

• 短篇论著 •

血液分离大肠埃希菌喹诺酮类抗菌药物的耐药机制研究

时培勤¹,余琪琪^{2#},李 锴^{1△}

1. 上海交通大学附属第六人民医院南院检验科,上海 201499;2. 上海市奉贤区中心医院检验科,上海 201499

摘 要:**目的** 回顾性分析三级医院血液分离大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药机制,从而指导临床合理用药。**方法** 收集 2016—2018 年从上海交通大学附属第六人民医院南院就诊患者血液标本中分离的大肠埃希菌,经 VITEK2 全自动鉴定药敏仪进行鉴定和药敏分析,用 PCR 结合测序的方法对喹诺酮耐药相关基因及外排泵基因[qnrA、qnrB、qnrC、qnrD、qnrS、qepA、oqxA、oqxB、aac(6′)-Ib-cr]进行筛查,采用肠杆菌基因间重复性一致序列-聚合酶链反应技术对菌株进行同源性分析。**结果** 24 株对环丙沙星和左氧氟沙星同时耐药的血液分离的大肠埃希菌中,检出 aac(6′)-Ib-cr 阳性 12 株(50.0%)、qepA 阳性 1 株(4.2%)、qnrA 阳性 5 株(20.8%)、qnrB 阳性 1 株(4.2%)、qnrS 阳性 7 株(29.2%)、外排泵基因 oqxB 阳性 3 株(12.5%)及 qnrC 阳性 2 株(8.4%),未检出耐药基因 qnrD、oqxA。**结论** 血液分离大肠埃希菌中,喹诺酮耐药基因检出率较高,突变型 aac(6′)-Ib-cr 占主导地位,其中一株细菌的 aac(6′)-Ib-cr 基因整合入整合子中,为喹诺酮耐药机制的产生提供了新途径,需引起临床重视。

关键词:大肠埃希菌; 喹诺酮; 血液分离; 耐药机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.028 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2021)05-0634-05 **文献标志码:**A

大肠埃希菌是临床上引起血流感染最常见的病原菌之一,严重者可引起菌血症甚至脓毒血症。喹诺酮类抗菌药物是临床上治疗血流感染常用的抗菌药物之一,随着耐药菌株不断产生,导致该类药物在血液感染治疗中的使用受限^[1]。现有的研究主要集中于尿液分离的大肠埃希菌,对血液分离的大肠埃希菌喹诺酮耐药机制目前未见系统性报道。鉴于临床血液分离大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物表现出较高水平耐药,本研究拟对上海交通大学附属第六人民医院南院血液分离的 50 株大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药情况进行分析及其耐药机制进行初步探究,以期指导临床合理用药。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 试验材料所涉及的菌株收集于上海交通大学附属第六人民医院南院,从 2016—2018 年老年就诊患者(60 周岁以上)的血液样本中分离的大肠埃希菌共 50 株,其中已排除相同患者相近时间段重复分离的大肠埃希菌,以确保试验的有效性。

1.2 仪器与试剂 ABI Verti 型 PCR 仪由 Applied Biosystems 公司提供,Syngene • G-BOX-EF2 型凝胶成像仪和 Nina-drop2000c 型 DNA 定量仪由基因公司提供,Tanon-HE-90C 型水平电泳仪由上海天能公司提供,DYY-60 型电源由北京六一仪器厂提供,精密分析天平、磁力搅拌器和恒温摇床(THZ-100 型)由上海一恒科学仪器公司提供,Centrifuge 5418R 型台式

