

# 医学参考报

# 微生物与感染专刊

Microbiology and Infection

第九期 NO.09

## 执行主编简介



曹存巍 教授

广西医科大学第一附属医院教授、博士研究生导师，国家卫生健康委员会医疗机构感染防控专家，广西真菌病防治重点实验室主任，第十五届中华医学会皮肤性病学分会真菌学组副组长；中国菌物学会医学真菌委员会副主任委员，广西医学会皮肤性病学分会第九届委员会主委，Mycopathologia、《中华皮肤科杂志》编委。长期从事真菌病研究，先后在广西壮族自治区报道了冠状耳霉、组织胞浆菌等导致的少见真菌病。从流行病学、分子诊断、免疫病理学、药敏监测、致病机制、基因功能等多方面对马尔尼菲篮状菌进行了深入的研究。在 *New Engl J Med* 等杂志发表论文 50 余篇，并受邀参与国际地方性真菌病指南的撰写。主持国家自然科学基金项目 5 项，广西创新研究团队等省级课题 6 项。荣获省部级科技进步奖 2 项。

## 导读

- β-D-葡聚糖在肺孢子菌肺炎中的诊断价值 **2版**
- 异质性是结核分枝杆菌重要的生存机制 **3版**
- 呼吸道酸化是影响宿主抗铜绿假单胞菌感染的一个重要因素 **4版**
- COVID-19 相关肺曲霉病感染源的追踪 **5版**
- EBV 相关 T 细胞和 NK 细胞淋巴增生性疾病：临床表现的综合概述和新的治疗见解 **6版**
- 头孢地尔对革兰阴性菌感染有较强的治疗价值 **7版**
- 一切为了人民健康，抗微生物耐药这十年 **8版**

## 综合药动学 / 药效学模型指导的伏立康唑个体化用药研究

【据《Front Pharmacol》2021年10月报道】题：应用综合药动学/药效学模型指导的伏立康唑个体化用药及临床结果预测（北京大学第三医院 作者 Yang P 等）

伏立康唑是指南推荐用于侵袭性曲霉病及念珠菌感染的一线治疗药物。然而，伏立康唑呈现非线性药代动力学特征，个体间血药浓度存在显著的差异。个体化给药策略是优化伏立康唑临床治疗的重要手段。治疗药物监测（TDM）能够在治疗过程中不断优化给药剂量，使血药浓度维持在治疗窗内。尽管如此，部分患者的临床疗效仍不理想，仅仅依靠血药浓度指导的个体化给药方案难以达到预期的治疗效果。单纯药动学指导的给药方案存在较大的局限性，主要因为药动学并没有考虑病原微生物对药物的敏感性。

抗菌药物药动学/药效学（PK/PD）是将药物浓度与时间和抗菌活性结合起来，阐明抗菌药物在特定给药方案下血液或组织浓度抑菌或杀菌效果的时间过程。基于 PK/PD 原理制定的抗菌治疗方案，可使抗菌药物在人体内达到最大杀菌活性和最佳临床疗效与安全性，是近年来指南推荐抗菌药物临床治疗的最新理论指导。

为了建立药动学和药效学指标（最小抑菌浓度）结合的最佳给药方案，研究人员对 2019—2020 年在北京大学第三医院血液科住院期间接受口服伏立康唑预防或治疗的侵袭性真菌感染的患者进行了前瞻性的观察。在排除年龄小于 18 岁、妊娠期妇女及肝肾功能异常的患者后，最终纳入了 35 例患者的数据进行分析。其中 16 例患者为治疗用药，19 例患者为预防用药。

所有患者均按照标准剂量给药，伏立康唑血药浓度达稳态后进行谷浓度样本采集，应用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）法测定血药浓度，谷浓度的观察值波动在 0.03 ~ 7.94 mg/L（表 1），平均值为 2.15 mg/L，提示较大的个体间药代动力学差异。同时，从医院电子病历信息系统上收集入组患者的人口学资料、

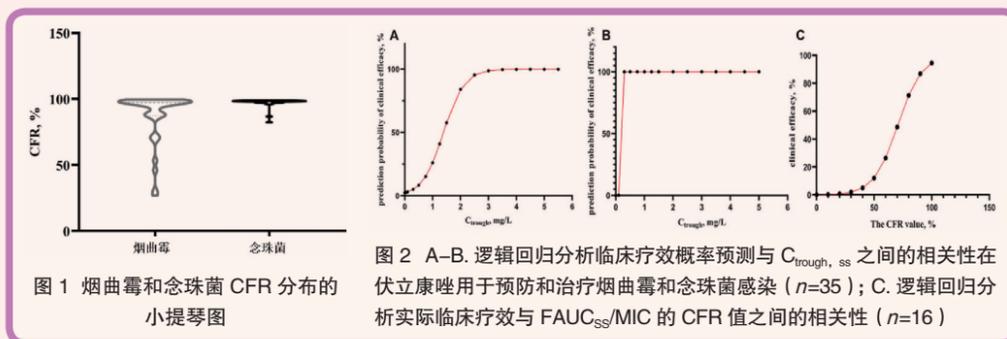


图 1 烟曲霉和念珠菌 CFR 分布的小提琴图

图 2 A-B. 逻辑回归分析临床疗效概率预测与  $C_{trough,ss}$  之间的相关性在伏立康唑用于预防和治疗烟曲霉和念珠菌感染 ( $n=35$ )；C. 逻辑回归分析实际临床疗效与  $fAUC_{ss}/MIC$  的 CFR 值之间的相关性 ( $n=16$ )

表 1 患者的人口学信息与伏立康唑血药浓度数据

项目	值 / 平均数 ± 标准差 (范围)
伏立康唑 $C_{trough,ss}$ (mg/L)	2.15 ± 1.74 (0.03 ~ 7.94)
性别 (男/女)	24/11
CYP2C19 基因型 EM:IM:PM	16:15:4
年龄 (年)	47.80 ± 17.42 (19 ~ 91)
ALP (U/L)	113.23 ± 53.56 (40 ~ 274)
治疗指征 (n, 百分数)	
预防用药	19 (54.29%)
治疗用药	16 (45.71%)

注： $C_{trough,ss}$  (mg/L)，稳态谷浓度；EM，广泛/正常代谢者 (CYP2C19 \*1/\*1)；IM，中间代谢者 (CYP2C19 \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*1)；PM，弱代谢者 (CYP2C19 \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3)；ALP，碱性磷酸酶

实验室检查结果、CYP2C19 基因型及伏立康唑的用药信息，并记录了临床侵袭性真菌感染的诊断及伏立康唑治疗后的临床疗效。

通过检索文献，筛选已发表关于伏立康唑群体药动学 (PPK) 的研究，从中选择一个适合中国患者并考虑 CYP2C19 多态性的 PPK 模型用于计算个体药代动力学参数，模型公式如下： $CL(L \cdot h^{-1}) = 6.95 \times [1 - 0.012 \times (AGE - 61)] \times (1 - 0.37 \times PM) \times [1 - 0.0016 \times (ALP - 104)] \times e^{-n1}$ ， $V(L) = 200 \times [1 + 0.0098 \times (AGE - 61)] \times e^{-n2}$ ， $K_a(h^{-1}) = 1.1$  (数据来源：Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo simulation in patients with invasive fungal infections, 2014 年)。在药动学软件 NONMEM 运行选择的 PPK 模型，根据患者的数据计算个体药代动力学参数 CL (清除率)。另外，根据指南推荐的公式计算患者的 fAUC，即  $fAUC = F \times DOSE \times f/CL$  计算患者伏立康唑给药后的药-时曲线下面积，公式中的 DOSE 为每日给药剂量 (mg)，F 为生物利用度 (研究中 F 值设为 1)，f 为伏立康唑的蛋白结合率，根据文献报道设为 0.58。

临床分离的病原真菌包括烟曲霉与念珠菌，曲霉的药敏数据来源于文献报道，念珠菌的药敏结果取自医院检验科的数据。选择游离药物浓度-时间曲线下面积除以最小抑菌浓度 ( $fAUC_{ss}/MIC$ ) > 25 作为伏立康唑治疗效果的药动学/药效学 (PK/PD) 指标。应用水晶球软件 (Oracle Crystal Ball) 对患者的药动学参数和 MIC 值进行蒙特卡罗模拟。蒙特卡罗模拟重复 5 000 次，以计算药效暴露的累计反应分数 (CFR)。对于达到 ( $fAUC_{ss}/MIC$ ) > 25 的目标阈值的剂量方案，CFR > 90% 被认为是最佳给药方案。CFR ≥ 90% 定义为预测临床有效，而 CFR 值 < 90% 定义为预测临床无效。

蒙特卡罗模拟的 CFR 值分布如图 1，结果显示曲霉的 CFR 值分布较为分散，而念珠菌的 CFR 值更趋于集中 (82.4% ~ 98.9%)。为了验证上述结论，逻辑回归分析进一步分析了实际临床疗效与谷浓度，以及 CFR 的相关性。结果如图 2 所示，实际临床疗效与两者均存在显著相关性，表明血药浓度和 MIC 值在预测临床疗效都具有良好的性能。实际临床疗效与  $fAUC_{ss}/MIC > 25$  的 CFR 值存在显著的正相关 (图 2C)，则进一步验证了 PK/PD 研究

从“药物浓度-PK/PD 靶点-临床结果”的完整证据链，提示 MIC 值在优化伏立康唑临床个体化给药中的重要作用。另外，作者也尝试以谷浓度作为协变量对观察到的临床疗效进行逻辑回归分析，结果提示谷浓度与实际临床结果之间的相关性不显著 ( $P=0.994$ )。因此，根据谷浓度不能有效地对临床疗效进行预测。在伏立康唑的临床治疗和预防中，需要同时考虑谷浓度与  $fAUC_{ss}/MIC > 25$  的 CFR 值。当谷浓度为 0.5 ~ 2  $\mu\text{g/ml}$  时，建议获取临床分离株的 MIC 值，并计算  $AUC/MIC$  值，如果  $AUC/MIC \geq 25$ ，可维持当前给药剂量，如果  $AUC/MIC < 25$  时，则需要适当增加给药剂量。一般来说，高血药浓度与高 CFR 值相关，谷浓度大于 2 而 CFR 小于 90% 的情况不太可能发生。

