第四章 排泄物、分泌物及体液检测

**333**

精液检测的目的：①评价男性生殖力，检查男性不育症(male infertility)的原因及其疗效观察。 ②辅助诊断男性生殖系统疾病，如炎症、结核、肿瘤等。③法医学鉴定。④婚前检查(premarital check-ups)。⑤为人类精子库(sperm bank)和人工授精(artificial insemination)筛选优质精子。

**一、精液标本采集**

**1.** **精液标本采集方法** 精液标本采集的方法与评价见表4-4-57。

**表4-4-57** **精液标本采集的方法与评价**

|  |  |
| --- | --- |
| **方** **法** | **评** **价** |
|  |

手淫法



**安全套法**

体外射精法

最妥善的方法。手淫后将精液采集于洁净、干燥的容器内，刚开始射出的精液内精子数量 最多，注意不要丢失

方法易行，但必须使用专用安全套。普通乳胶安全套内含有损害精子活动力的物质

如果手淫法采集不到标本，可采用此法(不是可靠的方法),但注意不要丢失最初射出的富 含精子的精液

其他方法 采用上述方法采集不到标本时，也可采用电振动法或前列腺按摩法采集标本

**2.** **注意事项**

(1)标本采集前应禁欲(无性交、无手淫、无遗精)2～7天，如果需要多次采集标本，每次禁欲 时间应尽可能一致。

(2)标本采集前应向病人解释标本采集的方法和注意事项，注意保护病人的隐私。

(3)选用恰当的采集方法，手淫法是最妥善的方法。不提倡体外射精法、电振动法、前列腺按 摩法和安全套法。

(4)如果标本不完整，尤其是富含精子的初始精液丢失，要在检查报告中注明，并且在禁欲后 2～7天后重新采集标本检查。

(5)标本采集后应记录禁欲时间、标本采集时间、标本是否完整，并立即送检(不能超过1小 时)。冬季还需要将标本保温在20～37℃的环境中。

(6)精液内可能含有危险的传染性病原体，如HBV、HIV 和疱疹病毒(herpes virus)等，故精液 需要按潜在生物危害物质进行处理。

**二、精液一般性状检查**

精液一般性状检查可粗略评价男性生育状态。但由于受标本采集方法、检查方法、判断标准 等的影响较大，故临床价值有限。

**【参考值】**

精液一般性状检查的指标与参考值见表4-4-58。

**表4-4-58精液一般性状检查的指标与参考值**

**指标**

精液量

颜色和透明度

凝固及液化

黏稠度

气味

酸碱度(pH)

**参** **考** **值**

1.5~6ml/次

灰白色或乳白色，半透明

射精后立即凝固，液化时间<60分钟，但一般在30分钟内液化

拉丝长度<2cm,呈水样，形成不连续小滴

栗花或石楠花的特殊气味

7.2~8.0



334 第四篇 实 验 诊 断

**【临床意义】**

**1.** **精液量** 一次排精量与射精间隔时间有关。 一定量的精液可为精子提供活动的间质，并可 中和阴道的酸性分泌物，保持精子的活动力，有利于精子顺利通过子宫颈口而致孕。

根据精液量的多少，精液量可分为精液减少(oligospermia)、无精液症和精液增多症(polysper- mia),其临床意义见表4-4-59。

**表4-4-59** **精液量的变化与临床意义**

**变** **化** **临** **床** **意** **义**

|  |  |
| --- | --- |
| 精液减少 | 若5~7天未射精，精液量<1.5ml,视为精液减少。排除人为因素，如采集标本时丢失部分 精液或禁欲时间过短等。病理性减少见于雄激素分泌不足、副性腺感染等 |
| 无精液症 | 禁欲3天后精液量<0.5ml,甚至排不出时，见于生殖系统的特异性感染(如淋病、结核)及非  特异性炎症等。逆行射精的病人有射精动作，但无精液排出(逆行射入膀胱) |
| 精液增多症 | 超过6.0ml,常见于附属性腺功能亢进。精液增多可导致精子浓度降低，不利于生育 |

**2.** **颜色和透明度** 射精后立即用肉眼观察精液的颜色和透明度。

(1)血性精液：凡是呈鲜红色、淡红色、暗红色或酱油色，并含有大量红细胞的精液称为血性精 液(hematospermia)。 常见于前列腺和精囊腺的非特异性炎症、生殖系统结核、肿瘤、结石，也可见于 生殖系统损伤等。

(2)脓性精液(pyospermia):精液呈黄色或棕色，常见于精囊腺炎、前列腺炎等。

**3.** **凝固及液化** 健康人精液射出后呈胶冻状，即精液凝固。精液由胶冻状转变为流动状的过 程称为液化，这个过程所需时间称为精液液化时间(semen liquefaction time)。

(1)精液凝固障碍：见于精囊腺炎或输精管缺陷等。精囊腺炎病人由于精液中蛋白质分泌减 少可引起精液凝固障碍。

(2)液化不完全：见于前列腺炎，因前列腺分泌纤溶酶减少所致。精液不液化或液化不全可抑 制精子活动力，进而影响生殖能力。精液液化时间超过1小时或数小时精液不液化称为精液延迟 液化症(semen delayed liquefaction)。

**4.** **黏稠度** 精液黏稠度(semen viscosity)是指精液完全液化后的黏度，与精浆蛋白质浓度、精 子数量有关。

(1)黏稠度降低：即新排出的精液呈米汤样，可见于先天性无精囊腺、精子浓度太低或无精 子症。

(2)黏稠度增高：多与附属性腺功能异常有关，如附睾炎、前列腺炎，且常伴有精液不液化，可 引起精子活动力降低而影响生殖能力。另外，精液黏稠度增高可干扰精子计数、精子活动力和精 子表面抗体的检查。

**5.** **气味** 精液具有栗花(iceland poppy)或石楠花(photinia) 气味，这种特殊的气味是由于前列 腺分泌的精氨酸被氧化所致。前列腺炎病人的精液有腥臭味。

**6.** **酸碱度** 正常精液呈弱碱性，可中和阴道的酸性分泌物，以维持精子的活动力。精液pH 大 于8.0见于前列腺、精囊腺、尿道球腺和附睾的炎症。精液pH 小于7.0见于输精管阻塞、先天性精 囊腺缺如等。

**三、** **精液显微镜检查**

精液液化后，先于显微镜下观察有无精子。若无精子，将精液离心后再检查，若仍无精子，则为 无精子症(azoospermia);若仅见少量精子，则为精子缺乏(spermacrasia)。 若精液中有精子则可以 继续进行显微镜检查。



第四章 排泄物、分泌物及体液检测 335

**【参考值】**

精液显微镜检查的指标与参考值见表4-4-60。

**表4-4-60** **精液显微镜检查的指标与参考值**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **指标** | **参** **考** **值** |  |
| 精子活动率 | 射精30~60分钟内精子活动率为80%～90%,至少>60%;精子存活率>58%(伊红染色) | |
| 精子活动力 | 总活动力(PR+NP)≥40%, 前向运动(PR)≥32% | |
| 精子计数 | 精子浓度≥15×10⁹/L;精子总数≥39×10⁶/次 | |
| 精子凝集 | 无凝集 | |
| 精子形态 | 正常形态精子>4% | |
| 细胞 | 未成熟生殖细胞<1%,白细胞<1×10°/L或<5个/HPF,偶见红细胞 | |

**【临床意义】**

精液显微镜检查可以初步判断精子的功能状态，对评价男性生殖能力具有重要价值。但由于 受标本的采集方法、放置时间，以及检查方法、判断标准等的影响，因此间隔一定时间的多次检查 更有诊断价值。

**1.** **精子活动率和活动力**

(1)精子活动率(sperm activate rate):精子活动率是指活动精子占精子总数的百分率。观察 100个精子，计数活动精子的数量，计算出精子活动率。如果不活动精子大于50%,应进行伊红活 体染色，以检查精子的存活率。

(2)精子活动力：精子活动力(sperm motility)是指精子前向运动的能力。 WHO 将精子活动力 分为3级(表4-4-61),即前向运动(progressive motility,PR)、非前向运动(non-progressive motility, NP) 和无运动(immotility,IM)。

**表4-4-61** **WHO精子活动力分级与评价**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **分** **级** | 评 | 价 |
| 前向运动 | 精子运动积极，表现为直线或大圈运动， | 速度快 |
| 非前向运动 精子所有的运动方式都缺乏活跃性，如小圈的游动，鞭毛力量难以推动精子头部，或只有鞭  毛的抖动 | | |
| 无运动 精子无运动 | | |

受精(fertilization)与精子活动率和精子活动力有密切关系。活动力低下的精子难以抵达输卵 管与卵子结合而完成受精过程，且精子活动率降低常伴有活动力低下。精子活动率小于40%,且 活动力低下，为男性不育症的主要原因之一。常见于：①精索静脉曲张，由于血流不畅，导致阴囊温 度增高及睾丸组织缺O₂ 和 CO₂ 蓄积，使精子活动力降低。②生殖系统感染。③应用某些抗代谢 药物、抗疟药、雌激素、氧化氮芥等。

**2.** **精子计数** 精子计数(sperm count)有两种方式， 一种是指计数单位体积内的精子数量，即 精子浓度(sperm concentration)。 另一种是精子总数(即1次射精的精子的绝对数量),以精子浓度 乘以本次的精液量，即得到1次射精的精子总数。

健康人的精子数量存在着明显的个体差异，即使同一个体在不同的时间内，其精子数量也有 较大的变化。精子浓度持续小于15×10°/L 时为少精子症(oligozoospermia);精液多次检查无精子 时称为无精子症(连续检查3次，离心后沉淀物中仍无精子)。精子浓度降低和无精子症(azoosper- mia)是男性不育的主要原因(表4-4-62)。

336 第四篇 实 验 诊 断

**表4-4-62** **精子浓度降低的原因与临床意义**

**临** **床** **意** **义**

**原** **因**

睾丸病变 如精索静脉曲张，睾丸畸形、炎症、结核、淋病、肿瘤及隐睾等



如输精管阻塞、输精管先天性缺如和免疫性不育(睾丸创伤和感染使睾丸屏障的完整性受 到破坏，产生抗精子抗体所致)

输精管疾病

内分泌疾病 食物影响

如垂体功能、甲状腺功能、性腺功能亢进或减退，肾上腺病变等

如长期食用棉酚等

其他 逆行射精、有害金属或放射性损害、环境因素、老年人、应用抗癌药物等

**3.** **精子形态** 正常精子由头部、体部和尾部组成，长约50～60μm, 外形似蝌蚪，分头、体、尾三 部分(图4-4-15,表4-4-63)。精子头部、体部和尾部任何部位出现变化，都认为是异常精子。

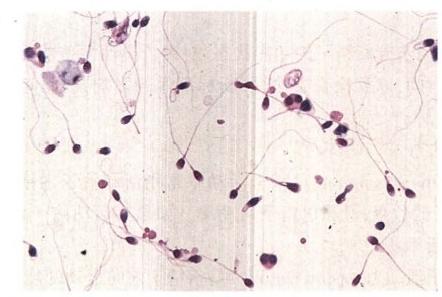


图4-4-15 正常形态精子 (H-E 染色，×1000)

**表4-4-63** **正常精子的形态特点**

|  |
| --- |
| **部** **位** **形** **态** **特** **点** |
| 头部 正面呈椭圆形，侧面呈扁平梨形；长4.0～5.0 μm,宽2.5～3.0μm; 顶体的界限清楚，占头部的  40%～70%  中 段 细，宽度<1 μm, 长度是头部的1.5倍，且在轴线上紧贴头部  尾部 尾部均一且直，比中段细，长45μm  胞 质 小 滴 小 于 头 部 大 小 的 一 半 |

异常形态精子数量增多常见于：①精索静脉曲张。②睾丸、附睾功能异常。③生殖系统感染。 ④ 应用某些化学药物，如卤素、乙二醇、重金属、雌激素等。⑤放射线损伤等。

**4.** **细胞** 精液中的细胞主要有生殖细胞和血细胞、上皮细胞。

(1)未成熟生殖细胞：即生精细胞(spermatogenic cell)。 健康人未成熟生殖细胞小于 1%。当睾丸曲细精管受到某些药物或其他因素影响或损害时，精液中可出现较多的未成熟 生殖细胞。

(2)其他细胞：精液中可见到少量的白细胞和上皮细胞，偶见红细胞。当白细胞大于5个/ HPF 为异常，常见于前列腺炎、精囊腺炎和附睾炎等。当精液中白细胞大于1×10°/L,称为脓精症 或白细胞精子症(leukocytospermia)。 白细胞通过直接吞噬作用、分泌细胞因子，或释放蛋白酶以及 自由基等破坏精子，引起精子的活动率和活动力降低，导致男性不育。红细胞数量增多常见于睾 丸肿瘤、前列腺癌等，此时精液中还可出现肿瘤细胞。

第四章 排泄物、分泌物及体液检测 337

**四、精液病原生物学检查**

**【参考值】**

阴性。

**【临床意义】**

男性生殖系统任何部位的感染均可从精液中检查到病原生物，如细菌、病毒、支原体和寄生虫 等。精液中常见的病原生物有葡萄球菌、链球菌、淋病奈瑟菌、类白喉杆菌、解脲支原体等。男性生 殖系统感染后，释放到精液中的细菌毒素将严重影响精子的生成和精子的活动力，导致男性不 育症。

**五、精液其他检查**

精液化学成分和免疫学指标的变化可以反映睾丸及附属性腺分泌功能，对男性不育症的诊 断、治疗均有意义。

**【参考值】**

精液其他检查指标的参考值见表4-4-64。

**【临床意义】**

精液其他检查指标的临床意义见表4-4-64。

**表4-4-64**

**精液其他检查指标的变化及临床意义**

**临** **床** **意** **义**

降低见于精囊腺炎；无果糖见于精囊腺缺如、输精管发育不良

降低可见于睾丸萎缩、长期食用粗制棉籽油

阳性见于输精管阻塞、睾丸损伤、生殖系统感染等

降低见于男性不育症

男性不育症病人的精子肿胀率明显降低

**指** **标**

果糖(mmol/L)

乳酸脱氢酶-X(U/L)

抗精子抗体

顶体酶(U/L)

精子低渗肿胀(%)

**参考值**

9.11～17.67

1430±940

阴 性

36±21

g型精子>50

**六、精液检测项目的选择与应用**

**(一)精液检查项目的选择**

男性不育症的实验诊断项目一般可分为：①精液常规分析：包括精液量、pH、液化时间、精液黏 稠度、精子密度、精子活动率、精子活动力、精子存活率、精子形态学等。②精浆生化检查：目前常用 的指标有精浆α-葡糖苷酶、酸性磷酸酶和果糖的检查，它们可分别反映附睾、前列腺和精囊腺的分 泌功能。③精液白细胞和生精细胞的检查。④抗精子抗体的检查。⑤精液培养。⑥精子功能的 检查。

2010年，WHO 制定了精液常规检查参考值的最低标准(表4-4-65),并提出如果精液分析结果 符合参考标准要求的人群，检查1次即可，若精液分析结果是异常的，需要重复进行检查。

**(二)精液检查项目的应用**

**1.** **评价男性生育功能，用于不育症的诊断和疗效观察** WHO 对男性不育症的定义是：夫妇 同居1年以上，未采用任何避孕措施，由于男性方面的原因造成女性不孕。导致男性不育症有多种 原因：①影响精子的发生和成熟，导致精子质和(或)量的异常。②生殖管道的异常，使精液不能正 常排入女性生殖道。③附属腺功能异常导致的精液性状异常。通过精液检查可以发现精子是否 异常及输精管是否阻塞，为男性不育症的诊断和疗效观察提供依据。

2. 为精子库或人工授精筛选优质精子 人工授精是用非性交的方法将精液置入女性生殖道



**338** **第四篇** 实 验 诊 断

**表4-4-65** **WHO** **精液常规检查参考值最低标准**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **分类** | **指** **标** | **参考值下限** |

精液量(ml)

总精子数(×10⁶/1次射精)

精子计数(×10°/L)

活动力(PR+NP)(%)

前向运动力(PR)(%)

存活率(%)

正常形态(%)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 其他参数 | pH  白细胞(中性粒细胞)(×10°/L)  混合性抗球蛋白反应(MAR)试验(%精子凝集) 免疫珠试验(IBT)(%精子凝集)  精浆锌(μmol/1次射精)  精浆果糖(μmol/1次射精)  精浆中性葡糖苷酶(mU/1次射精) | ≥7.2  <1.0  <50  <50  ≥2.4  ≥13  ≥20 |

1.5(1.4~1.7) 39(33～46) 15(12～16) 40(38～42) 32(31～34) 58(55～63) 4(3.0~4.0)

常规参数

内，使精子和卵子自然结合，以达到妊娠目的的一种辅助生育技术。精液检查能为精子库和人工 授精筛选优质精子，在进行人工授精前和筛选精子库精液标本时对精液进行全面检查分析，采集 和选择活动力强、质量高的优质精子，以保证人工授精的质量。

**3.** **辅助诊断男性生殖系统疾病** 淋病、肿瘤、结核、先天性睾丸发育不全等疾病是男性生殖系 统的常见疾病，精液检查可为生殖系统疾病的诊断及疗效观察提供一定依据。如生殖系统有炎症 或性传播疾病时，在精液中可发现白细胞或检出相应的病原体；肿瘤病人可于精液涂片中找到肿 瘤细胞。

**4.** **法医学鉴定** 法医学检查是将怀疑被精液污染的衣物用生理盐水清洗后直接离心查找精 子，或检查血型物质、结晶，也可用化学、免疫学或分子生物学方法进行检查，作为判断有关案情的 参考，通过标本中的 DNA 可找到嫌疑犯的直接犯罪证据。

**第八节** **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15%～30%。通过前列腺按摩 所获得的前列腺液混有精囊腺液，此为静态液；由射精排入精液中的前列腺液为刺激性分泌物。 前列腺液的成分比较复杂，主要有纤溶酶、β-葡萄糖腺苷酶、酸性磷酸酶、蛋白质、葡萄糖以及钠、 钾、锌、钙等，还有少量上皮细胞和白细胞。前列腺液检查主要用于前列腺的炎症、结石、结核和肿 瘤的辅助诊断，也可用于性传播疾病的诊断等。

**一、前列腺液标本采集**

**1.** **前列腺液标本采集方法** 前列腺液标本通过前列腺按摩术获得。采集标本时首先弃去第1 滴前列腺液，然后再将标本采集于洁净的试管内或直接滴于载玻片上。按摩后采集不到标本时，可以 采集按摩后的尿液进行检查。采集细菌培养标本时，要无菌操作，并将标本采集于无菌容器内。

**2.** **注意事项** ①1次采集标本失败或检查结果阴性，而又有临床指征时，可间隔3～5天后重 新采集标本复查。②疑有前列腺结核、急性炎症、脓肿或肿瘤时，应禁止或慎重进行前列腺按摩。

③ 检查前应禁欲3天，以免因性兴奋后导致前列腺液内的白细胞假性增高。

02记

第四章 排泄物、分泌物及体液检测 339

**二、前列腺液一般性状检查**

前列腺液一般性状检查是判断前列腺功能状态的粗略指标，由于影响因素较多，临床价值 有限。

**【参考值】**

前列腺液一般性状检查的指标与参考值见表4-4-66。

**表4-4-66** **前列腺液一般性状检查的指标与参考值**

**指** **标** **参考值**

量 数滴至2ml

颜色与透明度

酸碱度

乳白色、不透明、稀薄、有光泽

弱酸性，pH 6.3~6.5

**【临床意义】**

1. 量 减少见于前列腺炎；多次按摩无前列腺液排出，提示前列腺分泌功能严重不足，常见于 前列腺的炎性纤维化、某些性功能低下病人。增多主要见于前列腺慢性充血、过度兴奋时。

**2.** **颜色和透明度** ①黄色脓性或浑浊黏稠：见于前列腺炎。②血性：见于精囊腺炎、前列腺 炎、前列腺结核、结石和肿瘤等，也可为按摩前列腺用力过重所致。

**3.** **酸碱度** 70岁以上老年人前列腺液pH 可略增高，混入较多精囊腺液时其pH 亦可增高。

**三、** **前列腺液显微镜检查**

采用前列腺液湿涂片直接显微镜检查，也可将前列腺液涂片干燥后经 Wright 染色、 Papanicolaou染色或H-E 染色后，进行检查。

**【参考值】**

前列腺液的非染色涂片检查的内容较多，常见成分的参考值见表4-4-67。

**【临床意义】**

湿片直接显微镜检查是前列腺液最常用的检查方法，操作简便快速，观察细胞和磷脂酰胆碱 小体等成分多，对前列腺的功能状态和感染状况具有诊断和鉴别诊断价值。

前列腺液常见成分的临床意义见表4-4-67。当直接显微镜检查发现异常细胞时，可进行涂片 染色检查，以诊断前列腺癌，并与前列腺炎鉴别，但细胞学检查阴性并不能排除前列腺癌。

**表4-4-67** **前列腺液直接涂片显微镜检查成分的参考值及临床意义**

**成分**

磷脂酰胆碱小体

红细胞(个/HPF)

白细胞(个/HPF)

前列腺颗粒细胞(个/HPF)

淀粉样小体

精 子

滴虫

结 石

**参考值**

大 量

<5

<10

<1

有

可

无

可 见

**临** **床** **意** **义**

前列腺炎时减少或消失，且分布不均，并有成堆现象

增多见于前列腺炎或肿瘤、结核、精囊腺炎、前列腺按摩 过 重

增多且成堆出现见于前列腺炎、前列腺脓肿

增多伴有大量白细胞见于前列腺炎，也可见于正常老年人

常随年龄增长而增加，无临床意义

有 按摩前列腺时因精囊腺受挤压而排出精子，无临床意义 阳性见于滴虫性前列腺炎

主要为碳酸钙、磷酸钙-胆固醇、磷酸精胺结石，少量时无 意义



**340** 第四篇 实 验 诊 断

**四、前列腺液病原生物学检查**

**【参考值】**

阴性。

**【临床意义】**

前列腺液病原生物学检查可用于判断前列腺有无感染及种类。如要确诊感染并指导临床药 物治疗，则需进行细菌培养和药敏试验。

前列腺液涂片进行Gram 染色、抗酸染色，以检查病原生物。直接涂片染色检查的阳性率低， 必要时可进行细菌培养。前列腺、精囊腺感染时Gram 染色检查可发现大量致病菌，以葡萄球菌最 常见，其次是链球菌、G~杆菌和淋病奈瑟菌。抗酸染色检查有助于慢性前列腺炎与前列腺结核的 鉴别诊断，但已确诊为前列腺结核的病人，不宜进行前列腺按摩，以免引起感染扩散。

**五、前列腺液检测项目的选择与应用**

前列腺液检查项目一般可分为：①一般性状检查：包括量、颜色和透明度、酸碱度等，是判断前 列腺功能状态的粗略指标。②显微镜检查：通过观察前列腺液中细胞和磷脂酰胆碱小体等成分的 多少和分布状况，反映前列腺的功能状态和感染状况。③病原生物学检查：用于病原生物感染的 诊断。临床上，对前列腺液进行检查主要用于前列腺炎的辅助诊断。

前列腺炎的诊断依靠前列腺液的显微镜检查和微生物学检查，白细胞、前列腺颗粒细胞增多 和磷脂酰胆碱小体减少是前列腺炎的特点。此外，细菌性前列腺炎可有特异性IgA、IgG抗体增高， 可维持6～12个月，急性或慢性细菌性前列腺炎可见大肠埃希菌。但非细菌性前列腺炎的发生率 为细菌性前列腺炎的8倍。

前列腺液pH 增高(如增高至7.7~8.0以上)对诊断慢性前列腺炎有参考价值，而且前列腺炎 病人经治疗好转后，前列腺液pH 也恢复正常。

(刘成玉)







第五章常用肾脏功能实验室检测

肾脏是人体重要的生命器官，其主要功能是生成尿液，以维持体内水、电解质、蛋白质和酸碱 等代谢平衡，维持机体内环境稳定。同时也兼有内分泌功能，如产生肾素、红细胞生成素、活性维生 素D 等，以实现调节血压、钙磷代谢和红细胞生成的功能。肾病常用的实验室检测有：

1. 尿液检测 用于早期筛选、长期随访；方法简便、价格低廉，也是判断肾脏疾病严重程度、预 后的重要指标。

2. 肾功能检测 代表肾脏的最重要的功能，包括：①肾小球滤过功能。②肾小管重吸收、排泌 和酸化等功能。肾功能检测是判断肾脏疾病严重程度和预测预后、确定疗效、调整某些药物剂量 的重要依据，但尚无早期诊断价值。

第 一 节 肾小球功能检测

肾小球的主要功能是滤过，评估滤过功能最重要的参数是肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR) 。正常成人每分钟流经肾脏的血液量为1200～1400ml,其中血浆量为600～800ml/min, 有20%的血浆经肾小球滤过，产生的滤过液(原尿)约为120～160ml/min, 此即单位时间内(分钟) 经肾小球滤过的血浆液体量，称为肾小球滤过率。为测定GFR,临床上设计了各种物质的肾血浆 清除率(clearance) 试验。

肾血浆清除率系指双肾于单位时间内，能将若干毫升血浆中所含的某物质全部加以清除，结 果以毫升/分(ml/min) 或升/24小时(L/24h) 表示，计算式为：





C.为清除率(ml/min),U 为尿中某物质的浓度，V 为每分钟尿量(ml/min),P 为血浆中某物质 的浓度。

利用清除率可分别测定GFR、肾血流量、肾小管对各种物质的重吸收和分泌作用。各种物质 经肾排出的方式大致分四种：

1. 全部由肾小球滤过，肾小管既不吸收也不分泌。如菊粉，可作为GFR 测定的理想试剂，能完 全反映GFR。

2.全部由肾小球滤过，不被肾小管重吸收，很少被肾小管排泌，如肌酐等，可基本代表GFR。

3. 全部由肾小球滤过后又被肾小管全部重吸收。如葡萄糖，可作为肾小管最大吸收率测定。

4.除肾小球滤过外，大部分通过肾小管周围毛细血管向肾小管分泌后排出，如对氨马尿酸可 作为肾血流量测定试剂。

一 、血清肌酐测定

血液中的肌酐(creatinine,Cr)是由外源性和内生性两类组成的。机体每20g 肌肉每天代谢产 生 Cr1mg, 产生速率为1mg/min,每天 Cr 的生成量相当恒定。血中 Cr 主要由肾小球滤过排出体

342



第四篇 实 验 诊 断

外，肾小管基本不重吸收且排泌量也较少，在外源性肌酐摄入量稳定的情况下，血液中的浓度取决 于肾小球滤过能力，当肾实质损害，GFR 降低到临界点后(GFR 下降至正常人的1/3时),血Cr 浓 度就会明显上升，故测定血Cr 浓度可作为GFR 受损的指标。灵敏度较血尿素氮(BUN) 好，但并非 早期诊断指标。

【参考值】

全血Cr 为88.4～176.8μmol/L; 血清或血浆Cr, 男性53～106μmol/L, 女性44～97μmol/L。

【临床意义】

1. 评价肾小球滤过功能 血 Cr 增高见于各种原因引起的肾小球滤过功能减退：①急性肾衰 竭，血Cr 明显的进行性升高为器质性损害的指标，可伴少尿或非少尿；②慢性肾衰竭，血Cr 升高程 度与病变严重性一致：肾衰竭代偿期，血Cr<178μmol/L; 肾衰竭失代偿期，血Cr>178μmol/L; 肾衰 竭期，血Cr 明显升高(可大于445μmol/L)。

2. 鉴别肾前性和肾实质性少尿

(1)肌酐：①器质性肾衰竭，血Cr 常超过200μmol/L;② 肾前性少尿，如心力衰竭、脱水、肝肾 综合征、肾病综合征等所致的有效血容量下降，使肾血流量减少，血 Cr 浓度上升多不超过 200μmol/L。

(2)BUN/Cr (单位为mg/dl) 比值：①器质性肾衰竭，BUN 与 Cr 同时增高，因此BUN/Cr≤10:1; ②肾前性少尿，肾外因素所致的氮质血症，BUN 可较快上升，但血Cr不相应上升，此时BUN/Cr 常>10:1。

3. 生理变化老年人、消瘦者Cr 可能偏低，因此一旦血Cr 上升，就要警惕肾功能减退，应进 一步作内生肌酐清除率(Ccr)检测。

4. 药物影响 当血Cr 明显升高时，肾小管肌酐排泌增加，致Ccr 超过真正的GFR 。此时可用 西咪替丁抑制肾小管对肌酐分泌。

二 、内生肌酐清除率测定

肌酐是肌酸的代谢产物，在成人体内含Cr 约100g,其中98%存在于肌肉内，每天约更新2%。 肌酸在磷酸激酶作用下，形成带有高能键的磷酸肌酸，为肌肉收缩时的能量来源和储备形式，磷酸 肌酸释放出能量再经脱水而变为肌酐，由肾排出。人体血液中肌酐的生成可有内、外源性两种，如 在严格控制饮食条件和肌肉活动相对稳定的情况下，血Cr 的生成量和尿的排出量较恒定，其含量 的变化主要受内源性肌酐的影响，而且肌酐的相对分子质量为113,大部分从肾小球滤过，不被肾 小管重吸收，排泌量很少，故肾脏在单位时间内把若干毫升血液中的内在肌酐全部清除出去，称为 内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate,Ccr)。

1. 标准24小时留尿计算法

(1)病人连续3天进低蛋白饮食(<40g/d),并禁食肉类(无肌酐饮食),避免剧烈运动。

(2)于第4天晨8时将尿液排净，然后收集记录24小时尿量(次日晨8时尿必须留下),并加

入甲苯4～5ml 防腐。取血2～3ml(抗凝或不抗凝均可),与24小时尿液同时送检。

(3)测定尿液及血Cr 浓度。

(4)应用下列公式计算Cer。



由于每人肾的大小不相同，每分钟排尿能力也有差异，为排除这种个体差异可进行体表面积 的校正，因肾脏大小与体表面积呈正比，以下公式可参考应用：

矫正清除率=实际清除率×标准体表面积(1.73m²)/ 受试者的体表面积

2.4小时留尿改良法 因留24小时尿不方便，易导致留不准(少)且高温时需冷藏，影响肌酐

第五章常用肾脏功能实验室检测

检测，因此常引起误差(偏低)。在严格控制条件下，24小时内血浆和尿液肌酐含量较恒定，为临床 应用方便，故可用4小时尿及空腹一次性取血进行肌酐测定，先计算每分钟尿量(ml/min), 再按公 式1. (4)计算清除率。

3. 血肌酐计算法 这也是一种简便的方法，计算公式为：





【参考值】

成人80～120ml/min, 老年人随年龄增长，有自然下降趋势。西咪替丁、甲苄嘧啶、长期限制剧 烈运动均使Ccr下降。

【临床意义】

1. 判断肾小球损害程度 当 GFR 降低到正常值的50%,Ccr测定值可低至50ml/min,但血肌 酐、尿素氮测定仍可在正常范围，因肾有强大的储备能力，故Ccr 是较早反映GFR 的灵敏指标。

2. 评估肾功能 临床常用Ccr代替GFR, 根据Ccr一般可将肾功能分为4期。 第1期(肾衰竭代偿期)Ccr为80～51ml/min;

第2期(肾衰竭失代偿期)Ccr为50～20ml/min;

第3期(肾衰竭期)Ccr 为19～10ml/min;

第4期(尿毒症期或终末期肾衰竭)Ccr<10ml/min。

另一种分类是：轻度损害Ccr在70～51ml/min;中度损害 Ccr在50～31ml/min;Ccr<30ml/min 为重度损害。

3.指导治疗 慢性肾衰竭Ccr<30～40ml/min,应开始限制蛋白质摄入；Ccr<30ml/min,噻嗪类 利尿治疗常无效，不宜应用；小于10ml/min应结合临床进行肾替代治疗，肾脏对利尿剂(如呋塞米、 利尿酸钠)的反应已极差。此外，肾衰竭时凡由肾代谢或经肾排出的药物也可根据Ccr降低的程度 来调节用药剂量和决定用药的时间间隔。

三 、血尿素氮测定

血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN) 是蛋白质代谢的终末产物，体内氨基酸脱氨基分解成α-酮 基和NH₃,NH₃ 在肝脏内和CO₂ 生成尿素，因此尿素的生成量取决于饮食中蛋白质摄入量、组织蛋 白质分解代谢及肝功能状况。尿素主要经肾小球滤过随尿排出，正常情况下30%～40%被肾小管 重吸收，肾小管有少量排泌。当肾实质受损害时，GFR 降低，致使血尿素浓度增加，因此目前临床 上多测定尿素氮，粗略观察肾小球的滤过功能。

【参考值】

成人3.2~7.1mmol/L;婴儿、儿童1.8～6.5mmol/L。

【临床意义】

血中尿素氮增高见于：

1.器质性肾功能损害 ①各种原发性肾小球肾炎、肾盂肾炎、间质性肾炎、肾肿瘤、多囊肾等 所致的慢性肾衰竭。②急性肾衰竭肾功能轻度受损时，BUN 可无变化，但GFR 下降至50%以下， BUN 才能升高。因此血BUN 测定不能作为早期肾功能指标。但对慢性肾衰竭，尤其是尿毒症 BUN 增高的程度一般与病情严重性一致：肾衰竭代偿期 GFR 下降至50ml/min, 血 BUN<9mmol/L; 肾衰竭失代偿期，血BUN>9mmol/L; 肾衰竭期，血BUN>20mmol/L。

2. 肾前性少尿 严重脱水、大量腹腔积液、心脏循环功能衰竭、肝肾综合征等导致的血容量不 足、肾血流量减少灌注不足致少尿。此时BUN 升高，但肌酐升高不明显，BUN/Cr(mg/dl)>10:1, 称

343



**344**



第四篇 实 验 诊 断

为肾前性氮质血症。经扩容尿量多能增加，BUN 可自行下降。

**3.** **蛋白质分解或摄入过多** 急性传染病、高热、上消化道大出血、大面积烧伤、严重创伤、大手术 后和甲状腺功能亢进、高蛋白饮食等，但血肌酐一般不升高。以上情况矫正后，血BUN 可以下降。

**4.** **血** **BUN** **作为肾衰竭透析充分性指标** 多以 KT/V 表示，K= 透析器 BUN 清除率(L/min) T= 透析时间(分钟),V=BUN 分布容积(L),KT/V>1.0 表示透析充分。

**四、** **肾小球滤过率测定**

”Tc-二乙三胺五醋酸( ”Tc-DTPA)几乎完全经肾小球滤过而清除，其最大清除率即为肾小球 滤过率(CFR)。 用 SPECT 测定弹丸式静脉注射后两肾放射性计数率的降低，按公式自动计算 GFR, 并可显示左右两侧肾GFR, 灵敏度高，可与菊粉清除率媲美。

**【参考值】**

总GFR(100±20)ml/min。

**【临床意义】**

**1.GFR** **影响因素** 与年龄、性别、体重有关，因此须注意这些因素。30岁后每10年GFR 下 降10ml/(min ·1.73m²),男性比女性GFR 高约10ml/min,妊娠时GFR 明显增加，第3个月增加 50%,产后降至正常。

2.GFR 降低 急性和慢性肾衰竭、肾小球功能不全、肾动脉硬化、肾盂肾炎(晚期)、糖尿病 (晚期)和高血压(晚期)、甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能不全、糖皮质激素缺乏。

3.GFR 升高 肢端肥大症和巨人症、糖尿病肾病早期。

4. 其他 可同时观察左右肾位置、形态和大小，也可结合临床初步提示肾血管有无栓塞。

**五** **、血β₂-微球蛋白测定**

β₂-微球蛋白(β₂-microglobulin,β₂-MG)是体内有核细胞包括淋巴细胞、血小板、多形核白细胞 产生的一种小分子球蛋白；与同种白细胞抗原(HLA) 亚单位是同一物质；与免疫球蛋白稳定区的 结构相似。其分子量为11800,由99个氨基酸组成的单链多肽。β₂-MG 广泛存在于血浆、尿、脑脊 液、唾液及初乳中。正常人血液β2-MG 浓度很低，可自由通过肾小球，然后在近端小管内几乎全部 被重吸收

**【参考值】**

成人血清1~2mg/L。

**【临床意义)**

**1.** **评价肾小球功能** 肾小球滤过功能受损，β₂-MG 潴留于血中。在评估肾小球滤过功能上， 血β₂-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β₂-MG 升高，血β₂-MG<5mg/L, 则可能肾小球和肾小管功能均受损。

**2.** **其他** IgG 肾病、恶性肿瘤，以及多种炎性疾病如肝炎、类风湿关节炎等可致β₂-MG 生成 增多。

**六** **、血清胱抑素** **C** **测定**

胱抑素C(cystatin C,cys C)是半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白C 的简称。它是一种非糖基化碱性蛋 白。人体内几乎各种有核细胞均可表达，且每日分泌量较恒定，相对分子质量仅为13000,故能自 由透过肾小球滤膜。原尿中的cys C在近曲小管几乎全部被上皮细胞摄取、分解，不回到血液中， 尿中仅微量排出，因此，血清cys C水平是反映肾小球滤过功能的一个灵敏且特异的指标。

**【参考值】**

成人血清0.6~2.5mg/L。

**第五章** **常用肾脏功能实验室检测** 345

**【临床意义】**

同血肌酐、尿素氮及内生肌酐清除率。与血肌酐、尿素氮相比，在判断肾功能早期损伤方面，血 清cys C水平更为灵敏。

1 **.Cys** **C作为糖尿病肾病肾脏滤过功能早期损伤的评价** 约三分之一的糖尿病病人发展为 肾衰需要透析，必须以可靠的GFR 来评价糖尿病病人的肾功能状况，Cys C能对轻度的肾损伤反应 灵敏，在糖尿病病人中定期检测Cys C可以动态观察病情的发展。

**2.Cys** **C** **与肾移植** 胱抑素C 不但能够快速反映肾脏受损的情况，而且可以及时反映肾功 能的恢复情况，特别是移植肾功能延迟的病人。 Cys C在肾移植术后对检测肾小球滤过率而言，比 肌酐和肌酐清除率更敏感，可以快速诊断出急性排斥反应或药物治疗造成的肾损伤。

**3.** **Cys** **C在化疗中的应用** 由于化疗药物对肾小管有一定的损伤，很可能损害肾功能，当肾 功能受到损害时，化疗药物更容易积蓄并引起多方面的毒副作用，检测Cys C适当调整药物剂量。

**第二节** **肾小管功能检测**

肾小管是与肾小囊壁层相连的一条细长上皮性小管，按其形态结构，分布位置和功能分为近 端小管、髓袢和远端小管。肾小管具有重吸收(reabsorption)和排泌作用(secretion)。 近端小管是 肾小管重吸收功能的重要部分，髓袢及远曲小管合称远端肾单位。是离子转运和分泌的重要场 所，细胞能吸收H₂O、Na\*,排出 K\*、H\*、NH₄\*,受醛固酮和抗利尿激素的调控，参与尿液浓缩与稀释 的调节。

**一、近端肾小管功能检测**

**(一)尿β₂-微球蛋白测定**

β₂-MG 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11800,电泳时出现于β₂ 区带而得名。随 HLA 的更新代谢降解释放入体液，正常人β₂-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β₂-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。因β₂-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pH7 左右冷冻保存。

**【参考值】**

成人尿<0.3mg/L,或以尿肌酐校正<0.2mg/g 肌酐。

**【临床意义】**

根据β₂-MG 的肾排泄过程，尿β₂-MG 增多较灵敏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β₂-MG 生成的免疫抑制剂，若仍出现尿β₂-MG 增多，表明排斥反应未能有效控制。

由于肾小管重吸收β₂-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β₂- MG 排泄。因此应同时检测血β₂-MG, 只有血β₂-MG<5mg/L 时，尿β₂-MG 升高才反应肾小管损伤。

**(二)α₁-微球蛋白测定**

α₁-微球蛋白(α₁-microglobulin,α₁-MG)为肝细胞和淋巴细胞产生的一种糖蛋白，分子量仅 26000。血浆中α₁-MG 可以游离或与IgG、白蛋白结合的两种形式存在。游离α₁-MG 可自由透过肾 小球，但原尿中α₁-MG 约99%被近端肾小管上皮细胞以胞饮方式重吸收并分解，故仅微量从尿中 排泄。

**【参考值】**

成人尿α₁-MG<15mg/24h 尿，或<10mg/g 肌酐；血清游离α₁-MG 为10～30mg/L。

346

0飞记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**【临床意义】**

**1.** **近端肾小管功能损害** 尿α₁-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、灵敏指标。与β₂-MG 比较，α₁-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α₁-MG排泄方式，血清α₁-MG 升高提示GFR 降低所致的 血潴留。其比血 Cr和β₂-MG 检测更灵敏，在Ccr<100ml/min 时，血清α₁-MG 即出现升高。血清和 尿中α₁-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.** **其他** 血清α₁-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。

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，β₂-MG 和α₁-MG 均是较 理想的指标，尤以α₁-MG 为佳，有取代β₂-MG 的趋势。

**(三)视黄醇结合蛋白测定**

视黄醇结合蛋白(retinal-binding protein,RBP)是视黄醇(维生素A) 转运蛋白，由肝细胞合成。 RBP 广泛存在于人体血液、尿液及体液中，游离的RBP 由肾小球滤出，大部分由近端小管上皮细胞 重吸收，并被分解成氨基酸供体内合成利用，仅有少量从尿中排泄。当肾小管重吸收功能障碍时， 尿中RBP 浓度升高，血清RBP 浓度下降。因此，尿中RBP 测定是诊断早期肾功能损伤和疗效判定 的灵敏指标。

**【参考值】**

血清RBP 约为45mg/L, 尿液约为(0.11±0.07)mg/L, 男性高于女性，成人高于儿童。

**【临床意义】**

尿液RBP 升高可见于早期近端肾小管损伤。血清RBP 升高常见于肾小球滤过功能减退、肾功 能衰竭。另外，RBP 可特异地反映机体的营养状态，血清RBP 水平是一项诊断早期营养不良的灵 敏指标。

**二、** **远端肾小管功能检测**

**(一)昼夜尿比密试验**

正常尿生成过程中，远端肾小管对原尿有稀释功能，而集合管则具有浓缩功能。检测尿比密 可间接了解肾脏的稀释-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-浓缩功能仍同样进行，故夜尿较昼尿量少而比密高。

昼夜尿比密试验又称莫氏试验(Mosenthal test),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时止，每2小时收集尿1次 共6次昼尿，分别测定每次尿量及比密。晚8时至次晨8时的夜尿收集在一个容器内为夜尿，同样 测定尿量、比密。

**【参考值】**

成人尿量1000～2000ml/24h,其中夜尿量小于750ml,昼尿量(晨8时至晚8时的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次尿比密大于1.018,昼尿中最高与最低 尿比密差值大于0.009。

**【临床意义】**

用于诊断各种疾病对远端肾小管稀释-浓缩功能的影响。

**1.** **浓缩功能早期受损** 夜尿大于750ml 或昼夜尿量比值降低，而尿比密值及变化率仍正常， 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。

**2.** **浓缩-稀释功能严重受损** 若夜尿增多及尿比密无1次大于1.018或昼尿比密差值小于 0.009,提示稀释-浓缩功能严重受损。

第五章 常用肾脏功能实验室检测 347

**3.** **浓缩-稀释功能丧失** 若每次尿比密均固定在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。

**4.** **肾小球病变** 尿量少而比密增高、固定在1.018左右(差值<0.009),多见于急性肾小球肾 炎及其他降低GFR 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。

**5.** **尿崩症** 尿量明显增多(超出4L/24h) 而尿比密均低于1.006,为尿崩症的典型表现。

无论用尿比密计还是折射仪检测，均受尿液中其他成分干扰。如尿蛋白、糖、造影剂等晶体性、 胶体性物质，可使尿比密计法结果偏高；尿中糖、蛋白及温度可影响折射仪法测定尿比密。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，寒冷气候则 反之。

**(二)3小时尿比密试验**

3小时尿比密试验是在保持日常饮食和活动状况下，晨8时排空膀胱后每3小时收集1次尿， 至次晨8小时止共8次，计量每次尿量和比密。应以尿比密计或比密折射仪测定比密，因前已述及 干化学试条法测尿比密粗糙且影响因素多，不能用于稀释-浓缩功能试验。

**【参考值】**

成人24小时尿量1000～2000ml,昼尿量(晨8时至晚8时4次尿量和)多于夜尿量，约(3~ 4):1。至少1次尿比密>1.020(多为夜尿),1次低于1.003。

**【临床意义】**

3小时尿比密试验及昼夜尿比密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，以昼夜尿比密试验多用。

**(三)尿渗量(尿渗透压)测定**

尿渗量(osmolality,0sm),指尿液中具有渗透活性的全部溶质微粒总数量，与颗粒大小及所带 电荷无关，反映溶质和水的相对排出速度，蛋白质和葡萄糖等大分子物质对其影响较小，是评价肾 脏浓缩功能较好的指标。

**【参考值】**

禁饮后尿渗量为600～1000mOsm/(kg ·H₂O), 平均800mOsm/(kg ·H₂O); 血浆275~ 305mOsm/(kg ·H₂O), 平均300mOsm/(kg ·H₂O)。 尿/血浆渗量比值为(3～4.5):1。

**【临床意义】**

**1.** **判断肾浓缩功能** 禁饮尿渗量在300m0sm/(kg ·H₂O) 左右时，即与正常血浆渗量相等，称 为等渗尿；若<300mOsm/(kg ·H₂O), 称低渗尿；正常人禁饮8小时后尿渗量小于600mOsm/(kg · H₂O), 且尿/血浆渗量比值等于或小于1,表明肾浓缩功能障碍。见于慢性肾盂肾炎、多囊肾、尿酸 性肾病等慢性间质性病变，也可见于慢性肾炎后期，以及急、慢性肾衰竭累及肾小管和间质。

**2.** **鉴别肾前性、肾性少尿** 肾前性少尿时，肾小管浓缩功能完好，故尿渗量较高，常大于 450mOsm/(kg ·H₂O); 肾小管坏死致肾性少尿时，尿渗量降低，常小于350mOsm/(kg ·H₂O)。

**第三节** **血尿酸检测**

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，亦可经肾小管排泌，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。

**【参考值)**

成人酶法血清(浆)尿酸浓度男性150～416μmol/L,女性89～357μmol/L。

348 第四篇 实 验 诊 断

**【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，其在反映早期肾小球 滤过功能损伤上较血 Cr和血尿素灵敏。②体内尿酸生成异常增多：常见于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 用利尿剂及抗结核药吡嗪酰胺、慢性铅中毒、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Fanconi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、嘌呤核苷酸化酶先天性缺陷等，亦可致 血尿酸降低。

**第四节** **肾小管性酸中毒的检测**

肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis,RTA)是由于肾小管分泌氢离子或重吸收碳酸氢根离子 的功能减退，使尿酸化功能失常，而产生的一种慢性酸中毒。

**一、氯化铵负荷(酸负荷)试验**

氯化铵负荷试验是协助诊断远端肾小管性酸中毒的试验。口服一定量的酸性药物氯化铵 (NH₄Cl), 人为地使机体产生酸血症，这必然增加远端肾小管排泌H\* 的负荷，但如远端肾小管功能 正常，则主动分泌H\*,并多产氨(NH₃), 后者与H\* 结合为NH₄+, 继而与CI~形成 NH₄Cl, 从而把过多 的 H\*经尿液排出，使血液pH 仍维持正常，尿液则明显酸化。但远端RTA 病人则不能对此额外的 酸性负荷加以处理，因而血液pH 下降，而尿液pH 却不相应下降。口服 NH₄Cl, 在一定时间后分别 测定血液及尿液的pH, 便出现此种血液与尿液pH 分离现象。

**1.** **短程法(单剂法)** 受试者饮食不限，但禁服酸、碱药物。服NH₄Cl 之前先嘱受试者排空尿 液并收集后，成人按每千克体重0.1gNH₄Cl 一次服完，于服药后第3、4、5、6、7及8小时各留尿于中 性干燥洁净容器内，分别测服药前及服药后的各次尿pH。

**2.** **长程法** **(Elkinson** **法)** 受试者停用碱性药物2天后，收集尿液，按0.1g/(kg ·d) 剂量计算 出每日 NH₄Cl 用量，分3次口服，连用3天，第3日末次服药后第3、4、5、6小时各排尿留取标本共4 次。分别测定服药前后5份尿液pH。

**【参考值】**

成人短或长程法的5次尿液至少有1次pH<5.5。

**【临床意义】**

若5次尿样pH 均大于5.5,可诊断远端肾小管性酸中毒， 一般其尿液 pH 都在6～7之间。酸 负荷试验只适用于不典型或不完全的肾小管性酸中毒，即无全身性酸中毒表现的病人，否则如本 身已有酸中毒则既不需要也不应当再做这种酸负荷试验，以免加重病人的酸中毒。

**二、碳酸氢根离子重吸收排泄试验(碱负荷试验)**

正常人经过肾小球滤出的碳酸氢根(HCO₃-) 大部分(85%～90%)由近端肾小管重吸收入血， 另外的10%～15%由远端肾小管重吸收入血。正常24小时从肾小球滤过约300g(即1/1000),因 此 HCO₃ 几乎已100%被重吸收。所以人体血液中有足够的NaHCO₃ (贮备碱)起缓冲作用，从而保 证血浆pH 的恒定。Ⅱ型肾小管性酸中毒的病人，由于其近端肾小管对HCO₃ 的重吸收功能减退， HCO₃ 肾阈值低，就必然有大量NaHCO₃ 自尿液排出。正常人HCO₃ 的肾阈值约为26mmol/L,而近

笔记

第五章 常用肾脏功能实验室检测 349

端RTA 病人其HCO₃ 的肾阈值下降低于20mmol/L, 甚至16mmol/L以下。由于HCO₃ 自尿中排 出，血液中NaHCO₃ 不足而致酸中毒，但尿液却因排出较多的NaHCO₃ 等而偏碱性，也使血液pH 与 尿液pH 呈分离现象。同时检测病人血液及尿液的pH 可协助诊断。

口服NaHCO₃ 法， 一般按每日1～2mmol/(kg ·d) 剂量开始口服，逐日增加，连服3天，用药期 间监测血NaHCO₃ 含量，当达到26mmol/L时，留取尿样，分别测定血和尿中 HCO₃ 和肌酐浓度，按 下式计算出尿HCO₃ 部分排泄率。



【参考值】

成人尿HCO₃ 部分排泄率≤1%,即原尿中的HCO₃ 几乎100%地被重吸收。

【临床意义】

尿HCO₃~部分排泄率>15%,是主要影响近端肾小管功能的Ⅱ型RTA 的确诊标准。 I 型 RTA 者，碱负荷试验可正常或仅轻度增多(<5%);IV型RTA 者多为5%～15%。 I 、Ⅱ 型肾小管酸中毒 的鉴别见表4-5-1。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 表4-5-1 I、Ⅱ型肾小管性酸中毒鉴别 |  |
| **指标** | **I** **型** | **Ⅱ型** |
| 血浆pH | ↓ | 4 |
| 血浆CO₂CP | ↓ |  |
| 尿 p H | >6.0,晨尿可>7.0 | <6.0,晨尿可<5.5 |
| 尿糖及尿氨基酸定性 | 均为(-) | 均为(+) |
| NH₄Cl负荷试验 | 各份尿pH>5.5 | 尿pH<6.0 |
| 尿HCO₃部分排泄率 | <5% | >15% |

第五节 肾功能检测项目的选择和应用

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 依赖于实验室检测。但是，肾功能检测除极少数项目外，多数情况下，缺乏特异性。因此，选择和应 用肾功能检测的原则是：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测，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，应进行尿沉渣检查，以避免漏诊和准确了解病变程度。

2. 全身性疾病所致的肾损害 已确诊患有糖尿病、高血压、系统性红斑狼疮等可导致肾脏病 变的全身性疾病者，为尽早发现肾损害，宜选择和应用较灵敏的尿微量白蛋白、α₁-MG 及β₂- MG 等。

3. 评价肾功能 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)主要累及肾小球，亦可能累及近端肾小管的肾小球肾炎、肾病综合征等，可在Ccr、血肌酐、 尿素和尿α₁-MG、β₂-MG等肾小球滤过功能和近端肾小管功能检测项目中选择。必须注意，在反映 肾小球滤过功能上，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

**350** **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

α₁-MG、β₂-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，应动态监测尿渗量和有关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。

另外，急性少尿时鉴别肾前性及肾性少尿对指导治疗和改变预后极为重要。尿浓缩功能和对 Na\*重吸收功能等有关指标是重要参数。急性少尿实验诊断指标见表4-5-2。

**表4-5-2** **急性少尿实验诊断指标**

**尿渗量** **尿** **N** **a**

[mOsm/(kg ·H₂O)] **(mmol/L)**

**尿比密** **FeNa** **BUN/Cr**

肾前性 >500 >1.016 <20 <1 >10:1

肾 性 <350 <1.014 >40 >1 ≤10:1

FeNa:滤过钠排泄分数

(徐元宏)





**第六章肝脏病常用实验室检测** 

肝脏是人体内最大的实质性腺体器官，由肝实质细胞、胆道系统及单核-巨噬细胞系统组成。 肝脏功能繁多，但其基本的最主要功能是物质代谢功能，它在体内蛋白质、氨基酸、糖、脂类、维生 素、激素等物质代谢中起着重要作用；同时肝脏还有分泌、排泄、生物转化及胆红素、胆汁酸代谢等 方面的功能。当肝细胞发生变性及坏死等损伤后，可导致血清酶学指标的变化；当肝细胞大量损 伤后，则可导致肝脏代谢功能的明显变化。通过检测血清某些酶及其同工酶活性或量的变化可早 期发现肝脏的急性损伤；检测肝脏的代谢功能变化主要是用于诊断慢性肝脏疾病及评价肝脏功能 状态。

**第一节** **肝脏病常用的实验室检测项目**

为发现肝脏损伤及了解、评估肝脏各种功能状态而设计的众多实验室检测方法，广义上可统 称为肝功能试验(liver function test,LFTs),主要包括反映肝脏代谢功能状态的相关指标及反映肝 损伤的相关指标。肝癌标志物、肝炎病毒血清标志物及基因检测因不属基本肝功能范畴，在其他 相关章节中讲述。

**一、蛋白质代谢功能检测**

除γ球蛋白、von Willebrand 因子以外的大多数血浆蛋白，如清蛋白、糖蛋白、脂蛋白、多种凝血 因子、抗凝因子、纤溶因子及各种转运蛋白等均在肝脏合成。当肝组织广泛破坏时，上述血浆蛋白 质合成减少，尤其是清蛋白减少，导致低清蛋白血症。在肝硬化病人，由于门静脉高压导致氨基酸 输入肝脏减少是蛋白质合成减少的另一个原因。临床上可出现水肿，甚至出现腹腔积液与胸腔积 液。γ球蛋白为免疫球蛋白，由B 淋巴细胞及浆细胞产生。当肝脏受损，尤其是慢性炎症时，刺激 单核-巨噬细胞系统，γ球蛋白生成增加。当患严重肝病时血浆纤维蛋白原、凝血酶原等凝血因子 合成减少，临床上出现皮肤、黏膜出血倾向。体内氨基酸及核酸代谢产生的氨在肝脏内通过鸟氨 酸循环合成尿素、经肾脏排出体外，从而维持血氨正常水平，当肝细胞严重损害时，尿素合成减少， 血氨升高，临床上表现为肝性脑病。由于肝脏参与蛋白质的合成代谢与分解代谢，通过检测血浆 蛋白含量及蛋白组分的相对含量(蛋白电泳)、凝血因子含量及血氨浓度，可了解肝细胞有无慢性 损伤及其损害的严重程度。

**(一)血清总蛋白和清蛋白、球蛋白比值测定**

90%以上的血清总蛋白(serum total protein,STP)和全部的血清清蛋白(albumin,A)是由肝脏 合成，因此血清总蛋白和清蛋白含量是反映肝脏合成功能的重要指标。清蛋白是正常人体血清中 的主要蛋白质组分，肝脏每天大约合成120mg/kg,半衰期为19～21天，分子量为66000,属于非急 性时相蛋白，在维持血液胶体渗透压、体内代谢物质转运及营养等方面起着重要作用。血浆胶体 渗透压下降可致肝脏合成清蛋白增加，细胞因子尤其是IL-6可致肝脏合成清蛋白减少。总蛋白含 量减去清蛋白含量，即为球蛋白(globulin,G)含量。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、多种糖蛋白、金属结合蛋白、多种脂蛋白及酶类。球蛋白与机体免疫功 能与血浆黏度密切相关。根据清蛋白与球蛋白的量，可计算出清蛋白与球蛋白的比值(A/G)。

**352** 第四篇 实 验 诊 断



**【参考值】**

正常成人血清总蛋白60～80g/L,清蛋白40～55g/L,球蛋白20～30g/L,A/G 为(1.5~ 2.5):1。

血清总蛋白及清蛋白含量与性别无关，但和年龄相关，新生儿及婴幼儿稍低，60岁以后约降低 2g/L,血清清蛋白占总蛋白量至少达60%,球蛋白不超过40%。在分析血清蛋白检测结果时，应考 虑以下因素可影响测定结果：激烈运动后数小时内血清总蛋白可增高4～8g/L;卧位比直立位时总 蛋白浓度约低3~5g/L;溶血标本中每存在1g/L 的血红蛋白可引起总蛋白测定值约增加3%;含脂 类较多的乳糜标本影响检测准确性，需进行预处理，以消除测定干扰。

**【临床意义】**

血清总蛋白降低一般与清蛋白减少相平行，总蛋白升高同时有球蛋白升高。由于肝脏具有很 强的代偿能力，且清蛋白半衰期较长，因此只有当肝脏病变达到一定程度和在一定病程后才能出 现血清总蛋白的改变，急性或局灶性肝损伤时STP、A、G及 A/G 多为正常。因此它常用于检测慢 性肝损伤，并可反映肝实质细胞储备功能。

**1.** **血清总蛋白及清蛋白增高** 主要由于血清水分减少，使单位容积总蛋白浓度增加，而全身 总蛋白量并未增加，如各种原因导致的血液浓缩(严重脱水，休克，饮水量不足)、肾上腺皮质功能 减退等。

**2.** **血清总蛋白及清蛋白降低**

(1)肝细胞损害影响总蛋白与清蛋白合成：常见肝脏疾病有亚急性重症肝炎、慢性中度以上持 续性肝炎、肝硬化、肝癌等，以及缺血性肝损伤、毒素诱导性肝损伤。清蛋白减少常伴有γ球蛋白增 加，清蛋白含量与有功能的肝细胞数量呈正比。清蛋白持续下降，提示肝细胞坏死进行性加重，预 后不良；治疗后清蛋白上升，提示肝细胞再生，治疗有效。低蛋白血症时，临床上常出现严重水肿及 胸腔积液、腹腔积液。

(2)营养不良：如蛋白质摄入不足或消化吸收不良。

(3)蛋白丢失过多：如肾病综合征(大量肾小球性蛋白尿)、蛋白丢失性肠病、严重烧伤、急性 大失血等。

(4)消耗增加：见于慢性消耗性疾病，如重症结核、甲状腺功能亢进及恶性肿瘤等。

(5)血清水分增加：如水钠潴留或静脉补充过多的晶体溶液。先天性低清蛋白血症较为少见。

**3.** **血清总蛋白及球蛋白增高** 当血清总蛋白>80g/L 或球蛋白>35g/L, 分别称为高蛋白血症

(hyperproteinemia)或高球蛋白血症(hyperglobulinemia)。 总蛋白增高主要是因球蛋白增高，其中又 以γ球蛋白增高为主。

(1)慢性肝脏疾病：包括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、原 发性胆汁性肝硬化等；球蛋白增高程度与肝脏病严重性相关。

(2)M 球蛋白血症：如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症等。

(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)慢性炎症与慢性感染：如结核病、疟疾、黑热病、麻风病及慢性血吸虫病等。

**4.** **血清球蛋白浓度降低** 主要是因合成减少，见于：

(1)生理性减少：小于3岁的婴幼儿。

(2)免疫功能抑制：如长期应用肾上腺皮质激素或免疫抑制剂。

(3)先天性低γ球蛋白血症。

**5.A/G** **倒置** 清蛋白降低和(或)球蛋白增高均可引起A/G 倒置，见于严重肝功能损伤及M

蛋白血症，如慢性中度以上持续性肝炎、肝硬化、原发性肝癌、多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血

症等。

**第六章** **肝脏病常用实验室检测**

353

**(二)血清α₁-抗胰蛋白酶**

α₁-抗胰蛋白酶(α₁-antitrypsin,AAT)由肝脏合成，分子量51.8kDa,是蛋白酶抑制物( proteinase inhibitor,Pi),含量虽比另一蛋白酶抑制物α₂-巨球蛋白低，但AAT 占血清中抑制蛋白酶活力的 90%左右。 AAT 分子较小，可透过毛细血管进入组织液。 AAT 能抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶、胶原 酶，以及白细胞起吞噬作用时释放的溶酶体蛋白水解酶，形成不可逆的酶-抑制物复合体。 AAT 具 有多种遗传表型，其表达的蛋白质有M 型、Z 型和 S 型，人群中最多见的是PiMM 型，占95%以上， 其他还有PiZZ、PiSS、PiSZ、PiMZ和 PiMS。 对蛋白酶的抑制作用主要依赖于M 型蛋白的浓度。

**【参考值】**

0.9~2.0g/L。

**【临床意义】**

**1.AAT** **缺陷与肝病** 新生儿PiZZ 型和 PiSZ 型与其胆汁淤积、肝硬化和肝细胞癌的发生有 关；PiZZ型新生儿由于Z 蛋白在门静脉周围干细胞蓄积，10%～20%在出生数周后易患新生儿肝 炎，最后可因活动性肝硬化致死。 PiZZ表型的某些成人也会发生肝损害。

**2.AAT** **缺陷与其他疾病** PiZZ型、PiSZ 型个体常出现年轻时(20～30岁)肺气肿。当吸入尘 埃和细菌引起肺部多形核白细胞活跃吞噬时，溶酶体弹性蛋白酶释放；如果M 型AAT 蛋白缺乏，蛋 白水解酶可作用于肺泡壁的弹性纤维而导致肺气肿发生。低血浆AAT 还可出现在胎儿呼吸窘迫 综合征。

**(三)铜蓝蛋白**

铜蓝蛋白(ceruloplasmin,Cp)电泳位置在α₂球蛋白区带，是由肝实质细胞合成的单链多肽，含 糖约8%～9.5%,肽链和碳水化合物总分子量平均为132kDa。 每分子 Cp 含6～8个铜原子，由于 含铜而呈蓝色；血浆铜95%存在于Cp 中，另5%呈可扩散状态，在血液循环中Cp 可视为铜的没有 毒性的代谢库。 Cp 主要参与氧化还原反应，根据其他物质的性质，它既作为氧化剂，又能作为抗氧 化剂。Cp 具有铁氧化酶作用，能将Fe²\*氧化为Fe³,Fe³\*可结合到转铁蛋白上，对铁的转运和利用 非常重要。同时，Cp 具有抑制膜脂质氧化的作用。

**【参考值】**

0.2~0.6g/L。

**【临床意义】**

主要作为Wilson病的辅助诊断指标。 Wilson病是一种常染色体隐性遗传病，因血浆 Cp 减少， 血浆游离铜增加，游离铜沉积在肝可引起肝硬化，沉积在脑基底核的豆状核则导致豆状核变性，因 而该病又称为肝豆状核变性。但该病的原因不全是Cp 减少，因为有一小部分病人Cp 水平正常； 可能是铜掺入Cp 时所需的携带蛋白减少，从而导致Cp 结合铜减少。病人其他相关指标变化包括 血清总铜降低、游离铜增加和尿铜排出增加。

**(四)血清蛋白电泳**

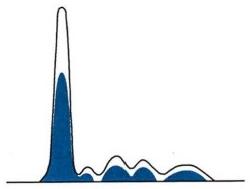
**【原理】**

在碱性环境中(pH8.6) 血清蛋白质均带负电，在电场中均会向阳极泳动，因血清中各种蛋白 质的颗粒大小、等电点及所带的负电荷多少不同，它们在电场中的泳动速度也不同。清蛋白分子 质量小，所带负电荷相对较多，在电场中迅速向阳极泳动；γ球蛋白因分子质量大，泳动速度最慢。 临床的电泳方法有多种，临床上应用最多的是醋酸纤维素膜法及琼脂糖凝胶法。血清蛋白经电泳 后，先进行染色，再用光密度计扫描，即可对血清蛋白的电泳区带进行相对定量。电泳后从阳极开 始依次为清蛋白、α;球蛋白、α₂球蛋白、β球蛋白和γ球蛋白五个区带，结果常用光密度计扫描图 表示。

**【参考值】**

醋酸纤维素膜法：清蛋白

0.62~0.71(62%～71%)



**354** 第四篇 实 验 诊 断

α₁球蛋白 0.03～0.04(3%～4%)

α2球蛋白 0.06～0.10(6%～10%)

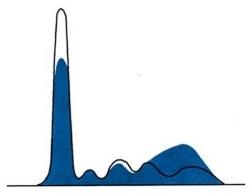
β球蛋白 0.07~0.11(7%～11%)

γ球蛋白 0.09~0.18(9%～18%)

**【临床意义】**

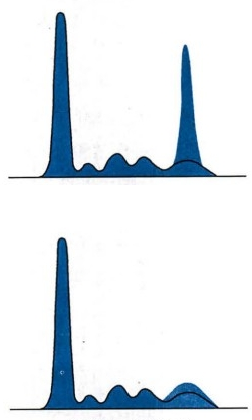
各种常见疾病血清蛋白电泳扫描图变化见图4-6-1。

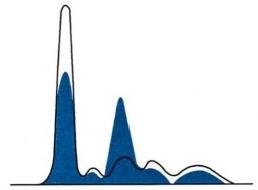
**蛋白丢失性肠病**



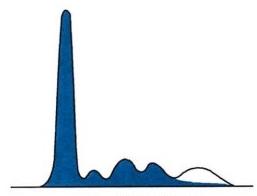
**肝硬化**

**单克隆γ球蛋白病**

**多克隆γ球蛋白病**



肾病综合征



**低γ球蛋白血症**

图4-6-1 几种常见疾病血清蛋白电泳扫描图

1. 肝脏疾病急性及轻症肝炎时电泳结果多无异常。慢性肝炎、肝硬化、肝细胞肝癌(常合并 肝硬化)时，清蛋白降低，α₁ 、α2、β球蛋白也有减少倾向；γ球蛋白增加，典型者β和γ区带融合，出 现β- γ桥，在慢性活动性肝炎和失代偿的肝硬化增加尤为显著。

2.M 蛋白血症如骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症等，清蛋白浓度降低，单克隆γ球蛋白明显升 高，亦有β球蛋白升高，偶有α球蛋白升高。大部分病人在γ区带、β区带或与γ区带之间可见结 构均一、基底窄、峰高尖的M 蛋白。

3. 肾病综合征、糖尿病、肾病清蛋白降低；由于血脂增高，可致α₂及β球蛋白(是脂蛋白 的主要成分)增高，γ球蛋白不变或相对降低。

**4.** **其他** 结缔组织病伴有多克隆γ球蛋白增高，先天性低丙种球蛋白血症γ球蛋白降低，蛋 白丢失性肠病表现为清蛋白及γ球蛋白降低，α₂球蛋白则增高。

**(五)血清前清蛋白测定**

前清蛋白(prealbumin,PAB)由肝细胞合成，分子量为62000,比清蛋白小，醋酸纤维素膜电泳 上向阳极的泳动速度较清蛋白快，在电泳图谱上位于清蛋白前方可以看到一条染色很浅的区带。 前清蛋白是一种载体蛋白，能与甲状腺素结合，因此又称甲状腺素结合前清蛋白(thyroxin binding prealbumin),并能运输维生素A。

前清蛋白半衰期较其他血浆蛋白短(约2天),因此它比清蛋白更能早期反映肝细胞损害。它

的血清浓度明显受营养状况及肝功能改变的影响。

**【参考值】**

1 岁 100mg/L

1～3岁 168～281mg/L

**第六章** **肝脏病常用实验室检测**

成人 280～360mg/L

**【临床意义】**

**1.** **降低**

(1)营养不良、慢性感染、晚期恶性肿瘤。

(2)肝胆系统疾病：肝炎、肝硬化、肝癌及梗阻性黄疸。对早期肝炎、急性重症肝炎有特殊诊断 价值。

2. 增高 见于霍奇金淋巴瘤。

**(六)血浆凝血因子测定**

除组织因子及由内皮细胞合成的vW 因子外，其他凝血因子几乎都在肝脏中合成；凝血抑制因 子如抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ)、α₂ 巨球蛋白、α₁抗胰蛋白酶、C₁ 脂酶抑制因子及蛋白C 也都在肝脏合 成。此外，纤维蛋白降解产物在肝脏代谢。凝血因子半衰期比清蛋白短得多，尤其是维生素 K 依 赖因子(Ⅱ、VI、X、X),如因子VⅡ的半衰期只有1.5～6小时，因此在肝功能受损的早期，清蛋白检 测完全正常，而维生素K 依赖的凝血因子却有显著降低，故在肝脏疾病早期可用凝血因子检测作 为过筛试验。

肝病病人也可表现为血小板数量减少或功能障碍。酒精和肝炎病毒均可抑制骨髓的巨核细 胞生成，引起血小板减少；肝硬化和急性暴发性肝功能衰竭病人，由于凝血抑制因子合成减少，激 活的凝血因子清除减少，或组织促凝血酶原激酶的释放，可导致弥散性血管内凝血(DIC),DIC 时 多种凝血因子及血小板的消耗增加。

