

个氨基酸构成的糖蛋白,主要在肝内合成,为转运 Fe^{3+} 的主要蛋白。TRF 是很难通过肾小球滤膜,在正常情况下不能通过肾小球滤过膜,当肾小球的电荷屏障发生早期损害时^[5],早期肾损伤时肾小球基底膜内外疏松层硫酸肝素糖蛋白水平减低,使负电荷位点明显减少,使带负电荷($\text{PI}=5.7$)的循环中分子蛋白 TRF 自肾小球滤过膜滤过,出现在尿液中。Cys-C 作为肾小球和肾小管病变的敏感指标^[6],是由 122 个氨基酸残基多肽链组成一种非糖化的碱性低分子蛋白,是典型的分泌型蛋白。其氨基酸序列能在机体大多数组织中的有核细胞以及体液中稳定地表达,参与细胞内肽和蛋白质的代谢调节。能够自由被肾小球滤膜滤过并有 95%~99% 在近曲小管上皮细胞内被分解代谢,尿中排出量很小。当肾小管重吸收功能受损时低分子蛋白排出增加^[7]。

本研究结果显示,健康对照组 TRF 和 Cys-C 水平与实验组比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明 TRF 和 Cys-C 均为诊断肾小球疾病的敏感性指标。实验组尿液 TRF 和 Cys-C 水平高于健康对照组($P<0.05$),实验组临床病理分型 II、III、IV 型患者尿液中 TRF 和 Cys-C 水平明显高于 I 型,差异呈递增性增加。说明测定尿液中的 TRF 和 Cys-C 水平能观察肾小球疾病的早期变化,与相关研究结果相符^[8]。早期发现、早期治疗肾小球疾病治疗的关键所在。

目前 TRF 和 Cys-C 的检测方法为胶乳增强免疫比浊法即均相检测法,试剂均已商品化^[9]。具有操作简单、检测速度快、灵敏度高、准确性好、可实现自动化,能满足临床大批量标本的检测需求。

综上所述,测定尿液中的 TRF 和 Cys-C 水平有助于肾小球疾病早期诊断,检测结果变化能够及早为临床治疗提供可靠的诊断依据。

参考文献

- [1] 姚建. 肾小球标志蛋白及其临床意义[J]. 中华肾脏病杂志,1997,13(2):113-115.
- [2] 董晖,寿松涛,林静. 微球蛋白、转铁蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 天津医科大学学报,2002,8(2):253-254.
- [3] Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a maker of GRF-history, indications, and future research [J]. Clinbiochem, 2005, 38(1):1-8.
- [4] 李竞,包艳,甘佩珍. 糖尿病肾病患者血及尿转铁蛋白测定的临床意义[J]. 临床内科杂志,2002,19(6):454-455.
- [5] 胡俊,傅冬梅,王冬梅. 4 种尿微量蛋白测定在糖尿病肾病早期诊断的应用[J]. 实用医技杂志,2010,17(2):137-138.
- [6] 张关亨,李志毅. 血清胱抑素、视黄醇结合蛋白、尿微量白蛋白检测对原发性高血压肾病的早期诊断价值[J]. 慢性病学杂志,2010,12(12):1656-1662.
- [7] 司徒玉,黄萍萍. 肾功能不同损害期患者血清胱抑素-C 与血肌酐、肌酐清除率的相关性研究[J]. 广东医学院学报,2004,22(2):137-138.
- [8] Monaco HL. The transthyretin-retinol-binding protein complex[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482(1/2):65-72.
- [9] 尹爱萍,董玲,高妍婷. 转铁蛋白在糖尿病肾病和原发性慢性肾小球疾病中的临床意义[J]. 西安交通大学学报:医学版,2005,26(2):61-63.

(收稿日期:2013-05-22 修回日期:2013-09-27)

• 临床研究 •

含酶抑制剂复合药对常见肠杆菌体外抗菌活性的研究

文宏宇,欧志红(广西壮族自治区桂林市中医医院 541002)

【摘要】 目的 了解含酶抑制剂复合药对常见肠杆菌体外抗菌活性的影响,为临床抗菌药物的选用提供科学依据。**方法** 对 2010~2012 年住院及门诊患者的各类临床标本分离常见肠杆菌共 618 株,包括大肠埃希菌 231 株,肺炎克雷伯菌 158 株,普通变形杆菌 94 株,阴沟肠杆菌 81 株,产气肠杆菌 54 株,用 K-B 法检测 3 种含酶抑制剂复合药及其相应未加酶抑制剂抗菌药物氨苄西林、哌拉西林、头孢哌酮的体外药敏情况。**结果** 与氨苄西林、哌拉西林和头孢哌酮相比,加入酶抑制剂后的 3 种含酶抑制剂复合药对常见 5 种肠杆菌的敏感率都有明显的提高。**结论** 氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦 3 种含酶抑制剂的抗菌活性明显优于未加酶抑制剂的上述 3 种 β -内酰胺类抗菌药物,选用含酶抑制剂复合药时必须根据该细菌的总体耐药情况,产生何种 β -内酰胺酶以及 β -内酰胺类抗菌药物本身的抗菌效果等综合考虑。

