



中华医学会 第二次全国细菌真菌感染学术会议

2022年7月29-31日 中国·广州

大会论文集

主办单位： 中华医学会
中华医学会细菌感染与耐药防治分会

承办单位： 广东省医学会
广东省医学会细菌感染与耐药防治分会
广州医科大学附属第一医院
国家呼吸医学中心

BISC2022

目 录

一等出色论文 19

细菌真菌感染的流行病学

A Multicenter Investigation of 2773 Cases of Bloodstream Infections Based on China Antimicrobial Resistance Surveillance (CHINET)	20

细菌真菌感染的治疗

De-escalation From Echinocandins To Azole Treatment in Critically Ill Patients with Candidemia	21

细菌真菌耐药监测与耐药机制

High Prevalence of Extended-spectrum Beta-lactamases in Escherichia Coli Strains Collected From Strictly-defined Community-acquired Urinary Tract Infections in Adults in China: A Multicentre Prospective	22

二等出色论文

细菌真菌感染的流行病学

Persistence of An Epidemic Cluster of Rhodotorula Mucilaginosa in Multiple Geographic Regions in China and The Emergence of An Echinocandins-azoles-5-flucytosine Resistant Clone	25

细菌真菌感染的病原诊断技术

Machine Learning Based on Routine Laboratory Indicators Promoting The Discrimination between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection	26

细菌真菌感染的治疗

Pseudomonas Aeruginosa Bloodstream Infection in Patients with Haematological Diseases: Clinical Outcomes and Risk Stratification of Multidrug Resistant Infections	27

头孢他啶-阿维巴坦临床使用的真实世界研究	27

细菌真菌耐药监测与耐药机制

In Vivo Interspecies Transfer of The IS3000-blaNDM-5 Element and Four Copy blaNDM-5 -carrying Plasmid in A Single Patient	28

产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌对依拉环素产生异质性耐药的分子机制	29

其他微生物及其感染

多黏菌素 E 单药及联合舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌的转录组学机制研究	30

三等出色论文

细菌真菌感染的流行病学

Prevalence of Chromosomally Located blaCTX-M-55 Gene in Salmonella Typhimurium ST34 Clonal Strains From Conghua District of Guangzhou, China	32

儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌感染的临床特征及分子流行研究	32

135 例侵袭性感染肺炎链球菌儿童临床特征及耐药性分析	32

Changing Patterns of Epidemiology, Risk Factors and Outcomes of Candida Bloodstream Infection with Increased Candida Tropicalis Bloodstream Infection: A 6-year Retrospective Analysis in Eastern China	33

细菌真菌感染的病原诊断技术

Prediction Model Based on The Combination of Cytokines and Lymphocyte Subsets for Prognosis of SARS-CoV-2 Infection	34

A Modified Disk Diffusion Method for Accurately Testing Tigecycline Susceptibility: A Nation-Wide Multicenter Comparative Study	35

MNGS 在肺部感染患者病原微生物检测中的应用分析	35
细菌真菌耐药监测与耐药机制	
RamA 通过 micF 下调 OmpK35 引起肺炎克雷伯菌对厄他培南的高水平耐药	36
抗菌药物的 PK/PD 研究与临床试验	
万古霉素血药谷浓度的相关因素分析及临床药师干预对治疗效果的影响	37
其他微生物及其感染	
Association between Vaginal Microbiota and Vaginal Microenvironment Factors in Cervical Lesions Progression	37
其他	
西南地区某三甲医院碳青霉烯类抗菌药物临床应用合理性评价分析	38

壁报交流

细菌真菌感染的流行病学

Serotype Distribution, Antimicrobial Susceptibility, Multilocus Sequencing Type and Virulence of Invasive Streptococcus Pneumoniae in China: A Six-year Multi-center Study	40
Molecular Characterization of Penicillin-binding Protein 1a, 2b and 2x of Streptococcus Pneumoniae Causing Invasive Pneumococcal Diseases in China: A Multicenter Study	40
Epidemiology, and Genetic Characterization of Candida Orthopsilosis by Microsatellite Typing in China	41
Pathogen-infected Spectrum and Immunotherapy Among Anti-interferon- γ Autoantibody-positive Patients	41
2021 年广西地区三甲医院儿科病房呼吸道感染患儿常见细菌构成比和耐药性分析	42
Occurrence of NDM-1, VIM-1, and OXA-10 Co-Producing Providencia Rettgeri Clinical Isolate in China	42
Clinical and Molecular Characterization of Viral Infection/Combination of Viral, Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Infection Among Hospitalized Children with Acute Respiratory Tract Infections(ARIs)	43
儿童导管相关血流感染 57 例病原学及耐药性分析	44
2018-2020 年肛肠泌尿外科病房病原菌变迁及耐药性分析	44
碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析	45
碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌感染的危险因素分析及预后评价	45
念珠菌血流感染患者的预后相关危险因素分析	45
院内尿路 CRKP 感染的危险因素分析及预后评价	46
妊娠期糖尿病孕妇尿路感染的临床特征与危险因素分析	46
2013 年至 2019 年肺部真菌病的变化趋势：一项基于 AI 的真实性观察研究	47
Prevalence, Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Non-typhoidal Salmonella in Hospitalized Patients in Conghua District of Guangzhou, China	47
创伤重症患者感染的危险因素及病原菌分布特点研究	48
肺外非结核分枝杆菌病 96 例临床分析	48
不同基础疾病患者肺诺卡菌病的临床特点分析	48
62 例布鲁氏菌患者的临床特征分析	49
非妊娠成人侵袭性 B 族链球菌感染的相关危险因素及耐药分析	49
铜绿假单胞菌血流感染患者耐碳青霉烯危险因素及预后分析	50
血液病患者肺毛霉菌 CT 影像分析	50
良性气道狭窄支架置入术后念珠菌定植的相关性研究	51
A Series Cases of Disseminated Talaromyces Marneffei Infection with STAT3-Hyper-IgE Syndrome and Literature Review	51
152 例金黄色葡萄球菌血流感染的临床特征及预后分析	52
COVID-19 肺炎患者继发侵袭性肺曲霉病的临床特征：一项多中心、回顾性研究	52

Invasive Salmonella Infections Among Children in Shenzhen, China: A 5-year Retrospective Review.....	53
2012-2021 年孕产妇血流感染的临床特征及病原菌分布	53
Comparison of Genetic Features and Evolution of Global and Chinese Strains of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus ST22: A Whole-genome Based Survey	54
Genomic Epidemiology and Characterization of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus From Bloodstream Infections in China.....	54
Comparative Genomic Analysis Provides Insights Into The Evolution and Genetic Diversity of Community-genotype Sequence Type 72 Staphylococcus Aureus Isolates.....	55
甘肃省 74 所医院肺泡灌洗液细菌分布及耐药性分析.....	55
广东艾滋病患者马尔尼菲篮状菌优势株 TM79_GZ8H 全基因组序列的测定.....	56
重庆市某定点医院发热门诊就诊人员流行病学特征分析.....	56
中国南方地区儿童大肠杆菌 mcr-1 粪便携带率及分子流行病学研究	57
2016-2020 年性病门诊淋球菌药物敏感性分析	57
婴儿产 NDM 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性分析.....	58
Active Surveillance, Drug Resistance, and Genotypic Profiling of Staphylococcus Aureus Among School-Age Children in China.....	58
上尿路结石合并真细菌性泌尿系感染患者的临床特征分析.....	59
Analysis of Brucellosis Cases Between 2010-2020 in Guangdong Province, China	59
大环内酯类抗生素耐药与敏感百日咳的临床比较.....	60
泌尿系结石患者结石与尿培养细菌临床特征及药物敏感性比较分析.....	60
四川地区 19097 例血流感染 病原菌分布及耐药分析	61
一例由奥斯陆莫拉菌引起的儿童细菌性脑膜炎病例报道.....	61
Genetic and Phenotypic Characterization of The Novel Sequence Type 4523 From Klebsiella Pneumoniae	62
铜绿假单胞菌表型与支气管扩张症患者肺部 HRCT 严重程度和肺功能的相关性研究	62
肺炎克雷伯菌血流感染临床特征及 CRKP 感染危险因素分析	63
2014-2021 年贵州省某三甲医院 5 种重要临床菌株耐药性变迁.....	63
血培养阳性脓毒血症患者的临床特征及预后分析.....	64
Correlations between Clinical Characteristic and Surgery in Vibrio Vulnificus Infection in Zhuhai: A Retrospective Study.....	64
金黄色葡萄球菌血流感染住院患儿临床特征及危险因素分析.....	65
Molecular Epidemiology Characteristics of 146 Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Guangzhou, China.....	65
Prevalence and Antimicrobial Resistance of Group A Streptococcus Isolates in Scarlet Fever Cases From Pediatric Patients in Shenzhen, China.....	66
Drug Resistant Mechanism and Homology Analysis of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Isolated From Different Sites of One Patient in Intensive Care Units	66
2012-2021 年攀枝花学院附属医院肺炎链球菌感染的临床特征和耐药分析.....	67
血液病患者气单胞菌血流感染的临床特征和危险因素分析.....	68
儿童来源肠道沙门菌对阿奇霉素耐药水平和机制研究.....	68
Clinical Characteristics of Chlamydia Psittaci Pneumonia and Risk Factor Analysis of Severe Patients: A Retrospective Observational Study.....	69
Identification and Characteristics of Carbapenem-resistant Pseudomonas Aeruginosa Isolates From Intensive Care Unit Setting.....	69
Genomic Epidemiology Study of Klebsiella Pneumoniae Causing Bloodstream Infections in China.....	70

儿童侵袭性鲍曼不动杆菌感染的临床特点和耐药模式研究.....	71
西宁地区重症监护病房 CRE 主动筛查与感染的临床研究.....	71
Risk Factors Affecting The Multidrug-resistant <i>Acinetobacter Baumannii</i> Bloodstream Infection in Shenyang, One Capital of Northeast China	72
阴道微生物及 TLR9 在宫颈病变中的作用	72
Emergence of ST463 ExoU-positive Imipenem-non-susceptible <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> in China	73
中国经皮肾镜取石术围手术期抗菌药物应用策略的现况调查.....	73
耐碳青霉烯类革兰阴性菌血流感染患者的临床观察、感染及预后危险因素分析.....	74
Bloodstream Infections in Patients with Rectal Colonization by Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> A Prospective, Cohort Study	75
全球 Y 群脑膜炎奈瑟菌 CC23 克隆群青霉素耐药趋势调查与分析.....	75
Research Progress on The Opportunistic Pathogenic Fungus <i>Yarrowia Lipolytica</i>	76
Genetic and Phenotypic Characterization of The Novel Metallo- B-lactamase NDM-29 From <i>Escherichia Coli</i>	76
Increase of Emm1 Isolates Among Group A <i>Streptococcus</i> Strains Causing Scarlet Fever in Shanghai, China.....	77
2015-2020 年新疆地区耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌流行病学变迁.....	77
The Genomic Epidemiology of Carbapenem-resistant ST15 <i>BlaOXA-232</i> -carrying <i>Klebsiella Pneumoniae</i> : The Evolution of A Global Menace	78
血液病患者 CRE 流行病学特点与耐药基因型特征分析.....	78
介导替加环素耐药的 <i>tmexCD1-toprJ1</i> 外排泵基因簇传播特征研究.....	79
近平滑念珠菌复合体生物膜形成特点的研究.....	79
Correlations between Antimicrobial Susceptibility, Molecular Characteristics and Mortality in MRSA Infection: A Multicenter Study in Southern China	80
支气管扩张精细病原菌谱及其动态演变的研究.....	81
异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌产生的危险因素分析.....	81
广东省血流感染的多重耐药菌鲍曼不动杆菌的分子流行病学及耐药性分析.....	82
Clinical Profiles and Antimicrobial Resistance Patterns of Invasive <i>Salmonella</i> Infections in Children in China	82
The Emergence of Multidrug-Resistant <i>Candida Auris</i> : Using Whole-Genome Sequencing To Describe The Population Structure	83
The Emergence of Multidrug-resistant <i>Candida Pseudohaemulonii</i> : Using Whole Genome Sequencing To Describe Genome Structure	83
细菌真菌感染的病原诊断技术	
痰液抗原检测联合革兰染色在肺炎链球菌肺炎中的应用.....	85
A Label-free Coulter Counter for Rapid Determination of Phenotypic Antibiotic Susceptibility	85
肺泡灌洗液真菌 G 实验对肺部真菌感染的诊断效果研究.....	85
感染性病原菌宏基因组检测标本预处理方法探索.....	86
Rapid Detection of Carbapenem-resistant <i>Klebsiella Pneumoniae</i> Using Machine Learning and MALDI-TOF MS Platform	86
Performance of Subcultivation and Gram Staining on Blood Cultures Flagged Negative by BACTEC FX System	87
Combining Comparative Genomic Analysis with Machine Learning Reveals Some Promising Diagnostic Markers To Identify Five Common Pathogenic Non-tuberculous <i>Mycobacteria</i>	87
The First Case of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis Caused by <i>Chaetomium Globosum</i> Detected by Metagenomic Next-Generation Sequencing	88
Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Culture-negative Endocarditis Caused by <i>Coxiella Burnetii</i> and <i>Bartonella</i> Species.....	88

基于 CT 综合评分系统的非结核分枝杆菌肺病影像学特征及影响因素研究	89
基于机器学习的 mNGS-AST 模型在鲍曼不动杆菌耐药预测中的作用研究	90
SERS 指纹谱联合机器学习用于 CRE 快速鉴定及多粘菌素药物敏感性试验新方法	90
支气管肺泡灌洗液中外泌体 miRNAs 对危重患者合并肺炎的诊断价值	91
PDCA 法在细菌耐药防控管理体系中的应用	91
荧光定量 PCR 联合 GM 试验对临床肺真菌病诊断的价值	91
血培养阳性报警时间联合未成熟粒细胞及 C 反应蛋白鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染	92
L, 3-β-D-葡聚糖诊断侵袭性假丝酵母菌病的价值评估	93
Diagnostic Value and Clinical Application of Metagenomic Next-generation Sequencing for Infections in Critically Ill Patients	93
Diagnostic Performance of Various Methodologies for Group B Streptococcus Screening in Pregnant Woman in China	93
Rapid Identification And Drug Sensitivity Test of DOT-MGA Combined With MALDI-TOF Mass Spectrometry For Urinary Tract Infection Pathogens	94
Xpert MTB/RIF Ultra Assay for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children	95
Evaluation of The SpeedX ResiancePlus MG Assay for The Detection of Mycoplasma Genitalium and Macrolide Resistance	95
Diagnostic Value of Heparin-binding Protein in Infectious Diseases	96
血清 Mp1p 抗原检测对艾滋病患者马尔尼菲蓝状菌病的早期诊断价值	96
用于细菌快速高灵敏检测的液滴微流控芯片	97
Haemophilus Seminalis Subsp. Sputigeni Subsp. Nov., Isolated From Human Sputum	98
Classification of 27 Corynebacterium Kroppenstedtii-like Isolates Associated with Mastitis in China and Descriptions of C. Parakroppenstedtii Sp. Nov. and C. Pseudokroppenstedtii Sp. Nov.	98
Evaluation of The FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis	99
Evaluation of The Diagnostic Efficacy of BinaxNOW Legionella Card Assay for Legionella Pneumophila	100
Diagnostic Efficacy of PCR for Legionella Pneumophila in Environmental Samples	100
宏基因组高通量测序 (mNGS) 技术在细菌和真菌感染诊治中的临床应用价值	101
血清鞘脂在 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌感染的患者中诊断价值的研究	101
Comparison of A New Matrix-assisted Laser Desorption/ionization Time-of-flight Mass Spectrometry Platform, Autof Ms1000, With Bruker Biotyper for Mucoic Bacterial Strains Identification	102
Xpert Carba-R 在检测肠杆菌科细菌碳青霉烯酶基因的应用及进展	102
Evaluation of Multiplex-PCR Molecular Platforms for Etiological Diagnosis of Community-acquired Pneumonia	103
Evaluation of The Anti-Helicobacter Pylori IgG Antibodies for Detection of Helicobacter Pylori Infection in Different Populations	103
Diagnostic Accuracy of Pathogens in Positive Blood Culture Broths by Sepsityper Kit	104
不同培养基的淋球菌培养性能及药物敏感性检测适用性评估	104
应用质谱技术识别败毒梭状芽孢杆菌致血流感染一例	104
基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱对马尔尼菲篮状菌的快速鉴定	105
Diagnostic Accuracy of Simultaneous Amplification and Testing for The Detection of Mycobacterium Tuberculosis	105
培养条件对基质辅助激光解析电离飞行时间质谱鉴定丝状真菌能力的影响	106
The Diagnostic Values of Peptidoglycan, Lipopolysaccharide and (1,3)-Beta-D -Glucan in Patients with Suspected	

Bloodstream Infection: A Single Center, Prospective Study	106
Detection and Characterization of Carbapenemases in Enterobacterales with A New Rapid and Simplified Carbapenemase Detection Method Called RsCDM.....	107
Differences between Ventricular and Lumbar Cerebrospinal Fluid Parameters and The Clinical Significance in Cryptococcal Meningitis.....	107
Metagenomics Assists in The Diagnosis of A Refractory, Culture-negative Pyoderma Gangrenosum-like Ulcer Caused by Helicobacter Cinaedi in A Patient with Primary Agammaglobulinemia	108
A Novel Algorithm for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis Based on Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Its Adjusted Value Among Autoimmune Diseases Patients	108
痰液降钙素原定量检测对于成人社区获得性肺炎应用价值的研究.....	109
不同方法在中枢神经系统感染病原学诊断中的价值.....	109
Combination of HLA-DR on Mycobacterium Tuberculosis-specific Cells and Tuberculosis Antigen/phytohemagglutinin Ratio for Discriminating Active Tuberculosis From Latent Tuberculosis Infection.....	110
Rapid Identification of Streptococcus Pneumoniae Serotypes by CpsB Gene-based Sequotyping Combined with Multiplex PCR.....	110
Activation Phenotype of Mycobacterium Tuberculosis-specific CD4+ T Cells Promoting The Discrimination between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection.....	111
Combination of Mean Spot Sizes of ESAT-6 Spot-forming Cells and Modified Tuberculosis-specific Antigen/phytohemagglutinin Ratio of T-SPOT.TB Assay in Distinguishing between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection.....	111
Lymphocyte Non-specific Function Detection Facilitating The Stratification of Mycobacterium Tuberculosis Infection.....	112
Lymphocyte-related Immunological Indicators for Stratifying Mycobacterium Tuberculosis Infection	113
Combination of Prealbumin and Tuberculosis-specific Antigen/phytohemagglutinin Ratio for Discriminating Active Tuberculosis From Latent Tuberculosis Infection	113
Prealbumin As A Predictor of Prognosis in Patients with Coronavirus Disease 2019.....	114
Combination of Iron Metabolism Indexes and Tuberculosis-specific Antigen/phytohemagglutinin Ratio for Distinguishing Active Tuberculosis From Latent Tuberculosis Infection.....	114
Diagnostic Utility of Pleural Fluid T-SPOT and Interferon-gamma for Tuberculous Pleurisy: A Two-Center Prospective Cohort Study in China.....	115
细菌真菌感染的治疗	
依拉环素和现有临床常用抗菌药物对比治疗成人复杂性腹腔内感染疗效和安全性的贝叶斯网状 Meta 分析	116
新型阳离子抗菌肽对临床多药耐药阴性菌的抗菌作用研究.....	116
A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Using Ceftolozane-Tazobactam for The Treatment of Bacterial Infections: From Clinical Outcomes To Microbiological Response	117
广泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的危险因素与抗菌药物治疗方案 分析	117
血液病患者并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌血流感染的临床特点及预后分析	118
隐球菌性脑膜炎患者精准脑室-腹腔分流手术及预后分析	118
Identification of Potential Pathogenic Mechanism and Therapeutic Agents in Non-typeable Haemophilus Influenzae by Bioinformatics Analysis and Molecular Docking	119
嗜军团菌 IgM 抗体阴性的重症军团菌肺炎一例报告	119
降钙素原在不同病原体所致菌血症中的表达及其诊断临界值探讨	120

TRNA 合成酶抑制剂 GSK656 对脓肿分枝杆菌体外抗菌活性的评价	120
Clinical Experience with Ceftazidime-Avibactam for The Treatment of Bacteremia Due To Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Hematologic Patients	120
Appropriateness of Empirical Antibiotic Therapy in Bacterial Culture-Positive Inpatients: A Retrospective Cohort Study	121
儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染 45 例临床特点分析	122
气单胞菌感染致坏死性筋膜炎和脓毒性休克 1 例	122
儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的药物敏感性多中心研究	123
头孢罗磷酯在中国社区获得性肺炎住院患者中的疗效和安全性: 国际 III 期随机对照试验的子集分析	124
甲氟喹可以恢复多粘菌素耐药产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌的敏感性	124
Emerging Resistance Mechanisms for 4 Types of Common Anti-MRSA Antibiotics in Staphylococcus Aureus: A Comprehensive Review	125
浙江省抗生素耐药背景下新型抗生素的健康与经济价值评估——以头孢他啶阿维巴坦为例	125
Antimicrobial Activities of Sitafloracin and Comparators Against The Clinical Isolates of Less Common Nonfermenting Gram-negative Bacteria	126
血液病患者侵袭性毛霉菌病的临床分析	126
Metagenomics-based Diagnosis and Monitoring Treatment of Disseminated Talaromyces Marneffei Infection: A Case Report	127
Effects of Terlipressin on Renal Perfusion in Septic Shock Patients: A Pilot Study	127
Efficacy and Safety of Piperacillin-Tazobactam Vs Meropenem on The Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis	128
泊沙康唑增加两性霉素 B 脑组织浓度治疗隐球菌脑膜炎的药理学作用及机制研究	128
不同浓度氯化钠对支扩患者铜绿假单胞菌表型及生物膜的影响	129
一例肾移植术后腹泻合并肺部感染的病例分析	129
血液病患者肠道定植 CRE 后感染的危险因素分析	130
重症患者无菌部位感染耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的临床特征与危险因素分析	130
Acute Post-Cataract Endophthalmitis Due To Phialemoniopsis Curvata: A Rare Case Report	130
甲氧苄啶-磺胺甲恶唑预防非 HIV 感染免疫功能低下患者肺孢子菌肺炎的有效性与安全性 Meta 分析	131
耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染的抗感染治疗与死亡危险因素	132
环素联合阿奇霉素对多重耐药嗜麦芽窄食单胞菌生物膜抑制性研究	132
从细菌天敌学习: 基于噬菌体的新型抗生素开发	132
“双碳”方案治疗耐碳青霉烯大肠埃希菌 (金属酶) 一例	133
硝酸镓对耐多粘菌素肺炎克雷伯菌协同作用的研究	133
Monitoring of Vancomycin Blood Concentration in Burn Patients and Analysis of Its Clinical Application	134
肝衰竭合并医院感染的危险因素分析	134
细菌真菌耐药监测与耐药机制	
The Emergence of Multidrug-resistant Candida Haemulonii Var. Vulnera: Using Whole Genome Sequencing To Describe The The Orthologous Clustering of Candida Haemulonii Var. Vulnera	135
BlaNDM/IncX3 质粒在大肠埃希菌中稳定存在的机制研究	136
从 ST11 新突变株识别耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的多种潜在耐药基因靶标	136
Identification of Novel SCCmec Type XII Variants in Livestock-associated MRSA Clone ST9 in China.	136
粘菌素联合四环素类药物抗菌方案对多耐药和广泛耐药鲍曼不动杆菌抗菌效用的研究	137
Co-production MCR-10 and KPC-2 in Escherichia Coli Isolated From Hospital Sewage Water	137
Virulence Genotype and Correlation of Clinical Severeness with Presence of The Type VI Secretion System in	