离心机由 Eppendorf 公司提供,BACTEC FX 全自动血培养系统及需氧微生物培养瓶 BD BACTECTM Plus Aerobic/F Culture Vials 由 BD 公司提供,VITEK2 全自动细菌药敏鉴定仪由生物梅里埃公司提供,SC-316 型医用低温保存箱由赛默飞世尔公司提供;细菌基因组 DNA 柱式抽提试剂盒、50×TAE 缓冲液、DiaSpin 柱式 DNA 胶回收试剂盒、纯水(色谱级)、GelRedTM Nucleic Acid Gel Stain (biotium 10 000×)、寡核苷酸引物(使用前按照说明书要求配成 10 μmol/L 的溶液)均由上海生物工程股份有限公司提供,LA Taq DNA 聚合酶、DNA 标志物(DL2000、1 kb Ladders)、限制性内切酶 BamHI、HindIII、T4-DNA 连接酶、RNA 酶均由 Takara 公司提供。

1.3 方法

1.3.1 细菌鉴定和药敏分析 采集患者适量血液于需氧微生物培养瓶中,上 BD BACTEC FX 全自动血培养系统进行培养,10~24 h 血培养瓶报阳,对阳性血培养瓶进行涂片革兰染色镜检,转到相应培养基培养,挑取单克隆菌落通过 VITEK2 全自动细菌鉴定及药敏分析仪(法国生物梅里埃公司)对菌株进行鉴定和药敏分析,大肠埃希菌 ATCC25922 为质控菌株。采用美国临床和实验室标准协会(CLSI)2019 年抗微生物药物敏感性试验执行标准(M100)肠杆菌科细菌药敏试验最小抑菌浓度(MIC)判读折点进行判读,分

[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者,E-mail:164003244@qq.com。
本文引用格式:时培勤,余琪琪,李锴.血液分离大肠埃希菌喹诺酮类抗菌药物的耐药机制研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(5):634-638.

别进行耐药性统计。

1.3.2 DNA 模板的制备 大肠埃希菌接种于血平板,在 37 ℃ 过夜进行增菌,挑取单克隆于 5 mL LB 液体培养基中(37 ℃ 150 r/min)过夜培养,取 1.5 mL 菌液离心(10 000 r/min,1 min)弃上清收集菌体,使用细菌基因组 DNA 提取试剂盒按说明书制备细菌基因组 DNA,抽提后-20 ℃ 保存,作为 PCR 扩增的模板。

1.3.3 检测由质粒介导的喹诺酮耐药基因及外排泵基因 对大肠埃希菌质粒介导的喹诺酮类药物相关耐药基因[包括 qnrA、qnrB、qnrC、qnrD、qnrS、aac(6′)-Ib-cr]及外排泵基因(包括 oqxA、oxxB、qepA)进行检测,引物序列见表 1,引物设计参照文献[2-3]。肠杆菌基因间重复性一致序列-聚合酶链反应(ERIC-PCR)使用引物 ERIC2 单引物扩增(AAG TAA GTG ACT GGG GTG AGC G),扩增反应试剂使用 rTaq Premix PCR。筛查反应体系如下(总体积 20.0 μL):rTaq Premix 10.0 μL,模板 1.0 μL,去离子水 8.2 μL,上下游引物(10.0 μmol/L)各 0.4 μL。扩增所需条件如下:94 ℃ 4 min;94 ℃ 40 s,55 ℃ 40 s,72 ℃ 40 s,35 个循环;72 ℃ 5 min。扩增产物经琼脂糖凝胶(1% 琼脂糖)电泳,根据电泳结果分析,将出现阳性条带的 PCR 扩增产物送上海生物工程股份有限公司测序分析,并经 BLAST 比对确认。

