

纹带棒杆菌流行病学特征及耐药机制研究*

贾 婷¹综述,王俊瑞^{2△}审校

1. 内蒙古医科大学第一临床医学院,内蒙古呼和浩特 010050;2. 内蒙古医科大学
附属医院检验科,内蒙古呼和浩特 010050

关键词:纹带棒杆菌; 耐药性; 分子流行病学
中图分类号:R446.5 文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0272-05

纹带棒杆菌是一种革兰阳性棒状杆菌,常被认为是人体皮肤、黏膜的正常菌群之一。但近年国内外关于纹带棒杆菌引起各种类型感染的报道明显增加,且多数临床分离菌株呈多重耐药特征,给临床合理诊断和治疗带来了挑战。本文旨在对纹带棒杆菌临床分离菌株的耐药性及耐药机制、分子流行病学特征及易感人群特征等进行综述,更客观地了解纹带棒杆菌分离的临床意义,为合理使用抗菌药物治疗纹带棒杆菌感染提供数据支持。

1 流行病学

1.1 棒杆菌属分类 棒杆菌属细菌的基本生物学特征为需氧革兰阳性杆菌,菌体形状不规则,可排列成单体、成对或呈栅栏形,只有部分菌种呈典型棒状,该菌属内菌种触酶试验多呈阳性,无动力,不水解七叶苷,不发酵木糖、麦芽糖和乳糖。目前已报道的棒杆菌属有 100 多种,其中约一半被证实可引起人类感染,如白喉棒杆菌、假白喉棒杆菌、溃疡棒杆菌、假结核棒杆菌、杰氏棒杆菌、解脲棒杆菌和纹带棒杆菌等。除致病性较强的白喉棒杆菌外,其余多为条件致病菌,其中重要的机会致病菌甚至多重耐药纹带棒杆菌可从各种临床标本中分离^[1]。

1.2 纹带棒杆菌感染的易感因素 近年来,不断有人类纹带棒杆菌感染和/或医院内暴发流行的报道出现,感染人群常具有明显的易感特征:高龄、恶性肿瘤、广谱抗菌药物暴露、接受侵入性手术治疗、长期住院、接受器官移植、瓣膜移植和导管插管等手术患者均是纹带棒杆菌的易感人群^[1]。自 2000 年以来,纹带棒杆菌的暴发与医院内感染密切相关,其中与呼吸道感染的联系最为紧密。2009 年,里约热内卢大都会区医院的一次暴发被证实是由棒杆菌引起的,BAIO 等^[2]报道证实,从患者气管插管的抽吸物中分离培养出了纹带棒杆菌。YANG 等^[3]研究指出,纹带棒杆菌应被视为肺部感染的潜在病原菌,诱发其肺部感染的危险因素包括肺部结构受损(如慢性阻塞性肺疾病、胸部辐射、重度吸烟史等)、免疫缺陷(如病毒感染、自

身免疫抑制、肿瘤放疗、器官移植等)、气道保护(如气管插管、喉部手术)、环境因素(如接触感染的动物)等。

机体免疫状态、抗菌药物暴露、住院时长和基础疾病等宿主因素与纹带棒杆菌感染存在明显相关性,重症监护室等危重患者聚集的科室是纹带棒杆菌感染的高发科室^[1]。陈万贞等^[4]研究证实,同一时期和同一病房的患者携带同源性纹带棒杆菌的概率较高,患者之间存在交叉传播的情况。对具有纹带棒杆菌易感因素的住院患者或人群,应制订更为严格和有针对性的预防和控制策略,以进一步降低该类人群纹带棒杆菌感染的风险及严重后果。