在胆汁淤积病人中，由于肠道胆盐缺乏，影响肠腔对脂溶性维生素K 的吸收，维生素K 依赖因 子不能被激活，引起凝血障碍，临床检验凝血酶原时间延长时可通过给予维生素K 而被纠正。大 部分纤维蛋白原在肝脏合成，且其合成潜力很大，除非严重的肝实质损害，多数情况不引起纤维蛋 白原降低。因子VⅡ部分在肝外生成，在肝病时，多数正常或偶可升高。此外因子VⅡ和纤维蛋白原一 样，是一种急性时相反应蛋白，其升高还与组织坏死及炎症反应等因素有关。

在肝脏疾病时，通常进行的过筛试验有：

**1.** **凝血酶原时间** **(prothrombin** **time,PT)** **测定** 在待检血浆中加入Ca²\*和组织因子(组织

凝血活酶),观测血浆的凝固时间。它反映血浆因子Ⅱ、V、VI、X含量，其灵敏度稍差，但能判断肝 病预后。

正常参考范围大致为：11～14秒。

在急性缺血性肝损伤及毒性肝损伤PT 延长>3秒，而在急性病毒性或酒精性肝炎PT 延长极少 超过3秒；慢性肝炎病人PT 一般均在正常范围内，但在进展为肝硬化后，PT 则延长。 PT 延长是肝 硬化失代偿期的特征，也是诊断胆汁淤积，肝脏合成维生素K 依赖因子Ⅱ、V、VⅡ、X是否减少的重 要实验室检查。在急性重型肝炎时，如PT 延长、纤维蛋白原及血小板都降低，则可诊断为 DIC。 利 用 PT、肌酐、胆红素及INR 四种检测指标还可对终末期肝病病人进行MELD 评分，以决定病人进行 肝移植的优先权。

2. 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time,APTT)测 定 在受检 血浆中加入接触因子激活剂、部分磷脂和Ca²\*后，观察其凝血时间。

正常参考范围大致为：30～42秒。

严重肝病时，因子IX、X、XI、XI合成减少，致使APTT 延长；维生素K 缺乏时，因子IX、X不能激 活，APTT 亦可延长。

3. 凝血酶时间 (thrombin time,TT)测定于受检血浆中加入“标准化”凝血酶试剂，测定

开始出现纤维蛋白丝所需时间。

正常参考范围大致为：16～18秒。

TT 延长主要反映血浆纤维蛋白原含量减少或结构异常和FDP 的存在，因子VⅡ、IX、X也有影

355



**356**

2 记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

响。肝硬化或急性暴发性肝功能衰竭合并DIC 时 ，TT 是一个常用的检测手段。

**4.** **肝促凝血酶原试验** **(HPT)** HPT能反映因子Ⅱ、VⅡ、X的综合活性，试验灵敏度高，但由于 其灵敏度太高，故与预后相关性较差。

**5.** **抗凝血酶Ⅲ** **(AT-Ⅲ)** **测定** AT-Ⅲ主要在肝脏合成，70%～80%凝血酶由其灭活，它与凝 血酶形成1:1共价复合物而抑制凝血酶。严重肝病时由于肝脏合成AT-Ⅲ减少、消耗增多以及跨毛 细血管流过率改变等原因致使血浆AT-Ⅲ活性明显降低，合并DIC 时降低更显著。

**(七)血氨** **(blood** **ammonia)测定**

肠道中未被吸收的氨基酸及未被消化的蛋白质在大肠埃希菌作用下脱去氨基生成的氨，以及 血液中的尿素渗入肠道，经大肠埃希菌分解作用生成的氨经肠道吸收入血，经门静脉进入肝脏。 氨对中枢神经系统有高度毒性，家兔血中氨含量如果达到50mg/L,即中毒死亡。肝脏是唯一能解 除氨毒性的器官，大部分氨在肝内通过鸟氨酸循环生成尿素，经肾脏排出体外， 一部分氨在肝、肾、 脑等中与谷氨酸合成谷氨酰胺，肾脏分泌氨中和肾小管腔中H\*,形成铵盐随尿排出体外。肝脏利 用氨合成尿素，是保证血氨正常的关键，在肝硬化及暴发性肝衰竭等严重肝损害时，如果80%以上 肝组织破坏，氨就不能被解毒，氨在中枢神经系统积聚，引起肝性脑病。

用于血氨测定的标本必须在15钟内分离出血浆，以避免细胞代谢造成血氨的假性升高。

**【参考值】**

18～72μmol/L

**【临床意义】**

1. 升高 ①生理性增高见于进食高蛋白饮食或运动后；②病理性增高见于严重肝损害(如肝 硬化、肝癌、重症肝炎等)、上消化道出血、尿毒症及肝外门静脉系统分流形成。

2. 降低 低蛋白饮食、贫血。

**二、脂类代谢功能检查**

血清脂类包括胆固醇、胆固醇酯、磷脂、三酰甘油及游离脂肪酸。肝脏除合成胆固醇、脂肪酸等 脂类外，还能利用食物中脂类及由脂肪组织而来的游离脂肪酸，合成三酰甘油及磷脂等，并能合成 极低密度脂蛋白、初生态高密度脂蛋白以及酰基转移酶等；血液中的胆固醇及磷脂也主要来源于 肝脏。虽然没有临床医生将血脂检测异常作为肝脏疾病的诊断指标，但需要清楚地认识到肝脏疾 病可导致脂代谢异常。在严重肝脏损伤，主要包括HDL, 特别是 HDL₃ 水平下降；卵磷脂胆固醇脂 肪酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyl transferase,LCAT)缺陷及脂蛋白脂肪酶活性降低。但在酒精 性肝炎时，酒精可诱导肝细胞表达Apo A1增加，故血清 HDL 水平升高。在胆道阻塞时，病人血浆 中出现异常大颗粒脂蛋白，称为阻塞性脂蛋白X(lipoprotein-X,LP-X),同时血液中胆固醇及磷脂含 量增高。在肝脏合成磷脂发生障碍时，会造成脂肪运输障碍而导致肝细胞内脂肪沉积，形成脂肪 肝。基于PT、GGT及 Apo A1水平可计算PGA 指数，可用于区别酒精性肝炎及肝硬化。

**(一)血清胆固醇和胆固醇酯测定**

内源性胆固醇(cholesterol)80%是由肝脏合成，血浆中LCAT 全部由肝脏合成，在LCAT 作用 下，卵磷脂的脂肪酰基转移到胆固醇羟基上，生成胆固醇酯(cholesterol ester)。当肝脏严重损伤时， 胆固醇及LCAT 合成减少，由于LCAT 的减少或缺乏，导致胆固醇酯的含量减少。

**【参考值】**

总胆固醇：2.9～6.0mmol/L;

胆固醇酯：2.34～3.38mmol/L;

胆固醇酯：游离胆固醇=3:1。

**【临床意义】**

1.肝细胞损害时，LCAT 合成减少，胆固醇的酯化障碍，血中胆固醇酯减少；在肝脏严重损害如

第六章 肝脏病常用实验室检测

357

肝硬化、暴发性肝功能衰竭时，血中总胆固醇也降低。

2. 胆汁淤积时，由于胆汁排出受阻而反流入血，血中出现阻塞性脂蛋白X, 同时肝合成胆固 醇能力增加，血中总胆固醇增加，其中以游离胆固醇增加为主。胆固醇酯与游离胆固醇比值 降低。

3. 营养不良及甲状腺功能亢进症病人，血中总胆固醇减少。

**(二)阻塞性脂蛋白×测定**

当胆道阻塞、胆汁淤积时，由于胆汁排泄受阻，胆汁内的磷脂逆流入血，血中出现大颗粒脂蛋 白，称为阻塞性脂蛋白X(lipoprotein-X,LP-X),它是一种异常的低密度脂蛋白。

**【参考值】**

正常血清中 LP-X 为阴性。

**【临床意义】**

脂蛋白-X 为胆汁淤积时在血液中出现的异常脂蛋白，是胆汁淤积的敏感而特异的生化学指 标，对胆汁淤积的临床诊断有重要意义。

**1.** **梗阻性黄疸的诊断** 血清LP-X 阳性有助于梗阻性黄疸的诊断。

**2.** **肝内、外阻塞的鉴别诊断** LP-X 的定量与胆汁淤积程度相关，肝外阻塞比肝内阻塞引起 胆汁淤积程度严重， 一般认为其含量>2000mg/L 时提示肝外胆道阻塞。

**三、胆红素代谢检查**

胆红素是血液循环中衰老红细胞在肝、脾及骨髓的单核-巨噬细胞系统中分解和破坏的产物。 红细胞破坏释放出血红蛋白，然后代谢生成游离珠蛋白和血红素，血红素(亚铁原卟啉)经微粒体 血红素氧化酶的作用，生成胆绿素，进一步在胆绿素还原酶作用下被催化还原为胆红素。正常人 由红细胞破坏生成的胆红素占总胆红素的80%～85%,其余15%～20%来自含有亚铁血红素的非 血红蛋白物质(如肌红蛋白、过氧化氢酶及细胞色素酶)及骨髓中无效造血的血红蛋白，这种胆红 素称为旁路胆红素(shunt bilirubin)。 以上形成的胆红素称为游离胆红素(free bilirubin),在血液中 与清蛋白结合形成的复合体，称为非结合胆红素(unconjugated bilirubin,UCB)。 非结合胆红素不能 自由透过各种生物膜，故不能从肾小球滤过。以清蛋白为载体的非结合胆红素随血流进入肝脏， 在窦状隙与清蛋白分离后，迅速被肝细胞摄取。肝细胞清除非结合胆红素的效率非常高，达5mg/ (kg ·d)。 游离胆红素在肝细胞内和Y、Z蛋白(主要是Y 蛋白，又称配体结合蛋白)结合后，再与 谷胱甘肽转移酶B 结合并被运送到肝细胞的光面内质网(SER), 在那里胆红素与配体结合蛋白分 离，在葡萄糖醛酸转移酶存在时，与胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸作用，形成单葡萄糖醛酸胆红素 和双葡萄糖醛酸胆红素，即结合胆红素(conjugated bilirubin,CB)。 结合胆红素被转运到与胆小管 相连的肝窦状隙的肝细胞膜表面，直接被排入胆小管，而非结合胆红素不能穿过肝细胞膜。 一旦 胆红素进入胆小管，便随胆汁排入肠道，在肠道细菌作用下进行水解、还原反应，脱去葡萄糖醛酸 和加氢，生成尿胆素原(urobilinogen)和尿胆素(urobilin),大部分随粪便排出，约20%的尿胆原被 肠道重吸收，经门静脉入肝，重新转变为结合胆红素，再随胆汁排入肠腔，这就是胆红素的肠肝

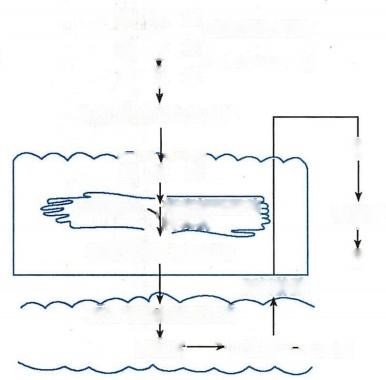
循环，在肠肝循环过程中仅有极少量尿胆原溢入体循环，从尿中排出。胆红素的代谢过程见图

4-6-2。

当红细胞破坏过多(溶血性贫血)、肝细胞胆红素转运蛋白缺陷(Gilbert综合征)、葡萄糖醛酸 结合缺陷(Gilbert综合征、Crigler-Najjar综合征)、胆红素排泄障碍(Dubin-Johnson综合征)及胆道 阻塞(各型肝炎、胆管炎症等)均可引起胆红素代谢障碍，临床上通过检测血清总胆红素、结合胆红 素、非结合胆红素、尿内胆红素及尿胆原，借以诊断有无溶血及判断肝、胆系统在胆色素代谢中的 功能状态。



**358** **第四篇** **实** **验** **诊** **断**



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 血 红 素 ，    胆 绿 素  胆 红 素 ' | (血红素加氧酶)  (胆绿素还原酶) | 肾  胆素原  尿 |
| 胆红素-白蛋白复合体  胆红素  2UDPGA 葡萄糖醛酸基  转移酶  双葡萄糖醛酸胆红素  肝门静脉 | |

双葡萄糖醛酸胆红素

胆红素 →胆素原 → →粪便

单核-巨噬

细胞系统

血 液

肝细胞

肠管

图4-6-2 胆红素代谢过程图

**(** **一)血清总胆红素测定**

血清中胆红素与偶氮染料发生重氮化反应有快相与慢相两期，前者为可溶性结合胆红素，后 者为不溶解的非结合胆红素。应用Jendrassik-Grof方法，使用茶碱和甲醇作为溶剂，以保证血清中 结合与非结合胆红素完全被溶解，并与重氮盐试剂起快速反应，即为血清总胆红素(serum total bili- rubin,STB)。

**【参考值】**

新生儿0～1天 34～103μmol/L;

1～2天 103～171μmol/L;

3~5天 68～137μmol/L;

成人 3.4～17.1μmol/L。

**【临床意义】**

**1.** **判断有无黄疸、黄疸程度及演变过程** 当 STB>17. 1μmol/L, 但<34.2μmol/L 时为隐性黄 疸或亚临床黄疸；34.2～171μmol/L 为轻度黄疸，171～342μmol/L 为中度黄疸，>342μmol/L 为高 度黄疸。在病程中检测可以判断疗效和指导治疗。

**2.** **根据黄疸程度推断黄疸病因** 溶血性黄疸通常<85.5μmol/L, 肝细胞黄疸为17 . 1~ 171μmol/L,不完全性梗阻性黄疸为171～265μmol/L,完全性梗阻性黄疸通常>342μmol/L。

3. 根据总胆红素，结合及非结合胆红素增高程度判断黄疸类型 若 STB 增高伴非结合胆红 素明显增高提示为溶血性黄疸，总胆红素增高伴结合胆红素明显升高为梗阻性黄疸，三者均增高 为肝细胞性黄疸。

**(二)血清结合胆红素与非结合胆红素测定**

血清中不加溶解剂，当血清与重氮盐试剂混合后快速发生颜色改变，在1分钟时测得的胆红素

即为结合胆红素(CB)。 总胆红素减去结合胆红素即为非结合胆红素(UCB)。

**【参考值】**

结合胆红素0~6.8 μmol/L; 非结合胆红素1.7～10.2 μmol/L。

**【临床意义】**

根据结合胆红素与总胆红素比值，可协助鉴别黄疸类型，如CB/STB<20% 提示为溶血性黄疸， 20%～50%之间常为肝细胞性黄疸，比值>50%为梗阻性黄疸。结合胆红素测定可能有助于某些 肝胆疾病的早期诊断。肝炎的黄疸前期、无黄疸型肝炎、失代偿期肝硬化、肝癌等，30%～50%病人

第六章 肝脏病常用实验室检测

表现为CB 增加，而STB 正常。

**(三)尿液胆红素检查**

非结合胆红素不能透过肾小球屏障，因此不能在尿中出现；而结合胆红素为水溶性，能够透过 肾小球基底膜在尿中出现。正常成年人尿中含有微量胆红素，大约为3.4μmol/L,通常的检验方法 不能被发现，当血中结合胆红素浓度超过肾阈(34mmol/L) 时，结合胆红素可自尿中排出。采用加 氧法检查，胆红素被氧化为胆绿素而使尿呈绿色；若用重氮反应法检查，胆红素成为重氮胆红素， 尿呈紫色。

**【参考值】**

正常人为阴性反应。

**【临床意义】**

尿胆红素试验阳性提示血中结合胆红素增加，见于：

**1.** **胆汁排泄受阻** 肝外胆管阻塞，如胆石症、胆管肿瘤、胰头癌等；肝内小胆管压力升高如门 静脉周围炎症、纤维化，或因肝细胞肿胀等。

**2.** **肝细胞损害** 病毒性肝炎，药物或中毒性肝炎，急性酒精性肝炎。

**3.** **黄疸鉴别诊断** 肝细胞性及梗阻性黄疸尿内胆红素阳性，而溶血性黄疸尿内胆红素则为阴

性。先天性黄疸中Dubin-Johnson综合征和Rotor综合征尿内胆红素阳性，而Gilbert和Crigler-Najjar 综合征则为阴性。

4. 碱中毒时胆红素分泌增加，可出现尿胆红素试验阳性。

**(四)尿中尿胆原检查**

在胆红素肠肝循环过程中，仅有极少量尿胆原逸入血液循环，从肾脏排出。尿中尿胆原为无 色不稳定物质，可与苯甲醛(Ehrlich试剂)发生醛化反应，生成紫红色化合物，从而可进行定性和定 量的检查。

**【参考值】**

定量：0.84～4.2μmol/(L ·24h);

定性：阴性或弱阳性。

**【临床意义】**

尿内尿胆原在生理情况下仅有微量，但受进食和尿液酸碱度的影响，在餐后或碱性尿中，由于 肾小管对尿胆原重吸收减少和肠道尿胆原生成增加，故尿中尿胆原稍增加；相反在酸性尿中则减 少。若晨尿稀释4倍以上仍呈阳性，则为尿胆原增多。

**1.** **尿胆原增多**

(1)肝细胞受损，如病毒性肝炎，药物或中毒性肝损害及某些门静脉性肝硬化病人。

(2)循环中红细胞破坏增加及红细胞前体细胞在骨髓内破坏增加，如溶血性贫血及巨幼细胞 贫血。

(3)内出血时由于胆红素生成增加，尿胆原排出随之增加；充血性心力衰竭伴肝淤血时，影响 胆汁中尿胆原转运及再分泌，进入血中的尿胆原增加。

(4)其他，如肠梗阻、顽固性便秘，使肠道对尿胆原回吸收增加，使尿中尿胆原排出增加。

**2.** **尿胆原减少或缺如**

(1)胆道梗阻，如胆石症、胆管肿瘤、胰头癌、Vater壶腹癌等，完全梗阻时尿胆原缺如，不完全 梗阻时则减少，同时伴有尿胆红素增加。

(2)新生儿及长期服用广谱抗生素时，由于肠道细菌缺乏或受到药物抑制，使尿胆原生成 减少。

临床通过血中结合胆红素、非结合胆红素测定及尿内尿胆红素、尿胆原的检查对黄疸诊断与 鉴别诊断有重要价值(表4-6-1)。

359



360 **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **表4-6-1** | **正常人及常见黄疸的胆色素代谢检查结果**  **血清胆红素** **尿内胆色素** |
| CB | **UCB** **CB/STB** **尿胆红素** **尿胆原** |
| 正常人 | 0~6.8μmol/L | 1.7～10.2μmol/L 0.2~0.4 阴 性 0.84～4.2μmol/L |
| 梗阻性黄疸 | 明显增加 | 轻度增加 >0.5 强阳性 减少或缺如 |
| 溶血性黄疸 | 轻度增加 | 明显增加 <0.2 阴 性 明显增加 |
| 肝细胞性黄疸 | 中度增加 | 中度增加 0.2~0.5 阳 性 正常或轻度增加 |

**四、胆汁酸代谢检查**

胆汁的主要成分是胆汁酸盐(bile salts)、胆红素和胆固醇，其中以胆汁酸盐含量最多。肝细胞 胆固醇动态平衡较大程度依赖于胆固醇转化为胆汁酸，肝细胞以胆固醇为原料直接合成的胆汁酸 称为初级胆汁酸，包括胆酸(cholic acid)及鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid)。初级胆汁酸随胆汁 进入肠道后，经肠道菌群7α-脱羟化作用，胆酸转变为脱氧胆酸(deoxycholic acid),鹅脱氧胆酸转变 为石胆酸(lithocholic acid),称为次级胆汁酸。以上胆汁酸在肝细胞内与甘氨酸或牛磺酸结合，称 为结合胆汁酸，如甘氨胆酸、甘氨鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸及牛磺鹅脱氧胆酸等。结合胆汁酸是由肝 脏分泌入胆汁的主要形式，在肠道细菌作用下，可使结合胆汁酸被水解脱去甘氨酸或牛磺酸而成 游离胆汁酸。在回肠，尤其在回肠末端有95%胆汁酸被重吸收经门静脉入肝脏，在肝中已水解脱 去牛磺酸或甘氨酸的胆汁酸又重新形成结合胆汁酸，继之又分泌入胆汁，此即胆汁酸的肠肝循环。 据测定，这样的肠肝循环每餐后约进行3次。肠道中石胆酸水溶性小，极大部分自粪便中排出，每 天从粪便中丢失的胆汁酸等量由肝脏合成补充。由于胆汁酸能使疏水脂类在水中乳化为细小微 团，因此具有促进脂类食物及脂溶性维生素在肠道的消化吸收，并维持胆汁中胆固醇的溶解状态。 体内50%胆固醇以胆汁酸形式排泄，当胆汁酸合成减少，常导致肝内胆色素性或胆固醇性结石形 成。此外，胆汁酸还能促进胆汁分泌，具有重要的利胆作用。

胆汁酸(bile acid,BA)在肝脏中由胆固醇合成，随胆汁分泌入肠道，经肠道细菌分解后由小肠 重吸收，经门静脉入肝，被肝细胞摄取，少量进入血液循环，因此胆汁酸测定能反映肝细胞合成、摄 取及分泌功能，并与胆道排泄功能有关。它对肝胆系统疾病诊断的灵敏度和特异性高于其他指 标。可作空腹或餐后2小时胆汁酸测定，后者更灵敏。

**【参考值】**

总胆汁酸(酶法):0～10μmol/L。

**【临床意义】**

胆汁酸的合成、分泌、重吸收及加工转化等均与肝、胆、肠等密切相关，因此肝、胆或肠道疾病必 然影响胆汁酸代谢，而胆汁酸代谢异常势必影响到上述脏器功能及胆固醇代谢水平。血清胆汁酸 测定可作为一项灵敏的肝清除功能实验，尤其适用于可疑有肝病但其他生化指标正常或有轻度异 常的病人诊断。此外，动态监测餐后血清总胆汁酸水平，可以观察急性肝炎的慢性过程或慢性肝 炎的纤维化过程。总胆汁酸增高见于：①肝细胞损害，如急性肝炎、慢性活动性肝炎、肝硬化、肝癌、 酒精肝及中毒性肝病；②胆道梗阻，如肝内、肝外的胆管梗阻；③门静脉分流，肠道中次级胆汁酸经 分流的门静脉系统直接进入体循环；④进食后血清胆汁酸可一过性增高，此为生理现象。

肝硬化病人初级胆汁酸/次级胆汁酸比值下降，而在梗阻性黄疸病人初级胆汁酸/次级胆汁酸 比值显著升高。

**五、摄取、排泄功能检查**

肝脏有两条输出通路，即除肝静脉与体循环联系之外，还通过胆道系统与肠道相连接。位于

**第六章** **肝脏病常用实验室检测**

肝细胞之间的毛细胆管，相互连接成网并与小叶间胆管相通，接受肝细胞分泌出的胆汁。体内物 质代谢的终末产物，自外界进入体内的药物、染料、毒物，或从肠道吸收来的非营养物质，以及一些 肝内代谢产物(如胆色素、胆汁酸盐、胆固醇),均可经过肝细胞的摄取、代谢、转运，最后随胆汁的 分泌而排出体外。当肝脏功能受损及肝血流量减少时，上述物质的排泄功能便降低，因此外源性 地给予人工色素(染料)、药物来检测肝脏排泄功能是经常应用的肝功能检查方法之一。临床上常 运用静脉注射靛氰绿、利多卡因或磺溴酞钠等来了解肝脏的摄取与排泄功能。

**(一)靛氰绿滞留率试验**

在靛氰绿滞留率试验(indocyanine green retention ratio,ICGR)中使用的靛氰绿(ICG) 是一种感 光染料，其注入血液后迅速与清蛋白及α₁-脂蛋白结合，随血液经过肝脏时，90%以上被肝细胞摄 取，再以原形从胆道排泄，不进行肠肝循环，也不经过肝外组织清除及肾脏排泄，不参与体内化学 反应。清除率主要取决于肝血流量、正常的肝细胞数量以及胆道排泄的通畅程度，上述功能障碍 时，血浆ICG 消除率K 值明显降低，血中ICG 滞留率R 值则明显升高。

注意事项：静脉注射试验前必须做ICG 皮肤试验以除外过敏反应，然后以5mg/kg 体重ICG 的 剂量静脉快速注射，30秒内注射完毕，然后每隔5分钟静脉采血1次，共4次，再进行分光光度计测 定，算出滞留率。

**【参考值】**

15分钟血中滞留率(R₁ sicc):0～10%;

血中清除率(K):0.168~0.206/min;

肝最大移除率(Rmax):(3.18±1.62)mg/(kg ·min)。

**【临床意义】**

**1.ICG** **滞留率增加** 见于：①肝功能损害，如慢性肝炎时ICG 滞留率多在15%～20%之间， 慢性活动性肝炎则更高，肝硬化时平均滞留率为35%左右，肝炎恢复期ICG 滞留率常较早恢复正 常；②胆道阻塞。

**2.** **先天性黄疸的鉴别诊断** Dubin-Johnson 综合征ICG 滞留率正常；Gilbert 综合征正常，有时 可轻、中度升高；而Rotor综合征病人ICG 滞留率多>50%。

**3.** **手术前肝脏功能储备功能评估** Riscc是目前能全面反映肝脏储备功能少有的指标之一，对 肝脏手术切除方案的制定具有指导意义。

**(二)利多卡因试验**

肝脏对利多卡因摄取率较高，利多卡因经肝脏内细胞色素P450 酶系作用，氧化脱乙基而代谢 生成单乙基甘氨酰二甲苯(monoethylg-lycinexylidide,MEGX),利多卡因肾脏清除率低，血清中 MEGX 浓度不受肾功能损害的影响，因此测定MEGX 浓度可反映肝功能状态。利多卡因试验(lido- caine test)作为一个定量肝功能试验，与慢性肝病组织学变化相一致，能够正确反映正常肝细胞储 备功能及不同程度肝细胞损害。

静脉注射利多卡因1mg/kg,15分钟后采血测定血清MEGX 浓度。

**【参考值】**

(100±18)μg/L。

**【临床意义】**

**1.** **利多卡因试验对肝脏贮备功能的评价** 随着肝功能损害的加重，MEGX 浓度不断降低，与 定量反映肝硬化不同程度肝功能损害的Child-Pugh积分相关良好。肝硬化病人中MEGX 浓度降低 的原因可能是：①随着慢性肝病的进展，有功能的肝细胞总数减少，药酶数量及代谢活性减弱，利 多卡因的清除能力降低。②肝硬化病人，门体分流引起利多卡因在肝脏摄取率大为降低，清除率 主要取决于肝脏的内在清除能力。

2. 利多卡因试验还可作为肝移植时选择供肝的依据，并用于预测肝移植后移植肝存活状况。

361



第四篇 实 验 诊 断

**362**

**六、** **血清酶及同工酶检查**

肝脏是人体含酶最丰富的器官，酶蛋白含量约占肝总蛋白含量的2/3。肝细胞中所含酶种类 已知约数百种，在全身物质代谢及生物转化中都起重要作用，但常用于临床诊断不过10余种。有 些酶具有一定组织特异性，测定血清中某些酶的活性或含量可用于诊断肝胆疾病。如有些酶存在 于肝细胞内，当肝细胞损伤时细胞质内的酶释放入血流，使血清中的这些酶活性升高，如丙氨酸氨 基转移酶(ALT)、 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 醛缩酶、乳酸脱氢酶(LDH); 乙醇等可使线粒体释 放AST 增加。有些酶是由肝细胞合成，当患肝病时，这些酶活性降低，如凝血酶。 一些凝血因子 Ⅱ、VⅡ、IX、X合成需维生素 K 参与，而维生素 K 在肠道的吸收依赖于胆汁中的胆汁酸盐，故当胆汁 淤积时这些凝血因子合成不足。胆道阻塞时，胆小管膜上的某些酶在胆盐作用下从膜上解离下来 并反流入血，致使血清中这些酶的活性升高，如碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)。 有 些 酶活性与肝纤维组织增生有关，当肝脏纤维化时，血清中这些酶活性增高，如单胺氧化酶(MAO)

Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)、 透明质酸(HA)、 脯氨酰羟化酶(PH) 等。因此，血清中的这些酶活性变化能 反应肝脏的病理状态，是肝脏病实验室检查中最活跃的一个领域。

同工酶(isoenzymes)是指具有相同催化活性，但分子结构、理化性质及免疫学反应等都不相同 的一组酶，因此又称同工异构酶。这些酶存在于人体不同组织，或在同一组织、同一细胞的不同亚 细胞结构内。因此同工酶测定可提高酶学检查对肝胆系统疾病诊断及鉴别诊断的特异性。

**(一)血清氨基转移酶及其同工酶测定**

1. 血清氨基转移酶 氨基转移酶(aminotransferase)简称转氨酶(transaminase),是一组催化氨 基酸与α-酮酸之间的氨基转移反应的酶类，用于肝功能检查主要是丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)。 在氨基转移时它 们都是以磷酸吡哆醛(维生素 B₆) 和磷酸吡哆胺为其辅酶，ALT 催 化L-丙氨酸与α-酮戊二酸之间 的氨基转移反应，生成L-谷氨酸和丙酮酸，AST 催 化L-门冬氨酸与α-酮戊二酸之间的氨基转移反 应，生成L-谷氨酸和草酰乙酸。 ALT 主要分布在肝脏，其次是骨骼肌、肾脏、心肌等组织中；AST 主 要分布在心肌，其次在肝脏、骨骼肌和肾脏组织中。在肝细胞中，ALT 主要存在于非线粒体中，而大 约80%的AST 存在于线粒体内。由上可知ALT 与 AST 均为非特异性细胞内功能酶，正常时血清 的含量很低，但当肝细胞受损时，肝细胞膜通透性增加，胞质内的ALT 与 AST 释放入血浆，致使血 清ALT 与 AST 的酶活性升高，在中等程度肝细胞损伤时，ALT 漏出率远大于AST; 此外 ALT 与 AST 的血浆半衰期分别为47小时和17小时，因此ALT 测定反应肝细胞损伤的灵敏度较AST 为高。但 在严重肝细胞损伤时，线粒体膜亦损伤，可导致线粒体内AST 的释放，血清中AST/ALT 比值升高。

**【参考值范围】**

终点法(赖氏法)

ALT 5～25 卡门单位

AST 8～28卡门单位 DeRitis比值(AST/ALT):1.15。

**【临床意义】**

速率法(37℃)

5～40U/L

8～40U/L

(1)急性病毒性肝炎：ALT 与 AST 均显著升高，可达正常上限的20～50倍，甚至100倍，但 ALT 升高更明显。通常ALT>300U/L、AST>200U/L,DeRitis 比值<1,是诊断急性病毒性肝炎重要 的检测手段。在肝炎病毒感染后1～2周，转氨酶达高峰，在第3周到第5周逐渐下降，DeRitis 比值 逐渐恢复正常。但转氨酶的升高程度与肝脏损伤的严重程度无关。在急性肝炎恢复期，如转氨酶 活性不能降至正常或再上升、DeRitis 比值有升高倾向提示急性病毒性肝炎转为慢性。急性重症肝 炎时，病程初期转氨酶升高，以AST 升高显著，如在症状恶化时，黄疸进行性加深，酶活性反而降 低，即出现“胆酶分离”现象，提示肝细胞严重坏死，预后不佳。

62记

**第六章肝脏病常用实验室检测**

(2)慢性病毒性肝炎：转氨酶轻度上升(100～200U) 或正常，DeRitis 比值<1,若AST 升高较 ALT 显著，即DeRitis比值>1,提示慢性肝炎进入活动期可能。

(3)酒精性肝病、药物性肝炎、脂肪肝、肝癌等非病毒性肝病：转氨酶轻度升高或正常，且 DeRitis比值均>1,其中肝癌时DeRitis 比值≥3。

(4)肝硬化：转氨酶活性取决于肝细胞进行性坏死程度，DeRitis比值≥2,终末期肝硬化转氨 酶活性正常或降低。

(5)肝内、外胆汁淤积：转氨酶活性通常正常或轻度上升。

(6)急性心肌梗死后6~8小时，AST 增高，18～24小时达高峰，其值可达参考值上限的4～10 倍，与心肌坏死范围和程度有关，4～5天后恢复，若再次增高提示梗死范围扩大或新的梗死发生。

(7)其他疾病：如骨骼肌疾病(皮肌炎、进行性肌萎缩)、肺梗死、肾梗死、胰梗死、休克及传染 性单核细胞增多症，转氨酶轻度升高(50～200U)。

**2.AST** **同工酶** **(isoenzymes** **of** **AST)** 在肝细胞中有两种AST 同工酶，存在于胞质组分者 称为上清液AST(supematant AST,ASTs);存在于线粒体中者称为线粒体AST(mitochondrial AST, ASTm)。 正常血清中大部分为ASTs,ASTm 仅占10%以下；当肝细胞受到轻度损害，线粒体未遭破 坏，血清中ASTs 漏出增加，而ASTm 正常。如肝细胞严重损害，线粒体遭到破坏，此时血清中ASTm 升高，因此ASTm 升高表明肝细胞坏死严重。

**【临床意义】**

轻、中度急性肝炎，血清中AST 轻度升高，其中以ASTs 上升为主，ASTm 正常；重症肝炎、急性 重型肝炎、酒精性肝病时血清中ASTm 升高；氟烷性肝炎、Reye 综合征、妊娠脂肪肝、肝动脉栓塞术 后及心肌梗死时ASTm 也升高。

**(二)碱性磷酸酶及其同工酶测定**

1. 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase,ALP) ALP在碱性环境中能水解磷酸酯产生磷酸。 ALP 主要分布在肝脏、骨骼、肾、小肠及胎盘中，血清中ALP 以游离的形式存在，极少量与脂蛋白、 免疫球蛋白形成复合物，由于血清中大部分ALP 来源于肝脏与骨骼，因此常作为肝脏疾病的检查 指标之一，胆道疾病时可能由于ALP 产生过多而排泄减少，引起血清中ALP 升高。

**【参考值范围】**

磷酸对硝基苯酚速率法(37℃):

男性：45～125U/L;

女性：20～49岁 30～100U/L

50~79岁 50～135U/L

**【临床意义】**

生理情况下，ALP 活性增高主要与骨生长、妊娠、成长、成熟和脂肪餐后分泌等相关。病理情况 下，血清ALP 测定常用于肝胆疾病和骨骼疾病的临床诊断和鉴别诊断，尤其是黄疸的鉴别诊断。

(1)肝胆系统疾病：各种肝内、外胆管梗阻性疾病，如胰头癌、胆道结石引起的胆管阻塞、原发 性胆汁性肝硬化、肝内胆汁淤积等，ALP 明显升高，且与血清胆红素升高相平行；累及肝实质细胞的 肝胆疾病(如肝炎、肝硬化),ALP 轻度升高。

(2)黄疸的鉴别诊断：ALP 和血清胆红素、转氨酶同时测定有助于黄疸鉴别诊断。①梗阻性黄 疸 ，ALP 和血清胆红素明显升高，转氨酶仅轻度增高；②肝细胞性黄疸，血清胆红素中等程度增加， 转氨酶活性很高，ALP 正常或稍高；③肝内局限性胆道阻塞(如原发性肝癌、转移性肝癌、肝脓肿 等) ,ALP 明显增高，ALT 无明显增高，血清胆红素大多正常。

(3)骨骼疾病：如纤维性骨炎、佝偻病、骨软化症、成骨细胞瘤及骨折愈合期，血清ALP 升高。

(4)其他：营养不良、严重贫血、重金属中毒、胃、十二指肠损伤，结肠溃疡等时，ALP 也有不同 程度的升高。血清ALP 活性降低比较少见，主要见于呆小病，ALP 过少症，维生素C 缺乏症。

363



**364**



**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

不同疾病时ALP 升高程度不同，见表4-6-2。

**表4-6-2** **血清ALP** **增高常见原因**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **肝胆疾病** | **骨骼疾病** | **其他** |
| 梗阻性黄疸111 | 纤维性骨炎111 | 愈合性骨折1 |
| 胆汁性肝硬化111 | 骨肉瘤111 | 生长中儿童1 |
| 肝内胆汁淤积111 | 佝偻病1↑ | 后期妊娠↑ |
| 占位性病变(肉芽肿、脓肿、转移癌)11 | 骨软化症1↑ |  |
| 传染性单核细胞增多症个↑ | 骨转移癌个个 |  |
| 病毒性肝炎个 | 甲状旁腺功能亢进个个 |  |
| 酒精性肝硬化1 |  |  |

2. 碱性磷酸酶同工酶(isoenzymes of alkaline phosphatase) 碱性磷酸酶同工酶可根据琼 脂凝胶电泳分析、热抑制反应(56℃,15分钟)及其抗原性不同区分为6种：ALP1～ALP6。 根据其 来源不同，ALP2、ALP3、ALP4、ALP5分别称为肝型、骨型、胎盘型和小肠型，ALP1 是细胞膜组分和 ALP2 的复合物，ALP6 是 IgG 和 ALP2 复合物。

**【参考值】**

(1)正常人血清中以ALP2 为主，占总ALP 的90%,出现少量ALP3。

(2)发育中儿童ALP3 增多，占总ALP 的60%以上。

(3)妊娠晚期ALP4 增多，占总ALP 的 4 0 % ~ 6 5 % 。

(4)血型为B 型和O 型者可有微量ALP5。

**【临床意义】**

(1)在梗阻性黄疸，尤其是癌性梗阻时，100%出现 ALP1, 且 ALP1>ALP2。

(2)急性肝炎时，ALP2 明显增加，ALP1 轻度增加，且ALP1<ALP2。

(3)80%以上的肝硬化病人，ALP5 明显增加，可达总ALP40% 以上。但不出现ALP1。

**(三)γ-谷氨酰转移酶及同工酶测定**

**1.** **γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyl** **transferase,GGT**) 它是催化谷胱甘肽上γ-谷氨酰基转 移到另一个肽或另一个氨基酸上的酶。 GGT 主要存在于细胞膜和微粒体上，参与谷胱甘肽的代 谢。肾脏、肝脏和胰腺含量丰富，但血清中GGT 主要来自肝胆系统。 GGT 在肝脏中广泛分布于肝 细胞的毛细胆管一侧和整个胆管系统，因此当肝内合成亢进或胆汁排出受阻时，血清中GGT 增高。

**【参考值】**

γ-谷氨酰-3-羧基-对硝基苯胺法(37℃):男性：11～50U/L,女性：7～32U/L。

**【临床意义】**

(1)胆道梗阻性疾病：原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎等所致的慢性胆汁淤积，肝癌时由 于肝内阻塞，诱使肝细胞产生多量GGT, 同时癌细胞也合成GGT, 均可使GGT 明显升高，可达参考 值上限的10倍以上。此时GGT、ALP、5'-核苷酸酶(5'-NT)、 亮氨酸氨基肽酶(LAP) 及血清胆红素 呈平行增加。

(2)急、慢性病毒性肝炎、肝硬化：急性肝炎时，GGT 呈中等度升高；慢性肝炎、肝硬化的非活 动期，酶活性正常，若 GGT 持续升高，提示病变活动或病情恶化。

(3)急、慢性酒精性肝炎，药物性肝炎：GGT 可升高，ALT 和 AST 仅轻度增高，甚至正常；显著 性升高是酒精性肝病的重要特征，酗酒者当其戒酒后GGT 可随之下降。

(4)其他：脂肪肝、胰腺炎、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤等GGT 亦可轻度增高。

2.GGT 同工酶 (isoenzymes of y-glutamyl transferase) 血清中CGT 同工酶有三种形 式，但还缺少理想方法加以测定。 GGT1 (高分子质量形式)存在于正常血清、胆道阻塞及恶性浸润

第六章 肝脏病常用实验室检测

性肝病中。 GGT2 (中分子质量形式)由两种成分组成，主要成分存在于肝脏疾病中，据报道GGT2 对肝癌的敏感性与特异性均较高，在AFP 阴性肝癌中其阳性率为86.4%;若与AFP 联合检测使肝 癌诊断正确率达94.4%,另一种成分存在于胆道梗阻性疾病。 GGT3 为低分子质量复合物，尚无重 要意义。也有人认为GGT 的这些不同形式是蛋白质翻译后的变体，而非通常意义上的同工酶。

**(四)乳酸脱氢酶及其同工酶测定**

乳酸脱氢酶及其同工酶测定见本篇第七章。

**(五)α** **-L-岩藻糖苷酶**

α-L-岩藻糖苷酶(α-L-fucosidase,AFU)是溶酶体酸性水解酶，广泛分布于人体组织(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。

**【参考值】**

(27. 1±12.8)U/L。

**【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 降低，出现岩藻糖蓄积， 患儿多于5~6岁死亡。

**2.** **用于肝细胞癌与其他肝占位性病变的鉴别诊断** 肝细胞癌时AFU 显著增高，其他肝占位 性病变时AFU 增高阳性率低于肝癌；肝细胞癌手术切除后AFU 降低，复发时又升高。其活性动态 曲线对判断肝癌治疗效果、估计预后和预报复发有极重要的意义，甚至优于AFP。AFU 和 AFP 联 合应用，可提高原发性肝癌的阳性诊断率。慢性肝炎和肝硬化病人血清AFU 也增加，但一般仅轻 度升高。

**(六)5'-核苷酸酶**

5'-核苷酸酶(5'-nucleotidase,5'-NT)是一种碱性单磷酸酯酶，能专一水解核苷酸。此酶广泛存 在于人体各组织，如肝、胆、肠、脑、心、胰等，定位于细胞质膜上。在肝内，此酶主要存在于胆小管和 窦状隙膜内。

**【参考值】**

0~11U/L (速率法，37℃)。

**【临床意义】**

与ALP 类似。5'-NT 和ALP 的测定结果在胆道梗阻、肝内占位性病变或浸润性病变时有很高 的相关性。如5'-NT 活性大于正常的2～3倍以上时，对鉴别肝细胞性黄疸、梗阻性黄疸(肝外或肝 内性)有一定的参考价值。妊娠时5'-NT 升高，可能是胎盘释放5'-NT。 骨病时正常。

**(七)单胺氧化酶**

单胺氧化酶(monoamine oxidase,MAO)为一种含铜的酶，分布在肝、肾、胰、心等器官，肝中MAO 来源于线粒体，在有氧情况下，催化各种单胺的氧化脱氢反应，即：R-CH-NH₂+H₂O+O₂ → RCHO+ NH₃+H₂O₂, 可通过检测底物的减少量、氧的消耗量和NH₃ 的生成量来确定 MAO 的活性。 MAO 可 加速胶原纤维的交联，血清MAO 活性与体内结缔组织增生呈正相关，因此临床上常用MAO 活性 测定来观察肝脏纤维化程度。

**【参考值】**

0~3U/L (速率法，37℃)。

**【临床意义】**

**1.** **肝脏病变** 80%以上的重症肝硬化病人及伴有肝硬化的肝癌病人MAO 活性增高，但对早 期肝硬化反应不敏感。急性肝炎时MAO 大多正常，但若伴有急性重型肝炎时，MAO 从坏死的肝细 胞逸出使血清中MAO 增高。轻度慢性肝炎 MAO 大多正常，中、重度慢性肝炎有50%病人血清

**365**





366

笔记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

MAO 增高，表明有肝细胞坏死和纤维化形成。

**2.** **肝外疾病** 慢性充血性心力衰竭、糖尿病、甲状腺功能亢进症、系统硬化症等，或因这些器 官中含有MAO, 或因心功能不全引起心源性肝硬化或肝窦长期高压，MAO 也可升高。

**(八)脯氨酰羟化酶测定**

脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase,PH)是胶原纤维合成酶，能将胶原α-肽链上的脯氨酸羟化为 羟脯氨酸。在脏器发生纤维化时，PH 在该器官组织内的活性增加，当肝纤维化时，肝脏胶原纤维合 成亢进，血清中PH 增高，因此测定血中PH 活性可作为肝纤维化的指标。

**【参考值】**

(39.5±11.87)μg/L。

**【临床意义】**

**1.** **肝脏纤维化的诊断** 肝硬化及血吸虫性肝纤维化，PH 活性明显增高。原发性肝癌因大多 伴有肝硬化，PH 活性亦增高，而转移性肝癌、急性肝炎、轻型慢性肝炎，PH 大多正常，当肝细胞坏死 加重伴胶原纤维合成亢进时，PH 活性增加，慢性中、重度肝炎因伴有明显肝细胞坏死及假小叶形 成，PH 活性增高。

**2.** **肝脏病变随访及预后诊断** 慢性肝炎、肝硬化病人，其PH 活性进行性增高，提示肝细胞坏 死及纤维化状态加重，若治疗后PH 活性逐渐下降，提示治疗有效，疾病在康复过程中。

**七、其他检查**

肝纤维化是肝内结缔组织增生的结果，结缔组织主要成分是胶原。肝纤维化的实验室检查包 括单胺氧化酶、脯氨酰羟化酶、Ⅲ型前胶原氨基末端肽、IV型胶原及其分解片段、层粘连蛋白、纤维 连接蛋白、波形蛋白及透明质酸等的测定。血清铁常以铁蛋白形式储存在肝、脾、骨髓的单核-巨噬 细胞内，当肝细胞发生变性坏死时，肝内贮存铁释放入血，血清铁含量升高。肝脏又是人体组织中 含铜量最大的器官，肝内铜随胆汁进入肠道，因此当肝内外胆汁淤积时，铜排泄受阻，血清铜和血 浆铜蓝蛋白同时升高。

**(一)Ⅲ型前胶原氨基末端肽测定**

慢性肝炎、肝硬化病人肝脏的结缔组织的生物合成增加，其主要成分是胶原。在胶原生成初 期，首先生成前胶原，前胶原受到肽酶切割分离，成为Ⅲ型胶原和Ⅲ型前胶原氨基末端肽(amino terminal procollagen type Ⅲ peptide,PⅢP),部分进入血中。 PⅢP 常被用做肝脏纤维化的检测指标， 多以放射免疫法加以检测。

**【参考值】**

41～163μg/L。

**【临床意义】**

**1.** **肝炎** 急性病毒性肝炎时，血清PⅢP 增高，但在炎症消退后 PⅢP 恢复正常，若PⅢP 持续 升高提示转为慢性活动性肝炎。因此PⅢP 检测还可鉴别慢性持续性肝炎与慢性活动性肝炎。在 酒精性肝炎时，PⅢP 也明显增高，并与 PH 活性相关，此酶与胶原合成所必需的羟脯氨酸合成 有关。

**2.** **肝硬化** 血清 PⅢP 含量能可靠地反映肝纤维化程度和活动性及肝脏的组织学改变，是诊 断肝纤维化和早期肝硬化的良好指标。伴有肝硬化的原发性肝癌，血清PⅢⅢP 明显增高。但与原 发性血色病病人的肝纤维化程度无相关性。

**3.** **用药监护及预后判断** 血清 PⅢP 检测可用于免疫抑制剂(如甲氨蝶呤)治疗慢性活动性 肝炎的疗效监测，并可作为慢性肝炎的预后指标，如慢性肝炎PⅢP 持续升高，提示有肝硬化的 趋势。

4.肺纤维化、骨髓纤维化及某些恶性肿瘤病人血清PⅢP 也增高。

**第六章** **肝脏病常用实验室检测**

367

**(二)** **IV型胶原及其分解片段(7S** **片段和NCI** **片段)**

IV型胶原(Collegen IV,CIV)分布于肝窦内皮细胞下，是构成基膜的主要成分，由三股螺旋中心 区、氨基末端7S 片段和羧基末端球状NCl 片段组成网状结构。血清7S、CIV、NCl主要从基膜降解 而来，而不是由胶原合成而产生，故可作为反映胶原降解的指标。在肝纤维化过度增生时，CIV的 含量增加伴随着 CIV降解酶活性的增加，所以CIV的合成和降解都处于较高水平。 CIV与层粘连蛋 白有高度亲和性，过度沉积使肝窦毛细血管化，肝窦组织结构和肝血流改变，使肝细胞营养受限， 从而加剧肝脏病变。现认为，在肝纤维化早期己有 CIV的沉积。血清 CIV及其产物的增加是肝纤 维化早期的表现。

**【参考值】**

RIA法：血清CIV NCl片段为(5.3±1.3)μg/ml。

**【临床意义】**

**1.** **肝硬化早期诊断** 慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎和肝硬化CIV NCl 分别为(6.0± 2.9)、(10.2±2.0)、(13.5±3.0)μg/ml。 血清CIV在轻型慢性肝炎、慢性活动性肝炎和肝纤维化 时增高，血清水平依次递增。在CIV与 7S 片段平行检测中发现，其在肝纤维化时的相关系数分 别为0.519和0.628,可见后者更为密切。血清NCl、7S含量的升高与血清层粘连蛋白、PⅢP 的 升高是一致的。肝纤维化早期血中PⅢP、7S、NCl含量均增高，以7S 及 NCl 为明显，7S 及 NCl 含 量在反映肝细胞坏死和纤维化发展趋势方面优于PⅢP,提示 CIV合成增多是肝纤维化的早期表 现之一。

**2.** **用药疗效及预后判断** 在慢性丙型肝炎时，血清CIV不仅可作为评价肝纤维化程度的一个 重要指标，还可以预测干扰素、抗丙型肝炎病毒抗体的疗效。故认为干扰素的疗效主要与血清CIV 水平、丙型肝炎病毒基因类型有关，血清CIV大于250μg/ml时，干扰素治疗无效。

**3.** **其他** 在与基底膜相关的疾病时，可出现 CIV水平的升高，如甲状腺功能亢进、中晚期糖尿 病、硬皮病等。

**(三)血清铜测定**

铜主要分布在肝、肾、脑等组织，肝脏是含铜量最大器官。铜在小肠上部吸收到门静脉后与血 浆蛋白结合转运至肝，随胆汁排出体外。95%血清铜(serum copper)与α球蛋白结合为铜蓝蛋白， 其余为游离铜或与清蛋白结合。

**【参考值】**

成人11～22μmol/L。

**【临床意义】**

**1.** **增高** 见于：①肝胆系统疾病，如肝内、外胆汁淤积，转移性肝癌，肝硬化等；②风湿性疾病， 如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、风湿热、强直性脊柱炎等；③其他，如贫血、甲状腺功能亢进、各 种感染、心肌梗死、妊娠妇女等。

**2.** **降低** 见于肝豆状核变性(Wilson 病)、肾病综合征、烧伤、营养不良等。

此外，血清铁/铜比值有助于黄疸鉴别，铁/铜比值>1时多为病毒性肝炎、肝细胞性黄疸，而铁/ 铜比值<1时，多见于梗阻性黄疸。

**第二节** **常见肝脏疾病的各种实验诊断指标变化特点**

在充分了解肝脏疾病的各种实验室常用指标后，有必要认真分析各种肝脏疾病时实验诊断指 标的变化特征，临床医生才能做到合理利用实验诊断指标对各种肝脏疾病进行诊断、鉴别诊断、病 程监控及预后判断。

368

02记

第四篇 实 验 诊 断

**一、急性肝损伤**

在较短时间内迅速发生的肝细胞损伤统称为急性肝损伤(acute hepatic injury),主要包括各种 急性病毒性肝炎、急性缺血性肝损伤及急性毒性肝损伤。急性肝损伤的主要实验室检测变化特征 是转氨酶的显著升高，AST>200U/L,ALT>300U/L, 通常超过正常参考范围上限8倍以上，DeRitis 比值<1,常常伴有血清胆红素的升高。50%以上的急性肝损伤病人血清AST 超过正常参考范围上 限10倍以上。急性肝缺血性损伤及毒性损伤时血清AST 或 ALT 常超过其正常参考范围上限100 倍以上，AST 峰值常>3000U/L。 在无并发症的酒精性肝炎，ALT 及 AST 升高一般都在正常参考范 围上限10倍以下。蛋白合成代谢变化不大，但在急性缺血性肝损伤及急性毒性肝损伤时则可发生 改变。 ALP 可升高，但一般不会超过其正常参考范围上限的3倍。儿童急性病毒性肝炎极少发生 黄疸，仅有1%的急性肝炎儿童血清总胆红素峰值超过171μmol/L。 在成人，70%的急性甲型肝炎、 33%～50%的急性乙型肝炎、20%～33%的急性丙型肝炎均出现黄疸。急性肝损伤时，血清胆红素 升高以结合胆红素为主，这一点与梗阻性黄疸一致。

急性甲型及乙型肝炎通常为自限性疾病，大多数病人可完全恢复，但80%～85%的急性丙 型肝炎可发展为慢性肝炎。虽然急性肝损伤极少导致严重的肝损害及急性肝衰，但还是应检测 这种可能性。转氨酶活性似乎只与肝脏损伤的病因有关，而与肝损伤的严重程度无关。病毒性 肝炎病人转氨酶活性与胆红素浓度仅有微弱的相关性，转氨酶峰值与疾病预后也无关，在病人 状况恶化后转氨酶活性反而下降。 PT 则是急性肝损伤预后的最重要的预测指标。在急性病毒 性肝炎病人如果血清总胆红素>257μmol/L,PT 延长在4秒以上，预示严重肝损伤的发生，应警 惕肝衰竭发生的可能性；如果PT 延长在20秒以上，则预示病人具有死亡的高度危险性。对于 醋氨酚引起的急性毒性肝损伤，如果PT 时间持续升高超过4秒以上同样预示严重肝损伤的 发生。

**二、** **慢性肝损伤**

在较长的时间内(>6个月)肝细胞发生持续性损伤被称为慢性肝损伤(chronic hepatic injury), 主要包括慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、Wilson 病、血色素沉着病、原发性胆汁性肝硬化、原发 性硬化性胆管炎等。病理改变为进行性肝坏死及炎症，常伴有肝纤维化，可发展为肝硬化，并具有 发生肝细胞癌的危险性。慢性肝损伤时，血清转氨酶活性轻度升高，通常在其正常参考范围上限4 倍以下，少数病人血清转氨酶活性可在正常参考范围之内。大多数慢性肝损伤病人血清ALT 的升 高往往大于AST 的升高，肝硬化时DeRitis 比值<1,但慢性酒精性肝炎病人血清AST 升高则大于 ALT 的升高。如果病人有饮酒史，且血清DeRitis比值>2,则可诊断为酒精性肝炎。此外，当慢性肝 损伤发展为肝硬化时，ALT 可正常，AST 却仍然升高。胆红素代谢及排泄基本正常，血清 ALP 往往 在正常参考范围内。

对于慢性病毒性肝炎的确诊需要进行病毒血清学实验。如果病毒血清标志物为阴性，且血清 ALT 长期轻度升高，则应考虑其他原因导致的慢性肝损伤。血色素沉着病为常染色体隐性遗传性 疾病，为6号染色体上 HFE 基因点突变引起，血清转铁蛋白饱和度>45%、非饱和铁结合能力< 28%、HFE 基因C282Y 基因突变可用于血色素沉着病的实验诊断。 Wilson病同样是常染色体隐性 遗传性疾病，是因13号染色体上编码用于铜转运的 ATPase 基因突变所致，对于具有慢性肝损伤或 脂肪肝，且年龄在40岁以下的病人通过测定血清铜蓝蛋白则可进行诊断，Wilson 病病人血清铜蓝 蛋白水平降低，血清总铜降低，游离铜升高，尿铜排泄增加。自身免疫性肝炎可占慢性肝炎的 18%,可分为1、2、3型。1型最为常见，具有较高滴度的抗核抗体及抗平滑肌抗体，ALT 升高，ALP 可轻度升高或不升高，γ球蛋白升高；2型主要发生在儿童，抗肝-肾微粒体抗体为阳性；3型主要发 生在年轻妇女，可溶性肝抗原为阳性。原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎是发生胆管破



**第六章** **肝脏病常用实验室检测**

**369**

坏的自身免疫性疾病，ALT、AST、GGT、ALP均升高。原发性胆汁性肝硬化发生肝内胆管损伤，80% 的病人同时发生Sjögren综合征，抗线粒体抗体为阳性；原发性硬化性胆管炎时肝内及肝外胆管均 损伤，70%的病人同时患有炎症性肠病，大约2/3的病人核周抗中性粒细胞胞质抗体为阳性。α₁- 抗胰蛋白酶缺陷是由于α₁-抗胰蛋白酶单个氨基酸替换所致，常导致新生儿肝炎、慢性肝损伤的发 生，可通过α₁-抗胰蛋白酶表型分型进行诊断。

**三、肝硬化**

慢性肝损伤可反复长期引起肝损伤，使细胞外基质过量沉积及异常分布，从而导致肝纤维 化(liver fibrosis)的发生，引起进行性肝功能不全、门静脉高压，最终导致肝硬化的发生，肝硬化 (liver cirhosis)的病理基础则是肝纤维化。在慢性肝炎发展为肝硬化的过程中，可发生许多实 验诊断指标的变化。肝硬化时血清 ALT/AST 比值常<1,纤维化程度越高，则比值越低，则可能 与肝损害后肝脏产生减少有关。此外，肝硬化时血小板减少、PT 延长、清蛋白合成减少、球蛋白 增加。用于评价肝纤维化的实验诊断指标目前主要有两类： 一是反映胶原产生及降解的血清标 志物：MAO、PH、PⅢP、IV型胶原及其降解片段等、透明质酸(hyaluronic acid,HA)、层粘连蛋白 (laminin,LN)等；另一类是通过测定血清多种非胶原相关成分，然后计算肝纤维化分数，如 Fi- brotest(测定Apo A1、结合珠蛋白、α₂-微球蛋白、GGT)、ELF-test(测定组织金属蛋白酶抑制剂-1、 PⅢP、透明质酸)、Hepascore(测定胆红素、GGT、α₂-微球蛋白、透明质酸、性别及年龄)、Wai-score (测定ALT、AST、PLT)。

**第三节** **常见肝脏病检查项目的合理选择与应用**

肝脏是人体重要器官之一，具有多种多样的物质代谢功能，由于肝脏功能复杂，再生和代偿能 力很强，因此根据某一代谢功能所设计的检查方法，只能反映肝功能的一个侧面，而且往往须到肝 脏损害到相当严重的程度时才能反映出来，因而肝功能检查正常也不能排除肝脏病变。血清酶学 指标的测定虽然在反映肝细胞损伤及坏死时敏感性很高，但均缺乏特异性。另外，当肝功能试验 异常时，也要注意有无肝外影响因素。目前尚无一种理想的肝功能检查方法能够完整和特异地反 映肝脏功能全貌。在临床工作中，临床医生必须具有科学的临床思维，合理选择肝脏功能检查项 目，并从检验结果中正确判断肝脏功能状况，必要时可选择肝脏影像学、血清肝炎病毒标志物及肝 癌标志物等检测技术，并结合病人临床的症状和体征，从而对肝脏功能做出正确而全面的评价。 肝脏病检查项目选择原则如下：

**1.** **健康体格检查时** 可选择 ALT、AST、GGT、A/G 比值及肝炎病毒标志物。必要时可增加 ALP、STP及血清蛋白电泳。

**2.** **怀疑为无黄疸性肝病时** 对急性病人可查 ALT、胆汁酸、尿液尿胆原及肝炎病毒标志物。 对慢性病病人加查AST、ALP、GGT、STP、A/G 比值及血清蛋白电泳。

**3.** **对黄疸病人的诊断与鉴别诊断时** 应查STB、CB、尿液尿胆原与胆红素、ALP、GGT、LP-X、 胆汁酸。

**4.** **怀疑为原发性肝癌时** 除查一般肝功能(如 ALT、AST、STB、CB)外，应加查 AFP、GGT 及其 同工酶，ALP 及其同工酶。

**5.** **怀疑为肝脏纤维化或肝硬化时** ALT、AST、STB、A/G、蛋白电泳、ICGR为筛查，此外应查 MAO、PH 及 PⅢP 等。

**6.** **疗效判断及病情随访** 急性肝炎可查ALT、AST、前清蛋白、ICG、STB、CB、尿液尿胆原及胆 红素。慢性肝病可观察ALT、AST、STB、CB、PT、血清总蛋白、A/G 比值及蛋白电泳等，必要时查 MAO、PH、PⅢP。 原发性肝癌应随访AFP、GGT、ALP及其同工酶等。

**370** **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**几种常见肝病肝功能改变见表4-6-3。**

**表4-6-3** **几种常见肝病的实验指标改变**

急性肝炎

酒精性肝炎

慢性肝炎

肝硬化

胆汁淤积

肝癌

暴发性肝衰竭

**AST**

个11

↑

N～1

N~1

N～1

111

**ALT**

111

N～1

N～1

N~

个个

**STB**

N~11

N~

N~1

N~

↑ ~ 个 1 1

N~

个 1

**ALP**

N~↑

N~1

N~1

N～1

个个个

11

**GGT**

个

个11

N~1

N～1

11

1111

11

**A**

N

N

4

4

N

N~1

**G**

N

N

↑1

N

N～1

N~1

**BA** **P** **ⅢP**

11

个1

N

个 ↑

N

(郭 玮)







**第七章** **临床常用生物化学检测**

临床生物化学检测是实验诊断学的重要组成部分，其主要内容包括：①以物质分类为主探讨疾病 时的生物化学变化，如糖尿病及其他糖代谢紊乱、血浆脂质和脂蛋白代谢紊乱、电解质代谢紊乱等。 ②以器官和组织损伤为主探讨疾病时的生物化学变化，如内分泌腺、心肌损伤相关的生物化学改变及 代谢紊乱等。③临床酶学及临床治疗药物检测等。临床生物化学检测项目不断拓展、检测手段不断 改进、检测项目组合不断完善以及实验室质量管理体系的运用，不仅提高了生物化学检测速度和结果 的准确性，也为临床诊断、鉴别诊断、病情观察、预后判断和治疗监测提供了重要依据。

**第一节** **血糖及其代谢产物的检测**

**一、空腹血糖检测**

空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)是诊断糖代谢紊乱最常用和最重要的指标。 FBG 易受肝 脏功能、内分泌激素、神经因素和抗凝剂等多种因素的影响，且不同的检测方法，其结果也不尽相 同。临床上常用葡萄糖氧化酶法和己糖激酶法测定，采集静脉血或毛细血管血，可用血浆、血清或 全血，以空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose,FPG)检测最可靠，但临床上通常采用血清较多且 更为方便。血糖检测的适应证见表4-7-1。

**表4-7-1** **血糖检测的适应证**

**适** **应** **证**

**状态**

高糖血症 ①门诊病人或住院病人的糖尿病筛检

②糖尿病治疗监测

③评价碳水化合物代谢(孕妇、慢性肝病、急性肝炎、急性胰腺炎、慢性胰腺病、肢端肥大症、艾迪 生病、全垂体功能减退等)



低糖血症①糖尿病治疗时出现低糖血症有关的症状

②排除临床表现健康的低糖血症病人(胰岛素瘤除外)

③病人的低糖血症相关症状

④新生儿低糖血症的检测

⑤儿童期先天性代谢障碍的相关线索

**【参考值】**

成人空腹血浆(清)葡萄糖：3.9~6.1mmol/L。

**【临床意义】**

血糖检测是目前诊断糖尿病的主要依据，也是判断糖尿病病情和控制程度的主要指标。

1.FBG 增 高 FBG 增高而又未达到诊断糖尿病的标准时，称为空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG);FBG增高超过7.0mmol/L 时称为高糖血症(hyperglycemia)。 根据FBG 水平将 高糖血症分为3度：FBG7.0~8.4mmol/L 为轻度增高；FBG8.4～10.1mmol/L 为中度增高；FBG 大 于10.1mmol/L 为重度增高。当FBG 超过9mmol/L (肾糖阈)时尿糖即可呈阳性。

372 第四篇 实 验 诊 断

0笔记

(1)生理性增高：餐后1～2小时、高糖饮食、剧烈运动、情绪激动、胃倾倒综合征等。

(2)病理性增高：①各型糖尿病。②内分泌疾病：如甲状腺功能亢进症、巨人症、肢端肥大症、

皮质醇增多症、嗜铬细胞瘤和胰高血糖素瘤等。③应激性因素：如颅内压增高、颅脑损伤、中枢神经 系统感染、心肌梗死、大面积烧伤、急性脑血管病等。④药物影响：如噻嗪类利尿剂、口服避孕药、泼 尼松等。⑤肝脏和胰腺疾病：如严重的肝病、坏死性胰腺炎、胰腺癌等。⑥其他：如高热、呕吐、腹 泻、脱水、麻醉和缺氧等。

2.FBG 减低 FBG 低于3.9mmol/L 时为血糖减低，当FBG 低于2.8mmol/L 时称为低糖血症 (hypoglycemia)。

(1)生理性减低：饥饿、长期剧烈运动、妊娠期等。

(2)病理性减低：①胰岛素过多：如胰岛素用量过大、口服降糖药、胰岛β细胞增生或肿瘤等。

②对抗胰岛素的激素分泌不足：如肾上腺皮质激素、生长激素缺乏。③肝糖原贮存缺乏：如急性重 型肝炎、急性肝炎、肝癌、肝淤血等。④急性乙醇中毒。⑤先天性糖原代谢酶缺乏：如 I、Ⅲ型糖原 贮积症(glycogen storage disease)等。⑥消耗性疾病：如严重营养不良、恶病质等。⑦非降糖药物影 响：如磺胺药、水杨酸、吲哚美辛等。⑧特发性低血糖。

**二、** **口服葡萄糖耐量试验**

葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test,GTT)是检测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。 GTT 有静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose toler- ance test,IVGTT)、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)。现多采用WHO 推荐的 75g葡萄糖标准OGTT, 分别检测FPG 和口服葡萄糖后0.5小时、1小时、2小时、3小时的血糖和尿 糖。正常人口服一定量的葡萄糖后，暂时升高的血糖刺激了胰岛素分泌增加，使血糖在短时间内 降至空腹水平，此为耐糖现象。当糖代谢紊乱时，口服一定量的葡萄糖后血糖急剧升高或升高不 明显，但短时间内不能降至空腹水平(或原来水平),此为糖耐量异常或糖耐量降低。 OGTT 的适应 证见表4-7-2。

**表4-7-2** **OGTT的适应证**

|  |  |
| --- | --- |
| ①无糖尿病症状，随机血糖或FBG异常，以及有一过性 或持续性糖尿者  ②无糖尿病症状，但有明显的糖尿病家族史  ③有糖尿病症状，但FBG未达到诊断标准者 | ④妊娠期、甲状腺功能亢进症、肝脏疾病时出现糖 尿者  ⑤分娩巨大胎儿或有巨大胎儿史的妇女  ⑥原因不明的肾脏疾病或视网膜病变 |

**【参考值】**

(1)FPG3.9~6. 1mmol/L。

(2)口服葡萄糖后0.5～1小时，血糖达高峰(一般为7.8～9.0mmol/L),峰值<11.1mmol/L。

(3)2小时血糖(2小时PG)<7.8mmol/L。

(4)3小时血糖恢复至空腹水平。

(5)各检测时间点的尿糖均为阴性。

**【临床意义】**

OGTT 是一种葡萄糖负荷试验，用于了解机体对葡萄糖代谢的调节能力，是糖尿病和低糖血症 的重要诊断性试验。临床上主要用于诊断糖尿病、判断糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)、鉴别尿糖和低糖血症，OGTT 还可用于胰岛素和C-肽释放试验。

**1.** **诊断糖尿病** 临床上有以下条件者，即可诊断糖尿病。

(1)具有糖尿病症状，FPG≥7.0mmol/L。

(2)OGTT2 小时PG≥11.1mmol/L。



第七章 临床常用生物化学检测

373

(3)具有临床症状，随机血糖≥11.1mmol/L,且伴有尿糖阳性者。

临床症状不典型者，需要另一天重复检测确诊，但一般不主张做第3次OGTT。

2. 判断IGT FPG<7.0mmol/L,2 小时PG 为7.8～11.1mmol/L,且血糖到达高峰的时间延长 至1小时后，血糖恢复正常的时间延长至2~3小时以后，同时伴有尿糖阳性者为IGT。IGT 长期随 诊观察，大约1/3能恢复正常，1/3仍为IGT,1/3 最终转为糖尿病。 IGT 常见于2型糖尿病、肢端肥 大症、甲状腺功能亢进症、肥胖症及皮质醇增多症等。

**3.** **平坦型糖耐量曲线** **(smooth** **OGTT** **curve)** FPG 降低，口服葡萄糖后血糖上升也不明 显，2小时PG 仍处于低水平状态。常见于胰岛β细胞瘤、肾上腺皮质功能减退症、腺垂体功能减退 症。也可见于胃排空延迟、小肠吸收不良等。

**4.** **储存延迟型糖耐量曲线** **(storage** **delay** **OGTT** **curve** **)** 口服葡萄糖后血糖急剧升高， 提早出现峰值，且大于11.1mmol/L,而2小时PG 又低于空腹水平。常见于胃切除或严重肝损伤。 由于胃切除后肠道迅速吸收葡萄糖或肝脏不能迅速摄取和处理葡萄糖，而使血糖急剧增高，反应 性引起胰岛素分泌增高，进一步导致肝外组织利用葡萄糖增多，而使2小时PG 明显降低。