Klebsiella Pneumoniae Isolates Causing Bloodstream Infections	138
First Identification of A Multidrug-resistant Pseudomonas Putida Co-carrying Five B-lactam Resistance Genes Recovered From A Urinary Tract Infection in China.....	139
Genomic Epidemiology and Characterisation of Penicillin-sensitive Staphylococcus Aureus Isolates From Invasive Bloodstream Infections in China	139
Chromosomal Mutation Associated with Colistin Resistance in Klebsiella Pneumoniae under Colistin Selective Pressure.....	140
头孢他啶-阿维巴坦对产 KPC 肺炎克雷伯菌的耐药机制研究.....	141
Emergence of A Multidrug-resistant Escherichia Coli Co-carrying A New Mcr-1.33 Variant and BlaNDM-5 Genes Recovered From A Urinary Tract Infection	141
Molecular and Clinical Characterization of Hypervirulent Klebsiella Pneumoniae Isolates From Individuals with Urinary Tract Infections.....	142
Emergence of Clinical Pseudomonas Aeruginosa Isolate Carrying CrpP, BlaGES-5, and BlaKPC-2 in Guangzhou of China	142
蜡样芽胞杆菌噬菌体 BC-T25 的分离鉴定和生物学特性分析	143
Clinical Distribution, Antimicrobial Agent Resistance and Mcr Genes Detection of Carbapenem-resistant Escherichia Coli	143
Proteomics Profiling of Major Porin Deficient Carbapenem-resistant Klebsiella Pneumoniae in Response To Ertapenem Treatment.....	144
按蚊伊丽沙白菌菌种鉴定、感染临床特征以及耐药机制的实验研究.....	144
BlaNDM 基因在某鸡场的持留（2015-2021）及其传播机制研究.....	145
孕产妇生殖道无乳链球菌的血清型分布及耐药基因分析.....	145
产 CTX-M-55 大肠杆菌在新疆某牛场生物媒介、牛和环境之间的克隆传播.....	146
外排泵抑制剂对耐喹诺酮类肺炎克雷伯菌耐药逆转作用的研究.....	146
耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌生物膜与外排泵相关性研究.....	147
外排泵 jefA 基因参与产野生型 KPC-2 CRKP 对头孢他啶/阿维巴坦的耐药	147
耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦 异质性耐药机制的研究	148
Global Regulator AgrA Binding To The Promoter Region of VraSR Regulates Staphylococcus Aureus Vancomycin Resistance	148
CZA-MEM 联合作用下 KPC 阳性肺炎克雷伯菌的耐药性进化研究	149
HptA Mutation May Lead To Fosfomycin Resistance in Methicillin-Resistance Staphylococcus Aureus	150
Genetic and Phenotypic Characterization of A Novel ST45-K43 Carbapenem-resistant Hypervirulent Klebsiella Pneumoniae Strain Causing Bloodstream Infection	150
In Vitro Activity of Ceftaroline, Ceftazidime-avibactam, and Comparators Against Gram-positive and -negative Organisms in China: The 2018 Results From The ATLAS Program.....	151
昆明地区碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌的分子流行病学特点及耐药特征分析.....	151
耐多粘菌素 B 铜绿假单胞菌的耐药分子机制和基因组变异分析研究	152
Molecular Epidemiology and Characteristics of CTX-M-55 Extended-Spectrum B-Lactamase -producing Escherichia Coli From Guangzhou, China	152
依拉环素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌全国多中心 ECOFF 研究	153
Psl-Dependent Cooperation Contributes To Drug Resistance of Pseudomonas Aeruginosa in Dual-Species Biofilms with Acinetobacter Baumanni.....	154
仅对厄他培南耐药肺炎克雷伯菌的分子流行病学及机制研究.....	154

肠道菌群介导宿主对肺炎克雷伯菌肝脓肿的防御.....	155
In Vitro Activity of New B-Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations and Comparators Against Clinical Isolates of Gram-negative Bacilli: Results From China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2019	155
脓肿分枝杆菌 GyrB 非耐药决定区 T576S 突变与喹诺酮类药物敏感性的相关性.....	156
Emergence of BlaKPC-33-Harboring Hypervirulent ST463 <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> Causing Fatal Infection in China.....	157
Emergence of Colistin-resistant Hypervirulent <i>Klebsiella Pneumoniae</i> (CoR-HvKp) in China	157
High Prevalence and Overexpression of Fosfomycin-resistant Gene FosX in <i>Enterococcus Faecium</i> From China	158
Nosocomial Transmission and Rearrangement of Large Resistance-virulence Hybrid Plasmids between Two Bacteremic ST11 CR-hvKP Strains with Low Fitness Cost.....	158
Genetic Characterization and Passage Instability of A Novel Hybrid Virulence Plasmid in A ST23 Hypervirulent <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	159
Genetic and Phenotypic Characterization of A New Structured KPC-harboring Plasmid in A Hypervirulent <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	160
Isolation of A Ceftazidime-Avibactam-Resistant BlaKPC-71 -Positive <i>Klebsiella Pneumoniae</i> Clinical Isolate	160
Antifungal Susceptibility Profiles and Drug Resistance Mechanisms of Clinical <i>Candida Duobushaemulonii</i> Isolates From China	161
抗菌药物的 PK/PD 研究与临床试验	
The Performance of Pleural Fluid T-SPOT.TB Assay for Diagnosing Tuberculous Pleurisy in China: A Two-center Prospective Cohort Study	162
危重症监护室泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染的危险因素及预后评价.....	162
新型 β -内酰胺 β -内酰胺酶抑制剂在革兰阴性菌感染重症患者中的给药方案优化.....	163
3 例 CRKP 颅内感染患者中头孢他啶/阿维巴坦血脑屏障穿透性和疗效评估.....	163
Therapeutic Drug Monitoring Ceftazidime-Avibactam Concentrations in Carbapenem-Resistant <i>K. Pneumoniae</i> Infected Patients with Different Kidney Statuses	164
Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in A Critically Patient Receiving Intermittent Venovenous Hemodiafiltration.....	164
万古霉素药时曲线下面积/最低抑菌浓度与新生儿耐药葡萄球菌感染治疗结局的相关性分析.....	165
其他微生物及其感染	
脓肿分枝杆菌肺病不同亚种患者的临床特点分析.....	165
利福布汀对脓肿分枝杆菌体外抗菌活性的评价.....	165
Clinical Value of Q-HBsAg, HBV-DNA (Internal Standard Method) and ALT Among Patients with Chronic Hepatitis B.....	166
广州市育龄妇女 TORCH 指标筛查结果及常见感染模式分析	166
广州市儿童 TORCH 指标筛查结果及常见感染模式分析	167
Lactate/albumin Ratio on Admission As A Predictor of Short-term Mortality in Pediatric Patients With Sepsis: A Cohort Study From The PIC Database	167
诺卡菌感染在性别差异中的机制研究	168
高毒力肺炎克雷伯菌新型毒力因子的筛选及其致病机理研究.....	168
成年 COVID-19 患者延迟出院相关因素分析.....	168
Risk Factors and Risk Scoring Model of CRE Colonization in The ICU.....	169
Rare Cause of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis in A Child: Abiotrophi Defectiva.....	169
新生儿早发型与晚发型败血症的临床特征及预后评价.....	170

一株脓液分离的海岸嗜半胱氨酸菌的鉴定及毒力基因分析.....	170
马来酰亚胺类化合物抑制白念珠菌毒力及抗真菌机制研究.....	171
金黄色葡萄球菌甲氧西林耐药表型与基因型检测.....	171
其他	
TAT、t-PAIC、PIC、TM 联合检测在急性心肌梗死早期提示以及溶栓疗效监测中的意义.....	172
脓毒症急性胃肠损伤短期预后列线图模型的建立和评价.....	172
1 例星座链球菌致化脓性腮腺炎的微创治疗.....	173
Gut Microbiota in Chinese Patients of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review.....	173
肺癌与肺部微生物菌群关系的研究进展	174
使用 Nanopore 和 Illumina 数据构建人类呼吸道微生物基因组数据库以评估呼吸道健康	174
抗干扰素 γ 自身抗体抑制马尔尼菲篮状菌病患者的 T 淋巴细胞免疫反应.....	175
高毒力肺炎克雷伯菌 hfq 基因缺失株的构建及其生物学特性分析.....	175
一例东方木霉菌感染肺炎患者的病例报告	176
Disseminated Cryptococcal Infection of The Lumbar.....	176
PGLYRP1 Mediated Phagocytosis of Alveoli Macrophages and Innate Immune Responses Against Streptococcus Pneumonia Infection	176
运用社会规范反馈减少抗生素滥用行为的全球实践及对中国的启示.....	177
LukS-PV Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cells Migration by Downregulating HDAC6 Expression	177
感染新型冠状病毒德尔塔毒株的危重型肺炎患者抗感染治疗的临床药学服务策略.....	178
选择治疗肠杆菌科细菌感染的最佳抗菌药物：网状 Meta 分析和药物经济学评价	178
广东农村基层医疗机构急性呼吸道感染患者的抗菌药物处方模式.....	179
Prevalence and Risk Factors of Trimethoprim/sulfamethoxazole-related Acute Kidney Injury in Pediatric Patients: an Observational Study From The PIC Database	179
贵州省 161 所不同等级医疗机构医院感染及抗菌药物使用现状.....	180
基于社会规范反馈减少临床医生抗生素处方行为干预效果的 Meta 分析.....	180
血 NLR 与 COPD 患者严重程度的相关性分析	181
Integrated Data Analysis of Five Gut Microbiota Studies on Autism Spectrum Disorder	181
三级甲等儿童专科医院骨科清洁切口（I 类切口）手术的抗菌药物的影响因素分析.....	182
血液病患者肺孢子菌肺炎 CT 影像分析.....	182
一例由口腔奈瑟菌引起关节置换术后关节腔感染的病例报道.....	183
Bioinformatics Study on The Response of Human Endothelial Cells To Different Strains of Staphylococcus Aureus	183
多黏菌素 B 和粘菌素体外药敏试验系统评估	184
Performance of Ceftazidime-avibactam 30/20 Ug and 10/4 Ug Disks for Susceptibility Testing of Enterobacterales and Pseudomonas Aeruginosa	184
Antimicrobial Resistance And Serotype Distribution of Streptococcus Pneumoniae in Hospitalized Children before and after Pcv Introduction, Shenzhen, China.....	185
肠道菌群代谢产物短链脂肪酸增强 LAMTOR2 介导的巨噬细胞免疫应答	185
Genome Editing in Klebsiella Pneumoniae	186
国际重症感染 AMS 策略研究进展.....	187
糖皮质激素对吸入性肺炎患者临床预后的影响.....	187
百日咳鲍特菌患儿 IFI44L 和 FAM89A 宿主基因表达特征.....	187
Acinetobacter Baumanni Outer Membrane Protein A Induces Pulmonary Epithelial Barrier Dysfunction and Bacterial Translocation Through The TLR2/IQGAP1 Axis	188

Pert MtbRIF、 γ -干扰素释放试验、荧光定量 PCR 在结核病诊断中的对比研究	189
负荷剂量硫酸多黏菌素 B 对肾功能影响的回顾性分析	189
百日咳儿童细菌核酸载量与临床特征的关系	190
MDT 联合集束化管理模式在 MDRO 医院感染防控中的应用效果研究	190
MNDA 作为尿路感染和尿源性脓毒血症的新型诊断指标	190
住院患者使用多黏菌素 B 的死亡相关因素分析	191
Insights Into Mucoid Acinetobacter Baumannii: A Review of Microbiological Characteristics, Virulence, and Pathogenic Mechanisms in A Threatening Nosocomial Pathogen	191
抗临床常见革兰阴性菌头孢哌酮-舒巴坦最佳配比研究	192
人巨细胞病毒负荷及激活状态介导成人支扩进展的作用: 一项前瞻性队列研究	192
神经外科重症监护病房 CRKP 检出情况与感染防控效果评价	193
新生儿异常 Hb Q 的血液学与基因分析	194
罕见异常 Hb I 的血液学分析和分子诊断	194
构建肛周拭子检出耐碳青霉烯肠杆菌的血液病患者后期继发血流感染的风险预测模型	194
广东农村医疗机构医保和自费患者上呼吸道感染抗菌药物处方差异分析	195
多重耐药铜绿假单胞菌感染患者的药学监护	195
多元干预策略提升基层医院抗菌药物合理应用水平	196
Hs-CRP、PCT 在肾脏疾病合并感染动态监测中的应用	196
Early and Dynamic Alteration of 2B4 and CD28 on T Lymphocytes Predicts 30-day Mortality of Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study	197
2019-2021 年真菌血流感染病原菌分布及耐药性分析	197
江浙两地案例区县医疗机构抗菌药物使用管理现状研究	198
某三甲医院临床药师在高危药品风险管理与药物安全性再评价中的重要作用	198
大肠埃希菌中 BREX 系统的流行情况及其与抗菌药物敏感性的关系	199
溺水后尖端赛多孢菌所致多系统感染(肺部、颅脑、脊柱)一例	199
雌性大鼠大肠杆菌感染慢性膀胱炎的蛋白质表达模式和表观遗传调控机制的研究	200
Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock Patients with Pulmonary Infection: A Propensity Score Matching-based Retrospective Study	200

汇编交流

细菌真菌感染的流行病学

临床患者分离出耐多粘菌素 B 肠杆菌目细菌的危险因素及预后分析	203
CRKP 在 ICU 与非 ICU 病区感染现状和危险因素分析	203
烧伤重症监护病房住院患者多重耐药菌感染病原学特点及危险因素分析	203
深圳市某三甲医院 CRE 的临床分布与耐药性分析及 CRE 主动筛查重要性的讨论	204
儿童侵袭性肺炎链球菌病临床特点与分离株耐药性分析	205
免疫抑制人群血流感染的临床特征: 一项 5 年的回顾性队列研究	205
重庆地区产超广谱 β -内酰胺酶尿源性大肠埃希菌的耐药及分子生物学特征与尿路感染复发关系的初步探索	205
2011-2020 年感染性心内膜炎病原菌分布及耐药性分析	206
大肠埃希菌血流感染的来源及临床特点分析	206
致肝脓肿社区获得性碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CA-CRKP)的耐药及毒力特征分析	207
慢性阻塞性肺病合并变应性支气管肺曲霉病的临床特征及转归	207
经肺泡灌洗液宏基因组二代测序诊断肺放线菌病 1 例	208

不同烧伤面积患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床特征研究.....	208
未成年烧伤患者创面感染危险因素分析	209
晚期尿路上皮癌综合治疗后反复尿路和血流 CRKP 感染一例报道	209
2014-2020 年鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析	209
安徽省高毒力肺炎克雷伯菌的临床特征和耐药性的研究.....	210
Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Chinese Children with Streptococcus Pneumoniae Blood-stream Infection: A Multicenter Clinical Study	210
蜡样芽孢杆菌感染 31 例临床特征分析.....	211
137 例侵袭性真菌感染儿童病原菌及耐药性分析.....	211
山东三甲医院 2019-2021 年医院感染病原菌构成及耐药菌谱变迁趋势分析.....	212
铜绿假单胞菌血流感染的临床特征及 T3SS 分析.....	212
儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床特征与耐药分析.....	213
2010-2020 年我国结核分枝杆菌/人类免疫缺陷病毒双重感染率的 meta 分析	213
细菌真菌感染的病原诊断技术	
Identification of Hub Genes and Signaling Pathways Related To Latent Tuberculosis.....	214
Identify Potential Biomarkers Related To Cytomegalovirus by Bioinformatics Analysis.....	215
Burkholderia Gladioli Infection Isolated From The Blood Cultures of Newborns in The Neonatal Intensive Care Unit	215
宏基因组新一代测序技术快速诊断耶氏肺孢子菌肺炎 1 例	216
二代测序技术在脓毒症病原学诊断中的应用价值.....	216
两种培养方法对腹膜透析相关感染性腹膜炎致病菌培养阳性率的效果观察.....	216
三种结核分枝杆菌检测方法的临床诊断效能评价.....	217
Metagenomic Next-generation Sequencing for The Clinical Diagnosis and Prognosis of Infectious Diseases: A Retrospective Study	217
肺炎儿童痰涂片、痰培养对支气管肺泡灌洗液细菌性病原的预测价值.....	218
An Abdominal Aortic Aneurysm Case of Q Fever Diagnosed by Next-generation Sequencing	218
应用 mNGS 诊断急性片形吸虫病一例及文献回顾.....	219
Plasma Metagenomic Next-generation Sequencing of Microbial Cell-free DNA Detects Pathogens in Patients with Suspected Infected Pancreatic Necrosis.....	219
MALDI-TOF MS 对儿童皮肤感染病原菌的鉴定及临床分析	220
一种全自动真菌葡聚糖检测仪的性能评价	220
The Methodology and Clinical Significance of FilmArray Respiratory Panel 2plus in Diagnosing Bordetella Pertussis in Nasopharyngeal Swab Samples.....	221
Metagenomic Next-generation Sequencing Promotes The Diagnosis of Rhizomucor Pusillus Infection.....	221
BacT/ALERT VIRTUO 血培养系统和 FAN?Plus 血培养瓶的临床应用评估.....	222
BK 病毒基因检测中两种核酸提取方法的对比研究	222
MNGS 技术在危重症患者病原学诊断中的应用价值	223
中性粒细胞/淋巴细胞比值对肺癌行微波消融术后发热患者细菌感染的预测价值.....	223
4AP Score Is Associated with Early Diagnosis of Patients with Occult Hepatitis B Infection.....	224
两种血培养瓶对模拟菌血分析性能的比较	224
Early Recognition of Klebsiella Pneumoniae Infections in 48 Hours by MNGS: Clinical Experience and A Review of The Literature	224
靶向高通量测序技术在非结核分枝杆菌菌种鉴定的效能评价.....	225
血清半乳甘露聚糖联合曲霉特异性免疫球蛋白 G 检测在肺曲霉病诊断中的应用	225

Xpert MTB/RIF 检测肠结核准确性的 meta 分析	226
宏基因组测序辅助开颅术后脑室脑膜炎病原体诊断	226
应用 mNGS 技术诊断惠普尔养障体肺炎 1 例	226
二代测序技术对结核性脑膜炎的诊断	227
13 例肺毛霉菌病的临床特点及诊断方法分析	228
细菌真菌感染的治疗	
1 例尿肠球菌肺炎老年患者的药学监护	229
大蒜辣素通过破坏隐球菌细胞膜发挥体内外抗隐球菌活性	229
Evaluation of The in Vitro Synergy of Polymyxin B-based Combinations Against Polymyxin B -resistant Gram-negative Bacillus	229
嗜麦芽窄食单胞菌性神经外科中枢神经系统感染的临床研究	230
球形孢子丝菌感染眼睑一例	230
Influencing Factors Associated with The Delayed Clearance of Talaromyces Marneffei in Blood Culture after Antifungal Therapy Among AIDS Patients with Talaromycosis	231
抗生素使用策略改进对出生胎龄 <35 周早产儿近期临床结局的影响	231
儿童结核性脑膜炎合并脑积水 11 例诊断分析	232
3 例坏死性肺炎患者口服西他沙星片的临床特点及疗效观察	232
现患率调查在研究泌尿外科抗菌药物处方模式中的应用	233
脓毒症早期抗菌药物治疗时机个体化	233
康替唑胺对于 LPS 诱导炎症反应的免疫调控作用	234
糖尿病足骨髓炎患者的致病菌及抗菌药物使用分析	234
1 例解鸟氨酸拉乌尔菌引起的关节置换术后感染用药监护	235
X 连锁高 IgM 血症致马尔尼菲蓝状菌败血症诊治分析并文献分析	235
肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素及病原学分析	236
306 例细菌性肝脓肿的临床特点及病原学分析	236
细菌真菌耐药监测与耐药机制	
Fluconazole-Induced Microevolution of Candida Parapsilosis Harboring Novel Mutation G490R in Tac1p: A New Site Responsible for Azole-resistance and Virulence Abatement	237
Systematic Molecular and Genetic Basis of Fluconazole Resistance in The Opportunistic Pathogenic Fungus Candida Parapsilosis	238
Mutations in FKS1: A Novel Genetic Determinant of Clinical Pan-echinocandin Resistance in Candida Parapsilosis Complex	238
Trends and Mechanisms of Azole Induced in Vivo Microevolution in Candida Parapsilosis	239
外科重症监护病房院内感染细菌分布及耐药性分析	240
2021 年度中国科学院大学深圳医院西院区细菌耐药监测分析	240
我院血培养真菌感染的分布及耐药性分析	241
In Vivo Development of Aztreonam Resistance in Meropenem-resistant Pseudomonas Aeruginosa Owing To Overexpression of The BlaPDC-16	241
常见革兰阴性菌对 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的耐药性研究	242
河南省某三甲医院 CRE 对头孢他啶/阿维巴坦的耐药率及耐药机制分析	242
肿瘤患者耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药基因检测及耐药性分析	243
儿科重症监护室住院患者感染病原菌分布及药敏分析	243
2021 年四川地区尿路感染病原菌分布和耐药分析	243
多粘菌素耐药机制研究进展	244

综合医院 ICU 患者及环境分离多重耐药菌耐药率及同源性分析	244
广州某医院 2017—2021 年标本送检与病原菌耐药性分析	244
甘肃省血液标本中细菌分布及耐药性分析	245
依拉环素药敏试验方法学比较研究	245
MAB_0744 通过调控氮代谢促进脓肿分枝杆菌生物膜的形成	246
利用 CRISPR 技术清除鲍曼不动杆菌耐药和毒力基因	246
艰难梭菌医院感染管理：监测与防控	247
抑制 ESX-3 介导的铁吸收可诱导脓肿分枝杆菌滞留	247
2019 年四川省儿童患者细菌耐药监测数据分析	248
2020 年四川省细菌耐药性监测成人组结果分析	248
Doxofylline Protects Gram-negative Pathogens Against Antibiotic-mediated Killing Via The TolC-dependent Manner	249
依拉环素对碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌体外联合抗菌药物敏感性研究	249
2021 年度甘肃省肺泡灌洗液分离的细菌耐药性监测	250
2018-2020 年深圳市儿童医院临床分离细菌分布及耐药性监测	250
针对毒力因子与抗菌药物敏感性的香港海鸥型菌泛基因组分析	251
耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌抗噬菌体吸附的分子机制研究	251
IncFII-p0111 型 mcr-1 质粒的适应性进化机制研究	252
马尔尼菲篮状菌酵母相蛋白在其菌体二相转变中的研究及应用进展	252
肺炎克雷伯菌临床分离株分子分群和流行特征研究	253
Coexistence of Mcr-9, Mcr-10 and RmtB Genes in An Enterobacter Roggenkampii Clinical Isolate	253
SHV-12 突变导致肠杆菌属对氨曲南-阿维巴坦产生耐药	254
四川大学华西医院产金属酶肠杆菌属细菌对氨曲南/阿维巴坦的药物敏感性、异质性耐药及体外诱导耐药研究	254
大肠埃希菌通过 PPK1 /鞭毛蛋白介导肾氧化损伤和炎症加重肾草酸钙结石形成的机制研究	255
Distribution and Drug Resistance of Blood Flow Infection Pathogens in Children's Intensive Care Unit and Neonatal Intensive Care Unit	255
氧化应激反应参与白色念珠菌滞留菌形成	256
Clinical Characteristics and Antibiotic Susceptibi	256
First Report of A Salmonella Enterica Serovar Rissen ST469 Clinical Isolate Carrying BlaNDM-13	257
2021 年吉林某三甲医院无菌部位真菌感染病原分布及耐药分析	257
SCCmec 串联扩增是介导 MRSA 对头孢吡普耐药的机制之一	258
583 株阴沟肠杆菌临床分布与耐药性分析	258
开颅术后肺炎的危险因素及耐药分析	259
中国侵袭性真菌耐药监测网（CHIF-NET） 2014 年度菌株分离率及对氟康唑和伏立康唑的体外药敏活	259
血培养分离酵母样真菌的分布及耐药性分析	260
同时携带 KPC-2 和 NDM-5 的 ST11 型肺炎克雷伯菌引起医院感染暴发的研究	260
抗菌药物的 PK/PD 研究与临床试验	
Nemonoxacin Enhances Antibacterial Activity and Anti-resistant Mutation Ability of Vancomycin Against MRSA in An in Vitro Dynamic Pharmacokinetic/pharmacodynamic Model	261
利福布汀影响伏立康唑血药浓度 1 例并文献复习	261
基于群体药动学模型优化 CRRT 重症患者万古霉素给药方案	262
基于生理药动学模型指导美罗培南精准用药方案的实施	262
评价注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物治疗侵袭性真菌病患者安全性和有效性的多中心、回顾性真实	

