

Intravascular Hemolysis and Athletes Biological Passport-Comment on a Positive Data

Guixin Wu¹, Baohong Yue²

¹Physical Education College of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

²First Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Email: wuguixin001@126.com

Received: Nov. 5th, 2018; accepted: Nov. 20th, 2018; published: Nov. 28th, 2018

Abstract

Background: Inspecting the data of one positive Athletes Biological Passport (ABP), abnormal logic was founded: data of reticular cells were very high lasting for 5 months, but data of hemoglobin content were steadily at lower level to anemia at the same periods, this was inconformity with that hematopoiesis stimulating substances was used. **Methods:** Reading articles, reports and documents for establishing and confirmation of ABP, compared with the documents related to clinical hemolysis, and documents related to exercise induced hemolysis. **Results:** The ABP data of the case were consistence with the hemolysis according to pathological conditions of hemolysis scientifically. The reason of inducing athletes' intravascular hemolysis was complex and needed further investigation. We first presented that athletes' intravascular hemolysis could lead to false ABP positive, current Athletes Biological Passport needs a further complement with reticular cells parameters and serum free hemoglobin content as indicators to the hemolysis.

Keywords

Athletes Biological Passport, False ABP Positive, Intravascular Hemolysis

血管内溶血与运动员生物护照：一例阳性结果分析

武桂新¹, 岳保红²

¹郑州大学体育学院, 河南 郑州

²郑州大学第一附属医院, 河南 郑州

Email: wuguixin001@126.com

收稿日期: 2018年11月5日; 录用日期: 2018年11月20日; 发布日期: 2018年11月28日

摘要

摘要: 通过分析一例生物护照阳性判例运动员的血液检测数据, 发现其网织红细胞数量及相关参数连续5个月处于较高水平, 与此同时其血红蛋白含量却一直稳定地处于接近贫血的水平, 这与使用禁用物质刺激造血的特征不符。结合生物护照和大量临床溶血等相关研究文献的分析, 发现该运动员的生物护照检测数据符合溶血性病理生理情况。肯定了运动员发生血管内溶血并持续了较长时间, 造成了生物护照检查的异常。但是, 发生溶血的原因比较复杂, 值得今后深入研究。因此, 我们首次提出在运动员存在血管内溶血的情况下, 生物护照的判定可能会出现假阳性, 运动员生物护照检测需要完善, 增加网织红细胞指标($\text{ret}\# > 100 \times 10^9/\text{L}$, $\text{ret}\% \geq 2\%$)、血清游离血红蛋白含量来判断是否发生溶血, 以避免可能的误判。

关键词

生物护照, 假阳性, 血管内溶血

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着反兴奋剂斗争的深入开展, 兴奋剂检查、检测手段都有了长足的进步, 为了加强反兴奋剂斗争的力度, 提高兴奋剂检查的能力, 世界反兴奋剂机构2009年公布了《运动员生物护照操作指南》, 对生物护照血液模块的实施制定了统一的标准。通过生物护照项目, 对运动员的各项能间接反映兴奋剂作用的相关生理指标进行长期频繁的监测, 并将数据进行对比分析, 判断其偏离是生理波动还是由兴奋剂引起, 从而间接判断运动员是否使用了禁用物质或禁用方法[1]。

2. 争议背景

反兴奋剂专家经过大量实验发现[2], 使用多个血液学指标综合判断, 可以提高对血液兴奋剂检测的灵敏性和特异性, 最终形成了生物护照的检查方法。生物护照对运动员的多项血液指标进行监测, 并综合考虑运动员性别、种族, 以及训练和海拔等因素, 对血液兴奋剂具有较高的灵敏性和特异性, 对各种以增加血液携氧能力为目的的血液兴奋剂均具有敏感性。相较于常规的直接兴奋剂检查方法, 生物护照是一种间接的兴奋剂检查方法。虽然得到了许多国家、体育组织、法院的认可, 但是也一直存在争议, 相当一部分国家并不认可, 甚至有学者认为其目前的数学模型方法误判率会很高[3][4]。由于尚存在争议, 因而在实际情况中, 若运动员血液指标出现异常变化而导致生物护照的异常, 如怀疑是生理或病理原因引起而非使用禁用物质或方法造成, 应由专家进行判定, 且对专家的研究背景和工作规范有很高的要求。所以, 目前“生物护照检查阳性”还没有纳入《世界反兴奋剂条例》中“非检测阳性”条款。

