

7年制规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIAN SHEYANJIUHUIGUIHUAJIAOCAI

全国高等医药院校教材·供七年制临床医学等专业用

实验诊断学

主 编 王鸿利



 人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供七年制临床医学等专业用

实验诊断学

主编 王鸿利

编者 (以姓氏笔画为序)

王鸿利 (上海第二医科大学)

仲人前 (第二军医大学)

陈丽梅 (西安交通大学医学院)

李 萍 (四川大学华西医学中心)

吴健民 (华中科技大学同济医学院)

张桂英 (中南大学湘雅医学院)

张丽霞 (中国医科大学)

罗丽春 (重庆医科大学)

洪秀华 (上海第二医科大学) (兼秘书)

涂植光 (重庆医科大学)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

实验诊断学/王鸿利主编 - 北京:人民卫生出版社,2001

ISBN 7-117-04078-5

I. 实... II. 王... III. 实验室诊断 - 医学院校 - 教材
IV. R446

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 044861 号

实验诊断学

主 编: 王鸿利

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph@ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市博雅印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 24.75

字 数: 530 千字

版 次: 2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—10 050

标准书号: ISBN 7-117-04078-5/R·4079

定 价: 29.50 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校七年制临床医学专业教材

出版说明

为了培养我国社会主义现代化建设需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育部、卫生部经过调查研究和反复论证，决定从1988年起在全国部分高等医药院校试办七年制临床医学专业（以下简称七年制）。经过十几年的探索与实践，通过毕业生质量的评估检查，广大用人单位和专家对这一学制教育作出了充分的肯定。根据教育部的有关精神，为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求，七年制教育的办学规模将进一步扩大，招生人数将逐步增多。

在教学实践中广大师生感到编写一套较规范的七年制教材时机已经成熟，迫切需要组织编写一套能反映我国七年制教育特色的教材。为此，在教育部高教司和卫生部科教司的具体参与和指导下，全国高等医药教材建设研究会决定组织全国办七年制教育学校的有关专家教授共同进行编写，这套教材编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，适应21世纪教学内容改革的要求，能满足大部分七年制院校的实际需要。教材编写仍然要体现三基（基础理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）；要在五年制教材的基础上突出“新”、“深”、“精”；要有助于培养学生的临床实践和创新思维；教材编写注重启发式，并注意全套教材的整体优化。

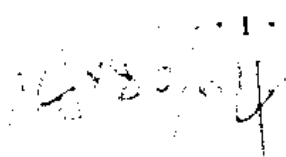
本套教材共有47种，新编29种，全套教材中有26种为五、七年制共用教材。

七年制教材目录

必修课教材

- | | |
|-----------------|----------------|
| △1. 《医用高等数学》第三版 | 主编 张选群 |
| △2. 《医学物理学》第五版 | 主编 胡新珉 |
| △3. 《基础化学》第五版 | 主编 魏祖期 副主编 祁嘉义 |
| △4. 《有机化学》第五版 | 主编 吕以仙 副主编 陆阳 |
| △5. 《医学生物学》第五版 | 主编 左伋 |
| △6. 《系统解剖学》 | 主编 柏树令 副主编 应大君 |

1988.11



- | | |
|-------------------|--------------------|
| 7. 《局部解剖学》 | 主编 王怀经 |
| 8. 《组织学与胚胎学》 | 主编 高英茂 副主编 徐昌芬 |
| △9. 《生物化学》第五版 | 主编 周爱儒 副主编 查锡良 |
| 10. 《生理学》 | 主编 姚泰 |
| 11. 《医学微生物学》 | 主编 贾文祥 |
| △12. 《人体寄生虫学》 | 主编 詹希美 |
| △13. 《医学免疫学》第三版 | 主编 陈慰峰 |
| 14. 《病理学》 | 主编 李甘地 副主编 来茂德 |
| 15. 《病理生理学》 | 主编 陈主初 副主编 王树人 |
| 16. 《药理学》 | 主编 杨世杰 副主编 王怀良 |
| △17. 《医学心理学》 | 主编 姜乾金 |
| △18. 《法医学》第三版 | 主编 王保捷 |
| 19. 《临床诊断学》 | 主编 欧阳钦 副主编 吕卓人 |
| 20. 《实验诊断学》 | 主编 王鸿利 |
| 21. 《医学影像学》 | 主编 张雪林 副主编 郭启勇 |
| 22. 《内科学》 | 主编 王吉耀 副主编 胡品津 廖二元 |
| 23. 《外科学》 | 主编 陈孝平 副主编 石应康 段德生 |
| 24. 《妇产科学》 | 主编 丰有吉 副主编 李荷莲 |
| 25. 《儿科学》 | 主编 薛辛东 副主编 李永柏 |
| 26. 《神经病学》 | 主编 杨期东 |
| 27. 《精神病学》 | 主编 王祖承 |
| 28. 《传染病学》 | 主编 杨绍基 |
| 29. 《眼科学》 | 主编 葛坚 副主编 崔浩 |
| 30. 《耳鼻咽喉科学》 | 主编 孔维佳 副主编 王斌全 |
| △31. 《口腔科学》第五版 | 主编 张志愿 |
| △32. 《皮肤性病学》第五版 | 主编 张学军 |
| △33. 《核医学》 | 主编 李少林 副主编 张永学 |
| 34. 《预防医学》 | 主编 孙贵范 |
| △35. 《中医学》第五版 | 主编 郑守曾 |
| △36. 《计算机应用基础》第二版 | 主编 邹赛德 副主编 杨长兴 |
| △37. 《体育》第二版 | 主编 裴海泓 |

选修课教材

- | | |
|----------------|--------|
| △38. 《细胞生物学》 | 主编 凌诒萍 |
| △39. 《医学分子生物学》 | 主编 冯作化 |
| △40. 《医学遗传学》 | 主编 陈竺 |

- △41. 《医学伦理学》
- △42. 《康复医学》第二版
- △43. 《医学文献检索》
- △44. 《卫生法》
- △45. 《医学导论》
- △46. 《全科医学概论》
- 47. 《医学统计学》

主编 丘祥兴
主编 南登崑
主编 方 平
主编 赵同刚
主编 文历阳
主编 杨秉辉
主编 余松林

注：画△者为与五、七年制共用教材

前 言

实验诊断学 (laboratory diagnosis) 是诊断学的一部分, 它是基础医学向临床医学过渡的桥梁课程之一。实验诊断学是将临床检验所提供的检验结果, 科学地应用于临床诊断、鉴别诊断、观察病情、判断疗效和估计预后的一门学科。因此, 实验诊断学是医学生的必修课, 应予以重视。

为了适应我国高等医药教育的改革和发展, 培养更多的面向 21 世纪的高级临床医学人才, 全国高等医药教材建设研究会决定将实验诊断学从《诊断学》中分离出来, 列为独立教材。本版《实验诊断学》是以培养学生的创新思维和实践能力为中心, 以七年制培养目标为依据, 在五年制《诊断学》的基础上, 作了较大的充实和提高, 既体现“三基”、“五性”, 又突出“新”、“深”、“精”。在编写内容上, 不仅有临床常用的继承性内容, 而且有现代先进性内容, 以引导学生掌握最新的和最先进的知识。

在编写过程中, 我们也注意到给学生留有独立思考空间, 列出英语专有名词, 推荐参考文献, 以培养学生的思维能力和自学能力; 在与临床联系上, 本书强调理论与实践、实验与临床的联系, 使实验为临床服务, 临床指导实验的发展, 以培养学生的实践能力。

限于我们的水平和编写时间仓促, 书中难免存在不足之处, 敬请读者和专家批评指正, 以便再版时更正。

编 者

2001 年 3 月

目 录

绪论	1
一、实验诊断学的发展史	1
(一) 临床血液学实验诊断的发展史	1
(二) 临床化学实验诊断的发展史	1
(三) 临床微生物学实验诊断的发展史	2
(四) 临床免疫学实验诊断的发展史	2
二、实验诊断学的现状与展望	3
(一) 仪器的自动化	3
(二) 试剂的多样化	3
(三) 方法学的标准化	3
(四) 床边检验	4
(五) 影响检测的因素和完善质量保证体系	4
(六) 分子生物学技术的应用	4
(七) 循证检验医学的崛起	4
三、实验诊断学的应用	5
(一) 为疾病的诊断和鉴别诊断提供依据	5
(二) 为疗效观察和预后判断提供依据	5
(三) 为预防疾病提供资料	5
(四) 为科学研究提供数据	5
第一章 血液检查	6
第一节 血液一般检查	6
一、红细胞检测	6
(一) 红细胞计数和血红蛋白测定	6
(二) 红细胞比容测定	9
(三) 红细胞平均值参数	10
(四) 红细胞容积分布宽度测定	11
(五) 网织红细胞测定	11
二、白细胞检测	12
(一) 白细胞计数	12
(二) 白细胞分类计数	12
(三) 外周血白细胞形态	17
三、血小板检测	19
(一) 血小板计数	19

(二) 血小板平均容积	19
(三) 外周血血小板形态	20
四、红细胞沉降率检测	20
第二节 血细胞分析仪及其临床应用	21
一、血细胞计数仪的工作原理	21
(一) 电阻式原理	21
(二) 白细胞自动化分类原理	22
二、血液分析各项参数及临床意义	23
(一) 白细胞参数	23
(二) 红细胞参数	23
(三) 血小板参数	23
(四) 血细胞体积分布直方图的应用	24
第三节 贫血的实验检查	26
一、缺铁性贫血	26
(一) 骨髓象检查	26
(二) 铁染色	26
(三) 血清铁测定	27
(四) 血清总铁结合力测定	27
(五) 血清转铁蛋白测定	28
(六) 血清铁蛋白测定	28
(七) 红细胞原卟啉 (FEP) 和锌卟啉 (ZPP) 测定	28
(八) 缺铁性贫血检查项目的选择和应用	29
二、巨幼细胞贫血	29
(一) 骨髓象检查	29
(二) 血清叶酸与维生素 B ₁₂ 测定	29
(三) 巨幼细胞贫血检查项目的选择和应用	30
三、溶血性贫血的一般检测	30
(一) 尿含铁血黄素试验	30
(二) 尿血红蛋白测定	30
(三) 血浆游离血红蛋白测定	31
(四) 血清结合珠蛋白测定	31
(五) 血浆高铁血红素白蛋白试验	31
(六) ⁵¹ Cr 标记红细胞寿命测定	31
四、红细胞膜缺陷所致溶血性贫血检测	31
(一) 红细胞渗透脆性试验	32
(二) 红细胞孵育渗透脆性试验	32
(三) 自身溶血试验及其纠正试验	32
(四) 酸化甘油溶血试验	33
五、红细胞酶缺陷所致溶血性贫血检测	33
(一) 高铁血红蛋白还原试验	33
(二) 氰化物-抗坏血酸试验	33

(三) 变性珠蛋白小体生成试验	34
(四) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶荧光斑点试验和活性测定	34
(五) 丙酮酸激酶荧光筛选试验和活性测定	34
六、血红蛋白分子检测	34
(一) 血红蛋白电泳	34
(二) 胎儿血红蛋白酸洗脱试验	34
(三) 胎儿血红蛋白测定或 HbF 碱变性试验	35
(四) HbA ₂ 定量测定	35
(五) 血红蛋白 H 包涵体试验	35
(六) HbS 胶溶试验	35
(七) 红细胞镰变试验	35
(八) HbC 试验	35
(九) 异丙醇试验	35
(十) 热不稳定试验	36
(十一) 限制性内切酶谱分析	36
七、自身免疫性溶血性贫血检测	36
(一) 抗人球蛋白试验	36
(二) 冷凝集素试验	36
(三) 冷热双相溶血试验	37
八、阵发性睡眠性血红蛋白尿症检测	37
(一) 酸化溶血试验	37
(二) 蔗糖溶血试验	37
(三) 蛇毒因子溶血试验	37
九、溶血性贫血检查项目的选择和应用	37
(一) 确定溶血的证据	37
(二) 确定溶血的类型	38
第四节 血型检查	38
一、ABO 血型系统检测	38
(一) ABO 系统抗原	38
(二) ABO 系统抗体	39
(三) ABO 系统亚型	39
(四) ABO 血型鉴定和交叉配血试验	39
(五) ABO 血型检测的临床意义	40
二、Rh 血型系统检测	40
(一) Rh 系统的抗原和抗体	41
(二) Rh 系统检测的临床意义	41
三、其他血型系统检测	42
(一) 白细胞抗原系统	42
(二) 血小板抗原及抗体	42
(三) 血清蛋白抗原	42

第二章 骨髓细胞学检查	43
第一节 血细胞的生成与发育	43
一、血细胞的生成	43
二、血细胞发育规律	44
第二节 正常血细胞形态检查	45
一、红细胞系统	45
二、粒细胞系统	45
三、单核细胞系统	46
四、巨核细胞系统	46
五、淋巴细胞系统	47
六、浆细胞系统	47
七、其他细胞	48
第三节 常用血细胞化学染色检查	48
一、过氧化物酶染色	49
二、非特异性酯酶染色	49
(一) 中性非特异性酯酶染色	49
(二) 酸性非特异性酯酶染色	49
(三) 碱性非特异性酯酶染色	50
三、特异性酯酶染色	50
四、中性粒细胞碱性磷酸酶染色	50
五、酸性磷酸酶染色	51
六、糖原染色	52
七、细胞化学染色反应	53
第四节 骨髓细胞检查的临床意义	53
一、适应证和禁忌证	53
二、结果分析	54
三、骨髓象检查的临床意义	55
(一) 骨髓增生程度的意义	55
(二) 各系细胞比例改变的意义	55
第五节 常见血液病血细胞特征	58
一、再生障碍性贫血	58
(一) 急性型	58
(二) 慢性型	58
二、骨髓增生异常综合征	58
三、急性白血病	59
(一) 急性淋巴细胞白血病	59
(二) 急性粒细胞白血病未分化型 (M ₁)	60
(三) 急性粒细胞白血病部分分化型 (M ₂)	60

(四) 急性早幼粒细胞白血病 (M ₃)	60
(五) 急性粒-单核细胞白血病 (M ₄)	60
(六) 急性单核细胞白血病 (M ₅)	61
(七) 急性红白血病 (M ₆)	61
(八) 巨核细胞白血病 (M ₇)	61
(九) 特殊类型白血病	61
四、慢性白血病	62
(一) 慢性粒细胞白血病	62
(二) 慢性淋巴细胞白血病	62
五、恶性组织细胞病	63
六、多发性骨髓瘤	63
七、恶性淋巴瘤	63
(一) 霍奇金病	63
(二) 非霍奇金病	64
八、原发性血小板减少性紫癜	64
(一) 急性型	64
(二) 慢性型	64
第六节 急性白血病的 MICM 分型	64
一、细胞形态学分型 (FAB 分型)	64
(一) 急性淋巴细胞白血病形态学分型	64
(二) 急性髓细胞白血病形态学分型	65
二、免疫学分型	66
(一) ALL 的免疫学分型	66
(二) AML 的免疫学分型	67
三、细胞遗传学和分子生物学分型	67
(一) ALL 细胞遗传学和分子生物学分型	67
(二) AML 细胞遗传学和分子生物学分型	68
第七节 干/祖细胞培养和化疗药物敏感试验	69
一、干/祖细胞培养	69
(一) 造血祖细胞的培养步骤	69
(二) 造血祖细胞培养的应用	70
(三) 造血祖细胞培养的临床意义	70
二、化疗药物敏感试验	70
第三章 血栓与止血检查	71
第一节 基础理论	71
一、血管壁的止血机制	71
(一) 血管壁的结构	71
(二) 血管壁的止血作用	71
二、血小板的止血机制	71

(一) 血小板的结构	71
(二) 血小板的止血作用	72
三、凝血机制	73
(一) 凝血因子	73
(二) 凝血因子的止血作用	73
四、抗凝血机制	74
(一) 细胞抗凝作用	74
(二) 体液抗凝作用	74
五、纤维蛋白溶解机制	75
(一) 纤溶作用	75
(二) 纤溶降解产物	76
第二节 血栓与止血的筛选试验	76
一、血管壁和血小板检查的筛选试验	76
(一) 毛细血管抵抗力试验	76
(二) 出血时间	76
(三) 血小板计数	76
(四) 血块收缩试验	77
二、凝血和抗凝血检查的筛选试验	77
(一) 活化的部分凝血活酶时间	77
(二) 血浆凝血酶原时间	77
(三) 血浆纤维蛋白原测定	78
(四) 复钙交叉试验	78
三、纤溶活性检查的筛选试验	78
(一) 优球蛋白溶解时间	78
(二) 血浆凝血酶时间	79
(三) 血浆硫酸鱼精蛋白副凝固试验	79
(四) 血浆纤维蛋白(原)降解产物测定	79
四、血液流变学检测	79
(一) 全血粘度测定	79
(二) 血浆粘度测定	80
(三) 红细胞变形性测定	80
(四) 红细胞电泳时间测定	81
第三节 血管壁和血小板检查的诊断试验	81
一、血管壁检测	81
(一) 血管性血友病因子抗原测定	81
(二) 血浆 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 测定	81
(三) 血浆血栓调节蛋白抗原 (TM: Ag) 测定	81
(四) 血浆内皮素-1 (ET-1) 测定	82
二、血小板检测	82
(一) 血小板相关免疫球蛋白 (PAIg) 测定	82
(二) 血小板粘附试验	82

(三) 血小板聚集试验	83
(四) 血浆 β -血小板球蛋白和血小板第4因子测定	84
(五) 血小板P-选择素测定	84
(六) 血小板第3因子有效性测定	84
(七) 血浆血栓烷 B_2 测定	84
第四节 凝血和抗凝血检查的诊断试验	85
一、凝血因子检测	85
(一) 凝血时间	85
(二) 简易凝血活酶生成试验及纠正试验	85
(三) 血浆因子Ⅲ、Ⅳ、Ⅺ和Ⅻ促凝活性测定	85
(四) 血浆因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ和Ⅹ促凝活性测定	86
(五) 血浆因子Ⅻ定性试验	86
(六) 血浆因子Ⅻ亚基抗原测定	86
(七) 血浆凝血酶原片段1+2测定	87
(八) 血浆纤维蛋白肽A测定	87
二、生理性抗凝因子和病理性抗凝物质检测	87
(一) 血浆抗凝血酶活性测定	87
(二) 血浆抗凝血酶抗原测定	88
(三) 血浆蛋白C抗原测定	88
(四) 血浆游离蛋白S测定	88
(五) 血浆凝血酶-抗凝血酶复合物测定	88
(六) 血浆游离肝素时间或甲苯胺蓝纠正试验	88
(七) 血浆肝素定量测定	89
(八) 狼疮抗凝物质测定	89
第五节 纤溶活性检查的诊断试验	89
一、纤溶活性检测	89
(一) 血浆组织型纤溶酶原活化剂活性测定	89
(二) 血浆纤溶酶原活性测定	89
(三) 血浆纤溶酶原活化抑制剂-1活性测定	90
(四) 血浆 α_2 -纤溶酶抑制物活性测定	90
二、降解产物检测	90
(一) 血浆纤溶酶-抗纤溶酶复合物测定	90
(二) 血浆D-二聚体测定	90
(三) 血浆纤维蛋白肽 $B\beta_{1-42}$ 和 $B\beta_{15-42}$ 测定	91
第六节 血栓与止血检查项目的选择和应用	91
一、筛选试验的选择和应用	91
(一) 一期止血缺陷	91
(二) 二期止血缺陷	91
(三) 纤溶活性亢进性出血	92
二、出血性疾病诊断试验的选择和应用	92
(一) 血小板功能异常性疾病	92

(二) 血友病类出血性疾病	92
(三) 肝病出血	95
(四) 原发性纤溶症	96
三、血栓性疾病诊断试验的选择和应用	96
(一) 血栓前状态	96
(二) 易栓症	97
四、弥散性血管内凝血诊断试验的选择和应用	97
(一) 临床诊断	97
(二) 一般诊断试验	97
(三) 疑难或特殊病例诊断试验	98
(四) DIC 前期诊断试验	98
五、抗凝和溶栓治疗实验室监测试验的选择和应用	98
(一) 普通肝素和低分子量肝素的监测	98
(二) 口服抗凝剂的监测	99
(三) 溶栓治疗的监测	99
(四) 抗血小板治疗的监测	99
(五) 降纤药的监测	99
第四章 尿液和肾功能检查	100
第一节 尿液性状检查	100
一、24 小时尿量	100
二、尿液外观	100
(一) 血尿	100
(二) 血红蛋白尿及肌红蛋白尿	101
(三) 胆红素尿	101
(四) 尿胆原尿	101
(五) 脓尿和菌尿	102
(六) 乳糜尿和脂肪尿	102
三、尿液气味	102
四、尿液酸碱度	103
五、尿液比重	103
第二节 尿液化学检查	103
一、尿蛋白检测	104
(一) 尿蛋白的一般检测	104
(二) 尿蛋白的特殊检测	105
二、尿糖检测	106
三、尿酮体检测	107
第三节 尿沉渣检查	108
一、细胞	108
二、尿管型	109

三、尿结晶体	112
四、尿沉渣定量检测	113
第四节 尿液自动化仪器检查	113
一、干化学尿分析仪	113
(一) 仪器的基本组成和工作原理	113
(二) 检测项目、原理及应用	114
二、尿沉渣自动分析仪	115
(一) 检测原理	115
(二) 主要检测项目	115
第五节 肾小球功能检查	117
一、血肌酐与内生肌酐清除率测定	118
二、血尿素测定	119
三、血氨甲酰血红蛋白测定	120
四、血半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C 测定	121
五、菊粉等外源性物质清除率测定	121
(一) 菊粉清除率测定	121
(二) 其他外源性物质清除率测定	122
六、血尿酸测定	122
七、尿蛋白选择性指数检测	123
第六节 肾小管功能检查	124
一、近端肾小管功能检测	124
(一) β_2 -微球蛋白测定	124
(二) α_1 -微球蛋白测定	124
(三) 其他小分子蛋白测定	125
二、远端肾小管功能检测	125
(一) 3 小时尿比重试验	125
(二) 昼夜尿比重试验	126
(三) 尿渗量测定	126
第七节 其他肾功能检查	127
一、肾小管性酸中毒的检测	127
(一) 氯化铵负荷试验 (酸负荷试验)	128
(二) 碳酸氢根部分排泄率测定 (碱负荷试验)	129
(三) 呋塞米试验	129
二、尿酶及其他肾小管定位性标志物检测	130
(一) 尿 T-H 糖蛋白测定	130
(二) 肾小管定位性尿酶测定	130
三、肾内分泌功能检测	131
(一) 血清促红细胞生成素测定	131
(二) 血浆肾素测定	132
第八节 尿和肾功能检查项目的选择和应用	132

第五章 临床化学检查	134
第一节 蛋白质代谢检查	134
一、血清蛋白检测	134
二、血清蛋白电泳	135
三、血清前白蛋白检测	137
四、心肌蛋白检测	137
(一) 肌钙蛋白测定	137
(二) 肌红蛋白测定	138
(三) 脂肪酸结合蛋白测定	138
五、特殊蛋白检测	138
(一) 血清结合珠蛋白测定	138
(二) 高铁血红蛋白测定	139
(三) 高铁血红素白蛋白测定	139
(四) 血清 α_1 -酸性糖蛋白测定	139
(五) 血清 α_1 -抗胰蛋白酶测定	139
(六) 血清 α_2 -巨球蛋白测定	139
(七) 血清铜蓝蛋白测定	140
(八) 血清纤维结合蛋白测定	140
六、氨基酸检测	140
(一) 氨基酸总量测定	140
(二) 血清苯丙氨酸测定	141
(三) 尿液胱氨酸测定	141
(四) 酪氨酸测定	141
七、血氨检测	141
第二节 胆红素检查	142
一、血清胆红素检测	142
二、血清总胆汁酸检测	144
三、胆红素检查项目的选择和应用	145
第三节 糖类检查	145
一、葡萄糖测定	145
二、葡萄糖耐量试验	146
三、血清胰岛素测定和胰岛素释放试验	148
四、血清 C-肽测定	148
五、血清糖化血红蛋白测定	149
六、血清糖化血清蛋白测定	149
七、血果糖胺测定	149
八、血乳酸测定	150
九、血清丙酮酸测定	150

十、血酮体测定	150
十一、血清 1, 5-脱水山梨醇测定	151
十二、糖类检查项目的选择和应用	151
第四节 脂质及其代谢物检查	152
一、脂质及脂蛋白概述	152
(一) 脂质组成及生理功能	152
(二) 血浆脂蛋白分类及其特点	153
(三) 载脂蛋白及其功能	154
(四) 脂质代谢相关酶及蛋白	154
(五) 脂蛋白受体	156
二、脂质和脂蛋白的检测	158
(一) 血清总胆固醇测定	158
(二) 甘油三酯测定	160
(三) 高密度脂蛋白胆固醇测定	160
(四) 低密度脂蛋白胆固醇测定	163
(五) 脂蛋白 (a) 测定	164
(六) 脂蛋白-X 测定	165
(七) 载脂蛋白测定	165
(八) 磷脂测定	166
(九) 游离脂肪酸测定	167
(十) 过氧化脂质测定	167
三、血清脂质检测的分析程序及项目选择	168
四、脂质代谢异常与疾病	169
(一) 脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化	169
(二) 脂质代谢异常与糖尿病	171
第五节 临床酶学检查	171
一、肝脏疾病常用血清酶检测	171
(一) 转氨酶测定	171
(二) 谷氨酸脱氢酶测定	173
(三) α -L-岩藻糖苷酶测定	173
(四) 碱性磷酸酶测定	173
(五) γ -谷氨酰基转移酶测定	174
(六) 单胺氧化酶测定	175
(七) 脯氨酰羟化酶测定	175
(八) 胆碱酯酶测定	175
二、心肌损伤相关酶检测	176
(一) 血清肌酸激酶及其同工酶测定	176
(二) 门冬氨酸氨基转移酶测定	177
(三) 乳酸脱氢酶及其同工酶测定	177
三、胰腺疾病常用酶检测	179

(一) 淀粉酶测定	179
(二) 脂肪酶测定	179
(三) 亮氨酸氨基肽酶测定	180
四、其它酶检测	180
(一) 酸性磷酸酶测定	180
(二) 超氧化物歧化酶测定	180
五、酶学检查项目的选择和应用	181
第六节 无机离子检查	182
一、钾测定	182
二、钠测定	184
三、氯测定	185
四、钙测定	186
五、磷(无机磷)测定	187
六、镁测定	188
七、微量元素测定	189
第七节 酸碱平衡检查	190
一、基础理论	190
(一) 血液气体运输	190
(二) 血液 pH 与酸碱平衡	190
(三) 酸碱平衡紊乱的类型	191
二、血气分析和酸碱平衡检测	192
(一) 酸碱度测定	192
(二) 无呼吸影响的酸碱度测定	192
(三) 氧分压测定	192
(四) 氧饱和度及血氧含量测定	193
(五) 血氧饱和度为 50% 时氧分压测定	193
(六) 二氧化碳分压测定	193
(七) 二氧化碳总量测定	193
(八) 二氧化碳结合力测定	194
(九) 实际碳酸氢盐和标准碳酸氢盐测定	194
(十) 缓冲碱测定	194
(十一) 碱剩余测定	194
(十二) 阴离子间隙测定	195
三、酸碱平衡检查项目的选择和应用	195
(一) 样品采集与保存	195
(二) 酸碱平衡紊乱综合分析和应用	195
第八节 内分泌激素检查	196
一、甲状腺激素检测	196
(一) 甲状腺素、游离甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸测定	196
(二) 反三碘甲状腺原氨酸测定	197

(三) 甲状腺球蛋白测定	197
二、甲状旁腺激素检测	198
(一) 甲状旁腺素测定	198
(二) 降钙素测定	198
三、肾上腺激素检测	198
(一) 尿 17-羟类固醇测定	198
(二) 尿 17-酮类固醇测定	199
(三) 血清皮质醇及尿液游离皮质醇测定	199
(四) 醛固酮测定	200
(五) 尿儿茶酚胺测定	200
(六) 尿 3-甲基-4-羟苦杏仁酸测定	200
四、性激素的检测	201
(一) 睾酮测定	201
(二) 雌二醇测定	201
(三) 孕酮测定	201
五、垂体激素检测	202
(一) 促甲状腺激素测定	202
(二) 促肾上腺皮质激素测定	202
(三) 生长激素测定	203
(四) 抗利尿激素的测定	203
第九节 内分泌动态功能试验	204
一、促甲状腺激素释放激素兴奋试验	204
二、促肾上腺皮质激素兴奋试验	205
三、地塞米松抑制试验	206
四、促性腺激素释放激素兴奋试验	206
五、氯米芬兴奋试验	207
六、绒毛膜促性腺激素兴奋试验	207
七、生长激素运动刺激试验	207
八、胰岛素低血糖兴奋试验	208
九、生长调节素检测	208
第十节 维生素检查	209
一、维生素 A 测定	209
二、维生素 B ₆ 测定	209
三、维生素 C 测定	210
四、维生素 D 测定	210
第十一节 治疗药物监测	210
一、TDM 基本知识	211
(一) 监测效益	211
(二) TDM 影响因素	211
(三) TDM 的几个有关问题	212

二、TDM 临床应用	213
(一) 应用指征	213
(二) 结果分析	214
(三) 常用参数及参考数据	214
(四) 临床监测的药物	215
第六章 临床免疫学检查	217
第一节 体液免疫检查	217
一、免疫球蛋白检测	217
(一) IgG、IgA、IgM 测定	217
(二) IgG 亚类测定	218
(三) IgE 测定	219
二、血清 M 蛋白检测	219
三、血清补体检测	220
(一) 总补体溶血活性 (CH50) 测定	220
(二) 血清补体 C3 测定	220
(三) 血清补体 C4 测定	221
(四) 血清补体 C1q 测定	221
(五) B 因子测定	221
第二节 细胞免疫检查	221
一、淋巴细胞表面标志物检测	221
(一) T 淋巴细胞表面标志物测定	221
(二) B 淋巴细胞表面标志物测定	222
二、淋巴细胞功能检测	223
(一) 淋巴细胞转化试验	223
(二) 混合淋巴细胞反应	224
(三) NK 细胞活性测定	225
三、中性粒细胞吞噬、杀菌功能检测	225
第三节 病毒性肝炎血清标志物检查	226
一、甲型肝炎病毒抗体检测	226
二、乙型肝炎病毒血清标志物检测	227
(一) 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 测定	227
(二) 乙型肝炎病毒表面抗体 (抗-HBs) 测定	228
(三) 乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 测定	228
(四) 乙型肝炎病毒 e 抗体 (抗-HBe) 测定	228
(五) 乙型肝炎病毒核心抗体 (抗-HBc) 测定	228
(六) 乙型肝炎病毒前 S1 (Pre S1) 蛋白与抗-前 S1 抗体测定	228
(七) 乙型肝炎病毒前 S2 (Pre S2) 蛋白与抗-前 S2 抗体测定	229
(八) 乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA) 定性和定量测定	229
(九) 乙型肝炎五项血清标志物的变化和联合检测的临床意义	230

三、丙型肝炎病毒标志物检测	230
(一) 丙型肝炎病毒 (HCV) 抗体测定	231
(二) 丙型肝炎病毒 RNA (HCV-RNA) 定性和定量测定	231
四、丁型肝炎病毒标志物检测	231
(一) 丁型肝炎病毒抗原 (HDAg) 测定	231
(二) 丁型肝炎病毒 (HDV) 抗体测定	232
五、戊型肝炎病毒抗体检测	232
六、病毒性肝炎血清标志物检查项目的选择和应用	232
第四节 感染免疫检查	233
一、细菌感染免疫检测	234
(一) 抗链球菌溶血素“O”测定	234
(二) 肥达 (Widal) 反应	234
(三) 结核分枝杆菌抗体和 DNA 测定	235
(四) C 反应蛋白测定	235
二、病毒感染免疫检测	235
(一) 肾综合征出血热病毒抗体测定	235
(二) 流行性乙型脑炎病毒抗体测定	236
(三) 人类轮状病毒抗体测定	236
(四) 麻疹病毒抗体测定	236
(五) 脊髓灰质炎病毒抗体测定	236
(六) 柯萨奇病毒抗体测定	237
(七) EB 病毒壳抗原、抗体测定	237
三、TORCH 感染免疫检测	238
(一) 弓形虫抗体测定	238
(二) 风疹病毒抗体测定	238
(三) 巨细胞病毒抗体测定	238
(四) 单纯疱疹病毒抗体测定	239
四、寄生虫感染免疫检测	239
(一) 日本血吸虫抗体测定	239
(二) 囊虫抗体测定	240
第五节 肿瘤标志物检查	240
一、甲胎蛋白测定	240
二、癌胚抗原测定	241
三、癌抗原 15-3 测定	241
四、癌抗原 125 测定	242
五、糖链抗原 19-9 测定	242
六、糖链抗原 72-4 测定	243
七、鳞状细胞癌抗原测定	243
八、组织多肽抗原测定	243
九、前列腺特异性抗原测定	244

十、前列腺酸性磷酸酶测定	244
十一、神经元特异性烯醇化酶测定	245
十二、肿瘤标志物检查项目的选择和应用	245
第六节 自身抗体检查	246
一、抗核抗体检测	247
(一) 抗双链 DNA 抗体测定	247
(二) 抗 Sm 抗体测定	247
(三) 抗组蛋白抗体测定	248
(四) 抗核糖核蛋白抗体测定	248
(五) 抗 SSA/Ro 抗体测定	248
(六) 抗 SSB 抗体测定	249
(七) 抗核点抗体测定	249
(八) 抗核膜抗体测定	249
(九) 抗 Scl-70 抗体测定	249
(十) 抗原纤维蛋白抗体测定	250
(十一) 抗 PM-Scl 抗体测定	250
(十二) 抗增殖细胞核抗原抗体测定	250
(十三) 抗着丝点抗体测定	250
二、抗胞浆抗体检测	251
(一) 抗线粒体抗体测定	251
(二) 抗肌动蛋白抗体测定	251
(三) 抗 Jo-1 抗体测定	251
三、抗组织细胞抗体检测	252
(一) 抗肾小球基底膜抗体测定	252
(二) 抗胃壁细胞抗体测定	252
(三) 抗甲状腺抗体测定	252
(四) 抗平滑肌抗体测定	253
(五) 抗胰岛细胞抗体测定	253
(六) 肝相关自身抗体测定	253
(七) 抗精子抗体测定	254
(八) 抗心肌抗体测定	254
四、其他自身抗体检测	254
(一) 类风湿因子测定	254
(二) 抗心磷脂抗体测定	255
(三) 抗中性粒细胞胞浆抗体测定	255
(四) 抗乙酰胆碱受体抗体测定	256
(五) 狼疮细胞试验测定	256
五、自身抗体检查项目的选择和应用	256
第七节 移植免疫检查	256
一、HLA DNA 分型	257
二、HLA 细胞学分型检测	257

(一) HLA-D 抗原的测定	257
(二) HLA-DP 抗原的测定	258
三、血清学分型技术检测	258
(一) 微量细胞毒试验	258
(二) 特定细胞群反应抗体测定	258
(三) 淋巴细胞毒交叉配型试验	259
四、移植免疫检查项目的选择和应用	259
第八节 细胞因子检查	259
(一) IL-2 测定	259
(二) IL-6 测定	260
(三) IL-8 测定	260
(四) IL-10 测定	260
(五) 肿瘤坏死因子测定	260
(六) 干扰素测定	260
第七章 临床病原学检查	262
第一节 概述	262
一、标本采集和运送	262
(一) 血液标本	262
(二) 脑脊液与其他无菌体液标本	262
(三) 尿液标本	262
(四) 呼吸道标本	262
(五) 粪便标本	263
(六) 泌尿生殖道标本	263
(七) 创伤、组织和脓肿标本	263
(八) 血清标本	263
二、检测方法	263
(一) 直接显微镜检查	263
(二) 病原体分离、培养和鉴定	264
(三) 病原体抗原检测	264
(四) 病原体核酸检测	264
(五) 病原体抗体检测	265
第二节 细菌感染检查	265
一、检验特点	265
二、检测程序	266
三、检测项目	266
(一) 染色标本显微镜检测	266
(二) 不染色标本显微镜检测	266
(三) 分离培养	267
(四) 鉴定技术	267

(五) 核酸检测	268
(六) 抗体检测	268
(七) 细菌毒素检测	268
四、细菌感染检查项目的选择和应用	270
第三节 支原体、衣原体、立克次体感染检查	270
一、支原体感染检测	270
(一) 检验特点	270
(二) 检测项目	270
二、螺旋体感染检测	271
(一) 检验特点	271
(二) 检测项目	272
三、立克次体和衣原体感染检测	272
(一) 检验特点	272
(二) 检测项目	272
第四节 病毒感染检查	273
一、检验特点	273
二、检测程序	273
三、检测项目	274
(一) 显微镜检查	274
(二) 病毒分离鉴定	274
(三) 抗原检测	276
(四) 核酸检测	276
(五) 抗体检测	276
四、病毒感染检查项目的选择和应用	276
第五节 真菌感染检查	276
一、检验特点	276
二、检测程序	277
三、检测项目	277
(一) 显微镜检查	277
(二) 培养检查	277
(三) 理化特性	278
(四) 核酸检测	278
(五) 抗体检测	279
四、真菌感染检查项目的选择和应用	280
第六节 寄生虫感染检查	280
一、检验特点	280
二、检测项目	281
(一) 显微镜检查	281
(二) 抗体检测	281
(三) 核酸检测	281

三、寄生虫感染检查项目的选择和应用	282
第七节 医院感染检查	282
一、医院感染流行病学	282
(一) 病原学	282
(二) 感染源和易感人群	282
(三) 常见的临床类型	282
二、医院感染病原学监测	283
(一) 标本采集和送检原则	283
(二) 涂片显微镜检查	283
(三) 分离、培养和鉴定	283
三、医院环境细菌监测和消毒灭菌效果监测	283
(一) 医院环境污染的细菌监测方法	283
(二) 消毒灭菌效果监测方法	284
第八节 性传播疾病检查	284
一、性传播疾病的流行病学	284
(一) 病原学	284
(二) 传染源、传播途径和易感人群	284
(三) 常见性病种类	284
二、检测项目	286
(一) 显微镜检查	286
(二) 分离、培养和鉴定	286
(三) 抗体检测	287
(四) 抗原检测	287
(五) 核酸检测	288
三、性传播疾病检查项目的选择和应用	288
(一) 艾滋病检查项目的选择和应用	288
(二) 梅毒病检查项目的选择和应用	288
(三) 淋病检查项目的选择和应用	288
(四) 非淋菌性尿道炎检查项目的选择和应用	288
(五) 生殖道疱疹和尖锐湿疣检查项目的选择和应用	288
第九节 细菌耐药性检查	289
一、抗微生物药物敏感性试验	289
(一) 敏感性试验抗菌药物的选择	289
(二) 常用敏感性试验的方法	290
(三) 药物敏感性试验的选择和应用	291
二、耐药性监测的特殊试验	292
(一) β -内酰胺酶检测	292
(二) 超广谱 β -内酰胺酶检测	292
(三) 琼脂扩散试验	292
(四) 耐药基因检测	292

三、临床耐药流行菌株的检测	293
(一) 耐甲氧西林葡萄球菌检测	293
(二) 耐青霉素肺炎链球菌检测	293
(三) 耐万古霉素肠球菌检测	294
(四) 超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌检测	294
第八章 临床细胞遗传学检查	295
第一节 常用实验室检查方法	295
一、染色体检查	295
(一) 一般技术	295
(二) 染色体的显带技术	295
二、常用分子生物学检测方法	296
(一) 原位杂交	296
(二) DNA 限制性片段长度多态性分析	296
(三) 聚合酶链反应技术	296
(四) 核苷酸序列分析	297
(五) 差异 RNA-PCR 法	297
(六) 脉冲场凝胶电泳	297
第二节 染色体病检查	298
一、染色体数量异常	298
(一) 21-三体综合征	298
(二) X 单体综合征	298
(三) X 三体综合征和多 X 体综合征	299
(四) 先天性睾丸发育不全综合征	299
(五) 47, XYY 综合征	299
二、染色体结构异常	300
(一) 部分三体综合征	300
(二) 部分单体综合征	300
三、染色体不稳定综合征	300
(一) 范科尼贫血	300
(二) Bloom 综合征	301
(三) 毛细血管扩张性共济失调症	301
第三节 基因突变检查	301
(一) 血友病	301
(二) 血红蛋白病	302
(三) 脆性 X 综合征	303
(四) 亨廷顿舞蹈症	303
(五) 囊性纤维化	303
第四节 肿瘤基因检查	303
(一) p53 基因检测	304

(二) 视网膜母细胞瘤基因检测	304
(三) 结肠多发性腺瘤样息肉病基因检测	304
(四) nm23 基因检测	305
(五) 家族性结肠息肉易感基因检测	305
(六) 直肠癌缺失基因检测	305
(七) 多发性神经纤维瘤易感基因检测	305
(八) Wilms 肿瘤易感基因检测	305
第五节 产前诊断	306
一、指征	306
二、羊水采集及细胞培养	306
三、结果分析	307
(一) 羊水色泽	307
(二) 羊水脂肪细胞	307
(三) 羊水卵磷脂/鞘磷脂比值	307
(四) 羊水泡沫试验	307
(五) 羊水肌酐测定	308
(六) 羊水淀粉酶测定	308
(七) 羊水胆红素测定	308
(八) 羊水反三碘甲状腺原氨酸测定	308
(九) 羊水细胞的染色体及分子生物学检测结果分析	308
第九章 体液、分泌物和排泄物检查	309
第一节 脑脊液检查	309
一、标本采集	309
二、一般性状检查	309
(一) 颜色	309
(二) 透明度及凝块	310
三、化学检测	310
(一) 蛋白质测定	310
(二) 葡萄糖测定	311
(三) 氯化物测定	311
(四) 酶学检查	312
四、显微镜检查	312
(一) 细胞计数	312
(二) 白细胞分类计数	312
(三) 细菌学检查	312
五、其他检测	312
(一) 脑脊液蛋白电泳	312
(二) 免疫球蛋白测定 (Ig)	312
(三) 髓鞘碱性蛋白测定	313

(四) 单纯疱疹病毒性脑炎抗原及抗体测定	313
六、脑脊液检查项目的选择和应用	313
第二节 浆膜腔积液的检查	313
一、标本采集	313
二、浆膜腔积液的分类和发生机制	314
三、一般性状检查	314
四、化学检测	314
(一) 粘蛋白定性试验	314
(二) 蛋白定量测定	314
(三) 葡萄糖测定	315
(四) 酶学测定	315
五、显微镜检查	315
(一) 有核细胞计数	315
(二) 细胞分类计数	315
(三) 脱落细胞检查	315
(四) 病原体检查	316
六、其他检测	316
(一) 人绒毛膜促性腺激素 β 链 (β -hCG) 和 CA-125 测定	316
(二) γ -干扰素和类风湿因子测定	316
(三) 染色体检查	316
七、浆膜腔积液检查项目的选择和应用	316
(一) 一级检查	316
(二) 二级检查	316
第三节 生殖系统分泌物的检查	317
一、精液检测	317
(一) 标本采集	317
(二) 一般性状检查	318
(三) 显微镜检查	318
(四) 其他检测	319
二、前列腺液检测	320
(一) 一般性状检查	320
(二) 显微镜检查	320
三、阴道分泌物检测	321
(一) 标本采集	321
(二) 一般性状检查	321
(三) 阴道清洁度检测	321
(四) 病原学检测	322
(五) 脱落细胞检查	322
第四节 粪便检查	323
一、标本采集	323

二、一般性状检查	323
(一) 颜色与性状	323
(二) 寄生虫体检查	324
三、显微镜检查	324
(一) 细胞检查	324
(二) 食物残渣检查	324
(三) 结晶检查	325
(四) 细菌检查	325
(五) 寄生虫卵或原虫检查	325
四、化学及免疫学检测	325
(一) 隐血试验	325
(二) 粪胆色素测定	326
五、粪便检查项目的选择和应用	326
第五节 其他检查	326
一、痰液检查	326
(一) 标本采集	327
(二) 一般性状检查	327
(三) 显微镜检查	327
(四) 痰液检测的临床应用	327
二、人绒毛膜促性腺激素检测	328
(一) 尿液 hCG 检测	328
(二) hCG 检测的临床意义	328
三、胃液检测	329
(一) 一般性状检查	329
(二) 化学检测	329
(三) 显微镜检查	330
(四) 胃液检测的临床意义	330
第十章 实验标准化和质量控制	331
第一节 基本术语	331
(一) 方法的准确度和精密度	331
(二) 方法的灵敏度和特异度	331
(三) 临床的灵敏度和特异度	331
(四) 阳性预测值和阴性预测值	331
(五) 阳性似然比和阴性似然比	332
(六) 参考值和医学紧急值	332
(七) 质量保证	332
(八) 实验室认证和认可	333
(九) 循证医学和循证检验医学	333
第二节 实验的影响因素	333

(一) 受检者	333
(二) 申请单	333
(三) 标本	334
(四) 试剂	334
(五) 仪器和设备	334
(六) 实验标准化	334
(七) 人员素质	334
(八) 实验室安全	334
第三节 实验的质量控制	335
(一) 分析前质量控制	335
(二) 分析中质量控制	335
(三) 分析后质量控制	336
(四) 能力比对分析	337
参考文献	337
中英文缩写	338
检验参考值	351

绪 论

临床检验是以离体的血液、体液、分泌物、排泄物和脱落物等为标本，通过试剂、设备、仪器、技术等进行检测，并对检测的过程进行全面的质量控制，最终得到可靠的检测结果或数据；实验诊断是根据临床检验所得的结果或数据，结合临床相关资料和其他辅助检查，进行逻辑的分析和科学的思维，最后为诊断疾病、科学研究和人群保健提供客观依据。近年来，随着基础医学、临床医学、人群医学和生物工程学的进展，临床检验也向高理论、高科技和高水平的方向发展，逐渐形成包括实验诊断在内的检验医学(laboratory medicine)。本书绪论就实验诊断学的发展史、实验诊断学的现状与展望，以及实验诊断学的应用等问题作一简述。

一、实验诊断学的发展史

据记载，远在公元前 400 年，希腊名医 Hippocrates 开始用感官直视法（色、嗅、味等）对尿液进行观察，以此辅助有关疾病的诊断。他开拓了世界上最早的和最原始的实验诊断。

（一）临床血液学实验诊断的发展史 17 世纪后叶，荷兰人 Leeuwenhook (1673) 发明了显微镜，人们利用显微镜观察血液中红细胞 (1673 年)、白细胞 (1749 年) 和血小板 (1842 年) 等血细胞的形态；尤其在 19 世纪末 Ehrlick 和 Romanowsky 发明染色技术，使血细胞形态在显微镜下更易辨认。1929 年发明了骨髓穿刺针，骨髓液可被吸取、涂片和染色，在显微镜下观察，用于血细胞的分类和诊断疾病。1871~1876 年人们开始认识血细胞的功能，已知红细胞有带氧功能且能在组织中参与呼吸作用，1900 年发现红细胞的 ABO 血型。1892~1930 年发现中性粒细胞有趋化、吞噬和杀菌的作用；1910 年报道单核细胞有吞噬功能，1976 年确定为“单核吞噬细胞系统”。1959 年以来认识到淋巴细胞和浆细胞与免疫功能有关。1882 年就知血小板有止血和修复血管壁的功能，1923 年发现血小板有粘附和聚集功能。近年来，随着特殊显微镜的不断发明，使血细胞形态学的应用和研究更加充实和广泛；随着血细胞计数仪和流式细胞仪的发明，血细胞的各种参数和免疫属性得以证实；随着生物化学、免疫学和分子生物学技术的发展，使血液学检验的项目更加增多，检验结果更加准确，应用范围更加广泛。

（二）临床化学实验诊断的发展史 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与研究健康和疾病时人体化学组分的变化，包括血液和尿液中蛋白质、糖、无机物等。1918 年 Lichtwitz 首先提出“临床化学”一词，1931 年 Peter 和 Van Slyke 以《临床化学》为名出版了专著，标志着这一学科的初步形成。19 世纪末到 20 世纪初，血浆（清）和尿液中的成分检测多采用重量分析法和容量分析法，由于灵敏度差、耗时长和方法烦琐，限制了它们的应用和发展。20 世纪初，Folin (1904) 用

比色法测定一系列血液生物化学成分；1924年，北京协和医院首先建立了我国第一个生物化学系，开设了血尿分析法、酶学检测和比色分析法等。

20世纪30年代后，由于光电比色法的应用，临床化学的实验室分析发生了根本的改观；至今，光度计和分光光度法在现代临床化学分析中仍占有重要的地位。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；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；目前，同工酶和酶谱分析都大大地增加了诊断的特异性和灵敏度。随着药代动力学的进展，治疗性药物监测已在指导临床医师合理地使用药物，提高药物疗效，减少药物副作用，了解药物在体内的转化与代谢规律等方面都具有重要作用。近年来，随着超微量自动生化分析仪、免疫学、分子生物学和放射性核素等技术的发展和应用，使临床化学日益扩大和深入。

(三) 临床微生物学实验诊断的发展史 17世纪末，人们利用显微镜观察齿垢和粪便发现了微生物。19世纪60年代法国人 Pasteur 创建了巴氏消毒法，嗣后英国人 Lister 创建了无菌外科手术，德国医师 Koch 证明了微生物是传染病的致病因子并创建了固体培养基培养技术和细菌染色技术，使他与 Pasteur 一道成为实验微生物学的奠基人。直到1900年许多细菌病的病原体逐渐被明确，相继分离了炭疽芽胞杆菌、结核分枝杆菌、霍乱弧菌、白喉棒状杆菌、伤寒沙门菌、脑膜炎奈瑟菌、破伤风芽胞梭杆菌、鼠疫耶尔森菌和痢疾志贺菌等多种细菌，大大地推动了近代微生物学和临床医学的发展。

抗生素是微生物的代谢产物，能杀灭或抑制微生物和肿瘤细胞的生长。1929年，Fleming 发现青霉菌产生的青霉素能抑制葡萄球菌的生长，从此开拓出几乎能抗所有细菌的许多种类的抗生素。

(四) 临床免疫学实验诊断的发展史 早在公元713~741年（唐代开元年间），我国即开始用天花痂粉吹入正常人鼻孔预防天花；至15世纪，人痘苗法改为皮内接种法；18世纪末（1798年）英格兰医师成功地创制出牛痘苗，并公开推行牛痘苗接种法。19世纪后期，微生物学的发展为免疫学的形成奠定了基础。1883年，俄国动物学家 Metchnikoff 发现白细胞的吞噬作用并提出细胞免疫学说；1894年，比利时血清学家 Bordet 发现了补体，支持了体液免疫；20世纪初，英国医师 Wright 发现了调理素。1901年“免疫学”一词首先出现于《Index Medicus》，后免疫学成为一专门学科。与此同时，血清学也逐渐形成和发展起来。1896年，Durham 等建立了凝集反应，1897年 Kraus 建立了沉淀反应，1900年，Bordet 建立了补体结合反应。这些实验在实验诊断中得到广泛应用。

1958年，澳大利亚学者 Burnet 提出克隆选择学说。嗣后，细胞免疫再度兴起。1956年 Glick 发现了腔上囊的作用，1961年 Miller 发现了胸腺的功能，1966年 Claman 等区分出 B 细胞和 T 细胞，以后又相继发现了 T 细胞中不同的亚群及其鉴定方法。同时，体液免疫向深纵方向发展。1950年 Porter 用蛋白酶水解获得了抗体的片段，Edelman 用化学法断裂了抗体的多肽链，他们共同证明了抗体的分子结构；1975年 Kohler 和 Milstein 等用 B 细胞杂交瘤技术制备出单克隆抗体；1978年 Tonegawa 发现了免疫球蛋白的基因重排。20世纪80年代后，众多的细胞因子相继被发现，对它们的受体、基因及其生物活性的研究促进了分子免疫学的发展。

免疫学实验诊断已成为实验诊断中的一个重要组成部分。免疫学检验可分为细胞免疫检验（免疫活性细胞及其功能的检测）和体液免疫检验（抗体、抗原、补体等检测）两大系统。利用抗原-抗体反应测定标本中微量物质的方法称为免疫测定，后者具有高度的特异性和灵敏度，目前已广泛应用于临床诊断和基础研究。

二、实验诊断学的现状与展望

（一）仪器的自动化 检验医学离不开设备和仪器。目前除与形态学相关的检验外，约 80% 的检验都利用自动化仪器进行检测。例如，自动血细胞分析仪、血液气体分析仪、自动生物化学分析仪、自动化学发光分析仪、自动放免分析仪、自动酶标仪、自动细菌培养和鉴定仪、自动染色体分析仪以及流式细胞仪等。这些检验仪器的共同特点是：①自动化：在同一仪器中包括标本自动识别、自动接收、自动离心、自动放置、自动检测；结果自动记录、自动分析、自动报告；随后标本自动拆卸，仪器自动清洗等；②多功能：同一仪器中，可以采用生物学法、生物化学法、免疫学法、干化学技术和超声分析法等方法进行标本检测；③智能化：由于仪器属多功能，故可同时报告多项参数。仪器对所测项目达到任意测试（walkway assay）的要求；同时，仪器设有质量控制（QA）系统可以保证实验结果的可靠性；④可靠性：实验结果的可靠性体现在精密度（precision）和准确度（accuracy）。例如，自动血液凝固分析仪，其批内 CV 低于 3%，批间 CV 低于 10%；标准曲线的线性关系很好；室内和室间评价的相关性很好；对活化的部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）和纤维蛋白原（Fg）的回收率达 94%~110%。

（二）试剂的多样化 在血栓与止血的检验中，除通常用的抗凝剂（如枸橼酸钠、EDTA- Na_2 和草酸盐）外，尚有多种的“检验试剂”。据统计，PT 中凝血活酶试剂有 27 家生产的 49 种，APTT 中部分凝血活酶试剂有 21 家生产的 45 种，缺乏凝血因子血浆有 34 家生产的 39 种，抗血清有 14 家生产。因此，需根据不同的检验目的，选择不同的试剂，选择原则如下：①按检验的重复性和灵敏度选择合理的试剂：在 APTT 的实验中，白陶土对检测凝血因子缺乏最敏感，硅藻土对监测肝素最灵敏，鞣花酸则对检测狼疮抗凝物最佳；②按仪器的性能不同选择相匹配的试剂：如浑浊的或含颗粒的部分凝血活酶试剂，不适用于以光学法判断终点的仪器；③使用商品试剂必须严格遵循产品说明，否则检验的结果不可靠。例如，用于监测口服抗凝剂的凝血酶原时间，必须按要求使用标有国际灵敏度指数（ISI）的凝血活酶，结果以国际标准化比值（INR）加以报告。

（三）方法学的标准化 理想的检验方法要求有国际标准化，其精密度和准确性达最佳，简便、快速能适应常规需要。例如测定血浆纤维蛋白原的方法大致可归纳为 4 类：①功能测定法：又可分为测重法、比色法、紫外光度法、测氮法、浊度法和凝血酶凝固时间法等。这类方法都是测定有凝血功能的纤维蛋白原，故特异性好，但方法有简有繁。目前国际上推荐用 Clauss 法（美国使用率达 94%）。②理化测定法：又可分为盐析法、显色法、比浊法、沉淀法和电泳法等。这类方法简便、快速，但特异性差。所测“纤维蛋白原”中尚包括降解产物和其他杂质蛋白等。③免疫学方法：先以纯纤维蛋白

原制备单克隆抗体，然后再用免疫胶乳法、反向血凝法、单向扩散法、火箭电泳法和 ELISA 等测定。优点是简便，缺点是特异性差。④衍生（导出）法：在 PT 检测时，仪器同时导出（衍生）纤维蛋白原（Fg）的“测定值”，称 PT 导出（衍生）纤维蛋白原（PT-Der 法）。本法与经典的 Clauss 法比较，Fg 含量在正常范围内，两法无差异（ $P > 0.05$ ）；Fg 含量减低；则 PT-Der 法测定值偏高（ $P < 0.001$ ）。

（四）床边检验 所谓 POCT（point of care test）是指一组简单方便的试验。point 是指时间上的快速和“空间”上的随意；care 是指操作上的简便和服务上的及时。我国将 POCT 译为“床边检验”或“即刻检验”。POCT 的特点：操作简便，即时可得结果；试剂稳定，可作单份标本检测，不需复杂的仪器和设备；检验者勿需特别的培训。这类试验可在初级实验室、急诊室、医师诊所，甚至家庭等条件下进行。

POCT 应用的范围：尿化学成分分析，消化道出血监测，感染性疾病和心脏病标志物检测，药物和毒物分析，动脉血气分析，弥散性血管内凝血（DIC）筛选试验，肝肾功能检测等。但是，POCT 尚需要进一步解决标准化和规范化，全面质量保证，降低检验成本等问题。

（五）影响检测的因素和完善质量保证体系

1. 影响检测因素 在标本检测的全过程中都受到诸多因素对检测结果的影响：①分析前的影响因素：生理因素与生活状态、标本的采集与处理、项目的选择与医嘱等；②分析中的影响因素：标本的质量与处理、仪器与试剂、人员的技能与学识、操作技术与方法、质控物与标准品、安全性与成本等；③分析后的影响因素：检测记录、结果书写、计算机的输入、与临床的沟通等。

2. 完善质量保证体系 采取各种科学的措施保证检测结果的准确性，为临床提供可靠的信息。全面管理措施有：①室内质量控制：按 40 份样本，测一次正常和异常对照血浆（质控品）进行核对或采用临床化学室内质控中的 Levey-Jenning 质控图；②室间质量控制：各实验室必须参加地区性、全国性或世界性的空间质控活动，以便及时了解本实验室检测结果的准确性；③全面质量管理：其目标是对实验过程和实验服务进行连续的和全方位的管理，最终符合临床要求。

（六）分子生物学技术的应用 分子生物学技术已开始应用于临床检验，尤其对基因诊断起着重要的作用。①聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）的应用：由定性试验走向定量试验，定量方法常用荧光-酶反应、生物素-亲和素反应、生物发光技术、电化学发光技术等；②体外扩增技术的应用：如连接酶反应（LCR）、链置换扩增技术系统（SDA）以及转录扩增系统（TAS）等技术的应用；③DNA 芯片技术的应用：使 DNA 的检测进入一个崭新阶段；④分子生物学技术的标准化和质量控制：为解决 PCR 交叉污染问题，从标本制备到检测过程都实行全封闭系统，并用相应的自动化仪器测定。

（七）循证检验医学的崛起 循证检验医学（evidence based laboratory medicine, E-BLM）是检验医学的重要内容。它强调实验方法的溯源性及用正确的方法作实验的评价，并要求检验医学与临床医学紧密结合。在认真评价实验性能的基础上，从全面、多项目的检测转向重点、必须项目的检测，临床专家和检验专家共同优选合理检验项目的

流程。为患者提供最直接、最准确、最经济和最有意义的诊断指标。实现循证医学需经以下5个相关步骤：①明确提出需要解决的问题；②查阅文献，了解相关问题的进展情况；③对已有的证据优势性进行评估，对临床结果的真实性、有用性和关键点进行分析，以导出最佳证据；④评估的结果用于临床实践；⑤对自己临床应用的结果作出评估。

三、实验诊断学的应用

各种病理变化常可导致人体内环境发生改变，血液、尿液和排泄物等均是内环境的重要组成部分，因此及时检查这些标本有助于深入了解临床医学、基础医学和群体医学的情况和动态，特别对病因诊断、疾病诊断、鉴别诊断、疗效观察、病情演变和预后判断具有重要的指导意义。

(一) 为疾病的诊断和鉴别诊断提供依据 检验的结果可为临床提供支持诊断、鉴别诊断和确定诊断的依据。例如，分析患者的骨髓象，发现中间阶段的中性粒细胞明显增多，且伴周围血白细胞数增高，结合临床资料常支持慢性粒细胞白血病（慢粒）的诊断；若中性粒细胞碱性磷酸酶积分减低和（或）Ph染色体阳性，这是鉴别慢粒与类白血病反应的重要依据；若查到 bcr/abl 融合基因（阳性），则是慢粒可靠的确诊依据。

(二) 为疗效观察和预后判断提供依据 在疾病的演变过程中，动态观察相关的检验指标对疗效观察和预后判断提供重要依据。例如，糖尿病患者，应用胰岛素治疗，必须根据尿糖或血糖的检测水平及时调节胰岛素的使用剂量。若胰岛素剂量过大，血糖水平显著降低，会导致胰岛素性低血糖，预后严重；若胰岛素剂量过小，血糖水平显著升高，会导致糖尿病性昏迷，预后也严重。所以在糖尿病治疗过程中，尿糖或血糖检测是观察疗效和判断预后的重要依据。

(三) 为预防疾病提供资料 预防为主是我国卫生工作的基本方针。例如，在人群中（学校）发现一例病毒性肝炎患者，除对患者需及时进行隔离和治疗，以杜绝传染源，尚需对患者的生活用品和居住环境进行消毒，以防止肝炎病毒传播；也需对与患者密切接触的人群进行体格检查和必要的血清酶试验、肝炎病毒抗体或抗原检测，以及早发现新的患者。此为预防病毒性肝炎提供了有价值的资料。

(四) 为科学研究提供数据 实验诊断不仅可为临床研究提供可靠数据，而且也可为基础研究提供可靠的依据。例如，应用实验诊断中的各种技术和方法，为感染病、呼吸病、心脏病、消化病、血液病、内分泌病、代谢病、泌尿病、生殖病、神经病、精神病、外科病、妇产科病、遗传病、恶性肿瘤、药物筛选、器官移植等的临床研究和基础研究提供可靠的数据和依据。促进研究工作的深入和发展。

综上所述，实验诊断学是一门由基础医学向临床医学过渡的学科，它以临床检验（体液检验、血液学检验、临床化学检验、病原学检验、免疫学检验、遗传学检验等）为基础，又服务于临床各科和各种疾病。因此，它是临床医学的基础课，又是医学生和临床医师的必修课，必须要认真地学习，全面地掌握，积极地思维和灵活地应用。

（王鸿利）

第一章 血液检查

血液是由细胞成分和非细胞成分组成。血液不断地流动于循环系统之中，直接或间接与全身各个组织器官相联系，参与各项生理功能活动。造血系统或全身其它各个组织器官发生病变时，可直接或间接地引起血液成分变化。临床上常常通过检验血液，根据血液成分的变化，判断或确定血液系统疾病（如各种贫血、白血病等）和其它组织器官疾病（如感染性疾病等）。

第一节 血液一般检查

血液一般检查又称血液常规检查（blood routine test）包括血红蛋白测定、红细胞计数、白细胞计数及白细胞分类计数。

一、红细胞检测

（一）红细胞计数和血红蛋白测定 正常情况下，红细胞是由骨髓中造血干细胞分化成的红系细胞集落形成单位（colony forming unit-erythroid CFU-E）和红系爆式集落形成单位（burst-forming unit-erythroid, BFU-E），在促红细胞生成素（erythropoietin, Epo）和白细胞介素 3（interleukin-3, IL-3）等的作用下分化成为原红细胞，经有丝分裂发育为完全成熟的红细胞。在红细胞发育与成熟的过程中，同时伴随有血红蛋白和血型抗原的合成。红细胞内血红蛋白形成开始于早幼红细胞阶段，铁蛋白与原卟啉合成血红素，后者再与珠蛋白肽链结合而成为血红蛋白，幼红细胞越趋向成熟，合成的血红蛋白越多，直到网织红细胞阶段仍能合成少量血红蛋白。红细胞的主要生理功能是通过其内含的血红蛋白来完成的。

各种生理或病理情况可导致红细胞数量的改变，甚至引起红细胞形态学改变。通过红细胞计数和血红蛋白测定，发现其变化而借以诊断有关疾病。

【参考值】	血红蛋白	红细胞数
成年男性	120~160g/L	$(4.0\sim5.5)\times 10^{12}/L$
成年女性	110~150g/L	$(3.5\sim5.0)\times 10^{12}/L$
新生儿	170~200g/L	$(6.0\sim7.0)\times 10^{12}/L$

【临床意义】

1. 红细胞及血红蛋白减少

（1）生理性减少：婴幼儿从出生 3 个月起至 15 岁以前的儿童，因生长发育迅速，血容量急剧增加而致造血原料相对不足，红细胞及血红蛋白一般比正常成人低约 10%~20%；部分老年人骨髓造血组织逐渐减少，其造血功能明显减退，妊娠中、晚期

为适应胎盘血循环的需要，血容量剧增而引起血液稀释，均可使红细胞数及血红蛋白减少，称为生理性贫血。

(2) 病理性减少：见于各种贫血。根据贫血产生的病因和发病机制不同，可将贫血分为三大类（表 1-1）。

表 1-1 贫血的病因与发病机制分类

一、红细胞生成减少	
(一) 造血干细胞增殖与分化异常	再生障碍性贫血，骨髓增生异常综合征，白血病
(二) 红系祖细胞或前体细胞增殖与分化异常	纯红再障贫血，慢性肾衰竭贫血，内分泌性贫血
(三) DNA 合成障碍	巨幼细胞贫血，先天性和获得性嘌呤代谢异常
(四) 血红蛋白合成障碍	缺铁性贫血，缺粒幼细胞贫血
(五) 红细胞生成调节异常	低氧亲和性血红蛋白病
(六) 不能分类或多种机制	慢性疾病性贫血，骨髓病性贫血，营养缺乏性贫血
二、红细胞破坏增多	
(一) 红细胞内在异常	
1. 膜缺陷	遗传性球形细胞增多症，遗传性椭圆形细胞增多症
2. 酶缺陷	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷，丙酮酸激酶缺陷
3. 珠蛋白生成异常	镰形细胞贫血，不稳定血红蛋白病
4. 阵发性睡眠性血红蛋白尿	
(二) 红细胞外在异常	
1. 免疫性	自身免疫性溶血性贫血，新生儿溶血症，药物诱发红细胞相关抗体
2. 机械性	弥散性血管内凝血，行军性血红蛋白尿
3. 化学与物理	苯或大面积烧伤
4. 感染	疟疾、蛇毒
5. 单核吞噬细胞系统功能亢进	脾功能亢进
三、红细胞丢失	
	急性失血性贫血，慢性失血性贫血

2. 红细胞及血红蛋白增多

(1) 相对性红细胞增多：是由各种原因导致的血浆容量减少，使红细胞相对性增多，多为暂时性，常见于剧烈呕吐，严重腹泻，大面积烧伤，多汗、多尿等。由于体内水分丧失过多，而致血液浓缩。

(2) 绝对性红细胞增多：多由于缺氧而致红细胞代偿性增多，红细胞增多的程度与缺氧程度成正比。少数病例是由造血系统疾病所致。

1) 生理性增多：胎儿、新生儿、高原地区居民、剧烈的体力劳动、体育活动及情绪激动时，红细胞可一过性增多。

2) 病理性增多：严重的慢性心、肺疾患如阻塞性肺气肿、肺源性心脏病，某些紫绀型先天性心脏病等，机体代偿反应性引起红细胞及血红蛋白增多。此外，骨髓增生性疾病中的真性红细胞增多症 (polycythemia vera)，红细胞持续性显著增多可达 $(7.00 \sim 10.0) \times 10^{12}/L$ ，血红蛋白增多达 $170 \sim 250g/L$ 。某些肿瘤和肾脏疾患伴有促红细胞生成素增加也可引起红细胞及血红蛋白增多，常见于肾癌、肝癌、肾脏肿瘤、肾盂积水、多

囊肾等。

3. 红细胞形态改变

(1) 红细胞大小和染色反应的异常

1) 正常红细胞 (normocyte) 和正常色素性 (normochromic): 红细胞直径为 $6\sim 9\mu\text{m}$, 平均 $7.5\mu\text{m}$ 左右, 中央淡染区无扩大或消失。除见于正常人外, 再生障碍性贫血、多数溶血性贫血, 急性失血性贫血和骨髓病性贫血等病人为正常细胞正色素性 (normocytic normochromic)。

2) 小红细胞 (microcyte) 和低色素性 (hypochromic): 红细胞直径小于 $6\mu\text{m}$, 染色过浅, 中央淡染区扩大, 提示血红蛋白含量明显减少为小细胞低色素性 (microcytic hypochromic)。常见于缺铁性贫血, 铁粒幼细胞贫血, 珠蛋白生成障碍性贫血。但球形红细胞的体积小, 血红蛋白含量多, 中央淡染区消失, 呈高色素性 (hyperchromic)。

3) 大红细胞 (macrocyte), 巨红细胞 (magalocyte) 和高色素性 (hyperchromic): 红细胞直径 $>10\mu\text{m}$ 为大红细胞, 见于急性溶血性贫血, 急性失血性贫血及巨幼细胞性贫血。前二者的血红蛋白含量大致正常, 后者常因血红蛋白含量增多而呈高色素性 (hyperchromic), 中央淡染区消失, 直径大于 $15\mu\text{m}$ 者为巨红细胞, 最常见于维生素 B_{12} 或叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血, 细胞内富含血红蛋白, 中央淡染区亦消失呈大细胞高色素 (macrocytic hyperchromic)。

4) 红细胞大小不均 (anisocytosis): 指红细胞之间直径相差悬殊, 常超过一倍以上。在增生性贫血达中度以上时均可见某种程度的大小不均, 特别是在巨幼细胞性贫血表现的尤为突出。这种现象属于病态造血, 在骨髓增生异常综合征时亦可见到。

5) 嗜多色性 (polychromatic): 整个红细胞或其一部分呈灰蓝色或紫灰色, 属尚未完全成熟的红细胞, 胞体较大, 其灰蓝色嗜碱性物质为细胞残留的核糖体及核糖核酸。有人认为其是网织红细胞。该细胞的增多反映骨髓造血功能活跃, 红系增生旺盛。见于各种增生性贫血特别是急性溶血性贫血。

(2) 红细胞形态异常

1) 球形红细胞 (spherocyte): 主要见于遗传性球形细胞增多症, 细胞直径小于 $6\mu\text{m}$, 厚度增大, 大于 $2\mu\text{m}$, 细胞体积小, 呈圆球形, 中央淡染区消失, 血涂片上此类细胞达 25% 时有诊断参考价值。在自身免疫性溶血性贫血时也可见到少量球形红细胞。

2) 椭圆形红细胞 (elliptocyte): 正常人红细胞中仅 1% 呈椭圆形, 严重贫血时可达 15%, 最常见于巨幼细胞贫血。遗传性椭圆形细胞增多症时红细胞常呈卵圆形、椭圆形、棒状甚至腊肠样, 两端圆钝, 约占 25%~90%。一般认为在血涂片中此类细胞达 25% 有诊断参考价值。

3) 口形细胞 (stomatocyte): 细胞形态学特点为红细胞中心苍白区像一条长孔, 类似一个微张的鱼口。这类细胞在正常人血中也可找到, 但一般少于 4%。遗传性口形细胞增多症时常可达 10% 以上, 弥散性血管内凝血 (DIC) 及酒精中毒时也可见少量口形红细胞。

4) 靶形细胞 (target cell): 红细胞非常扁薄, 由于其中血红蛋白大部分都集中红细胞中心和边缘, 形态似射击图的靶子。此种细胞正常 1%~2% 左右。如增多达 20%

以上,见于地中海贫血,异常血红蛋白病。其它溶血性贫血、缺铁性贫血、阻塞性黄疸、脾切除后,某些肿瘤及骨髓转移癌时也可见于此类细胞。

5) 镰形细胞(sickle cell):红细胞形态如镰刀状见于镰形细胞性贫血(HbS病)。患者红细胞内Hb浓度,对氧亲和力显著降低,产生更多脱氧血红蛋白,即使红细胞内氧浓度在生理性变化范围内,也易发生镰状变。这种变化是可逆的,但少数可为不可逆。

6) 泪滴形红细胞(dacryocyte, teardrop cell):形状似泪滴状或手镜状,因细胞内血红蛋白饱满,与缺铁性贫血的梨形红细胞不同,此类细胞增多,提示骨髓纤维化,也可见于地中海贫血,溶血性贫血等。

7) 棘形细胞(acanthocyte):此细胞表面有较多突起。它是棘形红细胞增多症的特点。如超过25%即可诊断。有时将细胞突起少5~10个者为棘形红细胞,多不规则;将细胞突起多10~30个,且规则称为锯齿红细胞,但二者意义相同。

8) 裂细胞(schistocyte):又称为红细胞异形症(poikilocytosis)。指红细胞因机械或物理因素所致的破坏,使其呈梨形、泪滴形、新月形、长圆形、哑铃形、逗点形、三角形、盔形等不规则形态。见于微血管病性溶血性贫血如弥散性血管内凝血,血栓性血小板减少性紫癜,溶血尿毒症综合征,恶性高血压,以及创伤性心血管性溶血性贫血。

9) 红细胞缗钱状形成(rouleaux formation):红细胞因血中带正电荷的球蛋白及纤维蛋白原增多,而聚集呈串状叠连成钱线状。常见于多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症等。

(3) 红细胞结构异常

1) 嗜碱性点彩(basophilic stippling):红细胞内含有细小嗜碱点状物质,是核糖体凝集而成的。有时与嗜多性并存,也可发现于有核红细胞胞质内。大量增多并呈粗颗粒状点彩,多见于铅中毒,也可见于骨髓增生旺盛其它贫血如巨幼细胞贫血等。

2) Howell-Jolly body(染色质小体):红细胞内含有圆形紫红色小体,直径约0.5~1 μ m,一个或数个,是核的残余物质,亦可出现于晚幼红细胞中,此小体多见于增生旺盛骨髓,如溶血性贫血,巨幼细胞贫血,红白血病及其他增生性贫血。

3) Cabot ring(卡-波环):成熟红细胞内出现一条很细的淡紫红色线状体呈环形或“8”字形,为核膜的残余物。但现认为可能是纺锤体的残余物或是胞质中脂蛋白变性所致。如果出现提示严重贫血、溶血性贫血、巨幼细胞贫血、铅中毒及白血病时。

4) 有核红细胞(nucleated erythrocyte):正常成人有核红细胞均存在于骨髓之中,外周血涂片中除在新生儿可见到有核红细胞外,成人均见不到。如出现有核红细胞,均属病理现象。主要见于:①各种溶血性贫血,如自身免疫性溶血性贫血,珠蛋白合成障碍性贫血等;②红白血病,由于骨髓控制血细胞的释放功能减退或消失,骨髓中幼稚红细胞异常增生并释放入血;③髓外造血,如骨髓纤维化,使正常骨髓造血组织丧失造血能力,于是肝脾、淋巴结等组织恢复其造血功能,这些组织缺乏对血细胞释放的调控能力,幼稚血细胞便大量进入外周血中;④其他,如骨髓转移癌,严重缺氧等。

(二) 红细胞比容测定 红细胞比容(hematocrit, Hct)旧称红细胞压积(packed cell volume, PCV),是指抗凝全血经离心沉淀后,测得下沉的红细胞在全血中所占容积的百分比值。根据其值变化来帮助诊断贫血及其程度或测知血浆容量是否丢失,也可用

于红细胞的各项平均值的计算，有助于贫血的形态学分类。

【参考值】 男性 42%~49%；女性 37%~48%

【临床意义】

1. 红细胞比容增加 由各种原因所致的血液浓缩，如严重呕吐，腹泻，大量出汗，大面积烧伤等，使红细胞相对增多。在纠正脱水及电解质平衡失调时，常需测红细胞比容作为治疗参考。在真性红细胞增多症、新生儿、高原地区居民及慢性心肺疾患时，红细胞比容常可达 60% 以上。

2. 红细胞比容减低 见于各种类型贫血。由于贫血种类不同，红细胞比容减少的程度并不与红细胞计数减少程度完全一致。由红细胞比容、红细胞数及血红蛋白浓度可以计算平均红细胞容积，平均红细胞血红蛋白的含量及平均红细胞血红蛋白浓度，从而有利于区别大细胞、小细胞及正细胞贫血。

(三) 红细胞平均值参数

1. 平均红细胞容积 (mean corpuscular volume, MCV) 系指平均每个红细胞的体积，以 fl (飞升) 为单位。

$$\text{平均红细胞容积 (fl)} = \frac{\text{红细胞比容 (\%)} \times 10}{\text{红细胞百万数}/\mu\text{l}}$$

【参考值】 80~94fl

2. 平均红细胞血红蛋白量 (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 系指平均每个红细胞内所含血红蛋白的量，以 pg (皮克) 为单位。

$$\text{平均红细胞血红蛋白量 (pg)} = \frac{\text{血红蛋白 (g/L)}}{\text{红细胞百万数}/\mu\text{l}}$$

【参考值】 26~32pg

3. 平均红细胞血红蛋白浓度 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) 系指平均每升红细胞中所含血红蛋白浓度 (克数)，以 g/L 表示。

$$\text{平均红细胞血红蛋白浓度 (g/L)} = \frac{\text{血红蛋白 (g/L)}}{\text{红细胞比容 (\%)} \times 100\text{g/L}}$$

【参考值】 310~350g/L (31%~35%)

【临床意义】 见表 1-2，根据表中内容结合临床情况有助于贫血的形态学分类和选择进一步检查内容及治疗方案。

表 1-2 贫血的细胞形态学分类

类型	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	临床类型
大细胞贫血	>100	>32	31~35	叶酸和 (或) 维生素 B ₁₂ 缺乏所引起巨幼细胞贫血
正常细胞贫血	80~94	26~32	31~35	再生障碍性贫血，急性失血性贫血，溶血性贫血，骨髓病性贫血
单纯小细胞贫血	<80	<26	31~35	慢性炎症性贫血，肾性贫血
小细胞低色素贫血	<80	<26	<30	缺铁性贫血，铁粒幼细胞性贫血，珠蛋白生成障碍性贫血，慢性失血性贫血

(四) 红细胞容积分布宽度测定 红细胞容积分布宽度 (red blood cell volume distribution width, RDW) 是血液学检查常用诊断指标, 是通过自动血液分析仪测量, 反映外周血红细胞异质性的参数, 用所测红细胞容积大小的变异系数 (coefficient of variability, 即 RDW-CV) 表示。

【参考值】 RDW < 14 %

【临床意义】

1. 用于缺铁性贫血与轻型地中海贫血的鉴别诊断 两者均属小细胞低色素性贫血, 即从 MCV、MCH 及 MCHC 无法对其进行鉴别, 但采用 RDW 则可以协助鉴别诊断, 大量资料研究表明, 缺铁性贫血的患者 RDW 明显增多, 而 88% 地中海贫血患者 RDW 基本正常。

2. 用于缺铁性贫血的早期诊断 缺铁性贫血的早期, RDW 可增高, 而其他红细胞参数如 MCV、MCH 等仍可正常; 治疗后贫血已得到纠正, RDW 仍未能恢复正常水平, 可能间接反映体内贮存铁尚未完全补足, 因此 RDW 对缺铁性贫血的早期诊断及疗效均有一定价值。

3. 用于贫血的形态学分类 Bessman 提出根据 MCV 和 RDW 两项参数对贫血的新的形态学分类法, 将贫血分为以下六类:

(1) MCV 低, RDW 正常: 见于轻型地中海贫血, 慢性疾病贫血。

(2) MCV 低, RDW 高: 见于缺铁性贫血, β 珠蛋白生成障碍性贫血, HbH 病。

(3) MCV 正常, RDW 正常: 健康人, 某些慢性疾病性贫血, 慢性肝病, 慢性白血病, 失血性贫血等。

(4) MCV 正常, RDW 高: 见于早期缺铁性贫血, 血红蛋白病性贫血, 骨髓纤维化, 铁粒幼细胞贫血等。

(5) MCV 高, RDW 正常: 见于再生障碍性贫血, 骨髓增生异常综合征。

(6) MCV 高, RDW 高: 见于巨幼细胞贫血, 冷凝集素综合征白细胞明显增多的慢性淋巴细胞白血病。

(五) 网织红细胞测定 网织红细胞 (reticulocyte) 是尚未完全成熟的红细胞, 是晚幼红细胞脱核后到完全成熟之间的过渡型细胞。由于胞质内还残存多少不等核糖体、核糖核酸等嗜碱性物质。用煌焦油蓝或新亚甲蓝染液进行活体染色, 嗜碱物质凝聚成颗粒, 其颗粒又联缀成线, 构成浅蓝或深蓝的网织状结构而得名。红细胞由骨髓释放入外周血, 尚需 24~28h 合成最后 20% 的血红蛋白, 残存的嗜碱物质才能完全消失, 成为成熟红细胞。网织红细胞较成熟红细胞稍大, 直径为 8.0~9.5 μ m, 是 Wright 染色血涂中的嗜多色性红细胞。

【参考值】 百分数 0.05~0.015; 绝对数 (24~84) $\times 10^9/L$

【临床意义】 网织红细胞的高低直接反映骨髓造血功能的盛衰。

1. 网织红细胞增多 表示骨髓红细胞系的增生旺盛, 常见于溶血性贫血, 大量网织红细胞因骨髓受到缺氧及大量红细胞破坏, 产物的刺激而增多并提前进入外周血, 使网织红细胞明显增多常在 5% 以上, 严重时可达 20% 以上, 甚至可达 40%~50% 以上。急性失血后网织红细胞亦可明显增多, 出血停止后网织红细胞逐渐恢复正常, 临床

上应用这一特点来判断出血是否停止。缺铁性贫血及巨幼细胞性贫血的网织红细胞正常或轻度升高，当给予补充铁或维生素 B₁₂及叶酸后，网织红细胞上升，在两者治疗前后分别检查网织红细胞，如出现上述反应，可用作该疾病的试验性治疗诊断。

2. 网织红细胞减少 表示骨髓造血功能减低，常见于再生障碍性贫血，一般网织红细胞值常低于 0.5%，部分慢性再生障碍性贫血患者网织红细胞百分数可为 1%，但其绝对值则明显减低。临床将网织红细胞绝对值低于 $15 \times 10^9/L$ ，作为急性再生障碍性贫血的诊断指标之一。在骨髓病性贫血（如急性白血病，淋巴瘤，骨髓瘤）时，骨髓中异常细胞大量浸润，使红系细胞增生受到抑制，网织红细胞也减少。

二、白细胞检测

（一）白细胞计数

【参考值】 成人 $(4 \sim 10) \times 10^9/L$

新生儿 $(15 \sim 20) \times 10^9$

6个月~2岁 $(11 \sim 12) \times 10^9/L$

【临床意义】 白细胞总数高于正常值（成人为 $10 \times 10^9/L$ ）称白细胞增多，低于正常值（成人为 $4 \times 10^9/L$ ）称白细胞减少。白细胞总数的增多或减少主要受中性粒细胞数量的影响，其次嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等数量上的改变也会引起白细胞总数的变化。白细胞总数改变的临床意义详见白细胞分类计数中临床意义的有关内容。

（二）白细胞分类计数 外周血制成涂片，经 Wright 染色后观察其形态，白细胞可分为下列 5 种类型。

1. 中性粒细胞 (neutrophil, N) 中性粒细胞在外周血中可分为中性杆状核粒细胞 (neutrophilic stab granulocyte, Nst) 和中性分叶核粒细胞 (neutrophilic segmented granulocyte, Nsg) 两类。细胞体呈圆形，直径为 $10 \sim 13 \mu m$ 。胞质丰富，染粉红色，含较多细小均匀的淡粉红色中性颗粒。胞核染为深紫红色，染色质紧密成块状，核形弯曲呈杆状的称杆状核，有时核弯曲盘绕而呈 C 形、S 形、V 形或不规则形，而核呈分叶核的称分叶核，通常为 2~5 叶，叶与叶之间以细丝相连，一般以 2~3 叶居多，病理情况下，分叶可达 10 叶。分叶少者属年轻的细胞，分叶越多表示越成熟或越衰老。

2. 嗜酸性粒细胞 (eosinophil, E) 细胞呈圆形，直径为 $13 \sim 15 \mu m$ 。胞质内充满粗大、整齐、均匀、紧密排列的砖红色或鲜红色嗜酸性颗粒，折光性强。胞核多为两叶，呈眼镜状，深紫色。嗜酸性粒细胞容易破碎，颗粒可分散于细胞周围。

3. 嗜碱性粒细胞 (basophil, B) 胞体呈圆形，直径为 $10 \sim 12 \mu m$ 。胞质紫红色，内有少量粗大但大小不均、排列不规则的黑蓝色嗜碱性颗粒，常覆盖于核面上。胞核一般为 2~3 叶，因被颗粒遮盖，核着色较浅，而使分叶有模糊不清感。

4. 淋巴细胞 (lymphocyte, L) 可分为大淋巴细胞与小淋巴细胞，前者直径在 $10 \sim 15 \mu m$ ，占 10%；后者直径为 $6 \sim 10 \mu m$ ，占 90%。胞体呈圆形或椭圆形。大淋巴细胞的胞质量丰富，呈蔚蓝色，内含少量紫红色嗜天青颗粒；小淋巴细胞胞质很少，甚至完全不见，呈深蓝色。胞核亦呈圆形或椭圆形，偶见凹陷，深紫色，染色质粒密聚集成块状。

5. 单核细胞 (monocyte, M) 胞体大, 直径为 $14 \sim 20 \mu\text{m}$, 呈圆形或不规则形。胞质较多, 染淡蓝或灰蓝色, 内含较多的细小、灰尘样的紫红色颗粒。细胞核大, 核形不规则, 肾形、马蹄形、常折叠扭曲, 淡紫红色, 染色质细致, 疏松如网状。

【参考值】 见表 1-3。

表 1-3 5 种白细胞正常百分数和绝对值

细胞类型	百分数 (%)	绝对值 ($\times 10^9/\text{L}$)
中性粒细胞 (N)		
杆状核 (st)	0~5	0.04~0.05
分叶核 (sg)	50~70	2~7
嗜酸性粒细胞 (E)	0.5~5	0.05~0.5
嗜碱性粒细胞 (B)	0~1	0~0.1
淋巴细胞 (L)	20~40	0.8~4
单核细胞 (M)	3~8	0.12~0.8

【临床意义】

1. 中性粒细胞 中性粒细胞是由骨髓造血干细胞 (HSC) 在一系列正负调控因子的作用下, 经过增殖分化而产生的。HSC 或多能干细胞 (CFU-S) 在集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 的刺激下, 生成粒-吞噬细胞集落形成单位 (colony forming unit-granulocyte/macrophage, CFU-G 或 CFU-GM)。CFU-G 或 CFU-GM 在粒系集落刺激因子 (G-CSF) 或粒-吞噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和 IL-3 的作用下, 向粒系或单核系细胞分化, 并增殖和成熟为中性粒细胞或单核细胞。在正常成人, 中性粒细胞历经三个环境: 骨髓、血液及组织。从原粒细胞→早幼粒细胞→中幼粒细胞→晚幼粒细胞→杆状核粒细胞→分叶核粒细胞, 这一增殖分化过程均在骨髓中进行, 原粒细胞、早幼粒细胞及中幼粒细胞具有分裂能力, 称为分裂池 (mitotic pool), 晚幼粒细胞到分叶核粒细胞不再具有分裂能力, 而形成成熟池 (maturation pool)。成熟粒细胞并不立即释放至外周血中, 而是在贮存池 (storage pool) 中贮留。正常时粒细胞从分裂池到成熟池生长的时间约为 10~12 天。成熟池粒细胞经 5 天后, 释放至外周血中, 其部分粒细胞随着血液循环运行, 称为循环池 (circulating neutrophil pool); 部分则附着于小静脉及毛细血管内皮细胞, 称为边缘池 (marginated neutrophil pool)。这两部分粒细胞可随机移动与交换, 形成动态平衡。粒细胞最后进入到组织中。

(1) 中性粒细胞增多 (neutrophilia): 中性粒细胞增多常伴随白细胞总数的增多, 其产生机制: ①生成增加; ②释放加速; ③从边缘池至循环池移动; ④粒细胞释放入组织减少; ⑤以上共同作用 (图 1-1)。

在生理情况下, 外周血白细胞及中性粒细胞一天内存在着变化, 下午较早晨为高。妊娠后期及分娩时, 剧烈运动或劳动后, 饱餐或淋浴后, 高温或严寒等均可使其暂时性升高。病理性增多:

1) 急性感染: 特别是化脓性球菌 (如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌等) 感染时, 白细胞数中性粒细胞增多, 为最常见的原因。感染局限而又轻微时, 白

细胞总数仍可正常，但中性粒细胞百分率增高；中等程度感染时，白细胞总数常 $>20 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞进一步增多，伴明显核左移和中毒性改变，甚至出现类白血病反应。应注意，在某些极重度感染时，白细胞总数不但不高，反而减低。

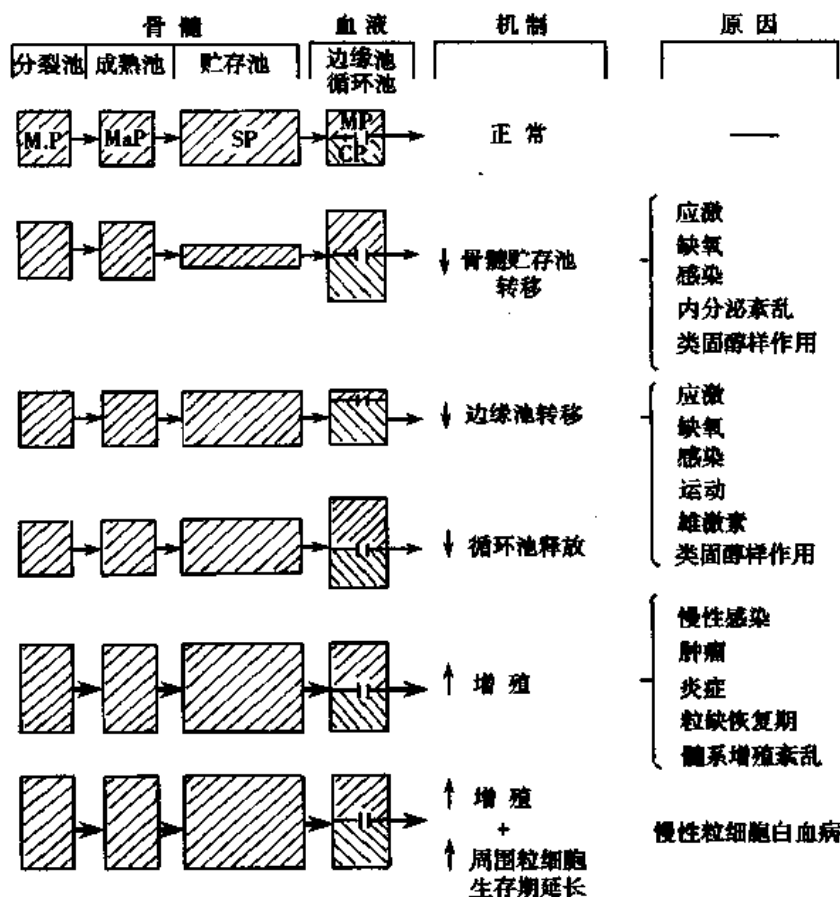


图 1-1 中性粒细胞增多的机制

2) 严重的组织损伤及大量血细胞破坏：严重外伤，较大手术后，大面积烧伤，急性心肌梗死及严重的血管内溶血后 12~36h，白细胞总数及中性粒细胞可增多。因此用白细胞增多来考虑有无术后感染时，必须注意到时间因素。急性心肌梗死时白细胞增多，借此可与心绞痛鉴别。

3) 急性大出血：在急性大出血后 1~2h 内，由于反射性血管收缩及脾脏释放存血，周围血中的血红蛋白的含量及红细胞数尚未下降，而白细胞数及中性粒细胞却明显增多，特别是内出血时，白细胞可高达 $20 \times 10^9/L$ 。故此时白细胞计数可作为早期诊断内出血的重要依据之一。

4) 急性中毒：代谢紊乱所致的代谢性中毒，如糖尿病酮症酸中毒、尿毒症和妊娠中毒症；急性化学药物中毒，如急性铅、汞中毒及安眠药中毒等，白细胞及中性粒细胞均可增多。

5) 白血病及恶性肿瘤：白血病系造血系统的恶性肿瘤，大多数白血病患者外

周血中白细胞数量呈不同程度的增多，可达数万甚至数十万。急性或慢性粒细胞白血病时，还出现中性粒细胞增多，并伴外周血中细胞质量改变。其增高机制：①白血病细胞之间缺乏接触抑制而无限地增殖；②白血病细胞缺乏渗出性不能逸出于血管之外，在血液中停留时间延长。各类恶性肿瘤，特别是消化道恶性肿瘤，如肝癌、胃癌细胞可产生促粒细胞生成素或其坏死产物吸引骨髓贮备池释放，而引起白细胞及中性粒细胞增多。

(2) 中性粒细胞减少 (neutropenia)：白细胞总数低于 $4 \times 10^9/L$ 称白细胞减少 (leukopenia)。当中性粒细胞绝对值低于 $1.5 \times 10^9/L$ ，称为粒细胞减少症 (neutropenia)，低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时称为粒细胞缺乏症 (agranulocytosis)。中性粒细胞减少机制：①生成减少或无效生成；②利用增加；③细胞从循环池转移到边缘池；④以上因素共存 (图 1-2)。

1) 感染：特别是革兰阴性杆菌感染，如伤寒、副伤寒杆菌感染时，白细胞总数与中性粒细胞均减少。某些病毒感染性疾病，如流感、淋病、病毒性肝炎、水痘、风疹、巨细胞病毒时，白细胞常亦减低。某些原虫感染，如疟疾和黑热病时白细胞亦可减少。

2) 血液系统疾病：引起白细胞减少的血液系统疾病较多，再生障碍性贫血，非白血性白血病 (aleukemic leukemia)、恶性组织细胞病、巨幼细胞贫血、严重缺铁性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿，以及骨髓转移癌等，白细胞减少同时常伴血小板及红细胞减少。

3) 理化损伤：理化损伤是引起白细胞减少常见原因。 γ 线、 γ 射线，放射性核素等物理因素，化学物质如苯、铅、汞等，以及化学药物如氯霉素，磺胺类药物、抗肿瘤药、抗糖尿病及抗甲状腺药物等均可引起白细胞及中性粒细胞减少。可能与这些毒物对骨髓细胞有丝分裂的抑制有关。

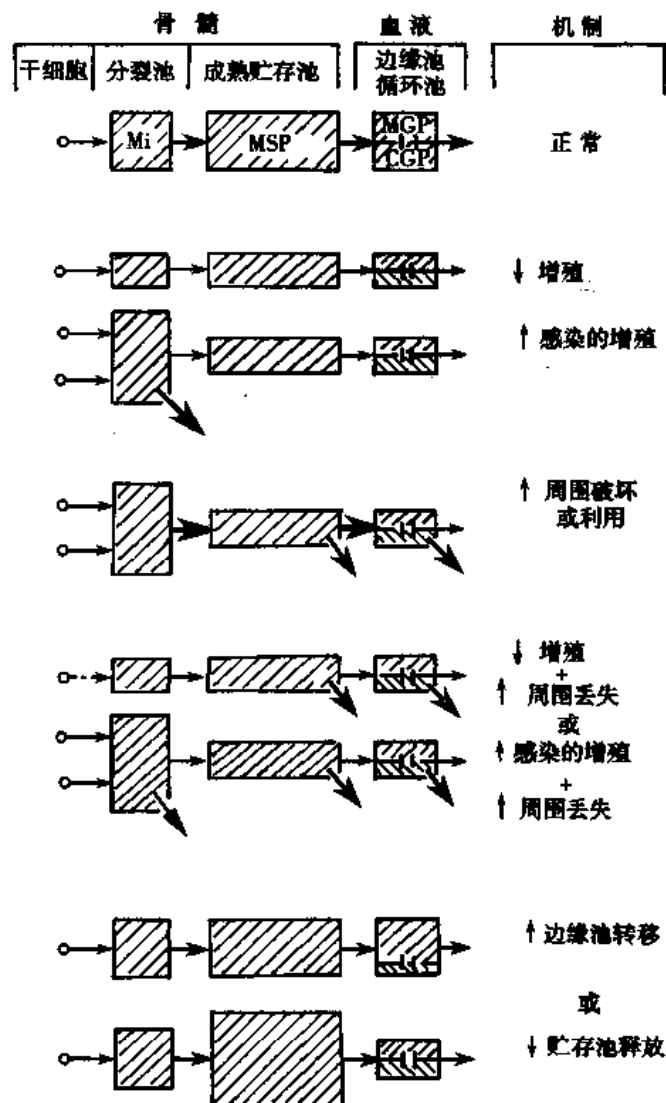


图 1-2 中性粒细胞减少的机制

4) 单核-吞噬细胞系统功能亢进：各种原因引起的脾脏肿大，如门脉性肝硬化、淋巴瘤、Gaucher病、Niemann-Pick病常见白细胞及中性粒细胞减少。这与脾脏的单核吞噬细胞系统吞噬破坏有关。

5) 自身免疫性疾病：如系统性红斑狼疮等一些自身免疫性疾病，产生自身抗体导致白细胞减少。

2. 嗜酸性粒细胞 (eosinophil)

(1) 嗜酸性粒细胞增多 (eosinophilia)

1) 过敏性疾病：支气管哮喘、药物过敏反应、荨麻疹、食物过敏、血管神经性水肿、血清病等，外周血嗜酸性粒细胞增多，可达10%以上。

2) 寄生虫病：血吸虫病、肺吸虫病、蛔虫病、钩虫病等寄生虫感染时，常见血中嗜酸性粒细胞增多，常达10%或更多。在某些寄生虫感染患者，其血中嗜酸性粒细胞明显增多而导致白细胞总数高达数万，分类时90%以上为嗜酸性粒细胞，呈嗜酸性粒细胞型类白血病反应。

3) 皮肤病：某些皮肤病如湿疹、剥脱性皮炎、天疱疮、银屑病等可见外周血中嗜酸性粒细胞轻、中度增高。

4) 血液病：某些血液病如慢性粒细胞白血病，嗜酸粒细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、嗜酸性粒细胞肉芽肿等，患者外周血嗜酸性粒细胞增高，有些是显著增多，并伴幼稚嗜酸性粒细胞增多。

5) 某些恶性肿瘤：除上述的淋巴瘤以外，还有某些上皮系肿瘤如肺癌等可引起嗜酸性粒细胞增高。肿瘤确诊之前先有嗜酸性粒细胞增多，肿瘤治疗有效的患者往往伴随着嗜酸性粒细胞增多的改善。

6) 某些传染病：急性传染病时，血中嗜酸性粒细胞大多减少，但猩红热时反而增多，可能是致猩红热的乙型溶血性链球菌所产生的酶能活化补体成分，继而引起嗜酸性粒细胞增多所致。

(2) 嗜酸性粒细胞减少 (eosinopenia)，是由于伤寒、副伤寒初期，大手术、烧伤等应激状态，或长期应用肾上腺皮质激素后，其临床意义甚小。

3. 嗜碱性粒细胞 (basophil)

(1) 嗜碱性粒细胞增多 (basophilia)

1) 过敏性疾病：结肠炎、药物、食物、吸入物超敏反应、红斑及类风湿关节炎等嗜碱性粒细胞增多。

2) 血液病：某些血液病如慢性粒细胞白血病、嗜碱性粒细胞白血病，以及骨髓增生性疾病的骨髓纤维化等均见外周血嗜碱性粒细胞增多。特别是在慢性粒细胞白血病时，嗜碱性粒细胞的变化在其分期中有一定意义。嗜碱性粒细胞>20%以上的慢性粒细胞白血病可认为其已进入加速期的依据之一。

3) 恶性肿瘤：特别是转移癌时，嗜碱性粒细胞增多，其机制不清楚。

4) 其他：某些内分泌症患者如糖尿病，传染病如水痘、流感、天花、结核等，均可见嗜碱性粒细胞增多。

(2) 嗜碱性粒细胞减少 (basophilopenia) 无临床意义。

4. 淋巴细胞 (lymphocyte) 淋巴细胞也起源于骨髓造血干细胞。其分化为淋巴系干细胞 (LSC), LSC 再进一步分化成 T/NK 祖细胞和 B 系祖细胞, T/NK 祖细胞又可分化为 T 祖细胞和 NK 祖细胞。B 系祖细胞在骨髓和其他淋巴组织生发中心发育成熟者为 B 淋巴细胞, 约占血液淋巴细胞的 15%~30%, 寿命较短, 仅 3~4 天。经抗原激活后分化为浆细胞, 产生特异性抗体参与体液免疫。T 祖细胞在胸腺等处依赖胸腺、脾索发育成熟为 T 淋巴细胞, 占血液内淋巴细胞的 50%~70%, 寿命较长可达数月甚至数年。T 淋巴细胞被抗原致敏后可产生多种免疫活性物质参与细胞免疫。NK 祖细胞在胸腺或骨髓最终发育成为自然杀伤细胞或 NK 细胞 (natural killer cell), 寿命为数天或数周, 主要分布于脾和血液中, 外周血中占淋巴细胞 15% 左右, NK 细胞在细胞介导细胞毒作用中起了很重要作用, 并能分泌细胞因子如 IFN- γ 、GM-CSF、TNF- α 、IL-3 和 IL-8 等, 分别发挥着各自作用。

(1) 淋巴细胞增多 (lymphocytosis): 从出生后 4~6 天婴儿成长到 6~7 岁儿童, 这一阶段淋巴细胞百分率均较成人为多, 这属淋巴细胞生理增多。在许多病理情况下, 淋巴细胞可增多见于:

1) 感染性疾病: 病毒感染如风疹、麻疹、流行性腮腺炎, 传染性单核细胞增多症、传染性淋巴细胞增多症、病毒性肝炎及流行性出血热等, 淋巴细胞明显增多。此外, 某些杆菌, 如百日咳鲍特杆菌、结核分枝杆菌、布氏杆菌、梅毒螺旋体和弓形体等的感染也可引起淋巴细胞增多。

2) 淋巴细胞性恶性疾病: 急性和慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤白血病和毛细胞白血病等淋巴细胞显著增多, 并伴幼稚型淋巴细胞增多。

3) 其他: 自身免疫性疾病、肿瘤、慢性炎症、GVHR 或 GVHD 等也可引起淋巴细胞增多。

(2) 淋巴细胞减少 (lymphocytopenia): 主要见于接触放射线及应用肾上腺皮质激素、烷化剂、抗淋巴细胞球蛋白 (ALG) 后。先天性免疫缺陷性疾病和获得性免疫缺陷综合征患者, 外周血淋巴细胞亦减少。

5. 单核细胞 (monocyte)

(1) 单核细胞增多 (monocytosis): 婴幼儿及儿童单核细胞可增多, 属生理性增多。病理性增多见于:

1) 某些感染: 如感染性心内膜炎、疟疾、黑热病、急性感染的恢复期、活动性肺结核等, 单核细胞明显增多。

2) 某些血液病: 如单核细胞白血病、粒细胞缺乏恢复期、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等也可见单核细胞增多。

(2) 单核细胞减少 (monocytopenia) 无临床意义。

(三) 外周血白细胞形态

1. 中性粒细胞的核象变化 中性粒细胞的核形标志着它的发育阶段, 能反映新生以至衰老的情况。正常人周围血液的中性粒细胞中, 具有分叶核的占绝大多数以 2~3 叶为最多, 而不分叶或分叶过多的较少。在病理情况下, 中性粒细胞核象可发生变化, 出现核左移或核右移现象。

(1) 核左移：周围血中出现不分叶核粒细胞（包括杆状核粒细胞、晚幼粒、中幼粒或早幼粒细胞等）的百分率增高（超过5%）时，称为核左移。常见于各种病原体所致的感染，特别是急性化脓性感染时，其次见于急性失血、急性中毒及急性溶血反应等。核轻度左移伴白细胞总数及中性粒细胞百分率增高者，表示感染轻，病人的抵抗力强；核明显左移伴白细胞总数及中性粒细胞增多者，表示感染严重；核显著左移但白细胞总数不增高或降低者，常表明感染极度严重。机体反应性低下，见于伤寒、败血症等情况时。在白血病和类白血病反应，也可出现核极度左移现象。

(2) 核右移：周围血中若中性粒细胞核出现5叶或更多分叶，其百分率超过3%者，称为核右移。此时常伴白细胞总数的减少。主要见于巨幼细胞贫血及造血功能衰退，也可见于应用抗代谢药物，如阿糖胞苷或6-巯基嘌呤等之后。在炎症的恢复期，一过性的出现核右移是正常现象。如在疾病进展期突然出现核右移的变化，则表示预后不良。

2. 中性粒细胞形态异常

(1) 中性粒细胞的中毒性改变：在严重传染性疾病，如猩红热、各种化脓性感染、败血症、恶性肿瘤、中毒及大面积烧伤等病理情况下，中性粒细胞可发生下列毒性和退行性变化。下列改变可单独出现，亦可同时出现。

1) 大小不均 (anisocytosis)：表现为细胞胞体增大，细胞大小悬殊。见于病程较长的化脓性炎症或慢性感染时。可能是骨髓幼稚中性粒细胞发育过程中，因受内毒素等因素影响，而发生不规则的分裂增殖所致。

2) 中毒颗粒 (toxic granulation)：中性粒细胞胞质中出现粗大，大小不等、分布不均匀、染色呈深紫红或紫黑色颗粒，谓之中毒颗粒。有时颗粒很粗大，易与嗜碱性粒细胞混淆。粒细胞碱性磷酸酶 (NAP) 活性显著增高。

3) 空泡形成 (vacuolization)：中性粒细胞胞质或胞核中可见单个或多个，大小不等空泡，认为于严重感染时，细胞质发生脂肪变性所致。

4) 杜勒小体 (Döhle bodies)：是中性粒细胞胞质毒性变化而保留的局部嗜碱区域。呈圆形、梨形或云雾状天蓝色或蓝黑色，直径1~2 μm ，是胞质局部不成熟，即核浆发育失衡表现。Döhle小体亦可在单核细胞胞质中出现。

5) 核变性 (degeneration of nucleus)：是中性粒细胞胞核出现固缩，溶解及碎裂的现象。细胞核发生固缩时，核染色质凝集呈深紫色粗大凝块状。核溶解时，则胞核膨胀增大，常伴核膜破碎，核染色质结构松散或模糊，着色浅淡。

(2) 巨多分叶核中性粒细胞：这种细胞胞体较大，直径达16~25 μm ，核分叶过多，常超过5叶以上，甚至在10叶以上，核染色质疏松。多见于巨幼细胞贫血或应用抗代谢药物治疗后。

(3) 棒状小体 (auer bodies)：为白细胞胞质中出现红色细杆状物质，一个或数个，长约1~6 μm ，故称为棒状小体。此种棒状小体一旦出现在细胞中，就可拟诊为急性白血病。此外，棒状小体在鉴别急性白血病类型时有重要价值。急性淋巴细胞白血病无此种小体，而在急性粒细胞白血病和急性单核细胞白血病时，则可见到。

(4) 其他：系与遗传有关的异常形态变化。①Pelger-Huet畸形：也称家族性粒细

胞异常，表现为成熟中性粒细胞核先天性分叶功能减退，核畸形，如肾形、哑铃形、夹鼻眼镜形、花生形等，通常呈常染色体显性性疾，也可以发生于某些感染、白血病和骨髓增生异常综合征等疾病。后者呈获得性畸形。②Chediak-Higashi 畸形：是常染色体隐性遗传性疾病，骨髓和血涂片的各期粒细胞中含有数个至数十个直径为 $2\sim 5\mu\text{m}$ 的包涵体，呈淡紫红色或蓝紫色颗粒。患者易感染，常伴白化病。③Alder-Reilly 畸形：其特点是在中性粒细胞内含有巨大深染嗜天青颗粒，患者常伴有脂肪软骨营养不良或遗传性粘多糖代谢障碍。④May-Hegglin 畸形：患者粒细胞终身含有淡蓝色包涵体，形态与 Döhle bodies 相似，但常较大而圆；除中性粒细胞外，其他粒细胞，甚至巨核细胞中也能见到。

3. 异型淋巴细胞 (atypical lymphocyte) 在传染性单核细胞增多症、病毒性肝炎、流行性出血热、湿疹、过敏性疾病等病毒性感染或刺激下，可使淋巴细胞增生，并出现形态变化，称为异型淋巴细胞。近年来免疫学研究认为，其是指 T 淋巴细胞，形态变异是增生亢进、甚至出现母细胞化所致。Downey 按其形态特征将异型淋巴细胞分三型：

I 型：泡沫型。此型细胞较为常见，胞体似淋巴细胞大小，也可稍大，圆形或卵圆形。胞质丰富，深蓝色，无颗粒，含有大小不等的空泡，使胞质呈泡沫样。核偏左，呈圆形或不规则形，染色质呈粗网状或小块状。

II 型：不规则型。胞体较大，外形不规则，常呈花边状，似单核细胞故也称为单核细胞型。胞质丰富，呈浅蓝或蓝色，一般无空泡，可有少量嗜天青颗粒。胞核圆形或不规则形，但染色质较细致疏松。

III 型：幼稚型。胞体较大，直径约 $18\mu\text{m}$ ，呈圆形或椭圆形。胞质量多，呈蓝色或深蓝色，一般无颗粒，偶有小空泡。核大较规则，染色质细致均匀，似幼稚细胞，可见 $1\sim 2$ 个核仁。

三、血小板检测

(一) 血小板计数 详见第三章第二节。

(二) 血小板平均容积 (mean platelet volume, MPV) 代表单个血小板的平均容积。

【参考值】 $7\sim 11\text{fl}$

【临床意义】 MPV 的临床意义要结合 PLT 变化才有价值。

1. 鉴别血小板减少原因 ①当骨髓造血功能损伤致血小板减少时，MPV 减少；②当血小板在周围血液中破坏增多时，导致血小板减少，MPV 增大；③血小板分布异常致血小板减少时，MPV 正常。

2. MPV 增大可作为骨髓造血功能恢复的较早期指征 骨髓造血功能衰竭时，MPV 与血小板同时持续下降；造血功能抑制越严重，MPV 越小；当造血功能恢复时，MPV 增大常先于血小板升高。

3. 其他应用 ①MPV 增大：见于骨髓纤维化、原发性血小板减少性紫癜、血栓性疾病及血栓前状态、脾切除、慢性粒细胞白血病、巨大血小板综合征和镰细胞性贫血等；②MPV 减小：见于脾亢、化疗后、再生障碍性贫血和巨幼细胞贫血等。

(三) 外周血血小板形态 血小板的形态与功能密切相关。通过血小板形态的检查,对疾病的诊断、鉴别诊断以及发病机制的探讨,都有十分重要的意义。正常血小板形态,血小板胞体为圆形,椭圆形或不规则形,直径 $2\sim 3\mu\text{m}$ 。胞质淡蓝色或淡红色,中央含细小的嗜天青颗粒。中型血小板约占 $44.3\%\sim 49\%$,小型占 $33\%\sim 47\%$,大型占 $8\%\sim 16\%$,巨型 $0.7\%\sim 2\%$ 。血小板形态变化的意义见于下列几种情况:

1. 大小的变化 血小板明显的大小不均,巨大的血小板直径可以大至 $20\sim 50\mu\text{m}$ 以上,主要见于原发性血小板减少性紫癜(ITP)、粒细胞白血病及某性反应性骨髓增生旺盛的疾病。

2. 形态的变化 正常人血小板为成熟型,也可看到少量形态不规则或畸形血小板,但所占比值一般少于 0.02 。颗粒过多、过少的血小板一般比值不超过 0.07 。由于影响血小板形态的因素很多,各种改变又无特性,因此只有异常血小板的比值超过 0.10 时才考虑有临床意义。正常幼稚型增多见于急性失血后,病理性幼稚型增多见于特发性和反应性血小板疾病。当骨髓巨核细胞增生作用增强时,尤其在ITP出现血小板减少危象和粒细胞白血病时,可以见到大量蓝色的、巨大的血小板。

3. 血小板分布情况 功能正常的血小板在外周血涂片上常可聚集成团或成簇。原发性血小板增多症,血小板集团可以大至占满整个油镜视野。在再生障碍性贫血时,血小板集团明显减少。在血小板无力症,则不出现聚集成堆的血小板。

四、红细胞沉降率检测

红细胞沉降率(erythrocyte Sedimentation rate, ESR或血沉率)是指红细胞在一定条件下沉降的速率,它受多种因素影响,最基本的因素是红细胞缗钱状的形成。因为总面积减少,承受血浆阻力减少所致,使其下降速度比单个分散的红细胞要快得多。影响缗钱状形成的因素有①血浆中各种蛋白的比例改变:血浆中纤维蛋白原或球蛋白含量增加或白蛋白含量减少时,使红细胞两面的负电荷减少,容易使红细胞形成缗钱状而血沉加快;②红细胞数量和形状:红细胞减少时下降阻力减少则血沉加快,反之红细胞增多时血沉减慢。此外红细胞直径愈大血沉愈快,球形红细胞不易聚集成缗钱状血沉减慢。

【参考值】 男性 $0\sim 15\text{mm}/1\text{h}$ 末

女性 $0\sim 20\text{mm}/1\text{h}$ 末

【临床意义】

1. 血沉增快,在临床常见于:

(1) 生理性增快:12岁以下的儿童、60岁以上的高龄者、妇女月经期、妊娠3个月以上血沉可加快,其增快可能与生理性贫血或纤维蛋白原含量增加有关。

(2) 病理性增快

1) 各种炎症性疾病:急性细菌性炎症时,血中急性反应物质迅速增多,如 α_2 球蛋白、C-反应蛋白、 α_1 抗胰蛋白酶、丙球蛋白、纤维蛋白原等,这些物质易使红细胞形成缗钱状聚集,于炎症发生后 $2\sim 3$ 天即可见血沉增快。风湿热、结核病时,也因其纤维蛋白原及免疫球蛋白含量增加,血沉明显加快,临床上最常用血沉来观察结核病及风湿热有无活动以及其动态变化。疾病活动期血沉加快,病变渐趋静止,血沉亦逐渐正常。

2) 组织损伤及坏死：较大的组织损伤或手术创伤，或脏器梗死后造成的组织坏死均可引起血沉加快。故可借血沉结果鉴别功能性疾病与器质性疾病，如急性心肌梗死时血沉增快，而心绞痛时则无改变。

3) 恶性肿瘤：增长迅速的恶性肿瘤血沉增快，可能与肿瘤细胞分泌糖蛋白（属球蛋白）、肿瘤组织坏死、继发感染或贫血等因素有关，良性肿瘤血沉多正常，血沉可用于鉴别良性和恶性肿瘤。恶性肿瘤病人经手术治疗、化疗或放疗明显有效时，血沉渐趋正常，复发或转移时可增快。

4) 各种原因导致血浆球蛋白相对或绝对增高时，血沉均可增快，如慢性肾炎、肝硬化、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、淋巴瘤、系统性红斑狼疮、亚急性感染性心内膜炎、黑热病等。

5) 其他：部分贫血患者，血沉可轻度增快。动脉粥样硬化、糖尿病、肾病综合征、粘液水肿等患者，血中胆固醇高，血沉亦见增快。

2. 血沉减慢 一般临床意义较小，严重贫血、球形红细胞增多症和纤维蛋白原含量重度缺乏者，血沉可减慢。

(陈丽梅)

第二节 血细胞分析仪及其临床应用

50年代初期，美国的Coulter发明了电阻抗血细胞分析仪，为以后血细胞分析仪的发展奠定了基础，并在应用的过程中不断改进、完善。尤其是近十几年来，微型计算机技术及其它高精尖技术应用于血细胞计数仪，不但提高了计数的精度，还引入了更多人工无法定量分析的参数，如红细胞体积分布宽度和血小板体积分布宽度等，为临床诊断提供了新的指标。血细胞分析仪的类型很多，从全自动型（全血直接吸入）到半自动手工稀释型约有数十种。根据其基本原理主要有电阻型、光电型和离心式三种，目前国内大多使用的是以电阻式原理为基础的血细胞计数仪。

一、血细胞计数仪的工作原理

(一) 电阻式原理 最初由W.Coulter发明的血细胞计数原理称为孔径阻抗细胞计数原理 (principle-impedance cell counting)，简称电阻式原理 (principle of impedance)，又称为库尔特原理 (Coulter principle)，目前大多数血细胞计数仪根据此原理设计而成。

电阻式原理根据血细胞的非传导性质设计而成 (图 1-3)。血细胞悬浮于导电的电解质溶液 (稀释液) 中，当它们在负压的吸引下穿过一个小孔时，由于细胞的导电性质比稀释液低，会引起通过微孔的恒定电流发生变化，该瞬间的电阻变化所产生的脉冲信号经放大并鉴别后被累加记录下来。脉冲信号的大小与细胞体积的大小成正比，即细胞体积越大，产生的脉冲振幅越高。因此在对细胞进行计数的同时，细胞的体积同时也被记录下来。测定白细胞的微孔孔径常为 $100\mu\text{m}$ ，测定红细胞和血小板的微孔孔径常为 $50\sim 70\mu\text{m}$ 之间。

除了根据电阻式原理设计的血细胞计数仪外，还有根据光电式原理和离心式原理设

计的血细胞计数仪。

(二) 白细胞自动化分类原理 目前使用的血细胞分析仪的白细胞分类形式主要有4种：一项式分类(1-part)，仅能分出淋巴细胞的百分比；二项式分类(2-part)指粒细胞和非粒细胞；三项式分类(3-part)指淋巴细胞、中性粒细胞和中间细胞(含单核、嗜酸及嗜碱性粒细胞)；五项式分类(5-part)指中性、嗜酸性、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞、单核细胞。仪器进行白细胞自动化分类的原理大致可分为以下六种：

1. 图像分类法 是最早使用的白细胞分类方法。它采用模拟人工显微镜分类技术，即在计算机内存贮大量各类白细胞形态数据，以其作为标准与待检细胞对照，与计算机内标准不符的细胞，将作为“非正常细胞”显示在荧光屏上，由专业人员辨认，然后依据具体情况将其归入相应的种类之中。

2. 离心分层分析法 根据离心式原理，由于细胞的比重和经过吖啶橙染料染色情况的不同，将白细胞分为粒细胞和非粒细胞。

3. 光散射和细胞组化技术结合分类法 利用流式细胞技术和细胞化学染色技术对细胞进行分类和计数。各类白细胞具有不同的过氧化物酶含量和体积，嗜酸性粒细胞具有很强的过氧化物酶活性，中性粒细胞的过氧化物酶活性较强，单核细胞次之，而淋巴细胞和嗜碱性粒细胞均无此酶。当细胞被染色后逐个地通过光散射测定池时，根据酶反应强度和细胞体积大小不同，可分别计算出各种白细胞的百分比和绝对值。

4. 体积分析法 这是当前多数1~3项式白细胞分类仪器所采用的方法。正常人的白细胞经溶血剂处理后，体积从小到大的排列顺序是：淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、中性分叶核粒细胞。在电阻型仪器中，不同体积大小的细胞产生不同的脉冲信号，然后通过脉冲编排器将体积不同的白细胞放在具有256个通道的分析器中，每个通道通过相应体积的细胞，产生一个白细胞分布图，然后依据不同类型细胞体积的特性，将其分为不同的细胞群，见图1-7。各种仪器型号及试剂的不同，体积分类所划分的标准可不一致。

5. 多参数分析法 (volume conductivity lightscatter, VCS) 是指利用体积测量法、电导性和光散射法三项高科技技术结合，对每个白细胞进行分析，鉴定细胞的物理及化学性质，并按特性将每个细胞分配在三维空间的立体区域内，根据其在三维空间中的分布特点进行分类。

6. 多角度偏振光散射白细胞分类技术 (multi-angle polarised scatter separation of white cell, MAPSS) 使用鞘液稀释全血标本，白细胞内部结构近似于自然状态，嗜

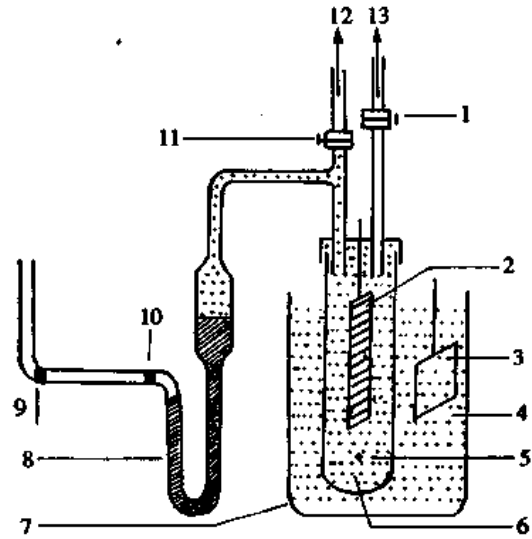


图 1-3 电阻式血细胞计数仪原理示意图

1. 冲洗开关 2. 内电极 3. 外电极 4. 稀释液和细胞
5. 小孔 6. 小孔管 7. 测定杯 8. U型管 9. 停止接点
10. 开始接点 11. 负压控制开关 12. 至负压泵
13. 至冲洗用等渗盐水

碱性粒细胞的结构有轻度改变，红细胞的折光系数与鞘流液相同，不干扰白细胞的检测。当细胞单个通过激光束后，在各个方向都有散射光，可从四个方向测定散射光的强度，根据每个细胞在四个角度散射光强度的不同，将白细胞分为嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等5种。

网织红细胞是反映骨髓造血功能的重要指标，以前多采用显微镜目测法进行计数。目前，许多血细胞分析仪已能对网织红进行自动分析。其基本原理是利用流式细胞仪的技术，通过某些染料如新亚甲蓝、吖啶橙、噻唑橙等与网织红细胞中的RNA结合，使用光散射和体积测定将其与未染色的体积较小的红细胞区分开来。

二、血液分析各项参数及临床意义

(一) 白细胞参数

1. 白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 参考值和临床意义参见第一章第一节血液一般检查。

2. 白细胞分类计数 (white cell differential count, DC) 以体积分析法为基础进行白细胞分类的血细胞分析仪目前在我国使用较多。如前所述，此种分类法只能将白细胞按照体积大小分成若干群，不能准确识别各种白细胞类型，更不能识别各种幼稚细胞和异常细胞。这类血细胞分析仪按照大小分群如下：

(1) 淋巴细胞群：白细胞体积在35~90fl。

【参考值】 18.7%~47%， $(1.0\sim3.3)\times 10^9/L$

(2) 中间细胞群：白细胞体积在90~160fl。

【参考值】 3.5%~7.9%， $(0.2\sim0.7)\times 10^9/L$

该群细胞包括单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞或幼稚细胞。

(3) 粒细胞群：白细胞体积在160~450fl。

【参考值】 46.0%~76.5%， $(1.8\sim6.4)\times 10^9/L$

二分类低档血细胞分析仪中，90fl以下，归于淋巴细胞群，90fl以上归于粒细胞群。

(二) 红细胞参数 ①红细胞计数 (red blood cell count, RBC)；②血红蛋白浓度 (hemoglobin, Hb)；③红细胞比容 (hematocrit, Hct)；④平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)；⑤平均红细胞血红蛋白含量 (mean corpuscular hemoglobin, MCH)；⑥平均红细胞血红蛋白浓度 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)；⑦RDW^w 红细胞体积分布宽度 (red cell volume distribution width, RDW)。

以上各参数的参考值和临床意义参看第一章第一节血液一般检查。

(三) 血小板参数

1. 血小板计数 参考值和临床意义参见第一章第一节血液一般检查。

2. 血小板平均体积 (mean platelets volume, MPV) 指血液中血小板的平均体积，单位用飞升 (fl) 表示。MPV有如下的临床意义：

(1) 鉴别血小板减少的原因：①当骨髓功能损伤致血小板减少时，MPV减小；②血小板破坏增加致血小板减少时，MPV增大；③血小板分布异常 (如脾大) 致血小板

减少时，MPV 正常。

(2) MPV 对骨髓功能恢复有预后判断的价值：骨髓造血功能衰竭时，MPV 与 PLT 同时持续下降；造血功能抑制越严重，MPV 越小；当造血功能恢复时，MPV 增大常先于 PLT 升高。

3. 血小板体积分布宽度 (platelet volume distribution width, PDW) 是定量反映血小板体积异质性的参数，以血小板体积变异系数 (CV%) 表示。PDW 增大见于急性髓系白血病化疗后、巨幼细胞性贫血、慢性粒细胞白血病、脾切除、巨大血小板综合征、血栓性疾病。

(四) 血细胞体积分布直方图的应用 如前所述，在电阻式原理中，当细胞通过小孔管后，会形成一个脉冲信号，脉冲信号的大小与细胞体积大小成正比，脉冲编排器将处理过的细胞按其体积大小放在不同的通道中，然后由计算机拟合成一条平滑曲线，横坐标为细胞体积，单位为飞升，纵坐标为不同体积的细胞数量。正常情况下红细胞直方图呈正态分布 (图 1-4)，血小板直方图呈非正态分布 (图 1-10)，白细胞根据细胞形态大小及仪器型号不同呈现不同的曲线，一般是 2~3 个峰态曲线，如图 1-7。须指出，仪器型号不同以及使用的稀释液不同，细胞直方图的形状亦不相同，但反映病理变化的基本特征是相同的，不同实验室应对本室仪器的图形进行对比分析。

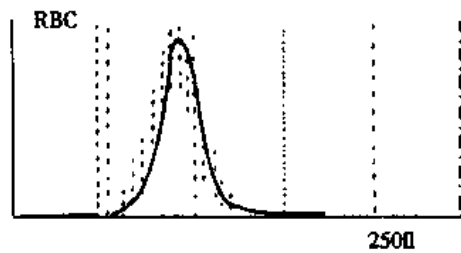


图 1-4 正常红细胞分布图

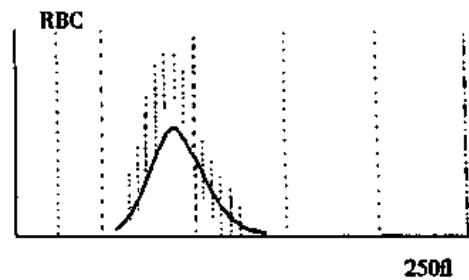


图 1-5 异常红细胞分布图 (1)

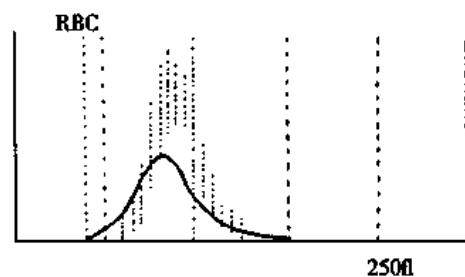


图 1-6 异常红细胞分布图 (2)

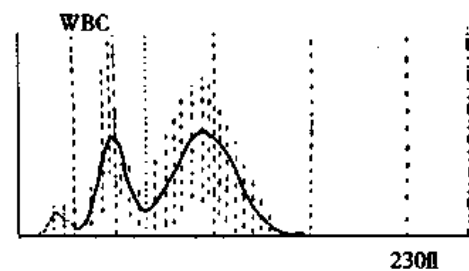


图 1-7 正常白细胞分布图

1. 白细胞直方图 白细胞直方图是表示各类不同体积白细胞出现频率的分布图。

(1) 正常人白细胞直方图：正常人白细胞直方图在不同的分析仪中有一定的差异，一般是呈现两个明显分离的峰 (图 1-7)，左峰为小细胞群，略分布于 35~90fl 的区域，定为淋巴细胞；右峰为大细胞群 (粒细胞)，分布于 120~200fl 的区域，定为中性粒细胞，也可包含杆状核和晚幼粒细胞；两峰之间的平坦区为中间细胞群，包括单核细胞，

嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。一般仪器的白细胞识别器设置在最小 35fl 的区域应是无颗粒的，若有颗粒存在，表明有某些人为或病理因素的干扰，如聚集的血小板、巨大血小板、有核红细胞、红细胞膜碎片、蛋白或脂肪颗粒等，当实验结果出现这种图形时，提示白细胞计数和分类计数均不准确，需要采取相应的手段进一步检测。

(2) 异常白细胞直方图：当某一类白细胞数量显著增多或原始、幼稚白细胞增高，可使直方图出现异常图形，如图 1-8 和图 1-9。因此从图形的变化可以估计被测血液中细胞群体的变化。由于中间细胞群包括大淋巴细胞、原始细胞、幼稚细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞，任一项细胞的增多，均可使直方图产生相似的变化，因此，异常的直方图只是提示检测者判断有无细胞比例变化或有无异常细胞明显出现，在显微镜检查中须注意这些变化。

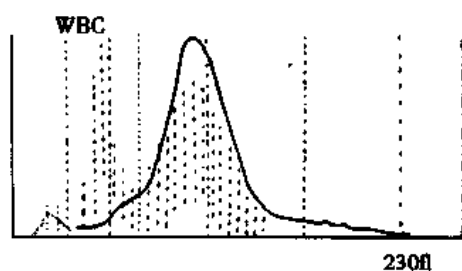


图 1-8 异常白细胞分布图 (1)

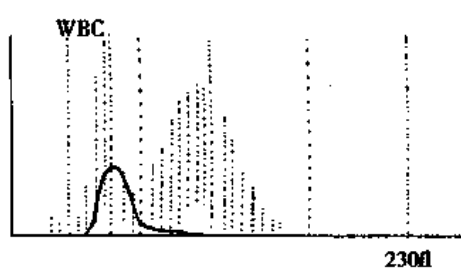


图 1-9 异常白细胞分布图 (2)

2. 红细胞直方图 红细胞直方图是反映红细胞体积大小或相当于红细胞大小范围内粒子分布图。

(1) 正常人红细胞直方图：正常红细胞直方图为一正态分布的曲线图，略分布在 50~350fl 之间，在 60~101fl 之间有一高峰，中线约在 90fl 之间，与红细胞平均体积基本一致，如图 1-4。

(2) 异常红细胞直方图：与白细胞直方图意义不同，某些贫血性疾病其红细胞直方图有其显著特点，在小细胞性贫血中，MCV 小于正常则曲线左移；在大细胞性贫血中，MCV 大于正常则曲线右移；如果红细胞大小不均，RDW 的变异系数增大，则峰底变宽。如在缺铁性贫血中，曲线波峰左移，峰底变宽（图 1-6）；在叶酸缺乏引起的巨幼细胞性贫血中，直方图波峰右移，峰底增宽；正常人红细胞直方图是单峰分布，如出现双峰分布，可见于在治疗缺铁性贫血和巨幼细胞性贫血时，幼稚红细胞逐步分化成熟，正常红细胞群释放入血液，而异常细胞并未完全消失，直方图呈现双峰形，说明治疗有效。图 1-5~6 为异常红细胞的直方图示例。

3. 血小板直方图 血小板直方图是反映血小板体积分布的一个曲线图。

(1) 正常人血小板直方图：如血小板数量和功能正常，则血小板直方图只有一个峰，呈偏态分布，分布于 2~20fl 之间，21~30fl 之间有少量大血小板，一般仪器以 30fl 作为最大分析界标，如图 1-10。

(2) 异常血小板直方图：血小板直方图主峰在 6~11.5fl 之间。左移表示血小板体积偏小，右移表示血小板体积偏大，如果出现双峰，小峰在左侧可能是电磁波的干扰，小峰

在右侧可能是小红细胞或其它碎片的干扰。抗凝血放置时间过长,可使血小板膨大,故MPV受到影响而失去测定准确性。稀释样品中的红细胞放置时间越长越易破碎,其碎片多在2.5~30fl之间,故可造成假性血小板增多,图1-11为异常血小板直方图。

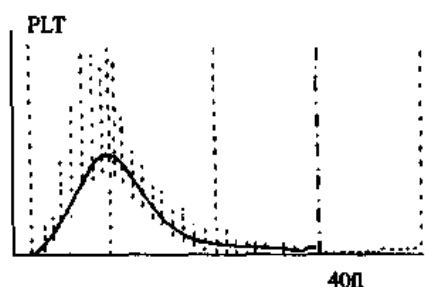


图 1-10 正常血小板分布图

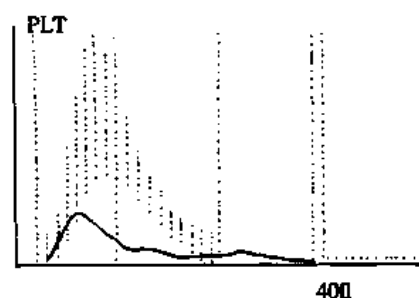


图 1-11 异常血小板分布图

(李 萍)

第三节 贫血的实验检查

贫血是指外周血中单位容积内血红蛋白浓度、红细胞计数和(或)红细胞比容低于同年龄、同性别和地区的正常人最低值。根据其发生的病因及发病机制不同,临床上将贫血分为三大类:①红细胞生成减少,如再生障碍性贫血、缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血等;②红细胞破坏过多,如各类溶血性贫血;③急性和慢性失血性贫血。贫血类型不同,临床表现及实验室检查亦各异。掌握贫血的实验室检查特点对某些类型的贫血诊断有协助和确诊意义。

一、缺铁性贫血

缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)是指体内用来合成血红蛋白的贮存铁耗尽,从而影响血红蛋白合成所引起的一类贫血。其特点是骨髓、肝脾等器官组织中缺乏可染色铁,血清铁浓度、运铁蛋白饱和血清铁蛋白降低,典型的病例呈小细胞低色素性贫血。反映缺铁性贫血的实验室检查有:

(一)骨髓象检查 ①增生明显活跃,粒红比值降低。②红细胞系统增生明显,常大于30%,各阶段细胞均见增多,但以中幼和晚幼红细胞为主,幼红细胞胞体大多较小,边缘不整齐,常有核质发育失衡,表现为细胞核染色质致密,而胞质因血红蛋白不足而呈嗜碱色。成熟红细胞胞体小,中央淡染区扩大。③粒系细胞百分率因红系增生而相对减少,但各阶段百分率及形态、染色大致正常。④巨核细胞系无明显变化,血小板形态一般正常。⑤成熟红细胞中易见嗜多色性红细胞,中度贫血时,可见红细胞中心淡染区扩大,严重时红细胞呈环状称为环形红细胞,靶形红细胞易见。

(二)铁染色

【原理】骨髓内的铁蛋白及含铁血黄素(细胞外铁)和幼红细胞内的铁粒(细胞内铁)在盐酸环境下与亚铁氰化钾作用,生成亚铁氰化铁,在普鲁士蓝染色中,铁可染成

蓝色颗粒，小珠及小块。

【参考值】 ①细胞外铁：正常人细胞外铁为“+”~“++”。“+”有少量铁粒或仅见少量铁小珠；“++”有多量铁粒和铁珠；②细胞内铁（铁粒幼细胞）：阳性细胞（胞质中有蓝色颗粒者）的百分率为19%~44%。

【临床意义】

1. 缺铁性贫血细胞外铁明显降低甚至消失，细胞内铁阳性率常<10%甚至阴性。

2. 铁粒幼细胞性贫血细胞内铁百分率增多，环形铁粒幼细胞指含铁颗粒6个以上，围绕核周围排列成完全环形或不完整环形，且颗粒靠近细胞核的1/3胞质内超过15%。

3. 非缺铁性贫血 如慢性感染、肾脏疾患、恶性肿瘤、白血病、再生障碍性贫血等，其细胞外铁大部分正常或异常的堆集。

（三）血清铁测定（serum iron, SI） 血清中的铁一部分与转铁蛋白结合，另一部分呈游离状态，检测后者的含量即为血清铁测定。

【参考值】 亚铁嗉显色法 男性：11~30 μ mol/L；女性：9~27 μ mol/L

【临床意义】

1. 生理性变化 ①女性比男性低；②6周内的新生儿因溶血有暂时性血清铁升高，一岁内比成人低，老年人血清铁趋向降低；③铁的需要量增加时，血清铁常降低，如生长快速的婴儿、青少年，有月经或在妊娠、哺乳期妇女。

2. 病理性变化

（1）降低：见于①缺铁性贫血：铁的摄入不足或吸收障碍和铁丢失过多；②感染或炎症，肝脏合成运铁蛋白减低，铁的转运机理障碍；③真性红细胞增多症：贮存铁减少，造血功能加强，血清铁降低。

（2）增高：见于①红细胞产生或成熟障碍：再生障碍性贫血、巨幼细胞性贫血；②铁的利用降低：铅中毒、维生素 B_6 缺乏、铜缺乏、慢性酒精中毒；③红细胞破坏增加：溶血，尤其是血管内溶血；④铁的吸收增加：白血病、含铁血黄素沉着症、经常反复输血；⑤肝脏贮存铁释放和转铁蛋白合成障碍：急性病毒性肝炎、慢性活动性肝炎、肝硬化。

（四）血清总铁结合力测定（total iron binding capacity, TIBC） 血液中的铁能与转铁蛋白结合，进行铁的转运。正常情况下血清铁仅能与1/3的转铁蛋白结合。凡能与100ml血清中全部转铁蛋白结合的最大铁量（饱和铁）称为总铁结合力（TIBC）。大约2/3的转铁蛋白未与铁结合，未与铁结合的转铁蛋白称为未饱和铁结合力，其数值等于总铁结合力减去血清铁。

【参考值】 亚铁嗉显色法 成年男性40~70 μ mol/L；女性54~77 μ mol/L

【临床意义】

1. 生理变化 新生儿减低，2岁以后与成人相同，女青年和妊娠期也增高。

2. 病理变化

（1）降低：见于①铁蛋白质减少：肝硬化、血色病；②运铁蛋白丢失：肾病、脓毒

症；③运铁蛋白合成不足：遗传性运铁蛋白缺乏症；④肿瘤、非缺铁性贫血、珠蛋白合成障碍性贫血、慢性感染。

(2) 增高：见于①运铁蛋白合成增加：缺铁性贫血、妊娠后期；②铁蛋白从单核-吞噬系统释放增加：急性肝炎、肝细胞坏死。

(五) 血清转铁蛋白测定 转铁蛋白 (transferrin) 是一种能结合 Fe^{3+} 的糖蛋白，主要由肝细胞和吞噬细胞合成，每毫克转铁蛋白可结合 1.25mg 铁。正常情况下有 1/3 的转铁蛋白与绝大部分的血浆铁结合，结合后被转运至需铁组织再将铁释放，转铁蛋白自身不变。临床上常以转铁蛋白饱和度 (血清铁与总铁结合力的百分比) 及转铁蛋白浓度两项指标表示。

【参考值】 血清转铁蛋白饱和度 (TS, %) = 血清铁/血清总铁结合力 \times 100。为 33% ~ 35%；血清转铁蛋白浓度 2~4g/L。

【临床意义】

1. 转铁蛋白 增高见于妊娠中、晚期及口服避孕药，反复出血、铁缺乏等，尤其是缺铁性贫血。转铁蛋白减低见于遗传性转铁蛋白减低症、营养不良、严重蛋白质缺乏、腹泻、肾病综合征、溶血性贫血、某些炎症及恶病质等。

2. 转铁蛋白饱和度 血清铁饱和度小于 15%，结合病史可诊断缺铁。其准确性仅次于铁蛋白，比总铁结合力和血清铁灵敏。但某些贫血也可降低。增高见于血色病、过量铁摄入、珠蛋白生产障碍性贫血。

(六) 血清铁蛋白测定 (serum ferritin, SF) 铁蛋白 (ferritin) 是去铁蛋白 (apo-ferritin) 和铁核心 Fe^{3+} 形成的复合物。铁核心具有强大的结合铁和贮备铁的能力，以维持体内铁的供应和血红蛋白的相对稳定性。肝是合成铁蛋白的主要场所。SF 是诊断缺铁的敏感指标。

【参考值】 男性 15~200 $\mu\text{mol/L}$ ；女性 12~150 $\mu\text{mol/L}$

【临床意义】

1. 生理变化 SF 在出生后一个月最高，男、女相同，3 个月后开始下降，9 个月时最低。十几岁时开始再现男、女差别，女性低于男性。妊娠时也有不同程度降低。

2. 病理变化

(1) 增高：①体内贮存铁增加：原发性 (特发性) 血色病、继发性铁负荷过大，如依赖输血的贫血患者；②铁蛋白合成增加：炎症或敏感；恶性疾病，如急性粒细胞白血病、肝肿瘤、胰腺癌；甲状腺功能亢进；③组织内的铁蛋白释放增加：肝坏死、慢性肝病、脾或骨髓梗塞。

(2) 降低：①体内贮存铁减少：缺铁性贫血、妊娠；②铁蛋白合成减少、维生素 C 缺乏等。

(七) 红细胞原卟啉 (FEP) 和锌卟啉 (ZPP) 测定 血红蛋白合成过程中，原卟啉和铁在铁络合酶的作用下形成血红素。缺铁时原卟啉不能与铁络合为血红素，以游离方式积聚在红细胞中，或在铁络合酶作用下形成锌卟啉。

【参考值】 FEP 男性：0.56~1.0 $\mu\text{mol/L}$ 女性：0.68~1.32 $\mu\text{mol/L}$ ZPP <

0.6mg/L

【临床意义】 ①FEP和ZPP升高：缺铁性贫血；②FEP和ZPP降低：见于巨幼细胞性贫血、恶性贫血、红白血病等。

(八) 缺铁性贫血检查项目的选择和应用 缺铁性贫血是属于小细胞低色素性贫血，但需选用多项指标与下列疾病作鉴别（表1-4）。

表1-4 缺铁性贫血的鉴别

	缺铁性贫血	铁粒幼细胞性贫血	珠蛋白生成障碍性贫血	慢性炎症性贫血
病因	铁缺乏	铁失利用	Hb异常	缺铁或铁失利用
网织红细胞	正常(↑)	正常(↑)	略↑(正常)	正常
血清铁蛋白	↓	↑	↑	正常(↑)
血清铁	↓	↑	↑	↓
总铁结合力	↑	↓	正常	↓
未饱和铁结合力	↑	↓	↓	↓
转铁蛋白饱和度	↓	↑	↑	正常
骨髓外铁	↓	↑	↑	↓
铁粒幼细胞数	↓	环形铁粒幼细胞>15%	↑	↓

注：↑升高，↓降低

二、巨幼细胞贫血

巨幼细胞贫血(megaloblastic anemia)是由于叶酸和(或)维生素B₁₂缺乏导致脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍所引起的一组贫血。本症特点是呈大红细胞性贫血，骨髓内出现巨幼红细胞系列，并且细胞形态的巨型改变也见于粒细胞、巨核细胞系列。

(一) 骨髓象检查 ①增生明显活跃，粒红比值下降；②红系细胞增生常大于40%，以早、中幼阶段为主，出现巨幼红细胞(>10%)，原巨红细胞与原红细胞相似但胞体常更大，其余各阶段细胞核质发育失衡，表现为早巨幼红细胞核染色质疏松呈细颗粒状，着色浅淡，似海绵或有蚕食感而胞浆已可嗜多色性；中巨幼红细胞胞体亦大，核染色质仅部分聚结成小块其余乃呈颗粒状，胞质近正色性；晚巨幼红细胞亦常见增大，核大可呈不规则形或花瓣状，染色质聚集成块但着色仍浅淡。此外嗜多色红细胞、嗜碱点彩红细胞及Howell-Jolly小体易见。成熟红细胞胞体大，中央淡染区消失；③粒系细胞相对减低，可见巨晚幼和巨杆状核粒细胞，分叶核粒细胞有的胞体增大且可见核分叶过多现象；④巨核细胞数量正常，但可见巨型变，或分叶状核；⑤易见核分裂象和个别网状细胞。

(二) 血清叶酸与维生素B₁₂测定

【参考值】 血清叶酸 6~20ng/ml，维生素 B₁₂ 200~900pg/ml

【临床意义】

1. 血清维生素B₁₂缺乏 当<100pg/ml，即可诊断。维生素B₁₂在体内能促使叶酸形成四氢叶酸。四氢叶酸是叶酸参加各种代谢过程的主要形式，如缺乏VitB₁₂，间接地影响叶酸参与DNA的合成，使血细胞的发育和成熟受到障碍，引起巨幼细胞贫

血。

2. 叶酸缺乏 为血清叶酸 $<4\text{ng/ml}$ 。叶酸参与嘌呤和嘧啶的合成，缺乏叶酸使血细胞的发育和成熟受到影响，引起巨细胞贫血。

(三) 巨幼细胞贫血检查项目的选择和应用 确定巨幼细胞性贫血主要依据血细胞形态学特点即骨髓检查，结合血清叶酸和维生素 B_{12} 的水平进行诊断。主要特点有：

1. 血象 大卵圆形红细胞增多，红细胞大小不均，以大为主，中央淡染区缩小或消失，中性粒细胞核分叶过多或呈核右移， $MCV>100\mu\text{m}^3$ ， $MCH>32\text{pg}$ ，重症病例常呈全血细胞减少。

2. 骨髓象检查 骨髓增生活跃，红系细胞增多常 $>40\%$ ，以早幼红细胞为主，各阶段细胞胞体大，核浆发育失衡呈巨幼变。粒系细胞亦可见巨幼变及核分叶过多现象。但应注意在维生素 B_{12} 或叶酸治疗开始 6~24 小时后，即可找不到典型巨幼红细胞。

3. 血清叶酸 $<4\text{ng/ml}$ ，血清维生素 $B_{12}<100\text{pg/ml}$ 可考虑诊断。

4. 营养性巨幼细胞贫血是一个逐渐发展过程，经历叶酸或维生素 B_{12} 储备减少，代谢异常，最后才引起缺乏性贫血。了解其发展顺序有助于正确理解各项实验室检查的结果。如叶酸缺乏在第 2~3 周：血清叶酸水平降低；第 6~8 周：中性粒细胞呈现分叶过多；第 13~14 亚氨基甲基谷氨酸周 (FIGlu) 排泄试验阳性；第 17 周：红细胞叶酸水平降低；第 18 周：红细胞呈大卵圆形；第 19 周：骨髓细胞呈现巨型变；第 20 周：出现贫血。

三、溶血性贫血的一般检测

溶血性贫血 (hemolytic anemia) 是由于各种原因使红细胞破坏过多，超过骨髓的代偿造血能力范围时所发生的一类贫血。正常红细胞的寿命为 120 天。正常骨髓具有 6~8 倍的代偿造血能力，当过多的红细胞破坏时，骨髓制造红细胞增加，破坏红细胞超过骨髓代偿能力出现贫血者为溶血性贫血。红细胞破坏在血流中，称为血管内溶血；若红细胞在单核-吞噬细胞系统中破坏，则称为血管外溶血。其检查方法如下：

(一) 尿含铁血黄素试验 (Rous 试验) 病理情况下 (血管内溶血时) 肾脏在清除游离血红蛋白过程中，血红蛋白大部分随尿排出，产生血红蛋白尿。其中的一部分血红蛋白被肾小管上皮细胞吸收，并在细胞内代谢成含铁血黄素 (hemosiderin)，当这些细胞脱落至尿中时，可用铁染色法 (普鲁士蓝) 查出。

【参考值】 阴性

【临床意义】 用于诊断慢性血管内溶血，阳性主要见于阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH)，其他溶血性贫血也可呈阳性；但急性血管内溶血初期，血红蛋白尿检查阳性，而 Rous 试验阴性。

(二) 尿血红蛋白测定 (hemoglobinuria) 血红蛋白尿 (hemoglobinuria) 是指血管内有大量红细胞破坏，血浆中的游离血红蛋白量超过 1000mg/L 时，血红蛋白可随尿排出，尿中血红蛋白检查阳性。其特点为外观呈浓茶色或透明的酱油色，镜检无红细胞，但隐血试验呈阳性反应。

【参考值】 尿隐血试验阴性

【临床意义】

1. 血型不合的输血、大面积烧伤、恶性疟疾、某些传染病、溶血性中毒症等，因短期内大量红细胞破坏，血浆游离血红蛋白量明显增多，除部分经代谢成为其他物质而消除外，其余部分经血流入肾脏而从尿中排出。同时大都有变性血红蛋白出现。

2. 遗传性或继发性溶血性贫血，如蚕豆病、阵发性寒冷性血红蛋白尿症，行军性血红蛋白尿及PNH等。

（三）血浆游离血红蛋白测定 (plasm free hemoglobin)

【参考值】 <40mg/L

【临床意义】 血浆游离血红蛋白 (plasm free hemoglobin) 的增加是血管内溶血的指征。蚕豆病、PNH、阵发性寒冷性血红蛋白尿和冷凝集素综合征等血浆游离血红蛋白明显增高。自身免疫性溶血性贫血、镰状细胞贫血及珠蛋白生成障碍性贫血等患者血浆游离血红蛋白其水平轻度或中度增加。

（四）血清结合珠蛋白测定 (haptoglobin, Hp)

【参考值】 0.5~2.2g/L

【临床意义】

1. 各种溶血性贫血中无论血管内溶血或血管外溶血，血清中Hp含量都明显减低，甚至测不出，这是因为Hp可与游离血红蛋白结合，清除了循环血中的游离血红蛋白所致。如果血管内溶血超出Hp的结合能力，即可出现血红蛋白尿。

2. 鉴别肝内和肝外阻塞性黄疸 前者Hp显著减少或缺乏，后者Hp正常或增高。

3. 传染性单核细胞增多症，先天性结合珠蛋白血症等血清Hp可下降或缺如。

4. 急性或慢性感染，结核病、组织损伤、风湿性、类风湿性关节炎、恶性肿瘤、淋巴瘤和系统性红斑狼疮(SLE)等，血清Hp含量可增高。在此情况下，如测得Hp正常，不能排除溶血。

（五）血浆高铁血红素白蛋白试验 (methemalbumin test) 血浆中游离血红蛋白很易氧化为高铁血红蛋白，接着分解为高铁血红素。后者与血浆白蛋白结合形成高铁血红素白蛋白，是溶血的一种指标，但不敏感。

【参考值】 阴性

【临床意义】 阳性见于各种原因所致的严重血管内溶血，结合珠蛋白与大量游离血红蛋白结合，使结合珠蛋白耗尽。

（六）⁵¹Cr 标记红细胞寿命测定 (RBC life span) 用⁵¹Cr (⁵¹铬) 标记红细胞测定红细胞寿命的指数。方法敏感，能检出轻微红细胞寿命缩短。

【参考值】 正常红细胞半寿期为25~32天。

【临床意义】 红细胞的寿命测定为诊断溶血的可靠指标。溶血性贫血时此值常小于15天。由于测定方法较复杂，不作为一般常规检查。

四、红细胞膜缺陷所致溶血性贫血检测

正常红细胞呈双凹圆盘状，以利其变形穿过微血管（直径2.8μm）而不破坏。这

一性能地完成，要依靠红细胞膜双层脂质。当先天或后天因素影响到红细胞膜的面积及其成分改变时，其变形能力下降导致红细胞破坏。

（一）红细胞渗透脆性试验 (erythrocyte osmotic fragility test)

【原理】 红细胞脆性，系测定红细胞于不同浓度的低渗盐水溶液中，由开始溶血到完全溶血的界限，其主要取决于红细胞表面积与其体积之比。表面积大而体积小对低渗盐水抵抗力较大（脆性较小），反之抵抗力较小（脆性增加）。

【参考值】 开始溶血：4.2~4.6g/L NaCl，完全溶血：2.8~3.2g/L NaCl

【临床意义】

1. 脆性增加 在低渗盐水中，红细胞体积可增加70%，但超过此限便会发生溶血。遗传性球形细胞增多症时，球形红细胞表面积与体积的比例下降，吸水膨胀能力减小，对低渗溶液特别敏感，脆性显著增加。自身免疫性溶血性贫血患者因有少数球形红细胞，故脆性亦增加。此类患者开始溶血在5.2g/L，甚至达6.8g/L以上。

2. 脆性减低 见于低色素性贫血，如缺铁性贫血、地中海贫血、某些肝脏疾病及脾切除后，红细胞的胞膜比例较大，脆性减低。

（二）红细胞孵育渗透脆性试验 (incubated osmotic fragility test)

【原理】 红细胞在孵育过程中，葡萄糖的消耗增加，而使贮备的ATP减少，导致需要能量的红细胞膜对阳性离子的主动传递受阻，造成钠离子在红细胞内集聚，细胞膨胀，孵育渗透脆性增加。