世界研究	263
加米霉素对猪链球菌的 PK/PD 同步关系及药效学折点研究.....	263
伏立康唑和全反式维甲酸相互作用致儿童 APL 患者高钙血症 1 例并文献复习.....	264
基于 CYP3A4 时间依赖性抑制和 CYP2C19 基因多态性构建伏立康唑的生理药代动力学模型	264
头孢他啶阿维巴坦钠延长输注时间在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患儿的药学监护	265
临床药师对血液透析合并感染患者万古霉素实施主动药物浓度监测的药学实践.....	265
重症侵袭性真菌感染患者两性霉素 B 的药代动力学变化	266
其他微生物及其感染	
解链食子酸链球菌巴氏亚种致化脓性胸膜炎 1 例报道.....	267
一种新型聚集诱导发光分子的合成及其在细菌成像和光动力学杀菌的应用.....	267
小型无绿藻致阵发性夜间血红蛋白尿患者左下肢感染的临床特征分析.....	267
Screening of Hub Biomarkers in MERS-COV-infected Fibroblasts and Microvascular Endothelial Cells Through Bioinformatics Analysis.....	268
8 例克罗彭师泰特棒状杆菌引起乳腺炎的临床分析.....	268
He Early Anti-fibrosis Therapy Played Possible Role in Postinflammatory Pulmonary Fibrosis of Severe COVID-19	269
Environmental Monitoring of Parvovirus B19 in Kidney Transplantation Ward in A Chinese Teaching Hospital.	269
TSA and Htra Proteins Promote Apoptosis, Inhibit Migration, Proliferation and Invasion of HUVECs.....	270
脑膜败血伊丽莎白菌感染的临床特点与药敏分析.....	270
重症 1 型疱疹病毒性肺炎的诊治 4 例并文献复习	271
A Simple Nomogram for Predicting Infectious Diseases in Adults with Kidney Transplantation	271
胸腺瘤相关免疫缺陷综合征合并耶氏肺孢子虫感染病历报道 1 例及文献复习	272
嗜蚀艾肯菌致拇指骨髓炎一例	272
The Role of Serum Lectin Mannose-Binding 2 in The Diagnosis of Sepsis and Its Prognostic Value.....	273
2021 年中国医大一院耐药监测.....	273
其他	
中国大陆首例儿童软弱贫养菌所致感染性心内膜炎报告并文献复习.....	274
两种方法纯化临床分离阿萨希毛孢子菌荚膜多糖 GXM	274
放射根瘤菌致眼内炎合并梅毒感染一例并文献复习.....	275
Bioinformatics Analyzes Discern Key Genes of Lyme Disease As Potential Therapeutic Targets	275
细菌生物膜与生物膜防治的研究进展	276
儿童骨科 5 种常见 I 类切口手术中医师间使用抗菌药物差异性的研究.....	276
按蚊伊丽莎白菌感染临床特征以及耐药机制的实验研究.....	277
诺卡菌感染脑部后引起帕金森样神经系统症状.....	277
以抗感染会诊为基点的教学法在基层药师进修中的探讨和应用.....	278
卡介苗接种引起的腋下淋巴结炎临床分析	278
一例激素诱导免疫抑制诱发肺孢子菌合并巨细胞病毒感染患者的药学监护.....	279
急诊患儿抗生素应用与炎性指标、用药原因的联合分析.....	279
1 例流感后气道曲霉菌感染.....	280
儿童幽门螺杆菌分型与胃蛋白酶原比值和胃泌素 17 的相关性.....	280
LukS-PV Inhibits The Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells by Maintaining FOXO3 Stability Via The PI3K/AKT Signaling Pathway.....	280
公众抗生素相关知识、态度和行为是否与受教育程度相关?	281
HIV 阴性隐球菌性脑膜炎患者脑室腹腔分流术后感染的临床特征及危险因素分析.....	281

A Bibliometric Analysis of The Application of Artificial Intelligence To Advance Individualized Diagnosis and Treatment of Critical Illness	282
左氧氟沙星的用药风险和合理应用	283
基于网络药理学和实验验证的大蒜素对大肠埃希菌导致尿路感染的作用及机制研究	283
基于网络药理学和实验验证的黄连对大肠埃希菌导致尿路感染的作用及机制研究	283

列题

细菌真菌感染的流行病学

Clinical and Microbiological Characteristics of Maternal Patients with Bloodstream Infections: A Single Center Retrospective Study	286
住院儿童肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的混合感染特征及对 beta-内酰胺类抗生素的耐药性分析	286
2020 年甘肃省年龄组老年人细菌耐药监测分析	287

细菌真菌感染的病原诊断技术

应用不同前处理法联合质谱技术快速检测血培养病原菌	288
肠杆菌目细菌快速碳青霉烯酶表型检测方法评价	288
Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay for Detection of Bacterial Resistance in Positive Blood Cultures	288
血培养报阳时间及相关细菌分布的分析	289
微生物检验在肺曲霉感染患者临床诊治中的应用价值	289
脑脊液流式细胞术检测微小残留病的临床意义	290
热带念珠菌致肺部感染 1 例	290

细菌真菌感染的治疗

A Case of Pulmonary Nocardiosis Caused by Nocardia Cyriacigeorgica in An Immunocompetent Host and Literature Review	291
Auranofin and PEITC Exert A Synergistic Anti-microbicidal Effect on Staphylococcus Aureus Skin Infection	292
青霉素联合头孢曲松治疗粪肠球菌所致感染性心内膜炎 1 例并文献复习	292
复方磺胺甲噁唑脱敏治疗 1 例	293
头孢他啶-阿维巴坦治疗神经外科中枢神经系统耐碳青霉肺炎克雷伯菌感染的临床分析	293
肺部 NTM 合并多育赛多孢感染一例	293
非典型病原菌鹦鹉热衣原体肺炎 2 例	294
骨科脊柱后路手术 SSI 感染特征及危险因素分析	294
口服抗风湿药金诺芬可以恢复氨曲南/阿维巴坦及头孢他啶/阿维巴坦耐药产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌的敏感性	295
抗菌药物科学化管理防控细菌耐药的探讨	295
注射用亚胺培南西司他丁钠致产褥感染患者粒细胞缺乏不良反应分析	296
细菌真菌耐药监测与耐药机制	296
双培养法对优化涂片阴性分枝杆菌病检出率的探讨	296
喹诺酮类耐药的研究进展	296

其他微生物及其感染

发热伴血小板减少综合征患者肠道微生态及代谢产物研究	297

其他

马尔尼菲篮状菌	298
肺腑之“炎”，“土”露真凶	298

1 例 B 群流行性脑膜炎球菌引发暴发型流脑病例的调查分析	298
失效模式及效应分析与多学科联合管理对控制 ICU 呼吸机相关性肺炎的研究	298
UCHL1 表达对结肠癌细胞系 HCT8 蛋白表达的影响	299

一等出色论文

细菌真菌感染的流行病学

A Multicenter Investigation of 2773 Cases of Bloodstream Infections Based on China Antimicrobial Resistance Surveillance (CHINET)

Yang Yang^{1,2}, Lili Yuan³, Fupin Hu^{1,2}, Yuanhong Xu⁴, Ying Huang⁴, Yunjian Hu⁵, Xiaoman Ai⁵, Chao Zhuo⁶, Danhong Su⁷, Bin Shan⁸, Yan Du⁸, Yunsong Yu⁹, Jie Lin¹⁰, Ziyong Sun¹¹, Zhongju Chen¹¹, Yingchun Xu¹², Xiaojiang Zhang¹², Chuanqing Wang¹³, Leiyan He¹³, Yuxing Ni¹⁴, Yibo Zhang¹⁵, Dongfang Lin^{1,2}, Demei Zhu^{1,2}, Yingyuan Zhang^{1,2}

1) Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

2) Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Health Commission, Shanghai, China

3) Clinical Microbiology Infection Management, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

4) Clinical Microbiology Laboratory, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, China

5) Clinical Microbiology Laboratory, Beijing Hospital, Beijing, China

6) Department of Infection Control, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

7) Clinical Microbiology Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

8) Clinical Microbiology Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, China

9) Department of Infection Control, Sir Run Run Shaw Hospital, Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China

10) Clinical Microbiology Laboratory, Sir Run Run Shaw Hospital, Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China

11) Clinical Microbiology Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

12) Clinical Microbiology Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

13) Clinical Microbiology Laboratory, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China

14) Clinical Microbiology Laboratory, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

15) Department of Hospital Infection Management, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

Objective Bloodstream infections (BSIs), especially hospital-acquired BSIs, are major cause of morbidity and mortality. However, the details about the pathogens and antimicrobial resistance profile of BSIs across China are still lacking. This investigation was based on the data from China Antimicrobial Resistance Surveillance Network (CHINET) (www.chinets.com) to conduct a prospective multicenter survey on BSIs for the first time in China.

Methods An investigation was conducted in 10 large teaching hospitals from 7 geographic regions across China in 2016 based on China Antimicrobial Resistance Surveillance Network (CHINET) to profile the clinical and etiological features of BSIs.

Results A total of 2,773 cases of BSIs were identified, majority (97.3%) of which were monomicrobial. Overall, 38.4% (1,065/2,773) were community-acquired BSIs (CABSIs), and 61.6% (1,708/2,773) were hospital-acquired BSIs (HABSIs). Of the 2,861 pathogenic BSI isolates, 67.5% were gram-negative bacteria, 29.6% gram-positive bacteria, and 2.9% fungi. The top BSI pathogens were *E. coli*, *K. pneumoniae*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *S. aureus*, *Enterococcus*, and *A. baumannii*. *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates showed low susceptibility to penicillins, cephalosporins, and ampicillin-sulbactam (13.1% to 43.4% susceptible), moderate susceptibility (about 60% susceptible) to ceftazidime, cefepime, and aztreonam, and high susceptibility (> 90%) to β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations except *K. pneumoniae* strains to piperacillin-tazobactam (59.2% susceptible). HABSIs were associated with significantly higher prevalence of carbapenem-resistant and ESBLs-producing *K. pneumoniae*, methicillin-resistant *S. aureus*, methicillin-resistant CNS, and ampicillin-resistant *Enterococcus* than

CABSI. Overall, 42.0% of the BSI *S. aureus* strains were resistant to methicillin.

Conclusion The findings about BSIs in teaching hospitals across China add more scientific evidence to inform the appropriate management of the disease.

细菌真菌感染的治疗

De-escalation From Echinocandins To Azole Treatment in Critically Ill Patients with Candidemia

林晶^{1,2} 周梦兰^{4,5} 陈佳龙^{2,5} 张黎¹ 陆旻雅^{3,4} 刘正印¹

1) Department of Infectious Disease, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China;

2) Graduate School, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China;

3) Department of Clinical Laboratory, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China;

4) Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, Beijing, China;

5) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking Hospital, Beijing, China.

Objective Candidemia is a common bloodstream infection in critically ill patients and has a high mortality. De-escalation (DE) from echinocandins to azoles is recommended in the treatment of candidemia. This study aims to further explore the duration of echinocandins and analyse the DE strategy in patients with candidemia.

Methods The Medical Information Mart for Intensive Care IV database was searched to identify critically ill adult patients with candidemia. Multivariable logistic regression was used to evaluate the association between the duration of echinocandins (≤ 5 -day group vs. > 5 -day group) and in-hospital mortality. Propensity score matching (PSM) and inverse probability of treatment weighting (IPTW) were employed to validate our findings. The comparison between DE and nonDE (NoDE) was further evaluated in subgroup analyses.

Results Of the 357 cases of candidemia, 200 patients (56.02%) were identified in the ≤ 5 -day group. The ≤ 5 -day group did not have higher in-hospital mortality than the > 5 -day group in the multivariable model [odds ratio (OR), 1.536, 95% confidence interval (CI), 0.837-2.819, $p=0.166$], and the finding was validated by the PSM and IPTW models. Subgroup analyses showed that patients in the ≤ 5 -day group without DE may have a poor prognosis (OR, 4.223, 95% CI, 1.773-10.055, $p=0.001$). The patients in the ≤ 5 -day group, with a sequential organ failure assessment (SOFA) score ≥ 3 evaluated at the time of stopping echinocandins, may have a poor prognosis (OR, 2.164, 95% CI, 1.009-4.641, $p=0.047$).

Conclusion In critically ill adult patients with candidemia, the ≤ 5 -day group with DE was feasible. Meanwhile, the SOFA score was recommended as a guideline when stopping echinocandins to ensure the safety of DE therapy.

细菌真菌耐药监测与耐药机制

High Prevalence of Extended-spectrum Beta-lactamases in Escherichia Coli Strains Collected From Strictly-defined Community-acquired Urinary Tract Infections in Adults in China: A Multicentre Prospective

贾沛瑶¹ 朱盈¹ 李雪^{1,2}, Timothy Kudinha³ 杨洋¹
张戈¹ 张京家¹ 徐英春¹ 杨启文¹

1) 北京协和医院

2) 北京安贞医院

3) School of Biomedical Sciences, Charles Sturt University

Objective To investigate the antimicrobial susceptibility and Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive rates of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections (CA-UTIs) in Chinese hospitals.

Methods A total of 809 E. coli isolates from CA-UTIs in 10 hospitals (5 tertiary and 5 secondary hospitals) from different regions of China were collected during the period of 2016 -2017 according to the strict inclusion criteria. Antimicrobial susceptibility testing was carried out by standard broth microdilution method. Isolates were categorized to ESBL-positive, ESBL-negative, and ESBL-uncertain groups according to the CLSI recommended phenotypic screening method. ESBL and AmpC genes were amplified and sequenced on ESBL-positive and ESBL-uncertain isolates.

Results The antimicrobial agents with susceptibility rates of greater than 95% included imipenem (99.9%), colistin (99.6%), ertapenem (98.9%), amikacin (98.3%), cefmetazole (97.9%), nitrofurantoin (96%), and fosfomycin (95.4%). However, susceptibilities to cephalosporins (varying from 58.6%-74.9%) and levofloxacin (48.8%) were relatively low. In the phenotypic detection of ESBLs, ESBL-positive isolates made up 38.07% of E. coli strains isolated from CA-UTIs, whilst 2.97% were ESBL-uncertain. Antimicrobial susceptibilities of imipenem, cefmetazole, colistin,

ertapenem, amikacin and nitrofurantoin, against ESBL-producing *E. coli* strains were greater than 90%. The percentage of ESBL-producing strains was higher in male (53.6%) than in female patients (35.2%) ($P<0.001$). CTX-M-14 (31.8%) was the major CTX-M variant in the ESBL-producing *E. coli*, followed by CTX-M-55 (23.4%), CTX-M-15 (17.5%), and CTX-M-27 (13.3%). The prevalence of carbapenem-resistant *E. coli* among CA-UTI isolates was 0.25% (2/809).

Conclusion Our study indicated high prevalence of ESBL in *E. coli* strains from strictly-defined community-acquired urinary tract infections in adults in China. Imipenem, colistin, ertapenem, amikacin and nitrofurantoin were the most active antimicrobials against ESBL positive *E. coli* isolates. blaCTX-M-14 is the predominant *esbl* gene in ESBL-producing and ESBL-uncertain strains. Our study indicated that the use of cephalosporins and fluoroquinolone needs to be restricted for empirical treatment of CA-UTIs in China.

二等出色论文

细菌真菌感染的流行病学

Persistence of An Epidemic Cluster of *Rhodotorula Mucilaginosa* in Multiple Geographic Regions in China and The Emergence of An Echinocandins-azoles-5-flucytosine Resistant Clone

黄晶晶¹ 陈新飞¹, Clement KM Tsui² 逢崇杰³ 胡志东³ 施毅⁴ 王卫萍⁴ 崔兰英⁵ 肖玉玲⁶ 龚杰⁷ 范欣⁸ 李颖星¹ 张戈¹ 肖盟¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 卡塔尔 Sidra Medicine

3) 天津医科大学总医院

4) 南京军区总医院

5) 哈尔滨医科大学第一附属医院

6) 四川大学华西医院

7) 中国疾病预防控制中心

8) 首都医科大学附属北京朝阳医院

Objective At present, the molecular epidemiology of invasive infections caused by *Rhodotorula mucilaginosa* and their resistance profiles to antifungals were unknown. Here we collected forty-nine strains from four hospitals located in different geographic regions from 2009 to 2019 in China to determine their genotypes and quantify susceptibilities to various antifungals.

Methods We used microsatellite (MT) genotyping and single nucleotide variants (SNVs) from the whole genome sequence to perform molecular epidemiology of *R. mucilaginosa*. The in vitro susceptibility to nine antifungal drugs was determined using broth microdilution method with Sensititre YeastOne™ YO10 methodology (Thermo Scientific, Cleveland, USA) following the manufacturer's instructions.

Results Sequencing of ITS and D1/D2 regions in rDNA indicated that 73.5% (36/49) of clinical strains belong to same sequence type (rDNA type 2). Microsatellite genotyping with 15 (recently developed) tandem repeat loci identified 5 epidemic MT types, which accounted for 44.9% (22/49) of clinical strains, as well as 27 sporadic MT types. Microsatellite data indicated that the presence of an epidemic cluster including 35 strains

(71.4%) repeatedly isolated in four hospitals for eight years. SNVs from the whole genome sequence data also supported the clustering of these epidemic strains due to low pairwise distance. In addition, phylogenetic analysis of SNVs from these clinical strains, together with environmental and animal strains showed that the closely related epidemic cluster strains may be opportunistic, zoonotic pathogens. Also, molecular data indicated a possible clonal transmission of pan echinocandins-azoles-5-flucytosine resistant *R. mucilaginosa* strains in hospital H01.

Conclusion Our study characterized the molecular epidemiology of an emerging pathogen *R. mucilaginosa* in China. Both microsatellites and genomics SNPs showed the presence of an epidemic cluster of strains collected from multiple hospitals in different geographic regions and the occurrence of a 5-flucytosine resistant clone. Inferring from the genetic relatedness among clinical, animal and environmental data, the pathogen could spread from the environment to humans and animals, and pose public health risk in some degree because it causes invasive infections and may be able to persist in the hospital environment.

细菌真菌感染的病原诊断技术

Machine Learning Based on Routine Laboratory Indicators Promoting The Discrimination between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 蔡祎旻³ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

3) 武汉大学公卫学院

Objective Discriminating active tuberculosis (ATB) from latent tuberculosis infection (LTBI) remains challenging. The present study aims to evaluate the performance of diagnostic models established using machine learning based on routine laboratory indicators in differentiating ATB from LTBI.

Methods Participants were respectively enrolled at Tongji Hospital (discovery cohort) and Sino-French New City Hospital (validation cohort). Diagnostic models were established based on routine laboratory indicators using machine learning.

Results A total of 2619 participants (1025 ATB and 1594 LTBI) were enrolled in discovery cohort and another 942 subjects (388 ATB and 554 LTBI) were recruited in validation cohort. ATB patients had significantly higher levels of tuberculosis-specific antigen/phytohemagglutinin ratio and coefficient variation of red blood cell volume distribution width, and lower levels of albumin and lymphocyte count than those of LTBI individuals. Six models were built and the optimal performance was obtained from model (gbm). Model (gbm) derived from training set (n=1965) differentiated ATB from LTBI in the test set (n=654) with a sensitivity of 84.38% (95% CI, 79.42%-88.31%) and a specificity of 92.71% (95% CI, 89.73%-94.88%). Further validation by an independent cohort confirmed its encouraging value with a sensitivity of 87.63% (95% CI, 83.98%-90.54%) and specificity of 91.34% (95% CI, 88.70%-93.40%), respectively.

Conclusion We successfully developed a model with promising diagnostic value based on method gbm

using machine learning for the first time. Our study proposed that the model (gbm) may be of great benefit served as a tool for the accurate identification of ATB.

细菌真菌感染的治疗

Pseudomonas Aeruginosa Bloodstream Infection in Patients with Haematological Diseases: Clinical Outcomes and Risk Stratification of Multidrug Resistant Infections

Yuanqi Zhao¹, Qingsong Lin¹, Tingting Zhang¹, Juan Chen¹, Runzhi Ma¹, Li Liu¹, Erjie Jiang¹, Yingchang Mi¹, Lugui Qiu¹, Mingzhe Han¹, Jianxiang Wang¹, Sizhou Feng¹

1) 中国医学科学院血液病医院

Objective *P. aeruginosa* bloodstream infection (BSI) is associated with higher morbidity and mortality in patients with hematological malignancies. The increasing incidence of multidrug resistant (MDR) isolates brings great difficulties to clinical treatment.

Methods We performed a retrospective study including patients with *P. aeruginosa* BSI conducted in a blood diseases hospital from January 2014 to December 2020. Logistic regression models were used to analyze the risk factors for 30-day mortality after *P. aeruginosa* BSI and infections caused by MDR strains, significant factors were used to establish prediction rule for patients at high risk of MDR *P. aeruginosa* BSI. In addition, polymerase chain reaction was used to detect the carbapenases gene of carbapenem-resistant (CR) *P. aeruginosa* isolates from October 2017 to April 2021.

Results A total of 429 patients were included in this study. The prognosis of *P. aeruginosa* BSI was closely related to the time of receiving adequate therapy. The 30-day mortality was 33.3%, 51.0% and 80.0%, respectively, for patients received inadequate empirical therapy within 24 hours, 48 hours and 72 hours. Prior therapy with carbapenems (OR, 2.066; 95%CI, 1.024–4.171), piperacillin-tazobactam (OR, 2.500; 95% CI, 1.162–5.380), quinolones (OR, 2.275; 95% CI, 1.016–5.094) and BSI occurring during antibiotic treatment (OR, 12.957; 95% CI, 6.581–25.514) were independent risk factors for MDR *P. aeruginosa* BSI; One point was assigned to each predictor, except for BSI occurring during antibiotic treatment (4 points). Patient with a total

score > 4 points was classified to high risk group, with a probability of MDR greater than 57.1%.

Conclusion The prognosis of *P. aeruginosa* BSI patients was closely related to the time of receiving adequate antibiotic therapy, and the earlier patients received adequate treatment, the higher the survival rate. Prediction rule that rapidly assess MDR risk based on clinical factors may serve as a tool to guide clinical practice.

头孢他啶-阿维巴坦临床使用的真实世界研究

赵晓雨¹ 李世荣¹ 胡付品¹ 王明贵¹

1) 复旦大学附属华山医院

目的 描述使用头孢他啶-阿维巴坦的临床应用情况、有效性、安全性, 分析头孢他啶-阿维巴坦不良治疗结局的独立危险因素。

方法 收集上市至 2021 年 10 月期间复旦大学附属华山医院使用头孢他啶-阿维巴坦抗菌治疗病例的临床资料, 包括基础疾病、易感因素、预后等, 分析头孢他啶-阿维巴坦的临床疗效及安全性。统计分析并构建 Logistic 回归模型和 Cox 回归模型通过 R Project (4.1.2 版本) 完成, 使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并通过 log-rank 检验比较生存差异。

结果 头孢他啶-阿维巴坦于 2019 年下半年在我国批准上市后临床使用病例上升迅速: 2019 年 29 例, 2020 年 83 例, 2021 年 (截止至 2021.10 月) 达 106 例。本研究共收集使用头孢他啶-阿维巴坦疗程 ≥ 72 小时的患者共 218 例, 头孢他啶-阿维巴坦平均用药天数为 12 ± 9 天, 其中 82.1% (179/218) 患者使用推荐剂量 2.5g q8h、静脉输注 2 小时以上, 79 例 (36.24%) 单一使用头孢他啶-阿维巴坦进行抗菌治疗, 其他为联合用药。感染部位以肺部感染、血流感染为主, 91.7% (200/218) 为医院获得性感染, 病房来源以普外科、神经外科为主。分离出单一病原体感染占比为 73.4% (160/218), 混合病原体感染为 26.6% (58/218), 分离得到的病原体肺炎克雷伯菌占 84.4% (184/218), 其中 CRKP 占 93.4% (172/184)。临床治疗有效率为 71.1%, 微生物评估治疗成功占 74.8%, 首剂用药后 30 天死亡率为 16.1%, 颅内感染临床有效率达 82.6% (19/23), 治疗 CRKP 感染临

床有效率为 75%。不良反应发生率为 5.1%，常见不良反应为急性肝损伤、白细胞减少、皮疹等。APACHE II 评分 ≥ 11 分、合并结缔组织病、血流感染、腹腔内感染是头孢他啶-阿维巴坦首剂用药后 30 天内死亡的独立危险因素。结论 头孢他啶-阿维巴坦自上市后临床应用增加迅速，在治疗以 CRKP 为代表的多重/广泛耐药革兰阴性菌感染包括颅内感染中具有良好的临床疗效，不良反应发生率低。

结论 头孢他啶-阿维巴坦、多重耐药性革兰阴性菌、临床应用、有效性、安全性

细菌真菌耐药监测与耐药机制

In Vivo Interspecies Transfer of The IS3000-blaNDM-5 Element and Four Copy blaNDM-5 -carrying Plasmid in A Single Patient

何锦涛¹ 李曦² 周华³ 俞云松¹ 华孝挺¹

1) 浙大医学院附属邵逸夫医院

2) 浙江省人民医院

3) 浙大医学院附属第一医院

Objective To decipher the genetics of acquisition of carbapenemase-encoding genes identified in three carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) recovered from a single patient in China.

Methods Carbapenemase genes were searched by NG Test Carba-5 method and PCR followed by sequencing. Whole genome sequencing (WGS) and bioinformatics analysis were performed to analyze the genetic environment of CRE strains. An integrative approach, combining antibiotic susceptibility testing, bacterial conjugation testing, experimental evolution and plasmid stability assays, were performed to gain insights to the in vivo interspecies transfer of the IS3000-blaNDM-5 element from *K. pneumoniae* to *E. coli* and the four copies of blaNDM-5-carrying plasmid from *E. coli* to *P. mirabilis* via mobilization.

Results Here, we isolated three NDM5-producing Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*) in a single patient. The blaNDM-5 gene in *K. pneumoniae* KP7728 is located in a typical IncX3 conjugative plasmid, while four copies of blaNDM-5 in *E. coli* EC5502 is carried on a 257-kb IncHI2 plasmid. Bioinformatic analysis shows that the genetic structure of the blaNDM-5 gene in pEC5502-NDM5 from *E. coli* EC5502 is very similar as that of pKP7728-NDM5 from *K. pneumoniae* KP7728. In *P. mirabilis* PM8762, the four copies of chromosomal blaNDM-5 gene are found to be originated from pEC5502-NDM5, which is flanked by two copies of IS26 that mediated the integration into the chromosome. We also identify the presence of a circular form of the integrated plasmid region in PM8762

through IS26-mediated homologous recombination. Conjugation and stability experiments shows that pEC5502-NDM5 is able to transfer into both *E. coli* and *P. mirabilis* recipients but is extremely unstable in the host of *P. mirabilis* origin.

