

[21] SAHM F, SCHRIMPFF D, OLAR A, et al. TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 108(5). doi: 10.1093/jnci/djv377.

[22] NIU C C, YIP H K. Neuroprotective signaling mechanisms of telomerase are regulated by brain-derived neurotrophic factor in rat spinal cord motor neurons[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70(7): 634-652.

[23] DE FELICE B, ANNUNZIATA A, FIORENTINO G A,

· 综述 ·

et al. Telomerase expression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients[J]. J Hum Genet, 2014, 59(10): 555-561.

[24] EITAN E, TICHON A, GAZIT A, et al. Novel telomerase-increasing compound in mouse brain delays the onset of amyotrophic lateral sclerosis[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(4): 313-329.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-03-24)

血小板功能检测及其临床应用^{*}

程秀丽 综述, 张 麾[△] 审校

(天津市神经外科研究所天津市脑血管病和神经变性重点实验室/天津市环湖医院医学检验科, 天津 300350)

摘要: 随着人们生活水平的提高及人口老龄化的出现, 心脑血管疾病已成为危害人类健康的第一杀手, 其病理基础是动脉硬化及其继发的血栓形成和栓塞, 血小板在血栓形成过程中发挥了重要作用。因此, 抗血小板治疗是该类疾病一级和二级预防的重要措施。然而不同患者对同等剂量抗血小板药物治疗的反应性存在差异, 在规范用药基础上, 仍有患者出现心血管不良事件, 即抗血小板药物抵抗现象。因此, 对抗血小板药物的效应进行个体化预测具有重要意义。临幊上已冇多种手段可以监测血小板功能, 那么血小板功能实验预测心血管病人血栓与出血风险的能力如何? 能否依据血小板功能实验来调整药物剂量或更换抗血小板药物? 本文简要概述血小板功能及检测方法, 并结合最新研究进展重点关注血小板功能检测在临幊中的应用, 为临幊合理使用抗血小板药物进行个体化治疗提供一定的参考。

关键词: 抗血小板药物; 阿司匹林/氯吡格雷抵抗; 血小板功能检测; 临幊应用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.023

文章编号: 1673-4130(2018)11-1363-05

中图法分类号: R446.11

文献标识码: A

心脑血管疾病已成为危害人类健康的第一杀手, 其病理基础是动脉硬化及其继发的血栓形成和栓塞, 血小板在血栓形成过程中发挥了重要作用。抗血小板治疗是该类疾病一级和二级预防的重要措施。然而不同患者对同等剂量抗血小板药物治疗的反应性存在差异, 因此, 对抗血小板药物的效应进行个体化预测具有重要意义。临幊上已冇多种手段可以监测血小板功能, 本文简要综述血小板功能、检测方法及临幊应用。

1 血小板功能及抗血小板药物

血小板是骨髓巨核细胞裂解脱落下来的小块细胞质, 参与凝血与止血过程。正常情况下血小板以静息状态存在于血循环中。当血管损伤暴露血管内皮细胞下胶原后激活血小板, 使血小板聚集黏附到血管壁。凝血因子与血小板膜上受体结合后, 通过第二信使引起血小板的黏附、聚集和释放反应。血小板释放颗粒中各种与凝血有关的因子, 增强和扩大血凝作用。血小板的功能实现依赖于其表面的各种受体, 包

括与胶原结合的糖蛋白 GP VI 和整合素 $\alpha 2\beta 1$ 、与血管性血友病因子(vWF)结合的 GP I b-IX-V、与聚集作用有关的糖蛋白 GP II b/III a、凝血酶的受体糖蛋白 PAR/GP I b/GP V、激活相关的 PAR/P2Y12/5-HT2A/TP 等。因此, 针对各种受体的拮抗剂或抗体能够抑制血小板聚集, 成为抗血小板药物作用的靶点。

目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准的抗血小板药物见表 1。阿司匹林和氯吡格雷在预防和治疗心血管疾病方面, 仍是广泛应用的常规药。尽管长期服用常规剂量, 仍有部分患者血小板活性得不到很好的抑制, 此现象称为“阿司匹林抵抗”或“氯吡格雷抵抗”。导致阿司匹林抵抗的原因可能包括患者依从性差, 环氧酶基因多态性, 同时服用某些非甾体抗炎药(NASID)如布洛芬、萘普生等。近期有研究表明, 药理学上的阿司匹林抵抗是非常罕见的, 所谓“抵抗”是由于肠溶制剂吸收减少或释放延迟造成的^[1]。但这个“假抵抗”结论来源于健康人的调查研究, 针对心

* 基金项目: 天津市卫生行业重点攻关项目(16KG161)

△ 通信作者, E-mail: zhangbiao0902@aliyun.com

本文引用格式: 程秀丽, 张麾. 血小板功能检测及其临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1363-1367.

