

人 C-肽第 1 次国际标准品协作标定 IIIa 期研究

于婷, 曲守方, 黄杰, 杨振*

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 评价人 C-肽第 1 次国际候选标准品(批号 13/146)的免疫反应性。方法: 采用放射免疫法、酶联免疫法、化学发光免疫法和时间分辨免疫荧光法分析人 C-肽第 1 次国际候选标准品(批号 13/146)的效价。结果: 本实验室测定人 C-肽第 1 次国际候选标准品(批号 13/146)效价均值为 $9.98 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$ (95% 可信限为 8.60~11.36), WHO 报告中汇总均值为 $9.78 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$ (95% 可信限为 9.31~10.25)。分别高出经 WHO 生物标准专家委员会审核通过的最终效价 $8.64 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$ (II 期研究中采用 HPLC 标定的结果) 约 15.5% 和 13.1%。试剂生产厂商应了解引入通过理化方法而非免疫学方法赋值的 C-肽国际标准品(批号 13/146)对其校准系统的潜在影响。结论: 人 C-肽第 1 次国际候选标准品(批号 13/146)具有适宜的免疫活性, 适合作为人 C-肽免疫分析用国际标准品。

关键词: 胰腺细胞单链多肽; 生物标志物; C-肽; 国际标准品; 标准物质标定; 放射免疫法; 酶联免疫法; 化学发光免疫法; 时间分辨免疫荧光法

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2017)09-1721-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.09.26

International collaborative phase IIIa study for the first international candidate standard on human C-peptide

YU Ting, QU Shou-fang, HUANG Jie, YANG Zhen*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To evaluate the immunoreactivity of the first international candidate standard for human C-peptide, lot No. 13/146. **Methods:** The content of the first international candidate standard for human C-peptide (lot No.13/146) was tested by radioimmunoassay, immunoenzymetric assay, time-resolved fluoroimmunoassay and chemiluminescence immunoassay. **Results:** The first international candidate standard for human C-peptide (lot No. 13/146) was detected in this laboratory, and the mean content of immunoreactivity was $9.98 \mu\text{g}$ per ampoule (95% confidence limits 8.60~11.36). WHO reports gave a mean content of $9.78 \mu\text{g}$ per ampoule (95% confidence limits 9.31~10.25). These were approximately 15.5% and 13.1% higher than the final estimated content ($8.64 \mu\text{g}$ per ampoule, assigned by HPLC in Phase II study) released by WHO Expert Committee on

* 通信作者 Tel: (010) 67095919; E-mail: yangzhen@nifdc.org.cn

第一作者 Tel: (010) 67095283; E-mail: yuting@nifdc.org.cn

Biological Standardization, respectively. Manufacturers should be aware of the potential impact on their calibration system when utilizing human C-peptide (lot No.13/146), which has been calibrated using physicochemical methods instead of the immunological method. **Conclusion:** The human C-peptide candidate standard (lot No. 13/146) has appropriate immunological activity and is thus suitable to serve as a human C-peptide international standard for immuno-analysis.

Keywords: pancreatic cell single polypeptide; biomarkers; C-peptide; international standard; standard substances calibration; radioimmunoassay; enzyme-linked immunosorbent assay; chemiluminescence immunoassay; time-resolved fluoroimmunoassay

C-肽 (C-peptide, C-P) 是在胰腺β细胞内合成的一种单链多肽 (分子量 3020), 含 31 种氨基酸, 在胰岛素原分子内作为连接胰岛素 A 链和 B 链的连接肽。前胰岛素经酶裂解转化为胰岛素和 C-肽, 然后被β细胞等摩尔分泌到血液循环中。C-肽半衰期比胰岛素长, 可高浓度存在于外周血液循环中^[1-4]。因此临床上血浆 C-肽水平可能是分析胰腺分泌胰岛素能力以及评估残余β细胞功能的一个更可靠指标, 并且可用于诊断潜伏性低血糖或胰岛素瘤, 以及作为胰腺切除术后残余胰腺组织标记物^[5-11]。

现行人 C-肽国际参考试剂 (IRR, 84/510) 建立于 1986 年, 是各种 C-肽国家标准品和 PRL 免疫分析试剂溯源时使用的一级标准品, 广泛应用于全世界范围内免疫测定人血清和血浆中 C-肽方法的校准。由于存量几乎耗尽, 因此在 2010 年 WHO 生物标准化专家委员会提出了替换 84/510 的建议。随后按照 WHO 相关程序, 化学合成并分装制备了人 C-肽国际候选标准品 (编号为 13/146), 每瓶含约 8 μg C-肽。由于依照当前技术条件, 不能直接用理化方法准确定值, 因此 WHO 开展了三期国际协作研究, 以质量单位定义

