

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.010

糖尿病足感染患者 Wagner 分级与病原学分析*

马 冰¹,高 丽²,李 晶³,王山梅¹,闫文娟¹,袁有华¹,李 轶^{1△}

1. 河南省人民医院检验科,河南郑州 450003;2. 河南省安阳市滑县中医院检验科,河南安阳 456400;
3. 河南省驻马店市平舆县中心医院检验科,河南驻马店 463003

摘 要:**目的** 探讨不同 Wagner 分级的糖尿病足感染患者病原菌分布及耐药性。**方法** 选取河南省人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 8 月收治的 210 例糖尿病足组织培养阳性的住院患者为研究对象,采用 SPSS22.0 及 WHONET5.6 对数据进行处理和分析。**结果** 210 例糖尿病足感染患者中,Wagner 分级 2 级 60 例(28.6%),3 级 65 例(31.0%),4 级 83 例(39.5%),5 级 2 例(0.9%)。2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者共 208 例,占 99.0%。检出病原菌 285 株。其中革兰阳性菌 135 株(47.7%),以金黄色葡萄球菌为主(70 株,51.9%);革兰阴性菌 141 株(49.8%),以变形杆菌属为主(30 株,21.3%);真菌 7 株(2.5%);有 58 例(27.6%)患者存在混合感染。随着 Wagner 分级的增加,金黄色葡萄球菌检出率逐渐降低,变形杆菌属检出率逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌检出率在 29.3%~40.0%,未发现万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺及奎奴普丁/达福普汀耐药菌株。对变形杆菌属敏感率较高的药物有亚胺培南、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦。**结论** 糖尿病足感染患者以 Wagner 分级 2 级、3 级、4 级为主,主要病原菌为金黄色葡萄球菌、变形杆菌属。临床可根据不同 Wagner 分级,选择经验用药。

关键词:糖尿病足; Wagner 分级; 感染; 病原菌

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)17-2344-05

Wagner classification and etiological analysis of patients with diabetic foot infection*

MA Bing¹,GAO Li²,LI Jing³,WANG Shanmei¹,YAN Wenjuan¹,YUAN Youhua¹,LI Yi^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Huaxian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang, Henan 456400, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Pingyu County Central Hospital, Zhumadian, Henan 463003, China

Abstract:**Objective** To investigate the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in patients with diabetic foot infection with different Wagner grades. **Methods** A total of 210 patients with tissue culture-positive diabetic foot infection from January 2017 to August 2019 in Henan Provincial People's Hospital were retrospectively analyzed. SPSS22.0 and WHONET5.6 were used to process and analyze the data. **Results** Among the 210 patients with diabetic foot infection, 60 cases (28.6%) were grade 2, 65 cases (31.0%) were grade 3, 83 cases (39.5%) were grade 4, and 2 cases (0.9%) were grade 5. There were 208 patients with grade 2, 3 and 4 diabetic foot infection, accounting for 99.0%, and 285 strains of pathogenic bacteria were detected. Among them, 135 strains (47.7%) of Gram-positive bacteria were found, and Staphylococcus aureus was the main strain (70 strains, 51.9%); 141 strains (49.8%) of Gram-negative bacteria were found, and Proteus was the main strain (30 strains, 21.3%); 7 strains of fungi (2.5%); there were 58 patients (27.6%) with mixed infection. With the increase of Wagner grade, the detection rate of Staphylococcus aureus gradually decreased, and the detection rate of Proteus gradually increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The detection rate of methicillin-resistant Staphylococcus aureus was 29.3% to 40.0%, and no vancomycin, teicoplanin, linezolid and quinupristin/dalfopristin resistant strains were found. The drugs with higher sensitivity rate of Proteus were imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam. **Conclusion** The patients with diabetic foot infection are mainly Wagner grade 2, 3 and 4, and the main pathogens are Staphylococcus aureus and Proteus. In clinical practice, empirical medication can be selected according to different Wagner classifications.

