

2019年第03期 [季刊]总第31期

检验通讯

MEDICAL LABORATORY BULLETIN

科室动态

检验科在全省血液安全技术核查工作中荣获第一名

检验动态

检验科开展末梢血检测——CK-MB、cTnI、Myo、NT-proBNP、PCT

输血园地

紧急抢救时ABO血型不相同血小板输注专家共识



四川大学华西第二医院

West China Second University Hospital, Sichuan University

临床检验科 主办

一、检验科在全省血液安全技术核查工作中荣获第一名

8月21日，2019年全省医疗管理重点工作培训会在成都市金河宾馆召开。在本次会议中，四川省临床输血质量控制中心通报了全省用量最大的10家医疗机构的血液安全技术核查情况：我院的输血管理工作在本次核查中共得到19个A、1个B的好成绩，

排名第一，总评为优。

以上评定是对我院输血管理工作极大的褒奖，我们将在今后的工作中，继续加强医院输血管理、推进临床合理用血，履行好救治患者、守护健康、服务社会的责任。



图1 2019年全省医疗管理重点工作培训会现场

**2019年全省血液安全技术核查
医疗机构情况表**

序号	核查医院名称	核查结果*	总评
1	四川大学华西医院	29A13B	优
2	四川省人民医院	17A3B	优
3	成都市三医院	17A1B	优
4	四川大学华西医院	16A4B	优
5	南充市中心医院	13A6B	优
6	西南医科大学附属医院	13A6B	优
7	宜宾市第二人民医院	13A5B	优
8	绵阳市中心医院	11A9B	优
9	川北医学院附属医院	11A8B	优
10	成都市中医药大学附属医院	7A13B	良

备注：根据《血液安全技术核查标准》（2018版），医疗机构核查时，按下列条款进行逐项核查，每个条款的核查结果评定为A、B、C或D，得分按核查标准第一项评为A，符合第二项评为B，符合第三项评为C，符合第四项评为D（第1、7、9、14和19条款包含第四项），总评结果分为优、良、合格或不合格。“优”：所有条款没有得分，同时得到19个A或以上的4或15个及以上“A”或“良”；所有条款没有得分，同时得到8-9个A或10-14个B；“合格”：所有条款没有得分，同时少于4个A或10个B；“不合格”：任何一个及以上条款，判定为D，判定为不合格。

图2 我院检验科获全省血液安全技术核查第一名

二、检验科江咏梅教授团队受邀参加中华医学会第十五次全国检验医学学会

2019年8月29日至8月31日，中华医学会第十五次全国检验医学学术会议在苏州召开。科室主任江咏梅教授受邀带领团队参与了盛会。

本次活动除涵盖临床检验和实验室管理等最新研究成果外，还特设了“我与检验共成长”青年演讲环节。检验科刘兴欣老师自初赛以来，便发挥良好，一路“过关斩将”，成功晋级决赛，最终在16位选手中脱颖而出，荣膺全国演讲比赛一等奖，从而充分展现了我院检验人积极向上、全面发展的精神面貌，更是让“华西品牌”再一次深入人心、大获好评。



图3 江咏梅主任受邀带领团队参加中华医学会第十五次全国检验医学学会



图4 中华医学会第十五次全国检验医学学术会议“我与检验共成长”青年演讲比赛评委和选手合影



图5 检验科刘兴欣老师演讲比赛参赛现场



图6 刘兴欣老师荣膺“我与检验共成长”全国青年演讲比赛一等奖

三、彰显华西精神 展现团队风貌——检验科江咏梅教授团队精彩亮相学术年会

7月10日至7月12日，2019四川省医师协会第六次全省检验医师年会在成都举行。我院检验科江咏梅教授团队受邀参与了会议。

本次大会检验科共投稿6篇，均被接收。江咏梅教授本人亦以主持人和点评专家的身份受邀参会，对年轻后辈给予了充分的学术指导。检验科微生物组组长旷凌寒老师的论文《急性白血病患者并发侵袭性棒状裂殖芽生菌感染个案报道》在会议中荣获优秀论文奖。

在活动中，检验科老师在积极参会的同时，也真诚地与来自全国的检验精英“切磋交流”，在收获知识的同时，也充分展示了我院检验人极高的科研水平和良好的医德风貌。



图7 江咏梅教授以会议主持人和点评专家的身份受邀参会



图10 检验科旷凌寒老师的论文《急性白血病患者并发侵袭性棒状裂殖芽生菌感染个案报道》在会议中荣获优秀论文奖



图8 江咏梅教授为青年讲者颁发证书



图9 会议专家和讲者合影

四、技术卓越 业界翘楚 ——检验科采血团队受邀赴省外讲课

作为全国唯一一支专业化、人性化的采血队伍，检验科采血团队凭借其卓越的采血技术得到了社会各界的高度认可，并在业界获得了极高的知名度。2019年7月8日，我院检验科样本处理组梅兰老师受邀赴山西省晋城市参加《安全采血操作质量管理学术会议》授课。本次会议由山西晋城大医院（晋煤总医院）协办，共计200名护理人员参与讨论。

梅兰老师主要围绕着“采血的安全及质量”为主题，从检验科的角度出发与在会的老师们分享了临床检验科样本处理组的工作经验，从采集前、采集中和采集后三个部分进行了讨论。梅兰老师也在互动环节解答了现场护理老师们的疑问，使老师们对采血的细节和标本的质量控制有了全新的认识，得到了现场与会人员的一致好评。



图 11 《安全采血操作质量管理学术会议》现场



图 12 检验科梅兰老师以“采血的安全及质量”为主题进行分享

五、我院 2019 年上半年输血管理总结会顺利召开

2019年9月5日下午，在医务部及相关部门的大力支持和密切配合下，我院2019年上半年输血管理委员会在研究院5楼3会议室顺利召开。会议由牛晓宇副院长主持。

会上，检验科血库组组长陈剑老师对今年上半年输血工作进行了详细汇报。麻醉科黄瀚老师就今年上半年我院术中用血及自体输血的情况进行了总结。各委员就全院安全用血过程中存在的问题进行了积极讨论，达成可行的共识。

牛晓宇副院长对全院的输血工作表示肯定。她指出，在安全合理用血环节，我们仍有提高的余地，希望各个科室积极沟通、紧密配合，医院职能部门加强输血质量指标的监管，进一步提高全院输血质量。



图 13 我院牛晓宇副院长主持会议



图 14 检验科血库组组长陈剑老师对 2019 年上半年输血工作进行了详细汇报

六、谋实事 打硬仗 ——检验科开展 2019 年下半年内审布置会

2019 年 7 月 15 日，按照科室年度管理计划，检验科 2019 年下半年内审工作布置会在研究院 3 楼召开。本次会议旨在自查自纠实验室管理存在的问题，结合刚刚结束的 ISO15189 评审经验，全面梳理各项指标，以更加从容的状态迎接 CAP 第四周期现场复评审。本次活动由检验科主任江咏梅老师牵头组织，内审组全体成员参加了讨论。

会议中，内审管理组胡正强老师就下半年的工作计划进行了梳理，重点从日程安排、人员分工、重难点工作等方面作了详细说明。

江咏梅主任认真听取了大家的意见建议。她强调，内审工作不能走过场、流于形式，一定要务实；要认真结合最新的行业规范，逐条检查，发现一条问题，整改一条问题，一步一个脚印，将实验室管理工作做到精益化、规范化、常态化。



图 15 检验科内审组全体成员进行 2019 年下半年内审布置讨论

七、不忘初心、牢记使命——检验科党团支部举办 “祖国在我心中”诗朗诵比赛

2019 年 9 月 25 日，为庆祝中华人民共和国成立 70 周年，大力弘扬爱国主义精神，检验科党团支部在研究院二楼成功举办“不忘初心、牢记使命”主题教育活动之“祖国在我心中”诗朗诵比赛。医院党委副书记、纪委书记王红静，党委委员、宣传统战部主任王海英，团委书记陈莉娟，档案管理科主任陈帆，工会副主席马桂芬，党办副主任陈静，医务部副主任、行风办主任袁梅担任了本次比赛的评委。

本次活动意义深远，表达了全科同志在党的领导下不忘初心、牢记使命，为实现中华民族伟大复兴不懈努力的伟大情怀。选手们情绪饱满、着装整齐、以多样的形式表达了对祖国的热爱之情，或深沉，或激昂，赢得了全场观众热烈掌声，许多同志甚至在比赛中留下了感动的泪水。



图 16 比赛由检验科刘兴欣老师和陈宇心老师主持



图 17 活动在科室党支部支委、科室领导激情豪迈的朗诵中拉开帷幕

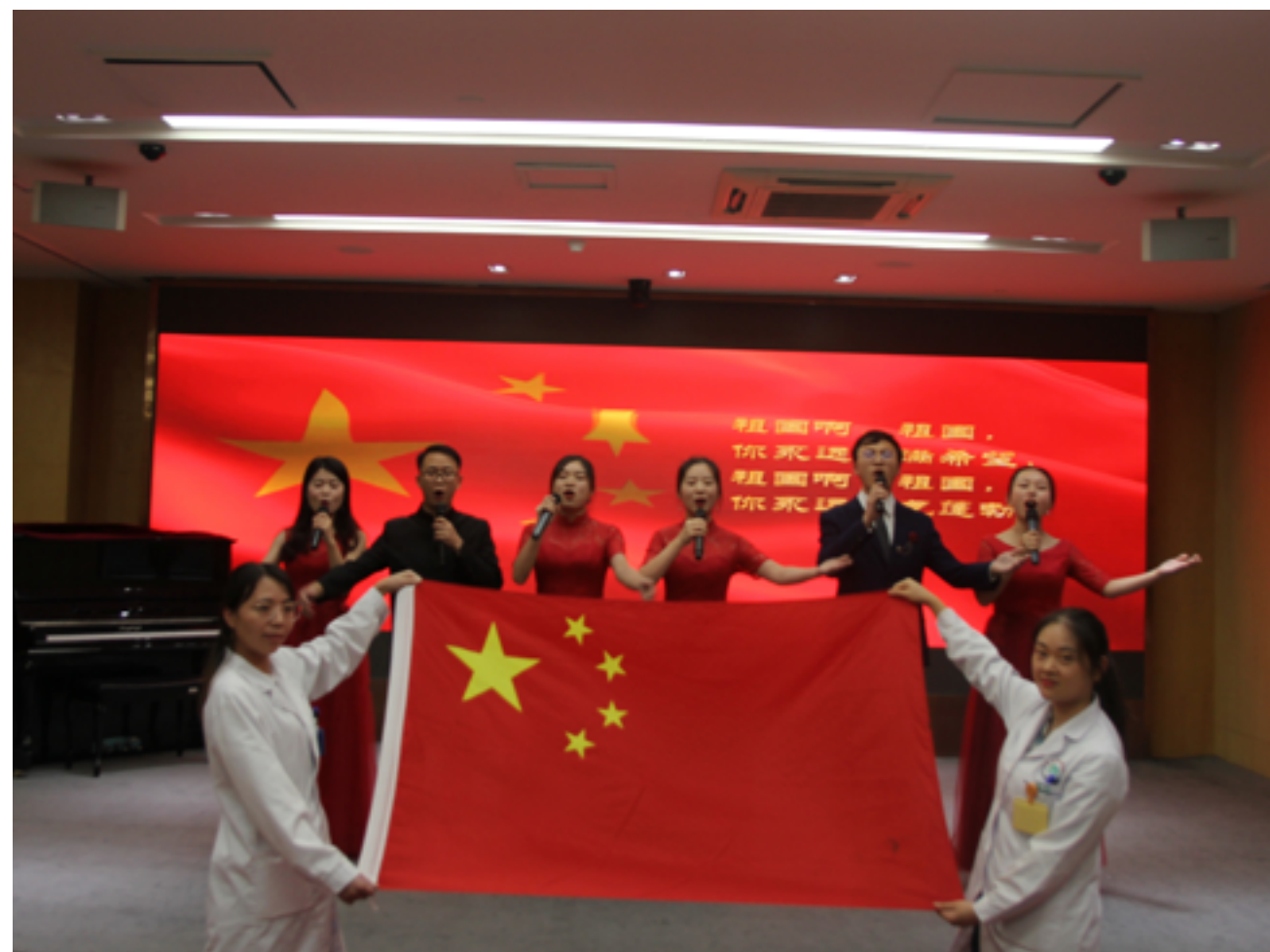


图 18 生化组用诗歌《祖国赞歌》倾泻了华西二院人以人为本、关爱生命的深深情愫



图 19 PCR 组节目《我们是华西妇幼人》，彰显了我们的使命与担当

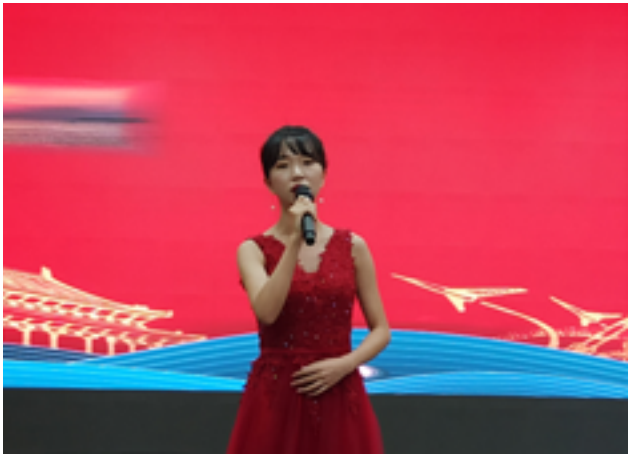


图 20 血液组节目《心系祖国，医路有我》表达了大家对祖国未来美好的希冀



图 21 免疫组节目《红色》采用诗歌加说唱的方式，体现了年轻人对祖国的热爱



图 22 血库组节目《中华长河，奔流不息》叙述了祖国的历史与未来



图 23 微生物组节目《不负等待，盛世中国》用乐器演奏与朗诵结合，展现了华夏儿女不屈奋斗的画面



图 24 急诊组节目《我爱祖国的方式》和《祖国啊，我怎敢唤您一声母亲》让大家感动不已



图 25 采血组节目《祖国，你就是我要唱的那首歌》包含了对祖国母亲深深的眷恋



图 26 比赛结束后，科室全体老师挥动国旗，齐唱《我和我的祖国》，将活动氛围推向了高潮



图 27 最终微生物、免疫组获得了比赛一等奖，活动在一片激扬诗绪中落下帷幕

八、深度学习延安精神 不忘初心砥砺前行 ——检验科召开全体党员学习大会

2019年7月17日，检验科党支部组织全体党员开展了一次别开生面、内容充实的党课学习。本次学习由支部书记刘小娟同志主持。石华老师作为我院党委组织部组织的第一阶段支部书记“双带头人”培训班学员，在此行中受益匪浅、体会深刻，特此将心得体会做了全面梳理，为大家带来了精彩的分享。

她以《中共中央在延安十三年》为主题，梳理了中共中央在延安十三年历史脉络，从落脚陕北、延安岁月、转战陕北和历史启示四个部分为大家讲述了真实的历史故事，展现了大量的珍贵照片。“得民心者得天下”，正是因为紧密依靠人民群众，中国共产党在非常艰难的情况下带领红军战胜一个又一个的困难，取得革命的一个又一个伟大胜利。另外，她还分享了追寻习近平总书记在梁家河带领群众脱贫致富所留下的光辉足迹，讲述了习近平知青时为村民打下的第一口井、设计并组织建成的陕西省第一口沼气池等。在她生动的讲解中，大家仿佛亲身感受到习总书记在梁家河插队当知青时勇于担当、埋头苦干、自强不息、勇于创新的精神。

随后，支部还结合本次会议主题，邀请了于凡、胡正强两位老

师讲授党课。于凡老师对中美贸易战的发展始末作了客观分析，鼓励年轻党员同志心怀使命、勇于担当；胡正强老师从检验科的历史说起，讲述了老党员们深入基层，开展医疗服务的感人事迹，随后他将自己珍藏多年的义诊扶贫相册送给了支部，鼓励年轻后辈不忘医者初心，传承健康使命。本次学习紧紧围绕“初心与传承”，层次分明、内容丰富、立意高远、发人深省。大家纷纷表示将不忘作为一名共产党员和一名医务人员的初心，牢记使命，勇于担当，砥砺前行，为早日实现“中国梦”、“川大梦”、“华西二院梦”作出自己应有的贡献！

刘小娟书记还就本次学习向同志们作了随机提问，实时了解了大家的学习情况。她告诫大家，在形式多样的党建活动中，要牢记初心、返璞归真，深入反思党员的基本责任与使命；江咏梅主任对本次务实生动的党课给予了高度赞扬。她鼓励年轻党员在与时俱进的同时，也要向老党员虚心学习，从身边的小事出发，传承华西附二院检验人的光荣使命，做一名合格的党员。



图 28 会议由党支部书记刘小娟同志主持



图 29 党支部宣传委员石华同志以《中共中央在延安十三年》为主题进行分享



图 30 于凡同志对中美贸易战的发展始末作了客观分析



图 31 胡正强同志从检验科历史出发，讲述自己作为一名老党员的心路历程



图 32 江咏梅主任进行会议总结，并鼓励大家勇于担当，敢于创新。



图 33 江咏梅主任代表科室感谢胡正强同志赠予的珍藏多年的义诊扶贫相册



图 34 检验科全体党员认真学习，收获颇丰

九、科研创新 聚力前行 ——检验科组织科室新员工开展科研讨论会

注重科研创新，为年轻队伍搭建发展平台是检验科一如既往的管理要求。2019年7月24日，检验科组织科室近三年入职的员工，在研究院3楼召开了题为“科研创新 聚力前行”的科研讨论会。本次会议由检验科科研助理石华老师主持。



图 35 石华老师就科室的人才晋升途径向新员工们做了详细说明，鼓励大家刻苦钻研

石老师首先就科室的人才晋升途径向新员工们做了详细说明，随后通报了科室新员工几年来的科研成果，最后她分享了年轻老师刻骨钻研、收获成果的案例，并就老师们的提问做了解答。



