

改变和细胞膜对抗菌剂通透性的改变引起,因此氨苄西林已不适用于临床应用。本实验室分离出的 β-内酰胺酶阳性株占总株数的 32.6%。

其他抗菌药物头孢呋辛、亚胺培南、头孢噻肟、左氧氟沙星均较敏感,耐药率较低,不超过 10%,与赵蕾<sup>[6]</sup>的报道结果一致,因此在本院治疗流感嗜血杆菌引起的呼吸道感染时,可优先选用头孢呋辛、左氧氟沙星,必要时使用头孢噻肟、亚胺培南。随着抗菌药物的用量和时间的关系,流感嗜血杆菌的耐药性可能会发生改变,因此用药过程中应定期进行细菌培养,尤其是对儿童患者和 60 岁以上中老年患者,调整抗菌药物的种类和用量。微生物实验室应重视和加强流感嗜血杆菌的培养及耐药性监测工作以指导临床医生合理使用抗菌药物。

参考文献

[1] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京:东南大学出版社,1997:501-511.

(收稿日期:2015-12-20)

• 临床研究 •

# 尿酸水平与脑卒中预后相关性的 Meta 分析

许伟琼,胡汉斌,冯锦才,梁明伟

(广州市中西医结合医院,广东广州 510800)

**摘要:**目的 采用 Meta 分析方法评价血清尿酸(UA)水平在脑卒中预后中的价值。方法 计算机检索各文献数据库中尿酸与脑卒中预后相关性的随机对照研究,检索时限均从建库至 2014 年 12 月。由 2 名评价者按纳入与排除标准独立评价文献质量,交叉核对后提取数据,采用软件 RevMan 5.3 进行 Meta 分析,并用漏斗图评估文献的发表偏倚。结果 最终纳入 5 个研究,分析结果显示,高尿酸水平患者的不良预后风险高于低尿酸水平患者(HR=1.17,95%CI:1.10~1.24)。按性别分组后结果显示,高尿酸水平男性患者的不良预后风险高于低尿酸水平患者(HR=1.20,95%CI:1.09~1.33)。女性高尿酸水平患者的不良预后风险与低尿酸水平患者无差异(HR=1.06,95%CI:0.96~1.16)。结论 尿酸水平与脑卒中的预后有关。

**关键词:**脑卒中; 尿酸; 预后; Meta 分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.033

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)06-0794-04

脑卒中是全球第二常见死亡原因以及致残的主要原因。我国每年至少有 150 万人死于脑卒中,年发病率为(185~219)/10 万,且发病率、病死率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。随着我国人口梯度逐渐步入老龄化,脑卒中的医疗负担与资源投入与日俱增,因此,阐明可干预的危险因素将减少不良预后及初级预防脑卒中。尿酸(UA)是嘌呤代谢的终产物,若血中尿酸浓度增高,极易析出结晶,形成尿酸盐并沉积至关节,临床表现为痛风<sup>[2]</sup>。临床试验表明,血清中尿酸水平轻度升高,虽无明显关节炎症但可伴随氧自由基生成,诱发炎症反应,但可诱导心脑血管病的发生<sup>[3]</sup>。故血清尿酸水平过高与糖尿病、脑卒中、高血压和冠心病等均有关联<sup>[4]</sup>。但有最新前瞻性试验证实,尿酸水平升高并非脑卒中等心脑血管病的独立危险因素<sup>[5]</sup>。血清尿酸水平与脑卒中预后的关系依然存在诸多争议。因此,本研究纳入多个临床试验的尿酸水平与脑卒中的相关性研究,探讨二者之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 纳入临床试验类型** 包括随机对照试验(RCT)、前瞻性队列研究、回顾性病例-对照研究或设计严密的横断面研究。

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S22 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012:96-99.  
[3] 朱旭慧,孙自铺,李丽,等. 流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. 实验与检验医学,2010,28(2):114-116.  
[4] Vazquez F, Andres MT, Palacio V, et al. Isolation of haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenzae in genitourinary infections; a 4-year review[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1996, 14(3):181-185.  
[5] 桂和翠,王中新,沈继录. 48 株流感嗜血杆菌耐药性分析及 β-内酰胺酶基因检测[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(1):56-59.  
[6] 赵蕾. 57 株流感嗜血杆菌的耐药性分析及分布[J]. 中华实验和临床感染病杂志 2013,7(4):527-529.

