

生物信息分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002803

应用蛋白质组学技术探索鲍曼不动杆菌感染血浆生物标志物

钱 颖, 谢永鹏, 史家欣, 刘素霞, 石远峰, 刘克喜

(连云港市第一人民医院重症医学科, 连云港 222000)

【摘要】目的:利用蛋白质组学技术探索鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, *A. baumannii*)感染的血浆生物标志物。**方法:**采集血流感染患者的血浆,分为 *A. baumannii* 感染组($n=16$)、其他 G⁻菌感染组[8 例肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae*)感染、8 例大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)感染]。另收集 16 例健康人的血浆。对上述受试者的血浆蛋白进行质谱检测及生信分析,筛选出与 *A. baumannii* 感染相关的差异蛋白。**结果:***A. baumannii* 感染者区别于其他 G⁻菌感染者的蛋白共 13 个,区别于健康人的共 52 个,同时区别的共 3 个(CNDP1、IGLL5、PEDF,均 $P<0.05$)。GO 功能分析提示这些差异蛋白多集中在胞外区,主要参与凝血、炎症、免疫反应,KEGG 分析显示参与补体和凝血瀑布反应通路的蛋白最多。**结论:***A. baumannii* 感染者血浆蛋白质组的变化与凝血、炎症、免疫反应密切相关。CNDP1、IGLL5、PEDF 可能成为诊断 *A. baumannii* 感染的候选血浆标志物。

【关键词】鲍曼不动杆菌;血流感染;蛋白质组学;血浆;生物标志物

【中图分类号】R446

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-05-20

Exploration on plasma biomarkers of *Acinetobacter baumannii* infection based on proteomics techniques

Qian Ying, Xie Yongpeng, Shi Jiaxin, Liu Suxia, Shi Yuanfeng, Liu Kexi

(Department of Critical Care Medicine, The First People's Hospital of Lianyungang)

【Abstract】Objective: To find the plasma biomarkers of *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) infection based on proteomics techniques. **Methods:** Plasma of patients with blood stream infection was collected, and was divided into *A. baumannii* infection group ($n=16$), other G⁻ bacteria infection group (8 cases of *K. pneumoniae* infection and 8 cases of *E. coli* infection), and plasma of other 16 healthy people (control group) was collected. The plasma proteins of the above subjects were analyzed by mass spectrometry and bioinformatics to find the specific proteins related to *A. baumannii* infection. **Results:** There were 13 proteins in *A. baumannii* infection which were different from other G⁻ bacteria infections, 52 proteins were different from health controls, and 3 differential proteins in the same time (CNDP1, IGLL5, PEDF, all $P<0.05$). Data from the GO analysis showed that most differential proteins were in the extracellular region, which were mostly related to coagulation, inflammation and immune response, while KEGG analysis showed that most proteins were involved in the complement and clotting cascade pathway. **Conclusion:** Changes in plasma proteome of *A. baumannii* infection were closely related to inflammation, coagulation and immune response. CNDP1, IGLL5 and PEDF may be candidate plasma biomarkers for *A. baumannii* infection.

【Key words】 *Acinetobacter baumannii*; bloodstream infection; proteomics; plasma; biomarker

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, *A. baumannii*)是一种院内常见的致病菌,常导致危重患者

作者介绍:钱 颖, Email: qy525145370@163.com,

研究方向:重症感染。

通信作者:刘克喜, Email: liukexi2006@163.com。

基金项目:江苏省青年医学重点人才基金资助项目(编号:QNRC2016504);

连云港市科技计划基金资助项目(编号:SH1601)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1446.012.html>

(2021-05-14)

发生呼吸机相关性肺炎和血流感染^[1-2]。由于具有快速获得耐药和克隆传播的特点,其高度耐药菌株已经在全世界流行^[1-2]。研究发现其多耐药菌株导致的血流感染在重症监护病房(intensive care unit, ICU)内有超过 70% 的死亡率^[3-4],这普遍高于其他感染的死亡率。不仅如此,*A. baumannii* 还具有顽强的生存能力(抗消毒、抗干燥、耐受氧化应激)^[2,5]和特殊的免疫逃避机制(逃避中性粒细胞产生的胞外诱捕网,

诱导树突状细胞出现功能障碍和死亡)^[6-7]。考虑到 *A. baumannii* 在耐药性、生存力、毒力上相对其他细菌存在明显的特异性,本课题组将探讨 *A. baumannii* 感染者的血浆是否存在特异性的蛋白。

