

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.021

## 无菌体液标本中碳青霉烯类异质性耐药铜绿假单胞菌的危险因素分析

赖汉瑜, 岑丽莲<sup>△</sup>

肇庆市第一人民医院检验科, 广东肇庆 526060

**摘要:**目的 研究无菌体液标本中碳青霉烯类异质性耐药(HR)铜绿假单胞菌(CHPA)感染的危险因素及其临床特征,为感染控制和指导临床合理用药提供参考依据。方法 选取2020年1月至2021年12月肇庆市第一人民医院临床送检无菌体液中非重复培养标本,分离出首次非重复铜绿假单胞菌139株作为研究标本。使用K-B法初筛,群体谱分析(PAP)实验确认CHPA菌株。采用多因素Logistic回归分析患者感染CHPA菌株的危险因素。结果 K-B法初筛结果提示分离株中存在碳青霉烯HR。经PAP确认,139株临床分离株中61株为CHPA菌株,HR率为43.88%。其中对亚胺培南(IPM)-HR检出29株,HR率为20.86%;美罗培南(MEM)-HR检出19株,HR率为13.67%。同时对MEM和IPM均表现为HR的CHPA有13株,占9.35%。多因素Logistic回归分析结果显示,侵入治疗手段( $OR=5.165, 95\%CI:1.158\sim23.033, P=0.031$ )、多次感染( $OR=13.203, 95\%CI:3.698\sim47.136, P<0.001$ )、老年( $OR=3.258, 95\%CI:1.054\sim10.076, P=0.040$ )和男性( $OR=47.793, 95\%CI:4.406\sim518.371, P=0.001$ )是IPM-HR感染的独立危险因素;而WBC升高( $OR=0.848, 95\%CI:0.740\sim0.973, P=0.018$ )是IPM-HR感染的保护因素。多次感染( $OR=3.582, 95\%CI:1.284\sim9.999, P=0.015$ )是MEM-HR感染的独立危险因素。侵入治疗手段( $OR=16.046, 95\%CI:4.231\sim60.853, P<0.001$ )、多次感染( $OR=14.700, 95\%CI:5.279\sim40.938, P<0.001$ )和男性( $OR=3.312, 95\%CI:1.074\sim10.215, P=0.037$ )是CHPA感染的独立危险因素;而WBC升高( $OR=0.891, 95\%CI:0.798\sim0.995, P=0.041$ )是CHPA感染的保护因素。结论 无菌体液标本中分离的铜绿假单胞菌存在对碳青霉烯HR的现象,可通过针对其危险因素补充实验,提高CHPA的检出率,防控CHPA的感染和传播。

**关键词:**亚胺培南; 美罗培南; 异质性耐药; 铜绿假单胞菌; 危险因素

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2552-05

### Risk factors analysis of carbapenem heterogeneous drug resistance

#### *Pseudomonas aeruginosa* in sterile body fluid samples

LAI Hanyu, CEN Lilian<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Zhaoqing,

Zhaoqing, Guangdong 526060, China

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors and clinical characteristics of carbapenem heterogeneous drug resistance(HR)*Pseudomonas aeruginosa* (CHPA) infection in sterile body fluid samples, and to provide reference basis for infection control and clinical rational drug use. **Methods** A total of 139 first non-repeated *Pseudomonas aeruginosa* strains were isolated from sterile body fluid samples in the First People's Hospital of Zhaoqing from January 2020 to December 2021. The CHPA strain was screened by K-B method and confirmed by population spectrum analysis (PAP). Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of CHPA infection. **Results** The results of K-B method suggested that there was HR to carbapenem in isolates. PAP confirmed that 61 of 139 clinical isolates were CHPA strains, and the HR rate was 43.88%. Among them, 29 strains were detected for imipenem (IPM) -HR, the HR rate was 20.86%, and 19 strains of Meropenem (MEM) -HR were detected, the HR rate was 13.67%. There were 13 CHPA strains that showed HR for both MEM and IPM, accounting for 9.35%. Multivariate Logistic regression analysis showed that invasive treatment ( $OR=5.165, 95\%CI:1.158-23.033, P=0.031$ ), multiple infection ( $OR=13.203, 95\%CI:3.698-47.136, P<0.001$ ), elderly ( $OR=3.258, 95\%CI:1.054-10.076, P=0.040$ ) and male ( $OR=47.793, 95\%CI:4.406-518.371, P=0.001$ ) were the independent risk factors for IPM-HR infection. Elevated WBC ( $OR=0.848, 95\%CI:0.740-0.973, P=0.018$ ) was a protective factor for IPM-HR

