

编委会名单

主编 郑铁生 樊绮诗 姜旭淦

编者 (按姓氏笔画排序)

李贵星 (四川大学华西临床医学院)

郑铁生 (江苏大学基础医学与医学技术学院)

陈瑜 (浙江大学医学院附属第一医院)

周丽萍 (江苏大学基础医学与医学技术学院)

张燕玲 (天津医科大学)

胡川闽 (第三军医大学)

姜旭淦 (江苏大学基础医学与医学技术学院)

倪培华 (上海交通大学医学院)

顾光煜 (南京大学医学院附属鼓楼医院)

徐顺高 (江苏大学基础医学与医学技术学院)

樊绮诗 (上海交通大学医学院)

前 言

随着现代科学技术的进步以及基础医学、临床医学、预防医学和生物工程学的进展,临床生物化学实验诊断技术已向微量、快速、准确的方向发展。目前,临床生物化学实验诊断在临床医学中的作用和地位已日益受到重视,并已成为临床医学和医学实验研究发展中不可缺少的重要组成部分。正确、合理地体现生化标志物在疾病诊断、鉴别诊断和病情监测中的价值直接关系到医疗水平的提高和疾病防治的效果。

《临床生物化学实验诊断与病例解析》的编写目的,主要是通过解析临床病例,帮助临床医师在疾病诊断过程中根据疾病的表现、结合生物化学检测指标的变化提出正确的诊断思路,以降低误诊率,提高诊断水平。本书的特点是从诊断思维入手,列举了百余个临床病例,提示临床医师根据患者的病史、症状和体征准确、合理地选择有效的检查项目和方法;并对疾病的致病原因、诊断标准、实验室检查及鉴别诊断等展开了讨论,力求将生化标志物的测定与疾病诊断、病情监测和预后判断等结合起来,从现代实验诊断的角度拓宽临床医师的诊断思路和视野。本书除了结合临床生物化学实验诊断指标、展开临床病例讨论外,还对相应疾病实验诊断的进展进行了综述,读者可以从中受到启发,进一步了解临床生物化学实验诊断的现状和未来的发展趋势。

本书的编写宗旨是:精品创作,质量至上;从内容到形式都体现“更新、更深、更精”的目标,为医学创新人才提供优良的服务。

本书的编委都是长期从事临床生物化学实验诊断的临床与教学工作的专家,具有扎实的理论基础和丰富的临床经验,他们以认真负责的态度积极参加了本书的编写工作,为本书的出版付出了艰辛的劳动。张葵、马洁、邱方、沈瀚、刘庸、刘湘帆、易维京、陈屹一等同志也参加了本书的编写工作。

限于作者的学识水平和时间的仓促,书中不足和疏漏之处在所难免,敬请广大读者和专家予以指正。

郑铁生

2009年8月

目 录

四、能力比对分析	(19)
第四节 诊断试验的诊断性能评价	(20)
一、诊断试验的诊断性能常用评价指标	(20)
二、诊断试验的选择原则	(22)
三、Cochrane 协作网与系统评价	(23)
四、ROC 曲线及其临床应用	(25)
五、实验诊断项目的选择	(27)
第五节 参考范围与医学决定水平的制定	(27)
一、参考范围的概念及制定	(27)
二、临界值的概念与选择	(29)
三、医学决定水平的制定与应用	(30)
第六节 临床生物化学检验结果报告的有效数字	(31)
一、临床生物化学检验结果有效数字的位数	(32)
二、临床生物化学检验结果有效数字的修约	(32)
第三章 临床生物化学实验诊断新技术	(37)
第一节 毛细管电泳诊断技术	(37)
一、毛细管电泳的基本原理	(37)
二、影响毛细管电泳的因素	(38)
三、毛细管电泳的分离模式	(38)
四、毛细管电泳的检测器	(39)
五、毛细管电泳的特点	(40)
六、毛细管电泳技术在临床中的应用	(40)
第二节 生物传感诊断技术	(40)
一、生物传感诊断技术的测定原理	(41)
二、生物传感诊断技术的分类和特点	(42)
三、生物传感诊断技术的应用	(43)
第三节 生物芯片诊断技术	(44)
一、生物芯片诊断技术的原理与分类	(45)
二、生物芯片的关键技术	(45)
三、生物芯片的临床应用	(47)
第四节 高效液相色谱诊断技术	(49)
一、液相色谱的基本原理	(49)
二、液相色谱的分离模式	(49)
三、液相色谱仪的结构	(50)
四、液相色谱的定量方法	(50)
五、液相色谱在临床诊断中的应用	(51)
第五节 干化学诊断技术	(52)
一、干化学技术的组成	(52)
二、干化学生化分析仪的测定原理	(53)