1.3 病原学特征 WANG 等^[5]研究显示,国内纹带棒杆菌分离菌株所有谱系均起源于 1980 年左右,之后分化为不同的群体,其中Ⅳ型谱系所含菌株数量最多,是我国纹带棒杆菌的流行性谱系。Ⅳa、Ⅳk 和Ⅳi 型优势谱系主要在北京地区流行,河北地区的流行谱系是Ⅳd 亚系,而广东地区的优势谱系是Ⅳa 亚系,所有谱系最近的共同祖先起源于 1980 年左右,然后分化成Ⅳ型谱系和Ⅰ~Ⅲ型谱系 2 个群体。在过去的 7 年中,谱系的多样性集中发展并进化出不同的亚系,而这种突变率以每年每个基因组 3.5 个核苷酸多态性(SNP)的速度持续增长。通过全基因组测序技术对分离菌株进行筛选和分析,不同医院分离菌株存在差异≤20 个 SNP 分离菌株,这表明近年来存在医院间传播的可能,这些 SNP 差异较小的分离菌株大多来自Ⅳb 型和Ⅳd 型谱系,并且传播大多数发生在神经外科、重症监护室和呼吸科。纹带棒杆菌通过获得和积累抗性基因,能够快速适应外界环境并引起广泛的感染事件^[6]。

2 耐药性及耐药机制

2.1 耐药表型特征 不同国家和地区研究结果显示,纹带棒杆菌临床菌株对多种抗菌药物呈现不同程度的耐药。我国学者王雪冰等^[7]关于广东、河北、北京 3 个地区的分离菌株及陈万贞等^[4]对河南地区菌

* 基金项目:内蒙古医科大学附属医院重大科研项目(NYFY ZD 012)。

△ 通信作者,E-mail:wangjunrui123@yeah.net。

株的分析结果显示,纹带棒杆菌仅对万古霉素完全敏感,对利奈唑胺的耐药率 $<3\%$,对环丙沙星、克林霉素、青霉素的耐药率可达 90% 以上。其他国家和地区的菌株也普遍呈现出多重耐药特征,土耳其一家医院分离的纹带棒杆菌对青霉素和环丙沙星的耐药率均高达 100.0% ,对利奈唑胺和万古霉素完全敏感^[8];加拿大分离菌株对青霉素和环丙沙星的耐药率分别高达 99.0% 和 95.0% ^[9];而突尼斯地区报道的纹带棒杆菌对青霉素和环丙沙星的耐药率略低,其余药物的耐药性也均有报道,其中庆大霉素的耐药率普遍较低,而红霉素、克林霉素的耐药率均较高^[10]。

目前国内报道对达托霉素耐药的病例较少,但国外已有高水平达托霉素耐药菌株检出的报道。TEKIPPE 等^[11]通过体外试验将纹带棒杆菌分离菌株暴露于达托霉素,结果显示,原本对达托霉素敏感的菌株可以快速获得抗性,且诱导菌株耐药性可稳定存在。纹带棒杆菌对达托霉素的耐药性值得进一步关注。

2.2 耐药机制

2.2.1 β -内酰胺类抗菌药物 β -内酰胺类抗菌药物是现有抗菌药物中使用最广泛的一类,其通过抑制细胞壁黏肽合成酶,使细胞壁合成障碍,从而破坏菌体。目前,纹带棒杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药机制尚不明确,临床最常见的耐药机制是 β -内酰胺酶的水解作用。纹带棒杆菌普遍存在 *ampC* 基因和 *bla* 基因高表达状态^[10],其中 *ampC* 基因负责编码 C 类 β -内酰胺酶,呈现对青霉素和头孢菌素的水解活性;*bla* 基因负责编码一种丝氨酸水解酶,属于 A 类 β -内酰胺酶家族成员,呈现对青霉素的抗性。同时,纹带棒杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性与 *tetA/B* 基因编码的非特异性外排泵有关^[12]。此外,有研究已检出对碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南或美罗培南)耐药的纹带棒杆菌,但耐药机制尚不明确^[7]。临床上常见病原菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的机制比较复杂,如肠杆菌目细菌主要以产生碳青霉烯酶(如 A 类、B 类和 D 类 β -内酰胺酶)为主,而非发酵菌耐药机制更为复杂,如产生碳青霉烯酶、外排泵及膜通透性改变等^[13]。王雪冰等^[7]对美罗培南耐药纹带棒杆菌菌株中常见碳青霉烯酶基因进行检测,结果均为阴性,提示对碳青霉烯类抗菌药物耐药的纹带棒杆菌存在其他耐药机制,需进一步探究。

2.2.2 喹诺酮类抗菌药物 喹诺酮类抗菌药物属于化学合成的抗菌药物,主要靶向细菌的 DNA 螺旋酶和拓扑异构酶 IV 形成药物-酶-DNA 复合物,低浓度下可使 DNA 复制受损,高浓度下可导致细胞死亡,被应用于尿路感染、肠道感染和呼吸道感染等的经验性治疗^[14]。

