

[2] ZU Z Y,JIANG M D,XU P P,et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China[J]. 2020, 296(2):E15-E25

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知[EB/OL]. (2020-01-23)[2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcb ee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.

[4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)的通知[EB/OL]. (2020-01-27)[2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-05)[2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

[8] 巴华杰,金明,王林生,等. 尼龙植绒拭子与棉拭子血痕 DNA 分型效果比较[J]. 中国法医学杂志,2015,30(3): 277-280.

[9] 中华医学会检验医学分会. 2019 新型冠状病毒核酸检测专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,43(13):968-973.

[10] YANG Y,YANG M H,SHEN C G,et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections[J/OL]. MedRxiv, (2020-02-17)[2020-03-10]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.

[11] DE LA TABLA V O,MASIÁ M,ANTEQUERA P,et al. Comparison of combined nose-throat swabs with nasopharyngeal aspirates for detection of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by real-time reverse transcriptase PCR[J]. J Clin Microbiol,2010,48(10):3492-3495.

[12] World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases[EB/OL]. (2020-01-17)[2020-03-10]. <http://cdcp.gd.gov.cn/attachment/0/385/385558/2879208.pdf>.

[13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒实验室生物安全指南(第二版)的通知[EB/OL]. (2020-01-23)[2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/0909555408d842a58828611dde2e6a26.shtml>.

[14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于加强疫情期间医用防护用品管理工作的通知[EB/OL]. (2020-02-03)[2020-03-11]. http://www.gov.cn/zheng ce/zh engceku/2020-02/04/content_5474521.htm.

[15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎防护中常见医用防护用品使用范围指引(试行)[EB/OL]. (2020-01-26)[2020-03-11]. <https://www.waizi.org.cn/doc/76294.html>.

(收稿日期:2020-05-16 修回日期:2020-11-18)

教学·管理 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.041

根因分析在实验室凝血酶原时间检测质量控制中的应用

张楠楠¹,贺禹博³,李淮淮^{2△}

江苏省连云港市灌云县人民医院:1. 检验科;2. 心内科,江苏连云港 222200;
3. 江苏大学京江学院医学检验技术,江苏镇江 212100

摘要:目的 探讨根因分析(RCA)在实验室凝血酶原时间(PT)检测质量控制中的应用。方法 应用 RCA 法分析 PT 检测系统精密密度不佳原因,采用头脑风暴方式、成员评分及柏拉图分析确定近端原因,利用 5 问法最终确立根本原因,并制订改进措施,应用六西格玛(6 σ)质量管理综合分析 PT 室间质量评价(EQA)结果、室内质量控制(IQC)数据来评价改进效果。结果 改进后 2019 年上半年 EQA 结果中 5 个样本的差值占允许差值百分比离散程度比改进前 2018 年上半年和 2018 年下半年降低;其 IQC 的平均变异系数(2.50%)较改进前降低,改进后的 σ 值比 2018 年上半年和 2018 年下半年提高,检测水平由良好提升为优秀。结论 RCA 对持续改进 PT 的检测质量具有明显效果。

关键词:根因分析法; 凝血酶原时间; 六西格玛; 室间质量评价; 室内质量控制
中图分类号:R197.39 **文献标志码:**B **文章编号:**1672-9455(2021)05-0707-04

根本原因分析即根因分析(RCA)起源于美国海 军核防护研究,20 世纪末,国际医疗卫生机构认证联

△ 通信作者,E-mail:lya0111@126.com。
本文引用格式:张楠楠,贺禹博,李淮淮. 根因分析在实验室凝血酶原时间检测质量控制中的应用[J]. 检验医学与临床,2021,18(5):707-710.