3. 判例结果与分析

3.1. 判例结果

表1是判例运动员在连续9个月内的8次生物护照血液检测指标数据结果。其中表中的指标数据, 出现了正常生理情况下或者使用了刺激造血的违禁物质都无法进行专业解释的情况: 连续5个月, 网织

红细胞相关数据, 包括网织红细胞百分比 RET% (正常值范围 0.5%~1.5%)、网织红细胞数量 RET# (正常值范围 25~75 × 10⁹/L)、未成熟网织红细胞百分数 IRF% (正常值范围 0.04%~0.25%), 处于较高水平, 显示造血持续旺盛, 而同时血液血红蛋白含量却一直稳定地处于接近贫血的水平。

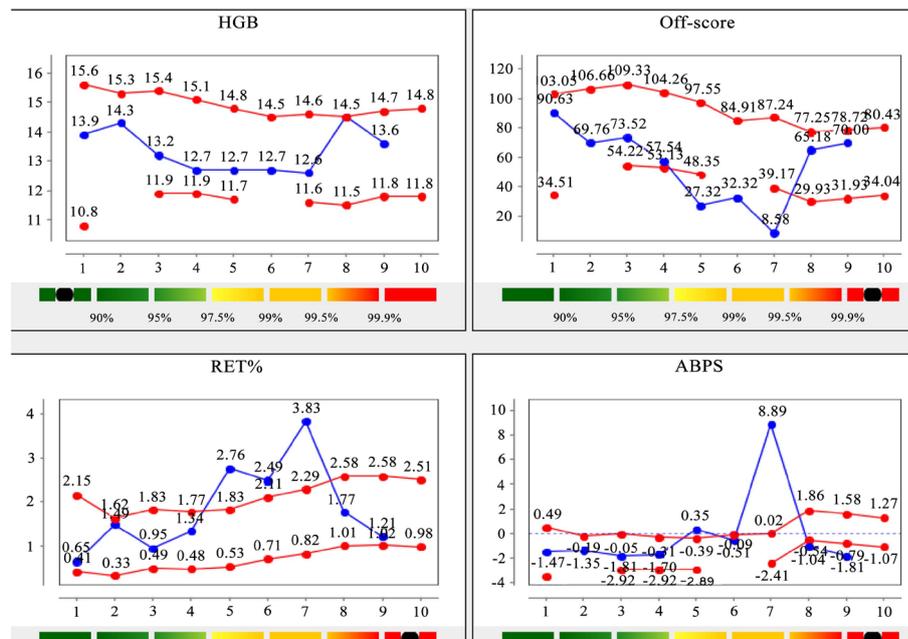
Table 1. Haemato-parameters of the eight ABP testing samples of the case

表 1. 判例血液生物护照基本数据检测结果

日期	2015.07.12	2015.08.20	2015.10.26	2015.11.10	2015.12.14	2016.02.21	2016.03.06	2016.03.18
样品号	571174	835397	571171	851186	851128	172415	172394	172386
海拔	平原	高原	平原	平原	平原	高原	高原	平原
HGB (g/dl)	13.9	14.3	13.2	12.7	12.7	12.7	12.6	14.5
HCT (%)	40.3	42.3	38.4	37.1	38.0	37.7	38.2	43.0
MCH (pg)	31.9	31.3	31.4	30.8	30.5	30.9	31.1	31.9
MCHC (g/dl)	34.5	33.8	34.4	34.2	33.4	33.7	33.0	33.7
RBC (×10 ¹²)	4.36	4.57	4.21	4.13	4.17	4.11	4.05	4.54
RDW-SD (fl)	40.3	43.1	39.4	38.6	42.9	43.6	48.8	46.7
RET% (%)	0.65	1.49	0.95	1.34	2.76	2.49	3.83	1.77
RET# (×10 ⁹ /L)	28.3	68.1	40.0	55.3	115.1	102.3	155.1	80.4
IRF (%)	2.2	7.3	4.5	3.4	10.2	9.7	11.5	6.3
OFF-SCORE	90.63	69.76	73.52	57.54	27.32	32.32	8.58	65.18

