

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

白洁 傅淑宏 李晓霞 龚美亮 孙玲

作者单位:100853 北京市,中国人民解放军总医院南楼检验科(白洁 傅淑宏 李晓霞 龚美亮)

510623 广州市,广州市妇女儿童医疗中心生殖医学中心(孙玲)

通讯作者:孙玲, E-mail: sunling2009@hotmail.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.02.017

在临床检验中,如何保证检验结果真实无误非常重要。如何对检验结果进行临床分析和解释,使之成为疾病诊疗发挥作用,以体现其生命力和价值,亦是十分值得探讨的课题。纵观世界主要发达国家对临床检验医师的教育、培训和准入体系,均将试验数据的咨询和解释能力纳入要求^[1]。虽然我国尚无完整的、成熟的检验医师教育、培训、准入和评价体系,但是在实际工作中,检验工作人员尤其是检验医师,不可避免地要担负着临床大量的咨询和解释工作。检验结果的分析 and 解释涉及机体病理生理过程、检测技术原理、质量保证环节、临床沟通技巧等方面。通常,检验医师在院校已完成了上述大部分内容的学习,但真正将这些知识运用到临床,还必须要有正确的临床检验思维,将这些片段性的基础知识连贯成清晰的线路。以凝血系统实验室检测为例,由于凝血过程是个酶促级联反应^[2,3],即前一个因子激活下一个因子,最终导致凝血,而整个体内凝血过程又分为内源性及外源性两种途径,步骤多、参与成分多、检测过程影响因素多,以至如果没有清晰的、正确的临床思维,就无法合理地解释凝血检测的结果,并与临床情况相关联。因此,培养正确的临床检验思维能力,是充分发挥检验结果对疾病诊疗价值、满足患者和临床需求的重要保证。我们将病例教学运用于检验医师的临床检验思维能力培训,取得了较好的效果。

1 临床思维能力培训应以检验医师关注的临床问题或投诉

为切入点,以问题引出病例,抓住注意力

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密切相关。在每天出具的海量的检验数据中,发生临床问题或者临床投诉者才能引起检验医师的关注。因此,病例教学如以临床问题或投诉为切入点,就能极大吸引学生注意力。本文中的病例既是由医生的投诉开始。

病例:85岁高龄男性,桡骨骨折术后。术前情况良好,凝血检测均正常。术前服用阿司匹林,为做手术已停止服用。目前除抗生素外,未服用任何其他药物。患者当前一般情况良好,未发现出血。

医生投诉:国际标准化比值(international normalized ratio, INR)结果与临床表现不符合。患者以前凝血系统没有问题,这几天 INR 连续延长,患者没有出血表现。要求检验科换台仪器重新检测 INR。

从该病例的凝血检验结果(表1)看,除患者的凝血酶时间(thrombin time, TT)和抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, ATⅢ)无显著变化外,随时间推移,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长,INR 值增加,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PA)降低,纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)和 D-二聚体(D-dimer, D-D)结果逐渐升高。检验医师该如何看待、分析、

表 1 患者凝血指标检查结果

日期	PT(s)	PA(%)	INR	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)	D-D(μg/mL)	ATⅢ(%)
2.1	12.8	105.00	0.97	37.8	16.5	3.47	0.46	95
2.2	15.0	76.00	1.19	48.0	14.8	4.78	3.17	67
2.3	15.5	72.00	1.24	51.8	17.6	3.73	4.23	76
2.4	16.0	68.00	1.30	61.2	17.5	4.29	2.95	73
2.5	19.1	50.00	1.63	64.9	14.7	6.09	1.94	65
2.9	91.0	7.00	12.50	30.4	15.8	6.24	15.61	78
2.10 上午	109.5	6.00	16.70	95.0	16.3	6.24	6.88	75
2.10 下午	68.9	9.14	9.14	77.8	16.7	7.11	6.49	85

处理临床提出的这个问题呢?

