

1例遗传性异常纤维蛋白原血症导致胎停育

罗莎莎, 杨丽红, 谢海啸, 金艳慧, 刘斯奇, 张海月, 王明山

摘要:目的 对1例遗传性异常纤维蛋白原(Fg)血症家系进行基因突变分析,探讨突变基因与胎停育发生的关系。**方法** 收集先证者及其家系成员的临床资料(共31人);采用凝固法检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原活性(Fg:C);免疫比浊法检测D-二聚体(D-D)、纤维蛋白(原)降解产物(D-APTT)、D-D和D-APTs正常,TT显著延

遗传性异常纤维蛋白原血症(congenital dysfibrinogenemia, CD)是一种纤维蛋白原基因缺陷致纤维蛋白原分子结构和功能异常的遗传性疾病,主要与FGA、FGB和FGG3种基因突变有关,多数为常染色体显性遗传,少数为常染色体隐性遗传。该病临床表现高度异质性,其中约55%患者无临床表现,25%患者有出血症状,20%患者有血栓形成,少数患者表现为伤口愈合不良、反复流产后^[2]。纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)对于妊娠期胎囊的植入和胎盘形成至关重要,在妊娠期, Fg通过支持细胞和滋养细胞播散,促进母体和胎儿间的血管生成,从而维持胎盘的完整性^[3]。因此,遗传性异常纤维蛋白原血症患者在妊娠期最常见的并发症为复发性流产、胎盘早剥、产后出血及血栓形成等^[4]。本研究分析了1例遗传性异常纤维蛋白原血症家系的临床表型和基因型,并深入探讨突变基因与胎停育之间的关系。

2 结果

2.1 先证者及家系成员血浆实验室表型指标检测结果 先证者血浆PT、APTT、D-D和D-APTs检测结果正常,TT显著延长为34.4 s/17.0 s,Fg:C降低至1.02 g/L, Fg:Ag在参考范围内(2.0~4.0 g/L)。先证者母亲、弟弟及儿子的检测结果与先证者相似。先证者父亲和丈夫的所有上述检测结果均在参考范围内。见表2。

1 对象与方法

1.1 研究对象 先证者,女,33岁,汉族,7年前生育一男孩。现怀孕6周+5 d,此前三年内有不明原因胎停育2次,第一次孕5周+6 d,第二次孕+3 d,2018年2月至我院门诊要求进行相关检查。凝血常规检查示凝血酶原时间(thrombin time, TT)明显延长(34.4 s/17.0 s), Fg活性(Fg:activity, Fg:C)显著降低(1.02 g/L), 血小板计数及肝肾功能指标正常。患者自述既往月经规律,无其他明显自发出血症状,无血栓史,无肝肾功能异常。否认父母近亲婚配及其家系成员出血史。采集先证者及其家系3代共6名成员的外周血标本。

1.2 主要仪器与试剂 STA-R全自动血凝仪及原装配套试剂盒(GaSto公司); LX20PRO全自动生化分析仪(美国Beckman公司);2720型PCR扩增仪(美国ABI公司);凝胶电泳仪(美国Bio-Rad公司);凝胶成像系统(上海天能公司);Fg抗原(Fg antigen, Fg:Ag)检测试剂盒(浙江伊利康生物公司);DNA提取试剂盒(上海硕腾贝肯生物公司);PCR扩增试剂盒(美国Promega公司)。

1.3 标本采集与处理 采集受试者治疗前外周静脉血2.7 mL,用0.109 mol/L枸橼酸钠:1:9抗凝;3 000 r/min离心15 min,上层乏血小板血浆用于各凝血指标及Fg:Ag含量的检测,2 h内检测完毕。下层血细胞用于提取基因组DNA及PCR扩增测序,置于-40℃保存。

1.4 实验室表型指标检测 采用凝固法,按照STA-R全自动血凝仪及原装配套试剂说明书检测血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、TT、Fg:C;采用免疫比浊法检测D-二聚体(D-Dimer, D-D)和纤维蛋白(原)降解产物(fibrin degradation products, D-APTs);采用免疫比浊法,按照LX20PRO全自动生化分析仪及Fg抗原(Fg antigen, Fg:Ag)检测试剂盒说明书检测Fg:Ag含量。均按照试剂盒说明书进行结果判读。

