

医学参考报

微生物与感染专刊

Microbiology and Infection

第八期 NO.08

执行主编简介



麻锦敏 博士

丹麦哥本哈根大学分子生物学医学博士、华大因源科学总监。兼任中国中西医结合学会传染病专业委员会青年委员、深圳医学会结核病专委会委员。研究领域：病原感染与宿主免疫互作机制研究、新型病原快速检测技术开发应用。已发表第一作者和通讯作者专业SCI论文数十篇，*EClinicalMedicine* 和 *The Lancet Respiratory Medicine* 期刊审稿人。拥有发明专利和软件著作权10余项。承担及参与国家级项目4项，市级项目6项。

导读

- 宏转录组测序在肺功能评估中的创新性应用 **2版**
- 中国血流感染碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的基因组特征 **3版**
- G试验指导成人脓毒症的抗真菌治疗：侵袭性念珠菌感染随机对照试验 **4版**
- 非培养检测技术助力血液感染快速诊断 **5版**
- 经验性抗菌治疗MS-SAB的首选药物：哌拉西林-他唑巴坦？ **6版**
- 中心静脉导管相关性血流感染与多重耐药菌血症、感染控制干预的时间序列分析 **7版**
- 新兴分子检测技术催生临床微生物检测与诊断新模式 **8版**



医学参考报社网站已开通，以微生物与感染专刊为主的各专刊，现正免费注册网站会员，并可网上阅读报纸。

网址：www.yxckb.com

肺部微生物是如何调节大脑自身免疫的？

【据《Nature》2022年2月报道】题：肺微生物组调节大脑自身免疫（德国哥廷根大学作者 Hosang L 等）

中枢神经系统（CNS）的自身免疫过程不仅取决于神经组织本身的局部条件，而且还受外周器官系统的控制，其中肺部具有重要作用。吸烟和肺部感染大大增加了多发性硬化症的可能性。多发性硬化症是一种T细胞介导的中枢神经系统自身免疫性疾病。肺部具有独特微生物菌群的特殊环境，这些微生物菌群有助于在哮喘、特发性肺纤维化或肿瘤等病理过程中调节局部免疫反应。

构建肺实验性自身免疫性脑脊髓炎（肺EAE）的大鼠模型，分别在大鼠肺部注射新霉素（Neo）和磷酸盐缓冲液（PBS）（对照组）（图1），发现每日气管内注射1mg新霉素可引起肺微生物菌群多样性和丰度的显著变化，但肺内细胞免疫环境没有变化，肺EAE的症状几乎完全被阻断。相比之下，对照组中大鼠出现典型EAE症状。模型验证排除了临床症状是由抗生素药物从气道溢出到胃肠道并改变肠道微生物菌群引起的可能性和新霉素通过对效应T细胞（TMBP细胞）的直接抑制的可能性。此外，实验验证表明肺微生物菌群的存在对于新霉素的作用至关重要。

在肺EAE模型过程中通过荧光标记跟踪了TMBP细胞，发现肺部注射新霉素对肺内T细胞的扩增没有任何影响，它们随后进入血液也没有任何变化，但在中枢神经系统组织内的TMBP细胞显著减少，并且新霉素处理和对照大鼠中TMBP细胞中强烈表达量变化的基因转录水平变化几乎相同。说明新霉素不是通过对肺内TMBP

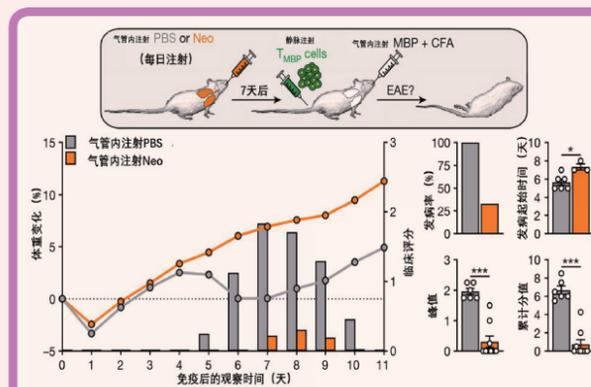


图1 肺实验性自身免疫性脑脊髓炎（肺EAE）的大鼠模型

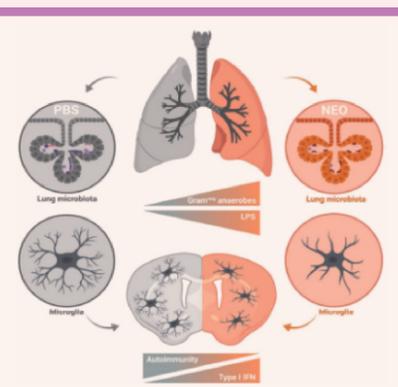


图2 肺微生物菌群调节大脑自身免疫反应机制

细胞活化来进行作用。肺部细菌转移实验观察到，相比对照组，接受新霉素处理的肺部微生物菌群的大鼠EAE临床症状显著减少。新霉素同样使由β-突触核蛋白反应性T细胞（TbSYN细胞）引起的大脑灰质自身免疫性疾病也得到改善。表明肺微生物组改变是在中枢神经系统的边界或内部产生作用。但新霉素不会引起与内皮表面相互作用的相关黏附分子在TMBP细胞中表达的改变。

纵向分析EAE过程，新霉素处理的大鼠中枢神经系统组织中的炎症特征显著减少。推测T细胞免疫触发在中枢神经系统组织内的传递过程中受到干扰。因此，测试了小胶质细胞的功能。发现新霉素处理后，急性自身免疫性病变中的小胶质细胞没有呈现其特征性的激活。并且小胶质细胞中CXCL9、CXCL10、CXCL11、诱导型一氧化氮合酶（*Nos2*）和MHC-II（*Rtlba*）的表达水平降低。用干扰小胶质细胞活化的米诺环素治疗大鼠进一步支持了小胶质细胞在EAE发病机制和肺微生物组调节中的相关性。即使在自身免疫性疾病的情况下，用新霉素进行气管内注射后，观察到脊髓和

大脑皮质灰质组织中的小胶质细胞形态也发生了显著变化。小胶质细胞中基因表达也改变，大多数上调基因可归因于I型IFN信号通路。因此，在用新霉素进行气管内注射后，小胶质细胞向I型IFN免疫反应性的转变可以降低小胶质细胞对II型IFN主导的自身免疫的反应性，从而导致组织炎症减少，并进行相关验证。

肺共生细菌群落研究，发现革兰阴性拟杆菌是最丰富的细菌门（37%）。在新霉素处理组中增加了2.5倍，包括普雷沃菌科（*Muribaculaceae*）和理研菌科（*Rikenellaceae*）。从拟杆菌门中转移灭活菌株：普雷沃菌（*P. melaninogenica*）进行气管内转移可引起EAE临床症状显著减弱，但在胃肠道中灌输普雷沃菌并没有改变EAE疾病症状。拟杆菌在肠道中贡献了高达80%的脂多糖（LPS）产量。发现新霉素处理的大鼠肺部中脂多糖浓度显著增加，与肺间质巨噬细胞和中性粒细胞中I型IFN特征的增加显著相关。值得注意的是，用万古霉素（不会诱导菌群向产生脂多糖的门转变）进行气管内注射不会改变小胶质细胞的表达谱，不会有效改善EAE

症状。同时发现通过脂多糖中和抗菌肽：多黏菌素B进行气管内注射能够显著增加EAE的严重程度。通过气管内注射来自大肠埃希菌或普雷沃菌（*P. melaninogenica*）的脂多糖，与新霉素处理或微生物菌群转移的情况一致，能够引起EAE疾病症状的改善。据报道，脂多糖可穿透血脑屏障并引起小胶质细胞的功能变化。因此，通过鞘内注射脂多糖能够引起明显的EAE抑制作用，甚至超过了气管内注射脂多糖后观察到的效果。

综上所述，该研究发现肺微生物菌群与大脑免疫反应之间的紧密联系（图2）。通过新霉素注射能够将肺部微生物菌群转变为产生更多脂多糖的细菌门，能够诱导驻留在大脑部位的小胶质细胞中产生I型IFN反应，致使它们对以自身免疫为主的II型IFN刺激的反应降低，导致促炎反应、免疫细胞聚集降低和临床症状显著减少。研究成果表明存在肺-脑轴，其中肺微生物组调节中枢神经组织的免疫反应，从而影响其对自身免疫性疾病发生的易感性。

（深圳华大因源医药科技有限公司 闵久梦 编译）

研究点评

该研究首次确定了先前未知的肺部微生物组与小胶质细胞的相互作用会影响中枢神经系统自身免疫疾病的严重程度。同时需要进一步研究阐述在肺新霉素治疗中小胶质细胞特征是否会导致有害的高敏感性诱发I型干扰素反应，如病毒感染。以及肺部LPS水平的增加是否到达中枢神经系统并直接影响小胶质细胞的活性。最后需

要进一步复制和扩展研究中的创新工作，研究肺部微生物组和小胶质细胞之间的相互作用是否会影响到其他中枢神经系统炎症疾病，如神经退行性疾病和卒中。目前，这项研究增加了人们对探索脑-体相互作用的热情，并揭示了肺部细菌及其相关分子与神经炎症相关性。（Schonhoff A & Mazmanian S）

宏转录组测序在肺功能评估中的创新性应用

【据《Science Translational Medicine》2022年3月报道】题：肺部微生物及基因表达标签区分儿童造血细胞移植候选者肺功能（美国加利福尼亚大学作者 Zinter MS 等）

