

Dedication to the IVD industry?

We
I.V.D.O
that TM

产品技术手册 - 炎症

Medix Biochemica

目录

C-反应蛋白 (CRP).....	3
血清淀粉样蛋白A (SAA).....	6
钙卫蛋白 (Calprotectin).....	7
降钙素原 (PCT).....	9
脂质运载蛋白 (NGAL).....	12

简介

炎症是免疫系统对感染或组织损伤应答的一部分。急性炎症是一种通过召集血细胞杀死入侵的微生物,启动感染物或受损组织的去除从而促进伤口愈合的机制。急性炎症典型的症状包括皮肤发红、肿胀、发热和疼痛。如果炎症持续,将变成慢性炎症,最后会引起慢性疾病,包括动脉粥样硬化、癌症、阿尔茨海默氏症或自身免疫疾病。基于这个原因,炎症已开始成为医疗领域研究最多的课题之一。

诊断炎症最常见的生物标志物之一是C-反应蛋白(CRP),通过检测血液样本中的CRP水平来确认炎症是否是由细菌引起的。如果CRP水平升高,医生会开抗生素来治疗细菌感染。如果炎症是由病毒入侵引起的,CRP水平通常不会上升,因此不需要抗生素。高敏CRP(hs-CRP)有时被用于检测慢性炎症,当测量CRP基线浓度(如正常值)时,hs-CRP比标准CRP更准确。近来,其它标志物如降钙素原(PCT)和血清淀粉样蛋白A(SAA)在诊断急性炎症时也得越来越广泛。

Medix Biochemica将炎症标志物作为重点关注领域进行相关研究,35年来公司一直处于单克隆抗体研发的前沿,应用先进的体外生产方法,保证良好的批间一致性。

C-反应蛋白 (CRP)

C-反应蛋白(CRP)得名于它沉淀C-肺炎链球菌多糖的能力。CRP作为对一系列炎症细胞因子的应答被分泌。它主要的生物学作用是激活补体系统和炎症过程。更具体地说,CRP结合磷酸胆碱和广泛分布于病原菌多糖和细胞膜上的有关物质。因此CRP识别许多致病目的和受损伤或垂死的宿主细胞的膜,是经典补体路径的主要标志物之一。¹⁻⁴

作为对创伤、炎症和感染的应答,血液中CRP水平迅速升高。因此它不是对某种疾病的特异性标志物,而是一种宽谱感染或炎症的标志物,如细菌或真菌感染,或类风湿性关节炎,肠炎等各种炎症情况。血液中CRP的正常水平一般是小于3mg/L,一旦发生急性炎症或细菌感染,CRP水平会急剧升高,甚至达到10000倍。近年来,研究表明,CRP水平轻微升高可能与其它几种类型的疾病有关,如心血管疾病或癌症。但是CRP水平与心血管疾病或恶性肿瘤风险之间的生理学关系还没有被完全解释清楚。⁵⁻⁶

人CRP分子是一个五聚体,即它是由5个相同的多肽组成的,每个多肽含有206个氨基酸残基,分子量23kD。它属于正五聚体蛋白,这是一个进化的保守蛋白家族,具有独特

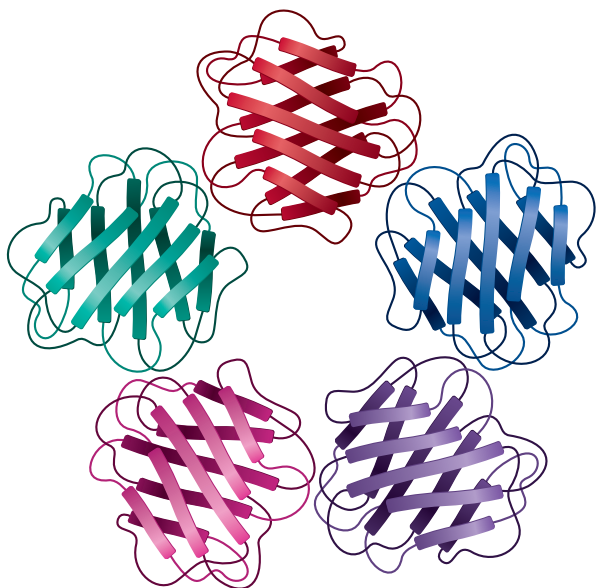
的建筑平面焦圈形环。⁷

Medix Biochemica在单克隆抗体方面具有丰富的经验,其诊断用CRP单抗,可以追溯到20世纪80年代,公司的第一批产品鼠抗人CRP单克隆抗体6404和6405是那时候开发的。从那以后,产品线扩大,目前包括5株CRP单克隆抗体。

