

一、检验科通过四川省临床检验诊断学重点学科验收评审并喜获甲级重点学科验收授牌

2016年8月19日星期五下午14:00,受四川省卫计委委托,四川省医学情报所张筱烽主任、成都军区总医院检验科熊杰主任和成都医学院附属第一医院检验科许颖主任等专家一行对我院临床检验诊断学重点学科进行了验收评审。

验收工作在研究院三楼检验科进行,专家们首先听取了江咏梅主任关于学科建设情况的详细汇报,江主任充分展示了学科和科室近三年来在质量运行体系、医疗技术、人员梯队、人才培养、科研成绩、教学情况、文化建设等方面的迅速发展。随后,三位专家根据评分标准,以核查资料、抽查记录、现场提问等方式开展了有序的评审工作。专家们对检验科工作环境、流程设置、安全设施、检验能力等给予高度评价。

下午16:00,评审总结会在西部妇幼研究院五楼三会议室进行,专家们对临床检验诊断学重点学科三年来的建设和取得的成果给予充分肯定,对医院给予学科建设的支持表示认可,尤其对检验科的文化建设和三年来取得的科研、教学成果给予高度赞扬,

并表示可以将检验科文化建设的经验在全省范围内推广。最后,熊杰主任指出希望医院能够给予检验科进一步支持,更大程度上促进全面信息化的建设,张筱烽主任还建议检验科应在学科发展的同时加强对基层单位的指导。

本次重点学科验收评审得到了医院领导和科技部的大力支持,检验科将以本次评审为契机,以专家意见为参考,围绕平台上现有的重点研究方向,进一步整合资源,加强同行学习交流,力争做到病人满意、医生认可、员工自信,为带动四川省临床检验诊断学的快速发展增砖添瓦。

9月27日,四川省卫生和计划生育委员会办公室219号文件《四川省卫生和计划生育委员会办公室关于公布2016年四川省医学重点学科(实验室)和重点专科评审结果的通知》公布,四川大学华西第二医院检验科临床检验诊断学重点学科验收合格,获得批准授牌。更为可喜的是,检验科临床检验诊断学重点学科2013年立项时为乙级学科立项,本次验收实现突破,获得甲级重



图1 我院临床检验诊断学重点学科验收评审首次会议

点学科授牌。

临床检验诊断学重点学科立项三年来，医院领导和主管科技部门工作人员对学科建设和发展规划提供重要意见和建议，并在政策、设备和机遇等各方面给予诸多支持。同时，检验科主任非常重视学科的发展和建设，带领科室员工在学术能力，研究项目，学术成就，人才梯队，学术活动等方面狠下功夫，追求更高、更全面的发展。三年建设期间，我们在省部级科技成果奖，国家自然科学基金，SCI 论文，国家实用新型专利，举办全国性学术会议等多个重要发面实现从零到有，从少到多的多层次飞跃，最终以总分数远远超过甲级学科的验收标准获得授牌。

成绩总是属于过去，检验科必将以此重点学科平台为基础，制定下一个学科发展目标，永不停歇。有序地推动学科发展，为医学检验事业的发展输送更多能量。



图 2 检验科临床检验诊断学喜获四川省医学甲级重点学科授牌



图 5 评审专家们认真查阅我科临床检验诊断学验收评审资料



图 3 江咏梅主任做了关于学科建设情况的详细汇报



图 6 张鸽老师与许颖主任互动交流



图 4 江咏梅主任、崔亚利老师陪同许颖主任、张筱烽主任开展验收评审工作



图 7 刘小娟老师带领熊杰主任开展验收工作检查

二、检验科成功举办《阴道微生态检查与临床研究进展》全国继续医学教育培训会

阴道微生态评价对方便临床快速准确地诊断女性生殖道感染，全面了解阴道微生态状况，转变临床对阴道感染的诊疗思路，具有重要意义。为提高阴道微生态评价对临床诊疗工作的指导作用，促进该项研究的不断发展，造福更多女性患者，四川大学华西第二医院检验科于2016年9月24日至25日成功举办了题为《阴道微生态检查与临床研究进展》的全国继续医学教育培训会。四川省卫计委妇幼处处长韩梅，四川大学华西第二医院院长张林出席了会议的开幕式并致辞。

本次培训还特别邀请了北京大学第一医院刘朝晖教授、肖冰冰副教授，天津医科大学总医院薛凤霞教授，西安交通大学第一附属医院安瑞芳教授，四川大学华西第二医院刘宏伟教授、蔡压西副教授等专家做精彩的研究分享。来自全国各地的150余名临床及检验同行参加了本次培训班。

张院长在开幕式致辞中指出，这次培训会非常有价值，能够更好地拉近检验与临床的联系，搭建一个活跃的互动平台，促进阴道微生态评价与实验室检查的发展，希望大家能通过这几天的交流和学习收获新知、不断进步。

接着，四川省卫计委妇幼处处长韩梅为培训会致辞。她说，本次培训将提高广大医务工作者对阴道微生态评价的重视，加大该项评价对临床诊疗工作的指导作用，帮助临床医生更好地审视阴道感染性疾病，从而为患者送去更优质的医疗服务，意义重大。

在学术讨论环节，来自北京大学第一医院的刘朝晖教授首先发言，她以《VVC复发的原因思考》为题，为大家分享了目前较为前沿的阴道微生态研究情况。

接着，检验科主任江咏梅教授用大量鲜活而生动的图例为大家讲解了阴道微生态评价的实验室管理，并详细介绍了检验科在阴道微生态研究方面取得的学术及临床进展。

来自天津医科大学总医院的薛凤霞教授结合临床治疗及用药的经验，阐述了需氧菌性阴道炎的研究进展；西安交通第一附属医院的安瑞芳教授进一步分析了女性阴道微生态评价的临床应用；四川大学华西第二医院的刘宏伟教授以《阴道微生态检查的临床应用》为题，用大量数据讲解了阴道菌群的各种状态和致病原因；本次继续教育项目负责人、四川大学华西第二医院检验科的胡正强教授结合自己多年工作的实际，为大家分享了阴道微生态评价与实验室检验的临床意义；北京大学第一医院妇产科的肖冰冰副教授运用大量临床实例，以提问和互动的方式为大家讲解了她在女性阴道微生态临床研究方面的学术进展；四川大学华西第二医院妇产科的蔡压西副教授从精准诊疗的方面，分享了她在阴道感染性疾病方面的研究心得；四川大学华西第二医院检验科的周伟副教授讲解了微生物培养在女性生殖道感染的诊断价值。

培训会结束后，部分专家和学者还参观了检验科的实验室，就自己在实际工作中存在的问题、困惑和思考与实验室的老师们进行了现场讨论。

本次培训内容丰富、视角前沿、紧凑和谐、指导到位，经过两天的学习，广大学员纷纷表示收获良多。在未来的工作中，检验科将制定更加前沿务实的学科发展目标，搭建更为优质的学术平台，辐射更为广泛的医学范畴，为广大医务工作者带去更多更好的科研新知，推动医学事业不断进步。



图8 会议嘉宾与主持（右起：刘小娟书记、韩梅处长、张林院长、江咏梅主任、胡正强教授）



图9 我院张林院长在培训会开幕式上致辞



图10 四川省卫计委妇幼处韩梅处长致辞



图 11 培训会现场（一）（前排左起刘宏伟、刘朝晖、安瑞芳、薛凤霞教授）



图 12 培训会现场（二）（前排左起张家文、江咏梅、胡正强、肖冰冰、安瑞芳教授）



图 13 来自北京、天津、西安和我院的专家们做精彩讲座（分图依次为刘朝晖、江咏梅、薛凤霞、安瑞芳、刘宏伟、胡正强、肖冰冰、蔡压西和周伟教授）



图 14 学员们与专家教授积极互动



图 15 嘉宾签名留念（一）



图 16 嘉宾签名留念 (二)



图 18 培训班合影留念

三、纪念长征胜利 80 周年——检验科党支部举行 "重走长征路" 活动

为进一步深化“两学一做”学习教育，缅怀先烈、不忘初心、发扬长征精神，在纪念红军长征胜利 80 周年之际，检验科党支部于 10 月 28 日特别组织支部的党员同志共赴赤水，在大雨中重走了长征路。

本次活动分为学习、缅怀、传承三个部分。在学习环节，党支部书记刘小娟同志介绍了“重走红军长征路”的意义和价值，和广大党员干部一起重温了长征的伟大历史，并呼吁同志们要将长征精神发挥到日常的工作当中，在缅怀历史的同时不忘初心。

在行进环节，党员们来到了赤水红军烈士陵园，在大雨中向革命烈士鞠躬默哀，寄托哀思，接着通过集体朗诵毛泽东同志红军长征诗词、认真诵读革命先烈们的英雄事迹等形式表达了对长征志士们的崇敬之情。

随后，党员们来到红一军团第二师和师团部的扎营地丙安古镇，通过参观烈士纪念馆、重温入党誓词、学习烈士感人事迹、朗诵红军纪念诗词等形式，进一步缅怀先烈，接受革命传统教育。

通过重走长征路，广大党员同志表示获益良多，在不断的行走和反思中，纷纷表示要努力向先烈们学习，艰苦奋斗；同时更要珍惜今天的幸福生活，怀揣革命梦想，为人民群众的健康事业不懈奋斗。



图 17 细胞学组陈平、岳新爱、胡正强老师带领学员参观我院检验科实验室



图 19 旷凌寒老师带领检验科全体党员认真学习党的文件精神



图 20 杜泽丽老师带领检验科全体党员认真学习党的文件精神



图 21 检验科党支部书记刘小娟就“重走长征路”党员学习总结发言



图 23 党员同志们瞻仰赤水红军烈士陵园



图 24 党员同志们在烈士墓前默哀致敬



图 25 中国工农红军第一军团第一师参谋长耿飵雕像



图 26 党员同志们认真学习耿飵纪念馆革命回忆录



图 22 检验科党支部一次特殊的组织生活



图 27 参观耿飵纪念馆



图 28 党员同志们在纪念馆认真学习



图 29 重温毛主席诗词《忆秦娥·娄山关》



图 30 丙安红军渡口和丙安铁索桥



图 31-33 检验科党支部重温革命精神，以“重走长征路”作为对红军先烈的最好纪念

一、检验科临床联系问题与回复

临床联系是检验科一项重要的常规工作，目的是通过听取临床医生的意见建议，加强科室间的协作和理解，优化检验流程，提高检验服务水平，协助临床科室更好地为患者服务。检验科每月都会在科主任的带领下，与各专业组长一起来到各临床科室，及时听取临床医生的意见和建议，并对临床医生所提问题予以及时反馈。现将检验科与临床沟通收集问题汇总解答于下：

1 心血管：患者降钙素原 >100ng/mL，但临床表现正常？

- 急诊组回复：**
- 1) 与临床医生联系后得知：该病人的 PCT 变化趋势与病情是相符的，只是数值过高，与病情严重程度不符，目的是询问 PCT 的其他可能影响因素。
 - 2) 复查该标本，结果仍为 >100ng/mL，检测无误。
 - 3) 查阅相关文献研究：PCT 的升高存在感染和非感染两方面的原因，且对于 PCT 的影响因素研究主要集中在成人，对儿童疾病中的相关影响因素研究较为缺乏。目前用于判断是否感染的方法主要是使用连续监测，观察数值变化情况与病情的变化趋势是否相符。

2 产科：血型报告字体偏小？

血库组回复：

针对产科反映血型报告字体偏小的意见，陈剑老师已及时联系张鸽老师，并修改完成。

3 妇科：

- 1) 建议白带常规采样拭子与培养拭子进行颜色区分；
- 2) 、建议临床联系的方式多样化，可与科秘联系，进行 QQ 群或者微信群的互动，统一收集意见。

细胞学组回复：

- 1) 自从白带常规采样方式改进后，已在妇科诊断室普遍采用蓝头采样拭子，且采样棉头比培养用拭子稍大一些；
- 2) 临床联系方式已经多样化，除去妇科病房和门诊收集并回复临床医生意见外，还通过科秘与科秘联系的方式，在微信群与妇科医生互动；我们除直接去门诊会议室进行临床宣讲外，还将宣讲 PPT 直接挂到了妇科门诊医生的微信群里。

4 妇科：白带常规可否不加“唾液酸酶”项目？

细胞学组回复：

可选择白带常规（不含唾液酸酶）医嘱。

5 血液儿科 6 楼：建议与血站沟通辐照红悬能及时供血。

血库组回复：

关于辐照、红悬、洗涤、去白等特殊用血，血液中心回复因无相应的组合收费项，只有辐照、洗涤、红悬、去白等单独的收费项，故无相应的特殊血制品（如辐照红悬、辐照洗涤等）。但如有患者有特殊要求时可由血库联系血液中心，血液中心仍提供辐照红悬等特殊血液制品。如遇急诊，由急诊科临床医生致电血库，血库再告知血液中心立即合血；非急诊由白班人员合血后再通知发血。

二、安全合理用血流程培训——产科行

为加强我院安全、合理、有效输血，规范临床安全输血流程，检验科血库于2016年8月17-18日对产科所有临床工作人员进行了培训。检验科血库组陈剑和王海娟老师出席并进行了讲解。

因临床工作繁忙，为保证所有工作人员均参加培训，此次培训分为两次进行。培训内容主要为安全输血的流程：1、临床输血相关的国家法律法规以及我院相关文件制度；2、采集合血标本的要求及注意事项；3、合血申请分级管理及审批；4、取血时核对要求及内容；5、输血过程的监控；6 输血不良反应的回报；7、输血前后的评价及监管等等。



图 34 血库组王海娟老师做了输血安全、合理有效输血，规范临床安全输血流程的宣讲

针对临床密切关注的急诊用血等问题，大家展开了详细的讨论。由于产科患者相对特殊，入院时间无明显规律，对下午入院的择期手术患者，血库建议临床医生选择“择期手术用血申请”，而非“急诊用血”，以保证真正的急诊患者及时用血。

此次培训强化了我院安全输血流程，从合血标本的采集到血液制品的发放、输注以及输血不良反应的监测、回报等，每一步都要求临床和检验科血库工作人员共同按照国家《临床输血技术规范》和卫生部85号令《临床用血管理办法》等的要求进行操作，要做到有据可依，有据必依，为保证我院临床安全合理有效用血打下了基础。



图 35 产科临床医生们认真聆听了血库组的宣讲

三、检验科走进临床一病理科行

为提高工作效率，方便患者送检标本，医院在门诊大楼三楼设立了妇科标本接收点，接收检验科、病理科、产前诊断中心的妇科标本。目前，这里由以上三个科室协作进行作业。

为了更好地开展工作，提高科室间的协作效率，保证此项工作顺利开展，2016年11月4日中午，检验科安排细胞学组的唐袁

婷老师来到病理科，和病理科负责标本接收的技术员工进行了交流。

唐老师讲解了检验科标本接收、核对、登记、录入、运输等方面的注意事项；病理科也就自己科室标本接收的特点和检验科进行了沟通。本次交流为标本接收的规范化作业提供了保证，为更加高效、快速地进行医疗服务奠定了基础。



图 36 细胞学组唐袁婷老师和病理科负责标本接收的技术人员就标本接受进行了交流



图 37 唐袁婷老师重点讲解了检验科标本接收、核对、登记、录入、运输等方面的注意事项

四、检验科走进临床——妇科门诊行

为加强科室间的沟通和协作，进一步方便临床科室服务患者，2016年11月9日，检验科细胞学组胡正强、陈平老师利用中午的休息时间来到妇科门诊办公室，就阴道炎联合检查的意义等相关问题，为妇科门诊的老师进行了说明。

本次说明会由陈平老师进行主讲，她以丰富的临床检验实例作为佐证，为老师们讲解了阴道炎联合检查的实验室诊断常用方法、检验结果及其临床应用价值，并特别对阴道炎的各种重难点疾病的呈现状态及处理方式进行了详细的说明。

妇科门诊主任林卫老师对本次沟通给予了充分的肯定。她首先感谢检验科来到妇科门诊进行阴道炎联合检查的讲解。她指出，检验科的技术支持对门诊老师更进一步深入认识患者的实际病情，了解阴道炎症的实验室呈现形式和处理方式具有很大帮助，对临床医生的阴道炎诊治工作具有很重要的促进作用。

本次临床联系工作加大了和妇科门诊的联系，实现了医技科室和临床科室的有效沟通，为进一步开展临床检验相关工作，促进妇科重难点疾病的诊断和检查起到了很好的促进作用。



图 38 细胞学组陈平老师为妇科门诊老师做了“阴道炎联合检查”专题讲解



图 39 妇科门诊和检验科的老师们认真聆听了陈平老师的讲解



一、Clinical value to quantify hematogones in Chinese childhood acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry analysis

Yuefang Wang,Yongmei Jiang and Ge Zhang
Affiliation of all authors: Department of Laboratory Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, No. 20, Section 3, Ren Min Nan Lu, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China
Tel: +86 28 85501543; fax: +86 28 85559065
Key words Acute lymphoblastic leukemia, Hematogones, Flow cytometry, Precursor B-cells, Lymphoblasts, Minimal residual disease

Introduction

Hematogones (HG), a kind of normal B-cell precursors, could be divided into pro-B, pre-B, and immature B subgroups by their phenotypes. Greater numbers of HGs may be seen in regenerating bone marrow(BM), which suggests an active B-cell reconstitution. Recent reports have not only shown HGs expansion correlates with favorable outcomes in acute myelogenous leukemia (AML) patients treated with chemotherapy, but also clarified the precise frequency of HGs correlating with clinical significance of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). But for the reasons, e.g. difficulties in discriminating a small number of neoplastic lymphoid cells from HGs , only a few researches performed on lymphoid neoplasm, and none on childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) which accounts for 80% of pediatric leukemia. Because healthy children have higher frequencies of HGs than adults, and there are significant differences between adults and childhood ALL in many aspects: Pathological process, treatment and prognosis, etc. So we try to find whether the better HGs regeneration is a marker or consequence of better response to therapy in childhood than it in adult ALL or AML.

Materials and methods

Patients and samples
A retrospective analysis was conducted on a cohort of 299 B-ALL children, consecutively enrolled from 2008 to 2012. The patients were aged 1 to 16 years, the male/female ratio was 1.5, satisfying the following additional eligibility criteria for participation: 1) remission achieved after a 5-week induction regimen; 2) completion of consolidation treatment with a survival of more than 3 months after the initial induction treatment; 3) appropriate medical records available, such as the clinical characteristics [e.g., gender, initial white blood cell count(WBC) and age at diagnosis], immunological features (e.g., leukemic immunophenotype), the prednisone response, FAB subtype, risk stratification and cytogenesis fusion genes which are assessable at diagnosis. In addition, it was critical to set an appropriate timing of sampling to decide a clinically meaningful increase of HGs in response to therapy. So the bone marrow sampling for the analysis of HGs was performed by minimal residual disease (MRD) flow cytometry techniques at a time frame of post-consolidation treatment, among 3 to 6 months after starting treatment, which was chosen as it represented important response of BM to chemotherapy , the dataafter induction therapy were not included beacuse their HGs proliferation were more deeply suppressed (mostly near zero) at those times in ALL children than adults for the stronger chemotherapy regimens. 11 patients did not fulfill these prerequisites, 9 patients did not have the diagnostic specimen for flow cytometric analysis, yielding 279 children for this studyThe treatment was established according to the Chinese Childhood Leukemia Group (CCLG) protocols (ALL-2008) (Fourth Revision) for B-ALL. Patients’ characteristics are summarized in Table 1. The study was approved by the ethical committee of West China Second University Hospital (an affiliated hospital of the Sichuan University in Chengdu, China) and signed informed consent forms were obtained from parents.

