



全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材

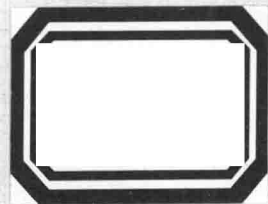
供医学检验等专业使用

徐克前 李 艳 ◆ 主编



临床生物化学检验

.....
LINCHUANG SHENGWU HUAXUE JIANYAN



全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材

供医学检验等专业使用

临床生物化学检验

主 编 徐克前 李 艳

副主编 邢 艳 李淑慧 侯 敢 陶华林

编 者 (以姓氏笔画为序)

邢 艳 川北医学院
李 艳 吉林医药学院
李 毅 浙江中医药大学
李彦魁 陕西中医学院
李淑慧 第三军医大学
李雅江 佳木斯大学
杨 华 宁夏医科大学
张红艳 河北工程大学医学院
赵朝贤 河北工程大学医学院
郝 峰 吉林医药学院
胡云良 温州医科大学
侯 敢 广东医学院
侯丽娟 河北北方学院
郝 娟 湖北中医药大学
宫心鹏 河北医科大学
袁恩武 郑州大学
徐克前 中南大学湘雅医学院
陶华林 泸州医学院
董青生 成都中医药大学
廖国玲 宁夏医科大学



华中科技大学出版社
<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 提 要

本书是全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材。本书介绍了临床生物化学检验技术、临床生物化学物质的检验、常见疾病的生物化学检验。

本书以生化检验项目和常见疾病的实验诊断为重点进行编写,突出检验技术和检验项目的临床应用。每个检测项目包括生化及生理、测定方法、参考区间、临床意义以及方法学评价和临床应用评价等内容。检验项目的临床应用以临床常见的疾病为线索,介绍了疾病的生物化学机制以及生化检验项目的应用价值,并附有典型病例以方便学生理解。每章前有本章的教学目标,包括掌握、熟悉和了解三个层次,便于学生抓住重点,每章末有小结,便于学生复习。

本书主要供医学检验等专业使用。

图书在版编目(CIP)数据

临床生物化学检验/徐克前,李艳主编. —武汉:华中科技大学出版社,2013.6
ISBN 978-7-5609-9210-5

I. ①临… II. ①徐… ②李… III. ①生物化学-医学检验-医学院校-教材 IV. ①R446.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 145065 号

临床生物化学检验

徐克前 李 艳 主编

策划编辑:柯其成

责任编辑:孙基寿 程 芳

责任校对:马燕红

封面设计:范翠璇

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:华中理工大学印刷厂

开 本:880mm×1230mm 1/16

印 张:31.25

字 数:1027千字

版 次:2014年2月第1版第1次印刷

定 价:72.00元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

全国高等医药院校医学检验专业 “十二五”规划教材

编委会

主任委员 尹一兵 徐克前

委员(按姓氏笔画排序)

王庆林	湖南师范大学医学院	陈育民	河北工程大学医学院
王晓娟	佛山科学技术学院医学院	郑芳	武汉大学医学院
尹一兵	重庆医科大学	姜悦	中山大学中山医学院
刘永华	包头医学院	胡志坚	九江学院临床医学院
刘晓斌	延安大学医学院	赵建宏	河北医科大学
权志博	陕西中医学院	夏薇	北华大学
邢艳	川北医学院	徐克前	中南大学湘雅医学院
阮萍	绍兴文理学院医学院	贾天军	河北北方学院
吴俊英	蚌埠医学院	陶元勇	潍坊医学院
吴晓蔓	广州医科大学	陶华林	泸州医学院
张展	郑州大学第三附属医院	高荣升	佳木斯大学检验医学院
李艳	吉林医药学院	梁统	广东医学院
肖露露	南方医科大学南方医院	曾照芳	重庆医科大学
陈昌杰	蚌埠医学院		

总序

ZONGXU

2011年《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010—2020年)》的颁发宣告新一轮医学教育改革的到来。教育部要求全面提高高等教育水平和人才培养质量,以更好满足我国经济社会发展和创新型国家建设的需要。近年来,随着科学技术的进步,大量先进仪器和技术的采用,医学检验也得到飞速发展。医学检验利用现代物理的、化学的、生物的技术和方法,为人类疾病的预防、诊断、治疗以及预后提供重要的信息。它在临床医学中发挥着越来越重要的作用。据统计,临床实验室提供的医学检验信息占患者全部诊疗信息的60%以上,因此医学检验已成为医疗的重要组成部分,被称为临床医学中的“侦察兵”。基于此,国家教育部2012年颁布的专业目录将医学检验专业人才培养定位于高水平医学检验技术人才的培养。

这些转变都要求教材的及时更新,以适应新形势下的教学要求和临床实践。但是已经出版的医学检验教材缺乏多样性、个性和特色,不适应新的教学计划、教学理念,与临床实践联系不够紧密。已出版的相关教材与新形势下的教学要求和人才培养不相适应的矛盾日益突出,因此,加强相关教材建设已成为各相关院校的目标和要求,新一轮教材建设迫在眉睫。

为了更好地适应医学检验专业的教学发展和需求,体现最新的教学理念,突出医学检验的特色,在认真、广泛调研的基础上,在医学检验专业教学指导委员会相关领导和专家的指导和支持下,华中科技大学出版社组织了全国40所医药院校的近200位老师编写了这套全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材。本套教材由国家级重点学科的教学团队引领,副教授及以上职称的老师占85%,教龄在20年以上的老师占70%。教材编写过程中,全体参编人员进行了充分的研讨,各参编单位高度重视并大力支持教材的编写工作,各主编及参编人员付出了辛勤的劳动,这确保了本套教材的编写质量。