该候选品浓度, 并分析其免疫反应性。第 I 期建立 C-肽主校准品, 通过氨基酸分析确定了主校准品 C-肽含量为 209 μg; 第 II 期以主校准品为标准, 通过 HPCL 方法标定 13/146 的 C-肽含量为 8.6 μg·安瓿⁻¹, 同时考察热加速降解 13/146 的稳定性; 第 III 期分为 IIIa 和 IIIb 期, IIIa 期目的是评价常规保存条件下和加速降解的 13/146 的免疫学活性, 以提供可预估 13/146 稳定性的免疫学分析数据, IIIb 期分析 13/146 与人血清、尿液样本之间的互换性。

三期研究共有 10 个国家 24 个实验室参与。中国食品药品检定研究院传染病诊断试剂室代表中国实验室应邀参加了 IIIa 期研究。

1 实验材料

1.1 样本 NIBSC 提供的样本: C-肽国际标准品候选品 (13/146): 由化学合成的 C-肽加入至含 0.5% 海藻糖的 10 mmol·L⁻¹ 磷酸盐缓冲液 (pH 为 7.0) 制备而成, 每支安瓿分装 0.5 mL 后冻干融封。编号为 Assay 1 和 Assay 2 (分别用于 2 次独立实验中) 保存于 4、20、37 和 45 °C 环境下 18 个月的热加速降解候选品。样本信息见表 1, 所有的热加速降解样本均以字母编号。本实验室被分派到 C-肽候选标准品 13/146。

表 1 IIIa 协作标定中的样本

Tab. 1 Samples in collaborative phase IIIa study

C-肽样本 (C-peptide sample)	安瓿成分 (ampoule content)
候选标准品 13/146 (candidate standard 13/146)	8.6 μg C-肽·安瓿 ⁻¹ (8.6 μg C-peptide per ampoule)
保存于 4、20、37 和 45 °C 的热加速降解候选标准品 13/146 (Candidate standards 13/146 stored at 4, 20, 37 and 45 °C with accelerated thermal degradation)	成分同上 (content same as above)

本实验室提供的样本: C-肽国际参考品 (84/510), 1.0 mL·安瓿⁻¹, 每安瓿含纯化人胰岛素 C-肽提取

物 10 μg, 1 mg 无肽酶人血白蛋白、5 mg 乳糖的溶液冻干后残余物。

1.2 试剂盒 本次国际协作标定的试剂盒,包括放射免疫法、酶联免疫法、(电)化学发光免疫法和时间分辨免疫荧光法等方法共8种试剂盒,分别为:碘 [^{125}I] 人 C-肽放射免疫分析药盒,北京北方生物技术有限公司;C-肽定量检测试剂盒(磁微粒分离酶联免疫法),北京倍爱康生物技术有限公司;C-肽测定试剂盒(化学发光法),四川迈克生物科技股份有限公司;C-肽测定试剂盒(化学发光免疫分析法),深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;C-肽测定试剂盒(化学发光微粒免疫检测法),雅培贸易(上海)有限公司;C-肽检测试剂盒(电化学发光法),罗氏诊断产品(上海)有限公司;C-肽测定试剂盒(化学发光法),索灵诊断医疗设备(上海)有限公司;C-肽定量检测试剂盒(时间分辨免疫荧光分析法),广州市达瑞抗体工程技术有限公司,以上试剂均有注册证。

1.3 分析缓冲液 全部试验中采用 NIBSC 推荐用分析缓冲液($0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸盐缓冲液,含 0.1% BSA, pH 7.2~7.4),复溶和稀释样本;部分实验中同时采用各试剂盒专用稀释液稀释样本。

2 WHO 对国际协作标定实验的要求

2.1 实验操作 收样后应置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或以下保存。开瓶前,应将样本恢复至室温以减少水分吸收。采用 1 mL 含 0.1% BSA 的 PBS 或其他适当缓冲液溶解安瓿内容物,作为母液。进一步的稀释应采用适当缓冲液或含 0.1% BSA 的 PBS,并确保缓冲液中含一定量蛋白以防止安瓿的吸附作用。母液分装后应置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或以下保存。参加实验室每种方法至少完成 2 次独立分析,每次独立分析均应包含分配的所有样品;样品每次应采用新开瓶的 13/146 或保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下的 13/146 母液配制每条剂量-反应曲线,每条曲线至少应包含 5 个核心剂量水平(10、5、2.5、1.25、0.625 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。每个水平至少 2~3 次重复。每支安瓿 C-肽浓度的计算应通过试剂盒标准曲线得到。

