

难。基于这些原因联合应用抗菌药物比单一应用抗菌药物更有效,因此临床上进一步开发抗菌活性更高,安全性更好的碳青霉烯类抗菌药物将会成为当前研究的热点。

参考文献

- [1] Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(10):3471-3484.
- [2] Zhao WH, Hu ZQ. *Acinetobacter*: A potential reservoir and dispenser for β -lactamases[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2012, 38(1): 30-51.
- [3] Paton R, Miles RS, Hood J, et al. ARI-1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents*, 1993, 2(2): 81-87.
- [4] Wang H, Guo P, Sun H, et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(11): 4022-4028.
- [5] Lee MH, Chen TL, Lee YT, et al. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying BlaOXA-23 from hospitals in central Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013, 46(6): 419-424.
- [6] Grosso F, Quinteria S, Poirel L, et al. Role of common bla OXA-2410XA-40-Canying platforms and plasmids in the spread of OXA-2410-40 among *Acinetobacter* species clinical isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7): 3969-3972.
- [7] Sani AN, Meral B, Zeynep G, et al. The first report on the outbreak of OXA-24/40-like carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey[J]. *Iran J Infect Dis*, 2013, 66(5): 439-442.
- [8] 郭萍, 王辉. OXA-51 样 D 类碳青霉烯酶在鲍曼不动杆菌中的广泛分布[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(5): 505-509.
- [9] Brown S, Young HK, Amyes SG, et al. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 26(1): 15-23.
- [10] Nomanpour B, Ghodousi A, Babaei A, et al. Rapid, cost-effective, sensitive and quantitative detection of *Acinetobacter baumannii* from pneumonia patients[J]. *Iran J Microbiol*, 2011, 3(4): 162-169.
- [11] Pagano M, Martins AF, Machado AB, et al. Carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* carrying the ISAba1 upstream blaOXA-51-like gene in Porto Alegre, southern Brazil[J]. *Epidemiol Infect*, 2012, 19: 1-4.
- [12] Lee, YT, Turton JF, Chen TL, et al. First identification of blaOXA-51-like in non-baumannii *Acinetobacter* spp[J]. *Chemother*, 2009, 21(5): 514-520.
- [13] Chen TL, Lee YT, Kuo SC, et al. Emergence and distribution of plasmids bearing the blaOXA-51-like gene with an upstream ISAba1 in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4575-4581.
- [14] Higgins PG, Wisplinghoff H, Krut O, et al. A PCR-based method to differentiate between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter genomic species 13TU*[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13(8): 1199-1201.
- [15] Chen TL, Siu LK, Wu RC, et al. Comparison of one-tube multiplex PCR, automated ribotyping and intergenic spacer (ITS) sequencing for rapid identification of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13(8): 801-806.
- [16] Corvec SL, Poirel T, Naas H, et al. Genetics and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-23 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(4): 1530-1533.
- [17] Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al. The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2006, 258(1): 72-77.
- [18] Bratu S. Correlation of antimicrobial resistance with β -lactamases, the OmpA-like porin, and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(9): 2999-3005.
- [19] Valenzuela JK. Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(2): 453-460.
- [20] Hu QJ, Hu ZD, Li Y, et al. Detection of OXA-type carbapenemas and integrons among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Teaching Hospital in China[J]. *J Basic Microbiol*, 2011, 51(5): 467-472.
- [21] Johannes GM, Jeroen S, Madelon WV, et al. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR[J]. *Clin Microbiol*, 2001, 39(1): 8-12.
- [22] Donald HM, Scaife W, Amyes SG, et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA-lactamase, responsible for Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(1): 196-199.

(收稿日期: 2013-08-15)

• 综 述 •

NT-proBNP 在心力衰竭诊断和预后评估中的应用

江 涛 综述, 王昌富 审校

关键词: N 末端 B 型钠尿肽原; 心力衰竭

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 02. 030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)02-0194-03

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病的严重阶段,其发病率高,预后差。由于心脏本生的代偿功能,当有心功能

不全时不一定会出现相应体征和症状,当客观检查出现射血分数异常或出现心衰症状时心脏储备功能已经耗竭,此时的治疗

效果已不理想。近年来发现 N 末端 B 型钠尿肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)与 HF 密切相关,现就其在 HF 的早期诊断及预后评估中的研究进展作一综述。