合委员会将其引入医疗不良事件管理,成为提升患者安全的重要管理措施之一^[1]。RCA 法是从追溯寻找问题的根本原因开始,确定解决方法,使问题得到有效解决,并提出预防措施,而不是紧紧关注问题的表面^[2]。凝血酶原时间(PT)是临床监测凝血功能和评价抗凝药物治疗效果的重要指标,本文将 RCA 引入 PT 检测质量管理,有效提高了 PT 检测结果的准确性。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2018 年上半年、下半年和 2019 年上半年 PT 的省室间质量评价(EQA)和室内质量控制(IQC)数据,分别获得差值占允许差值的百分比^[3]、不正确度偏倚(Bias)和 IQC 变异系数(CV),并根据公式 $\sigma = (TEa - |Bias|) / CV$ 和质量目标指数(QGI) = $|Bias| / (1.5 \times CV)$ 分别计算出六西格玛(6 σ)和 QGI^[4]。(TEa 参照国家卫生健康委临床检验中心 EQA 评价标准对各个检测项目提出的质量要求;Bias 为 EQA 评价结果;CV 为每半年 IQC 不精密度)。

1.2 问题描述 2018 年上半年 PT 的 EQA 结果中 5 组标本的差值占允许差值的百分比离散程度较大,同期 IQC 平均 CV 为 2.62%,计算其 σ 为 4.66,QGI 为 0.71 可知 PT 检测系统良好,需优先改进精密度,于是本科室围绕“人、机、料、法、环”5 个维度寻找原因,制订措施,通过分析 2018 年下半年 EQA、IQC 及 σ 来评价改进效果,结果显示正确度比 2018 年上半年

提高,但是精密度仍未有明显的提高,说明之前改进措施成效不佳,所以现用 RCA 法及 5 问分析法来继续寻找原因,持续改进本科室 PT 检测系统精密度。

1.3 RCA 法

1.3.1 建立 RCA 小组 组员由 4 位质控组成员组成。

1.3.2 收集资料 RCA 小组成员采用头脑风暴式讨论法,根据“人、机、料、法、环”^[5]5 个维度收集所有可能影响 PT 精密度的材料,并绘制鱼骨图,见图 1。



图 1 影响 PT 精密度的可能原因

1.3.3 确立近端原因 RCA 小组成员对鱼骨图内容进行评分,评分标准为按照与本科室精密度不佳原因符合程度由低到高打分,分别为 0、1、3、5 分。然后利用“柏拉图”分析工具^[6]来确定本科室最需要关注和解决的原因,将前 11 项近端原因确定为本次的主要近端原因。

表 1 影响 PT 精密度的原因评分表

序号	影响 PT 精密度的原因	评分人员				得分(分)	得分百分率(%)	累计百分率(%)
		A	B	C	D			
1	试剂配置浓度不准确	5	5	5	5	20	8.20	16.39
2	试剂储存条件不当	5	5	5	5	20	8.20	24.59
3	质控品复溶时间不准确	5	5	5	5	20	8.20	24.59
4	比色光源缺少定期校准	5	5	5	5	20	8.20	32.79
5	仪器运行条件不符合要求	5	5	5	3	18	7.38	40.16
6	试剂开瓶后浓度发生变化	5	3	5	5	18	7.38	47.54
7	岗位人员的轮转	1	5	5	5	16	6.56	54.10
8	人员培训次数不足	5	5	5	1	16	6.56	60.66
9	仪器故障后未校准	5	5	3	3	16	6.56	67.21
10	人员质量意识不强	3	5	3	5	16	6.56	73.77
11	实验室温湿度不符合	5	3	5	3	16	6.56	80.33
12	SOP 文件掌握不好	3	3	1	3	10	4.10	84.43
13	SOP 文件内容不完整	3	2	3	1	9	3.69	88.11
14	仪器保养未严格按照要求	3	1	1	3	8	3.28	91.39
15	未认真落实监测、记录	1	3	1	1	6	2.46	93.85

续表 1 影响 PT 精密度的原因评分表

序号	影响 PT 精密度原因	评分人员				得分(分)	得分百分率(%)	累计百分率(%)
		A	B	C	D			
16	未确认 SOP 文件易懂	1	1	1	3	6	2.46	96.31
17	质控品保存不当	1	1	1	1	4	1.64	97.95
18	环境监测制度不完善	1	1	1	1	4	1.64	99.59
19	其他	0	0	0	1	1	0.41	100.00

注: A、B、C、D 分别代表 RCA 小组成员;按照与本科室精密度不佳原因符合程度由低到高分分别为 0、1、3、5 分,0 分代表不是导致本科室精密度不佳的原因,1 分表示与本科室 PT 精密度不佳的原因轻度相关,3 分表示与本科室 PT 精密度不佳的原因中度相关,5 分表示与本科室 PT 精密度不佳的原因非常相关。

