

缺失:东南亚缺失(-SEA)、右缺失(-α3.7)、左缺失(-α4.2);RDB 检测中国人常见非缺失型 α 珠蛋白生成障碍性贫血 3 个突变位点(WS、QS、CS)和 β 珠蛋白生成障碍性贫血 17 个突变位点。其缺点在于只能对有限的珠蛋白生成障碍性贫血基因型进行检测,罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因型漏检,特别是中国人群因泰国缺失型或菲律宾缺失型漏检导致巴氏水肿胎儿出生^[21]。而在人口流动频繁的广东省,珠蛋白生成障碍性贫血基因表达谱更多元化,罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因型报道也比其他省份多见^[22]。

综上所述,珠蛋白生成障碍性贫血检测目前还存在一些不足,基因检测技术将极大提高珠蛋白生成障碍性贫血基因检测水平,新方法应用于珠蛋白生成障碍性贫血基因检测,将在珠蛋白生成障碍性贫血筛查、确诊、遗传咨询、产前诊断等方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] Zhang CM, Wang Y, Gao LS. Molecular epidemiology Investigation of β-thalassemia in zhongshan city, Guangdong province, people's Republic of China[J]. Hemoglobin, 2010, 34(1):55-60.
- [2] 钟萍,朱春江.桂林地区育龄妇女地中海贫血的流行病学调查研究[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(10):108-109.
- [3] Li DZ. Premarital screening for thalassemia in mainland China[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(6): 637-638.
- [4] Liao C, Zhou JY, Xie XM, et al. Screening for Hb constant spring in the Guangdong province, south china, using the sebia capillary electrophoresis system[J]. Hemoglobin, 2011, 35(1):87-90.
- [5] Srivorakun H, Fucharoen G, Changtrakul Y, et al. Thalassemia and hemoglobinopathies in southeast Asian newborns: diagnostic assessment using capillary electrophoresis system[J]. Clin Biochem, 2011, 44(5/6):406-411.
- [6] Merono F, Agouti I, Bonello-Palot N, et al. Analytical evaluation of the Tosoh HLC-723 G8 automated HPLC analyzer for hemoglobin analysis in beta-thalassemia mode[J]. Clin Biochem, 2011, 44(5/6):441-443.
- [7] 张力,区小冰,颜慕霞.高效液相色谱技术检测 α 地中海贫血价值初探[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(2):30-31.
- [8] Phylipsen M, Vogelaar IP, Schaap RA, et al. A new α0-thalassemia deletion found in a Dutch family(-AW)[J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 45(2):133-135.
- [9] Alice E, Gallienne, Nicola M, et al. Characterization of a novel deletion causing β-thalassemia major in an afghan family[J]. Hemoglobin, 2010, 34(1):110-114.
- [10] Salehi R, Fisher CA, Bignell PA, et al. Identification of three novel mutations [-41 (A>C), codon 24 (-G), and IVS-I-109 (-T)], in a study of beta-thalassemia alleles in the Isfahan region of Iran[J]. Hemoglobin, 2010, 34(1):115-120.
- [11] Rahimi Z, Muniz A, Parsian A. Detection of responsible mutations for beta thalassemia in the Kermanshah Province of Iran using PCR-based techniques[J]. Mol Biol Rep, 2010, 37:149-154.
- [12] Hung CC, Chen SU, Lin SY, et al. Preimplantation genetic diagnosis of beta-thalassemia using real-time polymerase chain reaction with fluorescence resonance energy transfer hybridization probes [J]. Anal Biochem, 2010, 400(1):69-77.
- [13] Liu X, Law HY, Tan YM, et al. High-throughput beta-thalassemia carrier screening by allele-specific Q-primer real-time polymerase chain reaction[J]. Anal Biochem, 2010, 404(1):97-99.
- [14] Li DZ, Liao C, Li J, et al. A novel β-globin gene deletion (codons 89-93) in a Chinese family[J]. Ann Hematol, 2010, 89(2):323-325.
- [15] Phylipsen M, Vogelaar IP, Schaap RA, et al. A new alpha(0)-thalassemia deletion found in a Dutch family(-AW)[J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 45(2):133-135.
- [16] Liu J, Jia X, Tang N, et al. Novel technique for rapid detection of alpha-globin gene mutations and deletions[J]. Transl Res, 2010, 155(3):148-155.
- [17] Li R, Liao C, Li D, et al. High-resolution melting analysis of the three common nondeletional α-thalassemia mutations in the chinese population: HBs constant spring, quong sze and westmead [J]. Hemoglobin, 2010, 34(6):587-593.
- [18] Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Saetung R, et al. High resolution DNA melting analysis: an application for prenatal control of thalassemia[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(4): 348-351.
- [19] Yang Y, Li DZ. Detection of uncommon deletions in alpha-thalassemia using the pcr-reverse dot-blot method for prenatal diagnosis of nondeletional hemoglobin H disease[J]. Acta Haematol, 2010, 124(1):9-12.
- [20] Pichanun D, Munkongdee T, Klamchuen S, et al. Molecular screening of the Hbs constant spring (codon 142, TAA>CAA, α2) and pakse (codon 142, TAA>TAT, α2) mutations in Thailand[J]. Hemoglobin, 2010, 34(6):582-586.
- [21] Li DZ, Li J, Liao C. Prenatal diagnosis of hemoglobin Bart's disease caused by co-inheritance of two different α0-thalassemia defects in China[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(6):632-633.
- [22] Li DZ, Liao C, Li J, et al. A novel beta-globin gene deletion (codons 89-93) in a Chinese family[J]. Ann Hematol, 2010, 89(3): 323-325.