2 以回答临床问题或投诉为目的,从实验室质量管理、检验技术原理和过程的角度,分析问题产生的原因

2.1 从实验室质量管理角度判断检验结果的真实性,对发生临床问题的环节或原因作出大致判断:问题出自实验室?还是临床?或者患者本身?在医学实验室,一个完整检验报告的发出涉及 3 个阶段:分析前、分析中和分析后,对每个阶段都进行质量控制才能为临床提供准确、可靠、及时的检验报告。而检测最大的干扰来自分析前因素,其次是分析中过程^[4-6]。因此,首先要做到:(1)检查标本没有用错抗凝剂、采样量少、凝固、严重溶血等问题,排除标本不合格原因^[7-9];(2)联系临床,确认标本没有从套管抽取、没有从输液同侧臂抽取、没有人为混入肝素等,确保采集过程符合要求;(3)查看当日双水平室内质控在控,排除试剂、仪器、加样等影响因素。如不能确信,应再次做质控,以保证分析中无误。以上 3 点经确认无误,该病例检测结果真实可靠。临床问题最大可能出自患者本身。那为什么会出这种检测结果,即这种检测结果是怎么得到的呢?

2.2 从检测过程所涉及的技术原理的角度,梳理影响检验结果的相关因素。临床问题涉及的检测项目为 PT、INR 和 APTT,其检测原理和过程如下^[2,10,11]。

PT 检测使用自动化血凝分析仪,采用凝固法,试剂是磷脂化的凝血活酶。该试剂从兔脑、人脑、胎盘、肺组织等中提取,贮存时是干粉状,使用前用含钙离子的溶剂溶解,即检测 PT 的试剂中不仅有磷脂化的凝血活酶,还含有钙离子。

在含有磁珠的小杯中加入枸橼酸钠抗凝的血浆,杯子置于磁场中,磁珠在磁场的作用下来回运动。当加入试剂后,即提供了磷脂表面、组织因子和钙离子,将依次激活 VII 因子、X 因子、V 因子,随后激活 II 因子,激活的 II 因子使 Fib 转变为纤维蛋白,血浆由流动转变为凝固。血浆由流动转变为凝固的过程中,磁珠运动幅度逐步发生变化,当变化达到一定程度时,仪器设定为血浆凝固,检测终止。从加入试剂开始,到检测终止时的时间即为 PT。PT 检测的过程模拟了外源性凝血激活过程(图 1~图 3)。

度时,仪器设定为血浆凝固,检测终止。从加入试剂开始,到检测终止时的时间即为 PT。PT 检测的过程模拟了外源性凝血激活过程(图 1~图 3)。

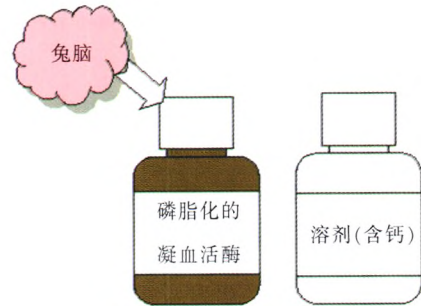


图 1 检测 PT 的试剂组成

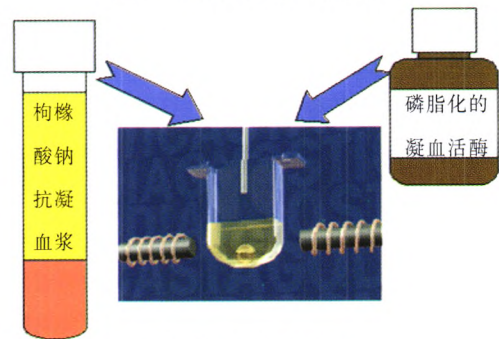


图 2 凝固法的检测原理

APTT 的实验室常规检测亦采用自动化血凝分析仪,凝固法检测。硅土为激活剂,激活 XII、XI 因子。再以脑磷脂(部分凝血活酶)提供反应表面,在钙离子的参与下,依次激活 VIII、IX 因子,然后激活 X 因子、V 因子,再激活 II 因子,从而使 Fib 转变为纤维蛋白,血浆由流动转变为凝固,仪器检测终止。从加入钙离子开始,到检测终止时的时间为 APTT。APTT 检测的过程模拟了内源性凝血激活过程(图 4)。

