

## 肠杆菌科细菌环丙沙星耐药株与敏感株耐药性分析\*

谢朝云<sup>a,b</sup>, 胡 阳<sup>b</sup>, 杨忠玲<sup>c</sup>, 孙 静<sup>a</sup> (贵州医科大学第三附属医院 a. 医院感染管理科;  
b. 微生物实验室; c. 检验科, 贵州都匀 558000)

**摘要:**目的 比较临床感染肠杆菌科细菌环丙沙星耐药菌株与环丙沙星敏感菌株的耐药性差异,为临床合理选用有效抗菌药物提供参考。方法 对贵州医科大学第三附属医院2011年6月~2014年11月临床感染标本中分离出2 073株肠杆菌科细菌,分为环丙沙星耐药菌株组和环丙沙星敏感菌株组,采用VITEK-32分析鉴定系统进行病原菌鉴定,抗菌药物药敏试验及其结果判断均采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的K-B法及其结果判断标准,统计分析应用SPSS19.0软件。结果 在2 073株肠杆菌科细菌中肠杆菌科细菌环丙沙星耐药菌检出率达30.39%(630/2 073);分离出的630株耐环丙沙星肠杆菌科细菌对31种抗菌药物的药敏试验中有头孢唑林、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋喃、妥布霉素和磺胺甲恶唑/甲氧苄啶等24种抗菌药物耐药率分别为90.00%(567/630),83.02%(523/630),93.80%(591/630),75.87%(478/630)和87.46%(551/630);肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株的耐药性较环丙沙星敏感菌株严重,除亚胺培南和美罗培南外两者耐药率比较差异均具有统计学显著性意义( $\chi^2=11.95\sim1762.21$ ,  $P<0.001\sim0.000$ )。结论 临床感染肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株检出率不断上升,耐药性明显高于环丙沙星敏感菌株,表现为同时对多种抗菌药物高耐药。

**关键词:** 肠杆菌科细菌;环丙沙星;抗菌药物;耐药性

**中图分类号:** R378.2;R446.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2016)02-063-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.019

## Enterobacteriaceae Ciprofloxacin Resistant Strains and Sensitive Strains Drug Resistance Analysis

XIE Zhao-yun<sup>a,b</sup>, HU Yang<sup>b</sup>, YANG Zhong-ling<sup>c</sup>, SUN Jing<sup>a</sup>  
(a. Hospital Infection Control Branch; b. Microbiology Laboratory;  
c. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital  
of Guizhou Medical University, Guizhou Duiyun 558000, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the difference of drug resistance between ciprofloxacin resistant strains and sensitive strains of ciprofloxacin in clinical infection, and provide reference for clinical rational use of antibiotics. **Methods** 2 073 strains of *Escherichia coli* were isolated from clinical specimens from November 2014 to June 2011 in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. Strains of ciprofloxacin resistant strains were divided into ciprofloxacin resistant strains and ciprofloxacin sensitive strains. VITEK-32 analysis was used to determine the pathogenic bacteria, and the results were used to determine the K-B method and the results were used to determine the standard of SPSS 19.0. **Results** In 2 073 strains of *Enterobacteriaceae* resistant to ciprofloxacin bacteria detection rate was 30.39% (630/2 073); 630 strains of ciprofloxacin resistant *Enterobacteriaceae* bacteria to 31 kinds of antimicrobial susceptibility test with cefazolin, ampicillin/Shubatan, cefuroxime, tobramycin and sulfamethoxazole/trimethoprim 24 kinds of antimicrobial drug resistance rate was 90.00% (567/630), 83.02% (523/630), 93.80% (591/630), 75.87% (478/630) and 87.46% (551/630), respectively. Drug resistance of *Enterobacteriaceae* in ciprofloxacin resistant strains compared with ciprofloxacin susceptible strains, except imipenem and meropenem resistance rate between the difference was statistically significant statistical difference ( $\chi^2=11.95\sim1762.21$ ,  $P<0.001\sim0.00$ ). **Conclusion** The detection rate of ciprofloxacin resistant strains in clinical infection is increasing, and the drug resistance was significantly higher than that of ciprofloxacin resistant strains.

