

医学参考报

微生物与感染专刊

Microbiology and Infection

第十期 NO.10

执行主编简介



高阳 教授

首都医科大学附属北京
妇产医院检验科副主任技师，
北京市朝阳区预防医学会检
验医学专业委员会会员，主
要从事病原微生物检验工作。

【据《Nat Commun》2022年
9月报道】题：抗生素耐药性在
医学真菌学中的重要性（英国埃
克塞特大学作者 Gow NAR 等）

目前公众对真菌感染及其
严重后果仍不甚了解，但每年
全球因真菌感染而死亡人数高
达到 100 万 ~ 150 万，等于甚
至超过疟疾、结核病或艾滋病
造成的死亡人数。抗真菌药物
在农业、兽医和医疗中的广泛
使用，导致耐药菌株急剧上升，
加剧了真菌的感染和治疗难度。
同时，危及生命的真菌感染往
往流行于资源有限、卫生保健
选择较少的地区，因为其获得
抗真菌药和诊断机会较少。其
中，低收入和中等收入国家面
临更多挑战，包括抗真菌药物
滥用和医疗管理水平有限等。

一、抗真菌药物耐药和耐受的机制

在过去 20 年中，真菌感
染数量持续增加，伴随而来的是
真菌耐药率也持续上升，甚至
和细菌耐药一样，出现了多重
耐药真菌。丝状真菌（尤其是
烟曲霉）的耐药性与环境临床
使用的抗真菌药物增加有关，
尤其是唑类药物。在过去 20 年
中，印度出现了毛癣菌属的特
比萘芬耐药菌株，其中 13% 的
分离株也对唑类药物耐药。真
菌耐药通常是由抗真菌药耐药
性导致，除此之外还有其他一
些药物反应，如耐受性、异质
性耐药、生物膜形成、非整倍
性等。

抗真菌药物耐药性是稳定
的、可遗传的点突变或插入 /

真菌耐药机制及应对进展

缺失，直接影响药物与其靶点的
相互作用，降低靶点对药物的
结合亲和力，或增加靶点数量
从而达到稀释药物作用，也可
通过药物外排或阻断药物摄取
降低细胞内药物浓度。

抗真菌药物耐受性是对药物
应激的一种生理反应，涉及
缓冲应激的通路。部分细胞在
较高药物浓度下生长，尽管速
度缓慢。当生长的细胞再次被
测试时，同样只有部分子代细
胞生长，这意味着耐受是一种
生理或表现遗传现象。影响耐
受的特定基因，包括编码转录
因子 *Czf1* 和 *Gzf3*、铁获取因
子 *Iro1* 和鞘脂生物合成的基因。
耐受涉及广泛的应激反应通
路，如细胞壁和膜完整性通路
(*Hsp90*、钙调神经磷酸酶、蛋
白激酶 c)，对蛋白翻译做出调
节的 TOR 通路，以及间接减轻
药物作用的通路，如膜脂生物
合成和中枢代谢通路，但它们
对耐受的贡献仍有待了解。

异质性耐药是一种半稳定
的机制，通常是由于全染色
体的非整倍性，它可以通过靶
基因或外排泵的表达增加而产
生耐药性，或者通过改变应激
反应途径而产生耐受性。生物
膜是一种固着的生理状态，生
长缓慢，并由于多种机制（包
括大量细胞外基质对药物的隔
离）而表现出耐药性和（或）
耐受性。非整倍体、基因扩增、
拷贝数变异和杂合性缺失可导
致耐药或耐受性，这取决于所
涉及的特定基因和基因组合。

目前真菌耐药性和耐受性
的很多机制不明，可以通过大
样本量的全基因组关联研究等

方法在系统上识别与耐药性或
耐受性相关的变异，有可能识
别耐药性的新机制。以及研究
在体外发生的基因组变化类型
与在临床样本中发生的基因组
变化类型之间的相关性，可以
让我们进一步了解这些等位基
因、拷贝数变异或非整倍体与
临床相关性。

二、抗真菌耐药性的临床后果

曲霉菌、隐球菌和念珠菌
属是全球主要的人类真菌感染
病原体。在高危人群中反复使
用抗真菌药物，对黏膜或侵袭
性真菌感染进行经验性或靶向
治疗，以及在农业中广泛使用
唑类药物，都可能引起真菌对
一种或多种药物耐药的状况。
多种原因会导致临床治疗失败，
例如：宿主免疫抑制（导致感
染持续或延迟清除）；抗真菌
药代动力学欠佳（由于口服生
物利用度低，缺乏治疗药物监
测，长期治疗依从性差，以及
抗真菌药物剂量、持续时间和
（或）渗透到感染部位等）；
真菌持续存在于难以触及的部
位，如深部脓肿和器械相关的
生物膜。

研究显示三唑类耐药流行
率范围为 1% ~ 10%，荷兰的
一项 ICU 队列研究发现 > 25%
曲霉菌分离株三唑类耐药，相
比三唑类敏感，耐药患者的 6
周死亡率更高。欧洲相关指南
提倡在三唑耐药率超过 10%
的情况下，使用两性霉素 B 脂
质体或伏立康唑-棘白菌素联
合治疗。

HIV 相关的隐球菌性脑膜
炎，新生隐球菌和格特隐球菌
对氟康唑的固有异质性耐药
会导致真菌清除率降低和继发性

氟康唑耐药。与单用氟康唑相
比，氟胞嘧啶与氟康唑联合治
疗可提高治疗成功率。

念珠菌病（白色念珠菌）
耐药是抗真菌药物的长期暴露
导致（例如复发性口腔、食管
或外阴念珠菌病）。在氟康唑
MIC 与治疗念珠菌病的临床成
功相关性研究表明，氟康唑 MIC
≤ 8 μg/ml 和 MIC16 ~ 32 μg/ml
的治疗成功率为 85%，而 MIC
≥ 64 μg/ml 的成功率仅为 42%。
光滑念珠菌是黏膜和血流感染
的主要病原体，可对唑类和棘
白菌素类产生稳定的耐药性。
1997—2014 年，全球氟康唑
耐药光滑念珠菌从 8.6% 上升
至 10.1%，棘白菌素耐药为
1.7% ~ 3.5%，而在美国的一
些三级医疗中心，棘白菌素耐
药超过 13%。

目前，耳念珠菌耐药也急需
重视，由于其高传播力，可对
唑类和棘白菌素类多重耐药，
现已被列为紧迫的全球威胁。

三、减轻抗真菌药物耐药性的途径和策略

基于 PCR 和免疫测定（如：
G 试验和 GM 试验等）的真
菌侵袭性疾病诊断方法已成为
临床诊断实验室的支柱，可以
在 12 小时内处理临床样本并
提供结果，但目前这些检测通
常只能在中心实验室或专科
医院，可能会延长检测周转
时间，导致治疗延迟，需要全
面提高各级医疗机构真菌学
诊断的能力。

在真菌诊断中应用二代测
序技术可以进一步提高诊断水
平，能够同时检出和鉴别多种
真菌。如使用基因组靶点 ITS1，
可以在采集样本的 12 小时内
识别非典型病原体，但是仍有一
些技术障碍需要克服，比如适
当的多样性的 DNA 数据库，短
基因组鉴别能力等。宏基因组
检测由于测序的成本，以及真
菌基因组覆盖率低，可能影响
宏基因组诊断在侵袭性真菌病
中的应用。

新型抗真菌药物目前处于
临床开发阶段。其中有一些是
现有药物改良优化，包括：①
瑞扎芬净（rezafungin），一
种棘白菌素，具有较长的半衰
期，

可以减少给药的频率。②口服
型两性霉素 B。③四唑类药物
奥特康唑，其结构可减少药物
相互作用。④三唑类药物奥帕
康唑，吸入给药设计。

具有新作用机制的新型
抗真菌药正在开发中。其中，
艾瑞芬净（ibrexafungerp）于
2021 年获得美国 FDA 批准，
是全新作用机制的新一代三萜
类抗真菌新药，可抑制 1,3-β-
d 葡聚糖的合成。另外两种药
物是 Olorofim 和 Fosmanogepix。
Olorofim 是一类新型抗真菌药
物，通过抑制二氢乳清酸脱氢
酶，从而限制 DNA 和 RNA 合
成的关键前体尿苷-5'-单磷
酸（UMP）的形成。独特之处
在于对许多致病霉菌有活性，
包括对其他药物敏感性较低
的霉菌（如赛多孢菌属）或
泛耐药的霉菌（如多育孢子
虫 *Ioomentospora prolificans*）。
Fosmanogepix 是一种前体药
物，给药后通过全身性磷酸酶
迅速转化为活性部分，抑制真
菌肌醇酰基转移酶 GWT1，而
GWT1 负责将甘露糖蛋白运输
到真菌细胞膜和细胞壁。对酵
母菌和霉菌具有广谱抗菌活
性，包括对耐药菌株。因此，
新药的研发为对抗耐药菌提
供了希望。但在体外试验时，
已经观察到这些候选药物的耐
药菌株。