Conclusion We describe the relationship between the blaNDM-5-positive *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* and *P. mirabilis* strains isolated from a single patient and give important insight into contribution of the IS3000-blaNDM-5 element in the dissemination of blaNDM-5 among Enterobacterales. Furthermore, our study provides direct evidence of in vivo interspecies transfer of blaNDM-5-carrying plasmid and highlights the importance of IS26-mediated homologous recombination in the evolution. This study points to the fact that the MGEs responsible for the distribution of the carbapenemase gene blaNDM-5 is very active, highlights the importance of antibiotic stewardship in addition to strict infection control strategies for controlling the dissemination of blaNDM-5 positive CRE in health-care facilities.

率为 18.1%，可产生异质性耐药菌株的主要 ST 型别为 ST15，41.9% 的异质性耐药菌株对左氧氟沙星的敏感性出现下降。83.3%、85.7%、36.8% 和 65% 的异质性耐药亚群中 oqxAB、macAB、kpgABC 及 ramA 基因的表达水平与原始菌株比较出现 2 倍以上上调，干扰 oqxAB、macAB 和 ramA 的表达可恢复耐药亚群对依拉环素的敏感性。

结论 ESBL-KP 菌株具有较高的依拉环素异质性耐药率，异质性耐药的形成可能与外排泵 OqxAB、MacAB 和调控蛋白 RamA 的高表达有关。

产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌对依拉环素产生异质性耐药的分子机制

林志伟¹ 李宜檀¹ 郭颖异² 卓超²

1) 阳江市人民医院呼吸疾病重点实验室

2) 广州医科大学附属第一医院

目的 研究依拉环素异质性耐药在产超广谱 β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌（ESBL-KP）中的分布规律和形成的分子机制，为 ESBL-KP 感染的临床用药提供理论参考。

方法 收集 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期间临床分离的非重复 ESBL-KP 菌株 288 株，利用微量肉汤稀释法检测依拉环素对 ESBL-KP 临床分离株的 MIC，通过群谱分析法鉴定菌株的依拉环素异质性耐药表型，使用 qRT-PCR 分析异质性耐药菌株中外排泵基因和调控基因的表达水平，运用反义 RNA 干扰技术验证候选基因对依拉环素异质性耐药形成的作用。

结果 ESBL-KP 菌株对依拉环素的异质性耐药

其他微生物及其感染

多黏菌素 E 单药及联合舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌的转录组学机制研究

卞星辰^{1,2,3,4} 刘笑芬^{1,2,3} 张菁^{1,2,3,5}

- 1) 复旦大学附属华山医院抗生素研究所
- 2) 国家卫健委临床药理重点实验室
- 3) 国家老年疾病临床医学研究中心 (华山)
- 4) 复旦大学药学院
- 5) 复旦大学附属华山医院 I 期临床研究中心

目的 多黏菌素类药物是治疗碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的最后选择, 由于其肾毒性、异质性耐药及易诱导耐药的特点, 临床多联合用药。舒巴坦对鲍曼不动杆菌有抗菌活性且联合多黏菌素能产生协同作用。本研究采用比较转录组学研究多黏菌素类药物作用机制的异同, 阐明多黏菌素 E 联合舒巴坦可能的协同机制。

方法 实验设 5 组, 分别为 2 mg/L 多黏菌素 E、64 mg/L 舒巴坦, 2 mg/L 多黏菌素 E 联合 64 mg/L 舒巴坦。对药物作用 4 h 后细菌样本进行转录组测序, 筛选差异表达基因 (倍数改变 ≥ 2 倍, 调整 p 值 ≤ 0.05), 并进行功能分析比较。

结果 差异基因分析可知, 多黏菌素 E 作用下差异基因有 381 个, 舒巴坦对细菌基因表达影响较小, 仅 10 个差异表达基因, 但多黏菌素 E 联合舒巴坦作用下, 上下调基因数分别多达 319 和 409 个, 提示联合作用对细菌基因组产生协同影响。联合作用由多黏菌素 E 主导, 多黏菌素 E 单药与联合舒巴坦产生 154 个上调基因, 功能富集在细胞壁/被膜合成、脂代谢, 其中脂蛋白转运相关基因 *lolA*、*lolB*、*lolC* 表达上调, 葡萄糖选择性孔蛋白编码基因 *oprB* 表达下调。161 个下调基因富集在无机阴离子转运与代谢, 包括氨基酸转运、金属离子转运、磷酸盐、硫酸盐、磺酸盐转运等。联合作用下细胞壁成分 N-乙酰-D-葡萄糖胺合成酶亚基编码基因 *pgaC* 表达上调, 该基因也与生物膜形成相关, 磷脂合成基因 *dgkA* 表达上调, 提示细菌在不利的生长环境中启动膜修复, 增强生物膜形成以抵抗抗菌药物的损伤, 且程度高于多黏菌素 E 单药。对细菌进行电镜观察, 对内外膜损伤进行相对定量, 证实多黏菌素 E 单药与联合舒巴坦对细菌具有快速的破膜作用, 膜损伤程度具

有浓度依赖性。联合作用下促进脂肪酸分解、抑制合成的趋势更显著。

结论 多黏菌素 E 及联合舒巴坦对鲍曼不动杆菌具有快速破膜作用, 体现在脂肪酸代谢扰动、脂蛋白转运、磷脂合成等代谢过程改变。联合作用下, 脂肪酸合成抑制程度更高, 可能与两药协同作用相关, 且细菌启动膜修复也更显著, 包括上调脂蛋白转运、生物膜、细胞壁及磷脂合成通路。

三等出色论文

细菌真菌感染的流行病学

Prevalence of Chromosomally Located blaCTX-M-55 Gene in Salmonella Typhimurium ST34 Clonal Strains From Conghua District of Guangzhou, China

曾诗寒^{1,3} 卓镇旭¹ 罗嘉俊¹ 冯玉连¹ 龚柏燕¹ 陈宪楷¹ 徐晔¹ 吴爱武³ 卓超² 李小燕¹

1) 南方医科大学第五附属医院

2) 广州医科大学附属第一医院

3) 广州医科大学金域检验学院

Objective To identify the molecular epidemiological and genomic characteristics of blaCTX-M-55-carrying non-typhoidal Salmonella (NTS) clinical isolates, a total of 105 NTS isolates were collected from a Chinese tertiary hospital.

Methods Antimicrobial susceptibility testing was performed to determine the resistance phenotype. Whole-genome sequencing and bioinformatics analysis were used to determine the antimicrobial resistance genes, serotypes, phylogenetic relationships, and the genetic environment of the blaCTX-M-55 gene.

Results among the 22 ceftriaxone resistant isolates, the blaCTX-M-55 was the most common β -Lactamase gene carried by 14 isolates, including serotypes S. Typhimurium (10/14), S. Muenster (2/14), S. Rissen (1/14) and S. Saintpaul (1/14). Phylogenetic analysis shows that 10 blaCTX-M-55-positive S. Typhimurium ST34 isolates were divided into two clusters, and the genetic relationship of isolates in each cluster was very close (≤ 10 cgMLST loci). The blaCTX-M-55 gene was located on the chromosome in ten isolates, on IncII plasmid in three isolates, and on IncHI2 plasmid in one isolate.

Conclusion The blaCTX-M-55 gene, mainly located on the chromosome of S. Typhimurium ST34 isolates, was the main driven force associated with the resistance of NTS to cephalosporins. Therefore, close attention to the clonal dissemination of blaCTX-M-55-carrying S. Typhimurium ST34 in clinical settings needs to be monitored carefully.

儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌感染的临床特征及分子流行研究

叶龙¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 (CRE) 感染的临床特征与分子流行情况。

方法 以广东省某综合性三甲医院 2018 年 1 月-2021 年 6 月的儿童患者为研究对象, 查阅临床资料进行回顾性分析, 同时收集所分离的 CRE 菌株进行分子流行研究。

结果 1098 株肠杆菌目细菌中共分离出 CRE 66 株, 占 6.01%, 以肺炎克雷伯菌 (45 株, 68.18%)、大肠埃希菌 (12 株, 18.18%)、阴沟肠杆菌 (6 株, 9.09%) 为主, 分布于新生儿科 (38 例, 57.58%)、儿科重症监护室 (17 例, 25.76%) 等科室。比较 CRE 与非 CRE 菌株对抗菌药物的耐药性, 两者除对环丙沙星、左旋氧氟沙星、复方新诺明无明显差异外, CRE 对其余抗菌药物的耐药性均显著高于非 CRE ($P < 0.05$)。45 株肺炎克雷伯菌主要以产 NDM (20 株, 44.44%)、IMP (10 株, 22.22%) 及 KPC 型 (5 株, 11.11%) 碳青霉烯酶为主; 12 株大肠埃希菌以产 NDM 型为主 (10 株, 83.33%)。经测序, NDM 型主要为 NDM-1、NDM-5, IMP 型为 IMP-4, KPC 型为 KPC-2。

结论 儿童 CRE 感染发生率高, 以产金属酶为主, 且集中于新生儿, 给临床治疗带来严峻挑战。尤其在应用头孢他啶/阿维巴坦治疗儿童 CRE 感染时, 务必首先明确菌株碳青霉烯酶基因型。同时, 开展对 CRE 的主动筛查, 加强抗菌药物管理与环境卫生学监测, 以遏制儿童 CRE 感染的发生与流行。

135 例侵袭性感染肺炎链球菌儿童临床特征及耐药性分析

高凯杰¹ 杨俊文¹ 方盼盼¹ 周娟娟¹ 阙蔚鹏¹ 李珂¹ 杨俊梅¹

1) 河南省儿童医院

目的 了解儿童侵袭性感染肺炎链球菌临床特征及耐药性,为儿童侵袭性肺炎链球菌性疾病诊断、治疗及降低感染率、死亡率提供帮助。

方法 选择于2016年1月至2020年12月郑州大学附属儿童医院收治的确诊为侵袭性肺炎链球菌感染的135例患儿为研究对象,查阅患儿病历信息并收集、分离保存感染患儿临床分离的肺炎链球菌菌株。统计分析侵袭性肺炎链球菌感染患儿一般情况、临床特点、实验室检查等信息;对肺炎链球菌菌株进行药物敏感性试验,统计分析肺炎链球菌对临床常用抗菌药物耐药性。

结果 135例侵袭性感染肺炎链球菌儿童主要为3岁以下婴幼儿,主要引起循环系统、中枢神经系统等部位感染;侵袭性肺炎链球菌感染儿童临床表现主要以发热、咳嗽、精神差等为主,32.6%患儿患有基础疾病,36.3%患儿病程过程中合并有其他并发症;多数感染患儿白细胞、CRP、PCT等感染指标升高;本研究中14例患儿死亡,1岁以下婴幼儿、严重并发症、白细胞降低、CRP、PCT显著升高为患儿死亡主要危险因素。本研究中肺炎链球菌对青霉素耐药率已达16.8%,其他 β -内酰胺类耐药率较低,未检出对万古霉素、利奈唑胺耐药菌株;PNSP菌株对其他抗生素耐药性均高于PSSP菌株;1岁以下年龄组、中枢神经系统分离菌株耐药率较高。

结论 侵袭性肺炎链球菌感染主要累及3岁以下婴幼儿,侵犯血流、中枢神经系统等部位,年龄、并发症、炎症标志物升高等为患儿死亡危险因素;侵袭性感染肺炎链球菌对青霉素等 β -内酰胺类抗生素耐药性持续升高,对红霉素、克林霉素均耐药,1岁以下婴儿组及中枢神经系统分离肺炎链球菌耐药性较高,临床应根据药敏结果合理选择应用抗生素治疗侵袭性肺炎链球菌感染患儿。

Changing Patterns of Epidemiology, Risk Factors and Outcomes of Candida Bloodstream Infection with Increased Candida Tropicalis Bloodstream Infection: A 6-year Retrospective Analysis in Eastern China

叶乃芳¹ 刘周¹ 周强¹

1) 安徽医科大学第二附属医院

Objective Candida bloodstream infections (BSIs) were increasing global health problems and attributable to the high rate of mortality worldwide. The changes in the proportion of Candida BSI isolates as well as risk factors have been noted in several regions. In this study, we aim to describe the clinical epidemiology, risk factors, and outcomes of a relatively sizable cohort of patients with Candida BSI.

Methods We retrospectively analyzed the clinical epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, risk factors, and outcomes of 116 patients with Candida BSI diagnosed in one tertiary care hospital from January 2016 through December 2021. All isolates were tested for in vitro susceptibility to antifungal agents.

Results Of the 116 Candida BSI cases, the most prevalent species were *Candida tropicalis* (38/116, 32.8%), followed by *Candida albicans* (32/116, 27.6%), *Candida parapsilosis* complex (22/116, 19.0%), *Candida glabrata* (17/116, 14.7%), *Candida krusei* (4/116, 3.4%) and others *Candida* species (spp.) (3/116, 2.6%). The overall Candida BSI incidence was 0.21 cases/1000 admissions. The crude resistance rate of *Candida* spp. against azole was 19.8% (23/116). *Candida tropicalis* showed the most resistance to azoles (16/23, 69.6%) and significantly increased resistance rate to azoles, from 16.7% to 60.0%. The resistance rates of *Candida* spp. strains against fluconazole, itraconazole and voriconazole were 19.0% (22/116), 13.8% (16/116) and 8.6% (10/116), respectively. No isolate was found to be resistant to amphotericin B. Multivariate analyses demonstrated that *Candida tropicalis* BSI had a significantly higher rate of hematological malignancy and neutropenia than *Candida non-tropicalis* BSI. *Candida albicans* BSI had significantly a higher rate of previous surgery than *Candida non-albicans* BSI. *Candida parapsilosis* complex BSI had a significantly higher rate of receiving total parenteral nutrition (TPN) than *Candida non-parapsilosis* complex BSI. The 30-day mortality rate was 25.9% (31/116). *Candida tropicalis* BSI showed the highest 30-day mortality (38.6%, 12/31). The presence of high age-adjusted Charlson comorbidity index (aCCI), neutropenia, and septic shock were

factors independently associated with increased 30-day mortality.

Conclusion *Candida tropicalis* are emerging as the predominant isolates in the *Candida* bloodstream infections, particularly among neutropenic patients with hematological malignancy. Of note, the unexpectedly high resistance rate to azoles in *Candida tropicalis* BSI was observed. The aCCI scores, neutropenia, and septic shock were independently associated with 30-day mortality. Prompt, adequate antifungal treatment among high-risk patients may lead to a reduction in mortality.

细菌真菌感染的病原诊断技术

Prediction Model Based on The Combination of Cytokines and Lymphocyte Subsets for Prognosis of SARS-CoV-2 Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective There are currently rare satisfactory markers for predicting the death of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The aim of this study is to establish a model based on the combination of serum cytokines and lymphocyte subsets for predicting the prognosis of the disease.

Methods A total of 739 participants with COVID-19 were enrolled at Tongji hospital from February to April 2020 and classified into the fatal (n=51) and survived (n=688) group according to the patient's outcome. Cytokine profile and lymphocyte subset analysis was performed simultaneously.

Results The fatal patients exhibited a significant lower number of lymphocytes including B cells, CD4+ T cells, CD8+ T cells and NK cells and remarkably higher concentrations of cytokines including interleukin-2 receptor, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α on admission compared to the survived subjects. A model based on the combination of interleukin-8 and the numbers of CD4+ T cells and NK cells showed good performance in predicting the death of patients with COVID-19. When the threshold of 0.075 was used, the sensitivity and specificity of the prediction model were 90.20% and 90.26%, respectively. Meanwhile, interleukin-8 was found to have potential value in predicting the length of hospital stay until death.

Conclusion Significant increase of cytokines and decrease of lymphocyte subsets are found positively correlated with in-hospital death. A model based on combination of three markers provides an attractive approach to predict the prognosis of COVID-19.

A Modified Disk Diffusion Method for Accurately Testing Tigecycline Susceptibility: A Nation-Wide Multicenter Comparative Study

尹丹丹¹ 郭燕¹ 韩仁如¹ 杨洋¹ 朱德妹¹ 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective To evaluate a modified Kirby-Bauer disk diffusion (mKB) method for tigecycline susceptibility testing.

Methods A total of 4271 nonduplicate clinical strains were isolated from 37 hospitals across China to perform the mKB method, standard Kirby-Bauer disk diffusion (sKB) method, comparing with the reference broth microdilution (BMD) according to the CLSI. Parameters of categorical agreement (CA), minor errors (mE), major errors (ME), and very major errors (VME) were used in this methodological evaluation research.

Results BMD testing showed that 91.3%-98.9% of the *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, and *C. freundii* strains were susceptible, while 0%-3.1% strains were resistant to tigecycline. When testing *A. baumannii*, mKB demonstrated higher CA than sKB (90.6% vs 44.8%) compared to reference BMD. The mE (9.0% vs 45.2%), ME (0.5% vs 10.6%) and VME (both 0%) all satisfied the acceptability criteria. mKB also showed higher CA (87.2% vs 52.0%) than sKB in comparison with BMD when testing Enterobacteriales (mainly *K. pneumoniae*). The ME (0.45% vs 8.1%) and VME (both 0%) but not mE (12.4% vs 40.4%) met the acceptability criteria.

Conclusion The mKB method can test bacterial susceptibility to tigecycline more accurately than sKB. For the tigecycline-intermediate or -resistant strains by sKB method, BMD or mKB method should be used to verify the results and report reliable tigecycline susceptibility results.

张鑫涛¹ 贾亚波¹ 弓自针¹ 王志华² 高欣欣¹ 王永红³

1) 河北北方学院

2) 河北医科大学

3) 邯郸市中心医院

目的 分析宏基因组二代测序技术 (mNGS) 在肺部感染患者病原微生物检测中的应用价值。

方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月邯郸市中心医院呼吸与危重症医学科一病区肺部感染患者 90 例为研究对象, 规范采集患者肺泡灌洗液、痰液、血液标本送检宏基因组二代测序技术 mNGS。通过结果分析肺部感染患者病原微生物的种类、感染类型以及不同标本类型之间的检出率差异。计数资料采用卡方检验。

结果 1. 在检出病原微生物的种类上: 检出细菌 79 种, 其中革兰阳性菌 28 种 (35.5%)、革兰阴性菌 51 种 (64.5%), 真菌 22 种, 病毒 11 种, 支原体 4 种, 衣原体 1 种及结核分支杆菌 12 例; 2. 在感染类型上: 检出单一病原体感染 35 人 (42%)、混合感染 48 人 (58%); 3. 在不同标本之间的检出对比上: 送检肺泡灌洗液标本 43 份, 检出 43 份 (100%)、痰液标本 23 份, 检出 23 份 (100%)、血液标本 24 份, 检出 17 份 (70%)。送检标本中肺泡灌洗液、痰液的检出率高于血液, 进行卡方检验, 差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。

结论 1. 宏基因组二代测序技术 (mNGS) 可在肺部感染患者中检测出较多的病原微生物种类。2. 肺部感染患者中混合感染多于单一病原体感染。3. 肺部感染患者送检的标本中肺泡灌洗液、痰液检出率高于血液。

MNGS 在肺部感染患者病原微生物检测中的应用分析

细菌真菌耐药监测与耐药机制

RamA 通过 micF 下调 OmpK35 引起肺炎克雷伯菌对厄他培南的高水平耐药

王东亮¹ 袁媛¹ 李丹² 徐晓刚² 郭庆兰² 何天鹏¹ 王明贵²

1) 甘肃省人民医院

2) 复旦大学附属华山医院

目的 本研究主要探究对厄他培南高水平耐药但是对美罗培南和亚胺培南敏感的肺炎克雷伯菌的耐药调控机制

方法 实验采用微量肉汤稀释法确定最小抑菌浓度 (MIC); 碳青霉烯酶表型筛选试验检测碳青霉烯酶的产生; 外排泵抑制试验分析外排泵在该菌株中的影响; 聚合酶链反应 (PCR) 扩增碳青霉烯酶基因和 β 内酰胺酶基因, 并对菌株进行全基因组测序和分析; SDS-PAGE 分析外膜蛋白, 实时荧光定量 (RT-PCR) 分析基因表达。构建完整表达基因的质粒通过转化回补基因, 采用同源重组的方法敲除 ramA, 以及凝胶迁移实验 (EMSA) 试验分析 RamA 与小 RNA micF 的结合通路。

结果 该菌株厄他培南的 MIC 为 64mg/L, 而美罗培南和亚胺培南的 MIC 分别为 0.5mg/L 和 1mg/L。碳青霉烯酶表型实验和外排泵抑制试验均为阴性; PCR 未扩增出任何碳青霉烯酶基因, β 内酰胺酶基因主要是 blaCTX-M-14 和 blaCTX-M-15。SDS-PAGE 实验显示外膜蛋白 OmpK35 表达缺失, 而 OmpK36 表达正常。菌株全基因组测序结果发现该菌株 ramR 终止突变。因此, 构建质粒 pBad33-ramR 对原始菌株进行回补, 回补后发现厄他培南的 MIC 降低了 128 倍 (64 mg/L 降低到 0.5 mg/L)。通过 RT-PCR 实验发现 KP20 中 ramA 过表达, 而且在回补 ramR 后检测到 ramA 表达降低。进一步敲除 KP20 的 ramA, 敲除后发现厄他培南的 MIC 降低了 128 倍 (64 mg/L 下降到 0.5 mg/L), 并且 SDS-PAGE 发现 OmpK35 在敲除株 KP20 Δ ramA 中恢复表达。随后, 对敲除 ramA 的菌株 KP20 Δ ramA 进行功能性的回补基因 ramA, 回补菌株恢复对厄他培南的耐药性 (MIC=128mg/L), 而且外膜蛋白 OmpK35 的表达较敲除株 KP20 Δ ramA 下降了 45.45 倍, 且 SDS-PAGE 中 OmpK35 表达缺失。在 KP20 原始株中回

补正常表达 OmpK35 的质粒 pIB166-hyh-ompK35, 回补的菌株恢复对厄他培南的敏感性 (MIC 由 64 mg/L 降低至 0.25 mg/L)。EMSA 实验进一步表明了 RamA 可以结合小 RNA micF 的启动子。

结论 ramR 的终止突变导致 ramA 的过表达, 通过上调 micF 导致外膜蛋白 OmpK35 的表达缺失, 导致了肺炎克雷伯菌仅对厄他培南的高水平耐药。

抗菌药物的 PK/PD 研究与临床试验

万古霉素血药谷浓度的相关因素分析及临床药师干预对治疗效果的影响

廖世雄¹ 李楚云¹

1) 惠州市中心人民医院

目的 通过分析影响万古霉素血药谷浓度的主要因素,探讨临床药师干预对临床治疗效果的影响,提高万古霉素临床治疗效果。

方法 选择 2020-12 至 2021-11 在惠州市中心人民医院(以下简称我院)接受万古霉素血药谷浓度监测的 458 例患者,患者临床资料采用 Pearson 单因素进行汇总分析,并采用多元 Logistic 回归分析的统计方法,寻找并确定影响万古霉素血药谷浓度的主要因素。本次研究将万古霉素血药谷浓度未达标与超标的 192 例患者,剔除因各种原因未复测血药谷浓度患者 20 例。随机分为观察组和对照组,观察组监测血药谷浓度后,临床药师未进行个体化用药建议,对照组采用临床药师一对一个体化用药建议并跟进实施,每组 86 例,对临床药师干预效果进行分析。

结果 通过 Pearson 单因素分析可见,万古霉素血药谷浓度的影响因素主要包括患者年龄、体重指数(BMI)、肌酐清除率(CrCl)、白蛋白水平、中重度外周水肿、体内代谢水平,其中患者年龄、BMI、CrCl、中重度外周水肿有统计学差异($P<0.05$)。将上述有统计学差异的主要因素采用多元 Logistic 回归模型分析,结果显示,患者年龄、体重指数(BMI)、CrCl、中重度外周水肿是万古霉素血药谷浓度的主要影响因素($P<0.05$)。观察组血药谷浓度达标率、患者短期(30d)病死率及不良反应发生率分别为 32.56%、22.09%及 20.93%,与对照组分别为 77.91%、4.65%及 9.30%差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论 患者年龄、BMI、CrCl、BMI 是万古霉素血药谷浓度的主要影响因素。因此,临床药师应根据以上主要影响因素,加强万古霉素血药谷浓度的干预,以提高药物治疗效果和降低不良反应发生。

其他微生物及其感染

Association between Vaginal Microbiota and Vaginal Microenvironment Factors in Cervical Lesions Progression

张明璇¹ 王嘉浩¹ 张乐¹ 吕元婧¹ 宋丽¹ 崔萌¹ 武彩红¹ 裴蕊欣¹ 闫佳欣¹ 王金桃¹

1) 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室

Objective Persistent high-risk HPV infection is a well-established risk factor for the development of cervical cancer and its precancerous precursor. However, other features of vaginal micro-ecology, especially vaginal microenvironment factors and vaginal microbiota may play a role in development of precancerous cervical dysplasia and progression to cervical cancer. In this study, we explored relationships between vaginal microenvironment factors, vaginal microbiota and cervical lesions to provide a new basis for blocking and warning progression of cervical lesions in aspect from vaginal micro-ecology.

