

19. 姚中一等: 中华核医学杂志 4:25, 1984.
20. Beirwaltes WH; Semin Nucl Med 8:79, 1978.
21. Maxon HR et al; N Engl J Med 309:937, 1983.
22. 沈永年等: 中华核医学杂志 4:23, 1984.
23. Nusynowitz ML et al; J Nucl Med 23: 143, 1982.
24. Porthasarathy KL et al; Clin Nucl Med 5:45, 1980.
25. Rasmusson B et al; Acta Radiol Oncol 18:521, 1979.
26. Hellman DE et al; J Clin Endocrinol Metab 48:451, 1979.

放射免疫分析在泌尿系统疾病应用的若干进展

苏州医学院附属第一医院 杨永青综述 张金谷* 卢倜章**审

六十年代兴起的放射免疫分析是核技术和免疫学杂交的一种诊断方法,能测定的人体内物质已达300种以上,特别是由于这种检查无损伤性、灵敏度高、准确性佳、迅速、安全和用血量少,故近年来对于急、慢性肾功能衰竭和泌尿系统肿瘤的诊断、疗效考核和机理探讨应用日趋广泛,现综述如下。

一、甲状腺激素

肾脏病时,尤其是慢性肾功能衰竭(CRF)表现为低 T_3 综合征,这可能主要是 T_4 脱碘障碍,使血清 T_3 降低。正常人 T_4 向 T_3 转化37%,而肾衰的非透析治疗患者下降为13~16%。肾移植后,可以上升为34%。血清 T_3 浓度的轻度或明显降低,似乎与肾功能的严重程度有一致关系。Kumar等亦报道肾衰血中总 T_3 显著降低,而总 T_4 、游离 T_4 、 T_4 结合蛋白和游离 T_4 指数正常,临床上常有甲减表现,50%患者TSH增高。为此,如有明显甲减症状和TSH增高,可用 T_3 治疗[1][6]。

降钙素(CT)由甲状腺滤泡旁细胞分泌,通过肾脏的作用可以激活cAMP,并使钙离子的转运发生变化。25例肾骨质疏松症,血清CT 77.8 ± 31.3 pg/ml,均属正常范围(成人150pg/ml)。如果低于60pg/ml,

则75%具有脊柱的压缩性骨折,且好发部位与肾脏位置一致。所以,肾虚和压缩性骨折有关。如果以降钙素治疗骨折疏松症,疼痛可以减轻,具有促使骨血流量增加的作用。而CRF血中CT升高,其原因是维生素D和PTH代谢紊乱的结果,肾滤过磷酸盐减少导致高血磷刺激CT分泌增加。其次是肾清除CT下降和血胃泌素升高之故。

胃泌素主要在肾脏降解和排泄,而肾衰竭患者十二指肠溃疡发病率可达28%,一般人群仅10%,这是与肾衰时胃泌素亢进和肾脏降解排泄胃泌素能力降低有关。所以,急慢性肾衰血胃泌素明显增高,有时甚至高达卓-艾氏综合征的升高程度。肾损害越严重,血胃泌素水平越高,在肾功能恢复后,血清胃泌素水平大多数恢复正常,如仍不恢复,常提示有萎缩性胃炎的可能[2]。

甲状旁腺激素(PTH)是钙代谢调节激素,它的分泌主要通过血清钙浓度的调节——血清钙减少能刺激PTH的分泌,增加则抑制其分泌。CRF发展到一定阶段,即出现钙、磷代谢紊乱,表现为低钙血症和高磷血症,且伴之以继发性甲状旁腺机能亢进症,血浆中PTH升高,妨碍心肌、干扰中枢和周围神经系统的正常功能。随着肾衰的发展,PTH越增高,则肾衰越严重。 α -酮类似物(α -ketoanalogues)治疗后,则PTH

*北京红十字朝阳医院 **天津医学院附一院

可以显著降低,从 5.14 ± 1.97 (SD) ng/ml降至 1.58 ± 0.76 (SD) ng/ml ($P < 0.001$),这不仅对蛋白的代谢起着有益的影响,而且可以控制继发性甲状旁腺机能亢进症^[3]。

二、前列腺素 (PG)

