ICU长时间有创机械通气并发呼吸机相关性肺炎患者的多重耐药危险因素分析Δ

胡童童[1*]，陈泳伍[2#]，胡志成[3][1.浙江大学医学院附属第二医院歙县分院药剂科，安徽 黄山 245200；2.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药学部，合肥 230001；3.浙江大学医学院附属第二医院歙县分院重症医学科，安徽 黄山 245200]

中图分类号 R563.1；R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2025）16-2051-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.17

摘 要 目的 分析重症医学病房（ICU）行长时间有创机械通气（IMV）且并发呼吸机相关性肺炎（VAP）患者发生多重耐药菌（MDRO）感染的危险因素，为提高本地区VAP临床治疗效果提供参考。**方法** 回顾性收集2022年10月—2025年2月入住浙江大学医学院附属第二医院歙县分院（以下简称“我院”）ICU行长时间IMV且并发VAP患者的临床资料，统计其病原菌分布及耐药情况；根据患者是否发生MDRO感染，将其分为MDRO组和非MDRO组，采用单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选患者发生MDRO感染的独立危险因素。**结果** 纳入的97例患者共培养出病原菌281株，其中革兰氏阴性菌262株（93.24%）、革兰氏阳性菌9株（3.20%）、真菌10株（3.56%）。革兰氏阴性菌以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、鲍曼不动杆菌为主，前两者对亚胺培南等常用抗菌药物的耐药率较高（均不低于25%），鲍曼不动杆菌对大多数抗菌药物都有较高的耐药率；革兰氏阳性菌以金黄色葡萄球菌金黄亚种、溶血葡萄球为主，对克林霉素等多种抗菌药物耐药（耐药率均高于30%）。281株病原菌中，有121株为MDRO，有62株对碳青霉烯类药物耐药，有33株产超广谱β-内酰胺酶。血清白蛋白＜28 g/L、入住ICU时间≥14 d、使用苯二氮䓬类药物均是导致我院ICU行长时间IMV且并发VAP患者发生MDRO感染的独立危险因素（比值比分别为3.289、2.991、2.680，95%置信区间分别为1.183～9.144、1.021～8.765、1.012～7.094，P＜0.05）。**结论** 我院ICU行长时间IMV且并发VAP患者感染病原菌以革兰氏阴性菌为主，其中铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种和鲍曼不动杆菌的占比较高，耐药情况较为严峻；血清白蛋白＜28 g/L、入住ICU时间≥14 d、使用苯二氮䓬类药物是导致该类患者发生MDRO感染的独立危险因素。

关键词 有创机械通气；呼吸机相关性肺炎；多重耐药；危险因素

Analysis of risk factors for multidrug resistance in patients with ventilator-associated pneumonia complicated by prolonged invasive mechanical ventilation in the ICU

HU Tongtong[1], CHEN Yongwu[2], HU Zhicheng[3][1. Dept. of Pharmacy, Shexian Branch of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Anhui Huangshan 245200, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 3. Dept. of Critical Care Medicine, Shexian Branch of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Anhui Huangshan 245200, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To analyze the risk factors for multidrug-resistant organism (MDRO) infection in patients with prolonged invasive mechanical ventilation (IMV) complicated by ventilator-associated pneumonia (VAP) in the intensive care unit (ICU), thus providing a reference for improving the clinical effect of VAP treatment in this region. **METHODS** A retrospective analysis was performed on the clinical data of patients who were admitted to the ICU in Shexian Branch of the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine (hereinafter referred to as "our hospital") from October 2022 to February 2025, received prolonged IMV, and developed VAP. The distribution and drug resistance of pathogens were statistically analyzed. Patients were divided into the MDRO group and the non-MDRO group according to whether an MDRO infection occurred. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to screen independent risk factors for MDRO infection. **RESULTS** A total of 281 pathogenic strains were cultured from 97 patients, including 262 Gram-negative bacteria (93.24%), 9 Gram-positive bacteria (3.20%), and 10 fungi (3.56%). The main Gram-negative bacteria were *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii*. The former two showed high resistance rates (all≥25%) to common antibiotics such as imipenem, while *A. baumannii* demonstrated high resistance to most antimicrobial agents. The main Gram-positive bacteria were *Staphylococcus aureus* subspecies *aureus* and *S. haemolyticus*, which were