**5.** **鉴别低血糖**

(1)功能性低血糖：FPG 正常，口服葡萄糖后的高峰时间及峰值均正常，但2～3小时后出现低 血糖，见于特发性低糖血症。

(2)肝源性低血糖：FPG 低于正常，口服葡萄糖后血糖高峰提前并高于正常，但2小时PG 仍处 于高水平，且尿糖阳性。常见于广泛性肝损伤、病毒性肝炎等。

糖尿病及其他高血糖的诊断标准见表4-7-3。

**表4-7-3** **糖尿病及其他高血糖的诊断标准(血糖浓度，mmol/L)**

|  |
| --- |
| **疾病或状态** **静脉血浆** **静脉全血** **毛细血管全血** |

DM

空腹

服糖2小时

≥7.0

≥11.1

≥6.1

≥10.0

≥6.1

≥11.1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| IGT | 空腹  服糖2小时 | <7.0  7.8～11.1 | <6.1  6.7～10.0 | <6.1  7.8～11.1 |

IFG

空腹

服糖2小时

6.1~7.0

<7.8

5.6~6.1

<6.7

5.6～6.1

<7.8

**三、血清胰岛素检测和胰岛素释放试验**

糖尿病时，由于胰岛β细胞功能障碍和胰岛素生物学效应不足(胰岛素抵抗),而出现血糖增 高和胰岛素降低的分离现象。在进行OGTT 的同时，分别于空腹和口服葡萄糖后0.5小时、1小时、 2小时、3小时检测血清胰岛素浓度的变化，称为胰岛素释放试验(insulin releasing test),用于了解 胰岛β细胞基础功能状态和储备功能状态，间接了解血糖控制情况。

**【参考值】**

(1)空腹胰岛素：10～20mU/L。

(2)释放试验：口服葡萄糖后胰岛素高峰在0.5～1小时，峰值为空腹胰岛素的5～10倍。2小 时胰岛素<30mU/L,3 小时后达到空腹水平。

**【临床意义】**

血清胰岛素水平和胰岛素释放试验主要用于糖尿病的分型诊断及低血糖的诊断与鉴别诊断。

**1.** **糖尿病**

(1)1型糖尿病空腹胰岛素明显降低，口服葡萄糖后释放曲线低平。

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

374



记

(2)2型糖尿病空腹胰岛素可正常、稍高或减低，口服葡萄糖后胰岛素呈延迟释放反应。

2.胰岛β细胞瘤 常出现高胰岛素血症，胰岛素呈高水平曲线，但血糖降低。

**3.** **其他** 肥胖、肝功能损伤、肾衰竭、肢端肥大症、巨人症等血清胰岛素水平增高；腺垂体功能

低下、肾上腺皮质功能不全或饥饿时，血清胰岛素水平减低。

**四、血清C-肽检测**

C-肽(connective peptide)是胰岛素原(proinsulin)在蛋白水解酶的作用下分裂而成的与胰岛素等 分子的肽类物。空腹C-肽水平变化、C-肽释放试验可用于评价胰岛β细胞分泌功能和储备功能。

**【参考值】**

(1)空腹C-肽：0.3～1.3nmol/L。

(2)C- 肽释放试验：口服葡萄糖后0.5～1小时出现高峰，其峰值为空腹C-肽的5~6倍。

**【临床意义】**

C-肽水平变化常用于糖尿病的分型诊断，其意义与血清胰岛素一样，且C-肽可以真实反映实 际胰岛素水平，故也可以指导临床治疗中胰岛素用量的调整。

**1.C-** **肽水平增高**

(1)胰岛β细胞瘤时空腹血清C-肽增高、C-肽释放试验呈高水平曲线。

(2)肝硬化时血清C-肽增高，且C-肽/胰岛素比值降低。

**2.C-** **肽水平减低**

(1)空腹血清C-肽降低，见于糖尿病。

(2)C- 肽释放试验：口服葡萄糖后1小时血清C-肽水平降低，提示胰岛β细胞储备功能不足。 释放曲线低平提示1型糖尿病；释放延迟或呈低水平见于2型糖尿病。

(3)C- 肽水平不升高，而胰岛素增高，提示为外源性高胰岛素血症，如胰岛素用量过大等。

**五、糖化血红蛋白检测**

糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,GHb)是在红细胞生存期间，血红蛋白A(HbA) 与己糖(主 要是葡萄糖)缓慢、连续的非酶促反应的产物。由于HbA 所结合的成分不同，CHb 又分为HbA₁a (与 磷酰葡萄糖结合)、HbA,b(与果糖结合)、HbA₁c (与葡萄糖结合),其中HbA,c 含量最高(占60%~ 80%),是目前临床最常检测的部分。由于糖化过程非常缓慢， 一旦生成则不再解离，且不受血糖暂时 性升高的影响。因此，HbA₁c 对高血糖，特别是血糖和尿糖波动较大时有特殊诊断价值。

HbA₁c 检测的指征：糖尿病碳水化合物代谢的长期回顾性监测，HbA₁c 检测的推荐频度取决于 糖尿病类型和(或)治疗(表4-7-4)。

**表4-7-4糖尿病病人HbA₁c检测时间频度**

**糖尿病类型/治疗**

1型糖尿病，最小量或常规治疗

1 型糖尿病

加强治疗2型糖尿病

糖尿病孕妇、妊娠期糖尿病

**推荐频度**

每年3～4次

每月1~2次

稳定的代谢条件下每年2次

每1~2个月1次

**【参考值】**

HbA₁c4%～6%,HbA,5%～8%。

**【临床意义】**

HbA₁c 水平取决于血糖水平、高血糖持续时间，其生成量与血糖浓度呈正比。 HbA₁c 的代谢周



第七章 临床常用生物化学检测 375

期与红细胞的寿命基本一致，故HbA₁c 水平反映了近2～3个月的平均血糖水平，但并不能提供每 天血糖的动态变化或低血糖异常发生的频率。

**1.** **评价糖尿病控制程度** HbA₁c<7%说明糖尿病控制良好，HbA₁c增高提示近2～3个月的糖 尿病控制不良，HbA₁c 愈高，血糖水平愈高，病情愈重。故HbA₁c 可作为糖尿病长期控制的良好观 察指标。糖尿病控制良好者，每年检测2次，控制欠佳者每3个月检测1次，以便调整用药剂量。

**2.** **筛检和预测糖尿病** 2010年美国糖尿病协会(ADA) 发布的糖尿病诊治指南中正式采纳以 HbA₁c≥6.5% 作为糖尿病的诊断标准之一。HbA₁c 水平在5.7%～6.4%为糖尿病高危人群，预示 进展到糖尿病前期阶段。2011年世界卫生组织(WHO) 也推荐HbA₁c≥6.5% 作为糖尿病的诊断截 点。由于我国有关HbA₁c 诊断糖尿病的相关资料尚不足，而且缺乏HbA₁c 检测方法的标准化，故 目前在我国不推荐采用HbA₁c 诊断糖尿病。

**3.** **预测血管并发症** 由于HbA₁c 与氧的亲和力强，可导致组织缺氧，故长期HbA,c 增高，可 引起组织缺氧而发生血管并发症。 HbA,c>10%, 提示并发症严重，预后较差。

**4.** **鉴别高血糖** 糖尿病高血糖的HbA₁c水平增高，而应激性高血糖的HbA₁c 则正常。

**六、糖化清蛋白检测**

糖化清蛋白(glycated albumin,GA)是人体葡萄糖与清蛋白发生非酶促反应的产物，由于清蛋 白的半衰期为17～19天，所以GA 可以反映糖尿病病人测定前2～3周血糖的平均水平。临床上 采用糖化清蛋白与清蛋白的百分比来表示GA 的水平，去除了血清清蛋白水平对检测结果的影响。

**【参考值】**

10.8%～17.1%。

**【临床意义】**

虽然，GA 可以反映糖尿病病人测定前2～3周血糖的平均水平，但相对于HbA₁c 来说，GA 反 映血糖控制水平的时间较短，且目前尚缺乏有关GA 与糖尿病慢性并发症的大样本、前瞻性研究。 另外，GA 受清蛋白的更新速度、体重指数(BMI) 和甲状腺激素等的影响。因此，临床上对于长期血 糖控制水平的监测，应谨慎使用GA。

**1.** **评价短期糖代谢控制情况** 因清蛋白在体内的半衰期较短，且清蛋白与血糖的结合速度比 血红蛋白快。所以，GA 对短期内血糖变化比HbA,c 灵敏，是评价短期糖代谢控制情况的良好指 标，尤其是对于糖尿病病人治疗方案调整后的疗效评价，GA 可能比HbA₁c 更具有临床参考价值。

**2.** **辅助鉴别应激性高血糖** 急性应激反应如外伤、感染以及急性心脑血管事件等也可出现高 血糖，但难以与糖尿病鉴别。 GA 和 HbA,c 联合测定有助于判断高血糖的持续时间，可作为既往是 否患有糖尿病的辅助检测方法，从而客观评估糖代谢紊乱发生的时间及严重程度，进而进一步指 导诊断与治疗。

**3.** **筛检糖尿病** 与 HbA₁c相似，GA 同样适用于糖尿病的筛检，GA≥17.1% 可以筛检出大部 分未经诊断的糖尿病，同时检测空腹血糖和GA 可以提高糖尿病筛检率。 GA 异常是提示糖尿病高 危人群需进行OGTT 检查的重要指征，尤其对于空腹血糖正常者的意义可能更为明显。但是，GA 能否作为糖尿病筛检指标仍需进一步研究。

**第二节** **血清脂质和脂蛋白检测**

**一** **、血清脂质检测**

血清脂质包括胆固醇、三酰甘油、磷脂(phospholipid)和游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)。血清 脂质除了可作为脂质代谢紊乱及有关疾病的诊断指标外，还可协助诊断原发性胆汁性胆管炎、肾

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**376**

病综合征、肝炎肝硬化及吸收不良综合征等。

**(一)总胆固醇测定**

胆固醇(cholesterol,CHO)是脂质的组成成分之一 。胆固醇中70%为胆固醇酯(cholesterol es- terase,CE)、30%为游离胆固醇(free cholesterol,FC),总称为总胆固醇(total cholesterol,TC)。CHO 检测的适应证有：①早期识别动脉粥样硬化的危险性。②使用降脂药物治疗后的监测。

**【参考值】**

**1.** **合适水平** <5.20 mmol/L。

**2.** **边缘水平** 5.20～6.20 mmol/L。

**3.** **升高** **>6.20mmol/L。**

**【临床意义】**

血清TC 水平受年龄、家族、性别、遗传、饮食、精神等多种因素影响，且男性高于女性，脑力劳 动者高于体力劳动者。因此，很难制定统一的参考值。根据CHO 水平高低及其引起心、脑血管疾 病的危险性，将CHO 分为合适水平、边缘水平和升高(或减低)即危险水平(risk)。 作为诊断指标， TC 既不特异，也不灵敏，只能作为某些疾病，特别是动脉粥样硬化的一种危险因素。因此，TC 常作 为动脉粥样硬化的预防、发病预测、疗效观察的参考指标。 TC 变化的临床意义见表4-7-5。

**表4-7-5** **TC变化的临床意义**

|  |  |
| --- | --- |
| **状态** | **临床意义** |

增高 ①动脉粥样硬化所致的心、脑血管疾病

②各种高脂蛋白血症、胆汁淤积性黄疸、甲状腺功能减退症、类脂性肾病、肾病综合征、糖尿病等

③长期吸烟、饮酒、精神紧张和血液浓缩等

④应用某些药物，如环孢素、糖皮质激素、阿司匹林、口服避孕药、β-肾上腺素阻滞剂等



**减低** ①甲状腺功能亢进症

②严重的肝脏疾病，如肝硬化和急性重型肝炎

③贫血、营养不良和恶性肿瘤等

④应用某些药物，如雌激素、甲状腺激素、钙拮抗剂等



**(二)三酰甘油测定**

三酰甘油(triglyceride,TG)是甘油和3个脂肪酸所形成的酯，又称为中性脂肪(neutral fat)。 TG 是机体恒定的供能来源，主要存在于β-脂蛋白和乳糜微粒中，直接参与CHO 和 CE 的合成。 TG 也是动脉粥样硬化的危险因素之一。TG 检测的适应证有：①早期识别动脉粥样硬化的危险性和高 脂血症的分类。②对低脂饮食和药物治疗的监测。

**【参考值】**

1.合适水平 0.56～1.70mmol/L。

2.边缘水平 1.70～2.30mmol/L。

3.升高 >2.30mmol/L。

**【临床意义】**

血清TG 受生活习惯、饮食和年龄的影响，在个体内及个体间的变异较大。由于TG 的半衰期短 (5~15分钟),进食高脂、高糖和高热量饮食后，外源性TG 可明显增高，且以乳糜微粒的形式存在。 由于乳糜微粒的分子较大，能使光线散射而使血浆浑浊，甚至呈乳糜样，称为饮食性脂血(alimentary lipemia)。 因此，必须在空腹12～16小时静脉采集标本测定TG, 以排除和减少饮食的影响。

**1.TG** **增高** 见于：①冠心病。②原发性高脂血症、动脉粥样硬化症、肥胖症、糖尿病、痛风、 甲状腺功能减退症、肾病综合征、高脂饮食和胆汁淤积性黄疸等。

**2.TG** **减** **低** 见于：①低β-脂蛋白血症和无β-脂蛋白血症。②严重的肝脏疾病、吸收不良、甲

02记



第七章 临床常用生物化学检测

377

状腺功能亢进症、肾上腺皮质功能减退症等。

**二、血清脂蛋白检测**

脂蛋白(lipoprotein)是血脂在血液中存在、转运及代谢的形式。超高速离心法根据脂蛋白密度 不同，将其分为乳糜微粒(chylomicron,CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)、 低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)和 VLDL 的代谢产物中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein,IDL)。脂蛋白(a)[LP(a)] 是脂蛋白 的一大类，其脂质成分与LDL 相似。

**(一)乳糜微粒测定**

乳糜微粒(CM) 是最大的脂蛋白，CM 脂质含量高达98%,蛋白质含量少于2%,其主要功能是 运输外源性TG。 由于CM 在血液中代谢快，半衰期短，食物消化需要4～6小时，故正常空腹12小 时后血清中不应有CM。

**【参考值】**

阴性。

**【临床意义】**

血清CM 极易受饮食中TG 的影响，易出现乳糜样血液。如果血液中脂蛋白酯酶(lipoprotein li- pase,LPL)缺乏或活性减低，血清CM 不能及时被廓清，使血清浑浊。常见于I 型和V 型高脂蛋白 血症(hyperlipoproteinemia)。

**(二)高密度脂蛋白测定**

高密度脂蛋白(HDL) 是血清中颗粒密度最大的一组脂蛋白，其蛋白质和脂质各占50%。 HDL 水平增高有利于外周组织清除CHO, 从而防止动脉粥样硬化的发生，故HDL 被认为是抗动脉粥样 硬化因子。 一般检测HDL 胆固醇(HDL-C) 的含量来反映 HDL 水平。 HDL 检测的适应证：①早期 识别动脉粥样硬化的危险性(非致动脉粥样硬化胆固醇成分检测)。②使用降脂药物治疗反应的 监测(在使用降脂药物治疗的过程中应避免HDL 降低)。

**【参考值】**

1.1.03～2.07mmol/L; 合适水平：>1.04mmol/L;减低：≤1.0mmol/L。

2. 电泳法 30%～40%。

**【临床意义】**

**1.HDL** **增高** 对防止动脉粥样硬化、预防冠心病的发生有重要作用。 HDL 与 TG 呈负相 关，也与冠心病的发病呈负相关，且 HDL 亚型HDL2 与 HDL 的比值(HDL2/HDL) 对诊断冠心 病更有价值。 HDL 水平低的个体发生冠心病的危险性大，HDL 水平高的个体发生冠心病的 危险性小，故 HDL 可用于评价发生冠心病的危险性。另外，绝经前女性HDL 水平较高，其冠 心病患病率较男性和绝经后女性为低。 HDL 增高还可见于慢性肝炎、原发性胆汁性胆管 炎等。

**2.** **HDL** **减低** 常见于动脉粥样硬化、急性感染、糖尿病、肾病综合征以及应用雄激素、β-受体 阻滞剂和孕酮等药物。

**(三)低密度脂蛋白测定**

低密度脂蛋白(LDL) 是富含CHO 的脂蛋白，是动脉粥样硬化的危险性因素之一。LDL 经过化 学修饰后，其中的apoB-100变性，通过清道夫受体(scavenger receptor)被吞噬细胞摄取，形成泡沫 细胞(foamy cells)并停留在血管壁内，导致大量CHO 沉积，促使动脉壁形成动脉粥样硬化斑块 (atheromatous plaque),故LDL 为致动脉粥样硬化的因子。临床上以LDL 胆固醇(LDL-C) 的含量来

反映LDL 水平。 LDL 检测的适应证：①早期识别动脉粥样硬化的危险性。②使用降脂药物治疗过 程的监测。

第四篇 实 验 诊 断

378

**【参考值】**

**1.** **合适水平** ≤3.4mmol/L。

2. 边缘水平 3.4～4.1mmol/L。

**3.** **升高** **>4.1mmol/L。**

**【临床意义】**

**1.LDL** **增高** ①判断发生冠心病的危险性：LDL 是动脉粥样硬化的危险因子，LDL 水平增高 与冠心病发病呈正相关。因此，LDL 可用于判断发生冠心病的危险性。②其他：遗传性高脂蛋白血 症、甲状腺功能减退症、肾病综合征、胆汁淤积性黄疸、肥胖症以及应用雄激素、β-受体阻滞剂、糖皮 质激素等LDL 也增高。

**2.LDL** **减低** 常见于无β-脂蛋白血症、甲状腺功能亢进症、吸收不良、肝硬化以及低脂饮食 和运动等。

**(四)脂蛋白** **(a)** **测定**

脂蛋白(a)[LP(a)] 的结构与LDL 相似，可以携带大量的CHO, 有促进动脉粥样硬化的作用。 同时，LP(a)与纤溶酶原有同源性，可以与纤溶酶原竞争结合纤维蛋白位点，从而抑制纤维蛋白降 解，促进血栓形成。因此，LP(a)是动脉粥样硬化和血栓形成的重要独立危险因子。检测 LP(a) 对 早期识别动脉粥样硬化的危险性，特别是在LDL-C 浓度升高的情况下具有重要价值。

**【参考值】**

0～300mg/L。

**【临床意义】**

血清LP(a)水平的个体差异性较大，LP(a)水平高低主要由遗传因素决定，基本不受性别、饮 食和环境的影响。

LP(a)增高主要见于：①LP(a)作为动脉粥样硬化的独立危险因子，与动脉粥样硬化、冠心病、 心肌梗死冠状动脉搭桥术后或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA) 后再狭窄或脑卒中的发生有密切 关系。 LP(a)>300mg/L 者冠心病发病率较LP(a)<300mg/L 者高3倍；LP(a)>497mg/L 者的脑卒 中危险性增加4.6倍。因此，可将LP(a)含量作为动脉粥样硬化的单项预报因子，或确定为是否存 在冠心病的多项预报因子之一。②LP(a)增高还可见于1型糖尿病、肾脏疾病、炎症、手术或创伤 后以及血液透析后等。

血清脂质和脂蛋白水平变化的意义见表4-7-6。

**表4-7-6血清脂质和脂蛋白水平变化的意义(mmol/L)**

**指** **标**

TC

TG

LDL

HDL

**合适水平**

<5.20

<1.70

<3.40

>1.04

**边缘水平**

5.20~6.20

1.70~2.30

3.40～4.10

**危险水平(增高或减低)**

>6.20

>2.30

>4.10

<1.0

**三、血清载脂蛋白检测**

脂蛋白中的蛋白部分称为载脂蛋白(apolipoprotein,apo)。apo一般分为apoA、apoB、apoC、apoE 和apo(a),每类中又分有若干亚型。载脂蛋白检测的适应证：①早期识别冠心病的危险性，特别是 对具有早期动脉粥样硬化改变家族史的人群，发病危险性的评价更有意义。②使用降脂药物治疗 过程的监测。

**(一)载脂蛋白AI** **测定**

载脂蛋白A(apoA) 是 HDL 的主要结构蛋白，apoAI 和 apoAⅡ约占蛋白质的90%,apoAI 与

0艺记

第七章 临床常用生物化学检测 379

apoAⅡ之比为3:1。 apoAI 可催化磷脂酰胆碱-胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltra- nsferase,LCAT),将组织内多余的CE 转运至肝脏处理。因此，apoA具有清除组织脂质和抗动脉粥 样硬化的作用。虽然，apoA有 AI、AⅡ、AⅢ,但apoAI 的意义最明确，且其在组织中的浓度最高。 因此，apoAI 为临床常用的检测指标。

**【参考值】**

男性：(1.42±0.17)g/L。

女性：(1.45±0.14)g/L。

**【临床意义】**

**1.apoAI** **增高** apoAI 可以直接反映HDL水平。因此，apoAI 与HDL一样可以预测和评价 冠心病的危险性，其水平与冠心病发病率呈负相关。但apoAI 较 HDL 更精确，更能反映脂蛋白状 态。因此，apoAI 是诊断冠心病的一种较灵敏的指标。

**2.** **apoAI** **减低** 见于：①家族性apoAI 缺乏症、家族性α脂蛋白缺乏症(Tangier 病)、家族性 LCAT 缺乏症和家族性低HDL 血症等。②急性心肌梗死、糖尿病、慢性肝病、肾病综合征和脑血管 病等。

**(二)载脂蛋白B** **测定**

载脂蛋白B(apoB)是 LDL 中含量最多的蛋白质，90%以上apoB 存在于LDL 中。apoB具有调 节肝脏内外细胞表面LDL 受体与血浆LDL 之间平衡的作用，对肝脏合成VLDL 有调节作用。 apoB 的作用成分是apoB-100,还有其降解产物apoB-48、apoB-75、apoB-41和 apoB-36等。正常人空腹所 检测的apoB 为apoB-100。

**【参考值】**

男性：(1.01±0.21)g/L。

女性：(1.07±0.23)g/L。

**【临床意义】**

**1.apoB** **增高**

(1)apoB 可直接反映LDL 水平，因此，其增高与动脉粥样硬化、冠心病的发生率呈正相关，可 用于评价冠心病的危险性和降脂治疗效果等，且其在预测冠心病的危险性方面优于LDL 和 CHO。 在少数情况下，可出现高apoB血症而LDL-C 浓度正常的情况，提示血液中存在较多小而密的LDL (small dense low-density lipoprotein,sLDL)。当高TG 血症时(VLDL 高),sLDL(B 型 LDL) 增高。与 大而轻LDL(A 型 LDL) 相比，sLDL 颗粒中apoB 含量较多而胆固醇较少，故可出现LDL-C 虽然不 高，但血清apoB增高的所谓“高apoB血症”,它反映B 型LDL 增多。所以，apoB与LDL-C 同时测定 有利于临床判断。

(2)高β-载脂蛋白血症、糖尿病、甲状腺功能减退症、肾病综合征和肾衰竭等apoB也增高。

**2.apoB** **减低** 见于低β-脂蛋白血症、无β-脂蛋白血症、apoB 缺乏症、恶性肿瘤、甲状腺功能 亢进症、营养不良等。

**(三)载脂蛋白AI/** **载脂蛋白B** **比值测定**

apoAI、apoB分别为 HDL、LDL主要成分，由于病理情况下CHO 的含量可发生变化，因而HDL 和LDL 不能代替apoAI 和 apoB。 因此，可采用apoAI/apoB 比值代替HDL/LDL 比值作为判断动 脉粥样硬化的指标。

**【参考值】**

1~2。

**【临床意义】**

apoAI/apoB 比值随着年龄增长而降低。动脉粥样硬化、冠心病、糖尿病、高脂血症、肥胖症等 apoAI/apoB 比值减低。apoA I/apoB 比值<1对诊断冠心病的危险性较血清TC、TG、HDL、LDL更

**380** 第四篇 实 验 诊 断

有价值，其灵敏度为87%,特异性为80%。

**第三节** **血清电解质检测**

**一、血清阳离子检测**

**(** **一)血钾测定**

98%的钾离子分布于细胞内液，是细胞内的主要阳离子，少量存在于细胞外液，血钾实际反映 了细胞外液钾离子的浓度变化。但由于细胞内液、外液之间钾离子互相交换以保持动态平衡，因 此，血清钾在一定程度上也可间接反映细胞内液钾的变化。血钾检测的适应证：①高血压。②心律 失常。③服用利尿剂或泻药。④已知有其他电解质紊乱。⑤急性和慢性肾衰竭。⑥腹泻、呕吐。

⑦ 酸碱平衡紊乱。⑧重症监护病人的随访监测。

**【参考值】**

3.5～5.5mmol/L。

**【临床意义】**

**1.** **血钾增高** 血清钾超过5.5mmol/L 时称为高钾血症(hyperkalemia) 。 高钾血症的发生机制 和原因见表4-7-7。

**表4-7-7高钾血症的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

摄入过多

排出减少

高钾饮食、静脉输注大量钾盐、输入大量库存血液等

①急性肾衰竭少尿期、肾上腺皮质功能减退症，导致肾小球排钾减少

②长期使用螺内酯(安体舒通)、氨苯蝶啶等潴钾利尿剂

③远端肾小管上皮细胞泌钾障碍，如系统性红斑狼疮、肾移植术后、假性低醛固酮血症等

细胞内钾外移①组织损伤和血细胞破坏，如严重溶血、大面积烧伤、挤压综合征等

增多 ②缺氧和酸中毒

③β-受体阻滞剂、洋地黄类药物可抑制Na\*,K\*-ATP酶，使细胞内钾外移

④家族性高血钾性麻痹

⑤血浆晶体渗透压增高，如应用甘露醇、高渗葡萄糖盐水等静脉输液，可使细胞内脱水，导致 细胞内钾外移增多

假性高钾 ①采血时上臂压迫时间过久(几分钟)、间歇性握拳产生的酸中毒，引起细胞内钾释放

②血管外溶血

③白细胞增多症：WBC>500×10°/L,若标本放置后可因凝集而释放钾

④血小板增多症：PLT>600×10°/L,可引起高钾血症

**2.** **血钾减低** 血清钾低于3.5mmol/L 时称为低钾血症(hypokalemia) 。 其中血钾在3.0~ 3.5mmol/L 者为轻度低钾血症；2.5～3.0mmol/L 为中度低钾血症；<2.5mmol/L 为重度低钾血症。 低钾血症的发生机制和原因见表4-7-8。

**(二)血钠测定**

钠是细胞外液的主要阳离子，44%存在于细胞外液，9%存在于细胞内液，47%存在于骨 骼中。血清钠多以氯化钠的形式存在，其主要功能在于保持细胞外液容量、维持渗透压及酸 碱平衡，并具有维持肌肉、神经正常应激性的作用。血钠检测的适应证：①水电解质平衡紊 乱。②其他电解质超出参考值。③多尿、口渴感减弱。④酸碱平衡紊乱。⑤肾脏疾病。⑥高 血压。⑦某些内分泌疾病，如甲状腺功能减退症、盐皮质激素过多或缺乏症。⑧水肿。⑨摄 入过量的钠。

第七章 临床常用生物化学检测 381

**表4-7-8** **低钾血症的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

分布异常

①细胞外钾内移，如应用大量胰岛素、低钾性周期性瘫痪、碱中毒等

②细胞外液稀释，如心功能不全、肾性水肿或大量输入无钾盐液体等

|  |  |
| --- | --- |
| 丢失过多 | ①频繁呕吐、长期腹泻、胃肠引流等  ②肾衰竭多尿期、肾小管性酸中毒、肾上腺皮质功能亢进症、醛固酮增多症等使钾丢失过多  ③长期应用呋塞米(速尿)、依他尼酸(利尿酸)和噻嗪类利尿剂等排钾利尿剂 |

摄入不足

假性低钾

①长期低钾饮食、禁食和厌食等

②饥饿、营养不良、吸收障碍等

血标本未能在1小时内处理，WBC>100×10⁹/L,白细胞可从血浆中摄取钾

**【参考值】**

135～145mmol/L。

**【临床意义】**

血清钠超过145mmol/L,并伴有血液渗透压过高者，称为高钠血症(hypernatremia)。 血清钠低 于135mmol/L 称为低钠血症(hyponatremia)。 高钠血症、低钠血症的发生机制和原因见表4-7-9、表

4-7-10。

**表4-7-9** **高钠血症的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

水分摄入不足 水源断绝、进食困难、昏迷等

水分丢失过多 大量出汗、烧伤、长期腹泻、呕吐、糖尿病性多尿、胃肠引流等

内分泌病变 肾上腺皮质功能亢进症、原发性或继发性醛固酮增多症，肾小管保钠排钾

摄入过多 进食过量钠盐或输注大量高渗盐水；心脏复苏时输入过多的碳酸氢钠等

**表4-7-10** **低钠血症的发生机制和原因**

**机** **制** **原** **因**

丢失过多 ①肾性丢失：慢性肾衰竭多尿期和大量应用利尿剂

②皮肤黏膜性丢失：大量出汗、大面积烧伤时血浆外渗，丢失钠过多

③医源性丢失：浆膜腔穿刺丢失大量液体等

④胃肠道丢失：严重的呕吐、反复腹泻和胃肠引流等

细胞外液稀释 常见于水钠潴留

①饮水过多而导致血液稀释，如精神性烦渴等

②慢性肾衰竭、肝硬化失代偿期、急性或慢性肾衰竭少尿期

③尿崩症、剧烈疼痛、肾上腺皮质功能减退症等的抗利尿激素分泌过多

④高血糖或使用甘露醇，细胞外液高渗，使细胞内液外渗，导致血钠减低

消耗性低钠或①肺结核、肿瘤、肝硬化等慢性消耗性疾病，由于细胞内蛋白质分解消耗，细胞内液渗透 摄入不足 压降低，水分从细胞内渗到细胞外，导致血钠减低

②饥饿、营养不良、长期低钠饮食及不恰当的输液等

**(三)血钙测定**

钙是人体含量最多的金属宏量元素。人体内99%以上的钙以磷酸钙或碳酸钙的形式存在于 骨骼中，血液中钙含量甚少，仅占人体钙含量的1%。血液中的钙以蛋白结合钙、复合钙(与阴离子 结合的钙)和游离钙(离子钙)的形式存在。血清钙测定的适应证见表4-7-11。

第四篇 实 验 诊 断

382

**表4-7-11** **血清钙测定的适应证**

**适** **应** **证**

**状态或器官**

年龄大于50岁的人群每2年进行一次筛检(包括身高和体重的测定) 研究低钙血症的分型

筛 检

手足抽搐

骨 骼

肾 脏

神经肌肉

精神症状

胃肠道

皮肤及其附件 肺脏

肿瘤

内分泌系统 药物治疗

自发性骨折、骨质疏松性骨折、骨痛、放射性骨病、生长异常、牙齿的改变 肾脏或尿路结石、肾脏钙质沉着、烦渴、多尿、慢性肾病

手足抽搐、癫痫发作、甲状腺手术后可疑甲状旁腺功能减退、头痛、肌肉无力 疲乏、淡漠、嗜睡、沮丧、厌食

消化性溃疡、胰腺炎、胆石症、周期性腹泻、吸收不良、便秘

皮肤、指甲和毛发的改变、皮肤色素过度沉着

结节病、结核、其他肉芽肿性疾病

体重减轻、恶性肿瘤、淋巴瘤

甲状腺、睾丸、卵巢、肾上腺疾病

摄入维生素D及其代谢物或类似物、维生素A、抗痉挛药物、皮质类固醇激素、噻嗪类利尿剂、 洋地黄

**【参考值】**

总钙：2.25～2.58mmol/L。

离子钙：1.10～1.34mmol/L。

**【临床意义】**

血清总钙超过2.58mmol/L 称为高钙血症(hypercalcemia)。 血清总钙低于2 .25mmol/L 称 为 低 钙血症(hypocalcemia)。 当血清总钙浓度超过3 .5mmol/L 时所出现的极度消耗、代谢性脑病和胃肠 道症状，称为高钙血症危象， 一旦血钙浓度下降，症状就会缓解。高钙血症和低钙血症的发生机制 和原因见表4-7-12、表4-7-13。血钙增高及血磷、尿钙、尿磷变化的临床意义见表4-7-14,血钙减低 及血磷、尿钙、尿磷变化的临床意义见表4-7-15。

**表4-7-12** **高钙血症的发生机制和原因**

**机制**

溶骨作用增强



肾功能损害

**原** **因**

①原发性甲状旁腺功能亢进症

② 多发性骨髓瘤、骨肉瘤等伴有血清蛋白质增高的疾病

③急性骨萎缩、骨折后和肢体麻痹

④分泌前列腺素E₂ 的肾癌、肺癌；分泌破骨细胞刺激因子(OSF) 的急性白血病、多发性骨 髓瘤、Burkitt淋巴瘤等

急性肾衰竭的少尿期，钙排出减少而沉积在软组织中；多尿期时沉积于软组织中的钙大量释放

摄入过多 静脉输入钙过多、饮用大量牛奶

吸收增加 大 量 应 用 维 生 素 D 、 维 生 素 D 中 毒 等

**表4-7-13** **低钙血症的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

成骨作用增强 甲状旁腺功能减退症、恶性肿瘤骨转移等

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 吸收减少 | 佝偻病、婴儿手足搐搦症、骨质软化症等 |  |
| 摄入不足 | 长期低钙饮食 |  |
| 吸收不良 | 乳糜泻或小肠吸收不良综合征、胆汁淤积性黄疸等， 减低 | 可因钙及维生素D吸收障碍，使血钙 |



其他

①慢性肾衰竭、肾性佝偻病、肾病综合征、肾小管性酸中毒等

②急性坏死性胰腺炎(ANP)可因血钙与FFA结合形成皂化物，也可使血钙减低

③妊娠后期及哺乳期需要钙量增加，若补充不足时，使血钙减低

第七章 临床常用生物化学检测 383

**表4-7-14** **血钙增高及血磷、尿钙、尿磷变化的临床意义**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **血钙** | **血磷** | **尿钙** | **尿磷** | **临** **床** **意** **义** |
| 增高 | 增高/正常 | 增高 | 增高/正常 | 乳腺癌、肺癌、肾癌、胰腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤 |
| 增高 | 减低/正常 | 增高/正常 | 正常 | 原发性甲状旁腺功能亢进症 |
| 增高 | 正常/增高 | 正常/增高 | 正常 | 摄入过量维生素D |
| 增高 | 正常/增高 | 正常/增高 | 正常 | 摄入过量维生素A |
| 增高 | 正常/增高 | 正常/增高 | 正常/增高 | 乳碱综合征 |
| 增高 | 正常 | 减低 | 正常 | 应用噻嗪类利尿剂 |
| 增高 | 正常 | 正常/增高 | 正常 | 甲状旁腺功能亢进症 |
| 增高 | 正常/增高 | 正常/增高 | 正常/增高 | 结节病 |
| 增高 | 正常/增高 | 减低 | 正常 | Addison病 |
| 增高 | 正常 | 减低 | 正常 | 家族性低尿钙性高血钙 |
| 增高 | 正常 | 正常/增高 | 正常 | 制动引起的高血钙 |

**表4-7-15** **血钙减低及血磷、尿钙、尿磷变化的临床意义**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **血钙** | **血磷** | **尿** **钙** | **尿磷** | **临** **床** **意** **义** |
| 减低 | 减 低 | 减低/正常 | 减 低 | 钙吸收不良(维生素D缺乏钙吸收不良综合征) |
| 减低 | 增 高 | 减 低 | 正常 | 甲状旁腺功能减退症 |
| 减低 | 增 高 | 减 低 | 正 常 | 假性甲状旁腺功能减退症 |
| 减低 | 增 高 | 减 低 | 减 低 | 各种原因所致的慢性肾衰竭 |
| 减 低 | 正常 | 减低 | 正常 | 肾病综合征 |
| 减 低 | 正常 | 正常/减低 | 正常 | 肝硬化 |
| 减 低 | 减低/正常 | 正常/减低 | 正常/减低 | 成骨细胞转移性肿瘤 |
| 减低 | 正 常 | 正常/减低 | 正 常 | 急性胰腺炎 |
| 减 低 | 减 低 | 正常/增高 | 增高 | 肾上腺增生或糖皮质激素治疗 |

**二、血清阴离子检测**

**(** **一** **)血氯测定**

氯是细胞外液的主要阴离子，但在细胞内外均有分布。血氯检测的适应证：①酸碱平衡紊乱。

② 水钠平衡紊乱。③重症监护病人出现危险情况时。

**【参考值】**

95～105mmol/L。

**【临床意义】**

**1.** **血氯增高** 血清氯含量超过105mmol/L称为高氯血症(hyperchloremia), 其发生机制和原因 见表4-7-16。

**2.** **血氯减低** 血清氯含量低于95mmol/L 称为低氯血症(hypochloremia)。

(1)摄入不足：饥饿、营养不良、低盐治疗等。

(2)丢失过多：①严重呕吐、腹泻、胃肠引流等，丢失大量胃液、胰液和胆汁，致使氯的丢失大于

钠和HCO₃ 的丢失。②慢性肾衰竭、糖尿病以及应用噻嗪类利尿剂，使氯由尿液排出增多。③慢性 肾上腺皮质功能不全，由于醛固酮分泌不足，氯随钠丢失增加。④呼吸性酸中毒，血HCO₃ ”增高，使 氯的重吸收减少。

**384** 第四篇 实 验 诊 断

**表4-7-16** **高氯血症的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

排出减少 急性或慢性肾衰竭的少尿期、尿道或输尿管梗阻、心功能不全等

|  |  |
| --- | --- |
| 血液浓缩 | 频繁呕吐、反复腹泻、大量出汗等导致水分丧失、血液浓缩 |
| 吸收增加 | 肾上腺皮质功能亢进，如库欣综合征及长期应用糖皮质激素等，使肾小管对NaCl吸收增加 |
| 代偿性增高 | 呼吸性碱中毒过度呼吸，使CO₂排出增多，HCO₃~减少，血氯代偿性增高 |
| 低蛋白血症 | 肾脏疾病时的尿蛋白排出增加，血浆蛋白质减少，使血氯增加，以补充血浆阴离子 |
| 摄入过多 | 食入或静脉补充大量的NaCl、CaCl₂ 、NH₄Cl溶液等 |

**(二)血磷测定**

人体中70%～80%的磷以磷酸钙(calcium phosphate)的形式沉积于骨骼中，只有少部分存在 于体液中。血液中的磷有无机磷(inorganic phosphate)和有机磷(organophosphate)两种形式。血磷 水平受年龄和季节影响，新生儿与儿童的生长激素水平较高，故血清磷水平较高。另外，受夏季紫 外线的影响，血清磷的含量也较冬季为高。血磷与血钙有一定的浓度关系，即正常人的钙、磷浓度 (mg/dl)乘积为36～40。

血磷检测的适应证：①骨病。②慢性肾脏疾病、透析病人。③甲状腺手术后。④慢性乙醇中 毒。⑤需要加强医疗护理的病人(胃肠外营养、机械通气)。⑥肾结石病人。⑦甲状旁腺疾病。

⑧ 拟诊维生素D 缺乏(吸收不良综合征)。⑨肌无力、骨痛。

**【参考值】**

0.97～1.61mmol/L。

**【临床意义】**

血磷增高和血磷减低的发生机制和原因见表4-7-17、表4-7-18。

**表4-7-17** **血磷增高的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

内分泌疾病

排出障碍

吸收增加

其他

原发性或继发性甲状旁腺功能减退症

肾衰竭等所致的磷酸盐排出障碍

摄入过多维生素D,可促进肠道吸收钙、磷，导致血清钙、磷均增高

肢端肥大症、多发性骨髓瘤、骨折愈合期、Addison病、急性重型肝炎等

**表4-7-18** **血磷减低的发生机制和原因**

|  |  |
| --- | --- |
| **机制** | **原** **因** |

摄入不足或吸收障碍 饥饿、恶病质、吸收不良、活性维生素D缺乏、长期应用含铅制剂等

|  |  |
| --- | --- |
| 丢失过多 | 大量呕吐、腹泻、血液透析、肾小管性酸中毒、Fanconi综合征、应用噻嗪类利尿 剂等 |
| 转入细胞内 | 静脉注射胰岛素或葡萄糖、过度换气综合征、碱中毒、AMI等 |
| 其 他 | 乙醇中毒、糖尿病酮症酸中毒、甲状旁腺功能亢进症、维生素D抵抗性佝偻病等 |

**第四节** **血清铁及其代谢产物检测**

**一** **、血清铁检测**

血清铁(serum iron),即与转铁蛋白结合的铁，其含量不仅取决于血清中铁的含量，还受转铁 蛋白的影响。血清铁检测的适应证：①转铁蛋白测定的参数。②铁吸收实验参数。③急性铁

第七章 临床常用生物化学检测 385

中毒。

**【参考值】**

男性：10.6～36.7μmol/L。

女性：7.8～32.2μmol/L。

儿童：9.0~22.0μmol/L。

**【临床意义】**

血清铁增高和减低的发生机制和原因见表4-7-19。

**表4-7-19** **血清铁增高和减低的发生机制和原因**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **增高或减低** | **机制** | **原** **因** |

血清铁增高

利用障碍

释放增多

铁蛋白增多

铁摄入过多

铁粒幼细胞贫血、再生障碍性贫血、铅中毒等

溶血性贫血、急性肝炎、慢性活动性肝炎等

白血病、含铁血黄素沉着症、反复输血等

铁剂治疗过量时

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 血清铁减低 | 铁缺乏  慢性失血  摄入不足 | 缺铁性贫血  月经过多、消化性溃疡、恶性肿瘤、慢性炎症等  ①长期缺铁饮食  ②机体需铁增加时，如生长发育期的婴幼儿、青少年，生育期、妊娠期及哺 乳期的妇女等 |

**二、血清转铁蛋白检测**

转铁蛋白(transferrin,Tf)是血浆中一种能与Fe³\*结合的球蛋白，主要起转运铁的作用。体内仅 有1/3的Tf呈铁饱和状态。每分子Tf可与2个Fe³\*结合并将铁转运到骨髓和其他需铁的组织。 Tf主要在肝脏中合成，所以Tf也可作为判断肝脏合成功能的指标。另外，Tf也是一种急性时相反 应蛋白。

**【参考值】**

28.6～51.9μmol/L(2.5～4.3g/L)。

**【临床意义】**

**1.Tf** **增高** 常见于：妊娠期、应用口服避孕药、慢性失血及铁缺乏，特别是缺铁性贫血。

**2.Tf** **减低** 常见于：①铁粒幼细胞贫血、再生障碍性贫血。②营养不良、重度烧伤、肾衰竭。

③遗传性转铁蛋白缺乏症。④急性肝炎、慢性肝损伤及肝硬化等。

**三、血清总铁结合力检测**

正常情况下，血清铁仅能与1/3的Tf结合，2/3的Tf未能与铁结合，未与铁结合的Tf称为未饱 和铁结合力。每升血清中的Tf所能结合的最大铁量称为总铁结合力(total iron binding capacity, TIBC),即为血清铁与未饱和铁结合力之和。

**【参考值】**

男性：50～77μmol/L。

女性：54～77μmol/L。

**【临床意义】**

**1.TIBC** **增高**

(1)Tf 合成增加：如缺铁性贫血、红细胞增多症、妊娠后期。

**386**



第四篇 实 验 诊 断

(2)Tf 释放增加：急性肝炎、亚急性重型肝炎等。

**2.** **TIBC减低**

(1)Tf 合成减少：肝硬化、慢性肝损伤等。

(2)Tf 丢失：肾病综合征。

(3)铁缺乏：肝脏疾病、慢性炎症、消化性溃疡等。

**四、血清转铁蛋白饱和度检测**

血清转铁蛋白饱和度(transferrin saturation,Tfs)简称铁饱和度，可以反映达到饱和铁结合力的 Tf所结合的铁量，以血清铁占TIBC 的百分率表示。血清转铁蛋白饱和度检测的适应证：①可疑的 功能铁缺乏。②可疑的铁过度负荷。

**【参考值】**

33%～55%。

**【临床意义】**

**1.Tfs** **增高** 常见于：①铁利用障碍：如再生障碍性贫血、铁粒幼细胞贫血。②血色病(hemo- chromatosis):Tfs大于70%为诊断血色病的可靠指标。

**2.** **Tfs** **减低** 常见于缺铁或缺铁性贫血。 Tfs 小于15%并结合病史即可诊断缺铁或缺铁性 贫血，其准确性仅次于铁蛋白，但较TIBC 和血清铁灵敏。另外，Tfs减低也可见于慢性感染性 贫血。

**五、血清铁蛋白检测**

血清铁蛋白(serum ferritin,SF)是去铁蛋白(apoferritin)和铁核心Fe³\*形成的复合物，铁蛋白的 铁核心Fe³\*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。 SF 是铁的贮存形式，其含量变化可作为判断是否缺铁或铁负荷过量的指标。血清铁蛋白测定的适 应证：①缺铁性贫血。②贮存铁缺乏。③长时间口服铁治疗的监测。④贫血的鉴别诊断。⑤缺铁 易发人群的监测(孕妇、献血者、幼儿和血液透析病人)。⑥铁过度负荷。⑦长时间铁转移治疗的 监测。

**【参考值】**

男性：15～200μg/L。

女性：12～150μg/L。

**【临床意义】**

**1.SF** **增高**

(1)体内贮存铁增加：原发性血色病、继发性铁负荷过大。

(2)铁蛋白合成增加：炎症、肿瘤、白血病、甲状腺功能亢进症等。

(3)贫血：溶血性贫血、再生障碍性贫血、恶性贫血。

(4)组织释放增加：肝坏死、慢性肝病等。

**2.** **SF减低** 常见于缺铁性贫血、大量失血、长期腹泻、营养不良等。若SF 低于15μg/L 即可

诊断铁缺乏。 SF 也可以作为营养不良的流行病学调查指标。如果SF 大于100μg/L,即可排除 缺铁。

**六、红细胞内游离原卟啉检测**

在血红蛋白合成过程中，原卟啉与铁在铁络合酶的作用下形成血红素。当铁缺乏时，原卟啉 与铁不能结合形成血红素，导致红细胞内的游离原卟啉(free erythrocyte protoporphyrin,FEP)增多， 或在络合酶作用下形成锌原卟啉(zonic protoporphyrin,ZPP)。

第七章 临床常用生物化学检测

387

**【参考值】**

男性：0.56～1.00μmol/L。

女性：0.68～1.32μmol/L。

**【临床意义】**

**1.FEP** **增高** 常见于缺铁性贫血、铁粒幼细胞贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH) 以及铅 中毒等。对诊断缺铁，FEP/Hb 比值更灵敏。

**2.FEP** **减低** 常见于巨幼细胞贫血、恶性贫血和血红蛋白病等。

缺铁性贫血为小细胞低色素性贫血。临床上常需要与铁粒幼细胞贫血、珠蛋白生成障碍性贫 血和慢性病性贫血鉴别。几种小细胞低色素性贫血的鉴别见表4-7-20。

**表4-7-20** **小细胞低色素性贫血的鉴别**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **鉴别项目** | **缺铁性贫血** | **铁粒幼细胞贫血** | **珠蛋白生成障碍性贫血** | **慢性病性贫血** |
| 年龄 | 中、青年 | 中老年 | 儿童 | 不定 |
| 性 别 | 女 性 | 不 定 | 不 定 | 不定 |
| 病 因 | 缺 铁 | 铁利用障碍 | H b 异 常 | 缺铁或铁利用障碍 |
| 网织红细胞 | 正常或增高 | 正常或增高 | 正常或增高 | 正常 |
| 血清铁蛋白 | 减 低 | 增 高 | 增高 | 正常或增高 |
| 血清铁 | 减 低 | 增 高 | 增 高 | 减低 |
| 总铁结合力 | 增高 | 正常或减低 | 正 常 | 减低 |
| 转铁蛋白饱和度 | 减 低 | 增高 | 增高 | 正常或减低 |
| 细胞外铁 | 减低 | 增高 | 增高 | 增高 |
| 贮存铁 | 减 低 | 正常或增高 | 增高 | 增高 |
| 铁粒幼细胞 | 减 低 | 环形铁粒幼细胞>15% | 增高 | 减低 |
| HbA₂ | 减低或正常 | 减低或正常 | 增高 | 减低 |

**第五节** **心肌酶和心肌蛋白检测**

心肌缺血损伤时的生物化学指标变化较多，如心肌酶和心肌蛋白等，但反映心肌缺血损伤的 理想生物化学指标应具有以下的特点：①具有高度的心脏特异性。②心肌损伤后迅速增高，并持 续较长时间。③检测方法简便快速。④其应用价值已由临床所证实。心肌损伤的生物化学指标见 表4-7-21。

**意义**

最早出现

特异性高

广泛性诊断价值

风险划分

再灌注标志

2～4天后再次梗死的标志

**表4-7-21** **心肌损伤的生物化学指标**

**生物化学指标**

肌红蛋白、CK亚型、糖原磷酸化酶同工酶BB、心脏脂肪酸结合蛋白(FABP)

cTnI、cTnT、CK-MB、CK亚型

cTnI、cTnT、乳酸脱氢酶、肌球蛋白轻链和重链

cTnI、cTnT、CK-MB

肌红蛋白、cTnI、cTnT、CK亚型

CK-MB



**388**



第四篇 实 验 诊 断

**一、心肌酶检测**

**(一)肌酸激酶测定**

肌酸激酶(creatine kinase,CK)也称为肌酸磷酸激酶(creatine phosphatase kinase,CPK)。CK主 要存在于胞质和线粒体中，以骨骼肌、心肌含量最多，其次是脑组织和平滑肌。肝脏、胰腺和红细胞 中的CK 含量极少。肌酸激酶检测的适应证有以下几个方面。

**1.** **怀疑有心肌疾病**

(1)有临床和ECG 表现的典型心肌梗死(检查CK 和 CK-MB)。

(2)介入疗法有禁忌证的病人(检查CK 和 CK-MB)。

(3)治疗血栓溶解的评价(检查CK 和 CK-MB)。

(4)对心绞痛病人危险分级(检查CK 和肌钙蛋白)。

(5)心肌炎。

**2.** **其他**

(1)怀疑有骨骼肌病变。

(2)监测心肌和骨骼肌疾病。

(3)监测癌症病人的治疗。

**【参考值】**

速率法：男性50~310U/L, 女性40～200U/L。

**【临床意义】**

CK 水平受性别、年龄、种族、生理状态的影响。①男性肌肉容量大，CK 活性高于女性。②新生 儿出生时由于骨骼肌损伤和暂时性缺氧，可使CK 升高。③黑人CK 约为白人的1.5倍。④运动后 可导致CK 明显增高，且运动越剧烈、时间越长，CK 升高越明显。

**1.** **CK增高**

(1)AMI: 在 AMI 发病3~8小时期间CK 水平即明显增高，其峰值在10～36小时，3～4天恢 复正常。如果在AMI 病程中CK 再次升高，提示再次发生心肌梗死。因此，CK 为早期诊断AMI 的 灵敏指标之一，但诊断时应注意CK 的时效性。发病8小时内CK 不增高，不可轻易排除AMI, 应继 续动态观察；发病24小时的CK 检测价值最大，此时的CK 应达峰值，如果CK 低于参考值的上限， 可排除 AMI。 但应除外CK 基础值极低、心肌梗死范围小及心内膜下心肌梗死的病人等，此时即使 心肌梗死，CK 也可正常。

(2)心肌炎和肌肉疾病：心肌炎时CK 明显升高。各种肌肉疾病，如多发性肌炎、横纹肌溶解 症、进行性肌营养不良等CK 明显增高。

(3)溶栓治疗：AMI 溶栓治疗后出现再灌注可导致CK 活性增高，使峰值时间提前。因此，CK 水平有助于判断溶栓后的再灌注情况，但由于CK 检测具有中度灵敏度，所以不能早期判断再灌 注。如果溶栓后4小时内CK 即达峰值，提示冠状动脉的再通能力达40%～60%。

(4)手术：心脏手术或非心脏手术均可导致 CK 增高，其增高的程度与肌肉损伤的程度、 手术范围、手术时间有密切关系。转复心律、心导管术以及冠状动脉成形术等均可引起 CK 增高。

**2.CK** **减低** 长期卧床、甲状腺功能亢进症、激素治疗等CK 均减低。

**(二)肌酸激酶同工酶测定**

CK 是由2个亚单位组成的二聚体，形成3个不同的亚型：①CK-MM(CK₃), 主要存在于骨骼肌 和心肌中，CK-MM 可分为 MM,、MM₂ 、MM₃ 亚型。 MM, 是 CK-MM 在肌细胞中的主要存在形式。

②CK-MB(CK₂), 主要存在于心肌中。③CK-BB(CK,), 主要存在于脑、前列腺、肺、肠等组织中。正

第七章 临床常用生物化学检测

常人血清中以 CK-MM 为主，CK-MB 较少，CK-BB 含量极微。检测 CK 的不同亚型对鉴别 CK 增高 的原因有重要价值。

**【参考值】**

CK-MM:94%～96%。

CK-MB:<5%。

CK-BB: 极少或无。

**【临床意义**

**1.CK-MB** **增高**

(1)AMI:CK-MB 对 AMI 早期诊断的灵敏度明显高于总CK, 其阳性检出率达100%,且具有高 度的特异性。其灵敏度为17%～62%,特异性为92%～100%。 CK-MB 一般在发病后3～8小时增 高，9~30小时达高峰，48～72小时恢复正常水平。与CK 比较，其高峰出现早，消失较快，用其诊 断发病较长时间的AMI 有困难，但对再发心肌梗死的诊断有重要价值。另外，CK-MB 高峰时间与 预后有一定关系，CK-MB 高峰出现早者较出现晚者预后好。

(2)其他心肌损伤：心绞痛、心包炎、慢性心房颤动、安装起搏器等，CK-MB 也可增高。

(3)肌肉疾病及手术：骨骼肌疾病时CK-MB 也增高，但CK-MB/CK 常小于6%,以此可与心肌 损伤鉴别。

**2.** **CK-MM增高**

(1)AMI:CK-MM 亚型对诊断早期AMI 较为灵敏。 CK-MM₃/CK-MM₁ 一般为0.15～0.35,其

比值大于0.5,即可诊断为AMI。

(2)其他：骨骼肌疾病、重症肌无力、肌萎缩、进行性肌营养不良、多发性肌炎等 CK-MM 均明 显增高。手术、创伤、惊厥和癫痫发作等也可使CK-MM 增高。

**3.** **CK-BB增高**

(1)神经系统疾病：脑梗死、急性颅脑损伤、脑出血、脑膜炎病人血清 CK-BB 增高，CK-BB 增高 程度与损伤严重程度、范围和预后呈正比。

(2)肿瘤：恶性肿瘤病人血清CK-BB 检出率为25%～41%,CK-BB 由脑组织合成，若无脑组织 损伤，应考虑为肿瘤，如肺、肠、胆囊、前列腺等部位的肿瘤。

**(三)肌酸激酶异型测定**

CK-MB 主要存在于心肌组织中，可分为MB₁ 、MB₂ 两种异型。 MB₂ 是 CK-MB 在心肌细胞中 的主要存在形式，当心肌组织损伤时释放 MB₂, 导致短时间内血清CK-MB₂ 水平增高。其检测的 适应证：①评价无骨骼肌损伤的心肌梗死。②监测溶栓治疗。③评价不稳定型心绞痛病人的 预后。

**【参考值】**

CK-MB₁<0.71U/L。

CK-MB₂<1.0U/L。

MB₂/MB₁<1.4。

**【临床意义】**

CK-MB₁ 、CK-MB₂ 对诊断 AMI 具有更高的灵敏度和特异性，明显高于 CK-MB。 以 CK-MB₁<

0.71U/L,CK-MB₂<1.0U/L,MB₂/MB₁>1.5 为临界值，则CK-MB 异型于发病后2～4小时诊断AMI

灵敏度为59%,4~6小时为92%,而CK-MB 仅为48%。另外，CK-MB 异型对诊断溶栓治疗后是否 有冠状动脉再通也有一定价值，MB₂/MB₁>3.8 提示冠状动脉再通，但与无再灌注的结果有重复 现象。

**(四)乳酸脱氢酶测定**

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LD)是一种糖酵解酶，广泛存在于机体的各种组织中，其中

**389**



**390** 第四篇 实验诊断

以心肌、骨骼肌和肾脏含量最丰富，其次为肝脏、脾脏、胰腺、肺脏和肿瘤组织，红细胞中LD 含量也 极为丰富。由于LD 几乎存在于人体各组织中，所以LD 对诊断具有较高的灵敏度，但特异性较差。 LD 检测的适应证：①怀疑心肌梗死以及心肌梗死的监测。②怀疑肺栓塞。③鉴别黄疸的类型。

④ 怀疑溶血性贫血。⑤诊断器官损伤。⑥恶性疾病的诊断与随访。

**【参考值】**

速率法：120～250U/L。

**【临床意义】**

乳酸脱氢酶测定的临床意义见表4-7-22。

**表4-7-22** **乳酸脱氢酶测定的临床意义**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **疾病** |  | **临床意义** |

心脏疾病 AMI时LD活性较CK、CK-MB增高晚(8～18小时开始增高),24～72小时达到峰值，持续6~

10天。病程中LD持续增高或再次增高，提示梗死面积扩大或再次出现梗死

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 肝脏疾病 急性病毒性肝炎、肝硬化、  炎等LD显著增高 | 胆汁淤积 | 性黄疸，以及心力衰竭和心包炎时的肝淤血、慢性活动性肝 |

恶性肿瘤 恶性淋巴瘤、肺癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌等LD均明显增高

|  |  |
| --- | --- |
| 其他 贫血、肺梗死、骨骼肌损伤 | 、进行性肌营养不良、休克、肾脏病等LD均明显增高 |

**(五)乳酸脱氢酶同工酶测定**

LD 是 由H 亚基(心型)和M 亚基(肌型)组成的四聚体，根据亚基组合不同形成5种同工酶：

即 LD₁ (H₄)、LD₂ (H₃M)、LD₃ (H₂M₂)、LD₄ (HM₃) 和 LD₅ (M₄)。 其中LD₁ 、LD₂ 主要来自心肌，LD₃ 主

要来自肺、脾组织，LD₄ 、LDs主要来自肝脏，其次为骨骼肌。由于LD 同工酶的组织分布特点，其检 测具有病变组织定位作用，且其意义较LD 更大。

**【参考值】**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| LD₁:(32.70±4.60)% | LD₂:(45. 10±3.53)% | LD₃:(18.50±2.96)% |
| LD₄:(2.90±0.89)% | LDs:(0.85±0.55)% |  |

**LD₁/LD₂:<0.7**

**【临床意义】**

**1.AMI** AMI发病后12～24小时有50%的病人，48小时有80%的病人LD₁、LD₂ 明显增高， 且LD₁ 增高更明显，LD₁/LD₂>1.0。 当 AMI 病人 LD₁/LD₂ 增高，且伴有LD, 增高，其预后较仅有 LD₁/LD₂ 增高为差，且LD, 增高提示心力衰竭伴有肝淤血或肝衰竭。

**2.** **肝脏疾病** 肝脏实质性损伤，如病毒性肝炎、肝硬化、原发性肝癌时，LD, 升高，且 LD₃> LD₄, 而胆管梗阻但未累及肝细胞时LD₄>LDs。 恶性肿瘤肝转移时LD₄、LD, 均增高。

3. 肿瘤 恶性肿瘤细胞坏死可引起LD 增高，且肿瘤生长速度与 LD 增高程度有一定关系。 大多数恶性肿瘤病人以 LD₃ 、LD₄ 、LD₃ 增高为主，且其阳性率LD₃>LD₄>LD₃ 。 生殖细胞恶性肿瘤和 肾脏肿瘤则以 LD₁ 、LD₂ 增高为主。白血病病人以LD₃ 、LD₄ 增高为主。

**4.** **其他** 骨骼肌疾病血清LD₅>LD₄; 肌萎缩早期LD 升高，晚期LD₁、LD₂ 也可增高；肺部疾病 LD₃ 可增高；恶性贫血LD 极度增高，且LD₁>LD₂。

**二、心肌蛋白检测**

**(一)心肌肌钙蛋白T** **测定**

心肌肌钙蛋白(cardiac troponin,cTn)是肌肉收缩的调节蛋白。心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T,cTnT)有快骨骼肌型、慢骨骼肌型和心肌型。绝大多数 cTnT 以复合物的形式存在于细

笔记



第七章 临床常用生物化学检测 **391**

丝上，而6%～8%的cTnT 以游离的形式存在于心肌细胞胞质中。当心肌细胞损伤时，cTnT 便释放 到血清中。因此，cTnT 浓度变化对诊断心肌缺血损伤的严重程度有重要价值。 cTnT 测定的适应 证见表4-7-23。

**【参考值】**

①0.02~0.13μg/L。②>0.2μg/L 为临界值。③>0.5μg/L 可以诊断AMI。

**【临床意义】**

由于cTn 与骨骼肌中异质体具有不同的氨基酸顺序，由不同的基因所编码，具有独特的抗原 性，其特异性更优于CK-MB。 由于cTn 的相对分子质量较小，心肌损伤后游离的cTn 从心肌细胞胞 质内释放入血，使血清cTn 浓度迅速增高，其升高的倍数往往会超过 CK 或 CK-MB 升高的倍数。 cTn升高时间与CK-MB 相似，但其释放所持续的时间较长，因而可保持cTn 较长时间的高水平状 态。故cTn 既有CK-MB 升高时间早、又有LD, 诊断时间长的优点。

1. 诊断AMI cTnT是诊断 AMI 的确定性标志物。 AMI 发病后3～6小时的cTnT 即升高，

10~24小时达峰值，其峰值可为参考值的30～40倍，恢复正常需要10～15天。其诊断AMI 的灵 敏度为50%～59%,特异性为74%～96%,故其特异性明显优于CK-MB 和 LD。 对非Q 波性、亚急 性心肌梗死或 CK-MB 无法诊断的病人更有价值。

**2.** **判断微小心肌损伤** 不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris,UAP)病人常发生微小心肌 损伤(minor myocardial damage,MMD),这种心肌损伤只有检测cTnT 才能确诊。因此，cTnT 水平变 化对诊断MMD 和判断UAP 预后有重要价值。

**3.** **预测血液透析病人心血管事件** 肾衰竭病人反复血液透析可引起血流动力学和血脂异常， 因此所致的心肌缺血性损伤是导致病人死亡的主要原因之一，及时检测血清 cTnT 浓度变化，可预 测其心血管事件发生。 cTnT 增高提示预后不良或发生猝死的可能性增大。

**4.** **其他** ① cTnT也可作为判断 AMI后溶栓治疗是否出现冠状动脉再灌注、以及评价围手术 期和经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)心肌受损程度 的较好指标。②钝性心肌外伤、心肌挫伤、甲状腺功能减退症病人的心肌损伤、药物损伤、严重脓毒 血症所致的左心衰时cTnT 也可升高。

**(二)心肌肌钙蛋白I** **测定**

心肌肌钙蛋白I(cardiac troponinI,cTnI)可抑制肌动蛋白中的 ATP 酶活性，使肌肉松弛， 防止肌纤维收缩。 cTnI 以复合物和游离的形式存在于心肌细胞胞质中，当心肌损伤时，cTnI 即可释放入血液中，血清cTnI 浓度变化可以反映心肌细胞损伤的程度。 cTnI 测定的适应证 见表4-7-24。

**表4-7-23** **cTnT测定的适应证**

①晚期诊断AMI,监测AMI 的病程进展

②评价溶栓治疗效果

③评价不稳定型心绞痛病人的预后

④评价小面积心肌梗死(如侵入性心脏治疗后)

⑤诊断伴有骨骼肌损伤的心肌损伤(如围手术期 心肌梗死、心脏创伤)

表4-7-24 cTnl测定的适应证

①晚期诊断AMI,监测AMI 的病程进展

②评价溶栓治疗效果

③评价不稳定型心绞痛病人的预后

④评价小面积心肌梗死(如侵入性心脏治疗后)

⑤诊断伴有骨骼肌损伤的心肌损伤(如围手术期 心肌梗死、心脏创伤)

⑥ 心脏移植后慢性或亚急性排斥反应

⑦诊断伴有心肌病、肾或多器官功能衰竭的心肌 损伤



**392**



第四篇 实 验 诊 断

**【参考值】**

①<0.2μg/L。②>1.5μg/L为临界值。

**【临床意义】**

1. 诊 断AMI cTnI对诊断AMI 与 cTnT 无显著性差异。与cTnT 比较，cTnI具有较低的初始灵 敏度和较高的特异性。 AMI 发病后3～6小时，cTnI即升高，14～20小时达到峰值，5～7天恢复正 常。其诊断AMI 的灵敏度为6%～44%,特异性为93%～99%。

2. 判断 MMD UAP 病人血清cTnI也可升高，提示心肌有小范围梗死。

3. 其他 急性心肌炎病人cTnI水平增高，其阳性率达88%,但多为低水平增高。

**(三)肌红蛋白测定**

肌红蛋白(myoglobin,Mb)是一种存在于骨骼肌和心肌中的含氧结合蛋白，正常人血清Mb 含 量极少。当心肌或骨骼肌损伤时，血液Mb 水平升高，对诊断 AMI 和骨骼肌损害有一定价值。肌红 蛋白检测的适应证：①早期诊断AMI 和心肌再梗死。②监测AMI 后溶栓治疗的效果。③评估骨骼 肌疾病的病程。④监测肌红蛋白清除率，以评估复合性创伤或横纹肌溶解并发肾衰竭的危险。

⑤监测运动医学的运动训练量。

**【参考值】**

1. 定 性 阴性。

2. 定量 ELISA 法50～85μg/L,RIA 法6~85μg/L,>75μg/L 为临界值。

**【临床意义】**

**1.** **诊断AMI** Mb 的相对分子质量小，心肌细胞损伤后即可从受损的心肌细胞中释放，故 在 AMI 发病后0.5～2小时即可升高，5～12小时达到高峰，18～30小时恢复正常，所以Mb 可作为早期诊断 AMI 的指标，明显优于 CK-MB 和 LD。Mb 诊 断 AMI 的灵敏度为50%~ 59%,特异性为77%～95%。另外，也可用 Mb 与碳酸酐酶同工酶Ⅲ (CAⅢ) 的比值诊断 AMI。Mb/CAⅢ 比值于AMI 发病后2小时增高，其灵敏度和特异性高于CK 或 CK-MB, 也是早 期心肌损伤的指标之一。

**2.** **判断AMI** **病情** Mb 主要由肾脏排泄，AMI病人血清中增高的 Mb 很快从肾脏清除，发病后 一般18～30小时即可恢复正常。如果此时Mb 持续增高或反复波动，提示心肌梗死持续存在，或 再次发生心肌梗死以及梗死范围扩展等。

3. 其他 ①骨骼肌损伤：急性肌肉损伤、肌病。②休克。③急性或慢性肾衰竭。

**(四)脂肪酸结合蛋白测定**

脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein,FABP)存在于多种组织中，所结合的蛋白是清蛋 白，以心肌和骨骼肌中的含量最丰富。 FABP 是细胞内脂肪酸载体蛋白，其在细胞利用脂肪酸的 过程中起重要作用。 FABP 检测的适应证：①早期诊断心肌梗死(再梗死)。②监测溶栓治疗的 效果。

**【参考值】**

<5μg/L。

**【临床意义】**

**1.** **诊** **断AMI** AMI 发病后0.5～3小时，血浆 FABP 开始增高，12～24小时内恢复正常，故 FABP 为 AMI 早期诊断指标之一。其灵敏度为78%,明显高于 Mb 和 CK-MB。 因此，FABP 对早期 诊断AMI 较 Mb、CK-MB 更有价值。

**2.** **其他** 骨骼肌损伤、肾衰竭病人血浆FABP 也可增高。

AMI 的心肌酶学和心肌蛋白变化见表4-7-25。



第七章 临床常用生物化学检测 **393**

**表4-7-25** **AMI** **的心肌酶学和心肌蛋白变化**

**指标**

CK

CK-MB

CK -MB异型

LD

LD1

cTnT

Mb

FABP

**开始增高时间**

**(小时)**

3～8

3～8

1～4

8～18

8～18

3~6

3～6

0.5~2.0

0.5~3.0

**峰值时间**

**(小时)**

10～36

9～30

4～8

24～72

24～72

10~24

14～20

5～12

**恢复正常时间**

**(小时)**

72～96

48～72

12～24

144～240

144～240

240～360

120～148

18～30

12～24

**灵敏度**

(%)

17～62

92~96

50～59

6～44

50～59

78

**特异性**

(%)

92～100

94～100

一

74～96

93～99

77～95

**第六节** **其他血清酶学检测**

**一、淀粉酶检测**

淀粉酶(amylase,AMY) 主要来自胰腺和腮腺。来自胰腺的为淀粉酶同工酶P(P-AMY), 来自 腮腺的为淀粉酶同工酶S(S-AMY)。 其他组织，如心脏、肝脏、肺脏、甲状腺、卵巢、脾脏等也含有少 量AMY。 淀粉酶检测的适应证：①急性胰腺炎的监测和排除(出现急性上腹部疼痛)。②慢性(复 发性)胰腺炎。③胰管阻塞。④腹部不适、外科手术、厌食和食欲过盛等。⑤逆行胆胰管造影 (ERCP) 后的随访。⑥腮腺炎(流行性、乙醇中毒性)。

**【参考值】**

1. 血液AMY 35～135U/L。

**2** **.24小时尿液AMY** <1000U/L。

**【临床意义】**

血液和尿液AMY 变化可用于急性胰腺炎的诊断和急腹症的鉴别诊断。由于AMY 半衰期短 (约2小时),胰腺或腮腺发生病变时，血液AMY 增高早，持续时间短；而尿液AMY 增高晚，持续时 间长。但是，临床上以血液AMY 变化为主要诊断依据，尿液AMY 变化仅为参考。

