

综上所述,坦索罗辛在治疗输尿管下段结石方面较硝苯地平、消旋山莨菪碱具有更佳临床疗效,而硝苯地平与消旋山莨菪碱治疗效果相似,三种不同药物的安全性均较好。

【参考文献】

[1] Drake T, Grivas N, Dabestani S, et al. What are the benefits and harms of ureteroscopy compared with shock-wave lithotripsy in the treatment of upper ureteral stones A Systematic Review[J].Eur Urol,2017,72(5):772.

[2] Sadi T, Ozan E, Lokman I, et al. Is semirigid ureteroscopy-sufficient in the treatment of proximal ureteral stones when is combined therapy with flexible ureteroscopy needed[J]. Springerplus,2016,5(1):30.

[3] Lei M, Zhu W, Wan SP, et al. The outcome of urine culture positive and culture negative staghorn calculi after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy[J]. Urolithiasis,2014,42(3):235~240.

[4] 陈天波,刘涛,王正强,等.输尿管下段结石药物辅助排石三种方法的疗效对比[J].河北医学,2016,22(6):980~

982.

[5] Jiang JT, Li WG, Zhu YP, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy and ureteroscopic holmium laser lithotripsy in the treatment of obstructive upper ureteral calculi with concurrent urinary tract infections [J].Lasers Med Sci,2016,31(5):915~920.

[6] Shao Y, Wang DW, Lu GL, et al. Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy in comparison with ureteroscopic lithotripsy in the management of impacted upper ureteral stones larger than 12 mm [J].World Urol,2015,33(11):1841~1845.

[7] 王若凡,郝斌,黄垂国,等.三种体位体外冲击波碎石治疗输尿管远端结石疗效比较[J].郑州大学学报(医学版),2017,52(2):232~235.

[8] 王家菁,杨盛,陈永华,等.地奥司明联合 α -受体阻滞剂治疗ⅢB型前列腺炎的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2018,43(9):1176~1178.

临床检验

【文章编号】1006-6233(2020)01-0169-05

某三级医院甲型流感患儿肺炎链球菌耐药分布及基因分型研究

诸君¹, 孔燕¹, 史箫笛¹, 荣强全¹, 徐飞²

(1.江苏省南京市高淳人民医院, 江苏 南京 211300

2.江苏省南京市儿童医院检验科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的:探讨某三甲医院甲型流感患儿肺炎链球菌(SPN)耐药分布情况及基因分型研究。
方法:选取2016年1月至2019年1月在南京市高淳人民医院就诊的476例甲型流感患儿为研究对象,采集患儿咽拭子或鼻拭子标本,采用奥普托欣实验及全自动微生物鉴定仪鉴定出肺炎链球菌后,采用琼脂稀释法通过全自动细菌鉴定/药敏系统进行药敏检测确认,采用聚合酶链式反应检测肺炎链球菌耐药基因分型情况。
结果:476例甲型流感患儿咽拭子或鼻拭子标本中共分离出肺炎链球菌36株(7.56%),其中对红霉素耐药35株(97.22%),对克林霉素耐药31株(86.11%),对青霉素耐药36株(100.00%),对万古霉素耐药3株(8.33%),对阿奇霉素耐药30株(83.33%),对头孢他啶耐药32株(88.89%),对美罗培南耐药1株(2.78%),对四环素耐药36株(100.00%),对利奈唑胺耐药11株(30.56%),对莫西沙星耐药36株(47.22%);36株肺炎链球菌含pbp2B耐药基因32株(88.89%),含ermA耐药基因17株(47.22%),含mefB耐药基因21株(58.33%),含tetM耐药基因30株(83.33%);pbp2B、ermA、mefB、tetM基因突变与其耐药表型的测定均具有较高一致性,其中对 β -内酰胺类抗生素青霉素、头孢他啶耐药的肺炎链球菌中pbp2B基因检测出率分别为88.89%、100.00%,对大环内酯类抗生素红霉素、阿奇霉素耐药的肺炎链球菌中ermA、mefB两种基因中的任一种或二者同时存在的耐药基因检出率分别为97.14%、93.33%,对四环素耐药的肺炎链球菌中tetM基因检出率为83.33%。
结论:肺炎链球菌对青霉素、红霉素、四环素等抗生素的耐药性较高,其耐药性与相关耐药基因(pbp2B、ermA、mefB、tetM)的表达有关,加强病原学检测,便于合理选择抗菌药物。

