

DOI:10.13350/j.cjpb.230717

· 临床研究 ·

## 脑梗死患者感染多重耐药鲍曼不动杆菌耐药情况分析

林兆信, 陈海云\*, 陈海恋, 黄优, 高唯一, 张洪源, 张羽康

(三亚中心医院(海南省第三人民医院), 海南三亚 572000)

**【摘要】** 目的 研究脑梗死感染多重耐药鲍曼不动杆菌耐药特征及耐药机制。方法 收集患者标本并进行鉴定。鲍曼不动杆菌耐药情况检测采用倍比稀释法。采用聚合酶链反应分析鲍曼不动杆菌耐药基因。采用荧光定量 PCR 检测两组患者血浆中 TLR9 mRNA、miRNA-122 和 miRNA-146a 中的相对表达量并采用 SPSS 进行对比。结果 多重耐药鲍曼不动杆菌对哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢曲松、亚胺培南、美罗培南、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、多粘菌素 B、多西环素、四环素、环丙沙星和左氧氟沙星耐药率依次为: 95.65%、82.61%、73.91%、86.96%、91.30%、69.57%、65.22%、91.30%、86.96%、65.22%、0.00%、56.52%、91.30%、78.26% 和 69.57%。TEM、IMP、Amp-C、OXA-23、OXA-51、OXA-58 型基因携带率 69.57%、21.74%、39.13%、47.83%、78.26% 和 8.70%，未检出 SHV、VIM 和 OXA-24 型基因。检出较多的基因组合分别是 TEM+ Amp-C+ OXA-23+ OXA-51 和 TEM+ IMP+ OXA-51，携带率分别为 26.09% 和 21.74%。感染组 TLR9 mRNA 和 miRNA-122 相对表达量分别为  $7.58 \pm 1.53$  和  $2.43 \pm 0.44$ ，均高于对照组  $4.52 \pm 1.42$  和  $1.58 \pm 0.32$ ，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。感染组 miRNA-146a 相对表达量  $1.46 \pm 0.30$ ，低于对照组  $2.29 \pm 0.34$ ，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 本次研究中多重耐药鲍曼不动杆菌仅未对多粘菌素 B 产生耐药性。携带 TEM 和 OXA-51 型耐药基因较多，以 TEM+ Amp-C+ OXA-23+ OXA-51 和 TEM+ IMP+ OXA-51 为主。TLR9 mRNA、miRNA-122 和 miRNA-146a 对脑梗死患者院内感染有预测价值。

**【关键词】** 脑梗死; 感染; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 预测价值

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)07-0830-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Jul;18(7):830-834.]

### Analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in patients with cerebral infarction

LIN Zhaoxin, CHEN Haiyun, CHEN Hailian, HUANG You, GAO Weiyi, ZHANG Hongyuan, ZHANG Yukang (Sanya Central Hospital, Hainan Third People's Hospital, Sanya 572000, Hainan, China)\*

**【Abstract】** **Objective** The clinical characteristics and resistance mechanisms of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with cerebral infarction infection were studied. **Methods** The patient specimens were collected and identified. The detection of antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* was carried out using a multiple dilution method. The resistance genes of *A. baumannii* was analyzed Polymerase Chain Reaction. The relative expression levels of TLR9 mRNA, miRNA-122, and miRNA-146a in the plasma of two groups of patients were detected and analysed by Fluorescence quantitative PCR and analyzed by SPSS. **Results** The resistance rates of multidrug resistant *A. baumannii* to piperacillin, ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, meropenem, gentamicin, tobramycin, amikacin, polymyxin B, doxycycline, tetracycline, ciprofloxacin and levofloxacin were 95.65%, 82.61%, 73.91%, 86.96%, 91.30%, 69.57%, 65.22%, 91.30%, 86.96%, 65.22%, 0.00%, 56.52%, 91.30%, 78.26%, and 69.57%. The carrying rates of TEM, IMP, Amp-C, OXA-23, OXA-51, and OXA-58 genes were 69.57%, 21.74%, 39.13%, 47.83%, 78.26%, and 8.70%, respectively. SHV, VIM, and OXA-24 genes were not detected. The most detected gene combinations were TEM+ Amp-C+ OXA-23+ OXA-51 and TEM+ IMP+ OXA-51, with carrier rates of 26.09% and 21.74%, respectively. The relative expression levels of TLR9 mRNA and miRNA-122 in the infection group were  $7.58 \pm 1.53$  and  $2.43 \pm 0.44$ , respectively, higher than those in the control group  $4.52 \pm 1.42$  and  $1.58 \pm 0.32$ , with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The relative expression level of miRNA-146a in the infection group was  $1.46 \pm 0.30$ , lower than that in the control group by  $2.29 \pm 0.34$ , and the data differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In this study, multidrug-resistant *A. baumannii* only did not develop resistance to polymyxin B. There were many types of resistance genes carrying TEM and OXA-51, mainly TEM+ Amp-C+ OXA-23+ OXA-51 and TEM+ IMP+ OXA-51. TLR9 mRNA, miRNA-122, and miRNA-146a have predictive value for nosocomial infection in patients with

