

- 1000.
- [4] Novis DA, Walsh M, Wilkinson D, et al. Laboratory productivity and the rate of manual peripheral blood smear review: a College of American Pathologists Q-Probes study of 95,141 complete blood count determinations performed in 263 institutions[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(5):596-601.
- [5] 陈梅,肖旺贤,段朝晖,等. Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪对形态异常细胞提示功能评价[J]. 实用全科医学, 2007, 3(5): 257-259.
- [6] 唐娟. 流式细胞术在急性双表型白血病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(6):568-570.
- [7] 杨学敏. 血液学检验质量控制规则[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12):1243-1244.
- [8] 熊立凡,刘成玉. 临床检验基础[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:123-127.
- [9] 刘锡范,常洪军,寻蕊蕊. 未成熟网织红细胞在小儿贫血中的应用价值[J]. 潍坊医学院学报, 2007, 29(6):441-442.
- [10] 黄开泉,张淑芳,刘漪. 贫血患者网织红细胞及其荧光强度检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(10):879-881.
- [11] 王建中. 网织红细胞血红蛋白含量测定诊断缺乏研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(12):1324-1326.
- [12] 江虹,曾婷婷,刘怡玲. 未成熟粒细胞检测的评估及参考范围的建立[J]. 检验医学, 2010, 25(3):171-175.
- [13] Field D, Taube E, Heumann S. Performance evaluation of the im-mature granulocyte parameter on the Sysmex XE-2100 automated hematology analyzer[J]. Lab Hematol, 2006, 12(1):11-14.
- [14] 曹增,李勇,幕悦意. Sysmex XE-5000 血细胞分析仪白细胞分类性能评价[J]. 中国血液流变学杂志, 2009, 19(4):643-645.
- [15] 茅蔚,熊立凡,于嘉屏. XE-2100 血液分析仪两种血小板计数方法的准确性在血液疾病中的观察[J]. 检验医学, 2007, 22(4):459-462.
- [16] 任春云,武锦彪,郭希超. 血液分析仪检测网织血小板比率在血小板减少性疾病中的应用[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(5):343-344.
- [17] Briggs C, Kunka S, Hart D, et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2004, 126(1):93-99.
- [18] Ault KA, Rinder HM, Mitch J, et al. The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelet): a measure of the rate of thrombopoiesis[J]. Am J Clin Pathol, 1992, 98(6):637-646.
- [19] Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S, et al. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1998, 20(1):44-48.
- [20] 王强,张剑波. 网织血小板对特发性血小板减少性紫癜诊疗的价值[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3):245-246.

(收稿日期:2011-02-24)

• 综 述 •

小儿感染性心内膜炎的研究进展

门兴平 综述, 刘 岚[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院临检中心 400014)

关键词: 心内膜炎; 超声心动描记术; 抗菌药; 血培养

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.17.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)17-1981-03

小儿感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是指各种原因引起的心内膜炎症病变,常累及心脏瓣膜,引起瓣膜穿孔、赘生物,造成瓣膜破坏、关闭不全,导致急、慢性心衰,并且可因赘生物脱落导致栓塞或猝死,具有破坏性极强、死亡率高的特点,是一种儿童严重的感染性疾病。

1 病因

IE 主要发生于风湿性心脏病,但随着医疗卫生条件的改善,近年来风湿性心脏病患病率呈下降趋势。先天性心脏病开始为主要病因,约占 10%~20%^[1]。

随着医疗诊断技术的广泛应用,如血液透析、内窥镜的应用、危重患者漂浮导管血流动力学监测大大增加了心脏感染的机会。因此,医源性菌血症所致 IE 已经不可忽视。另有报道称,牙科操作及口腔感染也可能引起 IE,主要由口腔链球菌所致^[2]。

2 临床表现

IE 的临床表现无明显特异性。发热是 IE 的最主要临床表现之一,多为不典型发热,以低、中等发热常见。发热时可伴有其他症状,如寒战、贫血、肺炎、脓胸等;超声心动图伴有赘生物为仅次于发热的常见征象,占 57%~81%。其他非典型的临床表现包括:原有心脏杂音增强,出现新的心脏杂音,心

功能不全,呼吸急促,血尿,胸痛,大咯血,皮肤出血点,头痛呕吐,皮肤黏膜黄染等^[3]。

3 诊断

目前,IE 诊断主要依靠临床症状、血液培养及超声心动图。由于患儿临床症状常常不典型,血液培养阴性,超声心动图有一定的局限性,IE 的诊断历来是困扰临床医生的难题^[4]。