**1.1.2 研究对象** 纳入各中心的脑卒中患者。研究符合脑卒中诊断标准,并有明确 CT 或 MRI 扫描证实;内容涉及尿酸与脑卒中的关系。排除合并其他疾病患者;排除蛛网膜下腔出血。

**1.1.3 暴露因素** 高尿酸组患者为观察组,尿酸正常患者为对照组,划分依据按原始文献临界值定义。

**1.1.4 终点事件的评价** 随访中死亡为一级终点事件,卒中再发、急性心肌梗死引起的心脑血管疾病死亡为二级终点事件。

**1.1.5 排除标准** 原始文献数据有误或不全,经与作者沟通后依然无法获得生存率及风险比等数据;重复发表研究(追踪最新进展)。

**1.2 检索策略** PC 检索 Pubmed (1966~2014)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978~2014)、Embase (1974~2014)、中国期刊全文数据库(CNKI,1994~2014),并利用 Google 学术、免费医学全文杂志网站、百度等搜索引擎获取与脑卒中预后相关性的研究,并辅以文献追溯方法查找相关文献。英文主题词包括 uric acid,hyperuricemia 和 stroke,选择全部树及全部副主题词。

**1.3 资料提取与质量评价** 两名评价者培训后,按纳入与排除标准独立筛选文献,提取第一作者、研究设计、研究样本量、发表年份、尿酸临界值、研究数据等信息并交叉核对后,按 Cochrane 协作网推荐方法评价研究的随机方法、盲法、失访及退出资料。弃去低质量研究,如有争议则讨论解决。按研究中 HR 值及其 95%CI 进行数据转换 lnHR、SE;如合并 HR 值、95%CI 均大于 1,提示尿酸水平增高是脑卒中预后不良的危险因素,尿酸水平越高提示预后越差。

**1.4 统计学处理** Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件完成,并使用漏斗图评估发表偏倚。对资料进行一致性检验(检验水准  $\alpha=0.10$ ),采用 HR 及其 95%CI 表示。如各研究无异质性,则采用固定效应模型分析( $P>0.1, I^2<50\%$ );如有异质性,则采用随机效应模型进行合并分析( $P\leq 0.1, I^2\geq 50\%$ )。

**2 结 果**

**2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征** 按照统一的检索策略,纳入和剔除标准逐一筛选,并剔除重复发表研究,共检索到 24 篇文献,包括中文文献 5 篇,外文文献 19 篇。查阅标题

及摘要内容,剔除与研究目的不符文献 8 篇;剩余文献阅读全文,评价盲法使用、随机分组及干预措施后,纳入本研究。并根据纳入文献的参考文献再次扩大检索,无新的符合研究目的的文献。本研究纳入文献均具有较高质量。其中大部分文献对样本量大小的计算原理无具体说明,可能是由于各中心研究治疗权衡所致。纳入研究的基本特征见表 1。

**2.2 Meta 分析结果** 纳入各研究结果间无统计学异质性( $P=0.28, I^2=21\%$ ),采用固定效应模型进行 Meta 分析。统计结果显示,高尿酸水平男患者的不良预后风险高于低尿酸水平患者[ $HR=1.17, 95\%CI(1.10, 1.24)$ ](图 1)。研究人群中 2 个为华人,另外 3 个研究人群为非华人。