三、干化学技术的性能特点	(55)
四、干化学技术的临床应用	(57)
第六节 免疫分析诊断技术	(59)
一、免疫比浊分析	(59)
二、放射免疫分析	(60)
三、酶免疫分析	(61)
四、化学发光免疫分析	(62)
五、时间分辨荧光免疫分析	(63)
第七节 自动生化分析诊断技术	(63)
一、自动生化分析仪的应用进展	(64)
二、自动化分析仪的组合及全实验室自动化	(65)
第四章 糖尿病实验诊断	(67)
第一节 糖尿病生化标志物的测定	(67)
一、体液葡萄糖测定	(67)
二、糖化蛋白测定	(69)
三、胰岛素和 C 肽测定	(70)
四、糖尿病相关抗体检测	(72)
五、糖尿病相关指标检测	(74)
第二节 糖尿病生化标志物的选择与应用	(75)
一、糖尿病生化标志物的选择原则	(75)
二、糖尿病生化标志物的应用	(76)
三、应用糖尿病生化标志物应注意的事项	(77)
第三节 糖尿病疑难病例解析	(79)
一、1 型糖尿病	(79)
二、2 型糖尿病	(82)
三、妊娠糖尿病	(84)
四、其他特异性糖尿病	(86)
五、疑似糖尿病和糖尿病并发症的鉴别诊断	(88)
第四节 糖尿病实验诊断研究进展	(89)
一、糖尿病分类分型和诊断标准的研究	(89)
二、糖尿病标志物测定方法的研究	(90)
第五章 异常脂蛋白血症实验诊断	(94)
第一节 异常脂蛋白血症生化标志物的测定	(94)
一、血清(浆)总胆固醇测定	(94)
二、血清(浆)甘油三酯测定	(95)
三、高密度脂蛋白测定	(96)
四、低密度脂蛋白测定	(96)
五、脂蛋白(a)测定	(97)

六、磷脂测定	(97)
七、游离脂肪酸测定	(98)
八、血清载脂蛋白测定	(98)
九、脂蛋白分析的其他方法	(99)
第二节 异常脂蛋白血症生化标志物的选择与应用	(100)
一、异常脂蛋白血症生化标志物的选择	(101)
二、异常脂蛋白血症生化标志物的应用	(101)
三、血脂标志物应用需要注意的问题	(102)
第三节 异常脂蛋白血症疑难病例解析	(103)
一、家族性高胆固醇血症	(104)
二、家族性异常 β -脂蛋白血症	(105)
三、家族性乳糜微粒血症	(105)
四、家族性高 α -脂蛋白血症	(106)
五、糖尿病继发性高脂血症	(107)
六、肾病继发性高脂血症	(108)
七、低脂蛋白血症	(109)
八、代谢综合征	(109)
第四节 异常脂蛋白血症实验诊断研究进展	(110)
一、异常脂蛋白血症的基因诊断	(110)
二、血脂测定的标准化	(111)
第六章 肝胆疾病实验诊断	(114)
第一节 肝胆疾病生化标志物的测定	(114)
一、血清(浆)蛋白测定	(114)
二、纤维蛋白原测定	(116)
三、血清酶测定	(116)
四、血清胆红素测定	(120)
五、血清胆汁酸测定	(121)
六、血氨测定	(123)
七、血清蛋白电泳	(123)
第二节 肝胆疾病生化标志物的选择与应用	(123)
一、肝胆疾病生化标志物选择原则	(124)
二、肝胆疾病生化标志物的应用	(124)
第三节 肝胆疾病疑难病例解析	(125)
一、肝细胞性黄疸	(125)
二、肝前性黄疸	(127)
三、肝后性黄疸	(127)
四、新生儿生理性黄疸	(128)
五、肝硬化	(130)
六、乙醇性肝损伤	(132)

