



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.014

• 论著 •

铜绿假单胞菌血流感染患者预后的危险因素分析

欧阳锦仪 张妮 赵越

[摘要] **目的** 探讨铜绿假单胞菌(PA)血流感染患者的预后危险因素,为临床合理防控 PA 血流感染提供理论依据。**方法** 收集 2019 年 1 月~2024 年 6 月广东省人民医院 PA 血流感染患者 151 例,根据血培养结果将其分为耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(CRPA 组)34 例和耐碳青霉烯敏感铜绿假单胞菌(CSPA 组)117 例。收集所有患者的一般情况并进行组间比较采用单因素及多因素 *logistics* 回归分析评估 CRPA 血流感染患者的预后危险因素。**结果** CRPA 组 aCCI 总分、住院时间及 ICU 血流感染患者比例均高于 CSPA 组($P < 0.05$)。单因素分析结果显示,患者伴呼吸系统疾病、接受机械通气、留置尿管和引流管均是导致 CRPA 血流感染发生的影响因素($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,患有呼吸系统疾病、接受机械通气均是导致患者 CRPA 血流感染发生的独立危险因素($P < 0.05$)。CRPA 组患者病死率显著高于 CSPA 组($P < 0.05$)。**结论** 患有呼吸系统疾病、接受机械通气是导致患者 CRPA 血流感染发生的重要危险因素,临床需加强感染监测、优化抗菌药物使用,以减少 CRPA 血流感染的发生。

[关键词] 铜绿假单胞菌; 血流感染; 碳青霉烯耐药; 感染因素; 临床预后

[中图分类号] R446.5 **[文献标识码]** A

基金项目:广东省人民医院国家自然科学基金启动项目(8220080570)

作者单位:523000 广东省东莞市第九人民医院检验科(欧阳锦仪);南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)检验科(张妮、赵越)

通讯作者:赵越, E-mail: zhaoyue@gdph.org.cn

参 考 文 献

- [1] Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized Comparison of Surveillance Intervals in Familial Colorectal Cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(35): 4188-4193.
- [2] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188.
- [3] Mang T. [Colorectal cancer; role of imaging in screening] [J]. Radiology, 2019, 59(1): 23-34.
- [4] 郭晓娟, 董海滨, 梁晗玮, 等. 青年人结直肠腺瘤患者发病的危险因素及临床特征分析 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(2): 103-107.
- [5] Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK flexible sigmoidoscopy screening randomised controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10076): 1299-1311.
- [6] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年) [J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.
- [7] Ocvirk S, O'Keefe SJD. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 73: 347-355.
- [8] Wang X, Zou Y, Zhang R, et al. The relationship between serum lipid levels and colorectal serrated lesions: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Physiol, 2022, 13: 984586.
- [9] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年) [J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 221-255.
- [10] Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index; correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL) [J]. Clin Biochem, 2001, 34(7): 583-588.
- [11] 耿奇, 黄熾, 余琛怡, 等. 血浆致动脉粥样硬化指数对 214 例急性胰腺炎的早期预测价值 [J]. 中华消化杂志, 2023, 43(1): 52-55.
- [12] Yang SH, Du Y, Li XL, et al. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Diabetics With Coronary Artery Disease [J]. Am J Med Sci, 2017, 354(2): 117-124.
- [13] Cai G, Shi G, Xue S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(37): e8058.
- [14] Xie F, Zhou H, Wang Y. Atherogenic index of plasma is a novel and strong predictor associated with fatty liver: a cross-sectional study in the Chinese Han population [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 170.
- [15] Fliiss-Isakov N, Zelber-Sagi S, Webb M, et al. Distinct Metabolic Profiles are Associated with Colorectal Adenomas and Serrated Polyps [J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25 Suppl 2: S72-S80.
- [16] Song H, Sontz RA, Vance MJ, et al. High-fat diet plus HNF1A variant promotes polyps by activating β -catenin in early-onset colorectal cancer [J]. JCI Insight, 2023, 8(13): e167163.

