

医学参考报

微生物与感染专刊

Microbiology and Infection

第七期 NO.07

执行主编简介



卓超 教授

医学博士、主任医师，博士研究生导师、呼吸疾病国家重点实验室PI和广州医科大学附属第一医院感染科主任，微生物科主任。作为核心专家进行全国抗生素应用相关培训计划的技术指导和培训。参与国家2015版《临床抗菌药物应用指导原则》与有关耐药菌感染诊治指南（共识）的撰写，作为主笔参与国家卫生健康委员会发布的9号令及《碳青霉烯类临床应用专家意见的撰写》等，指导临床抗菌药物合理应用及管理。先后主持或参与国家“十一五”“十二五”“十三五”支撑计划4项，主持国家自然科学基金项目7项，省、市级课题10余项。发表论文60余篇，其中SCI 20余篇，累计影响因子超过100分。申请并授权2项实用新型专利。2014年获“教育部科技进步二等奖”（第一完成人）。培养硕士研究生15名，博士研究生4名。在现有病原菌检测项目规范化和标准化的基础上，率先建立规范的微生物检测与诊断报告体系，为临床快速、准确诊断感染性疾病病原体提供了强有力的实验室支撑。目前本学科微生物感染领域的学术影响力居于全国先进水平。

导读

不同药物治疗方案对产碳青霉烯类肠杆菌感染的影响 **2**版

早期配方奶喂养可增加婴儿肠道抗生素耐药负荷 **4**版

军团菌诊断和治疗的最新进展 **6**版

开盖提取一体机，拯救“1:10000”核酸检验人的痛和累！ **8**版

不同疗程的抗菌药物治疗对儿童社区获得性肺炎的影响

【据《JAMA Pediatrics》2022年3月报道】题：对儿童社区获得性肺炎的短疗程与标准疗程的门诊抗菌药物治疗的比较：一项SCOUT-CAP随机临床试验（美国范德比尔特大学医学院儿科 作者Derek J. Williams）

社区获得性肺炎（CAP）是儿童最常见的严重感染之一，一些专业学会指南建议对门诊CAP患儿进行10天的抗菌药物治疗，但也承认短疗程的抗菌药物治疗可能同样有效。短疗程抗菌药物治疗对于减少抗菌药物的不良影响和耐药性的传播至关重要。本研究旨在比较短疗程和标准疗程的抗菌药物治疗对儿童社区获得性肺炎的疗效。

来自美国的Derek J. Williams等学者进行了一项随机双盲安慰剂对照临床试验。研究纳入从2016年12月2日至2019年12月16日期间在美国8个城市的门诊或急诊就诊的年龄在6个月至6岁的非重症CAP患儿。在初始抗菌药物处方治疗的第6天，受试者按照1:1的比例随机分组接受5天的安慰剂或另外5天的同种抗菌药物治疗（图1）。通过Wilcoxon检验和R分析等评估不同疗程的抗菌药物治疗对儿童社区获得性肺炎的影响。

研究发现：（1）研究共纳入380例CAP患儿，根据随机分配原则分成短疗程（5天）组（n=189）和标准疗程（10天）组（n=191），平均年龄（SD）为35.7（17.2）个月，194例患儿（51%）为男性，基本信息无显著差异。（2）对于临床应答，短疗程组

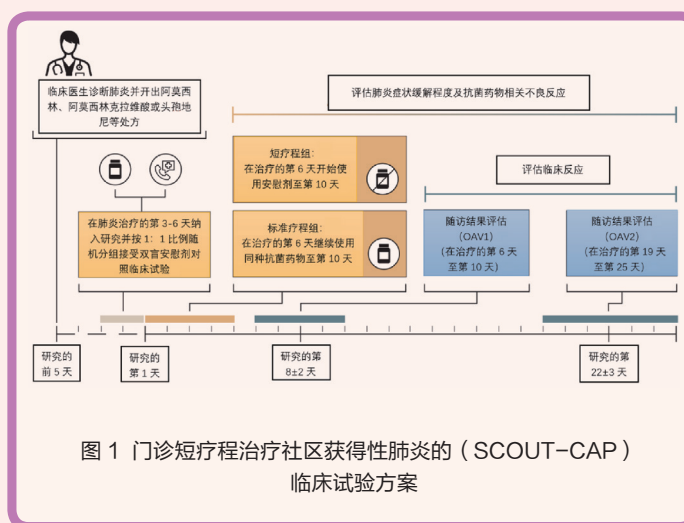


图1 门诊短疗程治疗社区获得性肺炎的（SCOUT-CAP）临床试验方案

与标准疗程组相比，两组在研究的第6~10天的病情相关结果评估（OAV1）无显著差异（1% vs <1%；比例差：0.5%；95%CI -2.4~3.7），且在研究的第19~25天的病情相关结果评估（OAV2）也无显著差异（1% vs 2%；比例差：-0.5%；95%CI -3.9~2.8）。（3）对于症状缓解，两组结果无显著差异。在OAV1中，短疗程组中的13例患儿（7%）与标准疗程组中的15例（8%）患儿均有持续症状（比例差：-1.0%；95%CI -6.8~4.9）；而在OAV2中，两组各有11例（6%）患儿有持续症状（比例差：0.1%；95%CI -5.3~5.4）。（4）对于抗菌药物不良反应，虽然不良反应较常见，但通常为轻微反应，两组结果无显著差异。在OAV1中，短疗程组中的75例（40%）患儿与标准疗程组中的70例（37%）患儿报道了抗菌药物不良反应（比例差：3.0%；95%CI -7.0~13.0）；在OAV2中，短疗程组中的95例（51%）患儿与

标准疗程组中的92例（48%）患儿报道了抗菌药物不良反应（比例差：2.6%；95%CI -7.7~12.9）；两组均有36例（19%）患儿出现中度至重度不良反应。（5）对于抗菌药物治疗结束时咽拭子中检测到的抗菌药物耐药基因（ARGs）频率，短疗程组比标准疗程组显著降低[中位数范围为1.17（0.35~2.43）vs 1.33（0.46~11.08）；P=0.01]，并且对于检测到β-内酰胺酶耐药基因频率，短疗程组也较低[0.55（0.18~1.24）vs 0.60（0.21~2.45）；P=0.03]。（6）对于评估抗菌药物治疗的持续时间，与标准疗程组相比，短疗程组更优；在OAV1和OAV2的评估能力分别为0.69（95%CI 0.63~0.75）、0.63（95%CI 0.57~0.69）。

此前有研究表明，少于10天的抗菌药物治疗对于肺炎的治疗效果很好，但此类研究没有考虑抗菌药物治疗可能带来的负面影响以及不必要的抗菌药物应用可能带来的危害。本研究采用了一种新

的设计，结合了治疗应答的阳性（充分的临床应答和症状缓解）与阴性（抗菌药物相关不良反应）方面及抗菌药物的持续时间。在未来的试验中应用这种方法可以优化儿童和成人多种传染性疾病的临床实践指南。然而，本研究也存在局限性。（1）根据由美国传染病学会和儿科传染病学会指导的3个月以上婴幼儿社区获得性肺炎管理的临床实践指南不建议予患儿行微生物检测（如血液培养）和胸部X线检查等，尽管有临床医生确诊患儿肺炎并使用抗菌药物治疗，但也存在某些患儿不是细菌性肺炎的诊断。（2）研究对象仅限于6岁以下的门诊非重症CAP患儿，研究结论使用范围可能无法覆盖到原来有基础疾病、重症肺炎以及没有表现出早期改善的患儿等。

在该项随机试验中，5天的抗菌药物治疗与10天的治疗效果相似。由于治疗成功的可能性和副作用在两组之间相似，因此，可得出短疗程治疗优于标准疗程治疗的结论。此外，短疗程抗菌药物治疗策略导致该组受试者抗菌药物耐药基因的表达显著降低。研究结果表明，接触β-内酰胺类治疗的时间缩短（5天）与呼吸道微生物群中ARGs的减少相关。

综上所述，5天的抗菌药物治疗疗程可用于治疗非重症CAP患儿，鼓励这一策略的实施可优化治疗效果并减少不必要的抗菌药物应用，并减少定植口咽菌群中抗菌药物耐药基因的流行。

（广州医科大学附属第一医院 李嘉慧 卓超 编译）

执行主编点评

社区获得性肺炎是常见的呼吸道感染。由于儿童个体的特殊性，抗菌药物治疗需更谨慎也需更优化。对于世界卫生组织定义的非重症肺炎，已经推荐使用短疗程（5天）的抗菌药物治疗，同时FDA也引入“早期临床反应（ECR）”作为治疗CAP的新抗菌药临床试验作为主要评估终点，相关文章已在NEJM、JAMA发表。现有多个国家或地区的小型随机试验已经证明，在接受3天或5天抗菌药物治疗的儿童CAP中有类似的结果。尽管研究人群中存在

潜在差异，包括肺炎链球菌结合疫苗的覆盖率和肺炎诊断及治疗方法的差异，但该项研究结果与那些早期研究结果也是一致的。该项研究结果支持短疗程（5天）的抗菌药物治疗策略，提供有效治疗感染的最短抗菌药物治疗疗程是抗菌药物管理的核心原则，同时也是一种方便且经济的策略，为临床医生在社区获得性肺炎的治疗中提供优选方案，促进形成一种世界流行趋势，为以后优化儿童和成人多种传染性疾病的抗菌药物治疗奠定坚实的基础。

不同药物治疗方案对产碳青霉烯酶肠杆菌感染的影响

【据《J Antimicrob Chemother》2022年4月报道】题：比较头孢他啶/阿维巴坦与最佳治疗方案对产碳青霉烯酶肠杆菌感染死亡率的影响（CAVICOR研究）（西班牙科尔多瓦雷纳索菲亚大学医院传染病科 作者 Juan José Castón）