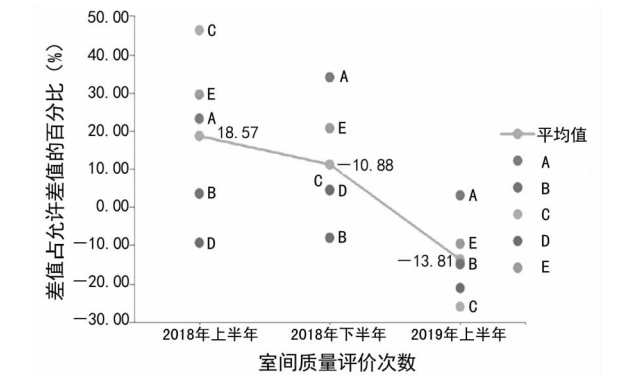
1.3.4 确立根本原因 利用 5 问法^[7]对上述 11 项近端原因进行连续发问,最终确定根本原因为以下几点:(1)本科室对新轮转人员的培训次数不够,以及培训后缺少定期的效果评价,导致质量意识差,操作不规范,比如质控品复溶时间不准确^[8];(2)缺乏试剂配置的标准操作规程(SOP)文件,导致操作人员配置的试剂浓度不准确;(3)未设定试剂储存于仪器内时间段,由于仪器内部冰箱温度为(10±2)℃,超出试剂储存最佳温度 2~8℃,长时间储存会影响试剂稳定性;(4)缺少比色光源定期校准及光源使用时限内容,实际工作中亦未执行;(5)缺少控制空气湿度的装置,在干燥和潮湿的季节,实验室的湿度处于运行湿度的两端,甚至超出此范围,导致仪器未在最佳运行条件。

1.3.5 制订改进措施 根据根本原因制订详细的改进措施^[9],(1)对每位轮岗人员进行培训考核,培训后 1 个月评价培训效果;(2)重新修订 SOP 文件,增加试剂配置的标准操作步骤,规范其流程;(3)限定试剂存储在仪器内部的时间,每天下午关机时取出试剂,保存在医用冰箱内;(4)对比色光源的每季度校准,并按规定使用寿命时间及时更换;(5)配置加湿、除湿装置,确保仪器运行在最佳的湿度范围。

2 结 果

2.1 改进前后 EQA 结果 改进后 2019 年上半年 EQA 结果中 5 个样本的差值占允许差值百分比离散程度比改进前 2018 年上半年和 2018 年下半年降低,同时,其室内质控平均 CV(2.50%)较 2018 年上半年和 2018 年下半年降低,说明精密度提高;改进后的 σ 值比 2018 年上半年和 2018 年下半年提高,检测水平由良好提升为优秀。见表 2、图 2 及图 3。

表 2 2018—2019 年 PT 的 σ 值及其评价结果						
年度	Bias (%)	TEa (%)	CV (%)	σ 水平	QGI	评价结果
2018 年上半年	2.78	15.00	2.62	4.66	0.71	良好
2018 年下半年	1.66	15.00	2.82	4.73	0.39	良好
2019 年上半年	2.07	15.00	2.50	5.17	0.55	优秀



注: A~E 表示 EQA 的 5 个样本;“—”表示低于靶值。
图 2 2018—2019 年度 PT 省 EQA 结果差值占允许差值百分比

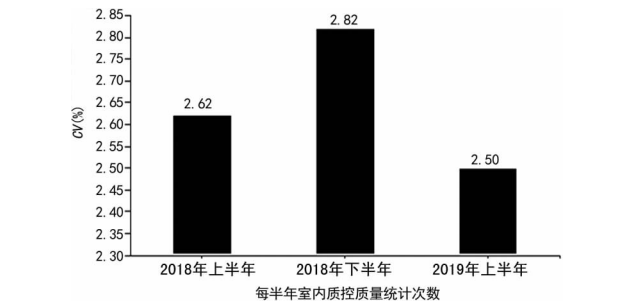


图 3 2018—2019 年 PT 室内质量控制 CV 值

3 讨 论

近年来 RCA 及 5 问法逐渐走进临床实验室质量管理中,用于实验室质量持续改进^[10]。5 问法虽然简单,却包含了先进的质量理念,它用简单的方法传递全面质量改进理念,是系统化、结构化问题解决方方法^[11],本科室利用 RCA 重新围绕“人、机、料、法、环”5 个维度查找近端原因,并利用 5 问法层层提问,最终确立了可能的根本原因。

