

• 综 述 •

干化学法在突发公共卫生事件中临床实验室检验的应用

杨天通, 杨 培, 樊玲英 综述, 何秋蓉[△] 审校

四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院检验科, 四川成都 610041

摘 要:突发公共卫生事件严重影响民众的生活和健康、社会稳定和经济发展,对卫生系统的应急处置能力提出严峻考验。临床实验室检验是对患者进行救治时首检的关键。该文从突发公共卫生事件对临床诊治的需求出发,对临床实验室应用干化学法在检验项目的完备性、检验结果的准确性、检验工作的时效性、检验设备的移动性和实验室的生物安全性这五方面优势进行讨论,为临床实验室提高突发公共卫生事件的应急处置能力提供科学决策依据。

关键词:突发公共卫生事件; 应急能力; 临床实验室检验; 干化学; 湿化学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.020 **中图法分类号:**R197.32

文章编号:1673-4130(2023)01-0105-04 **文献标志码:**A

Use of dry chemistry in clinical laboratory tests during public health emergencies

YANG Tiantong, YANG Pei, FAN Lingying, HE Qiurong[△]

Department of Clinical Laboratory, School of Public Health of West China, Sichuan University/
West China Fourth Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:Public health emergencies pose threats to people's health and lives, social stability, and economic development, and present a challenge to the response capacity of the healthcare system. The clinical laboratory tests are the key to the first test when treating patients. Based on the needs of public health emergencies for clinical diagnosis and treatment, this paper discusses the advantages of using dry chemistry in clinical laboratories in terms of the completeness of test items, the accuracy of test results, the timeliness of test work, the mobility of test equipment, and the biological safety of the laboratory, so as to provide scientific decision-making basis for clinical laboratories to improve the emergency response capacity of public health emergencies.

Key words: public health emergency; emergency response capacity; clinical laboratory tests; dry chemistry; wet chemistry

突发公共卫生事件是指突然发生,造成或者可能造成社会公众健康严重损害的重大传染病疫情、群体性不明原因疾病、重大食物和职业中毒以及其他严重影响公众健康的事件^[1],具有发生的不可预测性、影响的群体性、处理的复杂性、种类的多样性、危害的严重性、传播的迅速性、分布的差异性等特征。大量研究表明,随着气候和环境的变化、人员交流的日益频繁,传染病疫情也随之频繁发生,约占近年来突发公共卫生事件的 90%^[2-3],对民众的生活和健康、社会稳定和经济发展造成严重影响。

2019 年年底新型冠状病毒感染(COVID-19)爆发,由于其较高的传染性,在全球范围内快速蔓延。2020 年 1 月 30 日,世界卫生组织(WHO)正式宣布 COVID-19 构成全球大流行。截止至 2022 年 2 月中旬,全球约 4 亿新型冠状病毒感染确诊病例,死亡超 550 万例^[4]。疫情持续发展引起全球对突发公共卫生事件的预防和应对能力的高度关注。

医疗机构是应对重大突发公共卫生事件的前沿阵地,在新型冠状病毒疫情的防控过程,医疗人员在

承担应急防控救援任务的同时也面临着被感染的严峻挑战。我国的医务人员感染新型冠状病毒达 1700 多例^[5]。进入疫情防控常态化时期,医疗机构根据重大突发公共卫生事件的特征采取对应策略,提高应急处置能力,从而避免或减少损害,意义重大。

1 突发公共卫生事件中的临床实验室检验

临床检验是现代医学的重要组成部分。研究表明,临床实验室检验数据为 70%~80% 的医疗决策提供信息和证据^[6],对疾病的诊断、治疗、预后、风险评估以及患者的健康管理起到辅助作用,由此可见临床检验在临床诊疗活动中的重要性。

在突发公共卫生事件中,医疗资源有限,医疗需求频次急、多,临床实验室检验是对患者进行救治时首检的关键,是患者病情程度与医疗资源匹配的基础,发挥着提高医疗资源配置效率、救死扶伤、稳定就医秩序、增强就医可能性的作用。特别是重大突发传染病防控期间,为有效控制病毒扩散,提高感染患者的诊治效率,临床实验室检验的准确、有效、安全、及时尤为重要^[7]。

[△] 通信作者, E-mail: heqiurong2009@sina.com。

2 临床实验室干化学法检验

实验室检验按反应方式分为干化学法和湿化学法。区别于湿化学法,干化学分析技术是将液体检测样品(血液、血清、尿液等)直接加到固化于具有特殊结构载体的干燥试剂上,以被测样品所含的水分作为溶剂引发特定化学反应,从而进行分析的方法^[8]。

