

国家级继续医学教育项目
“全国临床生化质量管理技术与新进展
-质量管理与内分泌疾病检验专题”

培训班讲义



广东省中西医结合学会

广东省临床检验中心

广东省中医院

2016.05 广州

2016 年“全国临床生化质量管理技术与新进展-质量管理与 内分泌疾病检验专题”培训班日程安排

日期	时间	内容	讲者	主持
5-11	14:00-20:00	报到		
5-12	08:30-09:00	开幕式		黄宪章
	09:00-09:40	临床检验标准化与一致化	庄俊华	周迎春 钮心怡
	09:40-10:20	通过风险管理降低内分泌激素检验的差错率	徐 宁	
	10:20-10:40	茶歇		
	10:40-11:20	常见内分泌检测项目的项目校准原理、特点与注意事项	黄宪章	
	11:20-12:00	化学发光仪年度校准要求及注意事项	万泽民	
	12:10-14:30	午餐		
	14:30-15:10	基于风险管理的定量生化检验室内质量控制和案例分析	王建兵	黄 彬 林勇平
	15:10-15:50	内分泌激素检验的室内质控与失控案例分析	李有强	
	15:50-16:10	茶歇		
	16:10-16:50	激素类检验项目参考区间的验证及临床应用	柯培锋	
	16:50-17:40	糖尿病临床与诊断	蓝柳贵	
	17:40-19:30	晚餐		
5-13	08:00-08:40	内分泌疾病实验室检测新进展及临床应用	徐建华	石凌波 顾向明
	08:40-09:20	胰腺、肾上腺疾病相关实验室检验项目方法学评价及临床应用	刘振杰	
	09:20-10:10	肾上腺疾病的临床与检验	赵 玲	
	10:10-10:30	茶歇		
	10:30-11:00	性激素检验项目的报告解读和案例分析	肖 倩	
	11:00-12:00	甲状旁与骨代谢疾病临床与诊断	唐咸玉	
	12:00-14:30	午餐		
	14:30-15:00	甲状腺功能检验结果解读和案例分析	石 文	张劲丰 彭永正
	15:00-15:50	甲状腺疾病的临床与诊断	魏 华	
	15:50-16:10	茶歇		
	16:10-17:00	下丘脑—垂体	宋 薇	
	17:00-17:50	生殖激素测定的临床应用	刘振杰	
	17:50-19:30	晚餐		
5-14	08:00-12:00	撤离		

注：授课地点：六楼广州厅

用餐地点：二楼宴会中心

会务联系人：林海标 13751754353

吴晓宾 15989090011

目 录

专家简介.....	1
临床检验标准化与一致化	10
(广东省中医院检验医学部学术带头人: 庄俊华研究员)	
通过风险管理降低内分泌激素检验的差错率	17
(广东省中医院芳村医院检验科主任: 徐宁主任技师)	
常见内分泌检验项目的校准原理、特点与注意事事项	31
(广东省中医院检验医学部主任: 黄宪章教授)	
化学发光仪年度校准要求及注意事项	37
(广东省中医院大院检验科生化组长: 万泽民主管技师)	
基于风险管理的定量生化检验室内质量控制和案例分析	43
(广东省中医院检验医学部大生化组长: 王建兵主任技师)	
内分泌激素检验的室内质控与失控案例分析	47
(广东省中医院大学城医院检验科生化组长: 李有强主管技师)	
激素类检验项目参考区间的验证及临床应用	54
(广东省中医院大院检验科主任: 柯培锋主任技师)	
糖尿病临床与诊断	62
(广东省中医院芳村医院内分泌科: 蓝柳贵副主任医师)	
内分泌疾病实验室检测新进展及临床应用	70
(广东省中医院二沙岛分院检验科主任: 徐建华主任技师)	
胰腺、肾上腺疾病相关实验室检验项目方法学评价及临床应用.....	83
(广东省中医院芳村医院检验科: 刘振杰主管技师)	
肾上腺疾病的临床与检验.....	98
(广东省中医院大学城医院内分泌科主任: 赵玲主任医师)	
性激素检验项目的结果解读和案例分析	111
(广东省中医院大学城医院检验科免疫组长: 肖倩主管技师)	

甲状旁腺与骨代谢疾病临床与诊断	120
(广东省中医院二沙岛分院内分泌科主任: 唐咸玉副主任医师)	
甲状腺功能检验结果解读和案例分析	132
(广东省中医院二沙岛分院检验科: 石文主管技师)	
甲状腺疾病的临床与诊断	140
(广东省中医院大院内分泌科主任: 魏华主任医师)	
下丘脑和垂体	154
(广东省中医院大学城医院内分泌科: 宋薇副主任医师)	
生殖激素测定的临床应用	167
(广东省中医院芳村医院内分泌科主任: 刘振杰主任医师)	



庄俊华:

研究员、主任技师、博士生导师，广东省中医院检验医学部学术带头人。

中国中西医结合学会检验医学专业委员会名誉主任委员，全国卫生产业企业管理协会医学检验专家委员会副主任委员，中国合格评定国家认可委员会医学实验室认可主任评审员，中国医院协会临床检验管理专业委员会第三届委员，中国医学装备协会临床检验装备技术专业委员会常务委员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会主任委员，广东省医学会检验分会第九届副主任委员、第十届顾问，广东省医院管理学会临床检验管理专业委员会副主任委员，广东省中西医结合学会实验医学专业委员会副主任委员，广东省优生优育协会新生儿疾病筛查专业委员会副主任委员，广东省中西医结合学会中西医结合标准化专业委员会副主任委员。广东省临床检验质量控制中心专家组专家。

获广东省科技进步二等奖 2 项(第 1)、三等奖 1 项(第 1)，广州中医药大学科技一等奖 1 项(第 1)、二等奖 1 项(第 1)。获国家发明专利 1 项(第 1)。获国家食品药品监督管理局医疗器械(诊断试剂)生产批文 1 项(第 1)。主持国家级和省级课题 9 项，厅局级课题 1 项。第 1 主编由人民卫生出版社出版专著 5 本、广东科技出版社出版 2 本、第 3 主编科学出版社出版 1 本，副主编、编委多本。发表第一和通讯作者论文 60 多篇。已培养博士生、硕士生 20 多名。



徐宁:

男，1970 年 3 月出生，医学博士，主任技师，硕士研究生导师；广东省中医院芳村医院检验科主任。

1995 年毕业于首都医科大学生物医学工程专业，广东省健康管理学会检验医学专业委员会副主任委员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会常委，广东省预防医学会微生物与免疫学会常委，广东省肝脏病学会检验诊断专业委员会常委，广东省医师协会检验医师分会常委，广东省临床实验室管理专业委员会委员，广东省中医院“青年拔尖人才”，广州中医药大学“千百十工程”培养人才，中国合格评定国家认可委员会(CNAS)医学实验室认可技术评审员。

主要研究类风湿性关节炎的发病机理以及实验室检测试剂盒的研发与应用。已培养硕士研究生 5 名，参与培养博士、硕士研究生 20 余名；主编、参编人民卫生等出版社出版专著 8 部；先后在《中华检验医学杂志》、《临床检验杂志》等发表论文 60 余篇；主持、参与国家、省部等各级课题 20 余项，获省部级科技进步二等奖 2 项、三等奖 1 项，校级科技进步一等奖 2 项。



黄宪章:

男, 1970 年 2 月出生, 博士, 教授, 主任技师, 博士生导师, 广东省中医院检验医学部主任。

中华医学会检验分会青年委员会副主任委员兼生化学组委员, 中国医院协会临床检验管理专业委员会委员, 中国中西医结合学会检验医学专业委员会副主任委员, 中国合格评定国家认可委员会医学实验室认可主任评审员、医学参考实验室认可技术评审员, 中国医师协会检验医师分会个体化医疗分子诊断检验医学专家委员会和肾脏疾病专家委员会副主任委员, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会委员、临床应用生物化学与分子生物学分会理事, 中国医学装备协会临床检验装备技术专业委员会委员, 广东省医学会检验分会副主任委员兼管理学组组长和生化学组顾问, 广东省中西医结合学会检验专业委员会副主任委员, 广东省医院管理学会临床实验室管理专业委员会常务委员, 广东省临床检验质量控制中心专家, Cellular & Molecular Immunology、中华检验医学杂志、南方医科大学学报审稿专家, 微循环学杂志编委, 中华临床实验室管理电子杂志编辑委员会特邀编委。

获省科技进步二等奖 2 项(第 2 和第 3)、三等奖 2 项(第 2 和第 3)。主持国家自然科学基金面上项目 1 项、国家十二五课题华南分中心课题 1 项、国家十一五课题子课题 1 项、省自然科学基金 3 项、省科技计划项目 4 项。副主编教材 1 本、参编教材 2 本; 主编专著 6 本(第 1 主编 1 本, 第 2 主编 4 本, 第 3 主编 1 本), 副主编专著 3 本。发表第 1 作者和通讯作者论文 70 多篇, 其中在 Clinical Chemistry、Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 等 SCI 收录杂志发表论文 15 篇。第一导师培养 7 名硕士生, 5 名博士生。



万泽民:

男, 主管技师。广东省中医院大德路总院检验科生化组长。

长期从事临床生化检验及质量控制研究, 在专业期刊发表学术论文 10 余篇, 其中 1 篇第一作者被 MEDLINE 收录。参编学术专著 3 本, 参与各级科研基金 7 项。担任国家十二五项目《中国人群常用临床检验项目参考区间及相关技术支撑体系的建立》华南分中心项目秘书, 在多系统一致性评价及参考区间建立方面积累了一定的经验。



王建兵：

主任技师，医学硕士，硕士研究生导师，广东省中医院检验医学部大生化组组长。

中国合格评定国家认可委员会校准实验室认可专家，广东省中医院拔尖人才，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会委员，广东省中西医结合学会实验诊断专业委员会委员。

第 1 作者和通讯作者发表论文 30 多篇，其中在 SCI 收录杂志发表 1 篇；主编/副主编专著 4 本；主持课题 5 项；获省科技进步二等奖 2 项、三等奖 1 项。已培养 5 名硕士生。



李有强：

主管技师，博士研究生。广东省中医院大学城医院检验科生化组长。

近三年以第一作者或通讯作者发表 SCI 论著 3 篇。主持各级课题 5 项，参编学术专著 4 本。



柯培锋：

主任技师，现任广东省中医院总院检验科主任；中国合格评定国家认可委员会实验室认可主任评审员、评审组长；中国老年医学学会检验医学分会常委、代谢与肾病学组成员；广东省医学会检验分会青年委员会副主任委员、临床实验室管理学组成员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会常委兼秘书、生化专业组副组长，广东省医疗器械管理学会专家，广东省健康管理学会检验医学专业委员会常委，中国医药生物技术协会组织生物样本库分会中医药学组委员，广东省中西医结合学会实验医学专业委员会委员，广东省中医院朝阳计划

人才。《国际检验医学杂志》特邀审稿专家、青年编委，《现代检验医学杂志》审稿专家。近几年发表论文 20 多篇（其中 SCI 多篇）。编写专著 7 本，其中副主编 2 本（人民卫生出版社），编委 5 本（人民卫生出版社 3 本，科学出版社 1 本，广东科技出版社 1 本）。主持各级课题研究 5 项，参与国家重大科技专项、十二五等各级课题研究 10 多项。获国家专利 2 项。获广东省科技进步二等奖 2 项，广州中医药大学科技进步一等奖 1 项，院内成果奖 10 多项。

主要研究方向为临床检验标准化与实验室认可、临床生化检验等，2004 年开始负责科室筹建 ISO15189 质量体系工作并负责质量控制相关工作，在实验室认可、质量控制、检测系统性能评价与验证、风险管理、质量指标的制定与应用、临床检验技术应用等有一定的经验。作为 ISO 15189 评审组长带队评审过国内多家大型综合性医院和独立实验室。



蓝柳贵：

副主任医师，医学硕士，广东省医学会内分泌分会青年委员。

熟悉常见内科疾病的诊疗，擅长于中西医结合治疗糖尿病、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病胃肠病、甲状腺疾病、痛风、骨质疏松、更年期综合征等疾病，对中医药治疗内科疾病如感冒、发热、咳嗽、头痛、失眠、更年期综合征、糖尿病及糖尿病肾病、糖尿病胃肠病、糖尿病周围神经病、糖尿病心脏病、痛风性关节炎等有丰富的临证经验。



徐建华:

男，1976年2月生，医学博士，硕士生导师，主任技师。广东省中医院拔尖人才、青年岗位能手、二沙岛医院检验科主任。工作中一直从事临床生化与分子生物学研究。主持省级课题4项、厅级课题2项，校级课题4项；参与国家级等课题10多项；近年在《Clinical laboratory》、《World J Gastroenterology》、《中华医学杂志》、《中华检验医学杂志》和《临床检验杂志》等SCI收录和专业期刊发表论文40多篇，参编专著8本，获得省级和市级科技进步奖4项，国家实用新型专利1项。

目前担任中国合格评定委员会医学实验室评审员，广东省医学会检验医学分会信息与工程学组副组长，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会常委，广东省中西医结合学会实验医学专业委员会常委，广东省健康管理学会检验医学专业委员会常委，中国医药生物技术协会组织生物样本库分会中医药学组委员，广东省医学会检验分会生化学组委员，广东省肝病学会委员，广东省预防医学会青委员。《临床检验杂志》、《实用检验医师》、《中国组织工程研究与临床康复》、《热带医学杂志》审稿专家。



刘振杰:

硕士，广东省中医院芳村医院检验科生化组主管技师。

曾参与全国生化检验技师培训班授课2次，目前主持厅局级课题1项，参与省部级等课题5项，近年来发表文章7篇，中文核心期刊杂志发表论文2篇，参编专著4本。



赵玲：

医学博士，博士后，主任医师，硕士研究生导师。广东省中医院大学城医院内分泌科主任，

全国优秀中医临床人才，广东省千百十人才，广东省首批名中医师承项目指导老师。世界中医药联合会糖尿病分会常务理事，中华中医药学会糖尿病分会委员，广东省中西医结合学会内分泌分会常委，广东省中西医结合学会高血压分会常委，广东省中西医结合学会心理睡眠分会常委。

擅长：糖尿病及各种并发症、甲状腺疾病、痛风、骨质疏松、更年期综合征、各种电解质紊乱等内分泌代谢疾病以及内科杂病的中医及中西医结合诊治。主持省部级及厅局级课题 6 项，副主编著作一部，发表学术论文 40 余篇。



肖倩：

主管技师，硕士。广东省中医院大学城医院检验科免疫组长。

长期从事临床化学与免疫检验研究，在专业期刊发表学术论文 10 余篇，参编学术专著 1 本，主持厅局级科研基金 1 项，参与各级科研基金 4 项。



唐咸玉：

副主任医师，临床医学博士，广东省中医院二沙分院内分泌科主任。

广东省中西医结合学会内分泌专业委员会常务委员，广东省医师协会内分泌科医师分会委员，世界中医药学会联合会糖尿病专业委员会理事。

2001 起从事临床、科研及教学工作，擅长中西医诊治糖尿病及其并发症、痛风、骨质疏松症等代谢性疾病；对于甲状腺、垂体、肾上腺等内分泌疾病的中医、中西医结合诊治有较丰富的临床经验。善于使用经方古法治疗内科疑难杂病。

主持及参与多项研究课题，发表论文 20 余篇，参编著作 5 部，副主编 2 部。



石文：

硕士，广东省中医院二沙岛分院检验科主管技师。

主持厅局级课题 1 项，参与国家级省部级课题 4 项；发表专业论文 6 篇；参与编写论著 3 部。



魏华:

主任中医师，医学硕士，硕士研究生导师，广东省中医院总院内分泌科主任，全国老中医药专家路志正学术经验继承人。

广东省中西医结合学会慢性病管理委员会副主任委员，世界中医药联合会糖尿病分会常务理事，广东省医学会内分泌学会委员等职。

长期从事内分泌代谢病学中西医临床、教学与研究工作，在中医、中西医结合诊治内分泌代谢性疾病尤其是糖尿病、甲状腺病及其并发症、肥胖、痛风、肾上腺病、下丘脑-垂体病等方面具有丰富的临床经验和独到的诊治特色。

主持或参与近 30 项重大课题，主编和参编出版专著 10 余部，在国家级、省级杂志上发表相关论文 50 余篇，先后获得广州中医药大学科技进步奖、首届中华中医药学会“中医药传承高徒奖”、广州市政府抗击非典先进个人及广东省政府抗非三等功等奖励。



宋薇:

副主任医师，医学硕士，广东省中医院内分泌及代谢病科。广东省糖尿病学会青年委员，广东省中医药学会内分泌专业委员会委员，广东省中医药学会糖尿病专业委员会委员，中国中医院研究促进会内分泌学分会委员，广东省健康管理学会代谢与内分泌专业委员会委员。参与厅局级以上课题 5 项。

发表论文 10 余篇，副主编著作 1 部，参编著作 4 部。

主要研究方向：糖尿病及糖尿病慢性并发症的临床及基础研究及垂体和肾上腺疾病的研究。



刘振杰：

主任医师，医学博士，广东省中医院芳村内分泌科主任

中华中医药学会糖尿病分会委员，世界中联糖尿病专业委员会理事，广东省保健协会中医治未病专业委员会副主任委员，广东省中医药学会内科专业常务委员，广东省中医药学会糖尿病专业委员。

从事中西医结合治疗糖尿病、糖尿病周围神经病变、糖尿病胃肠病等糖尿病并发症以及甲亢、甲状腺炎、痛风等内分泌病代谢疾病。

理论上，提出了糖尿病“郁热”的病机认识，并以“扶脾抑胃法”治疗糖尿病；从“瘀热”论治糖尿病神经病变。主持参与国家级及省厅级课题研究 5 项，发表论文 20 余篇。

临床检验标准化与一致化

广东省中医院
庄俊华
2016年5月

陈文祥主任：

- ◆ 临床检验项目大致可分为两类，一类是有机小分子和无机离子，理论上可溯源至SI单位，可实现标准化；
- ◆ 另一类是生物大分子，主要是蛋白和核酸类，由于这类检验项目的复杂性，目前绝大多数没有参考方法，很难实现真正意义的标准化，但临床上同样希望检验结果是一致的、可比的。

标准化与一致化的定义

◆ 标准化 (standardization):

1. 某被测量的结果在不同检测系统之间是等值的。
2. 其可通过较高等级的一级参考物质和/或参考测量程序，使结果可溯源至国际单位制(SI)。

标准化与一致化的定义

◆ 一致化(harmonization):

1. 某被测量的结果在不同检测系统之间是等值的。
2. 其是通过溯源到某一参考物质或者基于协商一致的方法(如所有方法的均值)。
3. 但由于没有高级别的一级参考物质或参考测量程序，而不能溯源至国际单位制。

为什么要实现结果的标准化一致化

- ◆ 许多实验室的检测结果并不一致，但是临床学会公布的实验室检测的应用建议都是建立在实验室检测结果相一致的基础上。
- ◆ 当用不同检测方法测量同一分析物所得的结果不一致时，会严重地妨碍临床医师对患者的诊断和治疗。
- ◆ 实验室实际能力与临床医师期待之间存在显著的差距。

5

如何实现标准化和一致化

- ◆ 实现量值溯源是实现标准化的唯一途径



Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Clinical Biochemistry 42 (2009) 236–240

CLINICAL
BIOCHEMISTRY

Traceability as a unique tool to improve standardization in
laboratory medicine

Mauro Panteghini *

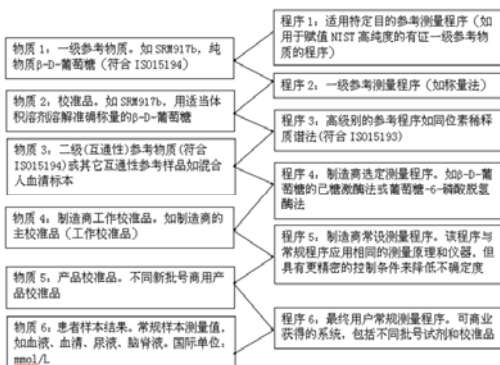
ISO 17511新版（草案）对溯源的分类

分类	溯源到SI单位	一级参考测量程序	一级参考物质	二级参考物质	举例
1	有	有	有	可能有	电解质、葡萄糖、皮质醇、肌酐、某些甾体类激素等
2	有	有	有	有	糖化血红蛋白、CRP白
3	有	有	无	有	酶、凝血因子
4	无	无	无	有（约定）	某些蛋白质，肿瘤标记物，HIV
5	无	无（有约定的赋值方案）	无	无	TSH
6	无	无	无	无	某些蛋白质，D二聚体，EB病毒，水痘带状疱疹病毒，肿瘤标记物等

第一种情况

- ◆ 有一级参考测量程序
- ◆ 有一级参考测量物质
- ◆ 计量上能溯源到SI单位
- ◆ 如CRM、SRM、葡萄糖、胆固醇、皮质醇、肌酐等电解质类物质、代谢物类物质和某些甾体类激素及甲状腺激素等。

定义被测量（如血液、血清、尿液、脑脊液中D-葡萄糖浓度）

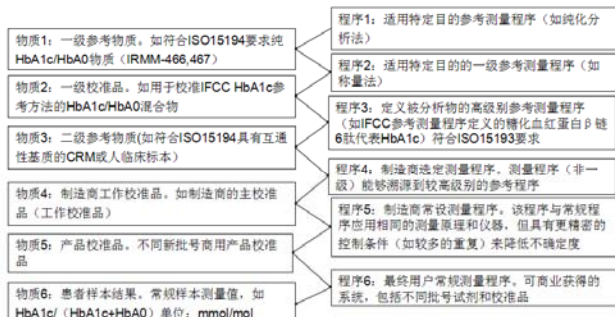


具有一级参考测量程序和一级校准品, 能在计量上完全溯源到 SI 的校准等级图

第二种情况

- ◆ 有一级参考测量程序
- ◆ 有一级参考测量物质
- ◆ 计量上能溯源到SI单位 (由参考测量程序定义被测物)
- ◆ 如: Hb A1c, CRP

定义被测量 (如全血中HbA1c的mol分量, 国际单位mmol/mol)



具有一级参考测量物质和一级参考测量程序 (由该参考测量程序定义被测物), 计量上能溯源到SI的校准等级图

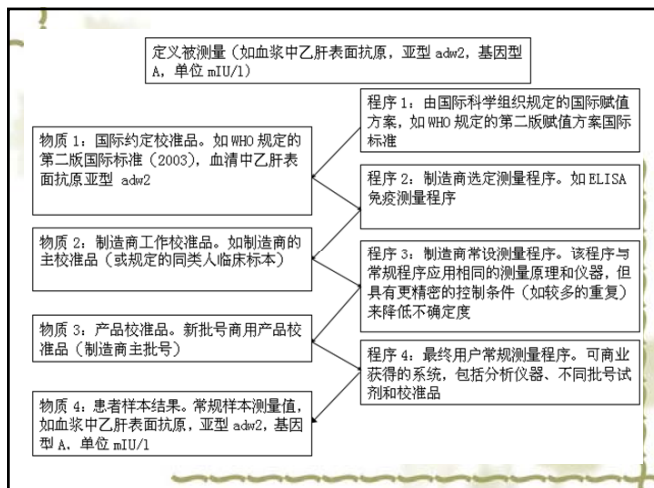
第三种情况

- ◆ 有定义被测物的一级参考测量程序
- ◆ 无一级参考测量物质, 有二级校准品
- ◆ 计量上能溯源到SI单位
- ◆ 此模式不适合测质量(mass), 适合活性(activity)的可测量的分析物
- ◆ 如: 酶、凝血因子



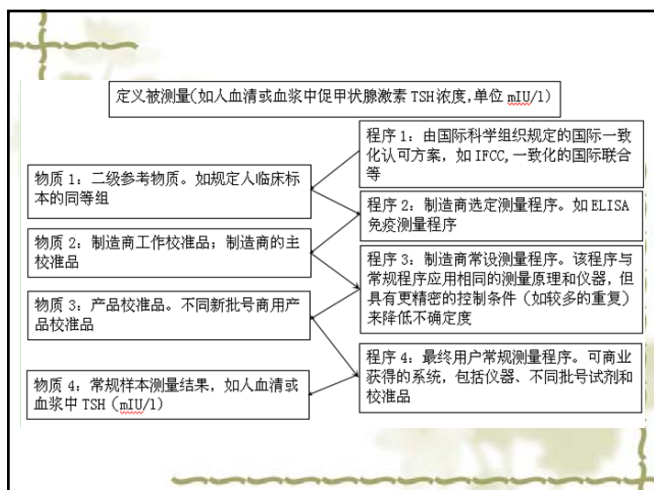
第四种情况

- ◆ 无国际约定参考测量程序
- ◆ 有国际约定校准品（非一级）；所定值的国际约定校准品，其定义不是根据国际单位，而是基于任一单位（如WHO国际单位，其可能是依据生物学反应或机体内不能定量测量的其它特性）。
- ◆ 计量上也不能溯源到SI单位
- ◆ 属于这种情况的检验项目约有300种，如体液中的某些蛋白激素、抗体、肿瘤标记物等。



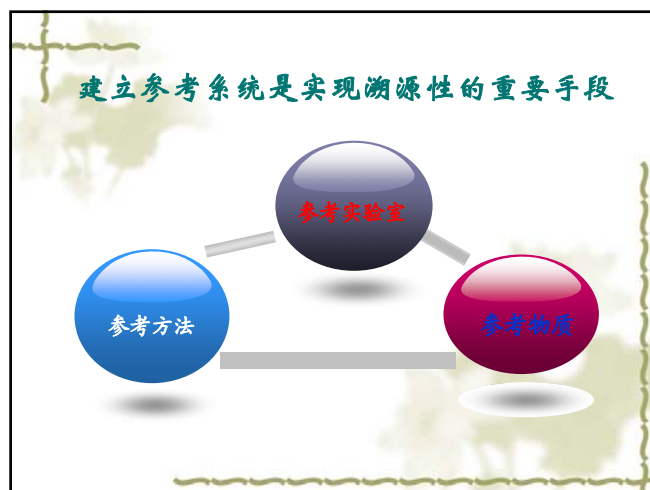
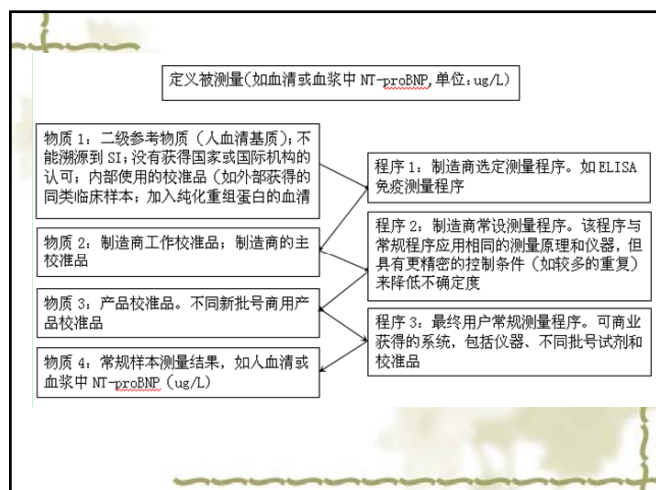
第五种情况

- ◆ 无国际约定参考测量程序
- ◆ 无国际约定校准品，有约定的赋值方案
- ◆ 计量上不能溯源到SI
- ◆ 但能够溯源到国际一致化方案
- ◆ 如：TSH



第六种情况

- ◆ 无国际约定参考测量程序
- ◆ 无国际约定校准品
- ◆ 计量上不能溯源到SI
- ◆ 厂家建立“内部”测量程序和校准品
- ◆ 如：D-二聚体、肿瘤标记物如癌抗原125 (CA125)、衣原体抗体等分析物等



参考系统的作用

- ◆ 建立参考方法
- ◆ 制备参考物质
- ◆ 为实现不同医疗机构间检验结果互认提供技术平台
- ◆ 为非配套检测系统的校准品赋值
- ◆ 为互通性好的室间质评盲样赋值
- ◆ 常规检测系统分析性能的确证
- ◆ 基质效应的评价
- ◆ 测量不确定度的评定

参考系统的历史与现状

- ◆ 2个重要推动因素: 室间质评 (CAP), 疾病控制 (美国 CDC 血脂标准化计划)
- ◆ 为参考系统发展作出重要贡献的组织和机构:
 - 美国疾病控制与预防中心 (美国 CDC)
 - 美国病理学家协会 (CAP)
 - 美国临床化学学会 (AACC)
 - 美国国家标准技术研究所 (NIST)
 - 德国临床化学与检验医学学会 (DGKL)
 - 欧盟参考物质与参考测量研究院 (IRMM)
 - 比利时根特大学

The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)

- ◆ JCTLM (国际检验医学溯源联合委员会) 由国际计量局 (CIPM)、国际临床化学与检验医学联合会 (IFCC) 和国际实验室认可合作组织 (ILAC) 于 2002 年共同成立。
- ◆ 主要工作: 分为 2 个工作组。工作组 1 对现有参考方法和参考物质进行鉴别和评审工作; 工作组 2 负责参考测量实验室评审工作。依据 ISO 15193、ISO 15194、ISO 15195 以及 ISO/IEC 17025 开展工作。
- ◆ 网址 <http://www.bipm.org/en/committees/jic/jctlm>

哪些项目具有参考方法/参考物质

- ◆ JCTLM 网站
- ◆ 《医学实验室质量体系文件编写指南》第二版, 第五十八章, 量值溯源, P527

临床检验参考方法

◆生化项目主要由JCTLM工作组1评审，依据ISO 15193《体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—参考测量程序的说明》

- 酶类：ALT、AST、LDH、GGT、AMY、CK、ALP等
原理：分光光度法
- 代谢物：血脂、葡萄糖、尿素、肌酐、尿酸、胆红素、叶酸等
原理：超速离心/沉淀/分光光度法/同位素稀释质谱分析(ID/MS)
- 激素：T3、T4、皮质醇、雌二醇、雌三醇、孕酮、睾酮等
原理：同位素稀释质谱分析(ID/MS)
- 离子：钠、钾、氯、钙、镁等
原理：离子交换色谱、原子发射光谱、原子吸收光谱、热电离质谱、库仑法、重量法、电感耦合等离子体质谱等

临床检验参考方法

◆血细胞参考方法主要由国际血液学标准化委员会(ICSH)公布

- 血红蛋白：氰化高铁血红蛋白法
- 红细胞计数、白细胞计数：Coulter ZBI法计数
- 血小板计数：流式细胞仪间接法
- 红细胞压积：微量离心法
- 白细胞分类：显微镜法
- 网织细胞计数：流式细胞计数和活体染色

临床检验参考物质

◆国际参考物质主要由美国国家标准技术研究所(NIST)和欧盟参考物质与参考测量研究院(IRMM)生产

◆由JCTLM工作组1评审，依据ISO 15194《体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—参考物质的说明》

◆常用的一些参考物质：

- NIST: SRM912a(尿素)、SRM916a(胆红素)、SRM917c(葡萄糖)、SRM927d(总蛋白)、SRM909c(多项人血清)SRM965b(葡萄糖)、SRM967a(肌酐)...
- IRMM:ERM-AD454-457/IFCC (血清酶)...
- 国家标准参考物质：胆固醇标准物质GBW09203a和GBW09203b(一级标准)、血清参考物质GBW09138(二级参考物质)...

临床检验参考实验室

◆由JCTLM工作组2评审，应满足3个条件：

- (1)使用JCTLM公布的参考测量程序
- (2)通过ISO/IEC17025校准实验室和ISO15195参考实验室认可
- (3)参加国际参考实验室间比对 (RELA)

◆JCTLM列出实验室主要分布在德国、意大利、西班牙、英国、比利时、以及日本ReCCS。如ALT有4家实验室提供参考测量服务：德国DGKL、Instand e.V.、西班牙LREC、意大利的CIRME

◆美国有自己的体系，比如CDC的胆固醇参考实验室网络(CRMLN)，AACC的糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)

我国参考系统的历史与现状

◆我国参考系统研究

- 上世纪90年代，李健斋教授领导的卫生部老年医学研究所建立了血脂候选参考方法。他们的实验室是国内最早纳入国际网络的参考实验室。
- 杨振华教授指导建立的我国临床酶学参考实验室网络取得明显进展，检测能力与国外实验室相当。
- 卫生部临检中心血液室、深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司建立了血细胞分析参考体系。
- 2011年上海临检中心糖化血红蛋白项目纳入IFCC参考实验室网络

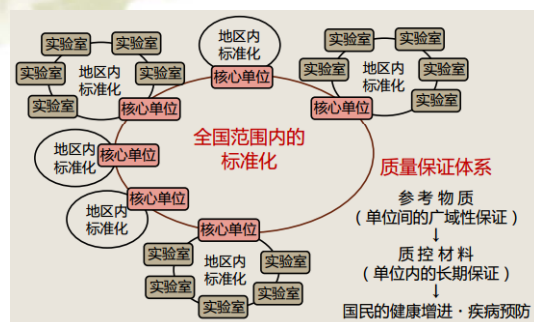
广东省中医院检验医学部 医学校准实验室

- ◆2005年筹备建立
- ◆2007年参加RELA国际比对
- ◆2012年2月通过CNAS认可
- ◆2016年1月有三个项目进入JCTLM网站

广东省中医院检验医学部 医学校准实验室

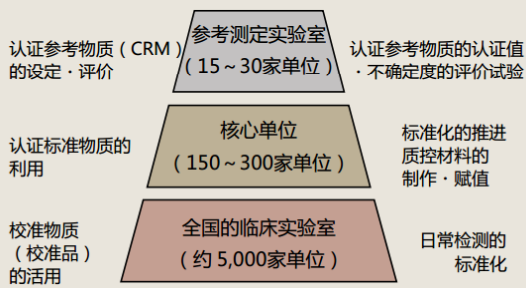
代谢物和底物 LC-MS/MS (液相色谱-串联质谱): Cr。 紫外分光光度法: UA、Urea、Glu、TBIL	非肽激素 LC-MS/MS (液相色谱-串联质谱): E3、E2
酶类 (IFCC, 37°C) ALT、AST、ALP、GGT、CK、LDH、Amylas	血常规 WBC、RBC、PLT、Hb、HCT
蛋白质 (双缩脲法): TP	

日本开展全国临床检验标准化的模式



日本开展全国临床检验标准化的模式

实验室的等级结构与参考物质·质控材料的使用方法



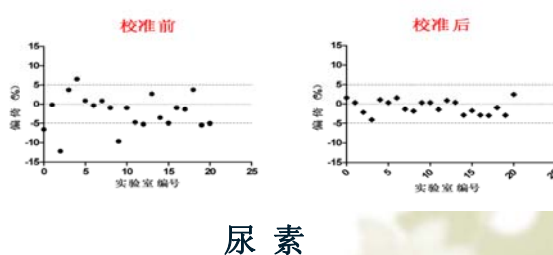
与广东省临检中心合作,为临床实验室提供标准化和一致化服务

时间	参加医院	项目	目的
2008年 7-12月	广州市10 家医院	3项: ALT、AST、GGT	初步调查
2013年 3-8月	广州市23 家医院	29项: 标准化测量项目: 共11项 (ALT、AST、CK、LDH、ALP、GGT、GLU、TP、T-BIL、Urea、AMS); 一致化研究: 共18项 (TP、Alb、DBIL、Cr、UA、 α -HBDH、CK-MB、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Apo-A、Apo-B、Tca2+、P、Mg2+、K+、Na+、Cl-)	第一次标准化和一致化调查
2013年 9-12月	广州市21 家医院	29个项目, 同上。	第二次标准化和一致化调查
2014年 5-8月	广州市21 家医院	共20项: 代谢物 (5项): Glucose、Urea、Cr、UA、TBIL; 离子 (3项): K、Na、Cl; 脂类 (4项): T-CHO、TG、HDL、LDL; 蛋白 (1项): TP	进行了校准, 实现了检验结果标准化和一致化。
2015年 3-8月	广东省43 家医院	肝功能6项: ALT、AST、GGT、ALP、TP、TBIL	肝功能项目正确度验证

2015年43家实验室参加肝功能正确度验证



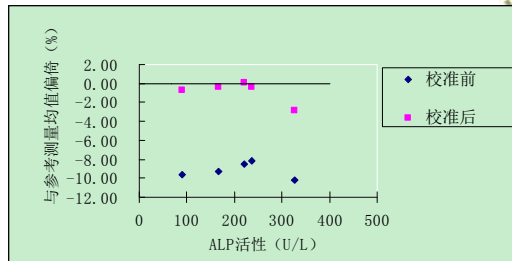
检验结果标准化效果明显



尿素

应用参考方法实现ALP测量结果的溯源性

- 某系统用参考方法赋值血清校准生化分析仪前、后，ALP临床测量结果与参考方法测量结果的偏倚分析(%)



主要内容

- 一、风险管理的必要性
- 二、ISO/TS 22367介绍 (EP-23、18)
- 三、内分泌激素检验的风险管理
- 四、风险管理实施途径

通过风险管理 降低内分泌激素检验差错率

徐 宁

广东省中医院
2016年5月·广州

为什么要实施风险管理？



QC → QA → TQM ?

ISO15189:2012

4.14.6 风险管理

当检验结果影响患者安全时，实验室应评估工作过程和可能存在的问题对检验结果的影响，应修改过程以降低或消除识别出的风险，并将做出的决定和所采取的措施文件化。



Risk management for patient safety in medical laboratory

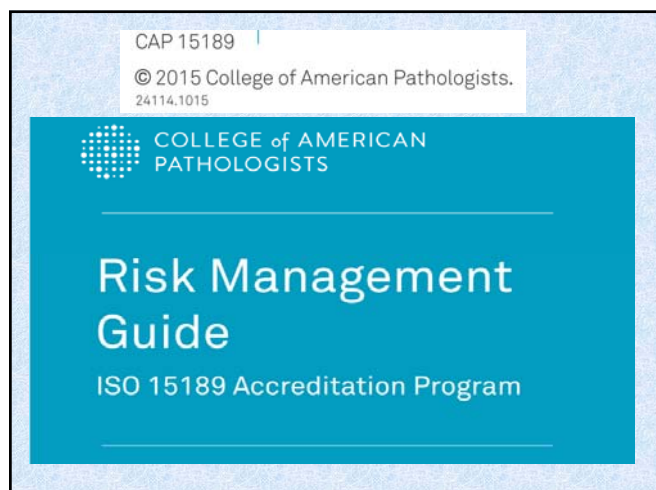
ISO15189 :2003 ?
ISO15189 :2007 ?

患者安全：

诊疗过程中所采取的必要措施，以避免或预防患者出现不良的结果或伤害，包括预防错误（Error）、偏倚（Bias）与意外（Accident）



- ◆2004年，美国CMS 和CDC建立等效质量控制（EQC）：实施能产生等效质量检测的质控程序。即只要实验室能满足一定的条件，对稳健的检测系统降低QC要求。
- ◆2005年，CMS和CLSI合作，起草了 EP- 23文件，即“基于风险管理的实验室质量控制”
- ◆2014年—2015年美国CMS、CLIA开展IQCP培训计划
- ◆2016年起：取消等效质量控制（EQC），可以实施IQCP或者满足CLIA QC的规定



不合格标本 : 2-3 %
“张冠李戴”标本 : 5/10万
危急值漏报率 : 2-3 %
... ..

实验流程由人来控制本身就是一种风险

用软件管理仪器和人，规避人员差异带来的风险



临床实验室质量控制的发展

- 第一代 Shewhart控制图、Levey – Jennings 质控图
- 第二代 Westgard多规则控制图
- 第三代 选择或设计特定的质控规则
- 第四代 全面质量管理 (TQM)
- 第五代 六西格玛质量管理 (Six Sigma)
- 第六代 等效质量控制 (EQC)
-
- Future 风险管理 (risk management)



FROM REPORTING ERRORS TO MANAGING CLINICAL RISK

----从报告“错误”到临床风险管理



13

主要内容

- 一、风险管理的必要性
- 二、ISO/TS 22367介绍 (EP-23、18)
- 三、内分泌激素检验的风险管理
- 四、风险管理实施途径

风险管理

- 风险管理最早起源于美国，在上世纪三十年代，由于受到世界性经济危机的影响，美国约有40%左右的银行和企业破产，经济倒退了约20年。
- 中国对于风险管理的研究开始于八十年代。一些学者将风险管理和安全系统工程理论引入中国，在少数企业试用中感觉比较满意。

风险与危机不同

15

风险管理：系统地应用管理政策、程序和做法，分析、评价、控制和监控风险。

目的：是将可避免的风险、成本及损失极小化

理想：以最少的资源化解最大的危机。

Risk management is defined as the systematic application of management policies, procedures, and practices to the tasks of analyzing, evaluating, controlling, and monitoring risk (ISO 14971).

风险管理过程

- 识别风险： 不合格标本分析 统计分析（室内质控、室间质评）

识别风险： (hazard)



不合格标本分析 统计分析（室内质控、室间质评）

管理评审 内部审核 投诉 不符合项



分析、评价、控制和监控风险

17

往复循环 Life Cycle Risk Management Process

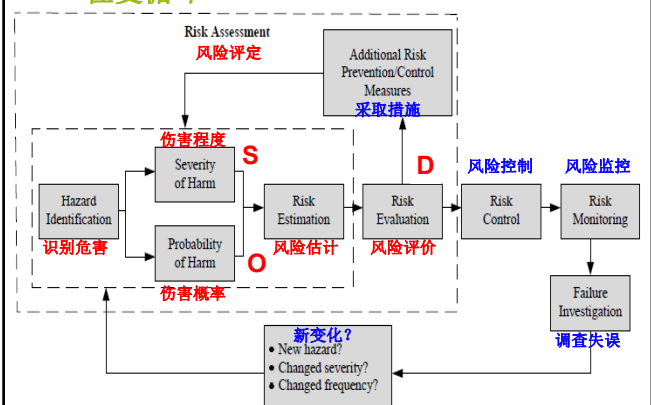


Figure 2. Risk Management Process

风险管理工具

- ISO14971 : 2007, Medical devices-Application of risk management to medical devices. (EP22-P)
- CLSI guideline EP18-A2, "Risk management techniques to identify and control error sources"
- CLSI guideline EP23-A, "Laboratory quality control based on risk management" (C24-A3)
- ISO/TS 22367:2008(E), Medical laboratories -Reduction of error through risk management and continual improvement
- ISO 31000:2009, Risk management - Principle and guidelines (ISO 31010)

19

FROM REPORTING ERRORS TO MANAGING CLINICAL RISK

$$\text{Risk} = \text{Occurrence} \times \text{Severity}$$

$$R = O \times S$$

$$\text{风险} = \text{事故频率} \times \text{危害程度}$$

20

风险的严重程度—其他类型

可能性 P 等级	1 不可能发生	2 几乎不发生	3 很少发生	4 偶尔发生	5 可能发生	6 经常发生
严重度 L 等级						
1 (无影响)	IV	IV	IV	IV	IV	III
2 (轻微的)	IV	IV	III	III	III	II
3 (较小的)	IV	III	III	II	II	II
4 (较大的)	IV	III	II	II	II	I
5 (重大的)	IV	III	II	II	I	I
6 (特大的)	III	II	II	I	I	I

21

Each failure mode was ranked on estimated frequency of occurrence (O), probability that the failure would remain undetected later in the process (D) and severity (S), each on a scale of 1-10. Human errors turned out to be the most common cause of failure modes. Failure risks were calculated by Risk Priority Numbers (RPNs) = $O \times D \times S$.

$$\text{风险指数} = \text{事故频率} \times \text{危害程度} \times \text{不可探测度}$$

$$\text{RPN} = O \times S \times D$$

22

风险管理的研究方法

- 定性分析方法和定量分析方法（半定量）
- 定性分析方法

通过对风险进行调查研究，做出逻辑判断的过程。（Control point 控制点）

- 标本摆放顺序颠倒，危急值错报
- A、B患者错位，标本留取错误

23

风险管理的研究方法

- 定量分析方法

采用系统论方法，将若干相互作用、相互依赖的风险因素组成一个系统，抽象成理论模型，运用概率论和数理统计等数学工具定量计算出最优的风险管理方案的方法。

24

实验室误差的当前水平

DE GRUYTER DOI 10.1515/clin-2013-0597 Clin Chem Lab Med 2013; 51(3): 229–241

Opinion Paper

Giuseppe Lippl*, Kathleen Becan-McBride, Darina Behúlová, Raffick A. Bowen, Stephen Church, Joris Delanghe, Kjell Granqvist, Steve Kitchen, Mads Nybo, Matthias Naucek, Nora Nikolac, Vladimir Palicka, Mario Plebani, Sverre Sandberg and Ana-Maria Simundic

Prenanalytical quality improvement: in quality we trust

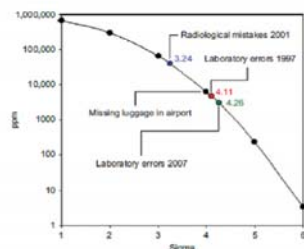


Figure 1 Six sigma metrics of laboratory errors.

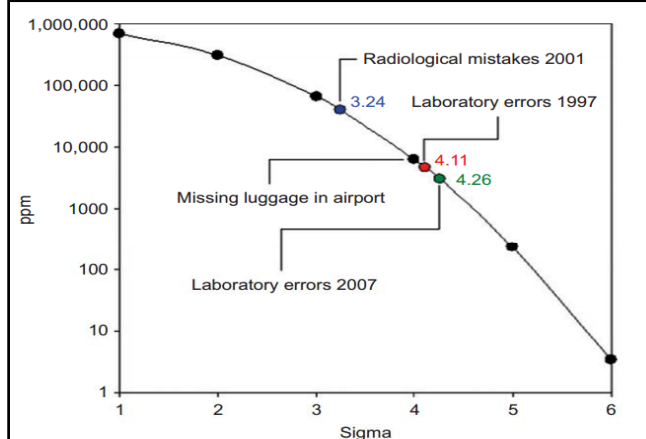
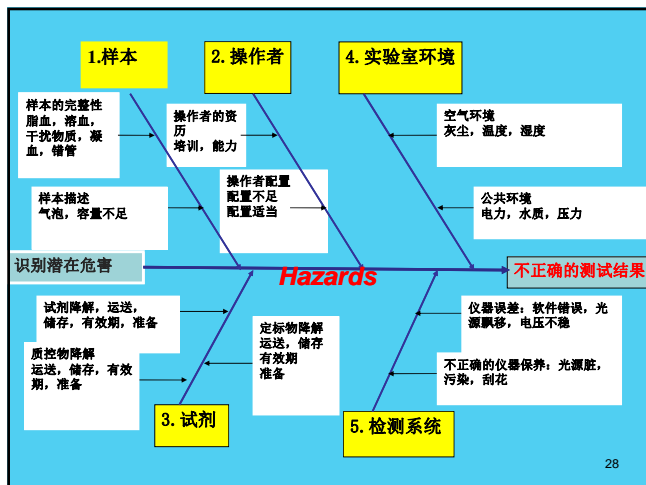


Figure 1 Six sigma metrics of laboratory errors.

不良品率	合格率 (%)	西格玛值
3.4	99.99966	6
230	99.977	5
6200	99.38	4
66800	93.32	3

6 σ 理论认为，大多数企业在3 σ ~4 σ 间运转，也就是说每百万次操作失误在6210~66800之间，这些缺陷要求经营者以销售额的15%~30%的资金进行事后的弥补或修正，而如果做到6 σ （做100万件事情，其中只有3.4件是有缺陷的），事后弥补的资金将降低到约为销售额的5%。

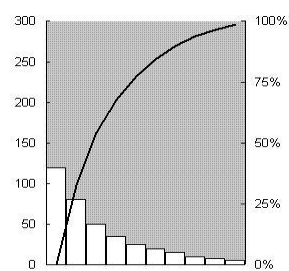
27



28

两个理论——宏观管理

- 重视每一次发生的**重大差错**（**冰山理论**）
- 关注**主要问题**（**帕累托理论**）



29

EP23的用途

（基于风险管理的质量控制计划）

- EP23适用于基于ISO标准建立QCP
- QCP应基于个性建立（IQCP，急诊、罕见、手工）
- QCP应基于检验项目的临床用途
- QCP应基于认可要求、医管要求、厂商要求。

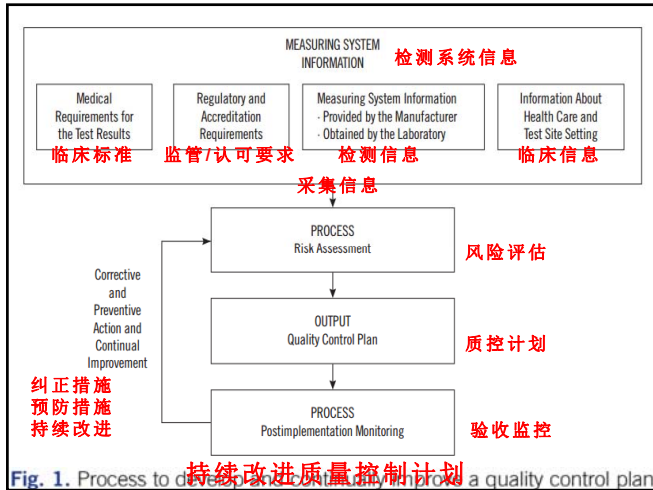
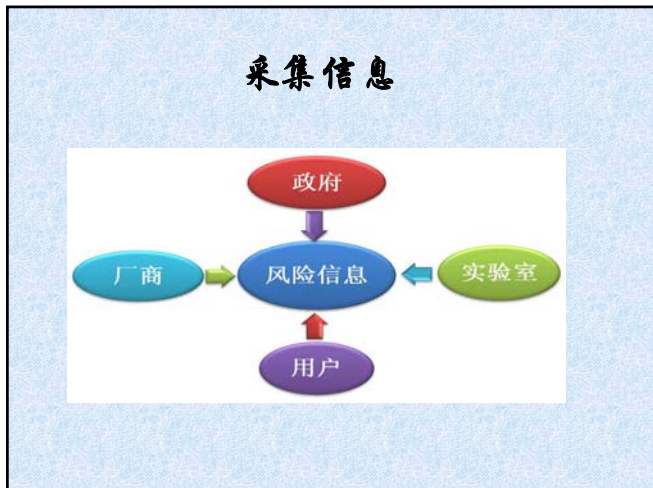


Fig. 1. Process to develop and continually improve a quality control plan

Information	Source
Regulatory and accreditation requirements <ul style="list-style-type: none"> Mandated QC procedures Required quality assurance activities Regulatory agency recall and device failure notifications 	Regulatory authorities; accreditation agencies
Measuring system information <ul style="list-style-type: none"> Intended use (including limitations, warnings, and precautions) Environmental requirements Instructions for calibration, maintenance, use, and reagent storage Calibrator traceability information QC features Risk mitigation recommendations 	<i>In vitro</i> diagnostic (IVD) manufacturer
Laboratory information <ul style="list-style-type: none"> Environmental conditions, including facilities and utilities, and existing controls Installation/operational qualification reports Operator training and competency Internal performance evaluation/verification data External performance data (eg, proficiency test results) Process map covering the steps analyzed 	Laboratory
Publications and reports from laboratory peers <ul style="list-style-type: none"> Published performance evaluations Published clinical studies Other users (eg, user groups, listservs, forums) 	Laboratory
Clinical information <ul style="list-style-type: none"> Clinical applications for use of a test result Biological reference intervals and clinical decision levels Foreseeable medical errors that could result from incorrect, delayed, or no results The severity of patient harm that would result from the hazardous situations 	Laboratory, in consultation with medical users of the test results



Row #	Targeted Failure Mode (Hazard)	Measuring System Feature or Recommended Action	Known Limitations of Feature or Recommended Action	Control Process Effective?	The QCP Actions Required to Address Known Limitations	Residual Risk Acceptable? (Yes/No)
4	Incorrect results due to low-volume sample	Low-volume sample detector identifies samples with low volumes. Optical sensor detects meniscus in pipettor to ensure that the sample volume is at the appropriate level or a system error will be generated and no result will be displayed.	System may fail to detect a slightly low-volume sample and generate an incorrect result.	Partial	Manufacturer recommendations: None – automated low-volume sample detector. Laboratory-implemented control processes: – Monitor frequency of low-volume error messages and counsel staff collecting specimens. – Implement procedural step to examine pediatric samples to ensure that adequate volume of sample is presented to measuring system; train staff on procedure.	Yes

Row #	Targeted Failure Mode (Hazard)	Measuring System Feature or Recommended Action	Known Limitations of Feature or Recommended Action	Control Process Effective?	The QCP Actions Required to Address Known Limitations	Residual Risk Acceptable? (Yes/No)
13	Incorrect or unavailable results due to power fluctuations	Protect the system from power fluctuations.	No internal system checks on power fluctuations	N/A – No system control processes for power fluctuations.	Manufacturer recommendations: – Protect the measuring system from power fluctuations. Laboratory-implemented control processes: – Use emergency power outlets in hospital. – Purchase an uninterruptible power supply (UPS) for measuring system in outpatient clinic. – Monitor UPS battery function and replace as needed.	Yes

主要内容

- 一、风险管理的必要性
- 二、ISO/TS 22367介绍 (EP-23、18)
- 三、内分泌激素检验的风险管理
- 四、风险管理实施途径

故事的展开:

时间 地点 人物 事件.....



38

三种方法来控制风险

- ✓ Reduce **Severity**
 - 降低**严重程度**
- ✓ Decrease **Occurrence**
 - 降低**发生频率**
- ✓ Increase **Detectability**
 - 增加可**探测性**



风险指数 = 事故频率 × 危害程度 × 不可识别度

RPN = O × S × D

临床免疫工作的特点

检测指标重要: HIV、CTN、MYO、激素.....

影响因素多: 环境温、湿度
不同抗原、抗体间干扰
药物、饮食

量值溯源缺陷: 不统一、结果不可比

条件限制: 质控品: 阴性质控品
检出限: 试剂盒未做说明
阴阳性符合率: 标准血清盘、诊断明确的患者标本

.....