(收稿日期: 2024-07-29)

(本文编辑: 高婷)

铜绿假单胞菌(PA)是一种广泛存在于自然环境中的条件致病菌,因其具有多种耐药机制和较强的生存能力,现已成为医院获得性感染重要病原体之一^[1-2]。PA引起的血流感染具有较高的病死率且治疗难度较大,尤其是耐碳青霉烯PA(CRPA)的流行,使得血流感染的治疗更加复杂,严重影响患者的预后^[3]。相较而言,碳青霉烯敏感PA(CSPA)导致的血流感染临床治愈率相对较高,但其对患者生命健康的潜在威胁同样不容忽视^[4]。基于此,本研究通过回顾性分析广东省人民医院PA血流感染患者的临床资料,并构建回归模型,探讨CRPA血流感染的危险因素,为临床有效治疗与防控CRPA血流感染、改善患者预后提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:纳入2019年1月~2024年6月广东省人民医院临床已确诊为PA血流感染的患者151例,其中男111例、女40例,年龄1~98岁,平均年龄(56.77±25.89)岁。所有检验均符合血流感染的诊断标准^[5]。排除标准:(1)病历资料不完整或关键信息缺失;(2)合并其他病原体感染(如真菌、其他细菌感染)。本研究已获得广东省人民医院伦理委员会批准(KY-Q-2021-246-01)。
2. 方法:收集所有患者的一般临床资料,包括性别、年龄、入住科室、住院时间、基础疾病、侵入性操作及出院时预后等信息;同一患者仅纳入血培养首次检出CRPA或CSPA的临床资料。基础健康状况通过年龄校正查尔森合并症指数(aCCI)进行评估。aCCI通过综合评估患者慢性疾病负担和年龄因素计算得出,其中每种疾病根据其对预后的影响程度赋予相应权重^[6-7],具体评分规则如下:心肌梗死、充血性心力衰竭、周围血管性疾病、糖尿病(无并发症)、脑血管疾病等赋1分;糖尿病(伴终末器官损害)、慢性阻塞性肺病、中重度慢性肾病、恶性肿瘤(无转移)等赋2分;中重度肝病赋3分;恶性肿瘤(有转移)和获得性免疫缺

- 陷综合征(AIDS)赋6分。年龄评分根据患者的年龄范围确定:<50岁为0分,50~59岁为1分,60~69岁为2分,70~79岁为3分,≥80岁为4分。最终,aCCI总分为疾病得分与年龄得分之和,分值越高表示患者的基础状态越差。血培养标本送检后严格按照操作规范进行处理^[8],参照美国临床和实验室标准化协会M100-S34标准^[9],根据血培养结果将所有患者分为CRPA组(34例)和CSPA组(117例)。
3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素分析和多因素logistic回归分析评估CRPA血流感染的危险因素,采用Hosmer-Lemeshow检验对二分类logistic回归模型的拟合优度进行评估。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。
- 结果
1. 两组患者的一般临床资料比较:CRPA组aCCI总分、住院时间及ICU血流感染患者比例均显著高于CSPA组($P < 0.05$)。两组患者在年龄、性别构成方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。
2. CRPA血流感染患者的影响因素分析:单因素分析结果显示,患者伴呼吸系统疾病、接受机械通气、留置尿管和引流管是导致CRPA血流感染发生的影响原因($P < 0.05$)。见表2。多因素logistic回归分析结果显示,患有呼吸系统疾病、接受机械通气均是导致患者CRPA血流感染发生的独立危险因素($P < 0.05$),见表3。经Hosmer-Lemeshow检验表明二分类logistic回归模型拟合优度良好($\chi^2 = 11.989, P = 0.152$)。
3. 两组患者的临床预后比较:CRPA组患者好转23例、死亡11例,CSPA组患者好转102例、死亡15例。CRPA组患者病死率显著高于CSPA组(32.35%比12.82%, $\chi^2 = 7.051, P = 0.008$)。