**1.AMY** **增高**

(1)胰腺炎(pancreatitis):①急性胰腺炎是AMY 增高最常见的原因。血清AMY 一般于发病6~ 12小时开始增高，12～72小时达到峰值，3~5天恢复正常。虽然AMY 活性增高的程度不一定与胰腺 组织损伤程度有相关性，但AMY 增高越明显，其损伤越严重。 AMY 诊断胰腺炎的灵敏度为70%~ 95%,特异性为33%～34%。②慢性胰腺炎急性发作、胰腺囊肿、胰腺管阻塞时AMY 也可增高。

(2)胰腺癌：胰腺癌早期AMY 增高，其原因为：①肿瘤压迫造成胰腺导管阻塞，并使其压力增 高，使AMY 溢入血液中。②短时间内大量胰腺组织破坏，组织中的AMY 进入血液中。

(3)非胰腺疾病：①腮腺炎时增高的AMY 主要为S-AMY,S-AMY/P-AMY>3, 借此可与急性胰

腺炎相鉴别。②消化性溃疡穿孔、上腹部手术后、机械性肠梗阻、胆管梗阻、急性胆囊炎等AMY 也 增高，这主要是由于病变累及胰腺或富含AMY 的肠液进入腹腔被吸收所致。③服用镇静剂，如吗 啡等，AMY 也增高，以S-AMY 增高为主。④乙醇中毒病人S-AMY 或 P-AMY 增高，两者也可同时增 高。⑤肾衰竭时的 AMY 增高是由于经肾脏排出的AMY 减少所致。⑥巨淀粉酶血症时，由于AMY

**394**

气记

第四篇 实 验 诊 断

与免疫球蛋白等结合形成复合物或AMY 本身聚合成巨淀粉酶分子，致使肾脏排泄 AMY 减少，所 以，血液AMY 增高，尿液 AMY 减低。

**2.** **AMY减低**

(1)慢性胰腺炎：AMY 减低多由于胰腺组织严重破坏，导致胰腺分泌功能障碍所致。

(2)胰腺癌：AMY 减低多由于肿瘤压迫时间过久，腺体组织纤维化，导致分泌功能降低所致。

(3)其他：①肾衰竭晚期，肾脏排泄AMY 减少，尿液AMY 可减低。②巨淀粉酶血症尿液AMY

减低。

**二、脂肪酶检测**

脂肪酶(lipase,LPS)是一种能水解长链脂肪酸三酰甘油的酶，主要由胰腺分泌，胃和小肠也能 产生少量的LPS。LPS 经肾小球滤过，并被肾小管全部重吸收，所以尿液中无LPS。 脂肪酶检测的 适应证：①急性胰腺炎的监测和鉴别诊断(出现急性上腹部疼痛)。②慢性(复发性)胰腺炎。③胰 管阻塞。④腹部疾病累及胰腺的检查。

**【参考值】**

比色法：<79U/L。

滴度法：<1500U/L。

**【临床意义】**

**1.LPS** **增高**

(1)胰腺疾病：LPS 活性增高常见于胰腺疾病，特别是急性胰腺炎。急性胰腺炎发病后4～8 小时，LPS 开始升高，24小时达到峰值，可持续10～15天，并且LPS 增高可与AMY 平行，但有时其 增高的时间更早，持续时间更长，增高的程度更明显。 LPS 诊断急性胰腺炎的灵敏度可达82%~ 100%,AMY 与 LPS 联合检测的灵敏度可达95%。由于LPS 组织来源较少，所以其特异性较AMY 为高。由于LPS增高持续时间较长，在病程的后期检测 LPS 更有利于观察病情变化和判断预后。 另外，LPS 增高也可见于慢性胰腺炎，但其增高的程度较急性胰腺炎为低。

(2)非胰腺疾病：LPS增高也可见于消化性溃疡穿孔、肠梗阻、急性胆囊炎等。

**2.LPS** **减低** 胰腺癌或胰腺结石所致的胰腺导管阻塞时，LPS活性可减低。 LPS减低的程度 与梗阻部位、梗阻程度和剩余胰腺组织的功能有关。 LPS 活性减低也可见于胰腺囊性纤维化。

**三、胆碱酯酶检测**

胆碱酯酶(cholinesterase,ChE)分为乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase,AChE)和假性胆碱酯酶 (pseudocholinesterase,PChE)。AChE主要存在于红细胞、肺脏、脑组织、交感神经节中，其主要作用 是水解乙酰胆碱；PChE 是一种糖蛋白，由肝脏粗面内质网合成，主要存在于血清或血浆中。检测血 清ChE 主要用于诊断肝脏疾病和有机磷中毒等。

**【参考值】**

PChE:30000～80000U/L。

AChE:80000～120000U/L。

**【临床意义】**

**1.ChE** **增高** 主要见于肾脏疾病、肥胖、脂肪肝、甲状腺功能亢进症等，也可见于精神分裂 症、溶血性贫血、巨幼细胞贫血等。

**2.** **ChE减低**

(1)有机磷中毒：含有机磷的杀虫剂能抑制 ChE 活性，使之减低，且常以PChE 活性作为有机 磷中毒的诊断和监测指标。 ChE 活性低于参考值下限的50%～70%为轻度中毒；30%～50%为中 度中毒；<30%为重度中毒。



第七章 临床常用生物化学检测 395

(2)肝脏疾病：ChE 减低程度与肝脏实质损伤程度呈正比，多见于慢性肝炎、肝硬化和肝癌。 如果 ChE 持续性减低提示预后不良。

(3)其他：ChE 活性减低也可见于恶性肿瘤、营养不良、恶性贫血、口服雌激素或避孕药等。

**第七节** **内分泌激素检测**

**一、甲状腺激素检测**

**(一)甲状腺素和游离甲状腺素测定**

甲状腺素(thyroxine)是含有四碘的甲状腺原氨酸，即3,5,3’,5'-甲状腺素(3,5,3',5'-tet- raiodothyronine,T.)。T₄ 以与蛋白质结合的结合型甲状腺素和游离的游离型甲状腺素(free thyroxine,FT.)的形式存在，结合型T₄ 与 FT₄ 之和为总T₄ (TT₄)。 生理情况下，99.5%的T₄ 与血清 甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin,TBG)结合，而 FT₄ 含量极少。结合型T₄ 不能进入 外周组织细胞，只有转变为FT, 后才能进入组织细胞发挥其生理作用，故FT₄ 较结合型T. 更有 价值。

TT₄ 、FT₄ 测定的适应证：①疑为原发性甲状腺功能亢进症(甲亢)(hyperthyroidism)或甲状腺功 能减退症(甲减)(hypothyoidism),作为TSH 分析的补充。②甲亢治疗开始时(在治疗几周或几个 月后，TSH 分泌受到抑制)。③疑为继发性甲亢。④T₄ 治疗中的随访监测。

**【参考值】**

TT₄:65～155nmol/L。

FT₄:10.3～25.7pmol/L。

**【临床意义】**

1.TT₄ 是判断甲状腺功能状态最基本的体外筛检指标。

(1)TT. 增高：TT₄ 常受TBG 含量的影响，高水平的TBG 可使TT₄ 增高。 TT. 增高主要见于：甲 亢、先天性甲状腺素结合球蛋白增多症、原发性胆汁性胆管炎、甲状腺激素不敏感综合征(thyroid hormone insensitivity syndrome)、妊娠以及口服避孕药或雌激素等。另外，TT₄ 增高也可见于严重感 染、心功能不全、肝脏疾病、肾脏疾病等。

(2)TT, 减低：主要见于甲减、缺碘性甲状腺肿、慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis)、低甲状腺素结合球蛋白血症等。另外，TT₄ 减低也可见于甲亢的治疗过程中、糖尿病酮 症酸中毒、恶性肿瘤、心力衰竭等。

2.FT₄ FT₄ 不受血浆 TBG 的影响，直接测定FT₄ 对了解甲状腺功能状态较TT₄ 更有意义。

(1)FT₄ 增高：对诊断甲亢的灵敏度明显优于TT₄ 。 另外，FT₄ 增高还可见于甲亢危象、甲状腺 激素不敏感综合征、多结节性甲状腺肿等。

(2)FT₄ 减低：主要见于甲减，应用抗甲状腺药物、糖皮质激素、苯妥英钠、多巴胺等，也可见于 肾病综合征等。

**(二)三碘甲状腺原氨酸和游离三碘甲状腺原氨酸测定**

T₄ 在肝脏和肾脏中经过脱碘后转变为3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine,T₃), T₃ 的含量是T₄ 的1/10,但其生理活性为T₄ 的3～4倍。与TBG 结合的结合型T₃ 和游离型T₃ (free triiodothyronine,FT₃)之和为总T₃ (TT₃)。

TT₃ 、FT₃ 测定的适应证：①TT₄、FT₄ 浓度正常的T₃ 甲状腺毒症的确定。②亚临床甲亢病人的 确诊。③对原发性甲减程度的评估。

**【参考值)**

TT₃:1.6~3.0nmol/L。

**396**



第四篇 实 验 诊 断

FT.:6.0～11.4pmol/L。

**【临床意义】**

1.TT₃

(1)TT₃ 增高：①TT₃ 是诊断甲亢最灵敏的指标。甲亢时TT₃ 可高出正常人4倍，而TT₄ 仅为 2.5倍。某些病人血清TT₄ 增高前往往已有TT₃ 增高，可作为甲亢复发的先兆。因此，TT, 具有判 断甲亢有无复发的价值。②TT₃ 是诊断T₃ 型甲亢的特异性指标。 T₃ 增高而T. 不增高是T₃ 型甲亢 的特点，见于功能亢进型甲状腺腺瘤、多发性甲状腺结节性肿大。

(2)TT₃ 减低：甲减时TT₃ 可减低，但由于甲状腺仍具有产生T₃ 的能力，所以TT₃ 减低不明显， 有时甚至轻度增高。因此，TT₃ 不是诊断甲减的灵敏指标。另外，TT, 减低也可见于肢端肥大症、肝 硬化、肾病综合征和使用雌激素等。

**2.** **FT₃**

(1)FT₃ 增高：FT₃ 对诊断甲亢非常灵敏，早期或具有复发前兆的Graves病的病人血清FT₄ 处 于临界值，而FT₃ 已明显增高。 T₃ 型甲亢时FT₃ 增高较FT₄ 明显，FT₄ 可正常，但FT₃ 已明显增高。 对于能触及1个或多个甲状腺结节的病人，常需要测定FT₃ 水平来判断其甲状腺功能。 FT₃ 增高 还可见于甲亢危象、甲状腺激素不敏感综合征等。

(2)FT₃ 减低：见于低T₃ 综合征(low T₃ syndrome)、慢性淋巴细胞性甲状腺炎晚期、应用糖皮 质激素等。

**(三)反三碘甲状腺原氨酸测定**

反三碘甲状腺原氨酸(reverse.triiodothyronine,rT₃)是 T₄ 在外周组织脱碘而生成。生理情况下，

血清rT₃ 含量极少，其活性仅为T₄ 的10%,但也是反映甲状腺功能的指标之一。

**【参考值】**

0.2~0.8nmol/L。

**【临床意义】**

**1.rT₃** **增高**

(1)甲亢：rT₃ 增高诊断甲亢的符合率为100%。

(2)非甲状腺疾病：如AMI、肝硬化、尿毒症、糖尿病、脑血管病、心力衰竭等rT₃ 也增高。

(3)药物影响：普萘洛尔、地塞米松、丙硫嘧啶等可致rT,增高。当甲减应用甲状腺激素替代

治疗时，rT₃、T₃ 正常说明用药量合适；若rT₃、T₃ 增高，而T₄ 正常或偏高，提示用药过量。

(4)其他：老年人、TBG 增高者rT₃ 也增高。

**2.** **rT₃** **减低**

(1)甲减：甲减时rT₃ 明显减低，对轻型或亚临床型甲减诊断的准确性优于T₃ 、T₄。

(2)慢性淋巴细胞性甲状腺炎：rT₃ 减低常提示甲减。

(3)药物影响：应用抗甲状腺药物治疗时，rT₃ 减低较T₃ 缓慢，当rT₃、T₄ 低于参考值时，提示用

药过量。

**(四)甲状腺素结合球蛋白测定**

甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin,TBG)是一种由肝脏合成的酸性糖蛋白。 TBG 测定的适应证：①用于与TSH 水平或临床症状不符的TT₄ 、TT₃ 浓度的评估。②TT₄ 、FT₄ 之间不能 解释的差异。③TT₄ 显著升高或降低。④怀疑先天性TBG 缺乏。

**【参考值】**

15～34mg/L。

**【临床意义】**

**1.** **TBG增高**

(1)甲减：甲减时TBG 增高，但随着病情的好转，TBG 也逐渐恢复正常。



第七章 临床常用生物化学检测 397

(2)肝脏疾病：如肝硬化、病毒性肝炎等TBG 显著增高，可能与肝脏间质细胞合成、分泌TBG 增多有关。

(3)其他：如Graves病、甲状腺癌、风湿病、先天性TBG 增多症等TBG 也增高。

另外，TBG 增高也可见于应用雌激素、避孕药等。

**2.TBG** **减低** 常见于甲亢、遗传性TBG减少症、肢端肥大症、肾病综合征、恶性肿瘤、严重感 染等。 TBG 减低也可见于大量应用糖皮质激素和雄激素等。

**(五)三碘甲状腺原氨酸摄取试验**

生理情况下，TBG 上的甲状腺素结合位点只有一部分被T₃、T₄ 占据，在血清中加入过量的25I- T₃,2³1-T₃ 将与未被T₃、T₄ 结合的游离TBG 结合，以红细胞或树脂摄取游离的²1-T₃ 后，计算251-T₃ 摄取率，此即为三碘甲状腺原氨酸摄取率(T₃resin-uptake ratio,T₃RUR)。T₃RUR可间接反映TT₄ 及 TBG 的浓度。

**【参考值】**

25%～35%。

**【临床意义】**

T₃RUR 增高见于甲亢以及非甲状腺疾病引起的TBG 减低等。 T₃RUR 减低见于甲减以及TBG 增高引起的T₃、T₄ 增高等。

**二、** **甲状旁腺素与调节钙、磷代谢激素检测**

**(一)甲状旁腺素测定**

甲状旁腺素(parathyroid hormone或 parathormone,PTH)是甲状旁腺主细胞分泌的一种含有84 个氨基酸的直链肽类激素，其主要靶器官有肾脏、骨骼和肠道。 PTH 的主要生理作用是拮抗降钙 素、动员骨钙释放、加快磷酸盐的排泄和维生素D 的活化等。

**【参考值】**

免疫化学发光法：1～10pmol/L。

RIA:氨基酸活性端(N-terminal)230～630ng/L;氨基酸无活性端(C-terminal)430～1860ng/L。

**【临床意义】**

**1.PTH** **增高** 是诊断甲状旁腺功能亢进症( hyperparathyroidism)的主要依据。若PTH增高， 同时伴有高血钙和低血磷，则为原发性甲状旁腺功能亢进症，多见于维生素D 缺乏、肾衰竭、吸收 不良综合征等。 PTH 增高也可见于肺癌、肾癌所致的异源性甲状旁腺功能亢进等。

**2.PTH** **减低** 主要见于甲状腺或甲状旁腺手术后、特发性甲状旁腺功能减退症( hypoparathy- roidism)等。

**(二)降钙素测定**

降钙素(calcitonin,CT)是由甲状腺C 细胞分泌的多肽激素。 CT 的主要作用是降低血钙和血 磷，其主要靶器官是骨骼，对肾脏也有一定的作用。 CT 的分泌受血钙浓度的调节，当血钙浓度增高 时 ，CT 的分泌也增高。 CT 与 PTH 对血钙的调节作用相反，共同维持着血钙浓度的相对稳定。

**【参考值】**

<100ng/L。

**【临床意义】**

**1.CT** **增高** 是诊断甲状腺髓样癌(medullary carcinoma of thyroid)的很好的标志之一，对判断 手术疗效及术后复发有重要价值。另外，CT 增高也可见于燕麦细胞型肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺 癌、前列腺癌、严重骨病和肾脏疾病等。

**2.** **CT** **减低** 主要见于甲状腺切除术后、重度甲状腺功能亢进症等。

**398**



第四篇 实 验 诊 断

**三、** **肾上腺皮质激素检测**

**(一)尿液17-羟皮质类固醇测定**

尿液17-羟皮质类固醇(17-hydroxycorticosteroid,17-OHCS)是肾上腺糖皮质激素和盐皮质激素 的代谢产物，因盐皮质激素分泌量很少，尿液中的浓度很低，故尿液17-OHCS 浓度反映了糖皮质激 素的分泌功能。由于糖皮质激素的分泌有昼夜节律性变化，因而用测定24小时尿中17-0HCS 水 平以显示肾上腺糖皮质激素的变化。

**【参考值】**

男性：13.8～41.4μmol/24h。

女性：11.0~27.6μmol/24h。

**【临床意义】**

**1.17-OHCS** **增高** 常见于肾上腺皮质功能亢进症，如库欣综合征(Cushing syndrome)、异源 性ACTH 综合征、原发性色素性结节性肾上腺病(primary pigmented nodular adrenal disease,PPNAD) 以及原发性肾上腺皮质肿瘤等。另外，尿液17-OHCS 增高也可见于甲亢、肥胖症、女性男性化、腺 垂体功能亢进等。

**2.17-OHCS** **减低** 常见于原发性肾上腺皮质功能减退症，如Addison病、腺垂体功能减退症 等，也可见于甲状腺功能减退症、肝硬化等。

**(二)尿液17-酮皮质类固醇测定**

17-酮皮质类固醇(17-ketosteroids,17-KS)是雄激素代谢产物的总称。女性、儿童尿液17-KS 主 要来自肾上腺皮质，而男性17-KS 约2/3来自肾上腺皮质，1/3来自睾丸。因此，女性、儿童尿液17- KS 含量反映了肾上腺皮质的内分泌功能，而男性尿液17-KS 含量则反映了肾上腺和睾丸的功能 状态。

**【参考值】**

男性：34.7~69.4μmol/24h。

女性：17.5～52.5μmol/24h。

**【临床意义】**

17-KS在反映肾上腺皮质功能方面不如17-OHCS, 但11β-羟化酶、3β-羟化酶缺乏时，17-OHCS 多正常，而17-KS 增高；当肾上腺腺癌伴有库欣综合征时，17-KS 较17-OHCS 增高更明显。

**1.17-KS** **增高** 多见于肾上腺皮质功能亢进症、睾丸癌、腺垂体功能亢进、女性多毛症等。若 17-KS明显增高，多提示肾上腺皮质肿瘤及异源性ACTH 综合征等。

**2.17-KS** **减低** 多见于肾上腺皮质功能减退症、腺垂体功能减退、睾丸功能低下等，也可见于 肝硬化、糖尿病等慢性消耗性疾病等。

**(三)血清皮质醇和尿液游离皮质醇测定**

皮质醇(cortisol)主要是由肾上腺皮质束状带及网状带细胞所分泌。皮质醇进入血液后，90% 的皮质醇与皮质醇结合蛋白(cortisol binding globulin,CBG)及清蛋白结合，游离状态的皮质醇极 少。血液中5%～10%的游离皮质醇(free cortisol,FC)从尿液排出。由于皮质醇的分泌有昼夜节 律性变化， 一般检测上午8时和午夜2时的血清皮质醇浓度表示其峰浓度和谷浓度。24小时尿液 游离皮质醇(24h urine free cortisol,24h UFC)则不受昼夜节律性影响，更能反映肾上腺皮质分泌功 能。因此，常以血清皮质醇和24小时UFC 作为筛检肾上腺皮质功能异常的首选指标。

皮质醇测定的适应证：①诊断皮质醇增多症或皮质醇缺乏。②作为许多功能试验的一部分， 鉴别皮质醇增多或皮质醇不足。

**【参考值】**

血清皮质醇：上午8时，140～630nmol/L;午夜2时，55～165nmol/L;昼夜皮质醇浓度比值>2。



第七章 临床常用生物化学检测 **399**

UFC:30～276nmol/24h。

**【临床意义】**

**1.** **血清皮质醇和24小时UFC** **增高** 常见于肾上腺皮质功能亢进症、双侧肾上腺皮质增生 或肿瘤、异源性ACTH 综合征等，且血清浓度增高失去了昼夜变化规律。如果24小时UFC 处于边 缘增高水平，应进行低剂量地塞米松抑制试验，当24小时 UFC<276nmol 时，可排除肾上腺皮质功 能亢进症。另外，24小时UFC 增高也可见于非肾上腺疾病，如慢性肝病、单纯性肥胖、应激状态、妊 娠及雌激素治疗等。

**2.** **血清皮质醇和24小时** **UFC** **减** **低** 常见于肾上腺皮质功能减退症、腺垂体功能减退等，但 其存在节律性变化。另外，24小时UFC 减低也可见于应用苯妥英钠、水杨酸等。

**(四)血浆和尿液醛固酮测定**

醛固酮(aldosterone,ALD)是肾上腺皮质球状带细胞所分泌的一种盐皮质激素，作用于肾脏远 曲小管，具有保钠排钾、调节水和电解质平衡的作用，ALD 浓度有昼夜变化规律，并受体位、饮食及 肾素水平的影响。

醛固酮测定的适应证：①醛固酮增多症的诊断。②联合肾素与功能试验对醛固酮增多症进行 诊断与鉴别诊断。③检测肾上腺皮质激素缺乏。

**【参考值】**

**1.** **血** **浆**

(1)普通饮食：卧位(238.6±104.0)pmol/L, 立位(418.9±245.0)pmol/L。

(2)低钠饮食：卧位(646.6±333.4)pmol/L, 立位(945.6±491.0)pmol/L。

**2.** **尿** **液** 普通饮食：9.4～35.2nmol/24h。

**【临床意义】**

ALD 变化的临床意义见表4-7-26。

**表4-7-26** **ALD** **变化的临床意义**

**变化** **临** **床** **意** **义**

增高 ① 原发性醛固酮增多症：肾上腺皮质肿瘤或增生所致

②继发性醛固酮增多症：有效血容量减低、肾血流量减少所致，如心力衰竭、肾病综合征、肝硬化腹 腔积液、高血压及长期低钠饮食等

③药物影响：长期服用避孕药等



**减低** ①疾病：肾上腺皮质功能减退症、垂体功能减退、高钠饮食、妊娠高血压综合征、原发性单一性醛固

酮减少症等

② 药 物 影 响 ： 应 用 普 萘 洛 尔 、 利 血 平 、 甲 基 多 巴 和 甘 草 等

**四** **、肾** **上** **腺** **髓** **质** **激** **素** **检** **测**

**(** **一)尿液儿茶酚胺测定**

儿茶酚胺(catecholamines,CA)是肾上腺嗜铬细胞分泌的肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺的 总称。血液中的CA 主要来源于交感神经和肾上腺髓质，测定24小时尿液 CA 含量不仅可以反映 肾上腺髓质功能，也可以判断交感神经的兴奋性。

**【参考值】**

71.0～229.5nmol/24h。

**【临床意义】**

**1.CA** **增** **高** 主要见于嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma), 其增高程度可达正常人的2～20倍， 但其发作期间 CA 多正常，应多次反复检测以明确诊断。另外，CA 增高也可见于交感神经母细胞 瘤、心肌梗死、高血压、甲亢、肾上腺髓质增生等。

**400** 第四篇 实 验 诊 断

2.CA 减低 见于Addison病。

**(二)尿液香草扁桃酸测定**

香草扁桃酸( vanillylmandelic acid,VMA)是儿茶酚胺的代谢产物。体内CA 的代谢产物中有 60%是VMA, 其性质较CA 稳定，且63%的VMA 由尿液排出，故测定尿液VMA 可以了解肾上腺髓 质的分泌功能。由于 VMA 的分泌有昼夜节律性变化，因此，应收集24小时混合尿液用于测 定 VMA。

**【参考值】**

5～45μmol/24h。

**【临床意义】**

VMA 主要用于观察肾上腺髓质和交感神经的功能。 VMA 增高主要见于嗜铬细胞瘤的发作 期、神经母细胞瘤、交感神经细胞瘤和肾上腺髓质增生等。

**(三)血浆肾素测定**

肾素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。血浆肾素检测多与醛 固酮检测同时进行。

**【参考值】**

普通饮食：成人立位：0.30~1.90ng/(ml ·h),卧位：0.05～0.79ng/(ml ·h);

低钠饮食：卧位：1.14～6.13ng/(ml ·h)。

**【临床意义】**

**1.** **诊断原发性醛固酮增多症** 血浆肾素降低而醛固酮升高是诊断原发性醛固酮增多症极有 价值的指标。但应用转化酶抑制剂治疗的高血压、心力衰竭病人可出现相反的变化，即血浆肾素 活性升高而醛固酮减少。若血浆肾素和醛固酮均升高见于肾性高血压、水肿、心力衰竭、肾小球旁 细胞肿瘤等。严重肾脏病变时血浆肾素和醛固酮均降低。

**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、正常肾素性和低肾素性。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 减弱降压效果。

**五、性腺激素检测**

**(一)血浆睾酮测定**

睾酮(testosterone)是男性最重要的雄激素(androgen),脱氢异雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA, 或 dehydroisoandrosterone,DHIA)和雄烯二酮(androstenedione)是女性的主要雄性激素。血 浆睾酮浓度可反映睾丸的分泌功能，血液中具有活性的游离睾酮仅为2%。睾酮分泌具有昼夜节 律性变化，上午8时为分泌高峰。因此，测定上午8时的睾酮浓度对评价男性睾丸分泌功能具有重 要价值。

**【参考值】**

**1.** **男性**

(1)青春期(后期):100～200ng/L。

(2)成人：300～1000ng/L。

(1)青春期(后期):100～200ng/L。

**2.** **女性**



第七章 临床常用生物化学检测

401

(2)成人：200～800ng/L。

(3)绝经后：80～350ng/L。

**【临床意义】**

**1.** **睾酮增高** 主要见于睾丸间质细胞瘤、男性性早熟(sexual precosity)、先天性肾上腺皮质增 生症、肾上腺皮质功能亢进症、多囊卵巢综合征等，也可见于女性肥胖症、中晚期妊娠及应用雄激 素等。

**2.** **睾酮减低** 主要见于Klinefelter综合征(原发性小睾丸症)、睾丸不发育症(testicular agene- sis)、Kallmann综合征(嗅神经-性发育不全综合征)、男性Tumner综合征等，也可见于睾丸炎症、肿 瘤、外伤、放射性损伤等。

**(二)血浆雌二醇测定**

雌二醇(estradial,E₂)是雌激素的主要成分，由睾丸、卵巢和胎盘分泌，或由雌激素转化而来。 其生理功能是促进女性生殖器官的发育和副性征的出现，并维持正常状态。另外，E₂ 对代谢也有 明显的影响。

**【参考值】**

**1.男性**

(1)青春期前：7.3～36.7pmol/L。

(2)成人：50～200pmol/L。

**2.** **女性**

(1)青春期前：7.3～28.7pmol/L。

(2)卵泡期：94～433pmol/L。

(3)黄体期：499～1580pmol/L。

(4)排卵期：704～2200pmol/L。

(5)绝经期：40～100pmol/L。

**【临床意义】**

**1.E₂** **增高** 常见于女性性早熟、男性女性化、卵巢肿瘤以及性腺母细胞瘤、垂体瘤等，也可见 于肝硬化、妊娠期。男性随着年龄增长，E₂ 水平也逐渐增高。

**2.E₂** **减低** 常见于各种原因所致的原发性性腺功能减退，如卵巢发育不全，也可见于下丘脑 和垂体病变所致的继发性性腺功能减退等。 E₂ 减低也可见于卵巢切除、青春期延迟、原发性或继 发性闭经、绝经、口服避孕药等。

**(三)血浆孕酮测定**

孕酮(progesterone)是由黄体和卵巢所分泌，是类固醇激素合成的中间代谢产物。孕酮的生理 作用是使经雌激素作用的、已处于增殖期的子宫内膜继续发育增殖、增厚肥大、松软和分泌黏液， 为受精卵着床做准备，这对维持正常月经周期及正常妊娠具有重要作用。

**【参考值】**

**1.** **卵泡期(早)** (0.7±0.1)μg/L。

**2.** **卵泡期(晚)** (0.4±0.1)μg/L。

**3.排卵期** (1.6±0.2)μg/L。

**4.** **黄体期(早)** (11.6±1.5)μg/L。

**5.** **黄体期(晚)** (5.7±1.1)μg/L。

**【临床意义】**

**1.** **孕酮增高** 常见于葡萄胎、妊娠高血压综合征、原发性高血压、卵巢肿瘤、多胎妊娠、先天性 肾上腺皮质增生等。

**2.** **孕酮减低** 常见于黄体功能不全、多囊卵巢综合征、胎儿发育迟缓、死胎、原发性或继发性

**402**

○笔记

第四篇 实 验 诊 断

闭经、无排卵型子宫功能性出血等。

**六、垂体激素检测**

**(一)促甲状腺激素测定**

促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)是腺垂体分泌的重要激素，其生理作用是刺激 甲状腺细胞的发育、合成与分泌甲状腺激素。 TSH 的分泌受促甲状腺素释放激素(thyrotropin relea- sing hormone,TRH)的兴奋性和生长抑素(somatostatin)的抑制性的影响，并受甲状腺素的负反馈 调节。

TSH 检测的适应证：①原发性甲亢或甲减的一线检测。②对怀疑甲状腺激素耐受者，与FT₄、T₃ (FT₃) 联合测定。③对继发性甲状腺功能障碍，与FT₄ 联合测定。④对先天性甲状腺功能减退的 筛检。⑤在甲状腺素替代或抑制疗法中，用T₄ 治疗的监测。⑥对高催乳素血症的评估。⑦对高胆 固醇血症的评估。

**【参考值】**

2～10mU/L。

**【临床意义】**

TSH 是诊断原发性和继发性甲状腺功能减退症的最重要的指标。 FT₃、FT₄ 和TSH 是评价甲状 腺功能的首选指标。

**1.TSH** **增高** 常见于原发性甲减、异源性TSH 分泌综合征、垂体TSH 不恰当分泌综合征 (syndrome of inappropriate TSH secretion)、单纯性甲状腺肿、腺垂体功能亢进、甲状腺炎等；TSH 增高 也可见于应用多巴胺拮抗剂、含碘药物等。另外，检测 TSH 水平可以作为甲减病人应用甲状腺素 替代治疗的疗效观察指标。

**2.** **TSH** **减低** 常见于甲亢、继发性甲减(TRH 分泌不足)、腺垂体功能减退、皮质醇增多症、肢 端肥大症等。 TSH 减低也可见于过量应用糖皮质激素和抗甲状腺药物等。

**(二)促肾上腺皮质激素测定**

促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)是腺垂体分泌的含有39个氨基酸的多 肽激素，其生理作用是刺激肾上腺皮质增生、合成与分泌肾上腺皮质激素，对ALD 和性腺激素的分 泌也有促进作用。 ACTH 的分泌受促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropic hormone releasing hor- mone,CRH) 的调节，并受血清皮质醇浓度的反馈调节。另外，ACTH 分泌具有昼夜节律性变化，上 午6~8时为分泌高峰，午夜22～24时为分泌低谷。

ACTH 测定的适应证：①鉴别诊断皮质醇增多症。②鉴别诊断肾上腺皮质功能减退。③疑有 异位ACTH 分泌。

**【参考值】**

上午8时：25～100ng/L。

下午6时：10～80ng/L。

**【临床意义】**

**1.ACTH** **增高** 常见于原发性肾上腺皮质功能减退症、先天性肾上腺皮质增生、异源性 ACTH 综合征、异源性CRH 肿瘤等。另外，ACTH 还可作为异源性ACTH 综合征的疗效观察、预后 判断及转归的指标。

**2.ACTH** **减低** 常见于腺垂体功能减退症、原发性肾上腺皮质功能亢进症、医源性皮质醇增 多症等。

ACTH 以及结合其他指标可用于鉴别肾上腺皮质功能亢进症和减退症(见表4-7-27)。

第七章 临床常用生物化学检测 **403**

**表4-7-27** **肾上腺皮质功能亢进症和减退症的鉴别**

|  |
| --- |
| **疾病** **尿17-OHCS** **尿17-KS** **血浆皮质醇** **血浆ACTH** **ACTH兴奋试验** |

肾上腺皮质功能亢进症

强反应

无或弱反应

无反应

多无反应

11

11

111

111

下丘脑垂体性

肾上腺皮质腺瘤

肾上腺皮质腺癌

111

111

11t

111

111

异源性ACTH综合征

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 肾上腺皮质功能减退症  原发性  继发性 | 1  ↓ | 无反应  延迟反应 |

**(三)生长激素测定**

生长激素(growth hormone,CH)释放受下丘脑的生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone,CHRH) 和生长激素释放抑制激素(growth hormone releasing inhibitory hormone,GHIH;又称 为生长抑素，somatostatin,SS)的控制。由于GH 分泌具有脉冲式节律，每1～4小时出现1次脉冲 峰，睡眠后GH 分泌增高，约在熟睡1小时后达高峰。因而宜在午夜采血测定GH, 但单项指标测定 的意义有限，应同时进行动态监测。

**【参考值】**

儿童：<20μg/L。

男性：<2μg/L。

女性：<10μg/L。

**【临床意义】**

1.GH 增高 最常见于垂体肿瘤所致的巨人症或肢端肥大症，也可见于异源性GHRH 或 GH 综合征。另外，GH 增高也可见于外科手术、灼伤、低糖血症、糖尿病、肾衰竭等。

**2.GH** **减低** 主要见于垂体性侏儒症、垂体功能减退症、遗传性GH 缺乏症、继发性GH 缺乏 症等。另外，GH 减低也可见于高血糖、皮质醇增多症、应用糖皮质激素。

**(四)抗利尿激素测定**

抗利尿激素(antidiuretic hormone,ADH)又称为血管升压素(vasopressin,VP),是下丘脑视上核 神经元产生的一种含有9个氨基酸的多肽激素。其主要生理作用是促进肾远曲小管和集合管对水 的重吸收，即具有抗利尿作用，从而调节有效血容量、渗透压及血压。

**【参考值】**

1.4~5.6pmol/L。

**【临床意义】**

**1.ADH** **增高** 常见于腺垂体功能减退症、肾性尿崩症、脱水等，也可见于产生异源性 ADH 的 肺癌或其他肿瘤等。

**2.ADH** **减低** 常见于中枢性尿崩症、肾病综合征、输入大量等渗溶液、体液容量增加等，也可 见于妊娠期尿崩症。

**七、人绒毛膜促性腺激素检测**

人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)是由胎盘的滋养层细胞分泌的一种 糖蛋白，它是由α和β二聚体的糖蛋白组成。α亚基与垂体分泌的FSH (卵泡刺激素)、LH (黄体生 成素)和TSH (促甲状腺激素)等基本相似，有共同的抗原性，故相互间能发生交叉反应，而β亚基 的结构各不相似。β-hCG 与β-LH 结构相近，但最后24个氨基酸延长部分在β-LH 中不存在。

**404** 第四篇 实 验 诊 断

**【参考值】**

血 hCG: 男性或未孕女性<5IU/L,绝经期后妇女<10IU/L。

尿 hCG 定性试验：未孕成年女性阴性，妊娠期阳性。

不同状态下血 hCG 水平见表4-7-28。

**表4-7-28** **不同状态下血hCG水平**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **状态** | **血(IU/L)** | **状态** | **血(IU/L)** |
| 妊娠3周 | <50 | 妊娠13周 | 40000～140000 |
| 妊娠4周 | <400 | 妊娠6个月 | 8000～100000 |
| 妊娠7周 | 5000～90000 | 妊娠9个月 | 5000～65000 |
| 妊娠10周 | 40000～230000 |  |  |

**【临床意义】**

**1.** **正常妊娠的诊断和监测** 正常妊娠排卵后7天，血 hCG 浓度为5IU/L,9 天100IU/L, 以 后 急剧升高，妊娠8周达到50000IU/L。 尿 hCG 在妊娠早期即可发现，排泄量增加迅速，约2天增加 1倍；至妊娠8～12周达到10万～50万IU/L 的峰值，持续1～2周后下降。妊娠中晚期约为峰值 的10%左右，持续至分娩。如无胎盘残留，产后2周内消失。用敏感度在20IU/L 以下的方法定性 测定尿hCG, 用于妊娠早期辅助诊断，简便快速。月经期过后2～3天即可测出，妊娠3周阳性率为 86%,4周为100%。但受精不到1周，hCG 浓度达不到方法的敏感度水平可得假阴性。

**2.** **异位妊娠的诊断** 异位妊娠女性与同孕龄正常妊娠女性相比，hCG 水平较低，只有50%的 异位妊娠妇女尿妊娠试验阳性。妊娠开始5周内，异位妊娠女性 hCG 的升高幅度远较同孕龄正常 妊娠女性的低。

**3.** **监测流产**

(1)先兆流产：诊断早孕后，如血清hCG<2500IU/L 并呈逐渐下降时，有流产或死胎的可能。 一旦血清hCG<600IU/L, 则难免流产。

(2)不完全流产：宫内残存胎盘组织，血清或尿液仍可阳性；完全流产或死胎时，hCG 由阳性变 为阴性。

(3)人工流产：人工流产13天后血清hCG 应<1000IU/L,25 天后应恢复正常，否则可能为人工 流产不全或有其他异常的可能。

(4)保胎治疗监测：保胎治疗过程中，血清hCG 逐渐上升，表明保胎有效；血清hCG 继续下降， 显示保胎无效。

**4.** **滋养层细胞疾病的辅助诊断与疗效监测** 葡萄胎、绒癌病人hCG 浓度较高，术后逐渐下降， 葡萄胎清除不全或绒毛膜上皮癌变等病人，hCG 下降后又继续上升。所以动态监测hCG 水平变化 可用于评价治疗效果。

5. 睾丸与卵巢生殖细胞肿瘤的诊断 男性精原细胞瘤、睾丸畸胎瘤及女性卵巢癌、乳腺癌等 均可升高。

6. 评价唐氏综合征(21-三体综合征)的风险 hCG 检测和AFP 及其他参数如准确的孕龄及 母亲的体重结合，有助于唐氏综合征的风险评估。

**第八节** **治疗性药物监测**

药物治疗是临床治疗疾病的主要方法之一，药物的靶位浓度不足或过量可导致治疗无效或产 生不良反应，甚至导致药源性疾病的发生。如何制订安全有效的个体化药物治疗方案， 一直是临 床医生思考和研究的问题，也对临床监护(clinical care)提出了新的要求。治疗性药物监测(thera- peutic drug monitoring,TDM)是利用灵敏、可靠的方法，检测病人血液或体液中药物及其代谢产物的

第七章 临床常用生物化学检测 405

浓度，获取有关药代动力学(pharmacokinetics)参数，并应用药代动力学理论，指导临床合理用药、建 立科学的个体用药方案，以保证用药的安全性和有效性。

**一、治疗性药物监测的目的和需要监测的药物**

**(一)治疗性药物监测的目的及条件**

影响药物疗效的因素主要是血药浓度，并非给药剂量，血药浓度与药物疗效的关系较给药剂 量更为密切。因此，监测药物的血液浓度变化具有重要意义，其主要目的有：①验证药物是否达到 有效的治疗浓度，这对要求即刻产生疗效的药物尤为重要。②寻找应用标准药物剂量而未达到预 期治疗效果的原因。③调整因生理、病理因素影响的药物剂量及给药方案，以增强疗效和避免中 毒。④诊断药物过量中毒和观察处理效果。

进行TDM 时，必须具备必要的条件，其结果方可对临床安全有效用药具有指导意义。 TDM 的 必要条件见表4-7-29。

**表4-7-29** **TDM** **的必要条件**

①药物的治疗作用和毒性反应必须与血药浓度呈一定的相关性

②在较长时间内保持其治疗作用的药物，而非一次性或短暂性给药

③判断药物疗效指标不明显者

④已有药物的治疗浓度数据和药代动力学的参数

⑤ 已建立了灵敏、准确和特异的血药浓度测定方法，可迅速获得结果，并据此调整给药方案



**(二)需要监测的药物**

目前的检测技术几乎可以监测所有药物的血药浓度，但并非所有的药物都需要进行血药浓度 监测，TDM 的适应证见表4-7-30。有必要进行TDM 的药物见表4-7-31。目前，临床上监测最多的 药物有地高辛、苯妥英钠、碳酸锂、茶碱、庆大霉素、环孢素、他克莫司(又称普乐可复或FK506)、 甲 氨蝶呤等。

**表4-7-30** **TDM** **的适应证**

①治疗指数低、毒性大的药物，即药物的治疗浓度范围狭窄，其治疗浓度与中毒浓度甚为接近者

②药代动力学特征呈非线性特性的药物(即药物在体内的消除速率与剂量有关)

③患有肝、肾、心脏和胃肠道等病变，可明显影响药物的吸收、分布、代谢和排泄时，血药浓度变化大

④有发生药物毒性反应的可能，或可疑发生毒性反应者

⑤在常用剂量下病人无治疗反应者，测定血药浓度查找原因

⑥需要长期服药，而药物又极易发生毒性反应者

⑦联合用药，因药物相互作用可能发生药物互相干扰时

⑧在个别情况下确定病人是否按医嘱服药

⑨ 提 供 治 疗 上 的 医 学 法 律 依 据

**类** **别**

强心苷类

抗癫痫类

抗抑郁类

抗躁狂类

抗哮喘类

抗心律失常类

**表4-7-31** **有必要进行TDM的药物**

药 物

地高辛、毒毛花苷K、毛花苷丙、洋地黄毒苷

苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、氯硝西泮(氯硝基安定)、乙琥胺、丙戊酸钠

丙米嗪、地昔帕明(去甲丙咪嗪)、去甲替林、阿米替林、多塞平

碳酸锂

茶 碱

普鲁卡因胺、利多卡因、丙吡胺、奎尼丁



**406** 第四篇 实 验 诊 断

续表

|  |  |
| --- | --- |
| **类别** | **药物** |

氨基苷类 庆大霉素、链霉素、卡那霉素、阿米卡星(丁胺卡那霉素)、妥布霉素

|  |  |
| --- | --- |
| 免疫抑制剂 环孢素、他克莫司 |  |

抗肿瘤药类 甲氨蝶呤

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| β-受体阻滞剂 | 普萘洛尔、美托洛尔、阿替 | 洛尔 |
| 解热镇痛药 | 阿司匹林、对乙酰氨基酚 |  |
| 利尿剂 | 呋塞米 |  |

**二、治疗性药物监测的结果分析**

TDM 价值的大小很大程度上取决于结果分析水平的高低，正确地分析TDM 结果，对指导临床 正确用药、提高疗效，以及避免和减少药物中毒有重要意义。 TDM 分析应掌握2个基本原则：①必 须熟悉所监测药物的药代动力学。②必须结合临床资料，综合分析TDM。

**(一)掌握必要的临床资料**

要正确分析TDM 结果，必须掌握必要的临床资料，这对评价血药浓度结果是有价值的。 TDM 结 果分析需要掌握的资料有：病人的一般资料、用药情况、标本采集时间、联合用药、实验室检查、TDM 方 法、群体药代动力学参数等，其中以用药情况和标本采集时间最为重要(表4-7-32)。

**表4-7-32** **TDM结果分析必须掌握的临床资料**

**内** **容**

**项** **目**

病人性别、年龄、体重、种族、身高、烟酒嗜好、所患疾病、合并疾病、治疗情况

一般资料

用药情况

标本采集时间

联合用药

实验室检查

检测方法

群体药代动力学参数 药物活性代谢产物

药名、剂量、剂型、用药途径、用药时间、其他用药情况

以药物性质和用药情况而定，采集后及时处理

相互作用的药物、干扰监测的药物

肝功能、肾功能和心功能

特异性、灵敏度、准确性、精密性

生物利用度、吸收速率常数、血浆蛋白结合率、分布容积、总清除率、肾廓清率 有些药物的代谢产物活性高、作用强，需要监测

**(二)影响TDM** **结果的因素**

TDM 结果除了与用药是否适当、采集标本时间是否恰当、标本处理及检测方法是否正确有密 切关系外，其他因素也会影响TDM 结果。

**1.** **用药因素及药物代谢因素** 影响TDM 结果的用药因素及评价见表4-7-33。影响TDM 结果 的药物代谢因素及评价见表4-7-34。

**表4-7-33** **影响TDM** **结果的用药因素及评价**

**因** **素** **评** **价**

|  |  |
| --- | --- |
| 用药途径 | 不同用药途径的血药浓度升高的速度不同。静脉用药的血药浓度升高最快，肌内注射 次之，口服最慢 |
| 用药剂量及次数 | 每次用药剂量及每天用药次数可明显影响TDM结果 |

药物干扰 同时应用几种不同的药物，其间可以发生相互干扰作用，影响其摄取、利用、代谢和清

除 等

62记



**第七章** **临床常用生物化学检测** 407

**表4-7-34** **影响TDM** **结果的药物代谢因素及评价**

|  |  |
| --- | --- |
| **因** **素** | **评** **价** |
| 药物吸收 | 不同的用药途径可影响药物的吸收。口服用药对药物吸收的影响较大；静脉和肌肉用药对药物 吸收的影响相对较小 |
| 药物运送药物往往与蛋白质结合后参与转运，如果药物结合部分与游离部分比值是恒定的，血药浓度能 够反映游离部分的含量；如果比值随时间而变化，血药浓度则难以反映游离部分含量的变化 | |
| 药物摄取 药物只有到达靶组织或进入靶细胞后才能发挥作用。血液循环障碍则可延缓靶组织或细胞对 药物的摄取，因而影响血药浓度  药物利用当靶组织、器官有病变或代谢紊乱时，可影响组织对药物的利用  药物代谢 大多数药物在肝脏内代谢或灭活，当肝脏功能受损时，药物代谢减慢或障碍，导致血药浓度增 高，极易发生药物中毒  药物清除 肾脏疾病时，主要经过肾脏清除的药物排泄减慢，可以造成药物在体内蓄积，使血药浓度增高 | |

2. 生理因素 年龄、体重和体表面积对血药浓度影响较大，按年龄、体重和体表面积计算用药 剂量较为合理和科学。另外，不同年龄和性别对药物的敏感程度不同，儿童和老人对药物比较敏 感，女性对某些药物的敏感性高于男性。分析血药浓度与药效关系时应予以重视。

**3.** **遗传因素** 对药代动力学和药效产生影响，个体间的药代动力学的差异主要由遗传因素所 致。影响药物转化的遗传多型性有乙酰化多型性和氧化能力多型性。

4. 检测方法因素 TDM 可供选择的检测方法很多，现有的分析技术均可用于TDM, 如气相色 谱法(GLC)、 高效液相色谱法(HPLG)、 放射免疫法(RIA)、 酶免疫分析法(EIA)、 荧光免疫分析法 (FIA)、 化学发光法(CLIA) 等。根据每种方法的特点，结合药物的结构、理化性质及其有效血药浓 度，选择灵敏度高、精密度好、误差小、特异性强和准确性高的方法。

5. 标本采集因素 一般情况下，以血浆或血清为检测标本，也可采集全血标本。另外，唾液、 尿液、脑脊液也可以作为检测标本，但其测定方法和结果判断还存在一些问题。采集标本量及时 间应根据监测目的、要求和具体药物及数据处理方法而定。采集标本时的注意事项见表4-7-35。

**表4-7-35** **采集标本时的注意事项**

①准确记录用药和采集标本的时间

②长期应用的药物必须在血药浓度达到稳态时采集标本

③疗效范围小、半衰期短的药物，应在峰值和谷值时采集标本。血药浓度峰值一般在静脉用药后15～30分 钟，肌内注射后1~2小时，口服用药后1.5小时；谷值的标本采集时间一般在下次给药前即刻为宜

④ 出现药物中毒症状时应在出现症状之后或即刻采集标本

⑤ 要 掌 握 所 监 测 药 物 的 药 代 动 力 学

**(三)** **TDM** **常用参数和参考数据**

TDM 常用的参数有药物半衰期、达到峰值时间、达到稳态时间、有效浓度范围、最小中毒浓度 等。临床常用药物TDM 参考数据见表4-7-36。

**表4-7-36** **临床常用药物TDM** **参考数据**

**药物**

甲氨蝶呤

地高辛

碳酸锂

茶碱

**半衰期**

1.5~15小时

36小时

18～20小时

3～13小时

**峰值时间**

1~2小时

2~3小时

1~3小时

2~5小时

**稳态时间**

7~11天

2 ～ 7 天

11～20小时

**有效浓度**

给药24小时

5～10mg/L 0.9~2.0μg/L

0.3～1.3mmol/L

10～20mg/L

**最小中毒浓度**

给药24小时

5～10mg/L

2.0μg/L

1.5mmol/L

20mg/L



**408** 第四篇 实 验 诊 断

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  | 续表 |
| **药物** | **半衰期** | **峰值时间** | **稳态时间** | **有效浓度** | **最小中毒浓度** |
| 庆大霉素 | 1.5~2.7小时 | 1.0小时 | 10～15小时 | 5～10mg/L | 12mg/L |
| 环孢素 | 不定 | 1~6小时 |  | 100～450μg/L | 600μg/L |
| 他克莫司 | 不定 | 1～3小时 |  | 5~20μg/L | 20μg/L |
| 苯妥英钠 | 18～30小时 | 4~12小时 | 11～25天 | 10～20mg/L | 20mg/L |
| 阿米替林 | 10～20小时 | 4~8小时 | 4 ~ 8 天 | 150～250μg/L | 500μg/L |
| 利多卡因 | 1.8小时 | 10～30分钟(IM) | 5～10小时 | 2～5mg/L | 9mg/L |
| 奎尼丁 | 6.2小时 | 1~2小时 | 25～30小时 | 2～5mg/L | 5mg/L |
| 丙戊酸 | 7～10小时 | 1~4小时 | 2～4小时 | 50～100mg/L | 100mg/L |
| 乙琥胺 | 50～60小时 | 1～2小时 | 8～12天 | 40～100mg/L | 150mg/L |
| 苯巴比妥 | 50～144小时 | 10～12小时 | 2 ~ 3 周 | 10～40mg/L | 30mg/L  (关秀茹) |







**第八章** **临床常用免疫学检测**

随着免疫学研究的深入和免疫技术的发展，临床免疫学检测在实验诊断中的比重越来越大。 临床免疫学检测具有很高的特异性和敏感性，因此被广泛用于感染性疾病、自身免疫性疾病、变态 反应性疾病、肿瘤等的诊断、鉴别诊断和预后判断，以及移植后免疫监测。本章主要对体液免疫、细 胞免疫、肿瘤标志物、自身抗体、感染免疫和移植免疫检测等方面做一简述。

**第一节** **体液免疫检测**

体液免疫主要包括抗体和补体系统。抗体属于免疫球蛋白，在不同疾病及感染阶段，免疫球 蛋白类型和含量各有不同。免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)是由浆细胞合成分泌的一组具有抗体 活性的球蛋白，存在于机体的血液、体液、外分泌液和部分细胞的膜上。 Ig有着极为重要的生理功 能，血清及体液Ig含量可因疾病的进展而发生变化。 Ig的异常变化可反映机体的体液免疫功能状 态，与临床表现相结合，有助于感染性疾病、免疫增殖性疾病和免疫缺陷病等的鉴别诊断、疗效监 测和预后判断。

**一、免疫球蛋白**

免疫球蛋白因其功能和理化性质不同分为IgG、IgA、IgM、IgD和 IgE 五大类。 lg的检测均是利 用特异性的抗原抗体反应进行的。血清中的IgG、IgM、IgA的含量较高，可采用单向免疫扩散法、免 疫透射比浊法、免疫散射比浊法进行测定。 IgD、IgE的含量较低，常用ELISA、 放射免疫(RIA)、 荧 光偏振技术、化学发光法进行测定。

**(一)免疫球蛋白G**

免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgC)为人体含量最多和最主要的 Ig,占总免疫球蛋白的 70%～80%,属再次免疫应答抗体。它对病毒、细菌和寄生虫等都有抗体活性，也是唯一能够通过 胎盘的Ig,通过天然被动免疫使新生儿获得免疫性抗体。

**【参考值】**

IgG:7.0～16.6g/L。

**【临床意义】**

**1.** **生理性变化** 胎儿出生前可从母体获得IgG, 在孕期22～28周间，胎儿血IgG 浓度与母体 血 IgG 浓度相等，出生后母体IgG逐渐减少，到第3～4个月婴儿血IgG 浓度降至最低，随后体内逐 渐开始合成IgG,血清IgG 逐渐增加，到16岁前达到成人水平。

**2.** **病理性变化**

(1)IgG 增高：是再次免疫应答的标志。常见于各种慢性感染、慢性肝病、胶原血管病、淋巴瘤 以及自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮(system lupus erythematosus,SLE)、类风湿关节炎等；单纯 性 IgG 增高主要见于免疫增殖性疾病，如IgG 型分泌型多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)等。

(2)IgG 降低：见于各种先天性和获得性体液免疫缺陷病、联合免疫缺陷病、重链病、轻链病、 肾病综合征、病毒感染及服用免疫抑制剂的病人。还可见于代谢性疾病，如甲状腺功能亢进和肌 营养不良等。

**410** 第四篇 实 验 诊 断



**(二)免疫球蛋白A**

免疫球蛋白A(immunoglobulin A,IgA)分为血清型IgA与分泌型IgA(SIgA)两种。前者占血清 总Ig的10%～15%,后者主要存在于分泌液中，如唾液、泪液、乳汁、鼻腔分泌液、支气管分泌液及 胃肠道分泌液。 SIgA 由呼吸道、消化道、泌尿生殖道的淋巴样组织合成，SIgA浓度变化与这些部位 的局部感染、炎症或肿瘤等病变密切相关。

**【参考值】**

成人血清IgA为0.7~3.5g/L;SIgA唾液平均为0.3g/L,泪液为30～80g/L,初乳平均为5.06g/ L,粪便平均为1.3g/L。

**【临床意义】**

**1.** **生理性变化** 儿童的IgA 水平比成人低，且随年龄的增加而增加，到16岁前达到成人 水平。

**2.** **病理性变化**

(1)IgA 增高：见于IgA 型 MM、SLE、类风湿性关节炎、肝硬化、湿疹和肾脏疾病等；在中毒性肝 损伤时，IgA浓度与炎症程度相关。

(2)IgA 降低：见于反复呼吸道感染、非IgA 型 MM、 重链病、轻链病、原发性和继发性免疫缺陷 病、自身免疫性疾病和代谢性疾病(如：甲状腺功能亢进、肌营养不良)等。

**(三)免疫球蛋白M**

免疫球蛋白M(immunoglobulin M,IgM)是初次免疫应答反应中的Ig,无论是在个体发育中还是 当机体受到抗原刺激后，IgM 都是最早出现的抗体。 IgM 是分子质量最大的Ig,约占血清总Ig 的 5%～10%。IgM 具有强的凝集抗原的能力。天然同族凝聚素(抗A、抗 B)、冷凝集素及伤寒沙门 菌的抗体均属此类。

**【参考值】**

**成人IgM:0.5～2.6g/L。**

**【临床意义】**

**1.** **生理性变化** 从孕20周起，胎儿自身可合成大量 IgM, 胎儿和新生儿IgM 浓度是成人水平 的10%,随年龄的增加而增高，8～16岁前达到成人水平。

**2.** **病理性变化**

(1)IgM 增高：见于初期病毒性肝炎、肝硬化、类风湿关节炎、SLE 等。由于IgM 是初次免疫应 答中的Ig,因此单纯IgM 增加常提示为病原体引起的原发性感染。宫内感染可能引起IgM 浓度急 剧升高，若脐血中IgM>0.2g/L 时，提示有宫内感染。此外，在原发性巨球蛋白血症时，IgM 呈单克 隆性明显增高。

(2)IgM 降低：见于IgG 型重链病、IgA型 MM、 先天性免疫缺陷症、免疫抑制疗法后、淋巴系统 肿瘤、肾病综合征及代谢性疾病(如甲状腺功能亢进、肌营养不良)等。

**(四)免疫球蛋白E**

免疫球蛋白E(immunoglobulin E,IgE)为血清中最少的一种Ig,约占血清总Ig的0.002%;它是 一种亲细胞性抗体，是介导I 型变态反应的抗体，与变态反应、寄生虫感染及皮肤过敏等有关，因 此检测血清总IgE和特异性IgE对 I 型变态反应的诊断和过敏原的确定有重要价值，下面主要介 绍血清总IgE 的检测，特异性IgE 的检测见本章第七节其他免疫检测。

**【参考值】**

**成人血清IgE:0.1～0.9mg/L。**

**【临床意义】**

**1.** **生理性变化** 婴儿脐血 IgE 水平很低，出生后随年龄增长而逐渐升高，12岁时达到成人

水平。

第八章 临床常用免疫学检测

411

**2.** **病理性变化**

(1)IgE 增高：见于IgE型 MM、 重链病、肝脏病、结节病、类风湿关节炎、特异性皮炎、过敏性哮 喘、过敏性鼻炎、间质性肺炎、荨麻疹、嗜酸性粒细胞增多症、疱疹样皮炎、寄生虫感染、支气管肺曲 菌病等疾病。

(2)IgE 降低：见于先天性或获得性丙种球蛋白缺乏症、恶性肿瘤、长期用免疫抑制剂和共济 失调性毛细血管扩张症等。

**(五)** **M** **蛋白**

M 蛋白(M protein)或称单克隆免疫球蛋白，是一种单克隆B 细胞增殖产生的具有相同结构和 电泳迁移率的免疫球蛋白分子及其分子片段。

**【参考值】**

阴性(蛋白电泳法、免疫比浊法或免疫电泳法)。

**【临床意义】**

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** 以 IgG型最常见，其次为IgA型，IgD 和 IgE 罕见，也有IgM 型的报道。

**2.** **巨球蛋白血症** (macroglobulinemia) 又名 Waldenstrom 症，该病血液中存在大量单克

隆 IgM。

**3.** **重链病** 出现Ig 重链(γ、α和μ重链)。

**4.** **轻链病** 出现单克隆游离轻链。

**5.** **半分子病** 系由一条重链和一条轻链组成的单克隆Ig 片段。

**6.** **恶性淋巴瘤** 血液中可出现M蛋白。

**7.** **良性M** **蛋白血症** 常指血清或尿中不明原因长期或一过性的出现单一免疫球蛋白，长期

观察又未发生骨髓瘤或巨球蛋白血症等恶性M 蛋白血症的病人。

**二、补体系统**

补体(complement,C)是存在于人和脊椎动物血清及组织液中的一组具有酶样活性的糖蛋白， 加上其调节因子和相关膜蛋白共同组成一个补体系统。补体系统参与机体的抗感染及免疫调节， 也可介导病理性反应，是体内重要的免疫效应系统和放大系统。补体成分或调控蛋白的遗传缺陷 可导致自身免疫性疾病、复发性感染和血管神经性水肿。补体系统功能下降及补体成分的减少对 某些疾病的诊断与疗效观察有极其重要的意义。

**(一)总补体溶血活性检测**

总补体溶血活性(total hemolytic complement activity,CH50)检测的是补体经典途径的溶血活 性，主要反映经典途径补体的综合水平。补体最主要的活性是溶细胞作用，溶血程度与补体量呈 正相关， 一般以50%溶血作为检测终点(CH50)。

**【参考值)**

试管法：50～100kU/L。

**【临床意义】**

主要反映补体经典途径(C1～C9) 的综合水平。

**1.CH50** **增高** 见于急性炎症、组织损伤和某些恶性肿瘤。

**2.CH50** **减低** 见于各种免疫复合物性疾病(如肾小球肾炎)、自身免疫性疾病活动期(如系 统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎)、感染性心内膜炎、病毒性肝炎、慢性肝病、肝硬 化、重症营养不良和遗传性补体成分缺乏症等。

**(** **二** **)** **补** **体C1o**

补体Clq(complement 1q,C1q)是构成补体C1 的重要组分。 C1 是由一个C1q 分子、2个Clr

**412**



第四篇 实 验 诊 断

分子和2个Cls分子构成的钙离子依赖性复合物。目前Clq 为常规检测项目。

**【参考值】**

0.18~0.19g/L(ELISA 法);0.025～0.05g/L(免疫比浊法)。

**【临床意义】**

**1.C1q** **增高** 见于骨髓炎、类风湿关节炎、痛风、过敏性紫癜等。

**2.C1q** **降低** 见于SLE、混合型结缔组织疾病、重度营养不良、肾病综合征、肾小球肾炎、重症 联合免疫缺陷等。

**(三)补体C3**

补体C3(complement 3,C3)是一种由肝脏合成的β₂球蛋白，由α和β两条多肽链组成。 C3 在补体系统各成分中含量最多，是经典途径和旁路途径的关键物质。它也是一种急性时相反应 蛋白。

**【参考值】**

成人C3:0.8~1.5g/L。

**【临床意义】**

**1.** **生理性变化** 胎儿出生后随着年龄的增长，其血清C3 水平逐渐增加，到12岁左右达成人 水平。

**2.** **病理性变化**

(1)增高：常见于一些急性时相反应，如急性炎症、传染病早期、肿瘤、排异反应、急性组织 损伤。

(2)减低：见于系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎活动期、大多数肾小球肾炎(如链球菌感染 后肾小球炎、狼疮性肾炎、基底膜增殖性肾小球肾炎)、慢性活动性肝炎、慢性肝病、肝硬化、肝坏 死、先天性补体缺乏(如遗传性C3 缺乏症)等。它们或是由于消耗或丢失过多或是由于合成能力 降低造成。

**(四)补体C4**

补体C4(complement 4,C4)是一种多功能β球蛋白。在补体经典途径活化中，C4 被 Cls 水解 为C4a、C4b,它们在补体活化、促进吞噬、防止免疫复合物沉着和中和病毒等方面发挥作用。

**【参考值】**

成人C4:0.20~0.60g/L。

**【临床意义】**

**1.** **生理性变化** 胎儿出生后随着年龄的增长，其血清 C4 水平逐渐增加，到12岁左右达成人 水平。

**2.** **病理性变化**

(1)增高：见于各种传染病、急性炎症(如急性风湿热、结节性动脉周围炎、皮肌炎、关节炎)和 组织损伤等。

(2)降低：见于自身免疫性肝炎、狼疮性肾炎、SLE、1型糖尿病、胰腺癌、多发性硬化症、类风湿 关节炎、IgA性肾病、遗传性IgA 缺乏症。在SLE,C4 的降低常早于其他补体成分，且缓解时较其他 成分回升迟。

**(五)补体旁路B** **因子**

补体旁路B 因子(factor B,BF)是一种不耐热的β球蛋白，50℃30分钟即可失活。它可被D 因子裂解为Ba、Bb两个片段，Bb 与 C3b 结合构成旁路途径的C3 转化酶。 B 因子是补体旁路活化 途径中的一个重要成分，又称C3 激活剂前体。

**【参考值】**

0.10～0.40g/L(单向免疫扩散法)。



第八章 临床常用免疫学检测

413

**【临床意义】**

同补体旁路途径溶血活性检测。

**1.** **增高** 见于某些自身免疫性疾病、肾病综合征、慢性肾炎、恶性肿瘤。

2. 减低 见于肝病、急性肾小球肾炎、自身免疫性溶血性贫血。

**(六)补体结合试验**

补体结合试验(complement fixation test,CFT)是用免疫溶血机制做指示系统，来检测另一反应 系统抗原或抗体的试验。早在1906年Wasermann就将其应用于梅毒的诊断，即著名的华氏反应。 这一传统的试验经不断改进，除了用于传染病诊断和流行病学调查以外，在一些自身抗体、肿瘤相 关抗原以及HLA 的检测和分析中也有应用。

**第二节** **细胞免疫检测**

人体的淋巴细胞分为T、B和 NK 等细胞群，它们又分别有若干亚群，各有其特异的表面标志和 功能。临床上各种免疫疾病均可出现不同群淋巴细胞数量和功能的变化，对它们进行检测可用以 判断细胞免疫功能。

**一、T** **细胞亚群的检测**

T 细胞由一群功能不同的异质性淋巴细胞组成，由于它在胸腺(thymus)内分化成熟故称为T 细胞。在T 细胞发育的不同阶段以及成熟T 细胞在静止期和活动期，其细胞膜表面分子表达的种 类和数量均不相同。这些分子为抗原性不同的糖蛋白，它们与T 细胞对抗原的识别、细胞的活化、 信息的传递、细胞的增殖和分化以及T 细胞的功能相关。由于这些分子在T 细胞表面相当稳定，故 可视为T 细胞的表面标志，可以用以分离、鉴定不同功能的T 细胞。这些分子的单克隆抗体对临床 相关疾病的诊断和治疗也具有重要应用价值。

**(** **一** **)** **T** **细胞花结形成试验**

T 细胞表面有特异性绵羊红细胞(E) 受体和T 细胞抗原识别受体(TCR), 其中E 受体曾广泛 被用作鉴定和计数T 细胞的标志。 T 细胞表面的E 受体，可与绵羊红细胞结合形成花结样细胞，称 为红细胞玫瑰花结形成试验或E 玫瑰花结形成试验(erythrocyte rosette formation test,ERFT)。显微 镜下计数花结形成细胞占淋巴细胞的比例，以每个淋巴细胞黏附3个或3个以上绵羊红细胞者为 花结形成细胞。

**【参考值】**

ERFT:(64.4±6.7)%。

**【临床意义】**

**1.** **降低** 见于免疫缺陷性疾病，如恶性肿瘤、免疫性疾病、某些病毒感染、大面积烧伤、多发性 神经炎、淋巴增殖性疾病。

**2.** **升高** 见于甲状腺功能亢进症、甲状腺炎、重症肌无力、慢性活动性肝炎、SLE活动期及器 官移植排斥反应等。

**(二)** **T** **细胞转化试验**

体外培养时，T 淋巴细胞被植物血凝素(PHA) 或刀豆蛋白A(ConA) 刺激，代谢活跃，增加蛋白 质、RNA 和 DNA 的合成，从而转化为母细胞，部分细胞发生有丝分裂。用显微镜计数淋巴细胞及 转化的母细胞数，求出转化的百分率；也可以用于³H-TdR 掺入法及液体闪烁仪测定淋巴细胞的脉 冲数/分(cpm) 值，从而反映T 细胞的免疫功能。

**【参考值】**

**1.** **形态学法** 转化率为(60.1±7.6)%。

414 **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

2.³H-TdR 掺入法 刺激指数(SI)<2。

**【临床意义】**

同T 淋巴细胞花结形成试验。但Down 综合征时明显增高。本试验主要用于体外检测 T 细胞 的生物学功能，反映机体的细胞免疫水平；也用以估计疾病的疗效和预后。

**(三)** **T** **细胞分化抗原测定**

T 细胞膜表面有多种特异性抗原，WHO(1986 年)统称其为白细胞分化抗原(cluster differentia- tion,CD)。 应用单克隆抗体与T 细胞表面抗原结合后，再与荧光标记二抗(兔或羊抗鼠IgG)反应， 在荧光显微镜下或流式细胞仪中计数CD 阳性细胞的百分率。

**【参考值】**

T 细胞分化抗原测定结果见表4-8-1。

**表4-8-1** **T细胞分化抗原测定结果**

**免疫荧光法(IFA)**

**流式细胞术**

61%～85%

28%～58%

19%～48%

0.9~2.0

**指** **标**

63.1%±10.8%

CD3\*

CD3\*CD4\*(Th)

CD3\*CD8\*(Ts)

CD4\*/CD8\*(Th/Ts)

42.8%±9.5%

19.6%±5.9%

2.2±0.7

**【临床意义】**

1.CD3\* 降低 见于自身免疫性疾病，如SLE、类风湿关节炎等。

2. CD3\*/CD4\*降低 见于恶性肿瘤、遗传性免疫缺陷症、艾滋病、应用免疫抑制剂者。

3. CD3\*/CD8\*减低 见于自身免疫性疾病或变态反应性疾病。

4. CD4\*/CD8\*增高 自身免疫性疾病、病毒性感染、变态反应等。

5.CD4\*/CD8\* 减低 见于艾滋病(常<0.5),恶性肿瘤进行期和复发时。

6. 监测器官移植排斥反应时CD4\*/CD8\* 比值增高预示可能发生排斥反应。

7.CD3\*、CD4\*、CD8\*较高且有CD1\*、CD2\*、CD5\*、CD7\*增高则可能为T 细胞型急性淋巴细胞

白血病。

**二、B** **细胞分化抗原检测**

应用CD19、CD20和 CD22 等单克隆抗体，分别与B 细胞表面抗原结合。通过免疫荧光法、免 疫酶标法或流式细胞技术进行检测，分别求出CD19、CD20、CD22等细胞阳性百分率和B 淋巴细 胞数。

**【参考值】**

CD19(11.74±3.37)% (流式细胞术)。

**【临床意义】**

1. 升高 见于急性淋巴细胞白血病(B 细胞型，且有Smlg、HLAD表达)、慢性淋巴细胞白血病 和Burkitt淋巴瘤等。

**2.** **降低** 见于无丙种球蛋白血症、使用化疗或免疫抑制剂后。

**三、** **自然杀伤细胞免疫检测**

**(一)自然杀伤细胞活性测定**

目前多采用检测NK 细胞活性来研究不同疾病状态下NK 细胞的杀伤功能。检测NK 细胞活



**第八章** **临床常用免疫学检测** 415

性的方法多种多样，方法的简繁有很大差异，但敏感性和特异性亦异，从简单的活细胞计数直至最 先进的流式细胞仪分析， 一般可根据实验要求和具体条件选用。

**【参考值】**

自然杀伤细胞活性测定结果见表4-8-2。

**表4-8-2** **自然杀伤细胞活性测定结果**

|  |  |
| --- | --- |
| **方** **法**  5Cr释放法  **酶释放法**  流式细胞术法 | **结** **果**  自然释放率<10%～15%  自然杀伤率为47.6%～76.8%  ³'Cr利用率为6.5%～47.8%  细胞毒指数为27.5%～52.5%  13.8%±5.9% |