infection. Multiple infection ( $OR = 3.582, 95\%CI : 1.284 - 9.999, P = 0.015$ ) was an independent risk factor for MEM-HR infection. Invasive treatment ( $OR = 16.046, 95\%CI : 4.231 - 60.853, P < 0.001$ ), multiple infection ( $OR = 14.700, 95\%CI : 5.279 - 40.938, P < 0.001$ ) and male ( $OR = 3.312, 95\%CI : 1.074 - 10.215, P = 0.037$ ) were the independent risk factors for CHPA infection. Elevated WBC ( $OR = 0.891, 95\%CI : 0.798 - 0.995, P = 0.041$ ) was a protective factor for CHPA infection. **Conclusion** There is a certain degree of HR to carbapenems in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from sterile body fluid samples. It is necessary to supplement the experiment according to the risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* to improve the detection rate of CHPA, and prevent the infection and spread of CHPA.

**Key words:** imipenem; meropenem; heterogeneous drug resistance; *Pseudomonas aeruginosa*; risk factor

铜绿假单胞菌(Pae)是引起医院内感染的主要条件致病菌,可引起人体多部位感染,如消化道、呼吸道、泌尿道、肺部、心脏瓣膜和手术部位感染,甚至还能引起血流感染<sup>[1-4]</sup>。Pae 易对多种抗生素产生耐药性,因此临床治疗 Pae 感染一直具有挑战性<sup>[3]</sup>。亚胺培南(IPM)和美罗培南(MEM)等碳青霉烯类药物已被广泛用于治疗严重感染,且对 Pae 表现出较强的活性<sup>[3]</sup>。有研究表明,异质性耐药(HR)的出现可能会降低碳青霉烯类的有效性<sup>[4]</sup>。HR 定义为在同一培养皿中存在具有更高抗生素耐药性水平的亚株<sup>[5]</sup>。HR 分离株通过常规药敏试验确定为敏感菌,当患者连续大剂量暴露于抗生素后,高水平耐药亚群发展为优势菌,最终导致治疗失败,甚至反复感染<sup>[6]</sup>。目前,国内外仅有少量关于描述碳青霉烯 HR Pae(CHPA)分离株发病率的流行率数据,这些数据可能准确地呈现了临床环境中 HR 的动态变化。本研究分析了临床送检无菌体液中分离的 Pae 中 CHPA 的检出情况,以期感染控制和指导临床合理用药提供参考依据,现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** (1)菌株来源:选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月本院临床送检无菌体液中非重复培养标本,剔除同一患者同一部位重复分离的菌株,分离出首次非重复 Pae 139 株作为研究标本。所有菌株均由 Vitek2 Compact 全自动微生物鉴定系统进行常规抗菌药物敏感性测试。(2)患者临床资料:收集患者的基本信息与临床资料,如性别、年龄、入住科室、是否接受侵入性医疗操作(包括手术、气管插管、胃管、尿管、引流管和胃肠镜检查等)及分离后是否持续或反复发生细菌感染。记录菌株分离前、后 1 天内的常规生化项目,包括钾(K)、钠(Na)、氯(Cl)、钙(Ca)、二氧化碳结合力(CO<sub>2</sub>CP)、肌酐(Cr)、血糖(Glu)、尿素氮(BUN),以及分离前、后 1 d 内的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMPH)等。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。

