

• 短篇论著 •

MALDI-TOF MS 快速鉴定肠杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物的药敏及耐药性研究*

李 丽,焦满静[△],王 凤,崔晶晶,安 然

涿州市医院检验科,河北涿州 072750

摘 要:**目的** 评价基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)对不同肠杆菌药敏及耐药性的鉴定效果,以指导临床合理用药。**方法** 收集 13 株肠杆菌科耐药菌株和 2 株敏感质控菌株进行预实验,分别以头孢噻肟、氨苄西林、美罗培南、头孢吡肟、哌拉西林孵育各耐药和敏感菌株,以获得 MALDI-TOF MS 中各 β -内酰胺类抗菌药物的检测特征峰。随后采用预实验的实验条件,分别使用 MALDI-TOF MS 和传统药敏方法(微量肉汤稀释法)对临床分离的 119 株肠杆菌科菌株进行批量检测(大肠埃希菌 89 株,肺炎克雷伯菌 30 株),评估 MALDI-TOF MS 检测结果与传统药敏方法的符合率。**结果** 预实验发现,MALDI-TOF MS 中相对分子质量 410、491 处峰是头孢噻肟的特征峰,386、394、726 处峰是氨苄西林的特征峰,402 处峰是美罗培南的特征峰,481、499 处峰是头孢吡肟的特征峰,哌拉西林空白对照中 518 处 $[M+H]^+$ 分子峰出现自身水解现象,无意义,故后续实验未继续考察。批量检测比对中,头孢噻肟鉴定总符合率为 95.7%(111/116),氨苄西林总符合率为 90.0%(99/110),美罗培南总符合率为 94.6%(105/111),头孢吡肟总符合率为 93.8%(90/96)。**结论** MALDI-TOF MS 与传统药敏方法检测肠杆菌对 4 种 β -内酰胺类抗菌药物药敏及耐药性的符合率均大于 90.0%,可用于临床 β -内酰胺类抗菌药物细菌耐药性的检测,以指导临床的合理用药。

关键词: MALDI-TOF MS; 肠杆菌; β -内酰胺类抗菌药物; 耐药性; 符合率

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.018

中图法分类号: R372

文章编号: 1673-4130(2025)11-1375-08

文献标志码: A

近年来,随着抗菌药物的滥用,细菌耐药问题已经成为全球重大公共卫生问题,给人类健康和社会经济带来了巨大挑战^[1]。柳叶刀发布的全球细菌耐药性负担分析中显示,2019 年有 127 万人的死亡与抗菌药物耐药性直接相关,495 万人的死亡与抗菌药物耐药性感染有关,抗菌药物耐药性已经成为全球主要的死亡原因之一^[2]。全国细菌耐药检测网(CARSS)公布的数据显示,以碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主的碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌在我国各级医疗机构患者中的检出率居于高位,可见加强对细菌耐药的检测和防控刻不容缓^[3]。在细菌耐药统计中, β -内酰胺类抗菌药物耐药是最常见的抗菌药物耐药问题,也是抗微生物药物耐药性所致死亡的主要原因之一^[2]。因此,快速、准确地检测 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性,有助于加强医院感染控制和临床合理用药,降低此类患者的病死率^[4]。目前常用的细菌耐药性检测方法有手工法(微量肉汤稀释法、E 实验法、纸片扩散法)和仪器法(全自动药敏分析仪),这些方法操作烦琐、检测周期长(通常 24 h 以上),指导临床合理使用抗菌药物存在滞后性^[5]。

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)是一种检测微生物的新方法,可以通过检测 β -内酰胺类抗菌药物对应特征峰的消除以及水解后新出现的特征峰,判断肠杆菌的耐药性,具有操作简单、检测快速准确、成本低廉的特点^[6-7]。然而,关于 MALDI-TOF MS 检测 β -内酰胺类抗菌药物药敏及耐药性的准确性、一致性的研究较少,缺乏对临床检测的指导性。基于此,本研究通过 MALDI-TOF MS 法和传统药敏法检测了不同肠杆菌科细菌对 β -内酰胺类抗菌药物的敏感性和耐药性,以期进一步证实 MALDI-TOF MS 法检测肠杆菌科细菌敏感性和耐药性的合理性及准确性,为临床的细菌耐药性快速检测提供更准确的数据支持,并为今后临床合理用药提供指导。

1 材料与方法

1.1 菌种来源 收集本院临床科室送检标本及原卫生部室间质评样本中分离出的肠杆菌科耐药菌 13 株(耐碳青霉烯大肠埃希菌、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌),质控敏感菌株大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯 ATCC700603 为温州市康泰生物科技有限公司

* 基金项目:保定市社发类项目(2241ZF395)。

[△] 通信作者, E-mail: jiaomanjing@126.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250507.1444.002.html\(2025-05-08\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250507.1444.002.html(2025-05-08))

购买。批量验证实验:收集本院临床科室送检标本中分离出的大肠埃希菌 89 株,肺炎克雷伯菌 30 株。

1.2 试剂 头孢噻肟(美伦生物,0.5 mg/mL)、头孢吡肟(美伦生物,0.5 mg/mL)、氨苄西林(美伦生物,10 mg/mL)、哌拉西林(美伦生物,10 mg/mL)、美罗培南(美伦生物,0.5 mg/mL)、哥伦比亚羊血琼脂平板(郑州安图生物)、MH 琼脂平板(郑州安图生物)、质谱预处理试剂(郑州安图生物)、CAMHB 肉汤培养基(温州康泰)。

