

- microduplication syndromes[J]. J Histochem Cytochem, 2012, 60(5):346-358.
- [9] COOPER G M, COE B P, GIRIRAJAN S A, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay[J]. Nat Genet, 2011, 43(9):838-846.
- [10] HOCHSTENBACH R, VAN BINSBERGEN E, ENGELEN J, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands[J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(4):161-169.
- [11] MILLER D T, ADAM M P, ARADHYA S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(5):749-764.
- [12] SCHAEFER G B, MENDELSON N J. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders[J]. Genet Med, 2008, 10(1):4-12.
- [13] CAFFERKEY M, AHN J W, FLINTER F, et al. Phenotypic features in patients with 15q11, 2(BP1-BP2) deletion; further delineation of an emerging syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(8):1916-1922.
- [14] WEKSEBERG R, SHUMAN C, BECKWITH J B. Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(1):8-14.
- [15] EGGERMANN T, SOELKNER L, BUITING K, et al. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis[J]. Trends Mol Med, 2015, 21(2):77-87.
- [16] 刘维强, 孙路明, 沈亦平. 染色体三体、嵌合体及单亲二体的产前诊断和遗传咨询[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2020, 12(2):1-5.
- [17] 王婧, 陈林, 周聪, 等. 基于下一代测序的基因组拷贝数分析技术在高龄孕妇产前诊断中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(6):533-537.
- [18] WANG Y, CHEN Y, TIAN F, et al. Maternal mosaicism is a significant contributor to discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing[J]. Clin Chem, 2014, 60(1):251-259.
- [19] 周希亚, 彭澎, 李雷. 母胎医学研究进展[J]. 协和医学杂志, 2016, 7(2):119-122.

(收稿日期:2022-02-11 修回日期:2022-05-18)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.033

低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的疗效

王 萍¹, 李 亮², 苏 杭^{1△}

1. 延安大学咸阳医院肾病科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院肾病科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血的有效性和安全性。方法 将 2020 年 1 月至 2021 年 1 月在延安大学咸阳医院接受治疗的慢性肾脏病合并肾性贫血的 162 例患者按照随机数字表法分为 4 组, 分别为罗沙司他低剂量组($n=38$)、中剂量组($n=40$)、高剂量组($n=42$)与对照组($n=42$); 对照组患者静脉注射重组人促红细胞生成素(rhEPO), 使用低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂各组患者分别口服不同剂量的罗沙司他, 各组连续给药 4 周, 并进行 16 周的随访; 从治疗前基线期(入院后, 未用药前)开始定期对比 4 组患者治疗肾性贫血的有效率、血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、铁代谢指标及不良反应发生率。结果 治疗后, 对照组及低、中、高剂量组治疗肾性贫血的总有效率分别为 73.81%、81.58%、87.50%、97.62%, 4 组患者总有效率差异有统计学意义($P<0.05$), 且高剂量组明显高于其余 3 组($P<0.05$); 治疗后, 各组患者 Hb、HCT、RBC 水平及血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)较治疗前均有升高($P<0.05$), 铁调素水平(Hepc)降低($P<0.05$), 且治疗后高剂量组 Hb、HCT、RBC 及铁代谢指标改善情况优于其他组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。服用罗沙司他的 3 组患者无严重不良反应发生, 4 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P=0.742$)。结论 低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂治疗慢性肾脏病合并肾性贫血有一定疗效, 可明显改善 Hb、RBC、HCT 水平及铁代谢相关指标。

关键词:低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂; 肾性贫血; 有效性; 安全性

中图分类号:R692.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2715-05

肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)患者常见的并发症^[1]。目前, CKD 合并肾性贫血的治疗方案主要有促红细胞生成素类似物(如红细胞生成刺激剂)联合铁剂注射, 但红细胞生成刺激剂会导致患者发生高血压或脑卒中, 以及单纯红细胞再生障碍性贫血等不良反应^[2-3]。低氧诱导因子(HIF)是哺乳动物应对低氧环境的关键调节因子, 并且低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶(HIF-PHD)轴是 HIF- α 降解的重要通路。低氧环境

