

• 论 著 •

重症患者合并感染鲍曼不动杆菌的危险因素及预后分析*

叶饶蓓¹, 张盼¹, 任健², 王红霞², 秦星宇¹, 孙浩南¹, 徐淑涵¹, 张瑞琴^{2△}

1. 山西医科大学药学院, 山西太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院药学部, 山西太原 030000

摘要:目的 分析重症患者感染鲍曼不动杆菌(AB)及耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的危险因素。方法 收集 2022 年 1 月至 2023 年 6 月山西医科大学第二医院入住重症监护病房(ICU)患者的相关资料, 根据是否感染 AB 分为观察组和对照组(各 98 例), 观察组进一步分为碳青霉烯类抗菌药物敏感鲍曼不动杆菌(CS-AB)组(72 例)和 CRAB 组(26 例)。采用 Mann-Whitney *U* 检验及 χ^2 检验等单因素和多因素 Logistic 回归分析重症患者感染 AB 及 CRAB 的危险因素, Kaplan Meier 生存分析其预后结果。结果 易感 AB 的独立危险因素有 ICU 入住时间长、碳青霉烯类药物用药史及急性生理学和慢性健康状况评价系统 II (APACHE II) 高评分($P < 0.05$)。易感 CRAB 的独立危险因素包含有创通气和手术不及时($P < 0.01$)。CRAB 感染、新型冠状病毒感染和休克是重症患者死亡的危险因素; 有创通气、留置引流管及手术的重症患者死亡风险较低($P < 0.05$)。结论 ICU 入住时间长、APACHE II 评分高、碳青霉烯类药物用药史和有创通气增加重症患者感染 AB 和 CRAB 的风险, 有创通气、留置引流管及尽早手术可以降低感染 AB 重症患者的死亡风险。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 医院感染; 重症监护病房; 碳青霉烯类抗菌药物耐药; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.005

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2025)10-1173-08

文献标志码: A

Risk factor and prognosis of critically ill patients infected with *Acinetobacter baumannii**

YE Naobei¹, ZHANG Pan¹, REN Jian², WANG Hongxia², QIN Xingyu¹,

SUN Haonan¹, XU Shuhan¹, ZHANG Ruiqin^{2△}

1. College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Pharmacy, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors of critically ill patients infected with *Acinetobacter baumannii* (AB) and carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB). **Methods** From January 2022 to June 2023, the data of Intensive Care Unit (ICU) patients admitted to Second Hospital of Shanxi Medical University in Shanxi Province were collected. According to whether they were infected with AB, the patients were divided into an observation group and a control group (98 cases each). The observation group was further divided into a carbapenem sensitive *Acinetobacter baumannii* (CSAB) group (72 cases) and a CRAB group (26 cases). Mann-Whitney *U* test, chi-square test and other univariate and multivariate binary Logistic regression were used to analyze the risk factors of AB and CRAB infection for critically ill patients. The prognosis was analyzed by Kaplan Meier survival analysis. **Results** Long stay in ICU, previous use of carbapenem drugs and high Acute Physiology and Health Evaluation (APACHE II) score were independent risk factors for AB susceptibility ($P < 0.05$), while the independent risk factors for CRAB susceptibility were invasive ventilation and delayed surgery ($P < 0.01$). In addition, CRAB infection, COVID-19 and shock was risk factors for death in critically ill patients, and invasive ventilation, indwelling drainage tube and operation could reduce the risk of death in critically ill patients ($P < 0.05$). **Conclusion** ICU stay time, APACHE II score, previous use of carbapenem drugs and invasive ventilation increase the risk of AB and CRAB infection in critically ill patients. Invasive ventilation, indwelling drainage and early surgery could reduce the risk of death from AB and CRAB infection in critically ill patients.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; nosocomial infection; intensive care unit; carbapenem resistance; risk factors

* 基金项目: 山西医科大学第二医院科研青年基金(202302-2); 山西省卫生健康委员会科研课题计划项目(2023106); 山西省基础研究计划项目(202203021221272)。

作者简介: 叶饶蓓, 女, 硕士研究生在读, 主要从事研究抗感染、临床药学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: zhangruiqin5539@163.com。