在伏立康唑治疗的早期如果能够获取患者临床致病菌分离株的 MIC 值，可以直接用于计算  $AUC_{ss}/MIC$ ，从而不需要进行蒙特卡罗模拟。但实际上，早期获取临床分离株的 MIC 值可能难以实现。如果无法提供病原菌的 MIC 数据，基于 CFR 的建议方法将有助于剂量指导。值得注意的是，本研究中念珠菌的 MIC 分布较窄，几何平均数较小，在蒙特卡罗模拟过程中，以  $fAUC_{ss}/MIC > 25$  作为目标阈值，大部分 CFR 值都在 90% 以上。因此，对于 MIC 非常低的情况，蒙特卡罗模拟的临床意义可能小于血药浓度监测结果。

总之，本研究从全新的角度阐述了 PK/PD 指导的用药方案优化伏立康唑的临床应用，为个体化用药的管理提供新的思路。

(广西医科大学第一附属医院 蒋志文 编译)

## β-D-葡聚糖在肺孢子菌肺炎中的诊断价值

【据《J Fungi》2022年6月报道】题：血清β-D-葡聚糖在肺孢子菌肺炎的一线诊断和区分肺孢子菌定植和肺孢子菌肺炎中的作用（索邦大学圣安东尼医院作者Bigot J等）

肺孢子菌（Pj）是一种机会性致病真菌，容易侵犯免疫功能低下人群引起肺孢子菌肺炎（PjP）。早期诊断PjP比较困难，分子检测方法具有较高的灵敏度，但是缺乏特异性。β-D-葡聚糖（BDG）是真菌细胞壁上的一种多糖成分，在临床诊断上具有广泛的用途。最近，来自巴黎的研究团队进行了一项大样本分析，评估了血清BDG在PjP中的诊断应用。

研究纳入了2018—2020年在医院治疗的2316例患者，收集了3012份临床标本，包括肺泡灌洗液（BALF）2777份、诱导痰（IS）235份，并采集到外周血683份测定血清BDG。BALF经吉姆萨和钙荧光染色后镜检，qPCR方法用于检测BALF和IS标本的Pj DNA。诊断定义如下：①确诊：BALF镜下查见Pj；②临床诊断：BALF或IS标本qPCR阳性，符合临床表现及放射学征象；③Pj定植：

排除前两者之外的其他qPCR阳性情况；④非PjP：BALF镜检与qPCR均为阴性，且无真菌感染的潜在因素。qPCR阈值定义：HIV阳性患者以30000 cp/ml作为阈值区分定植与感染；对于HIV阴性患者，>30000 cp/ml定义为感染，<30000 cp/ml定义为定植，中间值为不确定灰色区域。血清BDG阈值定义：BDG < 60 pg/ml为阴性，BDG > 80 pg/ml为阳性，中间值为不确定。

67例HIV患者共发生了69次PjP事件，其中确诊17例，临床诊断9例，Pj定植7例，非PjP 36例。26例确诊和临床诊断PjP的qPCR结果为阳性。其中，1例确诊的拷贝数低于阈值，而另1例定植的拷贝数则高于阈值。qPCR诊断HIV阳性患者PjP的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为92.3%、97.7%、96%和95.5%。

在HIV患者中，17例确诊和8例临床诊断PjP的BDG试验为阳性，而43例Pj定植及非PjP中，有8例患者的BDG > 80 pg/ml。以80 pg/ml作为阈值，BDG诊断的灵敏度为96.1%，特异度为

81.4%。排除假阳性结果后，诊断特异度为92.1%。将阈值调整为200 pg/ml或400 pg/ml，其特异度可提高到97.4%和100%，但灵敏度下降至88.5%和84.6%。

575例HIV阴性患者共发生了609次PjP事件，其中确诊8例，临床诊断28例，Pj定植46例，非PjP有527例。35例确诊和临床诊断PjP的qPCR结果为阳性。其中13例确诊或临床诊断PjP的拷贝数低于设定的阈值（30000 cp/ml），有15例Pj定植的拷贝数高于设定的阈值（30000 cp/ml）。以30000 cp/ml作为阈值，qPCR诊断的灵敏度和阴性预测值分别为86.1%和99.1%；如果以30000 cp/ml作为阈值，其特异度和阳性预测值则可提高到99.7%和92%。

HIV阴性患者中，血清BDG > 80 pg/ml、> 200 pg/ml和> 400 pg/ml的人数分别为132例、76例和55例。在36例确诊和临床诊断PjP中，有32例血清BDG > 80 pg/ml，其中23例血清BDG > 400 pg/ml。在非PjP或Pj定植的573次事件中，分别有100例、50例和32例观察到BDG > 80 pg/ml、> 200 pg/ml

和> 400 pg/ml，特异度分布在82.6%~94.4%。当排除假阳性结果并选择400 pg/ml作为阈值时，BDG表现为最佳特异度和灵敏度，分别为99.8%和95.8%。

HIV阴性患者中有56例为qPCR阳性但拷贝数低于30000 cp/ml。其中12例为临床诊断，血清BDG > 80 pg/ml、> 200 pg/ml和> 400 pg/ml的人数分别为10例、7例和5例。其余44例为Pj定植，血清BDG > 80 pg/ml、> 200 pg/ml和> 400 pg/ml的人数分别为10例、4例和2例。以80 pg/ml作为阈值，BDG在区分Pj定植和感染的灵敏度和特异度分别为83.3%和77.3%，排除假阳性结果后，特异度可达89.5%。以400 pg/ml作为阈值时，特异度为100%，但灵敏度下降到41.7%。

总之，无论在HIV阳性还是阴性患者中，在qPCR检测结果之前，血清BDG有助于疑似PjP患者的临床诊断。此外，在低拷贝数的患者中，根据血清BDG水平可以区分Pj定植和PjP。但是，需要完善真菌学检查以排除假阳性结果。

（广西医科大学第一附属医院 覃乾峰 蒋志文 编译）

## 新型抗真菌药艾沙康唑的体外药敏试验分析

【据《Infect Drug Resist》2022年4月报道】题：艾沙康唑及其对照药物对临床霉菌分离株的体外药敏评估：一项中国的多中心研究（北京协和医院 作者Jing R等）

侵袭性霉菌感染（IMIs）包括侵袭性曲霉病（IA）和毛霉菌病，主要好发于免疫功能低下人群。伏立康唑（VOR）和两性霉素B（AMB）是治疗IA和毛霉菌病的首选药物。然而，耐药基因突变及药物不良反应，使得IMIs的治疗面临巨大挑战。艾沙康唑（ISA）是一种新型广谱三唑类抗真菌药，是指南推荐用于IMIs的治疗药物。近期，北京协和医院的研究团队通过多中心研究，对国内临床收集的131例临床霉菌分离株进行了体外药敏试验，评价了ISA的体外活性。

菌种的鉴定采用形态学、基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）及分子测序进行。药敏试验按照CLSI的M38-A3标准进行，评估了分离株对ISA、VOR、AMB的体外活性并测定了MIC、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>。同时，也对卷枝毛霉菌的CYP51s基因序列进行测定，以研究CYP51s基因氨基酸序列点突变与ISA耐药的相关性。

标本来源分析中，75.6%的霉菌及超过50%的毛霉菌来源于下呼吸道，其次是分泌物。曲霉属共计105例，烟曲霉复合群占比71.4%，而黑曲霉、黄曲霉和土曲霉复合群分别为10.5%、9.5%和8.6%。毛霉目共26例，包含了5个属，根霉属占比50%，其次为根毛霉属和横梗霉属，其中2株毛霉属经鉴定均为卷枝毛霉菌。

ISA体外药敏试验结果显示，毛霉目的MIC范围为0.06~>8 μg/ml，MIC<sub>50</sub>为0.5

μg/ml，中位值为0.5 μg/ml，低于曲霉属的MIC值，表明ISA对大多数毛霉分离株的体外活性高于曲霉属。结合VOR、AMB的结果分析，曲霉属的ISA MIC值范围（0.06~4 μg/ml）和VOR的MIC范围（0.06~2 μg/ml）均低于AMB，并且ISA、VOR两种药物的MIC<sub>50</sub>（1 μg/ml）和MIC<sub>90</sub>（2 μg/ml）更低。在AMB试验中，曲霉属的MIC<sub>50</sub>（4 μg/ml）和MIC<sub>90</sub>（8 μg/ml）均高于唑类药物的4倍浓度值，且89.3%的烟曲霉分离株对AMB的敏感性较低。以上结果表明，对于曲霉属，ISA和VOR的体外活性优于AMB。对于毛霉目，ISA（MIC范围0.06~>8 μg/ml，MIC<sub>50</sub>>0.5 μg/ml，MIC<sub>90</sub>>2 μg/ml）和AMB（MIC范围0.12~2 μg/ml，MIC<sub>50</sub>>1 μg/ml，MIC<sub>90</sub>>1 μg/ml）则表现出比VOR（MIC范围4~>8 μg/ml，MIC<sub>50</sub>>8 μg/ml，MIC<sub>90</sub>>8 μg/ml）更好的活性。AMB对毛霉目菌的MIC范围为0.12~2 μg/ml，在3种抗真菌药物中最有效。对于卷枝毛霉菌，其中一株分离株对ISA表现耐药，而另一株则呈现出相反的药物敏感性。通过进一步的氨基酸序列分析，结果提示CYP51F5中存在Y129F、V293A位点突变，这可能导致分离株对VOR耐药，但与ISA耐药无关。