本套教材充分反映了各院校的教学改革成果和研究成果,教材编写体系和内容均有所创新,在编写过程中重点突出以下特点。

(1) 教材定位准确,体现最新教学理念,反映最新教学成果,紧密联系最新的教学大纲和临床实践,注重基础理论和临床实践相结合,体现高素质复合型人才培养的要求。

(2) 适应新世纪医学教育模式的要求,注重学生的临床实践技能、初步科研能力和创新能力的培养。突出实用性和针对性,以临床应用为导向,同时反映相关学科的前沿知识和发展趋势。

(3) 实验课程教材内容包括基础实验(基础知识、基本技能训练)、综合型实验、研究创新型实验(以问题为导向性的实验)等,所选实验项目内容新、代表性好、实用性强,反映新技术和新方法。

(4) 实现立体化建设,在推出传统纸质教材的同时,很多教程立体化开发各类配套电子出版物,打造为教学服务的共享资源包,为学校的课程建设服务。

本套教材得到了医学检验专业教学指导委员会相关领导专家和各院校的大力支持与高度关注,我们衷心希望这套教材能为高等医药院校医学检验教学及人才培养作出应有的贡献。我们也相信这套教材在使用过程中,通过教学实践的检验和实际问题的解决,能不断得到改进、完善和提高。

全国高等医药院校医学检验专业“十二五”规划教材

编写委员会

2013年6月

前言

QIANYAN

医学检验是利用现代物理、化学、生物的技术和方法,为人类疾病的预防、诊断、治疗以及预后提供重要的信息。随着科学技术的进步,大量先进仪器和技术的采用,医学检验在临床医学中发挥着越来越重要的作用。据统计,临床实验室提供的医学检验信息占患者全部诊疗信息的60%以上,因此医学检验被称为临床医学中的“侦察兵”。临床实验室采用大量的体外诊断技术,目前已经形成了一个巨大的产业。体外诊断技术是转化医学的重要内容,也是医学检验研究的核心。基于此,教育部2012年颁布的专业目录将医学检验专业人才培养定位于高水平医学检验技术人才的培养。本书就是为了适应这一转变而编写的。

本书进行了新的尝试,增加了临床生物化学检验技术内容。随着我国工业化进程的不断发展,环境污染日益严重,临床毒物的检测应该引起重视,因此,本书增加了临床毒物的内容。全书共21章,可分为三个部分:第一部分为临床生物化学检验技术,共3章,重点介绍临床生物化学检验中常用的原理和技术;第二部分为临床生物化学物质的检验,共7章,包括各类生物化学物质,如氨基酸和蛋白质、酶和同工酶、脂类和脂蛋白、电解质和血液气体、维生素和微量元素、临床毒物和治疗药物,至于糖类、激素则安排在第三部分介绍,核酸分析在《临床分子生物学检验》中介绍;第三部分为常见疾病的生物化学检验,共11章,主要介绍一些常见疾病的生化检验与实验诊断,如心脏疾病、肾脏疾病、肝胆疾病、胃肠胰疾病、骨代谢异常、糖代谢紊乱、内分泌疾病、妊娠异常与新生儿疾病筛查、红细胞代谢异常、肿瘤、神经与精神疾病等。

本书以生化检验项目和常见疾病的实验诊断为重点进行编写,突出检验技术和检验项目的临床应用。每个检测项目包括生化及生理、测定方法、参考区间、临床意义以及方法学评价和临床应用评价。检验项目的临床应用是以临床常见的疾病为线索,介绍了疾病的生物化学机制以及生化检验项目的应用价值,并附有典型病例以方便学生理解。每章章前有本章的教学目标,包括掌握、熟悉和了解三个层次,便于学生抓住重点,每章章末有小结,便于学生复习。

由于编者水平有限,时间仓促,书中难免存在不足之处,敬请读者和专家批评指正。

主编 徐克前 李艳

目录

MULU

绪论	/1
第一节 临床生物化学检验发展历史和现状	/1
第二节 临床生物化学检验在医学中的作用	/6
第三节 临床生物化学检验的研究内容和方法	/9
第四节 临床生物化学检验的学习重点和方法	/10
第一章 临床生物化学检验技术基础	/11
第一节 临床生物化学检验基础	/11
第二节 临床生物化学检验标本	/21
第二章 临床生物化学检验技术	/27
第一节 光谱分析技术	/27
第二节 电泳技术	/35
第三节 层析法	/38
第四节 离心技术	/42
第五节 质谱技术	/44
第六节 电化学和化学传感器	/47
第七节 临床酶学技术	/48
第八节 免疫化学技术	/50
第九节 临床生物化学检验自动化和信息化	/51
第十节 即时检验	/56
第三章 临床生物化学检验方法和原理	/59
第一节 临床生物化学检验方法的选择和评价	/59
第二节 生物参考区间的建立和应用	/66
第三节 临床生物化学检验实验室全面质量管理	/68
第四节 循证检验医学的原理	/75
第四章 氨基酸和蛋白质	/80
第一节 氨基酸的测定	/80
第二节 血浆蛋白质	/82
第三节 氨基酸和蛋白质检测的临床应用	/94
第五章 酶和同工酶	/100
第一节 血清酶学基础	/100
第二节 肌肉组织酶及同工酶	/107
第三节 肝脏酶及同工酶	/111
第四节 胰腺酶及同工酶	/120
第五节 其他酶及同工酶	/123
第六章 脂类和脂蛋白	/126
第一节 血脂和血浆脂蛋白	/126
第二节 血脂测定	/136