造血细胞移植 (hematopoietic cell transplantation, HCT) 是一种用于治疗潜在造血缺陷的细胞疗法，例如治疗血液系统恶性肿瘤、原发性免疫缺陷等疾病。美国和欧洲每年有超过 7 500 名儿童接受 HCT 治疗，但治疗的成功受限于广泛的 HCT 后肺损伤，10% ~ 40% 的儿童受者会因化疗毒性、感染，以及免疫力受损或失调而造成肺部损伤。移植前肺功能异常与接受 HCT 后并发症（包括间质性肺炎、肺移植抗宿主病等）的发生及死亡结局相关。超过 60% 的儿童 HCT 候选患者具有肺功能异常，主要为限制性肺及扩散能力受损。基于此，全面评估肺部功能，识别 HCT 前肺功能障碍风险因素并阐明病理生物学相关性对于改善结局至关重要。因此，此项研究旨在评估 HCT 前肺功能与肺生物学测量之间的关联。

加利福尼亚大学 Zinter 等研究人员，招募了 104 例血液系统恶性肿瘤儿童患者（4 ~ 20 岁，多数北欧人血统，准备接受第一次 HCT 治疗），在患者接受 HCT 前 1 ~ 2 周，对每位患者进行肺功能测试，以及采集每位患者肺泡灌洗液 (BAL)，进行宏转录组测序，每个样本平均测序深度为 40 M reads。根据测序结果进行微生物多样性及宿主基因表达分析。

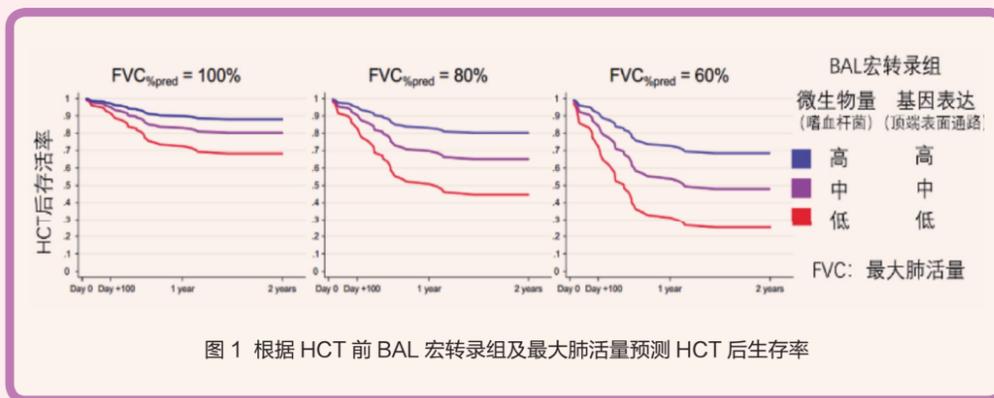


图 1 根据 HCT 前 BAL 宏转录组及最大肺活量预测 HCT 后生存率

此外，在患者接受 HCT 治疗后，对患者进行 2 年的随访，记录患者结局。在接受 HCT 后 2 年的随访中，104 例患者中有 33 例 (31.7%) 死于疾病复发或移植毒性。

研究结果表明，HCT 候选儿童患者多数肺部功能异常，在 104 例患者中有 80 例检测到肺功能异常，其中包括肺限制 (35/104)、阻塞 (12/104)、混合限制和阻塞 (1/104)、弥散受损 (21/63) 和空气滞留 (44/78)。并且，肺功能异常与年龄和性别有关。年龄较大与肺限制性及更严重的肺阻塞相关。女性则与更差的肺活量和弥散功能相关，但具有更好的阻塞测量值。此外，研究者证实了先前的研究结果，阐明了患者 HCT 前肺功能减弱与接受 HCT 后全因死亡率相关。

除了年龄及性别，研究者发现，HCT 候选儿童患者肺功能异常也与 BAL 微生物组成变化相关。研究者利用 BAL 宏转录组测序数据分析了 BAL 微生物组成，发现肺部微生物组具有两个负相关的微生物类群，一个类群包含常见声门微生物，如嗜血杆菌 (*Haemophilus*)、链

球菌 (*Streptococcus*) 和奈瑟菌 (*Neisseria*)，另一个类群包含常见鼻、皮肤和环境微生物，如葡萄球菌 (*Staphylococcus*) 和棒状杆菌 (*Corynebacterium*)。通过主成分分析 (PCA) 发现，更低的口咽微生物类群，如普氏菌属 (*Prevotella*)、韦荣氏菌属 (*Veillonella*)、罗氏菌属 (*Rothia*) 和链球菌属 (*Streptococcus*)，与更差的肺功能相关。研究者进一步使用广义的线性模型并且校准年龄和性别，分析了特定的微生物类群与肺功能的相关性，发现 BAL 中更低的声门微生物类群 (如嗜血杆菌、奈瑟菌) 及更高的皮肤微生物类群 [如葡萄球菌 (*Staphylococcus*)、酵母菌 (*Saccharomyces*)、棒状杆菌 (*Corynebacterium*)] 与更差的肺活量、阻塞、弥散及空气滞留相关。此外，更高的真菌丰度与更差的肺活量和弥散功能相关，更高的放线菌门 (包括皮肤相关的棒状杆菌属、微球菌属等) 丰度与更差的肺活量和阻塞相关，而更低的梭杆菌门丰度与更差的肺活量和弥散功能相关。

肺功能异常也与肺部基

因表达相关。研究者通过计算 BAL 基因表达在分子标签数据库 (MSigDB) 中 50 个特征基因集上的富集积分，发现肺活量和弥散功能与免疫激活、新陈代谢和细胞分裂有关通路基因表达正相关，而与上皮间质转化和细胞命运或分化相关通路基因表达负相关。此外，研究者进一步分析了特定基因表达与肺功能的相关性，揭露了更差的肺阻塞及弥散功能与更高的肺上皮基因 (如 *SFTPA1/2*、*SFTPC*、*SFTPD*)、角质化基因 (如 *KRTAP3.2*、*KRTAP5.6*) 及上皮感觉和刺激反应基因 (如 *OR2A1*、*OR4S2*) 表达相关，也与更低的免疫基因 (例如 *CXCL8*、*HLA-DRA*、*IL1B*、*LYZ*) 表达相关。相反，更差的肺通气功能 (FEV1/FVC) 与更高的天然免疫基因及更低的肺泡上皮细胞基因表达相关。在校准年龄和性别后，这些结果保持一致。

BAL 细胞组分也与肺功能相关。研究者根据人肺部组织细胞地图，利用计算机细胞反卷积技术解析了每一个 BAL 样本的细胞组成。BAL 细胞分成 3 类，包括天然免疫细胞、获得性免疫细胞及上下呼吸道细胞。

限制性肺及肺弥散功能受损患者具有更高的 2 型肺泡上皮细胞富集。研究者进一步分析了每一种 BAL 细胞类型的平均基因表达谱，发现限制性肺患者 1 型肺泡上皮细胞中与上皮-间质转化、hedgehog 信号和 KRAS 信号相关的基因转录水平增加。而且，限制性肺患者 T 和 B 淋巴细胞中与细胞增殖及炎症相关的基因转录水平整体下调。在限制性与非限制性肺患者之间，研究者没有发现天然免疫细胞及上呼吸道上皮细胞特异基因表达差异。

此外，患者接受 HCT 前肺功能与 BAL 宏转录组协同与 HCT 后死亡风险相关。研究者使用多因素分析模型，发现 BAL 更低的口咽微生物类群 (如嗜血杆菌、奈瑟菌) 丰度与更高的 HCT 后全因死亡率相关，且不依赖于用力肺活量、年龄及性别特征 (图 1)。BAL 更低的口咽微生物类群丰度增强 HCT 前肺功能损伤与 HCT 后死亡率的相关性。BAL 中与呼吸道上皮细胞完整性、极性和连接形成相关的基因表达下降也与 HCT 后死亡率增加相关，且不依赖于用力肺活量、年龄及性别特征。

综上所述，该研究通过宏转录组测序，揭示了儿童 HCT 候选患者 BAL 微生物组成及宿主基因表达与肺功能异常的相关性及对 HCT 后患者结局的影响，提示了肺功能异常评估及宏转录组标签对于 HCT 后患者死亡风险预测的重要性。

(深圳华大因源医药科技有限公司 何香燕 编译)

医学参考报

微生物与感染专刊

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

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
徐和平	徐雪松	曹壮	韩艳秋	辜依海
廖康	魏莲花 (按姓氏笔画排序)			喻华
编委：王琳淇	王福祥	王豫萍	方秋红	邓淑文
占萍	叶枫	包学英	朴文花	朱镭
杨青	沈继录	张华	张静	阿祥仁
范铁艳	林宁	国钰梅	赵建宏	胡辛兰
郭经滨	黄涛	黄文辉	曹存巍	康梅
企业编委：李永军	麻锦敏	康可人	韩剑锋	褚云卓 (按姓氏笔画排序)
				鲁炳怀 (按姓氏笔画排序)
本期执行主编：麻锦敏				

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
	孙于谦	李雪	李楠	李颖
	李晓波	吴华	时景伟	邹盛华
	张莉	张琦	张任飞	陈良远
	栾艳森	程敬伟	范欣	郑瑞
			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	郁谨函	李嘉慧
刘凌晨	张弘	赵云虎	李玉武	闫梦瑶

中国血流感染碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的基因组特征

【据《Microbiol Spectr》2022年3月报道】题：对中国菌血症中碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的多中心基因组分析（美国新泽西州纳特利哈肯萨克-墨力迪让医疗卫生公司探索与创新中心 作者 Cienfuegos-Gallet AV 等）

肺炎克雷伯菌（KPN）是血流感染最常见的革兰阴性杆菌之一，对碳青霉烯药物的耐药率高达41.8%，且耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌（CRKP）通常具有多重耐药性。同时具有抗菌药物多重耐药性和高毒力的CRKP已在各家医院中传播并引起致死性肺炎暴发。本研究