INR 是一个计算值,即用患者测定的 PT 值计算而来。具体是用国际参照凝血活酶标定所用凝血活酶的 ISI 值,用标好 ISI 的试剂检测待测标本的 PT,再求与参比血浆的 PT(S) 的比值,其结果的 ISI 次方用 INR 表达,从而建立了 PT 结果

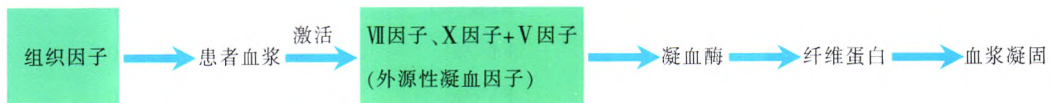


图 3 PT 的检测过程

注:检测从加入组织因子的试剂开始到患者血浆凝固为止的这段时间叫做 PT

APTT:评价内源性凝血途径

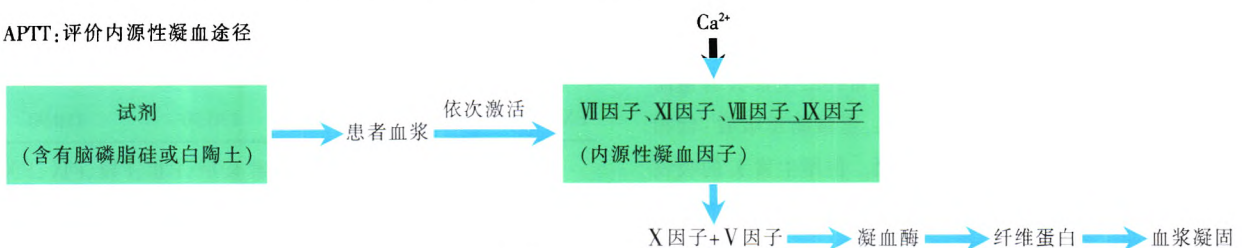


图 4 APTT 的检测过程

注:检测从加入 Ca²⁺开始到患者血浆凝固为止的这段时间叫做 APTT

的空间可比性^[12]。

$INR = (\text{检测的 PT 时间} / \text{正常参考时间})^{\text{ISI}}$ 。

因此可知 INR 直接与患者的 PT 值相关,影响 PT 检测的因素即可影响 INR,INR 并不直接受检测环节和临床各种情况的干扰。

在分析开始之初,我们已知道:双水平室内质控在控表明检测系统包括试剂没有问题,而患者标本的采集也合格。连续几天的监测,TT 没有显著变化,Fib 反而逐渐增高,因此在检测环节的最后两步凝血酶和 Fib 不存在导致 PT、APTT 延长的问题。推测该病例的问题可能出在 PT 检测所涉及的一系列凝血因子上,包括 FII、FVII、FV、FX。这些因子的缺乏或功能异常或抗凝物质的存在导致 PT、APTT 延长。

3 分析的临床问题或投诉的原因,需要进行实验室和临床验证,以判断思维的正确与否

此过程可反复进行,每重复一次即是由实践到理论、再由理论到实践的上升过程,直至发现问题的最根本所在。

3.1 将分析的原因进行临床验证为第一循环。根据对检测原理和检测过程的分析,我们发现 PT、APTT 的检测过程均涉及到 FII、FV、FX,此时,建议临床医生立即测定凝血因子的活性更有价值。检测结果表明,II、VII、X、IX 因子活性明显减低(表 2)。

表 2 当天下午凝血因子检测结果(%)

日期	FII	FV	FVII	FX	FVIII	FIX	FXI
2.10 下午	13.5	211.6	13.1	13.3	361.3	11.1	93.3

3.2 对临床验证的结果再次分析为第二循环。进一步分析 II、VII、IX、X 因子缺乏或活性降低的原因,可分为两大类^[13]:(1)先天性缺乏:即遗传性凝血因子缺乏。特点是常自幼发生出血症状,有家族史,均为单个凝血因子缺乏;(2)后天获得性缺乏:均为多因子缺乏和有原发病。见于合成减少如严重肝脏疾病;消耗过多如 DIC;使用抗凝药物如华法林;病理性抗凝物质如抗因子抗体;其他因素导致功能障碍如多发性骨髓瘤、淀粉样变性、维生素 K 缺乏症。