【参考值】 未孵育：50%溶血为4.00~4.45g/L NaCl

37℃孵育24h：50%溶血为4.65~5.9g/L NaCl

【临床意义】

1. 用于轻型遗传性球形细胞增多症、遗传性非球形细胞溶血性贫血的诊断和鉴别诊断。

2. 增加 见于遗传性球形细胞增多症、遗传性椭圆形细胞增多症、遗传性非球形细胞溶血性贫血。

3. 减低 见于珠蛋白生成障碍性贫血、缺铁性贫血、镰形细胞贫血、脾切除术后。

（三）自身溶血试验及其纠正试验 (autohemolysis and correction test)

【原理】 本试验是测定患者血液在37℃孵育48h后，自发产生的溶血程度。遗传性非球形细胞溶血性贫血患者由于细胞内酶缺陷，糖酵解发生障碍，能量供应不足，经温育后逐渐发生溶血。若属Ⅰ型（磷酸戊糖旁路中酶缺陷），其自身溶血能被葡萄糖和ATP纠正；若属Ⅱ型（丙酮酸激酶缺乏），则自身溶血不能被葡萄糖纠正，只能被ATP纠正。

【参考值】 正常人红细胞经孵育48h后，溶血率很低，一般<4.0%；加葡萄糖或ATP后，溶血率更低（<0.6%）。

【临床意义】 见表1-5。

该试验有助于遗传性非球形细胞溶血性贫血的鉴别诊断，葡萄糖6磷酸脱氢酶（G-6-PD）缺乏时，自身溶血能被葡萄糖和ATP纠正；丙酮酸激酶（PK）缺乏时，溶血不能被葡萄糖纠正，但能被ATP纠正。PNH、自身免疫性溶血性贫血和药物性溶血等均

不能被葡萄糖纠正，而加 ATP 后纠正。

表 1-5 自身溶血试验及纠正试验结果 (溶血%)

	加等渗盐水	加葡萄糖	加 ATP
正 常	2.0 (0.2~4.0)	0.3 (0.1~0.6)	0.2 (0.1~0.8)
遗传性球形细胞增多症	16.0 (6~30)	3.0 (0.2~14)	3.0 (1~6)
非球形细胞性贫血 I 型 *	3.0 (1~6)	2.0 (0.5~4.0)	1.0 (0.4~2.0)
II 型 **	13.0 (8~44)	15 (4~48)	1.0 (0.2~2.0)

* 6 磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷; ** 丙酮酸激酶缺陷

(四) 酸化甘油溶血试验 (acidified glycerol lysis test, AGLT)

【原理】 在 20~28℃ 时，正常人红细胞在酸化甘油缓冲液中会发生缓慢溶血，随细胞溶解增加光密度逐渐下降，当光密度下降为起始光密度一半所需时间，即为 AGLT₅₀。正常红细胞加入酸化甘油 30min 后，光密度仅有轻度下降；而遗传性球形细胞增多症患者红细胞很快降到一半以下，这种差异可能与红细胞膜、脂质成分、流动以及胞膜电荷有关。

【参考值】 阴性 AGLT₅₀ 为 30min 以上

【临床意义】 遗传性球形细胞增多症病人呈阳性结果，多为 40~100s。

五、红细胞酶缺陷所致溶血性贫血检测

红细胞酶缺陷所致溶血性贫血又称为红细胞酶病 (erythrocyte enzymopathy) 是指参与红细胞代谢 (主要是糖代谢) 的酶由于基因缺陷，导致活性改变而发生溶血的一组疾病。有关检查如下：

(一) 高铁血红蛋白还原试验 (methemoglobin reduction test)

【原理】 在有足量的 NADPH 存在下，反应液中的高铁血红蛋白能被高铁血红蛋白还原酶还原成 (亚铁) 血红蛋白。当葡萄糖 6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 含量正常时，由磷酸戊糖代谢途径生成的 NADPH 的数量足以完成上述还原反应。反之，则还原速度减慢，甚至不能还原。

【参考值】 高铁血红蛋白还原率 >75%；高铁血红蛋白 0.3~1.3g/L。

【临床意义】 减低：蚕豆病和伯氨喹啉型药物溶血性贫血患者由于 G6PD 缺陷，高铁血红蛋白还原率明显下降。

(二) 氰化物-抗坏血酸试验 (ascorbate cyanide test)

【原理】 抗坏血酸钠与 HbO₂ 反应生成 H₂O₂，氰化钠能抑制过氧化氢酶以使 H₂O₂ 不受影响，从而使 H₂O₂ 与还原型谷胱甘肽 (GSH) 发生反应，产生氧化型谷胱甘肽 (GSSG)，后者需要 NADPH 使其再还原为 GSH。如红细胞中催化 NADPH 形成的酶 (如 G6PD) 缺乏，则 GSH 产生减少，使 H₂O₂ 蓄积，HbO₂ 被氧化成为棕色的高铁血红蛋白。如红细胞不缺乏 G-6-PD 则 GSH 活性正常，H₂O₂ 即被还原失效，HbO₂ 仍呈鲜红色。

【临床意义】 ①正常血液要在几小时以后才变成暗色；②G-6-PD 缺乏的血液变成

棕色（巧克力色），纯合子在 2h 内即变色，杂合子要 3~4h 变化。

（三）变性珠蛋白小体生成试验

【原理】 G-6-PD 缺乏可致红细胞内的还原型谷胱甘肽含量减少，随之出现高铁血红蛋白增高，最后形成变性珠蛋白小体（Heinz bodies）。取 G-6-PD 缺陷者血液，然后加乙酰苯胂于被检血样及对照标本中，37℃ 温育 2~4h，推薄血片，用 1% 煌焦油蓝染色。记算含 5 个或更多珠蛋白小体的红细胞的百分率。

【参考值】 <30%。

【临床意义】 G-6-PD 缺陷症，不稳定 Hb、HbH 病等常高于 45%。

（四）葡萄糖-6-磷酸脱氢酶荧光斑点试验和活性测定

【原理】 在 G-6-PD 和 NADP 存在下，G-6-PD 能使 NADP 还原成 NADPH，后者在紫外线照射下会发出荧光。NADPH 的吸收峰在波长 340nm 处，可通过单位时间生成 NADPH 的量来测定 G-6-PD 活性。

【参考值与临床意义】 正常人有甚强荧光。G-6-PD 缺陷者荧光很弱或无荧光；杂合子或某些 G-6-PD 变异体者则可能有轻到中度荧光。正常人酶活性为 $4.97 \pm 1.43\text{U/gHb}$ 。

（五）丙酮酸激酶荧光筛选试验和活性测定

【原理】 在二磷酸腺苷（ADP）存在条件下，丙酮酸激酶催化烯醇式磷酸丙酮酸变为丙酮酸，在辅酶 I 还原型（NADH）存在情况下，丙酮酸被乳酸脱氢酶作用转变成乳酸，若标记荧光于 NADH 上此时有荧光的 NADH 变为无荧光的 NAD。

【参考值】 正常丙酮酸激酶（PK）活性荧光在 20min 内消失。酶活性 $15.1 \pm 4.99\text{U/gHb}$

【临床意义】 PK 严重缺乏（纯合子）荧光 60min 不消失；PK 中间缺乏时（杂合子），荧光 25~60min 消失。

六、血红蛋白分子检测

血红蛋白病（hemoglobinopathy）是由于血红蛋白分子结构异常（异常血红蛋白病）、或珠蛋白肽链合成速率异常（地中海贫血）所引起的一组遗传性血液病。对其进行的有关检查包括：

（一）血红蛋白电泳（hemoglobin electrophoresis）

【原理】 基本原理与血清蛋白电泳相同。

【参考值】 正常人的电泳图谱显示 4 条区带，最靠阳极端的为量多的 HbA₁，其后为量少的 HbA₂，再后为两条量更少的红细胞内的非血红蛋白成分（NH₁和 NH₂）。

【临床意义】

1. HbA₂增高：是诊断 β 轻型地中海贫血的重要依据。此外个别恶性贫血、叶酸缺乏所致巨幼细胞贫血、某些不稳定血红蛋白病也会增高。

2. HbA₂减低：缺铁性贫血及铁粒幼细胞贫血 HbA₂减低。

（二）胎儿血红蛋白酸洗脱试验（acid elution test）

【原理】 HbF 抗酸能力较 HbA 为强。因此，经固定后的血片，置酸性缓冲液中保

湿一定时间，只有含 HbF 的红细胞不被洗脱，再用伊红染色而呈鲜红色。

【临床意义】 脐带血、新生儿婴儿阳性，成人小于 1%。地中海贫血患者，轻型者（杂合子）仅少数红细胞呈阳性，重型者阳性红细胞明显增多。

（三）胎儿血红蛋白测定或 HbF 碱变性试验（alkali denaturation test）

【原理】 HbF 抗碱能力比 HbA₂ 强，在碱性溶液中，HbF 不易变性沉淀，其它 Hb 在碱性溶液中可变性被沉淀剂沉淀。测定其滤液中 Hb 含量，即 HbF 含量。

【参考值】 成人 < 2%。新生儿 55% ~ 85%，1 岁左右同成人。

【临床意义】 增高： β 地中海贫血明显增高，重型高达 80% ~ 90%。急性白血病、再生障碍性贫血、红白血病、淋巴瘤等也可轻度增高。

（四）HbA₂ 定量测定（hemoglobin A₂）

【参考值】 1.1% ~ 3.2%

【临床意义】 同血红蛋白电泳。

（五）血红蛋白 H 包涵体试验（HbH inclusions）

【原理】 血液中加入氧化还原染料煌焦油蓝，在 37℃ 孵育后，HbH 因氧化变性而发生沉淀，呈颗粒状，弥漫而均匀地分散在红细胞内，被染成墨绿蓝色。

【参考值】 0 ~ 5%

【临床意义】 HbH 病患者阳性的红细胞可达 50% 以上，轻型地中海贫血时，偶见 HbH 包涵体。

（六）HbS 胶溶试验（hemoglobin S peptization）

【原理】 HbS 是 β 肽链第 6 位谷氨酸被缬氨酸取代而致。浓的 HbS 溶液在 37℃ 可呈胶体状态，而 0℃ 时则呈溶液状态。据此可以鉴别 HbS 与其他可以形成镰形红细胞的异常 Hb。

【临床意义】 正常 HbA 及外镰形细胞贫血的其他异常 Hb 在 37℃ 不形成胶状物，而 HbS 在 5min 即可呈胶状，故用于诊断 HbS。

（七）红细胞镰变试验（sickling test）

【原理】 在低氧分压条件下，HbS 转变为还原状态后溶解度降低，从而聚合成短棒状凝胶使红细胞变形，呈镰刀状。

【临床意义】 平均红细胞的 HbS 浓度大于 6%，镰变试验即呈阳性，出现镰状细胞的多少，快慢与 HbS 的含量有关。

（八）HbC 试验

【原理】 HbC 病的红细胞中可见棒状或六角形结晶体，在细胞温育于 3% 氯化钠液后，带有 HbC 的红细胞结晶体更易显出。

【临床意义】 温育后的红细胞中有大量细胞内结晶为 HbC 病。

（九）异丙醇试验（isopropanol test）

【原理】 非极性溶剂会使 Hb 分子内部的氢链减弱，稳定性下降。因此，正常 Hb 加到 17% 异丙醇溶液中，40min 后开始沉淀，但在 40min 以内不会混浊。不稳定 Hb 在 5min 时便显混浊，20min 后会形成绒毛状沉淀。

【临床意义】 本试验阳性提示存在不稳定 Hb 或 HbH，需作进一步检查。此外，

HbF 及高铁血红蛋白也可有混浊发生。

(十) 热不稳定试验 (heat instability test)

【原理】 不稳定 Hb 在体外加热后加速变性沉淀。由加温后 Hb 溶液浓度的减低可以计算出被沉淀的不稳定 Hb 含量。

【参考值】 沉淀 Hb < 5%

【临床意义】 本试验阳性, 提示有不稳定 Hb 存在。

(十一) 限制性内切酶谱分析 (restriction endonuclease spectrum analysis)

从白细胞、胎儿绒毛或羊水细胞提取高分子量 DNA, 用适当的限制性内切酶降解。经琼脂糖电泳分级, 用 Southern 印迹法把 DNA 转移到硝酸纤维素膜上, 再与用同位素标记的基因探针杂交后放射自显影。根据病人相对于正常人 DNA 限制性内切酶图谱的变化或限制性内切酶解 DNA 片段长度的多态性, 来分析是否存在珠蛋白基因的突变、缺失等缺陷, 此为 Hb 病的基因诊断。

七、自身免疫性溶血性贫血检测

自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 系体内免疫反应发生变异, 产生自身抗体或 (和) 补体, 结合在红细胞膜上, 红细胞破坏加速而引起的一组溶血性贫血。

(一) 抗人球蛋白试验 (antihuman globulin test, Coombs test)。

【原理】 红细胞膜的 Q 电位使二个红细胞间保持一定距离。不完全抗体 (IgG) 无法架接两个邻近的红细胞而只能和一个红细胞抗原相结合。抗人球蛋白抗体是完全抗体, 可与多个不完全抗体的 Fc 段相结合, 导致红细胞凝集现象, 称为抗人球蛋白阳性。直接抗人球蛋白试验阳性说明病人红细胞表面上包被有不完全抗体。而间接 Coombs 试验阳性则说明病人血清中存在着不完全抗体。

【参考值】 直接、间接抗人球蛋白均呈阴性反应。

【临床意义】

1. 阳性 见于新生儿溶血病、自身免疫性溶血性贫血、SLE、类风湿关节炎、恶性淋巴瘤、甲基多巴及青霉素型等药物性溶血反应。

2. AIHA 大多属于温抗体型 (即于 37°C 条件下作用最强, 主要为 IgG), 但也有小部分属冷抗体型 (主要为 IgM), 故必要时应用于 4°C 条件下进行试验, 排除假阴性反应。

3. AIHA 大多为 IgG 型抗体, 除了有 IgG 外, 还有 IgG + C₃ 型、C₃ 型、极少数 IgG 亚型, IgA、IgM 型, 故应使用广谱的抗人球蛋白血清进行试验, 必要时须加用上述各种单价抗血清, 以提高检出阳性率。

4. 间接 Coombs 试验主要用于 Rh 或 ABO 妊娠免疫性新生儿溶血病母体血清中不完全抗体的检测。很少用于 AIHA 诊断。

(二) 冷凝集素试验 (cold agglutinin test)

【原理】 冷凝集素是一种可逆性抗体, 在低温时可与自身红细胞、“O”型红细胞或与患者同型红细胞发生凝集, 当温度增高时, 凝集块又复消失。

【参考值】 效价 $<1:40$ ，反应最适温度为 4°C 。

【临床意义】 某些 AIHA 病态的冷凝集素效价很高，有的可达 64 000 或更高。

(三) 冷热双相溶血试验 (Donath-Landsteiner test)

【原理】 阵发性寒冷性血红蛋白尿症 (PCH) 患者的血清中有双相溶血素，在 $0\sim 4^{\circ}\text{C}$ 时，溶血素与红细胞结合，并吸附补体，但不溶血；当升温至 $30\sim 37^{\circ}\text{C}$ 则发生溶血。

【参考值】 阴性

【临床意义】 阳性见于 PCH。某些病毒感染如麻疹、流行性腮腺炎、水痘、传染性单核细胞增多症也可有阳性反应。

八、阵发性睡眠性血红蛋白尿症检测

阵发性睡眠血红蛋白 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 系为获得性的红细胞膜缺陷引起的慢性血管内溶血，常在睡眠时加重，可伴发作性血红蛋白尿症和全血细胞减少症。

(一) 酸化溶血试验 (acid serum hemolysis test) 又称 Ham 试验

【原理】 PNH 患者的红细胞由于本身有缺陷，对补体敏感性增高，在酸化的正常血清中 ($\text{pH}6.6\sim 6.8$)，经 37°C 孵育，易破坏溶血。此法较敏感，假阳性较少。

【参考值】 正常人为阴性

【临床意义】 阳性主要见于 PNH，某些 AIHA 发作严重时也可阳性。

(二) 蔗糖溶血试验 (sucrose lysis test)

【原理】 蔗糖溶液离子浓度低，经孵育可加强补体与红细胞膜的结合，使 PNH 患者的红细胞膜上形成小孔，遂使蔗糖进入红细胞而导致溶血。

【参考值】 阴性

【临床意义】 PNH 的本试验常为阳性。轻度阳性亦可见于部分巨幼细胞贫血，再生障碍性贫血，AIHA 和遗传性球形细胞增多症。此试验可作为 PNH 的筛选试验，阴性可排除 PNH，阳性应再做 Ham 试验。

【三】蛇毒因子溶血试验 (echidnotoxin hemolysis test) 蛇毒因子是以眼镜蛇毒中的提取的一种分子量为 144 000 蛋白质，它能直接激活血清中的补体 C_3 ，通过旁路途径激活补体系统，进攻 PNH 病人红细胞，造成溶血。本试验为特异性 PNH 试验。

九、溶血性贫血检查项目的选择和应用

溶血性贫血是由各种原因引起的红细胞破坏过速、过多，超过骨髓造血补偿能力时发生的一种贫血。临床上在确定溶血性贫血的诊断时，主要依据实验室检查。其分两个主要步骤：

(一) 确定溶血的证据

1. 有关红细胞破坏增加的检查 ①游离血红蛋白增加；②间接胆红素及尿胆原增加；③血清结合珠蛋白减少；④血红蛋白尿或含铁血黄素尿；⑤红细胞畸形、破碎细胞增多。

2. 红细胞寿命缩短的检查 ^{51}Cr 标记红细胞, 其半寿期缩短。

3. 有关红细胞代偿性增生的检查 ①网织红细胞增多; ②外周血出现幼红细胞; ③骨髓幼红细胞明显增多。

(二) 确定溶血的类型 见表 1-6。

表 1-6 常用的溶血性贫血病因实验检查项目

项 目	结 果	常 见 疾 病
红细胞渗透脆性试验	增高	遗传性球形细胞增多症
抗人球蛋白试验	阳性	自身免疫性溶血性贫血, 药物免疫性溶血性贫血, 新生儿同种免疫溶血病, 冷凝集素综合征
酸溶血试验	阳性	PNH (作为肯定诊断)
蔗糖溶血试验	阳性	PNH (作为筛检)
高铁血红蛋白还原试验	还原率降低	G-6-PD 缺乏症
血红蛋白电泳	异常	常用于检查 HbC、HbBart's 等
HbA ₂	增高	β 珠蛋白生成障碍性贫血
HbF	增高	β 珠蛋白生成障碍性贫血
HbH 包涵体检查	阳性	α 珠蛋白生成障碍性贫血
异丙醇沉淀试验	阳性	示有不稳定血红蛋白存在
热变性试验	沉淀率增高	存在不稳定血红蛋白, >10% 有诊断意义
镰变试验	阳性	HbS 病
冷热血试验	阳性	PCH 病

(陈丽梅)

第四节 血型检查

血型 (blood group) 是一种遗传多态性物质, 多种血液成分包括红细胞、白细胞、血小板及某些血浆蛋白均有同种抗原, 受独立的遗传基因控制。当给缺乏某种抗原的个体输入该抗原时, 可以产生相应的抗体。由若干个相互关联的抗原、抗体组成的血型体系, 称为血型系统。血型的研究目前已在输血、器官移植、骨髓移植等临床实践中发挥重要作用, 本节主要介绍与输血密切相关的红细胞血型系统。

一、ABO 血型系统检测

到目前为止, 已报道的人类红细胞血型有 27 个系统, 每个血型系统中可含有一个或几个不同的抗原, 其临床意义取决于该系统的抗体在体内破坏红细胞的能力以及在人体中产生抗体的能力。ABO 血型系统是第一个被发现的人类血型系统, 于 20 世纪初由 Landsteiner 提出, 它是与临床安全输血关系最密切的血型系统。

(一) ABO 系统抗原 根据红细胞上是否存在 A、B 抗原, 血清中是否存在抗 A 或抗 B 抗体, ABO 血型系统可分为 A、B、O、AB 四种血型。红细胞上具有 A 抗原, 血

清中有抗 B 抗体者为 A 型；红细胞上有 B 抗原，血清中有抗 A 抗体者为 B 型；红细胞上有 A 和 B 抗原，血清中不含抗 A 和抗 B 抗体者为 AB 型；红细胞上均不具有 A 和 B 抗原，而血清中有抗 A 和抗 B 抗体者为 O 型，见表 1-7。

表 1-7 ABO 血型分类

血型	红细胞表面的抗原	血清中抗体
A	A	抗 B
B	B	抗 A
AB	AB	-
O	-	抗 A 及抗 B

注：- 表示无抗原或抗体

A 或 B 抗原在第 5~6 周的胚胎红细胞上便能检出，出生时抗原的抗原性仅为成人的 20%，以后逐渐增强，至 20 岁左右时达高峰。抗原性终身不变，但到老年的抗原性有所下降。

红细胞缺乏 A 或 B 抗原者，血清中有规律地出现相应的抗-A 或抗-B。因此，如果输入 ABO 血型不合的血液，输入的抗体（天然抗体）可以与相应的抗原结合，进而激活补体系统，使红细胞产生迅速、完全地血管内溶血，引起严重的输血反应，以至于死亡。

(二) ABO 系统抗体 ABO 血型系统抗体有天然抗体和免疫抗体。天然抗体主要是由自然界中与 A、B 抗原类似的物质刺激产生，以 IgM 为主。免疫抗体主要因血型不合的输血产生，以 IgG 为主。抗 A 和抗 B 可以是 IgM，也可以是 IgM 与 IgG 或 IgM、G、A 的混合物。但总的来说，抗 A 与抗 B 主要是 IgM，而 O 型血清以 IgG 为主。O 型人血清中不仅有抗 A、抗 B 抗体，还含有一种抗 A、B 抗体。未经免疫的 O 型人血清中有少量抗 A、B 抗体，如有输血不当或因妊娠使 O 型人接触了 A 或 B 抗原，可以引起免疫型抗 A、B 抗体的增加。

ABO 系统的抗体在出生后 3~6 个月才开始出现，至青春期达高峰。每个人产生抗体的功能可持续终身，但其效价随着年龄的增长而逐渐降低。

(三) ABO 系统亚型 ABO 系统中尚存在一些变异型，简称为亚型。A、B 血型均存在亚型，但以 A 亚型最多见。常见的 A 亚型有 A₁、A₂、A₃、A_x 及 A_m，其中最重要的是 A₁ 和 A₂ 亚型。A₁ 亚型的血清中含有 B 抗体，A₂ 亚型的血清中除含 B 抗体外，尚可有少量的 A₁ 抗体，故 A₁ 与 A₂ 之间的输血可能引起输血反应。由于 A 抗原中有 A₁、A₂ 两种主要亚型，故 AB 型中也有 A₁B 和 A₂B 两种主要亚型。

(四) ABO 血型鉴定和交叉配血试验

1. ABO 血型鉴定 ABO 血型抗体能在生理盐水中与相应的红细胞抗原结合而发生凝集反应。常规的方法包括正向定型与反向定型，前者是用标准 A、B、O 型血清鉴定红细胞上的抗原，后者是用标准 A、B、O 型红细胞对血清中的抗体反向定型，凡出现红细胞凝集者为阳性，红细胞呈散在游离者为阴性。要求两种试验同时进行，以防差错！只有被检者红细胞上的抗原鉴定和血清中的抗体检定所得结果完全相符时，才能肯

定血型类别，如表 1-8 所示。

表 1-8 红细胞 ABO 血型的常规鉴定

正向定型			反向定型			结果判读
抗 A 血清	抗 B 血清	抗 AB 血清 (O 型血清)	A 细胞	B 细胞	O 细胞	
-	-	-	+	+	-	O 型
+	-	+	-	+	-	A 型
-	+	+	+	-	-	B 型
+	+	+	-	-	-	AB 型

注：“+”表示凝集；“-”表示不凝集

亚型红细胞的抗原性较弱，易造成定型错误。如抗 A 血清效价低时，可将 A 或 A₂ B 红细胞误定为 O 型或 B 型。如加用 O 型血清和反向定型，可避免此类错误。同时，加用 O 型红细胞还可检出被检者的血清中是否含有与 ABO 血型系统无关的红细胞异常抗体，如冷凝集素或自身抗体。当需要区分 A₁ 和 A₂ 时，需用抗 A₁ 抗体。

2. 交叉配血试验 输血前必须进行交叉配血试验，其目的是检查受血者与供血者是否存在血型抗原与抗体不合的情况，从而避免严重的输血性溶血反应。其做法是使供血者红细胞与受血者血清反应和受血者红细胞与供血者血清反应，观察两者是否出现红细胞凝集反应，由于配血试验主要是检查受血者血清中是否有破坏供血者红细胞的抗体，故前者称为主侧，后者称为次侧，两者合称为交叉配血。

(五) ABO 血型检测的临床意义

1. 输血 输血已广泛应用于临床，在患者的循环血量不足或血细胞减少时，输血常是治疗和抢救的重要措施。输血前必须准确鉴定供血者与受血者的血型，选择同型的血液，进行交叉配血完全相合时才能输血。如输入异型血，可迅速引起严重的溶血反应，甚至危及生命。

2. 新生儿溶血病 (hemolytic disease of newborn, HDN) 是指发生在新生儿时期，以溶血为主要损害的一种被动免疫性疾病。主要原因为母、婴血型不合，母亲的 IgG 类抗体通过胎盘进入胎儿体内，与胎儿红细胞结合，从而使致敏的红细胞在分娩前后破坏加速，发生溶血。在我国最多见的是 ABO 系统引起的 HDN，其次为 Rh 系统引起的 HDN。

3. 器官移植 ABO 抗原是一种强移植抗原，受者与供者必须 ABO 血型相符才能移植，血型不符极易引起急性排斥反应，导致移植失败。

4. 其他 ABO 血型检查还可用于亲缘鉴定，法医学鉴定，以及与某些疾病相关性的调查等。

二、Rh 血型系统检测

Rh 血型系统的重要性仅次于 ABO 系统。1940 年 Landsteiner 和 Wiener 用恒河猴 (Rhesus monkey) 的红细胞免疫家兔，所得抗血清能与 85% 的白人红细胞发生凝集反应，因此认为这些人的红细胞上有与恒河猴红细胞相同的抗原，于是将此抗原命名为

Rh 抗原。已经鉴定出的 Rh 抗原有 40 多种，与其相应的抗体一起形成了一个复杂的 Rh 血型系统。

(一) Rh 系统的抗原和抗体

1. Rh 系统的抗原 目前发现的 Rh 抗原主要有 C、c、D、E 和 e 等 5 种，这 5 种抗原的抗原性强弱依次为 D、E、C、c、e，以 D 的抗原性最强，大多数 Rh 血型不合的输血反应和新生儿 Rh 溶血病都是由于 D 抗体引起。所以若仅用 D 抗体作 Rh 系统血型鉴定，通常称含 D 抗原的红细胞为 Rh 阳性，不含 D 抗原的红细胞为 Rh 阴性。据调查，我国汉族人中 Rh 阴性率小于 1%。

Rh 系统也有较多的亚型，其中有较多临床意义的是 D^U。D^U是 D 抗原的变异体，它不能与所有抗 D 血清起反应，与 D 抗原相比，它只能结合 7%~25% 的抗 D，因此，在临床上容易将 D^U定为 Rh 阴性，但如果把 D^U血输给有抗 D 者，也可能产生严重的溶血性输血反应，D^U型婴儿也可以发生新生儿溶血病。为防止 D^U的漏检，应采用间接抗人球蛋白试验或吸收扩散试验来检测。

2. Rh 系统的抗体 Rh 血型系统的天然抗体很少，主要是由 Rh 血型不合输血或通过妊娠产生，这些抗体均为 IgG，但在免疫应答的早期，也有部分 IgM 的产生。IgG 型抗体因其分子量小，可以通过胎盘而引起新生儿溶血病。

Rh 血型系统的抗体主要有 5 种，即抗 D、抗 E、抗 C、抗 c、抗 e，如果同时用这 5 种标准血清鉴定 Rh 血型，则可把 Rh 表型分为 18 种。由于临床实验室不易得到 5 种 Rh 抗血清，故常规只用抗 D 血清检查在 Rh 抗原中的抗原性最强、出现频率高、临床意义较大的 D 抗原。Rh 抗体属 IgG，系不完全抗体，不能在盐水介质中与红细胞发生凝集。鉴定 Rh 血型，常采用低离子强度盐水试验，酶介质法，抗人球蛋白法，聚凝胺法等试验技术。

(二) Rh 系统检测的临床意义

1. Rh 血型系统所致的溶血性输血反应 正常人血清中一般不存在天然 Rh 抗体，故在第一次输血时，往往不会发生 Rh 血型不合。Rh 阴性的受血者接受了 Rh 阳性血液输入后便可产生免疫性 Rh 抗体，如再次接受 Rh 阳性血液，即出现溶血性输血反应，如果将含 Rh 抗体的血液输给另外一个 Rh 阳性的人，也可以致敏受血者的红细胞而产生溶血。由于 Rh 抗体一般不结合补体，所以由 Rh 血型不合引起的溶血性输血反应，是一种血管外溶血反应，以高胆红素血症为其特征。

2. 新生儿 Rh 溶血病 是母亲与胎儿的血型不合，典型的病例为胎儿之父为 Rh 阳性 (DD 或 Dd)，母为 Rh 阴性 (dd)，胎儿为 Rh 阳性 (Dd)。胎儿的红细胞如果经过受损伤的胎盘进入母体，刺激母体产生免疫性抗 Rh 抗体，此抗体可以通过胎盘进入胎儿血液循环，与胎儿红细胞表面的 Rh 抗原结合，即可引起胎儿红细胞破坏而造成溶血。第一胎因产生的 Rh 抗体很少，故极少发生溶血。但第二次妊娠后，再次受到抗原的刺激，产生的抗体增多而常引起新生儿溶血病。若孕妇曾有输 Rh 阳性血液史或第一胎妊娠前曾有流产史，则第一胎也可发病。Rh 溶血病发病率高与群体中 Rh 阴性者的发生率多少有关。我国汉族中，Rh 阴性者小于 1%，因此汉族人中 Rh 溶血病较为少见。但在有些少数民族中，Rh 阴性的发生率较高，应予以重视。

三、其他血型系统检测

(一) 白细胞抗原系统 人类白细胞上有三类抗原, 即①红细胞血型抗原; ②白细胞特有的抗原; ③与其它组织共有的, 也是最强的同种抗原即人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA)。

HLA 抗原不是白细胞所特有, 在其它许多组织细胞上也存在。HLA 抗原由复杂的球蛋白构成, 含有许多抗原位点, 可以刺激机体产生不同的同种抗体, 临床上 HLA 抗体多由输血、妊娠或器官移植等过程产生。HLA 又称移植抗原, 在器官移植时, HLA 配型对提高移植体存活率上有非常密切的关系; 另外, HLA 还可作为一种遗传标记用于与疾病相关性的研究; 从多方面参与机体免疫应答的发生和调节。总之, HLA 的研究已广泛应用于基础、临床、预防医学、法医学、社会医学等各个方面 (详见第六章第七节)。

(二) 血小板抗原及抗体 血小板血型 (platelet group) 抗原有两类: 一类是血小板非特异性抗原, 与其它血细胞所共有; 另一类是指存在于血小板膜糖蛋白上的特异性抗原, 这些抗原不存在于其他细胞和组织, 表现出血小板独特的遗传多态性。血小板抗体包括同种抗体和自身抗体。同种抗体是由于反复输注血小板或妊娠等同种免疫反应产生, 当再输入血小板后, 使输入的血小板迅速破坏, 产生抗原抗体的免疫反应症状如血小板输注无效, 输血后血小板减少性紫癜, 新生儿同种免疫血小板减少性紫癜等。

(三) 血清蛋白抗原 血清蛋白的许多成分, 如免疫球蛋白、结合珠蛋白、清蛋白、铜蓝蛋白等具有型的差别、抗原特异性和能刺激机体产生同种抗体。其中, 在临床上与输血反应有关的血清蛋白主要为免疫球蛋白。

(李 萍)

第二章 骨髓细胞学检查

骨髓为人体主要造血器官。从胚胎第4个月起，骨髓开始具备造血功能并逐渐增多，出生后，血细胞几乎都是在骨髓内产生和发育成长的。骨髓组织是一种海绵状、胶状或脂肪组织，充满骨小梁之间的腔中，由造血细胞、非造血细胞和血管间质组成。在骨髓组织逐渐成熟的血细胞经血窦壁释放入外周血循环，以执行各自生理功能。骨髓内血细胞的质和量的变化常是造血系统疾病和某些其他疾病的重要表现，因此对骨髓细胞学进行检查分析，有着重要的实用价值。本章重点介绍其光学显微镜下Wright染色的骨髓细胞学有关知识、常用的细胞化学染色法和细胞培养内容作简要介绍。

第一节 血细胞的生成与发育

一、血细胞的生成

各种血细胞均来源于骨髓的全能造血干细胞 (totipotent hematopoietic stem cell, THSC)，它受造血微环境、神经介质、体液和免疫等正负调控因子的影响而自我复制，并可进一步分化为骨髓系多能干细胞 (myeloid pluripotent stem cell) 和淋巴系多能干细胞 (lymphoid pluripotent stem cell)。在具有细胞系特异性的造血调控因子的参与调控下，诱导干细胞的各系祖细胞分化。骨髓系干细胞可分化为①红系祖细胞又称红系细胞集落形成单位 (colony forming unit-erythrocyte, CFU-E)，CFU-E在促红细胞生成素 (erythropoietin, Epo) 作用下，分化发育成原红细胞，后者进一步分化、增殖成熟，而成为成熟红细胞；②粒-单核系祖细胞又称粒单核细胞集落形成单位 (colony forming unit-granulocyte/macrophage, CFU-GM)，在集落刺激因子刺激下，分别分化为原粒细胞和原单细胞，最终发育成为成熟中性粒细胞和单核细胞；③巨核系祖细胞又称为巨核细胞集落形成单位 (colony forming unit-megakaryocyte, CFU-Meg)，它在巨核细胞集落刺激因子 (Meg-CSF) 和血小板生成素 (thrombopoietin, Tpo) 诱导作用下，生成原巨核细胞，进一步发育成为成熟巨核细胞和血小板；④嗜酸粒系祖细胞 (CFU-E_o) 和嗜碱粒系祖细胞 (CFU-B_a)，它们分别发育为成熟嗜酸性和嗜碱性粒细胞。淋巴系干细胞分化为 T 淋巴系祖细胞和 B 淋巴系祖细胞，然后发育为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。其中 B 淋巴细胞受抗原刺激后分化为浆细胞系 (图 2-1)。

上述干/祖细胞从形态上均无法辨认，只能从动物试验及细胞培养时形成各自的集落来观察，原始细胞阶段以后的细胞从形态上可加以分辨。

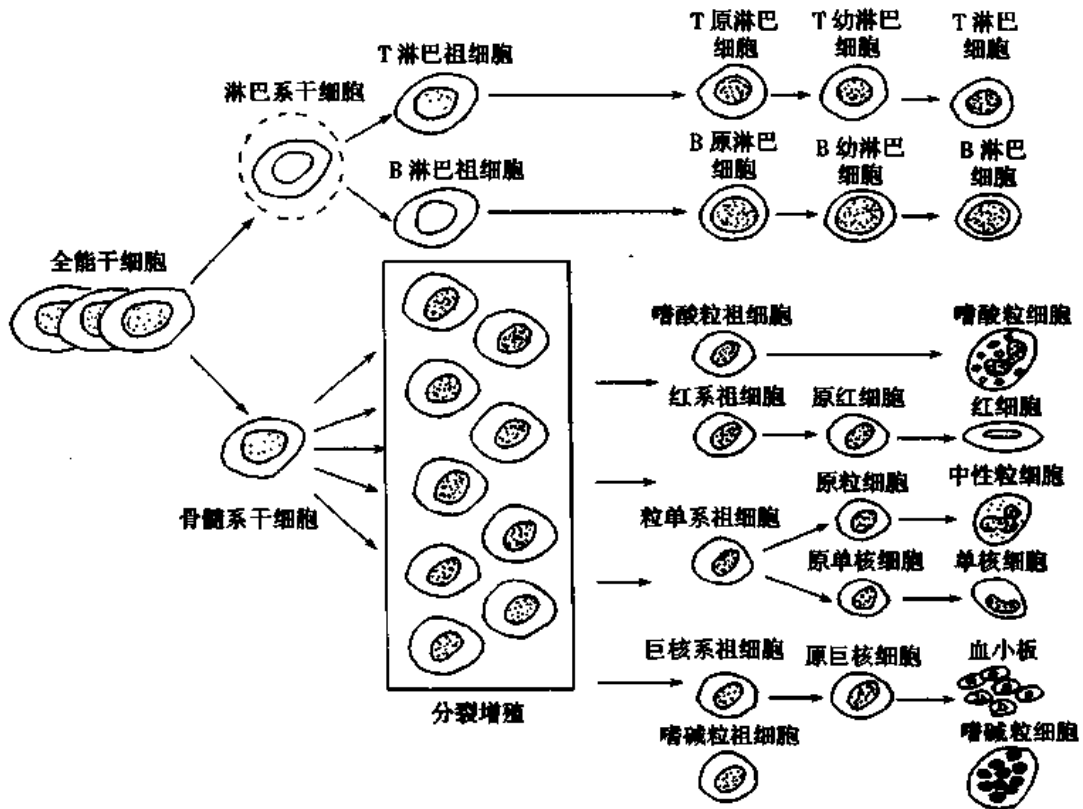


图 2-1 造血细胞分化示意图

二、血细胞发育规律

血细胞从原始到成熟的各阶段发育过程中，存在着一定的规律性，掌握这些规律对于正确辨认血细胞是十分必要的。简述如下：

1. 细胞体积 随着血细胞的发育成熟，胞体逐渐由大变小。但巨核系细胞体积通常由小变大，早幼粒细胞较原粒细胞稍大。胞体大小变化的同时常发生胞形变化如巨核细胞、单核细胞、浆细胞，从圆形或椭圆形变为不规则形。

2. 细胞质 ①量：由少量逐渐增多，但淋巴细胞变化不大；②颜色：由深蓝变浅染、甚至淡红，红细胞系最终变为桔红色；③颗粒：从无颗粒（原始细胞）→嗜天青颗粒（早幼）→特异性颗粒（中性、嗜酸性和嗜碱性颗粒），但红细胞胞质内一般无颗粒。

3. 细胞核 ①大小：如同胞体一样胞核亦由大变小，由规则变为不规则，甚至分叶，但巨核细胞核由小变大，红细胞核变小，核形规则而最终消失；②染色质：由细致疏松逐渐变为粗糙、致密或凝集成块，着色由浅变深；③核仁：由有到无，经清晰、模糊不清至消失；④核膜：由不明显变为明显。

4. 细胞核/细胞质比值 由大变小，即由核大质少到核小质多。巨核细胞则相反。

第二节 正常血细胞形态检查

一、红细胞系统

1. 原红细胞 (proerythroblast) 细胞直径 $15\sim 22\mu\text{m}$, 圆形, 偶有伪足突出。胞质量少, 呈深蓝色, 核周有淡染带, 或核边缘可见一块无色区, 为初“浆”, 无颗粒。胞核较大, 圆形或椭圆形, 染色质为细颗粒状, 排列呈网样, 紫红色。核仁 $2\sim 4$ 个。

2. 早幼红细胞 (basophilic normoblast) 直径 $12\sim 20\mu\text{m}$, 圆形。胞质增多, 蓝色可稍变浅, 无颗粒。胞核仍为圆形或椭圆形, 深色质为粗颗粒, 核仁模糊或消失。

3. 中幼红细胞 (polychromatic normoblast) 直径 $10\sim 15\mu\text{m}$, 圆形。胞质明显增多或核质各半, 呈灰蓝色或灰红色 (嗜多色性), 由有血红蛋白形成所致。胞核变小, 染色质致密, 呈团块或条索状, 核仁消失。

4. 晚幼红细胞 (orthochromatic normoblast) 直径 $7\sim 12\mu\text{m}$, 圆或卵圆形。胞质增多, 淡灰红或呈桔红。核圆, 稍扁或明显偏心, 染色质凝集成团块状, 呈黑褐色。

5. 成熟红细胞 (normocyte) 平均直径为 $7.5\mu\text{m}$ ($6\sim 9\mu\text{m}$), 呈两面微凹圆盘状, 中心色稍淡。

二、粒细胞系统

1. 原粒细胞 (myeloblast) 直径 $10\sim 20\mu\text{m}$, 圆形或椭圆形。胞质量少, 呈中度蓝色或似水彩蓝色, 无颗粒。胞核大居中, 染色质细沙样, 排列均匀平坦, 如一片薄纱, 有淡蓝色核仁 $3\sim 6$ 个, 较清楚。

2. 早幼粒细胞 (promyelocyte) 直径 $12\sim 25\mu\text{m}$, 较原粒细胞增大, 突出特点是胞质内出现嗜天青颗粒, 染深紫红色, 胞质量多, 淡蓝色。胞核稍变小, 偏于细胞一侧, 染色质呈粗网状, 核仁多存在。

3. 中幼粒细胞 (myelocyte)

(1) 中性中幼粒细胞 (neutrophilic myelocyte): 细胞直径 $15\sim 20\mu\text{m}$, 呈椭圆或近圆形。胞质量多, 或核质比为 $1:1$, 色多呈淡红色, 也可呈淡蓝色, 其中有非常细小而密集的紫红色颗粒。核椭圆形或核的一侧开始变平, 常位于细胞之一侧, 紫红色, 染色质为粗粒状, 致密如网, 核膜明显, 核仁消失。

(2) 嗜酸性中幼粒细胞 (easophilic myelocyte): 圆形或类圆形, 直径 $12\sim 25\mu\text{m}$ 。胞质中满布桔红色、较粗大如剥开之石榴子带有折光性的嗜酸性颗粒。其余特点类似中性中幼粒细胞。

(3) 嗜碱性中幼粒细胞 (basophilic myelocyte): 圆形或椭圆形, 直径 $10\sim 17\mu\text{m}$ 。该类细胞胞质内含有数量不多, 粗大蓝紫色颗粒, 颗粒大小不均匀, 散在分布, 胞质淡蓝色。颗粒常覆盖在核面上, 使核染色质结构模糊不清。

4. 晚幼粒细胞 (metamyelocyte) 圆形, 直径 $10\sim 16\mu\text{m}$ 。胞质量增多, 呈淡红色, 内含不同的特异性颗粒, 如中性、嗜酸或嗜碱性颗粒, 颗粒形态、染色及分布同中幼粒

细胞。胞核明显凹陷呈肾形，染色质粗条块状，排列更加紧密。

5. 杆状核粒细胞 (stab granulocyte) 圆形，直径 $10\sim 13\mu\text{m}$ 。胞质中所含特异性颗粒不同，分为中性杆状核粒细胞，嗜酸性杆状核粒细胞及嗜碱性杆状核粒细胞三种，特异性颗粒的特点仍如前所述。核呈带状弯曲，胞核之凹陷处超过假设核直径的 $3/4$ ，且两端变细，核染色质粗糙呈块状，染深紫红色。

6. 分叶核粒细胞见第一章。

三、单核细胞系统

1. 原单核细胞 (monoblast) 圆形或不规则形，有时可见瘤状突出，直径 $15\sim 25\mu\text{m}$ 。胞质量丰富，呈淡蓝色或灰蓝色，如毛玻璃样。胞核不规则，常有折叠或扭曲现象，染色质呈纤细疏松交织，如丝网状，染淡紫红色，核仁 $1\sim 3$ 个，大而清楚。

2. 幼单核细胞 (promonocyte) 胞体大小与形态类似原单核细胞，有时较其稍大。胞质量丰富，灰蓝色，常有伪足或外浆出现，胞质内布满较多粉尘样细小的嗜天青颗粒。胞核形态不一，椭圆形，折叠，扭曲或分叶，染色质呈较粗丝条状，排列疏松网状，着色浅，核仁可见或不清。

3. 单核细胞 (monocyte) 直径 $12\sim 20\mu\text{m}$ ，外形极不规则，常有花边状，胞质宽阔丰富，呈灰蓝色，不透明如毛玻璃样，散布许多细小的粉红色颗粒，颗粒多者甚至使胞质成为粉红色，常有空泡和外浆出现。胞核畸形而不规则，有肠形，马蹄铁形，折叠，扭曲或分成两粗叶，染色质聚集呈条索状，核仁消失。

四、巨核细胞系统

1. 原巨核细胞 (megakaryoblast) 圆形或椭圆形，边缘多不规则，直径 $20\sim 30\mu\text{m}$ 。胞质量少，深蓝色，胞质的周边深浓，近核处渐淡，无颗粒，有时可见伪足突出，呈卵泡样。胞核巨大，呈圆形或椭圆形及不规则形。染色质粗糙颗粒状，排列成浓密网状，呈深紫褐色或浓紫红色。核仁 $2\sim 4$ 个，大小不均，且不清晰，呈天蓝色。

2. 幼巨核细胞 (promegakaryocyte) 直径 $30\sim 50\mu\text{m}$ ，多呈不规则圆形或椭圆形。胞质量丰富，染深蓝色，近核处有明显淡染区，核附近可出现嗜天青颗粒。胞核更大，呈圆形，肾形或不规则形，有时可见突出或凹陷，染色质较粗糙，常呈条纹状，染紫红色，核仁可有可无。

3. 颗粒巨核细胞 (granular megakaryocyte) 外形呈极不规则形，体积变大，直径 $40\sim 100\mu\text{m}$ ，胞质明显增多，多呈灰蓝或淡红色，边缘残缺不全，呈毛刺状突出，其内充满均匀中等红色颗粒，有时可在胞质一处缺乏颗粒，有时可在一处出现较密集颗粒。胞核较大，呈不规则形或分成数小叶，或折叠扭曲，染色质多呈浓密条块状，或粗颗粒，核仁不清或消失。

4. 产血小板巨核细胞 (platelet-forming megakaryocyte) 大小形态、结构与颗粒巨核细胞相似。突出特点为其胞质内颗粒增多，呈粉红色，在胞质突出部颗粒密集成簇，周边常附有若干血小板，胞质边缘极不完整，常呈撕破感、毛边状。晚期，胞质充满完整血小板。胞核形状不规则，常呈层层叠叠，或多叶扭曲、分叶状等，染色质粗糙呈团

块状，染淡紫红色。

5. 裸核 释放血小板后残留的衰老退化的巨核细胞的胞核。染成红色，形态不规则，多呈扭曲、分叶状，层层叠叠。

6. 血小板 (platelet) 直径 $2\sim 3\mu\text{m}$ ，厚度 $0.5\sim 1.5\mu\text{m}$ ，圆形或椭圆形，表面有许多树突，部分血小板可呈不规则形，但比例少。血小板无核，胞质内含许多细小紫红色颗粒。边缘部位为均质区，无颗粒，染成浅蓝色。血小板多三五或数十个成堆成群聚集在一起。

五、淋巴细胞系统

1. 原淋巴细胞 (lymphoblast) 圆形或椭圆形，直径 $10\sim 18\mu\text{m}$ 。胞质量少，多呈天蓝色和透明蓝色，部分呈深蓝色，环核周围着色较淡有亮带，无颗粒。胞核较大，占整个细胞大部分，常位于中央或略偏一侧，染色质呈颗粒状，于核周边排列较密，着色较深，核仁 $1\sim 2$ 个，清晰易见。

2. 幼淋巴细胞 (prolymphocyte) 胞形同原淋巴细胞，呈圆形或椭圆形，部分有尾足和瘤状突出，直径 $10\sim 20\mu\text{m}$ 。胞质较多，呈天蓝色，清晰透明，但偶见胞质嗜碱，胞质内大多无颗粒，部分细胞可见少数嗜天青颗粒。胞核多呈圆形或不规则圆形，偶见花瓣形，切痕及折叠，染色质较前更浓密，粗糙颗粒状，核仁模糊不清或消失。

3. 淋巴细胞 (lymphocyte)

(1) 大淋巴细胞：直径 $12\sim 18\mu\text{m}$ ，圆形，可见瘤状突出。胞质较多，呈透明天蓝色，可见球核带，部分细胞可见大小较一致数目极少紫红色嗜天青颗粒。胞核多呈圆形，有凹陷和突出，核染色质致密呈块状，染成紫红色，有时隐约可见核仁痕迹。

(2) 小淋巴细胞：直径 $6\sim 8\mu\text{m}$ ，圆形或椭圆形，胞质极少，甚至不见，呈透明蓝色，有时含有少数粗大嗜天青颗粒。胞核占整个细胞大部分，呈圆形或椭圆形，偶见凹陷及缺口，核染色质粗糙致密呈大块状，染深紫红色。

六、浆细胞系统

1. 原浆细胞 (plasmablast) 椭圆形，直径 $12\sim 22\mu\text{m}$ ，胞质量多，染深蓝色，不透明，边缘更深，近核处可有一块无色或淡色区，称为初浆 (archoplasm)，常呈泡沫状，多无颗粒。胞核圆形或椭圆形，染色质呈颗粒状较细致，排列成网状。核仁 $3\sim 5$ 个，浅蓝色。

2. 幼浆细胞 (proplasmacyte) 卵圆形，直径 $12\sim 16\mu\text{m}$ 。胞质多呈深蓝色或蓝紫色，边缘部尤深，近核处色稍淡，可有初浆区，不含颗粒或含少数嗜天青颗粒，有时胞质呈泡沫状或空泡。胞核圆或椭圆形，核染色质较粗密，排列呈车轮状或龟背状。核仁消失，或见 $1\sim 2$ 个核仁遗迹。

3. 浆细胞 (plasmacyte) 细胞大小不一，小者直径为 $8\sim 9\mu\text{m}$ ，大者可达 $20\mu\text{m}$ ，多为卵圆形。胞质量多，呈灰蓝色，多无颗粒，常有泡沫状空泡。胞核圆或椭圆形，偏位，核染色质粗糙成块，深染，排列呈车轮状或乌龟背状，无核仁。

七、其他细胞

1. 网状细胞 (reticulum cell) 属骨髓固定细胞, 常被细胞间质粘合在一起而不易抽出。这类细胞胞体较大, 大小不一, 形态不规则, 边缘呈撕裂状。胞质丰富, 常有大量网状纤维伸出, 构成网状, 淡染, 可有细小嗜天青颗粒。细胞核圆或椭圆形, 偏位, 染色质多呈网状, 常有1~2个蓝色核仁。

2. 内皮细胞 (endothelial cell) 胞体大小不等 (10~40 μm), 但大多数与单核细胞大小相似。外形极不规则, 多呈纺锤形, 有数个突起, 边缘模糊, 呈云絮状逐渐消失, 胞质沿核长轴的两端或一端向外伸延, 染淡红色, 可有细小的紫红色颗粒。核长圆或扭曲折叠, 染色质纤细, 多无核仁。

3. 纤维细胞 (fibrocyte) 呈长条索状, 长轴可达200 μm 。细胞质淡蓝色, 有灰尘样嗜天青颗粒。核椭圆、细长形, 染色质粗粒网状, 深紫红色无核仁。

4. 成骨细胞 (osteoblast) 胞体大 (15~50 μm), 卵圆或纺锤形, 外形类似浆细胞, 只是胞体较大颜色较淡, 边界多不清楚。胞质深蓝或紫蓝色, 边缘多呈云絮状, 偶见着色不均的泡沫样。核偏于一侧, 圆或椭圆形, 染色质色深, 呈粗糙疏松网状。可见1~2个核仁呈蓝色。

5. 破骨细胞 (osteoclast) 细胞巨大 (50~100 μm), 形态为圆形、椭圆形或不规则形, 胞质量丰富, 含有颗粒。胞核较多, 有数个至数十个不等, 呈圆形或椭圆形, 大小大致相等, 彼此孤立, 无核丝相连, 核染色质细致或较粗, 核仁可有可无。

6. 组织嗜碱细胞 (tissue basophils) 又称肥大细胞 (mast cell), 细胞直径15~30 μm 圆形、梭形、多角形或不规则形, 胞质量多, 充满圆形、大小一致、排列较致密的紫红色或茶褐色颗粒, 常掩盖胞核。核较小、圆形、居中或偏于一侧, 染色质粗糙或结构不清, 边缘处甚至整个胞核常被颗粒所遮盖。无核仁。

7. 费拉塔细胞 (Ferrata cell) 属组织细胞的一种特殊类型。多数学者认为, 它是早幼粒细胞的退化型。胞体大形态不规则。胞质丰富, 灰紫或紫蓝色, 有紫红色颗粒。胞核类圆形或不规则形。核染色质粗网状, 可有1~2个核仁。含有嗜酸颗粒的 Ferrata 细胞又名组织嗜酸细胞。胞体大, 形态多不规则。胞质中有嗜酸性颗粒, 边缘破溃, 核染色质粗网状。

8. 退化细胞 细胞直径11~30 μm , 有时仍大致保持细胞形态, 但胞质边缘破裂。核染色质结构模糊淡染; 有的胞质消失, 仅残余散乱的长圆形核, 或胞核破碎, 染色质被推拉成散乱的扫帚索状, 形如竹篮, 称为“篮状细胞” (basket cell)。

第三节 常用血细胞化学染色检查

细胞化学染色是以细胞形态为基础, 运用化学或生物化学技术研究细胞内化学成分的分布与变化的一项检验方法。不同类型细胞内的化学成分、含量及其分布不尽相同, 通过细胞化学染色检查, 可以了解血细胞的正常生理功能, 对某些血液病的诊断和鉴别诊断、疗效和判断预后有一定意义。常用的血细胞化学染色有下列几种:

一、过氧化物酶染色

(peroxidase, POX)

【原理】 细胞中的过氧化物酶能催化过氧化氢释放出的氧，使联苯胺氧化成联苯胺蓝，再与亚硝基铁氰化钠结合成稳定的蓝色颗粒定位于细胞质中。

【结果判断】 细胞中无蓝颗粒者为阴性反应，出现细小颗粒而分布稀疏者为弱阳性。颗粒略粗，分布较密集者为阳性反应。颗粒粗大，呈蓝黑色，充满胞质中为强阳性反应。

过氧化物酶主要存在于粒细胞之中，除早期原粒细胞外，以后各阶段粒细胞均呈阳性反应，细胞越成熟反应越强，嗜酸性粒细胞颗粒更粗大，呈深蓝色。嗜碱性粒细胞正常多为阴性。单核细胞从幼单核细胞起呈弱阳性反应。淋巴细胞各阶段均呈阴性反应。浆细胞、红细胞及巨核细胞系统亦呈阴性反应。

【临床意义】 用于急性白血病类型鉴别，急性粒细胞白血病时其细胞多呈阳性反应，急性早幼粒细胞白血病时呈强阳性反应；急性单核细胞白血病时其细胞多呈弱阳性反应；急性淋巴细胞白血病时细胞呈阴性反应。

二、非特异性酯酶染色

(non-specific esterase, NSE)

(一) 中性非特异性酯酶染色

【原理】 又称非特异性 α -醋酸萘酯酶 (non-specific alpha-naphthol acetate esterase, α -NAE)。血细胞的非特异性酯酶及其同工酶均作用于短链脂肪酸，水解醇和酚的羧酸酯，产生 α -萘酚，后者与重氮盐偶联，生成不溶性有色沉淀。

【结果判断】 阳性反应为棕黑色絮状物，沉淀于单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、巨核细胞胞质和血小板，使其呈阳性反应，但以单核细胞和巨噬细胞反应较强。部分有核红细胞也出现阳性。

【临床意义】 急性单核细胞白血病的非特异性酯酶呈强阳性反应，并可被氟化钠 (NaF) 抑制 (在进行染色时，同时做氟化钠抑制试验)。急性粒细胞白血病时，非特异性酯酶呈阴性或弱阳性反应，而且不被氟化钠抑制。可用于对急性单核细胞白血病与急性粒细胞白血病的鉴别。

(二) 酸性非特异性酯酶染色

【原理】 酸性非特异性酯酶，又称酸性非特异性 α -醋酸萘酯酶 (acid non-specific alpha-naphthol acetate esterase, ANAE)。在酸性环境下， α -醋酸萘酚被酯酶催化水解，产生 α -萘酚，再与六偶氮副品红 (对品红) 偶联，生成不溶性有色沉淀。

【结果判断】 阳性反应为棕红色颗粒或弥散絮状沉淀，定位于胞质中。ANAE 主要分布在成熟 T 淋巴细胞和单核细胞胞质里，B 淋巴细胞基本阴性。粒系细胞、红系细胞、巨核细胞和血小板阳性或阴性。ANAE 反应产物分为三型：①点样或块状即 T 细胞型；②细颗粒型即胸腺细胞型；③弥散型即单核-吞噬细胞型。正常人外周血 ANAE 反应阳性淋巴细胞约占 63% ~ 70%；单核细胞呈强阳性弥散型反应，中性粒细胞阴性

或胞质局限性弥散性着色。正常人骨髓有核红细胞、巨核细胞和血小板可出现弥散性反应。

【临床意义】 白血病时血细胞酯酶反应变化较大。T细胞急淋常出现点样或细颗粒反应，部分急性粒细胞白血病出现局限性弥散型反应。此外，T细胞淋巴瘤，多发性骨髓瘤、毛细胞白血病的细胞均呈颗粒型反应。ANAE染色有助于急性粒细胞白血病未分化型(M1)与T细胞白血病的鉴别，但不能区别T和B细胞慢性淋巴细胞白血病。

(三) 碱性非特异酯酶染色

【原理】 α -丁酸萘酯酶染色。 α -丁酸萘酯在该酶作用下，水解产物 α -萘酯与染料结合成红色物质，定位于细胞质内。

【临床意义】

1. 单核细胞和巨噬细胞强阳性。
2. 巨核细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞弱阳性。
3. 粒细胞一般阴性(单核细胞被NaF抑制，粒细胞不被NaF抑制)，故本染色法主要用于鉴别急性粒细胞白血病和急性单核细胞白血病。

三、特异性酯酶染色

(specific esterase, SE)

【原理】 特异性酯酶又称氯乙酸萘酯酶(naphthol AS-D chloroacetate esterase)或粒细胞酯酶。氯乙酸萘酚AS-D被细胞内酯酶水解，产生萘酚AS-D，再与稳定的重氮盐偶联，生成不溶性有色沉淀。

【结果判断】 阳性反应为红宝石色颗粒，定位胞质。正常人骨髓及外周血中性粒细胞呈强阳性反应，其中以早幼和中幼阶段酶活性最强，成熟粒细胞减弱，嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和组织嗜碱细胞反应微弱，胞质无颗粒或含数个颗粒。淋巴细胞、红系细胞及巨核细胞皆为阴性。

【临床意义】 急性粒细胞白血病时，原始和幼稚细胞呈强阳性反应；成熟粒细胞酶活性下降或消失。单核细胞白血病时酶反应基本阴性。慢性粒细胞白血病急粒变时酶活性增强。因此可用于上述三种白血病的鉴别。

四、中性粒细胞碱性磷酸酶染色

(neutrophil alkaline phosphatase, NAP)

【原理】 常用偶氮偶联碱性磷酸酶染色(kaplow偶氮偶联法)。血细胞内的碱性磷酸酶在pH9.4~9.6缓冲液中将基质液中的 α -磷酸萘酚钠水解，释放出磷酸钠与 α -萘酚， α -萘酚与重氮盐偶联形成不溶性灰黑色或黑色沉淀，定位于酶活性所在之处。

【结果判断】

1. 正常人的白细胞碱性磷酸酶除成熟中性粒细胞可见阳性外，其他细胞均呈阴性。
2. 判断标准及分级

-	0分	胞质中无阳性染色颗粒
+	1分	胞质中含少量颗粒或弥漫浅色

- | | | |
|------|----|----------------|
| ++ | 2分 | 胞质中含中等量颗粒或弥漫深色 |
| +++ | 3分 | 胞质中含较多颗粒或弥漫较深色 |
| ++++ | 4分 | 胞质充满粗大颗粒或弥漫深色 |

3. 计算积分值 油镜下计数100个中性粒细胞，分别记录其分级情况，全部阳性反应之和，即为阳性率。将各种积分的百分率乘以该积分数，然后相加，即为总积分值。NAP阳性率<40%，积分<80。

【临床意义】

1. NAP增高 见于严重的化脓性感染、类白血病反应、真性红细胞增多症、骨髓纤维化、急性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病急性变、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、再生障碍性贫血及原发性血小板减小性紫癜等。

2. NAP减低 见于慢性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病，PNH及恶性组织细胞病等。

3. NAP用于下列疾病的鉴别诊断 ①慢性粒细胞白血病与类白血病反应的鉴别；②PNH与再生障碍性贫血的鉴别；③急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞白血病的鉴别。

五、酸性磷酸酶染色

(acid phosphatase, ACP)

【原理】 细胞中的ACP能使底物萘酚AS-BI磷酸(naphthol AS-BI phosphoric acid)水解，释放出不可溶性萘酚，后者与偶氮染料坚固石榴红GBC结合，形成有色的物质。

【结果判断】 凡胞质中有紫红色颗粒者为阳性。原粒细胞为阴性，早幼粒、中幼粒及晚幼粒细胞内中度阳性，成熟中性粒细胞为弱阳性。幼稚及成熟单核细胞为弱至强阳性。淋巴细胞为极弱阳性。浆细胞及巨核细胞呈中度阳性。血小板为弱阳性。幼红及成熟红细胞则为阴性。其实所有血细胞的ACP染色均为阳性，但单核细胞、组织细胞、巨核细胞和毛细胞反应较强。

【临床意义】

1. 协助诊断毛细胞白血病 毛细胞常表现为中度阳性至强阳性，而且具有抗L(+)酒石酸抑制的特性(TRAP)。

2. 鉴别T淋巴细胞与B淋巴细胞 T淋巴细胞经ACP染色常为阳性，成人T淋巴细胞白血病约86%的患者ACP阳性。B淋巴细胞ACP为阴性。

3. 用于鉴别Gaucher病与Niemann-Pick病 Gaucher细胞ACP强阳性，而Niemann-Pick细胞为阴性。

4. 其他细胞的鉴别 浆细胞、骨髓瘤细胞ACP阳性或强阳性，而淋巴细胞ACP为阴性或弱阳性；传染性单核细胞增多症中异形淋巴细胞ACP为阳性，而正常淋巴细胞ACP为阴性或弱阳性。

六、糖原染色

(periodic acid-Schiff reaction, PAS 反应)

【原理】 高碘酸能将细胞内糖原的乙二醇基的羧键打开，氧化成二醛基，后者与雪夫液 (Schiff 液) 作用，使无色品红变成紫红色染料而沉积下来。

【结果判断】 胞质中有红色颗粒或弥漫状物质者为阳性。其判断标准随细胞不同而改变。

1. 有核红细胞判断

- “0” 胞质中无红色颗粒
- “+” 胞质中有分散少数阳性颗粒或是呈浅红色
- “++” 胞质中有 1 或 2 个浓的颗粒环，或呈中等度弥漫红色
- “+++” 胞质中有较粗的颗粒直至小块或大块红色物质

2. 淋巴细胞判断

- “0” 胞质内无红色颗粒
- “+” 胞质中有一圈 PAS 阳性颗粒
- “++” 胞质中有两圈 PAS 阳性颗粒
- “+++” 胞质中有三圈 PAS 阳性颗粒
- “++++” 胞质中有红色大团块形成

正常人粒细胞系统经 PAS 染色，原粒细胞多为阴性，早幼粒以下各期粒细胞随细胞的发育、成熟而阳性程度增加，成熟中性粒细胞 PAS 阳性最强呈弥漫性；嗜酸及嗜碱性粒细胞的特异性颗粒为阴性而胞质部分则为阳性。原淋巴细胞一般阳性程度低，随着细胞的成熟而阳性程度稍增加。单核细胞仅有少量、细小的红色颗粒。幼红细胞为阴性。巨核细胞和血小板则为阳性。

【临床意义】

1. 协助红血病、红白血病的诊断以及与其他类型贫血的鉴别 幼红细胞出现 PAS 强阳性反应可见于红血病和红白血病，也可见于部分严重缺铁性贫血，重型地中海及一些铁粒幼细胞贫血。正常人、再生障碍性贫血、巨幼细胞贫血的有核红细胞及成熟红细胞均无阳性反应。可利用此反应来鉴别巨幼细胞贫血与红白血病。

2. 有助于急性白血病的类型鉴别 急性粒细胞白血病细胞 PAS 反应阴性或弱阳性反应，常呈细颗粒状或均匀淡红色；急性单核细胞白血病细胞 PAS 反应呈弥漫性阳性而胞质边缘或伪足处阳性颗粒稍粗；急性淋巴细胞白血病 (L₁、L₂ 型) 的 PAS 反应呈粗颗粒，甚至大块状，胞质背景清晰。

3. 鉴别细胞 ①Reed-Sternberg 细胞阴性或弱阳性，而不典型巨核细胞为强阳性；②Niemann-Pick 细胞阴性或胞壁有些阳性，而 Gaucher 细胞为强阳性；③正常淋巴细胞为阴性或弱阳性反应，而慢性淋巴细胞白血病，淋巴瘤细胞一般为阳性或强阳性；④腺癌细胞呈阳性反应，骨髓转移时 PAS 染色可帮助与白血病细胞鉴别。

七、细胞化学染色反应

正常细胞和急性白血病原始细胞的细胞化学染色反应特点，归纳于表 2-1。

表 2-1 正常血细胞和急性白血病原始细胞的细胞化学染色反应

细胞类型	过氧化物酶 (POX)苏丹黑 B (SBB)	酯 酶			糖原 (PAS)	酸性磷酸 酶 (ACP)
		α -醋酸- 萘酚 (α - NAE)	α -丁酸-萘 酚 (α - NBE)	氯乙酸-AS- D-萘酚 (NCE)		
幼稚粒细胞	+ / + +	- / \pm	-	+ / + +	\pm / +	+ / + +
中性粒细胞	++	- / \pm	-	+ / + +	+++	+
单核细胞	- / \pm	+++	++ / + + +	\pm	\pm	++
淋巴细胞	-	- / \pm ①	- / \pm ①	-	- / +	- / + +
幼稚红细胞	-	- / \pm ②	-	-	-	\pm / -
巨核细胞	-	+++	\pm	-	++	++
急淋	-	- / \pm ③	-	-	+ / + + ④	- / \pm ⑤
急非淋 (M ₁)	+	-	-	+	+	-
(M ₂)	++	- / +	- / +	++	+	+
(M ₃)	+++	- / + + +	-	+++	\pm / + +	++
(M ₄)	++	++ / + + +	++	++	- / + +	++
(M ₅)	- / \pm	+++	+++	- / \pm	++	+
(M ₆)	-	++	+	-	++	-
(M ₇)	-	+	- / \pm	-	++	+

注：1. - 为阴性， \pm 为弱阳性或极少数阳性细胞，+ 为阳性，++ 为中等强度阳性，+++ 为强阳性（几乎全部细胞）。

2. ①局灶性不弥散；②在红白血病和幼红成熟障碍时为强阳性；③部分急淋时，有局灶性阳性；④典型粗块状；⑤从 M₁ 到 M₅ 酯酶的组化反应适用于非红细胞、非淋巴细胞的单个核细胞；⑥ M₄ 组化反应用于原始红细胞，但原粒细胞也会出现 POX、苏丹黑 B 阳性反应

第四节 骨髓细胞检查的临床意义

一、适应证和禁忌证

1. 适应证 ①确定贫血的病因诊断和鉴别诊断，观察治疗效果；②确定白血病及其类型的诊断和鉴别诊断 以指导治疗方案选择及判断预后；③鉴别粒细胞缺乏症或血小板减少性紫癜的性质，是生成障碍，还是成熟，释放或破坏障碍；④确定脾功能亢进者骨髓变化，以明确诊断和进一步考虑脾切除手术指征；⑤协助诊断骨髓被异常细胞侵袭疾病，如转移癌、骨髓瘤、淋巴瘤、Gaucher 病、Niemann-Pick 病、海蓝色组织细胞增多症、恶性组织细胞增多以及红斑狼疮细胞等，此外，黑热病、疾病的原虫在骨髓寻找阳性率高；⑥对原因不明血细胞减少，发热、淋巴结及肝脾肿大、恶液质或体重减轻，均是做骨髓检查的指征。

2. 禁忌证 对出血倾向者操作时应特别注意，血友病患者禁止做骨髓穿刺。

二、结果分析

1. 骨髓增生程度 骨髓增生程度通常以骨髓中有核细胞的量来反映。估计有核细胞量的方法有多种：①成熟红细胞与有核细胞之比；②有核细胞直接计数；③每个低倍视野的有核细胞数；④有核细胞占全部细胞的百分率。骨髓增生程度分五级：见表 2-2。

表 2-2 骨髓增生程度分级

骨髓增生程度	成熟红细胞： 有核细胞	有核细胞 ($\times 10^9/L$)	有核细胞 /LP*	有核细胞占 全部细胞百 分率 (%)	常见原因
增生极度活跃	1:1	700	>200	>50	各类型白血病
增生明显活跃	10:1	200~300	100 左右	10~20	各类型白血病、增生贫血
增生活跃	20:1	60	50 左右	2~70	正常骨髓、某些贫血
增生减低	50:1	20	20 左右	<1	慢性再障、粒细胞减少症 或缺乏症
增生极度减低	300:1	10	10 左右	<0.5	急性再障

* LP 每个低倍视野

观察计数巨核细胞时，低倍镜下逐一视野浏览计数全部片膜内的巨核细胞数，尤其要注意片尾及上下边缘处（巨核细胞体积大、数量少、多分布在涂片的尾部和边缘）。注意有无特殊细胞尤其注意观察涂片的尾部及上下边缘，注意有无体积较大或成堆出现的特殊细胞，如转移癌细胞，Gaucher 细胞及 Niemann-Pick 细胞等。

2. 有核细胞分类和粒/红比值 选择染色良好，有核细胞分布均匀，细胞结构清晰的部位，连续计数 200 个或 500 个有核细胞。根据细胞的形态特点逐一加以辨认，并分别归入不同的细胞系统和不同的发育阶段，然后计算各系统各阶段有核细胞的百分率，分类计数时巨核细胞、分裂型细胞、退化及破碎细胞不计入。计算粒系与红系细胞的比值 (myeloid:erythroid, M:E) 将粒细胞系的百分率除以红细胞系的百分率即为粒红比值。正常 M:E 为 2~4:1。

3. 正常骨髓象

(1) 粒系增生活跃，占有核细胞的 40%~60%，各阶段细胞比例适当，其中原粒细胞 <2%，早幼粒细胞 <5%，中、晚幼粒细胞各占 15%，杆状核粒细胞多于分叶核粒细胞，嗜酸性粒细胞 <5%，嗜碱性粒细胞 <1%，各阶段细胞形态无明显异常。

(2) 红系增生活跃，占有核细胞的 20% 左右，各阶段细胞比例适当，其中原红细胞 <2%，早幼红细胞 <5%，中、晚幼红细胞各为 10%，细胞形态无明显异常。成熟红细胞大小、形态及染色大致正常。

(3) 淋巴细胞占有核细胞 20%（小儿可达 40%），单核细胞及浆细胞各 <4%，大多为成熟阶段细胞，且细胞形态无异常。

(4) 巨核细胞易见到，低倍镜视野计数时见巨核细胞 7~35 个/1.5cm × 3cm 血膜，

其中主要为产血小板巨核细胞。原巨核细胞 0%~5%，幼巨核细胞 0%~10%，颗粒巨核细胞 10%~50%，产血小板巨核细胞 20%~70%，裸核 0%~30%。血小板簇易见。

(5) 可见少量非造血细胞，如组织嗜碱细胞，内皮细胞、网状细胞等。

(6) 无特殊细胞及寄生虫。

4. 参考值 参见表 2-3。

三、骨髓象检查的临床意义

在取材满意的基础上，根据分类计数的结果、细胞形态的观察并结合血象，对骨髓作出分析判断。

(一) 骨髓增生程度的意义

1. 增生极度活跃（有核细胞量显著增多） 反映骨髓造血功能亢进，常见于白血病，尤其是慢性粒细胞白血病。

2. 增生明显活跃（有核细胞量增多） 反映骨髓造血功能旺盛，见于各种增生性贫血、白血病、骨髓增生性疾病、特发性血小板减少性紫癜、脾功能亢进等，以及正常儿童和青年的骨髓象。

3. 增生活跃（有核细胞中等量） 反映骨髓造血功能基本正常，见于正常人骨髓象。有时可见于增生性贫血，也可见于部分慢性型再生障碍性贫血病例，骨髓有局灶性代偿性增生者。

4. 增生减低（有核细胞量减少） 反映骨髓造血功能减低，见于再生障碍性贫血（慢性型）、粒细胞减少症或粒细胞缺乏症、骨髓纤维化等。此外，也可见于老年人骨髓象。

5. 增生极度减低（有核细胞显著减少） 反映骨髓造血功能衰竭，见于再生障碍性贫血（急性型）、骨髓坏死等。

(二) 各系细胞比例改变的意义

1. 粒细胞系与红细胞系比例（粒/红比例）

(1) 粒红比例正常：见于①正常骨髓象；②粒、红两系细胞平行增多或减少，前者如红白血病，后者如再生障碍性贫血；③粒、红两系细胞基本不变，如多发性骨髓瘤、骨髓转移瘤、特发性血小板减少性紫癜等。

(2) 粒红比例增高：指粒/红比例大于 5:1。可由于粒细胞系增多，或由于红细胞系减少所致。常见于①急性或慢性粒细胞白血病；②急性化脓菌感染、中性粒细胞性类白血病反应；③纯红细胞性再生障碍性贫血。

(3) 粒红比例减低：指粒/红比例小于 2:1。可由于粒细胞系减少，或由于红细胞系增多所致。常见于①粒细胞系减少，如粒细胞缺乏症；②红细胞系增多，如各种增生性贫血、真性或继发性红细胞增多症等。

2. 粒细胞系统

(1) 粒系细胞增多：见于①各型粒细胞白血病，急性粒细胞白血病以原粒细胞及早幼粒细胞增多为主，常伴有粒细胞形态的改变；亚急性粒细胞白血病以中性中幼粒细胞增加为主，且伴有明显的核质发育失衡；慢性粒细胞白血病以中性晚幼粒及杆状

核粒细胞增多为主；②大部分急性炎症和感染性疾病、代谢障碍、严重烧伤、急性失血、大手术后、中性粒细胞性类白血病反应等，以中性晚幼粒及杆状核细胞增多为主。

(2) 粒系细胞减少：见于再生障碍性贫血、各种化学、物理因素及严重病毒感染所致的粒细胞缺乏症或粒细胞减少症。

3. 红细胞系统

(1) 红系细胞增多：见于①各类增生性贫血如溶血性贫血、失血性贫血、小细胞低色素性贫血等，以中幼红及晚幼红细胞增多为主；②巨幼细胞贫血，以巨幼红细胞增多为主；③急性红白血病，以原红及早幼红细胞增多为主，并常伴幼红细胞巨幼样变。

(2) 红系细胞减少：见于再生障碍性贫血（包括纯红细胞性再生障碍性贫血），但在部分慢性型再生障碍性贫血病例，骨髓呈灶性增生部位所采取的骨髓标本，红细胞比例可呈增多。

4. 淋巴细胞系统

(1) 淋巴细胞绝对性增多：见于急性和慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、传染性淋巴细胞增多症和传染性单核细胞增多症、其他病毒性感染、淋巴细胞性类白血病反应等。

(2) 淋巴细胞相对性增多：见于再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症或粒细胞减少症。

5. 单核细胞系统 单核细胞增多见于：①血液系统疾病如急性单核细胞白血病（M₅型）、急性粒-单核细胞白血病（M₄型）、骨髓增生异常综合征（MDS）、恶性组织细胞病、淋巴瘤等；②某些感染性疾病如结核病、布氏杆菌病、原虫感染（如疟疾、黑热病）、亚急性感染性心内膜炎等；③风湿性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎；④其他如恶性肿瘤、肝硬化、药物反应等。

6. 浆细胞系统 浆细胞增多见于：①多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、巨球蛋白血症、重链病等；②反应性浆细胞增多如慢性炎症及感染性疾病、风湿性疾病、恶性肿瘤、过敏性疾病等；③再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症等。

7. 巨核细胞系统

(1) 巨核细胞增多：见于①特发性血小板减少性紫癜、Evans综合征；②骨髓增生性疾病如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化等；③脾功能亢进；④巨核细胞白血病。

(2) 巨核细胞减少：见于再生障碍性贫血、急性白血病及其他骨髓浸润或破坏的疾病，以及急性感染、化学或药物中毒、放射病等。

附：骨髓象检查报告

根据骨髓象和血象检验结果，按检验报告单的要求，逐项详细填写及描述骨髓象、血象表现的特征，提出形态学诊断意见。并结合临床资料，尽可能提出具体的确定诊断、支持临床诊断、或鉴别诊断的意见，供临床参考。骨髓检验报告单举例见表 2-3。

表 2-3 骨髓细胞学检验报告

姓名 ××× 性别 女 年龄 27 病室 血液科 病历号 408016
 临床诊断 缺铁性贫血 送检医师 ××× 标本编号 2000723
 标本采取部位 右髂后上棘 采取日期 2001 年 7 月 6 日 染色方法 Wright 染色

细胞名称		骨髓片		血片 %	
		%	参考值		
粒 细 胞 系 统	原粒细胞		0~1.8		
	早幼粒细胞	1.2	0.4~3.9		
	中性粒细胞	中幼	4.8	2.2~12.2	
		晚幼	9.2	3.5~13.2	
		杆状核	16.4	16.4~32.1	3.0
	嗜酸性粒细胞	分叶核	12.4	4.2~21.2	61.0
		中幼		0~1.4	
		晚幼		0~1.8	
	嗜碱性粒细胞	杆状核		0.2~3.9	
		分叶核	1.0	0~4.2	
		中幼		0~0.2	
		晚幼		0~0.3	
红红细胞系	杆状核		0~0.4		
	分叶核		0~0.2	2.0	
	原红细胞	1.4	0~1.9		
	早幼红细胞	4.8	0.2~2.6		
淋巴细胞系统	中幼红细胞	17.6	2.6~10.7		
	晚幼红细胞	12.8	5.2~17.5		
	原淋巴细胞		0~0.4		
单核细胞系统	幼淋巴细胞		0~2.1		
	淋巴细胞	16.2	10.7~43.1	31.0	
	原单核细胞		0~0.3		
浆细胞系统	幼单核细胞		0~0.6		
	单核细胞	1.6	1.0~6.2	3.0	
	原浆细胞		0~0.1		
其 他 细 胞	幼浆细胞		0~0.7		
	浆细胞		0~2.1		
	巨核细胞	32个/片	0~0.3		
	网状细胞	0.6	0~1.0		
	内皮细胞		0~0.4		
	吞噬细胞		0~0.4		
	组织嗜碱细胞		0~0.5		
	组织嗜酸细胞		0~0.2		
脂肪细胞		0~0.1			
分类不明细胞		0~0.1			
红系核分裂细胞		0~17.0			
粒系核分裂细胞		0~7.0			
粒细胞、幼红细胞	1.20:1	2.76±0.87:1			
骨髓计数有核细胞数	500个				

骨髓象特征:

- (1) 取材满意, 骨髓小粒丰富, 涂片及染色良好。
- (2) 骨髓增生明显活跃, 粒、红两系细胞增生均活跃, 粒红比例=1.2:1。
- (3) 粒细胞系增生活跃, 占 45%, 各阶段比例及形态大致正常。
- (4) 红细胞系明显增生, 占 36.6%, 以中幼及晚幼红细胞为主, 中幼红增生尤为明显。幼红细胞大多胞体较小, 胞质量少, 部分细胞质边缘呈水滴状, 裙边状突起, 着色偏嗜碱性, 部分晚幼红细胞核已固缩呈致密紫黑色的小核, 而胞质仍呈嗜多色性, 显示胞质发育落后于胞核。成熟红细胞呈大小不均, 着色浅, 中央苍白区扩大, 可见嗜多色性红细胞及点彩红细胞。
- (5) 其他系列细胞未见异常。
- (6) 巨核细胞全片可见 32 个, 颗粒型及产血小板占 76%, 涂片中散在成堆血小板易见, 形态未见异常。
- (7) 未见异常细胞及寄生虫。
- (8) 骨髓铁染色: 细胞外铁(-), 铁粒幼细胞 3%。

血片:

- (1) 涂片及染色良好。
- (2) 白细胞分类计数及白细胞形态未见异常。
- (3) 红细胞大小不均, 淡染, 中央苍白区扩大。可见嗜多色性红细胞及点彩红细胞。
- (4) 散在血小板易见, 形态无异常。
- (5) 未见异常细胞及寄生虫。

意见: 符合缺铁性贫血骨髓象

检验者 ×××
 报告日期 2000 年 7 月 7 日

第五节 常见血液病血细胞特征

一、再生障碍性贫血

再生障碍性贫血 (aplastic anemia) 有急性型与慢性型之分。

(一) 急性型

1. 血象 ①红细胞、血红蛋白多严重减低, 属正细胞正色素性贫血; ②白细胞明显减少, 多数在 $(1.0\sim 2.0) \times 10^9/L$, 中性粒细胞极少, $< 0.5 \times 10^9/L$, 淋巴细胞相对增多超过 60%; ③血小板明显减少 $< 20 \times 10^9/L$; ④网织红细胞严重减少, 其绝对值 $< 15 \times 10^9/L$ 。

2. 骨髓象 造血组织减少, 脂肪组织增多, 故穿刺时常不易获得骨髓成分, 多部位穿刺的结果显示。①骨髓增生重度减低, 粒红两系均减少, 故粒红比值正常; ②粒细胞系增生减低, 以成熟粒细胞为主, 形态无异常; ③红细胞系增生减低, 以中、晚幼红细胞为主, 形态大致正常; ④巨核细胞数量减少, 大多不见巨核细胞, 血小板簇罕见; ⑤浆细胞、组织嗜碱细胞, 网状细胞以及淋巴细胞等非造血细胞明显增多。

(二) 慢性型

1. 血象 ①红细胞及血红蛋白中度或重度减低, 仍属正细胞正色素性贫血; ②白细胞及中性粒细胞减少, 但中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$; ③血小板减少多 $< 50 \times 10^9/L$, 但 $> 20 \times 10^9/L$, 且可见形态异常, 表现为体积小, 形态不规则, 细胞内颗粒减少; ④网织红细胞百分率低或正常, 但绝对值减低。

2. 骨髓象 造血组织减少, 脂肪组织增多, 但较急性型轻, 局部可有增生灶, 多部穿刺或用骨髓病理检查协助诊断。①骨髓增生减低 偶有增生活跃灶, 粒红比正常; ②粒、红两系细胞均减少, 淋巴细胞增多, 细胞形态无明显异常; ③巨核细胞减少或缺如, 可见散在血小板; 浆细胞、组织嗜碱细胞及网状细胞等非造血细胞增多。

二、骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组骨髓造血干细胞克隆性疾病。

1. 血象 呈全血细胞减少或任何一、二系细胞减少。表现为: ①血红蛋白及红细胞常呈不同程度的减少, 多为正细胞正色素性贫血, 亦可出现小细胞或大细胞以及大小细胞不均性改变。外周血片可见巨大红细胞、有核红细胞、嗜多色性红细胞及点彩红细胞。②白细胞减少或正常。粒细胞常见形态学异常, 可见假 Pelger-Huet 样畸形、核分叶过多, 胞质中颗粒脱失或异常粗大以及核质发育失衡等现象, 也可见幼稚粒细胞或单核细胞增多。③血小板数正常或减少, 形态亦有改变, 出现巨大或畸形血小板, 血小板中颗粒减少。④网织红细胞计数一般正常, 也可降低或升高。

2. 骨髓象 以病态造血为突出表现。可见①骨髓增生明显活跃或活跃, 粒红比值正常或减低。②粒系细胞增生正常或减少, 有明显形态学异常, 如核质发育不平衡, 核

发育障碍，分叶过少或过多，有假 Pelger-Huet 畸形，环形或双核粒细胞，胞质嗜碱性强，颗粒减少或缺乏，巨大颗粒并分布不均。可见原始粒细胞增多及 Auer 小体。嗜酸性及嗜碱性粒细胞轻度升高。③红系细胞明显增生， $>30\%$ 甚至 $>50\%$ 。病态更为显著而典型。表现为幼红细胞分叶或多核、核碎裂、核畸形或巨幼样变。红细胞发育异形性增大，点彩红细胞及嗜多色性红细胞易见，幼红细胞 PAS 染色可呈阳性。④巨核细胞数量增多者多见，核形异常表现突出，包括核分叶过多、核分叶过低（巨大单个核形、多个小圆核形及小淋巴样的微巨核细胞）。可见巨大或畸形血小板。此外，巨核细胞质颗粒减少，近年来亦认为系巨核细胞病态的另一标记。⑤骨髓铁染色显示细胞内外铁增多，有时出现环形铁粒幼细胞 $>15\%$ 。

3. MDS 的分类 根据血液学特征及其演变规律，FAB 协作组于 1982 年将 MDS 分为 5 型：①难治性贫血 (refractory anemia, RA)；②难治性贫血伴环形铁粒幼细胞增多 (refractory anemia with sideroblastosis, RAS)；③难治性贫血伴原始细胞增多 (refractory anemia with excess of blast, RAEB)；④转化型难治性贫血伴原始细胞增多 (refractory anemia with excess of blast in transformation, RAEB-t)；⑤慢性粒-单核细胞白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML)。

分型标准见表 2-4。

表 2-4 骨髓增生异常综合征的分型标准

分型	RA	RAS	RAEB	RAEB-t	CMML
血液原始细胞(%)	<1	<1	<5	≥ 5	<5
骨髓原始细胞(%)	<5	<5	5~20	20~30	5~20
其他特点		环形铁粒幼细胞占幼红细胞的 15% 以上		幼粒细胞有 Auer 体	血象中单核细胞 $>1000/\text{mm}^3$

注：若 RAEB 幼粒细胞出现 Auer 小体，则应归入 RAEB-t

三、急性白血病

急性白血病 (AL) 分为急性淋巴细胞白血病 (ALL) 和急性髓系细胞白血病 (AML)。

(一) 急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL)

1. 血象 ①红细胞和血红蛋白中、重度减少，属正常细胞正色素性贫血，可见幼红细胞，成熟红细胞形态大致正常；②白细胞数大多增多，约 $(10\sim 50)\times 10^9/\text{L}$ ，少数 $>100\times 10^9/\text{L}$ ，可见大量原始、幼淋巴细胞，占 $10\%\sim 90\%$ ，核型变化明显，呈切迹、凹陷、折叠、分叶等畸形（统称为 Rieder 型细胞），胞质中无 Auer 小体，伴大量篮状细胞。粒细胞减少；③血小板大多减少，常 $<50\times 10^9/\text{L}$ 。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度活跃或明显活跃；②原幼淋巴细胞明显增生，常成堆成团存在，细胞常为 Rieder 型，无 Auer 小体。伴有大量篮状细胞及退化细胞。细胞核染色质变异大，或细致或粗糙；③粒系细胞、红系细胞、巨核细胞均受抑，各阶段细胞

均减少；④细胞化学染色，POX 染色呈阴性反应，NAP 活性增高，20%~80% 病例 PAS 反应强阳性；⑤根据原始、幼淋巴细胞的形态特点，将 ALL 分为三个亚型，即 L₁、L₂、L₃ 型，又可利用单克隆抗体技术将 ALL 分为 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞型（见本章第六节）。

（二）急性粒细胞白血病未分化型（M₁）

1. 血象 ①红细胞及血红蛋白中至重度减少，属正常细胞正色素性贫血，可见幼红细胞，成熟红细胞形态大致正常；②白细胞计数不定，多在 $(10\sim50)\times 10^9/L$ 间，以原粒细胞为主，可占 30%~60%，且细胞质中查见 Auer 小体；③血小板多明显减少， $<50\times 10^9/L$ 。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度或明显活跃。粒红比值明显增高；②粒细胞大量增生，以原始粒细胞为主 $\geq 30\%$ ANC，形态异常，中幼粒细胞以下各阶段细胞罕见；③红系、巨核系细胞受抑，淋巴细胞相对减少；④细胞化学染色，POX 染色阳性细胞 $>3\%$ ，NSE 阳性不被 NaF 抑制，NAP 活性减低，特异性酯酶呈阳性。

（三）急性粒细胞白血病部分分化型（M₂）

1. 血象 贫血显著，白细胞中度升高与 M₁ 相似，以原粒、早幼粒细胞为主，血小板中度至重度减少。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度活跃或明显活跃；②骨髓中原始粒+早幼粒细胞 $>50\%$ ，并可见中幼粒、晚幼粒和成熟粒细胞。约 50% 病例的白血病细胞可见 Auer 小体，核分裂象易见。细胞形态变异大，核形畸变，核质发育不平衡，核仁尚存在；③红细胞系和巨核细胞系受抑；④细胞化学染色 POX 呈阳性反应 PAS 反应多为阴性，NAP 活性明显降低，NSE 弱阳性，且不被 NaF 抑制。

（四）急性早幼粒细胞白血病（M₃）

1. 血象 ①血红蛋白及红细胞呈轻到中度减少，部分呈重度减少；②白细胞大多在 $15\times 10^9/L$ 以下，也可正常或明显增高。以早幼粒细胞为主，高达 90%，胞质中颗粒增多，可见少数原粒及其它粒细胞，Auer 小体易见；③血小板中到重度减少，多数在 $(10\sim30)\times 10^9/L$ 之间。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度活跃或明显活跃；②粒系细胞增生，以颗粒增多的早幼粒细胞为主，细胞大小不一，外形多不规则。胞核偏小，偏位，有的可见双核，染色质多细致，核仁 1~3 个，有的被颗粒覆盖，而不清楚。胞质丰富，染蓝色或灰蓝色，其内含多量大小不等的嗜天青颗粒，Auer 小体可见，呈柴束状交叉排列；③红系、巨核系细胞受抑；④细胞化学染色 POX、NSE、ACP 呈阳性反应。NSE 虽可呈阳性反应，但不被氟化钠抑制。

（五）急性粒-单核细胞白血病（M₄）

1. 血象 ①血红蛋白和红细胞为中度至重度减少；②白细胞数可增高，正常或减少。可见粒系及单核系两种细胞，原、幼单核细胞约占 30%~40%，粒细胞系早幼粒细胞以下各阶段易见；③血小板呈重度减少。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度活跃或明显活跃；②单核系、粒系两系皆增生，如以原始和早幼粒为主者，则幼单核细胞及单核细胞应超过 20%。如原、幼单核细胞增生

为主，则原粒和早幼粒细胞应超过 20%，此型部分细胞可见 Auer 小体。此型白血病细胞形态特点：原、幼单核细胞胞体偏小、外形不规则，常有小圆突起。核略大，稍偏位，多呈圆形、类圆形，核染色质疏松，似花状结构，染色较深。原单核细胞核仁明显，胞质量少，灰蓝色，内外浆出现较少；③红系、巨核系细胞受抑；④POX 阴性或弱阳性反应，NSE 阳性，且被 NaF 抑制。

(六) 急性单核细胞白血病 (M₅)

1. 血象 除血涂片白细胞分类中可见原、幼单核细胞外，其余特点类同于其他类型急性白血病。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度活跃或明显活跃；②单核细胞系过度增生，以原、幼单核细胞为主，其细胞形态异常，胞质中可见 Auer 小体。根据单核细胞有无分化趋势，可分为未分化型及部分分化型；③粒、红两系均受抑制，各阶段细胞减少；④巨核细胞受抑制，巨核细胞明显减少或缺如。

(七) 急性红白血病 (M₆)

1. 血象 ①血红蛋白和红细胞呈中度到重度减少，为正细胞正色素性贫血。可见嗜碱点彩、靶形及异形红细胞，并可见各阶段幼红细胞，以中、晚红细胞为多，且形态异常；②白细胞数一般减低，少数可为正常或升高，可见原粒、早幼粒细胞；③血小板多减少，但也有正常者；④网织红细胞升高。

2. 骨髓象 ①骨髓增生极度活跃或明显活跃；②粒细胞系增生，原粒（原单）及早幼粒（幼单核）细胞占优势，可 >30%，部分细胞内含 Auer 小体，此类细胞有巨幼样和形态异常，分裂象易见；③红系细胞增生明显，大多以中、晚幼红细胞为主，呈类巨幼样改变，细胞胞体巨大，核染色质细致，胞质丰富，常有突起，核形不规则，有凹陷、扭曲、双核、多核、核碎裂和巨形核红细胞；④巨核细胞明显减少；⑤幼红细胞 PAS 呈阳性反应。

(八) 巨核细胞白血病 (M₇)

1. 血象 ①血红蛋白和红细胞多数减低；②白细胞总数大多减低，也可正常或增高；③血小板正常，减少或少数病例增多，易见畸形和巨形血小板；④血片也可见到类似淋巴细胞的小巨核细胞；⑤网织红细胞一般减低，但也可正常者；

2. 骨髓象 ①骨髓增生明显活跃或增生活跃；②粒系及红系细胞增生均减低；③巨核系细胞异常增生，以原始及幼稚巨核细胞为主，30% 以上的细胞体积小，胞体圆或椭圆形，边缘不整齐，呈云雾状或粗毛刺状，胞质蓝色不透明，着色不均，周围可有伴足样突起。核染色质较粗，偶见蓝染小核仁，幼稚巨核细胞也增多。成熟巨核细胞少见。血小板易见，呈堆积或分散状分布，畸形明显，颗粒较多，NSE、ACP、PAS 阳性反应。

(九) 特殊类型白血病

1. 低增生性急性白血病 (hypoplastic acute leukemia, HAL) ①全血细胞减少，仅 1/3 患者可见少量 (6%~8%) 原始细胞；②骨髓增生低下，原始细胞可超过 30%，细胞类型以急粒为多见。

2. 成人 T 细胞白血病 (adult T-cell leukemia, ATL) ①血红蛋白及红细胞多减少，

血小板减少偶见，白细胞增多，多在 $(26\sim 85)\times 10^9/L$ 间，可高达 $100\times 10^9/L$ 以上。原始淋巴细胞呈多形性改变。核扭曲畸形及凹陷很深，具有独特核型呈分叶状、棒球手套状、佛手状、脑回状、花瓣状、也可见巨大淋巴细胞。胞质有空泡；②骨髓白血病细胞百分比较一般白血病低。淋巴细胞形态改变同血象。ACP 阳性，POX 阴性。

3. 嗜酸性粒细胞白血病 ①白细胞计数明显增高，可达 $50\times 10^9/L$ ，以成熟嗜酸性粒细胞为主，一般占 20%~90%，细胞内常有空泡形成，颗粒少而粗大，并可见少量中、晚幼嗜酸性粒细胞和原、早幼粒细胞。血红蛋白、红细胞及血小板减少；②骨髓增生极度活跃或明显活跃；嗜酸性粒细胞增多，左移，可见白血病裂孔现象。红系、巨核系细胞受抑。

4. 浆细胞白血病 ①红细胞和血红蛋白中度减低，为正细胞正色素；白细胞总数多增高，可高达 $100\times 10^9/L$ ，可见大量异常浆细胞，约为 7%~92%，包括原浆、幼浆细胞；血小板减少。②骨髓增生极度活跃或明显活跃；浆细胞明显增生，包括原浆、幼浆、小型浆细胞，各阶段异常，浆细胞成熟程度和形态极不一致，胞体小，呈圆形，长圆形或卵圆形，胞核较幼稚，核仁明显。染色质稀疏，核质发育失衡；③红系、粒系、巨核系增生或轻度减少。

5. 多毛细胞白血病 ①绝大多呈全血细胞减少。血红蛋白与红细胞轻到中度减低，为正常细胞正色素性贫血；白细胞总数大多数 $< 5.0\times 10^9/L$ ，部分正常，少数病例增高；淋巴细胞相对增高，具为特征性毛细胞出现；血小板多数减少；网织红细胞可略增高。②骨髓增生活跃或增生减低（干抽）；红系、粒系及巨核细胞系可有不同程度的受抑，但以粒细胞系为著；毛细胞增多可占 2.4%~95%，平均 50.4%，均有 48%~60% 病例呈“干抽”。诊断常依靠病理活检，透射或扫描电镜检查证实；POX、NAP 呈阴性反应，NSE 弱阳性，不被 NaF 抑制，半数病例 PAS 反应阳性。ACP 阳性，不被左旋（L）酒石酸抑制为主要特征。

四、慢性白血病

常见的慢性白血病有慢性粒细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病。

（一）慢性粒细胞白血病（chronic myelocytic leukemia, CML）

1. 血象 ①血红蛋白及红细胞早期正常或轻度减少，以后逐渐减少，为正常细胞正色素性贫血。血片中常见有核红细胞，成熟红细胞形态大致正常；②白细胞显著增高，以 $(100\sim 250)\times 10^9/L$ 多见，高者甚至可达 $500\times 10^9/L$ 以上，以中性中幼粒以下各阶段为主，嗜酸、嗜碱性粒细胞常同时增多；③血小板早期增多或正常，晚期减少。

2. 骨髓象 ①增生极度活跃或明显活跃，粒红比值显著增高；②粒细胞系极度增生，各阶段粒细胞均见增多，以中性中幼粒、晚幼粒细胞增多为主，粒细胞常见大小不一，核质发育失衡，核分裂象易见；③红细胞受抑，各阶段细胞均减少，成熟红细胞形态正常；④巨核细胞及血小板早期正常或增多，晚期减少；⑤NAP 活性明显减低。

慢粒急性变时大多数转变为急性粒细胞白血病，其血液学特征类似急性粒细胞白血病。

（二）慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）

1. 血象 ①红细胞及血红蛋白早期正常，晚期减少，多为轻至中度贫血；②白细胞计数增多，但不及慢性显著，多在 $(30 \sim 200) \times 10^9/L$ 之间，分类以成熟小淋巴细胞为主，少数幼淋巴细胞及原淋巴细胞，篮状细胞易见；血小板早期多正常，晚期减少。

2. 骨髓象 ①骨髓增生明显活跃或极度活跃；②淋巴细胞系高度增生 ($>50\%$)，以成熟小淋巴细胞为主，细胞形态与正常淋巴细胞相似。原、幼淋巴细胞少见。一般 $<5\%$ 。易见篮状细胞；③粒系及红系细胞均明显减少；④巨核细胞减低或缺如；⑤PAS染色多呈强阳性反应。

五、恶性组织细胞病

恶性组织细胞病 (malignant histiocytosis, 简称恶组)，是组织细胞及其前身细胞异常增生的恶性疾病。

1. 血象 大多呈全血细胞减少。早期即有贫血，多为中度，半数以上白细胞计数 $<4 \times 10^9/L$ 。血片边缘和末梢可见异型组织细胞，血小板计数大多减少。

2. 骨髓象 ①增生活跃或明显活跃；②粒系、红系及巨核系细胞大多增生活跃，形态基本正常；③多数病例骨髓中找到数量不等散在或成堆的异型组织细胞。分为三型：异形组织细胞，多核巨组织细胞和吞噬型组织细胞。

六、多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 是浆细胞异常增生的恶性肿瘤。

1. 血象 ①红细胞及血红蛋白呈不同程度减少，多属正常细胞正色素性贫血。少数可呈低色素或大细胞贫血，红细胞常呈缙钱状排列。②白细胞计数正常或减少。分类计数淋巴细胞相对增高，有时可见幼粒幼红细胞。晚期血中可见大量骨髓瘤细胞， $>2 \times 10^9/L$ ，则考虑浆细胞白血病。③血小板正常或减少。

2. 骨髓象 ①骨髓增生活跃或明显活跃；②浆细胞系异常增生，骨髓瘤细胞大小形态不一，成堆出现；③粒、红系细胞在骨髓瘤细胞明显增多时，而严重减少，反之正常或稍低；④巨核细胞早期增多，晚期减少。

七、恶性淋巴瘤

恶性淋巴瘤 (malignant lymphoma) 是一组起源于淋巴结或淋巴结以外淋巴组织的恶性肿瘤，可分为霍奇金病 (Hodgkin disease, HD) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 两大类。

(一) 霍奇金病

1. 血象 血象变化较早，常有轻或中等贫血。 $<10\%$ 属小细胞低色素性贫血，偶为溶血性贫血。白细胞多数正常，少数轻度或明显增加，伴中性粒细胞增多。约 $1/5$ 患者嗜酸性粒细胞升高。晚期淋巴细胞减少。部分全血细胞减少。

2. 骨髓象 大多为非特异性，对诊断意义不大。如能找到里-斯细胞对诊断有助。里-斯细胞大小不一，约 $20 \sim 60 \mu m$ ，多数较大，形态极不规则。胞质嗜双色性，核外形

不规则，可呈“镜影”状，也可多叶或多核，偶有单核，染色质粗细不等，核仁可达核的1/3。骨髓穿刺涂片阳性率约3%。其他系细胞基本正常。

(二) 非霍奇金病

1. 血象 白细胞数多正常，伴有淋巴细胞绝对和相对增多，形态正常。贫血及血小板减少罕见。转化为白血病时，可见大量增殖淋巴瘤细胞。

2. 骨髓象 NHL未侵及骨髓时，骨髓象正常，约20%原淋巴细胞型在晚期并发白血病，骨髓象改变酷似急性淋巴细胞白血病。

八、原发性血小板减少性紫癜

原发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种自身免疫性血小板减少性紫癜，临床上分急性型和慢性型。

(一) 急性型

1. 血象 红细胞及血红蛋白多正常，出血明显或过多时可减低，白细胞在出血倾向明显时而增多，分类淋巴细胞或嗜酸细胞高。血小板计数明显减少 $<20 \times 10^9/L$ 。形态大多正常，可见巨大血小板 (直径 $>2.5\mu m$) 及颗粒减少，染色过深改变。

2. 骨髓象 ①骨髓象增生活跃或明显活跃；②红系和粒系增生活跃，各阶段细胞比例形态一般无明显异常，常见因出血严重所致红系细胞增生，以晚幼红细胞为主；③巨核细胞正常，增多或轻度减少，原始和幼稚巨核细胞增多，以幼稚巨核细胞为主，胞质量少，色偏蓝，颗粒少，常见空泡，产血小板巨核细胞减少或缺如。血小板罕见多不成簇。

(二) 慢性型

1. 血象 红细胞及血红蛋白正常或减低，长期反复慢性失血者可呈小细胞低色素贫血。白细胞总数一般正常。血小板减少并多有形态学改变。血小板介于 $(30 \sim 80) \times 10^9/L$ 之间。

2. 骨髓象 ①骨髓增生活跃或明显活跃；②巨核细胞常明显增多，大小不一，可见核质发育不平行或空泡变性等，颗粒巨核细胞明显增多，产血小板巨核细胞严重减少，可见幼巨核细胞产血小板现象。

第六节 急性白血病的MICM分型

近年，对白血病进行形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学 (morphologic, immunologic, cytogenetic and molecular biologic; MICM) 的分型，即为MICM分型。

一、细胞形态学分型 (FAB分型)

急性白血病形态学分型标准：按白血病细胞可分为淋巴细胞型 (ALL) 及髓系细胞型 (AML)。

(一) 急性淋巴细胞白血病形态学分型 可分为3个亚型：第1型 (L_1)，第2型 (L_2) 和第3型 (L_3)。ALL各亚型的特点见表2-5。

(二) 急性髓细胞白血病形态学分型 分为 $M_0 \sim M_7$ 八个亚型。FAB 协作组强调在鉴别亚型的分类计数时, 应将核红细胞剔除, 仅计数非核红细胞 (NEC) 百分数中的白血病细胞数。

表 2-5 ALL 的形态学分型

分型	细胞形态						
	细胞大小	核染色质	核形	核仁	胞质量	胞质嗜碱性	胞质空泡
L_1	小细胞为主	细而致密	规则, 可有裂隙或凹陷	不明显。或无	极少	轻度	极少见
L_2	大细胞为主, 大小不一致	疏松	不规则, 可有裂隙或凹陷	1 或多个, 明显	中等	轻度	不定
L_3	大细胞为主, 大小较一致	呈均匀细点状	规则, 圆或卵圆	1 或多个大而显著	中等到丰富	明显	显著, 呈蜂窝状

M_0 (急性未分化型原始粒细胞白血病): 原始粒细胞在光镜下无法区别, 其粒系特征电镜显示髓过氧化物酶 (MPO) 阳性和 (或) 下列免疫学标志至少一个为阳性 (CD_{13} , CD_{33} , CD_{14}), 淋巴细胞标志阴性, 电镜下 PPO 染色阴性。

M_1 (急性极微分化型原始粒细胞白血病): 骨髓原始粒细胞 (I 型 + II 型) 占 NEC 的比例 $\geq 90\%$, 原始细胞过氧化物酶阳性率 $\geq 3\%$, 早幼粒细胞及以下阶段粒细胞、单核细胞 $< 10\%$ 。原始粒细胞分两型: 即 I 型和 II 型。I 型细胞常规染色中胞质内无颗粒, 核含 1 或多个清晰核仁。II 型细胞: 部分细胞质内含少数嗜天青颗粒或 Auer 小体。

M_2 (急性部分分化型原始粒细胞白血病): ① M_{2a} : 原始粒细胞 (I + II 型) $\geq 30\% \sim 89\%$ NEC, 早幼粒细胞以下阶段粒细胞 $> 10\%$, 单核细胞 $< 20\%$; ② M_{2b} : 为一种特殊类型的 AML。1964 年由国内学者首先提出。其特征是: 以异常形态的中性中幼粒细胞增生为主, 这类细胞核、质发育失调, 核染色质疏松、肿胀, 核仁显著, 胞质充满特异性中性颗粒, 此种细胞 $> 30\%$, 同时原始及早幼粒细胞亦增多。

M_3 (急性早幼粒细胞白血病, APL): 骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主, 大于 30% (占 NEC), 其胞核大小不一, 胞质中有大小不等的颗粒, 可分为两型: ① M_{3a} (粗颗粒型): 颗粒粗大, 密集甚或融合的嗜苯胺蓝颗粒; ② M_{3b} (细颗粒型): 因胞质内无粗大颗粒及核的特殊形态改变而称为变异型。质内含少量细小嗜天青颗粒。

M_4 (急性粒单核细胞白血病, AMML): 符合下列条件之一: ① 原始细胞 $\geq 30\%$ NEC; ② 原始粒细胞、早幼粒细胞至成熟粒细胞 $\geq 30\% \sim < 80\%$ NEC; ③ 单核系细胞分化的各阶段细胞 $> 20\%$ NEC, 多为幼单核细胞和单核细胞; ④ 周围血单核细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。 M_4 型又分为 ① M_{4a} : 以原始和早幼粒细胞增生为主, 原始及幼稚单核细胞 $> 20\%$ NEC; ② M_{4b} : 以原始及幼单核细胞增生为主, 原始及早幼粒细胞 $> 20\%$ NEC; ③ M_{4c} : 原始细胞即具粒系又具单核系细胞特征的细胞 $> 30\%$ NEC; ④ M_{4E0} : 伴嗜酸性粒细胞增多的 M_4 , 符合上述 M_4 的条件。嗜酸性粒细胞 $\geq 5\%$ NEC。国内方案将 M_4 分为四个亚型:

M₅ (急性单核细胞白血病, AMoL): 分两型: ①M_{5a} (未分化型): 骨髓 NEC 中原始单核细胞 ≥80%; ②M_{5b} (部分分化型): 骨髓 NEC 中原始和幼稚单核细胞 >30%, 原单核细胞 <80%。

M₆ (急性红白血病, AEL): 骨髓中红系大于 50%, 且常有形态学异常。骨髓 NEC 中原粒细胞 (或原始 + 幼单核细胞) >30%; 若血片中原粒 (或原单) 细胞 >5%, 骨髓 NEC 中原粒细胞 (或原始 + 幼单细胞) >20%。

M₇ (急性巨核细胞白血病, AMegL): 外周血有原巨核 (小巨核) 细胞; 骨髓中原巨核细胞 >30%; 原巨核有电镜或单克隆抗体证实; 细胞少, 常常干抽, 活检有原始和巨核细胞增多, 网状纤维增加。

细胞化学染色对急性白血病的分类分型有鉴别意义 (表 2-6)。

表 2-6 急性白血病的细胞化学染色结果

FAB 亚型	MPO	SBB	NSE	CAE	PAS	PPO (ENM)	MGP	抗-MPO
L ₁	-	-	-	-	+(块状)	-	+	+
L ₂	-	-	-	-	+(块状)	-	+	-
L ₃	-	-	-	-	-(罕见+)	-	+	-
M ₀	-	-	-	-	-/+	-	+/-	+
M ₁	+	+	-	+/-	+/-	-	+/-	+
M ₂	+	+	-	+/-	+/-	-	+/-	+
M ₃	+	+	-	+	+/-	-	+/-	+
M ₄	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+
M ₅	-/+	-/+	+	+	+/-	-	+/-	+
M ₆	+/-	+/-	-/+	+	+/-	-	+/-	+/-
M ₇	-	-	+/-	-	+	+	-	-

MPO: 髓过氧化物酶; SBB: 苏丹黑 B; NSE: 非特异性酯酶; CAD: 靛酚酸酯酶; PAS: 糖原染色; PPO: 血小板过氧化物酶 (电镜); MGP: 甲绿; 抗-MPO: 抗 MPO 单克隆抗体

二、免疫学分型

免疫学标志的分析大大提高了白血病分类的准确性及灵敏度, 结合细胞形态及细胞化学染色方法可将 90%~99% 的 AML 与 ALL 区别。

(一) ALL 的免疫学分型 通常 ALL 分为 B 细胞型和 T 细胞型。

1. B 细胞 ALL 见表 2-7。

表 2-7 国内 B-ALL 免疫学分型

类阶段型	SmIg	HLA-DR	CD ₉	CD ₁₀	CD ₁₉	CD ₂₀	Cy μ
普通型	+	+	+/-	+	+	+/-	-
前前 B 细胞型	-	+	+/-	-	+	-	-
B 祖细胞型	+	+	+/-	-	-	-	-
前 B 细胞型	-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+
B 细胞型	+	+	+/-	-/+	+/-	+/-	-

2. T 细胞 ALL 见表 2-8。

表 2-8 国内 T-ALL 免疫学分型

类别	CD ₁	CD ₂	CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₅	CD ₇	CyCD ₃
I	-	+/-	-	-	-	+/-	+	-
II	+/-*	+	-**	+/-	+/-	+/-	+	+
III	-	+	+	+/-	+/-	+	+	+

* CD₁⁻时, CD₄⁺, CD₈⁺; CD₁⁺时可用 CD₄⁻、CD₈⁻; ** 偶有阳性, 百分率低

(二) AML 的免疫学分型 主要确定白血病细胞源性。AML 的 FAB 分型与细胞表面抗原表达特征见表 2-9。

表 2-9 AML 各亚型的免疫标志

亚型	常表达抗原	不常表达抗原
M ₀	CD _{11b} 、CD ₁₃ 或 CD ₃₃	其他粒系和淋巴系抗原
M ₁	CD ₁₃ 、CD ₁₅ 、CD ₃₃ 、CD ₃₄ 、HLA-DR	CD ₁₁ 、CD ₁₄
M ₂	CD _{11b} 、CD ₁₃ 、CD ₁₅ 、CD ₃₃ 、CD ₃₄ 、HLA-DR、CD ₅₆ 、CD ₁₉	
M ₃	CD _{11b} 、CD ₁₃ 、CD ₁₅ 、CD ₃₃ 、CD ₃₄	HLA-DR
M ₄	CD ₄ 、CD _{11b} 、CD ₁₃ 、CD ₁₄ 、CD ₁₅ 、CD ₃₃ 、CD ₃₄	
M ₅	CD ₄ 、CD _{11b} 、CD ₁₃ 、CD ₁₄ 、CD ₁₅ 、CD ₃₃ 、CD ₃₄	
M ₆	血型糖蛋白 A、CD ₁₃ 、CD ₃₃ 、CD ₃₄	CD _{11b} 、CD ₁₄ 、CD ₁₅
M ₇	CD ₄₁ 、CD ₆₁ 、因子 VII 相关抗原	CD _{11b} 、CD ₁₄ 、CD ₁₅

三、细胞遗传学和分子生物学分型

(一) ALL 细胞遗传学和分子生物学分型 细胞染色体分析成为研究和诊断白血病的重要方法之一。ALL 中发现染色体结构异常为非随机变化, 多呈现染色体易位或倒位(表 2-10), 60% 以上的 ALL 有染色体异常。估计随着分析技术的提高, 会发现更多的染色体异常, 近年来新发现的染色体异常如 t(5;9)、t(3;9)、t(17;9)、14q⁻ 等。

表 2-10 ALL 的 MIC 分型

类型及核型	CD ₂	CD ₇	TdT	CD ₁₀	CD ₁₉	Ia	CyIg	SmIg	FAB 分型
早期前 T-ALL	-	+	+	-	-	-	-	-	L ₁ L ₂
早期前 T-ALL, t/del (qp)	+	+	+	-	-	-	-	-	
T-ALL									
T-ALL, t (11; 4)									
T-ALL, 6q ⁻									
急性早期前 B-ALL	-	-	+	-	+	+	-	-	L ₁ L ₂
早期前 B-ALL, t (4; 11)									
早期前 B-ALL, t (4; 22)									
普通型 ALL (C-ALL)	-	-	+	+	+	+	-	-	L ₁ L ₂

续表

类型及核型	CD ₂	CD ₇	TdT	CD ₁₀	CD ₁₉	Ia	CyIg	SmIg	FAB分型
C-ALL, 6q ⁻									
C-ALL, 近单倍体									
C-ALL, t/del (12p)									
C-ALL, t (q; 22)									
急性前 B-ALL	-	-	+	+	+	+	+	-	
前 B-ALL, t (1; 19)									
前 B-ALL, t (9; 22)									
急性 B-ALL (B-ALL)	-	-	-	+	+	-/+	+	+	
B-ALL, t (8; 14)									
B-ALL, t (2; 8)									
B-ALL (8; 22)									
B-ALL, 6q ⁻									

染色体分析对 ALL 尤其是儿童 ALL 有重要的预后价值。根据染色体变化将病人分为四组：①t (4; 11)、累及 8q²⁴ 的异常；②ph⁺、亚二倍体；③6q⁻、未发现染色体异常者或染色体数为 47~50；④超二倍体。四组病人的治愈率分别为 0%、10%~25%、40%、57%。染色体易位还与 ALL 发病机制有密切关系，分子生物学研究染色体结构异常往往导致基因受累。例如 t (9; 22) (q³⁴; q¹¹) 引起 BCR-ABL 融合基因；t (1; 19) (q²³; q¹³) 产生 E₂A-PBX₁ 融合基因；t (4; 11) (q²¹; q²³) 导致 HRX-AF₄ 融合基因；t (8; 14) (q²⁴; q¹¹) 产生 IgH-MYC 融合基因等。

(二) AML 细胞遗传学和分子生物学分型 AML 的染色体异常有独立的预后价值，根据染色体异常是否与形态相关可分为两大类，核型与形态相关见表 2-11。

表 2-11 AML 的 MIC 分类：核型-形态相关性 (1998)

核型改变	频率 (%)	FAB 亚型	建议的 MIC 命名
t (8; 21) (q ²² ; q ²²)	12	M ₂	M ₂ /t (8; 21)
t (15; 17) (q ²² ; q ¹²)	10	M ₃ 、M _{3v}	M ₃ /t (15; 17)
t/del (11) (q ²³)	6	M _{5a} (M _{5b} , M ₄)	M _{5a} /t (11q)
inv/del (16) (q ²²)	5	M _{4E0}	M _{4E0} /inv (16)
t (9; 22) (q ³⁴ ; q ¹¹)	3	M ₁ (M ₂)	M _{4E0} /t (9; 22)
t (6; 9) (p ²¹⁻²² ; q ²⁴)	1	M ₂ 或 M ₄ 伴嗜碱性细胞增多	M ₁ /t (6; 9)
inv (3) (q ²¹ ; q ²⁶)	1	M ₁ (M ₂ 、M ₄ 、M ₇) 伴血小板增多	M ₁ /inv (3)
t (8; 16) (q ¹¹ ; q ¹³)	<0.1	M _{5b} 伴吞噬细胞增加	M _{5b} /t (8; 16)
t/del (12) (p ¹¹⁻¹³)	<0.1	M ₂ 伴嗜碱性细胞增多	M ₂ Baso/t (12p)
+4	<0.1	M ₄ (M ₂)	M ₄ /+4

用分子生物学方法研究 AML 发现，90% 的 M₂b 型白血病细胞可出现特异的染色体易位 t (8; 21) (q²²; q²²)，这种白血病细胞有一定分化能力，对化疗反应较好。现已明确这种染色体易位累及 21 号染色体的急性粒细胞白血病基因 1 (AML1) 和 8 号染色体的 ETO (eight twenty-one) 基因，染色体交互易位形成 AML1-ETO 融合基因，它可

能参与 M₂b 白血病的发病, 应用 RT-PCR 方法可检测出 CR 期 t (8; 21) 残留白血病细胞, 是一种对 M₂b 型白血病诊断和监测的快速、灵敏、特异的手段。少数 AML 可发现 t (6; 9) (p²³; q³⁴), 产生 Dek/Can 嵌合基因。有这种异常的病人一般预后较差。又如 APL 独特的染色体易位 t (15; 17) (q²²; q¹²⁻²¹) 和累及的 PML-RAR α 融合基因是最特异的标志, 根据 PML-RAR α 融合基因转录本不同长度产生长型 (L 型) 和短型 (S 型) 两种, 其中 M_{3a} 型以 L 型为主, M_{3b} 型以 S 型为多见, 证实细胞形态学与分子生物学的特点有密切的关系。具有 t (15; 17) 及 PML-RAR α 融合基因的 APL 且全反式维 A 酸 (ATRA) 治疗有特殊的高缓解率。近年来发现的 t (11; 17) 及形成的 PLEF-RAR α 融合基因是一种新的核型异常、新的异质性的基因, 为 APL 的发病及疗效的探索提供了重要线索。M_{4E0} 病人伴染色体倒位, inv (16) (p¹³; q²²), 使 16 号染色体长臂的 CBF β 基因和短臂的 MYH₁₁ 基因产生融合, 形成 CBF β -MYH₁₁ 融合基因及 MYH₁₁-CBF β 融合基因, 前者易促使白血病的发病, 伴 inv (16) 的 M_{4E0} 病人治疗后 CR 率较高。另有约 7% 的 M₄ 病人可发现染色体易位 t (8; 21) (q²²; q²²) 及形成 AML₁-ETO 融合基因。少数病人染色体易位 t (6; 9) (p²³; q³⁴) 及形成 Dek/Can 融合基因。M₄ 和 M₅ 可产生 MML/AF 融合基因。

第七节 干/祖细胞培养和化疗药物敏感试验

现代一般认为, 造血组织中存在一类全能造血干细胞 (totipotent hematopoietic stem cell, THSC), 它可分化为骨髓系干细胞 (pluripotent myeloid stem cell) 和淋巴系干细胞 (pluripotent lymphoid stem cell)。前者可进一步分化, 成熟为粒系、红系、巨核系等造血祖细胞 (hematopoietic progenitors), 并进一步成熟为白细胞、红细胞和血小板等; 后者可进一步分化, 成熟为功能性的淋巴细胞。从造血细胞发生角度来说, 将其分为三个阶段, 即干细胞、祖细胞和可辨认的前体细胞 (recognized precursors)。

一、干/祖细胞培养

人造血干/祖细胞无法直接检测, 只能依靠体外培养技术。检测造血细胞的基本原则是, 创造适合它生存、增殖与分化的条件, 并保持其子细胞既不会散失, 又不与其它细胞相混淆。其培养要素是造血祖细胞、血清、特异性 CSF、培养液及支持物 (琼脂或甲基纤维素、或血浆)。

(一) 造血祖细胞的培养步骤 一般是: ①制备单个核细胞的悬液; ②配置培养体系, 将培养液细胞、血清、集落刺激因子、按适当比例配制; ③保温, 将配置的体系在 37℃ 水浴中保温 10~20min。用琼脂作为支持物时, 保温尤为重要; ④加入凝胶样支持物, 按培养体系的要求, 最后加入一定量的琼脂 (或甲基纤维素、或血浆) 充分混匀后, 放入培养皿内或培养板孔内; ⑤培养, 将培养皿或培养柜置于含 5% CO₂ 饱和温度的 37℃ 温箱中, 培养粒系造血祖细胞需 7~10 天, 培养 CFU-E 需 7 天, 培养 BFU-E 需 14 天; ⑥观察结果, 培养 CFU-GM 可在低倍显微镜下 (放大 30~40 倍) 观察计数含 50 个以上细胞的细胞集落数。培养 CFU-E 可放大 100 倍显微镜下, 计数含 8 个以上带

桔红色细胞的细胞团，对 BFU-E 计数含 50 个以上细胞的细胞集落数。对部分难于确定细胞性质的细胞集落，尚需作固定染色进行形态学分析。

(二) 造血祖细胞培养的应用 ①测定各系造血祖细胞；②测定标本中刺激因子的种类与含量；③测定血清与类血清样物质的活性；④测定细胞增殖分化抑制因子的活性与性质；⑤测定造血祖细胞的增殖周期；⑥测定药物对造血祖细胞的影响；⑦测定各系造血祖细胞的辐射敏感性；⑧研究造血祖细胞增殖在分化的机制；⑨研究各种外界因素对造血祖细胞的影响等。

(三) 造血祖细胞培养的临床意义 检测正常人骨髓内各种造血祖细胞含量，因各实验室的条件不一致，结果差别甚大。因此，考虑各系造血祖细胞的数量时，必须注意各家的实验条件和方法。

1. 协助诊断各种血液病 测定血液病病人各类造血细胞了解哪一系统造血祖细胞增殖分化发生障碍，如对急性、慢性粒细胞白血病人骨髓细胞的培养，发现急性粒细胞白血病簇与集落之比升高，集落核型为亚二倍体及细胞分化停滞在原始和早幼粒水平、集落数明显减少，而慢粒则表现为集落数多，可有 Ph 阳性集落，粒细胞正常分化。这不仅协助诊断，对判断疾病的发展状态与预后都是有帮助的。

2. 研究再生障碍性贫血的发病机制 通过体外培养造血细胞技术，分别培养再障骨髓，再障与正常骨髓细胞，再障病人血清与正常骨髓细胞，或在再障骨髓中加入一定量的物质，如 ATG 等，就可以了解再障病人的造血状态。指导临床治疗方案的制定有着重要的意义。

3. 研究药物对造血细胞的作用 见药物敏感试验。

4. 检测造血细胞的辐射敏感性 每个个体的辐射敏感性不同，造血细胞的辐射敏感性与整体的辐射敏感性成正相关。因此测定造血细胞的辐射敏感性可反映出整体辐射反应。这对临床射线治疗来说很重要。如骨髓移植之前，病人需要全身照射破坏免疫系统，测定造血祖细胞对辐射敏感性可以提供合适的照射剂量。

二、化疗药物敏感试验

药物进入机体后，首先接触血细胞，并对造血细胞产生作用，通过整体给药与个体给药，比较各类造血细胞的变化，来了解化疗药物作用的规律。在临床上，于给药前、后测定造血祖细胞数量的变化，或与体外给药后测定造血祖细胞相比较，就可了解化疗药物对人体的敏感性。

体外给药研究药物时，首先选择最适浓度，方法为在含不同浓度药物培养液加入骨髓细胞后培养，计算出培养皿内的集落数，与不加药的空白对照比较，就可了解到药物作用的浓度及其对造血细胞的影响。应用这种方法还可挑选最具疗效的药物治疗疾病。在培养白血病祖细胞时，可分别加入不同的抗癌药物，观察培养细胞增殖与分化的结果，了解白血病细胞对化疗药物的敏感性，或发现化疗药物的耐药性均是当前治疗白血病价值的方法之一。

(陈丽梅)

第三章 血栓与止血检查

第一节 基础理论

正常止血机制有赖于血管壁、血小板、凝血因子、抗凝因子、纤维蛋白溶解（纤溶）系统的完整性以及它们之间的生理性平衡和调节。

一、血管壁的止血机制

(一) 血管壁的结构 正常小血管的管壁是由内膜层（内皮细胞、基底膜）、中膜层（弹力纤维、平滑肌、胶原）和外膜层（结缔组织）构成（表 3-1），以维持血管的舒缩性、通透性和脆性等功能。

表 3-1 小动脉、小静脉和微循环血管的结构与调控

名称	厚度(μm)	内径(μm)	血管壁结构	调控	
				神经	体液
小动脉	5~6	20~25	丰富平滑肌、弹力纤维、胶原	+++	+
微循环血管					
微动脉	3~4	18~20	中等平滑肌、少量弹力纤维、胶原	++	+
中间微动脉	2	12~25	少量平滑肌，其他同微动脉	+	++
前毛细血管	2	10~12	疏松平滑肌，其他同真毛细血管	-	+++
真毛细血管	1	8~10	单层内皮细胞	-	+
微静脉	1	20~30	疏松平滑肌、内皮细胞、胶原	-	+
动静脉短路	4~5	25~35	同微动脉	++	+
小静脉	5~6	30~50	少量平滑肌，其他同微动脉	+	+

(二) 血管壁的止血作用 血管受损后，有平滑肌的血管，如小动脉和前毛细血管括约肌，首先由自主神经发生反射性收缩，使血流减慢或受阻；内皮细胞合成和分泌的血管性血友病因子（von Willebrand factor, vWF），参与血小板的粘附，被活化的血小板释放血栓烷 A₂（thromboxane-A₂, TXA₂）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）以及内皮细胞产生的内皮素-1（endothelin-1, ET-1）、血管紧张素（angiotensin, AGT）等活性物质，使血管收缩。与此同时，因子Ⅺ的激活和组织因子（tissue factor, TF）的释出，分别启动内源性和外源性凝血系统以加强止血作用。因此，血管的止血机制表现为①血管的收缩；②血小板的激活；③凝血系统的活化；④局部血粘度的增高。

二、血小板的止血机制

(一) 血小板的结构 正常血小板由血小板膜（糖蛋白、磷脂）、血小板颗粒（致密

颗粒、 α -颗粒)、血小板管道（开放管道、致密管道）系统、血小板收缩蛋白（肌动蛋白、肌球蛋白）等构成（图 3-1）。

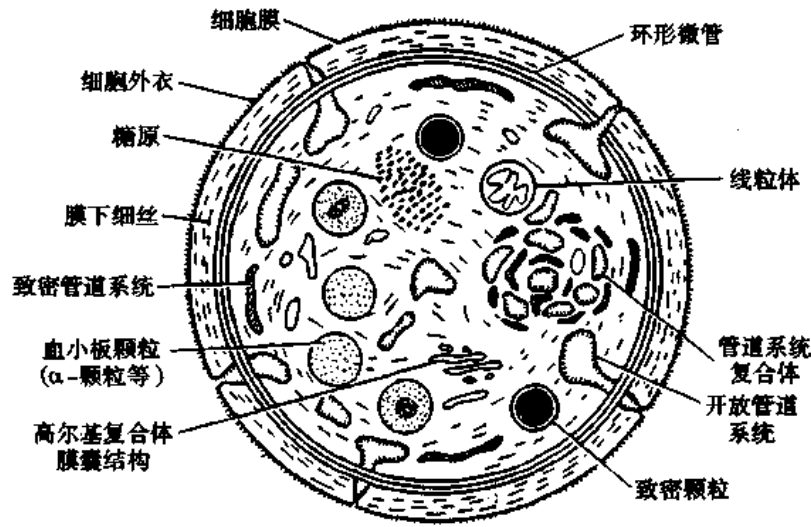


图 3-1 血小板结构示意图

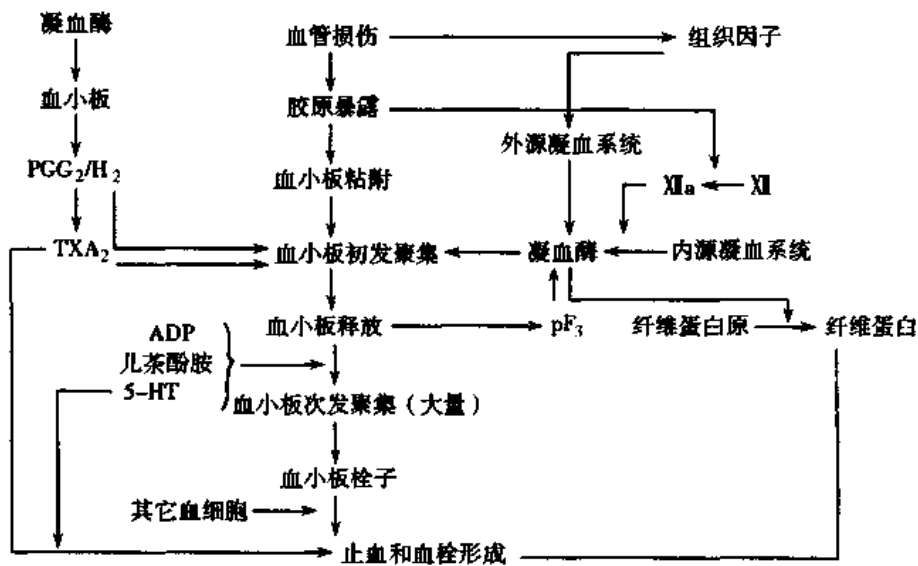


图 3-2 血小板止血功能示意图

(二) 血小板的止血作用 当血管受损时，血小板膜糖蛋白 I b-IX-V (glycoprotein I b-IX-V, GPI b-IX-V) 经 vWF 的介导粘附于暴露的胶原纤维；血小板膜糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 经纤维蛋白原 (fibrinogen, Fg) 的介导发生聚集，此为血小板第一相聚集，呈可逆反应。同时，来自红细胞的二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 和已形成的起始凝血酶，可继续激活血小板，并使其发生释放反应。血小板致密颗粒 (dense granule, DG) 释放 ADP、ATP、5-HT、抗纤溶酶 (antiplasmin, AP)； α -颗粒 (α -granule) 释放血小板第 4 因子 (platelet factor 4, PF4)、 β -血小板球蛋白 (β -

thromboglobulin, β -TG) 和凝血酶敏感蛋白 (thrombin sensitive protein, TSP) 等物质可加速血小板聚集, 形成血小板不可逆的第二相聚集, 完成一期止血的过程。此时, 血小板的膜磷脂 (platelet factor 3, PF3) 提供凝血反应表面, 加速凝血酶原酶和凝血酶 (F II a) 的形成, 后者又进一步使血小板聚集。活化的血小板释出的 TXA₂、5-HT 可收缩血管; 血小板收缩蛋白可使血凝块中的纤维蛋白网收缩, 使血栓更为坚固, 止血更加完善 (图 3-2)。

三、凝血机制

(一) 凝血因子 凝血因子包括 12 个经典的凝血因子 (因子 I ~ XIII, 除因子 VI) 以及激肽系统的激肽释放酶原 (PK)、高分子量激肽原 (HMWK)。除因子 IV (Ca²⁺) 外, 其他均为蛋白质; 除因子 III (TF) 外, 其他均存在于血浆中 (表 3-2)。

表 3-2 凝血因子某些生化与遗传特性

因子	同义名	合成部位	分子量 (万)	氨基酸残基数	基因长度 (10 ³)	基因在染色体定位	血浆中浓度 (mg/L)	半衰期 (h)	在凝血中功能
I	纤维蛋白原	肝	34.0	2964	50	4q31	2000~4000	90	最终底物
II	凝血酶原	肝	7.2	579	21	11p11~q12	150~200	48~96	蛋白酶原
III	组织因子	多种细胞	4.5	263	12.4	1p21~22			辅因子
IV	钙离子								
V	易变因子 (前加速因子)	肝、血小板	33	2196	>80	1q23	5~10	12~15	辅因子
VI	稳定因子	肝	5	406	12.8	13q34	0.5~2	6~8	蛋白酶原
VII	抗血友病球蛋白	肝	33	2332	186	Xq28	0.1	8~12	辅因子
IX	Christmas 因子	肝	5.6	415	34	Xq26.3~q27.1	5	12~24	蛋白酶原
X	Stuart 因子	肝	5.9	448	25	13q34	6~8	48~72	蛋白酶原
XI	血浆凝血活酶前质	肝	16	1214	23	4q35	4~6	48~84	蛋白酶原
XII	Hagman 因子	肝	8	596	12	5q33~qter	30	48~52	蛋白酶原
XIII	纤维蛋白稳定因子	肝	32	2744	>160 (a) 28 (b)	6p24~25 (a) 1q31~32.1 (b)	29	72~120	转谷氨酰胺酶原
	激肽释放酶原	肝	8.5, 8.8	619		4q35	1.5~5	35	蛋白酶原
	高分子量激肽原	肝	12	626	2.7	3q26~ter	7.0	144	辅因子

* 相对分子质量

(二) 凝血因子的止血作用

1. 外源性凝血途径 当组织和血管内皮损伤后, 释出组织因子 (tissue factor, TF)。TF 与 F VII 或激活的 F VII a 形成复合物 (TF-F VII a), 该复合物可激活 F X 和 F IX。现认为, 血液凝固时, 首先启动外源性凝血途径。TF 一旦进入血液可明显促进凝血反应过程。

2. 内源性凝血途径 当血管壁损伤, 内皮下组分暴露, 血液中的 FⅫ被内皮下胶原激活为 FⅫa, 少量 FⅫa 与高分子量激肽原 (high molecular weight kininogen, HMWK) 结合, 使激肽释放酶原 (prekallikrein, PK) 转变为激肽释放酶 (kallikrein, K), K 与 HMWK 可迅速反馈激活 FⅫa, FⅫa 再激活 FXI, FⅫa 与钙离子 (ionized calcium, Ca²⁺) 激活 FⅨ, FⅨa 与 Ca²⁺、FⅧa (被凝血酶激活)、PF₃ 共同形成复合物使 FX 激活为 FⅩa。

3. 凝血共同途径 激活的 FⅩa 与 PF₃、Ca²⁺、FⅤa 组成复合物, 即凝血酶原酶 (prothrombinase), 它将凝血酶原 (prothrombin) 激活为凝血酶 (FⅡa)。FⅡa 的功能是①使纤维蛋白原 (Fg) 转变为纤维蛋白单体 (fibrin monomer, FM); ②激活 FⅢ, FⅢa 使可溶性纤维蛋白单体 (soluble fibrin monomer, SFM) 发生交联, 形成不溶性稳定的纤维蛋白 (fibrin, Fb); ③激活血小板; ④激活 FXI、FⅥ、FⅧ、FⅤ和纤溶酶原 (plasminogen, PLG) (图 3-3)。

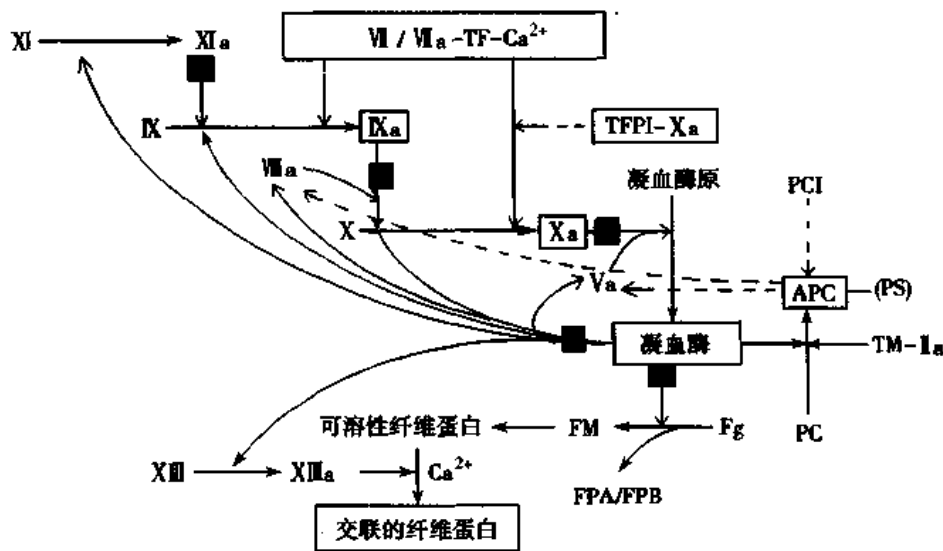


图 3-3 凝血和抗凝机制

“→” 激活过程; “→” 转化; “—” 抑制; “■”: AT 发挥抑制作用的主要部位

四、抗凝血机制

(一) 细胞抗凝作用 体内单核-吞噬细胞系统和肝细胞对进入血流的促凝物质和被激活的凝血 (抗凝血) 因子进行吞噬、清除或摄取、灭活, 使它们失去活性。

(二) 体液抗凝作用 (图 3-3)

1. 抗凝血酶作用 ①由肝和内皮细胞合成抗凝血酶 (antithrombin, AT), 在肝素 (heparin) 的介导下, 灭活凝血酶、FⅨa、FⅩa、FXIa、FⅫa 等丝氨酸蛋白酶, 这种抗凝作用占体内总抗凝血作用的 50%~67%; ②由肝合成的肝素辅因子 II (heparin cofactor II, HC-II), 主要灭活凝血酶, 其次灭活 FⅩa。

2. 蛋白 C 系统 蛋白 C (protein C, PC) 和蛋白 S (protein S, PS) 是由肝细胞合

成的依赖维生素 K 的抗凝蛋白，在凝血酶和血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 的作用下，PC 转变为活化蛋白 C (activated protein C, APC)；APC 在 PS 协同下，灭活 FVa、FVIIa 和激活纤溶系统。

3. 组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFP1) 由内皮细胞和肝合成，具有抑制 TF-FVIIa 复合物和 FXa 的作用。

4. 其他抗凝蛋白 如 α_2 -巨球蛋白 (α_2 -macroglobulin, α_2 -M)、 α_1 -抗胰蛋白酶 (α_1 -antitrypsin, α_1 -AT) 等作用较弱。

五、纤维蛋白溶解机制

体内或体外的凝血块可以被溶解，这是由纤溶系统来完成。

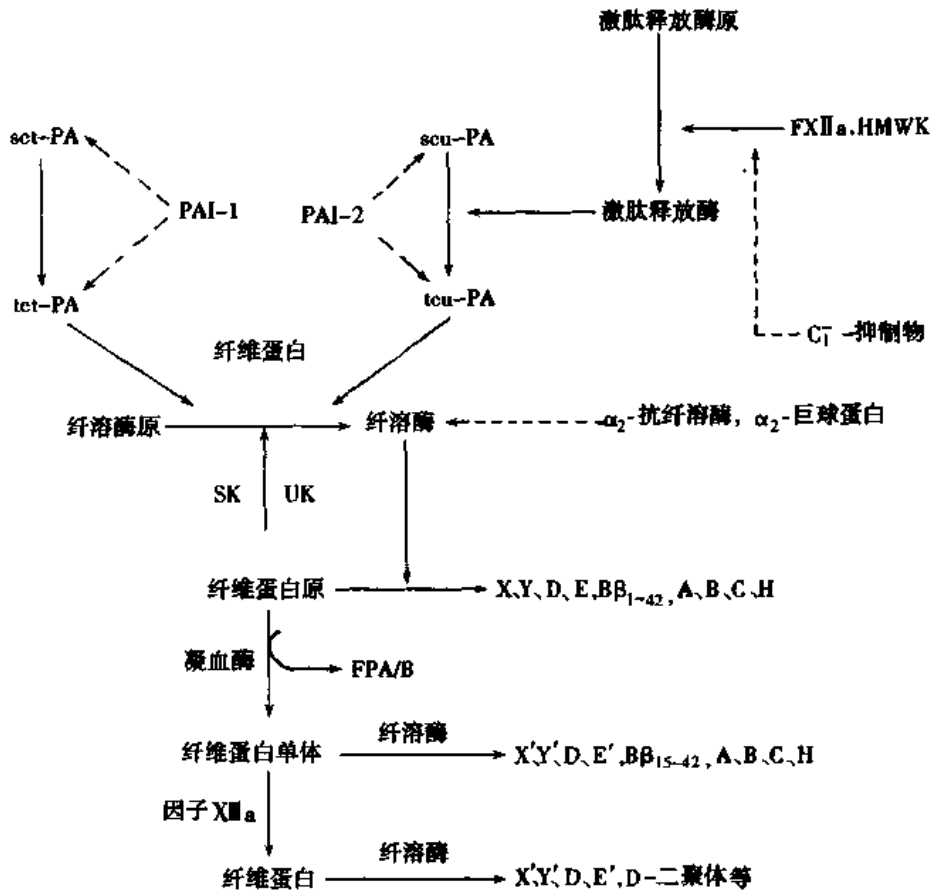


图 3-4 纤溶作用及降解产物

(一) 纤溶作用 血管内皮细胞合成和释放的组织型纤溶酶原激活物 (tissue type plasminogen activator, t-PA)，肾小球和内皮细胞合成和释放的尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase type plasminogen activator, u-PA)，内源凝血系统的 FVIIa、K 和凝血酶以及外源性药用链激酶 (streptokinase, SK)、尿激酶 (urokinase, UK) 和 t-PA 等都能使纤溶酶原 (plasminogen, PLG) 转变为纤溶酶 (plasmin, PL)。但是，t-PA 和 u-PA 都可被纤溶酶原激活抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 或 PAI-2 所灭

活；由肝合成的 α_2 -抗纤溶酶 (α_2 -antiplasmin, α_2 -AP) 与纤溶酶 (PL) 所形成复合物 (PAP) 构成灭活 PL 的主要抑制物。

(二) 纤溶降解产物 PL 是一种活性很强的丝氨酸蛋白酶。它作用于纤维蛋白原 (Fg), 使 Fg 水解成碎片 (X、Y、D、E, B β_{1-42}) 和极附属物 A、B、C、H; PL 水解未经 F XIIIa 交联的可溶性纤维蛋白单体 (SFM), 使 SFM 产生 X'、Y'、D、E', B β_{15-42} 和极附属物 A、B、C、H。PL 还可水解纤维蛋白 (Fb), 使其产生碎片 X'、Y'、D、E'、D-二聚体 (D-dimer, DD) 和其他复合物等。此外, PL 也可水解凝血因子如 F VII、IX、X、XI、XII、XIII 等。然而, 碎片 X (X')、Y (Y')、D、E (E') 具有较强的抗血小板聚集和抗凝血作用 (图 3-4)。

第二节 血栓与止血的筛选试验

一、血管壁和血小板检查的筛选试验

(一) 毛细血管抵抗力试验 (capillary resistance test, CRT) 又称毛细血管脆性试验或束臂试验。

【原理】 于上臂加压, 使静脉血流受阻, 给毛细血管以负荷, 检查一定范围内新出现的皮下出血点来判断血管壁的通透性和脆性。血管壁的通透性和脆性与其结构和功能、血小板的数量和质量以及血浆 vWF 等因素有关, 如果这些因素有某种缺陷, 血管壁的脆性和通透性增加, 新出血点增多。

【参考值】 5cm 直径圆圈内新出血点的数目: 男性小于 5 个; 女性及儿童小于 10 个。

【临床意义】 新出血点的数目超过正常为阳性, 见于①血管壁结构和(或)功能缺陷: 遗传性出血性毛细血管扩张症、过敏性紫癜、单纯性紫癜及其他血管性紫癜; ②血小板的量和(或)质异常: 原发性和继发性血小板减少症、血小板增多症、先天性和获得性血小板功能缺陷症; ③血管性血友病 (von willebrand disease, vWD)。

(二) 出血时间 (bleeding time, BT)

【原理】 将皮肤毛细血管刺破后, 血液自然流出到自然停止所需的时间称为出血时间 (BT)。BT 的长短主要反映血小板的数量、功能以及血管壁的通透性、脆性的变化。

【参考值】 Duke 法: 1~3min, 超过 4min 为异常, 现已弃用; Ivy 法: 2~6min, 超过 7min 为异常, 现已少用; 出血时间测定器法: 6.9 ± 2.1 min, 超过 9min 为异常, 现被推荐使用。

【临床意义】 BT 延长见于: ①血小板明显减少, 如原发性或继发性血小板减少性紫癜; ②血小板功能异常, 如血小板无力症和巨大血小板综合征; ③严重缺乏血浆某些凝血因子, 如 vWD、DIC; ④血管异常, 如遗传性出血性毛细血管扩张症; ⑤药物影响, 如服用乙酰水杨酸、双嘧达莫 (潘生丁) 等。

(三) 血小板计数 (platelet count, PC 或 BPC, PLT)

【原理】 计数单位容积 (L) 内外周血液中血小板的数量, 可以采用镜下目视法或

自动化血液分析法检测。

【参考值】 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$

【临床意义】

1. 血小板减少 PC 低于 $100 \times 10^9/L$ 称为血小板减少。引起血小板减少的原因①血小板的生成障碍：再生障碍性贫血、放射性损伤、急性白血病、巨幼细胞性贫血、骨髓纤维化等；②血小板破坏或消耗增多：见于原发性血小板减少性紫癜、SLE、恶性淋巴瘤、上呼吸道感染、风疹、新生儿血小板减少症、输血后血小板减少症、DIC、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、先天性血小板减少症；③血小板分布异常：如脾肿大（肝硬化、Banti 综合征），血液被稀释（输入大量库存血或大量血浆）。

2. 血小板增多 血小板数超过 $400 \times 10^9/L$ 称为血小板增多。引起血小板增多的原因①原发性增多：见于骨髓增生性疾病，如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症和原发性血小板增多症、骨髓纤维化早期等；②反应性增多：急性感染、急性溶血、某些癌症患者。这种增多是轻度的，多在 $500 \times 10^9/L$ 以下。

（四）血块收缩试验（clot retraction test, CRT）

【原理】 在富含血小板血浆中加入 Ca^{2+} 和凝血酶，使血浆凝固形成凝块，血小板收缩蛋白使血小板伸出伪足，伪足前端连接到纤维蛋白束上。当伪足向心性收缩，使纤维蛋白网眼缩小，检测析出血清的体积可反映血小板血块收缩的能力。

【参考值】 血块收缩率 = $[\text{血清}(\text{ml}) / \text{全血}(\text{ml}) \times (100\% - \text{Hct}\%)] \times 100\%$ ，参考值 $65.8 \pm 11.0\%$ ；血块收缩时间：2h 开始收缩，18~24h 完全收缩。

【临床意义】

1. 减低 见于 ITP、血小板增多症、血小板无力症、红细胞增多症、低（无）纤维蛋白原血症、多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症等。

2. 增高 见于先天性和获得性因子 XIII 缺乏症等。

二、凝血和抗凝血检查的筛选试验

（一）活化的部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）

【原理】 在受检血浆中加入 APTT 试剂（接触因子激活剂和部分磷脂）和 Ca^{2+} 后，观察其凝血时间。本试验是内源性凝血系统较灵敏和常用的筛选试验。

【参考值】 手工法为 32~43s，也可用血液凝固分析仪检测。与正常对照比较，延长 10s 以上为异常。

【临床意义】

1. APTT 延长见于因子 XII、XI、IX、VIII、X、V、II、PK、HMWK 和纤维蛋白原（尤其 FVIII、IX、XI）缺乏，此外，APTT 是监测肝素和诊断狼疮抗凝物质的常用试验。

2. APTT 缩短见于血栓性疾病和血栓前状态。

（二）血浆凝血酶原时间（prothrombin time; PT）

【原理】 在被检血浆中加入 Ca^{2+} 和组织因子（组织凝血活酶），观测血浆的凝固时间。它是外源性凝血系统较为灵敏和常用的筛选试验。

【参考值】

1. 凝血酶原时间 11~13s。应有正常对照。病人测定值超过正常对照值 3s 以上为异常。

2. 凝血酶原时间比值 (prothrombin ratio, PTR) 即被检血浆的凝血酶原时间 (s) / 正常血浆的凝血酶原时间 (s)。参考值为 1.0 ± 0.05 。

3. 国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 即 PTR^{ISI} , 参考值为 1.0 ± 0.1 。ISI (international sensitivity index) 为国际灵敏度指数, ISI 越小, 组织凝血活酶的灵敏性越高。

【临床意义】

1. PT 延长见于 ①先天性凝血因子 I、II、V、VII、X 缺乏; ②后天性凝血因子缺乏, 如严重肝病、维生素 K 缺乏、纤溶亢进、DIC、使用抗凝药物 (如口服抗凝剂)、和异常凝血酶原增加等。

2. PT 缩短 血液高凝状态如 DIC 早期、心肌梗死、脑血栓形成、DVT、多发性骨髓瘤等。

3. PT 及 INR 是监测口服抗凝剂的首选指标, 国人的 INR 以 2.0~3.0 为宜。

(三) 血浆纤维蛋白原测定

【原理】 目前广泛使用 Clouse 法 (凝血酶比浊法)。本法是在受检血浆中加入一定量凝血酶, 后者使血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 通过比浊原理计算血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, Fg) 的含量。

【参考值】 2~4g/L

【临床意义】

1. 增高 见于糖尿病、急性心肌梗死、急性传染病、结缔组织病、急性肾炎、灼伤、多发性骨髓瘤、休克、大手术后、妊高征、急性感染、恶性肿瘤等以及血栓前状态。

2. 减低 见于 DIC、原发性纤溶症、重症肝炎和肝硬化等。

(四) 复钙交叉试验 (cross recalcification test, CRT)

【原理】 血浆复钙时间延长可能是由于凝血因子缺乏或血中存在抗凝物质所致。受检血浆加入少量正常血浆测定复钙时间, 如果延长的复钙时间能被纠正, 表示受检血浆中缺乏凝血因子; 如果不被纠正, 则表示受检血浆中有抗凝物质存在。

【临床意义】 血中存在抗凝物质见于反复接受输血和 (或) 血液制品的血友病患者、肝脏疾病、SLE、类风湿关节炎、胰腺疾病等。

三、纤溶活性检查的筛选试验

(一) 优球蛋白溶解时间 (euglobulin lysis time, ELT)

【原理】 血浆优球蛋白组分中含有 Fg、PLG 和 t-PA 等, 但不含纤溶酶抑制物。受检血浆置于醋酸溶液中, 使优球蛋白沉淀, 经离心除去纤溶抑制物, 将沉淀的优球蛋白溶于缓冲液中, 再加入适量钙溶液 (加钙法) 或凝血酶 (加酶法), Fg 转变成纤维蛋白凝块, 观察凝块完全溶解所需时间。

【参考值】 加钙法： $129.8 \pm 41.1\text{min}$ 加酶法： $157.5 \pm 59.1\text{min}$

【临床意义】

1. 纤维蛋白凝块在 70min 内完全溶解 表明纤溶活性增强，见于原发性和继发性纤溶亢进，后者常见于手术、应激状态、创伤、休克、变态反应、前置胎盘、胎盘早期剥离、羊水栓塞、恶性肿瘤广泛转移、急性白血病和晚期肝硬化等。

2. 纤维蛋白凝块完全溶解时间延长 表明纤溶活性减低，见于血栓前状态、血栓性疾病和应用抗纤溶药等。

(二) 血浆凝血酶时间 (thrombin time, TT)

【原理】 受检血浆中加入“标准化”凝血酶溶液，测定开始出现纤维蛋白丝所需的时间。

【参考值】 手工法：16~18s；也可用血液凝固分析仪检测。

【临床意义】 受检 TT 值延长超过正常对照 3s 以上为延长，见于低（无）纤维蛋白原血症和异常纤维蛋白原血症；血中 FDP 增高（常见于 DIC）；血中有肝素或类肝素物质存在（如肝素治疗中、SLE 和肝脏疾病等）。

(三) 血浆硫酸鱼精蛋白副凝固试验 (plasma protamine paracoagulation test, 3P 试验)

【原理】 受检血浆中加入硫酸鱼精蛋白溶液，如果血浆中存在可溶性纤维蛋白单体与纤维蛋白降解产物复合物，则鱼精蛋白使其解离释出纤维蛋白单体，纤维蛋白单体自行聚合成肉眼可见的纤维状物，此为阳性反应结果。