Key words:diabetic foot; Wagner classification; infection; pathogenic bacteria

近年来随着糖尿病发病率的上升,糖尿病足逐渐 受到人们的重视^[1]。糖尿病足溃疡感染是糖尿病患

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(202102310355)。

作者简介:马冰,女,主管技师,主要从事革兰阳性菌耐药机制相关研究。△ 通信作者,E-mail:liyilabmed@henu.edu.cn。

者最常见的并发症之一^[2],也是非外伤致下肢截肢的主要原因之一^[3]。由于糖尿病患者的免疫力低,易导致细菌感染,从而加重糖尿病足溃疡程度^[4]。Wagner 分级是通过检查伤口的深度和范围来确定伤口的严重程度,这对于糖尿病患者的医疗护理决策十分重要^[5-6],且随着 Wagner 分级的增加,糖尿病足重度感染比例升高,致残率增加,患者预后更差^[5-7]。目前,国内外研究表明,糖尿病足感染的病原菌以金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及肠杆菌为主^[8-11],然而不同地区的多重耐药菌检出率差异较大^[8,12-14]。因此,本研究拟分析本地区不同 Wagner 分级糖尿病足感染患者的病原菌分布及药物敏感情况,为临床抗感染治疗提供明确的治疗方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 8 月收治的 210 例糖尿病足组织培养阳性的住院患者为研究对象,其中男 147 例,女 63 例;年龄 26~89 岁,平均(63±9)岁;糖尿病病程 0.25~28.00 年,平均(12.00±4.00)年;糖尿病足溃疡病程 2.0~1 095.0 d,平均(83.0±16.5)d。

纳入标准:参照《中国 2 型糖尿病防治指南》及《糖尿病足的相关定义和标准》,确定研究对象为糖尿病足感染患者^[15-16]。糖尿病足定义:与糖尿病神经病变和(或)下肢血管病变有关的足的组织破坏。依据 Wagner 糖尿病足分级标准^[16],将研究对象按累及组织严重程度分为 6 级,0 级为高危险足,无溃疡;1 级有浅表溃疡,无感染;2 级有较深的溃疡,通常有蜂窝组织炎,但不伴有脓肿或骨的感染;3 级有深部溃疡,伴有骨组织病变及脓肿的形成或骨髓炎;4 级有局部的坏疽(趾、足跟或前足背),并有神经病变;5 级为全足坏疽。

排除标准:(1)非糖尿病患者;(2)诊断为糖尿病患者,存在足部感染,但是无糖尿病神经病变和(或)下肢血管病变。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病足组织采样方法 参照相关指南的标准^[17]:糖尿病足浅部创面,彻底清创后取组织活检;深部感染,手术切开引流,采取组织送检。骨髓炎患者彻底清创后采取骨组织送检。

1.2.2 细菌分离及药物敏感试验 严格按照操作要求,将组织标本研磨后,接种于血琼脂、巧克力、麦康凯平板(郑州安图公司),置于含 5%CO₂,35℃ 恒温箱中,孵育 1~5 d。将病原菌分离纯化后,采用 BD Phoenix 100 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定及药物敏感试验。体外药物敏感试验结果判定参照 2021 年相关标准^[18]。质控菌株为大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、粪肠球菌(ATCC29212)和金黄色葡萄球菌(ATCC29213)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 及 WHONET5.6

