

检测,都存在漏筛的可能性,孕期都需要进一步完善超声检查。近年来,超声学发展迅速,产前超声检查除可观察到一些明显的结构畸形外,还可发现一些正常结构的变异,对胎儿超声学“软指标”检查的敏感度日益提高。若出现羊水过多、多个胎儿染色体异常超声学“软指标”时,仍须进一步产前诊断,从而提高染色体异常胎儿的检出率,避免漏筛,有效降低出生缺陷率,达到优生优育的目的。

50%以上的缺陷儿由先天原因造成的^[7],出生缺陷的产前干预是提高人口素质、增强国家和民族综合竞争力的重要措施。规范化的出生缺陷产前诊断防控技术体系是出生缺陷产前干预的关键。

参考文献

[1] 杨晓华,王维,彭惠霞,等. 深圳市宝安区出生缺陷产前诊断现状与策略[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(6):239-240.

[2] 李彩云,张昊晴,陈丹婧,等. 郴州市唐氏综合征产前筛查与诊断网络的建立与管理[J]. 中国保健营养(上旬刊),

• 临床研究 •

2013,24(12):7411-7412.

[3] Loughna P. Soft markers: where are we now? [J]. Obs Gyn Repr Med,2009,19(5):127-129.

[4] Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4 606 low-risk women[J]. Lancet,1986,1(8493):1287-1293.

[5] 徐夏苑,金克勤,杨珊珊,等. 产前无创 DNA 检测在诊断胎儿非整倍体染色体病中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志,2015,23(2):31-32.

[6] Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study [J]. BMJ,2011,342:c7401.

[7] 王晓明,陈玉华,葛翠翠,等. 青岛市出生缺陷现状调查与分析[J]. 中国计划生育学杂志,2011,19(6):347-350.

(收稿日期:2016-10-20 修回日期:2017-01-19)

血清中抗内皮细胞抗体检测对狼疮性肾炎患者的价值*

韦 薇,沈雅萍,杨翌翔,曹云芳,侯彦强
(上海市松江区中心医院检验科 201600)

摘 要:目的 检测狼疮性肾炎(LN)患者血清中的抗内皮细胞抗体(AECA),探讨血清 AECA 检测对 LN 患者的价值。方法 将 LN 患者 60 例(LN 组)、无肾脏损伤的系统性红斑狼疮(SLE)患者 50 例(SLE 组)和健康体检者 60 例(对照组)纳入该研究。应用间接免疫荧光方法检测血清 AECA,对检测的阳性率进行比较,并进行统计学分析。结果 LN 组血清 AECA 阳性率为 33.33%,SLE 组 AECA 阳性率为 36.00%,两组阳性率均高于对照组($P<0.05$),LN 组和 SLE 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 AECA 在 LN 组中有较高的阳性率,但不能反映 SLE 肾脏损伤,SLE 肾损伤需检测其他肾脏相关指标来判定。

关键词:狼疮性肾炎; 系统性红斑狼疮; 抗内皮细胞抗体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.037 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)06-0822-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以多系统、多器官损伤症状为临床表现的慢性系统性自身免疫疾病。SLE 患者血清中含有以抗核抗体为主的大量不同自身抗体,发病机制主要是由于免疫复合物的形成,病程特点为病情缓解期和急性发作期相交替,有内脏(肾、中枢神经)损伤者预后较差。SLE 在我国的患病率为 1/1 000,高于西方国家的 1/2 000,以女性多见,尤其是 20~40 岁的育龄女性。大部分 SLE 累及肾脏,由于免疫复合物在肾小球基底膜或系膜沉积,造成患者不同程度的肾损伤,称之为狼疮性肾炎(LN),它的全身性表现以发热、关节炎及皮肤黏膜损伤最为常见,伴随受累的系统有肝脏、心脏、中枢神经系统及造血器官,1/3 以上患者有多发性浆膜炎(胸膜及心包膜),它是 SLE 常见的并发症和主要的死亡原因,也是继发性肾病导致终末期肾衰竭的常见病因之一。抗内皮细胞抗体(AECA)是针对内皮细胞结构蛋白的一类组成复杂的抗体,可与血管内皮细胞结合,通过补体介导或抗体依赖细胞毒性作用破坏内皮细胞,导致血管损伤,从而使患者产生与之相关的一系列临床症状。AECA 在一系列不同的系统性血管炎性疾病患者血清中高表达^[1-2],Karasawa 等^[3]报道 AECA 可能导致内皮细胞功能的损伤;该抗体可出现在与血管炎有关的多种自身

