

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.10.052

# 乳糜血影响生化项目检测结果的研究进展

梁紫薇 综述,刘志贤<sup>△</sup> 审校

(湖南省湘潭市第一人民医院检验科 411101)

**关键词:**乳糜血; 生化项目; 消除方法**中图分类号:**R446**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)10-1531-04

我国现在约有 1 亿人患有高脂血症,随着高脂血症患者的日益增多及脂肪乳注射液的广泛使用,临床检验工作中可常见各种含不同程度乳糜微粒的乳糜血标本。大量的乳白色浑浊乳糜微粒会影响生化反应的吸光度和产物颜色的变化,对采用比色和比浊方法检测的生化结果产生明显干扰,从而严重影响临床的诊断、治疗及预后。因此,研究消除乳糜血标本对生化检验项目干扰的方法,对于保证生化检验结果的准确性及减少临床医生的误诊有十分重要的意义。

## 1 乳糜血形成的原因

乳糜血是指由于各种原因导致的含有大量乳糜微粒的一种血液标本,其产生的主要两大原因是高脂血症和脂肪乳注射液的广泛使用。高脂血症是由于机体异常的脂肪代谢或转运使血浆中脂质水平升高,主要表现为胆固醇(TC)和/或三酰甘油(TG)的异常升高,是诱发动脉粥样硬化、冠心病和高血压等其他心血管疾病的重要危险因素。高脂血症对机体糖代谢有一定影响,与糖尿病的发生和发展有密切的关系<sup>[1-3]</sup>。目前调查发现,高脂血症与结直肠癌的发生率也有明显的相关性<sup>[4]</sup>。根据我国《中国成人血脂异常防治指南》中一级预防人群血脂异常分层标准:TC $\geq$ 6.20 mmol/L;TG $\geq$ 2.30 mmol/L 为升高<sup>[5]</sup>。脂肪乳注射液是由大豆油经卵磷脂乳化并加入甘油制成,可以为能量需求较高,如术后处于高代谢状态而导致营养不良的患者提供足够的热量和营养,具有理想的临床疗效,对改善患者氮平衡有极其重要的意义<sup>[6]</sup>。高脂血症患者增多和脂肪乳注射液的广泛使用使患者血液中的乳糜微粒水平增高,浑浊的乳糜微粒血标本离心后血清呈乳白色浑浊,影响生化反应的吸光度和产物颜色的变化,明显干扰生化项目的结果。

## 2 乳糜血对生化项目结果的干扰

乳糜血对生化项目检测的干扰机制主要是不可溶物质增多使标本混浊,标本的透明度下降,使入射光产生散射,从而影响化学反应的吸光度或产物颜色的变化<sup>[7]</sup>。该类标本主要是干扰生化项目中的比色法和比浊法,且干扰误差与标本浊度呈正相关。如测

定乳糜血标本中的总胆红素(TBIL)时,浑浊的乳糜微粒使吸光度升高,导致 TBIL 结果偏高。浑浊的脂浊对于终点法也有一定干扰,所以在检测乳糜血标本中的氯离子时,常用离子选择电极法代替终点法检测<sup>[8]</sup>。但乳糜血对于干化学分析法、酶法、速率法等影响并不大。干化学分析法采用固相试剂技术,分析仪中的多层薄膜固相可以拦截血清中的乳糜微粒,能完全消除脂浊对于生化结果的影响。酶法专一性强且催化效率高,乳糜血对其影响极小。乳糜血对速率法影响相对较小,但对比色终点法和透射比浊法影响较大。当处理乳糜血标本时,部分生化项目可替换成原理不同的检测方法进行处理。但利用比色和比浊原理的生化检测方法仍占主流,部分项目并不能被其他方法检测,且在临床检验工作中应优先选择快速、成本低廉、操作简便的检测方法。相对血液标本正常的患者而言,生化项目的结果对于乳糜血患者来说其准确性的价值更为重要,更需要定期监测各项受乳糜血影响的生化指标,综合对患者进行疾病危险度的评估和分析<sup>[9]</sup>。