2.2 实验记录 各参加实验室须提供分析方法的详细情况,包括复溶和稀释步骤以及原始数据(如 OD 值、RLU 等),并以电子版的形式提交给 NIBSC 中央计算机处理系统。同时须提交本实验室计算得到的各样本 C-肽浓度值。

3 实验方法

本次协作标定实验过程中严格按照 WHO 的要

求进行操作。

3.1 样品复溶与系列溶液配制 采用 1.0 mL 分析缓冲液复溶 13/146,得到母液。然后使用分析缓冲液,在各试剂盒的线性范围内,进一步稀释母液,配制至少 5 个剂量水平(含 NIBSC 建议的核心浓度)以上的样本,同时增加了对采用试剂专用稀释液配制的各浓度 C-肽样本的测定,以资比较。

在对 13/146 分析的同时,本实验室在部分试剂盒上增加了对 84/510 的分析,复溶和稀释均采用 NIBSC 建议缓冲液,配制步骤同 13/146。

3.2 剂量-反应曲线制作 各方法的每次独立实验中,至少包括 1 条 13/146 以及 1 条试剂盒校准品的剂量-反应曲线,每条剂量-反应曲线含 5~7 个剂量水平,每个剂量水平重复测定 2~3 次。部分试剂盒上还包括 1 条 84/510 的剂量-反应曲线,其剂量水平和测定次数同 13/146。

3.3 实验操作 所有免疫分析操作均按各试剂盒说明书提供的方法进行。

3.4 数据处理 按照 2 种方法进行处理。(1) NIBSC 要求的处理方法:由各试剂盒标准曲线计算得到 13/146 实测值。(2) 以现行标准品 84/510 标定候选品 13/146 的处理方法:放射免疫分析法采用 $\log(\text{dose})-\text{logit}(B/B_0)$ 数学模型拟合,其余双抗体夹心法免疫分析用双对数 $\log(\text{dose})-\log(\text{cpm}/\text{OD}/\text{RLU})$ 数学模型拟合。84/510 与相应剂量水平的 13/146 同时进行分析测定,用双对数数学模型拟合,采用 t 检验分析 84/510 与 13/146 的剂量-反应曲线是否平行(平行表明待测样本与标准品为同质样本,方可进行比较)。在平行的前提下,以 84/510 剂量-反应曲线为标准曲线,计算各样本的实测值与理论值的效价比,最终得到各样本的效价。 t 检验结果不平行的样本,则不进行效价比的计算。

4 实验结果

4.1 13/146 和 84/510 的测定结果 根据 NIBSC 要求的处理方法,直接上报按各试剂盒标准曲线得到的数值。由于本实验室提供的放免方法测定值显著低于其他方法,WHO 在统计时删去了该数据,结果见表 2。WHO 数据摘自《WHO C-肽第 1 次国际标准品国际协作研究》报告。结果表明:本实验室上报的 13/146 测定均值为 $9.98\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{安瓿}^{-1}$,与 WHO 汇总数据($9.78\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{安瓿}^{-1}$)相对偏差为 2.0%;本实验室上报的 84/510 均值为 $9.60\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{安瓿}^{-1}$,与 WHO 汇总数据

($9.20 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 相对偏差为 4.3%, 与理论效价的相对偏差为 -4.1%。84/510 的全部数据中, 4/6 的数

据与理论值 ($10 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 相对偏差在 $\pm 10.0\%$ 范围内。

表 2 13/146 和 84/510 免疫学测定结果 ($\mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$)

Tab. 2 Immunoassay results for 13/146 and 84/510 ($\mu\text{g per ampoule}$)