Table 1. Patients’ characteristics

	N	Total HGs median(range)(%)	<i>P</i>	Stage I HGs median(range)(%)	<i>P</i>	Stage II +IIIHGs median(range)(%)	<i>P</i>
Gender							
male	170	6.36(0.02-45.91)		1.64(0.0-7.73)		5.34(0.02-34.17)	
female	109	5.00%(0.02-27.3)	>0.05	1.39(0.0-6.13)	>0.05	3.82(0.01-26.86)	>0.05
Age (years)							
≤2	25	6.02(0.05-45.69)		2.68(0.0-6.65)		4.00(0.02-40.8)	
>2	254	1.99(0.02-45.91)	<0.05	0.96(0.0-7.18)	<0.05	0.90(0.01-43.81)	<0.05
FAB subtype							
Pro B	116	1.97(0.04-36.12)		0.90(0.01-6.65)		1.25(0.02-35.29)	
Pre B	163	2.05(0.03-45.91)	>0.05	1.15(0.01-7.73)	<0.05	0.93(0.01-43.81)	>0.05
WBC at diagnosis(×10 ⁹ /L)							
<20	217	2.43(0.02-36.12)		0.97(0.0-6.65)		1.07(0.02-33.62)	
20-<100	48	1.7(0.02-45.69)		1.21(0.02-25.97)		0.81(0.01-7.73)	
≥100	14	1.04(0.1-19.64)	>0.05	1.00(0.04-3.54)	>0.05	0.53(0.06-19.04)	>0.05
Prednisone response							
good	264	4.78(0.06-27.78)		2.15(0.01-7.73)		3.96(0.05-23.46)	
poor	15	1.96(0.03-45.69)	<0.05	0.96(0.03-6.65)	<0.05	0.88(0.02-27.52)	<0.05

WBC :white blood cell count; Stage I HGs:Pro-B HGs; Stage II + III HGs:Pre-B+immature B HGs Prednisone response: A good response is defined as a peripheral blood blast count of less than 1000/uL while a poor response is characterized by a count of 1000blasts/uL or more; There was no significant difference between 3–5 years and 6–16 years(P>0.05),the consequent comparisons were performed between two age categories:≤2 years and > 2 years.

Patients were categorized into three groups: high risk (n=68), intermediate risk (n=105) and low risk (n=106) according to their cytogenetic and molecular genetics outlined by CCLG protocols (ALL-2008) (Fourth Revision) clinical guidelines. The outcome was haematological complete remission (HCR) (n=246) and relapse (n=33). The criteria was shown in Table2. The relapse cases including second malignancy (n=3), and the cases with MRD>0.1% or ≥20% blasts in BM smears (n=30). We then compared HG percentages amongst groups after their risk stratifications and outcome. Simultaneously, patients were grouped by fusion gene types which were reported to have association with the prognosis of leukemia—BCR-ABL (n=9), E2A-PBX1 (n=20), TEL-AML1 (n=41) and MLL-AF4 (n=9).

Table2 Grouped by risk stratification and outcome

risk stratification		
Low-risk	all conditions (No high-risk criteria)	initial WBC<50×10 ⁹ /L age at diagnosis ≥1 and <10 years not T ALL <5% leukemic blasts in the bone marrow and MRD(<10 ⁻⁴)on day 33
Intermediate -risk	one conditions at least (No high-risk criteria)	initial WBC ≥50×10 ⁹ /L age at diagnosis of ≥10 years or <1 year not T ALL positivity for a t(1;19) or their molecular equivalents or E2A/PBX1 fusion
High-risk	any one condition	prednisone poor response ≥5% blasts in the bone marrow on treatment day 33, positive for a t(9;22) or t(4;11) or their molecular equivalents (BCR/ABL or MLL/AF4 fusion RNA) MLL gene rearrangement MRD(≥10 ⁻²) on treatment days 33 or MRD(≥10 ⁻³) on treatment 12 week
outcome		
HCR	peripheral blood lacking blasts no immunophenotypical evidence of residual leukaemia was detected by flow cytometry	
Relapse	minimal residual disease(MRD)>0.1% by flow cytometry ≥20% blasts in BM smears second malignancy	

The standards above was from CCLG protocols(ALL-2008) (Fourth Revision) clinical guidelines.HCR: hematological complete remission; MRD: minimal residual disease.

Specimen were obtained in either heparin or EDTA-K₂ and processed following the European BIOMED-1^[9] standardized procedures within 24h after collection.

Flow cytometry analysis and the strategy for discerning residual leukemic blasts from HGs

Since HGs are difficult to be differentiated from residual leukemic blasts solely on morphologic features [Figure1A], if four or five of the well-defined stains tested simultaneously followed the European BIOMED-1 standardized flow cytometric MRD techniques[9], which show that distinct aberrant phenotypic profiles can be identified in virtually all precursor-B-ALL cases (98%). All monoclonal antibodies (BD or Beckman Coulter) are directly conjugated to one of the four fluorochromes (FITC–fluorescein isothiocyanate, PE–phycoerythrin, PerCP–peridinin chlorophyll protein or APC–allophycocyanin). Accordingly, four 4-colour combination panels were used to discriminate HGs from residual leukemic blasts: panel1:CD10(FITC)/CD19(PE)/CD45(PerCP)/CD20(APC); panel2: CD38(FITC)/ CD34(PE)/

CD45(PerCP)/CD19(APC);panel3:CD34(FITC)/CD22(PE)/CD45(PerCP)/CD19(APC);panel4:CDcYTdT(FITC)/CD10(PE)/CD45(PerCP)/CD19(APC). For each MAb combination, the analysis was restricted to the B-lineage, by gating on CD19-positive cells. Additional multiple-stains were performed to investigate the unequivocally abnormal expression of the non-B-associated markers (e.g.CD13, CD33, CD2), which appeared at previous immunophenotyping. It has been demonstrated that HGs are normal B-cell precursors, including CD34+CD38+CD10+CD20-CD22+TdT+CD19+ pro-B cells(orange dots), CD34-/loCD38+CD10+CD20+CD22+TdT-+CD19+pre-Bcells+immature B cells (pre-B +immature B cells were analyzed together for their distributions overlaped in our scheme)(blue dots) (Figure1D-H). relative to bone marrow total nuclear cells (TNCs) were recorded for the following studies. In order to easily identify phenotypic aberrations in precursor B-ALL cells, we defined so-called ‘empty spaces’ devoid of normal BM cells, where malignant cells could localize because of their aberrant antigenic expression. For each staining, the ‘empty spaces’ were coded as red regions (Figure1 D-H). 10-3 levels of the immunophenotypic approach for the identification of MRD in precursor-B-ALL described herein and 50 events of the residual leukemic cells acquired in ‘empty spaces’ were aberrant.

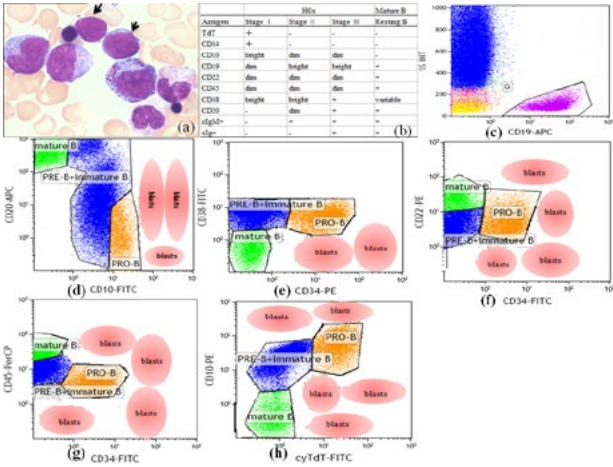


Fig. 1 Discerning residual leukemic blasts from HGs

A minimum of 500000 cells were evaluated per sample immediately after the collection of the BM sample. Between 10×10⁶ and 20×10⁶ nucleated unseparated cells were incubated for 15 mins in the dark with saturating amounts of the relevant fluorochrome at room temperature; erythrocyte was lysed using FACS Lysing solution, according to the manufacturer’s instructions (BD Biosciences, San Jose, CA USA). Nuclear TdT was marked after staining for surface markers and subsequent permeabilization with Permeabilizing Solution2 (10*) (BD Biosciences,San Jose,CA USA). Following a second wash, the cells were incubated with directly conjugated monoclonal antibodies for 30 minutes at room temperature, then washed twice and resuspended in 500μL/tube of PBS until the analysis was performed. Cell staining was analyzed with BD Cell Quest™ Pro software (Becton Dickinson, San Jose, CA). PMT settings were checked out with calibrite beads (Becton Dickinson) each day, and the results were recorded for quality control purposes. Additionally, normal peripheral blood samples by stained by CD45FITC, CD45PE, CD45PerCP and CD45APC, Respectfully, were analyzed monthly to establish appropriate compensation settings.

Statistics

Relationships between HGs and age were judged by the Spearman rank correlation analysis. The categorical variables were analyzed with chi-square test, and when, as a continuous variable between groups, HGs were analyzed by the WilCOXon rank-sum test while two groups compared, by Kruskal-Wallis test while more than two groups compared simultaneously. The duration of event-free survival (EFS) was measured from the date of enrollment to the date of the first treatment failure of any kind (relapse, death, or second malignancy) or to the date of the most recent follow-up. Failure to induce remission was considered as an event at time zero. Survival was plotted with Kaplan-Meier curve; comparisons between each group were performed with the log-rank test. Multivariate analysis was performed using the COX model after checking the proportional hazard assumption. A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

No difference between genders, but younger ALL children have higher HGs%

There was no significant difference in HG quantities between males (median=6.36%, range: 0.02-45.91%) and females (median=5.00%, range: 0.02-27.30%)(P > 0.05) Age categories were set up as previously described[2,5] (≤2 years,3–5 years and 6–16 years). Because there was no significant difference between 3–5 years (median=2.50%, range: 0.02-45.91%) and 6–16 years (median=1.70%, range: 0.03-36.12%)(P>0.05), So the consequent comparisons were performed between two age categories: ≤2 years (N=25, median=6.02%, range: 0.05-45.69%) and > 2 years (N=254, median=1.99%, range: 0.02-45.91%) (P<0.05. There was a significant inversed correlation between the age and total HGs in children (R=-0.32, P=0.026,while no significant correlation was found between > 2 years and total HGs in children (P=0.088).

Higher HGs% are found in low-risk ALL children

In all patients, total HGs% of bone marrow in low risk (median=3.42%, range: 0.02-45.69%) were much higher than those in intermediate risk (median=1.88%, range: 0.04-36.12%) and high risk (median=1.16%, range: 0.03-45.91%) (P < 0.01) [Table3], while no significant differences were found not only between intermediate risk and high risk group (P > 0.05), but also . between different stages (I and II + III) of HGs. Due to the lack of cases in subgroups of age<2 years, difference between this and the following subgroups were not considered.

Better fusion gene type with higher HGs%

Several fusion gene associated with the prognosis of leukemia (BCR-ABL, E2A-PBX1, TEL-AML1 and MLL-AF4) were included. It is discovered that patients with TEL-AML1 had higher HGs% (median=7.9%, range: 0.02-28.82%) than those with BCR-ABL (median=3.30%, range: 0.03-13.94%) or MLL-AF4 (median=2.70%, range: 0.03-14.19%) (P<0.001). In addition, ,patients with TEL-AML1 had higher pre-B and immature B cells (stage II + III HGs) (median=3.34%, range: 0.01-35.29%) than BCR-ABL (median=1.08%, range: 0.01-40.8%) or MLL-AF4 (median=0.37%, range: 0.02-43.81%) (P<0.001) group. [Table3].

Table 3 Observed frequencies of different HGs in bone marrow samples

Group		Num	All age-HGs stage median%			Num	≤2 years-HGs stage median%			Num	>2 years- HGs stage median%		
			Total	I	II+III		Total	I	II+III		Total	I	II+III
Risk Stratification	low risk	106	3.42 **	1.17	1.51	9	8.1	3.81	4.29	97	3.17 **	1.07	1.21
	Intermediate risk	105	1.88	0.82	0.73	6	0.36	0.21	0.18	99	1.94	0.82	0.79
	high risk	68	1.16	1.21	1.2	10	3.01	3.23	7.23	58	1.16	0.96	0.97
Clinical	HCR	246	2.46	0.97	1.14	19	6.28	2.72	4	227	2.35	0.96	0.89
Outcome	relapse	33	0.64**	1.21	0.92	6	1.31	2.99	8.85	27	0.6**	0.88	0.97
Cytogenesis	Neg	200	4.22	1.01	0.89	25	5.38	2.8	4.36	175	2.09	0.91	0.81
Fusion gene	BCR-ABL	9	3.3***	1.21	1.08***	0	/	/	/	9	1.7***	1.21	1.08***
	TEL-AML1	41	7.9***	1.01	3.34***	0	/	/	/	41	3.96***	1.01	3.34***
	E2A-PBX1	20	4.44	1.33	1.02	0	/	/	/	20	1.49	1.33	1.02
	MLL-AF4	9	2.7***	0.46	0.37***	0	/	/	/	9	1.04***	0.66	0.38***

HGs numbers in different risk stratification :***P*<0.01 as compared to Intermediate risk and high risk group.

HGs numbers with fusion gene types: *** *P*<0.001,HGs in TEL-AML1 group are much higher than those in BCR-ABL group and MLL-AF4 group.

Presence of HGs under different clinical phases: ***P*<0.05 as compared to HCR.

HGs I :CD34+CD38+CD10+CD20-CD22+TdT+CD19+ pro-Bcells;

HGs II + III :CD34^{lo}CD38+CD10+CD19+CD20+CD22+TdT+pre-Bcells(stage II),andCD34-CD38+CD10+CD19+CD20+CD22+TdT+immatureBcells(stage III)

Better clinical outcome with higher HGs%

The significant differences of the total HGs% between HCR and relapse patients (*P*<0.05) were shown in Table3. No significant differences of frequencies in different stages HGs were found (*P*>0.05).

HGs% >1% represents a good prognosis

It should be critical to draw a line of HGs numbers to distinguish a group of patients with clinical significance. Therefore, the EFSwas compared among subgroups with HGs%≤1%(*n*=98), 1%-2%(*n*=42), 2%-3%(*n*=14), 3%-4%(*n*=16), 4%-5%(*n*=14), or > 5%(*n*=95) (Figure2A). Grouping standard came from the study which invest the HGs from patients treated with HSCT[7]. Strikingly, children with total HGs ≤1.0% showed significantly poor EFS (71.6%), compared with any other subgroups. Patients with1%-2%, 3%-4%, 4%-5% and > 5% of total HGs shared similar EFS(85.7%-91.2%). Interestingly, children with 2%-3% HGs had 100% EFS, although which was not statistically better than subgroup with>5% HGs (Figure2A). So it comes to a conclusion that the percentage of ≤1% of total HGs might be critical to distinguish children subgroups with poor prognosis. As shown in Figure2 B,

theEFS of 98 children with ≤1% total HGs were much lower than those of the remaining 181 children with >1% HGs(71.6%vs93.7%, *P*<0.01). In patients subgroup with age >2 years, the same situation was also found, as displayed in Figure2 C.

Through multivariate analysis, HGs, risk stratification, prednisone response and MRD≥0.1%(33d after induction therapy) are all contributed toEFS, where as age, gender, leukocytosis at the time of diagnosis were unrelated to EFS. We concluded that HGs have significantly inversed correlation with age, but multivariate analysis revealed that not age, but only HGs is the prognostic impact factor (Table 4). However, no significant correlation was found between > 2 years and total HGs in children (*P*=0.088). So that the much higher HGs of 1-2 years chldren was the possible reason. Multivariate analysis also indicated that HGs were independently associated with a longer EFS (Table4). The strong association of MRD levels on treatment day 33 with HGs existed. 55.3% of MRD<0.1% on treatment day 33 patients had HGs>1% while this was the case for only 12.8% of MRD≥0.1% on treatment day 33 (*χ*²=5.151,*P*=0.036).

Table 4 Impact of prognostic factors on relapse-free survival(RFSEFS)

Prognostic factor	Multivariable		
	RR	95th CI	<i>P</i>
HGs	0.879	0.781-0.990	0.034
Age	0.938	0.856-1.028	0.172
Gender	1.387	0.611-3.152	0.434
Leukocytosis	0.999	0.996-1.003	0.900
Risk subgroup			
Low risk	Ref	Ref	-
intermediate risk	5.306	1.146-24.567	0.033
high risk	17.887	3.687-86.780	0.000
Prednisone response	3.165	1.342-7.466	0.008
MRD≥0.1%(33d after induction therapy)	2.863	0.755-5.029	0.040

Prednisone response: A good response is defined as a peripheral blood blast count of less than 1000/uL while a poor response is characterized by a count of 1000blasts/uL or more;Leukocytosis: Means leucocytes number around peripheral blood is more than 10×10⁹/L;CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Discussion

HGs, usually found in BM, the presence of which reflect the B-cell recovery, are closely associated with age. It has been shown that healthy children have higher HGs% compared to adults. In our study, among ALL children, the same situation was observed—there was significant difference between two age categories ≤2 and>2 years (*P*<0.05) , younger ALL children have higher HGs%. Maybe it can explain why younger children always have better responses to chemotherapy as higher HGs% means better B-cell regeneration.

Greater numbers of HGs may be seen in regenerating BM, especially in children recovered from chemotherapy. However, previous studies were performed only in patients with AML but not in children with ALL after chemotherapy, presumably for it was difficult to discriminate a small number of neoplastic lymphoid cells from HGs by morphological or other simple method. Clearly accurate distinction of HGs-rich lymphoid regeneration from leukemic lymphoblasts is crucial for patient care. We followed the European BIOMED-1 standardized flow cytometric MRD techniques which improves the immunophenotypic discrimination between HGs differentiation patterns and MRD because of their localization in the different ‘empty spaces’ of the dot plots for each Mab combination. The analysis of HGs was restricted to the B-lineage, by gating on CD19-positive cells, the percentage of myeloblasts was not related to HGs and thus would not influence our outcome. Our results show that distinct aberrant phenotypic profiles can be identified in virtually all precursor-B-ALL cases (98%), if four or five of the well-defined triple-stainings are tested simultaneously.

The correlation of HGs% at the larger time frame of post-consolidation treatment, among 3 to 6 months after starting treatment with risk stratification, fusion gene types, clinical status or survival was investigated. In all patients and age category >2 years, our data first demonstrated that HGs% in low risk were much higher than those in intermediate risk and high risk (*P*<0.01), and significant differences (*P*<0.05) in HG% were found between ALL children experiencing HCR and relapse. A much higher total HGs% and stage II + III HGs% (pre-B and immature B cells) were also found in ALL children with better fusion gene type TEL-AML1 than those with BCR-ABL or MLL-AF4 who were difficult to alleviate and commonly the prognosis was poor (*P*<0.01). So our data indicate that HGs not only can reflect regeneration and reconstitution of BM post-chemotherapy, but also may have close connection with the prognosis of ALL patients.

