

• 论 著 •

血清 NGAL 水平预测急性缺血性脑卒中的临床价值*

马利明¹, 刘运双^{1△}, 唐宇凤², 罗立梅¹, 张 彬¹, 石 睿¹, 吴泳桦¹

四川省绵阳市中心医院: 1. 检验科; 2. 神经内科, 四川绵阳 621000

摘 要:目的 探讨血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)预测急性缺血性脑卒中的临床价值。方法 选取 2019 年 1—12 月该院收治的急性缺血性脑卒中患者 222 例为观察组, 同期体检健康者 156 例为健康对照组。检测研究对象血清 NGAL、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和同型半胱氨酸(Hcy)水平。采用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 统计软件分析数据。绘制受试者工作特征曲线, 并分析血清 NGAL 的诊断效能。结果 观察组患者血清 NGAL 水平高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性缺血性脑卒中患者血清 NGAL 水平与 hsCRP、TC、LDL-C、Hcy 水平呈正相关($r = 0.356, P < 0.001; r = 0.169, P = 0.012; r = 0.239, P < 0.001; r = 0.220, P < 0.001$)。二元 Logistic 回归分析结果显示, NGAL 是影响急性缺血性脑卒中发生的风险因素($OR = 1.039, P < 0.001$)。以 141.0 mg/L 为最佳临界值, 血清 NGAL 预测急性缺血性脑卒中的灵敏度和特异度分别为 63.1% 和 85.9%, 受试者工作特征曲线下面积为 0.81。结论 NGAL 是预测急性缺血性脑卒中的生物标志物。

关键词: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 急性缺血性脑卒中; 超敏 C 反应蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.010

中图法分类号: R743; R446

文章编号: 1673-4130(2021)03-0297-05

文献标志码: A

Clinical value of serum NGAL level in predicting acute ischemic stroke*

MA Liming¹, LIU Yunshuang^{1△}, TANG Yufeng², LUO Limei¹, ZHANG Bin¹, SHI Rui¹, WU Yonghua¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, Mianyang

Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in predicting acute ischemic stroke. **Methods** A total of 222 patients with acute ischemic stroke admitted to the hospital from January to December 2019 were selected as the observation group, and 156 healthy people in the same period were selected as the healthy control group. The serum levels of NGAL, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and homocysteine (Hcy) were detected. SPSS19.0 and MedCalc12.7 were used to process the data. The receiver operating characteristic curve was drawn and the diagnostic efficacy of serum NGAL was analyzed. **Results** Serum NGAL in the observation group was significantly higher than that in healthy control group ($P < 0.05$). Serum NGAL was positively correlated with hsCRP, TC, LDL-C and Hcy ($r = 0.356, P < 0.001; r = 0.169, P = 0.012; r = 0.239, P < 0.001; r = 0.220, P < 0.001$). Binary Logistic regression analysis showed that NGAL was a risk factor for acute ischemic stroke ($OR = 1.039, P < 0.001$). Taking 141.0 mg/L as the optimal critical value, the sensitivity and specificity of serum NGAL in predicting acute ischemic stroke were 63.1% and 85.9%, respectively, the area under the receiver operating characteristic curve was 0.81. **Conclusion** NGAL is a biomarker for predicting acute ischemic stroke.

Key words: neutrophil gelatinase associated lipocalin; acute ischemic stroke; high sensitivity C-reactive protein

* 基金项目: 四川省卫生健康委员会科研课题(20ZD020)。

作者简介: 马利明, 女, 技师, 主要从事临床生化检验研究。△ 通信作者, E-mail: yunshuang1964@sina.cn。

本文引用格式: 马利明, 刘运双, 唐宇凤, 等. 血清 NGAL 水平预测急性缺血性脑卒中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):

