

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 15. 003

耐药肺炎克雷伯菌感染脓毒症患者血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平 及与预后的关系*

谭晓梅¹, 谭茂华^{1△}, 谭雪梅¹, 熊 琴¹, 高丽萍²

1. 重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院检验科, 重庆 404000; 2. 重庆市中医院肿瘤科, 重庆 400021

摘 要:目的 探讨耐药肺炎克雷伯菌(KP)感染脓毒症患者血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)、降钙素原(PCT)、趋化因子配体 25(CCL25)水平及与预后的关系。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2024 年 3 月重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院收治的 205 例 KP 感染脓毒症患者作为研究组, 根据是否耐药, 将其中 98 例耐药 KP 感染脓毒症患者作为耐药组, 107 例非耐药 KP 感染脓毒症患者作为非耐药组。根据脓毒症严重程度将 205 例 KP 感染脓毒症患者分为严重脓毒症组(89 例)、脓毒症组(116 例)。另选取同期在重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院体检的 205 例健康志愿者为对照组。测定耐药 KP 对临床药物的耐药性。根据耐药 KP 感染脓毒症患者入院 28 d 存活情况, 将其分为生存组和死亡组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 NLRP3 水平, 采用化学发光法测定血清 PCT、CCL25 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NLRP3、PCT、CCL25 对耐药 KP 感染脓毒症的诊断价值及其对耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的影响因素。**结果** 98 例耐药 KP 感染脓毒症患者共检出 125 株耐药 KP, 其对头孢唑啉、头孢曲松、头孢他啶、氨曲南、亚胺培南、美洛培南的耐药率>90%。严重脓毒症组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平高于对照组和脓毒症组, 且脓毒症组高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。耐药组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平高于非耐药组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。死亡组血清清蛋白(ALB)水平低于生存组, 血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平、急性生理学和慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)及感染相关器官衰竭评分(SOFA)评分高于生存组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平升高是耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的危险因素($P<0.05$), 血清 ALB 水平升高是耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 NLRP3、PCT、CCL25 及 3 项指标联合诊断耐药 KP 感染脓毒症的曲线下面积(AUC)大于 NLRP3、PCT、CCL25 单独诊断的 AUC($P<0.05$), 3 项指标联合预测耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的 AUC 大于 NLRP3、PCT、CCL25 单独预测的 AUC($P<0.05$)。**结论** 耐药 KP 感染脓毒症患者血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平较高, 3 项指标联合检测对耐药 KP 感染脓毒症具有较高的诊断价值, 且与患者死亡有关。

关键词:脓毒症; 耐药; 肺炎克雷伯菌; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 降钙素原; 趋化因子配体 25; 诊断; 预后

中图法分类号:R515. 3;R631 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)15-2026-07

Serum levels of NLRP3, PCT and CCL25 in patients with sepsis caused by drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and their relationship with prognosis*

TAN Xiaomei¹, TAN Maohua^{1△}, TAN Xuemei¹, XIONG Qin¹, GAO Liping²

1. Department of Laboratory Medicine, Affiliated People's Hospital of Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404000, China; 2. Department of Oncology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), procalcitonin (PCT), chemokine ligand 25 (CCL25) in patients with sepsis caused by drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*(KP) infection and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 205 patients with sepsis caused by KP infection admitted to the Affiliated People's Hospital of Chongqing Three Gorges Medical College from March 2019 to March 2024 were selected as the study group. According to whether they were drug-resistant or not, 98 patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection were classified as the drug-resistant group, and 107 patients with sepsis caused by non-drug-resistant

