

- 志, 2008, 21(2): 153-157.
- [8] Marttila M, Persson D, Gustafsson D, et al. CD46 is a cellular receptor for all species B adenoviruses except types 3 and 7 [J]. *J Virol*, 2005, 79(22): 14429-14436.
- [9] Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(4): 525-544.
- [10] Flaujac C, Boukour S, Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(4): 545-556.
- [11] Clemetson KJ. Platelets and pathogens [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(4): 495-498.
- [12] Li Z, Yang F, Dunn S, et al. Platelets as immune mediators: their role in host defense responses and sepsis [J]. *Thromb Res*, 2011, 127(3): 184-188.
- [13] Zucker-Franklin D, Seremetis S, Zheng ZY. Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets [J]. *Blood*, 1990, 75(10): 1920-1923.
- [14] Elzey BD, Sprague DL, Ratliff TL. The emerging role of platelets in adaptive immunity [J]. *Cell Immunol*, 2005, 238(1): 1-9.
- [15] 马春玲, 卢山. 人类腺病毒受体的研究进展 [J]. 微生物与感染, 2008, 3(4): 238-242.
- [16] Wang H, Li ZY, Liu Y, et al. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11 and 14 [J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 96-104.
- [17] Othman M, Labelle A, Mazzetti I, et al. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance [J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2832-2839.
- [18] André P, Hartwell D, Hrachovinová I, et al. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13835-13840.
- [19] Escutenaire S, Cerullo V, Diaconu I, et al. In vivo and in vitro distribution of type 5 and fiber-modified oncolytic adenoviruses in human blood compartments [J]. *Ann Med*, 2011, 43(2): 151-163.
- [20] Güray U, Erbay AR, Güray Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 96(2): 235-240.
- [21] Di Paolo NC, van Rooijen N, Shayakhmetov DM. Redundant and synergistic mechanisms control the sequestration of blood-born adenovirus in the liver [J]. *Mol Ther*, 2009, 17(4): 675-684.
- [22] Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, et al. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance [J]. *Br J Haematol*, 2003, 123(5): 903-905.
- [23] Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67(1): 395-424.
- [24] Wagner DD, Olmsted JB, Marder VJ. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells [J]. *J Cell Biol*, 1982, 95(1): 355-360.
- [25] Bondanza A, Sabbadini MG, Pellegatta F, et al. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies prevent the de-activation of platelets and sustain their phagocytic clearance [J]. *J Autoimmun*, 2000, 15(4): 469-477.

(收稿日期: 2012-06-23)

· 综述 ·

血栓与止血检验研究进展

于水¹, 伦语²综述, 伦立民^{1△}审校

(青岛大学医学院: 1. 附属医院东区检验科; 2. 临床医学系, 山东青岛 266101)

关键词: 血栓形成; 止血; 综述**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.024**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2012)22-2743-03

近年来, 血栓与止血作为研究凝、止血机制及其疾病的学科已取得了很大的发展。其实验室检验可以用于出血性疾病的诊断、血栓前状态的预测、易栓症的评价、弥散性血管内凝血(DIC)的实验诊断以及对抗凝治疗患者的用药指导等, 对于临床意义重大。现就血栓与止血检验的研究进展作如下阐述。

1 新检验项目的出现^[1-3]

20世纪80年代以前, 血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、出血时间(BT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)、D-二聚体等指标的检测实验应用于临床。这些实验简单、快速、经济, 目前在临床中主要用于初步分析血栓形成或出血的原因。80年代之后, 临幊上出现了新的检验项目: 血浆内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)、血栓调节蛋白(TM)等因子的检测用于诊断血管病变, 血小板黏附试验(PAdT)、血栓烷素(TXB₂)、血小板聚集试验(PAGT)、血小板颗粒释放蛋白(GMP-140)等的检测用于评价血小板功能, 纤溶酶原活性及纤溶酶-抗纤溶酶复合物