脑卒中是全球范围内致死和残疾的第二大原因^[1]。急性缺血性脑卒中占我国脑卒中的 69.6%~70.8%^[2]。目前,指南建议从急诊就诊到开始溶栓应争取在 1 h 内完成^[3]。急性缺血性脑卒中的病理学机制主要表现为动脉狭窄性闭塞和动脉栓塞,两者都主要与动脉粥样硬化的形成和发展密切相关。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是心血管疾病的一个危险因素^[4]。NGAL 在人类动脉粥样硬化组织中的表达与有症状的颈动脉粥样硬化相关^[5]。血液中 NGAL 可以作为颈动脉粥样硬化患者斑块易损性的生物标志物^[6]。本文主要探讨血清 NGAL 水平对急性缺血性脑卒中的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2019 年 1—12 月本院收治的急性缺血性脑卒中患者中选取 222 例作为观察组,其中男性 148 例,女性 74 例。纳入标准:急性缺血性脑卒中符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3]的诊断标准。排除标准:急性肾损伤、慢性肾病和恶性肿瘤。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)的定义排除急性肾损伤。使用 KDIGO 推荐的成人基于胱抑素 C(CysC)的公式计算出估算肾小球滤过率(eGFR),使用 KDIGO 的标准[eGFR>60 mL/(min·1.73 m²)]排除慢性肾病。在同期来本院进行健康体检者中选取 156 例心脏、肺、肝脏、肾脏等器官影像学、血液及尿液检查结果正常者作为健康对照组,其中男性 90 例,女性 66 例。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 仪器:罗氏 C8000 生化分析仪。试剂:德国罗氏公司超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)、肌酐(Cr)和 CysC 检测试剂、校准物和 Hcy 质控物。四川迈克生物科技有限公司 NGAL 检测试剂、校准物和质控物。美国伯乐公司液体多项常规化学质控物和液体多项免疫质控物。

1.3 方法 使用美国 BD 公司生产的含有分离胶和促凝剂的真空采血管(SSTTM II Advance)采集血液,按照要求分离血清用于检测。免疫透射比浊法检测 NGAL、hsCRP 和 CysC 水平,酶法检测 TC、TG 和 Cr 水平,循环酶法检测 Hcy 水平,直接法检测 HDL-C 和 LDL-C 水平。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 和 MedCalc12.7 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验,非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,非双变量正态分布的比较采用非参数独立样本 Mann-Whitney 检验。计数资料以率表示,率的比较使用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。非双变量正态分布相关性采用 Spearman 相关分析。采用二元 Logistic 回归进行因素分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值、阳性似然比和阴性似然比表示诊断效能,以最佳约登指数获取最佳临界值。

2 结果

2.1 观察组和健康对照组血清相关指标比较 观察组患者血清 NGAL、hsCRP、TC、LDL-C 和 Hcy 水平高于健康对照组, HDL-C 水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);TG 水平在观察组与健康对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 观察组和健康对照组血清相关指标比较

项目	观察组($n=222$)	健康对照组($n=156$)	χ^2/Z	P
NGAL[$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g/L}$]	154.9(129.0, 201.1)	116.0(96.0, 134.0)	-10.104	<0.001
hsCRP[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/L}$]	2.79(1.79, 6.56)	1.22(0.44, 2.87)	-8.780	<0.001
TC[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	5.48(4.82, 6.18)	4.60(3.90, 5.31)	-7.893	<0.001
TG[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	1.31(0.99, 1.81)	1.24(0.95, 1.84)	-1.739	0.082
HDL-C[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	1.17(0.98, 1.42)	1.26(1.05, 1.58)	3.033	0.002
LDL-C[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}$]	3.36(2.82, 4.02)	2.81(2.20, 3.20)	-6.749	<0.001
Hcy[$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}$]	14.40(11.80, 17.90)	10.8(9.00, 14.08)	-6.382	<0.001
Cr[$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}$]	68.1(57.7, 85.5)	61.1(53.6, 71.5)	-4.766	<0.001
CysC[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/L}$]	1.02(0.88, 1.08)	0.87(0.79, 1.01)	-6.204	<0.001
eGFR[$M(P_{25}, P_{75}), \text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	72(65, 90)	88(70, 101)	4.640	<0.001

2.2 相关性分析 急性缺血性脑卒中患者血清 NGAL 水平与 hsCRP、TC、LDL-C、Hcy 水平呈正相

关($r=0.356, P<0.001; r=0.169, P=0.012; r=0.239, P<0.001; r=0.220, P<0.001$), 与 TG 和 HDL-C 水平无相关性($r=-0.120, P=0.074; r=-0.086, P=0.199$)。