早期诊断对于感染性疾病的治疗十分重要,但目前常用的培养鉴定技术及核酸鉴定技术都存在不足,且目前尚无关于 *A. baumannii* 感染生物标志物的研究,因此探索可靠的生物标志物对快速诊断具有重要意义。近年来蛋白质组学技术已成为寻找疾病标志物最有效的方法之一,本课题旨在利用 Label free 定量蛋白质组学技术寻找 *A. baumannii* 感染的血浆生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

血液标本采集于 2017 年 1 月至 2019 年 2 月,所有的患者均来自徐州医科大学附属连云港医院的重症监护室。本研究共纳入 16 例 *A. baumannii*、8 例肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, *K. pneumoniae*)、8 例大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)血流感染患者。上述感染均为院内获得的多耐药菌感染,血流感染诊断标准参照中国卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[8]。16 名健康体检者来自本院体检中心。*A. baumannii* 感染组,其他 G⁻ 菌感染组(8 例 *K. pneumoniae* 感染、8 例 *E. coli* 感染)患者的平均年龄分别为(65.4 ± 5.7)岁、(66.0 ± 4.6)岁,男性占比均为 62.5%,急性生理和慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE-II)分别为(23.9 ± 3.7)分、(23.5 ± 3.5)分,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)分别为(11.4 ± 3.4)分、(10.8 ± 3.6)分,28 d 死亡率分别为 68.8%、50.0%。健康对照组平均年龄为(5.2 ± 4.4)岁,男性占比为 62.5%。排除标准:年龄 < 18 岁;结合病历资料综合判断患者同时存在其他部位非同种致病菌感染;存在自身免疫性疾病、血液系统疾病、肿瘤;血流感染发生时行肾脏替代治疗。本研究得到本院伦理委员会的批准,每个参与者或其家人都提供了书面的知情同意。

1.2 仪器与主要试剂

Orbitrap Fusion 质谱仪(美国 Thermo 公司);Easy-nLC 1200 液相色谱仪(美国 Thermo 公司);RP-C18 固相萃取柱(日本岛津公司);TOP 12 去高丰度蛋白试剂盒(美国 Thermo 公司);胰酶(北京华利世公司)。

1.3 血浆样本的收集及分組

对怀疑存在血流感染的患者留取血培养标本,其后的 24 h 之内另收集 5 mL 静脉血标本。用 K2 EDTA 试管采集静

脉血标本,在室温下垂直放置 2 h,然后常温下 4 000g 离心 10 min。收集上清装入无菌离心管中,于 -80℃ 保存。根据微生物培养结果筛选出可纳入后续研究的标本。分为 *A. baumannii* 感染组(A 组)、其他 G⁻ 菌感染组(B 组)、健康对照组(C 组)。组内每 8 个不同人的血浆样本等量混合形成一个样品池以减少个体差异的影响,所有组均做 2 次生物学重复。其中其他 G⁻ 菌感染组每 4 例 *K. pneumoniae* 和 4 例 *E. coli* 感染者血浆样本等量混合。

1.4 血浆样本的前期处理

使用 Thermo 试剂盒去除血清中的 12 种高丰度蛋白,然后采用 BCA 蛋白浓度测定法检测蛋白质浓度。参照 FASP[®] 方法酶解蛋白,从每组样品中取出 100 μg 蛋白溶液,加入还原剂,37℃ 酶解反应 12 h,酶解后肽段采用 RP-C18 固相萃取柱脱盐。

1.5 液相色谱与串联质谱分析

采用 EASY-nLC 1200 纳升级液相色谱仪进行梯度洗脱,经液相分离后进入 Orbitrap Fusion 质谱仪进行鉴定。质谱分析条件:一级 MS 质量分辨率为 60 000,自动增益控制值为 4e5,最大注射时间为 50 ms;质谱扫描质核比 *m/z* 范围为 350~1 800;MS/MS 的分辨率为 15 000,自动增益控制值为 5e4,最大注射时间为 60 ms。