为了鉴别用于CRP检测的最好配对,我们利用表面等离子体共振技术(Surface Plasmon Resonance, SPR)和ELISA对CRP抗体进行了研究。需要指出的是作为一对的两个抗体的功能依赖于测定中使用的方法和条件。

在体外诊断应用方面,抗原抗体反应的结合和解离特征对于抗体的使用有重要影响。Medix Biochemica用SPR检测CRP抗体的结合速率常数和解离速率常数。CRP抗体和血清淀粉样蛋白P(SAP)无交叉反应。

相关文献请查看14页



人CRP分子是五聚体

炎症

抗人CRP单克隆抗体

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	应用
100145	6402	5	24	IgG ₁	ELISA, IT, LF
100146	6403	5	36	IgG ₁	ELISA, IT, LF
100058	6404	2.0-2.5	24	IgG ₁	ELISA, IT, LF, WB
100061	6404	> 6	24	IgG ₁	ELISA, IT, LF, WB
100358	6405	5	18	IgG ₁	ELISA, IT, LF, WB
100147	6407	5	24	IgG ₁	ELISA, IT, LF

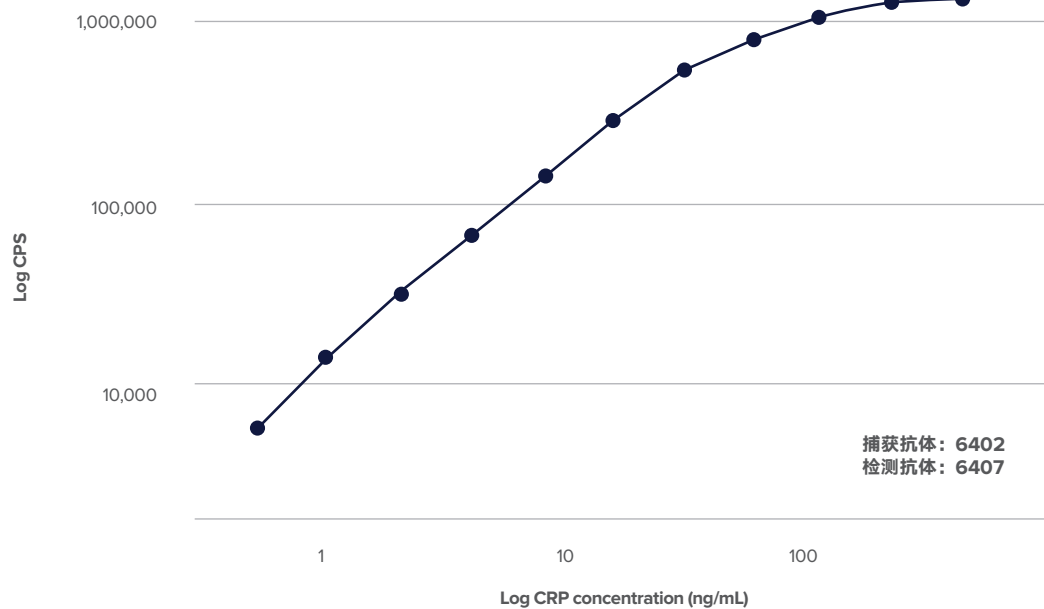
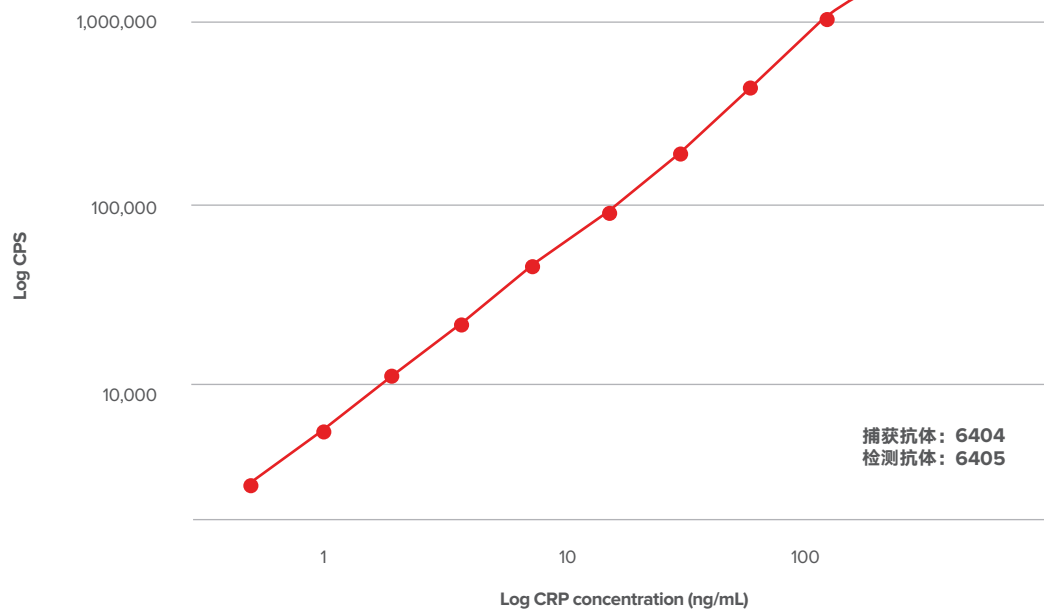
配对推荐

