

国产化学发光免疫试剂检测 TRAb 的性能评估及临床应用价值

周建平, 宋晓龙, 常琳, 王改琴, 李伟妮, 杨茹 (陕西省人民医院放免中心, 西安 710068)

摘要:目的 对某国产化学发光免疫 (chemiluminescence immunoassay, CLIA) 试剂检测促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 的性能进行评估, 并探讨其临床应用价值。方法 参考美国临床实验室标准化协会系列文件, 对国产 CLIA 试剂检测血清 TRAb 的精密度、特异度、正确度、线性范围以及参考区间进行评价; 收集 2019 年 6~12 月在陕西省人民医院内分泌科就诊的 168 例甲状腺相关疾病患者 (格雷夫斯病 121 例; 桥本氏甲状腺炎 22 例; 非自身免疫性良性甲状腺结节 19 例; 分化型甲状腺癌 6 例) 及 60 例健康体检者的血清样本, 分别用国产 CLIA 试剂和进口电化学发光免疫 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 试剂检测血清 TRAb 水平, 对两种试剂的检测结果进行相关性和一致性评价, 并评价国产 TRAb CLIA 试剂诊断格雷夫斯病的效能。结果 国产 CLIA 试剂检测高、低水平 TRAb 的重复性 (coefficient of variation, CV) 分别为 2.04% 和 6.08%, 实验室内不精密度分别为 2.62% 和 6.50%; 检测 2 000 IU/ml 的甲状腺球蛋白抗体、2 000 IU/ml 的甲状腺过氧化物酶抗体、1 000 mIU/L 的促甲状腺激素、10 000 IU/L 的促黄体生成素、10 000 IU/L 的促卵泡生成素和 50 000 IU/L 的人绒毛膜促性腺激素, 结果均 < 0.3 IU/L; 高、低水平国际标准品的相对偏差分别为 5.05% 和 1.33%; 在 0.65 IU/L ~ 44.21 IU/L 之间呈良好的线性关系 ($r^2=0.999$, $P < 0.0001$); 参考区间验证结果显示 20 例健康体检者血清 TRAb 水平平均 < 2.0 IU/L; 两种试剂检测结果相关性 $r^2=0.9396$, 斜率为 1.058; 定性分析结果显示, 两种试剂检测结果的总体符合率为 97.37%, Kappa 值为 0.947 ($P < 0.0001$); 国产 TRAb CLIA 试剂诊断格雷夫斯病的灵敏度为 95.04%。结论 国产 CLIA 试剂检测血清 TRAb 的各项性能指标均表现良好, 能够满足临床要求, 有较好的临床应用前景。

关键词: 国产化学发光免疫试剂; 促甲状腺激素受体抗体; 临床应用价值; 格雷夫斯病

中图分类号: R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 02-092-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.022

Performance Evaluation and Clinical Application Value of Domestic Chemiluminescence Immunoassay Reagent in Detecting Thyrotropin Receptor Antibody