Δ**基金项目** 安徽省教育厅高等学校2022年度科研计划项目（No. 2022AH040184）

＊**第一作者** 副主任药师。研究方向：临床药学、医院药学。E-mail：64375689@qq.com

＃**通信作者** 副主任药师，博士研究生。研究方向：临床药学、抗感染药物的个体化治疗。E-mail：cyw725@126.com

resistant to multiple antibiotics such as clindamycin (resistance rates all＞30%). Among 281 pathogenic strains, 121 were MDRO, 62 were resistant to carbapenems, and 33 produced extended-spectrum β-lactamases. The serum albumin＜28 g/L, ICU stay≥14 days, and use of benzodiazepines were independent risk factors for MDRO infection in patients with prolonged IMV and VAP in our hospital's ICU (odds ratios were 3.289, 2.991 and 2.680, 95% confidence intervals were 1.183-9.144, 1.021-8.765, and 1.012-7.094, respectively, P＜0.05). **CONCLUSIONS** Pathogens infecting patients with prolonged IMV and VAP in the ICU are mainly Gram-negative bacteria, with *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* subspecies *pneumoniae* and *A. baumannii*, accounting for a high proportion, and the drug resistance situation is severe. Serum albumin＜28 g/L, ICU stay≥14 days, and use of benzodiazepines are independent risk factors for MDRO infection in such patients.

KEYWORDS invasive mechanical ventilation; ventilator-associated pneumonia; multidrug resistance; risk factors

有创机械通气(invasive mechanical ventilation,IMV)是一种被广泛用于重症医学病房(intensive care unit,ICU)的重要生命支持技术,其通过有创方式对患者进行正压机械通气,从而完全或部分替代患者的自主呼吸功能,可为患者原发疾病的治疗和呼吸功能的恢复争取时间[1]。临床实践显示,IMV患者存在多种危重并发症发生风险,其中呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia,VAP)是其常见并发症和重要致死原因之一[2]。因此,分析VAP患者感染病原菌的分布、耐药情况和危险因素,对提高所在地区该类患者初始抗感染治疗效果具有重要的临床意义[3]。多重耐药菌(multidrug-resistant organism,MDRO)是VAP的重要致病菌,可直接影响患者的预后。相关指南指出,MDRO感染与患者基础疾病状态、既往MDRO感染模式、抗菌药物使用史、住院时长、ICU暴露时长以及当地耐药菌的流行情况密切相关[4]。本研究以入住浙江大学医学院附属第二医院歙县分院(以下简称"我院")ICU、经长时间IMV干预且并发VAP的患者为对象,分析其感染病原菌的分布和耐药情况,并挖掘其MDRO感染相关危险因素,以期为提高本地区VAP临床治疗效果提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

利用我院医院信息系统(hospital information system,HIS)、电子病历系统,回顾性收集2022年10月—2025年2月入住我院ICU的VAP患者的临床资料。本研究方案已经我院医学伦理委员会审核通过(编号2025-015)。

患者的纳入标准包括:(1)年龄≥18岁;(2)IMV时间≥96 h;(3)确诊为VAP;(4)病原菌培养结果为阳性。其中,VAP定义为机械通气48 h后至拔管后48 h出现的肺炎,其诊断标准为胸部X线或CT检查示新出现或进展性的浸润影、实变影或磨玻璃影,且同时需满足下列2项及以上条件:发热(体温＞38 ℃)、气道有脓性分泌物、周围血白细胞计数＜4×10^9 L^{-1}或＞10×10^9 L^{-1}[5]。患者的排除标准包括:(1)高频通气者;(2)免疫缺陷者;(3)临床资料不完整者。

1.2 资料收集

首先,收集该类患者感染病原菌的分布及耐药情况。病原菌检测标本来自患者血液或下呼吸道深部痰液,其采集均遵循无菌原则,由我院检验科微生物实验室培养、鉴定。MDRO定义为对抗菌谱范围内3类或以上(每类中的1种或以上)抗菌药物不敏感(包括中介和耐药,天然耐药除外)的细菌,依据《MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议》对不同病原菌的耐药情况进行判断[6]。