综上，ISA对大多数毛霉临床分离株都表现出良好的体外活性。对曲霉属而言，ISA和VOR的体外活性相似。研究结果表明，在治疗侵袭性霉菌感染时，艾沙康唑可作为一种替代的抗真菌药物，以减少菌株耐药形成并提高临床疗效。

（广西医科大学第一附属医院 莫南芳 编译）

### 医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年  
社 长：魏海明  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等  
副社长：吕春雷  
理事会秘书长：周 赞  
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：FanrongKong 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：曹存巍

#### 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

## 异质性是结核分枝杆菌重要的生存机制

【据《Nat Rev Microbiol》2022年4月报道】题:分枝杆菌异质性的类型和功能(美国顿塔夫茨大学 作者 Aldridge BB 等)

结核病由结核分枝杆菌感染引起,目前世界大约 1/4 的人口有结核感染,每年新发病例约 1 000 万,死亡人数约 150 万,仍是严重危害公众健康的全球性公共卫生问题。结核病病程长的主要原因是两种来源的异质性导致结核分枝杆菌出现了表型多样的亚群,一是细菌间的固有异质性,二是所处结核病灶内的微环境。本篇围

绕结核分枝杆菌在宿主生态位环境中,如何响应环境变化而产生和调节异质性,以及如何在单细胞和群体水平上发挥关键作用进行了综述。

结核分枝杆菌是一种生长缓慢的微生物,迅速扩大异质性是生存机制中的关键模式。通过细胞壁标记和固定细胞成像实验,观察到不对称生长和分裂是分枝杆菌异质性的重要原因,此外还涉及遗传学和表观遗传学,如遗传变异、转录、翻译、翻译后修饰等多个环节,使结核分

枝杆菌的异质性被不断放大。受营养代谢、酸性 pH、缺氧和氧化应激等原因影响,结核病灶内的微环境在患者之间、单个患者内甚至在一个病灶内都是动态变化的,这些也是结核分枝杆菌呈现环境异质性的的重要因素。

细菌间的固有异质性产生了生长速率参差不齐、生长分裂及代谢不对称的分枝杆菌亚群,与药物耐受性变化密切相关。而另一方面,微环境的异质性也会影响到菌群结构和药物耐受性变化。通过减少菌群

结构的异质性,可能会降低对抗微生物药物耐受亚群的比例。在临床诊治方面,受细菌异质性和环境异质性的影响,结核病患者中可出现差异可检测的结核分枝杆菌/差异可培养的结核分枝杆菌亚群,然而这些亚群在标准体外培养基中无法检测到,极容易导致抗微生物药敏试验结果错误而致临床治疗失败。

异质性作为结核分枝杆菌一种重要的生存策略,是应对外界环境做出的灵活反应。在感染期间,维持具有明显表型

特征的结核分枝杆菌亚群是面临动态和可变应激源时生存的关键。结核分枝杆菌在宿主免疫反应和药物作用下存活和生长的重要原因是少数分枝杆菌的复苏能力,而并不是整个群体存活的结果。目前仍亟需更多新技术的引入去深入了解结核病的异质性及其如何影响疾病和治疗结果,也需要通过异质性的发生机制为结核病的诊治提供新的治疗策略。

(四川省医学科学院·四川省人民医院 刘鑫 喻华 编译)

## 单克隆抗体在侵袭性曲霉病诊断和治疗中的应用

【据《Int J Mol Sci》2022年5月报道】题:单克隆抗体和侵袭性曲霉病:诊断和治疗前景(新西兰奥塔哥大学 作者 Chambers ST 等)

侵袭性曲霉病(IA)由曲霉菌感染所致,通常发生在免疫抑制患者中,具有发病率高、病程进展快和死亡率高等特点。鉴于大量非特异性临床症状和当前诊断技术的缺陷,以及经验性治疗导致的高耐药风险,IA的早期准确诊断和治疗仍具有挑战性。本文旨在介绍具有高度特异性的单克隆抗体(mAb)在改进IA的诊断检测和靶向治疗方面的最新研究进展,为制定IA新型诊疗策略奠定基础。

### IA的发病机制

导致IA的曲霉菌主要是烟曲霉菌,广泛存在于环境中,通过呼吸道吸入。曲霉菌细胞壁成分促进黏附并诱导宿主细胞的内吞作用,曲霉菌丝释放的蛋白酶促进了薄壁组织和血管的远部入侵,各种毒素共同阻碍个体的免疫系统功能,加重IA的严重性(图1)。

### 基于mAb的IA诊断

用mAb检测血液和尿液中的曲霉抗原:曲霉释放或代谢的可溶性分子,如血液和支气管肺泡灌洗液中的半乳糖甘露聚糖和其他半乳糖醇蛋白,是曲霉菌感染的潜在的生物标志物。各种标本中的这些可溶性抗原可通过mAb在体外检测。最常见的是基于mAb的抗原检测夹心法,用于检测血液样本中的曲霉抗原。

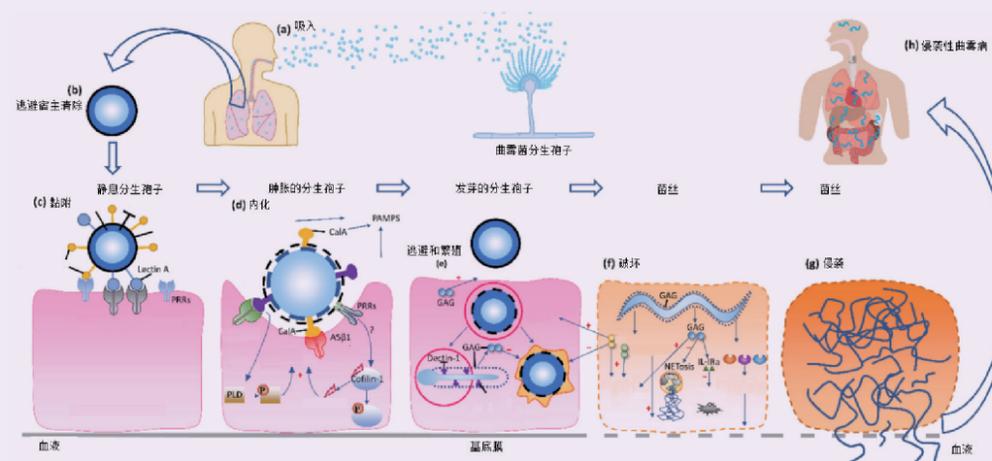


图1 IA的发病机制

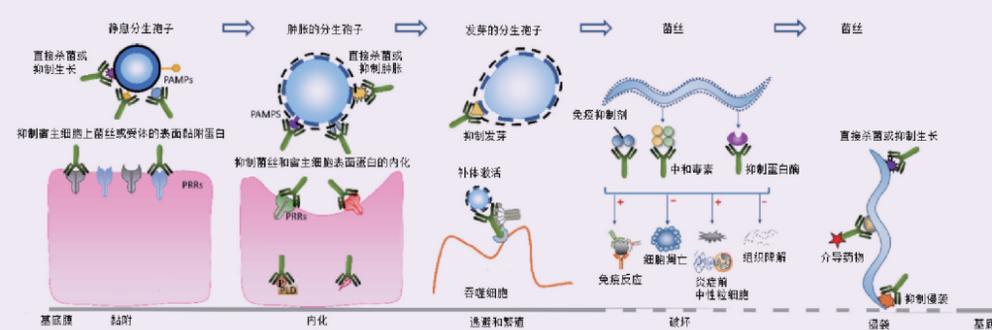


图2 mAb的抗曲霉活性

### 曲霉mAb在显微镜和成像中的应用

显微镜检查:mAb可被用作探针,通过免疫组织化学或免疫荧光法识别结合的复合物,以检测组织样本中的曲霉。该技术可以更快地鉴定曲霉种

类,并且不依赖于样品中的微生物存活率。三维光片荧光显微镜可用于体外可视化和量化真菌感染病灶的位置。

成像检查:mAb导向的体内分子成像是一种新技术,旨在识别在活体动物中引起感染

性病变的特定曲霉属。在动物模型中已经报道了两种关键的无创分子成像模式。这些功能成像模式与常规成像(如CT和MRI)结合产生组织结构的高对比度图像,能够显示病变的特定部位。有望成为一种无创、

精确的体内IA早期诊断方法。

生物发光成像:生物发光成像是针对萤光素酶催化萤光素氧化的过程中所发射的光子的检测。能够筛选同一动物的感染进展,以确定感染的时间进程,可在小动物体内外监测IA的发病机制和治疗。

免疫PET/MRI技术:放射性标记mAb介导的PET结合MRI,称为免疫PET/MRI。研究表明,放射性核素标记的MJF5介导的体内分子成像能够检测小鼠中的烟曲霉菌丝,并将曲霉感染与肺部细菌感染或无菌炎症区分开来。

### 基于mAb的IA治疗

mAb的抗曲霉活性:IA与曲霉菌的黏膜、内化和侵袭的复杂过程,以及各种蛋白酶和毒素的参与有关。特异于这些分子的mAb可通过抑制黏附、调理、中和毒素或酶、补体激活和介导杀真菌活性来保护宿主并帮助清除曲霉病原体(图2)。

IA的单克隆抗体免疫治疗模式:mAb引导的治疗方案在IA治疗中获得了广泛的关注,因为mAb结合特异性抗原,可以快速准确地靶向曲霉感染。表1列出了与治疗曲霉感染相关的所有单克隆抗体。

### 总结

mAb介导的免疫诊断和治疗方法有可能改善IA的结果。目前,这些抗体导向的诊断和治疗研究大多处于临床前阶段,多中心合作有助于将有前景的药物转化为临床实践。

(南京医科大学附属淮安第一医院 唐朝贵 林宁 编译)