图 36 全体新员工认真参会并进一步明确自己的责任和目标

十、检验科党团支部成功举办英语角活动

2019年8月13日，由检验科党团支部牵头主办的英语角活动在研究院3楼举行。科室20余名青年员工参加了活动。活动由团支部书记刘兴欣及团员李林徽同志主持。

大家通过英文情景对话，充分锻炼了自己的英语口语能力，在轻松活泼的氛围中，积极思考，踊跃发言，展现了检验科青年人与时俱进的风采。



图 37 科室 20 余名青年员工在轻松愉悦的氛围中练习英语口语



一、检验科临床联系问题与回复

临床联系是检验科一项重要的常规工作，目的是通过听取临床医生的意见建议，加强科室间的协作和理解，优化检验流程，提高检验服务水平，协助临床科室更好地为患者服务。检验科每月都会在科主任的带领下，与各专业组长一起来到各临床科室，及时听取临床医生的意见和建议，并对临床医生所提问题予以及时反馈。现将检验科与临床沟通收集问题汇总解答于下：

1.2019年8月2日 小儿神经科

提问：1. 血常规箭头太多，导致病人家属总是纠缠询问，可否调整？

答复：报告单箭头提示为系统根据参考值设定提示升高或降低，如需调整箭头提示需修改参考值范围，可在年终评审会提出讨论进行调整。

2.2019年8月9日 小儿神经科

提问：1. 建议脑脊液病原体核酸检测项目中人类疱疹病毒6型和7型开展单项检测，以减少病人经济负担。

答复：产前诊断中心已开展疱疹病毒1型和2型的单项核酸检测，而疱疹病毒6型和7型核酸单项检测目前在市面上没有合适的荧光PCR检测试剂。我们将密切关注市场动态，如果有合适的试剂，我们将按照医院流程进行招标采购。

二、检验科走进临床科室——锦江院区产科（二十）

循环式为临床科室提供采血培训是检验科临床联系中不断推进的工作。经过近一年的强化，各临床科室的采血技术有了长足进步，均能独当一面，顺利采集到合格的血液标本。

近日，锦江院区产科迎来了新一批护理老师，为协助临床、服务患者，7月26日，检验科样本处理组再次受邀走进产科，为老师们开展了培训。本次培训的主讲人由样本采集组组长梅兰老师担任。

梅老师首先从血液采集及注意事项等方面作了详细讲解，并采用模拟教学法，为大家进行了现场演练，最后，她回答了老师们提出的问题。整个培训氛围井然有序，轻松愉悦，得到了临床老师的一致好评。



图 38 梅兰老师采用模拟教学法，就血液的采集和注意事项为大家进行详细讲解



一、浅谈血清淀粉样蛋白 A 的临床应用价值

供稿 血液组 代庆凯、张鸽

近年来，炎症因子项目在感染性疾病的诊疗过程中得到临床的广泛认可。除了 C 反应蛋白等常规指标的广泛应用外，血清淀粉样蛋白 A 和白介素 -6 等新兴指标也逐渐兴起。很多厂家也将不同方法学的血清淀粉样蛋白 A 产品推向临床。然而，我们在临床使用和推广过程中，也往往遇到各种问题以及难以解释的结果。因此，本文将探讨一下各种炎症因子的关系以及血清淀粉样蛋白 A 的优劣势。

一、血清淀粉样蛋白 A

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是由肝脏产生的一类多基因编码的多形态蛋白家族，是组织淀粉样蛋白 A 的前体物质，主要存在于 HDL3 中。SAA 是急性时相反应蛋白，当机体受到细菌、病毒、支原体和衣原体等抗原刺激后，其浓度在 5-6h 之内可增加数百倍至一千倍，升高幅度明显高于 C 反应蛋白 [1]。由于 SAA 半衰期仅有 50min，所以在疾病的恢复期能够迅速下降 [2]。国内外研究表明，虽然细菌、真菌、病毒感染、急性炎症、心血管疾病、外伤或肿瘤等急性时相反应性疾病中均可检测到血清 SAA 升高，但是目前还不能够通过 SAA 确认其具体的病因，只能提示机体发生了炎症反应。研究发现在病毒感染急性期，SAA 水平可以明显升高 [3]。

二、C 反应蛋白

C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 在理化因素、肿瘤、外伤或感染等刺激下由肝脏产生和合成的急性时相反应蛋白，能够发挥吞噬和调节各类炎症因子的积极作用，是目前临床上应用最为广泛的感染指标之一。CRP 在机体受到感染或损伤后 5 ~ 8 h 迅速升高，半衰期为 19 h，24 h 内达到峰值，控制感染后可在 24 ~ 48 h 内迅速降低，7 d 内恢复至正常水平 [4]。然而，在病毒感染时，病毒在细胞内进行增殖，细胞膜完整，缺乏暴露的磷脂蛋白质，无法触发结合及产生 CRP，从而使血清 CRP 水平保持不变或仅有轻微升高 [5]。因此，CRP 不能作为及时、有效的病毒感染诊断指标。国内外研究表明，SAA/CRP 比值与感染性

疾病的严重程度存在相关性 [6]。CRP 对病毒感染缺乏敏感性，但是 SAA 在细菌和病毒感染的早期均升高。在感染性疾病早期诊断中，SAA 联合 CRP 检测可对病毒和细菌感染进行早期识别，为临床医生鉴别病毒和细菌感染以及选择合适的治疗方案提供有用的信息 [7]。当 CRP 和 SAA 同时升高，提示细菌感染的可能；当 CRP 不升高而 SAA 升高，提示病毒的可能。

三、血清降钙素原

血清降钙素原 (serum procalcitonin, PCT) 是细菌毒素和炎症介质进行应答反应，是产生的降钙素的前体激素。健康人群 PCT 水平一般 <0.1ug/L，体内稳定性好。血清 PCT 在细菌感染后 4h 升高，6h 急剧上升，但是在 6-24h 不会降解 [8]。血清 PCT 与细菌感染的严重程度和感染的类型有关，但是在病毒感染和非炎症性感染中一般不升高。国内外研究者认为血清 PCT 可以作为细菌感染的严重程度和感染的重要标志物 [9]。血清 PCT 和 SAA 在细菌感染时均明显升高，可以作为早期感染的判别标志物，对鉴别细菌感染和病毒有重要价值，动态监测有助于判断患儿病情及预后。血清 PCT 和 SAA 联合检测能够提供细菌感染诊断的信息 [10]。

四、白介素 -6

白介素 -6 (Interleukin 6, IL-6) 是一种由多种细胞如单核巨噬细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等产生的二级多功能促进炎症反应细胞因子，并在免疫应答、急性期反应或造血调节中起重要作用，是急性时相反应蛋白和其他细胞因子产生的主要诱导物 [11]。正常情况下，IL-6 主要来自内皮细胞的持续微量分泌，是炎症反应中重要的细胞因子和宿主对炎症反应的一个重要介质。在急性炎症反应中，IL-6 主要作用是对多种细胞的促炎作用和诱导肝组织合成急性时相反应蛋白 (如 SAA) 并释放入血 [12]。IL-6 可通过诱导 T 细胞分化，加强细胞因子的释放，促进炎症的发生 [13]。

五、SAA 的优劣势分析

1. 感染的诊断和鉴别诊断

CRP、PCT 和 SAA 等指标从本质上而言均是“炎症因子”，而并非“感染因子”。虽然这些炎症因子反应的是体内炎症的水平，但是机体在感染过程中会出现不同程度的炎症反应。一般而言，细菌感染的炎症反应比病毒感染重，全身感染的炎症反应比局部感染重，因此，通过 CRP、PCT 以及 SAA 升高的水平差异，可以为临床提供感染诊断和鉴别诊断的相关信息。

那么，炎症水平是否能够鉴别感染病原体的种类呢？炎症是机体对感染、理化因子、异物或变态反应等刺激的防御反应。因为在感染过程中会出现不同程度的炎症反应，所以 CRP、PCT 和 SAA 并不能直接反应感染水平，是通过反应体内炎症水平来间接反应感染水平。除了感染性炎症以外，由局部的小的创伤到全身的自身免疫性疾病导致的非感染性炎症也并不少见。因此，仅通过炎症的水平差异来判断是否感染是不科学的。另外，细菌引起的炎症反应理论上比病毒重，但是炎症反应的水平与感染的程度和病原体的种类有关，比如 EBV、流感等的全身性感染可能出现较高的炎症水平。换言之，虽然 CRP、PCT 和 SAA 可能并非良好的感染筛查的指标，但是只有在临床确认感染或者至少怀疑的前提下，上述三个指标才可能发挥辅助诊断和鉴别诊断的作用。当机体处于感染性炎症的同时，可以同时合并存在非感染炎症的情况（如，术后感染）。这时，上述指标所反应的炎症水平将是感染和非感染因素的总和，从而导致这些指标在感染的诊断和鉴别诊断更加的困难和复杂。

除此之外，在使用这些炎症因子时一定要注意：

（1）以临床信息为主，实验室指标为辅：一定要结合临床信息，脱离临床表现判断细菌还是病毒感染是没有临床意义；

（2）多元化医学决定水平：不同的指标应提供对应不同人群，不同疾病类型的医学决定水平（CUTOFF 值）用于感染的鉴别诊断，特别是极高值和极低值可能有重要的临床意义。

（3）动态监测：由于不同种类的炎性因子升高需要不同的时间，因此持续性的上升以及降低对于单次异常而言更有临床意义。

（4）灰区：一定会有一个处于中游的炎症水平存在，而在这个水平既可能是病毒也可能是细菌等；

（5）难以解释的结果：混合感染或个体差异均可能导致结果难以解释。所以，炎症因子对于感染的诊断和鉴别诊断只是辅助作用，最终的诊断还需要结合临床信息。

2. 抗生素的疗效监控和使用指导

在使用抗生素之前，感染以及非感染的情况大都已经确定或者大致确定，此时炎症因子指标的变化就主要反应了使用抗生素之后感染性炎症水平的变化。一旦出现了指标的明显下降，即可以确认感染性炎症受到控制。因此，与感染鉴别诊断的用途不同，抗生素使用后炎症因子指标持续下降即可作为抗生素有效以及调整的决定因素。如果炎症因子在长时间处于阴性，但是并不能已经排除感染的存在，毕竟每个指标对于局部低水平炎症的敏感性并不一致。如果炎症因子由阳性转变为阴性，提示抗生素使用的效果较好。如果炎症因子由阳性转变为阴性，并在长时间处于低水平，提示可以停止使用抗生素，避免滥用的重要信息。

3. 关于全血标本与血浆标本（SAA 和 CRP）

随着炎症因子的市场扩大，市面上出现大量能够同时检测全血以及血浆的检测设备。目前，全血检测设备的线性覆盖范围已经能够做到与仅检测血浆的生化 / 蛋白测定设备等同的程度。现有的主流全血检测设备能够同时检测低值（高敏范畴）和高值（普通范畴），既可以用于监测亚临床水平的炎症（如进行心血管疾病的风险评估），也可以用于对全身系统性的炎症水平进行测定（如自身免疫性疾病病情进展评估），从而不需要对本标进行离心，具有快速、方便的优势。但是，此优势必须要解决的一个重要问题——全血检测结果与血浆检测结果的转换。

所有炎症因子检测的是血浆浓度，而并不是全血浓度。因此，使用全血检测设备的关键在于能否准确的将全血浓度转化为血浆浓度，而此转化的根本是进行红细胞压积（HCT）的测定。然而，目前市面上绝大多数的 CRP/SAA 自动检测仪都没有检测 HCT 的功能，少数具有 HCT 检测功能的设备也无法定期对 HCT 项目的校准。而部分厂家是直接使用固定的 HCT（如 40%）来处理全血以及血浆检测结果换算的问题。这种换算方式对于部分存在脓毒血症或自免性疾病等具有较高炎症水平的患者影响不大，但是对于亚临床型的低浓度炎症患者的风险评估，对于局灶性感染验证的确认，以及对于 CUTOFF 值附近的检测结果判断都可能产生不利的影响。在不同的临床情况中，患者的 HCT 可能出现极大的波动（从 20% 以下到 60% 以上）。因此，无法进行 HCT 准确转换的全血设备可能不适用于中低水平的炎症水平检测。除了仪器线性范围之外，具有准确的内置 HCT 检测功能或自动的 HCT 传输功能将全血检测 CRP/SAA 设备的关键因素。

4. 炎症因子与病毒感染的相关性

到目前为止，我们通过查阅文献可以发现有很多在脓毒血症领域关于炎症因子的相关研究，而其他如局部感染或者病毒感染领域的研究偏少。除了研究脓毒血症有重要的临床意义之外，脓毒血症还具有明确的诊断标准。然而，一旦涉及到病毒感染领域的研究，能否准确定义研究人群就成为了一个巨大的问题。

从实验室角度分析，与细菌分离相比，病毒分离鉴定的难度更大。除此之外，病毒的其他实验室诊断项目如分子检测，抗体检测等，开展难度大或可信度不高。同时，在病毒感染之后，继发细菌感染的情况也并非少见。因此，在缺乏可靠的病毒诊断手段的前提下，仅仅使用病毒筛查的手段来纳入研究人群，此类研究结论的价值有限。

从临床角度分析，与细菌相比，病毒感染的病原体种类更多，病原体感染之间的差异（部位，炎症程度等等）更大。即使对一种病毒的研究有了可靠结论，想推广到整体病毒的进行临床运用的难度也会高于细菌感染。目前，关于炎症因子与病毒感染的相关临床研究较少。在研究的病毒种类有限的前提下，某一种炎症因子与整体病毒感染相关性的论据尚不充分。

总之，炎症因子作为快速诊断以及风险评估的指标具有重要的临床价值，但是自身也具有一定的局限性。炎症因子的最大作用就是能够快速确认炎症的存在以及对炎症水平进行评估，从而辅助临床诊断和指导临床治疗，盲目的扩大其应用范畴是不可取的。

然而,判断炎症的来源和确认炎症的病因,也并非项目的优势所在。根据临床的需求,同时对炎症因子有明确认知和理解的前提下,我们才能够正确的选择标本检测的方式,并能够扬长避短的进行临床推广和结果解释。

参考文献:

[1] LANNERGARD A, LARSSON A, FRIMAN G, et al. Human serum amyloid A (SAA) and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) in preterm newborn infants with nosocomial infections[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(8): 1061-1065.

[2] 费凤英, 衣萍, 林见敏. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测的临床应用价值 [J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1031-1033.

[3] ARNON S, LITMANOVITZ I, REGEV R H, et al. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis[J]. J Perinatol, 2007, 27(5): 297-302.

[4] 吴英杰, 辛秀梅, 高新. C-反应蛋白与儿童反复呼吸道感染的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(34): 5362-5363.

[5] 倪量宏, 张月高, 葛小梅, 等. C-反应蛋白检测在呼吸道支原体感染中的应用 [J]. 中国药物经济学, 2013, 8(5): 143-144.

[6] HUTTUNEN T, TEPPONEN A M, LUPISAN S, et al.

Correlation between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein[J]. Scand J Infect Dis, 2003, 35(8): 488-490.

[7] 田月如, 李巍, 叶志成, 等. 血清淀粉样蛋白 A 和 C 反应蛋白检测在儿童感染性疾病诊断中的应用 [J]. 检验医学, 2017; 32(5): 382-385.

[8] 李小琴, 郑玲芳, 何薇, 等. 降钙素原联合 C-反应蛋白及内毒素检测在新生儿细菌感染早期诊断中的意义 [J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(9): 621-623.

[9] 黄晨静, 夏华峰, 王寅. 血清降钙素原定量检查在细菌感染诊断中的临床意义 [J]. 检验医学, 2015, 30(10): 980-982.

[10] 宁兴旺, 苏敏, 钱纯, 等. PCT 和 SAA 检测在学龄前儿童早期细菌性感染中的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8): 925-928.

[11] 王文胜. 脑出血患者脑血肿液白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子-α 的测定及其意义 [J]. 河北医科大学学报, 2002, 23(3): 165-166.

[12] Finlay B B, Mcfadden G. Anti-Immunology: Evasion of the Host Immune System by Bacterial and Viral Pathogens [J]. Cell, 2006, 124(4): 767-782.

[13] 李伟, 呼双琴, 李社莉. 维生素 D3 对 2 型糖尿病患者血清高敏 C 反应蛋白及白介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平的影响 [J]. 临床荟萃, 2014, 29(11): 1297-1299.