1.6 数据处理与生物信息学分析

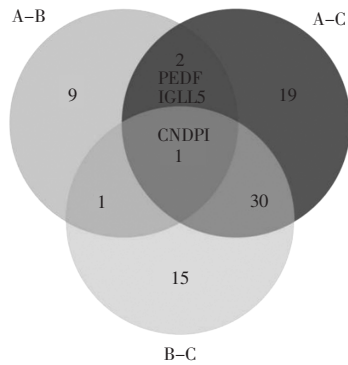
通过液相色谱与串联质谱得到的原始文件导入软件 MaxQuant(版本号 1.3.0.5)进行搜索,运用搜索引擎 Andromeda 进行非标记定量分析。通过 Uniport 数据库搜索序列信息。蛋白质定性的筛选标准:蛋白假阳性率 ≤ 0.01,肽段假阳性率 ≤ 0.01。可信蛋白筛选标准:唯一肽段数大于等于 1 条,将表达值都为空白的数据删除。经 quantile 标准化算法处理后计算表达差异。对每个组组内的数据进行 *t* 检验,计算每一比较组的差异倍数(fold change, FC)和 *P* 值,筛选差异显著蛋白的标准:FC > 1.2 或 FC < 5/6, *P* < 0.05。

利用 OmicsBean 组学数据分析系统,对筛选出的差异蛋白进行基因本体(gene ontology, GO)功能注释和富集分析,并进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析。

2 结果

2.1 差异蛋白筛选结果

通过 Label free 蛋白质组学技术共鉴定出 330 种血浆蛋白,在 3 个组间共筛选出 77 个差异蛋白,它们之间的关系如图 1 所示。*A. baumannii* 感染组相对其他 G⁻ 菌感染组共有 13 个差异蛋白,其中 6 个上调,7 个下调(表 1)。*A. baumannii* 感染组相对健康对照组共有 52 个差异蛋白,其中 20 个蛋白表达上调,32 个蛋白表达下调(表 2)。*P* 值均小于 0.05。



注:A 代表 *A. baumannii* 感染组;B 代表其他 G⁻菌感染组;C 代表健康对照组。A-B 表示 *A. baumannii* 感染相对其他 G⁻菌感染患者血浆的差异蛋白数量;依此类推 A-C 和 B-C

图 1 差异蛋白韦恩图

表 1 *A. baumannii* 感染组相对其他 G⁻菌感染组血浆差异蛋白

蛋白名称	表达变化	差异倍数
富含组氨酸蛋白(HRG)	下调	0.04
纤维凝乳蛋白 2(FCN2)	下调	0.04
免疫球蛋白 κ 链可变区 1-8(IGKV1-8)	下调	0.08
肌肽二肽酶 1(CNDP1)	下调	0.21
补体成分 2(C2)	下调	0.37
补体因子 H(CFH)	下调	0.49
羧肽酶 N 端催化链(CPN1)	下调	0.82
含表皮生长因子的腓骨蛋白样胞外基质蛋白 1(EFEMP1)	上调	1.46
血小板因子 4(PF4)	上调	1.72
色素上皮衍生因子(PEDF)	上调	2.23
免疫球蛋白 λ 样多肽 5(IGLL5)	上调	3.76
血小板糖蛋白 I bα 链(GP1BA)	上调	16.66
肌红蛋白(MB)	上调	94.50

2.2 特异性差异蛋白的筛选

A. baumannii 感染组相对其他 2 组共有的差异蛋白有 3 个,分别为肌肽二肽酶 1(carnosine dipeptidase 1,CNDP1)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor,PEDF)、免疫球蛋白 λ 样多肽 5(immunoglobulin lambda-like polypeptide 5,IGLL5)。其中 *A. baumannii* 感染组 CNDP1 相对其他 G⁻菌组明显下调(FC=0.21),相对健康对照组明显下调(FC=0.10);*A. baumannii* 感染组 PEDF、IGLL5 相对其他 G⁻菌组明显上调(FC=2.23,FC=3.76),相对健康对照组明显上调(FC=5.12,FC=4.10)。

2.3 生物信息分析

2.3.1 GO 功能分析 GO 功能分析主要包括生物过程、细胞组分、分子功能 3 个方面。*A. baumannii* 感染组相对其他 G⁻菌感染组的差异蛋白在生物过程上主要集中在免疫过程的调节、防御反应、应激反应、补体的激活、创伤反应。在细胞组