## 3 乳糜血标本的筛选

乳糜血标本分为 6 型,其中 I、Ⅲ、V 型的血浆混浊为乳糜血,Ⅱ a、Ⅱ b、Ⅳ 型的血浆可澄清或混浊<sup>[5]</sup>。浑浊的 I、Ⅲ、V 型及部分 Ⅱ a、Ⅱ b、Ⅳ 型乳糜血标本离心后血清呈乳白色,会干扰生化反应的吸光度和产物颜色的变化,影响生化结果。目前主要是通过自动化仪器和人工肉眼识别两种方式筛选乳糜血标本。自动化仪器筛选标本有精度高和高效的优势,在未来的标本分析前筛选工作中占主导地位。然而,鉴于自动化仪器存在一定的局限性,部分乳糜血标本仍不能完全精准地筛选出来,仍需要人工肉眼进行把关。因此,要求检验人员能严格按照标准操作流程,仔细、及时、高效地筛选出对生化反应有影响的乳糜血标本,并迅速对其进行处理,这也体现了人工肉眼目测筛选的不可取代<sup>[10]</sup>。

## 4 常用消除乳糜血干扰的方法

不同程度的乳糜血标本对生化项目结果产生的

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 2508004643@qq.com。

干扰不同。近年来,检验技术、实验方法及仪器性能有了大幅度提高。对于检测轻、中度乳糜血的抗干扰能力均明显增强。但对于重度乳糜血标本,其生化指标还是会受到严重干扰,甚至无法测出结果。传统的处理方法要求患者进行降脂治疗后抽血检查,该方法实际操作复杂,受干扰因素多,并不适合于在临床检验工作中推广。基于乳糜血的干扰机制,为消除乳糜血对生化检测结果的影响,各研究学者进行了大量的研究。目前主要有物理方法、化学方法及运用其他检测原理的方法进行替换。

**4.1 物理方法** 血清稀释法是利用健康人血清对乳糜血标本进行稀释,根据乳糜血中 TC 和 TG 的水平,按照一定的稀释梯度进行稀释和换算。该方法的优点在于使用健康人体血清不会增加或破坏原有标本中待测物的水平,保证了结果的准确性,且健康人血清获取方便,操作简单。其缺点在于对不同人之间的血清是否存在交叉干扰目前尚不明确。血清稀释法满足高效、成本低廉、操作方便的临床检验工作要求,具有一定的研究开发价值。

**4.1.1 生理盐水稀释法** 生理盐水稀释法是用生理盐水对乳糜血标本进行手工稀释后再进行生化检测,测出结果后再乘以稀释倍数。生理盐水本身对于部分生化项目的检测有影响,如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等电解质的测定,且该方法只是在一定程度上消除了乳糜血对于生化结果的影响,结果仍存在一定误差,故此方法并不适合于所有受乳糜血影响的生化项目。

**4.1.2 高速离心法** 高速离心法是设定离心速度为 15 000~16 000 r/min,离心 20 min,离心后取标本上清液用于各项临床生化常用指标的检测<sup>[11]</sup>。高速离心法能纠正乳糜血对葡萄糖、钾、磷酸盐、镁等生化结果的干扰,比例误差与恒定误差均大大减少<sup>[12]</sup>。有学者试验发现,采用高速离心法对于去除乳糜血干扰十分有效,能够为临床提供准确的结果<sup>[13]</sup>。但离心后的下层清液中 TG 或 TC 减少,特别是 TG 水平会明显下降,故该方法不适合对 TG 或 TC 进行测定。总体来说,高速离心法能减轻浑浊乳糜血对检测结果的干扰,但该方法耗时长,设备要求很高,不利于在普通医院临床检验工作中开展。

**4.1.3 冷冻高速离心法和真空高速离心法** 冷冻高速离心法和真空高速离心法是在高速离心的基础上,改变离心的环境,前者是置于 4℃ 环境下,后者是置于真空环境中进行高速离心<sup>[14-15]</sup>。该类方法消除乳糜血对生化项目干扰的效果明显,但其对于环境、温度及设备要求非常高,适合实验室的科研使用,并不适合在普通医院临床检验工作中推广。

