



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

供医学检验技术及相关专业使用

生物化学检验技术

SHENGWU HUAXUE JIANYAN JISHU

主 编 侯振江 郭桂平

(第3版)



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

供医学检验技术及相关专业使用

生物化学检验技术

SHENGWU HUAXUE JIANYAN JISHU

(第3版)

主 编 侯振江 郭桂平

副主编 刘 军 周秀艳

编 者 (以姓氏笔画为序)

王运刚 盐城卫生职业技术学院

田 华 商丘医学高等专科学校

刘 军 宜春职业技术学院

李红岩 沧州医学高等专科学校

严春霞 金华职业技术学院医学院

吴佳学 山东医学高等专科学校

张利芳 内蒙古科技大学包头医学院

张静文 重庆医药高等专科学校

周秀艳 唐山市人民医院

欧陵斌 永州职业技术学院医学院

侯振江 沧州医学高等专科学校

祝晓梅 广州医学院护理学院

徐建华 广州中医药大学第二附属医院

郭桂平 廊坊卫生职业学院

常晓彤 河北北方学院

梁小亮 厦门市医学高等专科学校



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

生物化学检验技术/侯振江,郭桂平主编. —3版. —北京:人民军医出版社,2014.8
“十二五”职业教育国家规划教材

ISBN 978-7-5091-7706-8

I. ①生… II. ①侯… ②郭… III. ①生物化学—医学检验—高等职业教育—教材
IV. ①R446.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 184502 号

策划编辑:郝文娜 文字编辑:秦 珑 黄维佳 责任审读:周晓洲

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8724

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:京南印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:24 字数:580 千字

版、印次:2014 年 8 月第 3 版第 1 次印刷

印数:0001—4000

定价:49.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

出版说明

随着医学模式的转变,尤其是生物化学、分子生物学、免疫学、遗传学与基础学科的相互渗透,各种仪器和合成试剂的大量涌现,极大地促进了检验医学向着高理论、高科技、高水平方向发展。作为 21 世纪医学领域发展最快的学科之一,医疗卫生机构需要大批的医学检验和医学检验技术专业人才。为此,人民军医出版社组织全国多所高职高专院校的专家对《全国医药院校高职高专规划教材(医学检验技术专业)》进行修订再版,以适应当前医学检验技术领域职业教育形势的需要。

该套教材的第 1 版于 2006 年由人民军医出版社出版,具有良好的基础,几年来在多家医药院校使用,得到了关注和好评。本次修订再版工作在编委会的领导下展开,由多家院校专家认真研讨和广泛征求意见后,对内容和编排进行修订。教材秉承紧贴高职高专这一层次的人才培养目标,遵循“三基”“五性”的原则,补充了近年来医学检验技术领域的新知识、新技术、新方法,删减了不够实用的部分,并突出以下特色:精理论强实践,培养实用技能型人才。依据医疗机构临床实验室管理办法等一系列相关政策法规,以岗位需求为依据,参阅临床医学检验技术初级考试大纲,既具有针对性,又兼适用性。贯彻学历教育与职业资格证考试相结合的精神,把职业资格证考试的知识点与教材内容相结合。同时按照培养高端技能人才的要求,吸纳行业专家参与教材体系的论证及教材编写。以“必需、够用”为前提,以“实用、会用”为目标,对传统教材内容进行了必要的精选、整合和优化,能更好地适应高职教改的需要。

打造一套紧扣大纲、顺应现代医学检验技术发展需要,适合教师教学、利于学生学习的好教材是所有参编院校的编写初衷和不懈追求,我们衷心感谢参编院校在该套教材编写过程中所给予的大力支持和辛勤付出。希望有关院校积极选用该套教材并及时反馈意见,使本套教材不断得到完善与提高,更好地为高职高专医药院校医学检验技术专业的职业教育服务。

再 版 前 言

为使《生物化学检验技术》教材更好地满足高职高专教育教学的需要,与职业岗位密切接轨,本书保持并继承第2版的整体布局 and 特色,根据近年来的发展,对原章节进行了适当的修改、补充和完善,使之更适合高职医学检验教育的需要。

本书在2013年通过国家“十二五”职业教育规划教材的审定,现在上一版的基础上进行修订,具有以下特点:①专业知识职业化。依据职业岗位的需要,淡化学科体系,基础理论、专业知识、检测项目和技能操作相关内容与2013年版《最新医学检验技术初、中级考试大纲》职称晋升考试大纲和《医疗机构临床检验项目目录》接轨,精选、优化、整合教学内容,选精、选细、选准生物化学检验的知识和项目,更好地与职业岗位接轨,保证教材内容的针对性和适用性。②工作任务系统化。原第13章“钾、钠、氯与酸碱平衡”和第14章“钙、磷、镁与微量元素检查”合并为“电解质与酸碱平衡检验”。③编排顺序合理化。把“电解质与酸碱平衡检验”提到“肝功能检查”前面,使各种物质检验与器官功能检验排列有序。④理论实践一体化。将理论知识与实验操作有机融合,有利于理实一体化教学,真正做到“教、学、做”一体,突出教学内容为临床实践服务,强化职业技能的培养。⑤操作程序规范化。某项目的检验方法以《全国临床检验操作规程》(第3版 中华人民共和国卫生部医政司)为蓝本,介绍操作步骤,强调质量控制和应用评价。⑥方法评价适用化。介绍每一检测项目的方法学及其评价,便于不同等级的医院根据实际情况选择方法。⑦学习目标重点化。在每章的标题下,增加“学习目标”,明确学习重点,使学生的学习做到有的放矢,提高学习效率。⑧综合能力训练化。在每章后增加“思考题”和(或)“典型案例分折”,培养、训练学生分析问题和解决问题的综合能力。⑨知识更新现代化。以链接等形式,增加新知识、新方法、新技术,保证教材的先进性、实用性和创新性,使教材更贴近专业的实际需要和可持续发展,不仅供医学检验技术专业专科学生使用,也可供生物化学检验工作者参考。