(PAP)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)等的检测用于检查纤溶系统等^[4]; 这些检测项目目前在临幊得到了广泛的应用。近年来, 国内外又出现一大批更新的检测方法: 如反映血管损伤和抗活化蛋白C(APC)抗凝作用的特异性标志物——可溶性血管内皮细胞蛋白C受体(sEPCR)测定, 能较完整地反映血小板参与血栓形成和血液凝固功能的血小板微颗粒(PMP)的检测, 反映动脉血栓形成的特异性标志物之一的血小板——白细胞聚集体(PLAg)测定, 限制血栓形成的指标之一的血管性血友病因子裂解蛋白酶(vWF-cp)活性测定, 用于蛋白C系统筛选检测的蛋白C Global试验以及凝血酶激活的纤溶抑制物测定(TAFI), 蛋白Z抗原测定(PZ)和可溶性尿激酶受体(SH-PAR)测定等^[5]。这些检测更有利于临幊诊断, 更好地服务临幊。

2 自动化、多功能、智能化血凝分析仪的使用^[6-8]

以前大部分的血栓与止血检验都是手工操作, 因其费时费力且检验结果的准确度和精密度低而逐渐被淘汰, 取而代之的是血凝分析仪的应用。近年来, 国内引进了国外许多先进的血

△ 通讯作者, E-mail: lunlm@yahoo.com.cn。

栓与止血检验仪器,如血浆(全血)血小板聚集仪、全(半)自动血液凝固分析仪、血小板功能分析仪,这些仪器准确、简便,满足了临床诊疗的需要,推动了国内血栓与止血检验诊断研究的发展。

血凝分析仪的发展趋势主要表现在以下几个方面^[9]:(1)自动化,血凝分析仪已经实现了自动化,包括标本的自动前处理、检测结果的自动分析检测、检测结束后标本的自动拆卸以及仪器自动清洗。另外,某些全自动仪器可自动对密封的标本管进行穿刺吸样。(2)多功能,现在的血凝分析仪多数能应用基于不同原理的方法同时进行分析,如可同时采用生物学、免疫学、物理化学、干化学和超声分析等方法进行检测。(3)智能化,自动血凝分析仪在检测多个项目的同时,又可对检测的项目进行任意组合,实现了标本的随时插入,随时检测。同时,仪器设有质量控制(QA)系统,确保检测结果的准确度,如PFA-100型血小板功能分析仪、Sonolet分析仪、血栓弹力图仪等^[10]。此外, ID 条码阅读、双向数据通讯、数据打印等丰富的通讯设施极大地促进实验室联网及全自动化。(4)全自动化,近年来出现了全自动凝血分析工作站系统,该系统是由离心机、移动式机器人、MDA180全自动凝血分析仪等组成,实现血凝分析的全自动化,既节约人力物力又保证检验系统的高效运行,使操作更加便捷。

3 多种血栓与止血检验项目优化组合的应用^[11-12]

近年来,随着检验新方法和新技术的不断发展,血栓与止血检验项目的种类繁多,应用单一的检验项目已不能满足临床实际需要。在循证检验医学(evidence-based laboratory medicine, EBLM)指导下,将单一的检验项目进行多项目的优化组合应用,能提高实验的灵敏度和特异度,为临床判断提供有效的依据,这已成为血栓与止血检验的研究进展之一^[13]。APTT、PT、因子促凝活性(F:C)和因子抗原水平(F:Ag)测定构成一组优化组合实验用于诊断遗传性凝血因子缺陷疾病;PLT、血浆硫酸鱼精蛋白副凝固实验(3P试验)、FIB水平、PT、APTT等常用的筛查项目与可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)、抗凝血酶(AT)、FDPs、D-二聚体(D-D)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)和纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PAP)等分子标志物项目优化组合用于检测 DIC^[14]。

4 血栓与止血项目即时检测的应用^[15-17]