时, 对氧敏感的 PHD 活性降低, HIF- α 积聚, 与 HIF- β 亚基形成二聚体, 并易位到细胞核中, 激活细胞转录程序以应对缺氧, 减轻缺氧损伤, 因此, 低氧时或者 PHD 抑制剂存在时, PHD 活性减弱, HIF- α 稳定表达, 可有效改善组织缺血和机体贫血^[4]。罗沙司他(也称为 FG-4592)是一种口服 HIF-PHD 抑制剂(HIF-PHI), 其通过抑制 HIF-PHD 活性, 促进红细胞生成, 可作为肾性贫血治疗的新药物^[5]。新药物

△ 通信作者, E-mail: 852933395@qq.com。

HIF-PHI 的发现为肾性贫血带来新的治疗方向,但目前国内对于该药物的临床报道较少,本文通过随机对照研究,探讨 HIF-PHI 治疗 CKD 合并肾性贫血患者的疗效及安全性,为其后期临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2021 年 1 月在

延安大学咸阳医院接受治疗的 162 例 CKD 合并肾性贫血患者为研究对象。按照随机数字表法分为罗沙司他低剂量组($n=38$)、中剂量组($n=40$)、高剂量组($n=42$)和对照组($n=42$)。4 组患者入院时一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 4 组患者入院时一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	CKD 分期(2 期/3 期/4 期, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)
对照组	42	21/21	59.56±16.49	59.26±6.84	12/14/16
低剂量组	38	20/18	59.43±17.21	59.78±9.30	10/13/15
中剂量组	40	20/20	59.02±16.23	60.12±8.51	13/13/14
高剂量组	42	20/22	58.95±15.96	60.31±7.49	14/13/15
χ^2/F		0.201	0.657	1.265	0.642
<i>P</i>		0.990	0.625	0.103	0.988

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有患者均确诊为 CKD 2~4 期^[6];并经《肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)》的诊断标准确诊为肾性贫血^[7];(2)临床背景资料完善;(3)患者年龄≥18 岁;(4)患者及其家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)无法控制的高血压者;(2)伴有严重心力衰竭、肿瘤、肝功能障碍者;(3)妊娠或哺乳期女性;(5)1 个月内发生严重急性细菌或病毒感染者。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.3 方法 所有患者均予以常规 CKD 基础治疗,调节水电解质及酸碱平衡;罗沙司他不同分组患者按照参考文献^[8]给药,给予罗沙司他胶囊[珅博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字 H20180024,规格:每粒 50 mg],低剂量组患者温水送服罗沙司他胶囊,每次 1 mg/kg,每周 3 次;中剂量组每次服用 1.5 mg/kg,每周 3 次;高剂量组每次服用 2 mg/kg,每周 3 次。对照组服用重组人促红细胞生成素(rhEPO,沈阳三生制药责任有限公司,国药准字 S20113005),rhEPO 静脉注射,开始剂量 100~150 U/kg,分 2~3 次注射;所有患者连续给药 4 周,4 周后对患者肾性贫血状况进行检测,并根据患者贫血改善状况调整用药;进行 16 周的随访。

1.4 观察指标 治疗 4 周后,比较 4 组患者肾性贫血治疗的有效率,所有患者定期进行血常规检查,从治疗前基线期(入院后,未用药前)开始定期对比 4 组患者血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、血细胞比容(HCT)水平、铁代谢指标[血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TF)、转铁蛋白饱和度(TSAT)、铁调素(Hepc)]

以及不良反应发生率。

1.5 肾性贫血疗效 根据国内肾性贫血治疗常用的判定标准^[9],显效:Hb 升高≥30 g/L 或 HCT 升高≥10%;有效:Hb 升高≥15 g/L 或 HCT 升高≥5%;无效:用药后 Hb 或 HCT 无变化。其中,总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 血清学指标检测方法 采用酶联免疫吸附法(上海莪试生物技术有限公司)测定 Hepc 水平,严格按照试剂盒步骤操作;采用西门子 BNProSpec 全自动特定蛋白分析仪及相关试剂检测 SF、TF、TSAT 水平。采用迈瑞 BC5000 血液分析仪及配套试剂进行血常规指标测定。

