

# 医学参考报

# 微生物与感染专刊

Microbiology and Infection

第十二期 NO.12

## 执行主编简介



韩剑峰 博士

圣湘生物科技股份有限公司医学部呼吸道感染医学副总监，军事医学科学院微生物学博士，原军事医学科学院微生物流行病研究所助理研究员、课题组长，主要从事新发突发病病毒病原学、致病机制、进化重组、动物模型与疫苗抗体等研究，多次执行军队应急与科研任务，参与塞拉利昂埃博拉抗疫任务。主持并完成国家自然科学基金面上与青年课题项目2项和北京市自然科学基金面上项目1项，参与军队科技攻关项目、国家传染病防治重大专项等课题数项。荣获军队科技进步二等奖和山东省科技进步三等奖各1项。参编专著5部，获授权专利2项，在*Emerg Infect Dis*、*Sci Rep*、*Clin Infect Dis*、*J Clin Microbiol*、*J Virol*、*J Infect*、*J Clin Virol*、*Virus Res*、*Vaccine*等发表中英文论文48篇以上，其中英文SCI论文34篇。

## 导 读

- 无监督自我采样新冠抗原快速检测诊断准确性的研究2版
- 抗生素联合应用降低金黄色葡萄球菌的清除率3版
- 一项来自CARST-fungi真菌监测项目的研究4版
- mNGS在病原学分析及耐药预测中的应用5版
- 治疗囊性纤维化中铜绿假单胞菌，阿奇霉素对妥布霉素疗效的影响6版
- OXA-10-家族β-内酰胺酶新成员，OXA-935的功能与结构7版
- 血浆宏基因组学在脓毒症的应用研究8版

## 新冠疫苗综述——免疫与变异

表 1 WHO 紧急批准使用的疫苗（2022 年 5 月 6 日）

| 疫苗类别    | 制造厂商           | 疫苗名称                 | 批准国家数 |
|---------|----------------|----------------------|-------|
| 灭活疫苗    | 中国国药           | 众爱可维                 | 91    |
|         | 科兴生物           | 克尔来福                 | 55    |
|         | Bharat Biotech | Covaxin              | 14    |
| mRNA 疫苗 | Moderna        | Spikevax (mRNA-1273) | 85    |
|         | 辉瑞/BioNTech    | Comirnaty (BNT162b2) | 144   |
| 病毒载体疫苗  | 牛津/阿斯利康        | Vaxzevria (ChAdOx1)  | 138   |
|         | 印度血清研究所        | Covishield (ChAdOx1) | 47    |
|         | 杨森/强生          | Ad26.COV2.S          | 111   |
| 佐剂蛋白疫苗  | Novavax        | Nuvaxovid            | 37    |
|         | 印度血清研究所        | Covovax              | 4     |

相关，但对于逃逸中和抗体应答的高度传染性变异株，防护力相关指标更倾向于细胞免疫。在南非 omicron 变异株激增期间，mRNA 和腺病毒疫苗都在无高滴度中和抗体情况下，针对重症产生了强保护力。在南非 beta 和 delta 变异株激增期间，腺病毒疫苗在无高滴度中和抗体的情况下，针对住院治疗和死亡产生了保护力。

数据提示，中和抗体主要负责阻止病毒感染的发生，而抗体和 CD8<sup>+</sup> T 细胞应答对于预防重症至关重要。即使注射加强针，现有疫苗针对 omicron 变异株感染和传播的保护力较弱。预防高度传染性变异株感染所需的中和抗体滴度可能远高于预防既往变异株所需的滴度，而疫苗诱导产生的 CD8<sup>+</sup> T 细胞应答与 omicron 之间具有高度交叉反应性，可能很大程度上提供了针对重症的保护力。

### 6. 新冠疫苗加强针建议

由于血清中和抗体滴度大幅下降，并且已出现传染性和抗体逃逸能力增强的变异株，因此，应重新调整新冠疫苗的目标。现有疫苗可能无法针对 omicron 变异株感染或传播产生高水平、持久保护力，即使接种多剂加强针和引入更新版 omicron 特异性疫苗后也是如此。接种新冠疫苗的最重要目标应该是针对现有和未来变异株所致重症、住院和死亡产生长期保护力。

关于加强针的建议不仅要考虑中和抗体峰值滴度，还要考虑对重症新冠的持久预防作用。实现上述保护力需要综合利用体液免疫和细胞免疫，且重点是长期而非短期免疫应答。目前正在探索研究异源初免-加强方案，研发泛 sarbe 冠状病毒亚属和泛乙型冠状病毒属疫苗。

每 4 ~ 6 个月注射 1 次加强针并非理想的长期策略。疫苗加强针计划应该依据可靠的科学数据，而不应依据中和抗体滴度的短期增加。新冠加强针接种频率最好不要高于每年 1 次，应向公众提供多种加强针方案，使用保护力更为持久的疫苗平台。

### 7. 结论

文章最终总结，新冠疫情似乎正从超急性阶段转向地方性流行阶段。现有新冠疫苗对 omicron 变异株感染的预防效果不及对既往变异株感染的预防效果，但对重症疾病的保护力很大程度上得以维持。新冠疫苗的主要目标应该是针对重症疾病、住院和死亡产生长期保护力。对新冠疫苗和加强针的研究不仅要评估短期中和抗体滴度，还要评估抗体应答、记忆 B 细胞应答和交叉反应 T 细胞应答的持久性。

（圣湘生物科技股份有限公司 韩剑峰 编译）

【据《N Engl J Med》2022 年 9 月报道】题:新冠疫苗——免疫、变异株、加强针（美国哈佛医学院贝斯以色列女执事医疗中心 作者 Barouch DH）

尽管新冠疫苗在抗疫中起到重要作用，但仍面临许多挑战，这篇综述总结了目前对新冠疫苗诱导的免疫应答认识，以及体液与细胞免疫对于持久预防重症疾病的重要性。

### 1. 抗病毒免疫

免疫系统包括第一道防线即固有免疫系统，由细胞模式识别受体识别病原体相关分子模式，包括分泌 I 型干扰素、抗病毒细胞因子及特定细胞应答，如中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞、树突细胞及自然杀伤细胞；第二道防线即适应性免疫系统，对病毒表位的抗原特异性识别，包括体液免疫和细胞免疫，B 细胞生成抗体，CD8<sup>+</sup> T 细胞直接清除病毒感染的细胞，CD4<sup>+</sup> T 细胞支持免疫应答。

中和抗体在阻止急性病毒感染发生方面至关重要，而体液和细胞免疫应答可以控制感染后的病毒复制，并避免发展成重症、住院和死亡。细胞免疫对于变异株和长期预防重症可能尤其重要。

### 2. 现有新冠疫苗

世界卫生组织报道称，截至 2022 年 5 月 6 日，有超过 300 种新冠疫苗处于临床前或临床研发阶段。8 家疫苗制造公司 4 种不同疫苗平台的 10 种新冠疫苗已被 WHO 批准在全球使用（表 1）。

mRNA 疫苗是美国和欧洲最广泛接种的疫苗，对有症状新冠感染的初始防护效力为 94% ~ 95%，但有报道疫苗可导致免疫性血栓性血小板减少症（VITT），以及心肌炎和心包炎并发症。

### 3. 疫苗效力持久性

mRNA 疫苗可诱导产生很好的短期中和抗体应答和防护效力，但初始血清中和抗体滴度会在 3 ~ 6 个月下降，在 8 个月内进一步下降，其半衰期约为 60 天。腺病毒载体疫苗诱导产生的初始中和抗体滴度较低，但中和抗体应答和临床效果相当持久，至少可持续 8 个月。6 ~ 8 个月时，接种两类疫苗的抗体应答基本相似。

mRNA 疫苗和腺病毒载体疫苗诱导产生细胞免疫应答，其持久性超过血清抗体滴度。据报道，接种 BNT162b2 疫苗后，生发中心 B 细胞可持续存在至少 6 个月。接种 Ad26.COV2.S 疫苗后，CD8<sup>+</sup> T 细胞应答可持续存在至少 6 ~ 8 个月。新冠疫苗可继续产生针对重症疾病的明显保护力。

### 4. SARS-CoV-2 高关注变异株

2020 年末，alpha (B.1.1.7)、beta (B.1.351) 和 gamma (P.1) 变异株分别在英国、南非和巴西出现。2021 年夏季，delta (B.1.617.2) 变异株在印度出现。2021 年末，omicron (B.1.1.529) 变异株在非洲出现，并快速成为全球最流行的毒株，其诱导产生的中和抗体应答具有很强逃逸能力。

多项研究表明，各种疫苗的初免方案诱导产生的中和抗体与 omicron 变异株之间的交叉反应性都很低，注射加强针可使中和抗体显著增加，但在接种第三、四剂 mRNA 疫苗后，抗体滴度和预防效果在 4 个月、4 周后减弱，但针对重症的防护力可持续更长时间。疫苗诱导产生的 T 细胞应答与 omicron 变异株和既往变异株之间的交叉反应性很高 (> 80%)，表明针对变异株的细胞免疫基本完好。在无高滴度中和抗体的情况下，对于逃逸中和抗体的变异株所导致的重症疾病，CD8<sup>+</sup> T 细胞应答等发挥了重要的预防作用。

### 5. 保护力相关免疫指标

实验研究证实，给予足够大剂量的抗体足以在动物中阻止感染。动物体内研究表明，当抗体滴度不足以产生防护力时，CD8<sup>+</sup> T 细胞有助于发挥防护作用。体液和细胞免疫的综合作用对于突破性感染发生后的病毒学控制至关重要。

疫苗免疫试验证实，抗体滴度与针对有症状新冠感染的保护力

## 无监督自我采样新冠抗原快速检测诊断准确性的研究

【据《BMJ》2022年9月报道】题：COVID-19快速抗原检测的诊断准确性的横断面研究：在奥密克戎流行期有症状人群进行无监督的自我采样（荷兰乌特勒支大学作者 Schuit E 等）

