

[9] 邵大祥. 标本保存时间及温度对血液生化检测结果的影响分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2896-2897.

[10] Chen Y, Ying MG, Chen YS, et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the

• 临床研究 •

outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings[J]. Int J Clin Oncol, 2010, 15(4): 359-368.

(收稿日期: 2014-09-11)

## 小檗碱对革兰阴性杆菌产 $\beta$ -内酰胺酶分离菌株的抑菌作用

钟亮尹, 李瑞莹

(广东药学院附属第一医院检验科, 广东广州 510080)

**摘要:** 目的 了解产  $\beta$ -内酰胺酶病原菌分布情况和探讨小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶的革兰阴性杆菌的抑菌作用。方法 从感染性疾病患者中分离出产  $\beta$ -内酰胺酶病原菌, 并采用琼脂稀释法检测小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶分离菌株的最低抑菌浓度(MIC)。结果 共分离出产  $\beta$ -内酰胺酶  $G^-$  杆菌 79 株, 产  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌 42 株, 产  $\beta$ -内酰胺酶肺炎克雷伯菌有 25 株, 产  $\beta$ -内酰胺酶铜绿假单胞菌 13 株, MIC 分别以浓度 62.5 g/L, 31.25 g/L, 60.25 g/L 的小檗碱为主。结论 产  $\beta$ -内酰胺酶的  $G^-$  杆菌在感染疾病中比较常见, 而浓度为 31.25 g/L 和 60.25 g/L 的小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶细菌株抑菌作用最强, 值得临床上进一步研究和推广, 为临床开发新一代抗菌药物打下基础。

**关键词:** 感染性疾病; 小檗碱;  $\beta$ -内酰胺酶; 抗菌作用

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.052

文献标识码:B

文章编号: 1673-4130(2015)06-0834-02

$\beta$ -内酰胺酶主要是由革兰阴性杆菌菌体的染色体或质粒介导产生的一类  $\beta$ -内酰胺酶, 它不被克拉维酸抑制, 而且容易引起耐药性的蔓延<sup>[1]</sup>。近年来, 随着  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的推广和滥用, 产  $\beta$ -内酰胺酶细菌感染也日益严重, 这给临床对感染性疾病的诊疗带来很大的麻烦。这不仅导致临床治疗时间延长和费用的增加, 甚至导致治疗失败。因此, 产  $\beta$ -内酰胺酶细菌的产生和感染已给临床对感染性疾病的治疗带来了极大的挑战。小檗碱是一种是从毛茛科植物黄连、黄柏和三棵松中提取的异喹啉类生物碱。它的相对分子质量为 336, 也是黄连中的主要有效成分, 它是一种常用的异喹啉类生物碱, 具价格低廉、广谱抗菌优点<sup>[2]</sup>。临幊上, 小檗碱作为广谱抗菌药物在治疗肠道细菌感染。降血压、降血糖、降血脂、抗心律失常等方面已得到广泛的应用。本文通过了解产  $\beta$ -内酰胺酶感染菌的分布情况, 并分析小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶分离菌株的抑菌作用, 为临幊对产  $\beta$ -内酰胺酶的感染疾病治疗提供新的依据。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 所有的检测分离菌株均为本院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月的住院感染性疾病患者的非重复分离菌株, 共 177 株, 均用常规方法分离培养、鉴定, 并通过  $\beta$ -内酰胺酶检测, 确定大肠埃希菌 83 株, 肺炎克雷伯菌 58 株, 铜绿假单胞菌 31 株, 其他菌 5 株。

**1.2 方法** 严格按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐方法, 对所有产  $\beta$ -内酰胺酶感染病原菌分离培养, 并用珠海迪尔的微生物鉴定仪对分离菌鉴定。

**1.3 产  $\beta$ -内酰胺酶检测**  $\beta$ -内酰胺酶检测采用 FOX 纸片法测定, 均严格按照 CLSI 推荐的方法进行。

**1.4 MIC 测定** 采用琼脂稀释法, 配制出含小檗碱浓度分别为 500、250、125、62.5、31.25、15.6 g/L 的 MH 平板, 同时采用不含中药的 MH 平板作为对照。并将分纯后的目标菌株在 35 °C 环境下培养 18 h, 配制出浓度约为  $1.5 \times 10^7$  /mL 菌液, 用定量环接种将目标菌株接种在含不同浓度小檗碱的平板上, 检测出最低抑菌浓度(MIC)。