表 2 *A. baumannii* 感染组相对健康对照组的血浆差异蛋白

蛋白名称	表达变化	差异倍数
维生素 D 结合蛋白(GC)	下调	0.00
补体因子备解素(CFP)	下调	0.01
腓骨蛋白 1(FBLN1)	下调	0.01
血红蛋白 γ1 亚基(HBG1)	下调	0.02
肽酶抑制剂 16(PI16)	下调	0.02
羧酯酶水解酶(BCHE)	下调	0.02
硒蛋白 P(SELENOP)	下调	0.02
胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)	下调	0.03
蛋白 Z(PROZ)	下调	0.03
异戊烯半胱氨酸氧化酶 1(PCYOX1)	下调	0.06
肌肽二肽酶 1(CNDP1)	下调	0.10
胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(IGFALS)	下调	0.13
载脂蛋白 C1(APOC1)	下调	0.26
糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 D1(GPLD1)	下调	0.27
载脂蛋白 M(APOM)	下调	0.32
凝血因子 12(F12)	下调	0.36
凝溶胶蛋白(GSN)	下调	0.38
纤连蛋白 1(FN1)	下调	0.38
血浆激肽释放酶(KLKB1)	下调	0.39
血红蛋白 δ 亚基(HBD)	下调	0.40
凝血因子 13A1 链(F13A1)	下调	0.41
载脂蛋白 A1(APOA1)	下调	0.43
肽聚糖识别蛋白 2(PGLYRP2)	下调	0.48
转铁蛋白(TF)	下调	0.49
凝血因子 13B 链(F13B)	下调	0.51
α 白蛋白(AFM)	下调	0.51
间 α 胰蛋白酶抑制剂重链 H2(ITIH2)	下调	0.53
蛋白 S(PROS1)	下调	0.54
凝血酶原(F2)	下调	0.62
载脂蛋白 E(APOE)	下调	0.62
对氧磷酶 1(PON1)	下调	0.62
补体 C8γ 链(C8G)	下调	0.70
蛋白酶体亚基 α6(PSMA6)	上调	1.71
丝氨酸蛋白酶抑制剂 G1(SERPING1)	上调	1.76
血管紧张素原(AGT)	上调	1.88
间 α 胰蛋白酶抑制剂重链 H3(ITIH3)	上调	2.85
丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3(SERPINA3)	上调	3.92
免疫球蛋白 λ 样多肽 5(IGLL5)	上调	4.10
血管性血友病因子(vWF)	上调	4.90
色素上皮衍生因子(PEDF)	上调	5.12
γ 肌动蛋白(ACTG1)	上调	8.95
重组人热激蛋白 90β-1(HSP90B1)	上调	14.95
钙网蛋白(CALR)	上调	30.28
脊髓灰质炎病毒受体(PVR)	上调	37.92
免疫球蛋白的重链可变区 5-51(IGHV5-51)	上调	59.56
血管细胞粘附蛋白 1(VCAM1)	上调	73.02
多聚免疫球蛋白受体(PIGR)	上调	178.41
分化抗原簇 163(CD163)	上调	194.78
S100 钙结合蛋白 A8(S100A8)	上调	207.88
血清淀粉样蛋白 A2(SAA2)	上调	693.85
血清淀粉样蛋白 A1(SAA1)	上调	7 175.87
C 反应蛋白(CRP)	上调	8 317.06

分上主要集中在胞外区、细胞外隙、囊泡、细胞外泌体。在分子功能上主要集中在与抗原、蛋白聚糖、糖蛋白、肝素结合(图2)。 *A. baumannii* 感染组相对健康对照组的差异蛋白在生物过程上主要集中在应激反应、炎症反应、免疫反应、血液凝固和止血、创伤的修复。在细胞组分上主要集中在胞外区、细胞外隙、囊泡、细胞外泌体。在分子功能上主要集中在与受体或蛋白的结合,酶活性的调节(图3)。

2.3.2 KEGG 分析 *A. baumannii* 感染组相对其他 G⁻菌感染

组以及健康对照组的差异蛋白最常参与的通路均为补体和凝血瀑布反应通路(均 $P < 0.01$)。

2.3.3 蛋白互作网络分析 通过 PPI 网络分析发现 *A. baumannii* 感染组与健康对照组间的差异蛋白具有紧密的功能联系,参与的功能包括补体和凝血瀑布反应、血小板激活、白细胞跨内皮迁移、细菌入侵上皮细胞、局部黏附等(图4)。由于 *A. baumannii* 感染组相对其他 G⁻菌感染组的差异蛋白种类较少,PPI 网络分析未发现差异蛋白间存在紧密联系。