新冠病毒自我测试可降低检测门槛，使得个人在方便的情况下快速获得结果，有助于及早发现感染者并减少社区传播。本研究在新冠病毒奥密克戎株流行期进行无监督鼻腔自我采样，以及口咽和鼻腔拭子联合自我采样抗原检测，并对抗原自测的真实世界性能进行了评估。

2021年12月21日至2022年2月10日，在荷兰3个公共卫生服务新冠检测站，研究者对6497名疑有新冠症状前来检测的成年人进行了前瞻性横

断面诊断准确性研究。对参与者进行常规口咽或鼻咽拭子采样，做反转录聚合酶链式反应检测，然后回家采用无监督鼻腔拭子自采样做快速抗原检测（在奥密克戎出现期及其占感染90%以上的第1阶段）或在随后奥密克戎>99%感染的第2阶段采用无监督口咽和鼻腔拭子联合自采样。评估的测试试剂盒为Flowflex（Acon实验室；仅用于第1阶段）、MPBio（MP Biomedicals）和Clinitest（Siemens Healthineers）。主要结果评判以RT-PCR检测作为参考标准，得出各抗原自测试剂盒的敏感性、特异性及正负预测值。

在第1阶段，确认测试者（之前在家自检为阳性的复检者）在Flowflex组

中占45.0%（ $n=279$ ），在MPBio组中占29.1%（ $n=239$ ），在Clinitest组为35.4%（ $n=257$ ）。鼻腔自采样测试获得的总体敏感性：Flowflex为79.0%，MPBio为69.9%，Clinitest为70.2%。其中，验证性测试的敏感性显著升高（分别为93.6%、83.6%和85.7%），而其他原因的测试敏感性较低（分别为52.4%、51.5%和49.5%）。奥密克戎感染比例从29%升到高于95%时，其敏感性分别从87.0%降至80.9%、80.0%~73.0%~83.1%至70.3%。在第2阶段，53.0%（ $n=288$ ）的MPBio组的参与者占44.4%（ $n=290$ ）Clinitest组为确认测试者。

口咽和鼻腔拭子联合自采样的总体敏感性，MPBio为83.0%，Clinitest

为77.3%，高于鼻腔拭子采样MPBio为69.9%，以及Clinitest为70.2%。

采用鼻腔自采样的3种快速抗原检测的敏感性在奥密克戎出现后有所降低。在采用口咽拭子和鼻腔拭子联合自采样后，MPBio和Clinitest的敏感性有显著提高。抗原自检结果为阳性时，可进行及时自我隔离而不需进一步验证。当抗原自测结果为阴性时，仍应遵守一般预防措施，因为不能排除假阴性结果。MPBio和Clinitest制造商可以考虑延展其采样类型至口咽和鼻腔拭子联合自采样，其他制造商的快速抗原测试也应考虑评估该点。

（圣湘生物科技股份有限公司  
缪为民 韩剑峰 编译）

## 泰斯巴汀双管齐下灭杀细菌

【据《Nature》2022年8月报道】题：泰斯巴汀通过双管齐下攻击细胞包膜灭杀细菌（荷兰乌特勒支大学作者 Shukla R 等）

2015年，在从土壤样本中筛选未培养的细菌时发现了泰斯巴汀（Teixobactin）是一种新型抗生素，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌等耐多药革兰阳性菌具有广泛活性，但其具体杀菌机制尚未明确。

泰斯巴汀是由11个氨基酸残基组成的短肽，包括4个D型氨基酸和阳离子L-allo-enduracididine（End10），一定位在C-末端的去势循环中。

<sup>13</sup>C、<sup>15</sup>N标记天然泰斯巴汀，能和脂质Ⅱ形成明确复合物并产生ssNMR光谱，共聚焦显微镜探测复合物在

Atto 550标记的脂质Ⅱ的巨型单层囊泡（GUV）表面累积，能清晰看到微米大小的泰斯巴汀-脂质Ⅱ寡聚体形成。在寡聚化部位存在明显凹膜，其余部分保持规则形态。

高速原子力显微镜实时成像发现在含有脂质Ⅱ的GUVs中加入泰斯巴汀数分钟内，膜表面出现纤维状结构，最终叠加成片状，并在z轴方向造成膜向下凹陷，该现象只有在泰斯巴汀和脂质Ⅱ同时存在时才会出现。

携带绿色荧光泰斯巴汀类似物的巨大芽孢杆菌细胞观察发现细菌中簇的形成快速而明显，15 min内可以观察到细长的超分子泰斯巴汀结构，孵育45 min后，簇显示出更紧凑形状。分子动力学模拟和细胞实验发现，泰

斯巴汀和脂质Ⅱ的结合会引起细胞膜去极化及膜结构破坏，可能与其疗效密切相关。

泰斯巴汀上End10结构与脂质Ⅱ的PPi及部分MurNAc存在潜在静电相互作用，Thr8-Ile11氨基上的质子与PPi配位。能够稳定五肽的相对位置，限制糖基转移酶对该部分识别。脂质Ⅱ的五肽是万古霉素的作用靶点，也是其相对容易突变的部位，与细菌对万古霉素的耐药性密切相关。泰斯巴汀作用于五肽以外的、相对稳定的MurNAc与PPi，可能是对耐万古霉素细菌有效的原因之一。

研究人员总结了泰斯巴汀不同于其他抗生素的作用特点，泰斯巴汀结合脂质Ⅱ后会发生寡聚，小的寡聚体进一

步形成纤维，并最终形成片状结构，脂质Ⅱ由于被泰斯巴汀结合而无法用于肽聚糖的合成。

综上，泰斯巴汀独特的C端基团与脂质Ⅱ的焦磷酸-糖基特异性结合，而N端则与另一个脂质Ⅱ分子的焦磷酸协调。有利于形成超分子纤维状结构，该结构损害了膜的完整性，破坏了细胞膜。泰斯巴汀劫持了脂质Ⅱ，抑制糖基转移酶，抑制细胞壁合成。泰斯巴汀抑制细胞壁合成和破坏细胞质膜双重机制灭杀细菌。已知的膜作用抗生素同样损害人体细胞产生副作用。泰斯巴汀只破坏真核生物中缺乏的含有脂质Ⅱ的膜，从而解决了毒性问题。

（陕西省人民医院 王贵佐  
圣湘生物 韩剑峰 编译）

### 微生物与感染专刊长期合作伙伴



| 医学参考报                                                                                                                                            | 微生物与感染专刊                  |                        |         |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------|-----|-----|
| <p>理事长兼总编辑：巴德年<br/>副理事长兼副总编辑：曹雪涛等<br/>理事会秘书长：周 赞</p> <p>社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403<br/>邮 编：100055<br/>总 机：010-63265066<br/>网 址：www.yxckb.com</p> | 第二届编辑委员会                  |                        |         |     |     |
|                                                                                                                                                  | 学术顾问：（按姓氏笔画排序）<br>张秀珍 陈民钧 | FanrongKong<br>倪语星 童明庆 | 王金良     | 王贵强 | 李太生 |
|                                                                                                                                                  | 名誉主编：（按姓氏笔画排序）<br>主 编：徐英春 | 夏 薇 薛博仁                |         |     |     |
|                                                                                                                                                  | 副主 编：（按姓氏笔画排序）<br>卓 超 郑 波 | 俞云松 逢崇杰                | 顾 兵 韩崇旭 |     |     |
|                                                                                                                                                  | 常务编委：（按姓氏笔画排序）<br>赵 鸿 徐和平 | 李 轶 余方友                | 张 菁 周志慧 | 单 斌 |     |
|                                                                                                                                                  | 鲁辛辛 廖 康                   | 徐雪松 曹 壮                | 韩艳秋 辜依海 | 喻 华 |     |
|                                                                                                                                                  | 编 委：（按姓氏笔画排序）<br>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 | 郭经济 |     |
|                                                                                                                                                  | 黄 涛 黄文辉                   | 曹存巍 康 梅                | 褚云卓     |     |     |
|                                                                                                                                                  | 企业编委：（按姓氏笔画排序）<br>李永军 麻锦敏 | 康可人 韩剑峰                | 鲁炳怀     |     |     |
|                                                                                                                                                  | 本期执行主编：韩剑峰                |                        |         |     |     |
| 第二届青年编辑委员会                                                                                                                                       |                           |                        |         |     |     |
| 主任委员：徐英春<br>副主任委员：（按姓氏笔画排序）<br>王 贺 王俊瑞 任传利 李 刚 张 丽                                                                                               |                           |                        |         |     |     |
| 青年编委：（按姓氏笔画排序）<br>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                                                                                                                                      |                           |                        |         |     |     |
| 编辑部主任：王 贺<br>广告部主任：张 琪<br>办公室主任：杨 洋<br>宣传组组长：王 瞳                                                                                                 |                           |                        |         |     |     |
| 副 主 任：郁 静 刘亚丽<br>主任助理：黄晶晶 井 然<br>项目组组长：杨文航<br>财务组组长：张 戈                                                                                          |                           |                        |         |     |     |
| 责任编辑：黄晶晶 井 然 杨 洋 李琰冰 何南豪 闫梦瑶<br>王银萍 张 弘 赵云虎 李玉武                                                                                                  |                           |                        |         |     |     |

## 抗生素联合应用降低金黄色葡萄球菌的清除率

【据《Nature》2022 年 10 月报道】题：抗生素联合可降低金黄色葡萄球菌清除率（以色列理工学院生物学院 作者 Viktória Lázár 等）

金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*, *S.aureus*）可引起各种感染，抗生素是治疗 *S.aureus* 相关感染的最有效方法。然而 *S.aureus* 能快速对抗生素产生耐药性及适应性并形成持留菌。因此抗生素联合用药策略越来越得到研究者的关注。抗生素联合用药策略能提高抗菌谱及防止抗生素耐药性的出现，从而提高临床疗效。目前已有抗生素联合应用对细菌生长的影响相关的研究，但有关抗生素联合应用后对细菌长期清除的影响还知之甚少。本研究旨在研究联合用药对细菌长期清除的影响。