		检测抗体				
		6402	6403	6404	6405	6407
捕获抗体	6402	+	+	-	+	+
	6403	+	+	-	+	-
	6404	-	-	+	+	-
	6405	+	-	-	+	-
	6407	+	-	-	+	+

动力学参数

克隆号	结合速率常数 k_{on} (1/Ms)	解离速率常数 k_{off} (1/s)	解离常数 K_D (M)
6402	7.3×10^5	1.2×10^{-4}	$1.6 \times 10^{-10} = 0.16$ nM
6403	9.6×10^5	1.6×10^{-4}	$1.6 \times 10^{-10} = 0.16$ nM
6404	7.7×10^6	4.1×10^{-4}	$5.3 \times 10^{-11} = 0.05$ nM
6405	2.6×10^6	6.6×10^{-5}	$2.6 \times 10^{-11} = 0.03$ nM
6407	1.1×10^6	1.3×10^{-4}	$1.1 \times 10^{-10} = 0.11$ nM

CRP 标准曲线



血清淀粉样蛋白A (SAA)

与CRP相似,急性相血清淀粉样蛋白A(SAA)作为对炎症信号的响应被合成。SAA1和SAA2是在人类中发现的两种主要的SAA类型,是高度同源性蛋白,分子量约12kD,在循环系统中,SAA与高密度脂蛋白(HDL)颗粒结合。SAA有几种免疫学功能,例如诱导合成细胞因子,召集免疫细胞向炎症部位聚集,然而SAA确切的生理学功能还没有完全清楚。⁸⁻¹⁰

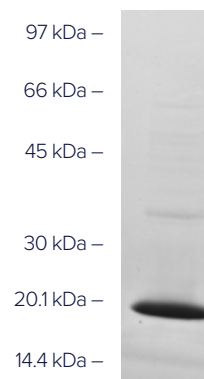
炎症出现后几小时之内,血液中SAA浓度就会升高。正常的水平介于2mg/L以下到8mg/L。在急性炎症期,SAA浓度会升高1000倍。因此像CRP一样,SAA可以作为微生物感染或多种炎症的指标。不断增加的证据表明,慢性炎症在诸如各种癌症和心血管疾病等重大疾病的发展和加重过程中有重大意义,SAA被证明是这些病人的很好的预示指标。¹¹⁻¹³ SAA在脊椎动物中是高度保守的,SAA检测也被用于兽医诊断。

Medix Biochemica提供2株单克隆抗体用于SAA检测,在诊断测试中用作抗体对。结合和解离特征通过SPR检测。除了抗体,Medix也提供重组的人血清淀粉样蛋白