高风险人员—控制

加强人员培训管理

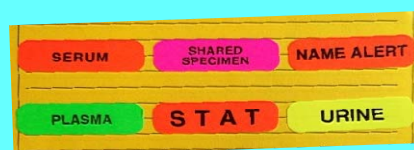
考核: 理论+实际操作

A.不分风险程度 (常规出卷-打分-公布成绩)

B.分风险程度 (5、4、3、2、1)



高风险标本



42

标本采集“张冠李戴”

事故反馈制度

制定、公示标本存储时间

统计资料显示错误率：3 /10万

系统自动与历史结果核对

规范标本采集流程

主要原因：
 (1) 先采集标本，后贴条码——混淆标本
 (2) A、B患者的采血管混和
 (3) 患者识别错误（调床、不认真核对）

43

Severity (S) -- 危害程度

影响程度	具体标准（受影响的严重性）	分级
无警报的危险	与政府管理规则相冲突或影响安全工具运行，无警报	10
有警报的危险	与政府管理规则相冲突或影响安全工具运行，但有警报	9
极高度影响	项目或工具不实用，主要功能缺失	8
高度影响	项目或工具具有可操作性，但是性能水平减少，使用者不舒服	7
中度影响	项目或工具具有可操作性，但是常用的项目不实用，使用者不舒服	6
低影响	项目或工具具有可操作性，但是常用的项目的性能水下低下，使用者不满意	5
极低影响	个别次要项目不符合，且缺陷大部分人都发现	4
轻微影响	个别次要项目不符合，且缺陷有一半的人都会发现	3
极轻微影响	个别次要项目不符合，且缺陷由专业知识的人才会发现	2
无影响	没有影响	1

Occurrence (O) -- 出现的概率

故障发生率	故障的比例	分级
极高：不可避免的故障	$\geq 1/2$	10
	1/3	9
高：反复出现的故障	1/8	8
	1/20	7
中：偶然出现的故障	1/80	6
	1/400	5
	1/2000	4
低：极少出现的故障	1/15000	3
	1/150000	2
微量：几乎不可能出现的故障	$\leq 1/1500000$	1

Non-detectability (D) -- 不可探测度

检出标准	具体标准（设计的控制标准发现原因的可能性）	分级
不能检出	设计的控制标准完全不能发现原因	10
极微水平检出	设计的控制标准极微水平发现原因	9
微量水平检出	设计的控制标准微量水平发现原因	8
极低水平检出	设计的控制标准极低水平发现原因	7
低水平检出	设计的控制标准低水平发现原因	6
中等水平检出	设计的控制标准中等水平发现原因	5
高水平检出	设计的控制标准高水平发现原因	4
很高水平检出	设计的控制标准很高水平发现原因	3
极高水平检出	设计的控制标准极高水平发现原因	2
完全检出	设计的控制标准完全能发现原因	1

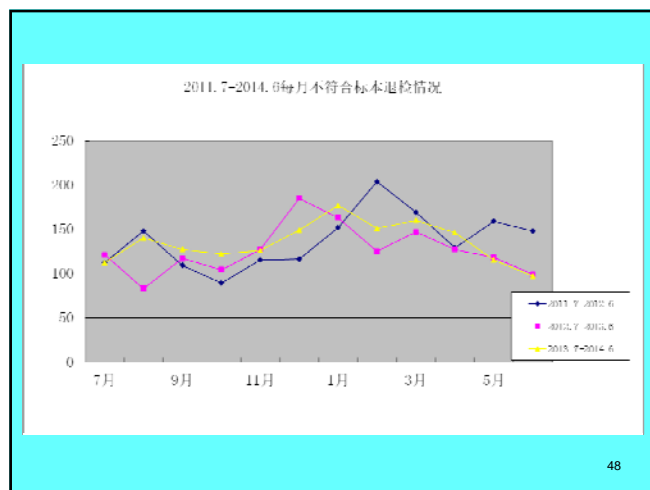
不同时间段的RPN值及标本的不合格率对比

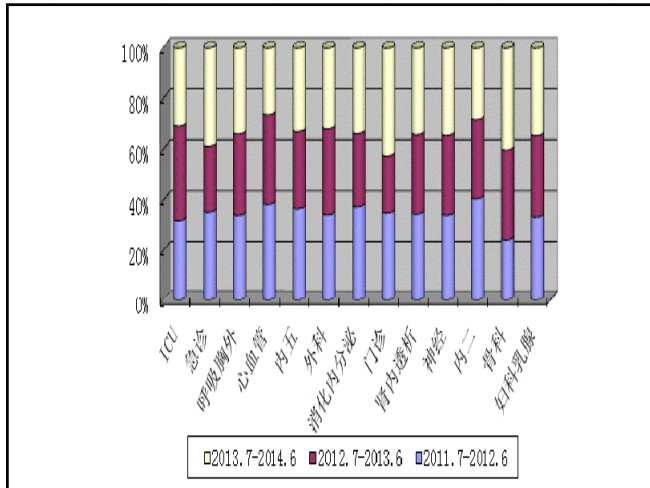
时 间	送检标本总数	差错标本总数	差错率 (%)	Sigma	RPN值
2011. 7-2012. 6	349777	1650	4.717	4.1	622
2012. 7-2013. 6	373954	1516	4.054	4.2	545
2013. 7-2014. 6	432462	1622	3.751	4.2	439
2014. 7-2014. 12	224758	799	3.557	4.2	571

四个突出问题三年RPN值

项 目	2011. 07-12. 06	2012. 07-13. 06	2013. 07-14. 06	2014. 07-12
血液凝固、凝块	196	168	168	196
不符合留取条件	84	63	84	72
溶血、严重脂血	84	84	63	84
动脉血错采静脉血	70	56	56	63

47





2011.7-2014.6 临床科室不符合标本退检情况			
	2011.7-2012.6	2012.7-2013.6	2013.7-2014.6
门诊	93	59	112
ICU	388	447	370
妇科乳腺	40	38	41
骨科	49	70	80
呼吸	134	125	132
急诊	313	227	341
内二	58	44	40
消化内分泌	93	71	83
内五	89	89	89
神经	80	73	80
肾内透析	85	76	83
外科	98	96	90
心血管	119	108	81

Pre-analytical errors management in the clinical laboratory: a five-year study
Angeles Giménez-Marin¹, Francisco Rivas-Ruiz², María del Mar Pérez-Hidalgo³, Pedro Molina-Mendoza⁴

¹Clinical Laboratory, Hospital de Antequera, Antequera, Málaga, Spain

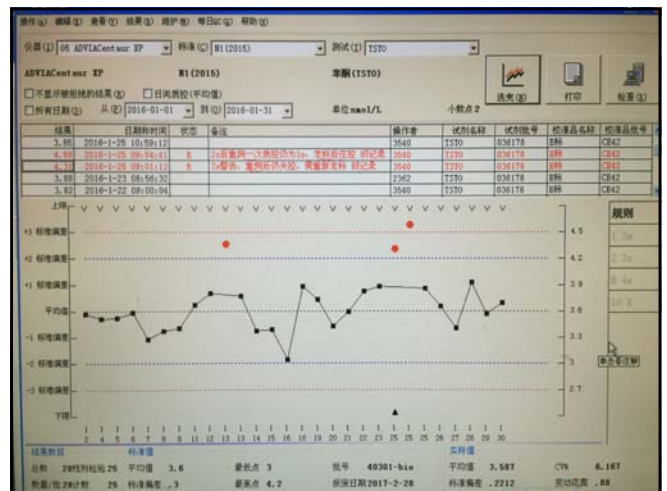
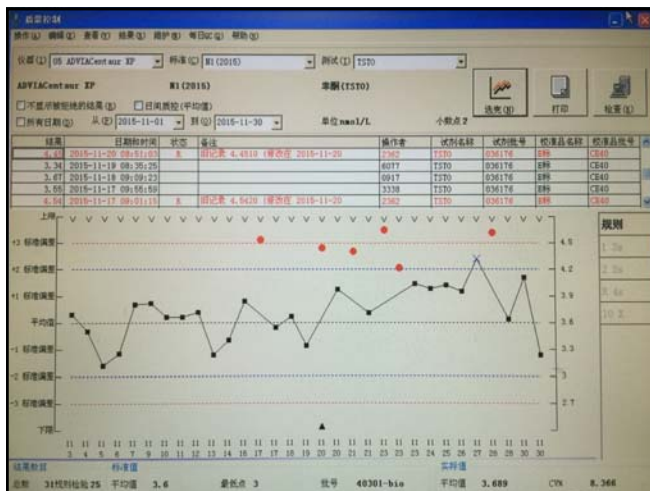
TABLE 3. Average Six Sigma values for indicator *Biochemia Medica 2014;24(2):248-57*

Year	2007		2008		2009		2010		2011		Total	
Indicator	N	6 Sigma	N	6 Sigma	N	6 Sigma	N	6 Sigma	N	6 Sigma	N	6 Sigma
Haemolysed	12,161	2.90	16,202	2.80	15,075	2.80	10,127	3.00	12,262	3.00	65,827	2.90
Clotted	2,264	3.70	2,410	3.70	2,090	3.80	1,907	3.80	1,937	3.80	10,608	3.70
Inadequate container	176	4.60	121	4.70	118	4.70	79	4.80	73	4.90	567	4.70
Insufficient sample	483	4.30	596	4.20	643	4.20	471	4.30	422	4.30	2,615	4.20
No blood sample sent	1,940	3.80	1,972	3.80	2,138	3.70	1,734	3.80	1,993	3.80	9,777	3.80
No urine sample sent	2,487	3.70	2,561	3.70	2,588	3.70	2,307	3.70	2,518	3.70	12,461	3.70
Total incidents	19,511	2.60	23,862	2.50	22,652	2.60	16,625	2.80	19,205	2.70	101,855	2.70
Non-Cfity critical error			37		28		33		36			
LIS critical error	60		48		48		26		31		213	
Total critical errors			85	4.80	76	4.80	59	4.90	67	4.90	287	4.90
Total requests	141,561	100*	149,511	105.62*	153,402	108.36*	151,057	106.71*	155,910	110.14*	751,441	

*Requests (Base 100 = 2007)

高风险设备

- POCT设备
- 高故障设备
- 部分关键项目不稳定的设备



Evaluating laboratory key performance using quality indicators in Alexandria University Hospital Clinical Chemistry Laboratories
Mostafa M. Rizk^a, Adel Zaki^b, Nermine Hossam^a and Yasmin Aboul-Ela^a

Parameter	Phase I			Phase II			Total error
Analyte	BIAS	SD	Sigma	BIAS	SD	Sigma	TEa
Albumin	0.05	0.06	5.38	0.08	0.07	3.76	0.35
T. Bil	0.2	0.14	1.42	0.08	0.11	2.83	0.4
Calcium	0.22	0.26	2.96	0.11	0.21	4.24	1
Chloride	1.96	2.53	1	0.57	1.39	2.83	4.5
Cholesterol	11.27	3.71	2.35	3.6	3.95	4.15	20
CK	30.77	4.41	6.63	6	5.16	10.47	60
LDH	30.33	12.91	2.3	11.33	13.04	3.73	60
<3	Problem test						
3-6	Suitable for purpose			Sigma Scale = (%TEa-%Bias)/%CV			
>6	World class						

分析性能未达到3σ的主要原因

QGI	主要原因
< 0.8	精密度
0.8 ~ 1.2	精密度 + 正确度
> 1.2	正确度

质量目标指数 (quality goal index QGI)

$$QGI = \text{bias \%} / (1.5 \times CV)$$

**室内质控、室间质评总结表
(2016年2月)**

项目	靶值	CV% (≤8.33%)	Bias% (≤12.5%)	TEa%	sigma	QGI
T3	5.65	2.92	2.10	25	7.84	✓
	1.23	3.67	4.23	25	5.66	✓
T4	177.91	2.01	5.04	20	7.44	✓
	59.58	3.09	11.11	20	2.88	2.40
TSH	29.60	3.41	8.39	25	4.87	✓
	0.37	5.80	11.4	25	2.34	1.31
PRGE	25.34	6.62	1.16	25	3.60	✓
	56.03	5.07	1.49	25	4.64	✓
TSTO	23.54	9.40	7.12	25	1.90	0.50
	3.38	9.40	2.78	25	2.36	0.20

57

**室内质控、室间质评总结表
(2016年3月)**

项目	靶值	CV% (≤8.33%)	Bias% (≤12.5%)	TEa%	sigma	QGI
T3	5.65	3.72	2.10	25	6.16	✓
	1.23	5.39	4.32	25	3.85	✓
T4	177.91	3.93	5.04	20	3.81	✓
	59.58	7.44	11.11	20	1.19	1.00
TSH	29.60	3.22	8.39	25	5.16	✓
	0.37	3.51	11.4	25	3.87	✓
PRGE	25.34	5.86	1.16	25	4.07	✓
	56.03	6.59	1.49	25	3.57	✓
TSTO	23.54	9.59	7.12	25	1.86	0.49
	3.38	9.06	2.78	25	2.45	0.20

58

**室内质控、室间质评总结表
(2015年8月、9月)**

项目	靶值	CV% (≤8.33%)	Bias% (≤12.5%)	TEa%	sigma	QGI
AFP	8.4	5.57	4.72	25	3.64	✓
	91.3	6.52	2.7	25	3.42	✓
CA125	75	3.74	-3.06	25	5.86	✓
	27	4.80	-3.10	25	4.56	✓
CA153	20	8.89	7.98	25	1.91	0.6
	101	7.44	11.94	25	1.76	1.07
CA199	75	4.02	-2.60	25	5.58	✓
	29	3.11	-3.42	25	6.93	✓
CEA	25	4.93	8.63	25	4.17	✓
	3	3.76	8.11	25	4.43	✓

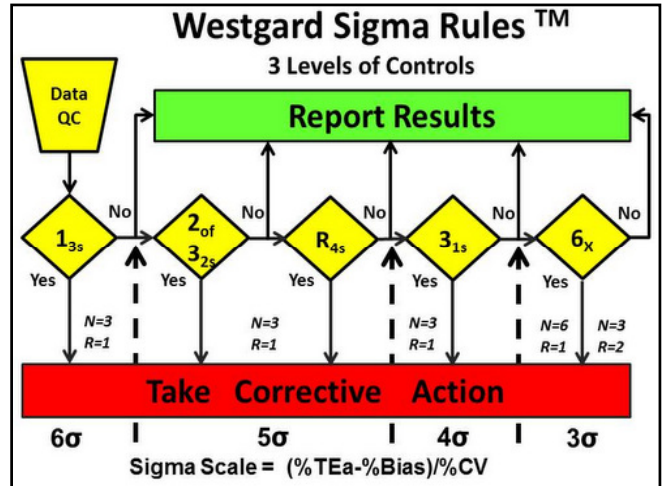
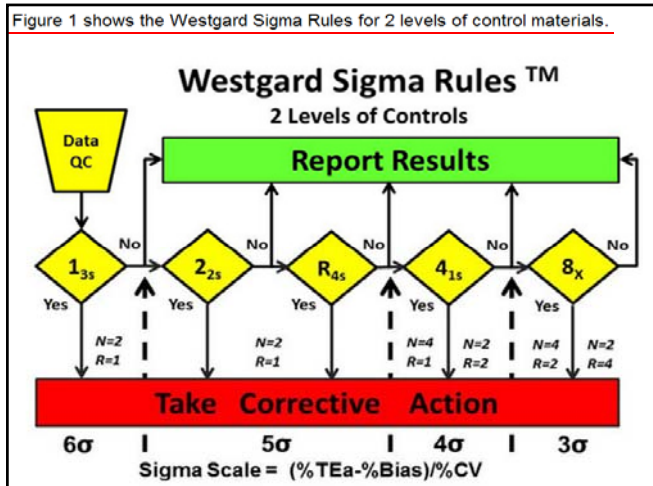
59

**室内质控、室间质评总结表
(2015年11月、12月)**

项目	靶值	CV% (≤8.33%)	Bias% (≤12.5%)	TEa%	sigma	QGI
AFP	8.4	5.65	6.72	25	3.24	✓
	91.3	4.24	7.61	25	4.10	✓
	535	4.15	8.21	25	4.05	✓
CA125	27	2.53	3.81	25	8.38	✓
	75	2.45	5.51	25	7.96	✓
	192	3.27	5.82	25	5.87	✓
CA153	20	5.78	2.33	25	3.92	✓
	58	6.11	0.16	25	4.07	✓
	101	5.01	2.56	25	4.48	✓
CA199	29	5.52	6.84	25	3.29	✓
	75	3.44	10.29	25	4.28	✓
	220	3.22	10.7	25	4.44	✓
CEA	3.0	7.22	15.91	25	1.26	1.46
	25	6.25	15.88	25	1.46	1.69
	70	4.11	11.97	25	3.17	1.94

室内质控总结报告表 (三)									
每季度质控分析									
项目	质控物批号	均值	CV%	标准差	室内质控偏差	总允许误差	Sigma	QGI 值	科室目标
CPS	N3 40303	2.75	4.13	0.11	0.75	25	5.87		<8.3%
NI	40301	0.31	7.10	0.02	3.28	25	3.06		<8.3%
eE2	N3 40303	2292.37	5.24	120.03	1.05	25	4.57		<8.3%
NI	40301	338.67	10.17	34.42	9.68	25	1.51	0.63	<8.3%
FSH	N3 40303	61.71	3.77	2.33	4.91	25	5.33		<8.3%
NI	40301	7.76	5.62	0.44	5	25	3.56		<8.3%
FT3	N3 40303	16.22	3.90	0.63	1.32	25	6.07		<8.3%
NI	40301	4.09	1.99	0.08	2.74	25	11.19		<8.3%
FT4	N3 40303	40.04	7.79	3.12	3.45	25	2.77	0.30	<8.3%
NI	40301	8.72	10.85	0.95	5.07	25	1.84	0.21	<8.3%
LH	N3 40303	64.31	4.97	3.19	2.32	25	4.56		<8.3%
NI	40301	1.21	4.63	0.06	7.93	25	3.69		<8.3%
PRGE	N2 40302	25.34	5.86	1.49	1.16	25	4.07		<8.3%
NI	40303	56.03	6.59	3.69	1.49	25	3.57		<8.3%
PRL	N3 40303	766.49	3.73	28.57	8.36	25	4.46		<8.3%
NI	40301	129.74	4.25	5.51	9.57	25	3.63		<8.3%
T3	N3 40303	5.65	3.72	0.21	2.1	25	6.16		<8.3%
NI	40301	1.23	5.39	0.07	4.23	25	3.85		<8.3%
T4	N3 40303	177.91	3.93	7.00	5.04	20	3.81		<6.7%
NI	40301	59.58	7.44	4.43	11.11	20	1.19	1.00	<6.7%
TSH	N3 40303	29.60	3.22	0.95	8.39	25	5.16		<8.3%
NI	40301	0.37	3.51	0.01	11.4	25	3.87		<8.3%
TSTO	N3 40303	23.54	9.59	2.26	7.12	25	1.86	0.49	<8.3%
NI	40301	3.38	9.06	0.31	2.78	25	2.45	0.20	<8.3%

广东省中医院芳村医院检验科									
室内质控总结报告表 (三)									
每季度质控分析									
项目	质控物批号	均值	CV%	标准差	室内质控偏差	总允许误差	Sigma	QGI 值	要求范围
ALT	45652	89	18.7	1.12	4.13	3.84	20	8.92	14.4
AST	45652	106	25.0	1.23	0.96	3.5	20	9.88	17.1
TP	45652	54.2	65.5	1.48	1.68	3.39	20	4.01	4.4
ALB	45652	36.20	44.2	2.21	1.88	3.08	10	3.37	4.5
ALP	45652	134	30.3	2.24	2.01	10.2	30	7.59	7.6
GGT	45652	81	140	2.22	1.86	5.5	20	10.28	8.6
TBIL	45652	51.5	118.7	1.17	0.93	5.15	30	11.08	16.1
DBIL	45652	30.4	55.1	1.64	1.42	4.85	20	9.19	9.7
Urea	45652	13.72	21.67	1.82	1.82	3.56	9	3.42	3.4
Cre	45652	182	61.5	1.05	1.37	5.43	15	6.99	7.7
UA	45652	313	568	1.31	1.43	2.41	17	15.86	10.3
Glucose	45652	6.73	20.33	0.74	0.69	2.84	10	8.04	10.9
TC	45652	4.75	6.91	1.47	1.16	2.64	3	3.32	5.8
TO	45652	1.54	2.49	1.30	1.20	4.46	25	8.05	17.2
HDL-C	45652	1.33	2.06	1.50	1.46	3.33	30	11.78	14.8
LDL-C	45652	2.59	3.53	1.16	1.13	6.67	30	15.05	20.3
APO-A	45652	1.08	1.29	1.82	1.52	7.83	30	11.86	17.2
APO-B	45652	0.54	0.70	1.85	1.43	5	30	13.51	18.0
CK	45652	271	629	1.11	1.10	4.83	30	20.79	23.3
CK-MB	45652	17.3	38.0	5.78	3.68	7.38	30	3.05	6.6



160734496	12 Mar 16 10:20	T4	112.9
160750185	12 Mar 16 10:20	T4	130.5
160750792	12 Mar 16 10:20	T4	120.7
160529828	12 Mar 16 11:04	T4	126.3
160748123	12 Mar 16 11:04	T4	141.5
152932830	12 Mar 16 10:20	T4	208.5
160750761	12 Mar 16 10:21	T4	152.5
160747041	12 Mar 16 10:21	T4	97.7
160750930	12 Mar 16 10:21	T4	142.7
160748554	12 Mar 16 10:21	T4	168.7

香港屯门医院一仪器错设参考值事件涉9000多病人

2015-07-22 20:27
来源：中国新闻网

中新社香港7月22日电 香港屯门医院一部检验肝酶水平的仪器在过去两年因输入错误参考值，误将60岁以上男女病人的参考数值对调，事件涉及9000多名病人。

香港特考值事件。管理局立即高水文响病人致歉

屯门医换，致使部约1000人的可能性低，受影响约4000多名病人，部分正市上可可能致误诊并开市处理。院方指，事故对病人的诊断及治疗构成的风险极低，屯门医院已设立热线让病人查询。

肝酶素

高风险科室



1. ICU、药学部、检验科组建学术活动小组
2. 急诊科、检验科精益管理小组：降低患者折返率
3. 呼吸科、检验科精益管理小组：降低痰液留取差错率

7

78例住院低钾血症患者病因及临床特点分析

邢万佳, 顾欣, 曲卫, 王静, 李美晔, 姜兆顺
(济南军区总医院, 济南 250021)

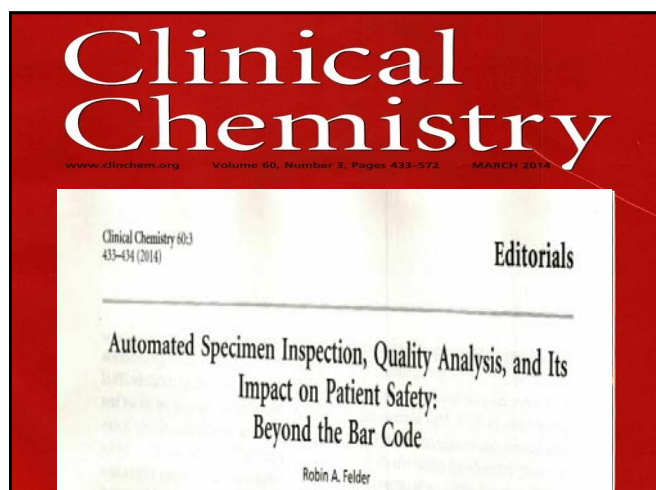
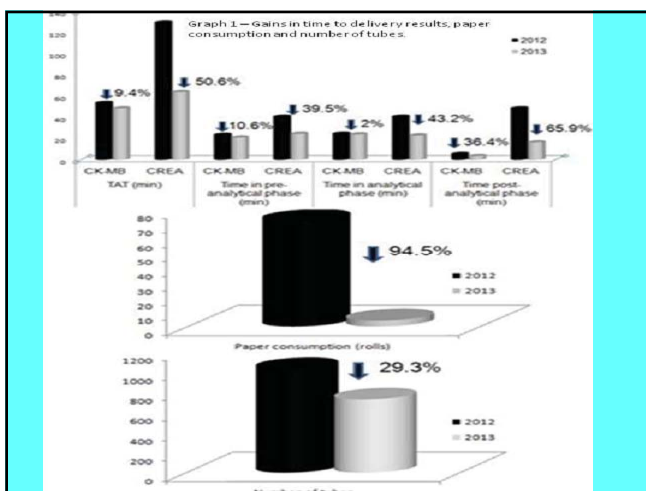
摘要:目的 总结低钾血症发生的常见原因及临床特点。方法 回顾性分析 78 例以低钾血症入院患者的临床资料。结果 78 例患者中糖尿病 30 例, 甲状腺疾病 16 例, 肾上腺疾病及肾脏病变各 8 例, 原发性高血压 7 例, 低钾性周期性麻痹 5 例, 其他原因 4 例。低钾程度为轻度 26 例、中度 27 例、重度 25 例, 其中肾脏病变患者低钾程度最重。结论 低钾血症以内分泌疾病及肾脏疾病所致者常见, 肾脏疾病导致的低血钾多较为严重。对低钾血症应针对病因制定治疗方案。

关键词: 低钾血症; 内分泌代谢性疾病; 病因学

工作效率

- 报告自动审核系统：筛选出异常报告
 - 关注疑难病例：临床特别要求
 - 提高自动化程度：自动识别溶血、脂血
- 目标：重点解决应该关注的标本

69



主要内容

- 一、风险管理的必要性
- 二、ISO/TS 22367介绍 (EP-23、18)
- 三、内分泌激素检验的风险管理
- 四、风险管理实施途径

男童被诊怀孕吓坏父母 医院：医生辛苦出差错

2015-01-13 08:22 来源：羊城晚报

医生~俺小孩 怀上孩子啦?



三种方法来控制风险

- ✓ Reduce **Severity**
 - 降低**严重程度**
- ✓ Decrease **Occurrence**
 - 降低**发生频率**
- ✓ Increase **Detectability**
 - 增加**可探测性**



74

$$RM = 2W + 2H$$

Risk management attempts to answer four questions:

1. What can go wrong? (process mapping, brainstorming)
2. How bad is it? (severity of harm, especially with downstream events)
3. How often? (probability of occurrence for potential errors, frequency of occurrence for observed errors)
4. What should be done to mitigate/reduce the risk? (prioritization of risks)

分析、评价、控制和监控风险

验证QCP的有效性

- ◆ 质量基准 (quality benchmark) :
 - 某类差错事件降低
 - 效率 (effectiveness) : 及时发现潜在风险
 - 参照: 质量指标
- ◆ 形成风险管理体系
 - 不符合的工作能够纳入质量管理体系
 - 不符合项---纠正措施---持续改进

编号	质量指标	结果	说明	原因分析	预期目标
1	标本类型错误率	0.52%	本月总标本数35934份, 标本类型错误19份	本月接收后标本与医嘱不符的标本类型的错误, 19份标本全部为血气标本 (急诊8份、内二2份、呼吸科3份、骨科3份、ICU科1份、外五1份)	
2	标本容量错误率	0.31%	本月总标本数35934份, 标本容量错误11份	本月11份容量错误标本分别是: 血常规3份、凝血3份、高血压2份、血常规1份、肌酐肌钙1份、血沉1份、分布科1份、急诊2份、骨科2份、门诊3份、呼吸科1份、外六科1份	
3	标本采集量错误率	0.28%	本月总标本数35934份, 标本采集量错误10份	本月10份采集量错误标本分别是: 血常规3份、凝血3份、血常规1份、血气1份、高血压1份; 其中: 急诊4份、门诊2份、骨科1份、内分科1份、胸外科1份、肾内科1份	
4	血标本污染率	0%	本月血标本共310份 (血常规100份、肌酐101份、血沉28份), 阳性率13.33%, 无污染源	本月无血标本污染记录	
5	抗凝标本凝集率	1.60%	本月抗凝标本18814份, 凝集标本数30份	本月30份凝集标本分别是: 血气10份、血常规8份、凝血2份、血沉1份、其中1200份、呼吸科4份、急诊6份、外科4份、门诊2份、内二2份、内五1份、乳腺1份、透析科1份、心内科1份	
6	检验前周转时间中位数	11.18min	从采集到接收标本时间的中位数, 共35935份标本	参照本月收集的判断标准后再进行原因分析	
7	室内质控项目开展率	82.62%	(1) 生化组: 100%、75项; (2) 微生物组: 50% (厌氧菌、菌体分离、结核培养、支原体、甲乙流抗原、结核分枝杆菌、二号菌培养未开展室内质控) 16项, 开展0项; (3) 免疫组: 90.20%、52项中开展41项; (4) 临检组: 41.83%、49项中开展33项	主要是微生物和临检组室内质控项目较少, 主要是由于法学的限制和试剂的品质有待改善	
8	室内质控项目CV不合格率	1.20%	(1) 临检组: 0%、45项中合格; (2) 生化组: 0%、75项中合格; (3) 免疫组: 4.30%、42项中合格; (4) 微生物组: 无	免疫组contour 2P的葡萄糖和葡萄糖二酸的低值本月质控CV超量	

9	室内质控项目参加率	32.77%	统计卫生室室内质控项目387项, 本科室参加111项 (按照中低值小组项目统计)	未参加项目主要集中在: 病毒检测、糖耐量检测、凝血检测、尿沉渣镜检、尿沉渣定量、凝血检测、自身抗体检测	
10	室内质控项目不合格率	0.70%	统计2014年参加卫生室室内质控项目四个组数据共2120项, 不合格15项	生化组12项、免疫组1项、微生物组1项	
11	实验室间比对率	43.33%	(1) 生化组: 未参加室内质控项目24项, 参加比16项, 其中未参加比对的8项 (CHE、AMH、LIPa、KAP、TBA、F8、CEB5、ASTa)、66.67%; (2) 微生物组未参加室内质控项目1项, 均为参加比对的0%; (3) 免疫组: 未参加室内质控项目16项, 参加比对的9项, 66.25%; (4) 临检组: 未参加室内质控项目13项, 参加比1项	目前开展的比对项目主要有室内质控项目, 对未参加室内质控项目数量较少	
12	实验室间比对时间中位数	65.62min	从标准实验室报告到接收报告的时间中位数, 共35935份标本	参照本月收集的判断标准后再进行原因分析	
13	检验报告卡正确率	1.95%	本月报告35935份, 错别字70份	错别字70份 (血液16、尿沉渣16、凝血3)、生化组28份、免疫组1份、微生物组1份	
14	危急值通报率	99.47%	本月质控危急值3000份, 未通报0份, 未登记时间20份	3份未通报原因为不同的个人、不同的时间, 为偶然发生事件, 原因主要是重视不够, 尤其是病人同一个异常检查结果危急值没有再次或者及时报告, 未登记时间20份 (肌酐蛋白4份), 其中内二10份、内三10份、急诊1份、李二二2份、曹二二1份	
15	危急值通报及时率	97.80%	本月质控危急值3000份, 未通报0份, 未登记时间20份, 通报超过30分钟20份	通报报告16份发生于凌晨交接班后, 为了汇总在一起报告再报, 肌酐蛋白4份、血沉蛋白1份、肌酐4份、PPT2份、血沉蛋白1份、胸科1份、中低值检测1份、内二10份、内三10份、黄二二2份、李二二2份、曹二二1份	

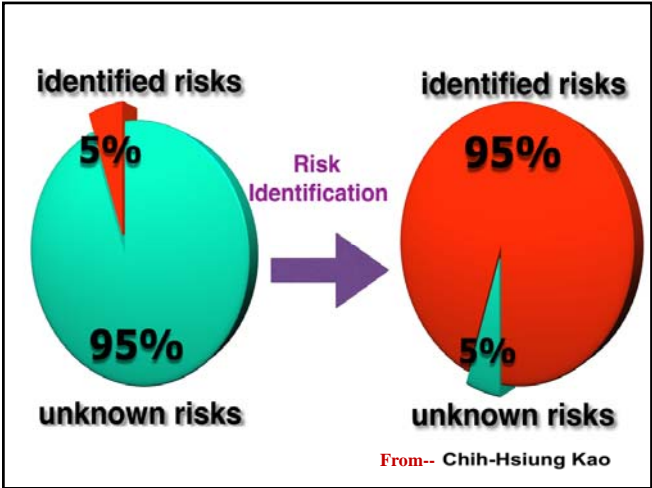
14	危急值通报率	99.41%	本月两通报危急值380份，未通报5份，未登记时间26份	5份未通报均为不同个人，不同的时间，为随机发生事件，原因主要是重视不够，尤其是病人同一个指标反复出现危急值时没有再次或者及时报告。未登记时间26份（肌钙蛋白14份），其中钟仁18份、刘立12份、张广13份、李立2份、曹立1份		
15	危急值通报及时率	97.80%	本月两通报危急值380份，未通报5份，未登记时间26份，通报超过30分钟16份	超时报告16份基本发生于数据交接前后，为了汇总在一起报告所致。肌钙蛋白4份、血红蛋白3份、肌酐4份、PT2份、血小板1份、胸片1份、中性粒细胞计数1份；钟仁16份、刘立21份、黄立3份、李立2份、何立2份。		



300个问题**漠视**，
30个风险**轻视**，
就是一次**危机**发生。

——危机管理大师
海因里希

80



THANKS

常见内分泌检验项目的校准原理、特点与注意事项

广东省中医院

黄宪章

提 纲

- 常见内分泌检验项目的反应原理
- 常见内分泌检验项目的校准原理与特点
- 常见内分泌检验项目的校准注意事项

常见内分泌检验项目的反应原理

- 化学发光免疫分析核心技术
- 化学反应的原理

按化学反应类型

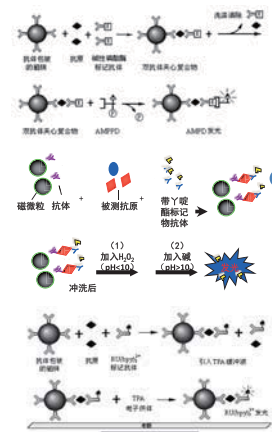
酶促化学发光：

- 辣根过氧化物酶系统
- 碱性磷酸酶系统

直接化学发光：

- 吖啶酯系统
- 三价铁-鲁米诺系统

电化学发光



化学反应的原理

有三种抗原抗体反应方法被应用

竞争免疫法 (competitive assay)

➡ 用于小分子量蛋白抗原检测

如: E2, PRL, PRG, T3, T4, FT3, FT4

夹心免疫法 (sandwich assay)

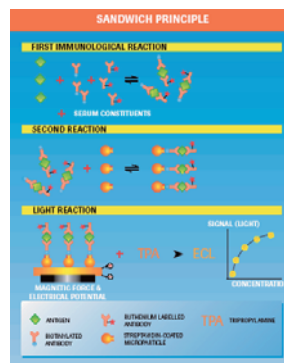
➡ 用于大分子量物质检测

如: HCG, FSH, LH, TSTO, TSH; INS, C-P, PTH

➡ 桥联免疫法 (bridging assay)

用于抗体如IgG、IgM检测

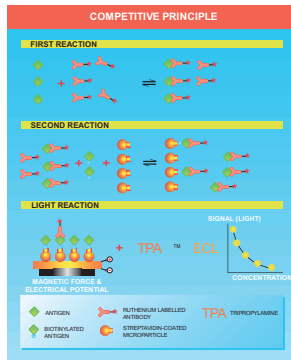
双抗夹心法



Sandwich Principle
双抗夹心法

- ➡ large molecular weight antigens are measured
- ➡ directly proportional measurement, means:
 - low signal = low concentration
 - high signal = high concentration

竞争法



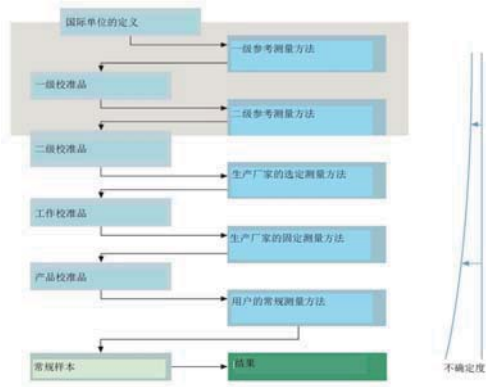
Competitive Principle 竞争法

- small molecular weight antigens are measured
- indirectly proportional measurement, means:
high signal = low concentration
low signal = high concentration

常见内分泌检验项目的校准原理与特点

- 量值溯源
- 主校准品曲线-批特异性主校准曲线-两点校准
- 特点

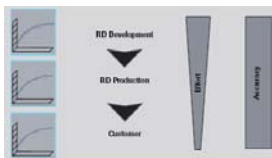
量值溯源-ISO17511



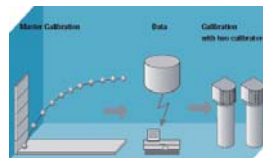
量值溯源

- 有参考方法和参考物质: E2, TSTO, PRG, T3, T4
- 没有参考方法, 只有二级参考物质或约定校准物质: hCG: (WHO) 3rd International Standard, TSH: WHO 2nd IRP 80/558; PRL: 3rd IRP WHO 84/500; FT3, FT4: U.S.P. (United States Pharmacopeia) Material; FSH: (WHO) 2nd International Standard for human FSH (IS 94/632), LH: 2nd IS WHO 80/552, INS: WHO IRP 66/304, C-P: WHO IS 84/510
- PTH: 采用纯化的人PTH (1-84) 制备的内部标准

Master calibrator curve-Lot specific master calibration curve-two point calibration



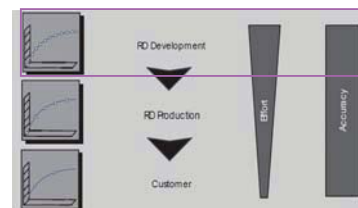
- 罗氏研发部: 建筑在参考标准上的
- Master calibrator curve: 10-12 point
- 每批试剂: Lot-specific master calibration curve (n = 5 or 6)
- 客户端: 换批号两点校准



- 两点校准, 节约成本
- 二维条码系统, 信息量大

Master calibrator curve

1. **Reference Standard Curve** (Roche Development)
 - 根据“WHO”的标准化要求
 - 使用10-12个点
 - 与试剂批号无关
 - 是制作master calibrator的基础



Rodbard (RCM I) 或 4 参数双对数模型

由于其普遍性以及容易计算，因此引进了这个 4 参数双对数函数

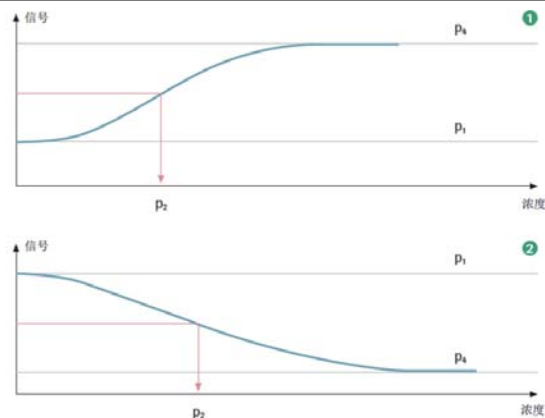
$$\bar{s} = f_p(c) = S1 + \frac{K}{1 + \exp(-A - B \ln(c))}$$

如今在非线性校准模型中得到了最广泛的应用。其参数 $\bar{p} = (S1, K, A, B)$ 有一个简单而直接的含义， $S1 = f_p(c \rightarrow 0)$ ，表示浓度 $c = 0$ 时信号轴的截距， $S1 + K$ 定义了大浓度 c 的上渐近线。参数 (A, B) 决定了此非线性曲线的特殊形状。

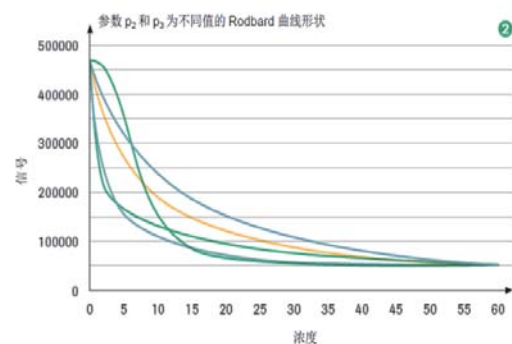
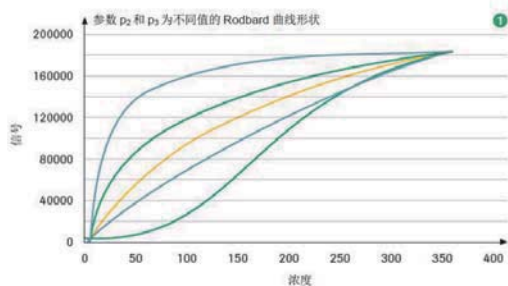
应注意的是，在异质分析的背景下，通常以数学上等效的形式

$$s = f_p(c) = \frac{p_3 - p_4}{1 + \left(\frac{c}{p_2}\right)^{p_5}} + p_4$$

表示 Rodbard 模型。4 参数双对数模型的一个重要属性是单调性。如果一个函数在测量范围内持续上升或持续下降，该函数被称为单调函数。



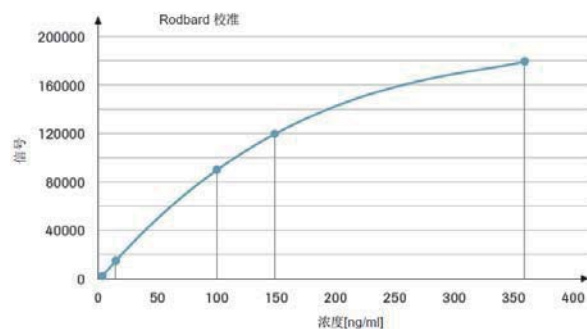
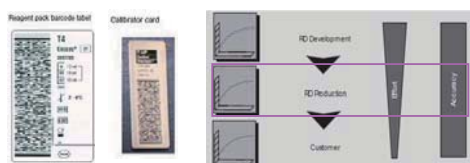
Rodbard 函数。图中指示了上升 ① 和下降（竞争性测定）② 的校准曲线的函数参数 p_1 （下渐近线）、 p_2 （最大幅度二分之一处对应的浓度）、 p_3 （曲率）和 p_4 （上渐近线）的作用。图中未明确显示的参数 p_5 描述的是曲率， p_5 的值 > 1 将形成 S 形曲线。

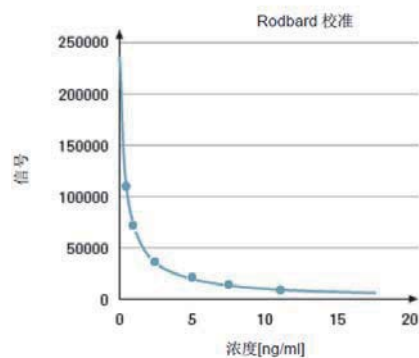


Lot specific master calibration curve

2. Master Calibration Curve (Roche Production)

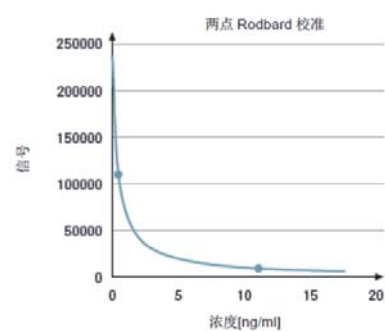
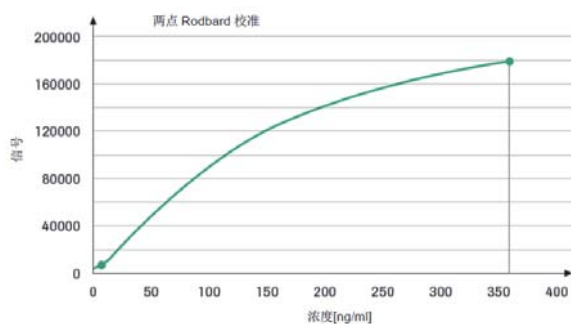
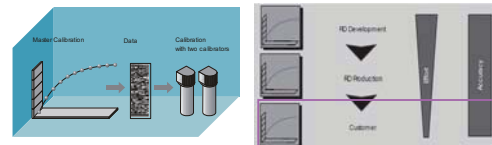
- 使用 5 或 6 个点 (master calibrators)
- 使用特定批号的试剂（一级试剂，master reagent）
- 总曲线的形状是用依照 Rodbard 功能的 4 个参数来描绘的
- 数据被编码进了特定批号试剂的 2 维条形码
- 靶值被编码进了校准试剂盒 (Cal Set) 的条形码中





two point calibration

3. Master Calibration Curve的更新 (at Customer Site)
 - 测试2个校准品 (CalSet 1 和 CalSet 2)
 - 校准品的测量结果按照数学方法的计算结合到与 Cal Set 或试剂盒上的2维条形码信息上
 - E170 能够计算 Lot Calibration 和 Regent Pack Calibration
 - 样品结果的计算都是从这条定标曲线上的来的



Lot calibration & Reagent Pack Calibration

→ Lot Calibration:

A lot calibration is a calibration performed:

- 新鲜的试剂盒
- 该试剂盒在机上注册未超过24小时
- 所有的校准标准都通过
- **批校准可以传递给相同批号的其他试剂盒**

→ Reagent Pack Calibration:

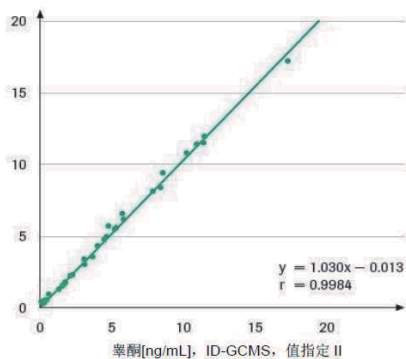
A reagent pack calibration will be performed with a reagent:

- 试剂盒在机上注册超过24小时
- 或被手工释放的校准结果
- 如果校准报告中的一个标准不好, 可手工释放。
(除 monotony / slope 和 minimum acceptable difference 外)
- **盒校准只能适用于本试剂盒**

	方法和材料
参考方法	ID-GC/MS
工作校准品 II	35 – 40 天然人体血清 储存: -80°C > 12 ng/mL 天然人体血清, 添加了分析物
商品校准品	Cal1: 女性人体血清混合样本 Cal2: 女性人体血清混合样本, 添加了睾酮, 冻干 储存: 2 - 8°C
商品质控品	PCU1、PCU2: 基于人体血清, 冻干 储存: 2 - 8°C
统计方法	Konnert 和 Berding, 2004.

Elecsys® 睾酮检测的标准化方案实例

常规测量方法与 ID-GCMS 的比较



常见内分泌检验项目的校准特点

- 非线性校准：Rodbard 4 参数双对数模型
- 用户两点校准，重复检测
- 校准与校准验证

什么时候进行校准

- 至少每六个月以及有下列情况发生时，进行一次校准：
 1. 启用新的检测系统，在分析病人标本前；
 2. 改变试剂的种类或者批号。但如实验室能说明改变试剂批号并不影响结果的准确，则可以不进行校准；
 3. 在使用过程中，仪器进行较大的维修、维护与保养或者更换了重要部件，这些都有可能影响检测性能；
 4. 质控失控需要校准时，质控反映出异常的趋势或偏移；或者超出了实验室规定的接受限、采取一般性纠正措施后，仍不能识别出和纠正问题时。

什么时候进行校准验证

- 对于中度和高度复杂的试验或方法，校准品低于3个浓度时(大多数方法为线性，用一点校准)，要求每6个月进行一次校准验证；
- 试剂种类改变或新批号试剂的应用；
- 检测系统进行了大的预防性维护或更换了重要部件，由此可能影响分析检测系统的性能；
- 室内质控异常趋势或飘移超出了实验室可接受的界限；
- 实验室检查试验项目的可报告范围是否正确。

常见内分泌检验项目的校准注意事项

- 校准品的制备与复溶
- 校准品的管理
- 校准条件

校准品的制备与复溶

- 校准品若是液体则可以直接使用。
- 校准品若是干粉：
 - ✓ 使用精确的加样器在每瓶校准品中加入相应要求量的蒸馏水/去离子水。垂直加盖静置15分钟。
 - ✓ 室温（20~30°C/ 20~25°C）平衡 15~20 分钟，使冻干粉完全溶解。
 - ✓ 轻轻的旋转 / 颠倒校准品至均匀，避免产生气泡。
- 每次吸样完后立即将校准液盖紧置2-8°C 保存。
- 考虑到挥发效应，每瓶校准液最多使用5次。
- 分装校准品只能复溶1次，并在复溶后充分混匀。

校准品的管理

- 不要把用过的校准品倒回瓶中，因为由于蒸发的缘故会影响校准品的性能；
- 在机超过4小时的标准液应丢弃；
- 当杯中的校准品将耗尽时，不要在原杯中续填，要重新分配新鲜的标准液。
- 超过分装保存期的校准液要丢弃，否则会造成校准结果偏移，室内质控失控。

校准条件

- 校准间隔到期、校准无效、更换新批号试剂、更换系统关键元件、质控结果重复超出范围、病人结果出现明显偏移等。
- 新批号试剂必须进行校准（新试剂盒在分析仪上放置不能超过24小时，否则只能进行盒校准而不能进行批校准）
- 高体积用量与低体积用量的校准

校准条件-高体积用量与低体积用量校准

- 高体积用量=使用量多于一个机载稳定期内的主试剂盒。
- 低体积用量=使用量少于一个机载稳定期内的主试剂盒。
- T4高低体积用量导致的校准周期不一致主要是该试剂相对不稳定引起的。T4稳定期是4天，如果是4天内用完的试剂，后面新加入的试剂可以28天校准一次。如果是4天内用不完的试剂需4天校准一次，同时这条试剂在机稳定期最长是28天。
- 在高体积用量厂家建议校准周期是28天，但实际上7天就要校准，否则病人结果会出现偏移，结果升高，虽然质控仍在控。

校准条件

- 严格按照校准周期进行校准，不随便将已过校准周期的项目执行wavie，能减少失控概率，项目CV值也降低。为了降低成本，已过校准周期的项目执行一次wavie，从而能延长校准的频率。

请指正！

化学发光仪 年度校准要求及注意事项

广东省中医院检验医学部
万泽民
2016.05.12

主要内容

- 一、仪器年度校准的执行标准
- 二、实验室在年度校准中的工作流程
- 三、仪器年度校准中的关键技术要点
- 四、主要仪器厂商年度校准步骤及报告解读
- 五、仪器年度校准后应如何验证检测系统
- 六、小结

一、仪器年度校准的执行标准

- 三甲医院评审要求：
主管部门定期对开展项目和仪器、试剂管理进行监督检查，对存在问题及时改进；（西医、中医）
制定并严格执行临床检验项目标准操作规程和检验仪器的标准操作、维护规程；（西医）
对需要校准的检验仪器、检验项目和对临床检验结果有影响的辅助设备定期进行校准；（西医）
有定期校准、维修维护记录。（西医）

一、仪器年度校准的执行标准

- 5.3.1.4 设备校准和计量学溯源** CL02
- 实验室应制定文件化程序，对直接或间接影响检验结果的设备进行校准，内容包括：
- a) 使用条件和制造商的使用说明；
 - b) 记录校准标准的计量学溯源性和设备的可溯源性校准；
 - c) 定期验证要求的测量准确度和测量系统功能；
 - d) 记录校准状态和再校准日期；
 - e) 当校准给出一组修正因子时，应确保之前的校准因子得到正确更新；
 - f) 安全防护以防止因调整和篡改而使检验结果失效。

- 5.3 实验室设备、试剂和耗材** CL38
- 5.3.1.4 应按国家法规要求对强检设备进行检定。应进行外部校准的设备，如果符合检测目的和要求，可按制造商校准程序进行，应至少对分析设备的加样系统、检测系统和温控系统进行校准。分析设备和辅助设备的内部校准应符合 CNAS-CL 31《内部校准要求》。

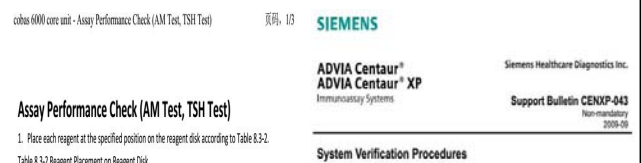
一、仪器年度校准的执行标准

- 化学发光仪器行业标准：是在中国使用的化学发光分析仪的最低标准。
- 主要标准：
反应区温度的准确性和稳定性
分析仪稳定性
批内测量重复性
线性相关性
携带污染率
分析仪主要功能
外观
安全要求
环境试验要求



一、仪器年度校准的执行标准

- 罗氏e601主要执行
Assay Performance Check(AM Tset, TSH Test)
- 西门子XP主要执行
System Verification Procedures



二、实验室在年度校准中的工作流程

- 1、制定合适的年度校准计划；
- 2、审核校准人员资质及厂家校准程序的适用性；
- 3、配合厂家对仪器进行年度校准前的维护保养；
- 4、校准过程中应安排熟悉该仪器人员全程配合；
- 5、年度校准完成后实验室需要对该仪器的主要性能进行验证。
- 6、校准报告的签收审核。

制定合适的年度校准计划

- 仪器年度校准又叫仪器性能确认
- 周期最大为1年
- 以下几种情况也需要做年度校准：
 - a.新安装仪器
 - b.仪器位置变动
 - c.仪器进行大保养
 - d.工程师在服务过程中判断认为需要

审核校准人员资质 及厂家校准程序的适用性

- 人员资质：
 - 培训证书
 - 厂家授权
- 厂家校准程序：
 - 版本是否正确

校准报告的签收审核

- 出具报告人员资质
- 报告内容是否和校准内容一致
- 报告内容是否涵盖了加样、温控、检测三大系统
- 校准报告数据的可追溯性
- 根据科室程序文件规定人员签字

三、仪器年度校准中的关键技术要点

- 1、加样系统
- 2、温控系统
- 3、检测系统

1、加样系统

(1) 加样精密度

关注至少两个量程加样体积的精密度，一般为最小加样体积和另一量程内的加样体积

(2) 加样准确度

称量法最直接，但实验条件要求较高；

反推法最实用，但其只能证明整体性能准确度，不能直接证明加样的准确度；

YYT 0654-2008《全自动生化分析仪》中的称量法：

- 将分析仪、除气蒸馏水等置于恒温、恒湿的实验室内平衡数小时后开始试验。准备适当的容器（可以防止容器内的水分挥发），在分度值为 0.01 mg 的电子天平上调零；
- 将容器放到合适位置，控制试剂针或样品针往该容器中加入规定量除气蒸馏水，再在电子天平上称量其质量；
- 每种规定加入量重复称量 20 次，每次的实际加入量等于加入除气蒸馏水的质量除以当时温度下纯水的密度，不同温度下纯水的密度见附录 B。按式(4)计算变异系数，按式(7)计算加样误差，结果应符合第 5.9 的要求。

$$\text{加样误差} = \frac{\text{实际加入量均值} - \text{规定加入量}}{\text{规定加入量}} \times 100\% \dots\dots\dots(7)$$

2、温控系统

- （1）反应区温控系统
- （2）试剂区温控系统
- 注意：一般使用计量部门校准过的温度计进行检测，不推荐使用仪器自带软件温度监控结果。

3、检测系统

- （1）检测系统的稳定性
- （2）检测系统光亮值检测的上、下限
- （3）检测系统的携带污染
- 注意：检测系统的线性一般通过项目线性进行验证。

四、主要仪器厂商年度校准步骤及报告解读

- 1、仪器维护保养
- 2、仪器年度校准步骤
- 3、年度校准结果解读

1、仪器维护保养

保养部件	C	R	A	T	备注	完成
盖子、外壳	X					
液路部分						
测量池管道		X			仅适用于更换测量池	
Pinch 管道		X			每三个月或超过 25,000 test/channel	
样品注射器密封圈		X				
试剂注射器密封圈		X				
ProCell 注射器密封圈		X				
CleanCell 注射器密封圈		X				
Sipper1、Sipper2 注射器密封圈		X				
EWS 注射器密封圈		X				
PC/CC 注入过滤器	X					
冲洗站及排废液管	X					
样品针	X					
试剂针	X					
Sipper 针	X					
PC/CC 杯子		X				
LFC 执行			X			
电子电气系统						
样品针 - LLD			X			
Sipper - LLD	X					
Pressure sensor		X				

C: 检查/清洁 R: 更换 A: 调整 T: 执行

1、仪器维护保养

保养部件	C	R	A	T	备注	完成
温度控制单元	X					
机械部分						
传输系统	X					
Tip/Vessel 废弃管道	X					
废物盒上部托盘（金属）	X					
试剂盘 Barcode reader 窗口	X					
孵育盘	X					
风扇 电路板	X					
搅拌棒	X					
机械检查				X		

C: 检查/清洁 R: 更换 A: 调整 T: 执行

1、仪器维护保养

保养部件	C	R	A	T	备注	完成
测量单元						
测量池		X			超过 12 个月或 APC 结果显示 测量池需更换 (11803867001) 使用鱼线(0.7mm)	
System Volume Check				X		
PMT-HV Adjustment			X		仅在更换测量池情况下	
Assay Performance Check			X			
Blank Cell Calibration			X		仅在更换测量池情况下	

C: 检查/清洁 R: 更换 A: 调整 T: 执行

未按要求维护保养案例

Cycle Data on File Report											
Lab 663916						Cycle 12					
GUANGDONG HOSPITAL OF TRADITIONAL CHINESE						Jan 2015 - Dec 2015					
ROAD						Lot No: 231100					
GUANGZHOU						EQAS					
CHINA											
Analyte Unit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sample Numbers											
Instrument: Roche cobas 6000											
APP	ng/mL	32.71	18.42	14.85	48.21	9.85	31.71	50	14.34	32.39	56.47
CH5	U/mL	44.08	18.64	27.12	61.47	19.05	44.26	60.16	27.22	44.39	61
CH5-S	U/mL	46.57	14.94	21.31	72.17	14.78	48.29	70.05	21	47.3	71.61
CH5-B	U/mL	234.3	15.88	18.13	48.81	11.79	231.6	38.4	18.47	238.6	38
CEA	ng/mL	27.96	3.48	4.86	25.01	3.11	25.92	23.42	4.38	27.87	25.21
FFSA	ng/mL	3.22	2.6	3.65	2.9	2.34	2.94	2.6	3.13	3.25	2.9
PSA	ng/mL	12.58	14.61	20.62	4.47	14.46	12.32	4.35	20.52	12.51	4.49
Roche cobas 6000/8000/c 311 (ng/mL)											
Batch #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sample #	2	5	11	3	8	12	1	6	9	4	7
Lab Result	2.6	2.24	2.75	3.05	3.13	3.9	3.22	2.94	3.25	2.9	2.6
Lab	2.6	2.24	2.75	3.05	3.13	3.9	3.22	2.94	3.25	2.9	2.6
Lab	2.6	2.24	2.75	3.05	3.13	3.9	3.22	2.94	3.25	2.9	2.6
Comparator Mean	2.62	2.62	2.64	3.08	3.08	3.08	3.29	3.31	3.30	2.93	2.95
Comparator	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer	Peer
Your Lab's Z-score	-0.23	-3.45	1.09	-0.17	-3.52	1.39	-0.39	-2.72	-0.35	-0.26	-3.04
Your Batch Z-score	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97	-0.97
Reference Values											

2、仪器年度校准步骤

- Assay Performance Check前工作环境检测
 - (1) 仪器工作环境
 - ①温度要求: 15~32℃
 - ②相对湿度要求: 45~85%
 - ③水质要求: ≤1 μS/cm
 - (2) 仪器工作电源要求 电压: 220V±10%

2、仪器年度校准步骤

- Assay Performance Check前仪器状态检测
 - (1) 电源线是否完好 (2) 除尘过滤网是否完好
 - (3) 键盘工作是否正常 (4) 打印系统是否工作正常
 - (5) 显示屏工作是否正常 (6) 传输系统工作是否正常
 - (7) 清洗机构工作是否正常 (8) 搅拌器工作是否正常
 - (9) 加样机构工作是否正常 (10) PC/CC 针工作是否正常
 - (11) 仪器外界网线是否正常 (12) 仪器是否有相关报警

2、仪器年度校准步骤

Assay Performance Check前温控系统检测

(一) 试剂舱温度测定准确度及波动

- 说明: 将经过校准, 精度为0.1摄氏度的温度检测仪探头放入试剂仓中进行测定
- 操作: 在温度显示稳定后, 每隔1分钟测定一次温度, 检测10分钟。
- 要求: 温度值在20.0±3摄氏度内, 波动度不大于2摄氏度。

(二) 孵育盘温度测定准确度及波动

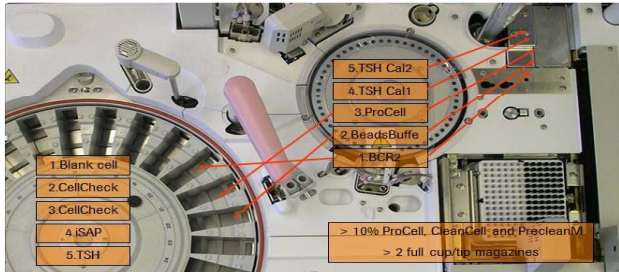
- 说明: 将经过校准, 精度为0.1摄氏度的温度检测仪探头放入孵育盘小孔中进行测定。
- 操作: 在温度显示稳定后, 每隔1分钟测定一次温度, 检测10分钟。
- 要求: 温度值在37.0±0.3摄氏度内, 波动度不大于±0.2摄氏度。

2、仪器年度校准步骤

需要的材料:

试剂	试剂组分说明	用途
Blank Cell	BOR1- 磷酸盐缓冲液、三丙胺 BOR2- 磷酸盐缓冲液、三丙胺、三联吡啶钌复合物	检查加样系统重复性\准确性 测量系统准确性
iSAP	M - 链霉素和素葡糖酶 R1 - 缓冲液 R2 - 生物素包被抗体	测量系统 携带污染 测量系统准确性
Cell Check	三丙胺	检查测量系统稀释性和准确性
TSH	促甲状腺激素检测试剂盒	检测预处理系统准确性
TSH Cal 1	促甲状腺激素检测试剂盒定标液 1	检测预处理系统准确性
TSH Cal 2	促甲状腺激素检测试剂盒定标液 2	检测预处理系统准确性

2、仪器年度校准步骤



2、仪器年度校准步骤

- Click the Maintenance tab of service software.
- Select "Maintenance" from the Category list at the left of the window. Then select "Assay Performance Check" from the Item list at the right of the window (Figure 8.3-11).

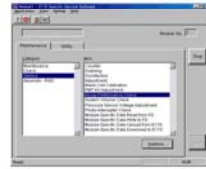


Figure 8.3-11 Service Software Window (upon selection of Maintenance tab).

2、仪器年度校准步骤

- After selecting "Assay Performance Check", double-click it or click the Perform button at the lower right of the window to call up the Assay Performance Check window. In this window, select "AM Test" and "TSH Test" in the APC Test field (Figure 8.3-12).



Figure 8.3-12 Assay Performance Check Window

- In the Channel field of the same window, select "Detection Unit1&2". Upon clicking the OK button, the instrument executes Assay Performance Check following Pre-operation.
- After completion of operation, judge the result according to Table 8.3-4 and Table 8.3-5.

