

## 参考文献

- [1] WILJER D, HAKIM Z. Developing an artificial intelligence-enabled health care practice: rewiring health care professions for better care[J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2019, 50(4 Suppl 2): S8-S14.
- [2] DAVENPORT T, KALAKOTA R. The potential for artificial intelligence in healthcare[J]. FHJ, 2019, 6(2): 94-98.
- [3] CHEN J. Playing to our human strengths to prepare medical students for the future[J]. Korean J Med Educ, 2017, 29(3): 193-197.
- [4] 蔡自兴,徐光祜.人工智能及其应用[M].4 版.北京:清华大学出版社,2010;1-27.
- [5] 王晨阳,潘习龙,吴曼琪,等.人工智能在医学领域应用浅析[J].中华医院管理杂志,2020,36(1):50-52.
- [6] 刘蓬然,霍彤彤,陆林,等.人工智能在医学中的应用现状与展望[J].中华医学杂志,2021,101(44):3677-3683.
- [7] PINTO DOS SANTOS D, GIESE D, BRODEHL S, et al. Medical students' attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey[J]. Eur Radiol, 2019, 29 (4): 1640-1646.
- [8] SIT C, SRINIVASAN R, AMLANI A, et al. Attitudes and perceptions of UK medical students towards artificial intelligence and radiology: a multicentre survey[J]. Insights Imaging, 2020, 11(1): 14.
- [9] WOOD E A, ANGE B L, MILLER D D. Are we ready to management · teaching
- integrate artificial intelligence literacy into medical school curriculum: students and faculty survey[J]. J Med Educ Curric De, 2021, 8(1): 23821205211024078.
- [10] SARWAR S, DENT A, FAUST K, et al. Physician perspectives on integration of artificial intelligence into diagnostic pathology[J]. NPJ Digit Med, 2019, 2: 28.
- [11] OH S, KIM J H, CHOI S W, et al. Physician confidence in artificial intelligence: an online mobile survey[J]. J Med Internet Res, 2019, 21(3): e12422.
- [12] 刘丽,吴毅,谭立文,等.初步医学院校开展人工智能课程的研究:以陆军军医大学为例[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(2):147-149.
- [13] GRUNHUT J, WYATT A T, MARQUES O. Educating future physicians in artificial intelligence (AI): an integrative review and proposed changes[J]. J Med Educ Curric De, 2021, 8: 23821205211036836.
- [14] 贺长军,李英滨,傅毕成,等.“人工智能+大数据”在胸外科金课建设中的实践和应用[J].中华医学教育探索杂志,2022,21(4):442-446.
- [15] 杨金龙,李朝峰,方伟.《人工智能》课程教学改革模式探讨[J].教育现代化,2017,8(4):32-33.
- [16] 曹玉坤,韩小雨,刘佳,等.人工智能辅助影像学在新型冠状病毒肺炎诊治中的研究进展[J].中华放射学杂志,2021,55(3):304-308.

(收稿日期:2022-06-12 修回日期:2022-11-28)

## 以病例为基础的临床思维培养在微生物检验医师培养中的实践

叶杨芹,张雯雁,李根,徐驰,谭琪,宗明,范列英

上海市东方医院检验科,上海 200120

**摘要:**随着检验医学实验室体系建设日臻标准化,检验技术手段不断更新,检验医学进入快速发展时期。目前,检验结果判读日趋复杂,临床医师在疾病的诊疗过程中对检验结果的依赖性也越来越强。在多学科交融发展的背景下,检验医师作为连接检验医学和临床医学的桥梁显得愈发重要。检验医师规范化培训在我国起步较晚,一直处于摸索前进阶段。临床微生物学属于检验医学的亚专业。近年来,该领域技术不断更新迭代,检测方式逐渐从传统形态学向基因诊断转换。由于该学科是针对微生物生命的特殊学科,进而成为紧密联系临床的重要应用型学科。培养优秀的微生物检验医师成为当前检验医师规范化培训的重要任务。该专业规范化培训目的是培养具备丰富理论知识、掌握扎实的基本技能、沟通技能良好、适应感染性诊疗需求的微生物检验医师。该文将通过实际案例由点到面、由浅入深探讨如何利用病例教学引导和建立临床微生物检验医师的临床思维。