教材编写人员均为从事本专业教学的教师和临床一线的检验专家,具有丰富的教学和临床经验,严格按照“十二五”规划教材的编写要求,编委相互审稿,主编通览全稿。在编写过程中,参考了人民卫生出版社等出版的权威教材和专著,为本教材的编写修订奠定了良好的基础。同时得到人民军医出版社和各有关单位领导的大力支持和热心帮助,在此一并致谢!

本教材的编写受时间、编写人员能力和水平的限制,不妥之处恳请广大师生、同行专家和读者给予批评指正。

侯振江

2014年2月

全国医药院校高职高专规划教材(医学检验技术专业·第3版)

编 审 委 员 会

主任委员 张松峰 胡兴娥 周立社

副主任委员 鲁春光 任光圆 高凤兰
刘丕峰 胡 野 姚 磊

委 员 (以姓氏笔画为序)

尹卫东	甘晓玲	田 仁	吕 申
刘 军	刘 辉	刘有训	刘观昌
许郑林	孙永杰	寿佩勤	杨玉南
应志国	宋大卫	周晓隆	郑文芝
赵玉玲	胡志坚	哈学军	侯振江
郭化山	郭桂平	黄斌伦	崔成立
梁建梅	滕文锋		

编辑办公室 郝文娜 徐卓立 曾小珍 池 静
袁朝阳

全国医药院校高职高专规划教材(医学检验技术专业·第3版)

教 材 书 目

1. 生物化学检验技术
2. 血液检验技术
3. 病理检验技术
4. 临床实验室管理
5. 临床检验基础
6. 检验基础化学
7. 检验仪器分析技术
8. 免疫检验技术
9. 分子生物检验技术
10. 微生物检验技术
11. 寄生虫检验技术

目 录

绪论	(1)	准则在临床化学检验领域的 应用说明	(31)
一、生物化学与生物化学检验发展史	(1)	一、管理要求	(31)
二、生物化学检验现代化	(4)	二、技术要求	(31)
三、生物化学检验的学习内容与方法	(6)	三、规范性附录	(33)
第1章 生物化学检验质量控制	(8)	第2章 生物化学实验的方法和性能 评价	(34)
第一节 标本的采集与处理	(8)	第一节 实验方法的选择与评价	(35)
一、检验申请单	(8)	一、实验方法的选择	(35)
二、血液标本的采集与处理	(8)	二、实验方法的评价	(38)
三、其他体液标本的采集与处理	(9)	第二节 实验的诊断性能评价	(52)
第二节 影响检验结果的因素	(9)	一、参考区间与医学决定水平	(52)
一、生理因素	(9)	二、诊断敏感度、特异度、预测值和 似然比	(56)
二、饮食和药物的影响	(10)	三、ROC 曲线	(60)
三、溶血的影响	(11)	第3章 生物化学检验技术	(62)
第三节 分析仪器的质量保证	(11)	第一节 光谱分析技术	(62)
一、分析仪器的性能检查	(12)	一、吸收光谱分析技术	(63)
二、分析仪器日常工作状态的监测	(12)	二、发射光谱分析技术	(66)
三、分析仪器的质量管理	(14)	三、散射光谱分析技术	(67)
第四节 生化试剂盒的选择与评价	(14)	第二节 电泳分析技术	(67)
一、试剂盒的分类和特点	(14)	一、电泳的原理及分型	(68)
二、生化试剂盒的选择	(14)	二、影响电泳迁移率的因素	(69)
三、试剂盒性能的评价方法	(15)	三、常用电泳分析技术	(70)
第五节 生物化学检验的质量控制	(16)	四、自动电泳仪分析技术	(71)
一、基本概念	(16)	五、电泳分析技术的临床应用	(71)
二、全过程质量控制	(17)	第三节 电化学分析技术	(76)
三、室内质量控制	(18)	一、离子选择电极分析法基本原理	(76)
四、室间质量评价	(28)	二、离子选择电极分类	(76)
第六节 医学实验室质量和能力认可			