1.3 仪器 全自动微生物质谱检测系统(Autof ms 1000,郑州安图生物),VITEK 2 Compact 药敏鉴定仪(生物梅里埃公司),比浊仪(生物梅里埃公司),离心机(大龙兴创实验仪器有限公司),生化恒温培养箱(天津泰斯特仪器有限公司)。

1.4 分组 头孢噻肟组、氨苄西林组、头孢吡肟组、哌拉西林组、美罗培南组,分别检测 5 种 β -内酰胺类抗菌药物溶液(空白对照)与耐药菌、敏感菌孵育后 MALDI-TOF MS 对应特征峰变化情况。

1.5 实验方法

1.5.1 菌株活化 将上述菌株接种于哥伦比亚羊血琼脂上,36℃过夜培养。

1.5.2 传统药敏方法(微量肉汤稀释法) 菌株接种哥伦比亚羊血琼脂,36℃孵育 18~24 h 后备用。挑取新鲜纯菌落于 0.45%盐水中,采用梅里埃比浊仪调制 0.5 麦氏浊度菌悬液,加入梅里埃相应药敏卡中,使用 VITEK 2 Compact 药敏鉴定仪进行药敏试验确定最低抑菌浓度(MIC),结果解释参照美国临床和实验室标准协会(CLSI) 2021 年 M100 文件^[8]。用大肠埃希菌 ATCC25922、肺炎克雷伯 ATCC700603 作为质控菌株。

1.5.3 MALDI-TOF MS 预实验检测 选取 13 株耐药肠杆菌(耐碳青霉烯大肠埃希菌、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌)作为阳性对照,2 株敏感质控菌株(大肠埃希菌质控菌株 ATCC25922/肺炎克雷伯 ATCC700603)作为阴性对照。吸取不同抗菌药物溶

液(头孢噻肟、头孢吡肟为 0.5 mg/mL,氨苄西林、哌拉西林为 10 mg/mL,美罗培南为 0.5 mg/mL)500 μ L 于 EP 管中,再用无菌枪头挑取过夜培养的单菌落(菌龄不超过 24 h),配成麦氏浓度为 4 的菌悬液,36℃孵育 0.5~4.0 h(氨苄西林、哌拉西林、头孢噻肟、头孢吡肟孵育 4 h,美罗培南孵育 0.5 h),每管取出 100 μ L 孵育后的菌悬液,13 000 r/min 离心 2 min,取上清 1.0~1.5 μ L 点样,点样晾干后覆盖 1.0~1.5 μ L 质谱预处理试剂中的基质(安图生物),晾干后进行 MALDI-TOF MS 检测。空白对照为同体系同浓度的抗菌药物溶液。利用 Autof Analyzer 软件(安图生物研发专业软件)比对分析质谱图,筛选出 5 种 β -内酰胺类抗菌药物的特征峰及水解峰。此外,为了进行校准,本文用与样品相同的方法测量了由相对分子质量为 573 的缓激肽(1-5)和 757 的缓激肽(1-7)组成的外部标准(Sigma-Aldrich)。此外,还对基质 HCCA 中的峰值进行了校准:[M+H]⁺ 为 190, [2M+H]⁺ 为 379。

1.5.4 MALDI-TOF MS 批量检测 使用 MALDI-TOF MS 分批次检测大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌水解 5 种 β -内酰胺类抗菌药物的能力。质谱仪主要参数设置:线性正离子模式。检测器电压 2.8 kV;推斥极电压 20 kV;引出极电压 1.9 kV;聚焦极 7 kV;检测相对分子质量范围为 0~1 000。

1.5.5 MALDI-TOF MS 结果判读 优先观察相对分子质量加 1 的[M+H]⁺ 峰和相对分子质量加 23、46 的[M+Na]⁺、[M+2Na]⁺ 峰,根据 β -内酰胺类抗菌药物水解特性,观察 β -内酰胺环水解后相对分子质量加 18、36 的[M_{hydr}+H]⁺、[M_{2hydr}+H]⁺ 峰及水解后脱羧基导致相对分子质量减 44 的[M_{hydr/decarb}+H]⁺ 峰。5 种 β -内酰胺类抗菌药物实测的特征峰及水解峰的分子式及相对分子质量汇总见表 1。

1.6 统计学处理 使用 EXCEL 进行数据统计,符合率采用百分率表示。

表 1 5 种 β -内酰胺类抗菌药物及其降解产物分子式及相对分子质量

抗菌药物	分子式	相对分子质量	[M+H] ⁺	[M+2Na] ⁺	[M _{hydr} +H] ⁺	[M _{2hydr} +H] ⁺	[M _{decarb} +H] ⁺
头孢噻肟	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂	455	—	—	—	491	410
氨苄西林	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	349	—	394	—	386	—
美罗培南	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	383	—	—	402	—	—
头孢吡肟	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	480	481	—	499	—	—
哌拉西林	C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₇ S	517	518	—	—	—	—

