

管萎缩及间质纤维化^[8],有研究证实尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 可作为早期高血压肾损害的标志物^[9,10],且轻度高血压时 $\alpha 1 - \text{MG}$ 就有显著性升高,且与血压水平、高血压病程呈正相关^[9],本研究的尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 阳性率高达 25.3%,高血压人群中尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 阳性率为 33.3%,且高血压为尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 产生的独立危险因素。

研究表明糖尿病肾病早期已有肾小管间质损害,有研究显示在糖尿病患者中 $\alpha 1 - \text{MG}$ 升高早于尿微量白蛋白,且美国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)证实血糖水平的良好控制可明显减少糖尿病微血管并发症的发生^[11~13]。本研究中糖尿患者群中尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 阳性率为 35.3%,阳性组的 HbA1c、空腹血糖平均水平均较阴性组有显著性增高($P < 0.01$),且空腹血糖是其独立危险因素,提示血糖水平与肾损伤程度相关。在糖尿病慢性并发症的调查研究显示吸烟甚至比 FBG、TG 对早期糖尿病肾病危害更大,此次研究也证实吸烟与尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 相关。血脂代谢异常在引起肾小球硬化的同时,对肾小管间质也有影响^[14,15],本研究中阳性组的 TG 的升高与 HDL-C 的降低与尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 排出增加密切相关。

综上所述,尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 作为早期慢性肾脏病肾小管损伤的标志,与多种病理因素密切相关,因此,对高血压、糖尿病、血脂异常等 CKD 的高危人群筛查 $\alpha 1 - \text{MG}$,并尽早干预有重要价值。

参考文献

- 1 Zhang L, Wang F, Wang L, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822
- 2 Collins AJ, Foley RN, Chavers B, *et al.* United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end

- stage renal disease in the United States[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 59(1 Suppl 1): A7, e1-420
- 3 黄琼莲,覃西,李浩,等.尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 检测对肾损害早期诊断的应用价值[J]. *临床误诊误治*, 2014, 7: 87-89
- 4 乐嫣,张华,陈华,等.血清及尿液特定蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 2: 81-84
- 5 田斌.尿微量白蛋白和 $\alpha 1 - \text{MG}$ 在糖尿病肾病早期筛查和治疗中的作用[J]. *中国实用医药*, 2011, 9: 83-84
- 6 Wallin M, Sallsten G, Lundh T, *et al.* Low-level cadmium exposure and effects on kidney function[J]. *Occup Environ Med*, 2014, 71(12): 848-854
- 7 刘丹,刘艳,黄泽智. NAG $\alpha 1 - \text{MG}$ $\beta 2 - \text{MG}$ hs-CRP 对早期肾损害诊断的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2013, 2: 202-204
- 8 蔡广研,寇佳,陈香美.高血压肾损害诊治新认识[J]. *中国实用内科志*, 2013, 3: 173-175
- 9 马洪奎.尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 和微量白蛋白联合检测与原发性高血压肾病的相关性研究[J]. *临床医药实践*, 2014, 11: 836-838
- 10 陈利明.尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 和 $\beta 2 - \text{MG}$ 检测在降低高血压肾损害的应用价值[J]. *黑龙江医药科学*, 2012, 5: 29-30
- 11 Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008, 4: 216-226
- 12 郭淑香,孙冬梅,薛瑞凤,等.1 型糖尿病大鼠肾小管间质纤维化的病理改变[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 1: 16-19, 79-80
- 13 王锋,高许萍,汪年松.尿液 $\alpha 1 - \text{MG}$ 测定对糖尿病肾病小管间质病变的诊断价值[J]. *海南医学*, 2011, 22: 114-115
- 14 李学旺,李航,张国娟.脂质异常肾损害的机制及他汀类药物对慢性肾脏疾病发生发展的作用[J]. *实用医院临床杂志*, 2008, 4: 1-5
- 15 邱晓昀,陈颖,李秀央.老年 2 型糖尿病患者尿 $\alpha 1 - \text{MG}$ 相关因素的研究[J]. *心脑血管病防治*, 2008, 6: 390-391

(收稿日期:2014-12-30)

(修回日期:2015-01-21)