1.7 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,组间两两比较采用 χ^2 分割法;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;等级资料比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组肾性贫血相关生化指标水平的比较 治疗前,4 组患者 Hb、HCT、RBC 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,Hb、HCT、RBC 均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,低剂量组和对照组差异无统计学意义($P>0.05$),中剂量组上述 3 种指标水平高于低剂量组和对照组,且治疗后高剂量组各指标高于其余各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 4 组肾性贫血相关生化指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hb(g/L)		HCT(%)		RBC($\times 10^{12}$ /L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	74.32±10.21	96.54±7.58 ^a	22.83±3.16	30.47±3.57 ^a	2.07±0.57	2.87±0.35 ^a
低剂量组	38	73.57±9.84	94.56±7.74 ^a	22.57±3.64	29.49±3.86 ^a	2.14±0.46	2.79±0.43 ^a

续表 24 组肾性贫血相关生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hb(g/L)		HCT(%)		RBC($\times 10^{12}/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中剂量组	40	73.62±8.93	99.38±8.65 ^{abc}	22.76±4.01	31.02±4.11 ^{abc}	1.93±0.41	3.04±0.54 ^{abc}
高剂量组	42	74.83±9.84	104.75±10.52 ^{abcd}	22.54±3.76	33.02±3.95 ^{abcd}	2.01±0.65	3.36±0.49 ^{abcd}
F		1.265	55.421	0.954	11.546	0.816	10.584
P		0.126	<0.001	0.235	<0.001	0.529	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$;与低剂量组相比,^c $P<0.05$;与中剂量组相比,^d $P<0.05$ 。

2.2 4 组患者治疗肾性贫血的疗效比较 治疗后,4 组患者总有效率进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$),高剂量组患者的总有效率高于其余组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 34 组患者治疗肾性贫血的疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	11(26.19)	20(47.61)	11(26.95)	31(73.81)
低剂量组	38	12(31.57)	19(50.00)	7(18.42)	31(81.58)
中剂量组	40	15(37.50)	20(50.00)	5(12.50)	35(87.50)
高剂量组	42	19(45.24)	22(52.38)	1(2.38)	41(97.62) ^{abc}
H					10.013
P					0.040

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与低剂量组相比,^b $P<0.05$;与中剂量组相比,^c $P<0.05$ 。

2.3 铁代谢指标水平的比较 治疗前,4 组患者 SF、TSAT、TRF、Hepc 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,SF、TSAT、TRF 水平比治疗前升高,Hepc 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,对照组的 SF、TSAT 水平高于低剂量组,Hepc 水平低于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$);且高剂量组的各指标与其余 3 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 4 组不良反应发生情况比较 对照组与高剂量组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),低剂量组患者的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但是采用罗沙司他治疗的 3 组患者不良反应较轻微,未出现血栓形成以及心力衰竭等严重不良反应。见表 5。

表 44 组铁代谢指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SF($\mu\text{g/L}$)		TSAT(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	121.43±18.36	207.46±26.94 ^a	17.65±2.98	28.04±3.38 ^a
低剂量组	38	122.01±19.42	195.45±27.72 ^{ab}	18.03±2.73	26.16±3.22 ^{ab}
中剂量组	40	121.67±18.78	221.35±30.27 ^{abc}	18.11±2.84	29.35±3.37 ^{ac}
高剂量组	42	121.64±19.93	246.76±29.95 ^{abcd}	17.78±2.68	32.26±4.12 ^{abcd}
F		2.025	53.365	2.021	29.258
P		0.061	<0.001	0.064	<0.001