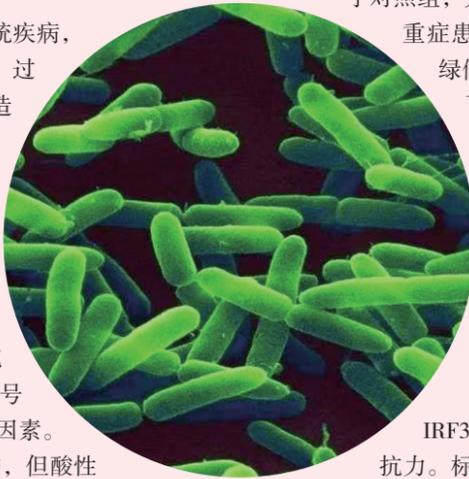
表1 曲霉感染中单克隆抗体介导的治疗效果

疗效	单克隆抗体	亚类
真菌生长抑制/杀菌活性(体外)	C7、K10、A9、Mab-7、SMB19、R-5、MS112-IIB1、YW327.6S2、3G11和5H5	IgM、IgG、IgG1、IgG3
真菌生长抑制/杀菌活性(体内)	K10、A9、2G8、R-5、3G11和5H5	IgM、IgG1、IgG2b、IgG3
发芽抑制(体外)	K10、A9、2G8、R-5、3G11和5H5	IgM、IgG1、IgG2b、IgG3
附着抑制(体外)	2G8、Mab-7、AK-14	IgG2b、IgM
蛋白酶抑制(体内)	BB11、MB8、KD5、GD11和CCII19	IgG1和IgG2a
免疫增强(体外和体内)	A9、SMB19、MS112-IIB1、3G11、5H5、YW327.6S2	IgG1、IgM、IgG1和IgG3、IgG
药物介体(体外和体内)	MPS5.44	IgM

## 呼吸道酸化是影响宿主抗铜绿假单胞菌感染的一个重要因素

【据《Emerg Microbes Infect》2022年8月报道】题：呼吸道酸化通过促进1型 $\beta$ 干扰素（IFN- $\beta$ ）应答削弱宿主对铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）感染的防御能力（上海市肺科医院 作者 Liu Y 等）

非囊性纤维支气管扩张症（NCFB）是一种慢性呼吸系统疾病，临床表现为咳嗽、咳痰，影像学表现为不可逆的支气管扩张。过去二十年，全球支气管扩张症患病率呈上升趋势，给社会造成了沉重的经济负担。呼吸道感染和炎症在支气管扩张发生发展中发挥重要作用。呼出气冷凝液（EBC）中标志物检测是评估和监测呼吸道炎症的有效方法。pH值被认为是EBC中最有价值的呼吸道微环境指标之一。细菌外膜囊泡（OMVs）是由革兰阴性菌及部分种类的革兰阳性菌普遍分泌的膜性小泡，包含多种磷脂、脂多糖、蛋白质等成分，参与各种生物学过程，如物质转运和细胞间通讯。铜绿假单胞菌可释放OMVs，其所含活性成分可激活宿主细胞NOD样信号通路和NF- $\kappa$ B信号通路，是诱发宿主炎症损伤的关键驱动因素。OMVs的释放受到铁限制、抗生素和温度等应激条件的影响，但酸性微环境对PA\_OMVs释放的影响及机制尚不清楚。本研究目的是探讨支气管扩张时呼吸道酸化的特点，阐明其如何影响宿主对铜绿假单胞菌肺部感染的防御，从而导致疾病恶化。



来自同济大学附属上海市肺科医院的Liu Y等研究者分析了81例支气管扩张患者和40例健康对照组的临床数据，发现支气管扩张患者EBC的pH值显著低于对照组，并与支气管扩张严重指数（BSI）评分和疾病预后显著相关。

重症患者EBC的pH值低于轻中度患者。酸性微环境可能导致铜绿假单胞菌在体外对细胞的黏附和侵袭能力增强。本研究提出了一个模型：酸性微环境通过促进PA\_OMVs释放和增强铜绿假单胞菌或OMVs诱导的IRF3磷酸化实现对宿主的预警，从而放大IFN- $\beta$ 应答效应以削弱宿主对铜绿假单胞菌感染的防御能力。酸性微环境可加重铜绿假单胞菌感染后小鼠肺损伤并增加致死率，靶向敲除IRF3或1型干扰素受体（IFNAR1）基因可削弱这种效应。本研究结果提示，IFN- $\beta$ 在酸性微环境加重铜绿假单胞菌感染进程中起重要作用。

综上所述，本研究表明气道酸化可通过诱导巨噬细胞IRF3-IFN- $\beta$ 信号通路激活，削弱宿主对铜绿假单胞菌感染的抵抗力。标准化EBC的pH值可能是疾病严重程度的有用生物标志物，并可能成为难治性铜绿假单胞菌感染的潜在治疗靶点。本研究也为治疗支气管扩张的药物选择和新药开发提供了一个参数。

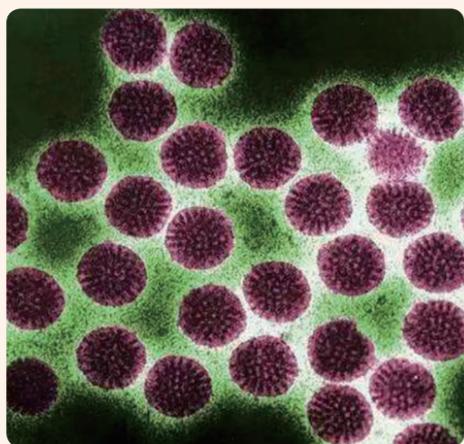
（内蒙古医科大学附属医院 贾婷 王俊瑞 编译）

## 不受控制的转座引起新生隐球菌高突变及对抗真菌药物耐药

【据《Nat Microbiol》2022年8月报道】题：新生隐球菌（*C. neoformans*）临床菌株发现RNA干扰（RNAi）丢失导致不受控制的转座引起了高突变及抗真菌药物耐药（杜克大学医学中心 作者 Priest SJ 等）

从进化角度来讲，随机突变和基因组重排提供了自然选择作用的变异，使物种进化得以实现。先前研究发现，在染色体稳定性、DNA错配修复、损伤修复和细胞周期检查点方面有缺陷的微生物会以更快的速度适应环境压力。新生隐球菌是一种在环境中广泛存在的担子菌纲真菌，同时也是临床上重要的致病真菌，能够引起致死性的隐球菌性脑膜炎。而且在临床上也发现，隐球菌可以通过倍性变化及转座元件产生耐药性。

有研究已经证实，隐球菌的转座子沉默是由RNAi控制的。如果不加控制，基因组上编码的反转录转座子能够通过复制-粘贴机制进行移动，造成增殖。目前，在新生隐球菌模式菌株H99基因组中，并没有发现全长拷贝的LINE-1型转座子（具有自主转座活性），简称为Cnl1。



来自杜克大学医学中心的研究人员对临床和环境分离的186株新生隐球菌进行了突变增加检测，并筛选到了两个高突变率的新生隐球菌临床分离株（Bt65和Bt81）。当暴露于雷帕霉素和FK506的组合时，菌株突变率增加。对药物靶基因的测序发现，Cnl1转座子的插入导致了雷帕霉素和FK506的耐药，也可以引起对5-氟尿嘧啶和临床抗真菌药物5-氟胞嘧啶的耐药。全基因组测序显示，两个高突变体的基因组中都有一个RNAi成分 $znl3$ 基因的无义突变。该突变导致1561氨基酸长度的ZNF3蛋白截短至96个氨基酸。并且在14条染色体中的每一条都有数百个Cnl1组成的大规模的亚端粒区阵列。

随后，作者将两株高突变株和野生型H99菌株分别进行了杂交，对产生的子代进行了数量性状位点测绘，发现了一个与高突变相关的位点，其中包括 $znl3$ 基因。同时发现，Bt81杂交的子代中，野生型和突变型 $znl3$ 的分布不符合孟德尔遗传定律，可能是由于该菌的Cnl1更多，有害突变累积过多导致。通过基因敲除和回补试验证实了 $znl3$ 确实是导致菌株高突变的原因，而且是通过RNAi系统发挥作用的。并且，高突变株小干扰RNA的产生也在回补野生型 $znl3$ 后恢复。因此作者认为，这些临床分离株中的高突变和耐药性是由RNAi缺陷和Cnl1元件的积累造成的。

综上所述，虽然研究的药物是雷帕霉素和FK506，但从基础科学和临床转化的角度来看，对Cnl1插入介导对两性霉素B和氟康唑的耐药性的潜力，以及Cnl1转座引起的超突变对体内耐药性、适应性潜力和基因组稳定性的影响的研究都具有重大意义。

（北京朝阳医院 范欣 编译）

## 多黏菌素B治疗重症呼吸机相关性肺炎：哪种给药方式获益更大？

【据《Annals of Intensive Care》2022年8月报道】题：低剂量静脉滴注联合雾化吸入多黏菌素B与单纯静脉滴注多黏菌素B治疗广泛耐药革兰阴性菌引起的重症呼吸机相关性肺炎（VAP）：一项多中心匹配病例对照研究（上海交通大学附属瑞金医院重症医学科 作者 Liu J 等）

VAP是指患者接受机械通气48 h后到结束机械通气48 h内发生的肺炎，是ICU机械通气患者常见的医院获得性感染，主要由广泛耐药革兰阴性杆菌（XDR-GN）引起。XDR-GN导致的VAP死亡率高达70%，且发病率逐年增加。多黏菌素是治疗XDR-GN引起VAP的最后一道防线。多黏菌素B的肾毒性低于多黏菌素E，而且能更快地杀死细菌。有研究发现，静脉滴注多黏菌素甲磺酸盐时，药物在感染部位分布不佳，治疗多重耐药铜绿假单胞菌引起的肺炎和气管支管炎的疗效较差。也有研究发现，单纯雾化吸入多黏菌素甲磺酸盐或者雾化吸入联合静脉滴注多黏菌素甲磺酸盐可以提高临床应答率和微生物根除率，但不影响VAP/医院获得性肺炎（HAP）患者的总体死亡率。

