

专家观点

尿常规:既要发扬现代创新技术,又要继承经典有效方法

□中国医师协会检验医师分会会长、解放军检验医学专业委员会主任委员 丛玉隆

临床路径是医改中一个非常重要的部分,而临床路径具体到科室如何实施,涉及一个流程问题。目前在常规检查中,问题最突出的便是尿液有形成分镜检标准化的流程管理。这两年,我们做了一些工作,有一些体会,在此与大家分享。

有形成分检验意义重大

大家知道,临床路径中,任何患者入院,必须做三大常规的检验,其中的血常规和尿常规更为重要。经典的尿液检查包括尿液的理学、化学和有形成分检查。三者都非常重要,其中又以尿液有形成分检查为尿常规检查的核心。可以说,目前流行的仅做“尿十项”的检查,而忽视镜检的做法,不是真正意义上的尿常规检查,而只能称之为尿的干化学分析。因此,如何加强尿有形成分检查的标准化,已经成为摆在我們面前迫切需要解决的问题。

尿液有形成分检查的重要意义无须赘言,在临床中最简单的尿液鉴别,对比经典的方法,如肾穿,这种有创检查对病人的伤害非常大,而通过尿液红细胞成分、红细胞、白细胞、肾小管上皮细胞等尿有形成分的检查,通过识别尿沉渣和主体细胞,就能帮助尿液的鉴别分析。因为各种细胞,如扁平上皮细胞、移行上皮细胞、尾型上皮细胞、小圆上皮细胞,它们的分布位置是不同的。一个精确的尿液检查,可以帮助细胞的定位。一个管型的检查,对于疾病的诊断和预后都是非常重要的。最近我经常在论坛上和肾脏科的医学专家进行讨论,他们告诉我,假如尿沉渣中发现一个红细胞管型,就能够帮

助他确诊肾炎。可见尿常规检查的意义有多大。

随着镜检意义的加深,其技术也在不断地进步。从一般的简单检查,发展到利用各种细胞化学和组织化学的方法检查,还可以通过单克隆抗体与尿流式的结合检查,把尿中各种解剖部位的细胞进行分类,这对确诊有着非常重要的意义。尿液有形成分的检查,应用的不仅仅是光镜,还包括干涉显微镜、位相显微镜、偏光显微镜,甚至电镜,再加上各种化学分析技术,涉及到多技术的结合应用。仅就简单的光镜下可见的不同细胞成分,红细胞、白细胞、肾小管上皮细胞等各类细胞都具有不同的临床意义。在详细的尿液检查中,对细胞的定位、分析,就可以将一些需要做肾穿、做病理学活检的病例确诊。过去,在没有条件的医院医生无从着手,有条件的医院多用肾穿,患者的痛苦很大。现在我们使用创新的、简单的、经典的、准确的检测技术,就可以帮助临床进行诊断,因此,现在国际上特别重视尿液有形成分的检查。

从1991年至今,国际相关组织纷纷发布尿的尿临床检验标准,也包括我国。这



丛玉隆

就说明,国际检验界对尿有形成分检测的标准化是十分重视的,其临床价值也非常大。

困扰镜检的因素

但是为什么在我国尿沉渣镜检的问题一直未得到有效解决?我想根源在于病人数量多、集中、标本量大,临床要求及时发送报告。这和我们现有的人员设备配置是不成比例的。举个例子:1987年,我刚调入301医院的时候,我们的门诊化验室只有7个人,做尿常规的是3个人。到了今天我们的门诊量达到1.5万人,增加了5倍。因为缩减编制,我们门诊化验室只有7个人,7个人要完成1.5万人尿液检查的工作量,怎么能做到挨个镜检呢?由于供需的矛盾,加上有些学科带头人管理意识的淡薄,对尿有形成分的检查意义缺乏重视,甚至对于干化学分析的局限性认识不清,因此造成了

近二十年对尿有形成分检查的严重忽视。我在相关报纸接连发文,提出了“检验仪器档次提高了,检验水平却在下降”、“忽视形态学检查的现象日趋严重”、“自动化仪器不能取代显微镜”、“采取措施纠正重设备轻技术的倾向”等一系列严肃的问题。形态学检查是我们的基本功,又是临床中最主要的诊断指标,而这些在目前是短板,给临床诊断带来了困难,甚至是误诊。