表 1 PCR 扩增引物序列

基因	引物	序列	产物长度 (bp)
qnrA	qnrAF	AGA GGA TTT CTC ACG CCA GG	619
	qnrAR	GCA GCA CTA TKA CTC CCA AGG	
qnrB	qnrBF	GGM ATH GAA ATT CGC CAC TG	264
	qnrBR	TTT GCY GYY CGC CAG TCG AA	
qnrC	qnrCF	GGG TTG TAC ATT TAT TGA ATC	447
	qnrCR	TCC ACT TTA CGA GGT TCT	
qnrD	qnrDF	CGA GAT CAA TTT ACG GGG AAT A	582
	qnrDR	AAC AAG CTG AAG CGC CTG	
qnrS	qnrSF	GCA AGT TCA TTG AAC AGG CT	428
	qnrSR	TCT AAA CCG TCG AGT TCG GCG	
oxxA	oxxAF	GAC AGC GTC GCA CAG AAT G	339
	oxxAR	GGA GAC GAG GTT GGT ATG GA	
oxxB	oxxBF	CGA AGA AAG ACC TCC CTA CCC	240
	oxxBR	CGC CGC CAA TGA GAT ACA	
qepA	qepAF	CTG CAG GTA CTG CGT CAT G	403
	qepAR	CGT GTT GCT GGA GTT CTT C	
aac(6′)-Ib-cr	AACF	ATC TCA TAT CGT CGA GTG G	450
	AACR	TGC GTG TTC GCT CGA ATG C	
intI1-V	intF	CCA AGC TCT CGG GTA ACA TC	未明确
	3CS	AAG CAG ACT TGA CCT GA	

1.3.4 检测乙酰转移酶 Ib 亚型 cr 变异体编码基因 aac(6′)-Ib-cr 用 rTaq Premix PCR 反应试剂(大连宝生物)进行扩增,反应体系扩大为 50.0 μL,扩增条

件同质粒介导喹诺酮耐药基因检测,PCR 产物送生工生物测序分析,并用软件 Vector NTI advance 11(In-vitrogen)分析乙酰转移酶 Ib 亚型 aac(6′)-Ib 突变情况。

1.3.5 aac(6′)-Ib 基因整合子定位分析 通过重叠 PCR 的方式,将 aac(6′)-Ib 基因引物(aacF+aacR)和第 1 类整合子可变区的引物(intF+3CS)进行交叉扩增,测序分析可变区基因盒排列,进一步验证整合子的可变区内是否有 aac(6′)-Ib 基因。

1.3.6 菌株同源性分析 使用 ERIC-PCR 对 50 株血液分离的大肠埃希菌样进行同源性分析,引物设计见表 1。PCR 进行同源性分析的扩增条件为 94 ℃ 4 min;94 ℃ 40 s,40 ℃ 1 min,72 ℃ 5 min,40 个循环;72 ℃ 10 min。对所得到的扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳(1% 琼脂糖,80 V,60 min)并分析结果,成像后利用 NTSYSpc 2.1e 软件(聚类程序)对 PCR 产物的电泳模式分析,确定血液分离的大肠埃希菌的系统进化树。

2 结 果

2.1 药敏结果 在收集的 50 株血液分离大肠埃希菌中,对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率分别为 82% 和 78%,同时耐药的菌株有 24 株,占比 48%,对替加环素、多粘菌素 B、哌拉西林/他唑巴坦和氨曲南/阿维巴坦的敏感性为 100%,对头孢菌素类的敏感性分别为头孢吡肟(54%)、头孢噻肟(51%)、头孢他啶(76%)、头孢唑啉(57%),对碳青霉烯类抗菌药物的敏感性分别为亚胺培南(100%)、美罗培南(100%),对氨基糖苷类抗菌药物(阿米卡星、妥布霉素、庆大霉素)的敏感性均为 100%。