* 基金项目:重庆市 2021 年科卫联合中医药技术创新与应用发展项目(2021ZY023924)。

作者简介:谭晓梅,女,主管技师,主要从事微生物细菌耐药性方向的研究。△ 通信作者,E-mail:Tan163163111@163.com。

KP infection were classified as the non-drug-resistant group. According to the severity of sepsis, 205 patients with sepsis caused by KP infection were divided into the severe sepsis group (89 cases) and the sepsis group (116 cases). Another 205 healthy volunteers who underwent physical examinations at the Affiliated People's Hospital of Chongqing Three Gorges Medical College during the same period were selected as the control group. The drug resistance of drug-resistant KP to clinical drugs was determined. According to the survival status of patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection 28 d after admission, they were divided into the survival group and the death group. The level of serum NLRP3 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the levels of PCT and CCL25 were determined by chemiluminescence. The diagnostic value of serum NLRP3, PCT and CCL25 for sepsis caused by drug-resistant KP infection and their predictive value for death in patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection were analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of death in patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection. **Results** A total of 125 drug-resistant KP strains were detected in 98 patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection, and their resistance rates to cefazoline, ceftriaxone, ceftazidime, amronem, imipenem and meropenem were $>90\%$. The levels of serum NLRP3, PCT and CCL25 in the severe sepsis group were higher than those in the control group and the sepsis group, and the levels in the sepsis group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum NLRP3, PCT and CCL25 in the drug-resistant group were higher than those in the non-drug-resistant group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum albumin (ALB) level in the death group was lower than that in the survival group, while the serum NLRP3, PCT, CCL25 levels, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and infection-related Organ Failure Assessment (SOFA) score were higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated levels of serum NLRP3, PCT and CCL25 were risk factors for death in patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection ($P < 0.05$), and elevated levels of serum ALB were protective factors for death in patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum NLRP3, PCT, CCL25 and the combined diagnosis of sepsis caused by drug-resistant KP infection by the 3 indicators was larger than that of NLRP3, PCT and CCL25 diagnosed alone ($P < 0.05$). The AUC of the combined prediction of death in patients with sepsis caused by drug-resistant KP by the 3 indicators was greater than that predicted by NLRP3, PCT and CCL25 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum NLRP3, PCT and CCL25 in patients with sepsis caused by drug-resistant KP infection are relatively high. The combined detection of the 3 indicators has a high diagnostic value for sepsis caused by drug-resistant KP infection and is related to the death of patients.

Key words: sepsis; drug resistance; *Klebsiella pneumoniae*; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; procalcitonin; chemokine ligand 25; diagnosis; prognosis

脓毒症是由于宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍综合征, 是常见的损伤或创伤并发症^[1-2]。肺炎克雷伯菌(KP)是引起脓毒症的主要致病菌之一, 具有较强的播散感染性, 虽然大多数 KP 分离株对抗菌药物敏感, 但由于之前经验性、预防性地滥用碳青霉烯类广谱抗菌药物, 高毒力和强耐药分离株的检出率在逐年升高。而耐碳青霉烯的高毒力 KP 对氨基青霉素、亚胺培南、美洛培南、头孢他啶耐药性极强, 这不仅会使脓毒症治疗药物选择减少, 还加大了治疗失败的风险, 进而使脓毒症患者病死率升高^[3-4]。因此, 及时诊断识别耐药 KP 可提高脓毒症患者的治疗效果。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体是一种多蛋白复合物, 主要在

单核细胞和树突细胞中表达, 由 Nod 样受体(NLR)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 caspase-1 前体 3 种蛋白质组成, 是先天免疫系统的组成部分, 与细胞炎症、自噬、焦亡和凋亡密切相关^[5]。降钙素原(PCT)是一种降钙素前肽体, 是重要的促炎性细胞因子, 在机体发生炎症或感染期间其水平会升高, 可作为诊断感染的生物标志物^[6]。趋化因子配体 25(CCL25)主要在胸腺和小肠上皮中表达, 是 C-C 趋化因子受体 9(CCR9)的唯一配体, 参与多种炎症疾病并促进炎症反应^[7]。NLRP3、PCT、CCL25 在耐药 KP 感染脓毒症中的研究较少, 基于此, 本研究旨在分析 NLRP3、PCT、CCL25 在耐药 KP 感染脓毒症患者血清中水平变化, 探讨其对耐药 KP 感染脓毒症的诊断和预后的