2.3 因素分析 二元 Logistic 回归分析结果显示, NGAL、hsCRP、TC、TG、LDL-C、和 Hcy 是影响急性缺血性脑卒中发生的风险因素($P<0.05$)。性别、年龄和 HDL-C 与急性缺血性脑卒中的关系不明显。见表 2。

2.4 ROC 曲线分析结果 以 141.0 mg/L 为最佳临界值, 血清 NGAL 预测急性缺血性脑卒中的灵敏度和特异度分别为 63.1%和 85.9%, AUC 为 0.81。对

预测急性缺血性脑卒中, 血清 NGAL 的诊断效能与 hsCRP 相似, 但优于 TC、LDL-C 和 Hcy。见表 3。

表 2 急性缺血性脑卒中患者的二元 Logistic 回归分析结果					
因素	β	SE	P	OR	95%CI
性别	-0.353	0.259	0.172	0.702	0.423~1.166
年龄	-0.026	0.010	0.010	0.974	0.955~0.994
NGAL	0.038	0.005	<0.001	1.039	1.029~1.048
hsCRP	0.362	0.083	<0.001	1.436	1.221~1.689
TC	0.812	0.138	<0.001	2.253	1.718~2.953
TG	0.267	0.133	0.045	1.306	1.006~1.697
LDL-C	0.699	0.152	<0.001	2.011	1.493~2.709
Hcy	0.107	0.029	<0.001	1.113	1.052~1.177

表 3 ROC 曲线分析结果

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	最佳约登指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
NGAL	0.81(0.76~0.84)	141.0 μ g/L	63.1	85.9	0.489	86.4	62.0	4.47	0.43
hsCRP	0.77(0.72~0.81) ^a	0.99 mg/L	96.9	46.2	0.430	71.9	91.1	1.80	0.68
TC	0.74(0.69~0.78) ^b	5.33 mmol/L	54.9	81.4	0.364	80.8	55.9	2.96	0.55
LDL-C	0.70(0.66~0.75) ^c	3.08 mmol/L	61.3	71.8	0.331	75.6	56.6	2.17	0.54
Hcy	0.69(0.64~0.74) ^d	10.8 μ mol/L	82.0	50.6	0.326	70.3	66.4	1.66	0.36

注:与 NGAL 的 AUC 比较, ^a $P=0.172$, ^b $P=0.047$, ^c $P=0.003$, ^d $P<0.001$ 。

3 讨 论

动物实验结果表明, 短暂性大脑中动脉闭塞后, 急性诱导 NGAL, 血清中 NGAL 最早在 1 h 出现, 23 h 达到峰值, 48~72 h 降低^[7]。临床试验结果显示, 急性缺血性脑卒中患者血液 NGAL 水平在发病后 24~72 h 升高^[8]。本研究结果表明, 由于在入院时即采集血液测定 NGAL 水平, 发生急性缺血性脑卒中后, 患者血清 NGAL 水平明显升高。

体外试验发现, 在人类巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞内, NGAL 上调白细胞介素 6、白细胞介素 8 和单核细胞趋化蛋白-1 的释放。作为人类动脉粥样硬化组织中炎症环境的一个直接启动因子, NGAL 参与了动脉粥样硬化的形成^[5]。此外, NGAL 与动脉硬化斑块的易损性相关。对颈动脉硬化患者动脉粥样硬化组织中 NGAL 水平的研究发现, 巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞内均检测到 NGAL, 有症状的颈动脉粥样硬化组织中 NGAL 的 mRNA 表达高于无症状者^[5]。依据美国心脏协会的组织学分类为动脉粥样硬化Ⅵ型和超声结果为低回声斑块的患者, NGAL 的水平更高; 与无症状或狭窄度<90%的患者比较, 有症状或狭窄度≥90%的患者 NGAL 水平更高^[6]。在人类颈动脉粥样硬化组织中, NGAL 的表达与动脉粥样硬化斑块不稳定表型相关^[5-6]。

