

● 临床医师系列读本



临床检验 的应用与进展

主编 左大鹏



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

· 临床医学检验技术(第3版)



临床检验 的应用与进展

主编 王天凯



科学出版社
SCIENCE PRESS

临床医师系列读本

临床检验的应用 与进展

主编 左大鹏

编者(以姓氏笔画为序)

王清涛(首都医科大学北京朝阳医院)

左大鹏(首都医科大学北京安贞医院)

齐 军(中国医学科学院肿瘤医院)

杨京华(首都医科大学北京安贞医院)

李京明(首都医科大学北京安贞医院)

张 捷(北京大学第三附属医院)

高等教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床检验的应用与进展/左大鹏主编. —北京:高等教育出版社, 2004.4

ISBN 7-04-014142-6

I. 临... II. 左... III. 临床医学-医学检验-技术培训-教材 IV. R446.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 009033 号

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-64054588
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010-82028899		http://www.hep.com.cn
经 销	新华书店北京发行所		
印 刷	北京人卫印刷厂		
开 本	850×1168 1/32	版 次	2004 年 4 月第 1 版
印 张	6.25	印 次	2004 年 4 月第 1 次印刷
字 数	150 000	定 价	9.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

本书围绕着临床检验中最常用的检验内容从基础知识、基本要求入手逐渐展开,并结合最新研究进展和应用前景做了尽可能全面的介绍。过去所谓“三大常规检查”的概念早已过时,先进的检验技术和自动化仪器的开发与利用,已经使我们大大扩展了血常规、尿常规检查的范围,众多的实验室参数为临床医生的诊断提供了更丰富的资料;但是如何正确评价和利用这些参数,许多临床医生还缺乏足够的能力,因此本书专门论述了血细胞分析仪、尿液分析仪、尿沉渣检查及其分析仪的原理和各种参数的临床意义。在生化检验方面,围绕心肌损伤、肝脏疾病、肾脏疾病、糖尿病、高脂血症和血气分析等临床常见的检验内容分别做了专题论述。感染性疾病的病原学检查和诊断一直是困扰临床医生的问题,检验科细菌室的工作由于方法学的限制一直落后于临床的发展,不能满足临床的需要。本书积极推行细菌学检查的三级报告制度,目的是缩短实验室检验与临床应用之间的距离。由于抗生素使用在许多医院还很不规范,滥用抗生素和细菌耐药问题是目前临床医学面临的严峻问题,本书专门介绍了这方面的研究进展。SARS 是一种新发现的烈性呼吸道传染病,目前能否做到 SARS 疾病的早期诊断? 本书做了简要的论述。自身免疫性疾病的诊断离不开实验室的检查,本书就自身抗体的产生机制、分类和临床检测意义做了比较详细的说明。肿瘤标志物的检查是目前肿瘤医学十分关注的课题,如何正确认识和应用不同肿瘤相关的标志物检查,专家对此做了说明。止血和血栓学方面的实验室检验近年来进展很快,本书作者按照临床思维的过程做了简明扼要的介绍,希望能帮助医生产理顺这方面的检查思路。生物芯片技术的发展必将改变目前临床检验的工作模式,它的应用前景如何? 本书就此问题做了回答。总之,本书对临床医生、检验医师和检验技术人员都有帮助,可作为继续教育的教材。

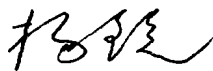
序

中华人民共和国《执业医师法》规定,“县级以上人民政府卫生行政部门应当制定医师培训计划”,“为医师接受继续医学教育提供条件”,医师在执业活动中享有“参加专业培训,接受继续医学教育”的权利。《执业医师法》是医师的根本大法。中国医师协会是依法成立的全国性、行业性组织,其所开展的各项工作都是以贯彻实施《执业医师法》为宗旨。承担医学继续教育,对医师进行终身培训,全面提高医师素质是中国医师协会义不容辞的责任。中国医师协会应协助卫生行政部门发挥行业指导、服务、自律、协调和监督的作用,团结和组织广大医师遵守国家宪法、法律、法规和政策,弘扬以德为本、救死扶伤的人道主义的职业道德,努力提高医疗水平和服务质量,维护医师的合法权益,为我国人民的健康事业和社会主义建设服务。