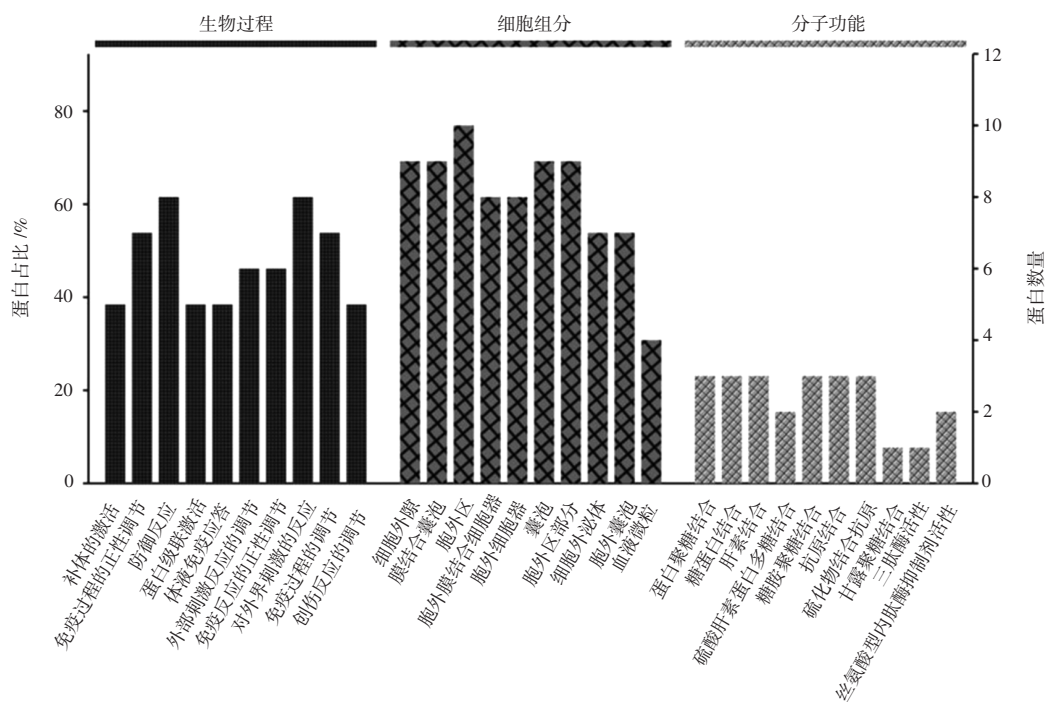


图2 GO 功能分析 (*A. baumannii* 相对其他 G⁻ 菌感染组差异蛋白)

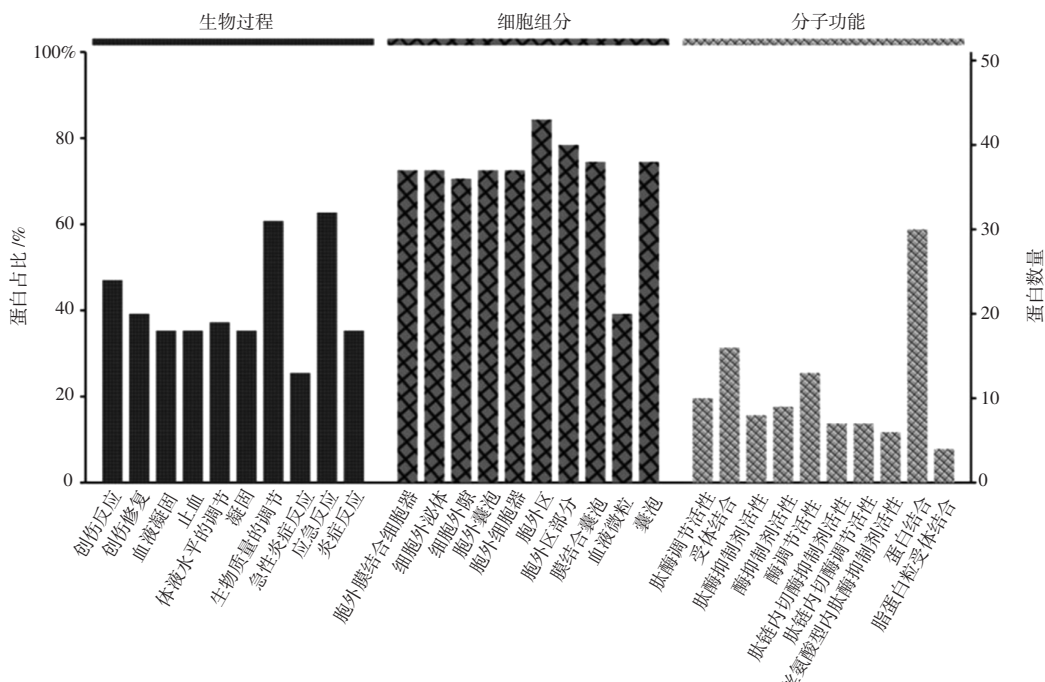


图3 GO 功能分析 (*A. baumannii* 感染组相对健康对照组差异)