鲍曼不动杆菌(AB)是一种非发酵革兰阴性杆菌,是机会致病菌。其生存能力强、传播性广、检出率高,是院内感染的重要致病菌之一。尤其重症监护病房(ICU),患者病情严重,身体抵抗力弱,营养状态差,机体恢复能力差,常使用广谱抗菌药物和糖皮质激素等药物进行治疗,AB 感染率高且对多种药物产生耐药性,导致多药耐药鲍曼不动杆菌(MRAB)频繁产生^[1]。其中,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)在临床危害较大且治疗 CRAB 可供选择的治疗药物较少^[2],会造成患者加重病情、延长住院时间、增加住院费用、增加死亡风险等后果^[3]。全国细菌耐药检测网(<https://www.carss.cn/>)也显示,CRAB 在全国各医院 ICU 中检出率较其他科室更高,2022 年高达 77.8%。有研究认为由于药物滥用、误用,手部卫生不规范、防控意识不到位等原因也导致 CRAB 频繁出现^[4]。CRAB 感染 30 d 的全因病死率分别达到 24.0%(中国),1.0%(澳大利亚-新加坡)和 49.0%(南美洲)^[5]。因其治疗困难、传播广泛和预后不良,已被世界卫生组织列为开发新药的高度优先病原体^[6]。因此,控制 AB 感染在 ICU 的流行和避免患者感染后造成病情恶化非常关键。

在新型冠状病毒感染(COVID-19)期间,为了抑制异常激活细胞因子和发热、流涕等症状而预防应用糖皮质激素和抗菌药物,造成 ICU 患者继发性感染高度耐药菌的可能性大^[7-8]。为了更好地控制 AB 在院内传播,本研究评估了 2022 年 1 月至 2023 年 6 月山西医科大学第二医院 ICU 中 AB 及 CRAB 的易感因素和其预后情况,为进一步预防重症患者感染 AB 及 CRAB 提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 1 月至 2023 年 6 月在山西医科大学第二医院入住 ICU 患者的相关资料,根据纳入排除标准将在诊疗过程中未感染 AB 与感染 AB 的患者分别纳入对照组和观察组,各 98 例。根据 AB 是否对碳青霉烯类抗菌药物敏感,将观察组的患者进一步分为 CRAB 组(26 例)和碳青霉烯类抗菌药物敏感鲍曼不动杆菌组(CSAB 组,72 例);另观察组中幸存者 86 例,死亡病例 12 例。AB 医院感染遵照《医院感染诊断标准(试行)》^[9]及美国疾病控制中心(CDC)^[10]的相关标准。病原菌诊断依据细菌学的涂片镜检、培养和药敏测定、标本合格且 AB 阳性,结合患者临床感染症状及感染相关检查检验指标进行判断。该研究得到山西医科大学第二医院伦理研究委员会的批准(批号:[2024]YX 第 208 号)。

1.2 资料收集 回顾性分析研究上述患者的基本信息和临床数据,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、吸烟饮酒史、既往史、住院时间、急性生理学和慢性健康状况评价系统 II (APACHE II)评分、营养给予情况、手术情况、侵入性操作、入院方式、实验室检验、标本

种类、标本来源、感染 AB 的时间、是否输注血细胞、感染前的情况(ICU 入住时间、感染其他致病菌、使用抗菌药物、使用糖皮质激素、免疫抑制剂、化疗药物、是否呈新型冠状病毒检测阳性)、临床结局等。

1.3 纳入排除标准 纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)入住 ICU≥48 h;(3)患者首次入住 ICU;(4)入住 ICU 期间可疑感染且送检微生物标本的;(5)同一部位的样品重复进行微生物试验,则以第一个分离物为准。排除标准:(1)人口统计学或临床信息缺失;(2)微生物实验室鉴定菌株为不动杆菌复合菌;(3)微生物实验室记录中怀疑送检样本被污染的;(4)检出 AB 但存在 AB 定植的;(5)检出 AB 但检出时间<48 h ICU 入住时间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并通过独立样本 *t* 检验;呈正态分布且方差齐的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示并通过 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析,计数资料采用例数或百分率表示。使用单因素回归分析确定了患者感染 AB 的危险因素, $P<0.05$ 的因素可以考虑为易感因素。将单因素回归分析中 $P<0.1$ 的变量均采用逐步输入法纳入多因素 Logistic 回归分析。采用 Kaplan-Meier 生存分析(Log rank 检验)进行预后分析。设统计检验标准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和对照组人口统计学基本特征、单因素和多因素 Logistic 分析结果 在所有被纳入分析的患者中,男性患者有 144 例,占 75.4%。将观察组和对照组患者之间在性别、年龄、BMI、吸烟饮酒史以及合并症等基本情况进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。住院和 ICU 入住时间、APACHE II 评分、合并肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和纹带棒状杆菌、碳青霉烯类药物用药史、2 种及以上抗菌药物用药史和糖皮质激素用药史、有侵入性操作、外伤、有胃肠外营养和被诊断为肺炎、休克是重症患者感染 AB 的危险因素。其独立危险因素有 ICU 入住时长、碳青霉烯类药物用药史和 APACHE II 评分($P<0.05$)。其中,碳青霉烯类药物用药史的重症患者感染 AB 的风险是未使用的 3.581 倍。见表 1。