Methods A total 510 participants, including 290 normal cervical (NC) women, 204 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and 16 patients with cervical squamous cell carcinoma (SCC) were enrolled in this study. Information related to cervical lesions was collected using a structured questionnaire, whilst vaginal secretions and cervical exfoliated cells were collected from all participants. Here, vaginal pH was detected using color strips with a pH range of 3.8-5.4, vaginal H₂O₂ was measured by Aerobic Vaginitis (AV) / Bacterial Vaginal Disease (BV) Five Joint Test Kit, and vaginal cleanness was determined according to the National Clinical Laboratory Practice Guideline. 16S rDNA sequencing was exerted to reveal vaginal microbiota structure, diversity and significant differential microbiota taxa further. Network analysis was applied to investigate relationship between vaginal microbiota and vaginal microenvironment factors in different stage of cervical lesions progression.

Results Our results showed that Lactobacillus was gradually depleted and replaced by anaerobes

(*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Porphyromonas*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, etc.) among abnormal vaginal microenvironment factors with the severity of cervical lesions. Vaginal microbiota diversity of CIN patients with abnormal vaginal pH and H₂O₂ were significantly higher than that in normal women ($P<0.05$). Network analysis revealed that abnormal vaginal pH and H₂O₂ were negatively related with *Lactobacillus* and also formed positively co-occurring relationships with *Aerococcus*, *Anaerococcus* and other anaerobes in NC and CIN group. The hub of co-occurrence network in SCC group was *Peptoniphilus*, but there were no vaginal microenvironment factors correlated with vaginal microbiota.

Conclusion Vaginal microbiota and vaginal microenvironment factors may be closely associated in cervical lesions progress. The vaginal microenvironment factors and vaginal microbiota are of great significance for the early screening and warning of cervical lesions.

其他

西南地区某三甲医院碳青霉烯类抗菌药物临床应用合理性评价分析

黄仲跃¹ 姚高琼² 张承志² 卓超³

1) 广州中医药大学公共卫生与管理学院

2) 重庆医科大学附属第一医院

3) 广州医科大学附属第一医院

目的 本研究对我国西南地区某三甲医院碳青霉烯类抗菌药物使用情况进行回顾性分析,旨在为碳青霉烯类抗菌药物临床应用管理提供科学依据。

方法 选取该医院呼吸科、肝胆外科、神经外科、胃肠外科四个重点科室 2020 年 6 月至 2021 年 6 月 200 例使用碳青霉烯类抗菌药物的病例作为研究对象。以适应证、品种选择、用法用量及配伍、病原学及疗效评估、特殊使用级抗菌药物处方管理及会诊等五个维度构建碳青霉烯类抗菌药物应用评价指标,系统全面地针对碳青霉烯类抗菌药物临床应用合理性情况进行分析。

结果 在提取的全部病例中,不合理用药病例占比 52%。其中,肝胆外科不合理用药病例占比最高,达 61.3%;其次为胃肠外科和神经外科,不合理用药病例分别占比 49.2%和 42.1%。不合理用药病例占比最低的为呼吸科,不合理率仅为 12.5%。通过碳青霉烯类抗菌药物应用评价指标的反馈可知,无适应证用药(标准化回归系数=0.908, $P<0.05$)、病原学及疗效评估不当(标准化回归系数=0.253, $P<0.05$)、特殊使用级抗菌药物处方与会诊不完善(标准化回归系数=0.193, $P<0.05$)是该院碳青霉烯类抗菌药物不合理使用的主要现象。

结论 该医院碳青霉烯类抗菌药物不合理使用率仍然较高,手术科室亟需加强培训,提高碳青霉烯类抗菌药物的规范使用,减少耐药菌的产生和传播。

壁报交流

细菌真菌感染的流行病学

Serotype Distribution, Antimicrobial Susceptibility, Multilocus Sequencing Type and Virulence of Invasive Streptococcus Pneumoniae in China: A Six-year Multi-center Study

周梦兰¹ 汪自然² 安浩然² 钱晨韵² 王瑶¹ 徐英春¹

- 1) 北京协和医院
- 2) 清华大学

Objective Streptococcus pneumoniae is an important human pathogen that can cause severe invasive pneumococcal diseases (IPDs). The aim of this multi-center study was to investigate the serotype and sequence type (ST) distribution, antimicrobial susceptibility, and virulence of S. pneumoniae strains causing IPD in China.

Methods A total of 300 invasive S. pneumoniae isolates were included in this study. The serotype, ST, and antimicrobial susceptibility of the strains, were determined by the Quellung reaction, multi-locus sequence typing (MLST) and broth microdilution method, respectively. The virulence level of the strains in the most prevalent serotypes was evaluated by a mouse sepsis model, and the expression level of well-known virulence genes was measured by RT-PCR.

Results The most common serotypes in this study were 23F, 19A, 19F, 3 and 14. The serotype coverages of PCV7, PCV10, PCV13 and PPV23 vaccines on the strain collection were 42.3%, 45.3%, 73.3% and 79.3%, respectively. The most common STs were ST320, ST81, ST271, ST876 and ST3173. All strains were susceptible to ertapenem, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, and vancomycin, but a very high proportion (>95%) was resistant to macrolides and clindamycin. Based on the oral, meningitis and non-meningitis breakpoints, penicillin non-susceptible Streptococcus pneumoniae (PNSP) accounted for 67.7%, 67.7% and 4.3% of the isolates, respectively. Serotype 3 strains were characterized by high virulence levels and low antimicrobial-resistance rates, while strains of serotypes

23F, 19F, 19A and 14, exhibited low virulence and high resistance rates to antibiotics. Capsular polysaccharide and non-capsular virulence factors were collectively responsible for the virulence diversity of S. pneumoniae strains.

Conclusion Our study provides a comprehensive insight into the epidemiology and virulence diversity of S. pneumoniae strains causing IPD in China.

Molecular Characterization of Penicillin-binding Protein 1a, 2b and 2x of Streptococcus Pneumoniae Causing Invasive Pneumococcal Diseases in China: A Multicenter Study

周梦兰¹ 王璐璐² 汪自然¹ 王瑶¹ 徐英春¹

- 1) 北京协和医院
- 2) 南京市中医院

Objective Streptococcus pneumoniae is a common human pathogen that can cause severe invasive pneumococcal diseases (IPDs). Penicillin-binding protein (PBP) is the target site for β -lactam antibiotics, which are the common empirical drugs for treatment of pneumococcal infection.

Methods This study investigated the serotype distribution and antibiotic resistance patterns of S. pneumoniae strains causing IPD in China, including exploring the association between penicillin (PEN) susceptibility and PBP variations. A total of 300 invasive S. pneumoniae isolates were collected from 27 teaching hospitals in China (2010-2015). Serotypes were determined by Quellung reaction.

Results Serotypes 23F and 19F were the commonest serotypes in isolates from cerebrospinal fluid (CSF), whilst serotypes 19A and 23F were most commonly seen in non-CSF specimens. Among the 300 invasive S. pneumoniae strains, only one strain (serotype 6A, MIC=0.25 μ g/ml) with PEN MIC value $\leq$ 0.25 μ g/ml did not have any mutations in the PBPs active sites. All the strains with PEN MIC value $\geq$ 0.5 μ g/ml had different mutations within PBP active sites. Mutations in

PBP2b and PBP2x sites were common in low-level penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) strains (MIC=0.5µg/ml), with or without PBP1a mutation, while all strains with PEN MIC $\geq$ 1µg/ml had mutations in PBP1a active sites, accompanied by PBP2b and PBP2x active site mutations. Based on the three PBP mutation combinations, a high degree of diversity was observed amongst the isolates.

Conclusion This study provides some new insights for understanding the serology and antibiotic resistance dynamics of *S. pneumoniae* causing IPD in China. However, further genomic studies are needed to facilitate a comprehensive understanding of antibiotic resistance mechanisms of *S. pneumoniae*.

Epidemiology, and Genetic Characterization of *Candida Orthopsilosis* by Microsatellite Typing in China

宁雅婷¹ 张丽¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective *Candida orthopsilosis* is a human fungal pathogen closely to *Candida parapsilosis*, responsible for a wide spectrum of symptomatic infections. *C. orthopsilosis* was once thought to be mainly susceptible to azoles. However, recent studies implicated the emergence of fluconazole-resistant clinical isolates. To date, there is limited research on the epidemiology and genetic features of *C. orthopsilosis*.

Methods Non-duplicate *C. orthopsilosis* clinical isolates, collected by the CHIF-NET program in China between 2010 to 2017, were determined the susceptibility to azoles, echinocandins and amphotericin B using Sensititre YeastOne™ YO10. We established a set of microsatellite markers for *C. orthopsilosis*. Isolates were genotyped using microsatellite markers.

Results Among 129 *C. orthopsilosis* clinical isolates, 26 were resistant to fluconazole, of which 24, 6, and 1 showed cross resistant to voriconazole, posaconazole and itraconazole, respectively. Except for these 26 isolates, only one isolate were resistant to posaconazole.

And none showed resistant to echinocandins and amphotericin B. Sequencing of ERG11 identified 24/26 fluconazole resistant isolates carried Y132F mutation. Microsatellite analysis identified 18 microsatellite types (MTs). Most MTs were sporadic distribution. 22 isolates collected from the same hospital belong to MT3, which may be a powerful hint of the nosocomial outbreak. Of note, all Y132F-harbored isolates, collected from different regions of China, shared the same genotype MT7.

Conclusion Here, this is the first nationwide epidemiology study of *C. orthopsilosis* in China. Besides, we established a quick and accurate genetic typing method for *C. orthopsilosis*, and revealed *C. orthopsilosis* isolates carried Y132F may have regional evolutionary homology. This method also helps in rapid monitoring of outbreaks.

Pathogen-infected Spectrum and Immunotherapy Among Anti-interferon- γ Autoantibody-positive Patients

邱晔^{1,2,3} 曾文³ 李征途¹ 叶枫¹ 张健全³

1) 广州医科大学附属第一医院

2) 中山大学附属第八医院

3) 广州医科大学第一附属医院

Objective High-titer neutralizing anti-interferon- γ autoantibodies (AIGAs) are an emerging immunodeficiency syndrome closely associated with intracellular infection in human immunodeficiency virus (HIV)-negative individuals. Recently studies have reported an increasing number of AIGA patients. However, information on epidemiology, pathogen spectrum and immunotherapy among these patients lacks a systematic description of big data.

Methods Aim to describe the spectrum of infectious pathogens and review treatment strategies through a systematic literature review (1985-2021) and a prospective cross-sectional study in Guangxi and Guangdong, China.

Results 821 AIGA-positive patients were included in this study except for one patient who was HIV-

positive and four teenagers, the majority were HIV-negative adults. All the patients were infected with one or more intracellular pathogens. The most common pathogen was nontuberculous mycobacteria (NTM) (677/821, 82.5%). 766 NTM species were isolated from 677 NTM patients, including 342 (44.7%) species with rapid grower mycobacteria, 274 (35.8%) species with slow grower mycobacteria and 150 (19.6%) species not spectated. Even with long-term and intensive antimicrobial treatments, many AIGA patients (42.6%) had recurrence and/or persistent infection. Sixty-two patients received immunoregulation or immunosuppressive therapy, and the majority of them (57 cases) achieved remission and control. The most common treatment strategy was rituximab (27/62, 43.5%) and cyclophosphamide (17/62, 27.4%) followed by cyclophosphamide combined with glucocorticoids (8/62, 12.9%).

Conclusion Intracellular pathogen was the most common infection in AIGA patients. The most predominant phenotypes were disseminated NTM infection and TM infection, with or without other opportunistic infections. Both rituximab and cyclophosphamide could improve clinical symptoms and prognosis.

2021 年广西地区三甲医院儿科病房呼吸道感染患儿常见细菌构成比和耐药性分析

朱松山¹ 殷君²

1) 比利时根特大学癌症研究所

2) 广西中医药大学第一附属医院检验科

目的 了解 2021 年广西地区三甲医院儿科病房中呼吸道感染患儿呼吸道标本中主要致病细菌的分布情况和耐药率。

方法 以 2021 年在广西中医药大学第一附属医院儿科病区诊断为呼吸道感染的患儿为研究对象, 采集咽拭子或痰标本进行细菌培养。按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI) 2020 至 2021 年的标准进行药敏检测和结果判断。

结果 儿科呼吸道标本中共分离出 386 株病原菌, 其中主要的五种致病菌包括: 流感嗜血杆菌 128 株, 占比 33.2%; 肺炎链球菌 101 株, 占比 26.2%;

溶血嗜血杆菌 31 株, 占比 8.0%; 肺炎克雷伯菌 25 株, 占比 6.5%; 卡他莫拉菌 21 株, 占比 5.4%。流感嗜血杆菌对氨苄西林、复方新诺明、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛、阿莫西林/克拉维酸、四环素、阿奇霉素、氯霉素、利福平的耐药率分别为 70.9%、68.8%、43.1%、29.7%、28.4%、7.0%、5.4%、3.9%、3.9%, 对头孢曲松、头孢吡肟、美罗培南、左氧氟沙星、洛美沙星、氨曲南 100%敏感。肺炎链球菌对红霉素、四环素、复方新诺明、阿莫西林、美罗培南、头孢曲松、青霉素(口服)、氯霉素的耐药率分别为 98.0%、96.0%、68.0%、39.6%、30.7%、20.0%、5.0%、5.0%, 对青霉素(其他)、利奈唑胺、万古霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素 100%敏感。溶血嗜血杆菌对复方新诺明、四环素、氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛、利福平、氯霉素的耐药率分别为 48.4%、38.7%、35.5%、18.2%、12.9%、12.9%、6.7%, 对阿奇霉素、氨曲南、左氧氟沙星、美罗培南、头孢曲松 100%敏感。肺炎克雷伯菌对氨苄西林、复方新诺明、头孢唑林、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛、环丙沙星的耐药率分别为 100%、20.0%、16.7%、4.0%、4.0%、4.0%, 对头孢曲松、头孢吡肟、庆大霉素、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、氨曲南 100%敏感。卡他莫拉菌对克林霉素、头孢呋辛的耐药率分别为 20.0%、5.0%, 对阿莫西林/克拉维酸、阿奇霉素、红霉素、氯霉素、利福平、头孢曲松、左氧氟沙星 100%敏感。

结论 儿科病人呼吸道感染病原菌呈多样化, 不同致病菌的耐药率差异较大, 所以为了提高抗生素治疗呼吸道感染的有效率并合理使用抗生素, 进行病原微生物的相关检测很有必要。

Occurrence of NDM-1, VIM-1, and OXA-10 Co-Producing *Providencia rettgeri* Clinical Isolate in China

申思权¹ 黄湘宁² 施清喻¹ 郭燕¹ 杨洋¹ 尹丹丹¹ 周迅¹ 丁丽¹ 韩仁如¹ 喻华² 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

2) 四川省人民医院

Objective We isolated a *P. rettgeri* strain coproducing blaNDM-1, blaVIM-1, and blaOXA-10. To the

best of our acknowledge, this was first reported in the world. The occurrence of the strain needs to be closely monitored.

Methods Antimicrobial susceptibility testing was carried out with the broth microdilution method, and results were interpreted according to the CLSI breakpoints. Conjugation experiments were performed to explore the transferability of the plasmid using azide-resistant *E. coli* J53 as a recipient strain. the isolate was subjected to whole-genome sequencing (WGS) using an Illumina MiSeq platform (Illumina Inc.) with a paired-end approach (2 × 300 bp). and Bioinformatics Analysis

Results The isolate was resistant to all tested antimicrobial agents including amikacin, cefoperazone-sulbactam, aztreonam, piperacillin-tazobactam, meropenem, imipenem, ceftazidime-avibactam, tigecycline, and polymyxin B. PCR-based sequencing demonstrated the presence of blaNDM-1, bla VIM-1, and bla OXA-10 in *P. rettgeri* strain P138. According to the results of Conjugation Experiments, conjugants were positive for blaNDM-1 but negative for bla VIM-1 and blaOXA-10, making the conjugants resistant to meropenem and ceftazidime-avibactam, intermediate to imipenem. The meropenem, imipenem, and ceftazidime-avibactam MICs of conjugants increased at least 256, 8, 128-fold respectively, compared with the recipient *E. coli* J53. many common resistance genes had been identified, including the carbapenemase genes blaNDM-1, bla VIM-1 and blaOXA-10, the aminoglycoside resistance genes aac(6')-II, aadA5, ant(2'')-Ia, aadA1, aac(6')-Ib3, aadA1, aph(3')-Ia and aac(6')-Ib-cr, the fluoroquinolone resistance genes qnrD1 and qnrA1 and the phenicol resistance gene catA2. The sequencing of the conjugant's plasmid localized bla NDM-1 on a plasmid of 120,528 bp, belonging to the IncC type. Four resistance genes were identified in the plasmid pP138-NDM, blaNDM-1, qnrA1, sul1, and ant(2'')-Ia. BLAST comparison disclosed that the bla NDM-1 gene environment of the plasmid pP138-NDM shared >99% similarity with plasmid p5_SCLZS62 (99% nucleotide identity and query coverage), isolated from a *Raoultella planticola* strain from Sichuan, China (GenBank accession number CP082173).

Conclusion In our study, we reported a carbapenem resistant *P. rettgeri* isolate P138, co-harboring blaNDM-1, blaVIM-1, and blaOXA-10, combined with the previous results. the presence of MBL genes as blaNDM-1, bla VIM-1, and bla VIM-2 contribute significantly to carbapenem resistance in *P. rettgeri*, while bla OXA-10 plays a relatively weak role. With the increasing number of such multi-drug resistant bacteria, especially these showed resistance to carbapenems like imipenem, meropenem, and new combination of antimicrobials like ceftazidime-avibactam, the clinical treatment options are limited, so the initial effective antiinfection treatment is important to reduce the mortality of infection caused by CRE.

Clinical and Molecular Characterization of Viral Infection/Combination of Viral, Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Infection Among Hospitalized Children with Acute Respiratory Tract Infections(ARIs)

周娟娟¹

1) 河南省儿童医院

Objective Acute Respiratory Tract Infection (ARIs) are major causes of morbidity and mortality in pediatric patients worldwide but the epidemiology profiles are rarely comprehensive analysis in central China. We described the spectrum of respiratory pathogens in pediatric patients with ARIs and analysis the clinical epidemiology of viral infection in Zhengzhou, central China.

Methods The cross-sectional study of 2042 hospitalized children (1 months to 14 years) with ARIs was conducted from January 2018 and December 2018. Throat and nasal swab specimens were tested for ten categories respiratory viral targets. The pathogens profiles and clinical characteristics were statistically analyzed.

Results 23.36% of the children with ARIs were identified with at least one respiratory pathogen. Flu A (26.0%) were the most commonly identified viruses.

Overall, compared to throat swabs, the nasal swabs showed superior performance to detect Flu A, HPIV and RSV ($p < 0.05$). Children aged 1 months to 1 year had the highest viral-positive rates (38.87%, $p = 0.008$), and the prevalence decreased with age. 132 (32.27%) were co-detected with bacteria. The younger the age, the easier to have bacterial coinfection. Cough (93.0%), sore throat (88.5%), sputum production (73.4%), fever ($\geq 38^\circ\text{C}$) (65.6%) were the most common clinical features among different types.

Conclusion The viral agents were frequently detected in children with ARIs, which is easy to merge with bacterial coinfection. Children aged 1 months to 1 year had higher viral-positive rate and bacterial coinfection.

儿童导管相关血流感染 57 例病原学及耐药性分析

高凯杰¹ 杨俊文¹ 周娟娟¹ 聂曼杰¹ 贾静¹ 赵配配¹ 杨俊梅¹

1) 河南省儿童医院郑州儿童医院

目的 通过研究郑州大学附属儿童医院导管相关血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI)儿童病原学及耐药性,为导管相关血流感染儿童诊治及预防提供参考。

方法 对郑州大学附属儿童医院 2015 年 1 月--2020 年 12 月疑似 CRBSI 感染患儿采集外周血、导管血或者导管进行微生物培养、鉴定及药敏实验,并对其分离菌株病原学及耐药性进行统计分析。

结果 研究期间共有 57 例患儿诊断为 CRBSI, 年龄分布以新生儿(23 例, 40.4%)为主, 病人入住科室主要为血液肿瘤科(28 例, 49.1%)、新生儿科(26 例, 45.6%)。研究期间分离出 57 株病原菌, 其中革兰阴性菌 34 株(59.6%)、革兰阳性菌 14 株(24.6%)、真菌 9 株(15.8%), 排名前六位病原菌主要为: 肺炎克雷伯菌(16 株, 28.1%)、大肠埃希菌(10 株, 17.5%)、近平滑念珠菌(4 株, 7.0%)、缓症链球菌(3 株, 5.3%)、阴沟肠杆菌(3 株, 5.3%)、白色念珠菌(3 株, 5.3%), 分枝杆菌(2 株, 3.5%)也有检出。检出革兰阴性菌对三代头孢菌素、碳青

霉烯类等抗菌药物耐药性较高, 显著高于其他感染; 检出革兰阳性菌耐药性也较高, 未检出万古霉素耐药菌株。检出多重耐药菌 29 株, 多重耐药菌检出率高达 50.9%, 其中 CRE 14 株、产 ESBLs 12 株、MRCNS 2 株、MRSA 1 株。

结论 儿童导管相关血流感染主要为新生儿、血液肿瘤疾病患儿等, 应当引起重视; 感染患儿病原菌细菌真菌均有检出, 以革兰阴性菌为主; 检出病原菌耐药性较高, 临床应积极送检病原学检测, 并依据药敏结果合理选用抗菌药物。

2018-2020 年肛肠泌尿外科病房病原菌变迁及耐药性分析

黎昆¹

1) 四川省遂宁市中心医院

目的 了解院内临床尿培养中常见病原菌的耐药性, 为临床经验治疗泌尿道病原菌引起的感染提供依据

方法 2018-2020 年间在我院肛肠泌尿外科病房住院患者 1082 例, 收集送检合格标本分离后的菌株, 分离率前 5 位的病原菌分别是大肠埃希、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、粪肠球菌和铜绿假单胞菌, 用 WHONET 5.6 对革兰氏阴性杆菌、革兰氏阳性球菌、真菌耐药性及分布进行分析

结果 2018 年-2020 年培养出的病原菌分别为 385 株、319 株、378 株, 其中革兰氏阴性杆菌均为主要病原菌, 总计 852 株, 占 78.74%, 3 年间所占检测到病原菌百分比为 76.62%、80.25%、79.63%, 所占构成比趋于平稳。其次为革兰氏阳性球菌, 共 148 株, 占 13.68%, 分别为 14.81%、12.23%、13.76%, 呈现相似的平稳态势。关于真菌病原菌, 在三年中共检出 82 株, 占 7.58%, 分别为 8.57%、7.52%、6.61%, 真菌感染比率呈逐年下降趋势。对大肠埃希、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌进行 19 种常用抗生素药敏情况进行分析, 青霉素类抗生素氨苄西林和头孢唑啉耐药性居高不下, 对于头孢曲松、头孢他啶, 三种病原菌的耐药率整体维持在 30%-50%左右; 对于头孢替坦, 病原菌的耐药性较低, 低于 10%。三年肛肠泌尿外科病房样本分离出病原菌对亚胺培南的耐药率在均低于 8%, 而对美罗培南的耐药率也

维持在 3.3 % 以下, 氨基糖苷类抗生素中以对阿米卡星的耐药率最低。但总体来说, 三年内耐药率变化不大。(P>0.05)

结论 应重视细菌耐药监测网的统计, 根据细菌学结果指导抗生素的选择, 减少盲目使用抗生素以免增加细菌耐药性

碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析

田本顺¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

目的 研究碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的临床特征、感染危险因素及预后, 为有效控制 CRKP 感染提供有效的科学指导。

方法 查询并收集碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染患者资料, 采用 1:1 病例对照研究方法分析 2019 年 1 月至 2020 年 12 月期间碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的临床资料, 包括性别、年龄、基础疾病, 危险因素, 临床治疗转归情况。根据细菌耐药情况, 设置 CRKP 感染患者为实验组, 并选取同时期 CSKP 感染患者 50 例作为对照组, 运用 SPSS26.0 统计学软件分析, 通过对比各种临床资料, 推测 CRKP 感染的独立危险因素及预后。