【结果判断】 阴性

【临床意义】

1. 阳性 见于 DIC 的早、中期。但在恶性肿瘤、上消化道出血、外科大手术后、败血症、肾小球疾病、人工流产、分娩等也可出现假阳性。

2. 阴性 见于正常人、晚期 DIC 和原发性纤溶症。

本试验是原发性纤溶和继发性纤溶的鉴别试验之一。

(四) 血浆纤维蛋白（原）降解产物测定

【原理】 胶乳凝集法。于受检血浆中加入血浆纤维蛋白（原）降解产物 [fibrin (ogen) degradation products, FDP] 抗体包被的胶乳颗粒悬液，若血液中 FDP 的浓度超过或等于 $5\mu\text{g/ml}$ ，胶乳颗粒发生凝集。根据受检血浆的稀释度可计算出血浆 FDP 的含量。

【参考值】 小于 5mg/L

【临床意义】 FDP 阳性或增高见于原发性纤溶症、DIC、恶性肿瘤、急性早幼粒细胞白血病、肺梗死、深静脉血栓形成、肾脏疾病、肝脏疾病、器官移植的排斥反应、溶栓治疗等。

四、血液流变学检测

(一) 全血粘度 (blood viscosity) 测定

【原理】

1. 毛细管式粘度计测定法 相同体积的血液、血浆或血清，通过一定长度和一定内径的玻璃毛细管所需时间与等体积的生理盐水所需时间的比值分别称为血液、血浆或血清的比粘度。 t_b 、 t_p 、 t_s 、 t_w 分别为全血、血浆、血清和生理盐水的相应时间，则它们的比粘度为：全血比粘度 (η_b) = t_b/t_w ；血浆比粘度 (η_p) = t_p/t_w ；血清比粘度 (η_s) = t_s/t_w 。比粘度值与粘度成正比。受检液体的粘度愈大，通过毛细管所需的时间愈长，其比粘度也愈高，所以比粘度可反映粘度的大小。此外，根据红细胞比容 (Hct) 可计算出全血还原比粘度。全血、血浆和血清比粘度及全血还原比粘度中任何一个或几个参数增加，均可反映血液流动性减低。

2. 旋转式粘度计测定法 在两个共轴双圆筒、圆锥-平板或圆锥-圆锥等测量体的间隙中放入一定量的被检全血，其中一个测量体静悬，另一个则以某种速度旋转。由于血液摩擦力的作用，带动静悬测量体旋转一个角度，根据这一角度的变化可计算出全血的粘度。

【参考值】 因随所用仪器的不同而异，应建立所用仪器的参考值。

1. 毛细管式粘度计测定法 ①全血比粘度 (η_b): 男性 3.43~5.07, 女性 3.01~4.29; ②血浆比粘度 (η_p): 1.46~1.82; ③血清比粘度 (η_s): 1.38~1.66; ④全血还原比粘度: 5.9~8.9。

2. 旋转式粘度计测定法 见表 3-3。

表 3-3 旋转式粘度计测定的参考值

转速 (r/min)	切变速度 (s^{-1})	粘度值	
		男	女
10	38.4	8.4 ± 1.0	7.8 ± 0.8
40	153.60	6.2 ± 0.6	6.0 ± 0.5
80	307.20	5.6 ± 0.6	5.4 ± 0.6

【临床意义】

1. 血液粘度增高 见于冠心病、心肌梗死、高血压病、脑血栓形成、DVT、糖尿病、高脂血症、恶性肿瘤、肺源性心脏病、真性红细胞增多症、多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、烧伤等。

2. 血液粘度减低 见于贫血。

(二) 血浆粘度 (plasma viscosity) 测定

【原理】 毛细管粘度计法：一定体积的受检血浆流经一定半径和一定长度的毛细管所需的时间，与该管两端压力差计算血浆粘度值。

【参考值】 $1.64 \pm 0.05 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 。(正常值随所用仪器的不同而异，应建立所用仪器和本实验室的参考值)。

【临床意义】 增高：见于血浆球蛋白和 (或) 血脂增高的疾病，如多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、糖尿病、高脂血症等。

(三) 红细胞变形性 (erythrocyte deformability) 测定

【原理】 微孔滤膜滤过法：用缓冲液将受检血液配制成一定容积的 10% 红细胞悬

液，测定通过 $5\mu\text{m}$ 直径该孔膜所需的时间，与对比液通过的时间比较，计算出红细胞滤过指数，即红细胞变形性。红细胞滤过指数愈高，红细胞变形性愈差。

【参考值】 红细胞滤过指数为 0.29 ± 0.10 。

【临床意义】 增高：见于红细胞变形性减低的疾病，如遗传性球形红细胞增多症、珠蛋白生成障碍性贫血、心肌梗死、脑血栓形成、高脂血症、高血压、糖尿病等。

(四) 红细胞电泳时间 (erythrocyte electrophoresis time) 测定

【原理】 红细胞表面带负电荷，在电场中向正极移动，此即红细胞电泳。按 $\text{EPM} = U/E$ 公式计算出红细胞电泳率 (EPM)，式中 E 为电场强度 (V/cm)， U 为电泳速度 ($\mu\text{m/s}$)。

【参考值】 红细胞自身血浆电泳时间： $16.5 \pm 0.85\text{s}$ 。

【临床意义】 红细胞电泳测定广泛用于红细胞表面结构，药物对红细胞作用的观察，以及细胞分离和细胞免疫的研究。

第三节 血管壁和血小板检查的诊断试验

一、血管壁检测

(一) 血管性血友病因子抗原 (vonWillebrand factor antigen, vWF: Ag) 测定

【原理】 Laurell 免疫火箭电泳法：在含 vWF 抗体的琼脂凝胶板中加入一定量受检血浆 (含 vWF 抗原)，在电场作用下，泳动一定时间，出现抗原-抗体反应形成的火箭样沉淀峰，其高度与受检血浆中 vWF 的浓度成正相关，计算血浆中 vWF: Ag 的含量。

【参考值】 $94.1\% \pm 32.5\%$

【临床意义】

1. 减低 见于血管性血友病 (vWD)，是诊断 vWD 及其分型的指标之一。
2. 增高 见于血栓性疾病，如心肌梗死、心绞痛、脑血管病变、糖尿病、妊高征、肾小球疾病、大手术后等。

(二) 血浆 6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 测定

【原理】 酶联法：将抗原包被酶标反应板，加入受检血浆或 6-酮-PGF $_{1\alpha}$ 标准品和一定量的抗 6-酮-PGF $_{1\alpha}$ 抗血清，作用一定时间后，再加入酶标记第二抗体，最后加入底物显色。根据显色程度 (A 值) 从标准曲线中计算出受检血浆 6-酮-PGF $_{1\alpha}$ 的含量。

【参考值】 $17.9 \pm 7.2\text{ng/L}$

【临床意义】 减低：见于血栓性疾病，如急性心肌梗死、心绞痛、脑血管病变、糖尿病、动脉粥样硬化、肿瘤转移、肾小球病变、周围血管血栓形成及血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 等。

(三) 血浆血栓调节蛋白抗原 (TM: Ag) 测定

【原理】 放射免疫法 (RIA)：以 TM 单抗 (或抗血清) 包被聚苯乙烯放免小杯，受检血浆中的 TM 结合于包被的放免小杯上，加入 ^{125}I -抗人 TM 单抗，根据结合的 ^{125}I 放射性强度计算出受检血浆中 TM 含量。

【参考值】 血浆 TM:Ag 20~35 μ g/L

【临床意义】 增高：见于糖尿病、DIC、TTP、系统性红斑狼疮（SLE）。此外，急性心肌梗死、脑血栓、肺栓塞和闭塞性脉管炎的部分患者也可增高。

（四）血浆内皮素-1（ET-1）测定

【原理】 ELISA：用抗兔 IgG 单抗包被固相载体，加入兔抗 ET-1 抗体，受检血浆或标准品、酶标记 ET-1 抗体，然后加底物显色。根据 A 值从标准曲线上推算出受检血浆中 ET-1 的含量。

【参考值】 小于 5ng/L

【临床意义】 增高：见于心肌梗死、心绞痛、原发性高血压、高脂血症、缺血性脑中风、肾功能衰竭、肺动脉高压、原发性醛固酮增多症、支气管哮喘、休克等。

二、血小板检测

（一）血小板相关免疫球蛋白（PAIg）测定 包括血小板相关免疫球蛋白 G（PAIgG）、PAIgM 和 PAIgA 测定，现以 PAIgG 测定为例。

【原理】 ELISA：将抗人 IgG 抗体包被在酶标反应板孔内，加入受检血小板破碎液，再加入酶标记的抗人 IgG 抗体，与结合在板上的 PAIgG 相结合，最后加入底物显色，其深浅与血小板破碎液中 PAIgG 成正相关。受检者所测得的吸光度（A）可从标准曲线中计算出血小板破碎液中的 PAIgG 含量。

【参考值】 PAIgG 为 0~78.8ng/10⁷ 血小板；PAIgM 为 0~7.0ng/10⁷ 血小板；PAIgA 为 0~2.0ng/10⁷ 血小板。

【临床意义】

1. PAIg 增高 见于 ITP、同种免疫性血小板减少性紫癜（多次输血、输血后紫癜）、药物免疫性血小板减少性紫癜、恶性淋巴瘤、慢性活动性肝炎、系统性红斑狼疮、慢性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、Evan 综合征、良性单株丙球蛋白血症等。90% 以上 ITP 患者的 PAIgG 增高，若同时测定 PAIgM、PAIgA 和血小板补体 3（PAC₃），则阳性率可高达 100%。

2. 观察病情 经治疗后，ITP 患者的 PAIg 水平下降；复发后，则又可升高。

（二）血小板粘附（platelet adhesion test, PAdT）试验 常用玻球法、玻璃滤器法和玻珠柱法，现以玻珠柱法为例说明。

【原理】 受检血液以一定速度通过含一定量玻璃珠柱前、后血液中血小板数的差，该差数为粘附于玻珠和塑料管的血小板数，由此可计算出占血小板总数的百分比，即为血小板粘附率（%）。

【参考值】 62.5% ± 8.61%（45.34%~79.78%）

【临床意义】

1. PAdT 增高 见于血栓前状态和血栓性疾病，如心肌梗死、心绞痛、脑血管病变、糖尿病、深静脉血栓形成、妊高征、肾小球肾炎、动脉粥样硬化、肺栓塞、口服避孕药等。

2. PAdT 减低 见于血管性血友病、巨大血小板综合征、血小板无力症、尿毒症、

肝硬化、异常蛋白血症、骨髓增生异常综合征 (MDS)、急性白血病、服用抗血小板药物、低(无)纤维蛋白原血症等。

(三) 血小板聚集 (platelet aggregation test, PAgT) 试验

【原理】 血小板聚集仪比浊法：在富血小板血浆 (PRP) 中加入致聚剂，血小板浊度减低，透光度增加。将此光浊度变化记录于图纸上，形成血小板聚集曲线。因此，根据血小板聚集曲线中的透光度变化可了解血小板聚集反应。

【参考值】 血小板聚集图像的参数分析及参考值见图 3-5 和表 3-4。

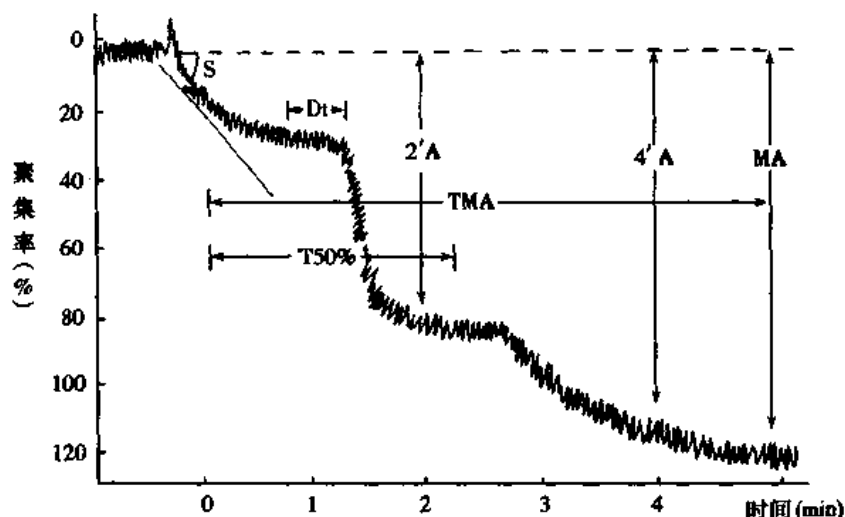


图 3-5 血小板聚集图像的参数分析

2'A: 2min 的幅度; 4'A: 4min 的幅度 TMA: 达到最大幅度的时间;
T50%: 达到 1/2 最大幅度的时间; Dt: 延迟时间; S: 斜率

表 3-4 血小板聚集试验的参考值

	ADP (1.0mmol/L)	ADP (0.5mmol/L)	肾上腺素 (0.4mg/L)	胶原 (3mg/L)	瑞斯托霉素 (1.5g/L)
2'A (%)	52.7 ± 14.5	31.6 ± 11.5	37.0 ± 12.9	43.5 ± 19.4	73.8 ± 17.0
4'A (%)	60.7 ± 17.8	34.6 ± 15.3	61.0 ± 18.9	70.9 ± 19.6	87.5 ± 11.4
MA (%)	62.7 ± 16.1	37.4 ± 14.3	67.8 ± 17.8	71.7 ± 19.3	87.5 ± 11.4
TMA (s)	211.3 ± 72.5	146.2 ± 87.5	296.4 ± 70.5	250.2 ± 34.5	239.4 ± 30.9
T50% (s)	35.1 ± 12.1	26.6 ± 19.7	109.4 ± 53.8	110.5 ± 16.8	58.0 ± 23.5
Dt (s)	57.0 ± 21.5	76.8 ± 24.2	76.9 ± 48.6		
S (度)	60.6 ± 8.8	49.7 ± 13.1	43.8 ± 9.7	56.0 ± 13.9	63.4 ± 10.7

【临床意义】

1. PAgT 增高 反映血小板聚集功能增强。见于血栓前状态和血栓性疾病，如心肌梗死、心绞痛、糖尿病、脑血管病变、妊高征、静脉血栓形成、肺梗死、口服避孕药、晚期妊娠、高脂血症、抗原-抗体复合物反应、人工心脏和瓣膜移植术等。

2. PAgT 减低 反映血小板聚集功能减低。见于血小板无力症、贮存池病、尿毒

症、肝硬化、骨髓增生性疾病、原发性血小板减少性紫癜、急性白血病、服用抗血小板药物、低（无）纤维蛋白原血症等。

（四）血浆 β -血小板球蛋白（ β -thromboglobulin, β -TG）和血小板第4因子（platelet factor 4, PF4）测定

【原理】 ELISA：用抗 β -TG或抗PF4抗体包被酶标板，加入受检血浆，血浆中 β -TG或PF4结合，再加入酶标记的抗 β -TG或PF4抗体，最后加入底物显色，显色的深浅与受检血浆中 β -TG或PF4的含量成正相关，从标准曲线中计算受检血浆中 β -TG或PF4的含量。

【参考值】 β -TG： $16.4 \pm 9.8 \mu\text{g/L}$ ；PF4： $3.2 \pm 2.3 \mu\text{g/L}$

【临床意义】 β -TG和PF4临床意义相同。

1. 增高 反映血小板被激活及其释放反应亢进，见于血栓前状态和（或）血栓性疾病，如心肌梗死、脑血管病变、尿毒症、妊高征、糖尿病、肾病综合征、弥散性血管内凝血、静脉血栓形成等。

2. 减低 见于先天性或获得性贮存池病（ α 颗粒缺陷症）。

（五）血小板P-选择素（P-selectin）测定

【原理】 P-选择素或称血小板 α -颗粒膜蛋白-140（granular membrane protein-140, GMP-140），是血小板在体内被激活后，P-选择素进入血浆内。利用抗P-选择素的单抗定量测定受检血浆内P-选择素的含量可反映体内血小板的激活程度。

【参考值】 血小板表面P-选择素含量为 780 ± 490 分子数/血小板；血浆P-选择素为 $1.61 \pm 0.72 \times 10^{10}$ 分子数/ml

【临床意义】 血小板表面和血浆GMP-140增高，见于急性心肌梗死、心绞痛、糖尿病伴血管病变、脑血管病变、深静脉血栓形成、系统性红斑狼疮、原发性血小板减少性紫癜、肾病综合征等。

（六）血小板第3因子有效性（platelet factor 3 availability test, PF3aT）测定

【原理】 将受检者和正常人的PRP（富含血小板血浆）和PPP（乏血小板血浆）交叉配合成二组混合血浆，分别加入白陶土悬液和适量钙溶液，测定复钙时间，比较二组的时差，了解受检者PF3是否有缺陷。

【参考值】 复钙时间I组较II组延长低于5s

【临床意义】 I组的复钙时间比II组延长超过5s为PF3有效性减低，见于血小板第3因子缺陷症、血小板无力症、巨大血小板综合征、肝硬化、尿毒症、骨髓增生异常综合征、异常蛋白血症、弥散性血管内凝血、服用抗血小板药物、系统性红斑狼疮、急性白血病等。

（七）血浆血栓烷 B_2 （thromboxane B_2 , TXB_2 ）测定

【原理】 ELISA：将 TXB_2 -牛血清白蛋白包被酶标反应板，加入受检血浆或 TXB_2 抗体。包被的 TXB_2 与受检血浆中 TXB_2 或标准品中的 TXB_2 竞争性与 TXB_2 抗体结合，包被的 TXB_2 与抗体结合的量与受检血浆中 TXB_2 的含量成负相关。加入过量酶标记第二抗体，再加底物显色，根据吸光度（A值），从标准曲线中计算出受检血浆中 TXB_2 的含量。

【参考值】 $76.3 \pm 48.1 \text{ ng/L}$

【临床意义】 ①TXB₂增高：见于血栓前状态和血栓性疾病，如心肌梗死、心绞痛、糖尿病、动脉粥样硬化、妊高征、深静脉血栓形成、肺梗死、肾小球疾病、高脂血症、大手术后等；②TXB₂减低：见于环氧酶或TXA₂合成酶缺乏症、服用抑制环氧酶或TXA₂合成酶的药物加阿司匹林、苯磺唑酮、咪唑及其衍生物等。

第四节 凝血和抗凝血检查的诊断试验

一、凝血因子检测

(一) 凝血时间 (clotting time, CT)

【原理】 试管法：静脉血放入玻璃试管中，观察自采血开始至血液凝固所需的时间。本试验是反映自因子Ⅻ被负电荷表面（玻璃）激活至纤维蛋白形成内源凝血系统的凝血反应。

【参考值】 4~12min（试管法）1.5~32min（硅管法）

【临床意义】

1. CT 延长 见于①因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ明显减少，如A、B型血友病、因子Ⅺ缺乏症；②凝血酶原重度减少，如严重的肝损伤等；③纤维蛋白原严重减少，如纤维蛋白原减少症、严重肝损伤等；④应用肝素、口服抗凝药时；⑤纤溶亢进使纤维蛋白原降解增加时；⑥循环抗凝物质增加，如类肝素物质增多等。

2. CT 缩短 见于高凝状态 (hyprecoagulative state)，但灵敏度较差。

(二) 简易凝血活酶生成试验及纠正试验 (simple thromboplastin generation test, STGT)

【原理】 受检者稀释的全血溶液中含形成凝血酶原酶的各种凝血因子和红细胞溶解产物（代替PF₃），按一定时间加入正常基质血浆（提供凝血酶原和纤维蛋白原），测定凝血活酶生成所需的时间，以检查内源凝血系统凝血活酶生成有无障碍。

纠正试验：在STGT延长的受检稀释全血溶液分别加入1/10容量的正常BaSO₄吸附血浆（提供FⅧ、Ⅺ、Ⅻ）、正常血清（提供FⅨ、Ⅺ、Ⅻ）和正常新鲜血浆（提供FⅧ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ），分别测定正常基质血浆的最短凝固时间，以检查内源性凝血活酶生成缺陷的因子。

【参考值】 最短的凝固时间小于15s（10~14s）

【临床意义】 STGT检测的临床意义见表3-5。

(三) 血浆因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ和Ⅻ促凝活性 (factor Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ coagulant activity, FⅧ:C、FⅨ:C、FⅪ:C、FⅫ:C) 测定

【原理】 一期法：受检血浆中分别加入缺乏FⅧ、FⅨ、FⅪ和FⅫ的基质血浆、白陶土磷脂悬液和Ca²⁺溶液，分别记录开始出现纤维蛋白丝所需的时间，然后从各自的标准曲线中分别计算出受检血浆中FⅧ:C、FⅨ:C、FⅪ:C和FⅫ:C相当于正常人的百分率(%)。

表 3-5 STGT 检测的结果和意义

	最短基质血浆凝固时间 (s)			
	因子Ⅷ 缺乏	因子Ⅸ 缺乏	因子Ⅺ/Ⅻ 缺乏	血循环中存 在抗凝物质
受检溶血液	>15	>15	>15	>15
受检溶血液 + 正常 BaSO ₄ 吸附血浆	<15	>15	<15	>15
受检溶血液 + 正常血清	>15	<15	<15	>15
受检溶血液 + 正常血浆	<15	<15	<15	>15

【参考值】 FⅧ:C 为 103% ± 25.7%；FⅨ:C 为 98.1% ± 30.4%；FⅪ:C 为 100% ± 18.4%；FⅫ:C 为 92.4% ± 20.7%。

【临床意义】

1. 增高 见于血栓前状态和血栓性疾病，如静脉血栓形成、肺梗死、妊高征、晚期妊娠、口服避孕药、肾病综合征、恶性肿瘤等。

2. 减低 FⅧ:C 见于血友病 A、血管性血友病、血中存在因子Ⅷ抗体、DIC 等。FⅨ:C 见于血友病 B、肝脏病、维生素 K 缺乏症、DIC、口服抗凝药物等。FⅪ:C 见于因子Ⅺ缺乏症、肝脏疾病、DIC 等。FⅫ:C 见于先天性因子Ⅻ缺乏症、肝脏疾病、DIC 和某些血栓性疾病等。

(四) 血浆因子Ⅱ、V、Ⅷ和 X 促凝活性 (factor Ⅱ、V、Ⅷ、X coagulant activity, FⅡ:C、FV:C、FⅧ:C、FX:C) 测定

【原理】 一期法：在受检血浆中分别加入缺乏 FⅡ、FV、FⅧ和 FX 的基质血浆、兔脑粉浸出液和 Ca²⁺ 溶液，分别记录开始出现纤维蛋白丝所需的时间，从各自标准曲线中分别计算出受检血浆中 FⅡ:C、FV:C、FⅧ:C 和 FX:C 相当于正常人的百分率。

【参考值】 FⅡ:C 为 97.7% ± 16.7%；FV:C 为 102.4% ± 30.9%；FⅧ:C 为 103% ± 17.3%；FX:C 为 103% ± 19.0%。

【临床意义】

1. 增高 见于血栓前状态和血栓性疾病。

2. 减低 见于先天性因子Ⅱ、V、Ⅷ和 X 缺乏症；获得性主要见于肝病、DIC、口服抗凝剂、维生素 K 缺乏症等。

(五) 血浆因子Ⅷ定性试验 (factor Ⅷ qualitative test)

【原理】 受检血浆中加入 Ca²⁺ 溶液，使纤维蛋白原转变成纤维蛋白凝块，将此凝块置入 5mol/L 尿素溶液中。如果受检血浆缺乏因子 FⅧ，则形成的可溶性纤维蛋白凝块易溶于尿素溶液中。

【参考值】 24h 内纤维蛋白凝块不溶解

【临床意义】 若纤维蛋白凝块在 24h 内，尤其在 2h 内完全溶解，表示因子Ⅷ缺乏。见于先天性因子Ⅷ缺乏症和获得性因子Ⅷ明显减低，如肝脏疾病、系统性红斑狼疮、DIC、原发性纤溶症、恶性淋巴瘤、恶性贫血、溶血性贫血等。

(六) 血浆因子Ⅷ亚基抗原 (FⅧα:Ag 和 FⅧβ:Ag) 测定

【原理】 免疫火箭电泳法：在含 FⅧα 亚基或 FⅧβ 亚基抗血清的琼脂凝胶板中，

加入受检血浆（抗原），在电场作用下，出现抗原-抗体反应形成的火箭样沉淀峰，该峰的高度与受检血浆中FⅡ亚基的浓度成正比。根据沉淀峰的高度，从标准曲线中计算出FⅡα:Ag和FⅡβ:Ag相当于正常人的百分率（%）。

【参考值】 FⅡα:Ag为100.4%±12.9%；FⅡβ:Ag为98.8%±12.5%

【临床意义】

1. 先天性因子Ⅱ缺乏症 纯合子型者：FⅡα:Ag明显减低（<1%），FⅡβ:Ag轻度减低；杂合子型者，FⅡα:Ag（常<50%），FⅡβ:Ag正常。

2. 获得性因子Ⅱ减少症 见于肝脏疾病、DIC、原发性纤溶症、急性心肌梗死、急性白血病、恶性淋巴瘤、免疫性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮等。

（七）血浆凝血酶原片段1+2（prothrombin fragment 1+2, F1+2）测定

【原理】 兔抗人F1+2抗体包被酶标反应板，加入受检血浆或标准品，最后加入辣根过氧化酶标记的鼠抗人凝血酶原抗体，使OPD基质显色，显色的程度与受检血浆中F1+2的含量成正相关。

【参考值】 0.67±0.19nmol/L

【临床意义】 本试验是反映凝血酶原酶的活性和凝血酶的生成。增高见于血栓前状态和血栓性疾病，DIC、深静脉血栓形成、急性白血病（尤其是急性早幼粒细胞白血病）、遗传性抗凝血酶缺乏症、蛋白C缺乏症、蛋白S缺乏症等。

（八）血浆纤维蛋白肽A（fibrin peptide A, FPA）测定

【原理】 将纯FPA包被酶标板。受检血浆先在皂土作用下，除去纤维蛋白原，然后与已知过量兔抗人FPA抗体结合，将此液体移至酶标板，剩余的未结合FPA抗体可与FPA结合。加入辣根过氧化酶标记的羊抗兔IgG，与结合于固相的兔抗人FPA抗体结合，最后加入OPD基质显色，显色程度与受检血浆中FPA呈负相关。

【参考值】 不吸烟男性为1.83±0.61μg/L；不吸烟女性为2.22±1.04μg/L

【临床意义】 本试验是反映凝血酶的活性。增高 见于急性心肌梗死、不稳定性心绞痛、脑血管病变、DIC、DVT、妊高征、尿毒症、肾病综合征、SLE、恶性肿瘤转移、大面积烧伤等。

二、生理性抗凝因子和病理性抗凝物质检测

（一）血浆抗凝血酶活性（anti thrombin activity, AT:A）测定

【原理】 发色底物法：受检血浆中加入过量凝血酶，使AT与凝血酶形成1:1复合物，剩余的凝血酶作用于发色底物S-2238，释出显色基团对硝基苯胺（PNA）。显色的深浅与剩余凝血酶呈正相关，而与AT呈负相关，根据受检者吸光度（A值）从标准曲线中计算出AT:A的含量。

【参考值】 108.5%±5.3%

【临床意义】

1. 增高 见于血友病、白血病和再生障碍性贫血等的急性出血期以及口服抗凝药物治疗过程中。

2. 减低 见于先天性和获得性AT缺乏症，后者见于血栓前状态、血栓性疾病、

DIC 和肝脏疾病等。

(二) 血浆抗凝血酶抗原 (antithrombin antigen, AT:Ag) 测定

【原理】 免疫火箭电泳法：受检血浆中 AT 在含 AT 抗血清的琼脂糖凝胶中电泳，抗原和抗体相互作用形成火箭样沉淀峰。沉淀峰的高度与血浆中 AT 的含量成正相关。从标准曲线中计算出血浆中 AT 抗原 (AT:Ag) 的含量。

【参考值】 $0.29 \pm 0.06 \text{g/L}$

【临床意义】 见血浆 AT 活性测定。

(三) 血浆蛋白 C 抗原 (protine antigen, PC:Ag) 测定

【原理】 免疫火箭电泳法：在含抗人 PC 抗血清 (抗体) 的琼脂板中加入一定量受检血浆 (抗原)，在电场作用下，抗原与抗体形成火箭样沉淀峰，峰的高度与血浆中抗原浓度成正比。受检者测得的峰值可从标准曲线中计算出 PC:Ag 相当于正常人的百分含量。

【参考值】 $102.5\% \pm 20.1\%$

【临床意义】 PC:Ag 减低：见于先天性或获得性 PC 缺乏症，后者见于 DIC、肝病、手术后、口服抗凝剂、急性呼吸窘迫综合征。

(四) 血浆游离蛋白 S (free proteinS, FPS) 测定

【原理】 凝固法：受检血浆中加入乏 PS 基质血浆 (提供除 PS 外的其他凝血因子)，PS 可促进 APC 对因子 IIIa 、 Va 的抑制作用，纤维蛋白形成所需的时间与受检血浆中 FPS 的量成正相关。受检者凝固时间可从标准曲线中计算出 FPS 的含量。

【参考值】 $100.9\% \pm 29.1\%$

【临床意义】 FPS 减低：见于先天性和获得性 PS 缺乏症，后者见于肝病、口服抗凝剂等。

(五) 血浆凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrobin complex, TAT) 测定

【原理】 用兔抗人凝血酶抗体包被酶标板，加入受检血浆后再加入辣根过氧化酶标记的鼠抗人 AT 抗体，后者使 OPD 显色，显色的深浅与受检血浆中所含的 TAT 呈正相关。

【参考值】 $1.45 \pm 0.4 \mu\text{g/L}$

【临床意义】 本试验是反映凝血酶活性的试验。增高：见于急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、DIC、深静脉血栓形成、脑梗死、急性白血病等。

(六) 血浆游离肝素时间 (free heparin time) 或甲苯胺蓝纠正试验

【原理】 甲苯胺蓝有中和肝素的作用。在凝血酶时间 (TT) 延长的受检血浆中加入少量甲苯胺蓝，测定 TT。若延长的 TT 恢复至正常或明显缩短，则表示受检血浆中有类肝素物质存在或肝素增多；若不缩短，则表示受检血浆中存在其他抗凝血酶类物质或缺乏纤维蛋白原。

【结果判断】 TT 延长的受检血浆中加入甲苯胺蓝后，TT 缩短 5 秒以上，提示受检血浆中有肝素类或肝素物质增多；如果 TT 不缩短，提示延长的 TT 不是由肝素类物质所致。

【临床意义】 血中类肝素物质增多 见于严重肝病、DIC、过敏性休克、使用氮

芥、放疗后、肝叶切除后、肝移植后等。临床应用肝素时，延长的 TT 也被甲苯胺蓝纠正。

(七) 血浆肝素定量 (heparin quantitative) 测定

【原理】 肝素与 AT 结合形成 1:1 的复合物，该复合物可灭活因子 X_a，在加入的过量因子 X_a 的反应中，测定剩余因子 X_a 对基质血浆的促凝活性，基质血浆与标本中的肝素含量呈正相关。

【参考值】 正常人为 0.005~0.1u/ml

【临床意义】 在用肝素防治血栓性疾病以及血液透析为了监测肝素的合理用量，本试验简便而实用。

(八) 狼疮抗凝物质 (lupus anticoagulant material) 测定

【原理】 是改良的 Russell 蝰蛇毒稀释试验。包括①Lupo 试验 II：即当蝰蛇毒试验延长时，加入正常血浆后，蝰蛇毒时间仍延长，提示被检血浆中存在狼疮抗凝物质；②Lucor 试验：内含过量脑磷脂以中和狼疮抗凝物质，从而使凝固时间缩短或正常。

【参考值】 Lupo 试验 II 为 31~44s；Lucor 试验为 30~38s；Lupo 试验 II/Lucor 试验比值为 1.0~1.2

【临床意义】 本试验阳性见于有狼疮抗凝物质存在的患者，如 SLE、自发性流产、某些血栓形成性疾病。

第五节 纤溶活性检查的诊断试验

一、纤溶活性检测

(一) 血浆组织型纤溶酶原活化剂活性 (tissue type plasminogen activator activity, t-PA:A) 测定

【原理】 发色底物法：血浆优球蛋白部分含有 t-PA 吸附于纤维蛋白上，并使 PLG 转变成纤溶酶 (PL)，PL 使发色底物 (S-2251) 释出 PNA 而显色，显色的深浅与受检血浆中 t-PA 的含量呈正相关。所测得的 A 值，可从标准曲线中计算受检血浆中 t-PA:A 的含量。

【参考值】 0.3~0.6u/ml

【临床意义】

1. 增高 表明纤溶活性亢进，见于原发性纤溶症、继发性纤溶症如 DIC 等。
2. 减低 表明纤溶活性减弱，见于血栓前状态和血栓性疾病，如动脉血栓形成、深静脉血栓形成、高脂血症、口服避孕药、缺血性中风等。

(二) 血浆纤溶酶原活性 (plasminogen activity, PLG:A) 测定

【原理】 发色底物法：受检血浆中加链激酶 (SK) 和发色底物 (S-2251)，受检血浆中的 PLG 在 SK 的作用下，转变成纤溶酶 (PL)，后者作用于发色底物，释出对硝基苯胺 (PNA) 而显色。显色的深浅与纤溶酶的水平呈正相关，通过计算求得血浆中 PLG:A 的含量。

【参考值】 75%~140%

【临床意义】

1. 增高 表示纤溶活性减低, 见于血栓前状态和血栓性疾病。

2. PLG:A 减低 表示纤溶活性增高, 见于原发性纤溶、继发性纤溶和先天性 PLG 缺乏症。

3. PLG 缺陷症 可分为交叉反应物质阳性 (CRM⁺) 型 (PLG:Ag 正常和 PLG:A 减低) 和 CRM⁻ 型 (PLG:Ag 和 PLG:A 均减低)。

(三) 血浆纤溶酶原活化抑制剂-1 活性 (plasminogen activator inhibitor activity, PAI-1:A) 测定

【原理】 发色底物法: 受检血浆中加入纤溶酶原激活物 (PA) 和 PLG, 血浆中的 PAI-1 与 PA 形成复合物, 剩余的 PA 使 PLG 转变成 PL, PL 作用于发色底物, 释出 PNA 而显色, 其颜色的深浅与 PL 的活性呈正相关, 而血浆中 PL 与 PAI-1 呈负相关, 从所测得的 A 值, 可计算出血浆中 PAI-1:A 的水平。

【参考值】 0.1~1.0 抑制单位/ml

【临床意义】 ①PAI-1 增高: 见于血栓前状态和血栓性疾病; ②PAI-1:A 减低: 见于原发性和继发性纤溶症; ③根据 PAI-1:A 和 PAI-1:Ag 的测定结果, 可将 PAI-1 缺陷分为 CRM⁺ 型和 CRM⁻ 型。

(四) 血浆 α_2 -纤溶酶抑制物活性 (α_2 -plasmin inhibitor activity, α_2 -PI:A) 测定

【原理】 发色底物法: 受检血浆中加入过量的 PL, 使 α_2 -PI 与 PL 形成复合物, 剩余的 PL 作用于发色底物释出 PNA 而显色, 显色的深浅与血浆中剩余的 PL 呈正相关, 而 PL 又与血浆中 α_2 -PI 呈负相关, 这样可计算血浆中 α_2 -PI:A 的含量。

【参考值】 0.8~1.2 抑制单位/ml

【临床意义】 ①增高: 见于血栓静脉和动脉血栓形成、恶性肿瘤、分娩后等; ②减低: 见于肝病、DIC、手术后和 α_2 -PI 缺乏症; ③根据 α_2 -PI:A 和 α_2 -PI:Ag 测定的结果, 可将 α_2 -PI 缺陷分为 CRM⁺ 型和 CRM⁻ 型。

二、降解产物检测

(一) 血浆纤溶酶-抗纤溶酶复合物 (plasmin-antiplasmin complex, PAP) 测定

【原理】 用兔抗人纤溶酶抗体包被酶标板, 加入受检血浆后再加入酶标记的第二抗体, 最后加入底物显色, 显色的深浅与受检血浆中所含的纤溶酶-抗纤溶酶复合物呈正相关。

【参考值】 小于 0.8mg/L

【临床意义】 本试验是反映纤溶酶活性的试验。增高见于血栓前状态和血栓性疾病, 如 DIC、急性心肌梗死、脑血栓形成、肺梗死、深静脉血栓形成、肾病综合征等。

(二) 血浆 D-二聚体 (D-dimer, DD) 测定

【原理】

1. 胶乳凝集法 受检血浆中加入标有 D-二聚体 (DD) 单抗的胶乳颗粒悬液, 如果血浆中含高于 0.5mg/L 的 D-二聚体, 便与胶乳颗粒上的单抗结合, 此时胶乳颗粒发生

凝集。

2. ELISA法 将D-二聚体单抗包被于酶标反应板,加入受检血浆,血浆中的D-二聚体(抗原)与包被在反应板的D-二聚体单抗结合。然后再加酶标记的D-二聚体抗体,与包被的D-二聚体结合。最后加入底物显色,显色的深浅与血浆中D-二聚体含量显示正相关,所测得的A值可从标准曲线中计算出血浆中D-二聚体的含量。

【参考值】 胶乳凝集法:阴性;ELISA法:为小于 $200\mu\text{g/L}$ 。

【临床意义】 继发性纤溶症(如DIC)为阳性或增高;而原发性纤溶症为阴性或不升高,此是两者鉴别的重要指标。

(三) 血浆纤维蛋白肽 $\text{B}\beta_{1-42}$ 和 $\text{B}\beta_{15-42}$ (fibrin peptide $\text{B}\beta_{1-42}$ and $\text{B}\beta_{15-42}$)测定

【原理】 蛋白质或多肽依其相对分子质量的大小可在层析中进行有机相和无机相洗脱和分配,再与标准品对照,以确定受检血浆中多肽的位置和含量。若将受检血浆用荧光物质衍生则可大大提高检测的敏感性。本试验以上述原理为基础,用高压液相色谱仪将预处理后的受检血浆中不同的纤维蛋白多肽分离,并与标准品比较,从而测定纤维蛋白肽 $\text{B}\beta_{1-42}$ 和 $\text{B}\beta_{15-42}$ 的含量。

【参考值】 $\text{B}\beta_{1-42}$ 为 $0.74\sim 2.24\text{nmol/L}$; $\text{B}\beta_{15-42}$ 为 $1.56\pm 1.20\text{nmol/L}$ 。

【临床意义】 $\text{B}\beta_{1-42}$ 和 $\text{B}\beta_{15-42}$ 增高都是反映纤溶酶活性的增强。 $\text{B}\beta_{1-42}$ 增高是反映纤溶酶对纤维蛋白原的降解,见于原发性纤溶症; $\text{B}\beta_{15-42}$ 增高是反映纤溶酶对纤维蛋白的降解,见于继发性纤溶症。以此鉴别原发性纤溶和继发性纤溶。

第六节 血栓与止血检查项目的选择和应用

血栓与止血的检查主要用于出血倾向、出血性疾病以及血栓前状态、血栓性疾病的临床诊断、鉴别诊断、病情观察、疗效评价和预后判断等,也用于抗凝和溶栓治疗的监测。

一、筛选试验的选择和应用

(一) 一期止血缺陷 一期止血缺陷是指血管壁和血小板缺陷所致出血性疾病,选用血小板计数(PC)和出血时间(BT)作为筛选试验,根据筛选试验的结果,大致分为以下四种情况:

1. BT和PC都正常 除正常人外,多数是由单纯血管壁通透性和(或)脆性增加所致的血管性紫癜所致。临床上常见于过敏紫癜、单纯性紫癜和其他血管性紫癜等。

2. BT延长,PC减少 多数是由血小板数量减少所致的小血小板减少性紫癜。临床上多见于原发性或继发性血小板减少性紫癜。

3. BT延长,PC增多 多数是由血小板数量增多所致的小血小板增多症。临床上多见于原发性或继发性血小板增多症。

4. BT延长,PC正常 多数是由血小板功能异常或某些凝血因子缺乏所致的出血性疾病。如血小板无力症、贮藏池病以及低(无)纤维蛋白原血症、血管性血友病(vWD)等。

(二) 二期止血缺陷 二期止血缺陷是指凝血因子缺乏或病理性抗凝物质存在所致

的出血性疾病。选用 APTT 和 PT 作为筛选试验，大致有以下四种情况：

1. APTT 和 PT 都正常 除正常人外，仅见于遗传性和获得性因子Ⅷ缺乏症。获得性因子Ⅷ缺乏症常由严重肝病、肝脏肿瘤、恶性淋巴瘤、白血病、因子Ⅷ抗体、自身免疫性溶血性贫血和恶性贫血等引起。

2. APTT 延长，PT 正常 多数是由内源性凝血途径缺陷所引起的出血性疾病，如血友病 A、血友病 B、因子Ⅺ缺乏症、血循环中有凝血因子（如因子Ⅷ）抗体存在；DIC 时可见因子Ⅷ、因子Ⅸ、Ⅺ和Ⅻ减低；肝脏疾病时可见因子Ⅸ、Ⅺ和Ⅻ减少。

3. APTT 正常，PT 延长 多数是由外源性凝血途径缺陷所引起的出血性疾病。如遗传性和获得性因子Ⅶ缺乏症。

4. APTT 和 PT 都延长：多数是由共同凝血途径缺陷所引起的出血性疾病。如遗传性和获得性因子Ⅹ、Ⅴ、凝血酶原（因子Ⅱ）和纤维蛋白原（因子Ⅰ）缺乏症。此外，临床应用肝素治疗时，APTT 也相应延长；应用口服抗凝剂治疗时，PT 也相应延长。

（三）纤溶活性亢进性出血 纤溶活性亢进性出血是指纤维蛋白（原）被降解所引起的出血。可选用 FDP 和 D-D 作为筛选试验，大致有下列四种情况：

1. FDP 和 D-D 均正常 表示纤溶活性正常，临床的出血症状可能与原发性或继发性纤溶症无关。

2. FDP 阳性，D-D 阴性 理论上只见于纤维蛋白原被降解，而纤维蛋白未被降解，即原发性纤溶。实际上这种情况多数属于 FDP 的假阳性，见于肝病、手术后大出血、重症 DIC、纤溶初期、剧烈运动后、类风湿因子阳性、抗 Rh (D) 抗体存在等。

3. FDP 阴性，D-D 阳性 理论上只见于纤维蛋白被降解，而纤维蛋白原未被降解，即继发性纤溶。实际上这种情况多数属于 FDP 的假阴性，见于 DIC、静脉血栓、动脉血栓和溶栓治疗等。

4. FDP 和 D-D 都阳性 表示纤维蛋白原和纤维蛋白同时被降解，见于继发性纤溶，如 DIC 和溶栓治疗。

二、出血性疾病诊断试验的选择和应用

（一）血小板功能异常性疾病 遗传性或获得性血小板功能异常性疾病，可选用多种血小板功能试验进行诊断和鉴别诊断，见表 3-6。

（二）血友病类出血性疾病

1. 血友病和因子Ⅺ缺乏症 血友病类出血性疾病通常包括血友病 A、血友病 B 和凝血因子Ⅺ缺乏症（表 3-7）；也可包括血管性血友病（表 3-8）。

表 3-6 遗传性血小板功能缺陷症的检验结果

血小板功能检查	血小板无力症	巨血小板综合征	释放障碍	灰色血小板综合征	活化缺陷	PF-3 缺乏症
分子缺陷	GPIIb/IIIa 减少，缺乏或结构异常	缺失 GPIIb、V、IX	致密颗粒及其内容物缺乏	α 颗粒及其内容物缺乏	环氧化酶、血栓素 A ₂ 合成酶缺陷	磷脂缺陷，血小板表面凝血因子结合部位缺陷

续表

血小板功能检查	血小板无力症	巨血小板综合征	释放障碍	灰色血小板综合征	活化缺陷	PF-3 缺乏症
功能缺陷	主要为聚集功能缺陷	粘附功能缺陷, 不能结合 vWF	对腺苷二磷酸、胶原、凝血酶释放反应障碍	对凝血酶释放反应障碍	AA 诱导的血小板聚集释放障碍	促凝功能障碍, 白陶土凝血时间延长
粘附试验						
玻璃柱	↓	↓	↓		↓	正常
内皮下	可正常	↓	↓		正常	正常
聚集试验						
腺苷二磷酸	(-)	正常	↓		↓	正常
凝血酶	(-)	正常	正常	?	↓	正常
肾上腺素	(-)	正常	↓		↓	正常
花生四烯酸	(-)	正常	↓		↓	正常
胶原	(-)	正常	↓		↓	正常
瑞斯拖霉素		(-)	正常		正常	正常
释放反应	(+)	正常	(-)		(-)	正常
致密颗粒成分						
腺苷三磷酸	↓	正常	↓	正常	正常	正常
5-羟色胺	正常	正常	↓	正常	正常	正常
α 颗粒成分						
血小板第四因子	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	正常
β 血小板球蛋白	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	正常
PF-3	↓	正常	正常	正常	正常	↓
TXA ₂ 合成	(+) 或 ↓	正常	(+)	正常	正常或(-)	正常

注: (+) 存在; (-) 无反映或缺如; ↓ 减少或降低

表 3-7 血友病和因子Ⅺ缺乏症的检验和鉴别

	血友病 A				血友病 B				因子Ⅺ缺乏症	
	重型	中型	轻型	亚临床型	重型	中型	轻型	亚临床型	纯合子型	杂合子型
筛检验试验										
CT 普通试管法	↑	N	N	N	↑	N	N	N	N/↑	N
涂硅试管法	↑	↑	↑	↑/N	↑	↑	↑	↑/N	↑	N
ACT	↑	↑	↑	↑/N	↑	↑	↑	↑/N	↑	N
APTT	↑	↑	↑	↑/N	↑	↑	↑	↑/N	↑	N
纠正试验:										
STGT 和 TGT	↑	↑	↑	↑/N	↑	↑	↑	↑/N	↑	N
加正常新鲜血浆	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
加正常吸附血浆	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	

续表

	血友病 A				血友病 B				因子 XI 缺乏症	
	重型	中型	轻型	亚临床型	重型	中型	轻型	亚临床型	纯合子型	杂合子型
加正常新鲜血清	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
因子促凝活性和抗原含量										
FVIII:C(%)	<1	2~5	6~25	26~45	N	N	N	N	N	N
FVIII:Ag	↓/N	↓/N	↓/N	↓/N	N	N	N	N	N	N
FIX:C(%)	N	N	N	N	<1	2~5	6~25	26~45	N	N
FXI:Ag	N	N	N	N	↓/N	↓/N	↓/N	↓/N	N	N
FXI:C(%)	N	N	N	N	N	N	N	N	1~10	10~20 (有的达 30~60)
FXI:Ag	N	N	N	N	N	N	N	N	↓	N
排除试验										
PT, BT, vWF, :Ag	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
复钙交叉试验	Na	Na	N	N	Na	Na	N	N	Na	N
遗传基因分析										
血友病 A	aN	aN	aN	aN	N	N	N	N	N	N
血友病 B	N	N	N	N	aN	aN	aN	aN	N	N
因子 XI 缺乏症	N	N	N	N	N	N	N	N	aN	aN

注: ↑, 延长; N, 正常; ↓, 降低; aN, 异常; (+), 纠正; (-), 不纠正; TGT, 凝血活酶生成试验; Na, 示凝血因子缺乏*, CRM⁺型指因子:C↓, 因子:Ag 正常; CRM⁻型指因子:C↓, 因子:Ag↓。血友病 Bm 型指牛髓粉测 PT 延长, FIX:Ag 正常

2. 血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)见表 3-8。

表 3-8 vWD 分类与检验结果

vWD	遗传方式	因子 VIII	vWF 抗原	瑞斯脱霉素辅因子活性	RIPA	多聚体结构	分子缺陷
I 型	显性	↓	↓, 5%~30%	↓	↓	血浆、血小板多聚体均正常	未知
II A 亚型	显性	↓或正常	↓或正常	↓↓	↓↓	血浆中缺乏大的和中等大小的多聚体	多聚体生物合成缺陷或对蛋白溶解的敏感性增加, 突变主要位于 A2 区域
II B 亚型	显性	↓或正常	↓或正常	↓或正常	↑	血浆中缺乏大的多聚体, 血小板多聚体类型正常	血浆中的多聚体与血小板自发结合, 清除加速, 突变主要位于 A1 区域
II M 亚型 (multimer)						多聚体分布正常, 卫星条带类型可异常	vWFA1 区域突变影响与血小板糖蛋白 1b 结合的亲和力

续表

vWD	遗传方式	因子Ⅷ	vWF 抗原	瑞斯脱霉素 辅因子活性	RIPA	多聚体结构	分子缺陷
ⅡN 亚型 (Normandy)	隐性	中等度 ↓	正常	正常	正常	血浆、血小板中多聚体正常	与因子Ⅷ结合的区域发生错义突变
Ⅱ型	隐性	中等度 明显 ↓	缺乏或 很少	缺乏	缺乏	血浆或血小板中无或有少量多聚体	少数患者 vWF 基因全部或部分缺失, 或 mRNA 表达缺陷

注: RIPA, 瑞斯脱霉素诱导的血小板聚集

(三) 肝病出血 肝病出血的原因甚为复杂, 除涉及血小板异常外, 主要与以下几个方面有关:

1. 凝血因子和抗凝因子的合成减少 当肝细胞受损或坏死时, 肝细胞合成凝血因子(除钙离子外的其他血浆凝血因子)和抗凝因子(AT、Hc-Ⅱ、PC、PS等)的能力减低, 这些因子的血浆水平降低, 导致凝血和抗凝血平衡的失调。

2. 凝血因子和抗凝因子的消耗增多 肝病常并发原发性纤溶或 DIC, 此时血浆中纤溶酶水平增高, 纤溶酶不仅可以水解纤维蛋白(原), 而且可以水解多个凝血因子(FⅦ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ), 同时也消耗了大量抗凝因子。因此, 这些因子的血浆水平进一步降低。

3. 循环抗凝物质和血 FDP 增多 肝病时, 肝细胞合成肝素酶的能力减低, 使类肝素抗凝物质不能及时被灭活而在循环血液中积累。此外, 高纤溶酶血症致使纤维蛋白(原)降解, 产生的 FDP 水平增高, FDP 具有抗凝作用。

表 3-9 原发性和继发性纤溶亢进的鉴别

	原发性纤溶	DIC 继发性纤溶
BPC	N	↓
β-TG	N	↑
PF4	N	↑
P-选择素	N	↑
F1+2	N	↑
FPA	N	↑
SFMC	N	↑
PCP	N	↑
D-二聚体	N	↑
Bβ ₁₋₄₂ 肽	N	N
Bβ ₁₅₋₄₂ 肽	N	↑

据报道, 诊断肝病时, 对观察病情和判断预后有价值的指标是: ①因子Ⅷ:C 和Ⅱ:C 减低, 先于肝功能异常, 可作为肝病早期诊断的指标之一; ②Fg 和因子 V:C 减低,

反映肝病严重，或进入肝硬化；③异常凝血酶原增高是诊断原发性肝癌参考指标之一；④因子Ⅲ:C和vWF:Ag水平越高，反映肝病越严重；因子Ⅲ:C降低提示并发DIC；⑤因子Ⅲα:Ag、AT水平低于35%或PLG的水平低于20%时提示预后不佳；⑥肝病时常呈多个因子的联合变化，故需综合分析。

(四) 原发性纤溶症 原发性纤溶(primary fibrinolysis)是由于纤溶酶原激活物(t-PA, u-PA)增多导致纤溶酶活性增强，后者降解血浆纤维蛋白原和多种凝血因子，使它们的血浆水平及其活性降低。虽称“原发性”但常见于：①引起纤溶酶原激活物(t-PA, u-PA)增多或活性增强的疾病，如胰腺、前列腺、甲状腺等手术或过度挤压时；②引起纤溶抑制物(PAI-1、α₂-AP)减少或活性降低的疾病，如严重肝病、恶性肿瘤、中暑、冻伤和某些感染等。除APTT、PT、TT可能延长外，重要或有诊断价值的试验列于表3-9。

三、血栓性疾病诊断试验的选择和应用

(一) 血栓前状态 血栓前状态(prethrombotic state)也称血栓前期(prethrombotic phase)是指血液有形成分和无形成分的生化学和流变学发生某些变化。在这一病理状态下，血液有可能形成血栓或血栓栓塞性疾病。诊断血栓前状态的试验可从以下三方面进行：

1. 筛选试验 ①血浆活化的部分凝血活酶时间(APTT)可能缩短；②血浆凝血酶原时间(PT)可能缩短；③血浆纤维蛋白原(Fg)测定可能增高；④血小板聚集试验(PAgT)的聚集率可能增高；⑤血液粘度测定一般增高。

2. 常用试验 ①血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)增高反映血管内皮细胞损伤；②β-血小板球蛋白(β-TG)增高反映血小板被激活；③可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)增高反映凝血酶活性增强或形成增多；④抗凝血酶活性(AT:A)减低反映凝血酶的活性增强；⑤纤维蛋白(原)降解产物(FDP)和D-二聚体(D-D)增高反映纤溶酶活性增强。

表 3-10 易栓症的检验结果和分型

易 栓 症		检验结果与分型		
AT 缺乏症		AT:A	AT:Ag	肝素结合活性
I 型	I a	↓	↓	N
	I b	↓↓	↓	N/aN
II 型	II a	↓	N	↓
	II b	↓	N	N
	II c	N	N	An
蛋白 C 缺陷症		PC:A	PC:Ag	PC:A/PC:Ag 比率
I 型		↓	↓	>0.75
II 型	II a	↓	N	<0.75
	II b	N	N	<0.75
蛋白 S 缺陷症		PS:A	TPS:Ag	EPS:Ag

续表

易栓症	检验结果与分型		
I型	↓	↓	↓
II型 IIa	↓	N	N
IIb	↓	N	↓
APC抵抗FVa缺陷症	APC-SR	诊断值	参考值
纯合子型	<0.45	<0.70	>0.84
杂合子型	0.45~0.70	<0.70	>0.84
HCII缺陷症	HCII:A	HCII:Ag	
I型	↓	↓	
II型	↓	N	
异常纤溶酶原血症	PLG:A	PLG:Ag	
I型	↓	N	
II型	↓	↓	

注：↓表示减低；↓↓表示明显减低；↑表示增高；↑↑表示明显增高；APC-SR表示活化蛋白C敏感比值；N表示正常

3. 特异试验 ①血栓调节蛋白(TM)和(或)内皮素-1(ET-1)增高反映血管内皮细胞受损；②P-选择素(P-selectin)和(或)11-去氢-血栓烷B₂(11-DH-TXB₂)增高反映血小板被激活；③凝血酶原片段1+2(F1+2)和(或)纤维蛋白肽A(FPA)增高反映凝血酶活性增强或其形成增多；④组织因子(TF)增高反映外源凝血途径活性增强；⑤凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)增高反映凝血酶活性增强；⑥B β ₁₋₄₂片段和(或)B β ₁₅₋₄₂片段增高反映纤溶酶活性增强；⑦纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP)增高反映纤溶酶活性增强。

(二) 易栓症 易栓症(thrombophilia)包括易引起血栓栓塞的抗凝因子缺陷、凝血因子缺陷、纤溶成分缺陷以及代谢障碍等疾病。易栓症的实验诊断列于表3-10。

四、弥散性血管内凝血诊断试验的选择和应用

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是由多种致病因素,导致全身微血管内微血栓的形成,消耗了大量的血小板和凝血因子,并引起继发性纤溶亢进,造成血栓-出血综合征。

(一) 临床诊断 存在易致DIC的基础疾病:如感染、恶性肿瘤、病理产科、大型手术和创伤、严重肝病等。临床上有严重和多发性出血,不能用原发病解释的微循环衰竭或休克,广泛性皮肤、粘膜栓塞或脑、肾、肺等脏器功能衰竭,对抗凝治疗有效。

(二) 一般诊断试验 同时有下列3项以上试验异常。

1. 血小板计数(PC) 进行性下降,低于 $100 \times 10^9/L$ (急性白血病和肝病需低于 $50 \times 10^9/L$)。或有下列二项以上血小板活化分子标志物血浆水平的增高:① β -TG; ②PF₄; ③TXB₂; ④P-选择素(GMP-140)。

2. 血浆纤维蛋白原(Fg)进行性减低,低于1.5g/L(肝病低于1.0g/L,急性白血病低于1.8g/L)或增高超过4g/L。

3. 3P 试验阳性或血浆 FDP 超过 20mg/L (肝病超过 60mg/L), 或 DD 水平较正常对照值增高 4 倍以上 (阳性)。

4. PT 延长或缩短 3s 以上 (肝病 >5s); APTT 延长 10s 以上或缩短 5s 以上。

5. AT 活性低于 60% (不适用于肝病) 或蛋白 C (PC) 活性减低。

6. 血浆纤溶酶原抗原 (PLG:Ag) 低于 200mg/L。

7. 血浆因子Ⅲ:C 低于 50% (肝病必备)。

8. 血浆内皮素-1 (ET-1) 水平超过 80pg/ml, 或血栓调节蛋白 (TM) 较正常增高 2 倍以上。

(三) 疑难或特殊病例诊断试验 有下列二项以上异常。

1. 血浆 F_{1+2} 、TAT 或 FPA 水平增高。

2. 血浆 SFMC 水平增高。

3. 血浆 PAP 水平增高。

4. 血浆组织因子 (TF) 水平增高, 或组织因子途径抑制物 (TFPI) 水平下降。

(四) DIC 前期 (Pre-DIC) 诊断试验 指临床上存在易致 DIC 的基础疾病和临床表现, 但尚未达到 DIC 的实验诊断标准。此时有下列 3 项以上试验异常, 可诊断为 Pre-DIC。

1. 正常操作条件下, 采集血液标本易凝固, 或 PT 缩短 3s 以上, APTT 缩短 5s 以上。

2. 血浆血小板活化分子标志物含量增高: β -TG、PF₄、TXB₂和 P-选择素。

3. 凝血激活分子标志物含量增高: F_{1+2} 、TAT、FPA 和 SFMC。

4. 抗凝血活性减低: AT:A 和 PC:A。

5. 血管内皮细胞损伤分子标志物增高: ET-1 和 TM。

五、抗凝和溶栓治疗实验室监测试验的选择和应用

临床上常用抗凝药物以预防血栓形成, 常用溶栓药物以溶解血栓。但是, 这些药物应用过量便会造成出血, 用量不足则达不到预期疗效。因此在应用这些药物的过程中, 必须选择某些试验作实验室监测。

(一) 普通肝素和低分子量肝素的监测 应用普通肝素 (uFH) 的出血发生率约为 7%~10%, 血小板减少发生率约为 0%~5%。较大剂量的低分子量肝素 (LMWH) 也存在着出血的可能性。

1. uFH 首选 APTT 作为监测试验, 使 APTT 测定值维持在正常对照值的 1.5~2.5 倍; 也可选用 uFH 血浆浓度测定, 使其维持在 0.2~0.5IU/ml。但在体外循环和血液透析应用 uFH 抗凝时, 需选用活化的凝血时间 (activated clotting time ACT), 参考值为 60~120s, 使其维持在 300~450s 为宜。

2. LMWH 较大剂量 LMWH 也需监测。可选用因子 X_a 抑制试验 (抗因子 X_a 活性测定), 使其维持在 0.2~0.5AF_{X_a} IU/ml。

3. 血小板计数 无论应用 uFH 或 LMWH, 均需测血小板计数, 使其维持在正常范围内, 若低于 $50 \times 10^9/L$ 需暂时停药。

4. 血浆 AT 活性 (AT:A) 测定 使其维持在 80%~120% 为宜。因为 AT:A 低于 70% 肝素效果减低, 低于 50% 肝素效果明显减低, 低于 30% 肝素失效。

(二) 口服抗凝剂的监测 由于剂量过大或个体差异性的缘故, 口服抗凝剂的出血发生率约为 7.1%~20.5%。可选用血浆凝血酶原时间比率 (PTR), 使其维持在 1.5~2.0 为佳, 若 PTR 超过 2.0 时其出血并发率增加 22%, 若 PTR 低于 2.0 时其出血并发率仅为 4%。然而, WHO 推荐应用国际标准化比率 (international normalized ratio, INR), 作为首选口服抗凝剂的监测试验, 国人的 INR 维持在 2.0~3.0 之间为宜。

(三) 溶栓治疗的监测 溶栓治疗的主要并发症是出血, 轻度出血的发生率为 5%~30%, 重度出血为 1%~2%。可选用纤维蛋白原 (Fg)、凝血酶时间 (TT) 和纤维蛋白 (原) 降解产物 (FDP) 作为出血监测的实验室指标。目前多数作者认为维持 Fg 在 1.2~1.5g/L, TT 测定值维持在正常对照值的 1.5~2.5 倍, FDP 在 300~400mg/L 最为适宜。

(四) 抗血小板治疗的监测 临床上常用阿司匹林和抵克力得 (ticlopidine) 等药物作为血小板功能的抑制剂。可选用: ①出血时间 (BT, 出血时间测定器法), 使其结果维持在治疗前的 1.5 倍为宜; ②血小板计数 (PC), 使其结果维持在 $(50\sim60)\times 10^9/L$ 为宜; ③血小板聚集试验 (PAgT), 使其结果降至治疗前的 50% 为宜。

(五) 降纤药的监测 临床上常用的降纤药有东菱克栓酶和蝮蛇抗栓酶等。可选用 ①纤维蛋白原含量 (Fg) 测定, 使其测定值维持在 1.5~2.0g/L 为宜; ②血小板计数 (PC), 使其结果 $(50\sim60)\times 10^9/L$ 为宜。

(王鸿利)

第四章 尿液和肾功能检查

尿液是血液中某些成分经肾小球滤过和肾小管的重吸收所形成的排泄物。尿液和肾功能检查，不仅可以直接了解泌尿系统的生理功能和病理变化，也可间接反映全身多脏器和多系统的功能，它们是临床最常用的检查项目。

第一节 尿液性状检查

一、24小时尿量

【原理】 尿量是反映肾小球滤过、肾小管重吸收和尿路通畅与否的综合情况。任何导致肾小球滤过、肾小管重吸收和尿路通畅改变的因素都可影响尿量。完整收集连续24h尿测定其容积，称24h尿量(24-hour urine volume)，简称尿量。

【参考值】 成人为1 000~2 000ml/24h

【临床意义】

1. 尿量增多 24h尿量超出3L者称多尿(polyuria)。

(1) 水摄入过多：与大量饮水或输液有关的暂时性多尿。

(2) 抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)性多尿：因垂体分泌ADH不足或肾小管对ADH反应性降低，造成持续性低比重多尿，尿量常超过4L/24h。

(3) 溶质性利尿：尿中含过多的葡萄糖、电解质、尿素等溶质，如糖尿病、使用利尿剂或脱水剂等，导致高比重或正常比重性多尿。

2. 尿量减少 成人尿量低于400ml/24h或低于17ml/h称少尿(oliguria)；而低于100ml/24h则称无尿(anuria)。

(1) 肾前性少尿：休克、心衰、失水及其他有效血容量减少病症可导致肾小球滤过不足性少尿。

(2) 肾性少尿：各种肾实质性病变可致肾性少尿。

(3) 肾后性少尿：因结石、尿路狭窄、肿瘤压迫所致尿路梗阻，或排尿功能障碍所致，后者又称假性少尿。

二、尿液外观

正常新鲜尿液清澈透明。尿色因受食物成分、尿色素、药物等的影响可有较大变化，一般呈淡黄至深黄色。尿外观异常见于下列情况。

(一) 血尿(hematuria)

【原理】 正常尿中无或仅有极少量红细胞。当尿沉渣用显微镜观察10个高倍视野

(HP) 平均红细胞数 >3 个/HP 称为血尿。仅靠显微镜检查出的血尿, 称镜下血尿; 若出血量超过 1ml/L 的尿液, 尿可呈淡红色、洗肉水色或血样尿, 称肉眼血尿。

【参考值】 正常中段尿离心沉渣液涂片镜检, 红细胞平均 $0\sim 3$ 个/HP。

【临床意义】 血尿可见于肾小球肾炎, 泌尿系结核、感染, 多囊肾, 结石, 肿瘤及创伤, 血友病和血小板减少等疾病。剧烈运动偶可致一过性血尿。服用抗结核药物利福霉素类可使尿液呈砖红色, 应与血尿区别。

进一步推测血尿来源, 可采用尿三杯试验: 即在一次排尿过程中分别收集初段、中段和末段尿, 分别检查尿红细胞。初段血尿提示来自尿道, 末段血尿可能为膀胱三角区或前列腺病变, 全程血尿则提示肾脏、输尿管或膀胱病变。

(二) 血红蛋白尿 (hemoglobinuria) 及肌红蛋白尿 (myoglobinuria)

【原理】 血红蛋白和肌红蛋白均为含血红素的色素蛋白。当出现于尿中时, 可使尿液呈浓茶色、红葡萄酒色或酱油色。①尿隐血试验: 于尿中加入过氧化物和氧化性显色剂后, 因血红素有过氧化物酶样活性, 可催显色剂氧化出现特有的颜色, 此即尿隐血试验阳性; ②肌红蛋白定性试验: 在尿液中加入硫酸铵达 80% 饱和度, 血红蛋白将沉淀, 过滤后再行上述尿隐血试验, 若为阳性则为肌红蛋白尿, 此即肌红蛋白定性试验阳性。

【参考值】 正常尿隐血试验和肌红蛋白定性试验均为阴性

【临床意义】

1. 血红蛋白尿 严重的血管内溶血, 释出大量血红蛋白, 超过肾小管重吸收阈值 (约 1.3g/L) 后, 出现在尿中。如溶血性贫血、血型不合输血、恶性疟疾、大面积烧伤、阵发性睡眠性血红蛋白尿等。

2. 肌红蛋白尿 肌细胞因各种原因发生坏死、破裂, 可从尿中排出肌红蛋白。见于挤压综合征、缺血性肌坏死、先天性肌细胞磷酸化酶缺陷症等。正常人剧烈运动后也可偶见肌红蛋白尿。

(三) 胆红素尿 (bilirubinuria)

【原理】 正常情况下, 肝细胞中生成的结合型胆红素, 随胆汁排入肠道, 转化为无色的胆素原族化合物, 故尿中无胆红素出现。尿中出现胆红素时, 尿呈深黄色或棕黄色, 振荡后形成黄色泡沫。利用在酸性环境中, 结合型胆红素可与重氮盐发生偶联反应而显色, 其显色程度与胆红素的浓度相关, 以此可进行尿胆红素半定量检测。

【参考值】 正常人尿胆红素阴性。

【临床意义】 尿胆红素在黄疸鉴别诊断中有较大价值。尿胆红素阳性见于肝细胞性黄疸或梗阻性黄疸, 且其在血清胆红素升高之前即可出现。然而尿中存在高浓度的 Vit C 和亚硝酸盐时, 它们抑制重氮反应, 出现假阴性; 而使用吩噻嗪类抗精神病药时可致假阳性。

(四) 尿胆原尿 (urobilinogenuria)

【原理】 尿胆原 (urobilinogen) 为结合型胆红素排入肠道, 经细菌作用而生成的胆素原被重吸收后从尿中排出的部分。必须指出, 尿胆原为无色物质, 不会致尿色改变。在酸性环境中, 尿胆原可与对-二甲氨基苯甲醛发生醛化反应, 生成红色化合物, 显色程度与尿胆原量相关, 故可进行半定量检测 (Ehrlich 法)。

【参考值】 正常尿胆原为阴性~弱阳性 (+), 1:20 稀释后应为阴性。

【临床意义】 完全梗阻性黄疸因无胆红素排入肠腔, 尿胆原呈阴性; 溶血性黄疸, 尿胆原强阳性; 肝细胞性黄疸则因胆素原肠-肝循环受损, 尿胆原可轻度升高。结合尿胆原和尿胆红素检查, 对黄疸鉴别诊断更有价值 (表 4-1)。但长期或大剂量服广谱抗生素者, 因肠道细菌被大量杀死, 可致假阴性; 而卟胆原、吲哚以及服用尿道止痛药非那吡啶、吩噻嗪类抗精神失常药等药物, 可致假阳性。

表 4-1 黄疸时尿胆红素和尿胆原的变化

黄疸类型	尿胆红素	尿胆原
正常	阴性	阴性~弱阳性
溶血性黄疸	阴性	显著增加
肝细胞性黄疸	中度增加	轻度增加
梗阻性黄疸	显著增加	阴性

(五) 脓尿 (pyuria) 和菌尿 (bacteriuria)

【原理】 尿中混有大量脓细胞、炎性渗出物和细菌时, 新鲜尿即呈白色混浊状 (脓尿) 或云雾状 (菌尿)。加酸或加热均不能使混浊消失, 可与尿盐沉淀析出所致混浊区别。进一步尿沉渣镜检或仪器分析、细菌学检查可定量白细胞数及鉴定细菌种类。

【参考值】 正常尿清澈, 尿沉渣镜检白细胞平均低于 5 个/HP。

【临床意义】 尿白细胞明显增多或细菌学检查阳性, 提示肾盂肾炎、膀胱炎、尿道炎等泌尿系统感染性疾病。

(六) 乳糜尿 (chyluria) 和脂肪尿 (lipiduria)

【原理】 尿中混有淋巴液而呈稀牛奶状称乳糜尿, 若同时混有血液称乳糜血尿 (hematochyluria); 尿中出现脂肪小滴则称脂肪尿。用乙醚等有机溶剂抽提乳糜微粒、脂肪小滴, 尿变澄清, 即可与其他混浊尿区别。

【参考值】 正常尿清亮, 其他混浊尿乙醚抽提后仍混浊。

【临床意义】

1. 乳糜尿及乳糜血尿 见于丝虫病、腹腔淋巴管结核、肿瘤压迫胸导管和腹腔淋巴管等导致泌尿系统淋巴管破裂, 淋巴液溢入尿中。

2. 脂肪尿 见于脂肪挤压损伤、骨折、肾病综合征、肾小管变性等, 致使脂肪小滴出现于血和尿中。

三、尿液气味

尿液气味来自尿中挥发性物质, 受食物、饮料等影响。久置后因尿中尿素分解而有氨臭味, 若新鲜尿即具氨臭味多见于膀胱炎或尿潴留, 使尿素在膀胱内分解之故。有机磷酸酯类中毒者, 尿带蒜臭味。糖尿病酮症酸中毒时排出烂苹果味酮尿。苯丙酮酸尿为鼠臭味。

四、尿液酸碱度

【原理】 肾是调节酸碱平衡和电解质平衡的重要器官位，特别是酸性物质多从尿中排泄。一般均用含酸碱指示剂的试条测定尿酸度 (urine acidity)，精确测定则应使用电极法。通常以 H^+ 毫摩尔浓度的负对数值 pH 表示。

【参考值】 新鲜尿 pH 多在 6.0~6.5 间，有时亦可呈中性或弱碱性。

【临床意义】 由于受膳食结构的影响，尿酸碱度可有较大的生理性变化，肉食为主者尿液偏酸，素食者尿液则偏碱。

1. 病理性酸性尿 见于酸中毒、高热、脱水、痛风及服用氯化铵、Vit C 等酸性药物者。低钾性代谢性碱中毒排酸性尿为其特征之一。

2. 病理性碱性尿 见于碱中毒、尿潴留、具尿素酶细菌所致泌尿系统感染、使用噻嗪类或袢钾利尿剂及碳酸氢钠等碱性药物者。肾小管性酸中毒特别是 I 型可持续排出碱性尿。放置过久的尿，因尿素分解释放出氨可使尿变碱，应注意。

3. 药物干预 用氯化铵酸化尿液，可促进碱性药物中毒时从尿排泄，有利于使用四环素类、异噻唑类半合成青霉素和呋喃妥因治疗泌尿系统感染；而用碳酸氢钠碱化尿液，可促进酸性药物中毒时从尿排泄，有利于氨基甙类、头孢菌素类、大环内酯类、氯霉素等抗生素治疗泌尿系统感染。

五、尿液比重

尿比重 (specific gravity, SG) 又称尿比密或相对密度，是指在 4℃ 时同体积尿与纯水的重量比。

【原理】 尿比重受尿中所含可溶性物质的数量、质量及尿量的影响。正常情况下由于肾小管有浓缩功能，尿比重总是大于 1。尿比重可用折射仪法、称重法、比重计法等检测。但现多用涂有电解质共聚体和酸碱指示剂的试条，检测尿中电解质浓度，粗略地反映尿比重，供粗筛用。

【参考值】 成人在 1.015~1.025 间，晨尿最高，一般大于 1.020。

【临床意义】

1. 增高 见于急性肾小球肾炎、肾综合征出血热少尿期、失水等肾血流灌注不足，以及尿中含较多蛋白质、葡萄糖等。但葡萄糖非电解质，试条法不能检出比重升高。

2. 降低 见于大量饮水，慢性肾小球肾炎、肾综合征出血热多尿期，尿崩症、间质性肾炎、肾衰竭等影响尿浓缩功能的病症。若持续排出固定在 1.010 左右的低比重尿，提示肾实质严重损害。

第二节 尿液化学检查

本节拟介绍常用尿液化学检查和部分项目的干化学 (试条法) 检查。

一、尿蛋白检测

(一) 尿蛋白的一般检测

【原理】 正常情况下，由于肾小球滤过膜的孔径屏障及电荷屏障，只有相对分子质量低于 70 000、主要带正电荷的蛋白可能滤入原尿中，而近端肾小管通过胞饮作用可重吸收 95% 以上的蛋白，故每日尿中仅有 30~130mg 的微量蛋白排出。尿蛋白的一般检查包括①以加热乙酸沉淀法、磺基水杨酸沉淀法及试条法等进行尿蛋白定性或半定量检测；②以双缩脲比色法等进行尿总蛋白定量检测。

【参考值】 尿蛋白定性试验阴性；尿蛋白定量试验 0~80mg/24h 尿。

【临床意义】 尿蛋白定性试验阳性或定量试验超过 120mg/24h 尿时称蛋白尿 (proteinuria)，可分为①轻度：尿蛋白在 120~500mg/24h 尿；②中度：尿蛋白在 500~4 000mg/24h 尿；③重度：尿蛋白超过 4 000mg/24h 尿。定性试验因所用方法及各厂家试条标准不同，无法统一介绍。

1. 生理性蛋白尿 泌尿系统无器质性病变，因剧烈运动、发热、紧张等应激状态所致的一过性蛋白尿，又称功能性蛋白尿 (functional proteinuria)。多见于青少年，尿蛋白定性试验多不超过 (+)，定量检查多为轻度。

2. 体位性蛋白尿 (postural proteinuria) 指出现于直立尤其脊柱前突体位，而卧位消失的轻、中度蛋白尿，故又称直立性蛋白尿 (orthostatic proteinuria)。多见于瘦高体型的青少年，可能与直立时肾移位及前突的脊柱压迫肾静脉致肾淤血和淋巴回流受阻有关。藉卧床休息后晨尿尿蛋白阴性，而晨起活动后尿蛋白阳性，并除外其他可引起蛋白尿的病理情况方可确诊。但追踪调查及肾活检证实，该类人群中不少实际上是无其他临床表现的局灶性肾小球肾炎及其他早期肾疾病患者，故应注意随访。

3. 病理性蛋白尿 (pathological proteinuria) 因各种肾脏及肾外疾病所致的蛋白尿。

(1) 肾小球性蛋白尿 (glomerular proteinuria)：各种原因导致肾小球滤膜通透性及电荷屏障受损，血浆蛋白大量滤入原尿，超过肾小管重吸收能力所致。常见于肾小球肾炎、肾病综合征等原发性肾小球损害性疾病；糖尿病、高血压、系统性红斑狼疮、妊娠高血压综合征等继发性肾小球损害性疾病。重度蛋白尿是肾病综合征的诊断依据之一。

(2) 肾小管性蛋白尿 (tubular proteinuria)：因近端肾小管病变，影响对原尿中蛋白重吸收为主要原因的蛋白尿。多为轻度蛋白尿，以 α_1 -微球蛋白、 β_2 -微球蛋白等小分子量蛋白为主 (50% 以上)，白蛋白低于 25%。可见于肾盂肾炎 (多伴脓尿) 等间质性肾炎，氨基糖苷类抗生素、解热镇痛药、重金属盐和中药木通、马兜铃等中毒，肾移植后排斥反应等。

(3) 混合性蛋白尿 (mixed proteinuria)：肾小球和肾小管均有病变所致的蛋白尿。可产生肾小球性或肾小管性蛋白尿的疾病进一步发展，以及可同时累及肾小球和肾小管的全身性疾病可导致混合性蛋白尿，如糖尿病、系统性红斑狼疮等。

(4) 组织性蛋白尿 (histic proteinuria)：由于肾组织破坏或肾小管分泌蛋白增多所

致的蛋白尿。一般仅为轻度蛋白尿。肾病变很少仅表现为单纯性组织蛋白尿。该类尿蛋白组分的进一步分离鉴定，有助于肾小管病变的定位诊断（见本章第七节）。

(5) 溢出性蛋白尿 (overflow proteinuria)：因血浆中出现异常增多的低分子量蛋白，超过肾小管重吸收阈值所致的蛋白尿。血红蛋白尿和肌红蛋白尿即属此类，另一类较常见的溢出蛋白尿为凝-溶蛋白尿。

干扰尿蛋白定性检查的因素较多。产生尿蛋白假阳性的因素有：用试条法检查 pH 超过 9.0 的碱性尿；使用大剂量青霉素、对氨基水杨酸、甲糖宁、造影剂等可使沉淀法尿蛋白定性试验出现假阳性；尿液存放过久伴细菌污染或混有白带等。尿蛋白假阴性可见于：使用试条法、沉淀法检测 pH 低于 3.0 的强酸性尿均可出现假阴性；用沉淀法检测强碱性尿 (pH 超过 9.0)；试条法只对白蛋白敏感，而对球蛋白、凝-溶蛋白构成的蛋白尿可出现假阴性结果。在分析尿蛋白一般检查结果时，应除外干扰因素。

(二) 尿蛋白的特殊检测

目前较普遍地应用电泳法、免疫学方法检查尿蛋白。

1. 尿蛋白电泳

【原理】 尿蛋白常用十二烷基磺酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)，亦称 SDS 盘状电泳检测。由于尿蛋白可与 SDS 反应，形成带有负电荷的复合物，加之聚丙烯酰胺交联网有分子筛效应，使尿蛋白在电场中按分子量大小分离出蛋白区带。

【参考值】 各分子量的尿蛋白均显微量蛋白区带，主要以白蛋白区带为主。

【临床意义】 按尿蛋白 SDS-PAGE 电泳结果，可分为低分子量蛋白尿、中分子量蛋白尿、高分子量蛋白尿和混合型蛋白尿，各型蛋白尿的电泳特征及临床意义见表 4-2。

表 4-2 尿蛋白 SDS-PAGE 检查分类特征及临床意义

类别	分子量 (万)	电泳特征	临床意义
低分子量蛋白尿	1~7	主要在白蛋白及其以下区带	单纯肾小管损害、溢出性蛋白尿
中分子量蛋白尿	5~10	主要区带在白蛋白及其附近	肾小球损害
高分子量蛋白尿	5~100	主要区带在白蛋白以上	较严重的肾小球滤膜损害
混合型蛋白尿	1~100	低、高分子量及白蛋白区带均有	肾病综合征、各种肾疾病、全肾受损

2. 尿蛋白免疫学检查

【原理】 不同蛋白具有各自特异的抗原性，利用抗原-抗体反应的特异性，制备相应的抗体则可对各种尿蛋白成分进行定性鉴别，如免疫扩散法，免疫电泳法等。以荧光基团、化学发光基团、酶、放射性核素等标记抗体或抗原，或利用形成抗原-抗体复合物后反应液浊度增加的性质，可进一步对尿蛋白成分进行灵敏、准确的定性定量检查。本处仅介绍尿微量白蛋白检查，推荐以 24 小时尿白蛋白排泄总量，即尿白蛋白排泄率 (urine albumin excretion rate, UAE) 表示。

【参考值】 免疫法 UAE < 30mg/24h 尿 (< 20 μ g/min 尿)

【临床意义】 UAE持续超出30mg/24h尿常作为糖尿病、红斑狼疮等全身性疾病早期肾损害的敏感指标，在尿蛋白一般定性、定量检查阳性前即可出现。原发性肾小球疾病早期或微病灶型亦可仅出现UAE升高。

3. 凝-溶蛋白尿 (Bence-Jones proteinuria)

【原理】 当血浆中凝-溶蛋白大量增多时，滤入原尿中的凝-溶蛋白的量超出肾小管重吸收阈值，即形成凝-溶蛋白尿。检查方法有①热沉淀-溶解法：凝-溶蛋白在pH4.9的酸性环境中加热至40℃~60℃凝固沉淀，继续加热至沸腾又重新溶解，可与其他蛋白尿区别。②电泳法或免疫法：SDS-PAGE中可见到突出的低分子量蛋白区带；醋酸纤维薄膜电泳可在β和γ区带间出现异常的“M”带。使用抗κ轻链抗体和抗λ轻链抗体进行免疫电泳、浊度试验可特异、灵敏的检出凝-溶蛋白，并可确定轻链的类型。

【参考值】 各法均阴性

【临床意义】 凝-溶蛋白尿见于多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症和肾淀粉样变性等；也见于肾小管和肾小球性疾病。但用热沉淀-溶解法检测时，若同时存在其他蛋白质，可使热沉淀-溶解法的敏感性降低或出现假阴性；在使用利福平类抗结核药物时，多数病人可发生凝-溶蛋白尿。

二、尿糖检测

尿中排出的糖，主要是葡萄糖，也有微量的乳糖、半乳糖、果糖、核糖等，一般尿糖检查均指尿葡萄糖检查。

【原理】 当血浆葡萄糖浓度升高，进入原尿中的葡萄糖超出肾小管重吸收阈值(8.88mmol/L)或肾小管重吸收葡萄糖阈值下降时，较多葡萄糖从尿排出。尿葡萄糖检查方法：

1. 班氏定性试验 利用葡萄糖的还原性，在碱性高温环境中，可将反应液中蓝色的硫酸铜还原为黄色~砖红色的氧化亚铜沉淀物。

2. 试条法定性检查 尿中葡萄糖被试条中所含的葡萄糖氧化酶氧化生成葡萄糖醛酸和H₂O₂，后者在过氧化物酶的催化下释放出[O]，[O]使试条中的色原物氧化显色。根据显色的程度，可对尿葡萄糖作定性及半定量检测。

3. 定量检查 如需要时可用第五章第三节中介绍的酶法、邻甲苯胺法等测定尿葡萄糖。

【参考值】 尿糖定性试验阴性，定量低于2.78mmol/24h尿。

【临床意义】 尿糖定性试验阳性称糖尿(glycosuria)，一般均指葡萄糖尿(glucosuria)。

1. 血糖过高性糖尿 血糖超出肾糖阈值为主要原因，亦可同时伴有肾小管损伤使其重吸收原尿中葡萄糖的能力下降。包括：①糖尿病：最为常见。尿糖除作为糖尿病的诊断依据外，还可作为病情严重程度及疗效监测指标；②内分泌疾病：多种可升高血糖的激素过量分泌的内分泌病，如库欣综合征、甲状腺功能亢进、肢端肥大症或巨人症、嗜铬细胞瘤等；③其他：肝功能不全、胰腺癌、胰腺炎等。

2. 血糖正常性糖尿 血糖正常，由于肾小管病变导致葡萄糖重吸收能力降低所致，即肾阈下降产生的糖尿，也称肾性糖尿。见于慢性肾小球肾炎、肾病综合征、间质性

肾炎和家族性糖尿症等。

3. 暂时性糖尿 非病理因素所致的一过性糖尿。如大量进食糖或输入葡萄糖时发生的饮食性糖尿；处于应激状态时，肾上腺素、肾上腺皮质激素、胰高血糖素等大量分泌所致的应激性糖尿；新生儿肾小管重吸收功能发育不全出现新生儿糖尿；妊娠期肾小球滤过增加、肾小管重吸收能力降低，出现妊娠性糖尿；使用糖皮质激素、茶碱、咖啡因、大剂量阿司匹林等有升高血糖作用的药物引起的药物性糖尿病。

4. 非葡萄糖性糖尿 当乳糖、半乳糖、果糖、戊糖等非葡萄糖摄入过多或代谢紊乱时，可出现相应的糖尿。由于这些糖类亦有还原作用，故除可用各自特异的检测方法外，若出现班氏定性试验阳性，而测定葡萄糖的酶法定性（试条）或定量试验正常时，应考虑非葡萄糖性糖尿的可能。常见于哺乳期妇女发生的乳糖尿，肝功不全者可发生果糖尿和（或）半乳糖尿；大量进食水果偶可致果糖尿、戊糖尿；罕见先天性半乳糖尿、戊糖尿。

应注意，一些因素可干扰尿糖定性试验。尿中有还原性物质或有可与 Cu^{2+} 结合的物质时，班氏定性试验可出现假阳性，如维生素 C、水杨酸盐、安替比林、氨苄西林、氧哌嗪西林、头孢噻甲羧肟等；然而青霉素 G、羧苄西林、呋苄西林、磺苄西林、多种头孢菌素则可使班氏定性试验出现假阴性。某些厂家试条在高浓度酮体尿、高比重尿、高浓度维生素 C 及 L-多巴代谢物 3, 4-二羟基乙酸存在时，也可出现假阴性。

三、尿酮体检测

酮体 (ketone body) 是 β -羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮的总称。尿中出现大量酮体称酮体尿 (ketonuria)，简称酮尿。

【原理】 体内糖分解代谢不足时，脂肪和蛋白质分解活跃可产生大量酮体，从尿中排出形成酮尿。酮体的检测实际上是测定丙酮和乙酰乙酸。在碱性环境中，丙酮和乙酰乙酸可与亚硝基铁氰化钾反应生成紫色物质，根据是否成色、成色的快慢及成色的程度，可做定性试验及半定量检测。常用朗格 (Lange) 法、酮体粉法及试条法检测。它们对乙酰乙酸较敏感，最低检测限 50~100mg/L；对丙酮则为 400mg/L。

【参考值】 定性试验阴性

【临床意义】

1. 糖尿病性酮尿 由糖利用障碍所致，常伴酮症酸中毒，酮尿是糖尿病性昏迷的前期指标。酮尿出现时多伴有高糖血症和糖尿，但正在接受降糖灵等双胍类药物治疗时，血糖、尿糖可正常。糖尿病肾小管损害时，酮体可扩散重吸收回血液，故虽然存在酮体血症，然而尿酮体不成比例增加甚至为阴性。还应注意，酮症早期主要生成 β -羟丁酸，酮症好转时， β -羟丁酸将转化为乙酰乙酸，使尿酮体检查的结果与病情分离。

2. 非糖尿病性酮尿 高热、严重呕吐、腹泻、长期饥饿、禁食、过分节食等，均可因糖代谢相对或绝对不足，产生暂时性酮尿。妊娠呕吐、进食少，对能量需求增加等可致酮尿；酒精性肝炎、肝硬化患者亦可因糖代谢障碍出现酮尿；嗜铬细胞瘤患者异常增多的肾上腺素等对糖代谢的影响，亦能产生酮尿。

丙酮和乙酰乙酸都是挥发性物质，细菌可分解酮体，故菌尿或尿液久置可出现尿酮

体检查假阴性。尿含有较多非结晶尿酸盐、阿司匹林、非那西汀、L-多巴等药物或其代谢物，可致尿酮体检查假阳性。

第三节 尿沉渣检查

尿沉渣检查 (examination of urine sediment) 是对尿液离心沉淀物中有形成分的鉴定。传统的尿沉渣检查包括用显微镜对尿沉渣进行定性、定量检查，以及各种细胞进行计数检查；现在可用尿液分析仪（试条法）及尿沉渣自动分析仪，对尿中某些有形成分进行自动检查。

尿沉渣显微镜检查标准方法为：取新鲜混匀尿液 10ml 于离心管内（最好用带刻度的专用塑料离心管）， $400\times g$ 离心 5min，倾弃上清液留下约 0.2ml 尿沉渣液，混匀后用下列方法检查：①玻片：移取 1 滴（约 $50\mu\text{l}$ ）混匀的尿沉渣液于载玻片上，加盖玻片后，低倍镜（ 10×10 ）下观察 20 个视野，计数管型数量；高倍镜（ 10×40 ）鉴定管型并观察 10 个视野，计数细胞数。管型以每低倍视野（LP）平均管型数，细胞则以每高倍视野（HP）平均数报告。有时以 +、++、+++、++++ 分别表示细胞数 5~10 个/HP、10~15 个/HP、15~20 个/HP 和大于 20 个/HP。②尿沉渣定量分析板法：本法是用特制的尿沉渣定量分析板（如 FAST-READ 10）替代玻片，并以每 μl 尿沉渣中各种成分的数量报告之。③尿沉渣定量分析工作站（如 DiaSys corporation）法：可对制备好的尿沉渣液自动定量取样、混匀和涂片，镜检后自动冲洗，作定量报告。

必要时，可对制备的尿沉渣液进行染色，使沉渣中某些成分显色，提高镜检的灵敏性和可靠性。常用结晶紫-沙黄染色（Sternheimer-Malbin staining, S-M 染色），Sternheimer 染色（Sternheimer staining, S 染色）等。此外还可用荧光抗体染色、组织化学染色鉴定某些特定沉渣成分；使用倒置显微镜、相差显微镜、偏振光显微镜、电子显微镜等进一步确定尿沉渣成分。

一、细 胞

1. 红细胞 不染色尿沉渣显微镜下检查，红细胞典型形状为双凹浅黄色圆盘状。但受尿 pH、渗透压及红细胞来源的影响，可发生变化。碱性尿中红细胞边缘不规则；高渗尿中因脱水皱缩，呈表面带刺、颜色较深的桑椹状；低渗尿中因吸水胀大，并可有血红蛋白逸出，呈大小不等的空环形，称红细胞淡影（blood shadow）；经肾小球滤出的红细胞形态变化较大，呈多形性，特别是有胞膜向外或内、大小不一突起的棘形红细胞；其他来源者则形态较均一。

【参考值】 玻片法平均 0~3 个/HP，定量检查 0~5 个/ μl 。

【临床意义】 参见本章第一节尿外观检查。

2. 白细胞和脓细胞 尿白细胞主要是中性粒细胞，不染色标本玻片法显微镜下活白细胞呈灰白色，胞膜完整，2~4 分叶的胞核可见，胞质中可见糖原颗粒及其运动（称布朗运动）。在高渗及酸性尿中，白细胞多萎缩；低渗及碱性尿中多膨大。脓细胞即参与炎症过程而死亡、破坏的中性粒细胞，通常成团，形态多变，胞质颗粒粗大而少，

无运动，亦可因胞内成分外漏而成戒指状或裸核。S-M染色后胞质呈淡黄~粉红色，核为红至紫色，胞质中有灰白色颗粒。若出现布朗运动的闪光颗粒称闪光细胞 (glitter cell)，为炎症过程中发生脂肪变性的中性粒细胞，曾作为肾盂肾炎的诊断指标，但膀胱炎、前列腺炎及低渗尿中亦可出现。

【参考值】 玻片法平均 0~5 个/HP，定量检查 0~10 个/ μ l 尿。

【临床意义】 本章第一节尿外观。

3. 上皮细胞 尿液中的脱落上皮细胞来自肾至尿道口的整个泌尿系统，其中肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelium) 亦称肾细胞，肾盂、输尿管、膀胱、尿道大部分均为移行上皮细胞 (transitional epithelium)，近尿道外口段则为复层扁平上皮细胞 (stratified squamous epithelium)。各种尿上皮细胞的形态特征及临床意义介绍如下：

(1) 肾小管上皮细胞：为变性脱落的肾小管浅层立方上皮或移行上皮细胞。形态不一，多为多边形，略大于白细胞，有一个大的圆形细胞核，胞质中可有不规则颗粒和小空泡。正常尿中无此类细胞，一经出现往往表示肾小管病变。成团出现多见于肾小管坏死性病变，如急性肾小管坏死性肾炎、肾病综合征、肾小管间质性炎症等。慢性肾小球肾炎时肾小管上皮细胞可发生脂肪变性，胞质中有多个脂肪颗粒，故称为脂肪颗粒细胞。若肾小管上皮细胞中出现含铁血黄素颗粒，提示肾有慢性充血性病变如心力衰竭、肾梗死。肾移植后 1 周内尿中可见较多肾小管上皮细胞，继之应逐渐减少、消失。若持续增多或重新出现，甚至成片或形成肾小管上皮细胞管型，则为排斥反应的表现。

(2) 移行上皮细胞：因部位不同其形态可有较大差别。充盈时脱落的表层移行上皮细胞，体积约为白细胞的 4~5 倍，多为不规则的类圆形，核圆形、膜厚、相对较小而居中；塌陷时脱落者，体积较小，约为白细胞的 2~3 倍，呈较规则圆型，胞核居中，又称大圆上皮细胞，主要来自膀胱。中层移行上皮细胞为大小不一的梨形、尾形，故又称尾形上皮细胞，核较大、呈圆形或椭圆形，主要来自肾盂。底层移行上皮细胞来自输尿管、膀胱及尿道，形态较圆但其体积较其他移行上皮细胞小，而大于肾小管上皮细胞，胞核相对较小。正常尿中无或偶见移行上皮细胞。若较多出现甚至成片脱落，表明肾盂至尿道有炎性或坏死性病变。中层移行上皮细胞增多往往提示肾盂肾炎。

(3) 复层扁平上皮细胞：亦称鳞状上皮细胞，呈大而扁平多角形，胞核小、圆形或椭圆形，来自尿道前段。女性尿中有时混有来自阴道的复层扁平上皮细胞，尿中大量出现或片状脱落且伴白细胞、脓细胞，见于尿道炎。

二、尿管型

尿管型 (cast) 是指在肾小管和集合管腔中形成的圆管状体。管型为尿沉渣中最有临床意义的病理成分。管形的形成条件：①尿中有白蛋白、远端肾小管上皮细胞分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白 (T-H 蛋白) 等蛋白质，为形成管形的基质；②肾小管仍有浓缩及酸化尿液功能，前者可使形成管型的蛋白等成分浓缩，后者则促进蛋白变性凝聚；③仍存在可交替使用的肾单位，处于休息状态的肾单位尿液淤滞，有足够的时间形成管型。当该肾单位重新排尿时，已形成的管型便随尿排出。由于构成管型的成分不同，故有不同的形态特征，据此可在显微镜下分辨出不同类型的尿管型 (图 4-1)。常见管型的特征

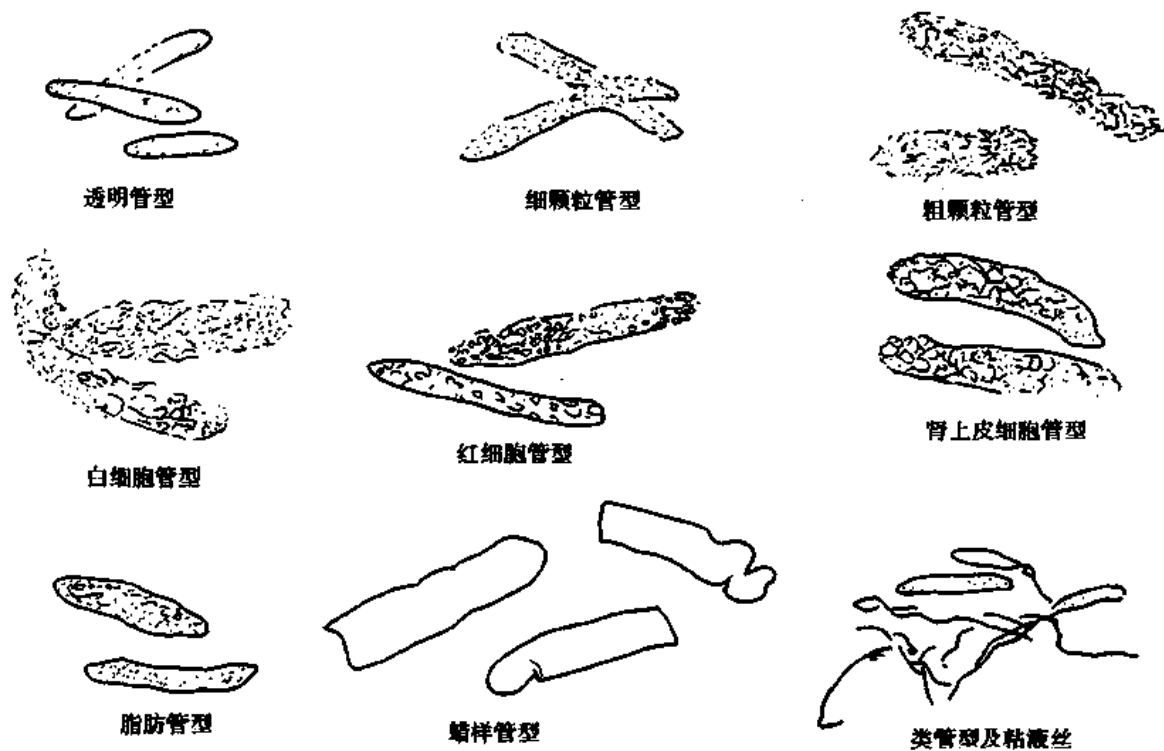


图 4-1 尿沉渣中常见管型

及临床意义分述如下：

1. 透明管型 (hyaline cast) 主要由 T-H 蛋白、白蛋白、氯化钠构成。为较规则的两端钝圆的圆柱形，无色半透明，故应在暗视野下观察。若透明管型中嵌有少量颗粒、细胞及脂肪体，称复合性透明管型。透明管型的参考值一般平均为 0~1 个/LP。健康人剧烈运动后以及高烧、心衰患者可见少量增加。尿中出现大量透明管型特别是复合性透明管型，则见于肾小球肾炎、肾病综合征、肾盂肾炎、恶性高血压、使用氨基甙类抗生素等药物中毒等肾实质性病变。发现复合性透明红细胞管型、透明白细胞管型，分别是肾出血和肾炎症的标志；复合性透明脂肪管型则是肾病综合征的重要标志物。

2. 颗粒管型 (granular cast) 为肾实质病变崩解的细胞碎片、血浆蛋白及其他有形物凝聚于 T-H 蛋白上而成，颗粒总量超过 1/3 表面积的管型。比透明管型粗而短，淡黄褐色或棕色。按颗粒大小可进一步分作粗颗粒管型和细颗粒管型。组化染色证明，粗颗粒主要为白细胞碎片，细颗粒则多为上皮细胞碎片。少量细颗粒管型可见于无肾脏疾病者尿中，特别在运动后，发热或脱水时；大量出现则见于肾小球肾炎等肾病变。粗颗粒管型出现提示慢性肾小球肾炎、肾病综合征及药物毒性所致肾小管损害。

3. 细胞管型 (cellular cast) 管型中的细胞成分超过总面积 1/3。按细胞种类可进一步分为①肾小管上皮细胞管型 (renal tubular epithelium cast)：细胞主要为肾小管腔面脱落的上皮细胞。分散脱落者有时难以与白细胞管型区别，必要时可用组织化学染色、荧光抗体染色等进一步鉴别。上皮细胞管型在各种原因所致肾小管损伤时出现，如

急性肾小管坏死、肾淀粉样变性、肾移植后排斥反应、妊娠中毒症、药物及重金属盐毒性所致。②红细胞管型 (red cell cast): 管型中可见粘连成团的红细胞; 亦可因红细胞破碎释出血红蛋白, 形成血红蛋白管型。红细胞管型出现表明肾单位出血, 常与肾小球性血尿同时存在, 有重要的临床意义。肾小球肾炎、狼疮性肾炎、血型不合输血、肾移植后急性排斥反应、肾梗死及肾静脉血栓形成等所致肾实质出血均可见红细胞管型。血红蛋白管型多由肾单位内或管型内溶血而成, 少见于血管内溶血。③白细胞管型 (leucocyte cast): 主要为中性粒细胞或脓细胞的细胞管型。因白细胞多有退行性变性, 有时难与上皮细胞管型区分, 需用特殊染色鉴别。白细胞管型多见于肾盂肾炎、间质性肾炎等肾实质感染性疾病, 并可作为上尿路感染标志物。该类管型亦可见于肾非感染性炎症, 如肾小球肾炎、肾病综合征等, 但多与上皮细胞管型、红细胞管型等同时出现。④混合管型 (mixed cast): 同时含有上皮细胞、红细胞、白细胞及颗粒物的管型。外形与颗粒管型相似, 细胞总数小于单一细胞管型。常在肾小球肾炎、狼疮性肾炎、肾梗死、肾缺血性病变及肾病综合征等时出现。肾移植后出现上皮细胞和淋巴细胞混合性管型, 提示急性排斥反应发生。

4. 蜡样管型 (waxy cast) 由颗粒管型、细胞管型在肾小管中长期停留变性、或直接从淀粉样变性的上皮细胞溶解后形成。呈质地厚、有切迹或扭曲、折光性强的浅灰或浅黄色蜡烛状。该类管型多提示有严重的肾小管变性坏死, 预后不良。如肾小球肾炎晚期、肾衰竭、肾淀粉样变性。偶见于肾移植后排斥反应及其他肾小管病变者。

5. 脂肪管型 (fatty cast) 因管型中含有大小不一、折光性强的椭圆形脂肪小球而得名。外观与透明管型类似。当脂肪小球较多遮盖基质时, 称椭圆脂肪体。脂肪小球为脂肪变性的肾小管上皮细胞崩解物。此类管型少见, 可出现于肾病综合征、慢性肾小球肾炎急性发作及其他肾小管损伤疾病者尿中。

6. 宽管型 (broad cast) 直径为一般管型的2~6倍而得名。在明显扩大而尿流速慢的集合管中, 凝聚蛋白及坏死脱落的上皮细胞碎片构成。常出现于慢性肾衰竭少尿期, 示预后不良; 在急性肾衰竭多尿早期, 亦偶可出现, 故此类管型又称肾功能不全管型。血型不合输血、挤压伤、大面积烧伤所致急性肾衰竭, 尿中可出现宽血红蛋白管型或宽肌红蛋白管型。

7. 细菌管型 (bacterial cast) 含大量细菌、真菌的管型。普通光学显微镜下难以与颗粒管型区分, 用相差、干涉显微镜或染色可确认。该类管型见于感染性肾疾病。

8. 结晶管型 (crystal cast) 含盐类、药物等化学物质结晶的管型。其临床意义同相应的尿结晶。

9. 其他类似管型的沉渣 易被误认为管型的尿沉渣包括: ①类管型 (cylindroid cast): 形态似透明管型但一端尖细弯曲似螺旋形尾。多和透明管型同时出现, 可见于急性肾小球肾炎及肾血液循环障碍者。②粘液丝 (mucous strand): 边缘不规则、末端尖细卷曲的长丝状透明体。可见于正常尿中, 特别是女性。大量出现可能为尿道炎症或受其他刺激。③其他: 如脱落细胞、细菌、非晶形尿盐等形成的团块, 尿中污染的棉麻纤维、毛发、精液成分等。

三、尿 结 晶 体

尿中溶解的各种物质在不同的 pH、温度和胶体（主要是粘蛋白）浓度下，可有不同的溶解度。结晶析出含晶体的尿称晶体尿（crystaluria）。根据晶体形态特征、溶解性及尿 pH，用普通或偏振光显微镜可鉴别其种类。

1. 易在碱性尿中出现的尿晶体

(1) 磷酸盐晶体：易在碱性或中性尿中出现。为无色强折光性的棱柱状、羽状，加乙酸可溶解。偶见无临床意义，持续大量出现应排除甲状旁腺功能亢进、肾小管性酸中毒、骨脱钙等致磷酸盐大量丢失的病理情况，并警惕形成磷酸盐结石的可能。

(2) 碳酸钙晶体：白色或灰白色无定形粒状、哑铃状或球形，加乙酸可溶解并产生气泡。常与磷酸盐结晶同时出现，无特殊临床意义。

(3) 尿酸盐晶体：黄色菱形、哑铃状或树根状。加酸、加热可溶解。尿酸铵晶体亦可在中性、酸性尿中出现。均无特殊临床意义。

2. 易在酸性尿中出现的尿晶体

(1) 尿酸晶体：黄色或暗棕色菱形、三棱形或玫瑰花瓣状，加酸不溶解但可溶于氢氧化钾溶液。正常人特别是食入富含嘌呤食物后，尿中可偶见，若新鲜尿中持续出现尿酸结晶，应警惕形成尿酸结石。

(2) 草酸钙晶体：强折光性的方形八面体，偶为球型或哑铃状。不溶于乙酸、氢氧化钾而溶于盐酸。正常人尤其进食植物性食物者尿中可出现。持续出现在新鲜尿中，应警惕形成结石，因尿路结石 90% 左右均为草酸钙性。

(3) 胆红素晶体：橙色的针状或小片状。正常尿中无，仅见于阻塞性和肝细胞性黄疸者。

(4) 酪氨酸和亮氨酸晶体：酪氨酸晶体呈浅黑色针束状或羽状。加蒸馏水溶解晶体后，加入 10% 硫酸铜 1 滴混匀，加热后仍呈蓝色（不被还原）可协助确认。亮氨酸晶体则为强折光性浅黄色油滴状，内有辐射状条纹。若加入含 10% 甲醛和 45% 硫酸的试剂，混匀煮沸呈绿色可确认。正常人尿中无此两类晶体。见于急性肝坏死、白血病、急性磷中毒等有大量组织坏死病变者的尿中，糖尿病性昏迷者尿中偶可出现。

(5) 胱氨酸晶体：无色、折光性强的规则六边形片状。可溶于氨水，再加入乙酸又重新出现可获鉴定。正常人尿中无，仅出现于遗传性胱氨酸尿症患者尿中。

(6) 胆固醇晶体：缺角的方形无色透明晶体。因比重低于尿而浮于尿表面，不在沉渣中，加入有机溶剂可溶解消失。正常人尿中不存在，多见于肾淀粉样变性、尿路感染及乳糜尿患者。

(7) 磺胺及其他药物晶体：磺胺乙酰化代谢物在酸性尿中易结晶析出。目前常用的磺胺类中磺胺嘧啶和磺胺甲基异噁唑乙酰化率较高，前者的晶体为棕黄色束状或球状，后者结晶为边缘有折光阴影的无色透明六面体。根据用药史及上述特征不难确定。由于乙酰磺胺有较强的肾毒性、因此磺胺晶体往往和其他肾小管损伤尿改变同时出现。服用碳酸氢钠碱化尿液和多饮水，可预防此类损伤。此外大量服用解热镇痛药及使用了造影剂等，亦可在尿中出现相应晶体。

四、尿沉渣定量检测

【原理】 准确收集一定时间内的全部尿，量取体积后，移取 10ml 尿于刻度离心管 1500r/min 离心 5min，吸弃上层 9ml 尿，混匀残留的 1ml 沉渣尿，移取一滴加于血细胞计数板上，分别计数 10 个大方格中红细胞和白细胞数，20 个大方格中管型数，计算出上述尿沉渣成分的每小时排泄率 (urine sediment excretion per hour)。经典的 Addis 计数法 (Addis count) 需收集 12h 尿，耗时且可因尿置放过久易致有形成分溶解或新的晶体形成，报告结果所乘系数较大等影响测定准确性，现多采用留取晨 5:30~8:30 内 3h 尿法。

【参考值】 成人男性红细胞低于 30 000/h，白细胞低于 70 000/h；女性红细胞低于 40 000/h，白细胞低于 140 000/h；男女性管型均低于 3 400 个/h。

【临床意义】 见前述相应尿沉渣成分。

第四节 尿液自动化仪器检查

一、干化学尿分析仪

干化学尿分析仪简称尿分析仪，是用干化学法 (试条) 检测尿中某些成分的自动化仪器。该类仪器的应用，使尿中一些成分、酸碱度及比重的检查得以自动迅速同时完成，但该方法也有一定的局限和不足之处。

(一) 仪器的基本组成和工作原理 尿分析仪是将已使用的尿试条 (带) 应用现代光-电技术检测其有否成色反应及成色程度，并用微电脑控制检测过程和处理结果。其基本组成包括试条及传送装置、光-电系统、微电脑三部分。

1. 试条及传送装置 试条是将检测不同项目的各种试剂块，按一定间隔、顺序固定在同一条带上的多联试条。接触尿液后，各个试剂块与其检测成分发生特异成色反应，随该成分的多少产生对应的色度变化。试剂块的基本结构见图 4-2，其中磷酸盐层可破坏尿中 Vit C 等还原性物质，以解除其对本法多项检测的干扰。若无此层的试条，一般均多 1 块检测 Vit C 的试剂块，以便进行有关项目校正。传送机构的作用则是在微电脑控制下，将待测试条传送到位，并在完成检测后输送到废物箱中。

2. 光-电系统 其作用是将各试剂产生的颜色进行光-电转换，生成电子信号输入微电脑。常用适当光源依次扫描各试剂块产生光反射，经球面积分仪的滤色片分光得到单色光，照射光电二极管，转化为电子信号。亦有直接用发光二极管发射特定波长单色光照射试剂块，以及应用先进的电耦合技术 (CCD) 进行光-电转换。

3. 微电脑或中央处理器 在软件支持下对光-电系统输入的信号进行加工处理、贮

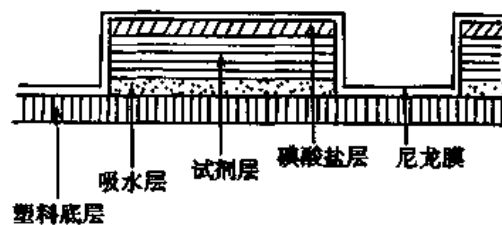


图 4-2 尿自动分析仪试剂块组成示意图

存, 并按设定的方式打印结果; 此外, 也控制上述各步骤按设定程序自动进行。

(二) 检测项目、原理及应用 尿自动分析仪常使用 8~11 种检测项目组合试条。8 联试条项目为: pH、蛋白、葡萄糖、酮体、胆红素、尿胆原、隐血和亚硝酸盐; 9 联试条增加了白细胞检测, 10 联试条再加比重测定, 11 联试条则再增加 Vit C 检测。各项项目的基本检测原理、参考值、常见干扰因素等列于表 4-3。多数项目的检测原理和临床意义已在前面介绍, 不再重复。不同厂家的试剂组成、原理可能不同。

表 4-3 尿自动分析仪检查项目、原理、参考值及主要干扰因素

项目及英文缩写	常用方法原理	参考值	干扰因素	
			假阳性	假阴性
酸碱度 (pH)	酸、碱双指示剂	5~7		
蛋白 (PRO)	酸性环境中带正电荷蛋白与带负电荷的指示剂反应显色	阴性 (<0.1 g/L)	pH>9.0 强碱性尿、季铵类消毒剂、非那吡啶、聚乙烯吡咯酮等药物	球蛋白、凝溶蛋白等非电解质性蛋白、高浓度青霉素, pH<3.0 的强酸性尿
葡萄糖 (GLU)	葡萄糖氧化酶反应	阴性 (<2mmol/L)	过氧化物、洗必泰等氧化性消毒剂	高比重低 pH 尿、维生素 C、高浓度酮体、L-多巴代谢物
酮体 (KET)	碱性环境中乙酰乙酸、丙酮与亚硝基铁氰化钾反应成色	阴性	阿司匹林、非那西丁、L-多巴代谢物、高浓度非结晶尿酸盐、菌尿	酮症早期以 β -羟基丁酸为主时, 尿久置
隐血 (BLD)	亚铁血红素的过氧化物酶样活性	阴性 (<10 个红细胞/ μ l)	肌红蛋白、氧化性消毒剂、菌尿	维生素 C、卡托普尼、亚硝酸盐、pH<5.0 酸性尿
胆红素 (BIL)	重氮反应	阴性 (<1mg/L)	氯噻嗪等吩噻嗪类药物、非那吡啶	维生素 C、亚硝酸盐
尿胆原 (UBG)	重氮反应或 Ehrlich 反应	阴性或 \pm (<0.2mg/L)	同上, 胆红素 (重氮反应时)	维生素 C、亚硝酸盐
亚硝酸盐 (NIT)	Griess 反应	阴性		同上, 硝基咪唑类药物、无硝酸盐还原酶的微生物感染
白细胞 (LEU)	中性粒细胞酯酶活性	阴性 (<15 个/ μ l)	氧化性消毒剂、血红蛋白、胆红素、硝基咪唑类药物	淋巴、单核细胞为主, 尿蛋白、草酸、庆大霉素、部分头孢菌素
比重 (SG)	多聚电解质中 H^+ 解离量随离子浓度改变	1.015~1.025	电解质性蛋白、造影剂等可致假性升高	碱性尿可致假性降低, 葡萄糖等非电解质性微粒
维生素 C (VC)	酸性环境中还原染料成色	阴性 (<10 mg/L)	内源性酚、巯基化合物、胱氨酸、硫代硫酸钠	碱性尿

亚硝酸盐检测是基于大肠埃希菌、变形杆菌、产气肠杆菌、铜绿假单胞菌等泌尿道感染常见菌种, 均含硝酸盐还原酶, 可将尿中硝酸盐还原为亚硝酸盐。亚硝酸盐可将试剂块中氨基苯砷酸重氮化为重氮盐, 再与色原偶联显色, 故可检出尿中含硝酸盐还原酶

的细菌。但尿中是否有足够底物硝酸盐、尿在膀胱中是否停留足够时间(4h以上)均影响亚硝酸盐形成,进而影响检测结果。白细胞检测是利用中性粒细胞特有的酯酶,水解试剂中含色原的酯类,释放出的色原与重氮盐形成呈色的缩合物。严格讲,该项目应为中性粒细胞检测。比重检测原理为试剂块中含离子交换体——甲氧乙烯顺丁烯二酸共聚体、酸碱指示剂。尿中电解质解离出的阳离子,可置换出离子交换体中的 H^+ ,使酸碱指示剂成色。由此可见,与前面介绍的尿比重和其他测定法相比,本法不能反映葡萄糖对比重的影响,但却受白蛋白等的干扰,只能供粗筛用。

干化学尿自动分析具有同时自动完成多项检测的优点。如上所述,其中多数项目仅为定性或分级式的半定量检测,而且多数项目干扰因素多,易出现假阳性或假阴性的结果,因此本法一般仅用作初诊病人或健康体检的筛选试验。此外,该法结果异常的解释,应结合临床资料综合分析,如怀疑血尿者,隐血试验阴性同时出现Vit C、亚硝酸盐阳性,则应分析是否后二者所致的干扰,可进一步用显微镜及湿化学法证实。对已确诊疾病的病情及疗效观察可用仅含相关项目的试条,如供糖尿病用的pH、葡萄糖、酮体组合试条等,节省开支。

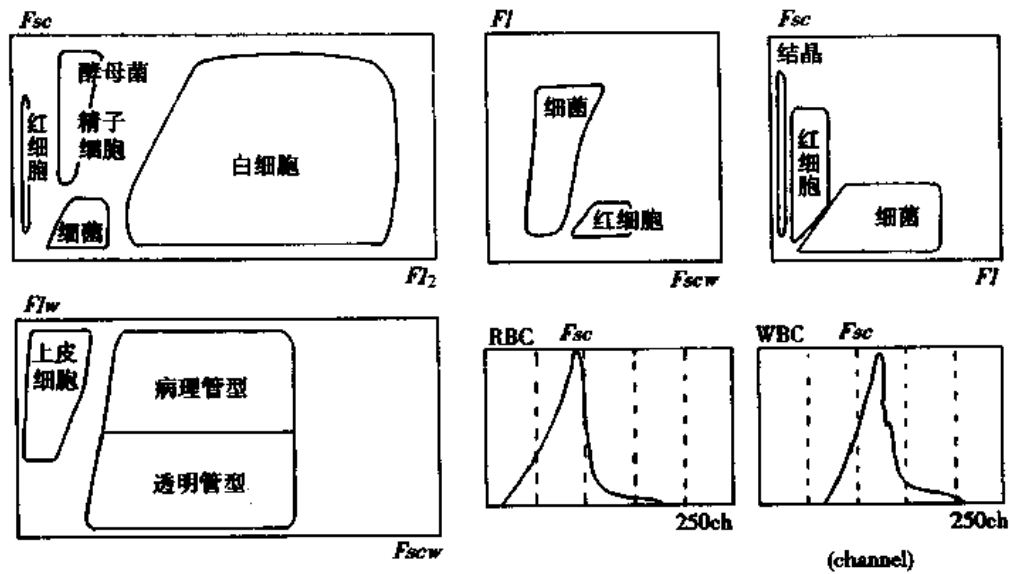
二、尿沉渣自动分析仪

(一) 检测原理 尿沉渣自动分析仪综合应用了流式细胞术和电阻抗法,用以定量检测非离心尿中的有形成分,其工作原理概述如下:

定量吸入 $9\mu l$ 尿,经稀释、加温和染色后,靠液压作用喷射入鞘液流动室内,该室可确保在无颗粒液体似鞘般包绕下,尿中固体粒子以单个纵列方式,沿中心竖轴线依次通过流动池。该过程中,每个粒子产生的电阻抗以电压脉冲信号(次数及强弱)输出,被染色的粒子在氩激光束照射下发出的前向荧光强度(FI)、前向荧光脉冲宽度(Flw)以及前向散射荧光强度(Fsc)、前向散射荧光脉冲宽度(Fscw)分别转换成电信号。这些信号经微电脑分析处理,以适当的方式显示和打印有关颗粒的定性、定量结果。

电阻抗大小与颗粒体积成正比。该系统使用了9-氮杂菲和羧花氰两种荧光染料,前者主要与核酸结合, λ_{ex} 和 λ_{em} 分别为480nm和610nm,可以鉴别细胞核的有无和大小;后者则与生物膜的脂质成分结合, λ_{ex} 和 λ_{em} 分别为460nm和505nm,主要用以反映细胞的大小。染色粒子被激发后发出的前向荧光信号主要反映细胞染色质的大小,其中FI代表细胞中核酸总量,Flw反映染色质长度;前向散射荧光信号主要反映染色粒子的大小,其中Fsc表示其横面积,Fscw反映其长度。因此,通过电阻抗脉冲数及荧光脉冲数,可分别计算出总粒子数和荧光染色粒子数;综合分析电阻抗大小及上述荧光参数差异,可进一步对不同粒子定性和定量。结果可分别以根据上述荧光参数绘制的散点图(scattergram)、红细胞和白细胞按Fsc绘制的频数直方图(histogram)即分布曲线,以及有关检测项目的具体量化结果两种方式报告(图4-3)。由于是准确定量吸入 $9\mu l$ 尿,相当于显微镜检查50个HP的体积,因此定量报告可用个/ μl 或个/HP两种形式,便于和传统的尿沉渣显微镜检查方法比较。

(二) 主要检测项目



RBC	***.* [/ μ L]	**.*[/HPF]	Total Count	*****
WBC	***.* [/ μ L]	**.*[/HPF]	Path. CAST	*.* [/ μ L]
EC	*.* [/ μ L]	*.*[/HPF]	X'TAL	**.* [/ μ L]
CAST	*.* [/ μ L]	**.*[/HPF]	SRC	*.* [/ μ L]
BACT	***.* [/ μ L]	**.*[/HPF]	SPERM	*.* [/ μ L]
			YLC	*.* [/ μ L]
Path. CAST		X'TAL	H-BACT Count	**** [/ μ L]
SRC		SPERM	OTHERS	***.* [/ μ L]
YLC			Dysmorphic RBC	**.* [%]
RBC-Info.		Isomorphic	Isomorphic RBC	**.* [%]
OB/Hb		PRO	Non-Lysed RBC#	***.* [/ μ L]
L. Est.		NIT	Non-Lysed RBC%	**.* [%]
			RBC-MFI	**.* [ch]
			RBC-MFsc	***.* [ch]
			RBC-FI-DWSD	**.* [ch]
			WBC-MFsc	**.* [ch]
			Conductivity	**.* [mS/cm]

图 4-3 尿沉渣自动分析仪结果报告方式

1. 红细胞 (RBC) 如图 4-3 所示, 因 RBC 无胞核和线粒体, 故 FI 值低; 另一方面, RBC 胞体在尿中出现的细胞中最小, 但有较大差异, 并可能有破碎, 故 Fsc 和 Fscw 较低而有一定变异范围。因此 RBC 在散点图中接近 FI 轴的原点, Fsc 和 Fscw 轴位置则较低并有较大的分布范围。除可定量报告 RBC 量外 (参考值: 男性 0~12 个/ μ l, 女性 0~24 个/ μ l), 还可报告均一性红细胞 (isomorphic RBC) 百分比、非溶血性红细胞数 (non-lysed RBC[#]) 和百分比 (non-lysed RBC%)、平均红细胞前向荧光强度 (RBC-MFI) 及分布宽度 (RBC-FI-DWSD) 等参数。肾小球性血尿时较多红细胞变小或成棘形而呈非均一性, 因此, 有主张在 Fsc 频数分布直方图 (频数分布曲线) 中, 80% RBC 的 Fsc \geq 84ch 称为均一性红细胞尿, 80% RBC \leq 125ch 称非均一性红细胞尿, 介于二者间则为混合性红细胞尿。但同时存在菌尿、尿渗量 \leq 700mOsm/L 及 pH \geq 7 时, 尿

均一性红细胞可向非均一性红细胞转变。在排除上述情况后，以前述非均一红细胞尿作为肾小球性血尿诊断依据，较为可靠。

2. 白细胞 (WBC) 由于 WBC 有胞核，故在散点图 F1 轴比 RBC 明显偏右；体积稍大于 RBC 并有不同形态，因而从 Fsc 轴看，多数略高于 RBC，并且亦有较大变异范围 (图 4-3)。此外，存活白细胞 Fsc 强而 F1 较低，当其活力降低或死亡后，则出现 Fsc 弱而 F1 强，据此还可区别两类白细胞。该仪器可定量报告尿白细胞数量和平均白细胞前向散射强度 (WBC-MFsc)。若白细胞 >10 个/ μl ，并且 Fsc 强而 F1 弱，多为急性泌尿系感染；而白细胞 ≥ 10 个/ μl ，低 Fsc 和高 F1，则提示慢性泌尿系感染。

3. 细菌 (BACT) 细菌体积小于红细胞和白细胞，但有少量 DNA、RNA，因而在 Fsc 和 F1 为参量的散点图中，分布于 Fsc 轴位置较低而 F1 轴上介于红细胞和白细胞间的区域 (图 4-3)。该仪器可定量报告细菌数，但不能鉴别细菌种类。报告方式为 BACT 和 H-BACT 两项，前者为直径 $>2\mu\text{m}$ 的细菌数，后者为直径 $1\sim 2\mu\text{m}$ 的细菌及微粒总数。为进一步明确菌种和指导治疗，仍需进行细菌培养和药敏试验。

4. 上皮细胞 (EC) 前已介绍尿中上皮细胞有不同种类，各自大小不等，但均有细胞核，分布在 Fscw 和 Flw 为参数的散点图左上角。除定量报告上皮细胞数外，由于肾小管上皮细胞、中层和底层移行上皮细胞均可呈与白细胞大小相近的类圆形，统称小圆上皮细胞 (small round cell, SRC)，前面已介绍这类尿上皮细胞多为病理性的，因此该仪器还单独报告 SRC 数量。若需明确具体种类，应染色镜检。

5. 管型 (CAST) 管型种类多，形态及成分互异，但都比细胞大和长，前向散射荧光信号强，在 Fscw-Flw 散点图中均居强 Fscw 区域。根据荧光信号特点，可进一步分做透明管型和病理性管型 (path CAST) 两类。前者因无或极少可被 9-氮杂菲染色的核酸成分，故 Flw 低；而病理性管型尤其是细胞管型则相反，所以出现在高 Flw 区域，得以鉴别二者，并报告具体数量 (图 4-3)。正常人可见极少量透明管型，若大量出现或有病理性管型时，应考虑肾实质损害。

6. 其他项目 该仪器还可根据前述荧光参数的不同，在散点图上标示出酵母菌 (YLC)、精子细胞 (SPERM)、结晶 (X' TAL) 等 (图 4-3)，并定量报告。由于这些物质的荧光参数和红细胞多有重叠，可能对红细胞计数产生干扰，故有检出时，应进一步作尿沉渣镜检。此外，还报告电导率 (conductivity)，反映尿中粒子的电荷。其与反映尿中粒子总数量的尿渗量既有关又有差别，电导率仅代表总粒子中带电荷的部分 (电解质)。尿糖时因葡萄糖非电解质，尿渗量高而电导率无相应增加。长期高电导率尿者，尿可能存在大量易形成结石的电解质，应警惕发生结石的可能。

用尿沉渣自动分析仪检查尿中某些有形成分，由于方法统一，可比性高并便于质控，可同时完成多项检测等为其优点。但也如前面所述，仍不能完全取代传统的尿沉渣检查。此外，由于应用时间短，尚未能建立公认的参考值。

第五节 肾小球功能检查

肾小球的主要功能是从流经的血浆通过滤过生成原尿。单位时间内两肾生成的原尿

量称肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)。以微穿刺法测得正常成人 GFR 为 $125\text{ml}/\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$ 体表面积或 $120\sim 160\text{ml}/\text{min}$ 。此法显然不能在临床常规应用, 但可用某些合适的内源性或外源性物质的肾血浆清除率试验, 简称清除率 (clearance, C) 反映 GFR。清除率是指单位时间内 (通常为每分钟) 肾能将多少毫升血浆中的某种物质完全清除, 即 $C = U\cdot V/P$ 。式中 U 为尿中该物质的浓度, V 为每分钟尿量 (ml/min), P 为该时间血浆中该物质的浓度, C (清除率) 单位为 ml/min 。用作反映 GFR 的理想物质应是分子量小, 不与血浆蛋白结合, 可经肾小球自由滤过, 并且不被肾小管重吸收或排泄。此外, 内源性物质生成量要较恒定, 并是终末代谢物; 外源性物质则为不在体内代谢转化的无毒物质。

一、血肌酐与内生肌酐清除率测定

【原理】 体内的肌酐 (creatinine, Cr) 包括从食物中摄取的外源性肌酐, 和由体内生成的内生性肌酐。同一个体每日内生肌酐生成量相对恒定。由于肌酐是一种不与血浆蛋白结合的小分子量 (分子量 113) 的终末代谢物, 除少量由肾小管离子通道排泄外, 绝大部分经肾小球滤过进入原尿, 并不被肾小管重吸收。因此, 若能控制外源性肌酐摄取, 肌酐可作为清除率检查较理想的内生性物质。利用肌酐可和碱性苦味酸盐反应, 生成黄红色苦味酸盐复合物, 分别用固定反应时间法 (样品需去蛋白处理), 或速率法, 在 510nm 波长比色, 定量检测肌酐, 此即苦味酸法或 Jaffe 法。另一种为酶法测定, 即肌酐在肌酐水合酶催化下生成肌酸, 再依次在肌酸激酶、丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶催化下发生连锁反应, 在此过程中 NADH 供 H 并被氧化成 NAD^+ , 监测 340nm 波长 NADH 吸收峰处吸光度的降低, 可检测肌酐量, 该法特异性高。肌酐测定包括血清 (浆) 肌酐浓度和内生肌酐清除率 (endogenous creatinine clearance, Ccr)。前法为随机采血, 受外源性肌酐干扰。后法则是在严格禁食肉类、咖啡、茶等外源性肌酐来源物, 并避免剧烈运动, 停用利尿药, 充分饮水后准确收集 24h 或 4h 尿, 混匀计量, 其间采血。分别测定血清 (浆) 和尿肌酐浓度, 按下式计算 Ccr:

$$C_{cr} = \frac{\text{尿肌酐浓度} \times \text{每分钟尿量} (\text{ml}/\text{min})}{\text{血肌酐浓度}} (\text{ml}/\text{min})$$

为排除体重、身高的影响, 可用 1.73m^2 的标准体表面积, 按受检者体表面积校准, 即将上法算得的 $C_{cr} \times 1.73\text{m}^2 / \text{受检者体表面积} (\text{m}^2)$ 。

【参考值】 成人血清 (浆) Cr: 男性 $44\sim 132\mu\text{mol}/\text{L}$, 女性 $70\sim 106\mu\text{mol}/\text{L}$; Ccr 为 $80\sim 120\text{ml}/\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$ 。但 40 岁以后随年龄增加, Ccr 逐年下降, 70 岁时约为青壮年的 60%, 血 Cr 水平无相应升高。

【临床意义】 虽然血 Cr 和 Ccr 都是临床常用的了解肾功能的指标, 但血 Cr 浓度在反映肾小球滤过功能上, 既不敏感也不可靠。一方面未控制外源性肌酐的摄入; 另一方面因肾有较大的贮备能力, 部分肾小球受损时, 剩余的肾单位仍可有效清除肌酐, 并增加通过肾小管排泄量, 血肌酐浓度无明显改变。如图 4-4 所示, 只有在 GFR 降至正常的 50% 以下时, 血 Cr 浓度才明显升高。因此, 只有在严重肾小球损害时, Cr 浓度改变才会发生。虽有少量 Cr 可由肾小管排泄, 但 Ccr 与 GFR 有较好的相关性。

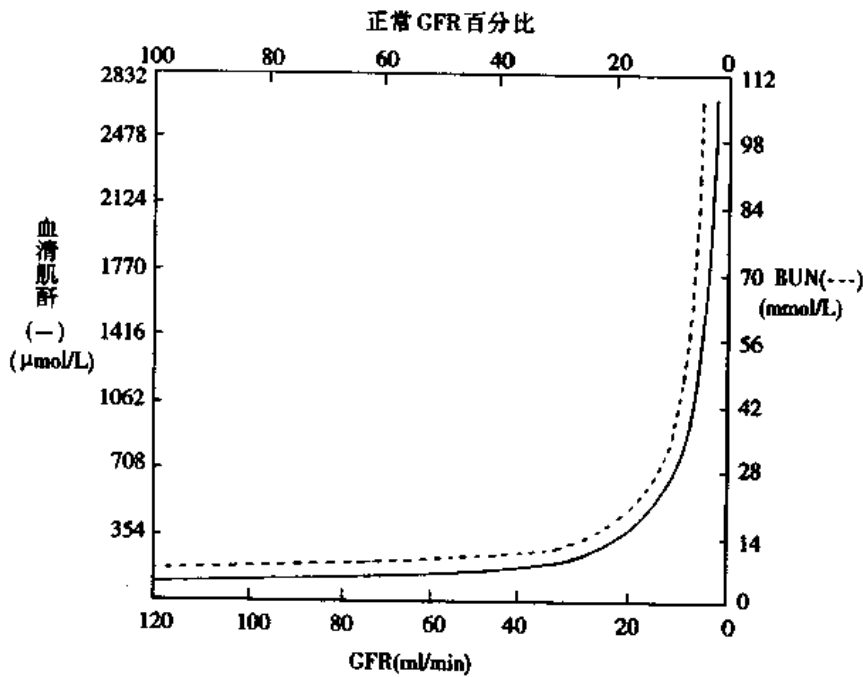


图 4-4 肾小球滤过率 (GFR) 与血清肌酐、尿素氮 (BUN) 浓度的关系

1. 判断肾小球滤过功能损害的程度 血 Cr 持续升高, 提示已有严重肾小球损害。而 Ccr 降低可发现较早期的损害, 并可根据降低程度评估肾小球滤过功能受损程度; Ccr 在 70~51ml/min 为轻度损害, 50~31ml/min 为中度损伤, 低于 30ml/min 为重度损伤。慢性肾功能衰竭者若 Ccr 在 20~11ml/min 多为早期, 10~6ml/min 多为晚期, 低于 5ml/min 则为终末期肾功能衰竭。

2. 指导治疗 Ccr 低于 40ml/min 时, 应限制蛋白摄入。低于 30ml/min 时噻嗪类等中效利尿药治疗往往无效, 不应使用。低于 10ml/min 时呋塞米 (速尿) 等高效利尿药疗效也明显降低, 并为进行人工肾透析治疗的指征。此外, 对于氨基糖苷类抗生素等主要以原型药物经肾小球滤过排泄的药物, Ccr 降低时, 清除半衰期延长, 应根据 Ccr 减少剂量或延长用药间隔时间, 避免中毒。

以苦味酸法检测时, 样品中存在头孢菌素类抗生素、强心甙、甲基多巴、Vit C 等药物、丙酮 (酮体之一)、葡萄糖、蛋白等, 以及利福霉素等橙红色药物或化学物质, 均可致假性肌酐升高; 而酶法测定肌酐时, 因肌损伤等原因致血和尿中肌酸升高, 亦可致假性肌酐升高。此外, 体内存在较多经肾小球离子通道分泌的药物及内源性物质时, 可竞争性抑制肌酐经肾小管的排泄, 致血肌酐升高及尿肌酐减少, 并因此降低 Ccr 值。而尿量低于 0.5ml/min, 可使 Ccr 明显降低, 故测定前应充分饮水, 保证尿量在 1~2ml/min。

二、血尿素测定

【原理】 尿素 (urea) 又称脲, 是体内氨基酸分解代谢的终产物, 分子量仅为 60,

并且不与血浆蛋白结合，故可自由经肾小球滤过。但进入原尿中的尿素约 40%~60% 在肾小管和集尿管被重吸收，并且重吸收量与抗利尿激素控制下的水重吸收量呈正相关。而肾小管病变可因重吸收减少，致血浓度降低。此外，尚有少量尿素可经汗液、胆道排泄。体内尿素的生成不如肌酐恒定，而大量食用高蛋白食物或存在蛋白分解代谢增强的情况，可出现非肾性血尿素升高。由于上述原因，血尿素（blood urea, BU）测定在反映肾小球滤过功能上，是比血肌酐更不理想的指标。BU 即血清尿素测定可用以下方法：①二乙酰一肟法：在加热的酸性环境中，二乙酰一肟可释放出二乙酰与尿素反应，缩合成红色的二嗪化合物，在 540nm 测定其吸光度值可定量检测尿素。②脲酶-波氏比色法：尿素在脲酶催化下，生成 2 分子氨和 1 分子 CO₂，氨在碱性溶液中经亚硝基铁氰化钠催化，与苯酚和次氯酸反应生成蓝色的吡嗪酚，在 630nm 波长测定其吸收光度值定量。③酶偶联速率法：尿素经脲酶水解释放出 2 分子氨，氨再在谷氨酸脱氢酶催化下，与 α-酮戊二酸反应生成谷氨酸，同时使 NADH 氧化为 NAD⁺，通过监测 340nm 处吸光度值的降低速率（表示 NADH 的消耗）检测出尿素量。此法多用于自动生化分析仪。

【参考值】 成人血清尿素（BU）为 1.78~7.14mmol/L；因 1 分子尿素含 2 个氮原子，故血（清）尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）为 3.56~14.28mmol/L。

【临床意义】 与血肌酐相同，因肾有强大贮备能力，只有当 GFR 降至正常 50% 以下时，BU 才会明显升高（图 4-4）。再加之前面述及的不足之处，在反映肾小球滤过功能上，BU 为特异性、敏感性均差的指标。

1. 肾小球滤过功能损害 BU 升高可见于各种肾疾患所致的较严重肾小球病变，此时应伴有其他肾功能及尿检查异常。

2. 蛋白分解代谢旺盛或蛋白摄入过多 上消化道出血、甲亢、大面积烧伤、高热、大剂量糖皮质激素治疗、以及食入大量蛋白性食物，均可致蛋白大量分解，尿素生成增多，出现非肾性高尿素血症。这种情况多无血肌酐及其他肾实质损害的指标改变。

3. 与血肌酐综合应用，可协助诊断肾性与非肾性肾衰竭。肾脏病变所致的肾衰竭者 BU 及血 Cr 均升高。心衰、休克、失水及长期使用利尿剂等所致肾灌注不足的肾前性肾衰者，除尿素滤过减少外，还因伴有抗利尿激素分泌增多，尿素重吸收增加；尿路梗阻时集合管扩张变薄，对尿素重吸收也增加，均可出现 BU 明显升高而血 Cr 正常或仅轻度升高。

应该注意，血氨升高可使各种尿素测定方法结果偏高，如肝功能衰竭及服用氯化铵者。而 BU 明显降低提示尿素生成受损，多为肝功能衰竭者。

三、血氨甲酰血红蛋白测定

【原理】 血液中的尿素可自由扩散入红细胞内，分解生成铵盐和氰酸盐，后者可使血红蛋白不可逆地还原为氨甲酰血红蛋白（carbamylated hemoglobin, CarHb），随着血浆中尿素的不断进入，红细胞中 CarHb 随尿素浓度及作用时间依赖性地积累。CarHb 可用高效液相色谱（HPLC）、气相色谱（GC）或免疫学方法检测。HPLC 法较常用，将 CarHb 加酸水解释放出珠蛋白 α 链 N 端的氨甲酰缬氨酸残基，并环化为缬氨酸乙酰

内酯，检测其浓度间接反映 CarHb 含量。

【参考值】 成人 25~35 μ g 氨甲酰缬氨酸/g Hb

【临床意义】 同 BU 测定，但如上所述，BU 仅反映取样时的浓度，影响因素多。红细胞中 CarHb 则代表近 4 周的 BU 平均水平，更可靠和有价值。

此外，在鉴别急、慢性肾衰竭上，本检查为一有用的指标。急性肾衰竭者，CarHb 多无明显升高，特别是第一周内，而慢性肾衰竭者则多呈显著升高。同样在评估血液透析等治疗肾衰竭措施的效果上，CarHb 也比单次血肌酐、尿素检查可靠。

四、血半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C 测定

【原理】 半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C (cystain C) 为人体内几乎所有各种有核细胞均可表达、分泌的一种碱性非糖基化蛋白，每日分泌量较恒定。分子量仅 13 000，故可自由透过肾小球滤膜。原尿中的 cystain C 几乎全部被近曲小管上皮细胞摄取、分解，并不回到血液中，尿中仅微量排出。因此，血 cystain C 水平是反映肾小球滤过功能的可靠指标。血清(浆) cystain C 多用免疫浊度法测定。即抗原 cystain C 与结合有胶体颗粒的 cystain C 抗体特异性结合，生成抗原-抗体复合物粒子。该类粒子使入射光产生特异的光散射、折射，以及透射光。透射光代表入射光因溶液和抗原-抗体复合物的吸收、光散射、折射等综合作用而产生的吸光度减少。折射光和透射光强弱均与复合物粒子的性质和数量有关，因此检测透射光或一定角度的折射光，可定量抗原量。

【参考值】 成人血浆浓度 0.6~2.5mg/L

【临床意义】 同血肌酐、尿素及内生肌酐清除率。但由于 cystain C 上述体内过程特点，其血浆浓度与 GFR 的线性相关性显著优于血肌酐、尿素和其他内源性小分子蛋白。在判断肾小球滤过功能上，cystain C 检查较灵敏，轻度损伤时即可出现升高。因此，本项检查有取代传统的血肌酐、尿素检查，作为判断肾小球滤过功能的常规指标之趋势。

五、菊粉等外源性物质清除率测定

(一) 菊粉清除率 (inulin clearance, C_{in}) 测定

【原理】 菊粉为植物中的一种无毒果糖多聚体，分子量仅 5 200，经静脉输入体内后不被代谢，也不和血浆蛋白结合，故自由经肾小球滤过，并且不被肾小管重吸收，也不被肾小管分泌，所以是一种理想的检测 GFR 物质。操作方法为：清晨空腹排尿后饮水并留置导尿管，静脉滴入菊粉，使菊粉血浆浓度维持在 10mg/L 以上并稳定后（多于开始输注后 1h），排空尿液计时并开始收集尿液；0.5h 后采集静脉血肝素抗凝，再 0.5h 后停止收集尿液、计量。最好能在结束尿收集时以定量无菌生理盐水冲洗膀胱，保证准确收集 1h 内所有尿。分别测定血浆和尿中菊粉浓度。若冲洗了膀胱应根据冲洗液量校正计算出准确尿浓度。按前述公式计算 C_{in} 。菊粉测定方法有多种，简便而常用是蒽酮法：将尿去蛋白后，加酸加热水解菊粉为果糖单体，加入蒽酮与果糖反应显色，636nm 波长比色定量菊粉浓度。

【参考值】 成人男性 120~138ml/min·1.73m²，女性 110~138ml/min·1.73m²。

【临床意义】 C_{in} 为测定 GFR 的金标准，能准确可靠地反映肾小球滤过功能。 C_{in} 降低见于：

1. 各种肾实质病变致肾小球滤过功能损伤，如肾小球肾炎、肾病综合征、高血压性肾病、狼疮性肾病、肾小管间质性炎症等。

2. 存在其他影响肾小球有效滤过压的病症，如休克、心衰、脱水、肾动脉狭窄等致肾血流灌注不足，结石等下尿路梗阻致肾小管腔内压升高等。

虽然 C_{in} 具有前述优点，但因操作复杂，菊粉有时可致发热反应，未在临床常规应用，多供实验研究或评估其他方法用。

(二) 其他外源性物质清除率测定 现已在临床使用的多种造影剂包括放射性核素标记者、扫描增强剂，具有小分子量、体内不代谢、血浆蛋白结合率低、主要或全部经肾小球滤过排泄、易于检测等特点，均可用作肾清除率测定。如三碘异苯二酰胺（欧乃派克）， ^{125}I -乙酰氨基三碘甲基异肽酸盐（脑影酸盐）、 ^{99m}Tc -2-乙三胺戊乙酸等，其中以三碘异苯二酰胺较理想，应用较多。但需用 HPLC 检测，现阶段推广有一定困难。

若某种体内不代谢物质在短时间内如 1min，几乎全部由肾小球滤过或肾小管排泄，并且不被重吸收，则该物质的清除率就等于有效肾血流量（effective renal plasma flow, ERPF）。外源性物质对氨马尿酸（PAHA）及放射性核素标记物 ^{131}I -邻碘马尿酸钠，在低浓度时 1min 内均有近 20% 从肾小球滤过，近 80% 由肾小管排泄，他们在体内既不被代谢，亦不被肾小管重吸收。若用化学显色比色法分别测定血浆和尿中 PAHA 浓度，根据尿量，可计算得 C_{HAPA} ，可近似于 ERPF。若使用 ^{131}I -邻碘马尿酸钠，则以单光子计算机断层摄影检测双肾区的时间-放射活性，可分别得左、右肾 ERPF。ERPF 参考值为双肾 600~800ml/min。可反映全身性及肾疾患对肾血流的影响。如果同时测 C_{cr} ，以此代表 GFR，则 GFR/ERPF 的比值称滤过分数（filtration fraction, FF），参考值为 0.20~0.22。FF 降低提示肾小球有效血流量减少。有关外源性物质清除率、ERPF、FF 的检查，多供科研用。

六、血尿酸测定

【原理】 尿酸（uric acid, UA）为核蛋白和核酸中嘌呤的代谢产物，既可来自体内，亦可来自食物中嘌呤的分解代谢。肝是尿酸的主要生成场所，除小部分尿酸可在肝脏进一步分解或随胆汁排泄外，剩余的均从肾排泄。尿酸可自由透过肾小球，亦可经肾小管排泄，但进入原尿的尿酸 90% 左右在肾小管重吸收回到血液中。因此，血尿酸浓度受肾小球滤过功能和肾小管重吸收功能的影响。血清（浆）尿酸常用磷钨酸还原比色法或酶法测定。前法是利用去蛋白的碱性环境中，尿酸可使磷钨酸还原为蓝色的钨蓝，在 660nm 波长比色定量。酶法则以尿酸酶-过氧化物酶偶联法多用，即在尿酸酶催化下，尿酸生成尿囊素和过氧化氢，后者在过氧化氢酶作用下，与色原物反应显色，比色定量。酶法多用于自动生化分析仪。

【参考值】 成人酶法血清（浆）尿酸浓度男性 150~416 μ mol/L，女性 89~357 μ mol/L。

【临床意义】 若能严格禁食含嘌呤丰富食物 3 天，排除外源性尿酸干扰再采血，血

尿酸水平改变较有意义。

1. 血尿酸浓度升高 ①肾小球滤过功能损伤：因上述尿酸肾排泄特点，其比肌酐和血尿素检查在反映早期肾小球滤过功能损伤上敏感。②体内尿酸生成异常增多：常见为遗传性酶缺陷所致的原发性痛风，以及多种血液病、恶性肿瘤等因细胞大量破坏所致的继发性痛风。此外亦见于长期使用利尿剂和抗结核药吡嗪酰胺、慢性铅中毒和长期禁食者。

2. 血尿酸浓度降低 各种原因致肾小管重吸收尿酸功能损害，尿中大量丢失，以及肝功能严重损害尿酸生成减少。如范可尼综合征、急性肝坏死、肝豆状核变性等。此外，慢性镉中毒、使用磺胺及大剂量糖皮质激素、参与尿酸生成的黄嘌呤氧化酶、嘌呤核苷磷酸化酶先天性缺陷等，亦可致血尿酸降低。

七、尿蛋白选择性指数检测

【原理】能滤过肾小球膜的物质最大分子量为7万，此即孔径屏障；而组成肾小球滤膜的足细胞、内皮细胞表面以及基膜，均富含带负电荷的唾液酸蛋白，形成了电荷屏障，使带正电荷的物质甚至分子量超过7万也可通过，而带负电荷的物质即便分子量低于7万，亦难通过。了解尿蛋白的选择性指数（selective proteinuria index, SPI）可判断肾小球滤膜的上述孔径屏障和电荷屏障状况。在尿蛋白者，以免疫学方法分别测定血清和尿中IgG（分子量150 000）和转铁蛋白（transferrin, TRF, 分子量77 000）浓度，分别计算出两种蛋白的清除率 C_{IgG} 和 C_{TRF} ，二者的比值即为SPI。即：

$$SPI = \frac{C_{IgG}}{C_{TRF}} = \frac{\text{尿 IgG/血清 IgG}}{\text{尿 TRF/血清 TRF}}$$

尚有以其他尿蛋白清除率计算SPI的方法。但该类SPI反映的仅是肾小球滤膜的孔径选择性。利用淀粉酶有胰型和唾液型两种分子量相近（约55 000）的同工酶，其中唾液淀粉酶带较多负电荷的特性，以各自的单克隆抗体检测其浓度，按（尿酶×血肌酐）/（血酶×尿肌酐）计算各自的清除率。以唾液淀粉酶清除率/胰淀粉酶清除率的比值，作为肾小球滤膜的电荷选择性指数。

【参考值】孔径屏障SPI<0.1为高选择性，SPI>0.2为非选择性，介于二者间属中度选择性；电荷屏障SPI<1为正常，SPI≥1提示肾小球滤膜电荷屏障受损。

【临床意义】尿蛋白选择性指数可用于评估肾小球滤膜的病变程度、预后及指导治疗。当孔径选择性指数<0.1，电荷选择性指数正常或略升高，多为肾小球肾炎、肾病综合征等原发性肾小球微病变。肾病综合征者使用糖皮质激素疗效佳，病情可较好控制，但对免疫调节剂环孢素A疗效差。若孔径选择性指数>0.2，电荷选择性指数亦异常，说明肾小球病变严重，肾病综合征者糖皮质激素疗效差，病情难控制，预后恶劣。单纯电荷选择性指数异常以糖尿病肾病、狼疮性肾炎等继发性肾小球损害、及部分遗传性肾小球病多见，糖皮质激素疗效差，但环孢素A却疗效佳。

但是，上述两类选择性指数均未考虑肾小管对所测定的蛋白重吸收的影响，是其不足。

第六节 肾小管功能检查

一、近端肾小管功能检测

(一) β_2 -微球蛋白测定 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG)

【原理】 是体内除成熟红细胞和胎盘滋养层细胞外的所有细胞，特别是淋巴细胞和肿瘤细胞膜上组织相容性抗原 (HLA) 的轻链蛋白组分，分子量仅 11 800，电泳时出现于 β_2 区带而得名。随 HLA 的更新代谢降解释放入体液，正常人 β_2 -MG 生成量较恒定，约 150~200mg/d。由于分子量小并且不和血浆蛋白结合，可自由经肾小球滤入原尿，但原尿中 99.9% 的 β_2 -MG 在近端肾小管被重吸收，并在肾小管上皮细胞中分解破坏，仅微量自尿中排出。可用其特异性抗体以多种免疫学方法，包括特定蛋白检测仪测定血清 (浆) 和尿 β_2 -MG 浓度。因 β_2 -MG 在酸性尿中极易分解破坏，故尿收集后应及时测定。若需贮存批量检测，应将酸性尿调至 pH 7 左右冷冻保存。

【参考值】 成人血清 1~2mg/L，尿低于 0.3mg/L，或以尿肌酐校正为 0.2mg/g 肌酐以下。

【临床意义】

1. 尿 β_2 -MG 升高 根据 β_2 -MG 的肾排泄过程，尿 β_2 -MG 增多较敏感地反映近端肾小管重吸收功能受损，如肾小管-间质性疾病、药物或毒物所致早期肾小管损伤，以及肾移植后急性排斥反应早期。肾移植后均使用可抑制 β_2 -MG 生成的免疫抑制剂，若仍出现尿 β_2 -MG 增多，表明排斥反应未能有效控制。

由于肾小管重吸收 β_2 -MG 的阈值为 5mg/L，超过阈值时，出现非重吸收功能受损的大量尿 β_2 -MG 排泄。因此应同时检查血 β_2 -MG，只有血 β_2 -MG < 5mg/L 时，尿 β_2 -MG 升高才反应肾小管损伤。此外，曾有主张以尿 β_2 -MG 升高作为上尿路感染的标志，鉴别上、下尿路感染。但因上、下尿路感染均有大量白细胞浸润、坏死，释出 β_2 -MG，故该指标不可靠。

2. 血清 β_2 -MG 升高 见于下列病理情况：①肾小球滤过功能受损，滞留于血中。在评估肾小球滤过功能上，血清 β_2 -MG 升高比血肌酐更灵敏，在 Ccr 低于 80ml/min 时即可出现，而此时血肌酐浓度多无改变。若同时出现血和尿 β_2 -MG 升高，血 β_2 -MG < 5mg/L，则可能肾小球和肾小管功能均受损。②IgG 肾病、恶性肿瘤，以及多种炎症性疾病如肝炎、类风湿关节炎等可致 β_2 -MG 生成增多。若超出肾小管重吸收阈值，亦可同时出现尿 β_2 -MG 明显增多。

(二) α_1 -微球蛋白测定

【原理】 α_1 -微球蛋白 (α_1 -microglobulin, α_1 -MG) 为肝细胞和淋巴细胞产生的一种糖蛋白，分子量仅 26 000。血浆中 α_1 -MG 可以游离或与 IgG、白蛋白结合的两种形式存在。游离 α_1 -MG 可自由透过肾小球，但原尿中 α_1 -MG 约 99% 被近曲小管上皮细胞胞饮重吸收并分解，故仅微量从尿中排泄， α_1 -MG 可用其特异抗体以免疫学方法定量检测。由于其抗体不与结合形式的 α_1 -MG 发生抗原-抗体反应，因此检测血清 (浆) 时，仅代

表游离 α_1 -MG 浓度。

【参考值】 成人尿 α_1 -MG < 15mg/24h 尿，或 < 10mg/g 肌酐；血清游离 α_1 -MG 为 10~30mg/L。

【临床意义】

1. 近端肾小管功能损害 尿 α_1 -MG 升高，是反映各种原因包括肾移植后排斥反应所致早期近端肾小管功能损伤的特异、敏感指标。与 β_2 -MG 比较， α_1 -MG 不受恶性肿瘤影响，酸性尿中不会出现假阴性，故更可靠。

2. 评估肾小球滤过功能 根据前述 α_1 -MG 排泄方式，血清 α_1 -MG 升高提示肾小球滤过率降低所致的血滞留。其比血 Cr 和 β_2 -MG 检查更灵敏，在 Ccr < 100ml/min 时，血清 α_1 -MG 即出现升高。血清和尿中 α_1 -MG 均升高，表明肾小球滤过功能和肾小管重吸收功能均受损。

3. 血清 α_1 -MG 降低见于严重肝实质性病变所致生成减少，如重症肝炎、肝坏死等。

综上所述，在评估各种原因所致的肾小球和近端肾小管功能特别是早期损伤时， β_2 -MG 和 α_1 -MG 均是较理想的指标，尤以 α_1 -MG 为佳，有取代 β_2 -MG 的趋势。