6σ 理论结合 IQC 和 EQA 综合性地评价检测系统的性能,帮助实验室找出性能不佳具体原因,是实验室质量持续改进的重要工具,本科室根据 IQC 数据、EQA 回报结果及 σ 值综合分析 2018 年上半年、2018 年下半年连续 2 次 PT 检测系统的质量水平,均为精密度不佳,是急需要解决的问题,所以应用 RCA 寻找精密度差的根本原因。在未应用 RCA 之前,思想上对质量没有较高的要求,只是找到表面原因而制

订措施,如发现光源使用时间较长和人员操作不当的原因导致精密度差,于是只是更换光源及加强人员培训,并没有找到最根本的原因,及制订解决问题的持久性措施,导致 2018 年下半年改进成效不佳,应用 RCA 后发现导致精密度差根本原因是 SOP 文件不够完整,没有覆盖整个过程,如缺少试剂配置操作部分及比色光源校准内容等,除此之外还发现试剂储存在仪器内部冰箱温度不是试剂保存的最佳温度,不宜长时间存放,以及环境干燥或潮湿季节时,湿度不能维持在仪器运行的最佳范围^[12]。这些原因是之前改进中未发现的。

综上所述,通过总结 PT 的 EQA 和 IQC 数据,找到 PT 检测存在的质量问题,引入 RCA 进行分析、处理,对持续改进 PT 的检测质量具有显著效果,可将其广泛应用于实验室各项检测指标的质量管理中。

参考文献

[1] 徐应玲,张妍,严园,等. RCA2 在跌倒患者不良事件中的应用[J]. 东南国防医药,2019,21(2):211-212.

[2] 谈绍峰,张莉,薛英,等. 应用根因分析法控制骨科植入类器械清洗消毒效果对患者感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(15):2394-2396.

[3] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:466-477.

[4] 费阳,王薇,王治国. Westgard 西格玛规则在临床血液学检验项目室内质量控制规则选择中的应用[J]. 检验医学,2016,31(11):993-996.

[5] 赵晓明,朱 驰,吴文娟,等. 人、机、料、法、环在输血管理中的运用[J]. 检验医学与临床,2019,16(4):572-574.

[6] 童文珍,尹俊英,许俊华. 鱼骨柏拉图分析法在消毒供应中心医院感染管控中应用的效果[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(22):3506-3510.

[7] 李倩,郭大为,郭炜,等. 基于五问法的硬式内镜故障原因分析[J]. 中国医疗设备,2019,34(4):153-155.

[8] 王秋菊,肖辉建,吴双,等. 伯乐质控品复溶后在 Sysmex CA7000 凝血仪上稳定性的研究[J]. 医疗卫生装备,2014,35(11):98-99.

[9] 任思冲,叶丹,朱兴华,等. 临床医学实验室在“大检验”时代中的管理创新探讨[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(6):855-857.

[10] 蒋菲,阮森林,秦梦竹. 根本原因分析法在提高检验科条形码识别率中的应用[J]. 检验医学,2019,34(10):944-946.

[11] 徐炜辰. 根本原因分析的研究——常用根本原因分析工具和方法的比较[J]. 项目管理技术,2015,13(5):61-64.

[12] 郭晓俊,黄维纲. 医学实验室认可评审常见不符合项的根本原因分析[J]. 检验医学,2015,30(3):295-297.

(收稿日期:2020-05-18 修回日期:2020-10-11)

(上接第 701 页)

[14] MOHR A M, MOTT J L. Overview of microRNA biology[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(1):3-11.

[15] BULKOWSKA M, RYBICKA A, SENSES K M, et al. MicroRNA expression patterns in canine mammary cancer show significant differences between metastatic and non-metastatic tumours[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):728.

[16] SHIRMOHAMADI M, EGHBALI E, NAJJARY S, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs in colorectal cancer and colorectal cancer stem cells[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2):776-789.

[17] 黄声凯,王佳,李燕,等. 血清 miR-378 和 miR-21 联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(6):441-445.