如果按照国际规范,应该为每个病人进行镜检。但在实际操作中很难完成。不要说我们这么大的工作量,即使一天三千的工作量,及时为门诊出报告也是困难的。怎么解决这个问题呢?国内外专家通过讨论,设想通过自动化仪器解决供需的矛盾。尿液自动化分析的筛选方法主要有三个:干化学法、流式法和显微成像法。

所谓尿的干化学分析,就是通过流程和标准进行。无论国内外,它都是一种初筛方法,用以确定哪些样本需要进行镜检。那么筛选标准是什么呢?目前为止使用的还是1995年我国在武夷山会议上确定的筛选标准,即在仪器、试剂、条件符合实验要求且实验条件稳定的情况下,标本中的原蛋白、尿白蛋白、尿红细胞、亚硝酸盐4项同时出现阳性,我们就认为其有形成分大致在正常范围,可不镜检;其中任何一项阳性,就必须镜检。我们制定这个标准,在当时起到了很大的积极作用。但是通过一段时间的实践,我们发现了一系列问题,即一定数量的假阴性造成的漏检。相当多的假阳性,特别是红细胞的假阳性,加上没有进行有效的镜检,给临床造成了很大的诊断混乱——医院资源的浪费,病人负担的加重。

自动化检验的局限

对于干化学的检查,虽然我们要求很严,要求4项均为阴性才可不镜检。但是这4项指标受很多因素的干扰,比如:很多抗生素、维生素C等等,它们都能干扰尿干化学的检查。在大量的样本中,不可避免地出现生理、病理、药理因素造成干扰检查结果,造成了干化学检测的假阴性的现象,进而可能导致漏诊。

大家知道,干化学不是分析细胞形态,而是分析细胞内的化学物质。红细胞检测对象是二价铁,凡是检测到二价铁,仪器都会报阳性,这就是为什么红细胞假阳性率那么高;白细胞检测对象是酯酶,而酯酶只会存在于中性粒细胞中,而在单核细胞中很少,淋巴细胞根本没有酯酶,因此很多镜检出淋巴细胞的样本,干化学都会报告阴性结果。但是干化学的意义在于对镜检的补充作用。镜检是通过形态学判断,当某种情况下,红细胞或白细胞出现破裂,就很难能镜检不出,但实际上是存在的。

我无意否定干化学的筛选原则,直到现在“武夷山原则”依然发挥着极大的作用。那么为何今天的干化学分析为临床带来这么多的问题呢?症结在于没有按照系统去做。我们总是宣传“4项指标”,但是却忽略了医院里的检测系统和当初制定标准的系统是否可比。有的厂家为了降低其仪器所谓的“红细胞假阳性”,人为调低了仪器的敏感性,致使大量出现红细胞假阴性的现象。坦率的说,2元的试纸条和2角的试纸条,其质量是不可比的。你的检测系统是否适用于“4项指标”原则,最好做一个验证,假设之前用过进口的设备,现在改用国产设备,感觉质量可以,在使用之前一定要拿出

一定的病例,即使4项均为阴性,还是要进行镜检,检验其是否有漏检。

近些年出现的流式细胞检测技术和显微成像检测技术,与干化学法不同,它们确实是通过分析细胞进行检验,比干化学有明显的优势。但这些仪器虽然可以识别细胞,但是前提是细胞必须处于正常状态、正常成分、正常数量。一旦存在病理细胞或其他干扰物质出现时,这些仪器依然识别不出来,仍然需要复检。在干化学法出现大量假阴性、假阳性报告的情况下,联合使用尿流式技术和显微成像技术进行筛选,可能具有一定价值。去年我们在满洲里制定了新的指南,几乎同时,CLSI《临床实验室标准化协会》推出了新版的CP16-A3《常规分析及尿液的收集、运输和保存指南》我们可以自豪地说,我们和国际最先进的标准是同步的。