随后,根据是否发生MDRO感染将患者分为MDRO组和非MDRO(non-MDRO)组,收集两组患者的性别、年龄、基础疾病、肺结构性病变、血清白蛋白水平、入住ICU时间、行IMV情况、抗菌药物使用种类及时间,以及糖皮质激素、质子泵抑制剂、肠道益生菌、苯二氮䓬类等药物的使用情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验;不符合正态分布的连续变量以$M(P_{25},P_{75})$表示,采用秩和检验;分类变量以例数、株数或率表示,采用χ^2检验或Fisher确切概率法。采用Logistic回归分析挖掘与VAP发生有关的独立危险因素。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 病原菌分布情况

本研究根据纳排标准共纳入行长时间IMV且并发VAP的患者97例,其中男性76例、女性21例,平均年龄为(72.88±13.34)岁。

97例患者共检出病原菌281株,其中革兰氏阴性菌262株(占93.24%)、革兰氏阳性菌9株(占3.20%)、真菌10株(占3.56%)。革兰氏阴性菌以铜绿假单胞菌(84株)、肺炎克雷伯菌肺炎亚种(66株)、鲍曼不动杆菌(42株)为主,革兰氏阳性菌以金黄色葡萄球菌金黄亚种(3株)和溶血葡萄球菌(2株)为主,真菌以白念珠菌(4株)为主。结果见表1。

2.2 病原菌耐药情况

2.2.1 主要病原菌的耐药情况

(1)主要革兰氏阴性菌:铜绿假单胞菌对亚胺培南、左氧氟沙星、美罗培南、替卡西林/克拉维酸的耐药率较高(均不低于25%);肺炎克雷伯菌肺炎亚种对阿莫西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、头孢吡肟、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高(均超过30%);鲍曼不动杆菌对大多数抗菌药物具有较高的耐药率,但对替加环素、米诺环素、黏菌素较为敏感。结果见表2。

表1　病原菌分布情况（n=281）

感染病原菌种类(株数)	菌种名称	感染病原菌株数	构成比/%
革兰氏阴性菌(262)	铜绿假单胞菌	84	29.89
	肺炎克雷伯菌肺炎亚种	66	23.49
	鲍曼不动杆菌	42	14.95
	嗜麦芽窄食单胞菌	21	7.47
	大肠埃希菌	14	4.98
	黏质沙雷菌黏质亚种	6	2.14
	产气肠杆菌	4	1.42
	阴沟肠杆菌阴沟亚种	5	1.78
	奇异变形杆菌	4	1.42
	产酸克雷伯菌	4	1.42
	反硝化无色杆菌	2	0.71
	鲁氏不动杆菌	2	0.71
	木糖氧化无色杆菌木糖氧化亚种	2	0.71
	洋葱伯克霍尔德菌	2	0.71
	黏金黄杆菌	1	0.36
	人苍白杆菌	1	0.36
	普通变形杆菌	1	0.36
	脑膜败血伊丽莎白金菌	1	0.36
革兰氏阳性菌(9)	金黄色葡萄球菌金黄亚种	3	1.07
	溶血葡萄球菌	2	0.71
	路邓葡萄球菌	1	0.36
	沃氏葡萄球菌	1	0.36
	粪肠球菌	1	0.36
	屎肠球菌	1	0.36
真菌(10)	白念珠菌	4	1.42
	副热带念珠菌	2	0.71
	霉菌[a]	2	0.71
	光滑念珠菌	1	0.36
	葡萄牙念珠菌	1	0.36

a：未明确具体菌种。

表2　主要革兰氏阴性菌的药敏试验结果

抗菌药物	铜绿假单胞菌(n=84)		肺炎克雷伯菌肺炎亚种(n=66)		鲍曼不动杆菌(n=42)	
	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%
阿莫西林/克拉维酸	—	—	21	31.82	—	—
阿米卡星	5	5.95	9	13.64	—	—
头孢他啶	14	16.67	23	34.85	31	73.81
头孢曲松	—	—	31	46.97	—	—
头孢哌酮/舒巴坦	17	20.24	15	22.73	23	54.76
头孢呋辛	—	—	30	45.45	—	—
厄他培南	—	—	11	16.67	—	—
头孢吡肟	4	4.76	27	40.91	20	47.62
头孢西丁	—	—	14	21.21	—	—
亚胺培南	21	25.00	11	16.67	30	71.43
左氧氟沙星	21	25.00	19	28.79	17	40.48
复方磺胺甲噁唑	—	—	20	30.30	24	57.14
哌拉西林/他唑巴坦	0	0	19	28.79	31	73.81
替加环素	—	—	0	0	3	7.14
环丙沙星	1	1.19	—	—	31	73.81
美罗培南	21	25.00	—	—	30	71.43
替卡西林/克拉维酸	55	65.48	—	—	31	73.81
妥布霉素	5	5.95	—	—	25	59.52
多西环素	—	—	—	—	29	69.05
米诺环素	—	—	—	—	6	14.29
黏菌素	1	1.19	—	—	0	0