第三节	脂蛋白测定	/144
第四节	载脂蛋白测定	/149
第五节	心血管疾病其他危险因素	/151
第六节	血脂检测指标的临床应用	/154
第七章	体液和酸碱平衡的临床生物化学检验	/159
第一节	体液平衡	/159
第二节	水、电解质平衡紊乱	/161
第三节	体液电解质的测定	/163
第四节	血液气体分析	/165
第五节	酸碱平衡及紊乱	/171
第八章	维生素和微量元素	/178
第一节	维生素的生物化学检验	/178
第二节	微量元素的生物化学检验	/183
第九章	临床毒物	/189
第一节	有毒金属	/189
第二节	酒精	/198
第三节	致细胞低氧物	/202
第四节	镇痛剂	/203
第五节	抗胆碱药	/205
第六节	药物滥用	/207
第十章	治疗药物监测	/216
第一节	概述	/216
第二节	进行药物浓度监测的主要药物	/224
第十一章	心脏疾病的临床生物化学检验	/231
第一节	概述	/231
第二节	心脏疾病的常用临床生物化学检验	/234
第三节	心脏标志物在心脏疾病中的应用	/245
第十二章	肾脏疾病的临床生物化学检验	/251
第一节	概述	/251
第二节	肾脏疾病的常用生物化学检验	/253
第三节	肾功能试验方法学及临床评价	/276
第四节	常见肾脏疾病的实验诊断	/277
第十三章	肝胆疾病的临床生物化学检验	/286
第一节	概述	/286
第二节	肝胆疾病的常用临床生物化学检验	/293
第三节	常见肝胆疾病的实验诊断	/304
第十四章	胃肠胰疾病的临床生物化学检验	/310
第一节	概述	/310
第二节	胃肠胰疾病的常用临床生物化学检验	/312
第三节	常见胃肠胰疾病的实验诊断	/316
第十五章	骨代谢异常的临床生物化学检验	/320
第一节	概述	/320
第二节	骨代谢异常的常用临床生物化学检验	/326
第三节	常见骨代谢疾病的实验诊断	/337
第十六章	糖代谢紊乱的临床生物化学检验	/343

第一节	概述	/343
第二节	常用临床生物化学检验	/352
第三节	糖尿病的实验诊断	/369
第十七章	内分泌疾病的临床生物化学检验	/374
第一节	概述	/374
第二节	下丘脑-垂体功能紊乱的临床生物化学检验	/377
第三节	甲状腺功能紊乱的临床生物化学检验	/382
第四节	肾上腺功能紊乱的临床生物化学检验	/387
第五节	性激素紊乱的临床生化检验	/394
第十八章	妊娠异常与新生儿疾病筛查	/400
第一节	妊娠的生物化学变化	/400
第二节	母体和胎儿健康评估的临床生物化学检验	/407
第三节	产前筛查	/413
第四节	新生儿筛查	/415
第十九章	红细胞代谢异常的临床生物化学检验	/427
第一节	概述	/427
第二节	红细胞代谢异常的临床生物化学检验	/433
第三节	红细胞代谢异常的实验诊断	/438
第二十章	肿瘤标志物	/443
第一节	概述	/443
第二节	常用肿瘤标志物	/448
第三节	肿瘤标志物的临床应用	/468
第二十一章	神经与精神疾病的临床生物化学检验	/474
第一节	概述	/474
第二节	常用神经及精神疾病的临床生物化学检验	/478
第三节	常见神经系统疾病的实验诊断	/483
参考文献		/487



Welch 建立了第一个医院临床实验室。20 世纪初 Otto Folin 在哈佛大学医学院建立了临床化学实验室 (图 0-2), 并在 1908 年提出应该培养临床实验室的专门人才, 即“临床化学家”。1918 年 Leopold Lichtwitz 首先出版了德文版的临床化学 (Klinische Chemie)。之后, 1931 年 John Punnett Peters 和 Donald Dexter Van Slyke 出版二卷本的临床化学专著《Quantitative Clinical Chemistry》, 该书全面总结了人体体液成分分析的进展, 被当时的医学界称为医学“圣经”, 它标志着临床生物化学检验学科的形成。



图 0-2 Folin 在哈佛大学的临床化学实验室(1905 年)



图 0-3 我国临床生物化学检验的奠基人吴宪教授

我国的临床生物化学检验的发展开始于 20 世纪 20 年代, 吴宪 (1893—1959)(图 0-3)在北京协和成立生物化学科, 开展了体液生物化学分析的系列研究, 他首创用钨酸除去血液样品中所有蛋白质。建立了用少量血液标本(大约 10 mL)同时检测血液中尿素、肌氨酸、肌氨酸酐、尿酸和葡萄糖等多种成分的方法, 改变了当时仅一次尿酸测定就需耗血 25 mL 的局面。另外, 他还对血液气体与电解质的平衡和蛋白质变性进行了研究。吴宪教授的研究工作大大促进了我国生物化学和临床生物化学检验的发展, 堪称这些学科领域的奠基人。

技术的进步在临床生物化学检验的发展中起着非常重要的作用。早期是化学的技术和仪器应用于人体体液的成分分析, 随后是生物化学、免疫化学技术的大量应用。近年来, 自动化技术和计算机技术也用于临床生物化学检验(表 0-1)。

表 0-1 临床生物化学检验发展历程中重要的技术和仪器

技术或仪器	年 代	发明者或应用者
电化学技术	1900	Hober R
比色计	1904	Folin O
血液气体分析	1912	Haldane JS
尿液组分分析天平测定	1913	Bang IC
分光光度计	1941	Cary AH、Beckman AO
实验室能力验证	1945	Sunderman FW
火焰光度计	1947	Hald P
区带电泳	1950	Cremer HD、Tiselius A

续表

技术或仪器	年 代	发明者或应用者
干化学技术/POCT	1957	Free AH
自动生化分析仪	1957	Skeggs LT
放射免疫分析	1959	Berson SA、Yalow RS
原子吸收光谱	1964	Zettner A
计算机技术	1968	Sunderman FW
单克隆抗体技术	1973	Schwaber J
PCR 技术	1983	Mullis K