**4.1.4 低温冷藏法** 低温冷藏法是将离心后的标本

上层液置于低温(1~9℃)冰箱中静置 1 d 后再进行生化检测。该方法可以有效降低乳糜血对生化结果的干扰,但耗时长,会延误临床治疗的最佳时机。

## 4.2 化学方法

**4.2.1 磷钨酸-镁法和聚乙二醇(PEG)法** 磷钨酸-镁法和聚乙二醇(PEG)法是常用的化学方法。沉淀乳糜微粒和低密度交脂蛋白是磷钨酸-镁法消除干扰的原理,PEG 法的原理目前暂不明确,两种方法的协同作用可以去除乳糜血对常见生化项目的干扰。有研究结果显示,该混合试剂的抗乳糜微粒干扰效果良好,但对于苍白螺旋体(TP)和肌酐的检测结果显示影响大,可通过优选 PEG 种类(PEG2000,PEG8000)、水平及调节系统的 pH 来降低试剂对个别测试结果的干扰<sup>[16]</sup>。

**4.2.2 乙醚萃取法** 乙醚萃取法对于大多数生化项目都有效果,经乙醚处理过的乳糜血标本,可排除乳糜微粒对天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、TP、TBIL、直接胆红素(DBIL)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐等生化结果的干扰。但其局限性在于乙醚是一种有机溶剂,可导致一些蛋白质类变性,影响生化检测结果<sup>[17]</sup>。也会干扰一些非蛋白氮化合物、无机离子、糖类样本的测定,从而影响结果的真实性,如乙醚萃取法不能排除对清蛋白(ALB)、乳酸脱氢酶(LDH)、r-谷氨酰转移酶(GGT)、血尿素氮(BUN)、尿糖、钙等结果的干扰。

**4.2.3 脂质清除剂** 脂质清除剂是近年来新发现的方法,国外文献报道,使用脂质清除剂 LipoClear(无毒非离子聚合物)处理乳糜血标本后,再检测标本中的铜蓝蛋白、结合珠蛋白等生化项目,能有效减轻高脂浊的干扰<sup>[18]</sup>。但在葡萄糖、钠、钾、镁、氯化物等的检测中并不适合<sup>[12]</sup>。化学方法的抗干扰能力强,但使用范围局限,不能适合于所有被乳糜血干扰的生化项目的检测,试剂成本昂贵、操作复杂且部分试剂存在对人体有害的成分,目前不适合在临床检验工作中推广使用,但该类方法仍有巨大的开发潜力。

**4.3 其他方法** 目前除了可以通过物理或化学方法消除乳糜血对生化项目的干扰,也可以通过其他检测原理的方法来消除乳糜血的干扰。

**4.3.1 时间分辨免疫分析(TR-IFMAs)** 有国外学者在检测 C 反应蛋白时应用 TR-IFMAs,结果表明,TR-IFMAs 在处理乳糜血标本时抗干扰效果更好,可以代替传统方法<sup>[19]</sup>。其局限性在于其使用范围局限,不适合于大多数被乳糜血干扰大的检测项目<sup>[20]</sup>。

**4.3.2 颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA)** PETIA 可用于检测被乳糜血干扰的血清胱抑素 C,当 TG<

12.87 mmol/L 时,采用 PETIA 测定血清胱抑素 C 具有较好的抗干扰性(此时偏差小于 10%,TG 对 PETIA 无干扰),常用于血清胱抑素 C 的定量测定。

**4.3.3 高效液相色谱法(HPLC)** 有学者在检测被乳糜血干扰的同型半胱氨酸时发现,HPLC 与其他检测方法相比,其结果更可靠。

**4.3.4 酶法** 临床上常使用碱性苦味酸法检测肌酐,但该方法抗干扰能力较弱,许多干扰因素,如乳糜微粒、尿糖、维生素及某些抗菌药物等可以使检测结果偏高,可选择酶法代替碱性苦味酸法来检测乳糜血标本中的肌酐,该方法对其他物质有很强的抗干扰能力,当 TG=10 mmol/L 时则无干扰。

**4.3.5 脂蛋白脂肪酶法(LPL)** LPL 是参与体内脂质和脂蛋白代谢的主要成分之一,能催化血清乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的 TG 分解。有学者研究发现,以 AST、ALT、LDH、CK-MB 等生化项目为观察指标,LPL 能消除乳糜血对结果的影响,同时保证了整个反应体系基本稳定<sup>[21]</sup>。但是血清标本成分十分复杂,LPL 对更多生化指标的影响需要进一步研究验证<sup>[22]</sup>。

**4.3.6 干化学法** 干化学法采用了多层膜试剂载体,能有效拦截血清中的乳糜微粒,消除乳糜血对于钠、钾、氯、钙、血糖、BUN、肌酐、ALT、AST 等生化结果的干扰。干化学法测试时间短、方便快捷、干扰因素少,但检测成本相对较高,目前并不适合于大部分生化项目的检测<sup>[23]</sup>。