**1.2 试剂** 血平板、微生物培养基(MH 平板)均购自梅里埃(上海)生物制品有限公司;MEM 和 IPM 药敏纸片(10 μg/片)均购自英国 Oxoid 公司;MEM 和 IPM 干粉均购自美国 Apexbio 公司。采用标准菌株 CHPA ATCC27853 进行质量控制,标准菌株由国家卫生健康委员会临床检验中心提供。

## 1.3 方法

**1.3.1 K-B 纸片扩散法** 所有操作均按照《临床检验操作规程》第 4 版<sup>[7]</sup>进行。药敏试验结果参照美国临床和实验室标准协会指南(CLSI)2020 年版标准判定。结果判读时观察抑菌圈内是否有菌落生长,根据生长情况将菌株分为 3 类:(1)HR 为抑菌圈内有细菌生长;(2)非 HR 为抑菌圈内无细菌生长;(3)完全耐药为没有抑菌圈。

**1.3.2 群体谱分析(PAP)实验** PAP 实验是确认 HR 表型的金标准<sup>[5]</sup>。配制 0.25~32 μg/mL 共 8 个质量浓度梯度且含抗菌药物的 MH 平板。菌株复苏后接种于血平板 37 °C 培养 16~18 h 后,挑取单个菌落接种于 MH 肉汤,37 °C 培养过夜以增菌,取 50 μL 菌液均匀涂布于配置好抗菌药物的平板上,37 °C 培养 24 h 后进行菌落计数。对照菌株由国家卫生健康委员会临床检验中心提供,为非 HR 的 CHPA ATCC27853 和完全耐药的 p2020(本实验室分离的菌株)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CHPA 检出情况

**2.1.1 K-B 法初筛** 139 株临床分离的 Pae 中初筛结果提示存在碳青霉烯 HR,主要表现为碳青霉烯类药物药敏试验纸片的抑菌圈内出现了分散菌落。见图 1。

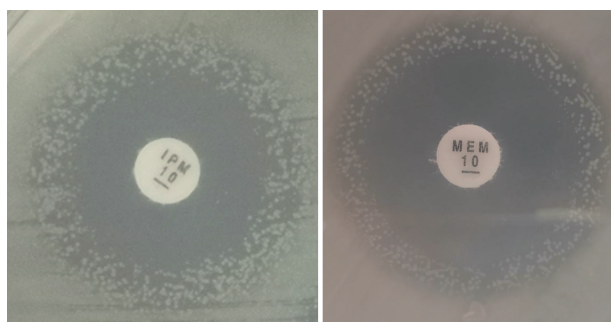


图 1 分离株对碳青霉烯 HR 的现象(K-B 法)

**2.1.2 确证试验** 使用 PAP 对初筛 HR 阳性的标本进行确证试验。HR 菌株的 PAP 曲线随抗菌药物浓度升高而降低,并在抗菌药物浓度高于最低抑菌浓度的平板上仍可生长。非 HR 的 CHPA ATCC27853 表现为在最低抑菌浓度附近菌落数急剧下降至无菌生长。经 PAP 确认,139 株临床分离株中有 61 株为 CHPA 菌株,HR 率为 43.88%。其中对 IPM-HR 检出 29 株,HR 率为 20.86%;MEM-HR 检出 19 株,HR 率为 13.67%。同时对 MEM 和 IPM 均表现为 HR 的 CHPA 有 13 株,占 9.35%。见表 1、图 2。

**2.2 3 种分离株的临床特征情况比较** 将确证试验中的 3 种分离株分别进行比较,将只对 IPM 产生 HR、对 MEM 和 IPM 均产生 HR 的菌株作为 IPM-

HR 分离株(42 株),其余作为 IPM-非 HR 分离株(97 株)。将只对 MEM 产生 HR、对 MEM 和 IPM 均产生 HR 的菌株作为 MEM-HR 分离株(32 株),其余作为 MEM-非 HR 分离株(107 株)。将对 IPM 和(或)MEM 产生 HR 的菌株作为 CHPA-HR 分离株(61 株),其余对两种药物都不产生 HR 的作为 CHPA-非 HR 分离株(78 株)。与 IPM-非 HR 比较,IPM-HR 男性、老年、侵入治疗手段、多次感染比例及 CO<sub>2</sub>CP 测量值均更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 MEM-非 HR 比较,MEM-HR 侵入治疗手段、多次感染比例均更高,WBC、BUN、Cr 测量值均更低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 CHPA-非 HR 比较,CHPA-HR 男性、侵入治疗手段、多次感染比例及 CO<sub>2</sub>CP 测量值均更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 CHPA 检出结果[n(%),n=139]

