

基于 CiteSpace 分析铜绿假单胞菌耐药性研究热点与趋势

宁婉清, 杨建社, 成娟丽, 林金水*

延安大学生命科学学院, 陕西 延安 716000

宁婉清, 杨建社, 成娟丽, 林金水. 基于 CiteSpace 分析铜绿假单胞菌耐药性研究热点与趋势[J]. 微生物学通报, 2022, 49(11): 4942-4956

Ning Wanqing, Yang Jianshe, Cheng Juanli, Lin Jinshui. Research hotspots and trends of *Pseudomonas aeruginosa* drug resistance: a study based on CiteSpace[J]. Microbiology China, 2022, 49(11): 4942-4956

摘要:【背景】铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是临床引发感染的主要病原菌之一, 对多种抗菌药物均有耐药性, 临床治疗难度大, 对该病原菌耐药性的研究一直备受关注。【目的】基于 CiteSpace 可视化功能, 探究铜绿假单胞菌耐药性研究现状、热点与发展趋势。【方法】利用文献计量分析法, 以 2014–2021 年中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、Web of Science (WoS) 共 8 996 篇铜绿假单胞菌耐药性的中英文文献为分析样本, 运用 CiteSpace 软件对文献发文量、作者合作网络、国家和机构合作网络、文献共被引及期刊分析、关键词聚类、突现等方面进行分析, 以探究该研究主题的研究热点及趋势。【结果】英文文献发文量增长速度高于中文文献; 我国文献发文量仅次于美国、印度, 在该领域科研成果贡献度较高, 国际学术影响力较大; 中英文文献中均对院内感染疾病和耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌持高关注度。然而, 中文文献较关注铜绿假单胞菌耐药性的临床防治问题, 英文文献则较关注铜绿假单胞菌耐药性的基础研究。【结论】国内外铜绿假单胞菌耐药性研究对院内感染疾病及新型耐药菌的产生与防治关注度最高, 暗示以上研究主题是该领域的研究热点与趋势。

关键词: 铜绿假单胞菌; 耐药性; CiteSpace; 知识图谱; 可视化分析

基金项目: 国家自然科学基金(32070103, 31860012); 陕西省“特支计划”区域发展人才项目(陕组通字[2020]44号); 陕西省普通高等学校青年杰出人才支持计划(陕高教组[2018]111号); 陕西高校青年创新团队(2022); 陕西省大学生创新创业训练项目(S202210719127)

Supported by: National Natural Science Foundation of China (32070103, 31860012); Regional Development Talent Project of “Special Support Plan” of Shaanxi Province ([2020]44); Outstanding Young Talent Support Plan of Higher Education Institutions of Shaanxi Province ([2018]111); Youth Innovation Team of Shaanxi Universities (2022); Shaanxi University Student Innovation and Entrepreneurship Training Project (S202210719127)

*Corresponding author: E-mail: linjinshui@yau.edu.cn

Received: 2022-04-05; Accepted: 2022-04-29; Published online: 2022-05-24

Research hotspots and trends of *Pseudomonas aeruginosa* drug resistance: a study based on CiteSpace

NING Wanqing, YANG Jianshe, CHENG Juanli, LIN Jinshui*

School of Life Sciences, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China

Abstract: [Background] *Pseudomonas aeruginosa*, one of the main pathogens causing clinical infections, is resistant to a variety of antimicrobial agents, which is difficult to be treated in clinical practice. Increasing attention has been attached to the research on the drug resistance of *P. aeruginosa*. [Objective] With the visualization function of CiteSpace, we explored the status, hotspots and trend of the research on the drug resistance of *P. aeruginosa*. [Methods] We performed a bibliometric analysis involving 8 996 articles about the drug resistance of *P. aeruginosa*, which were published in Web of Science, CNKI, and Wanfang Data from 2014 to 2021. CiteSpace was used to analyze the number of articles published, author cooperation network, cooperation network of affiliated countries and institutions, and literature co-citation. Furthermore, we used CiteSpace to perform journal analysis, keyword clustering, and burst detection, aiming to reveal the hotspots and trends of this research field. [Results] The growth rate of the articles published in English was higher than that in Chinese. China ranked second only to the United States and India in the number of articles, showing great contribution to research achievements in this field and strong academic influence. The articles published in both Chinese and English concerned nosocomial infections and carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. The difference was that papers published in Chinese focused more on the clinical prevention and treatment of drug resistance of *P. aeruginosa*, while those published in English mainly involved the basic research of the drug resistance. [Conclusion] The research on drug resistance of *P. aeruginosa* at home and abroad pays the highest attention to the production and control of new drug-resistant bacteria and nosocomial infection, suggesting that the above research topic is the research hotspot and trend in this field.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance; CiteSpace; knowledge graph; visualized analysis

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)是一种常见的革兰氏阴性致病菌,具有天然耐药与获得性耐药等复杂的耐药机制,是临床引发感染的主要病原菌之一^[1]。该菌的天然耐药机制包括膜孔蛋白缺失、钝化酶产生及主动外排泵系统;获得性耐药机制包括染色体突变、质粒转导获得耐药基因^[2],由于多重机制协同作用,铜绿假单胞菌获得了很强的耐药能力,使其极难被彻底清除。目前已被投入临床使用或尚在研究中的针对多重耐药铜绿假单胞菌的抗菌药物分为广谱型药物和靶向型药物^[3],随着

耐药菌的出现,抗菌药物选择面愈发狭窄,因此,寻找新的治疗手段、新的药物载体或新的抗菌药物成为当下亟待解决的问题。目前关于铜绿假单胞菌耐药性的研究方兴未艾,本文利用 CiteSpace 软件对 2014–2021 年该领域发文量、作者合作网络、国家和机构合作网络、期刊合作网络、关键词聚类、突现等方面进行可视化分析,阐述近 8 年来铜绿假单胞菌耐药性研究的发展动态与研究热点,解析该领域重点研究趋势,以期为相关研究提供参考与借鉴。

1 数据来源与研究方法

1.1 数据来源

中文文献研究数据来源于中文文献检索平台中国知网(以下简称 CNKI)、万方数据库(Wanfang)。在 CNKI 和万方数据库中,分别采用高级检索,将检索主题设置为“铜绿假单胞菌”并含“耐药性”或“绿脓杆菌”并含“耐药性”(检索日期限定为 2014 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日),文献来源为全部期刊(精确检索),对检索结果进行筛选,除去会议通知、报告等类型,最终得到 4 641 篇符合条件的中文文献,以 Refworks 形式导出,导出记录中包含作者、摘要、关键词、发表年份、期刊、研究机构。利用 CiteSpace 软件功能将数据转化为可视化图谱。