检测方法 detection method	13/146 平均值 13/146 mean estimates	84/510 平均值 84/510 mean estimates
化学发光法 -1 (chemiluminescence immunoassay-1)	11.21	—
化学发光法 -2 (chemiluminescence immunoassay-2)	10.09	9.91
化学发光法 -3 (chemiluminescence immunoassay-3)	8.79	9.37
化学发光法 -4 (chemiluminescence immunoassay-4)	10.43	9.04
化学发光法 -5 (chemiluminescence immunoassay-5)	13.20	11.60
磁微粒分离酶联免疫法 (magnetic solid phase immunoenzymetric assay)	7.89	8.01
时间分辨免疫荧光法 (time-resolved fluoroimmunoassay)	8.25	9.66
本实验室测定平均值 (mean value detected in our laboratory)	9.98	9.60
本实验室测定平均值的 95% 可信限 (95% confidence of limits mean value detected in our laboratory)	8.60-11.36	8.43-10.74
WHO 报告汇总均值 (mean content from total WHO reports)	9.78	9.20
WHO 报告汇总均值的 95% 可信限 (95% confidence limits of mean content from total WHO reports)	9.31-10.25	8.77-9.63

注: “/” 代表未检测

Note: “/” represent undetected.

4.2 以 84/510 计算 13/146 的测定结果 根据“3.4”中第 2 种数据处理方法, 本实验室以现行 C-肽国际参考品 84/510 为标准标定 13/146, 得到不同免疫分析方法测定值, 结果见表 3。数据表明, 以 84/510 为标

准标定得到的 13/146 均值 ($10.24 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 比直接通过各试剂盒测定得到的均值 ($9.98 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 高 2.6%, 比 WHO 汇总数据 ($9.20 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 高 11.3%。

表 3 以 84/510 计算 13/146 的测定结果 ($\mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$)

Tab. 3 Estimates of 13/146 calculated relative to 84/510 ($\mu\text{g per ampoule}$)

检测方法 (detection method)	13/146 测定结果 (13/146 estimates)		
	分析 1 (assay 1)	分析 2 (assay 2)	均值 (mean)
化学发光法 -1 (chemiluminescence immunoassay-1)	10.47	10.43	10.45
化学发光法 -2 (chemiluminescence immunoassay-2)	9.71	8.97	9.34
化学发光法 -3 (chemiluminescence immunoassay-3)	12.12	11.63	11.88
化学发光法 -4 (chemiluminescence immunoassay-4)	12.20	11.69	11.95
磁微粒分离酶联免疫法 (magnetic solid phase immunoenzymetric assay)	10.51	11.22	10.87
时间分辨免疫荧光法 (time-resolved fluoroimmunoassay)	8.53	8.56	8.55
放射免疫法 (radioimmunoassay)	8.46	8.86	8.66
总均值 (total mean estimates)			10.24

4.3 不同缓冲液对 13/146 测值影响的分析结果 本实验室同时进行了采用不同分析缓冲液配制 13/146 对测值影响的分析, 结果见表 4。结果表明, 采用 NIBSC 推荐缓冲液 (含 0.1%BSA 的 PBS 缓冲液)

配制 13/146, 测定值大部分低于采用专用缓冲液配制的 13/146 测定值, 但相对偏差尚在 $\pm 10.0\%$ 范围内, 仅一家试剂测定结果偏高, 且相对偏差大于 10.0%。

表 4 不同缓冲液对 13/146 测值影响的分析结果

Tab. 4 Assay results of the effect on 13/146 measured by different buffer solution

检测方法 (detection method)	推荐缓冲液 (recommended buffer)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) ($\mu\text{g per ampoule}$)	专用稀释液 (specified diluent)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) ($\mu\text{g per ampoule}$)	相对偏差 (relative deviation)/%
化学发光法-1 (chemiluminescence immunoassay-1)	11.21	11.92	-6.0
化学发光法-2 (chemiluminescence immunoassay-2)	10.09	10.43	-3.3
化学发光法-3 (chemiluminescence immunoassay-3)	8.79	9.73	-9.7
化学发光法-4 (chemiluminescence immunoassay-4)	10.43	8.94	16.7
时间分辨免疫荧光法 (time-resolved fluoroimmunoassay)	8.25	8.77	-5.9

5 结论

WHO 统计组将 II 期 HPLC 测得数据汇总分析,作为最终 C-肽定值数据。III 期免疫学分析研究确定 13/146 具有免疫学活性。且 II 期和 III 期均对热加速降解样本进行了分析,结果表明 13/146 性质稳定。因此最终在 2015 年 11 月,WHO 生物标准专家委员会通过 13/146 作为 C-肽第 1 次国际标准品使用,C-肽含量为 $8.64 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$,扩展不确定度为 0.43 (95% 可信限; $k=2.45$)。