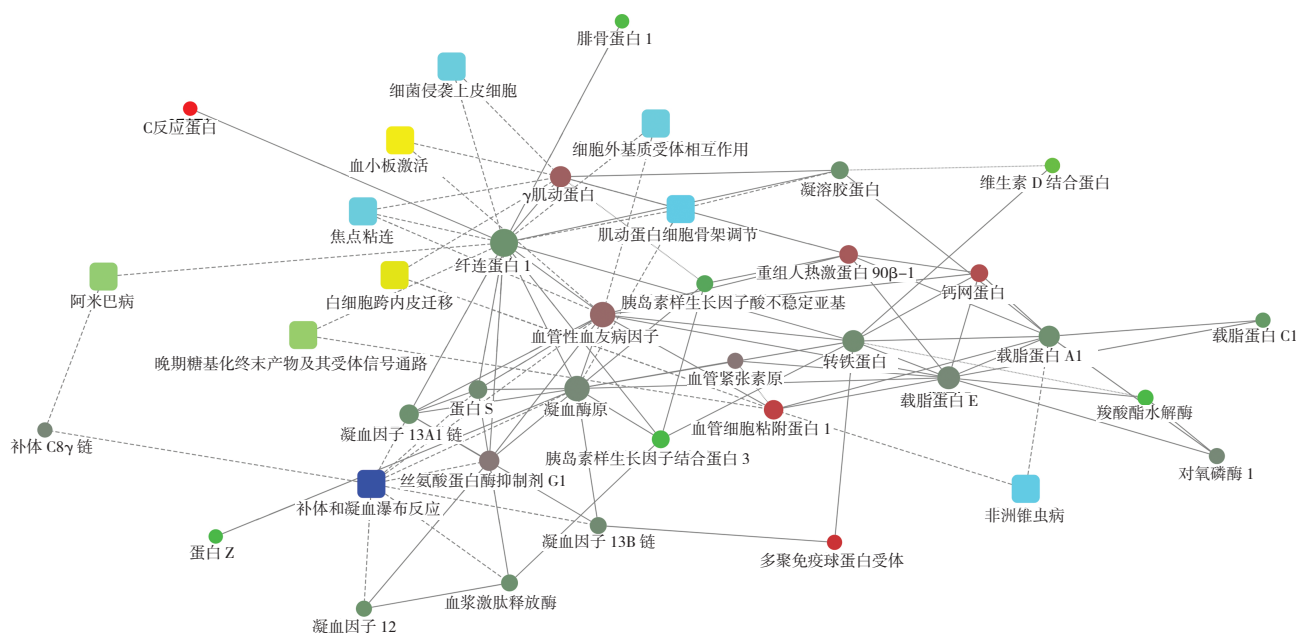


图4 PPI网络图(*A. baumannii*感染患者相对健康体检者的差异蛋白)

3 讨 论

A. baumannii 是 ICU 内常见的细菌,在重症患者中有着较高的定植率,对于那些具有严重基础疾病、接受机械通气等侵入性操作、广谱抗菌药物暴露频繁的患者,*A. baumannii* 常导致严重的感染而威胁患者生命。早期诊断对感染性疾病的治疗十分重要,既可提高治疗成功率也可减少耐药的发生并且减轻医疗负担。

血流感染是所有感染类型中较为独特的一类,正常情况下血液是绝对无菌的,血培养阳性是血流感染诊断的“金标准”,可排除定植的干扰,因此本实验选择血流感染患者作为研究对象。*K. pneumoniae*、*E. coli* 同 *A. baumannii* 一样均为 ICU 内常见的 G-致病菌,本研究选择 *K. pneumoniae*、*E. coli* 血流感染作为对比,试图通过 Label free 蛋白质组学技术从血浆蛋白质的水平探索 *A. baumannii* 感染的特异性。