ZHOU Jian-ping, SONG Xiao-long, CHANG Lin, WANG Gai-qin, LI Wei-ni, YANG Ru

(Department of Radioimmunity Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To evaluate the performance of a domestic chemiluminescence immunoassay (CLIA) reagent in detecting of Thyrotropin receptor antibody (TRAb) and furtherly explore its clinical application value. **Methods** According to the series documents of American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), evaluated the precision, specificity, accuracy, linear range and reference interval of the domestic CLIA reagent in detecting serum TRAb. The serum samples in this study were collected from patients who were admitted to department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital from June to December 2019 (121 cases of Graves' disease, 22 cases of Hashimoto's thyroiditis, 19 cases of non-autoimmune benign thyroid nodule, and 6 cases of differentiated thyroid cancer) and 60 healthy persons. All serum samples were subjected to analyze the TRAb levels by CLIA assay and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) assay. A comparative evaluation between the two assays was performed and the concordance of qualitative results was also assessed. Additionally, the diagnostic efficacy of CLIA assay for detecting TRAb in Graves' disease was also evaluated. **Results** The repeatability and within-laboratory imprecision (% coefficient of variation) of the CLIA were 6.08% and 6.50% at 1.87 IU/L, and 2.04% and 2.62% at 24.07 IU/L, respectively. The results of detecting 2 000 IU/mL thyroglobulin antibody, 2 000 IU/mL thyroid peroxidase antibody, 1 000 mIU/L thyroid stimulating hormone, 10 000 IU/L luteinizing hormone, 10 000 IU/L follicle stimulating hormone, and 50 000 IU/L of human chorionic gonadotropin were all less than 0.3 IU/L. The relative biases of high and low levels of World Health Organization international standard 2nd international standard for thyroid stimulating antibody were 5.05% and 1.33%, respectively. Meanwhile, the 0.65 ~ 44.21 IU/L range of CLIA assay showed a good linear ($r^2=0.999$, $P < 0.0001$). The serum TRAb levels of 20 healthy people were less than 2.0 IU/L. The two assays had a good correlation ($r^2=0.9396$, slope=1.058).

作者简介: 周建平 (1974-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤早期筛查和诊断工作, E-mail: zjp868@163.com。

The overall coincidence rate of the two assays was 97.37%. The *Kappa* value was 0.947 ($P < 0.000 1$). The sensitivity of CLIA assay in detecting TRAb for Graves' disease was 95.04%. **Conclusion** The main performance of the domestic TRAb CLIA reagent meets the requirements of the relevant standards, which can satisfy the clinical requirements.

Keywords: domestic chemiluminescence immunoassay reagent; thyrotropin receptor antibody; clinical application value; Graves' disease

毒性弥漫性甲状腺肿(又称格雷夫斯病,简称 Graves 病)是一种自身免疫性甲状腺疾病,系由多种因素引起的甲状腺激素分泌增多,进而导致甲状腺功能紊乱的内分泌疾病^[1]。发病率逐年升高,大约有 3% 的女性和 0.5% 的男性会罹患 Graves 病^[2]。Graves 病的致病机制是患者体内存在针对促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSHR)的自身抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb), TRAb 与 TSHR 结合,可导致甲状腺功能亢进和甲状腺肿。TRAb 根据其功能特征可分为三种类型:中性 TRAb, 阻断性 TRAb 以及刺激性 TRAb。其中,仅刺激性 TRAb,即刺激性甲状腺免疫球蛋白(TSI)具有持续诱导甲状腺信号传导的活性^[3]。大量研究表明,TRAb 与 Graves 病的发生发展密切相关^[4-7],准确检测 TRAb 水平对于疾病的鉴别诊断及预后判断具有重要价值^[8-10]。

常用的 TRAb 检测方法有生物测定法和免疫测定法。生物测定法能够区分抗体类型,但操作繁琐、费时^[11]。免疫测定法操作简便,更利于临床广泛应用。随着化学发光免疫分析技术(chemiluminescence immunoassay, CLIA)的成熟和普及,自动分析检测 TRAb 已成为趋势。目前,国内普遍采用德国罗氏公司生产的全自动电化学发光免疫分析系统(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测 TRAb^[12-13],但由于其检测成本高,某些罕见的高浓度内源性生物素会干扰检测结果^[14],因此限制了基层临床实验室的使用。为了降低医疗成本,更好地普及 TRAb 检测,采用具有自主知识产权且性能良好的国产 TRAb 检测试剂盒就具有一定的社会和经济意义。

本研究拟对郑州安图生物工程股份有限公司提供的 TRAb 检测试剂盒(CLIA 法)的分析性能及临床应用价值进行初步评价,同时与罗氏 Anti-TSHR 检测试剂盒(ECLIA 法)进行平行比对,以期国产检测试剂的临床应用提供一定参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 6 ~ 12 月在陕西省人民医院内分泌科就诊的 168 例甲状腺疾病患者的血清样本。其中 Graves 病患者 121 例,桥本氏甲状腺炎患者 22 例,非自身免疫性的良性甲状腺结节患者 19 例,分化型甲状腺癌患者 6 例。另外选取同期医院 60 例健康体检者血清样本作为健康对