结果 CRKP 感染患者具有多种危险因素, 患者合并基础疾病(糖尿病、心血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、神经系统疾病)、长期住院、入住危重病监护室、应用糖皮质激素、手术治疗、机械通气、留置引流管、应用抗菌药物等因素是 CRKP 感染的危险因素, 孢菌素类抗菌药物的使用(OR=7.679, 95%CI: 1.226-48.089, P<0.05)是 CRKP 感染的独立危险因素。CRKP 感染的临床治疗病死率为 18%。

结论 临床应加强 CRKP 感染的危险因素的控制工作。

碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌感染的危险因素分析及预后评价

赵越¹ 叶龙¹ 凌勇¹

1) 广东省人民医院 / 广东省医学科学院

目的 探讨院内碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)感染患者的临床预后及感染危险因素, 为有效控制 CRPA 感染提供科学依据。

方法 收集 2020 年 1 月~2021 年 10 月, 临床所确诊的 50 例 CRPA 感染患者病例资料, 查询信息主要包括患者基本资料(姓名、性别、年龄、基础疾病、入住病区、住院时间、是否入住 ICU 等)、抗菌药物使用情况、侵入性操作(中心静脉插管、机械通气、留置尿管及引流管、手术等)及临床预后等信息。采用 1: 2 病例-对照研究方法, 随机收集同时期由碳青霉烯类敏感铜绿假单胞菌(CSPA)所致感染患者资料 100 例作为对照组, 分析 CRPA 感染的危险因素及患者临床预后。

结果 对两组患者的临床因素进行比较发现, CRPA 感染具有多种危险因素, 即患者伴有呼吸道疾病或同时具有 3 种及以上基础疾病, 行机械通气、中心静脉插管操作, 应用过碳青霉烯类、青霉素类、喹诺酮类、噁唑烷酮类、氨基糖苷类、多粘菌素 B、抗真菌类药物治疗, 并存在 3 种及以上药物联用情况。将上述因素纳入多因素模型, 结果显示: 应用氨基糖苷类药物(OR=0.346, 95%CI: 0.133~0.899, P=0.029)是 CRPA 感染的重要危险因素。CRPA 感染的病死率为 20.0%, 且高于 CSPA 组($\chi^2=6.856$, P=0.009)。

结论 CRPA 感染极大影响患者预后, 临床要加强对抗菌药物的监管, 同时提升医务人员应对 CRPA 的防控能力。

念珠菌血流感染患者的预后相关危险因素分析

赵越¹ 叶龙¹ 凌勇¹ 陈晓丽¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨临床念珠菌血流感染患者的预后相关危险因素, 为其防控及改善患者预后提供依据。

方法 回顾性分析 2017 年 1 月-2020 年 12 月广东省某三甲医院所确诊的念珠菌血流感染病例 208 例, 查询相关病例的基础资料、临床病程记录、

诊疗及预后情况等信息,并对数据整理分析。同时根据患者预后情况,将纳入研究的病例分为两组:即生存组(112例)与死亡组(96例),并对两组间相关危险因素进行比较分析。

结果 208例患者主要分布于重症监护室(102例)、血液科(35例)、内科(32例)及外科(25例)等科室,以白念珠菌(84例)、热带念珠菌(52例)及近平滑念珠菌(42例)为主。患者病死率为46.15%,死亡组患者的平均年龄要高于生存组(t 值=4.477, P 值=0.000)。单因素分析显示:患有白血病、入住过重症监护室,存在中心静脉插管、机械通气、留置尿管等侵入性操作可能会加大患者死亡风险,应用抗真菌药物可能会降低患者病死率。多因素 logistic 回归分析显示:患者有留置过尿管(OR值=9.267, 95%CI:3.286-26.132, P 值=0.000)是影响患者预后的重要危险因素,尽早应用抗真菌药物治疗(OR值=0.245, 95%CI:0.125-0.481, P 值=0.000)对患者生存率有所改善。

结论 念珠菌血流感染病死率高,影响患者预后的各种危险因素需要引起临床重视。在诊疗过程中,需尽早完善病原学送检,加强环境监测,强化对各级别抗菌药物监管,以提升患者预后,降低病死风险。

院内尿路 CRKP 感染的危险因素分析及预后评价

赵越¹ 陈晓丽¹ 叶龙¹ 凌勇¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨医院内耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)尿路感染患者的临床预后及感染危险因素,为有效控制 CRKP 尿路感染提供科学依据。

方法 收集医院 2017 年 1 月~2020 年 6 月,临床所确诊的 50 例 CRKP 尿路感染患者病例资料,采用 1:2 病例-对照研究方法,随机收集与 CRKP 组同时期住院、入住病区一致、确定为尿路感染且病原菌相同、患者年龄相近的,由碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(CSKP)所致尿路感染患者资料 100 例作为对照组,分析 CRKP 尿路感染的危险因素及患者预后。

结果 患者留置尿管($P=0.000$)、机械通气

($P=0.001$)、留置引流管($P=0.046$)、入住危重症监护室($P=0.042$)、伴有消化道疾病($P=0.030$)、应用头孢菌素类抗菌药物($P=0.038$)、 β -内酰胺抑制剂($P=0.001$)、氨基糖苷类药物($P=0.021$)等因素,可能是引起院内 CRKP 尿路感染的危险因素。其中留置尿管(OR=0.302, 95%CI: 0.094~0.966, $P=0.044$)与 β -内酰胺抑制剂的应用(OR=0.412, 95%CI: 0.183~0.930, $P=0.033$)可能是其感染的独立危险因素。CRKP 尿路感染的病死率为 18.0%,且高于 CSKP 组($P=0.040$)。

结论 院内 CRKP 尿路感染给患者预后带来极大影响,临床应提高对 CRKP 的防控能力,同时对各种级别抗菌药物的监管,需要制定出实操性强的管理方案。

妊娠期糖尿病孕妇尿路感染的临床特征与危险因素分析

凌勇¹ 赵越¹ 叶龙¹ 梁雪冰¹ 张莉滢¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇尿路感染的临床特征与可能相关危险因素,为降低尿路感染和临床治疗提供参考依据。

方法 收集 2016 年 1 月至 2020 年 12 月确诊为 GDM 289 例患者,对 GDM 孕妇尿路感染的发病率、病原菌分布以及耐药性进行回顾性分析,通过查阅 GDM 孕妇的各项临床资料,包括年龄、分娩史、孕周、血红蛋白(HGB)、空腹血糖浓度(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE),并采用 Logistic 回归模型分析 GDM 孕妇尿路感染的可能相关危险因素。

结果 289 例 GDM 孕妇中有 32 例发生尿路感染,发病率为 11.07%。洁净中段尿培养共检出 32 株病原菌,其中以大肠埃希菌(53.13%, 17/32)为主,其次是无乳链球菌(15.63%, 5/32)。大肠埃希菌对氨苄西林耐药率较高,对阿米卡星、 β -内酰胺酶抑制剂合剂、碳青霉烯类等抗菌药物耐药率较低。多因素 Logistic 回归分析显示,甘油三酯(OR=1.276, 95%CI: 1.066-1.526, $P<0.05$)是 GDM 孕妇尿路感

染的独立危险因素。

结论 甘油三酯与 GDM 孕妇尿路感染的发生有关,临床上可采取相应措施,降低尿路感染的发病率,并根据患者病情合理选择抗菌药物。

2013 年至 2019 年肺部真菌病的变化趋势:一项基于 AI 的真实性观察研究

李征途¹ 李永明¹ 叶枫¹

1) 广州医科大学附属第一医院,广州呼吸健康研究院,呼吸疾病国家重点实验室,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

目的 近年来,肺部真菌感染(PFI)的流行呈快速上升趋势。虽然在过去十年中,有个案报道提示 PFI 的危险因素、临床特征和与之相关的潜在疾病分布均发生了变化,然而,关于 PFI 的数据仍然不确定。本研究报告了近年来 PFI 的流行病学特征和趋势。

方法 通过应用自然语言处理系统(NLP)从广州医科大学附属第一医院电子健康记录(EHRs)系统中提取 PFI 患者的相关临床信息并进行趋势分析。

结果 2013 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间,共筛查出 40504 名住院和 219414 名门诊的呼吸系统疾病患者,其中 1368 名住院和 1313 名门诊患者确诊为 PFI。这些患者来自全国各地,但大多数来自南方地区。PFI 的住院和门诊患者数均呈上升趋势($P < 0.05$)。年龄分层提示,14-30 岁住院患者的发病率上升趋势最明显,从 2013 年的 9.5/1000 人患病上升到 2019 年的 88.3/1000 人。曲霉病(56.69%)是最常见的 PFI。值得注意的是,过去认为少见的马尔尼菲篮状菌的发病率增长最快。在年轻的患者中,PFI 的发病率和趋势均有所上升。既往认为少见的病原体感染也逐渐增加。

结论 肺部真菌病在逐渐增加,应加强对年轻患者和少见肺部真菌感染的关注及重视。

Prevalence, Serotype Distribution and Anti-microbial Resistance of Non-typhoidal Salmo-

nella in Hospitalized Patients in Conghua District of Guangzhou, China

龚柏燕¹ 冯玉连¹ 卓镇旭¹ 罗嘉俊¹ 陈宪楷¹ 李小燕¹

1) 广东省广州市南方医科大学第五附属医院

Objective Salmonella infection is a major public health concern worldwide, has contributed to an increased economic burden on the health systems. Non-typhoidal Salmonella (NTS) is a common cause of bacterial enteritis in humans, causing 93.8 million cases of gastroenteritis globally each year, with 155,000 deaths. Guangzhou city is situated in the south of China and has a sub-tropical climate, the heat and heavy rainfall helps the spread of NTS. However, no information of NTS infection is available in humans in Conghua District, the largest administrative district of Guangzhou. To understand the prevalence, serotype distribution, risk factors and drug resistance of NTS infection in humans in the survey area, a epidemiological investigation was conducted in hospitalized patients in Conghua District in Guangzhou, China.

Methods A total of 255 fecal specimens were collected from hospitalized patients (one each), with a questionnaire for each participant, and NTS infection was identified by culture, as well as serotypes confirmed by slide agglutination tests.

Results An average prevalence of 20.39% (52/255) was observed and three serogroups were identified—serogroup B ($n = 46$), serogroup C1 ($n = 4$) and serogroup D1 ($n = 2$). Among them, Salmonella Typhimurium ($n = 39$) was the most common serotype. Children aged < 3 years were observed to have a statistically higher prevalence of NTS infection than adults (25.15% versus 4.65%, $P = 0.006$); children with artificial feeding had a statistically higher prevalence than those with breastfeeding (30.77% versus 8.33%, $P = 0.044$). Anti-microbial resistance testing revealed that the majority of strains were resistant to ampicillin (92.16%), as well as 47.06% of all strains were multi-drug resistant.

Conclusion It is necessary to continuous monitoring and rational use of antibiotics, which will be helpful to reduce the prevalence of resistant strains. These

data will aid in making efficient control strategies to intervene with and prevent occurrence of salmonellosis.

创伤重症患者感染的危险因素及病原菌分布特点研究

陈春燕¹

1) 新疆医科大学第一附属医院

目的 目的: 探究影响创伤重症监护室(TICU)患者感染的危险因素及其病原菌分布特点, 为感染性疾病的治疗提供方法和依据。

方法 方法: 选取 2020 年 1 月~2021 年 12 月新疆医科大学第一附属医院收治的 TICU 患者共计 1258 例, 统计患者院内感染发生率、感染部位及病原菌分布。应用单因素及多因素分析患者发生院内感染的危险因素, 通过分离感染患者的标本测定, 深入分析 TICU 患者病原菌分布特点。

结果 结果: 1258 例患者中共有 194 例发生院内感染(占比 15.4%); 共分离出 163 株病原菌, 以革兰氏阴性菌为主(占比 56.44%), 其次是革兰氏阳性菌(占比 30.68%)、真菌(占比 11.66%), 其他病原菌(占比 1.22%); 感染部位以呼吸道感染(占比 44.17%)及中枢神经系统感染(占比 31.90%)为主; 单因素及多因素 logsit 回归分析显示: 患者的年龄、手术持续时间、住院时间、侵入性操作等均是 TICU 患者发生院内感染的独立危险因素 ($P<0.05$)。

结论 结论: 导致 TICU 患者院内感染的危险因素较多, 在治疗过程中需密切关注患者相关临床指标的变化情况, 积极采取有效措施预防或减少院内感染。

肺外非结核分枝杆菌病 96 例临床分析

郭琦¹ 李冰¹ 褚海青¹

1) 上海市肺科医院

目的 探讨肺外非结核分枝杆菌(nontuberculous mycobacterium, NTM)病的易感菌种分布和临床特点。

方法 回顾性分析 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间上海市肺科医院收治的确诊肺外 NTM 病患者的临床资料。

结果 本研究共纳入肺外 NTM 病患者 96 例, 包括男 39 例, 女 57 例, 年龄 12~74 岁, 平均 46+10 岁。其中皮肤及皮下软组织感染者 73 例 (76.1%), 淋巴结感染者 10 例 (10.4%), 播散性 NTM 病患者 7 例 (7.3%), 侵犯其他脏器包括鼻咽部、肝、腹腔、生殖系统和骨关节患者共 6 例 (6.2%)。皮肤及软组织感染最常累及的部位依次为上肢 (36/73, 49.3%)、颌面部 (22/73, 22%) 及足部 (10/73, 13.7%), 易感菌种主要为脓肿分枝杆菌、海分枝杆菌、偶发分枝杆菌和溃疡分枝杆菌, 患者常有明确的外伤、手术、医疗美容、注射治疗等诱因; NTM 淋巴结病以青少年 (6/10, 60%) 较多见, 主要累及颈部及颌下淋巴结, 单侧累及多见, 致病菌种主要为鸟胞内分枝杆菌复合群 (MAC)、龟分枝杆菌、戈登分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌; 播散型 NTM 病患者中有 6 例合并免疫缺陷性疾病 (85.7%), 易感菌种以 MAC 和堪萨斯分枝杆菌最常见, 其中 1 例 MAC 感染合并急性脑膜炎属国内少见病例, 病情爆发危重、预后不佳。

结论 NTM 病可侵袭全身各个器官系统, 临床表现多样, 肺外以皮肤、软组织感染最常见; 肺外 NTM 病通常与患者免疫状态、感染诱因密切相关; 不同组织器官在易感 NTM 菌种上具有一定倾向性。

不同基础疾病患者肺诺卡菌病的临床特点分析

仲成^{1,2} 陈君君² 姚亚克² 周华²

1) 杭州市红会医院

2) 浙大医学院附属第一医院

目的 探讨不同基础疾病肺诺卡菌病患者的临床、影像特征及治疗和预后情况。

方法 收集浙大一院 2011 年 7 月至 2021 年 6 月确诊为肺诺卡菌病患者, 根据不同基础疾病, 按照免疫缺陷的定义进行分组, 分为免疫功能低下宿主 (ICH) 组和免疫健全宿主 (ICO) 组, 收集并分析其临床、影像、治疗及预后资料。

结果 64 例肺诺卡菌病患者, 男 42 例 (占

65.6%), 发病年龄 21~86 (57.1±15.7) 岁, 诊断场所为普通病房 59 例 (占 92.2%)、重症医学科 5 例 (占 7.8%)。最常见的临床表现为咳嗽 51 例 (79.7%)、咳痰 43 例 (67.2%)、发热 42 例 (65.6%)、呼吸困难 25 例 (39.1%)、乏力 13 例 (20.3%)、咯血 12 例 (18.8%) 等。影像学主要表现为肺叶实变、肺结节、小空洞或气囊腔、磨玻璃结节、肿块、淋巴结肿大、空气支气管征、胸腔积液、心包积液等。出现症状至就诊时间为 15.0 (7.0, 30.0) 天, 就诊至明确诊断为 3.5 (1.25, 11.0) 天; 接受抗菌药物治疗时长为 17.5 (10.3, 32.3) 天。根据基础疾病, 分为两组, 其中 ICH 组 41 例 (占 64.1%), ICO 组 23 例 (占 35.9%)。ICH 组中血液恶性肿瘤 8 例、实体肿瘤化疗 9 例、自身免疫性疾病 14 例; 其中使用免疫抑制药物 28 例。ICH 组患者中合并肺部基础疾病 11 例 (部分患者存在合并两种及以上肺部基础疾病), 其中 2 例为支气管扩张, 4 例为慢性阻塞性肺疾病, 5 例为支气管哮喘 (其中 2 例合并变态反应性支气管曲霉菌病), 2 例为间质性肺病。23 例 ICO 组患者合并肺部基础疾病 11 例, 其中 9 例为支气管扩张, 9 例为慢阻肺, 1 例为支气管哮喘, 1 例为间质性肺病。ICH 组经综合治疗后好转 34 例 (82.9%)、治疗后 28 天死亡率 14.6% (共 6 例)、失访 1 例 (2.4%); ICO 组经综合治疗后好转 21 例 (91.3%)、治疗后 28 天死亡率 8.7% (共 2 例)。ICO 组患者较 ICH 组合并支气管扩张症及慢性阻塞性肺疾病的比例更高 ($P < 0.05$), 治疗时长上 ICH 患者更长。两组发病在年龄、性别、合并慢性部分基础疾病、就诊时间、诊断时间、临床表现、外周血炎症指标、肺部 CT 影像 (除合并支气管扩张外) 上以及预后上无统计学差异。

结论 肺诺卡菌病多见于免疫缺陷患者, 亦可在合并肺部基础疾病的免疫健全患者中发生, 尤其是支气管扩张症或慢阻肺患者。

62 例布鲁氏菌患者的临床特征分析

张琦¹ 张田²

1) 河南省人民医院

2) 南阳市骨科医院

目的 通过分析布鲁氏菌病的流行病学特征、

及我院初次诊疗状况, 为临床医生诊断和鉴别提供科学依据, 以降低临床布病的误诊率。

方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院诊断为布鲁氏菌病的 62 例住院患者临床资料, 对布鲁氏菌病患者的发病时间、临床体征、初诊情况等收集 and 整理。

结果 62 例临床病例中, 男性 46 例 (74.19%), 女性 16 例 (25.81%), 男女性别比为 2.87:1。平均年龄为 52 岁, 40~70 岁人数所占比例最高 (64.52%), 男女性别比为 2.78:1; 职业以农民居多, 占 67.74%; 62 例患者中有 42 例 (67.74%) 有明确的布病接触史, 接触方式中饲养或放牧家畜 25 例 (59.52%), 进食牛羊肉 9 例 (21.42%)、屠宰 3 例 (7.14%), 食用牛羊胎盘 2 例 (4.76%)、未消毒处理的牛奶 2 例 (4.76%), 从事皮毛收购生意 1 人 (2.40%), 此外有 20 名患者的接触方式描述不详。临床分期以急性期 (64.52%) 为主; 临床症状主要为发热 (90.32%)、腰疼 (35.48%)、关节疼 (30.65%)、下肢酸痛 (20.97%) 等; 患者就诊科室分布不集中, 临床表现无特异性, 入院初始诊断时误诊率高。

结论 患者男性多于女性, 以中老年为主, 多为农民。动物接触史以饲养或放牧为主, 临床上布病误诊率高, 特别是散发地区, 临床医生需加强布病诊疗意识, 对于出现长期发热、腰痛、关节疼痛等症状的患者, 应考虑布鲁氏菌病的可能, 尽早完善布鲁氏菌病的相关检查以明确诊断。

非妊娠成人侵袭性 B 族链球菌感染的相关危险因素及耐药分析

荆楠¹ 贾爱华²

1) 河南省人民医院检验科

2) 桐柏县人民医院检验科

目的 探讨非妊娠成人侵袭性 B 族链球菌 (Group B Streptococcus, GBS) 感染的相关危险因素及耐药性。

方法 选取河南省人民医院 2018 年 1 月-2020 年 9 月共 119 例 GBS 感染患者作为研究对象, 根据标本来源分为侵袭性 B 族链球菌感染组与非侵袭性 B 族链球菌感染组。收集并分析 119 例 GBS 患者的临床资料及实验室指标, 包括性别、年龄、高血压、

糖尿病、心脑血管疾病、肿瘤、手术史、至少一种插管、吸烟饮酒史、贫血、白细胞和 c-反应蛋白等。利用 SPSS20.0 软件进行侵袭性 GBS 感染危险单因素、多因素分析。对无乳链球菌耐药性的进行分析。

结果 两组单因素比较,糖尿病、肿瘤、贫血、至少一种插管、吸烟史、白细胞升高及 CRP 升高有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病、肿瘤 ($P < 0.05$) 是侵袭性 GBS 感染的独立危险因素;GBS 对青霉素 G、头孢菌素类、万古霉素、利奈唑胺、美罗培南等耐药率均为 0%,而对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、四环素耐药率较高,分别为 83.3%、76.7%、63.3% 和 46.7%。

结论 非妊娠成人侵袭性 GBS 感染多发在患有糖尿病及肿瘤等免疫力低下的人群;GBS 对常规推荐药物青霉素 G 敏感性高,可经验选用该药进行治疗。

铜绿假单胞菌血流感染患者耐碳青霉烯危险因素及预后分析

荆楠¹ 贾爱华²

1) 河南省人民医院检验科

2) 桐柏县人民医院检验科

目的 探讨铜绿假单胞菌血流感染患者耐碳青霉烯类药物的危险因素及预后的影响因素。

方法 回顾性分析 2018 年 1 月-2020 年 9 月河南省人民医院 139 例铜绿假单胞菌血流感染患者的临床资料。根据碳青霉烯类耐药性分为碳青霉烯类耐药组(CRPA)和碳青霉烯类非耐药组(Non-CRPA)组,利用 SPSS 20.0 进行危险及预后的单因素和多因素分析。

结果 入组 139 例患者,死亡 37 例,死亡率 26.6%。单因素分析显示转院转科史、留置胃管、静脉置管、机械通气、入住 ICU、感染前住院时长、碳青霉烯类及 2 种药物联合使用与 CRPA 菌株感染有关 ($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示碳青霉烯类使用 ($P = 0.000$) 及感染前住院时长 ($P = 0.015$) 是碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌血流感染的独立危险因素。感染性休克 ($P = 0.000$)、气管插管 ($P = 0.002$) 及机械通气 ($P = 0.029$) 是碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌血流感染患者死亡的独立危险因素。

结论 感染性休克、气管插管及机械通气是 PA 血流感染患者死亡的独立危险因素,死亡率 26.6%;多个因素与 CRPA 血流感染有关,尤其是感染前住院时长及碳青霉烯类药物的使用。

血液病患者肺毛霉菌 CT 影像分析

伊慧明¹ 林青松¹ 孙洪砚¹ 冯四洲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 探讨血液病患者合并肺毛霉菌病的 CT 表现、影像演变规律及其与预后的关系。

方法 回顾性分析 2018 年 8 月至 2021 年 12 月在中国医学科学院血液病医院诊断为肺毛霉菌病的血液病患者 40 例,所有患者均行多次胸部 CT 及实验室检查。5 例行肺叶切除,经组织病理检查确诊;14 例患者行支气管镜肺活检,标本送病理检查及宏基因组检测 (mNGS) 确诊;8 例患者行肺泡灌洗,灌洗液经培养及 mNGS 检出毛霉菌;12 例患者经外周血 mNGS 检出毛霉菌;1 例患者经胸水 mNGS 检出毛霉菌。

结果 40 名患者共进行了 270 次 CT 扫描。首次 CT 扫描发现病灶 32 例,阳性率为 80%。37 例表现为结节和或片状实变影,3 例表现为磨玻璃影。单发病灶 23 例,分别位于左上叶 7 例、左下叶 6 例、左肺 1 例、右上叶 3 例、右中叶 2 例及右下叶 3 例,右肺 1 例。多发病灶 17 例,分别位于右肺 5 例、双肺 12 例。可见晕征 20 例、反晕征 (RHS) 2 例、空洞 3 例、胸腔积液 14 例,跨叶间裂征 (CIFS) 4 例。随访 CT 病灶不同程度增大,其中单发病灶 16 例,分别位于左上叶 4 例、左下叶 3 例、左肺 1 例、右上叶 2 例、右中叶 2 例、右下叶 3 例及右肺 1 例。多发病变 24 例,分别位于右肺 1 例、左肺 1 例及双肺 22 例。可见晕征 1 例、RHS 15 例、空洞 17 例、胸腔积液 15 例及 CIFS 12 例。与初始 CT 比较,随访 CT 病灶数目增多,晕征和空洞也明显增加 ($P < 0.05$), RHS、胸腔积液和 CIFS 的数量增加,但差异无统计学意义 ($p > 0.05$)。晕征出现的中位时间为 5 (0-29) 天,持续存在 19 (7-63) 天。RHS 出现的中位时间为 13.5 (2-95) 天,持续存在 16 (7-38) 天。17 例 RHS 中 9 例演变成空洞,其余演变成实变影。空洞出现的中位时间为 24.5 (0-111) 天。CIFS

出现的中位时间为 14 (2-40) 天。29 例患者病情好转, 逐渐治愈; 3 例患者死亡, 8 例患者病危自动出院 8 例 (电话随访均死亡)。伴有晕征、RHS、空洞、CIFS 和胸腔积液的预后不良比例分别为 27.27%、55.55%、21.43%、54.45%和 37.50%。

结论 肺毛霉菌初始 CT 多表现为单发结节和/或实变影, 进展期以多发病变居多。伴有 RHS 和 CIFS 的患者预后较差。

良性气道狭窄支架置入术后念珠菌定植的相关性研究

杨慧¹ 赵年贵¹ 柯明耀¹

1) 厦门医学院附属第二医院

目的 探讨良性气道狭窄患者置入支架后发生念珠菌定植的相关性研究。

方法 此项研究为前瞻性研究。入选 2018 年 3 月至 2019 年 3 月因良性气道狭窄 (严重狭窄) 收治于厦门医学院附属第二医院呼吸监护病房 (RICU) 的病人, 入院后全麻硬镜下气管内置入硅酮支架或金属支架。术前及术后均行念珠菌检测。术前及术后检测到气道分泌物念珠菌, 结合念珠菌评分 (> 2.5 分) 区分致病与定植, 术前存在定植菌及术后存在致病菌患者排除。最终入选患者根据是否存在念珠菌定植分为定植组和非定植组。进一步比较两组患者支架置入后痰液性状, 痰量, 继发细菌感染及住院时间。进一步多因素分析念珠菌发生定植危险因素。

结果 一共 98 例患者入选, 发生念珠菌定植者 44 例 (44.9%), 非念珠菌定植 54 例 (55.1%)。定植组与非定植组基线特征相似。定植组患者痰液性状更为粘稠、量多。定植组发生细菌感染的比例高于非定植组 (45.5% vs 22.2%, $P=0.08$)。定植组住院时间长于非定植组 (21.3 ± 3.4 天 vs 9.8 ± 6.8 天)。多因素分析显示合并慢阻肺, 糖尿病, 病情严重程度 (APACHEII 评分) 是发生念珠菌定植的危险因素。

结论 气管支架置入后合并念珠菌定植应给予重视, 尤其警惕有慢阻肺、糖尿病, 病情重的病人。

A Series Cases of Disseminated Talaromyces Marneffei Infection with STAT3-Hyper-IgE Syndrome and Literature Review

杨璟璐¹ 李征途¹ 叶枫¹ 占扬清¹ 李少强¹

1) 广州医科大学附属第一医院

Objective The susceptibility factors among HIV-negative patients to *Talaromyces marneffei* (T. marneffei) are unknown. This article aims to discuss the clinical features of T. marneffei infection in patients with STAT3-HIES and to improve clinicians' awareness of such disease.