Until now, previous studies were performed only in patients with AML.The group pointed out that AML patients with >0.01% HGs had a significantly better LFS and OS after the first induction chemotherapy, and other paper pointed out that HGs level more

than 0.1% was a favourable prognostic factor for AML patients during chemotherapies. Also, the group pointed out the presence of HGs was documented when they were detectable at a low frequency:>0.01% of TNCs at a recovery phase or > 0% and > 0.9% of MNCs on day 21 and 100, respectively. Besides race factor, composition of patients (including paediatric patients), time and frequencies for getting samples, sensitivity for flow cytometry analysis are all contributed to the difference among these data. As for ALL, the group investigated the role of HGs quantification in ALL patients(but not in children) at different time points (post-induction, post-consolidation, post intensification/before allogeneic stem cell transplantation and after transplantation): the patients who had a negative residual disease after induction and detectable HGs in the bone marrow had a betterEFS and OS. Therefore, we hope to provide relevant information regarding the clinical impact in monitoring the response to treatment if four or five of the well-defined stains are tested simultaneously. So survival analysis and multivariate analysis were performed, HGs were independently associated with a longer EFS, and the choice of cut-point was supported by the data because it yielded the greatest differential in survival at 1.0% from log-rank tests. ALL Chinese children at the larger time frame of post-consolidation treatment, among 3 to 6 months after starting treatment developing total HGs >1.0% showed significantly betterEFS from our data. This threshold is higher than above,which may be caused by the higher biological normal value of HGs% in children and the higher HGs% in post consolidation therapy phase than induction therapy phase, for the HGs% in those time was deeply suppressed in ALL children. Through multivariate analysis, we concluded that not age, but only HGs is the prognostic impact factor. We suggested that HGs had significantly inversed correlation with age, perhaps because the HGs of 1-2 years (median=6.02,range:0.05-45.69) is too high. We added the analysis of the correlation between >2 years and HGs in children, nonetheless no significant correlation was found. So this might be the reason for explaining this inconsistent phenomenon. Also, 10-3 levels of the immunophenotypic approach for the identification of MRD in precursor-B-ALL described herein, the most striking and important finding of our study is probably the strong association of MRD risk group distribution after induction treatment with HGs. The strong indepently prognostic impact indicated that the better HGs regeneration is a marker or consequence of better response to therapy.

Consequently combined precise identification of HGs and leukemia blasts not only increases sensitivity of MRD detection, but also provides novel strata and rationale to design more detailed and definitive therapeutic guidelines. We use standard panels of FCM with a “difference from normal” approach rather than “patient-specific” leukemia immunophenotype to make it practical and feasible to assess HGs simultaneously in every patient even when the diagnostic specimen is not available. Our results show that in spite of the low frequency of tumor-specific proteins in precursor-B-ALL, abnormal patterns of antigen expression are found in virtually all cases (98%). It is also revealed that this approach can easily be standardized between laboratories. However, only nine patients were available for

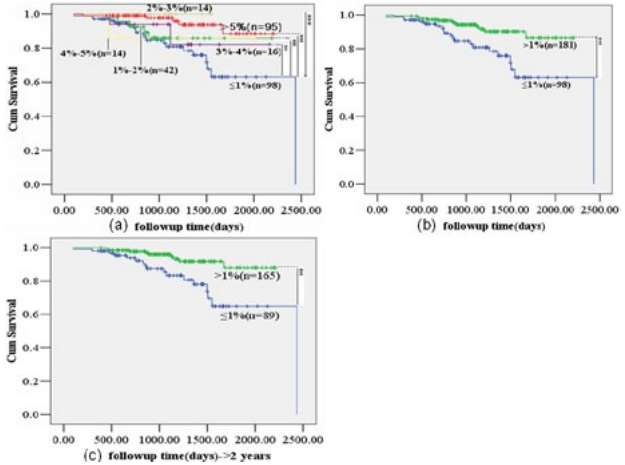


Fig.2 Discerning residual leukemic blasts from HGs

the molecular test for BCR-ABL and MLL-AF4 in our study, and thus we could not carry out further analysis of the relationship between these two genes mutation and HGs. Other limitations of this study included low sample size in age group≤2 years and its retrospective nature. Additional prospective trials or larger cohorts are required to confirm the impact of HGs in the present study.

参考文献（略）

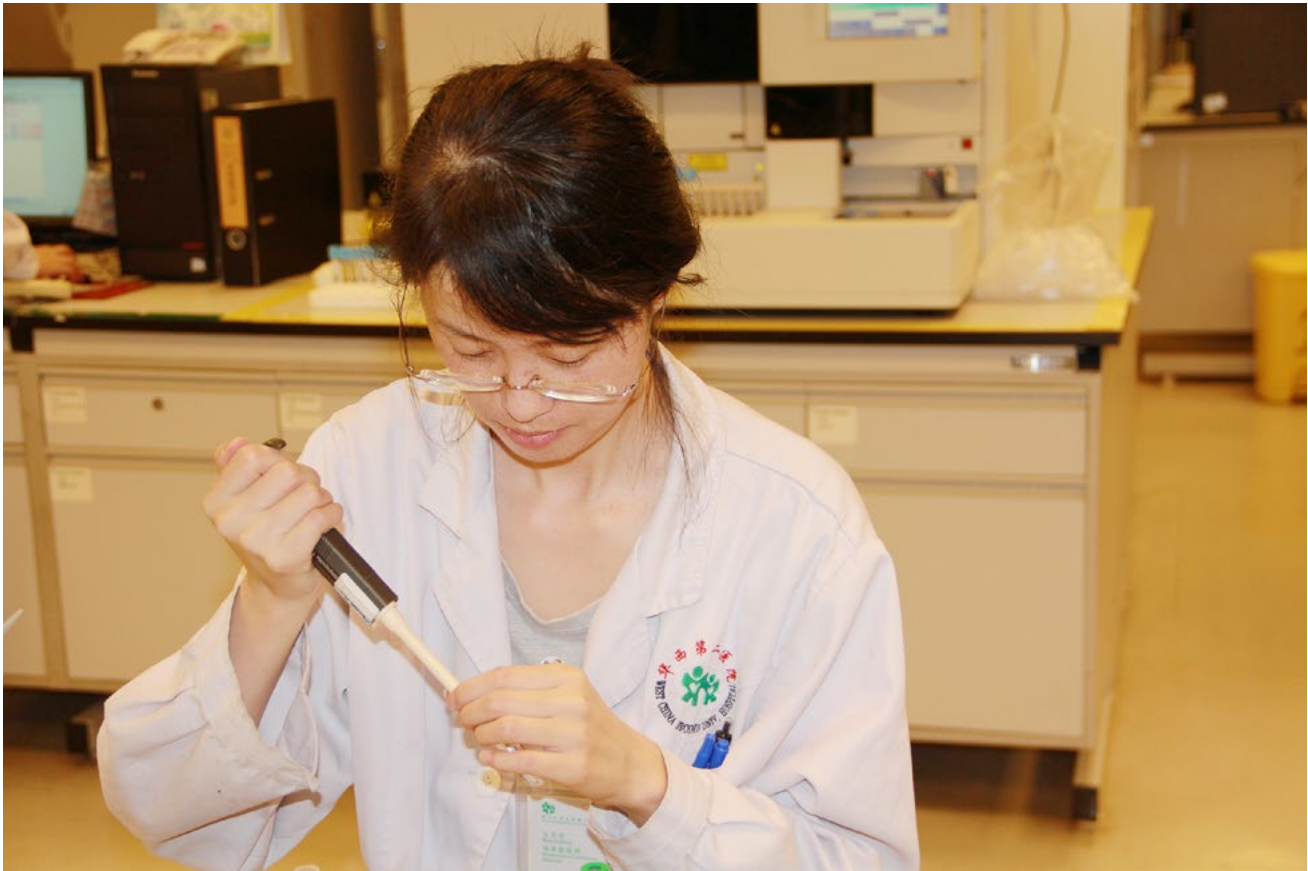


图 40 血液组王月芳老师

二、成都地区健康人群干式生化检测指标参考值区间的建立

于凡 蒲宁婧 钟永林 江咏梅[△] 四川大学华西第二医院检验科，成都 610044

摘要： 目的 建立成都地区各年龄段健康人群 20 个干式生化项目的参考区间，更好地为临床诊断和治疗提供支持及服务。方法 通过随机分层抽样募集 4 个年龄段（1 月至 3 岁，>3 ~ 7 岁，>7 ~ 18 岁，> 18 岁）的健康儿童及成人，经问卷调查、体格检查和实验室筛查，筛选出健康人群共计 1495 例（男 740 例，女 755 例）为研究对象，采集空腹静脉血，用 VITROS 5600 干式生化分析仪检测 20 项生化项目。对各参数做统计学分析，得出各参

数的 95% 置信区间。结果 在按照性别和（或）年龄分组因素下的不同分组中，除了结合胆红素 (BC) 为常量 0 μmol/L 外，其余项目的差异均有统计学意义（P < 0.05）。合并同一分组因素下差异无统计学意义的组别后得到参考区间与厂家提供的参考区间有着较为明显的差别。结论 实验室应该根据医院就诊人群的特殊性质，针对不同的年龄及性别人群建立不同的参考范围以满足临床需求。

关键词： 成都地区；干式化学分析；参考区间

Establishing reference intervals of dry chemistry tests among healthy population in Chengdu

Yu Fan , Pu Ning-jing , Zhong Yong-lin , Jiang Yong-mei1
(Department of Clinical laboratory, West China Second Hospital of Sichuan University , Chen du 610044)

【 abstract 】 Objective: 20 projects reference intervals of dry chemistry analyzer among healthy population in Chengdu were established by age for providing better support and service to clinicians. **Methods:** The stratified randomized cluster method was used to collect healthy children and adults by four stages of age. After finishing questionnaire, physical examination and laboratory screening, finally, a total of 1495 cases (male 740, female 755) were chosen as the research object. Fasting venous blood samples were collected from these cases, then detected by dry chemistry analyzer. Statistical analysis was applied to obtain the 95% confidence intervals of the parameters. **Results:** In four age ranges, BC as constants 0 μmol/L, the other projects under the factors of gender and(or) age groups have shown significant differences (P < 0.05). **Conclusion:** Laboratory should establish the suitable reference intervals aimed at different age and gender population to support clinicians.

Key words: Chengdu ; Dry chemistry ; Reference intervals

参考区间是衡量检验结果、分析检测意义的依据。实验室能否提供准确的检测结果及参考区间是临床作出准确诊断治疗的重要条件之一。过去很长一段时间，本院的肝肾功能、电解质、血糖等干式生化项目的参考值均是根据美国临床和实验室标准化协会(CLSI) C28-A3 文件 [1] 的要求，依照参考值转移的程序去验证厂商所提供的参考区间，并投入临床工作中。但这些数据多来源其他国家二三十年前参考区间或小样本局部地区人群或数据库参考区间的研究结果，加之不同国家、地区、民族，生活环境、饮食、遗传背景存在差异，另外生物学变异的存在以及方法学与检测技术的不断更新，决定了不同国家和地区需要建立符合本地人群特征的参考区间，尤其是本院这种长期面临着妇女和儿童的等特殊人群的专科医院，更加迫切需要一个符合临床，具有更高实用性和准确度的参考区间。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂

美国强生公司 VITROS 5600 干式化学分析系统，配套质控品配套校准品和 20 种干式化学项目配套试剂；

1.2 检测项目

共检测 20 项指标，其中直接测定的指标有钾 (K+)、钠 (Na+)、氯 (Cl-)、钙 (Ca2+)、磷 (P)、镁 (Mg2+) 、空腹血糖 (FPG)、尿素氮 (UN)、肌酐 (Crea)、总蛋白 (TP)、清蛋白 (Alb)、总胆红素 (TBIL)、结合胆红素 (BC)、非结合胆红素 (BU)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、γ - 谷氨酰转移酶 (γ -GT)，计算指标有清蛋白 / 球蛋白比值 (A / G) 、球蛋白 (GLB)。

1.3 参考个体来源及筛选

在 2013 年 1 月至 2015 年 5 月来本院就诊的人群，用随机抽样法募集各年龄层男女儿童及成人 1500 例作为参考个体。由于新生儿特殊的生理特征，本次研究并未纳入新生儿。对年龄介于 1 月至成年的参考个体按照各自发育的特点分为婴幼儿期、学龄前、学龄后、成年等 4 个阶段。对募集的人群完成知情同意书、健康问卷调查和体格检查（儿童需征得家属同意并由其协助完成）。有以下不良生活史、症状、体征、疾病者排除在本次研究之外：急慢性感染；动脉粥样硬化、血管病；烧伤和肌肉创伤；心脏病、高血压；慢性肾病；糖尿病；肝胆管疾病；自身免疫性疾病；过敏性疾病；甲亢或甲减疾病；血液系统疾病；呼吸系统疾病；有吸烟、饮酒习惯；2 周内服用药物；肥胖：BMI ≥ 28kg/m2；营养不良；6 个月内做过手术；4 个月内有献血或输血史；放化疗治疗。

在安静状态下采集受试者空腹静脉血 4 mL 于肝素锂抗凝管及 1 mL 静脉血于乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝管中，1 h 内送至检验科。将肝素锂抗凝管以 3 000 r/min 离心 10 min，排除溶血、黄疸及脂血标本，并在 4 h 内完成检测。排除血常规结果中 WBC > 10×10⁹/L 或 WBC < 8×10⁹/L 及 RBC < 4.0×10¹²/L 或 RBC > 4.5×10¹²/L 者。经筛查合格的生化标本为 1 495 例，其中 1 月至 3 岁 373 例，男 181 例、女 192 例；3 ~ 7 岁 361 例，男 188 例、女 173 例；>7 ~ 18 岁 365 例，男 193 例、女 172 例；>18 岁 396 例，男 178 例、女 218 例。

1.4 质量控制

对 VITROS5600 干式化学分析仪进行系统维护和检测项目校准，质控在控。受试者在采血前 3 d 保持正常生活习惯，不做剧烈运动；采血前 1 d 晚餐后不进食，饮水不超过 200 mL；空腹时间在 8 ~ 12h。

1.5 离群值的筛查

参照 C28- A3 文件方法判断离群值：对 20 种生化项目男、女组检测结果分别从小到大排列，将疑似离群值与其相邻值的差值 (D) 和数据全距 (R) 相除，D/R 应 ≤ 1/3，若 D/R > 1/3 考虑为离群值。

1.6 统计学处理

用 SPSS17.0 软件进行。用矩形法进行正态性检验，成正态分布的资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示，组间比较用两独立样本的 t 检验，用 $\bar{X} \pm 1.96s$ 确定参考区间；成偏态分布的资料用 M(P25, P75) 表示，组间比较用 Mann-Whitney U 检验，用 P2.5 ~ P97.5 百分位数法确定参考区间。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

20 个项目的检测结果见表 1、2。按年龄分组后可见除 >3 ~ 7 岁组 Cl-、Mg2+、P 及 > 18 岁组 UN 数据呈正态分布外，其他项目均呈偏态分布。按性别分组后可见除女生组 LDH、Ca²⁺、Cl-、Na⁺、P 呈正态分布外，其他项目均呈偏态分布。表 3、表 4 为本室建立的参考区间与生产厂家所提供的参考区间的比较。

表 1 1495 例健康人群生化项目按年龄分组结果 [$\bar{X} \pm s$ 或 M (P25,P75)]

生化项目	1 月至 3 岁组 (n=373)	>3~7 岁 (n=361)	>7~18 岁组(n=365)	>18 岁组 (n=396)
A/G	1.6 (1.4 , 1.8)	1.4 (1.3 , 1.6)	1.3 (1.2 , 1.5)	1.4 (1.2 , 1.5)
ALB (g/L)	43 (38 , 45)	42 (39 , 45)	42(38,45)	446 (41 , 49)
ALT(U/L)	27 (22 , 36)	22 (18 , 27)	24(19,31)	29(20,45)
AST(U/L)	44 (38 , 53)	37 (32 , 42)	31(26,37)	29(24,37)
BU(μmol/L)	5.4 (3.8 , 8.0)	5.7 (4.2 , 8.1)	7.0(4.8,10.1)	9.0(6.4 , 12.6)
BC(μmol/L)	常量为 0	常量为 0	常量为 0	常量为 0
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.4 (2.3 , 2.5)	2.3 (2.3 , 2.4)	2.3(2.2,2.4)	2.3(2.3,2.4)
Cl ⁻ (mmol/L)	101.6 (99.9 , 103.7)	101.1 ±3.1	101.9 (99.8 , 104.1)	103.8 (102.4 , 105.3)
Crea(μmol/L)	28 (25 , 32)	37 (32 , 41)	48 (41 , 54)	67(56 , 81)
FPG(mmol/L)	5.0 (4.6 , 5.6)	5.4 (4.9 , 6.1)	5.7(5.1,6.3)	5.2(4.7 , 5.6)
GLB(g/L)	27 (24 , 30)	30 (28 , 32)	31 (29 , 34)	33 (31 , 35)
K ⁺ (mmol/L)	4.2 (3.9 , 4.5)	4.0 (3.7 , 4.2)	4.0 (3.7 , 4.2)	4.0(3.8 , 4.2)
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.89 (0.8 , 0.90)	0.87±0.07	0.83 (0.78 , 0.89)	0.85(0.78 , 0.91)
LDH(U/L)	690 (604 , 763)	604 (535 , 684)	537(456,616)	458(402 , 516)
Na ⁺ (mmol/L)	138 (135 , 140)	139 (137 , 140)	140(137,142)	140(138 , 142)
P(mmol/L)	1.8 (1.6 , 2.0)	1.7±0.3	1.7 (1.5 , 1.9)	1.3(1.1 , 1.4)
TB(μmol/L)	5.7 (3.9 , 8.0)	6.2 (4.4 , 8.6)	7.0(5.1,10.1)	9.5(6.6 , 13.0)
TP(g/L)	69 (64 , 74)	72 (69 , 76)	73(68,76)	79(73 , 83)
UN(μmol/L)	3.3 (2.5 , 4.2)	3.8 (3.1 , 4.7)	4.3(3.5,5.3)	4.6±1.6
γ-GT (U/L)	12 (10 , 22)	11 (10 , 13)	12(10,18)	16(11 , 28)

表 2 1495 例健康人群生化项目按性别分组结果 [$\bar{X} \pm s$ 或 M (P25,P75)]

项目	女 (n=755)	男 (n=740)
A/G	1.4±0.3	1.4 (1.3 , 1.6)
ALB(g/L)	43 (38 , 46)	44 (40 , 48)
ALT(U/L)	23 (18 , 31)	27 (21 , 37)
AST(U/L)	34 (27 , 43)	36 (30 , 44)
BU(μmol/L)	7.3 (4.9 , 10.5)	6.3 (4.3 , 9.4)
BC(μmol/L)	常量为 0	常量为 0
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.3±0.2	2.4 (2.3 , 2.4)
Cl ⁻ (mmol/L)	102 ±3	102(100,104)
Crea(μmol/L)	44 (32 , 54)	41 (32 , 64)
FPG(mmol/L)	5.2 (4.8 , 5.8)	5.3 (4.8 , 5.9)
GLB(g/L)	30.1 (27.2 , 33.2)	30.3 (27.5 , 33.4)
K ⁺ (mmol/L)	4.0 (3.8 , 4.3)	4.1 (3.8 , 4.3)
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.8 (0.8 , 0.9)	0.9 (0.8 , 0.9)
LDH(U/L)	580 ±207	571 (482 , 671)
Na ⁺ (mmol/L)	139 ±3.5	139 (137 , 141)
P(mmol/L)	1.6±0.3	1.6 (1.3 , 1.8)
TB(μmol/L)	7.3 (5.1 , 10.5)	6.7 (4.6 , 10.0)
TP(g/L)	72 (67 , 77)	74 (69 , 79)
UN(μmol/L)	3.7 (2.9 , 4.7)	4.2 (3.3 , 5.3)
γ-GT(U/L)	12 (10 , 18)	12 (10 , 21)