第四节 肝胆疾病实验诊断研究进展	(134)
一、酶学指标临床应用进展	(134)
二、肝纤维化的血清学诊断进展	(136)
第七章 肾脏疾病实验诊断	(139)
第一节 肾脏疾病生化标志物的测定	(139)
一、血清肌酐测定	(139)
二、内生肌酐清除率测定	(140)
三、血清尿素测定	(140)
四、血清尿酸测定	(140)
五、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 测定	(141)
六、尿蛋白选择性指数	(141)
七、尿总蛋白质	(142)
八、尿微量白蛋白	(142)
九、尿转铁蛋白	(142)
十、 α_1 -微球蛋白	(143)
十一、 β_2 -微球蛋白	(143)
十二、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶	(144)
十三、T-H 糖蛋白	(144)
十四、视黄醇结合蛋白	(144)
十五、尿溶菌酶测定	(145)
第二节 肾脏疾病生化标志物的选择与应用	(145)
一、肾小球早期损伤检查指标的选择与应用	(145)
二、肾小球滤过功能检查指标的选择与应用	(145)
三、肾小管功能检查指标的选择与应用	(146)
四、肾内分泌功能检查指标的选择与应用	(146)
五、基因诊断	(146)
第三节 肾脏疾病疑难病例解析	(146)
一、肾小球肾炎	(146)
二、肾病综合征	(148)
三、肾功能衰竭和尿毒症	(150)
四、糖尿病肾病	(152)
五、肾小管性酸中毒	(153)
第四节 肾脏疾病实验诊断研究进展	(155)
一、肾小球滤过率的检测方法	(156)
二、肾小管损伤的检测方法	(156)
第八章 心血管疾病实验诊断	(159)
第一节 心血管疾病生化标志物的测定	(159)
一、心肌损伤标志物	(159)

二、心肌缺血标志物	(163)
三、心力衰竭标志物	(165)
四、血栓形成标志物	(167)
五、心血管疾病危险因素的临床生化测定	(167)
第二节 心血管疾病生化标志物的选择与应用	(169)
一、心血管疾病实验诊断项目应用原则	(169)
二、各心脏生物化学标志物在心血管疾病中的应用	(171)
第三节 心血管疾病疑难病例解析	(173)
一、高血压病	(173)
二、心力衰竭	(174)
三、动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病	(177)
四、急性心肌梗死	(179)
第四节 心血管疾病实验诊断研究进展	(181)
一、急性心肌梗死诊断标准的变革	(181)
二、新型早期心脏标志物的简要介绍	(182)
三、基因多态性与心血管疾病的研究	(184)
四、心血管疾病的蛋白质组学研究进展	(185)

第九章 呼吸系统疾病实验诊断

(187)

第一节 呼吸系统疾病生化标志物的测定	(187)
一、生化物质测定	(187)
二、微生物学检查	(189)
三、肿瘤标志物检查	(189)
四、胸水检查	(189)
五、血气分析	(189)
第二节 呼吸系统疾病生化标志物的选择与应用	(190)
一、慢性阻塞性肺疾病	(190)
二、肺源性心脏病	(190)
三、支气管哮喘	(191)
四、肺炎	(191)
五、肺栓塞	(192)
六、急性呼吸窘迫综合征	(192)
七、胸腔积液	(193)
第三节 呼吸系统疾病疑难病例解析	(194)
一、支气管扩张与哮喘	(194)
二、肺炎球菌肺炎	(195)
三、慢性支气管炎、肺气肿、肺源性心脏病、呼吸衰竭	(196)
四、原发性支气管癌	(200)
五、胸腔积液	(201)
六、肺血栓栓塞症	(202)