Methods A multicenter retrospective study in 13 hospitals, and a systematic literature review were performed of original articles published in English related to HIV-negative patients with systemic T. marneffei infections due to STAT3-Hyper-IgE Syndrome (STAT3-HIES).

Results A total of 12 HIV-negative patients with systemic T. marneffei infections due to STAT3-Hyper-IgE Syndrome (STAT3-HIES) were enrolled, including 5 cases in retrospective studies and 7 cases from the systematic literature review, in which previously unreported features are shared. All of them were Chinese, 17%(2/12) patients residing in Hong Kong, while 83%(10/12) patients were from mainland China and 67%(8/12) were from Guangdong or Guangxi. The median age of the 12 patients was 14 years old (range from 1 to 34 years old). 42%(5/12) patients went through previous opportunistic infections or co-infections. The most common co-infections are *Aspergillus* (25%, 3/12) and *Staphylococcus aureus* (25%, 3/12). Fever (83%, 10/12), cough (75%, 9/12), difficulty breathing (33%, 4/12) and lymph node enlargement (33%, 4/12) were most common clinical presentations. IgE were significantly elevated (median 1282.75 kU/L, range 422–7660 kU/L), while there is no obvious regularity in the change of IgG, IgA and IgM level. The most common CT imaging features are multiple cavity (42%, 5/12) and infiltrates (25%, 3/12). Two new STAT3 mutations (Arg595Gln, c.1138_1139+1del) were found by whole exome sequencing in this study. All but one received antifungal treatment, while none of them was

given therapy aiming to STAT3-HIES. 58% (7/12) patients were cured or improved while three dead and two reinfected with *T. marneffei*, one of which developed intracranial infection.

Conclusion In cases of HIV-negative young adults with recurrent special pathogen infections, such as *T. marneffei* infections, underlying factors in congenital immune deficiency diseases need to be considered and corresponding tests such as serum immunoglobulin concentration are suggested. Even gene test should be considered.

152 例金黄色葡萄球菌血流感染的临床特征及预后分析

田本顺¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

目的 了解金黄色葡萄球菌血流感染的临床特征及影响其预后的主要危险因素, 为临床预防和控制金黄色葡萄球菌血流感染提供参考依据

方法 回顾性分析 2019 年 1 月-2021 年 12 月广东省人民医院金黄色葡萄球菌血流感染 152 例患者的临床资料, 包括基础疾病、临床特征、危险因素、细菌耐药情况、治疗用药及预后情况等, 并采用多因素 logistic 回归分析预后不良的危险因素。

结果 152 例金黄色葡萄球菌血流感染患者中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 检出 50 例 (32.89%), 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 检出 102 例 (67.11%)。除对利福平外, MRSA 对常用抗菌药物的耐药率均高于 MSSA, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 未发现对万古霉素、利奈唑胺和奎奴普丁/达福普汀耐药株。MRSA 组留置尿管、留置引流管、使用碳青霉烯类、使用 β -内酰胺酶抑制剂显著高于 MSSA 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MRSA 组血流感染预后不良发生率高于 MSSA 组 (34.00% 比 13.73%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.495$, $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归模型分析显示, 恶性实体肿瘤 (OR=13.576、95%CI: 3.352-54.977、 $P < 0.05$)、机械通气 (OR=7.468、95%CI: 1.398-39.884、 $P < 0.05$) 是金黄色葡萄球菌血流感染患者预后不良的独立危险因素。

结论 MRSA 血流感染预后不良率较 MSSA 高, 临床应加强对相关危险因素的评估, 采取针对性的防控干预措施, 以改善金黄色葡萄球菌血流感染患者的预后, 并合理规范使用抗菌药物, 有效控制细菌感染和耐药的发生。

COVID-19 肺炎患者继发侵袭性肺曲霉病的临床特征: 一项多中心、回顾性研究

詹亚胜^{1,2} 何国军¹ 仲成³ 姚亚克¹ 周建英¹ 李彤¹ 周华¹

1) 浙大医学院附属第一医院

2) 金华市人民医院

3) 杭州市红会医院

目的 本研究旨在研究临床诊断 COVID-19 肺炎继发侵袭性肺曲霉病确诊病例的临床特征。

方法 本研究共计纳入 5 家医院确诊 COVID-19 患者 197 例。根据中国国家卫生健康委员会新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (第 7 版), 197 例患者中轻型 4 例、普通型 93 例、重型 71 例、危重型 29 例。共有 36 例患者入 ICU 治疗 (危重型 29 例、重型 7 例), 其中 13 例接受气管插管机械通气、9 例进而接受 ECMO 治疗。研究周期内, 入组患者共有 8 例患者气道分泌物曲霉菌培养阳性, 均为入住 ICU 治疗病例, 其中气管插管患者 6 例, ECMO 患者 5 例。根据 IPA 临床诊断标准, 1 例患者判定为气道定植、7 例患者判定为临床诊断病例。7 例患者中重型 6 例, 危重型 1 例。本研究收集并分析了 7 例 CAPA 患者从 COVID-19 发病到 CAPA 后 28 天的详细临床数据并进行了分析。

结果 7 例 COVID-19 相关的肺曲霉病从 COVID-19 发病到 CAPA 的平均持续时间为 25.4 天, 从入住 ICU 到确诊 CAPA 时间为 23.4 天, 从机械通气到 CAPA 时间为 22.1 天。7 例确诊 CAPA 患者均无中性粒细胞减少, 4 例出现淋巴细胞减少, 7 例患者 CD4+T 淋巴细胞减少, 5 例患者 CD8+T 淋巴细胞减少。7 例患者均在确诊 CAPA 前接受糖皮质激素治疗, 平均持续使用时间为 15 天, 平均累积剂量为 762.5 mg。7 例患者在确诊 CAPA 前均出现过细菌感染并接受过抗菌药物治疗, 平均病程为 22.6 天。7 例患者痰液或肺泡灌洗液 (BALF) 烟曲霉培

养阳性, 血清 1,3- β -D-葡聚糖试验 (G 试验) 阳性, 3 例血清半乳甘露聚糖试验 (GM 试验) 阳性, 诊断为 CAPA。CAPA 治疗期间从 1 例患者 BALF 中培养出根霉, 调整抗生素予伯沙康唑治疗。所有患者均接受抗真菌治疗, 28 天生存率为 100%。

结论 本研究中的 7 名 CAPA 患者均为非中性粒细胞减少症的老年男性, 烟曲霉是导致 COVID-19 肺炎患者合并感染的最常见曲霉菌属。所有 CAPA 均发生在因 SARS-Cov-2 肺炎而导致呼吸衰竭的患者身上, 较高的疾病严重程度评分 (APACHEII 评分) 和 IPA 感染呈正相关, 慢性阻塞性肺疾病和陈旧性肺结核是曲霉菌感染的危险因素。CD4+T 细胞、CD8+T 细胞显著降低、血清 IL-6 和 IL-10 水平升高是导致 COVID-19 患者容易继发 IPA 的部分原因

Invasive Salmonella Infections Among Children in Shenzhen, China: A 5-year Retrospective Review

姜曼¹ 王红梅¹ 陈运生¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

Objective This study aimed to analyze clinical characteristics and antimicrobial resistance of children with invasive Salmonella infections. Data from Shenzhen, Guangdong Province, China are limited.

Methods Data of hospitalized children aged <18 years with invasive Salmonella infections between January 2016 and December 2020 in our hospital were retrospectively collected. Clinical manifestations, laboratory tests, serotypes, and antimicrobial susceptibility tests of the invasive Salmonella isolates were performed.

Results A total of 63 cases were enrolled during the 5-year study period. More cases occurred during the warm and rainy seasons, but no significant correlation was found. The median age was 15 months (Interquartile range [IQR]: 11–22 months), and 79.4% (50 cases) were younger than 2 years of age. Underlying diseases were found in 28.6% (18 cases) of the patients with a great variety, but no cases of malaria or human immunodeficiency virus (HIV) infection were identified.

Most of the invasive Salmonella cases were bloodstream infections (84.1%), followed by osteoarthritis (11.1%) and meningitis (4.8%). Gastroenteritis (49.2%) and pneumonia (28.6%) were found to be the major manifestations among the patients. Furthermore, invasive Salmonella infections resulted in the death of 3 children (4.8 %), with Salmonella enteritis (12 cases, 15.9%) and Salmonella typhimurium (9 cases, 19.0%) as the most common serovars identified. The resistance rates of Salmonella strains to ceftriaxone, ceftazidime, and cefepime were also measured to be 17.5%, 17.5%, and 9.5%, respectively. The rate of resistance to levofloxacin was <5.0%. Lastly, no imipenem-resistant strains were detected.

Conclusion An increasing number of childhood invasive Salmonella infections with a broad range of serotypes was observed in Shenzhen, China. The peak age of children with invasive Salmonella infections is less than 2 years. The manifestations of this disease in children vary and are atypical. Therefore, it is critical to pay attention to the antimicrobial resistance of the isolates taken from children with invasive Salmonella infections.

2012-2021 年孕产妇血流感染的临床特征及病原菌分布

凌勇¹ 张莉滢¹ 赵越¹ 叶龙¹ 白雪皎¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨孕产妇血流感染病例的临床特点、病原学分布及药物敏感性, 为临床诊治提供参考依据。

方法 回顾性分析广东省人民医院 2012 年 1 月-2021 年 12 月产科病房血流感染病例的临床资料、血培养阳性病原菌分布及药敏试验结果。

结果 收集血流感染孕产妇 50 例, 妊娠期病例 3 例 (6%), 剖宫产术 31 例 (62%), 顺产分娩 9 例 (18%), 引产术分娩 2 例 (4%) (3.57%), 钳刮清宫术 5 例 (10%)。44 例患者 (88%) 合并妇产科相关疾病及并发症, 46 例患者 (92%) 在病程中出现发热, 2 例患者 (4%) 出现感染性休克。50 例血流

感染患者在病程中均有炎性指标升高。50 例患者经积极治疗好转出院, 但 6 例 (12%) 出现感染性流产。50 例血流感染患者中, 共分离出 57 株病原菌, 最常见的病原菌依次为大肠埃希菌 (38.60%)、无乳链球菌 (17.5%)、粪肠球菌 (14.0%)。大肠埃希菌 ESBL (超广谱 β -内酰胺酶) 阳性率为 50% (11/22), 对亚胺培南、厄他培南、阿米卡星的敏感率为 100%。无乳链球菌对青霉素 G、氨苄西林、利奈唑胺、奎奴普丁/达福普汀、万古霉素的敏感率为 100%。

结论 孕产妇血流感染多发生于分娩后, 可能导致感染性休克, 孕妇血流感染也可导致感染性流产, 病原菌主要以大肠埃希菌、无乳链球菌、粪肠球菌为主, 临床应根据相应的病原菌结合药敏试验结果合理规范选用抗菌药物。

Comparison of Genetic Features and Evolution of Global and Chinese Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* ST22: A Whole-genome Based Survey

周望笑¹ 肖永红¹

1) 浙大医学院附属第一医院

Objective The aim of this study was to investigate genetic features and evolution of global and Chinese strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST22, to clarify the genotypic features and potential transmission of MRSA ST22 strains isolated from China.

Methods We performed a comparative genomic analysis of 12 ST22 MRSA isolates from China with nine Chinese ST22 MSSA isolates and 284 ST22 genomes from global sources. Mouse bloodstream infection and skin infection models were constructed and a haemolytic assay was further explored to evaluate the virulence potential of ST22-MRSA strains.

Results Phylogenetic reconstruction and time estimation suggested that the Chinese subclade emerged around 2006, and the ST22-SCCmec V clone may have evolved from the native ST22-MSSA clone rather than spread from other regions, indicating that the Chinese ST22-MRSA-V clone is independent of the EMRSA-15

and Gaza clone, with differences in PVL and *tsst-1* carriage. Virulence assays indicated ST22-MRSA was highly virulent compared with the MSSA ST22 predecessors. Two nonsense mutations caused by a frame shift in *agrC* were identified in two ST22-MSSA isolates, resulting in a significant attenuation of virulence.

Conclusion The ST22-MRSA-V clones from China are independent of the EMRSA-15 and Gaza clones. The high virulence potential of these strains may be attributed to elevated expression of *agr*. This study provides insight into the epidemiology of the novel and highly virulent ST22-MRSA clones and our findings are of great importance for understanding the role of *agr* expression in CA-MRSA evolution.

Genomic Epidemiology and Characterization of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* From Bloodstream Infections in China

金晔¹ 肖永红¹

1) 浙江大学医学院附属第一医院

Objective Since 2010, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST59 began to increase in prevalence in China, gradually replacing ST239 and has become the dominant clone in most hospitals in China. Here, we investigated the changing epidemiology, phylogenetic reconstruction, and genomic characterization of MRSA clones in China to identify the genomic driving factors in the prevalence of ST59.

Methods Whole-genome sequencing (WGS) and phylogenetic analysis were performed to characterize 749 MRSA strains isolated from bloodstream infections from 61 hospitals in 37 large cities across 18 provinces in China over a 6-year period. The susceptibility of these strains was tested and the resistance and virulence factors that might be responsible for the prevalence of predominant clones were explored.

Results Most MRSA isolates were identified as ST59 (36.98%; 277/749), which increased from 25.09% in 2014 to 35.53% in 2019. The phylogenetic analysis

of the 749 MRSA isolates showed a high level of diversity and the copresence of hospital-associated, community-associated, livestock-associated, and hypervirulent clones. Furthermore, minimum spanning trees revealed that ST59 MRSA clones from different hospitals and regions were integrated, suggesting that frequent exchanges had occurred between regions and hospitals. ST59 clones displayed higher susceptibility to antimicrobials than did ST239 and ST5 MRSA clones, indicating that resistance to non- β -lactam and fluoroquinolone antibiotics may be not critical for the epidemic success of ST59 clones. Virulence factors detection showed that *chp* gene enriched in MRSA ST59 may be associated with the enhanced spreading success of ST59, whereas *qacA* may have contributed to the predominance of ST5 in East China.

Conclusion The displacement of ST239 by ST59 has occurred over that last decade, and our refined analysis of the different clones among ST239, ST5, ST59, and ST398 demonstrated the presence of further resistance and virulence and diversity of the evolutionary events surrounding clonal replacement. Our data support the recommendations to clinicians regarding a multifactorial relationship between antibiotic use and resistance evolution: strict antimicrobial stewardship guidelines are still required.

Comparative Genomic Analysis Provides Insights Into The Evolution and Genetic Diversity of Community-genotype Sequence Type 72 *Staphylococcus Aureus* Isolates

周望笑¹ 肖永红¹

1) 浙大医学院附属第一医院

Objective *Staphylococcus aureus* sequence type (ST) 72, the predominant community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) lineage in South Korea, has emerged as a major cause of bloodstream infection in hospital settings. However, relatively little information is available regarding the genomic characteristics and dissemination of ST72. The

Objective of this study was to investigate the genetic diversity and potential transmission of Chinese and global ST72 strains.

Methods We performed a genomic analysis of 24 ST72 isolates from China, along with 83 ST72 genomes from global sources. We also conducted phylogenetic and in silico analyses to investigate the evolutionary dynamics and distributions of resistance genes, virulence genes, and mobile genetic elements (MGEs) in ST72 lineage.

Results We found that the ST72 MSSA lineage in China might have evolved independently from the MRSA isolates from China, and that ST72 isolates have the potential to undergo both international transmission and inter-regional transmission within China. The distributions of the SCCmec and *spa* types of isolates differed among clades. Additionally, in silico analyses revealed that the distributions of resistance genes, virulence genes, and mobile genetic elements (MGEs) also differed among isolates of the four clades. Notably, ST72 MRSA were more antibiotic-resistant than ST72 MSSA isolates, but comparably virulent.

Conclusion Our results indicated that the ST72 MSSA lineage in China might have evolved independently from the MRSA isolates from China, and that ST72 isolates have the potential to undergo both international transmission and inter-regional transmission within China. Importantly, our findings also indicate that ST72 MRSA exhibited higher antibiotic resistance than ST72 MSSA isolates, but comparably virulent. The comprehensive information on the ST72 lineage emerging from this study will enable improved therapeutic approaches and rapid molecular diagnosis.

甘肃省 74 所医院肺泡灌洗液细菌分布及耐药性分析

魏莲花¹

1) 甘肃省人民医院

目的 分析 2019 年甘肃省标本组肺泡灌洗液临床分离菌的分布特点及其耐药性。

方法 收集甘肃省 2019 年 1 月-2019 年 12 月 74 所医院中肺泡灌洗液 (BALF) 细菌的耐药监测资料, 用药敏纸片扩散法、最低抑菌浓度 (MIC) 法和 E 试验法测定细菌对抗菌药物敏感性。

结果 甘肃省 2019 年 BALF 标本中纳入分析的细菌总数为 1 043 株, 其中革兰阳性菌 270 株占比 25.88%, 革兰阴性菌 773 株占比 74.11%, 耐甲氧西林金葡菌 (MRSA) 和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 的检出率较高, 且 MRSA 和 MRCNS 对抗菌药物的耐药率均高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 和甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌 (MSCNS), 未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的菌株。大肠埃希菌中超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 的检出率高于肺炎克雷伯菌; 鲍氏不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率高于铜绿假单胞菌。肺炎链球菌对红霉素、克林霉素、四环素、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶的耐药性均较高, 均在 65% 以上, 未检出对万古霉素、利奈唑胺及莫西沙星耐药的菌株。

结论 甘肃省 BALF 标本分离病原体以革兰阴性菌为主, 耐药现状严重, 对肺泡灌洗液细菌进行耐药性分析, 有助于临床对各类肺部感染患者合理运用抗菌药物, 以减少抗菌药物的滥用。

广东艾滋病患者马尔尼菲篮状菌优势株 TM79_GZ8H 全基因组序列的测定

张业扬¹ 赵三涛¹ 兰芸¹ 陈万山¹ 陈景良¹ 陈谐捷¹ 蔡卫平¹ 李凌华¹

1) 广州市第八人民医院

目的 对广东艾滋病患者马尔尼菲篮状菌 (TM) 优势株 TM79_GZ8H 进行全基因组序列分析。

方法 对筛选出来的广东艾滋病患者 TM 优势株 TM79_GZ8H 进行基因组 DNA 提取, 扩增 rDNA ITS 区域, 进行 Blast 比对和利用邻接法构建进化树。同时采用基于 Illumina 和 PacBio 技术的全基因组霰弹枪测序方法测定 TM79_GZ8H 菌株的全基因组序列, 并组装全基因组序列。

结果 经过 Blast 比对, TM79_GZ8H 与 GenBank 数据库中泰国 TM 菌株 IFM 47289 (AB298957)、越南 TM 菌株 11CN-20 (CP045655.1) 及 TM 标准菌株 ATCC (KP780451.1) 的 rDNA ITS

序列一致。全基因组测序总共产生 4,055 Mb 的原始读取, 筛选得到 3399 Mb 的干净数据 (Q20 为 98.05%, Q30 为 94.07%), G+C 含量为 44.48%, 种子序列的最终碱基准确度可达 99%。基于 Illumina 技术的结果显示, TM79_GZ8H 共有 400 个 contigs, 总长度为 27,502,357 bp, G+C 含量为 46.77%; PacBio reads 被组装成 11 个超 contigs, 总长度为 28,440,016 bp, G+C 含量为 46.69%。在 Genbank 中, 还有 9 株 *Talaromyces marneffei* 的全基因组序列。从基因组大小和 G+C 含量来看, TM79_GZ8H (WNEJ000000000.) 的基因组大小为 28.44Mbp, G+C 含量为 46.69%, 与其他 TM 菌株, 例如 PM1 (GCA_000227055.2)、11CN-03 (CM018873.)、11CN-20 (CP045660.) 和 TM4 (CP015875.) 较为相似。

结论 本研究成功获得广东地区艾滋病患者优势 TM 的全基因组序列, 为后续致病基因及抗真菌靶标等研究奠定了基础。

重庆市某定点医院发热门诊就诊人员流行病学特征分析

冉茂林¹

1) 重庆市长寿区人民医院

目的 通过分析南京新冠疫情以来发热门诊就诊人员流行病学特征, 对比全国疫情走势, 为医院新冠疫情防控提供预警, 以提高常态化疫情防控水平。

方法 收集发热门诊 2021 年 7 月 21 日至 2021 年 8 月 8 日就诊人员电子登记信息表, 运用描述性流行病学方法分析就诊人员的流行病学特征, 统计分析就诊人数与中高风险地区数相关性。

结果 发热门诊 2021 年 7 月 21 日至 8 月 8 日本地区和中高风险地区就诊人员男女性别比 ($\chi^2=7.016$, $P<0.01$ 和就诊方式 ($\chi^2=452.443$, $P<0.01$), 差异有统计学意义; 就诊人员平均年龄、流行病学史和症状, 差异无统计学意义 ($\chi^2=452.443$, $0.948P>0.05$); 本地区就诊人数与中高风险地区数呈强正相关性 ($r=0.608$, $P<0.01$), 中高风险地区就诊人数和总就诊人数与中高风险地区数无明显相关 ($r=0.256$, $P>0.05$; $r=0.367$, $P>0.05$)。就诊人员中高风险地区主要来自四川省 234 人 (33.72%)、

湖南省 145 人 (20.89%)、江苏省 105 人 (15.13%)。疫情发生后发热门诊就诊高峰时间间隔为 8-11 天。

结论 南京新冠疫情以来发热门诊就诊人员以男性居多和青壮年为主,本地区和中高风险地区就诊人员流行病学史、症状并无区别,需同等关注。定点医院可以通过建立发热门诊预警体系,完善医院公共卫生应急体系、加强发热门诊管理、科学风险评估和分级分层防控水平等方法,做好疫情的精准防控,切实提高疫情常态化防控水平。

中国南方地区儿童大肠杆菌 *mcr-1* 粪便携带率及分子流行病学研究

张超^{1,2} 麦嘉良³ 梁秉绍² 熊志乐^{1,2} 梁珠薇^{1,2} 蔡好² 周珍文¹

- 1) 龙岗区妇幼保健院
- 2) 广州市妇女儿童医疗中心
- 3) 佛山市妇幼保健院

目的 随着多重耐药肠杆菌科细菌的广泛传播,粘菌素作为治疗多重耐药菌感染的“最后一道防线”,再次在临床治疗上被重视。研究表明,肠杆菌科细菌质粒介导的多重耐药基因 *mcr-1* 基因与其粘菌素耐药水平有主要相关性,这可能是肠杆菌科细菌粘菌素耐药率持续增加的原因。本研究旨在了解中国南方地区儿童肠道菌群中携带 *mcr-1* 大肠杆菌的基因分型及分布情况。