(收稿日期:2011-02-01)

• 综 述 •

降钙素原生化特点和临床应用现状

陈化禹 综述,蔡钢强 审校

(天津中医药大学附属第一医院检验科 300193)

关键词:降钙素; 生物化学; 临床医学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)10-1092-03

许多学者已经报道过降钙素原(PCT)水平是早期诊断新生儿脓毒败血症的 1 个重要标志物^[1],诊断的灵敏度和特异性

可高达 90%。PCT 水平在感染较轻时不受影响,但在系统性细菌感染和败血症后水平开始升高。目前 PCT 水平被作为 1

个有早期诊断价值的,可反映全身感染程度,评价疗效及判断预后的指标。

1 PCT 的生化特点

PCT 是由 116 个氨基酸组成的相对分子质量约为 13×10^3 的无激素活性的降钙素前肽物质。在正常情况下,PCT 由甲状腺 C 细胞产生,没有激素活性,在体内经酶切作用,转变成降钙素而发挥生物学功能,在血液中的半衰期为 25~30 h。当严重感染并有全身表现时,PCT 水平明显升高,这时大部分由甲状腺以外的组织产生。甲状腺外的其他器官(肝、肺、肾、脑和胰腺)都可能是 PCT 的生成场所。有实验证明,在内毒素的刺激下,中性粒细胞也可能是血清 PCT 的来源,PCT 的生物学作用尚不完全清楚,一般认为它是 1 种非甾体类抗炎物质,在调控细胞因子系统中发挥重要作用。在细菌感染时,可能与细菌内毒素、肿瘤坏死因子以及白细胞介素 6 的刺激有关,升高程度可以反映患者血液中 PCT 水平明显较高。病理状态下,PCT 水平主要由甲状腺外组织在细菌毒素和炎性细胞因子刺激下,被诱导后快速上升。PCT 水平的测定能反映机体早期全身性感染,且与病情严重程度有关。它本身不能启动脓毒症反应,但可放大并加重脓毒症病理过程。通常情况下所有 PCT 水平是被降解的,不释放到血液中,因此在健康人中 PCT 水平非常低($<1 \text{ ng/mL}$),可在伴有全身表现的严重感染时,PCT 水平升高甚至超过 100 ng/mL ,局部细菌感染和病毒感染时,PCT 水平仅轻微升高($0.5\sim1.5 \text{ ng/mL}$)。

