

- 析质量目标:WS/T403-2012[S].北京:中国标准出版社,2012.
- [8] 费阳,王薇,王治国,等. 室内质量评价计划与临床检验的标准化、一致化[J]. 中华检验医学杂志,2015,38(5):359-360.
- [9] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明:CNAS-CL38[S].北京:中国标准出版社,2014.
- [10] SCHUMANN G, BONORA R, CERIOTTI F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase [J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(6):643-648.
- [11] 李有强,张云燕,陈茶,等. 肌酐在不同检测系统间的测量不确定度和可比性研究[J]. 重庆医学,2015,44(17):2398-2400.
- [12] 梁紫甄,赵莹,陈顺仪,等. 三台不同生化分析仪间部分生化项目结果比对和倚倚评估[J]. 海南医学,2016,27(16):2658-2660.
- [13] 李锋,王银锋,师志云,等. 运用标准差指数和变异系数指数评价实验室内不同血细胞分析仪检测结果的一致性[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志,2016,4(1):37-42.
- [14] 居漪,唐立萍,王美娟,等. 上海市常规化学项目检验结果互认基础探讨[J]. 检验医学,2012,27(12):995-1001.
- [15] CHEN F H, LI N, ZHANG W, et al. A comparison between China-made Mindray BS-2000M biochemical analyzer and Roche cobas702 automatic biochemical analyzer [J]. Front Lab Med, 2017, 1(2):98-103.
- [16] 吴显兰,袁永强. 医疗机构检查检验结果互认之思考[J]. 卫生经济研究,2017(6):53-54.

(收稿日期:2020-01-08 修回日期:2020-05-25)

## • 短篇论著 •

## 细菌 16S rDNA 测序分析妊娠晚期孕妇感染 B 族链球菌对阴道微生态及母婴结局的影响

盛群英,林雅真,崔晓洁,张军能

(厦门市第五医院妇产科,福建厦门 361101)

**摘要:**目的 探讨采用细菌 16S rDNA 测序分析妊娠晚期孕妇感染 B 族链球菌对阴道微生态及母婴结局的影响。方法 选择 2019 年 1—10 月在该院建档的妊娠晚期孕妇 3 700 例为研究对象,采集阴道分泌物,提取阴道标本 DNA 后,应用 16S rDNA 测序,分析 B 族链球菌对阴道微生态及母婴结局的影响。结果 共鉴定 41 110 个物种。对所有孕妇行物种聚类分析后发现,感染 B 族链球菌 233 例孕妇中检出 4 522 个特有物种,未感染 B 族链球菌 3 467 例孕妇检出 6 577 个特有物种,共同拥有 30 011 个物种。感染 B 族链球菌一侧物种总数少于未感染菌一侧。根据物种分类结果,将孕妇分为 B 族链球菌感染组( $n=233$ )与未感染组( $n=3 467$ )。感染组厚壁菌门、拟杆菌门丰度小于未感染组,且放线菌门大于未感染组。感染组芽孢杆菌纲、放线菌纲丰度高于未感染组,梭菌、拟杆菌纲低于未感染组。感染组双歧杆菌目、乳杆菌目丰度高于未感染组,拟杆菌目、梭菌目低于未感染组。感染组双歧杆菌科、西德梭状芽孢杆菌科、链球菌科丰度高于未感染组,乳杆菌科、拟杆菌科低于未感染组。感染组链球菌属、厌氧球菌属、双歧杆菌属丰度增加,加德纳菌属、普氏菌属、乳杆菌属及粪杆菌属、其他菌种丰度均下降。感染组物种均值数量低于未感染组( $P<0.05$ );感染组胎儿窘迫、羊水污染、早产、宫内污染、新生儿感染、窒息、病理性黄疸、肺炎发生率高于未感染组( $P<0.05$ )。结论 细菌 16S rDNA 测序可准确反映妊娠晚期孕妇阴道内微生态情况及感染 B 族链球菌对母婴结局的影响,为该病的干预、治疗提供参考,可一定程度上减少疾病对母婴结局产生的影响。