**2.3 性别分组 Meta 分析结果** 按性别分组后结果显示,高尿酸水平男性患者的不良预后风险高于低尿酸水平男性患者( $HR=1.20, 95\%CI: 1.09\sim 1.33$ )。女性高尿酸水平男性患者的不良预后风险与低尿酸水平患者无差异( $HR=1.06, 95\%CI: 0.96\sim 1.16$ )。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家或地区	n	方法	HR	95%CI	方法学质量评分
Chen 等 <sup>[6]</sup>	Taiwan, China	90 393	前瞻性队列研究	1.16	1.08~1.24	19
Hozawa 等 <sup>[7]</sup>	USA	15 792	前瞻性队列研究	1.49	1.00~2.23	19
Wang 等 <sup>[8]</sup>	China	6 147	随机对照	1.03	1.02~1.03	20
Weir 等 <sup>[9]</sup>	UK	3 731	回顾性分析	1.11	1.10~1.12	18
Høieggen 等 <sup>[10]</sup>	Europe	9 193	前瞻性队列研究	1.28	1.10~1.50	19

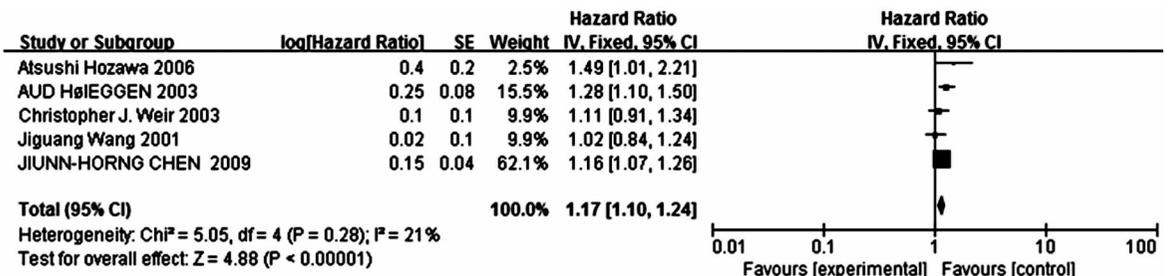


图 1 尿酸水平与脑卒中预后相关性的 Meta 分析

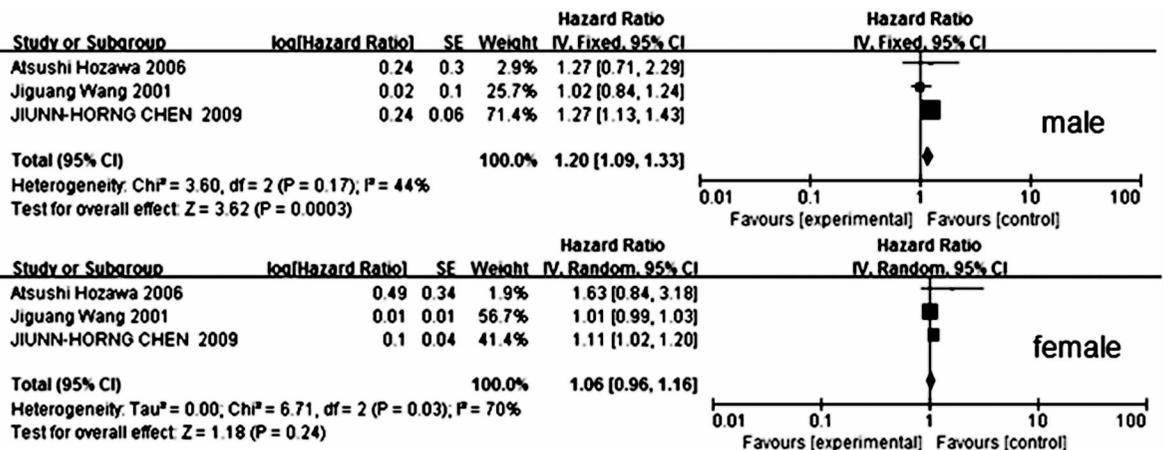


图 2 不同性别患者尿酸水平与脑卒中预后相关性的 Meta 分析

**2.4 敏感性分析及发表偏倚与文献质量评价** 依次删除一组 研究数据,对最终结果并无明显影响,所有结果均未发生实质

性变化,表明研究结果有较好的整体稳定性。漏斗图(图 3)表明无明显的发表偏倚。

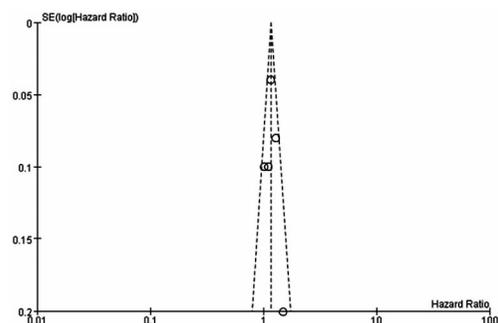


图 3 漏斗图

### 3 讨论

尿酸是人体主要的内源性水溶性抗氧化剂之一,可以避免人体遭受自由基有害的影响<sup>[11]</sup>。但在其他抗氧化剂水平较低时,尿酸表现为前体氧化剂作用,诱导脑卒中患者血流再灌注,加重脑损伤。已有多项研究表明高尿酸血症涉及一系列代谢异常,并与脑血管病的发病机制密切相关<sup>[12]</sup>。早期流行病学资料即发现痛风患者脑血管病的发病危险度是普通人的近 2 倍,推测血清尿酸水平与脑血管病发生相关<sup>[13]</sup>。