由于产碳青霉烯酶肠杆菌（CPE）引起的感染的发病率越来越高，且伴随高死亡率，其已成为一个重要的公共卫生问题，然而目前有关CPE可用的研究信息非常有限。因此，本研究旨在比较头孢他啶/阿维巴坦治疗与最佳治疗方案（BAT）对CPE患者死亡率、临床反应率及微生物根除率等的影响。

来自西班牙的Juan José Castón等学者进行了一项多中心回顾性队列研究。研究纳入从2014年6月1日至2019年12月31日期间在西班牙14家三级医院住院的患者。纳入标准：（1）>18岁的住院患者；（2）确诊的复杂性尿路感染（UTI）、医院获得性肺炎（包括呼吸机相关肺炎）、腹腔内感染（IAI）或血流感染（BSI）和CPE引起的感染（由KPC或OXA-48类的碳青霉烯酶引起的感染）；（3）接受头孢他啶/阿维巴坦或BAT治疗≥48小时。排除标准：（1）微生物培养不符合感染标准的患者；（2）由KPC或OXA-48类微生物以外的CPE引起的感染；（3）多种微生物感染（IAI除外）；（4）积极参与治疗感染的临床试验患者；（5）无法配合或预期寿命<30天的患者。通过多元logistic回归模型、Kaplan-Meier生存分析、U检验等统计分析CPE患者的30天粗死亡率、21天临床反应率及微生物根除率等。

研究发现，（1）研究纳入339例CPE患者，分成接受头孢他啶/阿维巴坦治疗组（n=189，55.8%）和在确诊感染后接受BAT治疗组（n=150，44.2%）。（2）

接受头孢他啶/阿维巴坦治疗的患者比接受BAT组患者死亡率低（13.7% vs 22%；P=0.04）。（3）在死亡风险评分（ICS评分）>7分的患者中，与接受BAT组患者相比，接受头孢他啶/阿维巴坦治疗的患者的30天粗死亡率较低（21.9% vs 46.9%；P=0.004）。（4）接受头孢他啶/阿维巴坦治疗的患者的21天临床缓解率高于接受BAT治疗组（91.3% vs 56.2%；P=0.01）。（5）接受头孢他啶/阿维巴坦治疗组的微生物根除率明显高于接受BAT治疗组（83.3% vs 69.4%；P=0.02）。（6）与BAT治疗组相比，接受头孢他啶/阿维巴坦治疗组与不良事件的相关性较小（5.8% vs 20%；P=0.001）。（7）在多因素分析中，头孢他啶/阿维巴坦治疗与生存率相关（OR=0.41，95%CI 0.20~0.80，P=0.01），而死亡风险评分（ICS评分）为>7分（OR=2.57，95%CI 1.18~1.58，P=0.01）和“序贯”器官衰竭评分（SOFA评分）（OR=1.20，95%CI 1.08~1.34，P=0.001）与较高的死亡率相关。（8）头孢他啶/阿维巴坦是21天临床反应（OR=2.43，95%CI 1.16~5.12，P=0.02）和微生物根除的独立预测因素（OR=0.40，95%CI 0.18~0.85，P=0.02）。

综上，头孢他啶/阿维巴坦是治疗CPE感染的有效替代药物，尤其是对死亡风险评分（ICS评分）>7分的患者。此外，头孢他啶/阿维巴坦治疗与更多的临床改善和微生物根除以及更少的不良事件相关。然而，由于可能出现耐药性，必须建议谨慎使用头孢他啶/阿维巴坦，并进行个案评估。所有这些结果都应该在随机对照试验中得到证实。

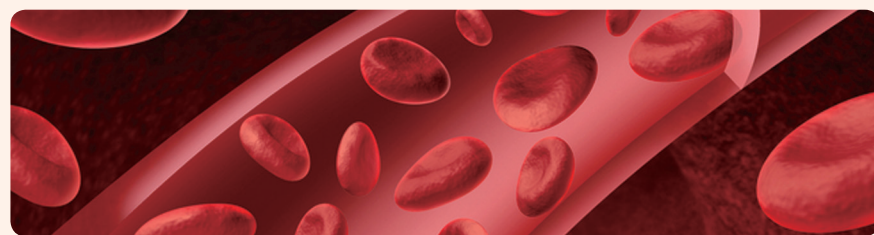
（广州医科大学附属第一医院 李嘉慧 卓越 编译）

肠杆菌目血流感染抗菌治疗时间的优化

【据《Clin Microbiol Infect》2022年4月报道】题：肠杆菌目血流感染抗菌治疗7天 vs 14天：一项随机对照试验（西班牙维尔京德尔罗西奥大学医院 作者 Molina J 等）

关于肠杆菌目引起的血流感染（eBSI）治疗疗程虽有共识，但目前不同科学协会建议治疗导管相关性eBSI的持续时间为7~14天，而无其他来源的建议。全球细菌耐药形势日趋严重，缩短抗菌药物治疗时间是避免耐药性出现最有效的措施之一，但支持抗菌药物治疗短疗程有效性的高质量证据有限，特别是对于临床常见状况。本研究旨在证明：在eBSI患者抗菌治疗方案选择上，7天疗程可在减少抗菌药物暴露的同时获得与传统14天疗程相似的临床结果。

来自西班牙的学者Molina J等于2014年9月至2016年9月在5家西班牙医院开展了这项开放标签、多中心、随机对照的4期试验。18岁以上的被诊断为eBSI的住院或门诊患者被纳入研究。排除标准：（1）怀孕；（2）eBSI病灶来源不受控制或预计24小时内也不能得到控制；（3）化疗后的患者中性粒细胞减少症预计将持续7天以上；（4）继发于需要长期抗菌药物治疗的感染（如骨髓炎、脑膜炎等）；（5）合并有其他需要抗菌药物治疗的感染；（6）耐碳青霉烯类抗菌药物；（7）由多种微生物引起的菌血症；（8）预期存活时间低于48小时。符合标准的成年患者被随机分配至7天或14天抗菌治疗组，并在治疗停止后28天进行随访，必要时可恢复治疗。主要终点是随访结束时患者接受抗菌药物治疗的总天数，采用优效性设计（优效界值为3天）。临床结局评估包括eBSI复发、发热复发和临床治愈，采用非劣效性设计（非劣效界值为10%）。结合DOOR/RADAR分析（一种新的研究方法，可以更准确地评估优化抗菌药物使用新策略的风险和益处）对疗效和安全性进行评估。



研究发现：（1）在248例随机分组的患者中，实验组（7天治疗）119例，对照组（14天治疗）129例。231例（93.1%）患者评估了主要和次要结果，17例患者失访[9例患者在试验组（7天），8例患者在对照组（14天）]。两组间的基线特征总体上平衡。（2）在意向治疗分析中，随访结束时的中位抗菌治疗天数分别为7天和14天（差值7，95%CI 7~7），而其他终点无显著差异，包括死亡率、eBSI复发、发热复发、重复感染或药物相关不良事件。（3）除发热复发外，所有临床结局均满足非劣效界值，发热复发在实验组中更为常见（绝对风险差异为-0.2%，97.5%CI -∞~10.1）。（4）不同安全性变量中，包括严重不良事件或与药物相关的反应，均未发现显著的统计学差异。（5）DOOR/RADAR显示，与14天治疗方案相比，7天治疗方案取得更好效果的可能性为77.7%。

综上，7天抗菌治疗方案减少了eBSI患者的抗菌药物暴露的同时获得了与14天治疗方案类似的结果。因此，只要来源得到适当控制，7天抗菌治疗方案是eBSI的优先治疗方案。

（广州医科大学附属第一医院 姚丽康 卓越 编译）

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞

社长：魏海明
副社长：吕春雷
副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦
B0403
邮编：100055
总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

微生物与感染专刊

第二届编辑委员会

学术顾问：Fanrong Kong 王金良 王贵强 李太生 张秀珍
陈民钧 倪语星 童明庆（按姓氏笔画排序）
名誉主编：夏薇 薛博仁（按姓氏笔画排序）
主编：徐英春
副主编：卓超 郑波 俞云松 逢崇杰 顾兵 韩崇旭
（按姓氏笔画排序）
常务编委：李轶 余方友 张菁 周志慧 单斌 赵鸿
徐和平 徐雪松 曹壮 韩艳秋 辜依海 喻华 鲁辛辛
廖康 魏莲花（按姓氏笔画排序）
编委：王琳淇 王福祥 王豫萍 方秋红 邓淑文 石荔
占萍 叶枫 包学英 朴文花 朱镭 江雁 李俊明
杨青 沈继录 张华 张静 阿祥仁 陈丽萍 陈益国
范铁艳 林宁 国钰梅 赵建宏 胡辛兰 姚立琼 郭大文
郭经滨 黄涛 黄文辉 曹存巍 康梅 褚云卓（按姓氏笔画排序）
企业编委：李永军 麻锦敏 康可人 韩剑锋 鲁炳怀（按姓氏笔画排序）
本期执行主编：卓越

第二届青年编辑委员会

主任委员：徐英春
副主任委员：王贺 王俊瑞 任传利 李刚 张丽（按姓氏笔画排序）
青年编委：王毅 王凯飞 方文捷 朱鹏飞 刘旭 刘笑芬
孙于谦 李雪 李楠 李颖 李征途 李俊峰
李晓波 吴华 时景伟 邹盛华 宋贵波 张杰
张莉 张琦 张任飞 陈良远 范欣 郑瑞
栾艳森 程敬伟 曾令兵（按姓氏笔画排序）
编辑部主任：王贺 副主任：郁静 刘亚丽
广告部主任：张琪 主任助理：黄晶晶 井然
办公室主任：杨洋 项目组组长：杨文航
宣传组组长：王瞳 财务组组长：张戈
责任编辑：黄晶晶 井然 杨洋 郁谨茵 李嘉慧 闫梦瑶
刘晓晨 张弘 赵云虎 李玉武