3、年度校准结果解读

Channel 1						
	BCR1	BCR2	BCR2 Dilution	Cell Check	iSAP CellCheck	Carry Over (ppm)
Counts	224	102,631	5,566	249	1,054,469	
	231	101,735	5,462	245	287	39
	228	102,580	5,596	236	1,047,331	
	236	101,888	5,663	251	281	33
	229	101,596	5,474	249	1,071,504	
		101,972	5,578		278	30
		101,821	5,703			
		101,725	5,586			
		101,477	5,479			
		101,889	5,633			
Mean	230	101,931	5,574	246		34
CV	1.9 %	0.4 %	1.5 %	2.4 %		

3、年度校准结果解读

TSH	
Cal 1	Cal 2
825	32,113
822	32,627
823	32,061
803	32,269
801	32,070
819	32,553
798	32,202
796	32,310
809	32,276
1.5 %	0.7 %

TSH + PW	
Cal 1	Cal 2
591	30,453
598	30,478
594	30,598
581	30,389
583	30,502
589	30,484
1.4 %	0.3 %

3、年度校准结果解读

AM			
	Channel 1	Channel 2	
BCR 1	Mean	230 Success	175 Success
	CV	1.9% Success	1.9% Success
	Factor	19.03 Success	19.24 Success
BCR 2	Mean	101,931 Success	89,662 Success
	CV	0.4% Success	0.3% Success
	Factor	1.5% Success	0.6% Success
BCR 2 Dil	Mean	964,328 Success	974,446 Success
	Range	2.3% Success	0.7% Success
	CarryOver	34 ppm Success	19 ppm Success
Blank Cell Calibration A=99.5 B=1.097 A=-114.6 B=0.965			

Table 8.3-4 AM Test

Item	Criterion
BCR1/BCR2N	120 or more, 400 or less
BCR2 MV	Within Target $\pm 10\%$
BCR2 CV	2.0% or less
BCR2-Dil/BCR2N	18 ± 2
BCR2-Dil CV	2.5% or less
Sensitivity	6.0×10^{-15} (W) or less
CO (ppm)	150 (ppm) or less
Dark Level	625 or more, 630 or less

3、年度校准结果解读

TSH				Table 8.3-5 TSH Test	
		Channel 1	Channel 2	Item	Criterion
Cal 1 (n)	1st Value	1.8 % Success	3.1 % Success	Cal.1	1300 or less
	Mean	941.8 Success	1017.2 Success	Cal.1 CV	4.0% or less
	CV	1.3 % Success	2.2 % Success	Cal.2 CV	2.0% or less
Cal 2 (n)	Tangent	21,494 Success	22,218 Success	Tangent	12000 or more
	CV	0.7 % Success	0.3 % Success	Tangent/Cal.1	10 or more
	LDL	0.001 Success	0.002 Success	LDL	0.005 or less

TSH + PW				1 st Value High	
		Channel 1	Channel 2	Cal.1 CV	5.0% or less
Cal 1 (n)	CV	1.2 % Success	0.8 % Success	Cal.2 CV	3.0% or less
	Tangent	20,420	20,667	Cal.1 PW Factor	0.2 or more, 0.8 or less
	LDL	0.001	0.001	Cal.2 PW Factor	0.7 or more, 1.3 or less
Cal 2 (n)	CV	0.2 % Success	0.2 % Success		
	LDL	0.001	0.001		
	PW-Factor	0.65 Success	0.59 Success		
PW-Factor (n)	Cal1	0.65 Success	0.59 Success		
	Cal2	0.94 Success	0.92 Success		

五、年度校准后应如何验证检测系统

5.3.1.5 设备故障修复后，应首先分析故障原因，如果设备故障影响了分析性能，应通过以下合适的方式进行相关的检测、验证：

- (a) 可校准的项目实施校准验证,必要时，实施校准；
- (b) 质控物检测结果在允许范围内；
- (c) 与其他仪器的检测结果比较，偏差符合附录 A.3 的要求；
- (d) 使用留样再测结果进行判断，偏差符合附录 A.5 的要求。

五、年度校准后应如何验证检测系统

- 1、正确度：
 - 校准验证（校准验证品）
 - 项目校准+质控验证（质控品有peer group）
 - 项目校准+质控验证+留样再测或仪器间比对
- 2、线性：
 - 线性验证品（CAP）
 - 可根据方法学不同选择具有代表性的项目进行线性验证

小结

- 1、化学发光仪年度校准有意义。
- 2、化学发光仪年度校准标准应该参照厂家年度校准程序进行。
- 3、关注仪器年度校准中的关注加样、温控和检测三大系统。
- 4、年度校准前必须进行仪器维护保养，年度校准后必须要进行合适的性能验证。
- 5、年度校准周期最大为1年，可根据需要增加频率。

THANK YOU



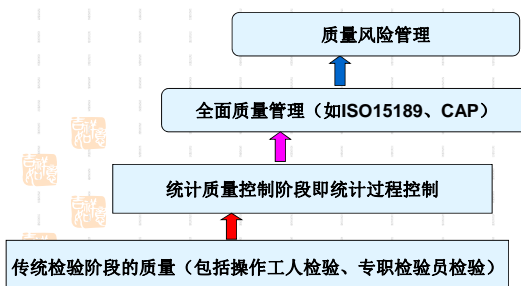
广东省中医院检验医学部：万泽民
邮箱：13760673961@163.com
电话：020-81887233-32901

基于风险管理的定量生化检验室内质量控制和案例分析

广东省中医院
广东省中医药科学院
广州中医药大学第二临床医学院

王建兵
2016年5月
wangjianbing625@163.com

质量控制 (quality control, QC)



风险管理

- 风险管理最早起源于美国，在上世纪三十年代，由于受到世界性经济危机的影响，美国约有40%左右的银行和企业破产，经济倒退了约20年。
- 中国对于风险管理的研究开始于八十年代。一些学者将风险管理和安全系统工程理论引入中国，在少数企业试用中感觉比较满意。

3

质量风险管理

- 是在整个检验周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。
- 应根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证检验结果的正确、可靠。
- 质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件与存在风险的级别相适应。

风险

- 是危害发生的可能性及危害的严重性的集合体。
- 可能性：危害的可能性/频率。
- 严重性：危害后果的严重程度。

风险=可能性×严重性

风险因素

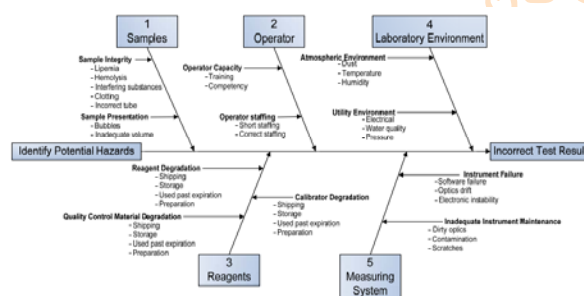


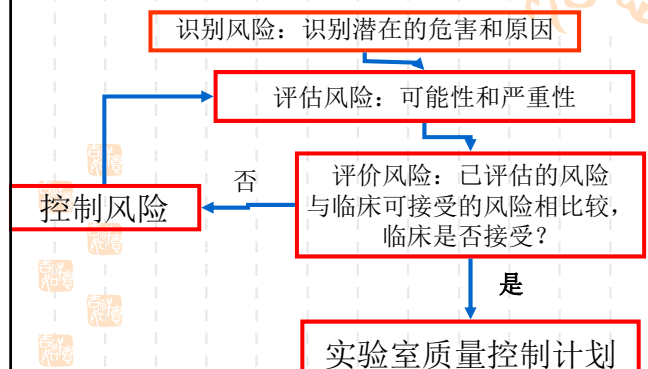
Figure 4. Fishbone Diagram for Identification of Potential Failure Modes*

摘自EP23-A

临床实验室错误的类型和频率

Type of error	Frequency	%	Cause of error
Preanalytical			
Hemolyzed sample	508	53.2	Wrong glycerol technique, incorrect transport container before sample is stored
Insufficient sample	72	7.5	Lack of knowledge regarding sample volume required, difficult sampling as in pediatric and old patients
Lipemic sample	7	0.7	Collection under non-fasting state, hyperlipidemia
Incorrect identification	44	4.6	Lack of knowledge/attitude of the phlebotomist/staff
Empty tube	10	1.0	Involved in sample collection and test ordering
Requisition slip without sample	16	1.7	Improper centrifugation technique
Illegible hand writing	69	7.2	Improper centrifugation technique
Tube broken in the centrifuge	6	0.6	Cautiousness at the level of the laboratory staff
Physician's request order missed	4	0.4	
Total	756	77.1	
Analytical			
Non-compliance with QC	6	0.6	Old QC, improper storage
Random error	15	1.6	Unknown cause
Calibration drift	10	1.0	Reagent instability, reagent changeover, expiry of calibration data with time
Reagent contamination	8	0.8	Reagent mix up, improper storage
Systemic error: probe, lamp, blocked tubing	36	3.8	Inherent technical problem/ routine wear and tear
Total	75	7.7	
Postanalytical			
Transcription errors	112	11.7	Manual error in copying numerical data from the printout on to the requisition slips
Prolonged turn around time	31	3.2	Problems arising due to inadequate reagent supply, irregular electricity, instrument problem
Total	143	14.9	

制定实验室质量控制计划



质量控制计划 (quality control plan, QCP) 的定义

- 定义：当使用仪器进行实验室测量时，为减少错误风险和对患者的伤害，实验室所实施的控制过程和仪器生产厂商设计的控制过程进行质控样本分析的最佳平衡。

个性化的质量控制计划 (IQCP)

- 应为每个测试在其独特环境制定QC计划。
- 最佳化应用电子的和完整的控制。
- 应提供实验室取得QC实施的灵活方案。
- 应适应于技术的未来发展。
- 与质量信息其它来源合作。
- 应加强生产厂商和参与实验室之间的合作。
- 实验室内应保留正式的风险管理数据。
- 提供相同质量的测试来满足CLIA QC规定。

实验室定量生化室内质量控制

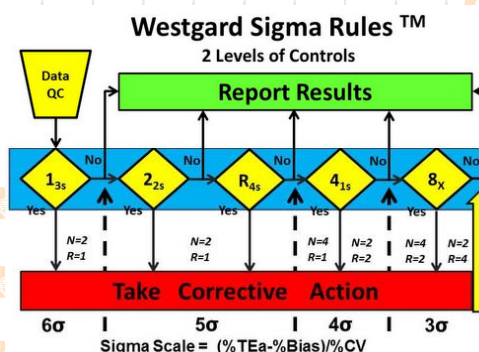
Westgard Sigma rules

1977, Westgard J.O.多规则质控

1950, Levey and Jennings用于临床实验室。控制限：3S

1931, Shewhart, 在工业操作中使用质量监控的控制图。3S

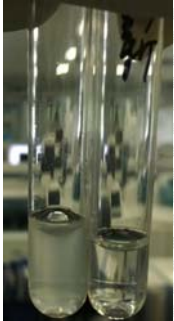
Westgard Sigma Rules





案例一

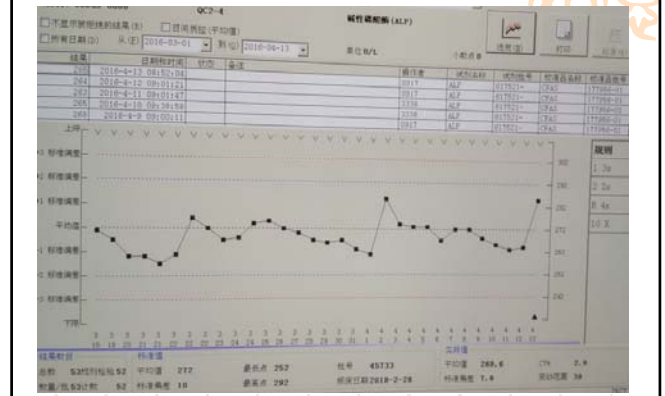
离心前仪器内试剂与新试剂比对



仪器内试剂离心后



案例二



谢谢!

内分泌激素检验的室内质控与失控案例分析

广东省中医院检验医学部

李有强

2016-5-12

- 背景知识
- 室内质控设计
- 质控失控处理
- 案例分析

背景知识

- 室内质控（IQC）最早由W.A. Shewhart提出，已发展5代，在全球广泛应用
- “a set of procedures for continuously assessing laboratory work and the **emergent** results”（World Health Organisation）

J Clin Pathol 1981;34:947-57.
www.westgard.com

背景知识

2 Introduction

Statistical quality control procedures are intended to monitor the analytical performance of a measurement procedure and alert analysts to problems that might limit the usefulness of a test result for its intended medical purpose.

统计质量控制程序的目的是监控测量程序的分析性能和警示检测人员可能存在限制检测结果作为**预期**医学用途的应用

CL8I C24-A3

背景知识

- 局限性
 - 室内质控失控是否等于样品失控？室内质控在控是否等于样品在控？
 - 室内质控检出随机误差可能性较小，除非随机误差恰好发生在此次质控时，或者结果变异性增大
 - 室内质控设计不合理，或者失控后没有纠正措施，病人结果将可能受到影响

尽管存在局限性，室内质控依旧是检测和预防实验室误差的重要手段！

室内质控设计

确定质量目标

- 是设计室内控制方法的起点，质量目标（质量规范）可以用允许总误差(TEa)的形式表示
- 质量目标影响检测系统分析性能的判断，影响IQC的设计与评价，最终可能影响结果的报告和临床决策
- 没有质量目标的质量管理不能称之为“管理”



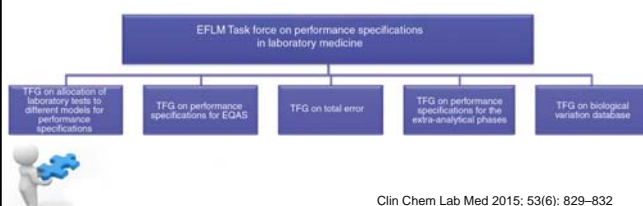
室内质控设计

- IFCC/IUPAC/WHO三机构于1999年4月在瑞典斯德哥尔摩举办的“建立全球检验医学质量技术要求的策略会议”
- 评价在特定临床情况下分析性能对临床使用后果的影响
- 评价分析性能对临床决策的影响，通常使用依据生物变异的组分或临床医生观点的分析结果
- 由国家和国际专家团体、某个专家或专家组发表的专业建议
- 由行政监督机构或EQA计划组织者设定的性能目标
- 依据近期实验室“操作水平”设定的质量目标（来自EQA计划或PT试验数据或来自近期发表的方法学评价结果）



室内质控设计

- 2014年5月，欧洲检验医学联合会（EFLM）召开了主题为“斯德哥尔摩会议15年后确定的分析性能目标”的会议（41个国家215名代表），创建了“EFLM检验医学性能指标特别组”，下设5个工作小组，会后发表了一份协同声明



Consensus statement

模式1：基于分析性能对临床后果的影响

- 工作组专家认为以临床后果的影响为依据的做法是设定质量指标的“金标准”
- 只适用于对临床后果影响密切的项目，项目数少
- 易受到实际使用的检测方法、研究人群和医疗环境等近期检测质量和结果的影响



Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 833-835

Consensus statement

模式2：基于测量对象的生物学变异

- EFLM生物学变异工作组对生物学变异文献进行了标准化评估，同时发布了标准化评估规范

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

(Future updates of this database will be handled by the EFLM)

模式3：基于现有的技术水平

- 规定特定百分数实验室所达到的分析性能



Clin Chem Lab Med 2015; 53(6): 833-835

室内质控设计



James O. Westgard

- 只在理论上研究和追求采用数学的方式去完善某个观点的完整性，不重视如何将各个观点与临床实验室每天的检验工作相结合
- 不能无休止地讨论质量标准模式，而是要真正与临床实践相结合

制定的允许总误差，要反映临床应用的要求，也不超过实验室所能达到的技术水平，还要考虑成本



确定项目分析性能

- **不精密度**
 - 评价 (CLSI-EP5)，确认 (CLSI-EP15)
- **不准确度**
 - 测量有证参考物质 (互通性)
 - EQA / PT
 - 方法学比对: 评价 (CLSI-EP9)，确认 (CLSI-EP15)，室内比对 (与对等组相比较)



CLSI C24-A3

质控品的选择

- 定义
- 专门用于质量控制目的的标本或溶液 (IFCC)
- 要求
 - **基质:** 模拟患者血清，人血清基质为佳，无传染性，材料与校准品材料不同 (建议生产厂家与校准品不同)
 - **稳定性:** 稳定性好，瓶间变异小，冻干品复溶后稳定性好



J Clin Pathol 2013;66:1027-1032.



质控品的选择

- **分析物水平:** 推荐至少检测两个水平 (C24-A3)
- **分析物浓度:** 覆盖参考范围与医学决定水平 (LH, FSH)
- **预处理要求:** 与患者标本的处理一致
- **互通性:** 不做要求，若有，注意预处理对互通性的影响
- **定值/非定值:** 不做要求，定值为预期范围，不能将其认为是控制均值



J Clin Pathol 2013;66:1027-1032.



室内质控设计

- **设置室内质控范围**
 - 各实验室自己确定每个批号内每个项目的均值与标准差
- **室内质控范围的确定**
 - 数据的累积过程中不需要剔除失控数据 (离群值除外)
 - 累积值范围要在各项目的质量目标范围内



CLSI C24-A3

新批号质控品均值和标准差的建立

- **新批号均值**
 - 新批号质控品与现用质控品平行检测，最好20天检测 20个数据，至少 5 天内，每天不少于 4 次重复检测
 - C24-A3: 干粉质控品建议20瓶，液体质控品可减少
 - GBT20468-2006: 20瓶，未区分干粉与液体
 - CNAS-CL38:2012: 可参照GBT20468-2006执行，20个以上的数据
- **新批号标准差**
 - 若相当长的时间内操作稳定，有大量质控数据，则确定的标准差评估值可用于新批号，但需定期评估。否则需重新估计



CLSI C24-A3, GBT20468-2006, CNAS-CL38:2012

累积值

- 将较短时间内的质控数据累积起来 (例如，6个月)
- 确保累积周期内数据具有代表性，包括再次校准，试剂批号与校准品批号的更换，保养周期和环境因素的影响等
- 确保累积周期内测量结果稳定，无持续下降或上升的改变



CLSI C24-A3

5.6.2.1 应制定室内质量控制程序，可参照 GB/T20468-2006《临床实验室定量测定室内质量控制指南》，内容包括：

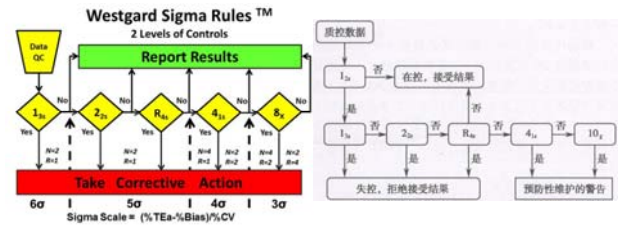
- (a) 使用恰当的质控规则，检查随机误差和系统误差；
- (b) 质控物的类型、浓度和检测频度；
- (c) 应通过实验室实际检测，确定精密度质控物的均值和标准差；更换质控物批号时，应新旧批号平行测定，获得 20 个以上数据后，重新确定新批号质控物的均值。

5.6.2.3 绘制室内质控图，可使用 Levey-Jennings 质控图和（或）Z 分数图。质控图应包括质控结果、质控物名称、浓度、批号和有效期、质控图的中心线和控制界线、分析仪器名称和唯一标识、方法学名称、检验项目名称、试剂和校准物批号、每个数据点的日期和时间、干预行为的记录、质控人员及审核人员的签字。

CNAS-CL38:2012

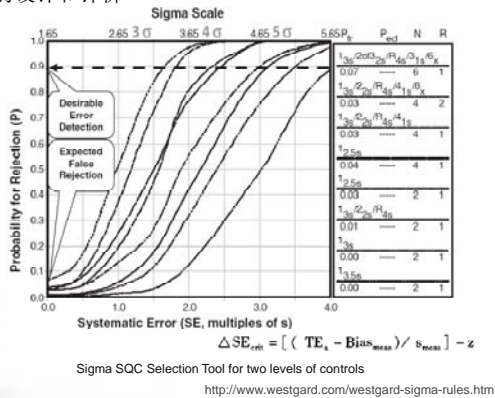
室内质控图的设计和评价

功效函数图，质控方法选择和设表，操作过程规范图，Sigma-metrics 工具图



<http://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm>

IQC的设计和评价



室内质控失控处理

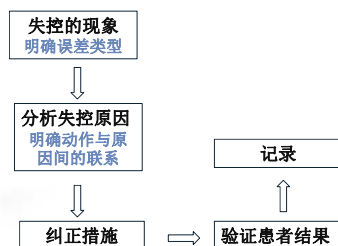
失控处理 = 技能 + 态度

- ✓ 技能
依赖于检验人员的基础知识、技术和经验
- ✓ 态度
检验人员要在迟缓发出紧急检验报告的压力下，有着对患者负责的强烈责任感去重做患者标本，满怀信心去解决质量问题

——《ISO15189实验室认可系列培训讲座》牛广华 著

室内质控失控处理

●尚未见标准的思路



室内质控失控处理

室内质控失控分析基本线路图



《质控基本概念与失控分析》
上海华山医院 黄志基教授

What type of error (random or systematic) has been identified by the IQC failure?

Whether the error is systematic or random may be informed by the type of IQC failure observed. Table 3 provides examples of types of error that IQC rules detect. Random errors may occur, for example, due to a pipetting error or other mechanical variation, detector variation or electrical interference.³² Systematic errors should be classified as either a trend (a gradual decrease in test reliability) or a shift. *Insulin from an altered channel. Trending, not results can be.*

What is unique to the situation?

- Have new reagent/control materials been used?
- Has the system been recently calibrated?
- Has there been recent maintenance?

What is common to the situation?

- Did multiple chemistries fail IQC? If yes, are the tests similar (eg, all ion selective electrodes or enzymatic)?
- Is the problem occurring on multiple instruments?

Kinns H, et al. J Clin Pathol 2013;66:1027–1032.

质控品 & 检测系统

Edward Kearney, Internal Quality Control

案例分析 & 案例一

分析过程与失控处理

- 胰岛素违反 $2s$ ，低值水平均失控，呈现相同趋势，考虑系统误差
- 当天该质控品其它项目全部在控，仅胰岛素失控，说明质控品没问题
- 纵观胰岛素近期质控曲线，发现质控曲线呈渐进性降低。分析原因可能是试剂开瓶后，有效成份渐进性降低所致
- 重新校准后检测质控品，结果在控
- 回顾性检测校准前的临床样本，检测结果在 $1/3$ 允许总误差范围内

案例分析 & 案例二

TSTO项目 IQC
(1_{3s} , 2_{2s} , 两个水平均失控)

质控品其它项目结果合格，排除质控品问题

复测失控项目质控 (失控)

前一天TSTO试剂只剩10测试，失控后有校准。分析原因可能是旧试剂校准曲线不适用于新试剂所致

TSTO项目校准 (质控通过)

临床样本比对 (通过)

失控原因分析过程与处理

批定标，盒定标?

案例分析 & 案例三

IL-6项目质控
(1_{3s} , 两个水平均失控)

质控品仅检测一个项目，无法分析质控品其它项目

复测失控项目质控 (失控)

失控项目校准 (不通过)

重新校准，质控 (不通过)

临床样本比对 (通过)

调整项目靶值

失控原因分析过程与处理

免疫产品室内质控品定值

- 罗氏检测系统质控品的定值直接与该批号试剂直接关联
- 在为一个新批号控制品定值后，将控制值写入控制品的BTS (Barcode Target Sheet)，该值与试剂批号无关，在出现新试剂批号的靶值前，该控制值一直有效
- Elecsys 1010、Elecsys 2010、MODULAR (E) 模块的中位数间的差异小于 $1s$ (取决于检测系统，约在 $5\% \sim 10\%$)，则这些中位数的均值被作为靶值

免疫产品室内质控品定值

情况1：所有控制品在靶值范围内： $< \pm 1s$

• 现有的控制品BTS的靶值用于该批号的试剂，在使用该批号试剂时，不改变控制值

• **优点：**控制品靶值被证实

• **缺点：**控制品的回收值在给定的范围内，但是为另一个值，例如：批号1试剂的回收为105%，批号2的回收为94%



免疫产品室内质控品的定值

情况2：所有控制品值超出了这个批号试剂靶值范围： $> \pm 1s$

• 在试剂盒内有附加说明，指出控制品靶值重新作了设定，该新的靶值设定在试剂包内的条码上

• **优点：**该控制值的回收率约100%

• **缺点：**出现了特定批号试剂的控制值

Roche				
LH				
168702 168736 C8C C8C C8C				
PreciControl U1				
PreciControl Universal 11731416 122				
PreciControl U2				
Elecsys 1010/2010 and MODULAR ANALYTICS E170				
101737	50.5	30.3	61.1	3.54
mIU/L				



案例分析&案例四

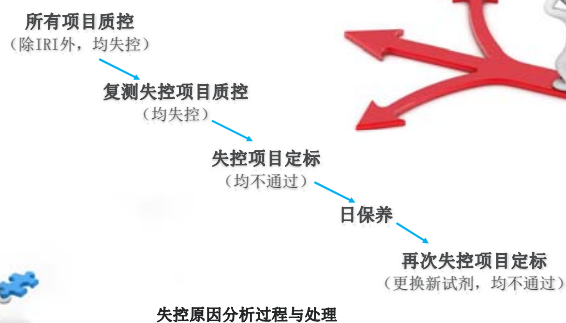


案例分析&案例五

现象：除IRI外，所有项目失控。项目校准后不能纠正，Slope超出上限。反复多次问题依旧，仪器无明显故障



案例分析&案例五



思考和疑问

物	料	人
加样系统	试剂	操作
试剂系统	质控品	维护保养
清洗系统	酸碱	维修
计数系统	蒸馏水	
其它	wash1	



系统内部存在污染，清洗液未清除彻底

执行结果



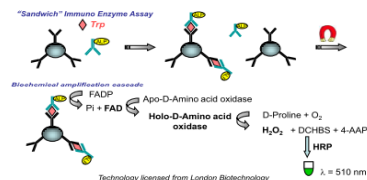
- 1、彻底清洗蒸馏水桶、缓冲水桶
- 2、蒸馏水代替清洗液，执行月保养
- 3、FT3重新定标质控验证
- 4、依次完成其它所有定标、合格
- 5、重新室内质控，均符合要求

案例分析 & 案例六

——微生物代谢物对化学发光检测的影响

From: < Impact and removal of bacterial alkaline phosphatase in water used by clinical analyzer chemistry > Stephane Mabic, Julien Bôle, Johanne Long, Research and Development, Bioscience Division – Milipore – France & USA

微生物代谢物导致的影响（例-外源ALP酶干扰）



正常反应流程中，试剂中含有ALP标记抗体

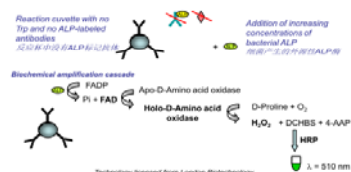
19

案例分析 & 案例六

——微生物代谢物对化学发光检测的影响

From: < Impact and removal of bacterial alkaline phosphatase in water used by clinical analyzer chemistry > Stephane Mabic, Julien Bôle, Johanne Long, Research and Development, Bioscience Division – Milipore – France & USA

微生物代谢物导致的影响（例-外源ALP酶干扰）



细菌产生外源性ALP，导致假阳性结果的过程

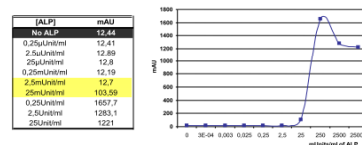
17

案例分析 & 案例六

——微生物代谢物对化学发光检测的影响

From: < Impact and removal of bacterial alkaline phosphatase in water used by clinical analyzer chemistry > Stephane Mabic, Julien Bôle, Johanne Long, Research and Development, Bioscience Division – Milipore – France & USA

微生物代谢物导致的影响（例-外源ALP酶干扰）



不同浓度的外源性ALP对分析的干扰强度，可以看出水系统中长菌膜后，其释放的ALP已产生明显的干扰。

18

内分泌激素项目IQC特殊性

- 抗原抗体反应（非共价键），易受缓冲液，pH，反应动力学等影响，基质效应
- 标志技术（放大效应），CV相对较大
- 携带污染
- 样品杯一次性，双刃剑
- 检测成本相对较高

小结

- 室内质控要合理选择质量目标，每个实验室可建立适合自己的质量目标
- 室内质控失控的处理要有良好的技能和端正的态度
- 正确运用室内质控，有效监控和提高实验室检验质量

激素类检验项目参考区间的验证及临床应用

柯培锋
广东省中医院检验医学部

主要内容

- 一、相关概念
- 二、参考区间建立验证的方法
- 三、中国人群常用临床检验项目参考区间及相关技术支撑体系的建立华南片区情况介绍
- 四、临床实验室应该如何验证参考区间

一、相关概念

- **Critical value: 临界值（医学决定界限）**，不同于参考区间，它是基于其他的科学和医学知识建立起来的。它与参考区间的得出方式是不同的，通常与某些特定的医学条件相关。
- **Reference interval: 参考区间**，介于参考上限和参考下限之间，包括参考上限和参考下限。

每一个定量的临床检测结果应与适当的参考区间相一致。在含有许多检测结果的报告中应包括检测这些参数的某种方法，而不只是参考区间。所确定的参考区间应反映亚组的区分，如性别、年龄等，尤其对于特殊群体，亚组的区分具有重要的意义。在报告中应使用术语“参考区间”，而不是使用“正常值”或“正常参考值”。

描述参考群体和参考区间应文件化，并存放在实验室操作者随手可得的地方。当实验室的某一个变化影响参考区间时，应随时更新文件，并详细记录参考区间变化的原因，包括参考群体的数量、统计分析、健康标准的评估、参考样本的排除和区分标准以及分析使用的检测方法。

一、相关概念

- **Reference distribution: 参考范围**，所有参考抽样组的各个参考值的集合。
- **Reference individual: 参考个体**，按明确标准选择的用作检验对象的个体。
- **Reference limit: 参考限**，依据所有参考值的分布特性以及临床使用要求，选择合适的统计方法进行归纳分析后确定的限值，包括参考上限和参考下限。
- **Reference population: 参考人群**，所有参考个体组成的群体。
- **Reference sample group: 参考样本组**，从参考人群中选择的用以代表参考人群的足够数量的个体。
- **Reference value: 参考值**，通过对参考个体某一特定量进行观察或测量而得到的值。

一、相关概念



二、参考区间建立验证的方法



C28-A3与前两版对比的关注点（一）

- 对于某些分析物，参考区间被国家（或国际）建立的**医学决定界限**所替代。如胆固醇和糖化血红蛋白。**对于此类分析物，无须从头建立甚至验证参考区间。相反，实验室更应关注他们所报告结果的准确性。**也就是说，同一样本报告的胆固醇数值与经认证的参考实验室报告的数值未有明显不同。所以，关键在于生产商确保他们的方法具有可溯源性及实验室将其方法运行得当（质量控制、能力验证）。

C28-A3与前两版对比的关注点（二）

- 工作组意识到，在实践中，少数实验室能够完成他们的参考区间研究。正如文件所说，工作组签署的早前的建议中，建立参考区间的最好方法是来从足够数量的符合特征的参考人群中收集至少有**120份**样本，并用非参数方法对每一部分（如性别，年龄）进行分析。
- 问题是，很少实验室或厂商完成这样的研究。即使完成研究，也只是少量的个体被应用于分析其关于潜在分布的假设和可比较的部分。有时（如电解液），当方法和人群均不同时，实验室和厂商更倾向于许多年前已完成的研究，而非进行一个新的参考区间研究。

C28-A3与前两版对比的关注点（二）

- 鉴于这些原因，工作组相信，个体实验室应该更关注已经建立的参考区间，可从以下两种方法进行：
- （1）如果实验室已经用自己的人群建立了参考区间，则可通过转移的方法验证此参考区间，见 CLSI/NCCLS 文件EP09。此路径的优点在于不须收集参考区间的样本。可以使用已有的病人样本，甚至从健康状况未明的对象。这样可以克服了参考区间研究的一个难点。
- （2）另一种选择是，实验室可以验证一个被多种严格的技术所建立的参考区间，此时只需从符合特征的参考人群中收集**20份**标本。如 Section 11所说，掌握这些数据后，可进行一些简单的二项分布检验，还可进行更复杂的计算已获得更好的灵敏度和特异性。无论选择哪一种方法，通过此**20份**参考人群的标本，实验室用自己的人群和方法合理地参考区间进行验证。

C28-A3与前两版对比的关注点（二）

- CLSI 工作组鼓励建立参考区间时放宽限制
- 工作组呼吁所有的生厂商确保其方法的溯源性和标准化。所以，许多实验室用不同的方法测出的数值是可交换的，这就可以从多个地方收集数据来建立参考区间，这样使实验室可以不用收集**120份**数据，减轻负担。
- 工作组注意到计算机密集型程序使建立参考区间时精度增加，样本规模的需求也不用非常严苛。如果实验室具有一定的统计及计算能力，工作组鼓励在建立参考区间使可以不需要**120个**个体来建立参考范围和置信区间。
- 总之，工作组相信每个实验室的能力不仅限于对自己的人群进行参考区间的验证。另外，工作组建议通过适当的方式建立参考区间，甚至通过多中心研究和现代化统计学方法进行。

WS/T 402-2012

- 1、参考个体选择
- 2、参考样本分析前的准备
- 3、参考值数据的检测、要求和分析
- 4、参考值分析
- 5、参考区间确定
- 6、**参考区间的验证**

1、参考个体选择

- 健康人群如何定义？
- 健康是一种相对的状态，目前缺乏一种放之四海而皆准的健康定义。
- 确定人处于什么状态才被视为健康的，成为参考区间研究的首要问题。
- 每个机构或研究者对健康标准有不同的理解，但这些标准在研究前应该被定义好。
- 对每个参考个体的健康状态应该维持一个评估调查表

1、参考个体选择

注意两点：
1、这些因素并不全面；
2、不同的检验项目在筛选参考个体时，不一定要将上述指标全部纳入，筛选标准的增加或减少，要视其性质而定。

1、参考个体选择

- 参考区间个体的分组：根据所筛选参考个体的特征进行分组。最常用的是按照**性别**和**年龄**进行分组，每组至少**120**人。
- 还有一些其它可以考虑的分组因素：

年龄	性别
血型	种族
昼夜节律	取样时的状态及时间
月经周期	妊娠时期
锻炼	饮食
吸烟	职业
其它	

2、参考样本分析前的准备

表1 分析前的考虑因素

主体准备	样本采集	样本处理
先前的饮食	采集时的环境情况	运送方式
进食或禁食	时间	样本状态
药物禁忌	身体姿势	血清血浆的分离(离心转速)
药物提取	样本类型	储存
生物节奏和取样时间	采集地点	分析准备
身体运动	采集准备	试剂
采集前的休息时期	血液	检测系统
压力或情绪	仪器或技术	—

3、参考值数据的检测、要求和分析

- 检测系统的要求：
- 参加室内质评成绩合格；
- 进行室内质控，变异系数（CV）在允许范围内；
- 条件允许时，应对使用的检测系统进行精密度的验证；
- 配套系统应要求厂家提供校准品溯源性证明材料；
- 非配套系统应与配套系统进行比对试验，偏倚在允许的范围内；
- 仪器操作步骤应严格按照生产厂商的要求或作业指导书进行，并准确无误地记录检测所得出的参考值数据。

3、参考值数据的检测、要求和分析

- 检测数据离群值的判断**
- 在检测的数据中，如果有疑似离群值的数据，应将疑似离群值的检测结果和其相邻值的差D和数据全距R相除，若 $D/R \geq 1/3$ 考虑为离群值。
- 剔除离群值后若样本量不足120例，则需要补足。
- 绘制分布图**
- 绘制分布图的目的是了解所测得的数据的分布特性，判断资料是否正态分布，如果是，则可采用均值 $\pm 1.96s$ 确定参考区间。

4、参考值分析

- 参考值的划分：
 - 根据检验与临床的专业知识确定，参考区间有单侧参考限和双侧参考限。
- 参考限的置信区间：
 - 采用非参数方法计算参考区间上下各自的90%置信区间。

5、参考区间确定

• 统计方法:

• 1) 正态分布统计

若数据呈正态分布,或检测数据经转换后亦呈正态分布,可按均值 $\pm 1.96s$ 表示95%数据分布范围,或者均值 $\pm 2.58s$ 表示99%分布范围。

• 2) 偏态分布统计

如果检测数据呈偏态分布,则可采用非参数法处理。

5、参考区间确定

• 参考区间的分组

1) 参考区间是否需要分组主要根据不同检验项目的临床意义。

2) 若需要分组则应作Z检验,以确定分组后的均值之间有无统计上的显著差异。

5、参考区间确定

如,可得120个参考数据按分组要求分成两组(如:男、女或年龄两组),两个组的参考数据的个数较为接近。Z值计算见公式(1):

$$Z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad \text{.....(1)}$$

式中:

\bar{x}_1 ——第一组的均值;

\bar{x}_2 ——第二组的均值;

s_1 ——第一组的标准差;

s_2 ——第二组的标准差;

n_1 ——第一组的个数;

n_2 ——第二组的个数。

Z判断限(Z*)见公式(2):

$$Z^* = 3\sqrt{\frac{n}{120}} = 3\sqrt{\frac{n_1+n_2}{240}} \quad \text{.....(2)}$$

另外,如 $s_1 > 1.5s_2$, 或 $s_2/(s_1 - s_2) < 3$, 可以考虑分组;若计算 Z 值超过 Z*, 也可以考虑分组。

6、参考区间的验证

• 直接使用

分析厂家或其他实验室提供参考区间的原始资料,内容包括分析前、分析中和分析后程序,参考区间的估计方法,以及参考人群地理分布和人口统计学资料等。若实验室判断自己的情况与这些资料一致,则参考区间可不经验证直接使用。

• 我国激素类项目的参考区间行业标准最近几年将会制定,能否直接使用有待探讨。目前大部分专家都不支持直接使用。

6、参考区间的验证

• 小样本验证

若实验室希望或需要对参考区间进行验证,则实验室可以从本地参考人群中筛选少量参考个体($n=20$),将其测得值与参考区间的原始参考值相比较。需要注意的是:分析前和分析中因素应与参考区间提供实验室相一致。

按照筛选标准从本地参考人群中募集参考个体20人,采样并测定,测定值剔除离群值后若不满足20例需补足。将这20个测定值与需验证的参考区间比较,若落在参考限外的测定值不超过2个,则该参考区间可直接使用;若3个或3个以上测定值超出,则需重新筛选20人,重复上述操作,同样若不超过2个测定值超出该参考区间的则可以使用,若仍然有3个或3个以上测定值超出,则实验室应重新检查所用的分析程序,考虑是否有人群差异,考虑是否需要自己建立参考区间。

6、参考区间的验证

• 大样本验证

对于某些重要项目的参考区间验证,实验室可以加大参考个体的样本量($n=60$),将其测得值与参考区间的原始参考值相比较。同样,实验室的分析前和分析中因素应与提供参考区间的实验室一致。在统计学上,随着样本量的增加,利用统计原理发现实验室间人群差异的能力会更强。

按筛选标准得到参考个体,测定参考值,将其与需验证的参考区间比较,判断它们之间的差异是否显著。若没有显著性差异存在,则可以接受由制造商或其他实验室提供的参考区间;若有差异,一是实验室自己再增加参考个体的样本量达到IFCC制定参考区间最少样本量的要求,制定符合本地人群特征的参考区间;二是使用稳健法,直接利用这60名参考个体所提供的参考值计算参考区间。

不论是样本大小,若已知实验室所在地人群和参考区间原始人群之间在地理分布、人口统计学方面有差异,则有必要验证,应考虑建立新的符合本地人群特征的参考区间。

- 方案设计
- 人群募集
- 健康人群筛选
- 项目的质量控制

```

graph TD
    subgraph Prospective_Research [前瞻性研究]
        A[确定参考个体的排除和纳入分组标准] --> B[选择参考个体]
        B --> C[参考个体是否分组]
        C --> D[采集标本和标本预处理]
        D --> E[指定的分析方法检测标本]
    end
    subgraph Retrospective_Research [回顾性研究]
        F[删除不符合要求的数据，补齐数据] --> G[绘制分布图，选择合适的统计方法]
        G --> H[统计参考区间]
        H --> I[记录上述工作，存档]
    end
    E --> F
  
```

The flowchart illustrates the research process, divided into two main phases: Prospective Research (前瞻性研究) and Retrospective Research (回顾性研究).

Prospective Research (前瞻性研究) Steps:

- 确定参考个体的排除和纳入分组标准
- 选择参考个体
- 参考个体是否分组
- 采集标本和标本预处理
- 指定的分析方法检测标本

Retrospective Research (回顾性研究) Steps:

- 删除不符合要求的数据，补齐数据
- 绘制分布图，选择合适的统计方法
- 统计参考区间
- 记录上述工作，存档

The process flows from the final step of Prospective Research (指定的分析方法检测标本) to the first step of Retrospective Research (删除不符合要求的数据，补齐数据).

- 参照WS/T 402-2012及其它参考文献
- 研究方案经历第1版到第7版的修改
- 涉及的研究系统：
 - 免疫项目：Roche E170 (E601)、Beckman DXI800、Abbott I2000、Siemens centaur 240
 - 特种蛋白项目：Roche Modular P、Beckman Immage、Siemens BNII
- 涉及的研究项目：
 - 透射比浊法、散射比浊法（12项）：IgG、IgM、IgA、C3、C4；ASO、RF、hsCRP（CRP）；Cys-C、PA；transferrin；BMG
 - 化学发光(17项)：CTnT、CTnI、CK-MB、BNP/NTpro-BNP、Mb；Folate、VB12、ferritin、AFP、CEA、CA199、CA125、CA153；TSH、fT3、fT4、TT3、

- 参考个体选择方式：巢式抽样和随机表观健康
- 健康人群定义：按照不同的项目组有个性化的定义
- 建立的年龄段及分组：**18-79岁**，按性别和**10岁**一个年龄段共**12组**
- 多中心分布：
 - 东北（中国医科大学附属第一医院）
 - 华北（北京大学第三医院）
 - 西北（第四军医大学附属西京医院）
 - 华东（复旦大学附属中山医院）
 - 西南（四川大学华西医院）
 - 华南（广东省中医院）

- 华南分中心共参与筛查人群约6000人；
- 华南分中心巢式抽样及表观健康纳入共约2500人；
- 人群募集分城市和农村两大人群，华南分中心城市选择越秀的五羊社区、海珠区的仁后直及荔湾的昌华，农村选择太和镇的部分农村。

- 筛选标准（以TSH为例）

[illegible]

项目的质量控制

• 主要包括:

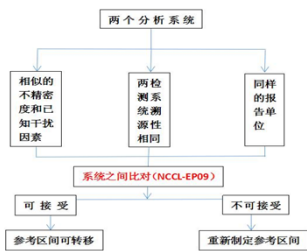
- 1) 仪器的年度保养及校准
- 2) 各仪器的性能评价
- 3) 多中心各检测项目的一致化比对
- 4) 方案的统一培训
- 5) 各实验室日常室内质量控制
- 6) 标本采集规范化培训

.....

四、临床实验室应该如何验证参考区间

- 1、直接引用
- 2、小样本验证
- 3、大样本验证

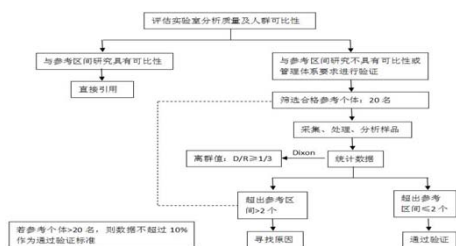
1、直接引用（同一实验室或地区参考区间转移）



1、直接引用 （不同地区或厂家到实验室的参考区间转移）

- 需要解决两个问题:
- (1) 分析系统间比对问题 (NCCL-EP09)
- (2) 参考人群之间的比对问题

2、小样本验证



2、小样本验证（以验证男性18-79岁TSH为例）

- (1) 参考人群募集: 募集人群来源分布, 知情同意。
- (2) 参考人群选择: 筛选标准 (问卷、体检、实验室)。
- (3) 样本采集: 分析前质量控制, 影响因素, 标本类型。
- (4) 标本检测: 性能验证, 分析中质量控制。
- (5) 统计分析: 离群值, 建立参考区间, 判断分组。
- (6) 参考区间验证: 临床可接受。

2、小样本验证（以验证男性18-79岁TSH为例）

- （1）参考人群募集：募集人群来源分布，知情同意。
- （2）参考人群选择：筛选标准（问卷、体检、实验室）。
- （3）样本采集：分析前质量控制，影响因素，标本类型。
- （4）标本检测：性能验证，分析中质量控制。
- （5）统计分析：离群值，建立参考区间，判断分组。
- （6）参考区间验证：临床可接受。

（1）参考人群募集

- 募集人群来源分布：随机性
- 签署知情同意

（2）参考人群选择

- **人群纳入要求：**男25名健康个体,同时年龄应覆盖18岁-79岁各年龄段。个体自觉健康、无明显疾病。
- **参考人群排除标准：**
 - ① 健康调查、生活习惯调查和体格检查排除标准：
 - A 健康调查：患有急、慢性疾病
 - B 体格检查：肥胖（ $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ）（ $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$ ）：
 - 高血压：收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ ；
 - 甲状腺有可以触及的甲状腺肿大。
 - ② 实验室检查排除标准
 - A HBsAg/抗HCV/抗HIV阳性；B GLU $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ；C 尿液蛋白、葡萄糖阳性。
 - ③ 甲状腺、肝、胆、脾超声检查（超声提示有严重的疾病存在）
 - ④ 心电图检查（心电图提示有严重的疾病存在）。

（3）样本采集

- 分析前质量控制及影响因素
实验室应排除不合格标本（如采集量不足、肉眼观察有溶血、黄疸、脂血的标本等）的影响。
- 标本类型
血清（如为血浆请特殊标明）。检测标本建议使用新鲜血检测，如无法达到此要求，标本需-80℃深冻保存待测。

（4）标本检测

- 性能验证：
仪器年度校准（仪器性能确认）、分析项目性能（精密度、正确度、线性、灵敏度等）
- 分析中质量控制
 - a. 实验室使用日常的检测系统进行检测
 - b. 实验室的操作应遵照厂家的要求或本实验室文件的要求进行
 - c. 保证检测仪器状态良好，保证所用试剂和校准品质量。
 - d. 每测定批次跟随质控并保证质控在控，建议检测前定标。

（5）统计分析

- 首先将检测结果按照大小排序并计算极差R，然后分别计算最大和最小值与其相邻数值之差D；若 $D/R \geq 1/3$ ，则将最大值或最小值视为离群值予以剔除；将余下数据重复前述步骤进行离群值检验，直至剔除所有离群值。

(5) 统计分析

- 参考个体检测结果：4.02、0.86、4.15、1.25、6.36、1.36、3.58、1.58、1.96、2.98、2.03、2.23、2.86、2.76、3.12、3.22、4.16、3.23、3.86、4.12。
- 离群值判断与排除：
 - ①数据排序：将20个数据按数值大小顺序排序：0.86、1.25、1.36、1.58、1.96、2.03、2.23、2.86、2.76、2.98、3.12、3.22、3.23、3.58、3.86、4.02、4.12、4.15、4.16、6.36。
 - ②离群值的识别：观察最大值与其相邻值；最小值与其相邻值；两个相邻值差值是否较大。本例中60为疑似离群值。
 - ③计算：
 - 数据中最大值6.36为疑似离群值；
 - $D = \text{疑似离群值} - \text{其相邻值} = 6.36 - 4.16 = 2.2$
 - $R = \text{最大值} - \text{最小值} = 60 - 9 = 5.5$
 - $D/R = 2.2/5.5 = 0.4 > 1/3$ ，判断6.36为离群值，排除。

(6) 参考区间验证

- 超出参考区间数大于10%：验证不通过，寻找原因。
- 超过参考区间数小于等于10%：验证通过。

3、大样本验证

- 方法：对重要项目加大参考个体筛选量（ $n=60$ ），采样并测定。
- 判断标准：与需要验证的参考区间比较，若无显著性差异，验证通过。若有差异，增加样本量建立参考区间，或采用稳健法直接以60例数建立参考区间。

小结

- 1、目前参考区间建立和验证可参考的两个标准；
- 2、参考区间不同于医学决定界限；
- 3、参考区间建立、验证的步骤；
- 4、我国十二项目参考区间建立情况介绍；
- 5、临床实验室如何验证参考区间。

柯培锋

E-mail: kevinland020@163.com

联系电话: 020-81887233-32901

地址：广州市大德路111号广东省中医院检验科

47



糖尿病 临床与诊断 2016

蓝柳贵

► 病案

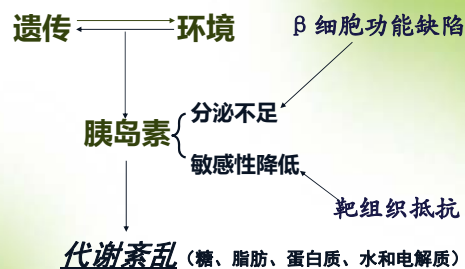
- 王某，女性，56岁
- 主诉：口干多饮伴体重减轻2月
- 病史：2014年10月出现口干多饮，多尿，近2月来体重减轻10余斤。查空腹血糖6.9mmol/L，餐后2h血糖10.6mmol/L，尿酮体阳性。
- 既往史无特殊
- 家族史：母亲糖尿病史
- 身高：156cm，体重60kg，BMI24.65

► 问题

- 1. 是否糖尿病？
- 2. 下一步如何确诊及分型？

► 定义

糖尿病是由于多种原因引起以慢性高血糖为特征的临床综合征（代谢内分泌疾病）。



► 流行病学

2013年《中国成人糖尿病流行与控制现状》的调查显示，

- 我国18岁以上的成人中，
年龄标准化的糖尿病患病率为11.6%，
糖尿病前期患者达50.1%。

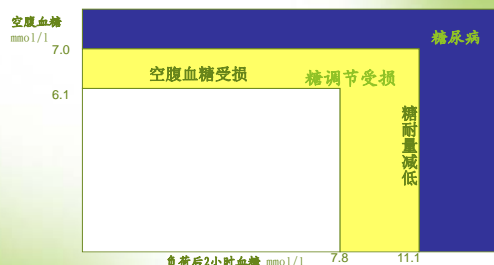
► 糖尿病诊断标准

1. 糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖水平
≥ 11.1mmol/L (200mg/dl)
或
 2. 空腹血浆葡萄糖 (FPG) 水平 ≥ 7.0mmol/L (126mg/dl)
或
 3. 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 中，2hPG水平
≥ 11.1mmol/L (200mg/dl)
- 儿童的糖尿病诊断标准与成人一致

► 糖调节受损

(Impaired Glucose Regulation , IGR)

- 任何类型糖尿病 (DM) 的糖尿病前期状态



► 糖尿病诊断

- 空腹**状态指至少8h没有进食热量
- 任意时间**是指1天内任何时间，无论上次进餐时间及食物摄入量。
- 2h餐后血糖**是从进食第一口饭开始计时后的2h。

► 分类

- 1 **1型糖尿病** (β 细胞破坏，导致**胰岛素绝对缺乏**)
- 2 **2型糖尿病** (**胰岛素抵抗**为主，伴相对胰岛素不足；或胰岛素明显缺乏，伴胰岛素抵抗)
- 3 **其他特殊类型糖尿病**
- 4 **妊娠糖尿病**

► 临床表现

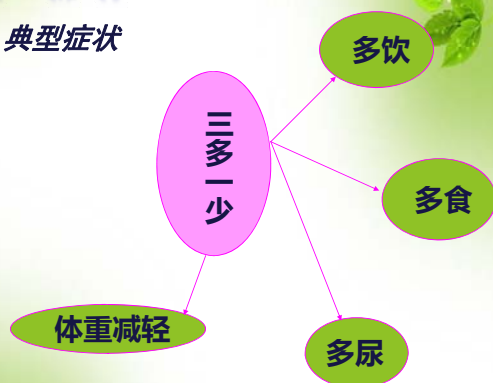
症状

- ◆典型症状
- ◆其他症状

体征

► 1、症状

1) 典型症状



► 1、症状

2) 其它症状

- 疲乏无力，心悸，体位性低血压、出汗
- 性欲减退、月经失调，阳痿，
- 麻木、腰腿疼痛（针刺样、烧灼样或闪电样疼痛），
- 皮肤蚁走感，皮肤干燥，瘙痒，多发及难治性疖肿，足部破溃
- 便秘，顽固性腹泻，
- 视物模糊、黑矇等。
- 反应性低血糖

► 病案分析

- 口干多饮，多尿，近2月来体重减轻10余斤。空腹血糖6.9mmol/L，餐后2h血糖10.6mmol/L，尿酮体阳性。
- 1.是否糖尿病？
- 具备糖尿病症状，但是血糖值未达到糖尿病诊断标准。
- 是？不是？
- 进行糖尿病确诊试验

► 糖尿病常用实验室检查指标

- 血糖测定：血浆、毛细血管葡萄糖
- 血浆胰岛素和C肽水平测定
- 口服葡萄糖耐量试验（OGTT）
- 静脉注射葡萄糖耐量试验（IVGTT）
- 糖化血红蛋白（GHb）测定
- 糖化白蛋白（果糖胺）测定
- 血清酮体
- 尿液分析
- 胰岛素自身抗体（GAD、ICA、IAA）

一、血糖测定： 血浆葡萄糖测定——方法及参考值

- 确定诊断采用葡萄糖氧化酶法，以静脉血浆葡萄糖测定值为准¹。
- 正常参考值：
 - ✓ 空腹：小于6.1mmol/L
 - ✓ OGTT2h或餐后2h血糖：小于7.8 mmol/L

Sacks DB, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clinical chemistry 2002;48(3):436-472

► 毛细血管全血糖测定

- 可由病人自测血糖，快速得出结果调整治疗，在糖尿病治疗监测中起重要作用
 - 测定原理一般为葡萄糖氧化酶比色反应
 - 毛细血管全血糖用血量少，产生误差机会更多
 - ✓ 血内有干扰物质，如血脂很高，血呈油状，会使比色光反射出错。
 - ✓ 血糖太高或太低易出误差（不在2-33mmol/L范围）
 - ✓ 其他原因：未清洁维护、未及时校正试纸代码、血滴过少或挤手指太用力、电磁干扰、缺氧环境
- 毛细血管全血糖适用于血糖控制指标监测，
• 而不能作为诊断依据

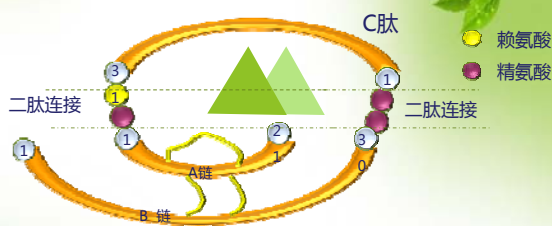
► 二、血浆胰岛素与C肽水平测定

- 血浆胰岛素测定：
 - ✓ 临床应用：
 - 糖尿病分型
 - 胰岛素分泌肿瘤诊断
 - 粗略评估β细胞功能
 - ✓ 正常参考值：
 - 空腹5 - 25uU/mL (mU/L)
 - 服糖后30-60min，增加5 - 10倍
 - 180min恢复到正常水平

► 二、血浆胰岛素与C肽水平测定

- 临床意义
- T1DM患者血基础胰岛素水平降低，服糖刺激后胰岛素分泌不增加或增加甚微，呈**低平曲线**。
- T2DM呈现与正常人相似的反应，但呈**延迟曲线**

C肽比胰岛素测定更好地反映胰岛素分泌能力



- 几乎无活性
- 与胰岛素等分子释放
- 不被肝、肾组织中的酶灭活，不被外周组织利用
- 不受外源性胰岛素的影响
- 胰岛素抗体与C肽无交叉免疫反应

C肽评价

- T1DM空腹C肽常低于**0.4pmol/L**，餐后C肽低于**0.8pmol/L**。
- C肽释放试验尤其适用于使用外源性胰岛素的 β 细胞的患者评价胰岛 β 细胞的贮备功能，同时对糖尿病的分型、治疗和预后估计也有意义

三、口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) ——方法

- 血糖处于临界水平时做口服葡萄糖耐量试验
- 早晨空腹8-12小时后取血，5分钟内服完溶于300ml水内的无水葡萄糖75克，如用1分子结晶水葡萄糖，则为82.5克
- 在30、60、120、180分钟分别测血糖及胰岛素
-用于诊断可仅取空腹及2小时血
- 空腹及餐后2h血糖为糖尿病诊断标准及血糖控制的指标

《中国糖尿病防治指南》2004版

三、口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) ——注意事项

- 试验前3日每日碳水化合物摄入量不少于150克
- 试验前停用影响OGTT的药物3~7天：
 - 避孕药、利尿剂、 β -肾上腺能阻滞剂、苯妥英钠、烟酸
- 试验过程中不喝任何饮料、不吸烟、不做剧烈运动，无需卧床
- 服用糖皮质激素者不作OGTT

《中国糖尿病防治指南》2004版

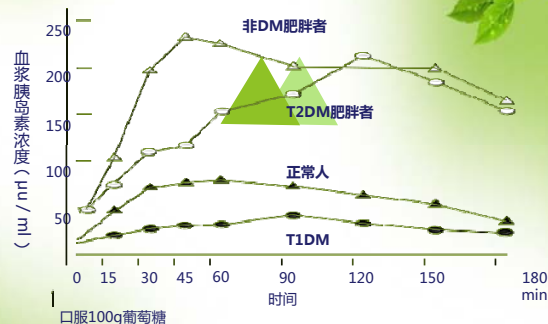
三、口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) ——参考值

正常上限值：

空腹：5.6mmol/L (100mg/dl)

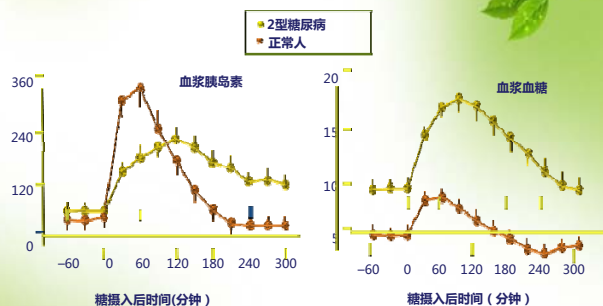
餐后2h：7.8mmol/L (140mg/dl)

OGTT：胰岛素及C肽释放试验 ——不同人群血浆胰岛素分泌曲线特征



廖二元等.《内分泌学》,2004,1425

正常人及T2DM病人OGTT时胰岛素分泌及血糖比较



Pratley RE et al. Diabetologia 44:929-945; 2001

四、静脉注射葡萄糖耐量试验 (IGTT)

- 用于胃肠功能紊乱而不宜OGTT者，可消除消化道因素的影响
- 静脉注射50%葡萄糖液，剂量按0.5g/kg，2~4min注完。
- 以开始注射至注完之间的任何时间为零点，于0、1、3、5、8、10、20、30、40、60、90、120分钟测血糖、胰岛素和/或C肽。
- 意义：正常血糖高峰出现于注射完毕时并于2h内降至正常。2h血糖仍大于7.8mmol/L者为异常。

刘新民主编. 实用内分泌学 (第3版). 人民军医出版社. P1237

五、糖化血红蛋白 (GHb) 测定

- 葡萄糖和血红蛋白长期接触形成
- 不需要酶参与的直接反应
- 合成速率为动态平衡，与红细胞所处环境中糖浓度成正比，积累并持续于红细胞120天生命期中
- 血液中HbA_{1c}为HbA与葡萄糖的结合物，能确切反应血中葡萄糖水平，且含量占70%
- 与空腹及餐后血糖有很好的相关性
- 具有特异性和精确性

许曼音主编, 糖尿病学, 上海科学技术出版社. P79-80

HbA_{1c}

- β链N端缬氨酸与葡萄糖结合的产物
- 反映平均血糖浓度最好的组分
- 非糖尿病患者HbA_{1c}为4.0%~6.0%
- 达标值：
 - ACE⁽¹⁾, CDS⁽²⁾达标值：< 6.5%
 - ADA⁽²⁾达标值：< 7.0%

ACE: American College of Endocrinology
CDS: Canadian Diabetes Strategy
ADA: American Diabetes Association
CMA: Canadian Medical Association

HbA_{1c}水平与2~3个月平均血糖水平间的关系

HbA _{1c} (%)	平均血浆葡萄糖	
	mg/dl	mmol/L
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

ADA. Standards of medical care in diabetes-2007. diabetes care. 2007;30(Suppl1):s4-41

六、糖化白蛋白 (果糖胺)

- 非酶糖基化也可发生在血清蛋白，形成高分子酮胺化合物
- 反映2-3周患者的血糖平均水平
- 意义：
 - 一些特殊情况下，更能准确反映短期内平均血糖变化
 - 透析性贫血、急性全身疾病、肝病、糖尿病合并妊娠、降糖药物调整期等
 - 不能做为血糖控制的目标

刘新民主编. 实用内分泌学 (第3版). 人民军医出版社. P1237
许曼音主编, 糖尿病学, 上海科学技术出版社. P80

血糖控制指标比较

项目	反应血糖水平的对应时间
血糖	某一时点（瞬间，多变）
糖化血红蛋白	平均4~12周（总体水平）
糖化白蛋白	平均2~3周（总体水平）

刘新民主编. 实用内分泌学（第3版）. 人民军医出版社. P1237

七、血清酮体

- 丙酮、乙酰乙酸、β羟丁酸三者的总称
- 当胰岛素绝对或相对分泌不足时，胰高血糖素等拮抗激素分泌增多，游离脂肪酸分解加速，在肝脏经β氧化代谢产生酮体。
- 测定方法：酶法测定
- 参考值：丙酮酸 0.03~0.1 mmol/L
乙酰乙酸 < 0.3mmol/L
β羟丁酸 0.031~0.263 mmol/L

胡绍文主编. 实用糖尿病学(第二版). 人民军医出版社. P225

八、尿液分析——尿糖

- 尿葡萄糖阳性者
 - 绝大多数为糖尿病患者
 - 其他疾病：如范可尼综合征、甲亢、颅压增高、妊娠妇女、大量葡萄糖摄入、情绪激动等
- 尿糖阴性者也不能排除糖尿病的可能
 - 如血糖轻度升高、肾功能衰竭等
- 价值：
 - 用于血糖检测不方便时血糖控制监测
 - 不能用于糖尿病诊断：
 - 受肾糖阈影响，与血糖升高不完全平行

许曼音主编. 糖尿病学. 上海科学技术出版社. P82

刘新民主编. 实用内分泌学（第3版）. 人民军医出版社. P1239

八、尿液分析——尿酮

- 正常人尿酮体约20mg/d，一般 < 100mg/d
- 对于酮症酸中毒患者极为重要
 - 酮体产生增多时，尿中排出酮体也增多
 - 酮血症患者经治疗，血酮体恢复正常时，尿酮体仍可为阳性

八、尿液分析——尿白蛋白

- 尿蛋白排出持续增加通常提示肾脏损害
 - 糖尿病、肾小球疾病造成的慢性肾脏疾病的敏感指标
- 肾脏疾病的类型决定了尿蛋白排出的种类
 - 低分子量蛋白排泄增加是某些小管间质疾病敏感指标
- 尿蛋白定性阳性：尿白蛋白 > 300mg/24h。
- 微量白蛋白尿：尿白蛋白30~300mg/24h。

Sacks DB, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clinical chemistry 2002;48(3):436-472

尿微量白蛋白

- DM/高血压（HT）/肾小球疾病所致CKD的早期敏感指标¹
- 评价运动后蛋白尿的指标
- 检测方法
 - 尿Alb排泄率（UAE）
 - 清洁中段晨尿Alb/Cr比率（ACR）
 - 24h尿Alb定量

¹ K/DOQI, 2002

微量白蛋白尿 (MAU) : 定义

MAU : 尿白蛋白的排泄率超过正常范围, 但低于常规方法可检测到的尿蛋白水平

	正常	微量白蛋白尿	显性蛋白尿
24h尿ALB mg/d	<30	30-300	>300
UAE ug/min	<20	20-200	>200
尿ALB/Cr mg/mmol	<2.5 男 <3.5 女	10-25	>25

MAU的诊断

- UAE 20-200ug/min 或 ACR 10-25 mg/mmol
- 3-6月内3次阳性结果
 - 影响因素: 尿路感染、运动、发热、充血性心衰、妊娠、饮食
- 往往缺乏临床症状, 多需筛查发现
 - 筛查对象: 有CKD高危因素
 - DM、HT、家族史、自身免疫病、药物等

尿液检测有注意事项

- 尿白蛋白/肌酐比 (Cr)
 - 清晨第一次尿比较好, 随意尿样也可以
 - 与Cr比值校正了脱水引起的尿液浓度变化
 - 缺点: 女性、老年人Cr排泄低, 结果偏高
- UAE检测
 - 24h尿标本
 - 一夜尿标本 (12h)
 - 优点: 排除日间活动对尿白蛋白排泄的影响