\* **【通讯作者】** 陈海云, E-mail: 398596126@qq.com

**【作者简介】** 林兆信(1990-), 男, 海南儋州人, 本科, 主治医师, 研究方向: 神经病学。E-mail: 512568658@qq.com

cerebral infarction.

【Key words】 cerebral infarction; infection; multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*; predictive value

脑梗死又称缺血性卒中,是临床脑血管多发病、常见病。其病因是由于局部脑组织区域血液供应障碍,从而使脑组织缺血、缺氧性病变坏死。随着近年来人口老龄化,脑梗死发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。脑梗死患者需要住院治疗,且多数患者住院时间长,年龄大,体质虚弱,甚至还有部分患者需要使用食管和尿管,因而易发院内感染<sup>[2]</sup>。一旦发生院内感染不但会增加治疗难度、延长治疗时间、增加患者经济负担,而且还会影响预后,甚至危及患者生命。有研究显示脑梗死院内感染率为 8.14%~26.47%<sup>[3-4]</sup>。鲍曼不动杆菌广泛地存在于大自然中,具有极强的生命力,是不动杆菌属细菌中在院内感染中常见的一种条件致病菌<sup>[5]</sup>。2021年 CHINET 中国细菌耐药监测中显示,在全国 29 个省、市、自治区)51 所医院的调查数据结果中不动杆菌属检出 26 084 株,占 8.64%,位居第五位<sup>[6]</sup>。全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告中鲍曼不动杆菌(6.8%~7.7%)位于革兰阴性菌中第四位<sup>[7]</sup>。多重耐药、广泛耐药和全耐药鲍曼不动杆菌的检出,使鲍曼不动杆菌感染治疗变得棘手。碳青霉烯类抗生素革兰阴性菌具有良好的抗菌活性,但是全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告中鲍曼不动杆菌对各抗菌药物的耐药率大多数高于 50%,对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 54.5%~59.2%和 56.3%~59.8%<sup>[7]</sup>。脑梗死患者体质虚弱,一旦发生多重耐药鲍曼不动杆菌感染,会加重患者病情。作者对本院脑梗死患者感染多重耐药鲍曼不动杆菌的临床特征和耐药机制进行研究,旨在为预防和治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染提供依据。

## 材料与方法

### 1 材料

**1.1 研究对象** 选取脑梗死患者院内感染多重耐药鲍曼临床资料共 23 例。纳入标准:(1)符合中华人民共和国卫生部制定的《医院感染诊断标准》;(2)标本培养出鲍曼不动杆菌;(3)菌株对 3 类以上抗生素同时耐药。选取同期脑梗死未发生感染患者,作为对照组。

**1.2 仪器与试剂** ATB-Expression 微生物鉴定仪,法国梅里埃;微量高速离心机,德国 Eppendorf 公司;C1000 PCR 扩增仪,美国 Bio-RAD 公司;凝胶成像系统,美国 Bio-Rad 公司;SYSMEX XN-1000 型全自动血细胞检测仪,日本 SYSMEX(希森美康)株式会社;YA0180 麦氏比浊管,北京索莱宝科技有限公司。血平板,广东环凯微生物科技有限公司;Taq DNA 聚合