以色列理工大学、希伯来大学及匈牙利塞格德生物研究中心等研究者，基于电镀和自动图像分析技术，通过定量测定抗生素暴露条件下细菌的存活率、计算药物间的早期杀死和清除相互作用得分、计算联合多药间的早期杀死和长期清除相互作用得分、荧光标记药物敏感和耐药菌株、检测不同培养介质中相互抑制清除作用的稳定性、检测较长孵育时间中相互抑制清除作用的稳定性、检测无质粒菌株不同细菌生理状态下相互抑制清除作用稳定性、大蜡螟感染模型中清除效果、竞争效果、测量二维浓度梯度下的生长抑制作用、计算生长抑制交互作用得分等

方法大规模研究联合用药策略对 *S.aureus* 活性、早期杀伤率、长期清除率的影响。

结果显示两药联合和多药联合对 *S.aureus*、对早期杀伤作用和生长抑制作用均表现出协同、拮抗和非相互抑制的作用，这些联合药物对间的相互作用在早期杀伤作用和生长抑制作用中表现为不相关作用，而与早期杀伤和生长抑制不同的是，在研究对细菌长期清除的影响时发现一些多药联合表现为明显和广泛的相互抑制，特别是抑制细胞壁合成的杀菌剂和抑制蛋白质合成抑菌剂组合之间作用明显，而在检测细菌长期清除时，联合药物间的相互作用与其在生长抑制中相互作用无关，但与其在早期杀伤中的相互作用高度相关。其中当联合药物中药物数量越多时，联合药物尤其是抑菌药物和杀菌药物的联合应用时，对 *S.aureus* 的长期清除率越低，联合药物间的相互抑制作用越强。联合药物间的相互作用可被作用代谢不活跃的杀菌剂效果所掩盖，可对抗生素耐药性进行选择及对抗性抑制的反向效应。

综上所述，抗生素联合应用于对 *S.aureus* 长期清除时，药物间可能会出现相互抑制作用，以上研究结果表明，系统绘制药物组合的长期清除率对于设计更有效、抗耐多药的 *S.aureus* 方案具有重要意义。

（甘肃省临床检验中心 陆章平 魏莲花 编译）

## 肠道细菌感染影响上皮屏障：内外兼顾

【据《Nat Rev Microbiol》2022 年 9 月报道】题：肠道细菌感染对上皮屏障内外的影响（澳大利亚莫纳什大学 作者 Rogers AP 等）

肠道通过黏液层、细胞间连接、极性蛋白等发挥生理作用的条件下确保肠道屏障完整性，抵御病原体入侵，而肠道细菌感染能破坏这一屏障。该综述对肠内最初感染、上皮结构破坏、肠内物漏入血液循环、全身感染的过程及宿主能否修复损伤，将肠道感染在上皮屏障内外的影响进行整合，为防治措施提供新思路。具体影响过程如下。

### 一、局部损伤和肠上皮塌陷

1. 对菌群和黏液层的破坏 肠道菌群能维持肠内微环境平衡；肠内黏液层（由黏蛋白 MUC2 组成）为菌群提供营养和附着点,保护肠道。菌群失调时，条件致病菌在黏液层附着、增殖，产生蛋白酶分解黏液蛋白，分解产物可作为致病菌的食物来源。黏液层缺失后，致病菌能接触并损伤肠上皮细胞。

2. 细胞与细胞连接中断 肠上皮细胞之间连接紧密，能形成紧实健全的肠上皮屏障。病原体在破坏黏液层后，通过细胞旁迁移（直接切割、连接成分磷酸化）或跨细胞迁移（胞内肌动蛋白丝重排）方式损伤上皮屏障，亦可劫持吞噬巨噬细胞穿过上皮屏障进入血液、淋巴结及肠外器官。

3. 组织极性的破坏 肠上皮细胞是典型的极化细胞，当出现严重的肠道细菌感染后，细胞表面负责维持极性结构的 ERM 家族蛋白中，极性蛋白 ezrin 可发生丢失和（或）分裂；

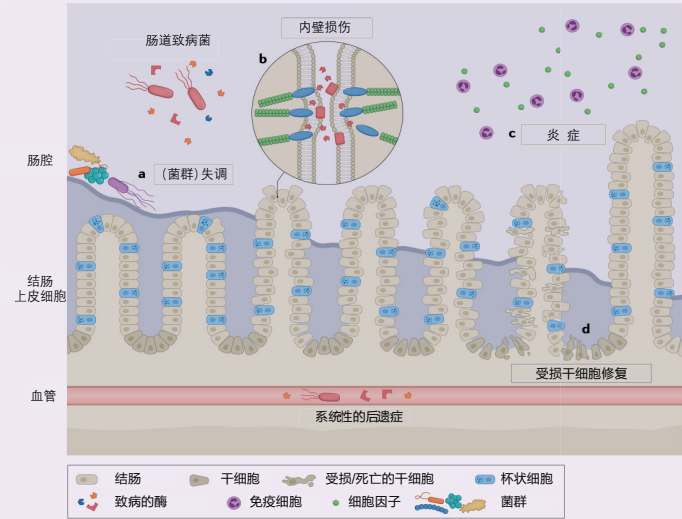


图 1 对肠道细菌感染和宿主效应的全面认识

亦或病原体的特定蛋白进入胞内，诱导顶端－基底极性蛋白重新分配。极性结构的破坏可导致肠道通透性增加（引起肠漏）和修复机制错误。

4. 病原体介导的肠上皮细胞死亡 为减少致病菌向周围肠细胞增殖、入侵，受感染的肠上皮细胞会发生死亡迅速脱落。这种肠细胞死亡可由细菌分泌的毒素直接引发，导致细胞骨架崩塌或在细胞膜上形成气孔，也可由细胞因子、炎症小体途径（激活 caspase）间接触发。当这种防御过度时，上皮屏障完整性可显著丧失，肠道通透性增加。

### 二、炎症和全身后遗症

造成上述破坏的同时，肠道致病菌可触发机体免疫反应，炎症细胞因子可干扰细胞间连接，进一步增加肠道通透性，肠内容物泄漏到血液循环系统和周围组织，长期发展可增加菌血症、败血症等全身感染风险。此外，炎症还可造成肠道微环境

失调过程延长，黏液层和有益菌群建立受阻，加剧疾病发展。

### 三、宿主修复过程中断

肠道感染能推动宿主肠内细胞增殖。长期形成慢性炎症时，致病菌可通过直接靶向干细胞、改变干细胞龛、影响干细胞信号通路（如 WNT）或诱导细胞周期阻滞等影响干细胞功能和再生。

综上所述，肠道细菌感染包括致病菌定植、局部损伤、屏障破坏、全身后遗症、炎症和组织修复这几个过程（图 1）。肠道细菌感染只是损伤胃肠的一种方式，炎性肠病、抗生素使用及化疗等也可能导致胃肠疾病。这些疾病之间有许多共同特征，如肠道结构完整性、肠道通透性、细胞增殖功能和菌群组成等发生改变。因此，更好地理解这些疾病中的任何一种，都可以洞察其他疾病，也可能为这些疾病引起的共同问题提供意想不到的解决方案。

（海南省人民医院 张培 黄涛 编译）

## 葡萄牙首次在欧洲野生动物中分离到一株碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌

【据《Sci Total Environ》2022 年 7 月报道】题：葡萄牙马鹿中检测到高耐药碳青霉烯铜绿假单胞菌（葡萄牙阿维尔大学生物系 作者 Torres RT 等）

铜绿假单胞菌是一种广泛存在的细菌，由于其具有发达的代谢功能，使其能够适应多种生态环境。因铜绿假单胞菌对包括碳青霉烯类在内的多种抗生素具有强大的抵抗作用，世界卫生组织将铜绿假单胞菌列为“优先病原菌”。目前，大多数研究都集中在与人类相关的临床环境上，很少关注动物及其环境，特别是野生动物。在本研究中，研究者报道了从成年雌性马鹿的粪便中分离出一株碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌。该菌株是在一项全国性的野生动物抗菌药物耐药性调查中发现的，主要是为了确定广泛分布的野生动物中碳青霉烯类耐药细菌的发生情况。

Rita T T 等人从葡萄牙全国 15 个地区中的 36 个狩猎场，随机采集不同 181 份粪便标本，使用营养肉汤进行增菌，增菌后取 100  $\mu$ l 接种到含有美罗培南的麦康凯琼脂平板。采用纸片扩散法进行药敏试验,同时对筛选菌株进行碳青霉烯酶基因筛选和全基因组测序。

研究结果显示，从 181 份标本中分离出 1 株碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌，多位点序列分型提示该铜绿假单胞菌为 ST274，为高风险分离株。药敏试验提示该菌对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林、替卡西林/克拉维酸、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、环丙沙星、左氧氟沙星、诺氟沙星、庆大霉素、奈替米星、阿米卡星、妥布霉素等敏感，亚胺培南和美罗培南的最低抑菌浓度为 12  $\mu$ g/ml 和 6  $\mu$ g/ml。碳青霉烯酶基因筛选和全基因组测序提示该菌株携带 *bla*<sub>PAO</sub>、*bla*<sub>PDC-24</sub>、*bla*<sub>OXA-486</sub>、*aph*（3'）- II b、*fosA* 和 *catB7* 等耐药基因。

本研究尽管只发现了一株碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌，但这是一个非常重要的发现。因为碳青霉烯类是仅限于人类使用的高级抗生素，从而为碳青霉烯类耐药细菌在野生动物及相关环境中存在提供了证据。野生动物及其相关环境的细菌耐药监测往往被忽视，尤其是碳青霉烯耐药的假单胞菌。本研究首次在欧洲广泛存在的马鹿中发现一株碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌，这一发现表明野生动物在耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的持续传播中发挥了重要作用，具有重要的流行病学意义。铜绿假单胞菌是一种广泛分布于环境中的病原菌，本文为我们对当前铜绿假单胞菌在野生动物中的传播提供了新的见解。通过本研究提示我们在未来的细菌耐药及相关研究中不能忽视野生动物及其环境，野生动物可能在碳青霉烯耐药细菌的传播中具有重要意义。

