

0.05)。而大鼠附睾脂肪、肝脏、肌肉组织中的 SIRT6 蛋白与 HF 组相比分别上升 1.44 倍、1.89 倍、1.33 倍 ($P < 0.05$)。本实验发现吡格列酮可从 mRNA 及蛋白水平影响 SIRT6 的表达,推测吡格列酮的降糖、调脂作用可能经由上调 SIRT6 的表达来起作用的。本实验结果还发现吡格列酮治疗后肝脏组织 SIRT6 mRNA 及蛋白上升最显著,推测吡格列酮主要上调肝脏 SIRT6 影响肝脏糖脂代谢从而起着降糖调脂的作用。Yang 等^[7]的实验也显示罗格列酮可改善肝纤维化,促进 OLETF 小鼠肝脏 SIRT6 表达,本实验结果与其一致。Kim 等^[4]的实验结果也提示肝脏特异性 SIRT6 敲除的小鼠最终小鼠发展为脂肪肝。

总之,本研究通过对高脂喂养及吡格列酮干预后大鼠各组织 SIRT6 表达水平的观察,发现高脂喂养降低 SIRT6 的表达,而吡格列酮治疗后可逆转 SIRT6 的表达,且血糖血脂明显改善,推测吡格列酮通过激动 PPAR γ 上调 SIRT6 的表达从而影响糖脂代谢,但 PPAR γ 对 SIRT6 的具体调控机制还有待细胞水平的进一步分析。

参考文献

- 1 Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 273(2): 793-798
- 2 Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6[J]. Cell, 2006, 124(2): 315-329
- 3 Zhong L, D'Urso A, Toiber D, et al. The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1alpha[J]. Cell, 2010, 140(2): 280-293
- 4 Kim HS, Xiao C, Wang RH, et al. Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis[J]. Cell Metab, 2010, 12(3): 224-236
- 5 Kanfi Y, Peshti V, Gil R, et al. SIRT6 protects against pathological damage caused by diet-induced obesity[J]. Aging Cell, 2010, 9(2): 162-173
- 6 Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, et al. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity[J]. Reprod Fertil Dev, 2011, 23(7): 929-939
- 7 Yang SJ, Choi JM, Chae SW, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by rosiglitazone increases sirt6 expression and ameliorates hepatic steatosis in rats[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17057

(收稿:2012-04-20)

(修回:2012-05-02)

艾滋病并发血流感染的临床分析

励 峰 朱翠云 黄 琴 孙洪清

摘 要 **目的** 探讨艾滋病患者血流感染的病原菌分布,与外周血细胞的相关性及其对预后的影响。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月~2012 年 3 月在上海市公共卫生临床中心感染科住院的艾滋病并发血流感染的发病率、病原菌分布、与外周血细胞、外周血淋巴细胞计数的相关性以及病死率。**结果** 144 例艾滋病患者中确诊血流感染(血流感染组)有 19.4% (28/144),无血流感染(无血流感染组)有 80.6% (116/144)。培养出 33 株病原菌,主要是葡萄球菌 8 株(24.2%);真菌 6 株(18.2%);沙门菌 6 株(18.2%)。血流感染组平均红细胞计数及血红蛋白分别为 $3.223 \times 10^{12}/L$ 、98.89g/L,无血流感染组分别为 $3.678 \times 10^{12}/L$ 、109.94g/L,差异有统计学意义(P 分别为 0.016 和 0.049)。血流感染组 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $78.3 \times 10^6/L$,无血流感染组 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $98.75 \times 10^6/L$,两组比较差异无统计学意义($P = 0.422$)。血流感染组病死率 32.1%,无血流感染组病死率 12.1%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.772$, $P = 0.009$)。**结论** 艾滋病患者并发血流感染的病原菌以葡萄球菌为常见,外周红细胞和血红蛋白低更易并发血流感染,且病死率高。需要积极防治血流感染的发生。

关键词 艾滋病患者 外周血淋巴细胞计数 血流感染

Bloodstream Infections among AIDS Patients. Li Feng, Zhu Cuiyun, Huang qin, Sun Hongqing. Cao Jiadu Community Health Center of Shanghai Jingan District, Shanghai 200042, China

Abstract Objective To analyze the bloodstream infections(BSI) among AIDS patients, and study its peripheral blood routine test,