照组。病例组和健康对照组血清样本均置于 -20°C 保存。

1.2 仪器与试剂 罗氏 Cobase 601 全自动电化学发光仪(德国 Roche Diagnostics 公司)及配套 Anti-TSHR 检测试剂(批号:40819201); AutoLumo A2000 Plus 全自动化学发光仪(郑州安图生物工程股份有限公司)及配套 TRAb 检测试剂(批号:20200630)。甲状腺刺激性抗体国际标准品(NIBSC; 货号:08/204)。

1.3 方法

1.3.1 精密度:参考美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) EP15 A3 的评价方案,选取低、高两个浓度水平的患者样本,每个样本连续测定 5 天,每天重复测定 5 次,共得到 25 个数据,计算重复性及实验室内不精密度。

1.3.2 特异度:选择浓度接近 TRAb 零值的血清样本,向样本中分别添加相应阳性物质,制备含 2 000 IU/ml 的甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、2 000 IU/ml 的甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、1 000 mIU/L 的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、10 000 IU/L 的促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、10 000 IU/L 的促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)、50 000 IU/L 的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)的干扰样本,检测干扰样本中 TRAb 水平,重复测定 2 次。

1.3.3 正确度:选择接近空白限的血清样本(≤ 0.3 IU/L)稀释甲状腺刺激性抗体国际标准品,得到高、低两水平,浓度分别为 20.0 IU/L 和 5.0 IU/L 的国际标准品,并重复测定 3 次,分别计算实测浓度均值与理论浓度的相对偏差。

1.3.4 线性范围:参考 CLSI EP06 评价方案,选取一份高值(H)和一份浓度接近于零值(L)的血清样本,将两份样本按照不同比例混合:5H, 4H+1L, 3H+2L, 2H+3L, 1H+4L, 5L。每个浓度样本测定 3 次,并计算均值,按照平均斜率法得出回归方程 $Y = aX + b$ (Y 为均值, X 为理论值),要求斜率 a 应在 0.95~1.05 之间,且 $r^2 > 0.95$,同时 a 与 0 比较差异无统计学意义。

1.3.5 参考区间:化学发光法 TRAb 检测试剂参考

区间为 0 ~ 2.0 IU/L。参考 CLSI EP28-A3C 评价方案,选取 20 例健康体检者血清样本(男女各半),检测 TRAb 水平。所得 20 个数据中,如有不超过 2 个数值在初始采纳的参考区间外,则认为该参考区间可有效应用于本实验室。

1.3.6 方法学比对:将收集的 228 例患者血清分别在安图 AutoLumo A2000 Plus 全自动化学发光仪和罗氏 Cobase 601 全自动电化学发光仪上进行检测。参考 EP9-A3 评价方案,通过 Passing-Bablok 回归分析比较两者的相关性。将两种方法检测的实验结果根据各自的诊断界值进行定性分析,比较两者的一致性。

1.3.7 临床应用评价:比较 Graves 病组、桥本氏甲状腺炎组、非自身免疫性良性甲状腺结节组、分化型甲状腺癌组及健康对照组的 TRAb 检测结果差异。以临床最终诊断为判断标准,评估国产 CLIA