另外,在消除乳糜血干扰时还可以选择间接离子电极法与直接离子选择电极法等其他方法,这些方法均对消除乳糜血对于生化项目的影响有一定效果,但基于使用范围狭窄、成本高昂及操作复杂等原因,只适合于科研工作中对于消除乳糜血的干扰,并不能满足临床检验工作的需求。

## 5 小 结

不同程度的乳糜血对于生化检测结果有不同程度的干扰,这对于临床检验工作是一项巨大挑战。检验人员在对这些异常乳糜血标本进行处理时,不仅要充分了解干扰机制、选择合适的消除乳糜血影响的检测方法,还需积极与临床沟通,充分重视检验分析前、分析中和分析后的各个环节,找出产生问题的根本原因,结合自身专业,指导临床采取有效的纠正措施。因为诸多因素的发生都会造成最后的检验结果出现异常,随之医疗工作的质量也会受到较大影响<sup>[24-25]</sup>。

这样才能真正提高实验室的检验质量和效率,为诊断和治疗疾病提供帮助。各学者为解决这一难题研究出多种方法,如血清稀释法、生理盐水稀释法、高速离心法、冷冻高速离心法、真空高速离心法、磷钨酸-镁

法、聚乙二醇法、乙醚萃取法、脂质清除剂等,力求在提高检测结果准确性的同时提升检验效率。其中血清稀释法具备抗干扰性强、操作简便、成本低廉、高效的优势,能满足对普通医院临床检验工作的各项需求,在消除乳糜血对于生化项目结果影响的方法中存在巨大开发潜力,有望成为未来处理乳糜血标本方法的主流趋势。

## 参考文献

- [1] TASKINEN M R, BOREN J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2): 483-495.
- [2] 陈盼盼,匡泽民,江龙,等. 2 型糖尿病合并血脂异常患者的胆固醇代谢标志物检测新进展[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(2): 291-293.
- [3] MARK L, VALLEJO A J, REIBER I, et al. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: a nationwide survey of 2674 individuals in Hungary[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 62-68.
- [4] JUNG Y S, RYU S, CHANG Y, et al. Associations between parameters of glucose and lipid metabolism and risk of colorectal neoplasm [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(10): 2996-3004.
- [5] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [6] SEGUIN P, LOCHER C, BOUDJEMA K, et al. Effect of a perioperative nutritional supplementation with oral impact in patients undergoing hepatic surgery for liver cancer: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(3): 1-9.
- [7] LIPPI G, PLEBANI M, FAVALORO E J. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(3): 258-266.
- [8] 王成河. 离子选择电极法与终点法测定氯离子的对比观察[J]. *实用医技杂志*, 2017, 24(5): 516-518.
- [9] SIKORA J, KOSTKA B, MARCZYK I, et al. Effect of statins on platelet function in patients with hyperlipidemia [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(4): 622-628.
- [10] 钟杰,张国坤,陈增会. 加强临床检验质量控制提高检验质量[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(6): 757-758.
- [11] 甄广怀,周玉萍,陈达富. 不同方案消除血脂对生化测定干扰的研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(16): 2406-2407.
- [12] SARACEVIC A, NIKOLAC N, SIMUNDIC A M. The evaluation and comparison of consecutive high speed centrifugation and Lipo Clearreagent for lipemia removal[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(4/5): 309-314. (下转第 1536 页)

不同医院信息系统之间的移植,有效解决了重复开发的浪费。

#### 4 系统的发展与完善

系统是在应用中不断完善的,当前本研究正在解决系统运作不稳定的问题,如加强短信发送的外网和邮件发送的内网稳定,联合人事部门指定专人维护医师的电话号码信息;联合医务部门,探讨规范短信、邮件回复的问题;与第三方短信发送平台进行沟通,最大限度做到各运营商之间的兼容等。

目前正在拓展一些业务,如将系统与感染系统结合,将出现的多重耐药性的细菌培养结果生成感染报告,发送至管床医师和院感部门;借助短信发送平台,增加科组为单位的短信群发功能。总之,借助通用型“危急值”软件报告系统,提高了该院危急值管理和医疗安全管理水平,规范检验操作流程,使检验科的管理标准化<sup>[9-10]</sup>。同时也是提升医院管理水平的一项重要举措,值得应用推广,预测会是今后新型医院信息系统的重要组成部分。