同时有学者通过测试神经功能缺损恢复程度认为:尿酸通过加重代谢紊乱参与了脑卒中病程发展,尿酸是急性脑卒中预后不良的预测因子<sup>[14]</sup>。其他研究经 Cox 回归模型校正多个危险因素后发现:高尿酸水平患者的急性脑卒中预后较差,且卒中复发率或其他心血管事件发生率均有升高<sup>[15]</sup>。但有多中心队列横断面研究校正危险因素后发现:脑卒中患者的尿酸水平较对照组低,尿酸水平与脑卒中的预后并无关联,甚至尿酸是脑卒中的保护因素<sup>[16]</sup>。鉴于此,尿酸与脑卒中的关系目前尚有争议,有必要通过多项研究分析尿酸水平与脑卒中预后的相关性。

尽管多项研究均发现尿酸水平升高是脑卒中的独立危险因素<sup>[13-15]</sup>。但又有研究发现尿酸并非独立危险因素,尿酸水平高低与脑卒中的预后无关<sup>[17]</sup>。本研究纳入 5 项已完结研究,对血清尿酸水平是否为危险因素,以及与脑卒中预后的关系进行了相关分析研究,结果显示高尿酸水平患者的不良预后风险高于低尿酸水平患者,说明尿酸水平与脑卒中的不良预后密切相关。病理学研究也指出:尿酸溶解度较低,急速升高后会导致血管炎性反应及血管内膜损伤<sup>[18]</sup>。尿酸升高伴随氧自由基的生成增加,诱发炎症反应及动脉粥样硬化,并进行性加重,进而导致心脑血管病不良预后的危险。但也有研究指出:尿酸的抗氧化作用可维持血管内皮一氧化氮合酶活性,保护内皮功能,较同剂量的维生素 C 作用更有效<sup>[19]</sup>。所以血清尿酸水平在脑卒中不良预后风险中应予以关注。分组分析中有研究按男女分组,不同性别患者的结果有差异;脑卒中危险因素包括高血脂、高血糖、高血压、吸烟等<sup>[20]</sup>,男性人群与女性人群生活习惯、吸烟史差异较大,危险因素所占比重较高,推测尿酸并非影响脑卒中预后的单一因素。研究人群中 2 个为华人,另外 3 个研究人群为非华人,亚洲人饮食以谷物类为主,西方人则以肉类为主,食物分解后导致两类人群尿酸水平有差异,可能跟不同的人种和生活习惯有关。

综上所述,尽管尿酸导致脑卒中的机制尚未完全明确,但二者密切相关,尿酸可能经过发病机制中的多个环节促进脑卒

中易患因素的发生。尿酸对脑卒中的预后价值在本研究中得到证实,因此脑卒中治疗中尿酸可作为一个药物靶点,为临床医生提供参考信息,针对尿酸水平高的脑卒中患者,需密切关注,采取综合治疗策略以降低患者的不良预后风险。