A1(SAA-1)抗原,产品编号610070,含有19-122位氨基酸(来源于UniProt#PODJI8;无信号肽)和N端组氨酸标签。

纯度

图4.重组抗原AA1蛋白变性SDS-PAGE分析图。



抗人SAA单克隆抗体和重组抗原

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100279	2201	5	18	IgG _{2a}	ELISA, LF, IT
100289	2203	5	18	IgG ₁	ELISA, LF, IT

目录号	SAA抗原
610070	Recombinant SAA, 100 µg

动力学参数

克隆号	结合速率常数 k_{on} (1/Ms)	解离速率常数 k_{off} (1/s)	解离常数 K_D (M)
2201	1.9×10^5	1.8×10^{-4}	$9.6 \times 10^{-10} = 1.0 \text{ nM}$
2203	1.1×10^5	3.0×10^{-4}	$2.8 \times 10^{-9} = 2.8 \text{ nM}$

钙卫蛋白 (Calprotectin)

钙卫蛋白由两种蛋白S100A8和S100A9结合形成,是钙结合异质二聚体。分子量24kD,每个亚基结合2个钙离子。在钙大量存在时,两个钙卫蛋白也可能结合在一起形成异质四聚体。¹⁹

钙卫蛋白在炎症部位由中性粒细胞分泌。已经被证明在调节细胞因子合成过程中有重要作用,也通过必需的金属营养因子:如锌和锰的螯合作用介导,而具有抗微生物活性。²⁰⁻²¹

在感染和发炎情况下,血浆和粪便中的钙卫蛋白水平明

显升高。粪便中钙卫蛋白的分析通常用于诊断肠炎,尤其是炎性肠病(IBD)。粪便中钙卫蛋白的水平为治疗决策提供有价值的支持,因为它能区别IBD和肠易激综合征。²²

Medix Biochemica提供5株单克隆抗体用于灵敏的钙卫蛋白检测,且对S100A8和S100A9都具有特异性。另外,Medix Biochemica的产品目录包含3种类型的重组钙卫蛋白。

抗人Calprotectin单克隆抗体和重组抗原

目录号	克隆号	钙卫蛋白亚基结合特异性	有效期(月,2-8°C)	亚型	验证平台
100460	3403	S100A9	12	IgG _{2a}	ELISA, LF
100468	3404	S100A8	24	IgG ₁	ELISA, LF
100469	3405	S100A8	N/D	IgG ₁	ELISA, LF
100470	3406	S100A8	24	IgG ₁	ELISA, LF
100618	3407	S100A8/S100A9 complex	18	IgG ₁	ELISA, LF

目录号	Calprotectin抗原	亚基
610061	Recombinant Calprotectin, 100 µg	Heterodimer S100A8/9
710018	Recombinant Calprotectin S100A8, 50 µg*	S100A8 subunit
710019	Recombinant Calprotectin S100A9, 50 µg*	S100A9 subunit

* Also available in 500 µg and 1000 µg package sizes.

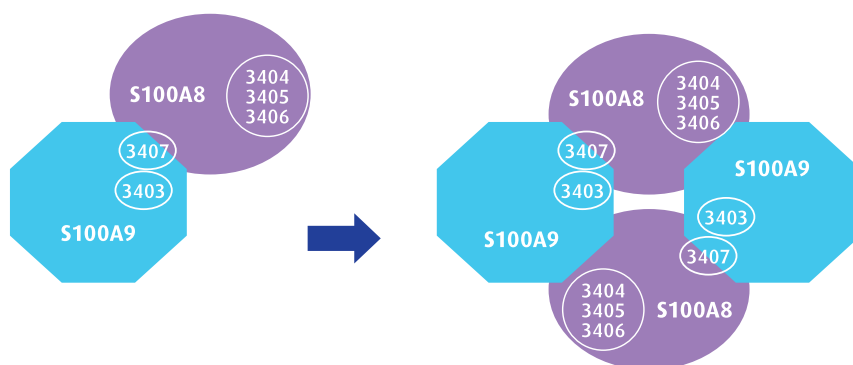
配对推荐

		检测抗体				
		3403	3404	3405	3406	3407
捕获抗体	3403	-	+	+	+	-
	3404	+	-	-	-	+
	3405	+	-	-	-	+
	3406	+	-	-	-	+
	3407	-	+	+	+	+