K/DOQI, 2002

九、胰岛素自身抗体

- 1、谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD)
- 意义: T1DM预测指标, 新发T1DM中, 阳性率74%
- LADA预测和早期诊断指标
- T1DM的免疫预防监测

廖二元等.《内科学》,2004,1518

九、胰岛素自身抗体

- 2、胰岛细胞抗体 (ICA)
- 意义: 早期预报自身免疫性 T1DM, 新发T1DM中, ICA 阳性率70%左右

廖二元等.《内科学》,2004,1518

九、胰岛素自身抗体

- 3、抗胰岛素抗体 (IAA)
- 意义: 诊断胰岛素自身免疫综合征, 不能作为T1DM的标志, 仅表明有进展为糖尿病自身免疫倾向。
- 多种抗体联合检测可大大增加对T1DM的预测价值

廖二元等.《内科学》,2004,1518

► 病案分析

- 空腹血糖6.9mmol/L，餐后2h血糖10.6mmol/L，尿酮体阳性。
- 血糖处于临界水平时做口服葡萄糖耐量试验，同时完善胰岛素释放试验了解胰岛素水平
- 完善血酮体检查排查酮症
- 完善糖化血红蛋白检查
- 完善胰岛素自身抗体和C肽释放试验明确分型

► 结果分析

- 糖耐量：0h6.5mmol/L，1h12.5mmol/L，2h11.8mol/L，3h9.4mmol/L。
- 胰岛素释放试验：0h：53.64，1h389.62
- 2h851.86,3h245.76
- C肽释放试验：0h0.89,1h2.25
- 2h4.67，3h1.89
- 糖化血红蛋白6.8%
- 结论：2型糖尿病

谢谢聆听！

内分泌疾病实验室检测 新进展及临床应用

广东省中医院检验医学部

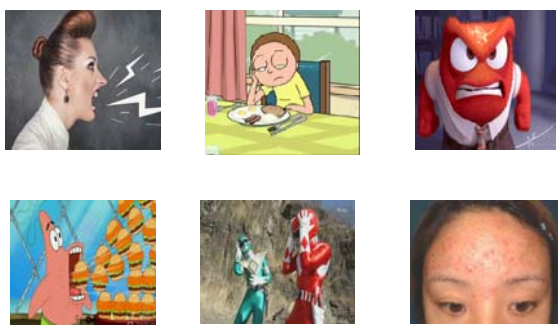
徐建华

2016.5

一、内分泌疾病分类及发病机制

内分泌疾病初探

内分泌失调



内分泌疾病初探

貌美「如花」与「多囊卵巢综合征」



左：川影美女辅导员；右：「多囊卵巢综合征」代言人-「如花」姑娘

内分泌疾病初探

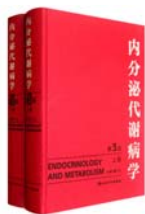
- 为什么要积极防治地方性甲状腺肿?
- 一代肿二代傻三代断根芽



内分泌学主要参考丛书



《内分泌代谢病学》疾病分类



一、内分泌腺疾病

1. 神经内分泌疾病
2. 腺垂体疾病
3. 甲状腺疾病
4. 甲状旁腺疾病
5. 肾上腺疾病
6. 男性性腺疾病
7. 女性性腺疾病
8. 多发性内分泌腺肿瘤综合征
9. 自身免疫性多内分泌腺病综合征

二、非内分泌腺疾病

1. 器官内分泌疾病
2. 胃肠道内分泌疾病
3. 异源性激素分泌综合征
4. 环境与内分泌
5. 生长发育、衰老与内分泌
6. 妊娠内分泌

三、产能物质代谢性疾病

1. 糖尿病及并发症
2. 低血糖症
3. 肥胖症与代谢综合征
4. 碳水化合物代谢性疾病
5. 脂代谢性疾病
6. 蛋白质与氨基酸代谢性疾病

四、非产能物质代谢性疾病

1. 核酸代谢性疾病
2. 维生素代谢性疾病
3. 代谢性骨病与代谢性软骨病
4. 水和电解质代谢性疾病
5. 酸碱平衡失调综合征

《临床内分泌学》疾病分类



1. 下丘脑垂体
2. 甲状腺
3. 肾上腺
4. 性分化及发育
5. 男性内分泌学
6. 女性内分泌学
7. 内分泌腺及糖尿病
8. 脂肪生物学与脂肪代谢异常疾病
9. 甲状旁腺、调钙激素
10. 骨质疏松症及代谢性骨病
11. 内分泌肿瘤综合征、多内分泌腺综合征

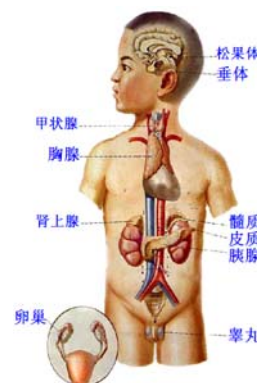
- **按部位分类：**原发性、继发性
- **按功能分类：**亢进、减退、正常
- **按病因分类：**遗传性、自身免疫、炎症、肿瘤、手术后

内分泌学主要期刊

1. Endocrine Reviews, IF: 21.059
2. Cell Metabolism
3. Nature Reviews Endocrinology
4. Diabetes
5. Diabetes Care
6. Obesity Reviews
7. Thyroid
8. Osteoporosis International
9. 中华内分泌代谢杂志
10. 中国糖尿病杂志

内分泌系统的概念

- **经典内分泌系统：**内分泌腺体。
- **现代内分泌系统：**60年代后，发现非内分泌腺也分泌激素，心血管、肝、脂肪组织、胃肠道、免疫细胞等组织器官产生的激素相继发现，故认为有内分泌功能的细胞亦可为内分泌系统的组成部分。

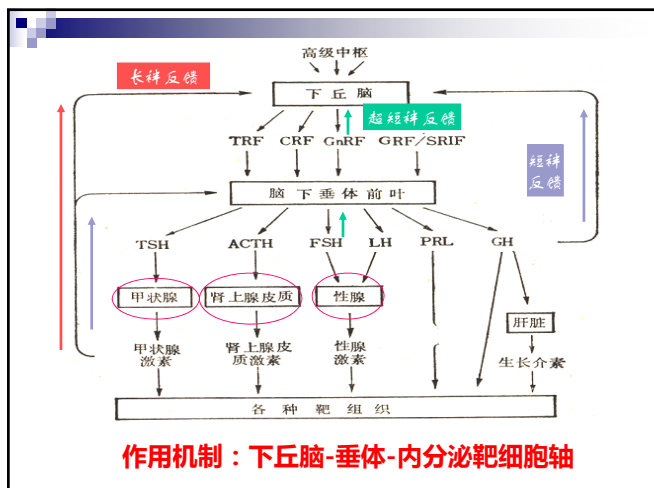


现代内分泌系统

1. **脑：**下丘脑视上核—ADH、室旁核—催产素、松果体—褪黑素、神经核—TRH、CRH、LHRH、GHRH、PRF、PIF
2. **垂体：**GH、ACTH、TSH、PRL、FSH、LH、POMC、LPH、MSH
3. **甲状腺：**T₃、T₄、降钙素
4. **甲状旁腺：**PTH
5. **胰腺：**胰岛素、胰升糖素、胰淀素、生长抑素
6. **肾脏：**促红素、肾素
7. **肾上腺：**可的松、醛固酮、性激素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺
8. **性腺（睾丸或卵巢）：**雌激素、孕激素、雄激素、抑制素、激活素、卵泡抑素
9. **胸腺：**胸腺素

现代内分泌系统

10. **皮肤：**多种细胞因子
11. **心脏、血管内皮：**心钠素、内皮素
12. **肝脏：**生长激素、胰岛素样生长因子
13. **小肠、胃：**胃泌素、胰泌素、胆囊收缩素
14. **脂肪组织：**瘦素、脂联素
15. **免疫细胞：**甘丙酸、转录肽（CART）、POMC
16. **妊娠胎盘：**催乳素、生长激素
17. **肿瘤组织异位分泌：**ACTH、CRH、POMC



作用机制：下丘脑-垂体-内分泌靶细胞轴

激素的合成与分泌遵循平衡原则

下丘脑-垂体激素

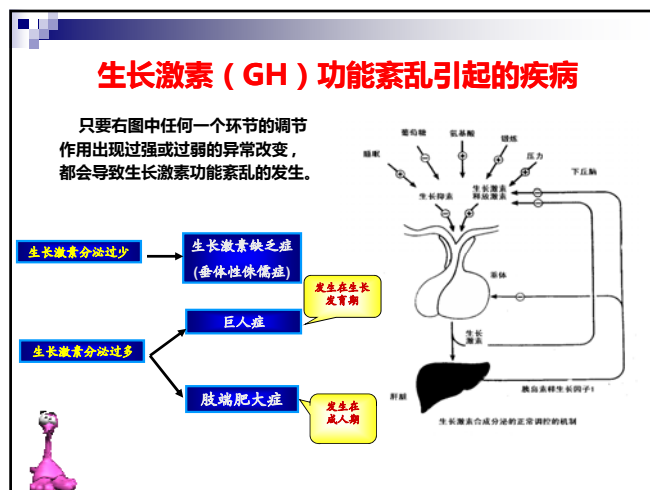
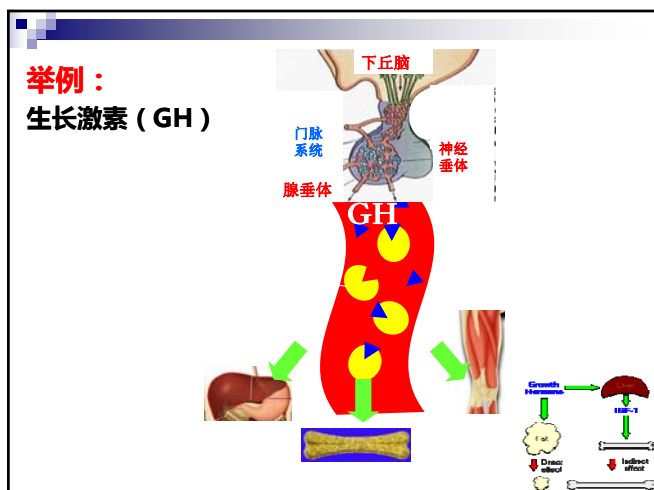
1. 下丘脑激素

激素名称	调节的腺垂体激素
促甲状腺激素释放激素 (TRH)	促甲状腺素 (TSH)、生长激素 (GH)、催乳素 (PRL)、卵泡刺激素 (FSH)
促性腺激素释放激素 (GnRH)	黄体生成素 (LH)、FSH
促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)	促肾上腺皮质激素 (ACTH)
生长激素释放激素 (GHRH)	GH
生长激素抑制激素 (GHIH)	GH、TSH、ACTH、PRL
催乳素释放激素 (PRH)	PRL
催乳素抑制激素 (PIH)	PRL
黑色细胞刺激激素释放激素 (MRH)	黑色细胞刺激素 (MSH)
黑色细胞刺激激素抑制激素 (MIH)	MSH

下丘脑-垂体激素

2. 垂体激素

激素名称	主要生理作用
腺垂体激素	
GH	促进生长和调节代谢(促进蛋白质的合成、使血糖升高、促进脂肪动员、促进钙吸收)
ACTH	促进肾上腺皮质激素合成和释放
TSH	促进甲状腺激素合成和释放
FSH	促进卵泡或精子生成
LH	促进排卵和黄体生成、刺激孕激素、雌激素分泌
PRL	刺激乳房发育及泌乳
MSH	促进黑色细胞合成黑色素
神经垂体激素	
ADH	收缩血管, 促进集尿管对水的重吸收
催产素 (OT)	促进子宫收缩, 乳腺泌乳



糖尿病：中国血糖监测临床应用指南（2015年版）

中华糖尿病杂志 2015 年第 17 卷第 10 期 Chin J Diabetes Mellitus, October 2015, Vol. 17, No. 10

中国血糖监测临床应用指南（2015 年版）

中华医学会糖尿病学分会

1. 血糖仪进行毛细血管血糖检测

(1) 准确性：患者同一部位血糖仪测试的全血结果和生化仪测试的血浆结果之间的偏差：当血糖浓度 <5.6 mmol/L 时，应在 ± 0.83 mmol/L 偏差范围内；当血糖浓度 ≥ 5.6 mmol/L 时，应在 $\pm 15\%$ 偏差范围内。

(2) 精确性：血糖浓度 <5.6 mmol/L 时，标准差 <0.42 mmol/L；血糖浓度 ≥ 5.6 mmol/L，变异系数 (CV) $<7.5\%$ 。

2. 动态血糖监测 CGB

推荐 24 h 平均血糖值 <6.6 mmol/L，而 24 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 及 ≤ 3.9 mmol/L 的时间百分率分别 $<17\%$ (4 h)、 12% (3 h)。平均血糖波动幅度 (MAGE) 及血糖标准差 (SDBG) 分别 <3.9 mmol/L 和 1.4 mmol/L 作为中国人动态血糖正常参考值标准。

3. 糖化白蛋白 GA 监测

有研究初步建立中国 GA 正常参考值为 10.8%-17.1%，GA $\geq 17.1\%$ 可筛查出大部分未经诊断的糖尿病患者。

4. 糖化血红蛋白 HbA1c 监测

在中国成人中，HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点为 6.2%~6.4%，以 6.3% 的证据为多。由于我国检测方法标准化程度不高、测定 HbA1c 的仪器及质量控制尚不符合诊断糖尿病要求等原因，暂不推荐在我国采用 HbA1c 诊断糖尿病。

HbA1c 的临床应用

AACE/ACE 2016：2 型糖尿病综合管理方案



美国临床内分泌医师协会 (AACE) 和美国内分泌学会 (ACE)

中华糖尿病杂志 2015 年第 17 卷第 10 期 Chin J Diabetes Mellitus, October 2015, Vol. 17, No. 10

指南与共识

糖化血红蛋白检测

Measurement of Hemoglobin A_{1c}

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 403—2015

糖化血红蛋白测定专家共识

糖化血红蛋白测定专家共识

6.2.2 精密度

室内变异系数 (CV) 小于 3%，以小于 2% 为宜。

6.2.4 正确度

与可接受参考值的差值在 $\pm 0.5\%$ HbA_{1c} 范围内，以控制在 $\pm 0.3\%$ HbA_{1c} 范围内为宜。

7.4 异常结果的处理

7.4.1 对于测定结果低于参考区间下限或高于 15% HbA_{1c} (140 mmol/mol) 的样品应进行复查，并与临床医生沟通。

8.2 参考区间

HbA_{1c} 源于 DCCT/UKPDS[®] 的参考区间为 4% HbA_{1c} ~ 6% HbA_{1c} (20 mmol/mol ~ 42 mmol/mol)，实验室应对此参考区间进行验证，如不适用，应建立适用于自己实验室的参考范围，并在报告中注明。

2. 甲状腺功能检查：甲功5项

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址：广东省广州市大德路111号 电话：020-81887233-32901 32902 邮编：510120				
姓名：[REDACTED]	科室/床号：大德路内科-15	门诊/住院：门诊	流水编号：210_30	
性别：女	报告送往：[REDACTED]	条码号：160985219	标本类型：静脉血	
年龄：42岁4月13天	体检单位：[REDACTED]	申请医生：胡晓霞	样品状态：	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	1.29	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	62.00	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	4.24	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	11.91	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	11.230 ↑	uIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法
采集时间：2016-04-02 06:16 接收时间：2016-04-02 08:28 报告时间：2016-04-02 14:17				
检测者：卢妙莲 批准者：吴晓霞 检测仪器：Centaur(门诊)发光分析仪				
*本报告仅对送检标本负责 (第 2 次打印、打印时间：2016-04-07 14:22:21) 第1页,共1页				

2. 甲状腺功能检查：甲状腺球蛋白

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址：广东省广州市大德路111号 电话：020-81887233-32901 32902 邮编：510120				
姓名：[REDACTED]	科室/床号：大德路内科-15	门诊/住院：门诊	流水编号：30460_2_63	
性别：女	报告送往：[REDACTED]	条码号：161250912	标本类型：静脉血	
年龄：37岁9月16天	体检单位：[REDACTED]	申请医生：陈立刚	样品状态：	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
甲状腺球蛋白	16.72	ng/mL	3.50 ~ 77.00	电化学发光法
采集时间：2016-04-29 06:38 接收时间：2016-04-29 07:49 报告时间：2016-04-29 15:37				
检测者：黄晓霞 批准者：刘松本 检测仪器：(门诊)Cobas e081 发光分析仪				
*本报告仅对送检标本负责 (第 1 次打印、打印时间：2016-04-29 15:32:07) 第1页,共1页				

2. 甲状腺功能检查：甲状腺球蛋白

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址：广东省广州市大德路111号 电话：020-81887233-32901 32902 邮编：510120				
姓名：[REDACTED]	科室/床号：大德路内科-15	门诊/住院：门诊	流水编号：30460_2_63	
性别：女	报告送往：[REDACTED]	条码号：161250912	标本类型：静脉血	
年龄：37岁9月16天	体检单位：[REDACTED]	申请医生：陈立刚	样品状态：	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
甲状腺球蛋白	16.72	ng/mL	3.50 ~ 77.00	电化学发光法
采集时间：2016-04-29 06:38 接收时间：2016-04-29 07:49 报告时间：2016-04-29 15:37				
检测者：黄晓霞 批准者：刘松本 检测仪器：(门诊)Cobas e081 发光分析仪				
*本报告仅对送检标本负责 (第 1 次打印、打印时间：2016-04-29 15:32:07) 第1页,共1页				

2. 甲状腺功能检查：甲状腺抗体两项

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址: 广东省广州市番禺区大学城内环西路 电话: (020) 39318321 邮编: 510000				
姓名: []	科室: 内分泌科-87	门诊卡号: 3074991	流水编号: 22	
性别: 女	报告医生: []	条码号: 68207405	标本类型: 静脉血	
年龄: 45岁6月3天	检验单位: []	申请医生: 曾伟昌	样品状态: []	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO)	415.50	U/ml	<60.00	化学发光法
甲状腺球蛋白抗体 (ATG)	32.80	U/ml	<60.00	化学发光法

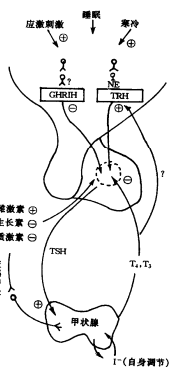
采集时间: 2016-04-29 08:43 接收时间: 2016-04-29 08:19 报告时间: 2016-04-29 10:59
 检验者: 王耀耀 报告者: 邓伟强 检验仪器: (大学城)CENTRA800-2机 第1页,共1页
 *本报告仅对送检标本负责 (第 2 次打印, 打印时间: 2016-04-29 15:50:24)

2. 甲状腺功能检查：促甲状腺素受体抗体

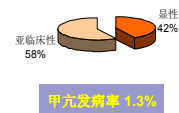
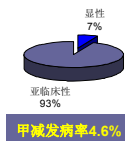
广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址: 广东省广州市二沙岛大通路261号 电话: (020) 87351238 邮编: 510120				
姓名: []	科室: 内分泌科-87	门诊卡号: 64212759	流水编号: 500372_83	
性别: 女	报告医生: []	条码号: 160989204	标本类型: 静脉血	
年龄: 42岁3月7天	检验单位: []	申请医生: 魏华	样品状态: []	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
促甲状腺素受体抗体	1.05	U/L	<1.75	电化学发光法

采集时间: 2016-04-29 08:04 接收时间: 2016-04-29 08:16 报告时间: 2016-04-29 13:06
 检验者: 林莉 报告者: 戴永刚 检验仪器: (二沙)罗氏Cobas602生化分析仪 第1页,共1页
 *本报告仅对送检标本负责 (第 3 次打印, 打印时间: 2016-04-30 12:57:02)

甲状腺疾病

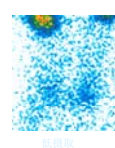
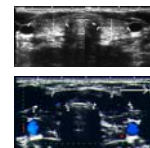
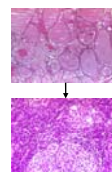


*全球有超过3亿的甲状腺患者, 一半以上没有明显症状, 患者并不自知。



自身免疫性甲状腺炎 & Graves ' 病

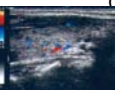
自身免疫性甲状腺炎



抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab)

抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-Tg-Ab)

Graves ' 病



促甲状腺素受体抗体 (TRAb)

抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab)(60-80%)

TRAb 临床应用--- 风险评估

- 怀孕最后三个月期间的TRAb测定。因为TRAb是IgG类抗体, 可通过胎盘并引起新生儿甲状腺疾病。
- 因此有甲状腺疾病史的患者在怀孕期间测定TRAb对于评估新生儿甲状腺疾病危险程度非常重要。



甲状腺功能的筛查已被纳入一级预防体系, 加强在育龄和妊娠女性中的检测

3. 性腺功能检查：性激素六项

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址: 广东省广州市二沙岛大通路261号 电话: (020) 87351238 邮编: 510120				
姓名: []	科室: 妇科-2	门诊卡号: 64149716	流水编号: 38	
性别: 女	报告医生: []	条码号: 161174404	标本类型: 静脉血	
年龄: 35岁11月4天	检验单位: []	申请医生: 洪永强	样品状态: []	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	
卵泡刺激素 (FSH)	4.14	IU/L	2.5-10.2	卵泡期 2.5-9.1 排卵期 2.5-11.3
黄体生成素 (LH)	3.14	IU/L	1.50-12.50	3.4-7.6 1.5-9.1 23.0-116.3
雌二醇 (E2)	222.56	pmol/L	60-410	8.70-76.30 0.50-16.90 15.90-54.00
孕酮 (P)	1.66	nmol/L	0.5-2.6	0.5-2.6 0.5-2.6 0.5-2.6
睾酮 (T)	1.21	nmol/L	0.50-4.50	10.60-81.30 14.10-40.10 0.20-2.30
促甲状腺素 (TSH)	142.31	mIU/L	71.6-529.2	234.5-1309.1 204.8-786.1 0-118.2

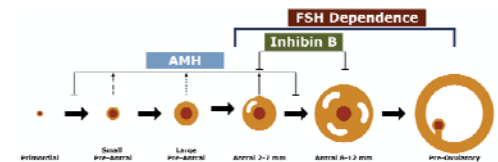
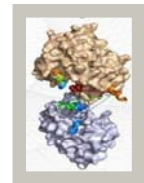
采集时间: 2016-04-29 09:04 接收时间: 2016-04-29 09:08 报告时间: 2016-04-29 10:44
 检验者: 戴永刚 报告者: 林莉 检验仪器: (二沙)CENTRA800-2机 第1页,共1页
 *本报告仅对送检标本负责 (第 1 次打印, 打印时间: 2016-04-29 15:53:18)

3. 性腺功能检查：雄激素分类



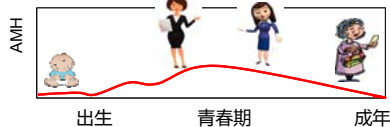
3. 性腺功能检查：AMH

- ◆ 抗苗勒氏管激素 (AMH) 是转化生长因子 β 超家族的成员之一, 由两个相同的70kb亚基, 通过二硫键连接组成的二聚糖蛋白, 相对分子质量为 140×10^3 , 由Profess Alfred Jost于1947年首先发现。
- ◆ 抑制原始卵泡的募集, 参与窦卵泡选择

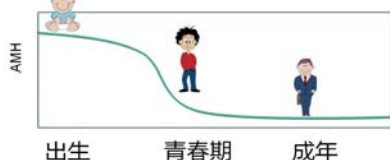


一生中的血清AMH水平

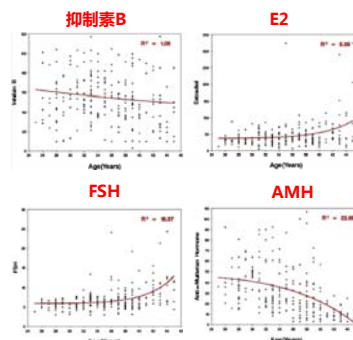
女性



男性



AMH可反映年龄相关的卵巢储备功能的下降



- AMH水平随年龄显著降低;
- 在众多卵巢储备功能的评估指标中, AMH是最早随年龄增长发生改变的指标, 可以敏感地评估年龄相关的生育能力下降。

Mitchell P. Rosen, et al. Fertil Steril. 2012

2011 ESHRE共识： AMH检测卵巢储备功能，最灵敏和特异预测卵巢反应

2011年ESHRE (欧洲人类生殖与胚胎学会) 专家共识推荐: AMH最灵敏和特异的预测卵巢反应

Ovarian reserve tests

The utility of ovarian reserve tests in predicting individual response to COS depends, above all, on the accuracy of the test itself, i.e. the possibility of predicting the outcome of interest correctly. Several reviews analysed the predictive value of single and combined tests performed in basal conditions. Of all the tests, AFC and AMH had the best sensitivity and specificity for predicting ovarian response (Broek-

ESHRE: 欧洲人类生殖与胚胎学会
Human Reproduction, Vol.26, No.7 pp. 1616-1624, 2011

2013NICE指南： AMH检测卵巢储备，预测卵巢刺激反应

2013年NICE(英国健康与临床优化研究所)《不孕患者的生育力评估和治疗》的指南推荐: AMH检测卵巢储备，预测卵巢刺激反应

1.3.3 Ovarian reserve testing

1.3.3.1 Use a woman's age as an initial predictor of her overall chance of success through natural conception (see figure 3.1) or with in vitro fertilisation (IVF) (see figure 2). [new 2013]

1.3.3.2 Use one of the following measures to predict the likely ovarian response to gonadotrophin stimulation in IVF:

- total antral follicle count of less than or equal to 4 for a low response¹² and greater than 10 for a high response¹³
- anti-Müllerian hormone of less than or equal to 5.4 pmol/l for a low response¹² and greater than or equal to 25.0 pmol/l for a high response¹³
- follicle-stimulating hormone greater than 8.9 IU/l for a low response and less than 4 IU/l for a high response¹⁴. [new 2013]

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NICE, Clinical Guideline - Fertility assessment and treatment for people with fertility problems, 2013.

2015年中国专家共识

AMH将改变女性健康管理

4. 肾上腺功能检查

皮质	髓质
<ul style="list-style-type: none">■ 血浆ACTH测定■ 血浆皮质醇及其昼夜节律■ 24h尿17-OHCS、17-KS■ 24h尿游离皮质醇■ 动态功能试验	<ul style="list-style-type: none">■ 尿3 - 甲氧基 - 4羟基苦杏仁酸 (VMA) 测定■ 尿儿茶酚胺 (CA) 测定■ 肾素-血管紧张素-醛固酮测定

4. 肾上腺功能检查：高血压四项（立位和卧位）

[illegible]



• 188 •

中华内科杂志 2016 年 3 月第 32 卷第 3 期 Chin J Intern Med, March 2016, Vol. 32, No. 3

指南与共识

原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识



中华医学会内分泌学分会肾上腺学组

血浆醛固酮与肾素活性比值(ARR)作为原醛症筛查指标

筛查前准备:

1. 尽量将血钾纠正至正常范围, 维持正常钠盐摄入。
2. 停用对ARR 影响较大药物至少 4 周。
3. 如血压控制不佳, 建议使用球受体阻滞剂及非二氢吡啶类CCB。
4. 口服避孕药及人工激素替代治疗可能会降低直接肾素浓度(DRC)。

采血要求:

1. 清晨起床后保持非卧位状态(可以坐位, 站立或者行走)至少 2 h, 静坐 5 ~ 15 min 后采血。
2. 采血需小心, 尽量避免溶血。
3. 送血过程需保持室温(不要将采血管置于冰上, 这样会使无活性肾素转换为活性肾素), 离心后即刻将血浆冷冻保存。

5. 代谢性骨病：维生素D

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址: 广东省广州市二沙岛大通路261号 电话: (020) 87351228 邮编: 510120				
姓名: []	科室/床号: 芳村内科分科-8	门诊/住院: 0000645	流水编号: 000037_106	
性别: 女	报告医生: []	条码号: 161292294	标本类型: 静脉血	
年龄: 50岁4月14天	检验项目: []	申请医生: 吴国燕	样品状态: []	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
维生素D ₃	31.2	ng/ml	>30.0	电化学发光法

采集时间: 2016-04-29 08:42 接收时间: 2016-04-29 13:34 报告时间: 2016-04-29 14:40
 检测仪器: 罗氏Cobas602生化分析仪
 *本报告仅对送检标本负责 (第 2 次打印, 打印时间: 2016-04-30 15:55:40) 第1页, 共1页

5. 代谢性骨病：骨代谢三项

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址: 广东省广州市大新路11号 电话: (020) 81887233-32901, 32902 邮编: 510120				
姓名: []	科室/床号: 大内科三科-12	门诊/住院: 0288085	流水编号: 810	
性别: 女	报告医生: []	条码号: 161273720	标本类型: 静脉血	
年龄: 75岁9月17天	检验项目: []	申请医生: 梁逸生	样品状态: []	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
I 型胶原羧基端肽 (PINP)	104.00	ng/ml	0-30	0-37.1
P 胶原降解产物 (P-CTX)	1.36	ng/ml	0-0.3	0-0.6
S 唾液钙素 (S-RII)	28.43	ng/ml	0-31.2	0-41.3

采集时间: 2016-04-29 08:43 接收时间: 2016-04-29 07:50 报告时间: 2016-04-30 11:30
 检测仪器: cobas s601(住院) 电化学发光仪
 *本报告仅对送检标本负责 (第 2 次打印, 打印时间: 2016-04-30 15:54:16) 第1页, 共1页

中国骨质疏松杂志, 2014, 11, 月第 20, 卷第 11, 期 - Chin J Osteoporosis, November 2014, Vol. 20, No. 11
 Published online: www.wanfangdata.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.11.001

中国老年学学会骨质疏松委员会 骨代谢生化指标临床应用专家共识

表 3 钙磷代谢调节指标正常参考范围
 Table 3 The normal reference values of calcium and phosphorus metabolic indicators

钙磷代谢调节指标	正常参考范围	标本	测定技术
PTH	15-65 pg/ml	血清	ECLIA
CT	男: 0.00-6.40 pg/ml 女: 0.00-9.52 pg/ml	血清	ECLIA
25-(OH) D ₃	10-30 ng/ml	血清	ECLIA
Ca	2.15-2.55 mmol/L	血清	生化分析
P	0.87-1.45 mmol/L	血清	生化分析

注: PTH, Parathyroid hormone, 甲状旁腺素; CT, Calcitonin, 降钙素; 25-(OH) D₃, 25 羟维生素 D₃; Ca, calcium, 钙; P, phosphorus, 磷; ECLIA, 电化学发光免疫测定法。

中国骨质疏松杂志, 2014, 11, 月第 20, 卷第 11, 期 - Chin J Osteoporosis, November 2014, Vol. 20, No. 11
 Published online: www.wanfangdata.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.11.001

中国老年学学会骨质疏松委员会 骨代谢生化指标临床应用专家共识

骨吸收标志物：参考区间设定考虑性别、女性绝经前后。

表 5 骨吸收标志物正常参考值
 Table 5 The normal reference values of bone resorption makers

标志物	正常参考值	标本	测定技术
Pyx	成人 19.5-25.1 nmol/mmol Cr	尿液	HPLC/ELISA
D-Pyr	成人 1.8-15.5 nmol/mmol Cr	尿液	HPLC/ELISA
CTX	成人 3.9-4.9 nmol/mmol Cr 绝经前 (0.29 ± 0.14) μg/L 绝经后 (0.56 ± 0.27) μg/L	尿液	ELISA/RIA
NTX	绝经前 5-65 nmol BCE/mmol Cr 绝经后 3-65 nmol BCE/mmol Cr 女性 6.2-19 nmol BCE 男性 5.4-24 nmol BCE	尿液	ELISA/RIA
TRACP-5b	绝经前 0.5-3.8 U/L 绝经后 0.5-4.8 U/L 男性 0.5-3.8 U/L	血液、血清	免疫组化/RIA

注: Pyx, 吡啶; D-Pyr, 脱氢吡啶; CTX, I 型胶原羧基端肽; NTX, I 型胶原氨基端肽; TRACP-5b, 抗酒石酸酸性磷酸酶; HPLC, 高效液相色谱法; ELISA, 酶联免疫测定法; RIA, 放射免疫测定法。

中国骨质疏松杂志, 2014, 11, 月第 20, 卷第 11, 期 - Chin J Osteoporosis, November 2014, Vol. 20, No. 11
 Published online: www.wanfangdata.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.11.001

中国老年学学会骨质疏松委员会 骨代谢生化指标临床应用专家共识

骨形成标志物：参考区间设定考虑性别、女性绝经前后。

表 7 骨形成标志物正常参考值
 Table 7 The normal reference values of bone formation makers

标志物	正常参考值	标本	测定技术
BALP	绝经前女性 3.8-22.6 μg/L 平均 3.7-20.9 μg/L	血清	免疫法/IRMA/ELIA
OC	绝经前女性 1.0-36 μg/L 平均 1.0-35 μg/L	血清	IRMA/RIA/ELISA
PCP	女性 50-170 μg/L 男性 38-202 μg/L	血清	RIA/ELISA
PNP	女性 31.7-70.7 ng/ml 男性 21-78 ng/ml	血清	RIA/ELISA
OPG	成人 (2.42 ± 0.26) ng/L	血液、血清	ELISA

注: BALP, Bone alkaline phosphatase, 骨特异性碱性磷酸酶; OC, Osteocalcin, 骨钙素; PCP, Type I procollagen carboxyl-terminal peptide, I 型胶原羧基末端肽; PNP, Type I procollagen amino terminal peptide, I 型胶原氨基末端肽; OPG, Osteopontin, 骨保护素; IRMA, immunoradiometric assay, 免疫放射测定; ELIA, enzyme immunoassay, 酶免疫测定。

中国骨质疏松杂志, 2014, 11, 月第 20, 卷第 11, 期 - Chin J Osteoporosis, November 2014, Vol. 20, No. 11
 Published online: www.wanfangdata.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.11.001

中国老年学学会骨质疏松委员会 骨代谢生化指标临床应用专家共识

骨质疏松的鉴别诊断与治疗监测常用生化指标

表 8 骨代谢生化指标在骨质疏松诊断分型与鉴别诊断中的应用
 Table 8 Application of bone metabolic and biochemical markers in the type diagnosis and differential diagnosis of osteoporosis

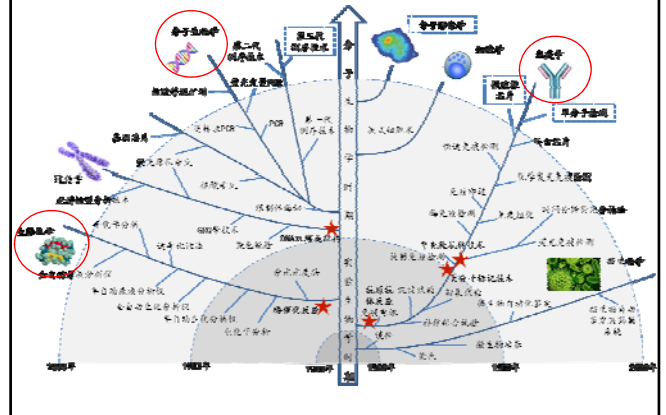
骨质疏松类型	选择骨代谢生化指标的建议
绝经后 OP	BALP, TRACP, E ₂ , IL-4, PNP, PCP, 25(OH) D ₃
老年性 OP	25(OH) D ₃ , 1,25-(OH) ₂ D ₃ , T, TGF-β, PNP
特发性 OP	GH, E ₂ , T, PCP, CTX-4, PTH, 1,25-(OH) ₂ D ₃ , 25(OH) D ₃
继发性 OP	PTH, 25(OH) D ₃ , BGP, E ₂ , BALP, PCP, CTX-4

表 9 骨质疏松治疗监测指标及建议周期
 Table 9 The monitoring indicators and time recommendation in the osteoporosis treatment

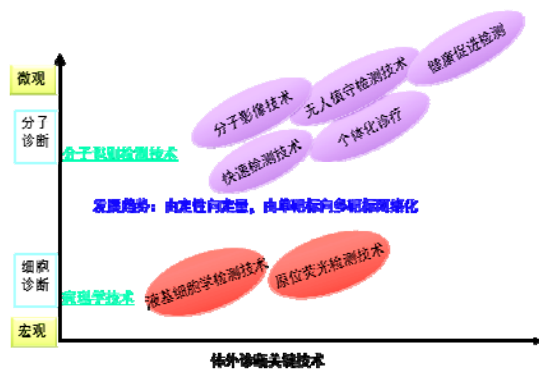
治疗用药	选择监测指标的建议	建议周期
雌激素、雌激素受体调节剂	E ₂ , CTX-4, BALP	3-6 个月
二磷酸盐类	IL-4, BALP, PNP, PCP, BGP, TRACP, CTX-4, Ca	1-2.6 个月
降钙素类	CT, PTH, Ca, P	1-3 个月
活性维生素 D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃ , Ca, PTH	1-2 个月
钙	PTH, CT, Ca, P, 25(OH) D ₃	1-2 个月

三、内分泌疾病实验室检测技术的发展与现状

体外诊断技术的发展过程



体外诊断技术的发展趋势



体外诊断技术的发展趋势

应用目的 (靶标)

- 单纯疾病诊断 → 健康促进、早期诊断、个体化诊疗

检测性能

- 宏观 (组织) → 微观 (分子)
- 准确性 → 精确定量
- 单个靶标 → 多靶标联合检测

样本获取方式

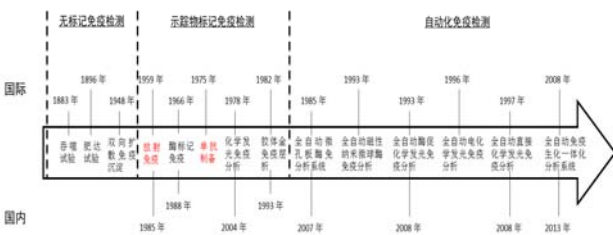
- 创伤采样 → 无创、微创

检测技术 (场所)

- 中心实验室检测 → 现场快速检测
- 手工操作 → 无人值守 (全自动试剂仪器一体化)

与发达国家相比，国内发展仍然相对滞后，但差距在逐渐缩小。

——以内分泌检测技术为例



内分泌检测常用平台 --- 数据来源于卫计委临检中心网站 (2016)

一、国外平台

1. Roche 电化学发光平台
2. SIEMENS 化学发光平台
3. Beckman 化学发光平台
4. Abbott 化学发光平台
5.

二、国产平台

1. 迈瑞
2. 安图
3. 新产业
4. 科美
5.

样本编码	ISH检测仪器	实验量数	百分比%
201613	所有仪器	1650	
201613	Roche Cobas e601/e602	400	24.24
201613	Siemens Advia Centaur 系列 (含 CP/XP)	277	16.79
201613	Beckman Dxt 600, Dxt 800	277	16.79
201613	Abbott Architect (1200SR/1200U/1100SR)	186	11.27
201613	Roche Cobas E411	85	5.15
201613	Beckman Access, Access2	61	3.70
201613	Roche Modular E170	48	2.91
201613	深圳迈瑞L-2000全自动化学发光仪	35	2.12
201613	BiaSclin S.p.A LIALSYM	30	1.82
201613	安图Autolum H2000化学发光仪	25	1.52
201613	Wellium 600/800/1000/1000Plus/2000/2000plus/3000/4000化学	21	1.27
201613	科美生物化学LIN 600/1500 全自动化学发光仪	11	0.67

内分泌检测常用方法——数据来源于卫计委临检中心网站

2016

样本编码	TSH 检测方法	实验室数	平均数	中位数	标准差	变异系数%	最大值	最小值
201613	所有方法	610	903.5	595.7	105.61	11.69	1352.5	513.6
201613	电化学发光(ECL)	200	930.0	640.6	65.73	7.39	1151	691
201613	微粒子化学发光-AMPPD标记	135	969	954.1	69.37	8.03	1072.9	865.1
201613	可能化学发光	123	896.3	900.5	124.38	13.98	1356.8	536.2
201613	酶免疫化学发光	49	1019.2	954.2	220.95	21.68	1406	724
201613	酶免疫+异相化学发光化学发光	33	865.3	868.8	97.36	11.27	1149.6	513.6
201613	微粒子酶免疫分析	26	853.8	864.9	70.95	8.31	971	649.5
201613	酶增强化学发光	26	867.2	864.5	51.88	5.98	965.7	790.5
201613	放射免疫分析	17	930.9	940	30.99	3.33	984.8	841.6
201613	酶联免疫化学发光	2	886	886	11.53	1.3	894.1	877.5
201613	其它	6	1113.5	1102.8	268.51	24.1	1418.2	843.9

样本编码	FSH 检测方法	实验室数	平均数	中位数	标准差	变异系数%	最大值	最小值
201614	所有方法	1530	31.8	31.6	3.89	12.23	46.2	15.8
201614	电化学发光(ECL)	493	30.5	30.4	1.79	5.87	38.8	25
201614	可能化学发光	368	33.1	34.5	4.91	14.83	46.2	23.5
201614	微粒子化学发光-AMPPD标记	353	32.6	33.3	3.39	10.4	41.1	20.3
201614	酶免疫化学发光	95	32.4	32.9	3.65	11.27	42.5	16.1
201614	酶免疫+异相化学发光化学发光	66	32.3	33.1	3.41	10.56	38	23
201614	微粒子酶免疫分析	45	31.7	32.3	3.7	11.67	38.8	23.7
201614	酶增强化学发光	44	30.9	31.1	2.91	9.42	39.7	24.6
201614	时间分辨荧光	10	23.3	23.4	0.38	1.63	23.7	22.5
201614	放射免疫分析	8	32.8	32.6	0.9	2.74	34.7	31.9
201614	酶联免疫化学发光	5	37.9	36.6	3.56	9.39	42.5	34.4
201614	其它	9	31.5	31.9	4.75	15.08	37.5	25.2

内分泌相关遗传病基因检测平台			
类别	项目名称	检测方法	检测基因
糖尿病	糖尿病基因检测系列		
	遗传性青少年糖尿病检测	芯片	27个
	青少年1型糖尿病检测	芯片	18个
	1型糖尿病检测 (HLA-DQA1/DQB1基因测序)	芯片	HLA2A2
	2型糖尿病检测 (TCF7L2, SLC16A11, SLC16A12, SLC16A13, SLC16A14, SLC16A15, SLC16A16, SLC16A17, SLC16A18, SLC16A19, SLC16A20, SLC16A21, SLC16A22, SLC16A23, SLC16A24, SLC16A25, SLC16A26, SLC16A27, SLC16A28, SLC16A29, SLC16A30, SLC16A31, SLC16A32, SLC16A33, SLC16A34, SLC16A35, SLC16A36, SLC16A37, SLC16A38, SLC16A39, SLC16A40, SLC16A41, SLC16A42, SLC16A43, SLC16A44, SLC16A45, SLC16A46, SLC16A47, SLC16A48, SLC16A49, SLC16A50, SLC16A51, SLC16A52, SLC16A53, SLC16A54, SLC16A55, SLC16A56, SLC16A57, SLC16A58, SLC16A59, SLC16A60, SLC16A61, SLC16A62, SLC16A63, SLC16A64, SLC16A65, SLC16A66, SLC16A67, SLC16A68, SLC16A69, SLC16A70, SLC16A71, SLC16A72, SLC16A73, SLC16A74, SLC16A75, SLC16A76, SLC16A77, SLC16A78, SLC16A79, SLC16A80, SLC16A81, SLC16A82, SLC16A83, SLC16A84, SLC16A85, SLC16A86, SLC16A87, SLC16A88, SLC16A89, SLC16A90, SLC16A91, SLC16A92, SLC16A93, SLC16A94, SLC16A95, SLC16A96, SLC16A97, SLC16A98, SLC16A99, SLC16A100, SLC16A101, SLC16A102, SLC16A103, SLC16A104, SLC16A105, SLC16A106, SLC16A107, SLC16A108, SLC16A109, SLC16A110, SLC16A111, SLC16A112, SLC16A113, SLC16A114, SLC16A115, SLC16A116, SLC16A117, SLC16A118, SLC16A119, SLC16A120, SLC16A121, SLC16A122, SLC16A123, SLC16A124, SLC16A125, SLC16A126, SLC16A127, SLC16A128, SLC16A129, SLC16A130, SLC16A131, SLC16A132, SLC16A133, SLC16A134, SLC16A135, SLC16A136, SLC16A137, SLC16A138, SLC16A139, SLC16A140, SLC16A141, SLC16A142, SLC16A143, SLC16A144, SLC16A145, SLC16A146, SLC16A147, SLC16A148, SLC16A149, SLC16A150, SLC16A151, SLC16A152, SLC16A153, SLC16A154, SLC16A155, SLC16A156, SLC16A157, SLC16A158, SLC16A159, SLC16A160, SLC16A161, SLC16A162, SLC16A163, SLC16A164, SLC16A165, SLC16A166, SLC16A167, SLC16A168, SLC16A169, SLC16A170, SLC16A171, SLC16A172, SLC16A173, SLC16A174, SLC16A175, SLC16A176, SLC16A177, SLC16A178, SLC16A179, SLC16A180, SLC16A181, SLC16A182, SLC16A183, SLC16A184, SLC16A185, SLC16A186, SLC16A187, SLC16A188, SLC16A189, SLC16A190, SLC16A191, SLC16A192, SLC16A193, SLC16A194, SLC16A195, SLC16A196, SLC16A197, SLC16A198, SLC16A199, SLC16A200, SLC16A201, SLC16A202, SLC16A203, SLC16A204, SLC16A205, SLC16A206, SLC16A207, SLC16A208, SLC16A209, SLC16A210, SLC16A211, SLC16A212, SLC16A213, SLC16A214, SLC16A215, SLC16A216, SLC16A217, SLC16A218, SLC16A219, SLC16A220, SLC16A221, SLC16A222, SLC16A223, SLC16A224, SLC16A225, SLC16A226, SLC16A227, SLC16A228, SLC16A229, SLC16A230, SLC16A231, SLC16A232, SLC16A233, SLC16A234, SLC16A235, SLC16A236, SLC16A237, SLC16A238, SLC16A239, SLC16A240, SLC16A241, SLC16A242, SLC16A243, SLC16A244, SLC16A245, SLC16A246, SLC16A247, SLC16A248, SLC16A249, SLC16A250, SLC16A251, SLC16A252, SLC16A253, SLC16A254, SLC16A255, SLC16A256, SLC16A257, SLC16A258, SLC16A259, SLC16A260, SLC16A261, SLC16A262, SLC16A263, SLC16A264, SLC16A265, SLC16A266, SLC16A267, SLC16A268, SLC16A269, SLC16A270, SLC16A271, SLC16A272, SLC16A273, SLC16A274, SLC16A275, SLC16A276, SLC16A277, SLC16A278, SLC16A279, SLC16A280, SLC16A281, SLC16A282, SLC16A283, SLC16A284, SLC16A285, SLC16A286, SLC16A287, SLC16A288, SLC16A289, SLC16A290, SLC16A291, SLC16A292, SLC16A293, SLC16A294, SLC16A295, SLC16A296, SLC16A297, SLC16A298, SLC16A299, SLC16A300, SLC16A301, SLC16A302, SLC16A303, SLC16A304, SLC16A305, SLC16A306, SLC16A307, SLC16A308, SLC16A309, SLC16A310, SLC16A311, SLC16A312, SLC16A313, SLC16A314, SLC16A315, SLC16A316, SLC16A317, SLC16A318, SLC16A319, SLC16A320, SLC16A321, SLC16A322, SLC16A323, SLC16A324, SLC16A325, SLC16A326, SLC16A327, SLC16A328, SLC16A329, SLC16A330, SLC16A331, SLC16A332, SLC16A333, SLC16A334, SLC16A335, SLC16A336, SLC16A337, SLC16A338, SLC16A339, SLC16A340, SLC16A341, SLC16A342, SLC16A343, SLC16A344, SLC16A345, SLC16A346, SLC16A347, SLC16A348, SLC16A349, SLC16A350, SLC16A351, SLC16A352, SLC16A353, SLC16A354, SLC16A355, SLC16A356, SLC16A357, SLC16A358, SLC16A359, SLC16A360, SLC16A361, SLC16A362, SLC16A363, SLC16A364, SLC16A365, SLC16A366, SLC16A367, SLC16A368, SLC16A369, SLC16A370, SLC16A371, SLC16A372, SLC16A373, SLC16A374, SLC16A375, SLC16A376, SLC16A377, SLC16A378, SLC16A379, SLC16A380, SLC16A381, SLC16A382, SLC16A383, SLC16A384, SLC16A385, SLC16A386, SLC16A387, SLC16A388, SLC16A389, SLC16A390, SLC16A391, SLC16A392, SLC16A393, SLC16A394, SLC16A395, SLC16A396, SLC16A397, SLC16A398, SLC16A399, SLC16A400, SLC16A401, SLC16A402, SLC16A403, SLC16A404, SLC16A405, SLC16A406, SLC16A407, SLC16A408, SLC16A409, SLC16A410, SLC16A411, SLC16A412, SLC16A413, SLC16A414, SLC16A415, SLC16A416, SLC16A417, SLC16A418, SLC16A419, SLC16A420, SLC16A421, SLC16A422, SLC16A423, SLC16A424, SLC16A425, SLC16A426, SLC16A427, SLC16A428, SLC16A429, SLC16A430, SLC16A431, SLC16A432, SLC16A433, SLC16A434, SLC16A435, SLC16A436, SLC16A437, SLC16A438, SLC16A439, SLC16A440, SLC16A441, SLC		

[illegible]

内分泌常用指标检测性能

1. 内分泌常用指标允许总误差
2. 精密度（举例：甲功、性激素等）
3. 可比性（举例：甲功、性激素等）
4. 线性和可报告范围（举例：HCG、甲状腺抗体等）
5. 分析灵敏度（举例：TSH）

四、内分泌疾病实验室指标检测关注点

1. 激素项目检测关注点
2. 如何提高激素测定对疾病诊断的价值

血浆激素水平的测定

- 浓度很低，多数在 $\mu\text{mol} \sim \text{pmol/L}$ 水平。
- 常见的影响因素：
 - 激素的结构
 - 激素的脉冲性分泌
 - 结合与游离的激素
 - 激素的正常值
 - 激素分泌的节律
 - 其它 方法和实验室不同
某些激素存在种族、地区、性别、年龄的差别

尿液中激素和激素代谢产物的测定

- 对某些激素来说，检测尿液中游离激素或其代谢产物（如原17皮质类固醇，17酮类固醇，儿茶酚胺，尿VMA等）比检测一次血浆激素水平更能反映激素的血浆水平和分泌状况，因为尿激素的排出量能反映收集尿液这一段时间内血浆激素的平均水平。
- 需注意的是，在检测尿液激素和激素代谢产物时应常规地检测尿肌酐排量，以权衡尿液是否收集完全。

标本的采集、运输和保存注意事项

- 采集标本时应避免应激，如饥饿、紧张、兴奋、运动、失眠、疼痛等，应激时GH、PRL、ACTH和儿茶酚胺等均可升高；
- 注意采集标本前病人的饮食和用药情况，应避免影响激素测定的食物和药物，如咖啡、香草、柑橘、西红柿、香蕉、巧克力等会影响儿茶酚胺代谢产物的测定；对中枢有作用的药物可影响PRL的分泌；用肾上腺皮质激素或雌二醇治疗可影响甲状腺激素或雌激素的测定；严重酗酒可暂时使血浆皮质醇水平升高，睾酮水平降低。

注意事项

- 大部分肽类激素和类固醇激素在室温下短暂保存是稳定的，但在采集ACTH、肾素、血管紧张素等标本后，应在低温环境下立即分离血浆，置于冷冻保存，否则这些激素将迅速降解；
- 采集的血标本如系高脂血或标本有溶血现象可能影响激素的测定；
- 激素在酸性尿液中更稳定；
- 为保证尿标本收集的准确，应测定尿肌酐排量。

如何提高激素测定对疾病诊断的价值

1. 多次测定激素
2. 成对测定上下级激素
3. 内分泌功能试验

1. 多次测定激素

- 在典型的或严重的内分泌功能异常时，一次测定血浆激素水平或尿液激素排量即可做出诊断。一些轻型、部分性、暂时性或代偿状态下的内分泌功能紊乱，可结合病情做下列检查：

1. 多次测定激素

- 多次激素测定，部分疾病的早期其激素水平处于正常与异常地边缘状态，需反复多次血尿激素水平，有时需数月时间才可得出诊断；
- 计算激素的平均值，部分激素分泌呈脉冲性，如FSH、LH，约70~90分钟有一次峰值，要确定其血中水平，可在清晨每小时取血一次，连续3次求平均值，以避免一次血值落在峰值或谷值上；
- 激素分泌的昼夜节律，如血浆ACTH、F午夜最低，清晨（7:00~9:00am）最高，通常采集上午8时，下午4时，午夜11~12时血标本检测。

2. 成对测定上下级激素

- 几乎所有激素都在反馈调控下，同时检测上下级激素可得到更多信息。少数例外的激素如：正常男性的雌激素和正常女性的雄激素是例外。
- 同时测定上下两级激素，如果两级激素均降低，提示原发病变在分泌上一级激素的内分泌腺体。两级激素一高一低，则提示原发病变在下一级内分泌腺体。

例：

■ $TSH\downarrow, T_4\downarrow$ ———→ 原发病在上一级腺体，即腺垂体病变

$TSH\uparrow, T_3, T_4\downarrow$ ———→ 原发病在下一级腺体，即甲状腺病变
 $TSH\downarrow, T_3, T_4\uparrow$

3、内分泌动态功能试验

在某些情况下，由于激素分泌本身的特点、或疾病的早期、轻症病例等因素，仅仅测定激素的水平很难确定有无激素分泌的异常，需要通过一些干预的方法来判断其功能是否存在异常。

内分泌动态功能试验 { 兴奋试验
抑制试验

徐建华

E-mail: jhxu1976@126.com

Tel: 020-87351238-62208

谢谢！

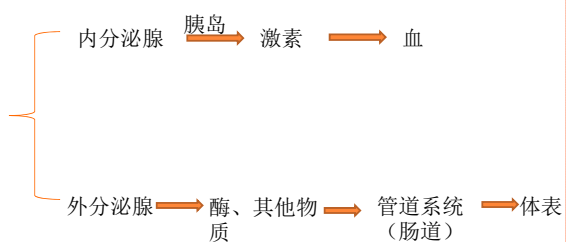
胰腺、肾上腺疾病相关实验室 检验项目方法学评价及临床应用

广东省中医院检验医学部
刘振杰

第一部分

胰腺疾病相关实验室 检验项目方法学评价及临床应用

一、胰腺概述



(一) 内分泌腺

胰岛（郎格汉斯小岛）

5种细胞类型：

α 细胞：胰高血糖素

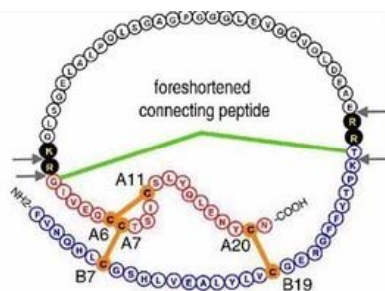
β 细胞：胰岛素

δ 细胞：生长抑素

pp细胞：胰多肽

ϵ 细胞：脑肠肽

1. 胰岛素



胰岛素结构图

1. 胰岛素

血清胰岛素测定的临床意义：

1. 空腹低血糖评估
2. DM分型
3. β 细胞功能评估确认DM患者是否需要胰岛素治疗
4. 预测DM易感人群，预测DM患者病情发展
5. 胰岛素抵抗机制研究

2.C肽

○ 血清C肽测定的临床意义:

- 1.评估空腹低血糖
- 2.评估β细胞功能
- 3.DM分型
- 4.监测胰腺手术效果

当需要连续评估β细胞功能或不能频繁采血时,可测定尿C肽。但尿C肽个体差异大,限制了作为评价β细胞分泌能力的价值。

(二) 外分泌腺

腺泡: 功能单位, 合成、储存和分泌胰液

导管: 分泌水和电解质

间质

(二) 外分泌腺

胰液的主要成分:

水

电解质: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , HCO_3^- , Cl^-

消化酶: 糖类消化酶 (胰淀粉酶, 胰蔗糖酶等)

蛋白消化酶 (胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶、氨基肽酶、羧基肽酶A、B等)

脂肪水解酶 (脂肪酶、胆固醇酯酶、磷脂酶A、B等)

核酸水解酶 (核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶等)

1.淀粉酶

○ 淀粉酶活性升高:

- (1) 急性胰腺炎: 发病后8—12小时血清的淀粉酶开始升高; 12—24小时达高峰; 2—5天下降至正常。
- (2) 急腹症: 如急性阑尾炎、肠梗阻、胰腺癌、溃疡病穿孔
- (3) 慢性胰腺炎、流行性腮腺炎、唾液腺化脓等

○ 淀粉酶活性降低:

- 肝炎、肝硬化、肝脓肿、肝癌

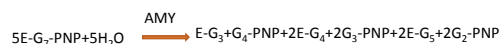
1.淀粉酶

已报道的测定方法有200多种, 根据底物不同分为两大类:

(1) 天然淀粉为底物: 天然淀粉分子结构, 分子量巨大且不确定, 测定准确性和重复性较差, 难以标准化。

(2) 人工合成的麦芽寡糖苷为底物: 底物结构和分子量确定。目前尚无公认的参考方法, EPS法于1998年被IFCC酶学小组作为临时推荐方法。

EPS法检测原理



方法学评价:

- a. 多功能α-葡萄糖苷酶对EPS的所有降解产物 (PNP-G₁~PNP-G₅) 都有相同的转换率, 可直接用PNP的摩尔吸光系数计算酶活性。
- b. AMY总活性诊断急性胰腺炎特异性差, 可联合脂肪酶或者胰型-AMY同工酶测定。
- c. 将麦芽糖苷的非还原端用亚乙基封闭, 增加了试剂稳定性; 试剂盒一般添加适量的Ca²⁺, Cl⁻。

2.脂肪酶

- 脂肪酶的临床意义:
- 1) 急性胰腺炎: 发病4-8h内活性升高, 24h达高峰, 持续8-14天。多与淀粉酶并行, 可能升高时间更早、持续时间更长、升高幅度更大。因而, 疾病后期测定更有意义。
- 2) 急腹症
- 3) 慢性肾病
- 4) 腮腺炎和巨淀粉酶血症时鉴别诊断指标: 腮腺炎和巨淀粉酶血症时不升高, 而淀粉酶升高。

2.脂肪酶

是一群低度专一性酶, 主要来源于胰腺, 其次为胃和小肠。能水解多种含长链(8-18C链)脂肪酸的甘油酯。

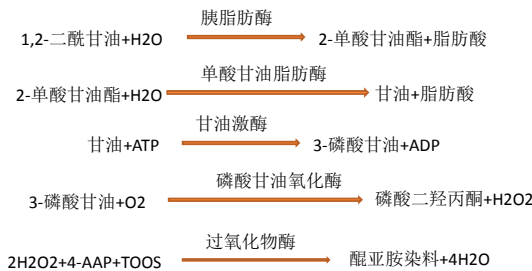
方法概述:

- (1) 测定产物游离脂肪酸的增加: 滴定法、分光光度法、荧光法和pH电极法;
- (2) 测定底物的减少量: 比浊法、扩散法;
- (3) 测定LPS的实际质量: 双抗体夹心免疫分析法、乳胶凝集法。

目前一般使用自动生化分析仪采用酶偶联显色法进行测定。

2.脂肪酶

酶偶联显色法原理:



2.脂肪酶

方法学评价:

测定方法	优点	缺点
比浊测定法	操作简单, 不需要特殊设备	灵敏度和准确度差, 稳定的底物不易制备
pH滴定法	与其他方法有很好的相关性, 保温时间过长, 酶易变性不适用于急诊	可作为参考方法
酶偶联显色法	灵敏度高, 重复性好, 稳定性好	内源性甘油干扰测定
强生干化学法	试剂中含共脂肪酶, 用去垢剂代替胆酸盐, 操作简单, 稳定性好	易受胰凝乳蛋白酶和静脉推注大剂量肝素的干扰
免疫分析法	灵敏度高, 测定范围大, 检测限低, 适合于胰腺功能不良病人的测定	检测时间较长, 不适用于急诊病人的检测

3.胰蛋白酶原 II

胰蛋白酶原由胰腺泡细胞分泌

两种形式: 胰蛋白酶原 I 和胰蛋白酶原 II

尿胰蛋白酶原由于分子量比较小, 很容易由肾小球滤出, 肾小管对胰蛋白酶原 II 的回收率低于胰蛋白酶原 I。在急性胰腺炎时尿胰蛋白酶原 II 浓度明显升高, 可作为筛查急性胰腺炎的可靠指标。

3.胰蛋白酶原 II

胰蛋白酶原 II 检测的临床意义:

- (1) 升高: 大多数急性胰腺炎病人及慢性肾功能衰竭病人, 50%以上的胰腺癌及慢性胰腺炎病人。20%非胰性腹痛病人, 如胆囊炎及十二指肠溃疡穿孔病人也会增高。
- (2) 降低: 胰腺外分泌功能不全(慢性胰腺炎后期)。

二、胰腺相关检测项目的 影响因素

1. 溶血

不同时间段不同程度溶血标本的胰岛素浓度

溶血程度 (g/L)	时间段(min)				
	15	30	60	120	180
0.0	22.2±11.2	22.2±11.2	22.2±11.2	22.0±11.2	21.9±11.2
0.5	21.2±10.7	19.7±10.0	18.8±9.5	15.1±7.7	9.2±4.4*
1.0	19.0±9.7	15.9±8.6	13.3±6.7	9.4±5.7*	4.8±3.0*
1.5	15.6±7.8	11.5±6.0*	8.9±4.4*	5.9±4.0*	2.8±2.2*
2.0	12.3±6.4*	7.2±2.8*	4.4±2.2*	2.1±1.3*	<0.2 [#]
4.0	10.2±4.7*	3.3±2.6*	<0.2 [#]	<0.2 [#]	<0.2 [#]

注:与未溶血组比较,* $P<0.05$;[#]为胰岛素已降低到最低检测限以下

不同时间段不同程度溶血标本的C肽浓度
(pmol/ml)

溶血程度 (g/L)	时间段(min)			
	0	30	60	120
0.0	11.59	11.77	11.88	11.92
0.625	11.61	11.62	11.66	11.91
1.25	11.68	11.64	11.68	11.95
2.5	11.72	11.61	11.74	11.79
5.0	11.79	11.77	11.84	11.87
10.0	11.81	10.89	10.88	10.97

郑慕阳, 溶血对电化学发光免疫法测定胰岛素和C肽的影响, 2012.