**关键词:**细菌; 16S rDNA; 妊娠晚期; 孕妇; 阴道微生态; 母婴结局

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.024

**文章编号:**1673-4130(2020)20-2528-05

**中图法分类号:**R446.5

**文献标识码:**B

女性阴道微生态与生殖健康具有密切关系。在正常情况下,阴道内微生物与宿主、环境保持生态平衡。当女性妊娠时,微生物种群随着妊娠与年龄的改变而改变<sup>[1]</sup>。正常孕妇阴道微生态中以乳杆菌为优

势菌,阴道内 pH 值水平较低,小于 4.5,为弱酸性。若阴道微生物生态破坏,多以乳杆菌数量下降,菌群多样性增加为特征。有文献报道,妊娠晚期孕妇阴道内微生物生态破坏可影响母婴结局,严重者可导致胎

儿早产、胎膜早破等危险情况发生<sup>[2]</sup>。目前临床上多以传统方法从菌群多样性、密集度、机体炎症等方面评估阴道微生态,具有一定评估价值,但过程较慢且复杂<sup>[3]</sup>。核糖体亚基 16S rDNA 基因序列为鉴定细菌常用位点,且该位点存在于所有细菌染色体基因中,可分类鉴定阴道微生物菌群。为此,本研究将采用 16S rDNA 测序分析妊娠晚期孕妇阴道微生态对母婴结局的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 1—10 月在本院建档的妊娠晚期孕妇 3 700 例为研究对象,年龄 22~40 岁,平均(30.92±8.89)岁;孕周 28~40 周,平均(26.49±13.48)周;孕次 1~2 次,平均(1.91±0.89)次。本研究经医学伦理会批准,所有孕妇及家属签署知情同意书。纳入标准:(1)孕周≥28 周,早、中、晚胎动次数共 5~10 次;(2)经超声检查示单胎。排除标准:(1)合并心脑血管疾病;(2)沟通障碍或精神异常者;(3)先兆流产、前置胎盘等产科复杂情况;(4)检测前 1 个月内有阴道局部用药史。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本的采集** 采用一次性无菌阴道拭子(浙江拱东医疗科技有限公司)在孕妇阴道里 1/3 侧壁取分泌物,采样过程中应避免接触采样区以外部位,采样后快速置入试管,并于-20℃冰箱中保存备用。

**1.2.2 B 族链球菌性质的鉴定** 以 B 族链球菌运送增菌显色培养基配套,已采集标本拭子送至实验室,置入 35℃条件下的 5%二氧化碳培养箱中 18~24 h, B 族链球菌运送增菌显色培养基呈胡萝卜色则为阳性。未显现胡萝卜色的 B 族链球菌运送增菌显色培养基再转入二分格、血平板,再置入于 35℃条件下的 5%二氧化碳培养箱 18~24 h。二分格平板呈现胡萝卜色且菌落 β 溶血则 B 族链球菌阳性。二分格平板仅出现 β 溶血(二分格平板可诱导 γ 溶血 B 族链球菌出现 β 溶血)、血平板上可疑菌落则采用仪器鉴定明确后判定阳性,其余判定为阴性。

**1.2.3 提取 DNA** 使用 Invitrogen DNA 提取试剂盒完成 DNA 提取。采用 1%琼脂糖凝胶电泳和紫外微量分光光度法行 DNA 质检。

**1.2.4 设计引物和扩增 PCR 及产物提纯** 16S rDNA 扩增区 V3-V4,采用 F341、R806 为通用引物,并在其 5'端加适宜 HiSeq2500 PE250 测序的接头、index 序列,特异性引物完成。5'-ACT CCT ACG GGR SGC AGC AG(F341)-3'为正向引物序列,5'-GGA CTA CVV GGG TAT CTA ATC(R806)-3'为反向引物序列。经稀释后的 DNA 为参照板,采用 Invitrogen Platinum SuperFi 高保真酶行 PCR 扩增,扩增体积(50 μL):10×PCR Buffer 5 μL,HotStarTaq DNA Polymer-