旨在描述从中国菌血症患者中分离出的CRKP的基因组特征，以对其进行更好地控制和

治疗。本研究回顾性分析了2015年4月至2018年11月期间中国东部和中南部省份12家医院就诊的147例菌血症患者中的147株CRKP（每位患者仅选择一株菌）。从病历中获得患者的基本临床特征、年龄、性别、科室、菌株检出时间等信息，对收集的CRKP菌株进行药敏实验和全基因组测序，分析引起菌血症的CRKP的临床和分子特征。

研究结果显示，CRKP菌

血症患者常见的基础疾病依次为胃肠道疾病、脑梗死和出血、烧伤、呼吸系统疾病和中枢神经系统感染。CRKP对所有β-内酰胺类抗菌药都表现出高耐药率（>90%），但对头孢他啶-阿维巴坦的敏感率较高（74.8%）。13种荚膜类型中，荚膜基因位点KL64占优势，此位点与KPN毒力增强和遗传性相关。耶尔森菌素和杆菌素是KPN的铁载体系统，也是关键毒力因子，通过从宿主蛋白质中获取铁来提高细菌的存活率。本研究中83.7%的菌株检测到耶尔森菌素，49.9%的菌株检出气杆菌素，42.2%的

菌株同时携带耶尔森菌素和气杆菌素。25.2%的分离株携带*rmpADC*基因，此基因与细菌高黏液表型相关。CRKP最主要耐药基因为*bla_{KPC-2}*（77.9%），其次是*bla_{NDM-1}*（14.5%）和*bla_{NDM-5}*（13.8%）。87.1%的菌株携带ESBL基因，*bla_{CTX-M-65}*（65.6%）和*bla_{CTX-M-15}*（18.9%）。在所有医院中都检出了ST11菌株，其中有两个主要的亚克隆为ST11-KL47（22/98）和ST11-KL64（75/98）。ST11分离株既在院内传播，也在院间传播。

综上所述，在中国引起菌血症的CRKP STs具有很高的

多样性，其中以ST11为主，每个克隆的耐药性和毒力谱均不同。ST11克隆对用于治疗CRKP感染的常规抗菌药表现出多重耐药表型，只对头孢他啶-阿维巴坦高度敏感，提示其可作为治疗CRKP感染的有效药物。在多数CRKP ST11-KL64菌株中检测到耶尔森菌素、*rmpA*和杆菌素，提醒人们要高度关注同时具有高耐药和高毒力的KPN暴发。大多数CRKP与院内传播有关，减少院内传播是中国医疗系统控制CRKP菌血症的关键因素。

（三二〇一医院 王晓 辜依海 编译）

急性结石性胆管炎的死亡率较高与肺炎克雷伯菌菌血症相关

【据《World J Sur》2022年7月报道】题：与大肠埃希菌菌血症相比，肺炎克雷伯菌菌血症与急性结石性胆管炎的死亡率较高相关（新加坡陈笃生医院普通外科 作者 Chan KS 等）

急性胆管炎（AC）是一种涉及胆道系统的潜在威胁生命的感染。最常见的两种细菌一是大肠埃希菌（EC），其次是肺炎克雷伯菌（KP）。目前关于微生物学对AC临床结果影响的文献很少。由于易患特定病原体感染或毒力因素的人口统计学差异，微生物学可能导致不同的结果。

来自新加坡陈笃生医院普通外科的Kai Siang Chan等研究者进行一项单中心回顾性队列研究。该研究以《2018东京指南》为标准，纳入一家医院诊断为结石性AC（2016年1月—2016年12月）的EC菌血症患者（ $n=112$ ）和KP菌血症患者（ $n=29$ ）共计141例进行此项临床研究。收集研究对象的人口统计学、临床和实验室资料等信息，总中位年龄82.2岁，性别分布相似。其中60例（42.6%）患者有糖尿病，71例（50.4%）患者有胆道疾病史，59例有Ⅱ级AC（41.8%）。患者的治疗在无禁忌证的情况下，使用阿莫西林-克拉维酸和5 mg/kg庆大霉素作为一线经验性抗微生物药物治疗肝胰胆管感染，随后根据血培养敏感性结果指导临床用药。对中度和重度AC患者进行紧急胆道引流（ERCP和PTBD）。用单变量和多变量逻辑回归进行相关性分析。统计学显著性由 $P < 0.05$ 确定。比较EC菌血症和KP菌血症与患者的住院时间、住院死亡率、30天和90天的死亡率的相关性。

研究者总结患者的人口统计学和临床概况，除黄疸（KP菌血症 $n=8$ ，27.6%；EC菌血症 $n=13$ ，11.6%； $P=0.031$ ）和血小板计数中位数（KP： $168 \times 10^9/L$ 比EC： $200 \times 10^9/L$ ； $P=0.025$ ）之外，其他人口统计学特征在KP菌血症和EC菌血症之间均不具有可比性。KP菌血症和EC菌血症的临床结果显示，住院时间的中位数为9天。总体30天和90天死亡率分别为9.2%和10.6%。单因素分析显示，与EC菌血症相比，接受ERCP治疗的KP患者较少（ $OR=0.39$ ，95%CI 0.17 ~ 0.90， $P=0.024$ ），接受PTBD治疗的患者较多（ $OR=2.99$ ，95%CI 0.97 ~ 9.22， $P=0.049$ ）。KP菌血症的30天病死率（ $OR=3.91$ ，95%CI 1.20 ~ 12.74， $P=0.017$ ），90天病死率（ $OR=4.14$ ，95%CI 1.36 ~ 12.60， $P=0.008$ ）均高于EC菌血症。多变量分析显示，与EC菌血症相比，KP菌血症未显示ERCP和PTBD有任何显著差异，而KP菌血症导致的30天病死率（ $OR=6.09$ ，95%CI 1.27 ~ 29.10， $P=0.024$ ）和90天病死率（ $OR=6.10$ ，95%CI 1.39 ~ 26.76， $P=0.017$ ）均高于EC菌血症。对经ERCP急性结石性AC患者的亚组分析KP和EC菌血症患者的住院时间、30天和90天死亡率相当。

综上所述，肺炎克雷伯菌是单微生物AC患者中第二常见的病原体，与大肠埃希菌菌血症相比，KP菌血症与血小板计数较低和死亡率较高相关。

（牡丹江市第一人民医院 梁燕森 陈丽萍 编译）

十年风雨，初心依旧

党的十八大以来，习近平总书记聚焦实现中华民族伟大复兴中国梦的历史任务。他在2020年9月的教育文化卫生体育领域专家代表座谈会上指出：“人民健康是社会文明进步的基础，是民族昌盛和国家富强的重要标志。”回顾这十年，党和国家亦是如此做的，十年来沧桑巨变，不变的是人民健康这一永恒主题，改变的是人民群众日益增强的健康获得感。

这十年，为了人民健康，国家矢志不渝。十年来，深化医疗改革取得了显著成效：群众看病难问题有效缓解、群众看病贵问题得以减轻、医疗卫生体系效率持续提升、以健康为中心的改革导向更加突出。同时，健康中国行动实施也取得了明显的阶段性成效：健康促进政策体系基本建立、健康风险因素得到有效控制、全生命周期健康维护能力明显提升、重大疾病得到有效遏制、全民参与的氛围日益浓厚。

这十年，为了人民健康，医者以行践誓。十年来，疾病带给人民健康的威胁一直存在，但也始终存在着负重前行的一群战士。面对全世界最严重的传染疾病之一的疟疾，从谈“疟”色变到实现无疟疾，离不开青蒿女神屠呦呦的伟大贡献。面对至今仍然威胁着全世界人民健康的新冠肺炎疫情，“抗非英雄”钟南山耄耋之年临危再受命，驱散了阴霾，给予了人民希望；巾帼英雄李兰娟年过古稀，仍奔赴前线，夜以继日研究疫苗；人民英雄张定宇身患渐冻症，却为患者、为社会燃起希望之光。为了人民健康，千千万万的伟大医者们前仆后继的用行动践行着誓言。

这十年是沧桑的十年，亦是峥嵘的十年，更是一切为了人民健康的十年，让人不禁感叹——生于华夏，何其有幸！

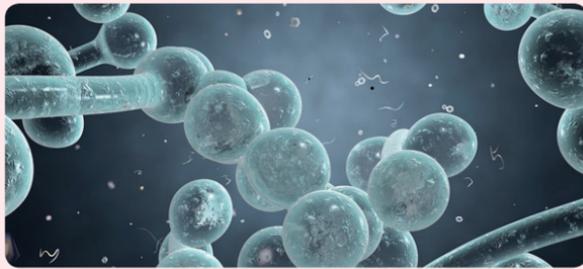
（广州医科大学附属第一医院 姚丽康 卓越 报道）

G 试验指导成人脓毒症的抗真菌治疗：侵袭性念珠菌感染随机对照试验

【据《Intensive Care Med》2022年7月报道】题：探讨在(1,3)- β -D-葡萄糖(BDG,G试验)的指导下是否能缩短高危的侵袭性念珠菌感染(ICI)的脓毒症患者的抗真菌治疗时间,从而降低死亡率(德国耶拿大学作者 Bloos F 等)

脓毒症(sepsis)是宿主对感染的反应失调而危及生命的器官功能障碍性疾病,如果在念珠菌引起的脓毒性休克后的24小时内没有启动抗真菌治疗,患者的死亡率将达到80%。已有部分研究证实G试验阴性结果可以用于指导念珠菌感染高危患者停止抗真菌治疗,但目前的指南对G试验是否能够指导抗真菌治疗持谨慎态度。因此,本文通过随机对照试验进一步研究G试验是否能指导高危的ICI脓毒症患者的抗真菌治疗。