5组样本溶血前后胰岛素的检测结果

($\bar{x} \pm s, \mu\text{U/mL}$)

组别	未溶血	溶血	t 值	P 值
干管组	9.8±5.0	1.1±0.4	26.36	0.00
30 mg 组	9.7±4.9	4.4±3.6*	14.80	0.00
40 mg 组	9.6±6.1	6.1±4.3*	14.61	0.00
50 mg 组	9.7±6.2	9.7±4.8** Δ	1.66	0.11
60 mg 组	9.7±4.7	9.6±4.9** Δ	2.06	0.16

注:与干管组比较,* $P<0.01$;与30 mg 组比较,[#] $P<0.01$;与40 mg 组比较, $\Delta P<0.01$ 血红蛋白浓度 5 g/L

郭永铁, 不同浓度的EDTA-K3对胰岛素测定干扰的实验研究, 2010.

2. 脂血, 黄疸

三种干扰物对胰岛素测定的影响

血清对照	干扰物浓度	胰岛素浓度($\bar{x} \pm s$)	P 值
		52.8±47.6	
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	50	53.5±47.6	$P>0.05$
	100	52.5±47.4	$P>0.05$
	200	52.9±47.8	$P>0.05$
甘油三酯 (mmol/L)	2.0	51.9±47.6	$P>0.05$
	5.0	52.5±46.8	$P>0.05$
	10.0	52.8±48.7	$P>0.05$
总蛋白 (g/L)	80.0	51.2±47.5	$P>0.05$
	100.0	52.9±48.0	$P>0.05$
	120.0	53.4±48.0	$P>0.05$

骆丰, 常见因素对胰岛素检测的干扰分析, 2008.

脂血标本两种方法测定 INS 与 C-P 结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脂血清	
		INS(mIU/L)	C-P(ng/mL)
未处理组	32	224.2±190.3*	21.00±6.19*
预处理组	32	34.8±11.4	4.16±1.37

注:预处理结果与未处理结果比较,* $P<0.001$

处理方法: 95g/L聚乙二醇(PEG)沉淀

万光霞, 放免法测定胰岛素C肽时脂血标本的预处理及其临床意义, 2004.

3.抗凝剂

不同抗凝剂对胰岛素测定的影响(mU/L)

	样本抗凝状态		
	血清(对照)	EDTA-K ₂ 抗凝	肝素抗凝
胰岛素浓度	52.8±47.6	51.9±46.9	52.6±47.3

骆丰, 常见因素对胰岛素检测的干扰分析, 2008.

不同抗凝剂对淀粉酶检测结果的影响

组别	\bar{x}	s	P
血清对照组	123.6	76.5	—
肝素钠抗凝组	119.4	74.3	>0.05
草酸钾抗凝组	100.8	70.2	<0.01
EDTA-K ₂ 抗凝组	102.9	73.1	<0.01

注:—表示无数据。

张智州, 不同抗凝剂对淀粉酶测定结果的影响, 2009.

4.其他

- TG、HDL-C和LDL-C试剂中均含有较高浓度的酯酶, 会干扰脂肪酶的测定
- 血清中高RF浓度, 使脂肪酶结果异常降低
- 全血中的胰岛素在室温下稳定24 h, 在4℃下的稳定1周; 胰岛素的血浆样本在20℃下保存3 d, 在4℃下保存2周, 在-20℃保存几个月。血清的反复冷冻与融化对胰岛素的检测结果也没有显著影响。C肽在血样中的免疫活性随时间减退。

仪器设备	样本量(μL)	测定方法	检测灵敏度(μg/mL)	最高检测浓度(μg/mL)
Linco放免测量仪	100	RIA	0.1	5.0
西门子Centaur	50	CLIA	0.05	200.00
罗氏E2010	20	ECLIA	0.01	40.00
Liaison	50	CLIA	0.01	30.00

C肽不同检测方法的比较

罗雪娇, 血清C肽免疫检测方法的对比分析及临床意义探讨, 2009.

三、胰腺相关检测项目的临床应用

1.糖尿病

糖尿病是一种由遗传与环境因素长期共同作用, 发生胰岛素抵抗和/或胰岛素缺陷的原因, 以糖、脂、蛋白代谢紊乱为特征的代谢障碍, 表现以血糖增高为共同特征的慢性全身性疾病

致病原因:

- 遗传因素和环境因素 (各占50%)
- 致病条件: 长期作用
- 基本病理: 血糖增高 和其他代谢紊乱
- 主要问题: 胰岛素分泌不足和抵抗

用于糖尿病分型的自身免疫标志物检测项目有：谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD)，胰岛细胞自身抗体(ICA)，胰岛素自身抗体(IAA)，酪氨酸磷酸化酶自身抗体(IA-2BA)等。

用于反映和了解胰岛β细胞功能的检测项目有：血清(浆)胰岛素，c肽等。

1型糖尿病

实验室检测发现

- (1)高血糖；
- (2)尿酮、血酮增高；
- (3)血清胰岛素和C肽水平降低；
- (4)GAD65、ICA、IAA、IA-2A和IA-2BA等一种或多种自身抗体。

2型糖尿病

实验室检测发现：

- (1)高血糖；
- (2)血脂谱异常；
- (3)血清胰岛素和c肽水平可以正常，也可以增高或降低

	空腹血浆胰岛素浓度	胰岛素浓度达峰时间	胰岛素分泌达峰浓度
正常人	5~20mU/L	30~60分钟	约8~10倍于基础值
1型糖尿病患者	稍低于正常人	90~120分钟	低于正常人的分泌量
2型糖尿病患者	稍高或正常人	>120分钟	高于正常人的分泌量
胰岛素瘤患者	明显高于正常人	生理调节失常	分泌过多

正常人和各种患者的血浆胰岛素浓度分泌变化

	I 组 (n=50)	II 组 (n=60)	III 组 (n=61)	IV 组 (n=50)
INS(mIU/L)	13.59±5.06	13.71±5.67	14.16±7.06*	17.17±9.02 ^Δ
C-P(nmol/L)	0.73±0.25	0.93±0.43	0.99±0.69	2.07±1.13 [#]
INS/C-P	19.56±5.14	17.47±3.61	14.92±3.51	9.61±3.81 [#]

注：* I、II、III组间无显著性差异($P>0.05$)；^Δ与I、II、III组间有显著性差异($P<0.01$)；[#]各组间有显著性差异($P<0.01$)

I 组：31-50；II 组：51-60；III 组：>60；IV 组：肾功能不全病人

王国洪，血清C肽浓度测定的临床意义探讨，2006。

不同病程之间 C 肽比较 (ng/ml)

组别	例数	不同时段 C 肽水平			
		0h	1h	2h	3h
<10 年	96	0.71±0.32	1.81±0.74	2.49±1.05	2.57±1.12
>10 年	64	0.43±0.24	1.58±0.63	1.87±1.19	1.75±1.14
P 值		<0.01	0.07	<0.01	<0.01

李茂青，2型糖尿病患者C肽浓度测定的临床意义探讨，2008。

不同年龄组之间 C 肽比较 (ng/ml)

组别	例数	不同时点 C 肽水平			
		0h	1h	2h	3h
<60岁	88	0.75±0.41	1.98±0.74	2.43±1.02	2.79±1.02
>60岁	72	0.39±0.27	1.40±1.65	1.85±1.15	1.64±1.12
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

李茂青, 2型糖尿病患者C肽浓度测定的临床意义探讨, 2008.

不同 BMI 组之间 C 肽比较 (ng/ml)

组别	例数	不同时点 C 肽水平			
		0h	1h	2h	3h
<24	92	0.37±0.28	1.31±1.05	1.87±1.15	1.79±1.12
≥24	68	0.78±0.51	1.96±1.22	2.39±1.31	2.42±1.15
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

李茂青, 2型糖尿病患者C肽浓度测定的临床意义探讨, 2008.

胰岛素抵抗

- 自身抗体: 血清胰岛细胞抗体ICA, 胰岛素自身抗体IAA, 谷氨酸脱羧酶自身抗体GAD-Ab
- 评价指标:
 - 1.葡萄糖胰岛素钳夹技术-目前国际公认的评价胰岛素抵抗的**金标准**
 - 2.胰岛素敏感指数ISI=1/(空腹血糖*空腹胰岛素)
 - 3.胰岛素抵抗指数IRI
 - Homa-IRI=(空腹血糖*空腹胰岛素)/22.5 (正常<2.69)
 - 4.胰岛素分泌指数
 - Homa-β=20×空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5) (正常>50)

2.胰腺炎

病理变化: 单纯水肿型、出血坏死型

病程和病因: 急性、慢性和特发性

急性胰腺炎

2004年中国急性胰腺炎诊治指南(草案)

中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海):

急性胰腺炎的诊断需要如下3条特征中的2条:

- (1) 特征性腹痛;
- (2) 血清淀粉酶≥3倍正常值上限;
- (3) CT扫描显示胰腺炎特征性表现。

****血清脂肪酶活性测定有互补作用**

研究	检测方法 仪器	例数		血清淀粉酶		血清脂肪酶	
		AP数	非AP数	敏感性	特异性	敏感性	特异性
张文斌, 2010	自动生化仪	120	128	81.5	83.9	89.4	89.6
廖子健, 2011	贝克曼	50	50	57.3	63.5	81.0	88.5
梁静, 2011	奥林巴斯	45	113	80.0	79.64	88.89	73.45
李锡敬, 2011	Dimension	56	30	85.71	76.67	96.42	90.00
卓奕春, 2012	奥林巴斯	92	105	85.5	84.3	90.2	89.3
冯红梅, 2012	干化学	96	42	76.0	88.1	90.6	92.9
杭永伦, 2012	Dimension	192	406	62.5	95.3	87.5	89.4
沙涛, 2013	日立	68	58	81.1	93.3	94.8	75.0

研究	检测方法 仪器	例数		血清淀粉酶		血清脂肪酶	
		AP数	非AP数	敏感性	特异性	敏感性	特异性
梁子骥, 2004	自动生化仪	60	50	78.3	76.0	80.0	78.0
张士荣, 2005	贝克曼	61	64	80.3	82.8	88.5	87.5
庄豪, 2006	日立	30	35	83.33	71.43	91.33	66.66
周洪, 2007	日立	102	45	77.6	77.1	91.0	81.2
孙建民, 2008	日立	85	30	82.3	76.7	84.7	83.3
许顺姬, 2008	日立	126	105	73.1	70.5	92.3	82.9
鲁炳怀, 2008	奥林巴斯	57	117	92.1	87.2	90.6	85.3

研究	检测方法 仪器	例数		血清淀粉酶		血清脂肪酶	
		AP数	非AP数	敏感性	特异性	敏感性	特异性
李武, 2011	日立	116	149	87.6	85.2	92.1	91.6
Pezzilli, 2004	日立	34	12	94.1	100	97.1	100
Saez, 2005	酶法	50	22	74	86.4	84	85.7
Chen, 2004	比色法	67	98	79.1	94.9	94.0	92.9
Wilson, 2005	ELISA	30	38	63	99	100	99
Abraham, 2011	未记录	69	55	75.4	87.8	64.0	90.2
Mayumi, 2012	免疫酶法	156	256	69.9	96.4	84.0	96.8
合计		1762	2008				

淀粉酶和脂肪酶诊断AP的效能

项目	合并灵敏度	合并特异性	阳性似然比	阴性似然比
SAmy	73% 95%CI:71%-75%	87% 95%CI:85%-88%	5.07 95%CI:3.83-6.71	0.27 95%CI:0.21-0.36
SLPS	89% 95%CI:87%-90%	88% 95%CI:86%-89%	6.60 95%CI:5.13-8.49	0.14 95%CI:0.11-0.17

淀粉酶与脂肪酶的比较:

- 1.急性胰腺炎病程中AMY及LPS水平一般均升高。
- 2.血清LPS升高持续时间稍长于AMY。AMY和(或)LPS升高的程度与急性胰腺炎的轻重并不直接相关。
- 3.同时检测血清AMY和LPS往往无必要但血清LPS应优选,因为在可能导致AMY升高的非胰腺疾病,血清LPS仍保持正常。

尿胰蛋白酶原- II

尿胰蛋白酶原- II 在腹痛后4小时即可升高,持续增高的时间可达2周。敏感性和特异性达94.1%和92.2%。阴性预示值可达99%,是很好的急性胰腺炎的排除试验。

尿 Try- II ,血、尿 Amy 测定的敏感性和特异性(%)

检测指标	例数	敏感性	特异性
Try- II	229	94.1(95/101)	92.2(118/128)
血清 Amy	229	81.2(82/101)	82.8(106/128)
尿 Amy	229	83.2(84/101)	84.4(108/128)

张欣中,尿胰蛋白酶原一2在诊断急性胰腺炎中的临床应用,2007.

血清淀粉酶、血脂肪酶、尿淀粉酶、尿胰蛋白酶原-II 诊断AP的特异性和敏感性(%)

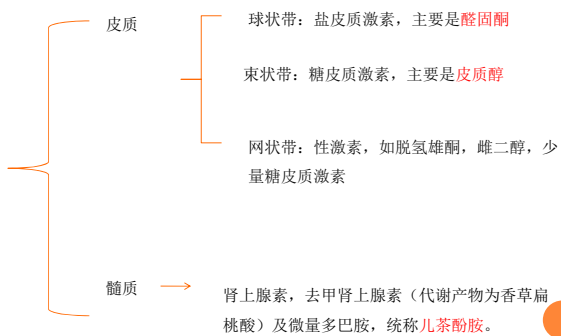
检测指标	敏感性	特异性
U-Try-II	95.1	94.9
LIPA	70.5	76.9
AMY	67.2	74.4
UAMY	42.6	69.2

李顺君, 血清淀粉酶、血脂肪酶、尿淀粉酶、尿胰蛋白酶原-II 检测在急性胰腺炎早期诊断中的临床价值, 2013.

第二部分

肾上腺疾病相关实验室 检验项目方法学评价及临床应用

一、肾上腺概述



1. 肾上腺激素检测方法概述

- 1). 生物法
- 2). 物理化学法: 比色法, 荧光法
- 3). 放射免疫分析
- 4). ELISA
- 5). 化学发光
- 6). 电化学发光免疫分析法
- 7). 色谱法
- 8). 质谱法: 甾体类激素测定的“金标准”
- 9). 毛细管电泳法

醛固酮检测的发展

年份	研究者	事件
1971	M. J. St. Cyr	建立了基于免疫方法学的醛固酮定量检测
1978	P Lijnen	样本不再需要抽提即可进行免疫检测
1987	S. de Lauzon	醛固酮鼠源单克隆抗体的制备方法
1990	Hubl	构建了基于单抗和化学发光的醛固酮检测方法

2. 醛固酮检测的临床意义

增高:

- ① 生理: 低盐饮食、大量钠离子丢失、钾摄入过多; 妇女月经的黄体期, 妊娠后期; 体位改变, 立位时升高, 卧位时降低。
- ② 原发性醛固酮增多症: 如肾上腺醛固酮瘤, 双侧肾上腺皮质增生, 分泌醛固酮的异位肿瘤等患者。
- ③ 典型继发性醛固酮增多症: 充血性心力衰竭、肾病综合征、腹水性肝硬化、Bartter综合征、肾血管性高血压、肾素瘤和利尿剂使用等。
- ④ 药物干扰: 长期口服避孕药、雌激素类药物。

2.醛固酮检测的临床意义

降低:

- ① 肾上腺皮质机能减退, 如阿狄森病
- ② 服用某些药物, 如心得安、甲基多巴、利血平、可乐宁、甘草和肝素等以及过多输入盐水等
- ③ 选择性醛固酮减少症、先天性原发性醛固酮减少症。

皮质醇检测的发展

年份	研究者	事件
1976	J R. Brown	皮质醇的放免检测
1977	TOSHIO OGIHARA	皮质醇的酶免分析技术
1978	Hidetoshi Arakawa	皮质醇的化学发光检测技术

3.皮质醇检测的临床意义

增高:

- ① 妊娠、口服雌激素或避孕药者可因**皮质类固醇结合球蛋白结合力增加**而至皮质醇增高。
- ② 功能性肾上腺疾病、库欣综合征患者, 血皮质醇明显升高, 昼夜节律消失, 下午和晚上无明显降低。
- ③ 异位ACTH肿瘤患者垂体前叶功能亢进时, 血皮质醇升高。
- ④ 各种**应激**状态, 如创伤, 手术, 寒冷, 心肌梗塞可暂时升高。

3.皮质醇检测的临床意义

降低:

- ① 原发性或继发性肾上腺皮质功能减退者, 如阿狄森病、肾上腺结核、肾上腺切除。
 - ② 垂体前叶功能低下等。
- 检测皮质醇, 可以直接检测肾上腺的功能状态, 同时可以间接观察垂体的功能状态。

4.儿茶酚胺检测的临床意义

增高:

- ①嗜铬细胞瘤: 肾上腺素和去甲肾上腺素同时升高, 则可判断肿瘤位于肾上腺髓质; 如尿中肾上腺素的含量相当于正常, 而去甲肾上腺素呈现异常增高时。则可判断肿瘤存在于其他部位。
- ②交感神经母细胞瘤。③心肌梗死。④原发性高血压等。

降低:

阿狄森病, 家族性自主神经功能失常等。

ACTH检测技术的发展

年份	研究者	事件
1963	J. P. Felber	ACTH抗体制备和构建放免检测方法
1963	SA Berson和RS Yalow	ACTH放免检测方法学的建立--竞争法
1987	A. White	采用夹心法检测ACTH的方法

5.促肾上腺皮质激素检测的临床意义

判断下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能状态

	皮质醇	ACTH
肾上腺皮质肿瘤	增高	极低
垂体依赖性皮质醇增多症	增高	轻度升高
异位ACTH综合征	增高	明显增高
原发性肾上腺皮质功能减退	减低	增高
先天性肾上腺皮质增生	增高	增高
下丘脑或腺垂体功能减低所致继发性肾上腺功能不全	下降	下降

二、肾上腺相关检测项目的影响因素

1、样本的采集

(1) 卧立位实验（醛固酮）

卧位：平躺过夜或静卧2h以上，清晨未做治疗前于6:00~6:30采血

立位：在采集卧位血之后，让患者直立位或步行2小时后（如身体虚弱可靠墙，不可以坐）期间禁食禁水。

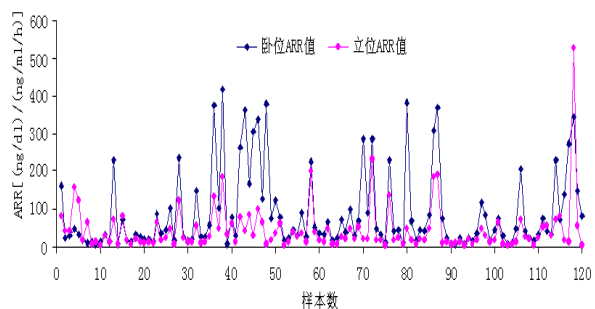
1、样本的采集

(1) 卧立位实验（醛固酮）

1) 从卧位变为立位时回心血量减少，RAS激活，血醛固酮升高。而在醛固酮瘤或原醛患者中这一生理反应消失。

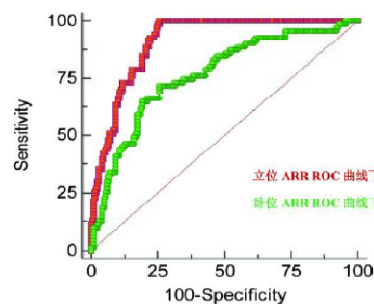
2) 正常人血浆醛固酮受体位及ACTH昼夜节律调节。卧位醛固酮为50~250pmol/L，至12am醛固酮下降；与皮质醇水平波动一致。

体位对ARR的影响



120例高血压患者卧位和立位ARR值分布图

张琼方，RAS的检测及应用研究，2011.



卧位/立位ARR ROC曲线的比较

张佰爽，大连医科大学学报，2014,36(6): 550-555.

3) 注意事项:

a. 正常钠盐饮食

b. 至少停用影响ARR药物4周以上: 包括螺内酯、依普利酮、阿米洛利及氨苯喋啶; 排钾性利尿剂; 来源于甘草的产品(如甘草类糖果, 嚼用烟草)

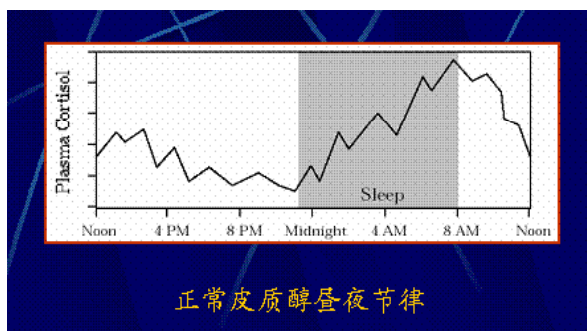
c. 停用可能影响检测的降压药物至少1周以上: 包括 β 肾上腺素能阻断剂、中枢 α_2 激动剂(如可乐定和 α 甲基多巴)、非甾体类抗炎药

d. 确认口服避孕药和激素替代疗法(HRT)状态

因素	对醛固酮水平的影响	对肾素水平的影响	对醛固酮肾素比率的影响
β -受体阻滞剂	↓	↓↓	↑(假阳性)
中央 α_2 受体激动剂 (如, 可乐定, α -甲基多巴)	↓	↓↓	↑(假阳性)
非甾体抗炎药	↓	↓↓	↑(假阳性)
排钾利尿剂	→↑	↑↑	↓(假阴性)
保钾利尿剂	↑	↑↑	↓(假阴性)
血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)	↓	↑↑	↓(假阴性)
血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)	↓	↑↑	↓(假阴性)
二氢吡啶	→↓	↑	↓(假阴性)
肾素抑制剂	↓	↓↑	↑(假阳性)

(2) 时间节律实验(皮质醇)

8:00-8:30, 16:00-16:30, 24:00-24:30



2. 溶血

溶血及非溶血标本血浆PRA、ALD及ARR

水平检测结果比较

($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	PRA ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	ALD (ng/L)	ARR
非溶血组	3.00 ± 2.14	150.10 ± 67.80	24.61 ± 65.97
溶血组	0.82 ± 0.71	88.30 ± 48.50	57.29 ± 117.13
变化率 (%)	-68.82	-41.97	249.29
P值	<0.01	<0.01	<0.05

不同溶血程度标本检测结果的下降幅度分析(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PRA ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	ALD (ng/L)
轻度溶血	38	60.92 ± 18.14	344.60 ± 107.80
中度溶血	12	76.13 ± 14.49	483.70 ± 122.40
重度溶血	10	85.24 ± 14.41	581.00 ± 137.40

邵姣梅, 溶血反应对高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统检测的影响, 2013.

三、肾上腺相关检测项目的临床应用

原发性醛固酮增多症

1.概述

原发性醛固酮增多症（又称原醛症，PA）是1955年由Conn首先发现并命名的一种肾上腺疾病，其临床表现主要为高血压、低血钾、肌无力、多尿、碱血症、醛固酮升高及肾素降低。

1.概述

2008年，国际内分泌学会等共同组织制订的“原发性醛固酮增多症的临床诊疗指南”发表在《临床内分泌代谢杂志》(JCEM)

指南提出：以血浆醛固酮/肾素活性比值(ARR)从高血压患者中筛查原发性醛固酮增多症。

国内部分研究中ARR切点及其敏感性和特异性

研究者	ARR切点	敏感度	特异性	备注
赖凤华等	30(nmol/L)/[ng/(L·h)] (放免法)	90.2%	92.7%	
	25 (化学发光)	95.1%	83.6%	
孙明芳等	43.45 (化学发光)			检测立位ARR
李川等	(卧位) ≥30及 (立位) ≥13(pg/dL)[μg/(L·h)]			可提高灵敏度
曾伟芳等	7.95(μg/24h)/[μg/(L·h)] (尿)	94.2%	88.9%	与立位ARR相比具有更高的筛查效力

国外部分研究中ARR切点及其敏感性和特异性

研究者	ARR 切点	敏感性	特异性
Eng 等	50	92.0%	100.0%
Trenkel 等	50	89.0%	96.0%
Rossi 等	35	95.4%	28.3%
Kater 等	27	93.0%	96.5%
Calhoun 等	20	89.0%	71.0%
Nishizaka 等	20	78.0%	83.0%
Schwartz 等	20	66.0%	67.0%

注：ARR：血浆醛固酮(ng/dl)/肾素活性($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)比值

不同立位 ARR 切点时原醛症诊断的敏感性及其特异性

ARR	按筛查标准划分		手术病理证实	
	PA (n=105)	EH (n=196)	PA (n=36)	EH (n=196)
	敏感性	特异性	敏感性	特异性
100	100	24.87	100	24.03
200	100	58.03	100	47.21
240	100	74.09	98.93	75.80
250	97.18	75.13	97.99	74.01
260	92.96	76.68	95.17	73.84
270	91.55	78.24	92.77	73.04
280	88.73	78.26	90.03	72.78
290	87.32	79.27	88.67	72.09
300	84.52	79.79	86.70	71.36
400	73.24	88.08	82.36	75.19

PA：原醛症；EH原发性高血压；ARR($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$) / ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)，醛固酮：1ng/dl=27.7pmol/L

张佰爽，大连医科大学学报，2014,36（6）：550-555.

不同立位ARR切点时原醛症诊断的敏感性及其特异性

ARR ($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$) / ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	按筛查标准划分		手术病理证实	
	PA(n=357)	EH(n=233)	PA(n=101)	EH(n=233)
	敏感性(%)	特异性(%)	敏感性(%)	特异性(%)
100	100	25.0	100	25.0
200	98.9	39.7	100	39.7
300	96.4	53.7	98.0	53.4
400	91.9	64.2	95.0	64.7
500	86.0	72.0	91.0	72.0

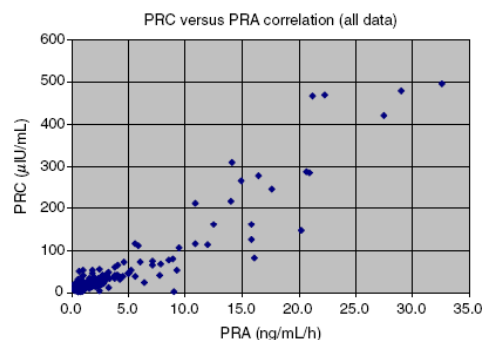
徐媛媛等，中华内分泌代谢杂志，2012,28（4）：301-305.

A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison® automated chemiluminescent immunoassay for direct renin

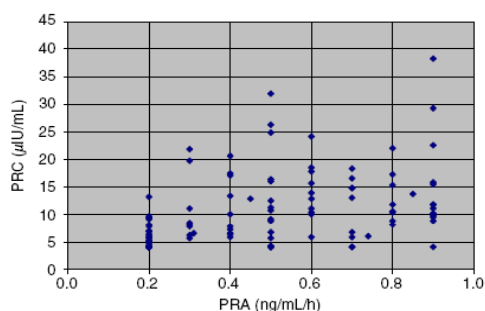
C A Dorrian¹, B J Toole¹, S Alvarez-Madrazo², A Kelly¹, J M C Connell² and A M Wallace¹

Annals of Clinical Biochemistry 2010; 47: 195–199

The analytical and functional sensitivity of the PRC method were 2.1 and 5 µIU/mL, respectively. Intra- and inter assay precision were <7.2% and 10.4%, respectively. There was significant (9%) prorenin interference. Samples with PRA > 1.0 ng/mL/h showed significant correlation with PRC ($r = 0.93$; $P < 0.05$; $n = 146$); however, with PRA < 1.0 ng/mL/h, no significant correlation occurred ($r = 0.14$; $P < 0.05$; $n = 79$).



Comparison of PRC and PRA in hypertensive subjects being screened for aldosteronism ($r = 0.93$; $n = 266$). PRC, plasma renin concentration; PRA, plasma renin activity



Comparison of PRC with PRA in hypertensive subjects being screened for aldosteronism with PRA < 1 ng/mL/h ($r = 0.14$; $n = 79$). PRC, plasma renin concentration; PRA, plasma renin activity

The aldosterone–renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma

Gian Paolo Rossi, Marlena Barisa, Anna Belfiore, Giovambattista Desideri,

Conclusion Thus, the aldosterone–renin ratio based on DRA is a valuable alternative to that based on PRA for detecting APA. *J Hypertens* 28:1892–1899 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Aldosterone to Renin Ratio in a Primary Care Setting: The Bussolengo Study

OLIVIERO OLIVIERI, ALBERTO CIACCIARELLI, DENISE SIGNORELLI, FRANCESCA PIZZOLO, PATRIZIA GUARINI, CHIARA PAVAN, ANGELA CORGNATI, SALVATORE FALCONE, ROBERTO CORROCHER, ALESSIO MICCHI, CHIARA CRESSONI, AND GIANSTEFANO BLENGIO

were measured in the plasma of hypertensive patients after 2 h in the upright posture. Of 412 identified hypertensive patients, 287 subjects agreed to give blood (70% response rate). An aldosterone to active renin ratio (AARR) of 32 pg/ml was taken as the cut-off value, equivalent to an ARR of 50 ng/dL/ng/mL·h. An elevated AARR was observed in 32.4% of the hypertensive patients, with increased prevalence in females and in people aged 55 yr or older. As an elevated AARR is frequent in the general hypertensive population, screening should not be limited to the patients referred to specialist units. (*J Clin Endocrinol Metab* 89: 4221–4226, 2004)

A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison® automated chemiluminescent immunoassay for direct renin

C A Dorrian¹, B J Toole¹, S Alvarez-Madrazo², A Kelly¹, J M C Connell² and A M Wallace¹

Annals of Clinical Biochemistry 2010; 47: 195–199

An aldosterone (pmol/L)/PRC(µIU/mL) ratio of >35, in patients with aldosterone >300 pmol/L, resulted in 100% sensitivity and 93% specificity, when compared with the commonly accepted aldosterone (pmol/L)/PRA (ng/mL/h) ratio of >750, in identifying patients who may suffer from PA.

醛固酮单位换算: 1ng/dl=27.7pmol/L

ROC analysis compared with current screen

Aldo/PRA of >750 pmol/L and aldosterone >300 pmol/L

A/PRA cut off	Sensitivity (%) 100% no false – ve	Specificity (%) 100% no false + ve
52	85	97
45	91	97
40	94	93
35	100	93
30	100	83
25	100	80
20	100	80
15	100	30

ROC, receiver operator characteristic; PRA, plasma renin activity

A/PRA (pmol/L)/(μIU/mL)

谢 谢

肾上腺疾病的临床与检验

大学城内分泌 赵玲

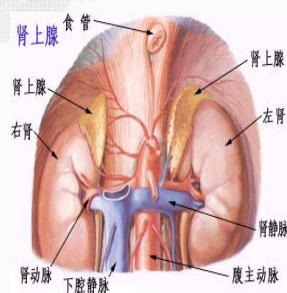
主要内容

CONTENTS

- ◆01 概述
- ◆02 库欣综合征
- ◆03 嗜铬细胞瘤
- ◆04 原发性醛固酮增多症

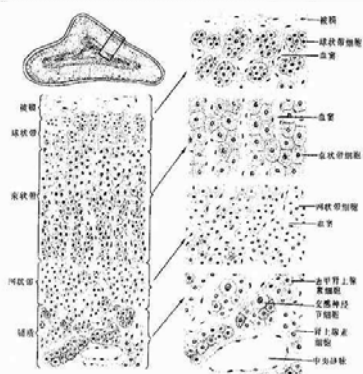
01 Part One 概述

正常肾上腺的解剖 Normal adrenal Anatomy



肾上腺左右各一，分别位于两肾上极。处于腹膜后，脊柱两旁，相当于第一腰椎水平。右肾上腺呈锥形或三角形，左肾上腺呈椭圆形或半月形。每一肾上腺长约4~6cm，宽约2~3cm，厚约0.3~0.6cm。重约5~6克。

正常肾上腺组织学结构



肾上腺激素

- 皮质
 - 球状带 → 盐皮质激素 (醛固酮)
 - 束状带 → 糖皮质激素 (皮质醇)
 - 网状带 → 性激素 (脱氢异雄酮)
- 髓质 → 嗜铬细胞 → 儿茶酚胺 (肾上腺素)

肾上腺疾病的分类

- 肾上腺皮质功能亢进症
 - 皮质醇增多症 (Cushing综合征)
 - 原发性醛固酮增多症
 - 肾上腺性变态综合征
 - 混合型
- 肾上腺皮质功能减退症
 - 急性肾上腺皮质功能减退症
 - 慢性肾上腺皮质功能减退症
- 肾上腺髓质疾病
 - 嗜铬细胞瘤

02 Part Two 库欣综合征

CS的定义

- 各种病因引起肾上腺分泌过多的糖皮质激素 (主要是皮质醇) 所致病症的总称
- Cushing病 (Cushing disease), 占70%

CS的病因分类

- ☒ 依赖ACTH的Cushing综合征
 1. Cushing病 (垂体性CS)
 2. 异位ACTH综合征
- ☒ 不依赖ACTH的Cushing综合征
 1. 肾上腺皮质腺瘤
 2. 肾上腺皮质癌
 3. 不依赖ACTH的双侧肾上腺小结节增生 (Meador综合征), 可伴Carney综合征
 4. 不依赖ACTH的双侧肾上腺大结节增生

CS的临床表现

1. 典型表现

满月脸 (moon facies)、
多血质外貌 (facial
plethora)、向心性肥胖
(central obesity)、痤疮
(acne)、紫纹
(violaceous striae)

2. 重型

高血压 (hypertension)、
低血钾性碱中毒、体重减轻、
浮肿



2016/5/9



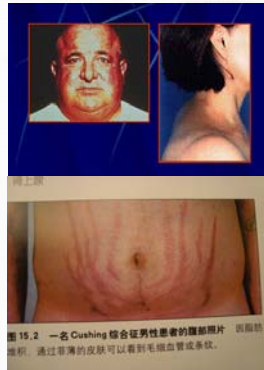
→ facial plethora

→ acne

2016/5/9

CS的临床表现

- 1、脂肪代谢障碍
- 2、蛋白质代谢障碍
- 3、糖代谢障碍
- 4、电解质紊乱
- 5、高血压
- 6、感染
- 7、血液系统改变
- 8、性功能障碍
- 9、神经、精神障碍
- 10、皮肤色素沉着



CS的实验室检查- 疑似CS的筛查试验

1.24小时游离皮质醇（UFC）

方法:RIA CIA（尿液经提取或直接测定）

临床价值：与血清皮质醇相似，但反映游离激素水平，不受CBG影响;反映24h总量，受短暂的应激因素影响较小。

正常范围（RIA法）：

成人 55.2 ~ 345 nmol/24h（儿童随年龄不同）

采样注意事项：正确留尿、计量，尿量在1000 ~ 2000ml/24h为好。蛋白尿、血尿影响结果。

CS的实验室检查- 疑似CS的筛查试验

2.小剂量地塞米松抑制试验（LDDST）

临床意义：是库欣综合征与正常HPA功能病人相鉴别的重要指标，如单纯肥胖。

方法：服地塞米松0.5mg q6h×2天

检测服药前后的血ACTH、皮质醇和UFC水平

正常反应：服药后激素水平

ACTH8am <5.5pmol/L（RIA法）

皮质醇8am <83nmol/L（RIA法）

UFC <55.2nmol/L（RIA法）

若 UFC 未能下降至正常值下限或服药后血皮质醇 $\geq 50\text{nmol/L}$ ，则为不被LDDST抑制。

CS的实验室检查- 疑似CS的筛查试验

3.1mg过夜地塞米松抑制试验

方法：午夜11-12点服地塞米松1mg

次日8:00检测服药后的血皮质醇水平

若血清皮质醇值 $\geq 50\text{nmol/L}$ 则为不抑制。

意义：正常人或单纯性肥胖的病人晨血皮质醇被抑制到 $50\mu\text{g/L}$ 以下或较服药前血皮质醇浓度下降达50%以上。

皮质醇增多症则晨血皮质醇浓度大于 $50\mu\text{g/L}$ 或血皮质醇浓度抑制不到服药前水平的50%以下，需进一步检查

CS的实验室检查- CS的定位检查

1.血ACTH测定

意义：原发垂体肿瘤和异位肿瘤引起的库欣综合征，血ACTH水平增高，而肾上腺瘤或癌引起的库欣综合征ACTH水平是降低的。

方法：血浆样品

放射免疫分析（RIA）、免疫放射分析法（IRMA）、化学发光免疫分析（CIA）

正常范围(RIA法)

8am 2.3 ~ 19.8 pmol/L

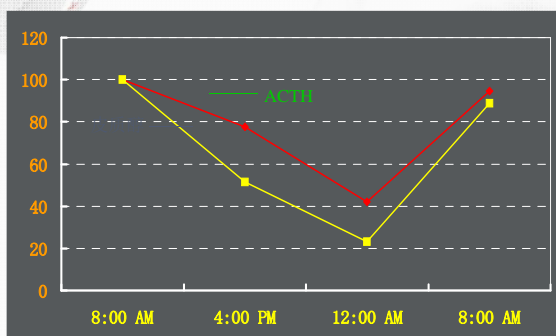
16pm 1.7 ~ 16.7 pmol/L

0am 0 ~ 8.7 pmol/L

采样注意事项

避开应激 一针见血 特殊试管 冰壶运送

ACTH和皮质醇昼夜分泌平均相对水平



CS的实验室检查- CS的定位检查

2.大剂量地塞米松抑制试验 (HDDST)

临床意义：主要用于鉴别由垂体瘤所致皮质醇增多症还是由肾上腺瘤或癌以及异位肿瘤所致的皮质醇增多症。垂体瘤所致服药第2日尿游离皮质醇或尿17-OHCS被抑制到基线值的50%以下。肾上腺肿瘤或异位肿瘤所致服药第2日尿游离皮质醇或尿17-OHCS不受抑制或抑制不到基线值的50%以下。

方法：服地塞米松 2mg q6h×2天

测定服药前血ACTH、皮质醇和UFC水平

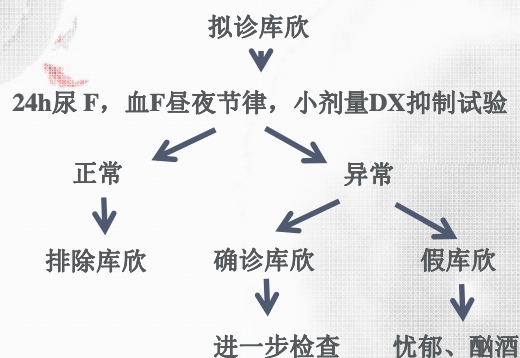
抑制标准：抑制率 >50%为可抑制

$$\text{抑制率} = 1 - \frac{\text{抑制值}}{\text{对照值}} \times 100\%$$

CS的影像学检查

- 鞍区MR检查
- 双侧岩下窦静脉取血 (BIPSS) + 去氨加压素 (DDAVP) 兴奋试验：鉴别ACTH来源，是确诊CS的**金指标**，但对垂体微腺瘤的左右定位意义有限
- ¹⁸F-FDG PET/CT检查：发现CT、MR难以检出的垂体微腺瘤
- 生长抑素受体显像 (SRS)：寻找异位ACTH病灶

CS的诊断步骤



CS的诊断步骤

确诊库欣

	垂体性	肾上腺性	异位性
8mgDX抑制试验	√	X	X
垂体CT/MRI	腺瘤	正常	正常
肾上腺CT	—/增生	腺瘤	—/增生
ACTH	↑	—/↓	↑
胸部CT/MRI	正常	正常	异常

CS的治疗-治疗目的

- 治疗原发病
- 降低皮质醇水平
- 缓解临床症状体征
- 治疗相关系统并发症
- 保护垂体功能
- 提高生活质量

CS的治疗

Cushing病

- ✓ 经蝶窦切除垂微腺瘤，为治疗本病的首选疗法，大部分可治愈。
- ✓ 如经蝶窦手术未能发现并摘除垂体微腺瘤，或某种原因不能作垂体手术，对病情严重者，宜作一侧肾上腺全切，另一侧肾上腺大部分或全切除术，术后垂体放疗；病情轻者，可选择垂体放疗，奏效前辅以药物治疗。
- ✓ 垂体大腺瘤，需作开颅手术，尽可能切除肿瘤，术后辅以放疗。
- ✓ 影响神经递质的药物，作辅助治疗，如溴隐亭。

CS的治疗

❖ 肾上腺腺瘤

手术切除可获根治，术后需长期应用激素替代治疗，逐渐减量，多数病人6个月到1年内停用替代治疗。

❖ 肾上腺腺癌

尽早手术治疗，未根治或已转移者，用药物减少肾上腺皮质激素的产生。

CS的治疗

❖ 不依赖ACTH小结节性或多结节性双侧肾上腺增生

双侧肾上腺切除，术后激素替代

❖ 异位ACTH综合征

治疗原发癌，视病情作手术、放疗、化疗。如不能根治，则需用肾上腺皮质激素合成阻滞药。

CS的治疗-药物治疗

中华医学杂志 2016 年 3 月 22 日第 95 卷第 11 期 Natl Med J China, March 22, 2016, Vol. 95, No. 11

表 4 治疗库欣病的药物用法及特点^[42]

药名及剂量	作用机制	有效性	不良反应	备注
作用于垂体抑制 ACTH 分泌				
溴隐亭 600~900 μg 皮下注射 2 次/d	生长抑素受体激动剂 (α ₁ , 2, 3, 5)	库欣病, 76%~88%	胃肠道不良反应、潮热、头痛、心动过速	美国和欧洲已获批准
卡麦角林 1~7 mg/周, 口服 2 次/周或 1 次/周	D2 激动剂	库欣病: 50%~75% (短期); 20%~40% (2~3 年)	恶心、呕吐、头痛、嗜睡、存在癫痫的变	与酮康唑或米非司酮联合使用可能效果更好
赛庚啶 24 mg/d	血清素受体拮抗剂	个案报道, 效果不肯定	嗜睡	缺乏大规模临床疗效判断的研究
作用于肾上腺皮质抑制激素合成				
酮康唑 200~1 800 mg/d, 口服 (分 2~3 次服用)	抑制肾上腺皮质类固醇合成的多个步骤	库欣病: 70%; 异位 ACTH 综合征: 50%	胃肠道反应、可逆性肝酶升高、头痛、嗜睡、女性患者: 乳房增大、性腺下降、勃起功能障碍、皮疹、哮喘	与甲泼尼龙相比, 更适用于女性患者
甲泼酮 750~6 000 mg/d, 口服, 分 3~4 次服用	抑制肾上腺皮质 11β 羟化酶	库欣病: 75%	胃肠道反应、皮疹、头痛、多汗、女性: 水肿、高血压	更适用于男性, 但在长期治疗中需密切监测副作用 (未经 FDA 批准)
米托坦 1~12 g/d, 口服	抑制肾上腺皮质类固醇合成的多个步骤, 破坏肾上腺反作用	库欣病: 83%	恶心、腹泻、头痛、嗜睡、肝功能异常、记忆下降、意识模糊、血细胞减少	适用于在 5 年内有妊娠计划的女性患者
依非韦司 0.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 静脉注射	抑制肾上腺皮质的 11β 羟化酶, 17β 酮还原酶活性	100% (短期)	镇静作用、癫痫	用于需要快速改善肾上腺皮质功能的情况, 需要密切监测副作用
作用于靶器官抑制糖皮质激素受体				
米非司酮 300~1 200 mg/d, 口服	3 型糖皮质激素受体拮抗剂	超过 80%	肾上腺皮质功能低下、精神萎靡、骨质疏松、低血糖、低血压、子宫内瘤增生、皮疹	2012 年 3 月获 FDA 批准, 禁用于妊娠

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

- 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL) 是分别起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链的肿瘤, 主要合成和分泌大量儿茶酚胺 (CA), 如去甲肾上腺素 (NE)、肾上腺素 (E) 及多巴胺 (DA), 引起患者血压升高等一系列临床症状。并造成心、脑、肾等严重并发症。
- 肿瘤位于肾上腺称为 PCC, 位于肾上腺外则称为 PGL。PGL 可起源于胸、腹部和盆腔的脊柱旁交感神经链, 也可来源于沿颈部和颅底分布的舌咽、迷走神经的副交感神经节, 后者常不产生 CA。
- PCC 占 80%~85%, PGL 占 15%~20%, 二者合称为 PPGL。

03 Part Three 嗜铬细胞瘤

PPGL的流行病学

- PPGL 是一种少见的内分泌疾病, 国内尚缺乏PPGL 发病率或患病率的数据
- 国外报道在普通高血压门诊中 PPGL 的患病率为 0.2% ~ 0.6%, 生前未诊断而在尸检中的发现率为 0.05% ~ 0.1%。
- PPGL 在儿童高血压患者中患病率为 1.7%, 在肾上腺意外瘤中约占 5%。
- 各年龄段均可发病,发病高峰为 30 ~ 50 岁,男女发病率基本相同。遗传性 PPGL 占 35% ~ 40%, 与散发性患者相比,遗传性肿瘤患者起病较年轻并呈多发病灶。
- 当在非嗜铬组织中存在转移病灶时则定义为恶性 PPGL,占 10% ~ 17%;超过 40% 的恶性 PPGL 的发病与 SDHB 的基因突变有关

PPGL的临床表现

高血压

1.阵发性高血压型 本病特征性表现,发生率约45%,平时血压正常。

发作时(以分泌NA为主者) BP:200 ~ 300mmHg/130 ~ 180mmHg ;

重要症状: 剧烈头痛、面色苍白、大汗淋漓、心动过速 ;

2. 持续性高血压 约50%

特点: 持续性高血压伴阵发性加剧有以下情况要考虑嗜铬细胞瘤:

- 交感神经过度兴奋如出汗、心动过速。
- 高代谢状况如低热、体重下降、一过性高血糖。
- 直立性低血压伴心动过缓(长期过量CA, 血容量不足、交感抑制、肾上腺素能受体敏感性降低)。

PPGL的临床表现

心脏表现

儿茶酚胺性心肌病伴心律失常, 或心肌退行性变、坏死 ;
高血压性心肌肥厚、心脏扩大、心衰。

PPGL的临床表现

表 3 PPGL 临床表现

症状或体征	频率 (%)	症状或体征	频率 (%)
心悸	62%-74%	腹痛/胸痛	20%-50%
多汗	61%-72%	恶心/呕吐	23%-43%
头痛	61%-69%	疲乏	15%-40%
头痛/心悸/多汗	40%-48%	紧张焦虑	20%-40%
面色苍白/面红	35%-70%	肢端发凉	23%-40%
体重下降	23%-70%	胸闷	11%-39%
头晕	42%-66%	震颤	13%-38%
高血糖	42%-58%	发热	13%-28%
便秘	18%-50%	视物模糊	11%-22%

注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

头痛、心悸、多汗是 PPGL 高血压发作时最常见的三联征,对诊断具有重要意义

实验室检查——定性诊断

- 激素及代谢产物的测定是 PPGL 定性诊断的主要方法,包括测定血和尿 NE、E、DA 及其中间代谢产物甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)和终末代谢产物香草扁桃酸(VMA)浓度。MN 及NMN(合称 MNs)是 E 和 NE 的中间代谢产物,它们仅在肾上腺髓质和嗜铬细胞瘤体内代谢生成并且以高浓度水平持续存在,故是 PPGL 的特异性标记物。
- 因肿瘤分泌释放 NE 和 E 可为阵发性并且可被多种酶水解为其代谢产物,故当 NE 和 E 的测定水平为正常时,而其 MNs 水平可升高,故检测 MNs 能明显提高 PPGL 的诊断敏感性及降低假阴性率

甲氧基肾上腺素类(MNs),包括 MN 和 NMN

- 首选生化检验为测定血游离MNs 或尿 MNs 浓度,其次可检测血或尿NE、E、DA 浓度以帮助进行诊断。
- 1. MNs 水平测定:
 - (1)血浆游离 MNs:因体位及应激状态均可影响 CA 水平,故建议患者休息 30 min 后于仰卧位或坐位时抽血,其正常参考值范围也应为相同体位。
 - (2)24 h 尿 MNs:患者应留取 24 h 尿量并保持尿液酸化状态再检测 MNs 水平。
 - (3)建议使用液相色谱串联质谱分析(LC-MS/MS)或液相色谱电化学检测方法(LC-ECD)测定 MNs。

甲氧基肾上腺素类 (MNs), 包括 MN 和 NMN

- MNs 诊断 PPGL 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.965~1、敏感性 95%~100%、特异性69%~98%。
- 文献报道的正常参考值上限: 血浆游离NMN浓度 0.6~0.9nmol/L、MN浓度 0.3~0.6nmol/L;24 h 尿NMN水平 3.0~3.8μmol/L、24h尿MN水平1.2~1.9μmol/L
- 国内资料显示,血浆游离 NMN 浓度为 0.8 nmol/L 时,诊断 PPGL 的敏感性和特异性分别为95%、90% ;血浆游离 MN 浓度在 0.4nmol/L时诊断的敏感性和特异性分别为 51%、90%。

注意点

- (1)测定血浆游离或尿 MNs 水平用于诊断PPGL 的敏感性高,但假阳性率也高达 19%~21%。
- 如果以 NMN 或 MN 单项升高 3 倍以上或两者均升高做判断标准则假阳性率可降低,但临床应进一步检查以进行确诊;对 MNs 轻度升高的患者应排除影响因素后重复测定。
- (2)坐位 NMN 水平的参考值上限是仰卧位的 2 倍,故应使用同一体位的参考值来判断结果。
- (3)NMN 水平随年龄增加,故需按不同年龄调整参考值上限以减少假阳性。
- (4)应避免应激、食用咖啡因类食物对 MNs 测定结果的影响;严重疾病患者在重症监护时可出现假阳性结果。
- (5)避免使用直接干扰检测方法的药物见下表。 选择性α1-受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)及钙拮抗剂对血和尿 MNs 检测结果无明显影响。

表 5 影响血/尿 MNs 升高的药物

药物	血浆		尿	
	NMN	MN	NMN	MN
对乙酰氨基酚 ^a	++	-	++	-
α-甲基多巴 ^a	++	-	++	-
三环类抗抑郁药 ^a	++	-	++	-
丁螺环酮 ^a	-	++	-	++
单胺氧化酶抑制剂 ^b	++	++	++	++
拟交感神经药 ^b	+	+	+	+
可卡因 ^b	++	+	++	+
柳氮磺胺吡啶 ^a	++	-	++	-
左旋多巴 ^a	+	+	++	+
酚苄明 ^b	++	-	++	-
选择性α1-受体阻滞剂 ^b	-	-	-	-
β-受体阻滞剂 ^a	-	+	++	++
拉贝洛尔 ^a	-	-	++	++

儿茶酚胺 CA

- CA 水平测定:
- (1)24 h 尿 CA 排泄水平:应留取 24 h 尿量,并保持尿液 pH<3。
- (2)血 CA 浓度:患者空腹、卧位休息 30 min 后抽血,取血前 30 min 应于静脉内留置注射针头,以减少抽血时疼痛刺激所致生理性升高。
- (3) 建议采用高效液相电化学检测法(HPLC)进行 CA 浓度测定,其诊断 PPGL 的敏感性69%~92% ,特异性 72%~96%。

儿茶酚胺 CA 注意点

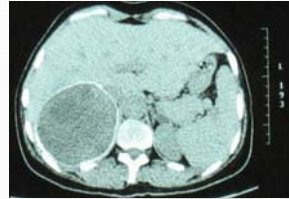
- 1. PPGL 患者在持续性高血压或阵发性高血压发作时,其血浆或尿 CA 水平较常参考值上限增高 2 倍以上才有诊断意义。 血浆 CA 结果可受环境、活动等因素影响,如应激时和焦虑状态患者的血浆CA水平亦升高。
- 2. 停用对尿 CA 测定结果有干扰的药物,如利尿剂、肾上腺受体阻滞剂、扩血管药、钙通道阻滞剂等;外源性拟交感药物及甲基多巴、左旋多巴亦可导致假阳性结果。

香草扁桃酸 VMA

- 1. 尿 VMA 水平测定:检测尿 VMA 水平对诊断PPGL 的敏感性为 46%~77% ,特异性为 86%~99% ,但应同时检测血、尿 CA 水平。
- 2. 药理激发或抑制试验的敏感性和特异性差,并有潜在风险,故不推荐使用。

影像学检查——定位诊断

肾上腺B超：肿瘤
>1cm者，检出阳性
率较高；
MRI：可检出 1~
2cm肾上腺肿瘤；
肾上腺CT：90% 肿
瘤可定位；
静脉造影剂可引发
高血压，需先用α受
体阻滞剂。



肾上腺CT
右侧肾上腺嗜铬细胞瘤

影像学检查

- ^{131}I -MIBG造影： ^{131}I 间位碘苄甲基胍可被瘤体特异性摄取、浓集；适用于转移性、复发性或肾上腺外肿瘤。
- 静脉导管术：肾上腺静脉造影并分段取血测总儿茶酚胺浓度差别，有助于确定肿瘤部位。
- 膀胱镜：疑为肾上腺外嗜铬细胞瘤时，可发现膀胱内肿瘤。



右肾上腺——嗜铬细胞瘤（箭头所示）的 ^{131}I -MIBG扫描（注射后72小时）前庭侧视图

基因检测

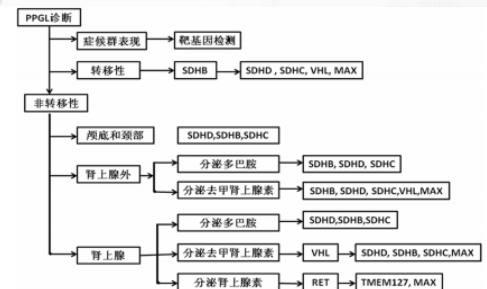
- 推荐对所有 PPGL 患者均应进行基因检测,可根据患者的肿瘤定位和 CA 生化表型选择不同类型的基因检测(表 1, 图 1)
- 建议对所有恶性PPGL 患者检测 SDHB 基因;对有 PPGL 阳性家族史和遗传综合征表现的患者可以直接检测相应的致病基因突变;建议应到有条件的正规实验室进行基因检测

基因检测

表 1 遗传性 PPGL 的致病基因及临床特征

致病基因	综合征	遗传性	相关疾病	PCC	交感神经副神经节瘤	头颈部副神经节瘤	多发/复发	生化	恶性
VHL	von Hippel-Lindau 综合征	AD	+++	HM/RCC/PL	++ (10%-20%)	±	±	NE	5%
RET	多内分泌腺瘤病 2 型	AD	100%	MTC/HP	++ (50%)	-	±	E	<5%
NF1	神经纤维瘤病 1 型	AD	100%	NF	++ (5%)	-	±	E	9%
SDHB	副神经节瘤 4 型	AD	+	+ GIST/RCC	+	+	±	NE	40%
SDHD	副神经节瘤 1 型	AD/PT	+	+ GIST/PA	+	±	±	NE	5%
SDHC	副神经节瘤 3 型	AD	+	+ GIST	-	+	±	NE	不明确
SDHA	副神经节瘤 5 型	AD	+	+ GIST	±	±	±	NE	不明确
SDHAF2	副神经节瘤 2 型	AD/PT	无	-	-	±	±	-	不明确
TMEM127	不明确	AD	无	±	± (100%)	-	±	E	±
MAX	不明确	AD/PT	无	±	± (100%)	+	±	E/NE	10%
FH	不明确	AD	+	+ UL	+	+	+	NE	43%

注: PPGL, 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤; PCC, 嗜铬细胞瘤; AD, 常染色体显性遗传; PT, 父系遗传; HM, 血管母细胞瘤; RCC, 肾透明细胞瘤; PL, 胰腺病变; MTC, 甲状腺髓样癌; HP, 甲状旁腺功能亢进症; GIST, 胃肠道间质瘤; PA, 垂体瘤; UL, 子宫肌瘤; NE, 去甲肾上腺素; E, 肾上腺素; -, 未见; ±, 极少见; +, 较少见; ++, 常见; +++ 很常见



注: PPGL, 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

图 1 PPGL 的基因筛查流程

临床诊断

高血压患者，尤其年轻者、阵发性者或持续性高血压伴有前述特点者，提高警惕。进行以下检查：

一、血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定——定性诊断：

1) 24小时尿香草扁桃酸(VMA)测定：>正常值 $5 \sim 44 \mu\text{mol/d}$ ($1 \sim 8\text{mg/d}$)；

2) 24小时尿儿茶酚胺测定：反映CA释放量

正常值为 $13 \sim 42 \mu\text{g/24h}$

超过正常值2倍以上有诊断意义。

3) 血浆NMN和MN测定(为NE中间代谢产物)

正常NMN： $90 \sim 570\text{pmol/L}$ ($18 \sim 102\text{pg/ml}$)

正常MN： $60 \sim 310\text{pmol/L}$ ($12 \sim 61\text{pg/ml}$)

临床诊断

二、影像学检查——定位诊断

- 1. 建议首选计算机断层扫描(CT)作为肿瘤定位的影像学检查。
- CT 对胸、腹和盆腔组织有很好的空间分辨率,并可发现肺部转移病灶,增强T 诊断 PPGL 的敏感性为 $88\% \sim 100\%$ 。
- 2. 推荐磁共振成像(MRI)用于以下情况荫茵):(1) 探查颅底和颈部 PGL,其敏感性 $90\% \sim 95\%$ 。(2)有肿瘤转移的患者。(3)CT 检查显示体内存留金属异物伪影。(4)对 CT 造影剂过敏以及如儿童、孕妇、已知种系突变和最近已有过度辐射而需要减少放射性暴露的人群

治疗

1.内科治疗：适用于控制症状、术前准备、手术不能耐受、恶性嗜铬细胞瘤术后复发

(1)Regitin为 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 受体阻滞剂

初始剂量为 10mg, bid

$5 \sim 7$ 天后增加至 $30 \sim 40\text{mg}$, 分次口服

副作用：体位性低血压、鼻黏膜充血、 β -受体活性相对增强

治 疗

(2)哌唑嗪(prazosin): $\alpha 1$ -受体阻滞剂

可避免低血压和心动过速，作用时间较短

初始剂量 1mg ，口服，观察血压 $2 \sim 4$ 小时

BP下降 $\leq 10\text{mmHg}$ ，每日用量 $6 \sim 8\text{mg}$

BP下降 $\geq 10\text{mmHg}$, 头晕、胸闷, 日用量 $< 6\text{mg}$

治 疗

(3) β -受体阻滞剂：先用 α -受体阻滞剂降低血压，再用心得安; 适用于心动过速者

(4)其他降压药物

- 拉贝洛尔：可以阻断 α 和 β -受体阻滞剂
- 钙离子阻滞剂
- ACEI：对抗AT介导的交感神经末梢释放CA，适用于左心衰

发作期治疗

卧床休息; 吸氧

- 立即regitin $1 \sim 5\text{mg}$ (溶于 5% 糖水 20ml)缓慢 iv ,致BP降到 $160/100\text{mmHg}$ ，继以 $10 \sim 15\text{mg}$, 溶于 5% 糖水 500ml 中, 缓慢静滴维持
- 严密监测血压、心率、心律
- 血压控制在 $150/90\text{mmHg}$

治疗

其他药物

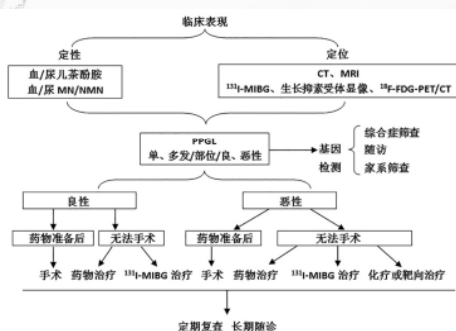
- 佩尔地平(nicardipine): 每分钟0.5μg/kg逐渐加到6μg/kg, iv, 滴注。该药效果较好, 可用于Rigitin以及其他药物效果不佳时
- 不良反应: 心动过速、面部潮红
- 硝普钠(sodium nitroprusside): 100mg溶于5%糖盐250~500ml中, 缓慢滴注。肾功受损者, 警惕氰化物中毒及精神病样反应
- 心得安或阿替洛尔: 控制心律失常

手术治疗

术前准备: Rigitin至少使用2周

- 要有经验的外科医生和麻醉师主持
- 术中根据血压变化以及心律失常相应处理
 - (1)及时补充血容量(血浆或全血)
 - (2)必要时静脉滴注适量NE
- 术后一月左右, 血压以及CA可能不正常, 注意观察

诊治流程



04

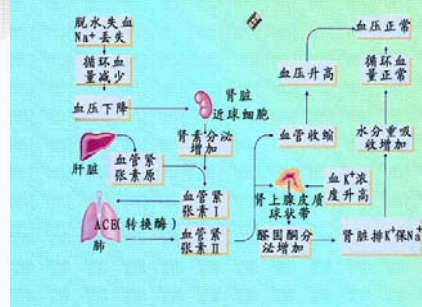
Part Four

原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症

- **定义:** 原醛指由于肾上腺皮质腺瘤或增生, 分泌过量醛固酮, 导致体内潴钠排钾, 血容量增多, 肾素-血管紧张素系统活性受抑制者。

醛固酮分泌的调节



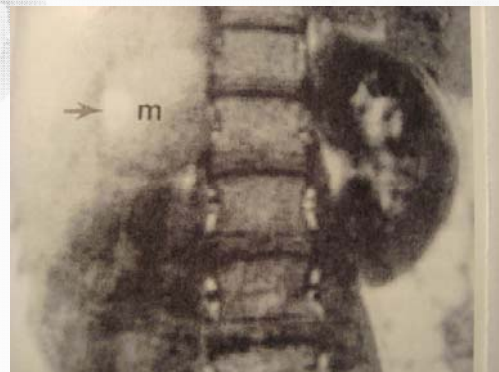
流行病学

患病率：

- 使用A/R R（血浆醛固酮与肾素活性比值）作为筛选原醛症患者的患病率：
- 国外报道：1级高血压 1.99%
- 2级高血压 8.02%
- 3级高血压 13.2%
- 难治性高血压 约为17%~23%
- 亚洲普通高血压人群 约为5%
- 2010年由中华医学会内分泌分会在全国11个省19个中心对1656例难治性高血压患者进行了原醛症的筛查,首次报道其患病率为7.1%。

原发性醛固酮增多症病因分类及构成比

病因	构成比
醛固酮瘤	35%
特发性醛固酮增多症	60%
原发性肾上腺皮质增生	2%
分泌醛固酮的肾上腺皮质瘤	<1%
家族性醛固酮增多症	
糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症	<1%
家族性醛固酮增多症域型	—
家族性醛固酮增多症芋型	—
异位醛固酮分泌瘤或癌	<0.1%



临床表现

- 高血压、低血钾症状群是本病最具特征性的临床表现，本病约95%以上病人有高血压。
- 其发展可分为以下阶段：
- ①早期：仅有高血压，此时无低血钾；
- ②高血压、轻度钾缺乏期：血钾轻度下降或呈间歇性低血钾或在某些诱因下出现低血钾；
- ③高血压，严重钾缺乏期：出现肌麻痹。

诊断

一、原醛筛查

推荐筛查人群：

- 持续性血压>160/100 mmHg、难治性高血压(联合使用3种降压药物,其中包括利尿剂, 血压>140/90 mmHg; 联合使用4种及以上降压药物,血压<140/90 mmHg)。
- 高血压合并自发性或利尿剂所致的低钾血症。
- 高血压合并肾上腺意外瘤。
- 早发性高血压家族史或早发(<40岁)脑血管意外家族史的高血压患者。
- 一级亲属有原醛症的高血压患者。
- 高血压合并阻塞性呼吸睡眠暂停。

诊断

二、筛查方法

指南推荐将 ARR 作为原醛症首选筛查指标：

ARR结果分析：

- 当醛固酮单位为 ng / dl,最常用切点是 30;
- 当醛固酮单位为 pmol / L,最常用切点是750。
- 有中心强调ARR 阳性同时满足血醛固酮水平升高(醛固酮 >15 ng / dl),以提高筛查试验的敏感性和特异性。

ARR测试前准备

1. 尽量将血钾纠正至正常范围。
2. 维持正常钠盐摄入。
3. 停用对 ARR 影响较大药物至少4 周:包括醛固酮受体拮抗剂、保钾利尿剂、排钾利尿剂、甘草提取物；
4. 停用以下药物至少2周：β-受体阻滞剂、ACEI、ARB、NSAIDs 等；
5. 若必须应用降压药：可选用非二氢吡啶类CCB及α-受体阻滞剂等降压药物；

ARR采血条件

- (1)清晨起床后保持非卧位状态(可以坐位,站立或者行走)至少 2 h,抽血前静坐5 ~ 15 min 。
- (2)采血时尽量避免溶血。
- (3)送血过程需保持室温

确诊试验

- ARR阳性的患者中，再选择下述 4种试验之一并根据结果作为确诊或排除原醛症的依据：
 - 口服钠负荷试验
 - 静脉盐水负荷试验
 - 氟氢可的松抑制试验
 - 卡托普利试验

生理盐水输注试验

- 方法：试验前必须卧床休息1 h，4 h 静滴2 L0. 9%生理盐水,试验在早上8：00 ~9：00 开始，整个过程需监测血压和心率变化,在输注前及输注后分别采血测血浆肾素活性、血醛固酮、皮质醇及血钾。
- 结果判断：
 1. 醛固酮> 10 ng / dl，诊断原醛症；
 2. 醛固酮< 5ng / dl，排除原醛症
 3. 醛固酮介于5 ~ 10 ng / dl,必须根据患者临床表现、实验室检查及影像学表现综合评价。

卡托普利试验

- 方法：坐位或站位1 h 后口服 50 mg 卡托普利,服药前及服用后 1、2 h 测定血浆肾素活性、醛固酮、皮质醇,试验期间患者需始终保持坐位。
- 结果判断：
 1. 正常人卡托普利抑制试验后血醛固酮浓度下降大于 30%。
 2. 原醛症患者血醛固酮不受抑制

口服高钠饮食

- 方法：3 天内将每日钠盐摄入量提高200mmol(相当于氯化钠 6 g),同时补钾治疗使血钾维持在正常范围,收集第3 天至第4 天24 h 尿液测定尿醛固酮。
- 结果判定：
 1. 排除原醛：尿醛固酮< 10 ug / 24h ；
 2. 诊断原醛：尿醛固酮> 12ug / 24 h或14 ug / 24 h。

氟氢可的松试验

- 方法：氟氢可的松0. 1 mg q 6 h伊4 d,同时补钾治疗(血钾达到4 mmol / L)、高钠饮食，第 4 天上午10：00 采血测血浆醛固酮、血浆肾素活性,上午7：00 及10：00 采血测血皮质醇。
- 结果判定：
 - 第4 天上午 10：00血浆醛固酮>6 ng / dl原醛症诊断明确。

分型诊断

分型诊断：肾上腺CT扫描或MRI，肾上腺核素显像(碘化胆固醇扫描)有助于鉴别同属原醛的腺瘤和增生，必要时可行双侧肾上腺静脉插管取血测醛固酮检查。

推荐所有确诊原醛症患者必须行肾上腺 CT 以排除肾上腺巨大肿瘤。

治疗

- 治疗方案确定取决于原醛症的病因和患者对药物的反应。醛固酮瘤及单侧肾上腺增生首选手术治疗，而特醛症及 GRA 首选药物治疗。
- 手术治疗：腹腔镜手术——微创手术
- APA：手术切除腺瘤
- PHA：单侧肾上腺切除
- 药物治疗：特醛症首选药物治疗，建议安体舒通作为一线用药,依普利酮为二线药物。GRA 选用小剂量糖皮质激素作为首选治疗方案。

THANK

@大学城内分泌



性激素检验项目的报告解读和案例分析

广东省中医院检验医学部
xiaoqian007@163.com
肖倩
2016年5月

性激素报告举例

广东省中医院 临床化学检验报告

LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.