基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2008ZX10001-008);卫生部艾滋病防治研究基金资助项目(WA-2007-05)

作者单位:200042 上海市静安区曹家渡社区卫生服务中心(励峰);上海市公共卫生临床中心感染科(朱翠云、黄琴、孙洪清)

通讯作者:孙洪清,电子邮箱:sunhongqing1952@yahoo.com.cn

its pathogens distribution, and its influence to prognosis. **Methods** A retrospective cohort study was conducted among 144 AIDS inpatients from January 2011 to March 2012 in Shanghai Public health center of Fudan University. **Results** All of 144 cases, the incidence rate of BSI was 19.4% (28/144). The blood cultures contained 33 different pathogens, with 8 staphylococcus strains (24.2%), 6 fungi strains (18.2%), 6 salmonella strains (18.2%). The peripheral red blood cell count and haematoglobin were $3.223 \times 10^{12}/L$, $98.89g/L$ in patients with BSI and were $3.678 \times 10^{12}/L$, $109.94g/L$ in patients without BSI ($P=0.016$ and 0.049). The peripheral blood $CD4^+$ lymphocyte counts were $78.3 \times 10^6/L$ in patients with BSI and were $98.75 \times 10^6/L$ in patients without BSI ($P=0.422$). The mortality of BSI and non-BSI was 32.1% and 12.1% ($\chi^2=6.772$, $P=0.009$). **Conclusion** The AIDS patients with BSI had a lower red blood cell count and haematoglobin than non-BSI. The common pathogens of BSI were staphylococcus among AIDS patients in our hospital. AIDS patients with BSI had a high rate of mortality. It is necessary to prevent the happening of BSI.

Key words AIDS patients; Peripheral blood lymphocyte counts; Bloodstream infections

目前将败血症和菌血症统称为血流感染(bloodstream infection)。近年来,随着创伤性诊疗技术的开展,广谱抗生素、激素的广泛应用,以及艾滋病的流行,使得血流感染的发病率有逐年增高趋势。血流感染病死率高,且延长住院时间,增加住院费用,危害严重。因此,对血流感染的控制越来越受到人们的关注。为了提高对本病的认识,现对笔者医院收治的艾滋病患者中血流感染临床资料进行回顾性分析,为经验性治疗的选择提供依据。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2011 年 1 月~2012 年 3 月在上海市公共卫生临床中心感染科住院治疗的艾滋病患者共 144 例,其中并发血流感染 28 例(血流感染组);无血流感染 116 例(无血流感染组)。艾滋病诊断符合中华医学会感染病分会艾滋病学组颁布的《艾滋病诊疗指南(2011 版)》标准^[1]。血流感染诊断符合《实用内科学》(第 13 版)败血症和菌血症的诊断标准^[2]。

2. 研究方法:(1)外周血白细胞、红细胞和血红蛋白采用全自动血细胞分析法,仪器为雅培公司 CELL-DYN 3200 血细胞分类计数仪,试剂购自雅培公司。(2)血培养检测采用培养法,仪器为梅里埃公司 3D 血培养仪,试剂购自梅里埃公司血培养瓶(需氧和厌氧)。(3)细菌分离、鉴定检测采用仪器法,仪器为法国生物梅里埃公司 VITEK-2 全自动微生物分析仪,GP 板条购自梅里埃公司。(4)外周血 T 淋巴细胞亚群检测采用细胞分离法,仪器为美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪,试剂购自美国 BD 公司。

3. 统计学方法:所有数据用 SPSS 11.5 软件进行分析,两组间的比较用 *t* 检验,两组率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线情况:血流感染组 28 例,其中男性 26 例,女性 2 例,平均年龄 36.9 岁,无血流感染组 116 例,其中男性 97 例,女性 19 例,平均年龄 42.1 岁,两组比较年龄差异有统计学意义($t=2.209$, $P<0.05$)。分别对两组的外周血细胞进行了比较,结果血流感染

组的红细胞计数为 $3.223 \pm 0.746 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白为 $98.890 \pm 24.749g/L$,低于无血流感染组,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 两组外周血细胞的比较