**关键词:**检验医师; 规范化培训; 临床思维**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.026**文章编号:**1673-4130(2023)07-0893-03**中图法分类号:**R446.5**文献标志码:**B

检验医师规范化培训(简称规培)在我国起步相对晚,一直在探索中前进。根据《中华人民共和国执

业医师法》的规定,只有临床医学的学生才能报考执业医师资格考试,2014 年,明确规定“医学检验技术”

的四年制理学毕业生不能参加执业医师考试,一定程度制约和限制了检验医师队伍的发展,目前临床基础检验学专业学位研究生教育成为培养检验医师的重要途径<sup>[1-3]</sup>。由于这部分人群缺少医学临床实践经验,因此对检验医师临床思维培养提出更高挑战。临床思维是临床医师在疾病诊治过程中,利用所获得的医学科学、行为科学和人文社会科学的知识,通过一定方法分析疾病的各个方面,最终达到正确诊治疾病的思维过程<sup>[4]</sup>。临床思维即是一个过程也是一个结果。检验医学涉及多个学科,检验结果又是疾病诊疗的窗口。每个患者、每个临床科室都与检验医学密切相关。检验医师是连接临床科室与检验医学的桥梁。因此针对检验医师的临床思维能力的培养尤为重要。检验医师的临床思维能力来源于临床实践,需要多学科理论知识做铺垫,需要有科学的逻辑思维方法,更需要系统的培养和训练<sup>[5]</sup>。以病例为基础的临床思维(CBCR)培养是“以病例为先导,以问题为基础,以学生为主体,教师做引导”的讨论式教学法,可以多角度、层层递进,帮助检验医师规培生阶段建立更清晰的临床思维模式<sup>[6-8]</sup>。

本文将报道以 1 例马尔尼菲青霉菌感染病例为例,层层推进,逐步引导微生物检验医师规培生对病原学诊断的临床思考过程。

## 1 病例介绍

患者,女性,69岁。主诉:确诊套细胞淋巴瘤白血病3月余,胸闷气短1周。病史:患者数月前从外地旅游(泡温泉)回家后出现干咳、无发热、气喘等症状。后验血常规白细胞 $35.5 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比10.9%,淋巴细胞百分比83.9%,入院行骨髓穿刺,诊断为套细胞淋巴瘤白血病。化疗方案:地塞米松、自备美罗华、来那度胺。化疗定期血常规复查,白细胞降至正常。但患者颈部肿块及腹腔肿瘤有所增大。患者一般状况差,无法耐受大剂量化疗方案,后患者自觉胸闷气短、腹部憋胀、小便量少、无明显发热,为进一步诊治再次入院。既往史:冠心病数年,搭多个支架;五年前诊断患重症肌无力,平时服用溴吡斯的明、强地松、辅以泮托拉唑、钙片甲钴胺治疗。查体:贫血貌、枕后多个淋巴结肿大、肝脾肿大、下肢浮肿等。

血常规:白细胞计数 $9.66 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比30.4%,淋巴细胞百分比54.2%;腹水常规:黄色、浑浊,李凡他试验阳性,细胞计数 $11200 \times 10^6/L$ ,淋巴细胞百分比89%;胸腔积液常规:黄色、浑浊,李凡他试验阳性,细胞计数 $640 \times 10^6/L$ ,淋巴细胞百分比95%。胸腔积液培养:马尔尼菲青霉菌检出;腹水培养:检出马尔尼菲青霉菌,检出肺炎克雷伯菌(碳青

霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌):仅对复方磺胺甲噁唑、替加环素敏感;痰培养:肺炎克雷伯菌检出;半乳甘露聚糖 $<0.65 \mu\text{g}/\text{L}$ ;内毒素 $6.24 \text{ pg}/\text{mL}$ ;真菌 $1.3\beta\text{-D-葡萄糖} 16.55 \text{ pg}/\text{mL}$ 。