酶和 DNA 回收试剂盒,宝生物工程(大连)有限公司。10×PCR buffer 和 dNTPs,北京鼎国生物公司;TR-Izol RNA 提取试剂盒,赛默飞世尔;药敏纸片,北京天坛药物生物技术开发公司;质控菌株:大肠埃希菌 ATCC25922,大肠埃希菌 ATCC35218( $\beta$ -内酰胺类抗生素的检查),鲍曼不动杆菌 ATCC19606,中国食品药品鉴定研究所。

### 2 方法

**2.1 标本采集** 收集患者痰液、血液、腹腔液和分泌物标本并送检,采集过程和培养方法依据《全国临床检验操作规程》中的要求进行。所有菌株初检采用革兰染色法,然后采用 ATB-Expression 微生物鉴定仪进行鉴定。

**2.2 药敏试验** 采用倍比稀释法检测对临床常见抗生素的最小抑菌浓度(MIC)。将复苏的菌株接种于血平板 35.2 °C 孵育 20 h。取生长良好的单个菌株,用生理盐水调制成 0.5 麦氏单位浊度( $1.5 \times 10^8$  CFU/mL)菌悬液。将菌悬液再次稀释至  $1.5 \times 10^6$  CFU/mL,并将菌悬液在 15 min 内接种于配置好抗生素的 96 孔孔板中,同时设置阳性对照和阴性对照。于恒温箱中 35.2 °C 培养过夜,次日观察结果。以完全抑制细菌生长的最低抗生素浓度即为 MIC,结果判读依据 CLSI 2017 中的相应标准(表 1)。

表 1 鲍曼不动杆菌 MIC 折点  
Table 1 *A. baumannii* MIC break point

抗生素 Antibiotic	敏感( $\mu$ g/L) Sensitive	中介( $\mu$ g/L) Intermediary	耐药( $\mu$ g/L) Resistance
哌拉西林	$\leq 16$	32-64	$\geq 128$
氨苄西林/舒巴坦	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$
哌拉西林/他唑巴坦	$\leq 16/4$	32/4-64/4	$\geq 128/16$
头孢他啶	$\leq 8$	16	$\geq 32$
头孢曲松	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$
亚胺培南	$\leq 2$	4	$\geq 8$
美罗培南	$\leq 2$	4	$\geq 8$
庆大霉素	$\leq 4$	8	$\geq 16$
妥布霉素	$\leq 4$	8	$\geq 16$
阿米卡星	$\leq 16$	32	$\geq 64$
多粘菌素 B	$\leq 2$	-	$\geq 4$
多西环素	$\leq 4$	8	$\geq 16$
四环素	$\leq 4$	8	$\geq 16$
环丙沙星	$\leq 1$	2	$\geq 4$
左氧氟沙星	$\leq 2$	4	$\geq 8$

**2.3 DNA 模板制备** 菌株于血平板培养 18~24 h,选取饱满菌落置于含 600  $\mu$ L 无菌蒸馏水的 EP 管中,采用涡旋混合器混匀,并于干浴锅 95 °C 干浴 10 min。12 000 r/min(离心半径 8.7 cm)离心 10 min,取上清

于新 EP 管中, -20 °C 保存备用。

**2.4 耐药基因 PCR 检测** 耐药基因引物设计参照 GenBank 和文献 [8-9]。反应体系: 10 × PCR buffer 2.5 μL, Taq DNA 聚合酶 1.25 μL, dNTPs 2 μL, DNA 模板液 2 μL, Forward primer 1 μL, Reverse primer 1 μL, ddH<sub>2</sub>O 补充至 25 μL。反应条件: 94 °C 预变性 5 min; 94 °C 变性 40 s, 55 °C 退火 40 s, 72 °C 延伸 60 s, 循环 40 次; 72 °C 终延伸 10 min, 4 °C 保存。取 10 μg 产物经 1.2% 琼脂糖凝胶, 110 V 电泳 35 min, 然后 EB 染色。通过凝胶成像系统进行观察拍照。

**2.5 外周血检测** 采集患者空腹状态下肘部外周血 8 mL。3 000 r/min (离心半径 10.3 cm) 离心 10 min, 分离血清保存于 -20 °C 待测。采用全自动血细胞检测仪测定全血 WBC 水平, 操作过程依据使用过说明书。