ase 0.5 μL,5×Q-Solution 10 μL,100 mmol/L dNTP 0.5 μL,Primer 各 1 μL,UNG 0.3 μL,模板 DNA 5 μL,ddH<sub>2</sub>O 26.7 μL。扩增条件:95℃ 4 min;94℃ 40 s,50℃ 40 s,72℃ 1.5 min,10 个循环;95℃ 40 s,55℃ 40 s,72℃ 1.5 min,25 个循环,最后于 72℃ 10 min,4℃ 恒温;并保障扩增区高效、准确。检测 PCR 产物使用 2%琼脂糖凝胶电泳,后采用 DNA 凝胶回收试剂盒,将 PCR 产物行切胶回收,提升产物纯度。采用质粒抽提试剂盒抽提质粒 DNA,严格按试剂说明书操作。测序反应 PCR:1 μL BigDye,0.5 mL BigDyeseq Buffer,1MI M13 或 T7 通用引物(3.2 pmol/μL),1 μL 质粒 DNA,1.5 μL ddH<sub>2</sub>O。96℃ 1 min,96℃ 10 s,50℃ 5 s,60℃ 4 min,25 个循环,60℃ 4 min,4℃ 恒温,正反向测序。以 ABI 公司提供的标准品作为阳性对照。测序反应 PCR 产物用乙醇/EDTA 沉淀法纯化,Hi-Di Formamide 溶解 DNA 后,95℃ 变性 4 min,迅速置冰中冷却 4 min,然后在 ABI3100XL 基因分析仪上样电泳。

**1.2.5 测序结果分析** 采用 ABI Sequencing Analysis V5.4 软件对测序结果进行低质量去除后,测序结果直接在 NCBI 的 Blast 进行序列比对分析,Megalign 软件对序列进行聚类分析,观察样本中序列的相似性程度进行分类,统计信息。

**1.2.6 物种鉴定** 将同序列与微生物参考数据库作对比分析获得同一物种分类信息,并采用 QIIME 软件将同源序列相似度为 97%的物种归为同一物种。并采用 RSP Classifier 对各样本群落进行门、纲、目、科、属水平统计。质控菌株为参照标本:血链球菌 ATCC10556、乳杆菌 ATCC7830、普氏菌 BNCC351994、加德纳菌 ATCC14018、双歧杆菌 CICC6071、厌氧球菌 ATCC27337,购于北纳生物科技有限公司。

上述方法中所有试剂盒购于赛默飞世尔科技(中国)有限公司。对所有妊娠晚期孕妇随访至产后 3 个月,随访率 100%。观察晚期孕妇阴道微生态菌群及致病菌对母婴结局的影响。

**1.3 统计学处理** 使用 Miseq PE300 行 16S rDNA 基因测序及生物学分析。对原始数据行质量控制后,提取物种序列采用 Usearch 系统对数据行去嵌合体与聚类分析,而后采用 QIIME 系统与 16S 数据库进行比较,最后得物种丰度表,并根据该物种丰度表进行物种分类、丰度、Alpha 多样性、Beta 多样性分析。采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 物种类别分析** 共鉴定 41 110 个物种。依据物种在样品中丰度,计算个体样品间共同拥有与特别物

种,根据对所有孕妇行物种聚类分析后发现,感染 B 族链球菌 233 例孕妇中检出特有物种 4 522 个,未感染 B 族链球菌 3 467 例孕妇检出特有物种 6 577 个,共同拥有 30 011 个物种。感染 B 族链球菌一侧物种总数少于未感染菌一侧。物种累积曲线由急速升高到缓慢升高,见图 1,由此说明本研究结果较为可靠,样本充分。根据物种分类结果,将孕妇分为 B 族链球菌感染组( $n=233$ )与未感染组( $n=3 467$ )。