（首都医科大学附属北京妇产
医院 孙峰 高阳 编译）

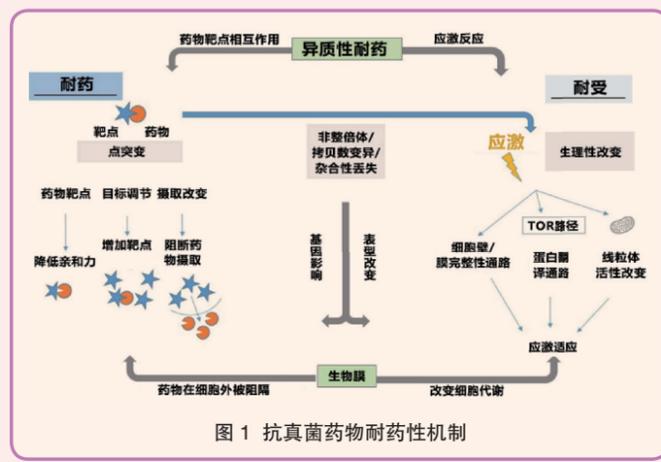


图 1 抗真菌药物耐药性机制

导读

耐碳青霉烯类鲍曼不动
杆菌的流行病学特征

2版

牙周炎唾液微生物影响
肠道微生物

4版

产ESBL肠杆菌导致的
HABP/VABP治疗：头
孢洛扎/他唑巴坦 VS 美
罗培南

6版

专家呼吁：提高抗微
生物药物认识，共同控
制微生物耐药！

8版

耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的流行病学特征

【据《Emerging Microbes & Infections》2022年7月报道】
题：中国重症监护室（ICU）耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）的流行病学和遗传特征（中国浙江大学第二附属医院 作者 Liu CC 等）

鲍曼不动杆菌是一种重要的革兰阴性菌，常引起严重的院内感染，尤其频发在重症监护病房（ICU）中的免疫功能低下及老年患者中。鲍曼不动杆菌可引起呼吸道、血液、伤口及脑膜炎等各种感染。在过去20年中，由于在治疗细菌感染时不断使用碳青霉烯类药物，CRAB菌株逐渐演变并已成为威胁最大的病原菌之一。中国耐药监测网（CHINET）数据显示，对美罗培南和亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌比例分别从30.1%和

39.0%（2005年）增加到71.5%和72.3%（2021年）。通常认为，黏菌素和替加环素是治疗（CRAB）和其他耐药药（MDR）菌感染的最有效的一线药。

浙江大学第二附属医院的研究者于2020年6月—9月，从中国17个省和3个直辖市（重庆、上海和天津）的医院ICU中共采集了1072份粪便拭子和1030份痰标本。运用质谱（MALDI-TOF MS）对鲍曼不动杆菌进行鉴定，肉汤稀释法对鉴定的245株菌进行药物敏感性试验，利用Illumina二代测序技术对分离株进行全基因组测序。

药敏结果显示，耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌CRAB在中国各地的ICU中非常普遍（77%，55/77），痰标本中CRAB的检

出率（15.1%）高于粪便拭子（9.3%），只有4.4%（44/1005）的患者在两个标本中同时检测到CRAB株。不同省份之间的分离率差异显著，福建最低（2.9%），湖南省最高（70%）。本研究中检测的所有耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌CRAB菌株美罗培南耐药，93.4%的菌株也对亚胺培南具有耐药。本次调查中CRAB对替加环素和黏菌素的耐药极为罕见，耐药率仅分别为2.45%和0.4%。

传统多点位MLST分析表明ST2型为耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌CRAB分离株的主要类型（243/245）99.2%。ST2是我国CRAB分离株中的主要类型，其余菌株属于ST1555，与ST2菌株也表现出较强的遗传亲缘关系。高分辨率核心基因

组多位点序列分型cgMLST分析可以更直观地应用于研究临床CRAB菌株的克隆扩散。大多数ICU CRAB菌株表现出高度相似的遗传特征，其中40.3%（31/77）的ICU只有一种克隆菌株，22%（17/77）的ICU具有两种克隆菌株。调查发现两种克隆菌株在不同省份医院之间传播的证据，表明中国需要改进感染控制措施，以降低细菌在医院环境中传播的风险。本次研究共检测到34个耐药基因（ARGs），超过50%的菌株中含有10种耐药基因。blaOXA-23酶是碳青霉烯类耐药的关键决定因素，blaOXA-23检出率接近98.7%（242/245）。

综上所述，本研究对从全国各ICU收集的245株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌CRAB

分离株进行了基于基因组的全国性监测。近70%（55/77）的ICU受到耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌CRAB菌株的感染，超过一半的测试菌株表现出相互之间的遗传关系。OXA碳青霉烯酶编码基因如blaOXA-23和blaOXA-66是CRAB株碳青霉烯类耐药的主要决定因素；CRAB分离株对黏菌素和替加环素的耐药性患病率较低，对这两种抗生素的耐药性主要由染色体基因的突变或插入失活介导，这种耐药机制不易传播。未防止耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌CRAB菌株在ICU中继续传播和暴发，亟需开发靶向blaOXA-23抑制剂，并对临床CRAB菌株的传播和流行病学特征进一步监测。

（首都医科大学附属北京妇产医院 瞿青 高阳 编译）

慢性阻塞性肺病患者铜绿假单胞菌反复感染与其基因遗传适应性相关

【据《Clinical Microbiology and Infection》2022年2月报道】
题：铜绿假单胞菌在慢性阻塞性肺病患者中的持久性和遗传适应性（丹麦哥本哈根大学医院 作者 Eklof J. 等）

铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*, PA）是一种革兰阴性杆菌，也是临床最常见的非发酵菌，在自然界广泛分布，可作为正常菌群在人体皮肤表面分离到，还可污染医疗器械甚至消毒液，从而导致医源性感染，是医院获得性感染重要的条件致病菌，具有易定植、易变异和多耐药的特点。近些年来，由于多重耐药PA（MDR-PA）的出现，下呼吸道感染（包括肺炎、支气管扩张症合并感染及慢阻肺急性加

重）的病死率居高不下，治疗起来颇为棘手。在绝大多数慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的气道里，初次检出铜绿假单胞菌后，很长时间内都会反复检出该病菌。本研究旨在评估COPD患者气道里长期反复出现的铜绿假单胞菌是不同谱系的间歇性携带还是同一谱系的持续性携带及在携带过程中谱系是否出现了基因适应。

丹麦哥本哈根大学医院的研究者对入组的4家医院23例患者进行了一年的随访，收集不同时间段共83份铜绿假单胞菌培养阳性的痰液样本（83份样本中的6份无法进一步分析，其余的77份样本里共分离出153株铜绿假单胞菌分离

株）。随后对PA分离株进行测序及比较。

测序结果显示，除了11号患者的一系列样本里检测到两个不同的谱系，其余每位患者的所有样本均是各自保持一个独特的谱系。在16例完成了365天的随访并在随访期间均获得了铜绿假单胞菌阳性样本的患者中，有7例（44%）患者直到随访最后1天（第365天）都携带着同一谱系的PA，有8例（50%）患者持续携带到第90天，有1例（6%）患者持续携带到第60天。接下来评估同一谱系随着时间而变异的情况。在153株分离株的基因组组装基础上构建了它们的谱系进化树，进化树分析结果显示，5712个基因中的

305个累积了至少一个谱系突变。其中的168个抗性基因中有29个发生突变，而其他的5544个基因中仅有276个发生突变（双侧Fisher精确检验 $P < 0.0001$ ）。20个突变基因被认为与使用抗单胞菌抗生素治疗的实验组出现的耐药性有关。140个致病适应性基因中有40个发生突变，而其他的5572个基因中仅有265个发生突变（双侧Fisher精确检验 $P < 0.0001$ ）。累积了最多突变的谱系是DK43（103个）和DK196（79个），这两个谱系均被报道过引起囊性纤维化和慢性阻塞性肺疾病中的超突变。最后筛选了Resfinder数据库中抗生素耐药基因的基因组（ARGs），研究发现谱系

携带4~6个抗生素抗性基因（ARGs），同一谱系的分离株携带着同样的ARGs。

综上所述，慢性阻塞性肺病患者在呼吸道中初次检测到铜绿假单胞菌后，在很长的时间内可以反复检出感染。几乎所有患者的反复检出都是由于同一克隆谱系的持久性引起的。这种持久性被认为与铜绿假单胞菌感染很重要的表型相关的遗传适应有关。这些发现包括可能带来临床益处的试验数据，可以用于研究改进铜绿假单胞菌感染的治疗，从而找到能够针对COPD这一类易感人群根除铜绿假单胞菌感染的抗生素。

（首都医科大学附属北京妇产医院 周黛 高阳 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 李天生 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
本期执行主编：高阳

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
（按姓氏笔画排序）
编辑部主任：王贺
广告部主任：张琪
办公室主任：杨洋
宣传组组长：王瞳
副主任：郁静 刘亚丽
主任助理：黄晶晶 井然
项目组组长：杨文航
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

COVID-19 相关的真菌感染的流行病学、病理机制及治疗

【据《Nat Microbiol》2022年8月报道】题：COVID-19相关的真菌感染（奥地利格拉茨医科大学内科医学部传染病科作者 Martin Hoenigl 等）

侵袭性真菌感染是大量 COVID-19 住院患者、危重患者的重要并发症，其病原体主要包括：曲霉属、毛霉菌和念珠菌属（特别是耳念珠菌）。根据病原体不同分为：COVID-19 相关的肺曲霉病（CAPA）、COVID-19 相关的毛霉菌病（CAM）和 COVID-19 相关的念珠菌病（CAC）。回顾分析及评估 COVID-19 相关的侵袭性真菌感染在低、中、高收入国家的流行病学、危险因素、宿主易感性及免疫机制，为后续研究及临床指南的制定奠定基础。

不同国家、地区由于经济、卫生、医疗技术等不同，其流行病学特征及危险因素也不同，流行病学特征总结见表 1。危险因素总结见表 2。

一、病理机制

与 COVID-19 相关的 IFI 的

免疫发病机制尚不完全清楚，但涉及病毒感染、真菌和宿主免疫等多种因素（图 1）。

二、治疗

首先，为了控制重症 COVID-19 患者的高炎症反应，治疗会选择免疫调节药物，包括皮质类固醇和细胞因子阻断剂，如托西单抗，但它们也是继发性真菌感染的高危因素。因此，对 COVID-19 的危重患者进行免疫调节治疗应根据疾病阶段谨慎实施，保持平衡的免疫反应。其次，对 COVID-19 相关真菌感染的管理最好也考虑宿主支持治疗。最后，针对不同病原体选择有效抗真菌治疗（见表 3）。