项目	检出 CHPA 菌株	HR
IPM	29(47.54)	29(20.86)
MEM	19(31.15)	19(13.67)
IPM+MEM	13(21.31)	13(9.35)
合计	61(100.00)	61(43.88)

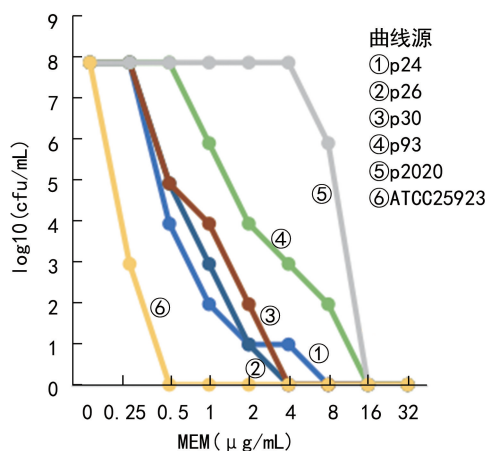
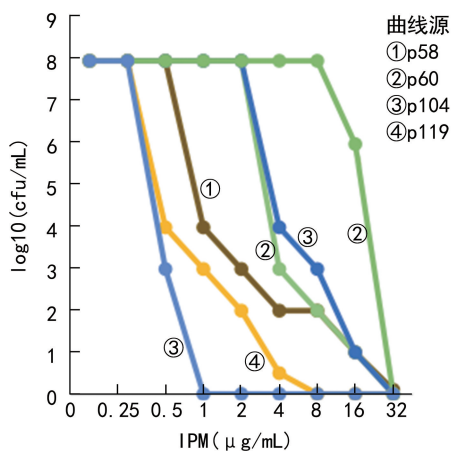


图 2 分离株对碳青霉烯 HR 的 PAP 分析

表 2 3 种分离株的临床特征情况比较[n(%), $\bar{x} \pm s$ ]

指标	IPM				MEM				CHPA			
	非 HR (n=97)	HR (n=42)	$\chi^2/t$	P	非 HR (n=107)	HR (n=32)	$\chi^2/t$	P	非 HR (n=78)	HR (n=61)	$\chi^2/t$	P
侵入治疗手段	68(70.10)	38(90.48)	7.830	0.005	72(67.29)	32(100.00)	13.99	<0.001	47(60.26)	57(93.44)	20.01	<0.001
科室			4.433	0.218			2.383	0.497			2.701	0.440
重症医学	26(26.80)	18(42.86)			36(33.64)	8(25.00)			21(26.92)	23(37.70)		
肿瘤	8(8.25)	2(4.76)			6(5.61)	4(12.50)			6(7.69)	4(6.56)		
外科	24(24.74)	6(14.28)			24(22.43)	6(18.75)			20(25.64)	10(16.39)		
内科	39(40.21)	16(38.10)			41(38.32)	14(43.75)			31(39.74)	24(39.34)		