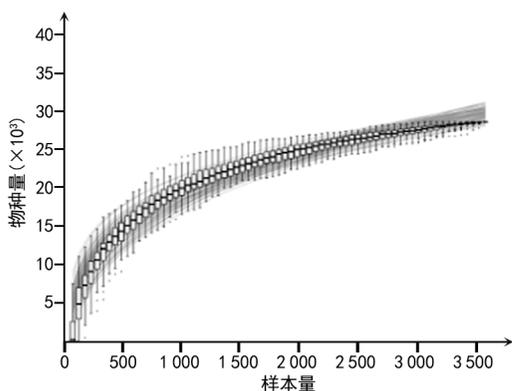


图 1 物种及微生物群差异分析

**2.2 阴道微生态物种分类和丰度分析** 选择各个物种中最高丰度序列为代表序列,使用核糖体数据库项目(RDP)法,将已知物种 16S 数据库与最高丰度代表序列行对比分析,并注释结果,将等级分为门、纲、目、科、属,并根据分类等级对 B 族链球菌感染组与未感染组做相应的物种解剖柱状图,得物种相对丰度图。结果显示,感染组厚壁菌门、拟杆菌门丰度小于未感染组(78.36% vs. 81.25%, 6.13% vs. 8.71%),且放线菌门大于未感染组(10.63% vs. 8.12%)。感染组芽孢杆菌纲、放线菌纲丰度高于未感染组(76.38% vs. 67.45%, 5.77% vs. 4.43%),梭菌、拟杆菌纲低于未感染组(10.24% vs. 11.98%, 3.54% vs. 8.85%)。感染组双歧杆菌目、乳杆菌目丰度高于未感染组(10.56% vs. 5.33%, 70.68% vs. 65.33%),拟杆菌目、梭菌目低于未感染组(5.89% vs. 6.67%, 12.47% vs. 15.33%)。感染组双歧杆菌科、西德梭状芽孢杆菌科、链球菌科丰度高于未感染组(11.12% vs. 6.25%, 8.34% vs. 5.90%, 1.08% vs. 0.69%),乳杆菌科、拟杆菌科低于未感染组(58.42% vs. 61.83%, 1.00% vs. 2.08%)。感染组链球菌属、厌氧球菌属、双歧杆菌属丰度高于未感染组(1.95% vs. 0.87%, 4.55% vs. 1.95%, 9.09% vs. 0.31%),加德纳菌属、普氏菌属、乳杆菌属及粪杆菌属、其他菌种丰度均低于未感染组(3.90% vs. 6.49%, 3.25% vs. 5.19%, 60.39% vs. 62.34%, 0.32% vs. 0.65%, 12.34% vs. 16.37%)。对物种丰度位于前 20 菌属行分类计数,结果显示感染组与未感染组中厚壁菌门的乳杆菌属无显著变化,但感染组中链球菌属、厌氧

球菌属显著增加;感染组中属放线菌门的双歧杆菌增加,加德纳菌属下降,使放线菌门所有物种数显著增加;另感染组中拟杆菌门的吡啉单胞菌属、普氏菌属下降导致拟杆菌门所有物种数下降。

**2.3 多样性分析**

**2.3.1 Alpha 多样性指数分析** 使用 QIIME 系统计算样本的 Alpha 多样性指数值显示,感染组物种数量低于未感染组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 Alpha 多样性指数差异比较(%)

组别	<i>n</i>	Observed species 指数①	Goods coverage 指数②	Chao1 指数③
感染组	233	181.01	144.01	1.00
未感染组	3 467	231.12	189.20	1.00
<i>P</i>		0.001	0.002	0.001

注:①是用于表示实际观察物种数量;②是表示测序深度;③是评估样本总物种数。

**2.3.2 Beta 分析**

**2.3.2.1 相似性分析** 若统计 *R* 值 $>0$ ,表示组间差异大于组内,分组合理;若 *R* 值 $<0$ ,表示组间差异小于组内,分组较不合理。本研究计算 *R* 值=0.150,表示组间差异大于组内( $P=0.001$ )。

**2.3.2.2 非度量多维尺度法(NMDS)分析** 结果显示,两组样本距离相近,存在相似物种,但有相分离趋势。

**2.3.2.3 多响应置换程度(MRPP)分析** *a* 为 MRPP 组间差异分析统计量,本研究计算 *a*=0.019 $>0$ ,表示组内差异小于组间;ED=0.504,表示值越大组间差异越大; $P=0.001<0.05$ ,表示差异有统计学意义。

**2.4 感染 B 族链球菌与妊娠结局的关系** 感染组胎儿窘迫、羊水污染、早产、宫内污染发生率高于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且感染组发生胎儿窘迫、羊水污染、早产、宫内污染的风险(*OR*)是未感染组的 8.562、7.297、7.156、7.280 倍,见表 2,提示 B 族链球菌感染本身或其造成的菌群变化与上述不良妊娠结局相关。