**Keyword:** enterobacteriaceae; ciprofloxacin; antibiotics; drug resistance

肠杆菌科细菌是临床上最常见的条件性致病菌,随着抗菌药物的广泛应用,特别是喹诺酮类抗菌药物的盲目和不合理使用使细菌的耐药性普遍

上升<sup>[1]</sup>,越来越多的肠杆菌科细菌表现为多重耐药性,甚至泛耐药,可引起医院感染暴发流行;了解临床感染肠杆菌科细菌环丙沙星耐药菌株与环丙沙

\* 基金项目:贵州省黔南州社会发展科技项目(黔南科合社字[2013]20号)。

作者简介:谢朝云(1968—),男,水族,医学硕士,副主任医师,主要研究方向:医院感染防控及细菌耐药性监测研究, Tel:13885447979, E-mail: xcu2009@163.com。

星敏感菌株的耐药性差异情况,可为临床合理选用抗菌药物提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集本院医院感染管理科微生物实验室及检验科细菌室 2011 年 6 月~2014 年 11 月从临床感染标本中分离出肠杆菌科细菌共 2 073 株,根据环丙沙星的抗菌药物敏感试验结果分为环丙沙星耐药菌株组及环丙沙星敏感菌株组(药敏试验中介者纳入耐药菌株组计算),其中环丙沙星耐药菌株 630 株,占 30.39%,环丙沙星敏感菌株 1 443 株,占 69.61%。

1.2 试剂和仪器 VITEK 32 全自动微生物分析仪由法国生物梅里埃公司生产,药敏纸片均购于赛默飞世尔生物化学制品(北京)公司,M-H 琼脂购于英国 Oxoid 公司。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922,购自国家卫生计生委临床检验中心。

1.3 方法 病原菌鉴定采用 VITEK32 分析鉴定系统,抗菌药物药敏试验及其结果判断均采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的 K-B 法及其结果判断标准<sup>[2]</sup>。

1.4 统计学分析 以率表示计数资料,率的比较采用  $\chi^2$  检验,统计软件用 SPSS19.0,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 菌株的分离率 本院医院感染管理科微生物学实验室和检验科细菌室 2011 年 6 月~2014 年 11 月从临床感染标本中共分离出肠杆菌科细菌 2 073 株,其中分离率最高为痰标本 61.94%(1 284/2 073),其次为伤口分泌物、中段尿、脓液、血液、腹腔积液、创面分泌物、切口分泌物、胆汁、阴道分泌物、引流液、肛周脓肿、会阴分泌物和褥疮分别为 9.50%(197/2 073),8.78%(182/2 073),4.49%(93/2 073),3.14%(65/2 073),2.85%(59/2 073),2.75%(57/2 073),2.56%(53/2 073),1.35%(28/2 073),1.30%(27/2 073),0.58%(12/2 073),0.19%(4/2 073),0.19%(4/2 073),0.14%(3/2 073)和 0.14%(3/2 073),脑脊液和关节液最低均为 0.05%(1/2 073),以呼吸道和创伤感染为主。

2.2 菌株科室分布 从临床感染标本中分离出的 2 073 株肠杆菌科细菌中检出率最高的为 ICU16.30%(338/2 073),其次为普外科、呼吸内科、骨科、儿科、消化内科、神经外科、心血管内科、泌尿外科、感染科、PICU,妇产科、肾内科、老年病科、新生儿科、内分泌科、烧伤科、神经内科、肿瘤内科等,分别为 14.15%(293/2 073),11.53%(239/2 073),10.37%(215/2 073),10.27%(213/2 073),

6.27%(130/2 073),6.17%(128/2 073),4.82%(100/2 073),3.52%(73/2 073),3.04%(63/2 073),2.41%(50/2 073),2.17%(45/2 073),2.07%(43/2 073),1.64%(34/2 073),1.50%(31/2 073),1.30%(27/2 073),1.21%(25/2 073),1.11%(23/2 073)和 0.10%(2/2 073),康复科最低为 0.05%(1/2 073)。

2.3 菌株菌种分布 临床感染标本中共分离出肠杆菌科细菌 2 073 株,其中大肠埃希菌检出率最高为 44.81%(929/2 073),其次为肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、产酸克雷伯菌与普通变形杆菌等检出率分别为 26.68%(553/2 073),18.96%(393/2 073),1.88%(39/2 073)和 1.78%(37/2 073),见表 1。