【关键词】 β -内酰胺酶抑制剂; 肠杆菌; 复合药; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)02-0235-03

β -内酰胺类抗菌药物种类多、抗菌谱广,对人体重要的脏器的毒性低,均为杀菌剂,常用于各种感染的治疗。近年来由于 β -内酰胺类药物的广泛大量应用及产酶株的出现,耐药性呈逐年增加的趋势^[1]。 β -内酰胺酶抑制剂的加入可使某些对 β -内酰胺酶不稳定的青霉素或头孢菌素类,如氨苄西林、哌拉西林、头孢哌酮等对产酶菌株重新恢复其抗菌活性,并扩大了抗菌谱,含酶抑制剂复合药已经成为临床治疗的常用抗菌药物之一^[2]。为了解含酶抑制剂复合药与相应未加酶抑制剂的 β -内

酰胺类抗菌药物相比对常见肠杆菌体外抗菌活性的变化,本文将临床分离的常见 5 种肠杆菌进行相关药物的药敏试验,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 所有菌株为本院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月住院及门诊患者的各类临床标本分离的大肠埃希菌(ECO)、肺炎克雷伯菌(KPN)、普通变形杆菌(PVU)、阴沟肠杆菌(ECL)、产气肠杆菌(EAE)共计 618 株,同一患者多次分离的

重复菌株只取 1 株。

1.2 仪器与试剂 菌株均经珠海黑马生物技术有限公司 Bact-IST 细菌仪鉴定确认。药敏纸片包括氨苄西林、哌拉西林、头孢哌酮,氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦共 6 种,MH 琼脂和药敏纸片均购自杭州天和微生物试剂有限公司。质控菌株为大肠埃希菌 ATcc 25922,肺炎克雷伯菌 ATcc 700603。

1.3 药敏试验 采用纸片琼脂扩散法(K-B)法,判断标准依据美国临床实验室标准化协会(CLSI)2010 版。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件进行数据处理,

计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

对检出的 618 株共 5 种常见肠杆菌做药敏试验,其中 ECO 231 株,KPN 158 株,PVU 94 株,ECL 81 株,EAE 54 株。5 种肠杆菌对氨苄西林/舒巴坦的耐药率为 9.2%~56.4%,因菌种不同差异较大;哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低,为 1.3%~18.8%;与氨苄西林、哌拉西林和头孢哌酮相比,加入酶抑制剂后上述 3 种含酶抑制剂复合药的耐药率都明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 5 种肠杆菌对 6 种抗菌药物的耐药率比较[n(%)]

抗菌药物	ECO(n=231)	KPN(n=158)	PVU(n=94)	ECL(n=81)	EAE(n=54)
氨苄西林	207(89.5)	154(97.2)	83(88.7)	77(94.6)	51(95.2)
氨苄西林/舒巴坦	120(52.0)	69(43.5)	25(26.2)	7(9.2)	30(56.4)
哌拉西林	189(82.0)	91(57.8)	15(16.2)	42(51.8)	23(42.3)
哌拉西林/他唑巴坦	27(11.5)	25(15.8)	2(2.1)	15(18.8)	10(18.0)
头孢哌酮	151(65.2)	74(47.0)	17(18.3)	37(45.8)	20(37.8)
头孢哌酮/舒巴坦	19(8.3)	15(9.2)	1(1.3)	10(12.1)	3(6.1)

3 讨 论

肠杆菌科的细菌可引起人体各部位的感染,其中有些细菌是引起医院感染的重要病原体,占临床分离的革兰阴性杆菌总数的 80%^[3]。近年来由于抗菌药物的不合理、不规范的使用,细菌耐药株的数量和范围呈上升趋势,导致抗菌治疗效果严重下降。肠杆菌的耐药机制相当复杂,研究已知的有抗菌药物作用的靶位改变,细胞膜的通透性下降,细菌主动外排系统的过度表达以及细菌产生的各种酶,包括水解酶、钝化酶和修饰酶等,其中细菌产生水解酶引起药物灭活是一种重要的耐药机制,主要指 β -内酰胺酶^[4]。 β -内酰胺酶能裂解青霉素和头孢菌素类抗菌药物的基本结构 β -内酰胺环,从而使其丧失抗菌活性,含酶抑制剂的加入能使细菌产生的 β -内酰胺酶失去活性而发挥 β -内酰胺类抗菌药物应有的抗菌作用。