第四节 呼吸系统疾病实验诊断研究进展	(203)
一、血气酸碱分析及其在呼吸系统疾病中的应用	(203)
二、C - 反应蛋白和超敏 C - 反应蛋白	(209)
三、病原体血清学检查	(209)
四、特异性 IgE 抗体及过敏源检测	(210)
五、肿瘤标志物相关检查	(210)
第十章 消化系统疾病实验诊断	(211)
第一节 消化系统疾病生化标志物的测定	(211)
一、幽门螺杆菌尿素酶抗体的检测	(211)
二、胃泌素测定	(212)
三、淀粉酶测定	(212)
四、脂肪酶测定	(212)
五、血清弹性蛋白酶测定	(213)
六、胆囊收缩素测定	(213)
七、原降钙素测定	(213)
八、磷脂酶 A ₂ 测定	(214)
九、血清胃蛋白酶原 I 和胃蛋白酶原 II 测定	(214)
第二节 消化系统疾病生化标志物的选择与应用	(214)
一、消化系统疾病生化标志物的选择原则	(214)
二、消化系统疾病生化标志物的应用	(215)
三、应用消化系统疾病生化标志物应注意的事项	(216)
第三节 消化系统疾病疑难病例解析	(216)
一、慢性浅表性胃炎	(216)
二、消化性溃疡	(218)
三、胃泌素瘤	(219)
四、急性胰腺炎	(220)
五、急性重症胰腺炎	(221)
六、慢性胰腺炎	(223)
七、自身免疫性胰腺炎	(224)
第四节 消化系统疾病实验诊断研究进展	(225)
一、基因芯片技术在消化系统疾病实验诊断中的应用	(225)
二、蛋白质组学和蛋白质芯片技术在消化系统疾病实验诊断中的应用	(225)
三、其他新的生化标志物在消化系统疾病诊断中的应用	(226)
第十一章 骨代谢疾病实验诊断	(228)
第一节 骨代谢疾病生化标志物的测定	(228)
一、血清总钙、离子钙的测定	(228)
二、血清无机磷测定	(229)
三、血清镁的测定	(229)

四、钙、磷代谢相关激素的测定	(230)
五、血清骨碱性磷酸酶测定	(232)
六、骨钙素测定	(232)
七、I型前胶原羧基端前肽(氨基端前肽)测定	(233)
八、血浆抗酒石酸酸性磷酸酶测定	(233)
九、尿羟脯氨酸测定	(234)
十、I型胶原交联降解类产物测定	(234)
第二节 骨代谢疾病生化标志物的选择与应用	(235)
一、骨代谢生化指标在临床诊断和治疗中的应用	(235)
二、佝偻病的生化标志物的选择与应用	(237)
三、骨质疏松症的生化标志物的选择与应用	(238)
第三节 骨代谢疾病疑难病例解析	(239)
一、佝偻病	(240)
二、骨软化症	(241)
三、骨质疏松症	(243)
四、成骨不全	(246)
第四节 骨代谢疾病实验诊断研究进展	(249)
一、骨质疏松与骨代谢新的生化标志物	(249)
二、佝偻病与微量元素的研究进展	(250)
第十二章 内分泌疾病的实验诊断	(252)
第一节 内分泌疾病生化标志物的测定	(252)
一、垂体-甲状腺轴的生化标志物的测定	(253)
二、垂体-肾上腺轴的生化标志物的测定	(256)
三、垂体-性腺轴的生化标志物的测定	(259)
四、垂体功能的生化标志物的测定	(261)
第二节 内分泌疾病生化标志物的选择与应用	(262)
一、选择适当的实验系统检测	(262)
二、内分泌疾病生化标志物临床应用原则	(262)
第三节 内分泌疾病疑难病例解析	(263)
一、甲状腺功能亢进	(263)
二、甲状腺功能减退	(264)
三、库欣综合征	(266)
四、肾上腺皮质功能减退症	(268)
五、原发性醛固酮增多症	(269)
六、嗜铬细胞瘤	(271)
七、性腺功能紊乱	(272)
八、垂体功能紊乱	(274)
第四节 内分泌疾病实验诊断研究进展	(276)
一、新方法的应用	(276)