中国医师协会针对不同专业、不同层次的医务人员,聘请专家编写了普及医疗法律法规知识、全科医学知识、实用技术和四新(新理论、新知识、新方法、新技术)的系列读本等,将陆续出版发行。

参加本系列丛书编写的人员均为国内知名专家、学者。丛书凝聚了专家们深厚的医学基础理论知识和丰富的临床经验。资料翔实,逻辑性强,突出实用性和新颖性。相信必将对广大医务人员特别是基层单位工作的医务人员裨益非浅。

中国医师协会
常务副会长兼秘书长



2003年10月24日

前 言

随着现代科学技术的发展,医学检验已经成为一门多学科交叉的学科,它涉及的领域包括临床实验室诊断、普及健康保健知识、提高人口素质、现代检验仪器和诊断试剂的研究开发及应用以及实验室质量管理等综合内容,被称为检验医学(laboratory medicine)。无论在检验方法和手段上,还是在检验内容和项目上,近十几年来都有了飞跃的发展。临床思维和循证医学的理念已经成为现代临床检验的指导思想。准确、及时、方便和经济成为医院临床检验的工作宗旨。虽然,自动化已经成为检验医学的主要工作手段,许多检验方法也从传统的实验室延伸到住院病人的床旁和病人的家庭,临床检验的内容从常规的检查逐渐扩展到细胞学、分子生物学以及基因水平,但是如何解释这些检验结果,分析其临床意义,仍然是一个值得正确认识和合理应用的实际问题。为此,我们在向执业医师、检验医师和技师介绍近些年来检验医学在某些领域进展的同时,也向大家讲解如何正确运用这些新技术、新内容,使得我们能更好地运用检验医学的武器为广大患者服务。

参加本书编写的作者都是在检验医学上有丰富经验的中青年专家,他们从不同领域审视自己专业的发展,更主要的是密切联系临床工作介绍这些进展的实际应用。这对于从事临床工作不久的医生来说确实是非常有帮助的。

由于编者水平有限,难免在编写的内容上有缺点和不足,希望读者能多提宝贵意见和建议。

编 者

2003 年 9 月 26 日 北京

目 录

01. 血细胞分析仪临床应用的进展	1
02. 尿液自动化分析的进展	15
03. 出血性疾病和血栓性疾病的实验室检查	29
04. 急性心肌梗死生化诊断技术的进展	45
05. 肝脏疾病的实验室检查	56
06. 病毒性肝炎血清学指标和核酸检测	73
07. 早期肾功能损伤实验室检查	84
08. 糖尿病实验室诊断和治疗监测	92
09. 血脂检查和高脂蛋白血症	103
10. 血气分析和酸碱平衡紊乱	114
11. 自身抗体检查的临床意义	127
12. 肿瘤标志物检测的临床应用	142
13. 细菌学检验的过程及其与临床的关系	158
14. 临床细菌耐药性的发生、发展与对策	166
15. SARS 病毒感染的实验室检查	176
16. 生物芯片技术和应用前景	184

01. 血细胞分析仪临床应用的进展

内容提示:

血细胞分析仪是目前进行血细胞计数分析的常规检查,过去称为“血常规检查”,而现在国际上统一命名为全血细胞计数。其原理是通过物理学或化学的方法对外周血细胞进行分析,包括数量上统计和形态上分析。在有关全血细胞计数的报告单上由三部分组成,第一部分是各类血细胞的数量报告;第二部分是细胞形态分类的直方图(三分法的血细胞分析)或散点图(五分法的血细胞分析);第三部分是警示符号,比如数量过高或过低、形态异常等,不同类型的血细胞分析仪的警示符号的表达及含义不完全相同。此外,三分法血细胞分析仪的血细胞直方图还可受到生理和病理因素的干扰,发生失态,在分析报告时须加以注意。认真掌握上述内容,正确地分析血细胞分析仪的各种参数对于临床诊断是非常重要的。最后,血细胞分析仪不能代替显微镜检查,只能作为血液系统有无异常的过筛检查,血液病的诊断不能依赖血细胞分析仪的报告。