#### 参考文献

[1] 童思木,沈崇德.危急值提醒医疗安全警示系统的创新研

(上接第 1533 页)

[13] 王龙光.高脂血症对生化检验项目的干扰与消除对策探讨[J].中国卫生产业,2017,14(13):39-40.  
[14] LU J,WANG H W,HAO H,et al.Optimizing the method for 31P-NMR analysis of organic phosphorus from wetland sediments[J].Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi,2013,33(11):3157-3161.  
[15] CHEN F,MACCUBBIN D,YAN L,et al.Lipid-altering efficacy and safety profile of coadministered extended release niacin/laropiprant and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia[J].Int J Cardiol,2013,167(1):225-231.  
[16] SHARMA B,SINGH N.Salutary effect of NF-κB inhibitor and folacin in hyperhomocysteinemia-hyperlipidemia induced vascular dementia[J].Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2012,38(2):207-215.  
[17] 陈燕.3 种血脂消除法在生化测定中的对比研究[J].中外医疗,2016,35(31):27-29.  
[18] AGARWAL S,VARGAS G,NORDSTROM C,et al.Effect of interference from hemolysis,icterus and lipemia on routine pediatric clinical chemistry assays[J].Clin Chim Acta,2015,438(1):241-245.  
[19] KUMAR V R,INAMDAR M N,NAYEEMUNNIS A,et al.Protective effect of lemongrass oil against dexametha-

究与应用实践[J].医疗卫生装备,2009,30(2):42-44.  
[2] 崔菲菲,万振.检验危急值管理系统的设计与实现[J].医疗装备,2013,26(1):20-22.  
[3] 邓羽.医院实验室信息管理系统在检验工作中的应用[J].医疗卫生装备,2003,24(8):54-55.  
[4] 原国强.检验科危急值临床应用[J].实用医技杂志,2006,13(5):769-770.  
[5] 李贵芳,王树辉,周湘红.临床检验危急值的建立与应用[J].检验医学与临床,2006,3(8):380-381.  
[6] 程玉萍,吴双梅.医院 LIS 系统应用体会点滴[J].医疗卫生装备,2004,25(6):114.  
[7] 戴世荣,张骆军.临床检验科危急值报告制度的建立与应用[J].检验医学与临床,2007,4(12):1237-1238.  
[8] 蔡科平,郭俊仓,翟宁.科技期刊数字化服务趋势探索研究[J].价值工程,2012,31(23):192-193.  
[9] 武永康,梁茂植,王兰兰,等.实验室信息系统在检验医学中的应用探讨[J].华西医学,2006,21(3):546-547.  
[10] 杨大千,诸葛小玲,徐根云,等.临床实验室信息系统基本功能需求的标准化方案初探[J].医疗卫生装备,2006,27(1):56-57.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-02-22)

sone induced hyperlipidemia in rats: possible role of decreased lecithin cholesterol acetyl transferase activity[J].Asian Pac J Trop Med,2011,4(8):658-660.  
[20] CAMNITZ W,BURDICK MD,STRIETER RM,et al.Dose-dependent Effect of Statin Therapy on Circulating CXCL12 Levels in Patients with Hyperlipidemia[J].Clin Trans Med,2012,41(1):23-29.  
[21] SHIRAKAWA T,NAKAJIMA K,YATSUZUKA SI,et al.The role of circulating lipoprotein lipase and adiponectin on the particle size of remnant lipoproteins in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome[J].Clin Chim Acta,2015,440(2):123-132.  
[22] 崔晓蕾,位冒冒.一种处理脂血标本的脂蛋白脂肪酶方法[J].临床输血与检验,2017,19(2):154-157.  
[23] 龚丽坤.干化学分析仪与湿化学分析仪生化项目检测的相关性分析[J].检验医学与临床,2013,10(4):481-482.  
[24] MURAKMI J.Task analysis of clinical laboratoryphysician in acute hospital[J].Rinsho Byori,2013,61(6):541-546.  
[25] 郭粉玲,罗文强,马少卿.生化检验结果异常的原因分析[J].检验医学与临床,2016,13(1):279-280.

(收稿日期:2017-09-12 修回日期:2017-11-23)