INHB 分泌主要受促性腺激素 (gonadotropins, Gn) 调节, 在此过程中蛋白激酶 C 即 PKC 信号转导途径发挥了重要作用。胰岛素样生长因子 (IGF)、激活素 A (ACTA)、生长激素 (GH) 及瘦素等可以上调 INHB 的分泌; 而血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子 α (TGF α) 和卵泡抑素则抑制 INHB 的分泌 [6]。

2 抑制素 B 与女性生殖

2.1 与卵泡募集、发育及排卵的关系 卵泡生长发育分 3 个阶段: 非 Gn 依赖性初始募集阶段、Gn 刺激有反应的循环募集阶段及依赖 Gn 生长的选择过程。卵泡发育到次级卵泡时颗粒细胞上开始出现 FSH 受体, 并且具备了对 FSH 的反应性。在正常月经黄体-卵泡转换期, 卵泡早期窦卵泡颗粒细胞分泌高水平的 INHB 是对血清 FSH 水平升高的一种反应, 进而使对 FSH 敏感的一批窦前卵泡及小窦卵泡生长发育, 此过程与卵泡循环募集密切相关 [7]。

卵泡早期在 FSH 作用下, 中、小窦卵泡颗粒细胞以脉冲方式 (60~70 次/min) 分泌 INHB, 后者进入卵泡液或经卵巢输出静脉进入循环, 血清 INHB 水平开始缓慢而稳定地上升, 卵泡中期达高峰; 随着卵泡的发育, 卵泡分泌的 INHB 和 E2 增多, 反馈性抑制 FSH 的分泌, 从而导致卵泡后期循环中 FSH 浓度下降。此时尽管循环中的 FSH 水平降低, 但 INHB 可以提高优势卵泡对 FSH 的敏感性和反应性, 从而保证卵泡快速生长发育 [8]。

此外, 自然周期中, INHB 可以强化 FSH 抑制非优势卵泡进入排卵前期, 有利于优势卵泡筛选, 保证单卵排卵 [9]。

2.2 与卵巢储备和反应性的关系

卵巢储备由卵巢内存留卵泡数目和质量决定。由于辅助生殖技术费用昂贵, 若能先了解卵巢的储备功能, 预测治疗效果和预后, 将有助于治疗的选择。现有一系列指标用于评价卵巢储备功能: 年龄、基础 FSH、基础 E2、FSH/LH 值、小窦状卵泡数目及克罗米酚刺激实验等, 通常用月经周期 d 3 FSH 水平或氯蔗酚胺 (CC) 刺激试验来判断。但 d3 FSH 在周期间的变异大, 不是一个很稳定的预测指标。Seifer 等 [10] 发现 d 3 血清 INH B ≥ 45 pg/ml 者 IVF 中获卵数多, 周期取消率低, 妊娠率高, 因此认为 INH B 较 FSH 能更直接反映卵泡的储备, 起到预测 ART 效果的功用。Dokras 等对 20 例子宫内膜异位症不孕患者进行研究, 显示这些患者血清 INHB 水平明显低于输卵管原因不孕者, 同时 E2 水平下降, 可获得卵子数量减少, 认为子宫内膜异位症患者卵泡颗粒细胞功能受损, 卵泡补充不足或卵子成熟障碍, 从而受精机会减少; 提示血清 INHB 水平可作为评价卵泡发育或预测卵子数量的一项指标 [11]。还有几位学者通过对应应用 GnRHa、SH 或 CC 等刺激后 INHB 水平的研究发现, INHB 与卵巢反应高度相关, 可把 INHB 作为监测卵巢储备的一项指标 [12-13]。

2.3 与子宫内膜异位症 (EMS) 的关系

EMS 是一种常见妇科疾病, 严重影响着 3%~43% 的生育年龄妇女, 与不孕症密切相关。Dokras 等在研究中提到 EMS 患者芳香化酶活性降低 [14-15], 颗粒细胞自身表达的 LH 受体下

降, 以及高表达的内皮素-1 (ET-1) 对颗粒细胞激素分泌的抑制作用等严重影响卵泡生长发育, 其研究表明, EMS 患者血清 INHB 水平和获卵数较正常人明显下降, 提示 EMT 患者颗粒细胞功能受损。EMS 患者卵巢储备功能下降, 行 IVF 助孕时, 其反应性、胚胎质量、种植率均下降, 主要与激素水平改变及卵巢功能缺失有关 [16]。EMS 不孕患者, 在治疗过程中通过检测血清 INHB 水平可以反映出卵巢病变情况, 制定合理的治疗方案, 并且可用于评估治疗效果。

2.4 与多囊卵巢综合征 (PCOS) 的关系

卵泡早期 INHB 水平反映了卵巢中、小窦卵泡数目。虽然 PCOS 患者基础 AFC 较多, 但大量研究表明 [17-18], PCOS 者血清 INHB 水平较正常者明显下降。其主要原因是由于肥胖及胰岛素抵抗 (IR) 导致卵巢窦卵泡颗粒细胞直接受损, 以及对 IGF-1 活性的间接破坏。而后 Welt 等的进一步研究表明 [19], PCOS 患者卵泡液中 INHB 水平显著下降, 同时卵泡液中 INH α 及 β 亚单位 mRNA 的表达也下降, 进而提示 PCOS 患者可能存在 INHB 生成缺陷。此外, 有研究表明 [17], 虽然 PCOS 患者基础 INHB 水平较正常者明显下降, 但是在给予外源性 FSH 刺激后两者血清 INHB 水平无差异, 提示 PCOS 患者可能对外源性 FSH 诱导作用更为敏感。

Saleh 等将 38 例符合筛选条件的 PCOS 患者随机分为 3 组 [20], 给予不同时间的二甲双胍治疗, 其结果表明二甲双胍治疗 3 个月有利于改善 PCOS 患者 IR 状态, 提高血清 INHB 水平, 而二甲双胍治疗超过 3 个月生物化学指标及临床特征改善不明显。

以上表明, PCOS 患者血清及卵泡液中 INHB 水平较正常者降低, 其生育能力下降, 但适当的二甲双胍治疗及诱导排卵有利于升高血清 INHB 水平, 是 PCOS 患者临床辅助生育的重要的确实可行的治疗方案。

2.5 与卵巢早衰 (POF) 的关系

POF 患者卵巢储备功能降低, 表现为卵巢内卵泡数量和卵子质量的下降, 有学者认为 [21], POF 和卵巢储备功能下降是同一疾病的不同阶段。INHB 作为卵巢储备功能的直接指标又通过垂体抑制 FSH 分泌使其成为预测 POF 的潜在因子。

Chand 等的研究表明 [22], INH α 亚单位 G769A 突变与 POF 密切相关。INH α 亚单位 G769A 突变会引起 INH 活性下降, FSH 水平升高, 激活素 A、骨形成蛋白-15 (BMP-15)、生长分化因子-9 (GDF-9) 分泌减少, 导致 INH 旁分泌作用受损, 影响卵泡生长发育。尽管 INH α 亚单位 G769A 突变不是引起 INHB 生物活性降低的唯一原因, 但仍被认为是其敏感因素, 并且增加了 POF 的可能性。POF 患者血清 INHB 水平在闭经前已开始明显下降, 当血清 INHB 水平不足以维持 FSH 在正常范围时才表现为血清 FSH 升高, 而 E2 水平仅在进入绝经期才明显改变。因此, 检测血清 INHB 水平可作为早期诊断 POF 的一项重要指标。

3 抑制素 B 与男性生殖

3.1 评估男性生精功能

二、抑制素 B 生理基础及临床意义

供稿 免疫组 沈川

1 抑制素 B 结构和生理基础

抑制素 (Inhibin, INH) 最早由 McCullagh 在 1932 年从牛睾丸提取物中发现, 而在 1976 年由 Jong 和 Sharpe 在牛卵泡液中得到证实 [1]。它是转化生长因子 β (TGF-β) 超家族成员之一, 由 α-亚基和 β-亚基通过二硫键连接而成的异二聚体糖蛋白激素。β-亚基又有 βA 和 βB 两种形式, 与 α-亚基分别形成抑制素 A (INH A, αβA) 和抑制素 B (INH B, αβB)。INH 相对分子质量为 32 × 10³Da, 其基因结构及特异性受体目前尚不清楚。有研究显示 [2], INHB 与激活素 (activins, ACT) 具有相同的 β 亚单位结构, INHB 与 ACT 竞争 ACT II 型受体, 抑制 ACT 与 II 型受体结合, 从而阻碍细胞内的信号级联反应。细胞表面特异性抗原 P120 及 β-多糖 (TGF-βIII 型受体) 与 INHB 具有高度亲和力, 并且两者在垂体、卵巢及睾丸上均有表达, 可能是 INHB 的特异性受体。P120 通过阻断 ACT I 型受体与 ACT II 型受体之间的联系, 使 ACTI 型受体不能磷酸化, β-多糖则通过

与 ACT II 型受体及 INHB 结合形成三元络合物, 进而阻断 ACT 信号转导 [3]。

女性体内的 INH B 主要在窦前卵泡期即开始分泌, 由中小窦状卵泡的颗粒细胞合成, 颗粒细胞呈现脉冲方式分泌的 INH B 进入到卵泡液中, 发挥旁分泌以及自主分泌的作用, 而且在卵巢静脉进入到循环系统。在女性正常月经周期当中, 血清中的 INH B 水平在卵泡初期持续提高, 在卵泡中期处于高峰状态, 之后在卵泡末期以及排卵之前有明显的降低。排卵以后因为卵泡破裂, INH B 释放到血液当中, 再一次处在高峰状态, 之后急剧降低, 一直到整个黄体期间其水平都非常低, 因此 INH B 水平可以反映中小卵泡的功能 [4]。

男性 INH B 主要由睾丸支持细胞产生, 能够选择性抑制腺垂体合成和分泌促卵泡激素 (Follicle stimulating hormone, FSH), 是男性生精和生殖能力的直接标记物 [5]。

男性出生不久后，血清 INHB 水平逐渐上升，2~12 个月时达第一个高峰后开始下降，于 3~9 岁时下降至低值，青春期后又逐渐上升，20~30 岁达另一高峰，此后随年龄增加逐渐降低。正常男性每日清晨为 INHB 分泌的最高峰，傍晚时为低谷，夜间逐渐回升。产生精子是睾丸的重要功能，然而如何能更准确地评估睾丸生精功能，是临床的一个难点。目前临床常用的评估睾丸生精功能的方法有：睾丸大小测量、精液常规分析、输精管造影术、睾丸活检及 FSH 测定等。在男性，血清 INHB 水平与睾丸体积呈显著正相关，当睾丸体积 <14mL 且 FSH 明显升高时，提示睾丸不可逆的生精功能受损 [23]。Johansen 等的研究表明 [24]，FSH 是由垂体分泌并唯一作用于睾丸支持细胞的性激素，FSH 能选择性正反馈刺激支持细胞分泌 INHB，同时 INHB 对 FSH 分泌起着负反馈调节作用，并且负反馈作用占主导地位，从而进一步说明了 INHB 与精子发生密切相关。以上说明，INHB 评估睾丸生精功能时较 FSH 更为有效，而且将两者结合考虑更具诊断意义。

3.2 诊断隐睾、性早熟

3 岁之前和青春期的睾丸能够分泌大量 INHB，可用于小儿隐睾和儿童性早熟的诊断。原发性性早熟患者血清 INHB 水平明显升高，而青春期延长及隐睾患者血清 INHB 水平明显降低。Cortes 等对 94 例 0.5~13.1 岁的青春前期隐睾患者进行了分析 [25]，研究结果显示：青春前期性原细胞向 Ad 型精原细胞转换，与 LH 及 INHB 水平相关，尤其是婴儿期 (0.5~1.0 岁)，并且观察到婴儿期隐睾患者血清 INHB 水平明显下降，说明 INHB 水平与青春前期隐睾也密切相关，及时进行血清 INHB 及其他辅助检查有利于隐睾的早期发现、诊断和治疗。

3.3 与男性不育的关系

目前血清 INHB 作为评估睾丸生精功能、区分梗阻性与非梗阻性无精子症及预测睾丸精子抽吸结局的重要指标，已在男性生殖学中广泛应用 [26]。Manzoor 等的研究表明 [27]，当 INHB 水平 ≥ 80 ng/L 时，其诊断男性不育的敏感度、特异度、阳性及阴性预测值分别为 75%、93.1%、80.5% 和 90.7%。同时，Moradi 等观察到 [28] 血清 INHB 水平对唯支持细胞综合征诊断的敏感度达 97%，特异度为 85%。当 FSH 水平较正常升高 1 倍以上或 INHB 水平 <100ng/L 时，精子存在的可能性极小，不建议行睾丸活检术；但如果 FSH 水平低于正常两倍或 INHB 水平 >150 ng/L 时，说明其可能是阻塞性无精症或不完整性精子成熟停滞，此时可行组织活检加以区别。因此，不育男性行血清 INHB 检测对临床诊断及区分无精子症类型具有重大指导意义。

综上所述，INHB 参与了男女生命活动的精细调控，动态检测 INHB 水平对明确男女生殖系统生理病理状况，了解与 INHB 相关的疾病发生发展，以及对辅助生殖患者用药指导、诱发排卵、改善妊娠结局和预防并发症等多方面有着深远的意义。

参考文献

1.Jong FHD, Sharpe RM. Evidence for inhibin-like activity in bovinefollicularfluid. Nature, 1976, 263(5572):71-72.

2.Pawel W, Magdalena K, Pawel S, et al. Serum inhibin A and inhibin B levels in epithelial ovarian cancer patients. PLoS One, 2014, 9(3):e90575.

3.Jaatinen R, Bondestam J, RaivioT,et al. Activation of the bone morphogenetic protein signaling pathway induces inhibin beta(B) subunit mRNA and secreted inhibin B levels in cultured human granulosa-luteal cells. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3):1254-1261.

4. 陶中娥，随笑琳 . 抑制素 B 与人类生殖 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志 . 2008, 27(05): 290-293.

5.Mitchell VI, Robin G, Boitrelle F, et al. Correlation between testicularspermextractionoutcomesandclinic al, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. Int J Androl, 2011, 34(4): 299-305.

6.Genc G, Yilmaz N, Uygur D, et al. The effect of intrafollicular IGF 1 and IGFBP 3 on IVF outcome in patients using different gonadotropins: a prospective study. J Assist Reprod Genet, 2011,28(5):405-410.

7.Grynberg M, Feyereisen E, Scheffer JB, et al. Early follicle development alters the relationship between antral follicle counts and inhibin B and follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3. FertilSteril, 2010, 93(3):894-899.

8. 程萍，张昌军，王华 . 抗苗勒激素与抑制素 B 对体外受精 - 胚胎移植结局的影响 . 中国妇幼保健 , 2012, 27(9): 1346-1351.

9.Welt CK. Regulation and function of inhibins in the normal menstrual cycle. Reprod Med, 2004, 22(3):187-193.

10.Seifer D B, Lambert-Messerlian G, Hogan J W, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome[J]. FertilSteril. 1997, 67(1): 110-114.

11.Dokras A, Habana A, Giraldo J, et al. Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis [J]. Fertility and Sterility. 2000, 74(1): 35-40.

12.Ravhon A, Lavery S, Michael S, et al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF[J]. Hum Reprod. 2000, 15(11): 2297-2301.

13.Ranieri D M, Phophong P, Khadum I, et al. Simultaneous evaluation of basal FSH and oestradiol response to GnRH analogue (F-G-test) allows effective drug regimen selection for IVF[J]. Hum Reprod. 2001, 16(4): 673-675.

14.Babæov á K, Ul è ov á gallov á Z, Rump í k D, et al. Inhibin A and B levels in serum and follicular fluids of women with various reproductivefailuresundergoing invitro fertilization. Ginekol Pol, 2015, 86(10):726-730.

15.Miao MF, Huang HF. Dynamic measurements of serum inhibin B and estradiol: a predictive evaluation of

ovarian response to gonadotrophin stimulation in the early stage of IVF treatment. Reprod Endocrinol, 2009, 10(1):35-45.

16.Falconer H, Sundqvist J, Gemzell DK, et al. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-M üllerian hormone. Reprod Biomed Online, 2009,18(4):582-588.

17.Fong SL, Schipper I, Jong FHD, et al. Serum anti-M üllerian hormone and inhibin B concentrations are not useful predictors of ovarian response during ovulation induction treatment with recombinant follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. FertilSteril, 2011, 96(2): 459-463.

18.Shayya RF, Rosencrantz MA, Chuan SS, et al. Decreased inhibin B responses following recombinant human chorionic gonadotropin administration in normal women and women with polycystic ovary syndrome. FertilSteril, 2014, 101 (1):275-279.

19.Welt CK, Taylor AE, Fox J, et al. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(10): 5582-5587.

20.Saleh BO, Ibraheem WF, Ameen NS. The role of anti-M üllerian hormone and inhibin B in the assessment of metformin therapy in women with polycystic ovarian syndrome. Saud Med, 2015, 36(5):562-567.

21. 赵倩，叶宸，李文 . 卵巢早衰的研究现状与进展 . 生殖与

避孕 , 2014, 34(1):59-64.

22.Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure. Hum Reprod Update, 2010, 16(1):39-50.

23.Varela-Cives R, Mé ndez-Gallart R, Estevez-Mart í nez E, et al. A cross-sectional study of cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. Int Braz J Urol, 2015, 41(1):57-66.

24.Johansen ML, Anand-Ivell R, Mouritsen A, et al. Serum levels of insulin-like factor 3, anti-M üllerian hormone, inhibin B, and testosterone during pubertal transition in healthy boys: a longitudinal pilot study. Reproduction, 2014,147(4):529-535.

25.Cortes D, Clasenlinde E, Hutson JM, et al. The Sertoli cell hormones inhibin-B and anti-M üllerian hormone have different patterns of secretion in prepubertal cryptorchid boys. Pediatr Surg, 2016, 51(3):475-480.

26.Tsametis C, Mintziori G, Iliadou PK, et al. Dynamic endocrine test of inhibin B and anti-M üllerian hormone in men with non-obstructive azoospermia. Gynecol Endocrinol, 2011, 27 (9):661-665.

27.Manzoor SM, Sattar A, Hashim R, et al. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. J Ayub Medi Abbottabad, 2012, 24(3-4):113-116.

28.Moradi M, Alemi M, Izadi B, et al. Does inhibin-B help us to confidently refuse diagnostic testicular biopsy in azoospermia? Reprod Med, 2012, 10(3):243-248.