英文文献研究数据来自英文文献检索平台 Web of Science (以下简称 WoS),在 WoS 数据库中,采用高级检索,设定检索数据库类型为 SCI 核心合集,检索策略为 $TS=(Pseudomonas\ aeruginosa\ AND\ drug\ resistance)$,文章类型设定为 review 和 article,检索日期限定为 2014–2021 年,语种限定为 English,对检索结果进行筛选,剔除不相关或重复文献,最终得到 4 355 篇有效文献,以“全记录及引用的参考文献”的格式下载保存。利用 CiteSpace 软件功能将数据转化为可视化图谱。

1.2 研究方法

采用 CiteSpace V 5.8 R1 2003–2021 软件绘制可视化图谱。具体利用软件中的“Data”格式转换器将检索好的国内外研究数据文件转换为 download_txt (converted)格式。在 CiteSpace 中,将时间节点设置为 2014 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日,单个时间分区长度设置为 1 年,节点类型根据研究目的采用 Keywords/Institution/Country,演算阈值 topN 选择为 50,或阈值 g-index 选择为 25,Pruning 采用 Pathfinder、Pruning sliced

network、Pruning merged network 等剪裁方法,将数据导入软件,绘制相关网络图谱并对这些图谱进行分析。

2 结果与分析

2.1 发文量统计分析

文献发文量在一定程度上能反映铜绿假单胞菌耐药性领域的发展过程。通过对文献发文量的统计分析(图 1),发现 2014–2021 年,中文文献发文量呈逐渐下降趋势,具体自 2014 年的 971 篇下降至 2021 年的 253 篇。出现该现象的原因可能是该时间段内研究者对该领域的研究兴趣有所降低,研究学者减少,或是期刊整改及优化学术环境政策的实施使学者将更多的论文投稿到英文杂志上。然而同时期英文文献发文量则基本呈平稳状态,而且有逐年增多趋势,出现该现象的原因可能是国外该领域研究热度较高,或是更多的学者将论文投稿到英文杂志上使得英文文献发文量呈平稳且小幅增长状态。总体来看,铜绿假单胞菌耐药性研究始终受到学界的关注。

2.2 作者合作网络分析

作者合作网络图谱可洞察某一领域内作者间的社会关系,对于团队机构间资源引进及学术成果评估有一定参考价值。利用 CiteSpace

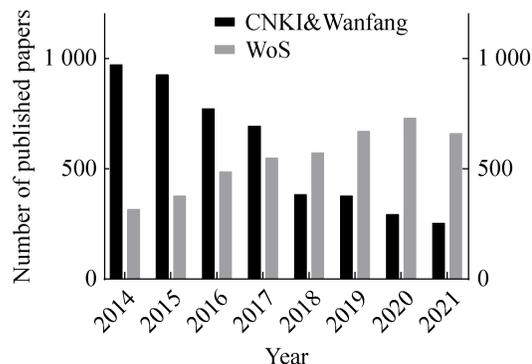


图 1 发文量统计图

Figure 1 Quantity statistics chart.

软件中的 Author 分析功能绘制作者合作网络图谱(图 2), 图谱中每一节点表示每一作者, 连线表示作者间的合作关系, 连线颜色表示作者之间首次合作年份, 连线颜色深浅表示合作频繁程度。图 2 显示的是发文量≥8 篇的作者, 这些作者分别是本次文献分析样本中发文量较高的作者, 文中将其称为主要作者。其中图 2A 共纳入中文文献作者 447 位, 图 2B 共纳入英文文献作者 433 位。

由图 2 可知, 主要作者多来自于合作紧密的团队, 他们之间联系密切, 多采用多人合作的方式对同一主题进行研究。由于作者之间的合作增多、联系密切, 使得研究得以深化, 同时也为团队学术资源整合、人才汇集交流提供了很大便利, 从而保证了团队能始终保持科研活力和频繁的学术交流, 产生更多更优秀的研究成果。

2.3 国家和机构合作网络分析

利用 CiteSpace 中的 Country 分析功能绘制国家合作网络图谱(图 3), 在该领域 4 355 篇文献中, 作者来自 90 个不同的国家, 年轮大小表示发文量的多少, 连线表示合作关系。其中, 美国、印度、中国等国家形成的关键节点中心

性较高, 美国发文量为 950 篇, 印度发文量为 532 篇, 中国发文量为 500 篇, 这 3 个国家发文量分别占总发文量的 21.8%、12.2%和 11.5%, 说明这些国家在铜绿假单胞菌耐药性研究中具有重要地位, 国际影响力较大。根据连线的粗细程度得知, 以上国家近 8 年来活跃度一直较高, 其中美国与澳大利亚合作较为密切, 中国与新加坡合作较多, 印度、英国、意大利分别与沙特阿拉伯、芬兰、克罗地亚等国家有合作但并不密切。

利用 CiteSpace 中的 Institution 分析功能绘制主要机构合作图谱(图 4), 发现外文文献中主要发文机构排名前五的分别是伊斯兰自由大学、莫纳什大学、昆士兰大学、沙特阿拉伯国王大学和佛罗里达大学(图 4A)。中文文献中主要发文机构排名前五的分别是昆明医科大学第一附属医院、新疆医科大学第一附属医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院和复旦大学附属华山医院(图 4B)。通过图 4 可知, 各机构间存在合作, 合作方式有国内合作和跨国合作两种, 前者如中国科学院在 2017、2018 年与中国科学院大学、中国医科大学合作密切; 后者如浙江

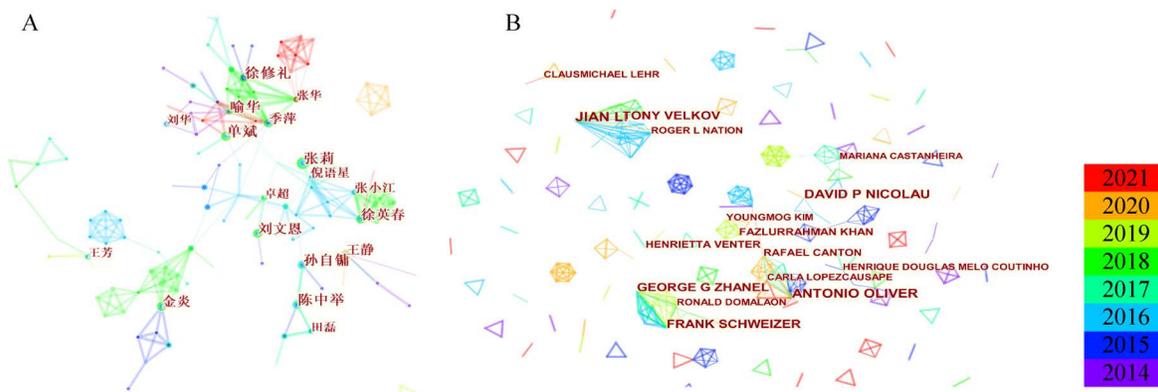


图 2 作者合作网络 A: 中文文献主要作者合作网络; B: 英文文献主要作者合作网络
 Figure 2 Author cooperation network. A: Cooperative network of main authors of Chinese literature; B: Cooperative network of main authors of English literature.