—：未进行药敏试验。

（2）主要革兰氏阳性菌：金黄色葡萄球菌金黄亚种和溶血葡萄球菌对克林霉素、红霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、苯唑西林、青霉素G均保持高水平的耐药率（均超过30%），两者对达托霉素、利奈唑胺、替加环素、万古霉素的耐药率均为0。结果见表3。

表3　主要革兰氏阳性菌的药敏试验结果

抗菌药物	金黄色葡萄球菌金黄亚种(n=3)		溶血葡萄球菌(n=2)	
	耐药株数	耐药率/%	耐药株数	耐药率/%
克林霉素	2	66.67	2	100
红霉素	3	100	2	100
庆大霉素	0	0	1	50.00
左氧氟沙星	1	33.33	2	100
莫西沙星	1	33.33	2	100
苯唑西林	1	33.33	2	100
青霉素G	3	100	2	100
复方磺胺甲噁唑	0	0	1	50.00
达托霉素	0	0	0	0
利奈唑胺	0	0	0	0
替加环素	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0

2.2.2　MDRO检出情况

281株病原菌中，共有121株MDRO（43.06%，121/281），包括铜绿假单胞菌28株（33.33%，28/84）、肺炎克雷伯菌肺炎亚种33株（50.00%，33/66）、鲍曼不动杆菌33株（78.57%，33/42）、大肠埃希菌10株（71.43%，10/14）等。结果见表4。

表4　MDRO检出情况

感染病原菌种类	感染病原菌株数	MDRO	
		株数	构成比/%
铜绿假单胞菌	84	28	33.33
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	66	33	50.00
鲍曼不动杆菌	42	33	78.57
嗜麦芽窄食单胞菌	21	1	4.76
大肠埃希菌	14	10	71.43
产气肠杆菌	4	2	50.00
阴沟肠杆菌阴沟亚种	5	1	20.00
奇异变形杆菌	4	1	25.00
产酸克雷伯菌	4	1	25.00
反硝化无色杆菌	2	1	50.00
木糖氧化无色杆菌木糖氧化亚种	2	2	100
洋葱伯克霍尔德菌	2	1	50.00
黏金黄杆菌	1	1	100
脑膜败血伊丽莎白金菌	1	1	100
金黄色葡萄球菌金黄亚种	3	1	33.33
溶血葡萄球菌	2	2	100
路邓葡萄球菌	1	1	100
沃氏葡萄球菌	1	1	100

2.2.3　主要革兰氏阴性菌对碳青霉烯类药物的耐药及产酶情况

3种主要革兰氏阴性菌（192株）中，有62株（占32.29%）对碳青霉烯类药物耐药，其中铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、鲍曼不动杆菌分别占25.00%、16.67%、71.43%。结果见表5。

表5　主要革兰氏阴性菌对碳青霉烯类药物耐药情况

感染病原菌种类	感染病原菌株数	耐碳青霉烯类药物的菌株	
		株数	构成比/%
铜绿假单胞菌	84	21	25.00
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	66	11	16.67
鲍曼不动杆菌	42	30	71.43

262株革兰氏阴性菌中，有33株产超广谱β-内酰胺酶，包括肺炎克雷伯菌肺炎亚种23株、大肠埃希菌9株和产酸克雷伯菌1株，分别占34.85%（23/66）、64.29%（9/14）、25.00%（1/4）。

2.3　MDRO感染的危险因素分析

2.3.1　单因素分析

我院ICU行长时间IMV且并发VAP的97例患者中，有50例感染MDRO，感染率为51.55%。单因素分析结果显示，MDRO组血清白蛋白＜28 g/L、入住ICU时间≥14 d、IMV时间≥10 d、使用抗菌药物≥3种、使用碳青霉烯类药物、使用苯二氮䓬类药物的患者比例均显著高于non-MDRO组（P＜0.05）。结果见表6。