2.4 抗菌药物敏感试验 医院感染管理科微生物实验室和检验科细菌室 2011 年 6 月~2014 年 11 月从临床感染标本中共分离出肠杆菌科细菌 2 073 株,其中肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株 630 株,肠杆菌科细菌环丙沙星敏感菌株 1 443 株,对其耐药率进行比较,显示临床感染标本中分离出的肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株的耐药性较环丙沙星敏感菌株严重,除亚胺培南和美罗培南外两者耐药率比较差异具有统计学显著性意义( $\chi^2 = 11.95 \sim 1 762.21$ ,  $P < 0.001 \sim 0.000$ ),见表 2。

表 1 肠杆菌科细菌感染的菌种分布

菌种	株数	构成比(%)
大肠埃希菌	929	44.81
肺炎克雷伯氏菌	553	26.68
阴沟肠杆菌	393	18.96
产酸克雷伯氏菌	39	1.88
普通变形杆菌	37	1.78
产气肠杆菌	34	1.64
聚团肠杆菌	25	1.21
黏质沙雷菌	22	1.06
奇异变形杆菌	16	0.77
峰房哈夫尼亚菌	10	0.48
格高非肠杆菌	6	0.29
佛老地枸橼酸杆菌	5	0.24
解鸟氨酸克雷伯菌	4	0.19

3 讨论 肠杆菌科细菌分布广,寄主范围大,人、动物、植物都有寄生、共生、附生或腐生,土壤或水中也有生存,与人类关系密切。是一大群生物性状相似的革兰阴性无芽胞杆菌,其中除沙门菌属、志贺菌属等为致病菌外,多数为肠道正常菌群,在一定条件下可以致病,属条件致病菌。当人体抵抗力

降低时,可侵入人体引起感染,如尿路感染、呼吸道感染、伤口感染、切口感染、呼吸道感染、菌血症、败血症等。近年来,随着抗菌药物的滥用,特别是喹诺酮类抗菌药物的大量使用,肠杆菌科细菌耐药性也不断增加,临床上肠杆菌科细菌感染率和耐药率较高,给治疗带来了极大困难,积极预防肠杆菌科细菌耐药性快速上升已成为临床急需解决的问题。

表2 耐环丙沙星与环丙沙星敏感肠杆菌科细菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	环丙沙星耐药株 (n=630)		环丙沙星敏感株 (n=1443)		$\chi^2$	P值
	耐药株	耐药率%	耐药株	耐药率%		
头孢唑林	567	90.00	923	63.96	147.06	<0.05
头孢曲松	504	80.00	465	32.22	402.09	<0.05
头孢噻肟	517	82.06	458	31.74	445.81	<0.05
阿莫西林/克拉维酸	355	56.35	609	42.20	35.27	<0.05
庆大霉素	451	71.59	319	22.11	459.88	<0.05
阿米卡星	144	22.86	69	4.78	155.41	<0.05
氧氟沙星	604	95.87	49	3.40	1738.10	<0.05
呋喃妥因	217	34.44	291	20.17	48.33	<0.05
四环素	562	89.21	680	47.12	323.36	<0.05
磺胺甲恶唑/甲氧苄啶	551	87.46	550	38.12	428.79	<0.05
亚胺培南	2	0.32	5	0.35	0.00	>0.05
左氧氟沙星	585	92.86	23	1.59	1762.21	<0.05
氨苄西林	628	99.68	1347	93.35	39.08	<0.05
氨苄西林/舒巴坦	523	83.02	811	56.20	137.44	<0.05
哌拉西林	591	93.81	643	44.56	441.50	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	87	13.78	57	3.95	65.95	<0.05
美洛西林	473	75.08	519	35.97	267.52	<0.05
头孢吡辛	550	87.30	684	47.40	289.79	<0.05
头孢西丁	180	28.57	311	21.55	11.95	<0.05
头孢哌酮	515	81.75	480	33.26	412.98	<0.05
头孢哌酮/舒巴坦	100	15.87	57	3.95	89.06	<0.05
头孢他啶	379	60.16	290	20.10	322.01	<0.05
头孢呋辛	591	93.81	742	51.42	343.28	<0.05
头孢吡肟	380	60.32	266	18.43	358.62	<0.05
美罗培南	3	0.48	2	0.14	0.91	>0.05
氨基糖苷类	402	63.81	307	21.28	352.55	<0.05
妥布霉素	478	75.87	373	25.85	453.49	<0.05
奈替米星	385	61.11	175	12.10	533.68	<0.05
氯霉素	426	67.62	326	22.59	384.62	<0.05
米诺环素	427	67.78	483	33.47	209.57	<0.05
头孢克洛	578	91.75	893	61.88	188.00	<0.05