动力学参数

克隆号	结合速率常数 k_{on} (1/Ms)	解离速率常数 k_{off} (1/s)	解离常数 K_D (M)
3403	1.9×10^6	9.1×10^{-4}	$4.8 \times 10^{-10} = 0.5 \text{ nM}$
3404	4.8×10^5	6.1×10^{-5}	$1.3 \times 10^{-10} = 0.1 \text{ nM}$
3405	7.4×10^5	1.5×10^{-4}	$2.0 \times 10^{-10} = 0.2 \text{ nM}$
3406	7.6×10^5	1.1×10^{-4}	$1.4 \times 10^{-10} = 0.1 \text{ nM}$
3407	4.0×10^4	5.0×10^{-5}	$1.3 \times 10^{-9} = 1.3 \text{ nM}$

结合位点



- 克隆3403能够识别S100A9亚基和S100A8/S100A9复合物。
- 克隆3404、3405和3406能够识别S100A8亚基和S100A8/S100A9复合物。
- 克隆3407只能识别S100A8/S100A9复合物, 不能够识别单个亚基。

降钙素原 (PCT)

降钙素原(PCT)是降钙素的前体,由甲状腺产生。是一个含116个氨基酸的蛋白,在细胞内被剪切形成3个肽: N端降钙素原、降钙素和抗钙素。在健康人中,只有降钙素被分泌到血液中,血清中PCT水平是很低的。但是,在系统性感染病人,尤其是脓毒症的病人中,不仅仅由甲状腺分泌,而是由几种类型的细胞分泌,且水平迅速升高。高水平的PCT也存在于患有源性休克、全身性炎症反应综合征(SIRS)和外伤的病人中。¹⁴⁻¹⁶

PCT的免疫学作用已经被证明与细菌脂多糖(LPS)的中和作用和细胞因子释放的减少有关。细菌脂多糖是很强的细胞外毒素,也是感染性休克的介质,有人推测PCT可能通过其分子结构中的聚阳离子结构域中和LPS。¹⁷

血清中PCT水平升高与细菌感染的关联性使PCT成为脓毒症可靠的生物标志物。被用来区分细菌感染与非感染性系统性炎症。随着抗生素耐受型的病原体的扩散,抗生素治疗的管理越来越重要,PCT检测被认为在抗生素治疗管理方面很有用。^{15,16,18}

Medix Biochemica有几株检测PCT的抗体,能够识别抗钙素和降钙素亚基。同时,Medix也提供全片段的PCT抗原(PCT抗原,货号610080)。

纯度

重组人PCT蛋白SDS-PAGE分析。

97 kDa –
66 kDa –
45 kDa –
30 kDa –
20.1 kDa –
14.4 kDa –



抗人PCT单克隆抗体和重组抗原

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	特异性	验证平台
100562	4003	5	N/D	IgG ₁	Katacalcin	ELISA, LF
100563	4004	5	24	IgG ₁	Calcitonin	ELISA, LF
100564	4005	5	24	IgG ₁	Calcitonin	ELISA, LF
100567	4006	5	N/D	IgG ₁	Katacalcin	ELISA, LF
100769	4008	5	N/D	IgG ₃	Katacalcin	ELISA, LF
700020	4051	>1	60	IgG ₁	Calcitonin	ELISA, LF

目录号	PCT抗原
610080	Recombinant PCT, 100 µg

配对推荐

		检测抗体					
		4003	4004	4005	4006	4008	4051
捕获抗体	4003	-	+	+	-	-	+
	4004	+	-	-	+	+	-
	4005	+	-	-	+	+	-
	4006	-	+	+	-	-	+
	4008	-	+	+	-	-	+
	4051	+	-	-	+	+	-