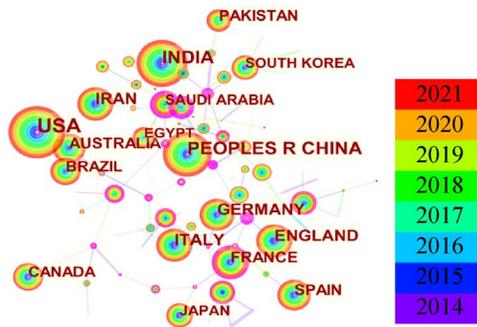


图 3 主要国家合作网络
Figure 3 Major national cooperation networks.

大学在 2014 年与沙特阿拉伯国王大学、延世大学、马希隆大学和山东大学等机构合作密切。观察图 4 发现，以上高发文量机构均存在大量合作关系，说明机构之间的资源整合和交流合作对科研成果的产出有重要的推进作用。

2.4 共被引文献及期刊分析

对来源于 WoS 数据库的英文文献进行分析，在 CiteSpace 中将网络节点设置为共被引期刊(reference) (图 5A)，得到共被引频次超过

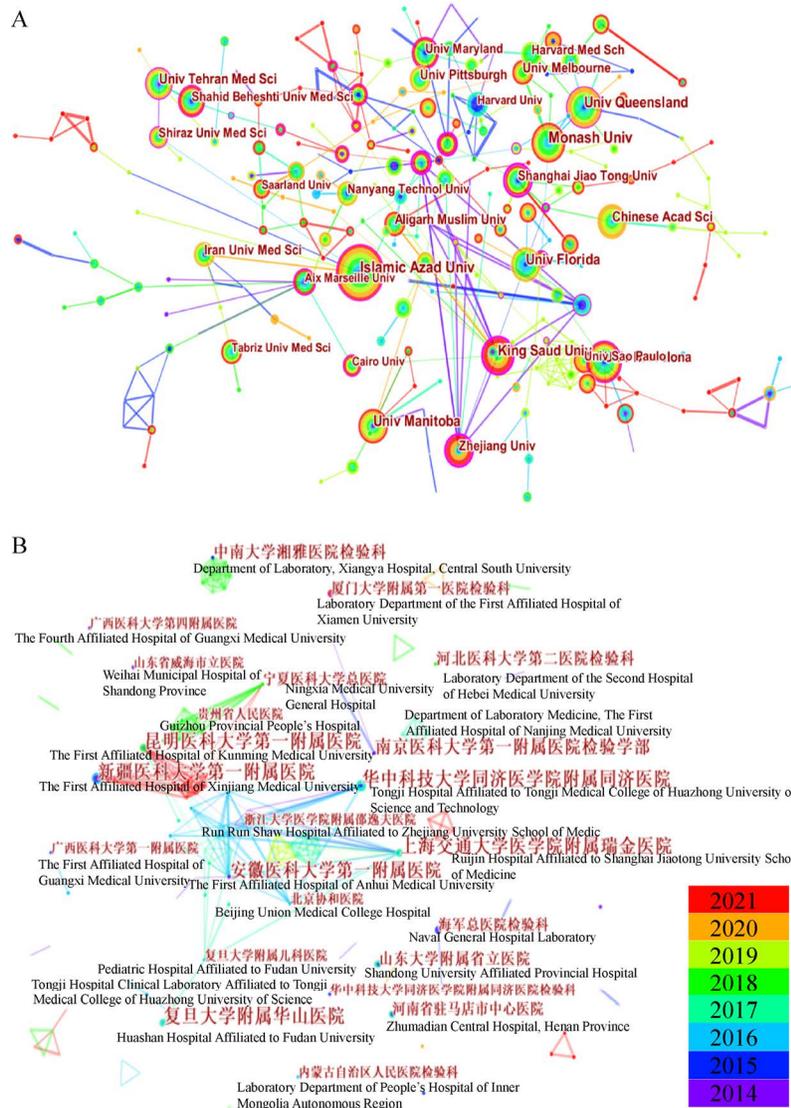


图 4 机构合作网络 A: 英文文献主要机构合作网络; B: 中文文献主要机构合作网络
Figure 4 Institutional cooperation network. A: Cooperation network of major institutions in English literature; B: Cooperation network of major institutions in Chinese literature.