组别	<i>n</i>	白细胞 ($\times 10^9/L$)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)
血流感染组	28	6.408 ± 4.498	$3.223 \pm 0.746^*$	$98.890 \pm 24.749^*$
无血流感染组	116	5.687 ± 3.943	3.678 ± 0.894	109.940 ± 26.271
<i>t</i>		-0.831	2.449	1.986
<i>P</i>		0.407	0.016	0.049

与无血流感染组比较,* $P<0.05$

2. 引起血流感染的病原菌及构成比(表 2):结果培养分离出引起血流感染的病原菌 33 株,依次为葡萄球菌 8 株(24.2%);真菌 6 株(18.2%);沙门菌 6 株(18.2%);大肠杆菌 3 株(9%);其他各 1 株(鲍氏不动杆菌、少动鞘氨醇单胞菌、藤黄微球菌、嗜麦芽寡养食单胞菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、黏质沙雷菌、奥斯陆莫拉菌、肺炎克雷伯菌、液化沙雷菌)。其中

表 2 引起血流感染的病原菌及构成比

病原菌	种类	构成比(%)
葡萄球菌	表皮葡萄球菌 4 株、金黄色葡萄球菌 1 株、松鼠葡萄球菌 1 株、木糖葡萄球菌 1 株、人葡萄酒菌 1 株	24.2
真菌	隐球菌 3 株、白色念珠菌 2 株、清酒假丝酵母 1 株	18.2
沙门菌	猪霍乱沙门菌 5 株、德比沙门菌 1 株	18.2
大肠杆菌	大肠杆菌 3 株	9.1
其他	鲍氏不动杆菌 1 株、少动鞘氨醇单胞菌 1 株、藤黄微球菌 1 株、嗜麦芽寡养食单胞菌 1 株、铜绿假单胞菌 1 株、粪肠球菌 1 株、黏质沙雷菌 1 株、奥斯陆莫拉菌 1 株、肺炎克雷伯菌 1 株、液化沙雷菌 1 株	30.3

有3例病人同时培养出两种病原菌(分别是少动鞘氨醇单胞菌+木糖葡萄球菌;表皮葡萄球菌+大肠杆菌;液化沙雷菌+表皮葡萄球菌),1例病人同时培养出3种病原菌(粪肠球菌+大肠杆菌+肺炎克雷伯菌)。

3. 血流感染与外周血淋巴细胞计数的比较(表3):结果发现两组患者的 $CD4^+$ T淋巴细胞计数、 $CD3^+$ T淋巴细胞计数、 $CD8^+$ T淋巴细胞计数进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。并且对126例 $CD4^+$ T淋巴细胞 $\leq 200 \times 10^6/L$ 的患者发生血流感染25例(19.8%),与18例 $CD4^+$ T淋巴细胞 $> 200 \times 10^6/L$ 的患者发生血流感染3例(16.7%)进行比较,结果差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 外周血淋巴细胞亚群计数的比较

组别	n	CD4 ⁺ T淋巴	CD3 ⁺ T淋巴	CD8 ⁺ T淋巴
		细胞($\times 10^6/L$)	细胞($\times 10^6/L$)	细胞($\times 10^6/L$)
血流感染组	28	78.3 $\pm$ 102.5	480.8 $\pm$ 446.7	579.9 $\pm$ 531.9
无血流感染组	116	98.75 $\pm$ 122.2	616.72 $\pm$ 452.93	748.44 $\pm$ 544.34
t		0.804	1.380	1.426
P		0.422	0.170	0.156

4. 血流感染发病率及病死率的比较:结果发现在144例艾滋病患者中发生血流感染的有28例(19.4%)。血流感染组病死率32.1%(9例),无血流感染组病死率12.1%(14例);两组比较为差异有统计学意义($\chi^2=6.772, P=0.009$)。

讨 论

血流感染的发病率有逐年增高趋势,严重影响着患者的康复和预后,是导致患者死亡的重要因素。血流感染的危险因素包括宿主因素、医院因素、致病菌因素等。Varma等^[3]报道在2009例HIV感染者的门诊患者中,血流感染的发生率为2.9%,其中119例已接受抗病毒治疗 >2 周的患者中无血流感染的发生,1801例未接受抗病毒治疗的患者血流感染的发生率为3%。许超宇等^[4]报道在152例住院治疗的HIV/AIDS患者中,机会性感染的总感染率为93.4%,其中败血症34例,发生率为22.4%。本研究显示在144例住院的艾滋病患者中并发血流感染28例(19.4%),处于较高水平。血流感染组的红细胞及血红蛋白均较无血流感染组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。考虑艾滋病患者在贫血状态下,可能出现免疫功能的进一步下降,更容易发生血流感染。