表 3 本研究建立的 740 例男性干化学 95% 参考区间与厂家提供参考区间比较

项目 \年龄	1 月至 3 岁 (n=181)	>3~7 岁 (n=188)	>7~18 岁 (n=193)	>18 岁 (n=178)	厂家参考范围
A/G	1.0~2.1	0.9~1.9	0.7~1.8	0.8~1.8	1.3~2.5
ALB(g/L)	27~50	27~50	27~50	41~54	35~50
ALT(U/L)	11~84	9~60	12~68	11~72	21~72
AST(U/L)	27~85	24~74	16~73	16~73	17~59
BU(μmol/L)	2~15	2~15	2~22	2~22	0~19
BC(μmol/L)	0	0	0	0	0~5
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.1~2.6	2.1~2.6	1.8~2.6	2.3~2.6	2.1~2.55
Cl ⁻ (mmol/L)	95~108	95~108	95~108	101~109	98.0~107.0
Creaμmol/L)	20~41	26~52	29~70	62~99	46~92
FPG(mmol/L)	3.4~8.6	4.0~8.8	3.9~8.8	3.2~7.1	4.1~5.9
GLB(g/L)	18~36	23~41	23~41	23~41	24~30
K ⁺ ((mmol/L)	3.3~5.0	3.2~4.9	3.2~4.9	3.2~4.9	3.5~5.1
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.7~1.0	0.7~1.0	07~1.0	0.7~1.0	0.7~1.0
LDH(U/L)	466~984	408~920	284~895	342~706	313~618
Na ⁺ (mmol/L)	131~145	131~145	131~145	135~145	137~145
P(mmol/L)	1.1~2.4	1.1~2.4	0.9~2.5	0.8~2.1	0.81~1.45
TB(μmol/L)	2~16	2~16	2~17	3~25	3~22
TP(g/L)	49~81	51~84	51~84	69~92	63~82
UN(μmol/L)	0.9~6.7	1.5~7.0	1.6~8.0	1.6~8.0	3.2~7.1
γ-GT (U/L)	10~62	10~45	10~62	10~53	15~73

表 4 本研究建立的 755 例女性干化学 95% 参考区间与厂家提供参考区间比较

项目 \年龄	1 月至 3 岁 (n=181)	>3~7 岁 (n=188)	>7~18 岁 (n=193)	>18 岁 (n=178)	厂家参考范围
A/G	1.0~2.1	0.9~1.9	0.7~1.8	0.8~1.8	1.3~2.5
ALB(g/L)	27~50	27~50	27~50	41~54	35~50
ALT(U/L)	11~84	9~60	12~68	11~72	21~72
AST(U/L)	27~85	24~74	16~73	16~73	17~59
BU(μmol/L)	2~15	2~15	2~22	2~22	0~19
BC(μmol/L)	0	0	0	0	0~5
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.1~2.6	2.1~2.6	1.8~2.6	2.3~2.6	2.1~2.55
Cl ⁻ (mmol/L)	95~108	95~108	95~108	101~109	98.0~107.0
Creaμmol/L)	20~41	26~52	29~70	62~99	46~92
FPG(mmol/L)	3.4~8.6	4.0~8.8	3.9~8.8	3.2~7.1	4.1~5.9
GLB(g/L)	18~36	23~41	23~41	23~41	24~30
K ⁺ ((mmol/L)	3.3~5.0	3.2~4.9	3.2~4.9	3.2~4.9	3.5~5.1
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.7~1.0	0.7~1.0	07~1.0	0.7~1.0	0.7~1.0
LDH(U/L)	466~984	408~920	284~895	342~706	313~618
Na ⁺ (mmol/L)	131~145	131~145	131~145	135~145	137~145
P(mmol/L)	1.1~2.4	1.1~2.4	0.9~2.5	0.8~2.1	0.81~1.45
TB(μmol/L)	2~16	2~16	2~17	3~25	3~22
TP(g/L)	49~81	51~84	51~84	69~92	63~82
UN(μmol/L)	0.9~6.7	1.5~7.0	1.6~8.0	1.6~8.0	3.2~7.1
γ-GT (U/L)	10~62	10~45	10~62	10~53	15~73

3 讨论

众所周知，在临床工作中，检验已成为疾病诊断、预后判断、疗效评价及健康监测的重要手段，检验项目的参考区间则是疾病诊断和健康评估最主要的依据。而检测指标往往会因种族、性别、年龄、生长发育等因素的差异而导致参考区间的不同，同时参考区间还会受人群所在地域、经济水平、生活习惯、饮食结构等诸多因素的影响。参考区间的准确性、适用性直接影响着疾病的诊治效率，参考区间的不确定甚至会导致错误的医学判断或医学干预，给患者造成心理和经济负担，同时还会造成医疗卫生资源的浪费。目前临床应用的检验项目参考区间主要引用仪器试剂说明书提供的资料，特别是进口仪器多基于国外人群研究结果。因此，建立基于特定地域人群的临床常用检验项目参考区间，对于提高医疗质量，推进合理检查、合理治疗，有效利用医疗卫生资源具有非常重要的意义，已成为急需解决的医学问题。目前国内外均可见针对某一地区的人群建立生化参考范围的文献报道，曾有兰州地区的研究[2]通过测定出生后24 h内的新生儿桡动脉血液来建立湿化学的参考区间，结果发现该地区实验人群与文献提供的参考范围具有较大差异。重庆地区[3]亦有采用湿化学法针对学龄前和学龄后健康儿童常用肝肾功能检验项目参考区间的调查，结果证实学龄前健康儿童与学龄后健康儿童肝肾功生化指标参考区间除BUN差异无统计学意义外，其他12项生化指标（GLU、TB、DB、TP、ALB等）差异均有统计学意义：相同年龄段的儿童男女之间的参考区间也存在不同程度的差异：不同性别学龄前儿童血清GLU的生物参考区间差异有统计学意义；不同性别学龄后健康儿童血清ALT、GGT和BUN的生物参考区间差异有统计学意义，儿童的生物参考区间与厂家提供的成人参考区间比较，血清ALT、AST、ALP、GGT、LDH和CREA等项目生物参考区间的差异较明显。马东礼等[4]通过随机分层抽样募集3~6周岁儿童的静脉血建立了深圳地区的11项干化学分析项目参考区间，结果发现该地区不同性别3~6周岁健康儿童血清UA、Urea、Cr、TP、ALB、AST、ALT、ALP、 γ -GT、LDH结果差异无统计学意义。罗小娟等[5]采用干式化学法对年龄介于3月至18岁的深圳地区健康人群分段（年龄3月至3岁，>3~12岁，>12~18岁）检测血清K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca（总钙）、FPG（空腹血糖）等指标后发现上述指标在不同年龄和性别总体差异不大，与既往国内外研究差别也不大。国外也有学者对健康儿童的干式化学分析的参考区间进行了系统的研究[6-7]。但专门针对妇女及儿童人群建立干式化学参考区间的文献却较少报道。本研究对1495例研究对象20项干式化学检测结果进行年龄及性别分组后，对比由740例男性标本干式化学检测结果得出的参考区间与厂家区间发现ALB、ALT、AST、Cr、LDH、TP、UN、 γ -GT等指标各个在年龄段之间差异较大，且AST、Cr、FPG、GLB、LDH、P、TP、UN、 γ -GT等指标与厂家提供的参考区间也存在较大差异；同时，表4中由755例女性标本建立的干式化学参考区间则显示ALT、AST、BU、Cr、LDH、TB、UN等指标各年龄组间具有较大差异，ALT、AST、Cr、FPG、LDH、TP、UN、 γ -GT等指标与厂家提供的参考范围也具有较大差异；且试剂盒厂家提供的20项干式化学分析项目中绝大部分并未对单独对新生儿、婴幼儿、学龄前、学龄后、成年人等不同的人群进行区分，而是笼统的选择所有人群这一大跨度区间，显然是不合理的，特别是本院这样长期面临各年龄段儿童、孕、产妇女等特殊就诊人群的医院，更应该建立一个属于自己的参考区间。在本次研究中测定健康人群所得的BC结果均为常量0，这是因为BC是水溶性的，可被肾小球滤过，在正常生理情况下，血浆中不能检测到。BC通过胆管到

达小肠，在肠内细菌的作用下生成尿胆原，约70%的尿胆原在小肠被重吸收，通过门静脉返回肝脏，再通过胆管分泌（肠肝循环）。因此，临床上的需要实际是对BC的需求，因为它可以真正反映肝胆疾病的情况。在急性病毒性肝炎高胆红素血症时，由于肝实质损伤导致BC越出了毛细胆管至血液，在尿液中均有可能检测到胆红素。然而，在实际临床检验中，由于仪器、试剂、人员、检测条件等的变化，允许其存在一定的偏差，因此，我们仍然选择厂家提供的0~5 μ mol/L来作为BC的正常参考区间，这一点需要特别指出。对比本次研究中学龄前人群得出的参考区间与深圳地区3~6岁学龄前儿童的参考区间后发现，成都地区的Cr、TP、ALB、AST、ALT、LDH、 γ -GT等指标参考区间范围均明显高于深圳地区，可能与两个地区饮食结构与环境差异等因素有关（2012的成都市流行病学调查研究指出该地区人群存在高盐饮食、超重肥胖和过量饮酒等情况），也可能与两个地区的生活方式各异存在联系。由于本研究结果与厂家提供的美国成人参考区间年龄分段不一致，故也无法得出准确的比较结果，但可发现BU、LDH等项目相差较大，新的参考区间由于年龄分段范围更窄，目标性更强，故更具有实用性。分析导致参考区间存在差异的原因可能有：（1）研究对象年龄、地域、人种不同，也与生活条件、饮食习惯差异有关；（2）检测仪器、试剂、校准品、检测方法和（或）原理的不同。若直接引用厂家或文献的参考区间，容易导致临床目标人群疾病的误诊和漏诊，这也证实了建立本地区健康儿童和成人干式化学检测项目参考区间的必要性和重要性。

本研究的不足与局限性：（1）新生儿由于易发新生儿黄疸、胎宫内窘迫、新生儿窒息等围生期易发疾病，应该针对某些变化较大的指标或有重要参考意义的指标，如BU、BC、GLB、LDH等建立该年龄段的干式化学参考区间，使参考区间更具有针对性与实用性，但由于健康新生儿的血液较难获得，因此本研究中并未纳入新生儿这一特定人群，使得参考区间的完整性受限。（2）孕妇由于妊娠需要，其产生的雌激素、孕酮、泌乳素和类固醇类激素均会影响母体的生理代谢和内分泌功能，并使得生化指标出现改变，如FPG、Cr、GLB等[8]。理论上应该针对这一特殊人群建立专属的参考区间，如果有条件还应对不同的妊娠期进行区分。本次实验中由于各种因素并未作出细致的分组，有条件的情况下应当对其进行更为细致的分组并建立其专属的参考区间。

4 参考文献（略）



图41 急诊组组长于凡老师

三、妊娠期妇女糖化血红蛋白水平测定及其在妊娠糖尿病早期筛查及诊断应用

王泓，王霞[△]，崔亚利，等[△] 通讯作者：王霞 Tel：18980957120；E-mail：qqyzbb@sohu.com

[摘要] **目的** 检测正常妊娠期妇女糖化血红蛋白（HbA1c）水平浓度，建立正常妊娠期妇女早、中、晚期糖化血红蛋白参考值。建立HbA1c测定在高危孕妇早期筛查的有效切点。 **方法** 用BIO-RAID D-10糖化血红蛋白分析仪测定HbA1c，西门子ADVIA 2400全自动生化分析仪测定空腹血糖（FPG）及口服75g葡萄糖后1、2 h血糖。 **结果** 正常妊娠早、中、晚期HbA1c分别为（5.21±0.35）%、（5.18±0.39）%、（5.53±0.34）%。早、中孕组HbA1c无显著性差异（P>0.05），晚孕组HbA1c明显高于早、中孕组（P<0.01），但与非妊娠健康对照组妇女HbA1c（5.47±0.32）%无显著性差异（P>0.05）；以HbA1c 5.6%作为高危孕妇早期筛查的有效切点，其敏感性为96.9%，特异性为58.14%。 **结论** 妊娠早期即开展HbA1c测定可有效的早期发现妊娠妇女糖耐量受损，对GDM提前诊断、治疗监测及预防母婴并发症的发生均具重要临床意义，值得推广。

[关键词] 糖化血红蛋白；糖耐量；妊娠期糖尿病

HBA1C levels of normal pregnant women and the applyment of early screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus

Wang Hong，Wang Xia[△]，Cui Yali，Dai Wei，Li Yingying，Jiang Dongmei，Zhang Xiaodong，Liu Jianlong

Depatment of Clinical Medicine Second Hospital of Sichuan Univesity, Chendu, 610041

[Abstract] **Objective** The establishment of normal pregnant women in early, middle,latter HbA1c values by Detecting of normal pregnant women hemoglobin (HbA1c) concentration. The establishment of HbA1c determination in the effective point early screening of high risk pregnant women. **Methods** HbA1c was determined by BIO-RAID D-10 glycosylated hemoglobin analyzer, Siemens ADVIA 2400 automatic biochemical analyzer for the determination of fasting blood glucose (FPG) and oral 75g glucose 1H, 2h blood glucose. **Results** the tri-phase HbA1c value of normal pregnant women were established, respectively (5.21 ± 0.35)%, (5.18 ± 0.39)%, (5.53 ± 0.34)%. there was no significant difference in HbA1c (P>0.05)between the early group and the middle group, and the late pregnant group HbA1c was significantly higher than other groups, (P<0.01), little difference between the latter pregnant group and the the non pregnancy healthy women (P>0.05); HbA1c 5.6% is used as the effective cut-point for early screening of high risk pregnant women, the

sensitivity was 96.9% and the specificity was 58.14%. **Conclusion** the detection of HbA1c in Early pregnancy can effectively detect impaired glucose tolerance of pregnancy women, it has important clinical application value in early diagnosis of GDM, monitoring of treatment and prevention of maternal Maternal and child complications, so it is worthy of promotion.

[Key Words] HbA1c, 75g glucose tolerance (OGTT). gestational diabetes mellitus (GDM)

糖化血红蛋白（HbA1c）是血液中红细胞内血红蛋白与血糖结合的产物，主要成分有三种HbA1a、HbA1b和HbA1c，其中HbA1c占80%左右。检测HbA1c是了解糖尿病控制良好与否的重要指标，现在国外已将糖化血红蛋白监测作为糖尿病疗效判定和调整治疗方案的金标准【1】。2010年ADA已将HbA1c ≥ 6.5%作为非孕人群糖尿病诊断切点【2】，但对妊娠糖尿病患者HbA1c水平未给予明确的界定。本文通过对2012-2013年华西第二医院1993例正常妊娠期妇女早、中、晚期HbA1c水平的检测，建立各妊娠期妇女HbA1c参考范围，同时探讨HbA1c参数在孕早期的诊断切点，为孕早期筛查妊娠糖尿病（GDM）的诊断及治疗提供理论基础，这对于预防母婴并发症的发生具重要临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2012年1月至2013年12月产科门诊及住院妊娠妇女1993例，其中，早孕（<14周）125例，中孕（14~28周）868例，晚孕（>28周）1000例，年龄20~42岁，非妊娠健康对照组妇女125例，年龄19~42岁，排除有糖代谢异常、高血压、高脂血症等疾病；妊娠早中期糖尿病患者（GDM）91例，年龄23~40岁，孕周小于28周，诊断标准参照ADA2011年GDM诊断指南【3】。

1.2 仪器及试剂 BIO-RAID D-10糖化血红蛋白分析仪；HbA1c试剂盒及校准液由BIO-RAID公司提供；西门子ADVIA 2400全自动生化分析仪，血糖试剂盒及校准液均采用西门子配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及分离 用BD公司真空采血系统抽静脉血3 mL于灰头管中（氟化钠抗凝），颠倒混匀8次，于2 h内完成测定；口服糖耐量组分别采集空腹（FPG）、口服75 g糖后1、2 h静脉血，混匀后2379 g离心5 min。

1.3.2 将上述灰头管标本在BIO-RAID D-10糖化血红蛋白分析仪测定HbA1c，在西门子ADVIA 2400全自动生化分析仪上测

定血糖，测定前需保证仪器系统校准合格、维护保养按期进行、室内质控在控。

1.3.3 本室对 BIO-RAID D-10 糖化血红蛋白分析仪进行了性能评价，其精密度为批内 CV 0.973%；批间 CV 1.820 %；总 CV 2.078 %，每年参加卫生部临床检验中心及美国临床病理学认可机构（CAP）组织的 HbA1c 室间质评均合格。

1.3.4 另本室还参加了 BIO-RAID 的糖化血红蛋白 EQAS 计划，该计划由美国病理学家协会（CAP）认可，CAP 定期审核其 EQAS 运行和制备过程。每个月月初测定该计划发放的标本，并将测定结果上报公司，再由 BIO-RAID 公司统一评价；本室从 2012 年开始已连续 2 年取得了 EQAS 的合格证书，进一步保证了我室 HbA1c 测定结果的准确性和可比性。

1.3.5 统计学处理 采用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理，统计学数据采用 $\bar{X} \pm S$ 表示，比较各组 HbA1c 含量，采用方差分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 MedCalc15.8 软件处理数据。计算我院建卡孕妇的正常妊娠组和妊娠糖尿病组的 HbA1c 的中位数，并进行秩和检验。采用正常妊娠组和妊娠糖尿病组的 HbA1c 的测定值绘制 ROC，以特异度为横坐标，灵敏度为纵坐标，计算 ROC 曲线下面积，确定最佳临界值。

2 结果

2.1 各组 HbA1c 水平比较 正常妊娠期早孕、中孕组之间无显著性差异（ $P > 0.05$ ），晚孕组 HbA1c 水平明显高于早、中孕组，有显著性差异（ $P < 0.01$ ），但晚孕组与非妊娠组 HbA1c 水平接近，无显著性差异（ $P > 0.05$ ）；各组间参考范围（ $\bar{X} \pm 1.96S$ ），见表 1。

表 1 妊娠各期及非孕期 HbA1c 含量及参考范围（%）比较			
组别	n	HbA1c（ $\bar{X} \pm S$ ）	参考范围（ $\bar{X} \pm 1.96S$ ）
非妊娠组	125	5.47 ± 0.32	4.84-6.09
早孕组	125	5.21 ± 0.35 ※	4.52-5.89
中孕组	868	5.18 ± 0.39 ※	4.42-5.94
晚孕组	1000	5.53 ± 0.34 △	4.86-6.196

※： $P > 0.05$ ，两组比较差异无统计学意义；△： $P < 0.01$ ，与早、中孕组比较。

2.2 HbA1c 诊断 GDM 评价 利用在我院建卡孕妇的正常妊娠组和妊娠糖尿病组的 HbA1c 检测结果绘制 ROC 曲线，见图 1。该 ROC 曲线下面积为 0.788（95% 的可信区间为 0.732 to 0.836），面积标准误为 0.0296，提示孕妇的 HbA1c 检测是有临床意义的。当灵敏度，特异度之和为最大时，测得值为最佳临床诊断临界值，即在灵敏度为 96.9%，特异度为 58.14% 时，HbA1c 的最佳临界值为 5.6% 时，约登指数为 0.5504。