下尿路感染患者菌群分布及对磷霉素氨丁三醇散敏感度分析

善 辉 杨 勇 韩修武 杜 鹏 张 鹏 朱绪辉 袁宏香

摘 要 目的 检测下尿路感染患者尿液中菌群分布及对磷霉素氨丁三醇散的敏感度。**方法** 对 2011 年 3~10 月就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区泌尿外科的 80 例表现为尿频、尿急、尿痛且尿常规提示脓尿的患者给予磷霉素氨丁三醇散治疗,治疗前留取清洁中段尿行细菌培养+药敏检查。对尿培养阴性患者治疗后 1 周行尿常规检查。对尿培养阳性患者治

作者单位:100043 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科(善辉、韩修武、张鹏、朱绪辉);100142 北京大学肿瘤医院泌尿外科(杨勇、杜鹏);100069 首都医科大学附属北京佑安医院检验科(袁宏香)

通讯作者:善辉,电子信箱:shanhu902@163.com;袁宏香,电子信箱:yuanhongxiang1@163.com

疗后1周行尿常规和尿培养检查,尿常规正常患者,停用磷霉素氨丁三醇散,1周后再次复查尿常规和尿培养检查;尿常规异常患者,继续口服磷霉素氨丁三醇散治疗1周,1周后再次复查尿常规和尿培养检查,间接分析磷霉素氨丁三醇散的敏感性。结果 80例患者中,初次尿培养阳性72例,阴性8例,主要致病菌为大肠杆菌;72例下尿路感染患者中单纯性尿路感染50例,复杂性尿路感染22例;尿培养阳性者治疗1周后66例尿常规恢复正常,停用磷霉素氨丁三醇散,尿培养转阴,第3次尿常规和尿培养均为阴性;6例尿常规阳性患者继续口服磷霉素氨丁三醇散1周,尿培养均转阴,第3次尿常规和尿培养均为阴性;8例初次尿培养阴性者治疗1周后尿常规提示脓尿均消失。结论 下尿路感染主要致病菌为大肠杆菌;磷霉素氨丁三醇散对革兰阳性菌和革兰阴性菌导致的下尿路感染均有效;对单纯性泌尿系感染和复杂性泌尿系感染均有良好的治疗效果,可以作为下尿路感染的经验用药。

关键词 下尿路感染 菌群分布 磷霉素氨丁三醇散 敏感度

中图分类号 R691.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.024

Bacterial Distribution in Patients with Lower Urinary Tract Infection and the Sensitivity Analysis of Fosfomycin Tromethamine Bulk. Shan Hui, Yang Yong, Han Xiuwu, et al. Department of Urology, Chaoyang Hospital of The Capital Medical University, Beijing 100043, China

Abstract Objective To study the urine flora distribution of the patients with lower urinary tract infection and the sensitivity of fosfomycin tromethamine bulk. **Methods** From March 2011 to October 2011, there were 80 patients with lower urinary tract infection who were treated with fosfomycin tromethamine bulk, via routine urinalysis and urinary culture to analysis the sensitivity of fosfomycin tromethamine bulk indirectly. **Results** Urine culture showed positive in 72 patients and urine culture negative in 8 patients. The common bacteria was Escherichia coli. 50 patients were uncomplicated, and 22 patients were complicated. **Conclusion** Fosfomycin tromethamine bulk was a valid drug to treat the lower urinary tract infection caused by gram-positive bacteria and gram-negative bacteria.

Key words Lower urinary tract infection; Flora distribution; Fosfomycin tromethamine bulk; Sensitivity

抗生素是治疗细菌感染性疾病的有效药物,但由于抗生素的广泛应用与滥用,目前细菌对多种抗生素产生了耐药性^[1],常用的喹诺酮类和头孢类抗生素耐药性明显升高,使得下尿路感染的治疗越来越成为医务工作者一个较为棘手的问题^[2]。寻找安全有效的药物迫在眉睫,一般情况下研究人员往往从两方面入手,一是开发新的药物,二是旧药新用,但是前者到目前为止尚无进展,后者中具有代表性的药物就是磷霉素。