数据来源: 中国反兴奋剂中心实验室提供的原始数据文件包。

图 1 为根据表 1 中的数据, 通过生物护照数学模型方法自动生成的生物护照判定结果。除血液血红蛋白含量外, 其它三个指标均严重偏离模型标定的生理正常值范围, 因而判定为生物护照阳性。其中 Off-score 和 ABPS 并非直接的测试数据, 而是通过数学模型计算得出的数据。



资料来源: 中国反兴奋剂中心实验室。

Figure 1. The ABP passport of the case

图 1. 判例血液生物护照

3.2. 结果分析

3.2.1. 基本测试数据不符合使用了禁用物质刺激造血的特征

高血红蛋白含量和高网织红细胞参数同时存在是使用禁用物质刺激造血时血液数据的典型特征。血液护照用于监测运动员是否使用了禁用物质来刺激造血, 从而使其血液中血红蛋白含量以及红细胞数量升高, 以达到运动中保持或增加氧供应的效应而提高运动成绩。在该判例中连续进行的 5 个月生物护照监测期间, 该运动员一直处于低血色素状态。

在使用禁用物质来刺激造血后, 人体最敏感、变化最大的血液指标是网织红细胞及其相关数据, 其迅速上升并最终促使血红蛋白含量升高而达到刺激造血的目的。所以在使用禁用物质刺激造血后, 血液指标数据的典型特征为血红蛋白(HGB)、红细胞相关数据(HCT, RBC)以及网织红细胞相关数据(RET%, RET#, IRF)均高于正常生理范围, 特别是网织红细胞相关数据的升高更明显(RET% > 2.0%), 而在使用禁用物质一段时间后并突然撤用, 其网织红细胞相关数据则会显著地降低(RET% < 0.4%) [5]。

使用 EPO (50 IU/kg) 4 周后[6]血红蛋白可以达到较高水平, 即便停用 4 周后仍保持明显高于基础水平。即便是低剂量使用促红细胞生成素(EPO) (20 IU/kg 4 周 + 30 IU/kg 4 周)且还不能被生物护照方法检测到异常的研究[7]中, 在网织红细胞参数保持在正常范围的情况下, 血红蛋白也处于很高的水平。在大部分生物护照相关研究的文献中[5] [8] [9] [10] [11], 使用 EPO 的阳性样本在使用期间均表现出了高血红蛋白含量以及高网织红细胞参数同时存在的特征, 而没有出现过低血红蛋白和高网织红细胞参数同时存在的情况。

对判例血液测试数据(表 2)中的血红蛋白和网织红细胞参数的变化进行比较发现, 在 2015 年 12 月~2016 年 3 月期间共 11 周的时间内, 该运动员表现为持续的低血红蛋白含量和高网织红细胞参数同时存在的特征, 且其低血红蛋白含量水平自 2015 年 11 月 10 日已发生, 特别是在云南高原 6 周时间内也一直处于低血红蛋白含量水平, 但是网织红细胞参数却在高原训练后期明显升高, 也不符合高原环境中血红蛋白含量变化的正常规律。

Table 2. Hb content and reticular cells parameters of the case in the ABP tests

表 2. 判例血液护照测试中的血红蛋白和网织红细胞参数变化

日期	2015.10.26	2015.11.10	2015.12.14	2016.02.21	2016.03.06	2016.03.18
样品号	571171	851186	851128	172415	172394	172386
海拔	平原	平原	平原	云南高原	云南高原	平原
HGB (g/dl)	13.2	12.7	12.7	12.7	12.6	14.5
RET% (%)	0.95	1.34	2.76	2.49	3.83	1.77
RET# ($\times 10^9$)	40.0	55.3	115.1	102.3	155.1	80.4
IRF (%)	4.5	3.4	10.2	9.7	11.5	6.3

数据来源: 中国反兴奋剂中心实验室提供的原始数据文件包。

这些数据变化与使用禁用物质刺激造血表现出的高血红蛋白含量、高网织红细胞参数的特征不一致, 与上述研究文献中的数据变化规律相矛盾。这说明该判例的血液测试数据不符合使用了禁用物质以达到刺激造血的特征, 而表现出类似临床贫血的数据变化特征, 但是其血红蛋白含量并未达到低于 12.0 g/dl 的女性贫血标准(WHO 标准), 这又该如何解释呢?