**1.5 仪器与试剂** 细菌的鉴定采用珠海迪尔 DL-96 微生物检测仪, 药敏纸片购由英国 Oxoid 公司提供, 鉴定试剂购自珠海迪尔公司, MH、血培养基购自江门凯林公司, 小檗碱由中国药品生物制品检定所提供。

### 2 结果

**2.1 产  $\beta$ -内酰胺酶感染菌群分情况** 共检查大肠埃希菌 83 株、其中产  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌 42 株(50.1%), 肺炎克雷伯菌 58 株、其中产  $\beta$ -内酰胺酶肺炎克雷伯菌 21 株(36.2%)。铜绿假单胞菌 31 株、产  $\beta$ -内酰胺酶铜绿假单胞菌 13 株(41.9%), 其他细菌 5 株。产  $\beta$ -内酰胺酶菌 3 株(60.0%)。

表 1 小檗碱对  $\beta$ -内酰胺酶细菌的 MIC 结果(*n*)

细菌种类	株数( <i>n</i> )	相应药物浓度 MIC 菌株数					
		500 g/L	250 g/L	125 g/L	62.5 g/L	31.25 g/L	15.62 g/L
产 $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌	42	0	1	3	25	13	0
产 $\beta$ -内酰胺酶肺炎克雷伯菌	21	0	0	1	9	11	0
产 $\beta$ -内酰胺酶铜绿假单胞菌	13	0	0	1	7	5	0

**2.2 小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶感染菌的 MIC 情况** 所有产  $\beta$ -内酰胺酶检测菌株在 35 °C 环境中培养 18 h 后, 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌在含不同浓度的小檗碱平板上培

养的结果见表 1。浓度为 250、125、62.5、31.25 g/L 的小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶感染菌株都有不同的抑制作用, 其中产  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌的 MIC 为浓度是 62.5 g/L 小檗碱, 产  $\beta$ -内酰

胺酶感染菌肺炎克雷伯菌的 MIC 为 31.25 g/L 小檗碱, 产  $\beta$ -内酰胺酶感染菌铜绿假单胞菌 MIC 为 62.5 g/L 小檗碱。而浓度为 500 g/L 和 15.62 g/L 的小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶的细菌基本无抑菌作用。

### 3 讨 论

在医疗技术不断发展的今天,新的抗菌药物亦层出不穷。由于抗菌药物的开发和滥用,导致了患者类的免疫功能紊乱,亦易引起人体内正常菌群失调,使人们患感染性疾病概率增加的同时,感染菌的耐药性也发生很大的变化。 $\beta$ -内酰胺酶可引起细菌对抗菌药物的单靶位作用明显下降,如果临床在治疗上盲目增加用药剂量,亦使不良反应增加,这对感染性疾病的治疗相当不利<sup>[3]</sup>。由于  $\beta$ -内酰胺酶的产生,使细菌对头孢西丁、头孢噻肟、亚胺培南等药物的疗效明显下降。而且会引起细菌产生多重耐药,从而使感染概率增加的同时也给治疗带来困难。

小檗碱是从中药黄连,黄柏等植物中提取出来一种生物碱。在我国已使用多年,它的药理广泛,具有抗感染、清热解毒、抗病毒、抑制肿瘤转移、降低血糖、改善心脑血管功能等药效<sup>[4]</sup>。它可作用于细菌的多个位点,尚未发现引起细菌明显的抗药性<sup>[5]</sup>。而且小檗碱价格低廉、药物毒性低。

本研究的 79 株产  $\beta$ -内酰胺酶感染细菌中,肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌分别占 42、21、13 株。这与国内的一些报道有一定的差异<sup>[5]</sup>,这与目前临幊上抗菌药物滥用和地区性差异有关。小檗碱对产  $\beta$ -内酰胺酶细菌的 MIC 结果见表 1,产  $\beta$ -内酰胺酶肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌的 MIC 分别是以 62.5 g/L、31.25 g/L、62.5 g/L 的菌株为多。而在不同浓度的小檗碱对  $\beta$ -内酰胺酶细菌具有一定的抑制作用,其中以 31.25 g/L、62.5 g/L 浓度小檗碱最强。小檗碱除了具有