1.5 全血基因组DNA提取 采用高盐法,按照全血基因组DNA提取试剂盒说明书提取先证者及其家系成员的外周血基因组DNA,用DU800核酸蛋白分析仪检测基因组DNA产物的纯度和浓度,取纯度(A260/280 nm约1.9)和浓度为50 ng/μL的DNA产物,置-40℃保存。

1.6 纤维蛋白原基因检测 根据FGA、FGB、FGG基因在GenBank中的参考序列号(分别为M64982、M64983和M10014),利用Primer 6.0TM软件结合参考文献^[5]设计覆盖Fg基因所有外显子及其侧翼序列的引物,引物由上海桑尼公司合成,引物序列见表1。PCR反应体系为50 μL,包括Taq PCR MasterMix(含染料)25 μL,双蒸水18 μL,DNA模板2 μL,10 μmol/L上、下游引物各2 μL。扩增条件:95℃预变性5 min;95℃30 s,55℃或56℃30 s,72℃30 s,共30个循环;72℃延伸10 min。PCR扩增产物经15 g/L琼脂糖凝胶电泳鉴定,紫外光下观

长为34.4 s/17.0 s,Fg:Ag为3.35 g/L,而Fg:C降低至1.02 g/L;先证者母亲、弟弟及儿子上述的检测结果与先证者相似,其父亲和丈夫上述的检测指标均正常。基因分析显示,先证者FGG基因第8外显子存在g.7476G>A杂合错义突变(CGA→CAC),导致p.γ Arg275His杂合错义突变和p.Bβ Arg478Lys杂合多态性有关。

关键词:遗传性异常纤维蛋白原血症;基因突变;胎停育

先证者父亲为g.7652G>A杂合多态性(AGG→AAG),导致p.Bβ Arg478Lys(rs4220),该多态性来源于父系。

结论 该先证者出现胎停育,与p.γ Arg275His杂合多态性有关。

先证者FGB基因第8外显子存在g.7476G>A杂合错义突变(CGA→CAC),导致p.γ Arg275His杂合错义突变和p.Bβ Arg478Lys杂合多态性有关。

先证者FGB基因第8外显子存在g.7476G>A杂合错义突变(CGA→CAC),导致p.γ Arg

阿奇霉素联合头孢类抗菌药物及布地奈德雾化吸入对肺炎支原体感染患儿血清腺苷脱氨酶的影响

黄婷婷

[摘要] 目的 研究阿奇霉素联合头孢类抗菌药物及布地奈德雾化吸入对肺炎支原体感染患儿血清腺苷脱氨酶的影响。方法 将我院 2019 年 6 月至 2020 年 4 月接诊的肺炎支原体感染患儿 60 例临床资料进行分析,目的抽样法将其分为 A 组、B 组及 C 组。A 组采取阿奇霉素联合头孢类抗菌药物予以治疗, B 组采取阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入予以治疗, C 组采取阿奇霉素联合头孢类抗菌药物及布地奈德雾化吸入予以治疗。对比三组患儿 ADA 活性及治疗效果。结果 A、B 组 ADA(腺苷脱氨酶)活性低于 C 组, 差异具有

肺炎支原体感染多见于青少年人群, 常伴有发热、咳嗽、肺部湿罗音等症状, 近年来发病率呈上升趋势^[1]。肺炎支原体感染病原以检测, 病情不一, 治疗难度较大, 延误治疗还极易影响患儿正常身体发育^[2]。本文通过对肺炎支原体患儿以阿奇霉素联合头孢类抗菌药物及布地奈德雾化吸入治疗观察其 ADA 变化反应和治疗效果, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将我院 2019 年 6 月至 2020 年 4 月接诊的肺炎支原体感染患儿 60 例临床资料进行分析, 目的抽样法将其分为 A 组、B 组及 C 组, 每组各 20 例。A 组患儿男 10 例, 女 10 例, 平均年龄 (5.31 ± 2.41) 岁; B 组患儿男 9 例, 女 11 例, 平均年龄 (5.29 ± 2.51) 岁; C 组患儿男 10 例, 女 10 例, 平均年龄 (5.33 ± 2.40) 岁。三组患者在性别、年龄等方面并无明显差异, 具有可比性。