免疫性疾病中,尤其在 SLE、间质性肺炎、硬皮病和系统性血管炎等炎症性和自身免疫性疾病中可以检测到 AECA,为血管受损和血管炎的标记。本研究对 SLE 和 LN 患者进行了血清 AECA 的检测,旨在探讨 LN 患者血清 AECA 的阳性率,并与其他肾功能检测指标(如胱抑素 C、尿微量蛋白)和抗双链 DNA 抗体、免疫球蛋白等血清免疫学指标比较,评估 AECA 是否可以作为一种用于诊断 LN、评估其病情以及预后判断的重要血清学指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 7 月至 2015 年 12 月在松江中心医院肾内科和风湿免疫科住院的 LN 患者和 SLE 患者纳入本研究。LN 患者 60 例作为 LN 组,男 15 例、女 45 例,年龄 28~68 岁;无肾脏受累 SLE 患者 50 例作为 SLE 组,男 9 例、女 41 例,年龄 25~65 岁。纳入标准:50 例 SLE 患者均符合美国风湿病协会 1997 年诊断标准;60 例 LN 患者均经病理活检证实。另外,选取同期于本院体检中心进行健康体检且体检合格者作为对照组,其中男 18 例、女 42 例,年龄 30~58 岁。3 组在性别构成及年龄方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

* 基金项目:上海市松江区科学技术攻关项目(135JGGyy23)。

1.2.1 AECA 的检测 各组人员分别抽取静脉血 2~3 mL 至促凝管中,3 500 r/min 离心 10 min,小心吸取上层血清至离心管中,-20 ℃冻存。采用间接免疫荧光法检测试剂盒(购自德国欧蒙公司)检测 AECA。为保证结果的重复性和可靠性,每个样本做两孔,重复进行检测。第 1 次温育时,已稀释(1:10)的患者样本与生物载片(含包被有猴髂腰肌冰冻切片和培养的人内皮细胞——人脐静脉内皮细胞的生物薄片)反应。如果样本阳性,会与之后加入的特异 IgG 抗体(二抗)结合。在第 2 次温育时,结合的抗体与抗人抗体(二抗)反应,最后在荧光显微镜下可观察到特异性的荧光模型。

1.2.2 其他检测及数据收集 同步检测 LN 和 SLE 组患者

血清中其他相关指标(抗双链 DNA 抗体、免疫球蛋白等);收集患者的肾功能指标的检测数据(胱抑素 C、尿微量蛋白等)。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS19.0 统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均值比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 其他临床资料比较 两组患者性别比、抗双链 DNA 抗体阳性率、免疫球蛋白 IgG 水平进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),LN 组尿微量清蛋白和胱抑素 C 水平均高于 SLE 组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者的临床基线水平

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	女/男 (<i>n</i> / <i>n</i>)	尿微量清蛋白 ($\bar{x} \pm s$,mg/L)	血胱抑素 C ($\bar{x} \pm s$,mg/L)	双链 DNA 抗体 阳性/阴性(<i>n</i> / <i>n</i>)	免疫球蛋白 IgG ($\bar{x} \pm s$,g/L)
LN 组	60	28~68	45/15	85.25±45.65	3.67±1.91	12/28	17.30±7.34
SLE 组	50	25~65	41/9	18.51±8.91	0.82±0.26	11/30	14.26±6.67
<i>P</i>			>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 LN 组、SLE 组和对照组 AECA 阳性率的比较 LN 组与对照组 AECA 阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);SLE 组与对照组 AECA 阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);LN 组与 SLE 组 AECA 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 LN 组 SLE 组及对照组 AECA 的检测情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	AECA 阳性	AECA 阴性
LN 组	60	20(33.33)	40(66.67)
SLE 组	50	18(36.00)	32(64.00)
对照组	60	0(0.00)	60(100.00)

3 讨 论

LN 临床表现比较复杂,往往表现为不同病理类型相互重叠,而且随着病情的发展和病理分型的不同临床治疗效果也有很大差异。因此,及时察觉疾病的急慢性活动性变化是 LN 诊治的关键之一。目前临床上以病理活检以及血清中诸如抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 C1q 抗体检测等作为诊断和监测 LN 病情的主要指标。病理活检虽然敏感、精确,但因为存在创伤风险,并不适合用于经常性的复查;而 ANA、抗双链 DNA 抗体、抗 C1q 抗体等血清免疫学指标也存在局限性,有学者认为它们与全身性活动关系更密切,不能及时反映肾脏局部的活动性病变。作为一种能够识别多种抗原且为血管和血管炎标记物的自身免疫性抗体,有研究表明 AECA 在健康人外周血中的阳性率极低,几乎为零,但也有研究表明 AECA 存在于健康人^[4],其抗原属于高度保守的蛋白质家族,在调节细胞生理功能方面发挥重要作用,或许在疾病状态下生理性 AECA 转变为病理性 AECA 在疾病的发病进展中就会起到重要作用。既往研究中,有报道提示 AECA 与 LN 的发病可能存在相关性,陈天新等^[5]报道 LN 患者中 AECA 的阳性率为 38.5%,认为 AECA 的滴度与 LN 病变活动有关,其在 LN 血管损伤及由此出现的病理损伤中的作用应引起人们的重视。