3.2.2. 异常测试数据产生的原因是运动员发生了溶血的病理变化

有多种因素可能影响运动员血液测试中的相关数据, 包括病理状态、运动训练、高原环境以及实验

室是否严格遵守标准操作程序(SOP)等。

大量的临床资料说明在各种类型的贫血中, 溶血性贫血刺激造血的作用最强, 可使网织红细胞参数大幅度升高, 明显有别于其它类型的贫血。表 3 列出了相关文献中各种类型贫血时的网织红细胞相关参数范围。判例中的血液测试, 在 2015 年 12 月~2016 年 3 月间连续 11 周时间内, 网织红细胞参数范围处于表 3 中溶血性贫血的范围内, 提示可能会存在溶血性的运动员低血色素(<13.0 g/dl)。

Table 3. Clinical reticular cells parameters data for different females anaemia

表 3. 临床贫血女性人群网织红细胞测试文献资料

贫血类型	网织红细胞% (Ret%)	不成熟网织红细胞百分比(IRF%)	测试仪器	文献来源
缺铁	0.40~2.46	14.10~22.30	SysmexXE-2100	王九菊, 中国妇幼保健, 2008, 22:3205
缺铁	1.17~2.71	21.4~29.2	SysmexXE-2100	陈朝霞, 临床医学研, 2005, 22(4): 558~559
溶血	2.86~16.52	36.5~54.9		
缺铁	1.038~2.138	9.443~16.483	SysmexXE-2100	孙大道, 现代医学检验, 2008, 23(3): 98~99
溶血	2.545~13.145	14.871~32.851		
失血	1.169~2.529	4.223~15.483		
二联性	1.36~2.90	9.463~17.223	Beckman-coulterLH750	张凌玲, 实用医技杂志, 2005, 12(2): 321~322
缺铁	1.29~2.47	/		
溶血	8.21~9.37	/		

网织红细胞测试数据可以作为发生溶血病理的判定依据。网织红细胞是反映骨髓造血功能最重要、最灵敏的指标[12], 近年来随着自动血液分析仪器技术的发展, 临床进行了大量网织红细胞对各种类型贫血诊断的调查研究, 表 4 摘录一些调查研究数据, 其它很多不同文献中数据范围基本相似。

Table 4. Data of reticular cells parameters for different anaemia

表 4. 不同类型贫血中网织红细胞数据

贫血类型	网织红细胞百分比 (Ret%)	网织红细胞计数 ($\times 10^9/L$)	不成熟网织红细胞百分比(IRF%)	测试仪器	文献来源
溶血	5.81 ± 0.85	197 ± 54	9.22 ± 0.92	SysmexXN-2000	王林海, 国外检验医学杂志, 2016, 37(6): 840~841
缺铁	1.32 ± 0.47	86 ± 24	4.08 ± 0.94		
溶血	10.05 ± 5.68	113.8 ± 72.6	18.52 ± 7.30	SysmexXE-5000	蒋叙川, 检验医学与临床, 2014, 11(15): 2133~2134
缺铁	1.01 ± 0.23	47.50 ± 13.20	2.89 ± 1.72		
溶血	4.21 ± 0.26	179.5 ± 54.9	/	Beckman-coulterXL	臧婉, 重庆医学, 2008, 37(3): 247~251
缺铁	0.27 ± 0.13	86.57 ± 67.28	/		
失血	3.98 ± 1.09	204.8 ± 60.4	/		
溶血	6.43 ± 0.97	187 ± 42	8.12 ± 0.86	SysmexXE-2100	袁丽娟, 检验医学与临床, 2012, 9(5): 614~615
缺铁	1.52 ± 0.47	106 ± 55	6.68 ± 0.82		

上海华山医院著名血液专家林果为教授[13]对网织红细胞参数的临床应用做了全面总结, 表明网织红细胞计数是鉴别溶血较简单的方法之一, 并提出 $RET\# > 100 \times 10^9/L$, $RET\% \geq 2\%$ 表示溶血或红系造血受刺激后增生活跃, 常见于各种溶血性贫血, $RET\% \geq 2\%$ 提示溶血或失血, 故而 $RET\#$ 、 $RET\%$ 两个指标可以联合判断溶血或失血性贫血(表 5)并区分其它类型的贫血, 是较为特异的指标。目前临床溶血诊断中, 已经将其采用并作为指示指标之一。