三、 检 验 科 开 展 末 梢 血 检 测 ——CK-MB、cTnl、Myo、NT-proBNP、PCT

供稿 急诊组 张静

（一）我院开展末梢血检测 CK-MB、cTnl、Myo、NT-proBNP、PCT 项目的信息

此前检验科开展的 CK-MB、cTnl、Myo、NT-proBNP、PCT 项目以检测静脉血清样本为主，对于采血困难（尤其是儿童）的患者来讲，不仅增加了采血人员的操作难度，也容易引起家长的不满情绪而导致医患摩擦。检验科最新开展的采集末梢血检测 CK-MB、cTnl、Myo、NT-proBNP、PCT 项目为广大儿童患者带来了福音，为解决采血困难问题提供了新的渠道。同时，末

梢血检测可快速、方便的得到检测结果，而无需较长样本周转时间。

项目名称	方法学	标本类型	采集量	报告时间
CK-MB、cTnl、Myo 三联检	荧光免疫定量法	血清或血浆或全血	500ul	2h
NT-proBNP	荧光免疫定量法	血清或血浆或全血	500ul	2h
PCT	荧光免疫定量法	血清或血浆或全血	500ul	2h

（二）心肌标志物类项目：CK-MB、cTnl、Myo、NT-proBNP

1. 心肌标志物三合一项目（CK-MB/cTnl/Myo）

CK-MB 为常见心肌酶，是心肌损伤较为敏感的指标，在人体心肌受损后 3 ~ 6h 升高，2 ~ 4d 恢复正常，虽然对于心肌损伤的早期发现受到限制，但可作为发生再次心肌损伤或心肌梗死的指标。cTnl 在正常人体中含量较低，当人体发生心肌损伤后，其含量呈上升趋势，并且不受肾脏疾病、剧烈运动以及骨骼肌损伤的影响，具有较高的特异性和敏感性。cTnl 在心肌损伤后约有 50% 的患者在 2h 后就显著升高，并可维持 14d 左右，对心肌梗死诊断的准确率达 92%。Myo 是一种氧结合血红蛋白，主要分布于心肌和骨骼肌组织，当人体心肌受损时，在症状出现约 2 ~ 3h 后，血中 Myo 可超出上限，9 ~ 12h 达到峰值，可达参考范围上限的 8 倍以上，在这段时间，Myo 诊断急性心肌梗死的敏感性可达 100%，是早期诊断急性心肌梗死的良好指标。因其相对分子质量小，可迅速从肾小球滤过排泄。如无再梗死发生，24 ~ 36h 恢复到正常，但由于 Myo 不但存在于心肌当中，也存在于骨骼肌当中，所以，不仅在急性心肌梗死时血清水平会升高，在肌肉或肾脏出现疾病的情况下也会升高。

大量研究报道，由于这三种标志物的时间特点及各自的生物特性及心肌特异性区别，联合检测可以更好地对心肌损伤进行判断。目前临床医生在临床实际应用中，也主要是采用三种物质联合检测对患者心肌损伤进行更好地诊断。

表 1 心肌标志物三合一项目（CK-MB/cTnl/Myo）的临床应用		
应用科室	患者	临床应用
急诊科	胸痛或胸部不适患者	各种胸痛原因鉴别诊断
	心肌炎患者	检测心肌损伤，评估心肌缺血损伤面积
	心肌创伤患者	ACS 早期诊断、危险分层及预后评估
	充血性心功能不全患者	治疗药物的临床疗效监测
小儿血液科	心衰患者	左心室功能评估
	白血病患者、恶性肿瘤化疗患者等	化疗药物的心脏毒性损伤监测
	小儿心血管科	外科手术后患者、先天性心脏病患者等
		手术造成的心肌损伤监测
小儿肾内科	终末期肾病患者、肾脏移植患者	肾病造成的心肌损伤监测
		肾脏移植前检测
	心脏外科手术患者	围手术期心肌损伤的监测
	TAVI（经皮穿刺瓣膜成形术）手术	多种心脏类手术和非心脏类手术均可能引起心梗症状
小儿外科	二尖瓣抓捕（Mitral clip）术	
	心律失常射频治疗	
	非心脏手术	
	休克、贫血、酸中毒或其他功能异常	部分疾病和外因因素导致急性心肌损伤的监测

2. 心肌标志物 NT-proBNP

NT-proBNP 主要在心肌细胞受到容量负荷和压力负荷增高时由左心室分泌，左心室收缩功能不全或舒张功能不全时，NT-proBNP 水平均升高。临床研究表明，NT-proBNP 水平随心力衰竭严重程度而变化，心肌受损程度越严重 NT-proBNP 水平越高，该指标对心力衰竭的诊断灵敏度和特异度均较高。NT-proBNP 的检测，对发生急性心肌梗死的患者更有临床意义，对评价心脏功能衰竭程度具有重要临床价值。

表 2 心肌标志物项目 NT-proBNP 的临床应用		
科 室	患 者	临床应用
急诊科	急性呼吸困难患者	快速诊断 / 排除心衰，使诊断更快
		速和可靠
		急性患者的预后和危险分层
		BNP 药物治疗的最佳检测手段
PICU	急性呼吸困难患者	体检或超声波检查无法诊断的心衰
	心衰患者	的诊断心衰患者的预后和危险分层
		BNP 药物治疗的最佳检测手段
		急性充血性心衰患者的长期治疗监测
小儿心血管科	高危人群（糖尿病患者、高血压患者）	高危人群的心血管风险早期发现
	先天性心脏病患者	诊断和排除心衰更加有效
		精确检测各种阶段的心衰
		区分心衰和其他疾病
小儿内分泌科	糖尿病患者	心衰严重程度评估
		急性充血性心衰患者的长期监测
		帮助诊断儿童先天性心脏病
		先天性心脏病的预后
小儿肾内科	肾损害患者	早期发现肥胖儿童及糖尿病患儿血管疾病风险
小儿血液科	大剂量化疗患者	大剂量化疗患者治疗后期的心血管疾病风险评估，化疗药物引起的心脏毒性的预后
		大剂量化疗患者心血管病风险再评估和化疗药物引起的心脏毒性的风险评估
小儿外科	进行非心脏手术患者	围手术期和术后的心血管风险筛查

（三）降钙素原（PCT）

1.1 背景知识

PCT 是血清降钙素的前肽物质，是一种较新的，可用于严重细菌感染诊断与治疗监测的临床实验室指标，它被认为是细菌感染和脓毒血症的良好标志物，是临床诊断中的一个重要工具。当机体受到强烈刺激（通常是细菌感染或组织外伤），激活免疫反应，身体各组织器官都能合成分泌降钙素原。此时血清降钙素原水平会明显升高，其升高程度可反映病情的严重程度，且随病情进展或控制而持续在高水平或逐渐下降。鉴于 PCT 与感染疾病的高相关性，其也成为了指导临床规范使用抗生素的最佳指导标志物。

1.2 临床应用价值

（1）细菌感染早期的鉴别诊断。通常在发生细菌感染后 2-6h 快速升高并可检测到；对细菌感染的诊断特异性在 90%左右，而在病毒感染、自身免疫性疾病、慢性非特异性炎症等情况下几乎不升高。

（2）与感染病情的严重程度与发展呈正相关。随着感染严重程度的增加，PCT 浓度明显增高，尤其对严重脓毒症和脓毒性休克的诊断特异性明显高于 WBC、CRP 等指标，国外研究报道其特异性甚至可达 100%，因此 PCT 浓度测定是 MODS（多器官功能障碍）发生的预警指标。

四、病原体宏基因组高通量测序检测

供稿 分子组 刘芳

病原体宏基因组测序是指对样品中的全部病原体基因组进行高通量测序，该方法能够快速、准确、高效地获得整个病原体群体的基因组信息。宏基因组测序不依赖于病原体的分离培养，可以得到环境中丰度较低甚至是痕量病原体的信息。近年来，宏基因组测序越来越多的应用于临床诊断领域，如感染类型诊断、抗性基因的鉴定和传染病的诊疗等。快速、特异且高通量的病原体检测方法，对有效诊断和及时防治感染性疾病具有重要的意义。

宏基因组学是以某一特定环境样品中的病原体群体基因组为研究对象，以测序分析为研究手段，以病原体多样性、种群结构、进化关系、功能活性、相互协作关系及与环境之间的关系为研究目的的病原体研究方法。基于宏基因组学的高通量测序可以分析病原体群体基因组组成及功能，解读病原体群体的多样性与丰度，探求病原体与环境、宿主之间的关系，挖掘具有应用价值的基因资源，开发新的病原体活性物质。宏基因组测序直接从样品中提取基因组 DNA 后进行测序分析，将所测序列与专业数据库比对，得出样本中所含物种的信息；通过严格的宏基因组拼接，可获得较长的 DNA 片段；若测序达到一定的通量，可直接获得一个或多个病原体基因组草图；在此基础上进行功能分析及病原体群落结构和多样性分析，可更准确地反映病原体生存的真实状态。该方法不仅可以避开传统方法的局限性，快速地检测出已知病原体，还可以发现许多未知病原体，直接分析出样本中的病原体谱、丰度和分布情况，了解潜在病原体的变化情况，有助于诊断一些不明病原体引发的感染性疾病。

一、检测及数据分析流程



（3）细菌感染治疗效果及预后观察。PCT 水平的下降表明炎症反应的降低及感染灶的清除，因此可提示良好的预后及治疗效果观察，与疾病的发展呈现正相关。

（4）在一定程度上可减少临床抗生素的滥用。采用 PCT 浓度监测与细菌血培养、鉴定药敏等相结合，可以协助临床正确、合理的使用抗生素；国外有研究表明，将 PCT 定量检测用于门诊怀疑细菌感染的患者，可快速的明确诊断，合理的使用抗生素，防止抗生素的滥用。

二、样本类型：		
样本类型	体积要求	采集容器
血液	4ml	紫头管
肺泡灌洗液	3ml	红头管或其他无菌容器
脑脊液	2ml	红头管或其他无菌容器
胸腹水	3ml	红头管或其他无菌容器
其他无菌体液	3ml	红头管或其他无菌容器
新鲜组织	米粒大小（直径约 5mm 左右）	无菌容器

三、检测范围

细菌	真菌	病毒	寄生虫	结核及非结核分枝杆菌
11808	1046	7103	305	219
螺旋体	支原体	衣原体	立克次氏体	总 计
102	85	25	40	20733

四、送检信息：

- 1、医嘱名称：病原体宏基因二代测序
- 2、检测费用：4320 元 / 例；
- 3、报告时间：5 个工作日；
- 联系电话：028-88570211（锦江检验科分子诊断室）

五、线粒体代谢与肿瘤的发生发展

供稿 生化组 杨玲

摘要：

线粒体是拥有多种基本细胞功能的细胞器，从 ATP 生产，底物利用控制，到大分子的生物合成，氧化还原和细胞内钙（Ca²⁺）在体内的平衡等。在细胞生命和死亡不同阶段的剧烈动态变化反映了细胞线粒体功能的复杂性。近来越来越多的证据表明，不同病理过程的发生和发展，线粒体功能紊乱都起到了重要作用，包括遗传性疾病、2 型糖尿病、神经性病变以及癌症等等复杂疾病。代谢改变是癌细胞的一个显著特征。在正常细胞转化为癌细胞的过程中，整个代谢网络都被重新连接以有效地将营养物转化为生物合成前体来维持癌细胞的生长和增殖。因此我们需要更好的了解线粒体和微环境之间的相互作用。在这篇文章中，我们阐述了癌细胞在不同微环境下会采用不同线粒体代谢策略的最新观点，以克服肿瘤进展过程中面临的许多障碍。因此，了解癌细胞在治疗过程中可能获得的不同代谢状态对于制定成功的抗癌策略至关重要。

1. 癌细胞中的线粒体代谢

1.1 糖酵解途径

线粒体作为细胞的能量工厂，是存在于几乎所有真核细胞中的动态细胞器。线粒体上有柠檬酸循环 (TCA) 和氧化磷酸化 (OXPHOS) 的位点，能将丙酮酸分子转化为 ATP。1931 年有研究发现，线粒体在癌症中介导了癌细胞的代谢重构，这种现象被称为 Warburg 效应 [1]。Otto Warburg 发现，由于线粒体氧化磷酸化缺陷，即使在有氧条件下，癌细胞都会利用葡萄糖产生异常高水平的乳酸。

同时，多种癌症信号通路 with 癌症的糖酵解特征相关。例如，许多实体肿瘤的过度生长导致大部分肿瘤块变得缺氧，其随后通过 HIF1 α 转录因子 [2]（包括葡萄糖转运蛋白或糖酵解酶）诱导产生关键的糖酵解酶。在诱导后，这些酶将从线粒体产生的能量转移到糖酵解和谷氨酸。这让肿瘤细胞通过增加葡萄糖摄取和代谢积累更多的生物能。虽然糖酵解途径每个葡萄糖分子只能产生两个 ATP 分子，但糖酵解途径的快速进展和每时间速率的更高的 ATP 产量，这仍然可能导致更高的能量产生。增加的 ATP 消耗可能进一步加速该途径，并且可能导致比氧化磷酸化快近 100 倍的 ATP 产生。在这些条件下，葡萄糖通过乳酸脱氢酶（LDH）的作用将丙酮酸转化为乳酸盐，当 LDH 产生这种糖酵解终产物时，它还补充 NAD⁺ 水平，其使细胞溶质更加氧化。然而，在肿瘤细胞中，乳酸盐也可以穿梭到线粒体，在那里它可以被代谢以合成脂质。分泌的大量乳酸通过降低细胞外 PH，激活 VEGF 信号通路有助于改变的肿瘤微环境和细胞的侵袭、转移。有研究表明 [3]，由肿瘤代谢引起的乳酸盐增加极大地影响了细胞的多种代谢途径和细胞生物功能。

同时，HIF1 α 也具有 Warburg 效应的特点：通过与 c-Myc

合作来抑制氧化磷酸化，以驱动丙酮酸脱氢酶激酶 1（PDK1）及其亲相关酶的反式激活 [4]。然后，该酶的诱导不仅直接降低线粒体氧消耗，而且通过减少丙酮酸向线粒体的流动进一步促进糖酵解，同时增加其转化为乳酸。因此，通过 RNAi 或二氯乙酸对 PDK1 和相关激酶的抑制可以潜在地改变肿瘤组织中的一些代谢变化。此外，由核 DNA 或线粒体 DNA 编码的许多线粒体酶显示突变。具体来说，mtDNA 的突变可以间接影响 Krebs cycle 的酶，包括富马酸水合酶和异柠檬酸脱氢酶。此外，核编码琥珀酸脱氢酶的突变本身可以引起副神经节瘤，潜在地可能导致线粒体内 ROS 产生增加，导致氧化损伤。目前，已经在各种癌症中发现了 mtDNA 的体细胞突变，包括结肠直肠癌，卵巢癌，肾癌和肺癌 [5]。mtDNA 突变会加速肿瘤进展，增加 ROS 产生，从而导致核和线粒体 DNA 中的进一步突变。这就造成了恶性循环，进一步增加了氧化应激水平。有研究表明 [6]，减少 ROS 和抑制复合物 I 的 II 型糖尿病药物二甲双胍可降低发生癌症的风险。这一发现表明线粒体 ROS 生产的调节是治疗癌症的重要手段。此外，已经明确的是 [7]，调节线粒体氧化磷酸化进程的蛋白质以及线粒体 ROS 的产生可在肿瘤抑制因子和癌蛋白中找到。

1.2 线粒体丙酮酸载体

癌细胞代谢系统的重新编程是为了满足异常增殖所需要的能量。其中一个特征性表现是增加葡萄糖的利用，同时伴随着丙酮酸分配和线粒体代谢的改变。除此之外，癌细胞还需要与之匹配的线粒体三羧酸循环活性和电子传递链功能。最新的证据表明，线粒体丙酮酸载体（mitochondrial pyruvate carrier, MPC）功能在某些癌症中是异常的，并且增加 MPC 活性可以减少癌症的增殖。线粒体丙酮酸载体将丙酮酸从胞质溶胶导入线粒体基质。在癌细胞中，丙酮酸进入线粒体是一个非常重要的代谢改变环节，因为它将不需氧的糖酵解和线粒体氧化磷酸化联系起来。

在正常氧和低氧条件下，高速率的糖酵解能够促进癌症的生长。糖酵解过程能产生 ATP 来支持增殖，并酸化局部肿瘤环境，这有利于癌细胞逃避免疫细胞的识别和转移 [8–12]。糖酵解的终末步骤由丙酮酸激酶催化，丙酮酸激酶将磷酸烯醇丙酮酸（PEP）转化为丙酮酸。在一些癌症中，丙酮酸激酶（PKM2）的 M2 同种型上调，同时由四聚体转化成二聚体形式 [13]。二聚体形式的 PKM2 对 PEP 的亲合力降低，使得在生理浓度下的 PEP，酶基本上无活性。PKM2 活性的降低会导致 PEP 的累积，但是这可以通过另一种糖酵解途径来避免，将 PEP 上的磷酸盐基团传递给组氨酸，此组氨酸能催化磷酸甘油酸变位酶产生丙酮酸 [14]。然而，即使有这种消耗 PEP 的去路，无活性的 PKM2 也可以促进其他糖酵解中间产物的积累。但是，快速增殖的癌细胞的高生物合成

速率使得这些中间产物被快速消耗，同时能够阻止由过量中间产物驱动的变构抑制糖酵解，从而保持糖酵解的高通量 [15]。

当葡萄糖还原乳酸时，葡萄糖完全分解为丙酮酸也会促进癌症。乳酸脱氢酶 A（lactate dehydrogenase A, LDHA）能将丙酮酸还原成乳酸，同时氧化 NADH 转变成 NAD⁺，从而产生一个 NAD⁺ 池来支持糖酵解的甘油磷酸脱氢酶步骤和无限制的能量供应 [16–17]。许多实体肿瘤的一个重要特征是它们的异质性。个体细胞对于不同生理条件（如氧和营养物质的丰富程度）的应答依赖于肿瘤所处的位置。在血管化不良的肿瘤缺氧区域中，常常会诱导糖酵解调节器丙酮酸代谢调节因子 HIF-1 α ，它正向调节乳酸脱氢酶 A（LDHA）和单羧酸转运蛋白 4 以及其他基因的表达 [18–21]。在这些条件下，通过单羧酸转运蛋白（monocarboxylate transporter proteins, MCTs）1–4 将这些因子转运出细胞，可以避免乳酸积聚的抑制性作用 [22]。同时，快速质子耦联的乳酸能酸化肿瘤微环境，抑制局部免疫应答，并激活金属蛋白酶，为癌细胞的转移扫清障碍。因此，糖酵解碳通过 MPC 转运到线粒体代谢中，这个过程可通过氧化还原、生物合成或者更高级的转移机制促进癌症。