即时检验(point of care test, POCT)也称床旁检测,是指在临床实验室之外,靠近检测对象的检验医学技术。POCT 无需标本运送和预处理,检验周转时间短,一般 5 min 内即可得到报告,大大缩短了医生开检验申请单至收到报告的时间。POCT 作为临床检验一种新手段,操作简便、快速、效率高、成本低、试剂稳定且便于携带、适于非检验专业人员使用的特点,使其在临床应用中得到了迅速发展^[17]。

目前 POCT 在血栓与止血检验中主要用于一般血凝功能、血小板功能、纤溶功能及止凝血分子标志物等四类检测项目的测定^[18]。特别是用于监测华法林口服抗凝治疗、肝素治疗、对血栓性疾病进行快速筛查及对抗血小板治疗进行监测^[16],以防止抗凝剂使用不足或者使用过量带来的危险。

床旁凝血仪检测简便、快速、结果稳定、重复性好,并大大缩短测试时间,在临床应用中已得到相当的肯定,具有较好的推广前景。但同时 POCT 应用于凝血检测时要注意做好质量控制,包括建立室内质控和定期实验室间的质量评估,以及做好操作人员的技术培训等来确保即时检验的准确度,更好地服务于临床^[19]。

5 生物芯片、蛋白质组等新技术的出现^[20]

5.1 生物芯片技术^[21-22] 生物芯片又称微阵列(microarray),是一种新型的基因功能分析技术。它主要是指通过缩微技术在芯片表面构建的微型生物化学分析系统,以实现对基因、蛋白质、细胞以及其他生物组分进行的准确、快速、大信息量的检测。目前生物芯片技术在某些遗传性出血性疾病(如血友病)、血小板疾病、凝血因子分子缺陷性疾病等方面得到广泛的应用。其原理是将一定数量的生物分子有序地固定在固相载体芯片上,加入相应的标记分子与生物分子结合或反应,利用相应的仪器对标志物进行分析。生物芯片在血栓与止血疾病的筛查和早期诊断上具有明显的优势,已经成为检验医学发展的热点之一。

5.2 蛋白质组技术^[23] 二维电泳和质谱技术是蛋白质组学研究的重要手段,其主要用于血小板的基因组蛋白成分的研究。目前血小板蛋白质组技术已成为监测动脉血栓形成及抗血小板药物疗效的新方法。今后,蛋白质组学技术在血栓与止血的检测领域也会有更大的发展。

6 结语

综上所述,随着医学科学的发展,血栓与止血检验的研究已取得巨大的进步,检验人员应结合临床实际,不断探索更灵敏、特异、便捷和经济的诊断方法,提高血栓与止血的实验室诊断水平,为血栓性疾病和出血性疾病的基础研究和实验诊断提供先进和准确的科学手段。

参考文献

- [1] 王鸿利. 血栓与止血检测进展[J]. 微循环杂志, 2007, 17(1): 4-7.
- [2] Saito H, Matsushita T, Kojima T. Historical perspective and future direction of coagulation research[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(7): 352-363.
- [3] Favaloro EJ, Lippi G. Coagulation update: What's new in hemostasis testing[J]. Thrombosis Research, 2011, 127(Suppl 2): 13-16.
- [4] 李金德, 白调珍, 惠小夏. 积极开展血栓止血实验检测[J]. 实用医技杂志, 2004, 11(19): 1961.
- [5] 丛玉隆. 血栓与止血试验诊断的现状及发展[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(1): 5-7.
- [6] 王鸿利. 血栓与止血的系统生物学分析和多参数仪器检测[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(1): 71-73.
- [7] 左大鹏, 陈然, 李健, 等. 凝血分析仪和血液黏度计产品标准化问题探讨[J]. 首都医药, 2010, 16(5): 9-11.
- [8] 胡丽涛, 王治国. 血凝分析仪的性能评估方法的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9): 975-977.
- [9] 王正强, 王敏, 孙刚. 临床凝血分析研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2003, 39(4): 491-492.
- [10] 王毅盟, 吴方. 血栓弹力图仪的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10): 1102-1103.
- [11] 王鸿利. 血栓与止血检验诊断研究的热点及趋势[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 5-7.
- [12] 王鸿利. 血栓与止血检测的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(1): 13-17.
- [13] 王鸿利. 开展血栓与止血实验项目的优化组合和临床应用研究[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(9): 577-578.
- [14] 王鸿利. 血栓与止血实验诊断的发展与应用[J]. 内科理论与实践, 2006, 1(1): 30-32.
- [15] 黄祥芬. 即时检验(POCT)发展现状与应用[J]. 中外医学研究, 2011, 9(25): 154-156.