组别	n	TRF(g/L)		Hepc(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	1.78±0.39	2.24±0.43 ^a	132.38±32.92	110.14±29.82 ^a
低剂量组	38	1.81±0.52	2.21±0.41 ^a	131.42±33.53	117.21±30.93 ^{ab}
中剂量组	40	1.80±0.61	2.39±0.34 ^{abc}	133.27±32.65	111.43±27.43 ^{ac}
高剂量组	42	1.76±0.49	2.41±0.46 ^{abcd}	132.25±29.94	97.25±28.54 ^{abcd}
F		0.885	8.562	1.053	35.285
P		0.536	<0.001	0.435	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$;与低剂量组相比,^c $P<0.05$;与中剂量组相比,^d $P<0.05$ 。

表 54 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	腹泻	头痛	疲劳	心力衰竭	血栓形成	总不良反应
对照组	42	2(4.8)	1(2.3)	2(4.8)	0(0.0)	2(4.8)	2(4.8)	9(21.42)
低剂量组	38	1(2.6)	1(2.6)	1(2.6)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(10.52) ^a
中剂量组	40	2(5.0)	1(2.5)	1(2.5)	2(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(15.00)
高剂量组	42	2(4.8)	2(4.8)	2(4.8)	2(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	8(19.05)
χ^2								1.969
P								0.742

注:与对照组相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

近年来,CKD 的发病率不断增高,已成为全球性公共健康问题,肾性贫血是 CKD 常见的并发症^[10-11]。研究发现,无论低氧应激还是正常情况下,HIF 是红细胞生成的必要条件,HIF 缺失会导致贫血的发生,HIF 过表达则会引起红细胞生成增加^[12-13]。动物实验证明 HIF 能够通过促红细胞生成素(EPO)介导红细胞的生成增加,抑制 Hpc 的表达^[14]。所以药物激活 HIF 对于肾性贫血有重要的意义,而 HIF 激活剂主要为 HIF-PHI。

肾性贫血的传统治疗药物主要是红细胞生成素类似物取代激素、红细胞生成刺激剂以及静脉补铁协同治疗,该方法会导致红细胞生成素水平升高,进而引起心血管疾病的发生。HIF-PHD 主要包括 PHD1、PHD2、PHD 3 种蛋白,罗沙司他能够对 3 种蛋白同时具有抑制作用,其诱导红细胞生成过程短暂,并且罗沙司他半衰期为 12 h,可按照 1 周 2~3 次的频率进行给药;罗沙司他对于透析依赖的 CKD 患者及非透析依赖的 CKD 患者均具有良好的耐受性^[15-17]。本研究结果发现,罗沙司他高剂量组治疗肾性贫血的疗效显著高于对照组($P < 0.05$),Hb、HCT、RBC 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。罗沙司他低剂量组不良反应发生率最低,未发现血栓形成等严重不良反应。谭娉娉等^[18]比较了罗沙司他和 rhEPO 在治疗肾性贫血中的有效性和安全性,他们发现采用罗沙司他治疗后患者 RBC、Hb、TSAT、TF 水平明显高于 rhEPO 组,且两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。PROVENZANO 等^[19]以 rhEPO 为对照组,结果发现罗沙司他针对肾性贫血的有效性高于 rhEPO,两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),与本研究的结果相似。虽然 HIF-PHD 对 CKD 患者的治疗效果及预后呈剂量依赖性,但高剂量的 HIF-PHD 可能会对 CKD 的治疗产生相反的效果^[20],因此,上述结果还需进一步研究。

罗沙司他具有降低血压及降低胆固醇的作用,因此患者心血管疾病的并发症会相应减少。本研究中,不同组患者的不良反应发生率较低也从侧面反映了这一结果。另外,BESARAB 等^[21]还发现罗沙司他治疗肾性贫血时不需额外补铁,但该类药物在临床研究中也发生过较为严重的不良事件,因此,还需在后期试验中进一步探讨不良事件发生的概率及其与患者原发病的相关性。

综上所述,罗沙司他对于 CKD 合并肾性贫血的疗效较为明显,可改善患者的生存质量,不良反应也较轻微,相对 rhEPO 的静脉注射方式,罗沙司他给药更加方便,值得深入研究探讨。

参考文献

[1] 刺嫣瑾,于为民,任小军.低氧诱导因子治疗肾性贫血的 Meta 分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(1):40-44.