注:hydr 为水解;decarb 为脱羧基;2hydr 为 2 h 水解;—表示无数据。

2 结 果

2.1 MALDI-TOF MS 检测结果

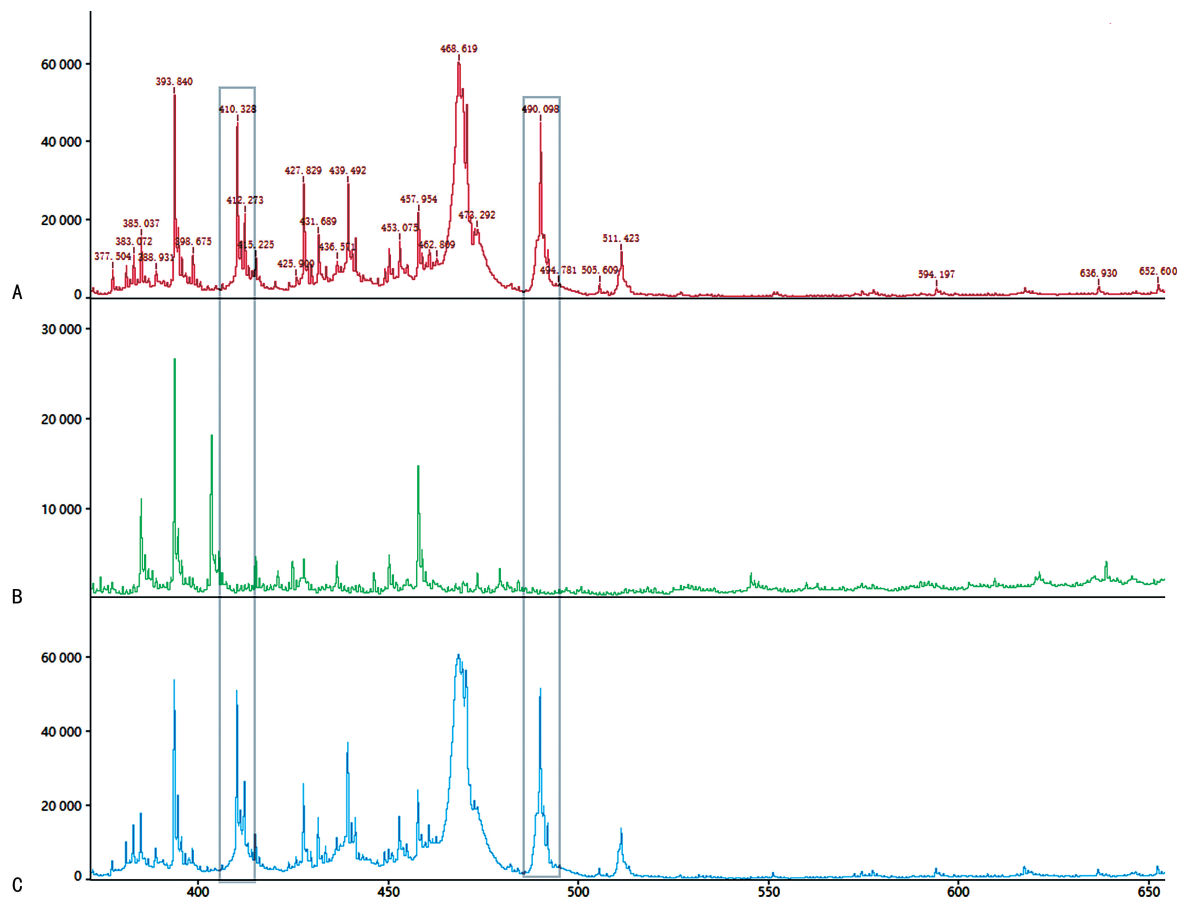
2.1.1 头孢噻肟特征峰选择 空白对照中 456 处的

[M+H]⁺ 和 478 处的[M+Na]⁺ 的分子峰并不明显。相反,491 处的[M_{2hydr}+H]⁺ 和 410 处的[M_{decarb}+H]⁺ 的分子峰显著可见。使用敏感菌株孵育后,质谱

峰变化不明显。而在使用耐药菌株孵育后,491 与 410 处分子峰消失,而并没有观察到对应水解脱羧基的产生。因此,以 491 与 410 处分子峰作为判断菌株头孢噻肟耐性性的特征峰。见图 1。

2.1.2 氨苄西林特征峰选择 空白对照中 350 处的 $[M+H]^+$ 和 372 处的 $[M+Na]^+$ 峰并不明显,386 处

的 $[M_{2\text{hydr}}+H]^+$ 和 394 处的 $[M+2Na]^+$ 的分子峰及 726 处的加合物峰显著可见。同样,使用敏感菌株孵育后,质谱峰变化不明显。使用耐药菌株孵育后,386、394 及 726 处分子峰消失,并没有观察到对应水解脱羧基的产生。因此,以 386、394 及 726 处分子峰作为判断菌株氨苄西林耐性性的特征峰。见图 2。



注:A 为敏感菌株孵育后;B 为耐药菌株孵育后;C 为空白对照;横坐标为质荷比(m/z),纵坐标为离子信号强度。

图 1 头孢噻肟孵育后质谱图

2.1.3 美罗培南特征峰选择 空白对照中仅检测到 402 处的 $[M_{\text{hydr}}+H]^+$ 分子峰,384 处的 $[M+H]^+$ 和 406 处的 $[M+Na]^+$ 分子峰并不显著。敏感菌孵育后,质谱峰变化不明显。使用耐药菌孵育后,明显可见 402 处的 $[M_{\text{hydr}}+H]^+$ 分子峰消失,未观察到水解峰的产生。因此,以 402 处分子峰作为判断菌株美罗培南耐性性的特征峰。见图 3。

2.1.4 头孢吡肟特征峰选择 空白对照中 481 处的 $[M+H]^+$ 与 499 处的 $[M_{\text{hydr}}+H]^+$ 分子峰显著可见,而 503 处的 $[M+Na]^+$ 分子峰并不显著。敏感菌孵育后,质谱峰变化不明显。使用耐药菌孵育后,明显可见 499 处的 $[M_{\text{hydr}}+H]^+$ 分子峰消失,481 处的 $[M+H]^+$ 分子峰显著降低,未观察到水解峰的生成。因此,以 481 和 499 处分子峰作为判断菌株头孢吡肟耐性性的特征峰。见图 4。

