

基于吖啶酯化学发光免疫定量分析技术建立血清 IL-6 水平 检测方法与初步应用评价

唐红辉^{1,2}, 李洪春¹ (1. 徐州医科大学医学技术学院, 江苏徐州 221000; 2. 苏州大学附属第四医院 / 苏州市独墅湖医院临床检测中心, 江苏苏州 215000)

摘要: **目的** 基于吖啶酯化学发光免疫定量分析技术, 建立一种血清白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 的检测方法。**方法** 采用双抗体夹心法, 分别用吖啶酯标记完整抗体和生物素标记酶切片段抗体, 并与待测物 IL-6 形成夹心复合物, 其中生物素再与链霉亲和素包被的磁性固相微粒特异反应发光, 通过测量发光信号值进行定量分析; 并对其标记抗体稀释缓冲液、标记抗体浓度、样本加样量等进行条件优化; 对空白限 (LOB)、检出限 (LOD)、中间精密度、可报告范围、干扰实验、钩状 (HOOK) 效应等性能指标进行评价; 选择 145 例血清样本, 采用线性回归分析与罗氏电化学发光法进行方法学比对。**结果** 成功建立一种基于吖啶酯化学发光免疫定量分析技术检测血清 IL-6 的方法。该方法选择 MES-BSA 作为标记抗体稀释缓冲液, 标记抗体浓度选择 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 样本加样量选择 50 μl 。该方法的 LOB 为 0.2 pg/ml , LOD 为 0.5 pg/ml , 可报告范围为 0.5 ~ 30 000 pg/ml , 中间精密度 < 5.3%。在 IL-6 达到 200 000 pg/ml 浓度水平时, 未出现 HOOK 效应现象。在三酰甘油 (TG) 30 000 $\mu\text{g/ml}$, 血红蛋白 (HGB) 9 000 $\mu\text{g/ml}$, 胆红素 (TBIL) 330 $\mu\text{g/ml}$, 类风湿因子 (RF) 1 500 IU/ml 浓度范围内, 干扰物质对检测结果无影响。与电化学发光法测定 IL-6 比对, 线性回归方程为 $Y = 0.9802X - 3.4879$, $r = 0.9977$, 两种方法试剂测定结果呈高度相关 ($P < 0.05$)。**结论** 建立了基于吖啶酯化学发光检测血清 IL-6 的方法, 各项指标均符合临床应用要求, 适宜在临床实验室推广应用。

关键词: 白细胞介素-6; 吖啶酯; 化学发光; 免疫定量分析

中图分类号: Q503 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-175-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.032

Establishment of the Detection Method of Serum IL-6 Level and Its Preliminary Application Evaluation based on Acridine Ester Chemiluminescence Immune Quantitative Analysis Technology

TANG Honghui^{1,2}, LI Hongchun¹ (1. College of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China; 2. Clinical Testing Center, the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University/Suzhou Dushu Lake Hospital, Jiangsu Suzhou 215000, China)

Abstract: Objective To establish a method for the detection of serum interleukin (IL) -6 based on acridine ester chemiluminescence immune quantitative analysis. **Methods** Double-antibody sandwich method was applied, acridine ester was used to label complete antibody, and biotin was used to label enzyme-cut fragment antibody. Next, then they formed a sandwich complex with tested substance IL-6, in which biotin and streptavidin-coated magnetic solid particles reacted specifically to luminescence. Quantitative analysis was conducted by measuring the luminescence signal value, and the conditions for labeling antibody dilution buffer, concentration of labeled antibody and sample addition amount were optimized. The performance indexes such as limit of blank (LOB), limit of detection (LOD), intermediate precision, reportable range, interference test and HOOK effect were evaluated. Meanwhile, 145 serum samples were selected and compared with Roche electrochemiluminescence by linear regression analysis. **Results** A method for the detection of serum IL-6 based on acridine ester chemiluminescence immune quantitative analysis was established successfully. MES-BSA was selected as the dilution buffer of labeled antibody, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ was selected as the concentration of labeled antibody, and 50 μl was selected as the sample addition amount. The LOB and LOD of the method were 0.2 pg/ml and 0.5 pg/ml , respectively, and the reportable range and the intermediate precision were 0.5~30 000 pg/ml and less than 5.3%, respectively. When IL-6 concentration reached 200 000 pg/ml , HOOK effect did not appear. In the concentration range of triglyceride (TG) 30 000 $\mu\text{g/ml}$, hemoglobin (HGB) 9 000 $\mu\text{g/ml}$, bilirubin (TBIL) 330 $\mu\text{g/ml}$ and rheumatoid factor (RF) 1 500 IU/ml, the interfering substances did not affect on the detection results. Compared with