预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2024 年 3 月重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院收治的 205 例 KP 感染脓毒症患者作为研究组,根据是否耐药,将其中 98 例耐药 KP 感染脓毒症患者作为耐药组,107 例非耐药 KP 感染脓毒症患者作为非耐药组。根据脓毒症严重程度^[8]将 205 例 KP 感染脓毒症患者分为严重脓毒症组(89 例)、脓毒症组(116 例)。另选取同期在重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院体检的 205 例健康志愿者作为对照组。研究组男 104 例,女 101 例;年龄 34~75 岁,平均(50.32±8.75)岁;对照组男 103 例,女 102 例;年龄 35~78 岁,平均(51.69±8.39)岁。研究组和对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合文献^[8]中脓毒症的相关诊断标准;(2)血培养结果显示 KP 感染,且耐药组患者对头孢唑啉、头孢他啶、氨曲南、左氧氟沙星、亚胺培南等抗菌药物存在耐药性;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并自身免疫缺陷疾病、恶性肿瘤;(2)严重肝、肾器官功能障碍;(3)哺乳期或妊娠期妇女;(4)精神异常,存在认知功能障碍。本研究经重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院医学伦理委员会批准(L19256),所有参与者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集脓毒症患者体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU),以及清蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平和感染相关器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学和慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ评分)^[9]资料。

1.2.2 耐药菌株药敏试验分析 采集病原菌时应严格遵循实验室操作指南^[10],采用梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定仪进行细菌鉴定及药敏试验,采用微量稀释法确定菌株具体耐药情况。

1.2.3 血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平检测 研究组入院当日、对照组体检当日采集空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径为 10 cm),取上层血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NLRP3(上海优利科生命科学有限公司,货号:YLK-E1955)水平,采用化学发光法测定 PCT(美国贝克曼库尔特股份有限公司,货号:339114)、CCL25(上海帛科生物技术有限公司,货号:BKE8014)水平,试验严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.4 耐药 KP 感染脓毒症患者预后情况 耐药 KP 感染脓毒症患者入院后及时治疗,根据患者 28 d 内存存情况将其分为生存组和死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数

据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组内两两比较采用 LSD- t 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NLRP3、PCT、CCL25 对耐药 KP 感染脓毒症的诊断价值及其对耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药 KP 感染脓毒症患者的耐药情况 98 例耐药 KP 感染脓毒症患者共检出 125 株耐药 KP,其对头孢唑啉、头孢曲松、头孢他啶、氨曲南、亚胺培南、美洛培南的耐药率 $>90\%$ 。见表 1。

表 1 耐药 KP 感染脓毒症患者的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	耐药	抗菌药物	耐药
头孢唑啉	125(100.00)	亚胺培南	118(94.40)
头孢曲松	123(98.40)	美洛培南	115(92.00)
头孢他啶	124(99.20)	庆大霉素	82(65.60)
氨曲南	121(96.80)	替加环素	25(20.00)
左氧氟沙星	72(57.60)	厄他培南	69(55.20)

2.2 对照组、脓毒症组、严重脓毒症组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平比较 严重脓毒症组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平高于对照组和脓毒症组,且脓毒症组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 对照组、脓毒症组、严重脓毒症组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 (pg/mL)	PCT (μg/L)	CCL25 (ng/L)
严重脓毒症组	89	195.69±39.84 ^{*#}	8.32±1.95 ^{*#}	356.78±58.27 ^{*#}
脓毒症组	116	137.52±20.78 [*]	5.24±1.19 [*]	280.59±40.28 [*]
对照组	205	50.36±10.59	1.64±0.28	107.52±19.66
<i>F</i>		1 405.527	1 179.567	1 676.487
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与脓毒症组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 耐药组和非耐药组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平比较 耐药组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平高于非耐药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 NLRP3、PCT、CCL25 对耐药 KP 感染脓毒症的诊断价值 以脓毒症患者是否 KP 耐药(是=1,否=0)为状态变量,以血清 NLRP3、PCT、CCL25 为检验变量,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 NLRP3、PCT、CCL25 单独及 3 项指标联合诊断耐药 KP 感染脓毒症的曲线下面积(AUC)分别为 0.828、

0.812、0.821、0.914,3 项指标联合诊断的 AUC 大于 NLRP3、PCT、CCL25 单独诊断的 AUC($Z=3.787$ 、 3.894 、 3.922 ,均 $P<0.05$)。见图 1、表 4。