胸部CT:两肺间质样改变,两肺弥漫性渗出,双侧腋下及纵膈内多发淋巴结,双侧胸膜稍增厚,两侧胸腔积液。腹部CT:有肝脾肿大,肠系膜淋巴结肿大。

## 2 检验医师规培生临床思维能力培养过程

**2.1 检验医师规培生首先应识别和读懂检验结果信息** 此环节需发挥检验医师规培生主观能动性,由导师引导检验医师规培生主动正确提炼病史信息。从病史信息提示该患者为淋巴瘤化疗随访患者,仔细查验检验结果,血常规白细胞计数、中性粒细胞百分比等结果提示患者存在感染。该患者屡次胸腔积液、腹水常规李凡他试验阳性,白细胞计数明显增高,提示存在感染。检验医师不同于检验技师,需熟悉病史资料,掌握临床标本的处理过程,理解各种检测项目的原理、目的与意义,从报告结果中读取有价值、便于临床诊治的信息。在该病例中,导师可先引导检验医师规培生掌握血常规各参数、危急值、胸腔积液及腹水漏出液与渗出液的形成机制及区别等理论知识。如考虑渗出液由感染引起,通常会有哪些性状特征及差异?需进一步做哪些检查?综上,在病史分析的第一阶段需要引导检验医师规培生针对性回顾、查阅相关理论知识,并掌握检验报告单的解读规则。

**2.2 提出问题-解决问题,引导检验医师规培生追本溯源** 针对患者的血常规、胸腔积液及腹水常规检测分析,考虑感染可能,建议临床医师送检细菌培养及涂片。该患者在最初几次胸腔积液及腹水细菌培养中并未获得可疑致病菌结果。引导检验医师规培生思考什么原因会导致细菌培养阴性?脓性渗出液细菌培养阴性应考虑以下原因:(1)感染为厌氧菌引起,故普通需氧培养无法获得,但该病例的脓性胸腔积液及腹水无典型厌氧菌的恶臭气味,而且普通细菌涂片并未找到细菌,不支持厌氧菌感染。此外对于脓性标本,受白细胞量过多、细胞自溶等因素影响,细菌原始形态被破坏,镜检漏检概率增多。这些都需要检验医师规培生在工作中不断积累经验。(2)临床常见的结核性胸腔积液及腹水标本也无法用普通培养获得,但可以通过抗酸染色或分子生物学手段获得印证。(3)临床少见菌或苛养菌感染。这是临床感染诊断的一大难点。该如何提高细菌培养检出率,这既挑战了微生物检测水平,也考验了检验医师分析处理能力。在此环节可引导检验医师规培生主动了解目前微生物检测水平及新出现的各种分子诊断技术,作为学科知

识的扩展。如可利用高通量测序(NGS)技术直接获取患者标本微生物信息。该方法准确快速,但因代价高昂需考虑患者经济承受能力。此外对于复杂的 NGS 技术报告结果,需结合临床实际情况进行综合判断。近年来质谱技术的推广和应用极大推动了细菌学鉴定的发展。从传统利用细菌代谢产物进行手工或仪器生化鉴定到分析细菌蛋白质谱,是细菌学鉴定的重大变革。该方法准确度、灵敏度、鉴定速度都极大提升,成为当前大型综合性医院的主流细菌学鉴定手段。但该方法的局限性是主要针对纯菌落鉴定,对于常规培养难以获得的细菌及部分真菌鉴定受限。

鉴于该例患者的情况,可以考虑将胸腔积液及腹水等体液标本注入血培养瓶,进行增菌培养以提高细菌检出率。在导师指导下检验医师规培生与患者床位医师主动沟通,建议将医嘱由胸腔积液及腹水一般细菌培养转为血培养,将胸腔积液及腹水直接注入血培养瓶送检。在后续延时培养中获得临床少见菌:马尔尼菲青霉菌。该检验结果可进一步激发学员主动查阅文献,掌握相关信息。马尔尼菲青霉菌在 25 ℃ 时生长快,2~3 d 即产生特征性的可溶性葡萄酒红色色素,从菌落底部逐渐弥散至整个培养基中。在 37 ℃ 培养时为酵母相,无色素产生。约 48 h 后,菌落大小 1~2 mm,呈灰白色,表面光滑。72 h 后菌落明显增大,扁平膜样、有脑回状皱褶,显微镜检查可见典型帚状枝。该菌为双相真菌、呈菌丝样缓慢生长,普通培养极易漏检。血培养瓶可增菌培养且培养时间延长,报警及时,极大提高该菌检出率。该环节有助于检验医师规培生深入思考,逐步提高检验医师规培生分析解决问题的能力,并增强与临床医师的沟通互动。形态学图片教学可帮助学员更形象客观理解知识点,实现理论指导实践、实践推动理论的正向学习过程。

