

• 首都医科大学医学检验优秀论文 •

肝素抗凝血浆用于常规生化项目检测的可行性研究

谭延国¹, 肖 阳^{2#}, 亢 涛¹, 曾海青¹, 王志阳¹, 张 磊¹, 张 莉¹, 李 佩¹, 李 格¹, 钟 侃¹, 张 岩^{1△}

(1. 首都医科大学附属复兴医院检验科, 北京 100038; 2. 首都医科大学医学检验系, 北京 100038)

摘要:目的 探讨肝素锂抗凝的血浆能否代替血清用于常规生化项目的测定。方法 选取在该院检测常规生化检验项目的 40 例患者, 每位患者同时采集血清标本与肝素锂抗凝血浆标本各一份, 分别使用同一台全自动生化分析仪测定常规生化项目 39 项。可接受标准(须同时符合以下条件): (1) 相关系数(r) ≥ 0.975 ; (2) 回归方程的斜率在 0.95~1.05; (3) 对同一指标, 90% 以上患者血浆相对血清结果的偏倚 $\leq 1/2$ 允许总误差(TEa)。结果 39 项生化检测指标中, 符合判定标准的有总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、尿酸(UA)、载脂蛋白 B100(APOB100)、肌酸激酶(CK)、同型半胱氨酸(HCY)、血糖(GLU)、总胆汁酸(TBA)、前清蛋白(PA)、高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白 A1(APOA1)、脂蛋白(LPa)和碱性磷酸酶(ALP)共 13 项。结论 大多数临床常规生化项目血浆与血清结果不符, 在考虑使用血浆替代血清时应特别审慎。

关键词: 肝素锂抗凝血浆; 生化检验指标; 可行性; 允许总误差

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.004 **中图法分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2020)19-2316-04 **文献标识码:** A

Feasibility study on the use of heparin anticoagulant plasma for the detection of routine biochemical tests

TAN Yanguo¹, XIAO Yang^{2#}, KANG Tao¹, ZENG Haiqing¹, WANG Zhiyang¹, ZHANG Lei¹,
ZHANG Li¹, LI Pe¹, LI Ge¹, ZHONG Kan¹, ZHANG Yan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract: **Objective** To investigate whether heparin lithium anticoagulant plasma samples could replace serum in the determination of routine biochemistry tests. **Methods** A total of 40 patients were selected for routine biochemical test in a hospital. The serum specimen and anticoagulant plasma specimen of heparin lithium were collected from each patient, respectively. Thirty-nine routine biochemistry tests were measured by the same automatic biochemical analyzer. Acceptable criteria(must meet the following conditions at the same time): (1) correlation coefficient (r) ≥ 0.975 ; (2) the slope coefficient of the regression equation is 0.95—1.05; (3) for the same indicator, the plasma bias relative to serum results in more than 90% patients was less than or equal to half TEa, which was the maximum permissible errors according to CLIA'88 criteria. **Results** Only 13 (TBIL, ALB, UA, APOB100, CK, HCY, GLU, TBA, PA, HDL, APOA1, LPa and ALP) out of the 39 items met the criteria. **Conclusion** Plasma and serum results do not match in most routine biochemistry tests, and special care should be taken when considering the use of plasma instead of serum.

Key words: heparin lithium anti-coagulated plasma; biochemistry tests; feasibility; total error allowance

临床检验工作要求准确、快速地出具检验报告, 但检验前标本的处理通常会明显影响检验报告的出具周期。临床常规生化检验工作中, 绝大多数检验项目使用的是非抗凝血液标本, 采血管通常使用不含促凝剂的红帽真空采血管(采血后静置 1.0 h 后方可离心)和含惰性分离胶和促凝剂的黄帽真空采血管(采

血后静置 0.5 h 后离心), 检验前标本的处理时间显然过长。而使用肝素锂抗凝的真空采血管则可明显克服上述不足, 原因如下: (1) 采血后可立即离心, 明显节省前处理时间; (2) 可以避免凝固过程对细胞外液化学成分的改变^[1-4], 相对于血清能更好地反映患者病理状况; (3) 一些凝集能力较差的标本, 在离心结束

作者简介: 谭延国, 男, 主任技师, 主要从事临床检验诊断学方向研究。 **# 共同第一作者:** 肖阳, 男, 本科在读, 主要从事临床检验研究。

△ 通信作者, E-mail: fxjyk@sina.com。

本文引用格式: 谭延国, 肖阳, 亢涛, 等. 肝素抗凝血浆用于常规生化项目检测的可行性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2316-2319.