**【临床意义】**

NK 细胞活性可作为判断机体抗肿瘤和抗病毒感染的指标之一。在血液系统肿瘤、实体瘤、免 疫缺陷病、艾滋病和某些病毒感染病人，NK 细胞活性减低；宿主抗移植物反应者，NK 细胞活性 升高。

**(二)抗体依赖性细胞介导的细胞毒测定**

抗体依赖性细胞介导的细胞毒(antibody dependent cell mediated cytotoxicity,ADCC)特异性由抗 体决定。这类细胞表面有抗体Fc 受体，当与相应的抗体结合后，抗体被激活，ADCC 细胞得以与抗 体的Fc 受体结合，引起靶细胞的杀伤与破坏。

**【参考值】**

'Cr 释放法： ⁵'Cr释放率<10%为阴性，10%～20%为可疑阳性，≥20%为阳性；溶血空斑法< 5.6%为阴性。

**【临床意义】**

**1.** **增高** 见于自身免疫性疾病，如自身免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、免疫性 粒细胞缺乏症，甲状腺功能亢进，移植排斥反应等。

**2.** **降低** 见于恶性肿瘤、免疫缺陷病、慢性肝炎、肾功能衰竭等。

**四、细胞因子检测**

细胞因子(cytokine,CK)是一类由免疫细胞(淋巴细胞、单核巨噬细胞等)和相关细胞(成纤维细 胞、内皮细胞等)产生的调节细胞功能的高活性、多功能、低分子蛋白质，属于分泌性蛋白质，不包括免 疫球蛋白、补体和一般生理性细胞产物。细胞因子检测是判断机体免疫功能的一个重要指标。

目前，常见细胞因子有白细胞介素(IL-2、IL-4、IL-6、IL-8)、肿瘤坏死因子、干扰素、集落刺激因 子、红细胞生成素等，但是由于细胞因子在体内的含量甚微，给细胞因子的检测带来困难。

**(** **一** **)** **IL-2活性及其受体测定**

白介素-2(interleukin-2,IL-2)是白细胞介素中的一种。主要由活化T 细胞产生，是具有多向性 作用的细胞因子(主要促进淋巴细胞生长、增殖、分化)。它对机体的免疫应答和抗病毒感染等有 重要作用。

**【参考值】**

IL2:³HTdR掺入法为5～15kU/L。

**【临床意义】**

1.IL-2 随年龄的增长，有降低趋势。

**416**



第四篇 实 验 诊 断

(1)增高：见于自身免疫性疾病(SLE、类风湿关节炎等)、再生障碍性贫血、多发性骨髓瘤、排 斥反应等。

(2)降低：见于免疫缺陷病(艾滋病、联合免疫缺陷病等)、恶性肿瘤、1 型糖尿病、某些病毒感 染等。

2.IL-2R 对急性排斥反应和免疫性疾病有诊断意义，可作为病情观察和药效监测的一项 指标。

**(二)肿瘤坏死因子测定**

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)分为TNFα和 TNFβ两型。前者来源于单核细胞、 巨噬细胞；后者来源于T 淋巴细胞。两型的结构虽然不同，但生物活性类似。两型都有引起肿 瘤组织出血、坏死和杀伤作用，都可引起抗感染的炎症反应效应，以及对免疫细胞的调节、诱生 作用。

**【参考值】**

(4.3±2.8)μg/L(ELISA法)。

**【临床意义】**

TNF 有炎症介质作用，能阻止内毒素休克、DIC 的发生；有抗感染效应，抑制病毒复制和杀伤病 毒感染细胞；有抗肿瘤作用，杀伤和破坏肿瘤细胞。血中TNF 水平增高特别对某些感染性疾病(如 脑膜炎球菌感染)的病情观察有价值。

**(三)干扰素测定**

干扰素(interferon,IFN)是宿主细胞受病毒感染后产生的一种非特异性防御因子，具有抗病毒、 抗肿瘤、免疫调节、控制细胞增殖的作用。

**【参考值】**

1~4kU/L(ELISA 法)。

**【临床意义】**

1. 增高 见于SLE、 非活动性类风湿性关节炎、恶性肿瘤早期、急性病毒感染、再生障碍性贫 血等。

**2.** **减低** 见于乙型病毒性肝炎携带者及病人、哮喘、活动性类风湿关节炎等。

**第三节** **肿瘤标志物检测**

肿瘤标志物(tumor marker)是由肿瘤细胞本身合成、释放，或是机体对肿瘤细胞反应而产生或 升高的一类物质。肿瘤标志物存在于血液、细胞、组织或体液中，反映肿瘤的存在和生长，通过化 学、免疫学以及基因组学等方法测定肿瘤标志物，对肿瘤的诊断、疗效和复发的监测、预后的判断 具有一定的价值。肿瘤标志物主要包括蛋白质类、糖类、酶类和激素类肿瘤标志物。

**一、蛋白质类肿瘤标志物的检测**

**(一)甲胎蛋白测定**

甲胎蛋白(alphafetoprotein,AFP)是在胎儿早期由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白，出生 后，AFP 的合成很快受到抑制。当肝细胞或生殖腺胚胎组织发生恶性病变时，有关基因重新被激 活，使原来已丧失合成AFP 能力的细胞又重新开始合成，以致血中AFP 含量明显升高。因此血中 AFP 浓度检测对诊断肝细胞癌及滋养细胞恶性肿瘤有重要的临床价值。

**【参考值】**

<25μg/L(RIA、CLIA、ELISA)。

第八章 临床常用免疫学检测

**【临床意义】**

1.原发性肝细胞癌病人血清 AFP 增高，阳性率为67.8%～74.4%。约50%的病人AFP> 300μg/L,但约有18%的原发性肝癌病人AFP 不升高。

2. 生殖腺胚胎肿瘤(睾丸癌、卵巢癌、畸胎瘤等)、胃癌或胰腺癌时，血中AFP 含量也可 升高。

3. 病毒性肝炎、肝硬化时AFP 有不同程度的升高，通常<300μg/L。

4. 妊娠3~4个月，孕妇AFP 开始升高，7~8个月达高峰，但多低于400μg/L,分娩后3周恢复 正常。胎儿神经管畸形、双胎、先兆流产等均会使孕妇血液和羊水中AFP 升高。

**(二)癌胚抗原测定**

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)是一种富含多糖的蛋白复合物。早期胎儿的胃肠道 及某些组织均有合成CEA 的能力，但妊娠6个月以后含量逐渐降低，出生后含量极低。 CEA 是 一 种广谱性肿瘤标志物，可在多种肿瘤中表达，脏器特异性低，在临床上主要用于辅助恶性肿瘤的诊 断、判断预后、监测疗效和肿瘤复发等。

**【参考值】**

<5μg/L(RIA、CLIA、ELISA)。

**【临床意义】**

**1.CEA** **升高** 主要见于胰腺癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、胃癌、肺癌等病人。

**2.** **动态观察** 一般病情好转时，CEA浓度下降，病情加重时可升高。

3. 结肠炎、胰腺炎、肝脏疾病、肺气肿及支气管哮喘等也常见CEA 轻度升高。

4.96%～97%非吸烟健康人血清CEA 浓度<2.5μg/L,大量吸烟者中有20%～40%的人CEA >2.5μg/L,少数人>5.0μg/L。

**(三)组织多肽抗原测定**

组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen,TPA)是存在于胎盘和大部分肿瘤组织细胞膜和细胞 质中的一种单链多肽，在恶性肿瘤病人血清中的检出率高达70%以上，但它的增高与肿瘤发生部 位和组织类型无相关性。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 殖越活跃，血清中TPA 水平越高，临床上常用于迅速增殖的恶性肿瘤的辅助诊断，特别是已知肿瘤 的疗效监测。

**【参考值】**

<130U/L(ELISA)。

**【临床意义】**

1.恶性肿瘤病人血清TPA 水平可显著升高。

2. 经治疗好转后，TPA 水平降低；若TPA 再次升高，提示肿瘤复发。 3.TPA 和 CEA 同时检测有利于恶性与非恶性乳腺肿瘤的鉴别诊断。

4. 急性肝炎、胰腺炎、肺炎、妊娠后3个月均可见TPA 升高。

**(四)前列腺特异抗原测定**

前列腺特异抗原(prostate specific antigen,PSA)是一种由前列腺分泌的单链糖蛋白，它存在于 前列腺管道的上皮细胞中，在前列腺癌时可见血清PSA 水平明显升高。血清总PSA(t-PSA) 中有 80%以结合形式存在，称复合PSA(c-PSA);20% 以游离形式存在，称游离PSA(f-PSA)。t-PSA及 f- PSA 升高，而f-PSA/t-PSA 比值降低，提示前列腺癌。

**【参考值】**

t-PSA<4.0μg/L,f-PSA<0.8μg/L(RIA、CLIA、ELISA),f-PSA/t-PSA 比值>0.25。

**417**



**418**

笔 记

第四篇实验诊断

**【临床意义】**

1.前列腺癌时60%～90%病人血清t-PSA 水平明显升高；当行外科切除术后，90%病人血清t- PSA 水平明显降低。

2. 若前列腺癌切除术后t-PSA浓度无明显降低或再次升高，提示肿瘤转移或复发。前列腺增 生、前列腺炎等良性疾病，约有14%的病人血清t-PSA轻度升高(一般4.0～10.0μg/L), 此时应注 意鉴别。

3. 当 t-PSA处于4.0~10.0 μg/L 时 ，f-PSA/t-PSA 比值对诊断更有价值，若f-PSA/t-PSA 比值< 0.1提示前列腺癌。

4.肛门指诊、前列腺按摩、膀胱镜等检查及前列腺手术会引起前列腺组织释放 PSA 而引起血 清浓度升高，建议在上述检查前或检查后数日、手术后数周进行PSA 检查。

**(五)鳞状上皮细胞癌抗原测定**

鳞状上皮癌细胞抗原( squamous cell carcinoma antigen,SCC)是肿瘤相关抗原TA-4 的亚型，是 一种糖蛋白。

**【参考值】**

<1.5μg/L(RIA 、CLIA)。

**【临床意义】**

1. 血清中SCC 水平升高，可见于25%～75%的肺鳞状细胞癌、30% I 期食管癌、89%的Ⅲ期食 管癌，83%的宫颈癌。血清SCC 浓度与宫颈鳞癌分期、肿瘤体积、治疗后肿瘤残余、肿瘤复发和病 情进展、肿瘤病人生存率有关，美国国家临床生化学会(NACB) 推荐SCC 用于宫颈鳞癌病人的预后 评估、监测疗效和肿瘤复发。临床上也常用于监测肺鳞状细胞癌、食管癌等的治疗效果、复发、转移 及预后判断。

2. 部分良性疾病如银屑病、天疱疮、特应性皮炎等皮肤疾病、肾功能不全、良性肝病、乳腺良性 疾病、上呼吸道感染性疾病等也可引起SCC 浓度升高。

3.SCC 不受性别、年龄、吸烟的影响，但因它在皮肤表面的中层细胞内高浓度存在，因而采血 技术不佳可引起假阳性。此外，汗液、唾液或其他体液污染亦会引起假阳性。

**(六)细胞角蛋白19片段**

细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment,CYFRA 21-1)是角蛋白CK19 的可溶性片段，分泌 入血液后可被检测到。角蛋白是一类上皮细胞的支架蛋白，有20余种，不易溶解，因细胞角蛋白 19的可溶性片段能与两株单克隆抗体 KS19.1 和 BM19.21 特异性结合，故称为 CYFRA21-1。 CYFRA 21-1不是器官特异性的蛋白，其主要分布于富含上皮细胞的组织或器官，如肺、乳腺、膀胱、 肠道、子宫等，当这些组织发生恶变时，血液中的CYFRA21-1 水平可见升高。目前CYFRA 21-1 主 要用于非小细胞肺癌的鉴别诊断和预后评估。

**【参考值】**

<2.0μg/L(CLIA 、ELISA)

**【临床意义】**

1.CYFRA 21-1是非小细胞肺癌的首选肿瘤标志物，可用于非小细胞肺癌与小细胞肺癌的鉴 别诊断，非小细胞肺癌中的阳性率为40%～64%,在肺鳞状细胞癌中阳性率最高，CYFRA 21-1 常 与 NSE,SCC,CEA 联合检测用于辅助肺癌的分型及鉴别诊断。当 CYFRA 21-1水平超过30μg/L 时，患原发性支气管肺癌的可能性非常大。 CYFRA 21-1的水平与肿瘤的体积及分期有关，可用于 肺癌疗效的监测。除肺癌外，其他实体肿瘤也可见CYFRA 21-1水平升高，如乳腺癌、膀胱癌、大肠 癌、前列腺癌等。

第八章 临床常用免疫学检测 419

2.CYFRA 21-1升高亦见于良性疾病，如肺炎、结核病、慢性支气管炎、胃肠道疾病、妇科疾病 和泌尿系统疾病等，但CYFRA 21-1水平为轻度升高(一般小于10μg/L)。

**二、糖脂肿瘤标志物检测**

**(一)癌抗原50测定**

癌抗原50(cancer antigen 50,CA50)是一种肿瘤糖类相关抗原，主要由唾液酸糖脂和唾液酸糖 蛋白所组成。它对肿瘤的诊断无器官特异性。

**【参考值】**

<2.0万U/L(IRMA、CLIA)。

**【临床意义】**

1. 增高见于87%的胰腺癌，80%的胆囊(道)癌，73%的原发性肝癌，50%的卵巢癌，20%的 结肠癌、乳腺癌、子宫癌等。

2. 动态观察其水平变化对癌肿瘤疗效及预后判断、复发监测颇具价值。

3. 对鉴别良性和恶性胸、腹腔积液有价值。

4. 在慢性肝病、胰腺炎、胆管病时，CA50 也升高。

**(二)癌抗原724测定**

癌抗原724(cancer antigen 724,CA724)是一种肿瘤相关糖蛋白( tumor associated glycoprotein), 它是胃肠道和卵巢肿瘤的标志物。

**【参考值】**

<6.7μg/L(CLIA、RIA、ELISA)。

**【临床意义】**

1. 增高 见于67%的卵巢癌、47%的大肠癌、45%的胃癌、40%的乳腺癌、42%的胰 腺癌。

2. CA724与 CA125 联合检测，可提高卵巢癌的检出率。

3. CA724 与 CEA 联合检测，可以提高诊断胃癌的敏感性和特异性。但是，正常人和良性胃肠 道疾病的阳性率分别为3.5%和6.7%。

**(三)糖链抗原199测定**

糖链抗原199(carbohydrate antigen 199,CA199)是一种糖蛋白，属于唾液酸化 Lewis血型 抗原。正常人唾液腺、前列腺、胰腺、乳腺、胃、胆管、胆囊、支气管的上皮细胞存在微 量CA199。

**【参考值】**

<3.7万U/L(CLIA、RIA、ELISA)。

**【临床意义】**

胰腺癌、肝胆和胃肠道疾病时血中CA199 的水平可明显升高。

1. 目前认为，CA199 是胰腺癌的首选肿瘤标志物，胰腺癌早期，当特异性为95%时，敏感性可 达80%～90%,若与CEA 同时测定，敏感性还可进一步提高。

2.约有5%～10%的人不表达Lewis类抗原，因此部分胰腺癌病人CA199 的血清浓度不 升高。

3. 诊断胆囊癌和胆管癌的阳性率为85%左右，胃癌、结肠癌为40%,直肠癌为30%～50%;但 无早期诊断价值，对早期病人的敏感度仅为30%。

4.连续检测对病情进展、手术疗效、预后估计及复发诊断有重要价值。



420

℃记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

5. 急性胰腺炎、胆汁淤积型胆管炎、胆石症、急性肝炎、肝硬化等，血清CA199 也可出现不同程 度的升高。

6.若结合CEA 检测，对胃癌诊断符合率可达85%。

**(四)癌抗原125测定**

癌抗原125(cancer antigen 125,CA125)为一种糖蛋白性肿瘤相关抗原，存在于上皮性卵巢癌组 织及病人的血清中，在胎儿体腔上皮分泌物及羊水中以及成人的输卵管、子宫和宫颈内膜也可发 现CA125。

**【参考值】**

<3.5万U/L(CLIA、RIA、ELISA)。

**【临床意义】**

1.CA125 存在于卵巢癌组织细胞和浆液性腺癌组织中，不存在于黏液型卵巢癌中。卵巢上皮 癌病人的CA125 浓度可明显升高，早期诊断和复发诊断的敏感性可达50%～90%,故对诊断卵巢 癌有较大临床价值，尤其对观察治疗效果和判断复发较为灵敏。

2. 盆腔肿瘤的鉴别。 CA125 可用于鉴别卵巢包块，特别适用于绝经后妇女。

3. 宫颈癌、乳腺癌、胰腺癌、胆道癌、肝癌、胃癌、结肠癌、肺癌等也有一定的阳性反应。

4.3%～6%的良性卵巢瘤、子宫肌瘤病人血清CA125 有时也会明显升高，但多数不超过10万

U/L。

5. 肝硬化失代偿期血清CA125 明显升高。

6. 生理状态下，如早孕期(3个月)CA125 也可升高。

**(五)癌抗原242测定**

癌抗原242(cancer antigen 242,CA242)是一种唾液酸碳水化合物，与CA50 来自相同的大分 子，但结构各异，它能识别CA50 和CA199 的抗原决定簇。

**【参考值】**

<20kU/L(ELISA)。

**【临床意义】**

增高见于68%～79%的胰腺癌、55%～85%的结肠癌、44%的胃癌，也见于5%～33%的非恶 性肿瘤。此外，卵巢癌、子宫肿瘤和肺癌的阳性率较CA50 高。

**(六)癌抗原153测定**

癌抗原153(cancer antigen 153,CA153)是抗原决定簇、糖和多肽组成的糖蛋白。

**【参考值】**

<2.5万U/L(CLIA、RIA、ELISA)。

**【临床意义】**

1.乳腺癌时，30%～50%的病人可见CA153 明显升高，但在早期乳腺癌时，它的阳性率仅为 20%～30%左右，因此它不能用于筛查与早期诊断，主要用于乳腺癌病人的治疗监测和预后判断。 乳腺癌病人血清CA153 浓度比原来水平升高预示病情进展、肿瘤复发、转移，其浓度升高比临床症 状出现或影像学检查的发现时间早。

2.血清CA153 浓度升高还可见于子宫肿瘤、转移性卵巢癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、肺癌、支气 管肺癌。

3.乳腺、肝脏、肺等的良性疾病时，CA153 血清水平也可见不同程度的增高。

**第八章** **临床常用免疫学检测** 421

**三、酶类肿瘤标志物检测**

**(一)前列腺酸性磷酸酶测定**

前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase,PAP)是一种前列腺外分泌物中能水解磷酸酯的 糖蛋白。

**【参考值】**

≤2.0μg/L(RIA 、CLIA)。

**【临床意义】**

1. 前列腺癌时，血清PAP 浓度明显升高，其升高程度与癌瘤发展基本呈平行关系。当病情好 转时，PAP 浓度降低，而其水平升高常提示癌症有复发、转移及预后不良。

2. 前列腺肥大，前列腺炎等，也可见血清PAP 水平升高。

**(二)神经元特异性烯醇化酶测定**

神经元特异性烯醇化酶是在糖酵解途径中催化甘油分解的酶，它由3个亚基(α、β、γ)组成，并 形成5种同工酶(αα、ββ、γy、αy、βγ)。γ亚基的同工酶存在于神经元和神经内分泌组织，称为神 经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE),它与神经内分泌起源的肿瘤有关。

**【参考值】**

<15μg/L(RIA 、ELISA)。

**【临床意义】**

1. 小细胞肺癌的NSE 水平显著高于肺鳞癌、腺癌、大细胞癌的 NSE 水平，因此它对小细胞肺 癌的诊断、鉴别诊断有较高价值，并可用于监测放疗、化疗的效果。

2.NSE 是神经母细胞瘤的标志物，其灵敏度可达90%以上。发病时，NSE 水平明显升高，有效 治疗后降低，复发后又升高。

3. 正常红细胞中存在NSE,标本溶血影响结果。

**四、激素类肿瘤标志物检测**

降钙素(calcitonin,CT)是甲状腺滤泡细胞C 细胞合成和分泌的一种单链多肽激素，由32个氨 基酸残基组成，分子量3500,它的生理作用主要是抑制破骨细胞的生成，促进骨盐沉积，增加尿磷， 降低血钙和血磷。

**【参考值】**

<100ng/L

**【临床意义】**

**1.** **甲状腺髓样癌** 病人血清降钙素明显升高，而且由于降钙素的半减期较短，因此可作为观 察临床疗效的标志物。 CT 是用于诊断和监测甲状腺髓样癌的特异而敏感的肿瘤标志物。甲状腺 髓样癌手术前CT 浓度高，手术后数小时内CT 下降，如手术后CT 值长期持续增高，提示肿瘤切除 不完全或有可能转移。

**2.** **其他疾病** 部分肺癌、乳腺癌、胃肠道癌及嗜铬细胞癌病人可因为高血钙或产生异位分泌 而使血清降钙素增加，另外肝癌和肝硬化病人偶见血清降钙素增高。

**五、肿瘤标志物的选用**

同一种肿瘤可含多种标志物，而一种标志物可出现在多种肿瘤。选择特异标志物或最佳组合 有利于提高肿瘤诊断的阳性率(表4-8-3)。动态检测有利于良性和恶性肿瘤的鉴别，也有利于复 发、转移和预后判断。

422 第 四 篇 实 马 验 诊 断



表4-8-3肿瘤标志物的选择

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **肿瘤** AFP CEA PSA PAP NSE hcG CA199 CA50 CA125 CA153 CA724 CA242 TPA SCC AFU | | |
| 原发性肝癌 | | |
| 1 [1](#_bookmark1)  干细胞肿瘤 | | |
| 结肠癌 | | 2 3 |
| 前列腺癌 1 1 | | |
| 小细胞肺癌 | | |
| 非小细胞肺癌 2 3 | | |
| 绒毛膜上皮细胞癌 1 | | |
| 3 1 2 2  胰腺癌 | | |
| 1 2  胆道癌 | | |
| 卵巢癌 | | |
| 乳腺癌 | 2 | |
| 胃癌 | 2 3 | |
| 膀胱癌 | 2 | |
| 宫颈癌 3 2 | | |
| 耳鼻喉肿瘤 | 3 2 | |
| 食管癌 | 3 3 | |

注：1为首选指标；2为补充指标；3为次补充指标

第八章 临床常用免疫学检测 **423**

**第四节** **自身抗体检测**

当某些原因削弱或破坏机体的自身免疫耐受(autoimmune tolerance)时，该机体的免疫系统就 会对自身组织或成分产生免疫应答，这种机体免疫系统对自身组织或成分产生的免疫应答称为自 身免疫(autoimmunity)反应。由于自身免疫反应而产生的疾病称为自身免疫性疾病(autoimmune disease,AID)。 按自身抗原分布的范围可分为器官特异性和非器官特异性。自身抗体的检测是诊 断自身免疫病的重要依据。

**一、类风湿因子的检测**

类风湿因子(rheumatoid factor,RF)是变性 IgG 刺激机体产生的一种自身抗体，主要存在于类 风湿关节炎病人的血清和关节液内。主要为IgM 型，也有IgG、IgA、IgD和 IgE型。用乳胶凝集法测 出的主要是IgM 型；速率法敏感但不能分型。

**【参考值】**

<20U/ml (乳胶凝集法、浊度分析法)

**【临床意义】**

类风湿性疾病时，RF 的阳性率可高达70%～90%,类风湿关节炎的阳性率为70%。 IgG 型与 病人的滑膜炎、血管炎和关节外症状有关，IgM 型与IgA 型的效价与病情有关，与骨质破坏有关。 其他自身免疫性疾病，如多发性肌炎、硬皮病、干燥综合征、SLE、自身免疫性溶血、慢性活动性肝炎 等也见RF 阳性。某些感染性疾病，如传染性单核细胞增多症、结核病、感染性心内膜炎等也多呈 现阳性反应。故本试验的特异性不高，应予鉴别诊断。

**二、抗核抗体检测**

**(一)抗核抗体测定**

广义的抗核抗体(anti-nuclear antibody,ANA)的靶抗原不再局限于细胞核内，而是扩展到整个 细胞成分，包括细胞核和细胞质。经典的ANA 是指针对真核细胞核成分的自身抗体的总称。 ANA 的类型主要是IgG,也有IgM 和 IgA。 这种抗体无器官和种属的特异性。

检测方法为间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence,IIF)。 以 Hep-2 细胞和鼠肝作抗原， 固定于载玻片上，与受检者血清反应。血清中抗体与抗原结合，再加入FITC 标记的抗人Ig,在荧光 显微镜下可观察到 ANA 的荧光强度和荧光核型。

抗核抗体的荧光核型主要包括：

**1.** **均质型** 与 抗dsDNA、抗组蛋白和核小体抗体有关。

**2.** **核膜型** 主要有抗核孔复合物和抗板层素两种抗体。

**3.** **颗粒型** 与抗 U1RNP、抗Sm、抗 SSA、抗 SSB 等抗体有关。

**4.** **核点型**

(1)少核点型：即p80 盘曲蛋白抗体。

(2)多核点型：即Sp100 抗体。

**5.** **着丝点型** 与抗着丝点抗体有关。

**6.** **核仁型** 与针对核糖体、U3RNP、RNA聚合酶的抗体、抗 Scl-70 抗体、PM-Scl 抗体、抗原纤

维蛋白抗体有关。

细胞周期相关蛋白与增殖细胞核抗原有关；胞质抗体与抗线粒体抗体、抗高尔基体抗体、抗溶 酶体抗体、抗肌动蛋白抗体、抗Jo-1抗体等有关。

**(二)可提取性核抗原抗体谱测定**

可提取的核抗原(extractable nuclear antigens ENA)由多种相对分子质量不同的多肽构成，即双

**424**



第四篇 实 验 诊 断

链 DNA、Sm、 核糖体、Scl-70(Sclerosis-70)、Jo-1、SSB(SjögrenB)、SSA(SjögrenA)和 RNP 等。利用免 疫印迹试验可以对这些抗原的自身(抗ENA) 抗体进行检测，用来反映某些自身免疫病的状况。

不同的抗核抗体对应的 Hep-2细胞的荧光核型特点及临床意义见表4-8-4。不同的抗核抗体 荧光核型图片见图4-8-1～图4-8-7。

表4-8-4 不同的抗核抗体对应的Hep-2细胞的荧光核型特点及临床意义

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **抗核抗体** **荧光核型** **Hep-2细胞特点** **临床意义** | | | |
| dsDNA 核均质型 | | Hep-2细胞核质均质性着色， 见于活动期SLE,阳性率70%~90% 分裂期细胞浓缩染色体荧光  增强 | |
| 抗组蛋白抗体 核均质型 | | Hep-2细胞核质均质性着色， 见于50%～70%的SLE及95%以上 分裂期细胞浓缩染色体荧光 的DIL病人  增强 | |
| 抗核小体抗体 核均质型 | | Hep-2细胞核质均质性着色， 分裂期细胞浓缩染色体荧光 增强 | 诊断SLE的特异性指标。敏感性为 58%～71%,特异性为97%～99% |
| 抗Sm抗体 核粗颗粒型 | | Hep-2细胞核质呈粗颗粒荧 诊断SLE特异性达99%,且能反映活 光，有时伴细小核点，核仁阴 动度。与中枢神经系统受累、肾病、 性。分裂期细胞浓缩染色体 肺纤维化及心内膜炎有一定关系  阴性 | |
| 抗nRNP抗体 核粗颗粒型 | | Hep-2细胞核质呈粗颗粒荧 与MCTD相关，阳性率为95%~ 光，核仁阴性。分裂期细胞浓 100%。还见于30%～40%的SLE 缩染色体阴性 病人 | |
| 抗SSA(Ro)抗体 核细颗粒型 | | Hep-2细胞核质呈细颗粒着 见于SS(敏感性88%～96%)、RA 色，部分核仁荧光增强。分裂 (3%～10%)、SLE(24%～60%)。亚 期细胞染色体周围区域呈现 急性皮肤性狼疮(70%～90%)、新生 颗粒型荧光，染色体区域阴性 儿狼疮(>90%)、补体C2/C4缺乏症  (90%)。PBC(20%) | |
| 抗SSB(La)抗体 核细颗粒型 Hep-2细胞核质呈细颗粒着 见于SS(71%～87%)、新生儿狼疮  色，部分核仁荧光增强。分裂 (75%)伴先天性心脏传导阻滞  期细胞染色体周围区域呈现 (30%～40%)、SLE(9%～35%)、单 颗粒型荧光，染色体区域阴性 克隆丙种球蛋白病(15%) | | | |
| 抗p80盘曲蛋白 核少点型  抗体 | | Hep-2细胞间期每个核有1～ 见于有自身免疫病指征病人 5个大小不同的点状颗粒分布 | |
| 抗Sp100抗体 核多点型 | | Hep-2细胞间期每个核有5～ 见于PBC,偶见于SS、PSS和SLE病 20个大小不同的点状颗粒 人。线粒体抗体阴性但怀疑PBC的 分布 病人可检测Sp100抗体 | |
| 抗核孔复合物或 核膜型  板层素抗体 | | 细胞核边缘呈线型强着染，核 抗板层素抗体主要见于同时存在三 内无或很少着染 种临床表现的疾病：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。抗核孔 复合物抗体较少见 | |
| 抗Scl-70抗体 核仁型 Hep-2细胞核仁为荧光加强的 见于PSS的病人，预后不良  均质荧光，分裂间期细胞核呈  均匀荧光，分裂期染色体边缘  出现荧光 | | | |
| 抗原纤维蛋白 抗体 | 核仁型 | Hep-2细胞核仁呈块状荧光， 见于PSS  分裂期细胞为染色体周围环  形荧光 | |
| 抗PM-Scl抗体 核仁型 | | Hep-2细胞核质呈弱均质型， 核仁呈强均匀型荧光 | 见于重叠综合征：合并PM、DM、PSS (Scl) |



**第八章** **临床常用免疫学检测** 425

续表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **抗核抗体** | **荧光核型** | **Hep-2细胞特点** | **临床意义** |

抗增殖期细胞核

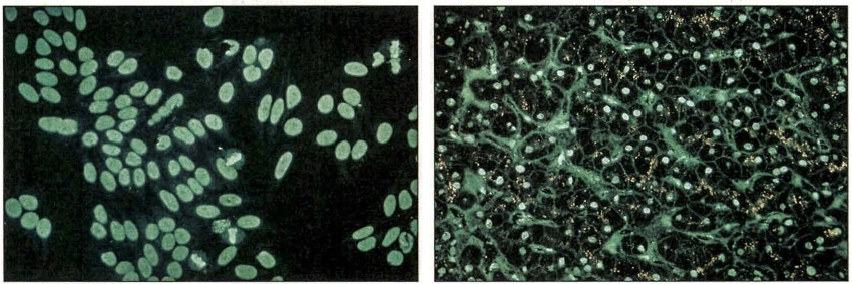
抗原抗体

Hep-2细胞S期强阳性而GO 或G1期细胞为阴性

3% SLE病人

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 抗着丝点抗体 | 着丝点型 | Hep-2细胞间期细胞核均匀分 局限性PSS(80%～95%),PBC  布大小、数目相同的点状荧  光，分裂中期细胞中间位置出  现带状浓缩点状荧光 |

注：SLE:系统性红斑狼疮；DIL:药物性狼疮；MCTD:混合性结缔组织病；PSS:进行性系统性硬化症；Scl:硬皮病；PM:多 发性肌炎；SS:干燥综合征；PBC:原发性胆汁性肝硬化；DM:皮肌炎；RA:类风湿关节炎



B

图4-8-1 核均质型

A.Hep-2细胞；B. 小鼠肝

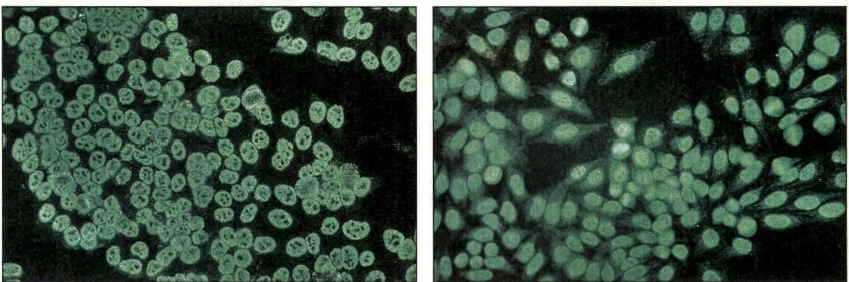


图4-8-3 核细颗粒型

**图4-8-2** **核粗颗粒型**

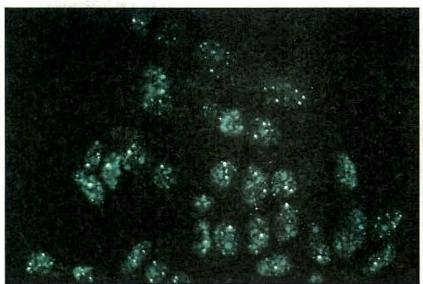
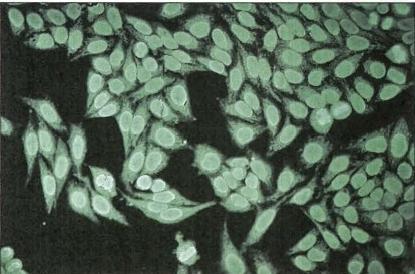
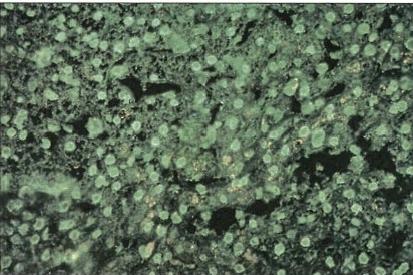


图4-8-4 核点型

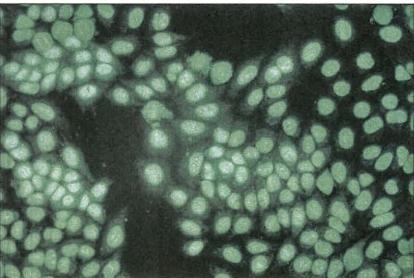
426 **第四篇** **实** **验** **诊** **断**



B

图4-8-5 核膜核型，均质型

**A.** **Hep-2细胞；B.** **小鼠肝**



A B

图4-8-6 核仁型

A.抗原纤维蛋白抗体；B. Scl-70抗体

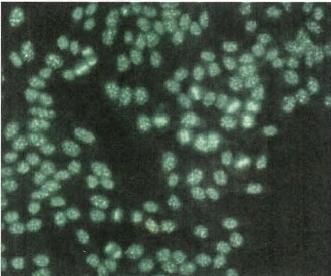


图4-8-7 着丝点型

**(三)抗DNA** **抗体测定**

抗 DNA 抗 体(anti-DNA antibody)分为抗双链DNA(double stranded DNA,dsDNA)抗体、抗单链 DNA(single stranded DNA,ssDNA)抗体和抗ZDNA 抗体。抗dsDNA 抗体的靶抗原是细胞核中DNA 的双螺旋结构，它的检测有重要的临床价值。检测抗dsDNA 抗体最特异和最敏感的方法是用马疫

锥虫或绿蝇短膜虫作为抗原基质进行间接免疫荧光测定。

**【结果判定】**

短膜虫动基体均质性着色，核质成弱均质性着色为阳性。

第八章 临床常用免疫学检测

427

**【临床意义】**

**1.** **抗dsDNA** **抗体阳性** 见于活动期SLE, 阳性率70%～90%。本试验特异性较高，但敏感 性较低。目前认为，能结合补体的抗dsDNA 抗体，在SLE 特别是并发狼疮性肾炎病人的发病机制 中起重要作用。其他风湿病中抗dsDNA 也可阳性。

**2.** **抗ssDNA** **抗体阳性** 见于SLE(阳性率70%～95%),尤其是合并有狼疮性肾炎。还可见 于一些重叠结缔组织病、药物诱导的狼疮和慢性活动行肝炎等，但不具特异性。

**(四)抗胞质抗体测定**

**1.** **抗线粒体抗体测定** 抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody,AMA)是一种针对细胞质中

线粒体内膜和外膜蛋白成分的自身抗体，无器官和种属特异性，该抗体主要是IgG。 常用大白鼠胃 或肾髓质和Hep-2细胞作抗原基质进行免疫荧光法测定。 AMA 已发现9种亚型(M1～M9)。

**【结果判定】**

Hep-2细胞胞质内泥沙样颗粒型着染。肾近曲、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。肝细胞胞质内均匀着染，胃壁细胞质着染。

**【临床意义】**

许多肝脏疾病时可检出AMA。 其阳性率在原发性胆汁性肝硬化(PBC) 无症状者为90.5%,有 症状病人为92.5%;慢性活动性肝炎可高达90%以上；但是，胆总管阻塞和肝外胆管阻塞为阴性。 AMA 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。此外，慢性活动性肝炎 和门静脉性肝硬化阳性率为25%。药物引起的自身免疫病为M3 和 M6。

**2.** **抗肌动蛋白抗体检测** 该抗体有几种不同的抗原包括肌动蛋白、非肌球蛋白的重链、原肌 球蛋白。当肌动蛋白抗体单独存在时，有时可在胞质中观察到大量束状纤维结构，有时延伸到细 胞核。

**【结果判定】**

Hep-2细胞胞质内有密集纤维状着染，但不形成网状。胃、平滑肌高度着染。肾小球基质细胞 着染，肾小管上皮细胞基底部及肾小管的刷状缘着染。肝多角型着染，抗原肌球蛋白或抗α肌动 蛋白抗体，肝细胞胞质内的纤维成片状着染。

**【临床意义】**

抗肌动蛋白抗体见于各种慢性肝脏疾病、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 动球蛋白抗体，且效价高。

**3.** **抗** **Jo-1** **抗体检测** 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。

**【结果判定】**

Hep-2细胞胞质有斑点状荧光颗粒，细胞核的核质也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 抗体对肌炎伴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HLADR/DRw52 标志称为“Jo-1综合征”。

**三、抗组织细胞抗体检测**

**(一)抗肾小球基底膜抗体测定**

肾小球基底膜有内、外透明层及中间致密层构成的网状结构，它是由IV型胶原、层粘连蛋白、 纤维粘连蛋白和蛋白多糖组成。肺泡基底膜与肾小球基底膜化学成分相似，且两者具有交叉抗 原性。

**428**



**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**【结果判定】**

抗 GBM 抗体阳性时，有3种荧光图形：在所有肾小球基底膜处显示非常尖锐、线状或花瓣状着 染；颗粒状着染；斑点状着染。

**【临床意义】**

抗肾小球基底膜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。抗肾小球基底膜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。抗肾小球基底膜抗体阳性的病人约有50%病变局限于肾脏，另外 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(anti-parietal cell antibody,PCA)是器官及细胞特异性自身抗体，其靶抗原是 分子量为94000的ATP 酶、胃壁细胞的质子泵和主细胞内分子量41000的胃蛋白酶原。此抗体还 可直接与促胃液素受体结合。

**【结果判定】**

小鼠胃壁细胞胞质内呈细小颗粒状着染。

**【临床意义】**

恶性贫血病人90%为PCA 阳性。慢性萎缩性胃炎病人为100% PCA 阳性。 PCA 的阳性率与 胃黏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 见于胃黏膜萎缩、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病 人等。大约1/3的甲状腺炎病人有抗胃壁细胞抗体。

**(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特征，常可测出甲状腺抗 体。抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺微粒体抗体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(thyroglobulin,TG) 是由甲状腺滤泡细胞合成的一种 糖蛋白，抗甲状腺球蛋白主要是IgG。

**【结果判定】**

人或灵长类动物的甲状腺冷冻切片甲状腺腺泡内呈细小波浪状着染。

**【临床意义】**

90%～95%桥本甲状腺炎、52%～58%甲状腺功能亢进和35%甲状腺癌的病人可出现抗 TG 阳性。重症肌无力、肝脏病、风湿性血管病、糖尿病也可出现阳性。此外，有些正常人，特别是妇女， 抗 TG 阳性率随年龄而增加，40岁以上妇女检出率可达18%。

**2.** **抗甲状腺微粒体抗体** 抗甲状腺微粒体抗体(anti-thyroid microsome-antibody,抗 TM) 是 针 对甲状腺微粒体的一种抗体。

**【结果判定】**

人或灵长类动物的甲状腺冷冻切片甲状腺腺泡上皮细胞胞质斑点状着染，核阴性。

**【临床意义】**

抗TM 阳性检出率：桥本甲状腺炎为50%～100%;甲状腺功能减低症为88.9%;甲状腺肿 瘤为13 . 1%;单纯性甲状腺肿为8 .6%;亚急性甲状腺炎为17 . 2%～25%;SLE 为15 . 4%~ 44.7%;其他风湿病为30%。正常人也有8.4%的阳性率。抗TG 与 抗TM 同时检测，可以提高 检出的阳性率。

**(四)抗平滑肌抗体测定**

抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody,ASMA)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。 ASMA 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(波形蛋白和Desmin)和微管。



第八章 临床常用免疫学检测

429

**【结果判定】**

鼠胃平滑肌呈均质型着染，肾小血管阳性。

**【临床意义】**

抗平滑肌抗体主要见于自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、急性病毒性肝炎。其中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。此 外，波形蛋白与病毒感染、系统性自身免疫病、类风湿关节炎等相关；Desin 可能与心肌炎相关。在 药物引起的肝脏损伤、肝硬化、肝癌中，ASMA 的检出率、效价均低，无诊断价值。

**(五)抗心肌抗体测定**

抗心肌抗体(anti-myocardial antibody)的自身抗原包括线粒体内膜上的腺苷酸转移蛋白、肌钙 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。常用间接免疫荧光法 检测。

**【结果判定】**

心肌细胞内与肌纤维方向垂直的横向带状着染。

**【临床意义】**

心肌炎、心肌衰竭、风湿热、重症肌无力和心脏手术后病人均可检测到抗心肌抗体。此外， 0.4%的正常人和某些风湿性心脏病病人也可见此抗体。

**(六)肝脏相关自身抗体测定**

**1.** **抗肝、肾微粒体抗体检测** 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，主要识别肝微粒体分子量为50000的蛋白质(细胞色素 P450、 CYP2D6) 相应的抗原主要位于肝细胞的粗、滑面内质网的细胞质侧及肾脏近曲小管。 LKM (保持 一致)存在以下多种亚型：LKM1, 靶抗原是CYP2D6;LKM2, 靶抗原是细胞色素P450 同工酶；LKM3, 靶抗原是UDP 葡萄糖醛基转移酶。

**【结果判定】**

(1)LKM1: 肝脏细胞呈强着染，但近门静脉区肝细胞阳性者少；肾脏近曲小管远端1/3段的上 皮细胞胞质着染，但较弱。

(2)LKM2: 肝脏门静脉区的肝细胞阳性率高；肾脏近曲小管近端1/3段的上皮细胞阳性多。

(3)LKM3: 肝、肾阴性，灵长类动物睾丸细胞胞质阳性。

**【临床意义】**

(1)LKM1: 见于自身免疫性肝炎(主要是妇女、儿童)、慢性丙型肝炎。

(2)LKM2: 仅见于应用药物替尼酸治疗的病人。

(3)LKM3: 丁型肝炎相关。

**2.** **抗可溶性肝抗原抗体检测** 抗可溶性肝抗原抗体(anti-soluble liver antigen,SLA)相应的靶

抗原是一种存在于肝细胞质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。

**【结果判定】**

猴肝组织上肝细胞呈明显荧光着染，呈细颗粒到均质溶解状，大鼠肾组织为阴性。

**【临床意义】**

SLA 对Ⅲ型自身免疫性肝炎的诊断和鉴别诊断具有重要价值，大约25%的自身免疫性肝炎该 抗体阳性。可用于指导临床治疗。

**四、其他抗体检测**

**(一)抗中性粒细胞胞质抗体测定**

抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies,ANCA)是血管炎病人的自身抗



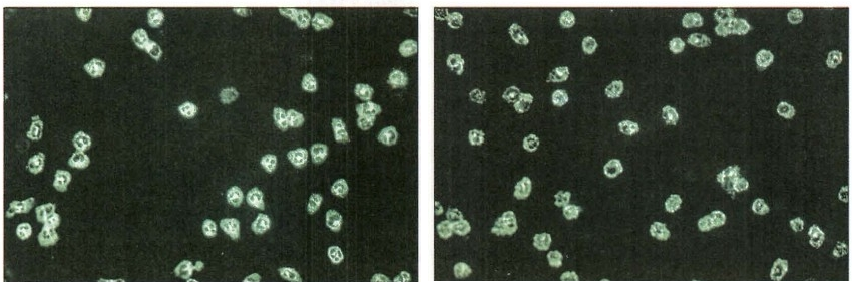
**430** 第四篇 实 验 诊 断

体，是诊断血管炎的一种特异性指标。采用间接免疫荧光法检测，ANCA 主要有两型：胞质型(cyto- plasmic,cANCA) 和 核 周 型(perinuclear,pANCA)。cANCA 针 对 的 主 要 靶 抗 原 是 蛋 白 酶 3 (proteinase3,PR3),它是中性粒细胞嗜天青颗粒的主要成分。 pANCA 针对的主要靶抗原是髓过氧 化物酶(myeloperoxidase,MPO),它是中性粒细胞嗜天青颗粒的另一主要成分。

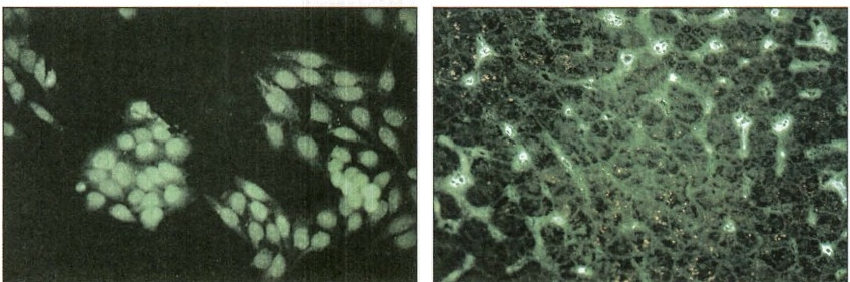
**【结果判定】**

1.cANCA 中性粒细胞胞质内有荧光颗粒，细胞核阴性(荧光图片见图4-8-8A,B,C,D)。

2. pANCA 中性粒细胞核周出现荧光着染，细胞核阴性(荧光图片见图4-8-9A,B,C,D)。



B



C D

图4-8-8 CANCA

A. 甲醛固定；B. 乙醇固定；C. Hep-2细胞；D. 小鼠肝

**【临床意义】**

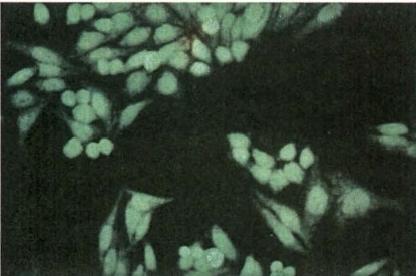
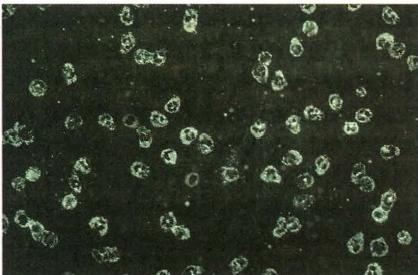
cANCA 主要见于韦格纳肉芽肿(Wegner granulomatosis,WG)。 活动性WG 病人在病变尚未影 响到呼吸系统时 cANCA 敏感度是65%,当病人已出现呼吸系统、肾脏损伤时其敏感度达90%以 上。其他cANCA 阳性的疾病还有坏死性血管炎、微小多动脉炎、结节性多发性动脉炎等。

快速进行性血管炎性肾炎、多动脉炎、Churg-Strauss综合征、自身免疫性肝炎中pANCA 的阳性 率达70%～80%。 pANCA 主要与多发性微动脉炎相关。 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。

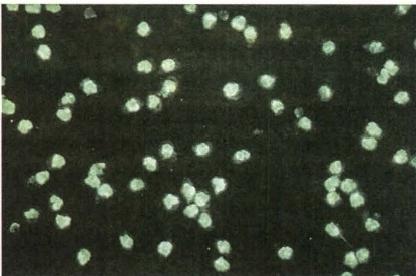
**(二)抗心磷脂抗体测定**

抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibody,ACA)是一组针对各种带负电荷磷脂的自身抗体。抗 磷脂抗体与内皮细胞或血小板膜上的磷脂结合，破坏细胞的功能，造成血液的高凝状态；与红细胞 结合，在补体的参与下，造成溶血性贫血。 ACA 是抗磷脂抗体中的一种，特异性较强，能干扰磷脂 依赖的凝血过程，与各种疾病关系的研究较多。与自身免疫性疾病和抗磷脂综合征(APS) 的关系 较为密切。

2 记



第八章 临床常用免疫学检测 431



B



C D

图4-8-9 pANCA

A. 甲醛固定；B. 乙醇固定；C. Hep-2细胞；D. 小鼠肝

**【参考值】**

阴性(ELISA),P/N≥2.1 为阳性。

**【临床意义】**

ACA 在 SLE 病人中阳性检出率高，达70%～80%,SLE 病人中枢神经系统血栓形成与阳性 ACA 显著相关。血清及脑脊液中ACA 的检测有助于神经精神性狼疮病人的临床诊断。高水平的 ACA 是急性脑血管病的预后不良的信号。 ACLA 在 RA 病人的阳性率可达33%～49%,是了解疾 病进展的实验室指标。约70%未经治疗的 ACA 阳性病人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)抗乙酰胆碱受体抗体测定**

抗乙酰胆碱受体抗体(anti-acetylcholine receptor antibody,AchRA)测定是针对运动肌细胞上乙 酰胆碱受体的一种自身抗体。它可结合到运动肌细胞的乙酰胆碱受体上，破坏运动板，使神经-肌 肉间的信号传递发生障碍，致运动无力。

**【临床意义】**

1.AchRA 对诊断重症肌无力有意义，敏感性和特异性高，大约90%的病人阳性，其他眼肌障 碍病人全部阴性。

2. 可作为重症肌无力疗效观察的指标。

3. 肌萎缩侧索硬化症病人用蛇毒治疗后可出现假阳性。

**(四)抗CCP** **抗体测定**

抗环瓜氨酸肽抗体(antibodies against cyclic citrullinated peptides,anti-CCP)针对的主要的抗原

432

笔记

第四篇实验诊断

表位是丝集蛋白中瓜氨酸。采用合成的环瓜氨酸肽作为抗原基质进行检测，因此称其为抗环瓜氨 酸肽抗体。

**【参考值】**

阴性。

**【临床意义】**

抗CCP 抗体已列为RA 的分类诊断标准之一，抗CCP 抗体对RA 诊断敏感性为50%～78%,特 异性为96%,RA 病人发病前10年即可检测出抗CCP 抗体，该抗体有助于RA 的早期诊断。抗CCP 抗体阳性的RA 病人骨破坏较阴性者更加严重，并与 RA 的活动性相关，抗 CCP 抗体阳性RA 病人 常在发病2年内即可能出现不可逆的骨关节损伤。临床通常将抗CCP 抗体和RF 联合检测来诊断 RA, 但抗CCP 抗体可独立于RF 出现。有研究显示20%～57% RF 阴性的RA 病人存在抗CCP 抗 体。因此，该抗体有助于提高 RA 病人的血清学检出率，且滴度与疾病的活动度相关。

**第五节** **感染免疫检测**

感染性疾病(infectious diseases)是由微生物(细菌、病毒、真菌等)和寄生虫感染人体后，机体 组织细胞受到不同程度的损害并出现一系列的临床症状和体征，这类疾病称为感染性疾病。机体 对入侵病原体的特异性免疫应答分为体液免疫和细胞免疫。体液免疫主要由抗体介导， 一部分抗 体可以保护机体免受感染，另一部分抗体保护作用不强，不能抵抗病原体的感染，但可长期在体内 存在作为感染的标志物。细胞免疫则主要由T 细胞介导。临床上常通过检测抗原，抗体等特异标 志物来辅助诊断感染性疾病及判断疗效。本节主要介绍常见病原体的血清学免疫检测在临床诊 断中的应用。

**一、细菌感染免疫检测**

人感染病原体后经过一段时间产生的特异性抗体一般可持续数月或更长时间，因而检测抗体 不仅可用于现症诊断，还是疾病追溯性调查的一种方法。

**(一)血清抗链球菌溶血素** **“O”试验**

溶血素“O”是 A 群溶血性链球菌产生的具有溶血活性的代谢产物，相应抗体称抗链球菌溶血 素“O”(antistreptolysin“O”,抗 0 或ASO)。

**【参考值】**

阴性(LAT)。

**【临床意义】**

阳性表示病人近期内有A 群溶血性链球菌感染，常见于活动性风湿热、风湿性关节炎、风湿性 心肌炎、急性肾小球肾炎、急性上呼吸道感染、皮肤和软组织的感染等。

**(二)伤寒和副伤寒沙门菌免疫测定**

伤寒沙门菌感染后，菌体“O”抗原和鞭毛“H”抗原可刺激人体产生相应抗体；副伤寒杆菌分 甲、乙和丙三型，各自的菌体抗原和鞭毛抗原也可产生相应的抗体。

**1.** **肥达反应** 肥达反应(Widal reaction,WR) 是利用伤寒和副伤寒沙门菌菌液为抗原，检测病 人血清中有无相应抗体的一种凝集试验。

**【参考值】**

直接凝集法：伤寒H<1:160;0<1:80; 副伤寒甲、乙和丙<1:80。

**【临床意义】**

单份血清抗体效价 O>1:80 及 H>1:160 者有诊断意义；若动态观察，持续超过参考值或较原 效价升高4倍以上更有价值。

第八章 临床常用免疫学检测 433

(1)0、H 均升高：提示伤寒可能性大，多数病人在病程第2周出现阳性。

(2)0不高、H 升高，可能是预防接种或是非特异性回忆反应。

(3)0升高、H 不高，则可能是感染早期或与伤寒沙门菌O 抗原有交叉反应的其他沙门菌感染。

**2.** **伤寒和副伤寒沙门菌抗体** **IgM** **测定**

**【参考值】**

阴性或滴度<1:20(ELISA)。

**【临床意义】**

IgM 抗体于发病后1周即出现升高，有早期诊断价值。

3. 伤寒和副伤寒沙门菌可溶性抗原测定

**【参考值】**

阴性(乳胶凝集法)。

**【临床意义】**

对确诊伤寒沙门菌感染有重要意义。

**(三)流行性脑脊髓膜炎免疫学测定**

**【参考值】**

抗体测定：阴性(间接血凝试验和ELISA)。

抗原测定：阴性(对流免疫电泳法、乳胶凝集试验、RIA 和 ELISA)。

**【临床意义】**

脑膜炎奈瑟菌抗原的测定可用于流行性脑脊髓膜炎的确诊。感染1周后，抗体逐渐增高，2个 月后逐渐下降；接受疫苗接种者高抗体效价可持续1年以上。

**(四)布氏杆菌病凝集试验**

**【参考值】**

阴性或滴度<1:25(间接血凝法)。

**【临床意义】**

凝集效价明显升高或动态上升有助于布氏杆菌病的诊断。

**(五)结核分枝杆菌抗体和DNA** **测定**

**【参考值】**

胶体金或ELISA 法检测抗体阴性；PCR 法检测DNA 阴性。

**【临床意义】**

抗体阳性表示有结核分枝杆菌感染；DNA 检测特异性更强，灵敏度更高。

**(六)结核感染T** **细胞检测**

结核感染T 细胞检测，简称T-SPOT.TB, 是采用酶联免疫斑点技术来检测结核特异抗原刺激活 化的效应T 细胞。将单核细胞从外周血分离后，与结核特异性抗原一起孵育，刺激致敏T 细胞活化 后分泌细胞因子，细胞因子与在ELISA 板孔底的包被抗体结合，进一步再与酶标记二抗，底物等反 应在孔底形成斑点， 一个斑点代表一个分泌细胞因子的T 细胞。斑点数量可反映外周血中结核致 敏 T 细胞的数量。此方法具有良好的敏感性与特异性，不受卡介苗接种及机体免疫状态的影响。

**【参考值】**

阴性

**【临床意义】**

阳性结果表示体内存在结核杆菌特异的效应T 细胞，高度提示病人存在结核感染，需进一步 结合临床资料综合判断是否为活动性结核。阳性结果可用于活动性结核、肺外结核、结核性腹膜 炎等的辅助诊断。应引起注意的是，阳性结果不能单独诊断结核病。另外，因感染阶段不同，或病 人存在免疫功能不全等因素会导致检测结果为阴性。

**434**

02记

第四篇 实 验 诊 断

**(七)幽门螺杆菌抗体测定**

**【参考值】**

金标免疫斑点法为阴性。

【临床意义】

阳性见于胃、十二指肠幽门螺杆菌感染，如胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡等。

**二、病毒感染免疫检测**

**(** **一** **)** **TORCH** **试验**

为妇产科产前的常规检查项目。 TORCH 包括：弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I 型和Ⅱ型的病原抗体检测。

**1.** **风疹病毒检测** 风疹病毒属披膜病毒科风疹病毒属，若在早孕时发生胎儿先天性风疹感 染，新生儿致畸致残率可达80%。主要损害五官神经系统和智力，有流行性，因此为早孕后必查项 目。风疹病毒检测主要查抗体， 一般感染后首先出现 IgM 抗体，持续1～3个月，2周后可出现 IgG 型抗体。只有在持续性特殊感染时，偶有使用分离培养或分子生物学检查抗原。

**【参考值】**

IgM、IgG抗体均为阴性。

**【临床意义】**

如果被检者2种抗体均无，应视为易感者，可注射疫苗保护。有IgM 抗体出现均应做妇产科咨 询后决定是否治疗性流产或继续妊娠。仅有IgG抗体应注意观察其滴度变化，如果滴度低且无变 化为既往感染，若测定病人急性期和恢复期双份血清，抗体滴度明显升高4倍或以上，则具有诊断 近期风疹感染的意义。

**2.** **单纯疱疹病毒** **(I** **型和Ⅱ型)检测** 单纯疱疹病毒 I 型和Ⅱ型均有一定致畸性。先天感 染后影响新生儿神经系统发育，孕早期感染影响胎儿发育，但危害略低于风疹病毒，故也作为早孕 临床筛查项目。抗原检测可使用分子生物学方法，并区分I 型和Ⅱ型，但应用不广泛。抗体检测可 分别进行I 型和Ⅱ型的IgM 和IgG 抗体检测，IgM 型为近期感染，IgG型多为既往感染。

3. 巨细胞病毒 (CMV) 检测 巨细胞病毒属疱疹类病毒，其先天感染的致畸性仅次于风疹病 毒，主要也是造成神经系统及智力的障碍。实验室可用EIA 法测抗 CMV-IgM 以了解近期感染，抗 CMV-IgG可以用做流行病学调查。对早期抗体用EIA 检测方法也可获得CMV 早期感染的确证。 CMV 本身除细胞培养外还可使用PCR 方法检测，灵敏度及特异性更高，通过检测血浆中的CMV-DNA 的拷贝数有助于判断病毒在体内的活跃程度，动态监测CMV-DNA 的水平更具有指导意义。

**4.** **弓形虫检测** 弓形虫属原虫，因其有致畸性，故往往与以上病毒联合检测。先天性弓形虫 感染可引起神经系统，特别是生后远期智力障碍，因此临床极为重视。抗原检测可用血、骨髓、脑脊 液或尿等离心后直接涂片，瑞特-吉姆萨染色，可见虫体，证明其存在。抗体则可测特异性 IgM 及 IgG型抗体。 IgM 型抗体提示现症感染，IgG型一般提示既往感染。

**(二)汉坦病毒抗体** **lgM** **测定**

**【参考值】**

阴性(ELISA 法、免疫荧光法)。

**【临床意义】**

肾综合征出血热(HFRS) 的病原体是汉坦病毒(Hanta virus,HTV)。 感染 HTV 2～~4 天后即可 在血清中检出 IgM,7～10天达高峰。

**(三)流行性乙型脑炎病毒抗体lgM** **测定**

**【参考值】**

阴性(ELISA 和微量间接免疫荧光法)。

第八章 临床常用免疫学检测

**【临床意义】**

流行性乙型脑炎病毒是我国夏、秋季流行的主要传染病之一。当恢复期血清抗体滴度比急性 期≥4倍时，有辅助诊断意义，可用于临床回顾性诊断。

**(四)柯萨奇病毒抗体和** **RNA** **测定**

**【参考值】**

IgM 和IgG均阴性(间接血凝试验，IFA 法或 ELISA 法检测);RNA 阴性(PCR 法)。

**【临床意义】**

IgM抗体阳性提示现症感染；RNA 阳性的诊断意义更大。

**(五)轮状病毒抗体和** **RNA** **测定**

**【参考值】**

RNA 阴性(PCR 法);抗原阴性(胶乳凝集试验或ELISA 法);IgM 和 IgG 阴性(金标免疫斑点法 或ELISA 法)。

**【临床意义】**

婴幼儿腹泻约有50%是由轮状病毒所致，常呈IgM 阳性，提示现症感染；IgG 阳性提示既往感 染；PCR 检测轮状病毒RNA 具特异性。

**(六)** **EB** **病毒抗体和DNA** **测定**

EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV),属于疱疹类病毒，人感染后主要引起传染性单核细胞增多 症，此外，还与鼻咽癌及非洲淋巴瘤有关。 EB 病毒主要经上呼吸道传播，约90%以上的成人感染 过EBV, 并在体内长期存在。 EBV 相关的抗原主要包括早期抗原(early antigen,EA),衣壳抗原 (viral capsid antigen,VCA),核抗原(nuclear antigen,EBNA),临床上可检测血液中针对这些抗原的 抗体(类型包括lgM、IgG、IgA)来辅助诊断疾病，如传染性单核细胞增多症。此外，采用PCR 检测病 人血液中EB 病毒的DNA 具有更高的诊断价值。

**【参考值】**

阴性(ELISA 法，化学发光法)

阴 性(PCR)

**【临床意义】**

抗VCA-IgM 在 EB 病毒感染初期即可在血清中检测到，敏感性和特异性高，疾病恢复期抗 VCA-IgM 转阴。抗VCA-IgG 在出现临床症状时可于血液中检测到，并长期持续存在。抗EA-IgG 在感染初期也可被检测到，在慢性活动性感染及感染复发时效价增高，感染恢复后效价回落。因 此，IgM 类抗体和短期升高的IgG类抗体主要用于传染性单核细胞增多症的辅助诊断，主要包括抗 VCA-IgM 和抗EA-IgG。 长期存在的IgG 类抗体主要用于流行病学调查，主要包括抗EBNA-IgG 和 抗VCA-IgG。IgG类 EBNA 抗体在初次感染6～8周后出现，并在体内长期存在。 IgA类抗体主要出 现于鼻咽癌病人，主要为抗EA-IgA和抗VCA-IgA。 若 PCR 检测EB 病毒 DNA 结果呈阳性，可作为 EB 病毒感染的依据。

**(七)严重急性呼吸综合征病毒抗体及** **RNA** **测定**

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)是由SARS 冠状病毒(SARS coro- navirus,SARSCoV)引起的21世纪的新传染病。 SARSCoV 是具有包膜的单链正义RNA 病毒，是导 致SARS (俗称“非典型肺炎”)的病原体。

**【参考值】**

抗体阴性(ELISA 和IFA 法);RNA 阴性(RT-PCR)。

**【临床意义】**

抗体阳性结果表明曾感染过SARSCoV, 由阴性到阳性的血清转化，或者急性期到恢复期抗体 效价增高4倍以上，表明有近期感染；PCR 阳性可表示标本中有SARSCoV 的遗传物质(RNA)。

435





**436**

笔记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**三、寄生虫感染免疫检测**

**(一)日本血吸虫抗体测定**

**【参考值】**

阴性[环卵沉淀法(COPT)]。IgE 为0～150IU/L(ELISA 和胶乳凝集法)。 IgG、IgM 阴性 (ELISA、LAT法、环卵沉淀法、胶乳凝集法)。

循环抗原：阴性(单克隆抗体夹心ELISA、反向间接血凝、单克隆抗体斑点ELISA 等)。

**【临床意义】**

IgE、IgM 阳性提示病程处于早期，是早期诊断的指标。 IgG 阳性提示疾病已是恢复期，曾有过 血吸虫感染，可持续数年。

**(二)囊虫抗体测定**

**【参考值】**

血清<1:64为阴性；脑脊液<1:8为阴性(ELISA)。 血清<1:128为阴性；脑脊液<1:8为阴性 (间接血凝法)。

**【临床意义】**

IgG阳性见于囊虫病，可用作流行病学调查。

**(三)疟原虫抗体和抗原测定**

**【参考值】**

抗体阴性(IFA 和 ELISA);抗原阴性(免疫印迹法)。

**【临床意义】**

抗体阳性提示近期有疟原虫感染。但是疟原虫抗体检测阴性不足以排除疟疾，应做抗原检测 或涂片法找疟原虫。

**四、性传播疾病免疫检测**

**(一)衣原体抗体测定**

衣原体(chlamydia)包括沙眼衣原体、鹦鹉热衣原体和肺炎衣原体3种，其中沙眼衣原体(C. trachomatis,CT)是引起性传播疾病常见的病原体之一。

**【参考值】**

IgM效价≤1:32,IgG效价≤1:512(IFA)。

**【临床意义】**

IgM 阳性提示近期有CT 感染，有利于早期诊断。 IgG在发病后6~8周出现，持续时间较长；提 示曾有过CT 感染。

**(二)支原体的血清学测定**

对人致病的主要有肺炎支原体、解脲支原体、人型支原体和生殖道支原体。

**【参考值】**

1.补体结合试验 效价<1:64。

2. 间接血凝试验 阴性。

**【临床意义】**

单份血清效价>(1:64)~(1:128)者或双份血清有4倍以上增长者，有诊断意义。间接血凝试 验的敏感性高于补体结合试验，感染发病后7天出现阳性。

**(三)梅毒螺旋体抗体测定**

梅毒螺旋体侵入人体后，在血清中除可出现特异性抗体外，还可出现非特异性抗体(反应 素)。

**第八章** **临床常用免疫学检测** 437

**【参考值】**

**1.** **非特异性抗体的定性试验**

(1)快速血浆反应素试验(rapid plasma regain test,RPR)阴性。

(2)不加热血清反应素试验(unheated serum regain test,USR)阴性。

(3)性病研究实验室试验(venereal disease research laboratory test,VDRL)阴性。

**2.** **梅毒螺旋体的特异性抗体的确诊试验**

(1)梅毒螺旋体血凝试验( treponema pallidum hemagglutination assay,TPHA)阴性；

(2)荧光螺旋体抗体吸收试验(fluorescent treponemal antibody absorption test,FTA-ABS)阴性。

**【临床意义】**

梅毒螺旋体反应素试验敏感性高；定性试验阳性的情况下，必须进行确诊试验，若阳性可确诊 梅毒。

**(四)淋球菌血清学测定及DNA** **测定**

**【参考值】**

阴性(协同凝集试验);阴性(PCR 定量)。

**【临床意义】**

协同凝集试验特异性强、敏感性高且操作简便；PCR 可做确诊试验。

**(五)人类免疫缺陷病毒抗体及RNA** **测定**

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)是艾滋病(AIDS) 的病原体。

**【参考值】**

1. 筛选试验 ELISA 法和快速胶体金法均为阴性。

**2.** **确诊试验** 蛋白印迹试验和RT-PCR 法 RNA均阴性。

**【临床意义】**

筛选试验灵敏度高，但特异性不高，故有假阳性；所以筛选试验阳性时应用确诊试验证实。确 诊试验阳性，特别是RT-PCR 法检测HIV-RNA 阳性，对肯定诊断和早期诊断颇有价值。

**第六节** **移植免疫检测**

在组织移植或器官移植中，受者接受供者的移植物后，受者的免疫系统与供者的移植物相互 作用而发生的免疫应答，称为移植免疫。研究移植免疫的主要目的是了解移植排斥反应发生的机 制，以预防和控制排斥反应的发生，使移植物能在受体内长期存活。

**一、移植类型**

根据移植物的来源不同，将移植分为4种类型：

**1.** **自体移植** 将自体的组织移植到自体的另一部位，此种移植若无感染都能成功。

**2.** **同系移植** 遗传基因型完全相同或基本相同的个体间的移植。例如同卵双生之间的移植， 或纯系动物间的移植。此种移植一般也都可成功。

**3.** **同种(异体)移植** 同种中具有不同遗传基因型的不同个体间的移植。临床移植大多属 此类型，常出现排斥反应。

**4.** **异种移植** 不同种属间的移植，其基因型完全不同，例如把动物的脏器移植给人。此类移 植目前多数不能成功。

**二、排斥反应**

**1.** **靶抗原** 移植能否成功，在很大程度上取决于排斥反应，而排斥反应的本质就是T 细胞介

**438**

0笔记

第四篇 实 验 诊 断

导的、针对移植抗原的免疫应答。这种免疫应答可识别“自己”与“非己”,具有很强的记忆性和特 异性，可经淋巴细胞转移。排斥反应的靶抗原即为组织相容性抗原。所谓组织相容性，就是指不同 个体间进行组织或器官移植时，移植物与宿主是否能相互“容忍”。如能“容忍”移植物就能存活， 否则，移植物将被排斥或移植物使宿主受损。供受两者的组织相容性如何，是由组织相容性抗原 决定的。组织相容性抗原分为：