动力学参数

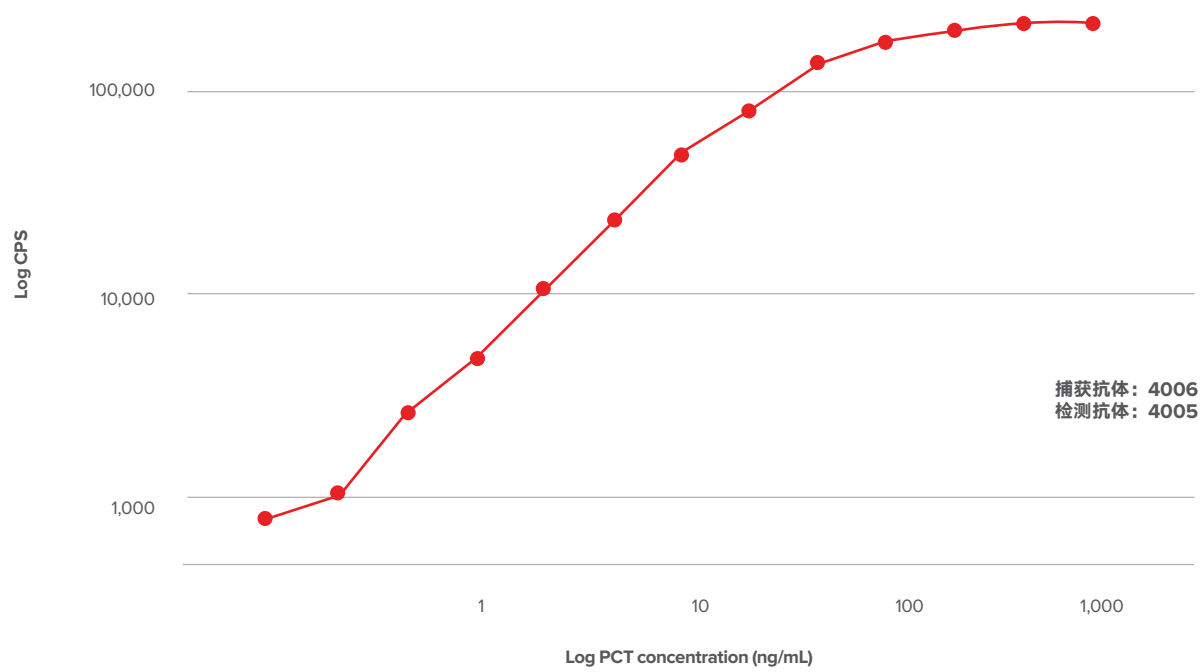
克隆号	结合速率常数 k_{on} (1/Ms)	解离速率常数 k_{off} (1/s)	解离常数 K_D (M)
4003	4.8×10^4	2.2×10^{-4}	4.6×10^{-9}
4004*	2.5×10^4	-	-
4005*	2.9×10^4	-	-
4006	6.7×10^4	4.0×10^{-4}	5.2×10^{-10}
4008	N/D	N/D	N/D
4051	N/D	N/D	N/D

该抗体不适用于解离常数测定。

PCT抗体结合位点

N-terminal part	Calcitonin	Katacalcin	
	4004	4003	4006
	4005		4008
	4051		

PCT标准曲线



脂质运载蛋白 (NGAL)

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是一种小的糖蛋白,属于载脂蛋白超家族。伴随着抗菌防卫NGAL在上皮组织、远端小管表达,收集到肾管。血液和尿液中NGAL水平的上升与急性或慢性肾衰有关,血液中NGAL水平的上升与活动性炎症肠道疾病和心血管问题有关。

Medix Biochemica提供四株检测NGAL的单克隆抗体和重组的NGAL抗原。这些产品都是以大肠杆菌为宿主细胞生产,含有21-198位氨基酸(数据来源于UniProt#P80188)和C端组氨酸标签。

抗人NGAL单克隆抗体和重组抗原

目录号	克隆号	浓度 (mg/mL)	有效期 (月, 2-8°C)	亚型	验证平台
100579	4202	5	24	IgG ₁	ELISA, IT
100580	4203	5	24	IgG ₁	ELISA, IT
100581	4204	5	36	IgG ₁	ELISA, IT
100582	4205	5	24	IgG ₁	ELISA, IT