三、离子选择电极法测定及影响因素	(77)	第三节 酶活性测定影响因素与最适条件的确定	(112)
四、离子选择电极分析法的临床应用	(77)	一、酶浓度	(112)
第四节 色谱技术	(78)	二、底物的种类和浓度	(112)
一、色谱技术的基本原理及分类 ..	(78)	三、缓冲液的种类、离子强度和 pH	(113)
二、常用色谱技术及临床应用	(79)	四、温度	(113)
第五节 离心技术	(81)	五、激活剂与抑制剂	(113)
一、离心技术的基本原理	(81)	六、其他因素	(113)
二、离心技术的分类	(82)	第四节 诊断酶学的临床应用	(114)
三、离心机的种类及应用	(84)	一、血液及其他体液中酶的来源及变化机制	(114)
第六节 常用免疫分析技术	(84)	二、临床常用血液及其他体液中的酶学分析	(115)
一、免疫比浊分析	(84)	第5章 葡萄糖及其代谢物质检查 ..	(119)
二、酶免疫分析技术	(85)	第一节 概述	(120)
三、放射免疫分析技术	(86)	一、血糖及血糖浓度的调节	(120)
四、化学发光免疫分析	(87)	二、糖代谢紊乱	(123)
五、时间分辨荧光免疫分析	(87)	第二节 血浆(清)葡萄糖测定	(127)
第七节 自动生化分析仪	(88)	一、标本采集与处理	(127)
一、自动生化分析仪的类型结构 ..	(88)	二、测定方法	(127)
二、自动生化分析仪的分析方法 ..	(90)	第三节 口服葡萄糖耐量试验	(132)
三、生化分析仪的参数设置与校准	(91)	第四节 糖化蛋白测定	(134)
四、自动生化分析仪的性能评价 ..	(95)	一、糖化血红蛋白测定	(134)
第八节 其他生化检验技术	(98)	二、糖化血清蛋白测定	(136)
一、气相色谱质谱联用仪	(98)	第五节 胰岛素及代谢产物测定 ..	(136)
二、液相色谱质谱联用仪	(98)	一、胰岛素及胰岛素释放试验	(136)
三、生物传感器	(99)	二、C-肽及 C-肽释放试验	(138)
四、生物芯片技术	(100)	第六节 尿液葡萄糖测定	(138)
五、蛋白质组学技术	(101)	第七节 脑脊液葡萄糖测定	(139)
第4章 酶学分析技术	(103)	第八节 葡萄糖及代谢产物测定方法选择及应用评价	(139)
第一节 酶活性测定的基础知识 ..	(104)	一、糖尿病的诊断指标	(139)
一、酶活性单位	(104)	二、糖尿病病程和疗效的实验室监控	(140)
二、酶的催化活性	(104)	三、糖尿病并发症的筛查	(140)
三、酶蛋白的质量分析	(104)	第6章 蛋白质检查	(141)
四、酶促反应进程	(105)	第一节 概述	(141)
五、酶促反应动力学	(106)	一、蛋白质功能与分类	(141)
六、酶学分析类型	(107)		
七、酶活性测定方法	(109)		
第二节 同工酶分析	(111)		

二、血浆中的主要蛋白质·····	(142)	应用·····	(180)
三、疾病时血浆蛋白质的变化·····	(147)	第8章 电解质与酸碱平衡检验 ·····	(182)
第二节 血浆蛋白质的测定方法与评价 ·····	(148)	第一节 钠、钾、氯代谢与检验 ·····	(182)
一、双缩脲法·····	(148)	一、体液电解质分布与生理功能·····	(183)
二、染料结合法·····	(149)	二、钾代谢及其紊乱·····	(184)
三、电泳法·····	(151)	三、钠、氯代谢及其紊乱·····	(185)
四、酚试剂法·····	(153)	四、钠、钾的测定·····	(186)
五、凯氏定氮法·····	(153)	五、氯的测定·····	(190)
六、紫外分光光度法·····	(153)	第二节 钙、磷、镁代谢与检验 ·····	(193)
七、比浊法·····	(153)	一、钙、磷、镁代谢与调节·····	(193)
八、免疫化学法·····	(154)	二、钙、磷、镁的生理功能·····	(196)
第三节 脑脊液蛋白质测定 ·····	(154)	三、钙、磷、镁测定·····	(197)
一、脑脊液总蛋白测定·····	(154)	第三节 微量元素代谢与检验 ·····	(203)
二、脑脊液蛋白电泳·····	(155)	一、必需微量元素的代谢、生物学作用及临床意义·····	(203)
第四节 尿液蛋白质测定 ·····	(155)	二、有害的微量元素·····	(208)
一、尿总蛋白测定·····	(155)	三、微量元素的检测·····	(208)
二、尿微量清蛋白测定·····	(156)	第四节 血气分析与酸碱平衡检验 ·····	(211)
第7章 血脂检查 ·····	(158)	一、气体在血液中的运输·····	(212)
第一节 血脂及血浆脂蛋白 ·····	(158)	二、血气分析的原理与方法·····	(215)
一、血浆脂蛋白分类·····	(158)	三、血气分析常用参数·····	(218)
二、血浆脂蛋白组成与结构·····	(159)	四、酸碱平衡紊乱及判断·····	(220)
三、载脂蛋白·····	(160)	第9章 肝功能检查 ·····	(226)
四、脂蛋白受体·····	(161)	第一节 肝组织的结构特点及生物化学功能 ·····	(226)
第二节 血浆脂蛋白代谢 ·····	(161)	一、肝组织的结构特点·····	(226)
一、外源性代谢途径·····	(161)	二、肝的生物化学功能·····	(227)
二、内源性代谢途径·····	(162)	第二节 肝病的生物化学变化 ·····	(227)
第三节 脂蛋白代谢紊乱 ·····	(164)	一、物质代谢变化·····	(227)
一、高脂蛋白血症·····	(164)	二、生物转化作用·····	(229)
二、脂蛋白代谢紊乱与动脉粥样硬化·····	(166)	三、胆红素代谢障碍·····	(230)
第四节 血脂、脂蛋白及载脂蛋白测定 ·····	(167)	四、胆汁酸代谢障碍·····	(233)
一、血浆静置实验·····	(167)	五、血浆酶代谢障碍·····	(235)
二、血浆总胆固醇测定·····	(168)	第三节 肝胆疾病生物化学检验 ·····	(236)
三、血浆三酰甘油测定·····	(169)	一、血清(浆)蛋白质测定·····	(236)
四、血浆脂蛋白测定·····	(172)	二、血清酶测定·····	(237)
五、血浆载脂蛋白测定·····	(179)	三、血清胆红素测定·····	(245)
六、血脂和脂蛋白检测的临床		四、血清总胆汁酸测定·····	(249)