3 讨论

自 1984 年提出 HbA1c 测定标准化以来，美国、日本、瑞典等国都分别建立了 HbA1c 的国家标准计划，其中最著名的是美国的“NGSP”，该计划对全世界的 HbA1c 测定质量的提供起到了推动作用，目前，参加 NGSP 活动的实验室室间 CV 均 $< 5\%$ ，

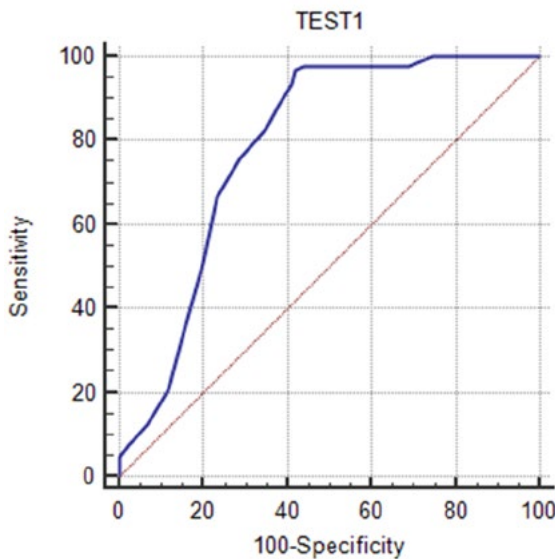


图 1：HbA1c 诊断妊娠妇女的 ROC 曲线

HbA1c 结果与 NGSP 靶值的偏差均 $< 0.8\%$ ；根据生物变异和临床诊断特异性不低于 95% 的要求，HbA1c 测定可接受的总误差应小于 3.9%【4】。我们实验室参加 2013 年卫生部临床检验中心和 CAP-PT 组织的 HbA1c 室间质评偏差分别为 -3.4% 和 -1.9% ；参加 BIO-RAID 的糖化血红蛋白 EQAS 计划，从 2012 年开始已连续两年取得了 EQAS 的合格证书，证明了我室 HbA1c 测定结果的准确性和重复性。

研究结果显示：正常妊娠妇女 HbA1c 确与非妊娠妇女存在差异，其 HbA1c 水平明显低于正常非妊妇女。因此建立正常妊娠期妇女 HbA1c 的正常参考值是十分有意义的。妊娠妇女 HbA1c 出现变化的原因可能是由于在妊娠这个特殊的生理状态下，孕 6 ~ 10 周时其空腹血糖（FPG）开始下降，且同时伴随着新生成的 RBC 寿命相对缩短，国外已有多篇文献报导正常妊娠早期 HbA1c 为 5.1%，国内李坚【5】等研究结果也相同。本研究在对 1993 例正常妊娠期妇女 HbA1c 水平测定后发现正常妊娠早期 HbA1c 为（5.21 ± 0.35）%，与上述国内外文献报道接近；正常妊娠中期 HbA1c 为（5.18 ± 0.39）%，与正常妊娠早期 HbA1c 水平无显著性差异；正常妊娠晚期 HbA1c 为（5.53 ± 0.34）%，明显高于妊娠早期及中期 HbA1c 水平，而与正常非妊娠对照组妇女 HbA1c 水平（5.47 ± 0.32）% 无显著性差异。

由表 1 可知各妊娠组 HbA1c 参考值范围也不同，早、中孕组上、下限比较接近，晚孕组 HbA1c 水平及参考值范围明显升高，这可能与妊娠晚期，抗胰岛素样物质（雌激素、孕酮、皮质醇等）在孕妇体内增加，使孕妇对于胰岛素的敏感程度降低，造成血糖及 HbA1c 水平增高。

有很多研究显示 HbA1c 不同程度升高的孕妇的妊娠结局不同，但因 HbA1c 反映的是测定前 2 ~ 3 个月的血糖水平，诊断 GDM 的敏感性低，此外，受中孕期有一定比例孕妇发生缺铁性贫血影响，使 HbA1c 明显低于非妊娠对照组，故将 HbA1c 作为 GDM 诊断和管理指标尚有争议【4】。

目前，ADA 已将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为非孕期人群糖尿病诊断切点并已得到公认，但 HbA1c 作为 GDM 诊断的界值尚无统一标

准。王亚南等【6】以 4.9% 为诊断界值，HbA1c 诊断的敏感性和特异性均高于 80%；柳双燕等【7】以 HbA1c 5.5%、6.0% 为诊断界值联合体重指数筛查妊娠早期糖尿病，HbA1c $\geq 5.5\%$ 、BMI ≥ 24 时诊断的敏感性和特异性为 87.4% 和 88.0%。上述两报道特异性均不够高，且所取的诊断切点 HbA1c 均在正常参考范围内（表 1），这将造成假阳性患者数上升，故这 2 个切点均不适宜作为 GDM 的诊断界值。

ROC 曲线是一种评价诊断效能的有效工具。它通过改变诊断临界值，获得灵敏度的特异度。以灵敏度为纵坐标，特异度作为横坐标，绘制 ROC，计算与比较曲线下面积，从而客观分析诊断实验的诊断价值。同时，通过 ROC 曲线还可确定诊断性实验的最佳灵敏度。本研究利用在我院建卡孕妇的正常妊娠组和妊娠糖尿病组的 HbA1c 检测结果绘制 ROC 曲，。结果提示孕妇的 HbA1c 检测是有临床意义的。并且，最终确定孕妇的 HbA1c 的最佳临界值为 5.6%。与非孕期人群糖尿病诊断切点 HbA1c $\geq 6.5\%$ 有明显差异。

另外，HbA1c 水平与妊娠糖尿病母婴并发症发生率的关系随着 HbA1c 水平升高。张艳霞【8】研究表明随 HbA1c 水平升高，胎膜早破、妊娠高血压综合症、羊水过多、新生儿窒息和高胆红素血症的发生率也随之上升，故对 GDM 的早期诊断及监测治疗对保障母婴平安具重要临床意义，本研究结果提示在妊娠早期患者到产科建卡检查血常规、生化常规及输血免疫全套等项目时可同时测定 HbA1c，如 HbA1c $< 5.6\%$ ，空腹血糖正常并且临床无糖尿病的症状，可在妊娠中期再进行 75g 糖耐量筛查，如 HbA1c $\geq 5.6\%$ ，建议提前进行 75g 糖耐量试验确诊，以便早期发现 GDM 并进行干预治疗，调整孕妇饮食及营养水平，避免各种妊娠糖尿病并发症的发生。

总之，HbA1c 测定对 GDM 诊断、治疗及监测提供了新的依据。本研究提供了正常妊娠早、中、晚期的参考值，对 HbA1c 作为 GDM 诊断的切点及敏感性、特异性进行了探讨。所以，HbA1c 测定对 GDM 筛查和血糖控制情况的监测及减少母婴并发症的发生均有重要价值。

参考文献（略）



图 42 检验科生化团队（左起：戴维、李莹莹、张晓东、王霞、王泓、蒋冬梅）

MEDICAL LABORATORY BULLETIN

文献交流

(粪便检验专题续)

常见人体消化道寄生虫形态特点

(摘自:《定向点金·临床实验室》杂志)

消化道寄生虫(intestinal parasites)或肠道寄生虫是指寄生于人体胃肠道的一类低等动物,也是人体寄生虫中种类最多、感染最常见、分布较广的一类。到2005年为止,我国发现的人体寄生虫有232种。其中在人体消化道的寄生虫就有80余种,包括线虫16种,吸虫25种,绦虫13种,原虫19种,棘头虫、节肢动物和自由生活虫体8种。消化道寄生虫在热带和亚热带地区的人群感染较普遍,其中仅蛔虫、鞭虫和钩虫在全球的感染人数分别接近10亿。

消化道寄生虫的感染方式中,多数虫种是通过误食被寄生虫感染阶段(蠕虫虫卵或吸虫囊蚴,原虫包囊或卵囊)污染的食物和水,或生食或半生食含寄生虫(如带绦虫囊尾蚴)的肉类而引起,即食源性寄生虫(food-borne parasites);少数为幼虫通过钻入皮肤而感染,如钩虫和粪类圆线虫。

消化道寄生虫的致病,多数局限于消化系统,但有些虫种因致病机制不同而导致主要损害和临床表现不在消化道,如钩虫和阔节裂头绦虫的致病主要表现为贫血;有些种类既可损害消化道,也可累及肠外组织器官,如溶组织阿米巴首先引起肠壁溃疡,继而侵犯肝、肺、脑等部位形成脓肿;有少数蠕虫,成虫寄生于肠道,幼虫寄生于肠外组织中,并以幼虫为主要致病阶段,如旋毛形线虫、链状带绦虫、曼氏迭宫绦虫等;有少数虫种主要为机会致病类,如隐孢子虫、粪类圆线虫、短膜壳绦虫等。

消化道寄生虫的离体途径,绝大多病原体随粪便排出到外界,个别种类可移行到人体肛门周围产卵。因此,对其感染诊断基本采用粪便检查方法。蠕虫的离体阶段多为虫卵或虫体,在作检验时较易判断和掌握,但对原虫检查,由于虫体小,检查方法较复杂,诊断难度也较大。

1、似蚓蛔线虫

似蚓蛔线虫(Ascaris lumbricoides)简称蛔虫,是一种寄生于人体小肠最常见的寄生虫。蛔虫不仅夺取营养,更重要的是引起肠梗阻、肠扭转、肠穿孔、胆道感染和阻塞以及阑尾炎等急腹症,亦可侵入其他脏器引起严重的异位损害。

在人体粪便中查见的蛔虫卵有受精卵和未受精卵之分。受精蛔虫卵呈宽椭圆形,大小约为40~75 μm×35~50 μm,卵壳厚及外面附有凹凸不平的蛋白膜是主要特征。由外向内为受精膜、壳质层、蛔貳层,但在光镜下不能区分,卵壳外凹凸不平的蛋白质膜,被宿主胆汁染成棕黄色,卵内含1个大而圆的卵细胞,在其两端与卵壳间可见新月形空隙,虫卵在外界发育过程中,卵细胞不断分裂,形成含幼虫的感染期蛔虫卵。未受精蛔虫卵多呈长椭圆形,大小约为88~94 μm×39~44 μm,卵壳和蛋白质膜较薄。卵内充满大小不等的折光颗粒。蛔虫卵壳周围蛋白质膜可脱落,成为无蛋白膜蛔虫卵,观察时应注意与其他虫卵相鉴别。



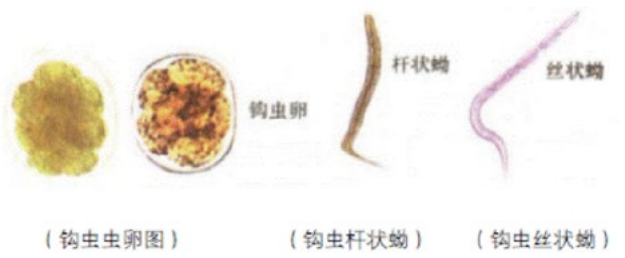
2、十二指肠钩口线虫和美洲板口线虫

钩虫有17个属100多种,有9种在人和(或)动物体内寄生。寄生于人体小肠的主要钩虫为十二指肠钩口线虫(Ancylostomaduodenale,简称十二指肠钩虫)和美洲板口线虫(Necator americanus,简称美洲钩虫)两种。锡兰钩口线虫(Ancylostomaceylanicum)和犬钩口线虫(Ancylostomacanimum)偶尔寄生在人体。钩虫对宿主的主要致病作用是造成宿主慢性失血,表现为缺铁性贫血。此外,巴西钩口线虫(Ancylostomabraziliense)丝状蚴亦可侵入人体,仅引起皮肤幼虫移行症。

虫卵呈椭圆形,壳薄,无色透明。大小约为56~76 μm×36~40 μm。

从新鲜粪便中查见的钩虫卵,卵内卵细胞为4~8个,若患者便秘或粪便放置过久,虫卵内卵细胞可分裂为多细胞期。卵内卵细胞无论分裂到何状态,其卵壳与细胞间总是可见明显空隙。十二指肠钩虫卵与美洲钩虫卵的形态不易区别。

钩虫幼虫简称钩蚴,分杆状蚴(rhabditiform larvae)和丝状蚴(filariform larvae),透明无色,前钝后尖,口腔细长,口与咽管连接处腔壁背面和腹面各有1个角质矛状结构,称为口矛或咽管矛。杆状蚴有口孔,第2期杆状蚴大小约0.23~0.4mm×0.017mm,第2期杆状蚴大小约为0.4mm×0.029mm。丝状蚴口腔封闭,咽管细长,约为虫体的1/5,大小约为0.5~0.7mm×0.026mm,体表覆盖有鞘膜。



3、毛首鞭形线虫

毛首鞭形线虫(Trichuris trichiura)简称鞭虫,成虫以头端插入肠壁的方式寄生于人体盲肠,可致肠壁组织慢性炎症反应,严重感染者可导致慢性贫血或直肠脱垂。鞭虫感染常与蛔虫感染并存,但感染率一般低于蛔虫。人是唯一的传染源。儿童的感染率及感染度均比成人高,这可能与儿童卫生习惯较差,以及接触感染期虫卵的机会多有关。

鞭虫的成虫外形似马鞭,前端细长,约占虫体长的3/5,后端明显粗大。鞭虫口腔极小,具有2个半月形唇瓣。在两唇瓣间有一尖刀状口矛,活动时可自口腔伸出。咽管细长,前段为肌性,后段为腺性。咽管外由呈串球状排列的杆细胞组成的杆状体包绕,杆细胞的分泌物可能具有消化宿主组织的酶,具有抗原性。雌虫长35~50mm,尾端钝圆,阴门位于虫体粗大部前方的腹面。雄虫长30~45mm,尾端向腹面呈环状卷曲,有交合刺1根,可自鞘内伸出,鞘表面有小刺。两性成虫的生殖系统均为单管型虫卵形态独特易辨认,多呈纺锤形,大小为50~54 μm×22~23 μm,黄褐色,卵壳较厚,两端各具一透明塞状突起,卵内有一尚未分裂的卵细胞,虫卵自人体排出时,卵壳内细胞尚未分裂。



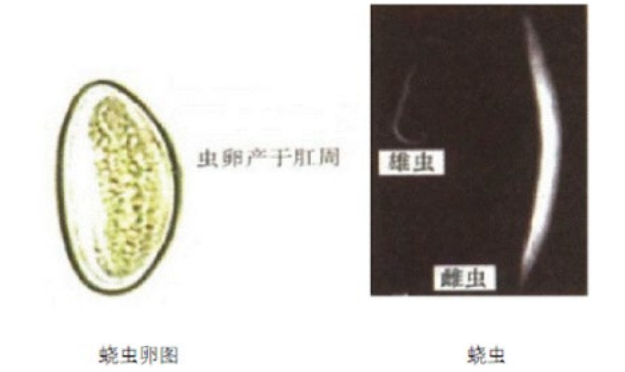
4、蠕形住肠线虫

蠕形住肠线虫(Enterobius vermicularis)又称蛲虫,主要寄生于人体回盲部。人群感染率儿童高于成人,以幼儿园学龄前儿童的感染率为最高。

蛲虫雌虫具有在夜间爬行到宿主肛门处产卵的特性,而引起肛周或会阴部皮肤炎症、瘙痒等表现,严重影响着儿童的心身健康。

蛲虫卵呈不对称椭圆形。一侧较平,一侧稍凸,无色透明;卵壳较厚,分层,从内到外为脂层、壳质层和蛋白质膜透明层;虫卵大小为50~60 μm×20~30 μm;虫卵在虫体排出时,卵内胚胎已发育至蝌蚪期,在外界仅需数小时就可发育成为含幼虫的虫卵。诊断蛲虫病常采用透明胶纸拭子法或棉签拭子法,于清晨解便前或洗澡前检查肛周。也可在粪便中或夜间在肛门周围检获成虫,作出诊断。

对蛲虫所致生殖泌尿道异位损害的诊断较为困难,一般而言,当儿童出现有尿频或遗尿症状时,应考虑到蛲虫感染的可能,若在患儿入睡后观察到肛周和会阴部有蛲虫活动或给予驱虫治疗后3周、症状缓解,即可明确诊断。



5、粪类圆线虫

粪类圆线虫(Strongyloides stercoralis)既是兼性寄生虫,又是机会致病性蠕虫。在寄生世代中,成虫主要寄生于宿主(如人、狗、猫等)小肠内,幼虫可侵入肺、脑、肝、肾等组织器官,引起粪类圆线虫病(strongyloidiasis)。

粪类圆线虫生活史复杂,为兼性寄生,包拮自生世代和寄生世代。虫卵与钩虫卵相似,但较小,部分卵内含1条胚蚴。杆状蚴头端钝圆,尾部尖细,长约0.2~0.45mm,咽管为双球型。丝状蚴即感染期幼虫,虫体细长,长约0.6~0.7mm。咽管约为体长的1/2,尾端具微型小叉。粪类圆线虫的丝状蚴与钩虫和东方毛圆线虫的幼虫极为相似,镜检时应注意鉴别。

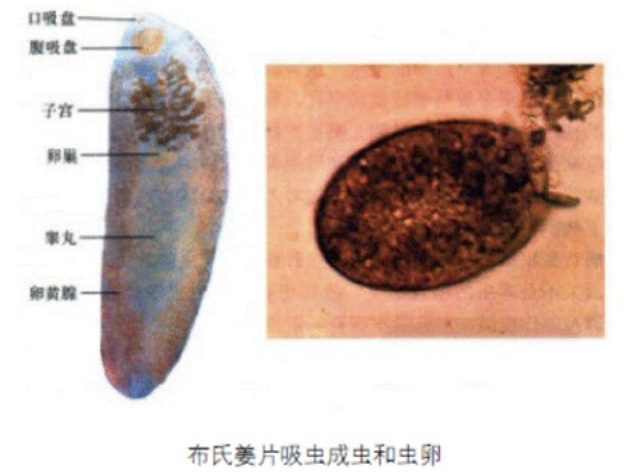


6、布氏姜片吸虫

布氏姜片吸虫（Fasciolopsisbuski）是寄生于人体和猪的小肠内，以十二指肠为最多的一种吸虫，俗称姜片虫，可致姜片虫病（fasciolopsiasis）。该虫通过强大的吸盘吸附于黏膜或者植入黏膜中，属肠道寄生大型吸虫。寄生于猪和人的小肠内可引起姜片吸虫病（Fasciolopsiasis）。人体感染是因生食水生植物茭白、荸荠和菱角等所致。感染主要引起消化道症状，如：腹痛、腹泻，营养不良等。

布氏姜片吸虫虫体扁平，大而肥厚，形似斜切的姜片，故称姜片吸虫。新鲜虫体呈肉红色，固定后变为灰白色。体长 20~75mm，宽 8~20mm，厚 0.5~3mm。体表有小棘，易脱落。口腹吸盘均在虫体前端，相距较近。副吸盘呈漏斗状，大小是口吸盘的 4~6 倍。肉眼可见其腹吸盘。

虫卵呈椭圆形，淡黄色，大小为 130~140 μm×80~85 μm，是人体中最大的蠕虫卵，卵壳薄。卵盖小而不明显，卵内含 1 个呈灰色的卵细胞和 20~40 个卵黄细胞，还含有许多脂质颗粒，致密而相互重叠。