血液中的 NGAL 可以作为颈动脉狭窄患者动脉粥样硬化斑块易损性的一个生物标志物^[6,9]。颈动脉斑块的易损性是很重要的预测脑血管事件的标志物, 如果无症状患者血液中 NGAL 水平超过临界值, 结合无回声斑块和高度狭窄, 可以进行早期手术^[9]。以往的研究^[7-8]和本文均证实, 发生急性缺血性脑卒中后, 血液中 NGAL 水平升高。此外, 本文使用 ROC 曲线对血清 NGAL 预测急性缺血性脑卒中的诊断效能进行评价, 结果表明, 血清 NGAL 具有较好的预测急性缺血性脑卒中的效能, 与 hsCRP 相似, 优于 TC、LDL-C 和 Hcy。

hsCRP 与急性缺血性脑卒中独立相关^[10], 能够用于急性缺血性脑卒中的早期诊断, 可以预测动脉狭窄和阻塞、死亡风险和急性缺血性脑卒中病原学亚型^[11]。TC 和 LDL-C 与急性缺血性脑卒中有直接的相关性^[12-13]。HDL-C 与急性缺血性脑卒中的关系是有争议的, 有研究显示, HDL-C 与急性缺血性脑卒中呈负相关^[12,14], 另有研究认为, HDL-C 与脑血管疾病的相关性是 HDL-C 亚组分的功能, HDL2-C 与斑块的厚度直接相关, HDL3-C 与斑块的面积呈负相关^[15]。小和中等大小 HDL 颗粒与降低的急性缺血性脑卒中风险相关, 而 HDL2-C 与急性缺血性脑卒中无相关性^[16]。有研究结果显示, TG 与急性缺血性脑

卒中具有相关性^[13],也有研究结果认为 TG 与急性缺血性卒中无相关性^[14]。这主要归因于标本是否在空腹状态下采集^[12]。Hcy 水平升高是公认的人类血管疾病和急性缺血性脑卒中的危险因素^[17]。血液中的 Hcy 与急性缺血性脑卒中密切相关,高水平预测高急性缺血性脑卒中风险^[18]。上述研究已经明确了血液中 hsCRP、TC、LDL-C 和 Hcy 与急性缺血性脑卒中的直接相关性。本研究结果显示,血清 NGAL 与 hsCRP、TC、LDL-C、Hcy 呈正相关,表明血清 NGAL 与急性缺血性脑卒中有直接的相关性。二元 Logistic 回归分析结果也表明,NGAL 是影响急性缺血性脑卒中发生的风险因素。

由于 NGAL 是一个肾损伤的标志物^[19],并且与人类肿瘤的发生和发展相关^[20]。因此,在选择观察对象时,排除了有急性肾损伤、慢性肾病和肿瘤的患者。此外,NGAL 是一个急性时相蛋白,对各种炎症敏感。所以,在应用 NGAL 预测急性缺血性脑卒中时,要考虑肾脏疾病、肿瘤和炎症这些因素。

急性缺血性脑卒中患者血液中 NGAL 水平与发病后 3 个月时较差的临床后果和发病后发生感染相关,有助于预测急性缺血性脑卒中后 3 个月时的临床效果^[21]。作为一个急性时相蛋白,NGAL 在急性缺血性脑卒中后调节再灌注损伤,发生脑卒中后,NGAL 水平升高可以加重脑梗死,并且通过增强炎症细胞的渗入和促进神经细胞的凋亡使得病情继续恶化^[7]。NGAL 在急性缺血性脑卒中的预后方面具有潜在的价值,需要进一步的研究探讨。