(1)主要组织相容性抗原：其免疫原抗性较强，所引起的免疫排斥反应发生得快且强烈，在移 植免疫中主要涉及的是主要组织相容性抗原。

(2)次要组织相容性抗原：其免疫原性较弱，引起的免疫排斥反应发生得慢而弱。但其重要性 也不可忽视，因为由于组织配型技术的进展，可在一定程度上控制主要组织相容性抗原引起的免 疫排斥反应，而目前对次要组织相容性抗原了解甚少，尚无法控制。

(3)其他参与排斥反应发生的抗原：如人类 ABO 血型抗原、组织特异性抗原、内皮细胞抗原、 SK 抗原、种属特异性糖蛋白抗原。

2. 排斥反应类型 移植排斥反应分为宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应。

(1)宿主抗移植物反应：在进行同种移植后，移植抗原(即组织相容性抗原)可刺激受体的免 疫系统发生免疫应答，通过细胞免疫和体液免疫的共同作用(一般以细胞免疫为主)使移植物受 损，称为宿主抗移植物反应(HVGR)。HVGR 可表现为以下几种类型：

1)急性排斥反应：这是同种移植中最常见的排斥反应类型。发生原因是由于术后数日，移植 物抗原从血管内皮释出，刺激受者的淋巴组织，引起免疫应答，从而发生对移植物的排斥。此反应 在移植后最初几周较多见， 一旦发生，进展很快。病情也较严重。若经及时适当的免疫抑制剂治 疗，大多可缓解。

2)超急排斥反应：此种反应在移植物与受体的血管接通后的数分钟至数小时内即可发生。其 发生机制是受者体内预存的抗供者组织的抗体与供者移植物的血管内皮细胞抗原和血细胞抗原 形成的抗原抗体复合物沉积在血管壁，引起局部的Ⅲ型超敏反应。受者体内预存的抗体有ABO 血 型抗体，由于在人体心、肺、肝、肾等脏器细胞上也有血型抗原的存在，故ABO 血型不符合的器官移 植可发生超急排斥反应。此外，在受者血液中还可含有抗供者白细胞、血小板的抗体，这种抗体常 由于受者曾接受过输血、器官移植或多次妊娠而产生。可通过供者与受者的ABO 血型配合试验和 交叉细胞毒试验确定是否适合移植来避免超急排斥反应的发生。

3)慢性排斥反应：在移植数周、数月甚至数年后发生，呈缓慢进行性。其发生原因有人认为是 次要组织相容性抗原不一致引起的。由于对次要组织相容性抗原不甚了解，不易防治。

4)加速排斥反应：由于再次免疫应答引起的排斥反应，即在第二次移植同一供者的组织后1~ 2天发生的加速排斥现象。这是因为受者针对初次接受的组织已经形成免疫应答，当再次移植同 一供者的组织时，迅速发生免疫排斥反应，以致使移植物加速坏死。

(2)移植物抗宿主反应：移植物中的免疫活性细胞针对宿主体内组织相容性抗原发生免疫应

答，其结果使宿主受损，称为移植物抗宿主反应(GVHR)。GVHR 的发生需要一 定的特定条件：

①宿主免疫系统缺乏或丧失排斥移植物的功能；②移植物中含有足量的能识别宿主组织相容性抗 原的免疫活性细胞；③宿主具有移植物所缺少的组织相容性抗原。 GVHR 主要见于对原发性或继 发性免疫缺陷病人采用骨髓移植或反复大量输血治疗时。

**3.** **排斥反应的效应机制**

(1)CD4\*T 细胞介导的迟发性超敏反应：即体液性排斥抗体激活补体，并有CD4\*T 细胞参与， 导致急性血管炎。

(2)CD8\*T 细胞直接杀伤移植物的内皮细胞和实质细胞：即细胞性排斥，CD8\* CTL细胞的细 胞毒作用、CD4\*T 和巨噬细胞的作用，导致急性间质炎。

(3)抗体激活补体损伤移植物血管：受者体内存有抗供者移植物的预存抗体，与抗原结合，激

第八章 临床常用免疫学检测 439

活补体和凝血系统，导致血管内凝血。预存抗体来自供受者之间ABO 血型不合或受者反复多次输 血、妊娠或既往曾接受过某种移植。

(4)慢性排斥是急性排斥细胞坏死的延续，炎性细胞发生慢性炎症，以及抗体和细胞介导的内 皮损伤，管壁增厚和间质纤维化。

**三、移植前免疫检测**

1.ABO 血型及Rh 血型配型 见本篇第二章第四节。

2.HLA 配型 HLA 包括编码HLAI 类和Ⅱ类抗原分子的基因。 HLAI 类抗原分子(HLA-A、 B、C)和Ⅱ类抗原分子(HLA-DR、DQ、DP) 均具有高度多态性。 HLA 分化抗原位点主要包括A、B、 D、DR。 受体与供体的HLA-A、B、D、DR位点完全匹配者，移植物的存活率显著高于不匹配者或部 分匹配者。其中 HLA-DR 的匹配率对移植物的存活尤为重要。 HLA 组织配型是指用血清学方法、 细胞学方法和分子生物学方法测定供受者的HLA 抗原或基因，尽可能选择与受者HLA 相同的供 者进行器官移植的选配过程。 HLA 配型是移植成功与否最基础、最关键的一步。在此基础上，综 合供受双方的整体情况进行评估，以期选择最好的供者使移植物保持良好功能。

(1)HLA 血清学分型：是利用一系列已知的抗HLA 的特异性标准分型血清与待测淋巴细胞混 合，借助补体的生物学作用介导细胞裂解的实验，被称为补体依赖的细胞毒试验。 HLA-A、B、C、 DR、DQ 均可采用血清学方法分型。其中HLA-A、B、C分型使用T 淋巴细胞或总淋巴细胞，HLA- DR、DQ 分型需要从总淋巴细胞中分离出B 细胞进行鉴定。近来，流式细胞术在 HLA 配型的临床 应用越来越广泛。含有不同比例荧光素的微球，结合位点特异性抗体，在激光束检测下，对多个分 子进行定量检测。在保证了准确性、敏感性、特异性和重复性的优点的同时，极大地简化了临床检 测程序，降低了检测成本，将成为常规的 HLA 检测技术。

(2)HLA 细胞学分型：HLA-D 和 DP 位点的抗原需用细胞学分型进行鉴定。

1)HLA-D 抗原的检测：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 干预后，失去免疫应答能力但仍保持刺激能力，将该细胞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，表明它具有与纯合子分型细胞( homozygous typing cells,HTC)相同的HLA-D 抗原。 HLA-D 纯合子分型细胞可以鉴定供、受体的 HLA-D 抗原，而供、 受体的HLA-D 抗原是否一致，影响着器官移植是否成功。

2)HLA-DP 抗原的检测：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。若被检细胞的 HLA 型别与致 敏淋巴细胞预先所识别的型别不同，则呈现对此型 HLA 明显的再次应答，即阳性反应。选择相同 HLA-DP 抗原的供受体，是器官移植成功的前提。

(3)HLA 分子生物学分型：用于HLA 配型的分子生物学技术有PCR- 限制性片段长度多态性、 PCR-序列特异性引物、Pyrosequencing技术、PCR-单链构象多态性、PCR- 指纹图、基因芯片等。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。

**3.** **淋巴细胞毒交叉配合试验** 将含有细胞毒抗体的受者血清与供者的淋巴细胞加入补体后 一起培养。受者血清中含有对抗供者淋巴细胞 HLA 抗原的抗体时，则两者结合后激活补体，损害 供者淋巴细胞膜或引起细胞溶解。通过显微镜下观察死亡的淋巴细胞数量，可了解供受者之间的 组织相容性。 一般要求死亡细胞少于15%。若高于15%,移植后可能出现超急性排斥反应。

**4.** **群体反应性抗体检测** 群体反应性抗体(panel reactive antibody,PRA)反映移植受者的预致 敏状态，用于识别受者不可接受的 HLA 基因。将已知抗原的淋巴细胞与病人血清及补体共同孵 育。如病人血清中含有能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，从而判断病人的免疫状态及HLA 抗体的特异性。实体器官移植应检测受体血清是否存

**440** **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

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。因为病人的循环抗体水平会随血液透析频率、效果而波动变化以及(或)病 人接受了输血或其他形式(妊娠、再次移植)的致敏，因此对病人进行连续监测非常重要。

**四、** **移植后免疫监测**

**1.** **外周血T** **淋巴细胞及其亚群监测** T 淋巴细胞亚群检测的内容主要为总T 细胞(CD3\*) 及 其亚群(辅助性T 淋巴细胞，CD4\*;抑制性或细胞毒T 淋巴细胞，CD8\*) 的数量和比例。免疫荧光 法或流式细胞仪测定T 细胞及其亚群。在急性排斥反应临床症状出现前1～5天，T 细胞总数和 CD4/CD8 比值升高，巨细胞病毒感染时此比值降低。 一般认为，CD4/CD8 比值大于1.2时，预示急 性排斥即将发生，而此比值小于1.08时则发生感染的可能性很大。若进行动态监测，对急性排斥 反应和感染具有鉴别诊断的意义。 T 细胞亚群被用来监测器官移植病人的免疫状态，协助发现和 使其避免受到GVHD 的攻击。

**2.** **细胞因子监测** 细胞因子可分为Thl 型细胞因子和Th2型细胞因子。 Th1 型细胞因子(主 要是IL-2和IFN- γ)是参与排斥反应的重要效应分子；而Th2 型细胞因子(如IL-4、IL-6、IL-10)可拮 抗Th1 细胞。 一些细胞因子及其受体的测定，已作为监测移植排斥反应的常用项目。常见的检测 方法有免疫学检测法、生物学测定法和分子生物学测定法。在肾、肝、心脏、肺等移植物发生排斥反 应时IL-2、IFN- γ等Th1 分泌的细胞因子表达升高；经过免疫抑制剂治疗后移植物存活延长，此时 移植物内的IL-2、IFN- γ等表达减少或检测不出，同时IL-4、IL-10等 Th2 分泌的细胞因子表达升高 或被检出。若血清肌酐值和IL-2R同时增高，则对急性排斥反应的发生有诊断意义。 IL-6在正常 肾和有功能肾均无表达，但在急性排斥肾中，IL-6有较高的表达。

**第七节** **其他免疫检测**

**一、循环免疫复合物检验**

体内游离抗原与相应的抗体形成抗原抗体复合物，即免疫复合物(immunocomplex,IC)。IC 可 分为3种：①血液循环中的免疫复合物(circulating immunocomplex,CIC)为相对分子量小的复合物 (<19S)。② 沉淀于组织中的IC 为相对分子量中等的复合物(19S)。③被单核-巨噬细胞清除的IC 为相对分子量大的复合物(>19S)。 通常检测的IC 为 CIC。 检测的技术可分为抗原特异性方法和 非抗原特异性方法。大多数情况下，免疫复合物中的抗原性质不太清楚或非常复杂，所以抗原特 异性方法并不常用。

**【参考值】**

1.聚乙二醇 (PEG) 沉淀实验 低于对照值+2SD 或 A 值≤0.12。

2. 抗补体实验 阴性。

**3.** **C1q结合实验** 阴性。

**【临床意义】**

增高见于自身免疫病、感染、肿瘤、移植、变态反应等。判定免疫复合物为发病机制的证据有 三：①病变局部有IC 沉积。②CIC水平显著升高。③明确IC 中的抗原性质。第3条证据有时很难 查到，但至少要具备前2条。单独CIC 的测定不足为据。临床通常与免疫组化法一起检测，意义就 大很多。

目前，已经明确系统性红斑狼疮(SLE)、 类风湿关节炎、部分肾小球肾炎、血管炎等疾病为免疫 复合物病，CIC 检测对这些疾病是一种辅助诊断指标，对判断疾病活动和治疗效果也有一定意义。

2记

第八章 临床常用免疫学检测 441

**二、** **冷球蛋白检测**

冷球蛋白(cryoglobulin,CG)是指温度低于30℃时易自发沉淀，加温后又可溶解的免疫球蛋白。 不包括冷纤维蛋白原、C 反应蛋白与清蛋白的复合物以及肝素沉淀蛋白等一类具有类似特征的血 清蛋白质。当血中含有冷球蛋白时即称为冷球蛋白血症。

**【参考值】**

阴性或低于80mg/L。

**【临床意义】**

冷球蛋白分为3型： I 型为单克隆型，约占总数的25%,主要是IgM 类，偶有IgG,罕有IgA 或本 周蛋白。多伴发于多发性骨髓瘤、淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症、慢性淋巴细胞性白血病，实际上是 一种特殊类型的 M 蛋白血症。Ⅱ型为混合单克隆型，约占总数的25%,其冷球蛋白是具有自身IgG 活性的单克隆免疫球蛋白，主要是IgM 类，偶有IgG 或 IgA。 这些冷球蛋白常与自身IgG Fc段上的 抗原决定簇相结合，呈现IgG-IgM等复合物状态。多伴发于类风湿关节炎、干燥综合征、血管炎、淋 巴增殖性疾病、特发性冷球蛋白血症。Ⅲ型为多克隆型，约占总数的50%,其冷球蛋白为多克隆、 多类型的免疫球蛋白混合物，如IgM-IgG或者 IgM-IgG-IgA等。多伴发于类风湿关节炎、干燥综合 征、传染性单核细胞综合征、巨细胞病毒感染、急性病毒性肝炎、慢性活动性肝炎、链球菌感染性肾 炎、原发性胆汁性肝硬化、感染性心内膜炎等。

**三、C** **反应蛋白检测**

C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)是一种由肝脏合成的，能与肺炎双球菌细胞壁C 多糖起反 应的急性时相反应蛋白。 CRP 不仅能结合多种细菌、真菌及原虫等体内的多糖物质，在钙离子存 在下，还可以结合卵磷脂和核酸等，有激活补体、促进吞噬和调节免疫的作用。广泛存在于血清和 其他体液中。

**【参考值】**

<2.87mg/L (速率散射比浊法)。

**【临床意义】**

CRP 是急性时相反应极灵敏的指标。①CRP 升高：见于化脓性感染、组织坏死(心肌梗死、严 重创伤、大手术、烧伤等)、恶性肿瘤、结缔组织病、器官移植急性排斥等。②鉴别细菌性或非细菌 性感染：前者 CRP 升高，后者不升高。③鉴别风湿热活动期和稳定期：前者升高，后者不升高。

④鉴别器质性和功能性疾病：前者升高，后者不升高。但是，孕妇含量较高。

**四、** **降钙素原检测**

降钙素原(procalcitonin,PCT)是降钙素的前体物质，由116个氨基酸组成，不具备激素活性。 正常情况下，PCT 绝大部分由甲状腺C 细胞合成与分泌，少部分由其他神经内分泌细胞产生。健康 人体血液中的PCT 的浓度非常低，但发生全身性细菌感染时，PCT 可在全身异位生成，并释放入血 液循环，感染后2~3小时血液中即可检测到，12～24小时达高峰水平。在病毒性感染及局部细菌 感染而无全身表现的病人PCT 仅轻度升高。

**【参考值】**

<0.15ng/ml(成人);<2ng/ml(出生72小时内的新生儿)。

**【临床意义】**

1. 严重全身性细菌感染时，PCT 异常升高，升高的程度与感染严重程度呈正相关。 PCT 的 检 测结果可作为开始抗生素治疗的指征，动态监测PCT 水平可以辅助评估抗生素的治疗效果。当 PCT 水平大于2.0ng/ml时，高度提示全身性细菌感染，脓毒血症及严重的局灶性细菌感染，如重度

**442** 第四篇 实 验 诊 断

肺炎，脑膜炎，腹膜炎。当有严重的非感染性炎症刺激时，如大面积烧伤、重度创伤、急性多器官衰 竭和心脏手术等，PCT 水平也会达2.0ng/ml以上，但一般在24～48小时后便开始下降。

2. 对无菌性炎症和病毒感染，PCT 水平正常或仅有轻度增高。在出生3天以上的婴儿及成人 中，PCT<0.15ng/ml 基本可以排除严重全身性细菌感染。在自身免疫性疾病，慢性炎症刺激，病毒 感染，局部轻度细菌感染时，PCT 水平很少超过0.5ng/ml。

**五、特异性** **lgE** **检测**

特异性IgE是指能与过敏原特异性结合的IgE。 特异性 IgE 的检测是体外确定I 型超敏反应 变应原、进行脱敏治疗的关键。检测方法有放射免疫技术，酶标记免疫技术，免疫印迹技术和荧光 酶免疫试验。其中，放射免疫技术由于放射性核素易过期而且污染环境已逐渐被酶标记免疫技术 所取代。目前所测种类有限，主要分为两组：吸入组(如花粉、灰尘、霉菌等特异性IgE)和食物组 (如植物性的花生、大豆、小麦等和动物性的鱼类、贝类、牛奶及蛋类等特异性IgE)。

**【参考值】**

<0.35IU/ml(Pharmacia UniCAP)。

**【临床意义】**

增高有助于寻找过敏原，并对过敏引起的疾病如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性休克、荨麻 疹、特应性皮炎、食物过敏症等的诊断和鉴别诊断具有重要临床应用价值。

(胡丽华)







**第九章** **临床常见病原体检测**

临床病原体检查的目的是确定感染的发生和性质，及早明确诊断，尽早选择适当的治疗方案， 采取有效的预防措施，防止感染可能广泛传播所造成的危害。

临床病原体检查的成败除了实验室的能力和效率外，很大程度上取决于采样及运送的质量。 病原体试验诊断可以分为初步诊断和确定诊断两步。初步诊断可通过直接染色镜检，检测特异性 抗原或病原体成分，血清学方法检测特异性IgG 和(或)IgM 抗体，分子生物学方法检测病原体核 酸，结合病人病史、症状和体征，快速作出判断。确定诊断是在初步诊断的同时，进一步对标本进行 病原体的分离、鉴定及药敏试验，并且在常规检验的基础上，结合快速检出和鉴定做出判断。为临 床合理应用抗菌药物提供依据，以减缓抗菌药物的耐药，防止耐药菌的传播。

**第一节** **标本的采集运送、实验室评价和检查方法**

**一、标本采集和运送**

正确的标本采集、储存和运送是保证检验结果准确的重要前提。任一环节处理不当，都可能 导致结果误差和错误。采集病原学检测的标本时，必须考虑所选标本的种类和部位，检出的病原 体是否对感染性疾病的诊断和治疗有意义。如果不选择有效部位，再好的方法采集的标本，也采 不到有意义的病原体，也没有临床价值。所有标本的采集和运送应在无菌操作及防止污染的原则 下进行，标本采集后应尽快送实验室并处理。在保证生物安全的前提下可采用管道传递系统快速 传递，若标本不能及时转运到实验室，应采取适宜的方式进行储存后运送。所有标本均被视为有 感染性，对具有高致病性的标本，如怀疑含有1类病原体的，要有明显标识；急症或危重病人标本要 特别注明，所有标本均应按照相关法律法规要求进行运送和处理。严禁标本直接用口吸取、接触 皮肤或污染器皿的外部和实验台。用后的标本和盛标本的器皿要进行消毒、高压灭菌或焚烧。

**(** **一** **)血液**

正常人的血液是无菌的，疑为菌血症、败血症和脓毒血症病人， 一般在发热初期、寒战时或发 热高峰到来前0.5～1小时采集血培养标本，对已应用抗菌药物治疗者，应在下次用药前采集。采 样皮肤消毒应采用三步消毒法：第一步，70%乙醇擦拭皮肤30秒；第二步，1%～2%碘酊1分钟或 0.5%碘伏1～1.5分钟；第三步，70%乙醇擦拭皮肤30秒。消毒范围以穿刺点为中心，直径5cm。 一般由肘静脉穿刺采血，成人每次10～20ml,注入需氧瓶和厌氧瓶各一瓶；婴儿和儿童1～5ml,最 好注入两个儿童瓶。推荐至少采集两个不同部位。对已应用了抗菌药物的病人，可以选择含有能 吸附抗菌药物的活性物质的培养瓶，以提高培养阳性率。

**(二)尿液**

外尿道寄居有正常菌群，故采集尿液时更应注意无菌操作。女性采样时用肥皂水或碘伏清洗 外阴，再收集中段尿约10～20ml 于灭菌容器内，男性清洗阴茎头后留取中段尿。如培养厌氧菌，应 采用膀胱穿刺法收集尿液，并用无菌厌氧容器运送。排尿困难者可导尿， 一般插入导管后将尿弃 掉15ml 后再留取，但应避免多次导尿导致尿路感染。尿液中注意不要加入防腐剂。

444



第四篇 实 验 诊 断

**(三)粪便**

取含脓、血或黏液的粪便置于清洁容器中送检，排便困难者或婴儿可采集直肠拭子，将拭子置 于有保存液的试管内送检。根据细菌种类不同选用合适的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(Cary-Blair)运送培养液。用于厌氧菌培养的 标本应尽量避免与空气接触，最好在床边接种。 一次粪便培养阴性不能排除胃肠道病原菌的存 在，对于传染性腹泻病人需送检三次(非同一天)粪便进行细菌培养。在病原学明确诊断后，为避 免带菌病人传染他人，应在不同时间间隔期间至少有3次连续培养阴性才能出院。

**(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。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、溶血性链球菌等的病原学诊断。痰标本应在医护人员指导下留取， 合格的痰标本应在低倍镜视野中鳞状上皮细胞≤10个、白细胞≥25个。真菌培养时最好同时做涂 片镜检和普通细菌培养。上呼吸道标本存在正常菌群，在病原学诊断时需加以注意。

**(五)脑脊液与其他无菌体液**

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。胸腔积液、腹腔积液和心包积液等因标本含菌 量少宜采集较大量标本送检，标本可接种于血培养瓶，或经离心处理或过滤浓缩后再接种培养。 因腹膜透析液标本含菌量非常低，至少需采集50ml。

**(六)眼、耳部标本**

用运送拭子采样，亦可在局部麻醉后取角膜刮屑。外耳道疖和中耳炎病人宜用运送拭子采 样，鼓膜穿刺可用于新生儿和老年人。

**(七)生殖道标本**

根据不同疾病的特征及检验项目采集不同标本，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抽取疱疹液，盆腔 脓肿病人则于直肠子宫凹陷处穿刺取脓。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，如超过24小时，标本应冻存于-70℃。

**(八)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，以酒精、碘 酒消毒皮肤，防止皮肤表面污染菌混入标本影响检测结果。如果标本较小应加无菌等渗盐水以防 干燥。开放性脓肿，用无菌拭子采集病灶边缘及深部分泌物，或采集组织标本。封闭性脓肿，则以 无菌干燥注射器穿刺抽取脓肿边缘及底部的脓汁。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，否则标本接触空气可导致厌氧菌死亡，降低分离率。

**(九)血清**

用于检测病人产生特异性抗体的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30分钟以灭活补体成分。灭活血清保存于-20℃。

**二、标本的实验室质量评估标准**

标本送至病原体实验室后，工作人员应对标本信息、采集方式、采集部位、运送方式等各方面 进行质量评估，决定是否接收标本进行下一步检测或建议重新采集以确保检测结果的准确性。质 量不合格标本得出的结果会给医生提供错误的信息，导致误诊和治疗不当。因此，实验室必须遵 循严格的标本接收和拒收准则。

1.标本必须注明姓名、年龄、性别、采集日期、临床诊断、检验项目等基本信息，并有病程及治 疗情况的说明。无标签的标本，不接收。

2.仔细核对标本采集时间和送检时间。延误送检的标本， 一般情况下不接收。通常用于细菌



第九章 临床常见病原体检测 445

学检验的标本应在2小时内送至实验室并处理，特殊标本如脑脊液应立即送检并处理。病毒检测 的标本可于4℃存放2～3天。对于非侵害性方式获取的不合格标本(如尿、痰、咽拭子等标本),应 联系临床要求重新采集送检。对于侵害性操作获取的不合格标本(穿刺液、体液或组织)需与采集 此标本的医生协商之后，方可接收检测，并要在报告上注明情况，将其记录存档。

3. 检查送检容器是否完整，有破损或渗漏等情况，不予接收。告知送检者并要求重新送检。

4.标本储存、运送方式不当，不予接收。特别应注意厌氧培养标本的送检方式及某些对环境 温度敏感的病原体的送检方式，联系送检者，告知实验要求，说明其不同之处。要求其再送检符合 实验要求的标本。

5. 明显被污染的标本不予接收。

6.标本量明显不足的标本，不予接收。标本量不够会导致假阴性结果。如标本不易取得，量 少的标本要在采集后的15～30分钟内送检。

7. 同一天申请作同一实验的重复送检标本(血培养除外),不接收。与送检者联系并说明标本 重复不予处理。

8. 对于烈性传染病标本的采集和运送应严格执行相关规定，要有完善的防护措施，按规定包 裹及冷藏，并附有详细的采样及送检记录，由专人护送。

**三、检查方法**

病原体试验检查方法主要有以下几类。

**(一)直接显微镜检测**

病原体的直接显微镜检测是病原体检验中极为重要的基本方法之一。无菌体液的直接镜检 对病原体诊断具有一定意义，对正常菌群寄居部位的分泌物涂片镜检可提示进一步检查的步骤、 采取的方法和分离鉴定病原体所需培养基。由于临床标本中常含有一定浓度的抗菌物质，以致分 离培养可为阴性，此时的镜检所见往往可能在诊断上起重要作用。

**1.** **涂片染色显微镜检查** 将标本直接涂片、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细菌的形态、染色性或观察宿主细胞内包涵体的特征。

**2.** **涂片不染色显微镜检查** 采用悬滴法、压滴法或湿式涂片，在不染色的状态下，置于暗视野 显微镜或相差显微镜下观察病原菌的生长、运动方式、螺旋体的形态和运动。

**3.** **荧光显微镜检查和免疫电镜检查** 荧光显微镜检查用于标本经荧光染色后直接检出某些 病原微生物如结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌和白喉棒状杆菌等，如结合标记免疫技术(荧光抗体) 可检查相应的抗原，用形态学和免疫学相结合的方法可特异性地检测某些病原微生物的存在。电 镜检查虽不常规应用于临床，但对某些病毒感染却有确诊的价值，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引起的胃肠炎。

**(二)病原体特异性抗原检测**

用已知抗体检测病人血清及其他体液中的待测抗原，借助免疫荧光技术、酶联免疫技术、化学 发光技术、胶乳凝集试验、对流免疫电泳等技术检测标本中未知的病原体抗原，其诊断价值常因标 本不同而各异。无菌体液、血液等标本中，检测出特异性病原体抗原，具有诊断意义。标本中如果 存在多种正常寄居微生物，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 抗体检测只能在活细胞内增殖的病毒或立克次体、衣原体，在设有严格的对照和排除试验时，阳性 结果可作出准确的病原学诊断。检测细菌不同的抗原构造，还可分析细菌的菌群和血清型，如沙 门菌属、志贺菌属和霍乱弧菌等。侵袭性真菌感染常检测真菌抗原，如G 试验用于检测存在于真 菌细胞壁的(1,3)- β-D-葡聚糖，适用于除隐球菌和接合菌(包括毛霉、根霉等)外的所有深部真菌 感染的早期诊断，尤其是念珠菌和曲霉菌，但不能确定菌种；GM 试验检测的是半乳甘露聚糖，主要 适于侵袭性曲霉菌感染的早期诊断。从临床标本中直接检测病原体抗原，简便快速，有较高的敏



**446**

笔记

第四篇 实 验 诊 断

感性，适用于多种感染性疾病的早期快速诊断。在使用抗菌药物治疗前，显微镜检查和培养均为 阴性时，采用此类试验有助于感染性疾病的诊断。

蛋白质芯片(protein chips)是近年来随着蛋白质组学的发展而出现的蛋白质及多肽分析的新 技术。此类芯片是将蛋白质分子(如抗原或抗体)按预先设计的方式固定在固相载体的表面，与特 殊标记的蛋白质分子(抗体或抗原)特异性结合，通过对标记物的检测来同时检测抗体、抗原及蛋 白质，该技术具有平行化、微型化和高通量等特点。利用蛋白质芯片技术可以同时对多种病原体 特异性抗原进行检测，目前已有用于检测 HIV、HBV、HCV、HDV、HEV、HGV、SARS 等多种病毒感染 的蛋白质芯片。

**(三)病原体核酸检测**

目前临床常用的核酸检测技术主要有聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)、核酸探 针杂交技术和实时荧光定量 PCR 技术。 PCR 技术是一种体外基因扩增技术，是利用DNA 聚合酶 介导一系列循环反应，对来自基因组DNA 的信号进行放大，然后将扩增的DNA 片段进行特异性鉴 定，从而检出目的基因。利用这一技术，可在短时间内对标本中微生物的每一个基因扩增至几百 万倍。检出极其微量的微生物 DNA, 具有很高的敏感性和特异性。 PCR 技术对结核和麻风分枝杆 菌、乙型肝炎病毒、丙型和戊型肝炎病毒、HIV、巨细胞病毒、轮状病毒等的临床标本检测表明，其方 法简便、敏感性好、特异性也强。核酸探针杂交技术可检测临床标本中的许多细菌和病毒，但其敏 感性尚不够满意。如果PCR 技术与核酸探针杂交技术结合起来，可使检测的特异性大为增强。实 时荧光定量PCR 技术(real-time PCR)是通过始点定量和荧光检测系统实时监测累积荧光强度而实 现核酸定量的一种技术，具有全封闭单管扩增、灵敏度高、特异性强、线性关系好、操作简单、扩增后 无需处理等优点，目前已经应用于临床多种病原体的快速检测。

近年来发展起来的恒温扩增技术检测速度快、效率高，且克服了PCR 扩增技术需要专用的仪 器设备的缺点，越来越多地被应用于细菌、病毒、支原体等病原微生物的检测。目前，主要的恒温扩 增技术有：依赖核酸序列扩增(nucleic acid sequence based amplification,NASBA)、转录介导扩增 (transcription-mediated amplification,TMA)、环介导等温扩增(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)、 连接酶链反应(ligase chain reaction,LCR)、链替代扩增(strand displacement amplification, SDA)、 解链酶扩增(helicase-dependent amplification,HDA)、滚环核酸扩增(rolling circle amplifi- cation,RCA) 等 。

基因芯片技术(gene chip或 DNA microarray)是近年来发展快速的前沿技术，其原理是将大量 核酸片段(寡核苷酸、RNA、cDNA、 基因组DNA) 以预先设计的方式固定在载玻片、尼龙膜和纤维素 膜等载体上组成密集分子阵列，与荧光素或其他方式标记的样品进行杂交，通过检测杂交信号的 强弱进而判断样品中靶分子的有无或数量。该技术具有高通量、自动化程度高、快速、样品用量少、 灵敏度高、特异性强、污染少等特点。病原微生物的16S rDNA 及23S rDNA序列近几年被作为一个 较理想的基因分类靶序列，其在进化压力下保持了高度的保守性，同时又具有一定的变异性，基因 芯片技术通常利用病原微生物的这一分子生物学特性，实现多样本多病原微生物的同时检测。

病原体核酸检测适用于目前尚不能分离培养或难分离培养的微生物，尤其在病毒学研究和诊 断方面得到了越来越广泛的应用，如HIV、HBV、HCV、HPV 等病毒载量的测定，在判断病毒是否是 活动性感染、抗病毒治疗的监测等方面具有一定的临床意义。此外，病原体核酸检测也适用于检 测核酸变异的病原微生物。变异是病原微生物适应环境和维持生存的一种重要方式。不同物种 变异速率不一，病毒是变异率比较高的微生物。病毒变异不仅对病毒感染性疾病的治疗、预后构 成不利，同时还影响到病毒感染的正确诊断。基因芯片技术和探针标记技术成为解决这一问题的 可能途径。它们不仅能对病毒进行基因分型，还能检测病毒可能的耐药基因区域，预测其发生耐 药的可能性和耐药程度。需要注意的是，由于核酸检测具有很高的敏感性，试验影响因素较多，检 测体系中极微量的待测核酸的污染均可产生假阳性结果，而不适当的标本处理，DNA 多聚酶抑制



第九章 临床常见病原体检测 447

剂等均可导致假阴性结果，因此必须制订严格的工作程序防止污染发生，并设立阴性对照。随着 分子生物学技术的不断发展，检测试剂盒的标准化和商品化，操作更简便易行，基因芯片技术和探 针标记技术无疑将会成为感染性疾病快速诊断的重要手段之一。

**(四)病原体的分离培养和鉴定**

**1.** **细菌和真菌感染性疾病病原体的分离培养** 分离培养是微生物学检验中确诊的关键步骤。 根据临床症状、体征和显微镜检查作出病原学初步诊断，选用最合适的培养方法，主要是选择适当 的培养基、接种前的标本处理和确定孵育条件，然后根据菌落性状(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，细菌生化反应结果(包括手工和自动化鉴定系统)和 血清学实验、动物接种实验(白喉杆菌),对分离菌作出鉴定，近年来基质辅助激光解析离子化飞行 时间质谱(MALDI-TOF) 越来越多的应用于细菌和真菌鉴定，具有操作简单、可鉴定菌种覆盖范围 广、准确率高、成本低等优点。在鉴定细菌的同时，需作抗菌药物敏感试验。

**2.** **不能人工培养的病原体感染性疾病** 将标本接种易感动物、鸡胚或合适的细胞。接种动物 后，可根据动物感染范围、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，根据对不 同接种途径的敏感性及所形成的特殊病灶，可做出初步鉴定。细胞培养的病毒，可依据细胞病变的特 点或红细胞吸附、干扰现象、血凝性质等缩小病毒的鉴定范围，最后用血清学方法作最后鉴定。

**(五)血清学试验**

用已知病原体的抗原检测病人血清中相应抗体以诊断感染性疾病。人体感染病原体后经过 一定时间产生特异性抗体。这种抗体在体内可维持数月或更长时间，因而检测抗体不仅可用于现 症诊断，而且还是疾病追溯性调查的一种方法。血清学诊断对于某些不能培养或难以培养的病原 体的感染，可以提供诊断依据，但抗体检出最早也需在感染4～5天以后， 一般在病程2周后效价才 逐渐增高，因而不适于疾病的早期诊断。在作血清学诊断时， 一般需在病程早期和晚期分别采血 清标本2～3份检查，如抗体效价在病程中呈4倍以上增长者有现症诊断价值。若每次抗体效价无 变化，则可能是因为隐性感染或回忆反应所致，而不能做现症感染的诊断。单份血清一般诊断意 义不大，除非检测IgM。IgM 的检测有重要意义，不仅可做早期诊断，而且可区分原发性感染和复发 性感染，前者急性期血清检出IgM, 而后者为 IgG。 常用的血清学检测方法有凝集试验、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。血清学试验的价值常用 敏感性、特异性和预测值来评价。临床医生必须合理选择试验项目达到确诊某一疾病、排除某一 疾病或监测疾病治疗的效果(表4-9-1)。

**方** **法**

直接镜检

免疫荧光(直接法)

胶乳凝集

对流免疫电泳

核酸探针

PCR

微量鉴定系统

常规培养鉴定

质谱鉴定系统

**表4-9-1病原体检测方法、判断和速度**

**鉴定类型**

初步诊断

快速诊断

快速诊断

快速诊断

快速诊断、鉴定

快速诊断

确定诊断

常规培养鉴定

确定诊断

**速** **度**

5~10分钟

1～2小时

15～30分钟

2小时

1 ~ 3 天

数小时

3~6小时

数天或以上

20分钟

**(六)细菌毒素检测**

1 **.** **内毒素** 是革兰阴性菌细胞壁上的一种脂多糖(lipopolysaccharide,LPS) 和蛋白的复合物，

**448**

02记

第四篇 实 验 诊 断

当细菌死亡或自溶后便会释放出内毒素。當试验是目前检测内毒素最敏感的方法，可检测出 0.0005～0.005μg/ml内毒素，在2小时内即可得出结论，广泛应用于革兰阴性菌感染的快速诊断， 可对病人的血液、尿液及脑脊液进行直接检查。

**2.** **外毒素** 检测方法主要有生物学法、免疫血清法、基因探针技术及自动化仪器检测法。生 物学方法包括体内毒力试验和体外毒力试验，操作复杂，且不易获得敏感动物， 一般只用在发现新 的毒素的特殊情况下采用；免疫血清法快速、灵敏，可进行大样品量筛选；基因探针技术可检测单 个菌落产生毒素的性质，通常选取病原菌染色体或质粒毒素基因片段制备成探针进行检测；自动 化检测仪根据微生物形态、代谢产物和血清学反应设计，检测通量高。此外，近年来发展的生物传 感器可检测出fg水平的葡萄球菌肠毒素、肉毒毒素和霍乱肠毒素，具有较好的应用前景。

**第二节** **病原体耐药性检测**

抗菌药物是目前临床使用最为广泛的药物，它的发现、研制和临床应用是现代医学史上的重 要里程碑，使绝大多数微生物感染，尤其是细菌感染成为可治性疾病。但抗菌药物的广泛使用所 造成的“抗生素压力”(antibiotic pressure)也使原来占优势的敏感菌株被抑制和杀灭，原来少数劣 势的固有耐药菌株或诱导出的获得耐药菌株则成为某些环境(如医院、诊所内)的优势菌株，使临 床医学在感染控制上面临严峻的挑战。了解耐药发生机制，进行耐药性监测，熟悉常见耐药菌株 的耐药特点，是临床医学生的一个重要任务。

**一、耐药性及其发生机制**

**(** **一)耐药病原体**

目前临床感染的病原微生物以革兰阴性菌为主(约占60%),主要是铜绿假单胞菌、大肠埃希 菌、克雷伯菌和肠杆菌属细菌等，主要耐药类型有质粒介导的产超广谱β-内酰胺酶(extra-spectrum beta lactamase,ESBL)的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌；染色体编码产生 I 类β-内酰胺酶的阴沟肠杆 菌和产气肠杆菌等；碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌；多重耐药的铜绿假单胞菌、嗜麦芽 窄食单胞菌和不动杆菌属细菌等都已成为临床上感染性疾病治疗的棘手问题。革兰阳性菌引起 的感染约占30%,以葡萄球菌(金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌)和肠球菌为主，重要的耐 药菌有耐甲氧西林葡萄球菌(methicillin resistant staphylococcus,MRS)、耐青霉素肺炎链球菌(peni- cillin resistant streptococcus pneumonia,PRSP)、耐万古霉素肠球菌( vancomycin resistant enterococcus, VRE) 和高耐氨基糖苷类抗生素的肠球菌等。不仅细菌可产生耐药，病毒也出现了耐药病毒株，导 致抗病毒治疗逃逸现象发生。如HBV 发生突变，对核苷类似物药物[如拉米夫定(lamivudine)和泛 昔洛韦(famciclovir)等]产生耐药。

**(二)耐药机制**

对某种抗菌药物敏感的细菌变成对该药物耐受的变异称为耐药性变异。细菌的耐药性变异 已成为当今医学的重要问题。细菌耐药性的获得可以通过细菌染色体耐药基因的突变、耐药质粒 的转移和转座子的插入，使细菌产生一些酶类(灭活酶或钝化酶)和多肽类物质，通过下述几种机 制导致细菌耐药：

**1.** **细菌水平和垂直传播耐药基因的整合子系统** 整合子(integron) 是捕获外源基因并使之转 变为功能性基因的表达单位，通过转座子和接合质粒在细菌中传播的遗传物质。整合子的基本结 构由1个编码整合酶(integrase)的 IntI基因、2个基因重组位点attI和 attc、启动子和耐药基因盒组 成。目前已确定有60多个耐药基因盒，常见的有：

(1)aad 基因盒：编码氨基糖苷类的耐药性。

(2)dfr 基因盒：编码甲氧磺胺嘧啶类的耐药。



第九章 临床常见病原体检测

**449**

(3)编码β-内酰胺酶和超广谱β-内酰胺酶。

(4)其他基因盒：①cat基因编码对氯霉素的耐药；②aac基因编码对氨基糖苷类的耐药；③aar 基因编码对利福平的耐药；④ere基因编码对红霉素的耐药。

**2.** **产生灭活抗生素的水解酶和钝化酶等** 常见的有：

(1)ESBLs: 由质粒介导的、能赋予细菌对多种β-内酰胺类抗生素耐药，它主要由革兰阴性杆 菌产生。

(2)AmpCβ- 内酰胺酶(AmpC β-lactamase):是革兰阴性杆菌产生的不被克拉维酸抑制的丝氨 酸头孢菌素酶组成的一个酶家族，可与β-内酰胺类抗生素分子中的内酰胺环结合并打开β-内酰胺 环，导致药物失活。

(3)碳青霉烯酶：碳青霉烯酶主要水解碳青霉烯类抗生素，表现为对碳青霉烯类抗生素高度耐 药。按Ambler分子分类为A、B、D三类酶，A 类酶见于一些肠杆菌科细菌；B 类酶为金属酶，见于铜 绿假单胞菌、不动杆菌、肠杆菌科细菌；D 类酶仅见于不动杆菌。

(4)氨基糖苷类钝化酶：是细菌对氨基糖苷类抗生素获得性耐药主要机制，通过质粒介导能使 氨基糖苷类抗生素失活。

**3.** **细菌抗生素作用靶位的改变** 靶位结构的改变，是引起细菌耐药的一个重要因素。如MRS 是由于染色体上mecA 基因编码产生低亲和力的青霉素结合蛋白(PBP2a), 导致青霉素不能抑制细 菌细胞壁的合成；VRE ·的耐药是由于细菌染色体的改变，编码产生的酶导致与万古霉素作用的靶 位改变；大肠埃希菌DNA 拓扑异构酶Ⅱ的gryA 基因突变，可造成对喹诺酮类中所有药物交叉耐 药等。

**4.** **细菌膜的改变和外排泵出系统**

(1)细胞壁和细胞膜屏障：细菌可通过细胞壁的障碍或细胞膜通透性的改变，使得抗生素无法 进入细胞内而发挥抗菌作用。

(2)孔蛋白的改变：细胞外膜上存在着多种孔蛋白，是营养物质和亲水性抗菌药物进入细菌的 通道，细菌发生突变造成某种孔蛋白减少、丢失或结构变异时，可阻碍抗菌药物进入细菌，导致细 菌耐药。

(3)外排泵出系统：细菌依靠主动外排泵出机制来减少细菌内药物浓度，如铜绿假单胞菌有3 套外排泵出系统，MexAB-oprM、MexCD-oprJ、MexEF-oprN等。

**5.** **细菌生物膜的形成** 细菌生物膜(biofilm,BF) 是指在缺少营养和(或)铁离子的时候，细菌 分泌多糖、纤维蛋白、脂蛋白等，形成被膜多聚物，细菌的微克隆在膜上融合而形成带负电的膜状 物-细菌生物膜，附着于有生命或无生命物体表面。与浮游菌相比，生物膜中细菌对抗生素的耐药 性可提高10～1000倍，其耐药性主要取决于其多细胞结构：①生物膜中的胞外多糖起屏障作用，限 制抗生素分子向细菌运输；②生物膜中微环境的不同可影响抗生素的活性；③诱导细菌产生特异 性表型；④多菌种的协同作用。具有生物膜的细菌多见于铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、 变异链球菌.

细菌的多种耐药机制可协同作用，导致多耐药菌株的出现。

**二、检查项目、结果和临床应用**

常用的检查细菌是否对药物耐药的方法有定性测定的纸片扩散法、定量测定的稀释法和E-试 验法。对某些特定耐药菌株的检测除药物敏感试验外还要附加特殊的酶检测试验、基因检测等 方法。

**(一)药物敏感试验**

1.K-B 纸片琼脂扩散法 (Kirby-Bauer disc agar difusion method) 世界卫生组织推荐 的标准纸片扩散法，是由Kirby和 Bauer建立的。将含有定量抗菌药物的纸片贴在接种有测试菌的

XE

450

笔记

第四篇 实 验 诊 断

M-H 琼脂平板上置35℃孵育16～18小时。用游标卡尺量取纸片周围透明抑菌圈的直径，抑菌圈 的大小反映细菌对药物的敏感程度，抑菌圈越大越敏感，参照CLSI( Clinical and Laboratory Standards Institute)标准判读结果，按敏感(susceptible,S)、中度敏感(intermediate,I)、耐药(resistant,R)报告。 S:测试菌能被测定药物常规剂量给药后在体内达到的血药浓度所抑制或杀灭；I:测试菌能被测定 药物大剂量给药后在体内达到的血药浓度所抑制，或在测定药物浓集部位的体液(如尿液)中被抑 制；R:测试菌不能被在体内感染部位可能达到的抗菌药物浓度所抑制。

2. 稀释法 稀释法所测得的某些抗菌药物抑制检测菌肉眼可见生长的最低浓度称为最小抑 菌浓度(minimal inhibitory concentration,MIC),有肉汤稀释法和琼脂稀释法两类，前者为临床实验 室常用的一种定量试验。先以水解酪蛋白液体培养基将抗生素作不同浓度稀释，再种入待检菌， 置35℃孵育24小时后，以不出现肉眼可见细菌生长的最低药物浓度为该菌的MIC,参照CLSI标准 判读，结果按敏感和耐药报告。肉汤稀释法是药敏试验的金标准方法，其结果准确可靠，以下情况 往往需要做稀释法MIC 测定：①临床用药剂量必须严格监控时；②需要对慢生长菌和扩散慢的药 物进行药敏试验时；③K-B纸片琼脂扩散法结果不肯定，需要进一步证实药敏结果时；④当感染菌 对毒性较低的药物耐药或中介，需要大剂量进行治疗时；⑤某些药物在尿或某个组织中浓度较高， 需要了解确切的抑菌浓度时。

**3.** **浓度梯度纸条扩散法** **(gradient** **diffusion** **method)** 又称E 试验，是结合稀释法和扩散 法原理和特点而设计的一种操作简便(如同扩散法)、精确测定MIC (如同稀释法)的一种方法。在 涂布有待测试菌的平板上放置一条内含干化、稳定、浓度由高到低呈连续梯度分布的商品化抗菌 药物塑料试条。35℃孵育16～18小时后抑菌圈和试条横向相交处的读数刻度即是待测菌的MIC, 参照CLSI标准判断耐药或敏感。因价格较贵，目前尚未在临床广泛使用。

**4.** **耐药筛选试验** 耐药筛选试验是以单一药物、单一浓度检测细菌的耐药性，临床常用于筛 选耐甲氧西林葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌及高浓度庆大霉素或链霉素耐药的肠球菌。

(二)耐药菌监测试验

1. 耐甲氧西林葡萄球菌 (MRS) 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 和耐甲氧西林

凝固酶阴性葡萄球菌(MRSCoN), 是目前导致医院感染的重要病原菌，具有多重耐药性，对除新型 头孢菌素以外的所有β-内酰胺类抗菌药物均耐药。因此早期检出和确定具有重要临床意义。其 检测可采用头孢西丁或苯唑西林纸片法，也可采用稀释法检测苯唑西林的 MIC。 还可直接筛选：即 应用添加有4% NaCl和6μg/ml苯唑西林的M-H 琼脂，用接种环取1μl0.5McFarland测试菌悬液 点种，接种菌量为10\*CFU/ 点，35℃孵育24小时，有菌落生长者即为MRS。 同时以标准菌株金葡菌 ATCC29213 作阴性质控、金葡菌ATCC43300 作质控菌株。

2.高浓度氨基苷类耐药肠球菌 肠球菌对多种抗菌药物包括氨基苷类呈固有耐药，临床常采 用联合用药治疗肠球菌感染，作用于细胞壁的抗菌药物(如青霉素类)与氨基苷类联合应用，但当 肠球菌获得氨基苷类修饰酶后，会对高浓度氨基苷类产生耐药，从而失去与其他抗菌药物的协同 作用。因此及时筛选出肠球菌中高浓度氨基苷类耐药株，有助于临床确定治疗方案。其检测可采 用纸片扩散法和肉汤稀释法。当对庆大霉素纸片(120μg/ml)的抑菌圈直径≤6mm 时可判为耐药； 当抑菌圈直径在7～9mm 时，可进一步采用肉汤稀释法或E 试验测定MIC 以确定是否为耐药。以 ATCC29212 和 ATCC51299 为质控菌株。

**3.** **耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)** 采用1 μg 苯唑西林纸片，培养基用含5%羊血的M-H琼

脂，方法同纸片琼脂扩散法，如苯唑西林的抑菌圈≥20mm, 则报告测试菌对青霉素G 敏感，如抑菌 圈≤19mm, 则需用稀释法或E 试验进一步测定青霉素G 的 MIC,来确定其敏感性。质控菌株采用 肺炎链球菌ATCC49619。

**4.** **β-内酰胺酶** β-内酰胺酶能裂解青霉素族和头孢菌素族抗生素的基本结构β-内酰胺环， 从而使其丧失抗菌活性。常用的检测方法有头孢硝噻吩法和碘-淀粉测定法，前者为临床实验室最

第九章 临床常见病原体检测 451

常用，只需将商品化头孢硝噻吩(nitrocefin)纸片用无菌蒸馏水湿润，蘸取菌落，30分钟内变成红 色，则试菌产生β-内酰胺酶，否则不产β-内酰胺酶。

**5.** **超广谱β-内酰胺酶** **(ESBL)** 对一、二、三、四代头孢菌素(如头孢噻肟、头孢他啶、头孢 曲松及头孢吡肟等)以及氨曲南均有水解作用，其检测可用微生物学、生物化学和分子生物学方法 进行。后两者目前仅用于实验室研究，临床上广泛应用微生物学法，包括双纸片扩散法、三相试验 和E 试验等，其中双纸片扩散法操作简便、结果可靠、成本低，是临床上较常开展的项目。将待测 菌液适量均匀涂布M-H 平板，贴上头孢他啶、头孢他啶+克拉维酸、头孢噻肟和头孢噻肟+克拉维 酸，35℃孵育16～18小时，分别测量2种纸片单独及加克拉维酸的抑菌环直径。加克拉维酸比不 加克拉维酸的抑菌环直径≥5mm 可确认为ESBLs 菌株。质控菌株应用大肠埃希菌ATCC25922 和 肺炎克雷伯菌ATCC700603。

**(三)病原体耐药基因的检测**

细菌的耐药性通常由其耐药基因所决定。耐药基因的产生主要有：①获得外源性基因：耐药 基因可通过细菌间的传递而使不具有耐药基因的细菌获得耐药基因；②细菌自身基因的突变：包 括抗菌药物作用靶点的改变，外排机制的增强，外膜蛋白的改变而限制药物的进入等。

大部分耐药基因是表达的，根据细菌所携带的耐药基因可推测对抗菌药物的耐药，因此可以 通过检测耐药基因推测被检测细菌是否耐药。细菌耐药基因的检测正由研究实验室走向临床实 验室。采用分子生物学方法检测病原菌耐药基因的临床意义在于：

1.可比培养法更早检测出病原菌的耐药性，尤其适用于检测生长缓慢病原菌(如结核分枝杆 菌),有利于临床早期合理选药治疗。

2.耐药基因的检出对病原菌的耐药性具有确证意义，特别是当病原菌对某一抗菌药物的耐药 表型呈现中介时，如mecA 基因的检出可确证对苯唑西林表现为耐药的MRSA。

3.在细菌耐药性及其扩散的流行病学监测中，耐药基因的检测比常规方法检测病原菌的耐药 谱更准确。

4. 耐药基因的检测可作为考核其他耐药性检测方法的金标准。

细菌耐药性基因检测方法有，PCR 法、PCR-RFLP 分析、PCR-SSCP 分析、生物芯片技术和测序 技术。目前已有检测肠球菌的链霉素耐药基因、万古霉素耐药基因和对庆大霉素高耐药基因、葡 萄球菌的苯唑西林耐药基因、肺炎链球菌的β-内酰胺类抗生素耐药基因、革兰阴性杆菌的β-内酰 胺类抗生素耐药基因，以及检测结核分枝杆菌对利福平等抗结核药物耐药性的商品化耐药基因检 测试剂盒。

**第三节** **临床感染常见病原体检测**

感染性疾病(infectious diseases)指各种病原体(病原微生物、寄生虫)感染人体后机体组织细 胞受到不同程度损害并出现一系列临床症状和体征。包括传染性感染疾病(communicable infectious diseases,传染病)和非传染性感染疾病(non-communicable infectious diseases)。 随着现代 医学技术的迅猛发展，新的医学诊疗技术的广泛应用，大量老年人群及慢性疾病病人的存在，抗菌 药物滥用等所导致的细菌变异耐药株的增多，使当今感染性疾病的特点已经发生了一定的变化。 因此，了解现代感染性疾病的流行病学，对于完善感染性疾病的实验室诊断，指导临床合理应用抗 病原体药物，及时控制感染性疾病的流行具有重要意义。

**一、流行病学和临床类型**

**(一)流行病学**

目前，感染性疾病的流行病学具有下述特点：

452



第四篇 实 验 诊 断

**1.** **疾病谱发生变迁** 新的传染病陆续被发现，近几十年来在全球范围内先后发现了30多种 新传染病，如嗜肺军团菌(Legionella pneumophila)引起的军团病(Legionnaires disease)、汉坦病毒 (Hantavirus,HV;Hantaan virus)引起的汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome,HPS)、埃 博拉病毒(Ebola virus)引起的埃博拉出血热(Ebola haemorrhagic fever,EBO)、尼巴病毒(Nipah)引 起的马来西亚脑炎、朊病毒(prion)引起的牛海绵状脑病( bovine spongiform encephalopathy,BS;俗称 “疯牛病”)、SARS 冠状病毒(severe acute respiratory syndrome associated coronavirus,SARS-CoV)引起 的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)等，而已得到控制的老传染病死灰 复燃，如梅毒、结核病、霍乱等。

**2.** **多重耐药菌不断出现** 由于抗菌药物的不合理应用，多重耐药菌不断出现，并逐年增加，如 MRSA、 产ESBL 菌株、碳青霉烯耐药肠杆菌、多重耐药的鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌等，使临床 抗感染治疗十分困难。

**3.** **病人免疫防御功能降低** 器官移植、抗肿瘤化疗和放疗，减弱了机体的免疫防御功能，导致 医院感染及条件性致病菌感染的增加。

**(二)临床类型**

可导致人类感染性疾病的病原体约500种以上，包括病毒、细菌、真菌、支原体、衣原体、立克次 体、螺旋体和寄生虫等。目前，细菌感染在临床感染中发病率较高，以革兰阴性条件致病菌、葡萄球 菌和念珠菌为主。病毒感染在人群中发病率最高，常见的病毒有肝炎病毒、流行性感冒病毒、人类 免疫缺陷病毒、流行性出血热病毒等，传染性强，传播迅速，大多缺乏特效药物。近年来，随着肿瘤 的放射治疗、化学治疗、广谱抗生素以及免疫制剂的广泛应用，真菌感染的发病率显著增高，在器 官移植受者和恶性肿瘤病人中真菌感染率高达20%～40%,而且往往是危及生命的感染；在严重 免疫抑制的病人中，由不常见的致病真菌引发的感染越来越高，而且多为致病真菌的混合感染。

**二、检查项目和临床应用**

**(一)细菌感染**

细菌(bacterium,pl.bacteria)感染性疾病的诊断，除个别因有特殊临床症状不需细菌学诊断外 (如破伤风引起的典型肌痉挛等)一般均需进行细菌学诊断以明确病因。然而自标本中分离到细 菌并不一定意味该菌为疾病的病原，因此应根据病人的临床情况、采集标本的部位、获得的细菌种 类进行综合分析。细菌感染性疾病的检查主要可以从三个方面着手：①检测细菌或其抗原——主 要包括直接涂片显微镜检查、培养、抗原检测与分析；②检测抗体；③检测细菌遗传物质——主要 包括基因探针技术和PCR 技术。上述多种检查手段中，细菌培养是最重要的确诊方法。根据细菌 形态、菌落特点、生化反应、自动化细菌鉴定系统、质谱及分子生物学鉴定、血清学鉴定、动物接种等 可综合鉴定病原菌。同时可以进行抗菌药物敏感试验，指导临床合理应用抗菌药物。

**(二)病毒感染**

病毒(virus)是只能在易感细胞内以复制方式进行增殖的非细胞型微生物，不能在人工培养基 生长。病毒感染的实验室检查包括病毒分离培养与鉴定、病毒核酸与抗原检测，以及特异性抗体 的检测。临床医生一般根据流行病学资料、病人症状与体征综合判断可能为何种病毒感染，留取 适宜的标本送检。分离病毒要采集含足量病毒的临床标本，接种到敏感动物、鸡胚或细胞中，生长 增殖后再鉴定。

细胞培养是最常用的病毒分离方法，细胞培养液是含有血清、葡萄糖、氨基酸、维生素的平衡 溶液(pH7.2~7.4), 并根据宿主细胞对病毒的敏感性和病毒的嗜性来选择适当的组织细胞。病 毒的最初鉴定可根据临床症状、流行病学特点、标本来源、易感动物范围、细胞病变特征确定。再在 此基础上，对已分离的病毒和已知参考血清作中和试验、补体结合试验、血凝抑制试验作最后鉴 定。显微镜检查也是病毒实验诊断不可忽视的手段，如光学显微镜检查感染组织或脱落细胞中的



第九章 临床常见病原体检测 **453**

特征性病毒包涵体，电镜检查病毒颗粒等，均是病毒感染的早期诊断手段。

病毒分离鉴定和血清学诊断一般需要较长时间，近年来发展起来的利用核酸杂交技术和PCR 技术检测标本中病毒核酸，或利用免疫荧光标记技术、化学发光技术检测组织细胞内和胞外游离 的病毒抗原等方法，是病毒感染早期的快速诊断手段，明显优于显微镜检查。

**(三)真菌感染**

真菌(fungus,pl.fungi)是以腐生或寄生方式摄取养料的真核细胞型微生物。真菌的病原学诊 断方法主要包括直接显微镜检查、分离培养及鉴定、免疫学试验和动物试验等。由于不同真菌具 有各自的典型菌落形态和形态各异孢子与菌丝，因此，形态学检查是真菌检测的重要手段。绝大 多数真菌能在人工培养基生长，丝状真菌培养温度25～28℃,分离培养时间较长，有些菌种需要培 养至少4周，常采用点种法、不锈钢小培养法，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)来鉴定真菌。念珠菌和隐球菌等真菌培养温度37℃,1～2天，在沙氏 培养基生长良好，可应用显色培养基、自动鉴定系统和质谱等进行鉴定。真菌的抗原检测一般于 检测血液和脑脊液中的隐球菌、念珠菌、曲霉、荚膜组织胞浆菌等特异或非特异性抗原。真菌抗体 检测适用于深部真菌感染的辅助诊断。基因组核酸电泳核型分析技术、随机引物扩增DNA 多态性 (RAPD) 技术、荧光定量PCR 技术、rDNA 序列测序、核酸杂交技术等是近年来发展起来的可快速诊 断真菌感染的新型手段，但这些方法自身尚存在局限性，且阳性结果不能确定是感染还是定植，在 检测过程中易出现假阳性和假阴性等，因此，其结果判读需要结合临床进行全面分析。

**(四)寄生虫病**

寄生虫(parasite)是单细胞或多细胞体，当其侵入宿主后，可在宿主体内寄生、繁殖、发育而导 致感染，称为寄生虫病。实验诊断是诊断寄生虫病的主要依据，包括病原学诊断、免疫学诊断和其 他实验室常规检查。由于每种寄生虫均在其特定的生活阶段以一定方式排离宿主，以求得转换宿 主个体而延续宗系，因此，根据寄生虫生活史的特点，从病人的血液、组织液、排泄物、分泌物或活体 组织中检查寄生虫的某一发育虫期，这是最可靠的诊断方法，广泛用于各寄生虫病的诊断。但是， 病原学诊断检出率较低，常需要多次检查，以免漏诊；而对于在组织中或器官内寄生而不易取得材 料的寄生虫，可考虑采用免疫学诊断方法。

免疫学方法诊断寄生虫病在临床上已广泛应用，除了经典的凝集试验、沉淀试验、补体结合试 验等，近几年建立的酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)、免疫酶染色试 验(immunoenzyme staining test,IEST)、免疫印迹试验(immunoblot,Western blot)、免疫荧光试验(im- munofluorescent,IF)等，敏感性和特异性大幅提高。近年来国内外发展起来的高新技术方法，如 DNA 探针技术和聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)技术为寄生虫病的诊断或寄生虫分 类提供新的高敏感的检测方法，有广泛应用前景。

**(五)其他病原体感染**

1. 支原体检测 支原体(mycoplasma)是一群介于细菌与病毒之间，可通过滤菌器、无细胞壁， 能在无生命培养基中生长繁殖的最小原核微生物。迄今已分离到150余种，有寄生性的90多种， 其中15种有病原性。与人类疾病有关的有肺炎支原体、唾液支原体、口腔支原体、人型支原体、发 酵支原体和解脲脲原体。支原体因缺乏细胞壁，呈高度多形性，革兰染色不易着色，直接显微镜检 测一般无临床意义。分离培养是支原体感染的确诊依据。不同种支原体在培养基中生长速度不 一，如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 特异性抗血清作生物抑制试验或代谢抑制试验即可最终鉴定。肺炎支原体和生殖道支原体初次 分离较慢， 一般需10天左右才生长出“荷包蛋”状菌落，不适合临床快速诊断。 DNA 探针技术和荧 光定量PCR 技术目前已用于临床实验室的检测，可用于快速诊断。

**2.** **螺旋体检测** 螺旋体(spirochetes) 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，发现有上述特征的螺旋体具有诊断意义。除钩端螺旋体外，其他螺

**454**



第四篇 实 验 诊 断

旋体如梅毒螺旋体、伯氏疏螺旋体、回归热螺旋体等不能人工培养，因此，血清学检测在临床应用 比较广泛。显微镜凝集试验、间接凝集试验、酶联吸附试验检测病人血清中的特异性抗体是常用 的血清方法。性病研究实验室玻片试验(VDRL) 和快速血浆反应素环状卡片试验(RPR) 可检测梅 毒病人血清中的非特异性抗体；荧光密螺旋体抗体吸附试验(FTA-ABS)、 抗梅毒螺旋体微量血凝 试验(MHA-TP)、ELISA 试验、化学发光方法可检测梅毒病人血清中特异性梅毒螺旋体抗体。 PCR 检测可快速检测出螺旋体特异核酸片段，目前，已逐步成为常用的检测方法。

**3.** **立克次体检测** 立克次体(rickettsia) 是一类严格细胞内寄生的原核细胞型微生物，在形态 结构、化学组成及代谢方式等方面均与细菌类似，具有细胞壁；以二分裂方式繁殖；含有RNA 和 DNA 两种核酸；由于酶系统不完整需在活细胞内寄生；对多种抗生素敏感等。立克次体病多数是 自然疫源性疾病，且人畜共患。取血液或组织进行立克次体血清学试验，分离培养和鉴定，通过荧 光染色从皮肤或其他组织中找到病原体有助于确定诊断。血清学诊断需取3份血清标本，即发病 第1周、第2周、第4~6周。 PCR 通过检测立克次体特异性核酸可进行早期诊断。外斐试验为非 特异性血清学试验，用于斑疹伤寒、斑点热和恙虫病的诊断，特异性血清学试验有免疫荧光试验、 酶联免疫吸附试验、补体结合试验、微量凝集试验和胶乳凝集试验等。

**4.** **衣原体检测** 衣原体(chlamydiae) 为专性细胞内寄生物，在宿主细胞内繁殖有特殊生活周 期，可观察到两种不同的颗粒结构，即原体和网状体。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。衣原体的分离培养与病毒培养一样，在鸡胚卵黄囊内生长良好，还 可采用动物接种和细胞培养法。目前应用较多的是荧光标记单克隆抗体的直接荧光抗体法，可快 速确定系何种血清型衣原体感染。 DNA 探针技术和荧光定量 PCR 技术目前已经应用于衣原体疾 病的诊断、流行病学调查和无症状衣原体携带者的诊断。

**(六)实验结果分析和临床应用**

各种实验诊断方法中，临床标本分离和培养的阳性结果最具有诊断价值。经病原体鉴定，可 明确诊断病原体的种，并可作药物敏感试验。然而，分离培养的阴性结果并不能完全排除感染的 可能。常因标本采集运送不当，培养条件不适合，病原体为难培养菌或已使用抗菌药物治疗的病 人均会出现假阴性结果，尤其是标本直接涂片镜检见细菌而培养阴性者需考虑是否为 L 型细菌、 厌氧菌或苛养菌。

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，但对于存在正常菌群的标本，需考虑共同抗原引起的交叉反应，必须在设有严格对照试验和排 除试验时，阳性结果才能作出正确判断。

核酸检测已成为现代感染性疾病早期诊断的可靠方法之一。由于 PCR 技术具有很高的敏感 性，影响因素多，容易出现假阴性或假阳性结果，因此，操作者应严格按照操作规程和程序，设立阴 性和阳性对照，避免结果出现误差。阳性结果只能说明标本内存在某种病原体的核酸，是否为现 期感染病原体则难以确定。

血清学试验是目前应用最广泛的感染性疾病检测方法。用已知特异性抗原检测病人体内存 在的特异性抗体，以出现IgM 抗体或高效价IgG 抗体为阳性判断结果有重要诊断意义，并可作出现 期感染的结论。为排除隐性感染或回忆反应，常需作双份血清抗体的动态检测。 IgM 检测不仅可 作早期诊断，且可区分为原发性感染或复发性感染，在检测时应注意排除类风湿因子等的干扰。

**第四节** **病毒性肝炎检测**

病毒性肝炎主要有7型，即甲型(HA)、 乙 型(HB)、 丙型(HC)、 丁型(HD)、 戊型(HE)、 庚型 (HG)、 输血传播病毒肝炎，它们分别由肝炎病毒甲型(HAV)、 乙 型(HBV)、 丙型(HCV)、 丁 型 (HDV) 和戊型(HEV)、 庚型(HGV)、 输血传播病毒(TTV) 所引起。己型肝炎病毒(HFV) 分离未获

**第九章** **临床常见病原体检测** **455**

成功，尚未确定和公认，目前缺乏特异诊断方法。近年发现的与人类肝炎有关的GB 病毒和SEN 病 毒的研究尚处于初期探索阶段。临床主要检测各型肝炎病毒相关抗原、抗体及核酸进行诊断。目 前常用的检测方法有：针对抗原或抗体的酶联免疫法(EIA,ELISA)、 放射免疫法(RIA)、 血细胞凝 集法(RPHA,PHA); 针对核酸的斑点杂交法、聚合酶链反应法(PCR)、 实时荧光定量PCR 技术 (real-time PCR)等。

**一、甲型肝炎病毒检测**

HAV 属微小RNA 病毒科，是一种无囊膜正20面体颗粒，直径27～32nm,内含一条线状单正股 RNA 基因组，外由衣壳包封而成核壳体。现用于临床的病毒标志物有甲型肝炎病毒抗原HAVAg、 甲型肝炎病毒抗体(IgM、IgA和IgG)及HAV-RNA。

**【标本来源】**

非抗凝外周血，粪便、污染的水源或食物。

**(一)甲型肝炎病毒抗原检测**

**【参考值】**

ELISA法检测血清HAV 颗粒、放射免疫(RIA) 法或免疫电镜(IEM) 检测粪便HAV 颗粒为 阴性。

**【临床意义】**

HAVAg 一般于发病前1～15天可从粪中排出，发病第一周粪便的阳性率为42.9%,1～2周为 18.3%,2周后消失，临床上不易捕捉到。粪便中HAV 或 HAV 抗原颗粒检测可作为甲肝急性感染 的证据。

**(二)甲型肝炎病毒抗体检测**

机体感染 HAV 后，可产生IgM、IgA和 IgG抗体。 HAV-IgM 是病毒衣蛋白抗体，HAV-IgA 是肠 道黏膜分泌的局部抗体，HAV-IgG 病愈后可长期存在。

**【参考值】**

ELISA法检测抗HAV-IgM、抗HAV-IgA 和抗HAV-IgG 均为阴性。

**【临床意义】**

**1.** **抗** **HAV-lgM** 甲肝病人在发病后2周抗HAV-IgM 的阳性率为100%,1个月为76.5%,3 个月为23.5%,6个月为5.9%,12个月时可为阴性。因此，抗HAV-IgM 阳性说明机体正在感染 HAV, 是早期诊断甲肝的特异性指标。

**2.** **抗** **HAV-lgA** 甲肝早期和急性期，由粪便中测得抗HAV-IgA呈阳性反应，是早期诊断甲肝 的指标之一。

**3.** **抗** **HAV-IgG** 阳性出现于恢复期且持久存在，是获得免疫力的标志，提示既往感染，可作 为流行病学调查的指标。

**(三)** **HAV-RNA** **测定**

利用包被在PCR 反应壁(微孔)上的HAV 单克隆抗体，吸附样本中的HAV 释放出病毒RNA, 再进行RT-PCR, 进一步提高检测灵敏度，可检测出样本中极微量的HAV。