基金项目: 苏州市科技计划项目 (SZM2021011)。

作者简介: 唐红辉 (1979-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 生化免疫实验室检测及相关疾病的诊断, E-mail: 13378286@qq.com。

通讯作者: 李洪春 (1969-), 女, 硕士研究生, 硕士生导师, 主任技师, 研究方向: 临床医学检验, E-mail: 56834997@qq.com。

the electrochemiluminescence method for IL-6 determination, the linear regression equation was $Y=0.980\ 2X - 3.487\ 9$, $r=0.997\ 7$, and the results of reagent determination by the two methods were highly correlated ($P<0.05$). **Conclusion** A method for the detection of serum IL-6 based on acridine ester luminescence is established. All the indexes meet the requirements of clinical application, making them suitable for promotion and application in clinical laboratories.

Keywords: interleukin-6; acridine ester; chemiluminescence; immune quantitative analysis

白细胞介素 (interleukin, IL) -6 是一种中心炎症介质, 参与急慢性炎症、脓毒症、急性呼吸窘迫综合征及自身免疫病等多种疾病发生^[1-6]。IL-6 水平与疾病严重程度呈正相关, 因此, 对 IL-6 水平的监测在临床疾病诊断及预后中发挥重要作用。随着 IL-6 在临床多领域应用, 对 IL-6 检测方法, 临床检测性能指标有了更高需求, 特别是临床检测灵敏度和精密度。目前检测 IL-6 主流方法为流式细胞术和化学发光免疫分析法。流式细胞术多进行组套测试, 且线性窄, 价格较高, 增加病人的经济负担。酶促化学发光和电化学发光法采用传统标记技术制备标记抗体, 在灵敏度和精密度等方面存在一定的弊端, 不能很好满足临床需求^[7-8]。本研究采用生物素标记酶切片抗体, 提高标记率, 并发挥吖啶酯化学发光免疫分析技术发光效率高, 检测灵敏度高、线性宽、体系稳定等优点, 建立人血清 IL-6 检测方法, 为临床 IL-6 检测提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 1 ~ 3 月就诊于苏州市独墅湖医院的 60 例健康体检者样本和 105 例临床患者样本。剔除脂浊、溶血和黄疸样本。60 例健康体检者男性 28 例, 女性 32 例, 年龄 20 ~ 71 (38.22 ± 9.61) 岁; 105 例患者包括上呼吸道感染、肺炎、败血症等急慢性感染临床患者, 男性 50 例, 女性 55 例, 年龄 18 ~ 82 (42.64 ± 11.25) 岁。本研究经苏州市独墅湖医院医学伦理委员会审核批准, 伦理批第 231015 号。

1.2 仪器与试剂 IL-6 单克隆抗体 (GenScript 公司); IL-6 国际标准品 (NIBSC 89/548); 吖啶酯, 生物素 (Sigma 公司); 链霉亲和素磁微粒 (GE 公司); 超滤管 (Millipore 公司); 低温高速离心机 (Eppendorf 公司); 凝胶过滤层析柱 (GE 公司, 型号 Superdex 200 16/60); 牛血清清蛋白 (BSA) (Bovgen 公司); 三酰甘油 (TG)、血红蛋白 (HGB)、胆红素 (TBIL)、胃蛋白酶、枸橼酸、碳酸钠、2- 巯基乙醇试剂 (国药集团); 三羟甲基氨基甲烷蛋白缓冲液 (Tris-BSA), 磷酸盐蛋白缓冲液 (PB-BSA), 2- (N- 吗啉基) 乙磺酸蛋白缓冲液 (HEPE-BSA) 均为实验室自配。IL-6 电化学发光测定试剂盒, Cobas e 801 电化学发光测量系统 (Roche 公司); 化学发光底物液、全自动化学发光免疫分析仪 (苏州立禾生物公司, 型号: H360)。