2 临床应用

2.1 新生儿感染的快速诊断 新生儿感染在临床非常常见,严重者常常会导致死亡,而通常新生儿感染不表现出特异症状,临床诊断有一定的困难,常需由实验室或微生物检测结果来支持。经典检查是血、痰、脓性分泌物以及脑脊液等标本的细菌分离培养和涂片镜检,但这些检查常需 1 周左右才有结果,既费力又费时,有些标本的采集给新生儿造成一定的痛苦。因而对新生儿感染做出快速诊断和治疗是很必要的。许多学者已经报道过,PCT 是早期诊断新生儿脓毒败血症的 1 个重要标志物,诊断的灵敏度和特异性高达 90%。PCT 在较轻感染不受影响,但在系统性细菌感染和败血症后开始升高^[2]。细菌、病毒及其他微生物感染与非感染者比较,PCT、hs-CRP 与 IL-6 在早期诊断新生儿感染中敏感性均高,差异有统计学意义^[3]。三者相比,IL-6 敏感性高于 PCT 与 hs-CRP,但其特异性差,易致误诊,而 PCT 与 hs-CRP 正好弥补其不足。因此,联合检测 PCT、IL-6、hs-CRP 既可以提高新生儿感染患儿的早期诊断率,避免漏诊,又可以减少误诊,避免过度医疗。同时,PCT 与 hs-CRP 能区别细菌性和非细菌性感染。总之,血液超敏 CRP、IL-6、PCT 联合检测对新生儿脓毒症的早期诊断、观察治疗反应和判断预后有较高的价值,值得临床推广应用^[4]。

2.2 细菌性和病毒性脑膜炎诊断 脑膜炎是 1 种娇嫩的脑膜或脑脊膜(头骨与大脑之间的 1 层膜)被感染的疾病,是儿童时期 1 种严重的感染性疾病,此病常伴并发症,比如耳部、窦或上呼吸道感染。细菌性脑膜炎是 1 种特别严重的疾病,需及时治疗,否则可能会在数小时内死亡或造成永久性的精神损伤。病毒性脑膜炎虽比较严重,但大多数人能完全恢复,少有后遗症。因此早期诊断对于及时进行治疗,提高治愈率,减少病死率和后遗症具有重要意义。脑膜炎的鉴别诊断主要依赖于脑脊液常规和生化检测及细菌培养,然而脑脊液常规和生化检测特异性不高,细菌培养阳性率不高,耗时也较长,往往不能达到早期诊断的目的。检测细菌性和病毒性脑膜炎患者血清中 PCT 和

CRP 水平,两者鉴别诊断中的临床价值显示,PCT 和 CRP 是早期鉴别诊断患儿细菌性和病毒性脑膜炎的重要指标,有较高的敏感性和特异性,通过检测 PCT 和 CRP 水平,结合临床特点,可以进一步提高鉴别诊断的准确率,从而指导临床上合理应用抗菌剂治疗,减少耐药株的产生,以达到提高治愈率,减少后遗症的发生和降低死亡率的目的^[5]。细菌感染患者 PCT 升高,比 CRP 更敏感。且革兰阴性菌感染升高更明显,在临床,革兰阴性菌感染诊断中的最佳临界值为 5.66 g/L ,这也为抗菌剂的选用提供了帮助^[6]。

2.3 呼吸道感染的诊断 呼吸道感染是呼吸内科比较常见的疾病,细菌和病毒是造成呼吸道感染的主要病原体,正确鉴别细菌和病毒感染对临床意义重大。目前,在大多数情况下,尚无完善的、实用的、快速的病原学诊断技术以实现对细菌和病毒的快速分离和鉴定。白细胞计数(WBC)及分类计数(DC)测定仍是临幊上常规的细菌和病毒感染的诊断和鉴别诊断指标。PCT 在细菌感染时水平会升高,而在病毒感染和非特异性感染时则保持相当低的水平,人体血液中 WBC 的基础值个体差异较大,正常值范围较宽,根据异常结果的判定标准,只有小于 $4.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $10.0 \times 10^9/\text{L}$ 时才被认为异常,而且升高不显著。又因 WBC 总数易受运动、精神等多种因素影响,所以 WBC 计数用于细菌感染的诊断敏感性不够,有一定的局限性。PCT 可以作为病毒感染和细菌感染鉴别诊断的可靠指标,病毒感染者血清 PCT 水平与健康人相仿,而细菌感染者 PCT 均大于 0.5 ng/mL 。PCT 水平的高低是反映细菌感染严重程度的指标,因此,利用 PCT 能有效地评价感染和炎性反应的严重程度及进展情况,鉴别细菌性和非细菌性发热。高水平的 PCT 是机体免疫系统反应严重及全身脓毒反应持续存在的指征。如果细菌感染 PCT 水平持续升高,表示炎性反应处于上升期或病情恶化,有必要进一步作其他检查(如病原学检查),必要时改变治疗方案;反之,PCT 水平下降,则说明病情逐渐好转,炎性反应和感染得到有效控制。