本病例患者 85 岁,未有出血性疾病病史和家族史,无肝脏疾病史,同时有 4 种凝血因子活性降低,可排除凝血因子先天性缺乏。应该注意的是:病例患者活性降低的 FII、FVII、FIX、FX 均为维生素 K 依赖性凝血因子,其活性的发挥需要维生素 K 的存在及正常代谢。维持体内正常的维生素 K 含量需要以下几个途径^[14]:(1)正常饮食摄入、正常肠道吸收:食物中含丰富的维生素 K₁,特别是绿叶蔬菜。但维生素 K 的吸收需要脂类、胆盐。维生素 K 摄入不足或吸收不良,均不能合成足够的维生素 K 依赖性凝血因子;(2)若摄入不足,可利用内源性合成的维生素 K₂:这需要维持肠道正常菌群。如肠道细

菌无或少,不能合成维生素 K,则致维生素 K 依赖性凝血因子缺乏;(3)若上述两种途径均不能满足,需补充人工合成的维生素 K₃;这需要肝细胞参与代谢。肝功能异常患者,维生素 K₃ 不能利用。

基于上述分析,经再次询问主管医师,患者情况如下:既往曾做肠切除术,小肠切除两大部分;目前患者不能正常进食,每天仅给予脂肪乳;在问题发生前一天,患者由于耐药已将抗生素改为广谱的美罗培南。

因此,该病例患者存在造成维生素 K 缺乏的因素:既往做过肠切除术,致肠道吸收不足;不能正常进食,可能导致摄入不足;使用广谱抗生素,可能大量减少肠道细菌,使内源性维生素 K₂ 生成不足。

本例患者最可能出现维生素 K 缺乏导致的凝血因子功能异常,从而使 PT、APTT 结果延长。

3.3 第二次分析的原因继续进行第二次临床验证,直至圆满解释临床问题或投诉。

维生素 K 缺乏的分析需要再次进行临床验证。最直接的是检测血浆维生素 K 浓度,但大多数临床实验室很难做到。临床上对维生素 K 缺乏的患者可以肌注维生素 K 进行诊断性治疗。该病例于凝血因子检测结果回报后,建议临床给予诊断性治疗。于当日晚注射维生素 K,于次日晨再次检测凝血因子和常规凝血指标,并连续多天监测,结果见表 3。

表 3 病例患者注射维生素 K 后凝血指标监测结果

检测项目	2.11 日	2.12 日	2.14 日
PT(s)	17.70	14.30	14.50
PA(%)	53.00	77.00	75.00
INR	1.56	1.18	1.21
APTT(s)	44.80	36.40	37.10
TT(s)	16.90	17.80	17.70
Fib(g/L)	6.48	5.75	3.96
D-D(μg/mL)	4.99	3.28	2.85
ATIII(%)	82.00	74.00	82.00
FII(%)	39.10	56.70	65.40
FV(%)	207.50	199.50	150.40
FVII(%)	115.00	205.50	160.50
FX(%)	49.50	82.20	87.70
FVIII(%)	382.40	460.00	382.40
FIX(%)	79.20	112.80	104.00
FXI(%)	116.70	130.50	118.90

从监测结果可见,补充维生素 K 后,FII、FVII、FIX、FX 4 种因子活性迅速恢复。FVII 的半衰期最短(4-6 h),因此其活性恢复最快;凝血酶原半衰期最长(48-96 h),因此活性恢复最慢。PT、APTT 和 INR 的结果亦随之恢复正常。

整个临床思维亦随之结束。

4 病例教学最终应回顾病例的整个诊断、分析、治疗过程, 梳理临床思维的主线, 从而加深理论印象, 提高教学效果

病例教学涉及实验室全面质量控制、基础医学、检验技术、以及临床医学各方面的理论和知识, 贴近工作实际, 较抽象的课堂书本教学更易于理解和接受。教学应注意选择完整病例, 能涵盖病史、检测、诊断、分析、治疗的全过程。教学前准备贴近实际工作、简单明晰的课件, 如仿真图示、耗材实物, 甚或机旁教学。教学思路由临床到实验室, 再由实验室到临床, 过程中紧紧抓住主要矛盾, 抛却与临床问题关系不大的细枝末节, 形成鲜明的理论主线。在此病例中, 还存在其他问题, 如 Fib 和 D-D 的逐渐增高也是需要我们思考的, 但这不是临床提出的问题, 可暂时抛开, 教学只围绕着临床问题进行, 才能收到预期效果。在病例教学的最后, 可留下相关思考题, 更进一步地培养对教学内容举一反三的思维能力。