3.1 诊断标准 国际上通用的 IE 诊断标准是 1994 年 Brook 等提出的 Duke 标准(以美国 Duke 大学命名)。IE 诊断的敏感性(83%)高于 Beth Israel 标准(67%)。其阴性预测值大于 98%,特异性达 99%。但是在经过病理和手术证实的病例中,按 Duke 标准仍有 18%~24%的病例仅符合可能 IE 而未确诊^[5]。

根据中国小儿的特点,中华医学会儿科分会心血管学组和中华儿科杂志编委会于 2000 年 9 月在大连公布了中国 IE 诊断标准(试行)。国内一些研究表明“试行标准”的诊断敏感性明显高于 Duke 标准,差异性不明显,“心内膜受累加 2 项次要指标”对提高诊断的敏感性有显著的贡献,“重要血管征象”作为主要指标标准,不影响诊断的敏感性。

2007 年德国感染性心内膜炎诊治指南提出四点提高 IE 诊断率的重要建议:(1)不明原因发热或新出现心脏杂音时应

[△] 通讯作者, E-mail: cqliulan@sina.com.

考虑为 IE; (2) 若怀疑是急性 IE 应立即进行心脏超声检查; (3) 对于怀疑或确诊的 IE 患儿, 其预后取决于心脏病专家、微生物专家、感染病专家和心外科医师的合作; (4) 对于难诊断或难治疗的病例, 应询问多方专家的意见^[6]。

3.2 血液培养 血液培养仍然是目前诊断 IE 最为有效的手段。有文献报道 IE 血液培养阳性的病原微生物中最常见的为草绿色(α -溶血性)链球菌和金黄色葡萄球菌^[7]。其中, 自体瓣膜心内膜炎病原微生物中链球菌和葡萄球菌分别占 65% 和 25%^[8]。真菌、立克次体和衣原体为少见致病微生物。早期人工瓣膜致病菌 1/2 为葡萄球菌; 晚期以链球菌多见。HACEK 心内膜炎在天然瓣膜心内膜炎中占 5%, 多致亚急性 IE^[9]。而先天性心脏病的 IE 患儿中金黄色葡萄球菌至少占 40%^[10]。

由于血液培养对感染性心内膜炎的诊断和治疗至关重要, 故本文就血液培养时应注意的问题作如下总结: (1) 对可疑为心内膜炎的患儿, 起始应采集 3 套血液培养, 若 24 h 内报告为阴性, 则继续采集 2 套血液培养; (2) 急性心内膜炎感染, 必须在使用抗菌剂前 30 min 内抽取血液; (3) 亚急性心内膜炎感染, 需在 30 min 至 1 h 内连续抽取数套血液, 以证明细菌感染的连续性; (4) 对亚急性感染性心内膜炎的评估, 建议采用皮肤消毒, 从不同的外周静脉部位分别采集血液^[11]。而采血时间尽可能在患儿寒战或发热时, 且在使用抗菌剂之前。而对于手术后的患儿, 为了早期发现再感染, 应在治疗后 4~8 周重新进行血液培养检查。

3.3 超声心动图 超声心动图因可以直接、实时地观察赘生物的位置、形态、活动度, 以及明确基础心脏病和心功能而成为首选的检查方法^[12]。

目前, 比较常用的是经胸超声心动图(TTE)和经食管超声心动图(TEE)两种检查方法。TEE 的敏感性(90%~100%)明显优于 TTE(40%~60%), 且前者小于 2 mm 的赘生物检出率明显较高^[13]。

近年来, 三维超声心动图的应用逐渐增多, 它可以多方位显示受累心脏瓣膜, 观察瓣环、瓣叶和瓣膜, 显示赘生物的部位、数目、形态、大小和运动等, 并可结合二维超声和多普勒超声对 IE 赘生物及并发症进行准确评价^[14]。

此外, CT、MRI、正电子断层扫描(PET)和放射性核素扫描(ECT)在 IE 的诊断中也逐渐被应用, 但尚处于起步阶段, 临床疗效有待评定^[15]。

3.4 分子生物学技术 分子生物学技术(PCR)敏感性高, 特异性强, 常用于培养困难的微生物及生化鉴定难以分辨的微生物。现在已经证实 PCR 结果受抗菌剂影响较小, 因此, 对于血液培养前使用抗菌剂而导致血液培养阴性, 有手术指征的患儿, PCR 可以检测赘生物内的病原体^[16]。

另外, 在 2009 年的欧洲感染性心内膜炎的防治指南中也提到, 手术切除的瓣膜组织及赘生物应进行病理学检查, 明确其病原微生物, 以利于临床治疗^[17]。用电子显微镜来描述新的微生物特征, 葡萄球菌、军团菌等微生物通过血清间接免疫荧光试验或酶联免疫法确诊, 尿免疫分析法用于检测微生物降解产物等。但上述方法尚未纳入目前的诊断标准中^[18]。