【基金项目】江苏省临床医学科技专项项目,(编号:BL2016143)

【关键词】 甲型流感；肺炎链球菌；耐药分布；基因分型
【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.041

Study on Drug Resistance Distribution and Genotyping of Streptococcus Pneumoniae in Children with Influenza A in A Tertiary Hospital

ZHU Jun, KONG Yan, SHI Xiaodi, et al

(Gaochun People's Hospital of Nanjing City in Jiangsu, Jiangsu Nanjing 211300, China)

【Abstract】 **Objective:** To investigate the distribution and genotyping of Streptococcus pneumoniae (SPN) resistance in children with influenza A in a class a hospital of grade III. **Methods:** 476 children with influenza A treated in Gaochun People's Hospital of Nanjing City were selected from January 2016 to January 2019, samples of pharyngeal swab or nasal swab were collected, after identification of Streptococcus pneumoniae by OPTOXIN test and automatic microbiological identification instrument, the agar dilution method was used to confirm the susceptibility of bacteria by automatic bacterial identification/susceptibility system, and polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the drug resistance genotypes of Streptococcus pneumoniae. **Results:** 36 strains of Streptococcus pneumoniae (7.56%) were isolated from throat swabs or nasal swabs of 476 children with influenza A. Among them, 35 strains (97.22%) were resistant to erythromycin, 31 strains (86.11%) were resistant to clindamycin, 36 strains (100.00%) were resistant to penicillin, 3 strains (8.33%) were resistant to vancomycin, 30 strains (83.33%) were resistant to azithromycin, 32 strains (88.11%) were resistant to ceftazidime. 89%, 1 strain (2.78%) was resistant to meropenem, 36 strains (100.00%) were resistant to tetracycline, 11 strains (30.56%) were resistant to linezolid and 36 strains (47.22%) were resistant to moxifloxacin. 36 strains of Streptococcus pneumoniae contained 32 strains of pbp2B resistance gene (88.89%), 17 strains of ermA resistance gene (47.22%), 21 strains of mefB resistance gene (58.33%) and 30 strains of tetM resistance gene (83.33%). The mutations of pbp2B, ermA, mefB and tetM genes were highly consistent with their drug resistance phenotypes, the detection rates of pbp2B gene in Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and ceftazidime were 88.89% and 100.00% respectively, the detection rates of either or both of ermA and mefB genes exist simultaneously in erythromycin-resistant and azithromycin-resistant Streptococcus pneumoniae were 97.14% and 93.33%, respectively, and the detection rate of tetM gene in tetracycline-resistant Streptococcus pneumoniae was 83.33%. **Conclusion:** Streptococcus pneumoniae is highly resistant to penicillin, erythromycin, tetracycline and other antibiotics. Its resistance is related to the expression of related resistance genes (pbp2B, ermA, mefB, tetM). Etiological detection should be strengthened to facilitate rational selection of antibiotics.

【Key words】 Influenza A; Streptococcus pneumoniae; Drug resistance distribution; Genotyping

甲型流感是一种由病毒感染引起的急性呼吸道疾病,具有致病性高、传染性强、病毒易变异、死亡率高等特点,资料显示,甲型流感的发病年龄较小,青少年及儿童发病人数约占全部确诊人数的60%^[1]。研究表明,甲型流感患者常见死亡原因之一是继发肺部感染,目前临床上常见的继发肺部感染病原体包括肺炎链球菌(streptococcus pneumoniae, SPN)及流感嗜血杆菌等,其中肺炎链球菌在重症甲型流感患儿中发生率较高,而且与非甲流引致肺部感染比较,其具有更强传染性,对于抵抗能力较差患儿,将严重影响患儿生命健康

及生活安全^[2]。目前由于抗生素的滥用,肺炎链球菌对青霉素、红霉素及万古霉素等多种抗生素的耐药性普遍呈上升趋势,且不同地区、不同人群肺炎链球菌的耐药性存在不同程度差异^[3],因此,临床上加强对甲型链球菌的耐药检测具有十分重要的意义。本研究通过对常用肺炎链球菌抗菌药物的耐药性及耐药基因分布进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2016年1月至2019年1月在南京市高淳人民医院就诊的476例甲型流感患儿为研究对象,其中男247例,女229例,年龄0.2~3岁,平均年