来自上海交通大学附属瑞金医院重症医学科的Liu J等研究者，对2018年1月1日到2020年1月1日我国8家医院的ICU病房使用多黏菌素B治疗的VAP患者进行了回顾性多中心观察性队列研究。匹配了年龄、性别、脓毒性休克和Apache II评分后，最终纳入132例患者，其中44例患者采用雾化吸入联合静脉滴注的给药方式，88例患者采用静脉滴注的给药方式。

两组患者的临床治愈率（43.2% vs 27.3%， $P=0.066$ ），细菌根除率（36.4% vs 23.9%， $P=0.132$ ），VAP相关死亡率（27.3% vs 34.1%， $P=0.428$ ）和全因死亡率（34.1% vs 42.0%， $P=0.378$ ）均无显著性差异。然而，雾化吸入联合静脉滴注多黏菌素B治疗与良好的临床预后相关（77.3% vs 58.0%， $P=0.029$ ）。亚组分析表明，因内科病因入院、感染广泛耐药肺炎克雷伯菌、无菌血症、有免疫抑制状态与雾化吸入联合静脉滴注多黏菌素B治疗获得良好临床预后相关。没有患者因不良事件需要停用多黏菌素B。额外使用雾化吸入多黏菌素B（ $aOR=2.63$ ，95%CI 1.06 ~ 6.66， $P=0.037$ ）是与良好临床预后相关的独立因素。

综上所述，使用多黏菌素B治疗广泛耐药革兰阴性杆菌引起的VAP时，与单纯静脉滴注相比，低剂量雾化吸入联合静脉滴注不能获得更好的临床治愈率和细菌清除率，也不能减少死亡率，但是与良好的临床预后相关。

（河南省人民医院 张琦 编译）

## COVID-19 相关肺曲霉病感染源的追踪

【据《J Fungi》2022年3月报道】题: COVID-19 相关肺曲霉病 (CAPA): 医院或社区环境是否是烟曲霉感染的来源? (西班牙阿斯图里亚斯中央大学医院 作者 Peláez-García de la Rasilla T 等)

在新型冠状病毒流行期间,许多 COVID-19 患者被诊断为侵袭性曲霉病 (IA),而 COVID-19 相关肺曲霉病 (CAPA) 的发病率在不同研究中的差异较大,为 3% ~ 33%。据报道,合并感染 CAPA 会加重 COVID-19 的临床症状,导致预后不佳,因此对 CAPA 进行早期诊断可以提高患者的生存率。虽然以往研究报道了住院患者中 CAPA 的发病率,但并未区分是医院获得性感染还是社区获得性感染,而这对于病例研究和控制感染源十分重要。本文旨在研究在 COVID-19 暴发期间,阿斯图里亚斯中央大学医院的 CAPA 患者中的感染源。

来自西班牙阿斯图里亚斯中央大学医院的研究者纳入 2020 年 1 月 1 日至 12 月 31 日新冠肺炎流行期间,当地一所医院 ICU 住院的 300 例 COVID-19 患者。基于 ECCM/ISHAM 标准判断是否合并 CAPA,这些患者被分为确定诊断,疑似诊断,拟诊断或不诊断 CAPA 四组。采集患者的呼吸道标本及医院 ICU、手术室和其他高风险区环境标本经真菌培养后进行菌种鉴定,随后对分离菌株进行药敏性试验和对 *cyp51A* 基因及其启动子进行测序分析。通过对 4 个标记基因进行扩增和测序,对

分离株进行基因分型来探究菌株的来源。

研究结果显示,在 28 例患者中分离到的 35 株烟曲霉中共检测到 28 种不同的基因型。其中,22 例 (78.6%) 患者只携带一种烟曲霉基因型;5 例 (17.8%) 患者肺中有两种不同烟曲霉基因型;1 例患者肺中同时存在三种不同的烟曲霉基因型。在医院环境中采集的 336 份环境样本中,只有 7 份分离到烟曲霉,并且鉴定为 7 种不同的基因型。只有一株临床分离的烟曲霉与一株环境分离的烟曲霉具有相同基因型,但这两者没有空间和时间上的交集;另外,有 8 例患者之间存在相同的烟曲霉基因型,但也没有时间或空间交集。采集 20 例患者入院时的呼吸道标本进行 PCR 检测,其中 18 例患者的 PCR 结果呈阳性;另两位患者的入院标本虽然为阴性 (阈值循环数 > 36),但后续采集的标本阈值循环数下降,结果显示为阳性,该结果表明患者自入院第一天就合并感染了 SARS-CoV-2 和曲霉。药敏结果显示受试菌株对所有抗真菌药物均敏感,且 *cyp51A* 基因均未出现任何与唑类药物耐药有关的突变。

综上所述,CAPA 患者中的烟曲霉基因型广泛多样,没有特定的克隆群体。CAPA 患者中烟曲霉不是来自医院环境,而可能是来源于社区环境,这提示了未来需提前对患者体内曲霉菌的定植情况进行筛查,以便后续更好地进行治疗。

(北京协和医院 陈家炜 李琰冰 徐英春 编译)

## COVID-19 流行导致氟康唑耐药近平滑念珠菌感染增加

【据《J Fungi》2022年4月报道】题: COVID-19 流行对念珠菌血症临床概况和由耐氟康唑近平滑念珠菌引起的真菌病发病率的影响 (西班牙普埃尔塔耶罗医院作者 Ramos-Martínez A 等)

COVID-19 流行下 COVID-19 患者合并真菌感染的风险增加,研究显示这一现象可能与类固醇或免疫抑制剂治疗、ICU 入院和机械通气相关。近平滑念珠菌感染是引起侵袭性真菌病的常见病原体,易在医疗设备上形成生物膜,并在医护人员手上定植,从而导致侵入性感染和院感暴发。唑类药物如氟康唑等是治疗近平滑念珠菌侵袭性感染的首选方法,但近年来有研究陆续报道耐唑性近平滑念珠菌引起的院感暴发。本研究旨在描述 COVID-19 流行前和流行期间念珠菌血症临床概况,以及耐氟康唑近平滑念珠菌 (FRCP) 引起的真菌病发病率的差异。

研究者选取西班牙马德里一家医院 2019 年 1 月至 2021 年 9 月血液培养念珠菌阳性成年患者进行研究,并根据西班牙 COVID-19 疫情暴发时间分为流行前期 (I 期,2019 年 1 月至 2020 年 2 月) 和流行期 (II 期,2020 年 3 月至 2021 年 9 月)。研究者收集了患者信息,包括病史、基础疾病、Charlson 指数、是否入住 ICU,以及发生念珠菌血症最重要的危险因素如导管使用、肠外营养和既往手术等。血培养阳性且涂片提示念珠菌感染的标本于显色平板上培养,并采用 MALDI-TOF MS 进行鉴定,随后采用肉汤稀释法进行体外药敏实验,并对 FRCP 进行了 *ERG11* 基因测序。

研究共观察到 88 例念珠菌感染患者,其中 I 期 29 例,II 期 59 例,I 期每万患者发病率为 1.36,II 期为 2.55 ( $P=0.002$ )。I 期患者中共分离出 31 株念珠菌,其中近平滑念珠菌 6 株 (19.4%);II 期患者中共分离出 60 株念珠菌,其中近平滑念珠菌 24 株 (40%)。II 期近平滑念珠菌感染明显增加 ( $P=0.024$ )。两个时期未感

表 1 念珠菌血症患者感染与未感染 COVID-19 临床特征比较

临床特征	感染 COVID-19 患者 (n=16)	未感染 COVID-19 患者 (n=72)	P 值
年龄	73.5	66	0.077
肥胖	4	2	0.009
实体肿瘤	1	21	0.047
ICU 住院	15	10	< 0.001
中央静脉置管	16	53	0.013
动脉导管	8	16	0.018
腹部手术	1	21	0.047
肠外营养	12	30	0.016

染 COVID-19 患者临床特征无显著差异,而感染 COVID-19 的患者和未感染者相比,COVID-19 患者年龄偏大 ( $P=0.077$ ),肥胖发生率较高,肿瘤疾病发生率较低,念珠菌感染危险因素如导管使用和肠外营养,在 COVID-19 患者中更常见 (表 1)。体外药敏结果显示,有 20 株菌对氟康唑耐药,其中 15 株为 FRCP,*ERG11* 基因测序发现这 15 株均携带 A395T 突变。COVID-19 患者的 FRCP 发生率为 1.34,其他患者的发生率为 0.16 ( $P<0.001$ ),且 ICU 内念珠菌感染中 FRCP 更常见 ( $P<0.001$ )。

综上所述,在 COVID-19 流行期间,念珠菌血症的发病率增加,主要是由于近平滑念珠菌感染病例增加,同时,因 COVID-19 入院的患者更易发生 FRCP 感染。本研究首次揭示 COVID-19 感染与 FRCP 感染之间的关系,但纳入的 FRCP 感染患者数目较少,限制其进行多变量分析,且为单中心研究,具有一定局限性。

(北京协和医院 罗征宇 李琰冰 徐英春 编译)

## COVID-19 流行下医源性血流感染发生率和死亡率增高

【据《BMJ Qual Saf》2022年5月报道】题: COVID-19 流行对医院发病血流感染发生率和死亡率的影响:一项队列研究 (瑞典索尔纳医学院感染科 作者 Valik JK 等)

COVID-19 流行加重了医院的负担,但尚无研究表明疫情对医疗质量有何影响。医院发病的血流感染 (HOB) 率是一项反映医疗服务变化的客观指标。本文通过比较流行前期与流行期 HOB 的发生率与死亡风险,旨在为疫情流行当下医疗护理提供建议和指导。

