

# 第一章 绪论



## 第一节 概述

### 一、实验诊断学的概念和内容

1. 概念（附加）

实验诊断学是一门由基础医学向临床医学过渡的桥梁课程，是以临床检验学提供的结果或数据，由医师结合临床病史/家族史、症状/体征、影像检查/病理检查等资料，经过逻辑思维与科学分析，应用于临床诊断、鉴别诊断、病情观察、疗效监测和预后判断；也可用于科学研究、预防疾病、健康普查、卫生保健、个体化医疗和遗传咨询等提供重要的实验依据。

2. 实验诊断学与临床检验学

	实验诊断	临床检验
目的	以检验的临床应用为目的	以检验方法的研究和改进为目的
重点	掌握临床思维，运用结果，综合为临床所用，通过检验结果所反映的机体功能状态、病理变化或病因等客观资料综合分析，来判断健康状况以及指导临床诊断、病情监测、疗效观察和预后评估	检验的仪器、试剂、方法的研究改进，为临床提供正确的检验结果以及检验项目的开发、检验技术的思维和选择，检验的质量控制等内容

3. 实验诊断学的分类和内容

- 1) 按临床检验分类：1 基础检验；2 血液检验；3 化学检验；4 免疫检验；5 病原学检验；6 遗传病检验；7 分子生物学检验

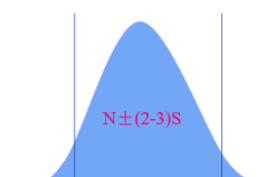
- 2) 按器官、系统疾病分类：1 血液和造血系统疾病；2 器官损伤和代谢性疾病；3 代谢失衡；4 免疫性疾病和恶性肿瘤；5 感染性疾病；6 遗传病与个体化医疗；7 急重症实验诊断

## 二、实验诊断学的发展史、现状和展望趋势

1. 发展史：略
2. 现状及发展趋势
  - 1) 以医学新目标为指南（健康中国建设）
  - 2) 检验是实验诊断学基础
  - 3) 实验诊断学密切结合临床
  - 4) 加强质量保证
  - 5) 分子诊断与个体化治疗
  - 6) 培养高层次高素质人才
  - 7) 循证实验诊断学广泛应用

## 三、实验诊断学的应用及评价

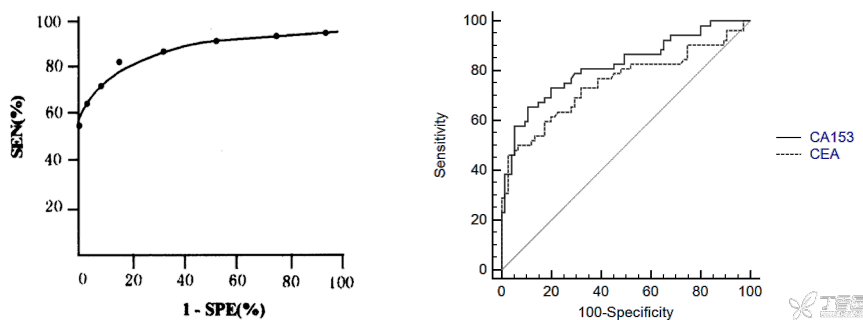
1. 应用范围
  - 1) 为临床医疗服务
  - 2) 为预防医学服务（**预防是最经济、最有效的健康策略。——习近平**）
  - 3) 为健康普查服务
  - 4) 为遗传咨询服务
  - 5) 为个体化医疗提供保证
2. 常用参数
  - 1) 参考值和参考区间  
参考值：特定条件下抽样个体进行某一项目检测所得的值  
参考区间（参考范围）：**95%**抽样所得平均值（ $\bar{X}$ ） $\pm$ 标准差（s）  
✓ 参考范围的确定：（受各种因素影响，因此需建立自己实验室参考值）
    - a) 参考范围 $\leftrightarrow$ 正常范围 $\leftrightarrow$ 正常人
    - b) 建立参考范围  
正态分布：均数 $\pm 2$  倍标准差  
非正态分布：百分位数法  
单侧与双侧
  - 2) 临床决定水平（医学决定水平）  
即临床处理患者的“阈值”，高于或低于该值，可判断人体的健康状态（**是否患有疾病**），也可判断疾病的严重程度，决定对病人采取适当措施。临床决定水平不同于一般参考值，同一项目可有多多个决定水平。例如，需要进一步检查、采取治疗和急救措施、估计预后等医学决定水平，如危急值/紧急值、临界值等。  
➤ 危急值：是指检验结果出现异常超过一定限值时，**可能危及患者的生命，医生必须紧急处理**，称之为危急值。此时检验人员必须立即报告临床并记录。此时如果临床医生能及时得到检验信息，**迅速给予患者有效地干预措施或治疗**，则可能挽救患者生命，否则就有可能出现严重后果，失去最佳抢救机会。  
➤ 临界值：是指同一项目检测时健康人群与患病人群所得检测结果的分界值。对其意义的判断应首先排除技术或人为误差，也可能是疾病早期或轻微的异常值，解释检验结果时必须结合其他临床资料全面考虑，以便能及时发现早期或潜伏期病人。