综上所述，有必要采取多重策略减少真菌感染对 COVID-19 的影响。需要提高 COVID-19 相关真菌感染的早期诊断和早期治疗意识。提高生存率。鉴于这些感染不均衡地影响低、中等收入国家，为低、中等收入国家提供必要的资源以有效诊断和治疗真菌感染也

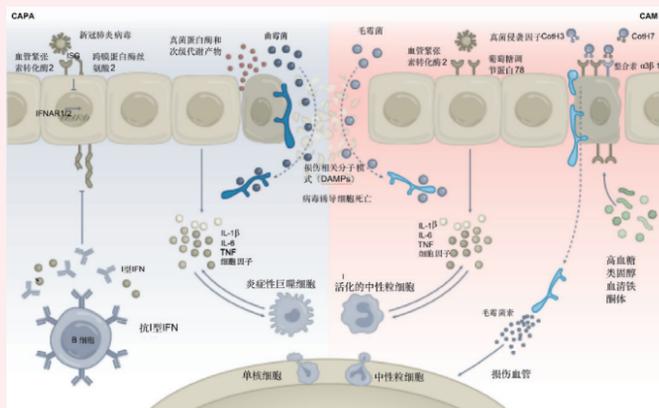


图 1 CAPA 和 CAM 的免疫病理机制

表 1 流行病学特征

分类	CAPA (COVID-19 相关的肺曲霉病)	CAM (COVID-19 相关的毛霉菌病)	CAC (COVID-19 相关的念珠菌病)
主要病原体	烟曲霉（耐唑类烟曲霉）	毛霉菌、根霉菌	白念珠菌、耳念珠菌
常见感染部位	肺部	ROM、ROCM、肺部、胃肠道	血液、腹部
发病率	COVID-19 机械通气患者 CAPA 的发病率约 10%	印度，COVID-19 住院患者 CAM 患病率为 0.27%，ICU 患者中发病率为 1.6% 欧洲，COVID-19 机械通气 CAM 患病率约为 1%~2%	发病率具体不明，与非 COVID-19 的患者相比，COVID-19 患者的念珠菌血症发生率高出 2~10 倍
死亡率	CAPA 的死亡率 > 50%； CAPA 侵入血管并血清 GM 阳性，即使全身抗真菌治疗死亡率也 > 80%	COVID-19 相关的 ROM 死亡率为 ≥ 14%，肺部或播散性毛霉菌病的死亡率 > 80%	COVID-19 相关的耳念珠菌爆发导致的念珠菌血症死亡率 30%~83%
挑战	诊断困难：无特异性检查方法；影像特征被覆盖、重叠；由于 COVID-19 传播的风险，支气管镜检查、尸检很少实施		

表 2 CAPA、CAM、CAC 的危险因素

分类	环境因素	宿主因素
CAPA	ICU 病房的环境暴露（中、低收入国家）； ICU 的负压病房	地塞米松、托珠单抗及它们的联合使用（主要）； 全身皮质类固醇的过量使用；COPD；COVID-19 损伤肺上皮细胞；高龄； 入住 ICU 并施机械通气（高收入国家）等
CAM	农民、空气暴露、ICU 环境暴露（中、低收入国家）	COVID-19 期间的重复鼻咽拭子采集；低氧血症；性别；长期佩戴口罩（高收入国家）；全身皮质类固醇的过量使用；新诊断/未控制的糖尿病；恶性肿瘤、实体器官移植、ICU 并施机械通气（高收入国家）等
CAC	-	入住 ICU、恶性肿瘤（高收入国家）；免疫抑制剂、托珠单抗的使用；AIDS/HIV；中心静脉导管；前期抗真菌药物的使用（耳念珠菌）；广谱抗生素等

表 3 CAPA、CAM 和 CAC 的抗真菌治疗现状与未来

	CAPA	CAM	CAC
一线	伏立康唑、艾沙康唑	手术清创、脂质体两性霉素 B	卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净
二线	脂质体两性霉素 B、泊沙康唑、棘白菌素	艾沙康唑、泊沙康唑	氟康唑、脂质体两性霉素 B、伏立康唑
未来一线	奥佩康唑	Fosmanogepix (APX001)	Ibrexafungerp、Rezafungin (雷沙芬净)
优缺点	方式：吸入性抗真菌 毒副作用及药物相互作用少 主要用于早期治疗或预防性治疗	新的作用机制 口服和静脉注射制剂 与脂质体两性霉素 B 联合有协同作用	口服制剂 (Ibrexafungerp) 雷沙芬净；具有非常长的半衰期可每周静脉注射 1 次 对耐药念珠菌属有活性
未来二线	Fosmanogepix (APX001)、Olorofim	Ibrexafungerp	Ibrexafungerp Fosmanogepix
优缺点	新的作用机制 药物相互作用少 对唑类的 CAPA 有活性 olorofim 为口服制剂	新的作用机制 口服和静脉注射制剂 与脂质体两性霉素 B 联合有协同作用	对耐药菌种有良好的活性，对克柔念珠菌无活性

是关键。最后，我们需要加强预防，限制地塞米松的供应，

以防止过度使用，并加强对糖尿病的规范护理。

（兰州大学第一医院 安淑娟 姚立琼 编译）

cgMLST 用于布鲁菌治病特征及流行病学研究

【据《Journal of Clinical Microbiology》2022年7月报道】题：核心基因组多中心序列分型方案用于布鲁菌的特征和流行病学监测（德国弗里德里希-罗弗勒研究所作者 Abdel-Gil M Y 等）

布鲁菌（Brucella）病是一种高度传染性的细菌性人畜共患病，影响多种动物物种，可造成牲畜的重大经济损失，以及人类的严重疾病和死亡。有效追踪布鲁菌菌株的来源需要有效的分子流行病学方法，包括常规疾病筛查在内的人口研究。核心基因组多位点序列分

型（cgMLST）是一种功能强大的基因分型系统，通常用于描述病原体的传播途径，用于疾病监测和控制。除羊种 Brucella 外，目前还没有建立布氏杆菌种。本研究构建了一种新的 cgMLST 分型方法，该方法覆盖了多种布鲁菌，旨在使新的方案提供来描绘 Brucella 菌株的全球种群结构。

Brucella 基因组的检索和处理：NCBI 中收集 783 个基因组，排除了 57 个高错误率和 92 个低完整度的基因组，余下 633 个基因组；用 FastANI (v1.3) 估计核苷酸的相似程度；

PhyloPhlan (v0.43) 进行基于蛋白质的系统发育；Mash v2.1 (40) 进行物种确认。Brucella cgMLST 的建立：16M 基因组为参考（GenBank NC_003317.1 和 NC_003318.1）；用 SeqSphere1 (v7) 的 cgMLST Target Definer (v1.5) 从参考基因组中移除多拷贝和重叠的基因，得到 2763 个基因。对新方案进行验证：RefSeq 数据库的 612 个质控的基因组进行了基因分型。cgMLST 分析：全基因组测序（WGS）数据经 SeqSphere1 (v7) 分析，生成邻接树（NJ）和最小生成树（MST）。

结果显示本研究构建新的 Brucella cgMLST 分型方案来表征人和动物中所有致病的 Brucella 菌物种，与以前的报告一致，显示了全球 Brucella 系统发育的特点：每个谱系包括一个或一对菌种；每个菌种的基因组明显分离为一个不同的分支。对新方案进行验证的结果显示：经过与已知用 MLST 分为两型的菌株对比发现 cgMLST 分型更深入，新的 cgMLST 可以进行暴发调查，确定感染源。cgMLST 破译布鲁氏菌的种群结构显示新的方案确定了 3 个主要分支：A、B 和 C，足够深入

描绘布鲁氏菌菌株的全球种群结构，可以根据不同地区实验室在一段时间跨度后报告的相关菌株进行追溯分析。

综上所述，本研究为 Brucella 菌株开发了一种新的 cgMLST 方案。新的方案可成为研究 Brucella 病暴发的宝贵工具，特别是对于布氏杆菌病流行的国家。WGS 是一种宝贵的基因组资源，新的方案更好地追踪来自动物和人类宿主的菌株及其基因分型将有助于建立更好的监测系统，方便监控。

（首都医科大学附属北京同仁医院 康敏 鲁辛辛 编译）

牙周炎唾液微生物影响肠道微生态

【据《Int J Oral Sci》2022年6月报道】题：牙周炎可能通过唾液微生物群诱导肠道菌群失调（南京大学医学院附属口腔医院作者 Yan FH 等）

牙周炎是一种在全球流行率很高的非传染性疾病，还与一些全身疾病的发生发展有关。致病性口腔微生物的吞咽可能会破坏肠道微生物群的平衡。然而，牙周炎唾液微生物群是否会破坏肠道微生物群的平衡并干扰肠道的免疫反应目前尚不清楚。

来自南京大学医学院附属口腔医院的 Yan FH 等研究者，收集了牙周健康受试者（PH组， $n=16$ ）和严重牙周炎患者（SP组， $n=21$ ）的粪便和唾液样本，并通过16S rRNA测序分析粪便和唾液微生物群的差异。然后，将剩余的唾液微生物移植到C57BL/6J小鼠体内（C-PH组和C-SP组），再进行组织学分析，16S rRNA测序粪便和盲肠微生物组成及多样性，羧基荧光素二乙酸琥珀酰亚胺酯（CFSE）染色唾液微生物群检测肠道内容的平均荧光强度。