来自瑞典索尔纳医学院感染科的研究者选取了当地某医院 2018 年 1 月至 2021 年 1 月住院的所有大于 18 岁的患者,并收集了患者的感染情况、出入院时间及死亡率等数据。HOB 纳入标准是入院 48 小时后血培养阳性,不包括入院前感染,即排除入院 48 小时内已发现的血流感染。所有患者通过其呼吸道样本的 PCR 结果来确诊是否感染新冠病毒。根据 2020 年 3 月 1 日左右当地 COVID-19 患者入院情况,该队列分为 3 组:对照组 (流行前期)、非 COVID-19 组 (流行期) 和 COVID-19 组 (流行期),计算各组 HOB 月发病率;并比较流行期与流行前期之间的校正相对发病率 (*aIRR*);比较 HOB 患者 30 天的死亡风险,用校正优势比 (*aOR*) 表示。除了使用历史对照控制季节性因素外,还比较了非 COVID-19 组和 COVID-19 组之间的 *aIRR* 和 *aOR*,以解释流行期间特有的不可测因素。

该研究共收集对照组 133 193 例,非 COVID-19 组 48 791 例,以及 COVID-19 组 4 861 例。研究结果显示:COVID-19 患者比其余住院患者有更高的重症监护室占比 (15%, 95%CI 14% ~ 16% vs 3%, 95%CI 3% ~ 4%),更长的住院时间 (中位数 6 天, 95%CI 3 ~ 13 vs 3 天, 95%CI 1 ~ 5) 及更高的 30 天死亡率 (12%, 95%CI 11% ~ 13% vs 4%, 95%CI 3% ~ 4%)。与流行前相比,COVID-19 组 HOB 发病率增加 (34, 95%CI 2.97 ~ 3.75);在非 COVID-19 组中,HOB 发病率与流行前相比略有增加 (*aIRR*=1.20, 95%CI 1.08 ~ 1.32)。与对照组相比,COVID-19 组 (*aOR*=2.44, 95%CI 1.75 ~ 3.38) 和非 COVID-19 组 (*aOR*=1.63, 95%CI 1.22 ~ 2.16) 死亡风险均增加,排除潜在污染菌该结论也成立。在流行期间,COVID-19 组与非 COVID-19 组比较,HOB 的 *aIRR* 为 2.69 (95%CI 2.34 ~ 3.08),HOB 的死亡率 *aOR* 为 1.53 (95%CI 1.05 ~ 2.22)。

综上所述,HOB 的发病率在 COVID-19 出现后呈上升趋势,可能与医护人员经验不足、疫情期间工作量大、材料短缺等因素有关。流行期间无论是否感染 COVID-19,HOB 患者的死亡率与对照组相比都增加。这意味着 COVID-19 的流行加剧了医疗保健相关感染率及其死亡率,提示医疗护理质量亟待提高。

(厦门大学 吴云 北京协和医院 李琰冰 徐英春 编译)

## EBV 相关 T 细胞和 NK 细胞淋巴增生性疾病： 临床表现的综合概述和新的治疗见解

【据《Rev Med Virol》2022年2月报道】题：EBV 相关 T 细胞和 NK 细胞淋巴增生性疾病：临床表现的综合概述和新的治疗见解（伊朗卡拉季厄尔布尔士医科大学 作者 Shafiee A 等）

EB 病毒（EBV）属于疱疹病毒科双链 DNA 病毒，全世界范围内，接近 90% 的人都曾感染 EBV 并处于病毒潜伏状态，不会出现严重的症状，但有一些感染者可能发展为 EBV 阳性 T 细胞和 / 或 NK 细胞淋巴增生性疾病（LPDs）。本文主要回顾了关于 EBV-NK/T-LPDs 已发表的数据，并对新见解进行初步探讨。

尽管全球 EBV 流行率很高，但 EBV-NK/T-LPDs 主要发生在亚洲和南美洲，原因尚不清楚，可能与个体遗传倾向、局部环境变化、EBV 基因组变异等因素有关。众所周知，B 细胞中的 CD21 是 EBV 感染的主要受体，但是 NK 细胞和 T 细胞并没有该受体，推测 EBV 通过以下途径感染 T/NK 细胞：①感染造血干细胞（HSC），然后在表达 CD21 时分化成这些细胞；②通过免

疫突触从 B 细胞获得该受体后，直接与 T/NK 细胞上的 CD21 相互作用；③替代受体参与病毒融合，诱导 NK/T 细胞增殖（细胞转录因子，如 NF- $\kappa$ B 或 STAT3 和 CD137 共刺激受体的共同激活）。

世界卫生组织（WHO）将 EBV-NK/T-LPDs 分为七类：结外 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型（ENKTL）、侵袭性 NK 细胞白血病（ANKL）、原发性 EBV 阳性结 T 或 NK 细胞淋巴瘤（NNKTL）、儿童全身性 EBV 阳性 T 细胞淋巴增生性疾病（STCLC）、全身性慢性活动性 EBV 感染（sys CAEBV）、水痘疫苗样病毒（HV）和严重蚊虫叮咬过敏（SMBA）等。ENKTL 的典型特征是淋巴结外受累，涉及鼻腔、鼻咽、鼻窦、口腔、咽喉和腭；早期常见鼻塞和鼻出血，如果不治疗会导致面部结构破坏，但骨髓受累罕见，基于 L-门冬酰胺酶的化疗方案为该恶性肿瘤的治疗提供了新的方向。ANKL 主要累及外周血和骨髓，侵袭性高，愈后差，与 ENKTL 临床表现相似，皮肤损伤少见。NNKTL 是一种

淋巴结恶性肿瘤，合并血小板减少、乳酸脱氢酶和 C 反应蛋白升高，以及细胞高表达 CD8<sup>+</sup> 和 CD56<sup>+</sup>，与 EBV 阳性型不同的是 CD4 在 EBV 阴性型 NNKTL 中高度表达。sys CAEBV 主要表现为 EBV 感染人体后反复出现发热、淋巴结肿大、肝脾大等慢性传染性单核细胞增多症样表现，外周血和受累组织中 EBV 抗体和 EBV-DNA 水平较高，但总体免疫状况正常，即便未经治疗也可能不进展或进展缓慢。HV 和 SMBA 是 CAEBV 的皮肤表现形式，在 HV 中表现为皮肤广泛的深部损伤，而在 SMBA 中表现为大疱形成，并伴有局限于蚊子叮咬部位的明显红斑，此外发热和淋巴结病等全身症状在这两种疾病中都很常见。STCLC 是在 EBV 感染条件下出现细胞毒性 T 细胞的克隆性增殖，导致肝脾肿大、发热和噬血细胞综合征等，呈暴发型过程，预后不佳，死亡率几乎为 100%。

在淋巴瘤的分类和诊断中遗传图谱起着关键作用。恶性细胞的转化通常伴随着遗传结构的显著重排。ENKTL 最常见的畸变是在染色体 6 上。研究表

明，6q21 的缺失和一些肿瘤抑制基因如 PRDM1、ATG5、AIM1、HACE1 和 FOXO3 的缺失之间存在关联。FOXO3 和 PRDM1 的表达对 ENKTL 细胞的增殖有抑制作用，可能是新的治疗靶点。ANKL 的大多数染色体改变是 7p 和 17q 丢失，1q 出现。EBV 阳性的 NNKTL 显示了 TRA（14q11.2）和 TRD 缺失。最后，大多数 HV 患者出现 TCR 基因重排和 6p 染色体丢失。具体信号转导通路不在此详述。

目前尚无针对 EBV-NK/T-LPDs 的标准治疗方案，也没有有效抗 EBV 的药物，最常见的仍然是化疗，加或不加放疗。完全缓解有赖于造血干细胞移植。就结果而言，化疗辅助放疗的方法可能无效甚至有害。CHOP 方案通常不是最佳的选择，而含左旋门冬酰胺酶的 SMILE 方案、靶向治疗和免疫疗法有一定前景。因此，迫切需要进一步研究以更好地理解这些疾病的发病机制、鉴别诊断和治疗措施。

（天津医科大学总医院  
袁金花 逢崇杰 编译）

## 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌：定植、感染和当前治疗方案

【据《Infect Dis Ther》2022年2月报道】题：碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌：定植、感染和当前治疗方案（以色列索罗卡医学中心内科 作者 Bartal C 等）

碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌（CRAB）可导致严重的医院获得性感染并威胁生命，但是缺乏既定的治疗方案。CRAB 经常在住院患者身上定植，特别是那些使用呼吸机或在重症监护病房接受治疗的患者，通常很难区分定植和感染。本文作者通过这篇叙述性综述，对 CRAB 定植、感染和当前治疗方案在内的问题进行说明。

不动杆菌很少引起社区获得性感染，可以定植在人类皮肤、呼吸道和胃肠道等多个部位。在机构中分离出的不动杆菌大多不是 CRAB 但它却经常引起院感暴发。肺炎是 CRAB 的主要表现，大约 55% 的 CRAB 感染涉及呼吸系统，主要以呼吸机相关性肺炎（VAP）的形式出现，大多数发生在先前定植的患者中。与其他革兰阴性杆菌引起的 VAP 患者相比，CRAB 感染的 VAP 的患者需要延长通气时间并延长 ICU 住院时间。不动杆菌仅占院内血流感染的 2%。大多数是导管相关感染或呼吸道感染并发症。感染早期的菌血症和败血症休克提示预后

不良。皮肤、软组织和骨骼感染也会发生。本文作者认为：当 CRAB 在培养物上分离时，首先应该判断它是从无菌部位还是非无菌部位分离的。从非无菌部位（如气道、肺或皮肤）分离的 CRAB 通常代表定植，除非有明显的感染迹象（发热、白细胞计数升高、炎症标志物升高和异常成像）时，

才有必要进行治疗。但在免疫抑制或其他高风险患者（如移植患者、恶性肿瘤患者或接受糖皮质激素治疗的患者）中，如果由于抑制炎症反应而难以区分感染和定植，则可谨慎地针对 CRAB 治疗。最近，美国传染病学会发布了 CRAB 治疗指南，总结了他们的建议及对当前治疗方案的看法。如