二、现状

近年来,随着自动化、信息化等新技术的不断应用,临床生物化学检验已经成为临床实验室中重要的部门,目前呈现出以下几个特点。

(一) 检验项目多

几十年前,临床生物化学检验(简称生化检验)项目还不超过 100 个,主要是电解质、有机物、蛋白质、酶等,而目前临床可开展的临床生化检验项目已经超过 1000 个,涉及微量蛋白质、激素、微量元素、维生素、多种药物及毒物等。生化检验在疾病的预防、诊断、治疗、预后等方面所起的作用越来越重要,已经成为临床决策的重要依据和信息来源。它涉及的疾病也越来越广泛,除了传统的代谢性疾病,如糖尿病、肝病、肾病、内分泌疾病、心血管疾病等外,肿瘤、产前诊断、新生儿筛查、免疫性疾病、药物毒物中毒,乃至感染性疾病,都可利用生化检验指标进行诊断和监测。据估计,临床决策的信息 60% 来自临床实验室,临床实验室目前可提供 3000 种左右的检验项目,临床生化检验项目大约占 1/3,由此可见它在临床上的重要作用。由于检验项目越来越多,临床上对检验项目的正确使用面临困惑,因此需要开展临床咨询(clinical counseling),以对临床和患者进行检验结果的解释。

(二) 检测速度快

样本周转时间(turn around time, TAT)是指从医生申请检查至获得检验报告所需的时间。样本周转时间过长会严重影响检验的质量,因此缩短样本周转时间、加快检测速度一直是临床检验追求的重要目标之一。目前仪器自动化、信息化普及,试剂盒的使用,特别是即时检验(point of care testing, POCT)的迅速发展,大大提高了临床生化检验的周转时间。

(三) 实验室的自动化和信息化

1. 临床实验室自动化

临床实验室自动化是指实验室利用各种自动检测设备和计算机等手段实现样品处理、检测和数据处理的自动化,借以减轻实验人员的手工操作任务,提高工作效率。医学检验是一个连续的过程,包括标本的采集、标本的运送、标本的确认、标本的处理、分析检测、数据的处理、检验结果的审核、检验结果报告及结果解释等。临床实验室自动化就是将此过程中的部分或者大部分自动化。目前临床上常见的自动化类型包括模块式实验室自动化和全实验室自动化。

模块式实验室自动化(modular laboratory automation, MLA)只对实验室影响分析质量和周转时间的关键部分实现自动化,一般是提高设备的自动化水平。目前可自动化的模块主要有如下几种。①临床实验室前处理系统,或者称为样品工作站(sample working station),包括确认样品(条码识别)、归类、离心、样品质地识别、去盖、分样、标本管标记、插入仪器样品架和转运等。目前临床上使用最多的是血液工作站。②分析系统自动化,不同类的检验使用不同的自动化分析仪,如全自动生化分析仪、全自动凝血分析仪、全自动尿液分析仪、全自动化学发光免疫分析仪、全自动酶联免疫分析仪、全自动血气分析仪、全自动细菌鉴定仪等,且自动化分析仪与实验室信息管理系统(LIS)相连,组成工作区管理系统。③样本后处理系统,主要包括样品的自动分类、保存和生物安全处理。



全实验室自动化(total laboratory automation, TLA)是从检验标本处理开始到结果报告与传送全过程的自动化和网络化。它包括标本检测和信息处理两个部分,其流程如图 0-4 所示,首先由条形码识别器对标本进行识别、分类,机器人自动混匀、开盖或离心分离血清,分配到不同的自动化分析系统(如生化系统、免疫系统等)进行检测,打印及储存结果,测试完毕后分析系统处于待命状态。信息处理过程包括计算机软件系统采集系统中各个部分的临床检验数据传送至临床实验室信息系统并与其中的样品信息融合,按照一定的规则进行智能化审核,自动提示异常值或危急值,实验室信息系统连接到医院信息系统中,所有检验信息可为整个医院共享。

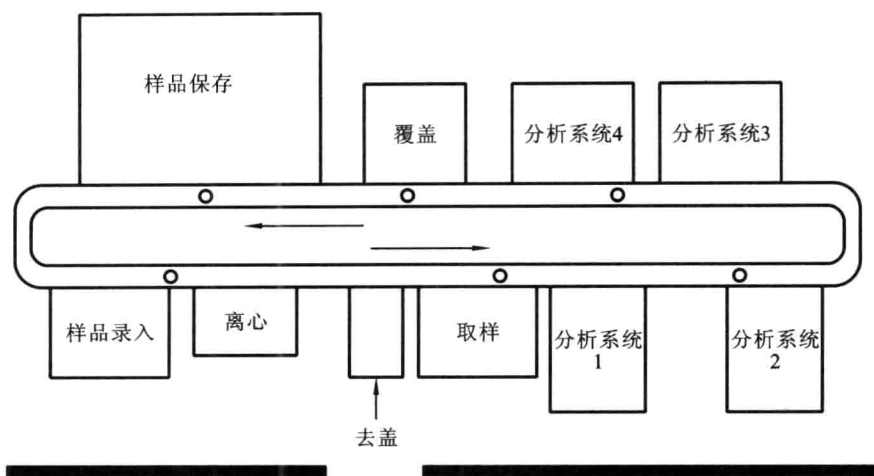


图 0-4 全实验室自动化检测临床样本的流程示意图

2. 实验室信息系统

实验室信息系统(laboratory information system, LIS)是一类用来处理实验室过程信息的软件。这套系统通常与其他信息系统比如医院信息系统(HIS)连接。实验室信息系统的基本功能包括定制检查项目、患者登录、接收样本、记录结果、生成报告、患者数量统计、医生数量统计。此外,实验室信息系统还可以支持以下功能:①基于网络的定制检查项目、结果查询;②通过传真和电子邮件传送实验报告,生成客户报告;③与医院管理软件系统的交互,生成预测报告、最终报告;④生成医学检验工作表,平衡工作量;⑤医疗保险必要性的检查,划价,生成公共卫生报告,制定管理规则。