时凝块仍在继续形成,导致检测过程中堵塞加样针,而血浆则可避免这些问题。目前,虽有多篇文献探讨了使用肝素锂抗凝标本替代血清标本的可能性,但多数研究的实验设计、统计学方法、可接受标准等有待进一步验证,故结论仍存在争议^[5-7]。本文拟评估肝素锂抗凝的血浆标本在测定 39 项常规生化检验项目时能否替代血清标本,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本采集 选取在本院检测常规生化检验项目的患者 40 例,同时使用含分离胶和促凝剂的黄帽真空采血管(S 管)及肝素锂抗凝的绿帽真空采血管(P 管)采集静脉血各 1 管,均为无溶血、脂血等合格标本。标本采集后于室温静置 30 min,然后于 3 000×g 离心力下离心 10 min,同时分离血清和血浆标本于刻度离心管中备用。

1.2 方法 采用日立 7600 全自动生化分析仪、罗氏 e601 全自动电化学发光免疫分析仪评估以下检验项目,共 39 项。(1)离子相关:Na、K、Cl、Ca、P、CO₂; (2)肝功能相关:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、乳酸脱氢酶(LDH)、胆碱酯酶(CHE)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、腺苷脱氢酶(ADA)、α-L-岩藻糖苷酶(AFU)、血糖(GLU)、前清蛋白(PA);(3)肾功能相关:尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、肌酐(CRE)、β2-微球蛋白(β2-MG);(4)脂类:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A1(APOA1)、载脂蛋白 B100(APOB100)、脂蛋白(LPa);(5)心肌相关:肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB,质量法)、同型半胱氨酸(HCY)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)和降钙素原(PCT)。除 cTnT、NT-proBNP 和 PCT 在罗氏 E 601 电化学发光免疫分析仪上测定外,其余 36 项指标均在日立全自动生化分析仪 7600 上完成检测。P 管和 S 管标本必须同时在一台仪器上检测,标本浓度尽可能覆盖检测范围^[8]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。计量资料先进行正态性检验,若符合正态分布则继续做配对 *t* 检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用 Pearson 检验计算相关系数(*r*);不符合正态分布的数据则做非参数的配对秩和检验,以中位数(四分位数间距)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,并用 Spearman 检验计算 *r*。偏倚的计算:通过公式(血浆-血清)/血清×

100%计算血浆相对于血清的偏倚,并对每组的偏倚再进行正态性检验,符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的用 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。可接受标准(须同时符合下述 3 个条件):(1)*r* ≥ 0.975;(2)回归方程的斜率在 0.95 ~ 1.05;(3)对同一指标,90%以上患者血浆相对血清结果的偏倚 ≤ 1/2TEa[TEa 为美国临床实验室改进修正法案(CLIA'88)允许总误差]^[9]。

2 结 果

2.1 血清、血浆结果比较及统计学描述 对各组数据进行正态性检验显示,除 AST、ALT、BUN、CRE、β2-MG、cTnT、NT-proBNP 和 PCT,其余 31 项均符合正态分布。见表 1 和表 2。配对 *t* 检验或配对秩和检验结果显示, TBIL、DBIL、ALB、AFU、UA、GLU、APOB100、CK、CK-MB、HCY、hs-CRP、Na、AST、ALT、CRE、PCT 共 16 项指标血清、血浆结果比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),其余 23 项指标血清、血浆结果比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 符合正态分布的 31 项生化指标统计学描述($\bar{x} \pm s$)