Table 5. The cut-off values of reticular cells parameters for different anaemia
表 5. 网织红细胞参数在不同类型贫血中的数据临界值[13]

	正常	巨幼细胞贫血	再障性贫血	缺铁性贫血	溶血性贫血或失血
RET# ($\times 10^9/L$)	25~75	<75	<75	<75	>100
Ret%		<2%	<2%	<2%	$\geq 2\%$

结合判例的血液测试数据, 在 2015 年 12 月~2016 年 3 月间连续 11 周时间内的三次异常的测试数据中, 均为 $RET\# > 100 \times 10^9/L$, $RET\% > 2\%$, 血红蛋白含量一直低于 12.7 g/dl。据此可以诊断, 在 2015 年 11 月 10 日~2016 年 3 月 6 日四个月内该运动员一直处于溶血状态, 因而导致了生物护照检测数据出现异常, 偏离了正常范围。同样, 由于该运动员在 5 个月内持续存在溶血, 所以强烈刺激了造血导致生物护照检测指标异常, 同时血红蛋白含量却持续处于较低水平, 并没有出现使用禁用物质后血红蛋白含量逐渐升高或维持较高水平的状态。因此, 在有溶血发生的状况下, 该运动员生物护照检测数据是符合溶血病理生理科学规律的。

3.2.3. 正常生理状态下运动训练和高原环境不会对生物护照判定产生影响

运动员正常血液中血红蛋白含量(HB)与红细胞相关数据(HCT, RBC)呈显著正相关, 与网织红细胞相关数据($RET\%$, $RET\%$, IRF)呈显著负相关[14], 低血红蛋白($<13.0g/L$)运动员血液中网织红细胞参数明显较高。有研究也发现[15], 晨起安静状态下的血液样本中, 在女运动员血红蛋白低于 12.6 g/dl 时, 网织红细胞百分比($RET\%$)的范围值为 0.112~1.908, 网织红细胞数量($RET\#$)的范围值为 $45.42\sim 74.98 \times 10^9/L$ 。在数值范围上与处于溶血状态是有区别的。迄今也没有看到有研究说明训练引起的血细胞参数变化能够使生物护照产生异常变化。

3.2.4. 马拉松运动员高强度大运动量训练可以引起运动性溶血

首先, 高强度运动训练本身可引起骨髓红细胞的生成增加, 尤其是长时间高强度的训练能够有效刺激骨髓造血功能使其应激性增强, 使大量网织红细胞逸出骨髓, 明显增加血液中网织红细胞以及未成熟网织红细胞百分比, 这在国内、外研究文献种均有报道[16]; 第二, 马拉松是一种高强度的耐力运动, 在长时间的跑步训练中, 因足底表面毛细血管内的红细胞反复受到撞击和挤压而破碎, 常会引起行军性血红蛋白尿症[17]; 第三, 剧烈运动时, 机体内还会产生大量的代谢产物乳酸, 大量乳酸在体内积蓄超过一定量时会引起血液 pH 值下降[18], 从而加速红细胞的破坏和血红蛋白的分解; 第四, 剧烈运动还可引起红细胞氧化应激和老化, 这种运动性红细胞损伤会刺激骨髓的造血功能引起网织红细胞升高[19]; 第五, 长时间的高强度耐力训练会引起血容量的增加, 在红细胞或血红蛋白的增加与血容量增加不成正比的情况下, 红细胞的相对减少状态会刺激造血引起网织红细胞的增加[20]。

运动员长期高强度耐力训练会引起红细胞破坏加剧, 加上训练中大量出汗增加了铁的丢失以及铁摄入量不足等原因, 极易发生“运动性贫血”, 尤其是女性运动员由于生理周期的原因, 更容易发生贫血, 从而刺激造血引起网织红细胞的增加[21]。