引起血流感染的病原菌随着各种操作技术的开

展及抗感染药物的应用而不断变化,病原菌的耐药性亦逐渐增加。艾滋病患者并发血流感染的特点是,常常感染条件致病菌和几种病原菌同时感染。Kiertiburanakul等^[5]报道HIV/AIDS患者血流感染以革兰阴性杆菌(40%)、真菌(24%)和分枝杆菌(20%)为主,最常见的病原菌为隐球菌、沙门菌和结核分枝杆菌。Adeyemi等^[6]的研究结果显示,HIV/AIDS患者易发生血流感染,病原菌常为结核分枝杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、假单胞菌、非伤寒沙门菌和真菌,血流感染可增加病死率。贾冀川等^[7]报道艾滋病患者两次感染猪霍乱沙门菌,说明猪霍乱沙门菌在艾滋病患者中较易引起血流感染,须引起重视。Durden等^[8]报道,HIV感染者在其病程中发生真菌感染的有90%,感染的真菌几乎包括了所有已知的致病真菌及某些条件致病性真菌。其中引起深部真菌感染的有隐球菌、球孢子菌、副球孢子菌、曲霉菌、马尔尼菲青霉菌、荚膜组织胞质菌等,最常见的致病真菌为念珠菌和隐球菌。Varma等^[3]的研究中发现艾滋病患者常可培养出结核分枝杆菌,发生率在2%~54%。本研究显示笔者医院血流感染病原菌分布依次为葡萄球菌8株(表皮葡萄球菌4株、金黄色葡萄球菌1株、松鼠葡萄球菌1株、木糖葡萄球菌1株、人葡萄球菌1株),8例患者均出现了肺部感染;真菌6株(隐球菌3株、白色念珠菌2株、清酒假丝酵母1株),6例患者中4例确诊为隐球菌性脑膜炎,2例为口腔、食道真菌感染;沙门菌6株(猪霍乱沙门菌5株、德比沙门菌1株),6例患者中3例出现中枢神经系统感染或中枢神经系统占位,2例为败血症,1例为腹泻;大肠杆菌3株,2例为肺部感染,1例为合并胆管癌;其他各1株(鲍氏不动杆菌、少动鞘氨醇单胞菌、藤黄微球菌、嗜麦芽寡养单胞菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌、黏质沙雷菌、奥斯陆莫拉菌、肺炎克雷伯菌、液化沙雷菌)。本研究实验室未培养分离出结核分枝杆菌,可能与结核分枝杆菌培养分离要求高有关。以上临床资料显示,出现血流感染的患者多数具有其他部位的感染病灶,血流感染的病原菌也多数与出现的感染病灶有关。

艾滋病患者因为免疫功能低下易并发血流感染。Kiertiburanakul等^[5]报道艾滋病引起血流感染时患者的 $CD4^+$ T淋巴细胞计数的中位数为 $32 \times 10^6/L$ 。Adeyemi等^[6]报道了201例HIV感染者,其中140例患者 $CD4^+$ T淋巴细胞 $\leq 200 \times 10^6/L$ 和 $CD4^+$ T淋巴细胞 $> 200 \times 10^6/L$ 患者血流感染发生率分别为17/

94 和 9/46(18.1% 和 19.6%)。夏咸军等^[9]报道了 34 例腹部手术的 HIV 感染者,术后总的血流感染发生率 55.9%,其中 CD4⁺T 淋巴细胞 $\leq 200 \times 10^6/L$ 和 CD4⁺T 淋巴细胞 $> 200 \times 10^6/L$ 者血流感染发生率分别为 84.2% 和 20% ($P < 0.05$)。本研究显示血流感染组的 CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞均比非血流感染组低,但是差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。并且对 126 例 CD4⁺T 淋巴细胞 $\leq 200 \times 10^6/L$ 的患者发生血流感染 25 例(19.8%),与 18 例 CD4⁺T 淋巴细胞 $> 200 \times 10^6/L$ 的患者发生血流感染 3 例(16.7%)进行比较,结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Kiertiburanakul 等^[5]报道艾滋病引起的血流感染病死率为 21%,局部感染和休克等并发症是高病死率的预测因子^[5]。本研究显示血流感染组的病死率 32.1%,无血流感染组 12.1%,两组比较为差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.772, P = 0.009$)。提示血流感染对艾滋病的病死率具有很大的影响。