磷霉素(phosphonomycin, fosfomycin, FOM)于1967年自放线菌的培养滤液中分离得到,1970年人工合成,我国于1972年试制成功,1980年应用于临床,1993年列为国家基本药物,主要包括磷霉素钙和磷霉素钠,但其溶解度低,生物利用度不高,影响其疗效和使用范围。由于抗生素的更新换代,多种新型抗生素迅速替代磷霉素。由于抗生素耐药性问题越来越严重,研究人员再次将目光投向磷霉素,并研发出磷霉素的口服制剂,即磷霉素氨丁三醇,溶解度较高,生物利用度提高,逐渐成为治疗单纯性尿路感染的一线用药^[3,4]。

磷霉素氨丁三醇散系磷霉素的氨丁三醇盐,剂型为散剂,易于分散,剂量容易控制,药质比较稳定,更易溶于水,生物利用度增加,在体内的抗菌活性仍由磷霉素产生,通过直接阻止细菌细胞壁合成所必需的

丙酮酸转移酶,从而达到杀菌作用。

对象与方法

1. 临床资料:2011年3~10月,共有80例因尿频、尿急、尿痛且尿常规提示为脓尿的患者服用磷霉素氨丁三醇散治疗,经清洁中段尿培养检查确诊下尿路感染72例,其中单纯性尿路感染50例,复杂性尿路感染22例,来笔者医院就诊前48h内未服用任何抗菌药物。72例患者在治疗前后均进行了清洁中段尿常规及培养检查。

2. 剂量、给药方法与疗程:忆欣(磷霉素氨丁三醇散)山西仟源制药股份有限公司生产,批准文号:国药准字H19994124;3克/瓶,1次/2天,疗程7天。给药方法:1瓶/次,溶于50ml温开水,晚上睡前1次服用。

3. 标本采集及方法:采集患者使用抗生素前的新鲜中段尿行尿常规及尿培养,统计致病菌的分布情况,患者口服磷霉素氨丁三醇散1周后再行尿常规及尿培养检测。对2011年3~10月就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区泌尿外科的80例表现为尿频、尿急、尿痛且尿常规提示脓尿的患者给予磷霉素氨丁三醇散治疗,治疗前留取清洁中段尿行细菌培养+药敏检查。对尿培养阴性患者治疗后1周行尿常规检查。对尿培养阳性患者治疗后1周行尿常规和尿培养检查,尿常规正常患者,停用磷霉素氨丁三醇散,1周后再次复查尿常规和尿培养检查;尿常规异常患者,继续口服磷霉素氨丁三醇散治疗1周,1周后再次复查尿常规和尿培养检查,间接分析磷霉素氨丁三醇散的敏感度。

4. 疗效评估:根据抗生素临床研究指导原则,将疗效评价分为治愈、显效、进步、无效、治愈和显效以及合计有效率。评

估标准:①痊愈:症状体征消失,实验室结果恢复正常;②显效:症状明显改善,实验室结果基本恢复正常;③进步:症状、体征及检查结果部分恢复正常;④无效:以上均无改善。评价时间为治疗后 1 周和 2 周。

结 果

1. 菌群分布和治疗效果:80 例患者尿常规检查均有大量白细胞。尿培养阴性 8 例,阳性 72 例;72 例患者中,ESBL 阳性 10 例;革兰阴性菌感染率明显高于革兰阳性菌,其中大肠杆菌占首位,58 例,其次为表皮葡萄球菌,6 例,肺炎克雷伯菌 4 例,沃氏葡萄球菌 2 例,粪肠球菌 2 例。72 例下尿路感染患者口服磷霉素氨丁三醇散 1 周后尿常规检测除 6 例结果为阳性外,余均转阴。单纯性尿路感染患者 50 例,复杂性尿路感染患者 22 例,服用磷霉素氨丁三醇散的效果见表 1 和表 2。

表 1 磷霉素氨丁三醇散治疗下尿路感染的疗效(1 周)(n)

疾病	n	治愈	显效	进步	无效
单纯性尿路感染	50	48	2	0	0
复杂性尿路感染	22	18	2	1	1
合计	72	66	4	1	1

表 2 磷霉素氨丁三醇散治疗下尿路感染的疗效(2 周)(n)