表 3 耐药组和非耐药组血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	NLRP3(pg/mL)	PCT(μ g/L)	CCL25(ng/L)
耐药组	98	174.58 $\pm$ 22.69	7.15 $\pm$ 1.23	337.49 $\pm$ 40.32
非耐药组	107	151.95 $\pm$ 18.76	6.05 $\pm$ 0.92	291.85 $\pm$ 32.67
<i>t</i>		7.807	7.289	8.937
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 生存组和死亡组临床资料比较 28 d 内 98 例耐药 KP 感染脓毒症患者死亡 39 例,病死率为 39.80%。生存组和死亡组性别、年龄、饮酒史、吸烟史、BMI、高血压史、冠心病史、糖尿病史占比及 PLT、WBC、NEU、ALT、AST 水平比较,差异均无统计学

意义($P>0.05$)。死亡组血清 ALB 水平低于生存组,血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平、APACHE II 评分及 SOFA 评分高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

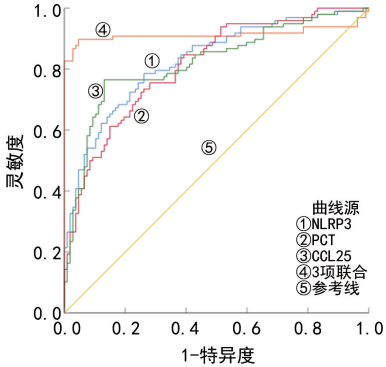


图 1 血清 NLRP3、PCT、CCL25 诊断耐药 KP 感染脓毒症的 ROC 曲线

表 4 血清 NLRP3、PCT、CCL25 对耐药 KP 感染脓毒症的诊断价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	约登指数
NLRP3	78.57	73.83	161.77 pg/mL	0.828	0.772~0.884	<0.05	0.524
PCT	75.51	71.96	6.43 μ g/L	0.812	0.754~0.870	<0.05	0.485
CCL25	76.53	86.92	319.80 ng/L	0.821	0.762~0.881	<0.05	0.635
3 项联合	89.80	95.33	—	0.914	0.862~0.966	<0.05	0.851

注:—表示无数据。

表 5 生存组和死亡组临床资料比较[n (%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	生存组 (<i>n</i> =59)	死亡组 (<i>n</i> =39)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.141	0.707
男	31(52.54)	22(56.41)		
女	28(47.46)	17(43.59)		
年龄(岁)	49.67 $\pm$ 5.41	50.12 $\pm$ 5.69	0.395	0.694
BMI(kg/m ²)	22.12 $\pm$ 1.56	22.61 $\pm$ 1.69	-1.472	0.144
吸烟史			0.082	0.774
有	32(54.24)	20(51.28)		
无	27(45.76)	19(48.72)		
饮酒史			0.753	0.386
有	28(47.46)	22(56.41)		
无	31(52.54)	17(43.59)		
高血压史			0.411	0.521
有	34(57.63)	25(64.10)		
无	25(42.37)	14(35.90)		
糖尿病史			0.082	0.774
有	32(54.24)	20(51.28)		
无	27(45.76)	19(48.72)		
冠心病史			0.900	0.343
有	26(44.07)	21(52.85)		

续表 5 生存组和死亡组临床资料比较[n (%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	生存组 (<i>n</i> =59)	死亡组 (<i>n</i> =39)	χ^2/t	<i>P</i>
无	33(55.93)	18(46.15)		
PLT($\times 10^9$ /L)	117.56 $\pm$ 15.34	121.24 $\pm$ 16.58	-1.126	0.263
WBC($\times 10^9$ /L)	13.58 $\pm$ 1.72	13.96 $\pm$ 2.08	-0.984	0.327
NEU($\times 10^9$ /L)	8.72 $\pm$ 1.15	9.17 $\pm$ 1.26	-1.825	0.071
ALB(g/dL)	2.96 $\pm$ 0.36	2.53 $\pm$ 0.29	6.237	<0.001
ALT(U/L)	43.58 $\pm$ 5.36	44.12 $\pm$ 5.88	-0.470	0.640
AST(U/L)	39.23 $\pm$ 4.56	40.12 $\pm$ 4.88	-0.920	0.360
SOFA 评分(分)	9.82 $\pm$ 1.37	11.64 $\pm$ 1.59	-6.036	<0.001
APACHE II 评分(分)	18.29 $\pm$ 2.35	23.17 $\pm$ 3.16	-8.758	<0.001
NLRP3(pg/mL)	167.39 $\pm$ 18.05	185.46 $\pm$ 21.35	-4.508	<0.001
PCT(μ g/L)	6.71 $\pm$ 0.95	7.81 $\pm$ 1.13	-5.200	<0.001
CCL25(ng/L)	328.51 $\pm$ 20.32	351.08 $\pm$ 24.71	-4.935	<0.001