(四) 全面质量管理的实施

检验结果的准确性非常重要,如何减少误差是检验工作者的重要任务。临床生物化学检验过程包括从医生填写检验报告申请单到报告单发出的过程。除了分析过程的测量误差外,还有其他偶然误差和过失误差,因此需要对检验报告单申请、患者准备、标本采集、标本运输、标本检测、报告单发放、标本存储与复检、质量信息反馈等过程实行全面质量管理。全面质量管理(total quality management, TQM)是一个以质量为中心,以全员参与为基础,目的在于通过让临床和患者满意,本组织所有成员及社会受益而达到长期成功的管理途径。临床实验室全面质量管理可以按照所谓的“5Q 循环”实施。

(1) 质量计划(quality planning, QP) 质量计划中的重要内容是质量目标,而质量目标来源于临床需求,即满足患者和医生的愿望。质量计划包括质量保证计划和质量跟踪控制计划。临床检验的质量属性包括检验结果的准确性、疾病诊断的功能性,也包括性能、安全、易用、可维护等属性。

(2) 实验室质量规范(quality laboratory practices, QLP) 临床生物化学检验流程是从医生填写检验报告申请单到报告单发出的过程,包括分析前阶段、分析中阶段、分析后阶段。

(3) 质量控制(quality control, QC) 其目的是控制分析中的误差,防止得出不可靠的结果。质量控制主要包括室内质量控制(internal quality control, IQC)和室间质量评价(external quality assessment, EQA),室内质量控制是解决临床检测的精密度问题,室间质量评价主要是解决正确度的问题。

(4) 质量评价(quality assessment, QA) 它是通过有计划、系统的活动提供对正确操作过程的信心。其主要关注点包括患者的确认、标本的确认、周转时间(TAT)、试验的效用等。

(5) 质量改进(quality improvement, QI) 根据临床需要,不断提出新的目标,临床实验室根据临床要求尽量改进以达到这个目标。

(五) 循证检验医学模式的建立

服务临床,提高人类健康水平是医学(包括检验医学)的最终目的。循证医学是近年来提出的一种新的医疗模式。循证医学(evidence-based medicine, EBM)为临床医生提供最佳、最新的科学证据,从而使其能对患者的诊治做出更好的决策。循证检验医学(evidence-based laboratory medicine, EBLM)是指根据实验室检测的最佳研究证据,医生的临床专业知识,患者的需求、期望和关心的问题,做出临床决策,以改善患者个体的医疗效果,更加有效地利用卫生资源。循证检验医学是将临床流行病学、统计学、社会科学与传统的分子和生化病理相结合,以评价诊断性试验在临床决策及患者结局中的效果。

循证检验医学的核心是更好地解决临床和社会问题。或者说,给临床提供检验医学的解决方案来促进患者的健康。循证检验医学实践遵循的方法是“5A 循环”,即提出临床问题(ask)、获得证据(acquire)、评阅证据(appraise)、结果应用于患者(apply)、效果评价(assess)。如果证据(可能出现在临床诊治的方案中)未正确应用,要适当修订方案,再次培训人员、应用证据、评价实施效果。这一过程是不断循环进行的,因此也称为 5A 循环。

1. 提出临床问题

提出临床问题是循证检验医学的第一步。主要问题包括如下几点。①在没有症状或者症状的早期是否有诊断性试验? ②是否有诊断性试验进行某种疾病的确诊或排除? ③在治疗过程中,是否能提供诊断性试验帮助医生选择和优化治疗方案? ④能否提供治疗监控指标? ⑤患者的预后如何? 通过这些问题的提出和有效的解决,可以帮助医生采取更为有效的临床措施,确保临床效果。下面以 B 型尿钠肽(BNP)对呼吸困难的患者为例进行说明(表 0-2)。

表 0-2 诊断性试验 B 型尿钠肽在临床中的作用

临床问题	诊断性试验	临床措施	临床结局
患者是否存在心力衰竭	50 ng/L	无心力衰竭,继续诊断学试验	避免误诊
患者是否存在心力衰竭	450 ng/L	超声检查确认,进行治疗	症状减轻
β 受体阻滞药是否有效	无变化	审查药物剂量、患者依从性	加强监护
病情是否加重	2400ng/L	姑息治疗	预后差

循证检验医学问题的提出遵循 PICO 原则,即提出问题的内容应该包括:①人群、患者或临床问题(population, patient or problem of interest);②干预措施或暴露因素(intervention);③对照(comparator or control);④临床结局(outcome)。在上面提到的临床问题,检验指标 BNP 是否能用于呼吸困难患者的鉴别诊断,可按照 PICO 原则(表 0-3)进行判断。

表 0-3 PICO 原则在诊断性试验中的应用

PICO 原则	状 况
患者(P)	呼吸困难
干预(I)	BNP 检测
对照(C)	参考区间
结局(O)	是否心力衰竭

2. 获得证据

回答临床问题需检索有关医学文献数据库。循证医学资源主要有系统评价数据库(systematic reviews)、临床实践指南数据库(practice guideline)、循证医学期刊及其他相关实践。医学文献数据库是循证医学证据的重要来源。