结果显示，PH组和SP组之间的粪便和唾液微生物群均存在显著差异

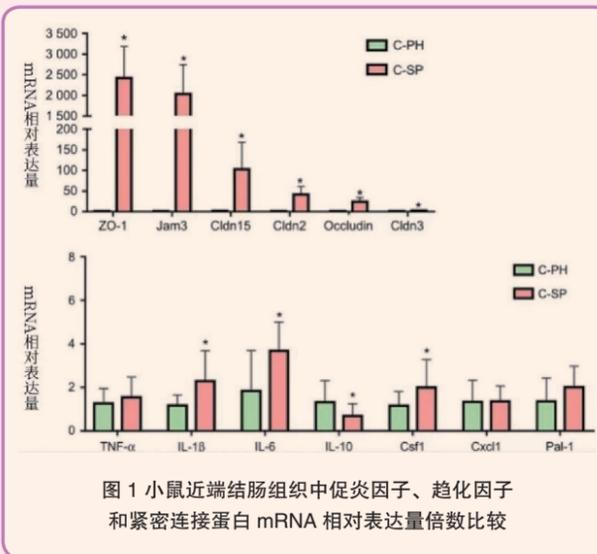


图1 小鼠近端结肠组织中促炎因子、趋化因子和紧密连接蛋白 mRNA 相对表达量倍数比较

($P=0.004$)，在SP组的粪便样本中观察到有更多唾液源性微生物。C-PH组和C-SP组的肠道微生物群组成存在显著差异($P=0.009$)，紫单胞菌科(Porphyromonadaceae)和梭杆菌属(Fusobacterium spp.)在C-SP组中显著富集。免疫荧光染色显示，在结肠中C-SP组隐窝深度和ZO-1表达比C-PH组显著降低($P < 0.05$)。如图1显示，C-SP组中Jam3和ZO-1等mRNA相对表达量显著上调($P < 0.05$)；一些促炎细胞因子和趋化因子如IL-1 β 、IL-6，及集落刺激因子(Csf1)的mRNA相对表达量显著升高($P < 0.05$)；而抗炎细胞因子如IL-10显著降低($P < 0.05$)。证明了牙周炎通过唾液微生物群诱导肠道微生物群失调和肠道轻度炎症。CFSE染色结果提示，PH组和SP组的唾液微生物可以在肠道中持续存在至少24小时。

综上所述，牙周炎可能通过吞咽唾液微生物引起肠道微生物群失调，而唾液中的微生物菌群在肠道中的定植可能是导致细菌微生态异常改变的重要原因。下一步的研究应该关注涉及哪些细菌及它们如何影响这一过程。

(苏北人民医院 任传利 杨明瑜 编译)

IL-6 和 IL-10 可作为鉴别淋巴瘤患者感染革兰阴性和革兰阳性细菌的指标

【据《Front Immunol》2022年4月报道】题：IL-6和IL-10与革兰阴性(G^-)和革兰阳性(G^+)细菌感染的淋巴瘤患者的关系（广东药科大学附属第一医院血液科作者 Zhu Q 等）

淋巴瘤是一种起源于淋巴结和（或）结外淋巴组织的恶性肿瘤。接受化疗的淋巴瘤患者通常会会出现骨髓抑制，导致患者免疫力低下，易发感染。目前，鉴定病原菌的方法，如血培养、痰培养和尿培养等相对耗时，不利于感染的早期诊断和治疗。PCT和CRP水平则无法区分 G^+ 和 G^- 。辅助性T细胞(Th细胞)在抗原刺激下分化为Th1和Th2，Th1/Th2分泌细胞因子如IL-4、IL-6、IL-10和IFN- γ 等，参与机体免疫反应。本研究旨在检测淋巴瘤成人患者感染骨髓抑制期Th细胞因子，尤其是IL-6和IL-10水平，快速鉴别细菌类型，选择合适抗生素，并通过IL-6和IL-10的动态变化监测疗效。

来自广东药科大学附属第一医院血液科的Zhu Q等研究者收集了52例(G^- 组)及49例(G^+ 组)的化疗后淋巴瘤患者，51例未感染的化疗后淋巴瘤患者（非感染组）和20例健康成人（健康对照组）。对化疗后处于骨髓抑制期首次发热的淋巴瘤患者进行病原菌标本采集和培养（包括血培养、痰培养和尿培养），定量检测各组外周静脉血的IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和INF- γ 的浓度水平，并分别于治疗第1天、第4天、第8天检测 G^- 组和 G^+ 组的IL-6、IL-10和PCT水平，进行统计

学分析。

结果表明，IL-10可以区分 G^- 组和 G^+ 组(ROC曲线中AUC=0.904， $P=0.000$)，临界值为24.25 pg/ml，灵敏度和特异性分别为87.8%和84.6%；IL-6可区分感染组和非感染组(ROC曲线中AUC=0.990， $P=0.000$)，临界值为53.20 pg/ml，灵敏度和特异性分别为96.0%和94.1%。研究者通过进一步结合IL-6和IL-10，定义了 G^- 细菌感染细胞因子谱(G^- BICP)，即IL-6增加10倍，IL-10增加5倍(IL-6 > 53.2 pg/ml，IL-10 > 24.25 pg/ml)；以及 G^+ 细菌感染细胞因子谱(G^+ BICP)，即IL-6增加10倍和IL-10增加不超过5倍(IL-6 > 53.2 pg/ml和IL-10 \leq 24.25 pg/ml)。G⁻BICP鉴别G⁻/G⁺感染的特异性为83.7%，灵敏度为80.8%，AUC值为0.822；G⁺BICP鉴别G⁻/G⁺感染的特异度为80.8%，灵敏度为83.7%，AUC为0.822。因此，IL-6和IL-10水平可以大致判断G⁻/G⁺细菌感染的情况，但两者均不能鉴别特定的菌种类型。此外，在 G^- 组治疗后第1、4、8天，IL-6、IL-10和PCT明显下降($P < 0.05$)，在 G^+ 组治疗第1、4、8天，IL-6和PCT明显降低($P < 0.05$)。与PCT一样，可以根据IL-6和IL-10的浓度变化来评估治疗效果。

综上所述，IL-6和IL-10可以初步鉴别淋巴瘤患者中G⁻/G⁺感染，有利于早期、及时、有针对性地选择抗生素治疗，并根据监测化疗后的浓度水平变化来评估疗效。

(福建省立医院 陈良远 编译)

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌染色体MEC扩增与对头孢吡普耐药关系的研究

【据《Clin Microbiol Infect》2022年8月报道】题：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)临床分离株中染色体MEC扩增对头孢吡普耐药的机制研究（浙江大学医学院附属邵逸夫医院作者 Zhu FT 等）

近年来在全球范围内，MRSA造成感染的发病率越来越高。有研究表明，几乎所有MRSA菌株均获得了外源性葡萄球菌盒式染色体mec(SCCmec)元件。而第五代头孢菌素类药物头孢吡普(BPR)对 β -内酰胺具有低亲和力的青霉素结合蛋白(PBP2a)的亲和力更高，被认为是治疗MRSA感染的更有效选择。由于近年来MRSA主要的流行谱系逐渐发生变化，因此，在正式投入临床使用之前，开展MRSA对BPR的易感性检测及耐药机制研究具有重要意义。

来自浙江大学医学院附属邵逸夫医院的Zhu FT等研究者收集了来自中国18个省市的共472株MRSA菌株(其中CC5分离株96株，CC59分离株154株，CC239分离株117株)，采用琼脂稀释法进行BPR的最低抑菌浓度(MIC)测定。结果显示，在472株MRSA菌株中，对BPR的敏感率达99.8%(471/472)。虽仅有1株(N09HSA23)对BPR耐药，但有184(39%)株，MIC值达到了2mg/L。此外，CC59分离株在3种菌株中MIC最低，SCCmec V型MRSA菌株对BPR最敏感。

为了确定SCCmec在暴露于BPR等 β -内酰胺类药物后是否发生扩增，

该研究随机选择了3个分离株(MRSA5、MRSA59和MRSA239)，将它们暴露于BPR浓度翻倍增加的TSB中，持续孵育诱导。在这些分离株中，只有MRSA5和MRSA239产生了稳定的BPR耐药株。在通过测序与参考基因比对后，显示在BPR耐药的MRSA239菌株中，与SCCmec区域(约30 kb)相对应的读长增加了大约2倍，而在BPR耐药的MRSA5菌株中未观察到双拷贝的现象。可以得知，BPR暴露可诱导SCCmec扩增，但这种扩增可能是应变依赖性的。

进一步测序分析发现，这些代表性的MRSA分离株在暴露于BPR环境后还存在其他基因的突变。在ST5 MRSA菌株诱导中，MRSA5-4菌株最初检测到S643N突变(已知与BPR耐药相关)。ST239 MRSA菌株中则发现MRSA239-3菌株中编码(p)ppGpp合成酶II的relA基因发生了突变；MRSA239-6菌株发现了rpoA、relA基因突变。这些均提示了MRSA对BPR耐药的发生与多种基因的机制有关。

综上所述，虽然第五代头孢菌素BPR对中国MRSA菌株显示出良好的抗菌活性，但MIC值接近BPR耐药折点，且存在着对BPR耐药的ST239 MRSA菌株。根据体外诱导试验，ST239和ST5 MRSA更容易诱导为对BPR耐药。MRSA的BPR耐药机制涉及多种基因和通路，SCCmec串联扩增及包括mecA基因在内的重要基因突变可能参与了MRSA对BPR的耐药进化。

(云南省第一人民医院 严程 郑瑞 编译)

1 株引起血流感染的产 NDM-5 酶 ST4523 型肺炎克雷伯菌

【据《Microbiol Spectr》2022年8月报道】题：中国一例新型的产 NDM-5 酶的 ST4523 型肺炎克雷伯菌引起血流感染（中国医学科学院北京协和医院，作者 Jia PY 等）