全自动血细胞分析仪是一种多参数检测仪器,按照仪器的技术性能和检测能力可分为普通三分类的血细胞分析仪、五分类的中档次血细胞分析仪和同时能进行外周血网织红细胞计数和分类检查的高档血细胞分析仪。检测的项目从15项到33项不等。三

分类的仪器可绘制出红细胞、白细胞和血小板的三个直方图;而五分类的仪器则绘制出不同细胞分布区域的三维散点图。检测技术从单纯的物理电阻抗法(又称库尔特原理),逐渐发展出多技术联合应用,如 VCS 技术(即电阻抗法、直流电扫描和激光法)以及细胞化学染色技术等。采用这些技术的目的是增强仪器分析的准确性,特别是白细胞分类的准确性。这些技术的采用无疑扩大了血细胞分析仪的临床应用范围和提高了其应用价值。

一、对贫血的诊断

根据贫血的基本定义,成年男性血红蛋白低于 120 g/L,成年女性血红蛋白低于 110 g/L,重复两次检查,结果一致,并排除生理性贫血(如水肿、妊娠、老年)就可以诊断贫血。作为一种临床症状,贫血的原因和种类很多,所以在诊断贫血后,必须进行病因学检查。从临床诊断的思维过程来讲,首先要对贫血患者进行形态学分析,或者说从形态学检查入手逐步地进行贫血的鉴别诊断。在这方面自动化血细胞分析仪可以给我们提供许多重要的信息。

1. MCV/RDW 形态学分类

根据红细胞的三个平均值,即红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)和红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)可以将贫血分为正细胞性贫血、单纯小细胞性贫血、小细胞低色素性贫血和大细胞性贫血。见表 1。

虽然,上述分类可以帮助我们对贫血进行初步的鉴别诊断,但是许多情况下如此典型的病例并不多见,而且即使同一种类型的贫血还有几种不同疾病的可能。因此,在血细胞分析仪中提供了另一个重要的参数,即红细胞体积(容积)分布宽度(RDW),它是通过测量上万个红细胞的体积,计算出它们体积大小的变异系数(CV),用此值表示红细胞体积大小不等的程度,也就是红细胞体积(容积)分布宽度(RDW)。正常成年人的参考范围是 11.5% ~ 14.5%。近来国际上主张采用 RDW 和 MCV 进行贫血

的新的形态学分类,在临床上应用更为实用。见表2。

表1 贫血的形态学分类

贫血的形态学分类	MCV /fl	MCH /pg	MCHC /g L^{-1}	主要疾病
正细胞性贫血	80 ~ 100	26 ~ 32	320 ~ 360	再生障碍性贫血、某些溶血性贫血、急性失血性贫血
单纯小细胞性贫血	< 80	26 ~ 32	320 ~ 360	慢性病贫血,如尿毒症合并肾性贫血
小细胞低色素性贫血	< 80	< 26	320 ~ 360	缺铁性贫血、珠蛋白合成异常贫血、铁幼粒细胞性贫血
大细胞性贫血	> 100	> 33	320 ~ 360	巨幼细胞贫血、恶性贫血

表2 贫血的 MCV/RDW 形态学分类

RDW	MCV < 80 fl	80fl < MCV < 100 fl	MCV > 100 fl
< 15%	杂合子地中海贫血	慢性病贫血、血红蛋白病	再生障碍性贫血
均一性贫血	慢性病贫血	慢性粒细胞白血病 急性失血 遗传性球形红细胞增多症	白血病前期
> 15%	缺铁性贫血	早期缺铁或早期叶酸缺乏	巨幼红细胞贫血
不均一性贫血	血红蛋白H病	混合性营养不良性贫血 血红蛋白异常 慢性铁幼粒细胞贫血 骨髓纤维化	免疫性溶血性贫血 慢性淋巴细胞白血病 冷凝集素血症