**【参考值】**

反转录聚合酶链反应(RT-PCR) 法为阴性。

**【临床意义】**

HAV-RNA 阳性对诊断特别对早期诊断具有特异性。可检测粪便排毒情况和污染的水源与食 物，有利于及时监测与预防甲性肝炎。可作基因分型研究。

**二、** **乙型肝炎病毒检测**

乙型肝炎病毒(HBV) 是一种嗜肝脱氧核糖核酸病毒，属于包膜病毒。现用于临床的病毒标志

第四篇 实 验 诊 断

**456**

物有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(hep- atitis B virus surface antibody,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,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,抗-HBc)、 乙型肝炎病 毒表面抗原蛋白前 S1 和前S1 抗体、乙型肝炎病毒表面抗原蛋白前S2 和前S2 抗体、乙型肝炎病 毒 DNA。

**【标本来源】**

外周血、唾液、尿液。

**【常用检测方法】**

ELISA 法、化学发光法、RIA 法和分子生物学方法。

**(一)乙肝六项检测**

传统乙型肝炎病毒标志物检测常为五项联合检测，俗称“乙肝二对半检测”,包括HBsAg、 抗- HBs、HBeAg、 抗-HBe、抗-HBc。 随着方法学发展，HBcAg 也被加入检测范围。乙型肝炎病毒标志物 检测与分析见表4-9-2。

**表4-9-2** **HBV** **标志物检测与分析**

**HBsAg** H B e A g 抗 H B c 抗 H B c - l g M 抗 H B e 抗 H B s

十

+

+

十

十

+

+

**检测结果分析**

急性HBV感染早期，HBV复制活跃

急性或慢性HB,HBV复制活跃 急性或慢性HB,HBV复制减弱 急性或慢性HB,HBV复制减弱

HBV复制停止

HBsAg/抗-HBs空白期，可能HBV处 于平静携带中

既往HBV感染，未产生抗-Hbs

抗-HBs出现前阶段，HBV低度复制

HBV感染恢复阶段

HBV感染恢复阶段

不同亚型(变异型)HBV再感染

HBV-DNA处于整合状态

病后或接种HB疫苗后获得性免疫

HBsAg变异的结果

表面抗原、e抗原变异

**【参考值)**

各项指标ELISA 法为阴性(S/CO≤2.1;S/CO: 样品与对照的光密度比值);放射免疫分析

(RIA) 法为阴性。

**【临床意义】**

**1.HBsAg** 阳性见于急性乙肝的潜伏期，发病时达高峰；如果发病后3个月不转阴，则易发 展成慢性乙型肝炎或肝硬化。携带者 HBsAg 也呈阳性。 HBsAg 是 HBV 的外壳，不含 DNA, 故 HBsAg 本身不具传染性；但因其常与HBV 同时存在，常被用来作为传染性标志之一。

**2.** **抗-HBs** 是保护性抗体，可阻止 HBV穿过细胞膜进入新的肝细胞。抗-HBs 阳性提示机体

**第九章** **临床常见病原体检测** 457

对乙肝病毒有一定程度的免疫力。抗-HBs 一般在发病后3～6月才出现，可持续多年。注射过乙 型肝炎疫苗或抗-HBs 免疫球蛋白者，抗-HBs 可呈现阳性反应。

**3.HBeAg** 阳性表明乙型肝炎处于活动期，并有较强的传染性。孕妇阳性可引起垂直传播， 致90%以上的新生儿呈HBeAg 阳性。 HBeAg 持续阳性，表明肝细胞损害较重，且可转为慢性乙型 肝炎或肝硬化。

**4.** **抗-HBe** 阳性可见于慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌。乙肝急性期即出现抗-HBe 阳性者，易 进展为慢性乙型肝炎；慢性活动性肝炎出现抗-HBe 阳性者可进展为肝硬化；HBeAg 与抗-HBe 均阳 性，且ALT 升高时可进展为原发性肝癌。抗-HBe 阳性表示大部分乙肝病毒被消除，复制减少，传染 性减低，但并非无传染性。

**5.** **抗-HBc** 是 HBcAg 的抗体，可分为IgM、IgG 和IgA 三型。目前常检测抗-HBc 总抗体，也可 分别检测抗-HBc 的 IgM、IgG或 IgA。 抗-HBc 总抗体主要反映的是抗-HBc IgG。抗-HBc 比 HBsAg 更敏感，可作为HBsAg 阴性的HBV 感染的敏感指标。在HBsAg 携带者中多为阳性，在HBsAg 阴性 者中仍有6%左右的阳性率。此外，抗-HBc 检测也可用作乙型肝炎疫苗和血液制品的安全性鉴定 和献血员的筛选。抗-HBc IgG对机体无保护作用，其阳性可持续数十年甚至终身。

**6.HBcAg** 存在于 Dane颗粒的核心部位，是一种核心蛋白，其外面被乙型肝炎表面抗原所 包裹，通常血清中不易检测到游离的HBcAg。HBcAg 阳性，提示病人血清中有感染性的HBV 存在， 含量较多表示复制活跃，传染性强，预后较差。

**(二)乙型肝炎病毒表面抗原蛋白前S1** **和前S1** **抗体测定**

乙型肝炎病毒表面抗原蛋白前S1 抗原位于病毒颗粒的表面，是乙肝病毒识别肝细胞表面特异 性受体的主要成分，是乙肝病毒复制和活动的标志物。

**【参考值】**

ELISA法或 RIA 法：Pre-S1为阴性；抗 Pre-S1为阴性。

**【临床意义】**

前S1 抗原可识别肝细胞表面特异性的病毒受体，是非常重要的传染性指标。同时血清前S1 抗原的存在与病毒复制的关系密切。作为病毒复制指标较HBeAg 敏感，可以反映HBeAg 阴性乙肝 病人体内的病毒活动状况，避免由于HBeAg 阴性造成的误诊和漏检，对“二对半”检测起重要的补 充作用。前S1 抗原阴转越早、前S1 抗体阳转越早，病人病程越短、预后越好。

(三)乙型肝炎病毒表面抗原蛋白前S2 和前S2 抗体测定

乙型肝炎病毒表面抗原蛋白前S2(Pre-S2)是 HBV 表面蛋白成分，为HBV 侵入肝细胞的主要 结构成分；乙型肝炎病毒表面抗原蛋白前S2 抗体(抗Pre-S2)是 HBV 的中和抗体。

**【参考值】**

ELISA法或RIA 法：Pre-S2为阴性；抗Pre-S2为阴性。

**【临床意义】**

Pre-S2阳性提示HBV 复制异常活跃，有传染性。抗Pre-S2 阳性见于乙肝急性期及恢复早期； 提示HBV 已被清除，预后较好。

(四)乙型肝炎病毒DNA 测定

乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA) 呈双股环形，是HBV 的基因物质，也是乙型肝炎的直接诊断 证据。

**【参考值】**

实时荧光定量PCR 法为阴性。

**【临床意义】**

HBV-DNA 阳性是诊断乙型肝炎的佐证，表明HBV 复制及有传染性。也用于监测应用HBsAg 疫苗后垂直传播的阻断效果，若HBV-DNA 阳性表明疫苗阻断效果不佳。

**458**

笔记

第四篇 实 验 诊 断

**(五)乙型肝炎病毒YMDD** **变异测定**

YMDD (酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸)位点是HBV 反转录酶的活性部分，属高度保 守序列。在HBV 的反转录过程中，YMDD 位点中的YM 能与模板核苷末端的糖基相作用，影响寡 核苷酸与模板链的结合。

**【参考值】**

实时荧光定量PCR 法、基因芯片分析、焦磷酸测序法和基因克隆与测序方法：该位点序列为酪 氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸。

**【临床意义】**

YMDD 是 HBV 反转录酶发挥催化活性所必需的关键结构。目前临床上广泛使用的胞苷类似 物拉米夫定(lamivudine)等抗HBV 药物，作用靶位主要是HBV 反转录酶，通过与底物dNTP 竞争结 合以抑制HBV 的反转录和复制。当病毒YMDD 中 M 突变为异亮氨酸(I)或缬氨酸(V), 就可能引 起 HBV 该类药物的药效丧失，从而产生耐药性。 YMDD 测定结果为临床抗HBV 治疗用药提供了 实验室诊断依据。

**三、丙型肝炎病毒检测**

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)为黄病毒属、单链正股RNA 病毒。其基因组为一线状正 股RNA, 全长9500bp;编码结构蛋白与核心蛋白。临床上诊断HCV 感染的主要标志物为正股 HCV-RNA、 抗-HCV IgM和抗-HCV IgG测定。

**(一)丙型肝炎病毒** **RNA** **测定**

**【参考值】**

斑点杂交试验、RT-PCR 法均为阴性。

**【临床意义】**

阳性提示HCV 复制活跃，传染性强；HCV-RNA 转阴提示HCV 复制受抑，预后较好。连续观察 HCV-RNA, 结合抗-HCV 的动态变化，可作为丙肝的预后判断和干扰素等药物疗效的评价指标。检 测 HCV-RNA, 对研究丙型肝炎发病机制和传播途径有重要价值。

**(二)丙型肝炎病毒抗体测定**

**【参考值】**

ELISA法、化学发光法、RIA 法均为阴性。

**【临床意义】**

**1.** **抗-HCVlgM** **抗体** 主要用于早期诊断，抗-HCV IgM抗体一般在发病的2～4天出现，最早 于发病的第一天即可检测到，7～15天达高峰。其持续时间一般为1～3个月。持续阳性常可作为 转为慢性肝炎的指标，或是提示病毒持续存在并有复制。

**2.** **抗-HCVIgG** **抗体** 阳性表明已有HCV 感染但不能作为感染的早期指标。输血后肝炎有 80%～90%的病人抗-HCVIgG 阳性。经常接受血制品(血浆、全血)治疗的病人可以合并HCV 的 感染，易使病变转为慢性、肝硬化或肝癌。

**四、** **丁型肝炎病毒检测**

丁型肝炎病毒(hepatitis D virus,HDV)是沙粒病毒科(Arenaviridae)δ病毒属(Deltavirus)的一 个成员。成熟的HDV 呈直径35～37nm 的球形。 HDV 是目前已知的动物病毒中唯一具有负单链 共价闭环RNA 基因组病毒缺陷病毒，需有HBV 或其他嗜肝病毒的辅助才能复制和传播。其外壳 为HBsAg, 内部含HDVAg 和 HDV 基因组。

**(一)丁型肝炎病毒抗原测定**

**【参考值】**

ELISA法、化学发光法、RIA 法均阴性。

第九章 临床常见病原体检测

459

**【临床意义】**

丁型肝炎病毒抗原(HDVAg) 出现较早，但仅持续1~2周，由于检测不及时，往往呈阴性反应。

HDVAg 与 HBsAg 同时阳性，表示丁型和乙型肝炎病毒同时感染，病人可迅速发展为慢性或急性重 症肝炎。慢性HDV 感染时，存在持续而高滴度的抗-HDV,HDVAg 多以免疫复合物的形式存在， ELISA法很难检出。

**(二)丁型肝炎病毒抗体测定**

丁型肝炎病毒抗体分为抗-HDV IgG和抗-HDV IgM两型。

**【参考值】**

ELISA法、化学发光法、RIA 法均阴性。

**【临床意义】**

**1.** **抗-HDVIgG** 阳性只能在HBsAg 阳性的血清中测得，是诊断丁型肝炎的可靠指标，病愈 后仍可存在多年。

**2.** **抗-HDVIgM** 出现较早， 一般持续2～20周，可用于丁型肝炎早期诊断。 HDV 和 HBV 同 时感染，抗-HDV IgM一过性升高；重叠感染时，抗-HDV IgM持续升高。

**(三)丁型肝炎病毒RNA** **测定**

**【参考值】**

RT-PCR 法阴性。

**【临床意义】**

丁型肝炎病毒RNA(HDV-RNA) 阳性可明确诊断为丁型肝炎。 HDV 与 HBV 重叠感染的病人

易迅速发展成肝硬化或肝癌。

**五、戊型肝炎病毒检测**

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus,HEV)呈球状，无包膜，平均直径27～34nm。 其基因组为单股 正链RNA, 全长7.5kb。

**【参考值】**

化学发光法和ELISA 法检测血清抗-HEV IgG和抗-HEV IgM 均阴性，RT-PCR 法检测血清HEV RNA 阴性。

**【临床意义】**

1. 抗-HEVIgM 95% 的急性期病人呈阳性反应，8个月后全部消失。抗-HEV IgM 的持续时

间较短，可作为急性感染的诊断指标。

**2.** **抗-HEVIgG** 恢复期抗-HEV IgG 效价超过或等于急性期4倍，提示有HEV新近感染。

**3.HEV** **RNA** 病人血清、胆汁和粪便中的HEV RNA 阳性可诊断急性戊型肝炎，急性期血清 中 HEV RNA的检出率可达70%。此外，在对抗体检测结果进行确证，判断病人排毒期限，分子流 行病学研究等方面也具有临床意义。

**六、庚型肝炎病毒检测**

庚型肝炎病毒( hepatitis G virus,HGV)颗粒直径50～100nm,包括两种类型：极低密度的病毒颗 粒和核衣壳颗粒。

**【参考值】**

ELISA法检测抗-HGV 和 RT-PCR 检测 HGV RNA均阴性。

**【临床意义】**

1. 抗-HGV 阳性表示曾感染过 HGV, 多见于输血后肝炎或使用血液制品引起HGV 合并

**460** 第四篇 实 验 诊 断

HCV 感染的病人。但ELISA 法特异性和敏感性不高，尚需继续完善。

2.HGV RNA 阳性表明有HGV 存在。 HGV 对人类的致病性尚存在争议。 一方面，HGV 在

各型肝炎及其高危人群中均以一定比例存在，尤其在非甲、非戊型肝炎病人中有一定的检出率，在 急性重型肝炎中也发现了HGV, 提示可能是人类肝炎的一种病原体，且在重型肝炎中起一定作用。 另一方面，HGVRNA 在肝/血浆的比率远低于其他嗜肝病毒，表明HGV 的主要复制地可能不在肝 脏：HGV 感染者多缺乏或仅有轻微肝损害；HGV RNA毒血症虽可持续多年但并不导致慢性肝损害 等。这些现象表明HGV 可能并非嗜肝病毒。

**七、输血传播病毒(TTV** **病毒)检测**

TTV 病毒是1997年发现的3.7kb 的非囊膜的单股环状DNA 病毒。TTV 虽然是DNA 病毒，但 具有高度变异性，病毒之间基因变异最大可达30%以上，根据其变异大小，可将TTV 分为不同的基 因型和基因亚型。

**【参考值】**

PCR 法和ELISA 法均阴性。

**【临床意义】**

TTV DNA 阳性表明有TTV 存在。普通人群中 TTV 阳性率较高，国内献血员阳性率为 11%~15%。由于TTV 具有高度基因变异性，不同基因亚型抗体间存在交叉反应，有些核酸阳 性者因病毒量较少，不足以刺激免疫系统发生免疫应答而产生抗体；或因为感染时间较短尚未 产生抗体可造成ELISA 实验结果与PCR 检测结果不一致，致使ELISA 法的临床应用受到一定的 限制。

**第五节** **性传播疾病病原体检测**

性传播疾病(sexually transmitted disease,STD)简称性病，是一类能通过各种性接触、类似性行 为及间接接触而传播，主要侵犯皮肤、性器官和全身脏器损害的疾病。包括梅毒、淋病、艾滋病、软 下瘩、性病淋巴肉芽肿、非淋菌性尿道炎、生殖器疱疹、尖锐湿疣、生殖器念珠菌病、细菌性阴道病、 滴虫病等20余种疾病，其中前3种属于《中华人民共和国传染病防治法》规定管理的乙类传染病。 性病严重危害病人身心健康，可导致不育症、生殖器畸形或缺损、毁容及特征性后遗症，已成为世 界性的严重公共卫生问题。性病病原体的检测对于性病监测、诊断或血液筛查，控制性病的流行， 确保优生优育等尤为重要。

**一、流行病学和临床类型**

**(一)流行病学**

**1.** **病原学** 引起性病病原体的种类繁多，包括细菌(淋病奈瑟菌、杜克雷嗜血杆菌等)、病毒 (人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒-I 等)、支原体(解脲脲原体、生殖支原体等)、 螺旋体(梅毒螺旋体等)、衣原体(沙眼衣原体D-K 型、L1、L2、L3型等)、真菌(白念珠菌等)和原虫 (阴道毛滴虫等)。

**2.传播途径**

(1)性行为传播：性交是主要传播方式。

(2)间接接触传染：通过污染的衣物、器具，如水杯、浴盆与共用毛巾等传播。

(3)血液与血制品传播：梅毒与获得性免疫缺陷症可以通过此途径传播。

(4)对胎儿与新生儿的传播：主要途径有子宫内传染、分娩传染、产后传染。

(5)职业传播：梅毒螺旋体可在接生过程中感染未戴手套的助产士，人类免疫缺陷病毒可因医

0%记



第九章 临床常见病原体检测 **461**

务人员不慎被污染的针头或手术刀刺伤皮肤而感染。

**(二)常见临床类型**

**1.** **获得性免疫缺陷症** **(AIDS)** 又称艾滋病，是由人类免疫缺陷病毒(HIV) 通过结合细

胞表面的CD4 蛋白受体进入易感细胞引起部分免疫系统被破坏，进而导致严重的机会性感染和 继发性肿瘤。 HIV 感染传播的模式主要有三种：性传播(包括同性和异性之间);经血传播；母婴 传播。

**2.** **梅毒** **(syphilis)** 是由苍白密螺旋体引起的疾病， 一般过程可分为三个阶段：①一期梅

毒：螺旋体穿过黏膜进入淋巴系统，典型临床特征是硬下痞；②二期梅毒：初期损伤一旦愈合，新的 二期损伤开始出现在皮肤和细胞膜上，损伤表面布满了具有极强传染性的密螺旋体；③三期梅毒： 可在早期感染后的5～40年间出现，密螺旋体可能出现在受严重损伤的中枢神经系统和心血管系 统中。虽然梅毒可通过密切接触损伤的黏膜传播，但其主要的传播途径是性接触和通过胎盘感染 胎儿。

**3.** **淋病** **(gonorrhea)** 是由淋病奈瑟菌(Neisseria gonorrhoeae) 引起的泌尿生殖系统的急

性或慢性化脓性感染，是发病率最高的性病。主要通过不洁性交传播，患淋病的孕妇胎膜破裂， 可感染羊膜腔及胎儿。新生儿通过感染的产道时也可感染致新生儿眼炎。病人自身也可由污 染了的手指感染眼部。少数情况下，可通过污染的衣裤、毛巾、浴盆、游泳衣、马桶、床上用具等 间接传染。阴道和子宫颈的淋菌感染可扩散至整个生殖系统，或血行播散致关节炎、脑膜炎或 心包炎等。

**4.** **非淋菌尿道炎** **(non-gonococcal** **urethritis,NGU** ) 主要是由沙眼衣原体、解脲脲原体 等通过性接触所引起的尿道炎症，在西方国家已成为发病人数最多的性病。该病好发于青少年，25 岁以下约占60%,潜伏期平均为1~3周。男性主要表现为出现尿道分泌物和尿道红肿，尿道口发 痒、刺痛或烧灼感，其疼痛程度比淋病为轻，有些病人无症状或症状不典型，有相当多的病人在初 诊时易被漏诊。女性临床表现常不明显，不特异或无症状，主要感染部位为宫颈，其症状为黏液脓 性宫颈内膜炎，尿道口可有潮红和肿胀，常发生异位性充血和水肿。此病的合并症有前列腺炎、精 囊精索炎、附睾炎、Reiter综合征及急慢性盆腔炎、前庭大腺炎和直肠炎。

5. 生殖器疱疹 (genital herpes)和尖锐湿疣(condyloma acuminatum) 生殖器疱疹主

要是由单纯疱疹病毒- Ⅱ(HSV- Ⅱ), 少数由单纯疱疹病毒-I(HSV-I) 所引起的一种性病，表现为 生殖器部位的成群小水痘，破溃糜烂形成溃疡。初发症状较重，易复发。孕妇感染后可引起流产或 死胎；新生儿感染后症状较严重，病死率高。尖锐湿疣是由生殖器人乳头瘤病毒( human papilloma virus,HPV)感染所致的以肛门生殖器部位增生性损害为主要表现的性传播疾病。16～25岁的人 群多见，潜伏期3周～8个月，易发生于慢性淋病病人，女性阴道炎和男性包皮过长是促进因素，男 性多见于包皮、系带、冠状沟、龟头、尿道口、阴茎体、肛周、直肠内和阴囊，女性多见于大小阴唇、后 联合、前庭、阴蒂、宫颈和肛周。主要通过日常生活用品如内裤、浴巾、浴盆而传染，与生殖器肿瘤的 发生有密切关系。

**6.** **软下痞** **(chancroid)** 软下痞由杜克雷嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi) 感染而引起，潜 伏期3～7天。病损主要发生于性接触中组织易损伤的部位，男性多在冠状沟、包皮、龟头、会阴 等处；女性多在小阴唇、大阴唇和后联合处。生殖器外可见于肛门、大腿上部、口腔和手指部。 初发为外生殖器部位的炎性小丘疹，1～2天后迅速变为脓疱，破溃形成疼痛性溃疡，溃疡呈圆形 或卵圆形，边缘不整，可潜行穿凿，周围皮肤潮红。约50%的病人发生急性、疼痛性腹股沟淋巴 结炎(横疙),表面皮肤红肿，可破溃。由于自身接种，感染也可播散到身体其他部位的皮肤和 黏膜。

**二、检查项目和临床应用**

STD 的诊断包括病史、体格检查和实验室检测，三者缺一不可，其中实验室检测是性病诊断的



**462**

笔记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

重要依据，尤其是特异性病原学检查，即使病人否认性乱史时也可作为确诊的依据。

**(** **一** **)** **AlDS** **病原体检测**

**1.HIV** **的分离培养** 病毒培养是检测HIV感染最精确的方法， 一般采取培养外周血单核细胞 (PBMC) 的方法进行HIV 的诊断。该方法检测HIV 专一性强，不会出现假阳性，对于确认那些抗 原/抗体检测不确定的个体和阳性母亲新生儿是否感染HIV 有着重要的意义。但是须要有一定数 量的感染细胞存在才能培养和分离出病毒来，因而敏感性差、操作时间长、操作复杂、必须在特定 的 P3 实验室中才能进行，且费用较高，不适用于临床常规应用。

2. 抗 HIV-1 和抗 HIV-2 的检测 常用的试验方法有颗粒凝集实验、酶联免疫吸附试验、免疫 荧光法、蛋白印迹法等。

**3.** **p24** **抗原检测** 在病毒开始复制后即可检测血液中的可溶性p24 抗原，但易出现假阳性。 因此，阳性结果必须经中和试验确认，该结果才可作为 HIV 感染的辅助诊断依据。 HIV-1 p24抗原 检测阴性，只表示在本试验中无反应，不能排除 HIV 感染。近年来发展的 p24 抗原测定法 (immune-complex disassociate,ICD,免疫复合物解离)是将血清中免疫复合物解离后通过TSA 信号 放大系统使用ELISA 进行检测，使p24抗原检测的最小检出值由原来的10pg/ml降低到0.5pg/ml, 在HIV-1抗体阳性母亲所生婴儿早期的诊断中与RNA 检测相当，与HIV 核酸检测具有可比性，具 有重要的实用价值。

**4.** **HIV** **核酸检测**

(1)HIV 病毒载量检测：通过检测HIV RNA水平来反映病毒载量，可用于HIV 的早期诊断，如 窗口期辅助诊断、病程监控、指导治疗方案及疗效测定、预测疾病进程等。常用的测定方法有反转 录PCR 实验(RT-PCR)、 核酸序列扩增实验(NASBA)、 分支DNA 杂交实验(bDNA) 等。采用实时定 量荧光PCR 方法，能够在HIV 感染后的前两周检测到病毒核酸。

(2)HIV 耐药基因型检测：HIV 感染者抗病毒治疗时，病毒载量下降不明显或抗病毒治疗失败 时，需要进行HIV 病毒耐药性检测。常用检测方法有：①DNA 序列分析法——通过测定 RT-PCR 所扩增的蛋白酶和RT 酶的核酸序列，与参比毒株的核酸序列进行比对，了解耐药位点是否发生变 异，该方法技术成熟，能够提供较为全面的耐药突变信息，可以分析交叉耐药与多重耐药的情况， 现已有商品化试剂盒；②分子杂交分析法——需要的核酸扩增产物较少，敏感性较DNA 序列分析 法高，但只能分析已知有限的耐药变异位点，包括特异性引物PCR 分析法、异源双链轨迹试验、基 因芯片分析法、PCR-连接酶测定法等。

5. 其他实验室检查 CD4 细胞计数及其他机会性感染病原体检测，如卡氏肺孢子菌、隐孢子 虫、弓形虫、肝炎病毒、巨细胞病毒、细菌、真菌和Kaposi肉瘤、淋巴瘤的相关检查。

**(二)梅毒病原体检测**

**1.** **暗视野显微镜检查** 是诊断早期梅毒快速、可靠的方法，尤其对已出现硬下痞而梅毒血清 反应仍呈阴性者意义更大。此外，还有直接荧光素标记抗体检查法及涂片染色检查法。

2.梅毒血清学试验 诊断梅毒常要依靠血清学检查，潜伏期梅毒血清学诊断尤为重要。人体 感染梅毒螺旋体后，可产生抗梅毒螺旋体抗体IgM 及 IgG,也可产生反应素，用不同的抗原来检测 体内是否存在抗梅毒螺旋体抗体或反应素以诊断梅毒。

(1)非梅毒螺旋体抗原试验：目前常用性病研究实验室试验(venereal disease research laboratory test,VDRL)、快速血浆反应素环状卡片试验(rapid plasma regain circle card test,RPR)及甲苯胺红不 加热血清反应素试验(syphilis toluidine red untreated serum test,TRUST)。

(2)梅毒螺旋体抗原试验：检测血清中梅毒螺旋体抗体，其敏感性和特异性均较高，现常用荧 光螺旋体抗体吸收试验(fluorescent treponemal antibody absorption test,FTA-ABS)、梅毒螺旋体血凝 试验(treponema pallidum hemagglutination assay,TPHA)、ELISA及化学发光方法。

**3.** **脑脊液检查** 对神经梅毒，尤其是无症状性神经梅毒的诊断、治疗及预后均有意义。检查



**第九章** **临床常见病原体检测** 463

项目包括淋巴细胞≥10×10⁶/L,蛋白量50mg/dl,VDRL 试验阳性等有诊断价值。脑脊液PCR 检 测，可以快速准确的诊断神经性梅毒。

**4.** **基因诊断技术检测梅毒螺旋体** **(TP-PCR** ) TP-PCR 检测梅毒螺旋体DNA,特异性强，敏 感性高，适用于梅毒孕妇羊水、新生儿血清和脑脊液标本的检查。 PCR 检测梅毒螺旋体的DNA, 其 敏感性、特异性均优于血清学方法。

**(三)淋病病原体检测**

**1.** **涂片检查** 男性急性淋病直接涂片检查到多形核白细胞内革兰阴性双球菌即可诊断，其阳 性率可达95%;女性病人阴道及宫颈杂菌较多，因此女性病人及症状轻或无症状的男性病人，均以 作淋病奈瑟菌培养检查为宜。

**2.** **分离培养** 培养法为诊断淋病的金标准。

**3.PCR** **法** 对淋病奈瑟菌培养阴性、临床怀疑淋病奈瑟菌感染者，亦可应用PCR检测淋病 奈瑟菌DNA 以协助诊断，但应注意该方法易出现假阳性结果。

**(四)非淋菌尿道炎病原体检测**

**1.** **沙眼衣原体临床标本的直接检查** 临床标本的沙眼衣原体可在敏感细胞中增生形成包涵

体，对临床标本作吉姆萨染色和碘染色，如发现有一定数量的具特征性的包涵体即可作出诊断，此 法操作简便易行，但仅适用于新生儿眼结膜炎刮片的检查，对NGU 检查不够敏感。

2. 沙眼衣原体的分离培养。

3. 解脲支原体的分离培养。

4. 血清学试验。

**5.** **分子生物学方法** PCR反应、荧光定量PCR 反应、DNA杂交等。

**(五)生殖器疱疹和尖锐湿疣病原体检测**

**1.** **生殖器疱疹病原体检测**

(1)培养法：从皮损处取标本进行组织培养分离病毒，特异性强，但敏感性取决于取材的损害， 且所需技术条件高，从接种到作出鉴定需5～10天，价格昂贵。

(2)直接检测法：通常用皮损处细胞涂片直接检测病毒抗原，20分钟至4小时可得出结果，其 敏感性达到培养法的80%。

(3)改良组织培养法：将细胞培养法与直接检测法结合起来，以便在24小时后得出结果，其敏 感性为培养法的94%～99%。

(4)细胞学法：此法简单、快速、便宜，可广泛应用，但敏感性只有培养法40%～50%。

(5)PCR 法：用此法检测皮损内HSV 核酸，敏感性和特异性均很高。

(6)血清学方法：可用于血清流行病学调查，估计人群的感染，不能用作临床诊断。

**2.** **尖锐湿疣病原体检测**

(1)细胞学宫颈涂片检查：常用来检测无症状宫颈人乳头瘤病毒感染，但常不敏感。

(2)5%醋酸试验：在可疑的受损皮肤上用5%醋酸涂抹或敷贴，3～5分钟有尖锐湿疣的皮肤 局部发白为阳性。该试验对诊断与指导治疗尖锐湿疣有很大价值。

(3)免疫组化检查：用带有过氧化物的抗体检查 HPV 抗原。所用方法有 PAP 法、ABC 法等。 此法具有对病原进行组织定位的优点。

(4)分子生物学法：①DNA 杂交用以检测HPV DNA型别；②DNA 吸引转移技术是最敏感 的检测HPV DNA 的方法之一；③PCR 及荧光定量 PCR 法灵敏度高，特异性强；④基因芯片 技术。

**(六)软下痞病原体检测**

**1.** **直接涂片** 从溃疡或横疙处取材涂片作革兰染色，镜下可见到革兰阴性短杆菌，呈长链状 排列，多条链平行，似“鱼群状”,可考虑为杜克雷嗜血杆菌，但涂片的敏感性大约为50%。另外溃

**464** 第四篇 实验诊断

疡中其他革兰阴性菌可造成假阳性。

**2.** **培养** 标本在选择性培养基上培养，可出现典型菌落，取典型菌落作细菌涂片，可见到革兰 阴性短链杆菌。细菌经分离鉴定，可明确为杜克雷嗜血杆菌。

**3.** **血清学检测** 目前认为IgM 抗体敏感性为74%,IgG抗体敏感性为94%,其特异性分别为 84%和64%。尚未得以临床推广。

4. 核酸检测。

**第六节** **医院感染常见病原体检查**

医院感染(nosocomial infection;hospital infection)又称院内感染或医院获得性感染(hospital ac- quired infection),是指住院病人在医院内获得的感染，包括在住院期间发生的感染和在医院内获得 出院后发生的感染，但不包括入院前已开始或者入院时已处于潜伏期的感染。医院工作人员在医 院内获得的感染也属医院感染。

下列情况属于医院感染：

1. 无明确潜伏期，入院48小时后发生的感染；有明确潜伏期，自入院时起超过平均潜伏期后 发生的感染。

2. 直接与上次住院有关的感染。

3. 在原有感染基础上出现其他部位新的感染(除外脓毒血症迁徙灶),或在原感染已知病原体 基础上又分离出新的病原体(排除污染和原来的混合感染)的感染。

4. 新生儿在分娩过程中和产后获得的感染。

5. 由于诊疗措施激活的潜在性感染，如疱疹病毒、结核杆菌等的感染。

6. 医务人员在医院工作期间获得的感染。 下列情况不属于医院感染：

1. 皮肤黏膜开放性伤口只有细菌定植而无炎症表现。

2. 由于创伤或非生物性因子刺激而产生的炎症表现。

3. 新生儿经胎盘获得(出生后48小时内发病)的感染，如单纯疱疹、弓形体病、水痘等。

4.病人原有的慢性感染在医院内急性发作。

医院感染的发生包括3个重要的环节，即传染源、传播途径和易感人群。医院感染主要有两种 类型，即外源性感染(系指由病人本身以外的微生物引起的感染),内源性感染(系指由病人本身携 带的微生物引起的感染)。要对不同类型的感染作出正确的诊断，必须进行微生物学检查。随着 现代医学技术的迅猛发展，新的医学诊疗技术的广泛应用，大量老年人群及慢性疾病病人的存在， 特别是抗菌药物滥用所导致的细菌变异耐药株的增多，使医院感染的感染源、传播途径、易感人群 等都发生了显著变化。同时，其他一些相关问题，如医院污物处理、内窥镜消毒与灭菌、安全注射 等，都使医院感染成为当今医学领域中的重要问题。

**一、流行病学和临床类型**

**(** **一)流行病学**

**1.** **病原学** 细菌是最常见的病原菌。医院感染的病原菌种类繁多，目前以革兰阴性杆菌为 主，如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等，在革兰阳性球菌中，以MRSA 最 为重要，其次为凝固酶阴性葡萄球菌及肠球菌。嗜肺军团菌是一种新出现的医院感染病原体，常 存在于医院的空调设备中。医院感染的病原体，除了各种细菌外，还有病毒，如肝炎病毒、流感病 毒、疱疹病毒、风疹病毒、水痘病毒、轮状病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒、柯萨奇病毒等。此外，还有真 菌和弓形体、肺孢子虫等。

2 记



第九章 临床常见病原体检测 465

2. 感染源 病原体来源于住院病人、医务人员、探视者、陪伴人员、医院环境及未彻底消毒灭 菌的医疗器械、血液制品等。医院感染的病原体大多数为人体正常菌群或条件致病菌，免疫力低 下的住院病人是医院感染的高危易感人群，同时，住院期间接受不同种类药物治疗和某些治疗措 施为病原体感染创造了入侵和繁殖条件。

**(二)常见临床类型**

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，发生率在医院感染中约占23.3%～42%, 对危重病人、免疫抑制病人等的威胁较大，死亡率可达30%～50%。

**2.** **尿路感染** 住院期间有尿路器械操作史的病人，常由于保留导尿系统造成导管外上行感 染，常以大肠埃希菌、变形杆菌和肠球菌为主。我国统计，尿路感染在医院感染中约占20.8%~ 31.7%,其中66%~86%与使用导尿管有关。

**3.** **手术切口感染** 清洁伤口感染大部分为外源性感染，医务人员的手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， 在医院感染中约占25%。

**4.** **胃肠道感染** 主要见于使用广谱抗菌药物所致肠炎。

**5.** **血液感染** 主要为菌血症、败血症，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、压疮和烧伤感 染等。

住院病人有气管插管、多次手术或延长手术时间、留置导尿、化疗、放疗、使用免疫抑制剂者，以 及老年病人，均应视为预防医院感染的重点对象。

**二、检查项目和临床应用**

**(一)医院感染病原体检查项目和临床应用**

**1.** **标本采集和送检基本原则**

(1)发现医院感染应及时采集微生物标本作病原学检查。

(2)严格执行无菌操作，减少或避免正常菌群和其他杂菌污染。

(3)标本采集后立即送至实验室，床旁接种可提高病原菌检出率。

(4)尽量在抗菌药物使用前采集标本。

(5)以拭子采集的标本如咽拭、肛拭或伤口拭子最好采用运送拭子，否则应立即送检。

(6)盛标本容器须经灭菌处理，但不得使用消毒剂。

(7)应注明标本来源和检验目的，以便实验室正确选用培养基和适宜的培养环境，必要时应注

明所使用的抗菌药物。

(8)对混有正常菌群的标本应作定量(或半定量)培养，以判定是感染菌或定植菌。

(9)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2小时，普通培养3天 等)。

**2.** **涂片镜检** 常用于呼吸道感染的痰标本，操作简便、结果快速，可取得最早期初步病原学诊 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。

**3.** **分离培养鉴定法** 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。



第四篇 实 验 诊 断

466

(1)清洁中段尿培养：应定量接种，菌落数≥10⁴CFU/ml 或女性脓尿菌落数为10³~10\*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。如病人已用抗菌药物或经导尿管采集，多次尿培养为同一种菌，细菌 浓度虽未达到上述界限，也可认为是感染菌。

(2)手术切口感染标本培养：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。分离到常见的引起化脓性感染的细 菌可认为是感染菌；较高浓度(半定量++以上)的革兰阴性杆菌和皮肤常居菌也可认为是感 染病原菌。

(3)粪便培养：分离出致病菌，如霍乱弧菌、志贺菌、伤寒和副伤寒沙门菌等即可诊断；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。具有较长时间抗菌药物应用史，粪 便中有假膜性特异性改变，病人分离出金黄色葡萄球菌、念珠菌等应判定为感染菌。

(4)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，应至少采血两次(双抽四瓶),两次培养均为同种皮肤正常菌群可 认为是感染菌。

(5)导管培养：用无菌技术剪下体内段导管尖端3～5cm,置血平板上往返滚动涂布接种培养， 生长菌落≥15个细菌可认为是感染菌。

**(二)医院环境中细菌污染的监测和消毒灭菌效果的监测**

污染的环境是引起医院感染的危险因素，应定期对空气、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空气采样器或沉降法采样，计算1m² 空气中的细菌 数；物体表面细菌污染可采用拭子或压印法采集，计算出单位表面积上的菌落数；医务人员手部细 菌可用拭子或压印法检查，计算出每平方厘米的细菌数。各类环境空气、物体表面、医护人员手细 菌菌落总数标准见表4-9-3,并且不得检出乙型溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌及其他致病性微生 物。在可疑污染情况下应进行相应指标的检测。婴儿室、儿科病房的物体表面和医护人员手上，不 得检出沙门菌。内科、外科、妇科和儿科病房的物体表面，不得检出铜绿假单胞菌。灭菌的医疗用 品不得检出任何微生物；消毒的医疗用品不得检出病原微生物。接触黏膜的医疗用品细菌菌落总 数应≤20CFU/g 或≤20CFU/m²;接触皮肤的医疗用品细菌菌落总数应≤200CFU/g 或≤200CFU/ 100m²,均不得检出致病性微生物。进入人体无菌组织、器官或接触破损皮肤、黏膜的医疗用品必 须无菌。

**表4-9-3** **各类环境中空气、物体表面、医务人员细菌总数卫生学标准**

|  |  |
| --- | --- |
| **环** **境** **类** **别**  I类 | **范** **围**  层流洁净手术室、层流洁净病房 |

Ⅱ类普通手术室、产房、婴儿室、早产儿室、普通保护性隔离

室、供应室无菌区、重症监护病房

Ⅲ类 儿科病房、妇产科检查室、注射室、换药室、治疗室、供应

室的清洁区、急症抢救室、化验室、各类普通病房

IV类传染科及病房

**空** **气**

**(CFU/m³)**

≤10

≤200

≤500

**物体表面** **(CFU/m²)**

≤5

≤5

≤10

≤15

**医务人员** **(CFU/m²)**

≤5

≤5

≤10

≤15

消毒灭菌的效果监测包括对高压蒸汽灭菌效果、紫外线杀菌效果和化学消毒剂的监测。高压蒸 汽灭菌效果监测常采用物理监测法、化学监测法和生物监测，如生物监测是将嗜脂肪芽胞杆菌 (Bacillus stearothermophilus NCTC1003或ATCC7953,SSI K31)和枯草芽胞杆菌黑色变种(ATCC9372) 菌片分别放在上层、中层中间各1个点和下层的前、后、中各1个点的标准包内，灭菌后在56℃的恒 温下培养48小时观察结果。紫外线杀菌效果监测主要检测紫外线的辐照强度，紫外线消毒效果监

02记

**第九章** **临床常见病原体检测** 467

测，普通30W 直管型紫外线灯，新灯辐照强度≥90μW/cm² 为合格，使用中的紫外线灯辐照强度 ≥70μW/cm² 为合格，<70μW/cm² 时需要更换紫外线灯管。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，目的是了解使用过程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。

(褚云卓)





**第** **十** **章** **其** **他** **检** **测**

**第一节** **染色体检测**

**一、染色体检查、染色体命名和书写方法**

**1.** **染色体检查** 即染色体核型分析，将待分析的细胞进行短期培养后，经过特殊制片和显带 技术，在光学显微镜下观察分裂中期的染色体，确定染色体的数目及结构是否发生畸变。染色体 检查的标本除常用外周血外还可以用骨髓细胞、皮肤细胞、黏膜和羊水中的细胞等，是确诊染色体 病的基本方法。

在染色体检查中，除常规染色体核型分析外，各种显带及其他分子生物学技术用于不同的检 查目的。分析方法包括：非显带技术、显带技术、高分辨技术、姐妹染色单体互换技术等技术。染色 体杂交技术(FISH、SKY 等)使用分子探针，是细胞遗传学与分子生物学的结合。

**2.** **染色体命名** 人体细胞有46条染色体，其中常染色体22对(44条),性染色体1对(XY), 男性为46,XY; 女性为46,XX。 根据人类细胞遗传学命名的国际体制(ISCN), 人类46条染色体按 其长短和着丝粒的位置编为A～G7 组，包括1～22号及X 和 Y 染色体；根据各染色体上显带特点， 将染色体划区分布，p 表示短臂，q 表示长臂。 一般有4个符号代表某一特定区带，例如“2P35”则 表示2号染色体短臂3区5带。 t表示染色体片段发生易位，inv表示倒位，iso或 i 表示等臂染色 体，ins表示插入，del表示缺失，r表示环状染色体。“- ”代表染色体丢失，“+”表示增加。

**3.** **核型分析及其书写** 核型是指分裂中期体细胞的全套染色体经照相放大后，按Danvers 体 制分割、排列起来，就成为染色体核型。核型书写有统一格式，其书写顺序为：染色体数目、性染色 体、染色体异常。各项之间以逗号分开，性染色体以大写的X 与 Y 表示，各染色体变异以小写字母 表示，第一括号内是累及染色体的号数，第二括号内是累及染色体的区带。

如45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22), 表示45条染色体，丢失了Y 染色体，第8号与第21号染色体 之间易位，断裂点分别在第8号染色体长臂2区2带和第21号染色体长臂2区2带。

**二、染色体异常及染色体病**

染色体异常包括染色体数目异常和结构异常。根据先天性和获得性分为先天性和获得性染 色体异常，根据常染色体和性染色体分为常染色体病和性染色体病。

正常人体细胞有23对染色体，即含有两个染色体组或称为二倍体(2n)。 以二倍体为标准，出 现染色体单条、多条或成倍的增减称为染色体数目畸变，其畸变类型有整倍体型和非整倍体型。 前者为整组染色体增减，有单倍体、三倍体和四倍体；后者只有少数几条染色体增减。比二倍体数 目少的称为亚二倍体，比二倍体数目多的称为超二倍体。

结构畸变有染色体易位、倒位、插入、缺失、形成环状染色体等。

染色体核型分析发现2个或以上的细胞分裂相中检出同一条染色体增加或结构异常，发现3 个或以上细胞分裂相中有同一条染色体丢失才能作为1个染色体异常克隆。

常见先天性染色体病举例，见表4-10-1。



**第十章** **其** **他** **检** **测** 469

**表4-10-1** **先天性染色体病病例**

|  |
| --- |
| **病** **名** **染色体异常** 频率(/万) **主要症状** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 常染色体异常 |  |  |  |
| Down综合征 | +21 | 10.0 | 智能障碍、短头 |
| Edwards综合征 | +18 | 0.8 | 发育障碍、小头 |
| Patau综合征 | +13 | 2.0 | 小头、小眼球，兔唇 |
| 性染色体异常 |  |  |  |
| Tumer综合征 | XO,xpXO/XX | 1.0 | 矮小、性发育不全 |
| Klinefelter综合征 | XXY | 10.0 | 女性样乳房、小睾丸 |
| YY综合征 | XYY | 15.0 | 身材特别高、睾丸功能轻度障碍 |

**第二节** **基** **因** **诊** **断**

**一、基因诊断的含义**

基因诊断是在基因水平上对疾病或人体的状态进行诊断，它是以遗传物质(如DNA 或 RNA) 为检查对象，利用分子生物学技术，通过检查遗传物质结构或表达量变化与否来诊断疾病的方法。 主要用于感染性疾病病原体诊断、先天遗传性疾病诊断、基因突变性疾病(如肿瘤)诊断、产前诊 断、亲子鉴定和法医物证等。基因诊断的主要内容见表4-10-2。

**表4-10-2** **基因诊断的主要内容**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **内** **容** | **评** **价**  如点突变、基因片段的缺失或插入、基因重排等不同类型基因突变的检测 | |
| 基因突变检测 |
| 基因连锁分析 | | 临床的一些疾病的致病基因尚不清楚，很难用基因突变的检测诊断，对这些遗传疾病采 用基因连锁分析 |
| 基因表达分析  病原体诊断 | 如mRNA 拷贝定量检测及mRNA 长度分析等。 mRNA 检测在基因表达水平上为基因功 能是否正常提供了直接依据  外 来 入 侵 病 原 微 生 物 遗 传 物 质 的 检 测 | |

**二、** **基因诊断在诊断学中的地位**

传统的疾病诊断方法主要是以疾病的表观改变为依据，如症状、体征、物理检查、实验室检查， 然而表观的改变在许多情况下不是特异的，同一种表观可能在多种疾病中出现，而且表观往往在 疾病发生一定时间后才出现，因此不能及时作出明确的诊断。研究发现各种表观的改变是由基因 异常造成的，也就是说基因的改变是引起疾病的根本原因。基因诊断是病因的诊断，既特异又灵 敏，可以揭示尚未出现症状时与疾病相关的基因状态，从而可以对表观异常不明显或不特异的携 带者及某种疾病的易感者做出诊断和预测，特别对确定有遗传疾病家族史的个体或产前的胎儿是 否携带致病基因的检测具有指导意义。

**三、基因诊断的常用技术**

分子生物学技术是基因诊断的主要技术。近年来随着分子生物学技术日新月异，以核酸分子 杂交和聚合酶链反应(PCR) 为核心发展起来了多种方法已被广泛用于基因诊断，如逆转录PCR (reverse transcription PCR)、PCR单链构象多态性(single strand conformation polymorphism,SSCP)、



**470** **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

“下一代”测序技术(Next-generation sequencing,NGS)、限制性片段多态性(restriction fragment length polymorphism,RFLP)、 等位基因特异性寡核苷酸分析(allele specific oligonucleotide,ASO)、基因芯片 技术(gene chip)、Southern印迹杂交(Southern blotting)、Northern 印迹杂交(Northern blotting)、斑 点 杂 交(dot blotting)和原位杂交(in situ hybridization,ISH)等 。

**(** **一)核酸分子杂交技术**

核酸分子杂交是指两条互补单链核酸(DNA 或 RNA) 在一定条件下按碱基互补原则退火形成 双链的过程。它是研究核酸结构与功能的常用技术。

分子杂交的方法多种多样，其共同点是：①应用了核酸序列的复性原理。②都采用了标记探 针。探针就是放射性核素或非放射性核素(如生物素或荧光染料等)标记的短片段特异DNA 或 RNA。 常用的核酸分子杂交技术与评价见表4-10-3。

**表4-10-3** **常用的核酸分子杂交技术与评价**

|  |  |
| --- | --- |
| **方** **法** **评** **价** | |
| Southern印迹杂交  Northern 印迹杂交  斑点杂交 | ①一种特定检测DNA 片段的方法。 Southern印迹的转印方法有毛细管虹吸印迹法、电 转法、真空转移法  ②临床上主要用于进行疾病的RFLP连锁分析、基因缺失诊断  一种研究RNA 的方法，可用于测定细胞的总RNA或mRNA 分子量的大小  一种快速、简便、既可检测DNA 又可检测RNA 的方法，可同时检测多个样品，既可进 |
| 行定性还可以进行半定量 | |
| 原位杂交(ISH) ①在保持细胞基本形态的情况下，用放射性核素或非放射性核素标记的探针与细胞内  的DNA 或 RNA 进行杂交。可同时检测多种DNA 或 RNA 的情况  ②原位杂交由于是原位检测，因此在对特定DNA或 RNA 进行检测的同时还可对其进  行 细 胞 及 基 因 组 内 定 位 | |
| **(** **二** **)** **DNA** **测序**  DNA 测序即测定DNA 一级结构，由于临床上进行各种突变分析的最终目的是获得突变信息， 即确定具体的突变类型。 DNA 测序能直观地反映出DNA 序列的变化，因此是诊断未知突变基因 的最直接的方法，在遗传病和肿瘤的诊断、法医学的鉴定中具有非常重要的意义。 DNA 序列测定 常用方法与评价见表4-10-4。  **表4-10-4** **DNA** **序列测定常用方法与评价** | |
| **方** **法** 评 价 | |
| 双脱氧链终止法 目前应用最多的快速测序技术 | |
| 化学降解法 | 优点是模板不需体外酶促反应，只要末段标记的DNA 片段，其缺点是方法复杂费 时，末段标记比活性低 |
| “下一代”测序技术 采用自动化测序仪进行，结果清晰、准确、分辨率高，大大提高了测序的速度和测序  的 功 能 | |

**(三)聚合酶链反应**

聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)是 利 用DNA 聚合酶(如Taq DNA)在体外催化 一对引物间的特异 DNA 片段合成的基因体外扩增技术。

PCR 反应特异性强，灵敏度高，极微量的DNA 即可作为扩增的模板得到大量的扩增片段。毛 发、血痕，甚至单个细胞的DNA 即可通过PCR 扩增进行检测。临床上常用于病原体DNA 的检测、 肿瘤微量残留细胞的检出、遗传病的基因诊断，法医学上嫌疑人或个体遗传物质的鉴定等。应用 RT-PCR 还可对RNA 病毒如丙型肝炎病毒和待检基因的表达量进行检测。

**(四)连接酶链反应**

连接酶链反应(LCR) 是 一 种新的DNA 体外扩增和检测技术，主要用于点突变的研究及靶

笔记

第十章 其 他 检 测 471

基因的扩增。目前该方法已用于多个领域，如利用LCR 法可以进行单碱基遗传病多态性的快速 筛选、单碱基遗传病的产前诊断、微生物亚种和亚型的鉴别、多态性的分析、法医学中个体DNA 的准确鉴别。由于LCR 设计独特，在某些方面的优势(如检测点突变)尚不能为其他手段所取 代，且 LCR 尚在不断完善和改进之中，故其作为一种有效的DNA 扩增和检测技术具有很好的发 展前景。

**(五)单链构象多态性分析**

单链构象多态性(SSCP) 分析是一种分析突变基因的方法。目前，SSCP 多与PCR 技术联用(PCR- SSCP) 检测基因突变，提高了基因突变检测的灵敏性，现已广泛用于遗传病及肿瘤基因的分析。

**(六)限制性片段长度多态性分析**

限制性片段长度多态性 (RFLP) 分析是限制性内切酶、核酸电泳、印迹技术、探针-杂交技术的 综合应用，多用于临床遗传性疾病的基因诊断。 RFLP 作为第一代遗传标记已经广泛地应用于遗 传病的连锁分析。根据这些广泛存在的遗传标记，应用定位克隆策略已成功地确定了100多种以 孟德尔遗传方式为主的遗传病基因。同时，RFLP 还可用于基因组同源性分析以及个体识别，后者 在法医学中已成为常规手段和方法。

**(七)单核苷酸多态性分析**

单核苷酸多态性(SNP) 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA 序列多 态性。 SNP 作为一种遗传标记的特性见表4-10-5。

**表4-10-5** **SNP** **的特性**

|  |  |
| --- | --- |
| **特** **性** | 评 价 |
| 密度高 | 在基因组中的分布较微卫星标记广泛，可以在任何一个待研究基因的内部或附近提供一系列 标记 |
| 具有代表性某些位于基因内部的SNP 有可能直接影响蛋白质的结构或表达水平，其本身可能就是疾病遗 传机制的候选改变位点，可能代表疾病遗传机制中的某些作用因素 | |
| 遗传稳定性 具有更高的遗传稳定性，尤其是处于编码区的SNP(cSNP)  自动化分析由于SNP 是双等位基因标记，容易进行自动化批量检测，分析也相对简单 | |

**(八)基因芯片技术**

基因芯片通常指DNA 芯片，其基本原理是将大量已知的寡核苷酸分子固定于支持物上，然后 与标记的样品进行杂交，通过检测杂交信号的强弱进而判断样品中靶分子的数量。基因芯片技术 集成了探针固相原位合成技术、照相平板印刷技术、高分子合成技术、精密控制技术和激光共聚焦 显微技术，使基因芯片具有微型化、集约化和标准化的特点，实现了对靶基因的快速检测。

基因芯片在医学领域中的应用见表4-10-6。

**表4-10-6基因芯片在医学领域中的应用**

**应** **用** 评 价

优生优育 600多种遗传疾病与基因有关。妊娠早期用DNA芯片做基因诊断，可以避免许多遗传疾病

的发生

疾 病 诊 断 由于大部分疾病与基因有关，且与多基因有关，利用DNA芯片可对一些疾病进行诊断

器官移植 可用于HLA分型

病原体诊断 细菌和病毒鉴定、耐药基因的鉴定

环境的影响 花粉过敏等人体对环境的反应都与基因有关

法医学 DNA芯片较DNA指纹鉴定更有优点



472

笔记

**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**四、** **基因诊断在临床医学中的应用**

**(一)遗传性疾病的基因诊断**

遗传性疾病往往有基因突变或存在连锁不平衡，因此可以通过基因突变检测技术或利用DNA 多态性连锁分析对遗传性疾病作出诊断。如：镰刀状红细胞贫血、血友病、地中海贫血、脆性X 综 合征等均可应用分子生物学技术对其进行基因诊断。下面以α地中海贫血(简称α地贫)为例，说 明基因诊断在遗传性疾病诊断中的作用。α地贫是由于α链基因的完全或部分缺失所致的α珠蛋 白合成减少的血红蛋白病。首先可从DNA 水平进行诊断：可以从羊水细胞中提取DNA, 用标记的 α珠蛋白探针通过液相杂交技术对α珠蛋白基因缺失的程度进行检测。也可采用灵敏度更高的限 制性内切酶谱分析技术，若正常条带消失或出现异常条带，则表明由α珠蛋白基因的改变(如缺 失、突变等),从而对其进行诊断。从RNA 水平进行诊断：由于α珠蛋白基因的改变，导致α珠蛋 白 mRNA 含量减少，因此可以应用RT-PCR 的方法检测患儿红细胞中的α珠蛋白mRNA, 从而对α 地贫进行诊断。

**(二)感染性疾病的基因诊断**

传统采用血清学的方法对感染性疾病进行诊断，但由于病原体侵入人体后需潜伏一定时间后 才会出现抗体，因此血清学很难对其进行及时的诊断。感染性疾病确诊的方法需要从细胞、血液 或分泌液中分离培养出病原体，这些方面复杂、费时。基因诊断灵敏度高，克服了传统方法的不足， 病原体侵入机体初期就能被检测到，且可对病原体基因进行定量，从而判断该病原体是否处在复 制期，还可帮助临床医生监测治疗药物的疗效。应用分子生物学的方法不仅可以检测DNA 病毒， 还可以检测RNA 病毒。目前可检出的病原体有：乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、柯 萨奇病毒、EB 病毒、疱疹病毒、结核分枝杆菌、产毒性大肠杆菌、奈瑟淋球菌、肺炎支原体、疟原虫、 利什曼原虫、白色念珠菌等。

**(三)肿瘤的基因诊断**

肿瘤的形成是遗传因素与环境因素相互作用的结果，随着肿瘤分子生物学的发展，人们对肿 瘤的认识已经发展到基因水平，发现了许多肿瘤相关基因，对癌基因、原癌基因和抑癌基因有所 了解。

**1.** **癌基因** 是指能参与或直接导致细胞发生恶性转化的基因。癌基因可分为两大类： 一类是 肿瘤非特异性癌基因，如H-ras、K-ras、c-myc等基因，在肝癌、肺癌、结直肠癌等许多肿瘤中可检测 到；第二类是肿瘤特异性癌基因，如c 属于非特异性癌基因；c-sis与淋巴结肿瘤转移有关，c-abl与 慢性髓系白血病有关。

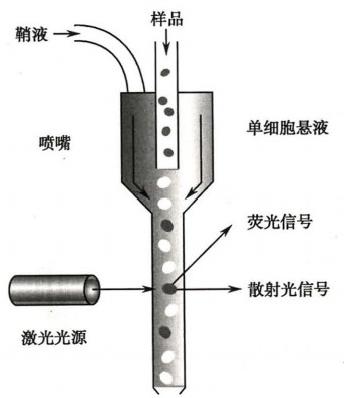
**2.** **原癌基因** 指存在于正常细胞内，在一定的因素刺激下可转变为癌基因的基因序列。其编 码的产物可在细胞膜、细胞质、细胞核和细胞外。

**3.** **抑癌基因** 是一类抑制细胞过度生长、增殖从而遏制肿瘤形成的基因。抑癌基因的丢失或 失活可能导致肿瘤发生。如野生型P53 为抑癌基因，当其发生点突变、插入突变、缺失突变时将会 失去抑癌的作用，它的失活对于肿瘤的形成具有重要的作用。迄今为止发现许多肿瘤中存在P53 基因的突变，如肝癌、胃癌、乳腺癌、白血病和淋巴瘤等。

**(四)药物代谢基因诊断**

临床药物疗效与参与药物代谢的相关基因有密切关联。美国FDA 确认了多种基因多态性与 药物作用的相关性。2007年原卫生部发布了《医疗机构临床检验项目目录》中规定了多种药物，如 奥美拉唑、5-氟尿嘧啶、华法林、肠球菌耐万古霉素、氟西汀等用药指导基因的检测。现已明确AL- DH2 基因诊断与硝酸甘油个体化用药有关。细胞色素氧化酶P450(CYP450) 系列基因对心血管系 统、消化系统、神经系统疾病药物的代谢影响，如CYP2C19 基因诊断与氯吡格雷等。

肿瘤抗药性研究显示肿瘤化疗的失败在很大程度上是由于肿瘤细胞对化疗药物产生了耐药，

第十章 其 他 检 测 473

如药物吸收减少、细胞解毒作用增强、靶分子改变、DNA 损伤修复能力增强、细胞内药物溢出增多、 细胞凋亡的抑制等。多药耐药基因编码的P 糖蛋白，是白血病细胞及肿瘤细胞抗药性的分子学基 础，也是影响化疗疗效的主要障碍。检测多药耐药基因(MDR) 可为药理学研究提供一定的依据。

**(五)基因诊断在法医学中的应用**

1983年Jeffreys等在人体基因组DNA 中发现了高度可变的小卫星区域，同一个体不同组织来 源 的DNA 被同一酶降解后的Southern 印迹图上的条带完全一样，而不同个体之间(除非同卵双生) 的谱带都不相同，就像人的指纹具有高度个体特异性一样，因此这种Southem 印迹图被称为 DNA 指纹。法医学常将此种技术用于刑事案件中的物证来源进行鉴定和民事案件中的亲子鉴定。

**第三节** **流式细胞术及其临床应用**

**一、流式细胞术**

流式细胞术(flow cytometry,FCM)是一种集细胞生物技术、单克隆抗体技术、激光技术、流体力 学、计算机等于一体的分析技术；能够对细胞或生物微粒的生物物理、生理、生化、免疫、遗传、分子 生物学性状及功能状态等进行定性或定量检测，并可以进行分类收集和分选的多参数检测细胞分 析技术，所使用的仪器叫流式细胞仪(flow cytometer)。

**二、流式细胞仪组成及其工作原理**

流式细胞仪由流动室及液流驱动系统、激光光源及光束形成系统、光电检测及信息处理系统

和细胞分离纯化系统等部分组成。经荧光抗体染色的细

胞或生物微粒在悬液中以单束细胞流通过用于激发荧光

的激光聚焦点。单个细胞束在仪器中流速极快，每秒可通

过几千到几万个细胞。当细胞或生物微粒经过激光聚焦

点时，细胞自身的物理特征如细胞大小和内容物会产生前

向散射光(forword scatter)和侧向散射光(side scatter),同

时结合在细胞上的荧光抗体上的荧光素会被激发产生荧

光，荧光强度高低与抗原靶点在细胞上的数量有关。不同

的散射光和荧光经过滤光镜系统收集到各自的光电检测

器(光电倍增管)。光电检测器把光信号转化成电信号，经

数字转换器进行数字化处理，然后进行电子数据存储(图

4-10-1)。借助专用分析软件数据可以调出数据，并以直方

图、二维散点图、等高线图以及三维图等多种形式显示、

分析。 图4-10-1 流式细胞技术工作示意图

流式细胞仪也可对特定细胞进行分选，即通过分离含

有单细胞的液滴而实现。将含有细胞的液滴充以不同的电荷，在高压电场的作用下发生偏转，落 入收集容器中，达到细胞分离的目的。

**三、流式细胞术的临床应用**

近年来，随着流式细胞仪性能的不断改进、测定方法与技术的迅速发展、高质量试剂的研制， 使得流式细胞技术已在基础医学、临床医学及生命科学研究中有着广泛的应用。尤其是流式细胞

仪迅速进入临床实验室， 一些检验项目已成为辅助临床疾病诊断、治疗方案选择、预后判断等方面 的重要手段。

wme

474



**第四篇** **实** **验** **诊** **断**

**(** **一)免疫学**

利用FCM 可进行免疫活性细胞的分型与纯化、淋巴细胞亚群与疾病关系的分析；免疫缺陷病 如艾滋病的诊断；器官移植后的免疫学监测等。

用流式细胞术检测T 淋巴细胞表面的HLA-B27 的表达强度以辅助诊断强直性脊柱炎，其敏感 性较传统的微量细胞毒实验大大提高。

**(二)血液学**

FCM 在临床上应用最多且最有价值是血液学诊断与研究方面。如白血病的分型、血液肿瘤微 小残留病(minimal residual disease,MRD)的监测、白血病多药耐药性的检测、血小板的研究、造血 干/祖细胞的研究、血液肿瘤细胞的DNA 分析、细胞凋亡及相关蛋白的研究等。

血液肿瘤病人在获得血液学缓解后，体内还存在极少量血液肿瘤细胞，是将来血液肿瘤复发 的根源，称MRD 相关细胞。这样少量的异常细胞在显微镜下的形态学难以发现和检出。检测 MRD 是决定进一步治疗策略和选择采集外周血造血干/祖细胞自体移植及异基因造血干细胞移植 时机的依据。

多发性骨髓瘤是浆细胞恶性肿瘤的常见类型，发病集中在中老年人群，使用流式细胞术对骨 髓标本进行多参数分析，对于多发性骨髓瘤的诊断和治疗评估有重要意义。

用FCM 检测PNH 病人血细胞膜上的CD55、CD59和 GPI(糖化磷脂酰肌醇锚连蛋白)比传统 PNH 检测试验具有更高的特异性和灵敏度。

FCM 技术可以精确测定移植物供体中CD34\*造血干细胞数量，对于选择G-CSF 动员外周血干 细胞的采集时间和判断移植后的植活评估有重要指导意义。

**(三)肿瘤学**

流式细胞术可用于测定实体瘤标本、穿刺标本、体腔液、活检组织中可疑细胞的 DNA 倍体，分 析细胞周期，鉴别恶性肿瘤。根据化疗过程中肿瘤细胞DNA 倍体变化，了解细胞动力学，以此评估 药物疗效。

**第四节** **床** **旁** **检** **测**

一 、POCT 定义

床旁检测(point of care testing,POCT)又称为“即时检验”,是检验医学中快速发展的新领域之 一。美国临床生物化学学会(NACB) 制定的《POCT 循证实践》指南中，将POCT 定义为“在病人就 诊和治疗的地方，由没有受过检验医学专业训练的临床人员或者病人自己进行的临床实验室项目 检测”。POCT 是在传统临床实验室或中心实验室以外进行的一切检测。我国《床旁检测管理办法 (草案)》规定：POCT 是在医疗机构内，由实验室或非实验室的卫生保健人员，在临床实验室的质量 管理体系指导下，在病人身旁进行的快速检测。如果检测不是在临床实验室内进行，并且它是一 种移动性的系统，就可称为POCT。

医学模式的转引导医院功能由单纯治疗转向预防、保健、治疗和康复等多项功能，为社会提供 全方位的优质服务。 POCT 的出现不仅顺应了现代社会高效率快节奏的工作方式，而且可使病人 得到及时诊断和治疗。 POCT 可在病人床旁、治疗室、手术室、重症监护室、诊所、家庭或野外等地 进行检测，其操作简单快速，检测仪器携带方便，且节省了大量分析前和分析后阶段许多复杂的步 骤，显著缩短了病人标本的检测周期，它还可使病人对病情进行自我监测。

**二** **、POCT** **的临床应用**

随着实验检测技术的不断发展和医患需求，POCT 应用逐渐广泛。从最初的检测血糖、妊娠，

**第十章** **其** **他** **检** **测**

**475**

扩展到检测血凝状态、心肌损伤、心功能不全、酸碱平衡、感染性疾病和治疗药物浓度监测等。 POCT 略去了标本复杂的预处理过程，在采样现场即可进行分析，快速得到检验结果。因此，POCT 对检验医学和医疗保健的进步具有重要意义。

POCT 涉及的检测项目包括血糖、常规尿液分析、血气/电解质、凝血、各种病原体、糖化血红蛋 白、心肌标志物、激素和妊娠试验等。目前应用较多的有以下三方面：

**1.** **糖尿病** POCT 最早用于检测血糖和尿糖。糖尿病病人是个巨大群体，POCT 的应用将极大 地提高其自我监控的能力和水平。糖尿病病人常用的POCT 包括空腹血糖、HbA₁c、尿微量白蛋白 检测等，扩展指标包括血气、乳酸盐、电解质检测等。

**2.** **心血管疾病** POCT 可用于心梗、心衰的诊断和风险评估，以及口服抗凝剂监测等。如 cTnI、肌红蛋白(Myo)、CK-MB 等检测可即时诊断急性心肌梗死(AMI);BNP 检测可即时诊断和监 测充血性心力衰竭(CHF);D- 二聚体与肌钙蛋白联合检测既可辅助对AMI 的诊断，又可作为溶栓 治疗时的观察指标。

**3.** **感染性疾病** 已有许多用于检测病原体的POCT方法。如细菌性阴道炎、性传播疾病病原 体的抗原、抗体检测，术前传染病的筛查及内窥镜检查前的肝炎、HIV 感染筛查，C 反应蛋白检测 等。目前用于感染性疾病检测的POCT 试剂已达20余种。

**三、** **POCT** **的基本技术**

POCT 所采用的方法凝聚着物理、化学、免疫学、分子生物学、计算机和网络等科学技术。 POCT 一般都以单个测试为主，理想的POCT 系统应具有以下特点：①体积小巧，便于携带；②操作简单， 只需很少培训；③最低限度的常规和预防性维护；④试剂、标本和校准品多使用条形码，无需人工 输入；⑤试剂可在室温保存；⑥标本不需预处理；直接报告；⑦可与实验室信息系统(LIS) 联网； ⑧能自动校准及进行数据管理等。

POCT 的发展分为3个阶段。第一阶段为不依赖仪器的系统， 一般不需要配套仪器，采用干片 或浸渍试剂的纸条进行化学反应，通过肉眼即可判断结果。第二阶段也即目前所采用的依赖仪器 的POCT 系统，采用微电极、传感器、计算机和网络技术，可对整个POCT 的流程进行实时监控，通 过微芯片和条形码将数字信息输入LIS。第三阶段即未来的POCT, 将着重于无创伤、少创伤技术， 它不仅可减少病人的痛苦，也可从根本上减少分析前误差。

**四、POCT** **的质量管理**

1. 人员 POCT 操作人员必须经规范化培训，培训者可以是临床实验室的检验专业人员或仪 器供应技术专家，培训内容包括标本采集、仪器操作规程、仪器维护、质量控制和安全等。在POCT 检测过程中，标本采集不当是最大的误差来源，而且室内质控无法检测出该误差，只能通过认真培 训、持续性的监督和改进加以控制。对于培训后的POCT 操作人员要进行能力评估，培训合格者给 予证书。通过周期性的确认和再培训，保证其具有持续性工作能力。未经培训的人员或培训不合 格者不得使用POCT 系统。

2. 操作程序 建立标准操作程序(SOP) 是控制POCT 质量的基本保证，每个检测项目都要建 立SOP,主要包括操作原理、定标及确认定标、质量控制程序、标本收集及处理、操作程序、结果报告 范围、医学警戒值、线性范围、参考文献、试剂及相关物品的准备、失控时的纠正步骤、参考区间、标 本的保管及贮存条件、检测系统出现故障所采取的补救措施等内容。

**3.** **仪器选择** 选购POCT仪器要考虑仪器的性能、价格、培训、维修等各方面，测量方法的简 便快捷和测量结果的准确可靠是应考虑的主要内容，如开展的检测项目，实验允许总误差，正确度 和精密度，检测周期(TAT), 常规分析量，环境条件及贮存条件，结果比对符合情况及售后服务等。

**4.** **质量控制** 尽管POCT生产厂家设计了仪器内部的质量控制，但它们往往是不全面的，有

476 **第四篇** **实** **验** **诊** **断**

的仅检测试纸条的质量，有的仅检测仪器的信号与数据传输，因此有条件时还必须选用一定的控 制物进行质控，并应定期与临床实验室的自动化仪器进行比对。不同的检测项目或不同的 POCT 仪对质量控制有不同的要求。如便携式血凝仪，不仅每天要用仪器厂商提供的正常和异常血浆进 行质控，每月还要用新鲜血浆在方法学相同、试剂接近的同类仪器间进行比对。