项目	血浆结果	血清结果	<i>P</i>
TBA(μmol/L)	4.12±3.13	4.21±3.17	0.000
TBIL(μmol/L)	8.90±3.56	9.00±3.64	0.642
DBIL(μmol/L)	3.28±1.48	3.21±1.53	0.207
TP(g/L)	65.68±6.84	63.21±6.76	0.000
ALB(g/L)	34.56±4.72	34.48±4.92	0.569
LDH(U/L)	212.23±62.75	223.50±67.93	0.014
CHE(U/L)	227.84±71.14	232.30±74.14	0.001
GGT(U/L)	49.35±58.46	51.23±60.84	0.002
ADA(U/L)	12.33±5.99	11.90±5.56	0.017
AFU(U/L)	19.43±6.11	19.58±6.39	0.601
PA(mg/L)	0.19±0.08	0.20±0.08	0.000
UA(μmol/L)	300.88±110.47	298.19±110.23	0.050
GLU(mmol/L)	6.22±1.13	6.20±1.14	0.508
CA(mmol/L)	2.17±0.11	2.13±0.11	0.000
P(mmol/L)	0.99±0.21	1.05±0.23	0.000
CO ₂ (mmol/L)	25.76±3.01	27.46±3.07	0.000
TC(mmol/L)	3.94±1.02	4.04±1.05	0.000
TG(mmol/L)	1.12±0.37	1.16±0.41	0.012
HDL(mmol/L)	0.96±0.22	0.97±0.23	0.008
LDL(mmol/L)	2.30±0.90	2.35±0.95	0.030
APOA1(g/L)	1.30±0.22	1.32±0.22	0.000
APOB100(g/L)	0.81±0.27	0.82±0.28	0.551
LPa(g/L)	0.25±0.27	0.25±0.28	0.000
CK(U/L)	67.34±50.55	68.38±50.76	0.096

续表 1 符合正态分布的 31 项生化指标统计学描述($\bar{x}\pm s$)

项目	血浆结果	血清结果	<i>P</i>
CK-MB(ng/mL)	12.96±8.57	14.96±5.22	0.211
HCY(μmol/L)	14.70±8.73	14.90±8.90	0.316
hs-CRP(mg/L)	15.92±20.23	16.06±20.34	0.246
Na(mmol/L)	139.42±4.42	138.76±3.91	0.098
K(mmol/L)	4.08±0.72	4.24±0.68	0.000
Cl(mmol/L)	102.26±3.74	101.57±4.11	0.047
ALP(U/L)	77.15±33.49	79.62±33.83	0.000

表 2 不符合正态分布的 8 项生化指标统计学描述[$M(P_{25},P_{75})$]

项目	血浆结果	血清结果	<i>P</i>
ALT(U/L)	20.40(14.08,35.08)	21.10(12.78,31.28)	0.050
BUN(mg/dL)	5.41(3.68,6.46)	5.37(3.62,6.02)	0.000
CRE(μmol/L)	60.00(47.50,75.00)	63.00(50.25,76.25)	0.136
β2-MG(mg/L)	2.82(2.00,4.34)	2.71(1.95,4.23)	0.001
cTnT(μg/L)	0.03(0.01,0.04)	0.03(0.01,0.04)	0.004
NT-proBNP (pg/mL)	491.55(135.35,1 336.25)	469.65(128.55,1 319.00)	0.000
PCT(μg/L)	0.06(0.04,0.12)	0.05(0.04,0.05)	0.354
AST(U/L)	21.00(13.65,26.15)	21.60(15.00,26.90)	0.603

2.2 39 项指标血浆和血清结果的偏倚、*r* 及斜率 除 CHE、AFU、P、TG、LDL、HCY、hs-CRP、β2-MG、Na、Cl 等 10 个项目血浆和血清结果的偏倚为偏态分布外,其余 29 个检测项目血浆相对血清水平的偏倚均符合正态分布。无 TEa 的项目包括 CHE、ADA、AFU、hs-CRP、β2-MG、NT-proBNP 和 PCT 共 7 项。见表 3、表 4。

表 3 偏倚呈正态分布的 29 项血浆和血清结果的偏倚、*r* 及斜率

项目	<i>r</i>	偏倚($\bar{x}\pm s, \%$)	TEa (%)	偏倚≤1/2TEa 占比(%)	斜率
TBA	0.999	-2.71±6.72	±30	92.3	0.986
TBIL	0.995	-0.11±5.18	±20	96.2	0.973
DBIL	0.984	3.50±9.78	±20	76.9	0.955
TP	0.980	3.96±2.22	±10	61.5	0.992
ALB	0.991	0.33±1.92	±10	100.0	0.951
LDH	0.948	-4.39±9.43	±20	65.4	0.875
GGT	1.000	-3.28±4.94	±20	88.5	0.961
ADA	0.992	3.28±8.27	—	—	1.068
PA	0.998	-3.34±3.44	±20	96.2	0.977
UA	0.998	1.11±2.94	±17	96.2	1.000
GLU	0.985	0.53±3.91	±10	96.2	0.976
CA	0.973	1.60±1.30	±0.25	100.0	0.977