（青海大学附属医院 何轶群 黄文辉 编译）

## 一项来自 CARST-fungi 真菌监测项目的研究

【据《Front Microbiol》2022 年 10 月报道】题：一项来自 CARST-fungi 监测中，关于真菌物种分子鉴定、抗真菌药物敏感性和致病真菌的耐药机制的前瞻性研究（北京大学第一医院皮肤与性病科作者 Wang QQ 等）

侵袭性真菌病（IFD）是严重威胁人类健康的疾病，主要发生在免疫低下或有严重疾病的患者中。80% 的 IFD 由念珠菌感染引起，但过去几十年真菌流行病学发生了变化。三唑类药物耐药已经成为日益严重的全球问题，棘白菌素类耐药比例也在增加。在这种情况下，获得流行病学和抗真菌药物敏感性数据，对于指导经验性治疗和辅助抗真菌治疗发挥着重要作用。

来自北京大学第一医院皮肤与性病科的 Wang QQ 等研究者，开展了一项名为 CARST-fungi 的前瞻性研究，收集从 2019 年 7 月至 2020 年 6 月，来自中国 9 个城市合作医院的共 269 株临床酵母菌菌株。这些菌株采用 ITS、D1/D2 或 IGS 测序进行分子鉴定；体外药敏试验采用 CLSI M27-A4 推荐的微量肉汤稀释法进行；耐药机制研究主要包括对 *ERG11*、*PDR1* 和 *FKS1/FKS2* 基因扩增测序分析，以及采用 RT-PCR 检测耐药基因的表达。

标本分布特征显示，59.9% 和 40.1% 菌株分别分离自男性和女性患

者，年龄范围为 0 ~ 98 岁（中位年龄为 57 岁）；大多数分离株（93.7%）分离自住院患者。在各种标本类型中，47.2% 菌株是分离自血液，其次是腹水（17.1%）、脓液（6.3%）、CVC（4.8%）、CSF（4.1%）等；36 株酵母

菌（13.4% 分）离于非无菌部位（如尿液、粪便、痰液和生殖道分泌物），考虑是定植菌。

分子鉴定结果显示，白念珠菌（*C. albicans*）最常见的分离株，占 44.6%，其次是近平滑念珠菌复合体（*C.*

*parapsilosis* complex, 18.6%），热带念珠菌（*C. tropicalis*, 14.9%）和光滑念珠菌（*C. glabrata*, 13.4%）；其他酵母菌包括 7 株隐球菌（*Cryptococcus* spp.），4 株克柔念珠菌（*C. krusei*）和 4 株季也蒙念珠菌（*C. guilliermondii*）等。从血液中分离出的非白念珠菌比例（61.4%）明显高于从其他标本中分离出的非白念珠菌比例（40.8%， $P < 0.01$ ）。

药敏结果显示，14 株（11.7%）白念珠菌和 1 株（2.0%）近平滑念珠菌对三唑类药物耐药，仅 42.5% 的热带念珠菌对所有唑类药物敏感；光滑念珠菌中，分别有 20 株（55.6%）和 8 株（22.2%）对伏立康唑和泊沙康唑耐药，有 2 株对棘白菌素类药物交叉耐药。在唑类药物耐药株中，10/14 的白念珠菌和 6/23 的热带念珠菌中检测到 *ERG11* 突变，而 21/23 的热带念珠菌存在 *MDR1* 过表达。唑类耐药光滑念珠菌中分别有 14 株、13 株和 8 株存在 *CDR1*、*CDR2* 和 *SNQ2* 过表达，其中 5 株含 *PDR1* 突变；2 株棘白菌素耐药株含有 *FKS2* 的 *S663P* 突变。

综上所述，该监测项目显示虽然白念珠菌仍然是引起 IFD 最主要的菌种，但非白念珠菌占比也比较高。热带念珠菌和光滑念珠菌对唑类耐药问题显著。

（北京协和医院 张丽 编译）



## 产 KPC 酶 ST697 型和 ST463 型高毒力高耐药铜绿假单胞菌将带来新挑战

【据《Emerg Microbes Infect》2022 年 11 月报道】题：一项关于两种新出现的 KPC 酶的 ST697 型和 ST463 型铜绿假单胞菌的毒力与耐药的回顾性研究（中国苏州大学附属第二医院 作者 Zhang BY 等）

碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌（Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA）是一种机会致病菌，发病率和病死率逐年增高。由于其突变频率高且耐药机制复杂的特点，已成为严重威胁人类健康的主要病原体之一。与碳青霉烯耐药肠杆菌目的产碳青霉烯酶的耐药机制相比，铜绿假单胞菌碳青霉烯耐药更多与内在机制有关。此外，在 CRPA 中，B 类金属- $\beta$ -内酰胺酶（MBLs，如 VIM 和 IMP）的报道较多，而 A 类（如 KPC）的发现较少。因此，KPC 在 CRKP 中的分子流行病学特点，以及相关毒性和耐药情况有待进一步研究。

来自中国苏州大学附属第二医院的 Zhang BY 等研究者，收集了 2010 年至 2021 年共 139 例碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌进行分离培养。使用聚合酶链式反应（PCR）筛选 *bla*<sub>KPC</sub>，并进行 Sanger 测序。通过标准微量肉汤稀释法进行抗生素敏感性试验。对所有携带 *bla*<sub>KPC-2</sub> 的 CRKP 进行全基因组测序并进行系统发育分析。通过大蜡螟幼虫感染模型，明确携带 *bla*<sub>KPC-2</sub> 的 CRPA 的毒力。

结果显示，收集的 139 株碳青霉烯

耐药的铜绿假单胞菌中，其中的 11 株分离株携带了 *bla*<sub>KPC-2</sub>，9 株属于 ST697 型，2 株属于 ST463 型。抗生素敏感性试验表明，所有分离株均具有多重耐药性，包括对亚胺培南、美罗培南、头孢他啶和替加环素的耐药性。更有意义的是，携带 *bla*<sub>KPC-2</sub> 的 CRPA 感染的患者大多与复杂的疾病和延长的住院时间有关，其中 30% 的患者病情恶化。全基因组测序分析表明，这些分离株携带多个抗生素抗性基因和毒力基因，ST697 型和 ST463 型分离株形成了两个独立的聚类。在 ST697 型 CRPA 中 *bla*<sub>KPC-2</sub> 由一个 510.71kb 的 Inc<sub>pRBL16</sub> 质粒携带，并被命名为 pSE5416-KPC，这是 IncpRBL16 质粒和其他可移动元件（Tn6411 相关）的复杂转位和同源重组的结果。来自 ST463 型分离株的 *bla*<sub>KPC-2</sub> 基因定位于染色体上，也携带在 Tn6296 相关区域，与 pSE5416-KPC 区域高度相似。大蜡螟幼虫感染模型实验表明，这些携带 *bla*<sub>KPC-2</sub> 的 CRPA 感染的幼虫存活率低，菌株具有高毒力特性。

综上所述，本研究首次发现了产 KPC-2 的 ST697 型高毒力高耐药的铜绿假单胞菌，同时发现产 KPC-2 的高毒力高耐药 CRPA 存在从 ST697 型转移到 ST463 型的趋势，且 ST463 的耐药性和毒力性更高，将给治疗带来更大的挑战，未来应在医院进行严密检测。

（南昌大学第一附属医院 曾令兵 林怡卿 编译）



## mNGS 在病原学分析及耐药预测中的应用

【据《Microbiology Spectrum》2022 年 2 月报道】题：mNGS 在下呼吸道感染病原学分析及耐药性预测中的应用（中国江苏大学附属医院 作者 Liu H 等）

下呼吸道感染具有很高的发病率和病死率，传统的病原学检测方法已经不能满足下呼吸道感染的临床诊断和预后的需要，宏基因组下一代测序技术（mNGS）的发展为下呼吸道感染的诊断和治疗提供了新的思路。

江苏大学附属医院检验科团队使用常规微生物检测方法和 mNGS 同时检测了 46 例

疑似下呼吸道感染患者的下呼吸道标本。基于对临床症状、X 线证据、传统微生物检验、mNGS、血清学检查（包括真菌葡聚糖试验、血清隐球菌荚膜多糖抗原试验和肺炎支原体血清抗体检测）和其他临床检查（半乳甘露聚糖抗原检测试验）的综合评估，该团队确认了 46 名患者的最终临床诊断。病原体只有在与最终临床诊断一致时才被认为是真阳性。此外，作者还评估了使用 mNGS 预测抗生素耐药性的准确性。

研究团队使用受试者操作

特征（ROC）曲线来评估每千碱基每百万图谱读数的对数 [lg（RPKM）]、基因组覆盖率和生物体的相对丰度在预测真阳性致病菌中的性能，并根据细菌的 lg（RPKM）阈值来鉴定真阳性病原体。ROC 曲线结果表明，lg（RPKM）和基因组覆盖度有助于病原细菌的鉴定，其中 lg（RPKM）的性能最好（曲线下面积 [AUC] = 0.99），识别病原菌的 lg（RPKM）阈值为 -1.35。根据细菌的 lg（RPKM）阈值鉴定出 35 株真阳性病原体，其中人类  $\gamma$  疱疹

病毒 4 的检出率最高，易与铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌共感染。在 4 株鲍曼不动杆菌中检测到耐药基因 *blaOXA-23*、*blaOXA-51* 和 *blaTEM*，另有 1 株鲍曼不动杆菌中仅检测到 *blaOXA-23* 和 *blaOXA-51*，3 株金黄色葡萄球菌中均检测到 *mecA*，耐药基因的存在与药敏试验结果一致。该研究指出传统的检测方法具有较大的局限性，大多数呼吸道病毒不能被检测，而 mNGS 大大提高了呼吸道病毒的检出率，有效弥补了传统检测方法

对病毒诊断的局限性。

这项研究仍存在一定的不足，比如样本量小，没有对真菌病原体进行分析。此外，通过 lg（RPKM）阈值鉴定的大多数真阳性病毒不能通过其他方法进行确认，疱疹病毒检测的临床意义仍有待确定。该研究为 mNCS 在下呼吸道感染中的适用性提供了一个新的视角，与传统的微生物检测方法相比，mNGS 具有多重优势，将成为临床微生物诊断学的革命性技术。