本次研究发现 LN 组 AECA 检测的阳性率为 33.33%,与国内耿辉等^[6]报道 LN 的 AECA 的阳性率为 36%相近。SLE

组阳性率为 36.00%,也与周培媚等^[7]、张双欣等^[8]的研究结果相近,对照组 AECA 阳性率为零,两组阳性率与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。LN 组与 SLE 组 AECA 的阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 AECA 在 LN 中有较高的阳性率,但不能反映 SLE 肾脏损伤。LN 组尿微量清蛋白平均值及血胱抑素 C 平均值均明显大于 SLE 组($P < 0.01$)。对 LN 病情判定,还需结合尿微量蛋白、胱抑素 C 等肾脏相关指标进行综合分析,才能对 LN 病情判断、发展及预后疗效提供依据,仅靠单一的血清免疫学指标不能准确反映 LN 的病情。由于本研究患者的例数较少且只采用了间接免疫荧光法进行 AECA 检测,结果的特异度和灵敏度也会与其他方法存在一定的差异。本课题组下一步的研究会包括以下几点:(1)AECA 检测的样本量;(2)对不同方法学的检测(不同来源内皮细胞作为底物)进行比较;(3)对 LN 患者长期病情变化与血清 AECA 水平的关系进行追踪。

参考文献

[1] Guilpain P, Mouthon L. Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2008, 35(1/2): 59-65.

[2] Hu N, Westra J, Huitema G, et al. Autoantibodies against glomerular endothelial cells in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis[J]. Nephrology, 2009, 14(1): 11-15.

[3] Karasawa R, Fujieda M, Yudoh K. Detection of specific markers: our research on the marker in patients with Kawasaki disease[J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2010, 33(4): 207-213.

[4] 廖华, 王天. 风湿性疾病中抗内皮细胞抗体相关抗原的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(4): 281-284.

[5] 陈天新, 谢耀盛, 陈波, 等. 血浆抗内皮细胞抗体检测在弥漫增生性狼疮性肾炎中的临床价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(2): 138-140.

[6] 耿辉, 章友康, 赵明辉. 抗内皮细胞抗体在狼疮性肾炎临

- 床和病理改变中的意义[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(1): 31.
- [7] 周培媚, 路永红, 程晓云, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血抗内皮细胞抗体的检测[J]. 重庆医学, 2010, 39(22): 3104-3105.
- 临床研究 •
- [8] 张双欣, 邵福灵. IgG 型抗内皮细胞抗体与狼疮疾病活动性的相关性[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(4): 558-560.
- (收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-01-20)

克雷伯菌产 ESBLs 及耐药性变化的监测

钟剑文, 张 宇, 曾钊宇, 胡森安
(佛山市高明区人民医院检验科, 广东 528500)

摘 要:目的 探讨该院分离的克雷伯菌产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)及耐药性的变迁。方法 收集该院 2014 年从临床标本分离的克雷伯菌, 将其对抗菌药物的敏感率与 2012 年临床分离的克雷伯菌株进行比较。以头孢噻肟为底物检测 ESBLs, 对 2014 年分离的产或非产 ESBLs 克雷伯菌的耐药情况进行统计。分析克雷伯菌产 ESBLs 的变迁。结果 2012 年产 ESBLs 克雷伯菌数占检出克雷伯菌总数的 11.5%, 其中肺炎克雷伯菌占检测的总的产 ESBLs 克雷伯菌数的 21.6%, 以上数据均少于 2014 年的统计结果(分别为 70.0%和 86.5%)。2014 年产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对抗药物的敏感率较 2012 年有下降趋势, 并且对亚胺培南、头孢噻肟的敏感率明显下降。结论 产 ESBLs 克雷伯菌数近两年有增加的趋势, 并且克雷伯菌对多种抗菌药物的敏感率下降。

关键词:克雷伯菌; 超广谱 β -内酰胺酶; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.038 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)06-0824-03