试剂检测 TRAb 诊断 Graves 疾病的效能。

1.4 统计学分析 实验数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示,采用 GraphPad Prism7.0 软件进行统计分析。通过 Passing-Bablok 回归对两种试剂的检测结果进行相关性分析。通过 Kappa 检验对两者的一致性进行评估,Kappa 值代表的一致性程度为:0.0 ~ 0.20 极低的一致性,0.20 ~ 0.40 一般的一致性,0.40 ~ 0.60 中等的一致性,0.60 ~ 0.80 高度的一致性和 0.80 ~ 1.0 几乎完全一致。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 精密度评估 25 次的检测结果见图 1。TRAb 高水平 24.07 ± 0.61 IU/L,低水平 1.87 ± 0.12 IU/L 患者样本的重复性 ($CV\% = 2.04, 6.08$) 和实验室内不精密度 ($CV\% = 2.62, 6.50$) 均小于 8%。

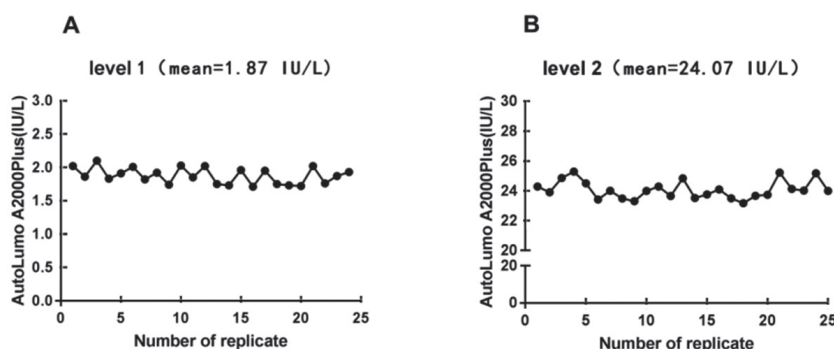


图 1 两个水平血清样本检测结果散点图

2.2 特异度评估 分别测定含 2 000 IU/ml TgAb, 2 000 IU/ml TPOAb, 1 000 mIU/L TSH, 10 000 IU/L LH, 10 000 IU/L FSH, 及 50 000 IU/L hCG 的干扰样本,结果均小于 0.7 IU/L。表明国产 TRAb CLIA 试剂与以上浓度的结构类似物无明显交叉反应,分析特异度良好。

2.3 准确度评估 检测高、低水平的国际标准品,相对偏差均小于 6%,见表 1。表明以第 2 代刺激性甲状腺受体抗体国际标准品为溯源标准,国产 TRAb CLIA 试剂具有良好的准确度。

表 1 CLIA 法检测 TRAb 准确度评价

Claimed value(IU/L)	Range(IU/L)	Mean ($\bar{x} \pm s$) (IU/L)	Bias (%)
5	4.25 ~ 5.75	4.93 ± 0.08	1.33
20	17 ~ 23	18.99 ± 0.23	5.05

2.4 线性评估 将浓度分别为 0.65 IU/L (L) 和 44.21 IU/L (H) 的两份临床血清样本以不同比例混合后检测,检测结果见表 2。回归方程斜率 a 为 0.973 7,位于 0.95~1.05 之间,且 r^2 为 0.999,大于 0.99,见图 2。表明国产 TRAb CLIA 试剂在 0.65~44.21 IU/L

L 之间具有良好的线性。

表 2 CLIA 法检测 TRAb 线性评估

Sample	Claimed value (IU/L)	Mean ($\bar{x} \pm s$) (IU/L)
5H	44.21	43.40 ± 0.53
4H+1L	35.50	33.45 ± 0.47
3H+2L	26.79	25.31 ± 0.62
2H+3L	18.07	17.05 ± 0.15
1H+4L	9.36	8.80 ± 0.18
5L	0.65	0.46 ± 0.08

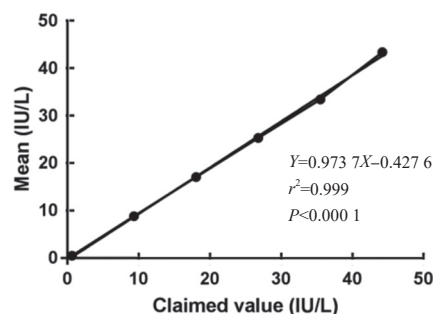


图 2 CLIA 法在 0.65~44.21 IU/L 间的线性

2.5 参考区间评估 随机选取 20 例健康体检者的血清样本进行检测,测定最大值为 1.87 IU/L,小于化学发光法检测试剂盒建议参考区间(0 ~ 2 IU/L),表明该参考区间满足本临床实验室对健康人群的筛选。