[2] TANI J,ITO Y,TATEMICHI S,et al. Physicochemical and biological evaluation of JR-131 as a biosimilar to a long-acting erythropoiesis-stimulating agent darbepoetin alfa[J]. PLoS One,2020,15(4):e0231830.

[3] MUSIO F. Revisiting the treatment of anemia in the setting of chronic kidney disease, hematologic malignancies, and cancer: perspectives with opinion and commentary [J]. Expert Rev Hematol,2020,13(11):1175-1188.

[4] 曹婧媛,刘必成.低氧诱导因子-脯氨酸羟化酶轴在肾性贫血中的作用机制研究进展[J].生理学报,2018,70(6):623-629.

[5] 白瑞,赵云飞.低氧诱导因子在肾脏病中的作用研究进展[J].疑难病杂志,2020,19(11):1183-1188.

[6] 周璐.慢性肾脏病血瘀证诊断标准研究[D].南京:南京中医药大学,2014.

[7] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组.肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版)[J].中华肾脏病杂志,2018,34(11):860-866.

[8] PROVENZANO R,GOODKIN D,KLAUS S,et al. 253 evaluation of FG-4592, a novel oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, to treat anemia in hemodialysis patients[J]. A J Kidney Dis,2011,57(4):B80-B80.

[9] 沈悌,赵永强.血液病诊断及疗效标准[M].4 版.北京:科学出版社,2007:16-18.

[10] ABD E S,BOLIGNANO D,D'ARRIGO G,et al. Prevalence and burden of chronic kidney disease among the general population and high-risk groups in Africa: a systematic review[J]. BMJ Open,2018,8(1):e015069.

[11] STAUFFER M E,FAN T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States[J]. PLoS One,2014,9(1):e84943.

[12] LOCATELLI F,FISHBANE S,BLOCK G A,et al. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients[J]. Am J Nephrol,2017,45(3):187-199.

[13] CHOUDHRY H,HARRIS A L. Advances in Hypoxia-inducible factor biology[J]. Cell Metab,2018,27(2):281-298.

[14] LIU Q,DAVIDOFF O,NISS K,et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. J Clin Invest,2012,122(12):4635-4644.

[15] CHEN N,HAO C,PENG X,et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis[J]. N Engl J Med,2019,381(11):1001-1010.

[16] HIROTA K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs)[J]. Free Radic Biol Med,2019,133:118-129.

[17] AKIZAWA T,TSUBAKIHARA Y,NANGAKU M,et al. Effects of daprodustat, a novel hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on anemia management in japanese hemodialysis subjects[J]. Am J Nephrol,2017,45(2):127-135.

[18] 谭娉娉,罗良海,邓卫,等.罗沙司他与重组人促红细胞生成素治疗血液透析肾性贫血临床疗效的比较研究[J].临床合理用药杂志,2021,14(18):5-8.

- [19] PROVENZANO R, BESARAB A, WRIGHT S, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6-to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(6): 912-924.
- [20] LI Z L, LV L L, WANG B, et al. The profibrotic effects of MK-8617 on tubulointerstitial fibrosis mediated by the KLF5 regulating pathway[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 12630-12643.
- [21] BESARAB A, CHERNYAVSKAYA E, MOTYLEV I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(4): 1225-1233.
- 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 19. 034
- (收稿日期: 2021-12-26 修回日期: 2022-04-11)

两种方法检测结核分枝杆菌的价值分析

曾庆雪, 周 明[△], 唐柳生[#]