(三) 其他小分子蛋白测定 血浆中其他一些和 α_1 -MG、 β_2 -MG 有相同肾排泄方式的小分子蛋白，尿排泄量的改变亦可用作近端肾小管功能指标。目前较多采用的是视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP) 和溶菌酶 (lysozyme, Lys)。RBP 为视黄醇 (维生素 A) 转运蛋白，分子量约 22 000；Lys 为吞噬细胞溶酶体中的一种碱性蛋白，分子量约 15 000。由于上述肾排泄特点，二者尿中均仅微量存在，可用相应抗体以免疫法定量测定。参考值分别为：RBP < 100 μ g/24h 尿或用尿肌酐校正后 < 16 μ g/mmol 肌酐；尿 Lys 男性 < 2.1mg/L，女性 < 3mg/L。

尿 RBP 和 Lys 排泄增多的临床意义同 α_1 -MG 和 β_2 -MG。但在解释尿 Lys 升高时，应除外血 Lys 增多超过肾小管重吸收阈值所致。正常血清 Lys 参考值为 3~10mg/L，在单核细胞性白血病和克罗恩病、结核病、结节病等肉芽肿性疾病时，Lys 血清及尿浓度均可显著升高。

二、远端肾小管功能检测

此处将只介绍与尿液形成中的稀释-浓缩功能有关的检查项目。有关远端肾小管的尿酸化功能将在本章第七节介绍，而有关电解质及酸碱平衡调节功能的检查见第五章。

(一) 3 小时尿比重试验

【原理】 正常情况下，远端肾小管的髓祥升支段上皮细胞可通过 Na^+ -Cl⁻ 共转运系统，选择性地吸收原尿中的 Na^+ 、Cl⁻，而不吸收水，使原尿中电解质浓度逐渐降低，此即远端肾小管的稀释功能。而在集合管其上皮细胞则选择性地仅允许水和尿素通过，其通透性受抗利尿激素调节。而重吸收的尿素及前述稀释过程中重吸收的 NaCl 因逆流倍增作用，造成与集合管腔内相比，越近内髓部的间质渗透压越高，腔内外的渗透压差促进原尿中大量水被重吸收，此即远端肾小管的浓缩功能。检测尿比重可间接了解远端肾小管的稀释-浓缩功能。生理情况下，夜间水摄入及生成减少，肾小球滤过量较白昼低，而稀释-浓缩功能仍一样进行，故夜尿较昼尿量少而比重较高。3h 尿比重试验是在

保持日常饮食和活动状况下，晨8点排空膀胱后每3h收集尿1次，至次晨8点止共8次。计量每次尿量并以尿比重计或比重折射仪测定比重。前已述及干化学试条法测尿比重粗糙且影响因素多，不能用于稀释-浓缩功能试验。

【参考值】成人24h尿量1000~2000ml，昼尿量（晨8点至晚8点4次尿量和）多于夜尿量，约3~4:1。至少1次尿比重>1.020（多为夜尿），1次低于1.003。

（二）昼夜尿比重试验

【原理】昼夜尿比重试验又称莫氏试验（Mosenthal's test），其原理同3h尿比重试验而方法略有不同。受试日正常进食，但每餐含水量控制在500~600ml，并且除三餐外不再饮任何液体。晨8点完全排空膀胱后至晚8点止，每2h收集尿1次共6次，分别测定每次尿量及比重。晚8点至次晨8点的夜尿收集在一个容器内，同样测定尿量、比重。

【参考值】成人尿量1000~2000ml/24h，其中夜尿量<750ml，昼尿量（晨8点至晚8点的6次尿量之和）和夜尿量比值一般为3~4:1；夜尿或昼尿中至少1次尿比重>1.018，昼尿中最高与最低尿比重差值>0.009。

【临床意义】3h尿比重试验及昼夜尿比重试验均用于诊断各种疾病对远端肾小管稀释-浓缩功能的影响，以昼夜尿比重试验多用。

1. 夜尿>750ml或两种检查中昼夜尿量比值降低，而尿比重值及变化率仍正常，为浓缩功能受损的早期改变，可见于间质性肾炎、慢性肾小球肾炎、高血压肾病和痛风性肾病早期主要损害肾小管时。若同时伴有夜尿增多及尿比重无1次>1.018或昼尿比重差值<0.009，提示上述疾病致稀释-浓缩功能严重受损；若每次尿比重均固定在1.010~1.012的低值，称为等渗尿（与血浆比），表明肾只有滤过功能而稀释-浓缩功能完全丧失。

2. 尿量少而比重增高、固定在1.018左右（差值<0.009），多见于急性肾小球肾炎及其他影响减少肾小球滤过率的情况，因此时原尿生成减少而稀释-浓缩功能相对正常所致。

3. 尿量明显增多（超出4L/24h）而尿比重均低于1.006，为尿崩症的典型表现。

无论用尿比重计还是折射仪检查，均仍可受尿中其他成分干扰。如尿中蛋白、糖、造影剂等晶体性、胶体性物质，可使尿比重计法结果偏高；尿中糖、蛋白及温度可影响折射仪法测定尿比重。上述试验结果解释时，还应考虑气温影响。夏季高温时大量出汗，可致尿量减少而比重升高，反之寒冷气候可产生相反的影响。

（三）尿渗量测定

【原理】尿渗量（urine osmolality, Uosm）通常指尿的质量渗透量，即以每公斤水计算所含有的各种溶质颗粒（分子、离子）的总摩尔数，单位为Osm/kg H₂O。虽然尿渗量和尿比重均表示尿中溶质含量，但尿蛋白、葡萄糖、造影剂等分子量较大的物质对尿比重的影响比尿渗量大，并且尿渗量可反映尿中水和溶质的相对排泄率，因此，在测定肾稀释-浓缩功能上，尿渗量比尿比重更理想，有取代尿比重的趋势。利用与纯水相比，溶液具有冰点下降、沸点上升、蒸气压降低、渗透压升高等变化，变化程度与溶液中溶质微粒总摩尔数相关的物理学性质，可用相应方法检测尿渗量。目前常用冰点下降

法，根据 1 渗量的溶质颗粒可使 1kg 水的冰点下降 1.86℃，收集晚餐后禁饮水的次晨尿，以冰点渗量计测尿冰点较纯水下落的度数，除以 1.86 之商，即为尿渗量。一般同时采集静脉血，肝素抗凝（不用 EDTA 盐、草酸钾等晶体盐抗凝剂）分离血浆，同时检测血浆渗量（plasma osmolality, Posm）供比较。

【参考值】 成人 U_{osm} 600~1 000mOsm/kg H_2O ， $Posm$ 275~305mOsm/kg H_2O ； $U_{osm}/Posm$ 的比值为 3~4.5:1。

【临床意义】

1. 了解远端肾小管稀释-浓缩功能 U_{osm} 及 $U_{osm}/Posm$ 为反映稀释-浓缩功能较可靠的实验室指标，特别是 $U_{osm}/Posm$ 还可在一定程度校正因糖尿病、高或低钠（氯）血症所致的非肾病性尿渗量改变。若 U_{osm} 及 $U_{osm}/Posm$ 均正常，表明稀释-浓缩功能正常。 U_{osm} 及 $U_{osm}/Posm$ 下降，提示浓缩功能受损；若 $U_{osm}/Posm$ 等于或接近 1 称等张尿，为肾脏浓缩功能接近完全丧失的表现。可见于慢性肾小球肾炎、阻塞性肾病、多囊肾及慢性肾盂肾炎、尿酸性肾病等慢性肾小管-间质性肾病晚期。而 $U_{osm} < 200mOsm/kgH_2O$ 或 $U_{osm}/Posm < 1$ ，称低张尿，提示浓缩功能丧失而稀释功能仍存在，如尿崩症。

2. 鉴别肾前性、单纯肾小球性少尿和肾小管性少尿 肾前性（休克、脱水等）和单纯肾小球性（急性肾小球肾炎早期等）少尿者，肾小球滤过率降低而远端肾小管功能相对正常，尿量少而 U_{osm} 、 $U_{osm}/Posm$ 正常或升高。肾小管坏死所致少尿，则尿量少而 U_{osm} 低，接近等张尿。

3. 计算渗透溶质清除率和自由水清除率 按前述清除率计算方法，可计算总渗透溶质清除率（ C_{osm} ），即 $C_{osm} = U_{osm} \cdot V / Posm$ (ml/min)。式中 V 为每分钟尿量。按下列公式可计算出自由水清除率（free water clearance, C_{H_2O} ）：

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} \text{ (ml/min)}$$

C_{H_2O} 表示尿中的无渗透溶质水，正常时由于存在浓缩功能， C_{H_2O} 应为负值。参考值为 -25~-100ml/h。 C_{H_2O} 由于将尿量分做渗透溶质清除率和无溶质水两部分，故比尿比重和尿渗量更能准确定量地了解肾稀释-浓缩功能。若为负值，则提示远端肾单位稀释-浓缩功能正常； $C_{H_2O} = 0$ 时示浓缩功能完全丧失； C_{H_2O} 为正值时，表明浓缩功能丧失而稀释功能仍存在。

连续监测 C_{H_2O} ，有助于急性肾功能衰竭的早期诊断及预后判定。当 C_{H_2O} 维持为 0 时，提示存在急性肾功能衰竭，而 C_{H_2O} 回复到负值，则表明进入恢复期。这一变化比临床症状和其他实验室指标要早 2~3 天。

第七节 其他肾功能检查

一、肾小管性酸中毒的检测

近端肾小管可重吸收原尿中约 90% 的 HCO_3^- ，剩余的 HCO_3^- 几乎全部在远端肾小

管重吸收，从而维持血液中的碱贮备；而远端肾小管可排泌 H^+ 及 NH_3 ， H^+ 除与 NH_3 结合生成 NH_4^+ 外，还可与原尿中 HPO_4^- 结合形成 $H_2PO_4^-$ ，分别以 NH_4Cl 和磷酸盐形式从尿中排泄。通过上述过程，肾在体内酸碱平衡，特别是机体产生的大量酸性代谢物调节中发挥重要作用，同时产生了尿液酸化作用。因上述肾小管酸化尿液功能障碍所致的慢性代谢性酸中毒称肾小管性酸中毒 (renal tubular acidosis, RTA)。多数 RTA 为常染色体显性遗传性病，亦有少数为继发于其他肾小管损害疾病。高血氯、正常阴离子隙性代谢物酸中毒为多数 RTA 的一般实验室检查特征。按发病机制可将 RTA 分做 3 型。I 型：因远端肾小管功能障碍如集合管 H^+ 、 K^+ -ATP 酶缺陷等，不能在管腔液与管周液间建立有效的 pH 梯度，出现 H^+ 排泌障碍，尿不能酸化，而 H^+ 滞留于体内而致，亦称远端肾小管性酸中毒。II 型：由于近端肾小管 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶、碳酸酐酶缺陷等所致重吸收 HCO_3^- 和 (或) 分泌 H^+ 障碍， HCO_3^- 大量丢失，并且因到达远端肾小管的净 Na^+ 减少， H^+ - Na^+ 交换降低，尿液不能酸化，体内碱贮减少所致酸中毒，故亦称近端肾小管性酸中毒。但在发生酸中毒后，可因体内 HCO_3^- 明显下降，滤入原尿中 HCO_3^- 减少，上述影响远端肾小管 H^+ - Na^+ 交换作用减弱而使尿液仍可酸化。IV 型：病因不明，可能与醛固酮分泌不足或其受体缺陷有关。籍高血钾性代谢性酸中毒排碱性尿可与 I、II 型区别。以前曾将远、近端肾小管混合性缺陷 RTA 作为 III 型，但现多作为 I 型的一种亚型。有关 RTA 的诊断试验主要用于 I、II 型的鉴别诊断。

(一) 氯化铵负荷试验 (酸负荷试验)

【原理】人为地使机体产生酸血症时，正常情况下除依靠血液中的缓冲体系及呼吸调节外，通过前述远端肾小管的排泌 H^+ 和 NH_3 ，使过剩的 H^+ 从尿中排出因而尿液酸化，亦是一重要调节机制。I 型 RTA 者，因远端肾小管排泌 H^+ 和 NH_3 障碍，在机体接受外源性酸负荷时，仍不能使尿液酸化，得以确诊并和其他型 RAT 鉴别。此即酸负荷试验 (acid load test)。一般常以酸性药物氯化铵作为酸负荷物，故又称氯化铵负荷试验 (ammonium chloride load test)。试验方法有短程法和长程法。

短程法 (单剂法)：受试者停用碱性药物 2 天，排空尿液并收集后，成人按 0.1 g/kg 体重口服氯化铵，服药后第 3h 起每隔 1h 收集尿 1 次，至第 8h 共 5 次，分别测定服药前后每份尿样的 pH 值。

长程法 (Elkinson 法)：由于氯化铵负荷后，需 3 天左右远端肾小管排泌 H^+ 和 NH_3 的最大作用才能达到，故在停用碱性药物 2 天后，收集尿液，按 0.1g/kg/d 剂量计算出每日氯化铵用量，分 3 次口服，连用 3 日，第 3 日末次服药后 3、4、5、6h 各排尿留样共 4 次。分别测定服药前后 5 份尿样 pH 值。

【参考值】成人短或长程法的 5 次尿样中至少有 1 次 $pH < 5.5$ 。

【临床意义】若 5 次尿样 pH 均大于 5.5，提示远端肾小管排泄 H^+ 和 NH_3 功能严重损害，可诊断为 I 型 RTA。但其他两型 RAT 仍可出现尿 $pH < 5.5$ 的正常人样反应。本试验只适用于无酸中毒者，否则将加重病人酸中毒。此外，氯化铵可增加肝负担，故肝功能不良者应以氯化钙 (2mmol/kg) 代替氯化铵。氯化铵对胃粘膜刺激性强，可致恶心、呕吐。

(二) 碳酸氢根部分排泄率测定 (碱负荷试验)

【原理】 服用碳酸氢盐后, 正常人原尿中 HCO_3^- 虽可增多, 但由于前述肾小管重吸收 HCO_3^- 功能, 绝大部分分别在近端 (约 90%) 和远端 (约 10%) 肾小管被重吸收, 尿中仅微量排出。II 型 RTA 者因近端肾小管重吸收 HCO_3^- 障碍, 致 HCO_3^- 重吸收阈值降低, 可有较多 HCO_3^- 从尿中排出, 此即碱负荷试验 (base load test)。该试验常用 HCO_3^- 部分排泄率即尿排泄的 HCO_3^- , 占原尿 (血浆) 中 HCO_3^- 总量的比值, 表示肾小管主要是近端对 HCO_3^- 的重吸收能力。

受试者按 $1\sim 2\text{mmol/kg}\cdot\text{d}$ 剂量开始口服 NaHCO_3 , 并按此剂量逐日递增连服 3 日。用药期间监测血浆 HCO_3^- 浓度, 当达到 $\geq 26\text{mmol/L}$ 正常值时留取尿样。分别测定血和尿中 HCO_3^- 和肌酐浓度, 按下式计算出尿 HCO_3^- 部分排泄率:

$$\text{尿 } \text{HCO}_3^- \text{ 部分排泄率} = \frac{\text{尿 } [\text{HCO}_3^-] \times \text{血 } [\text{肌酐}]}{\text{血 } [\text{HCO}_3^-] \times \text{尿 } [\text{肌酐}]}$$

【参考值】 成人尿 HCO_3^- 部分排泄率 $\leq 1\%$

【临床意义】 尿 HCO_3^- 部分排泄率 $> 15\%$, 是主要影响近端肾小管功能的 II 型 RAT 的确诊标准。I 型 RAT 者, 碱负荷试验可正常或仅轻度增多 ($< 5\%$); IV 型 RAT 者多为 $5\% \sim 15\%$ 。

(三) 呋塞米试验

【原理】 呋塞米为抑制髓袢升支髓、皮质段 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 共转运系统的强效利尿药, 使用后通过上述作用可使到达远曲小管的 Na^+ 增多。远端肾小管泌 H^+ 功能正常者可因此导致 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换活跃, 使尿酸化。多数 I 型 RTA 者因远端肾小管不能有效进行 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换, 故尿并不因使用了呋塞米而明显酸化。试验方法为受试者排尿留样后, 口服呋塞米 40mg 或 60mg , 在随后的 $2\sim 2.5\text{h}$ 内 (此时尿酸化作用最强) 采集尿, 分别测定用药前后尿 pH。

【参考值】 成人用药后 pH 较用药前明显降低, 低于 5.3。

表 4-4 各型 RTA 主要实验室检查比较

类型	尿 pH (随机尿)	血清氯	血清钾	酸负荷试验 (尿 pH)	尿 HCO_3^- 部分 排泄率 (%)	呋塞米试验 (尿 pH)	其他
I 型	> 5.5	高	低或正常, 高 (电压依赖性)	均 > 5.5	< 5	多无变化	尿钙、钾、钠 升高, 血钙、 钾、钠低
II 型	> 5.5 或 < 5.5 (酸中毒 时)	高	低或正常	< 5.5	> 15	降低	同上但轻。 尿糖、尿蛋白
IV 型	> 5.5	高 (75%)	高	< 5.5	$5\sim 15$	降低	低醛固酮血症, 高尿素血症

【临床意义】 呋塞米服用前后尿 pH 无明显降低, 或 > 5.3 , 提示 I 型 RTA。其他

两型 RTA 者，尿 pH 为正常人样反应，I 型 RTA 中不完全性者亦可有正常人样降低。

表 4-4 小结了各型 RTA 除代谢性酸中毒特有的血液 pH、 HCO_3^- 改变，以及绝大多数为正常血阴离子隙性代谢性酸中毒等外的主要实验室诊断要点。

二、尿酶及其他肾小管定位性标志物检测

尿酶或来自分子量较小可经肾小球滤过的血浆酶，或存在于肾小管上皮细胞膜或胞内，当上皮细胞损伤后可释放入尿。淀粉酶、溶菌酶等，可用作反映肾小球滤过及肾小管重吸收功能，已作了介绍。后一类中若其他组织存在但不能滤过入原尿又是某段肾小管特有，则其在尿中大量出现便可作为该段肾小管损伤的定位性标志物。此外，某段肾小管上皮细胞特异性分泌的蛋白，在尿中排出量的改变，亦可用作该段肾小管病变的定位性标志物。

(一) 尿 T-H 糖蛋白测定

【原理】 T-H 糖蛋白 (Tamm-Horsfall protein, THP) 为髓袢升支粗段和远曲小管上皮细胞内合成，并经高尔基复合体糖化、分泌的糖蛋白 (粘蛋白)。其可在该部位肾小管腔面形成一覆盖层，阻止水的重吸收而参与原尿稀释-浓缩功能。尿中 THP 也为管型和结石的主要基质成分。正常时尿中仅少量 THP 排出。收集 24h 尿或随机尿，以酶联免疫吸附法、放射免疫法或特定蛋白检测仪等免疫学方法，可定量测定尿 THP。随机尿一般均同时检测尿肌酐，以部分校正 GFR 的影响。

【参考值】 成人 29.8 ~ 42.9mg/24h 尿，随机尿为 0.9 ~ 1.7 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ 肌酐 (8 ~ 15 $\mu\text{g}/\text{g}$ 肌酐)。

【临床意义】

1. 远端肾小管损伤 作为远端肾小管定位标志物，尿中 THP 增多提示各种原因使该段肾小管病变，THP 覆盖层破坏和刺激分泌增加。可见于上尿路梗阻、炎症、感染，自身免疫性疾病、药物毒性、铜和镉中毒等所致的肾小管-间质性炎。重铬酸钾中毒和肾移植后急性排斥反应期可见尿 THP 一过性升高。

2. 尿结石 尿 THP 持续维持较高水平者易于形成尿结石。尿路结石者行体外震波碎石治疗术，成功者术后第二天尿 THP 明显升高，以后逐渐下降；若 THP 无明显变化则表明碎石失败。

3. 尿 THP 持续低水平可见于慢性肾功能衰竭及急性肾小球肾炎所致 GFR 显著降低者。下尿路感染时尿 THP 多无变化。

正常情况下，THP 仅存在于腔侧远端肾小管上皮细胞膜表面，未暴露于免疫系统，故血中无抗 THP 抗体，若血中检出该抗体，表明有肾小管-间质性病变，使 THP 漏入间质引起免疫反应。

(二) 肾小管定位性尿酶测定

1. 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶测定

【原理】 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG) 为广泛分布于多种组织细胞中的溶酶体水解酶，因分子量大 (130 000)，正常肾小球不能滤过。尿路中 NAG 主要存在于肾小管特别是近端肾小管上皮细胞中，故尿 NAG 可作

为肾小管损伤的标志物。利用 NAG 可水解 2-氯-4-硝基苯基-N-乙酰-β-D-葡萄糖苷, 生成在 415nm 处有吸收峰的 2-氯-4-硝基苯, 以分光光度法测定其活性。

【参考值】 成人尿 NAG 活性 <30U/L 尿, 或以尿肌酐校正后 <2.37U/mmol 肌酐 (<21U/g 肌酐)。

【临床意义】 尿 NAG 活性升高是反映肾损伤最敏感的指标之一。各种原因所致肾小管损伤早现即可出现, 肾小球肾炎等肾小球病变亦可观察到尿 NAG 活性升高, 并与病变程度相关。糖尿病肾病、高血压肾病、狼疮性肾炎及氨基甙类抗生素等药物所致肾损害, 尿 NAG 活性升高早于尿微量蛋白等指标异常。肾移植后排斥反应的前 1~3 天即可观察到尿 NAG 升高。因此, 尿 NAG 检查是早期诊断多种原因所致肾损伤的理想指标。

2. 其他尿酶测定 除 NAG 外, 尿中其他一些来源和 NAG 相似的酶的测定, 亦可用作肾小管损伤的标志物。表 4-5 小结了这些酶在肾小管的定位、参考值及其活性改变的主要临床意义。

表 4-5 其他常用肾小管标志酶

名 称	肾小管定位	参考值	主要临床应用
γ-谷氨酰转移酶 (γ-glutamyl transferase, γ-GT)	近曲小管上皮细胞刷状缘	3~3.7U/mmol 肌酐 (18~37U/g 肌酐)	自身免疫性肾小管-间质炎症、排斥反应、中毒性肾小管损伤等升高。肾肿瘤时减少
丙氨酸氨基肽酶 (alanine aminopeptidase, AAP)	同上	<1.8U/mmol 肌酐 (16U/g 肌酐)	药物、毒物所致肾损害及肾移植后排斥反应敏感指标
亮氨酸氨基肽酶 (leucine aminopeptidase, LAP)	同上	<1U/mmol 肌酐 (9U/g 肌酐)	各种原因所致近端肾小管损伤、肾小球通透性增加
碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)	肾小管上皮细胞膜	<0.7U/mmol 肌酐 (6U/g 肌酐)	药物及其他原因所致肾损伤的较敏感指标

此外, 尿 β-葡萄糖苷酸酶 (β-glucuronidase, β-GRS) 和芳香基硫酸酯酶 (arylsulphatase, ARS) 除可用作肾小管损伤指标外, 在泌尿系统恶性肿瘤尤其是膀胱癌时, 活性明显升高, 特别是 ARS-A 型同工酶, 可作为辅助诊断指标。

三、肾内分泌功能检测

肾除前述泌尿、参与酸碱平衡调节等功能外, 还分泌多种生物活性物质, 如促红细胞生成素、肾素、前列腺素, 将 25-羟基维生素 D₃ 进一步羟化为高活性的 1, 25-二羟基维生素 D₃ 等。其中肾产生的前列腺素主要在局部发挥血管扩张作用, 1, 25-二羟基维生素 D₃ 检查将在第五章介绍, 下面简介促红细胞生成素和肾素检查。

(一) 血清促红细胞生成素测定

【原理】 促红细胞生成素 (erythropietin, EPO) 是肾小管周围毛细血管内皮细胞分泌的一种糖蛋白, 可促进骨髓干细胞向红细胞系分化, 加速血红蛋白的合成及原红细胞的成熟, 参与红细胞生成的调节。EPO 分泌受血液中红细胞及血红蛋白的负反馈调节。

检测其血清浓度有助于贫血的病因诊断。血清 EPO 多用免疫学方法检测。

【参考值】 成人 12.5~34.5U/L (放免法)

【临床意义】 EPO 升高见于除肾性外的各种原因所致的贫血、血红蛋白病, 运动员滥用 EPO; 而贫血者 EPO 降低则提示为 EPO 分泌不足的肾性贫血, 如见于肾功能衰竭者。

(二) 血浆肾素测定

【原理】 肾素 (renin) 为肾小球旁细胞合成分泌的一种蛋白水解酶, 可催化血管紧张素原水解生成血管紧张素 I, 后者再经血管紧张素 I 转化酶催化水解生成血管紧张素 II。血管紧张素 II 除直接产生多种效应外, 还可促进肾上腺皮质释放醛固酮, 此即肾素-血管紧张素-醛固酮系统。血浆肾素测定多以血管紧张素原为底物, 检测肾素催化下生成血管紧张素 I 的速率代表其活性。血浆肾素检查多与醛固酮检查同时进行。

【参考值】 正常普通饮食成人立位采血 0.3~1.9ng/ml·h, 卧位为 0.05~0.79ng/ml·h; 低钠饮食者卧位采血为 1.14~6.13ng/ml·h。

【临床意义】

1. 血浆肾素降低而醛固酮升高, 为诊断原发性醛固酮增多症极有价值的指标。但使用转化酶抑制剂治疗的高血压、心衰患者可出现相反的变化, 即血浆肾素活性升高而醛固酮减少。若二者皆升高见于肾性高血压、水肿、心衰、肾小球旁细胞肿瘤等。严重肾脏病变, 二者均降低。

2. 指导高血压治疗。高血压依据血浆肾素水平可分为高肾素性、正常或低肾素性。对高肾素性高血压, 选用转化酶抑制剂拮抗血浆肾素功能, 或可减少肾素分泌的 β 肾上腺素受体阻断剂, 可有较好的降压效果; 而单用可升高血浆肾素水平的血管扩张剂、钙通道阻滞剂等降压药, 则可因此而减弱降压效果。

第八节 尿和肾功能检查项目的选择和应用

肾有强大的贮备能力, 早期肾病变往往没有或极少有症状和体征, 故早期诊断很大程度上要依赖于实验室检查。但是, 尿和肾功能检查除极少数项目外, 多数情况下, 缺乏特异性。因此, 选择和应用尿及肾功能检查的原则是: ①根据临床需要选择必需的项目或作项目组合, 为临床诊断、病情监测和疗效观察等提供依据; ②结合临床资料和其他检查, 综合分析, 作出客观结论。

1. 常规检查或健康体检 可选用尿自动分析仪试条所包括项目的尿一般检查。对于怀疑或已确诊的泌尿系统疾病者, 若未将尿沉渣镜检列入常规时, 应进行尿沉渣检查, 以避免漏诊和准确了解病变程度。

2. 已确诊患有糖尿病、高血压、系统性红斑狼疮等可导致肾病变的全身性疾病者, 为尽早发现肾损害, 宜选择和应用较敏感的尿微量白蛋白、 α_1 -MG、 β_2 -MG 及尿酶检查等。

3. 为了解肾脏病变的严重程度及肾功能状况, 应分别选择和应用肾小球功能试验、肾小管功能试验或球-管功能组合试验。

(1) 急性肾小球肾炎和肾病综合征等，可在 Ccr、血 cystain C、以及血、尿 α_1 -MG、 β_2 -MG 等项目中选择。必须注意，在反映肾小球滤过功能上，cystain C 检查比 Ccr 敏感；而血肌酐、尿酸、尿素只在晚期肾脏疾病或肾有较严重损害时才有意义。

(2) 为了解肾盂肾炎、间质性肾炎、全身性疾病和药物（毒物）所致肾小管病变时，可考虑选用尿酶、THP、 α_1 -MG、 β_2 -MG 及肾小管的稀释-浓缩功能试验。监测肾移植后排斥反应，应动态观察上述指标的变化。

(3) 急性肾功能衰竭时，应动态检测尿比重、自由水清除率和肾小球滤过功能试验；慢性肾功能衰竭时，除尿常规检查外，可考虑选用肾小球和肾小管功能的组合试验。

(涂植光)

第五章 临床化学检查

本章简述临床常用生物化学检查及其临床意义。主要内容有：蛋白质代谢检查，糖代谢检查，胆红素代谢检查，血脂和脂蛋白检查，临床酶学检查，无机离子检查，酸碱平衡检查，内分泌激素检查，内分泌动态功能试验，维生素检查及临床治疗药物监测等。这些检查，对疾病诊断、鉴别诊断、病情观察、判断预后、指导治疗及卫生保健等均有重要意义。

第一节 蛋白质代谢检查

一、血清蛋白检测

血清总蛋白 (total protein, TP) 为血清所含各种蛋白质的总称，包括白蛋白 (albumin, ALB) 和球蛋白 (globulin, GLB)。

白蛋白由肝脏合成，主要功能为：维持血液胶体渗透压；是内源性营养源；作为一种载体有运输和贮存作用。因其分子量 (66 000) 较小，其在血管外体液中的浓度可作为各种膜屏障完整性的良好指标。白蛋白为正常人体血液中主要蛋白质，肝脏每天大约合成 120mg/kg，半寿期为 15~19 天，属于非急性时相蛋白。

球蛋白为血清总蛋白中除去白蛋白以外的蛋白质，亦称总球蛋白。球蛋白是多种蛋白质的混合物，其中包括含量较多的免疫球蛋白和补体、各种糖蛋白、脂蛋白、金属结合蛋白和酶类等。球蛋白主要由单核-吞噬细胞系统 (非肝细胞) 合成。球蛋白与机体免疫功能及血浆粘度密切相关。血清总蛋白检测多用双缩脲 (biuret method) 法，白蛋白检测用溴甲酚绿 (dye bromocresol green) 法。血清总蛋白减去白蛋白即为球蛋白含量。根据白蛋白和球蛋白含量，可以计算出白蛋白与球蛋白比值 (albumin/globulin, A/G)。

【参考值】 血清总蛋白及白蛋白含量与性别无关，但与年龄相关，新生儿、婴幼儿和 60 岁以上的老年人稍低。血清总蛋白中白蛋白和球蛋白所占的量分别为 60% 和 40%，它们的参考值范围是：

1. 血清总蛋白 (双缩脲法) 成人：60~80g/L；新生儿：46~70g/L；7 个月~1 岁：51~73g/L；1~2 岁：56~75g/L；> 3 岁：62~76g/L。

2. 血清白蛋白 (溴甲酚绿法) 成人：36~50g/L；新生儿：28~44g/L；< 14 岁：38~54g/L；> 60 岁：34~48g/L。

3. 白蛋白/球蛋白比值 正常成人 1.5~2.5:1

【临床意义】 血清总蛋白中白蛋白所占比重比球蛋白高，血清总蛋白和白蛋白检

测是反映肝脏功能的重要指标。由于肝脏有很大的代偿能力和白蛋白半寿期较长，只有当肝脏损害达到一定程度或至一定病程后才能出现血清总蛋白和白蛋白的变化，而急性或局灶性肝损害时它们多为正常。因此，血清总蛋白和白蛋白检测主要用于反映慢性肝损害，并可反映肝实质细胞的储备功能。总蛋白减低常与白蛋白减低平行，总蛋白增高常同时有球蛋白增高。临床最常见的情况是：①TP与ALB增高；②TP与ALB减低；③TP与GLB增高；④TP与ALB、GLB均减低。

1. 血清总蛋白 减低见于：各种原因引起的血液稀释、营养不良和慢性消耗性疾病、肝功能（蛋白合成功能）障碍及各种原因引起的蛋白丢失过多；增高见于：各种原因引起的血液浓缩、蛋白合成增加（如多发性骨髓瘤时，以球蛋白增加为主）。

2. 血清白蛋白 减低见于：①蛋白质摄入不足（如营养不良等）；②白蛋白合成不足（如各种肝脏疾病引起的肝细胞损害）；③蛋白质消耗增多（如恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、重症结核等）；④蛋白质丢失增多（如肾病综合征、严重烧伤、蛋白丢失性肠病和急性大失血等）；⑤各种原因所致的血液稀释。增高见于：①各种原因所致的血液浓缩（如严重脱水、休克、饮水量不足等）；②艾迪生（Addison）病。白蛋白减低常伴有 γ -球蛋白增高。

3. 血清球蛋白 血清总蛋白增高主要是球蛋白增高，且主要是 γ -球蛋白增高。球蛋白增高见于：①慢性肝脏疾病（如自身免疫性慢性肝炎、慢性活动性肝炎、肝硬化、慢性酒精性肝病等）；②M蛋白血症（如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、巨球蛋白血症等）；③自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、风湿热、类风湿关节炎等）；④慢性炎症和慢性感染（如结核病、麻风病、黑热病和疟疾等）。减低主要是合成减少，见于①3岁以下的婴幼儿（生理性减少）；②免疫功能抑制（如长期应用肾上腺皮质激素和免疫抑制剂时）；③先天性低 γ -球蛋白血症。

4. A/G比值减低或倒转 可以由白蛋白减低或球蛋白增高所致。最常见于：严重肝功能损害（如慢性中度以上持续性肝炎、肝硬化、原发性肝癌）和M蛋白血症（如多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症）。

5. 影响检测结果的因素 常见因素有：①激烈运动（激烈运动后数小时血清总蛋白可增高4~8g/L）；②体位（卧位比直立位总蛋白浓度约低3~5g/L）；③标本溶血（标本中每存在血红蛋白1g/L可引起总蛋白测定值增加3%）；④乳糜标本（因含脂类较多影响检测结果）。

二、血清蛋白电泳

血清蛋白是由多种蛋白质组成。在碱性环境中，血清蛋白均带负电荷，在电场中均会向阳极泳动。因各种蛋白质粒子大小、等电点及所带的负电荷多少不同，它们在电场中泳动速度不同，白蛋白分子质量小，带负电荷相对较多，在电场中迅速向阳极泳动； γ -球蛋白分子质量大，泳动速度最慢。因此，电泳后可分出至少五个区带，从阳极开始依次为：白蛋白、 α_1 球蛋白、 α_2 球蛋白、 β 球蛋白和 γ 球蛋白。血清蛋白电泳方法有多种，临床应用最多的是醋酸纤维素膜法和琼脂糖凝胶法，电泳结果常用光密度计扫描图表示（图5-1）。

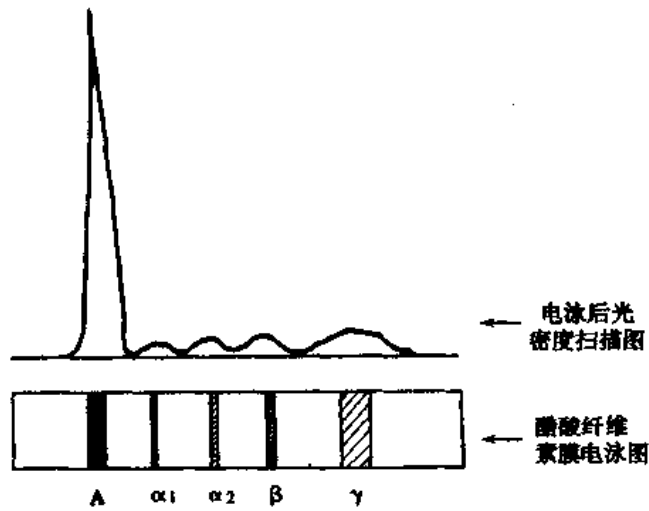


图 5-1 正常血清蛋白电泳图

【参考值】 醋酸纤维素膜法 白蛋白：0.62~0.71； α_1 球蛋白：0.03~0.04； α_2 球蛋白：0.06~0.10； β 球蛋白：0.07~0.11； γ 球蛋白：0.09~0.18。

【临床意义】 病理性电泳图型常见的有（图 5-2）：

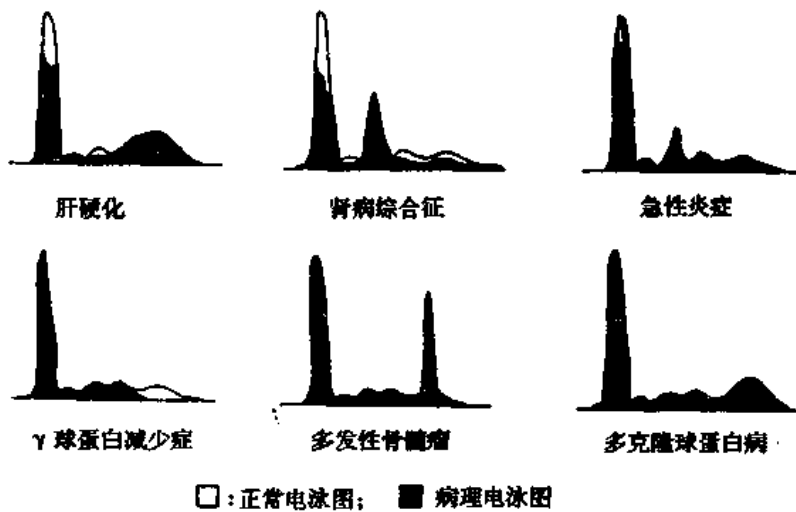


图 5-2 几种常见病理的电泳图型

1. 肝病型 表现为白蛋白减低， α_1 、 α_2 和 β 球蛋白有减少倾向（高血脂时 β 球蛋白亦可增高）， γ 球蛋白增高。见于慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌（常合并肝硬化）。

2. M 蛋白血症型 表现为白蛋白轻度减低，单克隆 γ 球蛋白（亦有 β 球蛋白）明显增高，偶有 α 球蛋白增高；在 γ 区带、 β 区带或 β 与 γ 区带之间出现致密浓集，峰型明显的 M 蛋白区带。见于多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症等。

3. 肾病型 表现为白蛋白及 γ 球蛋白减低， α_2 及 β 球蛋白（为脂蛋白主要成分）增高。见于肾病综合征和糖尿病肾病时。

4. 炎症型 表现为 α_1 、 α_2 、 β 三种球蛋白均增高。见于各种急、慢性炎症和应激反应。

5. 其它型 结缔组织病常伴有 γ 球蛋白增高；先天性低 γ 球蛋白血症时 γ 球蛋白减低；蛋白丢失性肠病表现为白蛋白及 γ 球蛋白减低， α_2 球蛋白增高。

三、血清前白蛋白检测

前白蛋白 (prealbumin, PAB) 由肝细胞合成，分子量 (为 62 000) 比白蛋白小，醋酸纤维素膜电泳时向阳极泳动速度比白蛋白快，电泳图谱上位于白蛋白前方，为一染色很浅的区带。前白蛋白为一载体蛋白，能运输维生素 A，与甲状腺素结合，故又称其为甲状腺素结合前白蛋白 (thyroxine binding prealbumin)。

前白蛋白半寿期较其它血浆蛋白短 (约为 2 天)，因此比白蛋白更能早期反映肝细胞损害，其血清浓度明显受营养状况和肝功能改变的影响，被视为肝脏损害的早期灵敏指标。其测定有放射免疫扩散法和琼脂凝胶电泳法。

【参考值】 成人：280~360mg/L；1岁：100mg/L；1~3岁：168~281mg/L。

【临床意义】

1. 减低见于 ①营养不良、慢性感染、恶性肿瘤晚期；②肝胆系统疾病 (肝炎、肝硬化、肝癌及阻塞性黄疸)，尤其早期肝炎和急性重症肝炎时有特殊诊断价值，其减低早于其它血清成分。

2. 增高见于 Hodgkin 病。

四、心肌蛋白检测

(一) 肌钙蛋白测定 肌钙蛋白 (troponin, Tn) 是存在于骨骼肌、心肌和平滑肌细胞中的一组收缩蛋白。心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 是肌钙蛋白复合体中与心肌收缩功能有关的一组蛋白，由肌钙蛋白 T (TnT)、肌钙蛋白 I (TnI) 和肌钙蛋白 C (TnC) 三种亚单位组成，它们均由不同基因所编码。TnT 和 TnI 是心肌特有的抗原，利用抗 cTnT 和 cTnI 的特异抗血清可以进行测定。心肌损伤时，可因心肌细胞通透性增加 (可逆性损伤时) 和 (或) cTn 从心肌纤维上降解下来 (不可逆性损伤时) 而导致血清 cTn 增高，前者呈迅速而短暂性升高，后者呈持续性升高。因此，血清 cTn 浓度测定可反映心肌受损的情况，是心肌损伤的特异性标志，其特异性和灵敏性均优于目前常用的心肌酶。

【参考值】 ELISA 法：cTnT 为 0.02~0.13 μ g/L，>0.2 μ g/L 为诊断临界值，>0.5 μ g/L 可以诊断急性心肌梗死 (AMI)；cTnI <0.2 μ g/L，>1.5 μ g/L 为诊断临界值。

【临床意义】 目前认为肌钙蛋白 (TnT、TnI) 作为心肌损伤的指标，对急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、围手术期心肌损伤等疾病的诊断、病情监测、疗效观察及预后评估，都具有较高的临床价值；尤其对微小的、小灶性心肌梗死的诊断更有价值。认为 TnT、TnI 和肌酸激酶及其同工酶 (CK、CK-MB) 结合起来用于急性心肌梗死诊断是最灵敏、最特异的方法。肌钙蛋白血清水平在 AMI 时的变化，见表 5-1。

表 5-1 AMI 发病后 cTnT 和 cTnI 的变化情况

	开始升高时间	达峰值时间	恢复正常时间	灵敏度	特异度
cTnT	3~6h	10~24h	10~15d	50%~59%	74%~96%
cTnI	3~6h	14~20h	5~7d	6%~44%	93%~99%

不稳定性心绞痛时肌钙蛋白常升高，提示有小范围心肌梗死的可能。但骨骼肌疾病和肾衰时 cTnT 也可能升高，故 cTnT 的升高要注意排除对 AMI 的假阳性升高。

(二) 肌红蛋白测定 肌红蛋白 (myoglobin, Mb) 是一种氧结合蛋白，和血红蛋白一样含有亚铁血红素，能结合和释放氧分子，因而有贮氧和运输氧的功能。Mb 存在于心肌和骨骼肌中，正常时血中含量很低，由肾脏排泄。当心肌和骨骼肌损害时，血中和尿中 Mb 水平升高，故测定 Mb 对心肌梗死和某些骨骼肌损害的诊断有意义。目前其测定主要用免疫学方法。

【参考值】 血肌红蛋白：定性为阴性；定量 ELISA 法为 50~85 μ g/L，放免法为 6~85 μ g/L，诊断临界值为 >75 μ g/L。尿肌红蛋白：定性为阴性。

【临床意义】 Mb 升高见于：

1. 急性心肌梗死 AMI 发病后 3h 内 Mb 开始升高 (超过参考值上限)，5~12h 达峰值，18~30h 恢复到正常水平。故可用于 AMI 早期诊断，对 AMI 诊断灵敏度为 50%~59%，但其特异性较差。
2. 急性骨骼肌损伤 (挤压综合征)、肾功能衰竭、心功能衰竭和某些肌病。
3. 肌红蛋白尿症主要见于：遗传性肌红蛋白尿症 (可伴有皮炎、肌营养不良、多发性肌炎)、挤压综合征和某些病理性肌肉组织变性、炎症等。

(三) 脂肪酸结合蛋白测定 脂肪酸结合蛋白 (fatty acid binding protein, FABP) 属于细胞内疏水基配体结合蛋白家族，是细胞内重要的脂肪酸载体蛋白，可以与长链未脂化的脂肪酸结合。它存在于心肌和运动肌细胞中含量丰富，为其提供能量。

【参考值】 血浆 <5 μ g/L；尿 <10 μ g/L (ELISA 法)

【临床意义】 升高见于：

1. 急性心肌梗死 发病后 3h 其血浆浓度开始升高，于 12~24h 内恢复正常，故与 Mb 都是 AMI 早期诊断指标，但其灵敏性及特异性均优于 Mb。据 Glatz 等报道，对 AMI 诊断敏感性 FABP 为 78%，Mb 为 53%，CK-MB 为 57%；但 Mb 和 CK-MB 增高的患者 95%~99% 均有 FABP 增高。因此，对 AMI 早期诊断 FABP 比 Mb 和 CK-MB 更有价值。

2. 其它疾病 骨骼肌损伤和肾衰竭时 FABP 亦可增高。

五、特殊蛋白检测

(一) 血清结合珠蛋白测定 结合珠蛋白 (haptoglobin, HP) 又称为触珠蛋白，是一种 α_2 糖蛋白，合成于肝脏和单核-吞噬细胞系统。具有结合游离血红蛋白的能力，在血红蛋白代谢中起重要作用，HP 能与血红蛋白结合形成稳定的大分子复合物，防止了

血红蛋白从肾小球滤膜滤出从尿液中丢失，也防止了血红蛋白在肝细胞外分解。其测定目前多应用免疫方法。

【参考值】 约为 0.5~2.2g/L

【临床意义】 减低见于：各种溶血性贫血、严重肝病、传染性单核细胞增多症和先天性无结合珠蛋白血症；HP 也是一种急性时相蛋白，因此其增高见于：各种急性时相反应时，如组织坏死、感染、烧伤、心肌梗死和恶性肿瘤等。

(二) **高铁血红蛋白测定** 正常人血红蛋白中铁为二价(亚铁)，能结合氧，当其被氧化成三价铁(高铁)时，血红蛋白变为高铁血红蛋白(methemoglobin, METHb)，失去结合氧的能力。当血液中 MET Hb 浓度超过 30g/L 时，临床即出现紫绀现象。利用 MET Hb 在 630nm 处有一特殊吸收峰这一特征，可对其进行定量及还原率测定。

【参考值】 正常血液中 MET Hb 含量极微，约为 0.3~1.3g/L，还原率应大于 75%。

【临床意义】 高铁血红蛋白症见于：①先天性高铁血红蛋白血症(缺乏高铁血红蛋白还原酶或珠蛋白异常)；②获得性高铁血红蛋白血症(伯氨喹啉型药物及其它毒物中毒、产亚硝酸盐细菌在肠道内作用时)。

(三) **高铁血红素白蛋白测定** 严重的血管内容血时，血液中出现大量游离血红蛋白，超过了结合珠蛋白(HP)及特殊的血红素结合蛋白(HX)的结合量(即 HP 和 HX 耗尽)时，由血红蛋白分解氧化来的高铁血红素与白蛋白结合，即形成高铁血红素白蛋白(methemalbumin, MET ALB)。对 MET ALB 通常作定性测定。

【参考值】 正常时定性试验阴性。

【临床意义】 正常人血清中无 MET ALB。血清中出现 MET ALB 是严重溶血的指标，提示有血管内严重溶血。

(四) **血清 α_1 -酸性糖蛋白测定** α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -acid-glycoprotein, α_1 -AG 或 AAG)是分子量 40 000 的糖蛋白，其含糖量高达 40%，合成于肝脏和白细胞。是主要的急性时相蛋白，能干扰类固醇和碱性药物浓度。 α_1 -AG 主要用免疫学方法进行测定。

【参考值】 0.55~1.4g/L

【临床意义】 增高见于：各种急性时相反应时、肝细胞癌和伴有白细胞增生的疾病；减低见于：严重肝病和营养不良。

(五) **血清 α_1 -抗胰蛋白酶测定** α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -antitrypsin, α_1 -AT)为分子量 54 000 的糖蛋白，主要合成于肝脏，广泛存在于血液中，半寿期为 1 周。是血液中最主要的蛋白酶抑制剂，也是一种急性时相蛋白，对急性炎症有一定的限制作用。 α_1 -AT 测定主要用免疫学方法，测定标本为血清，采血后应尽快测定，必要时 4℃ 可保存 5 天，但如果怀疑 α_1 -AT 缺乏症时标本必须于 -20℃ 以下保存。

【参考值】 2.0~4.0g/L

【临床意义】 增高见于：细菌性和病毒性感染、肿瘤、外科手术后、妊娠和激素治疗后；减低见于： α_1 -AT 缺乏症、重症肝炎、肝硬化等。

(六) **血清 α_2 -巨球蛋白测定** α_2 -巨球蛋白(α_2 -macroglobulin, α_2 -M)分子量为 620 000~800 000，是血浆中分子量最大的蛋白质，合成于肝细胞和单核-巨噬细胞系，

半寿期为5天。具有蛋白酶抑制剂作用，能抑制纤溶和增强正常人外周血促凝活性，能与胰岛素结合并起活化作用，也是锌的主要转运蛋白之一。 α_2 -M 主要用免疫学方法测定。

【参考值】 1.5~3.5g/L

【临床意义】 增高见于：①炎症、肝病、糖尿病和肾病综合征；②妊娠及口服避孕药时；③更年期妇女及2~4岁小儿。减低见于：①DIC；②类风湿性关节炎和多发性骨髓瘤；③恶性肿瘤（晚期及进行期）时。

（七）血清铜蓝蛋白测定 铜蓝蛋白（ceruloplasmin, CP）是含铜的 α_2 -糖蛋白，每分子含6个铜原子，具有酶活性，能催化亚铁原子氧化成高铁原子，故又称为铜氧化酶，纯品为兰色。由肝脏合成，30%~80%由胆汁排出。CP为铜和生物源胺类氧化酶的载体，血清中铜90%以上与CP结合运输，通过CP对铜原子的结合和释放，调节铜在机体内的分布；细胞利用CP提供的铜合成含铜的氧化酶（如单胺氧化酶、抗坏血酸氧化酶）。CP具有氧化酶活性，有抗氧化剂作用，是脂质自身氧化的强抑制剂，也是血清氧化物阴离子基团的消除剂。CP测定有化学法和免疫学方法，血清标本4℃稳定3天，-20℃稳定4周。

【参考值】 化学法为62~140IU/L，免疫学方法为210~530mg/L

【临床意义】 减低见于：肝豆状核变性（Wilson病）、严重肝病和严重低蛋白血症；增高见于：各种炎症等急性时相反应、各种原因引起的胆道阻塞性疾病等。

（八）血清纤维结合蛋白测定 纤维结合蛋白（fibronectin, FN）现称纤连蛋白，是广泛存在于血液、体液和细胞表面的高分子量糖蛋白，主要合成于肝细胞、内皮细胞和巨噬细胞。存在于血浆中的FN为可溶性的，存在于结缔组织、组织基质、血管基质和细胞表面的FN为不溶性的。其生物学功能复杂，与细胞间粘附、细胞迁移和趋化有关，在对抗炎症、组织修复和创伤愈合中起作用；有非特异性调理素活性，对清除免疫复合物和肿瘤基因转化有重要意义；存在于血小板 α 颗粒中，在凝血过程中对稳定的纤维蛋白的形成起重要作用。FN耐热（56℃ 10min不被破坏）不耐碱（碱性条件下变性失活）。其测定多用免疫学方法。

【参考值】 血浆为300~400mg/L，血清含量为血浆的67%

【临床意义】 血清FN减低见于：多种严重疾病，如多脏器衰竭、严重感染、重症肝炎、失代偿性肝硬化、肝癌转移、严重营养不良等。如持续性减低预后不良。

六、氨基酸检测

（一）氨基酸总量测定 氨基酸（amino acid, AA）为小分子含氮化合物之一，是组成蛋白质的最小单位。氨基酸有20多种，但作为非蛋白氮类化合物的临床测定，通常测定血浆氨基酸总量，主要用化学方法进行测定。临床为了诊断某些代谢性或遗传性疾病，亦常用各种层析法和化学法分离鉴定个别氨基酸，如苯丙氨酸、酪氨酸、胱氨酸等。

【参考值】 血浆氨基酸总量的参考值随测定方法不同而异。成人血浆氨基酸氮2,4-二硝基氟苯显色法为36~70mg/L， β -萘酚磺酸钠法为40~60mg/L

【临床意义】 血浆氨基酸氮增高见于：急性黄色肝萎缩、肝癌、甲状腺功能亢进、尿毒症、子痫及白血病等；减低见于：应用胰岛素、生长激素和雄性激素。

尿中氨基酸氮增高见于：苯丙酮酸尿症、胱氨酸尿症、重症肝病（如急性黄色肝萎缩、肝硬化）、肝豆状核变性、Fanconi 综合征、半乳糖血症等。

（二）血清苯丙氨酸测定 正常情况下苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶作用下生成酪氨酸并进一步代谢。在苯丙酮酸尿症时，由于丙氨酸羟化酶缺乏或不足，使苯丙氨酸不能变为酪氨酸，于是大量的苯丙氨酸在转氨酶作用下生成苯丙酮酸。大量的苯丙酮酸可自尿内排出，并在体内蓄积，对患者神经系统造成损害（患儿智力发育不全）并影响体内色素代谢（患者皮肤及毛发颜色变浅）。因此血清苯丙氨酸测定对苯丙酮酸尿症有诊断价值。其测定常用荧光法，标本采取后如不能立即测定时，必须及时分离血清（或血浆）冰冻保存。

【参考值】 荧光法：成人 8~18mg/L，新生儿 12~34mg/L，早产儿 20~75mg/L

【临床意义】 增高见于：先天性苯丙酮酸尿症。本病多见于小儿，患病的新生儿血清苯丙氨酸不仅超过正常，而且逐日增高，生后 10 天内可达 150~300mg/L。

（三）尿液胱氨酸测定 胱氨酸尿症时尿液中胱氨酸增多，会出现胱氨酸结晶，引起尿路复发性胱氨酸结石。因此，尿中胱氨酸测定对胱氨酸尿症诊断有帮助。其测定多应用化学方法。

【参考值】 10~100mg/L

【临床意义】 增高见于：胱氨酸尿症，为一种先天性代谢性疾病。

（四）酪氨酸测定 酪氨酸症时，由于缺乏对-羟苯丙酮酸氧化酶和酪氨酸转化酶，体内对-羟苯丙酮酸和酪氨酸增多，致使尿液中上述两种氨基酸也显著增多。因此，测定血清和尿液中酪氨酸有助于酪氨酸症的诊断。常用化学法做尿液定性试验，用荧光法做血清定量测定。血清标本长期保存于 -20℃ 对结果无影响；30℃ 保存可稳定 4 天；加入氯化钠 30mg/L 可保存 7 天；如为滤纸采血在密闭玻璃容器中可保存 1 个月。

【参考值】 尿液定性试验阴性。血清定量测定 早产儿：3.9~13.3mmol/L；新生儿：0.88~2.04mmol/L；成人：0.44~0.72mmol/L

【临床意义】 增高见于：①新生儿及早产儿（10% 足月新生儿及 30% 不足月新生儿在出生后 1 周内短暂性的血酪氨酸增高，为对-羟苯丙酮酸氧化酶缺乏所致）；②遗传性高酪氨酸血症（罕见，有肝硬化及肾小管功能障碍等症状，限制酪氨酸摄入可控制症状）。

七、血氨检测

正常人体中含有少量游离的氨（ammonia, NH_3 ），主要来源于肠道中未被吸收的氨基酸，未消化的蛋白质及由血液中渗入的尿素，经大肠埃希杆菌作用脱氨基生成的氨，以及蛋白质代谢过程中生成的氨。氨是有毒物质，通过以下途径解毒：①肝内经鸟氨酸循环合成尿素，经肾脏排出体外；②转变为氨基酸上的氨基；③在肾脏泌氨中和肾小管腔中的 H^+ 形成铵盐，随尿排出体外。其中肝脏将氨合成尿素，是保证血氨正常的关键。当肝脏功能严重损害（80% 肝组织遭破坏）时，氨不能被解毒。氨在中枢神经系统聚集，会引起肝性脑病。血氨测定目前以酶法为多用。由于血氨浓度很低，且标本中氨

又极不稳定，易被外界污染，因此血氨测定标本应采集于经处理的无氨玻璃器皿中，采取后应立即置冰水中，并尽快送检。

【参考值】 谷氨酸脱氢酶法为 $11 \sim 35 \mu\text{mol/L}$ ($140 \sim 490 \mu\text{g/L}$)

【临床意义】 病理性增高见于：①严重肝损害（肝性脑病、肝硬化、肝癌、重症肝炎等）；②尿毒症；③上消化道大出血；④肝外门脉系统分流形成。

生理性增高见于：过多进食高蛋白饮食和运动后。

减低见于：低蛋白饮食和严重贫血等。

第二节 胆红素检查

一、血清胆红素检测

胆红素是胆汁的重要成分之一，是各种含血红素蛋白中血色素的分解产物，其中大部分来自于衰老的红细胞的血红蛋白，少部分来源于血红蛋白以外的肌蛋白、游离血红素等。上述胆红素为非结合胆红素（unconnect bilirubin, UCB, 又称为间接胆红素），在循环血中与白蛋白结合转运；非结合胆红素在肝脏被肝细胞摄取并与葡萄糖醛酸结合后，形成葡萄糖醛酸酯，即结合胆红素（connect bilirubin, CB, 又称为直接胆红素）；结合胆红素随胆汁进入肠腔后，被肠道细菌作用还原成尿胆原，大部分随粪便排出，少部分经门静脉回肝，其大部分被肝细胞摄取再转变为结合胆红素并再排入肠腔（此即胆红素的肠肝循环），另一部分从门静脉入体循环，进入肾脏，随尿排出。血清总胆红素（serum total bilirubin, STB）为非结合胆红素和结合胆红素的总量。

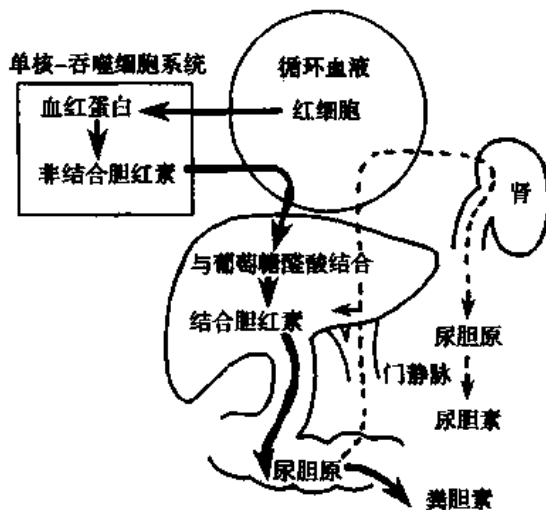


图 5-3 正常胆红素代谢

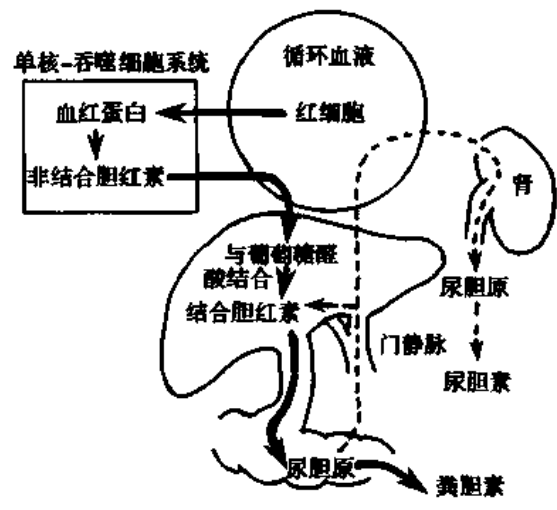


图 5-4 溶血性黄疸时胆红素代谢

用高效液相色谱（HPLC）法可将胆红素分为 4 条带，即 α 胆红素（非结合胆红素）、 β 胆红素（单葡萄糖醛酸酯）、 γ 胆红素（双葡萄糖醛酸酯）和 δ 胆红素（胆素蛋白）， δ 胆红素仅来源于高结合胆红素血症时。胆红素临床测定主要采用化学方法。

正常情况下进入血中的胆红素与被清除的胆红素处于动态平衡状态，当胆红素代谢发生障碍时，血、尿胆红素和尿胆原会发生变化。测定血清总胆红素、结合胆红素和非结合胆红素对黄疸的诊断和鉴别诊断、病情观察和指导治疗有重要意义(图 5-3~图 5-6)。

【参考值】 STB 新生儿：0~1天 34~103 $\mu\text{mol/L}$ ；出生后 1~2 天：103~171 $\mu\text{mol/L}$ ；3~5 天：68~137 $\mu\text{mol/L}$ ；成人：3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$ 。CB：0.6~0.8 $\mu\text{mol/L}$ ；UCB：1.7~10.2 $\mu\text{mol/L}$ ；CB/STB：0.2~0.4。

【临床意义】 临床 STB、CB 和 UCB 测定主要用于黄疸的诊断和黄疸类型的鉴别。

1. 判断有无黄疸及黄疸的程度 STB > 17.1~34.2 $\mu\text{mol/L}$ 为隐性黄疸或亚临床黄疸；STB 为 34.2~171 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度黄疸；STB 为 171~342 $\mu\text{mol/L}$ 为中度黄疸；STB > 342 $\mu\text{mol/L}$ 为重度黄疸。

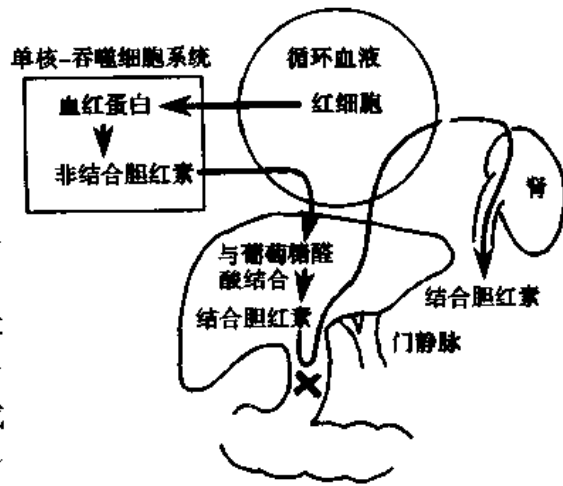


图 5-5 梗阻性黄疸时胆红素代谢

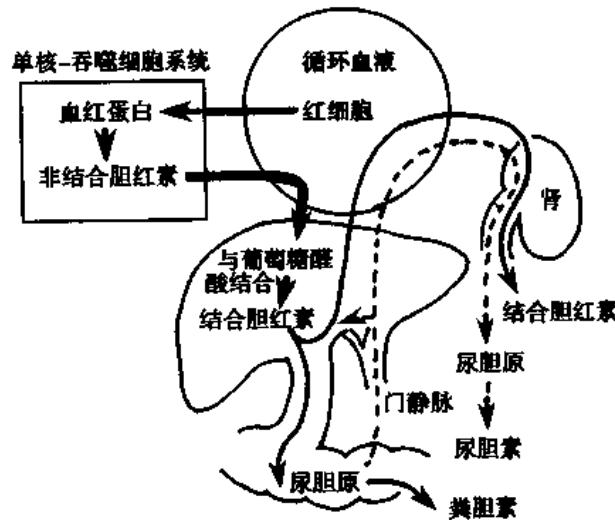


图 5-6 肝细胞性黄疸时胆红素代谢

2. 根据黄疸程度推断黄疸原因 溶血性黄疸通常为轻度黄疸，STB < 85.5 $\mu\text{mol/L}$ ；肝细胞性黄疸为轻、中度黄疸，STB 为 17.1~171 $\mu\text{mol/L}$ ；梗阻性黄疸通常为中、重度黄疸，STB 增高较前两者明显，不完全梗阻为 171~342 $\mu\text{mol/L}$ ，完全梗阻常 > 342 $\mu\text{mol/L}$ 。

3. 根据 CB 及 UCB 增高情况及 CB/STB 比值判断黄疸的类型 溶血性黄疸时以非

结合胆红素增高明显, CB/STB <0.2 ; 梗阻性黄疸时以结合胆红素增高明显, CB/STB >0.5 ; 肝细胞性黄疸时 CB 及 UCB 均增加, CB/STB 比值 >0.2 , 但 <0.5 。见表 5-2-1。

4. 血清 δ 胆红素测定解决了临床上出现的难以解释的现象 由于 δ 胆红素是与白蛋白牢固结合的胆红素, 分子量大, 不被肾小球滤过, 故临床可出现血清中 STB 及 CB 增高, 尿中却不出现 CB; δ 胆红素半寿期长 (同白蛋白, 为 21 天), 代谢慢, 故肝炎恢复期等患者尿胆红素已消失, 而血清 CB 仍很高。

二、血清总胆汁酸检测

胆汁酸 (bile acid, BA) 是胆汁的主要成分。由胆固醇在肝脏合成, 随胆汁排入肠道, 经肠道细菌分解后由小肠重吸收, 经门静脉入血回肝, 再由肝细胞摄取, 少量进入血液循环, 90%~95% 再分泌入胆汁, 形成胆汁酸的肠肝循环。因此, 胆汁酸的测定能反映肝细胞的合成, 摄取及排泌功能, 并可反映胆道的排泄功能。肝脏损害、小肠疾病和胆道梗阻时, 均可引起胆汁酸代谢紊乱。

BA 是胆汁酸中一大类胆烷酸的总称, 人类 BA 主要有胆酸 (cholic acid, CA)、鹅脱氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)、脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA)、石胆酸 (lithocholic acid, LCA) 及熊脱氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA), 其中以 CA、CDCA 和 DCA 为主。游离 BA 分泌到胆小管前均形成结合胆酸, 如甘氨酸 (glycine; aminoacetic acid) 等。

胆汁酸是天然的离子化去垢剂, 表现出极强的界面活性, 能降低脂、水两相间的表面张力, 对脂类物质能较稳定的溶解于胆汁中起重要作用。因此, BA 具有以下生理功能: ①促进脂类的消化吸收; ②调节胆固醇的代谢 (肝脏由胆固醇合成 BA 是胆固醇从体内清除的重要途径, 体内 50% 胆固醇以 BA 形式排泄; ③促进胆汁分泌。

BA 测定主要用化学方法, 可做空腹或餐后 2 小时血清总胆汁酸 (TBA) 测定, 后者比前者更灵敏。

【参考值】 TBA: 0~10 $\mu\text{mol/L}$ (酶法); CA: 0.08~0.91 $\mu\text{mol/L}$ (气-液相色谱法); DCA: 0.23~0.89 $\mu\text{mol/L}$ (气-液相色谱法); 甘氨酸胆酸: 0.05~1.0 $\mu\text{mol/L}$ (气-液相色谱法)

【临床意义】

1. 血清 TBA 增高见于

(1) 肝细胞损害: 急性肝炎、慢性活动性肝炎、中毒性肝病、肝硬化和肝癌时 TBA 显著增高, 尤其肝硬化时 TBA 阳性率明显高于其他指标。文献报道, 对 21 例急性肝炎随访调查发现, 血清 TBA $<10\mu\text{mol/L}$ 者, 一年后无 1 例转为慢性, 而 5 例 TBA 增高, ALT 恢复正常者中有 4 例转为慢性; 亦有报道, 肝硬化病例中, TBA $>20\mu\text{mol/L}$ 者一年病死率为 7%, $>50\mu\text{mol/L}$ 者一年病死率高达 67%。因此, TBA 测定不仅是肝细胞损害的敏感指标, 还有助于估计预后和提示病情复发。

(2) 胆道梗阻: 胆石症、胆道肿瘤等肝内、肝外胆管阻塞时 BA 排泄受阻, 使血 TBA 增高。

(3) 门脉分流: 门脉分流时, 肠道中次级胆酸经分流的门脉系统直接进入体循环,

使血 TBA 增高。

(4) 生理性增高：进食后血清胆汁酸可一过性增高，此为生理现象。

2. 肠道疾病引起 BA 代谢异常时，可出现脂肪消化不良，轻者水样腹泻，重者则可出现脂肪痢。

3. 胆汁中 BA、卵磷脂和胆固醇比例失调是胆固醇结石形成的重要原因。大多数胆结石是由胆固醇构成的，BA 和卵磷脂含量减低或胆固醇含量增高，使胆汁中的胆固醇不能分散溶解于胆汁中，而呈饱和或过饱和状态，从而以结晶形式析出，在胆汁中形成胆固醇结石。

三、胆红素检查项目的选择和应用

临床通过对血清总胆红素、结合胆红素、非结合胆红素、尿胆红素和尿胆原测定，并结合病人的临床表现，主要对黄疸进行诊断和鉴别诊断（表 5-2）。

表 5-2 正常人和三种黄疸时胆红素代谢测定结果

	血 清				尿 液		粪 便 颜 色
	STB ($\mu\text{mol/L}$)	CB ($\mu\text{mol/L}$)	UCB ($\mu\text{mol/L}$)	CB/STB	尿胆红素 (定性)	尿胆原 ($\mu\text{mol/L}$)	
正 常	1.7~17.1	0~6.8	1.7~10.2	0.2~0.4	(-) 或 弱 (+)	0.84~4.2	浅黄色
溶血性黄疸	↑	↑	↑↑↑	<0.2	(-)	↑↑↑	变深
梗阻性黄疸	↑↑~↑↑↑	↑↑↑	↑	>0.5	(++)	↓或(-)	变浅或白色
肝细胞性黄疸	↑~↑↑	↑↑	↑↑	>0.2 但 <0.5	(+)	↓或正常	变浅或正常

注：↑：轻度增加；↑↑：中度增加；↑↑↑：明显增加；(-)：阴性；(+)：阳性；(++)：强阳性

血清总胆汁酸测定可反映肝细胞的合成、摄取合排泌功能，是比其它指标更敏感的肝功能试验指标，因此临床主要用于肝细胞损伤的诊断。又因肠道、胆道和门脉系统疾病时也可引起胆汁酸代谢紊乱，因此胆汁酸测定也用于反映肠道、胆道及门脉系统病变。

第三节 糖类检查

本节介绍了糖代谢的实验室检查及其临床应用。包括临床常用的血糖（葡萄糖）测定、葡萄糖耐量试验、血清胰岛素测定、血清 C-肽测定和胰岛素释放试验；还包括糖代谢的重要产物及有关物质的检查，如糖化血红蛋白、糖化血清蛋白、果糖胺、乳酸、丙酮酸、酮体和 1, 5-脱水山梨醇测定。

一、葡萄糖测定

血糖主要是指血液中的葡萄糖（glucose, Glu）而言。食物中的碳水化合物经消化酶作用分解为葡萄糖等单糖，由小肠吸收，经门静脉入肝脏，大部分被合成肝糖原贮存于肝。当血糖减低时，肝内糖原可经酶作用水解为葡萄糖入血，使血糖维持正常的水

平。体内葡萄糖主要通过氧化提供组织能量；摄入糖超过身体需要时糖可转变为脂肪，机体需要时脂肪与蛋白也可转变为糖。肝脏是调节糖代谢的重要器官，胰岛素等激素和神经因素参与血糖水平调节，可影响血糖水平。正常情况下，机体糖分解代谢和合成代谢保持动态平衡，所以血糖浓度相对稳定；当这种平衡被破坏时，则出现血糖增高或减低。血糖测定对于糖代谢情况的判断及对糖代谢紊乱相关疾病的诊断有重要价值。葡萄糖测定现多用酶（葡萄糖氧化酶和己糖激酶）法及邻甲苯胺法。血糖测定标本采集后，应尽快送检，否则会使测定结果偏低，如不能及时测定应将血清（或血浆）及时分离后保存。

【参考值】 空腹血糖 酶法：3.9~6.1mmol/L；邻甲苯胺法：3.9~6.4mmol/L。
空腹尿糖：定性为阴性

【临床意义】

1. 增高 根据空腹血糖增高程度不同分为：①轻度增高（7.0~8.4mmol/L）；②中度增高（8.4~10.1mmol/L）；③重度增高（>10.1mmol/L）。当血糖水平超过肾糖阈值（9mmol/L）时则尿糖阳性。血糖增高：①糖尿病：如1型和2型糖尿病；②内分泌疾病：如巨人症、肢端肥大症、皮质醇增多症、甲状腺功能亢进症、嗜铬细胞瘤、胰高血糖素瘤等；③应激性高血糖：如颅脑损伤、颅内压增高、脑卒中、心肌梗死等；④药物影响：如噻嗪类利尿药、口服避孕药等；⑤肝源性血糖升高：如严重的肝病变，导致肝脏功能障碍，使葡萄糖不能转化为肝糖原贮存，于是出现餐后高血糖；⑥胰腺病变：如胰腺炎、胰腺癌、血色病、胰外伤、胰大部切除等；⑦其它病理性增高：如妊娠呕吐、脱水、缺氧、窒息、麻醉等；⑧生理性增高：如饭后1~2h、高糖饮食、情绪激动等；⑨医源性：如大量服用强的松等。

2. 减低 血糖低于3.9mmol/L即为血糖减低。见于①胰岛素过多：如胰岛β细胞增生或肿瘤、胰岛素瘤、口服降糖药等；②对抗胰岛素的激素分泌不足：如肾上腺皮质激素、生长激素等缺乏；③肝糖原贮存缺乏：如重型肝炎、肝硬化、肝癌等严重肝病时；④其它：如长期营养不良、长时间不能进食的疾病、急性酒精中毒时；⑤生理性低血糖：如饥饿、剧烈运动时。

二、葡萄糖耐量试验

正常人服用一定量葡萄糖后，血糖浓度暂时升高，由于刺激了胰岛分泌胰岛素增多，促使大量葡萄糖合成肝糖原贮存，使血糖在短时间内即降至空腹水平，此现象称为耐糖现象。当内分泌失调等因素引起糖代谢失常时，口服或注射一定量葡萄糖后，血糖急剧升高（可明显升高或升高不明显），但在短时间内不能降至原有水平，此称为耐糖异常或糖耐量减低。口服或注射一定量葡萄糖后，间隔一定时间测定血糖水平，称为糖耐量试验（glucose tolerance test, GTT）。糖耐量试验是检测人体葡萄糖代谢功能的试验，主要用于诊断症状不明显或血糖升高不明显的可疑糖尿病。口服葡萄糖耐量试验（OGTT）临床常用，静脉葡萄糖耐量试验（IGTT）虽是测定患者胰岛素分泌的反应性和能力的试验，但不适用于糖尿病临床常规诊断。

【参考值】 OGTT（口服葡萄糖1.75g/kg体重，最多不超过75g）法：空腹血糖<

6.1mmol/L; 服糖后 0.5~1h 血糖升高达峰值, 一般在 7.8~9.0mmol/L, 应 < 11.1mmol/L; 服糖后 2h 血糖 \leq 7.8mmol/L; 服糖后 3h 血糖应恢复至空腹血糖水平。同时测定上述各时间的尿糖均为阴性。

【临床意义】 糖耐量试验结果常见类型可参见图 5-7。

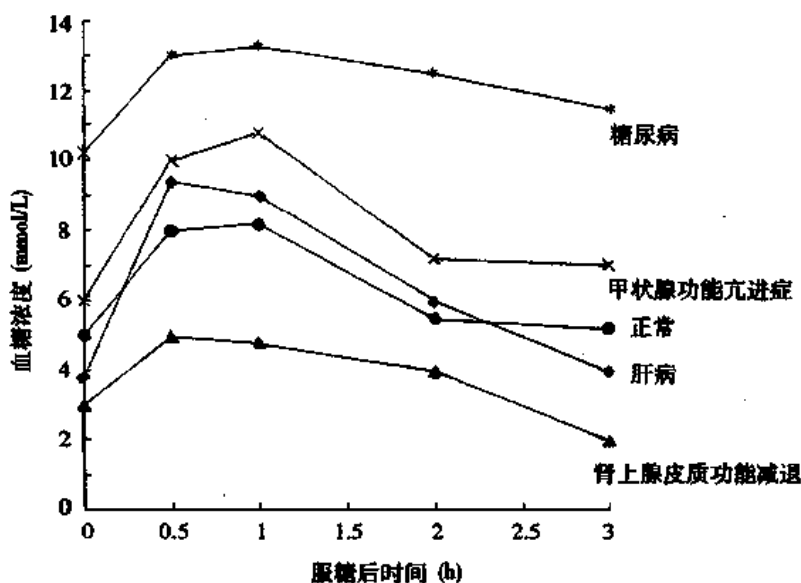


图 5-7 正常及几种病理的 OGTT 曲线

1. 糖尿病 两次空腹血糖均 \geq 7.8mmol/L (此为 1985 年 WHO 诊断标准; 1997 年美国糖尿病学会即 ADA 推荐标准是禁食 8h 的空腹血糖为 \geq 7.0mmol/L); 或者服糖后 2h 血糖值 \geq 11.1mmol/L, 随机血糖 \geq 11.1mmol/L, 或有临床症状者, 可诊断为糖尿病。

2. 糖耐量减低 指空腹血糖 $<$ 7.8mmol/L; 服糖后 2h 血糖为 7.8~11.1mmol/L; 血糖达高峰时间可延至 1h 后, 血糖恢复正常时间可推延至 2~3h 以后, 且有尿糖阳性。糖耐量减低多见于 2 型糖尿病、痛风、肥胖病、甲状腺功能亢进症、肢端肥大症及皮质醇增多症等。

3. 葡萄糖耐量曲线低平 指空腹血糖水平降低, 服糖后血糖水平上升亦不明显, 服糖后 2h 血糖仍处于低水平。常见于胰岛 β 细胞瘤、腺垂体功能减退症、肾上腺皮质功能减退症及甲状腺功能亢进症等。

4. 低血糖

(1) 肝源性低血糖: 表现为空腹血糖常低于正常, 服糖后血糖水平超过正常, 2h 后仍不能降至正常, 尿糖出现阳性。见于广泛性肝损伤时, 如中毒性肝炎、爆发性病毒性肝炎、胆管炎、胆汁淤积及肝肿瘤等所致的肝组织大量受损时, 此时即使是没有糖原消耗的增加, 也可因肝脏对葡萄糖的分解和糖异生作用的减弱而导致低血糖。

(2) 功能性低血糖: 表现为空腹血糖正常, 服糖后血糖高峰时间及峰值在正常范围内, 但服糖后 2~3h 可发生低血糖。见于特发性餐后低血糖症等。

三、血清胰岛素测定和胰岛素释放试验

胰岛素 (insulin) 是由胰岛 B 细胞所分泌的一种蛋白激素。人的胰岛素分为 A、B 两条肽链, A 链为 21 肽, B 链为 30 肽, 两链间由二硫键相连。胰岛素在肝、肾等组织中受胰岛素酶灭活, 在外周循环血中 80% 被破坏, 半寿期为 4.5 分钟。其生理作用主要是促进肝脏和外周组织摄取和利用葡萄糖产生能量, 使血糖降低。血浆 (清) 胰岛素水平受血糖浓度调控, 血糖水平升高可刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素。糖尿病时, 由于遗传和环境因素的作用, 胰岛 B 细胞分泌功能障碍 (胰岛素分泌异常) 和胰岛素生物学效应不足 (有胰岛素抵抗, insulin resistance, 即肝脏和外周组织对胰岛素敏感性降低, 对胰岛素促进葡萄糖摄取作用抵抗), 从而产生高血糖症, 亦可伴高胰岛素血症。

胰岛素释放试验 (insulin release test) 是反映胰岛 β 细胞储备能力的试验, 与 OGTT 试验方法相同, 即在空腹及服糖后 30、60、120、180min 分别采血, 同时分别测胰岛素和 C 肽, 以直接了解胰岛 B 细胞的功能状态。胰岛素测定用放射免疫法 (RIA) 和时间分辨荧光及化学发光免疫比浊法。

【参考值】 空腹胰岛素为 10~20 μ U/L (RIA 法); 胰岛素 (μ U/L) / 葡萄糖 (mg/dl) < 0.3。服糖后 30~60min 为胰岛素高峰值 (与血糖峰值时间一致), 为空腹时胰岛素值的 5~10 倍。

【临床意义】 胰岛素及胰岛素释放试验异常见于:

1. 糖尿病 糖尿病时胰岛素分泌减低、释放迟缓。1 型糖尿病时, 空腹胰岛素明显降低, 服糖后仍很低, 呈低平曲线, 胰岛素与血糖比值也明显降低; 2 型糖尿病时, 空腹胰岛素水平可正常、稍高或稍低, 服糖后胰岛素呈延迟性释放反应。

2. 高胰岛素血症或胰岛 B 细胞瘤 胰岛素瘤中大多数为胰岛 B 细胞瘤, 常出现高胰岛素血症。此时空腹血糖降低, 糖耐量曲线低平, 而胰岛素 C 肽释放曲线相对较高, 胰岛素/葡萄糖比值 > 0.4。

3. 肥胖、肝肾衰竭或排泄受阻时, 也可引起血清胰岛素浓度增高。

4. 其它 腺垂体功能低下症、ACTH 缺乏症、肾上腺功能不全和饥饿状态时胰岛素减少; 肢端肥大症、巨人症时胰岛素增高。

四、血清 C-肽测定

C-肽 (C-peptide) 是胰岛素原 (pre-insulin) 在蛋白水解酶作用下转变为胰岛素的过程中裂解出来的肽类, 是由 31 个氨基酸组成的片段, 与胰岛素等克分子从胰岛素 B 细胞释放, 因此其测定的意义与胰岛素相同, 主要反映 B 细胞功能。但其半寿期为 10~11min, 比胰岛素长, 且不被肝脏破坏, 只在肾脏降解和代谢, 故测定血清 C-肽水平更能反映 B 细胞的胰岛素合成和释放功能。C-肽与胰岛素无免疫交叉性 (与胰岛素原有免疫交叉性), 其测定更能较完整地反映胰岛 B 细胞的分泌功能。其测定多用放射免疫 (RIA) 法, 且与胰岛素测定及胰岛素释放试验同时进行。

【参考值】 RIA 法: 空腹 0.3~0.6nmol/L; 服糖后 30~60min 出现峰值 (为空腹值的 5~6 倍)

【临床意义】 血清 C-肽测定常与胰岛素测定、OGTT 试验同时进行。

1. 低血糖 血糖、胰岛素和 C-肽三者的血清水平并非平行改变。①胰岛 B 细胞瘤时，糖耐量曲线低平，胰岛素与 C-肽浓度均升高；②外源性胰岛素过量所致低血糖时，血清胰岛素升高，而 C-肽降低；③胰岛 B 细胞瘤术后，血清 C-肽仍升高，提示肿瘤未完全切除或复发。

2. 高血糖 2 型糖尿病或继发性糖尿病（肢端肥大症、皮质醇增多症）时，由于存在胰岛素抵抗，C-肽和胰岛素释放曲线较高，空腹血糖及糖耐量曲线均较高。

3. 肝硬化 血清 C-肽水平升高。

五、血清糖化血红蛋白测定

糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, GHb）是血红蛋白 A₁（HbA₁）中的 HbA_{1c}，是血红蛋白生成后以其 β 链末端氨基酸与葡萄糖类进行缩合反应形成的 HbA_{1c} 酮氨化合物，其反应速度主要取决于血糖浓度及血糖与 Hb 的接触时间。其糖化反应过程缓慢且相对不可逆（GHb 一旦形成不再解离），不受短时间内血糖水平波动的影响，因此，在高血糖及血糖、尿糖水平波动较大时，GHb 测定更有诊断意义。其测定主要用化学方法。

【参考值】 按 GHb 占总 Hb 的百分比计算：电泳法：5.6%～5.7%；微柱法：4.1%～6.8%；比色法 GHb 含量为 $1.41 \pm 0.11 \text{ nmol/L}$

【临床意义】 GHb 与氧的亲合力强，可促进组织（晶状体、视网膜、肾、周围神经和血管等）缺氧，故长期高血糖时组织细胞 GHb 增加，造成组织缺氧，引起糖尿病并发症。其测定的主要临床意义是：

1. 是糖尿病诊断和监控的重要指标。其测定可反映检测前 1～2 个月内平均血糖水平，糖尿病时 GHbA₁ 或 GHbA_{1c} 值较正常升高 2～3 倍；控制糖尿病后其下降要比血糖和尿糖晚 3～4 周。故 GHb 水平可作为糖尿病长期控制的良好指标。

2. 对鉴别糖尿病性高血糖及应激性高血糖有价值。前者 GHb 水平多增高，后者正常。

六、血清糖化血清蛋白测定

糖化血清蛋白（glycosylated serum protein, GSP）是血清葡萄糖与血清中的白蛋白及其它蛋白分子 N 末端发生非酶促糖化反应生成的酮胺结构蛋白质。由于血清白蛋白比血红蛋白半寿期短，GSP 可反映糖尿病近期治疗效果。其测定主要用化学比色法。

【参考值】 NBT 还原反应法： $1.9 \pm 2.5 \text{ mmol/L}$

【临床意义】 本测定不受血糖近期波动的影响，可反映病人过去 1～2 周内平均血糖水平，是糖尿病诊断和近期控制水平的一个检测指标。

七、果糖胺测定

果糖胺（fructosamine）是由于长期高血糖，血中葡萄糖与蛋白质经非酶促反应形成的酮胺类物质。果糖胺测定可以帮助了解近期总的平均血糖水平。

【参考值】 $1.56 \pm 0.64 \text{ mmol DMF/L}$

【临床意义】 血中果糖胺可反映检测前 2~4 周的平均血糖水平。增高见于糖尿病等引起长期高血糖时。

八、血乳酸测定

血中乳酸 (lactic acid, LA) 增多是组织严重缺氧时, 三羧循环中丙酮酸需氧氧化障碍, 丙酮酸无氧酵解成乳酸作用加强所致。血中乳酸浓度极度增高标志着细胞氧化过程的恶化, 机体呈现低氧血症时常同时伴有高乳酸血症。肝脏在乳酸代谢和乳酸中毒时起重要作用。中枢神经系统生化改变的疾病, 脑脊液中乳酸浓度主要反映局部的糖酵解作用。乳酸测定标本为全血、血浆和脑脊液, 血标本采集时不可用止血带。测定方法有比色法和分光光度法等。

【参考值】 血浆乳酸 $< 2.4 \text{ mmol/L}$ (比全血高 7% 以上); 全血乳酸 $0.5 \sim 1.7 \text{ mmol/L}$ (分光光度法); 血乳酸/丙酮酸比值 10/1。脑脊液乳酸正常时与全血乳酸相近。

【临床意义】 高乳酸血症主要见于: 休克的不可逆期、无酮中毒的糖尿病昏迷、各种疾病终末期、心肺功能失代偿期、血液病等时, 低氧血症同时伴有高乳酸血症, 由于血中乳酸过多可引起代谢性酸中毒。脑脊液乳酸增多可见于: 脑血管意外、颅内出血、细菌性脑膜炎、癫痫等中枢神经系统疾病。

九、血清丙酮酸测定

丙酮酸 (pyruvic acid, PYR) 是糖代谢的中间产物, 主要来自红细胞和肌肉。红细胞中经常产生丙酮酸, 休息状态血中丙酮酸和乳酸呈平行关系; 当肌肉收缩氧相对缺乏时, 糖代谢以无氧糖酵解为主, 乳酸增多, 但乳酸/丙酮酸比值维持正常, 它们均进入肝、脑和心脏等继续氧化。当组织严重缺氧时, 三羧循环中丙酮酸需氧氧化障碍, 丙酮酸无氧酵解还原成乳酸增多, 使血乳酸明显增多, 血乳酸/丙酮酸比值增高, 可导致高乳酸血症。其测定多用化学方法, 根据乳酸测定的逆反应利用分光光度法测定丙酮酸含量。

【参考值】 分光光度法, 空腹安静状态下静脉血丙酮酸含量为 $0.03 \sim 0.10 \text{ mmol/L}$ 。

【临床意义】 血丙酮酸测定同血乳酸测定临床意义相近 (见乳酸测定临床意义)。其测定临床还用于维生素 B_1 缺乏症的诊断, 因维生素 B_1 缺乏时体内丙酮酸氧化障碍, 血丙酮酸增高; 糖尿病、充血性心力衰竭、严重腹泻等消化性障碍、严重感染和肝病时也可有血丙酮酸增高, 并伴有高乳酸血症。

十、血酮体测定

酮体是乙酰乙酸、 β -羟丁酸、丙酮三者的总称, 是脂肪酸分解过程中的产物。糖代谢障碍时, 脂肪分解代谢加强, 使酮体生成增多, 当超过了肝外组织利用速度时, 血中酮体增加, 形成酮血症; 过多的酮体从尿中排出, 即形成酮尿 (详见第四章第二节)。

【参考值】 以丙酮计，血浆酮体定量 $<20\text{mg/L}$ ；定性阴性（当血酮体 $>10\text{mg/dl}$ 时，定性阳性）

【临床意义】 酮体增高见于：糖尿病酮症酸中毒、各种原因所致的长期饥饿、妊娠毒血症、饮食中缺少糖类和（或）脂肪摄取过多、营养不良等。

十一、血清 1, 5-脱水山梨醇测定

1,5-脱水山梨醇（1, 5-anhydroglucital, 1, 5-AG）是与葡萄糖结构相似的体内存在最多的多元醇。血中葡萄糖（及尿糖）、果糖胺和 GHb 增高时 1, 5-AG 减低。糖尿病时其浓度变化敏锐，且不受年龄、性别和饮食等因素影响，是较新的糖尿病监测指标。

【参考值】 $>13\text{mg/L}$

【临床意义】 糖尿病时血清 1, 5-AG 水平减低，其水平与血糖、GHb 及果糖胺呈负相关。血清 1, 5-AG 测定是糖尿病的筛选、诊断和疗效评估的新指标。

十二、糖类检查项目的选择和应用

本节中介绍了血糖（葡萄糖）及其代谢过程中的有关物质和代谢产物。它们对糖代谢障碍有关疾病的诊断、鉴别诊断、病情观察和治疗监控等有重要临床价值。在实际应用中，必须结合病人的具体情况根据临床实际需要，有的放矢地选择检测项目和结合临床资料进行综合性判断分析。

1. 葡萄糖（血糖和尿糖）测定和口服葡萄糖耐量试验（OGTT）是糖尿病和低血糖症诊断和鉴别诊断地重要的、必不可少的首选指标。

2. C-肽测定、胰岛素测定和胰岛素释放试验，是反映胰岛 B 细胞功能的重要实验室指标。C-肽与胰岛素等克分子从胰岛素原被释放，但 C-肽比胰岛素更能较好地反映胰岛 B 细胞的合成和释放功能。C-肽和胰岛素释放试验对糖尿病（高血糖）和低血糖症的分型和原因判断有重要意义。

3. 血清糖化血红蛋白（GHb）和血清糖化血清蛋白（GSP）分别为血液中的血红蛋白和白蛋白与血液中的葡萄糖经非酶促反应形成的酮胺结构蛋白质。GHb 与氧亲和力强，其增高促使组织缺氧，促进糖尿病并发症的发生；GHb 形成缓慢且稳定，其测定可反映检测前 1~2 个月内平均血糖水平，是糖尿病长期控制的监测指标；GSP 半寿期比 GHb 短，可反映检测前 1~2 周内平均血糖水平，是糖尿病近期控制水平的监测指标。

4. 血果糖胺是长期高血糖时血中出现的葡萄糖与蛋白质的非酶促反应生成的酮胺类物质，其增高可反映检测前 2~4 周内的平均血糖水平。

5. 血乳酸和丙酮酸增高是机体缺氧和糖代谢无氧糖酵解过程增强的指标，标志细胞氧化过程恶化。高乳酸血症提示机体呈现低氧血症状态，常伴有代谢性酸中毒。

6. 血清 1, 5-脱水山梨醇测定，为血糖监测的新指标。与血糖、GHb 和果糖胺血清水平呈负相关，糖尿病等高血糖时其水平减低。

7. 酮体虽为脂肪酸代谢产物，但血、尿酮体增多常因糖代谢障碍所引起，临床最

常见于糖尿病酮症酸中毒等时。

第四节 脂质及其代谢物检查

现代医学研究认为，脂质代谢异常与动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）的发生有密切关系，血脂异常是心、脑血管疾病的重要危险因素。关于血清脂质的研究，已愈来愈被人们所重视；血清脂质及其代谢产物的检测分析，已成为 AS 和心、脑血管疾病诊断、治疗和预防的重要实验室指标。

临床血脂检测的主要目的是：①对动脉硬化和高脂血症等血脂代谢异常性疾病进行诊断、病情观察和指导治疗；②作为健康普查指标，达到对 AS 和高脂血症等血脂异常性疾病的早期发现和早期诊断，并起到监控作用；③对少见的遗传性脂蛋白异常性疾病进行诊断；④帮助诊断胎儿肺发育成熟程度，预测新生儿呼吸窘迫综合征等。

近年来关于脂质临床检验的进展主要表现为其分析内容的精细化、检测手段的自动化、检测技术和管理的标准化、临床应用的深入化。如不仅做胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）等一般脂质检测，还进一步检测脂蛋白、载脂蛋白、脂蛋白受体、与脂质代谢有关的蛋白质和酶；随着整个检验医学检测技术的提高，血脂检测亦变为精密度和准确度均大大提高的自动化分析；国家（卫生部临床检验中心）对脂质检测方法、试剂和质量控制等均进行了标准化管理，还专门成立了国家脂质标准化专业组；临床医生和研究工作者对脂质检验分析的应用也不断普遍和深入，不仅应用于病人的有关疾病的诊断、疗效观察和预防，而且还应用于 AS 等心、脑血管疾病和某些遗传性疾病的科研工作中。近年来关于脂质的基础研究和临床应用等方面均有长足的进展。

一、脂质及脂蛋白概述

（一）脂质组成及生理功能 脂质包括脂肪和类脂两大类。脂肪是由各种不同的脂肪酸组成的甘油三酯的混合物，类脂是理化性质与脂肪相似的一类物质，包括磷脂、糖脂、固醇类等。

表 5-3 血浆脂质主要组成

脂质名称	英文全称	英文缩写
总胆固醇	total cholesterol	TC
游离胆固醇	free cholesterol	FC
胆固醇酯	cholesterol ester	CE
甘油三酯	triglyceride	TG
磷脂	phospholipid	PL
游离脂肪酸	free fatty acid (non-esterified fatty acid)	FFA (NEFA)

血脂是血浆中所有脂质的总称。血浆脂质的组成十分复杂，其主要组成见表 5-3。血脂有的是从消化道吸收来的，也有的为体内合成或从体内组织中转运来的。人体内的

血脂受饮食、环境和机体生理状态等影响，其组成成分可以有增减变动，但由于神经体液因素的调节，人体血脂组成和含量正常情况下是在一定范围内变动的。

总胆固醇 (TC) 包括游离胆固醇 (FC 约占 30%) 和胆固醇酯 (CE 约占 70%)。CE 是由 FC 与脂肪酸于肝脏内在卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 作用下结合而成。细胞内主要为 FC，血浆内则二者同时存在，且以 CE 含量较多。人体胆固醇有来源于饮食的外源性胆固醇 (占 10%~20%) 和在肝及小肠等处机体自身合成的内源性胆固醇两种形式，由食物摄取而来的胆固醇为 0.3g/d，自身合成的胆固醇量为 1.5~2.0g/d。故血浆胆固醇水平并非仅取决于饮食中摄取的脂质 (胆固醇) 的量。高胆固醇血症和 AS 的形成与内源性胆固醇的形成亢进 (胆固醇代谢异常) 有更直接的关系。在人体内胆固醇主要由胆汁经肠道随粪便、以未变化的形式或变成胆汁酸排出体外。胆固醇是一切细胞膜的重要组分，也是胆酸、肾上腺和性腺激素的前体。

甘油三酯 (TG) 是甘油与三个不同脂肪酸分子酯化而成，现称三酰甘油。血液中 TG 有外源性 TG (主要由食物经肠道摄取，经胸导管入血) 和内源性 TG (由肝脏合成)。TG 主要存在于乳糜微粒和前 β 脂蛋白中，是体内脂肪组织的主要成分，也是人体能量供应的重要来源。因 TG 参与 TC 和 CE 的形成，并与血栓形成有密切关系，因此在动脉硬化症、冠心病及心、脑血管栓塞性疾病的发生中有重要作用。

磷脂 (PL) 是细胞膜的重要组成，与膜运转功能有关；存在于神经组织、细胞膜和血浆中。

游离脂肪酸 (FFA) 是指血浆中未与甘油及胆固醇酯化的含量很少的脂肪酸 (FFA 占血浆总脂肪酸的 5% 以下)。但它并非游离存在，是与血浆中白蛋白结合而转运于血液中，故亦称非酯化脂肪酸 (NEFA)。FFA 虽然含量甚少，但在血浆脂质代谢中是最活跃的部分。

(二) 血浆脂蛋白分类及其特点 脂质不易溶于水，除乳糜微粒是以极小的微粒以雾化的形式存在于血浆中外，血浆脂质 95% 以上是以脂蛋白的形式存在并进行运转。脂蛋白 (lipoprotein, Lp) 为血浆脂质与蛋白质 (即载脂蛋白, apolipoprotein, apo) 结合的复合物，除 FFA 与白蛋白结合外，血浆脂类都与特殊的球蛋白相结合。载脂蛋白有类似表面活性剂的作用，使不溶于水的脂质能变为溶解状态，所以正常血浆虽含相当量脂类却清晰透明。

脂蛋白由于其所含蛋白质 (载脂蛋白) 和脂质成分的不同，其性质亦不相同，据此可做不同分类，见表 5-4。

表 5-4 血浆脂蛋白分类、组成及特点

分类	超速离心法 电泳法	乳糜微粒 (CM) 乳糜微粒	极低密度脂 蛋白(VLDL) 前 β 脂蛋白	中间密度脂 蛋白(IDL) 宽 β 脂蛋白	低密度脂蛋 白(LDL) β 脂蛋白	高密度脂蛋白 (HDL) α 脂蛋白
密度(kg/L)		<0.96	0.96~1.006	1.006~1.019	1.019~1.063	1.063~1.21
直径(nm)		80.0~100.0	30.0~75.0	22.0~30.0	19.0~22.0	7.0~10.0
分子量		$(1\sim19)\times10^9$	$(5\sim100)\times10^6$	$(3\sim4)\times10^6$	$(2\sim3)\times10^4$	$(15\sim36)\times10^4$
电泳位置		原点	α_2 位	α_2 - β 位	β 位	

续表

分类	超速离心法 电泳法	乳糜微粒 (CM) 乳糜微粒	极低密度脂 蛋白(VLDL) 前 β 脂蛋白	中间密度脂 蛋白(IDL) 宽 β 脂蛋白	低密度脂蛋 白(LDL) β 脂蛋白	高密度脂蛋白 (HDL) α 脂蛋白
载脂蛋白组成						α_1 位
A		A _I 7.4% A _{II} 4.2%	—	—	—	A _I 67% A _{II} 22%
B		23%	37%	78%	98%	—
C		C _I 15% C _{II} 15% C _{III} 36%	C _I 3% C _{II} 7% C _{III} 40%	痕量	痕量	— C _I 2% C _{II} 2% C _{III} 4%
E		—	13%	痕量	痕量	痕量
脂蛋白组成(%)						
FC		2	7	13	8	
CE		5	12	33	37	5
TG		85	55	24	10	15
PL		6	18	12	22	5
蛋白质		2	8	18	23	25
						50

用超速离心法还可将某些脂蛋白分成若干亚组分，如 LDL 可分为 LDL₁（即 IDL，又称为 A 型的 LDL，密度为 1.006~1.019，为大而轻的 LDL）和 LDL₂（又称 B 型 LDL，密度为 1.019~1.063，为小而密的 LDL，致 AS 作用更强）；HDL 又分为 HDL₁（只在高胆固醇饮食后才出现）、HDL₂（密度为 1.063~1.125）和 HDL₃（密度为 1.125~1.210）；还有极高密度脂蛋白 VHDL（密度为 1.210~1.250）。他们分别在胆固醇的转运中起不同的作用。

脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 是不同于上述脂蛋白的另一种独立的脂蛋白，是 apo (a) 结合了 LDL 后形成的，与 AS 及血栓性疾病关系密切；脂蛋白-X (lipoprotein-X) 是当阻塞性黄疸时才出现的异常的脂蛋白；宽 β 脂蛋白（又称 β -VLDL，漂浮脂蛋白）是在高脂血症 III 型时出现的异常脂蛋白，脂蛋白电泳时呈宽 β 区带。

(三) 载脂蛋白及其功能 载脂蛋白是决定脂蛋白性质的主要脂蛋白组分，参与血浆脂质的代谢和转运等。在不同的脂蛋白中载脂蛋白的种类、含量和功能也不同。载脂蛋白的主要功能有：①构成脂蛋白（使血浆脂质成为可溶性）；②使脂蛋白代谢有关的酶被激活或活性被抑制；③与脂蛋白代谢有关的特异性受体结合。目前已被确认的载脂蛋白有 20 余种，其中主要的血浆载脂蛋白有 apoA_I、A_{II}、B、C_I、C_{II}、C_{III} 和 E。血浆（清）主要载脂蛋白的性质、功能及血清浓度等见表 5-5 和表 5-6。

(四) 脂质代谢相关酶及蛋白 脂质及脂蛋白代谢过程十分复杂，各种脂蛋白处于动态的转化之中。该过程中涉及到的酶有许多种，其中关键的酶主要有 LPL、HTGL、LCAT、HMG-CoA 还原酶、HMG-CoA 合成酶和 ACAT。

1. 脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) LPL 广泛存在于机体各组织（神经组

表 5-5 血浆主要载脂蛋白及其性质

载脂蛋白	分子量(KD)	氨基酸数	位于染色体上位置	合成组织
A _I	29	243	11	肝、小肠
A _{II}	17.4*	154	1	肝、小肠
A _{IV}	44.5	376	11	肝、小肠
B-100	512.7	4563	2	肝
B-48	240.8	2152	2	小肠
C _I	6.6	57	19	肝
C _{II}	8.9	79	19	肝
C _{III}	8.8	79	11	肝
D	19	-	3	肝
E	34.1	299	19	肝为主
H	36.3	326	17	?
J	70	427	8	肝
(a)	500**	4529	-	肝

*: 为二聚体; **: apo(a)有多种异构体,分子量变动大,为 400 000~600 000 之间

表 5-6 主要载脂蛋白的功能及血浆浓度

载脂蛋白	含有的脂蛋白	功能	血浆浓度	
			μmol/L	mg/dl
A _I	HDL、CM	构成 HDL, 激活 LCAT	32~46	90~13
A _{II}	HDL、CM	构成 HDL, 抑制 LCAT(?)	18~29	30~50
A _{IV}	HDL、CM	脂肪吸收, 激活 LCAT(?)CE 的转运		
B-100	VLDL、IDL、LDL	构成 LDL, 受体识别		1.5~1.8
B-48	LDL、脂蛋白残骸	构成 CM	<0.2	<5
C _I	CM、VLDL、HDL	激活 LCAT(?)	6.1~10.8	4~7
C _{II}	CM、VLDL、HDL	激活 LPL	3.4~9.1	3~8
C _{III}	CM、VLDL、HDL	抑制 LPL(?)	9.1~17.1	8~15
D	HDL	CE 转运, 稳定 LCAT 活性	8	
E	VLDL、HDL、CM	结合细胞受体(LDL-R)及 LDL-R 相关蛋白(LRP)	0.8~1.6	3~6
H	CM、VLDL、LDL、	激活 LPL, 抑制内源凝血旁路激活		
J	HDL	溶解和转运脂质		
(a)	HDL、VLDL Lp(a)	抑制纤维蛋白溶解酶活性		

织除外), 主要由脂肪细胞和肌细胞合成, 被分泌于血管内皮细胞表面, 被 apoC_{II} 激活后可使 VLDL 和 CM 的 TG 水解, 形成 FFA, 以供组织氧化供能或贮存。家族性 LPL 缺乏患者可有高 CM (高 TG) 血症, 其血浆 HDL-C 和 apoA_I 减低, 常发生 AS; LPL 活性低下, 可见于高 CM 血症或 I 型高脂蛋白血症、apoC_{II} 缺乏症、糖尿病和胰腺炎等。

2. 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) LCAT 主要来自于肝脏, 被 apoA_I、A_{IV} 和 C_{II} 激活, apoD 对其有稳定作用, apoA_{II} 对其活性可

能有抑制作用。LCAT 的主要功能是使 FC 转化成 CE，可对 FC 和 CE 作双向调节；LCAT 选择性底物为 HDL，对 VLDL 和 LDL 几乎不起作用。遗传性和继发性 LCAT 缺陷患者、酒精中毒性肝炎时，出现 HDL 代谢异常（有大量初生态类盘状 HDL 颗粒，其中只有 FC 而无 CE，不能形成圆球状成熟的 HDL）。

3. 肝脂酶（hepatic endothelial lipase, HL 或 HTGL）该酶为与血循环中内源性 TG 代谢有关的酶。其功能与 LPL 相似，均可水解 TG；但其与 LPL 不同之处为其活性不需要 apoC_{II} 做激活剂，主要作用底物为小颗粒脂蛋白（CM 及 VLDL 代谢残骸、HDL₂）的 TG 和 PL。在肝实质细胞中合成，存在于肝窦状隙内皮细胞表面，肝素化后释放入血。类固醇激素可调节其释放，雄性激素使其活性增高，雌激素和肾上腺素使其活性减低。

4. 酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶（acylCoA: cholesterol acyltransferase, ACAT）ACAT 与 LCAT 的功能相似，均为使 FC 转化为 CE，但 LCAT 催化血浆（HDL）中 FC 合成 CE，而 ACAT 则催化组织细胞中 FC 合成 CE。当 LDL 因受体作用被细胞内吞并被水解生成大量 FC 时，ACAT 活性增强，使多余的 FC 被酯化为 CE 而贮存。

5. 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（HMG-CoA reductase）是存在于细胞内的一种胆固醇合成限速酶。它能催化细胞合成 FC，但当 LDL 由于受体作用被细胞内吞水解释放出 FC，使细胞内 FC 浓度升高时，FC 又成为 HMG-CoA 还原酶的抑制剂，首先使该酶的合成受到抑制，使细胞合成 FC 的能力降低，从而达到降低细胞内 FC 浓度的作用；与此同时使肝细胞膜上 LDL 受体增加，从血中摄取的胆固醇增加，使血中胆固醇浓度降低。

6. 胆固醇酯转移蛋白（cholesterol ester transfer protein, CETP）是促进各种脂蛋白间交换和转运的一种似酶非酶，似受体非受体的特殊蛋白质，与 AS 的发生密切相关。CETP 合成于肝脏、小肠、肾上腺、脾脏、脂肪组织及巨噬细胞等。其功能是将 HDL 中的 CE 转运到 VLDL、IDL 和 LDL 中，从而使 HDL 从周围组织转运的胆固醇（FC 变为 CE）向肝细胞转运。CETP 缺陷引起高 HDL 血症，使 HDL 颗粒中 CE 蓄积 TG 增加，VLDL 和 LDL 中 CE 减少 TG 增加，不能完成 HDL 对胆固醇的逆转运功能，CETP 活性与 HDL₂ 水平呈负相关。动物试验证明，CETP 活性异常是引起动脉粥样硬化的重要因素之一。

7. LDL 受体相关蛋白（LDL receptor related protein, LRP）因其组成与结构与 LDL 受体类同，含有与 LDL 受体相同的重复序列，而且与 LDL 受体重复序列互补的寡核苷酸可与 LRP 交叉杂交，因此被称为 LDL 受体相关蛋白（LRP）。其合成于细胞粗面内质网，在高尔基体内分解，广泛存在于大多数细胞内膜。其功能目前尚未完全清楚，认为其具有 LDL 受体的某些特性，如能摄取含 apoE 的脂蛋白 β -VLDL，在 apoE 存在时可促进脂蛋白的摄取，抑制含 apoC 的脂蛋白的摄取，其功能不受细胞内胆固醇水平的调节，是动脉粥样硬化灶内泡沫细胞形成的条件，于泡沫细胞和 AS 病变组织内其含量增高。

（五）脂蛋白受体 在血液中进行运送的脂类与细胞膜上存在的特异性受体相结合，被摄取进入细胞内进行代谢。虽已报道的受体有多种，但研究最详细的是 LDL 受体，

其次是清道夫受体和 VLDL 受体。脂蛋白受体在决定脂类代谢途径、参与脂类代谢和调节血浆脂蛋白水平等方面起重要的作用。

1. LDL 受体 (LDL receptor, LDL-R) LDL-R 为广泛存在于人和动物各种细胞和组织 (如肝细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞等) 的一种多功能、高分子跨膜糖蛋白, 存在于细胞膜表面的凹陷小窝内。其主要功能是参与 LDL 代谢过程, 与含 apoB₁₀₀、apoE 的 LDL、VLDL 和 β -VLDL 等结合, 并内吞入细胞内进行代谢。LDL 富含胆固醇, 其 65%~70% 通过肝细胞 LDL-R 途径清除; HDL 能竞争性结合细胞表面的 LDL-R, 从而减少组织细胞对 LDL 的摄取和增加肝细胞对 HDL 的结合, 防止 AS 的发生; LDL-R 在 CM 代谢中也起一定的作用。LDL-R 缺乏导致血中胆固醇异常, 其基因突变引起家族性高胆固醇血症 (FH) 等遗传性疾病, 常早发心肌梗死。LDL-R 测定对筛选人群中 FH 和冠心病的预防有一定意义。其测定方法有¹²⁵I 标记 LDL 的配体-受体结合方法、³H-TdR 掺入法、抗体法及基因突变分析等。

2. 极低密度脂蛋白受体 (VLDL receptor, VLDL-R) VLDL-R 主要存在于能量代谢活跃的心脏、肌肉、脂肪等组织细胞, 肝脏几乎未发现。VLDL-R 仅对含 apoE 的脂蛋白 VLDL、 β -VLDL、VLDL 残粒有高度亲和性结合并摄入细胞内, 而对 LDL 呈显著的低亲和性 (LDL-R 对含 apoB-100 的 LDL 和含 apoE 的脂蛋白均呈高亲和性), 但人 VLDL-R 与人 LDL-R 有 76% 同源性。VLDL-R 对富含 TG 的脂蛋白代谢及对肌细胞、脂肪细胞、心脏、脑和胎盘细胞等代谢起重要作用。LDL-R 代谢受细胞内胆固醇负反馈抑制, 但 VLDL-R 不受细胞内胆固醇负反馈抑制, 从而促进泡沫细胞形成, 在早期 AS 斑块形成中有重要作用; VLDL-R 在脂肪细胞中多见, 可能与肥胖的成因有一定关系。

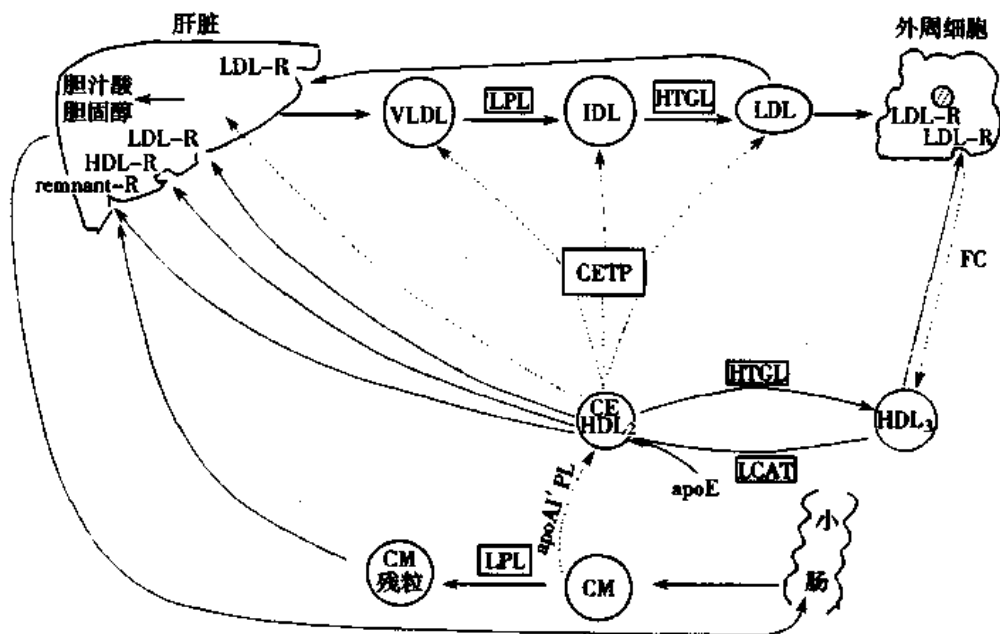


图 5-8 载脂蛋白代谢及有关的酶和蛋白质

3. 清道夫受体 (scavenger receptor) 清道夫受体主要分布于胎盘、肝脏、脾脏等单核-吞噬细胞系统和脑组织中, 特别是巨噬细胞中有多量清道夫受体。其功能虽目前尚未十分清楚, 但多数研究认为, 在 AS 斑块形成中清道夫受体有重要作用, 即当大量修饰氧化的 LDL (变性 LDL, OxLDL), 由于与清道夫受体结合而被巨噬细胞无限制地摄入细胞内, 从而形成泡沫细胞, 促进了 AS 斑块的形成; 但另一方面巨噬细胞通过清道夫受体清除细胞外液中变性 LDL, 清除血管壁过多脂质, 清除病菌毒素等, 也是机体的一种防御功能。

关于各种脂蛋白、载脂蛋白、脂蛋白受体及与脂蛋白代谢有关的酶和蛋白质, 在脂质和脂蛋白代谢中的作用和相互间的关系, 见图 5-8 和图 5-9。

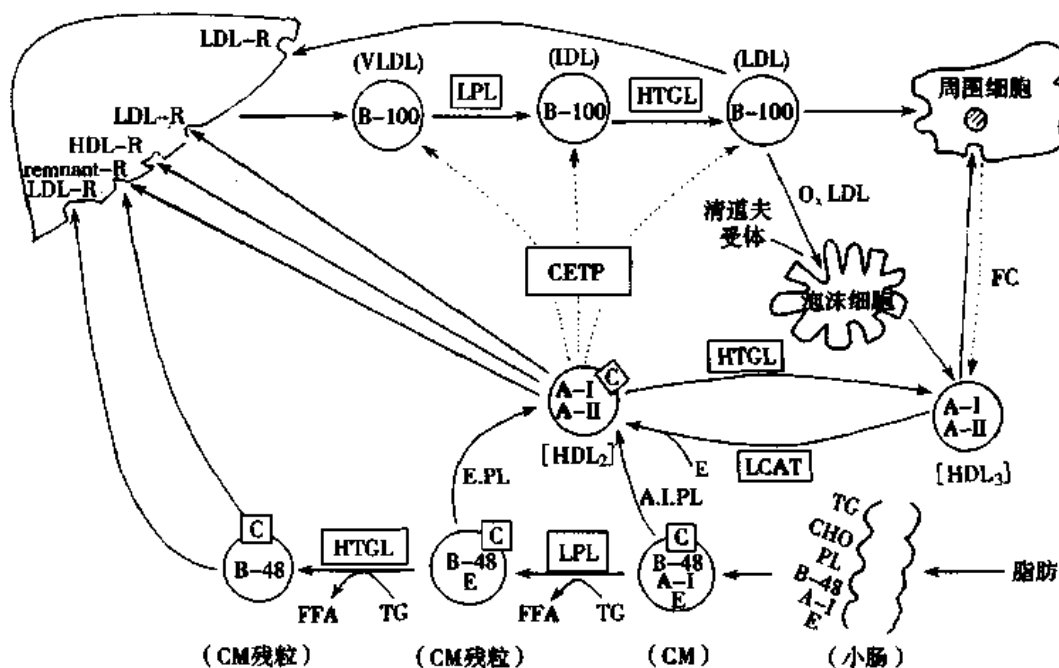


图 5-9 载脂蛋白、脂蛋白受体及相关的酶

二、脂质和脂蛋白的检测

(一) 血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 测定 TC 包括酯化型胆固醇 (CE) 和游离型胆固醇 (FC)。胆固醇在血中与载脂蛋白结合, 以可溶性脂蛋白形式存在, 其 3/4 存在于低密度脂蛋白 (LDL) 中, 1/4 存在于高密度脂蛋白 (HDL) 中。胆固醇的转运, 在 LDL 是由肝脏向末梢组织转运, 而在 HDL 则由末梢组织向肝脏转运。胆固醇作为细胞膜的成分维持细胞的形态和功能, 是类固醇激素和胆汁酸的前体。缺血性心、脑血管疾病和高血压等动脉粥样硬化时胆固醇常增高, 故上述脂质代谢异常和某些肝、胆道疾患时常需检测血清胆固醇。

关于血清标本保存, 室温放置一周内 TC 含量不会有明显改变, 但 FC 减少, CE 增多; 冷冻保存可稳定 6 个月; 如欲长途运送标本, 可以准确滴加一小滴血清于小片滤纸

上，于 100℃ 烘干 5min 后，密封于小塑料薄膜袋内，便于邮寄；通常于餐后 12h 以上空腹静脉采血，尽快分离血清（血浆）进行检测。胆固醇测定方法很多，从单一试剂显色法到复杂的仪器分析方法，从原始的重量分析方法到现代的酶法分析，目前以酶法较为常用。

【参考值】 健康人血清胆固醇水平与性别、年龄、饮食、生活习惯、精神因素、工作性质、运动、吸烟等因素有关。国人血清胆固醇明显低于欧美国家和苏联人。我国 TC 参考值：健康成人：2.82 ~ 5.95mmol/L (110 ~ 230mg/dl)；儿童：3.12 ~ 5.2mmol/L (120~200mg/dl)；新生儿：1.65~1.95mmol/L (65~75mg/dl)。

按我国“血脂异常防治对策专题组”1997 年提出的《血脂异常防治建议》规定，我国人 TC 在 5.20mmol/L (200mg/dl) 以下为合适范围，5.23~5.69mmol/L (201~219mg/dl) 属于边缘性增高，5.72mmol/L (220mg/dl) 以上即为升高。

【临床意义】 血清胆固醇水平除受病理因素影响外，人群间胆固醇水平的高低主要取决于饮食性质、体力劳动的多少和环境因素、性别和年龄等。同样生活条件中青年组男性高于女性；女性绝经后会明显上升，高于同年龄组男性；新生儿胆固醇很低，哺乳后很快接近成人水平；随年龄增高胆固醇水平有增高趋势，70 岁后下降，男性似稍明显。

病理性因素所致血清胆固醇水平改变，见表 5-7。

表 5-7 胆固醇增高、减低常见疾病

胆固醇增高	胆固醇减低
原发性： 家族性高胆固醇血症 (LDL-R 缺陷) 混合性高脂蛋白血症 家族性高 HDL 血症 (CETP 缺乏) 家族性Ⅲ型高脂蛋白血症	原发性： 无 β 脂蛋白血症 低 β 脂蛋白血症 α 脂蛋白缺乏症 家族性 LCAT 缺乏症
继发性： 内分泌疾病 甲状腺功能减低 糖尿病（尤其昏迷时） 库欣病 肝脏疾病 阻塞性黄疸 肝癌 肾脏疾病 肾病综合征 慢性肾炎肾病期 类脂性肾病	继发性： 严重肝脏疾病 急性肝坏死 肝硬化 内分泌疾病 甲状腺功能亢进 艾迪生病 严重营养不良 吸收不良症候群 严重贫血 白血病 癌症
药物性 应用固醇类制剂	

TC 升高是冠心病的危险因素之一，高 TC 者发生动脉硬化、冠心病的频度高，但冠心病者并非都 TC 增高；胆固醇及 LCAT 在肝脏合成，严重肝疾患（如严重肝硬化和肝炎时）LCAT 减低，虽 CE 所占比例下降（可由 70% 降至 50% 以下），但肝外胆道阻塞时 TC 升高，CE/FC 比例不变。

（二）甘油三酯（triglyceride, TG）测定 人体中贮存了大量的甘油，其中主要为甘油三酯（TG），其在血液中以水溶性的脂蛋白形式存在。TG 分为外源性 TG 及内源性 TG，血液中的 TG 由 LPL 水解后被组织摄取。大量的 TG 主要贮存于脂肪组织中，当需要时被脂肪酶分解，形成脂肪酸作为热源被利用。一般脏器中含少量，如肝脏有大量 TG 贮存则会形成脂肪肝。血浆中的 TG 始终处于进入和清除动态平衡的交换中，因此，由于 TG 的进入（和生成）增多和/或清除减少，会引起血浆 TG 水平增高。TG 在循环中的半寿期仅为数分钟，饭后血浆（清）TG 升高，并以乳糜微粒的形式存在，由于其分子较大，能使光线散射而使血浆呈混浊，即形成饮食性脂血。因此 TG 测定标本必须在空腹 12~16 小时后静脉采取，血清于 4~8℃ 可贮存 3 天；如加入抗生素和叠氮钠混合物保存，可存放 1~2 周；脂血症血清混浊时可用生理盐水稀释后测定。TG 测定方法主要分化学法和酶法两大类，但目前酶法测定为推荐方法。

【参考值】 健康人群 TG 水平受生活习惯、饮食条件等影响，TG 水平波动在个体内和个体间均较大，我国人低于欧美人。由于测试人群和方法不同，TG 参考值差异较大，中国人与日本人较接近，大约为 0.56~1.7mmol/L (50~150mg/dl)。

各种脂蛋白中 TG 正常含量不一，VLDL-TG 0.22~0.96mmol/L (20~85mg/dl)，LDL-TG 0.22~0.68mmol/L (20~60mg/dl)，HDL-TG 0.11~0.22mmol/L (10~20mg/dl)。

【临床意义】 受生活条件和饮食方式、年龄、性别等影响，TG 可有生理性变动。如高脂肪饮食后 TG 升高，一般餐后 2~4 小时达高峰，8 小时后基本恢复空腹水平；运动不足、肥胖可使 TG 升高；成年后随年龄上升 TG 水平上升（中青年男性高于女性，50 岁后女性高于男性）。病理性因素所致之 TG 升高为病理性 TG 升高，我国关于《血脂异常防治建议》中提出我国人 TG 合适范围为 TG < 1.7mmol/L (< 150mg/dl)，TG 升高是指 TG > 1.7mmol/L (> 150mg/dl)。TG 增高也是 AS 和冠心病的危险因素，高脂血症除 II a 型外，均有高 TG 血症，见表 5-8。AS 和冠心病时多有 TG 增高，特别是当高 TG 同时伴有 TC、LDL-C 增高，HDL-C 减低，并同时存在冠心病其它危险因子（如冠心病家族史、饮酒、吸烟、肥胖等）时，对 AS 和冠心病诊断更有意义。

低 TG 血症是指 TG < 0.56mmol/L (< 50mg/dl)。原发性者见于无 β 脂蛋白血症和低 β 脂蛋白血症，为遗传性疾病；继发性者见于继发性脂质代谢异常，如消化道疾病（肝疾患、吸收不良症候群）、内分泌疾患（甲状腺功能亢进，慢性肾上腺皮质功能不全）、癌症晚期、恶液质及肝素等药物的应用。

（三）高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）测定 HDL 是血清中颗粒最小密度最大的一组脂蛋白，又按密度大小分为 HDL₂ (1.063~1.125) 和 HDL₃ (1.125~1.210)，近来又分离出超高密度脂蛋白 VHDL (1.210~1.250)。HDL 组成中载脂蛋白和脂质各约占 50% (见表 5-4)，一般以测定 HDL-C 含量

表 5-8 高 TG 血症常见疾病

高脂血症	原发性高 TG 血症	继发性高 TG 血症
I 型	apoC _{II} 缺陷症 LPL 缺陷症	自身免疫性疾病
II b 型	家族性高 TG 血症 家族性混合型高脂血症	酗酒 肥胖 糖尿病 尿毒症 口服避孕药等
III 型	apoE 异常症 apoE 缺欠症	甲状腺功能低下
IV 型	家族性复合型高脂血症 家族性 IV 型高脂血症 特发性高 TG 血症	酗酒 肥胖 糖尿病 库欣病 尿毒症 系统性红斑狼疮
V 型	apoC _{III} 缺陷症 原发性 V 型高脂血症	药物 酗酒 自身免疫性疾病 药物

反映 HDL 水平。HDL 在胆固醇由末梢组织向肝脏的逆转运中起重要作用，因而 HDL 有抗 AS 作用，被称为所谓的“好胆固醇”（good cholesterol），在脂蛋白代谢中起重要作用。由小肠和肝脏分泌的 CM 降解后形成初生态、圆盘状 HDL（HDL₃），只含 FC，不含 CE，在肝脏产生的 LCAT 作用下，将由血浆中和外周组织细胞中摄取的 FC 转化为 CE 后，成为成熟的、圆球形的 HDL（HDL₂），即血浆 HDL。其生成的 CE 又由胆固醇酯转运蛋白（CETP）向 VLDL 和 LDL 转运并由肝脏和各组织的 LDL 受体途径进行代谢，见图 5-8 及图 5-9。HDL₂ 富含 apoE 和 CE，且与肝细胞的受体 HDL-R、LDL-R 和 remnant-R（残粒受体）结合，在肝细胞内进一步代谢，肝脏将 HDL 从外周组织转运来的胆固醇（CE）转化为胆汁酸，排入肠腔；同时 HDL₂ 在肝脏的 HTGL 作用下，又转化为 HDL₃，可竞争性地与周围组织细胞上受体结合，继续不断地摄取其 FC，并防止了肝外细胞摄取更多的 LDL，从而防止了动脉血管壁粥样硬化的发生。

HDL-C 测定的参考方法是用超速离心法分离出 HDL，然后用化学法测定其胆固醇含量，但该法设备昂贵、方法繁杂，不适合常规检测。目前临床检验中推荐用大分子多阴离子化合物及两价阴离子沉淀血清中含 apoB 的脂蛋白（VLDL 和 LDL）然后用酶法测上清液中 HDL-C。

【参考值】影响 HDL-C 水平的因素很多，加之测定方法和被测人群的不同，HDL-C 参考值的报道差异较大，我国人似比美国人稍高。我国人 HDL-C 参考值范围大致为 1.03~2.07mmol/L（40~80mg/dl）。我国关于《血脂异常防治建议》中提出，HDL-C

合适范围为 $>1.04\text{mmol/L}$ ($>40\text{mg/dl}$), HDL-C 减低为 $<0.91\text{mmol/L}$ ($<35\text{mg/dl}$)。

【临床意义】 血浆 (清) HDL-C 水平调控因素有: LCAT、HTGL、CETP、LPL、apoA_I、apoA_{II} 和 apoC_{II} 等。影响 HDL-C 水平的因素很多, 主要有:

1. 年龄、性别 儿童时期男女 HDL-C 水平相同; 青春期男性开始下降, 至 18-19 岁达最低点, 以后男性低于女性; 女性绝经后与男性接近。
2. 种族 黑人比白人 HDL-C 高, 美国人比中国人高, 中国人与日本人、欧洲人接近。
3. 饮食 高糖及素食时 HDL-C 降低; 高饱和脂肪膳食通常不影响 HDL-C 水平 (使 TC 及 LDL-C 增高); 蛋白质的质与量对 HDL-C 似无影响。
4. 肥胖 肥胖者常 TG 升高, 同时伴有 HDL-C 降低。
5. 饮酒与吸烟 饮酒使 HDL-C 升高, 而吸烟使 HDL-C 减低。
6. 运动 长期足够量的运动使 HDL-C 升高。
7. 药物 睾丸酮等雄性激素、降脂药中的丙丁酚 (probucoI)、 β 受体阻断剂 (普萘洛尔)、噻嗪类利尿药等, 使 HDL-C 降低; 雌激素类药物、烟酸和苯氧乙酸类降脂药 (Gemfibrozil、必降脂)、美降脂、苯妥英钠等, 使 HDL-C 升高。
8. 疾病因素 见表 5-9。

表 5-9 HDL-C 减低、增高常见原因

低 HDL-C 血症	高 HDL-C 血症
1. 遗传性低 HDL-C 血症 Tanger 氏病 LCAT 缺陷症 ApoA _I 异常 家族性高胆固醇血症 家族性混合型高脂血症	1. 原发性 CETP 缺乏症 HTGL 活性低下 (角膜混浊) ApoA _I 合成亢进 HDL 受体异常
2. 急性疾患 急性心肌梗塞 手术 烧伤 急性炎症	2. 继发性 长期大量饮酒 原发性胆汁性肝硬化 CETP 活性增加 HTGL 活性减低
3. 低脂肪高糖饮食	3. 药物 肾上腺皮质激素
4. 吸烟	胰岛素
5. 雌激素减少 女性闭经前缺血性疾患少 女性闭经后缺血性疾患增多	烟酸及其诱导剂 雌激素 HMG-CoA 还原酶阻断剂
6. 药物 β 受体阻断剂	杀虫剂 (chlorinated hydrocarbons)
7. 肥胖	
8. 运动不足	

HDL-C 有抗 AS 作用, 其减低与 AS 和冠心病的发生有关, 因而低 HDL-C 为 AS 和

冠心病的危险因素。既往认为高 HDL-C 与长寿症候群有关，但目前对高 HDL-C 亦有异议。HDL-C 变动主要取决于 HDL₂-C，HDL₃-C 变动较小；CHD 时 HDL₂-C 下降要比总 HDL-C 下降更明显，因此 HDL₂-C 可能是 CHD 风险度更好的指标；HDL₃-C 在肝病时下降明显。

(四) 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 测定

LDL 是富含胆固醇的脂蛋白，其组成中接近一半 (45%) 为胆固醇，其蛋白成分为 apoB-100。见表 5-4。血浆中 LDL 来源有两个途径：一是由 VLDL 异化代谢转变来的；其次是由肝脏合成直接分泌入血。LDL 的降解是通过 LDL 受体 (LDL-R) 途径进行的，即细胞膜表面被覆小窝内有 LDL-R，LDL 的 apoB-100 被 LDL-R 识别并结合→细胞将 LDL 内吞饮→LDL 与受体分离、与溶酶体融合→经酶水解产生 FC→经 ACAT 作用形成 CE 而贮积。ACAT 及细胞内的 HMG·CoA 还原酶和合成酶，可以对细胞内胆固醇浓度进行双向调节，并从而调节 LDL-R 活性和结合 LDL 的量。当 LDL-R 缺陷时，会导致血浆中 LDL 水平升高。因而 LDL 的主要功能是转运内源性胆固醇，即将胆固醇从肝脏运向周围组织细胞。关于 LDL 的代谢及与其它脂蛋白代谢之间的关系，见图 5-8。LDL 在 AS 形成中起重要作用，除上述正常的通过 LDL-R 途径 LDL 将胆固醇从肝细胞转运到周围组织细胞，使动脉内膜下沉积大量脂质，促进 AS 形成外，LDL 还可以通过清道夫受体 (scavenger receptor) 进行代谢。在高 TG 等病理情况下，LDL 组成发生变化，形成小而密的 LDL (sLDL)，易发生氧化修饰，形成氧化 LDL，即 oxLDL (变性 LDL)。清道夫受体对 oxLDL 的摄取和降解速度比 LDL 快 (可为其 3~10 倍)，而且与 oxLDL 的结合不受细胞内胆固醇浓度的应答，只有使胆固醇浓度升高的单向调节 (没有下调作用)。而且随着 oxLDL 氧化修饰程度的升高，动脉内膜巨噬细胞和内皮细胞对 LDL 的摄取和降解也升高，从而形成了大量泡沫细胞，促进了 AS 的发生。

LDL-C 测定，经典的方法是超速离心后化学法测胆固醇，不适合实验室常规应用；电泳法不够简便，准确性难以保证；近年来采取化学法进行测定 (沉淀分离后测胆固醇和用酶法直接测定) 已开始应用于常规检测；但仍有应用 Friedewald 公式进行计算的。即： $LDL-C (mg/dl) = TC - (HDL-C + TG/5)$ ； $LDL-C (mmol/L) = TC - (HDL-C + TG/2.2)$ 。

但按上述公式计算求得 LDL-C 含量时，要求 TC、HDL-C 和 TG 测定值必须准确，测定方法必须标准化，才能得到 LDL-C 的近似值。也有的在上述公式中还减去 Lp (a) 中胆固醇予以校正。上述公式只适用于 TG<4.52mmol/L 时。

【参考值】 LDL-C 水平随年龄增高而上升，青年与中年男性高于女性，老年前期与老年期女性高于男性。中老年男女平均值为 2.7~3.2mmol/L (105~125mg/dl)。我国《血脂异常防治建议》规定，LDL-C 合适范围为 <3.12mmol/L (<120mg/dl)，边缘升高为 3.15~3.61mmol/L (121~139mg/dl)，升高为 >3.64mmol/L (>140mg/dl)。我国所定标准比美国 NCEP 标准各项均低。

【临床意义】 LDL 为 AS 发生发展的主要脂类危险因素，特别是小而密 LDL 致 AS 作用更强。LDL-C 水平通常可以代表 TC 水平，TC 增高的各种情况时，通常有 LDL-C 增高。体内 LDL-C 水平调节的主要因素是细胞表面存在的 LDL 受体 (或称 apoB、E 受

体)的功能,当 LDL 受体功能遗传缺陷时血 LDL-C 水平明显升高,见于家族性高胆固醇血症(该种病人 TC 增高,LDL-C 增高,伴有 HDL-C 减低),多为 II_a型高脂蛋白血症(TC 增高,LDL-C 增高,TG 正常或轻度增高)。

ApoB-100 是 LDL 的载脂蛋白,测定 apoB 可以代表 LDL 颗粒数。有研究认为高 TG 而 apoB 不高(表示 LDL 颗粒、sLDL 颗粒不增加)者,冠心病危险性不增高;而 apoB 增高,TG 正常或增高者,冠心病危险均增高。因而认为测定 apoB (LDL 颗粒数)比测 LDL-C 更有意义,甚而主张以测 apoB 取代测 LDL-C。但在目前我国 apoB 测定有关诸因素均无标准化保证的情况下,在血脂异常诊断标准和治疗目标中,仍主要参照 LDL-C 水平。

(五) 脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 测定 Lp (a) 是 1963 年由挪威的 Berg 发现。近年来对 Lp (a) 的研究不断深入,认为 Lp (a) 是不同于其它脂蛋白的一种独立的脂蛋白。Lp (a) 分子量为 $(4\sim6) \times 10^6$, 密度为 1.050~1.120g/ml, 电泳位置在 β 与前 β 之间;基因位于 6 号染色体长臂;是由特异的载脂蛋白 apo (a) 与 LDL 的 apoB-100 以二硫键共价相连而成,因而其脂质组成同 LDL 相似,其蛋白成分为 apo (a) 和 apoB-100; apo (a) 决定 Lp (a) 的特异性,是富含神经氨酸的糖蛋白,是 Lp (a) 的特异性抗原, apo (a) 结构与纤溶酶原(plasminogen, PNG) 极为相似,有一个疏水信号序列,其后为 37 个 Kringle-4 拷贝,1 个 Kringle-5 及 1 个胰蛋白酶区,其 Kringle-4 与纤溶酶原有共同抗原簇,因而二者有交叉反应;由于 apo (a) 的 Kringle-4 数目可在 15~37 之间变化,因而造成了 apo (a) 的多态性和 Lp (a) 分子量的很大变异。因为 apo (a) 与 PNG 有高度同源性,所以 apo (a) 可以竞争性结合于 PNG 受体或纤维蛋白那样的大分子上,加之 Lp (a) 和 LDL 一样携带大量的胆固醇结合于血管壁上,故不仅促进 AS 形成,而且阻碍血管内凝血块溶解,从而促进 CHD 的发生。已有研究证明,氧化修饰的 Lp (a) 能使纤溶酶原激活抑制剂 I (PAI-I) 过量产生,从而抑制纤溶和导致血栓形成;修饰的 Lp (a) 易被巨噬细胞清道夫受体识别和摄取,使细胞内 CE 蓄积和泡沫细胞形成,促进 AS 发生;Lp (a) 还能与 LDL 相互作用形成聚合物,延长其在内膜下存留时间,有助于泡沫细胞的形成;Lp (a) 能激活转化生长因子 β (TGF β), 刺激平滑肌细胞增生并增强其活力;Lp (a) 中的 apoB-100 在内膜下易与细胞外基质(蛋白聚糖、纤维连接蛋白)结合,而游离的 apo (a) 部分则能诱捕更多的富含胆固醇的颗粒,使巨噬细胞更大量的摄取经受体介导的 LDL 和 Lp (a)。以上研究结论均说明 Lp (a) 与动脉粥样硬化有密切的关系。虽然对 Lp (a) 功能尚未十分清楚,但许多临床流行病学资料也证明 Lp (a) 是 CHD 的重要的、与遗传密切相关的危险因素。

Lp (a) 的浓度能以多种方式表示,如根据其总脂蛋白量、根据 apo (a)、apoB-100 或脂质成分等,多用免疫学方法测定(酶联免疫吸附试验或免疫比浊分析)。但 Lp (a) 测定的标准化难度较大,目前尚未解决。

【参考值】 双抗体夹心酶联免疫测定法(ELISA 法)参考值为 0~0.3g/L (0~30mg/dl)。但由于被测人群及测定方法不同,Lp (a) 参考值各家报道有很大差异。

【临床意义】 一般认为 Lp (a) 对同一个体相当恒定,但个体间差异很大,波动范

围在 0~1.0g/L。Lp (a) 水平高低主要由遗传因素决定，基本不受性别、年龄、饮食、营养和环境影响；亦有报道女性闭经后有上升趋势，新生儿为成人水平的 1/10，6 个月后达成人水平；妊娠期妇女 Lp (a) 出现生理性变动；黑人 Lp (a) 水平明显高于白种人和黄种人，但黑人 CHD 发病率并不高。

Lp (a) 水平病理性增高见于：

1. 缺血性心、脑血管疾病。高脂血症、AS 及 CHD、脑梗死患者 Lp (a) 水平明显增高，与高血压、吸烟、饮酒及其它血脂无相关性，但现在有人提出高 Lp (a) 只有与高 LDL 同时存在时才有危险，他们在家族性高胆固醇血症治疗的研究中发现，治疗前 Lp (a) 水平与病变进展呈强相关，但强化治疗使 LDL-C 明显下降者，Lp (a) 水平不再与病变相关；高 Lp (a) 伴有 LDL-C 持续升高者，CHD 临床事件发生率 40%，而降低 LDL-C 未降低 Lp (a) 者 CHD 临床事件发生率是 10%。因而目前对高 Lp (a) 血症治疗（尚无有效疗法）主张对同时存在的高 LDL-C 进行治疗。

2. 心肌梗死、外科手术、急性创伤和急性炎症。Lp (a) 和其它急性时相蛋白一样，唾液酸含量很高，在上述急性时相反应时增高。

3. 肾病综合征和尿毒症。

4. 除肝癌以外的恶性肿瘤。

Lp (a) 病理性减低见于：肝脏疾病（慢性肝炎除外）。因为 Lp (a) 合成于肝脏。

(六) 脂蛋白-X (lipoprotein-X, Lp-X) 测定 Lp-X 为胆汁淤积时出现的异常脂蛋白，脂蛋白电泳时向阴极泳动为其特征（与其它脂蛋白泳动方向相反），是胆汁淤积的具有重要诊断意义的生化学指标。其检测方法有脂蛋白电泳法、沉淀分离化学测定法和超速离心法等。以超速离心法可将其分为两类——Lp-X₁（其蛋白部分以白蛋白为主，肝外性胆汁淤积时增加）和 Lp-X₂（其蛋白部分除白蛋白外，还有 apoE 等，在肝内性胆汁淤积时增加）。其组成中以磷脂和游离胆固醇成分多为其特征（磷脂占 66%，游离胆固醇占 22%，胆固醇酯占 3%，甘油三酯占 3%，胆汁酸占 2%，蛋白占 6%）。其蛋白质成分中 40% 为白蛋白，60% 为 apoC。Lp-X 测定可用电泳法和化学测定法。测定 Lp-X 的标本不宜存放，采集送检后应立即测定，因为血液中含有磷酸酯酶能分解 Lp-X，会使测定结果减低。

【参考值】 定性为阴性；定量 < 140mg/L

【临床意义】 Lp-X 是胆汁淤积的灵敏的生化指标，其敏感性及其特异性优于总胆红素、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶。Lp-X 含量与胆汁淤积程度相关；可用于鉴别阻塞类型，肝外性阻塞时高于肝内性阻塞，恶性阻塞高于良性阻塞。

(七) 载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) 测定 载脂蛋白存在于脂蛋白中，其在各种密度不同的脂蛋白中存在的种类和浓度、功能等亦不相同。关于血清中主要载脂蛋白种类、性质、功能、血浆水平等，见表 5-5 及表 5-6。

载脂蛋白测定方法，目前公认的是免疫学测定方法。主要有单向免疫扩散法 (radial immunodiffusion, RID)、电免疫测定法 (electroimmunoassay, EIA) 也称火箭电泳法、免疫比浊法 (immunoturbidimetry assay, ITA)、酶联免疫法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、放射免疫法 (radioimmunoassay, RIA)，另外还有荧光免

疫法和化学发光法等。随着自动分析仪的应用,载脂蛋白测定的免疫比浊法已被临床迅速推广应用,但为了保证测定结果的准确性,载脂蛋白免疫测定的标准化问题应引起重视。

【参考值】 由于测定方法不同,加之其测定的标准化工作还未完善,载脂蛋白参考值的报道亦不一致。表 5-10 为国人血浆 apoA_I、apoA_{II} 和 apoB 水平的部分报道,可作为其参考值的参考。

表 5-10 国人血浆 apoA_I、A_{II}、B 含量部分报道(mg/dl)

作者	时间	方法	apoA _I	apoA _{II}	apoB
张祖辉	1988	RID	男 122.1±13.7		
刘秉文			女 125.5±15.9		
刘秉文	1988	ELISA		24.4±5.9*	
李健斋等	1986	EIA	119±17*		76±19
周新等	1986	EIA			男 83.2±13.9 女 80.4±13.4
胡维诚	1987	RID		27.0±4.4*	
吴兆丰	1987	RID			男 87.9±14.4 女 86.7±14.4
刘秉文					
罗静聪	1988	RID		26.7±4.6*	
周新等	1990	EIA	男 129.1±16.1 女 130.5±14.2		

*: 为男女混合测定 $\bar{x} \pm s$

【临床意义】 与 AS 和 CHD 关系最密切的是 apoA_I 和 apoB。ApoA_I 随年龄波动较小,女性稍高于男性,但差异不明显;80 岁以后男女 apoA_I 均下降;apoA_I 为存在于 HDL 中的主要载脂蛋白,影响其血浆水平的因素同 HDL。apoB 主要存在于 LDL 中,不论男性或女性,血浆中 apoB 水平均随年龄增高而上升,至 70 岁以后 apoB 不再上升或开始下降;正常情况下 apoB 水平随 TC 和 LDL-C 水平变动,故 50 岁以前男性高于女性,50 岁以后女性高于男性。我国人 apoA_I 水平与美国人接近,apoB 水平低于欧美人。

apoA_I 和 apoB 测定直接反映 HDL 和 LDL 水平,反映 HDL 和 LDL 颗粒的多少。脂蛋白中的胆固醇含量在病理情况下可发生变化,因而 HDL-C 和 LDL-C 测定不能代替 apoA_I 和 apoB。一般认为 AS 和 CHD 时 apoA_I 下降、apoB 升高,特别是 CHD 时 apoB 升高比 TC、LDL-C 升高更有意义;而脑血管病时以 apoA_I 和 HDL-C 下降更为明显,而 apoB 往往正常,脑出血时 apoB 还可能偏低。有人主张 apoB/apoA_I 比值可以代替 LDL-C/HDL-C 比值作为 AS 的指标。

apoA_I 降低还见于:酒精性肝炎、高 α -脂蛋白血症、Tanger 症;apoA_I 升高还见于:肝脏疾病、肝外胆道阻塞、人工透析。apoB 增高还见于:II 型高脂血症、胆汁淤滞、肾病、甲状腺功能低下;apoB 减低还见于:肝脏疾病和甲状腺功能亢进。

(八) 磷脂 (phospholipid, PL) 测定 血液中的磷脂包括卵磷脂、溶血卵磷脂、神经磷脂、脑磷脂等。磷脂在肝脏合成最活跃,主要由胆汁和肠分泌,自粪便中排出。

磷脂是脂肪代谢的中间产物，在血液中并非独立存在，而是与其它脂质一起参与脂蛋白的形成和代谢；另外，磷脂也是构成和维持细胞膜成分和功能的重要物质。磷脂测定有化学（消化）法和酶法，前者适于常规工作，后者对临床医学研究有实用价值。

【参考值】 1.4~2.7mmol/L (110~210mg/dl)

【临床意义】 血清磷脂与胆固醇密切相关，二者多呈平行变动，高胆固醇血症时也常有高磷脂血症，但磷脂的增高可能落后于胆固醇；甘油三酯增高时磷脂也会增高。临床磷脂增高常见于：胆汁淤滞（可能与富含磷脂成分的 Lp-X 增高有关）、原发性胆汁淤积性肝硬化、高脂血症、脂肪肝、LCAT 缺乏症、肾病综合征等时。另外，磷脂及其主要成分的检测，对未成熟儿（胎儿）继发性呼吸窘迫症（IRDS）出现的诊断有重要意义。

（九）游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）测定 FFA 亦称非酯化脂肪酸（non-esterified fatty acid, NEFA），主要由贮存于脂肪组织中的 TG 被分解释放入血，在末梢组织以能源形式被利用。正常情况下，FFA 在血中含量极微，而且易受各种生理和病理变化的影响，尤其易受脂代谢、糖代谢和内分泌功能等影响，如饥饿、运动、情绪激动（精神兴奋）、糖尿病及某些内分泌的改变时，可使血中 FFA 水平升高；饭后及用葡萄糖后可使 FFA 减低，故 FFA 检测时必须注意各种影响因素，以早晨空腹安静状态采血为宜。正常人血浆中存在 LPL，可使 FFA 升高，因此采血后应注意在 4℃ 条件下分离血清并尽快进行测定；肝素可使 FFA 升高，故不可在肝素治疗时（后）采血，也不可用肝素抗凝血作 FFA 测定；不能立即测定时，标本可冷冻保存。FFA 测定方法有滴定法、光度法、酶法和高压液相层析及气相层析法，后者多用于临床医学研究。

【参考值】 0.2~0.6mmol/L (0.2~0.6mEq/L)

【临床意义】 因为血中 FFA 水平容易受各种因素的影响而变动，所以不能凭一次检测结果作诊断，要对 FFA 的水平做连续的动态观测。

FFA 高值：见于糖尿病、甲状腺功能亢进、肢端肥大症、库欣病、肥胖、重症肝疾患、褐色细胞瘤、急性胰腺炎等。

FFA 低值：见于甲状腺功能低下、胰岛素瘤、脑垂体功能减低、艾迪生病等。

（十）过氧化脂质（lipid peroxide, LPO）测定 过氧化脂质是指作为脂质成分的多价不饱和脂肪酸在酶和 Fe^{2+} 等触酶的存在下，结合了分子态氧而形成了过氧化的脂质。过氧化脂质性质活泼，反应性强，易造成细胞和组织的氧化伤害，引起各种有关的疾病。因其与动脉硬化、老化及肝脏损伤有关，已引起了人们的注意。测定方法有荧光法、比色法及反相离子对色谱法，荧光法及比色法较适用，测定标本为早晨空腹静脉采血，全血标本室温可保存 24h，血浆（清）4~8℃ 冷藏可保存 3 天、冷冻可保存 1 周。脂血及黄疸血测定结果偏高，因而脂血和黄疸血标本不宜测定 LPO。

【参考值】 荧光法：2~4 μ mol/L

比色法：男性 4.14 \pm 0.78 μ mol/L

女性 3.97 \pm 0.77 μ mol/L

【临床意义】 血浆（清）LPO 水平有随年龄增高而增加的趋势，但 60 岁后又降低的趋势；男性高于女性，此为生理性改变。LPO 病理性增高见于：①动脉硬化、脑

梗塞、心肌梗塞和高脂血症；②急性肝炎、慢性肝炎活动期、脂肪肝、肝硬化等肝脏疾病；③慢性肾炎和肾功能不全；④糖尿病；⑤恶性肿瘤；⑥未熟儿网膜症等。

LPO对机体的损害作用主要机制及其表现是：①使巯基酶类、核糖核酸酶等失活，使RNA与DNA交联，促发DNA突变，与肿瘤发生有关。②可发生于线粒体，使线粒体变形，影响三羧酸循环和细胞色素体系，阻碍氧化磷酸化，影响细胞呼吸。③可发生于微粒体，破坏核糖核蛋白结构使之解聚，影响蛋白质及酶类的合成。④可发生于溶酶体，使溶酶体膜通透性增强，释放出多种蛋白水解酶，破坏组织的正常结构（甚至使组织细胞溶解），使细胞的正常功能发生紊乱。⑤脂质过氧化作用能使结缔组织的胶原发生交联形成大分子物质并失去柔韧性、弹性和膨胀性，使皮肤变硬，出现皱纹和老化。⑥LPO分解可形成脂褐质（lipofuscin）即老年斑，不仅可沉积于皮肤上，还可沉积于心脏、脑组织和肾脏，沉积于脑可出现记忆力减退和智力减退。

三、血清脂质检测的分析程序及项目选择

血清脂质和脂蛋白分析，可以根据不同目的和临床需要，依次选用下列项目：①血清或血浆的外观观察（血清或血浆脂浊度试验）。即在空腹14h后采静脉血，分离血清（或血浆）置4℃过夜（12~24h），次日在黑色背景下观察脂浊情况。结果判断见表5-8及图5-10。②TC测定。③TG测定；如果不想测TG可用简易β脂蛋白（LDL与VLDL）比浊试验过筛检查。④HDL-C测定：有条件可测HDL亚型（特别是HDL₂-C）。⑤LDL-C测定：直接测定，或根据Friedewald公式计算。⑥apoA和apoB测定。⑦Lp(a)测定。⑧脂蛋白电泳分析（必要时做）。⑨其它测定：有关的蛋白质、酶和受体。

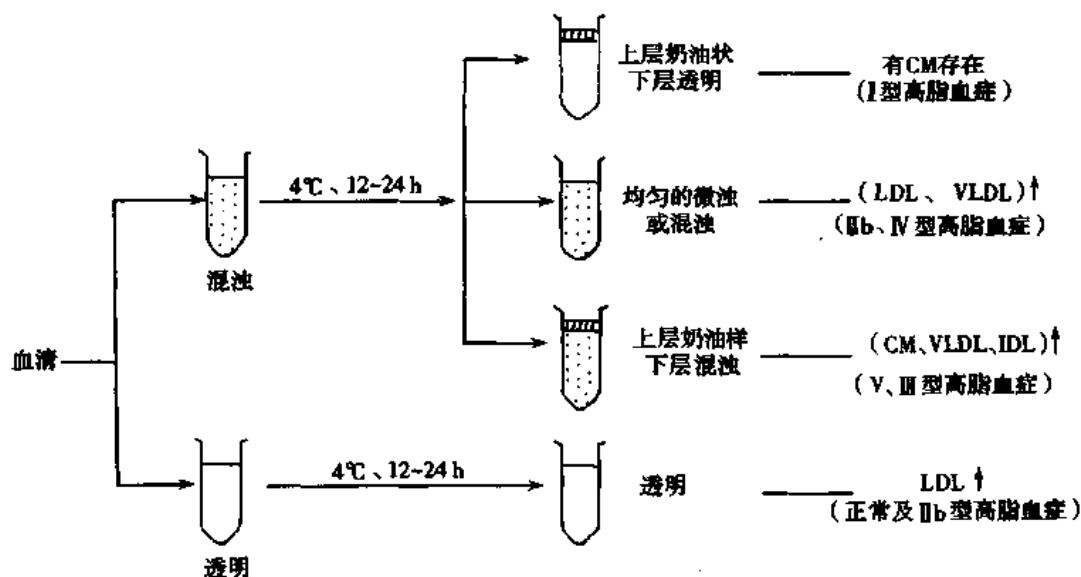


图 5-10 血清脂浊度试验

四、脂质代谢异常与疾病

(一) 脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化 已有许多研究证明, 脂质代谢紊乱与 AS 和冠状动脉硬化性心脏病 (Coronary arteriosclerosis heart disease, CHD)、血栓性疾病的发生有密切关系。目前对于脂质代谢紊乱与疾病关系的研究已从脂质和脂蛋白的水平进入载脂蛋白和脂蛋白受体的分子水平。从基础研究和临床结合的角度可将脂质代谢紊乱分为高脂血症、高脂蛋白血症及载脂蛋白代谢异常。

1. 高脂血症 (hyperlipidemia) 高脂血症是指血中脂质浓度升高, 特别是 TC 和 TG, 二者之一升高或二者同时升高, 均称为高脂血症。但高脂血症通常与高脂蛋白血症难以分开, 高脂血症中有 90% 以上为高脂蛋白血症。