表 2 感染 B 族链球菌与妊娠结局的关系[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	胎儿窘迫	羊水污染	早产	宫内感染
感染组	233	89(38.20)	37(15.88)	45(19.31)	25(10.73)
未感染组	3 467	762(21.98)	270(7.79)	322(9.29)	182(5.25)
$\chi^2$		32.428 4	18.789 4	24.560 8	12.414 3
<i>P</i>		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	0.000 4
<i>OR</i>		8.562	7.297	7.156	7.280

**2.5 感染 B 族链球菌与新生儿病理性结局的关系** 感染组新生儿感染、窒息、病理性黄疸、肺炎发生率高于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且感染组发生新生儿感染、窒息、病理性黄疸、肺炎的 *OR* 是未

感染组的 4.929、3.852、5.000、3.619 倍,见表 3,提示 B 族链球菌感染或其造成的菌群变化与上述新生儿病理性结局相关。

表 3 感染 B 族链球菌与新生儿病理性结局的关系[n (%)]

组别	n	新生儿感染	窒息	病理性黄疸	肺炎
感染组	233	42(18.03)	27(11.59)	45(19.31)	21(9.01)
未感染组	3 467	207(5.97)	104(3.00)	225(6.49)	76(2.19)
$\chi^2$		50.549 2	47.152 5	53.072 5	39.787 2
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
OR		4.929	3.852	5.000	3.619

### 3 讨 论

女性阴道内生态菌群正常情况下与内部环境相制约,形成以乳杆菌占绝对优势的阴道微生态环境,并维持动态平衡。有研究指出,妊娠期孕妇体内雌激素水平显著升高,且随着妊娠周期改变,妊娠晚期孕妇的激素水平高于妊娠早期孕妇,阴道内细胞通透性也随之增加,其生理改变导致黏膜屏障功能降低,使细菌快速滋生、繁殖,引起阴道微生态紊乱<sup>[4]</sup>。因此,妊娠晚期孕妇阴道微生态更易紊乱。若妊娠晚期孕妇阴道微生态发生紊乱可引发相关疾病,严重可威胁胎儿与母体生命<sup>[5]</sup>。因此,早期对妊娠晚期孕妇行相关检测具有重要意义。目前临床上多采用传统方法评价妊娠晚期孕妇阴道微生态。随着测序技术的发展,16S rDNA 基因序列为分子鉴定细菌常用位点,在阴道微生态菌群分析中发挥较大优势。为此,本研究通过对妊娠晚期孕妇行 16S rDNA 测序分析阴道微生态,并对其母婴结局的影响进行分析。

16S rDNA 是所有细菌染色体基因上相对 DNA 序列。有研究指出,16S rDNA 在细菌 DNA 中含量高达 80%,具有种类较少、含量大、相对分子质量适中、进化性好、保守性高的特点,能同时显示不同菌属间差异,并利用测序技术可得到该序列<sup>[6]</sup>。16S rDNA 分析是利用细菌序列测序法对其行种属鉴定,包括细菌基因 DNA 提取、引物 PCR 扩增、产物纯化、测序、序列比较等,可快速获取细菌种属<sup>[7]</sup>。在妊娠中晚期健康孕妇阴道内包含偶尔、过路、常驻细菌,其中过路细菌包括消化链球菌、痤疮丙酸杆菌、肠杆菌、金黄色葡萄球菌等。常驻细菌有乳酸菌、B 族链球菌、大肠埃希菌、粪链球菌、梭菌、拟杆菌等。阴道乳酸杆菌是妊娠晚期健康孕妇阴道内有益细菌,正常情况下,孕妇阴道内机会性病原体与常驻细菌相互制约,达到相对平衡<sup>[8]</sup>。B 族链球菌为寄生于人体泌尿生殖道、下消化道内的细菌。但由于妊娠晚期孕妇体内激素水平发生变化,且随孕周增加,使其阴道微生态菌群相互制约力遭受破坏,失去平衡,阴道 pH 值偏弱酸性<sup>[9]</sup>,导致 B 族链球菌成为机会致病菌。在临床上,妊娠晚期孕妇阴道中,B 族链球菌感染常可导致