2.6 耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的多因素 Logistic 回归分析 以耐药 KP 感染脓毒症患者预后情况(生存=0,死亡=1)为因变量,采用逐步回归法排除 APACHE II、SOFA 评分后,以血清 ALB、NLRP3、PCT、CCL25(原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 NLRP3、PCT、

CCL25 水平升高是耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的危险因素($P<0.05$),血清 ALB 水平升高是耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的保护因素($P<0.05$)。见表 6。

2.7 血清 NLRP3、PCT、CCL25 对耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的预测价值 以耐药 KP 感染脓毒症患者预后情况(生存=0,死亡=1)为状态变量,以血清

NLRP3、PCT、CCL25 为检验变量,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 NLRP3、PCT、CCL25 单独及 3 项指标联合预测耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的 AUC 分别为 0.774、0.828、0.839、0.936,3 项指标联合预测耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的 AUC 大于 NLRP3、PCT、CCL25 单独预测的 AUC($Z=0.931$ 、2.092、2.331,均 $P<0.05$)。见表 7、图 2。

表 6 耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
ALB	-0.300	0.125	5.751	0.741	0.580~0.947	0.016
NLRP3	0.858	0.325	6.973	2.358	1.248~4.460	0.008
PCT	0.586	0.252	5.399	1.796	1.096~2.943	0.020
CCL25	1.134	0.466	5.918	3.107	1.246~7.745	0.015

表 7 血清 NLRP3、PCT、CCL25 对耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	P	约登指数
NLRP3	82.05	81.36	173.73 pg/mL	0.774	0.671~0.878	<0.05	0.634
PCT	84.62	86.44	7.48 μ g/L	0.828	0.733~0.923	<0.05	0.711
CCL25	82.05	84.75	341.19 ng/L	0.839	0.755~0.923	<0.05	0.668
3 项联合	84.62	91.53	—	0.936	0.884~0.987	<0.05	0.762

注:—表示无数据。

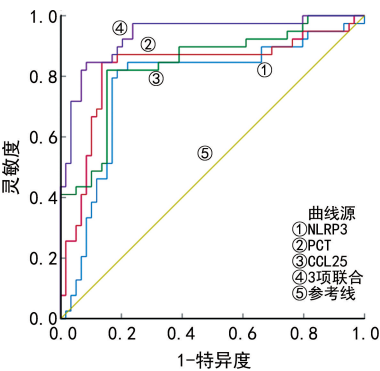


图 2 血清 NLRP3、PCT、CCL25 预测耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

脓毒症是一种严重的全身性炎症反应综合征,是全球感染患者死亡的主要原因^[11]。KP 是脓毒症的常见病原体,近年来,由于第 3 代头孢菌素类药物的大量应用,KP 感染脓毒症患者对氨苄西林、头孢他啶、头孢曲松等多种抗菌药物的耐药性在不断增强,使耐药 KP 感染脓毒症的治疗难度加大^[12-13]。因此,及时识别耐药 KP 感染脓毒症对患者治疗和预后具有重要意义。

本研究中,严重脓毒症组血清 NLRP3 水平高于对照组和脓毒症组,且脓毒症组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示血清 NLRP3 水平可反映脓毒症患者病情严重程度。同时耐药组血清 NLRP3 水平高于非耐药组($P<0.05$),这可能是因为

