

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.03.027

❖ 临床医学研究 ❖

糖尿病足溃疡多重耐药铜绿假单胞菌感染危险因素分析及预后研究

牛永菡¹, 杨美荣¹, 张艳²

(青岛市胶州中心医院, 1. 内分泌科; 2. 院感科, 山东 青岛 266300)

【摘要】目的: 探讨糖尿病足溃疡 (DFU) 多重耐药铜绿假单胞菌 (MDRPA) 感染的危险因素, 并分析其预后情况。**方法:** 选取 296 例 DFU 患者为研究对象, 根据细菌培养及药敏试验结果将 99 例 PA 感染患者分为 MDRPA 组 ($n = 54$) 和非 MDRPA 组 ($n = 45$), 其余 197 例为非 PA 感染组; 采用单因素和 Logistic 多因素分析糖尿病足溃疡患者 MDRPA 发生的危险因素, 并比较两组患者预后情况。**结果:** 296 例患者中, 共培养出 320 株病原菌, 以革兰阴性菌 163 株 (50.94%) 为主。MDRPA 对头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦及环丙沙星耐药率均 $> 80%$; 对左氧氟沙星耐药率 $< 70%$ 。单因素分析显示, MDRPA 组患者体质量指数, 周围神经病变、周围血管病变、骨髓炎、抗菌药物种类, 抗菌药物使用时间等占比高于非 MDRPA 组 ($P < 0.05$); 多因素分析显示, 骨髓炎、入院前同一溃疡住院史、抗菌药物种类、抗菌药物使用时间以及 Wagner 分级为 DFU 患者发生 MDRPA 感染的危险因素 ($P < 0.05$)。与非 MDRPA 组相比, MDRPA 组治愈率更低 ($P < 0.05$), 截肢/趾率更高 ($P < 0.05$)。**结论:** DFU 患者 MDRPA 感染主要致病菌为铜绿假单胞菌, 对常见的抗菌药物均有一定的耐药性; DFU 患者发生 MDRPA 感染的危险因素主要有骨髓炎、入院前同一溃疡住院史、抗菌药物种类、抗菌药物使用时间以及 Wagner 分级, 且预后较差。

【关键词】 糖尿病足溃疡; 多重耐药菌; 铜绿假单胞菌; 感染; 危险因素; 药敏; 预后

【中图分类号】 R378.99 **【文献标志码】** A

Risk factor analysis and prognosis study of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in diabetic foot ulcers

NIU Yong-han¹, YANG Mei-rong¹, ZHANG Yan²

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Hospital Infection Control, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the risk factors of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) infection in diabetic foot ulcer (DFU), and to analyze the prognosis status. **Methods:** 296 DFU patients were selected as the study objects, and 99 patients with PA infection (197 patients without PA infection) were divided into MDRPA group ($n = 54$) and non-MDRPA group ($n = 45$) according to the results of bacterial culture and drug susceptibility test. Univariate analysis and Logistic multivariate analysis were performed to analyze the risk factors of MDRPA in patients with DFU, and the prognosis of the two groups was compared. **Results:** Among 296 patients, 320 strains of pathogenic bacteria were cultured, mainly 163 strains of Gram-negative bacteria (50.94%). The drug resistance rates of MDRPA to cephalosporins such as ceftazidime, cefepime, piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin were $> 80%$, and the drug resistance rate to levofloxacin was $< 70%$. The body mass index, proportions of peripheral neuropathy, peripheral vascular disease and osteomyelitis, antibacterial drug type and use time of antibacterial drug in MDRPA group were higher than those in non-MDRPA group ($P < 0.05$). Osteomyelitis, hospitalization history of the same ulcer before admission, antibacterial drug type, use time of antibacterial drug and Wagner grading were risk factors for MDRPA infection in DFU patients ($P < 0.05$). Compared with non-MDRPA group, MDRPA group had lower cure rate ($P < 0.05$) and higher amputation/toe rate ($P < 0.05$). **Conclusion:** The main pathogenic bacteria of MDRPA infection in DFU patients is *Pseudomonas aeruginosa*, which has certain resistance to common antibacterial drugs. The main risk factors for MDRPA infection in DFU patients are osteomyelitis, hospitalization history of the same ulcer before admission, type of antibiotics, duration of antibiotic use and Wagner grade. The prognosis of MDRPA patients is poor.