脑血管患者是否如此还需进一步研究。发生氯吡格雷抵抗的机制可能有患者依从性差,CYP2C19 基因多态性,药物与药物的相互作用(如质子泵抑制剂),吸烟改变细胞色素 P450 水平等。此外,一些临床危险因素如肥胖、肾功能不全、糖尿病、左心室功能下降、血管内皮功能紊乱等都有可能导致氯吡格雷抵抗^[2-3]。研究表明,阿司匹林/氯吡格雷抵抗患者的心血管事件发生率明显增高,因此,有必要检测患者血小板对抗血小板药物的反应。

2 血小板功能检测方法

目前已有多 种血小板功能检测方法,主要的血小板功能检测方法概况见表 2。

2.1 血小板聚集仪法 按工作原理分为比浊法与电阻法。比浊法是在富含血小板血浆(PRSP)中加入诱导剂,血小板聚集后引起的透射光变化反映血小板聚集功能。电阻法是根据电阻抗原理,通过放大、记录浸泡在全血样品中电极探针间的微小电流或阻抗的变化来测定全血样品血小板的聚集。

2.2 VerifyNow VerifyNow 是一种完全自动的床旁检测。加入诱导剂后,以光学比浊法测定全血样本中的血小板聚集率。具有快速测定全自动操作的优点,商品化的产品包括 VerifyNow II b/III a assay、VerifyNow aspirin assay 和 VerifyNow P2Y12 assay,分别用来评估 GP II b/III a 抑制剂、阿司匹林及氯吡格雷的疗效。

2.3 血小板功能分析仪(PFA-100/Innovance PFA-200) 该方法是在高剪切压力条件下模拟初期止血的实验,当全血通过胶原/ADP 或胶原/肾上腺素包被的膜衣时,血小板在固定的时间内黏附和聚集到孔隙周围,称为闭合时间。

2.4 Plateletworks 该方法用于监测血小板聚集反应中单个血小板的缺失。单个血小板的缺失和血小板微聚集体的形成平行,而微聚集体形成和血小板高活性相关。抗血小板药物可以抑制单个血小板的减少,因此,这种方法可以用于血小板抑制剂的研究。

表 1 抗血小板药物

药物	机制	结构	途径/剂量	临床应用
阿司匹林	COX-1 抑制剂	水杨酸	口服/每日 1 次	冠状动脉疾病、脑血管疾病、冠状动脉旁路搭桥术、颈动脉内膜切除术、初级预防
噻氯匹啶	P2Y12 抑制剂(不可逆)	噻吩并吡啶	口服/每日 2 次	心脑血管疾病、冠状动脉支架后(已不常用)
氯吡格雷	P2Y12 抑制剂(不可逆)	噻吩并吡啶	口服/每日 1 次	陈旧性心肌梗死、缺血性脑卒中、症状性周围动脉疾病、急性冠状动脉综合征或冠状动脉支架后双联抗血小板治疗
普拉格雷	P2Y12 抑制剂(不可逆)	噻吩并吡啶	口服/每日 1 次	与阿司匹林联合治疗急性冠状动脉综合征支架后患者
替卡格雷	P2Y12 抑制剂(可逆)	环戊基三唑并吡啶	口服/每日 2 次	与阿司匹林联合治疗急性冠状动脉综合征患者
坎格雷洛	P2Y12 抑制剂(可逆)	ATP 类似物	静脉	经皮冠状动脉介入治疗(术前未使用其他 P2Y12 抑制剂)
阿昔单抗	GPIIb/IIIa 受体拮抗剂	重组鼠-人嵌合抗体	静脉	经皮冠状动脉介入治疗
依替巴肽	GPIIb/IIIa 受体拮抗剂	环肽 KGD	静脉	急性冠状动脉综合征、经皮冠状动脉介入治疗
替罗非班	GPIIb/IIIa 受体拮抗剂	小分子非肽类似物	静脉	急性冠状动脉综合征、经皮冠状动脉介入治疗
沃拉帕沙	蛋白酶激活受体 1 抑制剂	三环喜巴辛	口服/每日 1 次	陈旧性心肌梗死、周围动脉疾病
西洛他唑	磷酸二酯酶抑制剂	2-氧喹啉衍生物	口服/每日 2 次	周围动脉疾病
双嘧达莫	磷酸二酯酶抑制剂	双嘧啶醇胺	口服/每日 2 次	与阿司匹林联合用于中风及短暂性脑缺血发作

