

膜癌中表达上调;另有研究表明其在卵巢癌表达也有升高,甚至在临床确诊卵巢癌前 2~3 年即可升高,可以成为卵巢癌筛查的血清标志物^[5-8]。

由于经期状态对卵巢癌的发病有较大影响,故本研究分未绝经和绝经分别进行讨论。在未绝经者和绝经者中,卵巢癌组患者血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数呈高水平表达,血清含量显著高于健康对照组和卵巢良性疾病组,其在卵巢癌的诊断具有较高的临床价值。

本组以良性肿瘤+健康者为参照,绘制 ROC 曲线分析表明,未绝经维吾尔族女性 HE4 检测卵巢癌的临界值为 43.7 pmol/L;而绝经者 HE4 的临界值为 47.1 pmol/L。未绝经者血清 CA125 预测卵巢癌的敏感性为 92.9%、阴性预测值为 93.4%,在 3 组中水平最高,这可能与 CA125 假阳性率和特异性低相关^[9]。

为了进一步判断 HE4、CA125 和 ROMA 指数的卵巢癌诊断效率,提示 ROMA 指数在未绝经者和绝经者的诊断效率最高,换言之,ROMA 指数可以帮助临床医师更准确地评估患者患卵巢癌风险性的高低,进而判断腹腔肿块良恶性,尽快明确诊断,以便选择最适宜的治疗方案,争取最佳的治疗时机,获得最佳治疗效果。

综上所述,HE4 作为一种卵巢癌新的肿瘤相关标志物与 CA125 同样具有较好的诊断价值,血清 HE4、CA125 的联合检测及 ROMA 指数的计算有助于评估腹腔肿块患者患卵巢癌的风险性。对于早期及上皮性卵巢癌尤其是浆液性卵巢癌具有更好的预测价值,可提高卵巢癌的早期诊断效率,进而提高 5 年生存率。

参考文献

[1] Drapkin R, Hecht JL. The origins of ovarian cancer hur-
dles and progress[J]. Women's Oncol Rev, 2002, 2(1):

261-268.
[2] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epidid-
ymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is
overexpressed by serous and endometrioid ovarian carci-
nomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2162-2169.
[3] Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a symp-
tom index, CA125 and HE4 to predict ovarian cancer[J].
Gynecol Oncol, 2010, 116(9):378-391.
[4] Orals R, Rubin S, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer
[M]. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:
36-38.
[5] Galgano MT, Hampton GM, Feierson HF. Comprehensive
analysis of HE4 expression in normal and malignant hu-
man tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(4):847-853.
[6] Chen Y, Huachuan Z, Yujie Z, et al. Early diagnosis of ep-
ithelial ovarian cancer with cDNA microarray[J]. Chin J
Cancer Res, 2008, 20(2):110-114.
[7] Palmer C, Duan X, Hawley S, et al. Systematic evaluation
of candidate blood markers for detecting ovarian cancer
[J]. PLoS One, 2008, 3(7):e2633.
[8] Garnet L, Anderson C, Martin M. Assessing lead time of
selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control
study[J]. JNCL, 2010, 6(10):438-441.
[9] Sokbom K, Tae-Joong K, Byung-Ho N, et al. Preoperative
serum CA125 levels and risk of suboptimal cytoreduction
in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. J Oncol, 2010, 101
(8):13-17.

(收稿日期:2015-07-25 修回日期:2015-09-20)

• 临床探讨 •

性染色体异常无创产前筛查回顾性研究*

李雅红, 林 颖, 孙 云, 蒋 涛[△](江苏省南京市妇幼保健院 210004)

【摘要】 目的 探讨非侵袭性产前检查(NIPT)者指征构成比和性染色体异常的临床特征。方法 2012 年 1 月至 2013 年 12 月该院进行 NIPT 的 10 023 例孕妇的基本资料和高通量平行测序结果进行统计分析,研究孕妇行 NIPT 的指征构成并分析性染色体异常的检测情况。结果 进行 NIPT 的孕妇主要是血清学筛查为高风险或者临界风险的孕妇,占 72.75%,单纯行 NIPT 者占 25.78%,差异有统计学意义($P<0.01$),与染色体异常相关的 B 超异常或筛查单项指标等异常而行 NIPT 者占 1.47%;NIPT 结果显示性染色体信号异常者 21 例,其中 1 例失访,14 例侵袭性检查染色体核型确认无异常,其余 6 例经确诊存在核型异常,分别为:47,XXY 1 例、47,XYY 3 例、46,XY,16p+1 例、46,XX,del(xq23-25) 1 例。结论 NIPT 可检测性染色体异常,与侵袭性检查细胞核型符合率不够高,但对于 NIPT 性染色体检测结果异常者应当建议其做进一步检测。