来自德国耶拿大学的Bloos F等研究者,收集了从2016年9月至2019年9月来自德国耶拿大学医院脓毒症控制与护理中心的共339例成人脓毒症和高危ICI脓症患者,并随机分组为BDG组($n=172$)和对照组($n=167$)。在BDG组中,患者随机分组后1小时内和24小时内同时进行G试验和血培养。任意一次BDG浓度 ≥ 80 pg/ml的患者即接受ICI的抗真菌治疗;只有一次BDG浓度 ≥ 80 pg/ml的患者,如果血培养结果为念珠菌阴性,则停止抗真菌治疗;两次BDG浓度都 ≥ 80 pg/ml的患者,无论血培养结果如何,均继续抗真菌治疗。在对照组中,仅根据培养结果给



予抗真菌治疗。两组患者都根据欧洲指南推荐对ICI采取针对性的治疗,不使用经验性抗真菌治疗,研究终点为入组后28天的死亡率。

研究结果显示,在入组的339例患者中,近期腹部手术是ICI高危因素,白念珠菌(*C. albicans*)最为常见。48例患者(14.2%)在入组后的96小时内被诊断为ICI。在BDG组和对照组中,分别有48.8%(84/172)和6%(10/167)的患者在入组后的96小时内接受了

抗真菌治疗。BDG组和对照组患者接受抗真菌治疗的中位时间分别为1.1天(IQR:1.0~2.2)和4.4天(IQR:2.0~9.1),与对照组相比,BDG组接受抗真菌治疗的时间更早($P < 0.01$)。入组28天后,BDG组的172例患者中有58例死亡(58/172,33.7%),对照组的167例患者中有51例死亡(51/167,30.5%),两组之间的死亡率没有显著差异。

综上所述,本研究中G试验指导高危ICI脓症患者更频繁、更早地开始抗真菌治疗,但并未有效改善高危ICI脓毒症患者的28天死亡率。本研究观察到的ICI脓症患者发生率较低,例数有限,G试验可能没有发挥其诊断优势,未来G试验指导启动抗真菌治疗的作用还需要在更多高危人群中继续深入研究。

(“侵袭性真菌病机制研究与精准诊断”北京市重点实验室丹娜生物分中心
姚旺 张国 王贺 编译)

Manogepix——一种有潜力的治疗耳念珠菌血流感染的新药

【据《Microbiol Spectr》2022年2月报道】题:Manogepix和其他抗真菌药物对南非耳念珠菌血流感染分离株的体外抗真菌敏感性研究(南非国家传染病研究所作者 Maphanga TG 等)

自2012年在南非首次检测到耳念珠菌(*C. auris*)以来,由医疗机构引起的传播事件和大规模暴发导致这种病原体占到了念珠菌血症病例的十分之一以上。在南非,耳念珠菌是导致念珠菌血症的第三大最常见的念珠菌种类。南非很大一部分耳念珠菌对氟康唑有高度耐药性,而且对两性霉素B和棘白菌素有不同程度的耐药性。此外,还出现了泛耐药的耳念珠菌分离株,限制了治疗选择。因此,开发新的抗真菌药物,马诺盖克斯(Manogepix)对耳念珠菌分离株显示出良好的敏感性,该研究的体外药敏数据支持马诺盖克斯成为治疗耳念珠菌的一个有前途的新药。

来自南非国家传染病研究所的Maphanga TG等研究者,收集了2016年至2017年血流感染耳念珠菌分离株,进行了体外抗真菌敏感性研究。总共鉴定到7种念珠菌,分别是耳念珠菌(*C. auris*)、希木龙念珠菌(*C. haemulonii*)、酿酒酵母菌(*S. cerevisiae*)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)、白念珠菌(*C. albicans*)、光滑念珠菌(*N. glabrata*)和葡萄牙念珠菌(*C. lusitanae*)。使用Sensitre YeastOne显色药敏板检测两性霉素B、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、氟康唑和氟胞嘧啶的最低抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC),按照CLSI M27-Ed4建议改良的微量肉汤稀释法(BMD)检测马诺盖克斯的MIC,使用E-test方法检测米卡芬净和两性霉素B的MIC。

研究结果显示,马诺盖克斯所有测试分离株的MIC₅₀和MIC₉₀值为0.008 μ g/ml和0.016 μ g/ml,低于所有其他测试的抗真菌剂。在394个被测试的分离株中,有357株对至少一种抗真菌类药物具有抗性。对氟康唑具有单抗性的335株MIC范围为0.002~0.060 μ g/ml,而37株对氟康唑敏感的MIC范围为0.002~0.030 μ g/ml。19株对氟康唑和两性霉素B均耐药,但仍有较低的马诺盖克斯MIC(范围为0.004~0.030 μ g/ml)。来自同一患者的两株对所有三种抗真菌类药物都耐药。这两株对米卡芬净的E-test MIC均为16 μ g/ml,对氟康唑BMD的MIC为32 μ g/ml和64 μ g/ml,两性霉素B的E-test MIC为4 μ g/ml和2 μ g/ml,而对马诺盖克斯MIC分别为0.004 μ g/ml和0.008 μ g/ml。比较MIC₅₀值,Manogepix的效力比唑类药物高3倍,比棘白菌素类药物高4倍,比两性霉素B高9倍。在84个测序分离株中,Manogepix对70株非洲分支(Clade III)分离株的MIC范围为0.002~0.03 μ g/ml,对13株南亚分支(Clade I)分离株为0.008至0.03 μ g/ml,而对一株南美分支(Clade IV)分离株为0.016 μ g/ml。

综上所述,Manogepix对所有的分离株均表现出较强的敏感性。本研究支持Manogepix成为治疗耳念珠菌血流感染的一个有潜力的新药。

(福建省福州肺科医院 邹盛华 编译)

COVID-19患者感染念珠菌血症的流行病学及危险因素分析

【据《J Fungi (Basel)》2022年3月报道】题:感染COVID-19患者中念珠菌血症的发病率高于非COVID-19患者,但不是由医院传播导致(西班牙马德里格雷戈里奥大学总医院作者 Machado M 等)

COVID-19入院患者医院感染增加,目前关于COVID-19患者中念珠菌感染的实际发病率的信息很少,通常其数据仅限于病例报道或来自不同地理区域的小范围患者。此外,COVID-19和非COVID-19患者念珠菌血症感染发作的比较研究存在异质性,因此,有必要进一步分析COVID-19患者念珠菌血症可能的触发因素。对COVID-19患者中念珠菌感染的实际发病率、流行病学和病因学进行评估。

来自西班牙马德里格雷戈里奥大学总医院的Machado M等研究者,回顾性分析了103名成年念珠菌血症患者,与既往COVID-19患者比较,将数据转移到匿名数据库中进行统计分析,变量包括人口统计变量、病理病史、患者的入院单位、念珠菌血症的危险因素(导管使用、抗生素治疗、重复感染、念珠菌血症描述和临床结局)。对菌株进行抗真菌耐药率分析,对一种新药ibrexafungerp进行体外敏感性研究,并对所有白念珠菌(*C. albicans*)、近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)和热带念珠菌(*C. tropicalis*)分离株进行基因分型,将COVID-19和非COVID-19患者中聚集的分离株进行基因分型,评估患者间念珠菌传播的潜在增加因素。

研究结果显示,在COVID-19组中,念珠菌血症的发病率为每1000例入院4.73次,在非COVID-19组中为每1000例入院0.85次。在念珠菌血症患者与非COVID-19患者的比较中,年龄和性别没有统计学差异。COVID-19患者需要中心静脉导管(CVC)、全肠外营养(TPN)及皮质类固醇治疗,因此导管相关念珠菌血症在COVID-19患者中更常见,而尿路来源在非COVID-19患者中更常见。血清学检测结果发现56/101例患者检测71.4%(40/56)为阳性,真菌试验的敏感性为93.3%(14/15),Wako试验的敏感性为63.4%(26/41),在抗真菌敏感性中白念珠菌最常见(58%),其次是近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)(15.2%)、光滑念珠菌(*C. glabrata*)(11.4%)、热带念珠菌(*C. tropicalis*)(9.5%)、克柔念珠菌(*C. krusei*)(5%)和乳酒念珠菌(*C. kefyr*)(0.9%)。Ibrexafungerp对所有分离株均具有体外敏感性。对白念珠菌、近平滑念珠菌和热带念珠菌分离株进行基因分型的病例中发现两株白念珠菌血症房内群集,涉及两名COVID-19患者,基因分型证明存在少量患者参与群集,排除了患者间念珠菌传播。

综上所述,COVID-19患者念珠菌血症发病率增加主要发生在接受CVC、TPN或皮质类固醇治疗的危重症患者。尽管在COVID-19流行期间大量使用抗真菌药物,但是并没有念珠菌耐药性的增加。对这种重复感染的临床处理有待进一步研究,尤其应注意正确处理导管介入的风险。

(山西省儿童医院 白宇茜 张莉 编译)

非培养检测技术助力血液感染快速诊断

【据《Clin Microbiol Infect》2022年8月报道】题：血液感染的独立培养检测系统（澳大利亚昆士兰大学临床研究中心 作者 Peri AM 等）

疑似血流感染时，及时使用抗菌药物对治疗与预后至关重要，每延误一小时的治疗时间与死亡率增加有关。目前，血培养仍是血流感染诊断的金标准。然而，传统血培养技术仍有较多局限性，包括报告时间长、敏感性不高、存在污染及部分病原体无法培养。近年来，基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱在临床实验室的广泛应用大大缩短了病原体鉴定和药敏的报告时间，可在

