

[24] Grayson DR, Jia X, Chen Y, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(26):9341-9346.

[25] Mill J, Tang T, Kaminsky Z, et al. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(3):696-711.

[26] Chen Y, Sharma RP, Costa RH, et al. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(13):2930-2939.

[27] Chen Z, Schwahn BC, Wu Q, et al. Postnatal cerebellar defects in mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase[J]. Int J Dev

Neurosci, 2005, 23(5):465-474.

[28] Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005, 134B(1):60-66.

[29] Dong E, Agis-Balboa RC, Simonini MV, et al. Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(35):12578-12583.

(收稿日期:2012-08-08)

• 综 述 •

血流感染现状及诊断方法研究进展*

梁 璐, 张 洲 综述, 徐元宏[△] 审校

(安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230032)

关键词: 毒血症; 实验室技术和方法; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.24.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)24-3020-02

血流感染(BSI)是由于各种病原微生物进入血液循环,繁殖并释放毒素及代谢产物,引起机体中毒、感染及全身性炎症反应(SIRS)的一种较为严重的感染性疾病。近年来由于静脉导管留置、机械通气、肠外给药等侵入性设备及治疗的广泛应用,免疫抑制剂及大量抗菌药物的滥用^[1],血流感染的发病率逐年上升,受到了越来越多临床医生的重视。本文就血流感染的流行病学现状、病原菌分布、诊断技术及实验室早期诊断的研究进展予以综述。

1 血流感染的流行病学现状

国外有关报道,血流感染发病率 1986 年为 1.6%,2006 年增加到了 3.1%,死亡率为 21%~48%^[2]。国内有关报道,秦克秀等^[3]对 2003~2006 年某三甲医院的血培养标本进行了分析,2003 年分离出 115 例阳性标本,到 2006 年阳性标本以增加到 307 例,四年的血流感染发病率呈逐年上升趋势。由此可见血流感染发病率及死亡率呈现全球性的增长。

2 血流感染的病原菌分布

2.1 革兰阴性菌所致的血流感染 国内血流感染病原菌中,革兰阴性菌比例最多。2006~2007 年卫生部关于全国细菌耐药监测网报道^[4],血流感染病原菌中,革兰阴性菌占 51.3%,革兰阳性菌占 47.8%,真菌占 0.9%,革兰阴性菌略高于革兰阳性菌。根据近年来文献报道^[4-5],大肠埃希菌在革兰阴性菌血流感染中占首位,其次为肺炎克雷伯菌等;革兰阴性非发酵菌中以鲍曼不动杆菌及铜绿假单菌最为常见。

2.2 革兰阳性菌所致的血流感染 国内外报道^[5-6],革兰阳性菌所致的血流感染以凝固酶阴性的葡萄球菌(CNS)为主,其次为金黄色葡萄球菌及肠球菌属等。CNS 为定植表皮的条件致病菌,当机体抵抗力下降时,易侵入机体发生 CNS 型血流感染。金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有所增加,耐药性增强。肠球菌属以粪肠球菌和屎肠球菌最为常见。

2.3 真菌所致的血流感染 念珠菌属在真菌性血流感染中占首位。Ortega 等^[7]对念珠菌属引起的血流感染进行分析发现,白色念珠菌占 48%,非白色念珠菌占 52%,白色念珠菌在真菌性血流感染中比例最高,其次为近平滑念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等。其他真菌如马尔尼非青霉菌、新型隐球菌等有少量报道。

3 血流感染的诊断技术

3.1 血培养 血培养被公认为是诊断败血症、菌血症的金标准。但培养周期长,可延误诊断及治疗。血培养操作过程中易受到其他杂菌污染,影响结果的准确性。如 CNS 是人体皮肤正常定植菌,在血标本采集和鉴定过程中易造成污染^[8]。因此规范采集血液标本,严格按照标准操作,可大幅度提高检测质量诊断的准确性。

3.2 PCR 技术 运用 PCR 及实时荧光 PCR(real-time PCR)技术对于细菌及真菌性血流感染进行诊断。通过检测细菌通用 16SrRNA 基因,检测细菌性血流感染。运用 PCR 或 real-time PCR 技术设定不同菌种的特定引物测定 16SrRNA DNA 序列,对血标本感染的菌种进行鉴定,可以快速早期诊断血流感染^[9]。通过真菌通用引物 ITS1、ITS2 扩增酵母菌的 18SrRNA 基因及 5.8SrRNA 基因小片段和它们之间的 ITS1 片段,建立多重 PCR 技术对真菌性血流感染进行鉴定^[10]。

3.3 DNA 微阵列技术 DNA 微阵列即基因芯片。其原理是指将不同 DNA 或 RNA,与点在固相支持物上的同一探针杂交,比较两个阵列全部对应点杂交信号强度,可同时检测大量基因表达的变化。Tissari 等^[11]运用 DNA 微阵列技术快速准确地对血培养阳性标本进行菌种鉴别。

3.4 流式细胞术 流式细胞术(FCM)是指在功能水平上对单个细胞或其他生物粒子进行分选和定量分析的一种检测手段。根据国外有关报道^[12],使用肽核酸探针的荧光原位杂交技术与流式细胞术相结合,对血标本中的金黄色葡萄球菌进

* 基金项目:安徽省教育厅医学重点项目(KJ2011A181);安徽省卫生计生厅医学科研重点项目(2010C052);安徽省高校自然科学基金(KJ2009B078)。 [△] 通讯作者, E-mail:xyhong1964@163.com。