软件进行数据处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;病原菌耐药率采用 WHONET5.6 软件进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病足感染患者病原微生物分布特点 按照 Wagner 分级结果显示,无 0 级和 1 级糖尿病足感染患者,2 级糖尿病足感染患者 60 例(28.6%),3 级糖尿病足感染患者 65 例(31.0%),4 级糖尿病足感染患者 83 例(39.5%),5 级糖尿病足感染患者 2 例(0.9%)。2 级、3 级和 4 级糖尿病足感染患者共 208 例,占 99.0%。208 例糖尿病足感染患者组织标本共培养出病原菌 283 株(2 级 102 株,3 级 102 株,4 级 79 株);革兰阳性菌有 20 种,共 135 株(47.7%);革兰阴性菌有 23 种,共 141 株(49.8%),真菌有 3 种,共 7 株(2.5%);有 58 例(27.6%)患者存在混合感染。2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者革兰阳性菌和革兰阴性菌分布情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。随着 Wagner 分级的增加,金黄色葡萄球菌检出率逐渐降低,2 级检出率为 40.2%,3 级检出率为 18.6%,4 级检出率为 12.7%,各级检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=21.330, P<0.05$)。随着 Wagner 分级的增加,变形杆菌属检出率逐渐升高,2 级检出率为 3.9%、3 级检出率为 8.8%、4 级检出率为 21.5%,各级检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=15.079, P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者金黄色葡萄球菌耐药情况 2 级糖尿病足感染患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为 29.3%,3 级糖尿病足感染患者 MRSA 检出率为 36.8%、4 级糖尿病足感染患者 MRSA 检出率为 40.0%,各级检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.607, P>0.05$)。随着 Wagner 分级的增加,金黄色葡萄球菌对四环素的耐药率逐渐升高,2 级为 19.5%,3 级为 52.6%,4 级为 60.0%,各级比较差异有统计学意义($\chi^2=9.684, P<0.05$)。所有金黄色葡萄球菌对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、奎奴普丁/达福普汀均为 100.0%敏感,对庆大霉素、利福平、左氧氟沙星有较高的敏感率,敏感率均 $\geq 75.0\%$ 。见表 2。

2.3 2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者变形杆菌属耐药情况 2 级糖尿病足感染患者未检出产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)菌株,3 级糖尿病足感染患者 ESBL 菌株检出率为 66.7%,4 级糖尿病足感染患者 ESBL 菌株检出率为 40.0%。4 级糖尿病足感染患者变形杆菌属对亚胺培南的耐药率为 5.9%,高于 2 级、3 级糖尿病足感染患者的耐药率(分别为 0.0%、0.0%),差异有统计学意义($\chi^2=9.623, P<0.05$)。糖尿病足感染患者对哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸、美罗培南等均有较高的敏感率,敏感率 $>88.0\%$,见表 3。

表 1 2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者病原菌分布情况[*n*(%)]

细菌种类	2 级(<i>n</i> =102)	3 级(<i>n</i> =102)	4 级(<i>n</i> =79)	χ^2	<i>P</i>
革兰阳性菌	56(54.9)	42(41.2)	37(46.8)	3.884	0.143
金黄色葡萄球菌	41(40.2)	19(18.6)	10(12.7)	21.330	<0.001
凝固酶阴性葡萄球菌	3(2.9)	2(2.0)	0(0.0)	2.066	0.445
肠球菌	5(4.9)	9(8.8)	13(16.5)	17.093	<0.001
链球菌	6(5.9)	9(8.8)	13(16.5)	5.788	0.055
棒杆菌属	1(1.0)	3(2.9)	1(1.3)	1.171	0.635
革兰阴性菌	42(41.2)	58(56.9)	41(51.9)	5.208	0.074
变形杆菌属	4(3.9)	9(8.8)	17(21.5)	15.079	0.001
克雷伯菌属	10(9.8)	5(4.9)	4(5.1)	2.433	0.296
大肠埃希菌	7(6.9)	12(11.8)	7(8.9)	1.483	0.476
柠檬酸杆菌属	1(1.0)	8(7.8)	0(0.0)	9.591	0.004
摩根摩根菌属	2(2.0)	6(5.9)	5(6.3)	2.726	0.300
阴沟肠杆菌属	7(6.9)	2(2.0)	1(1.3)	4.375	0.122
其他肠杆菌	3(2.9)	3(2.9)	1(1.3)	0.683	0.796
非发酵杆菌	7(6.7)	12(11.8)	3(3.8)	4.126	0.127
其他	1(1.0)	1(1.0)	3(3.8)	2.210	0.324
真菌	4(3.9)	2(1.9)	1(1.3)	1.278	0.631