6 讨论

6.1 本次协作标定情况分析

这次 C-肽国际标准品候选品的定值为何不采用现行国际参考品 84/510 来标定呢? 因为 WHO 认为 84/510 本身定值偏高,是在 1986 年通过有限的 5 个独立实验室 7 个放射免疫分析系统及当地标准品分析比较得到^[12],数据量较少,不足以支持成为国际标准品,所以当时仅定义为国际参考品。此次研究结果表明,84/510 效价也许接近 9~9.5 $\mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$ 。因此 WHO 放弃以 84/510 为标准标定 13/146,而是采用理化方法 (HPLC) 对 13/146 进行准确、绝对定值,并可溯源至 SI 单位制。通过三期的研究 (包括定值、稳定性研究和互换性研究),最终将 13/146 作为 C-肽第 1 次国际标准品标准物质。III 期 (包括 IIIa 和 IIIb) 研究重点在于分析 13/146 及其热加速降解样本的免疫活性,以及与现行国际参考品 84/510 比较,证明候选品 (13/146) 作为人 C-肽国际标准品的适用性。

14 个实验室共同完成了 C-肽国际协作标定 IIIa 部分的研究。本实验室及其他实验室的数据显示,13/146 具有与 84/510 类似的免疫反应性,表明引入 13/146 不会引起 C-肽测定值整体分布的明显变化。但是,WHO 以 II 期研究中的 HPLC 标定结果 ($8.64 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 为最终效价,而不以免疫分析方法测定均值为准,必然出现 2 种标定方法测定值不一致的

局面,事实也的确如此,后者结果高于前者约 13% 左右。究其原因,因为这项研究中采用的试剂基本上都溯源至 84/510,如果 84/510 效价偏高,那么整个校准系统测定值也会偏高,测得的 13/146 效价也将高于基于理化方法得到的效价。因此在报告最后,WHO 提请各试剂厂商应了解采用 13/146 替换 84/510 对他们分析系统的潜在影响。

6.2 84/510 测定分析

本实验室的数据结果与 WHO 统计 IIIa 研究结果趋势相同,直接测定 13/146 均值为 $9.98 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$,高出 13/146 最终定值 ($8.64 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 约 15.5%; 以 84/510 为标准标定 13/146 测得均值 ($10.24 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 比直接测定均值 ($9.98 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 仅高出 2.6%,但是高出 13/146 最终定值约 18.5%。原因同上所述,各分析系统基本上都是溯源至 84/510。WHO 汇总 84/510 数据为 $9.20 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$,低于理论效价 ($10 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$) 8%,本实验室上报的 84/510 均值为 $9.59 \mu\text{g} \cdot \text{安瓿}^{-1}$,低于理论效价 4.1%。上报的 19 组数据中,仅 1 组别数据高于理论效价。这些数据可能从侧面也证实了 84/510 定值偏高。

不过值得注意的是,本实验室提供的放射免疫法试剂数据,因测定值显著低于其他方法测定值未被 NIBSC 采纳,这可能与放射免疫法试剂中采用的抗体为多克隆抗体,测定特异性不高,且放射免疫法为竞争性抑制反应,线性范围相对较窄,低浓度样本测定准确度降低有关。

6.3 不同缓冲液对 C-肽测定影响

此次研究中,本实验室在 5 家分析系统上分别采用了 WHO 推荐用缓冲液 (含 0.1%BSA 的 PBS) 与试剂专用稀释液,配制不同浓度的 13/146,分析对测定值的影响。结果表明只有 1 家的免疫系统表现出显著差异。WHO 报告中也提到,某家实验室采用推荐缓冲液,C-肽测定值显著偏高,而选择制造商推荐缓冲液