2.6 方法学比对评估 在本研究中,采用 CLIA 试剂和 ECLIA 试剂分别测定 228 例临床血清样本,将检测结果进行 Passing-Bablok 回归分析,两种检测试剂之间呈现较好的相关性($r^2=0.9396$,斜率为 1.058,截距为 -0.267 IU/L, $P < 0.0001$),见图 3。两种检测试剂的总体符合率为 97.37% (222/228)。对定性检测结果进行一致性 Kappa 检验, Kappa 值为 0.947,表明两种检测试剂检测结果几乎完全一致。其中进口 ECLIA 试剂测定结果为阴性的 111 例样本中,国产 CLIA 试剂检测同样为阴性的有

108 例,另 3 例检测结果不一致;进口 ECLIA 试剂测定结果为阳性的 117 例样本中,国产 CLIA 试剂检测同样为阳性的有 114 例,另 3 例检测结果不一致。见表 3。

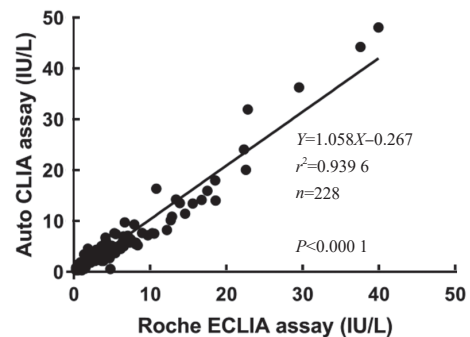
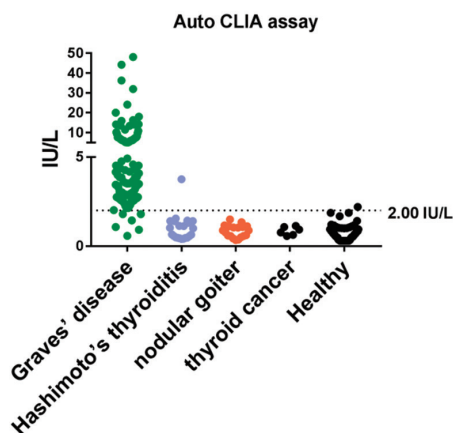


图3 ECLIA法和CLIA法检测结果的Passing-Bablok回归分析

表3 ECLIA法和CLIA法检测TRAb结果的定性分析

Roche ECLIA assay	Auto CLIA assay		Total	Overall	Kappa value
	Negative	Positive			
Negative	108	3	111	97.37%	0.947
Positive	3	114	117		
Total	111	117	228		

2.7 临床应用评价 国产 CLIA 试剂检测所有良性甲状腺结节和分化型甲状腺癌患者血清中的 TRAb 结果均为阴性,显示出良好的临床特异度,见图 4。同时,在 121 例 Graves 病患者中,国产 CLIA 试剂检测结果阳性有 115 例 (115/121, 95.04%),显示出较高的灵敏度。22 例桥本氏甲状腺炎患者中有 1 例检测结果为阳性 (1/22, 4.5%)。60 例健康体检者中有 1 例为阳性,结果为 2.20 IU/L,略高于诊断界值 (2 IU/L)。