我国“血脂异常防治对策专题组”, 1997 年 5 月于北京开会, 参考了美国国家胆固醇教育方案 (NCEP 的 ATP-II 文件, 1994) 及其它亚洲国家和地区的方案, 提出了结合我国国情的《血脂异常防治建议》, 指出高脂血症的判断标准如表 5-11。

表 5-11 我国血脂检测意义判断

	合适范围	边缘升高	升高
TC mmol/L (mg/dl)	<5.20 (<200)	5.23~5.69 (201~219)	>5.72 (>220)
LDL-C mmol/L (mg/dl)	<3.12 (<120)	3.15~3.61 (121~139)	>3.64 (>140)
HDL-C mmol/L (mg/dl)	>1.04 (>40)		<0.91 (<35)
TG mmol/L (mg/dl)	<1.70 (<150)		>1.70 (>150)

高脂血症的危险因素有很多, 如: ①高胆固醇 (TC); ②高低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C); ③高甘油三酯 (TG); ④其它危险因素: 年龄 (随年龄增加血脂增高)、性别 (男性及绝经期后女性血脂高)、高血压、吸烟、糖尿病和糖耐量减低、冠心病家族史、肥胖、活动少等。

血脂水平的升高, 是 AS 和 CHD 的重要危险因素, 必须注意控制血脂水平在合适范围之内。

2. 高脂蛋白血症 (hyperlipoproteinemia) 高脂蛋白血症是指血清脂蛋白浓度升高。高脂血症和/ (或) 高脂蛋白血症分型及其主要特征, 见表 5-12。

3. 载脂蛋白代谢异常 载脂蛋白代谢异常多为遗传性病变, 包括 apoA_I 异常症、apoB 异常症、apoC_{II} 异常症和 apoE 异常症。

(1) apoA_I 异常症: 为 apoA_I 缺陷 (apoA_I 变异体), 其功能改变及临床表现主要为 LCAT 活性降低, 血 HDL (尤其 HDL₂) 水平降低, 易出现早期 AS, 可引起家族性早发冠心病。

(2) apoB 异常症: 包括低 β -脂蛋白血症 (显性遗传病) 和无 β 脂蛋白血症 (隐性遗传)。apoB-100 的变异引起家族性 β -脂蛋白血症, 表现为血浆 LDL 和 apoB 水平明显降低; 临床可有脂肪吸收不良 (脂肪泻), 棘形红细胞, 视网膜色素沉着和神经性肌肉退变等。

表 5-12 高脂蛋白血症实验室分型及其特点

分型	增加的脂蛋白	电泳图型			血清外观 (4℃, 12h)	脂质浓度			原因
		a	Pre-β	β		CM	TC	TG	
I (高乳糜微粒血症)	CM				上层奶油状 下层透明	↑	↑↑↑	→↑	LPL 活性降低 apoC _{II} 缺乏
II _a (高β脂蛋白血症)	LDL				透明	↑↑↑	→↑	↑↑	LDL-R 缺陷或活性 减低 LDL 异化障碍
II _b (高前β脂蛋白血症)	LDL VLDL				微浊	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	同 II _a 型 VLDL 合成旺盛 VLDL 转换成 LDL 亢进
III (宽β脂蛋白血症)	IDL				上层模糊 奶油状 下层混浊	↑↑	↑↑↑	→↑	IDL 异化速度减慢 (apoE 异常)
IV (高前β脂蛋白血症)	VLDL				均匀混浊	→↑	↑↑↑	→↑	VLDL 产生过多 VLDL 处理速率减慢
V (混合型高脂血症)	CM VLDL				上层奶油状 下层混浊	↑↑	↑↑↑	→↑	LPL 活性减低 VLDL 和 CM 处理 速率减慢

注: →为正常; ↑为升高; ↓为下降

(3) apoC_{II}异常症: apoC_{II}的主要功能是激活 LPL。apoC_{II}缺陷时可导致 LPL 活性低下,使血浆 TG 和 CM 水平升高, 出现高 TG 血症和高 CM 血症,发病率为 1/10 万。

(4) apoE 异常症: apoE 是 LDL 受体的配体, 有 E₂、E₃、E₄三个亚蛋白型, 并进一步有 E_{2/2}、E_{2/3}、E_{3/3}、E_{4/2}、E_{4/3}、E_{4/4}六个表型。有 E₄者 AS 发生率高; E₂ (E_{2/2})者 III 型高脂血症发生率 5%, 有 E_{2/2}的糖尿病患者易发生 III 型高脂血症; V 型高脂血症者 E₄出现频率高; 动脉硬化性老年性痴呆 E₄出现率多者达 50%。

(二) 脂质代谢异常与糖尿病 糖尿病患者 (尤其严重糖尿病患者) 常合并器官小动脉硬化, 而且在糖尿病死亡病因中, 占第一位的就是动脉硬化为主体的病变。糖尿病时由于胰岛素不足或胰岛素抵抗, 引起各种类型的高脂血症和/或脂蛋白异常, 促进 AS 形成; 而脂蛋白代谢异常 (如小而密 LDL 的增高) 也常伴有胰岛素抵抗, 常加重糖尿病或使糖尿病治疗带来困难。

糖尿病时血中 TG、VLDL 增高, 与 TG 水解有关的酶 LPL 活性减低, 从而使 CM、VLDL 和 LDL 的血中浓度升高; 血中高浓度的 LDL 加速了泡沫细胞的产生, 促进 AS 的形成。糖尿病时 AS 的直接原因还有脂蛋白的糖化作用, 如糖化 LDL 使其与 LDL-R 结合率减低, 使 LDL 代谢速率减慢, 在血中浓度升高, 细胞间质中沉积增多; 糖化后的 HDL 清除胆固醇能力减低, 不能积极地将组织细胞中的胆固醇向肝脏逆转运; apoA_I 是 HDL-R 的重要配体, 为清除胆固醇的颗粒, 但 apoA_I 糖基化后作为 HDL-R 配体的功能亦减弱。所以, 糖尿病与脂质代谢紊乱 (动脉粥样硬化、高脂血症) 之间有密不可分的关系。

第五节 临床酶学检查

酶是由活细胞产生, 并为细胞特殊成分的生物催化剂, 能在细胞内或细胞外起催化作用。机体的生理功能均以物质代谢为基础, 而物质代谢中的各种化学变化又主要由酶所催化, 而且各种酶只能催化一定的化学反应, 即在酶促反应中酶有一定的专一性和特异性; 机体的许多疾病均可引起相应的酶的变化。因此, 酶浓度的变化是许多疾病的敏感指标。人体内有許多酶, 现已确认的酶有上千种以上, 仅在血清中出现并已被鉴定的酶有几百种, 但其中只有少部分有临床诊断价值。

本节中对肝脏疾病、心肌疾病、胰腺疾病等, 常用的有临床意义的近 20 种酶及同工酶的检测原理、参考值和临床意义进行了介绍。

一、肝脏疾病常用血清酶检测

(一) 转氨酶测定 转氨酶 (transaminase) 即氨基转移酶 (aminotransferase), 是一组催化氨基酸与 α -酮酸之间氨基转移反应的酶类。用于肝脏疾病检查的转氨酶主要是丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT; 过去按反应产物命名, 称为谷氨酸丙酮酸转移酶, 即 GPT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST; 过去以反应产物命名; 称为谷氨酸草酰乙酸转移酶, 即 GOT)。在氨基转移反应中, 它们以磷酸吡多醛 (Vit B₆) 和磷酸吡多胺为其辅酶催化氨基转移, 即: L-丙氨酸 + α -酮戊

二酸 L-谷氨酸+丙酮酸；L-门冬氨酸+ α -酮戊二酸 L-谷氨酸+草酰乙酸。

ALT 广泛存在于机体组织细胞内，但以肝脏细胞含量最多，其次为心肌、脑和肾脏组织中；在肝细胞中 ALT 则主要存在于肝细胞质中，少量存在于线粒体内，其肝内活性较血清高 100 倍。AST 主要分布于心肌，其次为肝脏、骨骼肌和肾脏等组织中；在肝脏细胞中 AST 大约有 80% 以上存在于线粒体中。ALT 和 AST 的半寿期分别为 47h 和 17h。ALT 和 AST 均为非特异性细胞内功能酶，正常时它们的血清含量很低，当肝细胞等损伤时，它们的血清浓度会发生变化。在轻、中度肝损伤时，由于肝细胞膜通透性增高，胞浆内的 ALT 和 AST 释放入血，导致血液中 ALT 和 AST 升高，此时以 ALT 升高为明显，ALT 升高远大于 AST 升高；当严重肝细胞损伤时，线粒体受损，可导致线粒体内的酶被释放入血，此时以 AST 升高更明显，血清中 AST/ALT 比值升高。因此，血清转氨酶测定是肝脏损伤的敏感指标。ALT 和 AST 测定主要用化学方法，血清标本室温 (25℃) 可保存 2 天，4℃ 冰箱可保存 1 周。

【参考值】

	ALT	AST
比色法 (Karmen 法)	5~25 卡门单位	8~28 卡门单位
连续监测法 (37℃)	5~40u/L	8~40u/L
ALT/AST \leq 1		

【临床意义】 血清 ALT 和 AST 增高有临床意义，主要见于：

1. 急性病毒性肝炎 ALT 与 AST 均显著增高，常可达参考值上限的 20~50 倍以上 (甚至达 100 倍)，但以 ALT 升高更明显，ALT/AST $>$ 1。通常在肝炎病毒感染后 1~2 周转氨酶达高峰，3~5 周逐渐下降，ALT/AST 比值恢复正常。如急性病毒性肝炎恢复期 ALT 和 AST 仍不能恢复正常或再上升，提示急性肝炎转为慢性。急性重症肝炎，病程初期即表现出 AST 升高比 ALT 升高更明显，说明肝细胞损伤严重 (有线粒体损伤)；急性重症肝炎病情恶化时，可出现黄疸加重胆红素明显升高，但转氨酶却减低，即“胆酶分离”现象，提示肝细胞严重坏死，预后不佳。

2. 慢性病毒性肝炎 血清转氨酶轻度升高或正常，ALT/AST $>$ 1；如 AST 升高较 ALT 明显，则提示慢性肝炎可能转为活动期。

3. 非病毒性肝病 药物性肝炎、脂肪肝和肝癌等非病毒性肝病时，转氨酶轻度升高或正常，并且 ALT/AST $<$ 1。酒精性肝病时因酒精有线粒体毒性使线粒体破坏及酒精能抑制吡哆醛活性，使 AST 升高明显，ALT 可能正常。

4. 肝硬化 此时转氨酶活性取决于肝细胞坏死和肝脏纤维化的程度，其终末期血清转氨酶活性可能正常或降低。

5. 胆汁淤滞 肝内、外胆汁淤滞时，转氨酶轻度升高或正常，此可与肝实质细胞损伤做鉴别。

6. 急性心肌梗死 (AMI) 此时是 AST 升高。发病后 6~12h 开始升高，24~48h 达高峰 (AST 值可达参考值上限的 4~10 倍，升高程度与心肌梗死范围及程度有关)，3~5 天后可恢复正常；如 AST 下降后又再次升高，提示梗死范围又有扩大或又有新的梗死出现。

7. 其它疾病 因 ALT 和 AST 为非特异性细胞内功能酶, 其血清浓度增高还可见于肝病和心肌疾病以外的其它疾病。如皮炎、进行性肌萎缩等骨骼肌疾病、肺梗塞、肾梗塞、胰腺炎、传染性单核细胞增多症及流感病毒感染时。但上述疾病时转氨酶通常为轻度增高。

(二) 谷氨酸脱氢酶测定 血清谷氨酸脱氢酶 (glutamine dehydrogenase, GLDH 或 GDH) 是仅存在于细胞线粒体内的酶, 可使 L-谷氨酸和其它氨基酸脱氢。以肝脏含量最多, 其次为心肌和肾脏, 少量含于脑、骨骼肌和白细胞中。在肝脏, GDH 主要分布于肝小叶中央区肝细胞线粒体中, 其活性测定是反映肝实质 (线粒体) 损害的敏感指标, 反映肝小叶中央区的坏死。其测定是利用其使谷氨酸脱氢的逆反应的连续监测法。

【参考值】 连续监测法 (37℃) 的参考值是男性: 0~8U/L; 女性: 0~7U/L

【临床意义】 正常人血清 GDH 活力很低, 肝脏疾病肝细胞线粒体受损害时其活性显著升高, 其活性升高程度与线粒体受损程度有关。

1. 肝细胞坏死 如卤烷致肝细胞中毒坏死时 GDH 升高最明显 (可达参考值上限的 10~20 倍); 酒精中毒伴肝细胞坏死时, GDH 增高比其它指标敏感。

2. 慢性肝炎、肝硬化 GDH 升高较明显。慢性肝炎时 GDH 升高可达参考值上限 4~5 倍, 肝硬化时升高 2 倍以上。

3. 急性肝炎 急性肝炎弥漫性炎症期无并发症时, GDH 向细胞外释放较少, 其升高不如 ALT 升高明显。GDH 升高反映肝小叶中央区坏死, 而 ALT 主要分布于肝小叶周边部。

4. 肝癌、阻塞性黄疸时 GDH 活力正常。

(三) α -L-岩藻糖苷酶测定 α -L-岩藻糖苷酶 (fucosidase, AFU) 为溶酶体酸性水解酶, 存在于人体组织 (肝、脑、肺、肾、胰、白细胞、纤维组织等) 细胞溶酶体中, 血清和尿液中含有一定量。其主要生理功能是参与含岩藻糖苷的糖蛋白、糖脂等生物活性大分子物质的分解代谢。该酶缺乏时, 上述生物大分子中岩藻糖苷水解反应受阻, 引起岩藻糖苷蓄积病。AFU 活力测定采用分光光度法。

【参考值】 大约为 3~11u/L (分光光度法)

【临床意义】

1. 用于岩藻糖苷蓄积病的诊断 如遗传性岩藻糖苷酶缺乏症时 AFU 减低, 出现岩藻糖蓄积, 患儿多于 5~6 岁死亡。

2. 用于肝细胞癌与其它肝占位性病变的鉴别诊断 肝癌时 AFU 显著增高, 其它肝占位性病变时 AFU 增高阳性率远低于肝癌; 肝细胞癌手术切除后 AFU 减低, 复发时又升高。

(四) 碱性磷酸酶测定 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 是一组在碱性环境下能水解多种磷酸单酯化合物的酶。主要分布于肝、骨、肾、小肠和胎盘中。血液中 ALP 主要以游离形式存在, 极少量与脂蛋白、免疫球蛋白结合存在。在肝脏 ALP 主要分布于肝细胞的血窦侧和毛细胆管侧的微绒毛上, 经胆汁排入小肠; 当胆汁排泄不畅, 毛细胆管内压升高时, 可诱发 ALP 产生增多, 因而 ALP 也是胆汁淤滞的酶学指标。在骨组织中 ALP 由造骨细胞产生, 骨疾患 (尤新骨生成) 时血 ALP 增高。其测定主要用化学方法 (连续监

测法和比色法)。

【参考值】 连续监测法 (磷酸硝基苯酚为底物, 37℃) 成人: 40~110u/L; 儿童: <350u/L。

【临床意义】

1. 肝胆疾病 各种肝内、外胆管阻塞性疾病, ALP 明显升高, 且 ALP 升高与胆红素升高平行; 肝炎等累及肝实质细胞的肝胆疾病, ALP 仅轻度升高。

2. ALP 与 ALT 及胆红素同时测定有助于黄疸的鉴别诊断 (表 5-13、14)。

表 5-13 黄疸鉴别诊断

	阻塞性黄疸	肝细胞性黄疸	溶血性黄疸	肝癌
ALP	↑↑↑	正常或↑	正常	↑↑↑
BIL	↑↑↑	↑↑	↑~↑↑	↑或正常
ALT	↑	↑↑↑	正常	↑

注: ↑: 增高; ↑↑: 较明显增高; ↑↑↑: 明显增高

表 5-14 血清 ALP 增高常见原因

肝胆疾病	骨骼疾病	其它
阻塞性黄疸	↑↑↑ 变形性骨炎	↑↑↑ 妊娠后期 ↑
胆汁性肝硬化	↑↑↑ 骨肉瘤	↑↑↑ 儿童生长期 ↑
肝内胆汁淤滞	↑↑↑ 骨软化症	↑↑
占位性病变 (肉芽肿、脓肿、转移癌)	↑↑ 骨转移癌	↑↑
传染性单核细胞增多症	↑↑ 佝偻病	↑↑
病毒性肝炎	↑ 甲状旁腺功能亢进	↑↑
酒精性肝硬化	↑ 骨折愈合	↑

注: ↑: 增高; ↑↑: 较明显增高; ↑↑↑: 明显增高

3. 骨骼疾病 变形性骨炎、骨软化症、成骨不全、骨肉瘤、骨转移癌、骨折愈合期等, ALP 升高。

4. 佝偻病和甲状旁腺功能亢进时 ALP 升高。

5. 妊娠后期及儿童生长期, ALP 也增高。

(五) γ -谷氨酰基转移酶测定 γ -谷氨酰基转移酶 (γ -glutamyltransferase, γ -GT 或 GGT) 是催化 γ -谷氨酰基移换的酶, 与肽和蛋白质合成有关。主要分布于肾、肝、胰腺, 存在于细胞膜和微粒体上, 参与谷胱甘肽代谢。血清中 γ -GT 主要来源于肝胆系统。肝脏中的 γ -GT 主要分布在肝细胞的毛细胆管侧和整个胆管系统, 因此肝内 γ -GT 合成增多或胆管系统病变胆汁排泄受阻时, 均可引起血清 γ -GT 增高。 γ -GT 测定方法有连续监测法和比色法。

【参考值】 连续监测法 (硝基苯酚为底物, 37℃) <50 U/L

【临床意义】 血清 γ -GT 增高主要见于:

1. 胆道阻塞性疾病 胆汁淤滞 (原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎等)、肝癌 (肝内阻塞、诱发肝细胞生成 γ -GT 增多, 同时癌细胞也会合成 γ -GT) γ -GT 明显增高,

并且 γ -GT 增高与 ALP、BIL、5-核苷酸酶和亮氨酸氨基肽酶增高相平行。

2. 病毒性肝炎和肝硬化 急性肝炎时 γ -GT 中等度升高；慢性肝炎及肝硬化非活动期 γ -GT 正常，活动期或病情恶化时， γ -GT 持续升高。

3. 酒精性和药物性肝炎 γ -GT 中度或明显升高，但 ALT 和 AST 仅轻度升高或正常；酗酒者戒酒后 γ -GT 可下降。

4. 其它 胰腺癌、胰腺炎、前列腺癌、脂肪肝等时，亦可有 γ -GT 轻度增高。

5. 肾脏虽 γ -GT 含量丰富，但肾脏疾病时血清 γ -GT 升高不明显，有报道肾单位病变时 γ -GT 经尿排出，认为尿 γ -GT 测定可能有助于肾脏疾病诊断。

(六) 单胺氧化酶测定 单胺氧化酶 (monoaminoxidase, MAO) 是一组作用于单胺类化合物，在有氧条件下催化其氧化脱胺反应的酶。该酶体内分布较广，以肝、肾、脑组织中含量较多，主要存在于线粒体中。血清中 MAO 为水溶性的，与结缔组织中 MAO 相似。MAO 能促进结缔组织的成熟，参与胶原成熟最后阶段架桥形成，使胶原与弹性硬蛋白结合。因此，MAO 测定能反映纤维化的生化过程，是肝脏纤维化的诊断指标之一。其测定用生化比色法。

【参考值】 12~40u/ml (12 000~40 000u/L)

【临床意义】 MAO 活性增高见于：

1. 肝脏疾病 ①重症肝硬化及肝硬化伴肝癌时 MAO 活性明显增高（肝硬化时阳性率 >80%。其增高程度与肝脏纤维化程度呈正比）；②早期肝硬化 MAO 增高不明显；③爆发性肝炎、严重脂肪肝时 MAO 亦可增高。

2. 其它疾病 甲状腺功能亢进、糖尿病、肢端肥大症、结缔组织病、慢性充血性心力衰竭时亦可见 MAO 活性增高。

(七) 脯氨酸羟化酶测定 脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PH) 能将胶原 α -肽链上的脯氨酸羟化为羟脯氨酸，是胶原纤维合成酶，与脏器和组织纤维化的发生有关。肝脏纤维化时胶原纤维合成亢进，PH 在肝组织中及血清中活性均增高，因此 PH 测定是肝纤维化的生化指标。其测定用化学方法。

【参考值】 $39.5 \pm 11.87 \mu\text{g/L}$

【临床意义】

1. 用于肝脏纤维化的诊断 肝脏纤维化及伴有纤维化的肝脏病变均有 PH 活性增高：①肝硬化及血吸虫性肝纤维化，PH 明显增高；②原发性肝癌因多伴有肝硬化，PH 增高，转移性肝癌 PH 正常；③急性肝炎及轻型慢性肝炎，PH 多数正常，如肝坏死加重并出现胶原纤维合成亢进，则 PH 增高；④中、重度慢性肝炎因伴有明显肝细胞坏死及假小叶形成，PH 增高。

2. 用于肝脏疾病随访及预后判断 因 PH 活性增高与肝细胞坏死及纤维化程度平行，所以可用 PH 活性测定对肝脏疾病进行疗效观察和预后判断。慢性肝炎、肝硬化病人如 PH 进行性增高，提示肝细胞坏死和纤维化加重；如进行治疗后 PH 逐渐下降，提示治疗有效，病情好转。

(八) 胆碱酯酶测定 胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE) 分为两类，即一类为乙酰胆碱酯酶 (AchE, 也称真胆碱酯酶或乙酰胆碱乙酰水解酶)，主要分布于红细胞和脑灰质

中；另一类为酰基胆碱酰基水解酶（SchE，又称为假胆碱酯酶），主要分布于肝、脑白质和血清中。两种胆碱酯酶均可催化酰基胆碱水解，但对各种底物的特异性和亲和力不同，有机磷对它们有强烈的抑制作用。临床多用化学方法（比色法和连续监测法）检测 ChE 活力，用于肝脏损伤和有机磷中毒诊断。

【参考值】 SchE 比色法为 30 000~80 000 u/L；连续监测法（37℃）为 620~1370 u/L。AchE 比色法为 80 000~120 000 u/L；连续监测法（37℃）为血清的 1.5~2.5 倍。ChE 参考值范围较大，但个体参考值较恒定。

【临床意义】

1. 降低

(1) 有机磷中毒：两种 ChE 活性均减低，一般以 SchE 活力降低做诊断依据：①有急性接触史而无明显临床症状者，SchE 常降至正常均值的 70%；②急性轻度中毒，ChE 活性在 50%~70%；③急性中度中毒 ChE 活力一般在 30%~50%；④急性重度中毒 ChE 活力一般在 30% 以下；⑤亚急性及慢性中毒，SchE 可降至 0，而症状体征不明显或不严重，此时应结合病史及临床表现综合判断。

(2) 肝实质损害：肝脏具有合成胆碱酯酶的功能。肝实质性损伤时，ChE 合成减低；当肝功能恢复后，ChE 合成亦随之逐渐转为正常。如急、慢性肝炎、肝硬化、肝癌、肝脓肿等肝功能不全时，ChE 明显减低。

(3) 恶性肿瘤、营养不良、恶性贫血、进行性播散性硬化症和某些药物，也可引起 ChE 减低。

2. 增高 ①肾脏疾病（排泄障碍或合成亢进）；②脂肪肝（营养过度性或酒精性）；③肥胖、甲亢、遗传性高 ChE 血症等。

二、心肌损伤相关酶检测

心肌内含有多种酶，当心肌损伤时这些酶可由损伤的心肌释放入血，使血内相应酶的活性增高。因此，可以通过检查血清中心肌酶活性水平的变化，了解是否有心肌损伤及其损伤的程度，对心肌病变进行诊断。临床常用心肌酶有：①肌酸激酶及其同工酶；②天门冬氨酸氨基转移酶；③乳酸脱氢酶及其同工酶；④β-羟丁酸脱氢酶等。

（一）血清肌酸激酶及其同工酶测定 肌酸激酶（creatine kinase, CK）或肌酸磷酸激酶（creatine phosphatase kinase, CPK），能可逆性地催化肌酸和 ATP 生成磷酸肌酸和 ADP 的反应，适量的 Mg^{2+} 是上述酶促反应的激活剂。CK 主要分布于骨骼肌和心肌，其次为脑组织，存在于细胞的胞质和线粒体中，肝和红细胞中测不到 CK 活性。CK 分子是由 M 和 B 两个亚单位组成的二聚体，CK 同工酶与 CK 具有相同的生物活性，但在结构上有一定差异。根据 CK 中 M 和 B 亚基的组合不同及它们电泳时移动速率不同，将 CK 分成三种亚型，即①CK-BB（CK₁），为脑型同工酶，主要分布于脑、前列腺、肠和肺等组织，电泳时移动速率最快；②CK-MB（CK₂），为混合型同工酶，主要分布于心肌中，是电泳时中速移动部分；③CK-MM（CK₃），为肌型同工酶，主要分布于骨骼肌和心肌，是电泳时慢速移动部分。正常人血清中以 CK-MM 为主，CK-MB 少量（< 总 CK 活性 5%），CK-BB 极微量。测定 CK 总活性及分析 CK 同工酶的类型，对判断是

否存在心肌梗死有一定意义。CK测定多用化学方法，CK同工酶测定用电泳法和化学发光免疫比浊法。

【参考值】

1. CK总活性 酶偶联法：37℃时，男性 38~174 U/L；女性 26~140 U/L。30℃时，男性 15~105 U/L；女性 10~80 U/L。连续监测法：男性 38~174 U/L；女性 26~140 U/L。肌酸显色法：男性 15~163 U/L；女性 3~135 U/L。

2. CK同工酶（琼脂糖凝胶电泳法）活性：CK-MM 94%~96%；CK-MB < 5%；CK-BB 0或极少。

【临床意义】

1. CK总活力升高见于

(1) 急性心肌梗死（AMI）：AMI时CK的变化情况见表5-11和图5-11。如果在AMI病程中CK再次升高，常表明有再次心肌梗死的发生。CK是AMI早期诊断的较敏感的指标。

(2) 心肌炎和肌病时：病毒性心肌炎CK明显升高；Duchenne肌萎缩时CK极度升高，但随病程延长而逐渐下降；多发性肌炎和各种原因引起的骨骼肌损伤、各种插管术和手术后、肌肉注射冬眠灵和抗生素及剧烈运动等，CK均可升高。

2. CK-MB升高见于

(1) AMI时：AMI发病后CK-MB变化情况见表5-5-3。如AMI发病后CK-MB一直升高不下降，说明心肌梗死在继续；若下降后又升高，表明原梗死部位在扩展或又有新的梗死出现。AMI时CK-MB变化早于CK，对AMI早期诊断CK-MB敏感性高于总CK。

(2) 其它心肌损伤：心绞痛、心包炎、慢性心房纤颤、心脏手术、安装起搏器、冠状动脉造影等，也可有CK-MB的升高。

(3) 某些肌病和骨骼肌损伤：如肌营养不良、多发性肌炎、肌萎缩、挤压综合症、肌肉注射等时，CK-MB也可升高。

3. CK-MB异型测定 CK的M和B亚单位的羧基翻译后修饰（经血浆羧基肽酶水解除去了羧基端赖氨酸），即产生了CK的各种异型，其中血清CK-MB₁及CK-MB₂异型对AMI诊断更有敏感性和特异性。正常时CK-MB₁<0.71 U/L，CK-MB₂<1.0 U/L，MB₂/MB₁比值<1.4；若以血浆CK-MB₂活性>1.0 U/L、MB₂/MB₁比值>1.5为临界值，则AMI发病后2~4小时诊断AMI敏感性为59%，4~6小时诊断AMI敏感性为92%，对AMI诊断CK-MB异型的敏感性高于CK-MB同工酶。

(二) 门冬氨酸氨基转移酶测定 见转氨酶（AST）测定。

(三) 乳酸脱氢酶及其同工酶测定

1. 乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LD或LDH）是一种糖酵解酶，广泛存在于人体组织内，以心肌、骨骼肌和肾脏含量最丰富，其次为肝、脾、胰、肺和肿瘤组织，红细胞内含量极丰富。当心肌及上述组织损伤时，LD可释放入血，使血中LD活性升高。在辅酶I（NAD⁺）作为氢受体时，LD能催化以下反应（L→P）：L-乳酸 + NAD⁺ pH8.8~9.8 丙酮酸 + NADH + H⁺。利用该可逆反应，可对LD进行化学方法测定。

2. 乳酸脱氢酶同工酶 (lactate dehydrogenase isoenzyme, LD isoenzyme) 与 LD 生物活性相同, 但电泳行为不同, 分为 LD₁~LD₅ 五种, 分别由不同数目的代表心肌特性的 H 亚单位和存在于肌肉中的 M 亚单位组成。按电泳迁移率快慢为序, 则分别为 LD₁ (H₄)、LD₂ (H₃M)、LD₃ (H₂M₂)、LD₄ (HM₃) 和 LD₅ (M₄)；按其组织来源而言, 则 LD₁ 和 LD₂ (尤其 LD₁) 主要来自于心肌, LD₃ 主要来自于肺、脾, LD₄ 和 LD₅ (尤其 LD₅) 主要来自于肝脏, 其次为骨骼肌。测定 LD 同工酶有利于病变组织的定位。AMI 等心肌病变时以 LD₁ 和 LD₂ (尤其 LD₁) 升高最明显, 其改变早于总 LD; 肝脏及骨骼肌病变时以 LD₄ 和 LD₅ (尤其 LD₅) 改变为明显。LD 同工酶测定方法有电泳法、层析法和免疫法等。LD 测定标本应严格避免溶血, 血清标本应置室温 (可稳定 2~3 天), 如需长时间保存应加入 NAD (10mg/ml) 和谷胱甘肽 (3.1mg/ml) 置 4℃ 保存。

【参考值】 LD 总活性: 连续监测法为 104~245 U/L; 速率法 (30℃) 为 95~200 U/L。

LD 同工酶 (圆盘电泳法): LD₁ 为 32.7% ± 4.6%; LD₂ 为 45.1% ± 3.53%; LD₃ 为 18.5% ± 2.96%; LD₄ 为 2.9% ± 0.89%; LD₅ 为 0.85% ± 0.55%; 定性为 LD₂ > LD₁ > LD₃ > LD₄ > LD₅。

【临床意义】

1. LD 活性升高

(1) 心肌梗死: AMI 发病后 LD 活性变化情况见表 5-15, 图 5-11。AMI 时 LD 活性升高比 CK、CK-MB 和 AST 升高出现晚, 但持续时间长。如在病程中 LD 持续升高不降或再次升高, 提示心肌梗死面积扩大或再次出现梗死。

表 5-15 AMI 时血清酶学变化情况

	开始升高时间 (h)	达峰值时间 (h)	恢复正常时间 (h)
CK	4~10	12~36	72~96
CK-MB	3~6	12~24	48~72
AST	6~12	24~48	3~5d
LDH	12~24	48~72	10~12d
LD ₁	10~12	48~72	10~12d

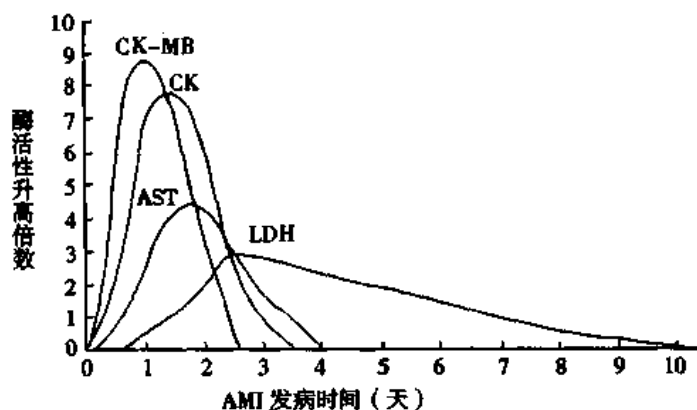


图 5-11 AMI 时心肌酶的时相变化

(2) 肝脏疾病：急性肝炎、慢性活动性肝炎和肝癌（尤其转移性肝癌）时，LD 明显升高。

(3) 其它疾病：骨骼肌损伤、白血病、淋巴瘤、肺梗塞和胰腺炎等时，LD 亦升高。

2. LD 同工酶主要用于 AMI 和肝病的诊断

(1) AMI：发病后 LD₁ 及 LD₂（尤其 LD₁）升高，其升高早于总 LD（表 5-15），且 LD₁ > LD₂，LD₂/LD₁ < 1.0。

(2) 肝胆疾病：LD₅ 升高常表示有肝细胞坏死。肝细胞性黄疸时 LD₅ > LD₄，阻塞性黄疸时 LD₄ > LD₅。

(3) 肿瘤：恶性肿瘤时肿瘤细胞坏死引起血清 LD 升高；肝癌（尤其转移癌）时可伴有 LD₄ 和 LD₅ 明显增高；白血病、胶原病时常 LD₃ 和 LD₄ 增高为主。

(4) 恶性贫血：LD 活性极度升高（原始巨幼红细胞可产生并释放 LD），伴有 LD₁ 明显升高，LD₁ > LD₂。

三、胰腺疾病常用酶检测

(一) 淀粉酶测定 淀粉酶 (amylase, AMS) 为水解酶，能水解淀粉、糊精和糖原，对食物中多糖类化合物的消化起重要作用。其分子量为 40 000~50 000，易从肾脏排出。血清中淀粉酶属于 α-淀粉酶，为淀粉内切酶，主要来源于胰腺（为淀粉酶同工酶 P）和唾液腺（为淀粉酶同工酶 S）。AMS 总活性测定主要用化学方法（碘-淀粉比色法、酶偶联法），同工酶测定用免疫抑制法和电泳法。

【参考值】 因测定方法不同，参考值差异较大。

1. AMS 总活性 碘-淀粉比色法 (Somoggi 法。100ml 血清中的 AMS, 37℃ 15min 水解淀粉 5mg 为 1 单位)：血清 AMS 为 800~1800u/L，尿液 AMS 为 840~6240u/L；酶偶联法 (37℃)：血清为 20~115u/L。

2. AMS 同工酶 免疫抑制法：血清 P 型为 30%~55%，S 型为 45%~70%；尿液 P 型为 50%~80%，S 型为 20%~50%。

【临床意义】

1. AMS 活性增高 见于①急性胰腺炎：一般血清 AMS 于发病 6~12h 开始升高，持续 3~5 天恢复正常；尿液 AMS 于发病后 12~24h 开始升高，持续 3~10 天恢复正常；②慢性胰腺炎急性发作（非急性发作时 AMS 不升高）；③胰腺癌、胰腺囊肿等胰腺导管阻塞时。

2. AMS 同工酶增高 见于①急性胰腺炎和慢性胰腺炎急性发作 P 型增高；②腮腺炎、肺癌、卵巢癌等 S 型增高。

(二) 脂肪酶测定 脂肪酶 (lipase, LPS) 为甘油二酯酰基水解酶，其专一性不高，能水解长链脂肪酸甘油三酯。人体脂肪酶主要来源于胰腺，胰腺疾病时脂肪酶被大量释放入血，可导致血清脂肪酶水平升高。LPS 测定主要用化学方法。测定标本为血清。

【参考值】 血清 LPS 参考值呈偏态分布。比色法：0~790u/L（100md 血清，37℃ 10min，水解 1μmol 底物为 1 个 LPS 单位）；浊度法：0~160u/L；滴度法 < 1500u/L。

【临床意义】 LPS 升高见于：

1. 急性胰腺炎 血 LPS 明显升高，但其升高较晚，持续时间比 AMS 长（LPS 为 10~15 天，AMS 为 3~5 天），故急性胰腺炎后期测定血 LPS 意义更大；由于血清 LPS 组织来源比 AMS 少，所以对急性胰腺炎诊断的特异性（90%）大于 AMS（85%）；LPS 与 AMS 同时测定可使灵敏度达 95%。

2. 胰腺癌、总胆管结石、总胆管癌、胆管炎时，可有 LPS 升高。

3. 脂肪组织破坏、吗啡及某些胆碱功能性药物使 Vater 壶腹肌收缩，发生在胰腺附近的胃和十二指肠穿孔等，也可使血清 LPS 升高。

（三）亮氨酸氨基肽酶测定 亮氨酸氨基肽酶（leucine aminopeptidase, LAP）为蛋白水解酶，能水解一些氨基酸及芳香族胺所形成的酰胺类化合物，但不能水解二肽。因其对亮氨酸化合物反应最快，故命名为亮氨酸氨基肽酶。LAP 广泛存在于人体各组织，但以肝、胰、胆、肾、小肠和子宫肌层中含量最丰富。血清 LAP 活性增高对胰腺癌和肝脏疾病诊断有一定价值。其测定用化学比色法。

【参考值】 化学比色法 男性 18.3~36.7 IU/L，女性 16.3~29.2 IU/L。

【临床意义】 胰腺癌、胆道癌、肝癌及各种阻塞性黄疸时活力明显增高；传染性肝炎、孕妇亦可增高；胰腺炎时正常。

四、其它酶检测

（一）酸性磷酸酶测定 酸性磷酸酶（acid phosphatase, ACP）为一组对底物专一性不强的、在酸性条件下能水解各种正磷酸单酯（催化磷酸基转移反应）的酶。几乎存在于体内所有细胞（主要在溶酶体中）。血清 ACP 主要来源于前列腺，称为前列腺酸性磷酸酶（PAP），可被酒石酸抑制；另外还来自于骨、肝、脾、红细胞、血小板等，称为非前列腺酸性磷酸酶，不被酒石酸抑制。男性 ACP_{1/3~1/2} 来源于前列腺，女性 ACP 主要来源于肝、红细胞和血小板。测定血清 ACP（尤其测 PAP）对前列腺疾病诊断有一定价值。

ACP 测定用化学法和免疫法。ACP 测定的血标本采取后必须尽快分离血清并立即测定，否则测定结果偏低（血清置室温 1~2h ACP 活性下降 50%，PAP 于室温 1 小时即下降 50%）。

【参考值】 化学法：0.9~1.9u/L

【临床意义】 增高见于：

1. 前列腺疾病：前列腺癌（尤其转移时）明显升高，酒石酸抑制试验可区别 PAP 与非 PAP；前列腺肥大、前列腺炎和急性尿贮留时亦可升高。

2. 骨病：原发性骨肿瘤、恶性肿瘤骨转移、多发性骨髓瘤、骨质疏松、代谢性骨病等。

3. 肝病：如肝癌、肝硬化肝炎时。

4. 血液病：溶血性疾病、白血病、血小板疾病等。

（二）超氧化物歧化酶测定 超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）是消除自由基对机体损伤的关键酶。可通过自身氧化还原反应将毒性极强的超氧化物自由基阴离子 O_2^- 歧化成无毒的 O_2 和 H_2O_2 ，再由过氧化氢酶等催化分解，从而保护细胞免受内源

性超氧化物自由基阴离子的毒害作用。SOD广泛存在于生物体细胞内,人体内以肝组织活性最高,红细胞内也较高,其次为肾,心脏含量较低。SOD活力测定采用化学方法。

【参考值】 比色法为 555~633 $\mu\text{g/g}\cdot\text{Hb}$

【临床意义】 SOD具有抗氧化、抗衰老作用,能专一性地清除超氧自由基,保护细胞免受其损害。SOD活力减低是衰老的原因,见于:老年人、肝硬化、免疫复合物病等;SOD活力增高见于:高血压、高血脂、冠心病和肝癌等。

五、酶学检查项目的选择和应用

本节中介绍了临床有诊断价值的血清酶及同工酶近二十种,它们分别对肝脏疾病、心脏疾病、胰腺疾病、前列腺疾病等诊断有一定意义。但并不是对上述各种疾病诊断时必须检测所有的酶,应该结合病人的临床情况、根据项目的不同检测原理和不同的检测目的,正确地选择酶学检查项目,而且对于测定结果也必须结合临床资料,做正确的、全面的分析。准确地选择酶学检查项目,正确地分析酶学检测结果,对疾病诊断和鉴别诊断是非常重要的。

关于酶学检查的项目选择及其临床应用可参考表 5-16。

表 5-16 酶学检查项目选择及临床应用

项 目	临 床 应 用
▲肝病相关酶	
ALT 与 AST	• 均为非特异性细胞内功能酶,是肝细胞损害标志。ALT 主要存在于肝细胞质中,AST 主要存在于肝细胞线粒体中。轻、中度损伤以 ALT 升高为主,重度损伤 AST 升高明显
GDH	• 主要存在于肝细胞线粒体中,是肝实质(线粒体)损伤的标志,活性增高反映肝小叶中央区坏死
AFU	• 为溶酶体酸性水解酶。减低时出现岩藻糖蓄积症;用于肝癌和其它肝占位病变鉴别诊断(前者显著增高,后者阳性率远低于前者)
ALP 与 γ -GT	• 它们分布于肝细胞的血窦侧、毛细胆管侧和胆管系统,随胆汁排泄,为胆汁淤滞的酶指标。各种引起胆汁排泄受阻的肝胆疾病时增高。骨组织中 ALP 丰富,故骨疾患时 ALP 增高
MAO 与 PH	• 均为反映肝脏纤维化的生化指标。肝硬化及伴有纤维化的肝脏疾病时增高
ChE	• 肝细胞能合成 SchE,有机磷对 ChE 有强烈抑制作用。肝实质损害致肝功能不全及有机磷中毒时 ChE 减低
▲心肌损伤有关酶	
CK 与 CK-MB	• 用于 AMI、心肌炎和肌病、骨骼肌损伤的诊断。AMI 时其出现变化及达峰值时间均早,但持续时间短;CK-MB 敏感性高于 CK
AST	• 主要分布于心肌,其次为肝脏。AMI 时升高,变化仅晚于 CK 和 CK-MB,但早于 LD 及其同工酶
LD 及 LD 同工酶	• 用于 AMI 等心肌病变、肝脏及骨骼肌病变诊断。AMI 时 LD 及 LD ₁ 、LD ₂ (LD ₁ 为明显)增高,其变化晚于 CK、ASO,但持续时间长;肝脏病变时 LD 及 LD ₄ 、LD ₅ (LD ₅ 为主)增高肿瘤时 LD 增高

续表

项 目	临 床 应 用
▲胰腺疾病有关酶	
AMS	• 血、尿 AMS 增高用于急性胰腺炎、慢性胰腺炎急性发作、胰腺癌和胰腺导管阻塞的诊断。AMS 变化早于尿，尿持续时间长。有 P 型和 S 型两种同工酶，胰腺疾病时 P 型 AMS 增高，胰腺疾病时 S 型 AMS 增高
LPS	• 主要来源于胰腺，胰腺疾病时血 LPS 升高。急性胰腺炎时 LPS 明显升高，其升高晚于 AMS，持续时间比 AMS 长，特异性比 AMS 好。用于急性胰腺炎晚期诊断。与 AMS 同时测定可提高急性胰腺炎诊断灵敏度
LAP	• 增高对胰腺癌、胆道癌、肝癌及各种阻塞性黄疸有一定诊断价值。胰腺炎时正常
▲其它酶	
ACP	• 血清 ACP 主要来源于前列腺，为前列腺性 ACP (PAP)；来源于骨、肝、脾、红细胞和血小板的 ACP 为非 PAP。血清 ACP 增高主要用于前列腺癌等前列腺疾病诊断；其增高亦见于骨病、肝病和血液病
SOD	• 是清除自由基对机体损伤，保护细胞免受其损害的关键酶，具有抗氧化、抗衰老作用，其活力减低是衰老的原因

(张丽霞)

第六节 无机离子检查

人体体液中无机物与部分以电解质形式存在的有机物统称为电解质。葡萄糖、尿素等不能解离的有机物称为非电解质。血液中重要电解质有钠 (Na^+)，氯 (Cl^-)，钾 (K^+)，碳酸氢盐 (HCO_3^-)，镁 (Mg^{2+}) 磷 (P^{2-})。它们是机体不可缺少的组成部分，参与维持体液渗透压和酸碱平衡，维持神经肌肉的正常兴奋性，其在血液中浓度的稳定有利于人体各种生化反应的进行。一些微量元素如锌 (Zn^{2+})、铁 (Fe^{2+})、铜 (Cu^{2+}) 等虽含量很低，但因多是激素或酶的组成成分或是酶的激动剂，在物质代谢中也起重要作用。

近年来，随着离子选择电极类分析仪、原子吸收分光光度计的普及和众多新的比色法的建立，使电解质的测定更为简单、快速、精确。本节就主要的无机离子类电解质作一介绍。

一、钾 测 定

钾 (potassium) 是细胞内液的主要阳离子。正常成人体内含钾约为 50 ~ 55mmol/kg，约 98% 的钾存在于细胞内，组织细胞内平均浓度为 150mmol/L，红细胞内钾浓度约为 105mmol/L，而血清中仅有 3.5 ~ 5.5 mmol/L。人体中的钾 90% 从食物摄入，被

肠道吸收入血液，90%吸收入血的钾从肾排出体外。钾在参与蛋白质和糖的代谢、维持心肌和神经肌肉正常的应激性、维持酸碱平衡等方面起重要作用。通常使用火焰光度法或离子选择电极法（ISE）测定体液中钾离子浓度，要特别注意标本及时处理、及时检测。

【参考值】 血清钾 3.5~5.3mmol/L
红细胞钾 80~100mmol/L
脑脊液钾 2.5~3.2mmol/L
尿液钾 25~100 mmol/L/d（随进食量而异）

【临床意义】

1. 血清钾减低

(1) 摄取不足：①饥饿、营养不良、吸收不良；②严重感染、败血症、消耗性疾病、心力衰竭、肿瘤等疾病的晚期；③手术后长期禁食等情况下，如治疗不当，未予补钾。

(2) 丢失过度：①严重呕吐、腹泻及胃肠引流使液体从胃肠道丢失；②肾脏疾病使大量的钾随尿丢失；③肾上腺皮质功能亢进使钾丢失过多；④长期使用强利尿剂使钾大量排出；⑤大面积出汗与大面积烫伤。

(3) 钾的细胞内转移：碱中毒，胰岛素治疗，家族性周期四肢麻痹，肌无力症，甲亢等。

(4) 其它：洋地黄中毒，肝硬化、羧苄青霉素和两性霉素应用等。

2. 血清钾升高

(1) 摄入过多：输入大量库存血液，补钾过多过快，含钾药物的过度使用，如注射大剂量的青霉素钾等。

(2) 排泄障碍：①肾功能障碍的少尿或无尿使钾的排出减少；②肾上腺皮质功能减退症，即艾迪生病，使肾小管排钾减少；③长期大量使用潴钾利尿剂；④长期低钠饮食，使钾不易排出。

(3) 细胞内钾的移出：①重度溶血反应，大量输入陈旧库血后，挤压综合征，组织破坏，烧伤，运动过度，大量钾从细胞内释出；②呼吸障碍引起组织缺氧和酸中毒；③休克、组织损伤、中毒、化疗等；④注射高渗盐水或甘露醇使细胞内脱水，导致细胞内钾渗透出来。

(4) 血浆 pH 的影响：血浆 pH 值可十分迅速地改变血钾水平，血浆 pH 值降低 0.1 单位，血钾水平约升高 0.6~0.8mmol/L。

3. 尿钾排泄减少 肾上腺皮质功能减退症、酸中毒时尿钾排出减少、肾功能衰竭、使用保钾利尿剂、肾前性氮质血症、肾病合并尿量减少等疾病，尿钾排泄减少。

4. 尿钾排泄增多：①内分泌紊乱，如原发性醛固酮增多症、Cushing 综合征、肾素瘤、心力衰竭、长期使用 ACTH 与肾上腺皮质激素、肝病；②糖尿病酮症、使用排钾利尿剂、饥饿、代谢性碱中毒、使用含钾高的药物和食品；③肾小管功能不全，如肾小管酸中毒、Fanconi 综合征、慢性肾炎、慢性肾盂肾炎、慢性肾衰。

5. 脑脊液钾：正常脑脊液中钾的浓度较血清含量低，且浓度较稳定。某些脑与脊髓肿瘤患者，脑脊液中钾可轻度降低；低血钾症时，脑脊液钾水平相应减低；新生儿产伤时，脑脊液中钾显著增高。

二、钠 测 定

钠 (sodium) 是细胞外液的主要阳离子，人体钠约 44% 分布在细胞外液，9% 存在于细胞内液，其余分布在骨骼中。在细胞内液，钠的含量只有 10mmol/L，而在细胞外液钠的浓度约为 140mmol/L。正常成人每日摄入钠 100~200mmol/L，全部经胃肠道吸收。机体对钠的保留机制比较完整，尤其是肾脏的保钠作用。90% 钠由尿排出，其余经粪和汗液排出。钠的主要功能是维持体液的正常渗透压及酸碱平衡，并具有维持肌肉、神经的应激性作用。体内钠的平衡主要通过肾脏调节。通常用火焰光度法或离子选择电极法 (ISE) 测定体液中钠的浓度，要注意标本及时处理、及时检测。

【参考值】 血清钠 135~145mmol/L

尿液钠 130~260mmol/L/24h

【临床意义】

1. 血清钠降低

(1) 摄取不足：长期低盐饮食、饥饿、营养不良，低盐疗法、不适当的输液。

(2) 胃肠道失钠：是临床上最常见的缺钠性脱水的原因。幽门梗阻、呕吐、腹泻、肠胆造瘘等都可丢失大量的消化液而缺钠。

(3) 肾失钠：①肾小管病变使钠重吸收障碍；②反复使用利尿剂；③肾上腺皮质功能减退，使钠重吸收减少；④糖尿病酮症酸中毒，因高渗葡萄糖和酮体在肾小管中渗透性利尿，抑制钠的重吸收。

(4) 皮肤失钠：①大面积烧伤，血浆大量渗出；②大量出汗只补充水分而不补充钠。

(5) 大量浆膜腔积液引流，可引起体内缺钠。

(6) 酸中毒时，钠从细胞外液转移到细胞内液。

2. 血清钠升高

(1) 摄入过多：①进食过量钠盐或注射高渗盐水，且伴有肾功能失常时；②心脏复苏时输入过多碳酸氢钠，透析液比例失调等。

(2) 体内水分摄入过少或丢失过多时，如渗透性利尿或肾小管浓缩功能不全时，大汗或甲亢时，失水大于失钠，均可使血钠升高。

(3) 肾上腺皮质功能亢进症，如库欣综合征、原发性醛固酮增多症，肾小管重吸收钠增加，可使血清钠相应增高。

(4) 脑外伤、脑血管意外、垂体肿瘤等可产生脑性高钠血症。

3. 尿钠排泄减少 ①胃肠道失钠、出汗过多等尿路以外的途径失钠过多；②肾上腺皮质激素过多使肾小管重吸收钠增加；③长期限钠饮食患者，如肾病、慢性肾炎等。

4. 尿钠排泄增多 ①严重多尿、肾小管重吸收功能减低，钠随尿排出增多；②肾上腺皮质功能不全，如 Addison 病，排钠增多；③糖尿病患者尿中排出大量糖和水分

的同时排出大量钠，而且肾小管重吸收功能不足，大量失钠；④使用利尿剂后，促使大量钠离子从尿路排出；⑤大量注射盐水后。

三、氯测定

氯(chloride)是细胞外阴离子，氯离子是血浆、胃、小肠及大肠分泌液中最丰富的离子。氯的摄入与排出往往与钠伴随进行。机体通过膳食及食盐的形式摄入氯和钠，成人每日需要量5~9g。通常摄入体内NaCl的量大于其需要量，所以，一般情况下人体不会缺钠和氯。氯主要经肾随尿液排出体外，还有少部分以出汗形式丢失。人体Cl⁻在细胞内外均有分布，但细胞内的含量仅为细胞外的一半。氯的主要功能有①调节机体的酸碱平衡、渗透压及水、电解质平衡；②参与胃液中胃酸的生成。体液中氯离子的测定有硝酸汞滴定法、硫氰酸汞法比色法和离子选择电极法。

【参考值】 血清氯 96~106mmol/L

尿液氯 100~250mmol/d

脑脊液氯 120~130mmol/L (约比血清值高25%)

【临床意义】

1. 血清氯降低 临床上低氯血症比较多见。

(1) 摄入不足：饥饿、营养不良、出汗过多、低盐治疗后。

(2) 丢失过多：①严重的呕吐、腹泻、胃肠道引流引起胃液、胰液、胆汁的大量丢失，导致Cl⁻的丢失大于Na⁺，HCO₃⁻代偿性增高，发生代谢性碱中毒；②反复使用利尿剂，抑制氯的重吸收；③肾上腺皮质功能减退，如Addison病，肾小管吸收Cl⁻不足；④糖尿病酸中毒，血浆中部分Cl⁻被聚集的有机酸阴离子取代，多尿症丢失大量Cl⁻。

(3) 转移过多：急性肾炎、肾小管疾病等，氯向组织内转移；酸中毒时，氯向细胞内转移，以降低pH。

(4) 水摄入过多：如尿崩症，导致稀释性低血氯。

(5) 呼吸性酸中毒：肾为了增加HCO₃⁻的重吸收，使氯的重吸收减少。

2. 血清氯升高

(1) 摄入过多：过量补充NaCl液、CaCl₂液、NH₄Cl液等。

(2) 排泄减少：泌尿道阻塞，急性肾小球肾炎无尿者，尿液排出减少，肾血流量减少如充血性心力衰竭。

(3) 脱水：腹泻、呕吐、出汗等导致血氯浓缩性升高。

(4) 换气过度所致的呼吸性碱中毒、HCO₃⁻减少、血氯代偿性增高。

(5) 肾上腺皮质功能亢进，肾小管对NaCl重吸收增加。

3. 脑脊液氯化物 脑脊液氯化物低氯症见于：①重症结核性脑膜炎时，氯化物含量显著降低；②化脓性脑膜炎时，氯化物偶尔降低；③其它各种非细菌性脑膜炎，氯化物含量一般无变化。增高见于高渗状态。

4. 尿液氯化物 ①增高见于肾小管损伤、Addison病、糖尿病酮症、头颅外伤、使用利尿剂。②降低见于大量出汗、剧烈呕吐、心力衰竭、高氯性酸中毒、醛固酮增多

症、长期低盐饮食、饥饿、肾病晚期少尿、Cushing 综合征、使用肾上腺皮质激素。

四、钙 测 定

钙 (calcium) 是人体中含量最多的金属宏量元素。食物中的钙大约只有 40% ~ 50% 被吸收入血液。钙主要从粪便 (70% ~ 90%) 和尿液 (10% ~ 30%) 排出体外。人体中的钙 99% 以上存在于骨骼及牙齿中, 骨骼是最大的储钙库。血液中钙的含量不及总钙的 1%, 主要存在于血浆中。血浆钙有扩散钙及非扩散钙两部分, 非扩散钙与蛋白质结合, 约占血浆总钙的 40% ~ 50%。扩散钙主要为离子钙 (Ca^{2+}) 及小部分的钙盐 (如柠檬酸钙, 碳酸氢钙等), 血清总钙指二者之和。钙离子的主要生理功能为①降低神经肌肉的兴奋性; ②维持心肌传导系统的兴奋性和节律性; ③参与肌肉收缩及神经传导; ④激活酯酶及三磷酸腺苷; ⑤凝血过程的必须物质。血清总钙测定方法有 EDTA 滴定法、甲基百里香酚蓝比色法 (MTB), 血清离子钙测定通常用离子选择电极法。

【参考值】 血清总钙 成人 2.1 ~ 2.6mmol/L

儿童 2.25 ~ 2.8mmol/L

血清离子钙 1.12 ~ 1.23mmol/L (约占总钙的 50%)

尿钙 2.5 ~ 7.5mmol/L

脑脊液钙 成人 1.12 ~ 1.37mmol/L

【临床意义】

1. 血钙增高

(1) 摄入过多: 静脉用钙过量、大量饮用牛奶、结节病等由于肠道过量吸收钙引起血钙过高。

(2) 溶骨作用增强: 原发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进; 变形性骨炎 (Paget 病)、转移性骨癌; 血液恶性肿瘤如急性白血病、多发性骨髓瘤和 Burkitt 淋巴瘤等分泌破骨细胞刺激因子等, 使钙从破坏的骨组织中释放出来, 血钙升高。

(3) 钙吸收作用增加: 维生素 A 或 D 摄入过多, 使肠道、肾小管吸收钙增加, 钙质沉积于肾脏可发展成肾脏钙化病。

(4) 肾脏功能受损: 肾上腺功能不全, 急性肾性肾功能不全时钙的排出减少, 血钙升高。

(5) 其它: 婴儿原发性高钙血症, Addison 病等。

2. 血钙降低

(1) 摄入不足或吸收不良: 在严重乳糜泻时, 饮食中的钙与不吸收的脂肪酸生成钙皂而排出; 阻塞性黄疸因脂肪消化不良, 可使脂溶性的维生素 D 吸收障碍, 导致钙的吸收不良。

(2) 成骨作用增加: 如甲状旁腺功能减退, 甲亢患者手术后, 恶性肿瘤骨转移。

(3) 钙吸收作用减少: 在佝偻病和软骨病时, 体内缺乏维生素 D, 使钙吸收障碍, 血清钙磷均偏低。

(4) 肾脏疾病: 急慢性肾衰竭、肾性佝偻病、肾病综合征、低蛋白血症、肾小管性酸中毒。

(5) 其它：坏死性胰腺炎、妊娠、大量输血。

3. 尿钙 ①增高见于甲状旁腺功能亢进、维生素 D 摄入过多、特发性高钙血症、多发性骨髓瘤、溶解性骨癌及肉瘤、癌肿骨转移、Paget 病、结节病、骨质疏松症、Cushing 症、肢端肥大症、肾小管损伤如 Fanconi 综合征、肾小管酸中毒等；②降低见于甲状旁腺功能减退、维生素 D 缺乏症、佝偻病、软骨病、慢性腹泻、粘液性水肿、慢性肾衰和尿毒症等。

4. 脑脊液钙 ①增高见于化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、脑膜肉瘤、急性脑外伤、脑炎等，由于血脑屏障破坏，使血浆钙大量进入脑脊液。高血钙、脑膜出血和脑积水时，脑脊液钙亦可升高；②减低可见于低血钙、手足抽搐症、破伤风、急性颅脑外伤、甲状旁腺功能减退、尿毒症以及远端肾小管病变等。

五、磷（无机磷）测定

磷（phosphorus）在体内主要存在于骨骼中（70%~80%），其余在软组织、细胞内，只有少部分存在于体液中。体内许多重要的物质如某些蛋白质、脂类化合物、核酸、辅酶等都含有磷。血液中的磷有有机磷和无机磷两种形式存在，血磷通常指血浆中的无机磷。血磷和血钙之间有一定的浓度关系，正常人钙、磷浓度（mg/dl）的乘积在 36~40 之间。饮食中的磷在小肠内被吸收，以磷酸盐的形式经肾及肠排出，其中肾排出量约占 66%。磷具有重要的生理功能：①血液中的磷酸盐（ $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ）是调节酸碱平衡的重要缓冲体系之一；②细胞内的磷酸盐参与许多酶促反应；③构成核苷酸辅酶类（如 NAD^+ 、 NADP^- 、 FMN 、 FAD 等）、含磷酸根的辅酶（如 TPP、磷酸吡哆醛等）及核苷酸（如 ATP、GTP、UTP、CTP、cAMP、cGMP 等）；④细胞膜磷脂在构成生物膜结构、维持膜的功能以及代谢调控上发挥重要作用；⑤是骨盐的主要成分，参与骨骼及牙齿的组成。体液无机磷的测定方法有可见或紫外分光光度法。

【参考值】 血清无机磷 成人 1.0~1.6mmol/L

儿童 1.3~1.9mmol/L

尿磷 16~42mmol/d

脑脊液无机磷 0.39~0.68mmol/L

【临床意义】

1. 血清无机磷减低

(1) 摄入不足或吸收不良：①吸收不良（佝偻病、脂肪泻）；②长期服用含铝的制酸剂；③饥饿或恶病质；④活性维生素 D 缺乏。

(2) 磷的丢失：①呕吐和腹泻；②血液透析；③肾小管性酸中毒；④ Fanconi 综合征；⑤急性痛风；⑥遗传性低氯血症；⑦肿瘤性磷酸盐尿。

(3) 磷转入细胞内：①在静脉注射葡萄糖或胰岛素时，糖利用增加，由于糖代谢必须经过磷酸化作用，需用大量无机磷酸盐，使血磷下降；②过度换气综合征、妊娠、急性心肌梗死和甲状腺功能减退。

(4) 其它：①酒精中毒；②糖尿病酮症酸中毒；③甲状旁腺功能亢进；④维生素 D 抵抗性佝偻病。

2. 血清无机磷升高

(1) 内分泌疾病：甲状旁腺功能减退症、假性甲状旁腺功能减退症、甲状腺功能减低。

(2) 肾排泄受阻：肾功能不全或衰竭、尿毒症或慢性肾炎晚期等磷酸盐排泄障碍，使血磷滞留。

(3) 维生素 D 过多时维生素 D 促进肠道吸收钙磷，血清钙磷均可升高。

(4) 其它：肢端肥大症、多发性骨髓瘤、继发性骨癌、骨折愈合期、Addison 病、急性肝坏死、粒细胞白血病等。

3. 尿磷 ①排泄增多见于甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进、痛风、饥饿、软骨病、维生素 D 进食过多、肾小管疾病、结节病；②排泄降低见于甲状旁腺功能减退症、佝偻病、乳糜泻、肾功能衰竭伴有酸中毒的肾炎、糖利用增加等情况。

4. 脑脊液磷 ①增高见于化脓性脑炎、脑出血、急性颅脑外伤、脑动脉硬化、多发性硬化症、脊髓肿瘤、肌萎缩侧索硬化、尿毒症；②降低见于脑膜瘤病、结核性脑膜炎病情恶化期。

六、镁 测 定

镁 (magnesium) 是体内第四种最重要的阳离子，体内 50% 的镁存在于骨骼，45% 在细胞内液，细胞外液占 5%。肝、肾和肌肉含镁最多，细胞内液中镁的含量仅低于钾，其浓度约为细胞外液的 10 倍。在细胞外液，镁的含量仅次于钠、钙而居第四位。血清镁有三种存在形式①离子镁约占血清总镁量的 55%；②与重碳酸、磷酸、柠檬酸等形式的镁盐约占 15%；③蛋白结合镁约占 30%。离子镁具有生理活性，红细胞镁可作为细胞内镁的指标，其含量可用于了解镁在体内的动态，正常人每升红细胞中含镁 56mg。离子镁在体内许多生化过程中都占有重要地位①对神经肌肉的兴奋性有镇静作用；②是近 300 种酶的辅助因子；③通过与磷酸基的络合作用维持 DNA 双螺旋的稳定性；④参与维持 tRNA 和核蛋白体的构象；⑤参与氨基酸的活化、核蛋白体循环中转肽及核蛋白体移位等重要步骤。体液镁的测定有 EDTA 滴定法和分光光度法。

【参考值】 血清镁 成人 0.7~1.1mmol/L

尿镁排泄量 3.00~5.00mmol/d

脑脊液镁 1.20~1.50mmol/L

【临床意义】

1. 血清镁降低

(1) 摄入不足或消化道丢失：长期禁食致镁的摄入不足；脂肪泻时由于消化道内的镁与脂肪结合成不能被吸收的碱性复合物引起镁的吸收降低；慢性腹泻、小肠切除、溃疡性结肠炎、细菌性肠炎、手术后的肠道或胆道造瘘、严重呕吐者等均可引起镁的丢失过多。

(2) 肾疾病：肾盂肾炎、肾积水、肾病综合征时等可因肾小管对镁的重吸收能力降低引起低镁血症。急性肾功能不全多尿期可出现低镁血症，高度利尿时可造成尿镁排出增多。

(3) 内分泌疾病：①原发性醛固酮症、甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症时尿中排镁增加；②原发性甲状旁腺功能亢进症时由于肠道对钙的吸收增加，造成对镁的吸收降低；③糖尿病酸中毒时用胰岛素治疗时，镁向细胞内转移，造成低镁血症。

(4) 其它：低蛋白血症，急性心肌梗死、急性胰腺炎、癫痫、帕金森病、肌营养不良、某些恶性肿瘤均可致血清镁降低。

2. 血清镁升高

(1) 肾脏疾病：慢性肾炎少尿期、尿毒症、急性或慢性肾功能不全，由于肾的清除作用减低而使血清镁滞留而升高。

(2) 内分泌紊乱：甲状腺功能减退、甲状旁腺功能减退症、艾迪生病等。

(3) 消化系统疾病：先天性巨结肠、急性病毒性肝炎。

(4) 其它：多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、严重脱水、慢性感染、治疗措施不当等。

3. 尿镁 ①排泄增多见于各种原因的多尿，包括长期服用利尿剂、肾小管性酸中毒、原发性醛固酮增多症、皮质醇增多症、糖尿病治疗后期、甲状旁腺功能亢进症、皮质激素治疗及肿瘤骨转移等。②排泄减少见于长期禁食、厌食、吸收不良者，甲状旁腺功能减退时也可减少。

4. 脑脊液镁 镁在脑脊液中含量仅次于钠、钾而居第三位，且浓度高于血浆镁。脑脊液镁浓度异常变化以降低为主，多见于中枢神经系统炎症及部分缺血性脑血管病以及血清镁浓度降低时。

七、微量元素测定

微量元素系指在体内含量不及体重万分之一的元素。人体内必须的微量元素有铁(Fe)、锌(Zn)、铜(Cu)、锰(Mn)、铬(Cr)、钼(Mo)、钴(Co)、硒(Se)、镍(Ni)、钒(V)、锡(Sn)、氟(F)、碘(I)、硅(Si)；非必需的微量元素属于可能必需的有铷(Rb)、砷(As)、锶(Sr)、硼(B)；属于无害的有钡(Ba)、钛(Ti)、铌(Nb)、锆等；有害的微量元素有铋(Bi)、锑(Sb)、铍(Be)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)、铝(Al)。

近年来的研究结果显示微量元素在许多疾病的病因学、发病学、诊断学、防治学方面具有重要的意义。微量元素的主要生理功能有①抗氧化作用，如微量元素硒本身作为抗氧化剂可以抑制自由基反应；锌参与谷胱甘肽的合成；锌、铜、锰是超氧化物歧化酶(SOD)的重要成分。②作为酶的组成成分或激活剂。酶是机体一切生化反应的基础，已经发现人体中近1000种酶中有50%~70%的酶含有微量元素或以微量元素的离子作为激活剂。③构成体内重要的载体及电子传递系统，如铁是血红蛋白和肌红蛋白的重要组成部分，参与氧的运输和储存；铁构成的细胞色素系统是重要的电子传递物质；铁硫蛋白作为呼吸链中的电子传递体。④参与激素和维生素的合成，如钴组成维生素B₁₂，碘构成甲状腺素T₃、T₄，微量元素可以在激素的分泌、活性以及组织的结合等各个环节上影响激素，反之激素也可以调控机体微量元素的代谢过程。⑤微量元素影响免疫系统的功能，影响生长发育，能增强免疫功能，硒能刺激抗体的生成，增强机体的抵抗

力。⑥影响核酸代谢，如锰能激活脱氧核糖核酸酶；DNA聚合酶和RNA聚合酶都有 Zn^{2+} 的参与，锌蛋白参与生物基因转录、复制及蛋白质的合成等各种基因调节和控制过程。随着原子吸收光度法的应用，微量元素的检测在疾病诊断中的作用越来越受到重视。

第七节 酸碱平衡检查

一、基础理论

(一) 血液气体运输 机体需要不断地从环境中摄入营养物、水、无机盐和氧气，同时不断地排出废物，呼出二氧化碳。 O_2 主要在机体内参与能量代谢，使代谢物释放出大量能量，以维持生命活动。在代谢过程中，不断产生 CO_2 ，并排出体外。这种消耗 O_2 产生 CO_2 的过程，是依赖于机体的气体交换系统来完成的，血液在气体交换中起着重要作用。

1. O_2 的运输 血液红细胞中的血红蛋白(hemoglobin, Hb)是运输 O_2 和 CO_2 的主要物质。Hb将 O_2 由肺运输到组织，又将 CO_2 从组织运到肺部，在Hb运输 O_2 和 CO_2 的整个过程中，均有赖于Hb载体对 O_2 和 CO_2 的亲合力，即当 PO_2 升高时， O_2 与Hb结合，当 PO_2 降低时， O_2 与Hb解离。肺部 PO_2 高，Hb与 O_2 结合而释放 CO_2 ；相反，组织中 PCO_2 高， PO_2 低， CO_2 与Hb结合使 O_2 从 HbO_2 中释放出来，供组织细胞利用。血液中 O_2 除大部分以Hb作为载体进行运输外，另外有极少量以物理溶解形式存在于血浆，随血流运送至全身各组织器官。

2. CO_2 的运输 血液中 CO_2 的存在形式有三种，即①物理溶解；② HCO_3^- 结合；③与Hb结合成氨基甲酸血红蛋白($Hb-NHCOO_3^-$)。 CO_2 在血液中的这三种存在形式，也是其三种运输方式，其中以 $Hb-NHCOO_3^-$ 形式运送的 CO_2 约占 CO_2 运输总量的13%~15%，以溶解状态运送的占8.8%。与 O_2 相反，动脉血中 CO_2 含量比静脉血中低，二者之差为2.17mmol/L。组织细胞中产生的 CO_2 自细胞进入血液的静脉端毛细血管，使血浆中 PCO_2 升高，其中大部分 CO_2 又扩散入红细胞，在红细胞内碳酸酐酶的作用下，生成 H_2CO_3 ，再解离成 H^+ 和 HCO_3^- ，并以 HCO_3^- 形式随血液进入肺部，因肺部 PCO_2 低， PO_2 高，红细胞中 HCO_3^- 按 $HCO_3^- + H^+ \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$ 的方向生成 CO_2 ，并通过呼吸将 CO_2 排出体外。

(二) 血液pH与酸碱平衡 血液酸碱度(pH)的相对恒定是机体进行正常生理活动的基本条件之一。机体在代谢过程中，均会产生一定量的酸性或碱性物质并不断地进入血液，但正常人仍保持在7.35~7.45之间。血液pH之所以能恒定在较狭窄的正常范围内，主要是体内有一整套调节酸碱平衡的机制。其中起首要作用的是血液的缓冲作用。血液缓冲体系很多，以血浆中 $[HCO_3^-] / [H_2CO_3]$ 体系最为重要，因为① HCO_3^- 的含量较其它缓冲体系高；② $[HCO_3^-] / [H_2CO_3] = 20:1$ ，缓冲酸的能力远比缓冲碱的能力大；③ HCO_3^- 与 H_2CO_3 的浓度易于调节。

$[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ 缓冲对维持一定的比例对于维持血液的酸碱度起着至关重要的作用，而这种比例的恒定，又有赖于肺和肾的调节作用，即将过剩的酸和碱排出体外，使体内酸碱度保持相对平衡状态。肺通过对 PCO_2 的调节而调节 H_2CO_3 的浓度，换气增加使 CO_2 排出增多而降低 PCO_2 ，换气减少则使 CO_2 排出减少而升高 PCO_2 ，因此，通过肺泡换气加强了 HCO_3^- 的缓冲能力。肾对酸碱平衡的调节主要通过对 H^+ 的排泄和对 HCO_3^- 的重吸收与合成机制完成。

(三) 酸碱平衡紊乱的类型 机体通过酸碱平衡调节机制调节体内酸碱物质含量及其比例，维持血液 pH 在正常范围内的过程，称为酸碱平衡。体内酸性或碱性的物质过多，超出机体的代偿能力，或者肺和肾功能障碍使调节酸碱平衡的功能障碍，均可使血浆中 HCO_3^- 与 H_2CO_3 的浓度及其比值的变化超出正常范围而导致酸碱平衡紊乱。

酸碱平衡紊乱是临床常见的一种症状，原发性酸碱平衡有多种类型。如果动脉血 $\text{pH} < 7.35$ ，称为酸血症 (acidemia)； $\text{pH} > 7.45$ ，称为碱血症 (alkalemia)。酸血症和碱血症是各种酸碱平衡紊乱所致的血液 pH 变化的最终结果。在单纯性酸碱平衡紊乱时，酸中毒导致酸血症，碱中毒导致碱血症。但在混合性酸碱平衡紊乱时，动脉血 pH 值取决于各种酸碱平衡紊乱相互平衡后的结果。

酸中毒 (acidosis) 是指体内存在着 pH 值下降的病理生理过程。根据病因，分为代谢性酸中毒 (metabolic acidosis) 和呼吸性酸中毒 (respiratory acidosis)。碱中毒 (alkalosis) 指体内存在着 pH 值升高的病理生理过程，分为代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis) 和呼吸性碱中毒 (respiratory alkalosis)。机体在发生酸碱平衡紊乱后，体内的调节机制势必加强，以恢复 $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ 达到正常水平，此为代偿过程。代偿后，如果 $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ 比值恢复到 20/1，血浆 pH 值仍可维持在正常范围，称为代偿性酸碱平衡紊乱。如果经过代偿仍不能恢复到正常比值，血浆 pH 值必将发生明显改变，并超出正常值范围，称为失代偿型酸碱平衡紊乱。

1. 代谢性酸中毒 指原发性变化为 HCO_3^- 浓度下降而引起的一系列病理生理过程。常见原因有：①酸性代谢产物如乳酸或酮症酸中毒，糖尿病、饥饿、禁食过久等；②酸排泄减少，主要包括尿毒症性酸中毒和肾小管性酸中毒；③碱丢失过多，如重度腹泻、肠、胆、胰瘘等可丢失 HCO_3^- ；④酸摄入过多，如由于补液中氯离子过多，引起高氯性酸中毒。

2. 呼吸性酸中毒 凡因呼吸功能障碍致使肺泡换气减少， PCO_2 增高，使 H^+ 浓度增加，pH 值下降的病理生理过程为呼吸性酸中毒。常见的原因是通气不足，可分为阻塞性和限制性通气功能不全两种类型。

3. 代谢性碱中毒 指原发性变化为血浆 HCO_3^- 水平升高而引起的一系列病理生理过程。机体内由于各种原因引起体液 H^+ 和 Cl^- 丧失或 HCO_3^- 含量增加，均可引起代谢性碱中毒，代谢性碱中毒常与低钾血症、低氯血症、血容量不足或肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度兴奋同时存在。常见原因有①呕吐或长期胃肠减压损失大量胃液中的 H^+ 和 Cl^- 。血 Cl^- 降低之后， Na^+ 及 K^+ 与 HCO_3^- 结合增多形成碱中毒。同时肠液中未被盐 (H^+ 和 Cl^-) 所中和的 HCO_3^- 回到血液，血液中 HCO_3^- 增加，使碱中毒加重；②缺

钾性代谢性碱中毒：使红细胞和肾小管上皮细胞内 HCO_3^- 进入血浆增多，又由于排 K^+ 保 Na^+ 加强，从而由肾重吸收入血的 NaHCO_3 含量增加，导致碱中毒；③摄入过多。

4. 呼吸性碱中毒 指由于各种原因导致过度换气，使 PCO_2 下降的病理生理过程，血浆 $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] > 20/1$ ，pH 升高。

5. 混合性酸碱平衡紊乱 两种或两种以上的酸碱平衡紊乱同时存在，称为混合性酸碱平衡紊乱。临床上呼吸性酸碱平衡紊乱可与代谢性酸碱平衡紊乱同时存在；代谢性酸中毒可与代性碱中毒同时存在。在混合性酸碱平衡紊乱时，所测得的各项酸碱平衡指标反映各个别紊乱的中和结果。血液 pH 值反映各个别紊乱相互作用的综合结果。因此，不能仅根据血液 pH 值变化的幅度判定混合性酸碱平衡紊乱的严重程度。

二、血气分析和酸碱平衡检测

血气一般是指血液中所含的 O_2 和 CO_2 气体。血气分析是评价病人呼吸、氧化及酸碱平衡状态的必要指标，已普遍应用于临床，对急、重症患者的监护和抢救尤为重要。目前，多采用血气分析仪测定 pH 及其它相关指标。利用血气分析仪可直接测出 pH、 PO_2 、 PCO_2 三项指标，再由此计算出其它酸碱平衡指标。

(一) 酸碱度测定 血液的酸碱度 (pH) 必须维持在一定范围内，才能维持细胞的正常代谢。 HCO_3^- 与 H_2CO_3 的比值是决定血液 pH 值的主要因素，两者任何一方改变均能影响 pH 值，而且互相间可进行代偿性增高或减低。如同时按比例增高或下降，其 pH 值不变。但 pH 值应用有它的局限性：① pH 值只能决定是否有酸血症或碱血症，pH 值正常不能排除有无酸碱失衡；② 单凭 pH 不能区别是代谢性还是呼吸性酸碱平衡失调。

【参考值】 动脉血 pH 7.35~7.45

静脉血 pH 7.31~7.42

(二) 无呼吸影响的酸碱度测定 无呼吸影响的酸碱度 (pHNR) 指排除了呼吸因素干扰的 pH 值。将血标本用 5.33kPa (40mmHg) 的 CO_2 平衡后所测得的 pH 值。该项指标排除了呼吸因素的干扰，因此 pHNR 是更能反映代谢性酸碱平衡的一个指标，正常人 pHNR 与血液 pH 值应基本一致。pH 大于或小于 pHNR，说明 pH 有呼吸因素介入，为呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒。当患者 pCO_2 恢复正常时，其 $\text{pHNR} = \text{pH}$ 。分析 pHNR 与 pH 的动态变化对于调整治疗方案、观察疗效及预后起到一定参考作用。

(三) 氧分压测定 氧分压 (pappenheimer O_2 , PO_2) 指血浆中物理溶解氧的张力，氧在血液中溶解量的多少与氧分压成正比。而吸入气体氧分压的高低决定于吸入气体中氧的浓度。当氧从肺泡进入血液后，大部分进入红细胞与血红蛋白结合，形成 HbO_2 ， HbO_2 的化学结合是一种可逆结合，当血液中 PO_2 升高时，Hb 与 O_2 结合形成 HbO_2 ； PO_2 降低时， HbO_2 解离，形成 Hb 并释放 O_2 。因此，血液中 PO_2 越高，则 HbO_2 的百分比也越高。氧分压与组织供氧情况密切相关，各种气体总是从分压高的部分向分压低的部分弥散，直至分压平衡为止。当动脉血 PO_2 低于 2.67kPa (20mmHg) 时，组织就失去了从血液中摄取氧的能力。 PO_2 是缺氧的敏感指标。 PO_2 下降见于肺部通气和换气功

能障碍, PO_2 低于 7.31kPa (55mmHg) 即示有呼吸衰竭。氧分压低可使脑血流量增加(脑血管扩张)以减轻脑组织缺氧, 氧分压低于 4kPa (30mmHg) 以下即有生命危险。 PO_2 升高主要见于输 O_2 治疗过度, 上升幅度与所用 O_2 的浓度有关。

【参考值】 动脉血 PO_2 10.0~14.0kPa

静脉血 PO_2 4.0~6.8kPa

(四) 氧饱和度及血氧含量测定

1. 氧饱和度 (O_2 saturation, O_2 Sat) 为血红蛋白实际结合氧量与应当结合氧量之比, 亦为动脉血氧与血红蛋白结合的程度, O_2 Sat = $HbO_2 / (HbO_2 + Hb) \times 100\%$ 。

2. 血氧含量 (oxygen content, O_2 Cont) 指机体血液中与 Hb 实际结合的氧量; 而氧结合量则是指血液中的 Hb 在完全充分和氧结合后 (HbO_2) 所含的氧量。

每克血红蛋白的氧达饱和时, 可结合氧 1.39ml。 O_2 Sat 与 PO_2 成正比例关系, 当 PO_2 降低时, O_2 Sat 也随之降低; 当 PO_2 升高时, O_2 Sat 也随着升高; 若以 PO_2 值为横坐标, 血氧饱和度为纵坐标作图, 即得氧解离曲线。

【参考值】 氧饱和度动脉血 90%~98%

静脉血 60%~80%

血氧含量动脉血 6.6~10.2mmol/L

静脉血 4.4~8.0mmol/L

(五) 血氧饱和度为 50% 时氧分压测定 血氧饱和度为 50% 时氧分压 (P_{50}) 指血红蛋白 50% 氧饱和度时的氧分压数。正常人在体温 37℃、pH7.4、 PCO_2 5.32kPa (40mmHg) 时, P_{50} 等于 3.54kPa (26.6mmHg)。 P_{50} 可反映血液输氧能力以及氧与血红蛋白的亲合力。

【参考值】 动脉血 P_{50} 3.3~3.9kPa

(六) 二氧化碳分压测定 二氧化碳分压 (pappenheimer CO_2 , PCO_2) 指血浆中物理溶解 CO_2 的压力。 CO_2 的弥散能力较大, 约为氧的 25 倍, 血液 PCO_2 基本反映了肺泡 PCO_2 的平均值。 PCO_2 代表酸碱平衡失调中的呼吸因素, 它的改变可直接影响血液 pH 的改变。 PCO_2 的升高或降低, 有原发性和继发性两种原因所致。 PCO_2 与 CO_2 的产生成正比关系, 它与肺泡通气量成反比关系。 PCO_2 的意义在于①判断肺泡通气状态; PCO_2 升高表示肺泡通气量降低, PCO_2 降低则表示肺泡通气量增加, 为肺泡通气过度。②判断呼吸性酸碱失衡的性质, $PCO_2 < 4.65kPa$ (35mmHg) 提示通气过度, 有呼吸性碱中毒存在。 PCO_2 上升至 6.65kPa (50mmHg) 以上提示正常的呼吸机制已不健全, 体内有 CO_2 的滞留。③判断代谢性酸碱失衡的代偿情况。在代谢性酸中毒时, 若 PCO_2 下降, 提示已通过呼吸进行代偿; 代谢性碱中毒时, 若 PCO_2 上升, 亦提示已有代偿。④判断呼吸衰竭类型。

【参考值】 动脉血 PCO_2 4.8~5.9kPa

(七) 二氧化碳总量测定 二氧化碳总量 (total CO_2 , TCO_2) 指存在于血浆中各种形式的 CO_2 的总和。其中大部分 (95%) 是 HCO_3^- 结合形式, 少量为物理溶解。还有少量是以碳酸、蛋白质氨基甲酸酯及 CO_3^{2-} 等形式存在。 TCO_2 在体内受呼吸及代谢两

方面因素的影响，但主要受代谢因素影响。其实际计算公式为： $\text{TCO}_2 = [\text{HCO}_3^-] + \text{PCO}_2 \times 0.03 \text{mmol/L}$ 。当 CO_2 潴留或体内 HCO_3^- 增多时，使 TCO_2 升高；当 CO_2 或 HCO_3^- 减少时，则 TCO_2 降低。

【参考值】 动脉血 TCO_2 22~31mmol/L

(八) 二氧化碳结合力测定 二氧化碳结合力 (CO_2CP) 指来自 HCO_3^- 和 H_2CO_3 两者所含的 CO_2 的总量，故受代谢性和呼吸性两方面因素的影响。其数值减少可能是代谢性酸中毒或呼吸性碱中毒，增加则可能是代谢性碱中毒，如无呼吸因素的影响，则表示血中 HCO_3^- 的量。

【参考值】 动脉血 CO_2CP 23~31mmol/L

(九) 实际碳酸氢盐和标准碳酸氢盐测定

1. 实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB) 指人体血浆中实际的 HCO_3^- 含量。AB 的增减可直接影响 pH 的稳定。当机体发生代谢性酸碱失衡时，由于缓冲作用，体内较多的固定酸或固定碱可使 HCO_3^- 浓度随之改变。如代谢性酸中毒时血中 HCO_3^- 下降；代谢性碱中毒时血中 HCO_3^- 增加。因此，AB 是体内代谢性酸碱失衡的重要指标，但其含量也受呼吸因素改变的影响。 HCO_3^- 也可因呼吸性酸碱紊乱的 PCO_2 变化继发性改变，为了排除呼吸因素的影响，在特定条件下计算出的 HCO_3^- 数值即为 SB。

2. 标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 指在体温 37°C 时 PCO_2 在 5.32 kPa (40mmHg)，血红蛋白在 100% 氧饱和条件下测出的 HCO_3^- 的含量。此结果是计算值，排除了呼吸因素的影响，因此称为标准碳酸氢盐。SB 的增减反映代谢因素。SB 减少为代谢性酸中毒，SB 的增高为代谢性碱中毒。SB 作为代谢变化的较好指标，但不能表明体内 HCO_3^- 的实际量，在酸碱失衡诊断上应把 AB 与 SB 两个指标结合起来分析，才更有参考价值。

AB 与 SB 两者皆正常，为酸碱平衡正常；AB 与 SB 两者均低于正常，为代谢性酸中毒失代偿；AB 与 SB 两者均高于正常，为代谢性碱中毒失代偿； $\text{AB} > \text{SB}$ 提示 CO_2 潴留，多见于通气功能不足所致的呼吸性酸中毒； $\text{AB} < \text{SB}$ 提示 CO_2 排出过多，见于通气过度所致的呼吸性碱中毒；

【参考值】 AB 动脉血 21~28mmol/L；静脉血 22~29mmol/L。SB 21~25mmol/L。

(十) 缓冲碱测定 缓冲碱 (buffer base, BB) 是 1 升全血或血浆中所有结合 H^+ 的碱的总和，包括 HCO_3^- 、 Pr^- 、 Hb^- 和少量 HPO_4^{2-} 。BB 升高时，表示有代谢性碱中毒；反之则有代谢性酸中毒存在。由于 BB 指标不仅受血浆蛋白和血红蛋白明显影响，而且还受呼吸因素及电解质的影响。因此，它不能确切反映代谢性酸碱平衡情况。但 BB 比 HCO_3^- 更能全面地反映体内中和酸的能力。

【参考值】 血浆 BBp 41~42mmol/L

全血 BBb 47~48mmol/L

(十一) 碱剩余测定 碱剩余 (base excess, BE) 是指在标准条件下，即温度 37°C 时，一个标准大气压， PCO_2 为 5.32 kPa (40mmHg)，血红蛋白完全氧合，用酸或碱将

一升血液的 pH 调整至 7.40, 所需加入之酸碱量就是 BE。正常人 BE 值在 0 附近波动。BE 为正值增加时, 说明缓冲碱增加, 为代谢性碱中毒; BE 为负值增加时, 说明缓冲碱减少, 为代谢性酸中毒。呼吸性酸碱中毒时, 由于肾脏的代偿, 也可使 BE 发生相应改变。

【参考值】 BE -3 ~ +3mmol/L, 均值为零

(十二) 阴离子间隙测定 阴离子间隙 (anion gap, AG) 指血清中所测定的阳离子总数与阴离子总数之差。其计算公式为: $AG (\text{mmol/L}) = \text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ 或 $AG (\text{mmol/L}) = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$

AG 是近年来评价体液酸碱状况的一项重要指标, 它可鉴别不同类型的代谢性酸中毒, 是早期发现代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒, 慢性呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒, 呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒, 混合性代谢性酸中毒及三重性酸碱失衡的有用指标。其意义在于①AG 增加: $[\text{H}^+]$ 增加引起的代谢性酸中毒, 如糖尿病酮症酸中毒、乳酸中毒和肾功能不全等, 有机酸增高, HCO_3^- 被消耗, pH 值降低。②AG 正常型: HCO_3^- 浓度降低而血氯增高的病人, 如腹泻失去 HCO_3^- 而 Cl^- 增加。肾小管酸中毒对 HCO_3^- 重吸收障碍及 H^+ 排泄障碍, 同样 HCO_3^- 浓度降低而 Cl^- 增加, AG 正常。AG 减少型少见。

【参考值】 $\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] = 12\text{mmol/L} (7 \sim 14\text{mmol/L})$

$\text{Na}^+ + \text{K}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] = 16\text{mmol/L} (10 \sim 18\text{mmol/L})$

三、酸碱平衡检查项目的选择和应用

(一) 样品采集与保存 采血是进行血气分析十分重要的环节, 样品采集和/或保存不当, 均可造成结果的偏差。采血要求: ①合理的采血部位, 一般桡动脉是取动脉血的理想部位; ②严格隔绝空气; ③病人处于安静状态下; ④肝素抗凝; ⑤抽血后立即送检, 如血标本不能及时测定, 最好将其保存于 4℃ 环境中, 但也不得超过 2 小时。如病情许可, 最好在停止给氧 30 分钟后再采血, 否则应注明给氧浓度。

(二) 酸碱平衡紊乱综合分析和应用

1. 临床信息

代谢性酸中毒 糖尿病历史, 肾衰竭, 严重腹泻, 缺氧, 过度通气。

代谢性碱中毒 呕吐, 消化液引流, 利尿治疗。

呼吸性酸中毒 呼吸抑制, 慢性肺部疾病, 麻醉剂过量。

呼吸性碱中毒 过度通气, 肺炎, 充血性心力衰竭。

2. 血浆电解质

$[\text{HCO}_3^-]$ 升高 代谢性碱中毒, 呼吸性酸中毒

下降 代谢性酸中毒, 呼吸性碱中毒

$[\text{Cl}^-]$ 升高 代谢性酸中毒, 呼吸性碱中毒

下降 代谢性碱中毒, 呼吸性酸中毒

AG 升高 酮症, 肾功能衰竭, 乳酸酸中毒, 服毒

Ozcont 升高 肾功能衰竭, 糖尿病酮症酸中毒

3. 血气结果 评价血气结果的最简单方法是分别考虑 pH、PCO₂、[HCO₃⁻] 增加或降低的临床意义, 三者间的相互关系以及酸碱补偿过程, 再结合临床信息综合分析以最后诊断。

第八节 内分泌激素检查

一、甲状腺激素检测

(一) 甲状腺素、游离甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸测定

甲状腺激素为甲状腺素 (thyroxin, T₄) 和三碘甲状腺原氨酸 (3, 5, 3'-tri-iodothyronine, T₃) 的统称。T₄和 T₃是由甲状腺滤泡上皮细胞中甲状腺球蛋白上的酪氨酸残基碘化而成。甲状腺的主要产物是 T₄, 其产量是 T₃的 10 倍, 大部分的 T₃ (约 80%) 是由 T₄在外周组织 (特别是肝脏和肾脏) 脱碘而成。T₃的生理学活性是 T₄的 3~4 倍。另外 T₄脱碘也可生成反 T₃ (rT₃), rT₃几乎没有生理活性, 它是在饥饿和许多非甲状腺疾病时产生。99% 以上的 T₄和 T₃在血中同甲状腺结合球蛋白 (thyroxin binding globulin, TBG) 和其它血浆蛋白结合, 只有游离和非蛋白结合的甲状腺激素具有生理活性。因此, 血清甲状腺激素测定包括总 T₄ (tT₄)、总 T₃ (tT₃)、游离 T₄ (fT₄)、游离 T₃ (fT₃)、反 T₃ (rT₃) 的测定。

甲状腺激素的测定均是利用 tT₄、tT₃及 fT₄、fT₃的抗原性, 采用免疫化学的方法检测其含量。

血清 tT₄、tT₃的浓度受血中 TBG 水平影响。TBG 浓度分析有助于分析 tT₄、tT₃的临床意义。TBG 正常者, 不同年龄 tT₄、tT₃水平亦有较大差异。由于 fT₄和 fT₃血清浓度甚低, 其测定值受检测方法、试剂盒质量、实验室条件等影响, 因此, 参考值的变异较大。

【参考值】 表 5-17。

表 5-17 不同年龄血清 tT₄、tT₃参考值 (单位: nmol/L)

	1~5 岁	6~10 岁	11~60 岁	>60 岁 (男)	>60 岁 (女)
tT ₄	95~195	83~173	65~165	65~130	73~136
tT ₃	1.5~40	1.4~3.7	1.8~2.9	1.6~2.7	1.7~3.2

fT₄放射免疫法: 10.3~25.7pmol/L; fT₃6.0~11.4pmol/L

【临床意义】

1. 当血清 TBG 水平正常时, T₄对健康人、未经治疗的甲状腺功能亢进者和甲状腺功能低下患者的诊断符合率在 96% 以上。当血清 TBG 浓度增加, 则 tT₄可相应增高, 见于妊娠、哺乳、应用雌激素或避孕药、急性肝炎、急性间歇性卟啉症、6 周内新生儿、家族性 TBG 增多症。当血清 TBG 浓度降低, 则 tT₄可降低, 如应用雄激素、糖皮

质激素、水杨酸类、苯妥因钠、保泰松等药物。肝硬化、肾病综合征等低蛋白血症、家族性 TBG 减少症，也可出现 tT_4 降低。

2. 甲状腺功能亢进时， tT_3 水平的升高往往出现在临床典型症状及 tT_4 升高之前，是诊断甲状腺功能亢进最敏感的指标。另外，血清 tT_3 升高是 T_3 型甲状腺功能亢进的特异性诊断指标。监测血清 tT_3 、 tT_4 对评价甲状腺功能亢进的治疗效果有重要意义。 tT_3 测定受 TBG 浓度影响，其变化同 tT_4 。

3. 甲状腺功能亢进早期 tT_3 、 tT_4 尚正常时， fT_3 、 fT_4 即可出现升高。因此， fT_3 、 fT_4 是诊断甲状腺功能亢进灵敏的指标，尤其是 fT_3 对于诊断甲状腺功能亢进的应用价值更优。在 Graves 病早期或复发时，血清 fT_3 升高早于 fT_4 。检测血清 fT_4 对甲状腺功能低下的诊断价值优于 fT_3 。 T_3 型甲状腺功能亢进时，血清 tT_3 和 fT_3 升高，而通常 tT_4 和 fT_4 正常。

(二) 反三碘甲状腺原氨酸测定 反三碘甲状腺原氨酸 (reverse triiodothyronine, rT_3) 主要来源于 T_4 在外周组织 (如肝、肾等) 经 5-脱碘酶作用，脱去一个碘原子而生成。 rT_3 、 tT_4 和 tT_3 进一步脱碘生成二碘甲状腺原氨酸。 rT_3 的生理活性仅为 tT_4 的 10%，也是反应甲状腺功能的一个指标。 rT_3 在血中与 T_4 、 T_3 维持一定比例，可抑制 T_4 向 T_3 转化。可采用放射免疫法和化学发光免疫法测定血清中 rT_3 浓度。

【参考值】 0.54 ~ 1.46nmol/L

【临床意义】 当各种疾患影响到甲状腺功能时，血清 rT_3 、 T_4 、 T_3 的变化基本一致，而部分甲状腺功能亢进初期或复发早期仅有 rT_3 的升高。 rT_3 是鉴别甲状腺功能减低与非甲状腺疾病甲状腺功能异常的重要指标之一。另外， rT_3 值及 rT_3/T_3 的比值有助于对非甲状腺疾病的病情和预后的判断，如对重症营养不良，如肝硬化、糖尿病、肾功能不全的病情程度和预后的判断。 rT_3 也是诊断 T_3 综合征的重要指标。

血清 rT_3 的水平亦受 TBG、白蛋白的浓度的影响。

(三) 甲状腺球蛋白测定 甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 是甲状腺滤泡上皮细胞合成的一种糖蛋白。Tg 储存于甲状腺滤泡腔内，血液中仅极少量，并与 TBG 结合。采用免疫化学方法测定血液中甲状腺球蛋白浓度。

【参考值】 血清 17.2 ± 3.5 mg/L

【临床意义】

1. 甲状腺滤泡上皮癌患者血清 Tg 水平明显升高，甲状腺乳头癌次之，而甲状腺髓样癌患者血清 Tg 水平则正常。因此，Tg 是甲状腺癌组织分型的重要指标。

2. Tg 是甲状腺癌术后随访的重要指标，可用于判断有无癌的复发。

3. Graves 病治疗的疗效随访，Graves 病人行手术或 ^{131}I 治疗后，血清 Tg 水平常先升高，随后降到正常，同时甲状腺功能也逐渐恢复正常。若治疗后血清 Tg 水平居高不下，提示停药后病情易复发。

4. 血清 Tg 水平是判断亚急性甲状腺炎活动度的参考指标。亚急性甲状腺炎时，血清 Tg 水平升高，当炎症控制后，Tg 迅速降至正常水平。

5. Tg 可用于确定甲状腺癌的来源。穿刺取甲状腺组织作 Tg 免疫组化染色，阳性表明腺癌来自于甲状腺，阴性则提示甲状腺外组织转移性癌。

6. 若新生儿血中检测不到 Tg, 多提示有先天性无甲状腺症。

二、甲状旁腺激素检测

(一) 甲状旁腺素测定 甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 是由甲状旁腺的主细胞合成的一种单链多肽, 由 84 个氨基酸组成, 分子量为 9 500。PTH 在肝枯否细胞及肾小管细胞被分解成 N 端和 C 端片段。仅 N 片段具有 PTH 活性, 可被肝、肾及骨组织摄取。PTH 是维持血钙正常水平的重要激素, 具有升高血钙、降低血磷和酸化血液的作用, 其主要靶器官是骨、肾小管和小肠粘膜, 表现为保钙排磷。PTH 的合成和分泌受细胞外液 Ca^{2+} 浓度的负反馈调节。常用放射免疫法和免疫化学发光法测定血清 PTH 浓度。

【参考值】 血清 (放射免疫法): 小于 10.5pmol/L

【临床意义】

1. 血清 PTH 水平是诊断甲状旁腺功能亢进症的主要依据。若 PTH 明显升高, 同时伴有血钙升高, 则考虑为原发性甲状旁腺功能亢进。若 PTH 略高或正常, 而同时伴低血钙和高血磷, 可能是假性甲状旁腺功能减退症, 系 PTH 作用的靶器官对 PTH 的反应低下所致。慢性肾病、骨软化症引起的继发性甲状旁腺功能亢进是由于低血钙的长期刺激所致。PTH 升高也可见于异源性甲状旁腺功能亢进, 如肺癌、肾癌所致的甲状旁腺功能亢进, 其不受血钙浓度的调节。

2. 血清 PTH 降低可见于特发性甲状旁腺功能减退症、甲状腺或甲状旁腺手术后。仅根据血清 PTH 降低不能作出甲状旁腺功能低下的诊断, 应结合临床症状和体征, 如有无手足搐搦、低血钙、高血磷及肾功能不全等综合分析。

(二) 降钙素测定 降钙素 (calcitonin, CT) 是由甲状腺滤泡旁细胞 (C-细胞) 合成和分泌的一种单链多肽激素, 由 32 个氨基酸组成, 分子量为 3500。CT 的主要靶器官是骨、肾小管和小肠, 其功能为降钙排磷。可用放射免疫法或免疫化学发光法测定血清 CT 浓度。

【参考值】 血清 (放射免疫法): 小于 90ng/L

【临床意义】 血清 CT 浓度升高见于甲状腺髓样癌, C-细胞增生, 慢性肾功能衰竭, 恶性贫血。偶尔也可能由于肺燕麦细胞癌或乳腺癌导致异源性 CT 增加。

三、肾上腺激素检测

(一) 尿 17-羟类固醇测定 尿 17-羟类固醇 (17-hydroxycorticosteroids, 17-OH) 指尿中 C-17 上有羟基的所有类固醇类物质。其主要是肾上腺皮质分泌的糖皮质激素及其代谢产物去氢皮质醇和二氢、四氢、六氢代谢产物。

糖皮质激素的分泌有明显的昼夜节律, 分泌高峰见于早上 6~8 时, 低谷在午夜 22~24 时, 因而通常测定 24h 尿 17-OH。一般采用分光光度法测定尿 17-OH。

【参考值】 尿液 儿童 2.8 ~ 15.5 μ mol/24h

成人 男 8.3 ~ 27.6 μ mol/24h

女 5.5 ~ 22.1 μ mol/24h

【临床意义】

1. 尿 17-OH 增高可见于 Cushing 综合征、异位 ACTH 综合征、先天性肾上腺皮质增生症，甲状腺功能亢进、肥胖症、正常妊娠后期、应激综合征、女性男性化等疾病。

2. 尿 17-OH 降低可见于原发性肾上腺皮质功能减退，继发性肾上腺皮质功能减退，先天性肾上腺皮质增生，垂体功能减退，甲状腺功能减退，肝硬化等疾病。

(二) 尿 17-酮类固醇测定 尿 17-酮类固醇 (17-ketosteroids, 17-KS) 指尿中所有 C-17 为酮基的类固醇类物质，主要包括雄酮、异雄酮、脱氢异酮等及其代谢产物。其测定主要反映肾上腺皮质网状带的分泌功能。

对于男性，尿 17-KS 约 2/3 来自肾上腺皮质，1/3 来自睾丸。女性则几乎全部来自肾上腺皮质，卵巢仅产生少量。因此，尿 17-KS 的测定在女性反映了肾上腺皮质的内分泌功能，在男性则反映了肾上腺皮质和睾丸的内分泌功能。多采用分光光度法测定尿 17-KS。

【参考值】 尿液 成人：男性 28.5~47.2 μ mol/24h

女性 20.8~34.7 μ mol/24h

【临床意义】 尿 17-KS 测定的临床意义基本同 17-OH。但对于 21-羟化酶、3- β -羟化酶及 11- β -羟化酶先天缺乏者，17-OH 可正常，而 17-KS 异常升高。

(三) 血清皮质醇及尿液游离皮质醇测定 正常情况下，肾上腺皮质的网状带及束状带细胞分泌的皮质醇 90% 以上同血浆特异性蛋白 (皮质类固醇结合蛋白) 结合储存及运输，只有游离的皮质醇具有生理活性。血液中的皮质醇浓度可直接反应肾上腺糖皮质激素的分泌情况。尿中游离皮质醇是血中游离皮质醇经肾小球滤过而来，其含量同血中具生理活性的游离皮质醇成正比。

目前测定皮质醇的方法有荧光光度法、免疫化学法、高压液相色谱法 (HPLC)、气相色谱法 (GC)、气相色谱-质谱 (GC-MS) 法等，因免疫化学法特异性和灵敏度较高，操作简便，是目前临床常用的方法。

由于皮质醇的分泌有昼夜节律性，测定血中皮质醇一般取早上 8 点和午夜 12 点两次血样进行分析反映峰浓度、谷浓度。24h 尿游离皮质醇测定不受昼夜节律影响，更能可靠的反应肾上腺皮质的分泌功能。为了排除肾功能对测定的影响，一般同时测定尿肌酐的浓度，计算两者比值。

【参考值】 血清皮质醇荧光法：203~296nmol/L

放射免疫法：210~342nmol/L

尿液游离皮质醇：成人 30~99 μ g/g 肌酐

27.6~276nmol/24h 尿

【临床意义】

1. 肾上腺皮质功能亢进 (如 Cushing 病)、双侧肾上腺皮质增生或肿瘤、异位 ACTH 综合征等疾病时血液皮质醇及尿液皮质醇水平升高且失去昼夜节律变化。一些非肾上腺疾病，如慢性肝病，甲状腺功能紊乱等，单纯性肥胖，应激情况和长期使用糖皮质激素类药物，均可影响皮质醇水平和昼夜节律。

2. 肾上腺皮质功能减退者血液及尿液皮质醇水平降低。

(四) 醛固酮测定 醛固酮 (aldosterone, ALD) 是肾上腺皮质球状带分泌的一种盐皮质激素, 作用于远端肾小管, 起保钠排钾的作用, 是调节水、电解质平衡的主要激素。

血清醛固酮的浓度同体位有关, 并有昼夜节律变化, 同时受肾素的影响。测定时分别于清晨醒后及醒后 30 分钟取站姿取血两次, 同时测定肾素, 以评估醛固酮浓度升高有无肾素影响。血清醛固酮浓度的测定方法有放射免疫法、HPLC、GC 等, 常用放射免疫法。

【参考值】 0.22~0.34nmol/L

【临床意义】

1. 原发性醛固酮增多症, 继发性醛固酮增多症, 如特发性水肿、充血性心力衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水、肾性高血压、肾素瘤等, 妊娠、应用雌激素等血液醛固酮水平升高。

2. 醛固酮减少症, 腺垂体功能低下, 肾上腺皮质功能不全, 11、17、21-羟化酶缺乏引起的肾上腺皮质增生, 某些药物如利血平、甲基多巴、 β -肾上腺素受体阻滞剂等可引起血液醛固酮水平减少。

(五) 尿儿茶酚胺测定 儿茶酚胺是肾上腺髓质的嗜铬细胞合成分泌的肾上腺素 (epinephrine, E)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA), 其释放受交感神经兴奋控制。NE 和 DA 亦为神经递质, 作为激素释放的 E 和 NE 具有交感神经兴奋心血管及促进能量代谢、升高血糖等作用。

尿儿茶酚胺的测定, 早期主要用比色法或荧光光度法, 现在由于 HPLC-电化学检测法的应用, 提高了方法的灵敏度。在进行嗜铬细胞瘤的诊断和鉴别诊断时, 应同时进行肾上腺素和去甲肾上腺素的代谢产物 3-甲氧-4-羟杏仁酸 (VMA) 的测定, 必要时应选择其它一些试验, 如胰高血糖素试验、酚妥拉明试验等。

应用比色法和荧光法测定尿儿茶酚胺时, 某些药物和食物可产生干扰, 如维生素 C、B 族维生素、铁剂、四环素、土霉素、金霉素、红霉素、氯丙嗪、奎尼丁、单胺氧化酶抑制剂、咖啡、巧克力、香蕉、柠檬等, 因而在试验时应避免。

【参考值】 88.5~118nmol/L

【临床意义】 嗜铬细胞瘤患者发作时尿儿茶酚胺升高, 可达正常人的 2~20 倍, 但在发作间期可正常, 应多次反复测定。原发性高血压、焦虑状态、甲状腺机能亢进、更年期综合征尿儿茶酚胺也可升高, 但幅度低于嗜铬细胞瘤病人。

(六) 尿 3-甲基-4-羟苦杏仁酸测定 尿 3-甲基-4-羟苦杏仁酸 (vanillymandelic acid, VMA) 现称香草扁桃酸, 是肾上腺髓质分泌的肾上腺素及去甲肾上腺素进入血液后, 经过单胺氧化酶及儿茶酚胺氧位甲基转移酶代谢后的产物。常用荧光分光光度法测定 VMA。

VMA 测定时, 标本应用棕色瓶收集, 尿标本应新鲜, 若不能及时测定应在容器内加入 5~10ml 的浓盐酸。测定前 3 天应禁食含有荧光反应的物质, 如茶、咖啡、巧克力、茄子、西红柿、香蕉及柠檬汁等, 并停用四环素、水杨酸、核黄素、胰岛素等药物。

【参考值】 尿液 4~7mg/24h (10~35 μ mol/24h)

【临床意义】 同儿茶酚胺的测定, VMA 在嗜铬细胞瘤发作期间明显升高, 在发作间歇期多数病人也高于正常人。

四、性激素的检测

(一) 睾丸酮测定 睾丸酮 (testosterone) 在男性主要是由睾丸间质细胞分泌的一种雄性激素。在女性, 睾丸酮是脱氢异雄酮 (dehydroepiandrosterone DHEA) 的代谢产物, 而 DHEA 和雄烯二酮 (androstenedione) 由肾上腺皮质、睾丸和卵巢分泌, DHEA 和雄烯二酮是女性的主要雄性激素。

血液中 90% 睾丸酮同肝细胞合成的一种 β 球蛋白—性激素结合蛋白 (sex hormone binding globulin, SHBG) 可逆结合。

睾丸酮的分泌有时间节律性, 清晨高于下午, 要求早上 8 点抽血, 以便于比较。睾丸酮的测定一般采用免疫化学法, 包括游离和结合两部分。当甲状腺功能亢进或肝硬化时, 肝脏合成 SHBG 增多, 血清中睾丸酮的总浓度增加, 但发挥生理作用的游离型部分可能没有变化。

【参考值】

男性: 儿童 < 8.8nmol/L; 成人 15.8 ~ 23.8nmol/L

女性: 儿童 < 0.7nmol/L; 成人 1.81 ~ 2.29nmol/L

【临床意义】 睾丸酮测定主要用于性腺内分泌功能紊乱的诊断。如性早熟、青春期延迟、性幼稚症、青春期后性功能减退、女性男性化或男性女性化等。

(二) 雌二醇测定 雌二醇 (estradiol, E₂) 主要由卵巢滤泡、黄体及妊娠时胎盘合成, 极少量由睾丸产生或为睾丸酮的代谢产物, 并为男性的雌激素主要来源。分泌入血的雌二醇 90% 以上和 SHBG 结合。雌二醇的分泌有时间节律性, 清晨高于下午, 要求早上 8 点抽血, 以便于比较。

雌二醇的测定以免疫化学法为主, 测定包括游离和结合两部分。当甲亢或肝硬化时, 肝脏合成 SHBG 增多, 血清中雌二醇的总浓度增加, 但发挥生理作用的游离部分可能没有变化。

【参考值】 血清 (免疫化学法)

由于雌二醇的水平在不同发育期及月经周期的不同期浓度不同, 因而有不同的参考值。

成人女性 卵泡期: 37~330pmol/L; 排卵期: 370~1850pmol/L; 黄体期: 184~881pmol/L; 绝经期: 37~110pmol/L。

【临床意义】 主要用于性腺内分泌功能紊乱的诊断, 如性早熟、青春期延迟、性幼稚症、青春期后性功能减退及继发性闭经等。

由于雌二醇水平同月经周期的不同期有很大关系, 因而在诊断时大多需采用动态功能试验。

(三) 孕酮测定 孕酮 (progesterone) 为类固醇激素合成的中间代谢产物, 血液中的孕酮均由黄体或胎盘分泌。孕酮的代谢主要在肝脏进行, 其代谢产物为孕烷二醇, 经

肾脏排泄，尿中的孕烷二醇水平可以反应黄体的功能状态。孕酮的作用是同雌激素配合，形成月经周期。

【参考值】 血清（免疫化学法）

孕酮在月经周期的不同期浓度不同，因而有不同的参考值。

成人女性 卵泡期：0.6 ~ 1.9nmol/L；排卵期：1.1 ~ 11.2nmol/L；黄体期：20.8 ~ 103.0nmol/L。

【临床意义】 血清孕酮水平增加表明排卵、黄体化肿瘤、卵巢囊肿和产生孕酮和其它类固醇激素的肿瘤。血清孕酮水平下降与全垂体功能衰竭、Turner 综合征、卵巢功能衰竭、肾上腺综合征、胎盘功能低下、妊娠毒血症和胎儿死亡有关。

五、垂体激素检测

（一）促甲状腺激素测定 促甲状腺激素（thyrotropin, TSH）是由腺垂体分泌的一种腺垂体激素，为 α 和 β 两个多肽亚基组成的糖蛋白，其生理活性主要取决于 β 亚基。

血清 TSH 激素的测定目前常用免疫放射测定法和免疫化学发光法。测定结果受饮食、环境、生理条件影响，如低碘饮食、寒冷刺激、新生儿、年老、妊娠时 TSH 增高。

【参考值】 血清（放射免疫测定法）0~10mU/L

【临床意义】 TSH 是诊断原发性及继发性甲状腺功能低下最重要的指标。

1. 原发性甲状腺功能低下，由于 T_4 和 T_3 分泌减少，负反馈引起腺垂体 TSH 分泌代偿性增加；某些轻型患者，在 T_4 正常时，也可能出现 TSH 水平增加；下丘脑、垂体病变所致的继发性甲状腺功能低下，TSH 大多减低。

2. 原发性甲状腺功能亢进者，血清 T_4 和 T_3 增加，反馈调节腺垂体 TSH 分泌下降；甲状腺摘除术或放射性碘治疗后、服用抗甲状腺药物时，血清 T_4 和 T_3 水平减低，TSH 增高；而腺垂体肿瘤患者血清的 T_4 和 T_3 及 TSH 水平均升高。

3. TSH 不适当分泌综合征（syndrome of inappropriate TSH secretion）患者，血清甲状腺激素水平升高，TSH 基础值及促甲状腺激素释放激素（TRH）刺激后 TSH 分泌升高或正常；血清 TSH 亚基（TSH- α ）可能升高，但 TSH- α /TSH 比值 < 1 （垂体肿瘤性 TSH 增多者除外）。

4. 由于糖皮质激素可抑制垂体 TSH 细胞对 TRH 刺激作用的反应，Cushing 综合征或接受糖皮质激素治疗者的 TSH 分泌减少。

5. 垂体过多分泌生长激素可诱发下丘脑生长抑制素分泌增多，而生长抑制素具有抑制垂体 TSH 分泌的作用。因此，肢端肥大症患者血清 TSH 水平降低。

（二）促肾上腺皮质激素测定 促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropin, ACTH）是由垂体分泌的，由 39 个氨基酸组成的一种腺垂体激素。ACTH 的分泌具有昼夜节律性，分泌高峰见于清晨 6~8 时，低谷见于午夜 22~24 时。

ACTH 的测定主要有放射免疫法和化学免疫法。由于 ACTH 的分泌具有昼夜节律性，测定 ACTH 时最好固定时间抽血分析。

【参考值】 血清 上午 10 时 2.2~17.6pmol/L；晚上 10 时 小于 2.2pmol/L。

【临床意义】 ACTH 主要用于原发性和继发性肾上腺功能不全的鉴别诊断，一般同时测定皮质醇。

1. 血清高 ACTH 和高皮质醇者，可能是严重的应激反应、垂体 ACTH 瘤及异源性 ACTH 瘤。

2. 血清 ACTH 增高，而皮质醇降低，多见于原发性肾上腺皮质功能减退。

3. 血清 ACTH 降低，而皮质醇增高，主要见于肾上腺腺瘤或肾上腺癌所致的原发性肾上腺功能亢进。

4. 血清 ACTH 降低，皮质醇降低，多见于垂体非 ACTH 瘤、鞍旁瘤、腺垂体受损等所致的继发性肾上腺功能亢进。

5. 其它一些试验，如小剂量、大剂量地塞米松抑制试验、ACTH 兴奋试验等，有助于了解下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的功能。

(三) 生长激素测定 生长激素 (growth hormone, GH) 是腺垂体嗜酸细胞分泌的一种由 191 个氨基酸组成的直链肽类激素。GH 释放入血后不与血浆蛋白结合，以游离形式运输到各靶组织发挥作用。

GH 的测定一般用免疫化学法。由于 GH 的分泌具有时间节律性，其分泌主要在熟睡后 1h 呈脉冲式进行，因而，测定 GH 时宜在午夜抽血。由于 GH 的脉冲式分泌特点，半寿期短 (20~30min)，故单项测定意义有限，多同时进行动态功能试验。

【参考值】 血清 1~3 μ g/L

【临床意义】

1. GH 增高见于垂体肿瘤所致的巨人症或肢端肥大症，少数可见于分泌生长激素释放激素 (GHRH) 或 GH 的垂体外肿瘤产生的异源性 GHRH 或 GH 综合征，如胰腺瘤，胰岛细胞癌、肠及支气管癌等。另外，创伤、麻醉、糖尿病、肾功能不全、低血糖也可引起 GH 升高。

2. GH 降低见于全垂体功能减退，垂体性侏儒，遗传性 GH 缺乏症，继发性 GH 缺乏症 (下丘脑、垂体及周围组织的后天性病变或损伤，如肿瘤压迫、感染、外伤、手术切除等)。

3. 药物刺激试验用于鉴别诊断垂体性和非垂体性的 GH 缺乏症。

4. GH 分泌抑制试验可用于诊断巨人症或肢端肥大症。垂体腺瘤性或异源性 GH 所致的巨人症或肢端肥大症，由于 GH 的分泌呈自主性，试验结果为阴性。

5. 注意在运动、睡眠、高蛋白膳食、应激、饥饿时 GH 有少量生理性增加。

(四) 抗利尿激素的测定 抗利尿激素 (anti-diuretic hormone, ADH) 为下丘脑视上核神经细胞分泌的一种由 9 个氨基酸组成的多肽激素，沿下丘脑-垂体束进入神经垂体，储存于后叶细胞以备释放，ADH 又称血管加压素。可用放射免疫法或化学免疫法测定血清 ADH 浓度。

【参考值】 1.0~1.5ng/L

【临床意义】

1. ADH 升高见于 Addison 病、腺垂体功能减退症、肾性尿崩症、出血、浮肿、脱水等；另外，支气管肿瘤或其他癌症可产生异源性的 ADH。

2. ADH 降低可见于中枢性尿崩症、输入大量等渗溶液或大量饮水时。
 3. 禁水试验可刺激 ADH 的分泌，中枢性尿崩症 ADH 升高水平明显低于正常人。
- (李 萍)

第九节 内分泌动态功能试验

激素的分泌受到多种因素的影响：①刺激或抑制物质可影响激素的合成或释放；②许多激素有呈脉冲式释放；③某些激素的分泌出现昼夜节律性；④紧张可促进某些激素合成和释放；⑤各种激素的合成、分泌在神经系统的参与下，通过下丘脑-垂体-内分泌腺或细胞系统进行调节，且以反馈调节为主（图 5-12）；⑥其它激素或药物亦可影响正常的内分泌反应。诸多的影响因素，使正常血液激素浓度经常变化，仅凭一次外周血激素浓度测定，不能判定有无内分泌功能异常，动态功能试验能提供更明确的内分泌功能状态的信息。

动态功能试验（dynamic function test）是应用对激素分泌的反馈调节系统中某一环节具有特异性刺激或抑制作用的药物、激素，分别测定使用前后相应靶激素水平的动态变化，以确定病变部位（环节）及病变性质。

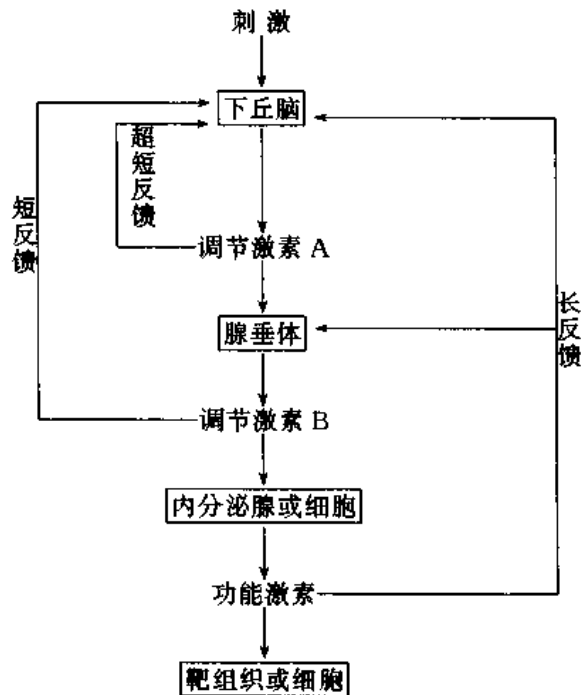


图 5-12 下丘脑-垂体-内分泌-反馈调节示意图

一、促甲状腺激素释放激素兴奋试验

促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone, TRH）可迅速刺激腺垂体释放贮存的 TSH，分别测定静脉注射 TRH 前后血清 TSH 水平，以及分析刺激前后血清 TSH 水平的变化情况，反映垂体 TSH 的贮存能力。无反应者提示垂体分泌 TSH 的

细胞功能丧失，反应延迟者提示下丘脑病变。此外，TRH 兴奋试验尚可用于诊断肢端肥大症及催乳素瘤。

【方法】 ①于 TRH 注射前采血测定 TSH 作为基础值；②静脉快速注射 200 μ g 人工合成的 TRH；③分别测定 TRH 注射后 20min 和 60min 血浆 TSH 浓度。

【参考值】 注射 TRH 20min 后，血浆 TSH 浓度较基础值增加 1~20mU/L，60 分钟后回到基线水平，女性的反应高于男性。

【临床意义】 ①甲状腺性甲亢：TSH 基础值低，垂体 TSH 贮存少，注射 TRH 后血浆 TSH 无明显升高。②异源性 TSH 分泌综合征：TSH 基础值高，因 TSH 呈自主性分泌，对 TRH 刺激无反应。③原发性甲状腺功能减退：TSH 基础值升高，TRH 兴奋试验呈强阳性反应。④垂体腺瘤性甲亢：TSH 基础值高，TRH 兴奋试验呈阳性。可根据临床表现及甲状腺激素测定结果与甲状腺功能减退者鉴别。⑤下丘脑病变性甲状腺功能减退：TSH 基础值低，对 TRH 兴奋试验呈延迟反应，即 TSH 峰值出现在 60~90min。⑥垂体病变性甲状腺功能减退：TSH 基础值低，对 TRH 兴奋试验无反应。

TRH 兴奋试验还可用于诊断肢端肥大症和催乳素瘤。肢端肥大症患者注射 TRH 后，血浆生长激素（GH）升高大于基础值的 50%，而正常人无反应。催乳素瘤患者的催乳素（PRL）呈“自主性”高分泌，故血清 PRL 值高，对 TRH 兴奋试验无反应或反应低下，而正常人对 TRH 兴奋试验呈强阳性反应，血浆 PRL 分泌明显升高，男性可增高为基础值的 6 倍以上，女性可增高为基础值的 8 倍以上。

二、促肾上腺皮质激素兴奋试验

促肾上腺皮质激素（ACTH）可刺激肾上腺皮质合成并迅速释放贮存的皮质醇，分别测定使用 ACTH 前后体液中皮质醇或其代谢物的变化，反映肾上腺皮质的内分泌功能状况。通常使用低剂量 ACTH 兴奋试验，若低剂量 ACTH 兴奋试验仍不能明确诊断，可采用大剂量 ACTH 兴奋试验。

【方法】

1. 低剂量 ACTH 兴奋试验 ①测定早晨 9 时的血浆皮质醇浓度；②肌注 250 μ gACTH 合成物；③分别测定 ACTH 注射后 30min 和 60min 血浆皮质醇浓度。

2. 大剂量 ACTH 兴奋试验 ①测定早晨 9 时的血浆皮质醇浓度；②每天一次肌注 1mgACTH 合成物，连续注射 3 天；③测定第 4 天早晨 9 时血浆皮质醇浓度。

【参考值】 血浆皮质醇基础值 >190nmol/L（上午 8:00~10:00）。低剂量 ACTH 兴奋后，血浆皮质醇峰值 >550nmol/L；皮质醇增加 >190nmol/L。

【临床意义】 ①未接受皮质醇治疗的 Addison 病患者，皮质醇基础值低，对 ACTH 刺激无反应。②继发性肾上腺皮质功能低下者，皮质醇基础值低，对 ACTH 刺激有延迟反应。③肾上腺皮质腺瘤或癌性皮质醇增多症者，皮质醇基础水平高，因其分泌呈自主性，对 ACTH 刺激无反应。④下丘脑、垂体性皮质醇增多症，皮质醇基础水平高，ACTH 兴奋试验呈强阳性反应。即使在大剂量 ACTH 兴奋试验的第 4 天，血浆皮质醇水平也高出基础值的 200nmol 以上。⑤异源性 ACTH 综合征，皮质醇基础水平高，ACTH 兴奋试验呈阳性反应。

三、地塞米松抑制试验

地塞米松 (dexamethasone, DMT) 为人工合成的强效皮质激素类药, 对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴可产生皮质醇样的负反馈调节作用。DMT 抑制试验可用于判定肾上腺皮质功能紊乱是否因下丘脑垂体功能异常所致。

1. 小剂量 DMT 过夜抑制试验

【方法】 ①测定早晨 8 时血浆皮质醇浓度; ②晚上 11~12 时口服 1mg 地塞米松; ③测定次日晨 8 时血浆皮质醇浓度。

【参考值】 DMT 抑制试验后血浆皮质醇浓度 $>140\text{nmol/L}$ 提示肾上腺皮质功能亢进。该方法可作为皮质醇增多症的筛选试验, 但假阳性率和假阴性率较高, 须结合其它检查综合分析。

2. 48h 小剂量 DMT 抑制试验

【方法】 试验前收集病人 24h 尿作为基础对照样品, 试验日开始口服 DMT 0.5mg/6h, 连续两日 (总剂量 4mg), 收集这两日的 24h 尿, 分别测定每日 24h 尿游离皮质醇或尿 17-羟类固醇。也可于服药前清晨 8 时及服后 24h、48h 取血测定血浆皮质醇浓度。

【参考值】 服药后尿游离皮质醇或尿 17-羟类固醇基础值下降 50% 以上, 血浆皮质醇 $<140\text{nmol/L}$ 。

【临床意义】 若 DMT 抑制试验的抑制率小于 50%, 提示肾上腺皮质功能亢进。

3. 8mg DMT 过夜抑制试验

【方法】 同 1mg DMT 过夜抑制试验, 但口服 DMT 剂量为 8mg。

【临床意义】 下丘脑垂体性皮质醇增多症者, 使用 DMT 后, 24h 尿 17-羟类固醇或 24h 尿游离皮质醇可较基础值降低 50% 以上, 若下降不足 50%, 则提示为肾上腺皮质腺瘤或异位 ACTH 综合征。

4. 8h 8mg DMT 抑制试验

【方法】 同 48h 小剂量 DMT 抑制试验, 但口服 DMT 每次剂量为 2mg。

【临床意义】 若服药后 24h 尿游离皮质醇较基础值下降 64% 以上, 血浆皮质醇 $<140\text{nmol/L}$, 提示为下丘脑垂体性皮质醇增多症, 如 Cushing 病, 否则可能是肾上腺皮质腺瘤或异位 ACTH 综合征。

四、促性腺激素释放激素兴奋试验

促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRh) 为下丘脑释放的一种 10 肽调节激素, 可迅速地促进腺垂体贮存的黄体生成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH) 的生物合成及其释放。本试验主要目的是检测腺垂体促性腺激素的贮备功能, 当垂体前叶功能良好, 则对 GnRH 刺激有良好反应, 反之则反应差。若下丘脑有病变, 本试验呈延迟反应。

【方法】 ①抽取清晨 8 时静脉血, 测定血浆 FSH 和 LH 作为基础对照; ②静脉注射 GnRH 100 μg ; ③注射后 20 和 60min 分别再抽取静脉血, 测定血浆 FSH 和 LH, 与基础对照值比较。

【参考值】 正常人 GnRH 刺激后, 血清 FSH 和 LH 峰值应在 20min 出现。FSH 的变化①青春期正常男、女性峰值均为基础值的 3 倍左右; ②男性成人峰值约为基础对照值的 2.5 倍; ③女性成人卵泡中期峰值约为基础对照值的 2 倍; 黄体中期约为 2.5 倍, 排卵前期增加最显著。

LH 的变化①正常男、女青春期的峰值均为基础值的 3 倍以上; ②正常成人男性峰值约为基础值的 8~10 倍, 而女性成人卵泡中期峰浓度约为基础水平的 6 倍, 黄体中期约为基础值的 8 倍, 排卵前期增加最为明显。

【临床意义】 垂体病变所致性激素功能紊乱者, GnRH 兴奋试验反应缺乏或低下, 且无周期性变化; 下丘脑病变所致性激素功能紊乱者, 反应正常或呈延迟反应, 如峰值延迟至 60min 出现; 单纯性青春期延迟者, 虽然基础对照值低, 但反应正常; 卵巢和睾丸病变者, 反应明显升高; 性早熟者, 反应正常。

五、氯米芬兴奋试验

氯米芬 (clomifene) 和下丘脑 GnRH 分泌细胞的雌激素受体结合后, 可阻断雌激素对 GnRH 释放的负反馈调节作用。本试验可用于了解调节性腺功能的下丘脑-垂体轴的功能状况, 常与 GnRH 兴奋试验配合, 用作性腺功能减退症的定位诊断。

【方法】 ①服药前采血测定 LH 作为基础值; ②口服氯米芬, 每日两次, 每次 50mg, 连服 7 日; ③于第 8 日晨采血测定 LH。

【参考值】 正常女性服药后血浆 LH 较基础值增加 2 倍; 正常男性较基础值增加大于 50%。

【临床意义】 性腺功能低下者, 若对本试验及 GnRH 兴奋试验均无反应或仅有弱反应, 提示病变发生在垂体; 若对本试验无反应或仅有弱反应, 而 GnRH 兴奋试验反应正常或呈延迟反应, 提示病变发生在下丘脑; 如果对本试验反应增强, 提示病变在睾丸或卵巢。

六、绒毛膜促性腺激素兴奋试验

利用绒毛膜促性腺激素 (human chorionoc gonadotropin, hCG) 可促进睾丸间质细胞合成及释放睾酮的作用, 了解睾丸间质细胞合成及贮存睾酮的功能状况。

【方法】 ①第 1 日晨 9 时采血测定睾酮浓度作为基础值; ②当日肌肉注射 hCG2000; ③第 4 日晨 9 时再次肌肉注射 hCG2000; ④于第 6 日晨 9 时采血测定睾酮浓度。

【参考值】 正常成人第 6 日血浆睾丸浓度较基础值升高 50% 以上。

【临床意义】 原发性睾丸功能减退者无反应或仅有弱反应; 继发性睾丸功能减退者大多反应正常。前列腺癌或前列腺肥大者禁用该试验。

七、生长激素运动刺激试验

剧烈运动和可能引起的血糖水平偏低的因素均可刺激腺垂体释放生长激素 (growth hormone, GH), 故正常人运动后, 血浆 GH 水平较基础对照值明显升高。该试验适用

于4岁以上儿童。

【方法】 试验前4h禁食，如门诊病人应休息30min。病人尽可能快的上下楼梯10min后平躺，于运动前及运动后即刻各取血1次，分别测定GH浓度。

【参考值】 血浆GH峰值 $\geq 20\text{mU/L}$ 。

【临床意义】 血浆GH峰值 $\geq 20\text{mU/L}$ ，可排除GH缺乏，但低于 20mU/L 不能确诊GH缺乏，应作进一步检查。

八、胰岛素低血糖兴奋试验

低血糖应激状态可刺激腺垂体释放GH以及ACTH、TSH、FSH等多种激素，但生长激素缺乏症者对低血糖刺激无反应。分析胰岛素-低血糖试验（insulinhypoglycemia test）前后患者血浆GH水平的变化，以诊断生长激素缺乏症。

【方法】 ①嘱病人空腹过夜；②建立静脉通道，静脉注射普通速效胰岛素 0.1U/kg 体重；③注射前及注射后30、60、90及120min分别取血测定血浆血糖及GH浓度。病人多在注射后15~45min发生低血糖，对症状严重者可在取血后静注50%葡萄糖10~40ml，并提前终止试验。

【参考值】 GH分泌峰值在60或90min出现，并且GH峰值浓度 $\geq 20\text{mU/L}$ 。

【临床意义】 GH峰值浓度 $\geq 20\text{mU/L}$ 可排除GH缺乏症；GH峰值 $< 5\text{mU/L}$ 为生长激素缺乏；GH峰值在 $5\sim 20\text{mU/L}$ 为可疑或GH部分缺乏。因GH受体缺陷等所致的生长调节素（SM）遗传性生成障碍者，GH基础值可能升高，并且对此兴奋试验可有正常人样反应，此时可通过生长调节素测定进行鉴别。

九、生长调节素检测

生长调节素（somatomedin, SM）为一类多肽物质，现已分离出A、B、C三种亚型，均具胰岛素样作用。血浆中SM-C为GH作用于肝细胞膜受体后，诱导肝细胞合成释放的。SM-C在血浆中的浓度不随GH分泌的脉冲式波动而变化，各种刺激或抑制GH释放的因素均不能在短时间内引起SM-C的浓度改变，因此其血浆浓度较稳定。血浆SM-C测定可用于分析GH功能状况，以及鉴别诊断GH受体缺陷所致的SM遗传性生成障碍。

【方法】 单项采血，用免疫化学法检测SM-C浓度。

【参考值】 青春期儿童 0.1~2.5 U/ml

青春期少年 0.9~5.9 U/ml

成人男性 0.3~1.9 U/ml

成人女性 0.5~2.2 U/ml

【临床意义】 GH缺乏症，以及高GH水平的遗传性GH受体缺乏者，血浆SM-C水平下降；巨人症及肢端肥大症患者，血浆SM-C水平升高；恶病质、严重营养不良及严重肝病者，血浆SM-C可能降低；青春期少年血浆SM-C可能升高。

（张桂英 李 萍）

第十节 维生素检查

维生素是膳食的基本成分。人体对维生素需要量甚微，但为进行正常代谢所不可缺少。正常混合膳食含有足够量的维生素，除了肠道吸收不良、人工膳食补充不当或肠外营养外，人体很少缺乏维生素，已没有必要在正常膳食中添加维生素，因摄入过多可能导致中毒。根据维生素的可溶性，将其分为水溶性和脂溶性。许多维生素的生物化学功能已很明确，但它与其缺乏症临床现象的关系还有待研究。

一、维生素 A 测定

维生素 A (vitamin A) 属于脂溶性维生素，包括视黄醇、视黄醛和视黄酸三种形式。维生素 A 来源于食物，以胡萝卜素形式摄入，在肝脏转化为维生素 A，并贮存于肝脏。血中维生素 A 来源于肝脏中的维生素 A 酯，经酯酶水解为醇式，同视黄醇结合蛋白 (retinol binding protein, RBP) 结合，再同前白蛋白结合，形成复合物，经血循环到达靶器官。维生素 A 的作用包括：①促进生长、维持上皮组织的正常结构；②视黄醛同视蛋白缩合生成视紫红质，后者与视觉感光有密切关系，感光过程中消耗的视黄醛由视黄醇补充；③维生素 A 对维持机体的免疫功能也有着重要作用。

维生素 A 的测定方法有分光光度法、荧光分光光度法和高效液相色谱法。

【参考值】 血清荧光分光光度法：0.52~2.2 $\mu\text{mol/L}$

【临床意义】

1. 血清维生素 A 水平分析用于评价体内维生素 A 的营养状况。维生素 A < 0.349 $\mu\text{mol/L}$ ，表示维生素 A 高度缺乏，临床可出现夜盲症，上皮组织干燥、增生、过度角化脱屑等以及器官的功能障碍，严重者可导致继发感染，影响生长发育。当维生素 A 浓度超过 3.5 $\mu\text{mol/L}$ 时，可产生毒性作用。

2. RBP 同人体维生素 A 水平呈正相关，RBP 浓度能反映体内维生素 A 的水平。

3. 影响维生素 A 测定的因素主要有三方面：①血清维生素 A 水平随年龄增加略有增加，男性一般高于女性；②膳食影响血中维生素 A 的含量，采血前应禁食；③标本应避免溶血，并及时分离血清。

二、维生素 B₆测定

人体中维生素 B₆主要来源于膳食。维生素 B₆属于水溶性维生素，其在血液中有三种形式，即吡多醇 (pyridoxine, PN)、吡多醛 (pyridoxal, PL) 和吡哆胺 (pyridoxamine, PM)，三种形式在血液中可相互转换。维生素 B₆在体内主要以辅酶形式发挥作用，最主要的辅酶为磷酸吡哆醛 (pyridoxal phosphae, PLP)，所组成的酶广泛参与蛋白质、碳水化合物和脂类物质的代谢，以及正常神经系统功能的维持。维生素 B₆的测定方法有荧光分光光度法和同位素法。

【参考值】 血浆 14.6~72.8nmol/L

【临床意义】 ①血清 PLP 与肌肉中 PLP 相平行，可以代表体内维生素 B 的水平。

②维生素 B₆缺乏可引起婴幼儿惊厥、慢性贫血、黄尿酸尿症、原发性胱硫醚尿症、高胱氨酸尿症、皮炎、唇炎、周围神经炎等。③维生素 B₆升高的临床意义不清楚。④肝、肉类、全谷、全麦、蔬菜和水果中含有丰富的维生素 B₆。注意膳食对结果的影响。

注意标本采集后应避光保存，避免维生素 B₆分解。

三、维生素 C 测定

维生素 C (vitamin C)。维生素 C 属于水溶性维生素，正常情况下来源于食物。维生素 C 在体内参与多种代谢，如糖代谢，细胞间质的形成，解毒过程，促进叶酸转变成四氢叶酸，增进铁的吸收。常用分光光度法测定血清中维生素 C 含量。

【参考值】 还原型维生素 C 血清：34~114 μ mol/L；尿：114~170 μ mol/L

【临床意义】

1. 2, 4-二硝基苯肼比色法测定的是维生素 C 的总量。而 2, 6-二氯酚法仅测定的是还原型维生素 C。正常情况下，血中还原型维生素 C 占 80%，氧化型占 20%。

2. 血清维生素 C 仅能反映维生素 C 的摄入情况，而不能反映体内维生素 C 的储存情况。血液白细胞、血小板中的维生素 C 能反映其储存情况。

3. 维生素 C 缺乏可引起坏血病、急慢性中毒、贫血、过敏、克山病、心源性休克、心肌炎、慢性肝炎等。维生素 C 过多可引起肾结石。

4. 其它影响因素 老年人维生素 C 水平低；血清维生素 C 水平受膳食影响，应空腹取血；血液标本应及时分析，以免维生素 C 氧化。

四、维生素 D 测定

维生素 D (vitamin D) 属于脂溶性维生素。人体中的维生素 D 有二种来源，一是来源于食物，另外可由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射转变而来。来源于食物的维生素 D，在空肠及回肠部吸收入血，在肝脏中经微粒体中的单胺氧化酶作用，形成 25-(OH)D₃，25-(OH)D₃ 在肾近端小管上皮细胞线粒体内在 α 羟化酶作用下生成 1, 25-(OH)₂D₃。1, 25-(OH)₂D₃ 是维生素 D 的生物活性形式。

维生素 D 在体内同甲状旁腺素 (PTH) 及降钙素一同调节机体钙磷平衡。维生素 D 主要作用表现为促进肠道内钙磷的吸收和转运，促进肾小管对钙、磷的重吸收。可使用放射竞争性蛋白结合法或 HPLC 法测定维生素 D。

【参考值】 血清 25-(OH)D₃：5~200nmol/L；1, 25-(OH)₂D₃：60~108pmol/L；24, 25-(OH)₂D₃：2~15nmol/L

【临床意义】 ①血液中维生素 D 升高可见于类肉瘤、结核病、淋巴瘤、肉芽肿病、高钙血症和肾结石。②血液中维生素 D 降低除摄取及体内生成不足外，还可见严重肝病、肾病、低钙血症和骨软化病。③维生素 D 不足在婴幼儿可出现佝偻病，在成人可出现骨软化症。④儿童血清中维生素 D 水平高于成人。暴晒阳光后维生素 D 可增加。

第十一节 治疗药物监测

保证临床用药的有效性和安全性十分重要。治疗药物监测 (therapeutic drug moni-

toring, TDM) 是利用药代动力学原理, 对血液和其它体液中的药物浓度进行测定并取得有关参数, 为临床用药科学化、个体化、合理化提供依据, 从而指导临床用药, 提高药物疗效, 避免药物中毒反应。研究证明, 药物疗效的高低主要取决于血液中药物的浓度, 并非单纯取决于给药剂量, 血药浓度与药效的关系比药物剂量与药效的关系更密切, 可以利用血液中治疗药物浓度作为药效的客观指标。通过血药浓度监测, 可以调整药物剂量, 制定出合理有效的个体化给药方案, 在提高疗效的同时避免和减少由于经验用药而引起的药物中毒反应。

一、TDM 基本知识

(一) 监测效益 实践证明, 在血药浓度指导下, 明显提高了临床治疗药效, 有利地避免了药物中毒的发生, 也节省了大量的药物和经费, TDM 产生了一定的社会效益和经济效益。

TDM 对临床医师提供了有益的帮助: ①验证临床所用药物是否达到有效浓度, 特别是临床要求治疗药物即刻产生效果但临床症状未能及时证明时, TDM 显得更加重要; ②临床已按标准剂量正常用药但未达预期疗效时, 可通过 TDM 查找原因; ③对于某些可影响药物吸收、分布、代谢和排泄的疾病 (如肝、肾和消化道疾病、心衰等时) 可利用 TDM 及时调整药物剂量和给药方式; ④调整机体生理变化 (如妊娠等) 时的给药方案; ⑤诊断处理药物过量和毒性反应。

(二) TDM 影响因素 TDM 受来自各方面的多种因素的影响, 致使 TDM 的结果与实际情况并非完全相符。临床医师只有清楚地了解 TDM 的各种影响因素, 才能正确地分析 TDM 所提供的结果。TDM 影响因素常见的有:

1. 给药途径 不同给药途径, 血药升高的速度不同。按血药浓度升高速度快慢而言, 静脉给药 > 肌肉注射 > 经口给药。

2. 药物的吸收 消化道的运动、消化液、食物因素及消化道疾病等, 均可影响口服药物的吸收, 静脉给药和肌肉注射给药对药物吸收的影响相对较小。

3. 药物的运送 药物进入机体后, 通常一部分与蛋白质结合, 一部分呈游离状态。如果药物的游离部分与结合部分比值恒定, 则测定血药总浓度 (游离部分 + 结合部分) 的变化能够反映游离部分的含量变化, 如果游离部分与结合部分比值随时间而变化, 则测定血药总浓度不能反映其游离部分的含量。故药物在体内的运送方式可影响 TDM 结果。

4. 组织的摄取 药物进入人体后, 必须到达组织或进入细胞才能产生疗效, 靶组织或细胞对药物的摄取 (摄取时间、速度和摄取量) 均影响血药浓度。尤其当循环障碍时, 可延缓靶组织对药物的摄取。

5. 组织对药物的利用 靶组织 (器官) 的疾病、代谢紊乱及其它干扰因素的存在, 可干扰组织对药物的利用, 亦可影响血药浓度。

6. 药物的代谢 肝脏与药物代谢有密切关系, 多种药物在肝脏代谢、解毒和灭活。当肝脏严重损害肝功能障碍时, 药物代谢缓慢, 易引起血药浓度升高, 导致药物中毒。

7. 药物的排泄 多数药物经肾脏排泄, 当肾脏疾病肾功不全时, 药物排泄清除障

碍,使其在血内滞留增多,血药浓度增高。

8. 给药剂量及给药次数 每次给药剂量的大小及每日给药次数的多少,明显影响 TDM 结果。

9. 药物间的干扰作用 同时使用几种药物时,药物之间可发生相互干扰作用,从而会影响其摄取、利用、代谢和清除等过程。

10. 疾病的影响 尤其肝脏、肾脏、心脏和消化道等疾病时,可影响药物进入人体后的多个动力学环节,因而会造成血药浓度的变化,影响 TDM 结果。

11. 生理因素的影响 年龄、体重和体表面积等生理因素,对血药浓度也有较大影响。科学合理的用药应按年龄、体重和体表面积计算给药剂量。

12. 医嘱执行情况 有时患者不按医嘱用药,此时血药浓度难以确定。

(三) TDM 的几个有关问题

1. TDM 测定方法 血药浓度的测定方法很多,每一种药物都有几种测定方法,各种方法都各有其优缺点。但在选择 TDM 测定方法时应注意以下几点:①在充分了解测定方法、特点的基础上,根据实际情况,全面权衡选用;②测定方法的灵敏度和准确度必须好;③无论采用哪种测定方法,其测定结果必须有高度的可比性。

目前用于 TDM 的方法有:气相色谱法 (GLC)、高效液相色谱法 (HPLC)、放射免疫法 (RIA)、酶免疫分析法 (EIA)、荧光免疫分析法 (FIA) 等。常用的 TDM 测定方法及其灵敏度与选择性,见表 5-18 与表 5-19。

表 5-18 常用 TDM 测定方法及其特点

方法	优点	缺点
气相色谱法 (GLC)	能同时测定几种药物及代谢物	标本需衍生化、高温、气流需经提取步骤 设备较昂贵,技术要求熟练
高效液相色谱法 (HPLC)	能同时测定几种药物及代谢物 测定范围宽 试剂易解决	标本用量大 设备较昂贵,技术要求熟练
放射免疫分析 (RIA)	灵敏度和特异性较好	试剂有放射性 测定周期长 干扰因素较多
酶联免疫吸附分析 (ELISA)	可以用于自动化分析 测定周期短	灵敏度较低 只适用于少数药物(如茶碱、地高辛)
酶放大免疫分析 (EMIT)	试剂安全 测定周期短(适用于急诊) 测定药物范围广 可以用于自动化分析	试剂昂贵,依赖进口 不能同时测几种药物 不能测定代谢药物 标准曲线不够稳定
荧光偏振免疫分析 (FPIA)	试剂稳定、安全 标本用量小 测定周期短(可用于急诊) 测定范围宽 结果重复性好	仪器和试剂昂贵,依赖进口 不能同时测定几种药物 不能测定代谢物

表 5-19 TDM 各种测定方法灵敏性及分离能力

方 法	检出极限 (ng)	分离能力
气相色谱法		
氢火焰检出	1	++
氮选择器检出	0.1	+++
电子俘获检出	0.01	+++
GC-MS 检出	0.001	++++
高效液相色谱法		
紫外检出	1	++
荧光检出	0.1	+++
电化学检出	0.01	+++
免疫学方法		
放射免疫法	0.001	++
酶免疫法	0.001	++
荧光免疫法	0.001	++
定量薄层层析法 (光密度法)		
紫外检出	10	++
荧光检出	1	++
分光光度法		
紫外分光光度法	100	-
荧光分光光度法	1	±
原子吸收分光光度法	1	+

2. TDM 常规检测药物 目前常规检测的药物有：①抗哮喘药物；②抗癫痫药物；③抗心律失常药物；④抗肿瘤药物；⑤抗抑郁药物；⑥抗炎药及抗生素类药物。

3. TDM 检测样品及其采取 测定样品主要为血浆、血清和全血，还有唾液、脑脊液和尿液。一般情况下血药浓度测定方法也适用于唾液，可是当药物与蛋白结合率很高，唾液中药物浓度远低于血浆中的药物浓度时，唾液中药物浓度测定需另选择灵敏度更高的方法。取样量的多少，需根据监测目的和要求、具体时间、具体药物及数据处理方法等决定。

在选择采取血样时间上应注意以下几点：①要熟悉所测药物的药代动力学；②要准确记录给药和采样的具体时间；③长期服用的药物必须在血药浓度达到稳态（一般连续给药 5~6 个半寿期）时采血；④疗效范围小、半寿期短的药物（如茶碱）应在峰值时和谷值时分别采血；⑤血药浓度的峰值时间和谷值时间随所用药物不同而异，峰值采样时间一般在静脉给药后 15~30min，肌肉注射后 1~2h，经口给药后 1.5h 为宜；谷值采样时间一般在下次给药前即刻为宜；⑥如病人出现某些可能由药物引起的中毒症状时，应在出现症状后或即刻采样；⑦若想了解药物效果，应在血药低谷时采样。

二、TDM 临床应用

(一) 应用指征

1. 已经建立了明确的有效治疗浓度范围的药物。即按观察对大多数无并发症患者治疗有效时的药物浓度继续执行。

2. 有效药物浓度范围窄的药物, 即治疗有效浓度与药物中毒浓度很接近的药物。如苯妥英钠的有效药物浓度为 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$, 低于 $10 \mu\text{g/ml}$ 时达不到预期疗效, 高于 $20 \mu\text{g/ml}$ 时又会发生毒性反应, 必须进行血药浓度监测, 以根据血药浓度调整给药量。

3. 某些短期内难以判断疗效, 需长期使用的药物。如苯妥英钠等抗癫痫药, 三环类抗抑郁药和茶碱等。

4. 中毒症状和疾病症状不易区分的药物。如地高辛, 用于治疗心律失常, 但其血药浓度过高时亦会引起心律不齐, 需要监测其血药浓度对心律不齐进行鉴别。

5. 某些具有非线性药代动力学特性的药物。如阿司匹林、苯妥英钠等药物, 当其剂量稍有改变时即可引起血药浓度的很大变化, 故必须进行 TDM。

6. 患有某些影响药物代谢的疾病时。如严重肝脏疾病、肾脏疾病、心功能不全、低蛋白血症等, 此时可影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 需要进行 TDM。

7. 合并用药时。因此时药物间相互干扰, 会使药物的吸收、分布、利用和排泄等过程发生改变, 从而影响它们的血药浓度, 所以应该进行 TDM。

8. 有生理性变化 (如妊娠) 或有并发症可导致药物的利用等发生变化时。

9. 常规用药未达到预期疗效或出现中毒症状时。

10. 怀疑患者未按医嘱用药。

11. 法医检查和运动员药物监察。

(二) 结果分析 结果分析是 TDM 的关键, TDM 意义大小很大程度上取决于结果分析水平高低。正确地分析 TDM 结果对指导临床正确合理用药、提高药效、避免和减少药物中毒有重要意义。TDM 结果分析应掌握两个原则: ①必须熟悉所测药物的药代动力学; ②必须将 TDM 结果与病人的临床资料密切结合, 切忌将 TDM 结果作为决定给药剂量唯一的依据。

TDM 结果分析应注意考虑: ①病人的年龄、性别、体重等。②病人有无肠道疾病 (吸收不良), 肝、肾功能不全和循环障碍, 是否按医嘱用药。③是否有联合用药情况 (同时或先后使用多种药物), 是否存在药物间相互干扰作用。④要仔细观察血药浓度与治疗效果和毒性反应的关系。⑤要排除 TDM 测定方法、试剂、仪器、监测人员素质和技术因素等所带来的测定误差。

(三) 常用参数及参考数据 TDM 常用参数包括: 药物的半寿期、达峰值时间、达稳态时间、有效浓度范围、中毒浓度等。

临床常用药物 TDM 的参考数据见表 5-20。

表 5-20 成人常用 TDM 的参考数据

药 物	结合蛋白 (%)	半寿期 (h)	达峰值时间 (h)	达稳态时间 (h)	治疗浓度范围 ($\mu\text{g/ml}$)	中毒浓度 ($\mu\text{g/ml}$)
阿米替林 (Amitriptyline)	82~96	17~40	4~8	4~8d	120~250ng/ml	500ng/ml
去甲丙咪嗪 (Desipramine)	73~92	12~54	2~8	2.5~11d	150~250ng/ml	500ng/ml

续表

药 物	结合蛋白 (%)	半寿期 (h)	达峰值时间 (h)	达稳态时间 (h)	治疗浓度范围 ($\mu\text{g/ml}$)	中毒浓度 ($\mu\text{g/ml}$)
水杨酸 (Acetylsalicylic acid)	50~90	2~4.5	1~2	10~22.5	Depends on use	300
扑热息痛 (Acetaminophen)	20~30	2~4	0.5~1	10~20	Depends on use	250
氨茶碱 (Theophylline)	55~65	3~8	2~3	15~20	10~20	20
氨甲蝶呤 (Methotrexate)	50~70	1.5~15	1~2	Varies	$>0.01\mu\text{mol}$	$10\mu\text{mol}/24\text{h}$
苯巴比妥 (Phenobarbital)	45~50	50~120	6~18	11~25d	15~40	50
苯妥英钠 (Phenytoin sodium)	87~93	18~30	4~8	4~6d	10~20	20
地高辛 (Digoxin)	20~40	36~51	1.5~5	7~11d	$0.5\sim2.0\text{ng/ml}$	2.4ng/ml
利多卡因 (Lidocaine)	60~70	1~2	15~30min (IM)	5~10	1.5~5	7
硫酸奎宁 (Quinidilsulfate)	80~90	4~7	1~2	20~35	2~51	35
丁胺卡那 (Amikacin)	0~11	2~3	1 (IM)	10~15	15~25	12
庆大霉素 (Gentamicin)	0~10	2~3	1 (IM)	10~15	5~10	2

(四) 临床监测的药物 临床监测的药物品种, 常随实验室条件和医院性质的不同而异。目前临床常监测的药物及相应的治疗浓度范围和潜在中毒浓度, 表 5-21 供参考。

以下情况一般不需监测; ①有效血药浓度很大, 而剂量不需个体化时; ②药效在临床上能被定量测定时; ③血药浓度与效应间没有量效关系, 或血药浓度不能预测药理作用强度时。

表 5-21 治疗药物监测的品种、有效浓度范围、潜在中毒浓度

药物名称	有效血药浓度范围	潜在中毒浓度
庆大霉素 (mg/L)	峰浓度 5~10 谷浓度 0.5~2.0	>12 >2
阿米卡星 (mg/L)	峰浓度 20~25 谷浓度 1.0~4.0	>30 >8
卡马西平 (mg/L)	单一用药: 4~12 合并用药: 4~10	>12
环孢素 (ng/ml)	5天~4周 400~800	(注: 全血浓度, 多抗 TD \times 试剂盒或 HPLC 法)