1.2 方法 A 组采取阿奇霉素联合头孢类抗菌药物予以治疗, B 组采取阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入予以治疗, C 组采取阿奇霉素联合头孢类抗菌药物及布地奈德雾化吸入予以治疗。患者入院后均抽取空腹静脉血 3 mL, 采用本 OLYMPUS AU5421 (日本) 生化分析仪及由浙江伊利康生物技术有限公司提供的 ADA 试剂, 通过酶法检测活力进行检测。用药方法及用量: 5% 葡萄糖注射液 +10mg/kg 阿奇霉素, 静脉滴注, 1 次/d, 治疗 3d, 间隔 4d 为 1 个疗程, 阿奇霉素静滴前需完善心电图排除心律失常; 5% 葡萄糖注射液 +50mg/kg 头孢呋辛钠注射液, 静脉滴注, 1 次/d, 持续治疗 1~2d 为 1 个疗程; 以 1mL 生理盐水与 (250~500) ug/d 布地奈德混悬混合, 雾化吸入, 持续治疗 7d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标 (1) ADA (腺苷脱氨酶) 活性。采取酶法检测, 数值与活性成正比。(2) 治疗效果。统计对比三组患儿治疗效果有效率, 具体分为无效、有效、显著。

1.4 统计学处理 数据均行 SPSS23.0 分析, 计量资料以 (%) 表示, χ^2 检验, 计数资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, t 检验, 多组间进行方差分析 (F 检验), $P < 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 对比三组患儿 ADA 活性 A、B、C 组 ADA (腺苷脱氨酶) 活性显著低于 C 组。见表 1

2.2 对比三组患儿治疗效果 C 组治疗效果显著优于 A、B 组。见表 2

3 讨论

肺炎支原体与肺炎支原体感染多见于青少年人群, 近年来发病率呈上升趋势, 在肺炎中占比较大, 并且病情不一、病原复杂、难以检测, 严重损伤青少年呼吸系统, 对患者的正常生长发育产生较大影响^[3]。ADA (腺苷脱氨酶) 在人体组织中广泛存在, 是人体内极重要的分解代谢酶, 负责维持和发育人体内的免疫系统。有研

尿 U-mALB、血清 CysC、Hcy联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值

许高峰

[摘要] 目的 观察尿微量清蛋白 (U-mALB)、血清胱抑素 C (CysC)、同型半胱氨酸 (Hcy) 联合检测对糖尿病肾病 (DN) 的早期诊断价值。方法 选择 2018 年 6~2019 年 5 月某院收治的 109 例糖尿病患者, 依据临床诊断结果将其分为糖尿病无肾损伤组 (35 例)、尿 U-mALB、血清 CysC、Hcy、尿 U-mALB 水平 > DN 尿蛋白阳性组 (38 例)、尿蛋白阳性组 (36 例) 和 DN 尿蛋白阳性组 (38 例)。糖尿病无肾损伤组男 19 例, 女 16 例; 年龄 (56.49 ± 3.67) 岁, 平均年龄 (56.49 ± 3.67) 岁。DN 尿蛋白阳性组男 20 例, 女 16 例; 年龄 (54.32 ± 3.64) 岁。DN 尿蛋白阳性组男 21 例, 女 17 例; 年龄 (55.78 ± 3.78) 岁, 平均年龄 (55.78 ± 3.78) 岁。三组一般资料相比, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。