疾病	n	治愈	显效	进步	无效
单纯性尿路感染	50	48	0	0	0
复杂性尿路感染	22	20	2	0	0
合计	72	68	2	2	2

2. 不良反应:共 8 例,恶心 3 例,服药 3 天消失;腹泻 5 例,停药后腹泻消失。

讨 论

下尿路感染是临床常见的感染性疾病,由于生理结构的关系,女性患者多于男性患者。流行病学研究表明,每年全球有 1 亿以上尿路感染出现,主要致病菌为大肠杆菌。近年来,由 ESBL 阳性大肠杆菌所致尿路感染的病例呈增加趋势,粪肠和尿肠球菌也明显增多^[5]。本研究通过对 72 例下尿路感染患者的尿培养结果进行分析,可以发现大肠杆菌仍是下尿路感染的主要致病菌。本研究中 ESBL 阳性菌的比率高,同样存在粪肠球菌感染病例。

本研究中有 8 例患者有下尿路感染的症状并且尿常规检测白细胞数目明显增多,但行尿培养检测结果为阴性。尿培养阴性对排除尿路感染有一定价值,但是有时会出现假阴性,可能与膀胱内尿液停留时间短或饮水太多稀释了尿中细菌,但为了更加客观地分

析,本组将尿培养阴性的患者排除。但值得注意的是,对尿细菌学检查结果的判断,必须结合临床表现及其他检查。

72 例下尿路感染患者口服磷霉素氨丁三醇散 1 周后行尿常规检测,66 例患者白细胞计数 < 5 个/HP,两周再次行尿常规检测白细胞数仍 < 5 个/HP;6 例患者 1 周后白细胞计数 > 5 个/HP,继续口服 1 周磷霉素氨丁三醇散后白细胞计数 < 5 个/HP,但服用 1 周药物后,尿培养均为阴性,2 周后复查仍为阴性。通过表 3 和表 4 可以看出,复杂性尿路感染需要治疗的时间相对较长,可能与复杂性尿路感染的致病菌耐药性较高,也可能与复杂因素有关,而复杂因素常导致泌尿系感染反复出现,频繁更换和使用抗生素进一步导致耐药菌株的出现,本组患者中导致复杂性尿路感染的主要因素为膀胱尿道功能障碍性疾病和Ⅱ型糖尿病。对复杂性尿路感染患者的治疗原则为解除复杂因素和治疗感染,处理流程一般是先控制泌尿系感染,再通过详细检查明确复杂因素,进而解除复杂因素。本研究结果表明磷霉素氨丁三醇散对复杂性泌尿系感染同样有效,值得借鉴。有研究表明磷霉素氨丁三醇散对反复发作的尿路感染有效,可以减少发生率^[6]。而复发性尿路感染患者常存在复杂性因素,常为复杂性尿路感染。

目前,由于抗生素的广泛应用及滥用,尤其是抗生素的静脉广泛应用,导致耐药菌株的出现,所以多数细菌对常用的抗生素产生了耐药性。因此,迫切需要寻找疗效好、耐药率低、不良反应少、可以口服的抗菌药物。磷霉素为磷酸盐衍生物,其本身口服吸收效果不好,经人工合成磷霉素氨丁三醇后增加口服的生物利用度^[4]。通过与尿苷二磷酸 N 乙酰葡萄糖胺烯醇式丙酮酸转移酶结合并抑制酶的活性,抑制细菌细胞壁合成的起始阶段,进而起到杀菌作用,口服后迅速经胃肠吸收,主要经肾脏排泄,在尿液中的浓度较高,可以用于下尿路感染的治疗,且维持有效杀菌浓度时间较长,耐药率较低^[7]。

磷霉素氨丁三醇对尿标本分离的主要致病菌如:大肠杆菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌等,均具有很好抗菌活性。有研究显示磷霉素氨丁三醇能够较强的抑制产 ESBL 细菌的生长,对产 ESBL 的阳性杆菌治疗效果良好^[8]。还有研究表明,磷霉素氨丁三醇对多重耐药革兰阴性菌同样有效,包括产 ESBL 和 MBL 的肺炎克雷白杆菌,敏感度可达 100%,产 ESBL 铜绿假单胞菌的敏感度为 90%。