本项目组前期的研究报道显示,纹带棒杆菌临床分离菌株对喹诺酮类抗菌药物呈现高水平耐药且耐

药机制多样化:410 株耐喹诺酮类抗菌药物的纹带棒杆菌中,72.2%的菌株在 *gyrA* 基因喹诺酮耐药决定区(QRDR)发生 87 和 91 位密码子双突变(Ser-87 突变为 Phe-87、Asp-91 突变为 Ala-91);同时还发现了 4 种新的突变模式,其中包括 101 株菌株双突变(Ser-87 突变为 Tyr-87、Asp-91 突变为 Ala-91)、2 株双突变(Ser-87 突变为 Val-87、Asp-91 突变为 Gly-91 或 Ala-91)和 1 株单突变(Ser-87 突变为 Ile-87)。环丙沙星对双突变(96.5% ,385/399)和单突变(72.7% ,8/11)菌株的最低抑菌浓度(MIC)达 $32\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上,但还未发现氨基酸突变位点与喹诺酮类抗菌药物耐药水平间有显著关系。而在此前突尼斯一家医院的报道中,多数分离菌株同样在 QRDR 发生了双密码子突变,即 Ser-87 突变为 Phe,Asp-91 突变为 Gly,环丙沙星的 MIC 可达 $16\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上;发生单密码子突变的菌株(Ser-87 突变为 Phe,Asp-91 突变为 Gly 或 Ala)对环丙沙星的 MIC 维持在 $8\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下^[10]。由此提示,纹带棒杆菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药性与基因自发性突变有关,可能取决于突变基因的数量和突变的氨基酸类型^[15]。纹带棒杆菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药机制呈显著多态性特点,QRDR 突变位点特征与菌株遗传背景及抗菌药物暴露之间的相关性需要进一步研究。

2.2.3 环脂肽类抗菌药物 达托霉素是一种钙依赖性环脂肽抗菌药物,用于治疗革兰阳性球菌引起的感染,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌引起的严重感染,它的亲脂性尾端可插入细胞膜中形成离子载体,细胞膜快速去极化和离子泄露使代谢物摄取不足并渗透失衡,最终引起菌体死亡^[11]。TEKIPPE 等^[11]收集来自血液、骨及伤口部位的纹带棒杆菌标本,经达托霉素体外诱导后,多数菌株对达托霉素产生耐药。体外试验结果表明,达托霉素 MIC 较低的纹带棒杆菌暴露于达托霉素时,可迅速获得高水平抗性且耐药水平稳定^[16]。纹带棒杆菌对达托霉素高水平耐药主要是因为 *pgsA2* 基因功能丧失,而该基因负责编码磷脂酰甘油合酶 A,其功能丧失可使细菌细胞膜丢失大量磷脂酰甘油,破坏细胞膜的完整性^[17]。在 GOTOH 等^[18]最新报道的 1 例高水平达托霉素耐药纹带棒杆菌感染病例中,IS30 插入序列使 *pgsA2* 裂解导致磷脂酰甘油产生中断,IS 序列很可能携带多种抗菌药物耐药基因并通过基因水平转移载体传播耐药性。此外,金黄色葡萄球菌对达托霉素的耐药性被认为与细胞壁增厚有关^[11],但尚未发现对达托霉素耐药和敏感的纹带棒杆菌细胞壁厚度存在明显差异。

2.2.4 氨基糖苷类抗菌药物 氨基糖苷类抗菌药物是由氨基修饰的糖与氨基环醇核心连接组成的一类高效广谱抗菌药物,通过特异性结合细菌核糖体 30S 亚基的 16S rRNA 解码区 A 位点,使非互补配对的

tRNA 通过 A 位点,最终形成错误的蛋白质^[19]。氨基糖苷类抗菌药物耐药是通过多种机制实现的,其中最常见的是酶失活,包括氨基糖苷修饰酶中的乙酰转移酶、腺苷酰转移酶及磷酸转移酶(APH),导致氨基糖苷类抗菌药物失活^[20]。在卡那霉素耐药纹带棒杆菌菌株中检测到 aph(3′)-I c、aph(3′′)-I b 和 aph(6)-I d 基因;链霉素耐药菌株中则存在 aac(3)-XI 基因,编码 3-N 乙酰转移酶^[10]。