举例：钾（参考值 3.5-5.3mmol/L）

- a) 3.0 mmol/L 此值低于参考范围下限，若测定值低于此值，可表现为乏力、心律失常等。见于地高辛中毒，肾上腺皮质功能亢进。**应予以合适的治疗。**
- b) 5.8 mmol/L 此值高于参考范围上限。首先应排除标本溶血造成的高钾。若测定值高于此值，应查找高钾原因，考虑是否有急、慢性肾衰，输入大量库存血，肾上腺皮质功能减退。
- c) 7.5 mmol/L 高于此值的可引起心律失常，故**必须给予合适治疗**。（首先也应排除标本溶血造成的高钾）

### 3) 受试者工作特性曲线（ROC 曲线）



ROC 曲线，以敏感度为 Y 坐标，以 1-特异度（即假阳性率）为 X 坐标。

可以观察敏感度与特异度之间的关系（通常是敏感度增高，特异度降低）；

常用于确定**最佳临界点（阳性预测值）**（为曲线上最靠近左上的一点）；【左图】

也用于比较不同诊断性试验的诊断准确性（曲线下边面积最大者诊断准确性高）。【右图】

### 3. 应用评价

#### 1) 局限性（必须紧密结合临床，仅反映患者届时一瞬间状况）

病人处于不同生理或病理状态下，机体的反应性也因个体差异而有不同，同患一种疾病的病人可因健康状态、病情轻重、病期和个体差异等因素，出现不同的检验结果；而有时不同疾病进行同一项目检验却可以出现相似的结果。因此评价检验结果时必须**紧密结合临床情况进行具体分析**，才能恰当地作出合理的结论，指导临床防治工作。

#### 2) 项目选择

##### ➤ 选择原则：

- a) 满足临床诊、治、防的需要
- b) 符合实验项目优化组合要求
- c) 符合循证实验学要求
- d) 减轻病人负担和痛苦

##### ➤ 选择顺序（8，不绝对）：

- a) 筛查实验：这些实验不能对某一特定疾病作出肯定性诊断，但对疾病的诊断有一定筛查意义。
- b) 直接诊断实验：可以作为某一疾病的直接确定诊断的指标。
- c) 鉴别诊断实验：有些实验可以作为鉴别诊断指标。
- d) 辅助诊断实验：可以作为某些疾病或脏器功能状态的辅助诊断指标的实验，但不能作为确定诊断的指标。
- e) 治疗方案的选择依据：如通过病原学检查和临床药敏试验，对不同病原体引起的感染性疾病选用合适的抗生素治疗；确诊为不同类型白血病后，才可选择不同化疗方案等。
- f) 疗效监测实验：是治疗监测时应选用的某些实验指标。

例如，凝血酶原时间（PT）的国际正常比值（INR）是用于监测**口服抗凝剂**（如华法林）治疗**无效（INR<1.5）、有效（INR 2.0~3.0）和过量（INR>3.0）**的国际常用指标。

- g) 预后判断：如肝功能和肾功能检查，可以分别判断肝衰竭和肾衰竭的预后等。
- h) 复发监测：如肿瘤手术切除后，动态观察相应肿瘤标志物可早期发现肿瘤复发等。