2.1.5 哌拉西林特征峰选择 与敏感菌和耐药菌孵育结果对比发现,空白对照中 518 处的 $[M+H]^+$ 分

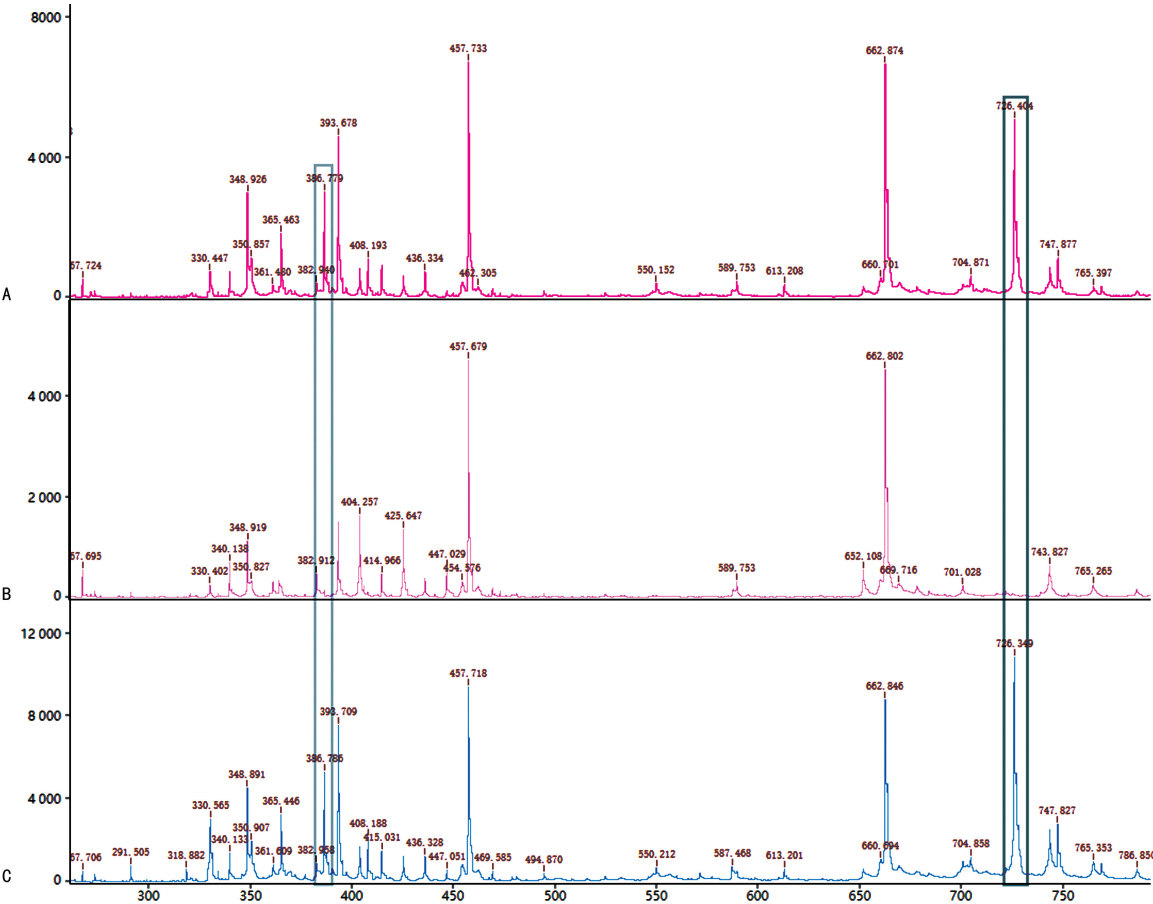
子峰出现自身溶解现象,无意义。因此,后续正式检测过程中未检测哌拉西林孵育组。见图 5。

2.2 传统检测方法与 MALDI-TOF MS 检测结果对比 本研究传统检测方法采用微量肉汤稀释法,两种方法检测结果基本一致。见表 2。

2.3 MALDI-TOF MS 批量检测结果 按照预实验摸索出的实验条件,对临床分离出的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌进行批量检测验证头孢噻肟共孵育菌株 116 株(大肠埃希菌 89 株、肺炎克雷伯菌 27 株),以传统检测方法结果为标准,MALDI-TOF MS 检测敏感性符合率为 96.8%(60/62),耐药性符合率为 94.4%(51/54),总符合率为 95.7%(111/116);氨苄西林共孵育菌株 110 株(大肠埃希菌 80 株、肺炎克雷伯菌 30 株),MALDI-TOF MS 检测敏感性符合率为 91.7%(11/12),耐药性符合率为 89.8%(88/98),总符合率为 90.0%(99/110);美罗培南共孵育菌株 111 株(大肠埃希菌 84 株、肺炎克雷伯菌 27 株),MALDI-TOF