地址:广东省广州市番禺区大学城内环西路 电话:(020)39311111 邮编:510006

姓名: 科室: 妇科-7 门诊卡号: 70 流水编号: 12

性别: 女 报告送往: 备码号: 160873224 标本类型: 静脉血


年龄: 21岁5月28天 体检单位: 申请医生: 朱静妍 样品状态:

检测项目	结果	单位	参考值/区间			
			卵泡期	排卵期	黄体期	绝经期
卵泡刺激素 (FSH)	2.96	IU/L	2.5-10.2	3.4-7.6	1.5-9.1	23.0-116.3
黄体生成素 (LH)	6.85	IU/L	1.90-12.50	8.70-76.30	0.50-16.90	15.90-54.00
催乳素 (PRL)	263.18	mIU/L	60-610	60-610	60-610	60-430
睾酮 (TSTO)	2.58	nmol/L	0.5-2.6	0.5-2.6	0.5-2.6	0.5-2.6
孕酮 (PBG)	1.86	nmol/L	0.50-4.50	10.60-81.30	14.10-89.10	0.20-2.30
雌二醇 (E2)	354.93	pmol/L	71.6-529.2	234.5-1309.1	204.8-786.1	0-118.2

1.在参考范围吗?

2.处于哪个阶段?

3.....



内容提要

- 1 性激素检测的基本知识
- 2 性激素检验报告解读
- 3 结果审核案例分析

3



第一节 性激素检测的基本知识


4

一、性激素概念

概念: 由**主性器官**和**肾上腺**产生的激素, 以及相关**调控器官**产生的促进(抑制)性激素, 统称为性激素。

主性器官

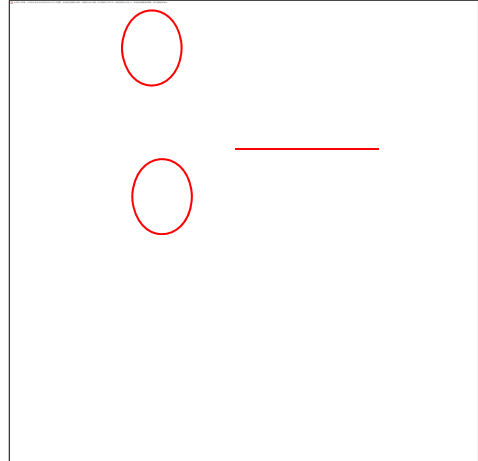
女性——卵巢
男性——睾丸



调控器官

下丘脑
腺垂体

5



6

卵巢雌激素对下丘脑和垂体有正、负反馈的双重调节作用

>负反馈

补充雌激素后，LH、FSH释放受抑制

绝经后雌激素水平低落，LH、FSH水平高

>正反馈

晚卵泡期，一定浓度雌激素的作用下，形成血清LH和FSH高峰

内分泌轴不是直线物理结构，是通过激素调节联系起来。

7

目前临床实验室开展的性激素检测项目

性激素检测菜单

FSH
LH
E2
PRG
PRL
T

HCG
HCG+β
free β-HCG

SHBG
DHEA-S

雄烯二酮
17α-OH孕酮

* AMH

8

临床常用的激素组合

项目	激素组合
性激素6项	E, P, FSH, LH, PRL, T
性激素5项	E, FSH, LH, PRL, T
怀孕，流产，宫外孕	P, HCG
雄激素套餐	雄烯二酮, 17α-OH孕酮, DHEA-S

9

生殖中心常用的激素组合

治疗决策点	检测项目
基础内分泌	E2, FSH, LH, PRL, T, TSH
垂体降调节	E2, FSH, LH
卵泡发育监测	E2, P, LH
妊娠结局监测	HCG, P

陈子江《不孕不育专家推荐治疗方案》2013

10

二、卵巢周期、月经周期及激素调节

卵巢周期被划分3个阶段（相对卵巢而言）

1.卵泡期

卵泡募集期：月经周期1-4天。

卵泡选择期：月经周期5-7天。

优势卵泡期：月经周期8-12天。

2.卵泡发育成熟期：

排卵期：月经周期12-14天

黄体期：排卵后14天

图 3-5 卵巢及子宫内膜周期性变化和激素水平关系示意图

11

二、卵巢周期、月经周期及激素调节

月经周期被划分3个阶段（相对子宫而言）

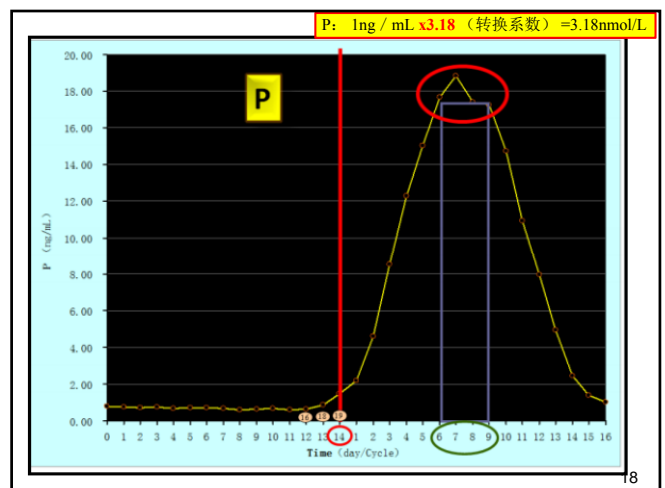
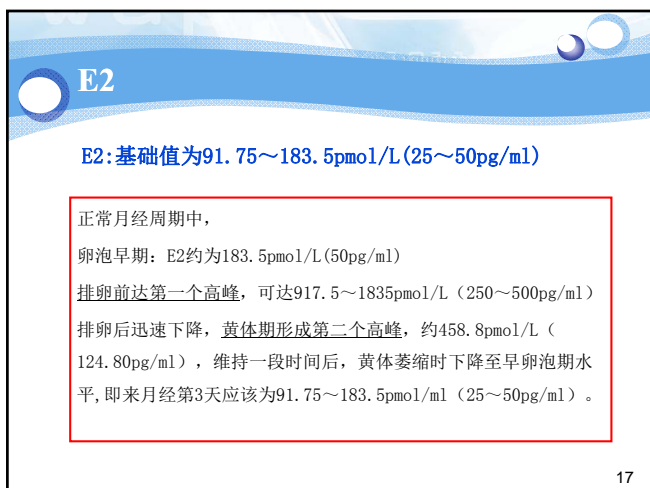
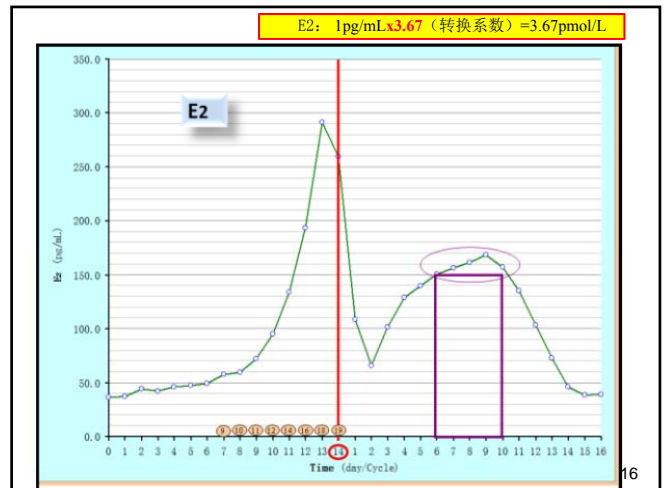
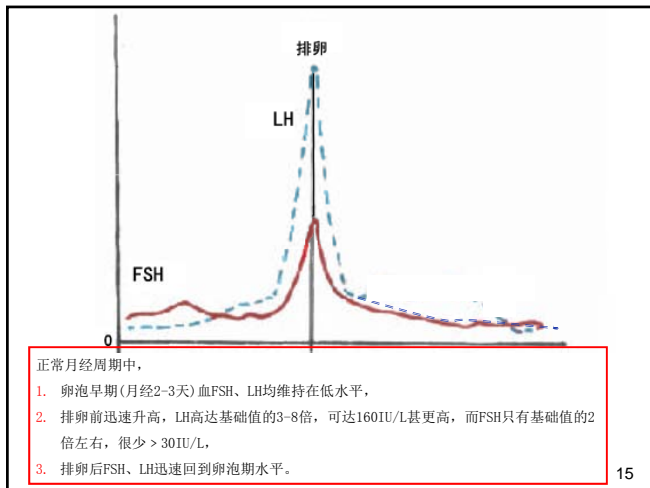
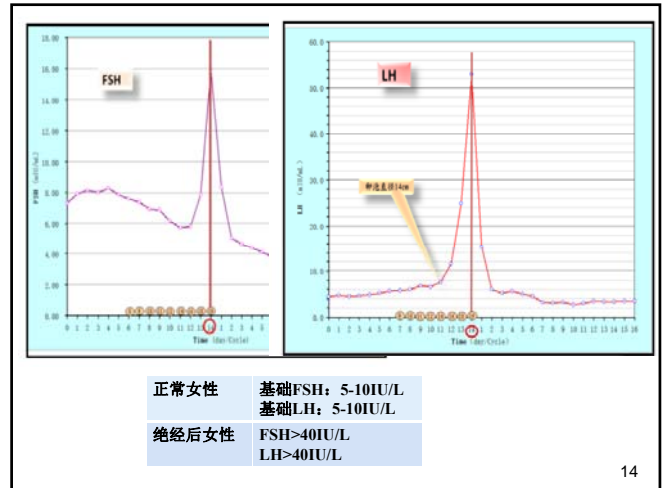
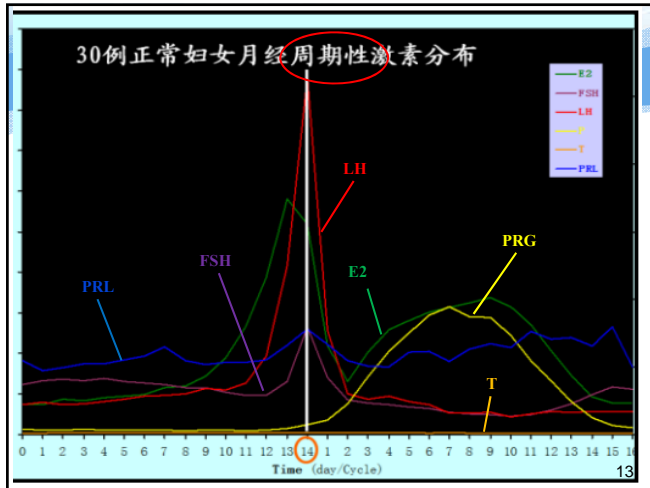
1. 月经期：伴随卵巢周期性变化而出现的子宫内膜周期性脱落及出血

2. 增生期

3. 分泌期

图 3-5 卵巢及子宫内膜周期性变化和激素水平关系示意图

12



P

正常情况下，卵泡期血P一直在较低水平，一般 $<3.1\text{nmol/L}$ (1ng/mL)；

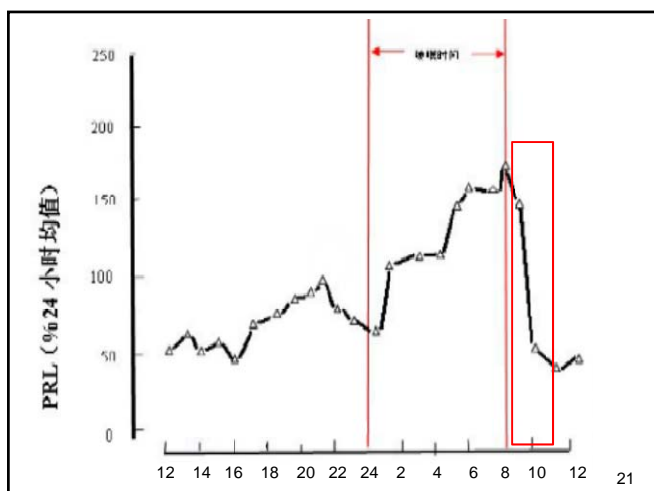
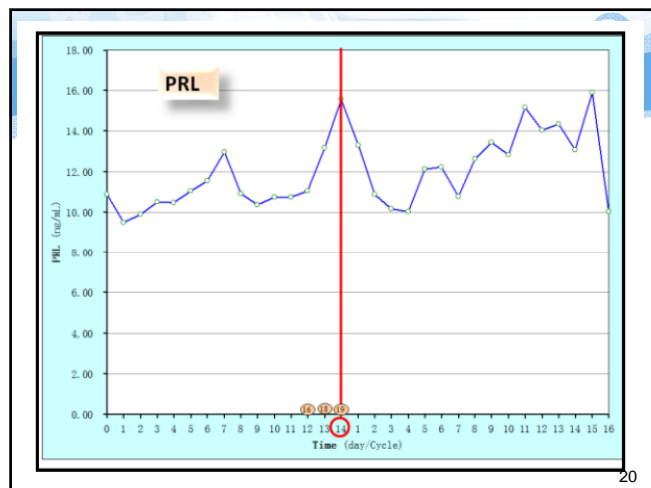
排卵前出现LH峰时，P分泌量开始增加，

排卵后卵巢黄体产生大量P，血P浓度迅速上升；

黄体成熟时（LH峰后的6~9天），血P浓度达高峰，可达 $47.7\sim 102.4\text{nmol/L}$ ($15\sim 32.2\text{ng/ml}$)或更高，然后不断下降，月经前期达最低水平。

整个黄体期，血清中P含量变化呈现抛物线状。

19



PRL

- PRL由腺垂体分泌，有昼夜变化，呈脉冲式分泌。
- PRL分泌不稳定，情绪、运动、饥饿及进食均可影响其分泌状态，而且随月经周期有较小的波动，具有与睡眠有关的节律性；入睡后短期内PRL分泌增加，下午较上午升高。
- 因此，根据这种节律分泌特点，应在上午9~11时空腹抽血。

22

二、卵巢周期、月经周期及激素调节小结

总之，月经周期的产生是下丘脑-腺垂体-卵巢轴功能系统三个层次的激素相互作用并进行调节的结果。

23

第二节 性激素检验报告解读

24

性激素检测的注意事项

第一

性激素的分泌每日有一定波动，一般在早晨8-10点抽血。

第二

女性，存在着月经周期中不同期的每一天的差异，有时这种天间差异相当大，如排卵日与前后日间。因此应确定发育阶段、生育期女性处于月经周期的什么阶段，才有利于诊断。

25

性激素检测的注意事项

第三

在血清性激素测定结果的评价中，应注意可能存在的干扰因素。a. 甲亢、肝硬化等疾患时，肝脏合成性激素结合球蛋白(SHBG)增多，血清中睾酮、雌二醇总浓度升高，但能发挥作用的游离部分可能并无变化。b. 甲减、极度营养不良及多种严重疾患时，可减少SHBG合成，产生相反的影响。

第四

女性使用避孕药的影响。除因其所含的性激素可能干扰下丘脑、垂体的反馈调节外，还可因所含雌激素诱导SHBG的合成，产生影响。

26

女性激素测定的抽血时间

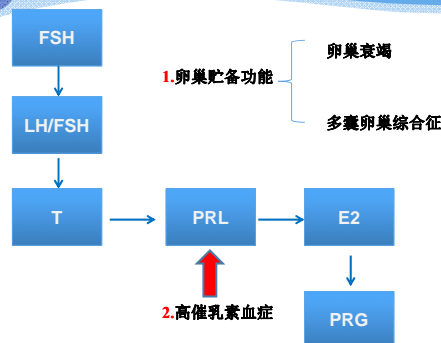
主要根据测定目的：

1. 了解基础内分泌水平——在卵泡早期，月经第1-5天，一般第3天采血
2. 观察是否排卵——月经中期测定LH峰值
3. 观察黄体功能——月经前1周采血
4. 对月经不规则又需了解有无排卵者——间隔2周，采血2次测定孕酮
5. PRL——有昼夜节律性变化，采血宜安排在晨9-11时，避开排卵期
6. PCOS——在卵泡早期

下丘脑-垂体-性腺轴的功能相互调节、相互影响、相互制约。因此指标需联合测定，判定结果时应相互联系。激素水平的动态变化很大，常常重复测定以正确判断结果。

27

解读性激素检验报告的一般步骤



28

报告解读1 — 卵巢储备功能

● FSH+LH

正常女性	基础FSH: 5-10IU/L 基础LH: 5-10IU/L
绝经后女性	FSH>40IU/L LH>40IU/L
FSH/LH>2-3.6 (FSH可在正常范围内)	卵巢功能储备不良的早期表现
基础FSH>40IU/L, LH>40IU/L	提示卵巢功能衰竭，若发生在40岁前为卵巢早衰
基础FSH<5IU/L, LH<5IU/L	提示下丘脑或垂体功能减退（闭经）
基础LH/FSH>2-3	可作为诊断多囊卵巢综合征PCOS的主要指标

● AMH

FSH/LH升高仅仅反应卵巢功能储备不良，而非受孕能力下降，一旦获得排卵时期，仍能获得理想的妊娠率！

29

卵巢功能衰竭

1. 更年期综合征

绝经初期E, P持续低水平，FSH, LH升高。

基础FSH>40IU/L, LH>40IU/L

FSH明显高于LH是绝经的典型表现。

2. 卵巢功能早衰或早期绝经（若发生在40岁前）

FSH一般高于30-40 IU/L, E2减低或略低。

间隔4-8周测定FSH，如>40 IU/L，表示卵巢功能已丧失。

30

报告解读2 — 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (PCOS)



以慢性无排卵、闭经或月经稀发、不孕、肥胖、多毛和卵巢多囊性增大为临床特征的综合症候群

育龄女性最常见的内分泌紊乱性疾病,第二大不孕原因

在我国女性人群中的发病率已接近10%左右,多发于16-40岁女性且发病率有逐年增高的趋势

31

PCOS诊断标准的变化:

诊断标准	NIH 1990 共识 “经典型”	鹿特丹2003 共识	AES 2006 共识	卫生部2010 标准
排卵稀发或不排卵	+	+/-	+/-	+
高雄激素血症或表征	+	+/-	+	+/-
多囊卵巢	+/-	+/-	+/-	+/-

2003鹿特丹共识: 具备1) 排卵稀发/不排卵, 2) 高雄激素血症/表征, 3) 多囊卵巢中其二即可诊断为PCOS;

32

1. 发病多因性, 临床表现多态性的内分泌综合征
2. 以T增高和持续无排卵为临床主要特征。
3. 激素检测:

血FSH下降、LH升高, $LH/FSH \geq 2-3$ 倍

LH无周期性排卵前峰出现

持续T增高, 但不超过正常上限2倍



33

报告解读3 — 高泌乳素血症

高泌乳素血症 (Hyperpro-lactinemia, HPRL):

指由内外环境因素引起的, 以PRL升高、闭经、溢乳、无排卵和不孕为特征的综合征。

PRL > 30 ng/mL	且表现出月经紊乱, 闭经, 不孕不育时为高泌乳素血症。
PRL > 50ng/mL	约20%有泌乳素瘤
PRL > 100ng/mL	约50%有泌乳素瘤, 可选择性做垂体CT或磁共振
PRL > 200ng/mL	常存在微腺瘤, 必须做垂体CT或磁共振
PRL降低	席汉综合征、使用抗PRL药物如溴隐亭、左旋多巴、VitB6等

34

报告解读4 — E、P

雌激素	促进子宫内膜增殖, 促进女性生理活动
基础E ₂ > 183.5~293.6pmol/L (50~80pg/mL)	无论年龄与FSH如何, 均提示生育力下降。
基础E ₂ ≥ 367pmol/L (100pg/mL)	卵巢反应更差, 即使FSH < 15IU/L, 也无妊娠可能。
监测卵泡成熟和卵巢过度刺激综合征 (OHSS) 的指标	优势卵泡成熟直径 > 16mm, 平均每个卵泡对应的血清E ₂ 应达到1100pmol/L (300pg/mL)
育龄妇女如持续下降	卵巢功能早衰等

对于月经周期规律, 卵巢功能正常的女性, 基础E₂水平参考范围比较宽, 意义并不大。
卵巢功能减退者, 因优势卵泡提前趋于成熟, 所以第2-4天E₂水平较高。

35

P: 反映排卵及黄体功能。

如无周期性变化考虑无排卵, 排卵功能低下, 黄体功能不全

孕激素		
判断排卵	黄体中期 (月经周期28日的妇女为月经第21日)	P > 16nmol/L (5ng/ml) 提示排卵, < 16nmol/L (5ng/ml) 提示无排卵。
诊断黄体功能不全 (LPD)	黄体中期P < 32nmol/L (10ng/ml)、或排卵后第5、7、9天3次测P, 总和 < 95.4nmol/L (30ng/ml) 为LPD;	或孕10周前P < 47.7nmol/L (15ng/ml) 为诊断LPD的标准。
判断体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 预后	排卵前P水平可以估计IVF-ET预后。	
鉴别异位妊娠	异位妊娠血P水平偏低, 多数患者血P < 47.7nmol/L (15ng/ml)。仅有1.5%的患者 ≥ 79.5nmol/L (25ng/ml)。	90%正常宫内妊娠者的P > 79.5nmol/L, 10% < 47.6nmol/L。血P水平在宫内与宫外孕的鉴别诊断中, 可以作为参考依据。

36

第三节 结果审核案例分析

37

- 目前，国内尚无完整、统一的妇产科内分泌性激素检测参考区间，临床医生仍可根据报告单参考区间来判断疾病情况。
- 值得注意的是，性激素只是下丘脑—垂体—卵巢轴的一个方面，无法单纯根据激素检测做出判断时，建议临床医生结合病史，查体，B超等综合判断，指导临床治疗。

38

女性性激素原装试剂参考区间 (西门子-化学免疫发光法)

	卵泡期	排卵期	黄体期	绝经期
FSH (IU/L)	2.5-10.2	3.4-7.6	1.5-9.1	23.0-116.3
LH (IU/L)	1.9-12.5	8.7-76.3	0.5-16.9	15.9-54.0
E2 (pmol/L)	71.6-529.2	234.5-1309.1	204.8-786.1	0-118.2
P (nmol/L)	0.5-4.5	10.6-81.3	14.1-89.1	0.2-2.3
T (nmol/L)	0.5-2.6			
PRL (mIU/L)	60-610			

39

旧单位与新单位的转换

E2: 1pg/mL \times 3.67 (转换系数) = 3.67pmol/L

PRG: 1ng/mL \times 3.18 (转换系数) = 3.18nmol/L

PRL: 1ng/mL \times 21.2 (转换系数) = 21.2mIU/L

T: 1ng/dL \times 0.0347 (转换系数) = 0.0347nmol/L

40

案例1:

22岁，女性，D3，月经周期60-90天，有痤疮

E2: 168.82pmol/L
P: 1.303nmol/L
FSH: 3.5IU/L
LH: 9.1IU/L
T: 3.325nmol/L
PRL: 356mIU/L

	卵泡期
FSH (IU/L)	2.5-10.2
LH (IU/L)	1.9-12.5
E2(pmol/L)	71.6-529.2
P(nmol/L)	0.5-4.5
T(nmol/L)	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610

AFC
LOF>12个，最大8*7mm
ROF>12个，最大9*8mm
内膜4mm，c型

提示PCOS

41

案例2

27岁，女性，D3，月经周期30天，

E2: 91.75pmol/L
P: 1.558nmol/L
FSH: 6.6IU/L
LH: 5.1IU/L
T: 0.867nmol/L
PRL: 338mIU/L

	卵泡期
FSH (IU/L)	2.5-10.2
LH (IU/L)	1.9-12.5
E2(pmol/L)	71.6-529.2
P(nmol/L)	0.5-4.5
T(nmol/L)	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610

AFC
LOF>9个，最大8*6mm
ROF>10个，最大7*6mm
内膜4mm，c型

提示卵巢储备功能良好，早卵泡基础状态内分泌

42

案例3

27岁，女性，D14，月经周期30天，

E2: 1178pmol/L
P: 2.067nmol/L
FSH: 3.1IU/L
LH: 25IU/L
T: 1.11nmol/L
PRL: 462mIU/L

	卵泡期	排卵期
FSH (IU/L)	2.5-10.2	3.4-7.6
LH (IU/L)	1.9-12.5	8.7-76.3
E2(pmol/L)	71.6-529.2	234.5-1309.1
P(nmol/L)	0.5-4.5	10.6-81.3
T(nmol/L)	0.5-2.6	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610	60-610

卵泡中期排卵前内分泌水平

43

案例4

27岁，女性，D18，月经周期30天，

E2: 565.18pmol/L
P: 16.31nmol/L
FSH: 4.5IU/L
LH: 5.6IU/L

	黄体期
FSH (IU/L)	1.5-9.1
LH (IU/L)	0.5-16.9
E2(pmol/L)	204.8-786.1
P(nmol/L)	14.1-89.1
T(nmol/L)	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610

排卵后内分泌水平

44

案例5

27岁，女性，D21，月经周期30天，

E2: 722.99pmol/L
P: 58.83nmol/L
FSH: 4.1IU/L
LH: 5.2IU/L

	黄体期
FSH (IU/L)	1.5-9.1
LH (IU/L)	0.5-16.9
E2(pmol/L)	204.8-786.1
P(nmol/L)	14.1-89.1
T(nmol/L)	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610

排卵后黄体中期内分泌水平

45

案例6

48岁，女性，月经不规则半年，闭经3月

E2: 55.05pmol/L ↓
P: 0.89nmol/L
FSH: 48IU/L ↑
LH: 22.2IU/L ↑
T: 0.902nmol/L
PRL: 571mIU/L

	黄体期	绝经期
FSH (IU/L)	1.5-9.1	23-116.3
LH (IU/L)	0.5-16.9	15.9-54
E2(pmol/L)	204.8-786.1	1.0-118.2
P(nmol/L)	14.1-89.1	0.2-2.3
T(nmol/L)	0.5-2.6	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610	60-430

AFC
LOF显示欠清
ROF显示欠清
内膜3mm，C型

提示卵巢衰竭

46

案例7

28岁，女性，D3，月经不规则2年

E2: 117.4pmol/L
P: 1.24nmol/L
FSH: 44IU/L ↑
LH: 40.2IU/L ↑
T: 1.1nmol/L
PRL: 452mIU/L

	卵泡期
FSH (IU/L)	2.5-10.2
LH (IU/L)	1.9-12.5
E2(pmol/L)	71.6-529.2
P(nmol/L)	0.5-4.5
T(nmol/L)	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610

AFC
LOF显示欠清
ROF显示欠清
内膜3mm，C型

提示卵巢早衰

47

案例8

40岁，女性，D3，月经23-24天

E2: 648.32pmol/L ↑
FSH: 3.6IU/L
LH: 2.3IU/L
PRL: 362mIU/L
T: 1.11nmol/L

	卵泡期
FSH (IU/L)	2.5-10.2
LH (IU/L)	1.9-12.5
E2(pmol/L)	71.6-529.2
P(nmol/L)	0.5-4.5
T(nmol/L)	0.5-2.6
PRL(mIU/L)	60-610

LOF 4个大，最大15*10mm
ROF 5个，最7*6mm
内膜5mm，C型

提示残存卵泡囊肿

48

参考		早卵泡期的正常值				评估卵巢功能和比例 (D2-4)
	E ₂ pg/ml	P _{ng} /ml	FSH _{miU/ml}	LH _{miU/ml}	PRL _{ng/ml}	T _{ng/ml}
均值	40.68	0.92	7.70	4.22	12.02	0.29
标准差	19.55	0.52	1.86	1.75	6.09	0.14
		排卵前峰值				评估卵子成熟度 (卵泡直径18mm以上)
	E ₂ pg/ml	P _{ng} /ml	FSH _{miU/ml}	LH _{miU/ml}	PRL _{ng/ml}	T _{ng/ml}
均值	291.08	1.49	15.95	52.98	15.62	0.39
标准差	75.61	0.37	7.76	24.35	7.88	0.15
黄体期峰值				E ₂ pg/ml	P _{ng} /ml	
评估黄体功能 (排卵后第7天)		均值		190.47	20.31	
		标准差		72.26	5.94	

49



甲状旁与骨代谢疾病临床与诊断

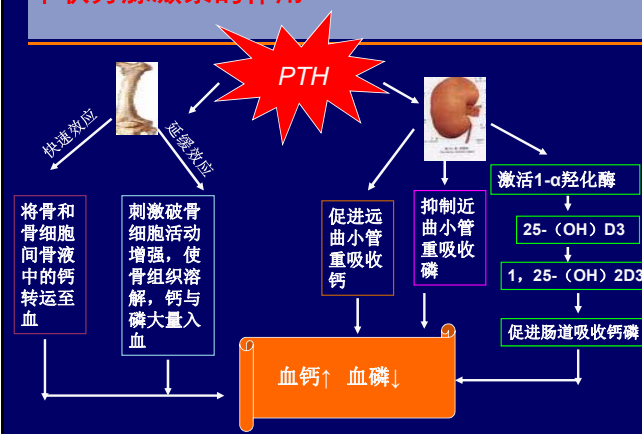
广东省中医院内分泌科 唐咸玉

内容

- ▶ 甲状旁腺疾病
 - 甲状旁腺功能亢进症
 - 甲状旁腺功能减退症
- ▶ 骨质疏松症

- ▶ 甲状旁腺常位于甲状腺两侧后壁, 有的埋藏在甲状腺组织内
- ▶ 甲状旁腺激素 (Parathyroid hormone PTH) 由主细胞分泌
- ▶ PTH的生物学作用
 - 调节血钙水平, 升高血钙和降低血磷含量。
- ▶ PTH的分泌主要受血浆离子浓度的调节。血钙过低时可刺激甲状旁腺增生和PTH分泌, 抑制降钙素 (CT) 的合成和分泌。血钙过高时则抑制PTH和刺激CT的合成和分泌。
- ▶ 靶器官是骨与肾。

甲状旁腺激素的作用



甲状旁腺功能亢进症

- ▶ 简称甲旁亢, 是由于甲状旁腺增生, 腺瘤或腺癌分泌过多的甲状旁腺激素或相关肽, 导致高血钙、低血磷, 高尿钙、磷、镁。
- ▶ 临床以骨受损, 肾结石为主要表现, 常伴有囊肿, 消化系统等症状。
- ▶ 可分为原发性、继发性、三发性和假性四类。

甲旁亢分类

- ▶ 原发性甲旁亢
- ▶ 继发性甲旁亢
- ▶ 三发性甲旁亢
- ▶ 假性甲旁亢

✓原发性甲旁亢

- ▶ 由甲状旁腺本身病变引起的PTH合成和分泌过多。

特指由于PTH过度分泌引起的钙、磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病，表现为骨吸收增加的骨骼病变，肾石病，高钙血症和低磷血症等。

发病机理病理

- 1、该病病因目前尚未完全明确
- 2、部分病人有家族史，系常染色体显性遗传
- 3、有的病人可能与放射线照射有关
- 4、可能是多发性内分泌腺瘤病的一个表现。

✓原发性甲旁亢

- ▶ **腺瘤**最常见，约占80%，大多为单个；
- ▶ **增生**约占10%~20%，常累及4个甲状旁腺；
- ▶ **腺癌**约占3%，发展缓慢，但可有淋巴或远处转移。
- ▶ 属于多发性内分泌腺瘤 I 型（合并垂体瘤和胰腺肿瘤）或 II 型（合并甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤）约占3%。

✓继发性甲旁亢

- ▶ 各种原因引起长期低钙血症，刺激甲状旁腺腺，使之增生肥大，合成和分泌过多的PTH所致。
- ▶ 常见原因：肾功能不全、肠道吸收功能受损的疾病、骨质疏松症、VD缺乏与羟化障碍等。

- ▶ **三发性甲旁亢**：在继发性甲旁亢的基础上，由于腺体受到长期的强烈刺激，部分增生组织转变为腺瘤伴功能亢进，自主分泌过多的PTH，多见于肾脏移植后。
- ▶ **假性甲旁亢**：又称异位性甲旁亢，由于肺、肝、肾、卵巢或胰腺的恶性肿瘤分泌PTH样多肽或溶骨性因子或前列腺素，刺激破骨细胞引起的高血钙，而患者体内的iPTH可以正常或偏低。

临床表现

- 高钙血症的表现
- 骨骼病变
- 泌尿系症状

➤高钙血症的表现

- ▶ 精神神经表现：
神经兴奋性降低，肌力与肌张力下降、易疲劳、情绪不稳、多疑、失眠、记忆力减退，反应迟钝，血钙大于3.75mmol/L时可出现幻觉、狂躁甚至昏迷
- ▶ 消化道表现：
消化道平滑肌张力下降，胃肠蠕动减弱 胰腺炎可有食欲不振、恶心、呕吐和便秘，溃疡病发生率增加
- ▶ 心血管表现：
典型的心电图改变为Q-T间期缩短

泌尿系统表现

- ▶ 影响肾小管的浓缩功能→尿钙、尿磷排泄量增多→多尿、多饮，夜尿增多，甚至尿崩症；
- ▶ 尿钙、尿磷排泄增多，磷酸钙与草酸钙盐容易沉积于泌尿系统，多发性肾脏或输尿管结石或双侧广泛性肾钙化。
- ▶ 易并发泌尿系统感染
- ▶ 发生肾功能损害。

骨骼病变

- ▶ 广泛的骨关节疼痛：
下肢和腰部→全身
严重者：活动受限、翻身困难、卧床不起，病理性骨折和骨畸形，如胸廓塌陷、驼背和身材变矮等
- ▶ 骨膜下吸收：为指（趾）骨外缘出现骨皮质缺损
- ▶ 骨囊肿：四肢长骨、肋骨、锁骨及骨盆等处可有囊性变、巨细胞瘤样改变或棕色瘤
- ▶ 全身性骨质疏松

实验室检查

- ▶ 血钙升高：
正常成人血清钙 2.10~2.63mmol/L
>2.65mmol/L 偏高
>2.75mmol/L 高钙血症
- ▶ 血整分子PTH（iPTH）升高
- ▶ 正常成人血清磷成人 0.97~1.45mmol/L

实验室检查

- ▶ 尿钙：
肾钙阈值 1.9~5.6mmol/d（随意饮食）
尿钙易受饮食中钙量的影响。
若低钙（150mg/天）3~5天，最后一天24小时尿钙大于5mmol应高度怀疑本病。
- ▶ 血清碱性磷酸酶（ALP） 儿童时期其正常值较成人高2~3倍。
合并骨病时，或骨形成、骨吸收加强时均增高。成骨细胞癌、佝偻病、骨软化、甲状旁腺功能亢进、肾小管性酸中毒时升高。HPP病人的ALP正常。

实验室检查

- ▶ 血磷：
正常成人空腹血磷 0.97~1.45mmol/L，
>1.45mmol/L 高血磷
<0.87mmol/L 低血磷
诊断意义不如血钙水平，部分患者血磷正常，餐后血磷值低，故空腹测定。
- ▶ 血氯常大于106mmol/L 轻度代酸
- ▶ 肾功能测定：
肾功能本身也影响血清离子钙浓度、iPTH水平等，肾小球滤过率与二者之间呈负相关。

实验室检查

- ▶ 骨转换生化测定
骨吸收指标：
尿羟脯氨酸（HOP），尿（血）NTX、ICTP、crosslap，抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP），I型胶原吡啶交联物及末端肽
骨形成指标：
▶ 血清骨碱性磷酸酶（BALP） 血清骨钙素[Osteocalcin（OC）]
血清I型胶原原肽，PINP与PICP
恶性肿瘤相关性高钙血症：骨吸收与骨形成脱耦联，即骨吸收>骨形成

基本诊断依据

- ▶ 临床上凡有高血钙、低血磷、骨骼病变、肾结石、消化性溃疡等临床表现者，不论单独存在或复合共存，应考虑PHPT可能，反复测血钙和PTH；
- ▶ 甲状旁腺不适当分泌PTH并不受高血钙的负反馈调节是诊断PHPT的重要依据；
- ▶ 没有高钙血症时，仍要警惕血钙正常的PHPT可能，不能用血钙正常来否定PHPT的存在；
- ▶ 低磷血症的诊断价值不如高钙血症，但高钙血症伴低磷血症是PHPT诊断的有力证据。

诊断标准

- ▶ 血钙经常大于 2.5mmol/L ，伴多饮多尿，食欲不振；
- ▶ 血清磷低下或达正常下限；
- ▶ 血氯上升或达正常上限（大于 106mmol/L ）；
- ▶ 血ALP上升或达正常上限；
- ▶ 尿钙排泄增加或达正常上限（大于 200mg/d ）；
- ▶ 复发性两侧尿路结石，骨吸收加速；
- ▶ 血PTH增高或正常上限；
- ▶ 无恶性肿瘤。或肿瘤切除后上症仍存在。

定位诊断

- ▶ 1、颈部B型超声 可显示较大腺体，阳性准确率达94%。假阴性原因是位置太大或太低，或藏在超声暗区，腺体太小等。
- ▶ 2、颈部CT或MRI：对于发现纵膈内异位甲状旁腺有较大意义。
- ▶ 3、 $^{99\text{mTc}}$ MIBI甲状旁腺显像：是敏感性比较高的检查方法，尤其是对发现多发性、异位性或转移性病变有重要意义

高钙血症的鉴别诊断

- ▶ 多发性骨髓瘤：
可有局部和全身骨痛、骨质破坏及高钙血症。通常球蛋白、特异性免疫球蛋白增高，血沉增快，尿本周蛋白阳性，骨髓可能有瘤细胞。血ALP正常或轻度增高，血PTH正常或降低。
- ▶ 恶性肿瘤：
肺、肝、甲状腺、肾、前列腺、乳腺等肿瘤的溶骨性转移。血磷正常，PTH正常或降低，有原发肿瘤的特征性表现。
- ▶ 结节病
有高血钙、低血磷、高尿钙、血ALP增高。无普遍性骨骼脱钙、血浆球蛋白升高，血PTH正常或降低。类固醇抑制试验有鉴别意义。

骨骼病变的鉴别诊断

- ▶ 骨质疏松：
血钙、血磷、血ALP都正常，普遍性骨骼脱钙。牙硬板、头颅、手等X线无甲旁亢的特征性骨吸收改变。
- ▶ 骨质软化症
血钙、血磷正常或降低，血ALP和PTH均可升高，尿钙和磷排量减少。骨X线有椎体双凹变形、假骨折等到特征性表现。

治 疗

- ▶ PHPT首先考虑手术
- ▶ 多饮水，限制饮食钙量，补充钠、钾、镁，禁用噻嗪类利尿剂、碱性药物或抗惊厥药物。可服 H_2 受体拮抗剂，甲氧咪胍 0.2g 3/日，还可加用雌孕激素。
- ▶ 降钙素：鲑鱼降钙素，肌肉注射，具有降血钙和止通及抑制破骨细胞活性等作用。
- ▶ 磷酸盐类：应用时注意肾功能变化。

高血钙危象治疗

- ▶ 血清钙 $>3.75\text{mmol/l}$ (15mg/ml) 时, 可发生高血钙危象
抢救不及时可能危及生命。即使无典型临床症状, 亦应按危象处理
- 输液:
- 利尿:
- 透析:
- 光辉霉素
- ▶ EDTH钠盐
-

甲状旁腺功能减退症

- ▶ 甲状旁腺功能减退症 (甲旁减) 是指PTH分泌过少和 (或) 效应不足而引起的一组临床综合征。
- ▶ PTH 合成
释放
与靶器官受体结合
最后发生生理效应
- ▶ 临床主要特点: 手足搐搦、癫痫样发作
低钙血症、高磷血症

任何环节障碍 → 甲旁减

病因

- ▶ 一、继发性甲旁减
 1. 甲状腺或颈部手术误伤
 2. 甲状旁腺手术或颈部放射治疗引起
- ▶ 二、特发性甲旁减
 - 1/3可能与自身免疫有关: 血中检出甲状旁腺抗体, 可伴肾上腺皮质、甲状腺或胃壁细胞抗体, 还可伴其他自身免疫性疾病

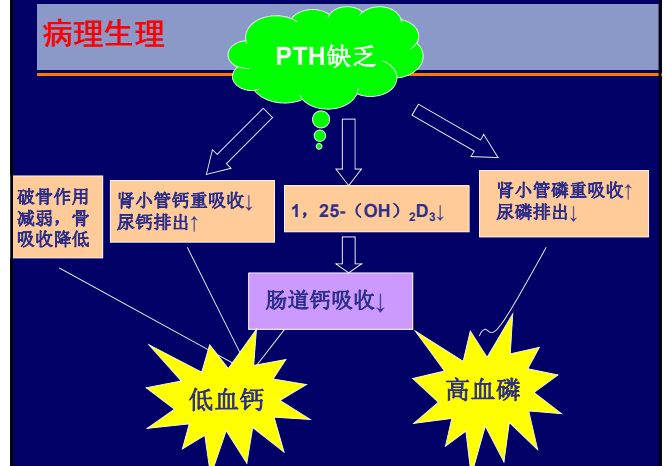
▶ 三、低血镁性甲旁减

镁离子为PTH释放所必需, 严重低血镁暂时性抑制PTH的分泌, 导致PTH明显降低或测不出, 低镁血症还可影响PTH对周围组织的作用→可逆的甲旁减

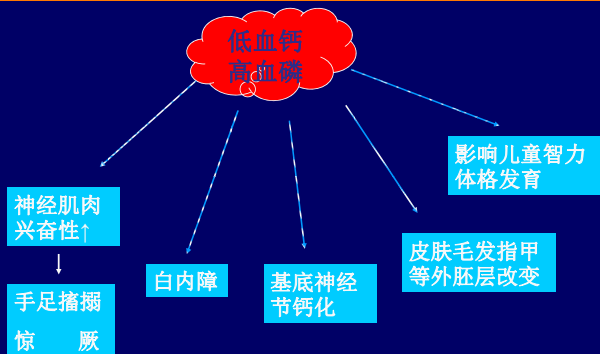
▶ 四、新生儿甲旁减

▶ 因母亲患甲旁亢, 高钙血症抑制胎儿甲状旁腺功能所致。

病理生理

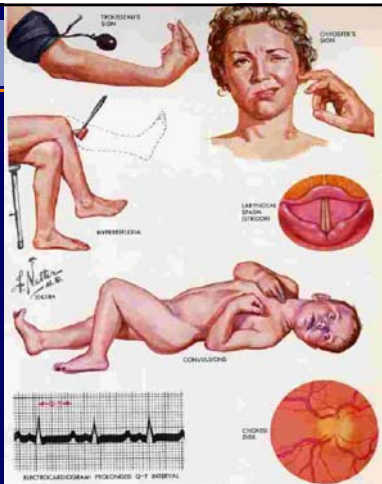


病理生理



临床表现

- ▶ 甲旁减的症状取决于血钙降低的程度、持续时间以及下降速度
- ▶ 一、神经肌肉应激性增加
- ▶ 指端或口唇麻木刺痛→手足面部肌肉痉挛→手足搐搦→手足搐搦伴喉痉挛与喘鸣
- ▶ 面神经叩击征（Chvostek征）（+）
- ▶ 束臂加压试验（Trousseau征）（+）



临床表现

- ▶ 二、神经、精神症状
- ▶ 惊厥或癫痫样抽搐——易被误为癫痫大发作
- ▶ 长期慢性低血钙→椎体外系症状（不自主运动、手足徐动、舞蹈病、震颤麻痹、走路不稳等）
- ▶ 少数患者可出现颅内压增高和视乳头水肿
- ▶ 自主神经功能紊乱——多汗、声门痉挛、气管呼吸肌痉挛、肠道、胆道、膀胱平滑肌痉挛
- ▶ 精神症状——神经衰弱、多梦、烦躁、易激动、抑郁或精神病

临床表现

- ▶ 三、外胚层组织营养变性
- ▶ 白内障（50%）
- ▶ 牙齿钙化不全、牙釉发育障碍，呈黄点、横纹、小孔等病变
- ▶ 皮肤干燥脱屑、指甲出现纵嵴、眉毛稀少、毛发粗干易脱落，偶见斑秃或全秃，白色念珠菌感染可见于特发性甲旁减（白色念珠菌感染、甲旁减、Addison病）

临床表现

- ▶ 其他
- ▶ 转移性钙化多见于脑基底节（苍白球、壳核和尾状核），也可见于顶叶、额叶等处——头颅X线或脑CT检查，其他软组织、肌腱、脊柱旁韧带均可发现钙化
- ▶ 心电图——QT时间延长，主要为ST段延长伴异常T波
- ▶ 脑电图——癫痫样波

实验室检查

- ▶ 一、PTH生成减少或分泌受抑制
- ▶ 血清总钙 $<2.0\text{mmol/L}$ ——低血钙
- ▶ 有症状——血清总钙 $\leq 1.88\text{mmol/L}$ ，游离钙 $\leq 0.95\text{mmol/L}$.
- ▶ 血磷 \uparrow 或正常
- ▶ 血PTH \downarrow 或正常(血清总钙 $\leq 1.88\text{mmol/L}$ ，PTH增加5-10倍)
- ▶ 血镁 \downarrow （一般 $<0.5\text{mmol/L}$ ）
- ▶ 碱性磷酸酶正常或稍低
- ▶ 24小时尿磷低于正常

诊 断

- ▶ 有手足搐搦反复发作史
- ▶ 面神经叩击征和束臂加压试验阳性
- ▶ 血钙 \downarrow （常 $<2\text{mmol/L}$ ）
- ▶ 血磷 \uparrow （常 $>1.94\text{mmol/L}$ ）
- ▶ 血PTH \downarrow 或正常
- ▶ 滴注外源性PTH后，尿磷和尿cAMP明显增加
- ▶ 血ALP正常
- PTH生成减少所致甲旁减（继发性甲旁减或特发性甲旁减）

鉴别诊断

- ▶ 一、假性甲状旁腺功能减退症
- ▶ ①显性或隐性遗传性疾病
- ▶ ②由于PTH受体或受体后缺陷，周围组织（肾、骨）对PTH无反应（PTH抵抗）
- ▶ ③典型患者伴发育异常、智力障碍、体态矮胖、脸圆、掌骨（跖骨）缩短、对称性第4、5掌骨缩短
- ▶ ④低钙血症、高磷血症、甲旁减的症状和体征
- ▶ ⑤血PTH \uparrow
- ▶ ⑥排除肾功能不全、维生素D缺乏、慢性腹泻、肠吸收不良等

鉴别诊断

- ▶ 二、严重低镁血症（血镁 $<0.5\text{mmol/L}$ ）
低钙、高磷、PTH \downarrow 、低镁、手足搐搦
纠正低镁后，血钙、血PTH恢复正常
- ▶ 三、特发性体质性易痉症
系一慢性体质性神经-肌肉过度应激状态，伴失眠、蚁痒及疼痛等神经官能症表现，并可出现典型的手足搐搦症、血浆钙、镁浓度均正常，但红细胞内镁含量减低

鉴别诊断

- ▶ 其他
代谢性或呼吸性碱中毒、肾功能不全、肾小管性酸中毒、维生素D缺乏、慢性腹泻、肠吸收不良等

治 疗

- ▶ 一、急性低钙血症的治疗
- ▶ 发生手足搐搦、喉痉挛、哮喘、惊厥或癫痫大发作时——立即缓慢静注 10%葡萄糖酸钙10-20ml，1-2小时后可重复注射，每日可1-3次。可辅以地西洋或苯妥英钠肌注。
- ▶ 二、间歇期处理
- ▶ 甲旁减时，血钙在 2.35mmol/L 时，即可出现明显高尿钙。
- ▶ 治疗目标：减轻、控制临床症状，而不是将血钙提到正常范围，将血清钙保持在 $2.13\sim 2.25\text{mmol/L}$ 之间，既可防止手足搐搦发作，又可使尿钙不至于过高，避免尿路结石、肾钙质沉积、肾功能减退，并可防止维生素D中毒。

治疗

- ▶ **1. 钙剂** 轻症仅高钙低磷饮食，长期口服钙剂，就能控制症状，保持血钙接近正常水平。一般不需降低血磷的药物。
- ▶ **2. 维生素D及其衍生物**
维生素D停药后作用消失需2周~4月
活性维生素D停药后3~5天作用即消失

治疗

- ▶ **3. 补镁** 低镁血症者—立即将25%硫酸镁10~20ml加入5%G-S中ivgtt，低镁血症纠正后，低钙血症也随之好转。
- ▶ 门冬氨酸钾镁20~30ml, tid, po
- ▶ **4. 甲状旁腺移植** 对药物治疗无效或已发生各种并发症的患者可考虑同种异体甲状旁腺移植。

骨质疏松症

- ▶ 概述
- ▶ 诊断与鉴别诊断
- ▶ 预防及治疗

骨质疏松症概述——定义

正常骨



骨质疏松性骨



WHO 定义¹

“骨质疏松症是一种以骨量低下，骨微结构损坏，导致脆性增加，易发生骨折为特征的全身性骨病”

NIH 定义²

“骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病”

1. Genant HK, et al. Osteoporosis Int. 1999; 10:259-264.
2. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001; 285:785-795.

骨质疏松症概述——分类

- ▶ **原发性骨质疏松症**
 - 绝经后骨质疏松症（I型）
 - 老年骨质疏松症（II型）
 - 特发性骨质疏松（包括青少年型）
- ▶ **继发性骨质疏松症**

仅涉及原发性骨质疏松症

1. 原发性骨质疏松症诊治指南. 中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志. 2011; 4(1): 2-17.

骨质疏松症概述——流行病学资料

- ▶ 按调查估算全国2006年在50岁以上人群中约有6944万人患有骨质疏松症，约2亿1千万人存在低骨量
- ▶ 2003年至2006年一次全国性大规模流行病学调查显示

50岁以上人群总患病率



- ▶ 女性一生发生骨质疏松性骨折的危险性（40%）高于乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌的总和，男性一生发生骨质疏松性骨折的危险性（13%）高于前列腺癌。

原发性骨质疏松症诊治指南. 中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志. 2011; 4(1): 2-17.

骨质疏松症概述——严重危害

- ▶ 骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松性骨折（脆性骨折）
- ▶ 发生髋部骨折后1年之内
 - 死于各种合并症者达20%
 - 存活者中约50%致残，生活不能自理，生命质量明显下降
- ❖ 医疗花费巨大

原发性骨质疏松症诊治指南.中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2011;4(1):2-17.

骨质疏松症概述——临床表现

- ▶ 疼痛
 - 腰背疼痛或周身骨骼疼痛
- ▶ 脊柱变形
 - 骨质疏松严重者可有身高缩短和驼背，脊柱畸形和伸展受限
- ▶ 骨折
 - 脆性骨折是指低能量或者非暴力骨折，如从站高或者小于站高跌倒或因其他日常活动而发生的骨折为脆性骨折

原发性骨质疏松症诊治指南.中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2011;4(1):2-17.

骨质疏松的危险因素

- ▶ 固有因素
 - 人种（白种人和黄种人患骨质疏松症的危险高于黑人）、年龄、女性绝经、母系家族史
- ▶ 非固有因素
 - 低体重、性腺功能低下、吸烟、过度饮酒、饮过多咖啡、体力活动缺乏、制动、饮食中营养失衡、蛋白质摄入过多或不足、高钠饮食、钙和/或维生素D缺乏（光照少或摄入少）、有影响骨代谢的疾病和应用影响骨代谢药物

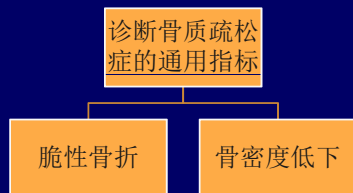
原发性骨质疏松症诊治指南.中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2011;4(1):2-17.

诊断与鉴别诊断

- ▶ 骨质疏松症诊断
- ▶ 鉴别诊断
- ▶ 检查项目
- ▶ 骨质疏松诊断流程

骨质疏松症诊断（1）

- ▶ 临床上诊断骨质疏松症的完整内容应包括2方面：确定骨质疏松和排除其他影响骨代谢疾病



- ▶ 脆性骨折
 - 指非外伤或轻微外伤发生的骨折，发生了脆性骨折临床上即可诊断骨质疏松症

原发性骨质疏松症诊治指南.中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2011;4(1):2-17.