（广东省人民医院 刘伟江 顾兵 编译）

## 奥密克戎新型变异株可逃逸体液免疫和抗体药物治疗，中国团队带来新希望

【据《Nature》2022 年 8 月报道】题：BA.2.12.1、BA.4 和 BA.5 型奥密克戎感染的抗体逃逸（北京大学生物医学前沿创新中心 作者 Cao YL 等）

新冠病毒奥密克戎变异株（B.1.1.529）多种亚型的接连出现和全球传播，对新冠疫苗接种的预防效果和中和抗体药物的治疗效果构成了严峻挑战。由于刺突蛋白的多种突变，新型变异株可逃逸奥密克戎早期亚型感染诱导的中和抗体，产生突破感染。奥密克戎新变异株 BA.2.12.1、BA.4 和 BA.5 包含与 BA.2 相似的受体结合域（RBD）序列，另增加了 L452M 或 L452R / F486V 突变，表现出比 BA.2 更高的传染性，这些奥密克戎新变异株的受体结合能力和免疫逃逸能力亟待进一步研究。

研究团队首先研究了各变异株刺突蛋白的结构，通过表达纯化并解析了多种奥密克戎变异株刺突蛋白三聚体的冷冻电镜结构，并通过表面等离子共振（SPR）分别测定各变异株刺突蛋白和 RBD 与血管紧张素转换酶 2（ACE2）受体的亲和力。结果显示 BA.2.12.1、BA.2.13，以及 BA.4/BA.5 对 ACE2 有着高结合亲和力，传播力更强。

为了探究奥密克戎新变异株对中和抗体的逃逸情况，研究人员分别对三类个体中获得的血浆进行了假病毒中和测定，包括接种三剂新冠疫苗、接种疫苗后感染 BA.1 并康复及严重急性呼吸系统综合征（SARS）康复并接种疫苗的个体。结果显示，接种三剂新

冠疫苗个体的血浆中，BA.1、BA.1.1 和 BA.2 的中和效果没有显著差异，与其他研究结果一致（图 1a、b），但 BA.2 亚谱系 BA.2.13、BA.2.12.1 和 BA.4/BA.5 比 BA.2 均表现出更高的免疫逃逸能力，而在接种疫苗后感染 BA.1 并康复个体的血浆中，与 BA.1 相比，BA.2.13，BA.2.12.1 和 BA.4/BA.5 的 50% 中和滴定度（NT50）分别减少了 20 倍、3.7 倍和 8 倍（图 1c）。SARS 康复并疫苗接种个体的血浆中，与其他疫苗接种者相比，BA.2 亚谱系 BA.3 和 BA.4/BA.5 的中和显著降低（图 1d）。这些结果表明，BA.2.12.1 和 BA.4/BA.5 显示出更有效和独特的体液免疫逃逸。

研究团队探究了针对奥密克戎新变异株治疗性抗体药物的中和活性。结果显示，多数现存的广谱沙贝病毒（sarbecovirus）中和抗体药物对奥密克戎新变异株的中和活性大大下降，LY-COV1404

（贝替洛维单抗）和 COV2-2130（西加维单抗）仍然可以有效地中和 BA.2.12.1 和 BA.4/BA.5，而 BA.2、BA.4/BA.5 携带的 S371F、D405N 和 R408S 点突变导致大部分新冠病毒广谱抗体（如 S309）失活（图 1e）。值得注意的是，SARS 康复者体内分离筛选出两种中和抗体，BD55-5840（SA58）和 BD55-5514（SA55），能高效中和包括奥密克戎新变异株在内的多类沙贝病毒，且病毒不易在 SA58/SA55 的结合位点发生突变，有望成为兼具强效预防和治疗效果的药物，为新冠病毒防治工作带来了新的希望。

为了进一步描述奥密克戎新变异株的潜在抗体逃逸机制，研究人员先从这些个体中分离出 RBD 靶向抗体，并通过流式细胞荧光分选技术（FACS）分离抗原特异性记忆 B 细胞，并进行了单细胞测序。结果表明，接种疫苗后的 BA.1 突破感染主要唤起人体接种疫苗后

产生的对原始株的体液免疫记忆，由此诱发的抗体可以中和原始株，但这些中和抗体在很大程度上被 BA.2 和 BA.4/BA.5 逃逸，对新变异株的中和活性不佳，这同时也符合“免疫原罪”理论。

为了进一步确定疫苗接种后 BA.1 突破感染所诱导的中和抗体的表位分布和其对奥密克戎亚新变异株的中和效率，该团队应用了一种基于深度突变扫描（DMS）的高通量无监督表位绘制技术，通过详细的表位分析、逃逸突变谱研究，以及各个表位代表性抗体的冷冻电镜结构解析，确定了 1640 种 RBD 结合抗体的逃逸突变图谱。通过对逃逸突变图谱的无监督聚类，把抗体分为 A、B、C、D1、D2、E1、E2.1、E2.2、E3、F1、F2、F3 12 组，分析结果表明，属于同一表位组内的抗体表现出高度一致的结合抗原和中和特征，各组抗体的主要逃逸位点与该组代表

性抗体在复合物结构中的结合表位一致。当病毒出现 R346 和 L452 突变时，疫苗接种及 BA.1 感染者血清均不能有效中和这些毒株，提示 R346 和 L452 突变是新变异株发生免疫逃逸的关键因素。研究还发现，一些 F3 组抗体对 BA.2 的 D405N 和 R408S 突变不敏感，使其成为良好的治疗候选药物。通过破译奥密克戎感染引起的复杂体液免疫库以及 L452 等突变的潜在免疫逃避机制，将整体液免疫解析成不同的抗体表位组，大大提高了抗体和突变逃逸研究的分辨率，将为后续广谱沙贝病毒疫苗和治疗性抗体药物的开发提供更有价值的信息。

总之，本研究通过多种方法表明，奥密克戎在免疫压力下不断进化，新变异株可发生突变以逃逸 BA.1 感染引起的体液免疫，同时多数现存的广谱沙贝病毒中和抗体药物对奥密克戎新变异株中和活性大大下降。SA58 和 SA55 能高效中和包括奥密克戎新变异株在内的多类沙贝病毒，且病毒不易在 SA58/SA55 的结合位点发生突变，有望成为兼具强效预防和治疗效果的广谱药物。同时，本研究分离并构建出上千种新冠病毒中和抗体的结合表位、中和活性和逃逸突变图谱，并将其解析成不同的抗体表位组综合数据库，大大提高了抗体和突变逃逸研究的分辨率，将为后续疫苗和治疗性抗体药物的研发提供更有价值的研究方向。

（广东省人民医院 叶龙 顾兵 编译）

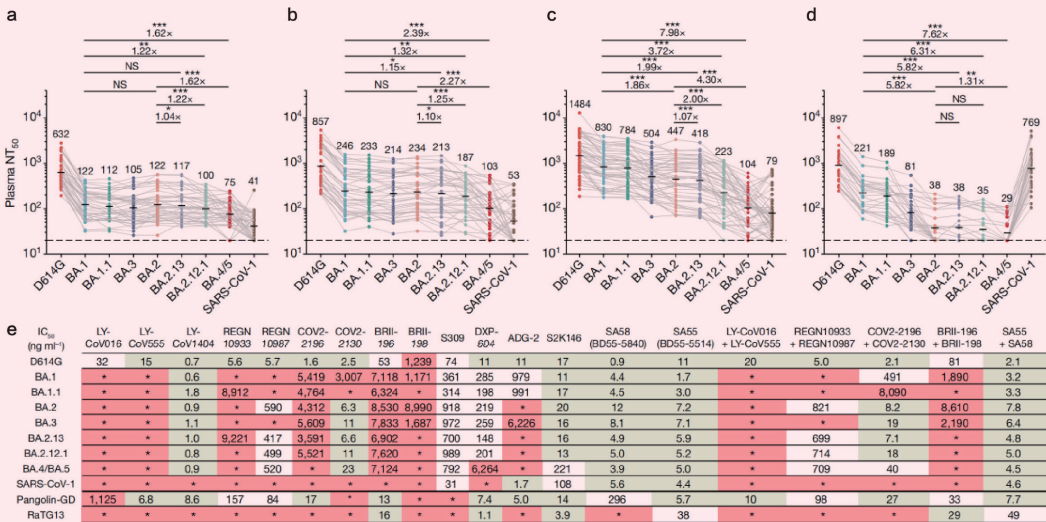


图 1 BA.2.12.1、BA.4 和 BA.5 比 BA.2 表现出更强的抗体逃逸

## 治疗囊性纤维化中铜绿假单胞菌，阿奇霉素对妥布霉素的疗效的影响

【据《Thorax》2022 年 10 月报道】题：阿奇霉素联合雾化吸入性妥布霉素治疗囊性纤维化中铜绿假单胞菌的应用：一项随机对照临床试验（美国华盛顿西雅图儿童研究所 作者 David P Nichols 等）

对于囊性纤维化患者（PwCF），雾化吸入妥布霉素 [吸入妥布霉素配方：粉末（TIP）vs 溶液（TIS）] 和口服阿奇霉素能够有效治疗该病，有单独用药，但多数患者是联合用药，其中，该病约 2/3 患有持续性铜绿假单胞菌气道感染。有研究表明，在体外小鼠模型中阿奇霉素会削弱妥布霉素对铜绿假单胞菌的抗菌作用；结合现有临床资料和科研数据表明，慢性病患者口服阿奇霉素联合吸入或静脉注射妥布霉素没有改善临床疗效。本文旨在探究在有无阿奇霉素的情况下，妥布霉素对临床疗效和铜绿假单胞菌抗菌作用的影响。

研究者初步筛选共 119 名参与者，随机分配：57 人接受安慰剂治疗，62 人接受阿奇霉素治疗；记录患者肺功能和呼吸道症状，收集痰液并对铜绿假单胞菌培养进行定量分析。对 1 秒钟用力呼气量预测的百分比（ppFEV1）建立线性回归模型，使用 Fisher 精确检验和相应的 95%CI 进行比较，采用双侧 0.05 显著性水平评估。