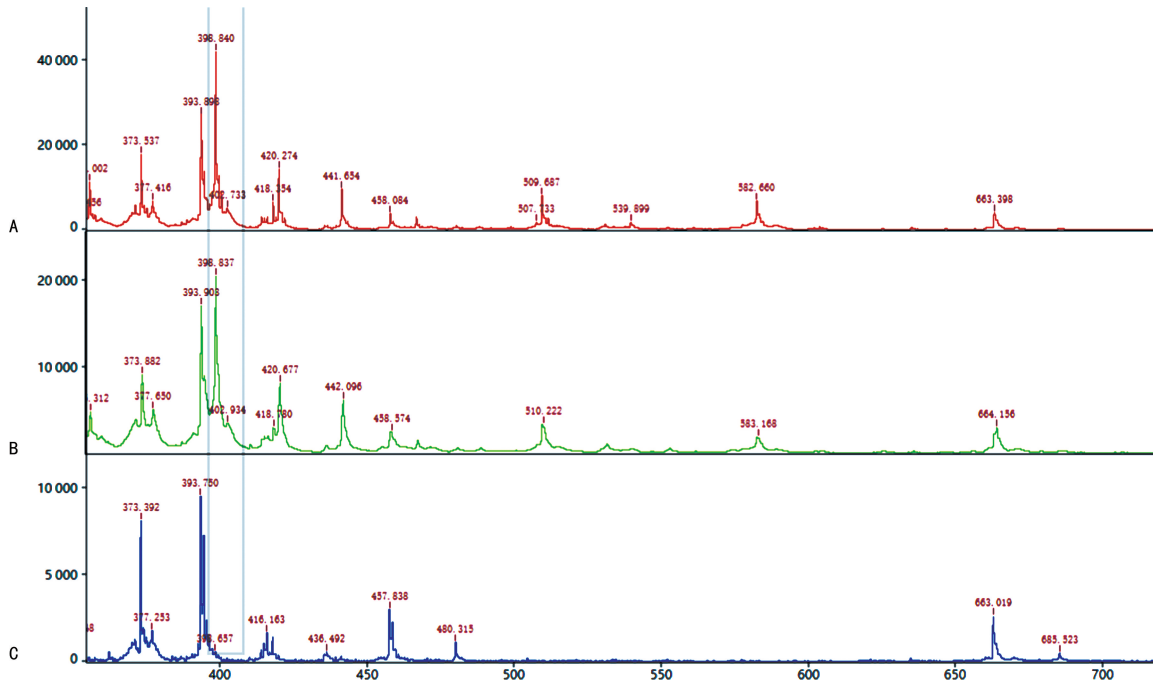
MS 检测敏感性符合率为 98.0%(99/101),耐药性符合率为 60.0%(6/10),总符合率为 94.6%(105/111);头孢吡肟共孵育菌株 110 株(大肠埃希菌 83 株、肺炎克雷伯菌 27 株),其中有 14 株菌株传统方法

检测为剂量依赖敏感性(SDD),而质谱中检测结果无规律无法分析,故剔除。其他菌株 MALDI-TOF MS 检测敏感性符合率为 90.9%(60/66),耐药性符合率为 100.0%(30/30),总符合率为 93.8%(90/96)。见表 3。



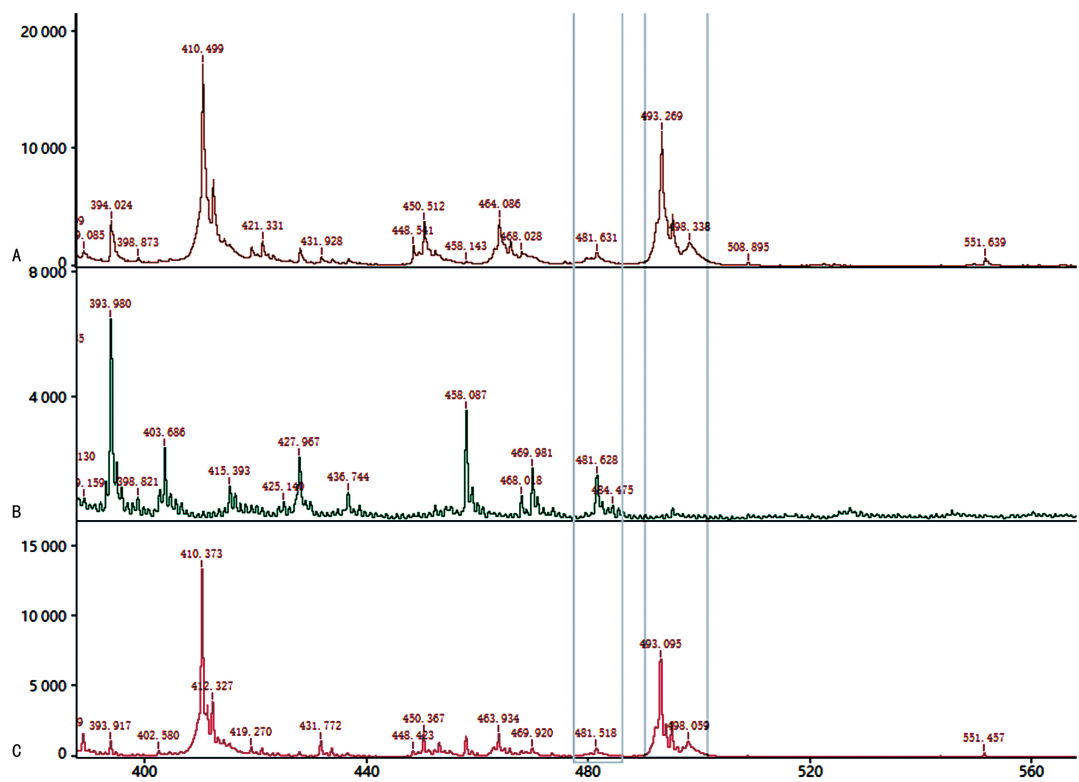
注:A 为敏感菌株孵育后;B 为耐药菌株孵育后;C 为空白对照;横坐标为 m/z ,纵坐标为离子信号强度。