血培养阳性报警转种后的12~24小时内鉴定病原体。总体来说，目前的血流感染诊断系统仍依赖于传统血培养技术。基于此背景，亟需开发快速血流感染诊断新技术。近年来，血流感染检测技术取得了重大进展，这些新技术可以直接从全血中鉴定病原体及其耐药基因。该篇综述主要对目前用于商业用途的血流感染检测方法进行了全面总结。

1. 基于核酸扩增的血流感染诊断技术 核酸扩增的技术为病原体鉴定提供了有效的方法，然而，其性能受样品中细菌载量和血液中可能存在PCR抑制剂的影响，通常与富集培养方法相结合。

因此，出现大量基于全血的核酸扩增技术优化，随之而生各种新型的血流感染诊断技术（表1）。

2. 基于宏基因组学的血流感染诊断技术 宏基因组学应用于血流感染诊断方面具有好的前景，可对临床样本中的病原体遗传物质进行全面分析，具有改变微生物诊断学领域的潜力。宏基因组学检测主要基于对细菌和真菌的16S和18S rRNA基因的通用引物进行扩增和测序，从而对分离物进行分类分析（表2）。

不依赖培养的血流感染检测系统与传统血培养相比，核酸扩增技术（包括T2）每次费用从100欧到250欧不等，

Karius的检测费用甚至高达2000美元。然而，这种高成本支出应与检测系统产生的益处进行综合权衡，包括缩短患者住院时间、增加使用窄谱抗菌药物和改善患者预后结果等。

综上所述，应用于全血快速诊断的检测新方法在提高血流感染快速鉴定和该类患者管理方面的潜力很大，包括减少患者诊断时间及提高病原体检测和抗菌药物耐药性检测的敏感性。然而，关于此类检测方法在临床中实际应用效果的数据仍然稀缺，因此，还需更多的工作来评估这些新兴技术对临床诊断的真正价值。

（广东省人民医院 袁凯旋 顾兵 编译）

表1 基于核酸扩增的血流感染诊断技术

技术原理	制造商	TAT(小时)	病原体种类	耐药基因检测	灵敏度	特异度	FDA批准/欧盟认证	商用
多重实时定量PCR	MagicPlex™ 败血症实时测试 (Seegene)	3~6	73种革兰阳性菌, 12种革兰阴性菌, 6种真菌	<i>mecA</i> ; <i>van A/B</i>	29%~65%	66%~95%	欧盟认证	是
多重实时定量PCR	Fungiplex Candida (Bruker Daltonik)	3	6种念珠菌: 白念珠菌、近平滑念珠菌、都柏林念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌	无	100%	94.10%	欧盟认证	是
PCR+ 微型磁共振	T2Candida® panel	3~5	5种念珠菌: 白念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌	无	91%	99%	食品和药物管理局批准/欧盟认证	是
PCR+ 微型磁共振	T2Bacteria® panel	4~7	粪肠球菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	无	90%	96%~98%	食品和药物管理局批准/欧盟认证	是
PCR+ 微型磁共振	T2Resistance® panel	3~5	无	<i>CTX-M14</i> ; <i>CTX-M 15</i> ; <i>CMY</i> ; <i>DHA</i> ; <i>KPC</i> ; <i>OXA48</i> ; <i>NDM</i> ; <i>VIM</i> ; <i>IMP</i> ; <i>vanA/B</i> ; <i>mecA/C</i>	NA	NA	欧盟认证/食品和药物管理局“突破性设备”称呼	否
PCR+ 微型磁共振	T2Cauris™	5	耳念珠菌、希木龙念珠菌、伪希木龙念珠菌	无	89%	98%	否	否

表2 基于宏基因组学的血流感染诊断技术

技术原理	制造商	TAT(小时)	病原体种类	耐药基因	灵敏度	特异度	FDA批准/欧盟认证	商用
对16S/18S区PCR扩增后, 进行测序	SepsiTest™ (Molzym, Bremen, Germany)	8~12	345种细菌, 8种真菌	无	48%	86%	欧盟认证	是
对16S/18S区PCR扩增后, 进行测序	Micro-Dx™ (Molzym)	7	200种细菌, 65种真菌	无	尚无	尚无	欧盟认证	是
对16S/28S区PCR扩增后, 进行测序	Hybcell Pathogens DNA (CubeDx)™	3	细菌: 56种+11个属; 真菌: 19种+5个属	<i>vanA/B</i> ; <i>mecA/C</i> ; <i>CTX-M</i> ; <i>KPC</i> ; <i>OXA-48</i> ; <i>NDM</i> ; <i>IMP</i>	63%	83%	欧盟认证	是
非靶向NGS	iDTECT® Dx Blood (PathoQuest) [测序平台: MiSeq (Illumina)]	NA	>1200种病原体(细菌、病毒)	无	90%	96%~98%	欧盟认证	是
非靶向NGS	Karius NGS plasmaTest™ (Karius) [测序平台: NextSeq (Illumina)]	53 ^{bc}	>2000种病原体(细菌、真菌、DNA病毒 ^b 、寄生虫)	无	93%	63%	不需食品和药物管理局批准	是(只限于美国)

注: ^a. 特定的细菌和真菌的试剂盒(细菌、真菌杂交细胞); ^b. 包括样本装运; ^c. 未开展RNA病毒检测。

血流感染的快速分子检测法

【据《FRONT CELL INFECT MI》2022年3月报道】题：用快速分子检测法诊断管理血流感染（美国路明克斯公司 作者 Sherry A. Dunbar 等）

血流感染在全球范围内有相当高的发病率和死亡率。在疾病的早期阶段及时检测出相关病原体，可以让临床医生更及时地采用适当的抗生素进行治疗。这样不仅能提高患者生存的概率，还能显著缩短住院时间、减少相关医疗成本。尽管培养一直是诊断血流感染病原体的金标准，也是最常见的方法，但它正在被更先进的方法所取代，例如可以将检测周期从几天缩短到几个小时的分子检测。

本文纳入多篇论文开展分析，包括绩效评估、临床效益或经济效益评价，临床实验室血流感染诊断等相关研究。然后，根据研究规模、纳入的样本或受试者数量将文章排序，以确保每个检测系统至少有三篇关于性能研究和三篇临床/经济影响的文章。如对照组不是明确体外诊断，也被排除。共纳入了15篇相关文献，探讨了两个血流感染快速分子检测系统——路明克斯革兰氏阳性菌血培养检测系统(BC-GP)和革兰阴性菌血培养检测系统(BC-NP)的性能和临床效用。

基因检测系统包括试剂读取器、处理器SP及特定分析消耗品，如试剂盒、提取盘、移液管组件和托盘。检测过程包括：(1)从处理器上的临床样本中自动提取核酸片段(或PCR扩增)；(2)将处理后的核酸自动转移到检测盒中进行杂交；(3)对目标DNA进行一次杂交，以捕获芯片上的寡核苷酸阵列；(4)特异性介导寡核苷酸和金纳米颗粒探针的二次杂交；(5)杂交探针通过银染色进行信号放大；(6)自动定性、阅读和分析结果。从样本开始检测到发布结果的时间不到两个小时。与传统方法相比，

这些检测方法提供更有针对性的治疗依据，降低了总体住院成本，缩短了患者的住院时间，并改善了患者的预后。同时能更好地协调抗菌药物管理，减少不必要的抗生素的使用。需要注意的是，分子检测诊断血流感染病原体存在一些局限性，只能识别系统中包含的病原体。此外，耐药基因的检测并不能排除其他表型引起的耐药性。当存在多种病原体时，BC-GN等试验的敏感性较低，识别微生物培养中存在的多种病原体很困难，可能会影响临床治疗。据相关文献报道，肺炎链球菌与缓症/口腔链球菌对于分子检测尤其具有挑战性，因为这两种微生物具有99%的序列同源性。因此，更慎重的做法是增加额外的检测来确诊肺炎链球菌。

综上，分子方法技术的进步已经彻底改变了临床实验室中微生物病原体的诊断方法。随着这些复杂的方法变得更快、更自动化、操作更简单，可以大大提高实验室的工作效率，已经成为大多数诊断实验室常规检测项目的一个组成部分。虽然在大多数微生物实验室中，传统的培养仍然是血流感染诊断的基础，但能够直接从血培养中识别病原体和耐药基因的新技术对于优化治疗和改善患者预后至关重要。快速分子检测，如本文提到的检测系统，可以直接鉴定阳性血培养中的细菌和耐药基因，且已被证实具有极高的灵敏度和特异性。本文回顾的研究证明了这种检测的临床效用，证明了其对患者预后和降低总体医疗保健成本的积极作用。此外，本文的数据为将这些快速分子方法纳入医疗保健系统中诊断和抗菌药物管理奠定了基础。

（广东省人民医院 禄梦笛 顾兵 编译）

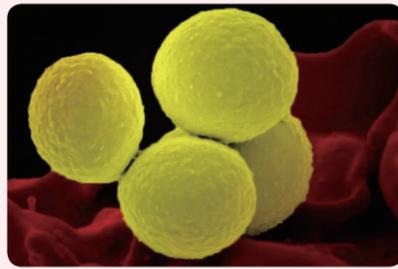
经验性抗菌治疗 MS-SAB 的首选药物：哌拉西林-他唑巴坦？

【据《Microbiol Spectr》2022年6月报道】题：头孢呋辛与哌拉西林-他唑巴坦经验性治疗甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌菌血症的疗效（丹麦哥本哈根大学附属医院 作者 Bigseth RS 等）

甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌菌血症（MS-SAB）是引起革兰阳性菌血症的主要原因之一，因此，也是脓毒血症的重要原因。经验性抗菌治疗（EAT）是脓毒血症初期治疗的基石。头孢呋辛和哌拉西林-他唑巴坦（TZP）是两种广泛用于严重感染的经验性抗菌药物。在过去十年中，由于产ESBL肠杆菌科的出现与流行，头孢菌素类药物的使用被限制。因此逐渐过渡到使用TZP作为首选的经验性抗菌药物。然而，有研究表明，与头孢菌素相比，使用TZP治疗MS-SAB患者的死亡风险增加，且TZP对金黄色葡萄球菌接种效应的存在也让人担忧。在缺乏随机对照试验数据的情况下，本文提供了一项大型队列研究的数据，旨在检验TZP和头孢呋辛对MS-

SAB相关的7 d、30 d和90 d全因死亡率或复发是否有差异。

来自丹麦的Bigseth RS等学者对Hvidovre Hospita等6家医院2009年1月至2018年12月被诊断为MS-SAB的成年患者进行了回顾性队列分析。排除标准：（1）疑似感染所致的MS-SAB；（2）最近90天内复发MS-SAB；（3）多种微生物性菌血症引起的MS-SAB。EAT条件：（1）在报告金黄色葡萄球菌血培养呈阳性之前，已开始服用抗菌药物；（2）金黄色葡萄球菌分离株对相关抗菌药物敏感。相关抗菌药物治疗组：（1）头孢呋辛单药组；（2）TZP单药组；（3）联合治疗组：头孢呋辛或TZP与一种或多种其他有效抗菌药物联合使用。记录MS-SAB的查尔森合并症指数（CCI），计算所有患者的SOFA评分和Pitt菌血症评分。临床结果：7天、30天和90天全因死亡率和MS-SAB复发。使用Cox比例风险回归分析评估7天、30天、90天全因死亡率和90天内的复发，使用倾向评分



匹配对两个单药组进行匹配。

研究发现：（1）共纳入1158例MS-SAB患者：429例（37.0%）接受了TZP单药治疗，337例（29.1%）接受了头孢呋辛单药治疗，392例（33.9%）接受了头孢呋辛或TZP与至少一种其他抗葡萄球菌药物的联合治疗。（2）在粗略或调整后的分析中，三个治疗组之间的7天或30天死亡率没有显著差异。在粗略模型中，与头孢呋辛单药组相比，TZP单药组90天死亡率显著更高（ $HR=1.33$, $95\%CI$ 1.06 ~ 1.68）。然而，在调整协变量后，这不再具有统计学意义（ $HR=0.98$, $95\%CI$ 0.71 ~ 1.37）。

同样，TZP单药组在7天、30天和90天粗 HR 高于联合治疗组，但调整后的 HR 相似。（3）在接受TZP或头孢呋辛单药治疗的766例患者中，对451例（58.9%）进行匹配分析。TZP单药治疗的死亡率 HR 与头孢呋辛单药治疗相当（7天， $HR=0.81$, $95\%CI$ 0.38 ~ 1.76；30天， $HR=0.82$, $95\%CI$ 0.47 ~ 1.46，90天， $HR=0.81$, $95\%CI$ 0.50 ~ 1.32）。（4）两组间MS-SAB复发率相似（ $P=0.27$ ），从头孢呋辛单药组的2.4%到TZP单药组的4.9%。三个治疗组的复发粗 HR 和调整后的 HR 也相似。

综上，接受头孢呋辛或哌拉西林-他唑巴坦经验性治疗的MS-SAB患者在短期或长期死亡率和复发率方面没有显著差异。这项研究提供了重要的当代数据，支持广泛的临床实践，即使用 β -内酰胺- β -内酰胺酶抑制剂进行脓毒血症的经验性抗菌治疗。

（广州医科大学附属第一医院 姚丽康 卓越 编译）

头孢洛扎/他唑巴坦对铜绿假单胞菌引起的血流感染患者的应用

【据《Microbiol Spectr》2022年6月报道】题：头孢洛扎/他唑巴坦（Ceftolozane/Tazobactam）在由铜绿假单胞菌引起的血流感染的中性粒细胞减少症血液病患者中的实际应用：一项匹配对照研究（ZENITH研究）（西班牙巴塞罗那大学 作者 Berga A 等）

血液感染（BSI）是中性粒细胞减少症血液病患者最常见的感染并发症之一，具有较高的发病率和致残率、死亡率。头孢洛扎/他唑巴坦（C/T）已被证明是治疗难治性假单胞菌感染的安全有效的替代品。然而，这种药物在中性粒细胞减少症的免疫抑制患者中的应用经验非常有限。本研究通过评估由铜绿假

单胞菌（PA）引起的血流感染的中性粒细胞减少症血液病患者的7天及30天的死亡率、机械通气情况等比较头孢洛扎/他唑巴坦和其他抗菌药物的实际应用效果。

来自西班牙的Alba Berga等学者进行一项多中心、国际、匹配对照研究。研究纳入从2016年1月1日至2020年6月30日期间在西班牙、美国、意大利和克罗地亚4个国家的中性粒细胞减少症血液病患者。病例组定义为成年的中性粒细胞减少症血液病患者，包括造血干细胞移植（HSCT）受者，其患有PA引起的BSI并接受至少48小时的C/T作为经验性或确定性治疗。对照组定

义为成年的中性粒细胞减少症血液病患者和（或）由PA引起的BSI的HSCT受者，用其他抗PA活性的抗菌药物治疗至少48小时。通过logistic回归模型、生长曲线及R软件等进行统计分析比较患者的死亡率、机械通气情况等。

研究发现，（1）研究纳入病例组44名和对照组88名，91%的患者是由多重耐药菌株感染的，最常见的内源性感染原因是血流感染（35.6%），其次是肺炎（25.8%）。两组之间的临床特征无显著差异。（2）对于患者机械通气的需要，病例组比对照组更低（13.6% vs 33.3%； $P=0.021$ ），有统计学意义。（3）对于7天死亡率和30天死亡率，

病例组均比对照组显著降低（6.8% vs 34.1%， $P=0.001$ ；22.7% vs 48.9%， $P=0.005$ ），均有统计学意义。（4）在多变量分析中，肺炎、严重中性粒细胞减少症和持续性血流感染是30天死亡率的独立危险因素，而病例组的死亡率较低（校正 $OR=0.19$, $95\%CI$ 0.07 ~ 0.55, $P=0.002$ ）。

综上所述，头孢洛扎/他唑巴坦与由铜绿假单胞菌引起的血流感染的中性粒细胞减少症血液病患者的死亡率降低相关，可降低7天和30天的死亡率和减少患者机械通气。

（广州医科大学附属第一医院 李嘉慧 卓越 编译）

达托霉素与磷霉素联合治疗对耐万古霉素屎肠球菌血流感染疗效的影响

【据《J Antimicrob Chemother》2022年2月报道】题：达托霉素剂量和磷霉素敏感性对达托霉素和磷霉素联合治疗耐万古霉素屎肠球菌血流感染预后的影响（来自中国台湾大学医院 作者 Chuang YC 等）

耐万古霉素肠球菌（VRE）是医院血流感染（BSI）的重要原因，其死亡率常与住院时间延长有关。利奈唑胺和达托霉素等药物对VRE BSI具有良好的抗菌活性，其中达托霉素发挥其杀菌作用取决于该抗菌药物的浓度。磷霉素是一种较老的广谱抗菌药物，用于口服治疗尿路感染并发症的患者。在一项MRSA菌血症和心内膜炎的临床试验中，发现：联合使用达托霉素和磷霉素比单独使用达托霉素有更高的杀菌作用

和更好的临床疗效。本研究旨在评价达托霉素和磷霉素联合治疗VRE BSI的安全性和临床实用性。

来自中国的Yu-Chung Chuang等学者开展了这项前瞻性研究。纳入标准：（1）入院时年龄 ≥ 18 岁；（2）使用磷霉素和达托霉素联合用药，静脉给予磷霉素治疗VRE BSI；（3）如果患者病史有一次以上的VRE BSI，只研究第一次的结果。血培养结果来自临床微生物学实验室。肠球菌种鉴定采用VITEK 2鉴定系统。VRE定义：万古霉素 $MIC \geq 32$ mg/L的肠球菌。采用微量肉汤稀释法测定达托霉素 MIC ，采用琼脂稀释法测定磷霉素 MIC 。从电子病历中获取患者的基线特征。根据临床判断对感染源进行分类。Charlson合并症指

数用于调整潜在疾病。计算Pitt菌血症评分以评估VRE BSI的严重程度。主要结果是VRE BSI发病后28 d死亡率。对数据进行统计分析。

研究发现：（1）共纳入106例患者中，总的28天死亡率为40.6%。达托霉素中位数（IQR）10.18 mg/kg（9.43 ~ 10.70）。磷霉素剂量为16 g/d（8 ~ 22.5），96株分离株可进行 MIC 检测。磷霉素与达托霉素的 MIC 无显著相关性，达托霉素 MIC 与达托霉素剂量之间也无显著相关性。（2）第28天有43名幸存者和63名幸存者。达托霉素中位剂量为10.18 mg/kg（9.43 ~ 10.70）。较高的磷霉素 MIC 与较高的死亡率显著相关（ $P=0.04$ ）。另一方面，较高的达托霉素 $MICs$ 与较高的死亡率无关

（ $P=0.83$ ）。（3）磷霉素最高的 MIC 值与最快的死亡率相关。（4）联合磷霉素用药的不良反出现CK升高、新发血小板减少、高钠血症、低钾血症，且高磷霉素日剂量与不良反应风险无显著相关性。（5）除查尔森共病指数和Pitt菌血症评分外，磷霉素 $MIC \geq 128$ mg/L和达托霉素剂量可预测28d死亡率。