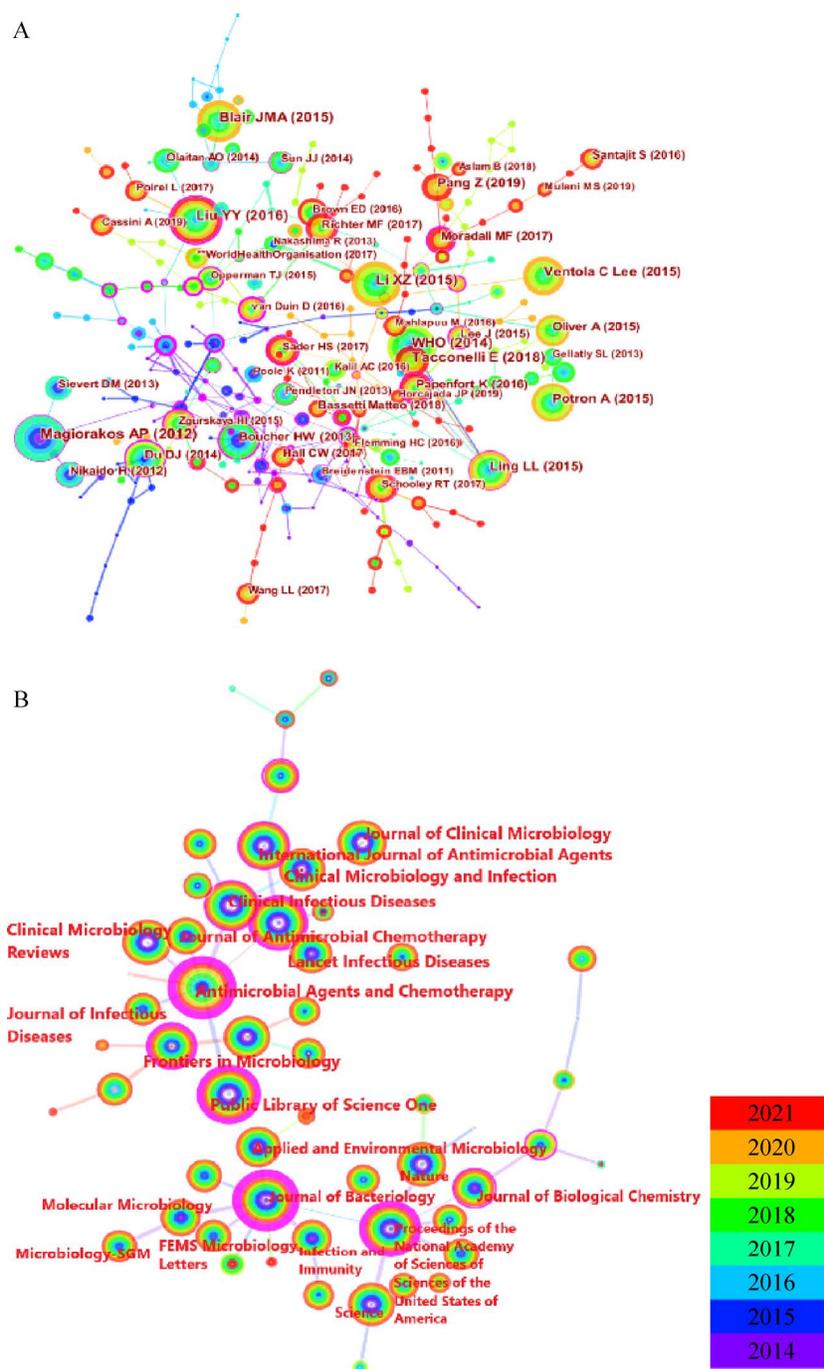


图 5 文献共被引及期刊分析 A: 文献共被引网络; B: 期刊共被引网络

Figure 5 Literature co-citation and journal analysis. A: Literature co-citation network; B: Journal co-citation network.

50 的文献有 16 篇, 其中共被引频次超过 100 的文献有 4 篇, 分别是 Magiorakos AP (2012)、WHO (2014)、Liu YY (2016)、Li XZ (2015) 等人或组织的文章。其中, Pang Z (2019)、Santajit S

(2016)、Taccone Ili E (2018)、Hall CW (2017) 等的文章在 2021 年被引用次数较多。在 CiteSpace 中将网络节点设置为共被引期刊(Cited Journal) (图 5B), 得到中心性较强的共被引期刊分别是

Journal of Bacteriology (0.70)、*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (0.69)、*Proceedings of the National Academy of Sciences of Sciences of the United States of America* (0.53)、*the Public Library of Science One* (0.53)、*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (0.29)、*Frontiers in Microbiology* (0.22)、*Journal of Biological Chemistry* (0.18)、*International Journal of Antimicrobial Agents* (0.15)、*Clinical Infectious Diseases* (0.12)、*Current Opinion in Microbiology* (0.11), 中心性越强说明共同引用该期刊的文章越多, 该期刊在相关领域中的影响力越大, 即

在铜绿假单胞菌耐药性的相关研究中有重要地位。查询节点信息后, 得到来源于本次研究所选取的 4 355 篇英文文献中排名前 10 的高被引论文(表 1)。这 10 篇高被引论文主要研究内容大致集中于抗生素耐药性监测、铜绿假单胞菌抗生素耐药机制及相关治疗策略和新型抗生素的发现等几个方面。

对来源于 CNKI 及万方数据库的中文文献进行统计, 发现国内铜绿假单胞菌耐药性这一领域发文量排名前 10 的期刊分别是: 《中华医院感染学杂志》(436 篇)、《国际检验医学杂志》(161 篇)、《中国感染与化疗杂志》(88 篇)、《检

表 1 排名前 10 的高被引论文

Table 1 Top 10 highly cited papers

被引频次 Citation counts	发表时间 Publication time	期刊信息 Periodical information	主要作者 Main author	文献名称 Document name
146	2012	<i>Clinical Microbiology and Infection</i>	Magiorakos AP	Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance
109	2014	<i>World Health Organization</i>	World Health Organization	Antimicrobial resistance: global report on surveillance
105	2016	<i>Lancet Infectious Diseases</i>	Liu YY	Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study
103	2015	<i>Clinical Microbiology</i>	Li XZ	The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria
98	2015	<i>Nature Reviews Microbiology</i>	Blair JMA	Molecular mechanisms of antibiotic resistance
96	2018	<i>Lancet Infectious Diseases</i>	Tacconelli E	Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis
87	2015	P&T : a peer-reviewed journal for formulary management	Ventola CL	The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats.
81	2015	<i>International Journal of Antimicrobial Agents</i>	Potron A	Emerging broad-spectrum resistance in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> : mechanisms and epidemiology
77	2019	<i>Biotechnology Advances</i>	Pang Z	Antibiotic resistance in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : mechanisms and alternative therapeutic strategies
67	2015	<i>Nature</i>	Ling LL	A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance

验医学与临床》(86 篇)、《中国抗生素杂志》(84 篇)、《中国卫生检验杂志》(79 篇)、《抗感染药学》(75 篇)、《中国消毒学杂志》(72 篇)、《中国感染控制杂志》(69 篇)、《临床合理用药杂志》(69 篇), 发现中文文献主要集中于临床应用方面的研究。

2.5 研究热点及趋势分析与讨论

关键词能高度概括文献研究内容, 在一定程度上能反映研究热点及趋势。下文分别从关键词聚类、突现两方面对该领域的研究热点及趋势进行分析。

2.5.1 关键词聚类分析

利用 CiteSpace 中的 cluster 聚类功能绘制图谱, 将中英文文献关键词通过对数似然率(Log-likelihood rate, LLR)算法进行聚类分析, 得到以下排名前五的关键词聚类标签(图 6), 该聚类标记可反映出铜绿假单胞菌耐药性领域中的研究热点。当平均轮廓值 >0.7 时, 聚类是高效令人信服的, 在 0.5 以上, 聚类一般认为是合理的^[4]。图 6A 平均轮廓值为 0.937 2, 图 6B 平均轮廓值为 0.957 7, 因此该聚类图谱是高效且

令人信服的。通过中文文献关键词聚类图(图 6A)可知, 中文文献研究热点关键词聚类标签排名前五(表 2)的分别为医院感染、危险因素、抗菌药物、抗生素和细菌耐药性监测; 通过外文文献关键词聚类图(图 6B)可知, 英文文献研究热点关键词聚类标签排名前五(表 2)的分别为碳青霉烯酶、纳米粒子、肺炎、生物膜和药物动力学。

2.5.2 关键词突现分析

关键词突现分析对梳理铜绿假单胞菌耐药性领域的整体发展脉络及推测未来的研究方向具有重要参考价值。利用软件中 burstness 功能进行关键词突现分析, 从所选取的论文题目、关键词和摘要等部分提取出代表研究前沿的若干专业名词术语^[5], 通过跟踪分析它们在不同时区内出现频率的突然变化, 对该领域的高频关键词进行突现分析, 用以追踪发现某领域最新研究动态及预测未来发展趋势。此处突现阈值设置为 0.5, 突现时间的最小单位(minimum duration)设置为 1。突现词的出现代表某年份某个研究领域的研究文献或研究者激增, 突现词