【Key words】 Diabetic foot ulcer; Multi-drug resistant bacteria; *Pseudomonas aeruginosa*; Infection; Risk factors; Drug sensitivity; Prognosis

糖尿病足是常见的、严重的糖尿病慢性病变,发病率高、易感染。糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)患者抵抗力下降,易感染;当出现溃烂,创口难以完全愈合,且病情恶化易导致截肢^[1]。铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)的耐药率随着药物的过度运用呈增高趋势^[2]。抗菌药物是治疗感染的主要方法。但细菌耐药已成为全球较严重的公共卫生问题,多重耐药菌(multiple resistant bacteria, MDROS)感染是指 ≥ 3 种抗菌药物(如头孢类、碳青霉烯类、氨基糖苷类等)同时耐药的病原菌感染,MDROS 及广泛耐药菌株的出现增加了治疗难度^[3-4]。广谱抗菌药物或免疫抑制剂治疗,可提高 MDROS 的发生率;此外,PA 血流感染阳性率上升较快,致死率较高,将增加治疗失败风险^[5-6]。分析 MDROS 的主要危险因素和病原学特点,有助于针对性评估 DFU 患者感染风险,尽早给予针对性预防和治疗^[7]。目前,关于 MDROS 感染的危险因素较多,但不同医院感染情况有所差异。本研究旨在探讨 DFU 感染患者的病原菌及耐药情况,并分析多重耐药铜绿假单胞菌(multidrug resistant *pseudomonas aeruginosa*, MDRPA)感染的危险因素。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月青岛市胶州中心医院诊治的 296 例 DFU 患者为研究对象,根据细菌培养及药敏试验结果显示 99 例患者 PA 感染,将其分为 MDRPA 组($n = 54$)与非 MDRPA 组($n = 45$);其余 197 例为非 PA 感染组。本研究经医院医学伦理委员批准。纳入标准:(1)符合文献^[8]中 DFU 诊断标准;(2)1 次或多次血培养检测出革兰阴性菌;(3)病例资料完整。排除标准:同一患者同一部分重复分离的菌株。MDRPA 入组标准:对 ≥ 3 类抗菌药物(如头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类、磷酸类、多黏菌素类等)同时耐药。

1.2 方 法

1.2.1 病原学检查 (1)创面样本采集:入院即刻清理创面并对周围皮肤进行消毒,无菌生理盐水清洗创面后,采集溃疡基底部分泌物,送检培养,将合格的标本接种,置入孵箱进行细菌培养,孵箱条件为含 5% CO₂, 温度维持在 35 ℃。严格按照文献^[9]操作。(2)菌株鉴定及药敏试验:用全自动细菌培养仪培养分离出来的优势可疑菌,用 VITEK 2 Compact 高级全自动细菌鉴定仪鉴定菌株类别;用纸片扩散法(K-B)法进行耐药性试验,采用亚胺培南、头孢他啶、头孢吡肟、阿米卡星、氨曲南等进行药敏试验,按

照临床实验室标准委员会(NCCLS)文件标准判断。

1.2.2 治疗方法 所有患者均进行清创换药、抗感染、营养支持,改善其他基础疾病等综合治疗,必要时给予手术治疗。抗生素使用情况:166 例(56.08%)患者入院前使用第 3 代头孢类药物(头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟等);22 例(7.43%)患者住院前使用亚胺培南或美罗培南。115 例(38.85%)患者使用 1 种;25 例(8.45%)患者使用 2 种;19 例(6.42%)使用 3 种;3 例(1.01%)、2 例(0.68%)、2 例(0.68%)先后使用 4、5、6 种。

1.3 观察指标

(1)DFU 合并感染者病原菌总体分布情况;(2)MDRPA 的药敏试验结果;(3)影响 DFU 患者发生 MDRPA 感染的单因素;(4)影响 DFU 患者发生 MDRPA 感染的多因素;(5)DFU 的预后情况:连续治疗两周后评估。治愈为溃疡结痂、脱落,完全上皮化;好转为溃疡面缩小、窦道变浅、渗出液减少;无效为溃疡无变化甚至加深;截肢情况(踝关节及以下为小截肢;踝关节以上为大截肢)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 [n (%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;影响因素采用单因素或多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DFU 合并感染者病原菌总体分布情况

296 例 DFU 患者共培养出 320 株病原菌,其中革兰阳性球菌 146 株(45.63%)、真菌 11 株(3.44%)、革兰阴性菌 163 株(50.94%)。革兰阴性菌中,PA 菌 99 株(30.94%)。见表 1。