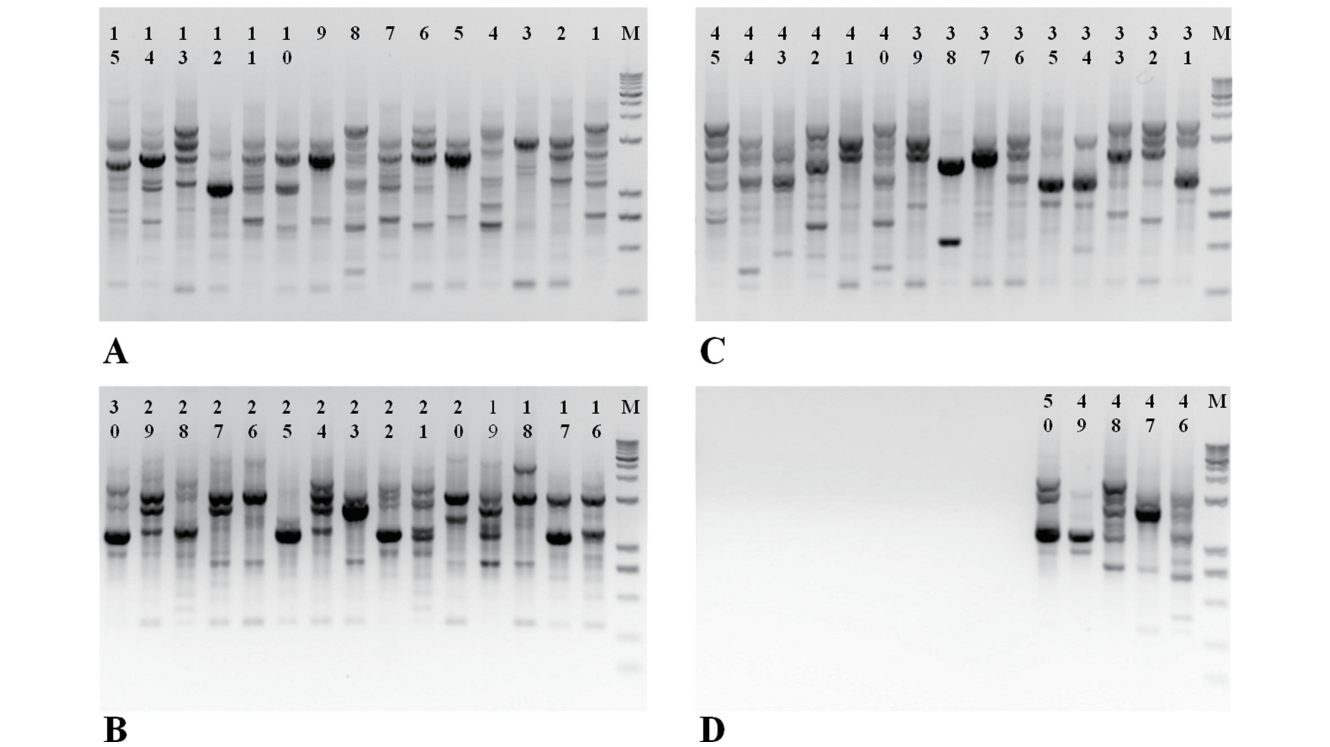
2.2 喹诺酮耐药基因检测结果 在 24 株环丙沙星和左氧氟沙星同时耐药的大肠埃希菌中,qnrA 基因阳性 5 株(20.8%,5/24)、qnrC 基因阳性 2 株(8.4%,2/24)、qnrS 基因阳性 7 株(29.2%,7/24)、药物外排泵 oqxB 基因阳性 3 株(12.5%,3/24)、qnrB 基因阳性 1 株(4.2%,1/24)、qepA 阳性 1 株(4.2%,1/24)、aac(6′)-Ib-cr 阳性 12 株(50.0%,12/24),未检出 qnrD、oxxA,其中有两株分离株上述喹诺酮类耐药基因均为阴性。

2.3 aac(6′)-Ib-cr 检测结果 由于 aac(6′)-Ib 的突变型 aac(6′)-Ib-cr 会导致宿主菌对喹诺酮类药物耐药,故对 12 株 aac(6′)-Ib 阳性的 PCR 产物进行测序,并通过软件 Vector NTI advance 11(Invitrogen)分析乙酰转移酶 Ib 亚型 aac(6′)-Ib 突变情况,发现有 5 株大肠埃希菌的 aac(6′)-Ib 同时发生了 Trp60Arg(T180C 编码)和 Asp130Tyr(G390T 编码)的突变,其基因型可判定为 aac(6′)-Ib-cr。

2.4 耐药基因定位分析结果 在耐药基因定位分析中,使用重叠 PCR 方法将 aac(6′)-Ib 的引物和整合子可变区引物两对引物交叉扩增,结果发现 12 株 aac