龄(1.15±0.62)岁,纳入标准:①出现流感样症状(包括发热、鼻塞、流涕、咳嗽、咽痛、头痛、肌痛、呕吐、腹泻、乏力等);②甲型流感病毒核酸检测阳性(咽拭子或鼻拭子阳性);③年龄≤3岁;④患儿家属均已签署知情同意书。排除标准:①非甲流患儿;②合并严重心、脑、血管疾病患儿;③合并肝、肾功能异常患儿;④合并造血系统等疾病患儿。本研究经南京市高淳人民医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与鉴定:采集甲型流感患儿住院当日咽拭子或鼻拭子标本,将各个咽拭子或鼻拭子标本常规接种于血平板,将其置于35℃,5% CO₂的培养箱中培养12~24h,菌落长出后,挑选血平板上呈灰白色、半透明、直径0.5~1.5cm、表面光滑、菌落周围有草绿色

溶血环的可疑菌落进行纯化,经奥普托欣实验鉴别后,采用美国Biolog全自动微生物鉴定仪(购自华粤行仪器有限公司)进行菌株鉴定。

1.2.2 药敏试验:采用琼脂稀释法通过全自动细菌鉴定/药敏系统对肺炎链球菌进行药敏检测确认,采用以ATCC49619作为SP药敏试验标准菌株,每次实验前均做质控对照,ATCC49619菌株购自上海北诺生物科技有限公司。红霉素、克林霉素、青霉素、万古霉素、阿奇霉素、头孢他啶、美罗培南、四环素、利奈唑胺、莫西沙星均购自中国药品生物制品鉴定所。

1.2.3 基因分型检测:采用聚合酶链式反应进行检测,Zhao等^[4]实验过程进行检测,pbp2B、ermB、mefA、tetM基因引物均由上海生物工程股份有限公司进行合成,相关引物序列见表1。

表1 引物序列

基因序列	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'	产物长度(bp)
pbp2B	CGCGGATCCATGAAATTAGATAAAATTATTTG	AAACTCGAGTTAGCGAAATAGATTGACT	2040
mefA	TGGTTCGGTGCTTACTATTGT	CCCCTATCAACATTCAGCA	553
ermB	GAAAAGGTACTCAACCAAATA	AACGGTACTTAAATTGTTTCA	639
tetM	GTGGACAAAAGGTACAACGAG	CGGTAAAGTTCGTCACACAC	406

表2 肺炎链球菌药敏试验结果

标本类型	耐药菌株数	耐药率(%)
红霉素	35	97.22
克林霉素	31	86.11
青霉素	36	100.00
万古霉素	3	8.33
阿奇霉素	30	83.33
头孢他啶	32	88.89
美罗培南	1	2.78
四环素	36	100.00
利奈唑胺	11	30.56
莫西沙星	17	47.22

1.3 统计学分析:采用SPSS20.0统计学软件处理数据,计数资料采用“%”表示,组间差异采用“X²”检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药敏试验结果:476例甲型流感患儿咽拭子或鼻拭子标本中共分离出肺炎链球菌36株(7.56%),其中对红霉素耐药35株(97.22%),对克林霉素耐药31株(86.11%),对青霉素耐药36株(100.00%),对万古霉素耐药3株(8.33%),对阿奇霉素耐药30株(83.33%),对头孢他啶耐药32株(88.89%),对美罗培南耐药1株(2.78%),对四环素耐药36株(100.00%),对利奈唑胺耐药11株(30.56%),对莫西沙星耐药36株(47.22%),见表2。

2.2 肺炎链球菌耐药基因分型情况:36株肺炎链球菌含pbp2B耐药基因32株(88.89%),含ermA耐药基因17株(47.22%),含mefB耐药基因21株(58.33%),含tetM耐药基因30株(83.33%),见表3。

2.3 不同耐药细菌的耐药基因分型情况:pbp2B、ermA、mefB、tetM基因突变与其耐药表型的测定均具有较高一致性,其中对β-内酯酰胺类抗生素青霉素、头孢他啶耐药的肺炎链球菌中pbp2B基因检出率分别为88.89%、100.00%,对大环内酯类抗生素红霉素、阿奇霉素耐药的肺炎链球菌中ermA、mefB两种基因