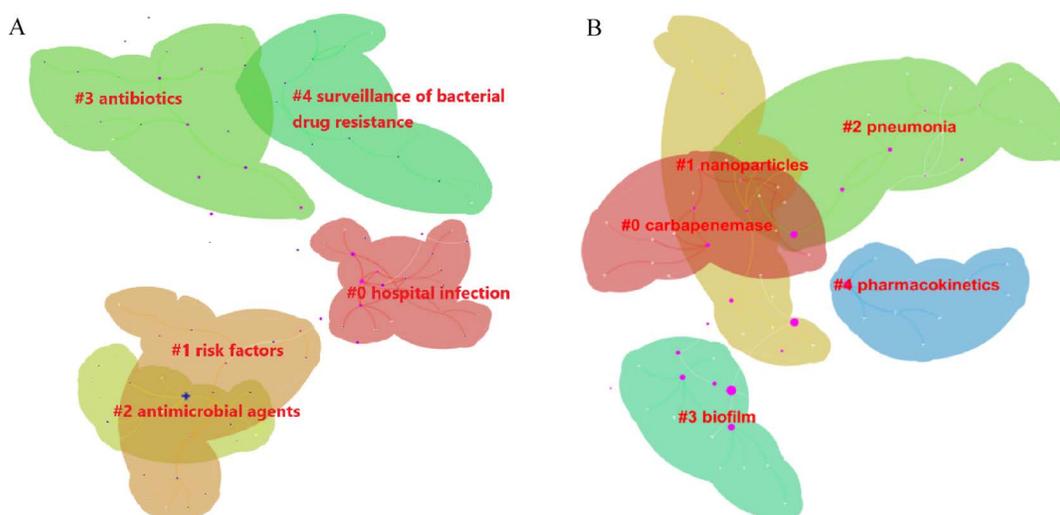


图 6 关键词聚类图 A: 中文文献关键词聚类图; B: 英文文献关键词聚类图

Figure 6 Keywords cluster diagram. A: Chinese literature keyword cluster diagram; B: English literature keyword cluster diagram.

表 2 主要聚类标签的特征

Table 2 Characteristics of main clustering tags

数据库类型 Database type	聚类 ID Cluster ID	聚类标签 Cluster label	代表性关键词 Representative keywords	剪切值 Silhouette	平均年份 Average year
CNKI & Wanfang	#0	医院感染 Hospital infection	呼吸内科、痰培养、血培养 Department of respiratory medicine, sputum culture, blood cultures	0.936	2016
	#1	危险因素 Risk factors	肺部感染、呼吸机相关肺炎、术后感染 Pulmonary infection, ventilator-associated pneumonia, postoperative infection	1.000	2017
	#2	抗菌药物 Antimicrobial agents	耐药性、合理用药、耐药监测 Drug resistance, rational use of drugs, monitoring of drug resistance	1.000	2017
	#3	抗生素 Antibiotics	亚胺培南、超广谱 β -内酰胺酶、碳青霉烯类 Imipenem, extended-spectrum beta-lactamase, carbapenems	0.917	2016
WoS	#4	细菌耐药性监测 Surveillance of bacterial drug resistance	用药频度、烧伤病房、临床分布 Frequency of medication, burn ward, clinical distribution	1.000	2015
	#0	Carbapenems	Strain, emergence, imipenem	0.975	2014
	#1	Nanoparticles	Antibacterial, silver nanoparticles, drug delivery	0.976	2016
	#2	Pneumonia	Epidemiology, mortality, risk factor	1.000	2014
	#3	Biofilm	Antibiotic, antibiotic resistance	0.953	2015
	#4	Pharmacokinetics	Bacterial infection, efficacy, polymyxin B	0.979	2016

出现的时间早晚分别代表了早期受关注的主题和近年受关注的领域，因此关键词突现分析对梳理铜绿假单胞菌耐药性相关领域的整体发展脉络及推测未来的研究方向具有重要参考价值。

据英文文献(WoS)突显词表(表 3)显示，*impact*、*blood stream infection*、*efflux pump*、*bata lactamase* 突现时间较早，其中 *impact*、*blood stream infection* 持续时间长达 4 年，说明铜绿假单胞菌耐药性带来的各方面影响中血流感染是早期就较受关注的主题，2015 年出现了 2 个突现词，分别是 *carbapenems* 和 *nosocomial infections*，其中 *nosocomial infections* 受到了 4 年的持续关注。推测在这一期间，学界重视耐药性铜绿假单胞菌在临床上的传播，尤其是院内感染，并对此开展了活跃的研究活动。

2016–2019 年，学界备受关注的主题是 *pathogenesis*、*biofilm*、*antibiotic*、*pharmacokinetics*，说明随着时间与实际情况的变化，学界对相关领域研究热点的关注转向了对铜绿假单胞菌致病与耐药机理及其相关抗菌药物的研究上来。近年来关注最多的是新化合物对铜绿假单胞菌生长的抑制情况，即 2019 年产生的主题“*growth*”。由于铜绿假单胞菌存在严重抗生素耐药性，其在 2017 年世界卫生组织发布的首份急需新型抗生素的重点病原体清单中位列首位^[6]。因此，为了解决铜绿假单胞菌抗生素耐药性这一紧迫问题，推测未来学界仍将持续对新型的抗铜绿假单胞菌化合物展开研究。

据中文文献(CNKI & Wanfang)突现词表(表 4)显示，2014–2019 年间，学界对铜绿假单胞菌在神经科、耳鼻喉科、感染内科等科室

表 3 WoS 文献分析突现词表

Table 3 WoS literature analysis of protruding words

关键词	强度	起始年	骤减年	2014-2021
Keywords	Intensity	Initial year	Plunge year	
Impact	15.88	2014	2017	
Blood stream infection	12.98	2014	2017	
Efflux pump	10.75	2014	2015	
Beta lactamase	7.38	2014	2016	
Carbapenems	11.94	2015	2016	
Nosocomial infections	8.70	2015	2018	
Pathogenesis	10.78	2016	2017	
Biofilm	8.48	2017	2018	
Antibiotic	6.73	2018	2019	
Pharmacokinetics	6.50	2018	2019	
Growth	12.80	2019	2021	

注: 图中条带表示时间段, 红色条带表示突现的时间段

Note: The bars in the figure represent time periods, and the red bars represent emergent time periods.