续表 2 3 种分离株的临床特征情况比较[n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

指标	IPM				MEM				CHPA			
	非 HR (n=97)	HR (n=42)	$\chi^2/t$	P	非 HR (n=107)	HR (n=32)	$\chi^2/t$	P	非 HR (n=78)	HR (n=61)	$\chi^2/t$	P
老年	56(57.73)	33(78.57)	5.526	0.019	69(64.49)	20(62.50)	0.042	0.837	47(60.25)	42(68.85)	1.098	0.295
男性	58(59.79)	41(97.62)	20.46	<0.001	75(70.10)	24(75.00)	0.289	0.591	47(60.25)	52(85.25)	10.429	0.001
多次感染	35(36.08)	38(90.48)	34.775	<0.001	48(44.86)	25(78.13)	10.931	0.001	22(28.20)	51(83.61)	42.132	<0.001
WBC( $\times 10^9/L$ )	11.13 $\pm$ 8.16	9.33 $\pm$ 4.15	1.722	0.087	11.12 $\pm$ 7.88	8.84 $\pm$ 3.92	2.211	0.029	11.45 $\pm$ 8.87	9.50 $\pm$ 4.08	1.726	0.087
NEUT( $\times 10^9/L$ )	8.19 $\pm$ 4.64	7.22 $\pm$ 3.90	1.191	0.236	8.24 $\pm$ 4.62	6.75 $\pm$ 3.58	1.673	0.097	8.30 $\pm$ 4.85	7.39 $\pm$ 3.83	1.201	0.232
LYMPH( $\times 10^9/L$ )	1.33 $\pm$ 0.76	1.12 $\pm$ 0.63	1.701	0.092	1.25 $\pm$ 0.73	1.34 $\pm$ 0.73	-0.645	0.520	1.34 $\pm$ 0.78	1.18 $\pm$ 0.65	1.244	0.216
CO <sub>2</sub> CP(mmol/L)	23.80 $\pm$ 4.86	26.97 $\pm$ 5.20	-3.457	0.001	24.55 $\pm$ 5.52	25.45 $\pm$ 3.72	-1.068	0.289	23.52 $\pm$ 5.06	26.34 $\pm$ 4.89	-3.301	0.001
BUN(mmol/L)	7.84 $\pm$ 5.68	8.08 $\pm$ 7.06	-0.213	0.832	8.44 $\pm$ 6.57	6.18 $\pm$ 3.76	2.459	0.016	7.95 $\pm$ 5.97	7.87 $\pm$ 6.32	0.072	0.943
K(mmol/L)	3.78 $\pm$ 0.53	3.85 $\pm$ 0.53	-0.732	0.466	3.81 $\pm$ 0.55	3.78 $\pm$ 0.46	0.211	0.833	3.76 $\pm$ 0.54	3.85 $\pm$ 0.51	-0.982	0.328
Na(mmol/L)	138.55 $\pm$ 6.69	138.23 $\pm$ 4.80	0.280	0.780	138.12 $\pm$ 6.02	139.56 $\pm$ 6.61	-1.154	0.250	138.26 $\pm$ 6.46	138.70 $\pm$ 5.81	-0.418	0.677
Cl(mmol/L)	100.10 $\pm$ 6.51	99.66 $\pm$ 6.41	0.366	0.715	99.38 $\pm$ 5.78	101.93 $\pm$ 8.16	-1.975	0.050	99.56 $\pm$ 5.71	100.49 $\pm$ 7.33	-0.842	0.401
Ca(mmol/L)	2.15 $\pm$ 0.17	2.13 $\pm$ 0.18	0.436	0.663	2.13 $\pm$ 0.17	2.16 $\pm$ 0.18	-0.790	0.431	2.14 $\pm$ 0.17	2.14 $\pm$ 0.18	0.262	0.794
Glu(mmol/L)	7.43 $\pm$ 4.33	6.63 $\pm$ 1.87	1.147	0.254	7.32 $\pm$ 4.13	6.73 $\pm$ 2.18	0.780	0.437	7.58 $\pm$ 4.69	6.68 $\pm$ 2.01	1.516	0.132
Cr( $\mu$ mol/L)	108.45 $\pm$ 135.58	105.31 $\pm$ 111.50	0.132	0.895	118.70 $\pm$ 143.00	70.04 $\pm$ 39.66	3.139	0.002	115.56 $\pm$ 148.72	97.18 $\pm$ 96.60	0.837	0.404