表 2 2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者金黄色葡萄球菌耐药情况(%)

抗菌药物	2 级耐药率	3 级耐药率	4 级耐药率	χ^2	<i>P</i>
四环素	19.5	52.6	60.0	9.684	<0.001
青霉素 G	97.6	94.7	100.0	1.044	0.660
苯唑西林	29.3	36.8	40.0	0.607	0.738
庆大霉素	22.5	15.8	10.0	0.665	0.752
利福平	0.0	5.3	10.0	3.866	0.168
环丙沙星	17.1	21.1	10.0	0.520	0.821
左氧氟沙星	21.2	25.0	0.0	2.996	0.230
复方磺胺甲噁唑	31.7	31.6	20.0	0.556	0.757
克林霉素	48.8	42.1	40.0	0.387	0.824
红霉素	80.5	68.4	70.0	1.463	0.536
利奈唑胺	0.0	0.0	0.0	—	—
万古霉素	0.0	0.0	0.0	—	—
替考拉宁	0.0	0.0	0.0	—	—
奎奴普汀/达福普汀	0.0	0.0	0.0	—	—

注:—为该项无数据。

表 3 2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者变形杆菌属耐药情况(%)

抗菌药物	2 级耐药率	3 级耐药率	4 级耐药率	χ^2	<i>P</i>
氨苄西林	75.0	100.0	83.3	2.245	0.419
哌拉西林	0.0	66.7	60.0	5.068	0.077
阿莫西林/克拉维酸	0.0	0.0	11.1	3.530	0.170
氨苄西林/舒巴坦	0.0	42.9	29.4	2.249	0.396
哌拉西林/他唑巴坦	0.0	0.0	5.6	1.315	1.000
头孢唑啉	75.0	100.0	87.5	2.145	0.230

续表 3 2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者变形杆菌属耐药情况 (%)

抗菌药物	2 级耐药率	3 级耐药率	4 级耐药率	χ^2	<i>P</i>
头孢他啶	0.0	12.5	5.9	0.953	1.000
头孢噻肟	25.0	62.5	41.2	2.295	0.396
头孢吡肟	0.0	37.5	11.1	2.304	0.369
氨曲南	0.0	37.5	5.6	3.534	0.144
亚胺培南	0.0	0.0	5.9	9.623	0.004
美罗培南	0.0	0.0	0.0	—	—
阿米卡星	0.0	12.5	5.6	0.953	1.000
庆大霉素	25.0	62.5	44.4	1.969	0.352
环丙沙星	25.0	50.0	44.4	1.038	0.773
左氧氟沙星	25.0	50.0	44.4	1.038	0.773
复方磺胺甲噁唑	25.0	62.5	61.1	1.934	0.444
氯霉素	50.0	42.9	58.8	0.673	0.874

注：—为该项无数据。

3 讨 论

糖尿病足是导致糖尿病患者致残、致死的严重慢性并发症,发病率高、治疗困难、花费巨大^[2-5]。国内外研究表明,不同 Wagner 分级糖尿病足患者感染病原菌的分布及耐药性有地区差异^[8-14],因此分析不同 Wagner 分级糖尿病足患者病原菌分布及耐药性至关重要,可以指导临床根据不同 Wagner 分级选择有效的抗菌药物进行抗感染治疗,降低截肢率及病死率。