五、血氨测定·····	(252)	一、心肌损伤标志物选择原则·····	(292)
第四节 常用肝功能试验的选择及 应用评价·····	(253)	二、心肌损伤标志物的检测频度 ·····	(292)
一、肝功能试验选择·····	(253)	三、心肌损伤标志物应用评价·····	(293)
二、肝功能试验评价·····	(254)	第12章 胰腺疾病检查 ·····	(294)
三、肝功能试验综合分析·····	(254)	第一节 概述·····	(294)
第10章 肾功能检查 ·····	(256)	一、胰腺外分泌功能·····	(295)
第一节 概述·····	(256)	二、胰腺疾病的生化改变·····	(297)
一、肾的基本结构·····	(256)	第二节 胰腺疾病检验·····	(299)
二、肾的功能·····	(257)	一、血、尿淀粉酶及其同工酶测定 ·····	(299)
第二节 常用肾功能检查·····	(259)	二、血清脂肪酶活性测定·····	(304)
一、血清尿素测定·····	(259)	三、血清、尿胰蛋白酶活性测定·····	(305)
二、血清肌酐测定·····	(262)	第三节 胰腺疾病实验评价·····	(306)
三、血清尿酸测定·····	(265)	一、血清胰腺酶测定·····	(306)
第三节 蛋白尿与肾损伤·····	(266)	二、胰腺外分泌功能检查·····	(307)
一、尿微量清蛋白测定·····	(266)	第13章 内分泌疾病检查 ·····	(309)
二、 β_2 -微球蛋白测定·····	(266)	第一节 概述·····	(309)
三、 α_1 -微球蛋白测定·····	(267)	一、激素的概念、分类及作用机制 ·····	(309)
四、视黄醇结合蛋白·····	(267)	二、激素分泌的调节·····	(310)
第四节 肾功能特殊检验·····	(267)	三、内分泌疾病分类·····	(311)
一、反映肾小球滤过功能试验·····	(267)	四、内分泌疾病诊断·····	(311)
二、反映肾小管重吸收功能试验·····	(269)	五、激素的测定方法及影响因素 ·····	(312)
第五节 常见肾病肾功能指标临床 应用·····	(270)	第二节 甲状腺功能检查·····	(313)
一、急性肾小球肾炎·····	(270)	一、甲状腺激素的代谢与分泌调节 ·····	(313)
二、肾病综合征·····	(271)	二、甲状腺激素测定·····	(315)
三、肾小管性酸中毒·····	(271)	三、其他指标·····	(317)
四、急性肾衰竭·····	(272)	四、甲状腺分泌调节功能测定·····	(318)
五、慢性肾衰竭·····	(273)	五、甲状腺功能紊乱实验室检查 ·····	(319)
第11章 心肌损伤标志物检查 ·····	(275)	第三节 肾上腺功能检查·····	(320)
第一节 概述·····	(275)	一、肾上腺激素的代谢与分泌调节 ·····	(320)
一、心脏的结构与功能·····	(275)	二、肾上腺皮质功能测定·····	(323)
二、心脏疾病的诊断·····	(276)	三、肾上腺髓质功能检查·····	(325)
第二节 心肌损伤标志物检验·····	(276)	第四节 性激素检查·····	(327)
一、酶类标志物测定·····	(277)		
二、蛋白类标志物·····	(285)		
三、心力衰竭生化标志物·····	(289)		
第三节 心肌损伤标志物的选择与 应用评价·····	(291)		