1.1 一般资料

选择 2018 年 6~2019 年 5 月我院治疗的 109 例糖尿病患者, 依据临床诊断结果将其分为糖尿病无肾损伤组 (35 例)、DN 尿蛋白阳性组 (36 例)、DN 尿蛋白阳性组 (38 例)。糖尿病无肾损伤组男 19 例, 女 16 例; 年龄 (56.49 ± 3.67) 岁, 平均年龄 (56.49 ± 3.67) 岁。DN 尿蛋白阳性组男 20 例, 女 16 例; 年龄 (54.32 ± 3.64) 岁。DN 尿蛋白阳性组男 21 例, 女 17 例; 年龄 (55.78 ± 3.78) 岁, 平均年龄 (55.78 ± 3.78) 岁。三组一般资料相比, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。

1.2 评价指标

采用 SPS22.0 软件分析数据, 计数资料以百分数和例数表示, 行 χ^2 检验; 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 统计学方法

采用 SPS22.0 软件分析数据, 计数资料以百分数和例数表示, 行 χ^2 检验; 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.2 各指标单项及联合诊断结果

CysC+Hcy+尿 U-mALB 检测敏感度高于各单项指标, 差异有统计学意义

($\chi^2 = 5.383, 11.583, 6.325, P = 0.020, 0.001, 0.012$), 见表 2-3。

3 讨论

DN 发病机制复杂, 其发生与糖代谢紊乱、肾脏血流动力学改变有关^[4]。经临床实践发现, DN 发病隐匿, 多数 DN 患者发病早期出现肾脏损伤, 并无明显症状、体征, 且实验室常规功能检测查未见异常, 但随着病情进展, 若尿常规中尿蛋白检测结果呈阳性, 此时肾脏损伤已处于不可逆阶段, 故对 DN 进行早期诊断, 为指导临床制定治疗方案, 缓解肾损伤的重点所在。

正常尿液中尿-mALB 排泄量较少, 待 DN 发病后, 肾小球损伤, 将对体循环尿管壁屏障造成损伤, 促使 U-mALB 漏出, 多被用于肾脏损伤评估中, 但尿 U-mALB 检查结果易受发热、尿路感染及女性月经期等因素影响^[5]。

CysC 在各种组织的有核细胞、体液中较为常见, 血清中 CysC 不受性别、饮食、体质量、身高、慢性炎症及肌肉量等影响, 且不具备组织特异性, 产生速率较为稳定, CysC 经肾脏排泄, 可经肾小球滤过膜通过, 且不被肾小管重吸收, 待肾小球轻微损伤时, CysC 水平上升, 为肾小球滤过功能评估中较为敏感指标^[6]。Hcy 为心血管疾

病独立危险因子, 通过于血浆中自我氧化, 促使氧气自由基、过氧化物大量生成, 损伤血管内皮功能, 同时 Hcy 将激活凝血因子, 导致血小板聚集、黏附及平滑肌细胞增殖, 进而增加血管壁损伤, 血栓形成风险, 与此同时 Hcy 将作用于低密度脂蛋白 (LDL), 提使其自身氧化, 导致凝血酶调节蛋白活性正常, 损伤内皮细胞功能, 并可沉积于动脉壁, 加快斑块钙化, 故 Hcy 可通过上述环节导致肾小球内皮细胞损伤及微血管病变, 损伤肾功能。本研究得出 DN 尿蛋白阳性组 CysC、Hcy、尿 U-mALB 水平 > DN 尿蛋白阳性组, DN 尿蛋白阳性组 > 糖尿病无肾损伤组, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 具有可比性。

4 结论

尿 U-mALB、血清 CysC、Hcy 联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值。

参考文献

[1] 王慧卿, 王桂英, 舒志杰. 2 型糖尿病肾病危险因素的临床分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(1): 50~52.

[2] 陈诚, 沙漫君, 朱锐, 等. 血清 CysC 和 Hcy 检测早期诊断 2 型糖尿病肾病的价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2592~2596.

[3] 曾福英, 蒋伟勇, 张秋梅, 等. 血清 CysC、Hcy、尿 U-mALB 联合检测对早期糖尿病肾病早期诊断价值的初步探讨 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(10): 1168~1171.

[4] 王慧卿, 王桂英, 舒志杰. 2 型糖尿病肾病危险因素的临床分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(1): 50~52.