虽然糖酵解提供了丰富的中间产物分子和 ATP 来支持生物合成，但是癌细胞完整的生物合成同样需要电子传递链和 TCA 循环参与并发挥正常功能 [23–24]。在大多数非转化细胞中，丙酮酸是线粒体生物合成途径的关键底物。丙酮酸可以通过转变成草酰乙酸、丙酮酸羧化酶来补充 TCA 循环，或者通过丙酮酸脱氢酶催化为乙酰-CoA 来直接驱动 TCA 循环。此外，TCA 循环的中间产物通过苹果酸-天冬氨酸穿梭系统帮助维持细胞内氧化还原环境，并有助于天冬氨酸的生成，生成的天冬氨酸可用于蛋白质和嘌呤的合成 [25]。

丙酮酸是糖酵解的产物，位于细胞代谢的中心节点，通过 MPC 的活性可以将糖酵解和 TCA 循环联系起来。现有研究表明，癌细胞的生物合成需要糖酵解和 TCA 循环活动之间的协调配合，以维持合成代谢产物和氧化还原平衡。

1.3 线粒体代谢改变有助于肿瘤的发展

肿瘤中代谢的重要性体现在肿瘤可以根据其代谢特征进行聚类增殖，这对于癌症的诊断和治疗具有重要意义 [26]。但是，肿瘤并不是一个静态的实体，由于环境的改变，例如氧气、营养以及抗肿瘤剂等，不可避免的挑战癌细胞的存货并迫使其在肿瘤内的进化和选择。事实上，最新的证据表明，癌症的代谢表型在不同的疾病阶段有所不同，并且这是肿瘤进展的一个促进因素。例如，在前列腺癌进展的不同阶段，观察到糖酵解酶的动态增加和线粒体转录程序的减少 [27–28]。同样，在乳腺癌 [29]、肾癌 [30] 和肺癌 [31] 中也发现了阶段特异性的代谢特征。在这种情况下，线粒体代谢似乎起着关键作用。通过 TCGA 收集的 21 种肿瘤类型的转录分析显示，与线粒体代谢相关基因的抑制与不良的临床结果显著相关，与上皮细胞向间充质细胞转化 (EMT) 基因特征的存在相关，这是一种与肿瘤起始、侵袭和转移相关的分子途径 [32]。这些结果表明，在肿瘤进展期间，线粒体功能障碍对肿瘤发展可能是有利的，并且可以使肿瘤更易于运动。侵入和转移。

2. 线粒体与肿瘤细胞生长和死亡

几项研究表明 [33]，线粒体裂变增加是增殖和进入 S 期必需的，这些结果揭示了线粒体动力学与肿瘤进展之间的联系。此外，多项研究报道了癌症中的线粒体碎片，肿瘤中最常见的突变信号传导途径如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)，磷酸肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和 Myc 通路 [34]，一直被报道对线粒体形状有直接影响。尤其是，已经在肿瘤细胞中观察到 Drp1 的水平 and / 或细胞分布的改变。人肺癌细胞系以及来自患者的肺肿瘤样品中已显示 Drp1 / Mfn2 表达水平与线粒体裂变的失衡。通过 Mfn2 过度表达，Drp1 抑制或 Drp1 敲低在肿瘤细胞中恢复适当的线粒体网络导致细胞增殖明显减少 [35] 和自发凋亡增加 [36]，大大减少癌细胞数 S 期。值得关注的是，恢复线粒体网络也降低了体内异种移植模型中的肿瘤进展。这些观察结果表明线粒体网络调节癌细胞增殖和细胞凋亡的关键作用。有趣的是，线粒体网络恢复伴随着细胞器去极化和增加的氧化应激，表明正确的线粒体网络可能通过调节线粒体 ROS 产生来诱导癌细胞中的细胞周期停滞或自发凋亡。早期观察到癌细胞显示更高的 ROS 水平导致了他们的靶向可能是有效的治疗策略的结论。然而，令人惊讶的是，最近的研究结果表明 [37]，产生 ROS 的同时，强化的抗氧化防御可能有利于肿瘤的存活。这些结果表明，虽然 ROS 对细胞信号传导和增殖至关重要，增强细胞分裂，但是 ROS 必须进行精微调节，避免引起细胞毒性作用的过度 ROS 积累。因此，推测在精确的范围内保持 ROS 水平对于肿瘤进展是必要的。例如，H₂O₂ 氧化并阻断肿瘤抑制因子 PTEN 的活性，但高水平 ROS 诱导的细胞毒性导致几个肿瘤上调抗氧化途径 [38]。

众所周知的细胞凋亡与线粒体分裂之间的正相关在癌细胞中显示出相反趋势，主动避开细胞死亡。如上所述，癌症中的线粒体碎裂可能是逃避 Ca²⁺ 依赖性凋亡的可能机制。此外，据报道，如 Mfn1 消融观察到的过量线粒体碎裂诱导 OMM 的曲率 [39]，其与 Bax 结合不相容，从而引起细胞凋亡的抗性。鉴于 Mfn1 消耗与侵袭性癌症类型相关，肿瘤拥有抵抗细胞凋亡能力的假设是合理的，尽管它们的线粒体形态经常断裂。此外，已经建立了癌症进展与 Bcl-2 家族的促凋亡和抗凋亡成员的相对表达水平变化之间的关系。重要的是，这些蛋白质中的几种已被报道可以主动调节线粒体形态，直接影响细胞凋亡的调节。例如 [40]，在某些类型的肿瘤中已经描述了促凋亡蛋白 Bax 的丧失，并且 Bax / Bak 缺乏与线粒体裂隙和凋亡抵抗相关。在癌症中，线粒体碎裂不仅有利于细胞凋亡的抗性，而且也有报道促进细胞增殖。

最后，线粒体动力学似乎在另一个重要的癌症信号通路中发挥作用。由 Hippo 通路直接促进细胞增殖并抑制细胞凋亡。有趣的是，线粒体网络也是该途径的重要靶点，因为其在苍蝇中的活化导致线粒体融合的增加，这是由于主要线粒体融合基因的直接转录调节。重要的是，遗传性线粒体融合的减少抑制 Hippo 途径依赖的细胞增殖和组织过度生长，维持正常发育和癌症发生在这种信号途径和线粒体动力学之间的联系的重要性。

3. 线粒体和肿瘤转移

3.1 线粒体代谢与肿瘤转移

在肿瘤的进展期间，上皮细胞面向其原生位置的锚定丧失从而引发应激反应，导致细胞死亡的过程称为失巢凋亡 [41]。要避免这种情况出现需要对细胞代谢进行深度的调整，这在其他地方已经有了详细的描述 [42]。此外，一旦分离，癌细胞在转移到远端的异物组织以建立转移病灶的过程中，仍然暴露在额外的微环境中。这些挑战包括基底膜外的侵袭，血管内渗透（可能需要 EMT），循环中的存活，外渗，在二级器官中的归巢和肿瘤再生等等。由于大多数适应不良的细胞在循环中或在到达恶劣的微环境时死亡，因此该过程非常低效。然后，一部分具有足够可塑性的细胞，在内渗后适应和存活下来，成功定植于二级器官。一旦种植成功，癌细胞就会重新进入增殖阶段（这一过程可能需要数周到数年），并克服恶劣的环境条件，发展成播散性肿瘤。更重要的是，这些细胞会根据目标组织的特征和自身的突变背景来优化其代谢状态。

目前，在传播和转移过程中代谢适应性的决定因素仅部分为人所知。最近有研究表明，原发性黑色素瘤的转移细胞需要激活线粒体抗氧化通路才能存活。为了支持这些发现，最新研究表明，细胞脱离导致营养利用的重新分配，伴随的还原性羧化是产生抗氧化剂分子的重要途径。总的来说，脱离原发肿瘤的癌细胞会经历氧化应激，通过激活抗氧化途径，它们可以克服这一挑战，最终转移。这一观点得到了许多具有单独抗氧化基因或具有促进转移的抗氧化特性的慢性疗法例子的支持。

在癌细胞的扩散和转移的过程中，调节线粒体活动的特定转录程序被激活是这些代谢变化的基础。在前列腺癌中，活跃的线粒体氧化代谢是一种对癌细胞不利的代谢状态并导致肿瘤抑制。此外，小鼠前列腺中线粒体氧化代谢的主转录调节因子，过氧化物酶增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (PGC1 α) 的缺失诱导糖酵解转换并促进癌症的进展和转移，与 PGC1 α 的下调一致。值得注意的是，就 PGC1 α 依赖的代谢程序而言，前列腺癌样本最终会复发和转移性病变之间存在惊人的相似性。这些结果表明，在前列腺癌扩散之前，在原发肿瘤中就开始选择合适的代谢转移性癌细胞克隆。同时，在黑色素瘤的研究中，显示 PGC1 α 可以通过调节粘附和侵袭转录程序来抑制转移 [43]。为了支持线粒体功能障碍在促进转移中的作用，用鱼藤酮部分抑制线粒体呼吸链足以诱导体外细胞迁移和克隆形成并支持体内肺转移 [44]。最后，已经发现影响复合物 I 的 mtDNA 突变通过 NAD⁺/NADH 的去调节和自噬的激活来支持体内乳腺癌的转移。更重要的是，通过增强复合物 I 活性来增强线粒体功能可以在一定程度上抑制转移的形成 [45]。

尽管有这些一致的证据，线粒体功能在转移中的作用仍然存在争议。例如，在原位植入的乳腺癌循环细胞中检测到线粒体功能增加 [45]，表明肿瘤特异性代谢重编程可能是在转移的过程中发生的。也有研究表明，转移的建立伴随着 OXPHOS 基因表达的减少，从而增加了线粒体功能在基质分离细胞存活和远处组织定植中作用的复杂性。值得注意的是，最近研究表明 [46]，丙酮酸在线粒体中的不同使用决定了乳腺癌转移的位置。乳腺癌肺转移对丙酮酸通过丙酮酸羧化酶活化转化为草酰乙酸的依赖性增加。然而，由于丙酮酸脱氢酶激酶 I 活性增加，肝转移细胞将丙酮酸

传递至乳酸生成途径中 [47]。这些结果表明，转移细胞的适应性是由目标组织的不同代谢环境决定的，需要对转移位点依赖的代谢重组进行仔细分析。

线粒体功能的变化与我们上面描述的扩散细胞对抗氧化分子需求的增加有内在联系，可以采用多种策略来增加抗氧化能力。一方面，线粒体活性的降低会导致线粒体自由基的产生减少，这是黑色素瘤中提到的机制 [48]。另一方面，PGC1 α 途径的激活将导致线粒体代谢增加和抗氧化程序的激活，这将抵消氧化应激，这种策略在乳腺癌中被观察到 [46]。因此，具有不同遗传驱动因子或组织来源约束的癌细胞可能在最佳代谢状态方面不同，其抵消氧化应激并支持转移的顺序过程可能不同。最新的一项研究强调 [49]，PDAC 转移中发生的表观遗传变化与磷酸戊糖途径重组之间的联系，因此表明，表观遗传机制可能控制转移细胞的抗氧化能力。总体而言，这些研究表明了代谢程序中致癌活动的复杂性，因此在定义动态和静态致癌代谢程序重组时需要谨慎。

3.2 线粒体动力学与肿瘤转移

已经有报道，在缺氧、线粒体和 ER 应激的早期阶段等条件下，线粒体的核周定位增加 [50]。在癌细胞中，鲜有研究线粒体亚细胞空间组织的变化对其动力调节降低的评估。可喜的是，近来，一些研究已经将线粒体的亚细胞分布与癌细胞的迁移和侵袭相关联。细胞的迁移是非常重要的，因为癌症转移是造成相关肿瘤死亡的主要原因。基于这个原因，以往的癌症研究的重点是确定控制活细胞迁移的调控机制。已经证实，线粒体裂变对于甲状腺，乳腺和成胶质细胞瘤癌细胞的侵袭是必需的。已有研究者提出了不同的调节癌变发生和转移中的裂变 / 融合机制 [51]。例如，核因子 κ B (NF- κ B) 诱导激酶 (NIK)，它是位于 OMM 中的组成型活性激酶，并刺激非典型的 NF- κ B 信号通路，参与肿瘤的生成和转移。最近，Jung 等人发现在培养的胶质瘤细胞中，NIK 在线粒体动力学方面的一个新功能。他们发现，NIK 以 Drp1 依赖的方式促进线粒体裂变，导致线粒体转移到癌细胞的前沿，刺激其与 NF- κ B 信号无关的侵袭行为。在最近的另一项研究中，PI3Ks，作为在癌细胞中改变细胞代谢的主要调节者 [52]，已经证实与线粒体重塑有关。特别地，已经证实暴露于 PI3K 拮抗剂的癌细胞，将能量从细长的线粒体转移到肿瘤细胞的皮质细胞骨架上。反之，这些重新定位的线粒体促进局部动力的增加，局部粘附复合物的更快周转，随机细胞迁移的速度和距离增加，以及增加癌细胞侵袭。重要的是，当 Mfn1 沉默时，肿瘤侵袭被抑制，进一步支持线粒体裂变 / 融合动力学在癌细胞迁移中的作用。值得注意的是，尽管 PI3K 和下游激酶适用于药理学干预，使该途径成为有吸引力的靶点，但是耐药性和肿瘤适应机制阻碍了该治疗策略的开发，这表明 PI3K 抑制剂与禁用线粒体重编程化合物的组合可能提供更有效的抗癌方案。最后，Howe [53] 等人发现，线粒体在细胞迁移过程中迅速流入前沿结构，这是由 AMPK 驱动的过程。研究者提出 [54]，细胞迁移需要局部能源供应来推动前沿迁移机制。限制的高 ATP 消耗促进 AMPK 的局部激活，其进而刺激基于微管的线粒体定向运输以产生和补充 ATP。与细胞中的线粒体相比，前沿的线粒体更小，线粒体网络更少，这表明线粒体裂变 / 融合与动力机制共同调节细胞的迁移。

4. 线粒体代谢适应有助于治疗抵抗

如上所述，在疾病的不同阶段适应代谢表型的能力是癌细胞的明显优势。当癌细胞受到抗癌药物的毒性作用时，这种代谢调节也发挥着十分关键的作用。的确，癌细胞的特异性代谢特征可以在一定程度上克服抗癌药物的毒性作用，从而导致化学抗性 [55–57]。例如，顺铂耐药性是由代谢重编程驱动的，该代谢重编程支持抗氧化分子的产生，包括通过戊糖磷酸途径产生的 NADPH 和谷氨酰胺的谷胱甘肽生物合成 [58]。对癌基因依赖的抵抗也被证明依赖于代谢适应 [59]。在这个模型中，肿瘤中 KRas 突变的消失导致对依赖线粒体代谢的耐药细胞亚群的选择。在黑色素瘤中也得到了类似的结论，在由 BRAf V600 驱动黑色素瘤中抑制 BRAfV600 诱导由 PGC1 α 协调的氧化磷酸化开关 [60]，增加这些细胞的解毒能力。此外，这类癌症对 MAPK 抑制剂的耐药性与线粒体 DNA 含量和氧化磷酸化的增加有关 [61]。这些结果支持激活的线粒体功能作为治疗抵抗的关键决定因素的作用。

线粒体代谢在肿瘤内部和肿瘤之间是不均匀的 [62]，这个结论在癌症干细胞生物学 [63] 和抗血管生成治疗 [64] 的研究中得到了证实。这些结果表明，抗癌治疗的效果可能取决于癌细胞的内在代谢特征。这也支持了一种观点，即具有更高的适应性代谢能力的癌细胞，或者是受益于微环境代谢 [65] 的支持，可以更容易的逃避药物毒性。此外，由于癌症起源细胞和治疗抵抗细胞与氧化代谢程序相关联，因此我们推测，很有可能出现治疗抵抗的癌细胞克隆依赖于其新获得的代谢状态，因此针对这种代谢可塑性，我们可以通过标准疗法和抗代谢疗法的结合来治疗。

5. 总结

代谢重组是癌症的一个标志。线粒体代谢根据细胞需要而作出的改变通常为细胞增殖的过程提供生长优势。然而，这个计划需要通过额外的代谢策略来补充，以支持不锚定的生长、转移性传播或者药理学挑战。在这种情况下，癌基因和肿瘤抑制因子的突变都可以视为达到新的平衡代谢环境的途径。考虑到这种代谢重编程具有组织特异性，癌细胞可能需要根据其起源器官的不同而激活不同的基因网络。这个假设可以解释为什么大多数表征良好的致癌基因和肿瘤抑制因子在代谢网络上表现出强大的调节功能，以及为什么在特定的组织中选择它们。但是，具体的线粒体代谢特征在肿瘤进展的不同阶段的表征和其对治疗反应的优势还有待研究。有趣的是，代谢的变化往往与表观遗传学改变有关，大部分是通过转录或者翻译后修饰导致的，而不是不可逆的基因组改变。因此，特定的代谢环境可能会通过影响表观遗传的表达来达到控制基因表达的目的。

最后，虽然这些代谢适应性可能为癌细胞提供选择性优势，但同时它们也为我们揭示了新的治疗靶点。通过药理学策略或改变营养状态等方式，限制癌细胞的代谢调节并使其进入特定的代谢状态，可能是一种有效地阻碍肿瘤进展和增加治疗疗效的策略。因此，在治疗过程中，掌握癌细胞可能处于的不同代谢状态对于制定成功的抗癌策略来说至关重要。

参考文献：

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011, 144(5):646–674.
- [2] Sheng ZH. The interplay of axonal energy homeostasis and mitochondrial traf-ficking and anchoring. Trends Cell Biol 2017, 27(6):403–416.
- [3] Beraud N, Pelloux S, Usson Y, et al. Mitochondrial dynamics in heart cells: very low amplitude high frequency fluctuations in adult cardiomyocytes and flow motion in non beating HI-1 cells. J BioenergBiomembr2009, 41(2):195–214.
- [4] Huang X, Sun L, Ji S, et al. Kissing and nanotunneling mediate intermitochondrial communication in the heart. Proc Natl Acad Sci U S A 2013, 110(8):2846–51.
- [5] Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. J Cell Sci 2001, 114(Pt 5):867–874.
- [6] Ishihara N, Fujita Y, Oka T, et al. Regulation of mitochondrial morphol-ogy through proteolytic cleavage of OPA1. EMBO J2006, 25(13):2966–2977.
- [7] Smirnova E, Griparic L, Shurland DL, et al. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. Mol Biol Cell2001, 12(8):2245–2256.
- [8] James DI, Parone PA, Mattenberger Y, et al. hFis1, a novel component of the mammalian mitochondrial fission machinery. J Biol Chem2003, 278(38):36373–36379.
- [9] Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. Annu Rev Cell Dev Biol 2011, 27:441–464.
- [10] Hirschhaeuser F, Sattler UG, Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer. Cancer Res 2011, 71(22):6921–6925.
- [11] Calcinotto A, Filipazzi P, Grioni M, et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes Cancer Res. 2012, 72(11):2746–2756.
- [12] Marchiq I, Le Floch R, Roux D, et al. Genetic disruption of lactate/H⁺ symporters (MCTs) and their subunit CD147/BASIGIN sensitizes glycolytic tumor cells to phenformin. Cancer Res 2015, 75(1):171–180.
- [13] Liu VM, Vander Heiden MG. The Role of Pyruvate Kinase M2 in Cancer Metabolism. Brain Pathol 2015, 25(6):781–783.
- [14] Vander Heiden MG, Locasale JW, Swanson KD, et al. Evidence for an alternative glycolytic pathway in rapidly proliferating cells. Science. 2010, 329(5998):1492–1499.
- [15] Wong N, Ojo D, Yan J, et al. PKM2 contributes to

cancer metabolism. Cancer Lett 2015, 356(2 Pt A):184–191.