2.2 感染 CRAB 和 CSAB 组患者人口统计学基本特征、单因素和多因素 Logistic 分析结果 CRAB 组和 CSAB 组患者在临床基本情况(如性别、年龄、BMI、吸烟饮酒史、基础疾病等)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。感染 AB 的途径分别有呼吸道(91.8%)、血液(3.1%)、尿道(1.0%)等。结果显示,重症患者感染 CRAB 的危险因素有碳青霉烯类药物用药史(45.8%)和有创通气(94.5%)、COVID-19(36.1%)、休克(38.9%)、低蛋白血症(66.7%)及 APACHE II

评分。其独立危险因素是有创通气和手术($P < 0.05$),患者行有创通气感染 CRAB 比 CSAB 感染的风险高 16.335 倍。见表 2。

2.3 感染 AB 患者导致死亡的危险因素分析及临床预后分析 表 3 可以看出,感染 CRAB 是造成死亡的危险因素,这与上述生存分析结果一致。另外近期做过手术的、有创通气、留置引流管及患 COVID-19、休

克也是感染 AB 患者死亡的危险因素。结局分析(图 1A)结果显示观察组有 12 例死亡患者,且均为感染了 CRAB(12.2%)的患者。而对照组仅有 6 例死亡患者(6.5%)。生存分析也发现,观察组和对照组存活率均 $>70.0\%$,感染 CRAB 为重症患者的死亡危险因素($P < 0.05$),见图 1B。

表 1 患者的基本人口学特征及与 AB 感染的单因素和多因素 Logistic 分析[$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

变量	对照组	观察组	单因素分析	多因素分析	
			<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
男性	68.00(73.10)	76.00(77.60)	0.477	—	—
年龄(岁)	68.00(52.00~77.00)	66.00(54.00~80.00)	0.821	—	—
BMI(kg/m ²)	22.72(20.42~24.80)	23.88(20.81~26.23)	0.138	—	—
吸烟	27.00(29.00)	36.00(36.70)	0.258	—	—
饮酒	17.00(18.30)	28.00(28.60)	0.094	—	—
合并症					
糖尿病	19.00(20.40)	28.00(28.60)	0.192	—	—
高血压	32.00(34.40)	39.00(39.80)	0.441	—	—
心血管疾病	16.00(17.20)	16.00(16.30)	0.871	—	—
慢性肾疾病	4.00(4.30)	2(2.00)	0.435	—	—
肿瘤	10.00(10.80)	17.00(12.20)	0.191	—	—
住院时间(d)	14.00(9.00~21.00)	23.00(17.00~35.00)	<0.001	0.983(0.941~1.027)	0.437
入住 ICU 时间(h)	146.50(86.25~227.25)	401.88(252.00~639.50)	<0.001	1.005(1.001~1.008)	0.005
合并其他病原菌感染					
肺炎克雷伯菌	6.00(6.50)	24.00(24.50)	0.001	1.230(0.336~4.508)	0.754
大肠杆菌	6.00(6.50)	4(4.10)	0.529		
铜绿假单胞菌	6.00(6.50)	28(28.60)	<0.001	2.132(0.593~7.666)	0.246
金黄色葡萄球菌	4.00(4.30)	9(9.20)	0.181		
纹带棒状杆菌	10.00(10.80)	26(26.50)	0.005	2.128(0.664~6.817)	0.204
屎肠球菌	3.00(3.20)	11(11.20)	0.050	1.091(0.150~7.925)	0.932
其他细菌	16.00(17.20)	38(38.80)	0.001	1.903(0.605~5.990)	0.271
碳青霉烯类用药史	16.00(17.20)	40(40.80)	<0.001	3.581(1.304~9.386)	0.013
≥ 2 种抗菌药物用药史	37.00(39.80)	60(61.20)	0.003	0.515(0.199~1.336)	0.172
糖皮质激素	31.00(33.30)	51.00(52.00)	0.009	1.454(0.561~3.768)	0.440
免疫抑制剂	0.00(0.00)	3.00(3.10)	0.247	—	—
手术	41.00(44.10)	39(39.80)	0.548	—	—
手术时长(h)	3.50(2.00~4.00)	3.00(2.00~5.75)	0.533	—	—
侵入性操作					
有创通气	49.00(52.70)	87.00(88.80)	<0.001	2.382(0.804~7.058)	0.117
尿管	81.00(87.10)	97.00(99.00)	0.001	53.798(0.003~84.912)	0.419
中心静脉管	48.00(51.60)	76.00(77.60)	<0.001	0.736(0.244~2.219)	0.586
动脉置管	43.00(46.20)	74.00(75.50)	<0.001	2.278(0.774~6.706)	0.135
鼻胃管	65.00(69.90)	87.00(88.00)	0.001	1.216(0.296~5.003)	0.786
引流管	41.00(44.10)	58.00(59.20)	0.037	0.839(0.318~2.213)	0.722
血液透析	6.00(6.50)	17.00(17.30)	0.021	0.719(0.173~2.994)	0.650
输血	20.00(21.50)	34.00(34.70)	0.045	1.034(0.394~2.711)	0.946
创伤	33.00(35.50)	49.00(50.00)	0.043	1.892(0.574~6.239)	0.295