**5.** **组织管理体系** 《床旁检测管理办法(草案)》对组织机构提出了明确要求：①二级以上医 院及医疗机构应成立床旁检测管理的专门机构，由主管领导和医务处牵头，护理、临床实验室等相 关人员参与；②床旁检测管理机构指派一名具有中级以上或相当专业技术职称，并在实验医学方 面经过正规培训的部门主任，监督床旁检测程序是否与国家、地区的有关规则及制度相符合；③床 旁检测管理机构可以聘请有经验的医生或具有高级职称的检验医生(技师)担任顾问，负责协调床 旁检测管理机构和临床之间的沟通，并负责解释检验结果；④床旁检测操作人员包括经培训的医 生、护士、实验技术人员；⑤床旁检测管理机构主任可以任命一个具有全面的实验室技术知识，并 有2年以上综合实验室工作经验的床旁检测协调员，协助床旁检测部门主任、各主管及检验人员的 工作。

(岳保红)





**第五篇**

**辅** **助** **检** **查**





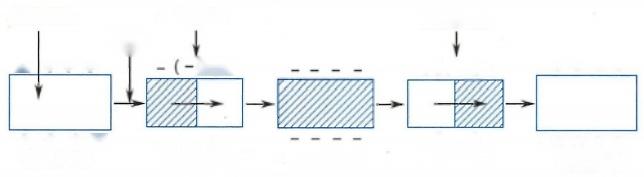
**第** **一** **章** **心** **电** **图**

**第一节** **临床心电学的基本知识**

**一** **、心电图产生原理**

心脏机械收缩之前，先产生电激动，心房和心室的电激动可经人体组织传到体表。心电图(elec- trocardiogram,ECG)是利用心电图机从体表记录心脏每一心动周期所产生电活动变化的曲线图形。

心肌细胞在静息状态时，膜外排列阳离子带正电荷，膜内排列同等比例的阴离子带负电荷，保持 平衡的极化状态，不产生电位变化。当细胞一端的细胞膜受到刺激(阈刺激),其通透性发生改变，使 细胞内外正、负离子的分布发生逆转，受刺激部位的细胞膜出现除极化，使该处细胞膜外正电荷消失而其 前面尚未除极的细胞膜外仍带正电荷，从而形成一对电偶(dipole)。 电源(正电荷)在前，电穴(负电荷) 在后，电流自电源流入电穴，并沿着一定的方向迅速扩展，直到整个心肌细胞除极完毕。此时心肌细胞膜 内带正电荷，膜外带负电荷，称为除极(depolarization)状态。嗣后，由于细胞的代谢作用，使细胞膜又逐渐 复原到极化状态，这种恢复过程称为复极(repolarization)过程，复极与除极先后程序一致，但复极化的电 偶是电穴在前，电源在后，并较缓慢向前推进，直至整个细胞全部复极为止(图5-1-1)。



除极电偶

刺激

+)+

- (-+)+

除极过程

复极电偶

+(+-)-

+(+-)-

复极过程

+ + + +

静息状态

+ + + + 静息状态

除极完毕

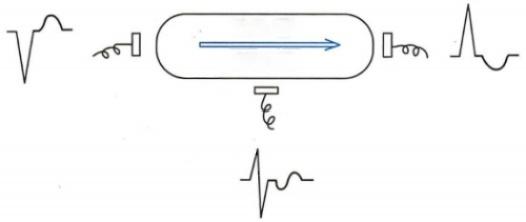
心肌细胞

+ + + +

+ +++

图5-1-1 单个心肌细胞的除极和复极过程以及所产生的电偶变化

就单个细胞而言，在除极时，检测电极对向电源(即面对除极方向)产生向上的波形，背向电源 (即背离除极方向)产生向下的波形，在细胞中部则记录出双向波形。复极过程与除极过程方向相同， 但因复极化过程的电偶是电穴在前，电源在后，因此记录的复极波方向与除极波相反(图5-1-2)。



除 极

复极

图5-1-2 单个心肌细胞检测电极方位与除极、复极波形方向的关系

(箭头示除极与复极的方向)



第一章 心 电 图 479

需要注意，在正常人的心电图中，记录到的复极波方向常与除极波主波方向一致，与单个心肌 细胞不同。这是因为正常人心室的除极从心内膜向心外膜，而复极则从心外膜开始，向心内膜方 向推进，其确切机制尚未完全清楚。

由体表所采集到的心脏电位强度与下列因素有关：①与心肌细胞数量(心肌厚度)成正比关 系；②与探查电极位置和心肌细胞之间的距离成反比关系；③与探查电极的方位和心肌除极的方 向所构成的角度有关，夹角愈大，心电位在导联上的投影愈小，电位愈弱(图5-1-3)。这种既具有强 度，又具有方向性的电位幅度称为心电“向量”(vector),通常用箭头表示其方向，而其长度表示其 电位强度。心脏的电激动过程中产生许多心电向量。由于心脏的解剖结构及其电活动相当错综 复杂，致使诸心电向量间的关系亦较复杂，然而一般均按下列原理合成为“心电综合向量” (resultant vector):同一轴的两个心电向量的方向相同者，其幅度相加；方向相反者则相减。两个心 电向量的方向构成一定角度者，则可应用“合力”原理将二者按其角度及幅度构成一个平行四边 形，而取其对角线为综合向量(图5-1-4)。可以认为，由体表所采集到的心电变化，乃是全部参与 电活动心肌细胞的电位变化按上述原理所综合的结果。

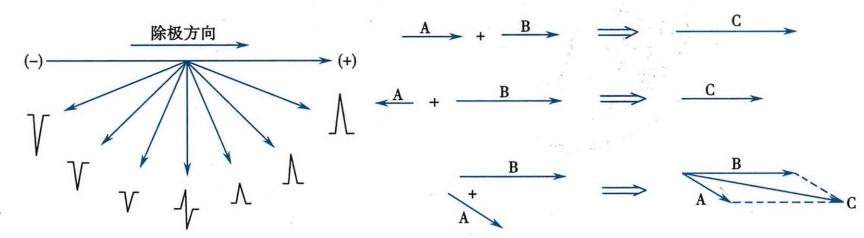


图5-1-3 检测电极电位和波形与心

肌除极方向的关系

图5-1-4 综合向量的形成原则

**二、心电图各波段的组成和命名**

心脏的特殊传导系统由窦房结、结间束(分为前、中、后结间束)、房间束(起自前结间束，称 Bachmann 束)、房室交界区(房室结、希氏束)、束支(分为左、右束支，左束支又分为前分支和后分 支)以及浦肯野纤维(Pukinje fiber)构成。心脏的传导系统与每一心动周期顺序出现的心电变化密 切相关(图5-1-5)。

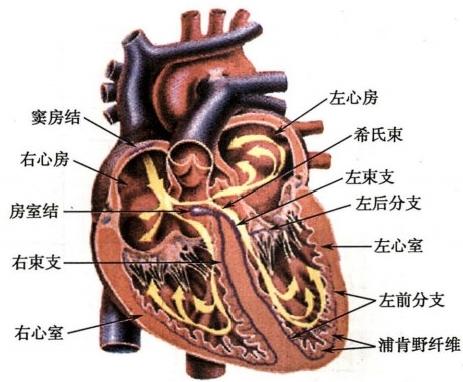


图5-1-5 心脏特殊传导系统

480 第五篇 辅 助 检 查



正常心电活动始于窦房结，兴奋心房的同时经结间束传导至房室结(激动传导在此处延迟0.05~ 0.07秒),然后循希氏束→左、右束支→浦肯野纤维顺序传导，最后兴奋心室。这种先后有序的电激动的 传播，引起一系列电位改变，形成了心电图上的相应的波段(图5-1-6)。临床心电学对这些波段规定了统 一的名称：①最早出现的幅度较小的P 波，反映心房的除极过程；②PR 段(实为PQ 段，传统称为PR 段 ) 反映心房复极过程及房室结、希氏束、束支的电活动；P 波与PR 段合计为PR 间期，反映自心房开始除极 至心室开始除极的时间；③幅度最大的QRS 波群，反映心室除极的全过程；④除极完毕后，心室的缓慢和 快速复极过程分别形成了ST 段和T 波；⑤QT间期为心室开始除极至心室复极完毕全过程的时间。



图5-1-6 心脏各部位动作电位与心电图各波段的关系

QRS 波群可因检测电极的位置不同而呈多种形态，已统一命名如下：首先出现的位于参考水平线 以上的正向波称为R 波；R 波之前的负向波称为Q 波；S 波 是R 波之后第一个负向波；R '波是继S 波 之后的正向波；R '波后再出现负向波称为S'波；如果 QRS 波只有负向波，则称为 QS 波。至于采用Q 或q、R或 r、S或 s 表示，应根据其幅度大小而定， 一般而言，若各波振幅<0.5mV, 则用小写英文字母 q、r、s表示；若振幅≥0.5mV, 则用大写英文字母Q、R、S表示。图5-1-7为QRS 波群命名示意图。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| qRs | Rs | qR | RS | QR |
| QRS | rs | Qr | QS | QS  (带有胚胎r) |
| rsr's' |  | rsR' | rR' | R(顶切迹) |

图5-1-7 QRS 波群命名示意图

2 记



第一章 心 电 图 481

正常心室除极始于室间隔中部，自左向右方向除极；随后左右心室游离壁从心内膜朝心外膜 方向除极；左心室基底部与右心室肺动脉圆锥部是心室最后除极部位。心室肌这种规律的除极顺 序，对于理解不同电极部位QRS 波形态的形成颇为重要。

**三、心电图导联体系**

在人体不同部位放置电极，并通过导联线与心电图机电流计的正负极相连，这种记录心电图 的电路连接方法称为心电图导联。电极位置和连接方法不同，可组成不同的导联。在长期临床心 电图实践中，已形成了一个由Einthoven创设而目前广泛采纳的国际通用导联体系(lead system) 称为常规12导联体系。

1. 肢体导联 (limb leads) 包括标准肢体导联 I、Ⅱ、Ⅲ及加压肢体导联aVR、aVL、aVF。 肢体导联的电极主要放置于右臂(R)、左臂(L)、左腿(F), 连接此三点即成为所谓Einthoven三角 (图5-1-8A、B)。

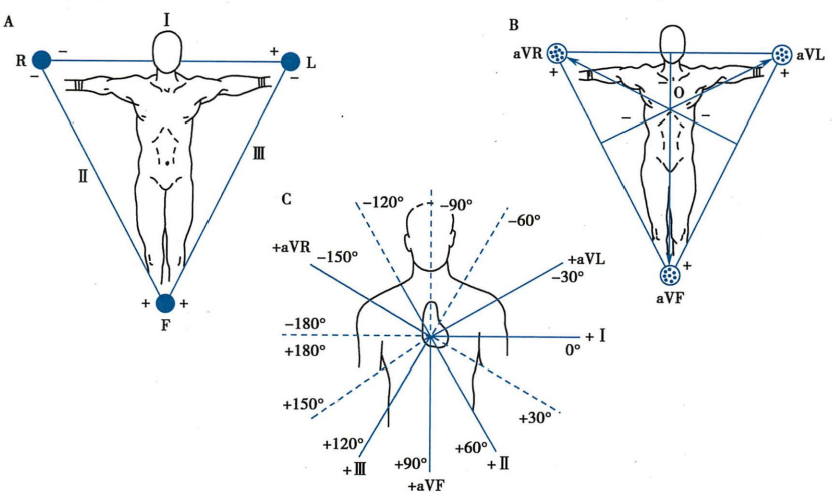


图5-1-8 肢体导联的导联轴

A. 标准导联的导联轴；B.加压肢体导联的导联轴；C.肢体导联额面六轴系统

在每一个标准导联正负极间均可画出一假想的直线，称为导联轴。为便于表明6个导联 轴之间的方向关系，将I、Ⅱ、Ⅲ导联的导联轴平行移动，使之与aVR、aVL、aVF的导联轴一并 通过坐标图的轴中心点，便构成额面六轴系统(hexaxial system)(图5-1-8C)。 此坐标系统 采用±180°的角度标志。以左侧为0°,顺钟向的角度为正，逆钟向者为负。每个导联轴从 中心点被分为正负两半，每个相邻导联间的夹角为30°。此对测定心脏额面心电轴颇有 帮助。

肢体各导联的电极位置和正负极连接方式见图5-1-9和图5-1-10。

**2.** **胸导联** **(chest** **leads)** 包括V₁~V₆ 导联。检测之正电极应安放于胸壁规定的部位，另 将肢体导联3个电极分别通过5K 电阻与负极连接构成中心电端(central terminal)(图5-1-11)。胸 导联检测电极具体安放的位置为(图5-1-12):V,位于胸骨右缘第4肋间；V₂ 位于胸骨左缘第4肋 间 ；V₃ 位于V₂ 与V₄ 两点连线的中点；V.位于左锁骨中线与第5肋间相交处；V₃ 位于左腋前线与V₄ 同一水平处；V₆ 位于左腋中线与V₄ 同一水平处。

**482** **第五篇** **辅** **助** **检** **查**

Ⅱ导联

I 导联

图5-1-9 标准导联的电极位置及正负极连接方式

I导联：左臂(正极)右臂(负极);Ⅱ导联：左腿(正极)右臂(负极);Ⅲ导联：左腿(正极)左臂(负极)

aVF导联

aVL导联

图5-1-10 加压肢体导联的电极位置及电极连接方式

图5-1-11 胸导联电极的连接方式 V 表示胸导联检测电极并与正极连 接，3个肢体导联电极分别通过5K 电 阻与负极连接构成中心电端

图5-1-12 胸导联检测电极的位置(A) 及此位置与心室壁部位的关系(B)

第一章 心 电 图 **483**

临床上诊断后壁心肌梗死还常选用V₇~V, 导联：V,位于左腋后线V₄ 水平处；Vg位于左肩胛骨 线V₄ 水平处；V,位于左脊旁线V₄ 水平处。小儿心电图或诊断右心病变(例如右心室心肌梗死)有 时需要选用V₃a～V₆R导联，电极放置右胸部与V₃~V₆ 对称处。

需要指出：所有的导联实质上都是“双极”导联，因此，近年来建议在描述标准肢体导联、加压 肢体导联和胸导联时，不应再区分“单极”和“双极”,也不应再使用这两个术语。

**第二节** **心电图的测量和正常数据**

**一、心电图测量**

心电图多描记在特殊的记录纸上(图5-1-13)。心电图记录纸由纵线和横线划分成各为 1mm² 的小方格。当走纸速度为25mm/s 时，每两条纵线间(1mm) 表示0.04秒(即40毫秒), 当标准电压1mV=10mm 时，两条横线间(1mm) 表示0. 1mV。 每5个小方格可以构成一个大 方格，大方格依然是一个正方形，它的横坐标代表的时间则是0.2秒(200毫秒),而纵坐标代 表的电压则是0.5mV。

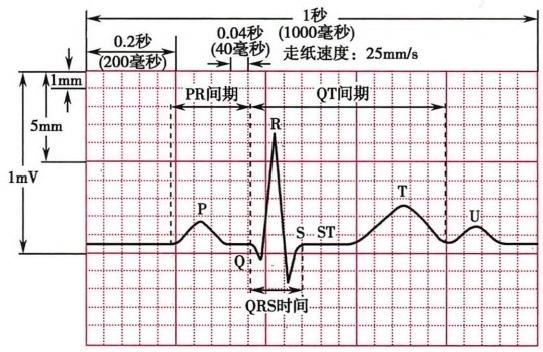


图5-1-13 心电图各波段的测量

**(一)心率的测量**

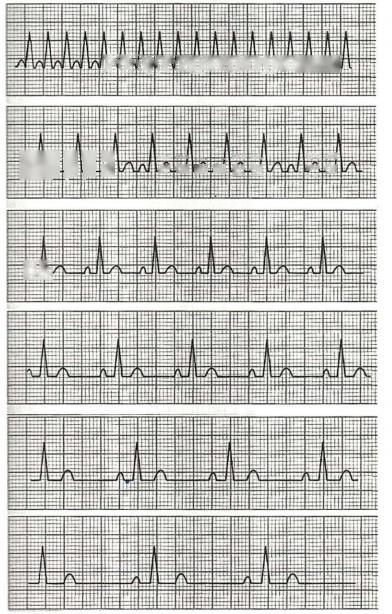
在安静清醒的状态下，正常心率范围在60～100次/分。测量心率时，根据心脏节律是否规整， 可采取不同的测量方法：①在心脏节律规整的情况下，只需要测量一个RR ( 或PP) 间期的秒数，然 后被60除即可求出。例如RR 间距为4个大格(0.8秒),则心率为60/0.8=75次/分，具体如图5- 1-14所示。②在心脏节律不规整的情况下， 一般可以先数6秒的心搏数，然后乘以10作为心率。 如图5-1-15所示的心电图，6秒的心搏数是10次，由此可以粗略计算出心率为10×10=100次/分。 此外，还可采用查表法或使用专门的心率尺直接读出相应的心率数。

**(二)各波段振幅的测量**

P 波振幅测量的参考水平应以P波起始前的水平线为准。测量QRS 波群、J点、ST 段、T 波和u 波振幅，统一采用QRS 起始部水平线作为参考水平。如果QRS 起始部为一斜段(例如受心房复极 波影响，预激综合征等情况),应以QRS 波起点作为测量参考点。测量正向波形的高度时，应以参 考水平线上缘垂直地测量到波的顶端；测量负向波形的深度时，应以参考水平线下缘垂直地测量 到波的底端。



484 第五篇 辅 助 检 查

nhv

J

时

AA

元

1个大格，300次/分

A

2个大格，150次/分



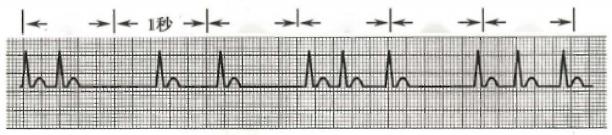
3个大格，100次/分

4个大格，75次/分

5个大格，60次/分

6个大格，50次/分

图5-1-14 心脏节律规整时，心率与格子数对应关系示意图



1秒 1秒 1秒 1秒 1秒

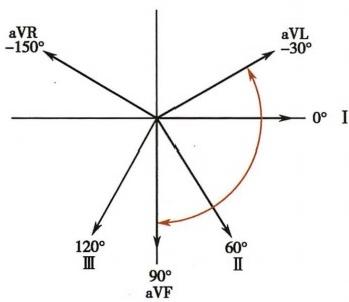
图5-1-15 心脏节律不规整时，心率的计算方法示意图

( 三 ) 各 波 段 时 间 的 测 量

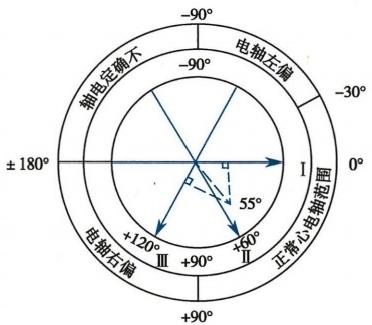
近年来已开始广泛使用12导联同步心电图仪记录心电图，各波、段时间测量定义已有新的规 定：测量 P 波 和QRS 波时间，应分别从12导联同步记录中最早的P 波起点测量至最晚的P 波 终 点 以及从最早QRS 波起点测量至最晚的QRS 波终点；PR 间期应从12导联同步心电图中最早的P 波 起点测量至最早的QRS 波起点；QT 间期应是12导联同步心电图中最早的QRS 波起点至最晚的T 波终点的间距。如果采用单导联心电图仪记录，仍应采用既往的测量方法：P 波 及QRS 波 时 间 应 选择12个导联中最宽的P 波 及 QRS 波进行测量；PR 间期应选择12个导联中P 波宽大且有Q 波 的导联进行测量；QT 间期测量应取12个导联中最长的QT 间期。 一般规定，测量各波时间应自波 形起点的内缘测至波形终点的内缘。

**(** **四** **)** **平** **均** **心** **电** **轴**

1. 概 念 心电轴通常指的是平均QRS 心 电 轴(mean QRS axis),它是心室除极过程中全部瞬 间向量的综合(平均QRS 向量),借以说明心室在除极过程这一 总时间内的平均电势方向和强度。 它是空间性的，但心电图学中通常所指的是它投影在前额面上的心电轴，可用任何两个肢体导联 的 QRS 波群的振幅或面积计算出心电轴。正常心电轴的范围为-30°~+90°之间；电轴位于-30°~

**第一章** **心** **电** **图** **485**

-90°范围为心电轴左偏；位于+90°~+180°范围为心电轴右偏；位于-90°~-180°范围，定义为“不 确定电轴”(indeterminate axis)(图5-1-16A)。 除测定QRS 波群电轴外，还可用同样方法测定P 波 和T 波电轴。



B

A

图5-1-16 心电轴的测量方法

A.正常心电轴及其偏移(-30°~+90°电轴不偏； -0°~-90°电轴左偏；+90°~+180°电轴右偏； -90°~-180°电轴不确定);B. 心电轴的精确测量方法

**2.** **测定方法** 临床上最常用、最简单的方法是目测 I 和aVF 导联QRS 波群的主波方向，有时 还需要结合Ⅱ导联 QRS 波群的主波方向粗略估测心电轴是否发生偏移，具体方法如下 (图5-1-17～图5-1-21)。精确的方法可采用分别测算 I 导联和Ⅲ导联的QRS 波群振幅的代数和， 然后将这两个数值分别在 I 导联和Ⅲ导联上画出垂直线，求得两垂直线的交叉点。电偶中心0点 与该交叉点相连即为心电轴，该轴与I 导联正侧的夹角即为心电轴的角度(图5-1-16B)。 另外，也 可将I 和Ⅲ导联QRS 波群的振幅代数和值通过查表直接求得心电轴。需要特别注意的是，不同方 法测定的心电轴值不完全相同。

(1)心电轴不偏：主要有两种情况：① I 导联的主波方向向上，aVF 导联的主波方向也向上(图 5-1-17A)。I 导联主波方向向上，则电轴方向位于I 导联的正向，即第一和第四象限；aVF 导联主 波方向向上，则电轴方向位于aVF 导联的正向，即第三和第四象限。两者相互重叠于第四象限 (0°~+90°),电轴不偏。② I 导联的主波方向向上，aVF 导联的主波方向向下，但Ⅱ导联的主波方 向向上(图5-1-17B)。I 导联主波方向向上，则电轴方向位于 I 导联的正向，即第一和第四象限； aVF 导联主波方向向下，则电轴方向位于aVF 导联的负向，即第一和第二象限。两者相互重叠于第 一象限(0°~-90°),但因为Ⅱ导联的主波方向向上，电轴方向投射于0°~-30°范围，电轴不偏。

(2)心电轴左偏：I 导联的主波方向向上，aVF 导联的主波方向向下，但Ⅱ导联的主波方向向 下(图5-1-18)。I 导联主波方向向上，则电轴方向位于 I 导联的正向，即第一和第四象限；aVF 导 联主波方向向下，则电轴方向位于aVF 导联的负向，即第一和第二象限。两者相互重叠于第一象 限(0°~-90°),但因为Ⅱ导联的主波方向向下，电轴方向投射于-30°~-90°范围，电轴左偏。

(3)心电轴右偏： I 导联的主波方向向下，aVF 导联的主波方向向上(图5-1-19)。 I 导联主波 方向向下，则电轴方向位于I 导联的负向，即第二和第三象限；aVF 导联主波方向向上，则电轴方向 位于aVF 导联的正向，即第三和第四象限。两者相互重叠于第三象限(+90°~+180°),电轴右偏。

(4)心电轴不确定： I 导联的主波方向向下，aVF 导联的主波方向向下(图5-1-20)。 I 导联主 波方向向下，则电轴方向位于I 导联的负向，即第二和第三象限；aVF 导联主波方向向下，则电轴方

向位于aVF 导联的负向，即第一和第二象限。两者相互重叠于第二象限(-90°~-180°),电轴方向 不确定。

sm

486 **第五篇** **辅** **助** **检** **查**

图5-1-17 心电轴不偏判断方法示意图

第一章 心 电 图 487

a° 限，所以该QRS波群的额面电轴左偏。

图5-1-18 心电轴左偏判断方法示意图

图5-1-19 心电轴右偏判断方法示意图

**488** 第五篇 辅 助 检 查

I 导联

图5-1-20 心电轴不确定判断方法示意图

aVF导联

I 导联

Ⅱ导联

额面电轴正常

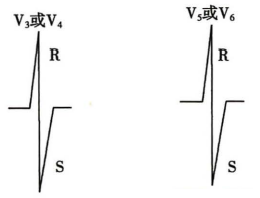
额面电轴正常

额面电轴左偏

额面电轴右偏

额面电轴极度左偏或极度右偏

图5-1-21 心电轴偏转判断方法总结



第一章 心 电 · 图 **489**

**3.** **临床意义** 心电轴的偏移， 一般受心脏在胸腔内的解剖位置、两侧心室的质量比例、心室内传 导系统的功能、激动在室内传导状态以及年龄、体型等因素影响。左心室肥厚、左前分支阻滞等可使 心电轴左偏；右心室肥厚、左后分支阻滞等可使心电轴右偏；不确定电轴可以发生在正常人(正常变 异),亦可见于某些病理情况，如肺心病、冠心病、高血压等。心电轴判断方法总结见图5-1-21。

**(五)心脏循长轴转位**

自心尖部朝心底部方向观察，设想心脏可 循其本身长轴作顺钟向或逆钟向转位。正常 时 V₃ 或 V₄ 导 联R/S 大致相等，为左、右心室过 渡区波形。顺钟向转位(clockwise rotation)时 ， 正常在V₃ 或 V₄ 导联出现的波形转向左心室方 向，即出现在 V₅、V。导 联 上 。 逆 钟 向 转 位 (counterclockwise rotation)时，正常 V₃ 或 V₄ 导 联出现的波形转向右心室方向，即出现在 V₁、



逆钟向转位

顺钟向转位

图5-1-22 心电图图形转位判断方法示意图

V₂ 导联上。顺钟向转位可见于右心室肥厚，而逆钟向转位可见于左心室肥厚。但需要指出，心电 图上的这种转位图形在正常人亦常可见到，提示这种图形改变有时为心电位的变化，并非都是心 脏在解剖上转位的结果(图5-1-22)。

**二** **、正** **常** **心** **电** **图** **波** **形** **特** **点** **和** **正** **常** **值**

正常12导联心电图波形特点见图5-1-23。

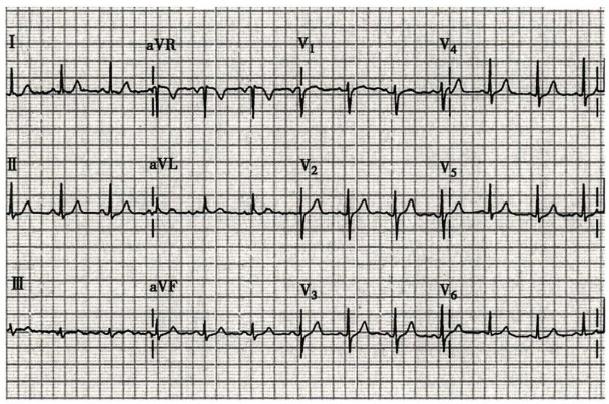
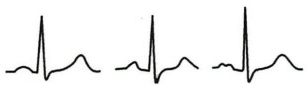


图5-1-23 正常心电图

1. P波 代表心房肌除极的电位变化。

(1)形态：P 波的形态在大部分导联上一般呈钝圆形，有时可能有轻度切迹(图5-1-24)。由于

心脏激动起源于窦房结，心房除极的综合向量指向左、前、下，所以P 波方向在 I、Ⅱ、aVF、V₄~V₆ 导联向上，aVR 导联向下，其余导联呈双向、倒置或低平均可。



双峰

钝圆

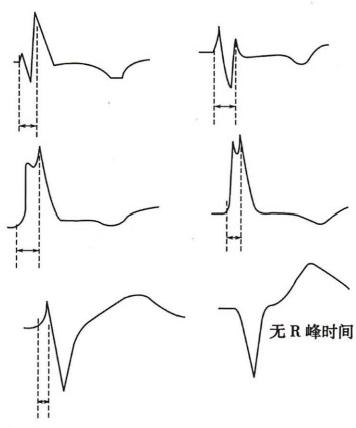
倒置

高尖

切迹

双向

图5-1-24 P 波的常见形态示意图



490

0气记

第五篇 辅 助 检 查

(2)时间：正常人P 波时间一般小于0.12秒。

(3)振幅：P 波振幅在肢体导联一般小于0.25mV, 胸导联一般小于0.2mV。

**2.PR** **间期** 从 P 波的起点至QRS波群的起点，代表心房开始除极至心室开始除极的时间。 心率在正常范围时，PR 间期为0.12~0.20秒。在幼儿及心动过速的情况下，PR 间期相应缩短。 在老年人及心动过缓的情况下，PR 间期可略延长，但一般不超过0.22秒。

**3.QRS** **波群** 代表心室肌除极的电位变化。

(1)时间：正常人QRS 时间一般不超过0.11秒，多数在0.06~0.10秒。

(2)形态和振幅：在胸导联，正常人V₁ 、V₂导联多呈 rS型，V₁ 的 R 波一般不超过1.0mV。Vs、 V₆ 导联QRS 波群可呈qR、qRs、Rs或R 型，且R 波一般不超过2.5mV。 胸导联的R 波 自V₁ 至V,逐 渐增高，V₆ 的 R 波一般低于V₃ 的 R 波。通常V₂ 的 S 波较深，V₂ 至 V₆ 导联的S 波逐渐变浅。 V₁ 的 R/S 小于1 ,V₅ 的 R/S 大于1。在V₃ 或 V₄ 导联，R 波和S 波的振幅大体相等。在肢体导联， I、Ⅱ导 联的QRS 波群主波一般向上，Ⅲ导联的QRS 波群主波方向多变。 aVR 导联的QRS 波群主波向下， 可呈QS、rS、Sr'或Qr型。 aVL 与 aVF 导联的QRS 波群可呈qR、Rs或 R 型，也可呈rS型。正常人 aVR 导联的R 波一般小于0.5mV,I 导联的R 波小于1.5mV,aVL 导联的R 波小于1.2mV,aVF 导 联的R 波小于2.0mV。

6个肢体导联的QRS 波群振幅(正向波与负向波振幅的绝对值相加)一般不应都小于0.5mV, 6个胸导联的QRS 波群振幅(正向波与负向波振幅的绝对值相加)一般不应都小于0.8mV, 否则称 为低电压。

(3)R 峰时间(R peak time):过去称为类本位曲

折时间或室壁激动时间，指QRS 起点至 R 波顶端垂

直线的间距。如有R '波，则应测量至R '峰；如 R 峰呈

切迹，应测量至切迹第二峰。各种波形的R 峰时间测

量方法见图5-1-25。正常R 峰时间在V,、V₂导联一般

不超过0.03秒，在V₅ 、V₆导联一般不超过0.05秒。R

峰时间延长见于心室肥大，预激综合征及心室内传导

阻滞。

(4)Q 波：正常人的Q 波时限一般不超过0.03

秒(除Ⅲ和aVR 导联外)。Ⅲ导联Q 波的宽度可达

0.04秒。 aVR 导联出现较宽的Q 波或呈QS 波均属

正常。正常情况下，Q 波深度不超过同导联R 波振幅

的1/4。正常人V₁ 、V₂导联不应出现 Q 波，但偶尔可

呈QS 波。

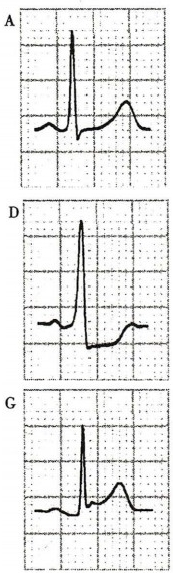
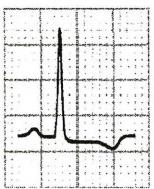
4.J 点 QRS 波群的终末与ST 段起始之交接点 图5-1-25 各种波形的R 峰时间测量方法

称为J 点。

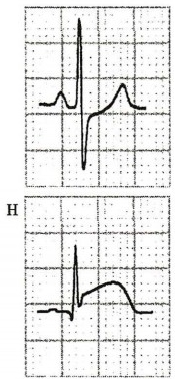
J点大多在等电位线上，通常随ST 段的偏移而发生移位。由于心动过速等原因，使心室除极 与心房复极并存，导致心房复极波(Ta 波)重叠于QRS 波群的后段，可发生J点下移。

5.ST 段 自 QRS 波群的终点至T 波起点间的线段，代表心室缓慢复极过程(图5-1-26)。

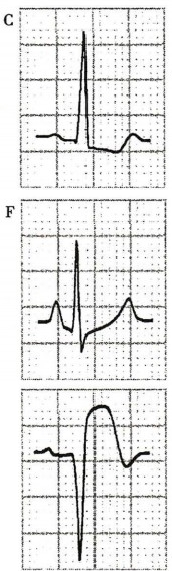
正常的 ST 段大多为一等电位线，有时亦可有轻微的偏移，但在任一导联，ST 段下移一般 不超过0.05mV。 成人ST 段抬高在V₂ 和 V₃ 导联较明显，可达0.2mV 或更高，且男性抬高程 度一般大于女性。在V₄~V₆ 导联及肢体导联，ST 段抬高的程度很少超过0.1mV。 部分正常 人(尤其是年轻人),可因局部心外膜区心肌细胞提前复极导致部分导联J 点上移、ST 段呈现 凹面向上抬高(常出现在V₂~V₅ 导联及Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联),通常称之为早期复极，大多属正常 变异(图5-1-27)。

第 一 章 心 电 . 图 **491**

B



E



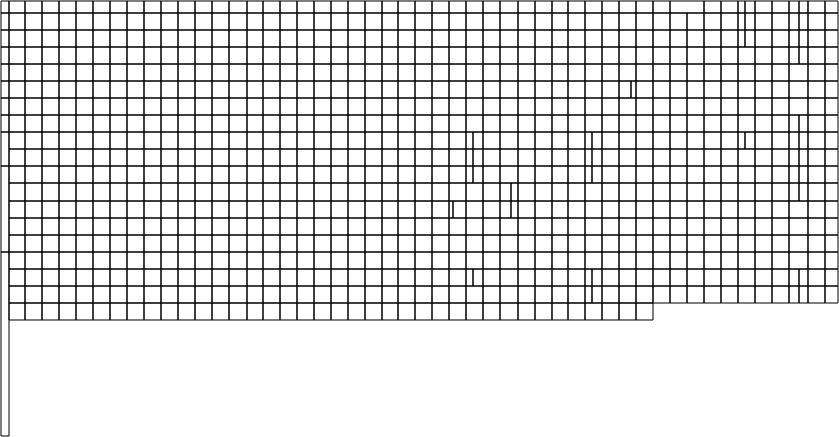
I

图5-1-26 常见的ST 段形态改变示意图

A. 正常ST 段 ；B. 水平型下移；C. 下斜型下移；D. 完全水平型下移；

E. 连接点(J 点)下移；F.假性ST 段下移；G. 凹面向上型抬高；H. 弓

背向上型抬高；I.弓背向上型抬高

性 进

生

出出 制出

A V

VR

Ⅱ A I V₂ W

V

词

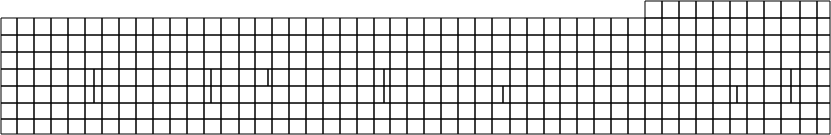
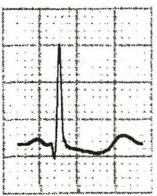
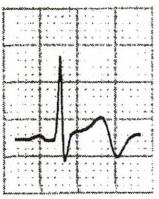
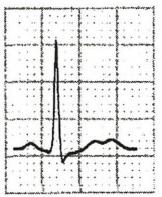
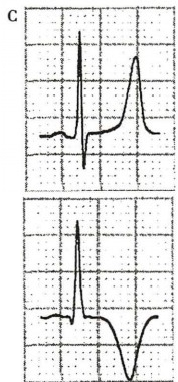
Ⅲ A X F X

图5-1-27 早期复极 (V₂~V₅ 导联ST 段呈凹面向上抬高)

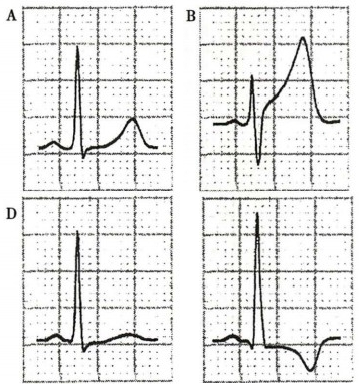
6.T 波 代表心室快速复极时的电位变化。

(1)形态：正常T 波形态两肢不对称，前半部斜度较平缓，而后半部斜度较陡(图5-1-28)。T 波的 方向大多与QRS 主波的方向一致。T 波方向在 I、Ⅱ、V₄~V₆ 导联向上，aVR 导联向下，Ⅲ、aVL、 aVF、V₁~V₃ 导联可以向上、双向或向下。若V₁ 的 T 波方向向上，则V₂~V₆ 导联就不应再向下。

**492** **第五篇** **辅** **助** **检** **查**



F



E

G H

I

图5-1-28 常见的T 波形态改变示意图

A. 正常T 波；B. 高耸T 波；C.高尖T 波；D. 低平T 波；E. 倒置T 波； F.冠状T 波；G. 双峰T 波；H. 正负双向T 波；L 负正双向T 波

(2)振幅：除Ⅲ、aVL、aVF、V₁~V₃导联外，其他导联T 波振幅一般不应低于同导联R 波的1/ 10。T 波在胸导联有时可高达1.2~1.5mV 尚属正常。

7.QT 间 期 指 QRS 波群的起点至T 波终点的间距，代表心室肌除极和复极全过程所需的 时间。

QT 间期长短与心率的快慢密切相关，心率越快，QT 间期越短，反之则越长。心率在60～100 次/分时，QT 间期的正常范围为0.32~0.44秒。由于QT 间期受心率的影响很大，所以常用校正的 QT 间期(QTc), 通常采用Bazett公式计算：QTc=QT/ √RR。QTc 就是RR 间期为1秒(心率60次/ 分)时的QT 间期。传统的QFc 的正常上限值设定为0.44秒，超过此时限即认为QT 间期延长。 一 般女性的QT 间期较男性略长。近年推荐的QT 间期延长的标准为：男性 QTc 间期≥0.45秒，女性 ≥0.46秒。

QT 间期另一个特点是不同导联之间的QT 间期存在一定的差异，正常人不同导联间的 QT 间 期差异最大可达50ms,以 V₂ 、V₃导联QT 间期最长。

8.u 波 在 T 波之后0.02~0.04秒出现的振幅很低小的波称为u 波，其产生机制至今仍 未完全清楚，近年的研究认为，心室肌舒张的机械作用可能是形成u 波的原因。正常u 波的形 态为前半部斜度较陡，而后半部斜度较平缓，与T 波恰好相反。 u 波方向大体与T 波相一致。u 波在胸导联较易见到，以V₂~V₃ 导联较明显。 u 波振幅的大小与心率快慢有关，心率增快时u 波振幅降低或消失，心率减慢时 u 波振幅增高。 u 波明显增高常见于低血钾。 u 波倒置可见于 高血压和冠心病。

**三、** **小儿心电图特点**

为了正确评估小儿心电图，需充分认识其特点。小儿的生理发育过程迅速，其心电图变化也

202

第一章 心 电 图 493

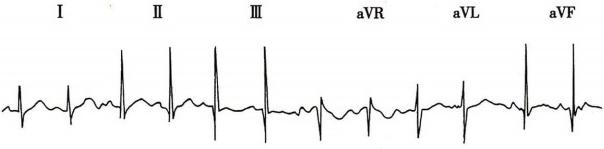
较大。总的趋势可概括为自起初的右心室占优势型转变为左心室占优势型的过程，其具体特点可 归纳如下：

1.小儿心率比成人快，至10岁以后即可大致保持为成人的心率水平(60～100次/分)。小儿 的PR 间期较成人为短，7岁以后趋于恒定(0.10~0.17秒),小儿的QTc 间期较成人略长。

2. 小儿的 P 波时间较成人稍短(儿童<0.09秒),P 波的电压于新生儿较高，以后则较成人 为低。

3.婴幼儿常呈右心室占优势的 QRS 图形特征。 I 导联有深 S 波；V₁ (V₃n) 导联多呈高 R 波而 Vs、V₆导联常出现深S 波；Ry₁电压随年龄增长逐渐减低，Rys逐渐增高。小儿Q 波较成人为深(常 见于Ⅱ、Ⅲ、aVF导联);3个月以内婴儿的QRS初始向量向左，因而V₅、V₆常缺乏q 波。新生儿期 的心电图主要呈“悬垂型”,心电轴>+90°,以后与成人大致相同。

4.小儿T 波的变异较大，于新生儿期，其肢体导联及右胸导联常出现T 波低平、倒置(图5-1- 29)。



V₃R V₁ V₂ V₃ V₄ Vs V₆

I

Ⅱ

Ⅲ

aVL

aVF

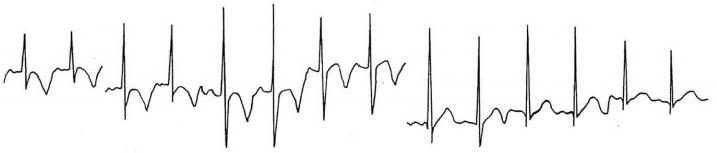


图5-1-29 小儿心电图(9个月婴儿)

第三节 心房肥大和心室肥厚

一 、心房肥大

心房肥大多表现为心房的扩大而较少表现心房肌肥厚。心房扩大引起心房肌纤维增长变粗 以及房间传导束牵拉和损伤，导致整个心房肌除极综合向量的振幅和方向发生变化。心电图上主 要表现为P 波振幅、除极时间及形态改变。

(一)右心房肥大

正常情况下右心房先除极，左心房后除极(图5-1-30A)。 当右心房肥大(right atrial enlargement)时，除极时间延长，往往与稍后除极的左心房时间重叠，故总的心房除极时间并未延 长，心电图主要表现为心房除极波振幅增高(图5-1-30B):

1.P 波尖而高耸，其振幅≥0.25mV, 以Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联表现最为突出，又称“肺型P 波”。

2.V₁ 导联P 波直立时，振幅≥0.15mV,如 P 波呈双向时，其振幅的算术和≥0.20mV(图5-1- 31)。

3. P 波电轴右移超过75°。

需要强调：上述P 波异常改变除见于右心房肥大外，心房内传导阻滞、各种原因引起的右心房 负荷增加(例如肺栓塞)、心房梗死等亦可出现类似的心电图表现。



**494** **第五篇** **辅** **助** **检** **查**

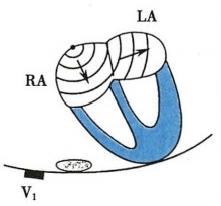


图5-1-30

A B C

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 正常 | 右心房肥大 | 左心房肥大 |
| Ⅱ |  |  |  |
| ₁  V |  |  |  |

心房除极顺序及心房肥大的心电图表现示意图

RA:右心房 LA:左心房

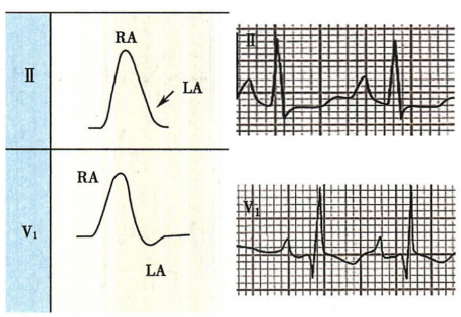


图5-1-31 右心房肥大

RA:右心房 LA:左心房

**(二)左心房肥大**

由于左心房最后除极，当左心房肥大(left atrial enlargement)时，心电图主要表现为心房除极时 间延长(图5-1-30C):

1.P 波增宽，其时限≥0.12秒，P 波常呈双峰型，两峰间距≥0.04秒，以I、Ⅱ、aVL导联明显， 又称“二尖瓣型P 波”。

2.PR 段缩短，P 波时间与PR 段时间之比>1.6。

3.V₁ 导联上P 波常呈先正而后出现深宽的负向波。将V₁ 负向P 波的时间乘以负向P 波振幅， 称为 P 波终末电势(P-wave terminal force,Ptf)。左心房肥大时，Ptfy(绝对值)≥0.04mm · s (图5-1- 32)。

需要强调：上述P 波异常改变并非左心房肥大所特有，心房内传导阻滞、各种原因引起的左心 房负荷增加(例如左心室功能不全)、心房梗死等亦可出现类似的心电图表现。

**(三)双心房肥大**

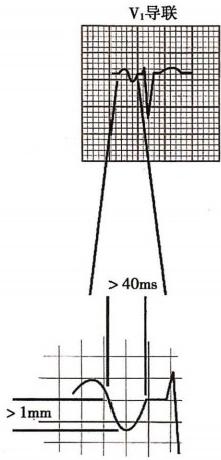
双心房肥大(biatrial enlargement)的心电图表现为(图5-1-33):

1.P 波增宽≥0.12秒，其振幅≥0.25mV。

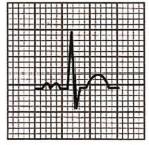
2.V, 导联 P 波高大双相，上下振幅均超过正常范围。

需要指出的是，上述所谓“肺型P 波”及“二尖瓣型P 波”,并非慢性肺源性心脏病及二尖瓣疾

艺记

第 一 章 心 电 图 **495**

Ⅱ导联



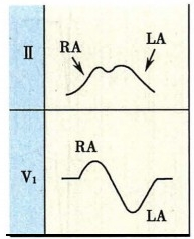


图5-1-32 左心房肥大

RA 右心房 LA:左心房

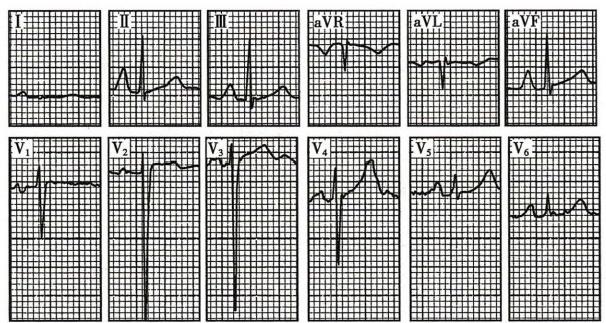


图5-1-33 双心房肥大

病所特有，故不能称为具有特异性的病因学诊断意义的心电图改变。

**二、心室肥厚**

心室肥厚是由于心室舒张期或(和)收缩期负荷过重所致，是器质性心脏病的常见后果。当心

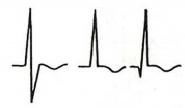
室肥厚达到一定程度时可引起心电图发生变化。 一般认为其心电的改变与下列因素有关：

1. 心肌纤维增粗、截面积增大，心肌除极产生的电压增高。

2. 心室壁的增厚及心肌细胞变性所致传导功能低下，均可使心室肌激动的时程延长。

3. 心室壁肥厚引起心室肌复极顺序发生改变。

上述心电变化可以作为诊断心室肥厚及有关因素的重要依据。但心电图在诊断心室肥厚方 面存在一定局限性，不能仅凭某一项指标而作出肯定或否定的结论，主要是因为：①来自左、右心 室肌相反方向的心电向量进行综合时，有可能互相抵消而失去两者各自的心电图特征，以致难于 作出肯定诊断；②除心室肥厚外，同样类型的心电图改变尚可由其他因素所引起。因此，作出心室 肥厚诊断时，需结合临床资料以及其他的检查结果，通过综合分析，才能得出正确结论。

**496** 第五篇 辅 助 检 查

**(** **一)左心室肥厚**

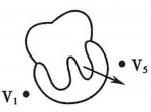
正常左心室的位置位于心脏的左后方，且左心室壁明显厚于右心室，故正常时心室除极综合向量 表现左心室占优势的特征(图5-1-34A)。 左心室肥厚(left ventricular hypertrophy)时，可使左心室优势 的情况显得更为突出，引起面向左心室的导联(I、aVL、Vs和V₆) 其 R 波振幅增加，而面向右心室的导 联(V₁ 和V₂) 则出现较深的S 波(图5-1-34B)。 左心室肥厚时，心电图上可出现如下改变：

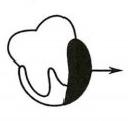
V₁

A

B

C







Vs







图5-1-34 左、右心室肥厚的机制及心电图表现

A.正常；B. 左心室肥厚；C. 右心室肥厚(箭头分别示正常、左心 室肥厚及右心室肥厚时的心室除极综合向量)

1. QRS波群电压增高，常用的左心室肥厚电压标准如下：

胸导联：Rys或 Rv₆>2.5mV;Rys+Sv>4.0mV (男性)或>3.5mV (女性)。

肢体导联：R₁>1.5mV;R₂v₁>1.2mV;R₂vg>2.0mV;R₁+Sm>2.5mV。

Cornell标准：R∴L+Sv₃>2.8mV(男性)或>2.0mV (女性)。

需要指出的是，每个电压标准诊断左心室肥厚的敏感性和特异性是不同的。另外，QRS 波 群 电压还受到年龄、性别及体型差异等诸多因素的影响。心电图电压标准诊断左心室肥厚的敏感性 通常较低(<50%),而特异性较高(85%～90%)。

2. 可出现额面QRS 心电轴左偏。

3.QRS 波群时间延长到0.10~0.11秒。

4. 在 R 波为主的导联(如V₅ 、V₆导联)上，其ST 段可呈下斜型压低达0.05mV 以上，T 波低平、 双向或倒置。在以S 波为主的导联(如V₁ 导联)上则反而可见直立的T 波。此类ST-T 改变多为继 发性改变，亦可能同时伴有心肌缺血(图5-1-35)。

在符合一项或几项QRS 电压增高标准的基础上，结合其他阳性指标之一，一般支持左心室肥 厚的诊断。符合条件越多，诊断的可靠性越大。如仅有QRS 电压增高，而无其他任何阳性指标者， 诊断左心室肥厚应慎重。

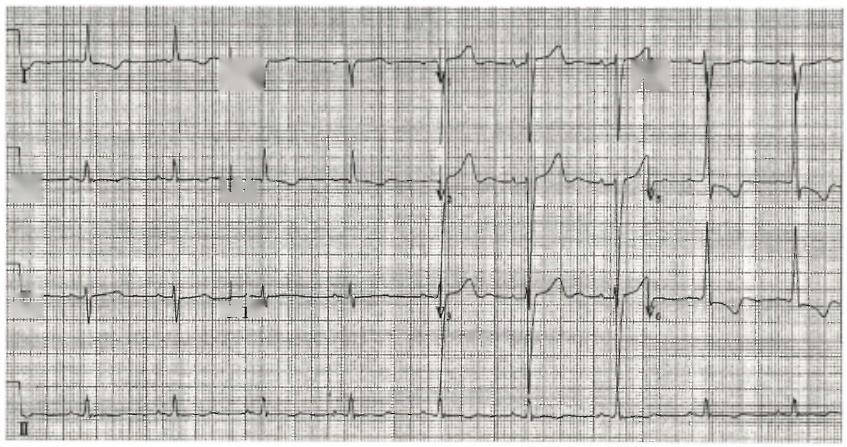
**(二)右心室肥厚**

右心室壁厚度仅有左心室壁的1/3,只有当右心室壁的厚度达到相当程度时，才会使综合向量 由左心室优势转向为右心室优势，并导致位于右心室面导联(V₁ 、aVR) 的 R 波增高，而位于左心室

2 记

第一章 心 电 图 497

V

SR

.

Ivl

醒

Ⅲ AVh

图5-1-35 左心室肥厚

面导联(I、aVL、V₅)的 S 波变深(图5-1-34C)。 右心室肥厚(right ventricular hypertrophy)可具有如 下心电图表现：

1.V₁ 导联 R/S≥1,呈 R 型或 Rs 型，重度右心室肥厚可使V₁ 导联呈qR 型(除外心肌梗死);V₅ 导联R/S≤1 或 S 波比正常加深；aVR 导联以R 波为主，R/q 或 R/S≥1。

2.Rv+Svs>1.05mV (重症>1.2mV);R₀vn>0.5mV。

3. 心电轴右偏≥+90°(重症可>+110°)。

4. 常同时伴有右胸导联(V₁ 、V₂)ST 段压低及T 波倒置，属继发性ST-T改变(图5-1-36)。

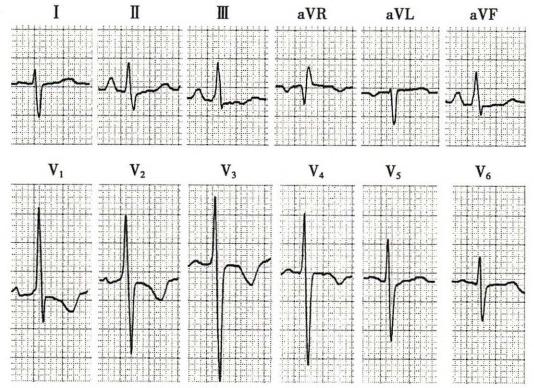


图5-1-36 右心室肥厚

除了上述典型的右心室肥厚心电图表现外，临床上慢性肺源性心脏病的心电图特点为(图5-1- 37):V₁~V₆ 导联呈rS型(R/S<1), 即所谓极度顺钟向转位；I 导联QRS 低电压；心电轴右偏；常伴 有P 波电压增高。此类心电图表现是由于心脏在胸腔中的位置改变、肺体积增大及右心室肥厚等 因素综合作用的结果。

诊断右心室肥厚，有时定性诊断(依据V₁ 导联QRS 形态及电轴右偏等)比定量诊断更有价值。

**498** **第五篇** **辅** **助** **检** **查**

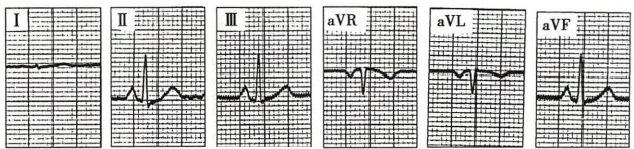




图5-1-37 慢性肺源性心脏病

一般来说，阳性指标愈多，则诊断的可靠性越高。虽然心电图对诊断明显的右心室肥厚准确性较 高，但敏感性较低。

**(三)双侧心室肥厚**

与诊断双心房肥大不同，双侧心室肥厚( biventricular hypertrophy)的心电图表现并不是简单地 把左、右心室异常表现相加，心电图可出现下列情况：

1. 大致正常心电图 由于双侧心室电压同时增高，增加的除极向量方向相反互相抵消。

2. 单侧心室肥厚心电图 只表现出一侧心室肥厚，而另一侧心室肥厚的图形被掩盖。

3. 双侧心室肥厚心电图 既表现右心室肥厚的心电图特征(如V,导联R 波为主，电轴右偏

等),又存在左心室肥厚的某些征象(如V₅ 导联 R/S>1,R 波振幅增高等)(图5-1-38)。

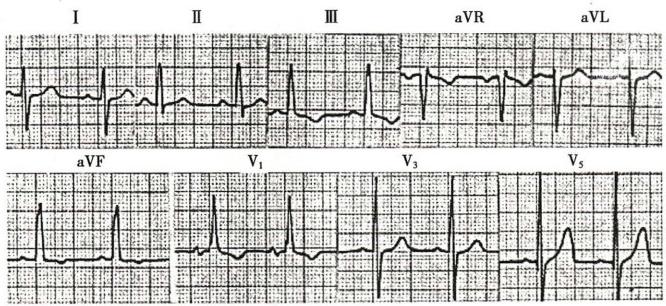


图5-1-38 双侧心室肥厚

**第四节** **心肌缺血与** **ST-T** **改变**

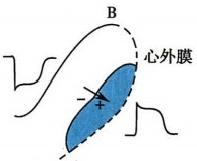
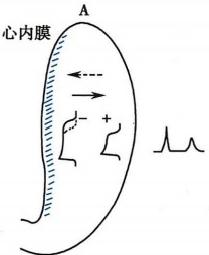
心肌缺血(myocardial ischemia)通常发生在冠状动脉粥样硬化基础上。当心肌某一部分缺血 时，将影响到心室复极的正常进行，并可使缺血区相关导联发生ST-T 异常改变。心肌缺血的心电 图改变类型取决于缺血的严重程度，持续时间和缺血发生部位。

**一、心肌缺血的心电图类型**

1. 缺血型心电图改变 正常情况下，心外膜处的动作电位时程较心内膜短，心外膜完成复极 早于心内膜，因此心室肌复极过程可看作是从心外膜开始向心内膜方向推进。发生心肌缺血时， 复极过程发生改变，心电图上出现T 波变化。

(1)若心内膜下心肌缺血，这部分心肌复极时间较正常时更加延迟，使原来存在的与心外膜复

6℃记

**第一章** **心** **电** **图** **499**

极向量相抗衡的心内膜复极向量减小或消失，致使T 波向量增加，出现高大的T 波(图5-1-39A)。 例如下壁心内膜下缺血，下壁导联Ⅱ、Ⅲ、aVF 可出现高大直立的T 波；前壁心内膜下缺血，胸导联 可出现高耸直立的T 波。

(2)若心外膜下心肌缺血(包括透壁性心肌缺血),心外膜动作电位时程比正常时明显延长， 从而引起心肌复极顺序的逆转，即心内膜开始先复极，膜外电位为正，而缺血的心外膜心肌尚未复 极，膜外电位仍呈相对的负性，于是出现与正常方向相反的T 波向量。此时面向缺血区的导联记录 出倒置的T 波(图5-1-39B)。 例如下壁心外膜下缺血，下壁导联Ⅱ、Ⅲ、aVF 可出现倒置的T 波；前 壁心外膜下缺血，胸导联可出现T 波倒置。

**2.** **损伤型心电图改变** 心肌缺血除了可出现T 波改变外，还可出现损伤型ST 改变。损伤型 ST 段偏移可表现为ST 段压低及ST 段抬高两种类型。

心肌损伤(myocardial injury)时 ，ST 向量从正常心肌指向损伤心肌。心内膜下心肌损伤时，ST 向量背离心外膜面指向心内膜，使位于心外膜面的导联出现ST 段压低(图5-1-40A); 心外膜下心 肌损伤时(包括透壁性心肌缺血),ST 向量指向心外膜面导联，引起ST 段抬高(图5-1-40B)。 发生 损伤型ST 改变时，对侧部位的导联常可记录到相反的ST 改变。

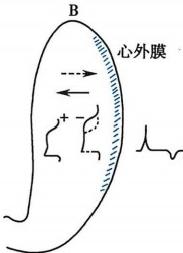


图5-1-39 心肌缺血与T 波变化的关系

A.心内膜下缺血；B.心外膜下缺血(虚线箭头示 复极方向，实线箭头示T 波向量方向，动作电位 中的虚线部分示未发生缺血时的动作电位时程)

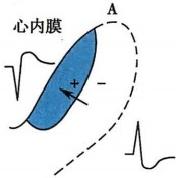


图5-1-40 心肌损伤与ST 段偏移的关系

A. 心内膜下损伤；B.心外膜下损伤(箭头示ST

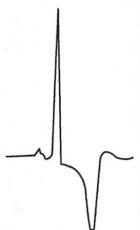
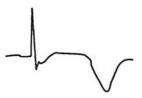
向量方向)

另外，临床上发生透壁性心肌缺血时，心电图往往表现为心外膜下缺血(T 波深倒置)或心外 膜下损伤(ST 段抬高)类型。有学者把引起这种现象的原因归为：①透壁性心肌缺血时，心外膜缺 血范围常大于心内膜；②由于检测电极靠近心外膜缺血区，因此透壁性心肌缺血在心电图上主要 表现为心外膜缺血改变。

**二、临床意义**

心肌缺血的心电图可仅仅表现为ST 段改变或者T 波改变，也可同时出现ST-T 改变。临床上 可发现约一半的冠心病病人未发作心绞痛时，心电图可以正常，而仅于心绞痛发作时记录到ST-T 动态改变。约10%的冠心病病人在心肌缺血发作时心电图可以正常或仅有轻度ST-T 变化。

典型的心肌缺血发作时，面向缺血部位的导联常显示缺血型ST 段压低(水平型或下斜型下移 ≥0.1mV) 和(或)T 波倒置(图5-1-41)。有些冠心病病人心电图可呈持续性 ST 改变(水平型或下 斜型下移≥0.05mV) 和(或)T 波低平、负正双向和倒置，而于心绞痛发作时出现ST-T 改变加重或 伪性改善。冠心病病人心电图上出现倒置深尖、双肢对称的T 波(称之为冠状T 波),反映心外膜 下心肌缺血或有透壁性心肌缺血，这种T 波改变亦见于心肌梗死病人。变异型心绞痛(冠状动脉 痉挛为主要因素)多引起暂时性ST 段抬高并常伴有高耸T 波和对应导联的ST 段下移，这是急性 严重心肌缺血的表现，如ST 段呈持续的抬高，提示可能发生心肌梗死。

**500** 第五篇 辅 助 检 查

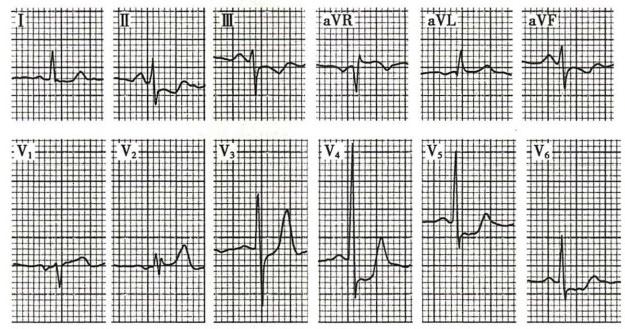


图5-1-41 心肌缺血

病人心绞痛发作，Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联及V₄~V₆ 导联ST 段水平或下斜型压低>0.1mV

**三、鉴别诊断**

需要强调，心电图上ST-T 改变可以是各种原因引起的心肌复极异常的共同表现，在作出心肌 缺血的心电图诊断之前，必须紧密结合临床资料进行鉴别诊断。

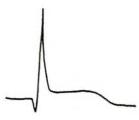
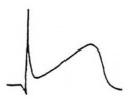
除冠心病外，其他疾病如心肌病、心肌炎、瓣膜病、心包炎、脑血管意外(尤其颅内出血)等均可 出现此类ST-T 改变。低钾、高钾等电解质紊乱，药物(洋地黄、奎尼丁等)影响以及自主神经调节 障碍也可引起非特异性 ST-T 改变。此外，心室肥厚、束支传导阻滞、预激综合征等可引起继发性 ST-T 改变。图5- 1-42列举了临床上3种原因引起显著T 波倒置的心电图表现。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ₃  V | ₄  V | Vs |
| 心肌缺血 心肌梗死 |  |  |  |
| 脑血管 意外 |  |  |  |
| 心尖部 肥厚型 心肌病 |  |  |  |

图5-1-42 临床上3种原因引起的显著T 波倒置的心电图

脑血管意外可引起宽而深的倒置T 波，常伴显著的QT 间期延长；心尖部肥厚 型心肌病引起的T 波深倒置有时易误认为是心肌缺血或心肌梗死





**第一章** **心** **电** **图** 501

**第五节** **心** **肌** **梗** **死**

绝大多数心肌梗死(myocardial infarction)是在冠状动脉粥样硬化基础上发生完全性或不完全 性闭塞所致，属于冠心病的严重类型。除了出现临床症状及心肌坏死标记物升高外，心电图的特 征性改变对确定心肌梗死的诊断和治疗方案，以及判断病人的病情和预后起着重要作用。

**一、基本图形及机制**

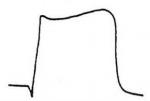
冠状动脉发生闭塞后，随着时间的推移在心电图上可先后出现缺血、损伤和坏死3种类型的图 形。各部分心肌接受不同冠状动脉分支的血液供应，因此图形改变常具有明显的区域特点。心电 图显示的电位变化是梗死后心肌多种心电变化综合的结果。

**1.** **“缺血型”改变** 冠状动脉急性闭塞后，最早出现的变化是缺血性T 波改变。通常缺血最 早出现在心内膜下肌层，使对向缺血区的导联出现高而直立的T 波。若缺血发生在心外膜下肌层， 则面向缺血区的导联出现T 波倒置。缺血使心肌复极时间延长，特别是3位相延缓，引起QT 间期 延长。

**2.** **“损伤型”改变** 随着缺血时间延长，缺血程度进一步加重，就会出现“损伤型”图形改变， 主要表现为面向损伤心肌的导联出现ST 段抬高。关于急性心肌缺血和心肌梗死引起ST 段抬高的 机制至今仍不清楚，通常认为与损伤电流有关。 ST 段明显抬高可形成单向曲线(mono-phasic curve)。 一般地说损伤改变不会持久，要么恢复，要么进一步发生心肌坏死。常见的“损伤型 ”ST 段抬高的形态变化见图5-1-43。



A B C



D E

图5-1-43 常见的“损伤型”ST 段抬高的形态

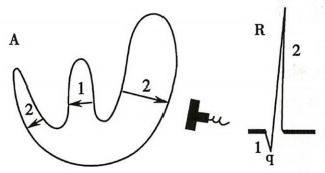
A.平抬型；B. 弓背型；C.上斜型；D. 凹面向上型；E. 单向曲线

**3.** **“坏死型”改变** 更进一步的缺血导致细胞变性、坏死。坏死的心肌细胞丧失了电活动，该 部位心肌不再产生心电向量，而正常健康心肌仍照常除极，致使产生一个与梗死部位相反的综合 向量(图5-1-44)。由于心肌梗死主要发生于室间隔或左心室壁心肌，往往引起起始0.03秒除极向 量背离坏死区，所以“坏死型”图形改变主要表现为面向坏死区的导联出现异常Q 波(时限≥0.03 秒，振幅≥1/4R)或者呈QS 波。 一般认为：梗死的心肌直径>20～30mm 或厚度>5mm 才可产生病 理性Q 波。

临床上，当冠状动脉某一分支发生闭塞，则受损伤部位的心肌发生坏死，直接置于坏死区的 电极记录到异常Q 波或QS 波；靠近坏死区周围受损心肌呈损伤型改变，记录到ST 段抬高；而外 边受损较轻的心肌呈缺血型改变，记录到T 波倒置。体表心电图导联可同时记录到心肌缺血、 损伤和坏死的图形改变(图5-1-45)。因此，若上述3种改变同时存在，则急性心肌梗死的诊断 基本确立。



**502** 第五篇 辅 助 检 查



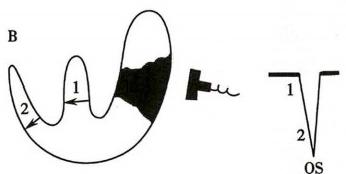


图5-1-44 坏死型Q 波或QS 波发生机制 A. 正常心肌除极顺序：室间隔向量(1)产生 Q 波，左右心室综合除极向量(2)产生R 波； B. 心肌坏死后，电极透过坏死“窗口”只能 记录相反的除极向量，产生QS 波

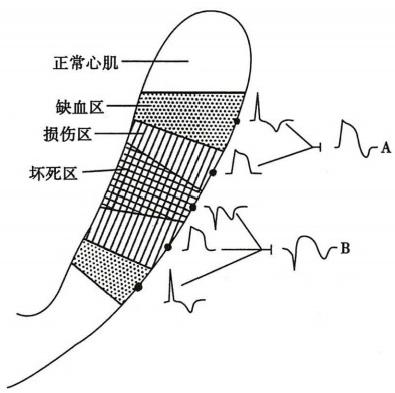


图5-1-45 急性心肌梗死后心电图上产生的特征 性改变

A. 位于坏死区周围的体表电极记录到缺血和损伤 型的图形；B. 位于坏死区中心的体表电极同时记录 到缺血、损伤、坏死型的图形(“ · ”点示直接置于心 外膜的电极可分别记录到缺血、损伤、坏死型图形)

**二、心肌梗死的心电图演变及分期**

急性心肌梗死发生后，心电图的变化随着心肌缺血、损伤、坏死的发展和恢复而呈现一定演变 规律。根据心电图图形的演变过程和演变时间可分为超急性期、急性期、近期(亚急性期)和陈旧 期(愈合期)(图5-1-46)。

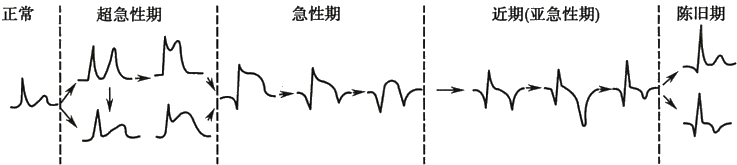


图5-1-46 典型的急性心肌梗死的图形演变过程及分期

**1.** **超急性期(亦称超急性损伤期)** 急性心肌梗死发病数分钟后，首先出现短暂的心内膜下 心肌缺血，心电图上产生高大的T 波，以后迅速出现ST 段上斜型或弓背向上型抬高，与高耸直立T 波相连。由于急性损伤性阻滞，可见QRS 振幅增高，并轻度增宽，但尚未出现异常Q 波。这些表现 一般仅持续数小时，此期若能及时进行干预和治疗，可避免发展为心肌梗死或使已发生梗死的范 围趋于缩小。

**2.** **急性期** 此期开始于梗死后数小时或数日，可持续到数周，心电图呈现一个动态演变过程。 ST 段呈弓背向上抬高，抬高显著者可形成单向曲线，继而逐渐下降；心肌坏死导致面向坏死区导联 的 R 波振幅降低或丢失，出现异常Q 波 或QS 波 ；T 波由直立开始倒置，并逐渐加深。坏死型的 Q 波、损伤型的ST 段抬高和缺血型的T 波倒置在此期内可同时并存。

**3.** **亚急性期** 出现于梗死后数周至数月，此期以坏死及缺血图形为主要特征。抬高的ST 段

2记