设备档次提高了,人员素质提高了,但是基本技能降低了,检验质量降低了——这就是当前我们在检验医学中亟待解决的问题。我很痛心地发现,形态学检验已经到了后继无人的境地。国内需要寻找并培养一批尖子人才,能够把形态学振兴起来,遗憾的是这部分人才凤毛麟角。以形态学为代表的技能检查是最直接、最有效、最经典的确诊依据。我们现在提出医疗体制改革,提出临床路径制定,最讲究的是适宜的技术,所谓适宜技术,就要求安全有效、价格低廉、临床适用。对于三大常规,形态学是最适用的,但恰恰在近些年被忽略了。如何既要发扬现代创新技术,又要继承经典有效方法,是每个学科带头人要思考的问题。

(姜桐根据作者于第十三届西森医学学术研讨会上的报告整理,题目为编者所加)

聚焦体外诊断系统化

建立参考系统是溯源的基础

□本报记者 王璐 张思玮

当前临床医学已从经验医学进入到诊断医学的时代,实验室检测已成为临床疾病诊断、治疗监测、预后的不可或缺的手段,据统计,医疗卫生工作中约70%的诊断信息来自实验室检测。因此,临床实验室检验结果的准确性与直接决定了疾病诊疗的有效性,也影响了国家医药卫生体系的运行效率。

2006年,卫生部发出关于医疗机构间医学检验、医学影像检查互认有关问题的通知。2010年,“实行同级医疗机构检查结果互认”又成为“推进公立医院改革试点”重点改革中的具体工作目标之一。

要实现真正检验结果有效互认,就要实现体外诊断检验的标准化或一致化。已成为业内人士的共识。所以只有保证体外诊断产品和检测过程中的质量,才能保证临床检验结果的准确性及实验室间不同方法间结果的可比性。

目前的国际共识是,实现临床检验标准化或结果可比性的唯一有效途径是计量溯源。而溯源的基础便是参考系统。参考系统包括参考方法、标准物质和参考实验室,三者相互联系。参考实验室是运行参考方法的实验室,参考方法用于标准物质赋值。

“参考方法和标准物质作为体外诊断检验的标准,是检验结果准确性的源头,是体外诊断产品开发企业保证结果具有溯源性的前提,是临床实验室评价验证体外诊断产品的重要工具,标准物质也是实验室开展室内质量控制和质评机构开展室内质量评价的物质基础。”卫生部临检中心表示,参考系统在体外诊断产品生产、使用和外部质量评价三个环节质量保证中都有不可替代的作用。

近年来,不管是国际法规或标准,还是实际的医疗卫生工作需要,都要应用参考系统,建立或验证检验结果的溯源性,从而实现体外诊断检验标准化和一致化。

考虑到体外诊断的特殊性,检验方法的多样性和检验结果的变异性,发达国家计量机构和专业学会或机构自上世纪70年代开始建立参考方法、制备标准物质。但参考系统应用主要以重要疾病的防治为导向,如胆固醇和糖化血红蛋白参考系统得到广泛重视和应用,但其他检验项目参考系统影响较小。迄今JCTLM(国际检验医学溯源性联合委员会)已公布标准物质约200种,参考方法140种,参考实验室服务130项。

在我国体外诊断标准化和参考系统研究活动起步稍晚。从1960年末到21世纪初,从研制已知化学组成的纯标准物质,到含基体的分析标准物质,从研制一般的无机和有机成分的实物标准物质,到DNA标准物质,这几十年临床检验标准物质有长足的发展。但与保护健康、预测和诊断疾病发展的需求,尚有很大的距离。在临床检验中,很多可以指示机体健康或疾病状况的检测项目,由于其机理尚未完全阐明,尚无纯品,无法溯源到基本测量单位(SI)。

纵观国内IVD市场,国外IVD企业依靠产品质量稳定、技术含量高以及高效、精确的仪器配套,占据了我国体外诊断行业中50%的市场份额。如何提高我国体外诊断产品市场上的国产化率,保障民生和降低医疗负担的迫切需求,成为目前各方关注的问题。