目录号	NGAL 抗原
610012	Recombinant NGAL, 100 µg

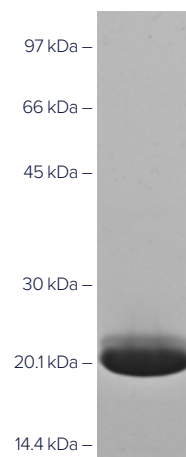
配对推荐

	检测抗体			
	4202	4203	4204	4205
4202	-	+	+	+
4203	+	-	+	+
4204	+	+	-	+
4205	+	+	+	-

捕获抗体

纯度

重组人NGAL蛋白SDS-PAGE分析。

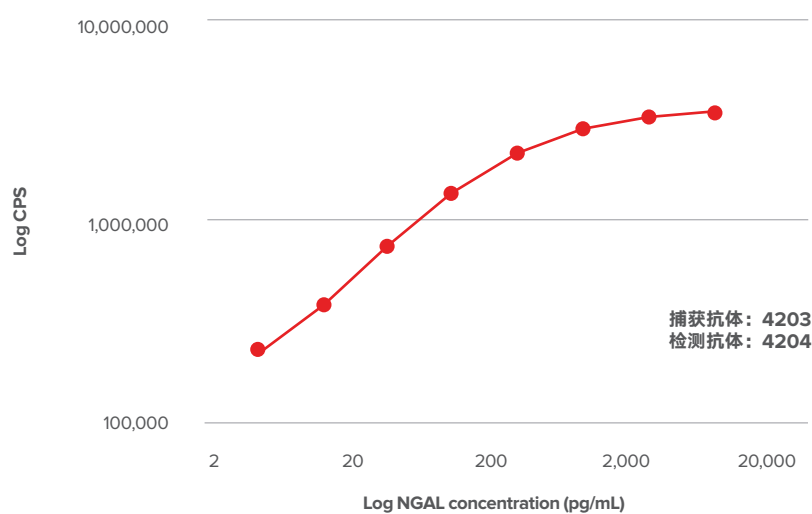
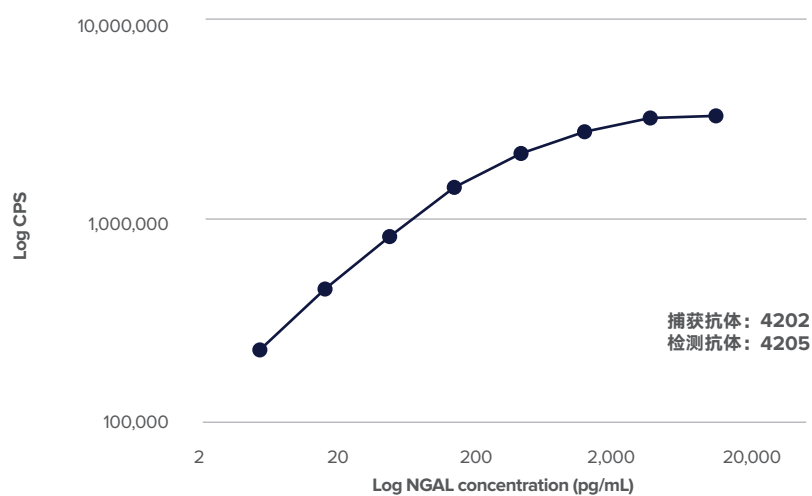


动力学参数

克隆号	结合速率常数 k_{on} (1/Ms)	解离速率常数 k_{off} (1/s)	解离常数 K_D (M)
4202	6.4×10^5	4.0×10^{-4}	6.3×10^{-10}
4203*	2.2×10^5	-	-
4204	1.8×10^5	3.4×10^{-5}	1.8×10^{-10}
4205	5.6×10^4	4.9×10^{-5}	8.6×10^{-10}

* 该抗体不适用于解离常数测定。

NGAL标准曲线



第三页

Scientific articles describing the use of MedixMAB CRP antibodies include:

- Käpyaho K, Welin MG, Tanner P, Kärkkäinen T and Weber T (1989) Rapid determination of C-reactive protein by enzyme immunoassay using two monoclonal antibodies. *Scand J Clin Lab Invest.* 49:389-393.
- Elschner T, Scholz F, Miethel P and Heinze T (2014) Rapid Flow Through Immunoassay for CRP Determination Based on Polyethylene Filters Modified with ω -Aminocellulose Carbamate. *Macromol Biosci.* 14:1539-1546.
- Tarkkinen P, Palenius T and Lövgren T (2002) Ultrarapid, ultrasensitive one-step kinetic immunoassay for C-reactive protein (CRP) in whole blood samples: Measurement of the entire CRP concentration range with a single sample dilution. *Clin Chem.* 48:269-277.