- [16] Michael TG, Christoph KH. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices [J]. Anesth Analg, 2008, 106(5):1366-1375.
- [17] Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms [J]. Br J Anaesth, 2009, 103(1):14-22.
- [18] Goodnough LT, Hill CC. Use of point-of-care testing for plasma therapy [J]. Transfusion, 2012, 52(1):56-64.
- [19] 丛玉隆. POCT 的临床应用与存在的问题 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(12):1325-1328.
- [20] 周红. 血栓与止血检验诊断的发展趋势 [J]. 临床检验杂志, 2008,

· 综述 ·

26(1):74-75.

- [21] 王鸿利, 周新, 洪秀华. 现代实验诊断学 [M]. 上海: 世界图书出版公司, 2007: 999-1018.
- [22] 彭黎明, 王鸿利. 血栓与止血实验室检测的进展和应用 [J]. 血栓与止血学, 2007, 13(1):29-33.
- [23] Maguire PB, Moran N, Cagney G, et al. Application of proteomics to the study of platelet regulatory mechanisms [J]. Trends Cardiovasc Med, 2004, 14(6):207-220.

(收稿日期: 2012-07-08)

网织红细胞参数 IRF 的临床应用价值

王德琴¹ 综述, 彭奕冰² 审校

(1. 上海杨思医院, 上海 200126; 2. 上海瑞全医院检验科, 上海 200025)

关键词: 网状细胞; 贫血, 缺铁性; 肾疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.025

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)22-2745-02

随着自动化仪器在临床检验中的普及和应用, 网织红细胞(RET)各参数的检测在临幊上得到了广泛应用, 尤其对一些贫血类疾病的鉴别诊断, 以及对贫血患者进行补铁治疗时药物剂量的控制和疗效观察具有一定的临幊价值, 在骨髓移植、肿瘤患者放化疗方面还可以作为反映骨髓恢复造血功能的早期实验室诊断指标。本文结合文献资料综述了 RET 参数, 尤其是网织红细胞不成熟指数(IRF)在临幊治疗中的应用价值。

1 网织红细胞及其参数概述

RET 是晚幼红细胞脱核后发育为成熟红细胞(RBC)过程中细胞质内含有残留 RNA 的红细胞。其发育过程是: 晚幼红细胞 → 高荧光强度网织红细胞(HFR) → 中荧光强度网织红细胞(MFR) → 低荧光强度网织红细胞(LFR), 它是一个动态过程。在临幊应用中结合血清铁的一些指标以及红细胞参数, 网织红细胞参数可以作为一些贫血类疾病鉴别诊断指标, 以及临幊上对一些功能性缺铁性贫血进行补铁治疗时药物剂量监控指标和患者红细胞生成状况的早期观察指标, 尤其是对终末期肾病(ESRD)患者应用人工合成促红细胞生成素(rHu-EPO)来改善他们贫血状况时所造成的功能性缺铁。目前国内临幊应用中主要涉及的 RET 参数包括: 网织红细胞百分比(RET%)、网织红细胞绝对计数(RET#)、平均网织红细胞体积(MRV)、HFR、MFR、LFR、IRF、平均网织红细胞血红蛋白浓度(CHr)等, 其中 $IRF = (HFR + MFR / HFR + MFR + LFR) \times 100\%$, 国内许多医院的自动化血细胞分析仪一般都能检测这些参数, 有的机型虽然不能对 RET 进行分类, 但能从 MRV、IRF 的变化中能够分析 HFR、MFR 和 LFR 量的改变。在临幊应用中这些参数的稳定性、灵敏性以及可靠性都得到了肯定。