表 1 DFU 合并感染者病原菌总体分布情况 [n (%)]

菌株名称	构 成 比
革兰阴性菌	
铜绿假单胞菌	99(30.94)
大肠埃希菌	33(10.31)
奇异变形杆菌	20(6.25)
其他	11(3.44)
革兰阳性菌	
金黄色葡萄球菌	55(17.19)
粪肠球菌	38(11.88)
链球菌属	20(6.25)
其他	33(10.31)
真菌	11(3.44)

2.2 MDRPA 药敏试验结果

根据培养结果,将 99 例 DFU PA 感染(197 例非

PA 感染)患者分为 MDRPA 组($n=54$)和非 MDRPA 组($n=45$)。除美罗培南、妥布霉素外,MDRPA 对常见的抗菌药物均有一定的耐药性。见表 2。

表 2 MDRPA 药敏试验结果($n=54$)

抗菌药物	株数	耐药率(%)
头孢他啶	48	88.89
头孢吡肟	47	87.04
哌拉西林/他唑巴坦	47	87.04
环丙沙星	44	81.48
美罗培南	43	79.63
哌拉西林	41	75.93
阿米卡星	40	74.07
庆大霉素	39	72.22
亚胺培南	39	72.22
妥布霉素	38	70.37
氨基糖苷	37	68.52
左氧氟沙星	34	62.96

2.3 影响 DFU 患者发生 MDRPA 感染的单因素

单因素分析显示,MDRPA 组患者体质量指数,周围神经病变、周围血管病变、骨髓炎、入院前因同一溃疡住院史、感染程度中重度所占比例、HbA1c、抗菌药物种类,抗菌药物使用时间,Wagner 分级 ≥ 3 级的占比高于非 MDRPA 组($P < 0.05$);而两组患者性别、年龄、血压水平、糖尿病病程、白细胞计数、中性粒细胞百分比、纤维蛋白原、血红蛋白、血浆白蛋白等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 DFU 患者发生 MDRPA 感染的单因素[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	MDRPA 组($n=54$)	非 MDRPA 组($n=45$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.147	0.701
男	34(62.96)	30(66.67)		
女	20(37.04)	15(33.33)		
年龄(岁)	69.17 \pm 7.21	67.37 \pm 7.18	1.239	0.218
体质量指数(kg/m ²)	23.93 \pm 3.35	22.47 \pm 3.16	2.215	0.029
血压水平(mmHg)				
收缩压	134.17 \pm 15.21	132.75 \pm 16.18	0.449	0.654
舒张压	74.03 \pm 8.35	72.35 \pm 8.06	1.013	0.314
糖尿病病程(年)	13.03 \pm 1.35	12.92 \pm 1.64	0.366	0.715
周围神经病变	44(81.48)	28(62.22)	4.590	0.032
周围血管病变	41(75.93)	25(55.56)	3.977	0.046
骨髓炎	35(64.81)	19(42.22)	5.053	0.025
入院前因同一溃疡住院史	49(90.74)	23(51.11)	17.709	<0.001
白细胞计数($\times 10^9$)	8.16 \pm 1.21	8.02 \pm 1.08	0.602	0.549
中性粒细胞百分比(%)	64.03 \pm 7.35	62.35 \pm 7.06	1.153	0.252
纤维蛋白原(g/L)	4.57 \pm 0.62	4.36 \pm 0.58	1.728	0.087
血红蛋白(g/L)	108.73 \pm 11.35	107.41 \pm 11.06	0.583	0.561
血浆白蛋白(g/L)	34.17 \pm 5.01	33.75 \pm 4.18	0.447	0.656
HbA1c(%)	8.93 \pm 1.05	8.35 \pm 0.96	2.845	0.005
总胆固醇(mmol/L)	4.29 \pm 0.56	4.06 \pm 0.67	1.861	0.066
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.07 \pm 0.21	1.03 \pm 0.28	0.811	0.419
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.73 \pm 0.35	2.61 \pm 0.36	1.118	0.266
抗菌药物使用情况				
抗菌药物种类(种)	2.37 \pm 0.36	1.97 \pm 0.28	6.076	<0.001
抗菌药物使用时间(d)	6.53 \pm 0.78	3.75 \pm 0.46	21.043	<0.001