NLRP3 是一种对细胞应激信号有反应的细胞质免疫因子,参与炎症、免疫、代谢等生物过程,通常在宿主感染或炎症反应发生时被激活,促进细胞凋亡和促炎性细胞因子分泌,与脓毒症的发生和发展密切相关^[14-15]。NLRP3 在感染中发挥重要作用,研究发现,活化的 NLRP3 可引发细胞凋亡,引起炎症反应,重症肺炎发生多重耐药菌感染时 NLRP3 信号通路被激活,诱导促炎性细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 大量产生,引发炎症级联反应,在重症肺炎合并多重耐药菌感染患者血清中水平升高,有助于诊断重症肺炎合并多重耐药菌感染^[16]。HUANG 等^[17]研究表明,脓毒症休克组患者血清 NLRP3 水平高于脓毒症非休克组和健康对照组,且与脓毒症患者预后不良有关,这与本研究结果相符。

严重脓毒症组血清 PCT 水平高于对照组和脓毒症组,且脓毒症组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示血清 PCT 水平可反映脓毒症患者病情严重程度。耐药组血清 PCT 水平高于非耐药组($P<0.05$),这可能是因为 PCT 由甲状腺 C 细胞分泌,是降钙素的激素原,正常生理状态下,血清 PCT 水平可忽略不计,在受到感染时其水平会迅速升高,是临床诊断脓毒症的血清学指标^[18]。有研究发现,当机体感染革兰阴性菌时,革兰阴性菌在细胞免疫作用下大量裂解、死亡,释放大量内毒素,内毒素会使机体血清 PCT 水平上升,加重炎症反应,易造成预后不

良,即血清 PCT 可作为预测泛耐药革兰阴性菌感染脓毒症预后的生物标志物^[19]。当机体发生炎症反应或严重感染时,PCT 在体内炎症因子的推动下大量释放,因此,脓毒症患者血清 PCT 水平升高,且与患者病情严重程度和预后有关^[20-21]。

严重脓毒症组血清 CCL25 水平高于对照组和脓毒症组,且脓毒症组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示血清 CCL25 水平可反映脓毒症患者病情严重程度。同时耐药组血清 CCL25 水平高于非耐药组,这可能是由于 CCL25 可控制多种免疫细胞,在炎症反应调节、白细胞运输和免疫分化等方面发挥重要作用。有研究发现,脓毒症患者血清 CCL25 水平高于健康对照者,过表达 CCL25 可使内皮屏障紧密连接蛋白水平降低和促炎性细胞因子核转录因子 κ B(NF- κ B)水平升高,抑制 CCL25 可显著抑制促炎性细胞因子的表达^[22]。另有研究发现,耐多药感染重症肺炎患者血清 NF- κ B 水平升高^[23],说明抑制 NF- κ B 通路介导的炎症反应可减轻重症肺炎患者发生多重耐药性感染。CCL25 可激活 Toll 样受体 4,促进 P38 磷酸化,以及 IL-6 等多种促炎性细胞因子表达,在脓毒症继发急性肺损伤患者血清中水平升高,是脓毒症患者发生急性肺损伤的影响因素^[24]。

本研究中,98 例耐药 KP 感染脓毒症患者共检出 125 株耐药 KP,对头孢类药物(头孢唑啉、头孢曲松、头孢他啶)、氨曲南、亚胺培南、美洛培南的耐药率 $>90\%$,对左氧氟沙星、庆大霉素、替加霉素、厄他培南的耐药率相对较低,说明在治疗耐药 KP 感染脓毒症患者时,应检测患者的具体耐药情况,进行对症治疗,提高疗效。ROC 曲线分析结果表明,NLRP3、PCT、CCL25 联合诊断耐药 KP 感染脓毒症的 AUC 为 0.914,大于 NLRP3、PCT、CCL25 单独诊断的 AUC ($P<0.05$),提示血清 NLRP3、PCT、CCL25 可用于诊断耐药 KP 感染脓毒症,3 项指标联合检测的诊断效能更高,可在临床上辅助诊断耐药 KP 感染脓毒症中发挥重要作用。入院 28 d 内 98 例耐药 KP 感染脓毒症患者死亡 39 例,病死率为 39.80%。死亡组 ALB 水平低于生存组,血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平,APACHE II 评分及 SOFA 评分高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平升高是耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的危险因素,血清 ALB 水平升高是耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的保护因素($P<0.05$),提示临床应密切关注耐药 KP 感染脓毒症患者血清 ALB、NLRP3、PCT、CCL25 水平变化,若发现异常,应及时治疗,改善预后。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 NLRP3、PCT、CCL25 联合预测耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的 AUC 为 0.936,大于 NLRP3、PCT、CCL25 单独预测的 AUC ($P<0.05$),这可能是由于 NLRP3、PCT、CCL25 均