2 网织红细胞参数与缺铁性贫血

缺铁性贫血(IDA)是临幊上较为常见的一类疾病, 常表现为小细胞低色素性贫血。目前临幊上对 IDA 诊断和疗效观察主要是通过 RBC 和血清铁的一些参数以及骨髓铁染色等指标, 但人体这些指标的改变需要一定时间段(除了骨髓铁染色), 所以作为 IDA 早期诊断指标和评价患者 RBC 生成状况指标有一定的局限性, 而且灵敏度也不高; 骨髓铁染色虽然能

及时、准确地反映机体铁储存状况及 RBC 生成状态, 但它是损伤性检测, 患者依从性较差。IDA 患者外周血中 RET 参数均有特异性变化, MRV 低于健康人, 其他 RET 参数均有不同程度的升高; 经铁剂治疗后第 4 天, RET%、MRV、IRF 就开始升高, 第 7 天 RET% 升至峰值, MRV、IRF 均恢复正常, 明显早于 RBC 参数^[1-2]。如果经铁剂治疗 1 周后, RET 参数没有发生变化表明治疗无效, 请重新考虑给药途径和剂量。还有研究认为低色素红细胞百分比(%HYPO)和 CHr 是诊断 IDA 的 2 个重要参数^[3-4], 但就国内临幊的可操作性, 无疑 IRF 是一个能早期监测铁剂治疗时 RBC 生成状况的早期指标^[5]。

3 网织红细胞参数与终末期肾病贫血治疗和肾移植

已知肾脏是促红细胞生成素(EPO)的主要来源, 终末期肾病(ESRD)会导致因 EPO 产生和释放缺失而引起贫血。自从临幊应用人重组促红细胞生成素(rHu-EPO)以来, 大部分 ESRD 患者的贫血得到了很大程度的改善, 但也有部分患者因循环铁不能满足短期内红系造血突然加速的需要, 从而导致功能性缺铁, 这时就需要一些指标能及时、准确地反映患者体内的铁状况。临幊上结合 RET 参数的变化, 则能改变 RBC 参数及血清学指标的局限性, 有利于避免患者铁负荷过重而引起一系列严重并发症, 尤其是 MRV、CHr 和 IRF 的改变要早于其他指标, 能更及时、更准确地反映机体的铁状态^[1-2, 5-6]。有报道以 $CHr < 28 \text{ pg}$, $Hypo\% > 5\%$ 作为机体缺铁标准得到的疗效较好, 且能避免铁负荷过重^[7]。Krzyzanski 和 Perez-Ruixo^[8]构筑了一个理想模型, 解决了 ESRD 患者 rHu-EPO 给药的合理性。在对慢性肾衰竭患者进行肾移植, 或血液病患者进行骨髓移植时, IRF 同样是衡量移植是否成功最敏感的指标, IRF 较移植前增加 20% 提示骨髓红系移植成功, 比 RET 的其他参数提前了约一半时间^[9], 这篇文献中还提及了 IRF 的变化与肌酐、血尿素氮存在一定的负相关, 进一步说明了 IRF 是衡量肾移植成功和肾功能得到改善的一个很好的早期指标。

4 网织红细胞参数与溶血性贫血

溶血性贫血(HA)是由于某些原因使红细胞寿命缩短, 破坏过多, 超过了骨髓代偿能力所引起的一类贫血。发病原因包括红细胞内在缺陷(膜缺陷、酶缺陷、血红蛋白异常)和红细胞