续表 1

因素	MDRPA 组($n=54$)	非 MDRPA 组($n=45$)	χ^2/t 值	P 值
感染程度			5.789	0.016
轻度	13(24.07)	23(51.11)		
中度	29(53.70)	15(33.33)		
重度	12(22.23)	7(15.56)		
Wagner 分级			10.365	0.001
1 级	8(14.81)	22(48.89)		
2 级	15(27.78)	8(17.78)		
3 级	10(18.52)	7(15.56)		
4 级	18(33.33)	6(13.33)		
5 级	3(5.56)	2(4.44)		

2.4 影响 DFU 患者发生 MDRPA 感染的多因素

以 MDRPA 感染为因变量,单因素分析中有统计学意义的指标为自变量先行赋值(MDRPA 感染:是=1,否=0。周围神经病变:是=1,否=0;周围血管病变:是=1,否=0;骨髓炎:是=1,否=0;入院前同一溃疡住院史:有=1,无=0;感染程度:轻度=1,中重度=0;Wagner 分级:1~2 级=1,3~5 级=0),多因素 Logistic 回归分析结果显示,骨髓炎、入院前同一溃疡住院史、抗菌药物种类、抗菌药物使用时间以及 Wagner 分级为 DFU 患者发生 MDRPA 感染的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 DFU 患者发生 MDRPA 感染的多因素

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
周围神经病变	0.986	0.572	2.971	0.085	2.680	0.874~8.225
周围血管病变	1.213	0.746	2.644	0.105	3.364	0.779~14.515
骨髓炎	1.437	0.457	9.887	0.002	4.208	1.718~10.306
入院前同一溃疡住院史	0.840	0.257	10.683	0.001	2.316	1.400~3.838
抗菌药物种类(种)	0.842	0.361	5.440	0.020	2.321	1.144~4.709
抗菌药物使用时间(d)	1.261	0.603	4.373	0.037	3.529	1.082~11.506
感染程度	-0.317	0.172	3.397	0.066	0.728	0.520~1.020
Wagner 分级	-1.338	0.421	10.101	0.002	0.262	0.115~0.599

2.5 DFU 患者的预后情况

与非 MDRPA 组相比,MDRPA 组患者治愈率低($P < 0.05$);截肢/趾率高($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 MDRPA 患者的预后情况[$n(\%)$]

组别	治愈	好转	截肢/趾
MDRPA 组($n=54$)	11(20.37)	25(46.30)	18(33.33)
非 MDRPA 组($n=45$)	19(42.22)	19(42.22)	7(15.56)
χ^2 值	5.549	0.165	4.110
P 值	0.018	0.685	0.043

3 讨论

随着病原菌的变迁,耐药菌株不断出现,治疗难度加大,DFU 病原菌耐药率远远高于院内整体水平。早期合理选择抗生素治疗可有效降低病死率、致残率。多数 DFU 患者入院前多已采取抗生素治疗,若抗菌药物治疗缺乏针对性,可能延误病

情^[10-11]。但随着抗生素的广泛使用甚至滥用,耐药病例增多,给 DFU 的救治带来困难。本研究对 296 例入组 DFU 患者进行了病原学分析,结果显示,共培养出 320 株病原菌,其中革兰阳性球菌 146 株 (45.63%)、真菌 11 株 (3.44%)、革兰阴性菌 163 株 (50.94%)。革兰阴性菌中,PA 菌 99 株 (30.94%),与徐俊等^[12]研究结果相符合,表明 DFU 感染主要致病菌为 PA。考虑原因可能是皮肤出现开放性伤口后,如果治疗不当,可能会感染 PA,出现继发性感染,引起溃烂、流脓等现象^[13]。药敏试验结果显示,MDRPA 对常见的抗菌药物耐药性均 >60%。这可能是因为临床较为普遍的使用抗菌药物^[14]。

单因素分析结果显示,MDRPA 组患者体质指数、周围神经病变、周围血管病变、骨髓炎、入院前同一溃疡住院史、感染程度中重度占比、HbA1c、抗菌药物种类、抗菌药物使用时间、Wagner 分级 ≥3 级占比高于非 MDRPA 组 ($P < 0.05$),与曹云玲等^[15]研究结果相类似。Wagner 分级较高的患者,病情越严重,创面持续时间长,增加了革兰阴性菌和条件致病菌的感染几率,也与患者感染程度重,接受过抗生素治疗等密切相关。多因素分析结果显示,骨髓炎、入院前同一溃疡住院史、抗菌药物种类、抗菌药物使用时间、Wagner 分级均为 DFU 患者 MDRPA 感染的危险因素 ($P < 0.05$)。这是可能因为骨髓炎患者需长期口服抗生素,增加感染风险;患者因同一溃疡多次住院治疗,住院期间容易增加感染风险,从而增加 MDRPA 感染;Wagner 分级越高患者病情更严重,足部创面更大,愈合缓慢易被感染^[16]。与非 MDRPA 组相比,MDRPA 组治愈率低 ($P < 0.05$);截肢/趾率高 ($P < 0.05$),提示 MDRPA 不利于预后。可能是因为继发 PA 感染的 DFU 患者耐药性增加,致使 PA 感染的 DFU 患者愈合率进一步降低。