注: ≤ 0.3 IU/L 的样本以 0.3 IU/L 计

图4 安图 CLIA 法检测各组血清样本中的 TRAb

3 讨论

TRAb 是与自身免疫性甲状腺疾病相关的一

种自身抗体。根据美国 and 欧洲甲状腺协会最新的 Graves 病诊疗指南, TRAb 的检测对于 Graves 病的诊断及鉴别诊断具有十分重要的意义^[15-16],可作为 Graves 病的筛查工具^[17]。在国内临床实验室针对 TRAb 的检测工作中,主要采用德国罗氏公司开发的基于 ECLIA 的 Anti-TSHR 试剂盒,该试剂盒价格昂贵,检测成本高。前期有研究报道,基于重组人 TSHR 构建的 TRAb 检测方法比基于天然猪甲状腺滤泡膜上 TSHR 构建的 TRAb 检测方法具有更高的灵敏度^[18]。郑州安图生物工程股份有限公司开发的 TRAb CLIA 检测试剂盒,采用竞争法的原理,利用抗异硫氰酸荧光素 (FITC) 抗体包被磁微粒, FITC 标记的抗人 TSHR 鼠单克隆抗体-人 TSHR 免疫复合物作为抗原试剂,辣根过氧化物酶标记的 TRAb 与样本中的 TRAb 共同竞争抗原试剂中的人 TSHR,从而实现检测样本中 TRAb 的目的。该试剂作为拥有自主知识产权的国产试剂与进口试剂相比,成本控制具有明显优势,但能否提供可靠的 TRAb 检测结果,是否可用于临床辅助诊断仍需进一步验证。

本研究对该国产 CLIA 试剂检测 TRAb 水平的精密度、特异度、正确度、线性范围及参考区间进行了评价,同时对国产 CLIA 试剂和进口 ECLIA 试剂检测 TRAb 的检测结果进行了定性及定量方面的

一致性评估。研究结果显示,国产 CLIA 试剂检测 TRAb 的精密度以及特异度良好,检测结果可溯源至 WHO 第 2 代甲状腺刺激性抗体国际标准品。同时,国产 CLIA 试剂在 0.65 ~ 44.21 IU/L 之间线性良好,具有较宽的检测范围。建议的参考区间适用于本临床实验室。国产 CLIA 试剂与进口 ECLIA 试剂的结果具有良好的相关性和一致性,两种检测试剂结果的总体符合率为 97.37%。国产 CLIA 试剂检测 TRAb 诊断 Graves 病的灵敏度为 95.04%, 以上各项指标均满足本临床实验室检测要求。由于采用第二代或第三代免疫测定方法无法区分 TRAb 抗体类型,故大约 20% 的桥本氏甲状腺炎患者因其体内存在阻断型抗体,用第二代或第三代免疫测定方法会出现阳性结果^[19-20]。在本研究中,也有一例桥本氏甲状腺炎患者,国产 CLIA 试剂检测结果为 3.75 IU/L, 高于诊断阈值 (2.0 IU/L), 这与以往研究结果一致。总之,本研究结果显示国产 CLIA 试剂检测 TRAb 对 Graves 病具有较高的诊断灵敏度,有一定的临床应用前景。但本研究也存在一定的局限性,如样本数量尤其是健康体检者样本较少,后续将收集更多的样本进行验证。此外,有文献报道西门子公司开发的 TSI 试剂盒(检测原理为夹心法),能够特异性检测甲状腺刺激性抗体 (TSI)^[21], 后续可进一步评估该国产 TRAb CLIA 试剂与西门子 TSI 检测试剂的一致性。

综上所述,国产 TRAb CLIA 试剂精密度和特异度良好,检测范围较宽,对 Graves 病的诊断灵敏度高,能够满足临床检验需求。本研究为国产 TRAb CLIA 试剂在国内临床实验室的应用提供了参考依据。

参考文献:

- [1] HASHAM A, TOMER Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity[J]. Immunologic Research, 2012, 54(1-3): 204-213.
- [2] BURCH H B, COOPER D S. Management of graves disease: a review[J]. JAMA, 2015, 314(23): 2544-2554.
- [3] MORSHED S A, DAVIES T F. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies[J]. Hormone and Metabolic Research, 2015, 47(10): 727-734.
- [4] 牟卫东, 朱雪琳, 黄小华, 等. 促甲状腺激素及其自身抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1527-1530. MU Weidong, ZHU Xuelin, HUANG Xiaohua, et al. The application value of thyroid-stimulating hormone and its autoantibodies in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018, 39(12):1527-1530.
- [5] 杨昱, 刘超, 郑昂, 等. 促甲状腺激素受体抗体检测的临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(4):360-364.
- [6] YANG Yu, LIU Chao, ZHENG Ang, et al. Clinical implications of thyrotropin receptor antibody measurement[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 27(4): 360-364.
- [7] 韩煦, 魏军平. 促甲状腺激素受体抗体的检测及其在 Graves 病诊疗中的价值[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(2): 94-97. HAN Xu, WEI Junping. Thyroid stimulating hormone receptor antibodies assays and its clinical significance in Graves' disease[J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2017, 37(2):94-97.
- [8] 叶蓉绍, 赵立, 刘小弟, 等. 促甲状腺素受体抗体在 Graves 病治疗中的临床意义[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(10): 697-698. YE Rongshao, ZHAO Li, LIU Xiaodi, et al. The clinical significance of thyroid stimulating hormone receptor antibody in the treatment of Graves disease[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2001, 40(10):697-698.
- [9] 李晓辉, 尹洁, 洪旭. 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病诊治中的应用进展[J]. 北京医学, 2020, 42(2): 136-138. LI Xiaohui, YIN Jie, HONG Xu. Application progress of thyroid stimulating hormone receptor antibody in the diagnosis and treatment of Graves disease[J]. Beijing Medical Journal, 2020, 42(2):136-138.
- [10] 刘晓相, 刘玉盒, 高晓燕, 等. TRAb 在 Graves 病诊治中的变化及与甲状腺功能、用药剂量及时间的相关性[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1434-1438. LIU Xiaoxiang, LIU Yuhe, GAO Xiaoyan, et al. Change in TRAb during diagnosis and treatment of Graves' disease and its correlation between TRAb and thyroid function, medication dosage and time[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(7):1434-1438.
- [11] 邓仁兵, 王强, 汪光蓉, 等. ROC 曲线评价促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(5):100-101, 104. DENG Renbing, WANG Qiang, WANG Guangrong, et al. Evaluation of diagnostic value of TSH receptor antibody in graves disease by ROC analysis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(5):100-101,104.
- [12] 张翼, 黄国良. 促甲状腺激素受体抗体的检测方法[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(6):378-380. ZHANG Yi, HUANG Guoliang. Detection method of thyroid-stimulating hormone receptor antibody[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2003, 23(6): 378-380.
- [13] 王亚萍, 肖锦华, 朱华燕, 等. 全自动电化学发光免疫分析法检测血清 TRAb 的方法学评价[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(6): 661-6640. WANG Yaping, XIAI Jinhua, ZHU Huayan, et al. Methodological evaluation of fully automated electrochemiluminescence immunoassay for determination of serum thyrotropin receptor antibody [J]. Journal of Radioimmunology, 2011, 24(6):661-664.