表 2 血小板功能检测方法

检测方法	样本	原理	优点	缺点
血小板聚集仪(比浊法)	枸橼酸钠抗凝血浆	浊度变化反映血小板聚集	传统测定血小板功能的“金标准”	需要离心且可能提前激活血小板
血小板聚集仪(电阻法)	枸橼酸钠抗凝全血	电阻变化反映血小板聚集	不需要制备血浆	检测耗时,不适合大样本检测
VerifyNow	枸橼酸钠抗凝全血	比浊法测定血小板聚集	简单快速,全自动,	受血细胞压积和血小板数量限制
PFA-100/Innovance PFA-200	枸橼酸钠抗凝全血	体外高切变率下血流 因血小板栓子形成停止	所需样本量少,易标准化 简单快速,全自动,	结果受血小板计数、血细胞压积及 vWF 因子影响
Plateletworks	枸橼酸钠抗凝全血	血小板聚集	简单的样本前处理,半自动	相关临床研究少,不是直接检测
Cone and Platelet Analyzer	枸橼酸钠抗凝全血	剪切力下血小板黏附	简单快速,全血样本,半自动	昂贵,需专业技术人员操作,缺少临床相关研究
TEG	枸橼酸钠抗凝全血	体外评估血液 凝固动态变化	可以评估凝血全貌	检测耗时、半自动化、低标准化
流式细胞术法	枸橼酸钠抗凝全血	检测血小板表面抗原	所需样本量少,易标准化, 可重复性好	需专业技术人员操作,设备和试剂昂贵

2.5 Cone and Plate(let)Analyzer 该方法检测剪切

力诱导的血小板黏附和聚集。在高剪切力条件下,以

血小板黏附聚集在一种塑料盘上的能力,来反映血小板功能。实验涉及的高剪切力条件可以模拟病理环境。

2.6 血栓弹力图(TEG) 是反映血液凝固动态变化的指标,在 TEG 的血小板功能检测中,血小板聚集在整体血凝块形成中所起的作用可以被量化,由此计算抗血小板药对血小板聚集率的影响。

2.7 流式细胞术法 通过流式细胞术可以检测血小板表面的抗原,判断血小板的激活与非激活状态,可供检测的激活标志物包括血小板膜 P-选择素(CD62p)、溶酶体颗粒膜糖蛋白(CD63)和血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体(PAC)-1 等。以上检测方法均适用于阿司匹林与氯吡格雷的疗效监测。此外,由于阿司匹林作用机制为抑制血栓烷 A₂(TXA₂)的产生,因此,检测 TXA₂ 的稳定产物血栓素 B₂(TXB₂)的水平,能够最直接评估阿司匹林对血小板的抑制效应。对于氯吡格雷,还可以用流式细胞术或酶联免疫吸附试验法检测血管扩张剂刺激磷蛋白 VASP 的磷酸化来监测其对血小板的抑制效应。

3 血小板功能检测的临床应用

3.1 预测血栓风险 在对患者的短期及长期随访过程中发现,一系列血小板功能检测方法,包括 VerifyNow、Multiplate、TEG、PFA 及 VASP 等,均检测到患者对药物的低反应性,且与增加的心脏缺血事件相关。随着床旁检测的发展,血小板功能检测越来越多地进入临床。早期小型随机试验表明,依据血小板功能检测到的血小板受抑制程度调整用药,能够减少缺血事件的复发概率。ARI 等^[4] 随机试验对 94 例择期 PCI 患者,依据 VerifyNow P2Y12 实验结果调整用药,发现高剂量氯吡格雷与标准剂量相比显著抑制了心脏不良事件的发生。CUISET 等^[5] 对择期经皮冠状动脉介入治疗患者中的氯吡格雷不反应者改用 GP II b/III a 受体抑制剂,明显改善了预后。然而随后的大型试验,包括 GRAVITAS(2 800 例患者)、ANT-ARCTIC(877 患者)和 ARCTIC(2 440 例患者)却发现,根据血小板功能床旁检测结果进行的个体化治疗并没有减少缺血事件的发生率^[6-8]。这些试验结果均不支持依据血小板功能检测调整抗血小板治疗的做法,认为患者对抗血小板药的低反应性也许是一个不能改变的危险因素。