在本项判例中运动员(女, 24 岁)在 2015 年 12 月 14 日~2016 年 3 月 6 日期间的 3 次生物护照检测中网织红细胞计数超出了生物护照计算模型的允许范围, 应考虑以下几方面因素:

1) 该运动员为马拉松运动员, 因马拉松运动属于一种高强度的长跑训练, 且由于赛前训练强度加大, 该运动本身以及训练期间容易出现的“行军性血红蛋白尿”, 即发生运动性溶血现象。行军性血红蛋白尿又称运动性血红蛋白尿, 血液流经足底血管时红细胞受到连续、长时间、规律性的撞击造成的机械损伤, 引起血管内溶血, 最初发现于急行军后出现运动性血红蛋白尿的现象。1941 年在美国波士顿举行的马拉松比赛中, 对全部 26 名参赛者进行观察发现, 其中 2/3 血浆中游离血红蛋白均增加, 且有 4 人出现

血红蛋白尿, 此后定名为运动性血红蛋白尿[22]。近年来在军事训练、竞技运动、体检及招飞等活动中时有发生, 以军事训练和竞技运动发生率最高[23]。国内陈源根报道正步训练后出现运动性血红蛋白尿 92 例, 发生率为 13.63% [24]。白景文等对运动性血红蛋白尿患者的红细胞进行电镜观察, 首次从形态上证明急行军后确有红细胞损伤[25]。红细胞溶血破坏和血容量增加等均会刺激骨髓造血, 红细胞溶血发生后机体的代偿机制就是网织红细胞(RET)向外周血循环释放增多, $RET\% \geq 2\%$, 提示溶血或失血[26]。根据该判例运动员的血液测试中网织红细胞的测定数据, 符合这一溶血或失血的诊断标准, 在上面已有叙述。

2) 该运动员在该段时间内处于高原训练期间, 高海拔的低氧环境可进一步刺激造血, 表现形式也是网织红细胞(RET)向外周血循环释放增多。

3) 女性马拉松运动员更易发生贫血, 且该运动员在 2015 年 11 月 10 日~2016 年 3 月 6 日期间 4 次生物护照血样检测中, 血红蛋白一直处于低色素状态($<13 \text{ g/dl}$, 按运动医学标准), 也会刺激造血。表现形式同样是网织红细胞(RET)向外周血循环释放增多。这 4 次血样中后面 2 次为运动员高原训练期间, 为高强度大运动量的赛前训练期间, 训练中身体缺氧程度更高, 叠加了溶血性低色素、高原训练、赛前高强度大运动量训练多种因素, 更加刺激造血。

4) 还可能有很复杂的其它发生溶血的原因, 如多种常见治疗药物的不当使用(如甲硝唑、雷尼替丁)和运动员长时间的肌肉冰敷都有可能引起溶血[27] [28] [29]。地中海贫血常伴溶血, 心脏瓣膜造成的机械性溶血等在少数运动员中也是存在的。

以上多种因素相互叠加, 更加强烈地刺激骨髓造血, 在持续长期处于运动性溶血状态的情况下, 该运动员血样中网织红细胞(RET)计数大幅升高应属于溶血性病理性现象, 因此该运动员在此期间血红蛋白持续的低水平和网织红细胞计数(RET)的增高具有一致性, 血红蛋白含量(HB)、红细胞计数(RBC)、血细胞压积(HCT)一致, 且在 5 个月时间内无异常波动, 符合人体发生溶血的生理规律。如果是由于使用了刺激造血类的禁用物质而引起网织红细胞的升高, 则血红蛋白不可能这样一直处于低水平, 并且血红蛋白含量(HB)、红细胞计数(RBC)、血细胞压积(HCT)会在 5 个月时间内产生较大波动。

有没有处于溶血状态的耐力项目运动员使用禁用物质进行生物护照监测及数学模型校正的研究报道文献? 我们也注意到研制生物护照数学模型的文献[10]中, 一般背景人群的阴性样本来自于医疗血库, 贫血患者不可能献血作为库源血。在运动员中进行的阴性和阳性模型测试中[8] [9], 也未提及有发生溶血的个体情况。这也是有学者认为生物护照误判率会较高的原因[3]。

通过对这一生物护照阳性判例的分析, 我们可以肯定运动员发生了血管内溶血并持续了较长时间, 造成了生物护照检查的异常。但是, 发生溶血的原因比较复杂, 值得今后深入研究。