[18] JAMALI L, TOFIGH R, TUTUNCHI S, et al. Circulating microRNAs as diagnostic and therapeutic biomarkers in gastric and esophageal cancers[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(11):8538-8550.

[19] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2018, 172(3):393-407.

[20] RAEISI F, ABOLFATHI M, AHMADI-NAJI R, et al. ARA lncRNA, is upregulated in liver and breast tumor tissues[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1):77-82.

[21] XU Z Y, CHEN H, YANG B, et al. The association of

HOTAIR with the diagnosis and prognosis of gastric cancer and its effect on the proliferation of gastric cancer cells [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019:3076345.

[22] ZHANG K C, SHI H Z, XI H Q, et al. Genome-wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(1):213-227.

[23] MENG S J, ZHOU H C, FENG Z Y, et al. CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):94.

[24] YAO Z C, LUO J Y, HU K P, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways [J]. Mol Oncol, 2017, 11(4):422-437.

[25] JIANG F, SHEN X B. miRNA and mRNA expression profiles in gastric cancer patients and the relationship with circRNA[J]. Neoplasma, 2019, 66(6):879-886.

[26] NAELI P, POURHANIFEH M H, KARIMZADEH M R, et al. Circular RNAs and gastrointestinal cancers: Epigenetic regulators with a prognostic and therapeutic role [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145:102854.

(收稿日期:2020-05-10 修回日期:2020-11-10)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.042

无创假阴性 2 家系研究*

陈运春¹, 黄盱宁³, 孔嫦瑛⁴, 胡建东^{2△}

1. 海南省海口市中医医院检验科, 海南海口 570216; 2. 海南省海口市中医医院内科, 海南海口 570216; 3. 海南医学院第二附属医院超声医学科, 海南海口 570311; 4. 海南医学院第二附属医院妇产科, 海南海口 570311

关键词: 无创假阴性; 衍生染色体; 遗传咨询; 先天性心脏病

中图法分类号: R714.5

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2021)05-0711-03

无创 DNA 产前检测技术(NIPT)通过采集孕妇静脉血来检测胎儿是否患 3 种常见胎儿染色体非整倍体异常:21-三体综合征(Down 综合征)、18-三体综合征(爱德华氏综合征)、13-三体综合征(Patau 综合征)。先天性心脏病(CHD)是一种常见的先天畸形,是由原发性胚胎发育异常所致的心脏和胸腔内大血管结构异常,其发病率在活产新生儿中占 0.5%~1.0%,在死胎中可高达 3.0%^[1]。本文对 2 例无创检查阴性伴 CHD 的先证者及父母进一步行细胞遗传学检查,进行观察性研究分析,探讨其成因及对策。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2 例无创检查阴性伴 CHD 的先证者及父母进一步行细胞遗传学检查,本研究经患者本人知情同意,未违反医学伦理学原则。

1.1.1 病例 1 先证者 B 超检查:中晚孕Ⅲ级产科(系统超声),子宫增大,宫内见单胎,头位。胎儿测量参数,双顶径 51 mm,头围 185 mm,腹围 174 mm,股骨长度 36 mm,胎儿体质量估测(447±65)g。胎头椭圆形,颅骨环完整。颅内结构两侧对称,脑中线居中,脑室无增宽。小脑半球大小形态正常。颈项皮层厚约 8 mm。胎儿上唇皮肤连续,双眼玻璃体,鼻可见。胎儿脊柱边缘连续。胎儿胸腔未见明显异常液区,心胸增大,以右心增大明显。心脏四腔心切面可显示,左右心腔不对称,三尖瓣均可见开放及关闭运动,二尖瓣未见开放、关闭运动。右室流出道切面可显示,左室流出道未显示,三血管切面仅见 1 条大动脉回声,胎心率 138 次/分,律齐。胎儿腹腔未见异常液性区。胃泡和膀胱可显示。双肾脏可显示,形态饱满,双肾回声弥漫性增强。胎儿上肢肱骨、尺骨及桡骨可显示;双手呈外翻状,姿势固定无变化,胎儿下肢股骨、胫骨及腓骨可显示。胎盘附着于子宫前壁,厚 26 mm,成熟度 0 级,下缘覆盖宫颈口。脐带入口位于胎