2.4 急性胰腺炎(AP)病程监测及预后 感染是影响 AP 病程及预后的重要因素。抗感染治疗是治疗急性胰腺炎的 1 个重要部分,但患者存在全身性炎性反应综合征(SIRS)时,感染与非感染易混淆,且继发感染的程度差异大,如何正确、适当地选用抗菌剂是临床的难点。动态监测 PCT 对鉴别 AP 继发感染、判断感染严重程度及对治疗有指导价值,传统感染指标(如白细胞、血沉、C 反应蛋白等)由于缺乏特异性而价值不大。目前,确定或排除胰腺周围组织感染的方法是 B 超或 CT 引导下的腹腔穿刺,因而被称为诊断坏死胰腺感染的金标准,但这也只能在患者感染症状明显时进行,且穿刺检查有可能发生脏器损伤、出血。细菌培养时间长,外界干扰因素多是其不足之处。SAP 进展迅速,往往实验室检验尚未出现阳性结果时患者病情已经恶化,以至失去及时、正确处置的时机,因此,寻找及时、有效判断 SAP 继发细菌感染的指标十分重要。连续监测血清 PCT 可用于病情轻重和预后判断的指标。PCT 水平的降低标志着预后良好,感染状况的好转和感染治疗的有效;PCT 水平持续增高者标志着感染的持续进行,是预后不良的标志。PCT 对 AP 感染情况的观察及对指导治疗方案是有价值的^[7]。

2.5 严重多发伤后的观测 早期诊断严重多发伤患者存在感染是进行治疗的基础,及时给予有效抗菌剂治疗是治愈的关键。CRP 作为诊断细菌感染的重要标志物之一,已广泛应用于临幊。但研究资料表明,在严重多发伤早期,仍有许多其他因素可影响血 CRP 水平(如组织损伤、非感染性炎性反应、应

激反应等)。未感染患者 CRP 水平也增高,且与细菌感染组之间差异无统计学意义,也提示单独检测 CRP 对严重多发伤早期感染的诊断无可靠意义。近年来,有学者提出,连续监测 CRP 水平动态变化来反映感染状况更有价值,继续抗菌剂治疗也是必要的。细菌感染时 PCT 水平升高,在手术创伤、病毒感染和局部炎性反应时保持低水平,这种变化迅速而且稳定,是 PCT 有别于其他指标的特征之一,是区别病毒感染和细菌感染的最灵敏指标^[8]。CRP 和 PCT 对外科 ICU 患者医院感染并发症的辅助诊断价值发现,对感染的辅助诊断和病情的判断 PCT 有很高的临床价值。但 PCT 的水平除受内毒素的影响外,也受其他一些炎性介质的影响。如在有脓毒症的患者中,一些血管活性药物也显示了与 PCT 的相关性;而可溶性 TNF 受体可抑制 PCT 的升高程度。PCT 不能单独用来鉴别脓毒症和 SIRS,它必须结合其他一些指标来进行综合评估,但可以较好地反映患者的预后^[9-11]。PCT 和 CRP 测定均有助于感染性疾病的早期诊断,但单独测定尚存在缺陷。PCT 和 CRP 水平时同时升高,可作为诊断严重多发伤患者细菌感染的指标,两者的联合测定无疑会提高严重多发伤患者早期细菌感染性疾病的诊断和病情判断的正确性,有利于指导治疗。

综上所述,PCT 目前被作为 1 个有早期诊断价值的严重细菌感染诊断与治疗监测的非创伤性临床实验室指标,PCT 只在机体感染产生全身反应时才会产生,在局限性感染和慢性感染时其血清水平正常或轻微升高,全身性细菌感染时其血清水平大量上升,特别是脓毒性休克时 PCT 水平成倍升高。PCT、hs-CRP、IL-6 均为临幊上检测感染的指标。但它们在新生儿感染性疾病中的诊断价值有何不同,值得进一步研究^[12-14]。PCT 作为 1 个细菌感染辅助和鉴别诊断的实验室常规指标将成为共识,并将得到推广。

参考文献

[1] 杨勇,柴艳芳.降钙素原在危重病医学中的应用[J].中国急救医学,2003,10:698.