鉴于此,卫生部临检中心表示,建立参考体系,既为检验结果的互认提供可靠的依据,也有利于检验结果互认的实现,最大程度减少因错误结果而增加患者经济负担、浪费国家有限的医疗资源。同时节省医疗机构的成本支出,降低购买标准物质的支出,促进民族产业发展,降低检测成本。

实现临床检验结果准确并具有跨时空的可比性,既是防病治病需要,也是实现“结果单一通”、降低医疗费用的重要前提。而实现检验结果准确可比的核心,便是开展量值溯源工作。

“这实质就是建立公认标准,校准临床使用的测试系统,使得不同型号的测试系统能够得到一致的检验结果。但就目前的情况来看,此项工作任重而道远,其主要障碍就在于国家标准物质的缺乏,从而给产品的溯源性带来困难。”北京市医疗器械检验所副所长孙京昇在接受《科学时报》采访时说。

溯源性是产品检测的难题

自2000年来,北京市医疗器械检验所承担了大量的体外诊断试剂注册检验和监督抽检工作。通过近10年的

“溯源的问题不光是临床实验室、IVD企业的问题,也是一个国家面临的问题,甚至是全世界都需要解决的问题。”北京大学第一医院检验科教授徐国宾认为,临床实验室尤其是社区医院的临床实验室,能否满足社区医院需求将关系着我国医药卫生体制改革布局。

根据2008年国家发改委公布的《关于深化医药卫生体制改革的意见(征求意见稿)》,该意见提出了实行社区首诊制,提高报销比例,统一制定和发布国家基本药物目录,实行医药收支分开管理以及逐步提高政府卫生投入占卫生总费用比重等一系列重要措施。

在我国,虽然也将医院按照医院分级管理办法划分为三级,但是更多的時候人们还是选择去三级医院求医看病。这与基层医院的医疗水平有

着直接的关系。

不过,按照国外的医疗就诊模式来看,实现社区的首诊负责制,将会是一个趋势。病人首先到社区医院就诊,经过社区医院分诊后,然后再到大医院就诊,等有了比较固定的治疗方案后,再到社区医院进行治疗。如此使得医院之间资源更为合理整合,运转更为高效。

“这种医疗就诊模式的实现前提是基层医院的临床实验室最基本的检测项目必须达到精准的水平。”徐国宾说。

基层实验室的实际情况是检验质量难以满足临床需要,甚至三级医院检测的精度与国际水平也有差距。那么,各级检验人员的培训和提高体外诊断产品的质量成为最重要的要求。徐国宾认为,提高产品质量的关键问题之一就是解决校准品溯源的

(上接B1版)

徐国宾指出:“在临床上,并非所有的患者均需要病理确诊,有典型临床症状和表现即可作出诊断。”

一线曙光

由于LAM多发于育龄女性,研究者推测其发病与雌激素水平有一定的关系,但在实际研究中并没有足够的证据可以证明,这也导致在治疗方面缺乏有效的手段。近年来,一些新的研究为LAM患者带来了新的希望,较为瞩目的便是雷帕霉素和多西环素。

据徐国宾介绍,雷帕霉素的作用靶位在mTOR, LAM和TSC患者发

生TSC1和(或)TSC2基因突变,从而失去对mTOR的抑制作用, mTOR的活化进一步启动了导致平滑肌异常增生的信号通路途径。而多西环素作为一种抗生素,具有抑制基质金属蛋白酶(MMP)的作用,这种MMP物质在LAM患者的尿液中可以检测到。

现在雷帕霉素、多西环素对LAM的治疗都属于临床试验阶段。“从已有的研究文献来看,尤其是雷帕霉素对LAM的治疗效果更为明显,此外,研究者还逐步发现雷帕霉素成为多种癌症和良性肿瘤的治疗

上市前的注册工作的困扰

随着《体外诊断医疗器械——生物源性样品中量的测量——校准品和质控物质赋值》的计量学溯源性》(GB/T21415-2008)的颁布,产品溯源性问题已经具备了明确的法规和技术要求。