行检测,特异性及敏感性高,检测速度快,可作为血流感染诊断的一项新技术。

4 血流感染的早期实验室诊断指标

4.1 细胞因子及黏附因子 细胞因子参与机体的抗炎、抗感染及免疫调节作用,尤其在抗感染及严重感染方面起着重要作用。目前有研究发现^[13],细胞因子在血流感染中具有重要的诊断意义。Kurt 等^[14]报道,败血症患儿血清中的 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 明显高于正常新生儿,IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 在早期诊断新生儿败血症有重要作用。细胞黏附分子(CAM)参与机体免疫反应、炎性反应等一系列生理病理过程。国外有报道^[15],血管黏附分子-1(VCAM-1)、E-选择素对于血流感染早期诊断有重要意义。

4.2 C 反应蛋白 C 反应蛋白(CRP)是重要的急性时相反应蛋白之一,主要由 IL-6 分泌。C 反应蛋白在血流感染初期开始升高,许惠丽^[16]通过对血流感染患者血清中超敏 C 反应蛋白(hsCRP)检测,发现细菌性血流感染组高于真菌性血流感染组,对诊断血流感染有重要参考价值。

4.3 降钙素原 降钙素原(PCT)主要是在甲状腺旁细胞内分泌的无激素活性的降钙素前肽物质,健康人体中其浓度一般小于 0.1 ng/mL,发生全身感染及炎性反应时,细菌毒素和炎性细胞因子的诱导刺激下,PCT 分泌迅速升高,但在病毒感染时水平很低,血清 PCT 水平高低反映疾病严重状态,也是判断预后的好指标。国外有报道 PCT 在血流感染时显著增高,可以作为血流感染早期的诊断依据^[17]。

4.4 内毒素及(1-3)- β -D-葡聚糖 革兰阴性菌进入血液释放内毒素可引起内毒素血症。(1-3)- β -D-葡聚糖普遍存在于各种真菌中,是真菌细胞壁的主要结构之一,正常人体内含量很低,当真菌侵入时含量升高。周碧燕等^[18]对血流感染患者中的革兰阴性菌感染者检测血清中内毒素含量发现,血流感染者较正常组明显升高;同时对血流感染患者中真菌感染患者检测血浆中的(1-3)- β -D-葡聚糖发现,真菌感染阳性组明显高于阴性组。内毒素及(1-3)- β -D-葡聚糖的检测敏感、快速,对于诊断有一定的参考价值。

5 结 语

血流感染近年来的高发病率及死亡率受到越来越多的关注,对于血流感染的流行病学调查及病原菌分布的研究有利于了解及掌握其流行特征,为临床分析和诊断提供帮助。血培养是诊断血流感染的金标准,同时多种新型诊断技术也可用于血流感染的诊断,缩短诊断时间,提高诊断效率。实验室早期诊断血流感染的上述指标具有快速及高敏感性等特点,为早期诊断血流感染提供重要参考,联合检测有望应用于临床诊断,为血流感染的诊断开拓更加广阔的前景。

参考文献

[1] Krcmery V, Gogova M, Ondrusova A, et al. Etiology and risk factors 339 cases of infective endocarditis; report from a 10-year national prospective survey in the Slovak Republic [J]. *J Chemother*. 2003, 15(6): 579-583.

[2] Rodriguez-Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2008,

87(4): 234-249.

- [3] 秦克秀,叶丽军,王中新. 血培养分离菌的种属分布及药物敏感性变迁[J]. *安徽医药*, 2008, 12(3): 237-239.
- [4] 王进,肖永红. 2006-2007 年 Mohnarín 血流感染病原菌构成及耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(9): 1238-1242.
- [5] 孟祥红,朱蕾,杨彩娥,等. 2008-2010 年血培养细菌分布与耐药性变迁[J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(10): 986-989.
- [6] Lupetti A, Barnini S, Castagna B, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of Gram-positive cocci in blood cultures by direct inoculation into the BD Phoenix system[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7): 986-991.
- [7] Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Candida species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008[J]. *Journal of Hospital Infection*, 2011, 77(2): 157-161.
- [8] Sun YM, Hoang T, Neubauer JA, et al. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome(RLS) and Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1/2): 93-101.
- [9] Wellinghausen N, Kochem AJ, Disque C, et al. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16SrRNA gene-based PCR and sequence analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(9): 2759-2765.
- [10] 龚业青,陈兴平,陈映玲,等. 多重 PCR 技术快速鉴定血培养阳性标本中酵母菌菌种的应用研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2005, 34(11): 735-737.
- [11] Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9710): 224-230.
- [12] Hartmann H, Stender H, Schafer A, et al. Rapid identification of *Staphylococcus aureus* in blood cultures by a combination of fluorescence in situ hybridization using peptide nucleic acid probes and flow cytometry[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(9): 4855-4857.
- [13] Andaluz-Ojeda D, Bolillo F, Iglesias V, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis[J]. *Cytokine*, 2012, 57(3): 332-336.
- [14] Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, et al. Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis[J]. *Mediators Inflamm*, 2007; 31397.
- [15] Prestler E, Lassnigg A, Mueller-Uri P, et al. Cytokines in sepsis due to *Candida albicans* and in bacterial sepsis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 1999, 10(3): 423-430.
- [16] 许惠丽. 超敏 C 反应蛋白应用于血液病患者细菌与真菌感染鉴别诊断中的临床价值[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(3): 333-334.
- [17] Becker K L, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 941-952.
- [18] 周碧燕,李友邕,覃李线,等. 血浆(1-3)- β -D-葡聚糖及内毒素检测在重症监护病人早期感染诊断中的应用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(7): 1737-1739.

(收稿日期: 2012-06-12)