综上所述，在VRE BSI患者中，较高剂量的达托霉素、对磷霉素敏感与降低VRE BSI患者28天死亡率相关。结果表明：对于VRE BSI，无论是否与磷霉素联合使用，都需要大剂量的达托霉素来治疗。对磷霉素耐药的患者，联合用药效果较差。

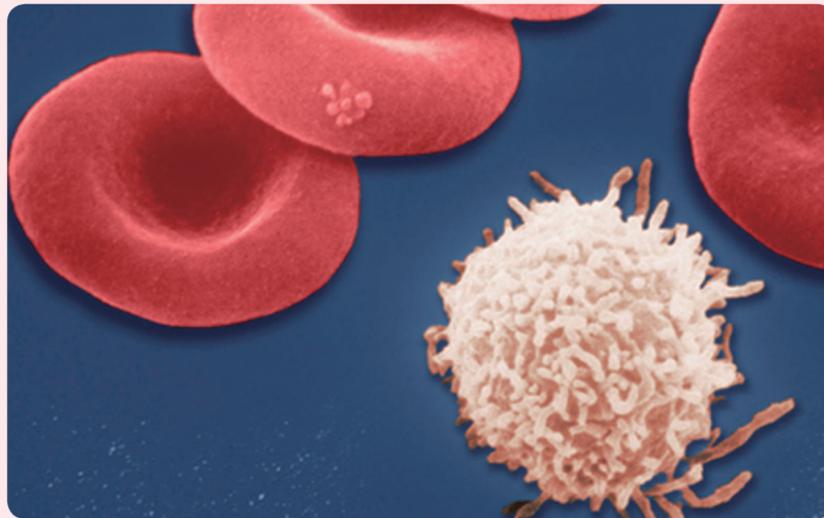
（广州医科大学附属第一医院 何南豪 卓越 编译）

中心静脉导管相关性血流感染与多重耐药菌菌血症、感染控制干预间的时间序列分析

【据《J Hosp Infect》2022年5月报道】题：中心静脉导管相关性血流感染、多重耐药菌菌血症及感染控制干预：对希腊某三级医院进行的一个为期6年的时间序列分析（希腊雅典医疗中心 作者 Papanikolopoulou A 等）

中心静脉导管相关性血流感染（CLABSIs）属于严重的医源性感染，死亡率一般为12%~25%。在疾病控制预防中心（CDC）的管理下，美国CLABSI在医源性感染中的占比从2011年的18.8%下降至2015年的16.9%。在2011—2012年期间，欧洲调查了急诊医院医源性感染的发生率，结果显示CLABSIs的发生率排在第四位，占欧洲所有医源性感染的10.7%。CLABSI患者的住院时间更长，医疗费用更高，死亡率更高。经常报道的与CLABSI相关的病原体是金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌。来自雅典医疗中心临床药理学部的Papanikolopoulou A等评估了CLABSI的发生率与特定的感染控制干预措施和多重耐药菌（MDR）菌血症之间的关系。

本研究为一项前瞻性研究，于2013年1月至2018年12月在希腊雅典的一家具有300张床位的私立三级医院进行。医院设有（1）内科、肿瘤科、血液科和外科门诊及重症监护病房（ICU）；（2）妇产科门诊和新生儿ICU；（3）儿



科门诊和儿科ICU。

整个研究期间实施预防干预措施，每月进行一次评估。干预措施包括：（1）监测耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和耐万古霉素肠球菌（VRE）；（2）置入中心静脉导管时选择最佳的置入部位、注意手卫生、皮肤消毒和最大限度的屏障预防措施；（3）促进手卫生；（4）筛查和分离携带MDR的患者。前瞻性地收集数据，每月评估以下结果：（1）CLABSI的发生率（发生率/1000导管日）；（2）手部消毒液的使用量（L/1000患者日）；（3）菌血症的发生率（发生率/1000患者日）。

在整个研究期间，共有95228例患者入院。接受导管置入的住院患者占比为11.30%。在10764例中心静脉导管置入的患者中，有91例患者发生了CLABSI，6年总CLABSI发生率为每1000个导管日发生0.837次。医院门诊（ $P < 0.001$ ）、科室（ $P = 0.023$ ）、成年患者门诊（ $P = 0.001$ ）、成年患者科室（ $P = 0.006$ ）及成年患者ICU（ $P < 0.001$ ）在6年中各自总的CLABSI发生率均降低。此外，医院科室和成年患者ICU病房各自总的携带MDR的患者比例显著增加。医院门诊和科室，成年患者门诊和科室的酒精消毒剂消耗量显著增加。

研究期间，对于菌血症，医院门诊

和科室、成年患者门诊和科室，以及成年患者ICU病房中的发生率显著增加。但是，由耐药病原体引起的菌血症的发生率并没有显著变化。在总的医院科室中，CLABSI发生的前2个月内由耐药革兰阳性和革兰阴性病原体引起的菌血症发生率每增加一次，都与CLABSI发生率的增加显著相关（分别为 $P = 0.014$ 和 0.006 ）。但在成年患者ICU中，CLABSI发生的当月或前1个月、2个月、3个月内，由碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌引起的菌血症的发病率每增加一次，均与CLABSI发生率的下降显著相关。在CLABSI的发生与感染控制干预措施的相关性研究中，手部消毒剂的使用与CLABSI的发生呈负相关，手卫生的干预措施在1~3个月内对于预防CLABSI的发生具有强力而持久的效果。

在本研究中，尽管菌血症总数增加，但在总医院门诊和科室中未观察到与CLABSI发生率的相关性，表明实施的干预措施效果稳定，菌血症和中心静脉导管相关性血流感染间没有交叉感染。在成年患者ICU中，耐碳青霉烯类革兰阴性菌菌血症与CLABSI发生率降低显著相关，表明了手卫生的重要影响作用。

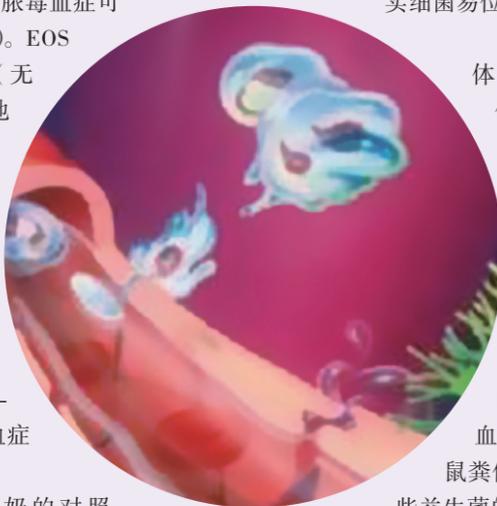
（北京大学临床药理研究所 闫梦瑶 郑波 编译）

乳铁蛋白可抑制迟发型新生儿脓毒血症的发展

【据《Nutrients》2022年1月报道】题：迟发性新生儿脓毒血症的多组分病因—我们是否能够对其进行调节？（波兰雅盖隆大学 作者 Pilarczyk-Zurek M 等）

脓毒血症是导致新生儿死亡的重要病因之一。新生儿脓毒血症可分为早发型脓毒血症（EOS）和迟发型脓毒血症（LOS）。EOS在新生儿出生后72小时内发生，通常与来自母体阴道（无乳链球菌和化脓性链球菌）和胃肠道（大肠埃希菌和其他革兰阴性杆菌）微生物群中的高毒力病原体定植相关。而LOS是由于免疫系统不成熟（包括皮肤、呼吸和胃肠道）、侵入性手术、环境暴露和较长住院时间引起的医院内感染。细菌易位定义为肠道细菌通过黏膜侵入组织，从而引发脓毒血症。来自胃肠道的细菌易位是导致LOS的重要发病机制。有报道称补充乳铁蛋白、益生菌或益生元可用于预防新生儿细菌易位并抑制脓毒血症的发展。来自雅盖隆大学微生物学系的Pilarczyk-Zurek M等评估了乳铁蛋白对于抑制新生儿迟发性脓毒血症发生及发展的作用。

48只幼鼠被随机分配到试验组和对照组：未断奶的对照组（NW， $n = 6$ ）、断奶组（W， $n = 6$ ）、腹腔注射溶血性葡萄球菌的断奶幼鼠（W+Sh， $n = 6$ ），口服大肠埃希菌的断奶幼鼠（W+Ec， $n = 6$ ），同时腹腔注射溶血性葡萄球菌和口服大肠埃希菌的断奶幼鼠（W+Sh+Ec， $n = 24$ ）。对同时腹腔注射溶血性葡萄球菌和口服大肠埃希菌的断奶幼鼠分别灌胃不同铁饱和度的乳铁蛋白：铁贫化组（W+Sh+Ec+apoLf， $n = 12$ ）、铁饱和组（W+Sh+Ec+holoLf， $n = 12$ ）及锰饱和组（W+Sh+Ec+MnLf， $n = 12$ ）。通过检



查幼鼠活动、嗜睡、颤抖和竖毛的变化来评估全身炎症症状。收集幼鼠粪便和脾脏并在无菌PBS中匀浆。通过血液或脾脏中任何肠道大肠埃希菌培养阳性证实细菌易位。

结果显示，与对照组相比，断奶组在第12~17天的体重和体温均显著下降。W+Sh+Ec组的全身炎症症状评估分数显著高于其他组。W+Sh+Ec组中所有动物的脾脏均有大肠埃希菌，而对照组无大肠埃希菌。试验组与对照组幼鼠粪便中的大肠埃希菌水平无显著差异。血清FITC-葡聚糖（肠易位标志）检测显示对照组血清FITC-葡聚糖浓度最低且显著低于试验组。对试验组动物给予乳铁蛋白后，无论给予何种乳铁蛋白，均对试验组动物的整体生理机能有益。动物的体重和体温均在接受乳铁蛋白后得到改善，全身炎症症状评估分数也略有下降。口服补充乳铁蛋白减轻了大肠埃希菌从肠道到血液和脾脏的细菌易位。此外，补充锰饱和和乳铁蛋白组中幼鼠粪便中乳酸杆菌的数量显著增加，这可能归因于锰刺激了这些益生菌的生长。