续表 3 偏倚呈正态分布的 29 项血浆和血清结果的偏倚、*r* 及斜率

项目	<i>r</i>	偏倚($\bar{x}\pm s, \%$)	TEa (%)	偏倚≤1/2TEa 占比(%)	斜率
CO ₂	0.947	-6.19±3.52	±8	23.1	0.927
TC	0.994	-2.43±2.33	±10	84.6	0.968
HDL	0.996	-1.15±1.95	±30	100.0	0.952
APOA1	0.993	-2.00±1.92	±30	100.0	0.985
APOB100	0.990	-0.25±5.06	±30	96.2	0.963
LPa	1.000	-2.93±2.04	±30	100.0	0.988
CK	0.998	-2.24±9.01	±30	92.3	0.994
CKMB	0.420	-11.03±63.83	±30	26.9	0.689
K	0.969	-3.93±4.38	±0.5	61.5	1.028
ALP	0.998	-3.27±2.47	±30	100.0	0.988
ALT	0.946	-2.80±17.25	±20	42.3	0.979
BUN	0.979	-2.35±3.34	±9	88.5	0.986
CRE	0.990	2.03±4.57	±15	88.5	0.983
cTnT	0.994	-2.35±3.93	±30	100.0	0.938
NT-proBNP	1.000	-2.95±3.02	—	—	0.999
PCT	0.973	-1.17±11.42	—	—	0.904
AST	0.947	3.80±13.82	±20	61.5	0.999

表 4 偏倚不符合正态分布的 10 项血浆和血清结果的偏倚、*r* 及斜率

项目	<i>r</i>	偏倚 [$M(P_{25},P_{75}), \%$]	TEa (%)	偏倚≤1/2TEa 占比(%)	斜率
CHE	0.998	-1.81(-3.01,-0.96)	—	—	0.957
AFU	0.976	-1.24(-3.23,-1.08)	—	—	0.932
P	0.992	-5.22(-7.98,-4.08)	±10	46.2	0.947
TG	0.985	-2.79(-5.11,-1.38)	±25	92.3	0.894
LDL	0.994	-2.71(-3.34,-1.85)	±30	96.2	0.941
hs-CRP	1.000	-0.84(-4.27,-0.05)	—	—	0.995
HCY	0.994	-2.72(-5.76,-4.74)	±25	92.3	0.974
β2-MG	0.997	-2.58(-4.75,-0.48)	—	—	0.970
Na	0.899	0.00(0.00,0.74)	±4	96.2	1.018
Cl	0.912	0.00(0.00,0.99)	±5	96.2	0.829

注：—表示此项无数据。

2.3 结果判定 按照既定标准对 39 项生化项目判定显示,符合判定标准的为 13 项(TBIL、ALB、UA、APOB100、CK、HCY、GLU、TBA、PA、HDL-C、APOA1、LPa 和 ALP),无法判定的为 3 项(CHE、hs-CRP、β2-MG),其他 23 项不符合判定标准。故认为这 13 项化验指标其血浆与血清结果间的误差是临床可接受的。由于 CHE、ADA、AFU、hs-CRP、β2-MG、NT-proBNP 和 PCT 7 项指标没有 TEa 作为参照,但

ADA、AFU 和 PCT 至少有一项不符合判定标准,而其余 CHE、hs-CRP、 β 2-MG、NT-proBNP 已符合了 2 个判定标准,紧急情况下这 4 项是否用血浆代替血清,值得进一步探讨。

3 讨 论

本文探讨的 39 项常规生化指标中,仅 TBIL、ALB、UA、APOB100、CK、HCY、GLU、TBA、PA、HDL、APOA1、LPa 和 ALP 等 13 个指标,其血清与血浆结果被认为可相互替代。由于多数生化项目的检测是以组合套的形式进行,且可替代和不可替换的项目通常同时存在于同一医嘱中,故限制了血浆标本在生化项目测定中的应用。