### 参考文献

- [1] Liu X, Liu M, Chen M, et al. Serum uric Acid is neuroprotective in chinese patients with acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(5):1080-1086.
- [2] Ciancarelli I, Massimo CD, Amicis DD, et al. Uric Acid and cu/zn superoxide dismutase: potential strategies and biomarkers in functional recovery of post-acute ischemic stroke patients after intensive neurorehabilitation[J]. Curr Neurovasc Res, 2015, 12(2): 120-127.
- [3] Amaro S, Lull L, Renú A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2015, 77(5):775-783.
- [4] Vaduganathan M, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial) [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(11): 1713-1721.
- [5] 孙凯, 王虎, 陈金星, 等. 血清尿酸水平与脑卒中及其预后的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 10(2):109-113.
- [6] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(2):225-232.
- [7] Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC study[J]. Atherosclerosis, 2006, 187(2):401-407.
- [8] Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolichypertension[J]. Hypertension, 2001, 37(4):1069-1074.
- [9] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke[J]. Stroke, 2003, 34(8):1951-1956.
- [10] Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study[J]. Kidney Int, 2004, 65(3):1041-1049.
- [11] 张晓龙. 脑卒中患者急性期血尿酸与短期预后的关系[D]. 苏州: 苏州大学, 2012:26-29.
- [12] Okura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5663.
- [13] Numa S, Hirai T, Nakagawa K, et al. Hyperuricemia and transesophageal echocardiographic thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation at clinically low-intermediate risk[J]. Circ J, 2014, 78(7): 1600-1605.
- [14] Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a ran-

domised, double-blind phase 2b/3 trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(5):453-460.

[15] Cojocaru IM, Cojocaru M, Sapira V, et al. Could pro-BNP, uric acid, bilirubin, albumin and transferrin be used in making the distinction between stroke subtypes[J]. Rom J Intern Med, 2013, 51(3/4):188-195.

[16] 鲁雪丽, 刘慧兰, 郭志平, 等. 原发性高血压患者血尿酸与缺血性脑卒中的关系[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(4):314-317.

[17] 赵亮, 贾茹, 胡亚军, 等. 入院时尿酸水平和急性缺血性脑卒中出院结局不良的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(3):182-186.

[18] Donahue RP, Stranges S, Rafalson L, et al. Risk factors for prehy-

pertension in the community: a prospective analysis from the Western New York Health Study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(2):162-167.

[19] Lee SH, Heo SH, Kim JH, et al. Effects of uric acid levels on outcome in severe ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. Eur Neurol, 2014, 71(3/4):132-139.

[20] 李洁茹. 老年原发性高血压患者高尿酸血症与缺血性脑卒中相关因素分析[D]. 昆明: 昆明医学院, 2011:35-37.

(收稿日期: 2015-12-28)

• 临床研究 •

## 妇女及儿童尿液分析复检规则的建立与应用

梁肖云, 黄镇华, 张素娟, 曾兰兰, 赵学芹

(广州市妇女儿童医疗中心检验科, 广东广州 510120)

**摘要:**目的 建立 LabUMat 全自动尿液分析工作站对妇女、儿童尿液分析镜检的复检规则。方法 收集 2014 年 8 月至 9 月在妇女儿童医疗中心门诊就诊和住院的儿童和妇女的随机尿液常规标本共 1 036 份, 用 LabUMat 全自动尿液分析仪分别进行尿液干化学和有形成分分析; 检测完毕后采用双盲法进行显微镜检查, 采用人工镜检与全自动沉渣分析仪器检测平行对比的, 探讨复检规则及复检方法, 并计算复检规则的真阳性率、假阳性率、真阴性率、假阴性率(漏诊率)、复检率。根据自动化尿液分析工作站的检测方法, 根据妇女儿童尿液标本的特点, 参照在《中华医学检验杂志》发表的有关尿液有形成分的复检规则的方案, 设计制订适合妇女儿童儿童的复检规则。选取 2014 年 10 月门诊和住院的随机尿液常规标本 300 份进行复检规则的验证。结果 建立复检规则的 1 036 份尿液标本中, 阳性标本占 35%, 阴性标本占 65%。其中 RBC 阳性标本占 65.30%, WBC 阳性标本占 53.32%, 管型(CAST)阳性标本占 3.86%。验证规则的符合率为 86.5%, 漏诊率为 0.5%, 复检率为 21.7%。300 份尿液常规标本进行复检规则的验证, 验证结果符合率为 91.67%, 漏诊率 0.67%, 复检率为 19.67%, 图片审核修正后的复检率为 8.67%。结论 针对朗迈全自动尿液分析工作站, 根据妇女儿童尿液标本的特征, 制订适合本实验室的复检规则及方法能够有效地筛选异常标本, 结合图片人工审核, 可显著减少工作量。