表 2 鲍曼不动杆菌耐药基因引物序列  
Table 2 Primer sequences of antibiotic resistance genes in *A. baumannii*

基因类型 Gene type	引物序列(5'-3') Primer sequences	产物长度 Product length	参考文献 Reference
TEM	CGGTATTATCCCGTGTG GTCGTTTGGTATGGCTTC	280	[8]
SHV	CCGCTGGGAAACGGAACT CCCGAGATAAATCACCACAAT	286	[8]
VIM	AGTCTCCACGCACTTTCAT CACAACCACCATAGAGCACA	505	[8]
IMP	CATGGATATTGCTGCTC CTTTAGACTCGCCTTCA	292	[8]
Amp-C	TAAACACCACATATGTTCG ACTTACTTCAACTCGCGACG	663	[9]
OXA-23	CCCAGTCAGATTGTT ATGGCTTCTCCTAGTGTC	275	[8]
OXA-24	ACTTTAGGTGAGGCAATG AAGGTAATCGGTTATGTG	286	[8]
OXA-51	AACGCTTCCATTTAGCCCAA GAGGCTGAACAACCATCCA	152	[9]
OXA-58	GGTCTACAGCCATTCCCGAC ATGGCAGCATTAGACCGA	483	[9]

**2.6 测定相关 miRNA 表达** 采用 TRIzol RNA 提取试剂盒提取总 RNA。将细胞转移至含有 0.25% 胰酶 + 0.02% EDTA 的 1.5 mL EP 管中, 3 000 r/min (离心半径 10.3 cm) 离心 8 min, 弃上清。加入 600 μL PBS 洗涤细胞, 反复吹打重悬细胞, 转入新 1.5 mL EP 管中, 3 000 r/min (离心半径 10.3 cm) 离心 3 min, 洗涤 3 次, 弃上清。加入 TRIzol 并充分裂解细胞, 静置 15 min。加入三氯甲烷, 振荡 20 s, 静置 5 min。于 4 °C, 10 000 r/min (离心半径 10.3 cm) 离心 12 min, 弃上清。加入 600 μL, 75% 乙醇洗涤沉淀, 于 4 °C, 10 000 r/min (离心半径 10.3 cm) 离心 5 min, 弃上清。室温开盖晾 3 min, 加入 50 μL RNase Free 水溶解

RNA, 完全溶解后测量 RNA 浓度, 将其 -80 °C 保存。采用逆转录试剂盒获得 cDNA。逆转录反应体系: Poly(A) 聚合酶 1.25 μL, RTase Mix 2 μL, RNA 模板 2 μL, 缓冲液 2.5 μL, ddH<sub>2</sub>O 补充至 25 μL。逆转录反应条件: 37 °C 50 min, 85 °C 8 min, 将得到的 cDNA 于 -20 °C 保存。引物设计参照 GenBank 数据库, TLR9 mRNA 上游引物: ATGCGTTCTCCGTCGAAG-GAC, 下游引物: GAGGCTTCAAGCTCACAGGG; miRNA-122 上游引物: CCCGTGATGCT-TCTTTTCTC, 下游引物: ATGTGAGAGGCAAGGGTTCAG; miRNA-146a 上游引物: CCTG-GTCTCCTCCAAGATGTT, 下游引物: TTCTCA-CAGGAACCTCACACTCC。qPCR 反应体系: qPCR Mix 2.5 μL, Forward primer 1 μL, Reverse primer 1 μL, cDNA 模板 4 μL, ddH<sub>2</sub>O 补充至 25 μL。qPCR 反应条件: 95 °C 预变性 5 min; 95 °C 变性 20 s, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 20 s, 循环 40 次; 72 °C 终延伸 10 min。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法定量分析 TLR9 mRNA, miRNA-122 和 miRNA-146a 实验数据。

**2.7 统计学分析** 统计学数据分析处理采用 SPSS25.0 软件。实验数据计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组组间比较采用独立样本 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 多重耐药鲍曼不动杆菌分布情况