4. 分析建议: 血管内溶血是一种影响生物护照判定的因素

4.1. 生物护照可能存在不足

在生物护照血样数据计算的统计模型研制文献和其它研究生物护照的重要代表性文献中, 没有看到考虑女子马拉松运动员存在溶血性低色素和铁营养缺乏而造成的血液数据的大幅度波动的研究讨论; 在建立生物护照贝叶斯分析模型过程的文献中, 不论是研究中的阴性样本, 还是使用禁用物质的阳性样本以及可能出现生物护照阳性的样本, 均没有涉及讨论马拉松女子运动员可能存在溶血并合并铁缺乏造成低色素甚至贫血的具体情况。有大量的国内、外研究文献支持马拉松女运动员容易同时存在溶血性低色素和铁营养缺乏。特别是溶血性贫血强烈刺激造血, 相应地网织红细胞测试数据大幅度升高, 从前文表 3、4、5 中可以明显看出, 其机制和临床表现也有大量文献研究支持。目前尚未有文献研究运动员处于溶血状态下与生物护照数据的相关性, 来说明在此情况下不会产生生物护照阳性, 另一方面, 由于判例的原始血清样品没有保留, 我们也未能进行血清中溶血标志物(游离血红蛋白)的测定。所以, 作者

的论述提出了运动员血管内溶血是一种影响生物护照判定因素的可能性。

使用生物护照进行判定的程序中, 既需要充分发挥评估专家认真严谨的专业评审, 可能也还需要进一步完善。如胡杨[30]认为该方法需要收集运动员近几年的历史数据作为参考依据, 对于新选手并不特别适用; 实际上 WADA 也声明“运动员生物护照”项目并非强制性[4], 毕竟“生物护照检查阳性”还没有纳入《世界反兴奋剂条例》中“非检测阳性”条款; 因此在运动员对生物护照阳性检测结果提出合理的怀疑证据时不能过分依赖实验室的检测结果[31], 需要多方面专业的评估专家组认真研判、谨慎全面独立调研。

4.2. 增加溶血指标测试

迄今尚未看到有文献研究运动员处于溶血状态下与生物护照数据的相关性, 上文中也说明了正常生理状态下运动训练和高原环境不会对生物护照判定产生影响; 根据临床诊断溶血的标准, 判例中低血红蛋白含量和网织红细胞测定数据说明发生了溶血现象, 但是由于原始血清样本被丢弃, 无法测定也能说明发生溶血的游离血红蛋白, 使细胞学指标成为发生溶血的“孤证”。血清游离血红蛋白一直是临床应用于溶血判定的直接指标, 也可以为专家评估提供直接证据。溶血指数(H-index)也是可靠的血管内溶血诊断指标[32]。因此可以研究将其用于生物护照的判定, 为专家评审意见中“提供逻辑上可接受性描述”[9]提供客观参考指标, 避免出现可能的误判。