本研究发现 *A. baumannii* 感染者相对其他 G-菌感染者以及健康体检者的差异蛋白主要涉及凝血、炎症、免疫反应,这对于疾病机制的揭示具有重要意义。通过 KEGG 通路分析发现差异蛋白最常涉及补体和凝血瀑布反应通路。ICU 内发生的感染常导致机体处于脓毒症状态,该过程涉及的机体反应十分复杂,这些差异蛋白的功能特点符合脓毒症的致病机制。凝血功能障碍是严重感染性疾病发展及预后的关键环节,涉及凝血、抗凝、纤溶等多条途

径。其中凝血因子 12 (coagulation factor XII, FXII) 可被 *A. baumannii* 的毒力因子之一凝血靶向金属内肽酶裂解而失活, 从而抑制血栓的形成^[10-11]。FXII 的下调不仅增加出血风险, 而且使 *A. baumannii* 在血液中的扩散变得容易从而导致感染严重化。差异蛋白血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4) 也被报道与 *A. baumannii* 感染相关, 它可明显抑制其生长^[12]。但考虑到 PF4 可与多种细菌结合而发挥抑菌作用, 因此是否存在特异性较难明确^[13]。

对差异蛋白的种类进一步筛查后发现 *A. baumannii* 感染相关的炎性蛋白种类较为复杂,这与致病微生物、感染部位、感染严重程度、感染时相等诸多因素有关。本研究发现在留取 *A. baumannii* 阳性血培养的 24 h 内,患者总体表现出较为强烈的促炎反应,补体相关蛋白、急性期反应蛋白、脂蛋白等均有相应的变化。这类差异蛋白中仅载脂蛋白 C1 (apolipoprotein C-I, APOC1)^[14]和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE)^[15-16]被发现对 *A. baumannii* 有抗菌活性,但考虑到它们对其他细菌也有抑制作用,因此特异性不强。补体系统对 G-菌有直接杀伤作用,但多种补体相关蛋白下调反应了 *A. baumannii* 血流感染中补体参与的固有免疫屏障遭到破坏。免疫相关的差异蛋白中免疫球蛋白的重链可变区 5-51 (immunoglobulin heavy variable 5-51, IGHV5-51)、免疫球蛋白 κ 链可变区 1-8 (immunoglobulin kappa variable 1-8, IGKV1-8)对特定的抗原具有显著亲和力,参与适应性免疫应答,但目前尚无针对其在感染性疾病中的研究,其意义有待进一步探索。

对差异蛋白数据进行深入分析发现肌肽二肽酶 1(carnosine dipeptidase 1,CNDP1),色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor,PEDF),免疫球蛋白 λ 样多肽 5(immunoglobulin lambda-like polypeptide 5,IGLL5)在 *A.baumannii* 感染者的血浆中特异性最强,既明显区别于其他 G-菌感染患者也区别于健康体检者,这些差异可能反映 *A. baumannii* 感染的特殊性。CNDP1 可以水解肌肽,而肌肽在体内具有很强的抗氧化能力。*A. baumannii* 感染组的 CNDP1 相对其他 G-菌感染组及健康对照组明显下调(FC=0.21,FC=0.10),这有利于肌肽发挥抗氧化功能。早期的研究发现 *A. baumannii* 相关的脓毒症可导致患者血浆中谷胱甘肽 s-转移酶表达升高^[17]。可见抗氧化反应在 *A. baumannii* 感染中有一定的增强,推测 CNDP1 表达的降低与抗氧化机制有关。早期的多项研究发现在脓毒症患者的血清中 PEDF 水平明显高于健康人,而且浓度会随内毒素的清除而下降^[18-19]。鉴于 PEDF 具有抗炎、抗氧化、抑制血栓形成等多种功能,PEDF 可能是反映脓毒症严重程度的一个良好指标,但其在 *A. baumannii* 感染中的特异性仍需进一步研究。IGLL5 属于免疫球蛋白 λ 轻链的稳定区,目前关于 IGLL5 的研究报道主要集中在在基因水平,其编码基因常在多发性骨髓瘤、淋巴瘤、淋巴细胞白血病等肿瘤性疾病中突变。一项个案报道发现用抗-IGLL5 抗体可诊断淀粉样变性^[20]。但尚未发现其在脓毒症领域的相关研究,因此它们的真实特异性仍需进一步临床验证。