【关键词】 高通量平行测序; 性染色体非整倍体; 非侵袭性产前筛查
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0505-03

Turner's 综合征(45,X)、Klinefelter's 综合征(47,XXY)、XYY 综合征是常见的性染色体数目异常疾病,可表现为生殖

能力低下、不育、语言发育迟缓等,男性胎儿发病率为 1/500,女性为 1/850^[1-2]。常规血清学产前筛查仅可筛查 21-三体、18-

* 基金项目:江苏省卫生厅医学科研项目(H201343);南京市医学科技发展项目(ZKX14041);南京市科技发展计划(卫生项目)(201405041)。

[△] 通讯作者,E-mail:jiangzhang784@163.com。

三体、开放性神经管缺陷,不能对性染色体异常进行筛查。孕母血清胎儿细胞游离 DNA(cffDNA)的发现及高通量测序技术的发展使染色体非整倍体的非侵袭性产前检查(NIPT)成为现实。Lo 等^[3]通过敏感性 Y-PCR 检测孕妇血清、血浆、有核细胞,发现孕妇血液中有循环 cffDNA 存在,该发现开创了无创性产前检查的新篇章。第 2 代测序技术(NGS)的诞生促进了 cffDNA 在临床的应用,高通量、大规模且精准的测序已经应用于 21-三体、18-三体、13-三体的临床检测^[4]。NIPT 应用于检测性染色体异常的报道有限,现对行 NIPT 的指征构成比和 NIPT 检测性染色体异常的相关结果进行研究,评价 NIPT 的性染色体产前筛查的临床意义。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1 月至 2013 年 12 月该院 10 023 例知情同意情况下进行 NIPT 的孕妇。纳入标准:(1)单胎妊娠。(2)孕周 12~24 周。(3)孕妇本身不是染色体非整倍体患者,近期末接受过可造成外源性 DNA 出现的手术,如血液输注、移植、干细胞治疗等。

1.2 DNA 提取和平行测序 采集 5 mL 孕妇外周血,EDTA 抗凝,4 ℃ 保存。将标本 4 ℃,1 600 r/min,离心 10 min;将血浆移入新的管子内,4 ℃,16 000 r/min,离心 10 min。保证所有检测程序 8 h 内完成。提取血浆循环 cffDNA,建立 DNA 文库,测序。Z 值在 -3~+3 视为正常。

1.3 核型及基因芯片分析 NIPT 高风险患者建议其进行遗传咨询,通过脐带血穿刺或羊水穿刺获取胎儿细胞,进行细胞核型分析,有需要的标本再进行基因芯片分析。对所有行 NIPT 者进行电话回访。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,组间比较使用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIPT 筛查者指征构成情况 将 10 023 例检查者基本信息进行统计分析,其中 7 292 例(72.75%)接受 NIPT 之前进行孕中期血清学筛查,结果为高风险或临界风险,2 584 例为单纯行 NIPT,占 25.78%,两者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。147 例因 B 超检测显示与染色体异常相关的结果或筛查单项指标异常等结果而进行 NIPT,占 1.47%。提示进行 NIPT 的指征构成主要是产前血清学筛查异常的孕妇,其次为单纯行 NIPT,因 B 超检测与染色体异常相关的结果或筛查单项指标异常等结果而进行 NIPT 者,占最少比例。

2.2 性染色体异常检出情况 NIPT 检测性染色体信号异常者 21 例,其中 1 例失访,未获得核型结果,其余 20 例有 14 例 NIPT 检测信号异常但侵袭性检查细胞核型确认正常,6 例出现核型异常。6 例核型异常者有 4 例为性染色体数目异常,4 例染色体数目异常者包括核型为 47,XXY 1 例,核型为 47,XYY 3 例,其余 2 例核型异常者,1 例核型为 46,XX,del(xq23-25),另 1 例为 46,XY,16p+,2 例核型异常者 NIPT 显示异常均为 XO(++)。结果显示 NIPT 检测性染色体异常与侵袭性检查细胞核型符合率为 25%,可在一定程度上检出性染色体异常。