二、新的检测方法和诊断指标的发现	(276)
三、实验结果不确定性的认知及其对实验室诊断的影响	(277)
四、临床内分泌疾病谱的改变	(277)
第十三章 血液系统疾病实验诊断	(279)
第一节 血液系统疾病生化标志物的测定	(279)
一、血清铁测定	(279)
二、血清总铁结合力测定	(280)
三、血清铁蛋白测定	(280)
四、血红蛋白测定	(281)
五、血红蛋白电泳	(281)
六、血浆游离血红蛋白测定	(282)
七、血清结合珠蛋白测定	(282)
八、转铁蛋白测定	(283)
九、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性测定	(283)
十、红细胞丙酮酸激酶测定	(284)
十一、M 蛋白测定	(284)
十二、维生素 B ₁₂ 测定	(284)
十三、叶酸测定	(285)
第二节 血液系统疾病生化标志物的选择与应用	(286)
一、缺铁性贫血的生化标志物选择与应用	(286)
二、巨幼细胞性贫血的生化标志物选择与应用	(287)
三、溶血性贫血的生化标志物选择与应用	(288)
四、多发性骨髓瘤的生化标志物选择与应用	(288)
第三节 血液系统疾病疑难病例解析	(289)
一、溶血性贫血	(289)
二、缺铁性贫血	(292)
三、巨幼细胞性贫血	(294)
四、地中海贫血	(295)
五、再生障碍性贫血	(297)
六、慢性病性贫血	(299)
七、多发性骨髓瘤	(301)
第四节 血液系统疾病实验诊断研究进展	(303)
一、地中海贫血产前基因诊断方法的研究进展	(303)
二、多发性骨髓瘤骨损害的发生机制及诊断方法	(304)
第十四章 肿瘤的实验室诊断	(306)
第一节 肿瘤标志物的测定	(306)
一、肿瘤胚胎性抗原标志物	(306)
二、糖类肿瘤标志物	(309)

三、酶类肿瘤标志物	(312)
四、激素类肿瘤标志物	(314)
五、蛋白类肿瘤标志物	(315)
六、基因类肿瘤标志物	(315)
第二节 肿瘤生化标志物的选择与应用	(317)
一、理想的肿瘤标志物的特点	(317)
二、肿瘤标志物的临床应用	(317)
三、常见肿瘤的肿瘤标志物选择	(319)
四、肿瘤标志物临床检测的应用原则	(319)
第三节 常见肿瘤的病例解析	(320)
一、肝癌	(320)
二、肺癌	(322)
三、胰腺癌	(324)
四、乳腺癌	(325)
五、前列腺癌	(326)
第四节 肿瘤标志物实验诊断的研究进展	(327)
一、肿瘤标志物指标的研究进展	(327)
二、肿瘤标志物检测技术的研究进展	(329)
第十五章 神经和精神疾病实验诊断	(332)
第一节 神经和精神疾病生化标志物的测定	(332)
一、神经肽的测定	(332)
二、脑脊液乳酸与丙酮酸测定	(334)
三、脑脊液脂类测定	(335)
四、脑脊液 5-羟色胺测定	(336)
五、脑脊液儿茶酚胺测定	(336)
六、脑脊液蛋白质测定	(337)
七、脑脊液无机离子测定	(338)
八、髓鞘碱性蛋白及其相关指标测定	(339)
第二节 神经和精神疾病生化标志物的选择与应用	(340)
一、帕金森病生化标志物的选择与应用	(340)
二、阿尔茨海默病生化标志物的选择与应用	(341)
三、进行性肌营养不良症生化标志物的选择与应用	(342)
第三节 神经和精神疾病疑难病例解析	(342)
一、脑膜炎	(342)
二、帕金森病	(344)
三、精神分裂症	(347)
四、老年痴呆症	(350)
五、脑血栓	(352)
六、脑出血	(354)