[16] hi M, Cui J, Du J, et al. A novel KLF4/LDHA signaling pathway regulates aerobic glycolysis in and progression of pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2014, 20(16):4370–4380.

[17] Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. Cancer Cell 2006, 9(6):425–434.

[18] Meijer TW, Kaanders JH, Span PN, et al. Targeting hypoxia, HIF-1, and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy. Clin Cancer Res 2012, 18(20):5585–5594.

[19] Denko NC, Hypoxia. HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. Nat Rev Cancer. 2008, 8(9):705–713.

[20] Schodel J, Oikonomopoulos S, Ragoussis J, et al. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. Blood 2011, 117(23):e207–217.

[21] Zhao YH, Zhou M, Liu H, et al. Upregulation of lactate dehydrogenase A by ErbB2 through heat shock factor 1 promotes breast cancer cell glycolysis and growth. Oncogene 2009, 28(42):3689–3701.

[22] Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family--role and regulation. IUBMB Life 2012, 64(2):109–119.

[23] Birsoy K, Wang T, Chen WW, et al. An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. Cell 2015, 162(3):540–551.

[24] Cardaci S, Zheng L, MacKay G, et al. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis. Nat Cell Biol 2015, 17(10):1317–1326.

[25] Sullivan LB, Gui DY, Hosios AM, et al. Supporting Aspartate Biosynthesis Is an Essential Function of Respiration in Proliferating Cells. Cell 2015, 162(3):552–563.

[26] Gaude E, Frezza C. Tissue-specific and convergent metabolic transformation of cancer correlates with metastatic potential and patient survival. Nat Commun 2016, 7:13041.

[27] Pertega-Gomes N, Felisbino S, Massie CE, et al. A glycolytic phenotype is associated with prostate cancer progression and aggressiveness: a role for monocarboxylate transporters as metabolic targets for therapy. J Pathol. 2015, 236(4):517–530.

[28] Torrano V, Valcarcel-Jimenez L, Cortazar AR, et al. The metabolic co-regulator PGC1alpha suppresses

prostate cancer metastasis. Nat Cell Biol. 2016, 18(6):645–656.

[29] Denkert C, Bucher E, Hilvo M, et al. Metabolomics of human breast cancer: new approaches for tumor typing and biomarker discovery. Genome Medicine 2012, 4(4):37.

[30] Hakimi AA, Reznik E, Lee CH, et al. An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Cancer Cell 2016, 29(1):104–116.

[31] Kerr EM, Gaude E, Turrell FK, et al. Mutant Kras copy number defines metabolic reprogramming and therapeutic susceptibilities. Nature 2016, 531(7592):110–113.

[32] Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT: 2016. Cell 2016, 166(1):21–45.

[33]Gandre-Babbe S, van der Blik AM. The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells. Mol Biol Cell2008, 19(6):2402–2412.

[34]Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochon-drial heterogeneity and dysfunction J Biol Chem2005, 280(28):26185–26192.

[35] Mills KM, Brocardo MG, Henderson BR. APC binds the Miro/Milton motor complex to stimulate transport of mitochondria to the plasma membrane Mol Biol Cell 2016, 27(3):466–482.

[36] Senft D, Ronai ZA. Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. CurrOpin Cell Biol2016, 39:43–52.

[37] Rehman J, Zhang HJ, Toth PT, et al. Inhibition of mitochondrial fission prevents cell cycle progression in lung cancer FASEB J 2012, 26(5):2175–2186.

[38] Fan S, Chen WX, Lv XB, et al. miR-483-5p determines mitochondrial fission and cisplatin sensitivity in tongue squamous cell carcinoma by targeting FIS1 Cancer Lett2015, 362(2):183–191.

[39] Ferreira-da-Silva A, Valacca C, Rios E, et al. Mitochondrial dynamics protein Drp1 is overexpressed in onco-cytic thyroid tumors and regulates cancer cell migration. PLoS One2015, 10(3):e0122308.

[40] Tian Y, Huang Z, Wang Z, et al. Identification of novel molecular markers for prognosis estimation of acute myeloid leukemia: over-expression of PDCD7, FIS1 and Ang2 may indicate poor prognosis in pretreatment patients with acute myeloid leukemia. PLoS One 2014, 9(1):e84150.

[41] Schafer ZT, Grassian AR, Song L, et al. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment. Nature 2009, 461(7260):109–113.

[42] Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. Nat Rev Cancer 2013, 13(4):227–232.

[43] Luo C, Lim JH, Lee Y, et al. A PGC1 α -mediated transcriptional axis suppresses melanoma metastasis. Nature 2016, 537(7620):422–426.

[44] Porporato PE, Payen VL, Perez-Escuredo J, et al. A mitochondrial switch promotes tumor metastasis. Cell Rep 2014, 8(3):754–766.

[45] Santidrian AF, Maysuno-Yagi A, Ritland M, et al. Mitochondrial complex I activity and NAD+/NADH balance regulate breast cancer progression. J Clin Invest 2013, 123(3):1068–1081.

[46] LeBleu VS, O Connell JT, Gonzalez Herrera KN, et al. PGC-1alpha mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis. Nat Cell Biol 2014, 16(10):992–1003, 1–15.

[47] Christen S, Lorendeau D, Schmieder R, et al. Breast Cancer-Derived Lung Metastases Show Increased Pyruvate Carboxylase-Dependent Anaplerosis. Cell Rep 2016, 17(3):837–848.

[48] Fan J, Ye J, Kamphorst JJ, et al. Quantitative flux analysis reveals folate-dependent NADPH production. Nature 2014, 510(7504):298–302.

[49] McDonald OG, Li X, Saunders T, et al. Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis. Nat Genet 2017, 49(3):367–376.

[50] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeo-stasis, and cancer. Cell 2015, 163(4):811–828.

[51] Nagaraj R, Gururaja-Rao S, Jones KT, et al. Control of mitochondrial structure and function by the Yorkie/YAP oncogenic pathway. Genes Dev 2012, 26(18):2027–2037.

[52] Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. Mol Cancer 2013, 12:86.

[53] Jung JU, Ravi S, Lee DW, et al. NIK/MAP3K14 regulates mitochondrial dynamics and trafficking to promote cell invasion. Curr Biol 2016, 26(24):3288–3302.

[54]Caino MC, Ghosh JC, Chae YC, et al. PI3K therapy reprograms mitochondrial trafficking to fuel tumor cell invasion. Proc Natl Acad Sci U S A 2015, 112(28):8638–8643.

[55] Catanzaro D, Gaude E, Orso G, et al. Inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase sensitizes cisplatin-resistant cells to death. Oncotarget 2015, 6(30):30102–30114.

[56] Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. Nat Rev Drug Discov 2014, 13(12):928–942.

[57] Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, et al. Oncogenic Kras Maintains Pancreatic Tumors through Regulation of Anabolic Glucose Metabolism. Cell 2012, 149(3):656–670.

[58] Hudson CD, Savadelis A, Nagaraj AB, et al. Altered glutamine metabolism in platinum resistant ovarian cancer. Oncotarget. 2016, 7(27):41637–41649.

[59] Viale A, Pettazoni P, Lyssiotis CA, et al. Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. Nature. 2014, 514(7524):628–632.

[60] Haq R, Shoag J, Andreu-Perez P, et al. Oncogenic BRAF regulates oxidative metabolism via PGC1alpha and MITF. Cancer Cell 2013, 23(3):302–315.

[61] Zhang G, Frederick DT, Wu L, et al. Targeting mitochondrial biogenesis to overcome drug resistance to MAPK inhibitors. J Clin Invest 2016, 126(5):1834–1856.

[62] Hensley CT, Faubert B, Yuan Q, et al. Metabolic Heterogeneity in Human Lung Tumors. Cell 2016, 164(4):681–694

[63] Sancho P,Burgos-Ramos E, Tavera A, et al. MYC/PGC-1alpha Balance Determines the Metabolic Phenotype and Plasticity of Pancreatic Cancer Stem Cells. Cell Metab 2015, 22(4):590–605.

[64] Allen E, Mieville P, Warren CM, et al. Metabolic Symbiosis Enables Adaptive Resistance to Anti-angiogenic Therapy that Is Dependent on mTOR Signaling. Cell Rep 2016, 15(6):1144–1160.

[65] Jimenez-Valerio G, Martinez Lozano M, Bassani N, et al. Resistance to Antiangiogenic Therapies by Metabolic Symbiosis in Renal Cell Carcinoma PDX Models and Patients. Cell Rep 2016, 15(6):1134–1143.



儿童腺病毒肺炎诊疗规范（2019 年版）节选

摘自《定向点金 2019 年 10 期》

人腺病毒（Human adenovirus, HAdV）肺炎（以下简称腺病毒肺炎）是儿童社区获得性肺炎中较为严重的类型之一，多发于 6 个月至 5 岁儿童，部分患儿临床表现重，肺外并发症多，重症病例易遗留慢性气道和肺疾病，是目前造成婴幼儿肺炎死亡和致残的重要原因之一，需要高度关注。为进一步加强医疗救治和临床管理，提高重症病例救治能力和规范化诊疗水平，国家卫生健康委和国家中医药局组织多学科专家，针对腺病毒肺炎制定本诊疗规范。

一、病原学

HAdV 属于哺乳动物腺病毒属，为无包膜的双链 DNA 病毒，1953 年由 Rowe 等首次发现。目前已发现至少 90 个基因型，分为 A-G 共 7 个亚属，不同型别 HAdV 的组织嗜性、致病力、流行地区等特性不同。HAdV 感染可引起多种疾病，包括肺炎、支气管炎、膀胱炎、眼结膜炎、胃肠道疾病及脑炎等。与呼吸道感染相关的 HAdV 主要有 B 亚属（HAdV-3、7、11、14、16、21、50、55 型），C 亚属（HAdV-1、2、5、6、57 型）和 E 亚属（HAdV-4 型）。腺病毒肺炎约占社区获得性肺炎的 4%-10%，重症肺炎以 3 型及 7 型多见，HAdV-7B 型是 2019 年我国南方发病地区主要流行株。

二、流行病学

人腺病毒感染潜伏期一般为 2-21 天，平均为 3-8 天，潜伏期末至发病急性期传染性最强。有症状的感染者和无症状的隐性感染者均为传染源。传播途径包括：

1. 飞沫传播：是呼吸道感染腺病毒的主要传播方式；
2. 接触传播：手接触被腺病毒污染的物体或表面后，未经洗手而触摸口、鼻或眼睛；
3. 粪口传播：接触腺病毒感染者的粪便。腺病毒肺炎最常发生于 6 个月至 5 岁，尤其是 2 岁以下儿童。患慢性基础疾病和免疫功能受损者（如器官移植、HIV 感染、原发性免疫缺陷等）更易发生重症。

三、发病机制

目前发病机制尚未完全阐明，认为与腺病毒本身以及诱发机体

的炎症反应有关，其引起的肺部和全身炎症反应较其他病毒更重，可发展为多脏器功能衰竭。腺病毒和炎性介质可引起支气管和细支气管黏膜水肿，充血，坏死脱落，坏死物阻塞管腔；同时引起黏液分泌增加，阻塞管腔。支气管和细支气管周围以及管壁、肺泡壁、肺泡间隔和肺泡腔内有中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润。严重者可破坏弹力纤维、软骨和平滑肌，使气道失去正常结构。

四、临床表现和实验室检查

（一）临床表现

起病急，常在起病之初即出现 39℃ 以上的高热，可伴有咳嗽、喘息，轻症一般在 7-11 天体温恢复正常，其他症状也随之消失。重症患儿高热可持续 2-4 周，以稽留热多见，也有不规则热型，一些患儿最高体温超过 40℃。呼吸困难多始于病后 3-5 天，伴全身中毒症状，精神萎靡或者烦躁，易激惹，甚至抽搐。部分患儿有腹泻、呕吐，甚至出现严重腹胀。少数患儿有结膜充血、扁桃体有分泌物。体格检查肺部细湿啰音多于 3 天后出现，可伴有哮鸣音。重症患儿一般情况差，面色苍白或发灰，精神萎靡或者烦躁，容易激惹，呼吸增快或困难，口唇发绀，鼻翼扇动，三凹征明显，心率增快，可有心音低钝，肝脏肿大，意识障碍和肌张力增高。

（二）并发症

1. 呼吸衰竭。表现为气促、鼻翼扇动、三凹征、喘憋及口唇发绀，血氧饱和度（ SpO_2 ） $< 90\%$ ， $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ ， $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$ 。
2. 急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。以顽固性低氧血症为特征，缺氧症状用鼻导管或面罩吸氧等常规氧疗方法无法缓解；影像学为双肺弥漫性渗出，肺部有细湿啰音；血气分析早期多为不同程度的低氧血症和呼吸性碱中毒，随着病情加重， PaO_2 / FiO_2 进行性下降，由于 ARDS 晚期无效腔通气增加，出现 CO_2 潴留，表现为呼吸性酸中毒。
3. 纵隔气肿或皮下积气。易发生于黏液栓形成塑型以及坏死物阻塞气道的患儿或合并哮喘的患儿，呼吸困难加重或存在顽固性低氧血症者应考虑。
4. 胃肠功能障碍。可出现腹泻、呕吐，严重时出现中毒性肠麻痹和胃肠衰竭。可并发消化道出血，出血量一般不大。

5. 中毒性脑病或脑炎。表现为一般情况差，精神萎靡，或嗜睡、易激惹，有时烦躁与萎靡相交替，重者出现惊厥及昏迷。

6. 脓毒症。腺病毒可引起病毒性脓毒症，除引起肺部严重感染和损伤外，还可引起肺外器官损伤和功能障碍。当循环、神经、血液、消化等肺外系统功能障碍时需考虑合并脓毒症的可能，病死率可显著增加。

7. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）。又称噬血细胞综合征。患儿多于高热 7-10 天后出现外周血二系或三系细胞减少，可伴有脾肿大，血清铁蛋白升高 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ，骨髓、脾或淋巴结活检可见噬血细胞现象，NK 细胞活性降低或缺乏，高甘油三酯（TG）血症（ $TG \geq 3.0\text{nmol/L}$ ）和 / 或低纤维蛋白原血症（纤维蛋白原 $\leq 1.5\text{g/L}$ ）及血浆可溶性 CD25（可溶性 IL-2 受体） $\geq 2400\text{U/ml}$ 等 8 条诊断标准中的任意 5 条。但需注意与骨髓抑制及肝功能损伤等所致表现相鉴别。

（三）实验室检查

1. 血液常规和生化检查。

- （1）血常规。白细胞可正常、升高或下降。
- （2）C 反应蛋白（CRP）。可正常或升高，HAdV-3 型感染儿童的血清 CRP 水平较其他型更高。
- （3）降钙素原（PCT）。重症患儿 PCT 可 $> 0.5\text{mg/ml}$ 。
- （4）其他。HAdV-7 型易出现贫血、血小板减少和肝肾功能受损。合并心肌损伤者肌酸磷酸激酶同工酶、肌钙蛋白或肌红蛋白升高，危重患儿更明显。一般轻型腺病毒肺炎的炎症反应不突出，白细胞计数正常或降低，以淋巴细胞分类为主，CRP 正常。而重症腺病

毒肺炎的炎症反应强烈，在病程中常见白细胞计数升高并以中性粒细胞为主，CRP 和 PCT 升高，但起病初期 3 天内，一般白细胞计数和 CRP 正常，而 PCT 可升高。

2. 病原学检查。

- （1）病毒分离和血清学鉴定。传统的病毒分离和血清分型方法虽是诊断腺病毒的金标准，但不适于临床早期诊断。

- （2）抗原检测。针对腺病毒衣壳六邻体抗原进行检测，多采用免疫荧光方法，标本为鼻咽抽吸物、鼻咽拭子、痰液及肺泡灌洗液，发病 3-5 天内检出率最高，重症病例 2-3 周仍可阳性。

- （3）PCR 检测。比传统的病毒培养和病毒抗原检测敏感性更高，标本为鼻咽拭子或痰液、支气管肺泡灌洗液等。实时定量 PCR 可对病毒进行定量分析，帮助预测病情严重程度。