本次研究中共计分分离出 23 株多重耐药鲍曼不动杆菌。其中男性患者 15 例, 女性患者 6 例。年龄 49 ~ 83 (69.26 ± 11.57) 岁。感染疾病类型: 并发肺炎 11 例, 并发尿路感染 6 例, 并发其他部位感染 6 例。标本类型: 痰液标本 11 份, 尿液标本 6 份, 分泌物和脓液标本 5 份和血液标本 1 份。

### 2 体外药敏实验结果

23 株多重耐药鲍曼不动杆菌对哌拉西林、头孢曲松、庆大霉素和四环素耐药率均高于 90%。多重耐药鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素美罗培南和亚胺培南耐药率均超过 60%。多重耐药鲍曼不动杆菌对多西环素耐药率较低, 未对多粘菌素 B 产生耐药性 (表 3)。

### 3 耐药基因检出结果

9 种耐药基因共检出 6 种耐药基因, 其中 16 株检出 TEM 基因 (69.57%), 5 株检出 IMP 基因 (21.74%), 9 株检出 Amp-C 基因 (39.13%), 11 株检出 OXA-23 基因 (47.83%), 18 株检出 OXA-51 基因 (78.26%) 和 2 株检出 OXA-58 基因 (8.70%), 未检出 SHV、VIM 和 OXA-24 型基因。本次研究中多重耐



药鲍曼不动杆菌检出较多的基因组合分别是 TEM+ Amp-C+OXA-23+OXA-51 和 TEM+IMP+OXA-51(表 4)。图 1 是 TEM 基因 PCR 扩增产物电泳图,图中在 280 bp 附近检出特异性亮带。图 2 是 OXA-51 基因 PCR 扩增产物电泳图,图中在 152 bp 附近检出特异性亮带。

表 3 多重耐药鲍曼不动杆菌对临床常用抗生素耐药性分析  
Table 3 Analysis of resistance of multidrug-resistant *A. baumannii* to commonly used clinical antibiotics

抗生素 Antibiotic	敏感 Sensitive		中介 Intermediary		耐药 Resistance	
	菌株数 No.	%	菌株数 No.	%	菌株数 No.	%
哌拉西林	0	0.00	1	4.35	22	95.65
氨苄西林/舒巴坦	2	8.70	2	8.70	19	82.61
哌拉西林/他唑巴坦	6	26.09	0	0.00	17	73.91
头孢他啶	3	13.04	0	0.00	20	86.96
头孢曲松	1	4.35	1	4.35	21	91.30
亚胺培南	5	21.74	2	8.70	16	69.57
美罗培南	6	26.09	2	8.70	15	65.22
庆大霉素	1	4.35	1	4.35	21	91.30
妥布霉素	1	4.35	2	8.70	20	86.96
阿米卡星	5	21.74	3	13.04	15	65.22
多粘菌素 B	23	100.00	0	0.00	0	0.00
多西环素	4	17.39	6	26.09	13	56.52
四环素	0	0.00	2	8.70	21	91.30
环丙沙星	3	13.04	2	8.70	18	78.26
左氧氟沙星	4	17.39	3	13.04	16	69.57

表 4 23 株多重耐药鲍曼不动杆菌耐药基因携带情况  
Table 4 Drug resistance gene carrying status of 23 strains of multidrug-resistant *A. baumannii*

基因类别 Gene category	株数 No.	构成比(%) Constituent ratio
TEM	3	13.04
OXA-51	4	17.39
TEM+IMP+OXA-51	5	21.74
TEM+ Amp-C+OXA-23+OXA-51	6	26.09
TEM+ Amp-C+OXA-23+OXA-58	2	8.70
Amp-C+OXA-23+OXA-51	1	4.35
OXA-23+OXA-51	2	8.70
合计 Total	23	100.00

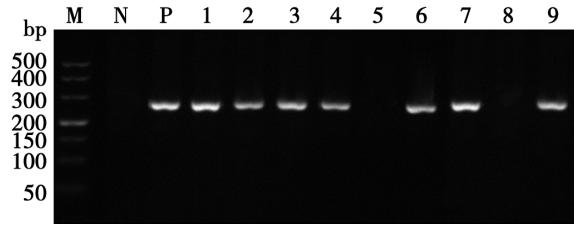
表 5 外周血相关指标及表达比较  
Table 5 Comparison of peripheral blood related indicators and expression

