

多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(5): 816-818.

[21] 刘懿. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J]. 北方药学, 2016, 13(3): 58-59.

[22] 高金丹, 方强, 苏群. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(8): 621-625.

[23] 赵华, 吴健, 杨爱祥, 等. 以替加环素为基础的联合用药治

疗多耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌感染医院获得性肺炎的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(24): 2103-2105.

[24] 胡容, 丁贵梅, 向小节. 鲍曼不动杆菌感染病原菌院内分布及耐药性: 一个区域医疗中心 2014—2016 年的数据分析[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(1): 40-42.

(收稿日期: 2019-10-08 修回日期: 2020-03-03)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.032

1,5-脱水葡萄糖醇试剂盒性能验证和参考区间的建立^{*}

李 莎, 温冬梅, 谢晋辉, 王伟佳[△]

广东省中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528400

摘 要:目的 对选定的 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)试剂盒进行性能验证并建立适宜的参考区间。

方法 首先参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的 C28-A2 文件, 对 1,5-AG 试剂盒的准确度、精密度、线性范围、最大稀释倍数、灵敏度、临床可报告范围、参考范围、干扰试验等性能进行验证。然后随机选取 20 例健康参考个体对厂家提供的参考区间进行验证, 通过预试验分析 1,5-AG 是否有性别(男、女)、标本类型(血清、血浆)、不同保存温度(2~8℃、-30℃、-70℃)的差异等。最后分别检测 125 例男性、125 例女性健康参考个体的空腹血清 1,5-AG, 采用 Kolmogorov-Sminov Z 检验(K-S 检验)分析检测结果, 若符合正态分布则根据 95% 可信限范围建立 1,5-AG 的参考区间。**结果** 选定的 1,5-AG 试剂盒的各项性能良好, 符合要求。进行参考区间验证的 20 份标本中, 其中有 3 份标本超出参考范围, 不符合≤10% 的标准要求。预试验提示 1,5-AG 有性别差异, 血清和血浆标本的水平无差异, 不同保存温度结果无差异。1,5-AG 男性的参考区间均值为 35.99 μg/mL, 其 95% 置信区间为 34.61~37.37 μg/mL; 女性的参考区间均值为 23.73 μg/mL, 其 95% 置信区间为 22.38~25.07 μg/mL。**结论** 该试剂盒各项性能良好, 厂家给定的参考区间为>14 μg/mL 不适用。该试验建立了 1,5-AG 不同性别的参考区间。

关键词: 1,5-AG; 性能验证; 参考区间

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)10-1424-04

1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)又名 1,5-脱水-D-山梨醇、1-脱氧葡萄糖, 在 19 世纪被发现与纯化, 20 世纪 70 年代应用于临床中, 是一个全新的指标, 目前国内正处于研究阶段, 未正式投入临床使用。1,5-AG 的结构与葡萄糖十分类似, 是葡萄糖的第 1 位碳原子上的羟基被氢取代后形成的还原型吡喃葡萄糖, 其含量在人体多元醇糖类物质中仅次于葡萄糖^[1]。1,5-AG 主要从食物中获得, 少量由内源性合成, 经肾小球滤过后大部分由肾小管重吸收, 仅少量排出体外。在高血糖状态下肾小管重吸收受抑制, 从而引起 1,5-AG 的降低, 是监测糖尿病患者短期血糖控制水平的又一良好指标。《中国血糖监测临床应用指南》提出血清 1,5-AG 可作为辅助的血糖监测指标, 用于指导糖尿病患者治疗方案的调整^[2]。研究发现, 1,5-AG 较糖化血红蛋白(HbA1C)更能准确而迅速地反映糖尿病患者 3~7 d 的血糖控制情况, 尤其是餐后血

糖的波动, 对于监测轻度糖尿病患者的血糖波动具有较大的优越性^[3]。随着研究的深入, 越来越多的 1,5-AG 试剂盒投入临床应用中, 在验证试剂盒各项性能后, 应用于患者标本检测前, 需建立合适的参考区间。目前国内外有关此方面的研究很少, 故建立 1,5-AG 的参考区间具有重要临床意义, 是解释检验结果、分析检验信息的一个基本尺度和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源 根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)C28-A2 指引设定健康参考个体的具体条件: (1)无任何影响检测结果的生理指征; (2)未服用药物或进行饮食治疗; (3)发育、精神正常, 无心血管、肺、肾、肝、胆、胰等器质性疾病; (4)3 个月内无输血和手术史; (5)1 个月内未患任何疾病; (6)妇女不在月经期、妊娠期或哺乳期; (6)无酗酒史; (7)无其他可能影