3. 评阅证据

对收集到的临床资料,循证医学强调证据分析。主要回答以下问题:临床结局是什么? 结局是否真



实? 目前国际上对不同类型的临床研究建立了不同的规范和标准,如临床随机对照试验的报告标准(consolidated standards of reporting trials,CONSORT)、观察性研究的报告标准(STROBE)、非随机对照研究报告标准(TREND)、诊断试验正确性的报告标准(standards for reporting of diagnostic accuracy,STARD)、系统综述或 Meta 分析报告标准(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses,PRISMA),它们分别规定了不同的流程图和报告清单。

4. 结果应用于患者

主要涉及的问题包括如下两点:①通过证据评阅认为真实可靠的结果能否应用到自己的患者;②利弊分析,如治疗作用、不良反应、费用问题等。

5. 效果评价

效果评价主要是评价干预措施的临床效果。诊断性试验也是一种干预措施,它和其他干预措施一样,如果一项诊断性试验不能影响医生对患者诊断、治疗的决策或对患者的临床结果没有影响,那么它就没有临床意义。



第二节 临床生物化学检验在医学中的作用

医学是关于健康和疾病的科学。其核心问题有两个:一是如何理解健康和保持健康;二是如何理解疾病和有效地治疗疾病。生物体是一个由活性物质组成的化学体,其组成成分包括核酸、蛋白质、脂类、糖类、维生素、水及无机盐等。正常的生化代谢是健康的基础,而所有的疾病均有生物化学物质和代谢的改变,因此可以通过检测生物化学物质来判断机体是否健康。临床生物化学检验与临床医学的关系(图0-5)非常密切,它们相互促进,共同推动了医学的发展。正因为如此,临床上常检测各类生物化学物质来反映疾病过程,用于疾病的预防、诊断、治疗及预后判断。

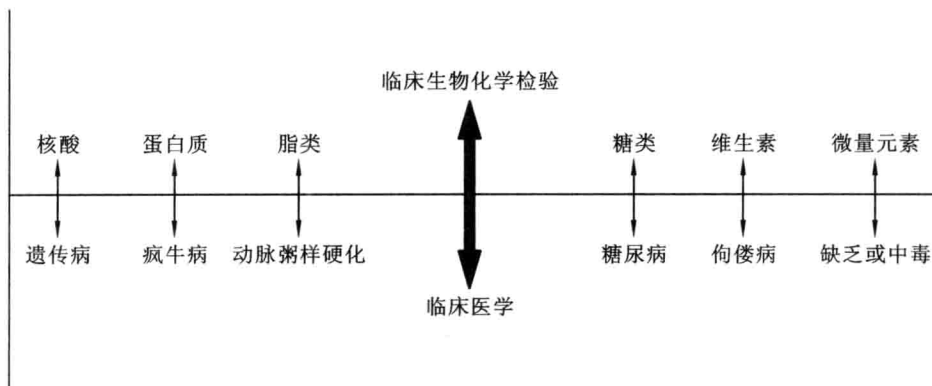


图 0-5 临床生物化学检验与临床医学的关系

一、临床生物化学检验项目及分类

(一) 临床生物化学检验项目

临床生物化学检验就是检测人体体液中的生物化学物质。人体体液中存在的可检测的,并具有一定临床意义的不同物质或其组合称为临床生物化学检验项目(testing item)。人体体液中的生物化学物质分为内源性的和外源性的两类。内源性物质是机体自身存在的或反应性生成的物质,包括核酸、蛋白质、脂类、糖类、维生素、水及无机盐,以及抗体等。而外源性物质是指自身不能合成,而通过摄取进入体液中的成分,如药物、毒物、兴奋剂等。以前这两类物质比较容易区分,但是现在有时变得越来越困难,如体育运动员服用促红细胞生成素作为兴奋剂来提高运动成绩,它是通过基因工程生成的外源性物质,但在人体内也存在类似的物质。临床生物化学检验单一项目的检验有其特定的临床意义,如血糖与糖尿病的诊断、肌钙蛋白与急性心肌损伤的判断等。但有时为了更好地反映机体的状态或疾病诊断,常采用生物化学项

目组合(biochemical panel)。如反映机体基础代谢功能的组合(basic metabolic panel, BMP), 它包括 8 个检验项目, 即钠、钾、氯、碳酸氢盐、尿素、肌酐、葡萄糖、钙。如果要更全面地了解机体代谢功能, 则可采用全套代谢功能检测组合(complete metabolic panel, CMP), 它包括 14 个检验项目, 除了上述 8 个外, 还有白蛋白(又称清蛋白)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆红素等。唐氏综合征筛查“三项”, 包括甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、雌三醇(E3)。此外, 还有肝功能、肾功能、电解质检测、脂类检测、血液气体分析等项目组合。检验项目是单独使用还是组合, 如何组合, 不是随意确定的, 需以循证医学为基础。

(二) 按检测物质类型对临床生物化学检验项目分类

(1) 氨基酸和蛋白质类: 包括基本氨基酸 20 种, 多种氨基酸衍生物, 各种蛋白质。蛋白质主要是指一般血浆蛋白质, 包括血浆中的微量蛋白质, 目前临床上可测定的已经超过 100 种, 但是有很多蛋白质在血液中太微量目前还无法检测。不包括酶、蛋白激素。

(2) 酶及其同工酶: 包括体液中存在的各种酶及其同工酶, 如丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶及其同工酶等。

(3) 脂类和脂蛋白: 脂类主要包括甘油三酯、胆固醇, 以及脂肪酸、磷脂、糖脂等。脂蛋白是脂类和特定蛋白质结合的物质, 有乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)等。脂蛋白中的蛋白质成分称为载脂蛋白(apolipoprotein, Apo), 包括 Apo A、Apo B、Apo C、Apo E 等。