结果显示：①第 6 周（含妥布霉素 4 周），两组间 FEV1 的相对变化无统计学显著差异 [阿奇霉素（n=56）– 安慰剂（n=52）差异：3.44%；95%CI 0.48 ~ 7.35；P=0.085]。②阿奇霉素组（29/61）痰液中铜绿假单胞菌密度 6 周的平均变化为 +0.30 log10CFU/ml（SD：1.69 CFU/ml）。安慰剂组（35/54）的平均变化为 -0.49 log10CFU/ml（SD：1.20 CFU/ml）。经分层因素调整后，6 周变化组间平均差异为 0.75 log10CFU/ml（95%CI 0.03 ~ 1.47；P=0.043），两组间有统计学差异。③在不良反应方面，阿奇霉素组 4 名患者在期间发生 10 次严重不良反应，而安慰剂组 3 名患者发生 14 次不良反应（根据随访时间调整后的发生率：0.67；95%CI 0.29 ~ 1.50），发生率无统计学显著差异。

综上所述，本次探究使用阿奇霉素对持续吸入妥布霉素的临床反应的影响，以及在 6 周时间内对痰液中铜绿假单胞菌密度的影响：在 FEV1 或其他临床结果方面，两组没有统计学差异；在杀菌方面，安慰剂组更有利于降低痰液中铜绿假单胞菌的密度。此外，此次试验清楚表明，痰液中铜绿假单胞菌密度的变化与这两种抗生素在 CF 气道中的拮抗作用一致。

（广州医科大学附属第一医院 何南豪 卓越 编译）

## 新型 $\beta$ – 内酰胺酶抑制剂提升氨曲南体外活性

【据《J Antimicrob Chemother》2022 年 10 月报道】题：氨曲南与新型  $\beta$  – 内酰胺酶抑制剂联合对产金属  $\beta$  – 内酰胺酶多重耐药肠杆菌和铜绿假单胞菌的体外活性（瑞士弗里堡大学 作者 C.L Terrier 等）

产碳青霉烯酶的肠杆菌和铜绿假单胞菌的扩散是全球性问题。B 型金属  $\beta$  – 内酰胺酶（MBLs），如 NDM、VIM 或 IMP，产生了对除氨曲南外包括碳青霉烯类在内的所有  $\beta$  – 内酰胺类药物的高度耐药性。氨曲南因而被视为对产 B 型金属  $\beta$  – 内酰胺酶（MBLs）铜绿假单胞菌的候选药物。然而，氨曲南在对抗产 MBLs 联合其他  $\beta$  – 内酰胺酶（如超广谱  $\beta$  – 内酰胺酶 ESBLs 或头孢菌素酶 AmpC  $\beta$  – lactamases）的病原菌时往往疗效不佳。尽管氨曲南 / 阿维巴坦及头孢地尔（cefiderocol）被视为对产多种  $\beta$  – 内酰胺酶的多重耐药革兰阴性菌所引发的感染病有潜力的药物选择，但研究显示抑制克拉维酸的 ESBL（PER, BEL, SH）能显著降低对头孢地尔的敏感性，这些酶与青霉素结合蛋白 3（PBP3）序列改变，CMY 型酶（特别是 CMY-42）产生等机制导致了对氨曲南 / 阿维巴坦耐药的产 MBL 肠杆菌的出现，需要新的疗法。近来新型  $\beta$  – 内酰胺酶抑制剂如类似市售的阿维巴坦的齐特巴坦（zidebactam）和那库巴坦（nacubactam）。齐特巴坦和那库巴坦具有特殊的三重机制：选择性与 PBP2 高亲和结合；增强伴侣  $\beta$  – 内酰胺抗菌药物与 PBP3 结合；抑制  $\beta$  – 内酰胺酶活性。该联合作用使其抑制 MBL 活性并对相应菌株产生抑制作用。此外，属于硼酸衍生物的“他尼硼巴坦”（taniborbactam），作为一类新的  $\beta$  – 内酰胺酶抑制剂，具有对丝氨酸- $\beta$  – 内酰胺酶（KPC 或 OXA-48）和 MBL（包括 VIM 和 NDM）的抑制活性，研究的目的是比较氨曲南联合最近开发的三种  $\beta$  – 内酰胺酶抑制剂与氨曲南 / 阿维巴坦和头孢地尔联合对产 MBL 的多重耐药肠杆菌和铜绿假单胞菌临床分离株的体外活性。

研究者测定 64 株临床肠杆菌和 39 株铜绿假单胞菌分离株对氨曲南、氨曲南 /  $\beta$  – 内酰胺抑制剂及对照组头孢地尔的 MIC 值。测定携带产生不同的  $\beta$  内酰胺酶的质粒的大肠埃希菌 TOP10（n=22）和铜绿假单胞菌 PAO1（n=11）的 MICs，使用  $\beta$  – 内酰胺酶粗提取物额外测定上述  $\beta$  – 内酰胺酶抑制剂的 50% 抑制浓度。

在产 MBL 的肠杆菌中，氨曲南的敏感率为 17.1%，氨曲南 / 齐特巴坦组的敏感率非常高（98.4%），氨曲南 / 那库巴坦组（84.4%），氨曲南 / 他尼硼巴坦组（75%）和氨曲南 / 阿维巴坦组（70.3%）的敏感率较低，而头孢地尔（39.1%）敏感率更低。在产 MBL 的铜绿假单胞菌分离株中，氨曲南敏感率为 53.8%，氨曲南 / 那库巴坦和氨曲南 / 他尼硼巴坦组合的敏感率为 66.7%，氨曲南 / 阿维巴坦、氨曲南 / 齐特巴坦和头孢地尔的敏感率为 69.2%。

综上所述，氨曲南和新型  $\beta$  – 内酰胺酶抑制剂（如齐特巴坦、那库巴坦、他尼硼巴坦）联用对产 MBL 的 MDR 肠杆菌临床分离株具有非常显著的体外活性，其中氨曲南 / 齐特巴坦组合是最佳选择。另一方面，氨曲南 / 齐特巴坦对产 MBL 的铜绿假单胞菌分离株的效果相当于氨曲南 / 阿维巴坦和头孢地尔。

（广州医科大学附属第一医院 陈嘉康 卓越 编译）

## 人工智能助力新型抗菌肽研发

【据《Nature Biotechnology》2022 年 3 月报道】题：使用深度学习鉴定来自人类肠道微生物组的抗菌肽（中国科学院微生物研究所 作者 Ma Y 等）

高度耐药细菌的传播使相应的感染性疾病难以控制，成为严峻的公共卫生问题。然而，抗菌药物的开发工作尚不充分，近几十年来很少有新的抗生素商业化应用。在微生物活性次级代谢物中，抗菌肽（AMP）因其高多样性和广泛的生物活性谱而受到广泛关注。其中，部分短肽链无须修饰即可发挥作用的特性，意味着它们可以直接从微生物基因组中鉴定出来。肠道微生物组编码高度多样化的基因，可以作为对抗耐药细菌的候选来源。目前为止，AMP 的发现在很大程度上仍是传统实验驱动，且既往的生物信息学方法应用受到 AMP 之间的相对较短的长度和较低的序列相似性的限制。本研究旨在通过人工智能方法，特别是自然语言处理（NLP）方法，自主学习序列特征，并通过识别基因组序列的特征来识别候选 AMP。

研究者从收集序列开始构建训练和测试集，然后构建和优化神经网络模型（NNM）以形成 AMP 预测管道。然后挖掘潜在 AMP 的宏基因组和宏蛋白质组学数据，使用候选 AMP 和细菌之间的相关网络分析进一步过滤，从而产生用于化学合成和体外验证的候选 AMP。从初步筛选中选择有希望的候选药物，进一步接受针对多重耐药细菌的功效测试，细菌肺部感染动物模型中的体内实验和机理测定。

研究员在将机器学习鉴定为候选 AMP 的 2 349 个序列与微生物基因组数据集关联分析，筛选出 241 个与菌群丰度负相关的序列进行化学合成，成功合成出其中 216 条，其中 181 条显示出抗菌活性（阳性率 >83%）。这些肽中大多数与训练集中的 AMPs 的序列同源性不到 40%。这表明模型不只是拟合或记住了训练数据，还真正具备了泛化的能力可以根据序列中 AA 的内部关系来识别 AMP。对 11 种最有效的 AMP 的体外实验显示出其对抗生素耐药的革兰阴性菌有良好抗菌活性且不易产生耐药，在细菌性肺部感染小鼠模型中应用表明其可以改善预后且对宿主无明显不良影响。通过透射电子显微镜（TEM）及荧光探针进一步观察，发现 AMP 可提高细菌细胞膜通透性并引发细胞壁损伤。

综上所述，本研究展示了结合 NLP 方法和大型微生物组数据对 AMP 挖掘的效用。研究产生了大量作用机制各异的 AMP。除了为针对抗生素耐药细菌的新药研发提供有希望的候选分子外，研究还表明，与传统的基于实验的方法相比，NLP 驱动的方法可以在更短的时间内以更高的成功率实现靶标类肽的鉴定。这种方法的应用可以极大地促进用于研究和治疗的肽剂的识别和优先排序。此外，此方法应该还可能适用挖掘参与微生物信号传导的其他类型的肽及调节宿主免疫或代谢，助力微生物与感染领域的研究。

（广州医科大学附属第一医院 陈嘉康 卓越 编译）

## OXA-10- 家族 $\beta$ - 内酰胺酶新成员，OXA-935 的功能与结构

【据《Antimicrob Agents Chemother》2022 年 10 月报道】题：铜绿假单胞菌产生的 OXA-10- 家族  $\beta$ - 内酰胺酶的新成员，OXA-935 的功能与结构（美国西北大学费恩伯格医学院 作者 Pincus NB 等）