- （4）其他方法。宏基因组测序在诊断腺病毒感染以及分型方面具有优势，但价格昂贵，结果需要专业人员判定，不推荐常规开展。该方法主要用于特殊人群如合并基础疾病、免疫缺陷病、其他方法检测阴性或病情危重以及混合感染需尽早明确病原的患儿，结果判断必须结合临床。

（四）影像学表现

1. 胸部 X 线表现。早期两肺纹理增多、毛糙，双肺中内带明显，于病程 3-7 天出现片状影，以小片状融合多见，进一步进展可表现为大片病变。肺门致密增宽，多为双侧或以肺实变侧较重。部分

患儿合并胸腔积液、气胸、纵膈气肿和皮下气肿。少数心影轻度增大。

2. 胸部 CT 表现。由于胸部 CT 分辨率高，对病变的发现、性质、部位、大小等识别方面明显优于普通 X 线摄片，为诊断、病情评估及判断预后的主要手段。当胸部 X 线改变与呼吸困难等表现不平行时，应当及时行 CT 检查。以肺气肿和多肺叶受累的肺实变为主要特征，急性期肺实变多以双肺团簇状影为主，向心性分布，实变密度较高，多数实变影中可见支气管充气征，增强后强化较均匀。部分患儿以肺不张为主，也有一些患儿主要表现为大、小气道（细支气管）的炎症，包括充气不均匀、磨玻璃影、马赛克征、小叶中心性结节、树芽征、支气管壁增厚、支气管扩张、支气管分支增多等。可合并气胸、纵膈气肿和皮下气肿。

五、诊断

根据流行病学史、临床和影像学表现以及腺病毒病原学进行诊断。强调在病原学诊断之前根据临床表现对本病进行早期识别，并及时进行病原学检查，采取隔离措施以及恰当的经验性治疗。若当地有腺病毒感染病例，高热持续 3 天以上、面色苍白、精神反应差、肺部有啰音、心率增快，应当高度警惕本病的可能，尽早行病原学检查，以早期诊断。

（一）重症病例的早期识别

根据临床特征、影像学表现以及实验室检查，早期识别或预测重症病例。

1. 临床特征。合并基础疾病包括慢性心肺疾病、移植后或免疫功能低下、营养不良、神经发育障碍和肌肉病变等患儿；早产儿及小于 3 个月以下婴幼儿；高热 3-5 天以上，伴有精神萎靡、面色发灰、肝脏明显肿大、低氧血症；持续喘息；双肺密集湿性啰音和哮鸣音。
2. 影像学表现。肺部阴影进展迅速，双肺多灶实变；双肺以细支气管炎为主，伴或不伴肺不张；有大叶肺不张或气肿。
3. 实验室检查。白细胞明显升高或降低，血小板下降，中度以下贫血，CRP 和 PCT 明显升高，白蛋白降低，铁蛋白和乳酸脱氢酶明显升高。

（二）塑型支气管炎的识别

塑型支气管炎是引起呼吸衰竭、气胸、纵隔和皮下气肿的主要原因，可危及生命。表现为呼吸困难，喘息，鼻扇和三凹征，患侧呼吸音减低，可有哮鸣音，危重者出现沉默胸，影像学表现为肺不张或气肿，伴黏液栓征，支气管镜检查可见支气管树样塑型。

（三）闭塞性支气管炎 / 细支气管炎的预测

持续喘息，尤其存在个人或家族过敏史；双肺以细支气管炎为主，伴或不伴大气道炎症和肺不张；机械通气治疗；存在混合感染；支气管镜下可见黏液栓阻塞管腔。

六、鉴别诊断

- （一）细菌性肺炎。喘息少见，影像学多合并胸膜积液和脓胸，一般病初 3 天内外周血白细胞和中性粒细胞明显升高，血、胸水和痰液细菌培养可阳性。

- （二）肺炎支原体肺炎。年龄多在 3 岁以上，一般无面色差、精神萎靡和肝肿大表现，多无双肺啰音，病初 PCT 常不升高。



服务之星——颜娜

供稿 样本处理组 苏琳

颜娜，是检验科样本处理组一名普通的采血技术人员。2016年进入检验科工作至今，三年的采血生涯使她深深地体会到要做一名合格优秀的护理工作，不仅是简单完成工作中的采血操作，还要有无私奉献，全心全意，不断学习的精神！所以她一直把“一切服务于病人”当成自己的座右铭，对病人细心，耐心，态度和蔼，竭尽全力，以自己扎实的理论知识和娴熟的操作技能为病人提供最满意的服务。

在日常工作中，颜娜老师的主动服务意识强，她从身边小事一点一滴做起，换位思考，真情服务，热情奉献，让采血这一让人感到害怕的动作温馨化……另外，她还非常注重业务学习，通过各种渠道不断地提高自己。利用工作之余不停地学习新技术新知识，强化自己的业务技能水平，全心全意地为病人服务，她始终坚信“健康所系，生命相托”，从穿上白大褂的那一刻起，她就肩负起一个医务工作者的重大责任，一丝不苟地履行着“白衣天使”这一光荣而又神圣的使命。

记得有一次，有一个孩子在经过检验科时突然抽搐倒地，口吐白沫……，患儿的父母见此症状急得手足无措地抱着孩子哭。颜娜见状，立即飞奔上去，抱过患儿就往急诊抢救室跑，并以最快速度跑到抢救室，与抢救医生一起让患儿得到了最快的救治。看着熟睡中的患儿，她的父母握着杨老师的手感激地说道：“谢谢你救了我们的孩子……”。颜娜微笑着说：“主要救你的是这里的每一位医生护士，这都是我们应该做的，只要孩子没事了就好……”。

我院检验科负责样本处理组是全国独一无二的采血队伍，不仅要负责门诊病人的标本采集、确认、离心分送、分析后的标本处理等，还要 24 小时不间断地为住院病人服务。工作强度和压力是可想而知的，但颜娜一切都以病人利益为重，不计较个人得失和感受，兢兢业业，任劳任怨，不仅能很好地完成自己的所有工作，还带动着年轻员工积极向上，在科室里到处都能听到对她的表扬声，她用实际行动证明了自己无愧于“服务之星”的光荣称号。

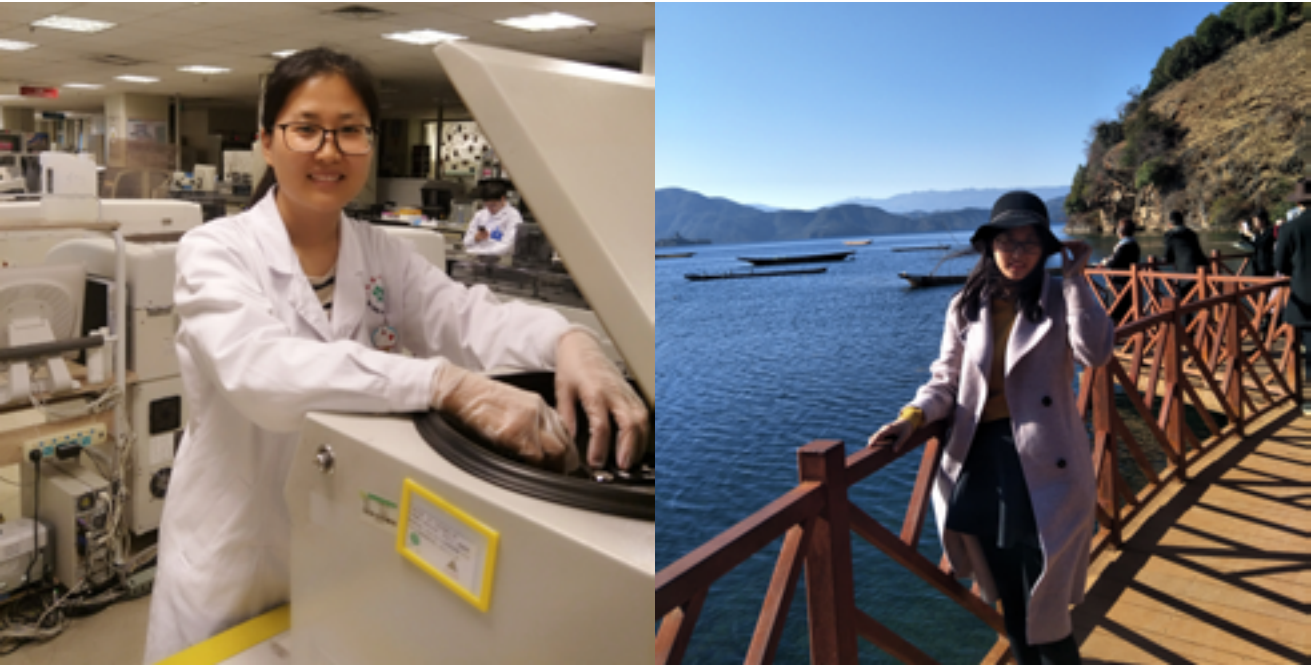


图 40 颜娜老师的工作照和生活照

2019 年第二季度（4-6 月）
主要分离菌耐药率通报——华西院区

供稿 微生物组 周伟 旷凌寒

为指导临床合理使用抗生素，现将 2019 年第二季度（4-6 月）医院华西院区主要病原菌分离率和耐药率通报如下：

一、细菌分离情况：

2019 年 4-6 月，华西院区共分离病原菌 1007 株，其中专性厌氧菌 150 株，占 14.0%；需氧革兰阴性杆菌 409 株，占 40.3%；需氧革兰阳性球菌 295 株，占 20.3%；真菌 97 株，占 9.6%；其它菌（解脲脲原体 / 肺炎支原体 / 分枝杆菌）56 株，占 5.6%。与上一季度相比，构成比变化不大。分离率前十位的细菌 / 真菌分别是：流感嗜血菌 158 株（16.4%）；金黄色葡萄球菌 74 株（7.2%）；大肠埃希菌 73 株（7.1%）；表皮葡萄球菌 60 株（5.8%）；肺炎克雷伯菌 48 株（4.7%）；白色假丝酵母菌 44 株（4.3%）；疮疱丙酸杆菌 43 株（4.2%）；肺炎链球菌 37 株（3.6%）；光滑念珠菌 36 株（3.5%）；粪肠球菌 26 株（2.5%）；尿肠球菌 26 株（2.5%）。

二、主要病区前五位分离菌分布：

病区 \ 病原菌	1	2	3	4	5
妇科 （44 株）	大肠埃希菌 （9 株）	表皮葡萄球菌 （8 株）	粪肠球菌 （7 株）	金黄色葡萄球菌 （5 株）	脆弱拟杆菌 （4 株）
产科 （155 株）	疮疱丙酸杆菌 （25 株）	大肠埃希菌 （15 株）	粪肠球菌 （12 株）	阴道加德纳菌 （11 株） 白色念珠菌 （11 株）	惰性乳杆菌 （6 株） B 群链球菌 （6 株） 阴沟肠杆菌 （6 株）
新生儿科 （59 株）	解脲脲原体 （12 株）	大肠埃希菌 （11 株）	金黄色葡萄球菌 （8 株）	表皮葡萄球菌 （7 株）	阴沟肠杆菌 （5 株）
感染儿科 （44 株）	沙门菌属 （16 株）	肺炎链球菌 （5 株）	金黄色葡萄球菌 （4 株） 肺炎克雷伯菌 （4 株）	流感嗜血菌 （3 株） 大肠埃希菌 （3 株）	尿肠球菌 （2 株）
儿科 ICU （57 株）	流感嗜血菌 （11 株）	肺炎克雷伯菌 （10 株）	金黄色葡萄球菌 （9 株）	大肠埃希菌 （5 株） 鲍曼不动杆菌 （5 株）	肺炎链球菌 （4 株）
急诊儿科 （142 株）	流感嗜血菌 （73 株）	肺炎链球菌 （13 株） 金黄色葡萄球菌 （13 株）	沙门菌属 （7 株） 卡它莫拉菌 （7 株）	肺炎克雷伯菌 （5 株） 阴沟肠杆菌 （5 株）	大肠埃希菌 （3 株）

三、病原菌临床标本来源：

痰及呼吸道标本 344 株，占 34.2 %；全血 108 株，占 10.7%；生殖道标本 213 株，占 21.2%；脓 30 株，占 3.0%；尿液 39 株，占 3.9%；脑脊液、胸腹水 24 株，占 2.4%；创面分泌物 35 株，占 3.5%；大便 35 株，占 3.5%；其它种类标本 179 株，占 17.8%。

四、主要分离菌耐药率：

1. 流感嗜血菌（151 株）：第 2 季度分离的流感嗜血菌 92.7% β 内酰胺酶阳性；氨苄西林耐药率为 92.7%；阿莫西林 / 克拉维酸、利福平、头孢噻肟的耐药率分别为 2.0%、0%、0.0%；对头孢克洛、头孢呋辛的耐药率分别为 40.4%、33.8%；复方磺胺耐药率为 82.1%；氯霉素耐药率为 4.0%；四环素耐药率为 3.3%。

2. 金黄色葡萄球菌（60 株）：青霉素耐药率 91.7%；苯唑西林耐药率（MRSA）为 30.0%；红霉素耐药率 61.7%；克林霉素耐药率 60.0%；复方磺胺耐药率 18.3%；莫西沙星、左氧氟沙星、环丙沙星耐药率分别为 1.7%、8.3%、8.3%；对万古霉素、利奈唑胺、利福平、替加环素无耐药。

3. 大肠埃希氏菌（54 株）：大肠埃希菌产 ESBL 率 50.0%；对碳青酶烯类药物（厄它培南、亚胺培南、美罗培南）耐药率 3.7%；阿米卡星 3.7%、呋喃妥因 3.7%；哌拉西林 / 他唑巴坦 3.7%；头

孢哌酮 / 舒巴坦 5.8%；氨苄西林 / 舒巴坦 42.3%；对头孢菌素类抗生素的耐药率分别为：头孢曲松 51.9%、头孢他啶 25.0%、头孢吡肟 7.7%；单酰胺类氨曲南耐药率为 36.5%；头霉素类头孢替坦 3.7%、头孢西丁 5.6%；喹诺酮类环丙沙星及左氧氟沙星耐药率分别为 26.9%及 21.2%，复方磺胺耐药率为 44.4%。

4. 肺炎克雷伯菌（40 株）：肺炎克雷伯菌产 ESBL 率 48.5%；对碳青酶烯类药物（厄它培南、亚胺培南、美罗培南）耐药率为 15.0%；阿米卡星 2.5 %、呋喃妥因 9.1%；哌拉西林 / 他唑巴坦 23.5%；头孢哌酮 / 舒巴坦 22.5%；氨苄西林 / 舒巴坦 48.5%；对头孢菌素类抗生素的耐药率分别为：头孢曲松 48.5%、头孢他啶 41.2%、头孢吡肟 26.5%；单酰胺类氨曲南耐药率为 47.1%；头霉素类头孢替坦 15.2%、头孢西丁 25.0%；喹诺酮类环丙沙星及左氧氟沙星耐药率分别为 17.6%及 17.6%，复方磺胺耐药率为 17.5%。

5. 肺炎链球菌（35 株）：根据标本来源，分别按照脑脊液及非脑脊液折点判读，肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 5.7%；头孢噻肟的耐药率 0.0%；万古霉素、利奈唑胺、利福平的耐药率为 0.0%；红霉素、克林霉素的耐药率分别为 91.4%、91.4%；复方磺胺 57.1%；四环素 22.9%；氯霉素 5.7%；左氧氟沙星 0.0%；奎奴普汀 / 达福普汀 0.0%；泰利霉素 0.0%；莫西沙星 0.0%。

二、主要病区前五位分离菌分布：

病区 \ 病原菌	1	2	3	4	5
妇科 (31 株)	大肠埃希菌 (13 株)	金黄色葡萄球菌 (6 株)	专性厌氧菌 (4 株)	肠球菌属 (3 株)	咽峡炎链球菌 (2 株)
					白念珠菌 (2 株)
产科 (155 株)	疮疱丙酸杆菌 (25 株)	大肠埃希菌 (15 株)	粪肠球菌 (12 株)	阴道加德纳菌 (11 株) 白色念珠菌 (11 株)	惰性乳杆菌 (6 株)
					B 群链球菌 (6 株) 阴沟肠杆菌 (6 株)
新生儿科 (46 株)	大肠埃希菌 (5 株) 金黄色葡萄球菌 (5 株)	表皮葡萄球菌 (4 株) 鲍曼不动杆菌 (4 株)	屎肠球菌 (3 株) 流感嗜血杆菌 (3 株)	粪肠球菌 (2 株) 肺炎克雷伯菌 (2 株)	粘质沙雷菌 (1 株)
					B 群链球菌 (1 株) 阴沟肠杆菌 (1 株)
感染儿科 (54 株)	流感嗜血菌 (20 株)	金黄色葡萄球菌 (7 株)	屎肠球菌 (6 株)	肺炎链球菌 (4 株)	卡它莫拉菌 (3 株)
					大肠埃希菌 (3 株)
儿科 ICU (47 株)	流感嗜血菌 (12 株)	肺炎克雷伯菌 (8 株)	金黄色葡萄球菌 (4 株)	肺炎链球菌 (3 株) 卡它莫拉菌 (3 株)	大肠埃希菌 (2 株)
					产酸克雷伯菌 (2 株)
急诊儿科 (132 株)	流感嗜血菌 (73 株)	金黄色葡萄球菌 (17 株)	肺炎链球菌 (13 株)	沙门菌属 (8 株)	卡它莫拉菌 (5 株)

三 主要分离菌耐药率：

痰及呼吸道标本 368 株，占 43.1%；生殖道标本 294 株，占 34.5%；脓 9 株，占 1.1%；尿液 42 株，占 4.9%；创面分泌物 3 株，占 0.4%；大便 11 株，占 1.3%；其它种类标本 126 株，占 14.8%。