血清 NGAL 具有较好的预测急性缺血性脑卒中的性能,是预测急性缺血性脑卒中的生物标志物。

参考文献

- [1] KRISHNAMURTHI R V, IKEDA T, FEIGIN V L. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017[J]. *Neuroepidemiology*, 2020, 54 (2):171-179.
- [2] WANG D, LIU J, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and non-university hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98:258-265.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [4] SIVALINGAM Z, LARSEN S B, GROVE E L, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1):5-18.
- [5] EILENBERG W, STOJKOVIC S, PIECHOTA-POLANCZYK A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016, 51(5):623-631.
- [6] EILENBERG W, STOJKOVIC S, STOJKOVIC A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1):147-156.
- [7] WANG G, WENG Y C, HAN X, et al. Lipocalin-2 released in response to cerebral ischaemia mediates reperfusion injury in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(7):1637-1645.
- [8] FALKE P, ELNEIHOUM A M, OHLSSON K. Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10 (2):97-101.
- [9] EILENBERG W, STOJKOVIC S, KAIDER A, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for identification of unstable plaques in patients with asymptomatic carotid stenosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 57 (6):768-777.
- [10] ZHOU Y, HAN W, GONG D, et al. Hs-CRP in stroke: a meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 26(453):21-27.
- [11] YU H, HUANG Y, CHEN X, et al. High-sensitivity C-reactive protein in stroke patients: the importance in consideration of influence of multiple factors in the predictability for disease severity and death[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 36(1):12-19.
- [12] YAGHI S, ELKIND M S. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice[J]. *Stroke*, 2015, 46(11):3322-3328.
- [13] GU X, LI Y, CHEN S, et al. Association of lipids with ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective cohort study among 267 500 Chinese[J]. *Stroke*, 2019, 50(12):3376-3384.
- [14] HINDY G, ENGSTROM G, LARSSON S C, et al. Role of blood lipids in the development of ischemic stroke and its subtypes: a mendelian randomization study[J]. *Stroke*, 2018, 49(4):820-827.
- [15] TIOZZO E, GARDENER H, HUDSON B I, et al. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque: the northern manhattan study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237 (1):163-168.
- [16] CHEI C L, YAMAGISHI K, KITAMURA A, et al. High-density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population: the circulatory risk in communities study[J]. *Stroke*, 2013, 44(2):327-333.

(3'')-I a (28 株)、aac(3')-I a(13 株),大环内酯类耐药基因 msrE(69 株)、mphE(67 株),四环素耐药基因 tet(B)(67 株)、APH(3')-I a(54 株),磺胺类抗菌药物耐药基因 sul1(32 株)和 sul2(20 株),氯霉素耐药基因 catB8(31 株)。以上多种耐药基因的表达可以导致鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类、磺胺类、大环内酯类、四环素类等抗菌药物产生耐药。

本研究应用多位点序列分型技术对 86 株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌进行分析,发现 15 种 ST 型,其中 ST208 占 36. 0%,ST195 占 14. 0%,ST540 占 9. 3%,ST191 占 5. 8%,其余 ST 型菌株数较少。经过 eBURST 比对分析得到一个同分型组和 7 个单体型组,ST208、ST195、ST540、ST191、ST369、ST469、ST218 为同一分型组,各菌株之间存在同源相关性,提示本院耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌存在一定流行趋势,医院感染防控部门及临床科室应密切关注医院内部耐药菌的传播流行。

综上所述,北京康复医院 2017 年 12 月至 2018 年 12 月分离到的 86 株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌对临床常用抗菌药物普遍耐药,给临床治疗带来巨大挑战。其中 OXA-23 型碳青霉烯酶是引起北京康复医院鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的重要原因,其他多种 β 内酰胺酶基因及外排泵基因的表达导致其多重耐药情况严重。并且,北京康复医院检出菌株间存在一定的同源相关性。加之北京康复医院收治患者的临床特点,因此,应加强医院感染防控工作,加强各种医疗器械及用品的消毒管理,提高医务人员手卫生意识,严格执行无菌操作及消毒隔离,防止耐药菌在患者间的传播,避免院内感染暴发^[12]。同时,应根据药敏结果合理使用抗菌药物,延缓耐药菌的产生。

参考文献

[1] PELEG A Y, SEIFERT H, PATERSON D L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.

[2] ALSHAHNI M M, ASAHARA M, KAWAKAMI S, et al. Genotyping of Acinetobacter baumannii strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation sequencing[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(7): 512-515.

[3] HARDING C M, HENNON S W, FELDMAN M F. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2): 91-102.

[4] 黄洪琳, 易斌. 长期住院老年患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(4): 454-457.

[5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-10.

[6] 谭坪海, 陈利达, 郭鹏豪, 等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的耐药机制研究和同源性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 182-188.

[7] 刘秋萍, 徐凌. 鲍曼不动杆菌的耐药机制的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1179-1187.

[8] 曾松芳, 韩安棣, 郭美丽, 等. 苍南县 75 株医院感染耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药基因分析[J]. 预防医学, 2019, 31(11): 1131-1135.