(4) 糖类: 多羟基醛或者多羟基酮类化合物, 以及水解能生成多羟基醛或者多羟基酮类的化合物。主要包括单糖、二糖和多糖。单糖主要有葡萄糖、果糖; 二糖包括蔗糖、麦芽糖; 多糖包括淀粉、纤维素。糖还可与蛋白质组成糖蛋白。

(5) 激素: 人体内激素种类多, 化学组成复杂。如果按化学结构可分为四类: 第一类为类固醇, 如肾上腺皮质激素(皮质醇、醛固酮等)、性激素(雌激素、孕激素及雄激素等); 第二类为氨基酸衍生物, 有甲状腺素、肾上腺髓质激素、松果体激素等; 第三类激素为肽与蛋白质, 如下丘脑激素、垂体激素、胃肠激素、胰岛素、降钙素等; 第四类为脂肪酸衍生物, 如前列腺素。

(6) 电解质和血液气体: 体液中存在多种电解质, 主要有钾、钠、氯、碳酸氢盐等; 血液酸碱度测定, 即测定血液的 pH 值; 血液中氧气、二氧化碳等气体含量测定也非常重要。

(7) 维生素和微量元素: 维生素主要反映机体的营养状况, 包括维生素 A、B 族维生素、维生素 C、维生素 D、维生素 E; 微量元素是机体内含量极微量的一类元素的总称, 如铁、铜、锰、锌、铬、钴、钼、镍、硒、碘、氟等。

(8) 临床毒物: 凡是引起机体损伤的外源性物质均可称为临床毒物。临床毒物非常复杂, 包括有毒金属、有机物、药物、兴奋剂、毒品等。

(9) 治疗性药物监测: 治疗安全范围窄、毒性强、药代动力学个体差异大的药物需要进行血液药物浓度测定。常测定的药物有强心苷类药(如地高辛)、抗心律失常药(如奎尼丁)、抗癫痫药(如苯妥英钠)、抗抑郁药(如丙咪嗪)、平喘药(氨茶碱)、免疫抑制药(环孢素)等。

(三) 按生物化学检验项目对器官系统疾病进行分类

临床生物化学检验的临床应用非常广泛, 几乎所有的疾病都有相关的生化检验项目。即使是感染性疾病, 其感染性炎症也可采用 C-反应蛋白、降钙素原等作为早期标志物。下面介绍的是临床生化检验主要的临床应用领域。

(1) 心脏疾病: 心肌损伤标志物, 如肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶及同工酶、乳酸脱氢酶及同工酶等; 心力衰竭标志物, 如利钠肽; 心脏疾病危险因子, 如超敏 C-反应蛋白、同型半胱氨酸等。

(2) 肾脏疾病: 有反映肾小球功能的, 如肌酐、尿素、胱抑素 C、肾清除试验; 反映肾小管功能的, 如 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白、酚红排泄试验等。

(3) 肝胆胰腺疾病: 肝胆疾病主要通过肝功能试验(liver function tests), 包括肝脏的蛋白质代谢功能、胆红素和胆汁酸代谢功能, 肝细胞损伤标志物(如 ALT、AST), 胆汁淤积标志物(如 ALP、 γ -GT), 肝纤



维化标志物(如胶原蛋白、单胺氧化酶、脯氨酰羟化酶)等;与胰腺功能有关的标志物如淀粉酶、脂肪酶等。

(4) 胃肠道疾病:相关标志物较少,有胃蛋白酶、原胃泌素等。另外,还有一些功能性试验。

(5) 骨代谢疾病:与骨代谢异常相关的生化检测指标包括钙、磷、镁、维生素 D、降钙素、甲状旁腺激素,以及骨形成标志物(如骨碱性磷酸酶、骨钙蛋白)和骨吸收标志物(如吡啶酚)。

(6) 糖尿病:与诊断相关的指标,如血糖、口服葡萄糖耐量试验(OGTT);与治疗监测相关的,如血糖、糖化血红蛋白;与糖尿病并发症相关的,如酮体、尿微量白蛋白。

(7) 内分泌疾病:有很多不同类型的激素可以测定,如脑垂体激素、肾上腺激素、甲状腺激素、性腺激素等。

(8) 妊娠异常:用于评价母体和胎儿健康状况的生化指标有人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、羊水胆红素、羊水乙酰胆碱酯酶等,卵磷脂与鞘磷脂的比值可用于评价胎儿肺成熟度。

(9) 肿瘤标志物:随着对肿瘤研究的不断深入,标志物越来越多,包括酶类(如神经元特异性烯醇化酶、前列腺特异性抗原)、激素(如人绒毛膜促性腺激素)、癌胚抗原(如甲胎蛋白)、糖类抗原(如 CA15-3)、蛋白质(如 S-100 蛋白、CYFRA21-1)、受体(表皮生长因子受体)、基因(如 Her-2/neu)等。

(10) 神经及精神疾病:相关检测指标有蛋白质(如 S100 蛋白、Tau 蛋白、髓鞘碱性蛋白)、神经递质(如 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸)等。

(11) 红细胞代谢异常:生化检测指标包括铁和铁结合力、血红蛋白、卟啉等。

(12) 遗传代谢性疾病:除了检测相关基因和染色体外,还可进行有机小分子(如氨基酸、有机酸、脂肪酸)、酶(如半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶)等的检测。

此外,还可以按照检测标本对临床生物化学检验项目进行分类,常用的标本有全血、血浆、血清、尿液、脑脊液、羊水等。如葡萄糖可以测定全血葡萄糖、血浆葡萄糖、血清葡萄糖、尿液葡萄糖、脑脊液葡萄糖等。