目前,尚无临床实验室关于检验方法学选择的明确指引和规定要求。传统的湿化学法检验模式,虽然可以为临床提供充足、完整的患者检验信息,但是往往依托大型实验室和大型实验仪器。近年来,临床检验技术随着医疗科技进步而快速发展,临床服务质量的提升对检验结果的报告时间提出更高的要求。由于较强的抗干扰能力,干化学法的检测结果准确性更高,此外,干化学还具有操作简便、无需配置试剂、测定速度快等特点^[9],日益受到医疗界的重视。急诊场景下生化检验呈现由干化学法取代传统湿化学法的趋势。

3 干化学法应对突发公共卫生事件

3.1 检验项目的完备性 近年来,随着多学科高新技术应用在医学检验领域,使得干化学法有了飞跃式的发展,干化学法能进行的检验项目也越来越多,涵盖各种健康状况、鉴别诊断、治疗监测、流行病学调查等相关指标。《临床实验室应对突发公共卫生事件体系与能力建设专家共识》^[7]中所列的基本、可开展和拓展 3 个等级的临床生化项目都可采用干化学法进行检测。生物技术的发展使免疫渗滤、免疫层析等技术用于干片的研制,进一步扩展干化学用于测定一些特种蛋白、治疗药物、病毒抗原或抗体等免疫学检验。

针对突发公共卫生事件中的多种不同临床应急检验场景,有多功能、多形式的干化学分析仪可供选择。在重大传染病引发的突发公共卫生事件中,除了考虑传染性疾病的防控外,还应兼顾急、危、重患者的诊治需求。以 COVID-19 的诊治为例,预检后,需将患者分为轻型、普通型、重型和危重型四种分型进行管理;针对重型、危重型病例,在对症治疗的基础上,还需要对患者的基础疾病进行治疗,积极防治并发症发生^[10]。此时,医院常规转应急的临床实验室、临建方舱医院检验实验室、移动应急临床实验室可选择多项目、全自动的大型干化学分析仪,实现一管血完成所有项目检测。由于干化学技术本身的特性,小型、便捷的干化学设备使临床检验不局限于医院或者实验室,进一步拓展到“现场”、“床旁”检测。例如,救治人员对危、急、重或不宜移动的病患在卫生事件或救援现场即刻诊断。由军事医学科学院研发的野战(应急)快速检验系统全部采用干化学法,已经在国内外多次抢险救灾活动中良好的完成检验任务^[11]。

3.2 检验结果的准确性 临床实验室检验结果的不准确对患者安全影响巨大。PLEBANI 等^[12]对 490 份临床实验室检验结果进行分析发现,26.0%的错误结果会影响患者预后;19.0%的错误结果导致不必要

的其他检查措施,这些检查进而导致医疗费用增加;6.0%的错误结果与不恰当的护理和治疗方案相关。

为了提高临床实验室检验质量、保证检验结果的可靠有效,需要周期性的对检测系统性能进行评估、验证。干化学生化分析仪进行一次检测系统校正,其检测性能可以稳定 6 个月以上^[13]。成熟的干化学法检测系统,由于具备相适配的仪器、试剂、校准品、质控品等,使用时无需调试参数,并且可以进行检测结果的量值追溯,便于质量控制。

通过对实验室检验全过程差错的来源和分布进行分析,发现检验前过程更容易产生误差,占总误差的 60.0%~70.0%^[14]。其中,样本中的溶血、黄疸和乳糜对目标物质测定产生影响,统称为干扰物,是检验前误差的主要来源。在一家急诊医院中进行的研究中^[15],发现 32.0%的检测样本中干扰物的浓度超过痕迹量。其中,约 63.0%为黄疸,29.0%为溶血,8.0%为乳糜。RYDER 等^[16]对门诊患者的血清进行分析,发现所纳入研究的标本中有 9.7%含有至少一种可见干扰物。其中,76.0%为乳糜(可能与采样时患者为非禁食状态),16.5%为溶血,5.5%为黄疸。