1.3 方法

1.3.1 方法建立: 吖啶酯标记抗体的制备: 使用磷酸盐缓冲液 (0.02 mmol/L) 稀释 IL-6 抗体 (3 000 $\mu\text{g/ml}$) 至 2 000 $\mu\text{g/ml}$, 即 0.013 mmol/L; IL-6 抗体与吖啶酯分子 (10 mmol/L) 按摩尔比 1 : 30 加入相应剂量吖啶酯, 置于室温反应 2h, 倒入 30KD 超滤管中, 加入磷酸盐缓冲液 (0.02 mmol/L) 5 ml, 2 ~ 8℃ 低温高速离心 (离心力 12 500 g) 10min, 重复离心超滤 4 次, 取出超滤后标记反应液, 置 2 ~ 8℃ 保存备用。

生物素标记抗体的制备: 将 IL-6 抗体 (3 000 $\mu\text{g/ml}$) 用 30KD 超滤管离心, 用枸橼酸缓冲液 (70 mmol/L) 调整浓度至 4 000 $\mu\text{g/ml}$; 将胃蛋白酶溶液 (1 600 U/ml) 与 IL-6 抗体溶液 (4 000 $\mu\text{g/ml}$) 分别于 37℃ 振荡预热 30 min, 以体积比 1 : 5 比例混合, 37℃ 振荡孵育 90 min 后, 向反应液中加入 8 倍体积碳酸钠溶液 (1 mmol/L) 终止反应; 采用凝胶过滤层析柱分离纯化, 收集 F(ab')₂ 组分, 用 10KD 超滤管离心, 调整收集液浓度至 4g/L, 于 37℃ 振荡预热 30 min, 以 1 : 9 体积比加入 2- 巯基乙醇 (0.3 mol/L), 37℃ 振荡孵育 90 min; 经凝胶过滤层析柱分离纯化, 收集 Fab' 组分, 用 10KD 超滤管离心, 调整收集液浓度至 2 000 $\mu\text{g/ml}$ 即 0.044 mmol/L。将超滤收集的 Fab' 抗体与生物素分子 (10 mmol/L) 按照摩尔比 1 : 30 比例加入相应剂量生物素, 置室温反应 2 h, 于 10KD 超滤管中, 加入磷酸盐缓冲液 (0.02 mmol/L) 5 ml, 2 ~ 8℃ 低温高速离心 (离心力 12 500 g) 10 min, 重复离心超滤 4 次, 取出超滤后标记反应液, 置 2 ~ 8℃ 保存备用。

校准品的制备: 以 PB-BSA 缓冲液为基质, 稀释 IL-6 国际标准品 (NIBSC 89/548) 浓度为 0, 3, 50, 500, 2 500, 5 000 pg/ml, 置于 $\leq -15^\circ\text{C}$ 保存备用。

试剂条件优化: 通过检测校准品发光信号值信噪比和发光信号值高低对标记抗体稀释缓冲液、标记抗体浓度、样本加样量进行优化选择。

试验反应过程: 第一步, 将样本、吖啶酯标记抗体和生物素标记抗体加入反应杯中, 反应 10 min, 样本与两株标记抗体形成夹心复合物; 第二步, 在反应杯中加入链霉亲和素包被的微粒, 反应 10 min, 形成固相的链霉亲和素 - 生物素 - 复合物; 第三步, 将此固相反应复合物置于磁场内, 加入清洗液清洗除去未结合物, 加入化学发光底物液, 立