铜绿假单胞菌可以通过外源性遗传物质，如携带可移动元件的质粒传递耐药性。其中，整合子 in1697 为 ST298\* 型多药耐药铜绿假单胞菌质粒中常见的遗传元件。in1697 含多种抗性基因，包括 *bla*<sub>OXA-10</sub> 等。OXA-10 属于 D 类  $\beta$ - 内酰胺酶，可水解头孢噻肟和头孢曲松，但对头孢他啶无活性。本研究中，来自美国西北大学费恩伯格医学院的 Pincus NB 等研究人员对三株多药耐药铜绿假单胞菌进行了研究，发现了 *bla*<sub>OXA-10</sub> 的新变体 *bla*<sub>OXA-935</sub>，并对其结构和功能进行了分析。

研究中的三株多药耐药铜绿假单胞菌 PS1793、PS1796、和 PS1797 分离自患者的呼吸道样本。将三株病原体与携带 *bla*<sub>OXA-10</sub> 的菌株进行比对。之后构建携带 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因的菌株和 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因敲除菌株，研究该基因对头孢菌素类耐药的作用。

发现新的 D 类  $\beta$ - 内酰胺酶，OXA-10 家族，OXA-935。三株铜绿假单胞菌病原体表现为高水平头孢他啶耐药性和头孢他啶-阿维巴坦非敏感，在携带 *bla*<sub>OXA-10</sub> 基因的质粒上存在单核苷酸变异，导致 OXA-10 中的 G157D 和 F153S 氨基酸替换，从而产生了一种新的变体，并将其命名为 OXA-935。研究人员将其预测的 OXA-935 蛋白质序列与 OXA-10 家族内的其他蛋白质序列进行比对时发现 G157D 替换存在于多个同源

物中，如 OXA-11 和 OXA-14，但 F153S 替换仅存在于 OXA-935 中。

OXA-935 的表达赋予病原体高水平的头孢他啶抗性。研究人员构建了 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因敲除株，发现头孢他啶对三株病原体的 MIC 值从 64  $\mu$ g/ml 降至 8  $\mu$ g/ml，8  $\mu$ g/ml，和 4  $\mu$ g/ml，而且对头孢他啶-阿维巴坦的敏感性也降低至敏感范围。此外，研究人员通过 qRT-PCR 试验证明了病原体对头孢他啶的耐药性不是由药物诱导产生，而是由 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因的存在和表达导致的。研究人员分别构建了携带 *bla*<sub>OXA-10</sub>、*bla*<sub>OXA-14</sub> 和 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因的铜绿假单胞菌菌株，发现 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因对菌株对头孢他啶的敏感性的影响最大，*bla*<sub>OXA-14</sub> 基因使得头孢他啶对原始菌株的 MIC 升高 16 倍，但 *bla*<sub>OXA-935</sub> 基因使其升高了 32 倍。

F153S 替换使 OXA-935 的  $\Omega$ - 环具有高灵活性。为了确定氨基酸替换带来的影响，研究人员测定了酶的晶体结构，发现  $\Omega$ - 环处 F153S 替换赋予酶  $\Omega$ - 环更高的灵活性（图 1），从而增加了与底物头孢他啶的接触。

本研究中，发现了 OXA-10 的新变体，即 OXA-935，其使得病原体对头孢他啶、头孢他啶-阿维巴坦以及头孢洛扎-他唑巴坦的敏感性降低。鉴于临床中越来越依赖新型  $\beta$ - 内酰胺/ $\beta$ - 内酰胺酶抑制剂来治疗铜绿假单胞菌所致的感染，扩大头孢菌素酶谱的 OXA-10- 家族  $\beta$ - 内酰胺酶的新变体的出现令人担忧。

（北京大学临床药理研究所 闫梦瑶 郑波 编译）

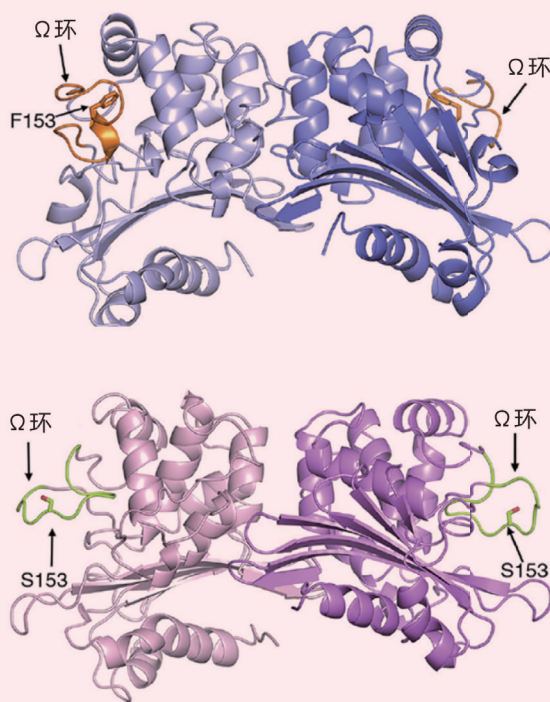


图 1 153 位氨基酸变化前后的  $\Omega$ - 环

## 全基因组测序在医院感染控制多药耐药病原体中的临床实施

【据《Clin Infect Dis》2022 年 9 月报道】题：常规全基因组测序在医院感染控制多药耐药病原体中的临床实施（澳大利亚昆士兰大学医学院 作者 Forde BM 等）

目前，用于描述病原体之间潜在遗传关系的传统分子生物学方法准确性低，耗时，且局限于专业实验室内进行。全基因组测序（WGS）现已确立为分析暴发和分析病原体传播路径的最佳方法。来自澳大利亚昆士兰大学医学院的 Forde BM 等研究人员旨在开发临床 WGS 监测，期望能够在院内病原体传播事件发生前前瞻性地监测传播事件。

该项目在澳大利亚昆士兰州布里斯班区的三家三级医院开展。纳入标准为所有住院患者，且多药耐药病原体（甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 [MRSA]、万古霉素耐药的肠球菌 [VRE]、产超广谱  $\beta$ - 内酰胺酶的肠杆菌目 [ESBL-E]、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 [CRAB] 或产碳青霉烯酶的肠杆菌目病原体 [CPE]）筛查结果呈阳性。对所有病原体进行 WGS，通过病原体核心基因组单核苷酸多态性（SNPs）分析确定暴发和院内传播事件。

在 2017 年 4 月至 2021 年 7 月，共 2660 个病原体分离自 2336 例患者，

每周约 8 个样本送去进行 WGS。病原体来自 22 个属，分为 50 个种类。优势病原体占总分离株的 93%。MLST 结果显示大肠埃希菌以 ST131 型为主，肺炎克雷伯菌无优势 ST 型，但 ST11、ST15、ST101 和 ST258 与碳青霉烯类耐药相关。金黄色葡萄球菌主要为 ST93 型，肠球菌多属于 CC17。在 6 个最常见的病原体物种中，确定了 76 个集群，43 个集群的病原体分离自同一家医院，31 个集群的病原体来自多个分离点，表明医疗机构之间存在病原体的传播。

研究中，从样本收集到基因组报告生成的中位时间为 33 天。感染控制团队向医院汇报 WGS 结果以应对院内耐药病原体的暴发。WGS 数据有效区分了真实和伪暴发传播事件，使医院能够针对性地干预和停止不必要的措施。正在进行的 WGS 监测也能够确定干预措施是否有效，或者是否需要其他的干预。

在本研究中，医院中多药耐药病原体的前瞻性 WGS 监测是可行的，这种方法能够提示早期的院内传播事件。虽然 WGS 监测的成本相对较高，但其有效的预防院内感染事件的暴发能节省整个医疗系统的费用。

（北京大学临床药理研究所 闫梦瑶 郑波 编译）

## 磷霉素 / 黏菌素及其组合对悬浮和生物膜形成的革兰阴性菌的体外活性评价

【据《J Antimicrob Chemother》2022 年 7 月报道】题：磷霉素 / 黏菌素联合对悬浮和生物膜形成的革兰阴性病原体的活性评价（意大利锡耶纳大学医学生物技术系 作者 Boncompagni SR 等）

吸入给予抗菌药物可以提高上皮细胞衬液（ELF）的抗菌药物浓度，在最大限度减少全身不良反应的情况下克服病原体耐药。在本研究中，来自意大利锡耶纳大学医学生物技术系的 Boncompagni SR 等研究了磷霉素联合黏菌素在高浓度时（吸入给药时 ELF 内能达到的浓度）对几种临床常见革兰阴性菌在悬浮和生物膜形成状态下的体外活性。

研究对象共 130 株临床病原体（包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、嗜麦芽单胞菌和鲍曼不动杆菌），这些病原体对磷霉素和黏菌素敏感或非敏感。

通过棋盘法联合药敏试验测定抗菌药物对病原体在悬浮状态下的抑菌效果，并通过联合抑菌指数（FICI）进行评价。通过标准化的体外生物膜模型确定磷霉素、黏菌素及其组合对生物膜形成病原体的体外活性。具体为在改良的 96 孔板中制备生物膜，将生物膜暴露于磷霉素、黏菌素及其组合中 24h 后，用 PBS 洗涤以除去松散的贴壁病原体，在超声中用培养基洗涤生物膜，并将培

养基孵育 24h 评估是否有病原体生长以确定抗菌药物对生物膜的最小生物膜根除浓度（MBECs）和联合生物膜根除指数（FBECI）。

130 株病原体在悬浮状态下，磷霉素联合黏菌素对 13 株悬浮病原体具有协同作用。在选定的 20 株生物膜形成的病原体中，磷霉素 MIC 的中位数为 64 mg/L（ $\leq 0.25$  -  $> 1024$  mg/L），MBEC 的中位数为 1024 mg/L（ $4$  -  $> 1024$  mg/L）；黏菌素 MIC 的中位数为 4 mg/L（ $\leq 0.5$  -  $> 512$  mg/L），MBEC 的中位数为 512 mg/L（ $8$  -  $> 1024$  mg/L）。生物膜棋盘法联合药敏试验结果显示磷霉素联合黏菌素对大多数测试菌株具有协同作用（16/20；80%）。此外，两药联合使用可以一致降低两药的防突变浓度，使病原体的突变选择窗变窄。