肺炎克雷伯菌 (*kpn*) 感染可导致脑膜炎、呼吸道感染、尿路感染和血流感染，通过质粒和转座子获得耐药性，特别是超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 和碳青霉烯酶。*kpn* 对大多数临床抗菌药物，如头孢菌素、碳青霉素、氨基糖苷和喹诺酮类药物均产生耐药。耐药性的决定因素限制了抗生素的治疗选择，并增高了免疫功能低下患者的发病率和死亡率。碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌 (*CRKP*) 中最常见的耐药机制是产碳青霉烯酶，其中 KPC 酶最为常见，其次是 NDM 酶。碳青霉烯酶基因经常被在质粒之间移动的小转座元件包围，增加了多重耐药菌感染的发病率。中国血流感染中的 *CRKP*，以 ST11 型为主，具有较高的临床分离率。

该研究自 1 例 79 岁的女性患者血流和下呼吸道标本中均分离到了肺炎克雷伯菌 18SHX180 (图 1)，药敏分析发现该菌株是多重耐药菌，对多类主要抗菌药物均不敏感，包括头孢他啶-阿维巴坦、亚胺培南、多黏菌素等，但仍对阿米卡星敏感。多位点序列分型 (MLST) 分析发现，18SHX1180 为新序列类型 ST4523 和血清型 K111。系统发育分析表明，ST4523 可能由 ST2856 进化而来，而 ST2856 是 ST11 的单位点变异型。基因组测序显示 18SHX180 株中有两个抗性质粒，即 pSHX180-NDM5 和 pSHX180-1，预测的开放阅读框分别为 64 和 79。同时，18SHX180 中也发现了 13 类耐药基因，单一抗性基因 *bla*_{NDM-5} 位于 pSHXNDM5，而 pSHX180-1 中有 11 类耐药基因。

pSHX180-NDM5 属于 IncX3 组，仅含有抗性基因 *bla*_{NDM-5}，全质粒 BLAST 比较分析显示 pSHX180-NDM5 与 3 种 *bla*_{NDM-5} 载体质粒具有 86% 的覆盖率和 100% 的同源性：肺炎克雷伯菌质粒 (pGDQ8D112M-NDM)、大肠埃希菌 (pL65-9) 和奇异变形杆菌 (pNDM-5)。此外 *bla*_{NDM-5} 基因位于 Tn3 附属模块中，由 2 个 Tn3 家族转座酶元件组成，包含 *IS3000*、*ISAbal25*、*IS5*、*bla*_{NDM-5}、*bleMBL*、*trpF*、*nagA*、*IS26*、*umuD* 和 *ISKox3* 等基因。通过 oriTinder 和 BLAST 鉴定 pSHX180-NDM5 接合转移元件，发现转移起始区 (oriT)、基因巧合位点 (*nic*)、松弛酶、IV 型分泌系统 (T4SS) 和 IV 型偶联蛋白 (T4CP)。*virB1-11* (不包括 *virB3* 和 *virB7*) 和 *virD4* 基因是编码 T4SS 的关键蛋白，*virD4* 也作为 T4CP 发挥作用。

pSHX180-1 属于 IncR 组，序列分析显示 3 个 IncR 质粒的 99% 同一性和 70% ~ 79% 的覆盖率；2 个大肠埃希菌质粒 (p8C57-NDM 和 pCTXM-2271) 和 1 个霍氏肠埃希菌质粒 (pM206-NDM1)。pSHX180-1 可能的融合来源为：p8C57-NDM 提供主干区，pM206-NDM1 提供 MDR 辅助区。然而，尽管

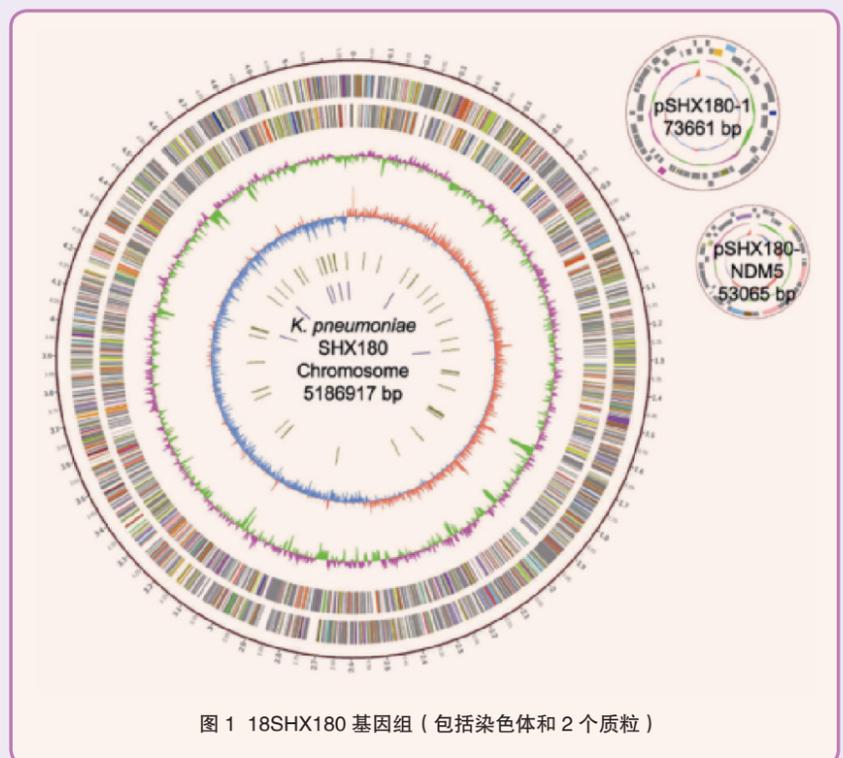


图 1 18SHX180 基因组 (包括染色体和 2 个质粒)

pSHX180-1 中没有 *bla*_{NDM} 基因，但由于 pSHX18-NDM5 的存在，18SHX180 仍具有碳青霉烯类抗生素抗性。质粒 pSHX180-NDM5 与 pGDQ8D112M-NDM 相似，但增加了 *frmRAB* 操纵子，可使细菌感知并解决甲醛中毒的问题，从而逃避治疗。此外，18SHX180 染色体携带 4 个毒力相关基因，包括编码需氧菌素合成和转运蛋白 (*iutA*)、*imbriae* 簇 (*mrkABCFHI*)、铁摄取系统 (*kfuABC*) 和 *Wzi* 家族中的外膜组装蛋白 (*Wzi*)。蜡螟存活试验和小鼠腹腔感染模型中，18SHX180 均显示中等毒力。

综上所述，该研究发现一种与 ST11 密切相关的新型 ST4523 *CRKP*。该菌株具有多重耐药性和中等毒力，可限制临床治疗策略，并恶化患者症状、降低生存率。同时，质粒介导的多重耐药基因的传播在全球范围内也是一个重大卫生问题，多重耐药菌株的传播仍是公共卫生的巨大挑战。

(广东省人民医院周静芳 顾兵 编译)

头孢他啶-阿维巴坦联合治疗携带高毒力质粒的产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌

【据《Comput Struct Biotechnol J》2022年7月报道】题：头孢他啶-阿维巴坦联合治疗携带高毒力质粒的产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌 (美国伊利诺伊大学药学院药学实践系，哈肯萨克子午线医学院作者 Bulman ZP 等)

耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (*CRKP*) 和高毒力肺炎克雷伯菌结合是一个新的紧迫威胁，可对常见的抗生素产生耐药性，并在健康宿主中引起威胁生命的感染。本研究旨在评价临床相关抗生素方案对具有高毒力质粒的 *CRKP* 的活性，并利用转录组学鉴定与抗生素耐药相关的途径。

本研究选用两株具有代表性的高毒力 *CRKP*，分别来自东亚 (CDI694，含 *bla*_{kpc}，携带高毒力质粒 pCDI694-216.6) 和中东 (CDI231，含 *bla*_{NDM} 和 *bla*_{OXA-48}，携带高毒力质粒 pCDI231-63.6、pCDI231-348.3) 进行全基因组测序。

通过时间消亡试验、药代动力学/药效学实验，发现单用头孢他啶/阿维巴坦 (CAZ/AVI) 对 CDI694 的杀菌作用在 50% 和 100% 游离药物浓度 (FC_{max}) 分别最高导致 3.2 和 3.7 log₁₀ (CFU/ml) 的菌量减少。然而继续培养至 24 小时，所有单一疗法的活菌计数均接近对照组。此外，CAZ/AVI 对 CDI694 未发现协同作用，而 CAZ/AVI+ATM 的组合对 CDI231 有协同作用。对于 CDI231，CAZ/AVI+ATM+PMB 三联疗法使细菌量减少 4.4 和 4.5 log₁₀ (CFU/ml)。

单室模型中，10% 和 100% CAZ/AVI 对 CDI694 的 6 小时初始杀伤量分别为 2.6 和 3.0 log₁₀ (CFU/ml)。然而，10% 方案的初始杀灭效果不佳，48 小时再生长；100% 方案的 6 ~ 48 小时基本不变，CAZ/AVI 对 CDI231 的初始杀伤作用为 2 ~ 3 log₁₀ (CFU/ml) 的方案可持续 26 小时。10% 方案菌量在 48 小

时内恢复，而 100% 方案菌量最终减少 1.74 log₁₀ (CFU/ml)。与 CDI694 相似，CDI231 被处理 48 小时后最小抑菌浓度 (MIC) 不增加。虽然抗生素浓度超过 MIC，但药物方案未能根除任何一个高毒力 *CRKP*。