[9] 刘恋, 丁银环, 向成玉, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药基因检测及同源性分析[J]. 山东医药, 2018, 58(10): 69-71.

[10] 吴忠伟, 王珊珊, 赵建平, 等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药机制及抗菌药物的选择[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 138-147.

[11] PU L, JIAN Z Y, PAN F, et al. Comparative genomic analysis and multi-drug resistance difference of Acinetobacter baumannii in Chongqing, China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 2827-2838.

[12] 张雨晨, 周树生, 王春艳, 等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌耐药机制研究及多位点序列分型[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 138-147.

[17] LEHOTSKY J, TOTHOVÁ B, KOVALSKÁ M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 538-542.

[18] HARRIS S, RASYID A, KURNIAWAN M, et al. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events[J]. Int J Angiol, 2019, 28(1): 34-38.

[19] KASHANI K, CHEUNG PASITPORN W, RONCO C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(8): 1074-1089.

[20] CANDIDO S, MAESTRO R, POLESEL J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(6): 1576-1594.

[21] HOCHMEISTER S, ENGEL O, ADZEMOVIC M Z, et al. Lipocalin-2 as an infection-related biomarker to predict clinical outcome in ischemic stroke[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154797.

[收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-17]

[1] PELEG A Y, SEIFERT H, PATERSON D L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.

[2] ALSHAHNI M M, ASAHARA M, KAWAKAMI S, et al. Genotyping of Acinetobacter baumannii strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation sequencing[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(7): 512-515.

[3] HARDING C M, HENNON S W, FELDMAN M F. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(2): 91-102.

[4] 黄洪琳, 易斌. 长期住院老年患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2017, 24(4): 454-457.

[5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-10.

[6] 谭坪海, 陈利达, 郭鹏豪, 等. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的耐药机制研究和同源性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 182-188.

[7] 刘秋萍, 徐凌. 鲍曼不动杆菌的耐药机制的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1179-1187.

[8] 曾松芳, 韩安棣, 郭美丽, 等. 苍南县 75 株医院感染耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药基因分析[J]. 预防医学, 2019, 31(11): 1131-1135.

[9] 刘恋, 丁银环, 向成玉, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌耐药基因检测及同源性分析[J]. 山东医药, 2018, 58(10): 69-71.

[10] 吴忠伟, 王珊珊, 赵建平, 等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌耐药机制及抗菌药物的选择[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 138-147.

[11] PU L, JIAN Z Y, PAN F, et al. Comparative genomic analysis and multi-drug resistance difference of Acinetobacter baumannii in Chongqing, China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 2827-2838.

[12] 张雨晨, 周树生, 王春艳, 等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌耐药机制研究及多位点序列分型[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 138-147.

[收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-17]

(上接第 300 页)

[17] LEHOTSKY J, TOTHOVÁ B, KOVALSKÁ M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 538-542.

[18] HARRIS S, RASYID A, KURNIAWAN M, et al. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events[J]. Int J Angiol, 2019, 28(1): 34-38.

[19] KASHANI K, CHEUNG PASITPORN W, RONCO C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(8): 1074-1089.

[20] CANDIDO S, MAESTRO R, POLESEL J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(6): 1576-1594.

[21] HOCHMEISTER S, ENGEL O, ADZEMOVIC M Z, et al. Lipocalin-2 as an infection-related biomarker to predict clinical outcome in ischemic stroke[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154797.

[收稿日期: 2020-05-03 修回日期: 2020-09-13]

[17] LEHOTSKY J, TOTHOVÁ B, KOVALSKÁ M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 538-542.

[18] HARRIS S, RASYID A, KURNIAWAN M, et al. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events[J]. Int J Angiol, 2019, 28(1): 34-38.

[19] KASHANI K, CHEUNG PASITPORN W, RONCO C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(8): 1074-1089.

[20] CANDIDO S, MAESTRO R, POLESEL J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(6): 1576-1594.

[21] HOCHMEISTER S, ENGEL O, ADZEMOVIC M Z, et al. Lipocalin-2 as an infection-related biomarker to predict clinical outcome in ischemic stroke[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154797.

[收稿日期: 2020-05-03 修回日期: 2020-09-13]