本研究结果显示,糖尿病足感染患者各 Wagner 分级中革兰阳性菌、革兰阴性菌检出率相当,与简丽等^[13]研究相似,但此研究未提及糖尿病足 Wagner 分级与金黄色葡萄球菌、变形杆菌检出率的关系。本研究中,金黄色葡萄球菌随 Wagner 分级的增加,检出率逐渐降低($\chi^2=21.330, P<0.05$),变形杆菌属随 Wagner 分级的增加,检出率逐渐升高($\chi^2=15.079, P<0.05$)。究其原因,可能是金黄色葡萄球菌具有多种外在毒力因子,容易突破皮肤屏障,分解皮肤角质蛋白形成浅部溃疡,随着住院周期的延长,导致毒力相对较小的革兰阳性菌感染逐渐增多,最终变为主要感染菌群^[14]。本研究表 1 中其他病原菌的检出不能排除是皮肤污染菌,那么,对深部组织标本或创面基底刮取标本进行病原菌培养和鉴定,并多次重复送检,已经成为发现病原菌,诊断和评估感染程度与治疗效果的重要手段^[19-21]。

糖尿病足感染患者同样可检测到 MRSA 的感染,检出率在 5%~30%^[19-21]。本研究中,MRSA 检出率随着 Wagner 分级的增加而升高,2 级检出率为 29.3%、3 级检出率为 36.8%,4 级检出率最高,为 40.0%,高于上述研究的最高检出率(30.0%)。各级别 MRSA 检出率差异无统计学意义($\chi^2=0.607, P>0.05$),可能原因为各级别细菌标本量相对不足,标本统计存在一定的局限性;也可能因糖尿病足溃疡多有

反复感染,治疗疗程长,患者多有反复入院治疗史^[4],MRSA 有院内感染的可能,因而 Wagner 分级不同的标本中 MRSA 检出率相似,进一步提示临床应加强护理,预防院内感染的发生。

本研究结果显示,2 级、3 级、4 级糖尿病足感染患者 ESBL 的检出率分别为 0.0%、66.7%、40.0%;变形杆菌属对哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸、亚胺培南、美罗培南等均有较高的敏感率,敏感率>88.0%,临床上推荐哌拉西林/他唑巴坦为革兰阴性菌的经验用药^[11]。因此,对于不同级别的糖尿病足感染患者应注意各级别中 MRSA、ESBL 的检出率,选择覆盖 MRSA、ESBL 的抗菌药物进行经验性治疗^[11],之后根据疗效及药物敏感试验结果调整用药方案进行精准治疗。

综上所述,糖尿病足 Wagner 分级对于临床治疗具有重要意义。在临床实践中,组织培养结果具有滞后性。因此,本研究对不同 Wagner 分级的糖尿病足感染患者的病原菌分布及耐药率分析可为临床抗菌药物选择提供参考,以实现降低耐药性、延缓创面深度发展、提升创面愈合率,改善预后的目的。

参考文献

[1] ZIMMET P,ALBERTI K G,Magliano D J,et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies[J]. Nat Rev Endocrinol,2016,12(10):616-622.

[2] GRENNAN D. Diabetic foot ulcers[J]. JAMA,2019,321(1):114.

[3] ABBAS Z G,BOULTON J M A. Diabetic foot ulcer disease in African continent;from clinical care to implementation-review of diabetic foot in last 60 years-1960 to 2020 [J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,183:109155.

[4] ARMSTRONG D G,BOULTON J M A,BUS S A,et al. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. N Engl J