一、性激素的代谢与分泌调节·····	(327)	第 15 章 妊娠和新生儿生物化学检查	(350)
二、性激素紊乱性疾病·····	(327)	第一节 妊娠生物化学·····	(350)
三、性激素测定·····	(328)	一、妊娠期母体的生物化学特征·····	(350)
第五节 垂体功能检查 ·····	(329)	二、妊娠期内分泌特点·····	(352)
一、生长激素代谢与调节·····	(330)	三、妊娠期生物化学检验·····	(354)
二、生长激素测定·····	(331)	第二节 新生儿代谢性疾病与检查	(357)
三、泌乳素代谢与调节·····	(331)	一、新生儿代谢性疾病的概念·····	(357)
四、泌乳素测定·····	(332)	二、新生儿代谢性疾病的筛选·····	(358)
五、促黄体素和促卵泡激素测定		第 16 章 治疗药物监测 ·····	(360)
·····	(332)	第一节 概述·····	(360)
第 14 章 肿瘤标志物检查 ·····	(334)	一、药物在体内的代谢过程·····	(361)
第一节 概述·····	(334)	二、影响血药浓度的因素·····	(362)
一、肿瘤标志物发展史与概念·····	(334)	第二节 治疗药物浓度监测 ·····	(363)
二、肿瘤标志物分类·····	(335)	一、治疗药物监测的常用范围·····	(363)
三、肿瘤标志物的检测与质量控制		二、治疗药物监测与药动学·····	(364)
·····	(336)	第三节 治疗药物监测的样本及处理	(365)
四、肿瘤标志物的临床应用·····	(338)	一、样本类型·····	(365)
五、肿瘤标志物应用存在的问题及		二、样本预处理·····	(366)
解决思路·····	(339)	三、样品储存·····	(367)
第二节 常见肿瘤标志物 ·····	(340)	第四节 药物浓度监测的常用方法	(367)
一、胚胎性抗原·····	(340)	一、光谱法·····	(368)
二、糖蛋白抗原·····	(341)	二、色谱法·····	(368)
三、酶类肿瘤标志物·····	(343)	三、免疫化学法·····	(368)
四、激素类肿瘤标志物·····	(345)	参考文献 ·····	(370)
五、基因类肿瘤标志物·····	(347)		
六、蛋白类及其他肿瘤标志物·····	(348)		
七、肿瘤标志物检查项目的选择和			
应用·····	(349)		

绪 论

学习目标

1. 了解生物化学检验的发展史。
2. 熟悉生物化学检验的现代化。

生物化学(biochemistry)是利用化学的原理和方法探讨生物体化学本质的一门科学,是以生物体为研究对象,研究物质组成与结构、体内的化学变化及其与生命活动之间关系的一门学科。生物化学检验(clinical diagnostic biochemistry)又称临床生物化学(clinical biochemistry)或临床化学(clinical chemistry),以健康和疾病时的生物化学过程为研究目的,通过测定血液及其他体液化学成分的变化,为临床医生提供诊断疾病、监测病情、药物疗效、预后判断和疾病预防等方面信息,最终判断受检者是否存在潜在疾病或排除某些疾病;揭示疾病变化及药物治疗对机体生物化学过程的影响。生物化学检验技术以化学和医学知识为基础,应用生物学、物理学、电子学、免疫学、遗传学、分子生物学、仪器学等方面的知识,是生物化学、病理学、临床医学及生物医学技术等学科的有机结合,由于其独特的研究领域、性质和作用,使其成为一门理论性和实践性强、发展迅速的边缘性应用学科,成为医学检验技术专业的一门专业核心课程。

一、生物化学与生物化学检验发展史

(一)生物化学发展史

生物化学的起源与18世纪末化学的发展和19世纪生物学的发展密切相关。生物化学萌发于18世纪,19世纪初步发展,20世纪初期成为一门独立的学科。

1. 18—19世纪 德国化学家 Justus von Liebig(1803—1873)的研究对当时生物化学的萌发起到了重大作用,1903年 Carl Neuberg(1877—1956)首先使用了“生物化学”这一名词。18世纪法国化学家 Antoine Lavoisier(1743—1794)通过研究动物的体温和呼吸,首次证明了动物发热是体内物质氧化的结果,为生物化学分解代谢的研究奠定了基础。19世纪上半期(1828)德国化学家 Frederick Wohler(1800—1882)用加热法将无机化合物氰酸铵合成为有机物尿素,Ernst Hoppe-Seyler(1828—1895)于1864年第一次提出“生理化学”这个名词,首次分

离和结晶了血红蛋白,并制备了纯卵磷脂。另一位德国化学家 Justus von Liebig 通过研究动植物生理学,阐明了动物发热是食物在体内“燃烧”的结果。继 Liebig 之后,在生物化学早期发展中有卓越贡献的还有 Carl Ludwig(1816—1895)、Carl Voit(1831—1908)和 Emil Fischer(1852—1919)等。Carl Voit(Liebig 的学生)主要阐明了食物的专一性发热作用、氮平衡、糖脂互变、糖脂代谢对蛋白质的庇护等生理作用,为后来的营养学和基础代谢奠定了基础。