干化学法以其独特的多涂层薄膜技术,选择性使用不同的扩散层来过滤干扰物质,使干扰物质排除在整个反应体系之外,可以有效排除乳糜、溶血、黄疸的影响,提高检验的准确性。已有研究证实,采用湿化学法对含乳糜样本进行生化指标的测定,某些检验项目的结果出现假性变化而误导临床诊断,例如清蛋白、丙氨酸氨基转移酶活性、总胆红素、肌酐、淀粉酶、血氨等,此时应以干化学法测定的结果为准^[17-20]。溶血对多数急诊生化项目检验结果有影响,谭为等^[21]对 84 例正常血标本采用干化学法测定肌酸激酶同工酶、淀粉酶、尿素、肌酐等生化项目,然后将标本做溶血处理,再次重复上述检测,发现溶血前后这些项目的测定值差异无统计学意义($P>0.05$)。李海宁等^[22]选取 40 例重度黄疸肝病患者标本和 40 例正常标本,分别采用干、湿化学法对两组的血氨浓度进行测定,高胆红素组的干、湿化学检测结果比较以及高胆红素组和正常组的湿化学法检测结果比较差异具有统计学意义($P<0.05$);正常组的干、湿化学检测结果比较、以及高胆红素组和正常组的干化学法检测结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),以此论证了干化学法更适合用于检测血氨水平。

不同于常规诊疗中的临床检验,突发公共卫生事件中,大多数情况下患者为非禁食状态,含乳糜样本不可避免;病毒感染、中毒损伤、疾病进展、药物反应等导致肝细胞受损,使患者呈现黄疸现象;不确定的诊治环境影响可能导致采集样本、运输送检、血清分离等过程中操作不规范,而造成样本溶血发生。因此,含干扰物的样本数量以及干扰物含量往往远高于日常。抗干扰能力较强的干化学法可以减少检验误差以及因检验误差导致的重复检测甚至重复采样,提

高检验效率,满足临床快速、准确的诊断需求,实现对公共卫生事件的有效控制。检验系统的稳定性和结果可溯源性,可为临床检验的精密度和准确性多增加一重保证。

3.3 检验工作的时效性 由于重大突发公共卫生事件的紧迫性,短时间内患者人数迅速上升。此次疫情在武汉发生聚集性爆发,且多数重型、危重型患者的病情可在短期内急剧恶化^[10],出现医疗资源的短缺和挤兑。此时,采用湿化学法进行检验,需要水处理系统、蒸馏水、冲洗液、比色杯等辅助设备,导致临床实验室要耗费较长时间进行日常的准备和维护工作。而干化学法只需要电源即可有效开展检测,即应急预案一启动,就参与到突发公共卫生事件爆发初期的防控工作,确保临床检验资源的可及性以及检验信息的及时性。

样本检测周转时间(TAT)常用于衡量实验室工作效率和服务质量。与湿化学法相比,干化学法通过减少人工参与样本处理的流程和提高检验结果的准确率,有效缩短 TAT,体现显著的时间优势。已有研究依据一家医院的急诊患者电子病历信息构建模型,推测 TAT 缩短 5 min,该医院急诊科收治患者人数随之增加 1.0%,缩短 10 min、15 min 分别对应增加 2.0%、3.0%的患者人数^[23]。该研究揭示了 TAT 的缩短,可以缩短患者在急诊科停留的时间,从而加快转诊效率,提高收治能力。在突发公共卫生事件中,本着“应收尽收”的原则,在有限医疗资源下收治能力的提高至关重要。

突发卫生公共事件的另一特点是影响范围的不可预测性,时刻会有危、急、重的患者,选择能够 24 h 连续开机的干化学法检测设备,可以实现随到随检、患者生命体征以及病情的密切监测,最大程度地辅助临床决策。

3.4 检验设备的移动性 在应对突发公共卫生事件时,由于患者分布的时空、患者健康情况以及数量不确定,导致临床检验的种类、地点和条件的复杂多变。因此,应急情景下的检测仪器设备在满足临床检测需求的基础上,对环境的适应性和灵活性要求比日常临床实验室的要高。

一方面,由于常规采用的湿化学法分析设备液路设计较为复杂,在进行项目检测时需要使用去离子水和大量液体试剂,由此产生的废液需经消毒处理后,通过专用通道排放^[13]。另一方面,在突发公共卫生事件时,临时搭建的实验室水机的安置、上下水管路的改造、医疗废液的排污处理等问题往往无法达到要求,而导致常规临床检验设备正常投入使用困难。在突发公共事件结束后,这些临时建设的新增配套实验室设施大部分面临拆除,以及医疗废液对周边环境带来的影响,都会造成一定时间和费用的消耗^[24]。