不同程度的炎症和病理改变。孕妇泌尿生殖道内若发生 B 族链球菌感染,可改变母婴结局,造成不良影响,严重者引起新生儿死亡。因此,及时对高风险孕妇进行筛查,提供针对性的干预、治疗方法,可降低不良妊娠结局的发生风险,降低母婴患病率。本研究通过对妊娠晚期孕妇行细菌 16S rDNA 测序分析发现,孕妇阴道微生态中共鉴定出物种 41 110 个,其中感染 B 族链球菌的个体中存在 4 522 个特有物种,未感染组则有 6 577 个,两组共同拥有的物种达 30 011 个。其中共同物种多为常驻菌。既往资料显示,炎症表现显著的孕妇,阴道内细菌丰度较低<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,感染组中双歧杆菌、链球菌增加,加德纳菌则减少。当阴道内发生 B 族链球菌感染时,双歧杆菌发生改变,有研究认为,阴道内感染与双歧杆菌增加有关<sup>[11]</sup>,增加的双歧杆菌使其阴道酸碱环境破坏,使阴道内加德纳菌生长受到抑制。另有文献报道,在阴道炎症疾病中,双歧杆菌与加德纳菌存在相互竞争作用,当加德纳菌数增长时,双歧杆菌生长受抑制,反之亦然<sup>[12]</sup>。另有研究发现,宫颈癌在发展过程中,可使阴道内加德纳菌属增加、乳酸杆菌属降低、物种多样性增加,说明加德纳菌属的繁殖可引发阴道 pH 值发生改变,抑制乳酸杆菌属生长,同时可破坏阴道内上皮细胞保护因子,导致病菌大量黏附、定植阴道表面,最终使其总物种多样性增加。已有文献报道,感染 B 族链球菌严重威胁母婴安全,不仅可导致孕妇出现胎儿窘迫、羊水污染、早产、宫内污染等,还可导致新生儿出现感染、窒息、病理性黄疸、肺炎等并发症<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,感染组胎儿窘迫、羊水污染、早产、宫内污染发生率高于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );新生儿感染、窒息、病理性黄疸、肺炎发生率高于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究采用分子生物技术对妊娠晚期孕妇行细菌 16S rDNA 测序同时对阴道微生态物种进行鉴定,发现部分孕妇存在 B 族链球菌感染,并对其从门、纲、目、科、属水平对细菌物种丰度进行分析,提示感染组孕妇阴道微生态环境已发生改变。

本研究纳入研究年限较短,可能使相关研究结果存在误差,待后期样本量扩大后再深入研究。另外,本研究仅发现 B 族链球菌感染可造成阴道内菌群变化,并与妊娠期母婴不良结局相关,但尚未有直接证据证明菌群失调与不良妊娠结局的因果关系,有待进一步研究。

综上所述,细菌 16S rDNA 测序可准确反映妊娠晚期孕妇阴道内微生态情况及感染 B 族链球菌对母婴结局的影响,为该病的干预、治疗提供参考,可一定程度上减少疾病对母婴结局的影响。

### 参考文献

[1] 何江,朱军,胡双双,等. MALDI-TOF MS 与 16S rDNA

方法对弧菌科微生物的鉴定与系统分类学分析[J]. 中国微生物学杂志, 2019, 31(7):106-109.

[2] 王朝江. 16S rDNA 克隆文库方法分析太岁样品中细菌的多样性[J]. 微生物学杂志, 2017, 37(3):95-99.

[3] 李爱民, 万芳芳, 杨静, 等. 辅助生殖技术中的阴道微生物及对妊娠结局的影响[J]. 河北医药, 2019, 13(13): 203-205.

[4] YERUVA T, RAJKUMAR H, DONUGAMA V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora[J]. Indian J Med Res, 2017, 146(4):534-540.

[5] 李艳芳. 未足月胎膜早破产妇产孕周、分娩时机对母婴结局的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(1):40-42.

[6] MACHADO D, CASTRO J, MARTINEZ-DE-OLIVEIRA J, et al. Prevalence of bacterial vaginosis in Portuguese pregnant women and vaginal colonization by Gardnerella vaginalis[J]. PeerJ, 2017, 5(8): e3748-e3750.