在肿瘤放化疗患者等免疫力低下群体中,深部侵袭性真菌感染风险增加。常规真菌培养在检测手段和检测周期上都一定程度受限。针对这类人群,一些快速真菌检测手段可做必要补充。半乳甘露聚糖、真菌 1.3-β-D-葡聚糖检测是利用免疫学原理检测患者血浆标本真菌细胞壁抗原成分,是目前微生物领域用于动态监测患者真菌感染的快速有效手段。该病例中,这两项成分检测均为阴性,可提醒检验医师规培生了解真菌细胞壁结构特征,且由于不同菌属的差异、患者用药等影响因素均会导致结果不稳定,通过单次结果无法进行最终结果判断,因此可引导检验医师规培生明白动态监测菌体成分的意义。

该患者后续的胸腔积液及腹水培养检出碳青酶烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌,该菌仅对复方磺胺

甲噁唑、替加环素敏感。这又引出了一个知识点:细菌耐药性。碳青酶烯类抗菌药物耐药肺炎雷伯菌、碳青酶烯类抗菌药物耐药鲍曼不动杆菌、碳青酶烯类抗菌药物耐药铜绿假单胞菌为引起医院内感染最常见的革兰阴性杆菌。近年来多重耐药菌感染率呈逐年递增趋势,引起多方专家学者广泛重视。导师可进一步引领检验规培生思考耐药菌有哪些共同特征、耐药机制怎样、治疗难度如何、耐药菌出现后的防治等一系列问题。

### 2.3 引导检验医师规培生查阅文献,思考疾病发生背后的机制及诱因

检验医师规培生可通过培养与涂片技术获得直观感性认识,导师可鼓励学员继续查阅相关文献了解马尔尼菲青霉菌,对其所致疾病深入了解,并探究其背后的诱因。

马尔尼菲青霉菌是一种条件致病性真菌,发生于免疫力低下患者,可为局限型或散播型。该菌可侵犯单核-巨噬细胞系统,导致脏器形成巨噬细胞化脓性、肉芽肿性无反应性坏死性病变。由于肺部巨噬细胞丰富,通常最先侵犯肺部,随后通过循环系统播散到淋巴结、脾、小肠、皮肤、皮下软组织等器官。引起呼吸系统表现为咳嗽、咳痰、胸闷、气短。消化系统可出现腹痛、腹泻等症状。皮肤损害是散播型的临床特征,皮损可现于面部、躯干、上肢等。侵犯腹部脏器时,会出现肝、脾、腹腔淋巴结肿大<sup>[9]</sup>。马尔尼菲青霉病属地方流行病,多发于各类原因引起的免疫力低下人群,是我国南方和东南亚热带地区艾滋病患者最常见的机会性感染之一,误诊率极高,一经确诊,病死率极高<sup>[10]</sup>。

此病例患者无艾滋病史,但患者基础免疫力较差(患淋巴瘤),且有长期服用激素史(从诊断重症肌无力开始服用),这是导致该菌机会感染的直接原因。患者曾去外地泡温泉,是否增加了与病原菌的接触暴露有待商榷。在既往报道中,马尔尼菲青霉菌感染往往引起典型呼吸道症状及皮肤损害<sup>[11-12]</sup>,但此患者肺部症状不典型。该患腹部 CT 提示肝脾肿大,肠系膜淋巴结肿大,腹水培养检出马尔尼菲青霉菌,进一步证实该患者以腹部脏器受累为主。而腹部脏器感染在免疫力低下患者中往往表现不典型或隐匿,容易漏诊,应引起足够重视。大量文献的查阅及对此患者过程性的分析有助于增加检验医师规培生对该疾病的认知,使其记忆深刻。

### 2.4 指导跟踪治疗,与临床医师进行有效沟通,提出医院内感染防控建议

此患者机体抵抗力较差,为预防感染,长期使用来立信、盐酸莫西、安信(比阿培南)等抗菌药物治疗,未及时有效给予抗真菌治疗。导师带领检验规培生在检出致病菌后第一时间通知临床