(6′)-Ib 阳性菌株中有 3 株 *aac*(6′)-Ib 基因位于整合子可变区中, 分别为 ECO-9: *aac*(6′)-Ib-*cmlA* 和 *dfrA1-aac*(6′)-Ib-*aar3-catB3*; ECO-38: *aac*(6′)-Ib-*catB8-aadA1*; ECO-4: *aac*(6′)-Ib-*cr-catB3*, 其中 1 株 ECO-4(*aac*(6′)-Ib-*cr-catB3*)为可赋予宿主菌喹诺酮耐药的突变株。

2.5 同源性分析结果 根据 NTSYSpc 2.1e 软件(聚类程序)对 PCR 产物的电泳模式分析确定血液分离的大肠埃希菌的系统进化树,发现 50 株血液分离的大肠埃希菌的进化程度不一致,ERIC-PCR 电泳图亦显示带型模式多样,见图 1。



注:A 表示 1~15 号菌株电泳条带、B 表示 16~30 号菌株电泳条带、C 表示 31~45 号菌株电泳条带、D 表示 46~50 号菌株电泳条带;M 表示 DNA 标志物泳道;1~50 为样本泳道。

图 1 血液分离大肠埃希菌 ERIC-PCR 结果

3 讨 论

研究表明,临床上大肠埃希菌是引起感染最常见的病原菌之一,喹诺酮类抗菌药物由于具有血液浓度高、良好的抗菌活性和组织渗透性等优点,常被临床用于抗感染经验性治疗的首选药物^[4-6]。随着该类抗菌药物的广泛使用,临床上喹诺酮耐药菌株不断产生,血液分离的大肠埃希菌中发现环丙沙星或左氧氟沙星耐药的情况尤其严峻。在临床分离的菌株中,革兰阴性菌对喹诺酮类抗菌药物的靶点主要体现在两个方面:(1)拓扑异构酶编码基因 *parC* 和 *parE* 基因,这两个基因可以编码拓扑异构酶Ⅳ;(2)DNA 促旋酶 A 亚基编码基因 *gyrA* 和 *gyrB* 基因。研究发现细菌染色体上的这些基因编码区域是喹诺酮耐药决定区,该编码区域发生单个或多个碱基突变是导致细菌对喹诺酮类抗菌药物耐药的主要原因^[5]。此外,新的耐药质粒介导的喹诺酮耐药基因不断被研究者所发现,较为常见的主要有 *qnr* 基因(包括亚型 *qnrS*、*qnrD*、*qnrC*、*qnrB*、*qnrA*),氨基糖苷甲基转移酶 *aac*(6′)-Ib 基因的突变型 *aac*(6′)-Ib-*cr* 基因,这些基因表达后所起的作用主要是降低宿主菌对喹诺酮类药物(环丙沙

星、左氧氟沙星)的敏感性,已有研究表明菌株基因组中突变型 *aac*(6′)-Ib-*cr* 基因与第 1 类整合酶编码基因的携带率呈显著相关性,且 *aac*(6′)-Ib-*cr* 基因一般位于第 1 类整合酶可变区中^[6-7]。

在本研究中,所收集到的 50 株非重复分离自就诊患者血液标本的大肠埃希菌中就出现了对环丙沙星和左氧氟沙星同时耐药的 24 株菌株,并且耐药率接近了 50%,表明在发生血液感染的脓毒症患者中血液分离大肠埃希菌对环丙沙星耐药已相当严重,这将直接导致临床诊疗过程中药物疗效的降低甚至无效,应引起重视。现有研究主要集中于尿液分离的大肠埃希菌,对临床血液分离的大肠埃希菌喹诺酮耐药机制目前未见系统性报道。