* 基金项目: 广东省中山市科技局重大项目(2015B1002)。

[△] 通信作者, E-mail: wwj0760@163.com。

响 1,5-AG 检测结果的因素^[3]。收集中山市人民医院健康体检中心的 250 例体检者血清,其中男 125 例,年龄 12~49 岁,平均年龄(33.7±8.7)岁;女 125 例,年龄 13~49 岁,平均年龄(34.1±8.8)岁。分离血清、血浆后做好标记,分别置于 2~8、-30、-70℃冰箱中保存。

1.1.2 仪器与试剂 德国西门子 ADVIA 2400 生化分析仪,北京九强生物技术股份有限公司生产的 1,5-AG 测定试剂盒,包括校准品、质控品、试剂。

1.2 方法

1.2.1 性能验证

1.2.1.1 准确度 取高、低值质控品平行测定 3 次后计算偏差,要求不超过±10%。

1.2.1.2 精密度 批内精密度:分别取异常值、正常值血清标本各一支重复检测 20 次;批间精密度:取高、低值质控品各一支,分成 5 份,每天测 4 次,连续测 5 d。分别计算批内和批间的变异系数(CV),要求不超过±10%。

1.2.1.3 线性范围 取接近厂家注明的线性范围上限的血清标本(H)与去离子水(L),制作 1H、6H:1L、5H:2L、4H:3L、3H:4L、2H:5L、1H:6L、1L 共 8 个水平,每个平行测定 2 次,求均值,用均值和理论值做线性曲线。要求相关关系的平方(R^2)≥0.975。

1.2.1.4 最大稀释倍数 选择分析范围内的高水平血清标本 2 份,要求外观清澈、无溶血、无黄疸、无脂血。用试剂盒配套的稀释液做 2、4、8、16、32 倍稀释,计算稀释回收率(稀释回收率=实测值/稀释后预期值×100%),要求小于±1/2CLIA'88 允许变异(如果 CLIA'88 未规定,则按照 10%的标准处理)。回收率可接受范围是 90%~110%。

1.2.1.5 灵敏度 空白样品一份,分析物与空白样品配置成不同水平的检测限样品 6 份,分别进行批内检测 10 次后计算检测低限(LLD)、生物检测限(BLD)、功能灵敏度。检测低限(LLD)= $\bar{x}_{\text{空白}}+3s_{\text{空白}}$;生物检测限(BLD)=LLD+ $3s_{\text{检测限}}$;功能灵敏度=CV%小于 20%时的最低水平值。

1.2.1.6 临床可报告范围 以检测低限~分析测量范围上限表示,其中分析测量范围上限是已验证的线性范围上限×最大稀释倍数。

1.2.1.7 干扰试验 将不同干扰物与血清标本按 1:9 的比例混合,平行测定两次后求均值,分别计算加干扰物的均值与不加干扰物只加相应体积去离子水的标本水平的相对偏差,要求不超过±10%。

1.2.2 参考区间验证 随机检测 20 例健康参考个体的 1,5-AG 水平。如果不超过 2 例的检测值在验证的参考区间之外,试剂盒厂家提供的 95%参考区间可以接受。如果 3 例以上超出界限,则再选择 20 例参考个体进行验证;若少于或等于 2 个检测值超出以上

界限,则可接受;若还有 3 个超出参考限,需要重新检查各种条件,决定是否建立自己的参考区间。

1.2.3 建立参考区间 检测不同性别各 125 份健康参考个体的 1,5-AG 水平后得出的均值和 95%置信区间来表示。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件进行数据分析,根据 Z 值>3 或者 Z 值<-3 的标准剔除群值后进行正态性和方差齐性检验,正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov Z 检验(K-S 检验),方差齐性检验采用 F 检验。若数据符合正态分布,参考区间可用均值±1.96s 表示 95%数据分布范围。多组间两两差异比较采用独立样本 t 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性能验证