2.2.5 大环内酯类-林可酰胺类-链阳菌素类(MLS)抗菌药物 MLS 抗菌药物广泛应用于重要的棒杆菌感染中,其中大环内酯类抗菌药物主要与细菌细胞核糖蛋白体 50S 亚单位结合,阻止肽酰基的转移反应及 mRNA 的位移,从而阻碍细菌蛋白质合成。林可酰胺

类抗菌药物则可特异性与 50S 亚基 23SrRNA 基因的中心环结合,阻止肽链延长,纹带棒杆菌对该类药物的耐药常由两种机制介导:由 erm(X) 基因编码的核糖体 RNA 甲基化酶介导的靶位点修饰及 mef(A-E) 基因编码的膜外排泵介导的主动药物外排。erm(X) 基因存在于 pTP10 质粒中转座子 Tn5432 两侧的插入序列 IS1249 中,负责编码对大环内酯类和林可酰胺类抗菌药物的抗性^[12]。此外还检测到编码核糖体 RNA 甲基化酶的 erm(B) 基因,以及 erm(X) 和 erm(B) 基因同时存在的情况,此前只在解脲棒杆菌中报道过^[10]。纹带棒杆菌对各类抗菌药物的耐药率及耐药机制见表 1。

表 1 纹带棒杆菌对各类抗菌药物的耐药率及耐药机制

抗菌药物类别	代表药物	耐药率	纹带棒杆菌耐药机制
喹诺酮类	环丙沙星	96.0%~100.0%(陈万贞等 ^[4]) 100.0%(ASGIN 等 ^[8]) 95.4%(NEEMUCHWALA 等 ^[9]) 36.5%(ALIBI 等 ^[10])	拓扑异构酶中作用位点改变:gyrA 基因中 Ser-87 和 Asp-91 位点发生单突变/双突变 ^[10]
环脂肽类	达托霉素	31.6%(MITCHELL 等 ^[21])	pgsA2 基因功能丧失,抑制磷酸甘油缺失引起的膜结合 ^[1]
大环内酯类	红霉素	77.0%~95.0%(陈万贞等 ^[4]) 79.0%(ASGIN 等 ^[8])	转座子 Tn5432 携带 erm(X)、erm(B) 抗性基因 ^[12]
林可酰胺类	克林霉素	77.0%~95.0%(陈万贞等 ^[4]) 87.7%(ASGIN 等 ^[8])	转座子 Tn5432 携带 erm(X)、erm(B) 抗性基因 ^[12]
氨基糖苷类	庆大霉素	12.0%~81.0%(陈万贞等 ^[4]) 34.6%(ASGIN 等 ^[8]) 6.3%(ALIBI 等 ^[10])	rrs 基因突变:aph(3′)-I c、aph(3′′)-I b、aph(6)-I d 编码卡那霉素抗性,aac(3)-XI 编码链霉素抗性 ^[10] ;氨基糖苷修饰酶的作用:aac、ant、APH ^[20]
β-内酰胺类	青霉素	81.0%~95.0%(陈万贞等 ^[4]) 100.0%(ASGIN 等 ^[8]) 99.9%(NEEMUCHWALA 等 ^[9]) 82.5%(ALIBI 等 ^[10])	ampC 基因编码 C 类 β-内酰胺酶;bla 编码 A 类 β-内酰胺酶(丝氨酸水解酶) ^[10] ;tetA/B 基因编码非特异性外排泵 ^[12]

2.3 生物膜与耐药性 除上述多种耐药机制外,细菌耐药性的产生与细菌生物膜同样密切相关。细菌生物膜是细菌黏附在接触表面,并通过胞外分泌物(多糖蛋白复合物、纤维蛋白等)将其自身包绕粘连而形成的膜样细菌群落^[22]。生物膜的形成易受外界环境(如营养成分、细菌所处的温度、pH 值等)影响,一般分为附着、定植、发育、成熟、散播等几个阶段^[23],可形成成熟生物膜的细菌对不良环境及抗菌药物的抵抗力明显增强,进而增强病原体在宿主体内和医院环境中的存活率,同时也导致临床难治性感染发生^[24]。