抗生素对健康成人肠道菌群的影响

【据《Cell Reports》2022年4月报道】题：常用抗生素对健康成人肠道菌群和抵抗力的急性及持续性影响（美国华盛顿大学医学院 作者 Anthony WE 等）

抗生素是治疗微生物感染的关键药物，但是在其对抗目标病原菌的过程中也会间接干扰人体正常的微生物菌群。例如，会使微生物菌群的多样性发生急性或持续性的改变；微生物菌群的变化会使患者更容易再次感染致病菌或条件致病菌等。目前，关于抗生素对人体微生物菌群的研究大多是在重症患者和住院患者的回顾性队列中进行的，但是，抗生素暴露对健康成人微生物菌群的组成和功能影响的研究非常有限。

来自美国华盛顿大学医学院的 Anthony WE 等人开展了此项前瞻性、纵向的研究，以探讨4种用于治疗社区相关性肺

炎的抗生素对健康志愿者微生物群的影响。作者将20名健康志愿者随机分配到阿奇霉素（AZM）、左氧氟沙星（LVZ）、头孢泊肟（CPD）及AZM和CPD联合的治疗组中。在抗生素治疗前、中期和后期的10个时间点纵向收集志愿者的粪便样本进行半定量微生物培养。然后，将健康志愿者微生物菌群与26例接受艰难梭菌定植筛查的ICU患者的粪便样本进行比较。志愿者的参与率为100%，标本留取率为96.3%。研究发现，与抗生素治疗前14天相比，治疗后6天，粪便中需氧菌和厌氧菌的数量显著下降，志愿者肠道菌群的丰富度显著下降；LVX组和CPD组中的需氧菌和厌氧菌在使用抗生素19天后恢复至正常水平，但AZM组和CPD+AZM组志愿者的肠道菌群的丰富度在24~30天才逐渐恢复正常，说明AZM

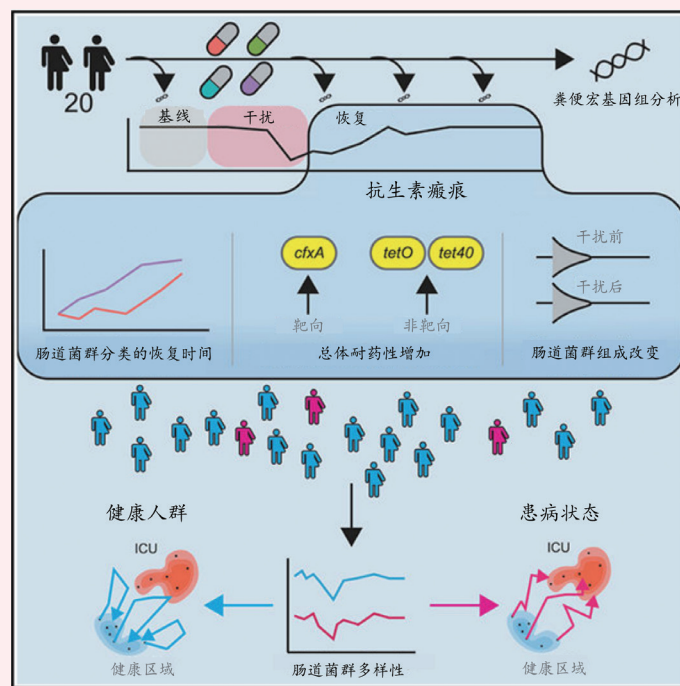


图1 “抗生素瘢痕”的形成

可延迟肠道菌群丰富度的恢复。应用抗生素后，志愿者肠道菌群的 *cfxA*、*tetO* 和 *tet40* 等抗生素耐药基因显著增加。健康

志愿者的肠道菌群富集了更多的 β -内酰胺类耐药基因以及大环内酯类耐药基因，而ICU患者的肠道菌群则携带更多的

泛耐药基因。通过主成分分析发现，使用抗生素后，少部分健康志愿者肠道菌群出现了与ICU患者相似的状况，其多样性和丰富度大幅下降，形成了“抗生素瘢痕”（图1）。而且，健康志愿者肠道菌群的分类也发生了改变。

综上所述，用于治疗细菌感染的短期抗生素可引起健康成人肠道菌群的急性及持续性改变，使其携带的抗生素耐药基因增加，导致“抗生素瘢痕”的形成。该研究进一步完善了“抗生素瘢痕”的定义，提出抗生素可将一些低多样性的微生物菌群推向病态，并能对微生物菌群造成长期的干扰。总之，该研究从干扰健康人肠道微生物菌群的角度强调了合理应用抗生素的重要性。

（内蒙古医科大学附属第一医院 韩玉玲 郑文琪 韩艳秋 编译）

真菌群在人类健康问题中的潜在作用

【据《Clin Microbiol Infect》2022年8月报道】题：人类肠道菌群和白色念珠菌的特定作用：作为临床医生，我们的立场是什么？（瑞士日内瓦大学医学院 作者 Musumeci S 等）

真菌是微生物群中一个重要的生物体，长期以来一直被忽视，直到最近才引起科学界的兴趣。真菌代表人类微生物群的不到0.01%~0.1%；其每个基因组大约比细菌大100倍，它们代表了一个具有许多功能的重要生物量。由于真菌群的不稳定性、变异性以及与其他生物体的复杂共生关系，极大地增加了我们对人类微生物群理解的复杂性，在此种情况下目前真菌群并没有共识。这篇综述旨在提高人们对这一有趣话题的认识，并提供一个框架来指导医生面对这样的问题。通过对Medline、Pubmed上的现有文献进行回顾，确定了几项显示特定真菌群和健康之间的关联研究。

主要以植物性或动物性饮食生活的人的肠道中存在不同的真菌群。女性个体中各种真菌种类的分离株数量比男性更多。此外，女性粪便样本中念珠菌属的存在可能与阴道真菌群中念珠菌属的高发病率有关。与成年人相比，婴儿和儿童的肠道菌群中发现了更多的真菌种类。在肥胖个体厌食症患者中，真菌家族多样性有所减少。有趣的是，精神分裂症患者使用益生菌导致白念珠菌血清抗体滴度减弱和症状改善。在糖尿病患者肠道中白念珠菌定植的情况更为普遍。慢性乙型肝炎感染的严重程度和真菌种类呈正相关（表1）。在人类免疫缺陷病毒阳性个体（CD4 < 200 细胞/ml）中，肠道中白念珠菌的患病率明显高于血清阴性患者（年龄和性别匹配）

的（表1）。炎症性肠病患者肠道中的担子菌门/子囊菌门比例增加。抗菌药物（特别是广谱抗菌药物）是真菌群失调的主要原因，并增加了发展为局部和全身真菌感染（主要是白色念珠菌）的风险。在11例不同胎龄的早产儿中，真菌群主要由念珠菌组成。真菌的异质性随着年龄和断奶后饮食的增加而增加；粪便中白念珠菌丰度与高碳水化合物消耗呈正相关，而与富含氨基酸、蛋白质和脂肪酸的饮食则呈负相关。特别是，葡萄糖触发酵母到菌丝的转变，这是导致念珠菌毒力增加的一个基本步骤。通过提高穿透组织的能力，定植留置装置和产生生物膜，以及通过有助于逃避免疫系统的能力。菌丝形式在念珠菌病患者中占优势。

目前的知识和未来的进展是否会最终影响甚至改变我们的临床实践是难以预见的。这一领域最大的挑战之一仍然是缺乏标准化的研究技术。然而，本文中总结的几项工作似乎指出，真菌组是在不久的将来对健康有影响的键角色。

（内蒙古自治区兴安盟妇幼保健院 师磊 兴安盟人民医院 国钰梅 编译）

表1 白色念珠菌和念珠菌在人类健康方面的潜在作用

举例
训练免疫系统： 抗真菌感染：系统性念珠菌病和烟曲霉病 抗细菌感染：金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和艰难梭菌由念珠菌过度生长引起的非特异性胃肠道症状 转基因造血细胞移植患者发生真菌血症的风险增加 念珠菌葡萄糖摄入的毒力增加可以缓解酵母向菌丝的转变相关/并发症： 移植物抗宿主病、肿瘤（结肠腺瘤和胰腺导管腺癌） 免疫学/炎症性疾病：类风湿性关节炎、多发性硬化症 精神疾病：抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍和饮食障碍 代谢综合征：肥胖、1型和2型糖尿病 炎症性肠病：克罗恩病和溃疡性结肠炎 病毒感染：乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒1型

非细菌微生物群可用于胃肠癌预防与治疗

【据《J Gastroenterol hepatol》2022年2月报道】题：非细菌微生物群（病毒、真菌和古生菌）与胃肠癌（中国香港中文大学 作者 Coker O 等）

胃肠道是各种微生物的家园，包括细菌、病毒、真菌、古生菌等。这些微生物具有多种有益宿主的功能：营养与药物代谢、免疫调节、防止病原体定植等。均有赖于微生物群与宿主的动态平衡。研究表明肠道微生物可以直接或间接地影响胃肠道细胞的增殖。在多种胃肠癌中均观察到非健康微生态系统。细菌在其中的作用已被很多研究证明，随测序与生物技术的进步证实非细菌微生物与胃肠道癌症的发病机制也有关。