表 4 CNKI 和万方文献分析突现词表

Table 4 CNKI and WanFang literature analysis of protruding words

关键词	强度	起始年	骤减年	2014-2021
Keywords	Intensity	Initial year	Plunge year	
神经外科	2.04	2014	2015	
Neurosurgery department				
神经内科	1.76	2015	2017	
Neurology department				
中耳炎	3.81	2016	2018	
Otitis media				
脓毒症	3.08	2017	2019	
Sepsis				
住院患者	3.46	2017	2019	
Inpatient				
抗菌药物使用强度	5.95	2018	2021	
Intensity of use of antimicrobials				
影响因素	5.47	2018	2021	
Influencing factors				
临床特征	4.72	2018	2021	
Clinical features				
耐药情况	3.97	2018	2021	
Drug resistance				
耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌	3.15	2019	2021	
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
感染性疾病	2.73	2018	2021	
Infectious diseases				

注: 图中条带表示时间段, 红色条带表示突现的时间段

Note: The bars in the figure represent time periods, and the red bars represent emergent time periods.

的感染情况较为关注, 期间被学界关注的相关疾病是中耳炎(化脓性中耳炎)和脓毒症, 这两类感染性疾病多发于抵抗力低下的人群, 如生理性免疫系统发育不成熟的小儿及住院治疗中的患者。2018年后出现的突现词突现强度都比较大, 主要集中在抗菌药物使用情况、产生耐药性的影响因素、耐药菌的临床特征、具体耐药情况、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌及感染性疾病几个方面。根据突现词出现时间与衰减时间推测, 未来学界仍会对这些主题持续关注。

2.5.3 研究热点及趋势讨论

结合关键词聚类与突现分析, 对铜绿假单胞菌耐药性研究热点及趋势进行讨论。研究发现, 中英文文献中对铜绿假单胞菌耐药性领域的关注既各有侧重, 又有共同关注点。

(1) 中文文献主要关注的问题

1) 铜绿假单胞菌耐药性监测。由于重症监护病房患者大多病情危重、机体免疫力低下、长期大量应用广谱抗菌药物等原因, 导致病原菌感染率相对较高且多重耐药现象严重^[7], 因此, 对细菌进行耐药性监测是保障病患安全不可或缺的重要措施。从目前的研究成果看, 细菌耐药性监测研究主要关注各地区医疗机构临床病原菌标本药敏试验、耐药基因检测、最低抑菌浓度分析、病原菌分布情况实时监测等方面。未来这方面的研究还会加强, 特别是将实验室微生物检验和细菌耐药性监测相结合, 可为深入了解病原菌的分布特点、临床感染性疾病抗菌药物的选择、加强临床细菌学的检测、按照药敏试验结果合理用药、指导临床抗感染防控、控制耐药菌传播等提供强有力的数据支持。

2) 抗菌药物使用频度。由于抗菌药物的长期不合理使用和缺乏严格的监管措施导致当下多重耐药菌的出现, 使现有抗菌药物的治疗效果大打折扣, 并有逐步演变成一场公共卫生安

全危机的趋势。因此, 医疗机构应重视和采取积极有效的应对策略, 以避免新的耐药菌产生或阻止已有耐药菌传播。同时要加强医院控制感染团队建设、积累丰富的临床施药经验、合理使用抗菌药物, 以及时遏制耐药性的传播扩散。

(2) 英文文献主要关注的问题

1) 铜绿假单胞菌耐药机制。生物膜和外排泵的相关研究是近年来备受关注的热点。生物膜为细菌制造低氧环境, 降低其生长速率和代谢速率, 为耐药基因的表达“争取”时间^[8-9], 降低抗生素渗透率以达到阻止药物积累的目的^[10]。生物膜的存在为临床治疗带来了巨大的挑战, 诸多学者致力于寻找能以最低有效浓度和最大效力来减少或消除生物膜而不会或给宿主带来极微小损伤的药物。目前发现能够对抗生物膜但仍需进一步试验的药物有甘露糖苷、胞外多糖 EPS273、天然衍生物制成的抗菌剂等^[11]。主动外排泵系统作为铜绿假单胞菌重要耐药性机制之一, 在该菌耐药形成过程中起到重要作用, 病原菌通过外排泵系统将进入胞内的抗菌药物泵出胞外, 从而使菌体内药物浓度降低而导致耐药^[12]。目前发现的外排泵系统蛋白质主要来源于5个家族: 耐药结节化细胞分化家族(resistance-nodulation-cell division, RND)、多药及毒性化合物外排家族(multidrug and toxic compound extrusion, MATE)、主要易化子家族(major facilitator superfamily, MFS)、小多药耐药家族(small multidrug resistance, SMR)和ABC超家族(ATP-binding cassette, ABC)^[13]。其中RND家族受到的关注较多, 目前研究最多的4种外排泵是 MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN 和 MexXY-OprM^[14]。

2) 替代治疗药物的研发。目前关注度较高的替代药物是纳米粒子。纳米粒子能穿透微生物细胞膜并形成独特的抗菌机制^[15], 与抗生素

联合使用后能减少或终止耐药菌的进化^[16], 此外, 由于纳米粒子通常由“绿色合成”方法合成, 这种方法能最大限度减少废物和污染的产生, 而且使用更加安全^[17], 因此是具有巨大应用潜力的替代治疗药物。目前已有研究证明, 纳米粒子可以作为抗铜绿假单胞菌感染的持续释放系统, 作为抗菌化合物的传递媒介, 在体外显示出长期显著抑制铜绿假单胞菌生长的作用^[18]。因此, 该技术未来有望被运用于临床治疗。

3) 现有抗生素的研究优化。国外学者提出的优化粘菌素临床应用的策略值得关注, 粘菌素被认为是对抗“超级细菌”的最后防线^[19], 为了更好地使用粘菌素, 近年来国外学者对其药代动力学及毒性方面进行了深入研究^[20], 期望能最大限度地减缓其耐药性的出现或降低其毒性。随着研究的推进, 有研究发现美罗培南和粘菌素联合用药可使耐药铜绿假单胞菌恢复对这 2 种抗生素的敏感性, 并抑制耐药铜绿假单胞菌生物膜的形成^[21], 通过抗生素增效剂来增强粘菌素的疗效以清除耐药细菌已被证实是有效的抑菌方法。由于抗生素对耐药菌的治疗效果有限, 而新抗菌药物的开发又进展缓慢, 有必要采取新的策略来解决当下面临的耐药问题。其中, 鼓励研究提高现有抗生素疗效的方法以延长其使用寿命则变得越来越重要。

(3) 中英文文献共同关注的主要问题

1) 院内感染疾病。铜绿假单胞菌易在机体免疫功能低下或皮肤组织损伤时侵入, 导致组织器官产生严重甚至致死性的感染, 是医院重症加强护理病房外科、呼吸科、内科感染的重要病原菌之一^[22]。作为医院感染的重要病原菌, 铜绿假单胞菌在所有分离的病原菌中的占比逐年增加^[23-25]。近年来, 国际上关注度较高的主要由铜绿假单胞菌引发的疾病是呼吸机相关肺炎与血流感染^[26-27]。呼吸机相关肺炎是