**2.3 多因素 Logistic 回归分析** 将上述表 2 中差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析患者感染 CHPA 菌株的危险因素。因变量为分离株的 HR 情况,自变量为侵入治疗手段、多次感染、老年、男性、WBC、CO<sub>2</sub>CP、BUN、Cr。其中,WBC、CO<sub>2</sub>CP、BUN、Cr 以实际测量值赋值,其余变量赋值见表 3。多因素 Logistic 回归分析结果显示,侵入治疗手段( $OR = 5.165, 95\% CI: 1.158 \sim 23.033, P = 0.031$ )、多次感染( $OR = 13.203, 95\% CI: 3.698 \sim 47.136, P < 0.001$ )、老年( $OR = 3.258, 95\% CI: 1.054 \sim 10.076, P = 0.040$ )和男性( $OR = 47.793, 95\% CI: 4.406 \sim 518.371, P = 0.001$ )是 IPM-HR 感染的独立危险因素;而 WBC 升高( $OR = 0.848, 95\% CI: 0.740 \sim 0.973, P = 0.018$ )是 IPM-HR 感染的保护因素。多次感染( $OR = 3.582, 95\% CI: 1.284 \sim 9.999, P = 0.015$ )是 MEM-HR 感染的独立危险因素。侵入治疗手段( $OR = 16.046, 95\% CI: 4.231 \sim 60.853, P < 0.001$ )、多次感染( $OR = 14.700, 95\% CI: 5.279 \sim 40.938, P < 0.001$ )和男性( $OR = 3.312, 95\% CI: 1.074 \sim 10.215, P = 0.037$ )是 CHPA 感染的独立危险因素;而 WBC 升高( $OR = 0.891, 95\% CI: 0.798 \sim 0.995, P = 0.041$ )是 CHPA 感染的保护因素。

表 3 变量赋值

变量	赋值
HR 情况	是=1,非=0
侵入性治疗手段	有=1,无=0

续表 3 变量赋值

变量	赋值
多次感染	有=1,无=0
老年	$\geq 60 = 1, < 60 = 0$
男性	男性=1,女性=0

### 3 讨论

有研究表明,HR 发生率涉及杀菌类抗生素,包括  $\beta$ -内酰胺类、糖肽类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类和作用于厌氧菌的硝基咪唑类抗生素,且对革兰阳性菌的 HR 相对多见,对于革兰阴性菌 HR 的文献报道多集中在 Pae、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌等临床常见致病菌<sup>[8-9]</sup>。HR 中更具耐药性的亚群在无抗生素培养基中连续传 5~10 代后,一部分可恢复到母菌的耐药水平且同时保留 HR 的特性,而其他亚群则保持其高水平的抗性<sup>[10]</sup>。这些亚群难以被传统微生物药敏试验检出,可能对细菌耐药检测产生很大影响,甚至影响患者预后。因此需要了解细菌 HR 的现状。研究 CHPA 的流行情况、感染的危险因素及临床意义对耐药性监测和评估患者的预后至关重要。

本研究经 PAP 确认,139 株临床分离株中 61 株为 CHPA 菌株,HR 率为 43.88%。据文献报道,无菌体液标本中 CHPA 分离株在中国西南部的检出率可达 80%以上,而广东地区则在 30%左右<sup>[11]</sup>。此外,本研究观察到具有 IPM-HR 的 CHPA 分离株比 MEM-HR 更常见,这与其他地区的文献报道结果不一致,可能与不同地区使用碳青霉烯治疗严重感染的