即采用 H360 全自动化学发光分析仪进行发光信号值检测,根据建立的校准品曲线计算出样本浓度值。

1.3.2 方法评价:空白限 LOB:参考 CLSI 指南文件 EP-17A2^[9] 方法进行评估。检出限 LOD:参考 CLSI 指南文件 EP-17A2^[9] 方法进行评估。中间精密度:参考 CLSI 指南文件 EP-05A3^[10] 方法进行评估。选择 4 份浓度水平分别为 2.5 ± 0.5 , 8.0 ± 1.6 , 450 ± 90 , $3\ 000 \pm 600$ pg/ml 样本,每天上下午各检测一次,每次测 2 孔,共进行 20 天。

干扰试验:选择 IL-6 浓度水平 8.0 ± 1.6 , 450 ± 90 , $3\ 000 \pm 600$ pg/ml 的三个样本,将三个样本分别平均分成 5 份。其中 4 份分别加入 19 倍体积的 TG, HGB, TBIL, RF 作为干扰样本,其干扰终浓度分别为 30 000, 9 000, 330 μ g/ml, 1 500 IU/ml;另一份加入同等体积纯化水作为对照。对以上配制样本各重复检测三次,计算干扰率。

钩状(HOOK)效应:将浓度为 200 000 pg/ml 的样本连续稀释至线性范围上限 5 000 pg/ml,每份样本重复检测二次,分析发光值与浓度水平之间关系以判断试剂 HOOK 效应情况。

可报告范围:选择 IL-6 高值样本三份,不同倍数稀释高值样本至线性范围的上 1/3 区域内,记录稀释倍数,各稀释样本重复检测三次,计算均值及样本原倍测量值。原倍测量值与理论值比较,计算相对偏差。相对偏差不超过 $\pm 15.0\%$ 的最大稀释倍数为本研究方法推荐的样本最大稀释倍数,线性范围的上限与最大稀释倍数的乘积为可报告范围的高限,LOD 为可报告范围低限。

方法学比对:参考 CLSI 指南文件 EP9-A3^[11] 实验方法,选取 IL-6 浓度均匀分布在 0.5 ~ 5 000 pg/ml 范围内的 145 份血清标本。用本方法与 Roche 公司的 IL-6 测定试剂盒(电化学发光法)同时测定。对两种方法的样本测值进行回归分析,获得的线性回归方程 $Y=a+bX$,其中 b 为斜率, a 为截距, X 为 Roche 试剂的检测结果, Y 为本方法试剂的检测结果,并计算斜率与截距的 95% 可信区间以及相关系数 r ,进行统计分析检验是否有统计学意义。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理分析。线性回归方差分析采用 F 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 试剂条件优化

2.1.1 标记抗体稀释缓冲液的选择:选择 PB-BSA, Tris-BSA, MES-BSA 三种稀释缓冲液,分别对标记好的抗体按 0.2 μ g/ml 浓度进行稀释,检测校准品点 0 和 3 pg/ml,重复检测三次,取均值,比较在三种缓冲液下的信噪比(3 与 0 pg/ml 校准

品的发光信号值比值)和发光信号值(3 pg/ml 校准品)变化情况,见表 1。MES-BSA 发光信号值和信噪比均高于 PB-BSA 和 Tris-BSA,因此选择 MES-BSA 作为标记抗体稀释缓冲液。

表 1 标记抗体稀释缓冲液选择实验结果

缓冲液	信号值(RLU)	信噪比
PB-BSA	9 851	1.8
Tris-BSA	10 637	5.5
MES-BSA	19 445	14.0

2.1.2 标记抗体最适浓度选择:见表 2。用 MES-BSA 稀释缓冲液将生物素标记抗体和吖啶酯标记抗体分别以 0.1, 0.2, 0.4 μ g/ml 的浓度配制,采用正交实验方式,检测 0 和 3 pg/ml 的校准品,重复检测三次,取均值,结果显示吖啶酯标记抗体和生物素标记抗体浓度都在 0.2 μ g/ml 时,信噪比最高,为标记抗体最适使用浓度。