· 综述 ·

- [2] 吴勤如,何惠玲,蒋英.C-反应蛋白检测在儿童肺炎诊断中的临床应用[J].国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(3):178.
- [3] 石远滨,罗康玲.PCT,hs-CRP 和 IL-6 在新生儿感染性疾病中的诊断价值[J].现代医药卫生,2008,24(9):1322-1323.
- [4] 刘德贝,曹艳林,邹飞扬,等.超敏 CRP、IL-6 及 PCT 对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J].国际检验医学杂志,2010,31(3):212-213.
- [5] 石远滨,艾丽.PCT 在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的临床研究[J].海南医学,2008,19(4):71.
- [6] 邹国英,任碧琼,徐飞,等.革兰阴性菌感染患者降钙素原的测定[J].国际检验医学杂志,2010,31(5):494-495.
- [7] 邓明明,王烜,杜光红,等.降钙素原对急性胰腺炎合并感染的诊断价值[J].泸州医学院学报,2009,32(1):31-32,35.
- [8] 陈莉莉,徐小娟,方彩文.降钙素原与 C 反应蛋白对新生儿感染的应用价值对比[J].浙江实用医学,2007,12(2):122-123.
- [9] 孔万权,庄荣,魏大臻,等.降钙素原与血清 C-反应蛋白联合测定对严重多发伤患者早期细菌感染的诊断价值[J].重庆医学,2009,38(16):2018-2019.
- [10] 高金爽,锡霞.前降钙素、血清 C 反应蛋白联合测定对诊断新生儿早期细菌感染的意义[J].中国实用医药,2008,20:38-39.
- [11] 冯建飞,王军,张利,等.新生儿感染中 IL-8 和 C 反应蛋白的检测价值[J].小儿急救医学,2004,11(4):224-225.
- [12] 何建平,申昆玲,林影,等.前降钙素对新生儿重症感染的诊断价值[J].首都医科大学学报,2005,26(5):545-548.
- [13] 叶恭水,丁宁,陈晓雄.严重多发伤患者血清酶含量及血液炎症因子动态变化及其临床意义[J].实用预防医学,2009,1(4):1054-1056.
- [14] 杜斌,李毅,陈德昌,等.血清降钙素原和白细胞介素-6 检测在感染和非感染性全身性炎性反应鉴别诊断中的作用[J].中华医学杂志,2002,16(82):1111-1114.

(收稿日期:2011-02-10)

硫化氢对人体生理系统调节机制的研究进展

徐 欢¹, 张 欣¹, 刘毅敏² 综述, 赵先英² 审校

(第三军医大学:1. 学员旅十五队;2. 化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 硫化氢; 毒性; 信号分子; 生理活性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)10-1094-04

随着生命科学的飞速发展,气体小分子在生命活动中的意义越来越受到高度关注。20世纪 80 年代中期,国外科学家发现了“明星分子”一氧化氮,20世纪 90 年代中期又发现在机体内存在第 2 种气体信号分子一氧化碳,最近人们提出硫化氢是心血管功能调节的新型气体信号分子。事实说明气体小分子物质在生命活动中起着特殊的作用,有研究表明这些硫化氢气体小分子以其特有的持续产生、迅速传播和快速弥散等特点,在心血管、神经、消化和免疫等多个系统中均发挥重要的病理生理调节作用。

1 硫化氢在体内的生成和代谢

1.1 生成途径 硫化氢是 1 种弱酸,在体内三分之一的硫化氢以气体形式存在,三分之二的硫化氢以硫氢化钠(NaHS)形

式存在。硫化氢与 NaHS 存在动态平衡,这样既保证了硫化氢在体内的稳定,又不改变内环境的 pH 值。硫化氢不依赖细胞膜上的受体而自由通过细胞膜。内源性硫化氢的生成可以通过酶促反应途径,也可以通过非酶促反应途径。在哺乳动物体内主要是酶促反应途径,以 L-半胱氨酸为底物,由磷酸吡哆醛-5-磷酸依赖性酶,主要是胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)和胱硫醚-β-合成酶(CBS)催化而成,其 2 个终产物是铵盐和丙酮酸盐^[1]。此外,还有极少数可通过非酶促反应途径产生,即在糖的氧化中由单质硫到硫化氢。

1.2 代谢途径 硫化氢大部分在血红素氧化下变为多硫化合物,再经肝脏中硫化物氧化酶的氧化生成硫代硫酸盐,最后在肝、肾中被亚硫酸盐氧化酶催化和在谷胱甘肽激发下生成硫酸