项目 Item	感染组 Infection group	对照组 Control group	<i>t</i>	<i>P</i>
WBC( $\times 10^9/L$ )	13.48 $\pm$ 2.84	7.23 $\pm$ 1.59	10.16	<0.01
TLR9 mRNA	7.58 $\pm$ 1.53	4.52 $\pm$ 1.42	7.37	<0.01
miRNA-122	2.43 $\pm$ 0.44	1.58 $\pm$ 0.32	8.20	<0.01
miRNA-146a	1.46 $\pm$ 0.30	2.29 $\pm$ 0.34	-9.18	<0.01

#### 4 外周血相关指标及表达比较

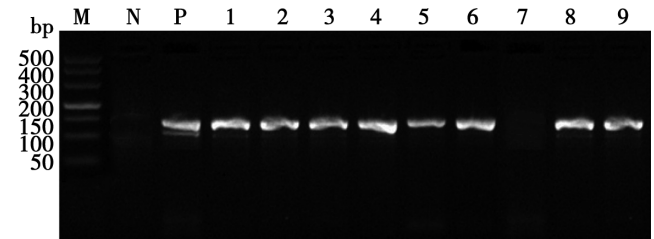
鲍曼不动杆菌感染组 WBC 值(13.48 $\pm$ 2.84) $\times 10^9/L$  高于对照组(7.23 $\pm$ 1.59) $\times 10^9/L$ 。鲍曼不动杆菌感染组 TLR9 mRNA 和 miRNA-122 相对表达量

分别为 7.58 $\pm$ 1.53 和 2.43 $\pm$ 0.44,均高于对照组 4.52 $\pm$ 1.42 和 1.58 $\pm$ 0.32,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。鲍曼不动杆菌感染组 miRNA-146a 相对表达量 1.46 $\pm$ 0.30,低于对照组 2.29 $\pm$ 0.34,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。



M DNA 标记物 N 阴性对照 P 阳性对照 1~9 测试菌株  
图 1 鲍曼不动杆菌 TEM 基因扩增产物电泳图  
M DNA marker N Negative control P Positive control 1-9 Test strains

Fig. 1 Electrophoresis of the amplified product of the TEM gene in *A. baumannii*



M DNA 标记物 N 阴性对照 P 阳性对照 1~9 测试菌株  
图 2 鲍曼不动杆菌 OXA-51 基因扩增产物电泳图  
M DNA marker N Negative control P Positive control 1-9 Test strains

Fig. 2 Electrophoresis of the amplified product of the OXA-51 gene of *A. baumannii*

## 讨论

脑梗死是一种致残率和致死率较高的疾病,会导致脑组织缺氧、缺血和坏死,引起多种神经症状和脑功能损害。该病通常需要长时间住院治疗,患者多数年龄大,体质虚弱,因此易发生院内感染。院内感染是脑梗死患者常见并发症,会加重病情、增加治疗难度,因而准确评估脑梗死患者病情是临床干预治疗的基础<sup>[10]</sup>。

多重耐药鲍曼不动杆菌已成为引起院内感染的重要病原菌之一。常引起肺炎、尿路感染、伤口感染、菌血症、尿路感染、伤口感染和皮肤感染等多种感染<sup>[11]</sup>。该细菌能同时耐受多种抗菌药物,主要包括碳青霉烯类、头孢菌素类、 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类等。本次研究中多重耐药鲍曼不动杆菌未对多粘菌素 B 产生耐药性,对包含碳青霉烯类抗生素在内的其他抗生素均产生较强的耐药性。鲍曼不动杆菌耐药机制十分复杂,主要有青霉素结合蛋白的改变、 $\beta$ -内酰胺酶水解结合机制、外膜蛋白通透性降低和外排泵活性