表 2 标记抗体浓度选择信噪比结果

类别		生物素标记抗体(μ g/ml)		
		0.1	0.2	0.4
吖啶酯标记抗体(μ g/ml)	0.1	9.5	12.8	10.1
	0.2	14.7	17.8	13.5
	0.4	11.1	12.4	9.3

2.1.3 样本加样量的选择:选择加样量 30, 40, 50 和 60 μ l,分别检测 0 和 3 pg/ml 的校准品,重复检测三次,取均值,见表 3。随着加样量从 30 μ l 增加到 50 μ l,发光值和信噪比逐渐升高,而加样量在 60 μ l 时,发光信号值与 50 μ l 相比较趋于平坦,信噪比反而下降,最终选择 50 μ l 作为样本加样量。

表 3 样本加样量选择实验结果

加样量(μ l)	信号值(RLU)	信噪比
30	15 317	14.8
40	18 064	17.3
50	22 103	20.6
60	22 151	17.4

2.2 方法评价

2.2.1 空白限 LOB:按 CLSI 指南文件 EP-17A2^[9] 方法,对测试样本结果进行统计计算,本方法 LOB 为 0.2 pg/ml。

2.2.2 检出限 LOD:按 CLSI 指南文件 EP-17A2^[9] 方法,对测试样本结果进行统计计算,本方法 LOD 为 0.5 pg/ml。

2.2.3 中间精密度:参考 CLSI 指南文件 EP-05A3^[10] 方法,对四份不同浓度水平样本重复 80 次检测,对测试结果进行统计计算,本方法的重复性和中间精密度均小于 5.3%,说明此方法的精密度较高,结果见表 4。

表4 中间精密度评价实验结果

样本 编号	\bar{x} (pg/ml)	重复性		中间精密度	
		<i>s</i> (pg/ml)	<i>CV</i> (%)	<i>s</i> (pg/ml)	<i>CV</i> (%)
1	2.9	0.15	5.1	0.15	5.3
2	7.9	0.21	2.7	0.40	5.1
3	421.6	6.81	1.6	14.39	3.4
4	2 915.6	61.92	2.1	124.81	4.3

表5 干扰试验评价实验结果

样本 标号	干扰物质	干扰物	干扰样本测值 (pg/ml)			对照样本测值 (pg/ml)			干扰率 (%)
		终浓度	1#	2#	3#	1#	2#	3#	
1	TG	30 000 μg/ml	7.5	7.5	7.6	8.6	7.5	7.6	-4.6
	HGB	9 000 μg/ml	8.1	7.6	7.8				-0.9
	TBIL	330 μg/ml	7.5	7.5	7.6				-4.6
	RF	1 500 IU/ml	8.4	7.7	7.8				1
2	TG	30 000 μg/ml	424.2	416.1	413.6	414.7	413.3	429.3	-0.3
	HGB	9 000 μg/ml	419	405.3	428.7				-0.3
	TBIL	330 μg/ml	410.7	412.2	413.6				-1.6
	RF	1 500 IU/ml	451.5	437.6	453.4				6.8
3	TG	30 000 μg/ml	2 868.2	2 989.8	2 897	2 859.4	2 816.1	2 954.5	1.4
	HGB	9 000 μg/ml	2 940	2 968.7	2 911.5				2.2
	TBIL	330 μg/ml	2 781.8	2 825.4	2 755.8				-3.1
	RF	1 500 IU/ml	2 959.5	2 932.2	2 970.5				2.7

2.2.6 可报告范围：线性范围 0.5 ~ 5 000 pg/ml，4 ~ 6 倍稀释时，相对偏差 - 5.2% ~ 9.5%，均不超过 ± 15.0%，可报告范围为 0.5 ~ 30 000 pg/ml。