重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的主要死因之一^[28], 如何延缓铜绿假单胞菌耐药性并有效预防和治疗该疾病是目前临床面临的重要难题。在血流感染方面, 主要是对病原菌分布、引发血流感染的因素、临床特征、耐药性分析及耐药性监测等方面进行研究。其中, 较受关注的是对铜绿假单胞菌造成血流感染的毒力基因型及其耐药谱对死亡率的影响等相关研究。此外, 有研究表明, 铜绿假单胞菌血流感染病人死亡风险增加的原因主要是由于难以第一时间确诊^[29], 因此, 如何快速确诊并有效治疗由铜绿假单胞菌引起的血流感染也成为近年来亟待解决的问题之一。

2) 新型耐药菌的产生与防治。碳青霉烯类药物是临床治疗铜绿假单胞菌的首选药物^[30], 随着该类药物的广泛使用, 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物敏感性越来越低, 从而产生耐药^[31]。目前, 世界卫生组织将耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌归为迫切需要研究和开发新型抗菌药物的关键优先级病原菌^[32-33]。对耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的研究主要集中在感染现状、临床表现、耐药情况、耐药机制、临床治疗等方面。研究发现, 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌多分布于重症医学科和神经外科, 这些病房内的病人由于病症危重, 需要长期进行创伤治疗, 极易成为耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌传代繁衍的“温床”^[34], 因此, 加大医疗用具和病房消杀力度以阻断该病原菌传播途径十分重要。此外, 今后对治疗药物的研究还会继续推进, 特别是在抗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的新药研发, 以及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的药物联合治疗^[35]等方面做深入探索。

3 结论与展望

本文基于 CiteSpace 软件, 以 2014–2021 年

中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、Web of Science (WoS)共 8 996 篇铜绿假单胞菌耐药性的中、英文文献为分析样本,从文献发文量、作者合作网络、国家和机构合作网络、共被引文献及期刊分析、关键词聚类与突现等方面进行分析,得出以下结论:中文文献发文量呈逐年下降趋势,英文文献发文量则保持平稳并有小幅上升趋势。作者之间合作越紧密,团队发文量越高;美国、印度、中国等国家在该领域的研究中影响力较大;各大机构资源整合度越高,合作关系越密切,研究成果的产出率越高。结合图谱分析显示,中文文献较重视临床上铜绿假单胞菌耐药性的产生与防治等应用性研究,其中最关注的是耐药性监测和药物使用情况;英文文献则对该病原菌的基础研究、新型替代药物的开发、现有抗生素的研究优化关注度更高,具体关注点有生物膜、外排泵、纳米颗粒和粘菌素等。中英文文献均对铜绿假单胞菌引起的院内感染疾病如呼吸机相关肺炎和血流感染及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌等持同样高的关注度。

以上研究具有巨大的可持续发展潜力,推测未来仍将是学者们的研究热点。基于上述研究结论,本文就铜绿假单胞菌耐药性研究提出展望。

3.1 抓住机遇,开展合作

当前国家政策大力支持学科发展,特别是将生物技术、生物医药等领域列为重要战略性学科,还将组建生物医药等六大领域的国家实验室。这样的政策支持为广大科研工作者提供了广阔的科研平台、资金支持、良好的学术环境等,有利于研究的进一步开展。在政策大力支持下,各研究团队和科研机构要解读好政策,利用好资源,团队、科研机构之间要抓住机遇,开展合作,加强学术交流。适时吸收不同文化

背景的青年科研人才,引进经验丰富的国外专家,建立一支国内外人才融合的多元化创新型团队,促进研究。研究团队要注意资源分享、资源整合、交叉融合、团结合作,多开展国际化合作,共同推动该领域研究深化发展。

3.2 拓宽视野,深化研究

在当前研究基础上,学界应进一步拓宽研究视野,时刻关注当前学界在该领域的研究热点及难点,做到取长补短。在具体研究中,提倡采用多理论、多元化的研究模式,深化该领域的研究。特别是对于当前最受关注的研究问题,要进一步拓宽研究视角,延伸研究主题,注意与相关学科交叉融合,不断探究新的研究点。对于当前学界比较关注的研究问题,如在监管抗菌药物使用和研发方面,需共同督促医疗机构合理用药,多积累用药经验,临床积极配合相关工作,注重病房消杀处理,尽量避免或延缓细菌耐药性的产生,及时阻止已经存在的耐药基因传播扩散。同时,应该鼓励和支持国内外研究机构及研究人员共同合作发掘针对耐药性铜绿假单胞菌的新型抗菌化合物,为应对将来可能无药可用的困境做准备。

REFERENCES

- [1] Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa*: a phenomenon of bacterial resistance[J]. Journal of Medical Microbiology, 2009, 58(Pt 9): 1133-1148
- [2] 齐志丽, 段美丽, 李昂. 铜绿假单胞菌耐药机制研究现状[J]. 山东医药, 2014, 54(4): 83-86
Qi ZL, Duan ML, Li A. Research status of drug resistance mechanism of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Shandong Medical Journal, 2014, 54(4): 83-86 (in Chinese)
- [3] 金帆, 高艳梅, 黄亚佳, 蒲璐, 夏霖. 铜绿假单胞菌感染治疗现状[J]. 集成技术, 2021, 10(4): 50-66
Jin F, Gao YM, Huang YJ, Pu L, Xia L. Current therapies for *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. Journal of Integration Technology, 2021, 10(4): 50-66 (in Chinese)
- [4] 杨森, 董永权, 胡玥. 基于 CiteSpace 的混合学习研究