续表

药物名称	有效血药浓度范围	潜在中毒浓度
	5周~12周 300~700	
	13周~26周 200~600	
	以后 150~400	
地高辛 (μg/L)	0.8~2.2	>2.4
碳酸锂 (mmol/L)	0.8~1.4	>2.0
奎尼丁 (mg/L)	2~5	>5 (荧光测定法)
苯妥英钠 (mg/L)	10~20	>20
苯巴比妥 (mg/L)	15~40	>50
茶碱 (mg/L)	儿童及成人 10~20	>20
	新生儿 5~10	>15
丙戊酸 (mg/L)	50~100	未定
普鲁卡因胺 (mg/L)	4~10	>16
利多卡因 (mg/L)	1.5~5.0	>5.0
丙米噻 (μg/L)	200~300	>500

(张福童)

第六章 临床免疫学检查

临床免疫学是免疫学中一个重要的分支学科，它应用免疫学的理论与技术，研究疾病的病因、发生、发展和转归并对疾病进行诊断和防治。临床免疫学检查常用于感染性疾病、自身免疫性疾病、变态反应性疾病、免疫缺陷病、肿瘤等疾病的诊断与疗效监测。本章主要介绍体液免疫、细胞免疫、感染免疫、肿瘤免疫、自身免疫以及移植免疫等六个方面的常用检查。

第一节 体液免疫检查

一、免疫球蛋白检测

免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 是一组具有抗体活性的球蛋白，由浆细胞合成与分泌，存在于机体的血液、体液、外分泌液以及部分细胞的表面，应用免疫电泳与超速离心分析可将 Ig 分为五类：即 IgG、IgA、IgM、IgD 和 IgE。

(一) IgG、IgA、IgM 测定 IgG 主要由脾脏和淋巴结中的浆细胞合成与分泌，约占血清中总 Ig 的 75%，是血清中主要的抗体成分，在机体的免疫防御中起重要作用，大多数抗细菌、抗病毒、抗毒素抗体为 IgG 类。另外 IgG 是唯一能通过胎盘的 Ig，通过自然被动免疫使新生儿获得免疫抗体。

IgA 主要由肠系淋巴组织中的浆细胞产生，约占血清中总 Ig 的 10%，分为血清型与分泌型两种。IgA 具有抗细菌、抗病毒、抗毒素的作用，尤以分泌型 IgA (SIgA) 在机体的局部免疫中起着重要作用，如抗呼吸道、消化道和泌尿生殖道的感染等，是机体抗感染、抗过敏的重要免疫“屏障”。

IgM 为五聚体，是 Ig 中分子量最大者，分子结构呈环形，由 5 个 IgM 单体通过 J 链连接而成。在个体的发育过程中，IgM 是出现最早的 Ig，当机体受到抗原刺激后，IgM 亦是最早出现的抗体，其杀菌、溶菌、溶血、促吞噬以及凝集作用比 IgG 高 500~1000 倍，因此 IgM 在机体早期的免疫防御中占有重要地位。

IgG、IgA、IgM 含量的检测通常采用单向免疫扩散法或免疫比浊法进行测定。人体免疫球蛋白的含量随着年龄的增长而逐渐升高，到 12 岁以后基本稳定不变。

【参考值】 免疫比浊法：各年龄组 Ig 含量见表 6-1。

【临床意义】

1. 免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 均升高 常见于各种慢性感染、慢性肝病、肝硬化、淋巴瘤和某些自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。
2. 单一免疫球蛋白增高 主要见于免疫增殖性疾病，如多发性骨髓瘤、原发性巨

球蛋白血症等。

表 6-1 各年龄组健康人血清中 IgG、IgM、IgA 含量 (g/L)

年 龄	IgG	IgM	IgA
新生儿	6.6~17.5	0.01~0.06	0.06~0.21
3个月	2.0~5.5	0.05~0.34	0.17~0.66
6个月	2.6~6.9	0.08~0.57	0.26~1.00
1岁	3.6~9.5	0.14~0.91	0.37~1.50
2岁	4.7~12.3	0.21~1.45	0.41~1.75
4岁	5.4~13.4	0.30~1.88	0.43~1.93
6岁	5.9~14.3	0.38~2.22	0.45~2.08
8岁	6.3~15.0	0.46~2.51	0.47~2.20
12岁	7.0~15.5	0.58~2.91	0.49~2.40
16岁	7.2~15.6	0.67~3.14	0.50~2.55
18岁	7.3~15.5	0.70~3.21	0.51~2.61
成人	7.0~16.0	0.70~3.00	0.40~2.80

3. 免疫球蛋白降低 常见于各类先天性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷病、联合免疫缺陷病及长期使用免疫抑制剂的病人。单一 IgA 降低常见于反复呼吸道感染患者。

4. 新生儿和婴幼儿由于体液免疫功能尚未成熟，免疫球蛋白的含量较成人低，需按年龄组参考值来进行分析和判断。

(二) IgG 亚类测定 IgG 根据其重链的结构和抗原特异性差异，以及生物活性的不同可分为四类，即 IgG₁、IgG₂、IgG₃和 IgG₄，在血液中含量以 IgG₁最多，依次递减，IgG₄最少。测定 IgG 亚类对于研究某些免疫缺陷病和变态反应性疾病有重要价值。临床上常采用单向免疫扩散法和酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行测定。IgG 亚类的含量随着年龄的增长而逐渐升高，到青春期才达到成年人水平。

【参考值】 ELISA：各年龄组 IgG 亚类含量，见表 6-2。IgG₁占总 IgG 的 60%~70%；IgG₂占 14%~20%；IgG₃占 4%~8%；IgG₄占 2%~6%。

表 6-2 各年龄组健康人血清中 IgG 亚类含量 (g/L)

年 龄	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
~1岁	1.31~7.08	0.30~3.20	0.05~0.52	0.02~0.26
1~2岁	1.89~9.60	0.21~2.52	0.01~0.87	0.001~0.75
2~3岁	3.12~8.64	0.41~2.18	0.06~0.79	0.002~0.49
3~5岁	2.61~10.8	0.51~5.18	0.07~0.87	0.01~1.69
5~7岁	3.66~12.0	0.67~3.22	0.11~0.72	0.03~1.08
7~10岁	5.46~11.8	0.61~4.35	0.09~0.74	0.06~1.76
10~13岁	5.70~11.8	0.74~6.15	0.05~0.53	0.03~3.15
13~16岁	3.91~9.50	1.47~4.64	0.10~1.01	0.12~2.52
成人	5.15~9.20	1.50~4.92	0.10~1.65	0.08~1.51

【临床意义】

1. IgG 亚类的含量随年龄的不同而变化, IgG₁ 和 IgG₃ 的含量在 6 个月时为成年人的 50%, 3 岁时达到成年人水平。而 IgG₂ 和 IgG₄ 产生较晚, 1 岁时其含量为成人的 25%, 3 岁时为 50%, 直到青春期才达到成人水平。当某一 IgG 亚类含量低于年龄对应的参考范围时, 就称为 IgG 亚类缺陷。在儿童时期, 男孩 IgG 亚类缺陷比女孩常见, 其比例为 3:1; 成年男女的比例为 4:2。儿童中 IgG₂ 缺陷最常见, 而成年人 IgG₁ 和 IgG₃ 缺陷最常见。

2. 临床上 IgG 亚类缺陷可表现为, 反复呼吸道感染、腹泻、中耳炎、鼻窦炎、支气管扩张以及哮喘等。有些病人 IgG 亚类异常, 但总 IgG 正常甚至还偏高, 因此认为检测 IgG 亚类比测定总 IgG 更有价值。

3. IgG 亚类缺陷可能单独存在, 也可与其他免疫缺陷同时存在, 如 IgA 缺乏症常伴有 IgG₂ 缺陷。

4. IgG 亚类异常增高主要见于 I 型变态反应, 如过敏原可刺激机体产生 IgG₄ 增多。

(三) IgE 测定 IgE 主要由鼻咽部、扁桃体、支气管、胃肠道等粘膜固有层的浆细胞分泌, 血清含量低, 仅为血清总 Ig 的 0.002%, 在个体发育中合成较晚。IgE 为亲细胞抗体, 能与肥大细胞、嗜碱性粒细胞膜上的 FcεR 结合, 在 I 型变态反应性疾病的发病中具有重要的作用。

【参考值】 ELISA: 0.1~0.9mg/L

【临床意义】 ① I 型变态反应性疾病, 如过敏性支气管哮喘、特应性皮炎、过敏性鼻炎、荨麻疹等 IgE 常升高; ② 部分与 IgE 有关的非过敏性疾病也可升高, 如 IgE 型骨髓瘤、寄生虫感染等; ③ 急性慢性肝炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等有时也可见血清 IgE 升高。

二、血清 M 蛋白检测

M 蛋白 (M protein) 或称单克隆免疫球蛋白 (monoclonal immunoglobulins), 是一种单克隆 B 淋巴细胞异常增殖时产生的、具有相同结构和电泳迁移率的免疫球蛋白分子或其分子片段 (如轻链、重链等), 一般不具有抗体活性。

【参考值】 蛋白电泳法, 免疫电泳法: 阴性

【临床意义】 血清中检测到 M 蛋白, 提示单克隆免疫球蛋白增殖病, 见于:

1. 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 占 M 蛋白血症的 35%~65%, 其中 IgG 型占 60% 左右; IgA 型占 20% 左右; 轻链 (κ 或 λ) 型占 15% 左右; IgD 和 IgE 型罕见。多发性骨髓瘤中约 50% 的患者尿中有本周蛋白 (Bence Jones protein, BJP) 即免疫球蛋白轻链 (κ 或 λ) 存在。

2. 巨球蛋白血症 (macroglobulinemia) 占 M 蛋白血症的 9%~14%, 血液中存在大量的单克隆 19s、24s、27s IgM, 80% 的 M 蛋白为 κ 轻链, 20% 的 M 蛋白为 λ 轻链。本病与多发性骨髓瘤、淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病有些相似, 因首先由 Waldenström 所描述, 因此又名 Waldenström 病。少数患者有 7s 单体 IgM 异常增多, 又称 7sIgM 病 (Solomon-Kunkel 病)。

3. 重链病 (heavy chain diseases, HCDs) 其 M 蛋白的实质为免疫球蛋白重链的合成异常增多。现已发现有 α 重链病、 γ 重链病和 μ 重链病等。

4. 半分子病 (half-molecule immunoglobulin disease) 系由免疫球蛋白一条重链和一条轻链构成的半个 Ig 分子的单克隆蛋白片段异常增生而导致的疾病, 现已发现有 IgA 类和 IgG 类半分子病。

5. 恶性淋巴瘤 血液中可发现有 M 蛋白。

6. 良性 M 蛋白血症 是指血清或尿中存在单一免疫球蛋白或其片段, 原因不明, 长期观察也未发现骨髓瘤或巨球蛋白血症证据。老年人中发现良性 M 蛋白血症者较多, 应注意与多发性骨髓瘤相鉴别。

三、血清补体检测

补体 (complement) 是血清中具有酶活性的一种不耐热球蛋白, 由三组球蛋白分子组成。第一组: 由九种补体成分组成 (C1~C9); 第二组: 包括 B 因子、D 因子、P 因子、H 因子等; 第三组: 则为补体调节蛋白, 如 C1 抑制物、C4 结合蛋白、促衰变因子等。血清总补体活性或其单一补体成分的变化对某些疾病的诊断与疗效观察有极其重要的意义。

(一) 总补体溶血活性 (CH50) 测定 总补体溶血活性 (complement hemolysis 50%, CH50) 所反映的主要是补体九种成分 (C1~C9) 的综合水平。测定方法是在致敏的绵羊红细胞溶液中加入新鲜的待测血清, 血清中补体各种成分在其对应酶的作用下被激活, 攻击致敏绵羊红细胞使之溶解, 其溶血的程度在一定的范围内 (20%~80% 溶血率) 与补体的活性呈正相关, 一般以 50% 的溶血率作为判别点即 CH50。

【参考值】 试管法 50000~100000U/L

【临床意义】

1. CH50 活性增高 常见于急性炎症、急性组织损伤、恶性肿瘤及妊娠等。

2. CH50 活性降低 常见于急性肾小球肾炎、自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎活动期)、亚急性感染性心内膜炎、慢性肝病、肝硬化、Graves 病、艾滋病、严重烧伤、冷球蛋白血症、重度营养不良和遗传性补体成分缺乏症等。

(二) 血清补体 C3 测定 血清补体 C3 (complement 3, C3) 是血清中含量最高的补体成分, 分子量为 195 000, 主要由巨噬细胞和肝脏合成, 在 C3 转化酶的作用下, 裂解成 C3a 与 C3b 二个片段, 在补体经典激活途径与旁路激活途径中均发挥重要作用。C3 含量检测通常采用单向免疫扩散法和免疫比浊法进行。

【参考值】 免疫比浊法 0.85~1.70g/L

【临床意义】

1. 血清 C3 含量增高 补体 C3 作为急性时相反应蛋白, 在急性炎症、传染病早期、急性组织损伤、恶性肿瘤、移植物排斥反应时增高。但补体含量增高的临床意义没有补体降低大。

2. 血清 C3 含量降低 见于①补体合成能力降低, 如慢性肝病、肝硬化、肝坏死; ②补体合成原料不足, 如营养不良 (多见于儿童); ③补体消耗或丢失太多, 如系统性

红斑狼疮活动期、急性链球菌感染后肾小球肾炎、基底膜增殖性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、慢性活动性肝炎、疟疾、冷球蛋白血症、白血病化疗后、血液进行体外循环后、大失血、大面积烧伤等；④先天性补体缺乏，如遗传性 C3 缺乏症。

(三) 血清补体 C4 测定 血清补体 C4 (complement 4, C4) 由肝脏、吞噬细胞合成，分子量为 210 000，C4 作为 C1 酯酶的底物，在 Mg^{2+} 的参与下，C4 裂解为 C4a 与 C4b 二个片段，参与补体的经典激活途径。C4 含量测定通常采用单向免疫扩散法和免疫比浊法进行。

【参考值】 单向免疫扩散法： $0.553 \pm 0.109g/L$

【临床意义】 基本与 C3 相似。血清 C4 含量降低还见于多发性骨髓瘤、IgA 肾病、遗传性血管性水肿、遗传性 C4 缺乏症、遗传性 IgA 缺乏症等。

(四) 血清补体 C1q 测定 C1q 是构成补体第一成分 C1 的重要成分。血液中的 C1 是由 1 个 C1q 分子、2 个 C1r 分子和 2 个 C1s 分子构成的依赖于 Ca^{2+} 的复合物。在 C1 的三种亚组分中，目前常规测定的仅 C1q。

【参考值】 单向免疫扩散法： $0.197 \pm 0.04g/L$

【临床意义】 基本与 C3 相似。血清 C1q 含量降低还见于活动性混合结缔组织病、重度营养不良、肾病综合征、重症联合免疫缺陷病等。

(五) B 因子测定 B 因子 (factor B, BF) 是补体旁路活化途径中的一个重要成分，它可被 D 因子裂解为 Ba、Bb 两个片段，Bb 与 C3b 结合形成 C3bBb 即旁路途径的 C3 转化酶，能水解 C3a 和 C3b，使补体全面激活。B 因子通常采用单向免疫扩散法进行测定。

【参考值】 单向免疫扩散法： $0.10 \sim 0.40g/L$

【临床意义】 基本与 C1q 相似。

第二节 细胞免疫检查

淋巴细胞是构成机体免疫系统的主要细胞群体，占外周血白细胞总数的 20% ~ 40%，淋巴细胞的显著特征是其异质性，可分为许多表型和功能不同的群体，如 T 细胞、B 细胞、K 细胞、NK 细胞等，T 细胞和 B 细胞还可进一步分为若干亚群。这些淋巴细胞群和亚群在免疫应答过程中相互协作、相互制约，共同完成对抗原物质的识别、应答和清除，从而维持机体内环境的稳定。临床上常对淋巴细胞的数量、表面标志及功能进行检查，以了解机体的细胞免疫情况。

一、淋巴细胞表面标志物检测

(一) T 淋巴细胞表面标志物测定 T 淋巴细胞是由一群功能不同的异质性淋巴细胞组成，在形态学上难以区分，但是可借助于其细胞膜表面分子加以区别，这些细胞膜表面分子即为 T 淋巴细胞的表面标志 (T lymphocyte surface marker)。T 淋巴细胞表面标志检测的方法众多，如 E 玫瑰花形成试验、免疫荧光法 (IFA)、荧光激活细胞分类法 (FACS)、免疫金银法以及免疫酶染色法等。

1. E-玫瑰花形成试验 T细胞表面具有特异性绵羊红细胞 (SRBC) 受体 (CD2), 在一定条件下可与 SRBC 结合形成玫瑰花样的花环, 称为 E 玫瑰花形成试验 (erythrocyte rosette formation test, E-RFT)。本试验所得 E-花环的百分率, 基本上可代表被检标本中全部 T 淋巴细胞的百分率 (Et)。这一试验因操作简单, 曾被广泛使用, 但影响因素较多, 因此渐被测定 CD 抗原的方法所替代。

【参考值】 E 玫瑰花形成试验: Et 64.4% ± 6.7%

2. 免疫荧光法 首先通过密度梯度离心法获取外周血单个核细胞, 再加入荧光素标记的抗某种 T 淋巴细胞的表面标志的单克隆抗体, 孵育 20~30min 后, 用荧光显微镜进行计数, 并计算出阳性细胞的百分率。也可用 FACS 进行分析, 此法较其它方法快速, 准确, 可靠。

【参考值】 免疫荧光法 FACS: CD3⁺ T 细胞: 61%~85%; CD4⁺ T 细胞: 28%~58%; CD8⁺ T 细胞: 19%~48%。CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值: 1.66 ± 0.33 (>1)。

【临床意义】 T 淋巴细胞是机体极其重要的一群免疫细胞, 在发育的不同阶段, 其表面标志的种类与数目有所不同。因此 T 淋巴细胞表面标志的检测可用于 T 淋巴细胞的计数, T 淋巴细胞亚群的分类以及判定 T 淋巴细胞的活化程度, 是机体细胞免疫功能的一项重要指标, 对多种疾病的辅助诊断以及发病机制研究具有重要的价值。

1. T 淋巴细胞总数变化的意义 CD3 分子表达于所有成熟 T 淋巴细胞的表面, 是总 T 淋巴细胞的重要标志, CD3⁺ T 淋巴细胞升高, 常见于甲状腺功能亢进、淋巴细胞性甲状腺炎、重症肌无力以及器官移植后排斥反应等。CD3⁺ T 淋巴细胞降低, 主要见于免疫缺陷病, 如获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、先天性胸腺发育不全综合征以及联合免疫缺陷病等。亦可见于恶性肿瘤, 系统性红斑狼疮, 某些病毒感染 (如麻疹、流感等), 采用放疗、化疗、肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂时。

2. T 淋巴细胞亚群变化的意义

(1) CD4 分子是辅助、诱导 T 细胞的标志, CD4⁺ T 细胞下降, 常见于某些病毒感染性疾病, 如 AIDS、巨细胞病毒感染、严重创伤、全身麻醉、大手术、应用免疫抑制剂 (如环孢霉素 A) 等; 而类风湿关节炎活动期 CD4⁺ T 淋巴细胞则升高。

(2) CD8 分子是抑制、杀伤性 T 细胞的标志, CD8⁺ T 细胞下降, 常见于类风湿关节炎、Sjögren 综合征、重症肌无力、胰岛素依赖型糖尿病以及膜型肾小球肾炎等; 而传染性单核细胞增多症急性期、巨细胞病毒感染以及慢性乙型肝炎, CD8⁺ T 细胞常升高。

(3) CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值下降, 常见于 AIDS、瘤型麻风病、恶性肿瘤进行期和复发时。也见于部分感染性疾病, 如传染性单核细胞增多症、巨细胞病毒感染、血吸虫病等; CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值升高, 则见于类风湿性关节炎活动期, 多发性硬化症, 系统性红斑狼疮, Sjögren 综合征、重症肌无力, 膜型肾小球肾炎以及器官移植后排斥反应等。

(二) B 淋巴细胞表面标志物测定 B 淋巴细胞简称 B 细胞, 由骨髓中淋巴样前体细胞分化而来, 是体内唯一能产生抗体的细胞。与 T 细胞类似, B 细胞表面有表面抗原与表面受体两大类。表面抗原包括 CD19、CD20、CD21、CD22 和 CD40 等; 表面受体

包括 B 细胞抗原受体 (BCR)、细胞因子受体 (CKR)、补体受体 (CR) 与 Fc 受体等。BCR 又称 B 细胞膜表面免疫球蛋白 (surface membrane immunoglobulin, SmIg), 是 B 细胞的特征性表面标志, 其类别随 B 细胞发育阶段不同而变化。将荧光标记的抗不同类型 Ig 的单克隆抗体进行检测, 可将 B 细胞分为 SmIgG、SmIgM、SmIgA、SmIgD、SmIgE 五种类型, 若 B 细胞膜表面仅表达 IgM 则为未成熟的 B 细胞, 而同时表达 IgM 和 IgD 则为成熟 B 细胞。

1. B 细胞膜表面免疫球蛋白 (SmIg) 测定 用荧光标记的羊抗人 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 抗体, 在一定条件下分别与 B 淋巴细胞表面相应的 SmIg 结合, 于荧光显微镜下观察呈现荧光的细胞 (发绿色荧光的为阳性细胞), 求出各类细胞的百分数。

【参考值】 免疫荧光法 (以携带该标志的细胞百分数表示)

SmIg⁺ 细胞总数: 均值 21% (16%~28%)

SmIgG⁺ 细胞: 均值 7.1% (4%~13%)

SmIgM⁺ 细胞: 均值 8.9% (7%~13%)

SmIgA⁺ 细胞: 均值 2.2% (1%~4%)

SmIgD⁺ 细胞: 均值 6.2% (5%~8%)

SmIgE⁺ 细胞: 均值 0.9% (0%~1.5%)。

【临床意义】

(1) SmIg⁺ 细胞增高: 常与 B 细胞恶性增殖有关, 主要见于慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病以及巨球蛋白血症等, 且巨球蛋白血症以 SmIgM⁺ 细胞增高明显。

(2) SmIg⁺ 细胞减低: 主要与体液免疫缺陷有关, 常见于性联丙种球蛋白缺乏症、严重联合免疫缺陷病等。

2. B 细胞分化抗原 CD19、CD20、CD21、CD22 测定 应用 CD19、CD20、CD21、CD22 等单克隆抗体, 在一定条件下分别与 B 细胞表面分化抗原 (B-lymphocyte cluster differdntation) 结合, 通过免疫荧光法或流式细胞术进行检测, 分别求出 CD19、CD20、CD21、CD22 等阳性细胞百分率和 B 淋巴细胞数。

【参考值】 FACS: CD19⁺ 细胞 11.74% ± 3.73%

【临床意义】 B 细胞表面存在多种 CD 抗原, 随 B 细胞分化发育阶段的不同而不同, CD19 为全部 B 细胞共有的表面标志, B 细胞活化后不消失, 因此是最重要的 B 细胞标记分子, CD19⁺ 细胞升高见于 B 细胞系统的恶性肿瘤; 降低见于体液免疫缺陷病。CD20 在 B 细胞激活后逐渐丢失。CD21 分子则有两种不同的受体功能, 其一为 Cd3 受体; 其二为 EB 病毒受体。而 CD22 分子则只存在于成熟的 B 细胞。

二、淋巴细胞功能检测

(一) 淋巴细胞转化试验 淋巴细胞表面存在有丝分裂原受体, 在有丝分裂原的作用下, 淋巴细胞内 DNA、RNA 以及蛋白质的合成增加, 从 G₀ (G₁) 期向 S 期转化, 此即非特异性淋巴细胞转化试验 (lymphocyte transformation test, LTT), T 淋巴细胞的有丝分裂原有植物血凝素 (PHA)、刀豆蛋白 A (Con A)、美洲商陆 (PWM), 而 B 细胞则有 PWM、葡萄球菌 A 蛋白 (SPA) 等。体外将某种抗原致敏淋巴细胞与该抗原

混合培养，则称为特异性淋巴细胞转化试验。检测方法可分为形态学法，³H-TdR 掺入法和 MTT 法等。

1. 形态学法 淋巴细胞与有丝分裂原 (PHA) 或特异性抗原置 37℃ 孵育 72 小时，淋巴细胞会发生一系列形态变化，如细胞体积增大、胞浆深染、胞核增大、染色质疏松、核仁明显等，此即为淋巴母细胞，然后通过显微镜计数，测出淋巴母细胞的百分率。

【参考值】 T 淋巴细胞转化率：60.1% ± 7.6%

2. ³H-TdR 掺入法 T 淋巴细胞受 PHA 或特异性抗原刺激后，发生有丝分裂，细胞进入 S 期，且伴随新的 DNA 合成，若此时加入氚标记的胸腺嘧啶核苷 (³H-TdR)，则 ³H-TdR 可被淋巴细胞作为合成 DNA 的原料摄入，根据 ³H-TdR 的摄入量，可判断细胞的增殖程度。培养淋巴细胞用液体闪烁仪测量，记录每分钟脉冲数 (cpm)，通过计算，得出刺激指数 (SI)，以此表示转化能力。计算公式为：

$$SI (\text{刺激指数}) = \frac{\text{PHA 刺激管 cpm 均值}}{\text{对照管 cpm 均值}}$$

【参考值】 SI > 2 为有意义，SI < 2 为淋巴细胞转化率降低。

3. MTT 法 MTT 为淡黄色四甲基偶氮唑盐，活细胞特别是增殖细胞的线粒体脱氢酶活性增高，通过线粒体能量代谢过程，可将 MTT 代谢形成蓝紫色的甲臜沉积于细胞内或细胞周围，而且甲臜形成量与细胞增殖程度呈正相关，因此通过比色分析就能判断出淋巴细胞的增殖程度。计算公式为：

$$SI (\text{刺激指数}) = \frac{\text{PHA 刺激组吸光度 (A) 均值}}{\text{对照组吸光度 (A) 均值}}$$

【参考值】 SI > 2 为有意义

【临床意义】

1. 判断机体细胞免疫功能水平 淋巴细胞转化率降低，常见于细胞免疫缺陷或细胞免疫功能低下者，如恶性肿瘤、淋巴瘤、淋巴肉芽肿、重症结核、重症真菌感染、瘤型麻风、运动失调性毛细血管扩张症以及慢性肝病、肝硬化等，接受放射治疗或使用免疫抑制剂治疗的患者淋巴细胞转化率也降低。而淋巴细胞转化率增高，常见于 Down 综合征。

2. 估计疾病的疗效与预后 恶性肿瘤经治疗后，淋巴细胞转化率升高至正常，提示治疗有效；反之则疗效差，预后不良。

(二) 混合淋巴细胞反应 将两个无关个体的淋巴细胞混合培养时，由于不同个体 MHC 等位基因 (如 HLA-A、B、C，尤其是 HLA-DR、D 等) 差异，双方淋巴细胞就会以对方为抗原发生反应，T 淋巴细胞发生转化，此为双向混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR)，又称双向混合淋巴细胞培养。提供抗原刺激的细胞为 B 细胞与单核巨噬细胞，反应细胞则为 T 细胞。如果在混合培养前将一方的淋巴细胞经过丝裂霉素 C 或 γ 射线处理，保留其 MHC 分子的抗原，抑制其分裂能力，则为单向混合淋巴细胞反应。观察混合淋巴细胞反应的方法有二种，即形态学法和 ³H-TdR 掺入法，原理见淋巴细胞转化试验。

【参考值】 形态学法：淋巴细胞转化率 < 5% 为阴性； > 10% 为阳性

³H-TdR 掺入法：实验组 cpm 值 > 对照组 cpm 值的 10% 为阳性

【临床意义】

1. MLR 是 T 细胞识别外源性 MHC 分子的一个体外试验，可用于反映机体整体的细胞免疫功能水平。

2. MLR 用于 HLA 的细胞学分型，预测细胞介导的移植排斥反应，详见本章第七节。

(三) NK 细胞活性测定 NK 细胞即自然杀伤细胞 (natural killer cell) 是一类大颗粒淋巴细胞，其表面无抗原识别受体，但能直接杀伤效应靶细胞，如肿瘤细胞，病毒感染细胞和胞内寄生虫感染细胞等。因此，NK 细胞具有抗肿瘤、抗感染和免疫调节等功能。此外，NK 细胞亦参与移植物排斥反应、自身免疫病和超敏反应的发生。通常 NK 细胞活性的检测采用乳酸脱氢酶测定法和 ⁵¹Cr 释放法。

1. 乳酸脱氢酶释放法 乳酸脱氢酶 (LDH) 存在于活性细胞的胞浆内，通常不会透过细胞膜，但是当细胞受到攻击损伤后，细胞膜通透性增加，LDH 释放至细胞外。测定时将 NK 细胞与其敏感靶细胞 (如 HeLa 细胞、K562 细胞等) 混合培养，NK 细胞可杀伤靶细胞，使 LDH 从受损细胞胞浆内释出。用比色法测定培养液中 LDH 的活性，可间接反映 NK 细胞的活性。

【参考值】 细胞毒指数：27.5% ~ 52.5%

2. ⁵¹Cr 释放法 将 ⁵¹Cr 标记的靶细胞与 NK 细胞按比例共同孵育，由于 NK 细胞无需抗原致敏，亦不需抗体参与，即能直接杀伤敏感靶细胞，⁵¹Cr 从受损靶细胞内释放出来，通过检测培养液中 ⁵¹Cr 的放射性强度 (以 cpm 表示)，从而计算出 NK 细胞的活性，用自然杀伤率 (%) 表示。

【参考值】 NK 细胞活性 (自然杀伤率)：47.6% ~ 76.8%

【临床意义】 NK 细胞活性是反映机体免疫功能的一项重要指标，在机体早期抗肿瘤和抗感染免疫中发挥重要作用。

(1) NK 细胞活性升高：常见于病毒感染的早期，Down 综合征，接受器官移植、骨髓移植的患者等。还可见于使用干扰素及干扰素诱导物等免疫增强剂治疗的患者。

(2) NK 细胞活性降低：常见于恶性肿瘤，重症联合免疫缺陷病，AIDS 和免疫抑制剂使用者等。也见于妊娠，酒精性肝硬化，慢性肝炎等。

(3) 肿瘤疗效观察及预后评价：结肠癌、鼻咽癌等实体瘤患者机体免疫功能受损，NK 细胞活性下降，经治疗后 NK 细胞活性上升，提示治疗有效。

(4) 免疫调节功能：NK 细胞可释放 IFN- γ 、TNF- β 和 GM-CSF 等细胞因子，对机体免疫功能进行调节，增强机体早期抗感染能力和免疫监视作用。

三、中性粒细胞吞噬、杀菌功能检测

中性粒细胞对侵入人体的细菌等病原微生物具有强大的吞噬功能，而且其胞浆中含有多种酶类，如溶酶体酶、过氧化物酶等。可通过氧化性与非氧化性两条途径杀灭病原微生物，因此，在机体的抗感染免疫中发挥重要作用。

1. 显微镜检测法 将白细胞悬液与白色念珠菌或葡萄球菌悬液混合，温育一定时间后，取样涂片、固定、染色，在油镜下观察中性粒细胞吞噬细菌的情况，计算其吞噬率（%）与吞噬指数。还可根据吞噬的白色念珠菌是否死亡来测定杀菌率。

吞噬率 = 吞噬细菌的细胞数 / 计数的细胞数（100~200个）

【参考值】 白色念珠菌法：吞噬率 91.04% ± 5.77%

杀菌率 32.72% ± 7.83%

2. 硝基四氮唑蓝（NBT）还原试验 由于中性粒细胞在吞噬、杀菌过程中，能量消耗骤增，耗氧量随之增加，糖代谢活跃，6-磷酸葡萄糖氧化脱氢转变为戊糖，所脱的氢可还原淡黄色的 NBT 成为蓝黑色的点状或块状甲臆颗粒，沉积于中性粒细胞的胞浆里，其折光性很强，在油镜下观察很易识别。计数 100~200 个中性粒细胞，计算其中 NBT 阳性细胞的百分率。

【参考值】 简易法：阳性细胞为 75%~95%

【临床意义】

(1) NBT 降低为白细胞吞噬功能缺陷，机体抗感染的能力降低，易遭受细菌感染，常见于先天性慢性肉芽肿、中性粒细胞异常缺陷综合征、先天性丙种球蛋白缺乏症及补体缺乏所致的调理缺陷综合征等，还可见于长期使用免疫抑制剂者。

(2) NBT 升高常见于细菌性感染患者，如败血症、骨髓炎、细菌性脑膜炎、化脓性关节炎等。而病毒感染患者、器官移植排斥反应所引起的发热等，则 NBT 不升高，有鉴别诊断价值。

第三节 病毒性肝炎血清标志物检查

病毒性肝炎的病原体为肝炎病毒，目前已明确的肝炎病毒有 5 种，即甲型肝炎病毒（HAV），乙型肝炎病毒（HBV），丙型肝炎病毒（HCV），丁型肝炎病毒（HDV），戊型肝炎病毒（HEV）。除 HBV 为双链 DNA 病毒外，其余均为单链 RNA 病毒。我国是病毒性肝炎的高发区，尤以 HAV，HBV，HCV 的感染更为突出。因此准确、快速地检测肝炎病毒的标志物，对于病毒性肝炎的防治具有重要的意义。

病毒性肝炎血清标志物包括肝炎病毒本身、组成该病毒的成分以及抗病毒抗体等。由于各种肝炎病毒的基因结构，抗原构造均不相同，刺激机体免疫系统产生的抗体各异，因此，各种肝炎病毒有其特异的血清标志物，不存在血清交叉反应。临床上通过对各种肝炎病毒的血清标志物检测，能准确地进行病毒性肝炎的分型。

一、甲型肝炎病毒抗体检测

甲型肝炎病毒（hepatitis A virus）为小核糖核酸病毒科的一种，1986 年将其归类为肠道病毒属 72 型，但是由于 HAV 在许多方面的特征与肠道病毒有所不同，最近将 HAV 归类为嗜肝 RNA 病毒。HAV 是直径 27nm 的 20 面体球状颗粒，核心为单链正股 RNA，由 7500 个核苷酸组成，核酸外面由 VP1、VP2、VP3、VP4 四种衣壳蛋白包裹，无包膜。HAV 为甲型病毒性肝炎的病原体，主要通过粪口途径传播。在体内，HAV 主

要在肝细胞内进行复制，通过胆汁从粪便排出。HAV 可分 4 个基因型，但因各株之间氨基酸的同源性很高，故只有一个血清型，只形成一个抗原抗体系统。目前主要通过 ELISA 检测抗-HAV IgM 和抗-HAV IgG 两种血清标志物对甲型肝炎进行病原学的检测。

【参考值】 ELISA：阴性

【临床意义】 血液中抗-HAV IgM 型抗体在发病后 1~2 周内出现，3 个月后滴度下降，6 个月后不易检出。抗-HAV IgM 型抗体阳性，可诊断为急性甲型肝炎。抗-HAV IgG 出现较抗-HAV IgM 稍晚，几乎可终身存在，抗-HAV IgG 型抗体阳性，则表示过去曾受过 HAV 感染，但体内已无 HAV，是一种保护性抗体，可用于甲肝的流行病学调查。

二、乙型肝炎病毒血清标志物检测

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 为嗜肝 DNA 病毒，由 3200 个核苷酸组成，完整的 HBV 颗粒直径 42nm，又称 Dane 颗粒，分为包膜与核心两部分，包膜上的糖蛋白，含有乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)，HBsAg 在肝细胞浆内合成，可大量释放入血液中，本身无传染性。核心部分含有环状双股 DNA、DNA 聚合酶 (DNAP)、核心抗原 (HBcAg) 和 e 抗原 (HBeAg) 等，是病毒复制的主体。

HBV 为乙型病毒性肝炎的病原体，主要通过血液途径进行传播，亦可由性接触传播和母婴垂直传播。一般机体感染 HBV 后产生相应的免疫反应，形成三种不同的抗原抗体系统，1976 年 10 月世界卫生组织 (WHO) 召开的专家会议，将三种抗原抗体系统的名称规范化，并明确了缩写方法，具体如下：乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)；乙型肝炎病毒表面抗体 (hepatitis B virus surface antibody, Anti-HBs 或抗-HBs)；乙型肝炎病毒 e 抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg)；乙型肝炎病毒 e 抗体 (hepatitis B virus e antibody, Anti-HBe 或抗-HBe)；乙型肝炎病毒核心抗原 (hepatitis B virus core antigen, HBcAg)；乙型肝炎病毒核心抗体 (hepatitis B virus core antibody, Anti-HBc 或抗-HBc)。

乙型肝炎病毒血清标志物，主要通过 ELISA，RIA 等方法进行检测，健康人检测结果为阴性。

(一) 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 测定 HBsAg 于 1963 年由 Blumberg 在澳大利亚土著人血液中首先发现，称为澳大利亚抗原 (即澳抗)，后又称肝炎相关抗原。目前认为 HBsAg 存在于 HBV 颗粒的外壳，是一种糖蛋白，含有 5 种不同的抗原表位，分别为 a、d、y、w、r，其中“a”属于特异性抗原决定簇，d/y 及 w/r 是 2 对亚决定簇，d 与 y，w 与 r 一般不同时出现，根据 HBsAg 的血清学分析，目前已知有 10 种亚型，主要的有 adr、adw、ayw、ayr 等 4 种。各亚型的分布有明显的地区性，adw 亚型主要分布在东非、北欧、北美、及澳洲；ayw 亚型主要分布在非洲西北部、欧洲东南部、地中海东部、中东、伊朗、巴基斯坦和印度次大陆的广大地区；adr 亚型主要分布在东南亚及远东地区；ayr 亚型极少见。我国主要的亚型为 adr，新疆、西藏、内蒙古等少数民族地区则基本为 ayw。因此，HBsAg 亚型的调查对乙型肝炎的流行病学观察和预防

有一定的意义。

【临床意义】 HBsAg 主要在感染 HBV 后 1~2 个月在血清中出现，可维持数周、数月甚至数年，也可能长期存在。HBsAg 阳性表示肝脏中有 HBV，虽然 HBsAg 本身不具有传染性，但因其常与 HBV 同时存在，常被用来作为传染性的标志之一。

HBsAg 阳性见于① 乙型肝炎潜伏期和急性期；② 慢性迁延性肝炎，慢性活动性肝炎，肝硬化，肝癌；③ 慢性 HBsAg 携带者。HBsAg 也可从许多乙肝患者体液和分泌物中测出，如唾液、精液、乳汁、阴道分泌物等。

(二) 乙型肝炎病毒表面抗体 (抗-HBs) 测定 抗-HBs 是机体针对 HBsAg 产生的中和抗体，它是一种保护性抗体，表明机体具有一定的免疫力。抗-HBs 一般在 HBsAg 转阴后出现，是疾病恢复的开始，抗体可持续多年，其滴度与特异性保护作用相平行。

【临床意义】 抗-HBs 阳性：① 表示既往曾感染过 HBV，现已恢复，而且对 HBV 有一定的免疫力；② 接种乙肝疫苗后（一般只出现抗-HBs 单项阳性）；③ 被动性获得抗-HBs 抗体，如接受免疫球蛋白或输血治疗的患者。

(三) 乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 测定 HBeAg 位于 Dane 颗粒的核心部分，为一种可溶性抗原，实际上只是 HBcAg 肽链的一部分，HBeAg 由感染的肝细胞分泌入血，在血液中可游离存在。

【临床意义】 HBeAg 阳性：① 表明患有乙型肝炎，常在 HBsAg 阳性的血清中检出，在这种血液中含有较多的 Dane 颗粒，是病毒复制活跃，传染性强的指标；② HBeAg 持续阳性的乙型肝炎，易转变为慢性肝炎；③ HBeAg 和 HBsAg 阳性的孕妇可将乙肝病毒垂直传播给新生儿，其感染的阳性率为 70%~90%。

(四) 乙型肝炎病毒 e 抗体 (抗-HBe) 测定 抗-HBe 是 HBeAg 的对应抗体，但它不是中和抗体，出现于急性感染的恢复期，持续时间较长，抗-HBe 和 HBeAg 一般不会同时阳性，抗-HBe 阳转，HBeAg 即消失。

【临床意义】 抗-HBe 阳性：① 多见于 HBeAg 转阴的病人，意味着 HBV 部分被清除或抑制，复制减少，传染性降低；② 部分慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌病人可检出抗-HBe。

(五) 乙型肝炎病毒核心抗体 (抗-HBc) 测定 HBcAg 是 Dane 颗粒的核心部分，主要存在于受感染的肝细胞核内，不游离于血清中，检测比较麻烦，因此临床上不作常规检查。抗-HBc 是抗 HBcAg 的对应抗体，它不是中和抗体，而是反映肝细胞受到 HBV 侵害的一种指标，主要包括 IgM、IgG 和 IgA 等三型，目前常用的方法是检测总抗-HBc，也可分别检测抗-HBc 的 IgM、IgG 或 IgA。

【临床意义】 抗-HBc IgM 是机体感染 HBV 后在血液中最先出现的特异性抗体，在肝炎的急性期滴度高，是诊断急性乙型肝炎和判断病毒复制活跃的指标，并提示病人血液有强传染性。抗-HBc IgM 阳性还见于慢性活动性肝炎。

抗-HBc IgG 在机体感染 HBV 后 1 个月左右开始升高。临床上测定的总抗-HBc 主要反应的是抗-HBc IgG，其阳性高滴度，表明患有乙型肝炎，是指正在感染；抗-HBc IgG 低滴度则是既往感染过 HBV 的指标，在体内持续时间长，具有流行病学的意义。

(六) 乙型肝炎病毒前 S1 (Pre S1) 蛋白与抗-前 S1 抗体测定 前 S1 蛋白是 HBV

外膜蛋白的成分，由 108~110 个氨基酸组成，通常连接在前 S2 蛋白的氨基末端。前 S1 蛋白第 21~47 位氨基酸为肝细胞膜的受体，HBV 可通过这一受体粘附至肝细胞膜上，从而侵入肝细胞。前 S1 蛋白抗原性较强，可诱生机体产生抗-前 S1 抗体。

【临床意义】 前 S₁ 蛋白阳性提示病毒复制活跃，具有较强的传染性。抗-前 S₁ 抗体是 HBV 的中和抗体，能阻止 HBV 入侵肝细胞，抗-前 S1 抗体较早出现提示预后良好。抗-前 S1 阳性，见于急性乙肝恢复早期，常表示 HBV 正在或已经被清除，是观察乙肝病情，了解预后及乙肝疫苗接种后是否有效的指标。

(七) 乙型肝炎病毒前 S2 (Pre S2) 蛋白与抗-前 S2 抗体测定 前 S2 蛋白也是 HBV 外膜蛋白成分，含 55 个氨基酸，其 C 末端直接与 HBsAg 的 N 末端相连。前 S2 蛋白 N 端 109~133 位氨基酸为聚合人血清白蛋白受体 (PHSA-R) 可与 PHSA 结合，人肝细胞膜上也有 PHSA-R，也可与 PHSA 结合，故 HBV 可通过病毒受体-PHSA-肝细胞膜受体方式粘附到肝细胞膜上，从而侵入肝细胞，是乙肝病毒入侵肝细胞的主要结构组分之一。前 S2 蛋白抗原性较强，可诱生机体产生抗-前 S2 抗体。

【临床意义】 前 S2 蛋白阳性提示病毒复制活跃，具有较强的传染性。抗-前 S2 抗体是 HBV 的中和抗体，能阻止 HBV 入侵肝细胞，患者体内出现此种抗体，表明病情好转，趋向痊愈，检测患者血清中抗-前 S2 抗体对观察乙肝的预后，特别是急性乙型肝炎的预后有重要意义，抗-前 S2 抗体较早出现提示预后良好。

(八) 乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA) 定性和定量测定 血液中 HBV DNA 的存在是 HBV 感染最直接，最灵敏和最特异的检测指标。目前 HBV DNA 的定量检测范围为 $10^2 \sim 10^8$ 拷贝/ml。实验室常用聚合酶链反应 (PCR)，荧光定量 PCR 等方法进行检测。

【参考值】 定性 PCR 法、荧光定量 PCR 法：阴性

【临床意义】

1. HBV DNA 阳性是急性乙型肝炎病毒感染可靠的诊断指标。当机体感染 HBV 时，在外周血中 HBV DNA 的出现要早于血清学抗原抗体指标，并且只有 HBV DNA 存在才会引起感染，因此，使用极为灵敏、特异的 PCR 方法检测 HBV DNA 可为急性 HBV 感染提供直接证据。

2. HBV DNA 检测结果与血清免疫学结果的综合评价

(1) 与 HBsAg 检测结果的关系：一般来说 HBsAg 阳性，HBV DNA 测定常常阳性。在实践中可能遇到的问题是 HBsAg 测定结果阴性，而 HBV DNA 测定阳性，其原因可能是因为 HBsAg ELISA 测定敏感性低，对极低浓度的 HBsAg 测不出，而 PCR 具极高的灵敏度，HBV DNA 含量即使很低亦可检测出来；或在 HBV 感染早期，此时所有乙肝的免疫标志物尚未产生。

(2) 与抗-HBs 的关系：HBV 感染恢复期，抗-HBs 阳性，血清 HBV DNA 检测一般为阴性，但少部分亦可为阳性，特别是肝组织 HBV DNA 测定阳性率仍很高，说明 HBV 还没有从肝脏中完全清除掉。只有 HBV DNA 测定阴性才是病毒消除的明确指标。

(3) 与 HBeAg，抗-HBe 和抗-HBc 的关系：HBeAg 阳性，HBV DNA 检测几乎全为阳性；HBeAg 阴性而抗-HBe 和抗-HBc 阳性者，仅表明病毒复制减弱，但并未完全消

失，血清 HBV DNA 的阳性率仍可高达 80%。因此 HBV DNA 检测是评价 HBV 传染性的最可靠方法。

3. 抗病毒药物治疗乙肝的疗效评价 使用定量 PCR 测定乙肝患者血中 HBV DNA 的含量在治疗前后的变化，可以判断相应药物的疗效，从而确定有效的治疗方案。

4. 筛查献血员，防止乙肝病毒输血后感染。

5. 监测血制品的传染性、乙肝疫苗的安全性。

(九) 乙型肝炎五项血清标志物的变化和联合检测的临床意义 见图 6-1 和表 6-3。

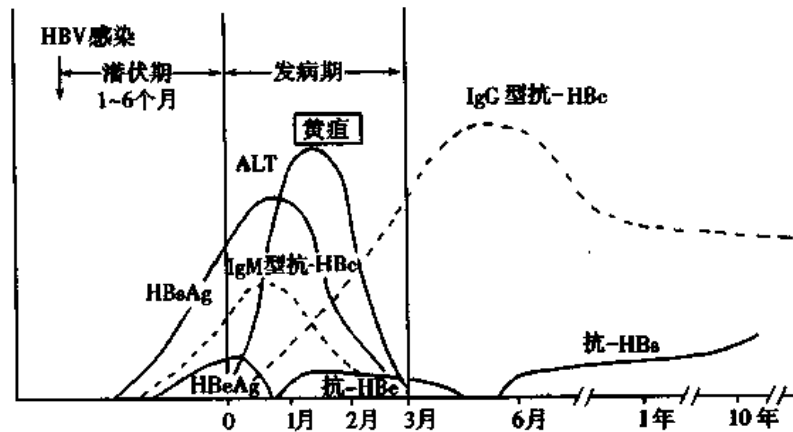


图 6-1 乙型肝炎五项血清标志物的变化

表 6-3 HBV 五项血清标志物联合检测的临床意义

常见模式	HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	临床意义
1	+	-	+	-	+	急性或慢性乙型肝炎，高传染性
2	+	-	-	-	+	急性、慢性乙型肝炎或慢性 HBsAg 携带者
3	+	-	-	+	+	急性乙肝趋向恢复或慢性乙肝，弱传染性
4	-	+	-	-	+	急性 HBV 感染康复期或有既往感染史，目前保持免疫力
5	-	-	-	+	+	乙肝恢复期，弱传染性
6	-	-	-	-	+	急性 HBV 感染“窗口期”或既往曾感染过乙肝，有流行病学意义
7	-	+	-	-	-	疫苗接种后或 HBV 感染后康复
8	-	+	-	+	+	急性乙肝康复期，开始产生免疫力
9	-	-	-	-	-	非乙肝感染

三、丙型肝炎病毒标志物检测

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 可能属于黄病毒科，直径 30~60nm，由核心和包膜两部分组成。核心部分含有单链正股 RNA，约近一万个核苷酸组成；而包膜部分则由结构蛋白和非结构蛋白区域组成，其中结构蛋白较保守，非结构蛋白区域易

发生变异。HCV 为丙型病毒性肝炎的病原体，主要通过血液传播，是引起输血后肝炎的病原体之一。病人感染 HCV 后，主要在宿主的肝细胞内复制引起丙型肝炎，病情虽较乙型肝炎轻，但更易转为慢性。临床上诊断 HCV 感染的主要依据为抗-HCV IgM、抗-HCV IgG 和 HCV-RNA 测定，健康人检测结果为阴性。

(一) 丙型肝炎病毒 (HCV) 抗体测定 抗-HCV 测定常用 ELISA 法进行检测，根据包被抗原不同可分为第一代试剂 (抗原为 C100-3)、第二代试剂 (抗原包括 C 抗原和 NS₃、NS₄) 和第三代试剂 (抗原又加上 NS₅)。随着试剂代数的增加，特异性和灵敏度也逐渐提高。但由于丙肝病毒易发生变异，加上不同的患者抗-HCV 阳转的时间差异较大，短的 1 个月，长的 1 年，因此，抗-HCV 阴性也不能完全排除丙型肝炎。

【临床意义】

1. 抗-HCV 为一种非保护性抗体，测定阳性是诊断 HCV 感染的重要依据。

2. 抗-HCV IgM 阳性，①常见于急性 HCV 感染，是诊断丙肝的早期敏感指标；②是 HCV 活动的指标，在慢性 HCV 感染时，若抗-HCV IgM 阳性只表示病变活动，常伴有 ALT 升高；③是判断 HCV 传染性的指标。

3. 抗-HCV IgG 出现晚于抗-HCV IgM，阳性表明体内有 HCV 感染，但不能作为 HCV 感染的早期诊断指标，而且由于实验试剂的限制，患者免疫力的差异，在疾病早期抗-HCV IgG 阴性不能完全排除 HCV 感染，必要时行 HCV-RNA 的检测。

(二) 丙型肝炎病毒 RNA (HCV-RNA) 定性和定量测定 血液中 HCV-RNA 的存在是 HCV 感染最直接，最灵敏和最特异的检测指标。HCV-RNA 的定量检测范围基本与 HBV-DNA 相同。实验室常用逆转录巢式 PCR 法，荧光定量 PCR 等方法进行检测。

【参考值】 逆转录巢式 PCR 法，荧光定量 PCR 法：阴性

【临床意义】 HCV-RNA 检测阳性，提示 HCV 复制活跃，传染性强。HCV-RNA 和抗-HCV 同时阳性，提示活动性感染；HCV-RNA 阴性而抗-HCV IgG 阳性提示既往感染可能性大。

HCV-RNA 的定量检测，可连续观察 HCV-RNA 的动态变化，对判断病情，预测并监测干扰素等药物的疗效以及检测血制品的安全性有重要意义。检测 HCV-RNA，还对研究丙型肝炎发病机理和传播途径有重要价值。

四、丁型肝炎病毒标志物检测

丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV) 亦称 δ 肝炎病毒，是一种缺陷病毒，只有在和 HBV 共存的条件下才能感染病人。HDV 是一种 RNA 病毒，直径 35~37nm，其外壳为 HBsAg，核心为 HDAg 和 HDV RNA。临床上诊断 HDV 感染的主要依据为测定 HDAg、抗-HD IgM 和抗-HD IgG 等标志物。健康人检测结果为阴性。

(一) 丁型肝炎病毒抗原 (HDAg) 测定 HDAg 是目前发现的唯一的 HDV 特异性抗原，存在于感染细胞的细胞核和细胞浆中，是血清学诊断的基础。

【临床意义】 HDV 感染早期，血清 HDAg 滴度较高，但很快下降，在急性感染后 1~2 周就难以检测到，因此 HDAg 阳性是诊断急性 HDV 感染的最好而又最直接的证据。慢性 HDV 感染患者血清中 HDAg 可反复阳性。

(二) 丁型肝炎病毒 (HDV) 抗体测定 HDV 感染机体后, 机体产生抗-HD, 抗-HD 是一种非保护性抗体, 包括 IgM 和 IgG 两种类型。高滴度的抗-HD 表明 HDV 感染持续存在, 感染终止后, 抗-HD 滴度下降以至转阴。

【临床意义】 抗-HD IgM 阳性, 见于急性 HDV 感染。抗-HD IgM 出现较早, 持续时间较短, 可用于丁型肝炎早期诊断。HBV 和 HDV 同时感染, 抗-HBc IgM 和抗-HD IgM 同时阳性。

抗-HD IgG 阳性, 只能在 HBsAg 阳性血清中测得, 是诊断慢性丁型肝炎的可靠血清学指标。抗-HD IgG 在 HDV 感染急性期滴度低, 慢性感染期滴度高, HDV 感染终止后抗-HDV IgG 阳性仍可持续多年。

重叠感染 HBV 和 HDV 时, 病情较严重, 常表现为抗-HBc IgM 阴性, 抗-HD IgM 和抗-HBc IgG 阳性。

五、戊型肝炎病毒抗体检测

戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 属杯状病毒科, 是一种 RNA 病毒, 直径 27~38nm。HEV 的传播方式及临床表现与甲型肝炎相似。病毒感染后, 机体可产生抗-HEV IgM 和抗-HEV IgG 抗体, 两者均可作为近期感染的标志物。

【参考值】 ELISA: 阴性

【临床意义】 急性戊型肝炎的临床症状与甲型肝炎相似, 但淤胆症状较常见, 病情较严重, 尤其是妊娠后期合并戊型肝炎者, 容易发展为重型肝炎, 死亡率高。HBV 感染者重叠感染 HEV 时也容易发展为重型肝炎。急性期患者血清中可检出抗-HEV IgM, 恢复期患者血清中可检出抗-HEV IgG。抗-HEV IgM 持续 2~3 个月, 而抗-HEV IgG 持续约 1 年, 提示戊型肝炎病后免疫不能持久。

六、病毒性肝炎血清标志物检查项目的选择和应用

目前已明确的病毒性肝炎有 5 型, 从肝炎的一般临床症状来进行诊断和分型是困难的, 需要通过病毒性肝炎血清标志物的检测来鉴别, 然而病毒性肝炎标志物的种类很多, 选择项目的最好办法是对 5 型病毒性肝炎的病原体和临床特征有一个全面了解, 经过综合分析后再选用。

1. 从病原学来看, 5 型肝炎病毒中除乙肝为 DNA 病毒外, 其余 4 型均为 RNA 病毒, 而这 4 型又分别属于不同的属, 因此, 5 型肝炎应属于不同的疾病, 必须进行病原学分析。

2. 从流行病学角度来判断和选择肝炎血清标志物。5 型肝炎大致分为两类。一类是经粪口传播的肝炎, 即甲型和戊型肝炎, 其特点是有季节性, 可引起暴发流行。两者的主要差别为, 甲型肝炎一般为青少年和儿童高发, 而戊型肝炎一般为青壮年多发。原因是甲型肝炎发病后可终身免疫, 而戊型肝炎的免疫力持续时间短。另一类是经血液传播的肝炎, 即乙型、丙型和丁型肝炎, 其主要特点是多为散发, 无季节性。其主要差别为, ①乙型肝炎在我国较多见, 应首先考虑, 除血液传播外, 母婴途径也是重要传播方式; ②丁型肝炎不会单独发病, 需在乙肝的基础上重叠感染丁肝病毒, 或乙肝和丁肝病

毒同时感染时才会发生。

3. 从临床角度来判断和选择肝炎血清标志物。甲型和戊型肝炎的特点是，起病急，黄疸多见，不转变为慢性。乙型、丙型和丁型肝炎的主要特点是，起病较缓慢，黄疸少见，可转变为慢性。主要差别为：①乙型肝炎黄疸较甲肝少见，且病情变化多；②丙型肝炎的症状与乙肝相似，但相对较乙肝轻，更易转变为慢性；③丁型肝炎需在乙肝的基础上重叠感染丁肝病毒时才会发生，此时病情常较重，更易慢性化。

4. 从献血和输血的角度来判断和选择肝炎血清标志物。由于乙型肝炎有慢性 HBsAg 携带者；丙型肝炎潜伏期长，症状不够明显，有时患者自己不知道。此时若作为献血员，献出的血有很大的传染性，是输血后肝炎的重要传播者，因此，国家规定献血员必须进行乙肝、丙肝标志物的检测。

5 型病毒性肝炎病原体、流行病学和临床特征，见表 6-4。

表 6-4 5 型病毒性肝炎病原体、流行病学和临床特征

	甲型肝炎	乙型肝炎	丙型肝炎	丁型肝炎	戊型肝炎
病毒直径	27nm	42nm	30~60nm	35~37nm	27~38nm
核酸	单链 RNA	双链 DNA	单链 RNA	单链环状 RNA	单链 RNA
种属	微小 RNA 病毒科	嗜肝 DNA 病毒科	黄病毒科	缺陷病毒 (卫星病毒科)	杯状病毒科
主要传播途径	粪至口	血液、母婴	血液	血液	粪至口
流行性	散发或流行	散发	散发	散发	散发或流行
季节性	秋冬	无	无	无	雨季或洪水后
潜伏期	2~6 周	2~6 月	2~26 周	4~20 周	2~10 周
发病	急性较多	缓慢多见	多缓慢	多缓慢	急性较多
黄疸	黄疸多见	黄疸较少见	多无黄疸	多无黄疸	黄疸较重
慢性病毒携带者	无	有	有	有	无
病变慢性化	无	有	有，多见	有，较多见	无
肝炎病毒标志物	抗-HAV IgM	HBsAg HBeAg 抗-HBe 抗-HBc 抗-HBs 前 S ₁ 蛋白	抗-HCV IgM 抗-HCV IgG HCV-RNA	HDAg 抗-HD IgM 抗-HD IgG	抗-HEV IgM 抗-HEV IgG
	抗-HAV IgG	前 S ₂ 蛋白 HBV-DNA			

第四节 感染免疫检查

病原体（细菌、病毒、立克次体、支原体、衣原体、寄生虫等）及其代谢产物刺激人体免疫系统所产生相应的抗体，可利用凝集试验、补体结合试验、沉淀试验、免疫荧光试验（IFA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）和放射免疫试验（RIA）等手段进行检

测；近年来，也利用 PCR 或 DNA 探针杂交技术对病原体核酸进行检测。本节简述除病毒性肝炎以外的常见感染免疫检查。由于性传播疾病较为特殊，故单列叙述。

一、细菌感染免疫检测

(一) 抗链球菌溶血素“O”测定 链球菌溶血素“O” (streptolysin “O”) 是 A 族溶血性链球菌的重要代谢产物之一，它是一种具有溶血活性的蛋白质，能溶解人及一些动物的红细胞。同时链球菌溶血素“O”具有抗原性，能刺激机体产生对应的抗体，称为抗链球菌溶血素“O” (anti-streptolysin “O”，ASO)。实验室常用乳胶凝集法，免疫比浊法进行测定。

【参考值】 乳胶凝集法： $< 500\text{U}$

【临床意义】

1. ASO 升高 常见于 A 族溶血性链球菌感染引起的疾病，如感染性心内膜炎、扁桃体炎、风湿热以及链球菌感染后肾小球肾炎等。由于正常人群中链球菌感染相当常见，故正常人血清中也有一定量的 ASO，但一般在 500u 以下。

2. 溶血性链球菌感染一周后，ASO 即开始升高，4~6 周达高峰。由于 ASO 可持续几个月或几年，因此 ASO 阳性不一定是近期感染的指标，应多次动态观察。风湿热病人于感染后 4~6 周，80% 的病人阳性，如果合并 C 反应蛋白升高，血沉加快，结合临床表现，可考虑风湿活动。

3. 病人确有 A 族溶血性链球菌感染，但 ASO 持续阴性，可能是发病早期用过大量的抗生素或免疫抑制剂等。

(二) 肥达 (Widal) 反应 伤寒沙门菌属于沙门菌的 D 群，副伤寒甲、乙、丙沙门菌分别属于沙门菌属中的 A、B 和 C 群，为革兰阴性短杆菌。伤寒、副伤寒沙门菌含有菌体“O”抗原和鞭毛“H”抗原 (副伤寒沙门菌甲、乙、丙的“H”抗原分别为 A、B、C)。机体感染伤寒沙门菌、副伤寒杆菌一周后，能逐渐产生抗菌体“O”抗原和鞭毛“H”抗原的抗体。将伤寒、副伤寒沙门菌的菌液分别与患者的血清在生理盐水介质中进行凝集反应，根据是否发生凝集以及凝集价的高低来协助伤寒、副伤寒的诊断。

【参考值】 O 凝集价 $< 1:80$

伤寒 H 凝集价 $< 1:160$ ，副伤寒 A、B、C 凝集价 $< 1:80$

【临床意义】

1. 本试验可作为伤寒、副伤寒的辅助诊断。具体模式如下：

(1) O 升高，H 正常：伤寒发病早期或其他沙门菌感染的交叉反应。

(2) O 正常，H 升高：不久前曾患过伤寒或伤寒疫苗接种后，或非特异性回忆反应。

(3) O 升高，H 升高：伤寒可能性大。

(4) O 升高，A、B、C 任何一项升高：可能分别为副伤寒甲、乙、丙。

2. 肥达反应单次效价增高，判断的可靠性差，必要时进行动态观察，若双份血清效价增高 > 4 倍，则诊断价值较大。

3. 早期使用抗生素和肾上腺皮质激素以及免疫功能低下的伤寒患者，肥达反应可

出现阴性。

(三) 结核分枝杆菌抗体和 DNA 测定 用结核菌素纯化蛋白衍生物 (PPD), 分枝杆菌细胞壁中提取的脂阿拉伯甘露糖 (LAM) 或人型结核分枝杆菌包膜蛋白作为抗原, 包被固相载体, 检测血清中抗结核 IgG 抗体, 可快速诊断结核, 比痰涂片抗酸染色, 结核杆菌培养等方法敏感性高。此外, 结核分枝杆菌的 DNA 可用 PCR 方法进行检测。

【参考值】 ELISA: 结核抗体阴性

PCR 法: 结核分枝杆菌 DNA 阴性

【临床意义】 结核分枝杆菌感染引起的免疫反应是由细胞免疫介导的, 但也能刺激机体的体液免疫系统产生特异性 IgG 抗体, 用血清学方法检测结核抗体, 灵敏度和特异度可达 90%, 比传统的痰涂片找结核分枝杆菌和细菌培养方法简便、快速、灵敏。但结核病人体内抗体水平差异较大, 低水平结核抗体常在结核菌素试验阳性的健康人中发现, 有一定的假阳性, 注意鉴别。

PCR 方法检测结核分枝杆菌 DNA 灵敏度高, 特异性强而且速度快, 但应防止标本污染引起的假阳性。

(四) C 反应蛋白测定 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种能与肺炎链球菌 C 多糖发生反应的急性时相反应蛋白, 具有激活补体, 促进吞噬和免疫调理作用。CRP 主要由肝脏产生, 分子量 129000, 其含量的变化对炎症、组织损伤、恶性肿瘤等疾病的诊断及疗效观察有重要意义。常用单向免疫扩散法, 免疫比浊法进行测定。

【参考值】 免疫比浊法: 新生儿 < 0.6mg/L; 婴儿 < 1.6mg/L; 成人 < 8.2mg/L

【临床意义】

1. 组织损伤, 如大手术, 严重创伤, 烧伤, 心肌梗塞等, CRP 常于发病后数小时迅速升高, 病变好转时迅速下降。若手术恢复后 CRP 又升高, 提示继发感染或深静脉血栓形成。

2. 各种细菌性感染, 特别是革兰阴性杆菌感染, CRP 常明显增高; 而病毒性感染, CRP 升高不明显或轻度增高, 可作为细菌性感染和病毒性感染的鉴别诊断指标。

3. 风湿热活动期, CRP 明显升高, 可达 200mg/L 以上, 而治疗好转后, CRP 逐渐降至正常。

4. 恶性肿瘤, 器官移植后发生排斥反应, 以及妊娠等都可见 CRP 明显升高。

二、病毒感染免疫检测

(一) 肾综合征出血热病毒抗体测定 肾综合征出血热病毒 (epidemic hemorrhagic fever virus, EHFV) 属布尼亚病毒科, 汉坦病毒属 (*Hantavirus*), 平均直径 120nm, 为负性单链 RNA 病毒, 鼠是主要的病毒携带者和传染源。汉坦病毒属至少可分为 8 型, 我国所流行的主要是 I 型和 II 型, 人体感染后可引起肾综合征出血热, 临床上以发热、出血、急性肾功能衰竭为主要特征, 检测病毒特异性抗体有助于早期诊断。

【参考值】 IFA, ELISA: 阴性

【临床意义】 机体感染流行性出血热病毒后 2~3 天, 血清中即可检出特异性 IgM,

7~10 天达高峰。而特异性 IgG 在病后 2 周出现, 可持续多年。故特异性 IgM 阳性, 可对 EHF 进行早期诊断。而检测特异性 IgG 抗体, 可用于回顾性诊断及流行病学调查。

(二) 流行性乙型脑炎病毒抗体测定 流行性乙型脑炎病毒 (epidemic encephalitis B virus, EPBV) 属虫媒病毒 B 组, 披膜病毒科黄病毒属, 直径 20~40nm, 核心为单股正链 RNA。蚊虫是乙脑病毒的主要传播媒介, 人体感染后可引起中枢神经系统急性炎症, 病死率高, 可有后遗症。乙脑病毒感染后机体可产生补体结合抗体、血凝抑制抗体及中和抗体等, 有助于临床诊断和流行病学调查。

【参考值】 ELISA: 阴性

【临床意义】 急性乙脑患者体内特异性 IgM 抗体一般在发病后 3~4 天即可出现, 脑脊液中最早可在病程第 2 天测到, 2 周达到高峰, 阳性率为 70%~90%。因此检测病毒特异性 IgM, 可早期诊断急性乙型脑炎。中和抗体特异性较高, 出现较迟, 2 个月时效价最高, 可持续 5~15 年, 仅用于人群免疫水平的流行病学调查。

(三) 人类轮状病毒抗体测定 轮状病毒 (rotavirus, RV) 属呼肠病毒科, 直径 60~80nm, 核心为双股 RNA。根据其抗原性和核酸序列的不同, 分为 A、B、C、D、E 和 F 6 个组, 其中 A 组主要引起婴幼儿腹泻; B 组主要引起成人腹泻。人感染轮状病毒后, 体内可产生特异性 IgM 和 IgG 抗体。

【参考值】 ELISA: 阴性

【临床意义】 人类轮状病毒主要在寒冷季节流行, 一般通过粪-口途径传播。人类轮状病毒是婴幼儿腹泻的重要原因, 也能引起较大儿童及成人腹泻。

(四) 麻疹病毒抗体测定 麻疹病毒 (measles virus) 属副粘病毒, 直径 90~250nm, 为 RNA 病毒, 可引起人体急性发热、上呼吸道卡他性炎症和皮肤出现斑丘疹等症状。自从普遍接种麻疹减毒活疫苗后, 病例明显减少, 发病年龄后移, 症状不典型, 常需依靠免疫学检验才能诊断。麻疹病毒感染后机体可产生 3 种抗体, 即补体结合抗体、血凝抑制抗体及中和抗体, 实验室常用 ELISA 法进行检测。

【参考值】 ELISA: 阴性

【临床意义】 人是麻疹病毒的自然宿主, 一般情况下典型的麻疹病人不通过实验室检查也可诊断, 但由于目前使用的麻疹疫苗尚达不到终身免疫以及轻型及不典型病例的增加, 故仍需实验室检测麻疹病毒特异性 IgM 抗体以提供早期快速诊断。检测麻疹病毒特异性 IgG 抗体可了解机体有无免疫力, 并对麻疹减毒活疫苗的免疫效果进行考核。

(五) 脊髓灰质炎病毒抗体测定 脊髓灰质炎病毒 (polioviruses) 属微小核糖核酸病毒科的肠道病毒属, 其直径为 27~30nm, 内含单股正链 RNA, 无包膜。按其抗原性之不同, 本病毒可分为 I、II、III 3 个血清型, 型间很少有交叉免疫。目前国内外发病与流行多以 I 型居多, 临床主要表现是发热、咽痛及肢体疼痛, 部分病例可发生肢体麻痹, 因本病多发生于小儿, 故俗称“小儿麻痹症”。临床上常用中和试验、补体结合试验和 ELISA 等进行辅助诊断。

【参考值】 中和试验, 补体结合试验, ELISA: 阴性

【临床意义】 机体感染该病毒后数天, 血清依次出现 IgM、IgG。IgG 为中和抗体,

能阻止病毒向中枢神经系统扩散并将病毒清除，对同型病毒有免疫力，在体内持续时间较长，因此双份血清抗体升高4倍或4倍以上或特异性IgM阳性有诊断价值。

(六) 柯萨奇病毒抗体测定 柯萨奇病毒(Coxsackie virus)属微小核糖酸病毒科肠道病毒属，直径为20~30nm，核心内含单链RNA。柯萨奇病毒分为A、B两组共30个型，A组分24个(1~24)血清型，B组分6个(1~6)血清型。实验室常用中和试验，间接血凝试验，补体结合试验，IFA，ELISA等进行检测，采用ELISA抗体捕捉法可检测特异性IgM，对本病有早期诊断价值。

【参考值】 间接血凝试验，IFA，ELISA法：阴性

【临床意义】 柯萨奇病毒特异性IgM抗体阳性提示现症感染；特异性IgG为中和抗体，阳性提示既往感染。该方法测定的灵敏度为85%，特异度可达95%。柯萨奇病毒血清型与所致疾病的关系见表6-5。

表 6-5 柯萨奇病毒血清型及所致疾病的关系

A组(1~24型)	B组(1~6型)
无菌性脑膜炎、脑炎(2、5、6、7、9型)	无菌性脑膜炎、脑炎(1~6型)
急性心肌心包炎(4、16型)	急性心肌心包炎(1~6型)
流行性胸痛或肌痛(4、6、9、10型)	流行性胸痛或肌痛(1~5型)
疱疹性咽峡炎(1~6、8、10、22型)	致先天性畸形(2、3、4型)
流行性皮炎(9型多见)	新生儿全身感染(2~5型)
手足口综合征(4、5、9、10、16型)	手足口综合征(2、5型)
上呼吸道感染(2、10、21、24型)	上呼吸道感染(2~5型)

(七) EB病毒壳抗原、抗体测定 EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)属疱疹病毒科，是一种嗜淋巴细胞的DNA病毒，主要侵犯B淋巴细胞，颗粒直径150~180nm。EB病毒有6种抗原成分：病毒衣壳抗原(viral capsid antigen, VCA)，膜抗原(membrane antigen, MA)，早期抗原(early antigen, EA)，补体结合抗原(即可溶性抗原S)，EB病毒核抗原(EBV nuclear antigen, EBNA)，淋巴细胞检出的膜抗原(lymphocyte detected membrane antigen, LYDMA)等，并能刺激机体产生相应的抗体。EB病毒壳抗原IgM(抗-VCA IgM)测定对传染性单核细胞增多症和EB病毒壳抗原IgA(抗-VCA IgA)测定对鼻咽癌均有重要诊断意义。

【参考值】 IFT，ELISA：阴性

【临床意义】

1. 抗-VCA IgM阳性是EBV近期感染的指标，可持续4~8周，常见于传染性单核细胞增多症。

2. 抗-VCA IgA阳性见于①鼻咽癌，阳性符合率达93%，放射治疗后，病情好转者血清抗-VCA IgA滴度下降，肿瘤复发时抗-VCA IgA滴度再次上升，因此抗-VCA IgA可作为鼻咽癌的诊断、治疗及预后判断的指标；②支气管肺癌、甲状腺癌、慢性鼻咽部炎症，也可见阳性，但其阳性率较低；③正常人阳性率约为3.4%。

三、TORCH 感染免疫检测

TORCH是指一组病原微生物的英文名称缩写。T即刚地弓形虫或弓形虫 (*Toxoplasma gondii*)，O即其它病原微生物 (others)，R即风疹病毒 (rubella virus)，C即巨细胞病毒 (cytomegalovirus)，H即单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus)。这组病原体常可通过胎盘传给胎儿，引起围生期感染，导致流产、死胎、早产、先天畸形和智力障碍等各种异常结果，因此受到广泛关注。TORCH感染的抗体检查在许多地区已作为孕期检查的常规项目。

(一) 弓形虫抗体测定 弓形虫 (*Toxoplasma gondii*) 感染是一种人畜共患疾病，广泛分布于世界各地。猫和其他宠物是主要传染源。人体感染后，轻型者常无症状，但血清中可查到抗体；重型者可引起各种症状，如高热，肌肉、关节疼痛，淋巴结肿大等。孕妇急性弓形虫感染时，弓形虫可通过胎盘感染胎儿，直接威胁胎儿健康。临床上常用IFT、ELISA等检测弓形虫特异性IgM抗体来进行早期诊断。

【参考值】 IFT，ELISA：阴性

【临床意义】 妊娠期初次感染者，弓形虫可通过胎盘感染胎儿，孕早期感染者可引起流产、死胎、胚胎发育障碍；妊娠中、晚期感染者，可引起宫内胎儿生长迟缓和一系列中枢神经系统损害（如无脑儿、脑积水、小头畸形、智力障碍等），眼损害（如无眼、单眼、小眼等）以及内脏的先天损害（如食管闭锁）等，严重威胁胎儿健康。

(二) 风疹病毒抗体测定 风疹病毒 (rubella virus) 直径为60nm，具单股RNA，属披膜病毒科，仅有一种抗原型。风疹是由风疹病毒引起的，对儿童来说，是一种症状较轻的出疹性疾病。但孕妇若在妊娠头3个月内感染风疹病毒，易引起胎儿畸形，因此，对早孕妇女进行风疹病毒特异性IgM、IgG抗体监测有重要意义。

【参考值】 ELISA：阴性

【临床意义】 风疹病毒易感人群为1~5岁的儿童及孕妇，据统计，孕妇在怀孕1~6周时感染风疹者约50%可致流产、死胎、早产；若胎儿存活出生，也可能发生先天性风疹综合征，表现为先天性白内障，先天性心脏病，神经性耳聋，小头畸形和智力障碍等。风疹病毒IgM抗体阳性，提示有近期感染，必要时应终止妊娠。风疹病毒IgG抗体阳性，表示机体已受过风疹病毒感染，具有免疫力。

(三) 巨细胞病毒抗体测定 巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 属于人类疱疹病毒，直径为180~250nm，具有双链DNA。CMV感染在人类非常普遍，多呈亚临床不显性感染和潜伏感染，多数人在儿童或少年期受CMV感染而获免疫。CMV围生期感染是引起胎儿畸形的主要原因之一，还可引起早产、胎儿宫内发育迟缓等。成人CMV感染多见于免疫功能受损者，由于临床表现缺乏特异性，故CMV感染的实验室检查对于该病的早期诊断与治疗至关重要。抗-CMV测定，双份血清抗体水平呈4倍或4倍以上增长时，有诊断意义。特异性抗-CMV IgM阳性为CMV近期感染的指标。

【参考值】 ELISA：阴性

【临床意义】

1. CMV可通过胎盘感染胎儿，引起早产、胎儿发育迟缓、新生儿畸形、黄疸、肝

脾肿大、溶血性贫血、视网膜脉络膜炎等，新生儿死亡率高。

2. 免疫功能受损者，如艾滋病、癌症、器官移植等病人感染 CMV 后，可发生进行性间质肺炎、肝炎、脑炎、心包炎及播散性 CMV 感染等，常威胁病人的生命，影响移植器官的存活。

(四) 单纯疱疹病毒抗体测定 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 属疱疹病毒科，病毒颗粒直径 150~200nm，具双链 DNA，根据其限制性内切酶切点不同，分 HSV-I 和 HSV-II 二型。HSV 原发感染后，机体最先出现 IgM，随后出现 IgA 及 IgG，抗体能防止病毒播散，但不能阻止复发。临床上常用中和试验，补体结合试验，间接血凝试验和 ELISA 等进行辅助诊断。检出特异性 IgM 阳性或双份血清特异性 IgG 抗体效价上升 4 倍或 4 倍以上，可提示 HSV 近期感染。

【参考值】 间接血凝试验，ELISA：阴性

【临床意义】 HSV 主要引起疱疹性口腔炎，疱疹性角膜结膜炎，疱疹性脑膜炎，疱疹性外阴阴道炎，湿疹性疱疹，新生儿疱疹等。生殖器官以外部位的 HSV 感染多由 HSV-I 型引起 (占 95%)，而生殖器官的 HSV 感染主要由 HSV-II 型引起 (占 78%)。本试验不能区分 HSV I 型与 II 型。IgM 抗体阳性提示近期有 HSV 感染。

孕早期感染 HSV 者可导致流产，妊娠中、晚期感染者，可引起胎儿和新生儿发病。

四、寄生虫感染免疫检测

(一) 日本血吸虫抗体测定 日本血吸虫 (*Schistosoma japonica*) 寄生人体后，在门静脉系统内产卵，虫卵沉积于肝脏与结肠下部引起肉芽肿，并导致肝、脾肿大等一系列病变，晚期发展为门静脉高压症、巨脾与腹水。机体感染血吸虫后可产生特异性抗体，血清中检出特异性 IgG、IgM、IgE 可作为临床诊断和流行病学调查的指标。

1. 环卵沉淀试验 血吸虫虫卵经孵育后，虫卵内的毛蚴分泌物抗原会渗出到卵壳微孔外，与患者血清中相应的抗体发生反应，并在虫卵周围形成特异性沉淀物，观察 100 个成熟虫卵，计数虫卵沉淀物形成的百分率即环沉率，环沉率 $\geq 5\%$ 为阳性。日本血吸虫患者测定阳性率达 94%~100%，有早期诊断价值。

【参考值】 阴性

2. ELISA 法 以纯化的血吸虫成虫或虫卵抗原包被固相载体，以酶标记的抗人球蛋白为标记抗体，可测出病人血清中的血吸虫抗体，本方法灵敏度高，特异性好，阳性率在 95% 以上。

【参考值】 阴性

3. 胶乳凝集法 血吸虫病患者体内产生的抗体与交联了虫卵抗原的胶乳混合后，形成清晰、均匀的凝集颗粒，此为阳性反应。近期感染者阳性率高达 95%，有早期诊断价值。

【参考值】 阴性

【临床意义】 血吸虫的免疫学检查敏感性高，特异性好，操作较简便，但由于病人血清中的抗体在治愈后持续时间很长，不能区别过去感染与现症病人，并存在假阳性、假阴性，还与其他吸虫有交叉反应是其不足之处。其中环卵沉淀试验在病人治愈后阴转

率较高，故对诊断与疗效考核有一定价值。

(二) 囊虫抗体测定 囊虫病 (cysticercosis) 是猪肉绦虫的幼虫 (囊尾蚴) 寄生于人体所致。人因食入猪肉绦虫卵而感染。囊虫主要寄生在皮下组织、肌肉和中枢神经系统，以寄生在脑组织者最为严重。用猪囊尾蚴纯化物为抗原，与患者血清或脑脊液进行 ELISA 试验或间接血凝试验，可检出病人体内的特异性 IgG 抗体，有较高的特异性和敏感性，对临床诊断和流行病学调查均有实用价值。

【参考值】 ELISA 法：血清 < 1:64 为阴性；脑脊液 < 1:8 为阴性。间接血凝试验：血清 < 1:128 为阴性；脑脊液 < 1:8 为阴性。

【临床意义】 囊虫特异性 IgG 阳性，见于囊虫病，阳性率高达 96%。此病以东北、华北、河南、内蒙古自治区较多见。

第五节 肿瘤标志物检查

肿瘤标志物 (tumor marker, TM) 是指由肿瘤细胞所产生，存在于血液、细胞、组织或体液中，反映肿瘤存在和生长的一类物质，包括蛋白质、激素、酶和多胺等，TM 的检测对肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效观察以及预后评价具有一定的价值。TM 的含量甚微，常用非常灵敏的化学发光免疫分析法 (CLIA)，RIA，ELISA 等方法进行测定。

一、甲胎蛋白测定

甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 是胎儿发育早期，由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白，分子量 70000，电泳时位于白蛋白和 α_1 球蛋白之间，胎儿出生后不久即逐渐消失。1963 年 Abelev 首先发现患肝细胞癌的小鼠存在 AFP，1964 年 Tatarnov 报道肝细胞癌患者血清中 AFP 升高。目前检测血清中 AFP 是临床上诊断肝癌的重要指标。

【参考值】 CLIA, RIA, ELISA: 血清 < 25 μ g/L

【临床意义】

1. 原发性肝细胞癌患者血清中 AFP 明显升高，约有 77.1% 的患者 AFP > 300 μ g/L，但也有 18% 病人可无 AFP 升高，值得注意。

2. 病毒性肝炎、肝硬化患者 AFP 有不同程度的升高，但其水平常 < 300 μ g/L。AFP 升高的原因，主要是由于受损伤的肝细胞再生而幼稚化时，肝细胞便重新具有产生 AFP 的能力，随着受损肝细胞的修复，AFP 逐渐恢复正常。

3. 生殖腺胚胎性肿瘤患者血清中 AFP 可见升高，如睾丸癌、畸胎瘤等。

4. 妇女妊娠 3 个月后，血清 AFP 开始升高，7~8 个月时达到高峰，一般在 400 μ g/L 以下，分娩后 3 周恢复正常。孕妇血清中 AFP 异常升高，应考虑有胎儿神经管缺损畸形的可能性。

AFP 异质体 AFP 是一种糖蛋白，不同来源的 AFP 由于糖链结构上的差异，对刀豆素 (Con A) 或小扁豆凝集素 (LCA) 的结合能力也不相同，此种糖链结构不同的

AFP 称为 AFP 异质体，并以此分为结合型与非结合型两种。LCA 结合型 AFP 在电泳时速度较慢，非结合型电泳速度较快，从而可将其分开。

AFP 异质体分析对于有 AFP 升高的原发性肝癌与良性肝病（急慢性肝炎，肝硬化等）有鉴别诊断意义。通常以 LCA 结合型 AFP $\geq 25\%$ 提示为原发性肝癌，低于 25% 者多属良性肝病。

二、癌胚抗原测定

癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）最初发现于成人结肠癌组织中，1965 年由 Gold 首先报道。CEA 是一种结构复杂的可溶性糖蛋白，分子量约为 180 000，胚胎期主要存在于胎儿的胃肠道、胰腺和肝脏，出生后组织内含量很低。胃肠道恶性肿瘤时可见血清 CEA 升高，在乳腺癌、肺癌及其他恶性肿瘤患者的血清中也有升高。因此，CEA 是一种广谱肿瘤标志物，虽然不能作为诊断某种恶性肿瘤的特异性指标，但在恶性肿瘤的鉴别诊断，病情监测，疗效评价等方面，仍有重要临床价值。

【参考值】 CLIA, RIA, ELISA: 血清 $< 5\mu\text{g/L}$

【临床意义】

1. 血清 CEA 升高主要见于结肠癌，直肠癌，乳腺癌，胃癌，肺癌，胰腺癌等，其他恶性肿瘤也有不同程度的阳性率。

2. 血清 CEA 连续随访检测，可用于恶性肿瘤手术后的疗效观察及预后判断，也可用于对化疗病人的疗效观察。一般情况下，病情好转时血清 CEA 浓度下降，病情恶化时升高。

3. 肠道憩室炎，直肠息肉，结肠炎，肝硬化，肝炎和肺部疾病也有不同程度的升高，但阳性的百分率较低。

4. 98% 的非吸烟健康人血清 CEA $< 5\mu\text{g/L}$ 。吸烟者中约有 3.9% 的人 CEA $> 5\mu\text{g/L}$ 。

三、癌抗原 15-3 测定

癌抗原 15-3（cancer antigen 15-3, CA 15-3）是一种乳腺癌相关抗原，属糖蛋白，分子量超过 400 000，是 Kufe/Hilkens 等在 1984 年发现的。用一对单克隆抗体（MAb115D8 和 MAbDF3）进行双抗体夹心法来识别，对乳腺癌的诊断和术后随访监测有一定的价值。

【参考值】 CLIA, RIA, ELISA: 血清 $< 25\ 000\text{U/L}$

【临床意义】

1. 乳腺癌患者常有 CA 15-3 升高，但在乳腺癌的初期敏感性较低约为 60%，转移性乳腺癌阳性率可达 80%。在欧洲国家 CA 15-3 测定作为原发性乳腺癌的辅助诊断指标，也是手术后随访，监测肿瘤复发，转移的指标。

2. 其他恶性肿瘤，如肺癌，肾癌，结肠癌，胰腺癌，卵巢癌，子宫颈癌，原发性肝癌等，也有不同程度的阳性率。

3. 肝脏、胃肠道、肺、乳腺、卵巢等非恶性肿瘤疾病，阳性率一般低于 10%。

4. CA 15-3 对蛋白酶和神经酰胺酶很敏感, 因此血清标本应避免微生物的污染, 以免影响测定结果。

四、癌抗原 125 测定

癌抗原 125 (cancer antigen 125, CA 125) 是很重要的卵巢癌相关抗原, 1981 年 Bast 等用卵巢囊腺癌细胞系作抗原制成的单克隆抗体 OC 125 所发现。CA 125 是一种大分子多聚糖蛋白, 分子量大于 200 000, 存在于上皮性卵巢癌组织和病人的血清中, 主要用于辅助诊断恶性浆液性卵巢癌, 上皮性卵巢癌, 同时也是卵巢癌手术和化疗后疗效观察的指标, 有较大的临床价值。

【参考值】 CLIA, RIA, ELISA: 血清 < 35 000U/L

【临床意义】

1. 卵巢癌病人血清 CA 125 水平明显升高, 阳性率为 61.4%, 阳性者中间 > 100kU/L 者占 71%。手术和化疗有效者 CA 125 水平很快下降, 若有复发时, CA 125 升高可先于临床症状出现之前。因此是观察疗效, 判断有无复发的良好指标。

2. 其他非卵巢恶性肿瘤也有一定的阳性率, 如乳腺癌 40%, 胰腺癌 50%, 胃癌 47%, 肺癌 41.4%, 结肠直肠癌 34.2%, 其他妇科肿瘤 43%。

3. 非恶性肿瘤, 如子宫内膜异位症, 盆腔炎, 卵巢囊肿, 胰腺炎, 肝炎, 肝硬化等疾病也有不同程度升高, 但阳性率较低, 诊断时应注意鉴别。

4. 在许多良性和恶性胸腹水中发现有 CA 125 升高。羊水中也能检出较高浓度的 CA 125。

5. 早期妊娠的头 3 个月内, 孕妇体内也有 CA 125 升高的可能。

五、糖链抗原 19-9 测定

糖链抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA 19-9) 是一种与胰腺癌, 胆囊癌, 结肠癌和胃癌相关的肿瘤标志物, 又称胃肠癌相关抗原 (gastrointestinal cancer-associated antigen, GICA)。1979 年 Koprowski 将人的结肠癌细胞株 SW1116 细胞表面分离出来的单唾液酸神经节糖苷脂 (monosialoganglioside) 作抗原, 制成相应的单克隆抗体 1116-NS-19-9, 用此单克隆抗体识别的肿瘤相关抗原即称为 CA 19-9, 分子量大于 36 000。胚胎期间胎儿的胰腺, 胆囊, 肝, 肠等组织也存在这种抗原, 但正常人体组织中含量很微。目前认为检测血清 CA 19-9 可作为胰腺癌, 胆囊癌等恶性肿瘤的辅助诊断指标, 对监测病情变化和复发有很大价值。

【参考值】 CLIA, RIA, ELISA: 血清 < 37 000U/L

【临床意义】

1. 胰腺癌, 胆囊癌, 胆管壶腹癌时, 血清 CA 19-9 水平明显升高, 尤其是诊断胰腺癌其敏感性为 70%~95%, 特异性为 72%~90%, 是重要的辅助诊断指标。

2. 胃癌阳性率约为 50%, 结肠癌阳性率约为 60%, 肝癌的阳性率约为 51%。

3. 急性胰腺炎, 胆囊炎, 胆汁淤积性胆管炎, 肝硬化, 肝炎等疾病, CA 19-9 也有不同程度的升高, 注意与恶性肿瘤的鉴别。

六、糖链抗原 72-4 测定

糖链抗原 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, CA72-4) 是一种被两种单克隆抗体 (CC49 和 B72.3) 所定义的肿瘤相关糖蛋白 (TAG-72), 第一种单克隆抗体 CC49 是抗高纯度的 TAG72, 第二种单克隆抗体 B72.3 是抗人转移乳腺癌细胞膜的。CA72-4 是胃肠道肿瘤和卵巢癌的标志物, 分子量 >400 000。

【参考值】 CLIA, RIA, ELISA: 血清 <4 000U/L

【临床意义】

1. CA72-4 对胃癌的检测特异性明显优于 CA19-9 和 CEA。卵巢癌时 CA72-4 含量也明显增加, 且有助于监测病情, 因此, 为了提高卵巢癌的检出率, 应考虑 CA72-4 和 CA125 组合应用。

2. 结肠癌、胰腺癌和非小细胞性肺癌, CA72-4 含量也可见增高。

七、鳞状细胞癌抗原测定

鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC) 是一种分子量为 42 000 的糖蛋白, 它从子宫颈鳞状细胞癌组织中分离出来, 属于肿瘤相关抗原 TA-4 的亚段, 存在于鳞状细胞癌的胞浆内, 是一种较好的鳞癌肿瘤标志物。

【参考值】 RIA, ELISA: 血清 <1.5 μ g/L

【临床意义】

1. SCC 是最早用于诊断鳞癌的肿瘤标志物, 子宫颈癌, 肺癌, 头颈部癌时, 血清中 SCC 升高, 其浓度随病期的加重而增高。子宫颈癌的阳性率较高, 为 45%~83%; 头颈部癌阳性率为 34%~78%; 肺鳞癌阳性率为 39%~78%; 食道癌为 30%~39%。临床上还用于监测这些肿瘤的疗效、复发和转移。

2. 肝炎、肝硬化、肺炎、肾功能衰竭、结核等疾病, SCC 也有一定程度的升高。

3. 血液标本应避免汗液, 唾液和其他体液的污染, 否则会引起测定值的假性升高, 导致错误的结论。

八、组织多肽抗原测定

组织多肽抗原 (tissue polypeptide antigen, TPA) 是一种非特异性肿瘤标志物, Bjorklund 早在 1957 年就在恶性肿瘤组织中发现。目前认为 TPA 属于细胞骨架蛋白类, 与细胞内的中间丝状体, 细胞分裂素具同源性。在体外实验中, 抗 TPA 抗体可与细胞分裂素 8, 18 和 19 起抗原抗体反应。体外培养时有丝分裂期间的增殖细胞 TPA 分泌活跃, 因此血液内 TPA 水平与细胞分裂增殖程度密切相关, 恶性肿瘤细胞分裂, 增殖活跃, 所以血清中 TPA 水平增高, 临床上常用于辅助诊断迅速增殖的恶性肿瘤, 特别是已知肿瘤的疗效监测。

【参考值】 RIA, ELISA: 血清 <80U/L

【临床意义】

1. 许多肿瘤都可见到血清 TPA 升高, 但主要见于: 膀胱癌, 前列腺癌, 乳腺癌,

卵巢癌和消化道恶性肿瘤。特别是对膀胱转移细胞癌的诊断敏感性高。TPA 在循环血液中的半寿期为 7 天，肿瘤切除后 3~4 周降至正常水平。由于 TPA 的水平与肿瘤细胞的增殖分化相关，如果 TPA 水平降至正常，说明肿瘤治疗有效，是监测肿瘤是否复发的良好指标。

2. 急性肝炎，胰腺炎，肺炎和胃肠道疾患也可见到血清中 TPA 升高。

3. 妊娠的最后 3 个月可见 TPA 升高。

九、前列腺特异性抗原测定

前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 是在 1979 年由 Wang 首先报道的。它是一种由前列腺上皮细胞分泌的蛋白酶，为分子量 34 000 的单链糖蛋白，正常人血清内含量极微。前列腺癌患者，正常腺管结构遭到破坏，可见血清中 PSA 含量升高。目前，临床上已广泛用于前列腺癌的辅助诊断，但前列腺肥大、前列腺息肉，前列腺炎时 PSA 也可轻度升高，若以 $PSA > 4\mu\text{g/L}$ 作为前列腺癌诊断标准时，其灵敏度为 71%，而特异度仅 49%，限制了血清 PSA 作为肿瘤标志物的作用。近年研究发现血清总 PSA (T-PSA) 中有 80% 的 PSA 以各种结合形式存在，称为复合 PSA (C-PSA)；20% 的 PSA 以未结合的形式存在，称为游离 PSA (F-PSA)。若 T-PSA 和 F-PSA 升高，而 F-PSA/T-PSA 比值降低，则可考虑诊断前列腺癌，提高了诊断的特异性和正确性。

【参考值】 RIA, ELISA: 血清 T-PSA $< 4.0\mu\text{g/L}$; F-PSA $< 0.8\mu\text{g/L}$ 。F-PSA/T-PSA 比值 > 0.25 。

【临床意义】

1. 前列腺癌患者可见血清 PSA 升高。以血清 T-PSA $> 4.0\mu\text{g/L}$ 判断为阳性，则其阳性率在 50% ~ 80%。T-PSA 的血清浓度和阳性率随病程的进展而增高。前列腺癌手术后，T-PSA 浓度可逐渐降至正常，若手术后 T-PSA 浓度不降或下降后再次升高，应考虑肿瘤转移或复发，因此 PSA 测定可作为监测前列腺癌病情变化和疗效的重要指标。

2. 前列腺肥大，前列腺炎，肾脏和泌尿生殖系统的疾病，也可见血清 T-PSA 和 F-PSA 水平轻度升高，必须结合其他检查进行鉴别。

3. 单独使用 T-PSA 或 F-PSA 诊断前列腺癌时并不能排除前列腺肥大对前列腺癌诊断的影响，特别是当 T-PSA 在 $4.0\sim 20.0\mu\text{g/L}$ 时，应用血清中 T-PSA/F-PSA 比值测定显得更有价值。文献报道 T-PSA/F-PSA 比值 $< 10\%$ 提示前列腺癌，T-PSA/F-PSA 比值 $> 25\%$ 提示可能为前列腺增生，其特异性达 90%，正确性 $> 80\%$ 。

4. 约有 5% 的前列腺癌患者，T-PSA 在正常范围，但前列腺酸性磷酸酶 (PAP) 升高。因此两者同时测定，可提高前列腺癌的阳性检出率。

5. 采集病人的血标本前，若进行前列腺按摩，将导致血清 PSA 升高，应注意避免。

十、前列腺酸性磷酸酶测定

前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP) 是前列腺分泌的一种酶，属糖蛋白，分子量 102 000，在酸性环境中活性最强，能水解有机磷酸酯。1936 年 Gut-

mann 首次在前列腺癌骨转移的病人中发现有酸性磷酸酶活性升高。PAP 和 PSA 一样是诊断前列腺癌，监测前列腺癌疗效以及前列腺癌术后是否复发转移的辅助指标。以前常用生化方法测定 PAP，但灵敏度低，现在可用 RIA，ELISA 进行测定。

【参考值】 RIA，ELISA：血清 < 4U/L

【临床意义】

1. 前列腺癌时可见血清 PAP 浓度升高，特别是在前列腺癌第 3，4 期时。PAP 测定诊断前列腺癌的特异度比 PSA 高，可达 96%，但灵敏度较 PSA 低，约为 57%。因此，为提高前列腺癌诊断的阳性率两者可联合检测。
2. 前列腺肥大，前列腺炎和泌尿生殖系统疾病，也可见到 PAP 升高。
3. 某些肾脏和前列腺检查可导致血清 PAP 升高，在判断测定结果时要予以考虑。

十一、神经元特异性烯醇化酶测定

神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 是烯醇化酶的一种同工酶，目前认为它是小细胞肺癌 (SCLC) 和神经母细胞瘤的肿瘤标志物。烯醇化酶同工酶根据 α ， β ， γ 三个亚基的不同，可分为 $\alpha\alpha$ ， $\beta\beta$ ， $\gamma\gamma$ ， $\alpha\beta$ 和 $\alpha\gamma$ 五种二聚体同工酶。 α 亚基主要存在于肝，肾等组织； β 亚基主要存在于骨骼肌和心肌； γ 亚基主要存在于神经组织。 $\gamma\gamma$ 亚基组成的同工酶属神经元和神经内分泌细胞特有，故命名为神经元特异性烯醇化酶，此酶在正常人脑组织中含量最高，起源于神经内分泌细胞的肿瘤组织也有异常表达，研究发现 SCLC 也是一种能分泌 NSE 的神经内分泌性质肿瘤。NSE 分子量为 87 000，pH4.7，是一种酸性蛋白酶，参与糖酵解，主要作用是催化 2 磷酸甘油变成烯醇式磷酸丙酮酸。癌肿组织糖酵解作用加强，细胞增殖周期加快，细胞内的 NSE 释放进入血液增多，导致此酶在血清内含量增高。

【参考值】 ELISA：血清 < 15 μ g/L

【临床意义】

1. 小细胞肺癌 (SCLC) 患者 NSE 水平明显高于肺腺癌、肺鳞癌、大细胞肺癌等非小细胞肺癌 (NSCLC)，可用于鉴别诊断和监测小细胞肺癌放疗、化疗后的治疗效果。治疗有效时 NSE 浓度逐渐降低至正常水平，复发时血清 NSE 升高。用 NSE 升高来监测小细胞肺癌复发要比临床确定复发早 4~12 周。
2. 神经母细胞瘤患者 NSE 水平异常增高，而 Wilms 瘤则升高不明显，因此测定 NSE 的水平可用于上述疾病的诊断和鉴别诊断，也可用来监测神经母细胞瘤的病情变化，评价疗效和预报复发。
3. 神经内分泌细胞肿瘤，如嗜铬细胞瘤，胰岛细胞瘤，甲状腺髓样癌，黑色素瘤等患者血清内 NSE 也可增高。
4. NSE 也存在于正常红细胞中，标本溶血会影响测定结果，因此采血时要特别注意避免溶血。

十二、肿瘤标志物检查项目的选择和应用

肿瘤标志物是指由肿瘤组织产生的，可反映肿瘤存在的一类化学物质。同一种肿瘤

可含一种或多种肿瘤标志物，而不同肿瘤或同种肿瘤的不同组织类型既可有共同的肿瘤标志物，也可有不同的肿瘤标志物。因此，选择一些特异性较高的肿瘤标志物联合检测某一肿瘤，有利于提高肿瘤诊断的阳性率。虽然不少肿瘤标志物在良性疾患的血清中也有轻度或暂时升高，但肿瘤标志物的连续动态测定将有助于良、恶性疾患的鉴别，而且动态测定还可提示肿瘤的复发和转移，用于预后及疗效的判断。常用肿瘤标志物的选择和联合应用，见表 6-6。

表 6-6 常用肿瘤标志物的选择和联合应用一览表

肿瘤 \ 标志物	CEA	AFP	CA 19-9	CA 125	CA 15-3	PSA	PAP	NSE	SCC	AFU	hCG	TPA	CA 72-4	VCA-IgA
结肠癌	★		☆											
胰腺癌	◎		★											
胃癌	☆		◎										★	
食道癌	◎								◎					
原发性肝癌		★									★			
胆道癌			★											
乳腺癌	☆				★									
卵巢癌				★									☆	
宫颈癌	◎								☆					
绒毛膜上皮细胞癌											★			
小细胞性肺癌								★						
非小细胞性肺癌	☆								◎					
干细胞癌		★									★			
前列腺癌						★	★							
膀胱癌												☆		
耳鼻喉肿瘤	◎								☆					★

注：★首选指标 ☆第一补充指标 ◎第二补充指标

(吴健民)

第六节 自身抗体检查

自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 是指由于某些原因造成免疫系统对自身成分的免疫耐受性减低或破坏，致使自身抗体或致敏淋巴细胞损伤含有相应自身抗原的器官组织而引起的疾病，表现为相应的组织器官的功能障碍。

自身免疫性疾病按自身抗原分布的范围可分为器官特异性 (organ specific) 和非器官特异性 (non-organ specific) 两类。前者指自身抗原为某一器官的特定成分，病变也严格局限于该器官，如桥本甲状腺炎、青年型糖尿病、萎缩性胃炎、溃疡性结肠炎、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血及特发性血小板减少性紫癜等。后者是指自身抗原为细胞核或细胞浆成分，病变可遍及全身各组织器官，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征和混合结缔组织病等。除此而外，还有一类中间型的自身免疫性疾病，其损伤局限于一个器官而自身抗体却是非器官特异性的，如原发性胆汁性肝硬化 (pri-

mary biliary cirrhosis, PBC), 其自身抗体为抗线粒体抗体。一般来说, 器官特异性自身免疫性疾病预后较好, 而非器官特异性的自身免疫性疾病病变广泛, 预后不良。

自身免疫性疾病通常可有以下临床特征: ①患者以女性多见, 发病率随年龄增长而增高, 并有遗传倾向; ②患者血中可以检测到高滴度的自身抗体或与自身组织成分起反应的致敏淋巴细胞, 而正常人没有或极少出现这类自身抗体; ③患者组织器官的病理特征为免疫炎症, 损伤的范围与自身抗体或致敏淋巴细胞所针对的抗原分布相对应; ④用相同的抗原在某些实验动物中可复制出相似的疾病模型, 并可通过自身抗体或致敏淋巴细胞使疾病在同系动物间转移; ⑤自身免疫性疾病有重叠现象; ⑥多数病因不明, 常呈自发性或特发性, 有些与病毒感染或服用某种药物有关; ⑦病程较长, 病情迁延反复, 其严重程度与自身免疫应答呈平行关系, 易伴发免疫缺陷性疾病或恶性肿瘤; ⑧用免疫抑制药物(如肾上腺糖皮质激素)治疗有一定疗效。

一、抗核抗体检测

抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)是以细胞的核成分为靶抗原的自身抗体的总称。用间接免疫荧光法检查 ANA 时, 有几种荧光图谱: ①均质型: 此型与抗 dsDNA 和抗组蛋白抗体有关。②周边型: 此型对应的抗体为抗 dsDNA 抗体。③斑点型或颗粒型: 此型相关抗体与多种自身抗体有关, 如: 抗 U1-RNP、抗 Sm、抗 Scl-70、抗 SS-B/La、抗 SS-A/Ro 等。④核仁型: 此型与针对核糖体、U3-RNP、RNA 聚合酶的抗体有关。

(一) 抗双链 DNA 抗体测定 抗 DNA 抗体识别嘌呤和嘧啶碱基, 分为抗双链 DNA 抗体(double stranded DNA antibody, dsDNA)、抗单链 DNA 抗体(single stranded DNA antibody, ssDNA)和抗 Z-DNA 抗体。抗 dsDNA 抗体的靶抗原是细胞核中 DNA 的双螺旋结构, 识别成双碱基对的 DNA, 同时可与天然或单链 DNA 反应。

【结果判断】间接免疫荧光法阳性时, Hep-2 细胞核浆均质性着染, 有丝分裂细胞中染色质呈强均质性着染; 肝细胞呈周边型核着染; 短膜虫动基体均质性着染, 核浆呈弱均质性着染。

【临床意义】抗 dsDNA 抗体阳性见于活动期系统性红斑狼疮(SLE), 阳性率 70%~90%。本试验特异性较高, 达 95%, 但敏感性较低。抗 dsDNA 抗体的检测对于 SLE 的诊断和治疗监控极为重要, 是 SLE 诊断标准之一。也是迄今为止参与 SLE 发病机制唯一的一种自身抗体, 该抗体与核小体形式存在的胞外 DNA 形成免疫复合物, 沉积于毛细血管导致器官损伤。极少出现于药物诱导性 SLE、类风湿关节炎、原发性干燥综合征中。

(二) 抗 Sm 抗体测定 抗 Sm 抗体即抗 Smith 抗体可识别所有 snRNP 核心蛋白 A 到 G, 但用免疫印迹法主要识别 B (28000)、B' (29000)、D (16000) 多肽。B 多肽有 3 个不同的表位, D 抗原可被两类不同的 SmD 抗体识别, 一类抗体是识别整个 D 抗原, 另一类仅识别 D 抗原羧基端, 与 EBNA-1 (EB 病毒核抗原 1 型) 有同源性。

【结果判断】抗体阳性时, 间接免疫荧光法中 Hep-2 细胞核浆呈粗颗粒型, 有时伴细小核点, 核仁呈阴性, 有丝分裂细胞染色体阴性着染。

【临床意义】 抗 Sm 抗体为 SLE 所特有，疾病特异度达 99%，且能反映疾病活动程度，但灵敏度较低，平均为 20%。该抗体与中枢神经系统的累及、肾病、肺纤维化及心膜炎有一定关系。多数情况下，病人还出现抗 dsDNA 或抗组蛋白抗体。

(三) 抗组蛋白抗体测定 组蛋白是一种与 DNA 结合的富含赖氨酸与精氨酸的碱性蛋白，由 H₁，H_{2A}，H_{2B}，H₃，H₄，H₅，[H_{2A}-H_{2B}]-DNA 二聚体构成，常以四聚体形式存在，组成核小体，缺乏种属特异性和脏器特异性。相应抗体称抗组蛋白抗体 (anti-histonic antibody, AHA)。

【结果判断】 抗体阳性时，间接免疫荧光法中 Hep-2 细胞核浆呈均质型，分裂期细胞染色质呈强着染。

【临床意义】 50%~70% 的 SLE 及 95% 以上的药物诱导性狼疮可出现抗组蛋白抗体。常见的药物有胍苯哒嗪、普鲁卡因酰胺、尼酸及氯丙嗪。组蛋白抗体的主要靶抗原为 (H_{2A}-H_{2B})-DNA 复合物，但不同的药物可诱导出针对不同组蛋白的抗体。该抗体与 SLE 或青少年型 SLE 没有特别的相关，但与疾病活动有关。在药物诱导性狼疮中，该抗体可持续很长时间，即使在缓解期。在类风湿关节及原发性胆汁性肝硬化中抗组蛋白抗体阳性率为 5%~14%。IgG 和 IgA 型抗体有临床意义，而 IgM 类抗体则意义不大。

(四) 抗核糖核蛋白抗体测定 核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP)，又称 U₁ RNP，参与细胞内 mRNA 前体的剪切过程。经免疫沉淀法提示抗 RNP 抗体仅与 U₁RNP 反应，免疫印迹法则提示该抗体可识别 70000，A (33000) 及 C (20000) 多肽。后来认为该抗体与富含尿苷的 RNP 反应。

【结果判断】 抗体阳性时，间接免疫荧光法中 Hep-2 细胞核浆粗颗粒着染，核仁或胞浆阴性。

【临床意义】 抗 U₁RNP 抗体主要与混合性结缔组织病 (MCTD) 相关，也是诊断该病的指标之一。该抗体在 30%~40% 的 SLE 病人中可检测到，并常与 Sm 抗体相伴出现。抗 U₁RNP 抗体阳性常与下列临床表现有关。如：肾脏较少累及、雷诺现象、手肿胀、食管运动不良等，还与非坏死性关节炎、干燥综合征及重叠综合征有关。

(五) 抗 SSA/Ro 抗体测定 在干燥综合征患者体内有三种不同的自身抗体，命名为 SSA、SSB、SSC，前两者仅见于原发性干燥综合征，后者见于伴类风湿关节炎的继发性干燥综合征中，SSC 后来又命名为 RANA (类风湿关节炎核抗原)，这种抗体是识别经 EB 病毒感染后细胞核抗原。四种小分子 RNA (hY1, hY2, hY3, hY5) 相关的两种蛋白，60000 SSA/Ro 和 52000 SSA/Ro 是 SSA 抗体的靶分子。

【结果判断】 阳性时，基质细胞 (Hep-2 细胞，大鼠肝细胞) 间期细胞核呈细小颗粒型着染，核仁不着染。

【临床意义】 多数的 SSA/Ro 抗体见于干燥综合征 (灵敏度 88%~96%)，类风湿关节炎 (3%~10%)，SLE (24%~60%)。而在以下几种疾病中抗体阳性率也很高：亚急性皮肤性狼疮 (70%~90%)，新生儿狼疮 (>90%)，补体 C2/C4 缺乏症 (90%)。SSA/Ro 抗体阳性的 SLE 年轻病人常对光敏感，而原发性胆汁性肝硬化及慢性活动性肝炎病人则很少出现光敏感现象。

(六) 抗 SSB 抗体测定 抗 SSB 抗体也称抗 La 抗体、抗 Ha 抗体。此抗体的对应抗原也是 RNA-蛋白复合体,只存在于核中。抗体所结合的 RNA 种类比其他核抗原多,包括 4.5S RNA、核糖体 5S RNA、tRNAs 前体、来自病毒的 RNA (腺病毒 VAIRNA, EB 病毒的 EBER RNA) 等。抗 SSB/La 抗体靶抗原是 48000 的 SSB/La。SSB 抗原的生物学作用可能与 RNA 多聚酶 III 有密切关系。

【结果判断】 抗体阳性时,间接免疫荧光法中的基质细胞 (Hep-2 细胞、大鼠肝印片) 间期细胞核呈点细小颗粒着染,核仁不着染。

【临床意义】 多数情况下 SSB/La 抗体与 SSA/Ro 抗体同时出现。抗体阳性率较高的疾病有干燥综合征 (71%~87%)、新生儿狼疮综合征 (75%) 伴有先天性心脏传导阻滞 (30%~40%)。阳性率较低的见于 SLE (9%~35%)、单克隆丙种球蛋白病 (15%)。干燥综合征中的抗 SSA/Ro、抗 SSB/La 抗体与临床中的紫癜、高丙种球蛋白血症、严重性唾液腺功能障碍、腮腺肿胀、高滴度类风湿因子、淋巴细胞及白细胞减少症等有关。

(七) 抗核点抗体测定 有二型:少核点型 (a few nuclear dots) 即 p80 盘曲蛋白抗体 (p80-coilin antibody); 多核点型 (multiple nuclear dots) 即 Sp100 抗体

抗原位于基质细胞 (Hep-2 细胞) 核盘曲小体,后者有时与核仁相分离,已发现一种分子量为 100000 的蛋白质为其靶抗原。功能不明。

【结果判断】 抗体阳性时,基质细胞 (Hep-2 细胞) 间期呈特异性颗粒型核浆着染,少核点型每个细胞核有 1~5 点状颗粒随机分布;多核点型每个细胞核有 5~20 点状颗粒,大小不同分布整个细胞。

【临床意义】 见于干燥综合征、进行性系统性硬化症,偶见于系统性红斑狼疮和原发性胆汁性肝硬化病人中。常与抗线粒体抗体同时出现。

(八) 抗核膜抗体测定 抗核膜抗体 (anti-nuclear membrane antibody), 又称抗核周因子 (antiperinuclear factor, APF), 主要有抗核复合物和抗板层素 (lamin) 二种抗体。核孔复合物是一组位于核孔壁的蛋白质,具有调节物质进出细胞核的功能,板层素是一组与核膜内层构成核层的蛋白质,在核分裂时能使核膜溶解。

【结果判断】 细胞核边缘呈线形强着染,核内无或很少荧光。

【临床意义】 抗板层素抗体主要见于同时存在三种临床表现,即肝炎;血细胞减少,且抗磷脂抗体阳性;皮肤白细胞裂解性血管炎或脑血管炎。也可见于少数系统性红斑狼疮患者,而抗核孔复合物抗体则较为少见。

(九) 抗 Scl-70 抗体测定 抗 Scl-70 抗体识别的抗原是 DNA 拓扑异构酶 I,该酶参与超螺旋 DNA 的解螺旋,位于核仁和核仁组织区。其靶抗原为分子量 70000 的碱性蛋白质。

【结果判断】 Hep-2 细胞核仁颗粒型着染,核浆内有致密颗粒型着染。分裂期染色体呈均质型着染。

【临床意义】 抗 Scl-70 抗体特异性地出现于进行性系统性硬化症 (PSS) 的病人,并预示着预后不良。病人易出现早期严重的器官损害,如肾功能衰竭、间质性肺炎、肢端脂溶解及小肠病变。免疫印迹法检测该抗体时系统性硬化症的特异性为 93%。硬皮

症中抗体阳性率为 20%~59%，弥漫型为 70%~76%，GREST 综合征为 13%，多发性肌炎/硬皮病重叠综合征为 12%。

(十) 抗原纤维蛋白抗体测定 原纤维蛋白 (fibrillain) 这个名字起源于用电子显微镜提示这种抗原位于核仁的致密纤维成分中。靶抗原是 U₃nRNP 中 34000 碱性蛋白。原纤维蛋白参与 rRNA 前体的成熟、核糖体亚单位的形成及核糖体的装配。它是核仁 snRNP 及盘曲小体的重要成分，存在于染色体质之间，参与 mRNA 前体和 rRNA 前体的处理和运输过程。抗原纤维蛋白抗体，又称抗 Scl-34 抗体、抗 U₃RNP 抗体。

【结果判断】 Hep-2 细胞核仁均质型或成块型着染。

【临床意义】 抗原纤维蛋白抗体为硬皮病所特异，多见于无关节炎症状、但有骨骼肌和小肠累及的年轻人。

(十一) 抗 PM-Scl 抗体测定 该抗体又称 PM-1 抗体，相应抗原位于核仁中的颗粒成分内。免疫沉淀法提示 PM-Scl 抗原至少有 10 种多肽组成，分子量从 20000~110000。免疫印迹法提示 75000、100000 二种反应最为常见。100000 多肽与丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶有同源性。

【结果判断】 Hep-2 细胞核浆呈弱均质型，而核仁则呈强均质型着染。

【临床意义】 主要见于多发性肌炎/硬皮病重叠综合征 (24%)，但也存在于单独的多发性肌炎 (8%)、硬皮病 (2%~5%) 中。抗体阳性的硬皮病人出现钙化症及关节炎的频率明显高于抗体阴性者。在硬皮病患者中，PM-Scl 抗体阳性者预后较抗体阴性者为好，10 年后存活率为 100%，且常无严重内脏累及。

(十二) 抗增殖细胞核抗原抗体测定 此抗体是针对增殖性细胞核抗原 (proliferating-cell nuclear antigen, PCNA) 的一种核抗体。PCNA 为一种酸性核蛋白，抗原为 DNA 多聚酶与辅助蛋白，是 DNA 复制所必需的分子，分子量为 36000，位于核内；只出现于增殖的与幼稚的细胞 (激活的 T、B 淋巴细胞、上皮细胞、未分化的精母细胞等) 核中，在细胞周期不同时期相的细胞 DNA 合成的位点不同，因而荧光免疫法检测时呈不同的着染。

【结果判断】 Hep-2 细胞呈多形态、与细胞周期相关，从核均质型到细小、粗大颗粒型着染，均可见。S 期细胞呈强阳性而 G₀ 或 G₁ 期细胞呈弱着染或阴性。约 50% 的细胞强着染，而 50% 弱或阴性。

【临床意义】 3% SLE 病人呈阳性。PCNA 很少见于其他疾病。

(十三) 抗着丝点抗体测定 有丝分裂早期，染色体经着丝点 (centromere) 与微管结合而有序排列。靶抗原是一种紧密集合在染色体着丝点上的 DNA 蛋白质，分子量约为 70000。当细胞进入分裂时经微管与有丝分裂梭状小体相连。用细胞抽提物免疫印迹时呈现 3 个条带：16000 (CENP-A)，80000 (CENP-B) 和 140000 (CENP-C)。

【结果判断】 Hep-2 细胞间期细胞核浆呈散在颗粒着染，中期板着丝点呈强荧光着染。

【临床意义】 主要与局限型系统性硬化症 (CREST 综合征，即钙化症、雷诺现象、食管运动障碍、硬指症及毛细血管扩张) 相关。其他相关疾病有：关节痛、肺部病变特

别是青年发病者。弥漫型硬皮病中抗着丝点抗体较少见，而在原发性胆汁性肝硬化中反而常见。

二、抗胞浆抗体检测

(一) 抗线粒体抗体测定 抗线粒体抗体 (anti-mitochondrial antibody, AMA) 是一组以线粒体内膜和外膜蛋白为靶抗原、具有非器官特异性和非种属特异性为特点的自身抗体；该抗体主要是 IgG。不同组织其线粒体膜上靶抗原不同，至今为止，已发现 9 种 AMA (AMA M1~M9)。线粒体存在于全身各组织的细胞中，但以远曲肾小管最为丰富，故检查 AMA 所用的抗原基质多选用肾髓质。以肾切片为抗原载体，能看到 AMA M1~M9 各有其独特的荧光特征。AMA M1~M9 可单独出现也可几种同时出现。

【结果判断】 AMA 检测目前仍主要用间接免疫荧光法，但近来也有采用 RIA、ELISA 和斑点免疫法等方法。阳性时：①Hep-2：胞浆内泥砂样颗粒型着染；②肾：在近曲、远曲小管细胞的特点是颗粒聚集成团。M3、M6 在近曲小管荧光强，远曲小管为阴性；③肝：肝细胞浆内均匀着染；④胃：胃壁细胞浆着染。

须注意的是：AMA 效价过高 (1:160~1:6 000) 时，细胞浆呈均质型荧光着染。30% 以上的胞浆均质型着染是由 AMA 效价过高 (1:1 600~1:6 000) 引起，效价调整后，可变成胞浆颗粒型，分裂象阴性。

【临床意义】 许多肝脏疾病时可检出 AMA。原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 时 AMA 阳性率可达 90% 以上，且抗体效价甚高。AMA 是 PBC 的血清学指标，当 M2 效价 >1:80 时对 PBC 的特异性达 97%，敏感性达 98%，M₄ 和 M₈ 常常与 M₂ 同时出现。药物引起的自身免疫病患者的 AMA 与 PBC 不同，通常为 M₃ 和 M₆。胆总管阻塞性肝硬化、肝外胆管阻塞和继发性胆汁性肝硬化患者中的 AMA 皆为阴性。据此，抗线粒体抗体的检查可作为原发性胆汁性肝硬化和肝外胆道阻塞性肝硬化症的鉴别诊断。

(二) 抗肌动蛋白抗体测定 该抗体有几种不同的抗原，包括肌动蛋白、非肌肉肌球蛋白的重链 (分子量 200 000)、原肌球蛋白。抗肌动蛋白抗体 (actin antibody)，又称抗致密纤维抗体 (stress fiber antibody)、抗细胞骨架蛋白抗体、抗非肌肉肌球蛋白抗体、抗原肌球蛋白抗体。在间接免疫荧光法，当抗肌动蛋白抗体单独存在时，有时可在胞浆中观察到无数束状纤维结构，有时延伸到细胞核。肝细胞片可见围绕肝组织的胆小管有荧光，在某种程度上，它与抗平滑肌抗体相应，但不能称做抗平滑肌抗体，因为它们的靶抗原不是器官、细胞、或组织特异性的。

【结果判断】 阳性时：①Hep-2 细胞：细胞浆内有密集纤维状着染不形成网状；②胃、膈肌：平滑肌高度着染；③肾：肾小球基质细胞着染，肾小管上皮细胞基底部以及肾小管的刷状缘着染；④肝：多角形着染 (蜂窝形)，如是抗原肌球蛋白抗体，肝细胞浆内的纤维呈片状着染，抗 α -肌动蛋白阳性也可见这种荧光着染。

【临床意义】 抗肌动蛋白抗体见于各种慢性肝脏疾病如慢性活动性肝炎、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、I 型自身免疫性肝炎，也见于重症肌无力、克罗恩病、长期血液透析。I 型自身免疫性肝炎 60%~90% 有 IgG 型抗肌动蛋白抗体，且效价高。

(三) 抗 Jo-1 抗体测定 靶抗原是组氨酰-tRNA 合成酶。其生理功能是催化 tRNA

接上组氨酸。Jo-1 抗体主要是 IgG₁ 型抗体。免疫印迹法在分子量 52000 处阳性。该抗体的同义词有抗合成酶抗体、抗组氨酰-tRNA 合成酶抗体、抗 PL-1 抗体。

【结果判断】 Hep-2 细胞浆内有斑点状荧光颗粒，细胞核的核浆内也可显示明显的斑点状颗粒。分裂期细胞，在染色质周围呈散在的细颗粒。

【临床意义】 Jo-1 抗体对肌炎和间质性肺纤维化有高度特异性，抗体的效价与疾病的活动性相关。多发性肌炎、Jo-1 抗体阳性及 HLA-DR/-DRw52 标志称为“Jo-1 综合征”。Jo-1 抗体也见于肺纤维化发病前期。

三、抗组织细胞抗体检测

(一) 抗肾小球基底膜抗体测定 肾小球毛细血管自管腔向外，由内皮细胞、肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM)、和上皮细胞足突构成。GBM 是由内、外透明层及中间致密层构成的网状结构，由 IV 型胶原、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白和蛋白多糖组成。肺泡基底膜与 GBM 化学成分相似，且两者具有交叉抗原性。

【结果判断】 抗 GBM 抗体阳性时，人肾冰冻切片有三种局限性弥漫性荧光图型：①在所有肾小球基底膜处显示非常尖锐、线状或花瓣状着染；②颗粒状着染；③斑点状着染。

【临床意义】 抗 GBM 抗体是抗基底膜抗体型肾小球肾炎特异性抗体，包括 Good-Pasture 综合征、急进型肾小球肾炎及免疫复合物型肾小球肾炎。抗 GBM 抗体还见于药物诱导的间质性肾炎，但它在发病中的作用不明。GBM 抗体阳性的患者约 50% 病变局限于肾脏，另 50% 有肾脏和肺部病变，仅有肺部病变者非常少见。

(二) 抗胃壁细胞抗体测定 抗胃壁细胞抗体 (parietal cell antibody, PCA) 是器官及细胞特异性自身抗体，其靶抗原是 94000 的 ATP 酶、壁细胞的质子泵和主细胞内 41000 的胃蛋白酶原。抗体还可直接与胃泌素受体结合。

【结果判断】 小鼠胃壁细胞胞浆内呈细小颗粒状着染，在顶极部位常常着染较强。大鼠肾片，刷状缘可呈阳性。

【临床意义】 90% 的恶性贫血患者 PCA 为阳性。因而，抗体测定有助于恶性贫血与其它巨细胞性贫血的鉴别诊断。PCA 的阳性率与胃粘膜病变的进展程度相关，但抗体效价与病变进展程度不相关，也不与治疗效果平行。PCA 也见于许多胃粘膜萎缩、某些缺铁性贫血、十二指肠溃疡、甲状腺疾病、原发性艾迪生病和青少年型糖尿病患者。大约三分之一的甲状腺炎或突眼性甲状腺肿患者有抗胃壁细胞抗体。

(三) 抗甲状腺抗体测定 甲状腺功能亢进、慢性甲状腺炎、甲状腺功能低下具有自身免疫病的性质，常可测出抗甲状腺抗体，如抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺微粒体抗体、抗 II 型胶原抗体、抗甲状腺细胞膜抗体、抗甲状腺激素受体抗体。前二者在临床实验中应用最广，诊断价值也较大。

1. 抗甲状腺球蛋白抗体 甲状腺球蛋白 (thyroid globulin, TG) 是由甲状腺滤泡细胞合成的一种糖蛋白，抗 TG 抗体 (TGA) 主要是 IgG。

【结果判断】 人或灵长类动物的甲状腺冰冻切片甲状腺滤泡内呈细小波浪状着染。

【临床意义】 血清 TGA 是诊断甲状腺自身免疫疾病的一个特异性指标。多见于甲

状腺功能亢进、突眼性甲状腺肿、萎缩性或原发性甲状腺功能低下、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、桥本甲状腺炎，较少见于甲状腺肿瘤。

2. 抗甲状腺微粒体抗体

抗甲状腺微粒体抗体 (anti-thyroid microsomal antibody, TMA) 是针对甲状腺微粒体的一种抗体，靶抗原为甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase, TPO)，分子量为 84000~105000，基因重组 TPO 为 933 个氨基酸的多肽链。大多数文献已将 TMA 改名为抗-TPO 抗体。

【结果判断】 人或灵长类动物的甲状腺冰冻切片甲状腺腺泡上皮细胞胞浆斑点状着染，核阴性。

【临床意义】 多见于甲状腺功能亢进和桥本甲状腺炎患者，也见于甲状腺肿瘤、单纯性甲状腺肿、亚急性甲状腺炎、SLE。正常人也有一定的阳性率。TGA 及 TMA 联合检测可提高检出阳性率，作为临床诊断和鉴别诊断自身免疫性甲状腺炎的重要依据。

(四) 抗平滑肌抗体测定 抗平滑肌抗体 (smooth muscle antibody, SMA) 主要为 IgG 类，也有 IgM 类。无器官和种属特异性，一般认为不结合补体。SMA 自身靶抗原为三组细胞骨架蛋白包括微纤维 (G 型肌动蛋白和 F 型肌动蛋白)、中级纤维 (波状蛋白和 Desmin) 和微管。

【结果判断】 鼠肝、肾平滑肌呈均质着染

【临床意义】 抗平滑肌抗体主要见于自身免疫性肝炎、PBC、急性病毒性肝炎。F 型肌动蛋白与自身免疫性肝炎、自身免疫性胆汁性肝硬化相关。G 型肌动蛋白与酒精性肝硬化相关。波状蛋白与病毒感染、系统性自身免疫病、类风湿关节炎等相关。Desmin 可能与心肌炎相关。在药物引起的肝脏损伤、肝硬化、肝癌中，SMA 的检出率、效价均低，无诊断价值。

(五) 抗胰岛细胞抗体测定 抗胰岛细胞抗体 (pancreatic islet cell antibody, ICA) 的靶抗原包括：唾液神经节苷脂、胰岛素、谷氨酸脱羧酶 (GAD)、37000~40000 的类胰酶片段和神经内分泌细胞颗粒中的 38000、52000 蛋白。上述中的三种抗原 (胰岛素、GAD 和 38000 蛋白) 能引起 T 细胞反应，在疾病的发病中有一定的意义。

【结果判断】 间接免疫荧光法阳性时，胰腺组织中 α 、 β 、 δ 及 PP 细胞的胞浆内有分散的颗粒状着染。

【临床意义】 ①在 IDDM 中阳性率最高；②可作为 IDDM 早期诊断指标；③高效价抗体与胰岛 β 细胞功能破坏有关；④ICA 阳性预示着家族成员患病的危险性大。

(六) 肝相关自身抗体测定

1. 抗肝肾微粒体抗体 抗肝肾微粒体抗体 (liver-kidney microsomal antibody, LKM) 可同时与肝和肾微粒体起反应，主要识别肝微粒体内分子量为 50000 的蛋白质 (细胞色素 P450_{2D6}, CYP2D6)。相应的抗原主要位于肝细胞的粗、滑面内质网的细胞浆侧及肾脏近曲小管。最近的研究表明，LKM 存在多种亚型。LKM-1：靶抗原是 CYP2D6，主要为 IgG1 型抗体；LKM-2：靶抗原是细胞色素 P450 同工酶；LKM-3：靶抗原是 UDP 葡萄糖醛基转移酶。

【结果判断】 阳性时, ①LKM-1: 在肝脏中, 肝细胞浆呈强着染, 但近门脉区肝细胞阳性者少; 在肾脏, 近曲肾小管远端三分之一段的上皮细胞胞浆着染, 但较弱; ②LKM-2: 在肝脏, 门脉区的肝细胞阳性率比其它部位肝细胞高; 在肾脏, 近曲肾小管的近端三分之一段的上皮细胞阳性者多; ③LKM-3: 肝、肾阴性, 灵长类动物睾丸细胞胞浆阳性。

【临床意义】 LKM-1 见于自身免疫性肝炎, 主要是妇女、儿童, 见于慢性丙型肝炎。LKM-2 仅见于应用药物替尼酸治疗的患者。LKM3 与丁型肝炎病变性肝炎相关。

2. 抗可溶性肝抗原抗体 抗可溶性肝抗原抗体 (anti-soluble liver antigen antibody, SLA) 相应靶抗原是一种存在于肝细胞浆内的蛋白质-细胞角蛋白。这种抗原既没有种属特异性, 也没有器官特异性。

【结果判断】 间接免疫荧光法阳性时, 在猴肝组织上肝细胞明显荧光, 呈细颗粒到均质溶解状, 大鼠肾组织为阴性。

【临床意义】 SLA 对自身免疫性肝炎的诊断和鉴别诊断具有重要价值, 大约 25% 的自身免疫性肝炎仅该抗体阳性。由于免疫抑制剂对自身免疫性肝炎有较好的治疗效果, 故 SLA 的检测可指导正确的临床治疗。

(七) 抗精子抗体测定 男性体内的血睾屏障可使精子与免疫系统隔离。但当此种屏障因疾病或创伤而受损时, 精子或其可溶性抗原逸出, 可导致机体产生自身抗精子抗体 (antispermatozoa antibody, ASA) 从而抑制精子产生, 造成男性不育。女性生殖道具有酶系统, 能降解进入的精子抗原, 使其不能到达免疫系统。此种酶系统的缺陷可使精子抗原保持完整而刺激同种抗精子抗体产生。大约 10% ~ 30% 原因不明的女性不孕症可能由于 ASA 所致。

【结果判断】 测定 ASA 的方法很多, 这些方法各有利弊, 都不能完全满足临床快速诊断的要求。

【临床意义】 ASA 的检出率因采用的检测方法不同, 结果也不一致。通常不育者血清中 ASA 检出率在 10% ~ 30% 左右。尤其是梗阻性无精症病人, ASA 阳性率可高达 60%。ASA 的出现以及滴度升高是造成免疫性不育、不孕的根本原因。

(八) 抗心肌抗体测定 抗心肌抗体 (myocardial antibody) 的自身抗原包括线粒体内膜上的腺苷酸转移蛋白、心肌肌浆蛋白, 原肌球蛋白 (可能与 A 组链球菌 M 蛋白交叉反应) 和热休克蛋白。间接免疫荧光法常用的基质为人或猴心肌的冰冻切片。

【结果判断】 阳性者, 表现为心肌细胞内与肌纤维方向垂直的横向 A 带、I 带着染。

【临床意义】 心肌炎、心肌衰竭、风湿热、重症肌无力、心肌病和心脏手术后患者均可测到抗心肌抗体。此外, 0.4% 的正常人和某些风湿性心脏病患者也可见此抗体。

四、其他自身抗体检测

(一) 类风湿因子测定 类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 的靶抗原为变性 IgG 的 Fc 部分, 有 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE 五种类型。

【临床意义】 测定 RF 方法已有 10 余种。其中, 速率散射法或速率比浊法敏感性

高，可自动化，但不能区分所测 RF 类别。RIA 则需专用设备与放射性试剂盒，也难于推广。ELISA 具有较高的特异性、敏感性及重复性，简便易行，且可定量测定不同类别的 RF，有较广泛的应用前景。约 90% RA 患者 RF 呈阳性，IgA-RF 与骨质破坏有关，早期 IgA-RF 升高常提示病情严重，预后不良，RA 病人血清中出现 IgE-RF 升高时，已属病情晚期。某些自身免疫性疾病，如冷球蛋白血症、进行性全身性硬化症、干燥综合征、系统性红斑狼疮等患者都有较高的阳性率。一些其他疾病如血管炎、肝病、慢性感染也可出现 RF。

(二) 抗心磷脂抗体测定 各种带负电荷的磷脂是细胞膜的主要构成成分，其中心磷脂最为重要。抗磷脂抗体是一组针对各种带负电荷磷脂的自身抗体，包括抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACA)、抗磷脂酰丝氨酸、抗磷脂酰胺醇、抗磷脂酰甘油、抗磷脂酸等。ACA 是以心磷脂为靶抗原的一种自身抗体，能干扰磷脂依赖的凝血过程，抑制内皮细胞释放前列腺素；与凝血系统改变、血栓形成、血小板减少等密切相关，并与疾病的发生机制也有关联。

【结果判断】 ELISA $P/N \geq 2.1$ 则为阳性。

【临床意义】 ACA 见于系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征等风湿病患者，反复自然流产患者、抗磷脂综合征（包括血栓形成、自发性流产、血小板减少和 CNS 病变）患者，以及肿瘤、感染（AIDS、麻风、疟疾等）、血小板减少症、脑卒中、心肌梗死患者。在风湿病中，以 IgG 型 ACA 为主，亚型为 IgG₂ 和 IgG₄ 且滴度高、亲和力高。在系统性红斑狼疮患者中枢神经系统血栓形成与阳性 ACA 显著相关。在肿瘤、感染及药物副作用等情况下，以 IgM 型 ACA 为主。在脑血栓患者中，IgG 型 ACA 阳性率最高并与临床密切相关。约 70% 未经治疗的 ACA 阳性患者可发生自发性流产和宫内死胎，尤其是 IgM 型 ACA 可作为自发性流产的前瞻性指标。ACA 阳性者血小板减少发生率均明显高于阴性者，以 IgG 型抗体多见，并与血小板减少程度有关。

(三) 抗中性粒细胞胞浆抗体测定 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 血管炎系指以血管壁（主要是动脉）发炎和坏死为基本病理所引起的一组疾病。现已认识到 ANCA 是存在于血管炎患者血清中的自身抗体，是诊断血管炎的一种特异性指标。采用间接免疫荧光法，可将 ANCA 分为胞浆型 (cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody, cANCA)、核周型 (peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody, pANCA) 和不典型 (xANCA)。

1. cANCA cANCA 主要与丝氨酸蛋白酶类反应，其自身抗原是蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3)，故又称抗蛋白酶 3 抗体或抗 PR3 抗体。

【结果判断】 阳性时，人中性粒细胞胞浆内有荧光颗粒，细胞核阴性。

【临床意义】 cANCA 主要见于韦格纳肉芽肿 (Wegener granulomatosis, WG)。活动性 WG 患者在病变尚未影响到呼吸系统时 cANCA 灵敏度是 65%，当病人已出现呼吸系统、肾脏损害时其灵敏度达 90% 以上。少数尚未治疗的活动性 WG 患者 cANCA 阴性，但随着病情的发展，cANCA 终将转为阳性。非活动性 WG 仍有 40% cANCA 阳性。其他出现 cANCA 的疾病还有坏死性血管炎、微小多动脉炎，结节性多发性动脉炎等。

2. pANCA pANCA，又称抗髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 抗体 (抗

MPO 抗体), 其靶抗原是髓过氧化物酶、乳铁蛋白 (lactoferrin)、溶菌酶、 β -葡萄糖苷酸酶 (β -glucuronidase)、组织蛋白酶 G (cathepsin G)、弹性蛋白酶 (elastase)。

【结果判断】 阳性时, 人中性粒细胞、H2-60 白血病细胞株核周出现荧光着染, 细胞核阴性。

【临床意义】 快速进行性血管炎性肾炎、多动脉炎、Churg-Strauss 综合征和自身免疫性肝炎中 pANCA 的阳性率较高, 达 70%~80%。pANCA 主要与多发性微动脉炎相关, 在 WG 患者中少见。pANCA 的效价与疾病的活动性相关, pANCA 还见于风湿性和胶原性血管炎、肾小球肾炎、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化等。

在溃疡性结肠炎、克罗恩病和原发性硬化性胆管炎患者中可见非典型 ANCA, 其自身抗原包括组织蛋白酶 G。

(四) 抗乙酰胆碱受体抗体测定 抗乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体可结合到横纹肌细胞的乙酰胆碱受体上, 引起运动终板的破坏, 使神经肌肉之间的信号传递受阻, 导致骨骼肌运动障碍, 称重症肌无力。疾病可发生于任何年龄, 最先出现的症状常是眼肌无力, 进而累及其他部位, 呈进行性加重。

【结果判断】 正常人多数为阴性

【临床意义】 约 90% 重症肌无力的患者为阳性, 且特异性和敏感性较高; 仅有眼肌症状者, 抗体滴度较低; 约三分之一胸腺瘤患者可检测出该抗体; 可用来监测该病的疗效。

(五) 狼疮细胞试验测定 狼疮细胞是胞浆内含有大块状聚合 DNA 的中性粒细胞。狼疮病人血清中的抗核抗体可诱导狼疮细胞的形成, 称狼疮因子。用病人血清与正常人中性粒细胞一起培养, 可使后者变成狼疮细胞。该试验要 3 天连续重复进行。故已被其他检测如抗 dsDNA 抗体和抗 Sm 抗体等替代。

【临床意义】 与抗 dsDNA 抗体和抗 Sm 抗体相同。

五、自身抗体检查项目的选择和应用

自身抗体是诊断自身免疫性疾病的重要指标, 但在选择和应用时应注意: ①对疑有器官特异性自身免疫性疾病者, 应同时作抗核抗体和器官特异性自身抗体检测; ②对非器官特异性自身免疫性疾病者, 应作抗核抗体和抗胞浆抗体检测; ③自身抗体阳性标本, 应继续作滴度或定量检测, 有助于对疾病进程和疗效观察; ④正常人也可出现自身抗体, 并随年龄增大而阳性率增高, 但自身抗体的滴度和亲和力较低。

第七节 移植免疫检查

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 是由 HLA 基因复合体所编码的产物, 是一个十分复杂的系统。HLA 复合体位于人第 6 对染色体的短臂上, 共有 6 个座位, 即 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP。每个座位上均有很多等位基因, 为共显性复等位基因。目前已确定 HLA 复合体共有 372 个等位基因, 每个基因编码一种特异性抗原, 主要表达在细胞膜上, 或以游离状态存在于血液和

体液中。HLA-A、B、C 座位上的基因编码的抗原成分称为 I 类抗原。I 类抗原是一种膜糖蛋白，存在于所有有核细胞的膜上，以淋巴细胞上的密度最大，是组织排斥反应的主要抗原。II 类抗原是由 HLA-DR、DQ、DP 座位基因所编码的抗原。它是由两条糖基化的跨膜多肽链构成，分别称为 α 链和 β 链，其抗原特异性主要与 β 链有关。II 类抗原主要表达在 B 细胞、巨噬细胞和其他抗原递呈细胞上，与免疫应答及免疫调节有关。HLA I 类抗原、DR 和 DQ 抗原可用血清学方法分型，DP 抗原亦用细胞学分型方法。目前应用分子生物学技术，已能在基因水平对 HLA II 类抗原的等位基因进行精细的分型。

一、HLA DNA 分型

近来已将 HLA 分型技术由经典的血清学和细胞学技术转向分子生物学技术。目前常用的 DNA 分型方法有序列特异性引物-PCR (sequence specific primer-PCR, PCR-SSP)、限制性片段长度多态性-聚合酶链反应 (restriction fragment length polymorphism-PCR, PCR-RFLP)、单链构象多态性-聚合酶链反应 (single strand conformation polymorphism-PCR, PCR-SSCP)、序列特异性寡核苷酸-聚合酶链反应 (sequence specific oligonucleotide-PCR, PCR-SSO) 等。

编码各种 HLA 抗原表型的等位基因均可用相应的序列特异性引物进行扩增，扩增产物可通过琼脂糖凝胶电泳检出 (PCR-SSP)；或将扩增产物再用多种内切酶消化切割成不同大小片段，直接在凝胶电泳上分辨 (PCR-RFLP)；或将扩增产物在不含变性剂的中性聚丙烯酰胺凝胶电泳时，分析单链 DNA 因碱基顺序不同所形成的不同构象和不同的电泳迁移率 (PCR-SSCP)；或将扩增产物用标记的人工合成序列特异性寡核苷酸探针进行杂交分析 (PCR-SSO)。

【结果判断】 根据以上 HLA DNA 分型技术，分析器官移植的供体和受体之间 HLA 位点的差异。如位点及碱基顺序完全相同，位点相同但单个或数个碱基顺序不同，位点不同。

【临床意义】 供体和受体之间 HLA 位点及碱基顺序是否一致，决定着移植器官是否能长期成活。位点不同可导致急性排斥反应，位点相同但单个或数个碱基顺序不同可导致慢性排斥反应或急性排斥反应。

二、HLA 细胞学分型检测

(一) HLA-D 抗原的测定

【原理】 将已知型别的 HLA-D 纯合子分型细胞经过适当处理如放射线照射或丝裂霉素 C 使其失去免疫应答能力，但仍保持刺激能力，和受检细胞进行混合淋巴细胞培养。如受检细胞受到刺激后不发生增殖反应，说明它具有和纯合子分型细胞相同的 HLA-D 抗原。

【结果判断】 以反应细胞与刺激细胞反应低下者为阳性。首先以各反应细胞 (对照组) 的计数 (横列 3 个复孔的平均 cpm) 的 25% 数值作为 100，算出各反应细胞的 RNV (responder normalized value)。再以纵列刺激细胞的 RNV 的 75% 数值为 100，计算

出各 DNV (double nomalized value), 通常以 $DNV < 30\%$ 为 HLA-D 抗原阳性。

$$RNV = \text{试验组 cpm} \times 100 / 25\% \text{ cpm}$$

$$DNV = \text{试验组 RNV} \times 100 / 75\% \text{ RNV}$$

【临床意义】 供受体的 HLA-D 根据 HLA-D 纯合子分型细胞得以鉴定, HLA-D 抗原是否一致, 影响着器官移植的是否成功。

(二) HLA-DP 抗原的测定

【原理】 以被检者淋巴细胞为刺激细胞, 以预致敏的淋巴细胞为反应细胞, 进行混合淋巴细胞培养, 用³H-TdR 掺入法观察反应细胞的增殖情况。

【结果判断】 反应细胞与刺激细胞反应升高者为阳性。以 RRR (relative reference response) 为 $60\% \sim 80\%$ 为阳性。RRR 的计算方法为:

$$[(\text{试验组 cpm} - \text{自身细胞 cpm}) / (\text{参考组 cpm} - \text{自身细胞 cpm})] \times 100$$

【临床意义】 选择相同的 HLA-DP 抗原的供受体, 是器官移植成功的前提。

三、血清学分型技术检测

(一) 微量细胞毒试验

【原理】 HLA-A、B、C、DR、DQ 抗原分型, 目前国际上统一采用 Terasaki 改良的微量细胞毒试验。该方法的原理为取 HLA 分型血清, 加入被检者淋巴细胞, 在补体的参与下充分作用, 根据淋巴细胞的死活判定其表面是否具有与分型血清中抗体相对应的抗原。

【结果判断】 ①分型板用倒置相差显微镜观察。阳性细胞(死细胞)呈暗红色, 肿大, 不折光; 阴性细胞(活细胞)不着色, 不肿大, 有折光性; ②判定标准(不同作者略有不同):

8分: $81\% \sim 100\%$ 或 $76\% \sim 100\%$ 阳性细胞

6分: $41\% \sim 80\%$ 或 $51\% \sim 75\%$ 阳性细胞

4分: $21\% \sim 40\%$ 或 $26\% \sim 50\%$ 阳性细胞

2分: $11\% \sim 20\%$ 或 $11\% \sim 25\%$ 阳性细胞

1分: $0\% \sim 10\%$ 或 $0\% \sim 10\%$ 阳性细胞

通常以 $> 50\%$ (即 > 6 分) 为阳性; $> 80\%$ 为强阳性。

【临床意义】 供受体相同的 HLA-A、B、C、DR、DQ 抗原是防止移植器官排斥反应的基本条件。

(二) 特定细胞群反应抗体测定

【原理】 特定细胞群反应抗体 (panel reactive antibody, PRA) 是将已知抗原的淋巴细胞与患者血清及补体孵育。如患者血清中含有与淋巴细胞表面特异性结合的抗体, 在补体存在的情况下, 可发生细胞溶解作用, 从而判断患者的免疫状态及 HLA 抗体的特异性。

【结果判断】 $PRA \text{ 值} = \text{阳性孔数目} / \text{样品孔数目} \times 100$, 如: 细胞群包括了反应绝大部分 HLA 抗原的 58 个人的细胞, 抗原抗体反应后有 18 个人的细胞溶解。其 PRA 为: $18/58 \times 100 = 31\%$ 。正常值应低于 10% 。

【临床意义】 实体器官移植前应检测受体血清是否存在 PRA 及其致敏程度。PRA = 11% ~ 50% 时为轻度致敏，PRA > 50% 时为高度致敏。PRA 越高，移植器官的存活率越低。

(三) 淋巴细胞毒交叉配型试验

【原理】 将分离纯化的供者淋巴细胞，加入受者的血清及兔补体，观察淋巴细胞死亡百分率。

【结果判断】 阳性者死细胞百分率必须比对照血清高出 30%，而对照血清的死细胞百分率必须小于 30%。才可判断存在淋巴细胞毒反应。

【临床意义】 在移植前检查受者血清是否存在抗供者抗原的预成抗体极为重要，这种抗 HLA 抗体具有细胞毒性，能引起移植体的超急性排斥。

四、移植免疫检查项目的选择和应用

传统的血清学细胞学分型工作是研究 HLA 的基础，但血清学的表型相同，DNA 的核苷酸序列不一定完全相同。HLA 的个体遗传学差异的本质不是血清学方法所检测的基因产物，而在编码基因产物的 DNA 水平上。

器官移植前，除了 ABO 血型配型外，还必须作快速、准确的 HLA 配型检查，如血清学和细胞学配型，有条件时，还应作 DNA 分型。对于高致敏的患者，移植前一定要做交叉配型，并寻找 HLA 配型相近者，以避免移植后的排斥。

不同的器官移植，对 HLA 相容性的要求也不同。骨髓、肾移植时要求最严，心、肝移植时则不然。

对经产妇、多次输血或移植失败受者，移植前应定期检测其血清 HLA 抗体，一般每个月至少一次。术后 1~2 周内，每日监测血清 HLA 抗体，以监测患者的免疫状态。

第八节 细胞因子检查

细胞因子 (cytokine) 是由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的，介导和调节免疫、炎症反应的小分子多肽。细胞因子的种类繁多，根据其主要功能，可将它们分为：白细胞介素、集落刺激因子、干扰素、肿瘤坏死因子、转化生长因子、趋化因子等。

细胞因子的检测无论是对免疫学、分子生物学的基础研究，还是对阐明某些疾病的发病机制，指导临床治疗均有重要意义。由于细胞因子种类繁多，各因子间存在网络调节，一种细胞因子往往具有多种功能，而同一种功能又可能由多种因子引起。因此，在检测细胞因子时，常采用多种方法综合分析。

(一) IL-2 测定 IL-2 主要由活化的 CD4⁺ 细胞产生，通过自分泌和旁分泌作用于分泌 IL-2 的细胞本身或邻近的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞，是机体免疫网络中最重要的调节因子。因此，IL-2 活性的检测已成为评价机体免疫功能的重要指标之一。但体液中 IL-2 含量甚少，难以直接测定。通常检测 PHA 和 ConA 等丝裂原诱导单个核细胞在体外产

生 IL-2 的能力来反映。

【临床意义】 IL-2 产生或 IL-2 表达异常，与临床疾病有密切关系。IL-2 产生低下的疾病有：系统性红斑狼疮、活动性类风湿关节炎、艾滋病（AIDS）、持续性全身性淋巴瘤、I 型糖尿病、活动性内脏利什曼病、尖锐湿疣等。接受免疫抑制治疗者和老年人 IL-2 产生也明显下降。SLE 患者的 IL-2 产生与 IgG 产生呈负相关。但用 ELISA 法测定重症 SLE 患者血清 IL-2，反而呈高价，这可能是由于血清中有竞争结合物质造成的。器官移植后患者血清中大量出现可溶性 IL-2R，就与 IL-2 竞争结合 IL-2 抗体，因而使 ELISA 法检查的血清 IL-2 值偏高。

（二）IL-6 测定 IL-6 由多种淋巴类和非淋巴类细胞产生，具有多种生物学功能，在机体的免疫应答、骨髓造血及炎症反应中均起重要作用。检测方法有 IL-6 依赖细胞（MH60.BSF2 细胞）增殖反应 MTT 测定法、金黄色葡萄球菌 Cowan-1 株（SAC）协同刺激 B 细胞分化反应测定法（ELISA 测上清 IgG 含量）、ELISA 等。

【临床意义】 许多疾病中，IL-6 水平均可升高。①多克隆 B 细胞激活或自身免疫性疾病：类风湿关节炎、艾滋病、系统性红斑狼疮、Reiter 综合征、硬皮病、酒精性肝硬化、膜性增生性肾小球肾炎、银屑病；②淋巴细胞系肿瘤：多发性骨髓瘤、淋巴瘤、霍奇金病、Kaposi 肉瘤、心脏粘液瘤、宫颈癌；③其他：烧伤、急性感染、移植排斥反应。

（三）IL-8 测定 IL-8 由单核-巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞等多种细胞产生，其主要生物活性是激活中性粒细胞。检测方法有中性粒细胞趋化试验、多形核白细胞酶释放法、ELISA、原位免疫细胞化学测定法。

【临床意义】 IL-8 升高见于慢性斑状牛皮癣患者的鳞屑中、类风湿关节炎和麻风患者的滑液中、自发性肺纤维化和急性呼吸窘迫综合征患者支气管灌洗液中。另外，IL-8 还与败血症休克、内毒素血症、输血溶血反应等密切相关。

（四）IL-10 测定 IL-10 由辅助性 T 细胞亚群 TH1 和 TH2，核细胞、巨噬细胞、B 细胞和角质细胞产生。其生物活性广泛，可选择性地抑制单核-吞噬细胞的某些功能，对 T 细胞、B 细胞等的功能亦有明显影响。测定方法有生物活性测定和 ELISA 等。

【临床意义】 非霍奇金淋巴瘤及卵巢癌等患者血清 IL-10 水平升高，其病理生理及临床意义未明。

（五）肿瘤坏死因子测定 肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）有 α 和 β 两种类型，虽然产生的细胞类型不尽相同，但能与相同的受体结合，故二者的生物学活性极其相似；此外，二者又有膜结合型与分泌型两种形式。检测方法可分为以下三大类：TNF 敏感靶细胞毒性试验、免疫学试验、FACS 检测跨膜型 TNF。

【临床意义】 正常人血清中通常检测不到 TNF 活性，但在慢性类风湿关节炎、多发性硬化症、恶性肿瘤及肾移植患者血清中，可检测到 TNF。肾移植排斥时 TNF 增高。革兰阴性杆菌或脑膜炎奈瑟菌引起的弥散性血管内凝血、中毒性休克时可测出高水平的 TNF- α 。病毒性暴发性肝衰竭外周血细胞诱生的 TNF 活性升高，且与病情程度相关。艾滋病患者单核细胞培养上清液和血清中 TNF- α 水平升高。

（六）干扰素测定 干扰素（interferon, IFN）是一类低分子量、多功能蛋白质，

具有广谱抗病毒，抑制肿瘤细胞生长及免疫调节等多种生物学活性。检测方法有 MHC-II 类抗原诱导法、双抗体夹心 ELISA 等。

【临床意义】 与 IL-2 相似。

(仲人前)

第七章 临床病原学检查

第一节 概 述

感染性疾病实验诊断的目的是确定感染的发生和性质，在疾病早期提供恰当的治疗方案，并采取有效的预防措施，防止感染传播所造成的危害。

各种不同病原体（细菌、螺旋体、支原体、放线菌、衣原体、立克次体、病毒、真菌、原虫、蠕虫）所致感染性疾病的实验诊断方法各有其特点，但几乎都遵循以下基本原则：①正确、规范采集和运送标本；②通过直接显微镜查见病原体或检出病原体抗原成分；③借助分子生物学的方法检测病原体核酸；④利用免疫学方法检测机体对病原体抗原成分产生的免疫产物；⑤对病原体进行分离与鉴定。在完成病原体的检出和鉴定任务后，结合病人的病史、症状或体征，快速作出诊断。并积极参与临床选择抗微生物药物，指导和监控微生物的治疗方案，避免耐药菌株的产生。