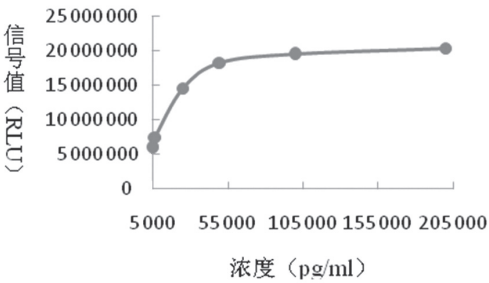


图1 HOOK 效应不同样本浓度实验结果

2.2.7 方法学比对：按 CLSI 指南文件 EP9-A3^[11] 实验方法，两种方法的样本测值线性回归方程为 $Y = 0.9802X - 3.4879$ ，斜率 95% 可信区间为 0.9691 ~ 0.9912，截距 95% 可信区间为 - 15.1089 ~ 8.1332，相关系数 $r = 0.9977$ ；两种方法线性回归统计方差检验： $F > F_{0.05}$ ，故 $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义。两种方法试剂测定结果之间有回归关系，且 r 满足 EP9-A3^[11] 的要求 ($r > 0.975$)，两种方法实验结果呈高度相关，结果见图 2。

2.2.4 干扰试验：在干扰浓度为 TG 30 000 μg/ml，HGB 9 000 μg/ml，TBIL 330 μg/ml，RF 1 500 IU/ml 条件下，测值干扰率，结果见表 5，均在 ± 10% 范围内，对检测结果无显著影响。

2.2.5 钩状 (HOOK) 效应：见图 1。在 IL-6 达到 200 000 pg/ml 浓度水平时，未出现 HOOK 效应现象，表明该方法检测准确度性能良好。

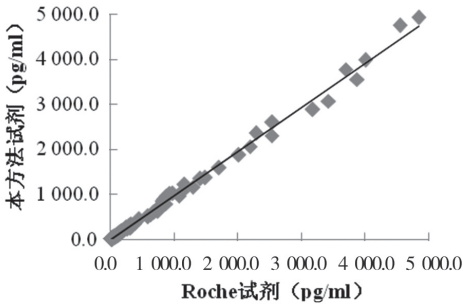


图2 两种方法实验结果拟合曲线

3 讨论

IL-6 是一种多效细胞因子，可调节细胞的生长与分化、免疫应答、急性期反应及造血功能，并在机体的抗感染免疫反应中起重要作用。临床血清 IL-6 检测是评估疾病严重程度及预后的指标。在脓毒血症中，IL-6 的血清浓度水平增高早于降钙素原和 C- 反应蛋白，因此能作为早期警告指标。另外，有研究显示，IL-6 与部分恶性肿瘤发生、发展、治疗监测具有显著相关性^[12-17]。随着 IL-6 在临床疾病诊疗中的广泛应用发现，目前有文献报道 IL-6 检测方法在灵敏度及精密度等方面存在缺陷，不能很好满足临床需求。

目前,化学发光免疫分析法是检测 IL-6 主流方法之一,根据标记物的不同,分为直接化学发光、酶促化学发光和电化学发光。本研究采用吡啶酯直接化学发光免疫定量分析技术,该技术化学发光体系简单,不需要催化剂,可以直接在碱性条件下发光,发光效率高、灵敏度高,受干扰因素少。同时,该研究建立的方法为提高检测灵敏度和精密度,首次在抗体标记前对抗体进行了切割预处理,形成 Fab' 单体,大大提高了生物素标记效率,减轻 Fc 端干扰能力。通过对试剂工艺系统的改善,提升了试剂工艺稳定性,提高了检测方法临床性能指标。本研究建立的各项性能指标均高于 2023 年国家药品监督管理局发布的白介素 -6 (IL-6) 测定试剂盒(标记免疫分析法)行业标准^[18]。与相关文献报道方法性能指标相比,LOD 为 0.5 pg/ml,大大优于文献报道的 2.0 pg/ml^[7] 或 1.5 pg/ml^[8];精密度 <5.3%,优于文献报道方法中的 ≤ 12%^[7] 或 ≤ 10%^[8];可报告范围 0.5 ~ 30 000 pg/ml,优于文献报道方法中的 3.0 ~ 8 000 pg/ml^[7];在抗干扰特异性方面,本研究抗干扰物 TG 30 000 μg/ml, HGB 9 000 μg/ml 和 TBIL 330 μg/ml 浓度均高于文献报道方法中的 TG(20 000 μg/ml 和 15 000 μg/ml), HGB 2 000 μg/ml 和 TBIL 250 μg/ml 浓度^[7-8]。对比文献报道方法,本研究建立的吡啶酯化学发光免疫定量检测方法具有灵敏度高、精密度好、可报告范围宽和抗干扰能力强,能够更好地满足 IL-6 对临床疾病诊疗需求。