#### • 临床研究 •

## 初诊 Graves' 甲亢患者合并白细胞减少的研究

关晓燕,包建玲,李巍<sup>△</sup>

(新疆医科大学第一附属医院检验科,新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 探讨初诊 Graves' 甲亢患者白细胞减少的相关因素及初诊甲亢对患者白细胞基数的影响。方法 回顾性分析该院 2010 年 12 月至 2011 年 12 月间经治的 208 例初发甲亢患者的临床资料,观察其年龄、病程、性别、吸烟史、甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶及甲状腺球蛋白、外周血白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等方面的关系及初诊甲亢患者白细胞基数。结果 该 208 例初诊 Graves' 甲亢患者中合并白细胞减少者 34 例,初诊 Graves' 甲亢患者白细胞减少患病率为 16.35%;两组年龄、性别比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );初诊 Graves' 甲亢患者的白细胞基础值为  $(5.5 \pm 1.75) \times 10^9/L$ ;34 例合并白细胞减少组中粒细胞减少者 32 例,淋巴细胞均正常;147 例不并白细胞减少组中粒细胞减少者 54 例,淋巴细胞增高者 3 例。结论 高龄及女性患者是初诊 Graves' 甲亢合并白细胞减少的重要影响因素,而与病程、吸烟史、甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶及球蛋白无明显相关性;208 例初诊 Graves' 甲亢患者的白细胞基础值在正常参考值范围内;初诊 Graves' 甲亢患者合并白细胞减少患病率与文献报道一致。

**关键词:**Graves' 甲亢; 白细胞; 粒细胞

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.053

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2015)06-0835-03

甲亢是由多种原因引起的血中甲状腺激素过量,致机体出现高代谢综合征,以 Graves' 甲亢最常见,其是在遗传易感性的基础上遇到不良环境因素的影响,B 细胞产生针对自身组织的促甲状腺素(TSH)受体抗体导致发病,Graves' 甲亢呈明显的家族聚集性,患者同胞的患病危险性为普通人群的 15 倍,其

一定的抗菌作用外,它还不易产生耐药性,而且不良反应小,它可以通过调节机体的免疫系统、改善机体内的微循环,从而达到清除病原菌的作用<sup>[6]</sup>。有研究报道,小檗碱与其他抗菌药物联合使用在治疗抗感染方面效果更佳<sup>[7]</sup>。因此,小檗碱在治疗感染性疾病、防止细菌产生耐药性方面不失是一种良好药物。只是,医学界对应用了两千多年的小檗碱新研究尚比较少。如能对价廉、易得、副作用少的中药加大研究,找出新一代抗菌药物,对临幊在治疗抗感染性疾病来说将有重要意义。

### 参考文献

- [1] 刘丹,刘晓峰,郎梅春,等. 大肠埃希菌生物被膜形成能力及超广谱  $\beta$ -内酰胺酶检测[J]. 实验与检验医学,2012,2(30):140-143.
- [2] 吉维民. 耐甲氧西林葡萄球菌对抗菌药物联用体外抗菌活性的检测[J]. 实验与检验医学,2013,31(2):196-197.
- [3] 杨勇,张保顺,曹春芽,等. 小檗碱的心血管药理活性[J]. 中成药,2011,33(5):867-869.
- [4] 姚正国,范秋莲,姚月球,等. 外科手术切口感染的病原菌耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(5):593-594.
- [5] 吉维民. 耐甲氧西林葡萄球菌对抗菌药物联用体外抗菌活性的检测[J]. 实验与检验医学,2013,31(2):196-197
- [6] 张晓坤,徐韫健,廖伟娇,等. 产 CMY 型 AmpC 酶费劳地枸橼酸杆菌的耐药机制研究[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(10):1078-1079.
- [7] 廖伟娇,江洁,华陈,等. 头孢西丁诱导产 ACT-I 型 AmpC 酶大肠埃希菌的比较蛋白质组学研究[J]. 中华医学生物工程杂志,2007,13(3):151-152.

(收稿日期:2014-09-21)

临床表现并不仅限于甲状腺,而是一种可以累及多系统的综合征,其中血液系统受累较为常见,主要表现为周围白细胞总数和粒细胞数目的减少。鉴于初发甲亢并白细胞减少的现况,现收集并整理了本院 2010 年 12 月至 2011 年 12 月间 208 例初发甲亢患者的相关资料,并将上述因素加以分析,结合文献进