中的任一种或二者同时存在的耐药基因检出率分别为97.14%、93.33%，对四环素耐药的肺炎链球菌中 tetM 基因检出率为 83.33%，见表 4。

表 3 肺炎链球菌耐药基因分型情况

基因分型	菌株数	构成比 (%)
pbp2B	32	88.89
ermA	17	47.22
mefB	21	58.33
tetM	30	83.33

表 4 不同耐药细菌的基因分型情况

基因分型	耐药株(相应耐药基因检出株)	耐药基因检出 (%)
青霉素	36(32)	88.89
头孢他啶	32(32)	100.00
红霉素	35(34)	97.14
阿奇霉素	30(28)	93.33
四环素	36(30)	83.33

3 讨论

甲型流感是一种急性传染性疾病,具有起病急、传染性强及流行广泛等特点,可通过呼吸道、消化道和眼结膜等多种途径进行传播^[5]。临床表现特征为发热、鼻塞、流涕、咳嗽、咽痛、头痛、肌痛、呕吐、腹泻、乏力等,部分患者出现肺炎链球菌感染,少数患者出现多脏器功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征而死亡,其中肺炎链球菌感染是甲型流感患者常见和严重的并发症,严重威胁甲型流感患者的生命安全。研究表明,流感流行造成的高病死率与并发细菌感染,尤其是肺炎链球菌感染密切相关^[6]。因此,进一步加强对甲型流感患者肺炎链球菌的检测,重视二者之间的关系,并及时采取相应的治疗措施,对于降低甲型流感的死亡率具有十分重要的意义。

目前肺炎链球菌临床上首选的药物是β-内酯酰胺类抗生素,如青霉素、头孢他啶等,但近年来由于抗生素的滥用,肺炎链球菌对青霉素、头孢他啶等药品的耐药率日益严重^[7],本研究从 476 例甲型流感患儿咽

拭子或鼻拭子标本中共分离出肺炎链球菌 36 株(7.56%),通过分析肺炎链球菌对不同类型抗生素的耐药情况,以有效控制肺炎链球菌感染。方潮等^[8]研究表明,肺炎链球菌对万古霉素(100.0%),利奈唑胺(100.0%)和莫西沙星(100.0%)均敏感;而对红霉素(1.7%)、克林霉素(3.7%)和四环素(5.0%)敏感率低。本研究结果显示 36 株肺炎链球菌中对红霉素耐药 35 株(97.22%),对克林霉素耐药 31 株(86.11%),对青霉素耐药 36 株(100.00%),对万古霉素耐药 3 株(8.33%),对阿奇霉素耐药 30 株(83.33%),对头孢他啶耐药 32 株(88.89%),对美罗培南耐药 1 株(2.78%),对四环素耐药 36 株(100.00%),对利奈唑胺耐药 11 株(30.56%),对莫西沙星耐药 36 株(47.22%),与方潮等人对利奈唑胺及莫西沙星耐药率差别较大,可能是由于样本来源及地区差异等造成的。本研究与陈巧君等^[3]对红霉素、克林霉素及四环素的研究结果大致相符,陈巧君等研究表明 SPN 对红霉素、克林霉素及四环素的耐药率分别为 95.6%、84.5%、87.4%,提示临床上应慎用大环内酯类及四环素、克林霉素等抗生素,合理使用万古霉素、美罗培南及头孢素类抗生素作为替代药物,因此临床上应加强对肺炎链球菌实施药敏实验及耐药性监测,以指导临床合理使用抗生素。

肺炎链球菌青霉素结合蛋白(PBPS)共有 6 个亚单位,其分别由 pbp1A、pbp2A、pbp1B、pbp2B、pbp2X 及 pbp3 编码,其中肺炎链球菌的耐药主要与 pbp2B 基因突变有关,变异的 pbp2B 与β-内酯酰胺类抗生素(包括青霉素、头孢他啶等)亲和力下降,从而产生耐药性^[9]。本研究结果通过分析肺炎链球菌耐药显示,36 株肺炎链球菌中含 pbp2B 耐药基因 32 株(88.89%),pbp2B 基因突变与其耐药表型的测定具有较高一致性,有突变的菌株对青霉素全部耐药,提示此时临床上可考虑选用万古霉素等进行治疗,肺炎链球菌 erm、mef 基因是红霉素类的耐药基因,ermA、mefB 两种基因中的任一种单独表达,或二者同时表达,均能够引起肺炎链球菌对大环内酯类抗生素(红霉素、阿奇霉素)耐药。本研究结果显示含 ermA 耐药基因 17 株(47.22%),含 mefB 耐药基因 21 株(58.33%),表明 ermA、mefB 基因的存在可能提示其对红霉素类抗生素耐药。本研究结果显示含 tetM 耐药基因 30 株(83.33%),对四环素耐药的肺炎链球菌中 tetM 基因检出率为 83.33%,提示 tetM 基因存在可能是引起四环素耐药的主要原因。