盘边缘。羊水最大深度 47 mm,透声好,脐动脉一条,未见脐带绕颈。脐动脉 S/D=2.72。确诊 CHD 后于外院行引产术。

1.1.2 病例 2 先证者 A 型血, RhD 阳性, RhC 阳性, RhE 阳性。乙型肝炎病毒血清学标志物 5 项检测:抗-HBc 阳性,余阴性。丙型肝炎病毒阴性,人免疫缺陷病毒阴性,梅毒螺旋体抗体(TPPA)阴性。血常规正常。孕 36⁺2 周顺产出生,出生 1 d 住院诊断:CHD、房间隔缺损、室间隔缺损、隐睾、新生儿视网膜病变。查体:出生体质量 1.8 kg,简易胎龄评分:足底纹理 2 分+乳头形成 1 分+指甲 1 分+皮肤组织 2 分+27 分=33 周。查血常规:白细胞计数 12.14×10⁹/L,血红蛋白 175 g/L,血小板计数 158×10⁹/L。

彩色多普勒超声检查,超声测值:主动脉瓣环 4 mm,主动脉窦部 7 mm,升主动脉 7 mm,肺动脉 10 mm,降主动脉 5 mm;左房前后径 11 mm,室间隔 3 mm,左室舒张末期 14 mm,左室舒张末期 14 mm,左室后壁 5 mm,右室前后径 8 mm。2D 及 M 型特征:心房正位,心室右攀,房室连接及大血管连接关系正常,左心稍大,右心房内径正常;右室壁增厚约 3 mm,室壁运动收缩幅度尚正常;室间隔主动脉瓣下回声中断约 7 mm,房间隔中部回声中断约 7 mm,各瓣膜形态结构正常,启闭尚可;降主动脉与肺动脉之间可见异常通道,宽约 5 mm;心包腔内未见异常回声。彩色及频谱多普勒特征:瓣口流速 M/S,二尖瓣 1.0,三尖瓣 0.9,主动脉 1.1,肺动脉瓣 1.8;房水平可见左向右为主的双向分流,室水平可见左向右为主的双向分流,流速均约 1.0 m/s;降主动脉与肺动脉之间异常通道内似可见右向左蓝色血流,二尖瓣少量反流,三尖瓣少量反流,峰值流速约 3.1 m/s;峰值压差约 38 mm Hg,估测肺动脉收缩压约 43 mm Hg;心内余瓣口未见异常彩色湍流信号。

* 基金项目:海南省自然科学基金面上项目(819MS148)。

△ 通信作者, E-mail: hamlethu@163.com。

本文引用格式: 陈运春, 黄盱宁, 孔嫦瑛, 等. 无创假阴性 2 家系研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 711-713.

1.2 仪器与试剂 二氧化碳培养箱,北昂(BEION)染色体核型分析系统,张氏培养基,人体外周血淋巴细胞培养基(广州拜迪生物医药有限公司)、低渗液(0.075 mol/L 的 KCl 溶液)、10 μg/mL 的秋水仙素、固定液(甲醇、冰醋酸)、磷酸盐缓冲液、胰蛋白酶、吉姆萨染液。

1.3 方法 取肝素抗凝外周血 1.5 mL,接种含 30% 小牛血清的 RPMI 1640 培养基,37 ℃ 经 72 h 培养,收获,G 显带。羊水离心后取沉淀加张氏培养基 5 mL 混匀,接种 25 cm² 培养瓶,二氧化碳培养箱开放式培养,8~10 d 收获,G 显带。北昂(BEION)染色体核型分析系统计数 30 个分裂相,分析 3~5 个核型,视异常情况进一步加大计数 100 个分裂相、全基因组测序。核型描述参考人类细胞遗传学命名国际体制(ISCN2016)。

2 结 果

2.1 病例 1 先证者羊水染色体核型 46,XY,der(8)t(6;8)(q23;p23)pat,1qh+pat。父母体健,非近亲结婚,无遗传病史,孕 1 产 0。父母备孕前均未做染色体检查,遵孕期要求,做过无创产前 DNA 检测结果为阴性。父亲,男,33 岁,表型正常,染色体核型:46,XY,t(6;8)(q23;p23),1qh+,经《中国人类染色体异常核