- 免疫分析与临床, 2015, 22(1):52-55.
DAI Yue, WU Wenqing. Evaluation of the methodology for thyrotropin receptor antibody measurement with Roche Electro Chemiluminescence System[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2015, 22(1): 52-55.
- [14] 张国峰, 郭锐, 关海霞. 重视化验单之外的信息 - 由生物素干扰检验而被误诊为 Graves 病甲状腺功能亢进症的实例谈诊断甲状腺疾病的要素 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(9):723-725.
ZHANG Guofeng, GUO Rui, GUAN Haixia. Information other than laboratory results should be valued when diagnosing thyroid diseases:Lessons from the misdiagnosis of Graves' hyperthyroidism in a woman taking biotin[J].Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism,2017, 33(9):723-725.
- [15] ROSS D S, BURCH H B, COOPER D S, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [16] KAHALY G J, BARTALENA L, HEGEDÜS L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism[J]. European Thyroid Journal, 2018, 7(4): 167-186.
- [17] EHLERS M, SCHOTT M, ALLELEIN S. Graves' disease in clinical perspective[J]. Frontiers in Bioscience (Landmark Edition), 2019, 24(1): 35-47.
- [18] HERMSEN D, LIU C, DOMBERG J, et al. Comparison of a solid phase human- versus porcine- thyrotropin receptor-based immunoassay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases[J]. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 2008, 116 Suppl 1(1): S59-S63.
- [19] 徐冬岩, 于波, 刘锐. 甲状腺自身抗体联合检测在 Graves 病和桥本氏甲状腺炎中的诊断意义 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(9): 1423-1425.
XU Dongyan, YU Bo, LIU Rui. The Importance of measuring thyroid auto-antibodies on Graves' disease and hashimoto's thyroiditis diagnosis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2010, 14 (9):1423-1425.
- [20] UMAR H, MUALLIMA N, ADAM J M, et al. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease[J]. Acta Medica Indonesiana, 2010, 42(1): 31-35.
- [21] TOZZOLI R, D' AURIZIO F, VILLALTA D, et al. Evaluation of the first fully automated immunoassay method for the measurement of stimulating TSH receptor auto-antibodies in Graves' disease[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2017, 55(1): 58-64.

收稿日期: 2020-10-13

修回日期: 2020-11-16

(上接第74页)

- [15] 周丽. 抗凝血酶Ⅲ与肾病综合征 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39 (5): 951-953.
ZHOU Li. Relationship between antithrombin-Ⅲ and nephrotic syndrome[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2019, 39 (5): 951-953.
- [16] MARCHETTI V, MENGHINI R, RIZZA S, et al. Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation via Akt/FoxO signaling[J]. Diabetes, 2006, 55(8): 2231-2237.
- [17] 闫吉, 王雅姝. 动态监测抗凝血酶Ⅲ和D-二聚体在急性心肌梗死诊疗中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(1): 45-47.
YAN Ji, WANG Yashu. Dynamic monitoring of AT-Ⅲ and D-dimer application in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction[J].Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2015, 19(1):45-47.
- [18] 陈乐闻, 李剑, 罗心平. 高脂血症与血小板活化关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(11): 1948-1951.
CHEN Lewen, LI Jian, LUO Xin-ping. The advances of the relationship between hyperlipidemia and platelet activation[J].Medical Recapitulate, 2015, 21(11): 1948-1952.
- [19] 曲云霄, 蒋知新, 韩腾龙, 等. 血小板参数及活化标志物与2型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1250-1253.
QU Yunxiao, JIANG Zhixin, HAN Tenglong, et al. Correlation of carotid intima-media thickness with platelet parameters and markers of platelet activation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. the Journal of Practical Medicine, 2016, 32(8):1250-1253.
- [20] MARTIN J F, KRISTENSEN S D, MATHUR A, et al. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes[J]. Nature Reviews Cardiology, 2012, 9(11): 658-670.
- [21] ULUTAS K T, DOKUYUCU R, SEFIL F, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis?[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 7(4): 955-961.
- [22] 薛静, 吕丽霞, 李巍, 等. 平均血小板体积在健康及空腹血糖受损人群中分布水平的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(6): 451-454.
XUE Jing, LÜ Lixia, LI Wei, et al. Distribution of mean platelet volume in the healthy and impaired fasting glucose individuals[J].Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2014, 37(6): 451-454.
- [23] 马伟军, 董萍. 平均血小板体积与空腹血糖水平的相关性研究 [J]. 中国疗养医学, 2017, 26(4): 429-431.
MA Weijun, DONG Ping. Study on the correlation between mean platelet volume and fasting glucose [J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine, 2016, 26(4): 429-431.

收稿日期: 2020-07-16

修回日期: 2020-08-15