7、带绦虫

人体寄生的带绦虫主要有链状带绦虫（Taeniasolium）和肥胖带绦虫（Taeniasaginata），在局部地区发现有亚洲牛带绦虫（Taeniasaginata:zasiatica）。

链状带绦虫也称猪带绦虫，属人畜共患的寄生虫。肥胖带绦虫又称牛带绦虫、牛肉绦虫或无钩绦虫等。它与猪带绦虫同属于带科、带属。两者的形态和发育过程相似。猪带绦虫的成虫寄生在人的小肠中，中间寄主为猪故得名。被寄生的猪肉通称“米猪肉”、“豆猪肉”或“珠仔肉”。人是该虫唯一的终宿主。成虫寄生于人的肠道，可引起消化不良、腹痛、腹泻或者便秘等症状。如果囊尾蚴寄生于人体，其危害性比成虫大得多，严重者导致死亡。牛带绦虫病的临床症状与猪带绦虫病相似，仅在鉴定患者粪便中节片后才能区分。

虫卵呈球形或椭圆形，直径 31~43 μm。卵壳很薄，易破裂，在虫卵自孕节散出后，卵壳多已脱落，故镜检时通常看到的是不完整的虫卵，胚膜较厚，棕黄色，具有放射状的条纹。胚膜内含球形的六钩蚴。直径约 14 ~ 20 μm，有 3 对小钩。

囊尾蚴又称囊虫，为乳白色半透明的囊状物，黄豆大小。囊内充满透明的囊液，头节向内翻卷收缩呈白色小点状，其形态结构与

成虫头节相同。人是猪带绦虫的终宿主，也可作为其中间宿主；猪和野猪是主要的中间宿主。



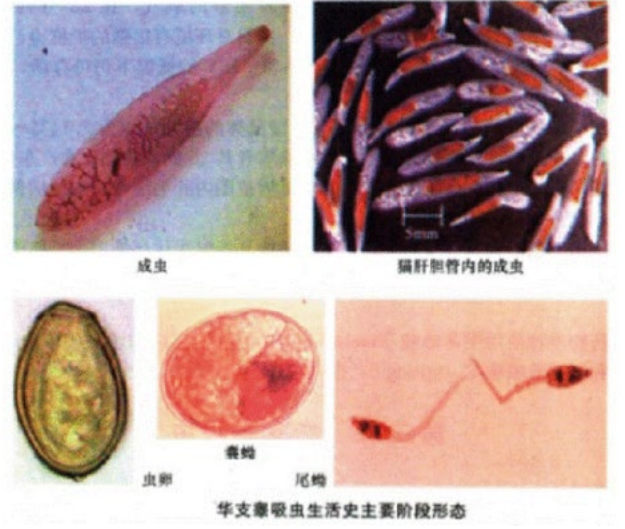
8、华支睾吸虫

华支睾吸虫（Clonorchis sinensis）又称肝吸虫（liver fluke）。成虫寄生于人和多种哺乳动物的肝胆管内，引起华支睾吸虫病（clonorchiasis），又称肝吸虫病。

成虫外形呈葵花籽状，半透明，柔软，体表无棘，活时略呈淡红色，死后经固定后为灰白色。虫体狭长，背腹扁平，前端略窄，后端顿圆。大小一般约为 10 ~ 25mm×3 ~ 5mm。口盘略大于腹吸盘，口吸盘位于虫体前端，腹吸盘位于虫体腹面的前 1/5 处。

虫卵卵似芝麻粒，黄褐色，甚小，大小约为 27~35 μm×11~19 μm，平均为 29 μm×17 μm。卵一端较窄且有卵盖，稍隆起，盖周围卵壳增厚突起形成肩峰；另一端顿圆，有一似结节状小突起，称小疣。从粪便中排出时卵内已含有毛蚴。

毛蚴呈卵圆形，前段顿圆，后端较窄，周身被有纤毛。大小约有 32×17 μm。体前端有一乳突，其前端有刺 1 根。体内可见一发育不全的袋形消化器官和腊肠状的分泌腺，体后部可见 8~20 个生殖细胞、一对焰细胞和原始的中枢神经节。毛蚴无眼点。



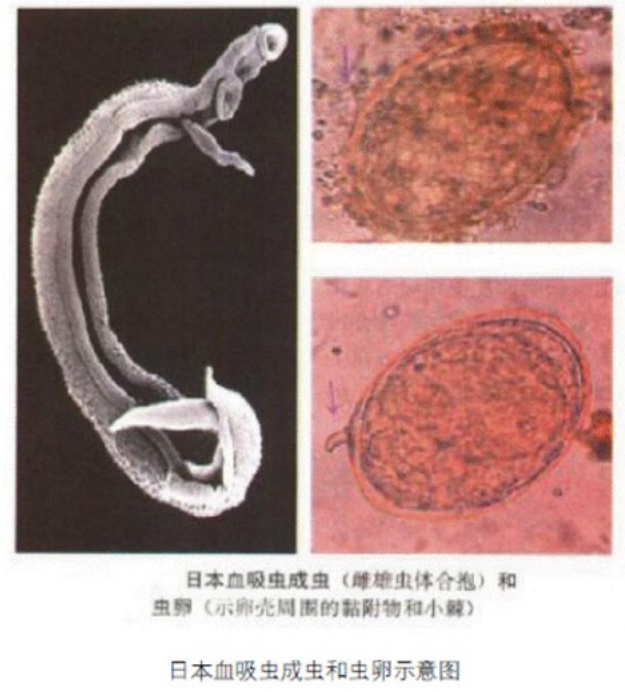
9、日本血吸虫

血吸虫亦称裂体吸虫（schistosome），是一类寄生于人体及哺乳动物静脉血管内的寄生虫，引起人畜血吸虫病（schistosomiasis）。寄生于人体的血吸虫主要有日本血吸虫（Schistosoma japonicum）、曼氏血吸虫（S.mansoni）和埃及血吸虫（S.haematobium）三种。在我国仅有日本血吸虫流行。

成虫雌雄异体，雌虫常寄居于雄虫的抱雌沟内，呈雌雄合抱

状态。雌雄虫前端都具有发达的口吸盘与腹吸盘。雄虫圆柱形，体表光滑，乳白色，虫体大小为 12 ~ 20mm×0.5 ~ 0.55mm。自腹吸盘后，虫体背腹变扁，两侧向腹面卷曲，形成抱雌沟（gynecphoralcanal）。7 个睾丸呈串珠样排列于腹吸盘之后的虫体的背面。

雌虫较雄虫细长，大小为 20 ~ 25mm×0.1 ~ 0.3mm，圆柱形，前细后粗。卵巢椭圆形，位于虫体中后部。卵黄腺排列于末端肠管两侧。虫卵呈椭圆形，淡黄色，成熟虫卵大小平均约 89 μm×67 μm，卵壳厚薄均匀，无卵盖，卵壳一侧有小棘，是鉴别日本血吸虫卵的重要标志。卵壳表面常粘附有被破坏的宿主组织残留物，卵壳内侧有一薄层的卵黄膜。卵内含一个毛蚴，毛蚴与卵黄膜之间，常可见一些大小不等、圆形或卵圆形的油滴状毛蚴头腺分泌物。从虫卵孵化出的幼虫称毛蚴（miracidium），其外形呈梨形或长椭圆形，左右对称。除顶突外，周身被有纤毛，虫体平均大小为 99 μm ×35 μm。毛蚴前端有 1 个顶腺和 2 个侧腺。

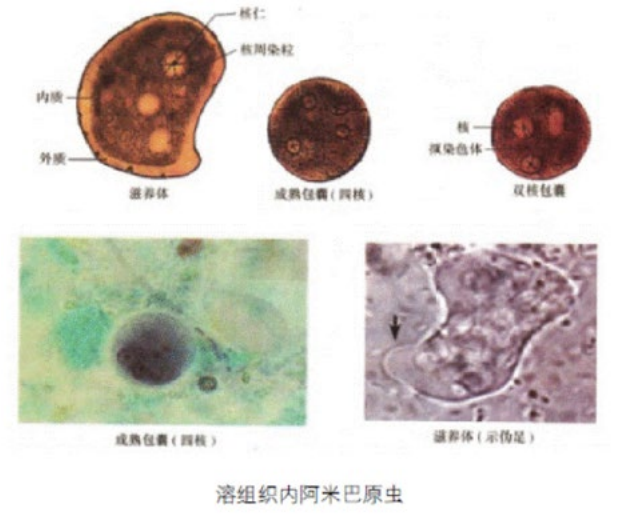


10、溶组织内阿米巴

溶组织内阿米巴（Entamoebahistolytica）简称痢疾阿米巴，为阿米巴病的病原体，主要寄生于结肠，引起阿米巴痢疾（amoebicdysentery），也可引起各种肠外阿米巴病（extraintestinalamoebiasis）。在阿米巴感染者体内，可存在有两个阿米巴的不同种类，即溶组织内阿米巴和迪斯帕内阿米巴（Entamoebadispar），两者虽然形态和生活史相似，但酶谱型明显不同，基因组存在差异，致病性也不同。其中溶组织内阿米巴可引起阿米巴病，而迪斯帕内阿米巴为非致病性的共生种类。溶组织内阿米巴生活史中有滋养体和包裹两个阶段：

10.1 滋养体滋养体（Trophozoite）为虫体活动期，形态多变而不规则，虫体运动时常伸出一伪足，作定向运动。溶组织内阿米巴滋养体对宿主组织具有侵袭性，并可吞噬红细胞。从有症状患者组织中分离出的滋养体，大小约在 20 ~ 40 μm。有的可达

50 μm，可见明显的外质和内质，内质中常含有吞噬的红细胞，有时可见白细胞和细菌；生活在肠腔、非腹泻粪便中的滋养体，大小约为 10~30 μm，不含红细胞。经铁苏木素染色后，可见滋养体有一个圆形的泡状核，直径约 4 ~ 7 μm，纤薄的核膜内缘有一单层、大小均匀、排列整齐的核周染色质粒：棱仁位于核中央，其与核膜间呈现网状的核纤维。



10.2 包裹肠腔内的滋养体随宿主肠内容物下移过程中，经历囊前期的虫体分泌一厚而坚硬、透明的囊壁包裹虫体周围，成为单核的圆球形或类圆形的包裹（cyst），包裹核可进行二分裂增殖，未成熟包裹为 1 ~ 3 个核。经铁苏木素染色后，可见呈棒状、两端钝圆的拟染色体（chromatoid body），其为特殊的营养储存结构，具有虫种鉴别的意义。此外可见在染色过程中被溶解为空泡的糖原泡，核的结构与滋养体的核相似。成熟包裹为 4 个核。此时糖原泡和拟染色体可消失，称为感染期包裹。包裹的直径约 5 ~ 20 μm，平均为 12 μm。

表 6 人体常见寄生虫卵的鉴别

虫卵名称	大小（μm）	形状	颜色	卵壳	卵盖	内容物
受精蛔虫卵	45~75x35~50	宽椭圆形	棕黄	厚，外有一层凹凸不平的蛋白膜	无	一个卵细胞
未受精蛔虫卵	88~94x39~44	长椭圆形	棕黄	较厚，蛋白膜较薄	无	大小不等颗粒
钩虫卵	56~76x36~40	椭圆形	无色	很薄，卵壳与卵细胞间有明显距离	无	分裂的卵细胞
蛲虫卵	50~60x70~30	椭圆形	无色	厚，一侧较平，一侧稍凸	无	蝌蚪状胚
鞭虫卵	50~64x70~23	纺锤形	黄褐	厚	两或有透明粒	卵细胞
肝吸虫卵	27~35x11~19	芝麻状	黄褐	较厚，足量有肩峰，后面有一波状突起	有	毛蚴
姜片虫卵	80~118x58~40	椭圆形	金黄	厚薄不均，近卵盖处较薄	有	1个卵细胞，10多个卵黄细胞
日本血吸虫卵	70~106x50~80	椭圆形	淡黄	薄，卵壳一侧有小突起，壳外有附着物	无	毛蚴
猪带绦虫卵	直径31~43	圆	黄褐	卵壳薄而硬，厚的卵壳呈放射状条纹	无	六钩蚴
瘦小膜壳绦虫卵	48~60x36~48	圆或椭圆形	无色	薄，卵壳表面有细纹4~8条	无	六钩蚴
微小膜壳绦虫卵	60~70x72~66	椭圆形	淡黄	较厚，卵壳表面有细纹状	无	六钩蚴

表 7 蛔虫卵与粪便中异物的鉴别

鉴别点	虫 卵	粪便中异物
外形	有一定形状	形状不固定
大小	有一定大小范围	大小不等
颜色	多数无色透明，少数有一定颜色	无固定颜色
卵壳	卵壳有一定厚度，有些虫卵有卵盖和小的凸起	无卵壳结构，边缘不整齐
光泽	有固定的折光和光泽	无
内容物	有特征性的结构如卵细胞、幼虫、毛蚴	无固定的结构和特征



成功为华西医院上锦院区提供采血技术培训——记检验科岗位学雷锋敬业标兵李凤林

供稿 | 梅兰

为积极推进区域医疗联合体系建设,进一步缓解患者就医压力,将优质的医疗资源向社区辐射,我院与华西医院合作,在华西医院上锦院区开设了妇科和儿科内科病房,并派驻精锐医护团队开展工作,从而切实为广大市民送去了更加便捷、温馨的医疗服务。为提高两院的协作效率,更好地促进上锦院区采血工作的开展,该院还派出了护理老师到我院检验科开展实地学习。10月10日,在医院的统筹安排下,我院检验科采血组组长李凤林同志来到华西医院上锦院区,就如何提高采血质量对相关老师进行了强化培训。

“检以求真,验以求实”是检验科的核心价值理念。而规范标准化采血技术是保证检验结果真实、准确的第一道防线。四川大学华西第二医院检验科采血组是国内唯一一支专业化、标准化的采血队伍。李凤林老师自2001年参加工作以来,一直奋斗在采血组工作的第一线,有着精湛的采血技术及丰富的工作经验,在采血组乃至整个医院都知道她的采血技术好,没有她采不出的血,这既是对她专业技术的肯定,同时也是对她个人成绩的褒奖。

李凤林老师从10月10日至11日两日里到四川大学华西医院上锦分院对其儿科采血人员进行了短期规范化培训。本次培训分为两个部分,首先是为期两天的讲解环节。李老师运用自己过硬的专业技术,手把手对上锦院区的临床护理老师进行指导,重点讲解了礼貌与患者良性沟通、无菌操作的重要意义、主要部位的采血流程、儿童及老年患者的个案分享、采血设备的使用技巧等方面的内容,让老师们全面学习到了高效率采血的重要知识。

在之后的三天,上锦院区的护理老师来到我院检验科,就如何迅速、高效采血进行了实地操作,进一步掌握了采血的要领。李凤林老师代表我院检验科采血组对上锦院区的护理老师进行现场教学,并根据不同患儿的具体情况有针对性的培训及讲解,使相关培训人员有更深入的理解及认识。

经过短暂的培训,参加培训人员将所学知识进行总结并一起分享,最后李凤林老师再做系统性分析及点评。总结时,上锦院区参加培训的人员通过口头的、书面的形式感谢李老师这5天兢兢业业地教导。并表示以后我们将携手同行,为妇女儿童健康事业努力!她们认为,这样的强化培训获益良多。这些褒奖和感谢既是对李凤

林老师个人的表扬,也是对检验科的肯定,将鼓舞我们在努力钻研专业技能的同时,更加响应医院建立医疗联合体系的号召,努力进行跨院、跨部门合作,共同为广大患者送去更加温暖贴心的服务。



图 43 李凤林老师手把手对上锦院区的临床护理老师进行技术指导

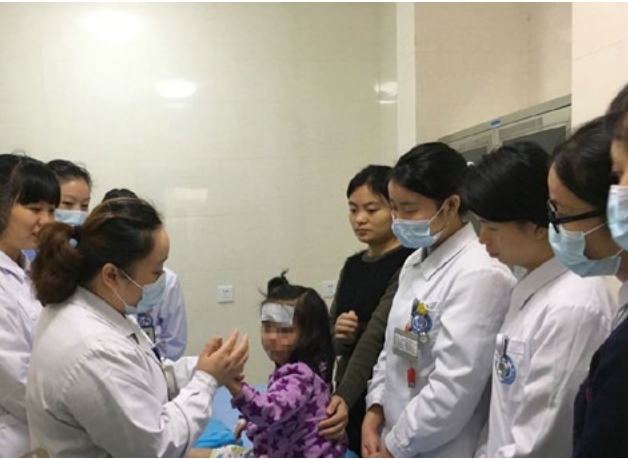


图 44 李凤林老师对上锦院区的老师进行现场讲解



2016 年第三季度（7-9 月）主要病原菌耐药率通报

供稿 | 周伟 旷凌寒

为指导临床合理使用抗生素,现将2016年第三季度(7-9月)医院全院主要分离率和耐药率通报如下:

1 细菌分离情况:

2016年7-9月,共分离病原菌1177株,其中专性厌氧菌119株,占10.1%;需氧革兰阴性杆菌430株,占36.5%;需氧革兰阳性球菌311株,占26.4%;酵母样菌158株,占13.4%;其它菌159株,占13.5%。与上一、二季度相比,构成比变化不大。分离率前十位的细菌/真菌分别是:金黄色葡萄球菌133株(11.3%);流感嗜血菌117株(9.9%);白色假丝酵母菌84株(7.1%);大肠埃希菌73株(6.2%);光滑念珠菌48株(4.1%);肺炎克雷伯菌44株(3.7%);粪肠球菌41株(3.5%);沙门菌属40株(3.4%);无乳链球菌(B群链球菌)32株(2.7%);铜绿假单胞菌30株(2.5%)。

2 主要病区前五位病原菌分布:

病区\病原菌	1	2	3	4	5
妇科 (60株)	大肠埃希菌 (13株)	金黄色葡萄球菌 (7株)	阴道加德纳菌 (6株)	厌氧消化链球菌 (5株)	表皮葡萄球菌 (4株)
产科 (215株)	解脲脲原体 (36株)	粪肠球菌 (34株)	光滑念珠菌 (22株)	大肠埃希菌 (21株)	疮疱丙酸杆菌(19株) B群链球菌(16株)
新生儿科 (56株)	肺炎克雷伯菌 (13株)	金黄色葡萄球菌 (11株)	单核细胞增多李斯特菌 (5株)	粘质沙雷菌 (3株)	B群链球菌(2株) 大肠埃希菌(2株)
心血管 (67株)	流感嗜血菌 (21株)	金黄色葡萄球菌 (19株)	肺炎链球菌 (7株) 金黄色葡萄球菌 (4株)	铜绿假单胞菌 (4株)	沙门菌属 (3株)
普儿一 (37株)	流感嗜血菌 (10株)	白色假丝酵母 (7株)	白色假丝酵母 (12株)	肺炎链球菌 (3株)	沙门菌属 (2株)
普儿二 (113株)	流感嗜血杆菌 (24株)	金黄色葡萄球菌 (20株)	肺炎克雷伯菌 (9株)	副流感嗜血杆菌 (7株)	肺炎链球菌 (5株)
儿科ICU (91株)	金黄色葡萄球菌 (16株)	流感嗜血菌 (15株)	金黄色葡萄球菌 (24株)	铜绿假单胞菌 (8株)	肺炎链球菌 (6株)
急诊儿科 (145株)	流感嗜血菌 (39株)	肺炎支原体 (35株)		沙门菌属 (11株)	肺炎链球菌 (8株)