续表 1 患者的基本人口学特征及与 AB 感染的单因素和多因素 Logistic 分析[$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

变量	对照组	观察组	单因素分析	多因素分析	
			P	$OR(95\%CI)$	P
APACHE II 评分	19.00(14.00~28.00)	28.00(28.00~36.00)	<0.001	1.078(1.029~1.130)	0.002
营养给予方式					
肠内营养	46.00(49.5)	39(39.80)	0.274	—	—
肠外营养	20.00(21.5)	9.00(9.20)	0.018	0.526(0.126~2.194)	0.378
肠内外营养	27.00(29.00)	50.00(51.00)	0.002	0.848(0.323~2.225)	0.737
诊断					
COVID-19	25.00(26.90)	29.00(29.60)	0.678	—	—
肺炎	41.00(44.10)	63(64.30)	0.005	1.420(0.544~3.706)	0.474
休克	12.00(12.90)	32(32.70)	0.001	1.001(0.334~3.006)	0.998
骨折	29.00(31.20)	30(30.60)	0.932	—	—
低蛋白血症	54(58.1)	56(57.10)	0.897	—	—

注：—表示无数据。

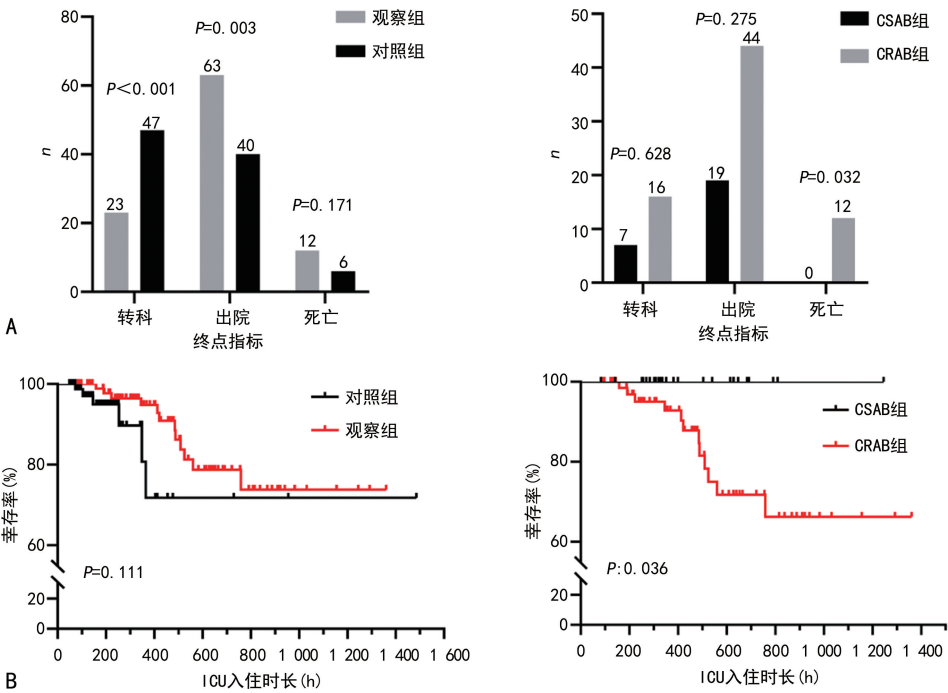
表 2 CSAB 组和 CRAB 的人口统计学基本特征、单因素和多因素 Logistic 分析结果[$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