本研究中，同时分析了在几个因素的影响下幼鼠机体中发生细菌易位的过程，所有这些因素都与幼鼠肠道的生理学和病理学相关。与母亲分离（断乳）、院内感染及肠道中潜在致病菌的定植都是新生儿脓毒血症的危险因素。此外，研究中评估了乳铁蛋白对抑制细菌易位的影响，这些活性物质具有通过恢复新生儿肠道屏障的完整性来抑制细菌易位的有效特性。

（北京大学临床药理研究所 何渊慧 郑波 编译）

新兴分子检测技术催生临床微生物检测与诊断新模式

华大基因 麻锦敏

在临床感染的病原诊断上，科赫法则依然是判断病原的重要准则。但该准则是建立在培养微生物为技术基础的条件上，一些病原体是很难培养的，如肺炎链球菌；也有些病原是暂时无法培养，如麻风分枝杆菌。因此，科赫法则中的“从患病生物中可以分离到该微生物的纯培养物”并不完全适用了。随着越来越多新技术的诞生，其适用性不断发生变化。基于分子生物学发展而来的分子检测在近十年得到了黄金发展。尤其新冠肺炎疫情以来，以PCR技术为基础的核酸检测已经成为病原检测的重要手段并得到了普及。但PCR只是众多分子检测手段中的一种，在PCR基础上，发展出了精度更高、灵敏度更强的数字PCR。此外，还有分子杂交、核酸质谱、基因芯片及基因测序。从技术路线的诞生角度，分子诊断技术的发展大致分为了四个阶段：分子杂交阶段、分子构象阶段、PCR阶段、核酸测序阶段。总体上这些技术的人工操作时间和整个检测流程的时间都越来越少，获得的核酸信息却越来越多，此类方法都作为新兴分子检测技术在临床开展了或多或少的应用。尤其近10年来，基因组学科高速发展，高通量的基因测序技术在病原检测中的应用也越来越广。美国斯坦福大学教授戴维·雷尔曼（David Relman）提出了基因组时代的科赫法则：

●病原体的核酸序列应该出现在特定传染病的大多数病例中。
●在未患病的样本中，核酸序列的拷贝数应当较少或完全检测不到。
●疾病的缓解，与病原体相关的核酸序列的拷贝数应减少或检测不到。
●当序列检测预示疾病将发生，或序列拷贝数与疾

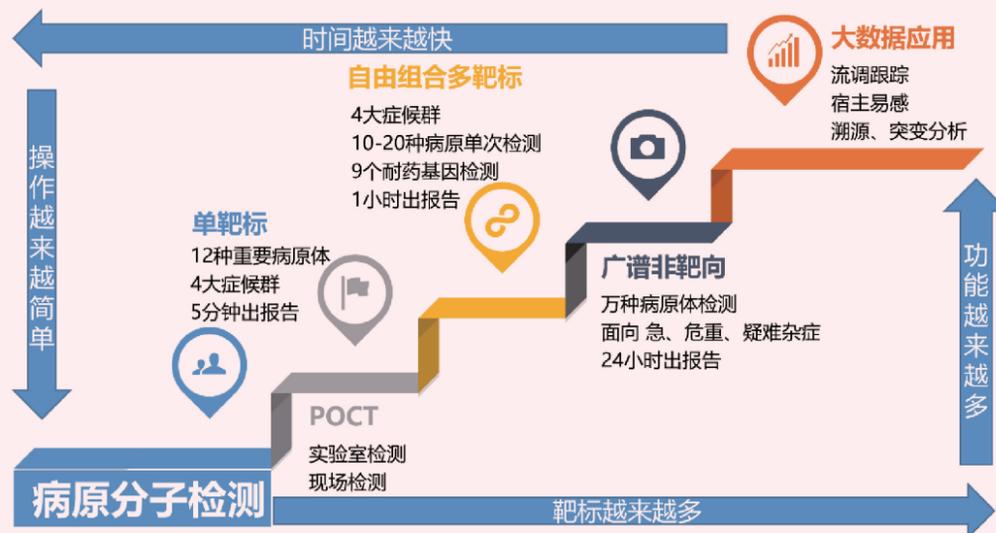


图1 分子检测的不同场景应用：低、中、高三种不同病原检测通量的组合分层应用

病的严重程度有相关性，则序列与疾病的联系极可能构成因果关系。

●从现有序列推断出的微生物特性应符合该生物类群的已知生物学特性。

●应在细胞水平进行探求患病组织与微生物的关系。

●这些以序列分析为基础获得的上述证据应当是可重复获得的。

其特点是，相比传统科赫法则以单个菌为病原体单位，基因组时代的科赫法则以核酸片段（序列）为判定病原单位，其灵敏度从细胞水平提升到了基因水平。

在现有感染性病例中，未知原因发热患者（发热查因）占据了较大比例，利用新兴分子检测技术在第一时间确定病原体显得尤为重要，既能快速诊断病情，又能迅速分流患者，提高诊疗效率。但在临床实际执行中，如何高效应用现有传统技术和新型技术的结合，形成快速、高效、灵敏、全面的病原检测体系，为临床感染性疾病诊断提供全流程的检测方案，是一个系统工程。在患者首次就诊时，对于疑似感染患者，结合当前流行季，对重点怀疑病原进行现场快速分子检测。其形式是现场取样，5分钟内出结果。如果结果阳性，

则可以快速针对性治疗；如结果是阴性，可进一步把样本在现场或送实验室用多靶标分子检测仪器进行检测，并在1小时内得到结果。这一步针对不同综合征，有10~20种病原可单次检测，根据怀疑病原对象不同，可选择不同的病原体组合。如结果阳性，可以快速针对性治疗；如结果阴性，可尝试不同病原组合再次检测。如果还是阴性，则可采用基于高通量测序的广谱病原检测。该方法包含万种病原体以上的同时检测。在检测技术和平台可靠的前提下，可显著提升病原检测灵敏度。如获得病原的数据足够，拿到病原的全基因组或者部分基因组，可以进一步分析基因水平的耐药、毒力、突变、进化趋势等信息。在高通量测序的结果中，同时包含了宿主的基因组信息，因此，利用生物信息分析技术，可基于宿主基因的信息，分析宿主层面的病原易感、免疫缺陷等因素。如可行，进一步结合患者流调、病原基因组进化信息，可溯源传染源。因此，整个高效的分子检测体系，包含了由低、中、高病原通量组成的系统（如图1所示），可以为临床病原的快速、精准检测和疾病诊

断提供强有力的技术支持。

在该模式中，核心是从临床需求出发。当门急诊出现常见的发热、腹泻等症状，此时的判断需要依赖临床医生初诊后对于病原可能性的判断，一般需要结合当下流行病原谱，比如是不是流感季，是不是在新冠流行时期。作为重点病原的快速排查，类似于抗原检测的作用。但是抗原检测的灵敏度和特异性都不够，因此，需要精度更高的分子检测产品，比如华大基因的病原简易检测装置。在初步快速排查阴性后，建议使用多重病原的分子检测手段。此时可根据患者症状，采用针对不同综合征的高频病原组合，提高命中率。除了时间要快以外（1小时以内），病原组合类型很重要，此处推荐华大基因的靶向病原多重检测设备仪器和配套的多重病原核酸检测试剂。对于一些疑难杂症，多种病原检测无阳性结果的情况下，利用宏基因组病原鉴定技术，主要针对血浆、支气管肺泡灌洗液、脑脊液、脓液、骨关节液、房水、组织、拭子及其他体液等样本，进行病原广谱鉴定可作为最后的手段。

宏基因组测序虽然有广谱鉴定病原的理论基础，但目前

在缺乏标准和统一临床准入的情况下，需要考虑多种因素确认其应用可靠性。比如，该技术的应用应在成熟的高通量测序平台，而测序类型可以是SE和PE，但考虑时间和物料成本，SE即可。测序序列长度不低于40 bp，虽然越长越好，但是越长的位置碱基质量越差，综合而言，最优长度在40~70 bp即可。对于每个样本检测的测序数据量也是越多越好，但推荐数据量是序列数不低于4 000万条。此两项为硬件，该技术的应用更重要的在于软件的评价，包括病原数据库和算法。数据库的病原收录不是越多越好，必须准确、有临床意义。而算法上，基于比对和覆盖度等多项参数比较建模，以及评估环境、试剂、污染等带来的假阳性的建模都是需要考虑和评估。尤其当宏基因组测序在医院被作为重要的感染性疾病诊断体系的一环进行日常检验标准化、产品化时，不需配置大量生信分析人员，需要配备自动化的病原数据库及分析系统，比如经过多年技术积累和大数据训练自主构建的本地化自动化PMseq Datician病原专家分析系统，才能真正实现对新发、罕见病原的日常检测、监测。作为全球最早开始进行宏基因组高通量测序病原检测相关产品研发和临床转化的华大基因，依托自主测序平台、核心数据库及算法研制的PMseq病原高通量测序检测产品，平均测序数据量在40~100 M，同时严格在以上质控条件和算法上进行结果分析，推荐作为助力感染性疾病的精准诊疗的首选。

综上所述，根据临床需求和检测靶病原体通量的不同，分为高、中、低配检测模式，分别适用于不同的临床应用场景（见图1），是为临床感染性疾病的防、诊、治提供整体化闭环解决方案的新模式应用。

微生物与感染专刊长期合作伙伴