[5] 陈诚, 沙漫君, 朱锐, 等. 血清 CysC 和 Hcy 检测早期诊断 2 型糖尿病肾病的价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2592~2596.

[6] 陈诚, 沙漫君, 朱锐, 等. 血清 CysC 和 Hcy 检测早期诊断 2 型糖尿病肾病的价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2592~2596.

[7] 陈诚, 沙漫君, 朱锐, 等. 血清 CysC 和 Hcy 检测早期诊断 2 型糖尿病肾病的价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2592~2596.

[8] 陈诚, 沙漫君, 朱锐, 等. 血清 CysC 和 Hcy 检测早期诊断 2 型糖尿病肾病的价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2592~2596.

[9] 陈诚, 沙漫君, 朱锐, 等. 血清 CysC 和 Hcy 检测早期诊断 2 型糖尿病肾病的价值 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(23): 2592~2596.

[10] Pretorius E, Bronkhorst P, Briedenhann S, et al. Comparisons of the

fibrin networks during pregnancy, nonpregnancy and pregnancy during dysfibrinogenemia using the scanning electron microscope [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009, 20(1): 12~16.

[11] Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides MM, et al. Placental bed re-search [J].

Functional and immunological investigations of the uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome [J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(5): 457~469.

[12] Harris LK, Benagiano M, D' Elia MM, et al. Placental bed re-search [J].中华妇产科杂志, 2018, 53(2): 118~120.

[13] 胡丽丽, 彭萍, 刘欣欣, 等. 家系中抗凝血酶 III 缺乏症致反复妊娠丢失二例分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(2): 118~120.

[14] Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Human Reprod Update, 2013, 19: 674~684.

[15] Potdar N, Gelbay TA, Konje JC, et al. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Human Reprod Update, 2013, 19: 674~684.

[16] Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. Fertil Steril, 2015, 103: 278~284.

[17] Martinez-zamora MA, Creus M, Tassies D, et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer [J]. Hum Reprod, 2011, 26: 3068~3077.

[18] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility: implantation failure and recurrent spontaneous abortion [J]. Hum Reprod, 2008, 23: 278~284.

[19] 郑静, 腊琳晓. 反复种植失败的相关性分析 [J]. 生殖医学杂志, 2014, 23: 619~623.

[20] 郑静, 腊琳晓. 反复种植失败的原因 [J]. 生殖医学杂志, 2015, 24: 214~219.

[21] 郑静, 腊琳晓. 反复种植失败的相关性分析 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25: 149~154.

[22] 中华医学会生殖医学分会血栓与止血学组. 易栓症诊疗中国专家共识 (2012 版) [J]. 中华医学学杂志, 2012, 33: 982.

[23] 张庆华, 邵胜菊, 刘青, 等. 甘肃地区复发性自然流产与遗传性易栓症相关基因突变的研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23: 27~34.

[24] Ricci G, Bogatti P, Fischer-Tarallo L, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G2020A mutation and in vitro fertilization: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2011, 26: 3068~3077.

[25] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility: implantation failure and recurrent spontaneous abortion [J]. Hum Reprod, 2008, 23: 278~284.

[26] Martinez-zamora MA, Creus M, Tassies D, et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer [J]. Hum Reprod, 2011, 26: 3068~3077.

[27] 郑静, 腊琳晓. 反复种植失败的相关性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23: 27~34.

[28] Ricci G, Bogatti P, Fischer-Tarallo L, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G2020A mutation and in vitro fertilization: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2011, 26: 3068~3077.

[29] Martinez-zamora MA, Creus M, Tassies D, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G2020A mutation and in vitro fertilization: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2011, 26: 3068~3077.

[30] Ricci G, Bogatti P, Fischer-Tarallo L, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G2020A mutation and in vitro fertilization: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2011, 26: 3068~3077.

[31] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4: 295~306.

[32] Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. Fertil Steril, 2015, 103: 33~34.

[33] Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Human Reprod Update, 2013, 19: 674~684.

[34] Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. Fertil Steril, 2015, 103: 33~34.

[35] Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Human Reprod Update, 2013, 19: 674~6