变量	CSAB 组	CRAB 组	单因素分析	多因素分析	
			P	$OR(95\%CI)$	P
男性	22.00(84.70)	54.00(75.00)	0.314	—	—
年龄(岁)	60.00(53.00~72.00)	67.50(56.00~80.50)	0.279	—	—
BMI(kg/m ²)	24.36(21.34~25.39)	23.67(20.64~26.86)	0.878	—	—
吸烟	11.00(42.30)	25.00(34.70)	0.492	—	—
饮酒	8.00(30.80)	20.00(27.80)	0.807	—	—
合并症					
心脏病	3.00(11.50)	13.00(18.10)	0.441	—	—
糖尿病	6.00(23.10)	22.00(30.60)	0.469	—	—
高血压	7.00(26.90)	32.00(44.40)	0.118	—	—
肿瘤	5.00(19.20)	11.00(15.30)	0.640	—	—
入院时长(d)	23.00(17.00~36.00)	23.00(16.50~35.00)	0.901	—	—
入住 ICU 时长(h)	366.25(93.02~628.75)	416.87(219.87~639.62)	0.693	—	—
感染前入院时长(d)	6.50(5.00~9.00)	8.00(4.50~12.50)	0.192	—	—
感染前入住 IUC 时长(h)	8.00(6.00~13.00)	7.50(5.50~17.50)	0.127	—	—
合并其他病原菌	22.00(84.60)	61.00(84.70)	0.990	—	—
碳青霉烯类药物用药史	7.00(26.90)	31.00(45.80)	0.019	2.573(0.637~10.382)	0.184
≥2 种抗菌药物用药史	8.00(30.80)	32.00(44.40)	0.224	—	—
手术	18.00(69.20)	21.00(29.20)	<0.001	0.054(0.009~0.337)	0.002
手术时长(h)	2.75(2.00~5.00)	3.00(2.00~6.00)	0.470	—	—
侵入性操作					
有创通气	19.00(73.00)	68.00(94.50)	0.026	17.340(2.452~122.53)	0.004
尿管	26.00(100.00)	71.00(98.60)	0.546	—	—
中心静脉管	20.00(76.90)	56.00(77.80)	0.929	—	—
动脉置管	19.00(73.10)	55.00(76.40)	0.736	—	—
鼻胃管	22.00(84.60)	65.00(90.30)	0.433	—	—
引流管	18.00(69.20)	40.00(55.60)	0.224	—	—
血液透析	4.00(15.40)	13.00(18.10)	0.758	—	—

续表 2 CSAB 组和 CRAB 的人口统计学基本特征、单因素和多因素 Logistic 分析结果[$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

变量	CSAB 组	CRAB 组	单因素分析	多因素分析	
			<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
输血	19.00(73.10)	30.00(41.70)	0.152	—	—
创伤	12.00(46.20)	22.00(30.60)	0.006	6.313(0.938~42.494)	0.058
APACHE II 评分	25.50(20.00~33.00)	29.00(25.00~38.00)	0.032	1.019(0.958~1.085)	0.549
营养给予方式			0.099	—	—
肠内营养	6.00(23.10)	34.00(47.20)			
肠外营养	3.00(11.50)	6.00(8.30)			
肠内外营养	17.00(65.40)	32.00(44.40)			
诊断					
COVID-19	3.00(11.50)	26.00(36.10)	0.019	1.131(0.201~6.377)	0.889
肺炎	14.00(53.80)	49.00(68.10)	0.195		
休克	4.00(15.40)	28.00(38.90)	0.028	2.620(0.565~12.152)	0.219
骨折	13.00(50.00)	17.00(23.60)	0.012	0.467(0.088~2.473)	0.370
低蛋白血症	8.00(34.60)	48(66.70)	0.002	1.034(0.516~7.250)	0.328

注：—表示无数据。



注：A 为结局分析；B 为生存分析。

图 1 结局分析和生存分析结果

表 3 感染 AB 患者导致死亡的单因素分析[$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

变量	幸存者($n=86$)	死亡病例($n=12$)	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
男性	68.00(79.10)	8.00(66.70)	—	0.335
年龄(岁)	65.50(53.00~78.25)	75.5(62.50~82.50)	—17.00~3.00	0.199
BMI(kg/m ²)	23.88(20.81~26.73)	23.76(19.74~26.06)	—2.701~2.893	0.909
吸烟	31.00(36.00)	5.00(41.70)	—	0.755
饮酒	22.00(25.60)	6.00(50.00)	—	0.079
合并症				
心脏病	12.00(14.00)	4.00(33.30)	—	0.104