法规明确规定了体外诊断试剂产品在申请产品注册时,应明确其量值的溯源性。“但是公认的标准物质

校准品科学合理的赋值是解决临床检验结果可比性的途径

□本报记者 王璐 张思玮

问题。溯源的源头有国际标准、国家标准以及厂家标准,如果没有国际或国家的标准,那么厂家的标准就是溯源的源头。

通常溯源的项目有三类:第一类,溯源至SI值,该类物质有国际约定的参考方法和标准物质,如代谢物、离子;第二类只有参考方法,如血清酶学、高密度脂蛋白胆固醇;第三类,只有标准物质,如特种蛋白。徐国宾说,由于不同厂家遵循溯源标准的严格程度是不同的,对于第一和第二类的项目在不同系统间的测定量值仍可能存在差异。对第三类,由于测定的方法不同,采用抗体的效价和种类不同,虽然进行了校准品赋值转移,但是不同的检测系统之间,测定的结果仍有差异。

谈到如何确保在整个溯源过程中的准确性,徐国宾认为,国家标准

物中心应提供一级和互通性良好的血清基质的二级标准物质;国家质量控制部门或计量部门运行好参考方法;IVD企业则是要正确地校准品和商用校准品进行赋值;临床实验室则是正确地使用校准品。

国家有关政府部门应该扶持医学检验参考实验室网络的建设,标准物质应由参考实验室网络进行赋值。而运行参考实验室需要场地、设备、人力及各种消耗品,即需要资金的支持。

而对于检测系统配套的理解,徐国宾坦言,这并不是国外封闭系统的专有,目前国内中生北控生物科技股份有限公司产品的校准品定制已具有溯源性,并且标示有不确定度。使用厂家提供的赋值具溯源的配套校准品,按照厂家提供的特定生化分析仪上的测定参数检测样品,所得结

果具有溯源性,该测定系统亦为所谓的配套系统。一般来说,通过能力验证试验可以确认检测系统的有效性。

最后,徐国宾对民族IVD企业发出呼吁:“校准品的正确的赋值很关键。我们国家体外诊断企业一定要采用科学合理的途径对校准品的赋值,更好地为临床检验服务。”



孙京昇

酶、碱性磷酸酶等;7个无机离子标准物质如钙、镁、二氧化碳等;2个分子代谢物标准物质如肌酐、尿酸。

“不过,这些标准物质都是冰冻人血清基质,虽然互换性好,但对运输和贮存条件的要求较为苛刻,给实际使用带来一定的限制。”孙京昇说。

加快标准物质的制定,解决体外诊断试剂产品的溯源性已经成为体外诊断试剂行业的重要问题之一。而这些工作孙京昇认为,是需要政府、检测机构和IVD企业的通力配合与协作。



徐国宾

果具有溯源性,该测定系统亦为所谓的配套系统。一般来说,通过能力验证试验可以确认检测系统的有效性。

最后,徐国宾对民族IVD企业发出呼吁:“校准品的正确的赋值很关键。我们国家体外诊断企业一定要采用科学合理的途径对校准品的赋值,更好地为临床检验服务。”

对LAM的陌生,源于缺乏关注

Lily(化名)是徐国宾确诊的第一位LAM患者,从2002年发病到2006年确诊,再到现在的多次住院和药物治疗,相继治疗费用已高达20多万元。直到现在她每个月的维持治疗的花销需要4000元左右。

“这些费用医保不能报销,完全由个人承担。”Lily告诉记者,她认识到的一些LAM患者由于承担不起高昂的医疗费用选择了放弃治疗,而过早地离开了。

这也正是很多罕见病患者面临的困境:无药可治与有药治不起。

“生命本应该平等,罕见病与常

见病都应该纳入医保治疗范围。如果总是把罕见病置于公众视野边缘的话,久而久之罕见病就成为“视而不见的病”了。”徐国宾感慨道,“而罕见病的总体人群并不少,每个人都有患罕见病的风险”。

实际上,世界上已有30多个国家和地区为罕见病救助制定了专项法律,而对于是否将其纳入医保的范围内,各国有不同的做法。有学者认为,在我国很难一步将罕见病纳入医保的范围。

“但是,我们可以完善相关的法律体系,建立一个合理的费用支付机制,使罕见病的治疗有相应的保障。”徐国宾说,要想行动上有所改变,观念

改变是关键。