可促进促炎性细胞因子表达^[16,20,24],3 项指标相互作用,共同在耐药 KP 感染脓毒症患者的预后中发挥作用,因此联合预测效能更高,进一步表明血清 NLRP3、PCT、CCL25 可作为预测耐药 KP 感染脓毒症患者死亡的生物标志物,同时可结合患者一般资料,及时评估耐药 KP 感染脓毒症患者预后,及时治疗,在耐药 KP 感染脓毒症临床诊治中发挥作用。

综上所述,耐药 KP 感染脓毒症患者血清 NLRP3、PCT、CCL25 水平升高,可作为耐药 KP 感染脓毒症患者诊断和预后评估的潜在生物标志物,三者联合能明显提高耐药 KP 感染脓毒症患者预后的预测效能。但本研究样本量少,数据分析时可能出现一些偏倚,影响结果准确性,同时样本来源单一,存在一定地域局限性,无法代表大多数人群,后续还需多中心取样、增加样本量,以增强结果准确性和普适性。并且 NLRP3、PCT、CCL25 在耐药 KP 感染脓毒症患者预后中的具体影响机制尚不清晰,后续仍需深入研究验证,以期更好地在耐药 KP 感染脓毒症诊断和预后中发挥作用。

参考文献

- [1] LIU D, HUANG S Y, SUN J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 1-19.
- [2] HOFMAENNER D A, KLEYMAN A, PRESS A, et al. The many roles of cholesterol in sepsis: a review[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(4): 388-396.
- [3] 朱慧花, 赵玫, 赵培丽. 脓毒症新生儿耐碳青霉烯类高毒性肺炎克雷伯菌检出、耐药性分布以及对预后的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(1): 61-66.
- [4] 柳朔怡, 顾全, 李会平, 等. 脓毒症患者感染 CR-hvKP 的流行特征、耐药性特点及预后情况[J]. 中国药物应用与监测, 2023, 20(4): 211-215.
- [5] ZHANG H, LIAO J, JIN L, et al. NLRP3 inflammasome involves in the pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction by multiple mechanisms [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167(1): 1-9.
- [6] LIANG P, YU F. Value of CRP, PCT, and NLR in prediction of severity and prognosis of patients with bloodstream infections and sepsis[J]. Front Surg, 2022, 9(1): 1-7.
- [7] WU X, SUN M, YANG Z, et al. The Roles of CCR9/CCL25 in inflammation and inflammation-associated diseases [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(1): 1-11.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- [9] GODINJAK A, IGLICA A, RAMA A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit[J]. Acta Med Acad, 2016, 45(2): 97-103.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/NC-

CLS. M100-S28 performance standards for antimicrobial susceptibility testing standards; twenty-eighth informational supplement[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018; 425.

[11] PANT A, MACKRAJ I, GOVENDER T. Advances in sepsis diagnosis and management; a paradigm shift towards nanotechnology[J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 1-30.

[12] MA H, XU J, ZHANG Y, et al. Relevance and antimicrobial resistance profile of Klebsiella pneumoniae in neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2024, 37(1): 1-7.

[13] 张峻梅, 杨莉莉, 刘敏, 等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药特征及联合治疗策略[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(3): 502-505.

[14] WEN Y, LIU Y, LIU W, et al. Research progress on the activation mechanism of NLRP3 inflammasome in septic cardiomyopathy[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(10): 1-10.

[15] HUANG X, YE C, ZHAO X, et al. TRIM45 aggravates microglia pyroptosis via Atg5/NLRP3 axis in septic encephalopathy[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 1-18.

[16] 闫红霞, 马磊, 颜彦, 等. 重症肺炎多重耐药菌感染危险因素及 NLRP3/IL-1 β 的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(6): 812-815.

[17] HUANG W, WANG X, XIE F, et al. Serum NLRP3; a biomarker for identifying high-risk septic patients[J]. Cytokine, 2022, 149(1): 1-13.