型数据库》鉴定专家组鉴定,查询《Cytogenetics Database》《中国人类染色体异常核型数据库》均未见相关报道,收录入《中国人类染色体异常核型数据库》,数据库编号:4058。母亲表型正常,染色体核型:46,XX。

2.2 病例 2 先证者染色体核型为 46,XY,der(6)t(6;22)(p25;q11.2)pat。父母体健,非近亲结婚,无遗传病史,母亲孕期服药史不详,孕 2 产 1。父母备孕前均未做染色体检查,遵孕期要求,做过无创产前 DNA 检测结果为阴性。患儿父亲染色体结果为 46,XY,t(6;22)(p25;q11.2),母亲染色体结果为 46,XX。

先证者全基因组测序结果:未发现染色体非整倍体变异及与受检者临床表型相关的已知的、致病性明确的 100 kb 以上的微缺失/微重复变异。经过与临床诊断对照,患儿的心脏缺陷有可能与第 6 号染色体短臂部分(63810-251901)片段缺失有关,房间隔缺损有可能与第 17 号染色体长臂部分(34434626-34628911)片段重复有关,如果要明确诊断还需要做进一步的检测确诊。

2.3 2 家系情况对比结果 见表 1。

表 1 2 个家系情况对比表

项目	家系 1	家系 2
地区	海南海口	海南海口
年龄	孕 21 ⁺ 周	1 d
民族	汉族	汉族
性别	男	男
母亲妊娠史	孕 1 产 0	孕 2 产 1
无创检查	阴性	阴性
母亲核型	46,XX	46,XX
父亲核型	46,XY,t(6;8)(q23;p23),1qh+	46,XY,t(6;22)(p25;q11.2)
先证者核型	46,XY,der(8)t(6;8)(q23;p23)pat,1qh+pat	46,XY,der(6)t(6;22)(p25;q11.2)pat
先证者 B 超	CHD 复杂畸形,胎儿双手姿势异常、双肾回声增强	CHD,房间隔缺损(继发孔型),可疑动脉导管未闭,肺动脉高压
全基因组测序	胎儿已经引产,未做全基因组测序	患儿的心脏缺陷有可能与第 6 号染色体短臂部分(63810-251901)片段缺失有关,房间隔缺损有可能与第 17 号染色体长臂部分(34434626-34628911)片段重复有关

3 讨 论

NIPT 通过采集孕妇静脉血,利用新一代 DNA 测序技术对母体外周血浆中的游离 DNA 片段(包含胎儿游离 DNA)进行测序,并将测序结果进行生物信息分析,可以从中得到胎儿的遗传信息,从而检测胎儿是否患三大染色体病。无创 DNA 产前检测不是一个诊断性试验,导致不一致结果发生的主要原因是由于循环游离 DNA(cfDNA)主要来自于胎盘绒毛的细胞滋养层细胞,后者并不总是能够代表胎儿情况,在

真正的嵌合体(TFM)中,细胞滋养层细胞核型正常,而胎儿本身则为异常核型,胎儿胎盘嵌合是 cfDNA 检测结果与实际不符的主要生物学原因之一,这将导致 NIPT 假阴性结果。

CHD 的发病机制不甚清楚,可能与染色体异常、基因突变、病毒感染及环境因素等有关。有研究认为,早期对先天性心脏畸形胎儿染色体异常作出诊断,对产前预测继续妊娠或下次妊娠的风险至关重要^[2-4]。胎儿先天性心脏畸形以复杂畸形多见,合并

心外畸形的发生率很高,染色体异常的发生率亦较高,且以 18-三体综合征为主。多项研究认为,21-三体综合征可能是中国人群 CHD 胎儿染色体异常的常见类型^[5-8],而本文 2 例 CHD 病均伴以衍生染色体,临床少见,且衍生染色体均来自其父,由于其遗传物质的不平衡,而表现出较严重的临床症状,智力低下或伴多发畸形。

尽管胎儿超声检查的广泛应用可以获得相应的胎儿产前影像学资料,但这不是确诊的标准。由染色体异常引起的 CHD 约占 5%,进一步进行遗传学检测及遗传咨询是必需的。张婧等^[9]研究显示,WHO 将预防措施分为三级预防:(1)一级预防,即孕前预防,针对导致 CHD 的原因及可能的危险因素,在孕前采取各种有效措施;(2)二级预防,提高产前诊断技术,选择性终止妊娠,减少 CHD 的发生(如病例 1);(3)三级预防,对出生后患儿的各种畸形进行积极、及早的治疗,提高生存质量(如病例 2)。