续表 3 感染 AB 患者导致死亡的单因素分析[$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

变量	幸存者($n=86$)	死亡病例($n=12$)	95%CI	P
糖尿病	23.00(26.70)	5.00(41.70)	—	0.315
高血压	33.00(38.40)	6.00(50.00)	—	0.441
肿瘤	15.00(17.40)	2.00(16.70)	—	0.947
入院时长(d)	23.50(16.75~36.00)	21.00(12.50~24.00)	-1.00~13.00	0.126
入住 ICU 时长(h)	375.00(252.00~647.25)	453.25(284.00~516.87)	-140.75~161.25	0.965
碳青霉烯类耐药	60.00(69.80)	12.00(100.00)	—	0.026
≥2 种抗菌药物用药史	34.00(39.50)	6.00(50.00)	—	0.490
糖皮质激素	42.00(48.80)	9.00(75.00)	—	0.089
手术	38.00(44.20)	1.00(8.30)	—	0.017
侵入性操作				
有创通气				0.040
气管插管	49.00(57.00)	12.00(100.00)	—	
气管切开	2.00(2.30)	0.00(0.00)	—	
气管插管后切开	24.00(27.90)	0.00(0.00)	—	
尿管	85.00(98.80)	12.00(100.00)	—	0.707
中心静脉管	66.00(76.70)	10.00(83.30)	—	0.608
动脉置管	66.00(76.70)	8.00(66.70)	—	0.447
鼻胃管	75.00(87.20)	12.00(100.00)	—	0.189
引流管	56.00(65.10)	2.00(16.70)	—	0.003
血液透析	14.00(16.30)	3.00(25.00)	—	0.432
输血	45.00(52.30)	4.00(33.30)	—	0.356
创伤	33.00(38.40)	1.00(8.30)	—	0.052
APACHE II 评分	28.00(24.75~35.25)	33.50(21.25~40.75)	-9.00~6.00	0.786
诊断				
COVID-19	21.00(24.40)	8.00(66.7)	—	0.003
肺炎	55.00(64.00)	8.00(66.70)	—	0.854
休克	23.00(26.70)	9.00(75.00)	—	0.001
骨折	29.00(33.70)	1.00(8.30)	—	0.099
低蛋白血症	46.00(53.50)	10.00(83.30)	—	0.050

注：—表示无数据。

3 讨 论

COVID-19 期间,感染 AB 重症患者多数行有创通气(95.06%)、基础疾病(81.48%)、发热(58.02%)、COVID-19(46.91%)等,AB 感染率与疫情爆发前相比提高了 1.9 倍^[11]。另外,COVID-19 重症患者极易发生继发性 CRAB 感染,其耐药性部分由细菌院内克隆传播引起^[12-13],因此院内感染防控备受关注。为了指导临床预防重症患者感染 AB,本研究分析了重症患者在疫情期间感染 AB 和 CRAB 的危险因素。

本研究发现,观察组入院和 ICU 入住中位时间更长,APACHE II 评分更高,以及合并感染其他病原菌(尤其是 KPN、PAE、COS 等)的患者占比更高,这意味着患者疾病严重程度越高、合并感染其他病原菌、在 ICU 的复杂环境中时间越长,患者越容易受到 AB

的侵袭。其中 APACHE II 评分是具有预测价值的因素,随着分值升高,患者感染 AB 和 CRAB 的风险增加。曾使用糖皮质激素和碳青霉烯类抗菌药物同样会增加重症患者感染 AB 的风险,使 AB 更容易对碳青霉烯类抗菌药物产生耐药性。导致这种情况的原因可能是患者长时间用药或用药不合理导致细菌对抗菌药物产生了耐受性;而长期使用糖皮质激素会造成机体免疫系统受到抑制,抵抗力降低从而被引起感染。多数研究与本次研究结果一致^[14-16]。

本研究中大约有 30.0% 的患者诊断为 COVID-19,观察组(29.6%)与对照组(26.9%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 CSAB 组(11.5%)与 CRAB 组(36.1%)比较,差异有统计学意义($P<0.05$),即 COVID-19 仅潜在增加感染 CRAB 的风险,