4 治疗

4.1 抗菌剂 临床应根据患儿早期诊断结果, 合理使用抗菌剂。早期、足量、选用较敏感抗菌剂是治疗的关键。其原则为: 早期大剂量、静脉应用杀菌性抗菌剂, 疗程 4~6 周或更长^[19]。如果术中发现炎症的迹象或手术切除组织培养呈阴性, 抗菌剂治疗应持续 4~6 周^[7]。对于连续血液培养呈阴性

的患儿, 应经验性用药。自身瓣膜性 IE 则可选用氨苄西林、庆大霉素联合头孢噻肟或头孢曲松, 疗程为 4~6 周。人工心脏瓣膜性 IE 需万古霉素联合庆大霉素和利福平, 疗程为 2~6 周^[20]。

β -溶血性链球菌(A、B、C 及 G 组)应选用 β -内酰胺类抗菌剂。口腔链球菌和 D 组链球菌如果对青霉素敏感则选用青霉素治疗, 对 β -内酰胺类过敏者则选用万古霉素, 可联合庆大霉素。在选择抗菌剂时要重视针对耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌的治疗^[21]。

4.2 手术治疗 2009 年的欧洲感染性心内膜炎防治指南指出, 出现心衰、难治性感染、血栓事件的 IE 患儿应早期行手术治疗。心衰是 IE 最常见和最严重的并发症, 主动脉或二尖瓣严重急性反流、二尖瓣 IE 伴有严重的急性反流或瓣膜阻塞, 同时伴有持续性心衰或超声心动图显示不良血流动力学表现时, 应进行紧急手术。难治性感染是手术的第二常见原因, 持续感染(>7~10 d)、局部难治性感染(脓肿、假性动脉瘤、瘘管、较大赘生物)建议紧急手术; 而耐药菌感染可紧急或择期手术。栓塞事件是 IE 常见而危及生命的并发症, 其早期手术的确切作用目前尚存争议。但赘生物大于 10 mm 并伴有以上一种危险因素时, 应及时手术^[7]。

5 预防

尽管 IE 的诊断和治疗的进步很大, 但其住院病死率为 20%, 5 年病死率接近 40%。因此, 对 IE 的预防越来越重要, 但预防性的使用抗菌剂仍存在较大的争议。

2006 年, 英国抗菌化学治疗学会(BSAC)指出 B 组患儿不需要进行抗菌剂预防。同时强调没有证据证明口腔操作会增加 IE 的发病率, 但有 IE 患病风险的患儿应注意口腔卫生。2007 年美国心脏病协会(AHA)则指出 A 组患者在进行胃肠道及泌尿生殖道操作时不需要预防性地使用抗菌剂, 2008 年 BSAC 不提倡预防性地使用抗菌剂^[15-16]。

6 小结

感染性心内膜炎是一种严重危害儿童身体健康的感染性疾病, 随着医疗水平的提高, IE 的诊断及治疗水平也有了巨大的提高。但 IE 的诊断和治疗仍然存在很多问题, 血液培养的阳性率较低, 抗菌剂种类繁多、应用时间不一、标准不一, 影响 IE 的诊断与治疗效果, 这些都将是以后医务工作的重点。

参考文献

- [1] Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France [J]. JAMA, 2002, 288(1): 75-81.
- [2] Sadiq, Mohsin Nazir, Sheryar A. et. al. Infective endocarditis in children - incidence, pattern, diagnosis and management in a developing country [J]. Int J Cardiol, 2001, 78(2): 175-182.
- [3] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the european society of cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2009, 30(19): 2369-2413.
- [4] 范怀周, 程映雪. 感染性心内膜炎 48 例临床分析 [J]. 海南医学, 2010, 23(7): 17-18.
- [5] 钱杰, 高润霖, 熊长明, 等. 感染性心内膜炎 93 例临床分析及两种国际诊断标准的比较 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(10): 745-748.
- [6] Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesell-

schaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung. German guidelines for the diagnosis and management of infective endocarditis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29(6): 643-657.

[7] Hickey EJ, Jung G, Manlhiot C, et al. Infective endocarditis in children: native valve preservation is frequently possible despite advanced clinical disease[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 35(1): 130-135.

[8] Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(1): 90-94.

[9] Habib G. Infective endocarditis: what's new? European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2009 on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis[J]. Presse Med, 2010, 39(6): 704-709.

[10] Baddour LM. Prophylaxis of infective endocarditis: prevention of the perfect storm[J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30: S37-S41.

[11] 杨军, 张真路, 张李涛. 中性粒细胞 VCS 参数在血培养阴性感染性心内膜炎中的临床应用[J]. 临床血液学杂志: 输血与检测版, 2010, 2(23): 77-79.

[12] Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis[J]. Heart, 2004, 90(6): 614-617.