图 2 氨苄西林孵育后质谱图



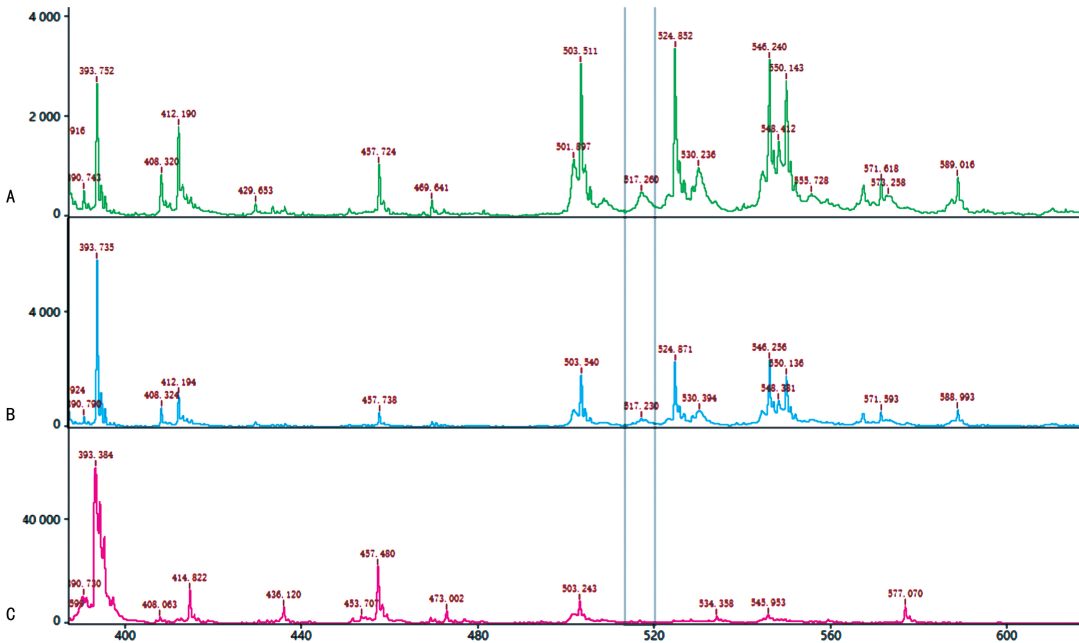
注:A 为空白对照;B 为敏感菌株孵育后;C 为耐药菌株孵育后;横坐标为 m/z ,纵坐标为离子信号强度。

图 3 美罗培南孵育后质谱图



注:A 为空白对照;B 为敏感菌株孵育后;C 为耐药菌株孵育后;横坐标为 m/z ,纵坐标为离子信号强度。

图 4 头孢吡肟孵育后质谱图



注:A 为空白对照;B 为敏感菌株孵育后;C 为耐药菌株孵育后;横坐标为 m/z ,纵坐标为离子信号强度。

图 5 哌拉西林孵育后质谱图

表 2 微量肉汤稀释法与 MALDI-TOF MS 法结果对比($\mu\text{g/mL}$)

菌株	方法	头孢噻肟	头孢吡肟	氨苄西林	美罗培南	哌拉西林
阴性对照 ATCC70063	MALDI-TOF MS	S	S	S	S	—
阴性对照 ATCC25922	MALDI-TOF MS	S	S	S	S	—
202205(原卫生部室间质评样本大肠埃希菌)	微量肉汤稀释法(MIC)	≥ 64	≥ 64	≥ 32	≥ 16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
202315(原卫生部室间质评样本肺炎克雷伯菌)	微量肉汤稀释法(MIC)	≥ 64	≥ 64	≥ 32	≥ 16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—

续表 2 微量肉汤稀释法与 MALDI-TOF MS 法结果对比 (μg/mL)

菌株	方法	头孢噻肟	头孢吡肟	氨苄西林	美罗培南	哌拉西林
221120009	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
221201001	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
221224036	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
230103051	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
230116016	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
230216010	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
230406023	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
230518024	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
230523036	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
220725012	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—
220728015	微量肉汤稀释法 (MIC)	≥64	≥64	≥32	≥16	—
	MALDI-TOF MS	R	R	R	R	—

注: S 表示敏感; R 表示耐药; R≥32 μg/mL 即细菌耐药, 最小抑菌浓度 (MIC)≥32 μg/mL; — 表示无数据。

表 3 微量肉汤稀释法与 MALDI-TOF MS 法结果对比 (n 或 %)

菌株类型	检测方法	头孢噻肟 (n=116)	头孢吡肟 (n=110)	氨苄西林 (n=110)	美罗培南 (n=111)
耐药株	微量肉汤稀释法 (MIC)	54	30	98	10
	MALDI-TOF MS	51	30	88	6
符合率		94. 4	100. 0	89. 8	60. 0
敏感株	微量肉汤稀释法 (MIC)	62	66	12	101
	MALDI-TOF MS	60	60	11	99
符合率		96. 8	90. 9	91. 7	98. 0
总符合率		95. 7	93. 8	90. 0	94. 6

3 讨 论

β-内酰胺类等抗菌药物的大量使用, 导致细菌耐药现象频繁发生, 因此快速准确地判断细菌对抗菌药物敏感与否已成为早期抗感染治疗的研究方向^[9]。细菌对 β-内酰胺类抗菌药物的耐药性主要是通过产生 β-内酰胺酶所导致的^[10]。因此, 细菌耐药性检测研究多围绕 β-内酰胺酶水解 β-内酰胺类抗菌药物的活性检测, β-内酰胺酶分子、肽段或其相关蛋白的直接检测等几个方面展开^[4]。其中, 使用 MALDI-TOF MS 检测 β-内酰胺酶的水解活性因其快速、准确、高通量的特点, 受到了人们的广泛关注^[11]。有研究报道