2.1.1 准确度 准确度为 1.27%,符合要求。

2.1.2 精密度 异常值、正常值标本的批内精密度分别为 1.58%、0.76%;低值、高值质控的批间精密度分别为 3.37%、1.22%,均符合要求。

2.1.3 线性范围 区间为 0.98~49.24 μg/mL,其 $R^2=0.999\ 9$,符合要求。

2.1.4 最大稀释倍数 可以达到的最大稀释倍数为 32 倍。见表 1。

表 1 1,5-AG 试剂盒的最大稀释倍数			
稀释倍数	两次测量均值(μg/mL)	理论值(μg/mL)	回收率(%)
原倍	47.73	47.73	100.00
2 倍	23.65	23.86	99.12
4 倍	11.99	11.93	100.50
8 倍	5.95	5.96	99.83
16 倍	3.00	2.98	100.50
32 倍	1.54	1.49	103.35
64 倍	0.65	0.75	87.24

2.1.5 灵敏度 检测低限为 0.35 μg/mL,生物检测限为 0.56 μg/mL,功能灵敏度为 1.00 μg/mL。

2.1.6 临床可报告范围 0.35~1 594.24 μg/mL。

2.1.7 参考范围验证 随机测试了 20 份常规标本,其中有 3 份标本超出参考范围,不符合标准要求,需要重新建立参考区间。

2.1.8 干扰试验 三酰甘油≤500 mg/dL、胆红素≤50 mg/dL、血红蛋白≤20 mg/dL、维生素 C≤50 mg/dL 对 1,5-AG 检测结果均无明显干扰,偏差均≤10%。见表 2。

2.2 参考区间

2.2.1 性别和年龄差异 不同性别组中男性 1,5-AG 的均值为 35.69 μg/mL,女性的均值为 23.20 μg/mL,男女 1,5-AG 均值差异有统计学意义(P<0.05),故需按性别建立参考区间。

2.2.2 血清与血浆标本的差异 血清、血浆的 1,5-AG 均值分别为 28.82 $\mu\text{g/mL}$ 、28.75 $\mu\text{g/mL}$ ，两组数据差异无统计学意义($P=0.91$)，故收集健康体检者的血清或血浆标本都可。

2.2.3 不同温度下保存的血清结果的差异 2~8、-30、-70 $^{\circ}\text{C}$ 3 个温度下保存的血清 1,5-AG 均值分别为 28.80、28.56、28.72 $\mu\text{g/mL}$ ，组间差异无统计学意义($P>0.05$)，故得出结论在临床应用中，若标本无法及时检测，以上不同温度都可保存。

表 2 不同干扰物对 1,5-AG 结果的影响

干扰物	两次测量均值($\mu\text{g/mL}$)	偏差(%)
三酰甘油	28.31	-0.49
胆红素	28.25	0.32
血红蛋白	28.18	-0.70
维生素 C	28.05	-0.35

2.2.4 不同性别的参考区间 经检验，男性、女性的 1,5-AG 结果均符合正态分布，参考区间可用均值 $\pm 1.96s$ 表示 95%数据分布范围。男性的 1,5-AG 均值为 35.99 $\mu\text{g/mL}$ ，其 95%置信区间为 34.61~37.37 $\mu\text{g/mL}$ ；女性的 1,5-AG 均值为 23.73 $\mu\text{g/mL}$ ，其 95%置信区间为 22.38~25.07 $\mu\text{g/mL}$ 。

3 讨 论

糖尿病作为一种慢性病，早预防、早诊断、早治疗对于糖尿病患者的预后尤其重要。其中血糖监测是糖尿病管理中的重要组成部分，其结果有助于评估糖尿病患者糖代谢紊乱的程度，可以指导制订和及时调整降糖方案。目前常用的监测指标包括血糖、HbA1c、糖化血清蛋白(GSP)、糖化清蛋白(GA)等，其中血糖需要空腹，另外 3 个指标检测成本高而且反映周期长，其中 HbA1c 为 2~3 个月，GSP 和 GA 为 2~3 周，而研究表明 1,5-AG 无需空腹采血而且能反映糖尿病患者 1~2 周的平均血糖水平，在反映餐后高血糖及血糖波动方面也具有优势^[4]。1,5-AG 的代谢稳定，主要来源于食物，每日摄入与排出量均为 5~10 mg，正常情况下波动较小。由于 1,5-AG 水平的变化不受性别、年龄、饮食、肥胖、运动、应激及服用各种药物等的影响。在排除肾功能不全的情况下，1,5-AG 可作为诊断和监测糖尿病的可靠指标^[5]。KOGA 等^[6]发现暴发性 1 型糖尿病患者与 2 型糖尿病患者相比，1,5-AG 水平明显降低($<5.0\text{ mg/L}$)，而 HbA1c 水平则无明显差异，并由此提出 1,5-AG 可用于鉴别暴发性 1 型糖尿病和 2 型糖尿病，值得进一步研究和临床推广应用。