在本研究中，磷霉素联合黏菌素在高浓度的条件下联合使用对临床常见革兰阴性菌具有协同抑制生物膜形成的作用，而这种高浓度在临床中可以通过雾化吸入的给药方式在 ELF 中达到。菌株数量较少可能是研究的不足之处。为了加强这一试验结论，未来还需要在更多菌株及动物模型中开展体内外实验。

（北京大学临床药理研究所 闫梦瑶 郑波 编译）

## 血浆宏基因组学在脓毒症的应用研究

【据《Nature Microbiology》2022 年 10 月报道】题：整合宿主－微生物血浆宏基因组学用于成人危重脓毒症的前瞻性队列研究（美国加州大学 作者 Kalantar KL 等）

### 摘要

脓毒症占全球所有死亡人数的 20%，仅在美国就占医院死亡人数的 20%~50%。早期诊断和识别潜在的微生物病原体对于及时和适当的抗生素治疗至关重要，且对脓毒症也至关重要。但在超过 30% 的病例中未发现任何病原体，反映了目前基于培养的微生物诊断的局限性；增加了需要有效区分脓毒症和非感染性全身性疾病的复杂性。因此，抗生素治疗通常仍是经验性的，而非针对具体病原体，临床决策基于流行病学信息而非个体患者数据。尽管微生物学检测呈阴性，临床医生仍经常继续经验性抗菌，因为担心假阴性结果情况下会延误患者治疗。这些都会导致抗菌药物的过度使用和误用，从而导致治疗失败。

随着宏基因组测序（mNGS）等非培养方法的引入，脓毒症诊断的局限性可能会被克服。血浆游离 DNA 测序的最新进展扩大了宏基因组诊断的范围，能够对源自不同感染解剖部位的循环病原体核酸进行微创检测。然而，血浆 DNA 宏基因组学的临床影响受到质疑，因为经常鉴定出临床相关性不确定的微生物，无法检测导致肺炎的 RNA 病毒，以及在排除感染方面的实用性有限。

全血转录分析通过捕获宿主基因表达特征来避免这些限制，这些特征可区分感染性和非感染性疾病以及病毒和细菌感染。由于转录分析仅捕获宿主对感染的反应，不能提供脓毒症病原体的精确分类鉴定，限制了该方法单独使用的实用性。此外，转录分析传统上需要分离外周血单核细胞，或在专门的收集管中稳定全血，并且尚不清楚简单的血浆标本是否可以作为基于宿主的传染病诊断提供信息数据。

在最近的研究中，开发了一种将宿主转录分析与无偏向病原体检测相结合的单样本宏基因组方法，以改善下呼吸道感染诊断。脓毒症定义为“宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍”，为这种整合宿主－微生物宏基因组学方法提供了一个额外的明确用途。该前瞻性危重成人队列研究拟开发一种将宿主转录分析与广泛病原体鉴定相结合的脓毒症诊断测定。通过将机器学习应用于高维 mNGS 数据，评估了将微生物证实的败血症与非感染性危重疾病区分的宿主和微生物特征，证明血浆核酸可用于分析宿主和微生物，进行精确的败血症诊断。

### 结果

#### 研究队列的临床特征

对两家三级医院急诊科入重症监护室的危重症成人进行前瞻性研究。根据脓毒症状态将患者分为五个亚组。患者包括：①临床判定的脓毒症和微生物学确诊的细菌血流感染（脓毒症 BSI），②临床判定的脓毒症和微生物学证实的非血流感染（脓毒症非 BSI），③临床微生物学检测阴性的疑似脓毒症（脓毒症怀疑），④没有脓毒症证据且对其危重疾病有明确替代解释的患者或⑤状态不确定的患者。无败血症组最常见的诊断是心脏骤停、用药过量 / 中毒、心力衰竭加重和肺栓塞。微生物学证实的脓毒症（脓毒症 BSI+ 脓毒症非 BSI）在年龄、性别、种族、民族、免疫功能低下、APACHEIII 评分、最大白细胞计数、插管状态或 28 天死亡率方面与无脓毒症患者没有差异。

#### 使用血浆核酸检测外周部位的脓毒症病原体

血浆 DNA mNGS 在脓毒症中鉴定出 2/25（8%）培养证实的细菌性下呼吸道感染（LRTI）病原体和 3/8（38%）培养证实的细菌性尿路感染（UTI）病原体。mNGS 未在 3 名严重结肠炎患者中发现艰难梭菌。在 8/73（11%）微生物学确诊脓毒症患者中检测到其他未通过培养检测到的假定细菌病原体。

#### 使用 RNA 和全血的宿主转录分析鉴定病毒感染

通过临床试验鉴定的 13 种呼吸道病毒中只有 1 种（8%）可以通过血浆 RNA mNGS 检测到。采用另一种方法确认宿主反应是否可以通过对脓毒症内有或无临床确诊病毒性脓毒症的患者进行差异基因表达分析来识别病毒性脓毒症。病毒性败血症患者的样本中与干扰素信号通路和对抗病毒免疫重要的基因相关通路比细菌性败血症患者更丰富。

#### 基于血浆核酸的宿主微生物败血症综合诊断模型

观察到每个独立的宿主和病原体模型相对成功，考虑将它们结合起来是否能

增强诊断，并可能作为败血症排除工具，开发了一个概念验证集成宿主 + 微生物模型。根据宿主标准（宿主败血症分类概率 > 0.5）或微生物标准（RBM 检测到病原体）和（微生物质量 > 20 pg）OR（宿主病毒分类概率 > 0.9）。应用这些规则可以检测到 SepsisBSI 组的 42/42（100%）例和 Sepsisnon-BSI 组的 30/31（97%）例，总体灵敏度为 72/73（99%）。该概念验证模型在无败血症组特异性为 29/37（78%）。

### 讨论

脓毒症被定义为宿主对感染的反应失调，但现有诊断方法只专注于检测病原体或评估受感染宿主的特征。该研究将宿主转录分析与广谱病原体检测相结合，以准确诊断危重患者入院时的败血症。证明可以对来自血浆的循环 RNA 和 DNA 进行整合宿主－微生物宏基因组学方法，血浆是一种广泛可用的临床标本类型，具有以前未被认可的基于宿主的传染病诊断实用性。

识别病因病原体对于脓毒症的最佳治疗至关重要。发现血浆 mNGS 检测病原体与传统细菌血培养之间的一致性因机体而异。例如，mNGS 对检测金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的敏感性为 100%。而 mNGS 错过了几个重要但不太常见的脓毒症病原体，如化脓性链球菌。在所有假阴性病例中，患者在收集 mNGS 样本前都接受了抗生素治疗，并且在血培养后 24 小时内收集的 mNGS 标本可能导致的一致性低于同期采集样本。

关于非 BSI 败血症，研究结果表明血浆 mNGS 可能对识别 UTI 相关病原体最有用。在无败血症组中，10/37（27%）的患者通过 mNGS 检测到病原体。9/10（90%）病原体是革兰阴性微生物，可能反映了微生物的胃肠道易位，这是危重症期间的一种明确现象。

单独血浆 RNA 测序在检测脓毒症相关呼吸道病毒方面表现不佳。然而，结合基于宿主的病毒分类器可显著改善临床确诊病毒 LRTI 的检测。病毒分类器预测了三名脓毒症患者以前未识别的病毒感染。先前的工作已经证明，不同的病毒物种在外周血中引发不同的宿主转录特征，这表明未来的研究可以扩展 RNA 宿主病毒分类器以识别特定病毒。与以前的报告一致，研究发现病毒性败血症具有独特的宿主转录特征，其特征是干扰素和其他信号通路的表达。BSI 患者表现出与 CD28 信号传导和 T 细胞活化相关的基因表达较低，而与抗菌肽和防御素相关的基因表达较高。

在许多情况下，单独检测病原体不足以诊断败血症，但当与宿主转录谱相结合时，作为排除感染的工具，具有很好的诊断实用性和潜力。除了从全血中定义败血症的宿主特征外，还在血浆中发现了与生物学相关的宿主转录物。鉴于血浆 mNGS 越来越多地在医院用于败血症和其他传染病的病原体检测，且周转时间 ≤ 48 h，这具有直接的临床应用可能性。

抗菌药物的不当使用是危重症管理中的一个主要挑战，通常是由于无法排除全身炎症性疾病患者的感染。研究发现在急诊室进行初步评估时，仅靠临床变量(包括 qSOFA 评分)无法准确区分脓毒症和非感染性危重病患者。相比之下，对整合宿主 + 微生物 mNGS 模型的概念验证评估表明，微生物学确诊脓毒症患者的敏感性为 99%，无脓毒症组特异性为 78%，无脓毒症组特异性为 78%，该组几乎完全由符合全身炎症反应综合征临床定义的患者组成。宿主 / 微生物 mNGS 可通过区分脓毒症和从自身免疫性疾病到巨噬细胞活化综合征等不同类型的非传染性发热性炎症综合征，来促进精确的抗菌药物管理。设想在急诊科就诊时对所有疑似脓毒症患者使用这种检测，作为血培养和其他传统微生物检测的辅助手段。

区分真正的脓毒症病原体与环境污染物或人类共生物对 mNGS 和传统的基于培养的微生物学方法都是一个挑战。对基于宿主的指标进行同步评估，为确定检测到的病原体是否存在与感染一致的免疫状态中提供了机会。宿主 / 微生物 mNGS 诊断分类理论上在免疫功能低下患者中可能更加困难。然而，先前的工作证明了宿主 / 微生物 mNGS 肺炎诊断在 ICU 队列中的准确表现，免疫功能低下的个体患病率为 40%。

总之，该研究报道了将宿主基因表达谱和血浆核酸的宏基因组病原体检测相结合，可以准确诊断脓毒症。需要未来的研究来验证和测试这种诊断方法的临床影响。

（圣维尔医学检验中心 龚盛强 袁骄伟 圣湘生物 韩剑峰 编译）