广西壮族自治区胸科医院检验科, 广西柳州 545005

摘要:目的 比较 FS400 显微扫描系统(简称 FS400)与荧光显微镜人工阅片(简称人工阅片)在结核病诊断中的价值, 探讨其性能差异。方法 收集 133 份合格痰标本分别进行涂片和罗氏固体培养, 涂片后采用 FS400 自动识别与人工阅片同时进行检测, 以罗氏固体培养结果为金标准, 比较二者的性能差异。结果 FS400 检测的阳性率为 39.8%(53/133), 人工阅片检测的阳性率为 25.6%(34/133), 两者比较差异有统计学意义($\chi^2=6.080, P=0.014$)。与罗氏固体培养结果相比, FS400 检测结核分枝杆菌的灵敏度和特异度分别为 88.4%(38/43)和 83.3%(75/90), 阳性预测值和阴性预测值分别为 71.7%(38/53)和 93.8%(75/80); 人工阅片检测结核分枝杆菌的灵敏度和特异度分别为 79.1%(34/43)和 100.0%(90/90), 阳性预测值和阴性预测值分别为 100.0%(34/34)和 90.9%(90/99)。结论 FS400 检测结核分枝杆菌的阳性率、灵敏度和阴性预测值较高, 自动化程度高, 可以推广该技术作为筛查工具; 但其特异度较低, 阳性结果需要人工阅片复查更为可靠。

关键词: FS400 显微扫描系统; 荧光显微镜人工阅片; 结核分枝杆菌

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)19-2719-04

结核病是由结核分枝杆菌复合群引起的慢性传染病, 是我国的乙类传染病, 以炎性渗出、增生和干酪样坏死为主要病理表现。世界卫生组织发布的报告指出, 结核病是世界上最重要的传染性疾病之一^[1]。结核病主要影响肺部, 但也会影响身体的其他部位, 需及早诊断和治疗, 大多数可以预防。有关流行病学调查结果表明, 我国约有 93 万人感染了结核分枝杆菌^[2], 特别是肺结核排菌患者将菌排出体外, 通过空气传播, 以致他人感染。目前检测结核分枝杆菌最经济的方法还是传统涂片法, 现就痰标本涂片用荧光显微镜人工阅片(简称人工阅片)和自动扫描仪检测结果进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院疑似为结核病患者的 133 例合格痰标本(脓痰 47 例, 血痰 9 例, 黏液痰 77 例), 同时进行抗酸杆菌涂片和结核分枝杆菌培养。

1.2 仪器与试剂 宁波舜宇仪器有限公司生产的结核分枝杆菌 FS400 显微镜扫描系统(简称 FS400)、宁波舜宇仪器有限公司生产 EX30/DMEX30 生物荧光显微镜。珠海贝索金胺 O 染色液、珠海贝索中性罗氏培养基、珠海贝索抗酸染色液(萋尼氏法)、N-乙酰-L-半胱氨酸-氢氧化钠(NALC-NaOH)混合溶液(等体

积 6% 的 NaOH 溶液和 2.9% 的柠檬酸钠溶液混合, 每 100 mL 混合溶液加入 0.5 g NALC 粉末溶解), pH 值为 6.8 的磷酸盐缓冲液。

1.3 方法

1.3.1 结核分枝杆菌涂片 用经高压灭菌的竹签挑取可疑部分痰液进行涂片, 自然干燥后金胺 O 荧光染色: (1) 标本滴加金胺 O 染液染色 15 min, 水洗。(2) 3% 盐酸乙醇溶液脱色 1~2 min 或至无色, 水洗。(3) 加复染剂(0.5% 高锰酸钾溶液)复染 2~4 min, 水洗。(4) 干燥后在暗室镜检: 首先以 10× 目镜、20× 物镜进行镜检, 发现疑为抗酸杆菌, 使用 40× 物镜确认。

1.3.2 FS400 阅片与人工阅片 经金胺 O 荧光染色好的 133 份痰标本涂片用 EX30/DMEX30 生物荧光显微镜进行人工阅片, 做好记录, 人工阅片完毕后再放至 FS400 阅片, 结果出来后, 把两种方法阅片结果登记并进行比较。

1.3.3 结核分枝杆菌的罗氏固体培养观察过程 在生物安全柜内将 2~5 mL 痰标本放入离心管; 向离心管内加 1~2 倍体积的 NALC-NaOH 混合溶液, 涡旋振荡后消化 15 min 直至充分液化; 向离心管中加入磷酸盐缓冲液至 45 mL, 拧紧盖子, 低温离心机(8~10 ℃), 3 000×g, 离心 15 min; 取出离心管, 小心

[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: 81577725@qq.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20220919.1156.002.html> (2022-09-20)