2.3.2　多因素Logistic回归分析

将单因素分析中差异有统计学意义（P＜0.05）的因素纳入多因素Logistic回归分析，结果显示，血清白蛋白＜28 g/L、入住ICU时间≥14 d、使用苯二氮䓬类药物均是导致我院ICU行长时间IMV且并发VAP患者发生MDRO感染的独立危险因素（P＜0.05）。结果见表7。

3　讨论

3.1　病原菌的检出及耐药情况分析

ICU患者病情危重且伴有多种基础疾病，加之经历麻醉诱导、气管插管、保留导尿管等侵入性操作，使得其VAP的发生风险明显增加[4]。在此情况下，获取较为精准的病原学信息对提高临床治疗效果至关重要。

3.1.1　革兰氏阴性菌感染分析

本研究对我院ICU行长时间IMV且并发VAP的97例患者的病原菌分布及耐药情况进行探究，结果显示，97例患者的送检标本中共检出病原菌281株，其中，革兰氏阴性菌262株，占比高达93.24%，以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种、鲍曼不动杆菌较为常见，与相关研究结果基本一致[7]。此外，药敏试验结果显示，铜绿假单胞菌对亚胺培南、左氧氟沙星、美罗培南、替卡西林/克拉维酸的耐药率较高（均不低于25%）；肺炎克雷伯菌肺炎亚种对阿莫西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、头孢吡肟、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高（均超过30%）；鲍曼不动杆菌仅对替加环素、米诺环素、黏菌素较为敏感。笔者分析认为，革兰氏阴性菌检出率及耐药率均较高可能与ICU患者大多病情危重、免疫力低下、长时间使用抗菌药物有关。研究指出，革兰氏阴性菌为条件致病菌，具有独特的细胞壁结构，宿主免疫系统可通过识别其外膜中的脂多糖、内毒素等而发生免疫反应，从而一定程度抵消抗菌药物、消毒剂等的灭活作用；同时，该菌可通过多种机制（如产生各种酶以破坏抗菌药物的化学结构使其失活或改变渗透屏障的通透性等）来对抗抗菌作用，从而发生耐药[8]。此外，在ICU密闭的复杂环境中，耐药菌迫于过度的抗菌药物选择性压

表6　MDRO感染的单因素分析[例（%）]

影响因素	MDRO组（n=50）	non-MDRO组（n=47）	χ^2	P
性别			2.453	0.117
男	36（72.00）	40（85.11）		
女	14（28.00）	7（14.89）		
年龄			2.935	0.087
≥65岁	44（88.00）	35（74.47）		
＜65岁	6（12.00）	12（25.53）		
基础疾病[a]			0.055	0.815
有	32（64.00）	29（61.70）		
无	18（36.00）	18（38.30）		
肺结构性病变[b]			0.417	0.519
有	11（22.00）	13（27.66）		
无	39（78.00）	34（72.34）		
血清白蛋白＜28 g/L			10.269	0.001
有	40（80.00）	23（48.94）		
无	10（20.00）	24（51.06）		
入住ICU时间≥14 d			12.653	＜0.001
有	38（76.00）	19（40.43）		
无	12（24.00）	28（59.57）		
IMV时间≥10 d			7.814	0.005
有	29（58.00）	14（29.79）		
无	21（42.00）	33（70.21）		
使用抗菌药物≥3种			9.037	0.003
有	40（80.00）	24（51.06）		
无	10（20.00）	23（48.94）		
使用抗菌药物≥7 d			－	1.000
有	48（96.00）	45（95.74）		
无	2（4.00）	2（4.26）		
使用氯喹诺酮类药物			－	0.618
有	3（6.00）	1（2.13）		
无	47（94.00）	46（97.87）		
使用第三代头孢菌素			0.127	0.722
有	22（44.00）	19（40.43）		
无	28（56.00）	28（59.57）		
使用β-内酰胺酶抑制剂复合制剂			0.053	0.818
有	44（88.00）	43（91.49）		
无	6（12.00）	4（8.51）		
使用碳青霉烯类药物			4.565	0.033
有	30（60.00）	18（38.30）		
无	20（40.00）	29（61.70）		
使用糖皮质激素			0.142	0.706
有	40（80.00）	39（82.98）		
无	10（20.00）	8（17.02）		
使用质子泵抑制剂			－	1.000
有	49（98.00）	46（97.87）		
无	1（2.00）	1（2.13）		
使用肠道益生菌			1.056	0.304
有	21（42.00）	15（31.91）		
无	29（58.00）	32（68.09）		
使用苯二氮䓬类药物			6.547	0.011
有	30（60.00）	16（34.04）		
无	20（40.00）	31（65.96）		

a：基础疾病包括高血压、糖尿病、脑血管病变等；b：肺结构性病变包括慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、间质性肺炎等；－：采用Fisher确切概率法。