骨质疏松症诊断（2） （基于骨密度测定）

- ▶ 骨密度是指单位体积（体积密度）或者是单位面积（面积密度）的骨量，二者能够通过无创技术对活体进行测量。
- ▶ 骨密度测量方法：
 - 双能X线吸收测定法（DXA）
 - DXA测量值是目前国际学术界公认的骨质疏松症诊断的金标准
 - 外周双能X线吸收测定法（pDXA）
 - 定量计算机断层照相术（QCT）

原发性骨质疏松症诊治指南.中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2011;4(1):2-17.

骨质疏松症诊断（2） （基于骨密度测定）

基于骨密度测定的诊断标准

- 参照世界卫生组织（WHO）推荐的诊断标准。基于DXA测定
- 骨密度通常用T-Score（T值）表示， $T值 = (测定值 - 骨峰值) / 正常成人骨密度标准差$ 。

诊断	T值
正常	> -1
骨量低 [骨质减少]	$-1 \sim -2.5$
骨质疏松症	≤ -2.5
重度骨质疏松症	≤ -2.5 并伴有脆性骨折

T值用于表示绝经后妇女和大于50岁男性的骨密度水平。对于儿童、绝经前妇女以及小于50岁的男性，其骨密度水平建议用Z值表示：

$Z值 = (测定值 - 同龄人骨密度均值) / 同龄人骨密度标准差$

原发性骨质疏松症诊治指南, 中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.

测定骨密度的临床指征

女性65岁以上和男性70岁以上，无论是否有其他骨质疏松危险因素：

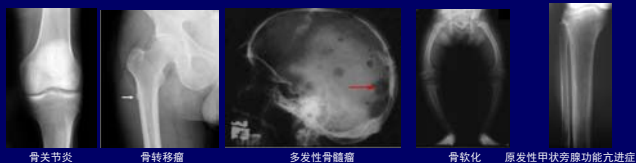
- 女性65岁以下和男性70岁以下，有一个或多个骨质疏松危险因素
- 有脆性骨折史或/和脆性骨折家族史的男、女成年人
- 各种原因引起的性激素水平低下的男、女成年人
- X线摄片已有骨质疏松改变者
- 接受骨质疏松治疗、进行疗效监测者
- 有影响骨代谢疾病或使用影响骨代谢药物史（参考附件二）
- IOF骨质疏松症一分钟测试题回答结果阳性（2011新增）
- OSTA结果 ≤ -1 （2011新增）

原发性骨质疏松症诊治指南, 中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.

鉴别诊断

需要鉴别的疾病如下：

- 影响骨代谢的内分泌疾病：性腺、甲状腺、甲状腺疾病等
- 类风湿性关节炎等免疫性疾病
- 影响钙和维生素D吸收和调节的消化道和肾脏疾病
- 多发性骨髓瘤等恶性疾病
- 长期服用糖皮质激素或其他影响骨代谢药物
- 以及各种先天和获得性骨代谢异常疾病等



检查项目

基本检查项目

- (1) 骨骼X线片：关注骨骼任何影像学的改变与疾病的关系
- (2) 实验室检查：

- 血、尿常规
- 肝、肾功能
- 钙、磷、碱性磷酸酶、血清蛋白电泳等

酌情检查项目

- 血沉、性腺激素、25(OH)₂D、1,25(OH)₂D、甲状旁腺激素、尿钙和磷、甲状腺功能、皮质醇、血气分析、血尿轻链、肿瘤标志物、甚至放射性核素骨扫描、骨髓穿刺或骨活检等检查

骨转换生化标志物

骨形成标志物	骨吸收标志物
血清碱性磷酸酶（ALP）	空腹2小时的尿钙/肌酐比值
骨钙素（OC）	血清抗酒石酸酸性磷酸酶（TRACP）
骨碱性磷酸酶（BALP）	血清1型胶原交联C-末端肽（S-CTX）
1型原胶原C-端前肽（PICP）	尿吡啶啉（Pyr）
1型原胶原N-端前肽（PINP）	尿脱氧吡啶啉（D-Pyr）
	尿1型胶原交联C-末端肽（U-CTX）

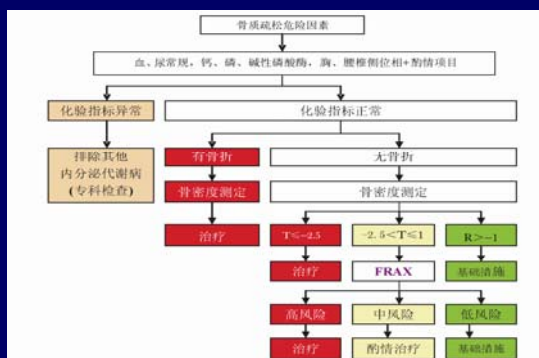
国际骨质疏松基金会（IOF）推荐的敏感性相对较好指标是：

- > 1 型原胶原N-端前肽（PINP）
- 血清1型胶原交联C-末端肽（S-CTX）

- 骨转换生化标志物有助于判断骨转换类型、骨丢失速率、骨折风险评估、了解病情进展、干预措施的选择以及疗效监测等

原发性骨质疏松症诊治指南, 中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.

骨质疏松诊断流程



原发性骨质疏松症诊治指南, 中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.

骨质疏松症的预防和治疗策略

- 骨质疏松症的预防和治疗策略包括
 - 基础措施
 - 调整生活方式: 饮食、运动、防止跌倒等
 - 骨健康基本补充剂: 钙剂和维生素D
 - 药物干预
 - 康复治疗

药物干预——适应症

- 具备以下情况之一者，需考虑药物治疗：
 - 骨质疏松症患者（骨密度： $T \leq -2.5$ ）无论是否有过骨折
 - 骨量低下患者（骨密度： $-2.5 < T \leq -1.0$ ）并存在一项以上骨质疏松危险因素，无论是否有过骨折
 - 无骨密度测定条件时，具备以下情况之一者，也需考虑药物治疗：
 - 已发生过脆性骨折
 - OSTA筛查为“高风险”

防治骨质疏松药物

基础补充剂	抑制骨吸收药物	促进骨形成药物	其它药物
钙剂 维生素D	双膦酸盐 降钙素 SERMs 雌激素	PTH	维生素K 锆盐 中药等

双膦酸盐类药物安全性

- 双膦酸盐类药物总体安全性较好，但以下几点应特别关注：

	胃肠道反应	流感样不良反应	肾功能	下颌骨坏死	心房纤颤	非典型性骨折
口服双膦酸盐	轻度上腹疼痛 反酸等食管炎 胃溃疡症状	无	肌酐清除率 $< 35\text{ml}/\text{分}$ 不用	罕见 对患有严重口腔疾病或需要接受牙科手术的患者不建议	不确定	长期应用，非典型性骨折的少数报道，确切原因尚不清楚
静脉双膦酸盐	无	一过性发热、骨痛、肌痛，3天后缓解				

降钙素类

- 降钙素是一种钙调节激素，能抑制破骨细胞的生物活性和减少破骨细胞的数量。降钙素类药物能明显缓解骨痛

	适应症	疗效	用法	注意	安全性
鲑鱼降钙素	绝经后骨质疏松症	↑腰椎和髌部骨密度 ↓椎体和非椎体骨折风险 能明显缓解骨痛	鼻喷剂应用剂量为200 IU/日 注射剂50 IU/次，2~7次/周 皮下或肌肉注射	面部潮红、恶心 偶有过敏现象	良好
鳗鱼降钙素	绝经后骨质疏松症	↑腰椎和髌部骨密度 能明显缓解骨痛	注射剂，20 U/周，肌肉注射	面部潮红、恶心 偶有过敏现象	良好

雌激素类(Estrogen)

适应症	60岁以前的围绝经和绝经后妇女
禁忌证	雌激素依赖性肿瘤（乳腺癌、子宫内膜癌）、血栓性疾病、不明原因阴道出血及活动性肝病和结缔组织病为绝对禁忌证。子宫肌瘤、子宫内腺异位症、有乳腺癌家族史、胆囊疾病和垂体泌乳素瘤者慎用。
疗效	增加腰椎和髌部骨密度、降低发生椎体及非椎体骨折风险。明显缓解绝经相关症状。
用法	有口服、经皮和阴道用药多种制剂。根据患者情况个体化选择。
注意	严格掌握实施激素治疗的适应证和禁忌证，绝经早期开始用（60岁以前），使用最低有效剂量，规范进行定期（每年）安全性检测，重点是乳腺和子宫。

建议激素补充治疗遵循以下原则：

- (1) 明确的适应证和禁忌证（保证利>弊的基础）
- (2) 绝经早期开始用（ < 60 岁），收益更大风险更小
- (3) 应用最低有效剂量（4）治疗方案个体化
- (5) 局部问题局部治疗（6）坚持定期随访和安全性监测（尤其是乳腺和子宫）
- (7) 是否继续用药应根据每位妇女的特点每年进行利弊评估

康复治疗

- ▶ 运动可以从两个方面预防脆性骨折：提高骨密度和预防跌倒

➤ 运动原则

- 个体原则
- 评定原则
- 产生骨效应的原则

➤ 运动方式：

- 负重运动，抗阻运动。例如：快步走，哑铃操，举重，划船运动，蹬踏运动等。

➤ 运动频率和强度

- 建议：负重运动每周4~5次，抗阻运动每周2~3次。
- 强度以每次运动后肌肉有酸胀和疲乏感，休息后次日这种感觉消失为宜。

THANKS!

甲状腺功能检验 结果解读和案例分析

广东省中医院检验医学部 石文

《中国甲状腺疾病诊治指南》 甲状腺疾病实验室及辅助检查(共11项内容)

- | | |
|----------------------------------|---|
| 一、血清甲状腺激素测定
(TT4 TT3 FT3 FT4) | 六、尿碘测定 |
| 二、血清促甲状腺激素
(TSH)测定 | 七、TRH刺激试验 |
| 三、甲状腺自身抗体测定
(TPOAb TgAb TRAb) | 八、甲状腺细针穿刺和细胞学检查 |
| 四、甲状腺球蛋白测定 | 九、甲状腺超声 |
| 五、降钙素
(calcitonin,CT)测定 | 十、甲状腺核素检查
甲状腺摄131I功能检查
甲状腺核素静态显像
甲状腺肿瘤核素显像
甲状腺正电子发射断层显像 |
| | 十一、CT和MRI |

中华医学会内分泌学分会, 2009

TT₃, TT₄ 测定方法及影响因素

测定方法：多采用竞争免疫测定法

凡是能引起血清TBG水平变化的因素均可影响TT₄、TT₃，对TT₄的影响较大：

使TBG增高而导致TT₄和TT₃测定结果假性增高的因素：
妊娠、病毒性肝炎、遗传性TBG增多症
某些药物（雌激素、口服避孕药、吩噻嗪、三苯氧胺等）

使TBG降低而导致TT₄和TT₃测定结果假性降低的因素：
低蛋白血症、遗传性TBG缺乏症
多种药物（雄激素、糖皮质激素、生长激素、利福平等）

有上述情况时应测定游离甲状腺激素

*强调各实验室应有自己的正常参考值范围并列于化验单上，应参加全国或相应各省市室内质评。

FT₃ FT₄测定方法及影响因素

目前常用方法：化学发光免疫分析，电化学发光分析，时间分辨荧光免疫分析，放射免疫分析等。
目前临床应用的任何一种检测方法都未能完全准确地反映真正的游离激素水平，只能称为游离激素估计值。

疾病影响：血清TBG明显异常、家族性异常白蛋白血症、内源性T₄抗体及某些NTI(如肾衰)等

药物影响：胺碘酮、肝素等 FT₄I

苯妥英钠、利福平等 FT₄I

如结果有疑问可参考总激素测定值或用其他方法重测。

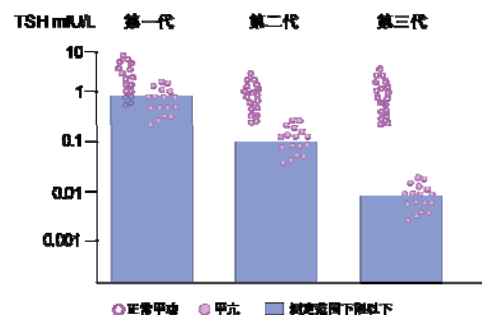
TSH测定方法

建议选择第三代以上的TSH测定方法

	主要方法	灵敏度 (mIU/L)	功能
第一代	RIA	1~2	诊断临床甲亢 无法诊断甲亢 可以诊断甲亢
第二代	RMA	0.1~0.2	
第三代	ICMA	0.01~0.02	
第四代	TRIFA	0.001	
*第二代	敏感TSH (sTSH) 测定		
第三、四代	超敏感TSH (uTSH) 测定		

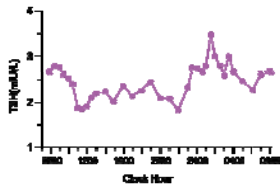
RMA免疫放射分析,ICMA免疫化学发光,TRIFA时间分辨免疫荧光分析法 强调各实验室应有自己的正常参考值范围并列于化验单上，应参加全国或相应各省市室内质评

TSH 测定方法各代对比

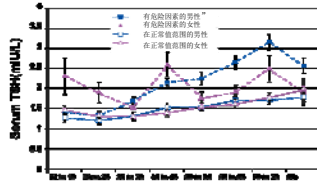


TSH影响因素

TSH每日分泌节律



性别和年龄对TSH的影响



Luca P, et al. JCEM.1995

TSH季节分泌节律

	春	夏	秋	冬
全体	1.48 (1.21)	1.77 (1.21)	1.85 (1.02)	1.76 (0.88)
女性	1.72 (0.74)	2.11 (1.37)	2.19 (1.07)	2.15 (0.71)
男性	1.27 (0.62)	1.36 (0.83)	1.49 (0.84)	1.38 (0.87)

Clin Endocrinol (Oxf). 1997

种族对TSH的影响

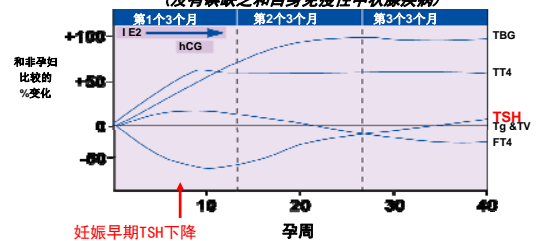
NHANES-III 数据分析表明:

- TSH 的均数
 - 高加索人 1.40mIU/L
 - 非裔美国人 1.18mIU/L

J Clin Endocrinol Metab 87:489.

妊娠对TSH的影响

在不同孕周甲状腺功能检测的改变
(没有碘缺乏和自身免疫性甲状腺疾病)



妊娠期血清TSH、TT₄和FT₄的正常参考范围不同, 应该确定妊娠期特异性的, 特别是妊娠早期的正常参考范围

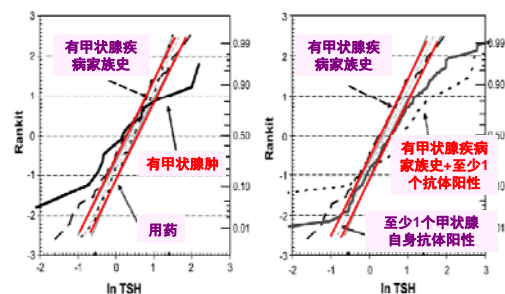
Mandel SJ. Thyroid.2005.

碘摄入量对TSH的影响

分组	全部人群		正常人群	
	n	TSH (mIU/L)	n	TSH (mIU/L)
人群整体	3761	1.28	2237	1.44
根据碘营养环境不同分组				
碘缺乏 (83 $\mu\text{g/L}$)	1103	0.99	636	1.15
碘超足量 (375 $\mu\text{g/L}$)	1584	1.17	858	1.28
碘过量 (614 $\mu\text{g/L}$)	1074	1.90	743	1.93

Guan H, et al. Clin Endocrinol. 2008.

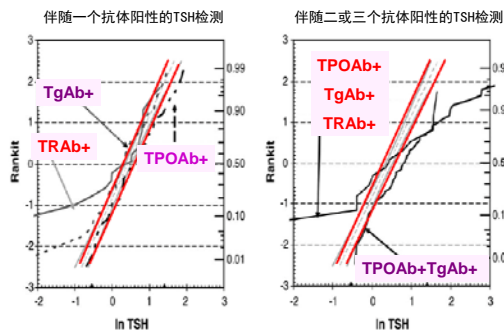
甲状腺疾病家族史、甲状腺肿和用药对TSH的影响



红线间为由120名正常人得到的TSH参考范围

Clin Chem Lab Med 2004.

甲状腺自身抗体对TSH的影响



红线间为由120名正常人得到的TSH参考范围

Clin Chem Lab Med 2004.

影响TSH水平的因素 — 小结

因素	评价
生理节律	有影响，但意义不大
季节变化	有影响，但意义不大
检测方法	有影响，具统计学差异
性别	有影响，但意义不大
年龄	有影响，但意义不大
妊娠	有影响，具统计学差异
种族	有影响，但意义不大
碘摄入量	有影响，具统计学差异
甲状腺疾病家族史	有影响，具统计学差异
用药（雌激素和甲状腺用药外）	无明显影响
甲状腺抗体	有影响，具统计学差异
甲状腺超声异常	有影响，具统计学差异

各实验室如何确定TSH的正常值范围？

美国国家临床生化协会(NACB)指南:TSH参考值范围应该选择至少120名经严格筛选的甲状腺功能正常的志愿者，测得的TSH经对数转换后计算的95%可信区间。

- 正常志愿者必须符合：
 - 无可检出的甲状腺自身抗体，TPOAb或TgAb
 - 无甲状腺功能异常病史和家族史
 - 无可见的或可触及的甲状腺肿
 - 无甲状腺用药史（除外雌激素）

甲状腺自身抗体

- 甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）是以前的甲状腺微粒体抗体（TMAb）的主要成分；是一组针对不同抗原决定簇的多克隆抗体，以IgG为主。对于甲状腺细胞具有细胞毒性作用，引起甲状腺功能低下。
- 甲状腺球蛋白抗体（TgAb）是一组针对甲状腺球蛋白（Tg）不同抗原决定簇的多克隆抗体，IgG为主，也有IgA和IgM抗体。一般认为TgAb对甲状腺无损伤作用。

常用的检测方法 放射免疫分析(RIA)、EI ISA、化学发光、电化学发光等技术

*强调各实验室应有自己的正常参考值范围并列于化验单上，应参加全国或相应各省市室内质评。

TRAb（促甲状腺激素受体抗体）

又称甲状腺刺激性抗体（TSAb）或甲状腺刺激性免疫球蛋白(TSI)。TRAb是一种甲状腺的自身抗体，是在恶性弥漫性甲状腺肿自身免疫过程中产生的，可以刺激甲状腺产生甲状腺激素，测定TRAb有利于对弥漫性甲状腺肿发病机制的研究。

广义的TRAb至少有三类：

TSH受体抗体（狭义TRAb）

也称TSH结合抑制免疫球蛋白（TBII）。TRAb阳性提示存在针对TSH受体的自身抗体，不能说明抗体具有刺激或抑制功能。

TSH刺激抗体（TSAb）

具有刺激TSH受体、引起甲亢的功能，是Graves病的致病性抗体。

TSH刺激阻断抗体（TSBAb）

具有占据TSH受体、阻断TSH与受体结合而引起甲减的功能，是部分自身免疫性甲状腺炎的致病性抗体。

个别自身免疫性甲状腺疾病患者可以出现TSAb和TSBAb交替出现的现象，临床表现为甲亢与甲减的交替变化。

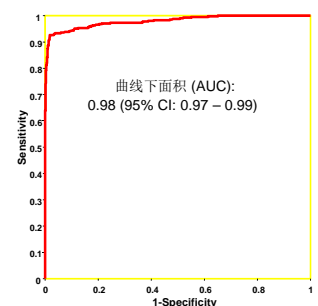
首创TRAb全自动检测多中心评估 ROC分析

患者包括

- 446 正常对照
- 337 各种甲状腺疾病(如: Graves'病)评估其检测特异性
- 208 未经治疗的GD患者评估其检测灵敏度

结论

- cut-off 值为1.75 IU/l 特异性 / 灵敏度最高 (99%)
- ROC 曲线分析针对GD患者(包括已开始治疗的):
灵敏度: 89%; 特异性: 99%



Schoett M et al., Clin Endocrinol 2009

各实验室如何确定甲状腺自身抗体的正常值范围？

美国临床生物化学学会（NACB）建议：

- 甲状腺抗体的参考范围应由120名无任何甲状腺疾病病史的正常人确定，并应尽可能排除有自身免疫性甲状腺疾病倾向的个体。
- “正常人”选择条件：
 - 男性
 - 年龄小于30岁
 - 血清TSH水平0.5~2.0 mIU/L
 - 无甲状腺肿大
 - 无甲状腺疾病的个人史或家族史
 - 无非甲状腺的自身免疫性疾病（如SLE或糖尿病）

TG（甲状腺球蛋白）测定方法

- 甲状腺滤泡上皮细胞分泌，是甲状腺激素合成和储存的载体
 - 用于血清、甲状腺囊液及针刺活检标本
 - 血清TG测定技术比较困难，受ATg存在影响
 - IMA有许多优点，应用多于RIA，但比较容易受ATg干扰，使结果偏低
- 建议：ATg阳性患者选择RIA，IMA仅用于ATg阴性患者。

任何方法均不能完全避免ATg对测定的干扰，使结果过高或过低。IMA在标准化、特异性、敏感性方面尚待改进，批间变异较大，有可能出现大剂量时的“hook”现象。
“hook”现象：当血清TG浓度很高[超过1000 µg/L (ng/mL)]时，由于抗原量过多，远远超过了抗体的结合能力，可使TG测定结果假性偏低。主要见于IMA。常见于甲状腺癌晚期广泛转移时。

TG测定注意事项

- 血清TG水平升高见于多种甲状腺疾病，不能用于诊断甲状腺癌。
- 血清TG作为分化型甲状腺癌的肿瘤标志物，用于监测手术或同位素治疗后复发或转移。
- 但测定TG时需同时检测TgAb，因其可干扰TG的测定结果，引起TG水平假性增高或降低。
- Tg作为甲状腺癌的肿瘤标志物用于随访观察的前提是TgAb阴性。

TG用于甲状腺全切除术监测手术有无残留

Table 1. Results of Serum Thyroglobulin (Tg) Levels and Nuclear Scan of the Thyroid Gland

	Scan negative (n = 77)	Scan positive (n = 23)	Total
Tg negative (< 0.5 ng/mL)	True negative 77 (100)*	False negative 7 (30)	84
Tg positive (> 0.5 ng/mL)	False positive 0	True positive 16 (70)	16
Total	77	23	100

*Numbers in parentheses are percentages.

PPV 100%, NPV92% (Specif: 100%)

Gurleyik, et al. J Clin Med Res. 2014.

甲状腺功能检验各项目临床意义

激素名称	临床意义
T3、FT3、T4、FT4	直接反映甲状腺的功能。
TSH	与血中 T3、T4 存在负调控关系，反映下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的敏感指标。
TgAb, TPOAb	与甲状腺自身免疫性疾病密切相关。
TRAb	与甲状腺自身免疫性疾病密切相关，与 Graves 病的发病更为密切，用于诊断、疗效、评价和预后判断。
Tg	常被用来作为监测甲状腺分化癌（甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡癌）手术后肿瘤复发的指标。
CT	主要诊断 MTC 及进行 MTC 术后随访监测。
UI	主要用于流行病学研究。
TRH 刺激试验	主要用以检查垂体储备功能。

结果解读和案例分析

案例一

姓 别:女	报告送往:	条码号: 161106849	标本类型:静脉血	
年 龄:20岁2月3天	体检单位:	申请医生:梁惠陶	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	5.69 ↑	nmol/L	0.92 - 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	25.60 ↓	nmol/L	58.10 - 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	9.86 ↑	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	6.21 ↓	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	7.250 ↑	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

- 多数情况T3和T4浓度的变化平行,这名患者的TT3↑和FT3↑与TT4↓和FT4↓互相矛盾,不合常理。
- 寻找原因:
 - 系统误差(查看质控,查看前后相同检测项目)
 - 随机误差(重复监测)
 - 联系医生,了解诊断及病史:患者孙某,女性,20岁,学生,以乏力、水肿、体重增加2个月来诊。既往无甲状腺疾病及自身免疫性疾病等病史。体检:表情淡漠,颜面稍水肿,眼球无突出,甲状腺未触及肿大,心率60次/分钟,双下肢胫前非指压凹陷性水肿,诊断为甲状腺功能减退。
- 怀疑原因可能是外源性药物服用过多,也可能是其他疾病所引起。抗T3抗体是一种人T3的IgG,主要见于甲状腺和一些非甲状腺的疾病。当患者的临床症状与测得的甲状腺激素水平不一致时,也应该考虑到是否有抗T3自身抗体的存在,干扰血清T3和FT3的测定结果。

案例二

性 别:男	报告送往:	条码号: 161107075	标本类型:静脉血	
年 龄:48岁3月6天	体检单位:	申请医生:李瑞琳	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	0.62 ↓	nmol/L	0.92 - 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	49.50 ↓	nmol/L	58.10 - 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	5.20	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	18.90	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	2.120	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

冀××,男,48岁,身高162cm,体重66kg。无甲状腺病临床表现,无家族史。甲状腺不大。TgAb 23.8 U/ml, TPOAb 55.3 U/ml。甲状腺B超:双侧甲状腺不大,内部回声均匀,未见占位病变,血流正常。多次复查TT4、TT3降低,可能为先天性TBG降低所致。

甲亢甲状腺激素改变

药物治疗前:

TSH:一般为率先降低,往往在其他四项升高前已降至不可测出(亚临床甲亢)。

TT3、FT3:接着升高,尤其碘供应不丰富和手术或放疗后复发者。

TT4、FT4:一般最后升高。碘诱发(或高碘储备性)甲亢,以TT4、FT4升高占优势,并先于TT3、FT3增高。

药物治疗后:

一般规律:TT4、FT4首先下降,随后TT3、FT3降低,TSH最后恢复,往往其他四项已恢复到正常(甚至TT4、FT4已偏低),TSH降低仍可持续相当长时间。

合用优甲乐(L-甲状腺素)者,TT4、FT4下降可与TT3、FT3同步,甚至落后于TT3、FT3。

合用甲状腺片者,甲亢治疗中TT4、FT4率先下降,甲亢控制时常可低于正常,但此时TT3、FT3正常。

亚临床甲亢

- TSH ↓ (>0.01) T3 正 FT3 正
- T4 正 FT4 正 抗体可高可正常

性 别:女	报告送往:	条码号: 160993533	标本类型:静脉血	
年 龄:63岁26天	体检单位:	申请医生:唐波炎	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	1.61	nmol/L	0.92 - 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	111.60	nmol/L	58.10 - 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	5.53	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	17.26	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.129 ↓	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

原发性甲亢

- TSH ↓ T3 ↑ FT3 ↑ T4 ↑ FT4 ↑
- TSH ↓ T3 ↑ FT3 ↑ T4 ↑ FT4 正
- TPOA、TGAb升高

姓 名:男	报告送往:	条码号: 161025642	标本类型:静脉血	
年 龄:60岁7月17天	体检单位:	申请医生:黄凯峰	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	5.22 ↑	nmol/L	0.92 - 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	264.10 ↑	nmol/L	58.10 - 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	23.70 ↑	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	76.00 ↑	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.005 ↓	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

甲亢治疗后

性 别:男	报告送往:	条码号: 161107199	标本类型:静脉血	
年 龄:25岁9月18天	体检单位:	申请医生:刘长波	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	1.90	nmol/L	0.92 - 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	51.20 ↓	nmol/L	58.10 - 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	4.90	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	8.80 ↓	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	33.100 ↑	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

李××男,25岁甲亢病人,用他巴唑治疗,剂量与疗程不详。甲功表现为药物性甲减。这种情况往往出现在未合用甲状腺片或优甲乐治疗。

亚甲炎

姓 别:女	报告送往:	条码号: 161107399	标本类型:静脉血	
年 龄:52岁10月23天	体检单位:	申请医生:李芳	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	4.50 ↑	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	227.50 ↑	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	7.50 ↑	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	25.40 ↑	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.001 ↓	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

郝××女 53岁 有低烧、甲状腺区放射性疼痛2月余，两侧甲状腺有坚硬结节伴显著触痛。诊断“亚甲炎”。甲功化验表现似甲亢，以TT4、TT3升高更为突出。

亚甲炎

性 别:女	报告送往:	条码号: 161107459	标本类型:静脉血	
年 龄:50岁8月23天	体检单位:	申请医生:陈惠贞	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	1.30	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	33.70 ↓	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	2.90 ↓	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	7.10 ↓	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	157.300 ↑	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

彭×女50岁 亚甲炎激素治疗过程中亚甲炎症状、体征消失，但出现甲减表现。以TT4、FT4和TSH改变为突出。

垂体性甲亢 (TSH瘤) 或TSH不敏感综合征

TSH ↑ T3 ↑ T4 ↑
很少见

性 别:女	报告送往:	条码号: 161054448	标本类型:静脉血	
年 龄:45岁	体检单位:	申请医生:简易医生	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	4.27 ↑	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	168.20 ↑	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	6.250 ↑	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

原发性甲减时甲状腺激素改变

- 治疗前：一般为血清TSH率先升高，多在其他四项指标降低前已明显高于正常（亚临床甲减），接着TT4、FT4降低，最后TT3、FT3降低。甲减严重程度与TSH不成正比，与失控时间有关。
- 用甲状腺片治疗者：TT3、FT3首先上升，随后TSH降至正常，最后TT4、FT4升至正常，部分病人甲减症状已消失，TT3、FT3和TSH已完全正常，TT4、FT4仍可低于正常。这时替代剂量已足够。
- 用优甲乐（L-甲状腺素）治疗者，TT4、FT4可与TT3、FT3同时上升，随之TSH降低，直至恢复正常。其中TT4、FT4上升速度更快些。

亚甲减

TSH ↑ T4 正 FT4 正 T3 正 FT3 正 TGA 阴性或阳性

性 别:女	报告送往:	条码号: 160985219	标本类型:静脉血	
年 龄:62岁4月13天	体检单位:	申请医生:胡晓璇	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	1.29	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	62.00	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	4.24	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	11.91	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	11.230 ↑	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

原发性甲减

TSH ↑ (>10) T3 ↓ FT3 ↓ T4 ↓ FT4 ↓

性 别:男	报告送往:	条码号: 160707179	标本类型:静脉血	
年 龄:42岁10月11天	体检单位:	申请医生:陈惠贞	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	0.64 ↓	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	6.30 ↓	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	2.89 ↓	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	2.94 ↓	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	35.065 ↑	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

郭×男 42岁 主诉怕冷、浮肿、声嘶、反应迟钝、便秘3年。慢性病容，贫血貌，体态臃肿，表情少，皮肤干粗糙，甲状腺Ⅱ度大、质硬呈结节状，诊断原发性甲减。

垂体性继发甲减的激素改变

- 治疗前：**一般以血清TT4、FT4降低为主，且首先出现，以后TT3、FT3下降。血清TSH多数病人仍在正常范围，甚至可略偏高，部分病人TSH可降低。
- 优甲乐（L-T4）替代治疗：**随替代量增加，TT4、FT4和TT3、FT3同步上升，以TT4、FT4上升更明显，当甲减症状消失时，TT3、FT3达正常水平，TT4、FT4可略高于正常，TSH替代治疗后可进一步降低。
- 甲状腺片替代治疗：**随替代剂量增加，TT3、FT3逐步上升，TT4、FT4缓慢上升，至临床甲减症状消失时，TT3、FT3达正常水平，而TT4、FT4仍可低于正常，TSH替代治疗后可进一步降低。

垂体性甲减

TSH多偏高或正常（<10）T3↓ FT3↓ T4↓ FT4↓

性 别:男	报告送往:	条码号: 160989340	标本类型:静脉血	
年 龄:82岁11月5天	体检单位:	申请医生:钟平	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	0.41 ↓	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	31.80 ↓	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	1.82 ↓	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	8.25 ↓	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.764	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

孙××男 82岁 垂体瘤、垂体功能减低病人。有甲减临床表现，虽然4项甲状腺激素均已低于正常，但TSH水平仍在正常水平。

低T3综合征

- TSH 正/↓↑（0.02-10）T3↓ FT3↓ T4正 FT4正 抗体阴性
- 低T3多在重症疾病时，脑外伤、精神疾病、心血管疾病、呼吸科重症疾病时多见。
- 重症疾病时如有贫血、低蛋白血症，很可能T4也会降低。

性 别:女	报告送往:	条码号: 160976420	标本类型:静脉血	
年 龄:64岁2月20天	体检单位:	申请医生:胡聪	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	0.83	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	103.40	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	2.56	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	12.78	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	1.407	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

低T3综合征合并甲亢

性 别:女	报告送往:	条码号: 160724722	标本类型:静脉血	
年 龄:85岁7月4天	体检单位:	申请医生:林玉平	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	0.90 ↓	nmol/L	0.92 - 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	146.50 ↑	nmol/L	58.10 - 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	3.34 ↓	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	24.08 ↑	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.007 ↓	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

李××，女，85岁。结节性甲状腺肿、甲亢、心衰病人。有甲亢临床表现，T4、FT4、TSH呈典型甲亢表现，但是T3、FT3均低于正常，怀疑由于心血管疾病造成低T3综合征。

桥本甲状腺炎

姓 名: 周女	报告送往:	条码号: 161240569	标本类型: 静脉血	
年 龄: 37岁9月3天	体检单位:	申请医生: 周基医生	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	2.01	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	134.20	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	6.65 ↑	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	23.77 ↑	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.010 ↓	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法
甲状腺过氧化物酶抗体 (AntiPO)	>1300.00 ↑	U/ml	<60.00	化学发光法
甲状腺球蛋白抗体 (ATG)	254.40 ↑	U/ml	<60.00	化学发光法
促甲状腺激素受体抗体	3.30 ↑	U/L	<1.75	电化学发光法

何某，女，37岁，甲状腺B超：双侧甲状腺大小、形态正常，包膜光滑，内部实质回声不均匀，呈网格状改变，实质内见少量纤细分支状彩色血流信号，提示桥本甲状腺炎。TGAb、TPOAb升高确认桥本甲状腺炎存在。

T3增高

TSH↓ T3↑ FT3↑ T4正 FT4正

性 别:女	报告送往:	条码号: 161054391	标本类型:静脉血	
年 龄:32岁	体检单位:	申请医生:刘长波	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	3.98 ↑	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	100.50	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	7.32 ↑	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	15.40	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	0.020 ↓	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

可能原因：1.T3型甲亢 2.T3优势甲亢 3.甲亢早期或甲亢复发初期 4.甲减用甲状腺片治疗时

单T4增高

TSH 正 T3 正 FT3 正 T4 ↑ 或和 FT4 ↑

性 别:男	报告送往:	条码号: 161033052	标本类型:静脉血	
年 龄:27岁18天	体检单位:	申请医生:傅强	样品状态:	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
三碘甲状腺原氨酸(T3)	2.23	nmol/L	0.92 ~ 2.79	化学发光法
四碘甲状腺原氨酸(T4)	152.10 ↑	nmol/L	58.10 ~ 140.60	化学发光法
游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)	6.26	pmol/L	3.50 ~ 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)	17.36	pmol/L	11.50 ~ 22.70	化学发光法
促甲状腺激素(TSH)	1.944	mIU/L	0.550 ~ 4.780	化学发光法

可能原因：

- 1.T4型甲亢
- 2.假性T4甲亢
- 3.少数老年甲亢，可仅T4高。
- 4.实验误差。
- 5.若患者为孕妇，孕期TSH会低至0.01，而T4会增加，化验单为正常情况。

实验室与临床医师交流的重要性

1. 结合蛋白异常影响了FT4估值试验；
2. TgAb的存在干扰血清Tg的测量；
3. 药物影响甲状腺激素在体内外的代谢；
4. 严重的NTI会对甲状腺试验结果产生千变万化的作用。
5. 由于FDH、甲状腺激素自身抗体或甲状腺激素抵抗，报告了高水平的甲状腺激素。
6. 对虚弱的非甲状腺病老年患者漏诊了T3型甲亢。
7. 由于NTI或药物相关干扰，导致异常的甲状腺试验结果。
8. 由于ATG的干扰或由于IMA方法的“弯钩”效应，血清Tg不适当的降低未被检出。
9. TgAb干扰Tg，使血清Tg异常的升高。

感谢聆听

甲状腺疾病的临床与诊断

广东省中医院内分泌科
魏 华

临床常见的甲状腺疾病



甲状腺功能亢进的定义

- 多种病因导致甲状腺激素合成和分泌过多，引起的神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主的临床综合症。

甲亢的分类

甲状腺功能亢进症：

- ① Graves病
- ② 结节性甲状腺肿伴甲亢(多结节性毒性甲状腺肿)
- ③ 自主高功能腺瘤 (Plummer disease)
- ④ 碘甲亢
- ⑤ 垂体性甲亢
- ⑥ HCG相关性甲亢

Graves甲亢最常见，占有所有甲亢的85%

甲亢的临床表现

- ◆ 多见于女性，男女之比数为1：4~6，以20~40岁最多见。
- ◆ 高代谢综合征：
 - 怕热，常有低热
 - 多汗，皮肤、手掌、面、颈、腋下皮肤红润多汗
 - 食欲亢进，形体消瘦，大便次数增多
 - 易激动，烦躁失眠
 - 心悸，心动过速

甲亢的临床表现

- ◆ 甲状腺肿
 - ① 呈弥漫性对称性肿大，质软，吞咽时向下移动。
 - ② 少数患者的甲状腺肿大不对称、或肿大不明显。
 - ③ 由于甲状腺的血流量增多，可闻及血管杂音和扪及震颤，尤以腺体上部较明显。

甲状腺弥漫对称性肿大伴血管杂音和震颤为本病一种特殊体征，在诊断上有重要意义。



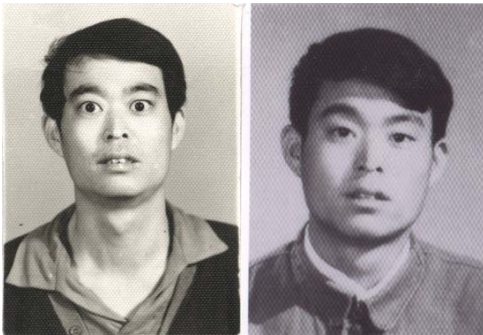
甲亢的临床表现

◆突眼：一般分为两种

1、非浸润性突眼，又称良性突眼，占大多数。一般属对称性。

眼征有以下几种：①眼睑裂隙增宽，少瞬和凝视；②眼球内侧聚合不能或欠佳；③眼向下看时，上眼睑因后缩而不能跟随眼球下落；④眼向上看时，前额皮不能皱起。

2、浸润性突眼，有明显自觉症状，畏光、流泪、复视、视力减退、眼肿痛、斜视、眼球活动受限，突眼度一般在18cm以上。



甲亢的临床表现

◆对称性胫前粘液性水肿：

- 皮损最常见于胫前区，开始可为一侧，随后扩展累及两小腿
- 多呈对称性分布
- 肿胀坚实，按压无凹陷
- 表面凹凸不平，毛孔粗大可为橘皮状。



甲亢的临床表现

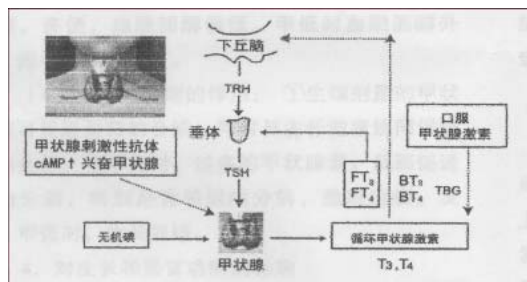
◆心血管系统：

- 心动过速
- 心律不齐（早搏、心房纤颤）
- 心脏杂音
- 心脏肥大、扩大和充血性心力衰竭
- 收缩期动脉血压增高，舒张压稍低或正常，脉压增大

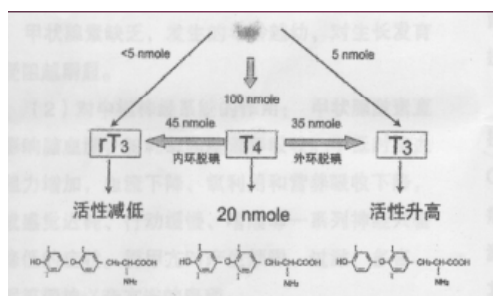
甲亢的临床表现

- ◆ **血液和造血系统**：白细胞总数偏低，贫血
- ◆ **运动系统**：主要的表现为肌肉软弱无力，周期性麻痹
- ◆ **生殖系统**：女性月经紊乱，男性多阳痿

甲状腺激素的分泌与调节



甲状腺激素的分泌



甲状腺激素的分泌

TT4、TT3:

- T4全部由甲状腺产生，T3大部分在外周组织由T4转换而来
- 99.6%的T4、T3与蛋白结合

FT3、FT4:

- FT3仅占T3的0.35%，FT4仅占T4的0.025%
- 是实现激素生物效应的主要部分

辅助检查

1、血清TSH和甲状腺激素测定（首选）

	原发性甲亢	垂体性甲亢	亚临床甲亢	备注
FT3	↑	↑	—	
FT4	↑	↑	—	
TT3	↑	↑	—	当合妊娠、肝病、肾病、服用雌激素、服用糖皮质激素时，影响测量结果
TT4	↑	↑	—	
TSH	↓	↑ or —	↓	诊断甲亢最敏感的指标

辅助检查

1、血清TSH和甲状腺激素

- TSH反映甲状腺功能的最敏感指标
- FT诊断价值高于TT
- T4诊断价值高于T3

辅助检查

2、甲状腺自身抗体

	数值	备注
TRAb	↑	
TSAb	↑	测定复杂，未能广泛使用

- 临床应用：可作为病因诊断
判断预后
停药指标
预测新生儿甲亢

辅助检查

3、甲状腺摄取率：

- 一般情况下不需要（现在不用于诊断）
- 放射性同位素碘治疗前了解甲状腺的摄碘率
- 用于鉴别诊断：与亚甲炎、产后甲状腺炎、碘甲亢鉴别

Graves甲亢
结节性甲状腺肿伴甲亢
高功能腺瘤



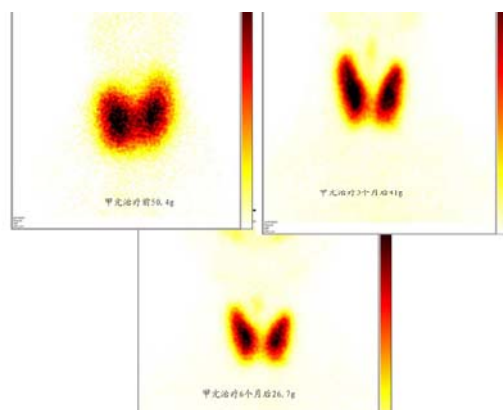
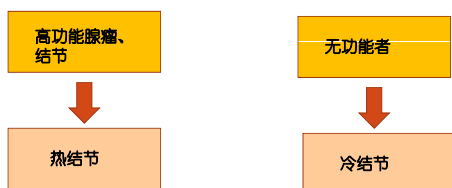
亚甲炎
产后甲状腺炎
碘甲亢



辅助检查

4、甲状腺核素静态显像（ECT）

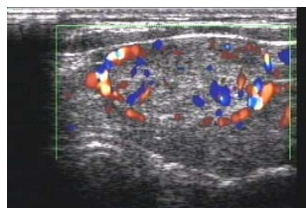
—甲状腺结节性质判定



辅助检查

5、甲状腺彩超

- 甲状腺体积增大
- 弥漫增多的血流信号，“火海征”



诊断

Graves甲亢：

- 临床甲亢症状和体征
- 甲状腺弥漫性肿大
- T₃、T₄ ↑ 和TSH ↓
- 眼球突出和其他浸润性眼征
- 胫前粘液性水肿
- TRAb或TSAb阳性

鉴别诊断

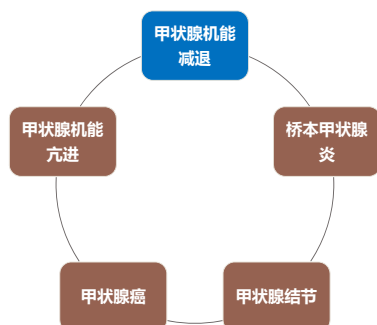
亚急性甲状腺炎:

- **病因:** 病毒感染
- **诊断:**
 - 1 病前1~2周有上感史
 - 2 甲状腺肿大、疼痛、吞咽困难
 - 3 病后1周内BMR↑、摄¹³¹I率↓，呈分离现象
- **病程:** 分4期
甲亢期 → 甲状腺功能正常期 → 甲减期 → 甲状腺功能恢复期

治疗

- 药物治疗
- 碘131治疗
- 手术治疗

临床常见的甲状腺疾病



甲状腺功能减退的定义

甲状腺功能减退症（hypothyroidism，简称甲减）是由于甲状腺激素合成和分泌减少或组织利用不足导致的全身代谢减低综合征。

甲减的分类

根据病变部位分类

- **原发性甲减**（甲状腺本身病变）
占全部甲减的95%以上；
常见原因：自身免疫、甲状腺手术和甲亢放射碘治疗
- **中枢性甲减**（下丘脑和垂体病变）
TSH或TRH分泌减少所致；
常见原因：产后大出血、垂体外照射、垂体大腺瘤、颅咽管瘤
- **甲状腺激素抵抗综合征**
甲状腺激素在外周组织发挥作用缺陷所致

甲减的分类

根据病因分类

- 药物性甲减
- 手术后甲减
- 放射碘治疗后甲减
- 特发性甲减
- 垂体或下丘脑肿瘤手术后甲减

甲减的临床表现

- 发病隐匿，病程较长，可缺乏特异症状和体征
- 以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主要表现

甲减的临床表现

- **代谢缓慢：**怕冷，体重增加，便秘
- **粘液性水肿面容：**可有表情呆滞、面色苍白、颜面和/或眼睑浮肿、唇厚舌大、常有齿痕，声音嘶哑，头发干燥，稀疏，脆细
- **皮肤：**干燥、粗糙、脱皮屑、皮肤温度低、浮肿，指甲生长缓慢，厚脆，表面常有裂纹。腋毛和阴毛稀疏脱落
- **精神神经系统：**反应迟钝，嗜睡，理解力和记忆力减退，腱反射变化具有特征性
- **肌肉和关节：**肌肉松弛无力，常感肌肉关节疼痛、僵硬。受冷后加重。发育期间骨龄常延迟。

甲减的临床表现



33

甲减的临床表现

- **心血管系统：**心动过缓，心音低弱，心输出量减低，心包积液
- **内分泌系统：**女性月经过多，久病闭经，少数病人出现泌乳，继发性垂体增大
- **粘液性水肿昏迷**
- **呆小病：**表情呆滞，发音低哑，颜面苍白，眶周浮肿，两眼距增宽，鼻梁扁塌，唇厚流涎，舌大外伸四肢粗短、鸭步。
- **幼年型甲减：**身材矮小，智力低下，性发育延迟。

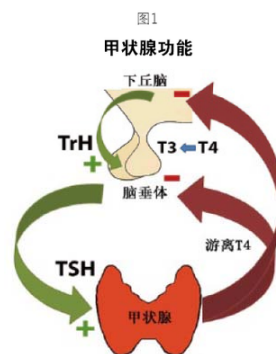
甲减的临床表现

- 呆小病



35

甲状腺激素的分泌与调节



36

辅助检查

1、血清TSH和甲状腺激素测定

	原发性甲减	垂体性甲减	亚临床甲减	低T3综合征
FT3	↓	↓	—	↓
FT4	↓	↓	—	—
TT3	↓	↓	—	↓
TT4	↓	↓	—	—
TSH	↑	↓ or —	↑	—

辅助检查

1、血清TSH和甲状腺激素测定

- 原发性甲减血清TSH增高，TT4和FT4降低的水平与病情程度相关。
- TT4、FT4的下降早于TT3、FT3。

辅助检查

2、甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、甲状腺球蛋白抗体（TgAb）

- 明确病因及诊断自身免疫甲状腺炎的必备指标
- TPOAb的意义较为肯定

实验室诊断

TRH兴奋试验

中枢性甲减（下丘脑或垂体原因的甲减）表现为TSH正常或者轻度升高时，需要做TRH试验鉴别

- 下丘脑性甲减，TRH刺激后的TSH分泌曲线呈现高峰延缓出现（注射后的60-90分钟），并持续高分泌状态至120分钟
- 垂体性甲减，TRH试验的TSH反应是迟钝的，呈现低平曲线。（增高小于2倍或者增加 $\leq 4.0\text{mIU/L}$ ）

辅助检查

3、其他检查

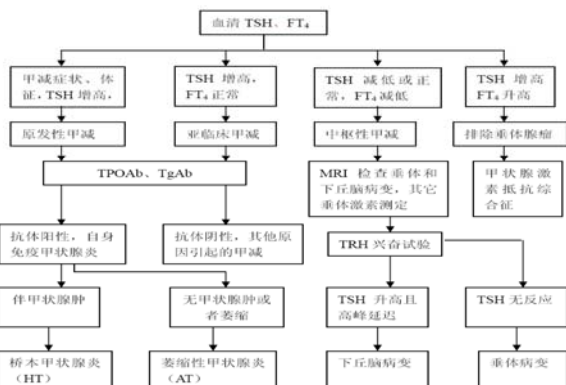
- 轻、中度正色素性贫血
- 血清总胆固醇、甘油三酯升高
- 心肌酶谱可以升高
- 部分病例血清泌乳素升高、蝶鞍增大，需要与垂体泌乳素瘤鉴别

诊断

询问病史

- 甲状腺手术
- 甲亢放射碘治疗
- Graves病、桥本甲状腺炎病史和家族史等

甲减的诊断思路



鉴别诊断

低T3综合征，又称非甲状腺疾病综合征（nonthyroid illness syndrome）

- 非甲状腺本身病变
- 是由于严重疾病、饥饿状态导致的循环甲状腺激素水平的减低，是机体的一种保护性反应
- 这类疾病包括营养不良、饥饿，精神性厌食症、糖尿病、肝脏疾病等全身疾病。

鉴别诊断

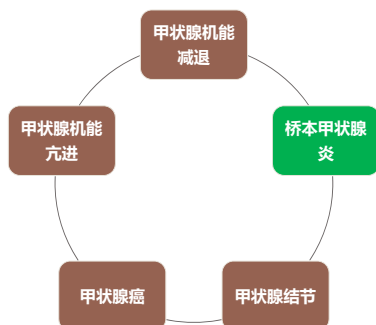
低T3综合征

- 临床没有甲减的表现
- 实验室检查
 - 血清TT3减低，rT3增高
 - 血清TT4正常，FT4正常
 - 血清TSH正常
 - 疾病的严重程度一般与TT3减低的程度相关
 - 严重病例可以出现TT4和FT4减低，TSH仍然正常，称为低T3-T4综合征

甲减的治疗

药物替代治疗

临床常见的甲状腺疾病



桥本甲状腺炎概述

桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis, HT）又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎，由日本学者Hashimoto于1912年首先报道，是自身免疫性甲状腺炎（autoimmune thyroiditis, AIT）的一个类型。

HT在临床较常见，从儿童、成人到老年各个年龄段均可发病，最常见于中老年女性患者。

桥本甲状腺炎的临床表现

- 起病隐匿，进展缓慢，**早期**的临床表现常**不典型**。
- 临床表现**多种多样**，甲功可以是正常、亢进或减退。
- 甲状腺肿大呈弥漫性、分叶状或结节性肿大，**质地大多韧硬**，与周围组织无粘连。
- 少数桥本甲状腺炎在发病过程中与Graves甲亢并存，有甲亢表现，称作**桥本甲亢**，需正规抗甲状腺治疗，但治疗中易发生甲减，常有甲亢与甲减交替进展。
- 其他并发症：桥本甲状腺炎可**同时伴发其他自身免疫性疾病**如肾上腺功能减退、糖尿病、恶性贫血、重症肌无力及干燥综合征等，以及桥本甲状腺炎也可并有桥本脑炎和脑病。

辅助检查

1. 血清甲状腺激素和促甲状腺激素（TSH）：

可表现为

- 甲功正常
- 亚临床甲减 (FT4正常，TSH升高)
- 临床甲减(FT4减低，TSH升高)
- 甲亢（与Graves病并存时）
- 甲亢与甲减交替

辅助检查

2、甲状腺自身抗体

- TGAb和TPOAb滴度明显升高是本病的**特征**之一。
- 尤其在出现甲减以前，抗体阳性是诊断本病的唯一依据。
- TPOAb既是桥本甲状腺炎存在的标志，更是引发破坏甲状腺的原因，TPOAb的滴度与甲状腺淋巴细胞浸润的程度密切相关。但目前尚未有明确的具体升高数值或范围作为诊断标准。

辅助检查

3、甲状腺超声检查：

HT显示甲状腺肿大，回声不均，可伴多发性低回声区域或甲状腺结节。

4、甲状腺细针穿刺和细胞学的检查（FNAC）：

诊断本病很少采用，但具有确诊价值，主要用于HT与结节性甲状腺肿等疾病相鉴别。

辅助检查

5、甲状腺摄碘率：

早期可以正常，甲状腺滤泡细胞破坏后降低。伴发Graves病可以增高。本项检查对诊断并没有实际意义。

6、甲状腺核素显像：

可显示不规则浓集与稀疏，或呈“冷结节”改变。本项目亦非HT患者的常规检查。

桥本甲状腺炎的诊断

（2008年中华医学会内分泌学分会中国甲状腺疾病诊治指南）

凡是弥漫性甲状腺肿大，质地较韧，特别是伴峡部锥体叶肿大，不论甲状腺功能有否改变，均应怀疑HT。如血清TPOAb和TGAb阳性，诊断即可成立。FNAC检查有确诊价值。伴临床甲减或亚临床甲减进一步支持诊断。

鉴别诊断

- **1. Graves病**：甲亢临床表现较明显，自身抗体阴性或低滴度，经正规抗甲状腺治疗时短期内不易发生甲减；而桥本甲亢在治疗中易发生甲减，常有甲亢与甲减交替进展。
- **2. 结节性甲状腺肿**：有地区流行病史，甲状腺功能正常，甲状腺自身抗体阴性或低滴度。FNAC检查有助鉴别。HT可见淋巴细胞浸润，少量的滤泡上皮细胞表现为Hartle细胞形态；结节性甲状腺肿则为增生的滤泡上皮细胞，没有淋巴细胞浸润。
- **3. 甲状腺癌**：甲状腺明显肿大，质硬伴结节者需要与甲状腺癌鉴别。但是分化型甲状腺癌多以结节首发，不伴甲状腺肿，抗体阴性，FNAC检查结果为恶性病变。

治疗

- 随访
- 病因治疗
- 甲减和亚临床甲减的治疗
- 甲亢的治疗
- 中医药

临床常见的甲状腺疾病



定义

- **甲状腺结节**是指各种原因导致甲状腺内出现一个或多个组织结构异常的团块。
- 甲状腺结节包括良性结节与恶性结节，恶性结节即**甲状腺癌**。

甲状腺结节分类

甲状腺良性病变	甲状腺恶性病变
结节性甲状腺肿 毒性结节性甲状腺肿 甲状腺囊肿 炎症性结节 亚急性甲状腺炎 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 其他炎症 良性肿瘤	滤泡上皮细胞来源 乳头状癌 滤泡癌 髓样癌（C细胞癌） 未分化癌（间变癌） 非滤泡上皮来源的恶性肿瘤 恶性淋巴瘤 杂类肿瘤 未分类肿瘤 转移癌

甲状腺结节的诊断

- **核心**：鉴别结节的良、恶性。
- 详细病史采集和全面体格检查是正确诊断基础。

甲状腺结节的临床表现

- 查体或超声检查发现；
- 多数无症状；
- 极少数有局部压迫表现；
- 少数有甲状腺功能异常，甲亢或甲减表现。

根据病史、体格检查提示恶性病变可能的临床证据

- 有颈部放射线检查治疗史
- 有甲状腺髓样癌或MEN2家族史
- 年龄小于20岁或大于70岁
- 男性
- 结节短期内明显增大
- 出现局部压迫症状，包括持续性声音嘶哑、发音困难、吞咽困难和呼吸困难
- 结节质地硬、形状不规则、固定
- 伴颈部淋巴结肿大

辅助检查

1、甲状腺功能检查

- 所有甲状腺结节患者都应行血清TSH和甲状腺激素水平测定。
- 绝大多数恶性结节患者甲功正常。
- 如果血清TSH低于正常且核素显像提示高功能结节时，该结节几乎都是良性。

辅助检查

2、血清TPOAb和TgAb检查

- 是桥本甲状腺炎的临床诊断指标。
- 但确诊桥本甲状腺炎仍不能完全除外恶性肿瘤存在的可能，少数桥本甲状腺炎可合并甲状腺乳头状癌或甲状腺淋巴瘤。

3、血清降钙素（Ct）水平的测定

- 由甲状腺滤泡旁细胞（C细胞）分泌
- 对髓样癌有诊断意义。有甲状腺髓样癌家族史或MEN2家族史者，应检测基础或刺激状态下血清降钙素水平

辅助检查

- 分子生物学检查
 - BRAF基因
 - RET/PTC基因
 - P21-RAS基因
 - PAX8/PPAR γ 基因

辅助检查

3、甲状腺超声检查

提示恶性病变的特征

- 实性低回声结节
- 结节内血供丰富
- 结节形态和边缘不规则，晕圈缺如
- 微小钙化
- 伴颈部淋巴结异常

辅助检查

4、甲状腺核素显像（ECT）

- 唯一一种能评价结节功能状态的影像学检查方法。
- 依结节对放射性核素摄取能力可将结节分为“热结节”、“温结节”和“冷结节”。
- “热结节”中99%为良性，恶性极为罕见。
- “冷结节”中恶性率5%—8%。因此，用“冷结节”来判断甲状腺结节的良、恶性帮助不大。
- 本法适用于甲状腺结节合并甲亢或亚临床甲亢者，以明确结节是否为“热结节”。

辅助检查

5、甲状腺MRI和CT检查

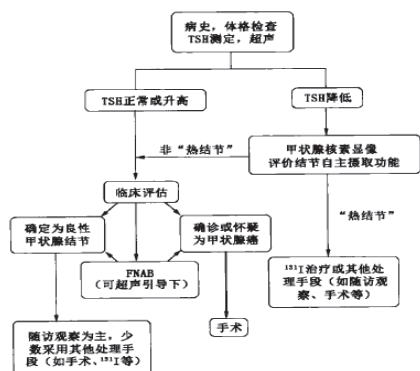
- 在甲状腺结节发现和结节性质的判断方面，MRI或CT不如甲状腺超声敏感，而且价格昂贵。故不推荐常规使用。
- 在评估甲状腺结节与周围组织的关系，特别是用于发现胸骨后甲状腺肿上有特殊诊断价值。

辅助检查

6、甲状腺细针吸取细胞学活检（FNAC）

- 是鉴别结节良、恶性最可靠、最有价值的诊断方法
- 文献报道敏感性83%，特异性92%，准确性95%
- 怀疑恶性变者均应进行FNAC
- FNAC可用于术前明确癌肿的细胞学类型，有助于确定手术方案
- 但是FNAC不能区分滤泡状癌和滤泡细胞腺瘤

甲状腺结节的诊断与处理流程



病例分享

病例分享

患者女性，33岁，1月前无明显诱因出现心悸，手抖，怕热多汗，1月内体重下降约4kg，伴颈前肿大，无多食易饥，无突眼，无下肢水肿，无腹泻，月经量少，查体：双侧甲状腺II度肿大，质地欠均匀，质稍韧，表面光滑，活动度可，无压痛，局部可闻及血管杂音。

病例分享

甲功3项：

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址：广东省广州市二沙岛大通路261号 电话：(020) 87351238 邮编：510120				
姓名：[REDACTED]	科室/床号：二沙三科特诊	门诊卡号：61467716	流水编号：280.T3	
性别：女	报告送往：	条码号：141895090	标本类型：静脉血	
年龄：33岁11月30天	体检单位：	申请医生：魏华	样品状态：	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)	11.29 ↑	pmol/L	3.50 - 6.50	化学发光法
游离四碘甲状腺原氨酸 (FT4)	34.28 ↑	pmol/L	11.50 - 22.70	化学发光法
促甲状腺激素 (TSH)	0.009 ↓	mIU/L	0.550 - 4.780	化学发光法