而不会增加感染 AB 的风险。其他研究仅研究 MRAB 或 CRAB 对 COVID-19 重症患者影响^[17-18]。另外,对于本院 ICU 患者而言,多数患者有外伤的情况且需要监测、治疗和支持患者生命体征,所以侵入性操作是必须的,其中,研究发现有创机械通气和尽早手术是预防感染 CRAB 的关键。众所周知,临床控制感染的重点是控制或去除感染源。患者机体皮肤屏障被破坏,降低了患者对 AB 的预防能力,与 MUNIER 等研究相同^[19]。而医护人员或护工对于患者的创口无菌操作不规范、环境消毒不到位或导管留置时间过长等情况都有可能对患者感染 AB,甚至是 CRAB^[20]。

本研究结果分析和生存曲线分析暂时无法证明感染 AB 会直接导致患者病死率增加,重症患者多数由于各种原因出院或转科治疗;但 AB 感染致死的危险因素分析结果显示感染 CRAB、有创通气、休克和 COVID-19 患者死亡风险升高,重症患者可能由于以上危险因素而发生直接死亡。由于疫情、医院 ICU 环境及患者病情和机体的复杂性和多样性,不同研究角度不同,得到的结果也不尽相同。张华容等^[21]研究认为输血或使用血制品、机械通气、呼吸衰竭、降钙素原和年龄会增加感染 CRAB 患者的死亡风险;凌勇等^[22]揭示了感染性休克是血流感染患者 14 d 死亡的独立危险因素;HAFIZ 等^[23]研究得到患有 COVID-19 的患者更容易死亡;WEI 等^[24]认为 APACHE II 评分是影响 AB 菌血症 28 d 预后的独立危险因素并且与病死率相关。

本研究结果由于单中心、样本量不足、ICU 未送检样本患者有潜在的 AB 感染而未纳入研究、不能回访患者确定其转归情况等原因而可能存在偏倚,因此有待临床进一步扩大样本量进行多中心研究,并建议 ICU 增加样本送检量。

综上所述,COVID-19 期间医院 ICU 中 AB 感染发生率较高,且对碳青霉烯类抗菌药物耐药率高。重症患者感染 CRAB 可能会导致其全因死亡风险升高。因此,有住院时间和入住 ICU 时间长、APACHE II 评分高、碳青霉烯类药物用药史、COVID-19 感染等危险因素情况的患者应早期识别、及时联合干预,可减少感染 AB 的发生,改善患者预后。

参考文献

[1] AYOBAMI O, WILLRICH N, SUWONO B, et al. The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe; analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017 [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 89.
[2] VRANCIANU C O, GHEORGHE I, CZOBOR I B, et al. Antibiotic resistance profiles, molecular mechanisms and innovative treatment strategies of *acinetobacter baumannii* [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(6): 935.

[3] GU S, XIONG J, PENG S, et al. Assessment of effective antimicrobial regimens and mortality-related risk factors for bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 1(16): 2589-600.
[4] WONG S C, CHAU P H, SO S Y C, et al. Control of healthcare-associated carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* by enhancement of infection control measures [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(8): 1076.
[5] WANG M, GE L, CHEN L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* among patients from different global regions [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(2): 248-258.
[6] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318-327.
[7] TAYSI M R, YILDIRIM F, SIMSEK M, et al. Secondary infections in critical patients with COVID-19 associated ARDS in the ICU: frequency, microbiologic characteristics and risk factors [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, 33(2): 181-187.
[8] LANGFORD B J, SO M, SIMEONOVA M, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(3): e179-e191.
[9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 87(5): 81.
[10] GARNER J S, JARVIS W R, EMORI T G, et al. CDC definitions for nosocomial infections [J]. *Am J Infect Control*, 1989, 17(1): 42-43.
[11] BORAL J, GENÇ Z, PINARLIK F, et al. The association between *Acinetobacter baumannii* infections and the COVID-19 pandemic in an intensive care unit [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20808.
[12] SILVA R, ROCHA I V, DANTAS T F, et al. Emergence and spread of resistant and biofilm-forming *Acinetobacter baumannii* in critically ill COVID-19 patients [J]. *Microb Pathog*, 2024: 107078.
[13] KIRO V V, SHARMA M, SRIVASTAVA S, et al. Secondary infections in COVID-19: Antemortem and post-mortem culture study [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2024, 67(1): 51-5.
[14] XU J, XU Y, ZHENG X. Comparison of pneumonia and nonpneumonia-related *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia: a single-center retrospective study [J]. *Am J Infect Control*, 2023, 51(5): 567-573.
[15] RUSSO A, GAVARUZZI F, CECCARELLI G, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit [J]. *Infect*, 2022, 50(1): 83-92.
[16] MANTZARLIS K, MAKRIS D, ZAKYNTHINOS E. Risk factors for the first episode of (下转第 1184 页)