表7　MDRO感染的多因素Logistic回归分析

影响因素	β	标准误	Wald	比值比	95%置信区间	P
血清白蛋白<28 g/L	1.191	0.522	5.209	3.289	1.183～9.144	0.022
入住ICU时间≥14 d	1.096	0.549	3.988	2.991	1.021～8.765	0.046
IMV时间≥10 d	0.162	0.555	0.085	1.175	0.396～3.489	0.771
使用抗菌药物≥3种	0.673	0.606	1.233	1.960	0.598～6.428	0.267
使用碳青霉烯类药物	0.025	0.557	0.002	1.026	0.344～3.055	0.964
使用苯二氮䓬类药物	0.986	0.497	3.937	2.680	1.012～7.094	0.047

力而不断形成并发生转移，进而诱导细菌耐药的过度发展，加之耐药基因可在菌株间进行传播，从而导致更多耐药菌的产生[9]。

MDRO检测结果显示，192株主要革兰氏阴性菌中，有62株对碳青霉烯类耐药，其中鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率较高（71.43%，30/42），与相关研究结果基本一致[10]。笔者分析认为，革兰氏阴性菌对碳青霉烯类耐药可能与入住ICU的VAP患者大多病情较重且大多合并诸多基础疾病、碳青霉烯类抗菌药物广泛使用致患者体内微生物群发生改变有关；同时，在抗菌药物选择性压力的影响下，产碳青霉烯酶、头孢菌素酶高表达合并细菌外膜渗透屏障改变、外排泵高表达，以及产苯唑西林酶23、24、51亚型等亦是细菌耐药发生的相关因素[11]。耐碳青霉烯类细菌常表现为广泛耐药，可供临床选择的抗菌药物有限，故感染患者的病死率高，给临床治疗带来了极大的挑战[12]。本研究结果显示，另有33株革兰氏阴性菌产超广谱β-内酰胺酶，其中肺炎克雷伯菌肺炎亚种和大肠埃希菌的产酶率分别达34.85%（23/66）和64.29%（9/14），与相关报道基本一致[13]。笔者分析认为，产酶率较高的原因可能与97例MDRO感染患者中有近90%的患者（87例）使用了β-内酰胺酶抑制剂复合制剂有关。研究指出，产超广谱β-内酰胺酶细菌感染的主要危险因素包括相关酶抑制剂复合制剂的高频、反复使用，导管留置、机械通气等侵入性操作，以及患者低下的自身免疫力；同时，产超广谱β-内酰胺酶细菌感染的发生又会进一步增加细菌对相关酶抑制剂复合制剂的耐药性，从而影响抗菌治疗效果[14]。

需要注意的是，检出病原菌对多种其他常用抗菌药物也表现出了较高的耐药性，耐药形势较为严峻。其中，铜绿假单胞菌对左氧氟沙星的耐药率为25.00%，肺炎克雷伯菌肺炎亚种对头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、头孢吡肟的耐药率均超过30%，与其他研究结果不一致[15]，提示病原菌对药物的耐药性会因地区、患者基础疾病等多种因素的不同而产生差异。鲍曼不动杆菌对替加环素、米诺环素的耐药率低于15%，对黏菌素敏感，但对大多数抗菌药物表现出较高的耐药性，可能与其存在多种耐药机制（外排泵作用、靶点突变、抗菌药物修饰酶活化、生物膜形成及群体感应系统调控）有关[16]。这提示，对于行长时间IMV且并发VAP的患者，临床应根据其病原菌药敏试验结果合理选择抗菌药物，避免盲目使用广谱抗菌药物，以减少耐药菌的产生。