但是近日备受瞩目的 TROPICAL-ACS 研究结果公布^[9],该研究旨在评估急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后抗血小板药物调整治疗的有效性和安全性。调整组为经皮冠状动脉介入治疗患者出院后 7 d 内口服普拉格雷,8~14 d 口服氯吡格雷,随后根据血小板功能检测的结果提示,选择停用氯吡格雷改为普拉格雷或继续服用氯吡格雷 11.5 个月。对照组无论血小板功能检测结果如何持续使用普拉格雷。结果发现,药物调整治疗组的缺血性事

件发生率显著低于对照组,血小板功能检测能够指导临床调整用药,预测血栓风险。

3.2 预测出血风险 多项研究表明,对抗血小板药物高反应的患者与出血事件呈正相关。SIBBING 等^[10] 在一项 2 533 例行经皮冠状动脉介入治疗患者参与的研究中发现,利用血小板功能检测检测出的对氯吡格雷高反应者与其他人相比,具有更高的出血风险。一项包含 21 000 例患者的 Meta 分析发现,氯吡格雷高反应患者发生大出血的概率是正常反应性患者的 1.7 倍^[11]。这些研究均表明可以利用血小板功能检测预测患者经皮冠状动脉介入治疗后的出血风险。此外,血小板功能检测还可用于确定手术时间。停用抗血小板药后,通过实验检测血小板受抑制程度来评估术中的出血风险,这样既确保手术安全,又不必等到规定的时间,能尽早为紧急患者手术^[12]。目前还没有确凿的证据表明根据血小板功能监测结果调整治疗能够减少出血事件的发生,甚至可能还会增加出血风险^[13-14],这可能与加大药物剂量或者调整为新型抗血小板药物有关。

3.3 指导个体化治疗 阿司匹林常规剂量包括 75、81、100 mg。由于 75 mg 至少是阿司匹林完全抑制 COX-1 活性的 2 倍剂量,因此 75~100 mg 剂量范围阿司匹林的抗血小板效应没有明显差别。CURRENT-OASIS 等^[15] 对急性冠状动脉综合征患者的随机研究表明,高剂量阿司匹林在疗效上并不优于低剂量阿司匹林。大型回顾性研究 TRANSLATE-ACS(10 213 例患者)同样也发现,心肌梗死后分别给予 325 mg 高剂量与 81 mg 常规剂量阿司匹林作为维持剂量,6 个月后发生主要不良心血管事件的风险没有明显差异,而高剂量组患者出血概率明显高于低剂量组^[16]。这些研究表明,虽然 300 mg 作为负荷剂量用于急性冠状动脉综合征与急性缺血性脑卒中患者,但是长期每日口服该剂量并无额外优势,反而增加胃肠道损伤及出血等不良反应。尽管阿司匹林常规每日服用 1 次,但是有报道对于糖尿病患者、特发性血小板增多症和冠状动脉搭桥手术的患者来说,调整每日 2 次的剂量抗血小板效果更好^[17-18]。

在氯吡格雷抗血小板治疗中,目前大多数研究都支持利用血小板功能检测方法指导个体化治疗。BONELLO 等^[19] 利用 VASP 指数监测血小板,增加氯吡格雷低反应患者的负荷剂量至 2 400 mg,能明显降低主要不良心血管事件,而不增加出血风险。PAARUP 等^[20] 利用多电极血小板聚集仪检测出非 ST 段抬高性心肌梗死患者中的氯吡格雷低反应者,并调整其剂量为 2 倍(150 mg/d)进行治疗,结果发现强化的抗血小板治疗可显著降低主要终点事件的发生率。SAMARDZIC 等^[21] 的研究结果同样证实,根据多片式分析仪(multiplate analyzer)检测结果调整氯吡格雷剂量(600 mg 负荷剂量,维持剂量根据血小板功能检测结果调整为 75~100 mg/d),能显著降低主要不良心血管事件,而不增加出血风险。