血流感染是临床上重症感染性疾病之一,由于近年来引起血流感染的病原菌对常用抗感染药物的耐药性增加,使血流感染的治疗面临严峻挑战。积极治疗原发疾病,加强支持治疗,积极改善贫血状态,可能减少血流感染的发生。同时应去除可能的诱发因素,注意无菌操作,合理使用抗菌药物是减少血流感染发

生率,提高治愈率的关键。

参考文献

- 1 中华医学会感染病分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011 版)[J]. 中华传染病杂志,2011,29(10):629-640
- 2 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版,北京:人民卫生出版社,2009:641-649
- 3 Varma JK, McCarthy KD, Tasaneeyapan T, *et al.* Bloodstream infections among HIV-infected outpatients, Southeast Asia[J]. Emerg Infect Dis,2010,16(10):1569-1575
- 4 许超宇,张宇锋,李仕雄,等. HIV/AIDS 患者 152 例 CD4⁺ 细胞计数与机会性感染相关分析[J]. 实用医学杂志,2011,27(21):3909-3911
- 5 Kiertiburanakul S, Watcharatipagorn S, Chongtrakool P, *et al.* Epidemiology of bloodstream infections and predictive factors of mortality among HIV-infected adult patients in Thailand in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. Jpn J Infect Dis,2012,65(1):28-32
- 6 Adeyemi AI, Sulaiman AA, Solomon BB, *et al.* Bacterial bloodstream infections in HIV-infected adults attending a Lagos teaching hospital[J]. J Health Popul Nutr,2010,28(4):318-326
- 7 贾冀川,刘钉宾. 艾滋病患者两次并发感染猪霍乱菌一例[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(10):659-660
- 8 Durden FM, Elewski B. Fungal infections in HIV-infected patients[J]. Semin Cutan Med Surg,1997,16(3):200-212
- 9 夏咸军,刘宝池. 免疫学指标对人免疫缺陷病毒感染患者腹部手术后脓毒症发生的预测作用[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,14(7):500-502

(收稿:2012-05-09)

(修回:2012-06-04)

(上接第 13 页)

- 12 Varani K, Caramori G, Vincenzi F, *et al.* Alteration of adenosine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2006,173(4):398-406
- 13 Xu MH, Gong YS, Su MS, *et al.* Absence of the adenosine A2A receptor confers pulmonary arterial hypertension and increased pulmonary vascular remodeling in mice[J]. J Vasc Res,2011,48(2):171-183
- 14 钱国清,王良兴,陈婵,等. 大鼠细肺动脉平滑肌细胞原代培养和鉴定方法的研究[J]. 中国应用生理学杂志,2010,26(1):125-128
- 15 Nuytten N, Hakimhashemi M, Ysenbaert T, *et al.* PEGylated lipids impede the lateral diffusion of adsorbed proteins at the surface of (magneto)liposomes[J]. Colloids Surf B Biointerfaces,2010,80(2):227-231
- 16 Srivastava AK, Ali W, Singh R, *et al.* Mancozeb-induced genotoxicity

and apoptosis in cultured human lymphocytes[J]. Life Sci,2012, [Epub ahead of print]

- 17 Allan LA, Clarke PR. Apoptosis and autophagy. Regulation of caspase-9 by phosphorylation[J]. FEBS J,2009,276(21):6063-6073
- 18 胡红玲,汪涛,张珍祥,等. Diazoxide 对缺氧大鼠肺动脉平滑肌细胞内氧自由基的变化及细胞增殖的作用[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(10):2002-2006
- 19 Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction[J]. J Appl Physiol,2005,98(1):390-403
- 20 丁城,王良兴,陈少贤,等. 葛根素对低 O₂ 高 CO₂ 肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞线粒体途径凋亡的影响[J]. 温州医学院学报,2008,38(4):295-299

(收稿:2012-05-14)

(修回:2012-05-29)