病毒：通过改变数量、感染上皮细胞或调节细菌群参与胃肠道癌症的发病。研究发现EB病毒会导致胃癌；HCMV在胃癌组织中的表达高于正常组织，并可能与淋巴转移相关。感染HPV和EBV会增加食管鳞状细胞癌的风险。

真菌：在对结直肠癌和胃癌患者的研究中均发现了真菌菌群失衡；在小鼠模型中，口腔真菌枝孢子菌与马拉色菌分别可加重食管癌与胰腺癌。

古生菌：产甲烷古生菌能帮助消耗来自肠道的氢；结肠古生菌也被证明有助于肠道去除三甲胺。与对照组相比结直肠癌患者有更多的嗜盐性和更少的产甲烷古生菌。

非细菌微生物在胃肠癌防治中的应用设想包括：

粪便微生物群移植：建议在供体粪便中富集具有特定功能的病毒和真菌，以达到修复菌群的目的。

噬菌体治疗：可用于个性化治疗以恢复菌群或杀灭癌症相关细菌；或可被改造成携带编码癌症的基因以预防或治疗胃肠道癌症。

真菌益生菌：因真菌益生菌独特的细胞结构，使其能够在对细菌益生菌恶劣的胃肠道环境中生存，在胃肠道癌症的治疗中或有重要意义。

抗真菌治疗：对马拉色式霉菌的治疗可将小鼠胰腺癌的发病率降低40%；抗真菌药物特比奈芬可阻断角鲨烯环氧酶在肝癌中的作用。

胃肠道肿瘤无创检测：粪便样本中22种病毒、14种真菌、9种古生菌标记物可识别结肠癌。

关于非细菌微生物与胃肠癌的关联和作用还有一些空白需要填补：包括根据它们独特的细胞结构来破译它们直接或间接的作用；确定它们是单独还是通过调节整个微生物群来影响致癌作用。

（山东大学齐鲁医院德州医院 宋颖 郭经滨 编译）

早期配方奶喂养可增加婴儿肠道抗生素耐药负荷



【据《Am J Clin Nutr》2022年2月报道】题：早期配方奶粉喂养与婴儿肠道菌群改变和抗生素耐药负荷增加有关（芬兰赫尔辛基大学微生物学系 作者Pämänen KMM等）

抗生素耐药致病菌每年导致约214 000名新生儿死亡。因此，了解影响这一弱势群体耐药性负荷的因素至关重要。除使用抗生素外，抗生素耐药菌的传播和其他选择性因素可能会导致新生儿和婴儿抗生素耐药基因（ARGs）的富集。喂养类型对婴儿肠道菌群具有重要影响。先前的研究表明，饮食可以改变婴儿肠道中特定ARGs的丰度。然而，目前尚不清楚饮食对婴儿肠道中耐药和多重耐药细菌比例的影响程度（耐药负荷）。该研究假设，配方奶粉暴露会影响婴儿肠道菌群，用配方奶粉喂养的婴儿比只用母乳喂养的婴儿有更高的ARGs负荷。

来自赫尔辛基大学微生物学系的Pämänen KMM等研究者，首先对46名妊娠26~37周的早产儿的肠道宏基因组横断面取样来建立初始训练模型。研究将46名新生儿分为商业配方奶粉组（21名）、母乳加营养强化剂（雅培）组（20名）及纯母乳喂养组（5名），同时收集了大量婴儿出生后第一个月的饮食数据，构建初始训练模型。随后，该研究团队以“metagenomics”和“infant”“preterm”或“newborn”或“neonate”为关键词进行了一项荟萃分析，分析纳入4个数据集，共242名婴儿。作者将荟萃分析收集的数据作为测试集，确认初始模型的适用性。最后，该研究团队采用与初始模型相似的步骤创建了一个全新的模型，对所有数据集进行交叉验证。

结果显示，在训练模型中，ARGs负荷受饮食和妊娠期的影响。配方奶粉喂养

的婴儿的ARGs丰度明显高于只喂养母乳或添加强化剂的婴儿；与纯母乳喂养的婴儿相比，配方奶粉喂养的婴儿的耐药移动遗传元件（MGEs）明显更丰富；ARGs的种类和细菌种群也因婴儿的饮食而异；妊娠期可显著影响ARGs负荷，较长的妊娠期意味着较低的ARGs丰度。接下来，该研究团队试图通过其他宏基因组队列的受试者（荟萃分析所纳入的数据集）来测试初始模型，交叉验证了配方奶粉喂养可增加新生儿ARGs负荷。由于原始队列很小，该研究团队使用所有荟萃分析数据集及原始队列数据对初始模型进行改进，创建了一个新的模型。使用该模型分析所有数据显示，配方奶粉喂养的婴儿具有更多潜在含有ARGs的病原体，如条件致病菌金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）、肺炎克雷伯菌（*Klebsiella pneumoniae*）、产酸克雷伯菌（*klebsiella oxytoca*）及艰难梭状芽孢杆菌（*Clostridium difficile*）；配方奶粉组肠道细菌携带的ARGs相对丰度与纯母乳喂养的婴儿相比高69%；此外，配方奶喂养的婴儿也明显少了一些具有潜在健康益处的典型细菌，如双歧杆菌（*Bifidobacterium*）。

综上所述，配方奶粉喂养对新生儿肠道菌群的影响在人类社会是普遍的。目前的研究表明，配方奶粉喂养与新生儿较高ARGs负荷相关，临床医生在选择喂养方式时，应评估婴儿肠道菌群中抗生素耐药基因丰度升高与条件致病菌流行增加相关的风险。

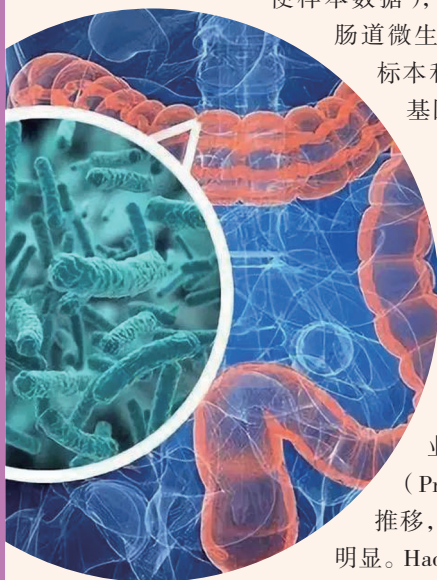
（电子科技大学附属医院·四川省人民医院 李丹 张杰 编译）

不同的生活方式影响婴儿肠道菌群构成

【据《Science》2022年6月报道】题：不同生活方式下婴幼儿期的肠道菌群存在显著差异（美国斯坦福大学医学院 作者Olm MR等）

人类在出生后就开始了复杂的肠道微生物菌群构建过程，既往对工业化国家婴儿微生物菌群构建过程进行了比较深入的研究，但目前缺少对非工业化国家微生物菌群构建过程的研究。

为了更好地了解生活方式如何影响婴儿的微生物组菌群的构建，来自美国斯坦福大学的Olm MR等研究人员，收集了来自坦桑尼亚哈扎部落（Hadza）的18个群体的健康婴儿粪便标本16S rRNA序列的全球数据集（包含62份Hadza婴儿粪便样本数据），并进行了整理和分析，以了解Hadza婴儿的肠道微生物组背景；另外，对39名Hadza婴儿的粪便标本和对应23名婴儿的母亲粪便标本进行了深度宏基因组测序。



从所有1 900个16S rRNA测序样本创建的Unifrac分析显示，生活方式对婴儿微生物组的影响大于地理区域的影响。在所有生活方式的0~6个月婴儿中双歧杆菌-链球菌（*Bifidobacterium-Streptococcus*）共丰度基因簇（CAG）均占主导地位；随后工业化生活方式婴儿出现拟杆菌-胃瘤球菌（*Bacteroides-Ruminococcus gnavus*）CAG；在变迁或非工业化生活方式婴儿中出现普雷沃菌-普拉梭菌（*Prevotella-Faecalibacterium*）CAG，并且随着时间推移，不同生活方式婴儿的肠道微生物组构成差异越明显。Hadza婴儿的测序数据经过组装，分析出745个物种，其中175种（23.4%）是人类统一肠道微生物基因组集（UHGG）中未发现的新菌种。分析发现工业化地区婴儿菌群中丢失的物种远多于新获得的。不同生活方式婴儿肠道微生物组的差异可以追溯到这些婴儿的母亲。另外，研究发现一种名为婴儿双歧杆菌（*Bifidobacterium infantis*）的细菌在非工业化社会的婴儿肠道菌群中占主导地位，这种细菌能有效分解母乳低聚糖，并促进免疫系统和微生物组的发育，而短双歧杆菌（*Bifidobacterium breve*）分解低聚糖的能力有限，在工业化地区的婴儿中，婴儿双歧杆菌减少，而短双歧杆菌增多。

综上所述，需要进行更大规模的研究以更好地了解全球婴儿的肠道微生物组菌群的构建过程。另外，肠道微生物组发育轨迹中生活方式的差异是否会使人群众易患工业化地区常见的疾病（如慢性炎症引起的疾病）等问题也引发深思。

（北京协和医院 张丽 编译）

抗生素对婴幼儿肠道真菌菌群的影响

【据《J Fungi (Basel)》2022年3月报道】题：抗生素的使用导致婴幼儿肠道真菌组成发生明显变化（芬兰赫尔辛基大学医学院 作者Ventin-Holmberg R等）