四 主要分离菌耐药率：

1. 流感嗜血菌（176 株）：第 2 季度分离的流感嗜血菌 91.5% β 内酰胺酶阳性；氨苄西林耐药率为 91.5%；阿莫西林 / 克拉维酸、利福平、头孢噻肟的耐药率分别为 2.3%、0.6%、0.6%；对头孢克洛、头孢呋辛的耐药率分别为 34.7%、28.4%；复方磺胺耐药率为 81.8%；氯霉素耐药率为 2.3%；四环素耐药率为 4.0%。

2. 大肠埃希氏菌（56 株）：大肠埃希菌产 ESBL 率 50.9%；对碳青酶烯类药物（厄它培南、亚胺培南、美罗培南）耐药率 1.8%；阿米卡星 0.0%、呋喃妥因 3.6%；哌拉西林 / 他唑巴坦 3.6%；头孢哌酮 / 舒巴坦 1.9%；氨苄西林 / 舒

巴坦 50.9%；对头孢菌素类抗生素的耐药率分别为：头孢曲松 52.7%、头孢他啶 30.4%、头孢吡肟 17.9%；单酰胺类氨曲南耐药率为 30.4%；头霉素类头孢替坦 1.8%、头孢西丁 5.6%；喹诺酮类环丙沙星及左氧氟沙星耐药率分别为 46.4%及 44.6%，复方磺胺耐药率为 44.6%。

3. 金黄色葡萄球菌（49 株）：青霉素耐药率 89.8%；苯唑西林耐药率（MRSA）为 40.8%；红霉素耐药率 59.2%；克林霉素耐药率 55.1%；复方磺胺耐药率 2.0%；莫西沙星、左氧氟沙星、环丙沙星耐药率分别为 0.0%、0.0%、0.0%；对万古霉素、利奈唑胺、利福平、替加环素无耐药。

4. 肺炎链球菌（35 株）：根据标本来源，分别按照脑脊液及非脑脊液折点判读，肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 5.8%；头孢噻肟的耐药率 2.9%；万古霉素、利奈唑胺、利福平的耐药率为 0.0%；红霉素、克林霉素的耐药率分别为 97.1%、94.3%；复方磺胺 62.9%；四环素 25.7%；氯霉素 2.9%；左氧氟沙星 0.0%；奎奴普汀 / 达福普汀 0.0%；泰利霉素 0.0%；莫西沙星 0.0%。

2019 年第二季度（4-6 月）
主要分离菌耐药率通报——锦江院区

供稿 微生物组 周伟 旷凌寒

为指导临床合理使用抗生素，现将 2019 年第二季度（4-6 月）医院锦江院区主要病原菌分离率和耐药率通报如下：

一、细菌分离情况：

2019 年 4-6 月，锦江院区共分离病原菌 853 株，其中专性厌氧菌 119 株，占 14.0%；需氧革兰阴性杆菌 351 株，占 41.1%；需氧革兰阳性球菌 228 株，占 26.7%；真菌 105 株，占 12.3%；其它菌（解脲脲原体 / 肺炎支原体 / 分枝杆菌）50 株，占 5.9%。与上一季度相比，构成比变化不大。分离率前十位的细菌 / 真菌分别是：流感嗜血菌 188 株（21.8%）；大肠埃希菌 63 株（7.3%）；B 群链球菌（无乳链球菌）58 株（6.7%）；白念珠菌 55 株（6.4%）；金黄色葡萄球菌 52 株（6.0%）；疮疱丙酸杆菌 45 株（5.2%）；肺炎链球菌 39 株（4.5%）；肺炎克雷伯菌 23 株（2.7%）；粪肠球菌 22 株（2.5%）；光滑念珠菌 21 株（2.4%）。



紧急抢救时 ABO 血型不相同血小板输注专家共识

供稿：血库组（摘自上海市医学会输血专科分会上海市临床输血质量控制中心）

血小板输注是预防和治疗血小板减少或血小板功能缺陷所致出血症状的主要措施，也是当今临床血液病、肿瘤和外科手术等的重要支持疗法。自 20 世纪 50 年代发现了血小板膜上的 A、B 抗原，以及 1965 年 Aster 提出血小板 ABO 不相容输注患者的血循环中血小板恢复程度低于同型输注的患者以来，血小板治疗性输注已有 50 多年的历史，目前全世界每年的血小板输注量已达 1000 万 U。

1 血小板相容性输注的国内外指南

我国卫生部 2000 年发布的《临床输血技术规范》中《成分输血指南》指出：输注手工分离制备的浓缩血小板时应做交叉配血试验；输注机采（单采）浓缩血小板时应与 ABO 血型同型。其中并未涉及血小板 ABO 相容性输注，但由于血小板资源匮乏、供应量有限、临床紧急输注的不确定性以及血小板保存期短、寻找 1 个与患者的 HLA 和 HPA 相配和 ABO 相合的献血者相当困难等原因，在一些紧急或特殊情况下，要保证血小板 ABO 同型输注常遇到难以克服的困难。而国际上发达国家颁布的血小板输注指南中则基本包含了血小板的相容性输注规则，允许当 ABO 血型相合血小板供不应求时，可以输注 ABO 血型不同的血小板。

1.1 英国血液学标准委员会颁布的《血小板输血指南》建议

在 ABO 同型血小板无法供应时，可接受 ABO 血型不同的血小板；将 O 型血小板用于其他血型患者时，应做抗体检测，并确定不含有高效价的抗 -A 和抗 -B；在输血实践中，输注 ABO 不同型血小板是可以接受的；特别是当血小板供应匮乏、HLA 最佳匹配而 ABO 血型不匹配时，可以使用 ABO 不同型血小板。

1.2 美国新英格兰地区《血液成分输注指南》建议如果无法得到与 ABO 血型相合的血小板，输注 ABO 血型不同的血小板也能取得较好的临床效果；在这种情况下，虽然同时输注了大量与 ABO 血型不同的血浆，血浆蛋白会导致受血者的抗球蛋白试验阳性，却罕见红细胞溶血反应的发生。

1.3 美国《新生儿和婴儿血小板输注》美国病理学家和 AABB 专家认为，紧急情况下的 ABO 不同型输注是安全的；就婴儿来说，没有 ABO 同型血小板可供输注时，尽量选择血浆量少的不同型血小板，可以减少溶血发生的可能。

1.4 英国《新生儿与儿童输血指南》建议新生儿、小儿急性出血需要输注血小板时，应尽量选择血浆相容（即存在次侧相容）的血小板。

由于 A2 亚型供血者的血小板表面基本不含 A 抗原，其适合作为 A 与 O 型个体的血小板供血者，不仅有利于增高

血小板储备量，而且便于 HLA 相合血小板的选择。挪威已正式将 A2 亚型供血者定义为“万能血小板供者”。当 O 血型受（血）者接受 ABO 血型非同型移植（输血）时，亦可输注 A2 亚型血小板。

2 ABO 血型不同的血小板输注分类

ABO 血型不相同的血小板输注可以分为主侧 ABO 血型不相容的血小板输注、次侧 ABO 血型不相容的输注和同时存在主次侧不相容的输注 3 类。

3 推荐使用 ABO 血型不相同的血小板输注的原则

血小板输注应首选与受血者 ABO 和 RhD 血型同型血小板，由于血小板供应有限、保存期短和血小板输注的不确定性等因素，临床输血实践中，可以接受 ABO 血型不相同的血小板输注。为减少人工分离制备的浓缩血小板中红细胞的输入，建议在输注 ABO 血型不合血小板时使用单采血小板。

3.1 哪些情况推荐使用 ABO 不同型的单采血小板输注

- 1) ABO 同型血小板供应短缺、临床紧急需要血小板输注；
- 2) 患者血型难以判断；
- 3) HLA 配型相合而 ABO 血型不相合时，HLA 配型为首选。

3.2 输注 ABO 不同型的单采血小板注意事项

1) 含高效价抗 -A、抗 -B 的 O 型单采血小板输注给其他血型患者时可能引起溶血，建议使用抗 -A、抗 -B 效价 ≤ 64 的 O 型单采血小板；但目前尚无公认的检测高效价抗 -A、抗 -B 的试验方法，也无明确的实验室操作指南，临床使用时应注意；

2) 血小板表面缺乏 Rh 抗原，Rh 阴性患者可输注 Rh 阳性的单采血小板，但应避免使用 Rh 阳性的浓缩血小板。

3.3 成人和儿童输注 ABO 不同型单采血小板时推荐采用不同的规则

- 1) 成人和较大儿童（建议 ≥ 6 岁）采用主侧相容的 ABO 不同型单采血小板；
- 2) 较小儿童（建议 < 6 岁）和婴儿采用次侧相容的 ABO 不同型单采血小板（见表 1）。

表 1 成人与儿童输注 ABO 血型不同单采血小板的选择原则

	选择原则	成人和较大儿童血小板	较小儿童和婴儿血小板
受血者 O 血型	首选	O	O
	次选	A	A 或 B 或 AB
受血者 A 血型	首先	A	A
	次选	O	AB
受血者 B 血型	首选	B	B
	次选	A 或 O	AB
受血者 AB 血型	首选	AB	AB
	次选	A	A

3.4 接受 ABO 血型不同的单采血小板输注前告知事项

使用 ABO 血型不同的单采血小板输注，具有一定止血效果，但同时存在一定风险，必须告知患者或监护人，风险包括但不限于：

1) 血小板输注无效可能，无法起到止血效果；

2) 供者血浆中存在的 ABO 血型抗体可能引起急性溶血反应，如发热、腹痛、尿色深、红等；也有可能引起抗球蛋白试验阳性。

3) 其他与同型输注一样的输血风险，如感染、HIV、梅毒、传染性肝炎等。

4 ABO 血型不同的单采血小板输注指征

在紧急抢救患者生命，必须接受血小板输注治疗时，如因客观条件所限，患者无法输注 ABO 同型血小板而必须接受 ABO 不同型输注时，其输注指征同接受 ABO 同型血小板输注指征。

5 ABO 血型不同的单采血小板输注禁忌症

此禁忌症与接受 ABO 同型血小板输注禁忌症相同。

5.1 血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

- 1) 血小板输注可促进血栓形成，加重病情；
- 2) 患者只有在有威胁生命的出血发生时，才可输注血小板，否则不应输注任何血小板制剂。

5.2 肝素诱导血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 是药物诱导的免疫性血小板减少症，输注血小板可导致急性动脉血栓，不宜输注血小板。

5.3 特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 患者体内存在的血小板自身抗体不仅可以破坏自身和大多数供者的血小板，而且还阻碍自身血小板的生成。输入的血小板在 ITP 患者体内存活时间明显缩短，甚至发生 ITP 患者输注血小板后的血小板计数不升反降，故 ITP 患者不可能用输注血小板来达到血小板计数的提高。ITP 患者只有在下列情况下才可输注血小板：

- 1) 脾切除治疗手术前或手术过程中发生严重、不可控制的出血；
- 2) PLT < 20 × 10⁹/L 并伴有严重出血，可能危及生命。

6 ABO 血型不同的单采血小板输注后疗效评估

此评估方法与接受 ABO 同型血小板输注后疗效评估相同。目前临床判断的依据主要有血小板恢复百分率 (percent platelet recovery, PPR) 和输注后血小板计数纠正增加指数 (corrected count increment, CCI) 以及患者临床出血状况的改善。血小板输注后患者出血症状改善程度不易量化，故以 PPR 和 CCI 作为量化的判断依据。

6.1 PPR 计算公式 PPR(%)=(输后 PLT- 输前 PLT) × 血容量 (L)/ 输注血小板总数 × 2/3。输注后 1h 30% < PPR < 60% 或输注后 24h 20% < PPR < 50%, 为输注有效；输注后 1h PPR < 30% 或输注后 24h 的 PPR < 20%, 为输注无效。

6.2 CCI 计算公式 = (输后 PLT- 输前 PLT) × 体表面积

(m2)/ 输入血小板总数 (×1011)[体表面积 =0.0061× 身高 (cm)+0.0128× 体重 (kg)-0.1529]。

输注后 1h CCI > 7.5×IO9/L 或输注后 24h CCI > 4.5×IO9/L 为输注有效。

7 ABO 血型不同的单采血小板输注后监测

接受 ABO 血型不同的单采血小板输注，具有一定风险，输注

前后可监测但不限于以下指标：血清总胆红素、血清间 接胆红素、血清游离血红蛋白、尿胆红素、直接抗球蛋白试验等。其他监测指标与同型单采血小板输注相同。

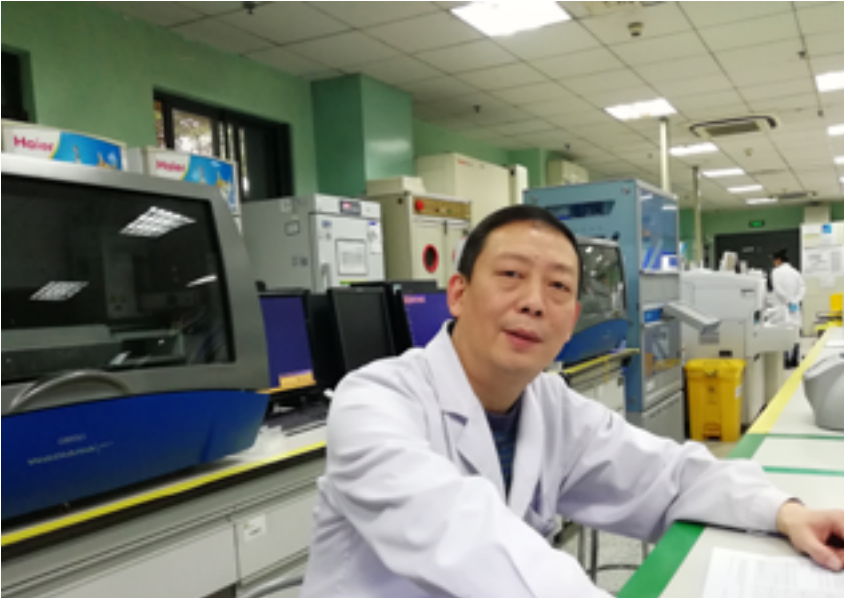
8 临床输血实践证明输注 AB0 血型不相同的单采血小板对于挽救急性血小板减少引起的危及生命的出血患者可以取得良好的临床效果。



（**奖励规则：**请将本页英文单词或词组翻译成中文，正确翻译率≥ 95% 即可带着杂志或本页复印件到检验科领取奖品。领奖联系人：刘老师，联系电话：85501201）

pseudomonas aeruginosa
fire extinguisher
pulmonary tuberculosis
EQA (external quality assessment)
occupational exposure
capability assessment
waived tests
vaccine
annual
hemoglobin
semiannual
calibrator
calibration
rheumatoidfactor
ClinicalLaboratory
QC(quality control)
QA(quality assurance)
QI (quality improvement)
pre-analytic
analytic
post-analytic
Quality Indicators
Patient Identification
biopsy
emergency
hemostasis

immunesystem
rheumatoidarthritis
Specimen Acceptability
Corrected Reports
aseptic operation
precision medicine
Anatomic Pathology
Benchtop Reference Guides
Clinical Pathology
molecular diagnosis
macroscopic assessment
viral infections
histopathology
parasitic infections
fungal infections
bacterial infections
Chemistry
hematology
patterns of inflammation
cytopathology
autopsy pathology
dermatopathology
surgical pathology
medical technologists
methodologies
Stat Testing



封底人物：朱凯 老师

朱凯，主管检验师，从事临床检验工作二十多年，长期致力临床输血及相关各项检测，参与临床学生、规培生教学工作，对特殊血型，疑难输血、免疫性血型抗体鉴定及新生儿溶血病检测等临床工作具有丰富经验。

检验通讯读者问卷调查

感谢您对《检验通讯》的关注与支持,为把通讯的每一个栏目办得有声有色,我们真诚地希望您在阅读本刊后填写如下问卷。
您的宝贵意见和建议将推动我们不断进步,为您呈现一份更加优秀的通讯期刊,同时也希望本刊能在您的工作和学习中助您一臂之力。谢谢您的合作!

读者评刊

1 您阅读本期《检验通讯》主要想获得哪个专题的信息?

☐ 科室动态; ☐ 检验与临床; ☐ 检验动态; ☐ 文献交流; ☐ 检验风采;

☐ 细菌耐药监测; ☐ 输血园地; ☐ 医学英语;

2 您最关注本期《检验通讯》的哪些栏目?

☐ 科室动态; ☐ 检验与临床; ☐ 检验动态; ☐ 文献交流; ☐ 检验风采;

☐ 细菌耐药监测; ☐ 输血园地; ☐ 医学英语;

3 您认为《检验通讯》需要改进的地方有哪些?

☐ 封面; ☐ 内容; ☐ 版面设置; ☐ 排版设计

4 您是否希望继续收到《检验通讯》?

☐ 是; ☐ 否

5 您希望检验通讯增加的其他栏目和内容? 您的其他意见和建议?

阅读习惯调查

1 您获取专业信息的主要方式有?

☐ 专业杂志 / 报纸; ☐ 专业网站; ☐ 医学图书馆 / 网页; ☐ 学术会议;

☐ 其他请注明 _____

2 您经常阅读的专业杂志有:

☐ 中华儿科杂志; ☐ 中华妇产科杂志; ☐ 中华检验医学杂志; ☐ 临床检验杂志;

☐ 中华医院感染杂志; ☐ 四川大学学报(医学版); ☐ 中国寄生虫学与寄生虫病杂志;

☐ 其他请注明 _____

3 您认为哪一级以上的杂志对你的专业最有帮助?

☐ 省级期刊以上; ☐ 统计源期刊以上; ☐ 核心期刊以上; ☐ MEDLINE、SCI 以上

请将填写完的调查表沿裁剪线扯下,投至“检验科意见箱”(检验科“血标本接收窗口”旁)

联系电话: 85501543; E-Mail: hxeyjtx@163.com; 新浪微薄 @ 四川大学华西第二医院检验科



请
沿
虚
线
剪
下