本研究中建立的方法学也存在一定的局限性。首先,与电化学发光方法比对,选择的 145 例血清样本主要以上呼吸道和肺部感染为主,缺少自身免疫病、肿瘤、其它急慢性炎症等病例的样本比对,可能存在样本选择区域或数量差异带来的实验结果差异。其次,本研究建立的方法虽进行了初步应用评价,具有与商业化试剂相当的检测性能,但缺乏全面客观的评估,如参考区间建立的样本数量不够等。后续还需要在多中心进行临床性能评价,进一步验证方法的临床适用性。

综上所述,本研究建立的吡啶酯直接化学发光免疫定量检测血清 IL-6 方法,具有灵敏度高、准确度高、特异性强等优势,为临床实验室检测血清 IL-6 提供了一条新的途径,适宜在临床实验室推广应用。

参考文献:

[1] BOYAPATI A, SCHWARTZMAN S, MSIHID J, et al. Association of high serum interleukin-6 levels with severe progression of rheumatoid arthritis and increased treatment response differentiating sarilumab from

adalimumab or methotrexate in a post hoc analysis[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2020, 72(9): 1456-1466.

[2] 梁盛, 劳远司. 血清降钙素原、白细胞介素 -6、C 反应蛋白及白细胞计数检测在呼吸道感染诊断中的临床价值评价 [J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(11): 9-13.

LIANG Sheng, LAO Yuansi. Clinical evaluation of serum procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and white blood cell count in the diagnosis of respiratory tract infection[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2023, 17(11): 9-13.

[3] 宋婷阁, 张鹏举, 耿彪, 等. 新生儿急性呼吸窘迫综合征患者血清 miR-183-5p 的表达及与 IL-1 β, IL-6 和 TNF-α 水平的相关性 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 55-57, 68.

SONG Tingge, ZHANG Pengju, GENG Biao, et al. Expression of serum miR-183-5p in patients with neonatal acute respiratory distress syndrome and its correlation with IL-1 β, IL-6 and TNF-α [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 55-57, 68.

[4] MCELVANEY O J, CURLEY G F, ROSE-JOHN S, et al. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9(6): 643-654.

[5] DING Jianwen, SU Shujun, YOU Tao, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2020, 75: e1801.

[6] 刘昌贺, 李衡, 徐圣杰, 等. 肝硬化伴肝性脑病与血清 IL-6 表达水平相关性的 meta 分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 56-61, 131.

LIU Changhe, LI Heng, XU Shengjie, et al. Meta analysis of the correlation between serum interleukin-6 and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(3): 56-61, 131.

[7] 刘珂, 李双法, 李奎, 等. IL-6 磁微粒化学发光定量检测方法的建立和评价 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(16): 1988-1993.

LIU Ke, LI Shuangfa, LI Kui, et al. Development and evaluation of magnetic microparticle chemiluminescence analysis for quantitation of IL-6 in human serum[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2020, 36(16): 1988-1993.

[8] 席杰, 梁辰, 薛辉, 等. 人血清 IL-6 电化学发光检测方法的建立 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(9): 1574-1578.

XI Jie, LIANG Chen, XUE Hui, et al. The establishment of electrochemical luminescence detection method for human serum IL-6[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2019, 26(9): 1574-1578.