PG在肾循环中的主要作用是促进血管扩张的代偿机制。Zipser等报道的14例肝肾综合征尿 PGE_2 2.2 ± 0.3 (SD) ng/h,较之正常人 6.3 ± 0.8 (SD) ng/h显著降低 ($P < 0.01$),而急性肾衰 (ARF) PGE_2 为 9.6 ± 2.1 ng/h^[4]。另外,人们提出了许多机制来解释CRF中肾脏是如何维持钠平衡的,但无一令人信服的结论。Schneider研究了肾PG影响钠的转运理论,并指出尿中PG的排泄能反映肾内PG的合成,且与钠平衡的病理、生理有关。5例CRF基础血浆肾素活性 (PRA)、醛固酮 (Ald)、 PGE_2 和PG $\text{F}_{2\alpha}$ 分别为 0.9 ± 0.3 ng/(ml·h)、 254 ± 68 ng/ml、 2114 ± 634 mg/24小时尿和 473 ± 204 mg/24小时尿;而低钠饮食后,则PRA、Ald分别增加为 1.7 ± 0.1 ng/(ml·h) ($P < 0.01$)、 513 ± 98 ng/ml ($P < 0.01$),而 PGE_2 和PG $\text{F}_{2\alpha}$ 分别降至 1256 ± 566 mg/24小时尿和 319 ± 138 mg/24小时尿。 $\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2\alpha}$ 之比的基础值和低钠值分别为 4.6 ± 1.9 和 4.2 ± 1.9 。而氯化钠灌注后,PRA和Ald降低,而 PGE_2 和PG $\text{F}_{2\alpha}$ 增加。由于 $\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2\alpha}$ 比值能够反映 PGE_2 -9-酮还原酶的活性,此酶活性影响着钠的平衡,从而说明CRF由于不明原因的刺激,引起 PGE_2 -9-酮还原酶活性降低,为此使钠排泄达到正常调节^[5]。

三、血栓素 A_2 (TXA $_2$)

TXA $_2$ 是强有力的血管收缩因子,Maurer的研究证实,TXA $_2$ 不但在血小板产生,而且还在血管及一些组织中生成释放。TXA $_2$ 半衰期很短,临床上需测定其稳定的代谢产物TXB $_2$,从而反映TXA $_2$ 的情况。正常人TXB $_2$ 为 0.12 ± 0.02 ng/ml,ARF为

0.18 ± 0.01 ng/ml,少数CRF减少为 0.03 ± 0.01 ng/ml,肝肾综合征明显升高为 0.69 ± 0.15 ng/ml ($P < 0.001$)。

四、维生素D $_3$

1971年,Deluca等证实25-羟维生素D $_3$ (25-OH D $_3$)是在肾脏内由25-OH D $_3$ 羟化酶系统进一步羟化为1,25-双羟维生素D $_3$ (1,25-(OH) $_2$ D $_3$)。Bayard等发现CRF血浆25-OH D $_3$ 水平降低,并与血清钙浓度之间呈紧密正相关。Eastward报道22例肾炎25-OH D $_3$ 降低 (正常平均为 60.9 ng/L)。肾衰程度加重时,血浆25-OH D $_3$ 下降明显,如果静注25-OH D $_3$ 以提高血中25-OH D $_3$ 水平,可使CRF改善。Rizzato报道结节病时,内源性1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 产生过多,可导致肠吸收钙增加,从而引起高血钙、高尿钙、肾钙质沉着和肾结石^[7]。

五、 β -2-微球蛋白 (β 2m)

β 2m是肾小球滤过功能的指标,当肾小球滤过率减退时,血清 β 2m增高。肾小球滤过率降低1/2时,血 β 2m可以增加一倍,较之内生肌酐清除率更为灵敏和准确。例如51例病理证实的IgA肾炎血清 β 2m为 1.92 ± 0.67 mg/L,较之51名正常人为 1.33 ± 0.4 mg/L显著增高 ($P < 0.001$);25例非IgA型特发性系膜增生性肾小球肾炎亦显著增高 (1.83 ± 0.73 mg/L);IgA肾炎伴肝硬化 (2.02 ± 0.7 mg/L)较之非肾小球硬化 (1.72 ± 0.65 mg/L)显著增加 ($P < 0.025$),且IgA肾炎的活动性和进展与小球硬化相关, β 2m亦是观察预后的指标之一^[8]。Viberti报道糖尿病肾病血清 β 2m水平增高,且与肾小球滤过率和肌酐相关性好,为此,可以监测肾功能减退的严重程度^[9]。同时,由于 β 2m仅在近端肾小球重吸收,故又是肾小管功能的指标。早期慢性肾盂肾炎动态观察时,若炎症控制后,尿 β 2m持续在正常值以上要考虑肾小管功能不全^[10]。