一、标本采集和运送

根据各种病原体所致感染性疾病的病程确定标本采集的时间、部位和种类。所有采集的标本均置于无菌或清洁容器中，不能接触消毒剂 and 抗菌药物。标本必须注明姓名、年龄、性别、采集日期、临床诊断、检验项目等。标本采集后应按要求处理，立即送往病原学实验室，对于烈性传染病材料的运送需专人护送。

（一）血液标本 疑为菌血症、败血症和脓毒血症患者，一般在发热初期和高峰期采集，如已用抗菌药物治疗者，则在下次用药前采集。采样以无菌法由肘静脉穿刺，成人每次 10~20ml，婴儿和儿童为 1~2ml，血液置于盛有抗凝剂聚茴香脑磺酸钠无菌瓶中送检。由于大多数菌血症呈周期性，故血标本也需在 24h 内周期性收集，一般 24h 内收集 2~3 次血标本分别培养。

（二）脑脊液与其他无菌体液标本 无菌采集脑脊液，脑脊液通常离心 $10000 \times g$ 10min，取沉淀作显微镜检查。引起脑膜炎的病原体脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等其抵抗力弱，不耐冷、容易死亡，故采集的脑脊液应立即保温送检或床边接种。胸水、腹水和心包液等因标本含菌量少宜采集较大量标本送检以保证检出率。

（三）尿液标本 外尿道寄居有正常菌群，故采集尿液时更应注意无菌操作，常用清洁中段尿作为送检标本。对于厌氧菌的培养，采用膀胱穿刺法收集、无菌厌氧小瓶运送。排尿困难者可导尿，但应避免多次导尿所致尿路感染。

（四）呼吸道标本 鼻咽拭子、痰、通过气管收集的标本均可作为呼吸道标本。后者可避免正常菌群污染，为下呼吸道感染病原学诊断的理想标本。鼻咽拭子和鼻咽洗液

可供鼻病毒、呼吸道合胞病毒、肺炎衣原体、溶血性链球菌等病原学诊断。不合格的痰标本（扁平上皮细胞 ≥ 25 个/低倍镜视野）富含上呼吸道正常菌群，在病原学诊断时需加以注意。

（五）粪便标本 取含脓、血或粘液粪便置于清洁容器中送检，排便困难者或婴幼儿可用直肠拭子采集。根据细菌种类不同选用合适运送培养液以提高阳性检出率，如副溶血弧菌引起腹泻的粪便应置于碱性蛋白胨水或卡-布运送培养液。一次粪便培养阴性不能完全排除胃肠道病原菌的存在，对于传染性腹泻患者需三次送检粪便进行细菌培养。对疑为寄生虫感染者，应尽快运送水样便，以保持原虫滋养体活力；若不及时送检，粪便标本置于含10%甲醛和聚乙烯醇的小螺口塑料容器内保存。

（六）泌尿生殖道标本 根据不同疾病的特征及检验目的采集不同标本，如性传播性疾病常取尿道口分泌物、外阴糜烂面病灶边缘分泌物、阴道宫颈口分泌物和前列腺液等。对生殖道疱疹常穿刺疱疹液，盆腔脓肿者则于直肠子宫陷凹处穿刺脓液。怀疑衣原体感染的标本不应使用木柄拭子，因为木质对该病原体有毒性作用。除淋病奈瑟菌保温送检外，所有标本收集后4℃保存直至培养。

（七）创伤、组织和脓肿标本 对损伤范围较大的创伤，应从不同部位采集多份标本。采集部位应首先清除污物，以碘酒、酒精消毒皮肤，防止表面污染菌混入标本影响检测结果。开放性脓肿的采集，用无菌棉拭采取脓液及病灶深部分泌物。封闭性脓肿，则以无菌干燥注射器穿刺抽取；疑为厌氧菌感染者，取脓液后立即排净注射器内空气，针头插入无菌橡皮塞送检，否则标本接触空气导致厌氧菌死亡而降低临床分离率。用于病毒检测的组织标本宜放在有灭菌盐水纱布的培养皿内或病毒运送培养基内运送，用匀浆管匀浆、离心、过滤后，作病毒分离鉴定。

（八）血清标本 用于检测患者特异性抗体效价以辅助诊断感染性疾病。采集血液置无菌试管中，自然凝固、血块收缩后吸取血清，56℃加热30min以灭活补体成分。灭活血清保存于-20℃。

二、检测方法

由实验技术直接或间接获得病原体及病原体结构成分，是确诊感染性疾病的一个重要依据。临床实验室中细菌性疾病以培养分离技术为主，病毒性疾病以免疫学方法为主。

（一）直接显微镜检查 标本直接涂片、干燥、固定后染色，或经离心浓缩集菌，涂片染色，置光学显微镜下观察病原体的形态、染色性或观察宿主细胞内包涵体的特征。另一种方法是采用悬滴法或压滴法，在不染色状态下借助暗视野显微镜或相差显微镜观察病原体的生长、运动方式、螺旋体形态和运动。湿式涂片有助于寄生虫虫卵检查。直接镜检结果对病原学诊断具有一定意义，尤其是无菌体液的直接镜检更具有诊断价值，如脑脊液涂片中查见革兰染色阴性肾形双球菌，结合患者发热、喷射状呕吐、剧烈头痛和脑膜刺激体征，可作出流行性脑脊髓膜炎的诊断。那些有正常菌群寄居的腔道分泌物，涂片镜检虽不能确定诊断，但对进一步检出的步骤、采用的方法和分离鉴定病原体所需培养基有重要提示作用，如在米泔水样便的悬滴片动力检查，发现有运动活泼

的鱼群样弧菌，常提示弧菌科细菌感染，可进一步用碱性蛋白胨水增菌，分离接种于硫代硫酸盐-柠檬酸盐-胆汁-蔗糖（thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose, TCBS）选择培养基。组织标本和疱疹分泌物涂片经瑞特染色后，查见多核巨细胞和核内嗜酸性包涵体可早期诊断疱疹病毒感染。临床上不常规应用电镜检查，但对某些病毒感染有确诊价值，如婴幼儿急性胃肠炎腹泻粪便电镜下查见车轮状的双层衣壳病毒颗粒即可诊断为轮状病毒感染。常用的电镜技术有超薄切片标本电镜观察、负染标本电镜观察和免疫电镜技术。

(二) 病原体分离、培养和鉴定 分离培养是病原学检验中确诊的关键步骤，分离出病原体后，才能进一步鉴定病原体和作药敏试验。

分离培养细菌，应根据可疑菌生长培养特性，选择合适的培养基，提供合适的气体条件、温度和 pH，使细菌在体外人工培养基中得以生长、繁殖形成菌落。根据菌落性状（大小、色泽、气味、边缘、光滑度、色素、溶血情况等）和细菌的形态、染色性，检测细菌生化反应结果和血清学试验，可对分离菌作出鉴定。为了尽快地对分离菌作出检验结论，应选择可靠而适用的特征作为鉴定指标，同时也可借助于微量鉴定系统，快速简便鉴定分离菌。

对于不能人工培养的病原体，如病毒、立克次体、衣原体，可将标本接种易感动物、鸡胚或行细胞培养，进行病原体分离。接种动物后，可根据动物感染范围、动物发病情况及潜伏期，初步推测为某种病原体。接种于鸡胚的病毒，根据不同接种途径的敏感性及所形成的特殊病灶，有助于初步鉴定。进行细胞培养的病毒，因病毒在细胞内增殖后，可引起细胞病变或红细胞吸附、干扰现象、血凝性质等特性以缩小病毒的鉴定范围，最后用血清学方法作最后鉴定。

(三) 病原体抗原检测 用已知抗体，借助免疫荧光技术、酶免疫技术、化学发光技术、胶乳凝集试验等技术检测标本中未知的病原体抗原即为病原体的抗原检测。病原体抗原有细菌菌体抗原、鞭毛抗原、毒素、侵袭性酶、病毒的衣壳蛋白、包膜抗原等。病原体的抗原成分检测有助于早期诊断感染性疾病，阳性结果提示某种感染性病原体的存在，但对那些存在正常菌群的标本，需考虑共同抗原引起的交叉反应，必须在有严格对照试验和排除试验时，对阳性结果才能作出正确判断。

抗原检查诊断价值常随不同标本各异。若在无菌体液、血液等标本中，检测出特异性病原体抗原，有诊断价值，如脑脊液中查到脑膜炎奈瑟菌抗原可诊断为流行性脑脊髓膜炎；若在宫颈拭子或男性尿道拭子检出淋病奈瑟菌或沙眼衣原体抗原有诊断意义，因为这些标本中没有或很少有其他微生物存在；若在肛拭中检出病原体抗原，则因肛拭中存在有多种微生物，可因交叉抗原存在而不能肯定诊断。使用特异性好、效价高的单克隆抗体尤为重要，在有严格的对照和排除试验时，选择和制备完好的细胞标本，检测只能在活细胞内增殖的病毒或立克次体、衣原体，阳性的结果可作出准确的病原学诊断。

(四) 病原体核酸检测 核酸检测技术主要有聚合酶链反应（PCR）和 DNA 探针杂交技术。

PCR 是将待检标本经细胞裂解液裂解后，在加有引物、四种三磷酸核苷、TaqDNA 聚合酶和含 Mg^{2+} 缓冲体系中，经变性、退火、延伸三个不同反应温度进行多次循环，再将扩增 DNA 产物通过琼脂糖凝胶电泳染色法、Southern 印迹法、酶谱分析法和序列

分析法四种方法之一，检测出病原体的核酸。PCR 只需在简便条件下，在短短数小时内可将病原体基因或 DNA 片段特异地扩增几十万倍。它已广泛应用于感染性疾病的实验室诊断，尤其是那些不易分离培养的病原体。由于 PCR 具有很高的敏感性，试验影响因素很多，不适当的标本处理，外源性和内源性蛋白酶、核酸酶、DNA 多聚酶抑制剂等均可造成假阴性反应。反应体系中极微量待测 DNA 序列的污染均可产生假阳性结果，故操作者必须制订严格的工作程序防止污染发生，并设立阴性对照。

将放射性核素或非放射性物质标记的已知序列核酸单链探针和固定在固相载体上的标本中病原体核酸退火形成双链杂交体，通过杂交标记物的检测，鉴定标本中的相应病原体基因，此为核酸杂交法。杂交方法以固相法为多，其技术有斑点杂交、Southern 印迹法、原位杂交法和 Northern 印迹法等。杂交信号的检测常用显色法、放射自显影、放射性核素脉冲数测量和发光法。核酸杂交法适用于目前尚不能分离培养或很难分离培养的微生物检测。

(五) 病原体抗体检测 是指用已知病原体抗原检测患者血清中相应抗体的方法诊断感染性疾病。常用的方法有凝集试验、沉淀试验、补体结合试验、间接免疫荧光技术、放射免疫测定、酶联免疫吸附试验等。大多数的抗体检测试验中，所用的抗原为病原体特异性抗原（整个病原体、病原体成分或产物），有一部分抗体检查使用病原体的共同抗原，如诊断梅毒病使用牛心提取的类脂抗原，这类试验为非特异性试验。

抗体检测的价值常用敏感性、特异性和预测值来评价。临床医生必须根据其目的要求达到确诊某一疾病、排除某一疾病或监测疾病治疗的效果。理论上所希望的一个高度敏感的导致高阴性预测值和高度特异的导致高阳性预测值的试验并不存在，实践中常根据诊断的两个基本目的，权衡敏感性和特异性选择试验项目。当目的为排除某一疾病时，即选择高敏感度、高阴性预测值的试验；当目的为确诊某一疾病时，即选择高特异度、高阳性预测值的试验。

第二节 细菌感染检查

一、检验特点

细菌是一大类能在人工培养基中生长的原核细胞型微生物，各种细菌都有一定的形态、染色特性、生化反应和抗原结构。通过对标本直接显微镜检查、病原菌的分离培养鉴定、病原菌的抗原检测、核酸检测和细菌感染后机体免疫应答产物的测定及药物敏感性试验，对细菌感染性疾病可作出及时、准确的病原学诊断。在检查项目中，尤以细菌分离培养鉴定为主，在无菌标本中检查到细菌，则此细菌为感染的病原，如血液中检查到细菌，诊断为败血症；脑脊液中查到细菌即为细菌性脑膜炎。存在有正常菌群的标本中检查到细菌，应区分是正常寄居的菌群或是致病的细菌，常需作细菌定量计数，根据细菌数判断是否为感染的病原菌，如尿液中分离到革兰阴性杆菌，若定量在 $10^5/\text{ml}$ cfu 菌落形成单位菌数以上，则为尿路感染。

二、检测程序

细菌检测程序见图 7-1。

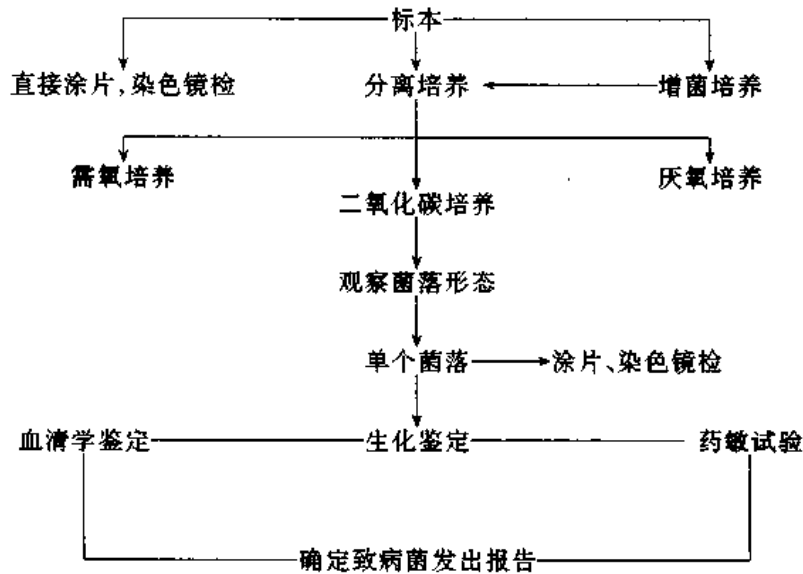


图 7-1 临床细菌学检测程序图

三、检测项目

(一) 染色标本显微镜检测

1. 革兰染色 革兰染色 (Gram stain) 和显微镜检查 (microscopic examination) 是细菌感染快速诊断的简单方法, 用于各种渗出液、抽出液、尿液、脑脊液和血液的细菌检查。标本涂片、固定和革兰染色后, 首先低倍视野镜检, 若含很多上皮细胞, 炎症细胞无或很少, 常提示标本在采集过程中受到污染, 往往为不合格标本, 需重新采集。油镜观察标本中是否存在被染成深紫色的革兰阳性菌或浅红色阴性菌, 根据染色性和细菌形态, 常可以对细菌的属或种作出推测性鉴定, 提供进一步采用的选择鉴别培养基。

2. 抗酸染色 抗酸染色 (fast-acid stain) 适用于痰标本分枝杆菌检查, 用碱性石炭酸复红染色后具有耐强酸酒精脱色能力的抗酸染色阳性细菌能够在标本中很好识别, 对诊断结核病具有重要意义。此外, 还可以检查腹泻病人粪便中隐孢子菌等感染的孢子菌病和致病性诺卡菌。

(二) 不染色标本显微镜检测

1. 湿片悬滴法检测 (examination of wet mount) 借助暗视野显微镜或相差显微镜观察标本中病原菌的生长和运动方式, 有助于疾病病原体诊断。当米泔水样便中见有鱼群状运动活泼的弧菌, 常提示为霍乱弧菌感染。

2. 湿片细菌计数 湿片高倍视野镜检尿液, 若每高倍视野发现 1 个或 1 个以上细菌有诊断其为尿路感染病原菌。

(三) 分离培养 分离培养 (isolation and culture) 是细菌学检查的关键, 其目的是从临床标本中找出活的细菌, 进一步进行鉴定, 确定其致病性和耐药性, 指导抗菌治疗和预测治疗效果。不同细菌培养所需条件及生长特征各异, 因此必须根据临床要求、送检标本的性质和培养目的, 选用不同的培养基, 不同的接种方法和培养条件。

1. 培养基选择 革兰阳性球菌和革兰阳性杆菌通常使用血琼脂培养基, 革兰阴性杆菌如肠杆菌科细菌常用肠道选择鉴别培养基 (麦康凯或伊红美蓝), 难培养的革兰阴性杆菌还需加入特殊营养因子; 革兰阴性球菌常用改良 Thayer-Martin 培养基; 厌氧菌则需用厌氧培养基。

2. 生长条件 根据气体需求不同, 分别在一般大气条件、厌氧条件 (80% N₂、10% CO₂、10% H₂)、微需氧条件 (5% O₂、10% CO₂和 85% N₂) 培养, 以分离出标本中的兼性厌氧菌、厌氧菌和微需氧菌。一般致病性细菌其生长温度条件在 35℃。一般生长 pH 为 7.2~7.6, 只有极少菌例外, 如霍乱弧菌在碱性环境中能生存, 故常用碱性蛋白胨水作为选择鉴别培养基。

(四) 鉴定技术 鉴定 (identification) 是指对标本中分离的细菌按分类原则放入某系统合适位置, 是细菌分类的实验过程。细菌鉴定技术有生化鉴定 (biochemical identification)、血清学鉴定 (serologic identification)、在常量生化鉴定技术基础上发展而来的数码鉴定 (numeral identification) 和自动化仪器鉴定 (automated identification)。

1. 生化鉴定 借助细菌对营养物质分解能力不同及其代谢产物差异来鉴定细菌, 是细菌鉴定中最重要的一种。生化鉴定技术包括有糖分解产物试验、蛋白质分解产物试验、碳源利用试验、呼吸酶类试验和其他一些生化试验。利用触酶试验可区分葡萄球菌属和链球菌属; 通过氧化酶试验可区分革兰阴性杆菌的非发酵菌 (氧化酶阳性) 和肠杆菌科细菌 (氧化酶阴性); 革兰阴性的双球菌借助于对葡萄糖和麦芽糖分解能力不同可区分淋病奈瑟菌和脑膜炎奈瑟菌。临床标本检查时常借助于组合生化试验, 如肠杆菌科细菌借助于克氏双糖、动力-吲哚-尿素、甲基红、枸橼酸盐利用试验、V-P 试验的组合而区分不同属和种。

2. 血清学鉴定 利用已知菌种 (型) 的抗体鉴定标本分离菌的种 (型), 适用于含较多血清型的细菌, 如沙门菌的鉴定除生化鉴定外尚需用伤寒沙门菌 A-F 多价血清和各群因子血清作玻片凝集, 鉴定分离菌为某群、某种。此外, 志贺菌属、弧菌属、致病性大肠埃希菌等均需在生化鉴定基础上再作血清学鉴定。

3. 数码鉴定 是集数学、电子、信息及自动化分析技术于一体, 采用标准化、成品化和配套生化反应试条鉴定细菌到属、群、种、亚种和生物型。其基本原理是计算并比较分离菌对数据库内每个细菌条目系统中每个生化反应出现的频率总和, 计算出鉴定百分率和模式频率, 通过生化反应模式转换成数字模式, 经计算机处理, 将数字转换成细菌名称。该鉴定系统有 API、rapid ID、ID 等, 目前已广泛应用于临床。

4. 自动化鉴定 自动细菌培养鉴定仪已广泛应用于临床微生物学检查, 有 Automicrobic (AMS)、Autobac (IDX)、MicroScan 等系列, 目前应用最广泛、自动化程度最高、功能齐全的是 VITEK-AMS 系统。该系统的原理采用数码鉴定原理, 将测试卡内生化反应的阴阳性结果转换成数字, 以每 3 个生化反应为一组, 得出 10 位数码 (如测

试卡需另外试验得到 11 位数码), 将其结果与数据库中已知分离单位比较, 获得相似鉴定值。该系统还可作药物敏感性试验测试, 通过待测菌在各浓度抗生素小孔中的细菌生长情况, 经回归分析算出细菌 MIC。系统自动打印出实验报告, 包括细菌种名, 抗生素、MIC、灵敏度、尿液中可达到的最高药物浓度, 常规用药剂量等内容的药物敏感报告。

(五) 核酸检测 PCR 技术适用于细菌感染诊断, 尤其是人工培养基不能生长的细菌和营养要求高不易培养的细菌, 如麻风杆菌、幽门螺杆菌、嗜肺军团菌。对生长缓慢的细菌(结核分枝杆菌)或一种临床症状内多种细菌感染的诊断也可采用 PCR 方法。常用的检验细菌感染的引物见表 7-1。

表 7-1 PCR 检验细菌感染应用的引物

病种	致病菌	引物靶基因	扩增片段 (bp)	特异性
结核	结核分枝杆菌	MpB64		种
军团病	嗜肺军团菌	mip	207	种
淋病	淋球菌	ORF-1	461	种
单核细胞	产单核细胞	HLY1-2	719	种
增多症	李斯特菌	InL1-2	446	种
炭疽	炭疽杆菌	PA	375	种
腹泻	志贺菌、肠侵袭性 大肠埃希菌	iPaH	498	属间

(六) 抗体检测 抗体检查适用于经抗生素治疗后或慢性细菌性感染, 因为此时病原体的分离培养常为阴性, 可用抗体检测诊断感染。由于感染后的抗体反应相当复杂, 因此抗体检查结果需考虑其特异性和敏感性。一次性较高效价抗体并不能完全说明问题, 应同时检测双份血清(1份为急性期, 1份为1周或数周后的恢复期), 效价4倍增长, 说明曾有感染。因此, 血清学诊断更应用于流行病学调查。利用血清学方法诊断细菌感染有肥达反应、抗链球菌溶血素“O”试验、检查兔热病和波浪热的凝集反应、检查军团菌病的荧光抗体试验等。

(七) 细菌毒素检测

1. 外毒素(exotoxin)检测 有生物学法、免疫血清学法和 PCR 法及自动化仪器检测法。

(1) 生物学方法: 操作复杂, 且不易获得敏感动物, 动物的个体差异影响结果判断, 只有在发现新的毒素的特殊情况下采用。

(2) 免疫血清方法: 快速、灵敏、特异为该法优点, 且可进行大样品量筛选。有沉淀反应、颗粒吸附凝集试验(血凝试验和胶乳凝集试验)、固相放射免疫试验、酶联免疫吸附试验和免疫印迹试验(表 7-2)。

(3) 核酸和基因诊断技术: 基因探针技术可检查单个菌落产毒素性质, 通常取病原菌染色体或质粒毒素基因片段制备成探针, 利用放射性核素或非放射性生物系统标记,

以检查未知标本，如检测霍乱肠毒素 (cholerae toxin, CT)、耐热肠毒素 (labile toxin, LT) 和不耐热肠毒素 (stable toxin, ST) 毒素等。PCR 检测毒素不需要培养细菌，操作简单，目前可检测葡萄球菌各型肠毒素、 α 、 β 溶血素、肉毒毒素、白喉毒素、炭疽致死因子等 30 余种毒素 (表 7-3)。

表 7-2 细菌毒素免疫学检测方法

方法	灵敏度 ($\mu\text{g/ml}$)	检测毒素种类
免疫扩散	50~100	葡萄球菌各型肠毒素、TSST-1、LT、ST、CT、肉毒毒素及沙门菌肠毒素等
对流免疫电泳	100	志贺痢疾毒素、链球菌热原性外毒素、葡萄球菌肠毒素、CT 等
反向间接血凝	0.005~0.01	肉毒毒素、蜡样芽胞杆菌毒素、艰难梭菌毒素、炭疽毒素、葡萄球菌肠毒素
协同凝集试验	0.05~0.1	蜡样芽胞杆菌毒素、CT
乳胶凝集试验	0.001~0.002	艰难梭菌毒素、蜡样芽胞杆菌毒素、CT、ST、TSST-1、葡萄球菌毒素等
ELISA	0.001~0.002	肉毒毒素、CT、LT、ST、葡萄球菌各型肠毒素
RIA	0.001	葡萄球菌各型肠毒素、肉毒毒素、CT、ST、LT、空肠弯曲菌毒素等
免疫印迹	0.005	肉毒毒素、葡萄球菌肠毒素、TSST-1、链球菌热原性外毒素

CT 霍乱肠毒素 LT 不耐热肠毒素 ST 耐热肠毒素 TSST-1 毒素休克综合征毒素

表 7-3 PCR 检测细菌毒素应用的引物

病种	致病菌	引物靶基因	扩增片段 (bp)	特异性
腹泻	LT 产生菌	LT-n, LT-p		毒素特异
腹泻	ST 产生菌	人源 ST		毒素特异
痢疾	志贺菌	F ₂ aial	320	属
腹泻	产 LT 大肠杆菌	LT-1LT-2	110	种
食物中毒	金黄色葡萄球菌	B 和 C 型同源	512	型
腹泻	沙门菌	fLiC	300	属
腹泻	沙门菌	mvA	300	属

(4) 自动化检测：仪器原理均根据微生物形态、代谢产物和血清学反应设计，包括有细胞颗粒计数仪、光散射测定仪、颜色改变浓度仪、薄层扫描仪和荧光光度计等。近年来发展的生物传感器利用免疫磁性电化学发光传感器检测葡萄球菌肠毒素、肉毒毒素和霍乱肠毒素等获得成功，可检测出飞克 (fg) 水平。

2. 内毒素 (endotoxin) 检测 革兰阴性菌的极少量内毒素 (lipopolysaccharide,

LPS)可引起广泛生物学作用,因此对LPS检测有利于判定细菌感染严重程度,及早预防和发现内毒素休克的发生。

(1)家兔热原试验(rabbit pyrogen test, RT):一种经典的定性检测方法,是将定量的被检测标本通过耳缘静脉注入家兔内,观察家兔注射后体温变化,判断是否存在LPS。

(2)鲎试验(limulus amoebocyte lysate, LAC)是目前检测LPS最敏感方法,可检测微量LPS(0.01~1 μ g/ml)。可广泛应用于革兰阴性菌感染的快速诊断,对患者的血液、尿液及脑脊液可进行直接检查。

四、细菌感染检查项目的选择和应用

显微镜检查、分离培养、血清学试验、生化鉴定和PCR等核酸检测是细菌感染诊断的基本方法,实验室人员可分别出具结果报告、先后和程度不同为临床提供信息,表现了感染诊断的阶段性和连续性。按检出细菌种类、临床诊断和治疗,通常构成不同组合的检验方法:①无菌性标本(血液、脑脊液、体腔渗出液),采用显微镜检查和直接药敏试验可作出病原学诊断和提供临床治疗用药指导;②脓血便,采用革兰染色无诊断意义,需用标记抗体染色镜检获初步报告,再需经选择培养基分离培养,挑取可疑菌落作玻片血清凝集,阳性者可初步鉴定,再用配套生化反应可作出最后报告;③尿液标本,显微镜检查可初步估计细菌菌量,作出初步诊断,再经分离培养鉴定后和菌落定量计数可作出病原学诊断;④痰标本,采用显微镜检查,判定是否为合格标本,若为合格标本作分区划线接种,检出致病性菌落,再进行鉴定和药敏;⑤对临床指征明确,只为获得病原学证实的细菌,常采用对某一种细菌检验程序。

为保证细菌感染正确诊断,必须遵循下述细菌感染诊断原则:①要求医师和检验师的密切配合,不应停留在化验单往来;②重视检验标本的采集和送检;③重视检验过程的阶段性和连续性;④检验程序需有针对性和综合性。

第三节 支原体、衣原体、立克次体感染检查

一、支原体感染检测

(一)检验特点 支原体缺乏细胞壁,呈高度多形性,革兰染色不易着色,直接显微镜检查无临床意义。分离培养支原体为确诊依据,培养基为牛心脑消化液加20%小牛血清和新鲜酵母浸液。不同种支原体在培养基中生长速度不一,解脲脲原体和人型支原体生长较快,利用培养后所见的典型菌落形态可作出初步鉴定,再以特异性抗血清作生长抑制试验(growth inhibition test, GIT)或代谢抑制试验(metabolism inhibition test, MIT)即可作出确定。肺炎支原体和生殖道支原体初次分离缓慢,一般需10天左右才长出“荷包蛋”状菌落,故而不适合于临床快速诊断。PCR技术目前已用于临床实验室的检测。

(二)检测项目

1. 分离培养 是支原体感染确诊依据,由于其独特的生长特性,培养基不同

于细菌培养基，需在培养基中加入马血清和小牛血清，以提供胆固醇和长链脂肪酸。多数支原体还需添加新鲜酵母浸膏、组织浸液、核酸提取液和辅酶等。支原体生长 pH 为 7.6~8.0，最佳生长温度为 37℃，5% CO₂ 和 90% N₂ 的气体条件生长较佳。

2. 菌落观察 支原体生长缓慢，且除二分裂繁殖外还有分节、出芽、分支等方式，所形成菌落微小，呈现典型油煎荷包蛋状外观，培养物中见典型菌落可判断为支原体感染，需进一步鉴定菌种。

3. 生化鉴定 利用对葡萄糖、精氨酸、尿素的分解，可初步鉴定肺炎支原体、生殖道支原体和解脲脲原体（表 7-4）。

表 7-4 支原体生化反应

支原体	葡萄糖	精氨酸	尿素
肺炎支原体	+	-	-
发酵支原体	+	+	-
生殖道支原体	+	-	-
人型支原体	-	+	-
口腔支原体	+	-	+
唾液支原体	-	+	-
解脲脲原体	-	-	+

4. 生长抑制试验和代谢抑制试验 为支原体鉴定依据，GIT 是将吸附有型特异血清的滤纸片置于种有支原体的固体培养基上，孵育后，如支原体生长被抑制，表示该支原体和采用血清同型。MIT 试验是将支原体接种于含有抗血清和酚红的培养基中，若葡萄糖不被分解，指示剂酚红不变色，则支原体与加入的抗血清同型。

5. 肺炎支原体冷凝集试验（cold agglutinins test）非特异试验，检测患者稀释血清与 O 型 Rh 阴性细胞在 4℃ 出现凝集的效价，当凝集效价 $\geq 1:64$ 或双份血清效价 4 倍增高为阳性，阳性者 85% 具有特异性肺炎支原体抗体存在。

二、螺旋体感染检测

（一）检验特点 螺旋体是一群细长、柔软、运动活泼呈螺旋状的微生物。将标本置于暗视野显微镜下检查运动活泼、具有特殊形态的螺旋体具有诊断意义。除钩端螺旋体外，其他螺旋体如梅毒螺旋体、伯氏疏螺旋体、回归热螺旋体等尚不能人工培养，因而免疫学检查广泛应用于临床实验诊断。显微镜凝集试验、间接凝集试验、酶联吸附试验检测患者血清的特异性抗体是常用的方法。用性病研究所实验室玻片试验（VDRL）或快速血浆反应素环状卡片试验（RPR）对梅毒患者血清进行过筛试验，出现阳性者再用荧光密螺旋体抗体吸附试验（FTA-ABS）或抗梅毒螺旋体微量血凝试验（MHA-TP）作确诊试验。PCR 检测可快速检出螺旋体特异基因片段，但仍不是常规的方法。

(二) 检测项目

1. 显微镜凝集试验 (microscopic agglutination test) 检测钩端螺旋体病患者血清抗体, 试验中以 50% 菌体凝集或溶解为判断终点, 当效价 $>1:400$ 或双份血清效价 4 倍增长可确诊。

2. 钩端螺旋体病血清学试验 (serologic test of leptospirosis) 有胶乳凝集、凝集抑制试验和酶联吸附试验, 其特异性低于显微镜凝集试验。

3. 莱姆病血清学试验 (serologic test of lyme) 用疾病控制中心提倡二步法诊断莱姆病, 疾病初期用 ELISA 或免疫荧光试验检测血清中抗体, 疾病初期抗体检测敏感性高, 阳性者无须进一步抗体检查。阴性者有临床体征需收集恢复期血清作 IgM 和 IgG 免疫印迹试验。

4. 梅毒病血清学检查见本章第七节。

三、立克次体和衣原体感染检测

(一) 检验特点 立克次体是一类仅在宿主细胞内繁殖的微生物 (除罗沙利马体外), 直接检出立克次体的方法可用免疫荧光技术或 PCR、探针杂交。分离培养常将标本接种于动物, 观察动物发病情况 (如雄性豚鼠阴囊肿胀、小鼠脾脏肿大), 解剖动物取脾或阴囊睾丸鞘膜涂片, 吉姆萨染色, 可见双极浓染的紫红色小杆菌。外斐试验 (Weil-Felix test) 为非特异性血清学诊断试验, 用于斑疹伤寒、斑点热和恙虫病的确诊, 特异性的血清学试验有免疫荧光试验、酶联免疫吸附试验和补体结合试验。

衣原体专营细胞内寄生, 可出现胞质内包涵体。直接显微镜检查细胞质内的典型包涵体对衣原体感染诊断有参考价值。用荧光素标记的衣原体单克隆抗体检测衣原体包涵体也是一种好的检测方法; 通过酶联免疫检测、核酸检测等非培养方法检测具有一定的优越性, 结果迅速、操作简便。衣原体的分离培养和病毒培养一样, 有鸡胚接种法、动物接种法和细胞培养。

(二) 检测项目

1. 立克次体分离、培养和鉴定 除战壕热立克次体外, 人类病原性立克次体的初代培养多用实验动物接种。鉴定时通常依据动物的发病情况并将感染的动物脏器印片、染色镜检 (观察立克次体形态特点及其在细胞内的分布); 采取动物恢复期血清用已知抗原作补体结合试验或用已知毒株攻击作感染动物的保护试验, 若获得阳性结果, 即可定论。

2. 立克次体抗体检查 一般常用外-斐反应及补体结合试验, 其他试验方法很少作常规应用。外-斐反应是利用与某些立克次体有共同抗原的 OX₁₉、OX₂、OX_k 变形杆菌的菌体抗原代替立克次体抗原, 测定立克次体患者血清抗体的凝集试验。通常认为血清滴度达 1:160 以上时有诊断意义, 而在病程中抗体效价有 4 倍增长者更有诊断价值。由于外-斐反应假阳性和假阴性反应的存在, 必须结合临床实际和病史来判定外-斐结果的价值。除恙虫病外, 所有立克次体病均广泛应用补体结合试验作抗体检查, 其中用斑疹伤寒群及斑点热群立克次体可溶性抗原测得的抗体阳性结果仅说明某群立克次体感染; 再

用颗粒抗原检测抗体方可进一步明确是患何种立克次体病。

3. 衣原体细胞学检查 由于衣原体的包涵体可以在感染细胞中见到, 因此, 从感染部位采取细胞标本, 用直接涂片法, 可采用吉姆萨染色、碘染色和免疫荧光染色等作包涵体检查, 是诊断衣原体最早的方法。特异单克隆抗体荧光标记无非特异着色, 灵敏度达 90%。

4. 衣原体抗体检查 可用于衣原体实验室研究和临床诊断的血清学试验有试管凝集试验、放射性免疫沉淀反应、补体结合试验 (CF)、免疫扩散反应及微量免疫荧光 (MIF) 等。IgM 测定可用于早期诊断, 主要用于沙眼、性病淋巴肉芽肿等疾病诊断, 其敏感性比 CF 高, 是目前调查衣原体感染流行病学最有用的工具。

5. 衣原体培养 根据分离培养组织的不同, 可分鸡胚接种法、组织细胞培养法、动物接种法。三种方法中, 组织细胞培养法设备简单、操作方便, 可同时筛选大量标本, 且敏感性较高。分离培养衣原体最常用的是 McCoy 细胞, 它对衣原体敏感, 宜于生长。该细胞在使用前必须先经辐射照射或细胞松弛素 B 处理, 使之成为巨细胞, 具有较多的胞质, 有利于包涵体发育, 提高衣原体的检出机会。

分离沙眼、包涵体结膜炎衣原体可取眼结膜上皮细胞刮片; 分离性病淋巴肉芽肿衣原体可取腹股沟淋巴结的脓液或生殖道上皮细胞刮片; 分离鹦鹉热衣原体可取血、痰或动物的肺、肝、脾等活检标本。此外, 新生儿包涵体结膜炎衣原体可从双亲的尿道中分离到, 而成年人则可从宫颈上皮细胞内分离到。各种标本采取后应进行处理, 以达到去除杂质、抑制细菌污染的目的, 以保证分离成功。

第四节 病毒感染检查

一、检验特点

病毒只能在活细胞内以复制方式进行增殖, 是非细胞型微生物, 不能体外人工培养。分离病毒首先要采集到含足够量活病毒标本, 然后接种到敏感动物、鸡胚或培养细胞, 使其生长增殖, 再加以鉴定。用作病毒分离的标本和细菌标本不一样, 必须是经滤过除菌的液体标本。大多数病毒对热敏感, 因此标本需迅速冷藏和运送。病毒分离培养后, 根据细胞病变特征确定何种病毒, 再此基础上, 对已分离的病毒用已知参考血清作中和试验、补体结合试验、血凝抑制试验以作最后鉴定。

病毒分离鉴定和血清学诊断一般需较长时间才能判断结果, 近年来发展的利用核酸杂交技术和 PCR 技术检测标本中病毒核酸, 或用免疫标记技术检测标本组织细胞内的病毒抗原和胞外游离病毒抗原是一种快速的早期诊断。显微镜检查也是病毒实验诊断不可忽视的手段, 光学显微镜检查感染组织或脱落细胞中特征性病毒包涵体、电镜检查病毒颗粒是早期诊断的方法之一。

二、检测程序

检测程序见图 7-2。

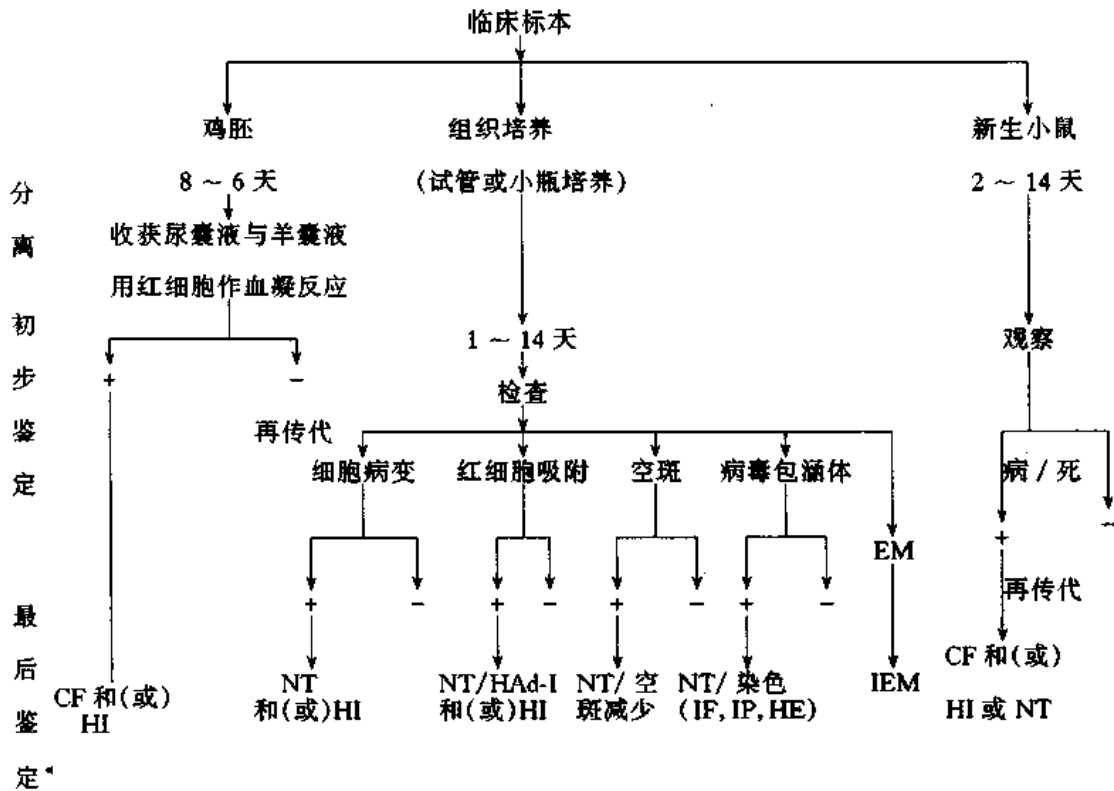


图 7-2 病毒感染临床标本检测程序

Had-I 红细胞吸附抑制反应； HI 血凝抑制反应； EM 电子显微镜检查；
 NT 中和试验 IP 免疫过氧化物酶； IEM 免疫电镜检查；
 HE 苏木精-伊红染色； CF 补体结合

* 最后鉴定的血清学方法根据分离的病毒来选择，最后鉴定还包括选择合适的分子生物学方法

三、检测项目

(一) 显微镜检查

1. 光学显微镜检查 苏木精-伊红染色，观察病灶组织细胞内包涵体的染色性和在细胞内的位置（胞核内或胞质内），属非常规方法。

2. 电子显微镜检查 用电子显微镜观察经负染色标本或经石蜡包埋超薄切片中的病毒体形态是病毒快速诊断的一种方法。由于技术要求高、仪器昂贵只适用于难以用普通方法分离培养的病毒如轮状病毒、甲型肝炎病毒、恶急性硬化性全脑炎病毒等的感染。

(二) 病毒分离鉴定 以细胞培养用得最多，是病毒感染常规的诊断方法。根据病毒属和种的特性，选择适合其增殖的细胞系。

1. 细胞系的选择 临床病毒实验室常用的细胞系见表 7-5、7-6。

2. 识别病毒增殖指标

(1) 致细胞病变作用 (cytopathic effect, CPE)：观察细胞变圆、肿胀、巨核细胞形成和细胞内包涵体，确定病毒是否增殖；根据细胞病变的速率和出现病变的细胞谱可初步诊断感染的病毒种类。

(2) 红细胞吸附 (red cell adherence): 不产生细胞病变的具有血凝素的病毒有吸附豚鼠或鸡红细胞特征, 借助该指标对正粘病毒和副粘病毒具有诊断价值。

表 7-5 临床实验室常见分离病毒的敏感细胞株

细胞培养	常用的名称	组织来源	传代数
原代	HEK	人胚肾	1 或 2
	PMK*	猴肾	
	RK	兔肾	
二倍	GPE/CE	豚鼠胚或鸡胚	20~50
	HEL (MRC-5)	人胚肺	
	HDF	人新生儿包皮	
异倍体	HEp-2	人喉癌	无限
	HeLa	人子宫颈癌	
	A549	人肺癌	
	Vero	非洲绿猴肾	

* PMK 原代恒河猴肾

表 7-6 临床实验室常用的细胞株

病毒	细胞培养		
	PMK	HDF	Hep-2/A549
肠道病毒			
脊髓灰质炎 1~3 型	+++	++	++
柯萨奇 B 组 1~5 型	+++	±	-
埃可病毒 (某些型)	+++	+	-
呼吸道病毒			
正粘病毒	+++	±	-
副粘病毒			
	Hads	Hads	
呼吸道合胞病毒	±	±	+++
腺病毒	±	±	+++
疱疹病毒			
巨细胞病毒	-	+++	-
水痘-带状疱疹病毒	-	+++	++
单纯疱疹病毒	±	++	(A549) +

PMK、HDF、HEp-2, RK 见表 7-5; Hads 红细胞吸附试验敏感度: ±: 各种病毒株和细胞株之间可不相同; +++: 高度敏感; ++: 中等; +: 低度敏感; -: 不敏感

(3) 干扰现象 (interference): 不产生细胞病变又不产生红细胞吸附的病毒, 可干扰接种到同一细胞培养的另一病毒增殖称干扰现象, 常用干扰现象检测风疹病毒和鼻病毒。

(4) 空斑形成 (plaques forming): 由病毒从感染细胞扩散到邻近细胞所产生的感染灶, 经由中性红染色后, 由于感染细胞的退行性变, 不吸收中性红成为无色区域的空斑, 根据空斑形成可初步作出病毒感染诊断, 再用血清学方法作出鉴定, 高效价单克隆

抗体的免疫荧光染色为最佳方法，此外尚可用血凝抑制、补体结合及中和试验。

(三) 抗原检测 适用于血清型别较少、常规细胞培养不能增殖的病毒。用病毒特异性抗体通过免疫荧光、免疫酶等免疫方法检测病毒的抗原。在保证一定量的抗原和高价价特异抗体前提下，诊断可在1天内完成，该技术不要求有完整的病毒体存在，是快速实用方法。

(四) 核酸检测 用核酸杂交技术可检测不能在细胞培养中生长的病毒，其特异性比检测抗原方法更高，但敏感性低于细胞培养，可用于巨细胞病毒、乳头瘤病毒、人类免疫缺陷病毒等检测。PCR具有高度敏感性，目前已用于检测临床标本中的人类免疫缺陷病毒I型、人乳头瘤病毒、丙型肝炎病毒核酸等，但必须注意交叉污染带来的假阳性结果。

(五) 抗体检测 尽管抗体检查是目前临床实验室诊断病毒感染的主要方法，但它不如细胞培养、电镜和抗原检测能及时得到结果，往往用于回顾性诊断。但对于不能在常规细胞培养中快速复制的病毒如EB病毒、风疹病毒、麻疹病毒、肝炎病毒，感染诊断仍选择用血清学方法，另外血清学试验可测定机体的免疫状况。

四、病毒感染检查项目的选择和应用

病毒分离和血清学检查是病毒感染诊断的常规实验室方法，光学显微镜和电子显微镜仅被选择性使用。对于那些能在细胞培养中复制病毒的感染，采集合格标本后，选择恰当细胞系进行接种，根据病毒增殖指标识别，以血清学方法进行鉴定。对于不能在细胞培养中快速复制的病毒，利用细胞培养和抗原检测组合，即低速离心接种有病毒的细胞培养瓶，经16~20h孵育后，用单克隆抗体染色，可早期、快速诊断病毒感染，如巨细胞病毒感染。那些不能在细胞培养中增殖的病毒则使用核酸检测方法，快速提供检测结果，但它不能证明标本中病毒是具有感染性的。尽管过去认为血清学检查是实验室诊断病毒感染的主要手段，但更应注意是否能及时得到感染的信息，对那些可能新出现的病毒，只有用分离方法取得最好诊断结果。

第五节 真菌感染检查

一、检验特点

真菌是以腐生或寄生方式摄取养料的真核细胞型微生物，按其感染部位分为浅部真菌和深部真菌。各种不同真菌具有典型的菌落形态和形态各异孢子及菌丝，因而形态学检查成为检测真菌重要的手段。真菌能在人工培养基生长，但繁殖一代时间较长。采用的培养方法有点滴法、不锈钢圈小培养法，可在显微镜下直接观察经培养后菌体在自然位置状态下的形态结构（菌丝和孢子），有利于真菌的菌种鉴定。真菌的抗原检测只适合于检测血清中和脑脊液中隐球菌、念珠菌、荚膜组织胞浆菌，而真菌的血清学诊断适用于深部真菌感染的标本检测。

二、检测程序

真菌感染临床标本检测程序见图 7-3。

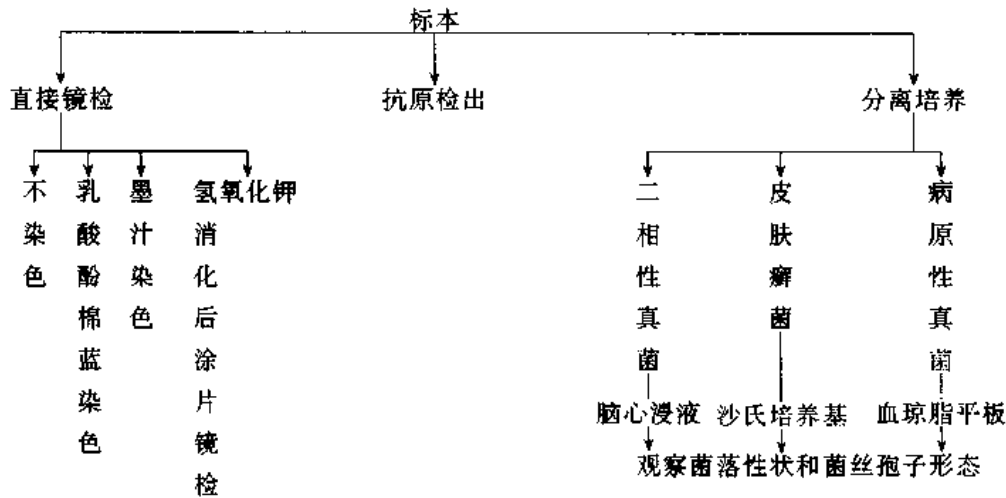


图 7-3 真菌感染临床标本检测程序

三、检测项目

(一) 显微镜检查 将临床标本作湿片法或直接涂片高倍视野镜检，见有菌丝孢子或单细胞真菌，即表示真菌感染，具有临床诊断价值，但一般不能确定真菌的种类。

直接镜检的浮载液及检查结果判断有下列几种：①皮肤、甲屑、断发用 10% ~ 20% KOH 液消化，镜检见有菌丝或孢子为皮肤浅部真菌感染；②脓痰或尿液加生理盐水，查见成群卵圆形芽生孢子和假菌丝为念珠菌感染；③脑脊液加墨汁，镜检见圆形或椭圆形双层厚壁孢子，外有一层宽阔荚膜为新型隐球菌感染；④溃疡边缘坏死组织、骨髓或内脏组织、过碘酸锡夫染色在多核细胞或单核-吞噬细胞内找到染成红色的菌体为申克孢子丝菌病；⑤痰、脓液、血或活检尸检标本，作组织印片或湿片，镜下查找菌丝和孢子，根据菌丝和孢子形态，可初步判断毛霉、曲霉、青霉等真菌感染。

直接镜检局限性在于①阴性结果不能排除真菌感染；②敏感性低于培养法，敏感性随标本类型、数量、采集时间和质量而不同；③有假阳性结果，误将溶解的淋巴细胞认为新型隐球菌，脂肪微滴易与出芽酵母混淆。

(二) 培养检查

1. 各类真菌感染病原体培养临床标本选择 各类真菌病分离培养技术优先选择标本次序见表 7-7。

2. 培养物观察 通过小培养后观察培养物的菌丝和孢子形态结构和菌落特征可鉴别真菌，确诊真菌感染。

(1) 菌丝结构：真菌的菌丝结构是真菌形态的一个重要特征，观察菌丝的颜色（无色透明或有色、暗色），有无隔膜，横膈构造及表面有无疣状物，直径大小和菌丝在生长中组成的形状（疏网状、絮状和绒状）。

表 7-7 各类真菌感染病原体培养临床标本选择

标本	优先选择的次序										
	念珠菌病	隐球菌病	芽生菌病	球孢子菌病	组织胞浆菌病	曲霉病	毛霉病	镰刀霉病	皮肤真菌病	着色真菌病	孢子丝菌病
血	1	2		6	2			2			✓
骨		✓	4	✓		✓	✓				✓
骨髓	✓	✓		✓	3			✓			
下呼吸道	✓	1	1	1	1	1	1	3			3
脑	✓	✓	✓	✓	✓	✓	3	✓		✓	
脑脊液	✓	5	✓	✓	✓						✓
眼	✓				✓	✓	✓	5			
鼻-鼻窦	✓		✓	✓		2	2	4			4
粘膜	4	✓	3	2	5	✓	✓	✓		✓	✓
皮下组织	✓			✓			✓			2	2
尿	2	3	5	5	4	✓					
皮肤	✓	✓	2	3	✓	✓	4	1	1	1	1
毛发、指甲	✓					✓		6	2		
播散感染	3	4	6	4	6	3	5	✓		✓	✓
多部位											

✓表示也曾在这类标本中培养阳性

(2) 真菌孢子：孢子形状、大小、表面纹饰和色泽，产孢子器官（分生孢子、孢囊孢子、子囊孢子、卵孢子、接合孢子）的差别是鉴别真菌的重要依据。

(3) 真菌菌落：指在一定的基础上（浅部真菌用沙氏培养基、深部真菌用血培养琼脂平板、二相性真菌用牛心脑培养基）经过培养，真菌的一个孢子或一段菌丝向四周蔓延生长的呈放射状生长群体称真菌菌落。菌落的形状、大小、色泽和结构对真菌鉴定提供了重要依据。

(三) 理化特性 常用于深部单细胞真菌菌种鉴定。

1. 糖同化或发酵试验 用于白色念珠菌、新型隐球菌等的鉴定。凡能被发酵的糖，同化试验也为阳性。念珠菌和新型隐球菌同化及发酵试验见表 7-8。

2. 尿素酶试验 (urease test) 在尿素琼脂培养基中分解尿素形成氨和 CO₂，培养基 pH 升高，指示剂酚红变为粉红色。新型隐球菌阳性，白色念珠菌阴性。

3. 芽管形成试验 (germ tube test) 念珠菌接种于 0.2~0.5ml 人或动物血清中，37℃ 孵育 3h 后，显微镜观察酵母细胞是否形成芽管，阳性为白色念珠菌。

4. 原壁孢子产生试验 (chlamydospore production) 念珠菌接种玉米琼脂上 25~28℃ 孵育 24~48h 后，观察是否产生厚壁孢子，阳性者为白色念珠菌。

(四) 核酸检测 应用随机扩增多态性 DNA 技术，扩增未知靶细胞基因片段，已应用于烟曲霉、深红酵母、组织胞浆菌、粗糙脉孢菌等研究，DNA 探针杂交技术已用于念珠菌、组织胞浆菌、烟曲霉临床研究。rDNA 探针已有商品化试剂盒用于诊断皮炎芽生菌病、球孢子菌病、新型隐球菌病、组织胞浆病。

表 7-8 念珠菌和隐球菌的同化及发酵试验

菌种	同化试验								发酵试验				
	葡萄糖	麦芽糖	蔗糖	乳糖	半乳糖	密二糖	密三糖	纤维二糖	葡萄糖	麦芽糖	蔗糖	乳糖	半乳糖
白色念珠菌 (<i>C. albicans</i>)	+	+	+	-	+	-	-	-	⊕	⊕	-	-	⊕
近平滑念珠菌 (<i>C. parapsilosis</i>)	+	+	+	-	+	-	-	-	⊕	-	-	-	-
凯富念珠菌 (<i>C. kefyr</i>)	+	-	+	+	+	-	+	+ [△]	⊕	-	⊕	⊕ [△]	⊕
克柔念珠菌 (<i>C. krusei</i>)	+	-	-	-	-	-	-	-	⊕	-	-	-	-
季也蒙念珠菌 (<i>C. guilliermondii</i>)	+	+	+	-	+	+	+	+	⊕	-	⊕	-	⊕ [△]
热带念珠菌 (<i>C. tropicalis</i>)	+	+	+	-	+	-	-	+	⊕	⊕	⊕	-	⊕
新型隐球菌 (<i>C. neoformans</i>)	+	+	+	-	+	-	0	0	+	+	+	-	+

注：△菌株变异；+比阴性对照长得好；-长得不如对照或不发酵；⊕发酵产气

PCR 方法也已广泛用于念珠菌和新型隐球菌的实验室诊断，采用细胞色素 P450、rDNA 区域和序列设计引物用于念珠菌的检测。表 7-9 为检测新型隐球菌和念珠菌的引物序列。

表 7-9 白色念珠菌和新型隐球菌 PCR 检测引物

引物	核苷酸序列, 5'~3'							
ITS1	TCC	GTA	GGT	GAA	CCT	GCG	A	
ITS4	TCC	TCC	GCT	TAT	TGA	TAT	GC	
CN4	ATC	ACC	TTC	CCA	CTA	ACA	CAT	T
CN5	GAA	GGG	CAT	GCC	TGT	TTG	AGA	G
CN6	TTT	AAG	GCG	AGC	CGA	CGT	CCT	T

CN4/CN5、CN4/ITS1、CN6/ITS1 仅扩增新型隐球菌
ITS1/ITS4、CN5/ITS4 可扩散新型隐球菌和白色念珠菌

(五) 抗体检测

1. 曲霉菌免疫扩散试验 (immunodiffusion of *Aspergillosis*) 大多数曲霉菌感染患者血清中产生 IgG，在过敏性曲霉菌支气管胸膜炎中还产生 IgE 抗体，通过该试验可检测沉淀条带。其他真菌感染的胸膜炎和结核患者也会出现假阳性反应，故试验诊断价值不大。血清学检测阳性者其培养结果阳性可考虑给予临床确诊。

2. 芽生菌病血清学试验 (serologic test of *Blastomycosis*) 包括有补体结合试验、免疫扩散试验和酶免疫试验，以后者的特异性和敏感性最佳，当其效价 ≥ 1:30 时为阳性结果。急性芽生菌感染的检出率为 75%，慢性胸膜炎检出率超过 90%。

3. 念珠菌病血清学试验 (serologic test of *Candidiasis*) 由于约 50% 侵入性念珠菌感染患者抗体检出阴性, 酶联免疫测定和酶免疫测定无法区分深部真菌感染或属正常定植菌, 至今抗体检测无临床诊断价值。

4. 球孢子菌病补体结合试验 (complement fixation of *Coccidioidomycosis*) 具有临床诊断价值。对有症状患者而其双份血清抗体效价 4 倍增长或效价 $\geq 1:16$ 可作出诊断。无症状的自限性患者有 95% 患者抗体效价 $> 1:32$ (除外免疫抑制患者)。由于该病原体复杂的抗原决定簇, 和皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌共同抗原成分, 故低效价抗体水平 (1:2~1:4) 被认为是交叉反应。

5. 隐球菌病血清学试验 (serologic test of *Cryptococcosis*) 抗体检测无临床意义。利用胶乳凝集试验检测脑脊液中隐球菌的多糖抗原具有诊断隐球菌性脑膜炎的价值, 它比墨汁涂片法及培养法检出率高, 依次为 90%、50%、70%。当效价高达 1:32 时, 其中 90% 的患者为致死性, 故也可作为判断预后指标, 当效价低于 1:4 时认为是假阳性反应, 常和类风湿类物质有关。

6. 组织胞浆病血清学检测 (serologic test of *Histoplasmosis*) 补体结合试验单份血清抗体效价高于 1:32 或双份血清效价 4 倍增长可作现期感染诊断。结核分枝杆菌、曲霉菌、芽生菌、球孢子菌感染患者会出现假阳性反应。

7. 孢子丝菌病胶乳凝集试验 (latex agglutination of *Sporotrichosis*) 抗体效价高于 1:80 有诊断价值, 大多阳性结果见于皮肤外的感染, 初次皮肤感染抗体检测常为阴性。

四、真菌感染检查项目的选择和应用

直接显微镜检查是诊断浅部真菌感染的主要手段, 通过涂片镜检查寻找菌丝和孢子可作出真菌感染诊断, 再经培养、菌落性状观察, 镜下孢子和菌丝形态特点, 可作出对菌种的鉴定。深部真菌感染常取标本作培养, 在观察培养物性状后, 需借理化特性作出菌种鉴别。血清学方法对深部真菌感染及二相型真菌感染具有一定诊断价值, 依各种不同血清学方法对不同真菌有不同诊断价值。分子生物学技术是近年来发展的技术, 目前较为成熟的 rDNA 探针已有试剂盒应用于诊断。

第六节 寄生虫感染检查

一、检验特点

每种寄生虫都以某个特定生活阶段通过一定生活方式排离宿主, 以求得转换宿主个体而延续宗系。因而从血液、组织液、排泄分泌物或活组织涂片检查寄生虫某一生活阶段是最可靠确诊方法, 如从人粪便中检查蠕虫卵、肠道原虫滋养体和包囊, 疟疾患者发作 1~2 次后在外周血中查找疟原虫, 直肠镜活组织检查血吸虫卵。培养分离法不是常用的检测方法, 但在阿米巴或弓形体感染时可用此方法查找经培养后的阿米巴滋养体或单层细胞中的弓形虫。

免疫学方法检测抗原在临床上广泛应用, 除了经典凝集试验、沉淀试验、补体结合

试验等,近几年建立的酶联免疫吸附、酶联免疫印迹、斑点酶联免疫吸附试验等使试验的敏感性和特异性大大提高。利用 DNA 探针技术测定标本中某种寄生虫 DNA 片段和应用 PCR 技术扩增标本中可能存在的极微量的某种寄生虫 DNA 是目前发展的高敏感度的检测方法。

二、检测项目

(一) 显微镜检查

1. 粪便检查 ①新鲜粪便生理盐水涂片检查滋养体或包囊,根据滋养体和包囊形态特点,可诊断肠道阿米巴病、贾第虫病,查找带绦虫虫卵及孕节可作出带绦虫病诊断;②粪便抗酸染色检查隐孢子虫卵以诊断隐孢子病,同时也可作金胺“O”染色粪便涂片、荧光显微镜检查,可作为隐孢子虫病的筛选;③粪便重力沉淀法检查虫卵或孵化法检查毛蚴可有助于血吸虫病诊断;④粪便湿片法查找虫卵是诊断肠道蠕虫感染的可靠方法,包括对蛔虫病、鞭虫病、类圆线虫病和钩虫病。

2. 十二指肠引流液检查 对粪便阴性者,可取十二指肠引流液直接镜检或离心浓集后镜检,其阳性率较高,可用于贾第虫病、阿米巴病、梨形虫病及隐孢子病检查。

3. 血液涂片检查 分血薄片和厚片检查,血液涂片检查是确诊疟疾唯一根据,传统上用薄厚同时涂片方法,吉姆萨或瑞特染色,先在厚片中快速查找疟原虫,再在薄片上查找细胞内疟原虫。巴贝虫病的实验诊断也有赖于血涂片显微镜检查,形态颇似恶性疟原虫,不同的是无色素和配子体,在同一个红细胞内可见不同发育阶段的多个巴贝虫。

4. 痰和支气管灌洗液检查 标本用粘液溶解剂处理后离心浓缩,沉渣涂片,染色镜检,乌洛托品染色后见棕褐色包囊和特征性括弧样结构,具有诊断价值。

5. 阴道、尿道、前列腺分泌物检查 保暖的新鲜标本生理盐水涂片见运动活泼虫体,也可用标本涂片固定后吉姆萨染色,同时还可观察微生物病原体。

6. 活检组织检查 组织切片或压片染色镜检,观察贾第虫原体、弓形虫游离或胞内滋养体、利什曼原虫的利-杜体,可对上述寄生虫感染作出诊断,直肠活组织检查丫叮橙染色或氯化三苯四氮唑-茚三酮复染法可检出血吸虫虫卵并能鉴别虫卵的死活。

(二) 抗体检测 利用血清学方法检查各类寄生虫的虫体抗原或机体对此产生的抗体,随着单克隆抗体的出现,使用比先前广泛。如利用 ELISA 法检测疟原虫,敏感度为 10 个细胞中 1 个疟原虫,假阳性率为 4%,检查爱氏血吸虫敏感度达 0.01 μ g/ml。除弓形虫外,其他寄生虫血清学检查在临床诊断中有辅助作用,常用于流行病学调查。

(三) 核酸检测 应用 DNA 探针检测标本中寄生虫 DNA 或 RNA,目前已有:①³²P 标记恶性疟原虫全基因组 DNA 可检出 0.0001% 虫体浓度;②国内建立的杜氏利什曼原虫 kDNA 检测利什曼原虫;③克氏锥虫克隆基因组 DNA 和全基因组 DNA 可检出样品中 30 个锥虫 DNA;④筛选出弓形虫特异性 DNA 片段的克隆,通过斑点杂交检测出 500pg 弓形虫 DNA;⑤ pBM68 和 pBM15 的两种丝虫病诊断探针可检出 300~500pg 马来丝虫基因组 DNA。

近年来发展的 PCR 技术,已应用与锥虫病、利什曼病、肺孢子虫病、肠球虫病、

贾第虫病和弓形虫病等诊断。

三、寄生虫感染检查项目的选择和应用

寄生虫感染诊断的主要依据是用直接显微镜法检查虫体生活史各阶段的形态，血清学抗体检查仅起辅助诊断作用，寄生虫的培养不广泛应用于临床实验室诊断。在寄生虫病诊断时常需和其流行特征（地方性、季节性、自然疫源性）密切结合，才能作出正确的诊断。

第七节 医院感染检查

医院感染（nosocomial infection）是指患者在入院时既不存在，亦不处于潜伏期，而在医院内发生的感染，包括医院内获得而在出院后发病的感染。随着医疗技术发展，各种侵入性操作和器官移植推广，化疗、糖皮质激素、抗生素等广泛应用，医院感染是当今医学领域中的重要问题。

一、医院感染流行病学

（一）病原学 细菌为最常见的病原体，细菌的种类与分布因感染类型、医院类别、患者基础疾病和治療措施不同各异。目前，以革兰阴性杆菌为主（如肠杆菌科和非发酵菌），近十余年来抗生素大量应用，屡见耐甲氧西林葡萄球菌医院感染，留置导尿、人工心脏瓣膜等的医院感染中凝固酶阴性葡萄球菌感染率上升，手术切口和尿路肠球菌感染也不少见。厌氧菌和深部真菌作为机体正常菌群常引起内源性感染，如腹腔、盆腔感染、菌血症等。

（二）感染源和易感人群 引起医院感染的病原体来源于住院病人、医务人员、探视者、陪住人员，来自于医院环境及未彻底消毒灭菌的医疗器械、血液制品的污染菌等，大多为条件性致病菌，且有程度不同的耐药性。免疫力低下状态的住院患者成为感染的易感人群，同时住院期间接受不同种类药物治疗和某些治療措施为病原体感染创造了入侵和繁殖条件。

（三）常见的临床类型

1. 下呼吸道感染 为我国最常见的医院感染类型，当吞咽、咳嗽反射减弱、老年人意识障碍、气管插管或切开，吸入咽部的定植菌是主要的发病机制。

2. 尿路感染 住院期间有尿路器械操作史的患者，常由于保留导尿系统的交叉污染造成导管外上行性感染，常以大肠埃希菌、变形杆菌为主。

3. 手术切口感染 清洁伤口感染大部分为外源性感染，医务人员手指皮肤的接触传播起了十分重要的作用。腹部手术、妇科手术等伤口感染的病原体常来源于胃肠道、泌尿生殖道、皮肤等正常菌群。

4. 胃肠道感染 主要见于使用抗生素所致肠炎，如金黄色葡萄球菌和艰难梭菌所致伪膜性肠炎。

5. 血液感染 主要为菌血症，可由静脉内输液、血液透析等引起，也可源于外科

手术、下呼吸道感染或皮肤感染。

6. 皮肤和软组织感染 由金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌等引起的蜂窝织炎、褥疮和烧伤感染等。

二、医院感染病原学监测

(一) 标本采集和送检原则 标本采集和送检基本原则：①发现医院感染应及时采集标本做病原学检查；②严格执行无菌操作，避免正常菌群污染；③应立即送检，床边接种可提高检出率；④对混有正常菌群的污染标本应作定量（或半定量）培养，以判别是感染菌或定植菌；⑤对分离到的病原菌应作药敏试验，提倡“分级报告”（即分阶段报告涂片镜检、初步培养、直接药敏、初步鉴定、最终鉴定与药敏结果）和“限时报告”（涂片报告 2h，普通培养 3 天）。

(二) 涂片显微镜检查 常用于下呼吸道医院感染的痰标本，操作简便、结果快速，可取得最早期病原学初步诊断。尿涂片镜检主要用于淋病奈瑟菌、分枝杆菌和念珠菌感染，未离心尿液湿片平均每高倍镜视野检出 1 个或 1 个以上细菌可认为该菌是尿路感染的病原菌，对普通菌仅能报告革兰阳性或阴性，球菌或杆菌，不能作菌种鉴定。

(三) 分离、培养和鉴定 该法操作简单，结果直观，特异性高，同时可作药物敏感试验指导临床用药。尿路感染需作定量接种，当中段尿培养出浓度高于 10^4 cfu/ml 单种条件致病菌或女性脓尿症患者浓度为 $10^3 \sim 10^5$ cfu/ml 的单种条件致病菌可认为是感染菌。通过直接插导管采集尿液或耻骨上穿刺膀胱的尿液，所分离的细菌均应考虑为感染菌。当患者已用抗菌药物或经导尿管采集，多次尿培养为单一同种菌，细菌浓度虽未达上述界限，也可认为是感染的病原菌。患者手术切口感染，宜采用四区划线接种半定量培养，感染菌与污染或定植菌的鉴别要点除细菌种类外，细菌浓度是重要的参考因素。分离到常见的化脓性细菌可认为是感染菌；较高浓度（半定量 2+ 以上）的革兰阴性杆菌、皮肤常居菌也可认为是感染病原菌。

粪便培养分离出绝对致病菌如霍乱弧菌、伤寒和副伤寒沙门菌等即可认为是感染菌；分离出的嗜盐弧菌、肠炎沙门菌、致病性大肠埃希菌也具有诊断意义。具有较长时间抗生素应用史，粪便中有伪膜等特异性改变，且患者粪便分离出金黄色葡萄球菌、念珠菌等可判为感染菌。

血培养分离的细菌（排除采样时的皮肤菌群污染）可认为是血液感染的病原体，单次血培养不易区分污染菌或感染菌，建议对疑似医院感染菌血症至少采血两次，两次培养均为同种皮肤正常菌群可认为是感染菌。静脉导管相关感染的培养分离是用无菌技术剪下体内段静脉导管 5cm，置血平板上往返滚动涂布接种，血平板上生长有 5 个或 5 个以上菌落的细菌可以认为是感染菌。

三、医院环境细菌监测和消毒灭菌效果监测

(一) 医院环境污染的细菌监测方法 污染的环境是引起医院感染的危险因素，必须定期对空气、物体表面、医务人员手部和消毒灭菌效果等进行监测。空气中细菌污染的监测采用沉降法采样，计算 1 立方米空气中的细菌数；物体表面细菌污染可采用压印

法，计算出单位面积上的菌落数；医务人员手部细菌可用 Rodac 平皿压印法检查，计算出每平方厘米的细菌数。

(二) 消毒灭菌效果监测方法 消毒灭菌的效果监测包括对高压蒸气灭菌效果的监测、紫外线杀菌效果的监测和化学消毒剂的监测。前二者的灭菌效果监测常用生物学指标检查，利用嗜热脂肪杆菌 (*Bacillus Stearothermophilus* NCTC10003 或 ATCC7953) 作为高压蒸气的灭菌指标，枯草杆菌芽胞杆菌黑色变种 (ATCC9372) 作为紫外线杀菌效果监测指标。化学消毒剂的监测包括消毒剂使用过程中污染细菌的监测和消毒剂应用效果的监测，目的是了解使用中消毒剂的细菌污染程度和消毒剂的最小杀菌浓度，杀菌率和杀菌指数的测定。

医院感染监测是预防医院感染的主体，只有对病人、医务人员、医院环境进行深入细微的监测，才能采取针对性和有效的防治措施。

监测包括全面综合性监测和目标性监测。前者对医院各个科室、病房进行全面检查分析；后者是重点针对感染严重的科室，如手术室、产房、ICU、母婴同室、血液透析中心、供应室等定期进行微生物指标监测、消毒灭菌效果监测、医院感染病原学诊断、抗生素敏感资料动态分析等。监测结果的分析可及时发现医院感染，杜绝感染蔓延，研究医院感染发病机制，制定有效感染措施。

第八节 性传播疾病检查

性传播疾病 (sexual transmitted disease, STDs) 简称性病，是一组通过性行为传播的，侵犯皮肤、性器官和全身多脏器损害的感染性疾病，有艾滋病、梅毒病、淋病、软下疳、性病淋巴肉芽肿、非淋菌性尿道炎、尖锐湿疣、生殖器念珠菌等 20 余种疾病。

一、性传播疾病的流行病学

(一) 病原学 引起性病病原体种类繁多，包括细菌、病毒、支原体、螺旋体、衣原体、真菌、原虫等 (表 7-10)。

(二) 传染源、传播途径和易感人群 患者和含病原体的血液、经典性病中生殖器损伤部位 (如粘膜、皮肤病变和分泌物) 是造成 STDs 感染的传染源。性病传播途径主要为性行为，非性行为的直接或间接接触也能传播性病。胎盘或产道传播可造成先天性感染，血源性和医源性感染也是重要传播途径之一。性乱行为或性乱行为者的性伴侣，长期接受输血疗法者均是 STDs 的高危人群。

(三) 常见性病种类

1. 艾滋病 又称获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrom, AIDs) 由人类免疫缺陷性病毒 (HIV) 引起的免疫缺陷病。主要经性接触、静脉吸毒、输血和使用血制品而传播，以侵犯 CD4 细胞，出现细胞免疫功能受损后各种病原体引起的机会感染和恶性肿瘤为特点的疾病。

2. 梅毒病 (shyphillis) 是由梅毒螺旋体梅毒亚种 (*T. pallidum subspecies pallidum*) 所致慢性性传播性疾病，是 STD 中危害较严重一种。主要经性接触或可由接吻、哺乳、

对梅毒患者的检查、手术意外、经胎盘等方式传播。多以皮肤、粘膜和淋巴结的典型性损害（硬性下疳、梅毒疹）为早期梅毒的感染特点。当疾病进入晚期，还可累及心脏、心血管和中枢神经系统等脏器，如梅毒性心脏病、梅毒性骨膜炎、脊髓痨等。先天性梅毒患儿有其独特的临床症状，如胡氏（Hutchinson）三联症。

表 7-10 STDs 的病原学分类

病原体	疾病	主要特征
单纯疱疹病毒 (HSV-2)	生殖器疱疹	多个小水疱，反复发作
人类乳头瘤病毒 (HPV)	生殖器疣	乳头状、菜花状赘生物
痘病毒 (Poxvirus)	传染性软疣	脐窝状丘疹可挤出乳酪样物
巨细胞病毒 (CMV)	巨细胞包涵体病	精液、宫颈分泌物含病毒，可经性接触传播
人类免疫缺陷病毒 (HIV)	艾滋病	免疫缺陷、条件致病菌感染、恶性肿瘤
肝炎病毒 (HBV)	肝炎	在美国，主要经性接触传播
沙眼衣原体 L1、L2、L3 型	性病性淋巴肉芽肿	早期阴部初疮，中期淋巴结炎，晚期生殖器象皮肿，直肠狭窄
沙眼生物变种 D-K8 型	非淋菌性尿道炎	尿道（宫颈）炎
解脲支原体	非淋菌性尿道炎	尿道（宫颈）炎
人型支原体	新生儿结膜炎	结膜红肿
生殖道支原体	新生儿肺炎	
淋病奈瑟菌	淋病	尿道（宫颈）炎
杜克嗜血杆菌	软下疳	外生殖器痛性溃疡
肉芽肿荚膜杆菌	腹股沟肉芽肿	外生殖器、腹股沟处肉芽肿性溃疡
阴道加特纳菌	细菌性阴道炎	白带均质如面糊、鱼腥样臭味，检出线索细胞
苍白螺旋体	梅毒	一期梅毒硬下疳，二、三期梅毒表现
白色念珠菌	龟头包皮炎	包皮龟头白色乳酪样斑片
	阴道炎	白带增多、凝乳状
浅部真菌	股癣	由丘疹组成的环形皮损
阴道毛滴虫	尿道炎	
	阴道炎	白带增多、腥臭、灰黄色、泡沫状
人疥螨	疥疮	丘疹、水疱、结节、奇痒
阴虱	阴虱病	抓痕、血痂、虱卵、阴虱

3. 淋病 (gonorrhoea) 由淋病奈瑟菌 (*N.gonorrhoeae*) 引起的泌尿生殖道系统化脓性炎性疾病，是最常见的性传播性疾病。主要通过性接触直接感染尿道、子宫颈内膜、盆腔炎、男性附睾炎、前列腺等器官；也可因使用被污染的毛巾、浴盆等非性接触而感染；患病孕妇可通过胎盘或产道使胎儿受染；偶经血行传播可引起菌血症、关节炎和脑膜炎。

4. 非淋菌性尿道炎 (nongonococcal urethritis, NGU) 是由沙眼衣原体和支原体等通过性接触而致的尿道炎症。NGU 常与淋病同时发生，常因淋病的症状较严重将 NGU 的症状掩盖。该病以尿道刺激症状及尿道少量粘液性分泌为主要临床体征，常合并有附睾炎、前列腺炎和宫颈炎等。

5. 生殖器疱疹与尖锐湿疣 (genital herpes and condyloma acuminatum) 分别由单纯疱疹病毒和人类乳头瘤病毒所致, 单纯疱疹病毒感染的孕妇可引起流产和新生儿死亡、畸形等, 该病初发症状严重, 且易复发。

二、检测项目

(一) 显微镜检查

1. 标本采集 生殖道分泌物、皮肤粘膜损害部位 (下疳、脓疱疮等) 渗液和肿大淋巴结穿刺液, 涂片、染色, 直接显微镜检查。

2. 结果判断和临床意义

(1) 阴道、尿道分泌物: 涂片、革兰染色、镜检查找多形核粒细胞内革兰阴性卵圆形或肾形成对排列双球菌。对男性患者, 阳性结果可作出淋病诊断; 对女性患者, 须排除与淋病奈瑟菌形态相似的阴道内杂菌, 方可作出诊断。

(2) 下疳、湿疣、脓疱疮渗液: 悬滴标本暗视野显微镜下查找细长、有动力密螺旋体; 或将该标本镀银染色查找棕黑色螺旋体。阳性者提示为梅毒螺旋体感染; 若用革兰染色, 在涂片中见革兰阴性短杆菌, 呈鱼群排列, 可能为杜克嗜血杆菌感染。

(3) 疱疹基底组织刮片: 瑞特染色, 查找多核巨细胞和核内包涵体。阳性结果可能为疱疹病毒感染, 此法阳性率仅为病毒分离率 60%。

(4) 宫颈拭子或刮片: 吉姆萨染色或碘染色检查上皮细胞内的包涵体。阳性者为可能衣原体感染。

(二) 分离、培养和鉴定

1. 标本接种 根据可疑感染的病原体培养特性, 将标本接种在合适的培养基上, 分离出单个菌落后, 观察菌落性状、作生化反应, 根据结果作出鉴定。对不能进行人工培养的病毒、立克次体、衣原体可将标本接种组织细胞或易感动物, 观察增殖指标和血清学方法作出最后鉴定。

2. 结果判断和临床意义 分离、培养和鉴定是性传播性疾病确诊的关键。

(1) 淋病奈瑟菌选择培养基 (Thayer-Martin): 菌落呈中等大小、灰褐色、光滑半透明、露滴状; 氧化酶阳性、只利用葡萄糖, 革兰染色为阴性双球菌, 诊断为淋病。

(2) 含 X 因子 Mueller-Hinton 琼脂培养基: 菌落呈细小、灰黄、透明、能被推动, 氧化酶阳性、过氧化氢酶阴性、吡啶试验阴性、还原硝酸盐、碱性磷酸酶试验阳性, 革兰染色为阴性杆菌诊断为杜克嗜血杆菌感染的软下疳。

(3) 含指示系统改良的布氏肉汤: 含尿素肉汤培养基指示剂酚红变红, 再接种于相应固体培养基, 48 小时后出现“荷包蛋”样菌落, 提示解脲脲原体感染; 含精氨酸肉汤培养基指示剂酚红变红, 再接种固体培养基 48 小时后出现“荷包蛋”样菌落为人型支原体感染。确诊需作菌落计数, 大于 10^4 cfu/ml 具临床意义。

(4) 原代或传代上皮细胞和成纤维细胞: 感染细胞迅速出现明显的细胞变圆、肿胀、核内嗜酸性包涵体和融合细胞, 用特异性单纯疱疹抗体鉴定, 阳性结果确诊为单纯疱疹病毒感染的生殖器感染。

(5) 放线酮处理 McCoy 细胞: 吉姆萨染色, 包涵体检查阳性示为衣原体感染。

(三) 抗体检测

1. TORCH 抗体检测 详见第六章第四节感染免疫检查

2. HIV 抗体检测 有胶乳凝集法、EIISA、斑点免疫渗透法和免疫印迹法。EIISA 为常用方法, 敏感度和特异度可达 99%, 由于试验使用的抗原为 HIV 感染的 T 细胞株的病毒抗原, 常由于 HLA-DR 抗原污染出现假阳性结果。该试验用作于初筛, 且重复试验 2 次以上阳性者, 需作确诊试验。确诊试验作 Western 印迹法, 阳性表明 HIV 感染。

3. 梅毒螺旋体抗体检测 有非密螺旋体抗原试验和密螺旋体抗原试验两大类 (表 7-11)。

表 7-11 梅毒血清学试验

试验类型	试验名称
非密螺旋体抗原试验 (nontreponema test)	性病研究实验室玻片试验 (venereal disease research laboratory, VDRL) 不加热血清反应素玻片试验 (unheated serum reagin, USR) 快速血浆反应素环状卡片试验 (rapid plasma reagin circle card test, RPR) 自动反应素试验 (automated reagin test, ART)
密螺旋体抗原试验 (treponema test)	荧光密螺旋体抗原吸收试验 (fluorescen-treponemal antibody absorption, FTA-abs) 梅毒螺旋体微量血凝试验 (microhemaagglutination assay for antibody to T pallidum, MHA-TP) 梅毒螺旋体制动试验 (Treponema pallidum immobilization, TPI) IgM 抗体检测试验

由于非密螺旋体抗原试验采用非特异性牛心肌类脂质作为抗原, 可发生生物学假阳性, 仅用于过筛试验和治疗效果监测, 密螺旋体抗原试验使用特异性梅毒螺旋体抗原, 阳性结果确诊梅毒。当临床高度怀疑梅毒患者而非密螺旋体试验无反应血清的检测也可用特异性梅毒螺旋体抗原试验予以确诊。

4. 衣原体抗体检测 因生殖道感染无并发症者仅产生低效价抗体, 约 20% 左右急性感染衣原体尿道炎患者不产生抗体, 故抗体检测价值不大。

(四) 抗原检测

1. 单纯疱疹病毒抗原检测 用特异性单克隆抗-HSV 抗体, 通过免疫荧光法或酶免疫法检测病灶刮取物细胞内的 HSV 抗原, 假阳性率低。

2. HIV 抗原检测 检测血清中游离或免疫复合物中的 P24 抗原 (病毒衣壳蛋白, 具群特异性)。由于血中浓度低, 且形成了免疫复合物, 检出阳性率低于抗体阳性率。

3. 衣原体抗原检测 常采用直接免疫荧光技术, 用多克隆荧光抗体可诊断衣原体感染, 而单克隆抗体可定型。由于避免了标本运送过程中衣原体的失活, 此方法较生殖道标本的培养方法敏感。

(五) 核酸检测

1. HIV 核酸检测 为目前检测 HIV 感染最敏感方法。有①DNA-PCR法,用 gag-LTR 区段引物扩增外周血单核细胞中的前病毒 DNA,再以核酸探针杂交法检测,敏感性为每 1 万个细胞的 1 拷贝 HIV;②RNA-PCR,用 RT-PCR 测出血清中 HIV 基因组存在,特别是在抗体初筛试验和确诊试验结果未定时或低丙种球蛋白血症时具有重要意义。

2. 梅毒螺旋体 PCR 检测 只适用于梅毒孕妇羊水、新生儿血清和脑脊液标本检查,不适用于其他临床标本。选用编码 47000 的膜脂蛋白抗原的 658bp (648~1305nt) 基因片段的引物扩增 40 个循环后,扩增产物用于上述片段内 496bp 探针 (713~1208nt) 杂交。是一种敏感的特异性方法。

3. 衣原体核酸探针 沙眼衣原体 7×10^6 质粒和性病肉芽肿染色体 DNA 探针可特异地检测沙眼衣原体 15 个血清型抗原,检测敏感度为 10~100pgDNA。

4. 支原体核酸检测 DNA 探针杂交特异性高,敏感性为 10~50pgDNA。PCR 和培养法相比其敏感度可达 100%,简便快速。

三、性传播疾病检查项目的选择和应用

(一) 艾滋病检查项目的选择和应用 抗体检查是目前最常用手段,主要方法有 ELISA,快速凝集筛选试验、Western 印迹试验、放射免疫测定试验和间接免疫荧光试验。常以 ELISA 方法进行血清 HIV 抗体初筛、Western 印迹法确证。由于 ELISA 可能存在的非特异性假阳性反应,常需进行 2 次、甚至 3 次血清学测定,如果 3 次均为阳性,可用确证试验,阳性者表明该患者感染了 HIV。

(二) 梅毒病检查项目的选择和应用 暗视野显微镜检查早期梅毒硬下疳或扁平湿疣、脓疱疮等皮肤粘膜损害部位渗液或肿大淋巴结穿刺液是诊断早期梅毒的简便快速方法。二期和三期梅毒常用抗体检测方法,二期梅毒时,各种密螺旋抗体试验均为阳性。心血管梅毒确定性诊断需用荧光密螺旋抗体查见组织切片中的荧光标记;神经梅毒的确诊应具备脑脊液标本 VDRL 阳性和血清密螺旋抗体试验阳性的结果。新生儿梅毒的确诊是在脐带、胎盘、鼻分泌物或皮肤病损区分泌物直接镜检见梅毒螺旋体。

(三) 淋病检查项目的选择和应用 淋病奈瑟菌培养结果准确可靠、阳性即可确诊,故分离培养为广泛采用的实验项目。生殖道分泌物涂片、革兰染色镜检见多形核白细胞内革兰染色阴性双球菌有诊断意义,单纯性急性淋菌性尿道炎敏感度和特异度高达 90% 以上,对慢性无症状淋病的女性患者涂片检查漏诊率达 40%,故必须培养分离病原体。近年来的一些新技术如免疫分析、DNA 探针技术在准确、简便和费用方面不优于上述两种方法。

(四) 非淋菌性尿道炎检查项目的选择和应用 衣原体感染的尿道炎最常采用直接免疫荧光技术。该法简便、快速、特异,且较培养法敏感。斑点免疫吸附试验适用大批量标本检测,与细胞培养法相比,符合率达 96.7%,也是临床上常采用的实验室检查项目。支原体感染检查以支原体的分离培养和定量计数为主要方法。

(五) 生殖道疱疹和尖锐湿疣检查项目的选择和应用 病毒抗原直接检查和查找多核巨细胞、胞核内嗜酸性包涵体或用直接免疫荧光技术检查病变组织中的 HSV 和 HPV

抗原为主要的检查手段。HSV 抗体检测也是临床实验室广为采用的方法，抗体 IgM 的检出可诊断感染，但不易区分原发感染或复发感染。

STDs 的诊断包括病史、体格检查和实验室检测，三者缺一不可，实验室检测是性病诊断的重要环节，尤其是特异性病原学检查，即使患者否认性乱史时也可作为确诊的依据。

第九节 细菌耐药性检查

自发现青霉素抑制葡萄球菌生长以后的半个多世纪来，随着医药工业中抗生素的研制开发，新抗生素种类不断涌现，对感染性疾病的治疗和控制发挥着重要的作用。然后，抗生素的广泛应用，细菌通过其染色体基因的突变、质粒介导和转位因子插入，导致细菌细胞外膜对药物通透性改变、药物灭活酶和钝化酶产生、药物作用靶位改变和代谢改变，使细菌产生耐药性，感染性疾病治疗遭到失败。细菌耐药性的日趋严重，临床迫切需要进行抗微生物药物敏感性试验。

一、抗微生物药物敏感性试验

抗微生物药物敏感性试验 (antimicrobial susceptibility test, AST) 是对敏感性不能预测的临床分离菌株进行药敏试验，以指导临床选择治疗药物和了解区域或医院内常见病原菌耐药性变迁，有助于临床经验性治疗选药。同时耐药谱分析分型有助于某些菌种鉴定，为医院感染作流行病学调查。

(一) 敏感性试验抗菌药物的选择 抗菌药物的抗菌活性和耐药菌株流行情况是敏感性试验选择何种药物的基础，由感染科医生、药剂师和感染委员会综合认同后作出选择。它将有助于提高试验报告的临床相关性，达到控制感染的目的和减少滥用广谱抗生素所致多重耐药菌株的医院感染流行。

试验药物分临床常规首选药物 (A 组) 和临床主要使用药物 (B)。当对 A 组及其同类药物出现耐药、过敏、无反应或由多种微生物引起感染、多部位感染时使用 B 组抗生素，对不常见临床分离细菌使用 C 组药物，而尿道中分离的细菌使用 U 组抗生素。不同细菌药敏试验的选择药物不尽相同 (表 7-12)。

表 7-12 临床药敏试验的推荐试验用药

抗微生物药物	肠杆菌科	铜绿假单胞菌 (非发酵菌)	葡萄球菌	肠球菌	链球菌
A 组	氨苄西林 头孢唑啉	头孢他啶 庆大霉素	苯唑西林 青霉素	氨苄西林	红霉素 青霉素或 氨苄西林
B 组	庆大霉素 阿米卡星 阿莫西林/克拉维酸 头孢孟多	替卡西林 阿米卡星 氨基糖甙	阿奇霉素 克林霉素	万古霉素	氯霉素

续表

抗微生物药物	肠杆菌科	铜绿假单胞菌（非发酵菌）	葡萄球菌	肠球菌	链球菌
	头孢吡肟	头孢吡肟	甲氧苄啶/磺胺甲噁唑		
	头孢美唑	环丙沙星	万古霉素		
	头孢噻肟	亚胺培南			
	环丙沙星	妥布霉素			
	亚胺培南				
	替卡西林				
	甲氧苄啶/磺胺甲噁唑				万古霉素
C组	氨曲南	头孢曲松			
	氯霉素	氯霉素			氧氟沙星
	卡那霉素	奈替米星			头孢噻肟
	奈替米星				
	四环素				
	妥布霉素				
u组	羧苄西林	羧苄西林			
	氧氟沙星	头孢唑肟			
	氯碳头孢	氧氟沙星			
	呋喃妥因	磺胺甲噁唑			
	磺胺甲噁唑	四环素			
	甲氧苄啶				

(二) 常用敏感性试验的方法 AST方法诸多,按习惯分成以下二组。预测治疗效果的试验:①测量药物最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的稀释法;②测量含药纸片周围抑菌圈直径大小的K-B纸片琼脂扩散法;③E试验;④最低杀菌浓度(minimal bactericidal concentration, MBC)测定;⑤联合药物敏感试验。监控治疗效果试验:①血清抗菌药物浓度测定;②血清杀菌滴度测定。

1. 稀释法(dilution method)是定量测定抗菌药物抑制细菌生长的体外方法,以测得某抗菌药物能抑制检测菌肉眼可见生长的最低药物浓度即最小抑菌浓度。试验的结果以MIC($\mu\text{g/ml}$)数值报告,根据美国临床实验室标准化委员会(National committee for clinical laboratory standards, NCCLS)标准判别检测菌对该抗生素敏感(susceptible, S)、中介(intermediate, I)或耐药(resistant, R)。敏感示推荐使用该抗生素进行临床治疗;中介示药物MIC接近体液或组织可达到药物浓度,但反应低于敏感株;耐药指常规用药剂量不能达到MIC,临床疗效不可靠。

稀释法有肉汤稀释法和琼脂稀释法,前者又有常量稀释法和微量稀释法。

2. K-B纸片琼脂扩散法(Kirby-Bauer disc agar diffusion method)是将含有定量抗菌药物的纸片贴在已接种测试菌的琼脂平板上,纸片中所含药物吸收琼脂中水分溶解后不断向纸片周围扩散形成递减的梯度浓度,在纸片周围抑菌浓度范围内测试菌生长被抑制形成无菌生长的透明菌即抑菌圈,它的大小反映测试菌对测定药物的敏感程度,并与其MIC呈负相关关系。试验结果以游标卡尺量取抑菌圈直径,根据NCCLS标准以敏

感、耐药或中介报告。

3. E 试验 (Epsilon meter test) 是一种药敏试验的直接定量技术, 结合稀释法和扩散法原理、特点。在涂布有待测菌的平板上放置一条内含干化、稳定的浓度由高至低呈指数梯度分布的含药试条, 35℃ 孵育 16~18h 后椭圆形抑菌圈和试条横向相交处的读数刻度即为 MIC, 采用 NCCLS 标准判别敏感、中介或耐药。影响药敏试验结果因素诸多, 为保证检验结果的精确性、可靠性和可重复性, 必须以标准参考菌株进行质量控制和质量保证。

4. 最低杀菌浓度测定 是指能杀灭 99.9% 以上测试菌量的最低药物浓度, 它是了解药物对致病菌杀菌效力的另一试验。在大多数情况下, MIC 的测定能提供指导合理抗菌治疗的数据, 但对某些危及生命的严重感染以及免疫低下机体患细菌感染时常需了解药物对致病菌的杀菌效力。

5. 联合药敏试验 (test of antibiotic combination) 是指同时使用两种药物观察其对细菌的作用是否显著大于单独作用总和的试验。协同作用 (synergism) 是临床和实验室期盼结果, 它不仅产生比单一用药更好的疗效, 而预防或推迟细菌耐药性的发生, 减少用药剂量。联合药敏试验有抑菌试验和杀菌作用, 前者有纸片搭桥法和纸片扩散法, 两者均为粗筛定性试验, 棋盘稀释法 (checkerboard assay) 则是定量试验。

6. 血清抗菌药物浓度测定 (serum antimicrobial level) 是保证感染组织中有效的药物浓度 (一般应是致病细菌的 MIC 2 倍以上浓度), 又可监控过高血药浓度导致毒性反应出现的监测试验。目前国内实验室主要采用微生物测定和利用荧光偏振免疫测定原理的 TDX 血药检测仪。

7. 血清抗菌活性测定 (serum antimicrobial activity) 是取患者血液分离的血清对感染部位分离确证的病原菌的抑菌或杀菌能力测定。提供临床现用抗菌药物的疗效考核评价及感染预后判断的实验根据。结果的判断以肉眼可见生长细菌的血清最高稀释度为血清的抑菌力, 菌落计数等于或小于 0.1% 最初接种菌量的血清最高稀释度为血清杀菌力, 血清抑菌力/血清杀菌力 >1:8 提示治疗方案有效。

(三) 药物敏感性试验的选择和应用

1. K-B 纸片扩散法 该试验技术简单、所用试剂量少、不需特殊设备、易于判断, 自由选择用药, 是临床实验室普遍使用的定性药敏试验, 然而由于不是精确用量, 不易标准化, 对如苯唑西林耐药的异质性菌株检测困难, 故必须严格控制 and 规范试验条件, 同时必须与在统计学上与产生判断标准的 MIC 测定相关, 才能对结果作出临床意义评价。

2. 稀释法 是定量药敏试验技术, 易于标准法, 且有可靠的参考, 但试验费时, 不常用于临床实验室常规试验, 多用于研究目的。

3. E 试验 是一种能直接定量出药物对测试菌 MIC 的方法, 结果准确、重复性好、操作简便易行。但由于试条价格昂贵, 不适于生长缓慢苛养菌, 对某些细菌抗生素组合的结果判读较为困难, 也多用于研究。

4. 联合药敏试验 尽管目前使用的方法较为费时费力, 但当临床医生希望联合用药治疗时, 必须完成此试验。

5. 最低杀菌浓度测定 由于影响杀菌的因素较多, 某些菌株在体外可表现出对杀菌药物的耐受现象和反常效应, 其结果的重复性较差。

6. 血清抗菌药物浓度和血清杀菌滴度测定 是药物治疗的监控试验, 往往用于某些严重感染的抗菌药物疗效考核评价和监测那些治疗浓度和中毒浓度相近的抗生素。

二、耐药性监测的特殊试验

(一) β -内酰胺酶检测

1. 检测目的 β -内酰胺酶 (β -lactamase) 灭活 β -内酰胺类抗生素, 导致细菌对该类药物的耐药, 对某些细菌如流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌、卡他莫拉汉菌该酶检测早于 MIC 改变所提供耐药信息。常用头孢硝噻吩滤纸片法 (nitrocefin-based test)、产酸法 (acidimetric test) 和碘淀粉测定法 (iodometric test)。

2. 试验结果的临床意义 阳性预示下述结果: ①在流感嗜血杆菌、淋病奈瑟菌、卡他莫拉汉菌预示对青霉素、氨苄西林和阿莫西林耐药; ②在葡萄球菌属和肠球菌属预示对青霉素、氨基组青霉素、羧基组青霉素和脲基组青霉素耐药。

3. 注意事项 在阴性菌不检测 β -内酰胺酶, 因为它的结果无法预示细菌对临床上常用的 β -内酰胺药物的敏感性。

(二) 超广谱 β -内酰胺酶检测

1. 检测目的 超广谱 β -内酰胺酶 (extend spectrum β -lactamase, ESBL) 是水解青霉素, 一代、二代和三代头孢菌及单酰胺类药物的酶, 产生 ESBL 的细菌对上述抗生素耐药。常用纸片扩散法、稀释法 (包括筛选和确证两种试验) 进行推测。

2. 试验结果的临床意义 ESBL 阳性预示对头孢泊肟、头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松和氨曲南等抗菌药物无效。

3. 注意事项 产 ESBL 的克雷伯菌和大肠埃希菌分离株, 即使药敏试验时部分药物敏感, 均应视为耐所有青霉素、头孢菌素和氨曲南。

(三) 琼脂筛选试验 琼脂筛选试验 (agar screen test) 是以单一药物单一浓度检测细菌耐药性, 临床上常用于某些菌对特定抗生素的耐药筛选, 其方法简单、优于 MIC 和扩散法, 是临床实验室推荐检测耐甲氧西林葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、庆大霉素或链霉素高水平耐药肠球菌的方法。

(四) 耐药基因检测

1. 检测目的 所有产生耐药的细菌, 不论其产生的生化机制不同, 但都和细菌基因位点变化有关, 通过 DNA 探针、PCR 等基因检测技术检测, 具有下述优点:

(1) 有助于判断 MIC 位于折点或折点附近细菌的药敏试验结果, 指导临床医生合理用药; 如 MIC 为 $2 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ 的 MRSA, 如 *mecA* 基因阳性则用万古霉素治疗, 若 *mecA* 阴性则用对 β -内酰胺稳定的青霉素类药物或 β -内酰胺酶/ β -内酰胺酶抑制剂复合药物治疗。

(2) 早期指导临床医生治疗用药: 如 *ropB* 位点突变的结核分枝杆菌不能使用利福平, 必需在分离培养出结核分枝杆菌后 (约需 6~8 周) 才能指导临床用药。

(3) 基因检测较药敏试验精确控制医院或社区的耐药菌株流行: 如检测肠球菌

VanA 基因可预报多重耐药菌的流行信息，而药敏试验不能区分。

(4) 基因检测可作为评价临床分离株进行新药药敏试验时 MIC 分界线金标准。

2. 试验结果的临床意义 检测基因的种类和耐药性关系见表 7-13，阳性的基因检测表示对该抗生素耐药。

表 7-13 细菌耐药基因和耐药抗生素

基因	耐药抗生素	细菌种类	基因大小 (bp)
ant (4')	氨基糖苷类	金黄色葡萄球菌	473
ant (6') -Ia	氨基糖苷类	粪肠球菌	470
aac (6') aph (2'')	氨基糖苷类	粪肠球菌	
mec A	β -内酰胺类	金黄色葡萄球菌	400
blaTEM	β -内酰胺类	大肠埃希菌	424
blaSHV	β -内酰胺类	大肠埃希菌	467
blaOXA	β -内酰胺类	大肠埃希菌	315
blaROB	β -内酰胺类	大肠埃希菌	240
cat I	氯霉素	大肠埃希菌	1100
cat P	氯霉素	大肠埃希菌	380
cat Q	氯霉素	大肠埃希菌	350
cat D	氯霉素	艰难杆菌	270
van A	糖肽类	尿肠球菌	290
van C	糖肽类	肠球菌	690
ere A	大环内酯类	大肠埃希菌	716
erm A	大环内酯类	金黄色葡萄球菌	417
sul I	磺胺类	大肠埃希菌	660
sul II	磺胺类	大肠埃希菌	780
tet	四环素	粪肠球菌	850

3. 注意事项 迄今 DNA 探针技术较少应用耐药性检查，PCR 技术易为接受，为保证 PCR 结果可靠，需有质量控制，包括同时有 rRNA 和 rDNA 扩增对照以保证：①反应体系无抑制物存在；②样品的纯度避免假阳性的存在；③无杂菌污染；④退火温度。

三、临床耐药流行菌株的检测

(一) 耐甲氧西林葡萄球菌检测

1. 定义 $1\mu\text{g}$ 苯唑西林纸片的抑菌圈直径 $\leq 10\text{mm}$ ，或其 $\text{MIC} \geq 4\mu\text{g/ml}$ 的金黄色葡萄球菌、对 $1\mu\text{g}$ 苯唑西林抑菌圈直径 $\leq 17\text{mm}$ ，或 $\text{MIC} \geq 0.5\mu\text{g/ml}$ 的凝固酶阴性葡萄球菌称耐甲氧西林葡萄球菌 (methicillin resistance staphylococcus, MRS)。

2. 临床意义 MRS 不论其体外药敏试验结果，所有的 β -内酰胺类药物和 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂均无临床疗效；绝大多数的 MRS 常示多重耐药，包括氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类。

(二) 耐青霉素肺炎链球菌检测

1. 定义 当对 $1\mu\text{g/ml}$ 苯唑西林纸片抑菌圈 $< 20\text{mm}$ 或 $\text{MIC} > 0.06$ 应视为耐青霉素

肺炎链球菌 (penicillin resistant streptococcus pneumoniae, PRSP)。

2. 临床意义 PRSP 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢克肟、头孢唑肟, 临床治疗的疗效很低。但应检测对头孢曲松、头孢噻肟和美罗培南的 MIC 以判断是否对这些抗生素敏感。

(三) 耐万古霉素肠球菌检测

1. 定义 对 30 μ g 万古霉素纸片抑菌圈直径 \leq 14mm 或其 MIC \geq 32 μ g/ml 应视为耐万古霉素肠球菌 (vancomycin resistant enterococcus, VRE)。

2. 临床意义 针对多重万古霉素药物目前尚无有效的治疗方法, 但是对青霉素敏感的 VRE 可用青霉素和庆大霉素联合治疗, 若对青霉素耐药而不是高水平耐氨基糖苷类可用壁霉素 + 庆大霉素。

(四) 超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌检测

1. 定义 超广谱 β -内酰胺酶是一种水解青霉素、头孢菌素及单胺类的酶, 主要由克雷伯菌和大肠埃希菌、肠杆菌等细菌产生, 当通过筛选法时对头孢泊肟、头孢他啶 (10 μ g/片) 抑菌圈 \leq 22mm 或氨曲南、头孢噻肟 (30 μ g/片) \leq 27mm 的菌株经头孢他啶 (30 μ g/片)、头孢他啶/克拉维酸 (30/10 μ g); 头孢噻肟 30 μ g、头孢噻肟/克拉维酸 (30/10 μ g) 二组确证试验, 其结果为二组中任何一组药物, 加克拉维酸与不加克拉维酸的抑菌圈相比, 增大值 \geq 5mm 时即判定为产 ESBL 菌株。

2. 临床意义 产 ESBL 克雷伯菌和大肠埃希菌不论其体外药物敏感试验结果如何, 对青霉素、头孢菌素和氨曲南治疗无效。

(洪秀华)

第八章 临床细胞遗传学检查

第一节 常用实验室检查方法

一、染色体检查

(一) 一般技术

1. 数目和形态 人类细胞分裂中期的染色体按长度递减顺序和着丝粒位置的特点,可分为 23 对 7 个组。其中, 1~22 对是男、女所共有, 称常染色体。另一对男、女有所不同, 称性染色体, 女性的二条性染色体形态相同, 为 XX, 男性有一条 X 染色体和一条较小的 Y 染色体。性染色体可与常染色体分别排列, 也可以把它们相应排列在大小与形态相似的常染色体组内。染色体是细胞有丝分裂过程中出现的可见结构。因此, 要获得染色体标本进行检查分析, 一般包括下述几个步骤: ①取材: 主要采取外周血白细胞、皮肤组织、绒毛细胞、羊水细胞、骨髓(短期培养或直接制片); ②细胞培养加入适当丝裂原以获得分裂细胞, 制成染色体标本; ③在显微镜下, 挑选合适的分裂象, 进行染色体的初步观察和分析; ④对典型标本进行照相并进行核型分析; ⑤讨论分析结果并作出诊断报告。

2. 分组及核型 根据染色体的相对长度、染色体臂率、着丝粒指数三个测量数据, 把人类体细胞的 23 对染色体分成 7 个组, 排列出染色体组型。

所谓核型(karyotype)是指用显微照相等方法, 将某一个体的单个体细胞的整套中期染色体, 成对排列形成的图像, 以表示该个体的染色体的组成。根据一些正常个体许多细胞的核型, 综合绘制的图型称模式核型图(idiogram), 它代表一个物种的核型模式。依靠模式核型图, 对比待检细胞的核型是否正常以及异常特点来作出诊断, 即称核型分析(karyotype analysis)。

(二) 染色体的显带技术 许多染料对 DNA 有不同程度的特异性, 故都可用于染色体染色。

1. Q 显带技术 染色体中的腺嘌呤和胸腺嘧啶可被特定的荧光染料——氮芥啉因和二盐酸啉因着色, 在染色体上则出现明暗相间的带纹, 此即 Q 带。

2. G 显带技术 G 显带是指用吉姆萨、Leischmann 氏、瑞氏或其它类似的染料染色成各种不同宽度和色调的横纹。它们通常相当于 Q 带, 但并不总是与 Q 带相适应。在某些场合下, 在染色的行为上 Q 显带和 G 显带是相反的。

3. R 显带技术 R 显带法产生的带纹在染色强度上与 G 带相反, 故也称为“逆转显带”。它是通过对富含腺嘌呤和胸腺嘧啶的 DNA 选择性变性, 再用吖啶橙及吉姆萨等染色。R 显带可以观察染色体的末端缺失。

4. C 显带技术 C 显带是标本先经氢氧化钠处理, 再行吉姆萨染色, 使异染色质或高度重复的 DNA 区着色。在人类染色体中, 这些区域位于着丝粒区和 Y 染色体的长臂上。

二、常用分子生物学检测方法

(一) 原位杂交 原位杂交组织化学简称原位杂交, 属于固相分子杂交的范畴, 它是用标记的 DNA 或 RNA 为探针, 在原位检测组织细胞内特定核酸序列的方法。根据所用探针和靶核酸的不同, 原位杂交可分为 DNA—DNA 杂交, DNA—RNA 杂交和 RNA—RNA 杂交三类。根据探针的标记物是否能直接被检测, 原位杂交又可分为直接法和间接法两类。

核酸分子杂交的基本原理 DNA 由两条核苷酸长链组成, 两条长链之间的碱基按严格的互补规律结合成对, 即 T (或 U) 与 A 结合、G 与 C 结合。根据模板学说, DNA 分子双链的形成, DNA 的复制以及 DNA 为模板合成 RNA 的转录过程等均有赖于碱基互补配对关系。按照碱基配对原则, 如果两条核酸单链 (DNA, DNA 或 DNA, RNA) 中, 一条碱基序列与另一条碱基序列互补配对, 则在一定的条件下, 可形成双链复合体。

(二) DNA 限制性片段长度多态性分析 DNA 多态性本质上是染色体 DNA 中核苷酸排列顺序的差异性。在生物进化过程中, 由于各种原因引起 DNA 内核苷酸排列顺序改变, 当这种改变影响限制性内切酶识别位点时, 利用限制性内切酶可将 DNA 切割成不同长度的限制性片段。这些具有不同长度的限制性片段类型在人群中所呈现的多态分布现象就称为限制性片段长度多态性 (restricted fragment length polymorphism, RFLP)。

DNA RFLP 最根本的依据是一个生物体基因组结构的独特特征及能被某些限制酶识别的特殊碱基序列特有的分布方式。因为能被某种限制酶识别的特殊序列的分布是由该种生物的基因型决定的, 而每种基因型的酶切片段长度的分布都只有单一的类型。有两种基本方法可用来检测与观察 DNA RFLP: 限制性片段的长度分布图像和酶切产物与探针杂交的放射自显影。

(三) 聚合酶链反应技术

1. PCR 原理 PCR 利用了 DNA 复制的一些特点。通过加热到接近沸点温度时, 双链 DNA 可变为单链 DNA, DNA 聚合酶把单链 DNA 作为模板合成另一条互补 DNA 链。DNA 聚合酶也需要一小段双链 DNA 来起启动合成, 因此通过提供一个寡聚核苷酸引物与配对的模板退火, 作为 DNA 合成的起始点。新合成的 DNA 链从两个引物端开始, 分别延伸并超过另一条链上的另一个引物位置, 因此新合成的 DNA 链上也有两个引物结合位点, 通过高温变性、低温退火及适温延伸等几步反应组成一个周期, 经过 n 个周期循环以后, 理论上可以获得 2^n 的双链 DNA 分子, 达到 DNA 特定区段的大量扩增。

2. PCR 技术新进展 ①套式 PCR: 是指用两对引物先后扩增同一样品的方法。一般先用一对引物扩增一段较长的靶基因, 然后取第一次扩增的产物再用第二对引物扩增其中的部分片段。②原位 PCR: 是指对组织细胞中特异 DNA 或 RNA 进行 PCR 扩增,

然后再用原位杂交对扩增产物进行定性分析的一种方法。这种方法与 PCR 相比, 不需抽提组织细胞中的核酸, 形态结构不被破坏, 与探针原位杂交相比, 灵敏度一般可提高 100 倍左右。③定量 PCR: 用 PCR 方法, 在设置内参照或外参照同时, 对样品中 DNA 或 RNA 起始模板浓度进行定量分析。

(四) 核苷酸序列分析 核苷酸序列分析技术是在高分辨率变性聚丙烯酰胺凝胶电泳技术的基础上建立起来的。变性聚丙烯酰胺凝胶电泳能够分离长度为 300~500 个碱基而差别仅 1 个碱基的单链寡核苷酸。目前最常用的方法有化学断裂法、链终止法和 PCR 循环测序法。

1. 化学断裂法 待测 DNA 片段的一端用同位素、酶或荧光素标记, 将标记的 DNA 样品分成四份, 每份样品用一种试剂处理, 它能特异地破坏 DNA 中 4 种碱基的一种或两种, 例如硫酸二甲酯破坏 G、pH2 的甲酸吡啶破坏 A 及 G、 NH_2NH_2 破坏 T 和 C、 NH_2NH_2 十盐破坏 C。反应条件控制在使任何一个 DNA 分子只有少数几个位点产生缺刻。再用六氧吡啶处理使 DNA 主链在缺刻处拆开, 产生一系列标记片段, 将 4 个反应获得的标记片段依次行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 使 DNA 片段按大小分开, 再进行放射自显影、底物反应或荧光分析, 从而推测出 DNA 序列。

2. 链终止法 利用大肠埃希菌 DNA 聚合酶 I, 以单链 DNA 为模板合成互补的 DNA 链。与其它 DNA 聚合酶一样, 大肠埃希菌 DNA 聚合酶 I 不能起始 DNA 的合成, 需要事先与 DNA 模板结合的寡聚核苷酸引物。根据碱基配对的原则, 将脱氧核糖核苷酸底物加到引物的 3'-OH 末端, 通过引物的 3'-OH 基, 与脱氧核糖核苷酸底物的 3' 磷酸基团, 生成磷酸二酯键, 而使引物延伸链延长, 其方向由 5' 到 3'。在 PCR 中, 掺入双脱氧核糖核苷酸底物时, 它的 5'-磷酸基团是正常的, 能够加到正常核苷酸的 3'-OH 基末端。但其自身 3'-OH 基由于脱氧而不存在, 下一个核苷酸不能通过 5'-磷酸与之形成磷酸二酯键, 使 DNA 链的延伸被终止于这个异常的核苷酸处。因而在 4 种反应体系中分别加入 4 种不同的双脱氧核苷酸底物 (ddNTP) 就可以得到终止于特定碱基的一系列寡聚核苷酸产物。

3. PCR 循环测序法 将模板的扩增和测序反应同时进行, 既可将测序引物标记, 也可将终止物标记。用不同颜色的荧光染料分别标记不同终止物, 四个测序反应可在一个反应管中进行。每个测序样品电泳时仅占一个泳道, 克服了传统的四泳道迁移率不同引起的误差, 同时一次测序样品数目大大增多。

(五) 差异 RNA-PCR 法 在哺乳动物细胞中估计有 30 000 个不同的基因, 约 10%~15% 得以表达。由于这些基因的特异性决定了从受精卵到机体死亡的整个生命进程, 所以这些基因的时间和空间表达受到高度调节和严密控制。mRNA 差别显示技术涉及 mRNA 的逆转录, 其转录引物 oligo-dT 固定在 poly (A) 尾的开始部分, 接着在序列中任意第二个十聚体存在的情况下进行 PCR 反应。在 DNA 测序凝胶上可区分出 mRNA 3' 末端扩增了的 cDNA 亚群。将 mRNA 样品一起分析可同时鉴别不同表达的基因, 针对它们的探针可被回收并用于克隆基因组 cDNA。

(六) 脉冲场凝胶电泳 一旦线型双链 DNA 分子长度超过 20kb, 它们的电泳迁移率就会相同, 也叫“极限迁移率”。这种现象的存在导致应用凝胶电泳分离大分子 DNA

变得非常困难。脉冲场凝胶电泳实际上是一组技术，它们不论在操作方式上还是在应用上都有所不同，但它们的工作原理基本上相同。当线状 DNA 分子在凝胶上受电场驱动而移动时，如果电场的方向频繁地改变就可以诱导 DNA 构象发生改变。一旦这种构象改变发生，DNA 分子电泳迁移率就会剧变。由于 DNA 分子构象转变所需时间长短与 DNA 分子的长度成正比，所以大分子 DNA 在凝胶上泳动会更远，从而导致按分子大小分离。

第二节 染色体病检查

染色体异常或畸变是先天性多发畸形、不明原因的智力发育迟缓、以及胎儿自然流产的重要原因。在一般新生儿群体中，染色体异常的发生率约为 0.5%~0.7%，而早期自然流产儿中约 50%~60% 是由于染色体异常而引起的。染色体异常包括数目异常与结构畸变。

一、染色体数量异常

三体综合征是指某一对染色体多了一条 ($2n+1$) 而引致的染色体病。迄今为止，临床上在人类的常染色体中，除第 17 号染色体尚未发现三体型外，在其余各号染色体都已发现三体型。其中在流产胎儿中发现的三体型有第 2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21 和 22 号染色体。在成体中发现的三体型有 1、3、7、8、9、13、14、16、18、19、21 和 22 号染色体。下面介绍的是临床常见的三体综合征。

(一) 21-三体综合征 21 三体综合征 (Down 综合征，先天愚型) 是人类中最常见的一种常染色体病，也是第一个被确诊的人类染色体病，现已报导的病例达万例。

Down 综合征的核型可分为三类：

1. 21 三体型 患者核型为 47, XX 或 (XY), +21, 即患者的第 21 号染色体不是两条而是三条。生殖细胞在减数分裂时第 21 号染色体不发生分离，结果形成染色体数目异常的精子 (24, X 或 24, Y) 或卵子 (24, X)。当异常的精子或卵子与正常的卵子或精子受精后，就产生 47, +21 的 21 三体型的先天愚型患儿。

2. 嵌合型 理论上 有 46/45, -21/47, +21 三种细胞系。但 45, -21 细胞由于少一条第 21 号染色体而易被自然淘汰，故患者一般常为 46/47, +21 的嵌合型核型。本型患者的临床症状多数不如 21 三体型典型，故有人称之为副先天愚型、半先天愚型或类先天愚型。

3. 易位型 患者具有典型先天愚型临床症状，但其增多的一条第 21 号染色体不像 21 三体型那样独立存在，而是易位到另一近端着丝粒染色体上，两者合成一条，故患者的染色体总数为 46 条，称假二倍体。

(二) X 单体综合征 X 单体综合征，即 Turner 综合征。大多数病例的 X 染色质 (Barr 小体) 为阴性。核型为 45, X, 即少了一条 X 染色体。本病发生率约占女婴的 1/2500, 但在自发流产儿中发生率为 7.5%。表明 45, X 胚胎多在胎儿期流产。患者的

核型包括下面几种：

1. X 单体型 (45, X) 为本综合征的主要核型，体细胞内只有一条 X 染色体，X 染色质阴性。症状最典型。

2. 嵌合型 (45, X/46, XX 45, X/47, XXX, 45, X/46, XX/47, XXX) 这一类型的患者临床症状轻重取决于正常与异常细胞比例，若 45, X 的细胞占绝对优势，则可表现典型的 Turner 综合征症状。若 46, XX 细胞占绝对优势，则表型近似正常个体，但生育力降低并常伴发先天性心脏病如肺动脉瓣狭窄伴房间隔缺损。

3. X 长臂等臂 [46, X, I (Xq)] 患者表型近似 45, X 型，但症状较轻。X 染色质较大。

4. X 短臂等臂 [46, X, I (Xp)] 表型似 45, X 型。

5. X 短臂缺失 (46, XXp-) 呈典型的 Turner 综合征症状。

6. X 长臂缺失 (46, XXq-) 症状似前述的 X 短臂等臂的患者，X 染色质阴性或较小。

7. 环状 X 染色体 [46, X, r (X)] 相当于 X 染色体的短臂和长臂的部分缺失。环的大小表明其缺失程度并决定其症状的表现程度，环越小，表明缺失的部分多，表型可近似 Turner 综合征，环越大，表明缺失的部分少，表型可与正常女性相近。

(三) X 三体综合征和多 X 体综合征 X 三体综合征，患者核型多数为 47, XXX。少数核型为 46, XX/47, XXX。患者比正常女性多了一条 X 染色体。表型大多数如正常女性，常见智力发育迟缓甚至精神异常，身体发育正常或稍差，乳腺发育不良，卵巢功能异常，月经失调或闭经，有生育能力或不育。生育时按理论推算其后代将有 50% 为 47, XXX 或 47, XXY 个体，但临床上难以见到，这可能是由于 XX 卵子不易受精的缘故。在女性新生儿中，发病率约 1.2%。除 X 三体外，尚有核型为 48, XXXX, 49, XXXXX 的患者，她们的症状与 47, XXX 相似，但 X 染色体越多，症状越严重，表现为严重的智力发育障碍如智商在 40 以下及其他身体畸形。

(四) 先天性睾丸发育不全综合征 先天性睾丸发育不全综合征又称 47, XXY 综合征或 Klinefelter 综合征。患者的核型为 47, XXY。发生率占一般男性的 1/800，占男性精神发育不全病人的 1%，占男性不孕症的 1/10。患者表型男性，一般青春期后才出现症状。

本病除常见的 47, XXY 核型外，尚有 48, XXXY/49, XXXXY/48, XXYY，以及 46, XY/47, XXY, 46, XX/47, XXY 等。由于多余的 X 染色体的基因对个体有不利的影响，所以 X 染色体越多其症状就越严重，至于嵌合型类型的表型则根据异常细胞所占比例大小而有不同。在全部病例中，嵌合型约占 15%。47, XXY 的产生，约 60% 的患者是由于其母亲的生殖细胞形成中减数分裂时发生染色体不分离的结果，约 40% 是由于其父生殖细胞减数分裂时发生不分离的结果。

(五) 47, XYY 综合征 47, XYY 综合征，发生率约占男性的 1/750~1/15000。多数表型正常，有生育能力，少数可见外生殖器发育不良。患者智力正常，但性格暴躁粗鲁，常具有攻击性行为。47, XYY 核型起源于父亲精子发生中第二次减数分裂不分离后，产生 YY 精子与正常卵受精的结果。除 47, XYY 核型外，尚有 48, XYYY；

49, XYYYY; 45, X/49, XYYYY 类型, 但较少见。

二、染色体结构异常

(一) **部分三体综合征** 部分三体是指某条染色体的某一片段的重复。多数将因基因失平衡而导致胚胎死亡, 存活病例则有一系列临床症状。现已报导 1~22 号各染色体都有部分三体病例并表现出各种综合征, 而且临床症状大都有相似的身体、智力发育迟缓的特征。

1. **4P 部分三体综合征** 患者核型为 46, 4p+, 即第 4 号染色体短臂有部分重复。主要源自亲代的易位携带者。30% 患儿在婴儿期死亡。约 50% 易位至第 22 号染色体短臂, 其次易位至 D 组。发病有家族聚集现象。

2. **4q 部分三体综合征** 患者核型为 46, XX (或 XY), dup (4q)。男患者多于女患者 (约 10:7), 1/4 患者死于婴儿期。

3. **9p 部分三体综合征** 是人群中较常见的一种部分三体综合征。患者核型为 46, XX (XY), dup (9p), 多源自亲代平衡易位携带者。预后较好, 多数能活至成年。

4. **20p 部分三体综合征** 几乎均源自亲代的易位携带者。除智力发育迟缓外, 无明显特异性共同特征。发病有家族聚集倾向。

(二) **部分单体综合征** 部分单体是指某对染色体之一发生长臂或短臂的部分丢失, 或长短臂的部分同时发生缺失形成环形染色体。即某条染色体发生断裂后, 无着丝粒断片滞留在细胞质内, 不再参加新细胞核的形成, 终至丢失而引起各种临床症状。部分单体的形成也可由父母之一的平衡易位携带者传递。

1. **4p-部分单体综合征 (4p-综合征)** 本症是由于第 4 号染色体短臂缺失。经高分辨染色体显带技术证明是 4p15.32 的很小的浅带片段缺失。患者的核型为 46, XX (XY), del (4) (p15.32)。约 90% 病例源自新发生的染色体畸变。发病率约 1/16 万, 男多于女。

2. **猫叫综合征** 又称 5p 部分单体综合征, 具有似猫叫哭声、特殊面容和智力发育障碍等特点。本症为第 5 号染色体短臂部分缺失所致, 患者的核型为 46, XX (XY), del (5) (p15.1)。发病率为 1/50 000, 是部分缺失综合征中较常见的一种。出生时女性患者约占 70%, 但年龄较大的患者多数是男性。如患者存活, 猫叫样哭声可随年龄增长而逐渐消失。患儿的 5p-染色体的产生原因, 10% 与父母之一平衡易位携带者有关, 而大部分的父母染色体正常。因此, 它的产生可能是其父母一方在形成生殖细胞时, 第 5 号染色体短臂发生断裂, 结果形成 5p-的配子与正常生殖细胞受精而产生的。

三、染色体不稳定综合征

(一) **范科尼贫血** 常染色体隐性遗传的疾病, 表现为个体矮小、全血细胞减少及骨骼及肾脏发育异常等。患者中 40% 以上显示染色单体裂隙和断裂以及染色体重排。在直接制备的骨髓染色体标本中, 约 10% 的中期细胞染色体畸变, 通常累及 B 组和 C 组染色体。偶可见双着丝粒染色体和四联体, 后者来自两个染色体的四臂染色体, 每一条臂都是由两个同源染色体之一的姐妹染色单体构成。

(二) **Bloom 综合征** 具有染色体断裂和核异常, 还可见到不对称的双着丝粒染色体、三联体和新的异常单着丝粒染色体。常染色体最易发生四联体的是 1、19 和 20 号染色体。除表现为生长发育迟缓外, 还有窄脸、钩鼻、脸部毛细血管扩张性红斑等特征。

(三) **毛细血管扩张性共济失调症** 是一种常染色体隐性遗传疾病, 7、14 号染色体常发生断裂, 断裂点多见于 7p13、7q35、14q11~q12 和 14q32。临床特征有进行性小脑性共济失调、眼和皮肤毛细血管扩张、生长发育迟缓及肺部感染等。

第三节 基因突变检查

(一) **血友病** 血友病是一种 X 连锁的隐性遗传疾病。该病主要的临床表现为频发的关节及软组织出血。其病因是由于凝血因子基因的缺陷, 而使血浆中的某一凝血因子蛋白的表达降低或缺如, 使凝血系统受到阻碍。血友病在遗传性凝血疾病中最为常见。血友病一般分为 A、B、两种类型, 分别是由于凝血因子Ⅷ、Ⅸ缺失而引起的。此外, 还存在着同时缺乏凝血因子Ⅷ与Ⅸ的 A、B 混合型血友病。发病者几乎全部为杂合子的男性, 女性杂合子为携带者。

凝血因子Ⅷ基因全长达 186kb, 定位在 Xq28, 约占 X 染色体总长的 0.1%。由 26 个外显子和 25 个内含子组成。其外显子的长度从 69bp 到 3106bp 不等。最短的内含子 207bp, 最长的达 324kb, 所有内含子的剪切位点遵守 GT—AG 规则。凝血因子Ⅷ的 mRNA 约 9kb, 其 cDNA 长度为 9009bp。编码区编码 2351 个氨基酸, 成熟的凝血因子Ⅷ为一条含 232 个氨基酸残基的单一肽链, 分子量为 264763。

凝血因子Ⅸ的 cDNA 总长度为 2.8kb, 含 1383bp 的编码区, 编码区编码 461 个氨基酸, 其 N 末端的 46 个氨基酸为信号肽。成熟的凝血因子Ⅸ由 415 个氨基酸残基组成。完整的凝血因子Ⅸ基因总长约 35kb, 定位于 Xq27.3 上。由 8 个外显子和 7 个内含子组成。最大的内含子长为 9473bp, 最小的为 188bp。最短的外显子为 24bp, 最长的外显子编码 182 个氨基酸。外显子与内含子之间的剪切部位的碱基排列顺序符合 GT—AG 规则。

1. **凝血因子Ⅷ基因异常** 通过对甲型血友病患者凝血因子Ⅷ基因结构的分析, 发现凝血因子Ⅷ基因异常有以下方式。

(1) **点突变**: 凝血因子Ⅷ基因的点突变, 如果发生在内含子与外显子相接部位, 那么转录的 mRNA 就无法进行正常的剪切过程, 不能形成成熟的 mRNA 链, 不能有效地合成凝血因子Ⅷ蛋白质。基因序列中的密码子突变为终止密码子, 如 CGA 突变为 TGA, 使得在正常开放读码框架 (ORF) 提前出现了终止密码子, 以致产生不完整的、无活性或不稳定的凝血因子Ⅷ异常蛋白质。

(2) **基因缺失突变**: 在一些严重的甲型血友病患者中, 发现了凝血因子基因内检出了大 DNA 片段的缺失。但也有一些严重的甲型血友病患者却未见其凝血因子Ⅷ基因结构有很明显的改变。

2. **凝血因子Ⅸ基因异常** 也包括点突变和缺失突变 2 种。

(1) 点突变：乙型血友病患者凝血因子Ⅸ基因点突变的位点，如外显子Ⅱ中的 AGG 改变为 AGT 或 AGC 而编码丝氨酸，这一改变使 N 端的信号肽序列不能被正常水解，产生无活性的凝血因子Ⅸ；也有外显子Ⅵ与内含子 F 相交处 GT 突变为 TT，使剪切信号丢失。

(2) 缺失突变：基因的缺失突变也是乙型血友病患者较常见的基因异常类型。基因的缺失，包括内含子 D、外显子 V，内含子 E、外显子Ⅵ及部分内含子 F 的基因序列达 18kb 以上。有的基因缺失部位发生在外显子Ⅵ及其 3' 侧达 9kb。有的出现外显子 I 上游 7.5kb 处到外显子Ⅶ前一部分的 33kb 部分全部缺失。有的则缺失从外显子 V 到外显子Ⅵ的一段 10kb 的片段。

(二) 血红蛋白病 由于珠蛋白基因结构和表达的异常，珠蛋白合成发生缺陷所导致的血红蛋白分子病，习惯上分为两类，一类是由于珠蛋白的分子结构异常，称为异常血红蛋白病，另一类是由于珠蛋白链合成速率降低，由此产生的疾病称为珠蛋白生成障碍性贫血。

1. 异常血红蛋白病 异常血红蛋白是指珠蛋白结构变异的血红蛋白。是由于血红蛋白基因的 DNA 碱基发生变化，引起 mRNA 相应的碱基变化，而导致珠蛋白的结构产生变异。至今，全世界发现的异常血红蛋白达 471 种。其中 α 珠蛋白链异常的 144 种， β 链的 259 种， δ 链的 17 种， γ 链的 42 种，还有 9 种涉及两种珠蛋白链的异常。根据异常血红蛋白的产生原因一般为以下五种情况：单个碱基替代、终止密码突变、无义突变、移码突变、密码子缺失和嵌入。

2. 珠蛋白生成障碍性贫血

(1) α 珠蛋白生成障碍性贫血：受累个体的 α 珠蛋白链合成部分或完全缺失，即 1 个到 4 个 α 珠蛋白基因的缺失或功能障碍。如果在一条 16 号染色体上的 2 个基因均缺失称为 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1；如果只有一个 α 基因缺失称为 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2。 α 珠蛋白生成障碍性贫血 1，最常见的缺失类型为 α 基因复合体缺失，包括 5' 非编码区顺序和编码区第 1~56 个氨基酸密码子在内的缺失，以及其它多种类型的缺失。 α 珠蛋白生成障碍性贫血 2，分为左侧缺失和右侧缺失。左侧缺失为结构基因及其周围区域的缺失；右侧缺失则是结构基因 α_1 的 5' 端和 α_2 的 3' 端缺失。以上两种缺失的发生机理是类 α 链基因不等交换的结果。还有一种称为非缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血，包括以下四种情况：① α 基因 IVS-1 的 5 个核苷酸 (TGAGG) 缺失，因在 5' 剪接点处，导致 α 基因转导的 mRNA 前体不能进行正常的剪切，不能形成成熟的 mRNA；② α 基因终止密码子的突变；③ α 基因编码区碱基突变，如 α_2 基因编码的第 125 位亮氨酸密码子 CTG 突变成脯氨酸的 CCG，因而妨碍了 $\alpha_1\beta_1$ 二聚体的形成；④ 聚腺苷酸信号突变， α_1 基因 3' 端的加尾信号 AATAAA 盒子突变为 AATAGA，因而使成熟的 mRNA 不稳定，合成量降低。

(2) β 珠蛋白生成障碍性贫血：主要特征是在 11 号染色体上 β 链的合成缺陷，而持续地和不同程度的产生 γ 和 δ 链。 β 珠蛋白生成障碍性贫血包括两种类型： β 链合成完全受到抑制的 β^0 型珠蛋白生成障碍性贫血； β 链合成部分受到抑制的 β^+ 型珠蛋白生成障碍性贫血。该病的分子基础有两种，即点突变：大多数 β 珠蛋白生成障碍性贫血都是由于 β 链

基因编码区的无义突变、移码突变导致 β 链 mRNA 无功能，非编码区或编码区突变影响到 mRNA 的拼接，以及转录突变等造成的；类 β 链珠蛋白基因缺失：按类 β 基因簇缺失的长短大致分为 5 类，即 β^0 、 $\delta\beta$ 、 $\gamma\delta\beta$ 珠蛋白生成障碍贫血，HPFH 及融合基因等。

(三) 脆性 X 综合征 人类染色体脆性基因座是一类新的遗传变异，迄今国际上已有 21 个染色体的脆性基因座被发现。脆性 X 综合征与 X 连锁智力低下有关。脆性 X 染色体在严重智力低下男性中占 7%，轻微智力低下男性中占 4.5%。X 脆性基因座产生的机理尚不完全清楚，目前认为与 DNA 合成代谢过程有关。已经发现在缺乏叶酸和胸苷或用 5-氟尿嘧啶核苷 (FrdU) 等处理的条件下，因缺少胸腺核苷合成酶的辅助因子，致使胸腺核苷的合成部分受到抑制，因而错结合了 FrdU。如结合后仍保持甲基化，将影响 DNA 的紧密折叠，则染色体结构就可能在某些特定的部位上塌陷，产生裂隙和断裂。

(四) 亨廷顿舞蹈症 亨廷顿舞蹈症 (Huntington chorea) 又称慢性进行性舞蹈病或遗传性舞蹈病，是基底节及大脑皮层变性病，以慢性进行性舞蹈样动作、痴呆阳性家族史为其特征。

本病病理改变主要是壳核、尾状核及大脑皮质的神经细胞变性和萎缩。基底节内谷氨酸脱羧酶和胆碱乙酰化酶活性降低，以致 γ -氨基丁酸缺乏，乙酰胆碱生成不足。另外还有突触后多巴胺受体超敏，纹状体-苍白球通路或纹状体-黑质通路中的脑啡肽减少，这些改变是本病舞蹈动作的生化基础。遗传方式为常染色体显性。本病基因定位于 4 号染色体，准确定位为 4pter-p16.2。应用 G8 或 pKpl.65 探针作 RFLPs 分析可对胎儿做产前诊断。

(五) 囊性纤维化 囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 是一种常染色体隐性遗传性疾病，多见于儿童青年，发病率为 1/2500。CF 病变相关基因定位于第 7 号染色体上，称 CF 跨膜传导调节因子基因。病人中约 70% 是 CF 基因 508 位置上的苯丙氨酸缺失 (F508) 所造成。

第四节 肿瘤基因检查

随着肿瘤分子生物学的发展，人们已对癌基因、原癌基因及抑癌基因有了一定的了解。能参与或直接导致正常细胞发生恶性变的任何基因序列均称为癌基因。而存在正常细胞内，发生恶变后转变为癌基因的基因序列称为原癌基因。原癌基因或细胞癌基因本质是一类控制细胞生长分化的基因组。原癌基因编码的产物可在细胞膜、细胞质、细胞核及细胞外，对细胞生长及分化进行调控。与临床诊断有关的癌基因可以分为两大类：一类是肿瘤非特异性癌基因，如 c-myc、c-fos、H-ras、K-ras 等，在肝癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌等许多肿瘤中都可检测到；第二类是肿瘤特异性癌基因，如 c-sis 与淋巴结肿瘤转移有关，c-abl 与慢性髓性白血病有关。另一大类可抑制细胞生长并能潜在抑制癌变作用的基因群称为抑癌基因，并必须具备以下条件：在该癌的相应正常组织中必须有正常的表达；在该种恶性细胞中，该基因理应有所改变，如点突变、DNA 片段或全基因的缺失或表达缺陷；导入该基因缺陷的恶性肿瘤细胞可部分或全部抑制其

恶性表型。

(一) p53 基因检测 p53 基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最密切的基因。导致细胞转化或肿瘤形成的 p53 蛋白是 p53 基因突变产物，是一种肿瘤促进因子，它可以消除正常 p53 的功能，而野生型 p53 是一种抑癌基因，它的失活对肿瘤形成起重要作用。

P53 基因突变主要是点突变，另有少量插入或缺失突变。点突变约 83% 为能引起蛋白质改变的错义突变，其余为引起蛋白质合成过早终止的无意义突变以及不影响蛋白质合成的同义突变。迄今已发现许多恶性肿瘤中存在 p53 基因的突变，如肺癌、乳癌、肝癌、胃癌、卵巢癌、鼻咽癌、脑瘤、肉瘤、白血病和淋巴瘤等，而且存在突变热点。肺癌中，10% 为 p53 缺失和插入；淋巴瘤和白血病的 p53 突变大部分为 CpG 位点的转换，G~T 置换较低，A:T~G:C 在 A:T 位点突变较高；结肠癌 G:C~A:T 转换占 79%，而且多数在 CpG 二核苷酸位点，50% 以上转换突变发生在第 3~5 结构域的 CpG (位于密码子 175、248、273)；应用 PCR-SSCP 技术在乳腺癌中检测到的 p53 突变率达到 46%。

(二) 视网膜母细胞瘤基因检测 视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma, Rb) 定位于人类染色体 13q14，全长约 200kb，有 27 个外显子，26 个内含子，转录为 1 条约 4.7kb 的 mRNA，编码具有 928 个氨基酸残基的 Rb 蛋白，其分子量约为 1.1×10^5 。85% 的 Rb 蛋白质产物存在于细胞核中，约 10% 在细胞膜上，在胞质和间质中几乎没有 Rb 蛋白质。

Rb 蛋白磷酸化是 Rb 基因调节细胞分化的主要形式，在细胞周期的 G₁ 期 Rb 基因蛋白为去磷酸化状态，在 G₂ 期、S 期、M 期为磷酸化状态，细胞 G₁/S 期 Rb 蛋白磷酸化受周期调节激酶 cdc2 调节，并可能与白细胞介素 2 和某些病毒癌基因产物的结合相关。细胞在 S、G₂、M 期，在低离子强度细胞裂解的细胞质上清液中发现磷酸化的 Rb 蛋白，相反，在 G₁ 期，Rb 蛋白同某些核结构紧密结合，在肺癌细胞突变的 Rb 蛋白失去了同核酸体结合的功能。

Rb 基因的抗癌性有两层含义：一是在正常细胞中 Rb 基因具有抑制细胞生长的作用；二是在肿瘤细胞内 Rb 基因具有抑制其生长及致瘤性作用。正常人体组织 Rb 基因的结构及表达均正常，而相应的肿瘤组织中的基因常常缺失突变，缺乏正常的 Rb 蛋白。Rb 基因可以完全抑制视网膜母细胞瘤的致瘤性，表明基因功能失活是视网膜母细胞瘤发生的主要机制；而 Rb 基因只能部分抑制前列腺癌、膀胱癌及乳腺癌细胞的致瘤性，说明 Rb 基因失活在这些肿瘤的发生、发展中起着一定作用。

(三) 结肠多发性腺瘤样息肉病基因检测 结肠多发性腺瘤样息肉病基因 (adenomatous polyposis coli, APC) 的突变在遗传性结直肠癌的形成中起着关键的作用。APC 基因定位于染色体 5q21~5q22，共有 15 个外显子，编码具有 2843 个氨基酸的蛋白质。APC 基因存在于细胞质中，参与 c-myc 基因表达的调节，它没有信号肽、穿膜区和核靶信号。APC 基因在正常结肠粘膜、胎儿肌肉、肝、皮肤、成人外周血白细胞、结肠癌及部分其它肿瘤细胞系中表达。

APC 基因的突变主要包括点突变和框架移动突变。前者包括无义突变、错义突变和拼接错误；后者包括缺失和插入。两种突变率在胚系和体细胞中没有显著性差异。点

突变似乎分散在整个基因中，而且半数以上表现在核苷酸 C 向其他核苷酸的改变，大部分集中在 CpG 和 GpA 位点；大部分缺失发生在外显子 15，所有的缺失都改变了阅读框，且形成了下游的终止密码子。

对大肠肿瘤细胞中，除存在 APC 位点杂合性丢失外，还有体细胞突变，结果与胚系突变的情况类似。未分化性胃癌 APC 基因的点突变和缺失均位于第 15 外显子，而在食管癌中的 APC 等位基因呈杂合性丢失。

(四) nm23 基因检测 nm23 基因是一种与恶性肿瘤转移有关的基因，人基因组中有 2 个 nm23 基因，nm23-H1 和 nm23-H2，分别编码核苷二磷酸激酶 (NDPK) 的 A、B 两种亚基，分子量均为 17 000。这两种亚基随机地组合成等电点不同的系列同工酶，广泛存在于机体内。NDPK 通过一种乒乓机制将 5'NTP 的磷酸基团转移到 5'NDP 上。因此，它能使 GDP 还原为 GTP，激活 G 蛋白，并以此方式调节大量 G 蛋白介导的细胞信号传导反应。此外，NDPK 提供的 GTP 可直接影响微管、细胞骨架蛋白的生物活动，通过参与调节细胞内微管系统的状态而抑制癌的转移。

(五) 家族性结肠息肉易感基因检测 家族性结肠息肉易感基因 (mutated colorectal cancer, MCC)，定位于 5q21，有 17 个外显子，16 个内含子，mRNA 全长 4181 个核苷酸，编码 829 个氨基酸的蛋白，分子量为 93 000。同 G 蛋白偶联的 m3 乙酰胆碱蕈毒受体有小段很高的同源性。结肠癌中发现有 MCC 的重排，也有 MCC 的点突变。现研究表明 MCC 不仅与结肠癌有关，而且与小细胞肺癌、非小细胞肺癌等肿瘤有关。

(六) 直肠癌缺失基因检测 直肠癌缺失基因 (deleted in colorectal carcinoma, DCC) 定位于 18 号染色体 (18q21.3)，DNA 约 370kb，转录成 10~12kb 的 mRNA，编码 750 个氨基酸蛋白，分子量为 190 000。其序列同神经细胞性分子有同源性。认为同细胞与细胞之间、细胞同基质之间相互作用有关。其基因产物有未知功能的转膜簇和胞质内簇，更像一个信号传导受体。现研究表明它与结肠癌等肿瘤有关。

(七) 多发性神经纤维瘤易感基因检测 多发性神经纤维瘤易感基因 (neurofibromatosis type 1, NF1) 定位于 17q11.2，DNA 大约 60 000，转录成 11~13kb mRNA，编码成 2485 个氨基酸的蛋白。同 ras 基因 GTPase 活性蛋白 (GAP) 和酵母 IRA1 和 IRA2 蛋白结构有一定同源性，NF1 刺激细胞内 GTPase 活性，GAP 同 ras p21 蛋白相互作用增加 p21 蛋白水解速度大约 1000 倍，NF1 可能表现为对 ras p21 蛋白的负调节和阻断 ras 介导的有丝分裂信号，NF1 的功能为抗增殖蛋白。

(八) Wilms 肿瘤易感基因检测 Wilms 肿瘤易感基因 (Wilms tumor type 1, WT1) 定位于染色体 11p13，DNA 大约占 50kb 范围，转录成了 3kb mRNA，编码 345 个氨基酸的蛋白，该蛋白含 4 个锌指纹簇。显示与特异性 DNA 结合的特性，同 EGR-1 的同源性超过 60%，锌指纹显示其为 DNA 结合蛋白，同 CGCCCCGC 结合的共同序列，EGR-1 为具有这种序列启动子的强转录活性物。当 WT1 结合在同一序列时，抑制了 EGR-1 的活性，WT1 表达有组织特异性，在胚胎肾上皮，胎儿睾丸和卵巢、一些造血细胞中有表达，但在成人肾中不表达，在纯合性丢失的 11p13 的 Wilms 瘤无 WT1 mRNA 表达，但在绝大多数 Wilms 肿瘤中有高表达。

第五节 产前诊断

一、指 征

1. 高龄孕妇，尤其是40岁以上孕妇；
2. 曾有异常新生儿或胎儿的孕妇；
3. 无症状异常基因携带或基因缺失的夫妻；
4. 易患某种遗传病的特殊人群，如多见于南部的 β 珠蛋白生成障碍贫血；
5. 曾有接触、暴露或服用致畸物质的孕妇；
6. 监测胎儿发育是否正常。

二、羊水采集及细胞培养

羊水细胞培养及其染色体制备技术，是染色体病产前诊断必不可少的手段。这一方法是抽取16~24周孕妇的少许羊水进行培养，使胎儿脱落于羊水中的少量活细胞，在体外培养的条件下，繁殖增多，然后收集分裂的细胞，制成染色体标本，以分析胎儿染色体有否畸变的一种产前诊断方法。

1. 羊水的采集与细胞的分离 采取羊水前，应对孕妇进行腹部B超检查确定胎儿胎盘位置，以确定穿刺羊水的进针部位。抽取羊水前，先令孕妇俯卧，转动腹部数次，以使羊水内的脱落细胞均匀悬浮，便于采到较多细胞。最初采到的1~2ml羊水应丢弃不用，以减少穿刺时母体细胞污染的可能性。

羊水抽取后，存放于10ml灭菌的刻度离心管内，一般每例采羊水约10~20ml，以每10ml羊水一份分装于离心管内。

此时亦应观察记录羊水的颜色。正常羊水为清亮淡黄色。如果羊水呈粉红色则表示已被胎血或母血污染。如果羊水混浊不清则表示可能已有微生物污染。

将采取的羊水以1200转/分钟离心5min，在无菌条件下，去上清液，保留0.5ml羊水-细胞层，以滴管打匀，加入含有5ml培养液的小培养瓶中，羊水上清液部分可供甲胎蛋白(AFP)等生化分析检查。

2. 羊水细胞的培养及制片 在37℃恒温箱中静置培养5~7天，换液前先在倒置显微镜下观察，这时可见到许多羊水细胞贴壁，第七、第八天后每日需观察细胞生长情况。若细胞生长旺盛，有丝分裂细胞增多，见到许多圆形透亮的小圆细胞时，即可进行收获与制片。收获前，在培养终止前4h加入秋水仙素，最终浓度为0.25 μ g/ml。收获的细胞，经胰酶消化，低渗液处理，按常规作各种染色体显带染色。

需注意的是，羊水细胞比较娇嫩，细胞经低渗后离心速度不能超过1000rpm，否则染色体容易丢失，低渗开始后滴管吸打动作必须很轻微。

羊水细胞染色体制备过程中，若室温超过30℃以上时染色体易丢失，因此室温控制在25℃以下，可获得良好的效果。其他如低渗液多少，固定液的多少，固定时间长短，均直接影响到分裂相中染色体的扩散及制片质量。

三、结果分析

(一) 羊水色泽 羊水的来源随妊娠期不同而有变化。羊水的量是由母体、胎儿和羊水三者之间保持动态平衡。正常妊娠,在早期,羊水主要是由母体血清通过胎膜进入羊膜腔的透析液,羊水的组成除蛋白质和钠的浓度稍低外,与母体血清以及其他部位组织间隙液相似;在中期之后,羊水的主要来源为胎儿尿,但脐带、羊膜和胎儿胃肠道和肺呼吸道成分也与羊水的构成有关。在妊娠早期,羊水量相对较少,无色透明;至妊娠晚期,羊水量逐渐增多,稍混浊,呈乳白色而不透明,时可见含脂肪和上皮细胞等片状物混悬于羊水中。羊水的主要功能是保护母体和胎儿,羊水检查可了解胎儿的成熟度以及可能的病理情况。

【参考值】 早期妊娠:无色/淡黄色,透明度清晰;晚期妊娠:乳白色,透明度清晰或轻度乳白色

【临床意义】 羊水外观的改变,可有:①黄绿色或浓绿色:表示混有胆粪,是胎儿窘迫的现象;②深黄色:表示胆红素增加,可能有出血症或遗传性红细胞异常;③红色:表示有出血,或胎儿出血,或胎盘剥离;④棕红色或褐色:表示宫内陈旧性出血,多为胎儿已死亡;⑤羊水呈黄色且粘稠可拉丝,表示妊娠过期或胎盘功能减退;⑥羊水混浊呈脓性或带有臭味,表示宫腔内已有明显感染。

(二) 羊水脂肪细胞 羊水细胞有两类:一类来自胎儿,细胞核小而致密为皮肤脱落的细胞,并伴有无核细胞,另一类来自羊膜,核大。在妊娠12周前,羊水细胞甚少,而32周后源自羊膜细胞减少。胎儿足月时无核多角形细胞增多。羊水脂肪细胞出现率,随妊娠周数的增加而逐渐增高,故本试验是测定胎儿皮肤成熟度的指标。

【参考值】 脂肪细胞出现率 $>20\%$ 示胎儿皮质激素成熟

【临床意义】 羊水脂肪细胞出现率,① $>20\%$,即表示胎儿皮脂腺成熟;② $10\% \sim 20\%$ 为可疑;③ $<10\%$ 为未成熟;④ $>50\%$ 为过度型;⑤如羊水脂肪细胞超过 10% ,妊娠期则已在36周以上,故本试验有肯定孕龄较高的实际意义。

(三) 羊水卵磷脂/鞘磷脂比值 胎儿的器官成熟中,肺的成熟相当晚。胎儿肺泡表面的活性物质含有脂类,脂类的大部分是磷脂,即卵磷脂(lecithin, L)和鞘磷脂(sphingosine, S)。卵磷脂是肺表面活性剂的主要成分,能维持肺泡的稳定性,且可进入羊水中。在妊娠35~37周时,卵磷脂的合成达高峰,因而羊水含量亦上升,而鞘磷脂在整个妊娠期无明显变化,因此通过检测卵磷脂和鞘磷脂及其比值(L/S)可判断胎儿肺的成熟度。

【参考值】 L/S >2 时示胎儿肺已成熟

【临床意义】 ①L/S <1 :表示肺不成熟,胎儿呼吸窘迫综合征严重(RDS);②L/S=1.5~1.9;表示肺不够成熟,有RDS;③L/S=2.0~3.4表示肺成熟,一般无RDS;④L/S=3.5~3.9,表示肺肯定成熟;⑤L/S >4.0 ,表示过熟儿。

(四) 羊水泡沫试验 磷脂是羊水中肺表面活性物质,既具有亲水性又具亲脂性。将羊水加乙醇在试管中振荡后在空气和液体界面可出现稳定的泡沫层。而羊水中的蛋白

质、胆盐或游离脂肪酸，虽也能形成泡沫，但乙醇能排除不饱和磷脂碱所形成的泡沫。

【结果判断】 阳性：试管液面周围出现一层环状泡沫

【临床意义】 阳性，表示胎儿肺已成熟；阴性，不出现泡沫或泡沫出现后就立即消失，表示胎儿肺不成熟。

(五) 羊水肌酐测定 羊水中肌酐水平高低，代表胎儿在发育中肾脏对肌酐廓清作用的强弱。随着妊娠的进展，胎儿肾脏发育、功能逐渐成熟，自母血的肌酐通过胎盘循环经胎儿肾脏排泄于羊水中。故从妊娠中期起，羊水中肌酐逐渐增加。所以，本试验主要反映胎儿肾小球的成熟度，也是反映胎儿成熟度的一种较为可靠的试验。

【参考值】 $176.5\mu\text{mol/L}$ ；临界值 $132.4\mu\text{mol/L}$

【临床意义】 $<132.4\mu\text{mol/L}$ 预示胎儿肾小球不成熟。

(六) 羊水淀粉酶测定 羊水中淀粉酶 (amylase, AMS) 主要源于胎儿，不通过胎盘，故不受母体血清淀粉酶的影响。羊水 AMS 是反映胎儿成熟的指标检验方法之一。

【参考值】 胎儿成熟值： >450 (Somogyi) 单位/L

【临床意义】 ①AMS <300 单位/L 为胎儿未成熟值；② $301\sim449\text{U/L}$ 为成熟可疑值。

(七) 羊水胆红素测定 羊水胆红素多数是非结合型的，由胎儿红细胞破坏所产生。胎儿的肝脏不具有转化结合胆红素的能力，非结合型胆红素可经肾小球由尿液进入羊水中，因此早期妊娠时羊水中胆红素含量高，随着胎儿肝脏的成熟，非结合型胆红素逐渐减少，至妊娠晚期胆红素浓度接近于 0。所以，羊水中胆红素的量可反映胎儿肝脏成熟情况，以决定分娩时机亦可了解因母儿血型不合而致胎儿溶血的程度。

【参考值】 正常胎儿 $<1.71\mu\text{mol/L}$

【临床意义】 $1.71\sim4.61\mu\text{mol/L}$ 为临界值，胎儿可能有不正常情况； $>4.61\mu\text{mol/L}$ 胎儿安全受到威胁； $>8.03\mu\text{mol/L}$ 多有胎儿窘迫； $16.2\mu\text{mol/L}$ 时，应采取终止妊娠措施，否则胎儿多难存活。

(八) 羊水反三碘甲状腺原氨酸测定 羊水中所含有的甲状腺激素主要是三碘甲状腺原氨酸，与一般 3, 5, 3'-三碘甲状腺原氨酸不同，为反 3, 5, 3'-三碘甲状腺原氨酸 (reverse triiodothyronine, rT₃)。胎儿大脑发育的最后几周与体内甲状腺激素的水平有很高的相关性。检测方法与血清 rT₃ 相同，放射免疫双抗体测定法。

【参考值】 $2.62\sim8.31\text{nmol/L}$

【临床意义】 胎儿甲状腺功能减退时，羊水 rT₃ 水平低下。因此，妊娠期及早检测出胎儿甲状腺功能低下并及时治疗则很有意义，妊娠 15 周以后羊水中 rT₃ 测定可以很灵敏，也很准确地反映甲状腺功能是否低下。

(九) 羊水细胞的染色体及分子生物学检测结果分析 羊水细胞经培养、制片、染色等步骤，对染色体的数量、结构进行分析。也可通过分子生物学的方法分析羊水细胞中 DNA 或 RNA。具体原理和临床意义参照本章前面部分。

(仲人蔚)

第九章 体液、分泌物和排泄物检查

体液、分泌物和排泄物检查，包括脑脊液、浆膜腔积液、精液、阴道分泌物、粪便、痰液及胃液等检查，它们是诊断神经、消化、呼吸和生殖系统常见疾病最基本检查方法，简便实用。近年来对体液、分泌物和排泄物检查有了很大的进展，为上述疾病的临床诊断和预后观察提供了更多的信息。