1 NT-proBNP 的生物学特性

NT-proBNP 是由心肌细胞分泌的肽激素,当心室容量负荷或压力负荷增加时,心肌合成和释放的 NT-proBNP 就会增多。人心肌细胞首先合成含 108 个氨基酸的脑钠肽原(pro-brain type natriuretic peptide, proBNP),之后在内切酶的作用下切割为含 76 个氨基酸的 NT-proBNP 和含 32 个氨基酸的脑钠肽(brain type natriuretic peptide, BNP)。BNP 可与脑钠肽受体结合而产生生物学活性,NT-proBNP 为一直链结构,不具有生物学活性,理论上测定 BNP 与 NT-proBNP 具有相同的生物学意义,但由于 NT-proBNP 半衰期为 120 min,在体外稳定,因而更有利于实验室测定^[1]。

2 NT-proBNP 在 HF 诊断中的应用

医生利用现有手段对 NYHA(纽约心脏病协会)HF 分级标准的 III、IV 级进行诊断并不困难,但 I、II 级心衰的患者通常无明显体征和症状,因此容易漏诊。早期的研究^[2]发现 NT-proBNP 与 BNP 在健康人群水平相当,但在 NYHA I、II、III、IV 级患者中均显著升高,其水平随心衰级别的增加而增加,但 NT-proBNP 升高的幅度是 BNP 的 4 倍,提示与 BNP 相比,NT-proBNP 是更敏感地发现早期心功能不全的血清标志物。近年国内学者也得出了与国外相似的研究结论,王兰兰等^[3]通过对 225 例心血管病患者的研究发现,除 NYHA I 级 NT-proBNP 水平与对照组之间无显著差异外, NYHA II、III、IV 级均与对照组有显著差异,且各级之间 NT-proBNP 水平也有显著差异,血清 NT-proBNP 水平用于诊断心衰的受试者工作特征(receiver-operating characteristic, ROC)曲线下面积为 0.88 ($P=0.000$)。NT-proBNP 的临界值为 155 pg/mL 时,其诊断的敏感性和特异性均为 81%,阳性似然比为 4.25。Januzzi 等^[4]通过一项国际化的多中心研究发现,确诊为心衰的患者组和疑似心衰但最后被排除组的 NT-proBNP 分别为 4 639 和 108 pg/mL ($P<0.001$),通过逐级多变量逻辑回归分析得出应用 NT-proBNP 诊断急性心衰的最佳策略:对患者进行年龄分层, <50、50~75 和 >75 岁的患者 NT-proBNP 最佳诊断临界值分别为 450、900 和 1 800 pg/mL,应用此策略诊断急性心衰的敏感性和特异性分别为 90% 和 84%;对任何年龄段的患者, NT-proBNP 水平低于 300 pg/mL 基本可以排除急性心衰,其阴性预示值为 98%,提示 NT-proBNP 用于对 HF 的诊断具有较高的临床应用价值。

3 NT-proBNP 用于鉴别心源性和肺源性呼吸困难

Mogelvang 等^[5]对 959 例慢性呼吸困难患者进行 NT-proBNP 测定,结果由心衰引起的呼吸困难组 NT-proBNP 显著升高 ($P<0.001$),平均是正常组的 2.6 倍,而由肺疾病引起的呼吸困难组 NT-proBNP 没有显著升高 ($P=0.66$)。Green 等^[6]对 592 例急性呼吸困难的患者进行研究,发现如果让医生仅以临床症状对诊断为心衰的可能性进行评估 (20% ≤ 或 80% ≥ 的 HF 可能性为确定的诊断, 21% 至 79% 之间的可能性为不确定的诊断),结果有 185 例患者不能确定诊断,而其中有 103(56%)例患者最后被确诊为急性心衰,对临床判断结果进行 ROC 分析,结果确定诊断组 ROC 曲线下面积为 0.88, 不确定诊断组 ROC 曲线下面积为 0.76,而单独应用 NT-proBNP 进行诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.96 和 0.91。以呼吸困难为主诉的患者在急诊科非常常见,由于心衰和肺部疾病均可