3 讨论

NIPT 是基于孕妇血清中胎儿游离 DNA 和第 2 代测序技术发展且相对于介入性产前诊断而无创的非侵袭性产前检查,可避免由于穿刺带来的胎儿丢失及感染等^[5-6]。NIPT 对常见染色体非整倍体的检出具有高敏感性和特异性。NIPT 对 21-三体、18-三体、13-三体具有高检出率,有研究报道显示 NIPT

检测 21-三体的特异性为 97.95%~100.00%,敏感性 98.58%~100.00%,假阳性率为 0.3%^[7-8];该方法检测 18-三体和 13-三体的检出率分别为 100.00%和 91.70%,假阳性率分别为 0.28%和 0.97%^[9]。

NIPT 对 21-三体、18-三体、13-三体有较高的检出率,但其对性染色体非整倍体的检出率相对较低。本研究结果表明 NIPT 检测 21 例性染色体异常,除 1 例失访外,染色体核型结果证实其中有 5 例存在性染色体异常,羊水符合率约为 25.00%。5 例性染色体异常核型中 1 例为 46,XX,del(xq23-25),说明 NIPT 对微缺失的检出有一定的临床价值。除 5 例性染色体异常外,另有 1 例核型为 46,XY,16p+,说明 NIPT 如果提示性染色体异常信号但实际可能存在常染色体异常。有关研究报道结果与本组相似,NIPT 显示性染色体异常 20 例,羊水核型验证有 6 例正确,羊水符合率为 31.58%^[10]。NIPT 检测性染色体敏感性高,但是检测特异性相对较低,因为:X 染色体 GC 含量偏移;X 和 Y 染色体高度同源不利于分辨;Y 染色体与其他染色体相比有较多相似片段,致使测序性噪比降低;胎儿染色体存在嵌合等因素都可造成分析不准,导致假阳性率过高^[11]。为克服这些缺点,有研究报道,可以纠正偏移,如 GC 纠正 Z 值,染色体内部控制 Z 值等可获得相对理想的效果^[12]。

NIPT 现在检测费用相比血清学筛查较高,孕妇可承受的程度不同。本组结果显示,进行 NIPT 的孕妇有相当大部分进行过血清学筛查,因结果异常而行 NIPT。但是随着研究的进展,检测费用会有所下降,NIPT 可让广大筛查者接受。NIPT 对 21-三体、18-三体、13-三体的检测有较高的敏感性和特异性,在一定程度上可以检出性染色体异常,具有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] Bouchlariotou S, Tsikouras P, Dimitrakaki M, et al. Turner's syndrome and pregnancy: has the 45, X/47, XXX mosaicism a different prognosis? Own clinical experience and literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(5):668-672.
- [2] Leggett V, Jacobs P, Nation K, et al. Neurocognitive outcomes of individuals with a sex chromosome trisomy: XXX, XYY, or XXY: a systematic review[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(2):119-129.
- [3] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. Lancet, 1997, 350(76):485-487.
- [4] Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, et al. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(6):575-579.
- [5] Haraldsdottir KR, Gottfredsdottir H, Geirsson RT. Fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling in Iceland[J]. Laeknabladid, 2014, 100(3):147-151.
- [6] Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhard J, et al. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling[J]. Ultraschall Med, 2012, 33(7):E75-79.

[7] Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(4): 318-329.

[8] Hui L, Teoh M, da Silva Costa F, et al. Clinical implementation of cell-free DNA based aneuploidy screening: perspectives from a national audit[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(1): 10-15.

[9] Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study[J]. Genet Med, 2012, 14(3): 296-305.

[10] 谢琼, 席惠, 王丹, 等. 无创产前基因检测在 4 168 例产前筛查高风险孕妇中的应用[J]. 医学信息, 2014, 27(11): 99-100.

[11] Benn P, Cuckle H, Pergament E. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(6): 1270-1274.

[12] Jiang F, Ren J, Chen F, et al. Noninvasive fetal trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies[J]. BMC Med Genomics, 2012, 5(1): 57-60.