- 测肝癌细胞 N6- 甲基腺嘌呤核苷甲基化水平 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 20-24.
- LI Shengjian, WANG Hui, LÜ Lei, et al. Determination of N6-Methyladenosine level in hepatoma cell line by LC-MS/MS[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 20-24.
- [14] 李敏, 于洪远, 李会强. 基于同位素稀释液相色谱串联质谱技术检测血清 25(OH)D3 的候选参考测量程序的建立及性能评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 136-140.
- LI Min, YU Hongyuan, LI Huiqiang. Establishment and performance evaluation of candidate reference measurement procedures for the detection of serum 25(OH)D3 based on isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 136-140.
- [15] 孔卓, 李春艳. 自动化磁珠法提取血清脂溶性维生素应用 LC-MS/MS 检测的性能评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 131-135, 145.
- KONG Zhuo, LI Chunyan. Performance evaluation of automated magnetic beads extraction method for extraction of serum fat-soluble vitamins by LC-MS/MS detection[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 131-135, 145.
- [16] 禹松林, 马晓丽, 于佳磊, 等. 自动化磁珠法样本制备联合液相色谱串联质谱检测儿茶酚胺代谢物的性能评价 [J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(3): 268-274.
- YU Songlin, MA Xiaoli, YU Jialei, et al. Performance evaluation of automated magnetic beads extraction method for the measurement of catecholamine metabolites analyzed by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2022, 45(3): 268-274.
- 收稿日期: 2023-12-21
修回日期: 2024-03-26

(上接第 179 页)

- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP17-A2: Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; approved guideline[S]. 2nd Ed. Wayne: PA, CLSI EP17-A2, 2012.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP05-A3: Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; approved guideline: [S]. 3rd Ed. Wayne: PA, CLSI EP05-A3, 2014.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP09-A3: Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline[S], 3rd Ed. Wayne: PA, CLSI EP09-A3, 2013.
- [12] HARUN-OR-ROSHID M, ALI M B, JESMIN, et al. Statistical meta-analysis to investigate the association between the Interleukin-6 (IL-6) gene polymorphisms and cancer risk[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0247055.
- [13] 潘国刚, 杨碧秀. 鼻咽癌不同临床分期中白细胞介素水平表达的最新研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 184-188.
- PAN Guogang, YANG Bixiu. Latest research progress on the expression mechanism of interleukin in nasopharyngeal carcinoma different clinical staging[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 184-188.
- [14] WANG Y, LIU C, YANG L, et al. 1304P interleukin-6 (IL-6) as a potential predictive marker and a desensitizer for immunotherapy response in non-small cell lung cancer[J]. Annals of Oncology, 2021, 32(Suppl5): S1007-S1008.
- [15] MYOJIN Y, KODAMA T, SAKAMORI R, et al. Interleukin-6 is a circulating prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma patients treated with combined immunotherapy[J]. Cancers, 2022, 14(4): 883.
- [16] KAYS J K, KONIARIS L G, COOPER C A, et al. The combination of low skeletal muscle mass and high tumor interleukin-6 associates with decreased survival in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cancers, 2020, 12(6): 1605.
- [17] 那将超, 狄长安. 甲状腺乳头状癌患者术后血清 MMIF 和 IL-6 表达水平与甲状旁腺功能减退持续时间的关联性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 191-194.
- NA Jiangchao, DI Chang'an. Correlation between postoperative serum MMIF and IL-6 expression levels and duration of hypoparathyroidism in patients with papillary thyroid cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 191-194.
- [18] 国家药品监督管理局. YY/T 1916-2023: 白介素 6(IL-6) 测定试剂盒 (标记免疫分析法) [S] 北京: 中国标准出版社, 2023.
- National Medical Products Administration. YY/T 1916-2023: Interleukin-6 (IL-6) testing kit (labeled immunoassay)[S]. Beijing: China Standards Press, 2023
- 收稿日期: 2023-11-25
修回日期: 2024-02-27