以引起呼吸困难。因此,医生仅仅根据症状很难对此类患者作出准确的诊断,以上研究表明应用 NT-proBNP 可以显著提高对引起呼吸困难原发疾病的诊断准确性。

4 NT-proBNP 对心血管疾病预后的评估作用

Chenevier-Gobeaux 等^[7]对有呼吸困难症状患者的 NT-proBNP 水平与住院期间死亡率的关系进行了研究,结果发现住院期间死亡患者与未死亡患者的 NT-proBNP 水平没有显著差异 ($P=0.06$),但在 NT-proBNP 水平大于 3 855 pg/mL 的患者中,其住院期间死亡率显著高于 NT-proBNP 低于这一水平的患者(死亡率分别为 17.9% 和 9.7%, $P=0.045$)。Kog 等^[8]对心衰患者运动试验期间 NT-proBNP 水平的变化与患者预后之间的关系进行了研究,他们对 75 例心衰患者(NYHA I、II、III)和 20 例健康人在休息时和运动顶峰时的 NT-proBNP 水平进行测定,结果运动导致心衰患者与健康组的 NT-proBNP 水平均升高,但心衰患者的绝对变化值比健康组的绝对变化值更高 ($P<0.001$),并且此绝对变化值与左心室射血分数成反比,是死亡风险的独立预示因子。Verdiani 等^[9]对 120 例确诊 HF 的患者分别在入院和出院时测定 NT-proBNP 水平并计算 NT-proBNP 的下降百分数,结果在 6 个月的随访期内,有 53 例患者出现心血管事件。无心血管事件组 NT-proBNP 下降百分数 ($39.5 \pm 7.5\%$) 比有事件组 NT-proBNP 下降百分数 ($26.3 \pm 5.9\%$) 要高 ($P=0.04$),经 ROC 曲线分析提示 NT-proBNP 下降百分数小于 30% 是最佳的预示心血管事件的临界值。Kragelund 等^[10]在大样本范围内对 NT-proBNP 水平与稳定性冠心病长期病死率之间的关系进行了研究,有 1 034 例冠心病发病初期的患者被测定了 NT-proBNP 水平,在 9 年时间的随访期内,有 288 位患者死亡,其 NT-proBNP 水平四分位范围为 146~897 pg/mL,显著高于仍生存患者的 NT-proBNP 水平 (50~318 pg/mL),而且 NT-proBNP 血浆水平越高生存时间越短,因而得出结论:NT-proBNP 对稳定性冠心病的长期死亡率有较灵敏的预测作用。Rotherburger 等^[11]通过研究 NT-proBNP 水平与急性心衰生存评价的关系,来确定需进行心脏移植的患者,得出结论:NT-proBNP 血浆水平对筛选需要心脏移植的病例是一个很好的指标。对 NT-proBNP > 5 000 pg/mL 患者需要紧急进行心脏移植或安置左心室功能辅助设备。

5 NT-proBNP 应用中的影响因素

Krauser 等^[12]以体质量系数 (body mass index, BMI) 对慢性充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 的患者进行分级, BMI 小于 25 kg/m² 为正常,处于 25~<30 kg/m² 之间为超重, ≥30 kg/m² 为肥胖,结果 CHF 患者的 NT-proBNP 水平随 BMI 的升高而降低 ($P<0.001$),以 900 pg/mL 为临界点,超重可以导致 10% 的患者出现假阴性,而肥胖则可以导致 15% 的假阴性,提示体重系数升高会降低应用 NT-proBNP 水平诊断心衰的敏感性,因此临床应用中须引起重视。NT-proBNP 主要经过肾脏排泄,肾功能障碍可以导致 NT-proBNP 排泄减少而积存在血清中。Chenevier-Gobeaux 等^[13]对 381 例呼吸困难的患者同时测定 NT-proBNP 和肾小球滤过率,结果 NT-proBNP 水平随肾小球滤过率的降低而升高,但心源性呼吸困难患者的 NT-proBNP 水平仍显著高于非心源性呼吸困难患者。用肾小球滤过率对所有患者进行分层,诊断心源性呼吸困难的最佳 NT-proBNP 临界点随着肾小球滤过率的下降而逐层升高,可见肾功能障碍会对 NT-proBNP 诊断心衰的最佳临界点产生影响。

NT-proBNP 作为一种新的评价心功能的血清标志物近年来受到临床广泛关注,大量研究证实其在诊断心衰和对心血管疾病的预后评估方面有重要意义,但年龄、肥胖、肾功能障碍等因素都会对它的测定结果产生影响从而干扰临床诊断,因此要找出可以排除各种干扰因素的最佳诊断策略还有待进一步的研究。

参考文献

[1] Pemberton C, Yandle T, Rademaker M, et al. Amino-terminal proBNP in ovine plasma: evidence for enhanced secretion in response to cardiac overload[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 275:1200-1208.