对于喹诺酮类药物的耐药机制,ROBICSEK 等^[7]报道了质粒介导的喹诺酮类修饰酶基因 *aac*(6′)-Ib-*cr*,由质粒介导的 *qnr* 类耐药基因一般定位于第 1 类整合子上,因其编码可以使Ⅱ型拓扑异构酶和喹诺酮抗性蛋白发生特异性的结合,从而减少宿主菌体内的喹诺酮类的药物作用的靶点,使细菌产生了耐药性^[8]。目前,国内相关统计数据显示,喹诺酮类药物

的用量仅次于 β -内酰胺类,菌株对喹诺酮类抗菌药物产生的耐药现象愈加明显^[8]。本研究发现,从血液中分离的大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物耐药机制的主要是质粒介导喹诺酮耐药基因在临床菌株中高水平存在,其中 qnrA 基因阳性 5 株(20.8%)、qnrB 基因阳性 1 株(4.2%)、qnrC 基因阳性 2 株(8.4%)、qnrS 基因阳性 7 株(29.2%)、aac(6')-Ib-cr 基因阳性 12 株(50.0%)、qepA 基因阳性 1 株(4.2%)、oqxB 基因阳性 3 株(12.5%)。结果显示,质粒介导喹诺酮耐药基因中以 aac(6')-Ib-cr 为主(50.0%),为了探究这些菌株是否为相同克隆株,研究者进行了同源性分析,发现这些菌株为非克隆播散,推测耐药基因可能依靠接合性质粒导致菌株间其发生水平基因转移现象,具体质粒型别有待后续试验进一步证实。血液中分离的大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物耐药率低于本研究从尿液样本中分离的大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物耐药率,但本研究血液中分离的大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物耐药率从 2016—2018 年呈现逐年升高的趋势。分析发现,原因在于上海交通大学附属第六人民医院南院于 2013 年升级为三级综合性医院,泌尿外科于 2015 年先后成为区市两级重点专科,收治重症患者的能力和人数大幅度提升,并加大了重症患者血培养送检率;而且统计发现泌尿外科对喹诺酮类抗菌药物的使用量亦呈现出逐年增长趋势,抗菌药物的选择压力也促使这一现象的出现。

本研究中发现 1 株细菌中 aac(6')-Ib-cr 基因定位于第 1 类整合子可变区中,是 aac(6')-Ib-cr 基因依赖整合子在菌株间播散的直接证据。整合子是在细菌基因组中发现的多功能基因获取系统,可以在细菌之间进行基因的水平转移,存在于众多细菌的染色体、质粒或者转座子上,且具有特定结构的一种遗传性结构元件,具有基因复杂性,产生表型多样性和能产生适应性反应的功能基因表达单位^[9-10]。近年来的研究发现其在获得、表达和传播抗菌药物抗性基因方面发挥了重要作用^[11]。整合子是细菌基因组中常见的外源基因捕获系统,在宿主细菌捕获、表达和传播耐药基因的过程中发挥着关键作用,革兰阴性菌中其分布尤为广泛^[12-16]。本研究在血液分离的大肠埃希菌中发现 aac(6')-Ib-cr 基因以基因盒的形式插入到整合子,依赖于整合子的水平转移特性进行播散,从而加快了该类耐药基因的播散,应引起临床重视。

综上所述,本研究发现在临床感染患者血液分离大肠埃希菌中,对大部分抗菌药物较为敏感,但对环丙沙星和左氧氟沙星耐药情况比较严重。试验结果显示其耐药机制以质粒介导喹诺酮耐药基因为主,aac 基因占主导地位。在上海奉贤区内发现,有 3 株细菌 aac 基因定位于第 1 类整合子可变区,表明存在 aac 基因依托整合子进行院内播散的风险。其中 ECO-4 菌株携带的 aac(6')-Ib,可以赋予宿主菌喹诺酮抗性表