[18] TIAN B, WC A, AGNOLETTI V, ANSALONI L, et al. Management of intra-abdominal infections; the role of procalcitonin[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(9): 1-13.

[19] 叶宝, 周琮, 占英妹, 等. 泛耐药革兰阴性菌感染脓毒症患者血清内毒素和 PCT 及 BNP 变化及与预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(3): 413-417.

[20] LI Q, YAN W, LIU S, et al. Study on the correlation and clinical significance of T-lymphocyte subsets, IL-6 and PCT in the severity of patients with sepsis[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(1): 227-231.

[21] ZHANG W, WANG W, HOU W, et al. The diagnostic utility of IL-10, IL-17, and PCT in patients with sepsis infection[J]. Front Public Health, 2022, 10(1): 1-15.

[22] XIA D, WANG S, LIU A, et al. CCL25 Inhibition alleviates sepsis-induced acute lung injury and inflammation[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15(1): 3309-3321.

[23] 付瑜, 高涛, 王正龙, 等. 多药耐药菌感染重症肺炎病原菌及维生素 A 和维生素 D 水平变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(16): 2442-2446.

[24] 阮本良, 邵敏, 韩晓洁. 脓毒症继发急性肺损伤患者血清 CCL25 和 PARK7 表达水平及其临床价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 90-94.

(收稿日期: 2024-12-16 修回日期: 2025-04-23)

(上接第 2025 页)

[9] 高红丽, 黄兰英, 刘文源, 等. 早发型新生儿败血症病原菌分布及外周血 PGRN、PSP、PCT 诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(9): 1392-1396.

[10] SHAN Y, ZHANG X L, ZHOU G H, et al. Increased progranulin as an independent predictive biomarker for poor prognosis in sepsis[J]. Cytokine, 2022, 155: 155911.

[11] ZAR H J, MOORE D P, ANDRONIKOU S, et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children; South African thoracic society guidelines[J]. Afr J Thorac Crit Care Med, 2020, 26(3): 95-116.

[12] 韩天勇, 程涛, 何亚荣, 等. 急性生理学评分对老年脓毒症患者院内死亡风险的预测价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(2): 33-37.

[13] 李智强, 黄剑明, 周畅军, 等. 重症肺炎患者肠道菌群变化及其与免疫功能的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(11): 15-18.

[14] 亓永杰, 陈晨, 刘毅, 等. 重症肺炎患者血清 IL-18、IL-23、IL-33 与肠道菌群和临床转归的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(10): 1974-1978.

[15] 康平, 李奕, 汤昱. 高迁移率族蛋白 B1 联合急性生理学评分对重症肺炎患儿诊断价值及预后价值的研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 924-929.

[16] 张婷婷, 马静雯, 闫超. 基于 APS 评分、FIB 构建重症肺炎患儿预后列线图[J]. 现代科学仪器, 2023, 40(6): 97-101.

[17] 杨菊萍, 赵丹, 陈静, 等. 肠道微生态失衡与小儿支气管肺炎细胞免疫的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(6): 878-882.

[18] 贺姣姣, 樊蕊, 程功梅, 等. 重症肺炎新生儿肠道菌群特征和应激反应及益生菌干预的效果[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(6): 697-700.

[19] AZAZZI M O, EL-GHAMMAZ A M S, MOHAMED H S. Prognostic value of serum progranulin in de novo adult acute myeloid leukemia patients[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2023, 45(1): 25-31.

[20] SANTOS M N, PAUSHTER D H, ZHANG T T, et al. Progranulin-derived granulin E and lysosome membrane protein CD68 interact to reciprocally regulate their protein homeostasis[J]. J Biol Chem, 2022, 298(9): 102348.

[21] 李磊, 蒲元林, 于新桥. 血清淀粉样蛋白 A、颗粒蛋白前体水平与小儿重症肺炎炎症反应、预后转归相关性分析[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(9): 962-965.

[22] 赵坤杰, 李芳, 赵青, 等. 血清 PGRN、SIRT3、HMGB1 水平与新生儿重症肺炎病情相关性及对预后的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(6): 41-47.

(收稿日期: 2024-12-12 修回日期: 2025-04-06)