本院分离的肠杆菌科细菌克雷伯菌属和大肠埃希菌占有率最高,与李丰田等<sup>[3]</sup>报道相一致。本院分离率最高的科室是ICU,与本院ICU收治患者病情危重、反复使用抗菌药物、有创治疗多有关<sup>[4]</sup>。在标本分布上,呼吸道、伤口分泌物、中段尿

占前3位,分离率最高的是呼吸道,分离率达61.94%,其次为伤口分泌物9.50%,与靳志栋<sup>[5]</sup>报道的前3位分别为呼吸道、中段尿、伤口分泌物,有一定差异。可能与本院标本有关,体现了不同医院、不同地域的差异性。

本次研究结果显示肠杆菌科细菌对常用抗菌药物的耐药性从表2可以看出整体上已比较高,尤以耐环丙沙星的肠杆菌科细菌菌株更为显著,表现多重耐药性。环丙沙星是合成的第三代喹诺酮类抗菌药物,具广谱抗菌活性,杀菌效果好,对肠杆菌科细菌等具有杀菌作用,曾被临床广泛应用于呼吸道、皮肤组织、泌尿生殖系统疾病、胃肠疾病等革兰阴性细菌感染的治疗,但随着环丙沙星的广泛应用,其耐药性也不断增加,本次研究结果显示,本院分离的2073株肠杆菌科细菌中对环丙沙星耐药菌株630株,占30.39%,与段发强等<sup>[6]</sup>报道的肠杆菌科细菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药率相近;肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株耐药率明显高于肠杆菌科细菌环丙沙星敏感菌株,表2显示肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别为0.48%和0.32%,与国内外文献相近<sup>[7,8]</sup>,可作为治疗肠杆菌科细菌感染的常规首选抗菌药物。对氧氟沙星、左氧氟沙星耐药率>92%,第一、二代头孢菌素耐药率>80%,青霉素类抗菌药物耐药率>75%,第三代头孢菌素的头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮和妥布霉素、庆大霉素等耐药率均>70%,其中以青霉素类和第一、二代头孢菌素耐药率较高,与国内相关文献报道基本一致<sup>[6]</sup>,故一般应作为临床治疗肠杆菌科细菌感染的经验性用药。阿莫西林/克拉维酸、阿米卡星、呋喃妥因、米诺环素、头孢吡肟、氨基糖苷类、氯霉素、头孢他啶等抗菌药物在本研究中对耐环丙沙星肠杆菌科细菌菌株耐药率高于对环丙沙星敏感菌株,表现为对耐环丙沙星肠杆菌科细菌菌株耐药,而对环丙沙星敏感的菌株表现为敏感,应谨慎区别根据药物代谢动力学和副作用的前提下作为环丙沙星敏感的肠杆菌科细菌菌株感染的常规用药。头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、呋喃妥因等抗菌药物在本研究中对肠杆菌科细菌环丙沙星耐药菌株与敏感菌株均表现出较高的敏感性,但其中阿米卡星具有较大副作用,故不应作为常规选药,而呋喃妥因主要以尿中浓度较高,主要用于泌尿道肠杆菌科细菌感染,只有头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦可作为肠杆菌科细菌感染的优选药。肠杆菌科细菌对环丙沙星耐药是由质粒介导的qnrA, qnrB, qnrS, aac(6)-Ib以及qepA基因等的喹诺酮类耐药基因有关,国内黄丽

等<sup>[9]</sup>从肠杆菌科细菌质粒中检测到喹诺酮类耐药基因同时携带整合子基因,而张雪青等<sup>[10]</sup>对181株环丙沙星敏感肠杆菌科细菌菌株从质粒中未检测到 *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *aac(6)-Ib* 以及 *qepA* 基因;肠杆菌科细菌对环丙沙星耐药菌株同时携带较多的高产 AmpC, ESBLs, 主动外排系统高表达、靶位点青霉素结合蛋白与抗菌药物的亲和力降低、外膜孔蛋白缺失和氨基糖苷类耐药基因等<sup>[11,12]</sup>, 耐药机制更加复杂<sup>[13]</sup>;表现为同时对头孢菌素类、青霉素类、四环素类、氨基糖苷类、氯霉素类、磺胺类及含  $\beta$ -内酰胺酶抑制的抗菌药物等耐药,显示其具有多重耐药特点。与近年来抗菌药物的不合理使用有关<sup>[14,15]</sup>。