干化学法分析仪具有无需安装上下水系统、无需试剂配置、无需处理和排放废液、插电即用、体积和质

量小于湿化学分析仪等优势,使整个检验系统具有较强的可移动性及场地环境的适应性。因而,曾广泛用于野战(应急)快速检验工作中^[11,25]。在应对重大突发卫生公共事件不同阶段和情势下,无论是在院内进行应急转换的普通临床实验室,还是移动应急临床实验室、或是临建应急检验方舱实验室,干化学分析仪只要连接上电源,就可以进入应急待检的状态,检验工作的开展、撤收更为快捷、经济。

3.5 实验室的生物安全性 临床实验室直接对病患样本进行各个项目的检测,是传染性生物危害物传播的主要场所。如果样本含有传染性生物危害物,实验室检验人员在样本及含样本的混合液的处理过程中,容易被感染和/或使环境受到污染。据相关调查发现,在实验室布局、购置仪器设备时,部分医院只根据常规开展的检测项目来考虑。本次新型冠状病毒防控期间,就发生医院实验室因条件欠缺、生物安全防范意识和措施不足,导致技术人员被感染的事件^[26]。

中华检验医学分会最新发布的《2019 新型冠状病毒肺炎临床实验室生物安全防护专家共识》要求临床实验室在进行相关检测时,尽可能减少手工项目检测,以降低生物安全风险^[27]。干化学法在测定过程中减少样本移动、试剂配置和添加等程序步骤,能快速地检测完样本,检测完的样本迅速消毒处理,从而最大限度的减少实验室人员因气溶胶、溢出或喷溅以及其他意外接触而暴露于传染性生物危害物的可能性。

干化学法使用一次性干片及一次性吸头,避免耗材清洗复用,不产生废液和废气,极大降低环境的污染以及传染性生物危害物的传播,是突发重大传染病时临床实验室检验的首选。此外,干化学法微量的样本设计联合较强的抗干扰能力,可以最大限度的降低实验室感染风险。干化学法分析时仅需要微量待测样本,一般约 10 μ L,在标本不易采集情况下,减少因样本量不足导致检验结果无效或检验误差而带来的需要二次采样的困扰。含干扰物样本依旧能实现检验项目的准确定量测定,进一步降低样本重复测量和/或重复采样的操作。

4 小 结

干、湿化学法最大差别在于反应的媒介不同。湿化学法的反应试剂为液相,导致其需要频繁定标、稳定周期短、全血不可直接检测、需安装排水系统、测试前后需要清洗等缺陷^[9],为了更好服务于临床检验,湿化学技术和设备向全自动化、高通量方向发展,因其试剂成本低廉、项目全、技术成熟等优点,传统的湿化学法已经成为医院临床实验室常规检验的主力军。干化学法的反应试剂为固相,因而不受上述种种限制,借着仪器小型化、操作简便、检测速度快、易于养护等优势,更符合急诊、急救需求,由于试剂的一次性、无液路系统、不产生废液,能够最大程度的避免污染,是传染性突发公共卫生事件的更优选择。国家卫生健康委员会最新发布的《全国医疗服务项目技术规

范(征求意见稿)》中将干化学法检验项目单独列出^[28],为医疗机构临床检验工作中推进和开展干化学分析技术提供规范性的指导。

由于应用于我国临床的干化学法检测仪器和试剂以进口产品为主,导致同一检测项目干化学法的费用普遍高于湿化学法,收费上的差异对临床选择干化学法造成一定影响。国内已有针对急诊肝性脑病患者血氨检测方法的经济学研究,发现尽管干化学法的单次检测费用高于湿化学法,但依据检测-治疗价值评估模型,干化学法反而更具成本优势,可以为患者节省医疗费用^[29]。医改背景下,更多诊断类技术临床应用的综合评估分析将为定价提供证据,辅助临床检验依据场景合理选择检测方法学。此外,干化学法检测项目虽然已达百余项,但其项目种类与湿化学法尚存一定差距。干化学法在临床应急实验室应用的优点,将会引起国内科研院所和本土医药企业的关注,对干化学法检测技术及其相关产品开展研究,进而推动干化学技术的创新和应用,最终使临床实验室和患者受益。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心. 突发公共卫生事件[EB/OL]. [2021-04-22]. <http://www.chinacdc.cn/jkzt/tfggwssj/>.

[2] 李永盛,马斌忠,曹海兰,等. 2004—2018 年青海省突发公共卫生事件流行特征分析[J]. 医学动物防制, 2020, 36(6):515-518.