MALDI-TOF MS 检测血培养阳性瓶中检测产超广谱 β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌的灵敏度达到 99. 0%^[12]。李海军等^[7]建立了一种 MALDI-TOF MS 快速检测不同肠杆菌耐药性的方法, 其检测灵敏度达到 100. 0%。尽管针对肠杆菌耐药性的 MALDI-TOF MS 检测方法逐渐成熟, 然而有研究发现不同的实验仪器和菌株可能导致检测目标的特征峰 *m/z* 的变动^[13], 这无疑对 MALDI-TOF MS 的临床应用带来了不小挑战。可见, 针对细菌耐药性的 MALDI-TOF MS 检测仍需要更多、更大范围的一致性实验进行支撑, 为后续的临床普及提供坚实的数据支持。

本研究首先通过预实验建立了符合本院的 5 种 β -内酰胺类抗菌药物耐药性 MALDI-TOF MS 检测方法,发现头孢噻肟、氨苄西林、美罗培南、头孢吡肟的特征峰多为药物水解后相对分子质量出现加 18、加 36 的变化所致,与文献报道相似^[14-17],但是水解后脱羧基峰很少出现,这可能是由于实验仪器和菌株的不同所导致的^[13]。预实验中,哌拉西林溶液直接检测后发现 518 处的 $[M+H]^+$ 分子峰出现自溶现象,这种现象可能是检测前添加的基质使哌拉西林处于碱性状态下,此时哌拉西林水解产物中的哌嗪结构不稳定,会进一步水解,从而导致特征峰的改变^[18]。因此,在检测肠杆菌耐药性时,需要针对不同的药物选择合适的基质,例如:氨苄西林、哌拉西林、头孢噻肟、头孢他啶等常用 α -氰基-4-羧基肉桂酸(HCCA)作为基质,而美罗培南因为 384 处 $[M+H]^+$ 与 HCCA380 处二聚物 $[2M+H]^+$ 分子峰可能出现重合,多用 2,5-二羟基苯甲酸(DHB)作为基质^[16,19-20]。

根据预实验条件,批量检测本院临床分离的肠杆菌科细菌对 5 种 β -内酰胺类抗菌药物的药敏及耐药性。本研究结果显示,与传统药敏法相比,MALDI-TOF MS 检测的肠杆菌科细菌敏感和耐药的符合率基本在 90.0% 以上,表明 MALDI-TOF MS 可用于肠杆菌科细菌耐药性的检测。相对于传统药敏检测方法,MALDI-TOF MS 检测过程中样品处理更为简便快捷,样品处理时间从 24 h 缩减为 4 h 左右,极大地提高了检测效率^[4]。传统药敏检测方法结果判定过程中受人为因素影响较大,而 MALDI-TOF MS 检测中以药物特征峰的消失或水解峰的产生来判断细菌菌株的耐药性,其结果判断更加客观准确^[7]。另外,有研究发现 MALDI-TOF MS 对中介和计量依赖性敏感(SDD)菌株的确定存在困难,这可能是由于此类菌株水解抗菌药物不完全,导致抗菌物质谱峰并未完全消失,从而影响了判断的准确性。在氨苄西林、头孢吡肟的批量检测中,出现传统方法检测为耐药的菌株,质谱检测中药物特征峰不水解的现象,考虑可能与菌株耐药机制相关,如菌株耐药机制为外排泵而非水解抗菌药物,导致其耐药性无法判断^[21]。因此,MALDI-TOF MS 检测中遇到上述难以准确判断的情况时,仍需采用传统药敏方法复核。

由于肠杆菌科细菌耐药机制相对单一,其遗传因素相对稳定且极少有突变株,本研究基于 MALDI-TOF MS 技术,建立了适合本院肠杆菌科细菌对头孢噻肟、氨苄西林、美罗培南、头孢吡肟药敏及耐药性快速检测的方法,能快速、高效、准确地鉴定肠杆菌科细菌对 β -内酰胺类抗菌药物是否产生耐药性。相较于传统药敏检测方法,MALDI-TOF MS 具有快速、高效、准确的特点,更符合临床肠杆菌科细菌耐药性快速检测的需要。

综上所述,MALDI-TOF MS 能快速鉴定肠杆菌

对 β -内酰胺类抗菌药物的药敏及耐药性,具有快速、准确、低成本的特点。但对中介和计量依赖性敏感菌株的检测具有不确定性,需要结合传统药敏方法进行复核。总的来说,MALDI-TOF MS 对细菌耐药性的检测结果是积极可靠的,有利于后续指导临床诊疗,应该加强临床普及。

参考文献

- [1] WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report;2022[EB/OL]. (2022-12-09)[2024-02-18]. <https://www.who.int/publications/item/9789240062702>.
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10325): 629-655.
- [3] 全国细菌耐药检测网. 2022 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2023-11-20)[2024-7-31]. <https://www.carss.cn/Report/Details? aId=917>.
- [4] 余佳佳,俞静,刘瑛. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱检测 β -内酰胺酶的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(4): 566-570.
- [5] 杨峰,陈飞,赵虎. MALDI-TOF MS 在细菌耐药性分析中的临床应用[J]. 检验医学, 2017, 32(1): 57-63.
- [6] 李媛睿,俞静,刘瑛. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱在革兰阴性杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药性检测中的应用进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 229-234.
- [7] 李海军,边沁,何先伟,等. 基于国产质谱 Autof ms1000 快速检测耐 β -内酰胺类抗菌药物肠杆菌的研究评价[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(17): 2104-2111.
- [8] HUMPHRIES R, BOBENCHIK A M, HINDLER J A, et al. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st edition[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0021321.
- [9] 李虎良,张蕾. 抗菌药物耐药性的分子机制及抑菌策略[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(6): 759-769.
- [10] 徐超奕,张婷,蔡静晓,等. 革兰氏阴性菌中 β -内酰胺酶诱导表达调控机制研究进展[J]. 生物工程学报, 2018, 34(8): 1288-1296.
- [11] FLORIO W, BALDESCHI L, RIZZATO C, et al. Detection of antibiotic-resistance by MALDI-TOF mass spectrometry: an expanding area[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 572909.
- [12] OVIANO M, FERNÁNDEZ B, FERNÁNDEZ A, et al. Rapid detection of enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases directly from positive blood cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11): 1146-1157.
- [13] 林晓晖,简梦华,麦惠香,等. 基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱仪在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌鉴定中的应用

用研究[J]. 实用医技杂志, 2021, 28(3): 331-333.