肾移植治疗终末期肾衰已日趋普遍,肾移植的存活与否在很大程度上取决于有否排异。Woo等测定了37例肾移植受者和20例正常人血浆及尿中的 $\beta_2\text{m}$,肾移植受者 $3.6 \pm 1.96\text{mg/ml}$ 较正常人 $1.55 \pm 0.41\text{mg/L}$ 血浆 $\beta_2\text{m}$ 显著升高($P < 0.0024$),正常人的 $\beta_2\text{m}$ 血清/尿比值(SUR)较高,为 33 ± 39 。而肾移植早期排异时,SUR降低,血清和尿中 $\beta_2\text{m}$ 增高,这主要是由于 $\beta_2\text{m}$ 是细胞表面相容抗原, $\beta_2\text{m}$ 的释放增加,血清浓度增高,同时也损害近曲小管,使尿 $\beta_2\text{m}$ 排出增多。若血清正常而尿 $\beta_2\text{m}$ 仍持续增高,提示慢性排异^[11]。

六、癌胚抗原(CEA)

CEA并非是一种特异的肿瘤抗原,而是肿瘤的相关抗原。例如直肠癌、胃癌、肺癌、结肠癌等,血浆中CEA含量均升高。

膀胱肿瘤占泌尿生殖系肿瘤第一位,膀胱肿瘤临床分期对于治疗方法的选择和预后判断具有重要意义。正常人尿中仅能检出微量的CEA,而膀胱癌明显升高。Waheren则认为,膀胱癌尿中CEA的升高程度与肿瘤分期有关,肿瘤复发CEA升高更为显著,膀胱肿瘤经过有效的治疗后,尿中CEA显著降低^[12]。而Hall认为,膀胱肿瘤的手术有效者,尿中CEA属正常范围;若CEA不降低,表示预后不良;一度降低又再次升高,则意味着肿瘤复发^[13]。

七、铁蛋白

在实质脏器发生炎症、坏死或机体内出现恶性肿瘤时,血清铁蛋白升高。和志田裕人报道,23/28例膀胱癌血清铁蛋白亦升高,并随肿瘤级别增高而增加。一般认为尿中铁蛋白水平与肿瘤恶性程度无关^[14]。

八、多胺

渴浅诚等测定了17例膀胱肿瘤的血中多

胺水平,精胺为 19.1nmol/ml ,精脲为 14.0nmol/ml ,两值均高于正常对照水平。如果是晚期癌,血清多胺升高更为显著,肿瘤经过治疗后,血中多胺水平随之降低。肿瘤复发或转移时,肿瘤组织内多胺水平增高非常显著,尿中多胺与血中改变相似^[15]。

九、甲胎蛋白(AFP)和绒毛膜促性腺激素(HCG)

75%非精原细胞瘤性生殖细胞瘤(NS-GCC)血清AFP不升高;若发生肝转移所致肝脏再生时,AFP升高;若AFP异常升高,则必须高度怀疑存在着组织学未认识的隐匿性NSGCC病灶。10%左右精原细胞瘤HCG升高,若出现高水平的HCG,则应高度怀疑存在着未被发现的绒癌病灶。晚期NSGCC的AFP和HCG的升高率 $>60\%$,血清AFP和HCG水平与肿瘤分期相关,两者异常升高,I期20%,II期60%,III期90%,故有助于睾丸肿瘤病人的临床分期。AFP和HCG亦可用于随访和预后观察肿瘤复发时,一种或二种肿瘤标志物升高^[16]。

十、前列腺抗原(PA)

Kuriyama测定了正常人血清,PA平均值为 $0.47 \pm 0.66(\text{SD})\text{ng/ml}$,正常上限 2.5ng/ml (61名女性 $<0.010\text{ng/ml}$,51名男性 $0.47 \pm 0.66(\text{SD})\text{ng/ml}$)。前列腺癌阳性率78%,其中A期69%、B期70%、C期70%和D期82%。前列腺增生41%,其他恶性肿瘤仅3%。这一资料表明,前列腺癌与其他恶性肿瘤和前列腺病变比较,PA阳性率显著升高^[17]。

前列腺酸性磷酸酶(PAP)的血清正常值 $<3.0\text{ng/ml}$ (男性 $1.6 \pm 0.8\text{ng/ml}$,女性 $1.0 \pm 0.8\text{ng/ml}$),前列腺癌阳性率77.7%,各期阳性率:I期41.2%,II期63%,III期75%,IV期87.5%,且随病期上升,阳性率增高。抗雄性激素治疗有效的前列腺癌,1周~1.5月内PAP降至正常以下,反之,则