(收稿日期: 2015-07-25 修回日期: 2015-09-18)

• 临床探讨 •

烧伤病房病原菌分布特点及抗菌药物选择的合理性分析

韩小年, 马 莉, 黄 婧(陕西省西安市中心医院药剂科 710003)

【摘要】 目的 探讨病原菌分布特点及耐药性, 为临床合理用药提供依据。**方法** 采集该院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月烧伤病房 454 例烧伤感染患者临床标本, 采用纸片扩散(K-B)法进行药敏试验, 并统计 3 年间抗菌药物使用情况排名, 分析其选药合理性。**结果** 共检出 284 株菌株, 金黄色葡萄球菌检出率 3 年均居首位, 最高为 41.82%, 但检出率有逐年下降趋势。葡萄球菌对苯唑西林的耐药率均达 80% 以上, 无耐万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺菌株。革兰氏阴性杆菌中以铜绿假单胞菌为主, 检出率最高, 占 13.33%, 铜绿假单胞菌对常见抗单胞菌药物均保持一定的敏感性, 未出现泛耐药和全耐药情况。肠杆菌科细菌以大肠埃希菌、阴沟肠杆菌为主。抗菌药物排名情况: 2012、2013 年拉氧头孢使用量均居首位, 2014 年该院暂停拉氧头孢, 则头孢硫咪使用量位居首位, 其次为去甲万古霉素、头孢地嗪。**结论** 3 年烧伤病房病原菌感染以金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌为主, 其次为铜绿假单胞菌, 以抗革兰氏阴性杆菌为主的药物拉氧头孢使用量排名第 1, 为不合理用药, 抗革兰氏阳性球菌药物如万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、克林霉素、磺胺类药物为耐甲氧西林葡萄球菌感染的主要药物。

【关键词】 烧伤; 感染; 病原菌; 耐药性; 抗菌药物
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.029 文章标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0507-04

近年来烧伤感染病原菌呈现多重耐药性, 经验性及长期性应用的抗菌药物增多, 促使病原菌耐药性增强^[1]。多重耐药菌株的出现, 是患者住院时间延长和病死率增加的主要因素^[2-3]。制定一个地区、一个单位的病原菌分布特点及耐药情况, 对促进合理用药意义重大。本研究通过对该院烧伤病房病原菌的分布特点、主要病原菌的耐药情况、抗菌药物的使用情况进行回顾性统计与分析, 旨在制定该院烧伤病房病原菌的流行病学特点, 为临床合理选用抗菌药物提供依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采集该院烧伤病房 2012 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 454 例感染患者标本, 感染标准参照《烧伤感染的诊断标准与治疗指南(2012 版)》^[4], 合格标本共 676 例, 伤口分泌物 541 例, 血液标本 91 例, 痰标本 27 例, 尿液标本 7 例, 穿刺液标本 5 例, 脓液标本 4 例, 骨髓标本 1 例。剔除同一患者同一来源的重复菌株, 共检出 284 株细菌。

1.2 质控菌株 质控标准菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923, 铜绿假单胞菌 ATCC 27853, 大肠埃希菌 ATCC 25922, 肺炎克雷伯菌 ATCC 700603, 粪肠球菌 ATCC 29212, 均由卫生部临床检验中心提供。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 送检标本严格按照《全国临床检

验操作规程》分离培养, 采用法国生物梅里埃公司提供的 API 细菌生化鉴定板条进行鉴定。药敏试验: 采用国际标准纸片扩散(K-B)法, 按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2012 年版标准判断药敏结果。

1.4 统计学处理 采用 HIS 及 PASS 合理用药软件统计分析各年度数据: (1) 送检标本种类分布情况。(2) 病原菌各菌株检出情况。(3) 病原菌中革兰氏阳性球菌、革兰氏阴性杆菌和真菌分布情况。(3) 主要革兰氏阳性球菌和革兰氏阴性杆菌对抗菌药物的耐药情况。(4) 烧伤病房 3 年抗菌药物的使用量排名情况。

2 结 果

2.1 3 年送检标本阳性检出率结果 2012 年送检合格标本 245 例, 阳性标本数 110 例, 阳性检出率 44.89%; 2013 年送检合格标本 193 例, 阳性标本数 75 例, 阳性检出率为 38.86%; 2014 年送检合格标本 238 例, 阳性标本数 99 例, 阳性检出率为 41.59%; 2012~2014 年总阳性检出率为 42.01%。

2.2 3 年病原菌分布结果 共检出菌株 284 株, 均以革兰氏阳性球菌为主, 金黄色葡萄球菌检出率均居首位, 最高为 41.82%, 但每年检出率有所下降; 革兰氏阴性杆菌中以假单胞菌属为主。见表 1。