表1 两组患者的一般临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别		年龄 [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	aCCI 总分 (分, $\bar{x} \pm s$)	住院时间 [d, $M(P_{25}, P_{75})$]	入住科室					
		男性	女性				ICU	外科	内科	血液科	老年医学科	肿瘤科
CRPA 组	34	28 (82.35)	6 (17.65)	64.50 (43.75, 76.25)	6.44 ± 2.76	26.00 (13.50, 73.25)	21 (61.76)	5 (14.71)	3 (8.82)	3 (8.82)	1 (2.94)	1 (2.94)
CSPA 组	117	83 (70.94)	34 (29.06)	60.00 (41.00, 74.00)	5.31 ± 2.63	22.00 (12.00, 34.50)	26 (22.22)	20 (17.09)	27 (23.08)	26 (22.22)	10 (8.55)	8 (6.84)
$\chi^2/Z/t$ 值		1.762		-0.659	2.188	-1.970	19.215					
P 值		0.184		0.510	0.030	0.049	<0.001					

表 2 两组患者基础疾病和侵入性操作的单因素分析[例,(%)]

组别	例数	基础疾病							侵入性操作			
		呼吸系统	心血管系统	消化系统	泌尿系统	恶性肿瘤	神经系统	糖尿病	机械通气	留置尿管	中心静脉插管	留置引流管
CRPA 组	34	27(79.41)	22(64.71)	14(41.18)	13(38.24)	12(35.29)	9(26.47)	8(23.53)	26(76.47)	21(61.76)	21(61.76)	19(55.88)
CSPA 组	117	60(51.28)	66(56.41)	38(32.48)	31(26.50)	63(53.85)	16(13.68)	23(19.66)	53(45.30)	49(41.88)	60(51.28)	43(36.75)
χ^2 值		8.536	0.746	0.883	1.758	3.302	3.122	0.242	10.261	4.189	1.164	3.984
P 值		0.003	0.388	0.347	0.185	0.069	0.077	0.623	0.001	0.041	0.281	0.046

表 3 CRPA 血流感染患者的多因素 logistic 回归分析结果

因素	β 值	S. E.	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
呼吸系统疾病	1.001	0.483	4.298	0.038	2.722	1.056 ~ 7.016
留置尿管	0.116	0.486	0.057	0.811	1.123	0.433 ~ 2.913
留置引流管	0.312	0.47	0.441	0.507	1.367	0.544 ~ 3.435
机械通气	0.996	0.493	4.092	0.043	2.708	1.031 ~ 7.110

讨 论

PA 对营养需求低,易在潮湿环境中存活,且常形成生物膜,对消毒剂和紫外线等理化因素有较强的抵抗力。PA 具备多种耐药机制,包括外排泵系统的过度表达、碳青霉烯酶的产生及细胞膜通透性改变等,这些机制共同作用降低了抗菌药物的有效性,导致患者病情加重、病死率升高^[10-11]。尤其是 CRPA 的出现,进一步增加了治疗的复杂性,使传统的经验性治疗方案失效。临床治疗往往需要使用特殊级抗菌药物,甚至采用联合用药或毒性较大的替代性药物,增加了治疗的风险和成本^[12]。

本研究显示,患有呼吸系统疾病以及接受机械通气是患者 CRPA 血流感染的重要危险因素。对于患有基础疾病,特别是呼吸系统疾病的患者,由于其免疫功能较弱且病情复杂,感染 PA 的风险较高,随着治疗的推进,甚至可能发展为 CRPA^[13]。同时,侵入性操作也是影响预后的关键因素,与相关报道一致^[14]。机械通气和导管留置等操作虽有助于维持和改善患者的生命体征,但也为病原体提供了侵入途径,增加了耐药菌感染风险。有研究发现 PA 是导致呼吸机相关性肺炎的重要病原体,因为病原体可以通过气管插管直接从口咽环境进入下呼吸道。不仅如此,PA 在手术设备或植入物的表面上容易形成生物膜,从而导致 CRPA 感染^[15-16]。因此,临床上应加强对高危患者的监测,尽量缩短机械通气或导管使用的时间。此外,应定期评估患者的感染风险,积极开展血流感染的早期诊断,并根据药敏结果合理及时地选择或调整治疗方案,以避免药物的过度使用^[17]。