### 3) 实验诊断项目应用临床思路

- a) 筛查实验（敏感简便）：在无症状人群中筛查患有疾病的患者。  
应选高敏感度的试验；应选操作简单、廉价、危害小的试验；应考虑试验的成本效益比、是否所有有危险因素的人都能接受检查等。  
筛查试验应符合以下条件：①疾病处于早期，可识别、治疗可改善；②有效治疗措施；③试验简单无伤害；④考虑假阳性、假阴性。
- b) 诊断实验：通过实验室的检查协助临床确诊的试验。应有较高的特异性。
- c) 监测实验：主要用于监测疾病发展过程或疗效。  
有效的监测试验应符合下列条件：①试验与疾病病程和严重程度相关；②试验能够用于疗效的评价，如观察缺铁性贫血的**治疗效果**时，网织红细胞、红细胞计数或血红蛋白测定比红细胞体积分布宽度（red cell distribution width, RDW）准确，而在缺铁性贫血的**鉴别诊断**中 RDW 比红细胞计数或血红蛋白测定准确。
- d) 检验项目的组合：
  - ①提高灵敏度和特异度形成的组合
  - ②了解器官功能或疾病信息的组合
  - ③标志物出现不同时间形成的组合

## 第二节 实验诊断的质量保证

### 一、实验诊断的影响因素

#### 1. 标本的影响因素

- 什么是标本？标本是离体的组织、排泄物、血液和体液，是检验的对象。

##### 1) 标本的类别

##### A) 血（分为全血、血浆和血清）

**避免溶血，使检查结果升高或降低，不能反映血清或血浆标本的真实性。**

- a) 全血：主要用于临床血液学检查，如血细胞计数、分类和形态学检查。
- b) 血浆：全血**除去红细胞**称为血浆，用于血浆固有和病理性化学成分的测定，特别适合内分泌激素的测定，还适合多数凝血和止血的检查。
- c) 血清：是离体的全血在自然凝固后析出的液体部分，适用于多数临床化学和临床免疫学活性物质的检查。

##### B) 尿液：尿是肾功能活动的最终产物，人体绝大多数的生物化学变化都能在尿中直接或间接得到反映。（分为随机尿、**晨尿**、24 小时尿、空腹或餐后尿、**培养用尿**）

**优点：**采集方便、无痛、及时

**缺点：**易受饮食的质、量以及生理活动的影响

##### C) 粪便

粪便检查的目的：①观察消化功能；②了解肝胆功能；③胆道排泄有无阻塞，有无出血与溶血；④用于寄生虫检查和微生物培养

##### D) 脑脊液

**脑脊液功能：**

- ①主要保护脑、脊髓免受外力及震荡的影响
- ②维护脑与脊髓的营养和渗透压
- ③运送代谢物质

**脑脊液检查作用：**用于外伤，恶变，出血或感染的检测

**注意：脑脊液送检的顺序（第一瓶作细菌培养；第二瓶作化学检查；第三瓶作形态学检查）**

- E) 关节腔液：**目的**是区别积液性质，鉴别炎症性与非炎症性关节炎
- F) 心包、胸、腹腔积液：**目的**是区别积液性质，鉴别渗出液与漏出液
- G) 精液、前列腺液

## 2) 标本的采集（10）

患者准备与识别、采集时间、采血体位、止血带使用、容器选择、采集标本量、选择添加剂、采集的顺序、充分混合标本、标本溶血

**采血量不准：**血量满足不了检测需求

- a) 血量少，真空采血管有残存负压，易造成溶血
- b) 血量与抗凝剂（尤其是液体抗凝剂）比例不合理，造成标本稀释，或影响结果准确性
- c) 采血量过多，抗凝效果受影响

## 3) 标本的运输

由于血液离体后产生一些变化，需及时送检和检测。葡萄糖转化成乳酸，使**葡萄糖**↓、乳酸↑；二氧化碳逸散，pH↑；无机磷升高

**需立即送检的项目：**血氨、血气、凝血试验、厌氧菌培养

## 4) 标本的保存

常用抗凝剂：

	抗凝原理	临床应用
草酸盐	钙离子与草酸盐结合生成草酸钙	血液学检验、化学检验
枸橼酸钠	机制与草酸盐相似，对V因子有保护作用	血液学检验、血沉、凝血检验
肝素	抑制凝血酶原变成凝血酶	适用于大多数检查
乙二胺四乙酸盐（EDTA）	与钙离子络合	血液学检验
草酸钾-氟化钠	与钙离子结合而起抗凝作用	可抑制糖酵解酶，常用于血糖测定