病例分享

诊断为甲亢？

甲状腺抗体

还需完善哪些检查？

TRAb

甲状腺彩超

病例分享

甲状腺抗体：

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址：广东省广州市二沙岛大通路261号 电话：(020) 87351238 邮编：510120				
姓名：[REDACTED]	科室/床号：二沙三科特诊	门诊卡号：61467716	流水编号：14C.T3	
性别：女	报告送往：	条码号：140425871	标本类型：静脉血	
年龄：33岁7月2天	体检单位：	申请医生：魏华	样品状态：	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
甲状腺过氧化物酶抗体 (aTPO)	>1300.00 ↑	U/ml	<60.00	化学发光法
甲状腺球蛋白抗体 (ATG)	>500.00 ↑	U/ml	<60.00	化学发光法

病例分享

TRAb：

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址：广东省广州市二沙岛大通路261号 电话：(020) 87351238 邮编：510120				
姓名：[REDACTED]	科室/床号：二沙三科特诊	门诊卡号：61467716	流水编号：24.5038/2	
性别：女	报告送往：	条码号：141895090	标本类型：静脉血	
年龄：33岁11月30天	体检单位：	申请医生：魏华	样品状态：	
检验项目	结果	单位	参考值/区间	检验方法
促甲状腺素受体抗体	36.55 ↑	U/L	<1.75	电化学发光法

病例分享

甲状腺彩超：

甲状腺峡部结节（实质回声不均，峡部探及一低回声结节，大小约5mm*4mm，结节边界清，形态规则），考虑结节性甲状腺肿；

甲状腺左叶低回声结节（左叶中部见一低回声结节，大小约17mm*15mm*14mm，边界清，形态规则，内回声欠均匀，可见点状数个强回声），性质待定，建议进一步检查或定期检查。

病例分享

甲状腺彩超：



病例分享

诊断：

- 1、甲状腺机能亢进症
- 2、桥本甲状腺炎
- 3、甲状腺结节（性质待定）

还需完善哪些检查？

甲状腺ECT

甲状腺细针吸取细胞学活检（FNAC）

病例分享

甲状腺ECT：

甲状腺摄碘率增加，符合甲亢表现。

甲状腺温结节、冷结节。

甲状腺细针吸取细胞学活检（FNAC）：

未找到癌细胞。

病例分享

明确诊断：

- 1、甲状腺机能亢进症
- 2、桥本甲状腺炎
- 3、甲状腺结节（良性结节）

谢谢！

下丘脑与垂体

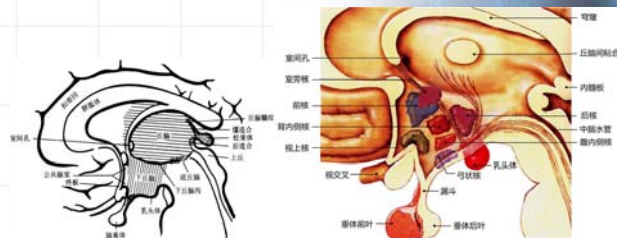
广东省中医院内分泌科
宋薇



第一部分 下丘脑的结构与合成和分泌的激素

一、下丘脑的结构

(一)下丘脑的外形与分区



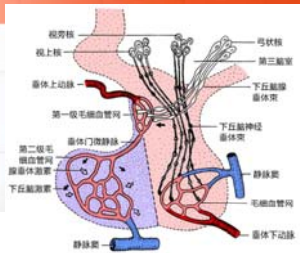
(二)下丘脑的神经元

1. 非神经分泌型：

与体温调节、摄食、心血管活动和行为有关。

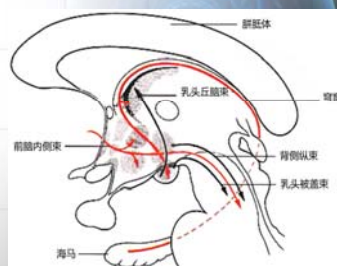
2. 神经分泌型：

- ◇**大神经内分泌细胞**：视上核与室旁核，主干组成下丘脑垂体束，终止于神经垂体，侧枝止于正中隆起。
- ◇**小神经内分泌细胞**：散在分布于促垂体区，止于垂体门脉系统的毛细血管附近。



(三)下丘脑的纤维联系

1. 传入纤维：前脑内侧束、穹隆和杏仁核下丘脑纤维
2. 传出纤维：视上垂体束、室旁垂体束、乳头丘脑束和背侧纵束
3. 联合纤维：两侧联系束是视上联合，同侧下丘脑联系是前脑内侧束。



二、下丘脑合成和分泌的激素

(一)合成催产素和抗利尿激素(储存于垂体后叶)

- ◇**缩宫素 (催产素 OT)**：室旁核
- ◇**抗利尿激素(ADH)**：视上核

(二)合成 释放激素(RH) 和 释放抑制激素(RIH)

1. 释放激素：促进腺细胞分泌

释放抑制激素：抑制腺细胞分泌
化学本质都是多肽

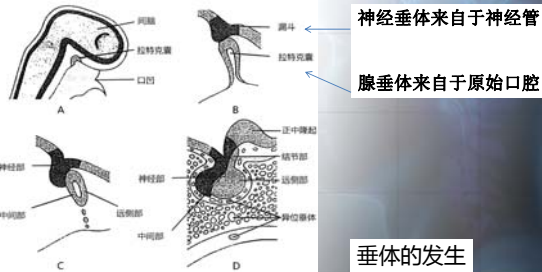
2、下丘脑合成的九种

释放激素和释放抑制激素

- ◇ 促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)
- ◇ 促性腺激素释放激素(Gonadotropin RH, GnRH)
- ◇ 促甲状腺激素释放激素(Thyrotropin RH, TRH)
- ◇ 生长激素释放激素和生长抑素(Growth hormone RH GHRH; HRIH)
- ◇ 催乳素释放激素和抑制激素(Prolactin RH, PRH; PRIH)
- ◇ 促黑激素释放激素和抑制激素(Melanophore stimulating hormone RH, MRH; MRIH)

第二部分 垂体的结构与释放的激素

为什么垂体分为神经垂体和腺垂体两部分？



为什么除了下丘脑内分泌调节，还要有垂体的内分泌调节？

一、垂体的结构

(一)垂体的大体解剖

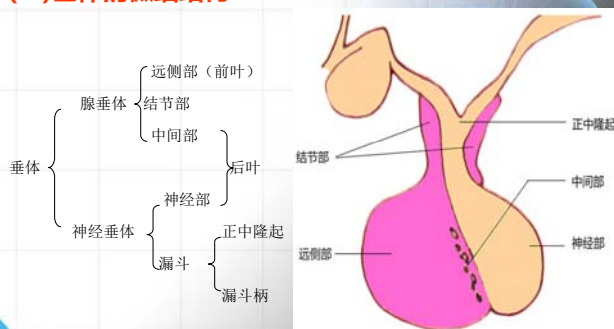
位于颅底蝶鞍的垂体窝内

垂体椭圆形
大小约 1.0*1.5*0.5 cm
重约 0.5-0.6 g

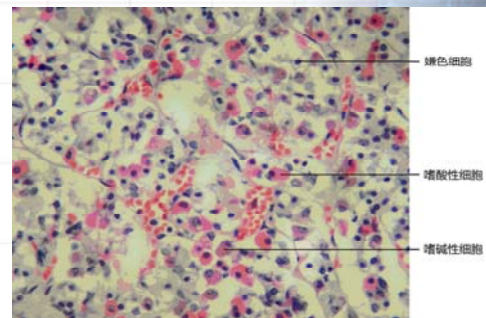


为什么垂体长在这个位置？

(二)垂体的微细结构



1. 腺垂体



垂体远侧部光镜图

远侧部

生长激素分泌细胞

催乳激素细胞

嗜酸性细胞

促甲状腺素细胞

促肾上腺皮质激素细胞

促性腺激素细胞

嗜碱性细胞

中间部

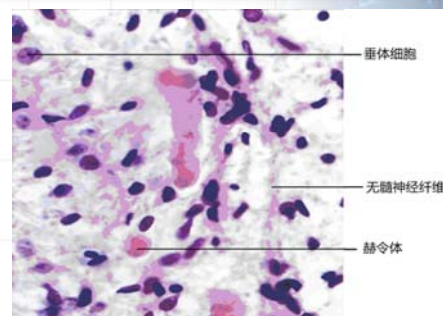
黑素细胞刺激素细胞

嗜碱性细胞

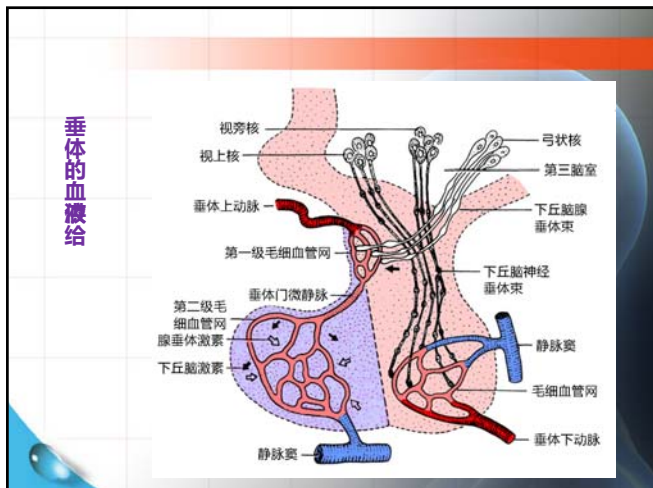
结节部

嫌色细胞

2. 神经垂体



垂体神经部光镜图



二、垂体释放的激素

(一) 垂体前叶释放的激素

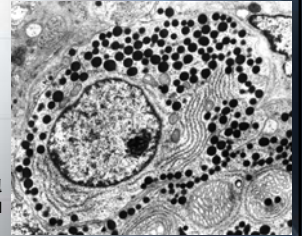
1. 有靶腺：ACTH、FSH/LH、TSH

① 促肾上腺皮质激素(ACTH)：

促进肾上腺皮质束状带合成和分泌糖皮质激素。

促肾上腺皮质激素细胞分泌ACTH和LPH

—— 促激素



② 促性腺激素：

- ◇ 卵泡刺激素(FSH)：刺激卵泡的生长发育，产生卵子；促进卵泡分泌雌激素；促进睾丸曲细精管产生精子。
- ◇ 黄体生成素(LH)：促进排卵；促进黄体生成，刺激黄体分泌雌激素和孕激素；刺激睾丸间质细胞分泌睾酮。

③ 促甲状腺素激素(TSH)：促进甲状腺激素的合成和释放。

2. 无靶腺：GH、PRL、MSH

(1) 生长激素(growth hormone, GH)

是维持机体基础生长和代谢的必要激素

1) GH的理化特性及生理功能

结构：191aa，分子量22kD

结构与催乳素相似，泌乳始动作用。

分泌：节律性脉冲式释放

入睡后(1h高峰)↑，青年↑，老年↓

生长激素生理作用：

① 促进生长：促进骨骼、肌肉、内脏等生长。

- ◇ 侏儒症：幼年时GH分泌不足。表现为身材矮小，智力正常。
- ◇ 巨人症：幼年时GH分泌过多。
- ◇ 肢端肥大症：成年时GH分泌过多。

② 调节代谢：

- ◇ 促进蛋白质合成；
- ◇ 促进脂肪分解；
- ◇ 升高血糖。



2) 生长激素分泌的调节

① 下丘脑的调节作用：生长激素释放激素(GHRH)和生长抑素(GHIH, SS)双重调节。负反馈。

GHRH是GH分泌的经常性调节者

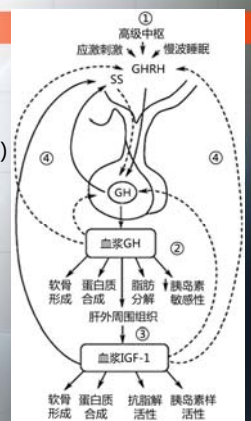
② 代谢因素的影响：低血糖最有效

③ 其他激素的影响：

雌激素或睾酮 → GH↑ (青春期)

皮质醇 → GH↓

④ 睡眠时相的影响：慢波睡眠 → GH↑



(2) 催乳素(prolactin, PRL)

因刺激乳腺泌乳作用而得名，但其生理功能十分广泛

1) 催乳素的作用

- ①对乳腺的作用：促进乳腺发育，引起并维持泌乳。
- ②对生殖活动的调节作用：双向调节(剂量依赖型)
生理意义学意义在于防止哺乳期女性的排卵
- ③参与应激反应：应激 → PRL↑
- ④免疫调节作用：促进淋巴细胞增值，增加抗体产量。

2) 催乳素分泌的调节：

PRL的分泌受下丘脑 催乳素释放激素(PRF) 和 催乳素释放抑制激素(PIF)的双重调节。

以PIF的抑制为主。



(3) 促黑激素(MSH)

α -MSH、 β -MSH (主要)、 γ -MSH三种

作用：

促进黑素细胞内的酪氨酸转化为黑色素

调节：

MIF 和 MRF双重调节



乌克兰的白化病模特
Nastya Zhidkova

总结：垂体前叶释放的激素



一黑二生三促

一黑：促黑激素(MSH)

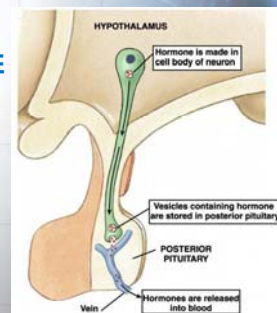
二生：生长素(GH)
催乳素(PRL)

三促：促甲状腺激素(TSH)
促肾上腺皮质激素(ACTH)
促性腺激素(LH、FSH)

(二) 垂体后叶释放的激素

1. 缩宫素(OT) 和 抗利尿激素(ADH)的来源及其理化特性

垂体后叶的神经部，储存有下丘脑神经内分泌细胞合成的OT和ADH，当机体需要时，垂体后叶将这两种激素直接释放放入血液循环。



2. OT和ADH的功能及其分泌的调节

(1)OT(缩宫素, 催产素)

功能:

①促进子宫收缩: 雌激素加强此作用, 孕激素相反。

②刺激乳腺排乳: 分娩后排乳的关键激素。

*射乳反射: 神经内分泌反射 - 肌上皮细胞收缩

垂体激素的释放、心血管功能、痛觉调制、行为活动、学习记忆和应激反应

调节:

分娩时胎儿对子宫颈的机械扩张刺激, 经正反馈调节。

(2)ADH(抗利尿激素, 血管升压素)

功能:

①生理情况下, 促进肾对水的重吸收, 抗利尿作用明显。

②在大失血的情况下, 血中抗利尿激素浓度显著升高时, 才表现出缩血管作用。

*V1R: 血管平滑肌 $\rightarrow IP_3$ 和 $Ca^{2+} \rightarrow$ 血管收缩 \rightarrow 血压

*V2R: 肾远曲小管和集合管上皮细胞 $\rightarrow cAMP \rightarrow$ 水通道蛋白镶嵌到上皮 \rightarrow 细胞管腔膜上 \rightarrow 形成水通道 \rightarrow 重吸收

调节:

血浆晶体渗透压(更重要) 和 血容量变化

第三部分 下丘脑-垂体-靶腺之间的调节

一、下丘脑-垂体-靶腺轴

◇下丘脑-腺垂体-甲状腺轴

◇下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴

◇下丘脑-腺垂体-性腺轴

反馈调节:

长环反馈

短环反馈

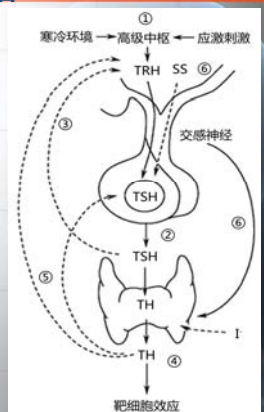
超短反馈



二、下丘脑-腺垂体-甲状腺轴

下丘脑释放的TRH通过垂体门脉系统刺激腺垂体的促甲状腺细胞分泌TSH, TSH在刺激甲状腺合成和分泌甲状腺激素、腺体细胞增生。

血液中游离的甲状腺激素达到一定水平时, 又通过负反馈机制抑制TSH和TRH的分泌, 从而实现外周激素的稳态反馈控制。



三、下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴

下丘脑释放的CRH和VP通过垂体门脉系统刺激腺垂体的促肾上腺皮质细胞分泌ACTH, ACTH再刺激肾上腺皮质束状细胞分泌糖皮质激素。

血液中的糖皮质激素可以反馈作用于下丘脑和腺垂体, 抑制下丘脑CRH和腺垂体ACTH的分泌, 从而维持体内糖皮质激素水平的稳态。

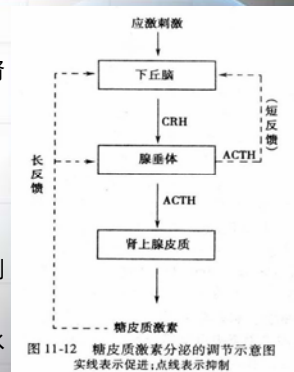
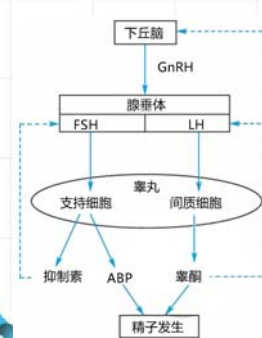


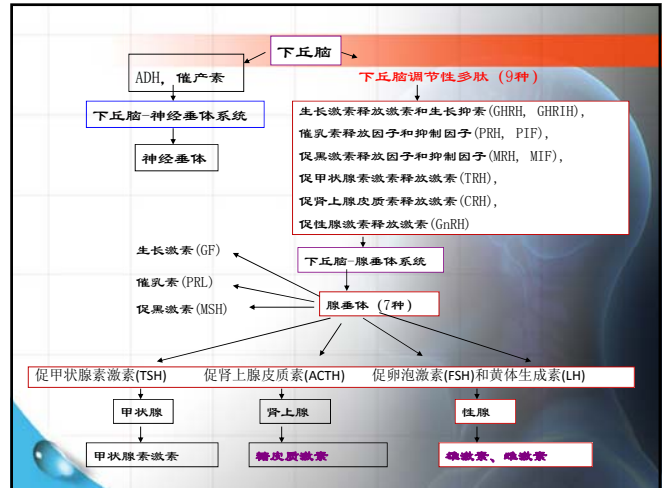
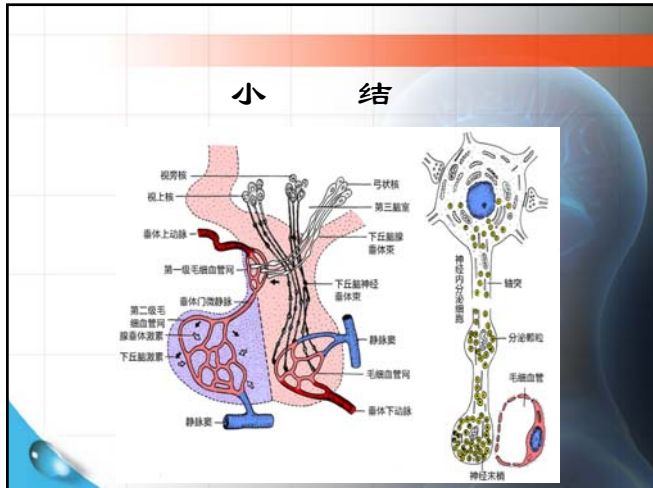
图 11-12 糖皮质激素分泌的调节示意图
实线表示促进, 点线表示抑制

四、下丘脑-腺垂体-性腺轴

丘脑-腺垂体-睾丸轴

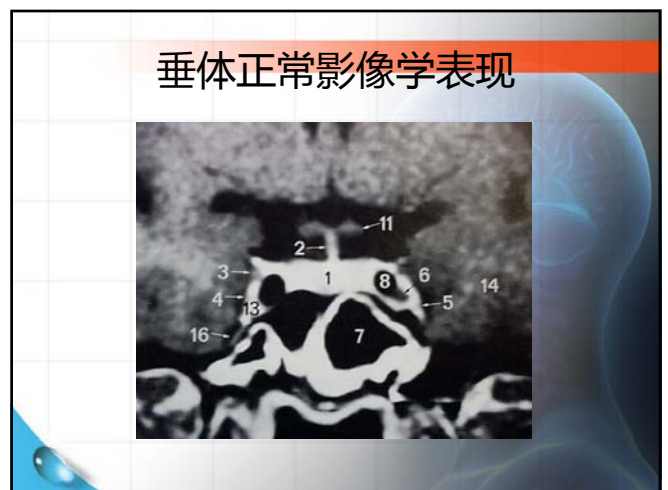
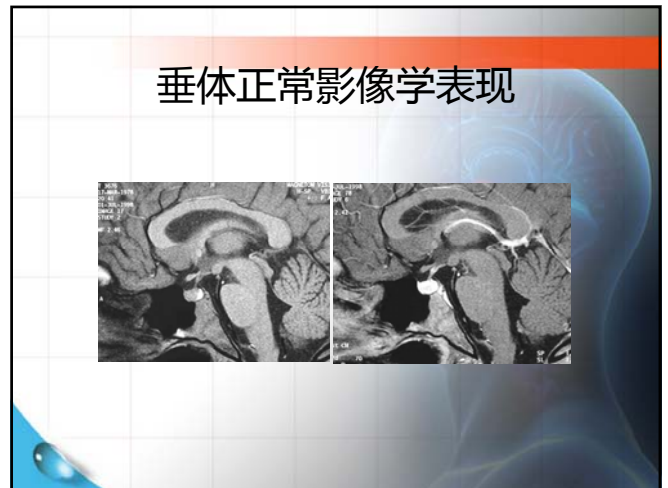
下丘脑-腺垂体-卵巢轴





第四部分 垂体的影像学检查方法

- X线
- CT
- MRI
- MRI为首选的影像学方法
- 冠状位及矢状位薄层、小FOV
 - 2~3mm层厚, FOV = 15cm
 - T1WI及T2WI
 - 动态增强成像



垂体病变

- 垂体发育低下 和 垂体侏儒
- 垂体增生
- 垂体腺瘤
- 垂体囊肿
- 空泡蝶鞍
- 垂体炎症

第五部分 下丘脑及垂体的疾病

一、下丘脑垂体后叶疾病

(一)尿崩症

概念：由于抗利尿激素(ADH)缺乏或减少而出现多尿、低比重尿、烦渴和多饮等的临床综合征。

病因与分类：

- ①因垂体后叶释放ADH不足
- ②肾小管对血内正常ADH水平缺乏反应
- ③下丘脑-垂体后叶轴的肿瘤、外伤、感染
- ④原因不明，特发性



临床表现

- **多尿：**2.5~20L/24h
- **烦渴，多饮：**饮水量5~20L/24h
- **部份病人失水征，高钠血症**
 - 部份病人水中毒
- **原发病的临床表现**
- **20y前发病多伴生长发育迟缓，不同程度垂体前叶功能↓**

辅助检查

- **尿比重：**多 < 1.005，部份达1.010
- **血渗透压正常或增高**
- **尿渗透压降低：**< 300mOsm/kgH₂O
- **高渗盐水试验：**
 - 3%盐水0.1ml/kg/min滴注

辅助检查

- **禁水加压素试验**
- **原理：**
 - **正常人：**禁水→血容量↓→AVP分泌↑→尿量减少，尿渗透压↑，血渗透压无改变
 - **中枢性尿崩：**禁水→血容量↓→AVP分泌不足→尿量不明显减少，尿渗透压不↑，血渗透压可升高→**对加压素有反应**

辅助检查

- **禁水加压素试验**
- **肾性尿崩症：**禁水→血容量↓→对AVP反应不足→尿量不明显减少，尿渗透压不↑，血渗透压可升高→**对加压素无反应**

辅助检查

- 禁水加压素试验
- 方法:
 - ①先测3天尿量以估计禁水时间
 - ②禁水前测:体重, 血压, 尿比重, 血尿渗透压
 - ③每1~2h检测体重, 血压, 尿比重, 尿渗透压1次, 最长维持18h
 - ④至:血压明显↓, 或体重↓>3%, 或有明显精神症状, 或至“平台期”
 - ⑤检测所有指标后, 加压素5U皮下注射, 1h后, 再测所有指标

辅助检查

- 禁水加压素试验
- 注意事项:
 - ①与病人充分沟通, 取得病人配合
 - ②试验过程密切观察病人
 - ③不禁食
 - ④检测尿比重时, 注意进行室温校正
 - ⑤明显高血压或有心脏病慎用加压素, 怀孕或未排嗜铬瘤者禁用

辅助检查

- 禁水加压素试验
- 结果分析:
 - ①正常人:禁水后尿量渐少, 尿渗透压渐高, 血渗透压不变, 可耐受18h, 注射加压素后尿渗透压不变
 - 长期精神性烦渴患者可呈现不正常反应
 - ②完全性中枢性尿崩症:
 - 血渗透压>300mOsm/kgH₂O
 - 尿渗透压<血渗透压
 - 注射加压素后尿渗透压↑>50%

辅助检查

- 禁水加压素试验
- 结果分析:
 - ③部份性中枢性尿崩症:
 - 血渗透压<300mOsm/kgH₂O
 - 尿渗透压/血渗透压>1, <1.5
 - 注射加压素后尿渗透压↑9~50%
 - ④肾性尿崩症:
 - 禁水反应与中枢性相同
 - 注射加压素后尿渗透压↑<9%

辅助检查

- 血AVP检测
- 影像学检查
 - 蝶鞍X光检查
 - 垂体CT或MRI (诊断价值更高)
 - 垂体后叶高信号消失: 中枢性尿崩特征改变
- 其它检查: 电解质、肾功能、激素
- 眼底检查

(二)性早熟症



概念: 是因中枢神经系统疾病 (如脑肿瘤、脑积水等) 或遗传异常而使下丘脑-垂体过早分泌释放促性腺激素所致, 表现为女孩6岁~8岁、男孩8岁~10岁前出现性发育。

性早熟诊断

二、垂体前叶功能亢进与低下

(一) 垂体性巨人症及肢端肥大症

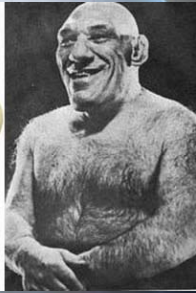
多由垂体生长激素细胞腺瘤分泌过多的生长激素所致。

如果在**青春期以前**发生，骨骼未闭合时，各组织、器官、骨骼和人体按比例过度生长，身材异常高大(但生殖器官发育不全)，称为**垂体性巨人症**。

最近网络爆火的“史上最萌身高差”巴西姑娘席尔瓦患上巨人症，身高2.06米



如果在**青春后期**发生，骨骼已闭合，表现为头颅增厚，下颌骨、眶上嵴及颧骨弓增大突出，鼻、唇、舌增厚肥大，皮肤增厚粗糙，面容特异，四肢手足宽而粗厚，手(足)指(趾)粗钝，称之为**肢端肥大症**。



怪物史莱克的原型是一位罹患肢端肥大症的著名摔跤手

OGTT GH抑制试验

是肢端肥大症的诊断依据和活动性判断指标

- GH水平测定采用口服糖耐量抑制试验(OGTT)，观察**GH谷值**。
- 选择灵敏度 $<0.05\mu\text{g/L}$ (0.002 nmol/L)的GH检测方法。
- 国际上诊断肢端肥大症OGTTGH抑制试验谷值的切点为 $1\mu\text{g/L}$ 。
- 目前我们仍沿用传统的生化诊断标准即口服75g葡萄糖后血清GH $<1\mu\text{g/L}$ 。

葡萄糖负荷试验的方法

- 体重 $\leq 80\text{ kg}$, 75 g(或100 g)
- 体重 $> 80\text{ kg}$, 按每千克体重给予葡萄糖1.25 g
- 口服葡萄糖耐量试验(OGTT), 0 min、30 min、60 min、120 min及180 min分别取血测定血糖及GH水平
- 糖尿病的患者可以用进餐代替葡萄糖。

结果判断

正常：

血糖峰值超过空腹值的50%，GH水平 $\leq 0.05\text{ nmol/L}$
空腹或随机GH 或1天多次GH $\leq 0.05\text{ nmol/L}$

异常：

若 $>0.05\text{ nmol/L}$ 时须行葡萄糖负荷试验确定诊断

建议选用灵敏度 $\leq 0.002\text{ nmol/L}$ 的GH检测方法

血清IGF-1水平是肢端肥大症最敏感、最可信的诊断指标

血清IGF-1水平高于同年龄、同性别的正常人均值2个标准差以上时,判断为血清IGF-1水平升高。

- 血清中99%的IGF-1与其结合蛋白(IGFBP)结合。
- 血中IGFBP会干扰IGF-1的检测,所以在进行血清IGF-1水平测定时,对血样品的保存(应该在取血后1h内分离血清冻存或测定)。
- 当血清GH水平和IGF-1水平不一致,其中1项正常时,要重复这2项指标的测定,并要密切随诊观察,定期测定二者水平。

肢端肥大症的生化诊断标准:

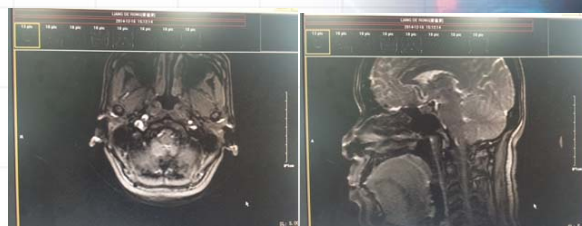
- GH: OGTT试验中, GH谷值 $>1\mu\text{g/L}$
- IGF-1: 高于同年龄, 同性别正常人水平的2个标准差

影像学检查

- MRI和CT
- MRI优于CT

肢端肥大症

- 垂体大腺瘤、肢端肥大症



治疗方法

- 手术治疗 首选治疗方法

经蝶窦手术切除

开颅手术

优势: 50%~70%病例可一次性治愈
立即降低血GH水平, 缓解肿瘤压迫。
辅助放疗、药物治疗或二者联用以获得最佳疗效。
获得组织标本进行病理

药物治疗

- 生长抑素(SST)类似物
奥曲肽长效制剂(善龙)
兰瑞肽
- 多巴胺激动剂
- GH受体拮抗剂

(二)催乳素过高血症（垂体泌乳素瘤）

病因：

- ①垂体催乳激素细胞腺瘤分泌过多的催乳素(PRL)
- ②下丘脑病变或药物所致

表现：

溢乳-闭经综合征，表现为女性闭经、不育和溢乳，男性性功能下降，少数也可溢乳。

垂体瘤—催乳素瘤

• 诊断

- 血清PRL一般 $>200\text{ }\mu\text{g/L}$ ， $>300\text{ }\mu\text{g/L}$ 时可确诊
- PRL $<200\text{ }\mu\text{g/L}$ 时应除外药物作用、原发性甲减、慢性肾衰和下丘脑病变
- 影像学检查：MRI、CT（MRI可发现直径3mm的微腺瘤，并可以显示下丘脑结构）

第七版内科学

垂体瘤—催乳素瘤

• 诊断

- 血清PRL $>500\text{ }\mu\text{g/L}$ → 巨催乳素瘤
- 血清PRL $>250\text{ }\mu\text{g/L}$ → 催乳素瘤
- 注：特定的药物包括利培酮、胃复安等可使血清PRL $>200\text{ }\mu\text{g/L}$ ，但并不存在肿瘤

A prolactin level greater than $500\text{ }\mu\text{g/liter}$ is diagnostic of a macroprolactinoma (17). Although a prolactin level greater than $250\text{ }\mu\text{g/liter}$ usually indicates the presence of a prolactinoma, selected drugs, including risperidone and metoclopramide, may cause prolactin elevations above $200\text{ }\mu\text{g/liter}$ in patients without evidence of adenoma

Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011

血PRL异常升高

- 由于血PRL水平受许多生理因素和应激的影响，因此确诊高PRL有严格的采血要求
 - 安静（休息1小时）、上午10~11时采血测定PRL水平升高超过正常
 - » 轻度升高的患者需两次重复测定确定
- 需注意一些临床表现和血PRL水平不一致的情况
 - PRL水平升高，而没有高PRL血症的临床表现：考虑巨泌乳素血症
 - » 检查标本在测定前应该经聚乙二醇（PEG）沉淀可鉴别
 - 临床高PRL症状明显，而实验室检查测定值却很低或正常：考虑PRL水平太高超过了实验室所能测定的范围
 - » 需采用倍比稀释的方法重复测定患者的血清PRL水平

病史采集

- 需要针对性地从高催乳素血症地生理性、病理性和药理性原因（具体见前）这三方面了解病人地有可能相关的病史，包括：
 - 月经史、分娩史、手术史和既往病史
 - 服用抗精神病药物、镇静药、止吐药、胃动力药吗丁啉、抗高血压药或避孕药史
 - 采血时有无应激状态（如运动、性交、精神情绪波动或盆腔检查等）

影像学检查

可疑高催乳素血症的患者均需进行鞍区影像学检查

- MRI：首选
 - 特点：对软组织分辨率高，可以多方位成像，在垂体微小腺瘤的检出、鞍区病变的定性和定位诊断、治疗随访等各个方面都明显优于CT，并且无放射线损伤，可以多次重复进行
 - 增强、动态扫描可提高微腺瘤的检出率
- CT扫描：无条件行MRI的情况下，考虑使用
 - 特点：软组织分辨率方面不及MRI，常不能显示小的病变，如垂体微腺瘤；但是对于较大病变的诊断，CT可以满足临床的需要；并且CT对显示钙化、骨质结构的改变较MRI更敏感



垂体瘤—催乳素瘤

治疗

- 对于有症状的微腺瘤和大腺瘤，推荐使用多巴胺激动剂治疗，首选卡麦角林
- 卡麦角林更有效降低PRL水平，缩小肿瘤体积

卡麦角林疗效优于溴隐亭的原因并不清楚，可能是与卡麦角林对于多巴胺受体结合位点有更高的亲和力有关，并且卡麦角林副作用的发生率更少，病人的依从性相对更好。

It is unclear why cabergoline is more effective than bromocriptine, but the greater efficacy may be explained by the fact that cabergoline has a higher affinity for dopamine receptor binding sites. Because the incidence of unpleasant side effects is lower with cabergoline, drug compliance may be superior for this medication (75). No clinical trials have directly

Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011

(三)垂体性侏儒症

病因：

垂体前叶分泌生长激素(GH)部分或完全缺乏(常伴促性腺激素缺乏)所致儿童期生长发育障碍性疾病。

表现：

骨骼、躯体生长发育迟缓，体型停滞于儿童期，身材矮小，皮肤和颜面可有皱纹，常伴性器官发育障碍，但智力发育正常。



(四)Simmond综合征

由于炎症、肿瘤、循环障碍、损伤等使垂体前叶各种激素分泌障碍的一种综合征，导致相应的靶器官如甲状腺、肾上腺、性腺等的萎缩，病程呈慢性经过，以出现恶病质、过早衰老及各种激素分泌低下和产生相应临床症状为特征。

(五)Sheehan综合征

是垂体缺血性萎缩、坏死，前叶各种激素分泌减少的一种综合征，多由于分娩时人出血或休克引起，典型病例于分娩后乳腺萎缩、乳汁分泌停止，相继出现生殖器官萎缩、闭经，甲状腺、肾上腺萎缩，功能低下，进而全身萎缩和老化。

三、垂体肿瘤

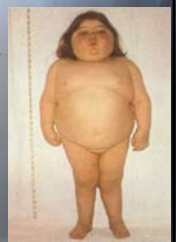
(一)垂体腺瘤(pituitary adenoma)

临床表现:

- ①分泌某种过多的激素，表现相应的功能亢进
- ②肿瘤浸润、破坏、压迫垂体，使其激素分泌障碍，表现为功能低下
- ③肿瘤压迫视神经表现为视野损失、视力下降或失明

根据免疫组织化学、电镜，结合形态和功能特点

- ①催乳素细胞腺瘤：最多，约占30%，溢乳—闭经综合征
- ②生长激素细胞腺瘤：约占25%，巨人症或肢端肥大症
- ③促肾上腺皮质激素细胞腺瘤：约占15%，Cushing综合征和Nelson综合征



- ④促性腺激素细胞腺瘤：约占5-15%，
性功能减退或无症状
- ⑤促甲状腺细胞腺瘤：约占1%，
大多数病人有甲状腺功能低下，
仅少数病人伴“甲亢”及血中TSH升高
- ⑥多种激素细胞腺：约占10%，
多数为GH细胞及PRL细胞混合腺瘤，
瘤细胞染色呈多样性
- ⑦无功能性细胞腺瘤：为嫌色瘤细胞构成

(二)垂体腺癌(Pituitary carcinoma)

少见，目前没有统一的诊断标准。
单纯从瘤细胞形态很难区别腺瘤和腺癌。

有人认为，明显侵犯脑组织或通过脑脊液脑内播散转移，或通过血道颅外转移者，不论其形态如何都是恶性表现；

如果核异型性明显，核分裂像显著增多，且向周围组织侵犯或向蝶鞍区扩大，甚至导致骨质缺损，可考虑诊断恶性。



生殖激素测定的临床应用

广东省中医院内分泌科
刘振杰



1




内容


- 性激素概览
- 女性激素系统
- 性激素临床应用




2



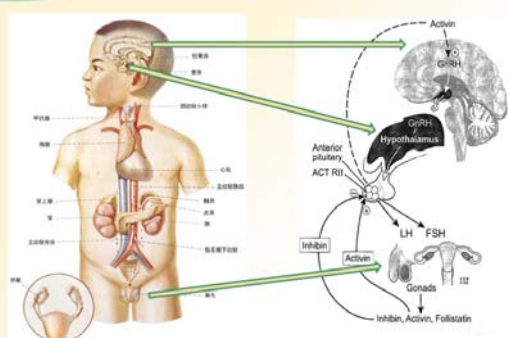
- 一切生殖均是在生殖激素的严密调控下进行的，生殖内分泌包括性腺轴各级之间，激素与激素之间，激素与生殖活动之间的关系。
- 所谓性腺轴即下丘脑—垂体—性腺—附性器官生殖系统。



3


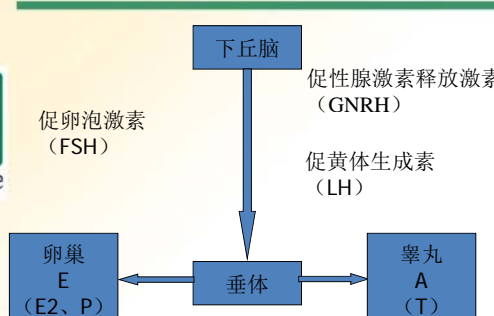



性激素生理分泌图解




性激素生理介绍

4

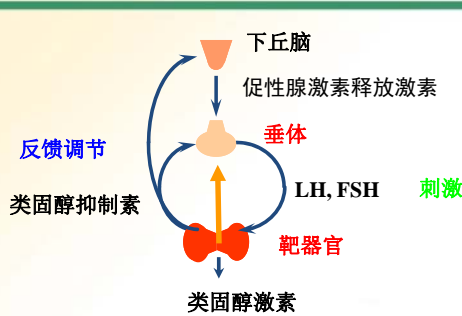






5



人体下丘脑-垂体-性腺轴





6



人体主要生殖激素

◇**垂体促性腺激素：**

促黄体生成素 (LH)

促卵泡刺激素 (FSH)

◇**性激素：**

雌激素- (E₂)

孕激素- (PROG)

雄激素- (TESTO)

◇**垂体催乳素 (泌乳素) (PRL)**



Reproductive

7



性激素的分类和运送模式

■ **蛋白质激素 (肽类激素)**

- 促性腺素释放激素 (GnRH)
- 促卵泡素 (FSH)
- 促黄体素 (LH)
- 泌乳素 (PRL)
- 抑制素 (Inh)
- 人绒毛膜促性腺激素 (hCG)

⇒ 可溶于血液，运输中不需要载体

■ **类固醇激素 (胆固醇衍生物)**

- 雄激素性：睾酮、硫酸脱氢表雄酮等
- 雌激素：雌二醇、未结合雌三醇等
- 孕激素：孕酮等

⇒ 脂溶性，不能在血液中溶解，运输中需与载体结合，以激素-载体复合物的形式运输

性激素生理介绍

8



性激素检测临床意义

临床科室	针对患者	诊断领域
妇产科	胎儿/孕妇	产前筛查
儿科	儿童	激素功能检测
内分泌科		
家庭遗传科		
家庭遗传科	成年女性	激素水平检测
内分泌科		
妇产科		
生殖保健科		
肿瘤科		
家庭遗传科	成年男性	激素水平检测
内分泌科		
泌尿科		
生殖保健科		
内分泌科	老年人	激素功能检测

9



常见性激素测定的目的

- 辅助诊断月经紊乱、闭经的原因
- 判断体内激素水平是否真正处于绝经期
- 激素替代治疗 (HRT) 时的体内激素监测
- 性早熟的辅助诊断
- 不孕不育的诊断和治疗
- 其他需要测定激素的情况

10



生殖激素测定中需注意的问题

- 目前国内尚无完整的、统一的妇产科内分泌性激素测定值
- 检查基础性激素前至少一个月不能用性激素类药物
- 年龄、周期、时间段
- 综合判定结果



Reproductive

11




女性性激素系统



12


青春期前



- 类固醇类性激素水平在出生后5-7天降至最低并维持到青春期
- 出生后2-5个月内，**LH和FSH**达到峰值，随后降低至低值直到青春期
- 两性性激素水平相似， $LH > FSH$
- 肾上腺雄激素水平在6-7岁时开始上升并保持至青春期末期
- 肾上腺雄激素是雌激素生物合成的前体

13

青春期



下丘脑

- 开始脉冲式释放GnRH

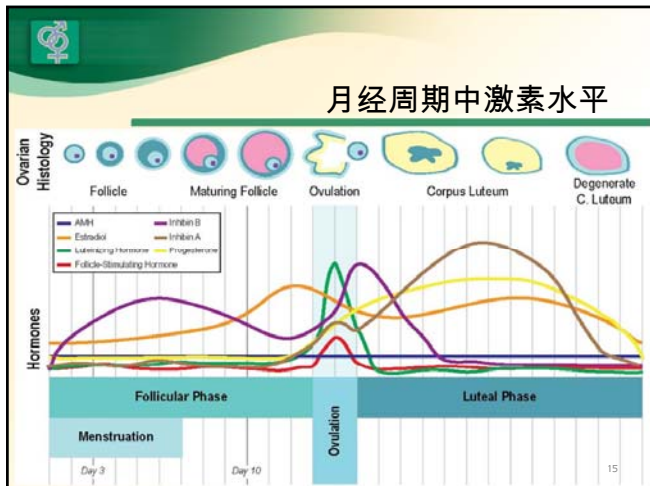
垂体

- 连续几年脉冲式分泌LH和FSH，并逐渐增加

卵巢

- 增长分泌雌激素和孕激素
- 刺激子宫、乳房等第二性征的发育

14



黄体期

受精卵

- 如果受精，它会在排卵后6-12天游到子宫腔并着床
 - hCG 产生
 - 保持黄体持续产生孕酮
 - 激素通过妊娠试验检测
- 如果没有受精，就没有hCG产生，黄体消耗
 - 孕酮水平下降同时经期开始
 - FSH水平重新开始升高

16

绝经期



连续12个月没有月经

- 平均年龄51岁
- 因为雌二醇下降造成临床表现
- 围绝经期过渡
 - 在停经的2-15年前
 - 月经周期
 - 不规则或停止排卵
 - 激素水平
 - FSH 增长
 - LH 正常
 - E2和Prog下降

17

绝经后



激素水平

- FSH和LH明显升高

类固醇类激素水平

- 雌激素水平明显下降
- 雄激素水平轻微下降


18




生殖激素的临床应用



19




生殖激素测定与临床应用



促性腺激素 (LH, TSH)

主要与卵巢、睾丸细胞受体结合，直接参与调控性腺功能，促进性腺激素的合成和细胞的增生。

20



LH黄体酮

LH 由垂体产生

- 女性
 - 与FSH协同促进卵泡成熟
 - 促进孕酮的产生
 - 年龄和月经对LH影响很大
- 男性
 - 有助于精子的产生
 - 控制睾酮的水平

21




FSH卵泡刺激素

FSH 由垂体产生

- 女性
 - 刺激卵泡的产生
 - 刺激雌激素的产生
 - 年龄和月经对FSH影响很大
- 男性
 - 有助于精子的产生
 - 控制睾酮的水平


22



LH、FSH的临床应用


- 青春期早发育或者晚发育
- 无月经
- 卵巢多囊综合症
- 原发卵巢功能障碍
- 原发女性机能亢进
- 不孕不育
- 绝经期
- 性腺损伤 (降低)
- 垂体损伤 (升高)

23



LH、FSH的临床应用 - 闭经部位的诊断

育龄妇女LH、FSH持续低于参考值下限




- ◇ 下丘脑功能障碍 - GnRH↓;
- ◇ 脑垂体功能障碍 - 席汉氏症等

LRH垂体兴奋试验:

- ◇ 若LH、FSH升高但反应迟缓为下丘脑性闭经;
- ◇ 若LH、FSH弱反应或无反应为垂体性闭经;
- ◇ 若LH、FSH过度反应则提示卵巢功能衰竭;

24




LH、FSH的临床应用 - 闭经部位的诊断

育龄妇女LH、FSH持续高于参考值上限

◇**卵巢功能障碍**：
高FSH伴高LH，则卵巢功能衰竭非常肯定；

◇**高促性腺激素型性功能低下**：
FSH、LH水平显著升高，男性伴T和T/LH比值低，女性雌二醇<30pg/ml或闭经则提示为高促性腺激素型性功能低下；

25



LH、FSH的临床应用 - 闭经部位的诊断

育龄妇女LH、FSH持续高于参考值上限

◇**多囊卵巢综合症**：
LH/FSH 为 2.5-3 为多囊卵巢综合症的诊断指标之一；

26



LH、FSH的临床应用

育龄妇女LH、FSH持续高于参考值上限

◇**性早熟**：青春儿童LH、FSH和T同时升高提示真性早熟；若LH、FSH不升高，T稍高但T代谢产物和血尿皮质醇升高，提示假性早熟；

◇**预测排卵**：在月经周期中，LH和FSH上升高峰达24小时之后形成排卵，LH峰一出现则预报24-36小时排卵，在月经周期第8天连续监测LH和FSH可预测排卵时间；

27



附血清LH、FSH 参考值： (mIU/ml)

		FSH	LH
女性	卵泡期	3.5-12.5	2.4-12.6
	排卵期	4.7-21.5	4.0-95.6
	黄体期	1.7-7.7	1.0-11.4
	绝经期	25.8-134.8	7.7-58.5
男性		1.5-12.4	1.7- 8.6


28



性激素测定与临床应用

性激素：卵巢主要合成及分泌两种女性性激素-雌激素和孕激素；同时亦合成与分泌少量的雄激素；除卵巢外，肾上腺亦能分泌少量雌激素和孕激素；

29



Estradiol 雌二醇

- 雌激素中的主要的生物活性部分
- 在女性体内作用
 - 维持女性第二性征
 - 子宫发育，刺激生成子宫颈粘液，增加子宫颈弹性
 - 对下丘脑-垂体有正负反馈作用
- 在男性体内作用
 - 女性化
 - 乳房发育

30

血清雌二醇 参考值: (pmol/ml)			
	女性	卵泡期	46 — 607.6
		排卵期	314.9—1828
		黄体期	60.9—774.6
		绝经期	18.4—200.9
	男性		28.1—156.3

雌二醇水平降低-闭经

◇**下丘脑-垂体功能障碍**: 血清FSH ↓
 主要见于垂体前叶疾病: 席汉氏综合症时高浓度的PRL直接抑制卵巢合成与分泌雌二醇;

雌二醇水平降低

◇**卵巢功能障碍**: 血清 FSH ↑

A **原发性卵巢疾病**: 病人无卵巢或卵巢发育不全, 雌激素分泌缺乏, 促性腺激素分泌增多;

B **卵巢机能早衰**: 妇女发育成熟后于35岁以前出现功能衰竭, 雌激素分泌降低;

C **妊娠高血压综合症**: 症状严重时, 雌激素降低, 特低者提示有胎死宫内的可能;

雌二醇水平升高

◇**卵巢功能性肿瘤**:
 FSH正常 颗粒细胞-卵泡膜细胞瘤, 性腺细胞瘤卵巢直接大量分泌雌二醇;


◇**肝硬化**:
 肝脏是雌激素灭活的主要场所, 肝硬化时雌激素灭活减少;

◇**多胎妊娠**:
 多胎妊娠时, 胎盘合成雌激素增高;


Progesterone 孕酮

- 卵巢、胎盘和肾上腺胆固醇合成
- 黄体是孕酮的主要来源
- 妊娠时胎盘合成大量的孕酮
 - 生育能力的评估
 - 监测排卵功能
 - 监测怀孕中的危险因素
 - 怀孕早期黄体不足的检测
 - 宫外孕的一个指标
 - 监测孕酮替代治疗

血清孕酮参考值: nmol/l			
女性	青春期前:	<	2.2
	卵泡期	0.6 -	4.7
	排卵期	2.4 -	9.4
	黄体期	5.3 -	86
	绝经期	0.3 -	2.5
男性		0.7 -	4.3




孕酮生理效应：




- ◇促进子宫内膜向分泌期的转化，为受精卵着床做准备；
- ◇松弛子宫肌，降低前列腺素和催产素的反应性；
- ◇抑制腺垂体促性腺激素的合成；
- ◇致热作用：正常妇女排卵后基础体温可升高0.5-1度，并在黄体期维持此水平，临床上常将基础体温的变化作为判断有无排卵期的一个标志

37




孕酮体内浓度特点：




- ◇正常妇女月经周期中，PROG含量以黄体期最高，卵泡期最低；
- ◇正常妊娠自第11周开始，PROG含量升高；先兆流产时，PROG含量仍为高值；若有下降趋势，则有流产可能；

38




孕酮水平降低




- ◇**黄体期，孕酮低于正常周期水平：**
A 卵泡发育不良；B 黄体功能不全；
- ◇**孕酮持续低水平，无周期性变化：**
主要原因为排卵障碍；
临床表现不孕和月经紊乱；
- ◇**胎儿发育迟缓及死胎；**

39




孕酮水平升高



- 与HCG同时测定协同诊断妊娠
孕酮水平升高，HCG浓度比正常相同周期水平低，宫外孕可能；
- 孕酮呈病理性升高：
●常见于葡萄胎、绒癌、卵巢颗粒层膜细胞，卵巢直接分泌孕酮，升高浓度大；
●其次如原发性高血压病、先天性肾上腺增生也可增高，上升幅度小；

40



雄激素

- 主要睾丸酮（Testo）、二氢睾丸酮（DHT）
- 由睾丸间质细胞合成；其次脱氢睾酮、脱氢表雄酮等衍生物来源于肾上腺皮质
- 睾酮（Testo）是正常男、女性血循环中最主要的雄激素；

41



Testosterone 睾酮

男性

- 水平降低
 - 性腺机能减退
 - 肾衰竭、肝硬化等疾病
- 水平上升
 - 下丘脑-垂体-睾丸功能紊乱

• 女性

- 水平升高
 - 卵巢多囊综合征
 - 卵巢和肾上腺肿瘤
 - 先天性肾上腺肿大
 - 下丘脑-垂体-卵巢功能紊乱

42



睾酮生理效应



- ◇ 刺激外生殖器的生长发育，与FSH协同作用以维持正常的生精作用；
- ◇ 刺激男、女第二性征的发育；
- ◇ 合成雌激素的前提；

43



雄激素的分泌与调节



男性：睾丸合成并分泌；

女性：主要由卵巢、肾上腺合成并分泌；

血清睾酮参考值： nmol/L

正常成年男性： 9.9 —27.8

正常育龄妇女： 0.2 —2.86

44



雄激素水平过低-男性性机能减低



依据精液检查、T、FSH、LH基础浓度的测定将男性性机能减低分为：

- ◇ 下丘脑-垂体功能障碍：
精液不正常，T低、LH、FSH降低；
- ◇ 睾丸发育不良或功能障碍：
精液不正常，T低、LH、FSH升高；

45



雄激素水平升高

多囊卵巢综合征-病理：

卵巢产生过多雄激素，从而引起体内多种内分泌系统功能异常改变致不孕；



- ◇ T升高：雄激素转化成雌激素过程受阻，T升高；
- ◇ 多毛症：毛发过度生长，变粗、变硬；
- ◇ 男性化：除表现多毛外，尚有阴蒂肥大、肌肉发达、声音低沉、面部痤疮、女性第二性征减退或消失及闭经等；

46



Prolactin 泌乳素

- 垂体前叶中合成并分泌

作用的靶器官是乳腺，促进乳腺发育，乳汁分泌。

- 在孕期过程中，PRL在增高的雌激素与孕激素协同作用下，使乳腺进入分泌期；

47



Prolactin 泌乳素

• 水平升高

- 下丘脑垂体紊乱
 - 能精确检测垂体肿瘤
- 导致性腺机能减退
- 导致女性的绝经和不孕
- 导致男性的不育
- 食欲减退
- 肾衰竭
- 甲状腺机能减退

• 很少出现水平降低

48



垂体泌乳素升高的原因

- ◇ 下丘脑中PRL抑制因子减少；
多巴胺 (Dopamin DA) 分泌增加；
- ◇ 垂体泌乳素瘤：直接分泌PRL；
- ◇ 甲状腺功能低下：原发性甲减时，TSH上升，TRH（促甲状腺激素释放激素）增多刺激分泌PRL；



49



泌乳素致不孕机理

- ◇ 女-不孕-高PRL致不孕机理：
多巴胺代谢障碍→ LHRH相对分泌不全→ LH的脉冲式分泌和雌激素的正反馈机制障碍→ 导致**卵泡发育不良和排卵障碍**；
- ◇ 男-不育-高PRL致不育机理：
下丘脑—垂体—睾丸轴功能降低，也可使下丘脑释放的GnRH脉冲信号减弱，**造成血T水平下降，垂体LH和FSH分泌减少**，导致生殖功能障碍。



50



PRL升高的程度与临床表现也不同ng/ml

- ◇ 20 - 70:95%有正常周期月经，但存在排卵障碍，LPD；
- ◇ 60 -100:月经紊乱，功血，58% 闭经；
- ◇ 100-300:87%闭经，当PRL达到100时卵巢中的卵泡多数呈萎缩状态；
- ◇ > 300 : 95%闭经；



51



DHEA-S 硫酸脱氢表雄酮

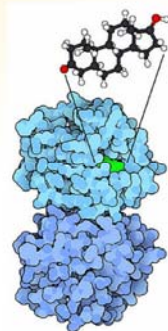
- 女性：全部来自肾上腺皮质
- 男性：95%来源于肾上腺
- 极微弱的雄激素活性，无昼夜波动
- 临床应用：肾上腺来源的雄激素增多
 - Cushing综合征的鉴别诊断
 - 肾上腺疾病的评测
 - 多毛症
 - PCOS
 - 胰腺癌治疗监测

52



性激素结合球蛋白 (SHBG) Sex hormone-binding globulin

- 一种血浆β球蛋白，分子量约100kd
- 肝脏是SHBG主要合成和清除部位
- 对睾酮和雌二醇有高亲和力
- 运输性激素的重要载体
- 其生理作用、临床作用广泛



SHBG的生物特性

53



影响SHBG水平的因素

- 影响SHBG生成的因素：
 - 雌二醇/睾酮的比值调控
 - 甲状腺激素
 - 胰岛素
 - 饮食因素
- SHBG通过雌二醇刺激生成同时受到睾酮抑制
 - 故女性SHBG水平 > 男性
 - 孕妇因为体内雌激素升高而含有高浓度的SHBG

SHBG的生物特性

54



影响SHBG水平的因素

性别	水平升高	水平下降
女性	怀孕	多毛症
	口服避孕药	肥胖
	甲状腺机能亢进	雄激素过剩
	服用抗癫痫药物	多囊卵巢综合症
	肝硬化	肢端肥大症
男性	雄激素不敏感征	女性男性化
	甲状腺机能亢进	雄激素替代疗法
	服用抗癫痫药物	甲减
	肝硬化	
	雄激素不敏感征	

55



生殖激素测定的目的



- ◇辅助诊断月经紊乱；
- ◇了解卵泡发育和排卵情况；
- ◇判断体内激素水平，绝经期诊断；
- ◇男女性早熟的辅助诊断；

56



生殖激素测定的选择



- ◇性早熟者测LH、FSH、 E_2 、T；
- ◇月经紊乱者测 E_2 、PROG；
月经前7-10天采血；
- ◇闭经者测LH、FSH、 E_2 、PRL、TSH；
- ◇更年期综合症者测LH、FSH、 E_2 、PROG；
- ◇妊娠诊断测HCG、PROG；

57



性激素测定项目的选择



- 卵泡期检测：了解卵巢的“基础状态”，检测的内容是全部的六项，不可缺少
- 排卵期检测：卵泡的发育状态。测定FSH、LH、 E_2 、P才有意义
- 黄体期检测：测定 E_2 与P，了解黄体功能

58



生殖激素测定的选择-不孕不育者



- 有月经者：**LH、FSH、 E_2 、P、T、PRL、TSH；
- 检测卵巢储备功能：**
月经周期第3-5天采血测LH、FSH；
- 黄体功能的检测：**
月经周期第21-23天测 E_2 、P；
- 排卵检测：**月经周期第8天连续监测LH、FSH、 E_2 可预测排卵时间；
- 无月经者：**应该检测LH、FSH、 E_2 、PRL、TSH；

59



生殖激素测定与临床应用



生殖激素测定的选择-不孕不育者

男性不育者：T、LH、FSH、PRL；

60



生殖激素测定结果的临床分析

月经紊乱：



- ◇PRL↑、 E_2 ↓、P↓：**高催乳素血症**
 - 卵泡发育与排卵障碍；
- ◇PRL正常，LH、FSH水平增高但在正常范围，尤其LH增高较多，可达FSH的三倍， E_2 正常，P持续低水平：见于排卵障碍 - **多囊卵巢综合症**；
- ◇ E_2 正常、P↓ - **排卵障碍**；

61



生殖激素测定结果的临床分析

闭经（一）



- ◇PRL正常范围，LH、FSH、 E_2 、P均低水平
 - **垂体或垂体以上部分功能障碍**，需作垂体兴奋试验以明确诊断；

62



生殖激素测定结果的临床分析 闭经（二）



- ◇PRL正常， E_2 、P持续低水平，如 $E_2 < 73 \text{ pmol/L}$ ， $P < 10 \text{ nmol/L}$ ；而LH、FSH均高于 40 IU/L ；
临床：卵巢功能衰退可能；

63



生殖激素测定结果的临床分析 性早熟的辅助诊断：



- ◇青春期前（一般为小于9岁的儿童）出现第二性征，伴有促性腺激素（LH、FSH）、性激素（ E_2 、T）的升高，PRL往往也升高，排除肿瘤等因素；
临床：诊断为性早熟；

64



更年期的辅助诊断：



- ◇PRL正常， E_2 、P持续低水平，而LH、FSH持续高于 40 IU/L ；
临床：绝经期可能；

65



生殖激素测定与临床应用

◇实例分析1



- FSH、LH、PRL正常范围； E_2 正常范围，P下降（经前）；
- 如：LH: 13 IU/L FSH: 7.2 IU/L
 E_2 : 328 pmol/L P: 3.2 nmol/L
PRL: 18 ng/ml
- 临床：月经紊乱-无排卵；**

66



生殖激素测定与临床应用

◇实例分析2



FSH、LH正常范围或低水平；

E₂低水平，P低水平；

如： LH: 3.1 IU/L FSH: 2.2 IU/L

E₂: 128 pmol/L P: 2.2 nmol/L

PRL: 5 ng/ml

临床：月经紊乱-垂体以上部位功能障碍；

67



生殖激素测定与临床应用

◇实例分析3



E₂、P、PRL正常范围；

FSH、LH 高水平；

如： FSH: 38 IU/L LH : 72 IU/L

E₂ : 1500 pmol/L P: 3.2 nmol/L

临床：月经紊乱，不是闭经-排卵期可能；

68



生殖激素测定与临床应用

◇实例分析4



FSH、LH更年期或绝经后水平；

E₂、P 高水平；

如： FSH: 63 IU/L LH: 58 IU/L

E₂ : 1800pmol/L P: 25 nmol/L

临床：闭经-使用外源性激素后可能；

69



生殖激素测定与临床应用

◇实例分析5



LH、FSH 高水平；

E₂、P 均低水平；

如： FSH > 80 IU/L LH > 80 IU/L

E₂ < 75pmol/L P < 1 nmol/L

临床：闭经-绝经期的激素水平；

70



生殖激素测定与临床应用

◇实例分析6



E₂、P、LH 高水平；

FSH也高但 < 40 IU/L；

如： E₂ : 2400 pmol/L P: 92 nmol/L

LH: 92 IU/L FSH: 28 IU/L

临床：早孕可能；

71



Thank You !

Q&A



72