CRPA 感染的耐药机制复杂,研究表明, *bla*_{VIM} 和 *bla*_{IMP} 等金属 β -内酰胺酶(MBL)的广泛流行显著增强

了 CRPA 对碳青霉烯类药物的耐药性^[18-19]。MBL 能够水解几乎所有的 β -内酰胺类抗菌药物(单环 β -内酰胺类除外),从而导致治疗失败率显著上升。此外,CRPA 还通过外排泵的过度表达、外膜孔蛋白缺失等多重耐药机制进一步提高其抗药能力,这极大增加了临床治疗的复杂性和挑战性。本研究结果显示,CRPA 组患者的住院时间显著延长,其 aCCI 评分和病死率均高于 CSPA 组,这与国内外相关研究结果一致^[20-21]。

新型抗菌药物的开发为 CRPA 感染的治疗带来新希望。例如,头孢地尔是一种新型铁载体抗菌药物,其通过“侧翼攻击”机制,借助细菌的铁摄取通道进入细胞内部并高效结合靶标,对 CRPA 表现出显著的抗菌活性。在欧美地区的临床研究中,头孢地尔被推荐用于治疗传统抗菌药物无效的 CRPA 感染患者^[22]。然而,由于头孢地尔在国内尚未广泛应用,其推广仍面临供应不足、成本较高及疗效验证不足等挑战,未来需进一步评估其在国内的适用性和长期临床价值。目前,针对 PA 血流感染的治疗通常选择单一活性抗菌药物,例如哌拉西林-他唑巴坦或喹诺酮类药物。对于高危或重症感染患者,则推荐联合抗菌治疗,常见方案包括喹诺酮类或 β -内酰胺类联合氨基糖苷类^[23]。对于上述三类药物均耐药的菌株,《桑福德抗微生物治疗指南》建议使用多黏菌素联合美罗培南或亚胺培南。然而,当 CRPA 感染进一步发展为难治性耐药时,头孢他啶-阿维巴坦成为一种有效选择。

值得关注的是,在新型冠状病毒感染(COVID-19)流行期间,头孢他啶-阿维巴坦的使用显著增加,导致抗菌药物之间的交叉耐药现象加剧,从而进一步推动了头孢洛扎-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦耐药率的上升^[24]。鉴于部分新型抗菌药物尚未在国内上市,感染泛耐药菌株的患者可能面临无药可用的困境。美国感染病学会于 2024 年发布的指南建议,在可能的情况下优先选用传统抗菌药物而非碳青霉烯类,以保护碳青霉烯类药物在应对更严重耐药菌感染时的效能^[25]。在此背景下,加强医院感染的主动监测和多重耐药菌的防控显得尤为重要^[26]。将 CRPA 感染纳入危急值管理,优化实验室流程,缩短血培养结果的报告时间,严格执行血培养分级报告制度,是降低 CRPA 感染发

病率的关键策略。此外,通过合理使用抗菌药物和规范化治疗方案,可有效减缓耐药菌的传播,改善患者的治疗结局。

本研究为单中心回顾性分析,存在一定的局限性。首先,研究对象仅来源于单一医院,样本量相对有限,可能影响统计效能,并限制结果的广泛适用性。其次,回顾性研究固有的偏倚风险不可忽视,例如部分患者的详细病史或实验室检查数据的缺失,可能在一定程度上影响分析结果的准确性。未来研究应重点关注以下方面:首先,开展多中心前瞻性研究,扩大样本量,覆盖不同地区和医疗机构的患者群体,从而提高结论的推广价值。其次,在研究设计中需进一步规范数据收集流程,确保关键变量的完整性和准确性。此外,应结合分子流行病学研究方法,系统分析 CRPA 菌株的基因分型、耐药机制及其流行特征,以更全面揭示 CRPA 感染的致病特性和耐药规律,为优化临床治疗策略和防控措施提供依据。