- 热点及趋势分析[J]. 中国医学教育技术, 2017, 31(6): 644-650
- Yang M, Dong YQ, Hu Y. Analysis of research hotspots and trend of CiteSpace-based blended learning[J]. China Medical Education Technology, 2017, 31(6): 644-650 (in Chinese)
- [5] 赵丹群. 基于 CiteSpace 的科学知识图谱绘制若干问题探讨[J]. 情报理论与实践, 2012, 35(10): 56-58
- Zhao DQ. Probe into several problems relating to mapping knowledge domains based on CiteSpace[J]. Information Studies: Theory & Application, 2012, 35(10): 56-58 (in Chinese)
- [6] Wang ST, Cheng JL, Niu YT, Li PX, Zhang XQ, Lin JS. Strategies for zinc uptake in *Pseudomonas aeruginosa* at the host-pathogen interface[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 741873
- [7] 李莉, 张艳秋, 郑伟超, 武静茹, 罗时旋, 陈伟秋, 李桂秋. 重症监护病房常见非发酵菌分布及耐药性分析[J]. 微生物学杂志, 2011, 31(1): 99-101
- Li L, Zhang YQ, Zheng WC, Wu JR, Luo SX, Chen WQ, Li GQ. Distribution and drug-resistance analysis of common non-fermenting bacteria in intensive care units[J]. Journal of Microbiology, 2011, 31(1): 99-101 (in Chinese)
- [8] Anwar H, Costerton JW. Enhanced activity of combination of tobramycin and piperacillin for eradication of sessile biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990, 34(9): 1666-1671
- [9] Werner E, Roe F, Bugnicourt A, Franklin MJ, Heydorn A, Molin S, Pitts B, Stewart PS. Stratified growth in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2004, 70(10): 6188-6196
- [10] Jefferson KK, Goldmann DA, Pier GB. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49(6): 2467-2473
- [11] Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: a focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action[J]. Virulence, 2018, 9(1): 522-554
- [12] Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2015, 28(2): 337-418
- [13] Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update[J]. Drugs, 2009, 69(12): 1555-1623
- [14] Abavisani M, Goudarzi M, Ghalavand Z, Hajikhani B, Rad ZR, Rad ZR, Hashemi A. Evaluation of efflux pumps overexpression and β -lactamase genes among colistin resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Gene Reports, 2021, 24: 101301
- [15] Lee NY, Ko WC, Hsueh PR. Nanoparticles in the treatment of infections caused by multidrug-resistant organisms[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 1153
- [16] Slavin YN, Asnis J, Häfeli UO, Bach H. Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2017, 15(1): 65
- [17] Qais FA, Shafiq A, Ahmad I, Husain FM, Khan RA, Hassan I. Green synthesis of silver nanoparticles using *Carum copticum*: assessment of its quorum sensing and biofilm inhibitory potential against Gram negative bacterial pathogens[J]. Microbial Pathogenesis, 2020, 144: 104172
- [18] Yang L, Liu Y, Wang N, Wang H, Wang K, Luo XL, Dai RX, Tao RJ, Wang HJ, Yang JW. Albumin-based LL37 peptide nanoparticles as a sustained release system against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2021, 7(5): 1817-1826
- [19] Centers for Disease Control. Antibiotic resistance threats in the United States[DB/OL]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705>
- [20] Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, Li J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet?[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2016, 48(6): 592-597
- [21] Wickremasinghe H, Yu HH, Azad MAK, Zhao JX, Bergen PJ, Velkov T, Zhou QT, Zhu Y, Li J. Clinically relevant concentrations of polymyxin B and meropenem synergistically kill multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and minimize biofilm formation[J]. Antibiotics: Basel, Switzerland, 2021, 10(4): 405
- [22] 聂亚红, 田可港, 孙玉娟, 牟晓峰. 医院铜绿假单胞菌的临床特征及危险因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(6): 611-615
- Nie YH, Tian KG, Sun YJ, Mu XF. Analysis of clinical infection distribution and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(6): 611-615 (in Chinese)
- [23] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 谢轶, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5):

- 481-491
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, Wang F, Jiang XF, Xu YC, Zhang XJ, Zhang ZX, Ji P, Xie Y, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across China: report of the results in 2016[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2017, 17(5): 481-491 (in Chinese)
- [24] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 谢轶, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018(3): 241-251
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, Wang F, Jiang XF, Xu YC, Zhang XJ, Zhang ZX, Ji P, Xie Y, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China: report from the CHINET Surveillance Program, 2017[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2018(3): 241-251 (in Chinese)
- [25] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 汪复, 蒋晓飞, 徐英春, 张小江, 张朝霞, 季萍, 谢轶, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, Wang F, Jiang XF, Xu YC, Zhang XJ, Zhang ZX, Ji P, Xie Y, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in China: 2018 report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(1): 1-10 (in Chinese)
- [26] 高洪锋, 程端, 雷静, 朱文明, 哈斯也提. 住院ICU呼吸机相关肺炎患者革兰阴性菌感染状况研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(7): 997-999
Gao HF, Cheng D, Lei J, Zhu WM, Ha S. Study on infection status of Gram-negative bacteria in inpatient ICU ventilator-associated pneumonia[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(7): 997-999 (in Chinese)
- [27] 苏冬梅, 黄燕, 刘一, 刘颖, 张波. 铜绿假单胞菌血流感染多重耐药患者临床特征分析[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(2): 136-139
Su DM, Huang Y, Liu Y, Liu Y, Zhang B. Clinical characteristics of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2017, 38(2): 136-139 (in Chinese)
- [28] 肖江琴, 张晓燕, 张秀敏. 新疆地区ICU护士长呼吸机相关性肺炎预防措施认知现状调查[J]. 海南医学, 2017, 28(19): 3247-3249
Xiao JQ, Zhang XY, Zhang XM. Investigation on cognition status of preventive measures of ventilator-associated pneumonia in ICU head nurses in Xinjiang[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(19): 3247-3249 (in Chinese)
- [29] 胡雪君. 老年铜绿假单胞菌血流感染诊治进展[J]. 实用老年医学, 2019, 33(3): 215-218
Hu XJ. Progress in diagnosis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in the elderly[J]. Practical Geriatrics, 2019, 33(3): 215-218 (in Chinese)
- [30] 王缉义, 蒙光义, 周丽娟, 梁翠玲. 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染治疗的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(3): 416-421
Wang JY, Meng GY, Zhou LJ, Liang CL. Progress in the treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2019, 34(3): 416-421 (in Chinese)
- [31] 马慧, 陈磊, 康薇, 王勇. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制及高危因素的研究进展[J]. 广东化工, 2021, 48(12): 110-111
Ma H, Chen L, Kang W, Wang Y. Research progress on resistance mechanism and high-risk factors of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Guangdong Chemical Industry, 2021, 48(12): 110-111 (in Chinese)
- [32] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(3): 318-327
- [33] 张明月, 胡福泉, 黄广涛. 铜绿假单胞菌必需基因的研究进展[J]. 微生物学通报, 2021, 48(6): 2143-2154
Zhang MY, Hu FQ, Huang GT. Progress of essential genes in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Microbiology China, 2021, 48(6): 2143-2154 (in Chinese)
- [34] 谢朝云, 熊芸, 覃家露, 孙静. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的感染特征和危险因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(7): 905-909
Xie CY, Xiong Y, Qin JL, Sun J. Analysis of infection characteristics and risk factors of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2018, 43(7): 905-909 (in Chinese)
- [35] 彭召红, 曹贤, 曹青凤. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染的危险因素及治疗的研究进展[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2021, 42(2): 70-76
Peng ZH, Cao X, Cao QF. Research for the progress on risk factors and treatment of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection[J]. World Notes on Antibiotics, 2021, 42(2): 70-76 (in Chinese)