(马血清),测定值合理。这些结果表明推荐使用的缓冲液可能与一些免疫系统不兼容,用户在进行量值溯源的时候,应首先找到适合自己免疫测定系统的缓冲体系。

6.4 C-肽测定的标准化

对于体内含量甚微,常规的理化方法不能直接测得的物质,如激素、肽类,最开始是通过放射免疫进行分析,后来随着技术进步,发展了多种标记免疫分析技术。其基本原理和过程是:将抗原-抗体反应的高度特异性与放射性(或其它非放射性)标记物的高度敏感性相结合,通过测定带有标记的抗原-抗体复合物的反应量(如放射性强度、发光值或者OD值),从剂量-反应曲线上推算出被测物的量。所以与常规化学、物理测定原理不同,这些微量物质的测定结果是相对的,是基于与标准物质比较,通过拟合曲线推算出来的^[13-14],具有抗体特异性。因此这类物质国际或国家标准品的赋值,若是未建立公认的参考方法,则是通过与上一级或上一批标准品对比效价^[15],采用多中心定值即综合各实验室不同方法得到的结果,选择适当的统计方法进行分析,最终确定标准品候选品效价。之前激素、蛋白或者肽类的免疫类标准物质,WHO多采用上述方法进行定值,但是此次C-肽第1次国际标准品候选品研究采用理化方法进行标定,是绝对定量,不同于上述的相对定量,2种方法结果存在一定差异。因此C-肽第1次国际标准品的建立和引入,将对绝大部分C-肽试剂生产厂商产生重大影响,整个校准体系将要13/146为标准进行调整,这可能会影响到临床病理值的重新确定、正常值参考范围的改变等等,由此可以预见,整个调整过程将会持续一段时间。

致谢: 本协作研究工作得到了北京北方生物技术研究所、北京倍爱康生物技术有限公司、广州市达瑞抗体工程技术有限公司、四川迈克生物科技股份有限公司、深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司、雅培贸易(上海)有限公司、罗氏诊断产品(上海)有限公司、索灵诊断医疗设备(上海)有限公司、广州市达瑞抗体工程技术有限公司、西门子医学诊断产品(上海)有限公司的大力协助。

参考文献

- [1] 姚义安,任风东,周湘兰. C肽的临床研究进展[J]. 医学综述, 2004, 10(11): 674
YAO YA, REN DF, ZHOU XL. Progress in clinical research of C peptide[J]. Med Recapitulate, 2004, 10(11): 674
- [2] BLACK MB, ROSENFELD RL, MAKO ME, *et al.* Sequential changes in beta-cell function in insulin-treated diabetic patients assessed by C-peptide immunoreactivity[J]. N Engl J Med, 1973, 288(22): 1144
- [3] JOSHUA IG, ZHANG Q, FALCONE JC, *et al.* Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type 1 diabetes mellitus: role of insulin and C-peptide[J]. Cell Biochem, 2005, 96(6): 1149
- [4] WALLERATH T, KUNT T, FORST T, *et al.* Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin C-peptide[J]. Nitric Oxide, 2003, 9(2): 95
- [5] JONES AG, HATTERSLEY AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes[J]. Diabet Med, 2013, 30(7): 803
- [6] ORAM RA, JONES AG, BESSER REJ, *et al.* The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells[J]. Diabetologia, 2014, 57(1): 187
- [7] STEFFES MW, SIBLEY S, JACKSON M, *et al.* Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3): 832
- [8] WANG L, LOVEJOY N, FAUSTMAN DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes with an ultrasensitive C-peptide assay[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 465
- [9] CRYER PE, AXELROD L, GROSSMAN AB, *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3): 709
- [10] RYAN EA, PATY BW, SENIOR PA, *et al.* Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation[J]. Diabetes Care, 2005, 28(2): 343
- [11] 钱鹏. 2型糖尿病患者胰岛自身抗体阳性分布及C肽和相关生化指标的变化[J]. 检验医学, 2016, 31(1): 9
QIAN P. Insulin autoantibody positive distribution and the changes of C peptide and related biochemical indices in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Lab Med, 2016, 31(1): 9
- [12] BRISTOW AF, GAINES DAS RE. WHO international reference reagents for human proinsulin and human insulin C-peptide[J]. J Biol Stand, 1988, 16(3): 179
- [13] 黄颖. 标记免疫分析的质量控制和标准化(一)[J]. 标记免疫分析与临床, 2006, 13(3): 171
HUANG Y. Quality control and standardization of labeled immunoassay (I)[J]. Lab Immun Clin Med, 2006, 13(3): 171
- [14] 黄颖. 标记免疫分析的质量控制和标准化(二)[J]. 标记免疫分析与临床, 2006, 13(4): 240
HUANG Y. Quality control and standardization of labeled immunoassay (II)[J]. Lab Immun Clin Med, 2006, 13(4): 240
- [15] 黄颖,沈洪征,徐立根,等. 促甲状腺素(TSH)免疫测定用国家标准品的研制[J]. 同位素, 1998, 11(2): 90
HUANG Y, SHEN HZ, XU LG, *et al.* Development of national standard for the determination of thyroid stimulating hormone (TSH) [J]. J Isotopes, 1998, 11(2): 90

(本文于2016年11月18日收到)