- Med, 2017, 376(24):2367-2375.
- [5] CHANG M, NGUYEN T T. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(5):1080-1093.
 - [6] JALILIAN M, SHIRI S. The reliability of the wagner scale for evaluation the diabetic wounds: a literature review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 16(1):102369.
 - [7] BUCH P J, CHAI Y, GOLUCH E D, et al. Treating polymicrobial infections in chronic diabetic wounds[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(2):1-17.
 - [8] LI X Y, QI X, YUAN G H, et al. Microbiological profile and clinical characteristics of diabetic foot infection in northern China: a retrospective multicentre survey in the Beijing area[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(2):160-168.
 - [9] KARMAKER M, SANYAL S K, SULTANA M, et al. Association of bacteria in diabetic and non-diabetic foot infection-an investigation in patients from Bangladesh[J]. *J Infect Public Health*, 2016, 9(3):267-277.
 - [10] 周凤英, 罗田应. 糖尿病足部溃疡患者感染病原菌分布与临床治疗分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(24):3621-3623.
 - [11] 王雪欣, 余鹏, 张明谏, 等. 糖尿病足患者下肢动脉病变和伤口细菌学分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(6):386-388.
 - [12] HARDJO L N P, NAWANGSIH C, MOKSIDY J C, et al. Diabetic foot gangrene patient with multi-drug resistant pseudomonas putida infection in karawaci district, indonesia[J]. *J Glob Infect Dis*, 2015, 7(1):37-39.
 - [13] 简丽, 赵启全, 何阳杰, 等. 2015—2017 年我院基于 Wagner 分级糖尿病足患者细菌耐药检测结果分析[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(4):261-263.
 - [14] 乐忠宏, 汤晓姣, 崔婷婷, 等. 糖尿病足感染患者病原学特点及耐药性分析[J]. *中华医院感染学志*, 2017, 27(3):590-592.
 - [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4):311-398.
 - [16] 张会峰, 许樟荣, 冉兴无. 糖尿病足的相关定义和标准[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(6):363-368.
 - [17] MILLER J M, BINNICKER M J, CAMPBELL S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the infectious diseases society of America and the American society for microbiology[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(6):e1-e94.
 - [18] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S31[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
 - [19] LIPSKY B A, BERENDT A R, CORNIA P B, et al. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections clinical infectious diseases[J]. *J Am Podiatr Assoc*, 2013, 103(1):2-7.
 - [20] MACAULEY M, ADAMS G, MACKENNY P, et al. Microbiological evaluation of resection margins of the infected diabetic foot ulcer[J]. *Diabet Med*, 2021, 38(4):e14440.
 - [21] NELSON A, WRIGHT-HUGHES A, BACKHOUSE M R, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(1):e019437.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)

(上接第 2343 页)

- [5] LIN J M, WANG S Q, FENG Y L, et al. Propofol exposure during early gestation impairs learning and memory in rat offspring by inhibiting the acetylation of histone[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(5):2600-2611.
- [6] XIONG M, LI J, ALHASHEM H M, et al. Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring[J]. *Brain Sci*, 2014, 4(2):356-375.
- [7] CREELEY C, DIKRANIAN K, DISSEN G, et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(1):29-38.
- [8] TWAROSKI D, BOSNJAK Z J, BAI X. MicroRNAs: new players in anesthetic-induced developmental neurotoxicity[J]. *Pharm Anal Acta*, 2015, 6:357.
- [9] LIN D, LIU J, HU Z, et al. Neonatal anesthesia exposure impacts brain microRNAs and their associated neurodevelopmental processes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10656.
- [10] SCHRATT G M, TUEBING F, NIGH E A, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development[J]. *Nature*, 2006, 439(7074):283-289.
- [11] FAN C, ZHU X, SONG Q, et al. MiR-134 modulates chronic stress-induced structural plasticity and depression-like behaviors via downregulation of limk1/cofilin signaling in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 131(3):364-376.
- [12] LIAO Y, HUANG Y, LIU X, et al. MicroRNA-328a regulates water maze performance in PTZ-kindled rats[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 125(7):205-210.
- [13] WANG J, LI J, YANG J, et al. MicroRNA 138-5p regulates neural stem cell proliferation and differentiation in vitro by targeting TRIP6 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7261-7266.
- [14] DAS-THAKUR M, FENG Y, JAGANNATHAN R, et al. Ajuba LIM proteins are negative regulators of the Hippo signaling pathway[J]. *Curr Biol*, 2010, 20(7):657-662.

(收稿日期:2021-11-10 修回日期:2022-05-18)