型,进一步证实本院喹诺酮耐药情况存在进一步加重的潜在可能,需引起临床及院内感控部门的高度重视。

参考文献

- [1] 蒋杰,胡大春,赵晓丽. 大肠埃希菌对氟喹诺酮类的质粒介导耐药机制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10): 1073-1074.
- [2] VILELA F P, GOMES C N, PASSAGLIA J, et al. Genotypic resistance to quinolone and tetracycline in salmonella dublin strains isolated from humans and animals in Brazil[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(2): 143-151.
- [3] YANG Z H, JIANG X F, WEI Q H, et al. A novel and rapid method for determining integration frequency catalyzed by integron integrase intI1[J]. J Microbiol Methods, 2009, 76(1): 97-100.
- [4] GUO X, WANG H, CHENG Y, et al. Quinolone resistance phenotype and genetic characterization of Salmonella enterica serovar Pullorum isolates in China, during 2011 to 2016[J]. BMC Microbiol, 2018, 18(1): 225.
- [5] MA Y B, LI M, XU X B, et al. High-levels of resistance to quinolone and cephalosporin antibiotics in MDR-ACSSuT Salmonella enterica serovar Enteritidis mainly isolated from patients and foods in Shanghai, China[J]. Int J Food Microbiol, 2018, 286(1): 190-196.
- [6] RANJBAR R, FARAHANI O. The prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in escherichia coli isolated from hospital wastewater sources in Tehran, Iran[J]. Iran J Public Health, 2017, 46(9): 1285-1291.
- [7] ROBICSEK A, STRAHILEVITZ J, JACOBY G A, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase[J]. Nat Med, 2006, 12(1): 83-88.
- [8] WEBBER M A, BUCKNER M M C, REDGRAVE L S, et al. Quinolone-resistant gyrase mutants demonstrate decreased susceptibility to triclosan[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10): 2755-2763.
- [9] 魏取好, 蒋晓飞, 吕元. 细菌整合子研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 20(1): 1-5.
- [10] ESCUDERO J A, LOOT C, NIVINA A, et al. The integron: adaptation on demand[J]. Microbiol Spectrum, 2015, 3(2): 3-19.
- [11] HALL R M, STOKES H W. Integrons: novel DNA elements which capture genes by site-specific recombination[J]. Genetica, 1993, 90(2/3): 115-132.
- [12] 欧阳润泽, 贺艳艳, 徐海. 细菌整合子中整合酶基因调控的研究进展[J]. 微生物学报, 2015, 55(10): 1231-1237.
- [13] GILLINGS M R. Integrons: past, present, and future[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2014, 78(2): 257-277.
- [14] PARTRIDGE S R, TSAFNAT G, COIERA E, et al. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons[J]. FEMS Microbiol Rev, 2009, 33(4): 757-784.
- [15] GUERIN E, CAMBRAY G, SANCHEZ-ALBEROLA N,

et al. The SOS response controls integron recombination [J]. Science, 2009, 324(5930): 1034.

[16] BOUCHER Y, LABBATE M, KOENIG J E, et al. Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria[J]. Trends Microbiol, 2007, 15(7): 301-309.

(收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2021-02-11)

• 短篇论著 •

血液灌流联合血液透析对终末期肾病患者 GLU、SCr、Ca 水平的影响

李 杰, 马方兰
西昌市人民医院肾内科, 四川凉山 615000

摘要:目的 探讨血液灌流联合血液透析对终末期肾病(ESRD)患者糖脂代谢、肾功能及钙磷水平的影响。方法 选取 2017 年 6 月至 2018 年 9 月该院收治的 ESRD 患者 126 例作为研究对象, 透析组 63 例采用血液透析治疗, 联合组 63 例采用血液灌流联合血液透析治疗, 治疗半年后, 观察并比较两组血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血清肌酐(SCr)、血清尿素氮(BUN)、残肾功能(RRF)、血钙(Ca)、血磷(P)、甲状旁腺激素(PTH)水平及不良反应。结果 治疗前, 两组 HDL、LDL、TG、TC、GLU、BUN、SCr、RRF、Ca、P、PTH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组 HDL 水平较治疗前均升高, 且联合组高于透析组($P<0.05$); 联合组 LDL、TC 水平较治疗前均下降, 而透析组无明显变化, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 联合组 TG、GLU 水平较治疗前下降, 而透析组升高, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 两组 BUN、SCr、P、PTH 水平与治疗前比较均下降, 而 RRF 水平均上升($P<0.05$); 联合组 BUN、SCr、P、PTH 水平低于透析组, RRF 水平高于透析组($P<0.05$)。两组治疗前后 Ca 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 总不良反应发生率比较差异有统计学意义($3.17\% \text{ vs. } 14.29\%, P<0.05$)。结论 血液灌流联合血液透析治疗 ESRD, 能有效调节患者糖脂代谢及钙磷代谢水平, 促进肾功能恢复, 且不良反应发生率低, 值得临床应用。