为了研究 *CRKP* 在抗生素存在下仍通过耐药性发展以外的机制维持生长，采用 RNA-seq 评估 CDI231 对 CAZ/AVI 和 ATM 的转录组变化。共发现 513 差异表达基因 (DEGs)，GO 分析发现受抗生素影响最明显的基因与：能量/呼吸的产生，碳水化合物转运，应激反应，解毒/抗氧化，苏氨酸/辅因子分解代谢，细胞代谢相关。此外，鉴定出 5 个可能与高毒力相关的 DEGs。其中 *peg-589*、*rmpA* 和 *galF* 下调，而 *iucB* 和 *iucD* 上调。4 个基因与 β -内酰胺类药物耐药相关，其中 *ompW* 的 log₂ 倍数 < -6.0。

中国目前最常见的高毒力 *CRKP* 是产 KPC-2 酶的 K64-ST11 菌株，患病率

越来越高，但其治疗有效的数据少。本研究表明 CAZ/AVI 和 CAZ/AVI+ATM 对 CDI694 和 CDI231 有抗菌活性，但不能彻底清除分离株。转录组分析发现，能量/呼吸产生、碳水化合物转运和应激反应等多个通路中的基因受到干扰，提示它们可能有助于高毒力 *CRKP* 的抗生素耐药。

综上所述，以 CAZ/AVI 为基础的方案对高毒力 *CRKP* 有抗菌活性，但在 48 小时内仍不能根除。尽管 β -内酰胺类药物浓度远远高于 MIC，但细胞呼吸、碳水化合物转运和应激反应等多种途径的干扰可能使高毒力 *CRKP* 得以存活。此外，高毒力 *CRKP* 的基因表达一般不受药物暴露的强烈影响，但 *ompW* 基因明显下调，提示可通过优化抗生素组合来抑制抗菌药物耐药，目前仍需更多的研究来阐明能广泛杀死高毒力 *CRKP* 的抗生素方案。

(广东省人民医院张妮 顾兵 编译)

产 ESBL 肠杆菌导致的 HABP/VABP 治疗： 头孢洛扎 / 他唑巴坦 vs 美罗培南

【据《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》2022年8月报道】题：头孢洛扎 / 他唑巴坦治疗产 ESBL 肠杆菌引起的医院获得性呼吸机相关细菌性肺炎：一项 ASPECT-NP 临床试验的亚组分析（澳大利亚昆士兰大学临床研究中心作者 David L. Paterson 等）

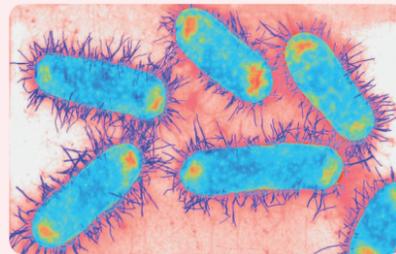
本研究是评估头孢洛扎 / 他唑巴坦治疗医院获得性呼吸机相关细菌性肺炎及产 ESBL 和（或）产 AmpC 酶肠杆菌的功效的回顾性分析。

碳青霉烯类抗菌药物是治疗由产广谱 β -内酰胺酶（ESBL）革兰阴性菌引起的严重感染的主要药物，但由于该类抗菌药物的广泛使用，全球碳青霉烯耐药率的持续增加。因此，迫切需要能对产 ESBL 病原菌引起的医院获得性或呼吸机相关细菌性肺炎（HABP/VABP）起对抗作用的新型抗

菌疗法。

MERINO 研究指出由 ESBL 病原菌引起的感染（包括 HABP/VABP）应优先使用碳青霉烯类药物，如美罗培南，而不是 β -内酰胺 / β -内酰胺酶组合。其中一种 β -内酰胺 / β -内酰胺酶组合是头孢洛扎 / 他唑巴坦，据 ASPECT-NP 试验证明，其疗效不次于美罗培南。本次回顾性研究是为了评估头孢洛扎 / 他唑巴坦对产 ESBL 病原菌引起的 HABP/VABP 的临床疗效。

研究标准：患者纳入研究治疗前 ≤ 24 小时接受过插管、机械通气，诊断为 VABP 或通气 HABP（vHABP）；病原菌来源于下呼吸道非革兰阳性菌，且 15 天内呼吸道或血液检出的革兰阴性病原菌均为敏感株；研究治疗前 3 天内未以任何形式使用革兰阴性抗菌剂治



疗 vHABP/VABP（治疗失败除外）。

研究发现：①共 61 株（头孢洛扎 / 他唑巴坦 $n=30$ ，美罗培南 $n=31$ ）由参与研究治疗者下呼吸道分离且 ESBL 阳性和（或）产 AmpC 酶的肠杆菌。② ESBL 阳性和（或）产 AmpC 肠杆菌（头孢洛扎 / 他唑巴坦 $n=31$ ，美罗培南 $n=35$ ）总体为肺炎克雷伯菌（50.0%）、大肠埃希菌（22.7%）和奇异变形杆菌（7.6%）。ESBLs 主要为 CTX-M-15（75.8%）、其他 CTX-M（19.7%）和 SHV

（4.5%）；10.6% 的产 AmpC 酶。（3）头孢洛扎 / 他唑巴坦组 28 天死亡率为 6.7%（2/30），美罗培南组为 32.3%（10/31）（差异 25.6%，95%CI 5.54 ~ 43.84）。在治愈试验中，头孢洛扎 / 他唑巴坦治愈率为 73.3%（22/30），美罗培南治愈率为 61.3%（19/31）（差异 12.0%，95%CI -11.21 ~ +33.51）。在治愈试验中，头孢洛扎 / 他唑巴坦组中的每株分离株微生物反应为 64.5%（20/31），美罗培南组中的每株分离株微生物反应为 74.3%（26/35）（差异 9.8%，95%CI -30.80 ~ +12.00）。

综上所述，头孢洛扎 / 他唑巴坦对于该药敏感的 ESBL 阳性和（或）产生 AmpC 的肠杆菌的 HABP/VABP 是一项不错临床治疗选择。

（广州医科大学附属第一医院
何南豪 卓越 编辑）

前瞻：解析欧洲 ICU 的铜绿假单胞菌药敏谱和基因组学

【据《Journal of Antimicrobial Chemotherapy》2022年6月报道】题：通过 ASPIRE-ICU 试验，解析欧洲 ICU 分离的铜绿假单胞菌的药敏谱和耐药基因组学（西班牙巴利阿里群岛卫生研究所作者 Gabriel Torrens 等）

本研究是一项通过研究测定来自欧洲 ICU 的铜绿假单胞菌分离株的药敏情况，对自发突变率和高频突变的遗传基础进行评估的前瞻性研究。

由于多重耐药（MDR），特别是 XDR 铜绿假单胞菌的增加导致医院感染发病率和死亡率日益增高，这些高风险克隆株在全球的多家医院传播增加人们的担忧。一方面，新型 β -内酰胺 /

β -内酰胺酶抑制剂组合（如头孢洛扎 / 他唑巴坦）缓解了新药的迫切需求；另一方面，经典的分子流行病学调查、表型靶向耐药机制研究和全基因组测序（WGS）提供了 MDR/XDR 铜绿假单胞菌相关信息。

研究发现：①共 402 株分离株，对大部分的 β -内酰胺类药物的耐药率超过 20%，对新型抗假单胞菌的耐药率超过 20%，仅黏菌素为 1.2%，其次是阿米卡星 12.9%。MDR、XDR 和 PDR 分别占 32.9%、24.9% 和 0.7%。另一方面，13.2% 属于难治性耐药（DTR）。② 48.6% 的产 ESBL 的分离株为 PER-1 ESBL，产 ESBLs 的菌株的酶型有

21.4% 是 VIM-1/2、17.8% 为 GES-5 和 15.5% 为 NDM-1。③ 共 105 株呼吸道分离株进行了 WGS 检测。MLST 分析显示 47 种不同的 ST 型，其中 ST235 是最常见的高危克隆，在突变抗性体方面，最常见的突变靶点包括 *gyrA* 的 QRDR 区（52.4%）或 *parC*（41.9%）、碳青霉烯孔蛋白 *OprD*（49.5%）、*MexXY* 外排泵负调控子 *MexZ*（44.8%）、*MexAB-OprM* *NalD* 负调控子（27.6%）和 *ParRS* 双组分体系的 *ParS*（21.9%）。④ 对表型 - 基因型相关性较高的 102 株进行分析，基因型得分低于 0.5，该分离株对头孢他啶、头孢洛扎 / 他唑巴坦、环丙沙星和妥布霉素预测 100% 为敏

感，对美罗培南预测 90.9% 为敏感。相反，基因型得分 ≥ 1 ，该分离株对美罗培南预测 93.9% 为耐药、对妥布霉素和头孢洛扎 / 他唑巴坦预测 100% 为耐药。

综上所述，通过使用基因型耐药评分，很好地预测 5 种抗假单胞菌的敏感性（90.9% ~ 100%）和耐药性（93.9% ~ 100%）；来自欧洲 ICU 分离的铜绿假单胞菌检测出耐药性较高，其中一些国家中广泛传播产生 ESBL 和（或）碳青霉烯酶的高危 XDR 克隆，需要加强感染防控措施。

（广州医科大学附属第一医院
何南豪 卓越 编译）

基因型与定量表型关联研究结核分枝杆菌复合群的耐药性

【据《Lancet Microbe》2022年9月报道】题：通过基因组和表型抗菌药敏试验研究临床结核分枝杆菌复合群分离株的耐药性：一项多中心观察性研究（德国波斯特研究中心作者 Finci I 等）

结核病仍然是单一-传染源的主要死亡原因，2019 年全球估计有 140 万人死亡，1 000 万人患病。抗结核药物耐药性是一个主要的公共卫生问题。

一直以来，抗菌药物敏感性实验（AST）的表型测定是诊断的金标准，然而对设备与技术人员的要求及漫长的检测时间限制其在临床上的应用。结核分枝杆菌复合群的全基因组测序（WGS）已成为诊断和管理耐药结核病的重要工