增加等,其中产生 $\beta$ -内酰胺酶是鲍曼不动杆菌最常见的耐药机制。超广谱 $\beta$ -内酰胺酶为A类酶,主要包括SHV、TEM和CTX-M。它们可水解单环 $\beta$ -内酰胺类和头孢菌素类抗生素,但不能水解碳青霉烯类和头霉素。B类酶又被称为金属 $\beta$ -内酰胺酶,包括IMP、VIM、SPM、GIM、SIM、KHM和NDM。其活性位点有锌离子它对 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物具有广泛的水解作用,对抑制剂也有较好的抵抗能力。D类酶为苯唑西林酶(OXA类酶),属丝氨酸蛋白酶,是 $\beta$ -内酰胺酶中最复杂多样的一种酶,它可以使细菌对所有 $\beta$ -内酰胺类抗生素产生耐受性<sup>[12]</sup>。本次研究中多重耐药鲍曼不动杆菌检出较多的基因组合分别是TEM+ Amp-C + OXA-23+ OXA-51和TEM+IMP+ OXA-51。

miRNA指一类小型非编码核糖核酸,具有调控人类30%以上基因表达的功能,并参与细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程。miRNA作为一种生物学标志物,在疾病研究中备受重视。miRNA可通过参与免疫和炎症调控等过程,影响感染性疾病的发生和预后<sup>[13-14]</sup>。当机体受到严重损伤时,患者外周血miRNA-122表达量升高,可能预示着患者病情加重和不良预后。miRNA-146a是一种与免疫调控有关的miRNA,被认为可参与多种自身免疫系统疾病发生发展。在炎症反应中,miRNA-146a发挥着重要的调控作用<sup>[15]</sup>。TLR9是Toll样受体中的一种,可以与病原体结合,参与非特异性免疫,并激活信号通路,从而进一步激发炎症因子的表达,包括肿瘤坏死因子等。细菌DNA非甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸结构可以刺激TLR9表达。TLR9与细胞自主内吞的配体非甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸DNA结合,然后与衔接分子结合,进而激活MyD88信号通路,促进多种炎症因子的生成,引起炎症反应。

#### 【参考文献】

- [1] Zhang AW, Han XS, Xu XT, et al. Acute phase serum cathepsin S level and cathepsin S/cystatin C ratio are the associated factors with cerebral infarction and their diagnostic value for cerebral infarction[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(2):95-101.
- [2] Lyu DP, Wang Y, Wang K, et al. Acute cerebral infarction in a patient with persistent trigeminal artery and homolateral hypoplasia of internal carotid artery distal anastomosis: a case report and a mini review of the literature[J]. J Stroke Cerebrovascular Dis, 2019, 28(12):104388-104392.
- [3] 刘婷,于正浩,杜明梅,等. 2011-2020年神经内科脑梗死住院病例医院感染病原菌及耐药菌分布[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(24):3711-3714.
- [4] Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, et al. The prevalence of nosocomial infection and antibiotic use in German hospitals[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(50):851-857.
- [5] Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, et al. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis[J]. Crit Care, 2016, 20(1):1-10.
- [6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5):521-530.
- [7] 全国细菌耐药监测网2014-2019年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1):15-31.
- [8] 卢灵锋. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药基因及分子流行病学研究[D]. 四川医科大学, 2015.
- [9] 应春妹. 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌耐药机制研究[D]. 上海交通大学, 2015.
- [10] 武胜涛,张羽,李富慧,等. 脑梗死并发肺部感染外周血miRNA-122和miRNA-193b及miRNA-146a表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18):2772-2776.
- [11] Elkettani A, Maaloum F, Diawara I, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in intensive care units of Ibn Rochd University Hospital, Ca-sablanca[J]. Iran J Microbiol, 2017, 9(6):318-323.
- [12] Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* clinical impact and therapeutic options[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(2):105-114.
- [13] Rotival M, Siddle KJ, Silvert M, et al. Population variation in miRNAs and isomiRs and their impact on human immunity to infection[J]. Genome Biol, 2020, 21(1):187.
- [14] Fabri-Faja N, Calvo-Lozano O, Dey P, et al. Early Sepsis diagnosis via protein and miRNA biomarkers using a novel point-of-care photonic biosensor[J]. Anal Chim Acta, 2019, 1077:232-242.
- [15] Roganovic J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19[J]. Med Hypotheses, 2021, 146:11044-11046.

【收稿日期】 2023-02-21 【修回日期】 2023-05-11