总之,临床感染肠杆菌科细菌耐环丙沙星菌株检出率不断上升,耐药性明显高于环丙沙星敏感肠杆菌科细菌菌株,临床感染肠杆菌科细菌喹诺酮类抗菌药物的耐药菌株与其他常用抗菌药物有明显交叉耐药性,喹诺酮类抗菌药物的滥用不但表现对喹诺酮类抗菌药物耐药性上升,同时表现为对四环素类抗生素、氨基糖苷类抗生素、氯霉素类抗生素、磺胺类抗生素、 $\beta$ -内酰胺类抗生素及其酶抑制剂等高耐药,显现为多重耐药性,给临床治疗肠杆菌科细菌带来困难,应监测耐环丙沙星肠杆菌科细菌菌株的耐药性变化,合理选用喹诺酮类抗菌药物,减少耐药菌株的快速上升。

#### 参考文献:

- [1] 谈 昀,丁晓勇,白 晓. 产  $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2015,30(2):74-76.  
Tan Y, Ding XY, Bai X. Clinical distribution and drug resistance analysis of 1 587 *Escherichia coli*[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015,30(2):74-76.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for anti microbial susceptibility testing[S]. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, M100-S14, 2011.
- [3] 李丰田,杨继勇,叶丽艳,等. 2007~2012年肠杆菌科细菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013,24(24):6004-6005,6017.  
Li FT, Yang JY, Ye LY, et al. Study on the distribution and antimicrobial resistance of *Enterobacteriaceae* isolated from the year 2007 to 2012[J]. Chin J Nosocomiol, 2013,24(24):6004-6005,6017.
- [4] Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4):1870-1876.
- [5] 靳志栋. 常见肠杆菌科细菌的分布和耐药特点[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(12):1782, 插1.  
Jin ZD. The distribution and drug resistance of common bacteria in the Department of [J]. 2015,36(12):1782, 插1.
- [6] 段发强,侯 轩,辜依海,等. 2010~2012年汉中地区大肠埃希氏菌耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014,29(6):116-118.  
Duan FQ, Hou X, Gu YH, et al. 2010~2012 in Hanzhong area of *Escherichia coli* resistance analysis [J]. J Mod Lab Med, 2014,29(6):116-118.
- [7] 谭积善,邹自英,刘 媛,等. 我院肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性分析[J]. 中国药房, 2015,26(14):1942-1944.  
Tan JS, Zou ZY, Liu Y, et al. Analysis on the drug resistance of *Enterobacteriaceae* carbapenem in our hospital [J]. China Pharmacy, 2015, 26(14):1942-1944.
- [8] Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2012,67(12):2793-2803.
- [9] 黄 丽,高晓坤,张 宏. 肠杆菌科细菌质粒介导喹诺酮类耐药基因的检测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014,14(4):268-290.  
Huang L, Gao XK, Zhang H. Detection of plasmid mediated quinolone resistance gene in *Enterobacteriaceae* [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2014,14(4):268-290.
- [10] 张雪青,楼丹萍,徐春泉,等. 非发酵菌和环丙沙星敏感肠杆菌科细菌中质粒介导喹诺酮类耐药基因的检测[J]. 疾病监测, 2014,29(2):130-135.  
Zhang XQ, Lou DP, Xu CQ, et al. Detection of plasmid-Mediated quinolone resistance determinants in clinical non-fermentative bacteria and ciprofloxacin sensitive *Enterobacteriaceae* strains [J]. Disease Surveillance, 2014,29(2):130-135.
- [11] 王 欣,任超杰,扈会整,等. 黏质沙雷菌的耐药率分析及碳青霉烯酶的检测[J]. 现代检验医学杂志, 2015,30(1):118-120.  
Wang X, Ren CJ, Hu HZ, et al. Detection of drug resistance of *Serratia marcescens* rate analysis and carbapenemase [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015,30(1):118-120.
- [12] 杨小影,吴洪秋,李丽琴,等. 珠海地区妇幼保健院大肠埃希菌产 ESBLs 的基因型研究[J]. 现代检验医学杂志, 2014,29(4):40-42.  
Yang XY, Wu HQ, Li LQ, et al. Genotypes research for *Escherichia coli* producing ESBLs in zhuhai

- MCH[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(4): 40-42.
- [13] 李珍, 李从荣, 蔡璇, 等. 武汉地区泌尿道感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 135-137.
- Li Z, Li CR, Cai X, et al. Analysis of clinical distribution and drug resistance of pathogen in urinary tract infections in Wuhan[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(5): 135-137.
- [14] Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and infection after liver transplant, France[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(6): 908-916.
- [15] Kang CI, Wi YM, Lee MY, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(2): 312-317.