参考文献

- [1] 栾兆倩, 王新宅, 吴侔天. 反兴奋剂斗争的新武器—运动员生物护照[J]. 中国体育教练员, 2012, 2012(2): 24-25.
- [2] Sottas, P.-E., Robinson, N., *et al.* (2011) The Athlete Biological Passport. *Clinical Chemistry*, **57**, 969-976. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.162271>
- [3] Callaway, E. (2011) Anti-Doping Researchers Are Looking for New Ways to Catch Cheaters. Can a Biological Passport Help to Save the Sport? *Nature*, **475**, 283-285. <https://doi.org/10.1038/475283a>
- [4] 黄世席. 兴奋剂检测中使用生物护照的法律问题[J]. 体育学刊, 2011, 18(6): 22-26.
- [5] Lundby, C., *et al.* (2012) The Evolving Science of Detection of “Blood Doping”. *British Journal of Pharmacology*, **165**, 1306-1315. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01822.x>
<http://www.bripharmacol.org/>
- [6] Durussel, J., Daskalaki, E., *et al.* (2013) Haemoglobin Mass and Running Time Trial Performance after Recombinant Human Erythropoietin Administration in Trained Men. *PLoS ONE*, **8**, e56151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056151>
- [7] Ashenden, M., Clare, E., *et al.* (2011) Current Markers of the Athlete Blood Passport Do Not Flag Microdose EPO Doping. *European Journal of Applied Physiology*, **111**, 2307-2314. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1867-6>
- [8] Robinson, N. and Sottas, P.-E. (2007) Bayesian Detection of Abnormal Hematological Values to Introduce a No-Start Rule for Heterogeneous Populations of Athletes. *Haematologica*, **92**, 1143-1144. <https://doi.org/10.3324/haematol.11182>
- [9] Sottas, P.-E. and Vernec, A. (2012) Current Implementation and Future of the Athlete Biological Passport. *Bioanalysis*, **4**, 1645-1652. <https://doi.org/10.4155/bio.12.130>
- [10] Sottas, P.-E. and Robinson, N. (2006) Statistical Classification of Abnormal Blood Profiles in Athletes. *The International Journal of Biostatistics*, **12**, 1-21. <https://doi.org/10.2202/1557-4679.1011>
- [11] Sottas, P.-E. and Robinson, N. (2010) The Athlete’s Biological Passport and Indirect Markers of Blood Doping. In: Thieme, D. and Hemmersbach, P., Eds., *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis*. Handbook of Experimental Pharmacology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg Vol. 195, 305-326. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_14
- [12] 丛玉隆, 等. 网织红细胞各项参数正常值调查[J]. 上海检验医学杂志, 1996, 11(1): 7.
- [13] 李念夷, 林果为. 网织红细胞参数的临床价值[J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(3): 345-348.
- [14] 盛蕾. 运动性血红蛋白降低规律及造血机制的研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2016: 147.

- [15] 樊云彩. 运动员网织红细胞参数及其与血红蛋白相关性的研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2004: 37-38.
- [16] 唐劲松. 长跑运动员对网织红细胞参数影响的研究[J]. 盐城工学院学报(自然科学版), 2008, 21(3): 68-71.
- [17] Davidson, D.J. (1964) Exertional Haemoglobinuria: A Report on Three Cases with Studies on the Haemolytic Mechanism. *Journal of Clinical Pathology*, 17, 536-540. <https://doi.org/10.1136/jcp.17.5.536>
- [18] 杨超. 不同强度运动后血乳酸的变化与分析[J]. 山西体育科技, 2013, 33(1): 31-33.
- [19] 黄园. 运动性对红细胞老化与生成的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2002, 21(5): 458-461.
- [20] 林玲. 血容量对运动训练及高原应激的调节适应[J]. 体育与科学, 2002, 23(3): 51-54.
- [21] 张纓. 运动性贫血的发生机制与监测[J]. 北京体育大学学报, 2001, 24(3): 331-334.
- [22] 陈捷先. 临床血液病学[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1980: 187.
- [23] 赵嘏. 运动性血红蛋白尿的相关研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(9): 165-166.
- [24] 陈源根. 阵发性血红蛋白尿 92 例报告[J]. 人民军医, 1983(8): 44.
- [25] 白景文. 行军性血红蛋白尿[J]. 天津医药杂志, 1985(7): 407.
- [26] 王小钦, 林果为. 重新认识网织红细胞参数的临床价值[J]. 中华血液学杂志, 2014(3): 1-3.
- [27] 王晓寅. 药物性溶血性贫血的研究现状[J]. 当代医学, 2009, 15(21): 66-67.
- [28] 付蓉. 后天获得性溶血性贫血[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(7): 596-599.
- [29] Wong, P. (2018) An Explanation of the Reversal of Erythrocyte Echinocytosis by Incubation and Storage by Serum Albumin. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 68, 383-389. <https://doi.org/10.3233/CH-170292>
- [30] 汪军, 胡杨. 血液兴奋剂的使用及检测研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(12): 1213-1217.
- [31] Cameron, A.M. (2006) Resolution of Doping Disputes in Olympic Sport: Challenges Presented by “Non-Analytical” Cases. *New England Revolution*, 40, 747-752.
- [32] Lippi, G., et al. (2018) Haemolysis Index for the Screening of Intravascular Haemolysis: A Novel Diagnostic Opportunity. *Blood Transfusion*, 45, 1-5.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2334-3400, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: aps@hanspub.org