肠道微生物群包括细菌、真菌、古生菌、病毒等，其受分娩方式、饮食等，尤其是抗生素使用的影响。抗生素的使用会破坏发育中的肠道微生物群，并可能产生长期有害的影响。肠道真菌群的失衡与炎症性肠病、乳糜泻和结肠直肠癌等疾病有关。从受孕到幼儿2岁的关键时期使用抗生素会导致肠道真菌和细菌微生物群的明显变化，甚至引起败血症、哮喘、特应性疾病、小儿克罗恩病和代谢性疾病的发生。本研究旨在探究抗生素对婴幼儿肠道真菌菌群的影响，及细菌和真菌之间的相关性。

来自赫尔辛基大学医学院的Ventin-Holmberg R等研究者，收集了2013年12月至2014年5月共37例未使用过抗生素的感染呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）的婴幼儿患者，其中21例因并发症而接受了抗生素治疗，16例在整个研究期间未使用抗生素。随访期9.5个月，在抗生素治疗之前、期间和之后收集粪便样本，对37例患者的总共123份粪便样本进行高通量测序。统计分析肠道菌群的检出率、相对丰度和多样性，比较抗生素使用与否的肠道菌群变化。

结果显示，酵母菌属最常见（97%），相对丰度为71%，其次是马拉色菌属（44%），相对丰度为8%，念珠菌属（30%），相对丰度为9%，枝孢菌属（11%），相对丰度为1%。在治疗开始后1~2天，阿莫西林治疗组的念珠菌属相对丰度明显较高；3~5天时，未使用抗生素组的酵母菌属更丰富；接受阿莫西林治疗的婴幼儿在治疗开始后6周的念珠菌属相对丰度显著高于对照组，但对于大环内酯类治疗的婴幼儿并不显著；大环内酯类药物治疗的婴幼儿在开始抗生素治疗后3~6周的马拉色菌属相对丰度显著升高；另外在治疗开始后3~6周，大环内酯类治疗组的担子菌门更丰富。其中最显著的表现是念珠菌属的相对丰度较高，在多个时间点与未使用过抗生素的婴幼儿相比，抗生素治疗后的真菌多样性和丰富度更高。在每个时间点两组的细菌与真菌之间均存在显著相关性。

综上所述，抗生素导致婴幼儿肠道真菌组成发生变化，其特点是念珠菌属相对丰度更高，真菌多样性和丰富度更高。表明抗生素治疗后肠道真菌菌群组成异常可能与细菌一起长期影响人类健康。共生肠道细菌可以调节真菌，当细菌被抗生素杀灭后，真菌就有机会生长，尤其是念珠菌属。

（昆明医科大学第一附属医院 何媛 宋贵波 编译）

质谱技术助力 SARS-CoV-2 公共卫生监测

【据《Environ Sci Technol》2022年4月报道】题：质谱法检测废水样品中 SARS-CoV-2 蛋白（加拿大艾略特理工学院 作者 Lara-Jacobo LR 等）

由 SARS-CoV-2 病毒造成的疫情席卷全球，基于废水的流行病学监测是多个国家控制疫情传播的重要方法。SARS-CoV-2 可以编码多种蛋白质，包括 4 种结构蛋白和多种非结构蛋白（如 pp1ab 蛋白）。PCR 是检测 SARS-CoV-2 的金标准，但也有其他分子生物学方法逐渐得到应用，如具有快速、灵敏度高、非靶向等优势的液相色谱-串联质谱技术（LC-MS/MS）。目前已有研究将 LC-MS/MS 应用于临床口咽或鼻咽拭子的 SARS-CoV-2 检测，但尚未应用于废水样本。本研究旨在确定是否可以通过 LC-MS/MS 检测未经处理的废水中的

SARS-CoV-2 蛋白，并评估该方法作为检测 SARS-CoV-2 常规方法的潜在可能。

来自加拿大艾略特理工学院的研究者收集了当地两个污水处理厂（WWTP1 和 WWTP2）2020 年 10 月至 2021 年 4 月（人群尚未进行大规模疫苗接种）共 15 周的 115 份污水样本，使用丙酮沉淀法获得样本中的蛋白质，通过 LC-MS/MS 获取肽谱，在 SARS-CoV-2 蛋白数据库中进行对比鉴定（图 1）。使用匹配评分 > 6 ，评分峰值强度 $> 70\%$ 及错误发现率 $< 1\%$ 的数据，并对结果进行标准化处理。同时对样本进行 RT-qPCR 检测，作为对照方法。采用交叉相关分析将每个处理厂废水中 pp1ab 的平均总强度计数与 RT-qPCR 检测的 N 基因拷贝数和相应城市按发病日期报告的新冠肺炎病例数分别进行比较。

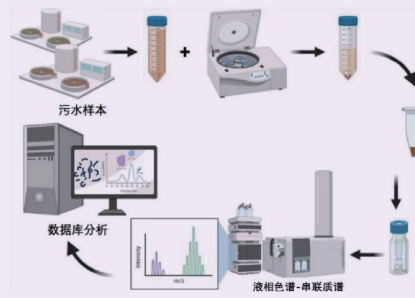


图 1 质谱技术检测废水中 SARS-CoV-2 流程

结果显示，共鉴定出 7 种 SARS-CoV-2 蛋白中的 245 条肽段，其中非结构蛋白 pp1ab 序列覆盖率（45.67%）和检出率（97.82%）均为最高。pp1ab 蛋白是一种感染后释放的蛋白，高检出率可能是由于阳性患者尿液和粪便中大量存在此蛋白，以及其分子量较大不易降解。pp1ab 的平均总强度计数与新增病

例数的交叉相关分析显示，两个废水厂中 pp1ab 与相应地区新增病例均呈弱正相关，有统计学相关性，分别滞后 6 天和 5 天（WWTP1： $r=0.4527$ ， $P < 0.0001$ ；WWTP2： $r=0.4945$ ， $P < 0.0001$ ），而与 RT-qPCR 测得 N 基因拷贝数交叉相关分析显示，来自 WWTP1 的样本二者呈中度相关（ $r=0.7556$ ），而 WWTP2 为弱相关（ $r=0.4500$ ），二者均有统计学意义（ $P < 0.0001$ ）。

综上所述，SARS-CoV-2 蛋白 pp1ab 具有可以用作替代生物标志物的潜力，本研究基于此提出使用 LC-MS/MS 进行废水检测，可以在报告阳性病例之前了解人群总体感染水平，应用于 SARS-CoV-2 公共卫生研究。

（北京协和医院 李琰冰 郝谨茵 徐英春 编译）

可穿戴设备在新冠肺炎诊断中的应用价值

【据《Lancet Digit Health》2022年5月报道】题：可穿戴传感器在 SARS-CoV-2 感染检测中性能：系统性综述（荷兰乌得勒支大学 作者 Mitratza M 等）

截至 2022 年 3 月，严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型（SARS-CoV-2）在全球的传播已导致超过 4.58 亿例感染和 600 万人死亡。在出现症状之前快速识别和追踪感染者是遏制 COVID-19 流行的关键策略。可穿戴设备通过监测体温、呼吸频率、心律、心率变异性等生理参数，识别症状前和无症状感染。本研究旨在评估可穿戴设备在成人人群中检测 SARS-CoV-2 感染的应用价值。

来自荷兰乌得勒支大学的研究者收集整理 2020 年至 2021 年 7 月 27 日之间发布的关于使用可穿戴设备识别新冠肺炎感染的研究文章和方案。使用 PRISMA 系统评价方法对检索文献进行筛选，并基于美国国立卫生研究院观察性队列和横断面研究质量评估工具评估研究的偏倚风险。

在识别和筛选的 3 196 条记录中，分析 12 篇文章和研究方案。由于研究多数都集中在已确诊感染患者，不是严格的临床试验，大多数纳入文章具有中等偏倚风险。研究发现，手环是最常见的监测设备。12 项研究分别采用不同的方法来判定可穿戴设备检测

感染的的能力，检测感染的算法模型的准确性差异很大（曲线下面积 0.52 ~ 0.92）。仅 4 项研究开发症状出现前监测感染的模型，从症状出现前 14 天到 1 天，不同模型检测感染的能力差异显著（20% ~ 88%），症状出现前的天数越多，模型可以识别的病例就越少。8 篇文章分析 3 种以上可穿戴设备的数据，发现 SARS-CoV-2 感染与心率加快之间呈正相关，但无法仅据此区分 SARS-CoV-2 感染与其他流感样疾病。在 4 项涉及症状出现前后呼吸频率变化的研究中，3 项发现呼吸频率增加。与健康同龄人相比，SARS-CoV-2 感染患者在运动时的呼吸频率变异性相

似（ $P=0.095$ ）。有症状的 SARS-CoV-2 感染期间体温升高（ $P=0.024$ ），统计分析显示，76% 受试者在症状出现前几天出现体温升高。

综上所述，可穿戴设备早期检测 SARS-CoV-2 感染具有可行性。然而，研究证据仍处于早期阶段，还需要招募更多和更多样化人群的大型前瞻性研究，尤其是对照研究，以证实其准确性与灵敏性。此外，关于如何消除不同传感器固有差异，处理原始数据以及开发算法仍需进一步研究。

（云南省昭通市第一人民医院 刘义兵 北京协和医院 李琰冰 郝谨茵 徐英春 编译）

快速抗原自检在社区疑似 SARS-CoV-2 感染患者中的性能评估

【据《Clin Microbiol Infect》2022年5月报道】题：快速抗原自检发现社区疑似 COVID-19 人群中的 SARS-CoV-2 感染患者（荷兰安菲亚医院 作者 Stohr JJM 等）