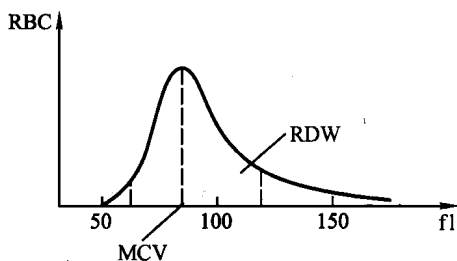
2. 红细胞直方图的提示

直方图是三类血细胞分析仪重要的报告内容,其横坐标是细胞体积大小,用 f 表示;纵坐标是每一种体积大小红细胞的数量百分比,用%表示。正常人的红细胞的直方图是一个类似正弦曲线的图形,见图 1-a。

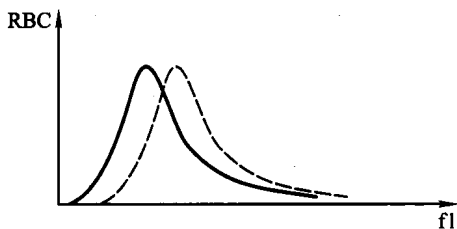
直方图曲线的峰顶对应的是红细胞平均体积(MCV),而直方图曲线下面的基层可大致反映红细胞体积分布宽度(RDW)。见图 1-a。所以,从红细胞直方图上就可以初步判断贫血的形态学分类,并与仪器计算的 MCV、RDW 数值进行比较,应当一致。直方图左移提示小细胞贫血,右移提示大细胞贫血;直方图宽度增大提示不均一性贫血,宽度基本正常提示均一性贫血。将两者结合起来分析,应当和数值分析是一致的。此外,直方图出现双峰,对贫血的诊断和治疗效果的观察均有参考价值。见图 1-b、c、d、e。

3. 网织红细胞计数和成熟度分期对贫血诊断和治疗的指导意义

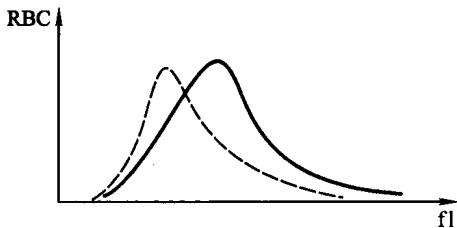
网织红细胞是未成熟红细胞向成熟红细胞发育过程中的过渡细胞,它的数量多少可以反映骨髓造血的情况,特别是红细胞系统造血的情况。正常成年人外周血中网织红细胞占红细胞总数的 0.5%~1.5%,绝对值为 $(40 \sim 80) \times 10^9/L$ 。根据网织红细胞的数量可以将贫血分成增生性贫血和不增生性贫血两大类,前者主要包括溶血性贫血、巨幼红细胞贫血和缺铁性贫血;后者主要是再生障碍性贫血、骨髓异常增生综合征和骨髓纤维化等。现代高档次血细胞分析仪,不仅能准确计数网织红细胞的数量,而且能对不同成熟度的网织红细胞进行分类。这样就可以根据仪器报告的网织红细胞分析的情况,更准确地判断骨髓的增生状况。动态观察其变化,可以对治疗反应和治疗效果做出更加明确的估计。例如,缺铁性贫血或巨幼细胞贫血患者如果治疗有效,外周血网织红细胞计数在治疗后 5 天会显著增加,而要使血红蛋白或红细胞数作出



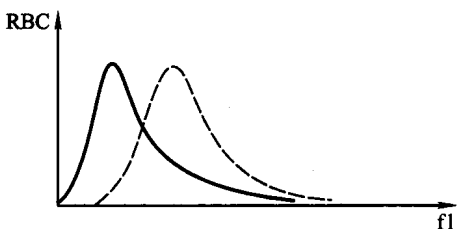
a 正常红细胞直方图及与MCV、RDW之间关系



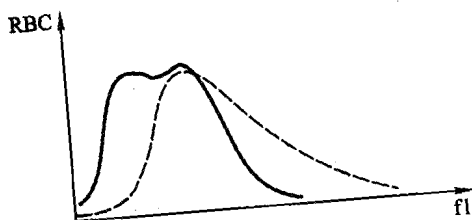
b 小细胞性贫血(如缺铁性贫血)直方图



c 大细胞性贫血(如巨幼红细胞贫血)直方图
(RDW增大)