2. 20 世纪 Emil Fischer 于 1894 年首先提出酶的专一性及酶作用的“锁-钥”学说,阐述了酶的作用机制,20 世纪初证明了蛋白质是由不同氨基酸连接成的长链,对单糖的发现和结构也做出了重要贡献,被人们誉为“生物化学之父”。在德国生物化学发展的影响下,美国和英国的生物化学相继兴起。H. P. Bowditch(1840—1911)美国生物化学创始人之一,在 Harvard 大学成立了第一个生理化学研究室。R. H. Chittenden(1856—1943)研究了人体对蛋白质的需要,开辟了美国营养学研究的途径,为生物化学人才的培养立下汗马功劳。F. G. Hopkins(1861—1947)是英国生物化学的开山大师,他所领导的 Cambridge 生物化学系为全世界培养了众多专业人才。在 20 世纪 30 年代前,生物化学的研究侧重于生理和化学两个方面,对激素和各种维生素的分离和鉴定、人体氨基酸需要的阐明及对医药学和营养学起到了重要作用。最突出的生物化学成就包括酶的结晶、中间代谢途径的阐明、生物能量学的发展、生物大分子结构和功能及分子生物学的兴起等。20 世纪 40 年代,在蛋白质与氨基酸、营养与健康、酶代谢调节等方面的研究,使生物化学进入蓬勃发展阶段。20 世纪 50 年代,发现蛋白质 α -螺旋结构形式,1953 年 Watson JP 和 Crick FH 提出了 DNA 双螺旋结构模型,用分子结构特征揭示生命现象,提出了遗传中心法则,开创了分子生物学时代。

3. 分子生物学 分子生物学是在分子水平上研究生命现象的科学,它的诞生是生物化学的又一次革命,主要从大分子的三维结构认识它们的生物功能。

(二)生物化学检验发展史

生物化学检验的发展经历了漫长的过程。早在 3000 年前就有人发现,疾病可引起人体体液成分的变化。最早的发现是尿液中蛋白质和葡萄糖,第一个检查尿液蛋白的物理实验是中国人发明的,用竹条搅动尿液起泡说明有疾病,从而有“泡沫尿表明有疾病”的记载。公元前 500 年的埃及人将尿液倒在干沙上,记录尿液吸引蚂蚁的数量来判断是否患有某种疾病,尿液越甜蚂蚁数量越多,患某种疾病的概率越大,至 18 世纪,法国化学家研究证实,尿液中能吸引蚂蚁的甜物质是葡萄糖。

人体体液成分的分析始于 18 世纪后期。英国医生 Bence Jones 将多发性骨髓瘤患者的尿液加热,随着温度的升高,尿液由清透逐渐变浑浊,当尿液近沸腾时又变清透,证明尿液中存在一种特殊的凝溶物质,后称为“Bence Jones Protein”(本周蛋白)。现在研究表明,本周蛋白实质上是免疫球蛋白游离的轻链。100 多年前,有学者用重量法对正常人和脱水患者的血浆电解质进行了分析,其结果与现在报道的浓度有惊人的一致性。

早期的化学检验主要应用重量分析、滴定分析和目视比色法,分析正常和疾病状态下体液中糖、蛋白质、脂类及代谢物和电解质的变化。比色分析是目前生化检验的一项最主要技术。最早的比色分析开始于 1904 年,Folin 用目视比色法测定肌酐含量。1919 年,北京协和医学院吴宪教授在哈佛大学 Otto Folin 教授指导下,完成了题为“一个血液分析系统”的博士论文,他们共同建立的无蛋白血滤液制备,为测定血糖、非蛋白氮、尿素、肌酐、肌酸等奠定了血液化学分析的基础,并在我国一直沿用至 20 世纪 70 年代。1924 年吴宪教授建立我国第一个生物

化学系,利用物理和化学方法,对血液及其他体液中的化学成分进行测定,开展了生物化学检验工作,培养了国内第一批生物化学检验工作者,为我国的生物化学检验奠定了基础。南京军区总医院在我国最早成立了“临床生化科”。

1910年,Wohlgemulh第一个将测定尿淀粉酶活性作为诊断急性胰腺炎的指标,并于1920年开始用比色分析测定血清酶。1954年,Ladue等发现,血清乳酸脱氢酶增高可见于多种疾病,酶学研究和检测技术的不断改进,促进了酶学分析技术的快速发展,逐步阐明了酶在生命活动中的作用,以及同工酶在器官组织中的分布规律。体液同工酶特异性催化生物化学反应产物的研究,为了解代谢紊乱及器官组织病变的定位提供了依据,不仅能对常见酶进行检测,而且可以测定同工酶,并将多种相关酶进行组合形成酶谱分析,大大提高了酶学诊断的灵敏度和特异性。20世纪60年代以后,许多学者对淀粉酶同工酶进行了研究。1964年,Norby分离出了唾液及胰腺淀粉酶同工酶。1967年,Aw成功进行了尿淀粉酶同工酶的检测。随后,血清碱性磷酸酶等多种酶的测定在实验室相继开展并应用。