重症感染涉及的机体反应十分复杂,关系机体的各个系统和器官,寻找特定病原体的生物标志物是一个难点,但早期病原学诊断对挽救生命意义重大。本研究发现 *A. baumannii* 感染后血浆蛋白质组的变化主要涉及凝血、炎症、免疫反应,其中 CNDP1、PEDF、IGLL5 可能对 *A. baumannii* 感染有一定特异性,但仍需要临床实验的进一步求证。本研究首次应用蛋白质组学技术寻找 *A. baumannii* 感染的血浆特异性蛋白,这将为 *A. baumannii* 感染的生物标志物研究提供参考。

参 考 文 献

- [1] Lynch JR 3rd,Zhanel GG,Clark NM. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU:treatment options[J]. Semin Respir Crit Care Med,2017,38(3):311-325.
- [2] Harding CM,Hennon SW,Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence[J]. Nat Rev Microbiol,2018,16(2):91-102.
- [3] Russo A,Giuliano S,Ceccarelli G,et al. Comparison of septic

shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit patients[J]. Antimicrob Agents Chemother,2018,62(6):e02562-e02573.

- [4] Russo A,Bassetti M,Ceccarelli G,et al. Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*:clinical features,therapy and outcome from a multicenter study[J]. J Infect,2019,79(2):130-138.
- [5] Lee CR,Lee JH,Park M,et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis,antibiotic resistance mechanisms,and prospective treatment options[J]. Front Cell Infect Microbiol,2017,7:55.
- [6] Kamoshida G,Kikuchi-Ueda T,Tansho-Nagakawa S,et al. *Acinetobacter baumannii* escape from neutrophil extracellular traps (NETs) [J]. J Infect Chemother,2015,21(1):43-49.
- [7] Lee JS,Choi CH,Kim JW,et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces dendritic cell death through mitochondrial targeting[J]. J Microbiol,2010,48(3):387-392.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学,2003,15(7):460-465.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infection(Trial)[J]. Mod Pract Med,2003,15(7):460-465.
- [9] Wiśniewski JR,Zougman A,Nagaraj N,et al. Universal sample preparation method for proteome analysis[J]. Nat Methods,2009,6(5):359-362.
- [10] Waack U,Warnock M,Yee A,et al. CpaA is a glycan-specific adamalysin-like protease secreted by *Acinetobacter baumannii* that inactivates coagulation factor XII[J]. mBio,2018,9(6):e01606-e01618.
- [11] Long AT,Kenne E,Jung R,et al. Contact system revisited:an interface between inflammation,coagulation,and innate immunity[J]. J Thromb Haemost,2016,14(3):427-437.
- [12] Edelblute CM,Pakhomova ON,Li FY,et al. Donor platelet plasma components inactivate sensitive and multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates[J]. Pathog Dis,2015,73(9):ftv095.
- [13] Palankar R,Kohler TP,Krauel K,et al. Platelets kill bacteria by bridging innate and adaptive immunity via platelet factor 4 and FcRIIA [J]. J Thromb Haemost,2018,16(6):1187-1197.
- [14] Barksdale SM,Hrifko EJ,Chung EMC,et al. Peptides from American alligator plasma are antimicrobial against multi-drug resistant bacterial pathogens including *Acinetobacter baumannii*[J]. BMC Microbiol,2016,16(1):189.
- [15] Azuma M,Kojimab T,Yokoyama I,et al. A synthetic peptide of human apolipoprotein E with antibacterial activity[J]. Peptides,2000,21(3):327-330.
- [16] Dobson CB,Sales SD,Hoggard P,et al. The receptor-binding region of human apolipoprotein E has direct anti-infective activity[J]. J Infect Dis,2006,193(3):442-450.
- [17] Soares AJC,Santos MF,Trugilho MRO,et al. Differential proteomics of the plasma of individuals with sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*[J]. J Proteomics,2009,73(2):267-278.
- [18] Nakamura T,Yamagishi SI. PEDF and septic shock[J]. Curr Mol Med,2010,10(3):312-316.
- [19] He T,Hu JY,Yan GN,et al. Pigment epithelium-derived factor regulates microvascular permeability through adipose triglyceride lipase in sepsis[J]. Clin Sci(Lond),2015,129(1):49-61.
- [20] Hiroi T,Mushino T,Tanaka K,et al. AL amyloidosis diagnosed using anti-IGLL5 antibody:a case report[J]. Amyloid,2019,26(S1):111-112.

(责任编辑:冉明会)