3.1.2　革兰氏阳性菌感染分析

本研究结果显示，革兰氏阳性菌的感染比例较低，且其对克林霉素、红霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、苯唑西林、青霉素G等抗菌药物均表现出了较高的耐药性，但对替加环素、万古霉素、达托霉素、利奈唑胺的耐药率均为0。笔者分析认为，革兰氏阳性菌对替加环素等药物敏感的原因可能与该类特殊使用级抗菌药物严格的临床管理以及该类药物在杀灭病原菌的同时能够抵抗耐药的发生有关[17]。

3.2　MDRO感染危险因素分析

单因素分析结果显示，与non-MDRO组相比，MDRO组血清白蛋白<28 g/L、入住ICU时间≥14 d、IMV时间≥10 d、使用抗菌药物≥3种、使用碳青霉烯类药物和使用苯二氮䓬类药物的患者比例均显著升高；进一步的多因素Logistic回归分析结果显示，血清白蛋白<28 g/L、入住ICU时间≥14 d和使用苯二氮䓬类药物是导致ICU行长时间IMV且并发VAP患者发生MDRO感染的独立危险因素。

血清白蛋白水平低通常提示患者的营养状况较差，机体免疫力严重受损；当血清白蛋白水平过低时，患者的胸腺功能可能受到抑制，从而进一步影响机体免疫力、减弱支气管收缩力及咳嗽反射敏感性，最终极大地增加了患者MDRO感染的发生风险[18]。与此同时，低蛋白血症意味着循环中与药物结合的蛋白浓度有所降低，从而导致游离药物增加、分布范围扩大、清除速率加快，最终导致药物疗效减弱[19]。因此，临床应密切监测患者的血清白蛋白水平，保证抗菌治疗的有效性。

相关研究提示，耐药菌的感染不仅与患者自身状态相关，也与病房内耐药菌的定植和交叉感染相关[20]。ICU治疗区域相对密闭，各项侵入性操作频繁，为MDRO的定植和传播创造了有利条件，患者暴露于这一危险环境的时间越长，其发生MDRO交叉感染的风险也就越高[21]；与此同时，入住ICU期间长时间使用抗菌药物也会促使病原菌耐药基因发生突变，从而增加MDRO感染的风险[22]。由此可见，临床可通过实施有效的床旁感染控制措施和缩短ICU入住时间来降低MDRO交叉感染的发生风险[23]。

苯二氮䓬类药物是目前临床常用的镇静药之一，但该类药物容易发生体内蓄积、增加早期镇静过度风险、延长机械通气和ICU滞留时间[24]；同时，其会抑制咳嗽反射，使得患者无法排出气道分泌物，进而增加MDRO感染率、诱发VAP[25]，故相关指南并不推荐入住ICU的VAP患者使用该类药物进行镇静治疗，而推荐选用对循环/呼吸系统影响小、起效快且效果明显、代谢快、对肝肾功能影响小、唤醒容易、停药后可快速恢复意识的非苯二氮䓬类镇静药物[26]。

本研究分析了我院ICU行长时间IMV且合并VAP患者的感染病原菌分布及耐药情况，并分析了导致该类

患者发生MDRO感染的独立危险因素，为提高临床抗菌治疗效果提供了参考。然而，本研究也存在一定局限性，如临床资料均来自同一家医院，样本量相对较小，可能存在一定的选择偏倚，故所得结果尚需大样本、多中心研究予以验证。

综上所述，我院ICU行长时间IMV且并发VAP患者的感染病原菌以革兰氏阴性菌为主，其中铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌肺炎亚种和鲍曼不动杆菌的占比较高，耐药情况较为严峻；血清白蛋白＜28 g/L、入住ICU时间≥14 d、使用苯二氮䓬类药物是导致该类患者发生MDRO感染的独立危险因素。临床医护人员及药师应加强对这些危险因素的监测及干预，积极提升患者的血清白蛋白水平、合理规划ICU入住时间、谨慎使用苯二氮䓬类药物，以降低该类患者发生MDRO感染的风险。

参考文献

[1] 伏帅. 慢阻肺合并呼吸衰竭机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. 黑龙江医药科学，2024，47（6）：149-151.

[2] 游小玲，郑毅锋. 重症监护室呼吸机相关性肺炎的病原菌与危险因素分析[J]. 中华灾害救援医学，2024，12（12）：1448-1451.

[3] 曹霞，李丹，杨琴，等. 2019－2021年医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的多重耐药菌分布特征及耐药性分析[J]. 临床药物治疗杂志，2023，21（5）：45-50.