[14] MATSUMURA Y, IKEGAYA K. MALDI-TOF MS approaches for the identification of the susceptibility of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli*[J]. Microorganisms, 2023, 11(5): 1250.

[15] HLEBA L, HLEBOVA M, KOVACIKOVA E, et al. MALDI-TOF MS indirect beta-lactamase detection in ampicillin-resistant haemophilus influenzae[J]. Microorganisms, 2023, 11(4): 1018.

[16] WILHELM C M, FORNI G R, CARNEIRO M D S, et al. Establishing a quantitative index of meropenem hydrolysis for the detection of KPC- and NDM-producing bacteria by MALDI-TOF MS[J]. J Microbiol Methods, 2021, 187: 106268.

[17] KAJI D, MATSUMURA Y, IWASAWA A, et al. Rapid detection of bacteria that produce extended-spectrum β -lactamase by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 27: 309-314.

[18] 孙成一, 胡杉杉, 凌文翠, 等. 哌拉西林的水解机理研究[J]. 环境化学, 2023, 42(7): 2501-2504.

[19] HRABÁK J, STUDENTOVÁ V, WALKOVÁ R, et al. Detection of NDM-1, VIM-1, KPC, OXA-48, and OXA-162 carbapenemases by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(7): 2441-2443.

[20] KEMPF M, BAKOUR S, FLAUDROPS C, et al. Rapid detection of carbapenem resistance in acinetobacter baumannii using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31676.

[21] BARNABAS V, KASHYAP A, RAJA R, et al. The extent of antimicrobial resistance due to efflux pump regulation[J]. ACS Infect Dis, 2022, 8(11): 2374-2388.

(收稿日期: 2024-10-26 修回日期: 2025-02-28)

• 短篇论著 •

妊娠期高血压疾病患者红细胞分布宽度/血小板比值与病情、妊娠结局的相关性分析*

管 凤, 段彼得[△]
淄博市中心医院产科, 山东淄博 255022

摘要:目的 探讨红细胞分布宽度/血小板比值(RPR)与妊娠期高血压疾病(HDCP)患者病情、妊娠结局的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治的 115 例 HDCP 患者作为 HDCP 组, 并选取同期入院产检的 100 例健康孕妇作为对照组, 收集所有参与者的临床资料及生化指标。采用 Pearson 相关法分析各参数的相关性。根据 HDCP 患者 RPR, 将高于下四分位数的患者纳入高 RPR 组($n=36$), 低于下四分位数的患者纳入低 RPR 组($n=79$), 观察并比较其与 HDCP 患者妊娠结局的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析探讨妊娠结局影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 RPR 对 HDCP 患者妊娠结局的评估价值。**结果** 两组孕妇身高、年龄、孕前体重指数(BMI)、孕周、受教育程度、饮酒史、吸烟史比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); HDCP 组收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、尿酸水平均高于对照组($P<0.05$)。HDCP 组 RPR 高于对照组($P<0.05$)。HDCP 患者 RPR 与 24 h 尿蛋白、尿酸、hs-CRP 呈正相关($r=0.593, 0.540, 0.329$, 均 $P<0.05$)。高 RPR 组患者的自然流产、早产、剖宫产、低出生体重儿、新生儿窒息、产妇产后出血发生率高于低 RPR 组患者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 24 h 尿蛋白($OR=2.073, 95\%CI: 1.116\sim3.851$)、尿酸($OR=2.680, 95\%CI: 1.229\sim5.848$)、hs-CRP($OR=2.751, 95\%CI: 1.367\sim5.538$)、RPR($OR=4.884, 95\%CI: 2.191\sim10.888$)均是 HDCP 患者妊娠结局的影响因素($P<0.05$)。RPR 评估 HDCP 患者妊娠结局的曲线下面积(AUC)为 0.893($95\%CI: 0.837\sim0.952$)。**结论** HDCP 患者的 RPR 与其病情严重程度和妊娠结局密切相关。RPR 升高可能预示着 HDCP 患者病情加重和不良妊娠结局的风险增加。因此, 早期检测 RPR 对于制订有效防治策略和改善预后具有重要临床价值。

关键词: 妊娠期高血压疾病; 妊娠结局; 病情; 晚期氧化蛋白产物; 红细胞分布宽度; 血小板计数

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.019 **中图法分类号:** R714.246

文章编号: 1673-4130(2025)11-1382-05 **文献标志码:** A

妊娠期高血压疾病(HDCP)是孕产期最常见的严重并发症之一, 严重威胁着孕产妇及胎儿的健康和生命安全。据世界卫生组织统计, 全球因 HDCP 造成的孕产妇死亡数约占孕产妇死亡总数的 10%~16%,

* 基金项目: 山东省医学会临床科研专项资金项目(YXH2022ZX06294)。
[△] 通信作者, E-mail: duanbide@163.com。