第四节 神经和精神疾病实验诊断研究进展	(356)
一、中枢神经递质的研究	(356)
二、分子生物学技术用于神经或精神疾病的诊断	(356)
第十六章 遗传性和先天性代谢疾病的实验诊断	(359)
第一节 遗传性和先天性代谢疾病生化标志物的测定	(359)
一、氨基酸代谢紊乱标志物测定	(359)
二、糖代谢紊乱标志物测定	(361)
三、脂代谢异常标志物测定	(361)
四、黏多糖标志物测定	(362)
五、代谢酶缺陷标志物测定	(363)
六、肝豆状核变性的生化检测指标	(364)
第二节 遗传性和先天性代谢疾病生化标志物的选择与应用	(365)
一、遗传性和先天性代谢疾病的生化标志物的特点	(365)
二、遗传性和先天性代谢疾病生化标志物的临床应用价值	(365)
三、遗传性和先天性代谢疾病生化标志物的选择	(367)
第三节 遗传性和先天性代谢疾病病例解析	(368)
一、苯丙酮尿症	(368)
二、甲基丙二酸血症	(371)
三、I 型糖原病	(372)
四、家族性高脂蛋白血症	(373)
五、黏多糖病	(374)
六、肝豆状核变性	(375)
第四节 遗传性和先天性代谢疾病实验诊断研究进展	(377)
一、遗传性和先天性代谢疾病的基因诊断和产前诊断	(377)
二、遗传性和先天性代谢疾病测定方法的研究	(378)
第十七章 血气和酸碱平衡紊乱实验诊断	(381)
第一节 血气和酸碱平衡紊乱生化标志物的测定	(381)
一、血液电解质测定	(381)
二、血液气体及酸碱标志物测定	(382)
三、其他相关指标测定	(386)
第二节 酸碱平衡紊乱判断方法	(386)
一、病史综合分析	(387)
二、主要酸碱平衡紊乱确定	(387)
三、代偿预估值计算及分析	(388)
四、AG 值和电解质分析判断	(388)
五、三重性酸碱平衡紊乱判断	(389)
六、动态观察、综合分析	(390)
第三节 酸碱平衡紊乱疑难病例解析	(390)

一、代谢性酸中毒	(390)
二、代谢性碱中毒	(393)
三、呼吸性酸中毒	(394)
四、呼吸性碱中毒	(396)
五、代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒	(397)
六、代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒	(399)
七、代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒	(400)
八、代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒	(401)
九、代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒	(402)
十、高 AG 性代谢性酸中毒合并高氯性代谢性酸中毒	(404)
十一、呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒和代谢性碱中毒	(405)
十二、呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒和代谢性碱中毒	(407)
第四节 酸碱平衡紊乱实验诊断研究进展	(409)
一、酸碱平衡紊乱分析技术研究进展	(409)
二、血气分析仪的发展近况	(411)
第十八章 自由基检测在疾病诊断中的应用	(413)
第一节 自由基标志物的测定	(413)
一、一氧化氮检测	(413)
二、脂质过氧化产物测定	(414)
三、总抗氧化活性测定	(414)
四、超氧化物歧化酶活性测定	(415)
五、谷胱甘肽过氧化物酶测定	(415)
六、过氧化氢酶测定	(416)
七、还原型谷胱甘肽测定	(416)
八、维生素 C 测定	(417)
九、维生素 E 测定	(417)
十、金属硫蛋白测定	(418)
第二节 临床自由基检测的选择与应用	(418)
一、目前自由基检测存在的问题	(418)
二、目前认为有诊断价值的自由基标记物	(419)
第三节 与自由基相关疾病的疑难病例解析	(419)
一、心血管疾病	(419)
二、肿瘤	(424)
三、衰老	(428)
四、新生儿疾病	(430)
五、妇产科疾病	(431)
第四节 自由基标志物的研究进展	(432)
一、自由基与疾病方面的研究进展	(433)
二、氧自由基与疾病关系的研究	(433)