已有研究报道,金黄色葡萄球菌极易黏附在导管(如透析导管和静脉导管等)和植入式医疗设备(如人工关节和起搏器等)表面形成生物膜,对抗菌药物产生高度耐药性,并且能够抵御宿主的防御机制^[25]。SOUZA 等^[26]对引起里约热内卢地区医院感染暴发

的纹带棒杆菌菌株进行研究发现,这些菌株可划分为 4 种基因型(I、II、III、IV 型),其中 I 型优势克隆株对玻璃管、聚氨酯类医疗器械和塑料微量滴定板等材质均呈现强黏附能力。QIN 等^[27]也发现优势型菌株具有较高的生物膜形成能力。强产生物膜克隆株更易在医院环境中长期存在并成为优势克隆株,导致各种侵袭性感染^[15]。此外,生物膜还有助于细菌抵抗消毒剂的作用。SOUZA 等^[28]研究发现,经消毒剂处理过的所有菌株(包括从气管吸引物和支气管肺泡灌洗液中分离的多药耐药菌株 2369/II 和 1987/I,以及手术伤口和尿液标本中分离的多药敏感菌株 1954/IV 和 1961/III)均对消毒剂表现出不同程度的抗性。同时,有机物质(2%牛血清蛋白)的存在更有利于多药耐药菌株存活。强产生物膜菌株对消毒剂的抵抗力有助于纹带棒杆菌在医院环境中长期存在,以及在住院人

群中的传播。因此,对于检出纹带棒杆菌特别是多重耐药菌株的环境或病区,医护人员应制订更为严格的环境消毒方案。

3 小 结

目前关于纹带棒杆菌的研究报道呈逐年上升趋势,特别是多重耐药特征方面,但由于对其潜在致病性及机制认识不足,临床医生尚未对其予以足够重视。但近 3 年针对纹带棒杆菌开展的多中心流行病学调研、动物感染模型等的研究逐渐揭示出纹带棒杆菌对于宿主具有潜在的致病性,而且容易形成生物膜的特征进一步促进了纹带棒杆菌的致病性,以及在医院环境中的持续存在和传播能力。纹带棒杆菌生物膜形成机制、毒力相关机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] SILVA-SANTANA G, SILVA C M, OLIVELLA J G, et al. Worldwide survey of corynebacterium striatum increasingly associated with human invasive infections, nosocomial outbreak, and antimicrobial multidrug-resistance, 1976—2020 [J]. Arch Microbiol, 2021, 203 (5): 1863-1880.
- [2] BAIQ P V P, MOTA H F, FREITAS A D, et al. Clonal multidrug-resistant corynebacterium striatum within a nosocomial environment, rio de janeiro, brazil [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2013, 108(1): 23-29.
- [3] YANG K, KRUSE R L, LIN W V, et al. Corynebacteria as a cause of pulmonary infection: a case series and literature review [J]. Pneumonia, 2018, 10(1): 10-16.
- [4] 陈万贞, 李格非, 姚宗会, 等. 河南地区纹带棒状杆菌感染的临床特点及耐药性分析 [J]. 检验医学, 2019, 34(11): 984-986.
- [5] WANG X B, ZHOU H J, DU P C, et al. Genomic epidemiology of corynebacterium striatum from three regions of China: an emerging national nosocomial epidemic [J]. J Hosp Infect, 2021, 110: 67-75.
- [6] WANG X B, ZHOU H J, CHEN D K, et al. Whole-genome sequencing reveals a prolonged and persistent intrahospital transmission of corynebacterium striatum, an emerging multidrug-resistant pathogen [J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(9): e00683-19.
- [7] 王雪冰, 陈东科, 董爱英, 等. 纹带棒状杆菌临床分离株分子分型和耐药性分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 7.
- [8] ASGIN N, OTLU B. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of corynebacterium striatum isolated in a tertiary hospital in turkey [J]. Pathogens, 2020, 9(2): 136.
- [9] NEEMUCHWALA A, SOARES D, RAVIRAJAN V, et al. In vitro antibiotic susceptibility pattern of non-diphtheriae corynebacterium in ontario, 2011—2016 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e01776-17.
- [10] ALIBI S, FERJANI A, BOUKADIDA J, et al. Occurrence of Corynebacterium striatum as an emerging antibiotic-

- resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1-8.
- [11] TEKIPPE E M, THOMAS B S, EWALD G A, et al. Rapid emergence of daptomycin resistance in clinical isolates of Corynebacterium striatum... a cautionary tale [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(12): 2199-2205.
- [12] TAUCH A, KRIEFT S, KALINOWSKI J, et al. The 51, 409-bp R-plasmid pTP10 from the multiresistant clinical isolate Corynebacterium striatum M82B is composed of DNA segments initially identified in soil bacteria and in plant, animal, and human pathogens [J]. Mol Gen Genet, 2000, 263(1): 1-11.
- [13] 沈芳, 全晶晶, 刘炉香, 等. 碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌耐药性及耐药传播机制研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(9): 679-686.
- [14] LEYTON B, RAMOS J N, BAIQ P V P, et al. Treat me well or will resist: uptake of mobile genetic elements determine the resistome of Corynebacterium striatum [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7499.
- [15] RAMOS J N, SOUZA C, FARIA Y V, et al. Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multidrug-resistant and biofilm producer Corynebacterium striatum [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 672.
- [16] MCMULLEN A R, ANDERSON N, WALLACE M A, et al. When good bugs go bad: epidemiology and antimicrobial resistance profiles of Corynebacterium striatum, an emerging multidrug-resistant, opportunistic pathogen [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 2461(11): e01111-17.
- [17] NICHOLAS K G, CHRISTOPHER B, KEVIN C, et al. Mechanism of high-level daptomycin resistance in Corynebacterium striatum [J]. Msphere, 2018, 3(4): e00371-18.
- [18] GOTOH K, MAYURA I P B, ENOMOTO Y, et al. Detection of in-frame mutation by IS30-family insertion sequence in the phospholipid phosphatidylglycerol synthase gene (pgsA2) of high-level daptomycin-resistant Corynebacterium striatum [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(2): 331-333.
- [19] 王文, 王亮, 陶佳, 等. 肠杆菌科细菌对氨基糖苷类的耐药性及 16S rRNA 甲基化酶基因的检测研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(5): 593-598.
- [20] SHI K, CALDWELL S J, FONG D H, et al. Prospects for circumventing aminoglycoside kinase mediated antibiotic resistance [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2013, 3: 22.
- [21] MITCHELL K F, MCELVANIA E, WALLACE M A, et al. Evaluating the rapid emergence of daptomycin resistance in Corynebacterium: a multicenter study [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(4): e02052-20.
- [22] MALONE M, BJARNSHOLT T, MCBAIN A J, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data [J]. J Wound Care, 2017, 26(1): 20-25.
- [23] YIN W, WANG Y, LIU L, et al. Biofilms: the microbial "protective clothing" in extreme environments [J]. Int J

Mol Sci, 2019, 20(14): 3423.

[24] FIGUEIREDO A M S, FERREIRA F A, BELTRAME C O, et al. The role of biofilms in persistent infections and factors involved in ica-independent biofilm development and gene regulation in *Staphylococcus aureus*[J]. Crit Rev Microbiol, 2017, 43(5): 1-19.

[25] 陈瑶, 刘张玲, 汤荣睿. 金黄色葡萄球菌生物膜预防和治疗的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(1): 20-26.

[26] DE SOUZA C, FARIA Y V, DE OLIVEIRA SANT'ANNA L, et al. Biofilm production by multiresistant *Corynebacterium striatum* associated with nosocomial outbreak[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2015, 110(2): 242-248.

[27] QIN L, SAKAI Y, BAO R, et al. Characteristics of multi-drug-resistant *Corynebacterium* spp. isolated from blood Cultures of hospitalized patients in Japan[J]. Jpn J Infect Dis, 2017, 70(2): 152-157.

[28] SOUZA C D, MOTA H F, FARIA Y V, et al. Resistance to antiseptics and disinfectants of planktonic and biofilm-associated forms of *Corynebacterium striatum*[J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(12): 1546-1558.