## 5) 标本的分离与检测

- a) 血标本分离：血清或血浆成分的检验，要求**及时分离血清或血浆**，以免细胞内物质渗入血清或血浆而改变待检测物质的浓度。
- b) 及时检测：实验室收到标本后应**及时检测**，放置时间与保存条件对结果的影响因检测项目不同而异，例如尿常规应在2小时内完成，否则应放置冰箱，但也必须在4小时内检测完毕。

## 2. 患者的影响因素

- 1) 年龄：Cho、UA、ALP
- 2) 性别：ALP、CK、ACP 性激素、Fe
- 3) 体型：Cho、TG、VLDL、血糖
- 4) 妊娠：TP、ALB、AFP
- 5) 昼夜节律变化：血管紧张素、醛固酮、胰岛素
- 6) 运动：K、Na、Ca、ALP、血糖
- 7) 饮食影响：Cho、Glu、K
- 8) 药物和毒物的影响：吗啡→淀粉酶、脂肪酶；异烟肼、红霉素→肝功、黄体酮、胆固醇
- 9) 精神状态、遗传、生活环境

## 3. 实验室的影响因素

- 1) 试剂和仪器
- 2) 检验方法对检验质量的影响（9，包括可靠性与实用性）



- a) 精密度：表示测定结果中随机误差大小程度的指标，也表示同一标本在一定条件下多次重复测定所得到的一系列单次测定值的符合程度
  - b) 准确度：测定结果与真值接近的程度
  - c) 检出限：能与适当的“空白”读数相区别的能检出待测物的最小值
  - d) 灵敏度：检测限是实验方法对最小分析量的检测能力，也是分析灵敏度的种指标，反映检测方法分析浓度增量的能力。
  - e) 特异度和干扰：特异度即专一性，指在特定实验条件下分析试剂只对待测物质起反应、而不与非被测物质发生反应。分析方法特异度越高，测定结果越准确。干扰是指标本中某些非被测物质本身不与分析试剂反应，但以其他形式使待测物测定值偏高或偏低，这些非被测物质称为干扰物，可用干扰试验来确定某物质的干扰大小。
  - f) 分析范围：是指采用某方法可以测定到准确结果的浓度范围，可用标准曲线来估计。
  - g) 介质效应：分析标本中除了分析物以外的所有其他组分称介质，介质参与反应，可能加强反应，也可能抑制反应。
  - h) 携带污染：上一分析对下一个分析所引起的干扰。
  - i) 回收试验：回收是将分析物定量加入被测标本中，分析所用检测方法对加入分析物的实际检出能力，用回收率表示。回收率越接近 100%越好。
- 3) 检验人员
- 资格与经历满足相应岗位的要求：
- 资格：专业知识学习、岗位培训、继续教育
- 经历：资历与经验

## 二、实验诊断的质量控制（%表示检验失误的不同分布）

1. 分析前（55%）：生理因素、生活因素、环境因素、人为因素（标本：种类、时间、部位、抗凝剂、药物：青霉素、肝素、华法林）  
 检验分析前流程：患者准备→标本采集→标本运送→标本接收  
 分析前误差特点：①环节众多 ②参与人员复杂 ③操作过程标准化程度低 ④回顾性分析难以发现误差
2. 分析中（4%）：标本、仪器、人员、操作、质控与标准  
 室内质量控制（IQC）→实验结果精密度  
 室间质量评估（EQA）→实验结果准确性  
 全面质量管理
3. 分析后（41%）

## 三、实验诊断项目的临床评价

1. 实验诊断项目的临床评价指标（7）  
 灵敏度（sensitivity, SEN）、特异度（specificity, SPE）  
 阳性预测值（positive predictive value, +PV）、阴性预测值（negative predictive value, -PV）  
 似然比（likelihood rate, LR）：阳性似然比（+LR）、阴性似然比（-LR）  
 准确性（accuracy, ACC）  
 患病率（prevalence, PREV）
2. 实验诊断项目临床评价标准
  - 1) 评价实验的科学性或真实性（研究对象选择标准应一致） 前瞻性试验、标准诊断试验
  - 2) 实验结果的重要性（区分患者与非患者）  $LR > 10$  或  $LR < 0.1$
  - 3) 应用的可行性