综上所述,CRPA 血流感染具有较高的病死率,其多重耐药性显著增加了治疗的复杂性。因此,临床实践中应加强感染控制监测,优化抗菌药物的合理使用,并针对高危患者采取早期干预措施,以降低 CRPA 感染的发生率并改善患者的治疗预后。

参 考 文 献

- [1] Wood SJ, Kuzel TM, Shafikhani SH. *Pseudomonas aeruginosa*: Infections, Animal Modeling, and Therapeutics [J]. *Cells*, 2023, 12 (1): 199.
- [2] 何建春,裴昌贞,赵峻英. 头孢吡肟异质性耐药铜绿假单胞菌血流感染的临床特征及危险因素[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21 (8): 1043-1047.
- [3] Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, et al. Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network) [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76 (12): 2059-2069.
- [4] Dame JA, Beylis N, Nuttall J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection at a tertiary referral hospital for children [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 729.
- [5] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学和免疫学分会临床微生物学组. 血液培养技术用于血流感染诊断临床实践专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45 (2): 105-121.
- [6] 邵佳康, 周宇欣, 张正, 等. 年龄校正查尔森合并症指数对老年晚期非小细胞肺癌患者抗 PD-1 免疫治疗的预后评估 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (2): 121-127.
- [7] 李叶, 王金荣, 郭淑芬, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染简易预测模型的探索 [J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41 (15): 1138-1143.
- [8] 国家卫生和计划生育委员会. 临床微生物实验室血培养操作规范 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. The 34th Informational Supplement, 2024, M100-S34.
- [10] Chegini Z, Khoshbayan A, Taati Moghadam M, et al. Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a review [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020, 19 (1): 45.
- [11] Pina-Sánchez M, Rua M, Del Pozo JL. Present and future of resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for treatment [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2023, 36 Suppl 1 (Suppl 1): 54-58.
- [12] Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*-an emerging challenge [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11 (1): 811-814.
- [13] Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 199.
- [14] Li L, Huang Y, Tang Q, et al. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41 (8): 642-647.
- [15] Kara SS, Polat M, Tapisiz A, et al. Ventilator associated pneumonia due to carbapenem resistant microorganisms in children [J]. *Minerva Pediatr*, 2019, 71 (4): 349-357.
- [16] Ferreira Tde O, Koto RY, Leite GF, et al. Microbial investigation of biofilms recovered from endotracheal tubes using sonication in intensive care unit pediatric patients [J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20 (5): 468-475.
- [17] Juárez-López D, Morales-Ruiz E, Herrera-Zúñiga LD, et al. The Resilience of *Pseudomonas aeruginosa* to Antibiotics and the Designing of Antimicrobial Peptides to Overcome Microbial Resistance [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 30 (1): 72-103.
- [18] Piotrowski M, Alekseeva I, Arnet U, et al. Insights into the Rising Threat of Carbapenem-Resistant Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* Epidemic Infections in Eastern Europe: A Systematic Literature Review [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13 (10): 978.
- [19] Khan A, Erickson SG, Pettaway C, et al. Evaluation of Susceptibility Testing Methods for Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy on Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Organisms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65 (11): e0084621.
- [20] 荆楠, 贾爱华, 马冰, 等. 耐碳青霉烯铜绿假单胞菌血流感染患者的细菌耐药性、感染风险因素及预后分析 [J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19 (11): 84-91.
- [21] Rodríguez NEG, Aguilera-Alonso D, Escosa L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in children and adolescents: risk factors associated with carbapenem resistance and mortality [J]. *J Hosp Infect*, 2024, 149: 56-64.
- [22] Karakostas S, Rousaki M, Vassilopoulou L, et al. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30 (2): 178-188.
- [23] Ibrahim D, Jabbour JF, Kanj SS. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33 (6): 464-473.
- [24] Cantón R, Doi Y, Simner PJ. Treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a case for cefiderocol [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20 (8): 1077-1094.
- [25] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2024. [Epub ahead of print]
- [26] 徐亚萍. 糖尿病合并肺部多重耐药菌感染的危险因素分析 [J]. *临床内科杂志*, 2024, 41 (12): 842-844.

(收稿日期: 2025-01-24)

(本文编辑: 高婷)