具。然而，将耐药性基因型与定量表型抗菌药敏试验（AST）相关联的数据很少。本研究旨在填补临床分离株耐药定量表型与基因型关联数据的空缺。

研究团队自 2014 年 12 月至 2017 年 12 月，从全球 5 个结核病流行区（格鲁吉亚、摩尔多瓦、秘鲁、南非和越南）的成人耐药结核病患者中收集了 900 分离株。测定多达九种抗结核药物的最小抑制浓度（MICs）和 AST 二元表型，并将结果与 WGS 确定的耐药性突变关联。

以世界卫生组织颁布的临界浓度为参考，WGS 对异烟肼耐药性的预测准确率较高 [敏感性 98.8%（95%CI 98.5

~ 99.0），特异性 96.6%（95%CI 95.2 ~ 97.9）]、左氧氟沙星 [敏感性 94.8%（93.3 ~ 97.6）]；特异性 97.1%（96.7 ~ 97.6）]、卡那霉素 [敏感性 96.1%（95.4 ~ 96.8）]；特异性 95.0%（94.4 ~ 95.7）]、阿米卡星 [敏感性 97.2%（96.4 ~ 98.1），特异性 98.6%（98.3 ~ 98.9）] 和卷曲霉素敏感性 [93.1%（90.0 ~ 96.3），特异性 98.3%（98.0 ~ 98.7）]。对于利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，耐药性预测的特异性次优 [分别为 64.0%（61.0 ~ 67.1）、83.8%（81.0 ~ 86.5）和 40.1%（37.4 ~ 42.9）]。排除与临界浓度重叠的 MICs 临界突变时，利福平的特异性提高到 83.9%，而这些突变经常被表型 AST 错误地识别为敏感。此外研究

发现了潜在的新型耐药性突变。

本研究编制了一个将定量表型与基因型关联的数据集，证实了全基因组测序预测结核分枝杆菌耐药性的潜力，同时指出二元表型 AST 结果的弱点。综上所述，耐药性基因型和表型 MIC 值将有助于解决某些药物当前临界浓度的不确定性，并且对于未来耐药性结核病患者个体药物剂量和精准医疗至关重要。此数据集的建立，将支持二元表型 AST 过渡到基于 WGS 的耐药性预测，并将辅助快速、个性化的治疗决策。

（广州医科大学附属第一医院
陈嘉康 卓越 编译）

幽门螺杆菌和肠道微生物群的相互作用可能影响免疫系统稳态和胃癌的发展

【据《Front Cell Infect Microbiol》2022年8月报道】题：幽门螺杆菌和肠道微生物群的相互作用：一种影响免疫系统稳态和胃癌发生发展的新因素（伊朗沙希德贝赫什提医科大学作者 Farzaneh F 等）

肠道微生物群对保持健康状态至关重要，因为它们是消化、免疫系统发展和能量代谢所必需的。肠道微生物组成很大程度上受幽门螺杆菌（Hp）的定植和随后的常规抗菌药方案的影响。Hp 被认为是胃癌发生早期过程中的主要微生物。在这篇综述中，介绍了 Hp 如何影响肠道微生物群的数量，以及更改宿主免疫和触发胃癌的进展。还强调肠道微生物群对免疫治疗方法的影响，为开发创新治疗模式以防止 Hp 诱导的胃癌进展提供一个前景。

由于培养技术是微生物学研究的重点，几十年来 Hp 被认为是唯一在恶劣的胃环境中具有复制能力的微生物。基于非培养方法如宏基因组二代测序等发现人类胃中的微生物比先前假设的更密集和多样化。研究表明，Hp 具有完善的适应机制，可以加速细菌在胃的严重酸性生态位中的生长，并增加长期感染的发生率。Hp 通过三种方式改变肠道微生物群落：首先，通过改变胃酸的水平。其次，提供有利于其他细菌物种定植的基质。第三，通过改变宿主的生活方式和饮食习惯。

约 75% 的胃癌患者是由 Hp 感染引起的。Hp 利用不同的毒力因子如细胞毒素

相关基因 A（CagA）、空泡毒素 A，以及与胃组织癌变有关的黏附因子等定植胃黏膜。有文献证明，表达 CagA 的 Hp 菌株与胃上皮高度炎症密切相关，导致慢性胃炎和胃萎缩。虽然 Hp 在胃中占主导地位，但它们的脂多糖和表面蛋白在胃固有层中释放后，可能会刺激巨噬细胞对促炎症细胞因子的表达，最终增加 Hp 诱发胃癌的风险。

与健康人相比，胃癌患者管腔内胃微生物区系的总体均衡性和多样性将降低。研究表明，放线杆菌、类杆菌等是 Hp 阴性者胃微生物区系中的主要菌种。而 Hp 在宿主胃内定植将导致螺旋体和变形杆菌的丰富。许多致癌代谢产物，如葡萄球菌、大肠埃希菌等产生的 N-亚硝基化合物，可引发炎症和肿瘤血管生成。虽然关于肠道微生物群在胃癌发生中的作用仍未达成共识，但非生物微生物群可能通过增加胃中的炎症过程和诱导免疫反应而增加患胃癌的风险。

目前已有研究为 Hp 感染对肠道微生物组成、微生物失调和癌症进展的影响提供确凿的证据。研究发现萎缩性胃炎、胃黏膜肠化和胃腺癌患者的肠道微生物组成存在显著差异。因此，Hp 相关性胃癌的发生是一个动态的过程。在评估患者免疫状况的有效生物标志物、治疗失败的根源及预测治疗结果的可能性方面，仍有一些瓶颈有待解决。探索这些问题可能有助于揭示新的治疗方向，以降低出现治疗副作用的风险。

（江苏省苏北人民医院 王雅惠 韩崇旭 编译）



炎症和代谢紊乱的生物标志物：微生物区系

【据《Nat Rev Gastroenterol Hepatol》2022年6月报道】题：作为炎症性和代谢紊乱生物标志物的微生物组风险分布（德国慕尼黑工业大学作者 Metwally A 等）

微生物失调与许多人类疾病有关，然而目前对肠道微生物区系对疾病因果关系的了解仍然有限，主要是由于微生物群落结构的异质性、疾病演变的个体差异及对将微生物区系衍生的信号整合到宿主信号通路中的机制的不完全理解。在这篇综述中，提供了与炎症和代谢紊乱相关的微生物组特征的广泛见解，讨论了该领域的突出挑战，并提出了多组学技术的应用，这些技术可能对微生物-宿主相互作用的机制提供更好的理解。由于消化道及其微生物群被认为处于免疫和代谢过程的交叉点，本文重点介绍炎症性肠病（IBD）和 2 型糖尿病（T2DM）作为微生物区系相关疾病的范例。

在过去的 20 年里，来自人类和小鼠的研究证据表明，肠道微生物群在 IBD 和 T2DM 的发病机制中发挥了基础性作用。几项大型队列研究通过描绘肠腔和黏膜微生物群落，调查了 IBD 患者肠道微生物区系的变化。总体而言，活动性 IBD 与某些微生物群过多有关，如肠杆菌科细菌、梭杆菌、肠球菌等；而 IBD 与有益菌群的丧失有关，如普拉梭菌等产丁酸盐的菌群。研究发现在 T2DM 患者中，大肠埃希菌、布鲁菌、厌氧菌等的相对丰度增加，而拟杆菌、双歧杆菌等的丰度降低与新陈代谢健康改善有关。在 IBD 和 T2DM

中，特定的细菌分类群显示出相似的变化，这表明免疫介导和代谢性疾病的共同特征导致微生物区系的相似适应。

肠道微生物生态系统结构和功能的变化与这些疾病患者的疾病活动、复发风险或治疗反应有关。这些疾病的复杂性和多因素发病机制，仍然对微生物组特征在诊断、预测预后和治疗决策中的临床应用提出了重大挑战。因此，确定特定微生物标志物的功能能力可以通过元基因组学和代谢组学方法实现。菌株水平的鸟枪宏基因组测序可用于鉴定这些特征中包含的微生物菌株。明确的活体动物模型的建立和使用有望为微生物组组成对宿主生理和疾病易感性的影响提供基础信息。为解决观察到的微生物组特征的异质性和个体间差异，应该进行密集的微生物组采样和跨群体和种族的疾病建模，以提高预测模型的泛化能力。为了确保微生物组研究结果的重复性和研究间的可比性，必须在对特征良好的患者队列的多中心研究中评估和验证微生物组的特异性和敏感性。

目前的微生物组研究正在超越单纯的微生物群落结构和疾病相关性的描述并朝着理解肠道细菌在复杂慢性疾病发病机制中的致病作用方面取得进展。这些集体努力预计将加强微生物组建模，并推动可用于临床环境的基于微生物区系的风险描述的开发。

（江苏省苏北人民医院 王雅惠 韩崇旭 编译）

舒罗培南在复杂性尿路感染中的应用

【据《Clin Infect Dis》2022年9月报道】题：舒罗培南治疗包括肾盂肾炎在内的复杂性尿路感染一项 III 期随机试验（美国 Iterum Therapeutics 公司作者 Dunne MW 等）

在医院和社区获得性环境中，由产超广谱-β-内酰胺酶（ESBL）的肠杆菌引起的感染率在世界范围内不断增加。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌均为复杂性尿路感染和肾盂肾炎的重要病原菌。欧洲抗菌药耐药性监测网络 2019 年报告指出，约 50% 以上大肠埃希菌对至少一种抗菌药耐药，包括氨基青霉素类、氟喹诺酮类等。超过 30% 的肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素和氟喹诺酮类耐药。舒罗培南是一种广谱硫青霉素 β-内酰胺抗菌药，类似于厄他培南，用于治疗多耐药菌感染，对编码 ESBLs 或 AmpC 型 β-内酰胺酶的肠杆菌属具有活性。本研究比较了舒罗培南和厄他培南治疗复杂性尿路感染患者的疗效和安全性。