参考文献:

- Du Clos TW (2000) Function of C-reactive protein. *Ann Med.* 32:274–278.
- Krüger S & Welte T (2012) Biomarkers in Community-acquired Pneumonia. *Expert Rev Resp Med.* 6:203–214.
- Pepys MB & Hirschfield GM (2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111:1805–1812.
- Venugopal SK, Devaraj S & Jialal I (2005) Macrophage Conditioned Medium Induces the Expression of C-Reactive Protein in Human Aortic Endothelial Cells : Potential for Paracrine/Autocrine Effects. *Am J Pathol.* 166:1265–1271.
- The Emerging Risk Factors Collaboration (2012) C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *New Engl J Med.* 367:1310–1320.
- Allin KH, Nordestgaard BG, Zacho J, et al. (2010) C-Reactive Protein and the Risk of Cancer: A Mendelian Randomization Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 102:202–206.
- Du Clos TW (2013) Pentraxins: Structure, Function, and Role in Inflammation. *ISRN Inflammation 2013*, Article ID 379040, 22 pages.
- Uhlir CM & Whitehead AS (1999) Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem.* 265:501–523.
- Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT (2012) Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol.* 32:335–348.
- Christenson K, Björkman L, Ahlin S, et al. (2013) Endogenous Acute Phase Serum Amyloid A Lacks Pro-Inflammatory Activity, Contrasting the Two Recombinant Variants That Activate Human Neutrophils through Different Receptors. *Front Immunol.* 4:92. doi:10.3389/fimmu.2013.00092.
- Sung HJ, Ahn JM, Yoon YH, et al. (2011) Identification and validation of SAA as a potential lung cancer biomarker and its involvement in metastatic pathogenesis of lung cancer. *J Proteome Res.* 10:1383–1395.
- Meng YQ, Cao X, Wen ZS, et al. (2014) Preoperative level of serum amyloid A is superior to C-reactive protein in the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 27:670–677.
- Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, et al. (2015) Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 36:3007–3016.
- Maruna P, Nedelníková K & Gürlich R (2000) Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 49 Suppl 1:S57–61.
- Hentschel D, Olivier CB, Bode C, Diehl P (2014) The Role of Procalcitonin in Septic Patients – A Brief Overview. *Transl Med.* 4:144. doi: 10.4172/2161–1025.1000144.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM & Schlattmann P (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Inf Dis.* 13:426–435.
- Matera G, Quirino A, Giacotti A, et al. (2012) Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.* 12:68. doi: 10.1186/1471–2180–12–68.
- Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. (2013) Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care.* 3(1):21. doi: 10.1186/2110–5820–3–21.
- Stríz I & Trebichavský I (2004) Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 53:245–253.
- Liu JZ, Jellbauer S, Poe AJ, et al. (2012) Zinc Sequestration by the Neutrophil Protein Calprotectin Enhances Salmonella Growth in the Inflamed Gut. *Cell Host & Microbe* 11:227–239.
- Dorosz SA, Ginolhac A, Kähne T, et al. (2015) Role of Calprotectin as a Modulator of the IL27-Mediated Proinflammatory Effect on Endothelial Cells. *Mediators of Inflammation*, Article ID 737310, 16 pages.
- Konikoff MR & Denson LA (2006) Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 12:524–534.

联系我们:

上海墨迪斯医疗技术有限公司

地址: 上海市闵行浦江绿洲环路10号2A幢 11层

电话: 021- 6811 9180, 6811 9181, 6811 9105

邮箱: medixchina@medixbiochemica.com

Medix Biochemica

www.cnmedixbiochemica.com



版权所有02/2022 Medix Biochemica保留所有权利。
Lee Biosolutions、EastCoast Bio、Diaclone和myPOLS Biotec是Medix Biochemica集团的一部分。
Medix Biochemica保留对本文件所述任何产品进行更改和改进的权利, 恕不另行通知。