[3] 郑立国,官旭华,黄淑琼,等. 湖北省 2008—2014 年突发公共卫生事件特征分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(4): 521-523.

[4] BBC. Covid-19 deaths pass three million worldwide [EB/OL]. (2021-04-17) [2021-04-21]. <https://www.bbc.com/news/world-56783878>.

[5] 吴安华,黄勋,李春辉,等. 医疗机构新型冠状病毒肺炎防控中的若干问题[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(2):99-104.

[6] MASOOD A, KARIM M Y. The clinical approach on receipt of an unexpected laboratory test result[J]. Int J Gen Med, 2020, 13:969-976.

[7] 中国研究型医院学会检验医学专业委员会. 临床实验室应对突发公共卫生事件体系与能力建设专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1):12-24.

[8] 府伟灵,徐克前. 临床生物化学检验[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:426-427.

[9] 张利娟,薄惠,杨滨红,等. 干化学分析技术在临床检验中的应用[J]. 广东化工, 2015, 42(17):94-120.

[10] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)的通知[EB/OL]. (2021-04-14) [2021-04-28]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-04/15/content_5599795.htm.

[11] 李玮,王缚鲲,张智慧,等. 野战(应急)快速检验系统的性能评价[J]. 医疗卫生装备, 2013, 34(4):106-108.

[12] PLEBANI M, CARRARO P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency[J]. Clin Chem, 1997, 43(8): 1348-1351.

[13] 卢志凯,庞雅璇,文军,等. 干式生化分析多层膜片的研究进展与未来展望[J]. 信息记录材料, 2022, 23(3):13-15.

[14] 中华医学会检验医学分会,中国医师协会急诊医师分会,解放军急救医学专业委员会. 急诊检验能力建设与规范中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(1):1-27.

[15] GLICK M R, RYDER K W, GLICK S J, et al. Unreliable visual estimation of the incidence and amount of turbidity, hemolysis, and icterus in serum from hospitalized patients[J]. Clin Chem, 1989, 35(5):837-839.

[16] RYDER K W, GLICK M R, GLICK S J. Incidence and amount of turbidity, hemolysis, and icterus in serum from outpatients[J]. Lab Med, 1991, 22(6):415-418.

[17] 孙曙华,韩丽红. 干化学和湿化学方法对乳糜血标本总胆红素测定比较[J]. 包头医学院学报, 2010, 26(1):27-28.

[18] 杨益兰. 血清淀粉酶生化项目乳糜血标本的处理[J]. 系统医学, 2018, 3(8):48-50.

[19] 张汉运,李有强,邓雨洁,等. 重度脂血干扰干、湿化学方法检测部分生化指标的分析[J]. 中国当代医药, 2021, 28(32):176-179.

[20] 欧元祝,龚敬凯,林斐然,等. 血红蛋白、胆红素、乳糜对干化学法和酶速率法检测血氨的干扰研究[J]. 检验医学, 2021, 36(11):1146-1150.

[21] 谭为,周卫东. 标本溶血对干化学生化分析仪测定结果的影响[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(2):180-196.

[22] 李海宁,李小佩,宋晓东,等. 高胆红素对干、湿化学法测定血氨的影响[J/CD]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(11): 6-8.

[23] KAUSHIK N, KHANGULOV V S, O'HARA M, et al. Reduction in laboratory turnaround time decreases emergency room length of stay[J]. Open Access Emerg Med, 2018, 10:37-45.

[24] 冯霞,娄金丽,金荣华. 传染病医院新发突发传染病应急实验室能力建设及思考[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(12):1487-1490.

[25] 薛福平,刘春江,马冬,等. 野战(应急)快速检验系统在无缝医学救援中的应用体会[J]. 中华灾害救援医学, 2016, 4(10):576-578.

[26] 吴文娟,李敏,汤一苇,等. 从重大突发公共卫生事件看医院检验科在国家公共卫生体系建设中的定位与作用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(8):776-779.

[27] 中华医学会检验医学分会. 2019 新型冠状病毒肺炎临床实验室生物安全防护专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3):203-208.

[28] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.《全国医疗服务项目技术规范(征求意见稿)》[EB/OL]. (2021-09-24) [2021-10-11]. <http://wsbz.nhc.gov.cn/wsbzw/article/10/2021/9/409002817beddf14017c1694be980085.html>.

[29] 王昊德,王海银,金春林,等. 诊断技术评估方法及应用研究[J]. 中国卫生质量管理, 2022, 29(6):13-24.