通过对本文 2 家系的情况进行研究分析提示,临床工作中要注意掌握 NIPT 适应证,父母有染色体异常携带其本身是 NIPT 的不适用人群,不应该行 NIPT,而应直接行核型的产前诊断。故建议要强调行婚前体检的染色体检查,及早检出染色体异常,对父母为染色体畸变核型携带者提前干预,可直接选择做第 3 代试管婴儿,选择性生育,避免缺陷患儿出生,避免家庭陷入巨大的精神和经济压力。

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.043

检验结果在 ABO 疑难血型鉴定中的作用*

邢 昕,许金鹏,王爱华

安徽中医药大学第一附属医院检验中心输血科,安徽合肥 230000

关键词:ABO 血型; 血型鉴定; 检验结果

中图法分类号:R446.19 **文献标志码:**C **文章编号:**1672-9455(2021)05-0713-04

输血前血型鉴定试验常规要求 ABO 定型必须同时做正定型和反定型,正、反定型不一致时,常提示标本为疑难血型^[1]。对于 ABO 正、反定型不一致的疑难血型标本,医院输血科或血库工作人员常常是求助于试剂充足、设备完善及经验丰富的血站血型参比实验室,但日常工作中,输血科工作人员可以结合临床资料,尤其是临床检验结果,对正、反定型不一致的原因做出合理的解释,根据检验异常指标有针对性地处理标本干扰,从而正确判定血型。现将 3 例疑难血型鉴定过程报道如下。

* 基金项目:安徽中医药大学科学研究基金项目(2019fyyb10)。

本文引用格式:邢昕,许金鹏,王爱华.检验结果在 ABO 疑难血型鉴定中的作用[J].检验医学与临床,2021,18(5):713-716.

参考文献

- [1] 李胜利.胎儿畸形产前超声诊断学[M].北京:人民军医出版社,2004:170.
- [2] 黎新艳,田晓先,晁桂华,等.产前超声诊断胎儿先天性心脏畸形与染色体异常的关系[J].临床超声医学杂志,2012,14(4):263-265.
- [3] 李小妹,付春云,龙喜贵,等.172 例先天性心脏异常胎儿遗传学检测分析[J].浙江医学,2018,40(14):1592-1595.
- [4] 张丽,金天亮,韩国伟,等.胎儿心脏畸形检查回顾性分析[J].内蒙古民族大学学报(自然科学版),2017,32(6):542-546.
- [5] 朱丽娜,杨晓,马宁,等.100 例伴有先天性心脏病的早产儿与染色体异常的相关性研究[J].中华小儿外科杂志,2013,34(4):312-313.
- [6] 郭辉,林琳华,任景慧,等.产前超声诊断胎儿先天性心脏病中染色体核型异常的分析[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(7):38-39.
- [7] 黄杏玲,邓新娥,王远流,等.探讨胎儿心脏畸形类型与染色体异常的关系[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(9):98-99.
- [8] 段然.先天性心脏病胎儿 32 例染色体核型分析[D].济南:山东大学,2013.
- [9] 张婧,黄国英.先天性心脏病病因和预防的研究进展[J].中国循证儿科杂志,2012,7(3):231-238.

(收稿日期:2020-05-21 修回日期:2020-12-12)

1 临床资料

患者 1:女,49 岁,在无明确诱因下出现双下肢水肿,就诊于当地诊所,查尿常规显示尿蛋白 2+。后水肿进行性加重,伴活动后胸闷、乏力及肉眼血尿,就诊于本院,查血常规血红蛋白(Hb)41 g/L,无既往病史。为纠正贫血,送检血型,结果显示,正定型抗-A、抗-B 及抗-D 全凝集为 AB 型 Rh(D)阳性,反定型 A1 细胞、B 细胞全凝集为 O 型,不规则抗体筛检阳性。

患者 2:男,52 岁,反复上腹部胀痛 7 个月余,于外院检查结果显示,肝功能异常,高尿酸血症及蛋白