20世纪30年代,由于光电比色计的问世,生物化学检验产生了质的飞跃,体液中许多化学物质包括酶活性测定,通过光电比色技术进行检测,减少了人为误差,提高了检验结果的准确性。直到20世纪50年代初,火焰光度计的应用又使电解质分析产生了革命性变化。20世纪50年代以后,随着分光光度技术、离心技术、电泳技术、层析技术的应用及相应仪器的问世,生物化学检验有了较可靠及敏感的检测方法和仪器。1958年,国产光电比色计的问世,迅速取代了陈旧的目视比色计,其中581型光电比色计一直沿用到20世纪70年代,20世纪60年代初,72型分光光度计及雷磁pH计等仪器的问世,为我国生物化学检验的发展做出了重要贡献。20世纪70年代以后,放射免疫分析技术、化学发光技术及电化学发光技术在临床的广泛应用,极大扩展了生物化学检验的范围,提高了检测的灵敏度和特异性,许多微量、超微量的检测技术也在实验室得到了应用。20世纪80年代,聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)将生物化学检验与分子生物学检验向前推进了一大步。

20世纪后期至今,随着分子生物学技术的快速发展,人类对疾病的认识已从分子生物学水平深入到基因、蛋白质水平,扩大了生物化学检验领域。高灵敏度和高特异性的多种免疫学定量检测技术、离子选择电极技术、计算机技术及自动生化分析仪的引入,使生物化学检验进入了自动化、微量化和信息化时代。我国生物化学检验的发展与国际基本同步,呈现出蓬勃发展的良好局面,与检测方法发展相适应的仪器在近几十年中也得到了飞速发展。1957年Skeggs等首先引用了连续流动式分析装置,将手工操作技术实现了半自动化;1964年开始使用多通道生化分析仪;1969年发明了离心式生化分析仪;全自动生化分析仪与功能齐全的计算机处理系统的联合应用使生物化学检验实现了全部自动化。

生物化学检验最早的质量控制是凭借人们的工作经验、重复性实验和检测人员对同一标本的反复检测来比较检验结果的准确性。直到1950年,Levey-Jennings把Shewhart的工业质量控制方法引入临床检验,使生物化学检验质量控制有了较可靠的方法,并得以进一步完善和应用。

(三)我国生物化学及生物化学检验教材、著作、杂志发展史

Lichtuitz于1918年首先出版了《临床化学》专著,1931年Van Slyko出版了《临床化学》教科书,概括了相关研究成果,标志着该学科的初步形成。新中国成立前,我国没有中文版的生物化学教科书和实验教程,20世纪20年代齐鲁大学江清等翻译了良氏(Conant)《生物化

学》(上海博医会出版)教科书,但未被普遍采用;燕京大学化学系在美国学者 Adolph 博士主持下开设生物化学主修课,当时采用了 Bodansky(布坦斯基)编著的《生物化学大纲》(*Introduction of Biochemistry*),这也是我国采用的第一种国外生物化学教科书。在 20 世纪 30 年代,我国著名生物学家秉志教授主持的中国科学社生物研究所,其中郑集教授筹备的生物化学研究室成为我国第一个生物化学专业机构。1938 年,郑集教授编写的《生物化学实验手册》(*A Laboratory Manual of Biochemistry*)在成都华英书局正式出版,成为我国第一本自编的生物化学原理著作,也是我国第一部生物化学参考书。1946 年,郑集教授在成都前中央大学医学院成立了生物化学研究所,这是我国第一个生物化学专业研究机构。1947 年,蓝天鹤在前华西大学医学院设立了第二个生物化学研究所。

1957 年,刘士豪教授出版了我国第一部生物化学检验专著《生物化学与临床医学的联系》。1978 年,中华医学会创办了《中华医学检验杂志》(叶应妩主编),并于 1979 年迎来了中华医学会检验学会的成立(叶应妩任主任委员),深受广大专业人员的欢迎,令临床化学的发展出现了又一个高潮。临床化学论文在《中华医学检验杂志》上占了相当大的比例。20 世纪 70 年代,朱忠勇等编写了《临床医学检验》专著。1979 年,叶应妩等主编的《临床实验诊断学》总结了我国 20 世纪 80 年代的临床化学进展。随着国内高等医学检验教育的兴办和医学检验的发展,相继出版了多部生物化学检验教材、专著和译著,如 1979 年、1982 年陶义训等专家编写了《临床生化检验》(上、下册),是我国临床生物化学检验的第一部专著。1989 年,由康格非教授主编,人民卫生出版社出版的《临床生物化学》是我国第一部供高等医学检验专业使用的生物化学检验教材。1990 年,由林其燧、文庆成主译的《临床化学诊断方法大全》是该时期的大型译著。此外,还有不少有临床化学内容的杂志创刊,如《国外医学·临床生物化学与检验学分册》(1980)、《临床检验杂志》(1983)、《上海医学检验杂志》(1986)等,使临床化学出现了欣欣向荣的可喜局面。1991 年,由国家卫生部部长签署淘汰了 35 项陈旧实验(多为生化项目)的命令,代之以更特异、灵敏的实验与方法。1992 年,发布了诊断药品管理文件,随后国家卫生部临床检验中心制订了临床化学体外诊断试剂盒的鉴定标准。1991 年和 1996 年国家卫生部医政司出版了《临床检验操作规程》(第 1 版、第 2 版),2006 年再版为《全国临床检验操作规程》(第 3 版)。国家卫生部全国卫生标准技术委员会于 1997 年批准成立了临床检验标准专业委员会,推进了临床检验与临床化学标准化的进程。2006 年,国家卫生部出台了《医疗机构临床实验室管理办法》,又于 2007 年公布了医疗机构临床检验项目,2013 年经国家卫生计生委组织专家修订,形成了《医疗机构临床检验项目目录(2013 年)》,规范了医学检验项目。