用药习惯不同及碳青霉烯类药物处方增加造成的选择压力有关。

本研究大部分 CHPA 主要来源于重症医学科,可能是这些病区的患者基本都接受了侵入性治疗并有留置管,而 CHPA 则是引起导管相关性细菌感染最主要的细菌之一<sup>[12]</sup>。侵入治疗手段( $OR = 16.046$ ,  $95\%CI: 4.231 \sim 60.853$ ,  $P < 0.001$ )是 CHPA 感染的独立危险因素,也是 CHPA 发生的主要危险因素。侵入性操作对患者造成不同程度的损伤,人体的正常屏障受到破坏,长期置管使得 CHPA 更容易感染这部分患者。有创性操作的插管内壁上可检出生物膜,而 CHPA 极易形成生物膜<sup>[13]</sup>。生物膜的特性表现出协同效应,延缓了抗菌剂的渗透,降低了微生物的生长速率,促进菌株中具有不同水平耐药性亚群的出现<sup>[14]</sup>。另有研究表明,CHPA 中分离的耐药亚群比非 CHPA 菌株更容易形成生物膜,在 CHPA 的耐药机制中,生物膜的形成与 CHPA 的发生具有相辅相成、互相促进的作用<sup>[4]</sup>。而 CHPA 来源的标本类型主要为痰,与呼吸机的应用相关。有学者指出,少数 CHPA 同时存在对多种抗生素 HR 的现象<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,与 MEM-非 HR 比较, MEM-HR 侵入治疗手段、多次感染比例均更高, WBC、BUN、Cr 测量值均更低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 CHPA-非 HR 比较, CHPA-HR 男性、侵入治疗手段、多次感染比例均更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。可能与患者患有慢性基础疾病相关,患有多种基础疾病的患者基础情况较差、多数处于昏迷状态或病情较重,使得这部分患者容易感染 HR 菌。

综上所述,本院无菌体液分离的 Pae 中存在 CHPA 的情况。有学者指出,碳青霉烯类药物消耗的增加与碳青霉烯 HR 菌株的生长呈正相关,常规推荐剂量的抗生素对 HR 细菌引发的感染并非最佳治疗方案,若这些细菌长期处在抗生素的压力下容易引起耐药基因的突变而发展为多重耐药菌,导致治疗失败,甚至感染复发<sup>[14]</sup>。因此在进行药敏试验时可对易感人群补充临床常用抗菌药物的 K-B 法药敏试验,提高 CHPA 检出率;在治疗过程中应合理使用抗生素,且避免长期使用一种抗生素,且尽量联合用药,利用协同效应达到疗效,减少侵入性操作的次数、缩短置管时间等,进一步防控 CHPA 的感染和传播。

## 参考文献

[1] PONT S, JANET-MAITRE M, FAUDRY E, et al. Mo-

lecular mechanisms involved in pseudomonas aeruginosa bacteremia[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1386: 325-345.

- [2] 何宇婷, 黄彬. 耐碳青霉烯铜绿假单胞菌耐药性的基因学研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(3): 206-210.
- [3] ZAKHOUR J, SHARARA S L, HINDY J R, et al. Antimicrobial treatment of Pseudomonas aeruginosa severe sepsis[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10): 1432.
- [4] HE J, JIA X, YANG S, et al. Heteroresistance to carbapenems in invasive Pseudomonas aeruginosa infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 413-421.
- [5] EL-HALFAWY O M, VALVANO M A. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(1): 191-207.
- [6] LU Y, LIU Y, ZHOU C, et al. Quorum sensing regulates heteroresistance in Pseudomonas aeruginosa [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1017707.
- [7] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] ZHANG F, LI Q, BAI J, et al. Heteroresistance to amikacin in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 682239.
- [9] CHOBY J E, OZTURK T, SATOLA S W, et al. Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(5): 597-598.
- [10] EZADI F, JAMALI A, HEIDARI A, et al. Heteroresistance to colistin in oxacillinase-producing carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates from Gorgan, Northern Iran [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 21: 380-385.
- [11] 马幸延, 李虹霖, 鲁洋, 等. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素异质性耐药的临床特征与危险因素分析[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(4): 398-403.
- [12] 吴柯柯, 周炜, 杨英姿, 等. ICU 病房多种导管相关细菌感染的危险因素分析及对策[J]. 实用预防医学, 2018, 25(11): 1367-1369.
- [13] SKARIYACHAN S, SRIDHAR V S, PACKIRISAMY S, et al. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa and approaches for treatment and biofilm dispersal[J]. Folia Microbiol (Praha), 2018, 63(4): 413-432.
- [14] 刘宇阳, 陈茶, 黄彬. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素异质性耐药的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(8): 763-768.

(收稿日期: 2023-03-06 修回日期: 2023-07-02)