综上所述,肺炎链球菌对青霉素、红霉素、四环素等抗生素的耐药性较高,不适用于甲型流感患儿肺炎

链球菌感染的临床治疗,肺炎链球菌的耐药性与相关耐药基因(*pbp2B*、*ermA*、*mefB*、*tetM*)的表达有关,临床上加强病原学检测,进而为合理选择抗菌药物提供可靠依据,另外本研究样本例数较少,后期准备扩大样本容量继续进行研究。

【参考文献】

- [1] 李明,苏维,马士恒,等.甲型H1N1型流感患者外周血程序化细胞死亡分子5表达水平及其与疾病严重程度的相关性[J].医学研究生学报,2018,31(6):636~640.
- [2] 郭彩丽,宋春兰,成怡冰.血液培养联合血液微生物抗体检测在社区获得性肺炎住院儿童诊断中的应用分析[J].中国微生物学杂志,2018,30(5):576~579.
- [3] 陈巧君,王婷.儿童呼吸道肺炎链球菌的感染状况、血清学分型及耐药性研究[J].中国卫生检验杂志,2018,28(7):809~812.
- [4] Zhao C, Li Z, Zhang F, et al. Serotype distribution and an-

tibiotic resistance of streptococcus pneumoniae isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17:804.

- [5] 杨揆,郑龙,王明明,等.八例甲型H1N1流感病毒性肺炎患者的临床特征分析[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(9):90~93.
- [6] 林立,於梦菲.流感病毒和细菌共感染研究进展[J].中国实用儿科杂志,2018,33(9):721~725.
- [7] 杨波,曹秀菁.儿童抗生素滥用现状研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(3):328~330.
- [8] 方潮,陈学军,周明明,等.2016年九家儿童医院肺炎链球菌感染的临床特征及分离株药物敏感性分析[J].中华儿科杂志,2018,56(8):582~586.
- [9] 苏思婷,毛丹丹,许师文,等.青霉素结合蛋白及其介导细菌耐药的研究进展[J].微生物学通报,2017,44(4):902~910.

【文章编号】1006-6233(2020)01-0173-04

华法林对房颤患者的凝血功能血小板参数以及血流变化的影响

白重阳, 张惠中

(空军军医大学唐都医院检验科, 陕西 西安 710000)

【摘要】目的:探究华法林对房颤患者的凝血功能、血小板参数以及血流变的影响。**方法:**从我院2016年10月至2018年10月选取94例房颤患者,将患者简单随机分成两组,每组47例,一组为对照组,采用阿司匹林进行治疗。另一组为观察组,采用华法林进行治疗。观察比较两组患者治疗前后的凝血功能、血小板参数以及血流变相关指标变化情况。**结果:**两组患者治疗后,观察组患者的凝血功能相关指标,部分活化凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组患者的血小板相关指标,血小板表面膜糖蛋白IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)、血小板 α 颗粒膜糖蛋白(CD62p)、血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体(PAC-1)明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组的纤维蛋白原(FIB)、全血黏度低切、全血黏度高切明显比对照组低($P < 0.05$),两组数据差异均有统计学意义。**结论:**华法林治疗房颤患者,能够有效改善患者的凝血功能、血小板和血流变情况,具有临床应用价值。

【关键词】 房颤; 华法林; 凝血功能; 血小板; 血流变

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.042

Effects of Warfarin on Coagulation Platelet Parameters and Hemorheology in Patients with Atrial Fibrillation

BAI Chongyang, ZHANG Huizhong

(Tangdu Hospital of the Force Military Medical University, Shanxi Xi'an 710000, China)

【Abstract】Objective: To investigate the coagulation function, platelet parameters and hemorheology of warfarin in patients with atrial fibrillation. **Methods:** 94 patients with atrial fibrillation were enrolled from our hospital from October 2016 to October 2018. The patients were simple random divided into two groups, 47 in