二、生物化学检验现代化

近 20 年来,生物化学检验的发展进入了一个飞速发展新时期,主要表现在以下几个方面。

(一)检测的自动化和智能化

目前生物化学检验技术已由传统的手工操作进入了自动化检测的时代,95% 以上的检验项目都可以通过自动化分析仪完成。主要的分析仪有全自动生化分析仪、血气分析仪、电解质分析仪、电泳仪、干化学分析仪等。这些仪器的自动化程度高、功能全、速度快、结果准确可靠,加之计算机处理系统、条形码识别系统和标本处理系统等,使仪器的自动化和智能化程度得到了提升。采用人机对话的方式,操作更简单、快捷,从接受标本到检验结果报告基本上实现了自动化(标本自动识别、自动接收、自动离心、自动分装并粘贴条形码、自动上机检测、自动报

告)检测结束后标本可自动拆卸,必要时可根据人的旨意自动调用储存的标本复检,有些全自动检测系统还可以根据质控数据和患者有关信息对检验结果进行综合分析。全自动生化分析仪由原来的单一比色分析扩展为可见光分析、紫外光分析、电极分析、透射浊度分析和散射浊度分析等功能为一体的综合性分析仪,检验项目也由原来的单一生化检验扩展为生化学、血液学及免疫学等多学科,检测范围达到 300 多项,检测速度达每小时几千个测试,差错率降至人为差错的万分之一,某些项目的精密度水平变异系数(CV)达 2% 以下。随机插入急诊标本,并对急诊标本优先检验和报告的功能,进一步满足了临床诊治的需要。临床科室和实验室之间快速的物流传输系统为检测标本的传递提供了便捷途径。

(二)试剂的标准化和商品化

随着检验仪器的自动化,与之配套的试剂标准化和商品化得以实施,医学检验彻底摆脱了自配试剂的手工操作模式,取而代之的是商品化、标准化和多样化的试剂盒。国内外仪器和试剂生产商对检验诊断试剂的研发和推广,使医学检验利用现代化仪器设备完成超大负荷、高质量的检测任务成为可能。与试剂同时研发和供应的还有标准品、质控品及检验消耗品等配套产品,无论来自哪个国家或生产厂家都必须全部依照有关国际标准对自己的产品进行医学检验量值溯源,即用参考测量程序或参考物质建立或验证所生产试剂常规检验结果的准确性,参考系统除包括参考测量程序和参考物质外,还包括参考实验室。ISO15193、ISO15194 和 ISO15195 分别对检验参考测量程序、参考物质和参考实验室做出了说明和要求。各公司将自己的产品推向市场以前,要经过反复的性能评价、分析、验证和比对,确认完全符合有关标准,经技术监督部门确认,才能获得生产销售许可证。出口产品还必须接受进口国家监督机构评价合格后才能进入市场销售,我国的监督主管部门是国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)。因此,严格的标准化、商品化的试剂和标准品为医学检验的质量保证奠定了基础。各实验室在选购和使用试剂、标准品时,必须依照有关标准建立自己的检测系统,并不断进行评价和验证,使之持续符合运行要求。

(三)质量管理的标准化和规范化

质量管理体系主要包括组织结构、过程、程序和资源四个方面。建立依据是我国的国家标准《医学实验室——质量和能力的专用要求》,等同采用相应国际标准 ISO15189:2003。

组织结构即组织机构和职能。其本质是实验室职工的分工协作及其关系,把职权合理分配到各层次及部门,规定不同部门、不同人员的具体职权,建立集中统一协调配合的管理结构,目的是实现质量方针和目标。

过程是将输入转化为输出的一组彼此相关的资源活动。实验室所有工作都可以分成若干组分,每个组分都有输入和输出,例如一个标本检测过程的输入包括人员、仪器、试剂、各种制度、操作手册、检测方法,以及测量结果的影响因素等;输出就是检测报告。其中每项内容都有输入和输出过程。因此,各过程之间存在着密切联系,只有每个过程的输出都能满足下一个输入过程的质量要求,才能使最终的输出达到规定要求。

程序是为了进行某项活动或过程所规定的途径。将过程及其相关资源和方法通过书面的形式进行规定,确保所有过程的规范性。程序性文件是实验室人员的行为规范和准则,其明确规定某一项工作应该由谁去做、怎样做、什么时间什么情况下去做、做到什么程度等。程序性文件一般包括管理性文件和技术性文件,管理性文件多指各项规章制度,如各级各类人员工作职责、工作人员岗位责任制等内容;技术性文件一般指作业指导书和工作记录等资料。程序性