3 病原菌临床标本来源

痰及呼吸道标本 470 株，占 39.9%（其中肺炎支原体阳性 87 例）；全血 78 株，占 6.6%；生殖道标本 326 株，占 27.7%；脓 58 株，占 4.9%；尿液 23 株，占 2.0%；脑脊液、胸腹水 3 株，占 0.3%；创面分泌物 29 株，占 2.5%；大便 40 株，占 3.4%；其它种类标本 150 株，占 12.7%。

4 主要病原菌耐药率

4.1 金黄色葡萄球菌（130 株）：青霉素耐药率 93.1%；苯唑西林耐药率（MRSA）为 26.2%；红霉素耐药率 63.1%；克林霉素耐药率 63.1%；复方磺胺耐药率 27.7%；莫西沙星、左氧氟沙星耐药率分别 0%、4.5%；对万古霉素、利奈唑胺、替加环素无耐药。

4.2 流感嗜血菌（111 株）：第 3 季度分离的流感嗜血菌 72.1% β 内酰胺酶阳性；氨苄西林耐药率为 73.9%；阿莫西林 / 克拉维酸、利福平、头孢噻肟的耐药率分别为 5.4%、0%、5.4%；对头孢克洛、头孢呋辛、头孢硫咪的耐药率分别为 52.3%、44.1% 和 61.5%；复方磺胺耐药率为 86.5%；氯霉素耐药率为 4.5%；四环素耐药率为 6.3%。

4.3 大肠埃希氏菌（68 株）：大肠埃希菌产 ESBL 率 28.9%；对碳青霉烯类药物（亚胺培南、厄它培南、美罗培南）耐药率 0%；阿米卡星 0%、呋喃妥因 0.0%；哌拉西林 / 他唑巴坦 2.9%；头孢哌酮 / 舒巴坦 2.9%；氨苄西林 / 舒巴坦 47.1%；对头孢菌素

类抗生素的耐药率分别为：头孢曲松 41.2%、头孢他啶 14.7%、头孢吡肟 7.4%；单酰胺类氨曲南耐药率为 19.1%；头霉素类头孢替坦 1.5%、头孢西丁 9.4%；喹诺酮类环丙沙星及左氧氟沙星耐药率分别为 35.3%及 32.4%，复方磺胺耐药率为 47.1%。

4.4 肺炎克雷伯菌（38 株）：肺炎克雷伯菌产 ESBL 率 53.6%；对碳青霉烯类药物亚胺培南、厄它培南、美罗培南的耐药率均为 2.6%；阿米卡星 5.3%、呋喃妥因 10.5%；哌拉西林 / 他唑巴坦 10.5%；头孢哌酮 / 舒巴坦 8.3%；氨苄西林 / 舒巴坦 57.9%；对头孢菌素类抗生素的耐药率分别为：头孢曲松 52.6%、头孢他啶 26.3%、头孢吡肟 21.1%；单酰胺类氨曲南耐药率为 31.6%；头霉素类头孢替坦 2.6%、头孢西丁 25.7%；喹诺酮类环丙沙星及左氧氟沙星耐药率分别为 13.2%、10.5%；复方磺胺耐药率为 60.5%。

4.5 肺炎链球菌（29 株）：根据标本来源，分别按照脑脊液及非脑脊液折点判读，2016 年第 3 季度肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 10.3%；头孢噻肟的耐药率 0.0%；万古霉素、奎奴普汀 / 达福普汀的耐药率为 0.0%；红霉素、克林霉素的耐药率分别为 96.6%、93.1%；复方磺胺 69.0%；四环素 58.6%；氯霉素 0%；左氧氟沙星 0.0%。

4.6 粪肠球菌（29 株）：青霉素、氨苄西林的耐药率为 0.0%；HLAR（高水平氨基糖苷类耐药）率为 31.0%；环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星的耐药率分别为 6.9%、3.5%、0%；对万古霉素、利奈唑胺、替加环素、呋喃妥因无耐药；对喹努普汀 / 达福普汀耐药率为 96.6%；四环素耐药率为 86.2%。

液态活检： 病理学发展的机遇和挑战

供稿 | 陈平

在器官病理学的基础上，人们早在 12 世纪前后就开始应用人体组织活检辅助临床疾病的诊断。显微镜问世后，组织病理学成为疾病诊断不可或缺的手段，作为临床病理学家也早已习惯了病理诊断从大体到镜下的病理诊断流程。然而随着生命科学理论和技术的高速发展和进步，近几十年来经典病理学的理论和技术已经经历了许多重大的变革，传统病理学的概念正在不断地延伸和扩展，病理诊断也逐步由宏观向微观世界迈进，形态与功能相结合的病理诊断成为病理学发展的趋势。临床病理的概念已经由常规的组织病理学扩展到免疫病理、分子病理，现代生命科学的理论和技术为病理学这一传统而古老的学科注入了新的生命力，也要求病理学家在适应病理诊断模式转换的同时，更要重视理念 / 观念的转变。如病理样本的来源除传统的肉眼可见的组织样本外，更加多样、复杂，其中近几年发展迅速、临床应用前景广阔的液态活检（Liquid biopsy）概念的重新提出并越来越受到重视，将是病理学家所面临的新的机遇和挑战，作为临床病理学家应尽快地认识、重视并积极主动地接受这一新技术的应用。

1 液态活检

液态活检是一种概念和技术，最早于 1974 年由 Sorrells 提出，当时是应用关节腔的滑液分析来诊断滑膜疾病。液态活检广义的样本包括了血液、胸水、腹水及其他体液等，而近期重新提出的液态活检的概念，则相对专注于血液中的游离核酸（DNA 和 RNA）和循环肿瘤细胞（circulating tumor cells）。液态活检也由一种概念和技术迅速发展成为肿瘤生物学研究领域的热点，并逐步由实验室研究步入临床应用阶段。

2 循环肿瘤 DNA

早在 1948 年 Mandel 和 Metais 在人类血循环中发现了游离核酸的存在，并作为无创性检测技术用于高危孕妇的产前诊断，进一步的研究发现肿瘤患者的外周血中也能检测到游离核酸，其中以基因组和线粒体 DNA 为主，称之为循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA），其他尚包括了 RNA 和 micro RNA。随着 ctDNA 分离和检测技术的不断改进，检测的敏感性和特异性不

断提高，ctDNA 检测已用于人体大部分实体瘤的研究和临床应用，包括了基因突变、扩增、杂合性缺失、微卫星不稳定性、甲基化检测等，用于肿瘤个体化治疗、疗效评估，预后判断，肿瘤复发、转移的监测等方面。

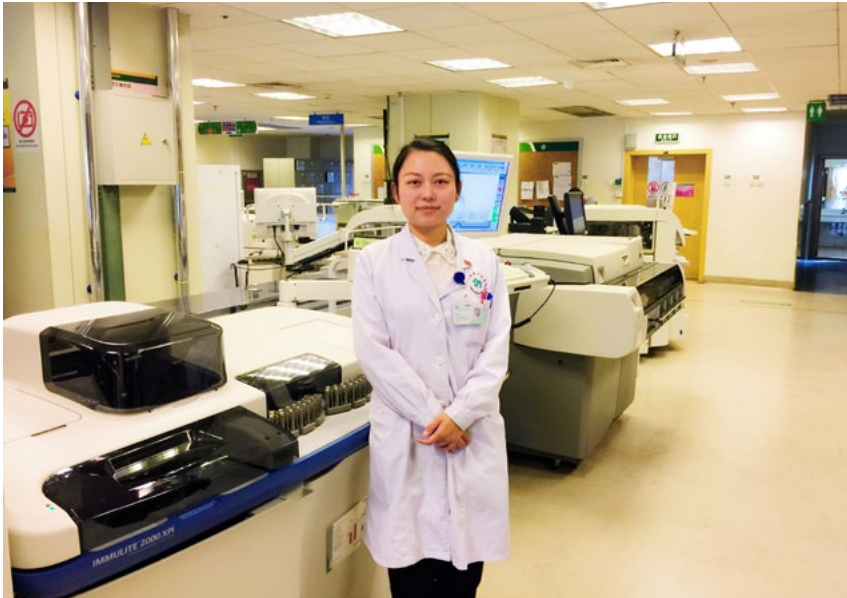
3 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞的概念最早于 1869 年由 Ashworth 提出，当时 Ashworth 假设血循环中可能存在着与原发病灶性质相同的肿瘤细胞，是肿瘤播散的主要机制。Ashworth 的假设因理论和技术的进步而被证实。研究证明了循环肿瘤细胞的存在并受到日益广泛的关注，目前每周约有超过 20 篇有关循环肿瘤细胞的英文文章发表，已有超过 300 项以循环肿瘤细胞作为肿瘤标志物的临床研究计划在实施。早期关于循环肿瘤细胞的研究主要集中在乳腺癌，研究者发现约 40% 的乳腺癌患者外周血或骨髓中可以检测到循环肿瘤细胞，尤其在无明确淋巴结及远处转移、临床分期属早期的患者，认为循环肿瘤细胞是乳腺癌独立的预后因素，目前循环肿瘤细胞的研究已覆盖了人体大部分的实体瘤。

早期对于循环肿瘤细胞的检测仅是限于循环肿瘤细胞的分离，多采用上皮细胞标志物 EpCAM 分检，计数获取的循环肿瘤细胞数量来判断其临床意义。目前分离循环肿瘤细胞的技术发展迅速，包括免疫富集、离心富集、滤过富集、流式细胞仪富集等，一般采取外周血 7 ~ 10ml 可富集 1 ~ 10 个细胞。循环肿瘤细胞也由早期的简单分离、计数来判断其临床意义，进一步发展作为相关分子水平检测的重要样本，并可用循环肿瘤细胞来建立原代肿瘤模型以发挥更大的作用。

4 液态活检的优势和应用前景

ctDNA 和循环肿瘤细胞的分离和检测属于无创性检测手段，随着分离和检测技术的创新发展，有着广阔的应用前景。目前已有超过 300 项临床应用项目在实施，主要覆盖了临床疗效及耐药监测、预后判断及临床分期、肿瘤个体化治疗的靶分子检测及肿瘤干细胞研究等 [2，7-9]。相比较传统的病理组织活检，液态活检简便、无创，临床获取样本可以达到随时取样、实时监测的目的，特别是对



封底人物： 戴维老师

戴维，硕士，主管技师。从事临床检验工作 11 年，担任四川大学华西第二医院临床生化组组长 5 年。在 SCI 及国家级核心期刊发表科研论文 8 篇，负责承担课题研究 1 项，参加国家 863 科技支撑项目研究 1 项。

某些深在部位肿瘤而临床很难获取满意组织标本的患者，更能体现液态活检的优势，所以液态活检一经推出，就广受相关的临床学科重视和推进。随着新一代 DNA 测序技术及单细胞测序技术的发展，有关液态活检相关的技术平台不断完善和稳定，ctDNA 和循环肿瘤细胞的应用将会在生命科学领域具有重要的地位和作用。

5 液态活检目前存在的主要问题

虽然 ctDNA 和循环肿瘤细胞已得到广泛的重视和逐步进入临床应用阶段，但也面临着巨大的挑战。ctDNA 主要由凋亡或死亡的肿瘤细胞释放至周围血，因此 ctDNA 往往是处于降解状态的小片段 DNA，作为 PCR 扩增的模板则存在明显的不足，同时 ctDNA 在外周循环血中含量很低，并受到非肿瘤细胞凋亡后释放的野生型核酸的稀释干扰，增加了检测结果的不确定性。随着 ctDNA 分离技术、PCR 扩增技术和 DNA 测序技术的不断改进和完善，ctDNA 检测才能真正成为临床医学的应用技术。

循环肿瘤细胞早期研究仅是应用上皮细胞标志物 EpCAM 标记后分检，以计数来评估其价值。然而周围循环血中能被 EpCAM 阳性标记的细胞不仅仅是上皮源性肿瘤细胞，也可能包括了部分髓源性干细胞，正常代谢脱落的上皮细胞，以及部分非肿瘤性疾病如炎症性肠病脱落上皮等 [4]，都可能分离出 EpCAM 阳性的细胞，反之产生上皮间质转化表型的肿瘤细胞则可能不表达上皮性标志

物。由于目前技术上还存在种种局限性，尚不能仅凭免疫标志物来确定分离细胞的性质。近来已陆续研发了一些试剂盒，用于对富集分离的细胞进行鉴定，首先明确是否为所需的细胞类型，再确定后续的检测 [4-6]。有研究认为单细胞测序技术的建立可以拓展循环肿瘤细胞的应用价值，然而在评价循环肿瘤细胞单细胞测序的同时，必需充分考虑到肿瘤异质性的问题。

6 结语

液态活检因为其具有巨大的临床应用价值和肿瘤生物学基础研究意义，是近年受到关注较多的领域之一，也引起了我国相关临床学科专家的兴趣和关注，但就目前的进展而言，仍处于早期阶段，特别是转换到临床应用方面，尚需更多的研究去支持。目前不同分离机制的设备在不断推陈出新和升级换代，循环肿瘤细胞的鉴定技术也在不断完善，相信循环肿瘤细胞分离的质量和数量将会出现新的改变，使其能更好地满足个体化诊断和治疗的需求。

液态活检的研究主要是基于基因和分子水平，属于分子病理学范畴，特别是循环肿瘤细胞的应用性研究，更需要病理学家的积极参与，应用肿瘤病理形态学结合分子水平的检测，使循环肿瘤细胞的检测和应用最大优化，提高循环肿瘤细胞检测结果的可靠性和可重复性，不仅能使患者从液态活检新技术中最大地获益，也有利于病理学科发展，拓展分子病理领域的内涵。

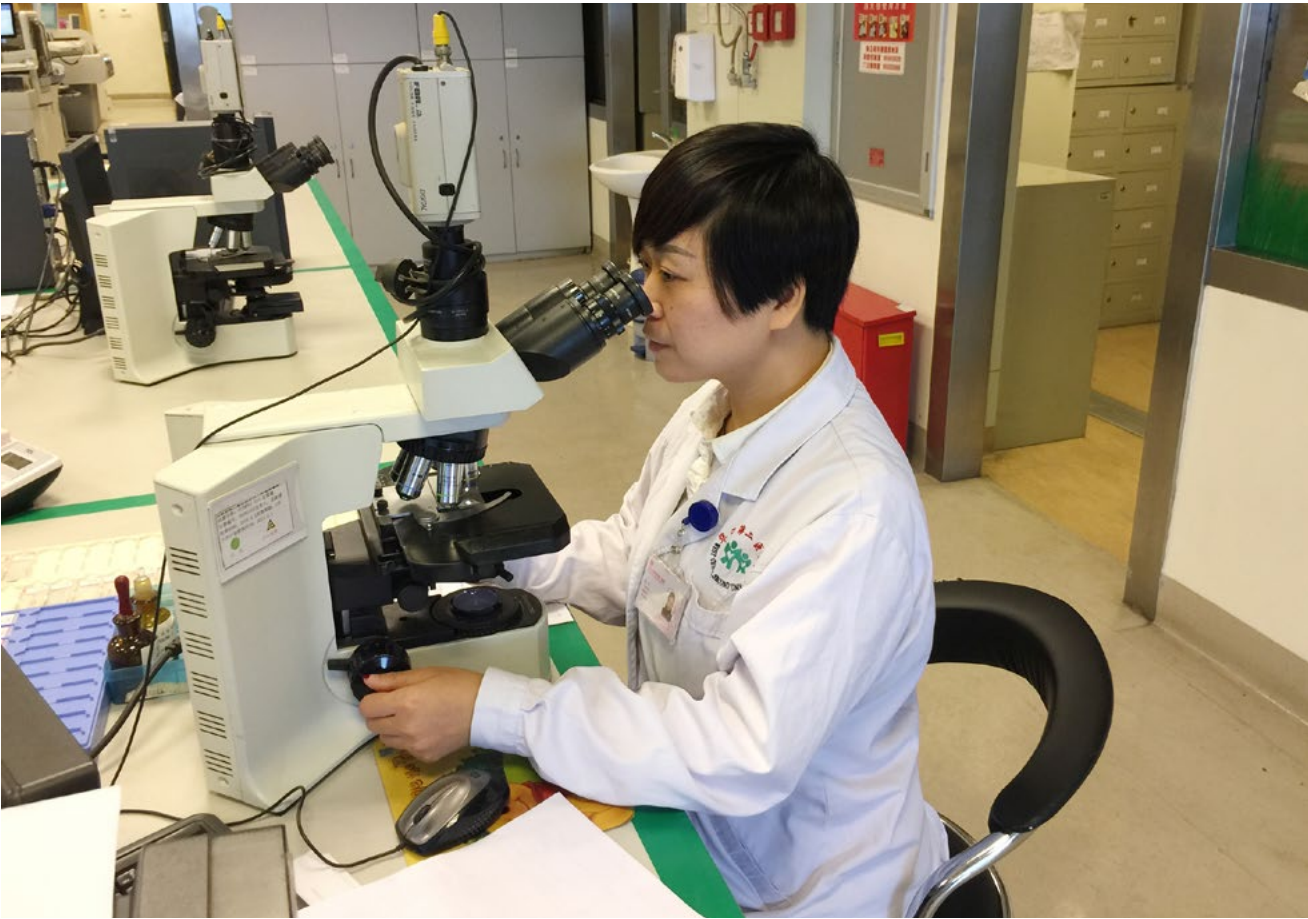


图 45 细胞学组陈平老师

同种免疫性抗体致血小板输注无效输血策略的国内外研究进展

供稿 | 赵虹（摘自 中国免疫学杂志 2014 年，30（3）期）

血小板输血是现代成分输血的重要组成部分。随着临床输血事业的发展，血小板的使用日益广泛。但随着血小板的大量使用，血小板输注无效 (Platelet transfusion refractory, PTR) 成为困扰临床医生的常见问题。同种免疫性抗体的产生是导致血小板输注无效的重要原因。为血小板输注无效患者选择最佳匹配血小板进行输注，减少输注无效症的发生，提高血小板输注疗效，成为目前医学界研究的热点之一。近年来，针对上述课题，国内外医学研究人员做了大量的研究并取得可喜的成果。本文对同种免疫性抗体致血小板输注无效输血策略的国内外研究进展作一综述，为各地区输血实验室建立血小板输注无效的血小板输注操作规范、标准及输血策略提供参考。

1 血小板输血与 PTR

血小板输血是指针对血小板数量或功能异常的患者进行的血小板输注，以达到止血或预防出血的目的，是现代成分输血的重要组成部分。输注血小板，可预防及治疗原发及继发性血小板减少或血小板功能缺陷的相关疾病，对血液病，肿瘤患者放疗、化疗后，血小板无力症，Bernand-Soulier 综合征 [1] 等是不可缺少的支持疗法，可以降低或减少患者的严重并发症及死亡率。

PTR 是指至少 2 次 ABO 血型相合而保存时间不超过 72 h 的血小板输注后，血小板数目增加不满意，即临床出血症状未见改善，血小板计数未见明显增高，有时甚至下降，即血小板输注后未达到预期效果，从而未能防治因血小板数量不足或血小板止血功能障碍引起的出血 [2]。目前对 PT R 的评价指标多使用血小板增加校正指数 (CCI) 和血小板回收率 (PPR) [3]。CCI 是根据患者体表面积计算，以期减少个体差异的影响而更准确的评价输注效果。一般而言，输注有效者 Plt 校正增加值 CCI > 10，当 1hCCI < 7.5，24hCCI < 4.5 可判断为血小板输注无效 [4]。PPR 是指通过检测患者输注血小板 1 h 后或 24 h 后的血小板计数进行计算，输后 1h PPR < 60% 或 24hPPR < 40% 可认为发生了 PTR[5]。