表 1 所示。

综上，作者描述了 CRAB 分离物阳性患者的定植和感染之间的差异。回顾了目前可用的治疗方法，并建议基于大剂量氨苄西林舒巴坦和其他药物的联合治疗是最佳选择。

（天津医科大学总医院  
安德健 逢崇杰 编译）

表 1 用于治疗 CRAB 的抗生素

抗生素	成人剂量（假设肝肾功能正常）	备注	需考虑的主要毒性
1 氨苄西林-舒巴坦	如果不耐受或存在药物相关毒性或轻度感染，则 3 g Q4H		肝毒性（1%）
2 氨苄西林-舒巴坦	9 g Q8H，每次给药 4 小时，连续输注 27 克，持续输注 24 小时	高剂量，适用于氨苄西林-舒巴坦抗药性 CRAB	
头孢地尔（Cefiderocol）	2gQ8H，持续 3 小时		肝酶升高（2%~16%），低钾血症（11%）
黏菌素	根据国际共识或指南		肾毒性（1%~18%），神经毒性（1%~7%）
伊拉环素	1 mg/kg Q12H		消化道症状（2%~7%）
3 亚胺培南-西司他丁	500 mgQ6H，持续 3 小时		癫痫发作（1%）
3 美罗培南	2 gQ8H，持续 3 小时		癫痫发作（<1%）
米诺环素	200 mgQ12H		中枢神经系统（1%~3%）
替加环素	首剂 200 mg，然后 100 mgQ12H	高剂量	肝毒性（2%~5%）和胰腺炎（1%）

CRAB：耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌；

1：目前，只有氨苄西林-舒巴坦被认为适合单药治疗；除青霉素过敏患者外，所有其他药物均应与氨苄西林-舒巴坦联合使用；

2：Tsuji BT 等，关于多黏菌素最佳使用的国际共识指南；

3：碳青霉烯类药物可作为联合用药的第三种药物

## 头孢地尔对革兰阴性菌感染有较强的治疗价值

【据《Clin Microbiol Infect》2022年3月报道】题：新型铁载体头孢菌素头孢地尔对欧洲不同感染部位革兰阴性病原菌的体外活性（西班牙马德里康普顿斯大学 作者 Candel FJ 等）

碳青霉烯类药物具有广谱的抗菌活性，通常被用于治疗严重革兰阴性菌感染，但近年来抗生素的广泛应用使得碳青霉烯类耐药性不断增强。碳青霉烯耐药革兰阴性菌通常与致死性感染有关，伴随高发病率、高死亡率和严重社会经济影响。2017年世界卫生组织（WHO）将碳青霉烯耐药革兰阴性菌包括：鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌目细菌列为最高优先类别病原体。

头孢地尔是一种新型的铁载体头孢菌素，利用基于铁的主动转运系统进入细菌胞内，靶向杀伤革兰阴性菌。它具有克服β-内酰胺类（包括碳青霉烯类）抗生素耐药机制的潜力，目前已在欧洲被批准用于治疗需氧革兰阴性菌引起的成人感染，在美国被批准用于治疗易感革兰阴性菌引起的感染，包括复杂尿路感染（cUTI）和医院获得性/呼吸机相关性细菌性肺炎（HABP/VABP）。这项研究的目的是评估头孢地尔和其他选定抗生素对欧洲革兰阴性菌的体外活性。

研究者收集2013—2018年间欧洲多国监测研究SIDERO-WT和SIDERO-Proteaceae中获得的菌株。其中，SIDERO-WT研究系统收集了2014—2018年间欧洲11个国家临床实验室分离到的革兰阴性菌株，包括肠杆菌目细菌和非发酵菌；SIDERO-Proteaceae研究收集了欧洲

表1 按碳青霉烯类药物MIC值和感染部位分析革兰阴性菌对头孢地尔的敏感性

	菌株敏感率 % (株数)									
	大肠埃希菌		克雷伯菌属		铜绿假单胞菌		不动杆菌属		嗜麦芽窄食单胞菌	
	碳青霉烯敏感/中介	碳青霉烯耐药	碳青霉烯敏感/中介	碳青霉烯耐药	碳青霉烯敏感/中介	碳青霉烯耐药	碳青霉烯敏感/中介	碳青霉烯耐药	碳青霉烯敏感/中介	碳青霉烯耐药
所有感染部位	99.4 (3 497/3 518)	77.8 (7/9)	98 (4 407/4 495)	69.2 (227/328)	99.7 (2 926/2 934)	97.5 (431/442)	94.9 (990/1 043)	90.7 (1 453/1 602)	N/A	99.6 (816/819)
BSI	99.3 (679/684)	100 (3/3)	97.8 (759/776)	66.7 (50/75)	99.7 (336/337)	97.8 (44/45)	92.3 (120/130)	91.8 (191/208)	N/A	99.1 (115/116)
	99.6 (524/526)	N/A	97.9 (1 380/1 410)	63.8 (67/105)	99.6 (1 314/1 319)	97.1 (236/243)	94.4 (438/464)	91 (802/861)	N/A	99.6 (495/497)
cIAI	99.5 (851/855)	50 (1/2)	98.5 (706/717)	76.3 (29/38)	100 (320/320)	96 (24/25)	94.3 (50/53)	88.4 (107/121)	N/A	100 (66/66)
	99.3 (894/900)	100 (2/2)	98.2 (949/966)	67.7 (42/62)	99.5 (369/371)	98.1 (53/54)	97.9 (145/148)	93.2 (123/132)	N/A	100 (62/62)

注：MIC，最小抑菌浓度；N/A，不适用；BSI，血流感染；HABP/VABP，医院获得性/呼吸机相关性细菌性肺炎；cIAI，复杂性腹腔内感染；cUTI，复杂性尿路感染；定义碳青霉烯类耐药为美罗培南MIC > 8 mg/L，碳青霉烯类敏感/中介为美罗培南≤ 8 mg/L。

国家2013—2014年间分离得到的普罗威登菌属菌株（*Providencia spp.*），以及2015—2016年间分离得到的摩根菌属（*Morganella spp.*）和变形杆菌属（*Proteus spp.*）菌株。根据感染部位对菌株进行分类，重点关注血流感染（BSI）、HABP/VABP、复杂腹腔内感染（cIAI）和cUTI。采用微量肉汤稀释法比较头孢地尔与临床常用于革兰阴性菌感染治疗抗生素包括头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、多黏菌素和美罗培南的体外活性，研究者根据欧洲抗菌药物敏感性试验委员会（EUCAST）折点解释药敏结果。

该研究最终从欧洲24个国家的145个场所收集到20 911株分离株，其中34%的菌株分离自HABP/VABP患者，占比最高。总体而言，肠杆菌目细菌（ $n=13\ 928$ ，66.6%）比非发酵菌（ $n=6\ 983$ ，33.4%）更常见，但不同感染部位之间存在一定

差异。在所有感染部位，≥96%的肠杆菌属、≥95%的克雷伯菌属、≥90%的不动杆菌属、≥99%的铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌分离株对头孢地尔的最小抑菌浓度（MIC）为≤2 mg/L。不同菌种的头孢地尔MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>为：肠杆菌属≤0.5 mg/L/≤2 mg/L、克雷伯菌属≤0.25 mg/L/<2 mg/L、不动杆菌属0.12 mg/L/2 mg/L、铜绿假单胞菌≤0.25 mg/L/1 mg/L、嗜麦芽窄食单胞菌≤0.12 mg/L/≤0.5 mg/L。可见，头孢地尔对不同感染部位的革兰阴性菌均存在高度体外抗菌活性。

头孢地尔对碳青霉烯敏感和耐药菌株均保持很高的体外活性，且两者的活性差异较小（根据EUCAST折点解释敏感率：大肠埃希菌99.4% vs 77.8%、克雷伯菌属98.0% vs 69.2%、铜绿假单胞菌99.7% vs 97.5%、不动杆菌属94.9% vs 90.7%、嗜麦芽窄食单胞菌属N/A vs

99.6%），其中仅大肠埃希菌和克雷伯菌属的敏感率出现显著降低（表1）。

头孢地尔对不动杆菌属分离株的体外活性与多黏菌素相似（敏感率=90% vs 88%），但对嗜麦芽窄食单胞菌的体外抗菌活性强于多黏菌素（敏感率=99% vs 59%~77%）。

研究表明，头孢地尔对所有革兰阴性菌均表现出优异的体外活性，活性与感染部位和碳青霉烯类药物MIC值无关。头孢地尔对嗜麦芽窄食单胞菌体外敏感率为99%，优于多黏菌素。头孢地尔可以作为难治性感染的有效补充选择，在革兰阴性菌感染治疗方面可以发挥很强的潜在作用。但与所有储备抗生素一样，抗生素管理原则对维持头孢地尔的有效性至关重要，过度使用可能导致耐药性选择压力增加，建议临床上谨慎使用该药物。

（浙江大学 王银萍 俞云松 编译）

## 肛拭子 HPV 检测方法比较

【据《Clin Microbiol Infect》2022年7月报道】题：4种肛门人乳头瘤病毒检测方法的比较（澳大利亚新南威尔士大学 作者 Poynten IM 等）

几乎90%的肛门鳞状细胞癌是由于高危人乳头瘤病毒（HRHPV）持续感染造成的。世界卫生组织报告显示有13种基因型的HPV有致癌风险（HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59和68），大约82%的肛门癌是由HPV16感染引起的。全球市场上有超过250种基于分子的HPV检测方法，但只有11种方法被证明满足使用临床采集标本进行宫颈癌筛查的要求。目前还没有许可用于肛拭子的HPV检测方法。本研究旨在评估不同检测方法对肛拭子HPV的检测效果，并比较不同检测方法对于预测高级别鳞状上皮内病变（HSIL）的灵敏度和特异度。

