当于临床用量的肝素,不论用2种RIA法的那一种,都不影响FT<sub>4</sub>的浓度,过去用平衡分析法也发现了这一点。

作者研究的目的,是要确定用较新的、广泛应用的RIA法测定时,肝素会改变FT<sub>4</sub>浓度,从而妨碍在

## 探索理想的肝胆放射性药物

Fritzberg AR et al: J Nucl Med 23(6): 543~546, 1982(英文)

最近报道了又一种优良的 $^{99m}\text{Tc}$ 标记肝胆放射性药物—— $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{-N-吡哆-5-甲基色氨酸}(\text{Tc-PHMT})$ 。在这类药物日益增多的现阶段,有必要提及有关优质放射性药物的若干问题:完善的放射性药物的特性是什么?这些特性如何体现?肝胆显像剂有哪些主要进展?新报道的Tc-PHMT与其它已发展的药物相比,又如何?

一般说来,理想的放射性药物应快速通过有关的生理或病理生理途径,而不被其它途径清除。这样的放射性药物在有关途径中取得最高计数。放射性药物最初的生物学分布依赖于清除率或流量与摄取效率之积。既然流量不受放射性药物支配,如果有关途径的摄取效率接近100%,而其它途径摄取效率接近0%时,将得到最大清除率。如果有关途径包含超出最初器官清除的步骤,如外加的膜转运,分泌或代谢,放射性药物必须尽可能如同“弹丸”那样快速通过这些步骤,以便相对独立地对每一过程进行评价。有关途径的高摄取效力保证显像质量和测定该途径功能状态的灵敏性。其它途径摄取率低,保证欲测途径特异性和产生干扰的可能性最小。

这些观点可应用于肝胆系。放射性药物静注后存在于脉管系统,肝脏可通过肝内血窦获取。下一步应是肝细胞经过窦膜高摄取率地摄取,随后经由细胞转移并越过小管膜分泌入胆小管。胆流携带着放射性进入胆道,然后进入十二指肠和小肠。如果肝细胞的通过和小管的运输都很快,放射性药物的运行如“弹丸”一样,肝功能完好者肝内胆管等结构有可能清晰显影。

最后,要考虑肠肝循环,它将造成更为复杂的药物动力学过程和影像的干扰,因而是不适宜的。临床

已应用的肝胆药物没有明显肠肝循环的证据。

基于受体蛋白的概念,用放射性标记激素和抗体来显示肿瘤以及肾上腺等器官。识别天然激素的受体可认为具有高度特异性,因为它们仅需要识别单个或有限的有关化合物。肝胆系统和肾小管系统等排泄途径也可以用类似概念考虑,尽管它们对特异性的要求不同。就肝胆排泄而论,膜转运蛋白识别包括染料阴离子、胆红素、胆酸、有机阳离子等有机化合物和中性化合物,这些化合物的亲和力各异,可通过转运极限( $T_m$ )和最大速率反映。因此,放射性药物特异性和肝胆排泄率的差异,可视作肝窦和膜蛋白或受体、以及细胞内蛋白如结合蛋白或谷胱甘肽转移酶-B的亲和力不同的结果。

早在1923年,玫瑰红已用于测定肝功能,1955年,标记上 $^{131}\text{I}$ 碘而作为测定肝脏功能的放射性示踪物。自1972年报道 $^{99m}\text{Tc}$ -青霉胺以来,至少已出现了30篇论文描述新的更好的 $^{99m}\text{Tc}$ 标记肝胆药物。

已出现了二类主要的肝胆放射性药物。较早期, $^{99m}\text{Tc}$ 与吡哆醛和谷氨酸形成的席夫碱结合, $^{99m}\text{Tc}$ -吡哆叉谷氨酸(Tc-PG)。Tc-PG以中等速度分泌入胆道,但其量在正常动物中仅注射剂量45%左右。随后的报道显示,代之以其它氨基酸可增进特异性,为了便于标记,加入亚锡离子作还原剂。最近吡哆醛的醛基和氨基酸的氨基缩合形成的亚胺键( $R_1C=N-R'$ )已被还原为稳定的胺键( $R_2HC-NHR'$ )。这一处理免除了药箱中需要大量的吡哆醛和5-甲基色氨酸,并减少与螯合剂竞争的潜在可能。除了化学上的优越性外,Tc-PHMT在动物中显示了快速的肝胆动力学和高度特异性。

另一类药物始于 $^{99m}\text{Tc-N}(2,6\text{-二甲基乙酰苯}$

评价甲状腺状态时 $\text{FT}_4$ 测量的诊断准确度。结论是,如果要评价需要注射肝素患者的甲状腺功能,必须在使用肝素前进行检查;如果在甲状腺机能正常而注射了肝素的患者中抽血,用RIA-I法,患者可能被误诊为甲亢,或把甲低误诊为正常,而用RIA-II法,则可能把甲状腺正常者误诊为甲低。可以证明,由于

$\text{T}_4$ 、 $\text{FT}_4$ 指数和 $\text{T}_3$ 不会因使用肝素发生改变,所以这些项目可能是比较适合检查,但有一点已经公认,即这些检查中的每一项在患者中都可能略低于正常,故不如 $\text{FT}_4$ 测量满意。

(任均田节译 张驰校 林祥通审)