医师，并根据文献报道提出有效治疗意见，临床医师及时增加抗真菌药物科塞斯(醋酸卡泊芬净)。由于患者免疫力低下，既往曾用碳青霉烯类抗菌药物治疗，医院内感染风险增大。患者后续胸腔积液及腹水标本及痰标本均检出碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌株。针对碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌株的有效治疗可使用替加环素联合多黏菌素或磷霉素等抗菌药物。这类药物肝肾毒性较大，患者耐受差，且为高昂自费药物，因此建议临床根据患者综合情况给予用药调整。由于碳青霉烯类抗菌药物耐药肺炎克雷伯菌株为常见的医院内感染条件致病菌，容易形成医院内传播，故建议临床做好医院内感染防控和消毒隔离工作。

在导师帮助下，检验医师规培生理清此患者病史信息，解析检验报告单，追根溯源寻找感染病因，检索文献探究疾病特征及发病机制，推荐临床治疗方案及关注疾病转归，指导耐药菌防控等。一系列病例分析过程以学生为主体，导师为引导，遵循由浅入深、层层递进的原则，有助于启发检验医师规培生思考，帮助其理解与消化各类知识。检验医师规培生从感性到理性对疾病的认知形成整体概念，并通过有效沟通建立与临床科室的密切联系，检验医师规培生可通过这样的过程获得临床医师的认可，备受鼓励，自信心大幅提高，切实领悟检验医师的重要性，为其未来开展临床工作打下坚实基础。

以病例为基础的临床思维培养涉及实验室全面质量控制、基础医学、检验技术及临床医学各方面的理论和知识，贴近工作实际，比抽象的课堂书本教学更易于理解和接受。教学应注意选择的病例，能涵盖病史、检测、诊断、分析、治疗的全过程。教学思路由临床到实验室，再由实验室到临床，在教学过程中紧紧抓住主要矛盾，抽丝剥茧，层层递进，将片段性的知识串联起来，形成鲜明的学习主线<sup>[13]</sup>。在未来的多领域多临床亚专业学习过程中，病例报告分析都将是帮助检验医师成长的有效临床教学手段。

## 参考文献

[1] 吴志奇,凌芸,谢而付,等.新形势下检验医师培养的实践

- [1] 探索[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15):1923-1924.
- [2] 孙宝清,罗文婷,王文熙,等. 我国检验医师培养现状和改革措施[J]. 中华医学教育探索杂志, 2015, 14(7): 721-724.
- [3] 黄缸竹,王薇,赵海建,等. 临床实验室检验结果解释的重要性及检验医师面临的挑战[J]. 检验医学与临床, 2019, 19(3): 427-429.
- [4] EVA K W. What every teacher needs to know about clinical reasoning[J]. Med Educ, 2005, 39(1):98-106.
- [5] 赵先进,李晓伟,邵丽丽. 检验医师临床思维与诊断意识培养的探索与实践[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(3): 129-131
- [6] 周柯,孙菲,徐修礼,等. 培养和构建以检验医师为导向的实验室与临床沟通模式[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10):1273-1275.
- [7] 朱宇,宋桂瑜,冯莎娜,等. 检验医师规范化培训临床微生物学专业教学模式探索与实践[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15):1909-1912.
- [8] 沈絮华,苏建荣. 培养与增强检验医学系本科学生的临床思维的教学模式初探[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(11):871-872.
- [9] 李屏,莫武宁,李山,等. 马尔尼菲青霉病的发病诱因及临床表现分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(11): 1050-1052.
- [10] JASPER F W C, SUSANNA K P L, KWOK Y Y, et al. Talaromyces (Penicillium) marneffei infection in non-HIV-infected patients[J]. Emerg Microb Infect, 2016, 5(3):19-27.
- [11] STEPHENIE Y N W, WONGK F. Penicillium marneffei Infection in AIDS[J]. Pathol Res Intern, 2011, 2011(10): 4061-4070.
- [12] NGUYEN T T, LE D V, NGUYEN T L, et al. Clinical features of three patients with paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Talaromyces marneffei infection [J]. Med Mycol Case Rep, 2018, 12(19):33-37.
- [13] 白洁,傅淑宏,李晓霞,等. 检验医师临床思维能力培训中运用病例教学的探索与实践[J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5(2):124-127.

(收稿日期:2022-07-25 修回日期:2022-11-28)