[13] French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections the potential role of daptomycin[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(6): 1107-1117.

[14] Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis[J]. Stand Cardiovasc J, 2009, 43(5): 318-323.

[15] Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, et al. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broadrange polymerase chain reaction: a 3-year experience[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(2): 167-172.

[16] Harrison JL, Prendergast BD, Habib G. The European society of cardiology 2009 guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis; key messages for clinical practice[J]. Pol Arch Med Wewn, 2009, 119(12): 773-776.

[17] Trabelsi S, Rekik A, Znazen, et al. Native valve infective endocarditis in a tertiary care center in a developing country (Tunisia)[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(9): 1247-1251.

[18] 赵苏瑛, 李珉, 李克涓. 1 320 例血培养结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1102-1103.

[19] 陈莉, 陈珂, 褚俊等. 感染性心内膜炎 82 例临床特点及病原菌的回顾性分析[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(4): 349-351.

[20] Delahaye F, Harbaoui B, Cart-Regal V, et al. Recommendations on prophylaxis for infective endocarditis: Dramatic changes over the past seven years[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(3): 233-245.

[21] Burton MJ, Geraci SA. Infective endocarditis prevention: update on 2007 guidelines[J]. Am J Med, 2008, 121(6): 484-486.

(收稿日期: 2011-05-09)

• 综 述 •

钙结合蛋白 S100A2 的研究进展

杨 勇¹综述, 朱明才¹, 周 兰²审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016; 2. 重庆医科大学检验医学院 400016)

关键词: 肿瘤; S100A2; 作用机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 17. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)17-1983-04

S100 蛋白是广泛分布于不同组织的一类相对分子质量较小的酸性蛋白, 属于钙结合蛋白家族, 通过对钙离子的调节在机体内发挥各种生物学功能, 参与细胞增殖、分化、蛋白质磷酸化酶活性和转录因子的调节^[1]。目前发现 S100 家族有多个成员在多种肿瘤中异常表达, 并与肿瘤的发生、发展、浸润转移关系密切。S100A2 便是其中一员, 与其他 S100 蛋白不同, 它主要定位于胞核而发挥生物学作用, 具有明显的组织和细胞特异性, 它的表达受许多因子的调控, 在不同肿瘤中表达呈现多样性, 本文将对 S100A2 的最新研究进展作一综述。

1 S100A2 的概述

S100A2 基因是 1991 年由 Lee 等^[2]利用抑制性消减杂交技术从正常上皮细胞系和肿瘤上皮细胞系中筛选并克隆出的一个候选抑癌基因, 它定位于人染色体 1q21 的 250~300 kb 之间, 基因全长 8 670 kb, 有 3 个外显子和 2 个内含子, 编码具有 97 个氨基酸的 S100A2 蛋白。S100A2 蛋白在人体正常组织和器官中的表达以肾组织最高, 其次是肺和脑, 小肠中最弱。

与其他 S100 蛋白成员一样, S100A2 有两个 EF-手型结构, 此结构是由具有高度亲和性和选择性结合钙离子的螺旋-环-螺旋配基组成, 两侧为疏水区, 中央为铰链区; 羧基端 EF-

手型结构通常由 12 个氨基酸组成, 有较高的钙离子亲和性, 氨基端 EF-手型结构由 14 个氨基酸组成, 呈环状结构与钙离子的亲和性低。S100A2 通过 EF-手型结构与钙离子结合介导一系列的分子细胞生物学过程来调控肿瘤的发生和发展。

2 S100A2 与肿瘤的关系

S100A2 在多种肿瘤中表达异常, 并显示与肿瘤的增殖、浸润转移和患者的预后相关。以前的研究认为 S100A2 是 S100 家族中惟一与肿瘤呈负相关的蛋白, 即在肿瘤细胞中表达缺失或者减低, 消减杂交技术也提示 S100A2 是一种抑癌基因^[2]。但也有文献报道, S100A2 作为一个肿瘤促进因子高表达在几种恶性肿瘤中, 如食管鳞状细胞癌^[3]及 Barrett's 食道癌^[4]。因此, S100A2 在肿瘤中的表达存在两面性。

2.1 S100A2 作为抑癌因子在肿瘤中低表达 Kyriazanos 等^[5]利用免疫组化技术检测 116 例食管鳞癌标本中 S100A2 表达的临床意义, 结果显示 S100A2 阳性表达率为 42. 2% (49/116), 并且体积大、分化好的肿瘤阳性表达率显著高于其他肿瘤。T 期相同时, 淋巴结阳性的肿瘤相对于阴性的肿瘤来说, S100A2 蛋白低表达, 但只有在 T_{1b} 期差别有显著性。淋巴结阴性的病例中, S100A2 成为独立的预后指标。淋巴结阴性且