[7] OLIVEIRA-NETO A F, PARPINELLI M A, COSTA M L, et al. Prediction of Severe Maternal Outcome Among Pregnant and Puerperal Women in Obstetric ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 47(2): e136-e143.

[8] 朱敏, 边高瑞, 卢丽, 等. Illuminance 高通量测序分析支气管肺炎婴儿抗生素治疗后肠道菌群变化[J]. 现代预防医学

学, 2019, 46(10):1871-1874.

[9] ROESCH L F W, SILVEIRA R C, CORSO L A, et al. Diversity and composition of vaginal microbiota of pregnant women at risk for transmitting Group B Streptococcus treated with intrapartum penicillin[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0169916.

[10] 叶知响, 梁辉标, 许群, 等. 妊娠晚期女性 B 族链球菌携带情况及对母婴妊娠结局的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 24(8):1344-1346.

[11] SALINAS A M, OSORIO V G, ENDARA P F, et al. Bacterial identification of the vaginal microbiota in Ecuadorian pregnant teenagers: an exploratory analysis[J]. PeerJ, 2018, 6(4): e4317.

[12] AGHA A B A, KAHRIZI D, AHMADVAND A, et al. Development of PCR primer systems for amplification of 16S-rDNA to detect of Thiobacillus spp[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(11):37-41.

[13] 辛怀丽, 田南南, 沈孟荣, 等. 胎膜早破残余羊水量对母婴结局的影响[J]. 安徽医学, 2017, 39(4):467-470.

(收稿日期:2020-03-09 修回日期:2020-07-15)

• 短篇论著 •

# 胸腔镜肺叶切除术联合盐酸埃克替尼治疗中晚期肺腺癌患者的疗效及对血清 Ape1/Ref-1、miR-498 的影响

曾万里, 王金栋<sup>△</sup>, 黄继江

(徐州医科大学第二附属医院胸心外科, 江苏徐州 221006)

**摘要:**目的 探讨胸腔镜肺叶切除术联合盐酸埃克替尼治疗中晚期肺腺癌患者的疗效及对血清脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1/氧化还原因子 1(Ape1/Ref-1)、微小 RNA-498(miR-498)的影响。方法 选取该院 2015 年 3 月至 2017 年 3 月收治的 62 例中晚期肺腺癌患者为研究对象, 采用随机数字表法分为研究组(n=31)与对照组(n=31)。对照组患者行胸腔镜肺叶切除术, 研究组在此基础上采用盐酸埃克替尼进行治疗。比较两组患者的临床疗效、生存质量评估、血清 Ape1/Ref-1、miR-498 表达水平和不良反应的发生率。结果 研究组总有效率(51.61%)高于对照组(19.35%), 差异有统计学意义( $\chi^2=7.05, P=0.0079$ ); 治疗后, 研究组的躯体功能、社会功能、心理功能评分和生存质量总分显著高于对照组( $t=5.594, P<0.001$ )。治疗前, 两组患者血清 Ape1/Ref-1、miR-498 表达水平比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后两组患者血清 Ape1/Ref-1、miR-498 表达水平均显著下降, 且研究组血清 Ape1/Ref-1、miR-498 水平明显低于对照组。两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 采用胸腔镜肺叶切除术联合盐酸埃克替尼治疗中晚期肺腺癌, 能有效改善患者生活水平, 调节机体 Ape1/Ref-1、miR-498 表达, 提高临床疗效。

**关键词:**埃克替尼; 肺腺癌; 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1/氧化还原因子 1; 微小 RNA-498; 临床疗效

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.025 **中图法分类号:**R655.3

**文章编号:**1673-4130(2020)20-2532-04 **文献标识码:**B

目前, 肺癌的发病率和病死率居全世界所有恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>, 每年全球新增患者达 180 万, 死亡患者

占所有恶性肿瘤的 30%<sup>[2]</sup>。肺腺癌是肺癌常见的病理类型, 多为中晚期患者, 近年来其发病率呈上升趋势

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:wangjd165@163.com。

本文引用格式:曾万里, 王金栋, 黄继江. 胸腔镜肺叶切除术联合盐酸埃克替尼治疗中晚期肺腺癌患者的疗效及对血清 Ape1/Ref-1、miR-498 的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20):2532-2535.