Rizek 等^[9]通过分析多重耐药革兰阴性杆菌对磷霉素氨丁三醇的敏感度发现,磷霉素氨丁三醇对黏质沙雷菌和克雷伯杆菌效果良好。

磷霉素氨丁三醇散具有广谱抗菌活性,且与其他抗菌药物没有交叉耐药性;磷霉素氨丁三醇散解决了传统磷霉素制剂口服生物利用度低的缺点,且抗菌谱覆盖常见尿路感染致病菌,尤其对 ESBL 阳性菌和多重耐药菌有效;磷霉素氨丁三醇散安全性高,不良反应轻微,可用于下尿路感染的经验治疗,对复杂性下尿路感染同样有效,可以作为下尿路感染的一线用药。

参考文献

- 1 李耘,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(3):260-276
- 2 Sorlozano A, Jimenez PA, Dios LD, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study[J]. Am J Infect Control, 2014, 42(10):1033-1038
- 3 Lai B, Zheng B, Li Y, et al. In vitro susceptibility of Escherichia coli strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics: a 9-year surveillance study (2004-2012)[J]. BMC Infect Dis, 2014, 6:14:66
- 4 Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? [J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 22 (Suppl 2):79-83
- 5 Stucki K, Harbarth S, Nendaz M. Enterococcal infections: from simple to most complex[J]. Rev Med Suisse, 2014, 10(446):1920-1923
- 6 Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(6):506-515
- 7 Galatti L, Sessa A, Mazzaglia G, et al. Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care[J]. Antibiotic Chemother, 2006, 57(3):551-556
- 8 Çagan AS, Gençer S, Batirel A, et al. Fosfomycin susceptibility of urinary Escherichia coli isolates producing extended-spectrum beta-lactamase according to CLSI and EUCAST recommendations[J]. Mikrobiyol Bul, 2014, 48(4):545-555
- 9 Rizek C, Ferraz JR, van der Heijden IM, et al. In vitro activity of potentials old and new drugs multidrug-resistant gram-negative[J]. Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy, 2015, 21(2):114-117

(收稿日期:2015-01-28)

(修回日期:2015-02-04)

caveolin-1 蛋白在骨折愈合过程中表达的实验研究

肖 峰 刘光华 刘邦忠 益莉娜 邹 珏 张金宇 薛宴旻 王秀玲

摘 要 **目的** 观察骨折愈合不同时期骨折部位 caveolin-1 蛋白的表达规律。**方法** S-D 大鼠 40 只,建立骨缺损模型。于术后 1、2、3、4 周随机选取 10 只大鼠,测定骨折处骨痂骨密度值。制作石蜡切片,进行 HE 染色及 caveolin-1 蛋白免疫组化染色。**结果** 随着骨折愈合时间延长,骨折部位骨痂骨密度逐渐增加,于术后第 4 周达最大。组织学结果显示,第 1 周,间充质细胞及软骨细胞膜上开始有 caveolin-1 蛋白表达;第 2 周,软骨细胞大量增殖,其膜上 caveolin-1 蛋白表达增加;第 3 周,软骨细胞退变、凋亡,其细胞膜上 caveolin-1 蛋白表达开始减少;第 4 周,软骨细胞被成骨细胞取代,caveolin-1 蛋白表达基本消失。**结论** 骨折后 caveolin-1 蛋白表达呈现先升后降的趋势,并与软骨细胞出现、消失有关,推测 caveolin-1 蛋白与软骨细胞分化、增殖有关,而与骨折后骨矿化过程无关。

关键词 骨折愈合 小凹蛋白-1 骨密度

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.025

Experimental Study on Expression of Caveolin-1 during Fracture Healing. Xiao Feng, Liu Guanghua, Liu Bangzhong, et al. The First Affiliated Hospital, The Seventh People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200137, China

Abstract Objective To observe the expression of caveolin-1 during fracture healing. **Methods** Forty male SD rats were en-

基金项目:上海市第七人民医院新星培养基金资助项目

作者单位:200137 上海市第七人民医院病理科(肖峰、益莉娜、邹珏、张金宇、薛宴旻、王秀玲);上海,复旦大学附属中山医院康复科(刘光华、刘邦忠)

通讯作者:王秀玲,主任医师,电子信箱:wxl367367@126.com