该研究从澳大利亚社区人群中招募35岁以上同性恋或双性恋男性，采集受试者肛拭子用于HPV检测和细

胞学检查，对受试者进行高分辨率肛门镜检查并对可疑病变进行组织学评估。肛拭子HPV采用4种方法进行检测，分别是Roche Linear Array（LA，罗氏诊断有限公司，德国），Cobas 4800（罗氏诊断有限公司，德国），EuroArray HPV（德国欧蒙，德国）和Anyplex II HPV28（Seegene，韩国）。其中Anyplex II HPV28检测结果以+（Ct ≥ 40循环）和++（Ct ≤ 39循环）分别作为界值进行统计分析。HSIL复合阳性诊断（cHSIL）定义为细胞学或组织学任一或全部诊断为HSIL。对于组织学诊断为HSIL的患者，采用激光捕获显微切割术（LCM）采集病变组织细胞并提取DNA进行HPV分型检测。研究比较了每一种HPV检测方法的相对性能，并以受试者cHSIL诊断结果为标准分析了每种检测方法预测HSIL的灵敏度和特异度。

共有617名受试者参与该研究，中位年龄为49岁，其中475位基线信息完整的受试者继续参与后续研究。在

475名男性中有166位携带HIV病毒，169名受试者为cHSIL，115名诊断为组织学HSIL。Anyplex HPV28（+）任意HRHPV的检出率最高（359，75.6%，95%CI 71.5~79.4），其次是EuroArray检出328例，Cobas检出327例，Anyplex HPV28（++）检出323例，LA检出313例。此外，Anyplex HPV28（+）和Cobas 4800（κ=0.77）、EuroArray（κ=0.81）、Anyplex HPV28（++）（κ=0.81）检测结果表现出非常好的一致性。

Anyplex HPV28（+）、LA、Cobas、EuroArray和Anyplex HPV28（++）检测肛拭子HRHPV预测cHSIL的灵敏度分别为97.6%、96.4%、96.4%、95.9%和95.3%，特异度分别为36.7%、51.1%、46.6%、45.9%和47.2%。对于以HPV16阳性预测cHSIL，四种检测方法灵敏度一般（49.1%~55.0%），特异度较高（79.3%~86.6%）。与Anyplex HPV28（+）相比，以++为界值提高了检测的特异度（47.2% vs 36.7%， $P=0.009$ ），但没有显著改变灵敏度（95.3% vs 97.6%，

$P=0.24$ ）。

在475名受试者中，115名被诊断为至少一处组织学HSIL（共153处病变）。对153个HSIL样本LCM鉴定的HRHPV结果与肛拭子标本检测的HRHPV进行比较。四种检测方法对HPV16相关HSIL和HPV18相关的HSIL均表现出非常高的灵敏度，分别为92.5%~97.5%和全部100%。然而，其他HRHPV类型的差异是明显的，LA对HPV31、33、35和56型的灵敏度显著低于EuroArray和Anyplex HPV28。

总之，用于检测肛拭子HPV的4种检测方法在检测肛门HPV16方面表现相似，并且和组织病变水平的HPV16检测具有高度的一致性。对组织学证实的HSIL，Anyplex HPV28和EuroArray对大多数非HPV16 HRHPV的检测都具有更高的灵敏度。使用更高的界值使Anyplex HPV28特异度增加，而不损害灵敏度。

（浙江大学 刘晓晨 俞云松 编译）

## 一切为了人民健康，抗微生物耐药这十年

微生物耐药已经成为全球性的公共卫生问题。2011年WHO提出“抵御耐药性——今天不采取行动，明天就无药可用”；2015年世界卫生大会审议通过了控制细菌耐药全球行动计划，要求各成员国在未来2年时间内，制定本国的行动计划。可见加强抗微生物药物科学管理、减缓细菌耐药，已经成为全球共同关注的、非常紧迫的工作任务之一。

中国政府高度重视加强抗微生物药物管理和遏制细菌耐药工作。从2011年开始了为期三年的抗菌药物临床应用专项整治行动，出台颁布了《抗菌药物临床应用管理办法》《抗菌药物临床应用指导原则（2015版）》《国家抗微生物治疗指南》和《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020年）》，围绕抗微生物药物的研发、生产、流通、使用、环境保护、宣传教育和国际合

作等方面采取了一系列行动，取得了积极成效。抗微生物药物管理的长效机制进一步强化，遏制细菌耐药的社会治理体系逐步形成，抗微生物药物应用合理化水平不断提高，细菌耐药形势总体平稳向好。但是作为世界上最大的发展中国家，遏制细菌耐药工作仍然面临一些困难，如碳青霉烯耐药，地域、城乡、机构间抗微生物药物管理不平衡，抗微生物药物管理支

撑体系不健全，以及抗微生物药物研发能力不足等。

党的十九大报告指出，“人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志。”今后我们坚持以人民为中心，坚持新发展理念，继续践行遏制细菌耐药国家行动计划，必将为建设健康中国、夺取新时代中国特色社会主义伟大胜利作出新的贡献。

（天津医科大学总医院 逢崇杰 报道）

## 永葆初心本色，守护人民健康——协和检验科疫情中的责任担当

今年将迎来党的二十大，回望中国共产党的百年伟大征程，协和人为祖国的医疗卫生事业作出了许多历史性贡献。检验医学作为基础与临床之间的桥梁学科，始终致力于为临床开展诊断、治疗、预后判断等工作贡献力量。自2019年新冠肺炎疫情暴发，协和检验科积极参与疫情防控、应急救援、医疗帮扶等任务，

为疫情防控做出了不可磨灭的贡献。

2019年末，新冠肺炎疫情突然袭来。面对未知的病毒协和检验人接过了接力棒，杨启文副主任亲自带队，一个星期之内建立起北京协和医院第一版新冠病毒核酸检测实验室操作文件，协和也成了北京市卫生健康委首批新冠核酸检测确诊试点单位。

2020年2月，北京协和医院检验科主任助理肖盟同志随第二批国家援鄂抗疫医疗队驰援武汉，后方团队负责组织集结大量的检验物资，前线医疗队的同志们在实验条件简陋的困难条件下迅速投入工作，以最快的速度将检验报告发放到医护手中。疫情防控常态化以来，北京疫情几次出现反复，检验科的新冠

核酸检测工作也在不断加速，报告时间不断缩短，急重症患者可以在1~2小时内发出报告，这离不开协和检验科每一位员工的坚持和努力。

回首百年，协和的检验学科始终在飞速发展。但不变的，是协和检验人对责任与担当的传承和“一切为民”的初心。

（北京协和医院 李琰冰 徐英春 报道）

## *Akkermansia muciniphila* 通过调节肠道微生物群及其代谢产物改善小鼠艰难拟梭菌感染

【据《Front Microbiol》2022年5月报道】题：*Akkermansia muciniphila* 通过调节肠道微生物群及其代谢产物改善小鼠艰难拟梭菌感染（浙江大学作者 Wu ZJ 等）

艰难拟梭菌作为医院获得性感染常见的致病菌，被美国疾病控制和预防中心视为对人类健康的“紧急威胁”。抗生素诱导的肠道菌群失调是艰难拟梭菌感染（*Clostridioides difficile* infection, CDI）的首要原因。传统抗生素治疗易使患者产生抗生素耐药性，而粪菌移植虽然可以恢复肠道微生物群结构、有效治疗复发性 CDI，但供体粪便中传染性病原体的传播风险仍令人担忧。因此，迫切需要新的安全有效的治疗手段，尤其是细菌疗法等非抗生素替代疗法。

嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*），简称 AKK 菌，一类依靠肠黏液层的黏蛋白生存的人类肠道共生菌，因促进黏蛋白的动态平衡、维持黏液层的稳定和增加肠道屏障的完整性，并通过竞争性排斥保护肠道免受病原体的侵害，被认为是防止人类肠道致病菌增殖的潜在益生菌，但 *A. muciniphila* 和 CDI 之间的研究却鲜有报道。因此，该研究旨在探讨 *A. muciniphila* 对 CDI 的保护作用及其作用机制。

该研究选用 6~8 周龄的 C57BL/6 雌性小鼠作为实验对象，通过构建 CDI 小鼠模型，利用终点鲎试剂法、免疫组织化学染色、透射电镜、免疫荧光染色、实时荧光定量 PCR 和酶联免疫吸附测定等多种实验方法评估 *A. muciniphila* 对 CDI 小鼠的保护作用。除此之外，研究者还进一步分析了肠道菌群组成、粪便胆汁酸和短链脂肪酸代谢水平。

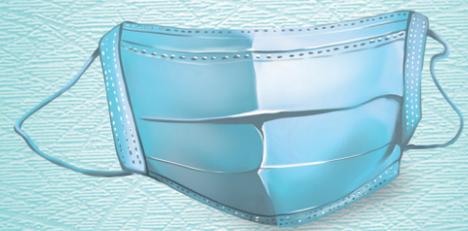
结果表明，*A. muciniphila* 可显著改善 CDI 小鼠腹泻和体重减轻等临床症状；结肠上皮细胞间紧密连接蛋白和黏蛋白表达增加；血清及结肠炎症细胞因子水平减少；内源性大麻素系统、Toll 样受体和自噬相关蛋白表达显著下降，从而减轻肠道炎症反应，改善肠道屏障功能。此外，研究人员推测 *A. muciniphila* 的治疗效果可能与短链脂肪酸含量的增加和次级胆汁酸代谢的恢复相关。

综上所述，该研究表明 *A. muciniphila* 可通过减轻肠道炎症反应、增强肠道屏障功能、调节肠道菌群及其代谢产物的稳定状态来改善 CDI。鉴于 *A. muciniphila* 在维持胃肠道平衡方面所展现出的积极作用，有望成为下一代益生菌用于预防和控制 CDI。

（河北医科大学第二医院 董宁 赵建宏 编译）

## 公益广告

# 戴口罩 预防新冠肺炎



去人员密集的公共场所、办公场所，  
乘公共交通工具、电梯，家有医学观察者，  
到医疗机构就诊等，请佩戴口罩。

中宣部宣教局、国家卫生健康委宣传司 指导  
中国健康教育中心 制作

## 微生物与感染专刊长期合作伙伴



巴瑞



圣湘生物  
Sansure Biotech



华大因源  
Patho-Genesis