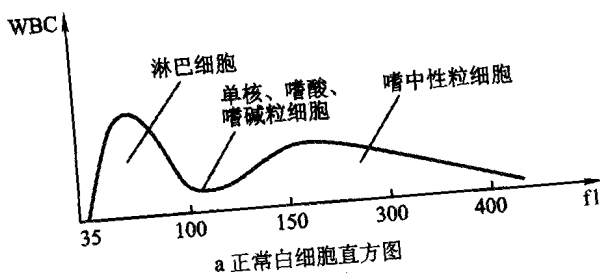


d 小细胞性贫血(如 β -地中海贫血)直方图
(RDW正常)

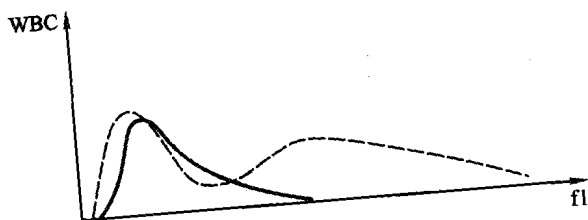


e 铁幼粒细胞贫血(有两种类型的红细胞)

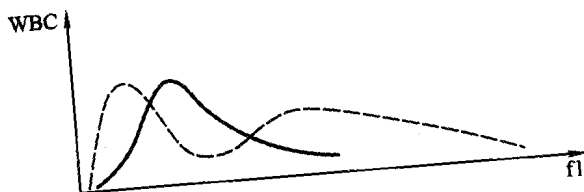
图1 正常红细胞直方图的含义和不同类型贫血的直方图改变(示意图)
(图b、c、d、e中虚线曲线为正常,实线曲线为异常)



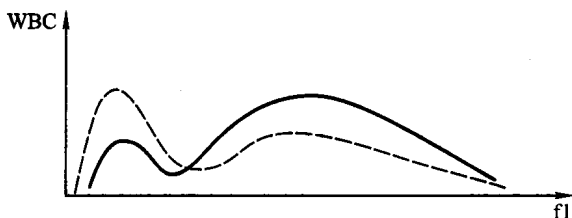
a 正常白细胞直方图



b 急性淋巴细胞白血病直方图



c 急性粒细胞白血病直方图



d 慢性粒细胞直方图
(注意与类白血病反应鉴别)

图2 三分类血细胞分析仪正常白细胞直方图和
不同白血病直方图(示意图)
(图b、c、d中虚线曲线为正常,实线曲线为异常)

治疗反应则需要2周时间。对于骨髓移植的患者来说,网织红细胞计数是判断移植是否成功的重要标志。

二、关于白血病

外周血白细胞的正确分类和白血病细胞的早期检出一直是血细胞分析仪技术研究和开发的重点问题。普通三分类仪器在这方面的判断和鉴别能力较低,所以仪器设计者人为地制定了许多警告信号,提示检验人员和临床医生进行必要的显微镜检查。但是,实际上只要我们认真观察白细胞直方图的变化,也可以发现异常,提醒我们及时进行血涂片显微镜检查。

1. 三分类白细胞直方图

三分类血细胞分析仪都是采用电阻抗法对血细胞进行计数和分类计数的。其基本原理是当血细胞通过仪器的检测小孔时,产生电阻,形成脉冲波。通过一个细胞即产生一个脉冲波,仪器计数脉冲波的数量,就可以推算出细胞的数量。而且,细胞大小不同,脉冲波的大小也不相同。根据脉冲波的大小就可以对白细胞进行分类和计数。

按照设计原理,仪器将体积在 $35 \text{ fl} \sim 98 \text{ fl}$ 的颗粒(白细胞)认作为淋巴细胞,将体积在 $98 - 150 \text{ fl}$ 的白细胞认作为中间细胞(其

中包括单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞),而体积在 $150\text{ fl} \sim 450\text{ fl}$ 的认作为嗜中性粒细胞。见图 2-a。