(收稿日期: 2022-04-03 修回日期: 2022-09-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.034

miRNAs 作为糖尿病肾脏疾病早期生物标志物的可行性及作用机制

邢晨皓¹, 唐红悦¹, 赵子今¹综述, 卢亚敏^{2△}审校

1. 河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075000; 2. 河北省人民医院核医学科, 河北石家庄 050051

关键词: 糖尿病肾脏疾病; 微小核糖核酸; 早期生物标志物; 尿清蛋白与肌酐比; 肾小球滤过率
中图法分类号: R587.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)02-0276-04

糖尿病肾脏疾病(DKD)是一种以持续性蛋白尿和肾功能进行性下降为特征的临床综合征,是一种典型的肾小球疾病,发病率逐年上升,已成为终末期肾病最常见的原因^[1],也是近几年暴发的新型冠状病毒感染严重结局的一项危险因素^[2]。蛋白尿是目前临床上评估和监测肾功能的指标之一,但是约有 1/3 的患者在蛋白尿发生前就已存在肾功能下降,因而仅检测蛋白尿不足以监测 DKD 的发病率和进展^[3]。事实上肾脏穿刺活检仍然是正确诊断 DKD 的金标准,但其为有创检查,不能被患者广泛接受,而且不能完全做到早期诊疗,它通常局限于显示非典型临床表现的病例。因此,DKD 的诊断仍然具有挑战性,迫切需要高特异性、快速、非侵入性的生物标志物来诊断 DKD^[4]。微小核糖核酸(miRNAs)是普遍存在的内源性非编码单链 RNA 转录物,最常见的长度为 19~25 个核苷酸,通过阻断蛋白质翻译和/或诱导信使 RNA 降解作为基因表达的转录后调节物。有研究表明,miRNAs 通过提供复杂的反馈系统来保持基因表达的稳定性,从而影响心脏、肾脏、脂肪和免疫组织中的干细胞活性^[5],并且在血液和尿液中稳定存在,其水平的高低影响疾病的进程,由此表明 miRNAs 有可能成为 DKD 的早期生物标志物。

1 miRNAs 作为 DKD 早期生物标志物的可行性

众所周知,持续性高血糖是糖尿病并发症的主要诱因,有研究报道显示,不同浓度的葡萄糖对肾小球内皮细胞中 miR-21 表达水平的影响不同,提示肾小球内皮细胞 miR-21 表达水平明显上调,且 miR-21 的

表达水平随葡萄糖浓度升高而逐渐升高,高浓度葡萄糖对 miR-21 表达水平的影响呈时间依赖性^[6]。由此得出,检测血清 miR-21 表达水平将为 DKD 早期肾小球内皮细胞损伤的诊断和临床肾脏功能受损情况的评估提供更敏感而可靠的依据。

miR-638 在 DKD 中表达水平下调, LIN 等^[7]研究证实,miR-638 低表达可以将 DKD 患者与 2 型糖尿病患者及健康对照者区分开来,因此,miR-638 可以作为 DKD 早期诊断的生物标志物。此外,miR-638 可能通过调节增殖和炎症参与 DKD,为 DKD 的治疗提供新的治疗靶点。JIA 等^[8]评估了在肾脏中呈高度表达的几种 miR(miR-192、miR-194 和 miR-215)在 DKD 早期诊断中的作用,比较了不同程度蛋白尿的 2 型糖尿病患者尿液中 miR-192、miR-194 和 miR-215 的表达水平,与微量清蛋白尿组比较,这 3 种 miRNAs 的表达水平均明显增加,且 miR-192 在区分正常清蛋白组和微量清蛋白组方面优于 miR-194 和 miR-215;人肾小管上皮细胞暴露于高浓度葡萄糖会增加细胞上清液囊泡 miR-192、miR-194 和 miR-215 的表达水平,表明这些标志物是一种潜在的内源性来源,因此,可作为 DKD 早期诊断的生物标志物。

在对 2 型糖尿病患者的研究中发现,无论正常蛋白尿还是过量蛋白尿患者,血清和尿液中白细胞介素(IL)-1 α 、IL-8、IL-18 与 miRNA 谱之间均存在显著相关性,miRNA-125a 直接调控 IL-6R,被认为参与了 DKD 的发病机制^[9]。miRNA-126 表达水平随着蛋白尿加重而下调,在早期阶段不能维持内皮细胞功能的

△ 通信作者, E-mail: xyluyamin@163.com。