关键词: 终末期肾病; 血液透析; 血液灌流; 糖脂代谢; 肾功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.029 **中图法分类号:** R446.11

文章编号: 1673-4130(2021)05-0638-03 **文献标志码:** A

终末期肾脏病(ESRD)指各种慢性肾脏疾病的终末阶段, 一般认为当肾小球滤过率降至 $5 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 以下时就进入了 ESRD 阶段, ESRD 早期无明显不适, 但随着肾功能的进行性下降, 导致体内积蓄大量毒素, 可引起各种尿毒症症状^[1-2]。血液净化技术是 ESRD 患者的主要治疗方式, 近年来随着该技术的不断发展与进步, 各种血液净化模式在临床实践中得到广泛应用, 包括血液透析、血浆置换、血液滤过、血液灌流、免疫吸附等^[3]。不同血液净化方式各有优势, 血液透析治疗 ESRD 疗效显著, 有助于缓解其临床症状, 提高近期存活率; 血液灌流是一种体外吸附疗法, 能有效清除大分子物质, 对患者内环境影响较小^[4]。本研究将血液透析和血液灌流联合用于 ESRD 的治疗, 旨在探究该治疗方案对患者肾功能、糖脂代谢、钙磷代谢水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理委员会审批, 选取 2017 年 6 月至 2018 年 9 月本院收治并确诊的 ESRD 患者 126 例为研究对象, 用随机数字表法将其分为联合组和透析组(各 63 例)。纳入标准: (1)符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[5]中对 ESRD 的临床诊断标准; (2)年龄 20~80 岁; (3)肾小球滤过率 <5

$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; (4)自愿参与本研究, 并签署知情同意书。排除标准: (1)预期寿命 <1 年; (2)急性感染、恶性肿瘤、心力衰竭及危重症患者; (3)对本治疗方案不耐受; (4)合并严重心、肝、肺功能障碍。联合组男 34 例、女 29 例; 年龄 20~78 岁, 平均 (58.12 ± 3.17) 岁; 原发病因: 糖尿病肾病 12 例、高血压肾硬化 10 例、慢性肾小球肾炎 30 例、多囊肾 5 例、原因不明 6 例。透析组男 30 例、女 33 例; 年龄 20~79 岁, 平均 (58.49 ± 3.25) 岁; 原发病因: 糖尿病肾病 10 例、高血压肾硬化 9 例、慢性肾小球肾炎 35 例、多囊肾 4 例、原因不明 5 例。两组患者年龄、性别、病理类型等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 透析组患者接受血液透析治疗, 选用费森尤斯公司 4008s 型透析机, 血流速度 $200 \sim 250 \text{ mL}/\text{min}$, 透析液流速 $500 \text{ mL}/\text{min}$, 透析频率为 2 次/周, 每次 4 h。联合组采取血液透析联合血液灌流治疗方案: 先行血液灌流, 1 次/周, 每次 2 h, 灌流治疗结束后取下灌流器, 继续接受血液透析治疗, 方法同透析组。血液灌流器选用珠海健帆公司 HA130 树脂灌流器, 首先将血液灌流器与血液透析机串联起来, 用生理盐水全面冲洗管路, 开始治疗时需用普通抗凝