升高。而前列腺增生、急性前列腺炎、其他恶性和良性病变阳性率分别为15.1%、15.5%、8.2%和3.3%，故PAP是前列腺癌的肿瘤标志之一。前列腺癌转移阳性率高达85%，局限性仅11%。PAP正常和增高时，五年生存率分别为 43 ± 3 (SD)%和 30 ± 9 (SD)%，十年生存率分别为 21 ± 4 (SD)%和 9 ± 6 (SD)%。

前列腺癌PA和PAP单独阳性率并不很高，日本分别为55%和59%，如两者同时测定，PA和PAP阈值调整为7.5ng/ml和15.5ng/ml。前列腺癌阳性率高达80%，其中A和B期为58%，C期为68%、D期高达91%。因而认为PA和PAP同时测定有助于早期诊断前列腺癌^[18]。

十一、循环免疫复合物和免疫抑制酸性蛋白

肾细胞癌是最有争议的泌尿系肿瘤之一。一般认为疾病的分期具有明显的早期改变。然而，肾细胞癌患者的循环免疫复合物和免疫抑制酸性蛋白与临床的关系报道甚少。为此，Iisumi等人测定了23例肾细胞癌（男性14例，女性9例），年龄范围36~80岁（平均年龄59.5岁），其中Ⅰ期13例，Ⅱ期2例，Ⅲ期5例和Ⅳ期4例。正常对照组（男性12例，女性11例），年龄范围21~70岁（平均年龄41.3岁）， C_{1q} 结合分析测定血清中的循环免疫复合物，正常对照组的平均 C_{1q} 结合活性 5.6 ± 5.9 (SD) %，正常上限为 $\bar{x} \pm 2SD$ (17.4%)，肾细胞癌为 18.2 ± 12.6 %，显著高于正常对照组，阳性检出率52.2%。如果将患者分成低（Ⅰ、Ⅱ期）和高（Ⅲ、Ⅳ期）两组，则 C_{1q} 结合活性均值分别为 14.6 ± 10.7 %和 23.9 ± 13.7 %，阳性率分别为35.7%和77.8%，它们之间无显著差异。单向放射免疫扩散测定血清中的免疫抑制酸性蛋白，正常上限为500μg/ml，全部正常对照组低于500μg/ml (270.0 ± 94.4 μg/ml)，肾细胞癌从145.0~1380μg

/ml (543.0 ± 297.7 μg/ml)，显著高于正常对照组，阳性率34.8%，低组为7.1%和高组为77.8%，两组的均值分别为 380.7 ± 141.4 μg/ml和 808.3 ± 293.3 μg/ml，差异显著。故Ishida等人认为，免疫抑制酸性蛋白是肿瘤的标志之一。其他恶性肿瘤阳性率亦为63~71%，且指出晚期显著高于早期病例，免疫抑制酸性蛋白的测定较之循环免疫复合物对于估计疾病的分期和监护临床过程更为容易和有效。

参 考 文 献

1. Kumar R: Endocrine Reviews 1:258, 1980.
2. Nik-Akhtar B et al: Practitioner 222:107, 1979.
3. Lindenau K et al: Nephron 43: 84, 1986.
4. Zipser RD et al: Gastroenterology 84: 697, 1983.
5. Schneider M et al: Nephron 40: 152, 1985.
6. Lim SV et al: J Clin Invest 60: 522, 1977.
7. Rizzato G: Eur J Respir Dis 68: 1, 1986.
8. Woo KT et al: Nephron 37: 78, 1984.
9. Viberti GC et al: Br Med J 282: 95, 1981.
10. Canthier C et al: Kidney Int 26: 170, 1984.
11. Wibell L et al: Nephron 10: 320, 1973.
12. Wahren B et al: Urol Res 6: 221, 1978.
13. Hall RR et al: Br J Urol 45: 88, 1973.
14. 和志田裕人ほか: 泌尿纪要 29: 7, 1983.
15. 湯淺誠 ほか: 日本泌尿器科学会雑誌 73: 868, 1982.
16. Grossman HB: Semin in Urology 3: 10, 1985.
17. Kuriyama M et al: Cancer Res 40: 4658, 1980.
18. Kuriyama M et al: J Natl Cancer Inst 68: 99, 1982.
19. Iisumi T et al: J Urol 134: 1097, 1985.