在三分类仪器报告单上,白细胞的直方图是“两峰一谷”。第一个峰是淋巴细胞峰(体积在 $35\text{ fl} \sim 98\text{ fl}$),第二个峰是中性粒细胞峰(体积在 $150\text{ fl} \sim 450\text{ fl}$)。中间的谷代表体积为 $98\text{ fl} \sim 150\text{ fl}$ 的细胞,其中包括单核细胞,嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。但是,某些幼稚的粒细胞(包括白血病细胞)和异常淋巴细胞的体积大小也为 $95\text{ fl} \sim 150\text{ fl}$ 。所以,当外周血中出现较多的幼稚细胞或异常淋巴细胞时,此谷就会由于细胞数量的增加形成峰,提示临床医生要注意。所以,一般来讲,如果白细胞直方图失去“两峰一谷”的正常形态,变为一个“单峰”,不管位置在哪儿,都要警惕白血病的可能,见图 2-b、c、d,应当立即涂片进行显微镜检查。

所以,只要认真观察和分析白细胞直方图,就可以使我们减少对白血病的漏诊。

2. 五分类白细胞散点图

五分类血细胞分析仪是在三分类电阻抗法的基础上,运用了多种高科技手段,从多个角度检测、分析综合判断被检测的血细胞种类,使白细胞分类计数更加准确,使白细胞作到五分类,即中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞。其表示方法是三维图形,简称为散点图。

五分类所采用的技术主要有 VCS 法、细胞染色法、多角度偏振光散射法(MAPSS)等。VCS 法包括原有的电阻抗法测量血细胞的体积(volume, V)。还有电导法(conductivity, C)是根据细胞壁能产生高频电流的性能,采用高频电磁探针测量细胞内部的结构,即检测细胞核和细胞质的比例以及细胞内的化学成分。因为小淋巴细胞和嗜碱性粒细胞体积大小相同,单纯电阻抗法无法区别,但是电导法可以通过测量这两种细胞核质比例的不同,加以区分。还有光散射法(scatter, S)是利用细胞表面光散

射的特点来区别不同细胞,仪器发射一束激光在不同方位对细胞进行扫描分析,可提供细胞内部结构,如分叶状况、核的形态等。这种技术对具有颗粒的粒细胞有较强的鉴别能力,确保将三种不同的粒细胞分开。

根据上述技术对白细胞的分类可以通过散点图表达出来,见图3。

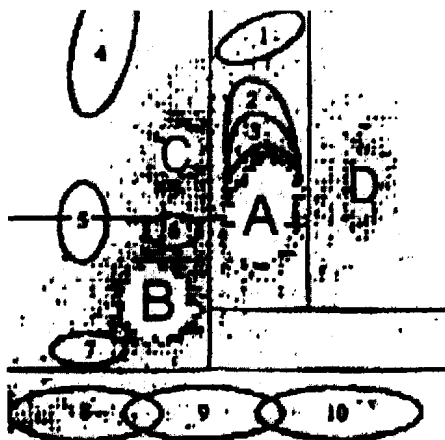


图3 五分类(VCS法)血细胞分析仪白细胞分布散点图及临床应用(示意图)

正常情况下,在DFI(体积和光散射)散点图中A为嗜中性粒细胞区,B为淋巴细胞区,C为单核细胞区,D为嗜酸性粒细胞区。而在异常情况下,例如,白血病、传染性单核细胞增多症、溶血性贫血、血液中有小的血凝块或巨大血小板,则可能在如下区域中出现异常细胞。(1)原始细胞,(2)~(5)幼稚细胞,(6)和(7)异常淋巴细胞,(8)有核红细胞,(9)巨大血小板,(10)血小板凝块。

我们可以根据图形变化和警告信号分析各种病理性血细胞的出现,进一步做血涂片核实、验证。不同型号的五分类血细胞分析仪所采用的技术不完全相同,所以白细胞散点图有不同的类型。不同类型的白细胞,包括正常的和病理性的,在散点图上分布的位置也各不相同,请结合各仪器的特点加以掌握。