板功能实验调整为75~300 mg),随访1年发现,高剂量氯吡格雷治疗改善了急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗预后。但是PRICE等^[6]研究却发现,基于VerifyNow检测的个体化治疗,高剂量氯吡格雷组(600 mg负荷剂量,维持剂量150 mg/d)与标准剂量组相比,并未减少心血管终点事件。这样的结果可能与入组的患者相对低危有关,也许在高危患者或加大样本量的情况下会得到不同的结果。这一研究也提示,对于抗血小板药物抵抗者,可以更换更为有效的抗血小板药物,而不是单纯的加大药物剂量。

4 结 论

血小板功能检测的目标是能够鉴别出血小板所处的最佳功能状态,使得患者血栓复发和出血的概率均降到最低。因此,目前面临的最大挑战就是能够找到这样一种检测方法,即特异的、快速简单的、易于标准化且与临床相关的血小板功能检测实验,来评估血小板的最佳受抑制程度,使患者获得最大收益。目前关于血小板功能实验指导临床用药的研究结果还不一致,尚需提供更多相关大规模的随机临床研究数据。然而,也要意识到PFT结果受到多种因素和个体差异的影响,如前文所提的遗传、肥胖、糖尿病、肾功能不全等。因此,血小板功能实验的结果判读与临床应用也许需要联合其他诊断指标才更具实际意义。

参考文献

- [1] GROSSER T, FRIES S, LAWSON J A, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin[J]. Circulation, 2013, 127(3): 377-385.
- [2] WINTER M P, GROVE E L, DE CATERINA R, et al. Advocating cardiovascular precision medicine with P2Y12 receptor inhibitors[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017, 3(4): 221.
- [3] SIASOS G, OIKONOMOU E, ZAROMITIDOU M A, et al. Clopidogrel response variability is associated with endothelial dysfunction in coronary artery disease patients receiving dual antiplatelet therapy [J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1): 102-108.
- [4] ARI H, OZKAN H, KARACINAR A, et al. The EFFect of hIgh-dose ClopIdogrel treatmENT in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial)[J]. Int J Cardiol, 2012, 157(3): 374-380.
- [5] CUISSET T, FRERE C, QUILICI J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2008, 1(6): 649-653.
- [6] PRICE M J, BERGER P B, TEIRSTEIN P S, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305(11): 1097-1105.
- [7] CAYLA G, CUISSET T, SILVAINE J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (Antarctic): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial[J]. Lancet, 2016, 388(155): 2015-2022.
- [8] COLLET J P, CUISSET T, RANG? G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting[J]. N Engl J Med, 2012, 367(22): 2100-2109.
- [9] SIBBING D, ARADI D, JACOBSHAGEN C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial[J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1747-1745.
- [10] SIBBING D, SCHULZ S, BRAUN S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(2): 250-256.
- [11] VARENHORST C, JAMES S, ERLINGE D, et al. Assessment of P2Y(12) inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin[J]. Am Heart J, 2009, 157(562): e1-9.
- [12] Ranucci M, Baryshnikova E for Clinical Outcome Research Score G. The interaction between preoperative platelet count and function and its relationship with postoperative bleeding in cardiac surgery[J]. Platelets, 2017, 28(8): 794-798.
- [13] DEPTA J P, FOWLER J, NOVAK E, et al. Clinical outcomes using a platelet function-guided approach for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Stroke, 2012, 43(9): 2376-2381.
- [14] LARSEN P D, HOLLEY A S, SASSE A, et al. Comparison of multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes[J]. Thromb Res, 2017, 152(18): 14-19.
- [15] CURRENT-OASIS I, MEHTA S R, BASSAND J P, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2010, 363(10): 930-942.
- [16] XIAN Y, WANG T Y, MCCOY L A, et al. Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction insights from the treatment with ADP receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANSLATE-ACS) study[J]. Circulation, 2015, 132(3): 174-181.
- [17] DILLINGER J G, DRISSA A, SIDERIS G A, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease [J]. Am Heart J, 2012, 164(4): 600-606.

[18] DILLINGER J G, SIDERIS G, HENRY P A, et al. Twice daily aspirin to improve biological aspirin efficacy in patients with essential thrombocytemia[J]. Thromb Res, 2012, 129(1): 91-94.