许多因素可导致 PTR，大致可分为非免疫性因素及免疫性因素 [6]。据国外文献报道，非免疫性因素占 PT R 的 67.5%，免疫性因素占 17.5%，两者均相关占 15% 左右 [7]。国内学者也认为，目前非免疫因素（特别是感染）已取代免疫因素成为临床上导致血小板输注无效的主要原因 [8]。其中，非免疫性因素包括：血小板质量、发热及败血症、DIC、脾脏肿大、造血干细胞移植等。免疫因素包括：患者本身存在异常免疫状态以及接受免疫刺激产生同种免疫性抗体。多次输血或血小板的患者产生的血小板同种抗体，包括针对人类白细胞抗原 (HLA)、血小板特异性抗原 (HPA)、红细胞血型抗原 ABH 等的抗体，是导致 PTR 的重要原因之一 [9]。长期多次输注血小板的患者大约有 27% 左右可发生 PTR，其中多为血液病患者和肿瘤患者 [10-13]。

HLA 抗体是导致 PT R 最常见的免疫因素，占有免疫因素的 80% 和所有病因的 11.7%[14]。国内梁志伟等 [15] 报道血小板输注无效率 44.4%，其中 HLA 抗体检出率高达 29. 2%。研究发现，即便使用了滤除白细胞的血制品，仍然有 18.9% 的长期输注血小板的患者产生 HLA 抗体，因此同种免疫因素导致的小板输注无效仍然是困扰临床输血的重要因素 [16]。涉及血小板免疫的是 HLA- I 类抗原，主要是 HLA-A、HLA-B、HLA-C 抗原。Kurz 等 [17] 认为在某些淋巴细胞毒试验 (Lymphocyte cyto-toxicity test, LCT) 中阴性但单克隆抗体特异性俘获血小板抗原技术 (Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet anti-gens, MAIPA) 阳性的 HLA 抗体影响血小板输注后的血小板计数增加。患者反复多次输入血制品，极易产生 HLA 抗体，且抗体的产生与输注次数呈正比关系。胡维等 [18] 研究发现：348 名反复输血小板患者，144 名出现 PTR，检测出血小板抗体阳性率 63.79%，其中抗 -HLA 阳性 107 例，阳性率 30.75%；抗 -HPA24 例，阳性率 6.89%；其中抗 -HLA 合并抗 -HPA 91 例，阳性率 26. 15%。如果每次输入的血液制品中白细胞数量能控制在 (10-15) × 104 之内，则 HLA 抗体产生率可从 40% ~ 50%

降至 10% ~ 20%[19]。

HPA 抗体又称血小板特异性抗体，其引起的 PT R 约占所有病因的 1.7%[20]，约 10% 的 PT R 患者合并 HLA 和 HPA 抗体。多次输血的患者中约 8% 可产生 HPA 抗体。HPA 由 HPA-1、HPA-2、HPA-3、HPA-4、HPA-5、HPA-15 6 个系统，28 个血小板特异性抗原组成 [21]。与 PT R 有关的小板特异性抗原包括 HPA1a、HPA1b、HPA2b、HPA3a、HPA3b、HPA4a 等。引起 PT R 的 HPA 抗体种类与 HPA 抗原分布频率有关，其中欧美白人多由 HPA-1 抗体引起，HPA-1b、HPA-5b、HPA-2b 抗体多见，日本人群的 PT R 患者血中检出的 HPA 抗体多数为 HPA-2b(Siba) 抗体 [20]。国内焦淑贤等 [22] 研究发现，中国人群以 HPA-3 和 HPA-5 系统抗体多见。此外，国内还有抗 CD36 引起血小板输注无效的报道 [23]。

2 血小板同种抗体致 PTR 的输血策略

2.1 对血小板同种抗体导致的 PT R 患者进行血小板适合性输注血小板适合性输注对肿瘤患者及血液病患者尤为重要，血小板适合性输注能使患者的出血病死率降低 25% [24]。最理想的方式是选择 ABO 血型、HLA 型别、HPA 型别完全一致，且交叉配型相合的单一供者的血小板输注 [25]。Kekom ki 等 [26] 经长期研究发现，输注 HLA、HPA 均相合血小板的患者，其血小板低于 15 × 109/L 的时间占整个病程时间的 39%，而随机输入血小板的患者，其血小板低于 15 × 109 /L 的时间占整个病程时间的 75%。同时，最好要求 ABO 配合或者抗 -A、B 滴度较低的供者。

2.2 解决血小板同种抗体导致 PTR 患者的合适供血者筛选的实验方法主要有 3 种：血小板交叉配血试验、HLA 配合试验、抗体特异性预测法。

2.2.1 血小板交叉配血试验检测受血者血清中是否存在针对供血者血小板抗原的抗体，或者检测供血者血清中是否存在针对受血者血小板抗原的抗体。使用的方法常见有 MGIA、SP R CA、固相凝集法等。随机的小板交叉配血实验也称双盲交叉配血实验。即未知受血者血小板抗体，也不知道供血者血小板抗原情况下的血小板随机配型。血小板交叉配血为目前国内输血实验室预防血小板输注无效最常用的方法之一 [24]，具有操作简单，对试验设备设施要求不高等优点，而且可以避免排除 HLA 血型不合但相容的供血者。然而，一部分产生了血小板同种抗体的受血者，特别是产生了 HLA 抗体的患者，随机不易找到相合的供血者，需要提供数量足够多的供血者进行大量的配型实验。由于供血者来源有限，有时实验难以进行。而且实验周期较长，会延误患者的治疗时机，也为患者带来巨大的经济负担。

虽然有证据表明血小板交叉配血与临床血小板输注疗效有显著相关性，但受限于技术的局限性，仍然有交叉配血阴性而发生血小板输注无效，同时也不能避免长期输注后的血小板同种抗体的产生 [27]。当患者血清对超过 70% 的供者血小板都反应时，只能使用 HLA 分型及配合试验 [28]。

2.2.2 HLA 配合试验国内外大量的临床证据支持了同种免疫性 PT R 患者用 HLA 相容的血小板是成功的，提示了选择 HLA 匹配的血小板可以解决同种免疫性 PTR 这一难题。HLA 分型的方法

目前主要采用基因分型法 [21]。受血者存在 HLA 抗体，对受血者的 HLA 进行基因分型后寻找与之配合血型的小板供血者。该方法比血小板交叉配血实验能更快、更准确地寻找到合适的供血者，而不必临时寻找一大批献血者进行配型。该方法应用的前提是必须对血小板供者 HLA 进行分型，建立足够数量的小板供者 HLA 分型信息资料库。但血小板供者 HLA 分型信息资料库的供者数量究竟需要多少才可满足需要？由于人种不同，遗传背景不同，各地区 HLA 人群分布情况有差异，因此相关报道的数据也不尽相同。夏文杰报道 [2]，根据 HLA 抗原具有交叉反应的特性，1000 ~ 3 000 名献血者的 HLA 抗原基因库可以满足本地区 PT R 的患者选择。焦淑贤等 [29] 报道，在青岛地区，需建库规模达到 6 000 人；Schiffer 等 [30] 报道，在 1 个 2470 人的供者库中，平均每一患者可在其中找到 1.3 个 A 级、9 个 Bu 级、40 个 Bx 级的供者；Takahashi 通过估算认为，理论上日本 1 个 5 000 人的供者库，80% 的患者可以在其中找到 5 个 A 级配合供者，而在欧洲高加索人和北美人群则可能分别需要 18 000 和 25 000 个供者 [31]。HLA 分型及配合试验存在的缺点是：在进行血小板 HLA 配型时，找到 HLA 完全一致的供血者是很困难的，往往会选择部分配合的供血者；HLA 分型及配合试验可能排除了潜在合适的献血者，因为一些献血者并无受血者血清中的 HLA 抗体相对应的 HLA 抗原。受血者与供血者的 HLA 血型配合程度往往不一，效果也不同。理论上讲，供、受者之间 HLA- I 类抗原匹配程度越高，则输注效果越好。但究竟配合程度达到何种水平才会获得较为满意的血小板输注效果？各地报道不一，尚无定论。这需要我们更深入地进行临床研究。

2.2.3 抗体特异性预测法即在输血小板之前，检测受血者的血小板同种抗体的特异性，选择与之抗体相对应抗原缺失的血小板供血者。与血小板交叉配血试验和 HLA 分型及配合试验比较，抗体特异性预测方法更容易找到相合的供血者。这样能暂时解决血小板输注无效的问题，但对于需长期输注的患者会产生另外的抗体。本方法应用的前提同样是必须建立足够数量的小板供者 HLA 分型信息资料库。由于受到检测方法和试剂的限制，要精确检测出血小板同种抗体（主要是 HLA 抗体）的特异性并不容易，其方法的特异性、灵敏度有待提高。

2.3 各地区血小板同种抗体致 PT R 输血策略的比较对于有免疫性因素的患者挑选合适的血小板，有各种程序方法，单一应用上述 3 种方法，都无法满意的解决血小板同种抗体导致的 PTR。由于不同国家与地区的医疗水平、经济水平以及当地人群 HLA、HPA 分布情况不同，因此，不同国家与地区采用不同的输血策略，以期较为完满的解决血小板同种抗体导致的小板输注无效的问题。

国外研究情况：通过建立已知 HLA 分型信息血小板供者库，是为免疫性 PTR 患者选择适合性血小板输注的一种趋势。目前欧洲很多国家都已经建立了不同规模的供者库。但是对于 HLA 同种免疫患者选择何种 HLA 配合程度的血小板至今没有统一的标准。对于 HLA 高致敏的患者要找到 HLA 完全一致的供者非常困难，而且研究发现很大部分 HLA 配合性的血小板输注效果不佳，而“错配”的血小板输注效果不错，其原因仍不明确 [32]。Duquesnoy

[33] 曾经依赖 HLA 血清学交叉反应组 (CREG) 来选择合适的供者，即选择与 CREG 内抗原错配的供者从而增加了找到合适供者的机会。Brand[34] 认为血小板的选择首先是基于 HLA 的配合和 / 或不存在跟患者抗体作用的抗原，或者通过测定相应的可以接受的抗原，接下来才通过交叉配血选择合适的小血小板。

在一些实验室进行上述程序后并不紧接着进行交叉配血，或者仅仅当没有匹配的血小板存在时才实行交叉配血。也有实验室直接通过交叉配血选择匹配的血小板。Engelfriet[35] 认为血型相容的血小板要优于通过交叉配血挑选的血小板。Kekom ki[36] 认为正确的血小板输注策略应当是：随机（去除白细胞）血小板，如产生临床输注无效，输 HLA 配合的血小板，并检测 HPA 抗体；如检测到 HPA 抗体，HLA 配合的供者的 HPA 就需定型；对 HLA 配合的血小板输注无效就用 HLA 和 HPA 配合性的血小板。英国血液学标准委员会 (British Committee for Standards in Haematology, BCSH) 输血特别委员会 (Blood Transfusion Task Force, BTTF) 在血小板输注指南 [11] 中指出，如果在初始血清学筛选时检测到 HLA 抗体，应当输注 HLA 相合的血小板。如果来不及做血清学检查或筛选只做了 LCT，特别当输注无效与出血有关时，也应当输注 HLA 相合的血小板。如果全面血清学检查没有发现 HLA 抗体，则不需输 HLA 相合血小板。此时应当进一步考虑是否存在非免疫因素，如果不存在，则应当进行 HPA 抗体检测。Nambiar 等 [37] 应用 1 种新的基于计算机软件 HLAMatchmaker 处理的氨基酸残基配型方案，通过软件确定 HLA 分子抗体结合区氨基酸残基的免疫原性决定簇从而预测 HLA 配合性，基于这种方法的 HLA 配型方案扩大了供者范围，其配合程度可以很好的预测输注效果。

国内研究情况：张志升等 [38] 研究发现：血清学配型 (A/BU 等级) 方法、CREGs 配型 (BX/BUX 四配等级) 方法、基于抗原表位的配型方法，输血成功率分别为 85. 2%、63. 2%、83.7%。刘忠等 [25] 采用血小板抗体特异性检测法和 HPA 配型法为 2 例含抗 -HPA(抗 -HPA-1a 和抗 -HPA-5b) 患者，找到合适的血小板输注，输注效果良好。焦淑贤等 [29] 研究认为，只有重度致敏的患者需要 HLA 完全相同的供者，而轻度致敏的患者可以选择随机交叉配合或抗原阴性选择方案。张印则等 [39] 认为，可使用分步配型法，即根据血小板抗体在患者中出现频率的不同，依抗体频率由高到低的顺序来分步检测：第 1 步，为患者随机输注血小板后根据 CCI 或 PP R 评价输注效果，若发生 PT R，则采用双盲法做 HLA 配型，或对 HLA 抗体做特异性鉴定并从血小板供者库中筛选 HLA 相合的供者；第 2 步，输注 HLA 相合的血小板后，根据 CCI 或 PP R 评价输注效果，若发生 PT R，则采用双盲法做 HLA + HPA 配型，或对 HPA、CD36 做抗体鉴定，并从血小板供者库中筛选合适的供者 [40]。

3 问题与展望

PTR 目前在临床仍然是一个常见且不易解决的问题。有必要建立有效的输血策略，为 PTR 患者选择最佳匹配血小板进行输注，减少输注无效症的发生，提高血小板输注疗效。通过建立已知 HLA 分型信息血小板供者库，是为免疫性 PTR 患者选择适合性血

小板输注的一种趋势。随着 PC R 技术飞速发展和人们对血小板血型研究的逐步深入，DNA 序列的研究逐步明晰，使得大规模的 HLA、HPA 自动化基因定型在不久的将来将成为可能 [41]。可以预见不久的将来临床上将广泛使用 PC R 技术，更准确地进行血小板供血者筛选，更快速地寻找到合适的供者。国内目前对于血小板同种抗体导致的 PT R 的研究尚属起步阶段，除了少数大型医院和血液中心的输血实验室采用适宜的方法和技术来为 PT R 患者配对合适供血者，大部分的输血实验室仍然对 PTR 缺乏必要的检测技术和输血策略，普遍缺乏 PTR 的血小板输注操作规范、标准及输血策略。因此，在国内输血实验室中制定相关的规范、标准和输血策略相当重要。不同国家与地区所采用的 PTR 输血策略并非都相同，提示我们：国内的输血实验室应根据本地区人种分布，经济水平、检测技术水平等实际情况，建立适合本地区的 PTR 输血策略。

参考文献（略）

有奖翻译（奖励规则：请将本页英文单词或词组翻译成中文，正确翻译率≥ 95% 即可裁剪本页到检验科领取奖品。领奖联系人：胡老师，联系电话：85501543）



Abortive infection →
Absorption →
Acid-fast bacilli →
Actinomyces →
Acute infection →
Adenovirus →
Adhesin →
Aspergillus →
Aspergillus flavus（A.flavus）→
Anaerobic bacteria →
Anaerobic medium →
Antisepsis →
Antistreptolysin O (ASO) →
Antiviral protein(AVP) →
Apoptosis →
Apparent infection →
Arbovirus →
Artificial active immunization →
Artificial passive immunization →
Asepsis →
Astrovirus →
Autotroph →

Attenuated vaccine →
Bacillus →
Bacillus anthracis →
Bacillus cereus →
Bacteremia →
Bacterial infection →
Bacterial L form →
Bacteriocin →
Bacterial colony →
Bacteriophage →
Bacterium →
Bartonella →
Bacteriodes fragilis →
Bifidobacterium →
Binary fission →
Bioproduct →
Biosynthesis →
Biotype →
Biovar trachoma →
Blastospore →
Borrelia burgdoyferi →
Botulin →

Bordetella pertussis →
Brucella →
Candida albicans →
Calicivirus →
Campylobacter →
Capsid →
Capsomere →
Capsule →
Carrier →
Carrier state →
Clostridium →
Clostridium botulinum（C.botulinum）→
Clostridium difficile (C.difficile) →
Clostridium perfringens(C.perfringens) →
Clostridium tetani (C.tetani) →
Cell membrane →
Cellular microbiology →
Chlamydia →
Chlamydospore →
Cholera toxin(CT) →
Chronic infection →
Campylobacter jejuni(C.jejuni) →

Classical biotype →
Coagulase →
Coccus →
Colonization →
Conditional pathogen →
Conjugation →
Core polysaccharide →
Coronavirus →
Corynebacterium diphtheriae(C. diphtheriae) →
Coxsackievirus →
Chlamydia pneumoniae(C.pneumoniae) →
Cryptococcus neoformans →
Chlamydia trachomatis (C.trachomatis,CT) →
Culture medium →
Cytomegalovirus(CMV) →
Cytopathic effect(CPE) →
Darkfeild microscope →
Decline phase →
Defective interfering particles(DIP) →

检验通讯读者问卷调查

感谢您对《检验通讯》的关注与支持,为把通讯的每一个栏目办得有声有色,我们真诚地希望您在阅读本刊后填写如下问卷。
您的宝贵意见和建议将推动我们不断进步,为您呈现一份更加优秀的通讯期刊,同时也希望本刊能在您的工作和学习中助您一臂之力。谢谢您的合作!

读者评刊

1 您阅读本期《检验通讯》主要想获得哪个专题的信息?

☐ 科室动态; ☐ 检验与临床; ☐ 检验论著; ☐ 文献交流; ☐ 检验风采;

☐ 细菌耐药监测; ☐ 女性健康; ☐ 输血园地; ☐ 检验英语

2 您最关注本期《检验通讯》的哪些栏目?

☐ 科室动态; ☐ 检验与临床; ☐ 检验论著; ☐ 文献交流; ☐ 检验风采;

☐ 细菌耐药监测; ☐ 女性健康; ☐ 输血园地; ☐ 检验英语

3 您认为《检验通讯》需要改进的地方有哪些?

☐ 封面; ☐ 内容; ☐ 版面设置; ☐ 排版设计

4 您是否希望继续收到《检验通讯》?

☐ 是; ☐ 否

5 您希望检验通讯增加的其他栏目和内容? 您的其他意见和建议?

阅读习惯调查

1 您获取专业信息的主要方式有?

☐ 专业杂志 / 报纸; ☐ 专业网站; ☐ 医学图书馆 / 网页; ☐ 学术会议;

☐ 其他请注明 _____

2 您经常阅读的专业杂志有:

☐ 中华儿科杂志; ☐ 中华妇产科杂志; ☐ 中华检验医学杂志; ☐ 临床检验杂志; ☐ 中华医院感染杂志; ☐ 四川大学学报(医学版);

☐ 中国妇幼保健; ☐ 中国寄生虫学与寄生虫病杂志;

☐ 其他请注明 _____

3 您认为哪一级以上的杂志对你的专业最有帮助?

☐ 省级期刊以上; ☐ 统计源期刊以上; ☐ 核心期刊以上; ☐ SCI、MEDLINE 以上

请将填写完的调查表沿裁剪线扯下,投至《检验科意见箱》(检验科“血标本接收窗口”旁)

联系电话: 85501543; E-Mail: hxeyjytx@163.com; 新浪微博 @ 四川大学华西第二医院检验科

请沿虚线剪下