第一章

绪论

临床生物化学实验诊断 (laboratory diagnosis of clinical biochemistry) 是临床检验实验诊断 (clinical examination) 的重要组成部分。随着基础医学、临床医学、预防医学和生物工程学的进展, 临床生物化学实验诊断已向高理论、高科技和高水平的方向发展。目前, 临床生物化学实验诊断在临床医学中的作用和地位已日益受到重视, 并已成为临床医院及医学研究部门不可缺少的重要组成部分。它的服务质量直接关系到整个医疗水平的提高和疾病防治的效果。判断机体是否健康, 除根据症状、体征与物理检查外, 还要结合实验室提供的监测数据进行综合分析, 才可获得准确的结论。因此, 临床生物化学实验诊断的主要任务是: ①研究疾病病因、病理机制及转归中的生物化学变化规律; ②根据机体物质的生物化学变化原理和规律, 设计和选择为基础医学和临床医学与流行病学服务的试验方法; ③研究药物在机体内变化的特点、治疗机制及药物的监测, 以达到个体用药治疗效果的提高; ④为临床医学诊断和治疗提供客观的实验数据。临床生物化学实验诊断的目的是从人体生化机制变化的角度, 为临床诊断、治疗提供可参照的理化数据; 防治疾病即对疾病达到早期发现、及时治疗, 以降低发病率, 提高治愈率, 减少死亡率和保障机体健康。

第一节 临床生物化学实验诊断的发展简史

据记载, 远在公元前 400 年, 希腊医生 Hippocrates 用色、嗅、味等感官直视法对尿液进行观察, 以辅助有关疾病的诊断。他开拓了人类历史上最早的和最原始的实验诊断方法。

早在 19 世纪以前, 一些化学家、生理学家和临床学家就开始观察和研究健康人和患病人体内化学成分, 如血液和尿液中蛋白质、糖、无机物等的变化。1904 年 Folin 等用比色法测定一系列血液生物化学成分; 1908 年 Wohlgemulh 首先提出尿淀粉酶活力作为急性胰腺炎的诊断指标之一; 1918 年, Lichtwitz 首先出版了《临床化学》专著。1919 年, 北京协和医学院生化系主任吴宪教授在美国哈佛大学 Otto Folin 教授指导下, 完成的“一个血液分析系统”的博士论文, 奠定了血液化学分析的基础。1931 年 Peter 和 Van Slyke 以《临床化学》为名出版了教科书, 概括了这段时期的临床生物化学实验

诊断有关成就,标志着这一学科的初步形成。20世纪30年代后,由于光电比色法的应用,临床生物化学的实验室分析发生了根本的改观。20世纪50年代后,血清酶活力测定使临床化学增添了新内容,应用和研究也非常活跃;1957年刘士豪编著的《生物化学与临床医学的联系》是我国第一部临床生物化学专著,对当时临床生物化学实验工作起了重要的指导作用。1960年,南京军区总医院建立了结合科研与常规任务的国内第一个“临床生物化学科”,通过方法学评选,建立了100多项可以为临床应用的临床生物化学检验方法。1970年以后分子生物学发展迅猛,尤其是聚合物酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、DNA序列测定和基因重组表达技术等建立,大大地推动了转基因动物和基因治疗等分子生物学技术的发展和运用。1979年叶应妩等主编的《临床实验诊断学》第二篇中总结了我国这一时期的临床生物化学进展。1979年、1982年陶义训等编写的《临床生化检验》(上、下册)是我国临床生物化学方法学的第一部专著,1989年康格非主编,由人民卫生出版社出版了第一版供高等医学检验专业用的《临床生物化学》教材。20世纪80、90年代相继出版了不少临床生物化学的基础、教学和应用参考书,还有许多有临床生物化学内容的检验学期刊出现,集中反映了临床生物化学实验诊断的研究进展和可喜成果。1990年以后人类基因计划进行国际大合作,已取得了众所周知的巨大成就。目前,同工酶和酶谱分析大大地增加了诊断的特异性和灵敏度。随着药物动力学的进展,治疗性药物监测已用于指导临床医师合理的使用药物,提高了药物疗效,减少了药物的不良反应。分子生物学从理论、技术和应用等方面正在向更高、更深、更广的方向发展。近年来,随着超微量自动系列化分析仪、免疫学、分子生物学和放射性核素等技术的发展和运用,使临床生物化学实验诊断日益扩大和深入。

第二节 临床生物化学实验诊断的研究进展与现状

临床生物化学实验诊断的进展,主要源于生物化学、分析化学等基础研究及电子计算机等高新技术的发展。临床生物化学实验诊断技术已从过去的手工滴定、化合物颜色反应进入一个全新的自动化微量分析时代。主要表现在以下几个方面。