[19] BONELLO L, CAMOIN-JAU L, ARQUES S A, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(14): 1404-1411.

[20] PAARUP D N, JOHANSSON P I, LONBORG J T, et al. Tailored antiplatelet therapy to improve prognosis in pa-

• 综 述 •

tients exhibiting clopidogrel low-response prior to percutaneous coronary intervention for stable angina or non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Platelets, 2015, 26(6): 521-529.

[21] SAMARDZIC J, KRPAN M, SKORIC B, et al. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity[J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 38(4): 459-469.

(收稿日期:2018-01-15 修回日期:2018-03-25)

标本溶血对临床检验项目的影响

左 芳¹, 刘更夫¹ 综述, 尚小玲^{2△} 审校

(鄂东医疗集团黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院:1. 临床输血科;2. 医学检验科, 湖北黄石 435000)

摘要: 标本溶血是临床检验质量控制中对检验结果最常见的一种干扰因素, 也是实验室拒收的主要原因之一。因此, 识别并合理处理溶血标本是临床实验室的重要工作, 由于其干扰机制并不单一, 往往是同时发挥着作用, 解决方案应根据干扰机制的侧重点不同采取不同的措施, 但是没有一种方法可以完全消除干扰, 避免溶血干扰最根本的方法是标本的采集、运输、分离、保存等环节的规范化, 以及对标本采集人员、转运人员进行规范化培训。

关键词: 溶血; 干扰; 溶血指数

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.024

文章编号: 1673-4130(2018)11-1367-04

在临床检验工作中常常遇到标本溶血, 是最常见的分析前干扰因素, 其发生率可高达 3.3%, 占所有不合格标本的 40%~70%。溶血后因细胞内外物质的转移、光学干扰、与试剂成分发生化学反应等机制对检测产生不同程度的干扰, 导致某些检验项目测定结果假性降低或升高, 未识别溶血样本的结果可能导致临床诊疗差错。因此, 识别及处理溶血标本是临床检验工作的重要环节。

1 溶血成因

溶血是指由于标本采集、转运、处理及保存过程中, 因红细胞膜破裂, 细胞内的血红蛋白(Hb)释放到血浆或血清中的过程。判定标本是否溶血, 一般定义是检测血清或血浆中 Hb 的水平, 对血浆或血清中 Hb>0.3 g/L 称为溶血^[7], 而较严格的定义则认为血浆中 Hb>20 mg/L 或血清中 Hb>50 mg/L 则认为溶血^[1]。主要原因有(1)穿刺操作不当: 止血带扎得过紧, 时间过长; 消毒液未拭干; 抽血不顺; 血肿处采血; 血液注入真空管过快或产生气泡; 输液同侧采血; 标本在混匀过程中力度过大^[2]。(2)分离操作不当: 离心时提速过快。(3)标本容器不合格, 空针质量不

中图法分类号: R446.1

文献标识码: A

过关, 密封不好造成溶血。(4)水浴时温度过高、冰冻、振荡等各种原因。还有少部分为体内溶血, 可见于获得性、遗传性和医源性疾病, 如严重感染、输血反应、自身免疫性溶血性贫血、血红蛋白病、药物性^[3]。

2 溶血对常见生化检验项目的干扰

血液标本溶血前后对钠(Na⁺)、钾(K⁺)、肌酸激酶(CK)、总蛋白(TP)、肌酸激酶-同工酶(CK-MB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)及 α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH)与溶血程度具有较大的相关性^[1,3,6], 溶血主要从以下几方面对生化检测项目产生不同的干扰。

2.1 红细胞内待测物的水平高于血清或血浆 有文献报道, 红细胞内 K⁺ 水平是血浆的 22 倍, AST 水平是血浆的 38 倍^[4,7], LDH 水平是血浆的 180 倍^[5], 因此, 轻微的溶血就可导致结果显著增高, LDH 受溶血影响最大。红细胞中的 ALT、AST、酸性磷酸酶(ACP)活性分别是血浆的 7、38、67 倍, 轻度溶血即可使 ACP 明显升高, 随着溶血程度的升高, 其影响呈正相关, 受溶血影响仅次于 LDH。

2.2 Hb 对吸光度的干扰 溶血能干扰某些光谱分