第一节 脑脊液检查

脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 主要由脑室脉络丛产生，分布于脑室及蛛网膜下腔内，大部分通过脑穹隆面的蛛网膜粒绒毛吸收至上矢状窦而返回静脉。脑和脊髓外面包着三层膜，最外层是硬脑膜，中间层是蛛网膜，内层是软脑膜。蛛网膜与软脑膜之间为蛛网膜下腔。生理状态下血液和脑脊液之间的血脑屏障对血浆中各种物质的通透性具有选择性：氯、钠、镁离子等最容易通过；白蛋白、葡萄糖、尿素和肌酐次之；大分子的纤维蛋白原、结合胆红素及胆固醇不容易通过。选择性的通过某些物质，可维持神经系统内环境的相对稳定。当神经系统发生病变时，血脑屏障通透性增加，导致脑脊液成分的改变，因此脑脊液检查对神经系统的感染、脑出血、蛛网膜下腔出血及颅内占位性病变的诊断及预后观察具有重要意义。

一、标本采集

脑脊液一般由腰椎穿刺 (lumbar puncture) 取得。特殊情况下还可以采用小脑延髓池穿刺或侧脑室穿刺。对疑有脑肿瘤和颅内压明显增高、视神经乳头水肿的患者，不宜作此项检查，如必须要做，也应慢放脑脊液，以免发生脑疝。穿刺后应先作压力测定，可用测压管检查，侧卧位穿刺正常成人压力为 $0.78 \sim 1.76 \text{ kPa}$ ($80 \sim 180 \text{ mmHg}$) 或 $40 \sim 50$ 滴/分钟；儿童为 $0.4 \sim 1.0 \text{ kPa}$ ($40 \sim 100 \text{ mmHg}$)。任何病变使脑组织体积或脑脊液量增加时，脑脊液压力增加。将脑脊液分别收集于三个小试管中，每管 $1 \sim 2 \text{ ml}$ ，第一管作细菌学检查，必须留于无菌小试管中；第二管作化学和免疫学检查；第三管作一般性状检查和显微镜检查。

标本采集后必须立即送检，一般不能超过 1 h ，放置过久将影响检查结果，如细胞变形、破坏或被包裹于纤维蛋白凝块中，导致细胞数减低，分类不准；葡萄糖分解使糖含量降低；细菌自溶或死亡，影响细菌的检出率。

二、一般性状检查

(一) 颜色 正常脑脊液为无色，水样清晰透明。脑脊液颜色的改变常见于下列情况。

1. 红色 脑脊液中含有血液，主要见于脑及蛛网膜下腔出血或由穿刺损伤引起。两者鉴别十分重要，见表 9-1。

表 9-1 脑及蛛网膜下腔出血或穿刺损伤出血的鉴别

检查内容	脑及蛛网膜下腔出血	穿刺损伤出血
观察红色是否改变	前后三管红色均匀一致	前后三管红色逐渐变淡
离心观察上清液的颜色	呈淡红色或黄色	无色
上清液隐血试验	阳性	阴性

2. 黄色 见于：①脑及蛛网膜下腔的陈旧性出血：由于血液在脑脊液中停留时间过久，红细胞破坏后释放出血红蛋白进一步代谢，在出血后 5~6h 即可出现黄色，可持续 3 周左右。②蛛网膜下腔梗阻：常见于脊柱外伤、结核病变、椎间盘突出、硬脊膜外脓肿、血肿、蛛网膜粘连、神经纤维瘤及脊髓胶质瘤等。此时由于脑脊液的长期滞留，蛋白质常超过 1.5g/L，当蛋白质达 30~50g/L 时，脑脊液可自凝而呈黄色胶冻状。③重症黄疸：新生儿溶血等疾病时，当血清游离胆红素明显升高时，脑脊液中胆红素增加而呈黄色。

3. 乳白色 脑脊液中含有较多的白细胞。常见于各种化脓菌引起的化脓性脑膜炎。

(二) 透明度及凝块 正常脑脊液无色水样，清晰透明，静置 24h 亦不会凝结。结核性脑膜炎时，脑脊液内细胞数中度增加，可呈毛玻璃样混浊，放置 12~24h 后可见表面有膜状物或纤维凝块，取此膜涂片查结核分枝杆菌阳性率较高；化脓性脑膜炎，脑脊液内细胞数、蛋白含量明显增加，可使其变浑浊呈脓样，静置 1~2h 后由于存在纤维蛋白原及细胞数明显增加而出现凝块。

三、化学检测

(一) 蛋白质测定

【原理】 生理状态下，由于血脑屏障的作用，只允许少量白蛋白进入脑脊液，所以脑脊液蛋白质仅微量存在。脑脊液蛋白质检查方法有：潘氏 (Pandy) 定性试验，考马斯亮蓝、丽春红 S 及碘基水杨酸-硫酸钠浊度法等蛋白质定量试验。

【参考值】 脑脊液蛋白质定性试验 (Pandy test) 阴性；蛋白质定量 200~400mg/L (腰池)；新生儿由于血脑屏障尚不完善，脑脊液蛋白质含量相对偏高，6 个月后接近成人水平。

【临床意义】 脑脊液蛋白质含量增高见于：①神经系统感染性疾病：脑部感染性疾病时，脑膜和脉络丛毛细血管通透性增加，血脑屏障受损，使蛋白质容易进入脑脊液，因此在化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎时明显增高，病毒性脑膜炎、流行性乙型脑炎、肠道病毒性脑炎、疱疹病毒性脑炎轻度增高。②颅内和蛛网膜下腔出血：血性脑脊液可使蛋白质含量增高，常见于高血压合并动脉硬化、脑血管畸形、动脉瘤、血液病 (白血病、再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜和血友病)、脑动脉炎及脑肿瘤。③蛛网膜下腔梗阻：引起蛛网膜下腔梗阻的疾病在黄色脑脊液改变时已介绍。④颅内占位性病变：

引起脑脊液循环受阻所致，见于脑肿瘤、脑脓肿及颅内血肿。

(二) 葡萄糖测定

【原理】 正常情况下，脑脊液葡萄糖含量约为血浆葡萄糖浓度的 60%。脑脊液葡萄糖含量受下列因素的影响：血浆葡萄糖浓度、血脑屏障的通透性及脑脊液中葡萄糖酵解程度等。其测定方法与血浆葡萄糖定量方法相同。

【参考值】 2.5~4.4mmol/L (腰池)

【临床意义】 脑脊液葡萄糖含量降低常见于：①神经系统感染性疾病：包括化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、新型隐球菌脑膜炎、念珠菌脑膜炎等，因细菌、真菌或破坏的细胞释放出葡萄糖分解酶使葡萄糖被消耗，导致葡萄糖降低，尤以化脓性脑膜炎早期最明显，结核性、真菌性脑膜炎葡萄糖含量降低多发生在中晚期，葡萄糖含量越低预后越差。病毒性脑膜炎多无明显变化。②颅内肿瘤：常见于髓母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤及脑膜肉瘤等，因脑膜肿瘤可阻止葡萄糖通过血脑屏障，且癌细胞可分解葡萄糖，故脑脊液葡萄糖降低。③各种原因引起的低血糖。

(三) 氯化物测定

【原理】 正常情况下脑脊液蛋白质含量较少，为维持脑脊液和血浆渗透压的平衡，正常脑脊液中氯化物含量较血中高，称 Donnan 平衡。脑脊液氯化物含量受血中氯含量、血脑屏障通透性及脑脊液中蛋白质含量的影响。氯化物定量测定常用硝酸汞滴定法或离子选择性电极法。

【参考值】 120~130mmol/L (腰池)

表 9-2 脑脊液酶学检查及临床意义

酶测定	参考值	临床意义
乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LD)	活性相当于血清的 1/10	①神经系统细菌感染性疾病时 LD 活性增高，其中以肺炎链球菌性脑膜炎升高更明显，但同工酶 LD ₁ 、LD ₂ 活性，无论是细菌或病毒感染都增高 ②其他脑病如脑血管疾病、脑肿瘤也可见 LD 活性增高
肌酸激酶 (creatinase, CK)	脑型 CK (CK-BB) 活性接近血浆的 1/50	①脑血管疾病如脑及蛛网膜下腔出血活性增高 ②神经系统感染性疾病时活性增高，其中以化脓性脑膜炎增高最明显，结核性脑膜炎次之，病毒性脑膜炎轻度增高，它是鉴别细菌性、病毒性脑膜炎的一个良好指标
天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)	活性约为血清的 1/4	AST 活性增高临床意义同 CK，另外在流行性乙型脑炎、脑肿瘤时也常见 AST 活性增高
腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA)	0~8U/L	可作为结核性脑膜炎与其他化脓性脑膜炎的鉴别指标之一。结核性脑膜炎时脑脊液中 ADA 活性明显增高
溶菌酶 (lysozyme, Lys)	无或含量甚微	结核性脑膜炎明显增高；化脓性脑膜炎也增高；病毒性脑膜炎轻度增加

【临床意义】 当脑脊液中蛋白质增高时氯化物多降低，故氯化物明显降低见于化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎（尤以后者更甚），真菌性脑膜炎也可降低，病毒性脑膜炎多无明显变化。其他非神经系统疾病如大量呕吐、腹泻、脱水等造成血中氯化物降低时，

也可使脑脊液氯化物降低。

(四) 酶学检查 正常脑脊液含有多种酶,但其活性较血清低。在神经系统疾病时,由于脑组织受损破坏,细胞内酶逸出,血脑屏障通透性改变,脑脊液酶清除下降,与肿瘤有关的酶逸出等均可使脑脊液中酶活性增高。一般用连续监测法检测,脑脊液酶学检测及临床意义见表 9-2。

四、显微镜检查

(一) 细胞计数 包括细胞总数计数和白细胞计数。

【参考值】 红细胞无;白细胞:成人 $(0\sim 10)\times 10^6/L$;儿童 $(0\sim 15)\times 10^6/L$ 。

(二) 白细胞分类计数 一般用高倍镜直接分类。主要分为单个核细胞(淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞)和多个核细胞(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)。正常脑脊液中常见为淋巴细胞。

【临床意义】 ①神经系统感染时,脑脊液中细胞计数增加,分类计数也有改变。化脓性脑膜炎细胞数显著增加,以中性粒细胞为主;结核性、真菌性脑膜炎细胞数中度增加,以淋巴细胞为主,但早期仍以中性粒细胞为主;病毒性脑膜炎细胞数轻度增加,分类以淋巴细胞为主。脑寄生虫病时,可见嗜酸性粒细胞增加。②脑和蛛网膜下腔出血可见较多的红细胞,白细胞也增加,以中性粒细胞为主。③神经系统肿瘤时细胞数可正常或轻度增加,以淋巴细胞为主。找到肿瘤细胞是诊断神经系统肿瘤的佐证。

(三) 细菌学检查

1. 显微镜检查 一般将脑脊液离心沉淀取沉淀物直接涂片检查或染色后检查。正常脑脊液无病原体,诊断化脓性、结核性、新隐球菌脑膜炎可分别采用革兰染色、抗酸染色及墨汁染色。

2. 细菌培养 是诊断病原体的又一种手段,作细菌培养可在围治疗期中任何时间点进行。

五、其他检测

(一) 脑脊液蛋白电泳 (cerebrospinal fluid protein electrophoresis) 检测方法同血清蛋白电泳。

【参考值】 前白蛋白 2%~6%;白蛋白 55%~65%; α_1 球蛋白 3%~8%; α_2 球蛋白 4%~9%; β 球蛋白 10%~18%; γ 球蛋白 4%~13%。

【临床意义】 电泳分析可较灵敏的发现蛋白质各组分的变化。前白蛋白增加见于脑萎缩、脑积水;白蛋白增加见于脑血管病变、椎管内梗阻;球蛋白增加见于脑膜炎、脑肿瘤。1964年 Laterre 在检测多发性硬化病人脑脊液电泳中发现 2~5 个异常的 γ 球蛋白区带,命名为寡克隆区带 (oligoclonal bands),这在外周血中一般见不到,它是神经系统内合成免疫球蛋白的标志,对多发性硬化的诊断有重要价值,此带也可见于格林-巴利综合征、结核性脑膜炎及神经性梅毒。

(二) 免疫球蛋白测定 (Ig)

【参考值】 正常脑脊液,其中 IgG 为 10~40mg/L; IgA 为 0~6mg/L; IgM 为

0.11~0.22mg/L。

【临床意义】 在多发性硬化、亚急性硬化性全脑炎、格林-巴利综合征等神经系统疾病时脑脊液 IgG 增高；结核性、化脓性脑膜炎时 IgG、IgA 均增高，结核性脑膜炎时还可见 IgM 增高。

（三）髓鞘碱性蛋白测定（myelin basic protein, MBP）

【参考值】 <4 μ g/L

【临床意义】 MBP 是神经组织独有的蛋白质，是脑实质损伤的特异标志物，在外伤和神经系统疾病如多发性硬化时，由于神经组织细胞破坏、血脑屏障通透性改变，导致脑脊液 MBP 增加。

（四）单纯疱疹病毒性脑炎（herpes simplex virus encephalitis, HSE）抗原及抗体测定 单纯疱疹病毒性脑炎又称急性坏死性脑炎或急性包涵体脑炎，为单纯疱疹病毒引起的一种急性中枢神经系统的感染，是散发性病毒性脑炎中最常见的类型，大多数脑脊液常规检查无明显异常，本病的确诊有赖于单纯疱疹病毒性脑炎抗原、抗体检测，PCR 技术可用于测定病毒核酸，适合于早期快速诊断，抗体检测以 ELISA 的敏感性较高。

六、脑脊液检查项目的选择和应用

脑脊液检查对神经系统疾病的诊断有重要意义，但一定要严格掌握适应证。传统的脑脊液常规检查远不能满足临床需要，结合临床恰当选择其他一些检测指标，才能对神经系统疾病作出准确的诊断。

1. 神经系统感染性疾病 选用一般性状、蛋白质、葡萄糖、氯化物及显微镜检查，即脑脊液常规。对化脓性、结核性脑膜炎的诊断及鉴别诊断还可选用 LD、ADA、Lys 以及病原学检查。对病毒性脑炎诊断可选用免疫学检查。

2. 脑血管疾病 若为血性脑脊液，首先要鉴别是病理性出血或是穿刺损伤引起的出血。除选用脑脊液常规检查外，还可选用 CK、AST、LD 等项目。

3. 神经系统肿瘤 除选用脑脊液常规检查外，脑脊液检查找肿瘤细胞尤为重要。其他肿瘤标志物的检查，如癌胚抗原、 β_2 微球蛋白、甲胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素等，也可用于神经系统肿瘤的辅助诊断。

4. 对多发性硬化选用免疫球蛋白和 MBP 的检查有重要的参考价值。

第二节 浆膜腔积液的检查

人体的胸腔、腹腔、心包腔及关节腔统称为浆膜腔。生理状态下，腔内有少量液体起润滑作用。病理情况下，腔内液体增多成为浆膜腔积液（serous membrane effusion）。浆膜腔积液检查主要用于漏出液与渗出液、不同原因引起渗出液、良性与癌性积液的鉴别及病原体的诊断。

一、标本采集

浆膜腔积液的标本可用胸腔、腹腔、心包腔穿刺术采集。标本分四管留取，每管

1~2ml, 第一管供细菌学检查(结核分枝杆菌检查留10ml), 必须留于无菌试管中; 第二管供化学及免疫学检查(其中化学检查宜用肝素抗凝); 第三管供细胞学检查(宜用EDTA-K₂抗凝); 第四管不加任何抗凝剂, 以观察有无凝集现象。标本收集后必须立即送检, 以防细胞变性、出现凝块或细菌破坏溶解。

二、浆膜腔积液分类和发生机制

漏出液(transudate)为非炎性积液, 形成原因有: ①血管内胶体渗透压下降 常见于低蛋白血症、肝硬化、肾病综合征, 当血浆白蛋白 $<25\text{g/L}$, 可致血浆外渗形成积液。②毛细血管静脉压增高 常见于充血性心力衰竭、缩窄性心包炎, 由于血容量增加, 上腔静脉回流受阻所致。③淋巴管阻塞 常见于肿瘤压迫或丝虫病引起的淋巴液回流受阻所致。

渗出液(exudate)为炎性积液。形成原因有: ①细菌感染: 感染时由于病原微生物的毒素、缺氧及炎症介质的作用, 使血管内皮细胞受损, 血管通透性增加, 以至白蛋白、球蛋白甚至纤维蛋白原及各种血细胞都能通过血管渗出, 常见于细菌性、结核性胸膜炎。②恶性肿瘤: 恶性肿瘤细胞能产生血管活性物质, 使浆膜毛细血管通透性增加, 大量血浆蛋白及红细胞渗出, 同时由于癌细胞的浸润, 引起糜烂性出血, 故容易引起血性浆膜腔积液, 若发生癌性淋巴管阻塞, 淋巴引流受阻, 可促进积液的形成, 常见于转移性肺癌、乳腺癌、淋巴瘤及卵巢癌等。③其他原因: 可见于风湿热、系统性红斑狼疮及外伤等。

三、一般性状检查

1. 外观 漏出液多为透明淡黄色, 一般不发生凝固; 渗出液多浑浊可呈不同颜色: ①红色: 见于恶性肿瘤、结核病的急性期以及穿刺损伤所致; ②深黄色脓样: 由于大量细菌和细胞所致, 见于化脓性细菌感染; ③乳白色: 见于淋巴管阻塞; ④绿色: 可能是铜绿假单胞菌感染所致。渗出液由于含有较多的纤维蛋白原和细菌、细胞破坏后释放的凝血活酶, 故可有凝块形成。

2. 比密 漏出液多低于1.018; 渗出液因含有较多的蛋白质及细胞, 故比密一般 >1.018 。

3. pH 漏出液 $\text{pH}>7.4$; 渗出液pH较低, 结核性、癌性积液pH常低于7.2, 化脓性、类风湿性、食管破裂及红斑狼疮性胸膜炎pH常低于7.0。

四、化学检测

(一) 粘蛋白定性试验(Rivalta test)

【原理及临床意义】浆膜上皮细胞受炎症刺激后, 可产生大量浆膜粘蛋白, 粘蛋白是一种酸性糖蛋白, 其等电点为3~5, 因而可在酸性溶液中析出, 产生白色沉淀。漏出液多为阴性, 渗出液多为阳性。

(二) 蛋白定量测定

【临床意义】测定方法与脑脊液蛋白定量方法相同。一般认为漏出液蛋白含量小于

25g/L, 渗出液常大于 30g/L。蛋白质在 25g/L~ 30g/L, 则难以判明性质, 蛋白电泳有助于两者的鉴别: 漏出液白蛋白高, α_2 球蛋白和 γ 球蛋白低于血浆, 渗出液蛋白电泳谱与血浆相近似, 其中大分子蛋白显著高于漏出液。

(三) 葡萄糖测定

【临床意义】 测定方法与血糖定量方法相同。漏出液葡萄糖含量与血浆葡萄糖接近, 渗出液中葡萄糖可被某些细菌分解而使糖含量较血糖明显降低, 如化脓性积液通常低于 1.12 mmol/L; 结核性积液多数低于 3.30 mmol/L; 癌性积液中葡萄糖含量比血浆有所降低, 若明显降低, 则提示肿瘤广泛浸润, 癌细胞发现率高, 预后不良。

(四) 酶学测定 浆膜腔积液中所含酶达数十种, 有诊断价值的几种小结于表 9-3。

表 9-3 浆膜腔积液酶学测定及临床意义

酶测定	临床意义
乳酸脱氢酶 (LD)	①漏出液与渗出液的鉴别 漏出液中 LD 活性与正常血清接近, 当 LD 活性 $>200\text{U/L}$, 且积液 LD/血清 LD >0.6 就可判断为渗出液。②各种渗出液的鉴别按 LD 活性升高比较, 化脓性积液 $>$ 癌性 $>$ 结核性
溶菌酶 (Lys)	主要用于结核性与癌性胸腹水的鉴别 大多数结核性积液与血清 Lys 活性比值 >1.0 , 癌性积液与血清比值一般 <1.0
腺苷脱氨酶 (ADA)	对结核性积液诊断及疗效观察有重要价值。结核性积液 ADA 活性增加明显, 常 $>40\text{U/L}$, 癌性次之, 漏出液最低
淀粉酶 (AMY)	当积液中 AMY 活性与血清的活性比值 >1.0 为积液中 AMY 活性增高, 常见于: ①急性胰腺炎引起的腹腔积液。②食管破裂, 唾液中的 AMY 流入胸腔。③约 10% 的恶性肿瘤 (除外胰腺的原发或继发性肿瘤), 亦可见积液中 AMY 活性增高
碱性磷酸酶 (ALP)	积液中活性增高常见于: ①小肠扭转穿孔, 腹腔积液与血清 ALP 活性比值 >2.0 , ②浆膜表面癌时积液与血清 ALP 活性比值 >1.0 , 其他癌性积液其比值 <1.0

五、显微镜检查

(一) 有核细胞计数

【临床意义】 方法与脑脊液相同。计数时应将所有的有核细胞 (包括间皮细胞) 都计入。漏出液有核细胞数较少, 常在 $100 \times 10^6/\text{L}$ 以下; 渗出液有核细胞数较多, 常大于 $500 \times 10^6/\text{L}$, 其中化脓性积液可达 $1000 \times 10^6/\text{L}$ 。

(二) 细胞分类计数

【临床意义】 穿刺液应在抽取后立即离心沉淀制涂片, 经 Wright 染色后进行分类, 必要时可用细胞玻片离心沉淀仪收集细胞, 以提高白细胞分类的准确性。漏出液中细胞较少, 以淋巴和间皮细胞为主。渗出液中细胞较多, 以中性粒细胞增加为主, 见于化脓性或早期结核性积液; 以淋巴细胞增加为主则提示慢性炎症, 见于结核性和癌性积液; 以嗜酸性粒细胞增加为主, 见于寄生虫感染或结缔组织病。间皮细胞在渗出液中常发生退行性变, 应注意与癌细胞鉴别。红细胞增加常见于恶性肿瘤、创伤等。

(三) 脱落细胞检查

【临床意义】 浆膜腔积液检查肿瘤细胞, 对胸、腹腔原发和继发性肿瘤的诊断有重

要价值。胸腔积液中常见的是肺腺癌、间皮瘤细胞；腹水中常见的是肝癌、胰腺癌、胃癌及卵巢癌细胞。

（四）病原体检查

【临床意义】 微生物学检查同脑脊液。寄生虫检查 乳糜样积液可检查有无微丝蚴；阿米巴引起的积液常可找到阿米巴滋养体。

六、其他检测

（一）人绒毛膜促性腺激素 β 链 (β -hCG) 和 CA-125 测定

【临床意义】 β -hCG 为滋养层细胞所分泌，积液中 β -hCG 含量升高可作为滋养层细胞肿瘤转移的指标。

CA-125 升高主要与卵巢癌有关，另外还与胰腺癌、肝癌、肺癌、消化道肿瘤、子宫癌及乳腺癌有关。积液中 CA-125 升高可作为上述肿瘤转移的指标。

（二） γ -干扰素 (γ -interferon, γ -INF) 和类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 测定

【临床意义】 人类细胞合成的干扰素分 α 、 β 、 γ 三型。干扰素有抑制细胞分裂和免疫调节作用。 γ -INF 主要用于结核性积液的诊断。

RF 是针对轻度变性 IgG 和 IgA 产生的自身抗体，如积液中 RF > 1:32，或大于血清中的含量，提示风湿病所致。

（三）染色体检查

【临床意义】 恶性积液中一般都有癌细胞的分裂象，癌细胞染色体的改变是明显的，因此可根据染色体检查鉴别良、恶性积液。恶性积液常见到：可供分析的核分裂象，染色体数目变异很大，绝大多数在 90 条以上，多呈非整倍体，同时可见到一定数量的染色体形态异常的标记染色体。

七、浆膜腔积液检查项目的选择和应用

浆膜腔积液的检查，根据方法的难易和诊断的需要分为二级。

（一）一级检查 比密、pH、蛋白质定性、蛋白质定量、积液/血清蛋白比值、LD、积液/血清 LD 比值、细胞计数及分类、细菌学检查。

（二）二级检查 蛋白电泳、 γ -INF、RF、FDP、FN、ADA、AMY、CEA、AFP、HCG 等肿瘤标志物，细胞免疫功能检查及染色体分析。

1. 漏出液与渗出液的鉴别 见表 9-4，一般通过一级检查可达到。

2. 常见渗出液的鉴别 除一级检查外适当选用二级检查，主要鉴别指标如下：

（1）浆液性渗出液：呈黄色、清亮或微混，细胞数多在 $(200 \sim 500) \times 10^6/L$ ，常见于结核性胸膜炎、化脓性胸膜炎的早期、肿瘤转移早期及结缔组织病。

（2）血性渗出液：呈不同程度红色，常见于癌性、结核性积液及外伤引起，癌性积液 CEA、 β -hCG、CA125、AFP 多阳性；结核性 Lys、ADA 活性常高于癌性。

（3）脓性渗出液：呈黄色浑浊，含大量中性粒细胞和细菌，涂片或细菌培养可发现病原体，LD 活性明显升高，多为葡萄球菌、肺炎双球菌等化脓菌引起。

3. 良性与癌性积液的鉴别, 除选用一级检查外, 可适当选用二级或其他指标取检查, 常用的良性与癌性积液的鉴别, 见表 9-5。

表 9-4 漏出液与渗出液的鉴别

检查项目	漏出液	渗出液
外观	多清晰、透明, 淡黄色	浑浊、可呈黄色、血性、脓性、乳糜性
比重	<1.018	>1.018
凝固性	不自凝	能自凝
粘蛋白定性	阴性	阳性
总蛋白	<25g/L	>30g/L
积液/血清蛋白比值	<0.5	≥0.5
LD 活性	<200IU	>200IU
积液/血清 LD 比值	<0.6	≥0.6
有核细胞计数	<100 × 10 ⁶ /L	>500 × 10 ⁶ /L
有核细胞分类	以淋巴、间皮细胞为主	以中性粒细胞为主, 结核或风湿以淋巴为主
细菌检查	无细菌发现	可找到病原体

表 9-5 良性与癌性积液的鉴别

检查项目	良性	癌性
外观	血性少见	血性多见
总蛋白 (total protein)	炎性多 >40g/L	20~40g/L
铁蛋白 (ferritin, Ft)	<500μg/L	>500μg/L
纤维连接蛋白 (fibronectin, FN)	137.9 ± 65.9μg/ml	13.4 ± 6.8μg/ml
纤维蛋白降解产物 (fibrin degradation products, FDP)	≤1000mg/L	≥1000 mg/L
癌胚抗原 (CEA) 积液/血浆比值	<1.0	>1.0
腺苷脱氨酶 (ADA)	>40U/L	<40U/L
细胞学检查	仅为炎性细胞	可找到癌细胞

第三节 生殖系统分泌物的检查

一、精液检测

精液 (seminal fluid) 主要由精浆和精子组成。精浆约占 95% 以上, 主要由精囊腺、其次由前列腺, 少量由附睾、输精管、尿道球腺和尿道旁腺分泌, 精子在睾丸曲细精管内, 由生精细胞发育而成。精液检查的目的是评价男性生育能力; 诊断男性不育; 诊断男性生殖系统疾病; 观察输精管结扎术效果; 法医鉴定及人工受精观察。

(一) 标本采集 精液采集前 5 天内不应有排精。将全部精液排于清洁干燥容器内, 不宜用避孕套 (因避孕套含有抑制精子活动的化学物质), 标本采集后应在 30min 内送检, 寒冷季节应注意保温。

(二) 一般性状检查

1. 量 待精液完全液化后测定精液量，正常男性一次射精量为 2~6ml，平均 3.5ml，<1.5ml 或 >8ml 视为异常。精液是保持精子活动的间质，精液过少不利于精子进入宫颈口，精液过多则被稀释，也不利于受精。

2. 外观 正常精液呈灰白色，自行液化后为半透明乳白色，长期未射精的精液略带黄色。血性精液可能是由于精囊腺炎或前列腺炎、结核和肿瘤引起；黄色或棕色脓样精液也可见于前列腺炎和精囊炎。

3. 粘稠度和液化 精液粘稠度应在精液完全液化后，用玻棒法和精液计测定。正常情况下排出的精液呈胶冻状，在前列腺分泌物蛋白溶解酶作用下，30~60min 自行液化 (25~35℃)，精液不液化或高度粘稠性，反映出前列腺分泌成分的异常和分泌功能的不足，从而抑制精子的活动导致不育；若精液排除后不能凝固或粘稠度过低，常见于射精管缺陷引起精子减少；先天性精囊缺如，精囊腺分泌凝固蛋白减少所致。

4. pH 精液 pH 应在排精后 1h 内用精密 pH 试纸测定。正常精液为弱碱性，pH 在 7.2~8.0 (平均 7.8)。碱性精液能中和阴道酸性分泌物，有利于精子正常活动。pH > 8.0 见于前列腺、精囊腺、尿道球腺及附睾的急性炎症；pH < 7.0 常见于输精管阻塞、先天性精囊缺如及附睾的慢性炎症。精液放置 1h 以上也可变为酸性。

(三) 显微镜检查

1. 精子活力检查 精子活力包括精子活动率 (sperm activity rate) 和精子活动力 (sperm motility)。

精子活动率是用完全液化精液直接涂片检查，在镜下观察 100 个精子，计数活动精子和不活动精子数，求出活动精子所占比值，其计算式为：

$$\text{精子活动率} = \frac{\text{活动精子数}}{\text{活动精子数} + \text{不活动精子数}} \times 100\%$$

精子活动力是指正常精子活动的质量，是测定精子活动能力定性的方法。用完全液化精液直接涂片置 37℃ 1min 后检查，一般按下列 4 级报告：0 级不活动，死精子。Ⅰ级 活动不良，精子动作迟钝，原地转动。Ⅱ级 活动较好，精子活动但方向不定。Ⅲ级 活动良好，精子呈直线活泼运动。

【参考值】 活动率 在精液收集 30~60min 内，精子活动率 70% 以上。活动力 正常精子的活动力为Ⅲ级，排出精液 1h 内Ⅲ级精子 ≥ 60%。

【临床意义】 一般认为精子活动率降至 50% 为活力低下，0 级和Ⅰ级精子占 40% 以上视为活动力降低。精子活动率低下往往伴有精子活动力降低，常为男性不育的原因，多见于精索静脉曲张，由于静脉回流不畅造成阴囊内温度过高，睾丸内 CO₂ 蓄积、缺氧使精子活力降低。其他如泌尿生殖系的感染，某些药物如抗疟药、雌激素及氧化氮芥等也可使精子活力降低。精子活力检查与温度、时间密切相关，应注意控制。

2. 精子密度检测 (sperm density)

【原理】 指单位体积精液中精子的数目，亦称精子浓度，可用精子计数来表示，即用碳酸氢钠破坏精液的粘稠性，甲醛固定精子，精液定量稀释后，滴入计数池计数。精子数乘以精液量为一次排出精子的总数。

【参考值】 精子浓度 $(50\sim 100)\times 10^9/L$ ，一次排精总数 $\geq 40\times 10^6$

【临床意义】 一般认为致孕低限为 $20\times 10^9/L$ ，精子浓度持续 $< 20\times 10^9/L$ 称为少精子症，精子数量减少常见于：①精索静脉曲张；②重金属如铅、镉中毒和放射线损害；③睾丸疾病如睾丸畸形、萎缩、结核、炎症及肿瘤；④输精管阻塞、精囊缺如；⑤长期服用棉酚；⑥使用抗癌药；⑦50岁以上的老人精子数逐渐减少。

3. 精子形态观察 (sperm morphology)

【原理】 可直接涂片或染色后观察。正常精子分头、体、尾三部分，外形略似蝌蚪，全长约为 $50\sim 60\mu m$ ，头部呈梨形，体部细长均匀，尾部长而弯曲。异常精子包括：最常见头部异常，如大头、小头、尖头、双头及无定形头；体部异常包括分枝、双体、体部膨胀或消失；尾部异常有双尾、短尾、尾部弯曲呈螺旋形、尾部消失等。

【参考值】 异形精子总数 $< 20\%$

【临床意义】 异形精子总数 $> 20\%$ 为异常，常见于精索静脉曲张、生殖系感染、放射线损伤、先天性睾丸疾病及某些药物如硝基咪唑妥英等所致。

4. 未成熟的生精细胞观察

【原理】 未成熟的男性生殖细胞指发育不完全的各阶段生精细胞，包括精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞和精子细胞。未成熟的生精细胞体较大，不具有尾部，应注意与白细胞和上皮细胞鉴别。

【参考值】 未成熟生精细胞 $< 1\%$

【临床意义】 睾丸曲细精管基膜异常，生精细胞发育障碍导致无精子症，精液中无生精细胞，当曲细精管受到药物或其他因素影响时，生精细胞形态异常，可见较多的病理性生精细胞。

5. 其他细胞观察 正常精液中还可检出白细胞 ($\leq 5/HP$)、上皮细胞，偶见红细胞。生殖系统感染时以白细胞增多为主；红细胞增多主要见于睾丸肿瘤、前列腺癌、生殖系统结核；前列腺上皮细胞在精液中大量出现可见于前列腺增生症；若找到肿瘤细胞对诊断生殖系统肿瘤有重要意义。

(四) 其他检测

1. 精浆果糖测定 精浆中果糖由精囊腺分泌，其含量丰富，是精子能量的主要来源，常用间苯二酚法测定。

【参考值】 $> 8.3\text{mmol/L}$

【临床意义】 精囊炎时果糖含量降低；先天性精囊缺如、输精管或精囊发育不良的无精症及逆行射精时果糖为零；单纯性输精管阻塞所致无精症果糖含量正常。由于精囊腺果糖的分泌还受雄激素水平的影响，所以果糖含量还可间接反映睾丸的内分泌功能。

2. 乳酸脱氢酶-X测定 (LD-X) LD-X 是存在于精母细胞、精子细胞和精子的一种特异性的酶，具有组织特异性，对精子生成、代谢、获能、活动力和受精过程均有重要作用。可用电泳法或比色法测定。

【参考值】 $LD-X/LD > 40\%$

【临床意义】 LD-X 活性与精子浓度特别是活精子浓度呈良好的线性关系，活性降低可致生育力下降或消失，可作为评价男性生育功能的指标。睾丸萎缩、精子生成缺陷

及少精或无精症患者，LD-X 活性降低或消失，它也是评价睾丸生精功能的良好指标。

3. 精子抗体测定 (antispermatozoon antibody, AsAb) 精子的抗原性很强，不仅可引起异种免疫和同种异体免疫，还可引起自身抗精子抗体的产生。测定精液 AsAb 方法很多，常用的有精子凝集试验、精子制动试验、间接混合抗人免疫球蛋白试验、间接免疫珠试验和免疫标记法。

【临床意义】 用于男性不育的诊断，在输精管阻塞、睾丸损伤、生殖系统感染等疾病时，均可使精子抗原进入血循环或淋巴系统，激活免疫系统引起免疫应答，产生自身抗体，引起免疫性不育。

4. 精子低渗肿胀试验 (human sperm hypoosmotic swelling test, HOS) 精子在低渗溶液中，由于渗透压的变化，为维持精子内外体液间的平衡，其水分可通过精子膜进入精子，使其体积增大而出现肿胀现象，因精子尾部的膜比头部更柔韧、疏松，所以液体更容易渗入尾部。

在低渗溶液中，精子尾部可出现各种类型肿胀现象：a 型：未膨胀精子；b 型：尾尖膨胀；c 型：尾尖弯曲膨胀；d 型：尾尖膨胀伴弯曲膨胀；e 型：尾弯曲膨胀；f 型：尾粗短膨胀；g 型：尾全部膨胀。

【参考值】 正常生育男性 g 型膨胀精子率 > 50 %

【临床意义】 精子尾部膨胀现象是精子膜功能正常的表现。精子膜对精子的新陈代谢及精子获能、顶体反应、精卵融合等至关重要。因此，精子膜功能的检查，对了解精子的受精能力、协助诊断男性不育有一定实用价值。

精液常规包括一般性状检查和显微镜检查，是判断男性生育功能的主要检测项目。对男性不育诊断困难的患者，应结合临床及某些特殊检查如：精液生化、AsAb、精子功能或微量元素检查，进行综合分析，以作出正确的判断。

二、前列腺液检测

前列腺液 (prostatic fluid) 是精液的重要组成部分，约占精液的 30%。可用前列腺按摩法采集标本，但常常混有精囊液。前列腺液的主要成分有无机盐、卵磷脂、蛋白质、酶，并有少量的上皮细胞和白细胞。检查前列腺液可帮助诊断前列腺炎、前列腺脓肿、前列腺结核、前列腺癌等。

(一) 一般性状检查

1. 量 正常成年男性经前列腺按摩一次可采集数滴至 1ml 前列腺液，前列腺炎时，其量减少甚至采不出。

2. 颜色和粘稠度 正常前列腺液稀薄、呈乳白色。黄色或淡红色的粘稠分泌物，常见于前列腺炎；红色为混有血液或血性分泌物，见于前列腺结核、前列腺癌、前列腺炎和精囊炎，也可由按摩过度引起。

(二) 显微镜检查 在滴有前列腺液的玻片上可直接进行显微镜检查。

1. 卵磷脂小体 呈圆球形或卵圆形，折光性强，大小不均，多大于血小板而小于红细胞。正常前列腺液涂片中，卵磷脂小体均匀分布、布满视野；前列腺炎时，卵磷脂

小体减少、分布不均、有成堆现象，严重时卵磷脂小体可消失。

2. 血细胞 正常前列腺液偶见红细胞，白细胞 $<10/HP$ 并散在分布，若白细胞 $>10/HP$ 并成堆分布，同时伴有较多的上皮细胞，应考虑为前列腺炎，红细胞 $>5/HP$ 视为异常，与引起红色前列腺液原因相同。

3. 肿瘤细胞 前列腺液经 Wright 或 H-E 染色后，更有助于寻找癌细胞，如发现癌细胞对前列腺癌诊断有意义。

4. 细菌学检查 多用革兰染色和抗酸染色检查。前列腺炎时可见大量细菌，以葡萄球菌多见，其次是大肠埃希菌、链球菌；前列腺结核可找到抗酸杆菌；淋病患者可找到革兰阴性双球菌。涂片检查细菌阳性率低，必要时需做细菌培养。

三、阴道分泌物检测

阴道分泌物 (vaginal discharge) 为女性生殖系统分泌的液体，俗称“白带”，主要来自宫颈腺体、前庭大腺，此外还包括子宫内膜、阴道的分泌物，可含有细菌、白细胞、宫颈及阴道脱落的上皮细胞等，常用于女性生殖系统炎症、肿瘤的诊断及雌激素水平的判断。

(一) 标本采集 取材前 24h 内应无性交、盆浴及阴道上药等。一般用生理盐水浸湿的消毒棉拭子自阴道穹后部取材，或用窥阴器扩张后刮取子宫颈口分泌物制成涂片，可用生理盐水直接涂片或以 95% 的乙醇固定后，经 H-E 或巴氏染色后检查。

(二) 一般性状检查

1. 外观 正常阴道分泌物为无色稀糊状、无特殊气味、量多少与雌激素水平和生殖器官充血情况有关，近排卵期时白带量多、清澈透明、稀薄。白带外观异常可见于下列情况：①脓性白带：呈黄色或黄绿色，有臭味，多为滴虫或化脓性细菌感染引起，常见于滴虫性阴道炎、慢性宫颈炎、子宫内膜炎；②豆腐渣样白带：呈白色豆腐渣样或凝乳状小碎块白带，见于真菌性阴道炎；③血性白带：血量多少不定，有特殊异味，应警惕恶性肿瘤，如宫颈癌、子宫内膜癌。另外，宫颈息肉、子宫粘膜下肌瘤、老年性阴道炎、重度慢性宫颈炎有时也可见血性白带；④大量无色透明粘稠白带：常见于应用雌激素等药物后，或见于卵巢颗粒细胞瘤。

2. pH 正常阴道分泌物呈酸性， $pH4\sim4.5$ 。这是由于青春期后，在雌激素的作用下，阴道上皮由单层变为复层，上皮细胞中除内底层细胞外，均含有不同量的糖原，受卵巢功能的影响，上皮细胞发生周期性的变化并脱落，脱落后的细胞破坏释放出糖原，经阴道杆菌（革兰阳性乳酸杆菌）的作用，将糖原转化为乳酸，使阴道内 pH 保持在 $4\sim4.5$ ，此环境中只有阴道杆菌得以生成，形成阴道的自然防御功能。阴道 pH 增高常见于：①各种阴道炎，由于病原菌或滴虫消耗糖原，阴道杆菌对糖原的酵解减少，使阴道 pH 上升，同时由于 pH 升高又可导致阴道杆菌的减少甚至消失，使其他病原体得以乘虚而入。②幼女及绝经后的妇女因缺乏雌激素作用，阴道上皮变薄，细胞内不含糖原，阴道无阴道杆菌存在，此时阴道分泌物 pH 可高达 7.0 左右。

(三) 阴道清洁度检测 取阴道分泌物用生理盐水涂片，在高倍镜下观察。根据白细胞（或脓细胞）、上皮细胞、杆菌、球菌的多少划分清洁度见表 9-6，它是阴道炎症

和生育期妇女卵巢性腺分泌功能的判断指标。

【参考值】 I ~ II度

表 9-6 阴道涂片清洁度判定表

清洁度	杆菌	球菌	上皮细胞	白细胞或脓细胞
I	多	—	满视野	0~5/HP
II	少	少	1/2 视野	5~15/HP
III	少	多	少	15~30/HP
IV	—	大量	—	>30/HP

【临床意义】 III-IV度为异常，多见于阴道炎，同时常可发现病原菌、真菌或滴虫等病原体；在卵巢功能不足、雌激素水平减低时，阴道上皮增生较差、糖原减少、阴道杆菌也少，易感染杂菌，使阴道清洁度增加。

(四) 病原学检测

1. 滴虫 (*trichomonas*) 常用阴道分泌物生理盐水涂片观察。滴虫呈梨形，大小多为白细胞的 2~3 倍，顶端有 4 根鞭毛。阴道滴虫生长的适宜温度为 25~42℃，故送检时注意保温，方可见滴虫活动。阴道分泌物中找到滴虫可诊断为滴虫性阴道炎。近年来，采用阴道滴虫单克隆抗体制备的胶乳免疫凝聚法试剂盒检查，可提高滴虫性阴道炎的检出率。

2. 真菌 (*fungus*) 阴道有时存在真菌而无害，常因阴道防御能力降低而致病。引起阴道感染的 85% 为白色念珠菌，直接涂片镜下可见卵圆形的孢子，革兰染色油镜下可见孢子或假菌丝与出芽细胞相接成链状及分枝状。找到真菌是诊断真菌性阴道炎的重要依据。

3. 阴道加德纳菌 (*Gardnerella vaginalis*, GV) GV 和某些厌氧菌共同引起细菌性阴道炎，亦属性传播性疾病之一，该菌也能以非性行为的方式传播，诊断细菌性阴道炎的实验室依据是：①线索细胞 (clue cell) 为阴道鳞状上皮细胞粘附多数加德纳菌而成。加德纳菌为革兰染色阴性或染色不定 (有时成革兰染色阳性) 的小杆菌。②阴道分泌物 pH 升高。③胺试验阳性即滴加 10% 氢氧化钾发出鱼腥臭味。④乳酸杆菌 (革兰阳性的大杆菌) 减少，<5 个/油镜，加德纳菌和厌氧菌增加。其中线索细胞是诊断细菌性阴道炎最重要的依据。

除此之外，在人类性传播性疾病中的主要疾病—淋病、梅毒病、艾滋病、疱疹性阴道炎等的病原体检查详见第八章。

(五) 脱落细胞检查 阴道脱落细胞绝大多数是子宫颈及阴道上皮细胞，阴道涂片常用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 和巴氏 (Papanicolaou) 染色检查。临床上主要用于：①女性生殖系统恶性肿瘤 (尤其是宫颈癌) 的早期诊断和预后观察。②了解卵巢功能，受卵巢雌激素的影响，正常生育期的妇女阴道上皮细胞随月经周期呈现不同程度的增生角化改变，故可从阴道脱落细胞了解体内雌激素水平。

检测阴道分泌物中催乳素可预测早产、检测人绒毛膜促性腺激素可诊断胎膜早破等。

第四节 粪便检查

正常粪便 (feces) 主要由消化后未被吸收的食物残渣、纤维素、消化道分泌物、大量细菌和无机盐、水等组成。正常成人每日排出量约为 100~300g, 其量随食物种类、食量及消化器官功能状态而异。粪便检查主要目的为: 了解消化系统有无炎症、出血、寄生虫感染、恶性肿瘤等情况; 根据粪便的性状和组成, 了解食物消化状况, 间接判断胃肠、胰腺、肝胆功能; 了解肠道菌群是否合理, 检查粪便中是否有致病菌, 以协助诊断肠道传染病。

一、标本采集

1. 标本要新鲜, 盛器洁净, 不混有尿液。检查细菌时应采集于消毒容器内。
2. 一般挑取一块有粘液或脓血部位的粪便, 外观无异常可在粪便表面及内部不同部位取材, 血吸虫毛蚴孵化最好留全部粪便。
3. 检查蛲虫时, 最好用透明薄膜拭子于晚 12 时或清晨排便前自肛门周围皱襞处拭取。检查阿米巴滋养体, 应于排便后立即检查, 寒冷时注意保温。
4. 化学法隐血检查时, 应于试验前 3 天禁食肉类及含动物血的食物, 并禁服铁剂和 VitC。
5. 无粪便又必须检查时, 可用指套经肛门取标本。灌肠或服用油类泻剂的粪便不适宜作检查标本。

二、一般性状检查

(一) 颜色与性状 正常成人的粪便因粪胆素而呈棕黄色, 成形, 质软; 婴儿粪便可呈黄色或金黄色。粪便颜色与性状可因食物、药物或病理因素而发生改变, 常见的有:

1. 稀汁样便 因肠蠕动亢进或分泌增多所致, 见于各种感染性腹泻或非感染性腹泻, 尤其是急性肠炎。小儿肠炎时可因肠蠕动加快, 以至胆绿素来不及转变为粪胆素而呈绿色稀汁样; 大量黄色稀汁样便并含有膜状物应考虑到伪膜性肠炎; 艾滋病伴发肠道隐孢子虫感染时可排出大量稀水样便。

2. 粘液脓血便 正常粪便内有少许粘液, 明显增多以致肉眼可见视为异常。细菌性痢疾粪便多为粘液脓血便, 以粘液脓血为主, 可无粪质; 阿米巴痢疾患者粪便呈暗红色果酱样, 以血为主, 粪质较多, 有特殊腥味, 此时要注意与食入大量咖啡、巧克力后的酱色粪便鉴别; 溃疡性结肠炎、克罗恩病 (Crohn) 等常可见粘液脓血便。

3. 柏油样便 粪便呈褐色或黑色、质软、富有光泽、隐血试验阳性为柏油样便。这是由于上消化道出血, 红细胞经胃酸破坏后的降解产物与肠内产生的硫化物, 在细菌作用下变成硫化铁而呈黑色, 光泽则因硫化铁刺激小肠分泌过多粘液所致。上消化道出血 50~70ml 可出现柏油样便, 服用活性炭、枸橼酸铋钾及铁剂等也可以排黑色便, 但无光泽且隐血试验阴性。

4. 鲜血便 见于肠道下部出血，如直肠、结肠息肉和肿瘤；肛裂及痔疮等。过多食用西瓜、西红柿、红辣椒亦可出现红色，应注意鉴别。

5. 米泔样便 呈白色淘米水样，量多且含粘液片块，见于霍乱、副霍乱患者。

6. 白陶土样便 粪便呈灰白色，这是由于各种原因引起胆管梗阻，进入肠道的胆汁减少或缺如，使粪胆素生成减少所致，主要见于阻塞性黄疸。行钡餐造影术后，因排出硫酸钡也可使粪便呈灰白色。

7. 异形样便 便秘可见球形硬便；直肠或肛门狭窄可见扁平带状便。

(二) 寄生虫体检查 蛔虫、蛲虫、绦虫节片等较大的虫体，肉眼即可分辨。钩虫虫体常需将粪便冲洗过筛后才能看到；服驱虫剂后排便应注意检查有无虫体。

三、显微镜检查

显微镜检查一般采用生理盐水涂片后置显微镜下观察。

(一) 细胞检查

1. 红细胞 正常粪便中无红细胞。肠道下段炎症或出血时可出现红细胞，如细菌性痢疾、溃疡性结肠炎、克罗恩病、下消化道肿瘤、息肉等。细菌性痢疾时红细胞少于白细胞，阿米巴痢疾则红细胞多于白细胞。

2. 白细胞 正常粪便中不见或偶见，主要是中性粒细胞。白细胞增加常见于：①痢疾志贺杆菌引起的菌痢，中性粒细胞增多，甚至满布视野，有的胞体膨大，吞有异物残渣，而成为小吞噬细胞。②其他病原菌引起的肠道感染也可引起中性粒细胞增加，但不如痢疾志贺杆菌引起者明显。③过敏性肠炎、肠道寄生虫病，尤其是钩虫病及阿米巴痢疾，粪便中可见较多的嗜酸性粒细胞。④溃疡性结肠炎粪便中白细胞增加。

3. 吞噬细胞或称大吞噬细胞 (macrophage or macrophagocyte) 血循环中单核细胞进入组织后，胞体增大，吞噬性增强，溶酶体含量增高即为吞噬细胞。此种细胞直径为10~20 μm ，是中性粒细胞的3倍以上，呈圆形或卵圆形，胞核常偏向一侧，含有吞噬的颗粒、细胞碎片、红细胞、白细胞及细菌。常见于细菌性痢疾及溃疡性结肠炎。

4. 肠粘膜上皮细胞 整个小肠、大肠粘膜均为柱状上皮，生理情况下脱落的上皮细胞已被破坏，故正常粪便中见不到，肠道炎症时可见上皮细胞增多。

5. 肿瘤细胞 应将涂片染色后检查。大肠癌的好发部位以直肠最为多见，镜检有时可见到成堆的癌细胞。由于直肠齿状线以下被覆鳞状上皮，恶变时常为鳞状细胞癌；齿状线以上被覆单层柱状上皮，并有较多的杯状细胞，恶变时常为腺癌。

(二) 食物残渣检查 正常粪便中的食物残渣已充分消化成无定形细小颗粒，而未经充分消化的食物残渣可呈不同形态结构。

1. 淀粉颗粒 一般为具有同心性线状的不规则块状物，遇碘液染为黑蓝色，若已部分水解则成红褐色。正常人偶见。慢性胰腺炎、胰腺功能不全引起的腹泻粪便中易见到。

2. 脂肪 粪便中的脂肪有中性脂肪及脂肪酸。正常人食入脂肪经胰腺脂肪酶消化后大多被吸收，故粪便中偶见，胰腺外分泌功能不全如急慢性胰腺炎、胰头癌、吸收不良综合征及小儿腹泻时，脂肪小滴即中性脂肪明显增多。脂肪小滴成大小不一、圆形折

光性强的小球状，苏丹Ⅲ染成橘红色。阻塞性黄疸时，因肠道中胆汁缺乏，脂肪吸收障碍，粪便中则可出现大量的脂肪小滴。

3. 其他食物残渣 正常粪便可见少量的肌纤维、植物细胞、植物纤维等，胰腺外分泌功能不全时可见肌纤维增加，肠蠕动亢进可见植物纤维增加。

(三) 结晶检查 正常粪便中可见少量磷酸盐、草酸钙、碳酸钙等结晶。夏科-莱登(Charcot Leyden) 结晶为无色透明的棱形结晶，两端尖长、大小不等、折光性强，常在阿米巴痢疾、钩虫病及过敏性肠炎粪便中出现。

(四) 细菌检查 正常人粪便中菌群较多，约占干重的 1/3，多数为正常菌群，婴幼儿粪便中主要有双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌、少量芽胞菌及葡萄球菌等，成人粪便中以双歧杆菌、大肠埃希菌、厌氧菌及葡萄球菌为主要菌群，约占 80%，产气杆菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌等多为过路菌，不超过 10%，此外尚有少量芽胞菌和酵母菌(为人体酵母菌)。正常人粪便中菌量和菌谱处于相对稳定状态，保持着细菌与宿主间的生态平衡，若正常菌群突然消失或比例失调，临床上称为肠道菌群失调症。肠道致病菌的检查主要通过细菌培养鉴定，亦可用粪便涂片，革兰染色作初步观察。正常粪便中球菌(革兰阳性)和杆菌(革兰阴性)的比例大致为 1:10，肠道菌群发生异常主要见于：

1. 菌群失调症 见于长期使用广谱抗生素、免疫抑制剂、慢性消耗性疾病及伪膜性肠炎，此时粪便中除球菌/杆菌比值变大外，有时还可见到白色假丝酵母菌。白色假丝酵母菌为一种卵圆形、壁薄、折光性强、可生芽的酵母样菌，革兰染色阳性。应注意与服用酵母片后或夏季已发酵粪便中的普通酵母菌区别。

2. 霍乱 取米泔样粪便作生理盐水悬滴检查，可见呈鱼梭样活泼运动的霍乱弧菌，进一步确诊应作血清学检查及培养鉴定。

(五) 寄生虫卵或原虫检查

1. 寄生虫卵 在粪便中检查寄生虫卵是诊断肠道寄生虫感染最直接的依据。粪便中常见的寄生虫卵有蛔虫卵、钩虫卵、鞭虫卵、蛲虫卵，较为少见的有华枝睾吸虫卵、血吸虫卵、姜片虫卵等，常用生理盐水涂片镜检，静置沉淀集卵法可提高虫卵检出的阳性率。

2. 肠道寄生原虫 详见第七章第六节。

四、化学及免疫学检测

(一) 隐血试验 (occult blood test, OBT)

【原理】 当消化道特别是上消化道少量出血，红细胞被消化破坏，以致粪便外观无异常改变，显微镜下也不能证实。这种肉眼及显微镜均不能证明的微量血液称为隐血，检查隐血的方法称为隐血试验，可用化学法、免疫学方法测定。

1. 化学法 化学法种类繁多，根据色原物质不同分为：邻甲苯胺法、还原酚酞法、联苯胺法、匹拉米洞法、无色孔雀绿法及愈创木酯法等。这些方法原理基本相同，即利用血红蛋白的亚铁血红素具有类似过氧化物酶的作用，能催化色原物脱氢氧化而呈色。此类方法虽简便易行，但所受影响因素较多，缺乏特异性，敏感性较差。

2. 免疫学法 免疫学法常用的有 ELISA、免疫斑点法、胶乳凝集抑制试验及胶体

金标记夹心免疫法，此类方法基本上都采用人血红蛋白的单克隆抗体或多克隆抗体，特异地针对粪便中人血红蛋白而设计。本法特异性强、敏感性高，主要用于检测下消化道的出血。

【参考值】 阴性

【临床意义】 ①对消化道出血诊断有重要价值：消化性溃疡、药物致胃粘膜损伤（阿司匹林、消炎痛、糖皮质激素等）、克罗恩病、溃疡性结肠炎、结肠息肉、钩虫病及胃癌、结肠癌等消化道肿瘤时，常呈阳性反应。②对消化道出血鉴别诊断有一定意义：消化道恶性肿瘤可呈持续阳性；消化道溃疡呈间断阳性。③可作为消化道恶性肿瘤筛选的一个指标：免疫法粪便隐血试验目前认为是对大肠癌普查最适合的检查。免疫法隐血试验主要用于检测下消化道的出血，约半数的上消化道出血不能检出，因为血红蛋白经消化酶降解变性已不具有原来的免疫原性，过量大出血引起抗原过剩出现后带反应现象及因病人血红蛋白的抗原与单克隆抗体不匹配所致。

化学法测定粪便隐血要注意下列因素的影响：①外源性动物性食物如含有血红蛋白、肌红蛋白等，其血红素作用可使该试验呈假阳性；②大量生食蔬菜，其中含有活性的植物过氧化物酶可出现假阳性；③服用大量 VitC 与过氧化物酶的竞争作用而出现假阴性；④血液在肠道停留过久，血红蛋白被细菌降解，血红素消失，也可出现假阴性。

免疫法测粪便隐血要注意：①由于免疫法的高度敏感性，在某些正常人特别是服用刺激胃肠道药物后可出现药物所致暂时性出血。②有时外观为柏油样便而免疫学检查却呈阴性或弱阳性，此时可将原已稀释的粪便再稀释后重做或用化学法复检。

（二）粪胆色素测定

【原理】 胆红素在肠道内细菌作用下还原成粪（尿）胆原，再氧化成粪（尿）胆素，故正常粪便中无粪胆红素而有粪胆原及粪胆素，可用定性方法检测粪胆素。

【参考值】 粪胆红素阴性；粪胆素阳性。

【临床意义】 ①胆道梗阻时，粪胆素减少或消失，不全梗阻时呈弱阳性，完全梗阻时成阴性；②婴幼儿因正常肠道菌群尚未建立或成人因腹泻等肠蠕动加速，粪胆红素来不及被肠道细菌还原，粪胆红素为阳性。

五、粪便检查项目的选择和应用

粪便检查是临床最常用的检查项目之一。粪便一般性状检查只能粗略推断病因，对各种原因引起的腹泻、肠道寄生虫病诊断显微镜检查必不可少，粪便隐血试验对消化道出血的诊断及鉴别诊断有重要价值。

第五节 其他检查

一、痰液检查

痰液（sputum）是气管、支气管和肺泡所产生的分泌物。正常情况下一般不形成痰或痰量极少，当呼吸道粘膜受到刺激时痰量增加，其性质也发生改变。

痰液检查常用于：协助诊断呼吸系统某些疾病，如急慢性支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张及各种原因引起的肺炎等，对肺结核、肺癌及肺寄生虫病诊断有重要参考价值。

(一) 标本采集 由于痰中极易混入唾液或鼻腔分泌物等成分，故要求在留痰以前先漱口清洁口腔，然后咳出气管深处的痰及时送检。对痰少或咳痰困难者，可用喉拭子取痰，也可用化痰药物或汽浴法采集，必要时可用支气管镜抽取。标本的采集应根据痰液检查目的不同而异。

1. 一般检查应取清晨第一口痰，盛于清洁容器内送检。
2. 作细菌培养需用无菌容器留取。浓缩法找抗酸杆菌应留 24h 痰。
3. 细胞学检查用上午 9~10 时深咳的痰液及时送检，尽可能送含血的痰。
4. 检查 24h 痰量或观察分层情况时，应将痰咳于无色广口瓶中，并加少许石炭酸防腐。

(二) 一般性状检查

1. 量 正常人无痰或仅极少量。痰量增多的疾病常见的有肺水肿、肺脓肿、支气管炎、支气管扩张、支气管哮喘及肺结核等。

2. 颜色 无色透明或灰白色粘液痰见于正常人及支气管粘膜轻度炎症患者；黄色见于化脓性感染；绿色见于铜绿假单胞菌感染；血性痰见于肺癌、肺结核、支气管扩张；铁锈色痰见于大叶性肺炎；咖啡色痰见于阿米巴肝脓肿破溃穿入肺内引起的肺阿米巴；灰色或黑色痰见于各种尘肺。

3. 性状 ①粘液性痰：粘稠、无色透明或稍白，多见于支气管炎、支气管哮喘、早期肺炎等。②脓性痰：痰呈脓性，为黄色或绿色，有的带有臭味，见于支气管扩张、肺脓肿或脓胸向肺内破溃等。带臭味的脓性痰常提示厌氧菌感染。③粘液脓性痰：痰内除粘液外还有一部分脓，呈黄白色，这是由于肺组织在炎症过程中形成脓痰，同时又有大量粘液分泌物相混而成，见于支气管炎及肺内炎症。④血性痰：痰内带血丝或大量红色带泡沫样痰，常见于肺癌、肺结核、肺梗死及支气管扩张及急性肺水肿。

(三) 显微镜检查

1. 非染色检查 正常痰内有少量白细胞及上皮细胞，出现下列情况属异常：①红细胞：提示呼吸道出血，见于支气管扩张、肺结核、肺癌等。②大量白细胞：表示呼吸道有化脓性感染，见于支气管哮喘、过敏性支气管炎、肺吸虫等。③上皮细胞：出现较多常见于慢性支气管炎。④色素细胞：由吞噬细胞吞噬色素颗粒后形成。吞噬含铁血黄素颗粒称心力衰竭细胞，见于心力衰竭引起肺瘀血的患者。吞噬碳沫颗粒称碳沫细胞，见于各种尘肺或吸入较多烟尘所致。⑤寄生虫及寄生虫卵：肺吸虫患者常可找到肺吸虫卵，阿米巴肺脓肿的患者常可找到阿米巴滋养体。

2. 染色检查 ①常用 HE 或巴氏染色检查癌细胞。找到癌细胞对肺癌诊断有帮助。②革兰染色找致病菌如葡萄球菌、肺炎链球菌，抗酸染色找结核分枝杆菌。

(四) 痰液检测的临床应用 痰液一般性状及显微镜检查对诊断呼吸道常见疾病有一定价值。近年来免疫学检查、分子生物学技术也逐渐在痰液检查中得到应用，如痰液中 SIgE 在支气管哮喘、过敏性肺炎时含量增加。在纤维支气管镜检查基础上发展起来

的支气管肺泡灌洗术 (bronchoalveolar lavage, BAL) 也逐渐引起人们的重视, 必要时可将肺段、亚肺段灌洗液进行检查, 对下呼吸道某些疾病诊断有一定意义。

二、人绒毛膜促性腺激素检测

人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 是胎盘绒毛膜滋养层细胞产生的一种具有促性腺发育的蛋白类激素, 由 α 和 β 肽链 (或亚基) 组成, 其中 α 链的氨基酸排列顺序和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、促卵泡成熟激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 大致相同, β 链则是特异的。根据这一特点制备的 β -hCG 单克隆抗体将上述激素之间的交叉反应降低到最低值, 提高了试验的特异性和敏感性。hCG 主要存在于孕妇的血液、尿液、初乳、羊水和胎儿体内, hCG 主要用于早期妊娠诊断及滋养层细胞肿瘤的诊断及疗效观察。

(一) 尿液 hCG 检测

1. 胶乳凝集抑制试验 (latex agglutination inhibition test, LAI) 尿液中有较多 hCG 抗原时, 可与抗 hCG 抗体结合, 再加入吸附胶乳的 hCG 抗原, 因无游离的抗 hCG 抗体与其结合, 故不发生肉眼可见的凝集即为阳性; 非妊娠正常妇女, 尿中 hCG 含量很少, 可有抗 hCG 抗体与吸附胶乳的 hCG 抗原结合, 形成肉眼可见的凝集则为阴性。将尿标本浓缩后再行 LAI 即为胶乳凝集抑制浓缩试验 (latex agglutination inhibition concentration test, LAIC); 将尿标本稀释后再做即为胶乳凝集抑制稀释试验 (latex agglutination inhibition dilution test, LAID)。

2. 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 先将 β -hCG 抗体和固相载体结合, 样品中的 hCG 都将与支持物表面的抗体结合, 然后加入特异性的酶标抗 β -hCG 抗体, 形成抗体-抗原-酶标抗体复合物, 最后加入酶作用底物及显色剂即可产生颜色。

3. 金标抗体检测 在试带 (纤维素膜) 的特定位置, 分别包被羊抗鼠 IgG 抗体、羊抗人 hCG 抗体, 呈上下两条线; 另外试带上还均匀分布胶体金标记的人 β -hCG 单抗、胶体金标记的鼠 IgG 抗原。检测时将试带浸入被检尿中后迅速取出, 由于层析作用, 尿中 hCG 抗原先与胶体金标记的人 β -hCG 单抗结合, 移行至特定位置的羊抗人 hCG 抗体检测线时, 形成金标 β -hCG 抗体- β -hCG 抗原-羊抗人 hCG 抗体的双抗夹心式复合物, 试带即显一条紫红色线为阳性; 同时金标鼠 IgG 抗原随尿上行至羊抗鼠 IgG 抗体质控线时, 形成抗原抗体复合物, 试带也显一条紫红色线为阴性对照。

(二) hCG 检测的临床意义

1. 诊断早期妊娠 受精卵 8 天左右滋养层细胞开始分泌 hCG, 8~10 周达高峰, 12 周后逐渐下降, 产后 5~6 天消失。故在受精卵形成后 8~10 天用金标法或 ELISA 法, 即可从孕妇的血液、尿液检出 hCG, 又称“早早孕”试验, LAI 灵敏度低, 一般在末次月经后 30~40 天尿 hCG 呈阳性, 故不宜采用。

2. 肿瘤诊断及预后观察 在滋养层细胞肿瘤 (葡萄胎、恶性葡萄胎、绒毛膜癌) 患者尿中 hCG 含量明显高于正常孕妇, 故通过 LAID 试验可鉴别正常妊娠与病理性改

变。滋养层细胞肿瘤治疗后，尿内 hCG 含量明显减少，因此可用 LAIC 试验观察疗效。男性睾丸肿瘤中非精原细胞瘤如胚胎瘤、畸胎瘤等大多血中 hCG 升高；胰腺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、肺癌等患者有时也可见血中 hCG 增加。

3. 诊断流产 先兆流产 hCG 呈阳性；难免流产、不全流产多呈阳性；完全流产成阴性。人工流产后 hCG 仍呈阳性，提示宫内尚有残存的胚胎组织。

4. 协助诊断异位妊娠 异位妊娠俗称“宫外孕”，在宫外孕流产或破裂前，hCG 约 60% 为阳性，宫外孕流产或破裂后大部分患者转为阴性。

尿 hCG 金标抗体法特异性强、敏感性高、简便，临床广泛采用。必要时可用灵敏度更高的放射性同位素方法作血液、尿液 hCG 的定量检查。

三、胃液检测

胃液 (gastric juice) 是胃粘膜内各种不同管状腺所分泌的混合液，主要成分有盐酸、胃蛋白酶、有机酸、电解质及内因子。近年来虽然内镜 (胃镜) 和 X 线钡餐检查等先进技术已广泛应用于胃和十二指肠疾病的诊断，但胃液检查仍不失为一种辅助诊断手段，尤其对胃分泌功能的检查和某些贫血的诊断及鉴别诊断有一定参考价值。

(一) 一般性状检查

1. 量 空腹 12h 后抽取的胃液为空腹胃液，正常 10~70ml，平均 50ml，若大于 100ml 见于十二指肠溃疡、胃泌素瘤 (Zollinger-Elison syndrom, 卓-艾综合征)、胃蠕动功能减退及幽门梗阻或痉挛；胃液量 < 10ml 则主要见于胃蠕动亢进及萎缩性胃炎。

2. 颜色 正常胃液多为清晰无色，含有相当量的粘液可呈稍浑浊灰白色；黄色或黄绿色浑浊见于胆汁反流；少量红色血丝常因吞管擦伤粘膜所致；咖啡色残渣样提示胃内有陈旧性出血，常见于胃癌。

3. 气味 正常胃液略带酸味。消化不良或明显胃内容物潴留有发酵味；晚期胃癌有恶臭；小肠低位梗阻可有粪臭味。

4. 分层 胃液放置后可形成三层，上层为粘液，中层为胃液，底层为食物残渣。正常胃液分层不明显，上层少，中层多，底层几乎不存在。胃粘液层增多常见于慢性胃炎，由于粘液一般呈碱性，故大量存在可影响胃液酸度；低层出现见于食物潴留引起，如胃癌、幽门梗阻。

(二) 化学检测

1. 胃酸分泌功能检查

【原理】 五肽胃泌素试验 注射五肽胃泌素前 1h 抽取的基础 (空腹) 胃液量乘以胃酸浓度 (mmol/L) 即为基础胃酸排泌量 (basal acid output, BAO)；抽取基础胃液后，皮下注射五肽胃泌素刺激胃液分泌，注射后每 15min 收集一次胃液，连续 4 次 (共 1h)，测定每份标本的胃液量及胃酸浓度，计算每份标本的排酸量，4 次相加得到最大胃酸排泌量 (maximal acid output, MAO)，4 次标本胃酸分泌量最高的 2 次相加乘以 2 即为高峰胃酸排泌量 (peak acid output, PAO)。

胃酸 pH 测定 可用 pH 试纸或 pH 计测定。

【参考值】 BAO 2~5mmol/h；MAO 15~20mmol/h，女性略低；PAO 13~

29mmol/h; pH 为 0.9~1.8。

【临床意义】 ①胃酸增高常见于十二指肠球部溃疡和复合性溃疡,此时 BAO、PAO 均升高,BAO>5mmol/h 有诊断意义,PAO>40mmol/h 提示可能发生穿孔出血,通常胃泌素瘤 BAO>15mmol/h、MAO>60mmol/h,五肽胃泌素试验是诊断胃泌素瘤的常规检查方法。胃溃疡患者胃酸大多无明显增高。②胃酸减低常见于胃癌、萎缩性胃炎及恶性贫血。

2. 隐血试验 测定方法与粪便隐血(本章第四节)相同。正常胃液隐血试验阴性,急性胃炎、胃溃疡、胃癌时可有不同程度出血致隐血试验阳性,应注意与牙龈出血、食管损伤所致隐血试验阳性区别。

(三) 显微镜检查 取胃液沉淀物少许,直接涂片或染色后检查。

1. 细胞 正常胃液中无红细胞,仅有少许白细胞及上皮细胞。白细胞增多常见于慢性胃炎、鼻咽腔及呼吸道分泌物也是胃白细胞的来源,若明显增多或成堆出现提示化脓性炎症;出现大量红细胞见于胃溃疡、炎症或糜烂及胃癌,少量红细胞可能是胃管擦伤所致;圆柱状上皮细胞大量出现且伴脂肪变性及空泡见于慢性胃炎。镜检时若发现成堆大小不均、形态不规则、核大、畸形、深染细胞时应高度怀疑癌细胞,需染色后进一步检查。

2. 细菌 胃液的高酸性质不利于细菌生长,因此正常胃液仅偶见咽喉部天然寄居菌或酵母菌。见到以下细菌属病理情况:①八叠球菌(sarcina)为一种大的革兰阳性球菌,用碘液染色呈棕黄色,一般无致病力,大量增多见于胃酸增高同时有食物滞留如消化性溃疡、幽门梗阻。②博-奥(Boas-Oppler)杆菌为革兰阳性嗜乳酸杆菌,此菌的大量繁殖是由于胃酸缺乏合并胃内容物滞留所致,常见于胃癌晚期(无酸又合并幽门梗阻)。③抗酸杆菌多见于肺结核患者的呼吸道分泌物咽入胃中,查出此菌有助于肺结核的诊断。④幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)为革兰阴性杆菌,非典型的可呈球形、短杆菌,近年来发现此菌与慢性胃炎、胃溃疡发病密切相关。⑤化脓球菌若大量出现革兰染色阳性球菌、同时伴有胃粘膜柱状上皮见于胃粘膜化脓性感染;若伴有胆道上皮则可能是胆道炎症。

3. 食物残渣 正常人 12h 空腹胃液中几乎无食物残渣,若大量出现淀粉颗粒、脂肪滴和肌肉纤维,常见于幽门梗阻、胃蠕动功能减低等。

(四) 胃液检测的临床意义 随着各种先进技术的使用,胃液在临床上应用日趋减少,但对胃酸分泌功能检查至今仍不能取代,多用于诊断胃泌素瘤。胃液脱落细胞检查对胃癌的早期诊断,有一定实用价值。

(张桂英 罗睿丽)

第十章 实验标准化和质量控制

第一节 基本术语

(一) 方法的准确度和精密度

1. 准确度 (accuracy) 指测定值与真值之间的符合程度。如果测定值与标本中所含的某成分的真值一致或接近, 则说明该方法的准确度好; 反之, 准确度则不好。在实际工作中, 不可能得到标本中某物质的真值, 常用多次反复测定所得值的平均数代表真值。可以用回收试验、干扰试验、对比试验或线性试验等来评价方法的准确度。

2. 精密度 (precision) 指对同一标本用同一方法在同样条件下多次重复测定所得各次结果之间或各次结果与均值之间的符合程度, 也就是对同一标本重复测定结果的重现性, 常用多次测定结果的标准差 (standard deviation, SD) 或变异系数 (coefficient of Variation, CV) 表示。SD 或 CV 值愈大, 表示精密度愈差。可用平行试验或重复性试验来评价精密度。

(二) 方法的灵敏度和特异度

1. 方法灵敏度 指方法能检出最小量分析物的能力。

2. 方法特异度 指方法能区分出待测物和潜在干扰物的能力。

(三) 临床的灵敏度和特异度

1. 临床灵敏度 指诊断试验检出阳性病人的百分率, 其计算公式:

$$\text{临床灵敏度 (\%)} = \frac{\text{实际上检测为阳性的病人数}}{\text{理论上为阳性的病人数}} \times 100\%$$

2. 临床特异度 指诊断试验检查确定未患本病者的阴性百分率, 其计算公式:

$$\text{临床特异度 (\%)} = \frac{\text{检查结果为阴性的人数}}{\text{全部受检的未患本病的人数}} \times 100\%$$

(四) 阳性预测值和阴性预测值

1. 阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 指由诊断试验检出的全部阳性例数中, 真正患病的例数所占的比例, 意即从阳性结果中能预测真患病的百分数。阳性预测值的高低主要受患病率的影响, 因此研究诊断试验的阳性预测值, 能在不同发病率情况下, 指导临床医生合理地应用诊断试验。

2. 阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 指由诊断试验检出的全部阴性例数中, 真正未患该病的例数所占的比例。在一定的患病率情况下, 灵敏度越高的试验, 阴性预测值越高; 反之特异性越高的试验, 阳性预测值越高。但患病率对预测值的影响要比灵敏度和特异度的影响更为重要。用 Bayes 公式可看出阳性预测值和灵敏度、特异度及患病率之间的关系。

$$\text{阳性预测值} = \frac{\text{患病率} \times \text{灵敏度}}{\text{患病率} \times \text{灵敏度} + (1 - \text{特异度}) \times (1 - \text{患病率})} \times 100\%$$

(五) 阳性似然比和阴性似然比

验后概率 (posttest probability) 也即预测值, 与验前概率 (pretest probability) 即患病率的符合程度和变化方向取决于诊断试验的特性, 表征这种特性的量化指标称为似然比 (likelihood ratio, LR)。

1. 阳性似然比 (positive likelihood ratio, PLR) 指诊断试验的真阳性率与假阳性率之比值, 即阳性似然比 = 灵敏度 / (1 - 特异度)。

2. 阴性似然比 (negative likelihood ratio, NLR) 指诊断试验的假阴性率与真阴性率之比值, 即阴性似然比 = 1 - 灵敏度 / 特异度。

诊断试验的评价指标中, 稳定的指标有灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比。由于它们都是以诊断金标准确诊的病人来测定和计算的, 所以, 除了可将其用于对临床医师的诊断提供量化指标外, 还可将灵敏度、特异度等指标用于诊断试验的方法学评价。因阳性预示值和阴性预示值随患病率而变化, 它们在指导临床医师作诊断时很有帮助, 但不能作为评价诊断试验本身的指标。似然比不受患病率的影响, 是比灵敏度和特异度更为稳定的指标, 利用它可以计算不同患病率的预测值。

(六) 参考值和医学紧急值

1. 参考值 指以“正常人”为对象, 其测定值的 95% 范围。这里的“正常人”不是指机体任何器官、组织的形态及功能都正常的人, 而是排除了影响所研究指标的疾病和有关因素后, 所确定的同质人群。在使用参考值时, 要注意其影响的生理和环境因素, 如性别、年龄、民族、职业、女性的月经周期、妊娠和哺乳, 以及测定时间和地区因素等。

2. 医学紧急值 指需要立即采取临床干预的测定值。任何结果的突然变化也是一种紧急状态, 需要立即采取行动。医学紧急值又叫行动值, 受实验室的检测性能和病人的生理和环境因素的影响。

(七) 质量保证

1. 室内质控 (internal quality control, IQC) 指实验室为了监测和保证工作质量, 以决定常规检验报告能否发出而采取的一系列检查、控制手段。除了优质的试剂、标准品、良好的仪器性能、可靠的分析方法和熟练的技术以外, 分析测定工作的各个环节, 如病人准备、标本的收集和处理、分析过程、结果计算、报告及结果分析等, 均需进行严格的质量控制, 其中任何一个环节发生问题, 均会影响到检验结果的准确度和精密度。

2. 室间质评 (external quality assessment, EQA) 指由实验室以外的某机构 (如世界卫生组织、国家及地区检验中心等) 所执行的客观地评价实验室测定结果的一种体系。方法是组织若干实验室, 共同在规定的时间内, 测定同一批样品, 收集测定结果作出统计学分析。目的在于调查各参加实验室的工作质量, 观察试验的准确度; 比较各实验室间的结果, 并采取相应措施, 使各实验室结果具有可比性, 以促进检验质量的提高。

(八) 实验室认证和认可

1. 实验室认证 (laboratory certification) 指认证机构依据程序对实验室工作或是否符合规定的要求给予确认, 并给通过者出具合格证书, 由认证体系确保认证及其证书使用的法规、协议及程序的有效性。

2. 实验室认可 (laboratory accreditation) 指权威机构对实验室有能力执行特定任务的正式承认。认可体系由三个基本要素组成: 第一是由学术专家和政府官员共同组成认可权威机构; 第二是保证最好的实验室服务的一系列标准和支持性文档; 第三是经选拔、培训合格的检查官。

(九) 循证医学和循证检验医学 在疾病的诊治过程中, 将个人的临床专业知识与现有的最好临床研究证据结合起来综合分析, 为每个病人作出最佳医疗决策即为循证医学 (evidence-based medicine, EBM)。因为实验诊断本身也是医疗决策的一部分, 循证医学的定义也适用于循证检验医学。该定义体现了实践的方法, 要求不断寻求和更新知识及技能, 以及使用现代最新的证据为病人的健康服务。循证医学是提供医学决策证据的研究, 该研究不同于产生新知识或明确新问题的基础科学研究, 它是终生不断的学习和研究过程。

第二节 实验的影响因素

临床实验的主要任务是提供疾病诊治、预防及监测的实验诊断信息。只有当检验项目选择合理, 检验结果准确可靠和用于医疗决策, 这些信息才体现出价值。有多种因素影响临床实验的服务质量, 从而影响医疗服务质量。

(一) 受检者 某些实验诊断结果受到受检者的状态影响, 如年龄、性别、饮食、运动、药物等因素。如表 10-1 影响生化检验结果的重要因素。因此, 在解释实验诊断结果时, 要考虑这些因素。

表 10-1 影响生化检验结果的重要因素

因素	影响项目
年龄	胆固醇、尿酸、碱性磷酸酶
性别	性腺激素
体重	甘油三酯
时间	皮质醇 (昼夜变化) 促性腺激素 (女性月经周期变化) 25-羟维生素 D ₃ (季节变化)
紧张	皮质醇、催乳素、生长激素、儿茶酚胺葡萄糖
体位	肾素、醛固酮、血浆蛋白
饮食	葡萄糖、甘油三酯、磷酸盐

(二) 申请单 申请单是实验检查的第一步。一份完整的申请单应包含以下内容: ①条码号, 门诊号, 住院号; ②病人的姓名, 性别和出生日期; ③病房, 床位号; ④临

床诊断/问题或特殊检验注意事项；⑤申请检查项目；⑥标本类型；⑦采样时间及报告时间（年、月、日、时、分）；⑧有关治疗情况（如用药情况）；⑨医生姓名。

有关的临床和治疗信息，特别是用药信息是检验师评价结果的必要条件。药物可能在体外影响分析方法或在体内引起病理变化，如：雌激素增加甲状腺球蛋白的含量，从而引起总甲状腺激素浓度增加。实际上，这些重要的信息常常被忽略，由此可能延误分析和报告时间，并使检验师不可能合理解释试验结果。

（三）标本 标本条件必须满足于分析要求。实验诊断常用的标本有血液、尿液、痰液、粪便、脑脊液、精液等。根据不同的目的选择分析标本时，要特别注意实验分析对标本采集的要求。如蛋白电泳须用血清；而肾素活性分析须用血浆；采取血液标本时，必须避免溶血；如病人正在接受输液，应在输液对侧手臂采血。

标本应盛于适当的容器内，根据分析目的选择含有特殊成分的盛血管（空白管、分离胶管、氟化物管，枸橼酸盐等）。

所有标本须正确标记和尽快地运送到实验室。若不能及时送检，应冷藏冻存或特殊保存，并注意标本运送条件要求。

要视所有标本为传染品，对“高危”标本，如乙肝、艾滋病病人标本，要特别注明标识。

（四）试剂 按照实验诊断目的、所用的分析仪器要求，选择适当的试剂。用于常规分析之前，还须评价运用该试剂检测结果的准确度、精密度、稳定性、抗干扰能力，以及试剂价格等因素。除此之外，还应对所有试剂正确标记，正确贮存、正确配制和正确丢弃。

（五）仪器和设备 根据实验室规模、检测要求以及经济能力选择适当的仪器和相应的配套设施，如水、电、温度、照明、环境清洁等的要求。按要求对仪器进行定期校正、比对、维护，并有记录。每台仪器要有标准化的操作手册、维护程序和记录表。

（六）实验标准化 新的实验诊断技术的产生和发展，以及新的实验诊断标志物的应用，极大提高了实验诊断的水平，由于缺乏实验条件的规范化，使得不同地区、不同医院、甚至于同一医院的不同实验室结果难于比对，由此造成重复检验，延误诊治、资源浪费，增加病人的经济负担。因此有必要对实验诊断的全过程，包括项目选择、病人准备、仪器条件设置、试剂要求、质量控制、结果报告等进行标准化，如制订标准化实验诊断指南，临床医生和实验室检验师均按指南要求规范行为，将会极大提高实验诊断的效果及效益。

（七）人员素质 先进或传统的技术需要高素质的人来应用才能真正发挥其效益。高素质的检验人员应热爱本职工作，有强烈的责任心，经过专业培训，考核合格，不断进取，更新知识。实验室所有的检验人员应当有相应的工作职责、培训计划和考核评估计划，并有记录，以保证人员素质的不断提高。同时，要求检验信息的使用者临床医生也要不断进取、更新知识，了解检验医学的动态变化。

（八）实验室安全 实验室应有安全手册和安全设施。尽量选择没有危害的方法，尽量避免使用有易燃材料的方法及使用致癌和其它有毒的物质，在方法指南上清楚标明所有有害物质及危险步骤。

所有的实验室工作人员必须知道实验室安全规则。如进实验室必须穿工作服，离开实验室必须脱下工作服，有必要须穿隔离衣。在接电话或使用键盘时须脱掉手套。实验室内不允许吸烟、喝茶、吃饭。

视所有标本为危险或传染物。对危险的标本要特别标明，如怀疑艾滋病、乙肝、丙肝、结核、炭疽等病人的标本。应有危险标本和腐蚀性试剂的处理指南。实验室应有紧急冲洗眼睛的设施。对于污染容器有定期清洁程序。

实验室工作人员要了解防火、灭火知识，实验室要有防火、灭火的基本设施和防火通道。

实验室要有废水、废弃标本、微生物废物、化学废物和放射性废物的处理程序。

第三节 实验的质量控制

医学检验结果的可靠性直接影响医疗质量，影响检验结果质量的因素来自于标本分析前（pre-analytical phase），分析中（analytical phase）和分析后（post-analytical phase）的三个主要过程。只有检测控制这三个过程中各环节的误差，才能保证最后检验结果的质量。

（一）分析前质量控制 实验诊断结果的变化可能受许多生理因素的影响，如前表显示的生物化学内在的、随机的生物学变异。对于一些分析物，特别是其浓度受到严格反馈控制的分析物，生物学变异影响不大，但有些分析物却明显的受生物学变异的影响，在解释检验结果时必须认真加以考虑。

实验诊断结果的变化也受到人为因素的影响。药物可能生理性地干扰分析物或干扰分析本身，因此，药物的干扰是不可忽视的一个重要潜在因素。标本采集不当，也可能带来分析前的误差。如盛尿标本的容器不当，样品处理不当导致水分蒸发、样品污染或溶血，粗心致样本编号错误等，特别要严格避免这类错误的发生。申请单填写必须清楚、完整。对获取的样本在整个处理阶段（如从原始采样管分配到第二分析管）都必须清楚标明。所有的标本采集者（包括实验室技术人员、护士、医生）都必须接受分析前质量控制的有关培训。

（二）分析中质量控制 检验人员通常很注意通过手工或自动化仪器所产生的检验结果，即分析中的准确度（正确性）和精密度（重复性）。很多因素要影响分析中的质量，如：分析仪器的质量、性能，分析试剂的质量，检验人员的素质等。通过室内质控和室间质量评价活动，可有效地控制分析中的质量。实验室认可是审核室内质控和室间质评质量的重要措施。要注意质控制品、质控方法和计划的选择，质控结果的分析、处理和影响每一项检验分析中质量的特殊因素，以及加强人员培训，不断提高检验人员素质。

1. 室内质控（Internal quality control, IQC）

（1）目的：为监测和评价实验室工作质量，包括实验室工作全过程的质量，以决定常规检验报告能否发出。实验室常规开展室内质控，旨在检测和控制实验室常规工作的精密度，并检测其准确度的改变，提高常规工作中批间和日间标本检测的一致性。

(2) 控制物：根据不同的检测对象，选择适当的控制物，如液态控制血清、冻干控制血清、参考血清、全血控制物，尿液控制物等。使用时要注意控制物的均匀性，低温储存，避免蒸发，避免污染，定期校对。

(3) 室内质控方法：最常用的室内质控方法是应用均值-标准差 (\bar{X} -S) 质控图，以监测分析的精密度，以生化室内质控为例：

用单一浓度未定质血清，反复测定 20 次（批间、日间），计算均值 (\bar{X})、标准差 (S) 和变异系数 (CV)，绘制 X-S 质控图，得到靶值线 (\bar{X})、警告线 ($\bar{X} \pm 2S$) 和失控线 ($\bar{X} \pm 3S$)。与质控图制作相同批号的控制血清，随病人标本分析，结果点在图上，直线联接，如图 10-1 所示。

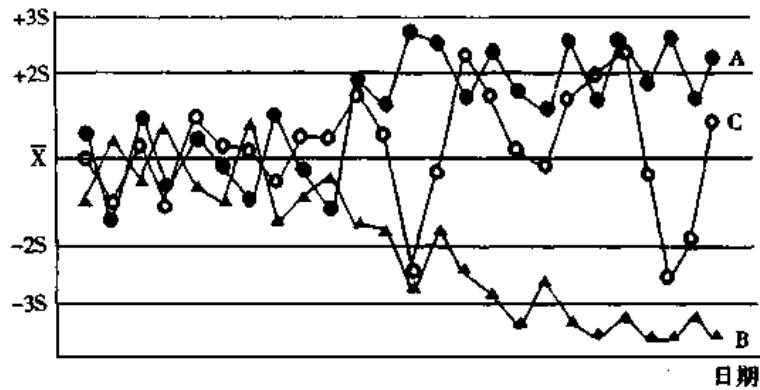


图 10-1 X-S 质控图的几种失控表现

A. 曲线发生漂移 B. 曲线趋势性变化 C. 曲线精密变化

(4) 结果解释：①分布规律：95% 数据在 $\bar{X} \pm 2S$ 内，不能有连续 5 次结果在均数同一侧，或 5 次结果渐升或渐降；②“漂移”：连续五次结果在均数线的同一侧，提示存在系统误差；③“倾向性”变化：连续五次结果渐增或渐减，提示有精密度变化。

(5) 失控后的处理：对失控结果要进行回顾、检查，重复测定，或另取质控品分析，或检查仪器、试剂和操作等，以纠正失控。

2. 室间质量评价 (external quality assessment, EQA)

(1) 目的：通过实验室间的比对，观察各实验室结果的准确性、一致性。采取一定措施，使各实验室结果渐趋一致。

(2) 方法：在室内质控的基础上，组织若干实验室，共同在规定时间内测定同一批样品，收集测定结果，作统计分析并按规则评分，如计算均值法，评价测定值 (\bar{X}) 与靶值 (T) 的离散程度，结果与靶值相差在 1S 以内者为满意，2S 为警戒线，大于 3S 者为逾限，最后总结评价，回报结果。

(三) 分析后质量控制 通过严格的分析前质量控制和分析中质量控制产生的检验结果，仍然可能由于结果的传递和解释而产生误差。实验室的信息网络系统管理可极大地减少结果传递的误差，但并不能完全消除误差。由经过培训的检验师对检验结果进行适当的解释，如考虑以下问题：该结果正常吗？是否与前次结果明显不同？是否与临床信息吻合？可能的原因是什么？进一步的实验检查是什么？这样可以明显地提高检验结

果的使用效率,提高检验报告的水平。

(四)能力比对分析(proficiency testing, PT)是室间质量评价技术方案之一。它最初起源于美国,后来许多国家包括我国也采用了此模式,PT已成为全球性室间质量保证系统(external quality assurance system, EQAS)的主要内容。将未知标本分发给各实验室,对回报结果进行分析,判断实验室获得正确测定结果的能力,通过各实验室间持续的比较,为衡量实验室的质量提供可靠的标准。为了保护病人的利益和公众的福利,美国国会通过了1988年临床实验室修正案(clinical laboratory improvement amendment, CLIA'88),强制性地将PT作为实验室认可的主要内容之一。

以临床化学为例,CLIA'88的PT方案规定,每年至少进行3次PT调查,每次调查至少包括5个不同的质控样本,即在一年的时间内,对于任一项目(如葡萄糖)至少可得15个测定。对某个特定分析结果如落于规定限内,则判为接受结果;否则为不可接受结果。对某一个接受结果,不再进行优劣分级。

对每一次PT调查,针对某一项目的得分(score)计算公式为:

$$S_1 = \frac{\text{该项目的可接受结果数}}{\text{该项目的总测定次数}} \times 100\%$$

而对调查的全部项目,其得分计算公式为:

$$S_2 = \frac{\text{全部项目可接受结果总数}}{\text{全部项目总的测定次数}} \times 100\%$$

CLIA'88的技术细则规定, S_1 、 S_2 均应大于80,否则判为不满意;而且,如果 S_1 或 S_2 连续两次不满意或有两次以上的不满意,即判为失败。PT的实施,极大地促进了临床实验室学科的发展,具体表现在:①质量控制和质量保证理论体系的日渐丰富和完善;②人员素质的提高;③高质量仪器、试剂等产品的不断推出和广泛应用;④国家参考系统(national reference system, NRS)的建立和人血清质控物的应用,使得PT方案靶值确定有了科学依据。

(李 萍)

参 考 文 献

1. 陈文彬、王友赤主编. 诊断学. 第5版, 北京: 人民卫生出版社, 2001
2. 王鸿利、朱明德、赵月林主编. 现代检验医学与临床实践, 上海: 上海科学技术文献出版社, 1999
3. 叶应妩、王毓三主编. 全国临床检验操作规程. 第2版, 南京: 东南大学出版社, 1997
4. 孙荣武、王鸿利主编. 临床实验诊断学, 上海: 上海科学技术出版社, 2001
5. Lothar Thomas. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt/Main; Germany, 1998
6. Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, Michael A. Pfaller et al. Manual of Clinical Microbiology 7th ed. ASM Press; 1999
7. John Crocker, David Burnett. The Science of Laboratory Diagnosis, Oxford, Isis Medical Media Ltd. 1998
8. John Bernard Henry, MD. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19 NO. Edition, US, 1996

中英文缩写

英 文	缩 写	中 文
1, 5-anhydroglycitol	1, 5-AG	1.5-脱水山梨醇
17-hydroxycorticosteroids	17-OH	17-羟皮质类固醇
17-ketosteroids	17-KS	17-酮类固醇
24-hour urine volume		24h 尿量
3, 5, 3-triiodothyronine	T ₃	三碘甲腺原氨酸
6-keto-PGF _{1α}		6-酮前列腺素 F _{1α}
acetylcholine receptor	AchR	乙酰胆碱受体
acid hemolysis test(hams test)		酸溶血试验(Ham 试验)
acid load test		酸负荷试验
acid non-specific alpha-naphthol acetate esterase	ANAE	酸性非特异性酯酶
acid phosphatase	ACP	酸性磷酸酶
acidemia		酸血症
acidified glycerol lysis test		酸化甘油溶血试验
acidimetric test		酸定量法
acidosis		酸中毒
actin antibody		抗肌动蛋白抗体
activated partial thromboplastin time	APTT	活化部分凝血活酶时间
activity rate		活动率
actual bicarbonate	AB	实际碳酸氢盐
acyl-CoA-cholesterol acyltransferase	ACAT	酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶
adenomatous polyposis coli	APC	结肠多发性腺瘤样息肉病基因
adenosine deaminase	ADA	腺苷脱氨酶
adrenocorticotrophic hormone	ACTH	促肾上腺皮质激素
agar screen test		琼脂筛选试验
alanine aminotransferase	ALT	丙氨酸氨基转移酶
albumin	ALB	白蛋白
albumin/globulin	A/G	白蛋白/球蛋白比值
aldosterone	ALD	醛固酮
alkalemia		碱血症
alkaline non-specific acetate esterase		碱性非特异性酯酶
alkaline phosphatase	ALP	碱性磷酸酶
alkalosis		碱中毒
alpha-fetoprotein	AFP	甲胎蛋白
alpha-L-fucosidase	AFU	α-L-岩藻糖苷酶
amino acid	AA	氨基酸
ammonia		氨
ammonium chloride load test		氯化铵负荷试验
amylase	AMS	淀粉酶

续表

英 文	编 写	中 文
androstenedione		雄烯二酮
anion gap	AG	阴离子间隙
antithrombin activity	AT:A	血浆抗凝血酶活性
anti-cardiolipin antibody	ACA	抗心磷脂抗体
anti-diuretic hormone	ADH	抗利尿激素
anti-histonic antibody	AHA	抗组蛋白抗体
anti-human globulin test(Coombs test)		抗人球蛋白试验(Coombs 试验)
anti-mitochondrial antibody	AMA	抗线粒体抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody	ANCA	抗中性粒细胞胞浆抗体
anti-nuclear antibody	ANA	抗核抗体
anti-nuclear membrane antibody		抗核膜抗体
anti-perinuclear factor	APF	抗核周因子
anti-soluble liver antigen	SLA	抗可溶性肝抗原抗体
antispermatozoon antibody	AsAb	抗精子抗体
anti-streptolysin "O"	ASO	抗链球菌溶血素"O"
antithrombin antigen	AT:Ag	抗凝血酶抗原
anti-thyroid microsomal antibody	TMA	抗甲状腺微粒体抗体
apolipoprotein	apo	载脂蛋白
ascorbate cyanide test		氰化物-抗坏血酸试验
aspartate aminotransferase	AST	天门冬氨酸转移酶
autohemolysis and correction test		自身溶血试验及纠正试验
automated identification		自动化仪器鉴定
automated reagin test	ART	自动反应素试验
bacteriuria		菌尿
basal acid output	BAO	基础胃酸分泌量
base excess	BE	碱剩余
base load test		碱负荷试验
Bence Jones protein	B-JP	本-周蛋白
Bence-Jones proteinuria		本-周蛋白尿
bile pigment test of feces		粪胆色素检测
bilirubinuria		胆红素尿
biochemical identification		生化鉴定
bleeding time	BT	出血时间
blood group		血型
blood viscosity		全血粘度
bone marrow examination		骨髓检查
bronchoalveolar lavage	BAL	支气管肺泡灌洗术
buffer base	BB	缓冲碱
calcitonin	CT	降钙素
calcium		钙

续表

英 文	缩 写	中 文
cancer antigen 125	CA125	癌抗原 125
cancer antigen 15-3	CA15-3	癌抗原 15-3
capillary resistance test	CRT	毛细血管抵抗力试验
carbamylated hemoglobin		氨甲酰血红蛋白
carbohydrate antigen 19-9	CA19-9	糖链抗原 19-9
carbohydrate antigen 72-4	CA72-4	糖链抗原 72-4
carcinoembryonic antigen	CEA	癌胚抗原
cardiac troponin protein	cTn	心肌肌钙蛋白
cathepsin G		组织蛋白酶 G
centromere		着丝点
cerebrospinal fluid examination		脑脊液检查
ceruloplasmin	CP	铜蓝蛋白
checkerboard assay		棋盘稀释法
chenodeoxycholic acid	CDCA	鹅脱氧胆酸
chlamydospore production test		厚壁孢子产生试验
chloride		氯
cholesterol ester	CE	酯化胆固醇
cholesterol ester transfer protein	CETP	胆固醇酯转移蛋白
cholic acid	CA	胆酸
cholinesterase	ChE	胆碱酯酶
chyluria		乳糜尿
clomifene		氯米芬
clot retraction test	CRT	血块收缩试验
clotting time	CT	凝血时间
coefficient of variation	CV	变异系数
cold agglutinin test		冷凝集素试验
complement		补体
complement 3	C3	补体 C3
complement 4	C4	补体 C4
complement hemolysis 50 %	CH50	总补体溶血活性
complement fixation of Coccidioidomycosis		球孢子菌病补体结合试验
conjugated bilirubin	CB	结合胆红素
Coxsackie virus		柯萨奇病毒
C-peptide		C-肽
C-reactive protein	CRP	C 反应蛋白
creatine kinase	CK	肌酸激酶
creatinine	Cr	肌酐
cross recalcification test	CRT	复钙交叉试验
cystic fibrosis	CF	囊性纤维化
cysticercosis		囊虫病

续表

英 文	缩 写	中 文
cytochemical staining		血细胞化学染色
cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody	cANCA	胞浆型抗中性粒细胞胞浆抗体
cytomegalovirus		巨细胞病毒
cytopathic effect	CPE	致细胞病变作用
D-dimer	DD	D-二聚体
dehydroepiandrosterone	DHEA	脱氢异雄酮
deoxycholic acid	DCA	脱氧胆酸
dexamethasone	DMT	地塞米松
differential count	DC	分类计数
dilution method		稀释法
Donath-Landsteiner test		Donath-Landsteiner 试验(冷热双相溶血试验)
dopamine	DA	多巴胺
double stranded DNA antibody	dsDNA	抗双链 DNA 抗体
dynamic function test		动态功能试验
Epstein-Barr virus nuclear antigen	EBNA	EB 病毒核抗原
echidnotoxin hemolysis test		蝮蛇毒因子溶血试验
elastase		弹性蛋白酶
endogenous creatinine clearance	C _{Cr}	内生肌酐清除率
endothelin-1	ET-1	内皮素-1
epinephrine	E	肾上腺素
Epsilometer test		E 试验
erythrocyte deformability		红细胞变形性
erythrocyte electrophoresis time		红细胞电泳时间
(erythrocyte) osmotic fragility test	(E)OFT	(红细胞)渗透脆性试验
erythrocyte rosette formation test	E-RFT	E 玫瑰花结形成试验
erythrocyte sedimentation rate	ESR	红细胞沉降率
erythropoietin	EPO	促红细胞生成素
estradiol	E2	雌二醇
euglobulin lysis time	ELT	优球蛋白溶解时间
evidence-based medicine	EBM	循证医学
cleaning degree of vagina		阴道清洁度
examination of urine sediment		尿沉渣检查
examination of wet mount		湿片检查
extend spectrum β -lactamase	ESBL	超广谱 β -内酰胺酶
external quality assessment	EQA	室间质量评价
factor B	BF	B 因子
factor II、V、VII、X coagulant activity	FII:C、FV:C、FVII:C、FX:C	血浆因子 II、V、VII 和 X 促凝活性

续表

英 文	缩 写	中 文
factor VIII、IX、XI、XII coagulant activity	FVIII:C, FIX:C, FXI:C, FXII:C	血浆因子VIII、IX、XI和XII促凝活性
factor XII qualitative test		血浆XII定性试验
fast-acid stain		抗酸染色
fatty acid binding protein	FABP	脂肪酸结合蛋白
feces examination		粪便检查
fibrin antibody		纤维蛋白抗体
fibrin degradation products	FDP	纤维蛋白降解产物
fibrin peptide A	FPA	纤维蛋白肽 A
fibrinopeptide B β_{1-42} and B β_{15-42}		纤维蛋白肽 B β_{1-42} 和 B β_{15-42}
fibrin(ogen)degradation products	FDP	纤维蛋白(原)降解产物
fibrinogen	Fg	纤维蛋白原
fibronectin	FN	纤维结合蛋白, 纤粘蛋白
fluorescent-treponemal antibody absorption test	FTA-ABS	荧光密螺旋体抗原吸收试验
folic acid	FA	叶酸
formation and development of blood cells		血细胞生成与发育
free cholesterol	FC	游离型胆固醇
free erythrocyte protoporphyrin	FEP	红细胞原卟啉
free fatty acid	FFA	游离脂肪酸
Free hemoglobin	FHb	游离血红蛋白
free heparin time		游离肝素时间
free proteins	FPS	游离蛋白 S
free water clearance	C_{H_2O}	自由水清除率
free-iron stain	FIS	铁染色
fructosamine		果糖胺
fucosidase	AFU	α -L-岩藻糖苷酶
F α :Ag 和 F β :Ag		因子VIII亚基抗原
G6PD fluorescent spot test		G6PD 荧光斑点试验
gastric fluid examination		胃液检查
gastrointestinal cancer-associated antigen	GICA	胃肠癌相关抗原
germ tube test		芽管形成试验
glomerular filtration rate	GFR	肾小球滤过率
glucose	Glu	葡萄糖
glucose tolerance test	GTT	葡萄糖耐量试验
glutamine dehydrogenase	GLDH 或 GDH	谷氨酸脱氢酶
glycosylated serum protein	GSP	糖化血清蛋白
glycosylated hemoglobin	GHb	糖化血红蛋白
gonadotropin-releasing hormone	GnRh	促性腺激素释放激素
Gram stain		革兰染色
growth hormone	GH	生长激素

续表

英 文	缩 写	中 文
growth inhibition test	GIT	生长抑制试验
half-molecule immunoglobulin disease		半分子免疫球蛋白
haptoglobin	HP	结合珠蛋白
HbF alkali denaturation test		HbF 碱变性试验
HbF acid elution test		HbF 酸洗脱试验
HbH inclusions		HbH 包涵体检查
heat instability test		热不稳定试验
heavy chain diseases	HCDs	重链病
Heinz bodies		海因小体
hematocrit	Hct	红细胞比容
hematuria		血尿
hemoglobin A ₂	Hb A ₂	血红蛋白 A ₂
hemoglobin C	HbC	血红蛋白 C
hemoglobin electrophoresis		血红蛋白电泳
hemoglobin S peptization test		HbS 胶溶试验
hemoglobinuria	HbU	血红蛋白尿
hemolytic disease of newborn	HDN	新生儿溶血病
heparin quantitative		肝素定量测定
hepatic endothelial lipase	HL 或 HTGL	肝脂酶
hepatitis A virus	HAV	甲型肝炎病毒
hepatitis B virus	HBV	乙型肝炎病毒
hepatitis B virus core antibody	Anti-HBc	乙型肝炎病毒核心抗体
hepatitis B virus core antigen	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原
hepatitis B virus e antibody	Anti-HBe	乙型肝炎病毒 e 抗体
hepatitis B virus e antigen	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原
hepatitis B virus surface antibody	Anti-HBs	乙型肝炎病毒表面抗体
hepatitis B virus surface antigen	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原
herpes simplex virus		单纯疱疹病毒
high density lipoprotein cholesterol	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
HMG-CoA reductase		3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶
human chorionic gonadotropin	hCG	人绒毛促性素
human leucocyte antigen	HLA	人类白细胞抗原
Huntington chorea		亨廷顿舞蹈症
hyperlipidemia		高脂血症
hyperlipoproteinemia		高脂蛋白血症
idiogram		染色体模式核型图
immunoglobulin	Ig	免疫球蛋白
incubated osmotic fragility test	IOFT	温育渗透脆性试验
insulin release test		胰岛素释放试验
insulin-hypoglycemia test		胰岛素-低血糖试验

续表

英 文	缩 写	中 文
internal quality control	IQC	室内质控
inulin clearance	C _{IN}	菊粉清除率
iodometric test		碘淀粉测定
isolation and culture		分离培养
isopropanol test		异丙醇试验
karyotype analysis		核型分析
ketone bodies		酮体
kirby-Bauer disc agar diffusion method		K-B 纸片琼脂扩散法
Klinefelter syndrome		先天性睾丸发育不全综合征
laboratory accreditation		实验室认可
laboratory certification		实验室认证
lactate dehydrogenase	LD 或 LDH	乳酸脱氢酶
lactic acid	LA	乳酸
lactoferrin		乳铁蛋白
lamin		板层素
latex agglutination inhibition concentration test	LAIC	胶乳凝集抑制浓缩试验
latex agglutination inhibition dilution test	LAID	胶乳凝集抑制稀释试验
latex agglutination inhibition test	LAI	胶乳凝集抑制试验
latex agglutination test		胶乳凝集试验
LDL receptor	LDL-R	LDL 受体
LDL receptor related protein	LRP	LDL 受体相关蛋白
lecithin	L	卵磷脂
lecithin cholesterol acyltransferase	LCAT	卵磷脂胆固醇酰基转移酶
leucine aminopeptidase	LAP	亮氨酸氨基肽酶
likelihood ratio	LR	似然比
limulus amoebocyte lysate	LAC	鲎试验
lipase	LPS	脂肪酶
lipid peroxide	LPO	过氧化脂质
lipiduria		脂肪尿
lipoprotein lipase	LPL	脂蛋白脂肪酶
lipoprotein(a)	Lp(a)	脂蛋白(a)
lipoprotein-X	Lp-X	脂蛋白-X
lithocholic acid	LCA	石胆酸
liver-kidney microsomal	LKM	肝肾微粒体
low density lipoprotein cholesterol	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
lupus anticoagulant material		狼疮抗凝物质
lymphocyte detected membrane antigen	LYDMA	淋巴细胞检出的膜抗原
lymphocyte transformation test	LTT	淋巴细胞转化试验
lysozyme	Lys	溶菌酶
M protein		M 蛋白

续表

英 文	缩 写	中 文
macroglobulinemia		巨球蛋白血症
magnesium		镁
maximal acid output	MAO	最大胃酸排泌量
mean corpuscular hemoglobin	MCH	红细胞平均血红蛋白含量
mean corpuscular hemoglobin concentration	MCHC	红细胞平均血红蛋白浓度
mean corpuscular volume	MCV	红细胞平均容积
mean platelet volume	MPV	血小板平均容积
membrane antigen	MA	膜抗原
metabolic acidosis		代谢性酸中毒
metabolic alkalosis		代谢性碱中毒
metabolism inhibition test	MIT	代谢抑制试验
methicillin resistance <i>staphylococcus</i>	MRS	耐甲氧西林葡萄球菌
methemoglobin reduction test		高铁血红蛋白还原试验
methemalbumin	MET ALB	高铁血红素白蛋白
methemoglobin	MET Hb	高铁血红蛋白
microhemagglutination assay for antibody to T pallidum	MHA-TP	梅毒螺旋体微量血凝试验
microscopic agglutination test		显微镜凝集试验
microscopic examination		显微镜检查
minimal bactericidal concentration	MBC	最低杀菌浓度
minimal inhibitory concentration	MIC	最小抑菌浓度
mixed lymphocyte reaction	MLR	混合淋巴细胞反应
monoaminoxidase	MAO	单胺氧化酶
monoclonal immunoglobulins		单克隆免疫球蛋白
monosialoganglioside		单唾液酸神经节糖苷脂
Mosenthal's test		莫氏试验,昼夜尿比重试验
motility		活动力
multiple myeloma		多发性骨髓瘤
multiple nuclear dots		多核点型
mutated colorectal cancer	MCC	家族性结肠息肉的易感基因
myelin basic protein	MBP	髓鞘碱性蛋白
myeloperoxidase	MPO	髓过氧化物酶
myocardial antibody		抗心肌抗体
myoglobin	Mb	肌红蛋白
myoglobinuria		肌红蛋白尿
N-acetyl- β -D-glucosaminidase	NAG	N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶
natural killer cell		NK 细胞(自然杀伤细胞)
negative likelihood ratio	NLR	阴性似然比
negative predictive value	NPV	阴性预测值
neuron specific enolase	NSE	神经元特异性烯醇化酶
nitrocefin-based test		头孢硝噻吩滤纸片法

续表

英 文	缩 写	中 文
non-specific alpha-naphthol acetate esterase	α -NAE	中性非特异性酯酶
non-specific esterase	NSE	非特异性酯酶
nontreponema test		非密螺旋体抗原试验
norepinephrine	NE	去甲肾上腺素
nterference		干扰现象
numeral identification		数码鉴定
O ₂ saturation	O ₂ Sat	氧饱和度
occult blood test		隐血试验
oxygen content	O ₂ Cont	血氧含量
pancreatic islet cell antibody	ICA	抗胰岛细胞抗体
Pándy test		潘氏试验
panel reactive antibody	PRA	特定细胞群反应抗体
carbon dioxide partial pressure	P _{CO₂}	二氧化碳分压
oxygen partial pressure	P _{O₂}	氧分压
parathyroid hormone	PTH	甲状旁腺素
parietal cell antibody	PCA	抗胃壁细胞抗体
peak acid output	PAO	高峰胃酸排泄量
penicillin resistant <i>streptococcus pneumonia</i>	PRSP	耐青霉素肺炎链球菌
Periodic acid-Schiff reaction	PAS	糖原染色
peripheral anti-neutrophil cytoplasmic antibody	pANCA	核周型抗中性粒细胞胞浆抗体
peroxidase stain	POX	过氧化物酶染色
phospholipid	PL	磷脂
phosphorus		磷
PK fluorescent selection test		丙酮酸激酶荧光筛选试验
plasma protamine paracoagulation test	3P	血浆硫酸鱼精蛋白副凝固试验, 3P 试验
plasma viscosity		血浆粘度
plasmin-anti plasmin complex	PAP	纤溶酶-抗纤溶酶复合物
plasminogen activator inhibitor activity	PAI-1:A	纤溶酶原活性
plasminogen activity	PLG:A	血浆纤溶酶原激活抑制物活性
platelet factor 3 availability test	PF _{3a} T	血小板第3因子有效性测定
platelet adhesion test	PAdT	血小板粘附试验
platelet aggregation test	PAgT	血小板聚集试验
platelet associated Ig	PAIg	血小板相关免疫球蛋白
platelet count	PC	血小板计数
platelet factor 4	PF4	血小板第4因子
platelet group		血小板血型
platelet volume distribution width	PDW	血小板体积分布宽度
positive likelihood ratio	PLR	阳性似然比
positive predictive value	PPV	阳性预测值
potassium		钾

续表

英 文	缩 写	中 文
prealbumin	PAB	前白蛋白
pretest probability		验前概率
principle of impedance		电阻抗原理
proficiency testing	PT	能力比对分析
progesterone		孕酮
proliferating-cell nuclear antigen	PCNA	增殖性细胞核抗原
prolyl hydroxylase		脯氨酰羟化酶
prostate specific antigen	PSA	前列腺特异性抗原
prostatic acid phosphatase	PAP	前列腺酸性磷酸酶
prostatic fluid examination		前列腺液检查
protein eletrophoresis		蛋白电泳
proteinase 3	PR3	蛋白酶 3
proteinuria		蛋白尿
prothrombin fragment 1 + 2	F1 + 2	凝血酶原片段 1 + 2
prothrombin time	PT	凝血酶原时间
Protein C antigen	PC: Ag	蛋白 C 抗原
P-selectin		P-选择素
pyruvate kinase	PK	丙酮酸激酶
pyruvic acid	PYR	丙酮酸
pyuria		脓尿
rabbit pyrogen test	RT	家兔热原试验
rapid plasma reagin circle card test	RPR	快速血浆反应素环状卡片试验
red blood cell count	RBC	红细胞计数
red cell adherence		红细胞粘附
red cell volume distribution width	RDW	红细胞体积分布宽度
renal tubular acidosis	RTA	肾小管性酸中毒
renin		肾素
respiratory acidosis		呼吸性酸中毒
respiratory alkalosis		呼吸性碱中毒
restriction endonuclease spectrum analysis		限制性内切酶谱分析
reticulocyte count	RC	网织红细胞计数
restricted fragment length polymorphism	RFLP	限制性片段长度多态性
reverse triiodothyronine	rT3	反 3, 5, 3'-三碘甲状腺原氨酸
rheumatoid factor	RF	类风湿因子
ribonucleoprotein	RNP	核糖核蛋白
Rivalta test		Rivalta(粘蛋白定性试验)
Rous test (hemosiderinuria)	Rous	Rous 试验(含铁血黄素尿试验)
rubella virus		风疹病毒
scarenger receptor		清道夫受体
selective proteinuria index	SPI	尿蛋白选择性指数

续表

英 文	缩 写	中 文
semen examination		精液检查
serologic identification		血清学鉴定
serologic test of Blastomycosis		芽生菌病血清学试验
serologic test of Candidiasis		念珠菌病血清学试验
serologic test of Cryptococcosis		隐球菌病血清学试验
serologic test of Histoplasmosis		组织胞浆病血清学检测
serologic test of leptospirosis		钩端螺旋体病血清学试验
serologic test of lyme		莱姆病血清学试验
serous membrane effusion		浆膜腔积液
serum antimicrobial activity		血清抗菌活性
serum antimicrobial level		血清抗菌药物浓度
serum ferritin	SF	血清铁蛋白
serum haptoglobin	Hp	血清结合珠蛋白
serum iron	SI	血清铁
serum total bilirubin	STB	血清总胆红素
serum transferrin	TF	血清转铁蛋白
sex hormone binding globulin	SHBG	性激素结合球蛋白
sickling test		红细胞镰变试验
simple thromboplastin generation test	STGT	简易凝血活酶生成试验
single stranded DNA antibody	ssDNA	单链 DNA 抗体
smith antibody		Sm 抗体
smooth muscle antibody	SMA	平滑肌抗体
sodium		钠
somatomedin	SM	生长调节素
specific esterase	SE	特异性酯酶
sperm density		精子密度
sperm hypoosmotic swelling test	HOS	精子低渗肿胀试验
sphingosine	S	鞘磷脂
squamous cell carcinoma antigen	SCC	鳞状细胞癌抗原
standard bicarbonate	SB	标准碳酸氢盐
standard deviation	SD	标准差
stress fiber antibody		抗致密纤维抗体
sucrose lysis test		蔗糖溶血试验
superoxide dismutase	SOD	超氧化物歧化酶
surface membrane immunoglobulin	SmIg	膜表面免疫球蛋白
T lymphocyte surface marker		T 淋巴细胞表面标志
Tamm-Horsfall protein	THP	T-H(糖)蛋白
test of antibiotic combination		抗生素联合药敏试验
testosterone		睾丸酮
therapeutic drug monitoring	TDM	治疗药物监测

续表

英 文	缩 写	中 文
thrombin time	TT	凝血酶时间
thrombin-antithrombin complex	TAT	凝血酶-抗凝血酶复合物
thrombomodulin antigen	TM: Ag	血栓调节蛋白抗原
thromboxane B ₂	TXB ₂	血浆血栓烷 B ₂
thyroglobulin	Tg	甲状腺球蛋白
thyroid globulin	TG	甲状腺球蛋白
thyrotropin	TSH	促甲状腺激素
thyrotropin-releasing hormone	TRH	促甲状腺激素释放激素
thyroxin binding globulin	TBG	甲状腺结合球蛋白
tissue polypeptide antigen	TPA	组织多肽抗原
tissue type plasminogen activator activity	t-PA: A	组织型纤溶酶原激活物活性
total bile acid	TBA	总胆汁酸
total cholesterol	TC	总胆固醇
total CO ₂	TCO ₂	二氧化碳总量
total iron-binding capacity	TIBC	总铁结合力
total protein	TP	总蛋白
transferrin	TF	转铁蛋白
<i>Treponema pallidum</i> immobilization	TPI	梅毒螺旋体制动试验
triglyceride	TG	三酯甘油
troponin	Tn	肌钙蛋白
tumor marker	TM	肿瘤标志物
unconjugated bilirubin	UCB	非结合胆红素
unheated serum reagin	USR	不加热血清反应素
unmature spermatogenic cell		未成熟生精细胞
urea		尿素, 脲
urease test		尿素酶试验
uric acid	UA	尿酸
urine acidity	pH	尿酸(碱)度
urine albumin excretion rate	UAE	尿白蛋白排泄率
urine cast		尿管型
urine crystal		尿晶体
urine osmolality	U _{osm}	尿渗量
urine sediment		尿沉渣
urine sediment excretion rate per hour		尿沉渣每小时排泄率
urine specific gravity	SG	尿比重, 尿比密
urobilinogen	UBG	尿胆原
ursodeoxycholic acid	UDCA	熊脱氧胆酸
vaginal discharge examination		阴道分泌检查
vancomycin resisstant <i>enterococcus</i>	VRE	耐万古霉素肠球菌
vanillymandelic acid	VMA	3-甲基-4-羟苦杏仁酸

续表

英 文	缩 写	中 文
venereal disease research laboratory	VDRL	性病研究实验室玻片试验
viral capsid antigen	VCA	病毒衣壳抗原
Vitamin B ₁₂	Vit B ₁₂	维生素 B ₁₂
VLDL receptor	VLDL-R	极低密度脂蛋白受体
vonWillebrand factor antigen	vWF:Ag	血管性血友病因子抗原
Weil-Felix test		外斐试验
white blood cell count	WBC	白细胞计数
zinc protoporphyrin	ZPP	锌卟啉
α_1 -acid-glycoprotein	α_1 -AG 或 AAG	α_1 -酸性糖蛋白
α_1 -antitrypsin	α_1 -AT	α_1 -抗胰蛋白酶
α_1 -microglobulin	α_1 -MG	α_1 -微球蛋白
α_2 -macroglobulin	α_2 -M	α_2 -巨球蛋白
α_2 -plasmin inhibitor activity	α_2 -PI;A	α_2 -纤溶酶抑制物活性
β_2 -microglobulin	β_2 -MG	β_2 -微球蛋白
β -glucuronidase		β -葡萄糖苷酸酶
β -lactamase		β -内酰胺酶
β -thromboglobulin	β -TG	β -血小板球蛋白
γ -glutamyltransferase	γ -GT 或 GGT	γ -谷氨酰基转移酶

(洪秀华)

检验参考值

一、血液检查

血红蛋白	男性 120~160g/L 女性 110~150g/L
红细胞计数	男性 $(4.0\sim 5.5) \times 10^{12}/L$ 女性 $(3.5\sim 5.0) \times 10^{12}/L$
红细胞比容	男性 42%~49% 女性 37%~48%
红细胞平均容积	80~94fl
红细胞平均血红蛋白量	26~32pg
红细胞平均血红蛋白浓度	310~350g/L
红细胞容积分布宽度	<14%
白细胞计数	成人 $(4\sim 10) \times 10^9/L$
白细胞分类	
中性杆状核粒细胞	0.01~0.05
中性分叶核粒细胞	0.50~0.70
嗜酸性粒细胞	0.005~0.05
嗜碱性粒细胞	0~0.01
淋巴细胞	0.20~0.40
单核细胞	0.03~0.08
平均血小板容积	7~11fl
红细胞沉降率	男性 0~15mm/1h末 女性 0~20mm/1h末
细胞内铁阳性细胞	19%~44%
血清铁	男性 11~30 μ mol/L 女性 9~27 μ mol/L
血清总铁结合力	男性 40~70 μ mol/L 女性 54~77 μ mol/L
血清转铁蛋白	2~4g/L
血清铁蛋白	男性 15~200 μ mol/L 女性 12~150 μ mol/L
红细胞内游离原卟啉	男性 0.56~1.0 μ mol/L 女性 0.68~1.32 μ mol/L
锌卟啉	<0.6mg/L
血清叶酸	6~20ng/ml
维生素 B ₁₂	200~900pg/ml
尿含铁血黄素试验	阴性
尿血红蛋白	阴性
血浆游离血红蛋白	<40mg/L
血清结合珠蛋白	0.5~2.2g/L

⁵¹ Cr红细胞寿命测定	T _{1/2} 25~32天
红细胞渗透脆性试验	开始溶血 4.2~4.6g/L NaCl
	完全溶血 2.8~3.2g/L NaCl
红细胞孵育渗透脆性试验	未孵育 50%溶血为 4.00~4.45g NaCl/L
	37℃孵育 24h 50%溶血为 4.65~5.90g NaCl/L
自身溶血试验及纠正试验	<4.0%, 加葡萄糖或 ATP 后 <0.6%
高铁血红蛋白还原率	>75%
变性珠蛋白小体生成试验	<30%
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶荧光斑点试验	强荧光
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性测定	4.97±1.43U/g Hb
丙酮酸激酶荧光筛选试验	荧光在 20min 内消失
丙酮酸激酶活性测定	15.1±4.99U/g Hb
血红蛋白 A ₂ 测定	1.1%~3.2%
HbF 酸洗脱试验	成人 <1%
HbF 碱变性试验	成人 <2%
血红蛋白电泳	HbA 95%
	HbF 2%
	HbA ₂ 3%
血红蛋白 H 包涵体数量	0~5%
热不稳定试验	沉淀 Hb <5%
冷凝集素试验	<1:40
白细胞参数 (三分类血液分析仪)	
淋巴细胞	18.7%~47% (1.0~3.3) × 10 ⁹ /L
中间细胞	3.5%~7.9% (0.2~0.7) × 10 ⁹ /L
粒细胞	46.0%~76.5% (1.8~6.4) × 10 ⁹ /L
增生度	增生活跃 (即成熟红细胞与有核细胞之比为 20:1)
二、骨髓细胞学检查	
粒/红 (M/E)	2~4:1
粒系细胞总数	0.40~0.60
粒系细胞分类	
原粒细胞	0~0.018
早幼粒细胞	0.004~0.039
中性中幼粒细胞	0.022~0.122
中性晚幼粒细胞	0.035~0.132
中性杆状核粒细胞	0.164~0.321
中性分叶核粒细胞	0.042~0.212
嗜酸性中幼粒细胞	0~0.014
嗜酸性晚幼粒细胞	0~0.018
嗜酸性杆状核粒细胞	0.002~0.039
嗜酸性分叶核幼粒细胞	0~0.042
嗜碱性中幼粒细胞	0~0.002
嗜碱性晚幼粒细胞	0~0.003
嗜碱性杆状粒细胞	0~0.004

嗜碱性分叶核粒细胞	0~0.002
红系细胞总数	0.15~0.25
红系细胞分类	
原红细胞	0~0.19
早幼红细胞	0.002~0.026
中幼红细胞	0.026~0.107
晚幼红细胞	0.052~0.175
淋巴细胞分类	
原淋巴细胞	0~0.004
幼淋巴细胞	0~0.021
淋巴细胞	0.107~0.431
单核细胞分类	
原单核细胞	0~0.004
幼单核细胞	0~0.006
单核细胞	0.01~0.062
浆细胞分类	
原浆细胞	0~0.001
幼浆细胞	0~0.007
浆细胞	0~0.021
巨核细胞计数	7~35 个/1.5cm×3.0cm 血膜
巨核细胞分类	
原巨核细胞	0
幼巨核细胞	0~0.05
过渡型巨核细胞	0.10~0.27
成熟型巨核细胞	0.44~0.60
裸核	0.08~0.30
变性巨核细胞	0.02
网状细胞	0~0.01
内皮细胞	0~0.004
巨核细胞	0~0.003
组织嗜碱细胞	0~0.005
组织嗜酸细胞	0~0.002
吞噬细胞	0~0.004
脂肪细胞	0~0.001
分类不明细胞	0~0.001
中性粒细胞碱性磷酸酶染色	阳性率 < 0.40 积分 < 80
过氧化物酶染色	
粒系(除原粒)细胞	强阳性
单核系细胞	弱阳性或阴性
淋巴系细胞	阴性
特异性酯酶染色	
粒系细胞	阳性

单核及淋巴系细胞	阴性
非特异性酯酶染色	
粒系细胞	阴性或弱阳性 (不被氟化钠抑制)
单核系细胞	阳性 (可被氟化钠抑制)
淋巴系细胞	阴性
酸性非特异性酯酶染色	
成熟 T 淋巴细胞	阳性
成熟 B 淋巴细胞	阴性
碱性非特异酯酶染色	
单核细胞	强阳性
巨核细胞、淋巴细胞	弱阳性
粒细胞	阴性
糖原染色	
原粒细胞	阴性
成熟粒细胞	阳性
单核细胞	弱阳性
淋巴细胞阳性率	<0.30, 积分 15~70
三、血栓与止血检查	
毛细血管抵抗力试验	5cm 直径圆圈内新出血点的数目 男性 <5 个 女性及儿童 <10 个
出血时间	出血时间测定器法 $6.9 \pm 2.1\text{min}$
血小板计数	$(100 \sim 300) \times 10^9/\text{L}$
血块收缩试验	血块收缩率 $65.8\% \pm 11.0\%$ 血块收缩时间 2h 开始收缩 18~24h 完全收缩
活化部分凝血活酶时间	手工法 32~43s
血浆凝血酶原时间	11~13s
凝血酶原时间比值	1.0 ± 0.05 国际标准化比值 1.0 ± 0.1
血浆纤维蛋白原	2~4g/L
优球蛋白溶解时间	加钙法 $129.8 \pm 41.1\text{min}$ 加酶法 $157.5 \pm 59.1\text{min}$
血浆凝血酶时间	手工法 16~18s
全血粘度测定	
全血比粘度 (η_b)	男性 3.43~5.07 女性 3.01~4.29
血浆比粘度 (η_p)	1.46~1.82
血清比粘度 (η_s)	1.38~1.66
全血还原比粘度	5.9~8.9
血浆粘度测定	$1.64 \pm 0.05\text{mPa}\cdot\text{s}$
红细胞变形性测定	红细胞滤过指数 0.29 ± 0.10
红细胞电泳时间测定	$16.5 \pm 0.85\text{s}$
血管性血友病因子抗原测定	$94.1\% \pm 32.5\%$
血浆 6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ 测定	$17.9 \pm 7.2\text{ng/L}$

血浆内皮素-1测定	<5ng/L
血小板相关免疫球蛋白测定	PAIgG 0~78.8ng/10 ⁷ 血小板 PAIgM 0~7.0 ng/10 ⁷ 血小板 PAIgA 0~2.0ng/10 ⁷ 血小板
血小板粘附试验	62.5% ± 8.61% (45.34% ~ 79.78%)
血小板聚集试验 [最大聚集率 (MA) (%)]	ADP (1.0mmol/L) 62.7 ± 16.1 ADP (0.5mmol/L) 37.4 ± 14.3 肾上腺素 (0.4mg/L) 67.8 ± 17.8 胶原 (3mg/L) 71.7 ± 19.3 瑞斯托霉素 (1.5g/L) 87.5 ± 11.4
血浆 β-血小板球蛋白和血小板第 4 因子测定	β-TG 16.4 ± 9.8μg/L PF4 3.2 ± 2.3μg/L
血小板 P-选择素测定	血小板表面 P-选择素含量 780 ± 490 分子数/血小板 血浆 P-选择素 1.61 ± 0.72 × 10 ¹⁰ 分子数/ml
血小板第 3 因子有效性测定	复钙时间 I 组较 II 组延长 < 5s
血浆血栓烷 B ₂ 测定	76.3 ± 48.1ng/L
凝血时间	试管法 4~12min 硅管法 15~32min
简易凝血活酶生成试验及纠正试验	最短凝固时间小于 15s (10~14s)
血浆因子 VIII、IX、XI 和 XII 促凝活性测定	FVIII: C 103% ± 25.7% FIX: C 98.1% ± 30.4% FXI: C 100% ± 18.4% FXII: C 92.4% ± 20.7%
血浆因子 II、V、VII 和 X 促凝活性测定	FII: C 97.7% ± 16.7% FV: C 102.4% ± 30.9% FVII: C 103% ± 17.3% FX: C 103% ± 19.0%
血浆因子 XIII 定性试验	24h 内纤维蛋白凝块不溶解
血浆因子 XIII 亚基抗原测定	FXIII α: Ag 100.4% ± 12.9% FXIII β: Ag 98.8% ± 12.5%
血浆凝血酶原片段 1+2 测定	0.67 ± 0.19nmol/L
血浆纤维蛋白肽 A 测定	不吸烟男性 1.83 ± 0.61μg/L 不吸烟女性 2.22 ± 1.04μg/L
血浆抗凝血酶活性测定	108.5% ± 5.3%
血浆抗凝血酶抗原测定	0.29 ± 0.06g/L
血浆蛋白 C 抗原测定	102.5% ± 20.1%
血浆游离蛋白 S 测定	100.9% ± 29.1%
血浆凝血酶-抗凝血酶复合物测定	1.45 ± 0.4μg/L
血浆肝素定量测定	0.005~0.01u/ml
狼疮抗凝物质测定	Lupo 试验 II 31~44s

	Lucor 试验	30~38s
	Lupo 试验 II/Lucor 试验比值	1.0~1.2
血浆组织型纤溶酶原活化剂活性测定	0.3~0.6U/ml	
血浆纤溶酶原活性测定	75%~140%	
血浆纤溶酶原活化抑制剂-1 活性测定	0.1~1.0 抑制单位/ml	
血浆 α_2 -纤溶酶抑制物活性测定	0.8~1.2 抑制单位/ml	
血浆纤溶酶-抗纤溶酶复合物测定	<0.8mg/L	
血浆 D-二聚体测定	胶乳凝集法 阴性	
	ELISA 法 <200 μ g/L	
血浆纤维蛋白肽 B β_{1-42} 和 B β_{15-42} 测定	B β_{1-42} 0.74~2.24nmol/L	
	B β_{15-42} 1.56 \pm 1.20 nmol/L	

四、尿液和肾功能检查

24h 尿量	1 000~2 000ml
尿酸碱度 (pH)	6.0~6.5
尿比重 (尿比重)	1.015~1.025
	晨尿 >1.020
尿渗量	600~1 000mOsm/kg H ₂ O
尿血红蛋白 (尿隐血试验)	阴性
尿肌红蛋白	阴性
尿胆红素	阴性
尿胆原	- ~ +
尿葡萄糖	阴性
尿酮体	阴性
尿总蛋白	阴性 (定性试验)
	0~80mg/24h 尿 (定量试验)
尿白蛋白排泄率	<30mg/24h 尿
尿凝溶蛋白 (本周蛋白)	阴性
尿 β_2 微球蛋白	<0.3mg/L
	<0.2mg/g 肌酐
尿 α_1 微球蛋白	<15mg/24h 尿
	<10mg/g 肌酐
尿 T-H 糖蛋白	29.8~42.9mg/24h 尿
	0.9~1.7 μ g/ μ mol 肌酐
尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶	<30 U/L
	2.37U/mmol 肌酐
尿沉渣检查	
红细胞	0~3/HP
	0~5/ μ l
白细胞	0~5/HP
	0~10/ μ l
上皮细胞	无或偶见
透明管型	0~1/LP
尿沉渣每小时排泄率	

红细胞	男性 < 30 000/h 女性 < 40 000/h
白细胞	男性 < 70 000/h 女性 < 140 000/h
管型	< 3 400/h
血清(浆)肌酐	男性 44~132 μ mol/L 女性 70~106 μ mol/L
血清尿素	1.78~7.14mmol/L
血清尿酸	男性 150~416 μ mol/L 女性 89~357 μ mol/L
血清半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C	0.6~2.5mg/L
促红细胞生成素	放免法 12.5~34.5 U/L
血清肾素	普通饮食立位 0.3~1.9ng/ml·h 普通饮食卧位 0.05~0.79ng/ml·h 低钠饮食卧位 1.14~6.13 ng/ml·h

全血

 氨基酰血红蛋白 25~35 μ g 氨基酰缬氨酸/g Hb

肾功能试验

 内生肌酐清除率 80~120ml/min·1.73m²

 男性 120~138 ml/min·1.73m²

 女性 110~138 ml/min·1.73m²

 菊粉清除率

3h 尿比重试验 1 000~2 000ml/24h

 昼尿/夜尿 = 3~4/1

 至少一次尿比重 > 1.020

 1次 < 1.003

自由水清除率

-25~-100ml/h

氯化铵负荷试验

至少一次尿 pH < 5.5

尿酸根部分排泄率

≤ 1%

尿蛋白选择性指数

 孔径选择性指数 (IgG、转铁蛋白) < 0.1

 电荷选择性指数 (唾液型淀粉酶、胰型淀粉酶) < 1

五、临床化学检查

总蛋白	双缩脲法	成人	60~80g/L
		新生儿	46~70g/L
		7个月~1周岁	51~73g/L
		1~2周岁	56~75g/L
		> 3周岁儿童	62~76g/L
白蛋白	溴甲酚绿法	成人	36~50g/L
		新生儿	28~44g/L
		< 14岁儿童	38~54g/L
		> 60岁	34~48g/L
总蛋白/白蛋白比值	正常成人	1.5~2.5:1	

血清蛋白电泳	醋酸纤维素膜法	白蛋白	0.62~0.71
		α_1 球蛋白	0.03~0.04
		α_2 球蛋白	0.06~0.10
		β 球蛋白	0.07~0.11
		γ 球蛋白	0.09~0.18
前白蛋白	成人	280~360mg/L	
	1岁	100mg/L	
	1~3岁	168~281mg/L	
肌钙蛋白 T	ELISA 法	0.02~0.13 μ g/L	
		>0.2 μ g/L 为诊断临界值 >0.5 μ g/L 可以诊断急性心肌梗死	
肌钙蛋白 I	ELISA 法	<0.2 μ g/L	
		>1.5 μ g/L 为诊断临界值	
血肌红蛋白	定性	阴性	
	定量	ELISA 法 50~85 μ g/L 放免法 6~85 μ g/L	
诊断临界值		>75 μ g/L	
尿肌红蛋白		阴性	
α_1 -微球蛋白	血清	10~30mg/L	
β_2 -微球蛋白	血清	0.91~2.2mg/L	
α_1 -酸性糖蛋白		0.55~1.4g/L	
α_1 -抗胰蛋白酶		2.0~4.0g/L	
α_2 -巨球蛋白		1.5~3.5g/L	
铜蓝蛋白	化学法	62~140IU/L	
	免疫学方法	210~530mg/L	
	C-反应蛋白	新生儿 0.1~0.6mg/L 幼儿 0.15~1.6mg/L 学龄儿童 0.17~2.2mg/L 成人 0.42~5.2mg/L	
纤连蛋白	血浆	300~400mg/L	
	血清含量	是血浆的 67%	
氨基酸 (成人血浆氨基酸氮)	2, 4-二硝基氟苯显色法	36~70mg/L	
	β -萘醌磺酸钠法	40~60mg/L	
血清苯丙氨酸	荧光法	成人 8~18mg/L	
		新生儿 12~34mg/L	
		早产儿 20~75mg/L	
尿液胱氨酸		10~100mg/L	
	酪氨酸	血清定量测定 早产儿 3.9~13.3mmol/L; 新生儿 0.88~2.04mmol/L; 成人 0.44~0.72mmol/L	

血氨	谷氨酸脱氢酶法	11~35 μ mol/L
血清总胆红素	新生儿	0~1天 34~103 μ mol/L 1~2天 103~171 μ mol/L; 3~5天 68~137 μ mol/L
	成人	3.4~17.1 μ mol/L
结合胆红素		0.6~0.8 μ mol/L
非结合胆红素		1.7~10.2 μ mol/L
结合胆红素/血清总胆红素		0.2~0.4
尿胆红素		阴性
尿尿胆原		0.84~4.2 μ mol/24h 尿
定量		1:20 倍稀释度以下阳性
半定量		阴性或弱阳性
定性		酶法 <10 μ mol/L
总胆汁酸	酶法	<10 μ mol/L
胆酸	气-液相色谱法	0.08~0.91 μ mol/L
脱氧胆酸	气-液相色谱法	0.23~0.89 μ mol/L
甘氨胆酸	气-液相色谱法	0.05~1.0 μ mol/L
空腹血糖	酶法	3.9~6.1mmol/L
	邻甲苯胺法	3.9~6.4mmol/L
空腹尿糖		阴性
葡萄糖耐量试验	空腹血糖	<6.1mmol/L
	服糖后 0.5~1h	血糖升高达峰值, 但 <11.1mmol/L;
	服糖后 2h 血糖	\leq 7.8mmol/L
	服糖后 3h 血糖	应恢复至空腹血糖水平
	上述各时间的尿糖	均为阴性
胰岛素释放试验	RIA 法	
	空腹	10~20mU/L
	胰岛素 (μ U/L) / 葡萄糖 (mg/dl)	<0.3
	服糖后 30~60min	胰岛素高峰值 (与血糖峰值时间一致) 是空腹时胰岛素值的 5~10 倍
C-肽	RIA 法	
	空腹	0.3~0.6nmol/L
	服糖后	30~60min 出现峰值是空腹值的 5~6 倍
糖化血红蛋白 (按糖化血红蛋白占总血红蛋白的百分比计算)	电泳法	5.6%~5.7%
	微柱法	4.1%~6.8%
	比色法	1.41 \pm 0.11nmol/L
糖化血清蛋白	NBT 还原反应法	1.9 \pm 2.5mmol/L
果糖胺		1.56 \pm 0.64mmol DMF/L
乳酸	血浆	<2.4mmol/L

	全血	0.5~1.7mmol/L
	血乳酸/丙酮酸比值	10/1
丙酮酸	分光光度法 空腹安静状态下静脉血	0.03~0.10mmol/L
酮体		
以丙酮计		<20mg/L
尿酮体定量		50mg/24h
1, 5-脱水山梨醇		>13mg/L
总胆固醇	成人	2.82~5.95mmol/L
	儿童	3.12~5.2mmol/L
	新生儿	1.65~1.95mmol/L
甘油三酯		0.56~1.7mmol/L
高密度脂蛋白胆固醇		1.03~2.07mmol/L
低密度脂蛋白胆固醇		2.7~3.2mmol/L
脂蛋白(a)	ELISA法	0~0.3g/L
脂蛋白-X		<140mg/L
载脂蛋白 A _I		1.19±0.17 g/L
载脂蛋白 A _{II}		0.24±0.06g/L
载脂蛋白 B		0.76±0.19 g/L
磷脂		1.4~2.7mmol/L
游离脂肪酸		0.2~0.6mmol/L
过氧化脂质		
	荧光法	2~4μmol/L
	比色法 男性	4.14±0.78μmol/L;
	女性	3.97±0.77μmol/L
丙氨酸氨基转移酶		
	比色法 (Karmen法)	5~25 U/L
	连续监测法 (37℃)	5~40U/L
门冬氨酸氨基转移酶		
	比色法 (Karmen法)	8~28 U/L
	连续监测法 (37℃)	8~40U/L
丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶比值		≤1
谷氨酸脱氢酶	连续监测法 37℃ 男性	0~8 U/L
	女性	0~7 U/L
α-L-岩藻糖苷酶	分光光度法	3~11 U/L
碱性磷酸酶	连续监测法, 磷酸硝基苯酚为底物, 37℃	
	成人	40~110 U/L
	儿童	<350 U/L
γ-谷氨酰基转移酶	连续监测法, 硝基苯酚为底物, 37℃	
		<50 U/L
单胺氧化酶		12 000~40 000 U/L
脯氨酰羟化酶		39.5±11.87μg/L

胆碱酯酶	SChE 比色法	30 000~80 000 U/L
	AChE 比色法	80 000~120 000 U/L
肌酸激酶总活性	酶偶联法 (37℃)	男性 38~174 U/L 女性 26~140 U/L
	酶偶联法 (30℃)	男性 15~105 U/L 女性 10~80 U/L
	连续监测法	男性 38~174 U/L 女性 26~140 U/L
	肌酸显色法	男性 15~163 U/L 女性 3~135 U/L
肌酸激酶同工酶	琼脂糖凝胶电泳法	CK-MM 94%~96% CK-MB <5% CK-BB 0或极少
乳酸脱氢酶总活性	连续监测法	104~245 U/L
	速率法 (37℃)	95~200 U/L
乳酸脱氢酶同工酶	圆盘电泳法	LD ₁ 32.7%±4.6% LD ₂ 45.1%±3.53% LD ₃ 18.5%±2.96% LD ₄ 2.9%±0.86% LD ₅ 0.85%±0.55% 定性 LD ₂ >LD ₁ >LD ₃ >LD ₄ >LD ₅
淀粉酶总活性	碘-淀粉比色法	血清 800~1800 U/L 尿液 840~6240 U/L
	酶偶联法 (37℃)	血清 20~115 U/L
淀粉酶同工酶	免疫抑制法	血清 P型 30%~55% S型 45%~70% 尿液 P型 50%~80% S型 20%~50%
脂肪酶	比色法	0~790U/L
	浊度法	0~160 U/L
	滴定法	<1500 U/L
亮氨酸氨基肽酶	化学比色法	男性 18.3~36.7 IU/L 女性 16.3~29.2 IU/L
酸性磷酸酶	化学法	0.9~1.9U/L
超氧化物歧化酶	比色法	555~633μg/g·Hb
钾	血清	3.5~5.3mmol/L
	红细胞	80~100mmol/L
	脑脊液	2.5~3.2mmol/L
	尿液	25~100 mmol/L/d (随进食量而异)
钠	血清	135~145mmol/L

氯	尿液	130~260mmol/L/24h
	血清	96~106mmol/L
	尿液	100~250mmol/d
	脑脊液	120~130mmol/L (约比血清值高 25%)
钙	血清总钙	成人 2.1~2.6mmol/L 儿童 2.25~2.8mmol/L
	血清离子钙	1.12~1.23mmol/L (约占总钙的 50%)
	尿钙	2.5~7.5mmol/L
	脑脊液钙	成人 1.12~1.37mmol/L
无机磷	血清	成人 1.0~1.6mmol/L 儿童 1.3~1.9mmol/L
	尿液	16~42mmol/d
	脑脊液	0.39~0.68mmol/L
镁	血清	成人 0.7~1.1mmol/L
	尿液	3.00~5.00mmol/d
	脑脊液	1.20~1.50mmol/L
酸碱度 (pH)	动脉血	7.35~7.45
	静脉血	7.31~7.42
氧分压	动脉血	10.0~14.0kPa
	静脉血	4.0~6.8kPa
氧饱和度	动脉血	90%~98%
	静脉血	60%~80%
血氧含量	动脉血	6.6~10.2mmol/L
	静脉血	4.4~8.0mmol/L
动脉血 P ₅₀		3.3~3.9kPa
二氧化碳分压	动脉血	4.8~5.9kPa
二氧化碳总量	动脉血	22~31mmol/L
二氧化碳结合力	动脉血	23~31mmol/L
实际碳酸氢盐	动脉血	21~28mmol/L
	静脉血	22~29mmol/L
标准碳酸氢盐		21~25mmol/L
缓冲碱	血浆	41~42mmol/L
	全血	47~48mmol/L
碱剩余		-3~+3mmol/L, 均值为零
阴离子间隙		7~16mmol/L
六、内分泌检查		
甲状腺激素	血清 t ₄	1~5 岁 95~195 nmol/L 6~10 岁 83~173 nmol/L 11~60 岁 65~165 nmol/L >60 岁 男性 65~130 nmol/L 女性 73~136 nmol/L
	血清 t ₃	1~5 岁 1.5~40nmol/L 6~10 岁 1.4~3.7nmol/L

	11~60岁	1.8~2.9nmol/L
	>60岁 男性	1.6~2.7nmol/L
	女性	1.7~3.2nmol/L
游离甲状腺素		10.3~25.7pmol/L
游离三碘甲状腺原氨酸		6.0~11.4pmol/L
反三碘甲状腺原氨酸		0.54~1.46nmol/L
降钙素	血清	<90ng/L
17-羟类固醇	尿 儿童	2.8~15.5μmol/24h
	成人 男性	8.3~27.6μmol/24h
	女性	5.5~22.1μmol/24h
17-酮类固醇	尿 成人 男性	28.5~47.2μmol/24h
	女性	20.8~34.7μmol/24h
皮质醇	血清	203~296nmol/L
游离皮质醇	尿 成人	30~99μg/g 肌酐
		27.6~276nmol/24h 尿
醛固酮	血清	0.22~0.34nmol/L
儿茶酚胺	尿	88.5~118nmol/L
香草扁桃酸		4~7mg/尿
		10~35μmol/24h
睾丸酮	血清 男性 儿童	<8.8nmol/L
	成人	15.8~23.8nmol/L
	女性 儿童	<0.7nmol/L
	成人	1.81~2.29nmol/L
雌二醇	血清 女性 卵泡期	37~330pmol/L
	排卵期	370~1850pmol/L
	黄体期	184~881pmol/L
	绝经期	37~110pmol/L
促甲状腺激素	血清	0~10mU/L
孕酮	血清 女性 卵泡期	0.6~1.9nmol/L
	排卵期	1.1~11.2nmol/L
	黄体期	20.8~103.0nmol/L
促肾上腺皮质激素	血清 上午10时	2.2~17.6pmol/L
	晚上10时	小于2.2pmol/L
血清生长激素		1~3μg/L
抗利尿激素	血清	1.0~1.5ng/L
生长调节素	青春期儿童	0.1~2.5U/ml
	青春期少年	0.9~5.9U/ml
	成人男性	0.3~1.9U/ml
	成人女性	0.5~2.2U/ml
维生素 A	血清	0.52~2.2μmol/L
维生素 B ₆	血清	14.6~72.8nmol/L
还原型维生素 C	血清	34~114μmol/L
	尿液	114~170μmol/L

维生素 D

血清 25- (OH) D₃ 35~200nmol/L
1, 25- (OH)₂D₃ 60~108pmol/L
24, 25- (OH)₂D₃ 2~15nmol/L

七、临床免疫学检查

IgG

免疫比浊法 血清 5.65~17.65g/L

IgM

免疫比浊法 血清 0.5~3.0g/L

IgA

免疫比浊法 血清 0.4~3.5g/L

IgG 亚类

ELISA 血清 IgG₁占总 IgG 的 60%~70% (5.15~9.20g/L)

IgG₂ 占总 IgG 的 14%~20% (1.50~4.92g/L)

IgG₃ 占总 IgG 的 4%~8% (0.10~1.65g/L)

IgG₄ 占总 IgG 的 2%~6% (0.08~1.51g/L)

IgE

ELISA 血清 0.1~0.9mg/L

M 蛋白

蛋白电泳法 血清 阴性

总补体溶血活性 (CH₅₀)

试管法 50000~100000U/L

血清补体 C₃

免疫比浊法 0.85~1.70g/L

血清补体 C₄

免疫比浊法 0.553±0.109g/L

血清补体 Clq

单向免疫扩散法 0.197±0.04g/L

B 因子

单向免疫扩散法 0.10~0.40g/L

E-玫瑰花形成试验

64.4%±6.7%

T 淋巴细胞表面标志

免疫荧光法 CD3⁺ T 细胞 61%~85%

CD4⁺ T 细胞 28%~58%

CD8⁺ T 细胞 19%~48%

CD4⁺ / CD8⁺ 细胞比值 1.66±0.33 (>1)

B 细胞膜表面免疫球蛋白 (SmIg)

免疫荧光法 SmIg⁺ 细胞总数 均值 21% (16%~28%)

SmIgG⁺ 细胞 均值 7.1% (4%~13%)

SmIgM⁺ 细胞 均值 8.9% (7%~13%)

SmIgA⁺ 细胞 均值 2.2% (1%~4%)

SmIgD⁺ 细胞 均值 6.2% (5%~8%)

SmIgE⁺ 细胞 均值 0.9% (0%~1.5%)

B 细胞分化抗原 CD19⁺ 细胞

11.74%±3.73%

淋巴细胞转化试验

³H-TdR 掺入法

刺激指数 (SI) >2 为有意义

形态学法

60.1%±7.6%

混合淋巴细胞反应

形态学法 淋巴细胞转化率 <5% 为阴性

NK 细胞活性测定

乳酸脱氢酶释放法 细胞毒指数 27.5%~52.5%

⁵¹Cr 释放法 自然杀伤率 47.6%~76.8%

中性粒细胞吞噬、杀菌功能检查

白色念珠菌法 吞噬率 91.04%±5.77%

显微镜检测	杀菌率	32.72% ± 7.83%
硝基四氮唑蓝 (NBT) 还原试验	简易法阳性	75% ~ 95%
肥达 (Widal) 反应	O 凝集价 (0~1):	80
	伤寒 H 凝集价 (0~1):	160
	副伤寒 A、B、C 凝集价 (0~1):	80
抗链球菌溶血素 "O" (ASO)	乳胶凝集法	< 500U
C 反应蛋白	免疫比浊法	新生儿 < 0.6mg/L 婴儿 < 1.6mg/L 成人 < 8.2mg/L
甲胎蛋白 RIA	ELISA 法	< 25μg/L
癌胚抗原 RIA	ELISA 法	< 5μg/L
癌抗原 15-3RIA	ELISA 法	< 25000U/L
癌抗原 125 RIA	ELISA 法	< 35000U/L
糖链抗原 19-9 RIA	ELISA 法	< 37000U/L
糖链抗原 72-4 RIA	ELISA 法	< 4 000U/L
鳞状细胞癌抗原 RIA	ELISA 法	< 1.5μg/L
组织多肽抗原 RIA	ELISA 法	< 80U/L
前列腺特异性抗原 RIA	ELISA 法	T-PSA < 4.0μg/L F-PSA < 0.8μg/L F-PSA/T-PSA 比值 > 0.25
前列腺酸性磷酸酶 RIA	ELISA 法	< 4 u/L
神经元特异性烯醇化酶	ELISA 法	< 15μg/L

八、临床细胞遗传学检查

羊水脂肪细胞	> 20% 示胎儿皮质激素成熟
羊水卵磷脂/鞘磷脂比值	L/S > 2 时示胎儿肺已成熟
羊水肌酐	176.5μmol/L 临界值 132.4μmol/L
羊水淀粉酶	> 450Somogyi U/L 示胎儿成熟
羊水胆红素	< 1.71μmol/L
羊水反三碘甲状腺原氨酸	2.62 ~ 8.31nmol/L

九、体液、分泌物和排泄物检查

脑脊液

压力	成人	0.78 ~ 1.76kPa
	儿童	0.4 ~ 1.0 kPa
蛋白质	定性	阴性
	定量	200 ~ 400mg/L
蛋白电泳	前白蛋白	2% ~ 6%
	白蛋白	55% ~ 65%
	α ₁ 球蛋白	3% ~ 8%
	α ₂ 球蛋白	4% ~ 9%
	β 球蛋白	10% ~ 18%
	γ 球蛋白	4% ~ 13%
免疫球蛋白	IgG	10 ~ 40mg/L
	IgA	0 ~ 6mg/L
	IgM	0.11 ~ 0.22mg/L
髓鞘碱性蛋白		< 4μg/L

C-反应蛋白	阴性
葡萄糖	2.5~4.4mmol/L (腰池)
氯化物	120~130mmol/L (腰池)
白细胞计数	白细胞成人 (0~10) × 10 ⁶ /L 儿童 (0~15) × 10 ⁶ /L 红细胞无
精液	
量	2~6ml/次
酸度 pH	7.2~8.0 (平均 7.8)
活动力	排出精液 1h 内Ⅲ级 ≥ 60% 以上
活动率	精液排出后 30~60min 内 > 70%
精子密度	(50~100) × 10 ⁹ /L 一次排精总数 ≥ 40 × 10 ⁶
精子形态	异形精子 < 20%
未成熟生精细胞	< 1%
精浆果糖	> 8.3mmol/L
乳酸脱氢酶-X	LD-X/LD > 40%
精子低渗肿胀试验	g 型精子膨胀率 > 50%
前列腺液	
量	数滴~1ml/次
白细胞	< 10/HP
卵磷脂小体	均匀分布、布满视野
阴道分泌物	
酸度 (pH)	4~4.5
阴道清洁度	I~II 度
粪便	
隐血试验	阴性
粪胆色素检查	粪胆红素阴性 粪胆素阳性
胃液	
量	10~70ml (平均 50ml)
酸度	0.9~1.8
胃酸分泌率	基础胃酸排泌量 2~5mmol/h 最大胃酸排泌量 15~20mmol/h 高峰胃酸排泌量 13~29mmol/h

(洪秀华)