SARS-CoV-2 快速抗原自检（RDT）可以在社区进行大规模检测，在减缓 SARS-CoV-2 传播方面发挥着核心作用。定量实时 RT-PCR（qRT-PCR）不仅可以检测到完整的病毒，还可以检测到不可传播的 SARS-CoV-2 RNA，因此，可能高估了传染性患者的数量。现有研究根据 qRT-PCR 的循环阈值（Ct 值）进行分层来尝试解决这个问题。然而，对于大多数 qRT-PCR 检测和患者群体来说，预测患者不再具有传染性的 Ct 值是未知的。本研究旨在评估两种市售 RDT（BD-RDT 和罗氏 -RDT）在疑似 COVID-19 患者（具有相关症状或 COVID-19 患者的密切接触者）中自我检测的性能。

研究人员于 2020 年 12 月 23 日至 2021 年 1 月在该市市政卫生服务测试中心进行横断面研究，采集受试者口鼻咽拭子用于 qRT-PCR 测试。以是否具有传染性为标准，选择部分 qRT-PCR 阳性样本进行病毒培养，将阳性培养的概率降低至 50% 以下的 Ct 值作为具有传染性的阈值（Ct 临界值）。将抗原自检的敏感性和特异性与 Ct 值低于 Ct 临界值的 qRT-PCR 进行比较，并使用单变量逻辑回归模型确定



了与自检假阴性结果独立相关的决定因素。

研究共纳入 3 201 名受试者（BD-RDT $n=1 595$ ；罗氏 -RDT $n=1 606$ ）。结果显示，与 qRT-PCR 结果相比，抗原自检的敏感性和特异性分别为 78.4%（95%CI 73.2% ~ 83.5%）和 99.4%（95%CI 99.1% ~ 99.7%）。罗氏 -RDT 和 BD-RDT 的特异性均较高，分别为 99.7%（95%CI 99.4% ~ 99.9%）和 99.9%（95%CI 99.7% ~ 100%）。罗氏 -RDT 进行自检的灵敏度（61.5%，95%CI 54.6% ~ 68.3%）高于 BD-RDT（49.1%，95%CI 41.7% ~ 56.5%）。此外，高龄是假阴性结果的独立相关因素，优势比为 1.024（95%CI 1.003 ~ 1.044）。

综上所述，市售 RDT 抗原自检具有较高的敏感性和特异性，适合大规模的预防性测试，开展广泛的 RDT 可能有助于开放当前社会的限制性防疫措施。然而本研究也存在一定局限性：首先，受试者不包括儿童及行动不便、年龄较大以及无法前往检测中心的重症患者。其次，由于社区中 COVID-19 流行率的变化，不同地理区域抗原自检的阳性和阴性预测值可能不同；还有，该检测的敏感性没有达到最佳，以及自我采样的不规范，使其不应用作重症患者的诊断工具。

（北京中医医院 汪轩羽 北京协和医院 李琰冰 郝谨茵 徐英春 编译）

军团病诊断和治疗的最新进展

【据《Infect Dis Ther》2022年5月报道】题：军团病诊断和治疗的最新进展（哥伦比亚巴兰基亚北方大学医学系和健康科学系 作者 Viasus D 等）

军团病（也称退伍军人病）是指由军团菌属细菌引起的感染，临床表现以肺炎为主，多为偶发，70%以上由社区获得。该病发病率不断上升，但具体数据未知，主要是因为它的诊断和报告不足。本文作者通过叙述性回顾的方法，更新了截至目前有关军团病诊断和治疗的信息。

军团病的诊断基于临床症状以及实验室检查，微生物检测是其诊断的关键要素（表1）。呼吸道样本的培养被认为是诊断军团病的金标准。根据2019年欧洲疾病预防控制中心（ECDC）的报告，欧洲大多数病例（90%）是通过尿抗原检测（UAT）方法诊断的。聚合酶链式反应（PCR）检测到报告病例总数的9%，通过培养诊断或确诊的病例比例为10%。各国在UAT使用标准上存在一些差异。在大多数指南中，不建议常规使用军团菌UAT。因为其一个重要缺点是出现非特异性结果，可能是由于尿液中存在与试验相互作用并产生假阳性结果的免疫复合物。PCR是一种有潜力检测所有已知军团菌物种的方法，速度快且对军团菌属具有良好特异性和敏感性，尤其对呼吸道样本（支气管分泌物、支气管肺泡灌洗液、活检或痰）进行检测时更是如此，但可能不适合检测非下呼吸道样本（如尿液和血清）。此外，所有核酸扩增方法的一个缺点是难以评估细菌活性（即抗生素治疗后）并导致假阳性结果。

目前的CAP指南建议将氟喹诺酮类药物（左氧氟沙星或莫西沙星）或大环内酯类药物（最好是阿奇霉素）作为军团菌病的一线治疗药物。根据本文回顾的文献，

表1 军团菌病的主要检验诊断

检验	特征（优势及局限性）
培养	金标准，可检测大多数物种，可用于抗生素敏感性检测和流行病学分析；时间长；取决于呼吸样本的可用性
尿抗原试验	一线诊断检测，成本低，操作简单快捷；尿液样本很容易获得仅检测嗜肺链球菌血清组1的抗原；敏感性接近75%，但阳性预测值较高
核酸检测	检测所有已知物种；良好的特异性和敏感性（接近90%）；微生物鉴定和流行病学研究需要合格的人员和先进的技术

联合治疗最常被建议用于治疗失败或严重疾病的患者，但可用的数据有限。根据指南，CAP中抗生素治疗的持续时间应到患者达到临床稳定为止，且总时间不少于5天。延长疗程（10~14天或更长时间，根据临床反应）一般用于免疫功能低下的患者，通常有并发症（如脓胸或肺外感染）。轻度疾病建议治疗3~7天，直到患者临床稳定且不发热至少48小时。对于中重度军团菌肺炎，建议使用左氧氟沙星或阿奇霉素7~10天。对免疫功能低下的宿主，通常建议使用21天的左氧氟沙星或10天的阿奇霉素。

综上，随着人们对军团病的关注逐渐上升，未来对其的诊疗的研究也会逐渐增多，相关的诊疗方法亦会逐渐完善。

（天津医科大学总医院 安德健 逢崇杰 编译）



Baloxavir marboxil 治疗中国成人流感的 药代动力学、安全性和模拟有效性

【据《Clin Transl Sci》2022年5月报道】题：Baloxavir marboxil 治疗中国成人流感的药代动力学、安全性和模拟有效性（中国上海徐汇中心医院中心实验室作者 Liu YM 等）

流感病毒暴发造成重大的公共卫生安全危机和经济负担。在中国，2005—2015年报告了近120万例流感病例。Baloxavir marboxil（BM）是一种内切酶抑制剂，是Baloxavir酸的前体药物，在出现症状48小时内服用，治疗12岁以上人群的流感病毒感染。本研究进行时，该药尚未在中国获批，因此，没有关于中国患者的数据。这项随机、开放标签的I期研究评估了该药在中国健康志愿者体内的药代动力学（PK）和安全性，并用于预测在中国患者中的疗效。

本研究纳入年龄20~59岁、体质量50~80 kg的中国健康志愿者，接受单次口服BM [40 mg或80 mg (1:1)]。在给药前和给药后14天的不同时间点连续采集血液样本。采用液相色谱串联质谱法测定BM和Baloxavir

酸的浓度。采用非房室模型分析估算Baloxavir酸的药代动力学参数。记录不良事件（AEs）。对低危和高危的中国受试者进行症状缓解时间（time to alleviation of symptoms, TTAS）模拟。32例男性患者接受BM治疗，均为单次给药，体质量40~80 kg的患者予40 mg，体重≥80 kg的患者予80 mg。Baloxavir酸血药浓度在给药后4小时达到峰值。在40 mg和80 mg组中，药物平均峰浓度（C_{max}）分别为107.6和206.9 ng/ml，血浆浓度-时间曲线从零到无穷大的曲线下平均面积（AUC_{0-inf}）分别为6 955 ng·h/ml和9 643 ng·h/ml。试验组流感症状缓解时间57.1~65.2小时，终止病毒排毒时间24~48小时，与安慰剂组相比有明显缩短。AEs轻度且短暂。80 mg组的AEs发生率高于40 mg组，AEs包括头晕、上呼吸道感染、血尿酸升高、血胆红素升高和腹泻，严重性均为轻度，且为一过性，没有受试者发生急性肺炎。

来自中国流感高风险受试者和一般受试者的中位模拟TTAS值与亚洲患者的模拟值一致。PK参数与其他研究中的亚洲人群相似。全球采用相同给药策略，安全性相似。综上所述，通过观察药代动力学和模拟疗效，BM在中国患者和其他亚洲患者之间的疗效没有显著差异。2021年4月27日，中国批准BM用于治疗流感。

（天津医科大学总医院 张弘 逢崇杰 编译）

治疗重症肺炎的新希望：美罗培南-vaborbactam

【据《Rev Esp Quimioter》2022年4月报道】题：重症肺炎的新证据：美罗培南-vaborbactam（西班牙瓦伦西亚大学医院急诊科 作者 Guillot MF 等）

细菌对抗生素耐药性新机制的出现和传播是一个严重的健康问题。产生碳青霉烯酶是最难治疗的耐药机制之一。美罗培南与β-内酰胺酶抑制剂（Meropenem-Vaborbactam, MV）组合是目前抗生素治疗中的创新之一。

在β-内酰胺类的覆盖范围外，MV对A型和C型β-内酰胺酶也有效。其中，KPC型碳青霉烯酶（A型）是革兰阴性细菌产生的耐药性中最频繁和最难治疗的威胁之一。MV的临床经验表明，暴露于该药物时没有耐药性发展。