不同厂家生产的 1,5-AG 试剂盒质量不同，只有通过严格的性能验证才能使用，北京九强生物技术股份有限公司生产的 1,5-AG 测定试剂盒准确度、精密度、灵敏度良好，线性范围验证符合要求，最大稀释倍

数为 32 倍，临床可报告范围是 0.35~1 594.24 $\mu\text{g/mL}$ ，抗干扰能力强，各项性能均可满足临床应用需求。本试验所采用的检测方法是吡喃糖氧化酶法，该法简便、快速、灵敏、准确，可为临床监测糖尿病病情提供依据，适合各类实验室常规应用。

不同标本类型(血清与血浆)、不同储存温度(2~8 $^{\circ}\text{C}$ 、-30 $^{\circ}\text{C}$ 、-70 $^{\circ}\text{C}$)的 1,5-AG 结果之间差异无统计学意义($P>0.05$)，为今后研究 1,5-AG 和 OGTT 试验中的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 等的相互联系打下基础。本试验也存在一定的局限性，在建立 1,5-AG 的参考区间时入选者年龄在 12~49 岁，缺少 50 岁以上人群^[7]，需进一步研究所得参考区间是否适用于 50 岁以上人群。

虽然试剂厂家已列出 1,5-AG 的参考区间，但由于种族、地域、经济水平、饮食结构及检测方法等不同，这些参考区间很难适用于所有实验室，每家实验室都应建立自己的参考区间^[8]。试剂盒厂家给定的参考区间为 $>14\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，但本研究发现不同性别之间差异有统计学意义($P<0.05$)，且男性明显高于女性，与 NOWATZKE 等^[9]的相关研究一致，但此差异的机制尚不明确，可能与不同性别的生理学差异有关。在建立了不同性别的 1,5-AG 参考区间后，未来进一步的研究方向是分析 1,5-AG 男女差异的机制；探讨影响 1,5-AG 检测结果的各因素，如受肾糖阈影响的大小；探讨临床适用人群^[10]；探讨早期筛查和辅助诊断 2 型糖尿病的最佳切点。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613.

[2] PAL A, FARMER A J, DUDLEY C, et al. Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes[J]. Diabetes Care, 2010, 33(2): 252-257.

[3] 杨振华. 临床(医学)实验室质量管理: ISO15189[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(增刊 1): 79-84.

[4] KIM W J, PARK C Y. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus[J]. Endocrine, 2013, 43(1): 33-40.

[5] 顾振卫, 顾民. 糖尿病病人血清 1,5-AG 与 FPG、HbA1c 关系探讨[J]. 浙江临床医学, 2010, 12(12): 1349-1350.

[6] KOGA M, MURAI J, SAITO H, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with fulminant type 1 diabetes are lower than those in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Biochem, 2010, 43(15): 1265-1267.

[7] 杨佳良, 唐振林. 四川地区部分健康人群血清甲状腺素参考区间的调查[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6): 760-762.

[8] 王薇, 钟堃, 白玉, 等. 全国常规化学检验项目参考区间现状调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12): 1139-1143.

[9] NOWATZKE W, SARNO M J, BIRCH N C, et al. Evalu-

ation of an assay for serum 1, 5-anhydroglucitol (GlycoMark) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer[J]. Clin Chim Acta, 2004, 350: 201-209.

研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(11): 867-871.