本研究的 5 种肠杆菌是临床分离的常见菌,耐药率普遍较高。药敏试验结果可见,3 种含酶抑制剂复合药相比未加酶抑制剂的 β -内酰胺类抗菌药物氨苄西林、哌拉西林和头孢哌酮对 ECO、KPN、PVC、ECL、EAE 的耐药率都有明显下降,相对而言,哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的抗菌效果明显优于氨苄西林/舒巴坦,氨苄西林对 5 种肠杆菌显示高度耐药达到 88.7%~97.2%,相比哌拉西林和头孢哌酮,其耐药率是最高的,哌拉西林和头孢哌酮对 5 种肠杆菌的耐药率依不同细菌相差较大。与氨苄西林相比,氨苄西林/舒巴坦对 ECL 的敏感性提高最为明显,敏感率由 5.4%上升到 90.8%。哌拉西林/他唑巴坦对 ECO 的协同效果较好,与哌拉西林相比,敏感率由 18%提高到 88.5%。头孢哌酮/舒巴坦对 5 种肠杆菌的敏感率与头孢哌酮相比对 ECO 和 EAE 提高最为明显,敏感率上升至 91.7%和 93.9%。药敏试验结果显示,不同的含酶抑制剂复合药对不同细菌体外抗菌活性存在差异,与未加酶抑制剂的 β -内酰胺类抗菌药物相比,抗菌活性都有较大的提高。

头孢哌酮为第 3 代头孢菌素类药物,对需氧革兰阴性杆菌作用强,但近年来革兰阴性杆菌尤其是 ECO 和 KPN 产超产谱

β -内酰胺酶(ESBLs)菌株增多,ESBLs 可通过质粒形式在细菌之间传播,给临床抗感染治疗造成很大的困难,已成为医院感染的重要病原菌^[5]。第 3 代头孢菌素易被 ESBLs 酶水解,药物结构中的 β -内酰胺环被破坏失去抗菌活性而导致细菌产生耐药性,所以应该注重肠杆菌产 ESBLs 菌株的确证^[6]。舒巴坦与头孢哌酮结合后对许多革兰阴性杆菌有强大的协同作用,特别对产 ESBLs 菌株感染的治疗,选用头孢哌酮/舒巴坦有较好的治疗效果^[7]。哌拉西林为广谱青霉素,抗菌作用强组织渗透性好,与他唑巴坦联合后,可显著提高哌拉西林的酶稳定性。氨苄西林为氨基青霉素,与舒巴坦结合后提高了抗菌活性,扩展了抗菌谱,但敏感率的提高仍不及哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦。舒巴坦和他唑巴坦本身具有广谱酶抑制作用,稳定性好,有一定的抗菌活性,与 β -内酰胺类抗菌药物结合后的含酶抑制剂复合药抗菌效果明显提高。但在表 1 中显示,本研究的 5 种肠杆菌仍有一些菌株对含酶抑制剂复合药耐药,这种结果的出现与肠杆菌属细菌常产生的 AmpC 酶有一定关联,AmpC 酶是导致革兰阴性杆菌对第 1~3 代头孢菌素、单环 β -内酰胺类药和含酶抑制剂复合药耐药的重要原因,此类菌株可首选第 4 代头孢和碳青霉烯类抗菌药物治疗。

随着抗菌药物的广泛应用,耐药菌株数量和范围在不断扩大,导致抗菌治疗效果严重下降,多重耐药菌感染暴发事件时有发生,含酶抑制剂复合药由于其广谱抗菌及 β -内酰胺酶抑制剂的双重特征而受到临床的欢迎,但含酶抑制剂复合药的作用受到多种因素的影响。因此在选用这类药物时,应根据细菌的产酶情况,耐药状况及 β -内酰胺类抗菌药物的抗菌谱等因素综合考虑,结合药敏试验结果合理应用,并应对该类药物的使用加强管理和规范,以免产生耐药而导致严重的后果^[8]。

参考文献

[1] 吕媛,李耘,崔兰卿. 2010 年度卫生部全国细菌耐药监测报告:肠杆菌细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,

2011,21(24):5138-5143.

[2] 王爱霞. 抗菌药物临床合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:10-13.

[3] 倪语星,尚红. 临床微生物学与检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:526-527.

[4] 陈国栋,雷真虎,杜丽,等. 胆道感染的病原菌特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(23):5411-5412.

[5] 肖永红,王进,朱燕,等. Mohnarin 2008 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(16):2377-2383.

[6] 钟运华,何林,周克元,等. 超广谱 β -内酰胺酶研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(3):252-254.

[7] 喻华,刘华,颜英俊,等. 头孢哌酮/舒巴坦体外抗菌活性及稳定性研究[J]. 中国抗生素杂志,2008,33(1):64-66.