[2] Hunt P, Richards A, Nicholls M, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 47(3): 287-296.

[3] 王兰兰, 蔡蓓, 刘兴斌, 等. N 末端脑型钠尿肽定量检测在心力衰竭诊断中的价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 37(1): 35-38.

[4] Januzzi J, Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients; the international collaborative of NT-proBNP study [J]. *Eur Heart J*, 2008, 30(3): 330-337.

[5] Mogelvang R, Goetze J, Schnohr P, et al. Discriminating between cardiac and pulmonary dysfunction in the general population with dyspnea by plasma pro-B-type natriuretic peptide[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 58(17): 1694-1701.

[6] Green S, Martinez-Rumayor A, Gregory S, et al. Clinical uncertainty, diagnostic accuracy, and outcomes in emergency department patients presenting with dyspnea [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(7): 741-748.

[7] Chenevier-Gobeaux C, Allo J, Arthaud M, et al. N-Terminal pro B-type natriuretic peptide testing for short-term prognosis in breathless older adults[J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(5): 555-560.

[8] Koo M, Bozkurt A, Acartürk E. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide increase with exercise for predicting cardiovascular mortality in patients with heart failure. [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(8): 1157-1162.

[9] Verdiani V, Ognibene A, Rutili M. NT-ProBNP reduction percentage during hospital stay predicts long-term mortality and readmission in heart failure patients[J]. *J Cardiovasc Med*, 2008, 9(7): 694-699.

[10] Kragelund C, Grenning B, Koher. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease[J]. *N Eng J Med*, 2008, 355(7): 666-675.

[11] Rothenburger M, Wichter T, Schmid C. Aminoterminal pro B-type natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 23(10): 1189-1197.

[12] Krauser D, Lloyd-Jones D, Chae C, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy[J]. *Am Heart J*, 2008, 154(4): 744-750.

[13] Chenevier-Gobeaux C, Claessens Y, Voyer S, et al. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP) [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 369(1/2): 167-175.

(收稿日期: 2013-08-08)

• 综 述 •

乳糜血丙氨酸氨基转移酶检测的研究进展*

王霞, 潘彤综述, 杨文玲[△] 审校
(天津市血液中心检验科 300110)

关键词: 乳糜血; 丙氨酸氨基转移酶; 聚乙二醇; 高速离心; 乙醚

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 02. 031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)02-0196-03

丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)作为肝脏疾病诊断、治疗、随访及健康体检常用的指标之一,同时还是献血者献血前筛查的一项非特异性的指标。中国《献血者健康检查要求》(GB18467-2001)的规定,采供血机构应采集提供 ALT 检测合格的血液及血液制品。国内各地区血液筛查结果显示 ALT 不合格是导致血液报废的主要原因^[1-2]。ALT 检测结果受到多种生理、病理和检测因素的影响,如酗酒、剧烈运动、药物、标本溶血等均可引起 ALT 异常^[3]。文献^[4-6]报道乳糜血对多种检测项目造成干扰,特别是血站的血液检验中的 ALT 检测最容易受到乳糜血的影响。目前因样本不同程度乳糜导致 ALT 检测失败的标本在血站 ALT 检测的标本总数中约占 0.2%~0.5%^[4],鉴于此,如不采取有效的干预措施,这

些标本对应的全血、成分血和相关的血液制品将被报废^[6-7],造成血液资源的严重浪费。本文将 ALT 在血站血液筛查中的意义、乳糜血对 ALT 检测的干扰机制及乳糜血多种预处理方法作一综述。

1 ALT 检测在血站血液筛查中的意义

ALT 检测对预防和排除 HBV 和 HCV 以外的其他肝炎病毒的传播有一定价值。此外,ALT 异常还可能与其他疾病有关,因此排除 ALT 异常的献血者,同时还可以预防肝病以外的其他疾病的经血传播。ALT 在某种程度上能减少 HCV “窗口期”及隐匿性 HBV 感染的风险:在 HCV 感染的早期 ALT 已经升高,其升高的时间要早于抗-HCV 检出的时间。ALT 是一项成本较低的检测项目,运用得当在保障血液安全

* 基金项目:天津市卫生局基金项目(2012KY-27)。 作者简介:王霞,女,主管检验技师,主要从事临床输血与检验研究。 [△] 通讯作者, E-mail: yangwenling@tjbc.org.cn。