(收稿日期: 2019-10-25 修回日期: 2020-03-19)

[10] 邓子玄, 周健, 贾伟平. 1, 5-脱水葡萄糖醇的临床应用及

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.033

心理应激诱导释放的内源性皮质醇、SOD 与应激性溃疡的相关性分析

罗文才¹, 李春燕^{2△}

1. 陕西省安康市宁陕县医院内科, 陕西安康 711600; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第 987 医院消化内科, 陕西宝鸡 721000

摘要:目的 探讨与分析心理应激诱导释放的内源性皮质醇、超氧化物歧化酶(SOD)与应激性溃疡的相关性。方法 选择 2017 年 2 月至 2019 年 2 月陕西省安康市宁陕县医院收治的颅脑损伤心理应激患者 99 例, 根据溃疡的发生情况分为溃疡组和非溃疡组, 选取同期在陕西省安康市宁陕县医院进行体检的健康者 99 例作为对照组。对照组在体检时, 以及溃疡组和非溃疡组在入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天分别测定血清内源性皮质醇水平和 SOD 活力, 观察与记录应激性溃疡发生情况并进行相关性分析。结果 在 99 例患者中, 发生应激性溃疡 14 例, 发生率为 14.1%。3 组研究对象的性别、年龄、体质指数资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 溃疡组和非溃疡组的创伤类型、创伤原因等一般资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院时, 3 组研究对象的内源性皮质醇和 SOD 水平差异均有统计学意义($P < 0.001$); 对照组的内源性皮质醇水平明显低于非溃疡组和溃疡组($P < 0.001$), SOD 水平明显高于溃疡组和非溃疡组($P < 0.001$); 溃疡组伤后第 3 天、伤后第 7 天的内源性皮质醇水平都明显高于非溃疡组($P < 0.001$), SOD 水平明显低于非溃疡组($P < 0.001$)。直线相关性分析显示入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天患者的内源性皮质醇水平都与应激性溃疡的发生呈正相关性($r = 0.782, 0.652, 0.611, P < 0.05$), 而 SOD 水平与应激性溃疡的发生呈现负相关性($r = -0.535, -0.643, -0.555, P < 0.05$)。结论 颅脑损伤心理应激诱导可释放大量的内源性皮质醇, 使得 SOD 水平降低, 促使应激性溃疡的发生, 两者存在相关性。

关键词: 颅脑损伤; 心理应激; 内源性皮质醇; 应激性溃疡

中图分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)10-1427-03

应激是机体稳态受到各种应激源刺激后所做出的适应性反应的统称, 可以引起机体多种器官的功能改变。心理应激为应激的主要类型, 其发生、发展是多种复杂因素共同作用而产生的结果, 其潜在的发病机制目前仍不明确^[1]。尤其是在应激情况下, 由于局部血流量减少及再灌注损伤等, 损伤因子作用增强使防御机制减弱, 平衡被打破, 从而造成局部黏膜糜烂、损害等, 可严重影响患者的身心健康^[2-3]。内源性糖皮质激素在机体应激过程中会被大量释放, 并发挥减轻应激诱导的胃黏膜损伤的作用。尤其是内源性糖皮质激素对于应激诱导的胃黏膜损伤的保护作用, 包括保护黏膜屏障、维持血糖稳态、维持胃黏膜局部血运等多种作用^[4]。应激性溃疡是机体在各种严重应激状态下, 发生的急性胃、十二指肠黏膜糜烂、溃疡等病变, 严重者可导致溃疡出血、穿孔, 并使原有疾病恶化, 严重情况下可导致患者死亡^[5]。应激性溃疡的发生、发展是多种复杂因素共同作用而产生的结果, 始于黏膜屏障的破坏, 此后胃腔内的多种损伤因素侵入

黏膜, 从而促使溃疡的形成^[6]。本文具体探讨与分析了心理应激诱导释放的内源性皮质醇、超氧化物歧化酶(SOD)与应激性溃疡的相关性, 希望为减少应激性溃疡的发生提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2019 年 2 月在陕西省安康市宁陕县医院诊治的颅脑损伤心理应激患者 99 例, 根据溃疡的发生情况分为溃疡组和非溃疡组。纳入标准: 伤后 24 h 内入院的颅脑外伤患者; 既往无消化性溃疡病史; 伤后存活天数 ≥ 15 d; 均无严重合并伤; 临床资料完整; 年龄 20~70 岁; 同意参加本次研究。排除标准: 临床资料缺乏者; 孕妇、哺乳期妇女; 精神病患者。应激性溃疡判定标准: 在伤后 7 d 判定应激性溃疡发生情况, 对无显性出血的患者, 胃液或粪便潜血试验阳性、不明原因血红蛋白水平降低可判断为应激性溃疡; 对显性出血的患者, 内镜下发现有糜烂、溃疡等病变, 即可确诊为应激性溃疡。

选取 2017 年 2 月至 2019 年 2 月在陕西省安康市

△ 通信作者, E-mail: 242980283@qq.com.