临床前和临床数据表明，MV的两种成分之间具有良好的药代动力学平行性，对于最低抑菌浓度（MIC）等于或低于8 mg/L的所有菌株，每8小时注射4 g（2 g/2 g）MV，其药代动力学可维持足够的血浆浓度。建议对肾功能不全或者接受持续血液透析治疗的患者，MV剂量需要进行调整。肺部危重患者最常见的感染灶，MV

的两种成分的血浆/肺泡液比率分别为65%和79%。因此，MV是治疗肺炎的合适选择。

Tango I和Tango II临床试验提供了MV适应证：复杂性尿路感染（包括肾盂肾炎）、复杂性腹腔内感染、医院获得性肺炎（包括呼吸机相关性肺炎）、与上述任何一种感染联合发生或怀疑与之相关的菌血症，以及治疗选择有限的成人需氧革兰阴性菌引起的感染。与接受最佳可用治疗的患者相比，MV治疗组的临床和微生物反应均更好，MV组的生存率也更高。与头孢他啶阿维巴坦相比，MV不会诱导治疗内耐药性的发展。

MV是治疗所有类型的感染病灶的高效选择。MV具有广泛的抗菌谱，包括碳青霉烯酶KPC，其临床疗效、良好的药代动力学特征（包括在肺部）和较大的安全范围，使其成为一种较好的治疗选择。

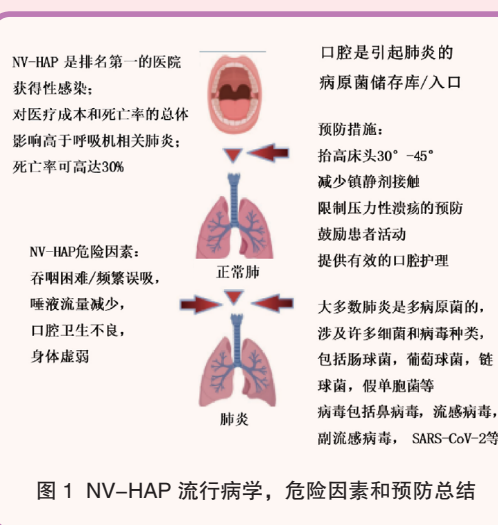
（天津医科大学总医院 袁金花 逢崇杰 编译）

有效口腔卫生护理有助于预防 NV-HAP

【据《Periodontol 2000》2022年6月报道】题：口腔健康状况与非呼吸机相关性肺炎的病因及预防（美国纽约州立大学布法罗分校 作者 Scannapieco FA 等）

医院获得性肺炎可以分为呼吸机相关和非呼吸机相关肺炎，呼吸机相关性肺炎的预防一直受到广泛关注，已有研究发现了减少其发生风险的不同干预措施，而非呼吸机相关医院获得性肺炎（nonventilator hospital-associated pneumonia, NV-HAP）的预防措施知之甚少。NV-HAP的粗死亡率为10%~30%，大约每100例成年急性护理住院患者中就有一人发生这种情况。研究表明口腔健康状况不佳与肺炎风险增加有关。糟糕的口腔卫生会导致微生物口腔生物膜的生长，这增加了唾液中游离微生物的数量，进而增加微生物进入肺部的风险。本文对NV-HAP的流行病学和微生物学进行综述，并探讨口腔护理预防NV-HAP的可能性。

随着支气管肺泡灌洗采样技术的出现，人们认识到健康人下呼吸道中有少量细菌，目前证据表明，口腔微生物扩散是健康肺部微生物群的重要来源（图1）。NV-HAP可由许多细菌、病毒或真菌引起，每一种都有其独特的传播机制和宿主反应。过去以医院为基础的质量改进举措主要侧重于预防呼吸机相关性肺炎，从而大大减少了相应的报告病例。随着呼吸机相关性肺炎的减少，NV-HAP对患者发病率、死亡率和护理成本展现出更大的影响。最近一项关于急性护理中NV-HAP发病率的研究报告了21家医院的1300例NV-HAP病例，大多数NV-HAP感染发生在ICU之外，18.8%需要转移到ICU。NV-HAP在美国被认为是医疗保健相关感染的主要原因，疾病控制和预防中心已将其列为十大公共卫生问题。



许多研究表明，良好的口腔卫生与预防呼吸机相关性肺炎存在明确的联系。然而，对于没有使用呼吸机的患者，护理人员并不总是优先考虑口腔护理在感染控制中的重要性。几项研究支持口腔护理在NV-HAP预防中的潜在作用。一项荟萃分析发现，在急性护理和长期保健环境中口腔护理都可以预防成年患者NV-HAP；Weitzel等人报道实施口腔护理后，每100例患者日中NV-HAP的发生率从0.49下降到0.3，在为期12个月的干预期间，NV-HAP病例总数减少了37%，估计挽救了8人生命，避免了172万美金的费用，并避免了500天的额外住院日；Robertson等进行的一项比较研究评估口腔护理方案对住院、非机械通气、依赖护理的神经外科患者的影响。对51例接受标准口腔护理的患者进行了回顾性研究，与32例接受强化口腔护理的患者进行比较，6个月后，接受强化口腔护理组NV-HAP发生率显著降低（ $P < 0.05$ ），标准口腔

护理按照研究单位所在地区实践标准进行，主要包括口腔评估、护士根据需要进行口腔清洁和保湿，以及根据需要进行口腔和（或）气管内抽吸。强化的口腔护理方案包括每2~4小时评估口腔状况，每12小时刷牙，每2~4小时清洁口腔黏膜。

关于口腔护理对预防NV-HAP的重要性的证据不断涌现。口腔生物膜减少将减少口腔分泌物中可吸入的潜在呼吸道病原体数量，降低肺炎的风险。提供有效的口腔卫生护理与其他预防措施（例如正确的床头位置、接种肺炎链球菌疫苗和适当的假牙护理等）一起，将有助于预防NV-HAP。当然，还需要大规模的随机对照研究来支持将口腔卫生实践纳入所有住院患者的常规护理标准。

（浙江大学 刘晓晨 俞云松 编译）

多黏菌素预防肺移植术后肺炎复发疗效评估

【据《Transplantation》2022年5月报道】题：吸入多黏菌素进行肺移植术后ICU铜绿假单胞菌和产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌肺炎复发的二级预防：一项前后回顾性队列分析（法国巴黎西岱大学 作者 Tran-Dinh A 等）

早期肺炎是肺移植（Lung transplantation, LTx）后1年死亡率的独立危险因素。铜绿假单胞菌是引起早期肺炎最常见的病原菌，且与慢性肺移植功能障碍的风险增加有关，LTx后预防因感染难治性病原体（如铜绿假单胞菌）而导致的肺炎的复发可能是有益的。吸入多黏菌素被证明在治疗由多重耐药菌引起的肺炎方面具有与静脉给药相似的疗效，也经常用于根除慢性呼吸道疾病患者的铜绿假单胞菌。此外，多黏菌素被证明可以预防或至少延缓囊性纤维化肺移植患者铜绿假单胞菌的呼吸道定植。

本研究的目的是评价吸入多黏菌素预防重症监护病房LTx术后铜绿假单胞菌肺炎或产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌（ESBL-PE）肺炎的疗效。这是一项回顾性、单中心、前后对照研究，纳入2015年1月至2020年12月期间接受LTx治疗的所有患者。2015年1月至2017年12月为观察期；从2018年1月起，采取二级预防方案，以防止移植后ICU期间铜绿假单胞菌和ESBL-PE肺炎的复发。即首次发生铜绿假单胞菌肺炎或ESBL-PE时，在静脉注射抗细菌素的同时开始吸入多黏菌素作为二级预防。静脉抗细菌素治疗的标准持续时间为7天，而多黏菌素至少维持到转出ICU。2018年1月至2020年12月为干预期，主要目标为比较观察期和干预期铜绿假单胞菌肺炎和ESBL-PE肺炎的复发率。

研究共纳入271例LTx患者（观察期125例，干预期146例）。患者以男性为主（64.2%），中位年龄57岁，主要为因慢性阻塞性肺疾病/肺气肿（36.2%）或间质性肺炎（48.3%）接受双肺LTx（67.9%）。整个研究期间共52例患者（19.2%）出现了至少一次铜绿假单胞菌肺炎或ESBL-PE肺炎，其中40例（76.9%）为呼吸机相关性肺炎，12例（23.1%）为非呼吸机相关性肺炎。观察期铜绿假单胞菌肺炎和ESBL-PE肺炎患病率分别为15.2%和7.2%，干预期分别为15.8%和4.1%。在开始使用多黏菌素二级预防后，至少复发1次铜绿假单胞菌肺炎或ESBL-PE肺炎患者的比例显著低于观察期间，无论是在全部研究对象中（0.7% vs 7.2%， $P=0.007$ ）还是在假单胞菌肺炎或ESBL-PE肺炎患者中（10% vs 66.7%， $P=0.003$ ）。

总之，雾化吸入多黏菌素对预防LTx后ICU内铜绿假单胞菌肺炎或ESBL-PE肺炎的复发具有潜在的益处，但考虑到该研究为回顾性研究，且肺炎复发病例数较少，仍需进一步的前瞻性研究对多黏菌素预防效果进行验证。

（浙江大学 刘晓晨 俞云松 编译）

疫苗接种可降低 SARS-CoV-2 再感染率

【据《Clin Infect Dis》2022年5月报道】题：2021年7月至11月纽约市成人接种疫苗后SARS-CoV-2再感染发生率降低（美国纽约市健康与精神卫生局 作者 Levin-Rector A 等）