本研究为一项多中心、随机、比较、双盲 III 期试验，在 13 个国家的 131 个地点进行。符合条件的患者按 1:1 随机分为两组：接受 5 天舒罗培南静脉注射后口服舒罗培南/丙磺舒；5 天厄他培南静脉注射后口服环丙沙星或阿莫西林-克拉维酸。主要终点是在第 21 天的治愈随访试验（TOC）中的总体综合临床和微生物学反应。次要终点是 TOC

时每位患者的微生物学反应。

研究结果显示，在 1392 例接受治疗的患者中，分别有 444 例和 440 例接受舒罗培南和厄他培南治疗的患者在基线时尿液培养呈阳性，符合进行主要疗效分析的条件。在 26.6% 的患者中鉴定出产 ESBLs 的微生物，在 38.6% 的患者中鉴定出对氟喹诺酮不敏感的病原菌。就主要终点而言，67.8% 的舒罗培南组患者和 73.9% 的厄他培南组患者表现出总体成功（治疗差异 -6.1%，95%CI -12.0~-0.1）。舒罗培南组的微生物学成功率较低，为 71.2%，厄他培南组为 78.0%，这种差异是由于在接受厄他培南治疗后改为口服环丙沙星后无症状菌尿（ASB）发生率较低。在任何其他时间点，没有观察到总体反应的实质性差异。舒罗培南和厄他培南组的不良事件发生率分别为 15.1% 和 16.4%，主要为轻度或中度。

舒罗培南与厄他培南对耐喹诺酮类药物的疗效相当，两种舒罗培南制剂都具有良好的耐受性，口服舒罗培南可能为减量治疗提供一个重要的选择。本研究不能完全解释环丙沙星治疗后 ASB 发生率低的原因，在进一步明确 ASB 的相对重要性之前，应考虑进一步研究确定舒罗培南在该喹诺酮耐药患者群体中的活性。

（江苏省苏北人民医院 李玉武 韩崇旭 编译）

专家呼吁：提高抗微生物药物认识，共同控制微生物耐药！

◎ 主编：徐英春（北京协和医院）

目前，微生物耐药已经成为全球卫生、食品安全和发展的最大威胁之一。新的耐药机制不断出现并趋于复杂，耐药菌在全球蔓延，严重威胁到我们治疗感染性疾病的能力。在部分国家和地区抗生素滥用的情况依旧十分严重，社会公众对抗微生物药物的认识不足，用药习惯亟须改变，解决耐药的问题已经刻不容缓。今天不采取行动，明天将无药可用。疾控、临床、畜牧业、环境、药企和公众应多方面配合，形成一个全链条的管理，齐心协力，应对耐药！

◎ 副主编：卓超（广州医科大学附属第一医院）

抗微生物药物的研发与应用在人类对抗感染的事业中发挥了独一无二的作用，但近年来，耐碳青霉烯的肠杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等引起的感染性疾病愈发频繁，成为严峻的全球公共卫生问题。对于从事相关领域研究的科研人员 and 临床医生，及时关注病原微生物的流行趋势、耐药机制，了解病原微生物的最新用药方案至关重要。《医学参考报微生物与感染专刊》是一家优秀的学术刊物，对临床医生与科研人员都有很高的参考价值。

◎ 副主编：俞云松（浙江大学）

十几年来，我国在抗微生物药物管控和合理应用方面做了大量的工作，感染诊治队伍建设取得了明显进展，抗微生物药物合理应用水平有了明显的提高，不少病原菌的耐药率已经出现逐年下降的趋势，但碳青霉烯类耐药阴性菌感染流行仍十分严重，成为威胁人类生命安全的最重要的“超级细菌”，需要多部门同道的团结协作，在“One health”理念下，共同努力，攻坚克难，实现耐药控制总目标。

◎ 副主编：逢崇杰（天津医科大学总医院）

抗微生物药物不合理使用所导致的微生物耐药已经成为全球性的公共卫生问题。我国对遏制微生物耐药问题高度重视，早在2004年颁布“抗微生物药物临床应用指导原则（草案）”，此后又开展了抗微生物药物临床应用专项整治活动，颁布了“抗微生物药物临床应用管理办法”，重新发布“抗微生物药物临床应用指导原则（2015年版）”，印发遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020年），并通过构建“四网一会”联动新格局，将行政干预与专业技术紧密结合，开展了一系列推动抗微生物药物合理使用的工作，中国抗微生物药物不合理使用情况得到一定改善，微生物耐药趋势有所控制。

人类与微生物长期共生共存，医学进步与微生物耐药的抗争也永远没有终点。遏制微生物耐药不仅仅是某一个部门、某一个行业的任务，需要全社会的持续关注，共同努力！

◎ 副主编：顾兵（广东省人民医院）

国际耐药形势严峻，抗微生物药物不仅局限于医疗卫生体系，农用、兽用等过量应用也是不可忽视的问题。人-环-食三大领域抗微生物药物耐药（AMR）的出现和传播，影响到方方面面，包括政治、经济、健康、科学等领域，提高抗微生物药物认识刻不容缓。遏制耐药，全球在行动、中国在行动、广东在行动，以点带面，从个体到集体，从专家到群众，慎重对待抗微生物药物的使用，齐心协力预防耐药，大家一起来！

◎ 副主编：韩崇旭（江苏省苏北人民医院）

合理用药不仅是节约医疗资源、减少不良反应；更重要的是可减少抗微生物药物不合理使用产生的细菌耐药现象。因此，用药时应注意指征明确，剂量适当，疗程充足，尽量减少广谱抗生素使用；在使用抗生素时应根据病情轻重程度，选择适宜的给药途径，以口服为主，较重者宜肌内注射，严重者可静脉用药。

百姓应牢记抗微生物药非万能药，不随意使用抗微生物药，看病时不主动要求医生开具抗微生物药；必须用药时严格遵照医嘱，不随意停药或超剂量用药。

◎ 副主编：郑波（北京大学临床药理研究所）

目前，抗微生物药物耐药问题已经成为全球问题，尤其是在新型冠状病毒肺炎疫情发生后，美国医院感染耐药菌的数量明显增加。我们国家经过多年的努力，许多细菌耐药率有所下降，但还是处于较高水平。碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌检出率还在逐年增加，而新型抗微生物药物研发面临重重困难。因此，我们需要针对细菌耐药性的产生和传播机制、细菌种类及药敏的快速检测、有效医院感染预防与控制措施的实施、抗微生物药物的合理应用、新型抗微生物药物折点制定以指导临床用药等多方面持续开展多学科的研究，努力遏制细菌耐药的发展。

口服联合噬菌体治疗人类炎症性肠病

【据《Cell》2022年8月报道】题：噬菌体群靶向抑制人类炎症性肠病（IBD）相关肠道菌群治疗肠道炎症（以色列雷霍沃特魏茨曼科学研究所免疫学系作者 Federici S 等）

炎症性肠病，包括溃疡性结肠炎、克罗恩病和不确定性结肠炎，是一种自身炎症性疾病，其特征是不受控制的先天性和适应性免疫反应，导致持续的组织损伤。肠道微生物群通过多种机制导致遗传性炎症性肠病易感患者的异常免疫反应。用广谱抗生素治疗人类炎症性肠病至今仍存在争议，这与不良反应、菌群失调和耐药菌株的出现有关。因此，在不影响周围微生物生态系统的情况

下，持续、有针对性地消除与炎症性肠病相关的病原体仍然是一项艰巨且尚未解决的挑战。本研究旨在探讨长期口服噬菌体作为治疗炎症性肠病的安全性及可行性。

来自以色列雷霍沃特魏茨曼科学研究所免疫学系的 Federici S 等研究者招募了法国、以色列、美国、德国 4 个不同地区的 537 例炎症性肠病患者，通过提取粪便标本中的 DNA 并进行宏基因组测序及分析。采用定量 PCR 定量临床样品中的差异存在的 Kp2 菌株。将含有 Kp2 的菌群移植到小鼠中，通过检测淋巴细胞、炎症因子及组织病理学评估等，测定肠道炎症程度。同时，从环境

和临床（牙齿和粪便）样本中筛选未经基因编辑的天然噬菌体，通过噬菌体组合靶向炎症性肠病。通过测定小鼠模型中的肠道菌落形成单位和噬菌体形成单位及来自 I 期临床试验的人类粪便样本中的噬菌体数量，判断组合噬菌体靶向炎症性肠病的可行性、有效性和安全性。

在 4 个地理上不同的炎症性肠病队列中，研究确定了一个肺炎克雷伯菌菌株进化枝 Kp2，具有独特的抗生素耐药性和移动组特征，与疾病恶化和严重程度密切相关。将临床炎症性肠病相关 Kp2 菌株转移到易患结肠炎、无菌和定植的小鼠中会增强其肠道炎症。经过严格筛选的五噬菌体复合体，通过不同的

机制靶向敏感和耐药的炎症性肠病相关 Kp2 进化枝成员，能够在易患结肠炎的小鼠中有效抑制 Kp2，从而减轻炎症和疾病严重程度。在对人工肠道模型和健康志愿者中 Kp2 靶向噬菌体治疗时，证明了噬菌体在肠道中具备可逆性、安全性和可存活性。

综上所述，本研究确定了与一个炎症性肠病恶化和严重程度密切相关的肺炎克雷伯菌 Kp2 菌株进化枝，并可安全有效地通过口服五噬菌体组合来靶向治疗。通过进一步优化噬菌体组合，可能针对其他进化枝甚至整个肺炎克雷伯菌物种谱，有助于肠道自身炎症的治疗。

（福建省立医院 陈东杰 胡辛兰 编译）

微生物与感染专刊长期合作伙伴