**关键词:**全自动尿液分析; 尿液; 复检规则

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.034

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)06-0797-03

目前有关尿液有形成分镜检筛查有不少报道<sup>[1-3]</sup>, 但针对妇女、儿童的报道较少。因为妇女的尿液经常受白带的污染, 儿童特别是新生儿由于尿液比较难留取、标本超时等原因, 容易出现假阳性, 所以制订适合妇女、儿童的尿液有形成分的镜检规则, 规范尿液常规的检测, 保证检验质量, 是目前急需解决的问题。文献报道的有关尿液复检规则建立, 虽然使用同一款仪器, 但由于标本来源、复检率、漏检率等结果存在较大差异。本研究为探讨这种差异是否出现在不同人群间, 并结合基于数字成像原理的朗迈尿液分析工作站仪器特点, 制订了针对该仪器在本院尿液自动化检测的复检规则。

### 1 资料与方法

**1.1 标本来源** 收集 2014 年 8 月至 9 月在妇女儿童医疗中心门诊就诊和住院的儿童和妇女的随机尿液常规标本共 1 036 份, 用于建立复检规则; 所采集标本覆盖肾病科、新生儿科、内分泌科、血液科、妇女免疫肿瘤科、妇产科、产科等临床科室; 其中儿童 400 例, 妇女 636 例, 儿童年龄 0~14 岁, 妇女 20~60 岁。选取 2014 年 10 月门诊和住院的随机尿液常规标本 300 份, 以验证复检规则的有效性, 其中儿童 100 份, 妇女 200 份。尿液留取标准依据《临床检验操作规程(第 3 版)》<sup>[4]</sup>, 标本均在 2 h 内完成检测。

**1.2 仪器与试剂** 朗迈尿液分析工作站由匈牙利 Elekroni-

ka77 公司生产制造, 配套试纸条和沉渣板由北京倍肯公司提供。显微镜采用日本 Olympus 双目显微镜。

### 1.3 方法

**1.3.1 自动化尿液分析检测** 每日随机抽取 50 份尿液标本, 在朗迈尿液分析工作站上检测, 尿有形成分分析指标包括红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、管型(CAST)等, 尿干化学检测指标包括潜血(BLD)、中性粒细胞酯酶(LEU)、蛋白(PRO)、亚硝酸盐(NIT), 将原始检测结果备份存档。UriSed 尿液分析仪检测 RBC、WBC、CAST 及显微镜人工镜检任何一项参数超过正常参考范围均定义为阳性标本。

**1.3.2 显微镜检查** 每份标本在尿液分析工作站上检测完毕后由选定的 2 名主管检验师采用双盲法做显微镜检查<sup>[5]</sup>, 并计算检测结果的均值作为镜检结果。操作方法严格按照《临床检验操作规程》第 3 版要求检测, 镜检内容包括: RBC、WBC、CAST 的定量计数, 上皮细胞、酵母菌、结晶、精子、黏液丝、细菌及杂质等定性检测。

**1.3.3 阳性标本判断标准** 对于 RBC、WBC、CAST 超出参考范围上限, 或出现非透明管型时即判定为阳性(+)。本研究使用 Fast Read-10 尿沉渣计数板计数尿沉渣中的有形成分, 根据《临床检验操作规程》第 3 版提供的参考范围<sup>[4]</sup>, 阳性判断标准如下: (1)RBC, >4 个/ $\mu$ L(男), >9 个/ $\mu$ L(女); (2)WBC, >