整个病例教学实际上是由实践到理论, 再由理论到实践的数次的循环过程, 每一次循环, 都是对知识掌握的一次进步, 都是理论指导实践的一个良好例证。以此培养检验医师开阔、全面、条理清晰的综合、分析、判断的思维能力, 以及对临床问题的积极态度。

5 参考文献

- 1 张曼, 申子瑜, 尚红, 主编. 国际临床检验医师的教育、培训和准入体系. 北京: 人民卫生出版社, 2007, 5-91.
- 2 彭黎明, 邓承祺, 主编. 现代血栓与止血的实验室检测及其应用. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 19-22, 138-141.
- 3 Jenny NS, Mann KG. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J and Schafer AL. Thrombosis and hemorrhage. Lippincott Williams Wilkins, 2002, 1-21.

- 4 Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med, 2006, 44: 750-759.
- 5 Donald S Young, 主编. 李艳, 王传新, 欧启水等, 主译. 分析前因素对临床检验结果影响. 人民军医出版社, 2009, 871-978.
- 6 Lawrence JB. Preanalytical variables in the coagulation laboratory. Lab Med, 2003, 34: 1-9.
- 7 CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline". Fifth edition, 2008, 28, 5.
- 8 Lothar Thomas, 主编. 吕元, 朱汉民等, 主译. 临床实验诊断学. 上海科学技术出版社, 2004, 569-570.
- 9 NCCLS AH21-A3 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline-Third Edition(1998).
- 10 NCCLS AH47-A One-Stage Prothrombin Time (PT) test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) test; Approved Guideline (1996).
- 11 Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. Semin Thromb Hemost, 2000, 26: 605-618.
- 12 McGlasson DL. A comparison of INRs after local calibration of thromboplastin international sensitivity indexes. Clin Lab Sci, 2002, 15: 91-95.
- 13 谢兆霞, 贺石林, 主编. 老年血液病的诊断与治疗. 中南大学出版社, 2007, 148-149.
- 14 王振义, 李家增, 阮长耿等, 主编. 血栓与止血基础理论与临床(第三版). 上海科学技术出版社, 2004, 384-389.

(收稿日期: 2013-03-01)

(本文编辑: 李霏)

(上接第 113 页)

- serum apolipoprotein A5 with lipid profiles affected by gender. Clin Chim Acta, 2007, 376: 68-71.
- 13 Hyun YJ, Jang Y, Chae JS, et al. Association of apolipoprotein A5 concentration with serum insulin and triglyceride levels and coronary artery disease in Korean man. Atherosclerosis, 2009, 205: 568-573.
 - 14 Schaap FG, Nierman MC, Berbée JF, et al. Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia. J Lipid Res, 2006, 47: 2333-2339.
 - 15 Alborn WE, Prince MJ, Konrad RJ. Relationship of apolipoprotein A5 and apolipoprotein C3 levels to serum triglycerides in patients with type 2 diabetes. Clin Chim Acta, 2007, 378: 154-158.
 - 16 Qu S, Perdomo G, Su D, et al. Effects of apoA-V on HDL and VLDL metabolism in APOC3 transgenic mice. J Lipid Res, 2007, 48: 1476-1487.
 - 17 汤轶波, 顾丽萍, 孙屏, 等. 中国人内源性高甘油三酯血症与载脂蛋白 A5 基因-1131T>C 多态性、S19W 多态性的相关性. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13: 785-788.
 - 18 刘合, 王春婷, 张思仲, 等. APOA5 基因单核苷酸多态性与冠心病相关性研究. 中华医学遗传学杂志, 2004, 21: 335-338.

(收稿日期: 2012-08-13)

(本文编辑: 李霏)