• 论 著 •

EZH2 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌
细胞增殖的影响及作用机制*

张 健¹, 杨 柳^{2△}, 冯 渊¹, 陈智慧¹

南充市中心医院: 1. 普外一科; 2. 呼吸内科, 四川南充 637000

摘 要: **目的** 探究 Zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对肝癌 HepG2 细胞增殖的影响。 **方法** 以实时荧光定量逆转录聚合酶链反应及蛋白质印迹法 (Western blot) 检测肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞及正常肝细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白表达水平。在肝癌 HepG2 细胞中转染 siRNA EZH2 和 siRNA 对照, 以四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 法测定肝癌 HepG2 细胞的增殖能力, Western blot 技术用于测定蛋白表达。通过对转染了 siRNA EZH2 的肝癌 HepG2 细胞施加 Wnt/ β -catenin 信号通路激活剂, 使用 MTT 法测定细胞的增殖能力。 **结果** 肝癌 HepG2、SMMC-7721、BEL-7402 细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平高于正常肝细胞 ($P < 0.05$), 且在 HepG2 细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平高于 SMMC-7721、BEL-7402 细胞 ($P < 0.05$)。siRNA EZH2 可显著抑制肝癌 HepG2 细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白水平。EZH2 表达抑制后, 肝癌 HepG2 细胞 24 h、48 h、72 h 的细胞活力均更低 ($P < 0.05$), Wnt 1 和 β -catenin 蛋白水平更低 ($P < 0.05$)。 **结论** EZH2 在肝癌 HepG2 细胞中过度表达, 敲低 EZH2 显著抑制了 HepG2 细胞的增殖能力, 并降低了 Wnt/ β -catenin 信号通路的相关蛋白水平。

关键词: Zeste 基因增强子同源物 2; Wnt/ β -catenin 信号通路; 肝癌 HepG2 细胞; 细胞增殖; siRNA

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.006 **中图法分类号:** R735.7

文章编号: 1673-4130(2025)10-1180-05 **文献标志码:** A

Effect and mechanism of EZH2 on hepatocellular carcinoma cell proliferation
by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway*

ZHANG Jian¹, YANG Liu^{2△}, FENG Yuan¹, CHEN Zhihui¹

1. First Department of General Surgery; 2. Department of Respiratory Medicine,
Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of enhancer of Zeste homolog 2 (EZH2) on hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Methods** The expression levels of mRNA and protein of EZH2 in hepatocellular carcinoma HepG2, SMMC-7721, BEL-7402 cells and normal hepatocytes were detected by real time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction and Western blot. Transfected siRNA EZH2 and siRNA control in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. siRNA EZH2 in HepG2 cells and siRNA control were transfected, MTT was used to measure the HepG2 cells' ability to proliferate. Western blot technique was used to identify the expression levels of proteins. By transfecting siRNA EZH2 in HepG2 cells and administering an activator of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, MTT assay was used to determine the proliferation ability of cells. **Results** The EZH2 mRNA and EZH2 protein levels in hepatocellular carcinoma HepG2, SMMC-7721 and BEL-7402 cells were higher than those in normal hepatocytes ($P < 0.05$), and the mRNA and protein levels of EZH2 in HepG2 cells were higher than those in SMMC-7721 and BEL-7402 cells ($P < 0.05$). siRNA EZH2 could significantly inhibit the mRNA and protein levels of EZH2 in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. After EZH2 expression inhibition, the cell viability of HepG2 cells was lower at 24, 48, 72 h ($P < 0.05$), Wnt 1 and β -catenin protein levels were lower ($P < 0.05$). **Conclusion** EZH2 is overexpressed in hepatocellular carcinoma HepG2 cells, and knock-down of EZH2 significantly inhibits the proliferative ability of HepG2 cells and decreases the levels of proteins related to the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

* 基金项目: 南充市科技项目 (22SXQT0065)。

作者简介: 张健, 男, 副主任医师, 主要从事肝胆肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yangliu1002024@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20250430.1506.008.html> (2025-05-06)