截止至2020年12月31日，纽约市约710万成年居民中有398969人感染严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型（SARS-CoV-2），同时由于医疗资源有限，没有检测到的感染者数量未知。目前，美国已批准上市三种新冠病毒（COVID-19）疫苗，即辉瑞BNT162b2、莫德纳mRNA-1273和强生Ad26.COV2，在预防SARS-CoV-2感染和严重后果方面效果显著，且接种后严重不良事件少见。感染过COVID-19的个体不需要接种新冠疫苗、疫苗无法对抗新突变株的观点使得接种工作停滞不前。这项病例对照研究的目的是在Delta毒株占主导地位期间，评估疫苗对预防再感染的有效性，进一步评价不同制造商疫苗、全程或部分接种对预防再感染、有症状再感染和再感染住院的有效性差异。

研究者从纽约市健康与精神卫生局COVID-19监测数据库中获取人口学特征、实验室、住院和死亡率等相关数据，收集2020年SARS-CoV-2分子或抗原检测阳性、2021年7月1日前至少90天没有再次检测到阳性且存活的成年居民资料。其中，将2021年7月至11月期间检测呈SARS-CoV-2阳性的再感染者定义为病例组，2021年11月30日前没有再感染记录的个体定义为对照组。按照年龄、性别、首次阳性检测时间和

区域贫困水平，对病例组和对照组进行1:3匹配。定义全程接种为再感染前≥14天接受了两剂COVID-19 mRNA疫苗或一剂病毒载体疫苗，部分接种为再感染前≥14天接受了一剂mRNA疫苗或未接种任何新冠疫苗。使用条件逻辑回归模型计算匹配优势比（*mOR*）和95%置信区间（*CI*），估计再感染、有症状再感染和再感染住院的发生率。

该研究最终纳入符合条件且满足匹配标准的2401人作为病例组，其中1102人（45.9%）有COVID-19样症状，96人（4.0%）住院。与再感染前90天内全程接种疫苗的个体相比，未接种疫苗者再感染（*mOR*=3.21, 95%*CI* 2.70~3.82）、有症状再感染（*mOR*=2.97, 95%*CI* 2.31~3.83）和再感染住院（*mOR*=2.09, 95%*CI* 0.91~4.79）概率更高。3种获批疫苗对预防再感染的有效性相似（*mOR*=0.42~0.46）。与全程接种者相比，未全程接种者有1.04倍（95%*CI* 0.80~1.33）的再感染发生率，4.30倍（95%*CI* 1.53~12.15）的再感染住院率，有症状再感染发生率不存在显著性差异。部分接种的疫苗有效性为55%（95%*CI* 43%~65%）。

Delta毒株占主导地位期间，疫苗接种仍可以有效降低再感染的发生率。研究结果支持对感染过SARS-CoV-2的个体进行疫苗接种。随着新突变株的出现、感染或疫苗接种赋予的免疫力减弱以及加强针的推广，再感染者出现严重后果的风险需要进一步研究评估。

（浙江大学 王银萍 俞云松 编译）

开盖提取一体机，拯救“1:10 000” 核酸检验人的痛和累！

大样本核酸前处理的问题和挑战

新冠病毒变异速度飞快，防控难度和压力一再升级！为进一步提升核酸检测质量和效率，今年3月国家卫生健康委员会医政医管局发布《区域新型冠状病毒核酸检测组织实施指南（第三版）》，要求“新冠肺炎疫情发生后，所在的设区市，包括城区常住人口1000万以上的超大城市，应当在24小时内完成划定范围的区域核酸检测任务”。

早前行业知名自媒体报道了主题为“14万检验人承包14亿人核酸检测”的文章，引发了广泛关注与热议。数字背后隐藏的真相即是1个核酸检验人需要承担10000人的样本检测，1:10000的惊人比例，令人辛酸！

核酸检测繁琐复杂，样本须经过样本管条码扫描、开盖、分液、闭盖、核酸提取、PCR体系构建6个主要前处理步骤，才能PCR上机检测判读结果。在大样本、强时效的需求下，传统手工前处理让检测人员手痛破皮、加班熬夜、疲惫不堪，不仅面临巨大的工作负荷与压力，更要面临生物污染、人员短缺及结果准确性难以保障等问题。为提速核酸检测，为检验人员护航，大样本核酸前处理亟需更集成、更高效、更安全的自动化方案。

前处理6步骤，1键完成——透景开盖提取一体机

透景开盖提取一体机（简称“一体机”）是市场上第一款实现核酸前处理一体化的创新产品，一键完成样本管条码扫描、开盖、分液、闭盖、核酸提取及PCR体系构建6步骤，突破了核酸提取仪、开盖分杯系统自动化不完全，操作不连续的前处理模式！

相对于PCR扩增检测，前处理是核酸检测的限速环节。一体机的应用可有效满足大样本报告时效性需求，解决检测人员生物安全与紧缺的问题，真正实现“快速高效、安全稳定、省人省地”的优势效益。透景率先提出“1人1天1万管”方案，高效拯救“1:10000”核酸检验人的痛和累！

一体机“1人1天1万管”方案

助力核酸提速，高效是关键！一体机24小时不停机，最大可实现4000管样本日处理（20合1混采时，即为每日8万人份/台）。对于1万管日检测能力需求，采用“1人1天1万管”方案（1人管理4台一体机）即可胜任。面临突如其来大规模样本，前处理不犯愁，不惧核酸报告催促！

√节省90%人力，降低人员资质需求

《全员新型冠状病毒核酸检测组织实施指南（第二版）》对检测人员数量指出：针对1万管日检测能力实验室，在配置核酸提取仪条件下，每班需要约20人，其中样本制备区（二区）约需8人；而“1人1天1万管”方案由于前处理近全程自动，在最耗费人力的二区可大幅节省90%人力，全流程节省>60%人力。

表1 一体机方案 vs 常规自动化方案人员配置对比（每班）

实验室分区	常规自动化方案	一体机方案	总结
试剂配制区（一区）	2人	2人	
样本制备区（二区）	8人	1人	一体机方案节省
扩增区（三区）	2人	2人	二区90%
辅助人员	8人	3人	整个流程>60%
总计	20人	8人	

注：“常规自动化”方案是指在《全员新型冠状病毒核酸检测组织实施指南（第二版）》基础上，结合实际形成的「开盖分杯系统+核酸提取仪+生物安全柜」方案

此外，一体机方案使实验室检测人力配置更加优化。2020年《医疗机构新型冠状病毒核酸检测工作手册（试行第二版）》指出，检测人员应具备2年以上实验室

工作经历和PCR上岗证等资质。而今年6月《新型冠状病毒肺炎防控方案（第九版）》则调整为，具有实验室工作经历以及相关技术技能，接受过新冠病毒相关检验检测即可，而不再对工作经历年限和培训证书进行要求。人员资质的降低是人力严重紧缺现状的凸显。采用一体机方案，仅需普通实验人员进行样本制备区的耗材及上样准备，从而可将紧缺的专业人员安排在扩增区，既充分保障实验专业性，又解决疫情常态化管理背景下，人力紧张、超负荷工作的困境，确保核酸检测的效率与质量。

√多重防护，安全稳定有保障

除提升核酸检测效率外，一体机还具备多重防污染措施，全方位保障实验室生物及人员安全。

配套耗材	硬件配置	流程统筹优化
<ul style="list-style-type: none"> 进口一次性滤芯Tip头，气密性防滴落 非负压管、旋转开盖，避免气流扰动及管内负压 胍盐样本保存液，灭活病毒 	科学严谨的内部结构设计： <ul style="list-style-type: none"> 可遥控紫外灯 HEPA高效过滤 独立封闭的核酸提取区 半封闭下置式废弃耗材处理模块等 	<ul style="list-style-type: none"> 高度集成化设计，避免实验断点，免去手工转板过程，样本零暴露，同时人员需求骤减 新次开盖模式，减少样本管敞口时间

√一台顶多台，省地省仪器

高度集成的功能整合，1台一体机即可实现开盖分杯系统、核酸提取仪、生物安全柜、PCR点样仪等多台设备的功能，大幅降低实验室空间与设备投入需求，从而提升实验室配置效率与自动化水平。

表2 一体机方案 vs 常规自动化实验室仪器配置对比

	常规自动化方案		一体机方案		总结
	仪器	数量	仪器	数量	
核酸前处理核心仪器	96孔提取仪	4~6台	一体机	4台	一体机方案可大幅降低仪器配置需求，节省费用支出，提高实验室空间利用率
	开盖分杯系统	2~3台			
	生物安全柜	4台			
总计		10~13台		4台	

始于新冠，不止于新冠

新冠疫情助推下的实验室建设，除了解决当下新冠大样本前处理耗时耗力，繁琐占人力的检测需求，还应立足长远、向常规项目拓展延伸，提升实验室整体自动化水平。开盖提取一体机始于新冠，适用于宽泛的样本管径，支持20混、10混、5混、单采等多种采样模式；不止于新冠，可拓展至离心管、采血管等其他类型原始管。除新冠检测外，广泛应用于HPV、HCV、呼吸道病毒、质谱等项目中。

“6步骤，1键完成”，一体机以核心科技力量，在全国众多核酸基地、方舱实验室、医院、第三方实验室、疾控中心等应用场景中发光发热，打开核酸前处理一体化新局面。创新更迭，须与时俱进、焕新励变；卓越品质，须匠心浇筑、反复淬炼。其在不断的实战历练中，持续革新升级，实现愈加高效、安全、流畅的实验运行效果，为检验人提供“它一直干着，你偶尔看着”极致使用体验。

秉持“以医生，患者及医疗机构的需求为中心”的价值观，透景生命亦将慎始敬终，用完美方案拯救核酸检验人“1:10000”的心酸，提升核酸检测效率，打造实验室自动化升级新高度。

（上海交通大学企业博士后工作站 詹红 报道）

微生物与感染专刊长期合作伙伴