产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的特点是可以水解灭活青霉素类抗生素、头孢菌素(主要为第 3 代头孢菌素, 如头孢他啶、头孢哌酮等, 马斯平等除外)和单环 β -内酰胺类抗菌药物(氨基南、卡芦莫南等), 通常不水解头霉素类(头孢西丁、头孢美唑等)和碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南、美罗培南等)。ESBLs 是由质粒介导, 通过接合、转化、转导等形成耐药基因。有学者报道, TEM-1、TEM-2、SHV-1 的基因是肺炎克雷伯菌 β -内酰胺酶编码基因的 3 种主要亚型^[1]。它能编码 ESBLs 的耐药基因表达, 产生 1~4 个氨基酸替换形成的新酶蛋白, 能灭活含氧氨基侧链的 3 代头孢菌素和单环 β -内酰胺类抗菌药物^[2]。还有研究表明, 细菌染色体 DNA 检测出 ESBLs 的基因型^[3]。由阴性杆菌 β -内酰胺酶介导的耐药性问题, 也是微生物学界关注的热点^[4]。ESBLs 主要由大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌属产生。有学者研究, 由于抗菌药物不断开发及临床的广泛应用和不规范用药, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性逐年上升^[5]。监测医院内产 ESBLs 菌株和非产 ELBLs 菌株的比例和耐药变化, 对指导医生合理用药, 更好地治疗患者, 降低医疗费用, 有明显的作用, 对于控制医院感染也有重要的意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源 佛山市高明区人民医院 2012 年以及 2014 年全年送检的血液、痰、咽拭子、中段尿、胸腔积液及腹水、胆汁、伤口分泌物、静脉插管、脓液和引流液等标本, 对这些标本进行细菌培养及鉴定, 两年期间共收集到克雷伯菌 1 047 株。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃 ATB 微生物鉴定仪; 革兰阴性杆菌鉴定卡; M-H 琼脂; 药敏纸片。

1.3 方法 标本培养, 转接纯化后用法国生物梅里埃 ATB 微生物鉴定仪进行鉴定。药敏试验用 K-B 法, 判断标准为《全国临床检验操作规程》第 4 版。ESBLs 检测按 NCCLS1999 年版推荐的表型确证实验, 以头孢噻肟、头孢噻肟/克拉维酸和头孢他啶、头孢他啶/克拉维酸二组药物中, 任何一组的抑菌环直径相差大于或等于 5 mm 为 ESBLs 阳性。药敏试验统一进行 11 类 20 种抗菌药对所有菌株进行测定, 包括青霉素类(哌拉西林、舒巴坦、氨苄西林)、第 1 代头孢菌素(头孢噻吩、头孢唑

林)、第 2 代头孢菌素(头孢西丁)、第 3 代头孢菌素(头孢噻肟、头孢泊肟、头孢曲松、头孢他啶)、第四代头孢菌素(头孢吡肟、头孢呋肟)、碳青霉烯类(亚胺培南)、单环 β -内酰胺类(氨基南)、 β -内酰胺加酶抑制剂类(哌拉西林/他唑巴坦)、氨基糖苷类(庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素)、喹诺酮类(环丙沙星)、磺胺类(复方磺胺甲噁唑)。

2 结 果

2.1 克雷伯菌产 ESBLs 的变迁 2012 年共分离出克雷伯菌 746 株, 其中肺炎克雷伯菌 399 株, 臭鼻克雷伯菌 21 株, 解鸟氨酸克雷伯菌 2 株, 其中只检测出肺炎克雷伯菌产 ESBLs, 共 86 株。据计算, 2012 年产 ESBLs 克雷伯菌占检测出的总克雷伯菌数的 11.5%, 其中肺炎克雷伯菌占检测的总的产 ESBLs 克雷伯菌数的 21.6%。2014 年共分离出克雷伯菌 301 株, 其中肺炎克雷伯菌 297 株, 臭鼻克雷伯菌 1 株, 解鸟氨酸克雷伯菌 3 株, 其中只检测出肺炎克雷伯菌产 ESBLs, 共 211 株。据计算, 2014 年产 ESBLs 克雷伯菌占检测出的总的克雷伯菌数的 70.0%, 其中肺炎克雷伯菌占检测的总的产 ESBLs 克雷伯菌数的 86.5%, 此数据明显高于 2012 年。

表 1 2012 年检出的 3 种克雷伯菌对抗菌药物的敏感率(%)

抗菌药物	臭鼻克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	解鸟氨酸克雷伯菌
氨苄西林/舒巴坦	3.03	2.02	5.25
阿米卡星	4.04	3.27	6.66
氨苄西林	4.00	0.67	2.25
头孢曲松	5.01	2.52	6.36
头孢他啶	2.31	3.27	9.96
头孢噻吩	3.31	1.76	1.05
头孢噻肟	2.22	2.53	2.25
头孢西丁	10.20	3.53	3.36
头孢唑林	9.66	1.51	4.45
环丙沙星	7.25	2.26	6.23