[4] KALIL A C，METERSKY M L，KLOMPAS M，et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia：2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis，2016，63（5）：e61-e111.

[5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南：2018年版[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41（4）：255-280.

[6] 李春辉，吴安华. MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义：国际专家建议[J]. 中国感染控制杂志，2014，13（1）：62-64.

[7] 邱亚梅. 呼吸机相关肺炎痰病原菌培养分布及易感因素Logistics分析[J]. 辽宁医学杂志，2023，37（2）：93-95.

[8] 曾静，魏海燕，马丹，等. 革兰氏阴性菌耐药机制初探[J]. 中国口岸科学技术，2022，4（增刊2）：4-10.

[9] 袁光英，王孟龙，俞晓兰，等. 细菌耐药机理及应对策略[J]. 国外医药（抗生素分册），2025，46（2）：107-115.

[10] YIN K，LIU L，FAN G F. Classification and drug resistance analysis of pathogenic bacteria in patients with bacterial pneumonia in emergency intensive care unit[J]. Contrast Media Mol Imaging，2022，2022：6980091.

[11] 丁丽，陈佰义，李敏，等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志，2023，23（1）：80-90.

[12] 王明贵. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊治策略[J]. 中国感染与化疗杂志，2024，24（2）：133-134.

[13] 王云鹏，赵继京，张伟星，等. 产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌血流感染患者不良预后危险因素分析[J]. 中国现代医生，2024，62（32）：43-46.

[14] 肖园园，谭彩霞，李春辉，等. 美国感染病学会关于产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌目细菌（ESBL-E）、耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌（CRE）、难治性耐药铜绿假单胞菌（DTR-PA）、产AmpC β-内酰胺酶肠杆菌目细菌（AmpC-E）、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）和嗜麦芽窄食单胞菌的抗感染治疗指引（2022版）摘要[J]. 中国感染控制杂志，2022，21（12）：1267-1276.

[15] 陈秋强，詹海超，莫俊德，等. 肺炎克雷伯菌在呼吸机相关性肺炎中的耐药性及多重耐药危险因素的研究[J]. 广东医科大学学报，2024，42（3）：285-288.

[16] 史欣玥，张定宇. 鲍曼不动杆菌相关耐药机制及新型治疗手段[J]. 西南医科大学学报，2025，48（1）：97-104.

[17] 郑丽欢. 某院ICU呼吸机相关性肺炎患者呼吸道标本中病原菌的检出情况和耐药性分析[J]. 抗感染药学，2024，21（2）：177-180.

[18] 钟盼盼，曲琳，李昊雪，等. 重症监护室机械通气患者呼吸机相关肺炎病原菌分布及风险预测模型构建[J]. 内蒙古医科大学学报，2024，46（6）：590-596.

[19] AZANZA PEREA J R. Optimization of antimicrobial treatment in sepsis[J]. Rev Esp Quimioter，2022，35（Suppl. 3）：30-33.

[20] 曹大龙，王井，段友红，等. 呼吸重症监护室肺部多重耐药革兰阴性菌感染的危险因素分析[J]. 安徽医学，2021，42（10）：1101-1105.

[21] ISLAM T N，MEEM F S，YASMIN R，et al. Co-exposure of chromium or cadmium and a low concentration of amoxicillin are responsible to emerge amoxicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Glob Antimicrob Resist，2023，35：279-288.

[22] 钟晓莉，余林，邓海波，等. 236例ICU呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志，2024，19（7）：838-841.

[23] 柴文昭，刘晶晶，王小亭，等. 重症医学科医院感染控制原则专家共识：2024[J]. 协和医学杂志，2024，15（3）：522-531.

[24] 李茜，王丽竹，邵清，等. 机械通气患者镇静早期深镇静发生情况及危险因素分析[J]. 护理与康复，2022，21（1）：7-11.

[25] 吴佳骞，苏丹，邵腾皓，等. 咪达唑仑与右美托咪定/丙泊酚对机械通气危重症患者镇静治疗有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国药房，2024，35（3）：353-360.

[26] 徐立，仲骏，袁维方，等.《呼吸机相关肺炎、呼吸机相关事件和非呼吸机相关医院获得性肺炎预防策略指南：2022版》要点解读[J]. 上海护理，2025，25（2）：11-17.

（收稿日期：2025-03-10　修回日期：2025-05-28）

（编辑：张元媛）