[8] 黎斌斌,刘颖梅,粟方,等. 2000~2010 年医院革兰氏阴性杆菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(23):5379-5382.

(收稿日期:2013-06-02 修回日期:2013-09-15)

• 临床研究 •

酶联免疫吸附试验“灰区”不合格在无偿献血血液检测中的作用与意义

王 林(海南省血液中心,海口 570311)

【摘要】 目的 调查分析酶联免疫吸附试验“灰区”不合格在无偿献血血液检测中的作用与意义。**方法** 对海南省血液中心 2012 年 1~12 月无偿献血标本 95 079 份的结果进行分析,并对 3 个月后 348 份重新留样的归队标本进行检测分析比较。**结果** 95 079 份标本中共检出“灰区”不合格标本 719 份,在乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒项目上“灰区”不合格仅占总不合格的少数,但是特别在人类免疫缺陷病毒检测的不合格结果中几乎全为“灰区”不合格;在 348 份归队标本中检出 8 份不合格。**结论** “灰区”不合格在无偿献血酶联免疫检测中,能有效减少漏检的发生,但也会相应地增加不必要的血液报废;注重酶联免疫吸附试验全过程的质量控制以及设定适当的“灰区”是平衡二者的关键。

【关键词】 无偿献血; 酶联免疫吸附试验测定; “灰区”不合格; 血液筛查
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.046 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)02-0237-02

在无偿献血的血液检测中,为解决检测“窗口期”漏检及试剂敏感性不足的问题,常在酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测试剂盒临界 CUT OFF 值的基础上下设一定的区域作为“灰区”^[1],落在此区域内的检测结果,虽然还并没真正达到临界 CUT OFF 值,但也列为不合格结果,总称“灰区”不合格。本文旨在对这部分“灰区”不合格标本进行统计调查分析,以了解“灰区”不合格在无偿献血血液检测中的作用与意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 1~12 月海南省血液中心无偿献血标本 95 079 份。

1.2 仪器 瑞士 Tecan 公司 RSP150 智能样品处理系统和 Freedom EVO 高智能样品处理系统,德国 Siemens 公司 BEP III 全自动酶免分析系统,美国 Novartis 公司 PROCLEX TI-GRIS 全自动核酸检测系统。

1.3 试剂 ELISA 试剂盒乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒(TP)由上海科华和北京万泰提供,人类免疫缺陷病毒(HIV)由上海科华和法国伯乐提供,核酸检测(NAT)试剂盒由 Novartis 公司进口原装提供。

1.4 灰区设定 所有无偿献血标本以及 3 个月后重新采样的归队标本均同步进行 ELISA 双试剂和 NAT 三联检(HBV/HCV/HIV)检测。其中 ELISA 部分 HBV、HIV、TP 均在 ELISA 法 CUT OFF 值基础上下设 10%作为“灰区”,HCV 下设 15%作为“灰区”。总不合格数:包括双试剂有反应、单试剂有反应以及灰区不合格加起来的总数;总/灰区不合格率=总/灰区不合格数÷95 079×100%;归队不合格率=归队不合格

数÷348×100%。
1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

全年 ELISA 免检测 95 079 份标本中“灰区”不合格标本 719 份,灰区总不合格率为 0.75%。距检测结果发布 3 个月后 719 份灰区不合格献血者中有 348 份进行了重新留样复查的归队标本。在 348 份归队标本中,经检测有 8 份标本最终判定为不合格标本。具体结果见表 1。

表 1 95 079 份标本 ELISA 检测结果及 3 个月后归队标本的检测结果[n(%)]

类别	HBV	HCV	HIV	TP	NAT
总不合格	1 233(1.30)	392(0.41)	303(0.32)	717(0.75)	693(0.73)
灰区不合格	232(0.24)*	141(0.15)*	228(0.24)*	118(0.12)*	4(0.004)*
归队不合格数	5(0.14)	1(0.03)	0(0.00)	2(0.06)	0(0.00)

注:与总不合格比较,* $P>0.05$,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

95 079 份标本中共检出“灰区”不合格标本 719 份,灰区总不合格率为 0.75%。表 1 表明在 HBV、HCV、TP 项目上“灰区”不合格仅占总不合格的少数,但是特别在 HIV 检测的不合格结果中几乎全为“灰区”不合格;在 348 份归队标本中检出 8 份不合格,说明“灰区”不合格献血者中确有存在检测试剂窗口期或者由于试剂的灵敏度不够或标本病毒标志物载量低所没有被检出的情况,与表 1 中在“灰区”不合格标本中有 4 份被 NAT 检出相印证,与成军等^[2]的研究也较为一致;但是 348 份