收稿日期: 2015-03-30

修回日期: 2015-12-31

(上接 62 页)患者 PBMCs 中 TLR4 介导的 IL-6 的产生增多, 目前已有 TNF- $\alpha$  的拮抗剂应用于临床治疗 AS<sup>[11]</sup>, 本研究提示抑制 IL-6 也是治疗 AS 的一种策略。另外本研究还提示表明血浆中过量的 TNF- $\alpha$  主要由 TLR4 介导产生, 因此 TLR4 也是治疗 AS 的一个重要靶点; 与直接拮抗 TNF- $\alpha$  相比, 从信号通路的更上游直接抑制 TLR4 的表达可能会取得更好的效果。

综上所述, 本研究系统检测了不同 TLRs 在 AS 患者 PBMCs 中的表达情况, 发现 TLR4 表达上调, 同时 TLR4 介导的炎性细胞因子产生水平增加, 另外患者血浆中 TNF- $\alpha$  水平也升高, 这些结果都表明 TLR4 信号通路在 AS 发病中起重要作用。本研究进一步加深对 AS 发病机制的认识, 并为寻找新的 AS 的治疗靶点及治疗药物提供理论及实验依据。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.
- Chinese Rheumatology Association. Guide for the diagnosis and treatment of Ankylosing Spondylitis[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2010, 14(8): 557-559.
- [2] Papadimitraki ED, Bertsias GK, Boumpas DT. Toll like receptors and autoimmunity: a critical appraisal[J]. J Autoimmun, 2007, 29(4): 310-318.
- [3] Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(Suppl 3): 8-18.
- [4] 毋静, 于清宏, 曲源, 等. TLR-2, TLR-4 在强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞中的表达及其临床意义[J]. 新医学, 2011, 42(3): 166-169.
- Wu J, Yu QH, Qu Y, et al. Expression and significance of Toll like receptor 2 and Toll like receptor 4 in the peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis[J]. New Medicine, 2011, 42(3): 166-169.
- [5] 苏虹, 常微微, 徐胜前, 等. 强直性脊柱炎患者 Toll 样受体 4 表达和 sTRAIL, TNF- $\alpha$ , IL-12 水平的研究[J]. 临床输血与检验, 2010, 12(4): 302-305.
- Su H, Chang WW, Xu SQ, et al. Study on the Relationship between Ankylosing Spondylitis and Toll-like receptor 4, soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2010, 12(4): 302-305.
- [6] 张璐, 邹红云, 余伍忠, 等. 强直性脊柱炎患者 TNF- $\alpha$  表达水平测定分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 589-592.
- Zhang L, Zou HY, Yu WZ, et al. The expression of TNF- $\alpha$  testing and analysis in the patients with Ankylosing Spondylitis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2014, 18(4): 589-592.
- [7] 林宁, 林新, 邓之奎. 强直性脊柱炎患者血清基质金属蛋白酶-3, TNF- $\alpha$ , IL-15, CRP 水平及意义的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(5): 55-57.
- Lin N, Lin X, Deng ZK. Significance of serum matrix metalloproteinase-3, TNF- $\alpha$ , IL-15 and CRP level in patients with Ankylosing Spondylitis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(5): 55-57.
- [8] Sezer U, Erciyas K, Pehlivan Y, et al. Serum cytokine levels and periodontal parameters in Ankylosing Spondylitis[J]. J Periodontal Res, 2012, 47(3): 396-401.
- [9] Postal M, Appenzeller S. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Cytokine, 2011, 56(3): 537-543.
- [10] Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease[J]. J Pathol, 2008, 214(2): 149-160.
- [11] Arends S, Spoorenberg A, Brouwer E, et al. Clinical studies on bone-related outcome and the effect of TNF- $\alpha$  blocking therapy in Ankylosing Spondylitis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(3): 259-268.

收稿日期: 2016-01-07

修回日期: 2016-02-01