对于血清与血浆测定值之间不能相互替换的项目,较为可行的解决办法是建立该项目血浆标本的参考区间,以满足急诊患者的需求,但参考区间的建立较为困难,需要投入较多的人力物力。有研究试图将血浆与血清水平间进行简单换算,达到同样的目的,认为血清与血浆之间 K^+ 存在 0.23 mmol/L 的恒差,血浆 K^+ 结果加上此恒差后,以血清 K^+ 的形式出具报告^[10-11]。而本研究结果显示,血浆和血清之间 K^+ 的偏倚为 $-8.31\% \sim 0.44\%$,似乎不存在恒差的现象。再如血清与血浆之间 CK-MB 测定值,虽然组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但相关性较差,偏倚为 $-74.8\% \pm 52.8\%$,仅有 26.9% 的患者与血清结果的偏倚在 $1/2TEa$ 之内,故血浆结果无法代替血清结果^[12]。原因可能为:肝素非线性地干扰低水平时 CK 和 CK-MB 的测定,而 CK 和 CK-MB 在水平较高时则不会有干扰效应。当肝素锂正常抗凝浓度(15.625 U/mL)时不会产生负干扰,但由于采血困难及采血量不够时,使肝素锂浓度达到或超过 31.25 U/mL 时,则可使 CK 及 CK-MB 结果严重偏低。

至于使用血浆和血清标本测定同一生化指标存在明显差别的原因,笔者认为即便抗凝血经高速离心,血浆中依然会有一些残存的血细胞,且许多物质在细胞内液的浓度远高于细胞外液,如红细胞与血小板内的 AST、ALT、LDH、K 和 P,以及白细胞内的 ALP 等,均可能导致相应的测定结果的偏高。而带分离胶的血清管可在液体与细胞之间形成一个稳定的屏障,使测定结果更可靠。另外,由于细胞的血液凝固过程中消耗了纤维蛋白原,故血清中该指标明显低于血浆水平。此外,由于血液凝固后细胞膜发生了改变,使细胞内阳离子释放到血清中(主要是 K^+),故血

浆 K^+ 水平明显低于血清。

4 结 论

在考虑使用血浆标本替代血清标本进行生化指标检测时,要非常慎重,因为大多数生化指标的血浆水平和血清水平认为是不能等同、无法替代的。建立该指标血浆标本的正常参考区间可能是最终的解决办法。

参考文献

- [1] 张敬. 肝素锂抗凝血浆代替血清在生化检验中的可行性分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(7): 119-121.
- [2] 田勇光, 陶红, 王绍杰, 等. 肝素锂抗凝血浆与血清标本在急诊生化项目检测中的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(10): 1462-1463.
- [3] 黄俊, 聂鑫, 罗开宏, 等. 肝素锂对电化学发光法测定甲状腺激素影响的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 108-110.
- [4] 卢佩佩, 宋金萍, 王昌敏. 不同检测系统急诊生化项目血浆和血清标本检测结果比较[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2695-2698.
- [5] 马建平. 肝素锂抗凝血浆在抗凝血生化检验中的应用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(56): 147.
- [6] 秦先兵. 肝素钠、肝素锂抗凝血浆代替血清用于临床生化检验的可行性分析[J]. 养生保健指南, 2019, 43(12): 38.
- [7] 章豫. 生化检验用肝素钠、锂抗凝血浆代替血清的比较[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(27): 55-57.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; EP9-A2-IR[J]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [9] 况凌云, 徐连强, 桂晓美. 探讨肝素钠抗凝血浆用于急诊生化检测的可行性[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(6): 866-869.
- [10] 时芳芳, 秦东春. 肝素抗凝血浆用于急诊生化检验的可行性分析研究[J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(9): 1230-1231.
- [11] 陈立峰. 肝素抗凝血浆用于急诊生化检验的分析与观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 132.
- [12] 崔明, 鞠少卿, 景蓉蓉. 标本类型和离心时间对临床常用心肌损伤标志物检测结果的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(8): 1049-1051.
- [13] 金艳慧, 王明山, 杨丽红, 等. 狼疮样抗凝物质对慢性肾脏病患者凝血功能的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(11): 2618-2619.