综上,DFU 患者 MDRPA 感染主要致病菌为 PA,且对常见抗菌药物耐药性均 >60%,MDRPA 患者预后较差,治疗时应针对性选择抗菌药物,按照药物使用说明规范给药;DFU 患者 MDRPA 感染的危险因素有骨髓炎、入院前同一溃疡住院史、抗菌药物种类、抗菌药物使用时间、Wagner 分级,临床应加强对上述指标的检测。

参考文献

[1] Karaaslan H, Uyar N, Göçer EG, et al. An analysis of the prevalence and risk factors of contrast-associated acute kidney injury in patients with diabetic foot ulcer[J]. *Angiology*, 2023, 74(7): 624-630.

[2] Alkhatieb MT, Alkhatieb MT, Abideen RK, et al. Common pathogens associated with infected diabetic foot ulcers: a retrospective cohort study in a specialized medical center in Jeddah, Saudi Arabia[J]. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2024, 13(7): 2724-2729.

[3] Li A, Zhang M, Ma W, et al. Sugar-disguised bullets for combating multidrug-resistant bacteria infections based on an oxygen vacancy-engineered glucose-functionalized MoO_3-x photo-coordinated bienzyme[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 431: 133943.

[4] Raihan T, Azad AK, Ahmed J, et al. Extracellular metabolites of endophytic fungi from *Azadirachta indica* inhibit multidrug-resistant bacteria and phytopathogens[J]. *Future Microbiology*, 2021, 16: 557-576.

[5] Veve MP, Mercurio NJ, Sangiovanni RJ, et al. Prevalence and predictors of *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients with diabetic foot infections[J]. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022, 9(7): ofac297.

[6] Liang J, Cheng X, Shao J, et al. Risk factors for post-operative multidrug-resistant organism bacterial infection in patients with stanford acute type A aortic dissection[J]. *Surgical Infections*, 2023, 24(10): 930-935.

[7] Li X, Du Z, Tang Z, et al. Distribution and drug sensitivity of pathogenic bacteria in diabetic foot ulcer patients with necrotizing fasciitis at a diabetic foot center in China[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2022, 22(1): 396.

[8] 国际糖尿病足工作组编写,许樟荣,钱荣立,等.糖尿病足国际临床指南[M].北京:人民军医出版社,2003:23-25.

[9] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2015:48-52.

[10] Geng J, Zhou G, Guo S, et al. Underlying mechanism of traditional herbal formula Chuang-Ling-ye in the treatment of diabetic foot ulcer through network pharmacology and molecular docking[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2024, 30(6): 448-467.

[11] Flores M, Paniagua K, Jin RY. 307 Machine learning identification of diabetic foot ulcer severity to reduce amputation risk[J]. *Journal of Clinical and Translational Science*, 2023, 7(s1): 92.

[12] 徐俊,霍爱梅,王素,等.糖尿病足创面铜绿假单胞菌三型分泌系统和生物膜特点及与抗生素耐药性的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(2): 135-142.

[13] 项家丽,张杰,王淑敏,等.继发铜绿假单胞菌感染的糖尿病足溃疡患者病情特点及预后分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(5): 371-376.

[14] 王慧萍,王佩,高艳玲,等.2020-2022年西安地区三甲医院重症医学科静脉导管相关血流感染病原菌特征及耐药性分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(12): 1551-1555.

[15] 曹云玲,孙爱东,井庆平.糖尿病足溃疡患者感染铜绿假单胞菌的相关因素及药敏分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(2): 162-166.

[16] 江琰笛,朱晶晶,陶崑,等.糖尿病足患者伤口感染多重耐药菌分布及耐药性分析[J]. *中国消毒学杂志*, 2020, 37(1): 24-26.

(收稿日期:2024-08-30

修回日期:2024-10-09)