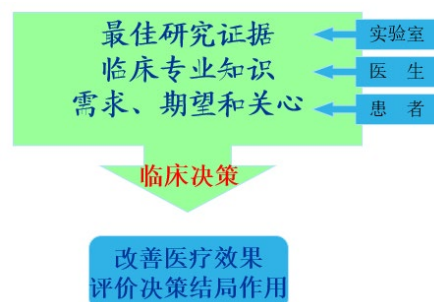
## 四、实验室与临床沟通重要性

1. 保证分析前质量
2. 合理选择检验项目
3. 检验结果解释及建议
4. 人员知识更新
5. 了解临床需求

### 第三节 循证实验诊断

#### 一、概念

循证实验诊断归属于循证实验医学，是根据实验检查的最佳证据、结合医师的临床专业知识和患者的需求、期望、最关心的问题、患者的实际承受能力，做出最佳**临床决策**，以改善个体患者的医疗效果，以评价实验诊断在临床决策及患者结局中的作用和效果。



#### 二、开展循证医学的必要性和现状

1. 检查项目增多导致治疗方案应用不适当增加
2. 检查项目繁多和选择的盲目性→临床路径
3. 循证实验医学发展现状

#### 三、循证实验医学的研究内容

1. 遵循思想，进行诊断试验的设计、研究、评价、应用，为循证实验医学事件提供依据。
2. 研究效果、效益、患者功能恢复及生活质量改善
3. 开展卫生技术评估，提高科学信息和决策依据
4. 建立临床指南

#### 四、实践方法

1. 提出问题
  - 1) 检测结果患者与正常人是否不同
  - 2) 具有阳性结果的人是否易患病
  - 3) 诊断性试验是否将患者与非患者分开
  - 4) 检测患者是否有更好的结局
2. 检索证据
3. 评价证据
4. 临床应用



举例：

某怀疑缺铁性贫血的患者，铁蛋白检测结果为 **30 $\mu\text{g/L}$** （参考区间：**12~200 $\mu\text{g/L}$** ），估计该患者患缺铁性贫血的可能性有多大？

通过系统检索文献，发现铁蛋白在**15~34  $\mu\text{g/L}$** 时，似然比（**LR**）为**4.8**，如该患者患缺铁性贫血的实验室诊断前患病概率为**50%**。

$$\text{验前比} = \frac{\text{验前概率}}{1 - \text{验前概率}}$$

$$\text{验前比} = \frac{0.5}{1-0.5}=1$$

$$\text{验后比}=\text{验前比}\times\text{似然比}$$

$$\text{验后比}=1\times4.8=4.8$$

$$\text{验后概率} = \frac{\text{验后比}}{1 + \text{验后比}}$$

$$\text{验后概率} = \frac{4.8}{1+4.8}=0.827\approx0.83$$

实验室诊断后患病概率约为83%,对缺铁性贫血来说,此患病概率基本上能够确诊并开始补铁治疗。

## 5. 后效评价

## 五、循证实验医学的基本应用

1. 评价实验诊断技术（技术性能、临床性能、临床效应、经济效益、卫生决策）
2. 解决实验医学的问题（提出问题、检索证据、严格评价、应用证据、后效评价）
3. 对发表的研究结果进行评价（真实性、重要性、有用性）
4. 诊断性实验的系统评价（提出问题、收集研究、系统评价）
5. 建立临床诊治指南

## 思考题

1. 危急值的作用是什么？
2. 受试者工作特性曲线（ROC 曲线）主要的作用是什么？
3. 实验诊断质量控制包括哪些环节？
4. 实验诊断项目临床评价评价指标有哪些？
5. 何谓参考区间？医学决定水平？危急值？临界值？受试者工作特征曲线？
6. 参考区间和医学决定水平有什么区别？

(单选题) 受试者工作特性曲线 (ROC) 确定的临界值反映了 (单选题) 下列哪种物质可以阻止糖酵解, 从而用于血糖测定

正确答案: C

- A. 最佳的特异度
- B. 最佳的敏感度
- C. 最佳的阳性预测值
- D. 最佳的阴性预测值
- E. 敏感度与特异度处于最满意的状态

正确答案: E

- A. 肝素
- B. EDTA
- C. 枸橼酸钠
- D. 草酸盐
- E. 氟化钠