一、分离与分析技术

临床生物化学分析技术发展很快,应用最广泛的光谱技术已从单一的比色法发展为分光光度法、透射比浊法、散射比浊法、原子吸收法、分子荧光光谱法等。临床生物化学分离技术除了一般的离心和超离心技术外,在层析和电泳技术方面有更广泛的发展和运用。层析技术如离子交换层析、亲和层析、高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)等的运用也越来越广泛,特别是HPLC以其快速、高分辨率、高准确性等的优点,在微量代谢物、药物检测方面的运用更胜一筹。电泳技术中琼脂糖电泳与聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE)运用增多,半自动、全自动电泳分析仪已在临床得到广泛运用。等电聚焦电泳、毛细管电泳也在某些临床生物化学实验室开展。随着分子生物学的发展与核酸分子杂交技术的普及,作为科研手段的DNA PAG电泳与各种印迹技术已走入临床生物化学实验室。

二、自动化分析与酶法分析

目前, 大约有 90% 的临床生物化学实验项目都用自动化仪器进行检测。自动化分析仪所采用的动力学法连续监测酶活性的方法, 使得可分析的酶范围扩大, 测定的准确度和精密度提高, 为临床提供了更广泛的信息; 同时自动化分析促进了酶法对代谢物测定的研究与应用, 许多体内的生化反应被模拟, 过去采用强碱、强酸、火焰等比较激烈的化学反应被摒弃, 代之以温和、快速、无污染的代谢物酶法测定。血气分析也实现自动化, 通过 pH、PCO₂ 和 PO₂ 的测定, 可以演算出一系列酸碱平衡指标, 用以判断酸碱平衡的紊乱。离子选择电极的应用日益增多, 并作为模块组合参与自动化分析。干化学分析由于具有简便、快速、准确的优点, 也在国内的许多实验室, 特别是急诊室被广泛采用。形成了临床生物化学实验: ①自动化的高精度检验; ②多参数的组合检验; ③高技术的智能化检验; ④高准确性的可靠检验; ⑤高微量化的系列检验等全自动化的检验特点。

三、标准品和体外诊断试剂

自动化分析带动了常规方法革新和商品试剂盒的研制。目前, 几乎所有的临床生物化学实验项目都有标准品、质控品和试剂盒供应, 这些商品试剂盒大多有国际化标准, 其精密度和准确度达最佳, 简便、快速, 能适应临床需要。1982 年国内第一个以动力学方法测定 ALT 的试剂盒研制成功, 1985 年以后出现了一批质量可靠的试剂盒。此外, 国外试剂公司也看好中国市场, 他们在广泛的学术交流中取长补短, 在商业竞争中优胜劣汰, 使我国的临床生物化学实验技术、实验试剂达到了国际先进水平。

四、实验室高新技术的崛起

目前, 国内临床生物化学实验室的硬件设备已基本达到国外同类实验室水平, 临床生物化学分析工作进一步走向自动化、智能化和系统化, 如样品处理自动化 (automating sample processing area)、模组式自动化 (modular automation) 和全程实验室自动化 (total laboratory automation, TLA) 有助于节省人力、物力, 提高工作效率, 强化质量管理。同时, 临床生物化学实验的高新技术含量不断增加, 例如生物芯片技术、生物传感技术、干化学技术、分子生物学技术等, 可以将一些十分复杂的实验构思全部完成在生产阶段, 而临床生物化学实验室只需按操作规程加样和处理, 即可在短时间内完成原本繁琐、不易被大多数人掌握的高难度试验。临床生物化学领域里除了对蛋白质、代谢物等分子水平的研究外, 采用分子生物学技术 (molecular biological technique) 可以对某些遗传病进行产前和出生后的基因诊断 (genetic diagnosis), 对代谢病和肿瘤进行基因变异和流行病学的调查和研究。在此基础上, 已形成了在基因水平进行实验诊断的临床生物化学实验诊断分支。

五、实验质量控制和系统评估

伴随着医院诊疗制度的规范化建设, 推进了全面实验质量控制和系统评估工作的进程。临床生物化学实验室已采取室内质控 (internal quality control, IQC)、室间质评 (external quality assessment, EQA) 等科学方法和行政有力的管理措施, 有效地保证实