二、临床生物化学检验的临床意义

人体体液内的生物化学物质很多,能否成为检验项目至少需要同时满足以下两点:一是有可靠的检测方法;二是需要有明确的临床效用,即临床价值。检验项目的临床价值可能涉及疾病的预防、诊断、治疗监测、预后判断等多个方面。一个检验项目不可能在每一个方面都起作用,它只要在某一方面有作用,就认为它是有临床意义的。其作用也不是固定的,它会随着医学研究的不断深入而出现新的临床意义。当然,有些项目会被淘汰,而新的项目又不断增加。

(一) 在疾病预防中的作用

有些生化检验项目不能对某一特定疾病作出肯定性诊断,但是可以提示某种疾病可能已经发生,因此又将它们称为筛查试验(screening test),一般都是诊断灵敏度高的指标,如甲胎蛋白是原发性肝细胞癌的敏感指标、前列腺特异性抗原是前列腺癌的敏感指标;另一些生物化学检验项目能够提示某种疾病将会发生,即发生疾病的风险增高,因此可以用于疾病发生风险评估。如超敏 C-反应蛋白用于心血管疾病的风险评估,如果其血液浓度小于 1.0 mg/L 为低风险,1.0~3.0 mg/L 为中度风险,大于 3.0 mg/L 为高度风险。甘油三酯、胆固醇对于心血管疾病也有类似作用。

(二) 在疾病诊断中的作用

有些生物化学检验项目可以用于疾病的直接诊断,如某些内分泌试验可以直接诊断内分泌疾病,电解质和酸碱平衡指标可用于判断机体失衡状态,空腹血糖和口服葡萄糖耐量试验可用于糖尿病的诊断;有些可用于鉴别诊断,如血清碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶与胆红素的同时测定有利于黄疸的鉴别诊断;大部分生化检验项目用于疾病的辅助诊断,如肝功能试验、肾功能试验、肿瘤标志物等。

(三) 在疾病治疗中的作用

临床生物化学检验一般采用血液、尿液作为标本,取样简单,创伤小,是很好的治疗监测标志物。在治疗监测时,一般需要连续测定某一指标,如 CA15-3 对乳腺癌有很好的治疗监测(图 0-6)作用。

有些生化检验指标可用于治疗效果的判断。如凝血酶原时间(PT)的国际正常比值(INR)能够监测口服抗凝药(如华法林)的治疗效果,如 $INR < 1.5$ 则说明治疗无效;2.0~3.0 说明治疗有效;如果 $INR >$

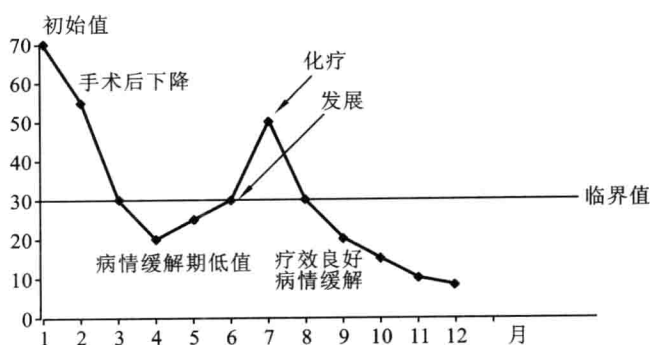


图 0-6 CA15-3 对乳腺癌的治疗监测

3.0 则说明用量过大。另外,临床生物化学检验对临床制定治疗方案也非常重要。由于每个人都存在个体差异,一种治疗方法可能对某些人群有效,而对另一些人可能完全没有作用,需要通过检验项目对不同个体制定不同的治疗方案,此即所谓的个体化医学(personalized medicine)。例如,对于乳腺癌患者,如果雌激素受体和孕激素受体均为阴性,那么内分泌治疗(如他莫昔芬)则是无效的。

(四) 用于疾病的预后判断

预后(prognosis)是对某种疾病发展过程和后果进行预测。它既包括判断疾病的特定后果,也包括提供时间线索。研究预后的目的是为了认识疾病发展过程的规律。一般来说,肿瘤标志物的基础水平越高,患者越可能处于癌症晚期,预后会比较差。例如 CA125 可用于卵巢癌患者的预后判断,手术及治疗前 CA125 的血清浓度越高,患者的预后就越不好。此外,雌激素受体和孕激素受体也能反映乳腺癌的预后,如果两者均为阴性,即使 CA15-3 不太高,预后也差,复发机会较高,治疗效果不好。

第三节 临床生物化学检验的研究内容和方法

一、疾病的生物化学机制研究

疾病种类很多,按世界卫生组织 2007 年颁布的《国际疾病分类(第 10 版)》(《ICD-10》)记载的疾病名称就有 12420 个,新的疾病还在发现中。疾病不同,其发生机制各异。生命的存在依赖于生物化学反应,而临床生物化学就是从生物化学的角度认识疾病,疾病被视为生物化学机制改变引发的细胞、组织、器官、系统结构和功能的异常。

通过疾病的生物化学机制的研究,不仅可以从分子水平上认识疾病,还可以发现健康和疾病时生物化学物质的变化规律,为疾病的诊断和治疗提供生物化学标志物(表 0-4)。

表 0-4 人体疾病与生物化学标志物

疾 病	主要病因	病理生化过程	相关的生物化学标志物
脂肪肝	各种化学物质	退化	酒精
缺铁性贫血	维生素、无机盐缺乏	贫血	铁
心肌梗死	供血不良	细胞死亡	心肌蛋白
肺炎	细菌、病毒感染	炎症	前列腺素

二、临床生物化学检测技术和方法研究

人体内的生物化学物质很多,非常复杂。直接测定人体内物质目前还有困难,主要通过从人体获取的标本(如血液、尿液、脑脊液等)进行离体检测(in vitro testing),因此,临床生物化学检验也属于体外诊断(in vitro diagnostics, IVD)。体外诊断服务于临床实验室,是一个飞速发展的产业,主要包括仪器和试剂