方法 收集 2018 年 11 月至 2019 年 2 月广州市三家医疗中心的儿童粪便标本 2632 例,分离大肠杆菌培养。使用 PCR 筛查质粒介导的多粘菌素耐药 *mcr-1* 基因;肉汤稀释法检测粘菌素及其他抗菌药物对菌株的最低抑菌浓度 (MIC);接合实验探究粘菌素耐药的传播能力,并通过多位点序列分析 (multi-locus sequence typing, MLST) 探究 *mcr-1* 阳性菌株的分子分型。

结果 在 2632 株大肠杆菌中,共检出 21 株 (阳性率 0.80%) 携带 *mcr-1* 基因。经药敏试验检测,21 株携带 *mcr-1* 大肠杆菌均对粘菌素耐药,有 5 株 (23.8%) 对左氧氟沙星和环丙沙星耐药,7 株 (33.3%) 对妥布霉素耐药,9 株 (42.8%) 对多四环素耐药;接合实验发现,18/21 株携带 *mcr-1* 基因的大肠杆菌可向 *E.coli* J53 传递耐药表型;MLST 分析结

果显示有 18 种 ST 型分布,最主要为 ST69 型 ($n=3$, 14.3%), 其次为 ST58 型 ($n=2$, 9.5%)。

结论 多粘菌素耐药基因 *mcr-1* 在中国南方儿童肠道大肠杆菌中检出率较低,仅为 0.8%,未形成流行趋势,但已发现携带 *mcr-1* 大肠杆菌呈现多重耐药性,且具有水平传播 *mcr-1* 基因的能力。提示临床应重视对儿童的抗生素使用,并加强院感防控工作。

2016-2020 年性病门诊淋球菌药物敏感性分析

李春花¹ 王有为¹

1) 四川省人民医院

目的 分析 2016-2020 年淋病奈瑟菌临床分离菌株对七种抗菌药物的敏感性,为淋病的社会防治提供参考。

方法 收集 2016-2020 年我院性病门诊临床分离培养的淋球菌菌株采用琼脂稀释法测定青霉素、四环素、环丙沙星、阿奇霉素、头孢曲松、头孢克肟、大观霉素的最小抑菌浓度 (MIC);采用纸片酸度法测定质粒介导的产青霉素酶淋球菌 (PPNG) 菌株。

结果 五年间共监测 499 株淋球菌。PPNG 和质粒介导的高度耐四环素淋球菌 (TRNG) 的检出率分别为 47.49% (237/499)、34.87% (174/499),各维持在 32.00%~51.78%和 26.47%~47.15%之间,已处于较高水平,均有统计学差异 ($\chi^2=12.054$, 15.292 , $P<0.05$);环丙沙星耐药率高达 98.40% (491/499),未发现敏感株;阿奇霉素耐药率由 2016 年的 30.21% 下降到 2020 年的 8.82%,平均 21.44% (107/499),变化趋势有统计学意义 ($\chi^2=6.035$, $P<0.05$);头孢曲松的低敏率为 5.41% (27/499),大观霉素耐药率为 0.40% (2/499),两者的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均有一个稀释度的增加,呈显著的变化趋势 ($\chi^2=18.876$, 8.132 , $P<0.01$)。

结论 头孢曲松和大观霉素适合作为成都地区治疗淋病的一线药物,但头孢曲松的低敏率逐年上升,应长期监测其耐药性的动态变化对于淋病的防治具有重要的意义。

婴儿产 NDM 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性分析

李佳珊¹ 郑玉强¹ 龙晓茹¹ 刘聪¹ 朱静¹ 王江峡¹
商婷婷¹ 张祯祯¹ 许红梅¹ 赵瑞秋¹

1) 重庆医科大学附属儿童医院

目的 探讨婴儿产 NDM 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌血流感染 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection, CRKPBSI) 的临床特征及对常用抗菌药物敏感性, 为临床提供治疗参考。

方法 收集重庆医科大学附属儿童医院 2019 年 3 月至 2021 年 3 月住院儿童血培养分离的非重复耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌 (Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 菌株 33 株, 使用 X-pert 检测方法确定产新金属酶 (New Delhi metallo- β -lactamase, NDM) 菌株; 回顾性分析纳入病例的临床资料。

结果 初纳入 33 株 CRKP 菌株, 排除 1 株重复菌株, 最终纳入来自 29 例患儿的 32 株非重复 CRKP, 其中 26 例来自新生儿病房 (89.6%)。29 例均有基础疾病, 以呼吸系统疾病为主。11 例 (37.9%) 患儿有反复住院史。29 例患儿在确诊血流感染前有抗菌药物使用史, 平均使用抗菌药物种类数为 1.96 ± 1.26 种。62.0% (18/29) 例患儿接受深静脉置管 (包括中心静脉置管、脐静脉置管)。病死率为 44.8% (13/29), 其中 2 例死于 CRKP 血流感染, 1 例死于合并消化道出血, 其余 10 例为放弃或签字出院后电话随访明确已死亡。CRKP 菌株对阿米卡星敏感性最高 (耐药率 < 5%), 对庆大霉素 (7/32)、环丙沙星 (6/32)、复方新诺明 (9/32)、氨曲南 (12/32) 耐药率较低。对哌拉西林、氨苄西林、头孢菌素类耐药性均大于 96%。碳青霉烯类中, 对美罗培南、亚胺培南、厄他培南的耐药率分别为 96.87% (31/32)、96.87% (31/32)、96.55% (28/29)。

结论 该院耐药菌株为产 NDM 肺炎克雷伯菌株, 多见于小年龄及有基础疾病的患儿, 尤其是新生儿, 病死率高, 临床需考虑联合用药控制感染, 相比治疗, 防控措施更加重要。

Active Surveillance, Drug Resistance, and Genotypic Profiling of *Staphylococcus Aureus* Among School-Age Children in China

梁秉绍¹

1) 广州市妇女儿童医疗中心

Objective Methicillin-susceptible (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization predisposes individuals for endogenous infections and is a major threat to children. Recently, oxacillin/cefoxitin-susceptible *mecA*-positive *S. aureus* (OS-MRSA) has been reported worldwide.

Methods A prospective, cross-sectional study was conducted across five schools, representing three educational stages, in Guangzhou, China. Nasal swabs from 2,375 students were cultured for *S. aureus* and all isolates were subjected to antibiotic susceptibility testing phenotypically and confirmed by *femB* and *mecA* genetic detection; all the isolates were classified as MSSA, MRSA, or OS-MRSA. All strains were also analyzed by multi-locus sequence typing

Results Among the 2,375 swabs, *S. aureus* was detected in 744 children (31.3%, 95% CI: 25.9-36.7%), of whom 72 had MRSA (3.0%, 95% CI: 0.6-5.4%) and 4 had OS-MRSA (0.2%, 95% CI: 0.1-0.3%), of which an oxacillin- and cefoxitin-susceptible MRSA strain was identified. The prevalence of *S. aureus* and MRSA was higher in younger children. The highest percentage of drug resistance of the *S. aureus* isolates ($n = 744$) was to penicillin (85.5%), followed by erythromycin (43.3%) and clindamycin (41.0%). The most prevalent sequence types (STs) were ST30, ST45, and ST188 in MSSA, accounting for 38.7% of the total isolates, whereas ST45, ST59, and ST338 accounted for 74.6% of the MRSA isolates and ST338 accounted for 50.0% of the OS-MRSA isolates. The MRSA and OS-MRSA isolates ($n = 76$) were grouped into three clades and one singleton, with clonal complex (CC) 45 as the most predominant linkage. The top nine multi-locus sequence typing-based CCs (CC30, CC45, CC5, CC1, CC15, CC944, CC398, CC59, CC7) represented 86.7% of all *S. aureus*

isolates. All CC30 isolates were resistant to erythromycin and clidamycin, and almost all these isolates were also resistant to penicillin (99.2%). The CC45 and CC59 isolates exhibited high resistance rates to oxacillin at 31.5 and 59.0%, respectively.

Conclusion This study provides updated data valuable for designing effective control strategies to mitigate the burden of disease and to improve the adequacy of empirical antimicrobial treatments for potentially harmful infections.

上尿路结石合并真菌性泌尿系感染患者的临床特征分析

叶云翔¹ 张玉艳³ 黄健¹ 钟芳灵¹ 吴伟宙¹ 张世科¹ 曾滔¹ 曾国华¹ 吴文起^{1,2}

1) 广州医科大学附属第一医院泌尿外科, 广东省泌尿外科重点实验室

2) 广州医科大学附属第二医院泌尿外科

3) 广州市皮肤病防治所药剂科

目的 探讨上尿路结石合并真菌性泌尿系感染患者的临床特征, 为临床治疗提供依据。

方法 回顾性分析 2015 年 10 月~2019 年 9 月广州医科大学附属第一医院泌尿外科收治的 94 例上尿路结石合并真菌性泌尿系感染患者的临床资料。

结果 94 例上尿路结石合并真菌性泌尿系感染患者, 年龄 15~82 岁, 平均 (52.5±13.3) 岁, 其中男 39 例 (41.5%), 女 55 例 (58.5%)。平均结石长径 (22.02±17.75) mm, 多发性结石 73 例 (77.7%), 鹿角形结石 20 例 (21.3%)。就诊时留置导管 (尿管、DJ 管、肾造瘘管) 46 例 (48.9%), 3 个月内结石手术史 40 例 (42.6%), 3 个月内使用抗生素 36 例 (38.8%), 糖尿病 19 例 (20.2%)。最常见的真菌类型为热带念珠菌 (33/94, 35.1%), 其次为白色念珠菌 (30/94, 31.9%)。其中单纯性泌尿系真菌感染 80 例 (85.1%), 同时合并泌尿系细菌感染 14 例 (14.9%), 最常见为大肠埃希菌 6 例 (42.9%)。所有真菌均对两性霉素 B、伏立康唑、氟康唑、氟胞嘧啶和伊曲康唑敏感 (耐药率均小于 20%)。所有患者中使用抗真菌药物 47 例 (50.0%), 平均使用 6 (7.96±7.87) 天, 使用氟康唑 31 例 (66.0%)。手术治疗 84 例 (89.4%),

术后出现发热 (>38℃) 33 例 (39.3%), 全身炎症反应综合征 26 例 (31.0%), 脓毒血症 4 例 (4.8%)。单纯性泌尿系真菌感染患者中, 术前未使用抗真菌药的患者术后发热率 (20/46, 43.5%) 明显高于术前使用抗真菌药的患者 (2/17, 11.8%) ($p=0.019$)。在术前使用抗细菌药、未使用抗真菌药的情况下, 合并细菌感染的真菌患者术后发热率 (10/12, 83.3%) 明显高于无合并细菌感染的真菌患者 (20/46, 43.5%) ($p=0.014$)。术后 3 个月中段尿真菌培养阴性率为 (33/56, 58.93%)。

结论 上尿路结石合并真菌性泌尿系感染的患者病史复杂。留置导管、既往手术史、抗生素使用史、合并糖尿病可能是真菌感染的危险因素。术前使用抗真菌药物可降低患者术后发热率。合并泌尿系细菌感染患者的术后发热率高于单纯泌尿系真菌感染患者。

Analysis of Brucellosis Cases Between 2010-2020 in Guangdong Province, China

赵云虎¹ 王道潇¹ 刘素玲¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院检验科, 广东省医学科学院

Objective Recently, Guangzhou has become as an emerging focus for brucellosis, with personal awareness of brucellosis and inexperience of clinicians hindering timely clinical diagnosis. The aim of this paper is to better clinical management of this disease.

Methods To collect characteristics of southern brucellosis cases, a retrospective analysis of 60 brucellosis cases from 2010 to 2020 in Guangdong Provincial People's Hospital was performed. Demographics (age, sex, underlying diseases), epidemiology (ingestion of contaminated animal products, close exposure to brucellosis), clinical presentations, laboratory and therapeutic data were summarized and analyzed.

Results 60 cases with complete records, 36 males and 24 females, were reviewed, and demographic and epidemiological information was shown in table 1. Only 19 patients, 12 male and 7 female, were able to recognize their exposure to epidemiological risk factors. Among male patients with a history of exposure, 83.3%

($n=10$) were associated with close contact with infected animals, including feeding and handling. And 5 female patients took sheep placenta. 13 patients of the 60 cases did not receive any antibacterial agents against *Brucella* infection because 8 patients were undiagnosed in-hospital, 3 had abdominal aortic aneurysms, and 2 presented with infective endocarditis. The most common treatment regimen was the combination of rifampin (RIF) and doxycycline (DOX) ($n=30$). Some patients received 3-drug therapy, mostly in combination RIF, DOX, and another antibacterials.

Conclusion 68.3% of patients lacked awareness of risk factors for *Brucella* infection. Therefore, to prevent its spread and avoid delays in diagnosis, implemented infected-animal control programs and enhanced education on ebrucellosis are necessary.

大环内酯类抗生素耐药与敏感百日咳的临床比较

雷炎玲¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

目的 分析大环内酯类抗生素敏感株与耐药株百日咳的临床特点。

方法 收集 2015 年 12 月至 2017 年 12 月深圳市儿童医院感染科收治的鼻咽拭子培养确诊的百日咳患儿的临床资料, 包括年龄、性别、疫苗接种史、发病时间、临床表现、实验室检查、治疗及转归情况; 根据对大环内酯类抗生素的敏感性检测结果将患儿分为 MR 组和 MS 组, 从而对两组患儿的临床特点进行回顾性分析比较。

结果 (1) 154 例鼻咽拭子培养阳性的百日咳患儿纳入本文的分析。其中, 年龄 <6 月的有 117 例 (75.97%); 未接种百日咳疫苗的患儿 95 例 (95/154); 明确有咳嗽病人接触史 80 例 (51.95%), 均为家人或保姆; (2) E-Test 法检测分离的 154 株百日咳鲍特菌对红霉素、复方磺胺甲噁唑、阿莫西林、阿奇霉素、克拉霉素和左氧氟沙星 6 种抗生素的 MIC 值, 其中红霉素、阿奇霉素及克拉霉素的 MIC 值范围分别为 $<0.016\mu\text{g/ml} \sim 256\mu\text{g/ml}$ 、 $<0.016\mu\text{g/ml} \sim 256\mu\text{g/ml}$ 及 $0.094\mu\text{g/ml} \sim 256\mu\text{g/ml}$,

敏感率达 49.35%; 复方磺胺甲噁唑、阿莫西林及左氧氟沙星的 MIC 值范围分别为 $0.006\mu\text{g/ml} \sim 0.75\mu\text{g/ml}$ 、 $0.125\mu\text{g/ml} \sim 1\mu\text{g/ml}$ 及 $0.064\mu\text{g/ml} \sim 1.5\mu\text{g/ml}$, 敏感率达 100%; (3) MR 组中患儿的年龄中位数为 4 (3,6) 月龄, 较 MS 组 3 (1.46,4) 月龄大 ($Z=-3.85$, $P<0.05$); MR 组有 38 例 (48.71%) 接种过疫苗, 较 MS 组 21 例 (27.63%) 发生率高 ($2=7.24$, $P<0.05$); MR 组有 25 例 (32.05%) 有喘息表现, 较 MS 组 12 例 (15.79%) 发生率高 ($2=5.58$, $P<0.05$); MR 组有 13 例 (16.67%) 使用复方磺胺甲噁唑, 较 MS 组 0 例多见 ($2=13.8$, $P<0.05$); MR 组百日咳 PCR 拷贝数的对数值较 MS 组高 ($Z=-5.01$, $P<0.05$)。两组患儿除 1 人自动出院外, 其余均好转出院。

结论 百日咳鲍特菌对大环内酯类抗生素的耐药比较常见; 喘息在感染大环内酯类抗生素耐药百日咳鲍特菌的患儿中发生率较高, 其它临床表现在两组患儿中无明显差异; 大环内酯类抗生素耐药菌株的感染更多见于已接种过疫苗的儿童; 对于感染大环内酯类抗生素耐药菌株的儿童, 大部分对红霉素治疗仍然效果明显, 仅少部分需用复方磺胺甲噁唑治疗。

泌尿系结石患者结石与尿培养细菌临床特征及药物敏感性比较分析

雷敏¹ 蒋政¹ 徐鹏¹ 安凌悦¹ 常正林¹ 张玉艳² 张世科¹ 曾滔¹ 李舒珏¹ 曾国华¹ 吴文起³

1) 广州医科大学附属第一医院

2) 广州皮肤病研究所

3) 广州医科大学附属第二医院

目的 比较肾结石患者尿液和结石中细菌的临床特征和药物敏感性。

方法 连续性纳入 2016 年 9 月至 2018 年 9 月经皮肾镜取石术 (PCNL) 治疗的肾结石患者。对膀胱中段尿和术中结石培养的细菌种类和药敏结果进行分析。

结果 1055 例患者中, 结石细菌阳性率 (337 例, 31.9%) 高于尿液 (221 例, 20.9%, $P=0.016$), 并且结石细菌谱的结构更复杂。尿培养和结石培养均阳性有 167 例 (15.8%) 患者, 其中结石尿液细菌一致

的有 137 例。尿液和结石培养中最常见的微生物均为大肠埃希菌 (54.3%, 43.9%) 和奇异变形杆菌 (7.7%, 12.2%)。感染性结石患者尿液培养阳性率和结石培养阳性率显著高于非感染性结石 ($P < 0.0001$)。与非感染性结石相比, 感染性结石患者结石和尿液中奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌的构成比高于非感染性结石患者。然而, 结石和尿液中大肠埃希菌的检出率在非感染性结石患者中更高。结石和尿液细菌的药物敏感性没有显著差异。大肠埃希菌和奇异变形杆菌对碳青霉烯类, β -内酰胺酶抑制剂类及阿米卡星敏感。而铜绿假单胞菌对多粘菌素 B、头孢他啶和头孢吡肟的敏感性最高, 其次为碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂类、氨基糖苷类药物。

结论 结石菌谱与尿液菌谱存在显著差异。结石培养阳性率高于尿液培养。与非感染性结石相比, 感染性结石的结石培养和尿液培养的阳性率均更高。尿液和结石中的细菌之间的药物敏感性相当。对于肾结石患者, β -内酰胺酶抑制剂和氨基糖苷类抗生素可做经验性抗菌治疗, 如果治疗效果不理想, 可使用碳青霉烯类抗生素。

四川地区 19097 例血流感染 病原菌分布及耐药分析

张凯¹

1) 四川省人民医院

目的 分析 19097 例四川省血流感染患者的病原菌分布特点及耐药特性, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。

方法 收集四川省 86 家医院临床血培养阳性患者 19097 例, 菌株鉴定到种, 药敏试验采用 MIC 法和纸片扩散法 (KB 法), 结果按 CLSI 2021 年版标准判读, 用 WHONET 5.6 软件进行耐药性分析。

结果 19097 株菌中, 革兰阴性菌占 57.5% (10974/19097), 革兰阳性菌占 42.5% (8123/19097)。大肠埃希菌分离率最高为 32.6% (6232/19097); 其次为肺炎克雷伯菌为 10.2% (1949/19097); 葡萄球菌中以凝固酶阴性葡萄球菌检出率最高为 23.9% (4557/19097); 金黄色葡萄球菌为 6.8% (1293/19097)。大肠埃希菌和肺炎

克雷伯菌对亚胺培南 98.6% 93.7% 敏感。鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药率 33.8%。MRSA 检出率为 26.2%, MRCNS 检出率为 79.1%。未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药葡萄球菌。凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌对替考拉宁耐药率为 0% 和 0%。尿肠球菌和粪肠球菌对利奈唑胺耐药率分别为 0.2%、1.2%, 对万古霉素耐药率分别为 1.3%、0.3%, 对替考拉宁均未发现耐药株。就绝大多数抗生素而言, 尿肠球菌对抗菌药物的耐药率显著高于粪肠球菌。

结论 血液感染菌株以革兰阴性菌为主, 大肠埃希菌是主要感染细菌, 凝固酶阴性葡萄球菌的感染同样不容忽视。

一例由奥斯陆莫拉菌引起的儿童细菌性脑膜炎病例报道

李蕙彤¹ 杨潇¹ 黄小媛¹ 陈惠玲¹

1) 广州市第一人民医院

目的 通过总结分析一例由奥斯陆莫拉菌引起的儿童细菌性脑脊液感染的诊断经过, 提高临床和实验室工作人员对本菌的认识。

方法 通过病历系统查询, 获取患者病史信息、诊疗经过和预后信息。病原体的鉴定使用全自动生化鉴定仪和全自动生物质谱检测系统进行鉴定。

结果 患儿, 男性。既往体健, 否认遗传性疾病。2 日前无明显诱因出现发热, 体温最高达 38.9°C, 出现喷射性呕吐。经对症治疗后病情进展, 出现抽搐和昏迷, 遂急诊入我院。入院后查体四肢肌力 0 级, 四肢肌张力增高, 脑膜刺激征阳性。生化和电解质、心肌标志物未见异常。临床高度怀疑感染性疾病, 遂即采集脑脊液进行培养。脑脊液离心后涂片发现革兰阴性短杆菌, 多数成对或短链排列; 培养 24h 后于血琼脂平板上可见灰白色、圆形、湿润、边缘整齐、光滑的小菌落, 无溶血, 初步生化反应示氧化酶阳性, 经全自动生化鉴定仪鉴定为奥斯陆莫拉菌。患儿经头孢曲松治疗后培养转阴, 病情好转。

结论 随着免疫抑制性疾病逐渐增多, 以奥斯陆莫拉菌为代表的共生菌群引起脑膜炎需引起临床和实验室工作人员重视。奥斯陆莫拉菌对营养环境要求较高, 生化反应不活泼。因此, 在标本采集、运

送和检测时需及时送检, 必要的标本浓集操作和直接涂片有助于本病原体的检出。准确的鉴定以及及时抗生素敏感性数据是精准诊疗, 减少并发症的重要措施。

Genetic and Phenotypic Characterization of The Novel Sequence Type 4523 From *Klebsiella Pneumoniae*

喻玮¹ 贾沛瑶¹ 贾鑫森¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective This study aimed to genetically characterize a novel sequence type 4523 multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* strain recovered from blood of a 79-year-old Chinese female patient with severe case pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease in China.

Methods Antimicrobial susceptibility testing and PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the phenotypic and genetic characterization of 18SHX180. *Galleria mellonella* and mouse intraperitoneal infection model were conducted to evaluate the in vivo virulence of SHX180.

Results The susceptibility testing results showed 18SHX180 was resistant to cephalosporin, carbapenems, combinations of β -lactam and β -lactamase inhibitors and levofloxacin. The phylogenetic structure showed that strain 18SHX180 belonged to a novel sequence type: ST4523 and capsule serotype K111. ST4523 was closely related to ST11, with 2 alleles single-base variants, and ST11 is the most dominant clinical clone in China. PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the genetic characterization of 18SHX180, which contains two plasmids (pSHX180-1, pSHX180-NDM-5). pSHX180-NDM5, exhibiting 86% coverage and 100% identity with 3 blaNDM-5-carrying plasmids, contained an additional region coding frm-RAB operon which could permit bacteria to sense and detoxify formaldehyde compared with other 3 plasmids. pSHX180-1 showed responsibility for the MDR phenotype, carried 11 categories resistant genes aadA16,

aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, blaSHV-182, blaTEM-1A, qacE, aac(6')-Ib-cr, mph(A), floR, qnrB6, arr-3, sul, sul2, which were associated with transposons, integrons and located in three accessory resistance regions.

Conclusion The findings of the novel Sequence Type 4523 *Klebsiella pneumoniae* could pose a threat to the control of antimicrobial resistance and arouse attention about the genetic evolution of bacteria.

铜绿假单胞菌表型与支气管扩张症患者肺部HRCT严重程度和肺功能的相关性研究

李柔¹ 杨斌² 张湘燕² 袁国航² 吴瑶瑶² 刘琳²

1) 贵州大学医学院

2) 贵州省人民医院

目的 铜绿假单胞菌(PA)是引起支气管扩张患者下呼吸道感染最常见的条件致病菌, 是导致患者肺功能恶化和患者死亡的最重要原因。PA在体外表现出丰富的表型异质性, 但这些细菌表型和患者支扩严重程度的关系仍不清楚。

方法 回顾性收集2020年7月-2021年12月收住某三甲医院的140名支扩确诊患者的临床资料以及下呼吸道分泌物/支气管肺泡灌洗液培养结果, 其中40名患者分离出PA菌株。检测这40株PA菌株的形态、蹭行、泳动、群集、黏液样变、生物被膜、刚果红结合、蛋白酶、营养缺陷型等12种表型, 同时对这40位PA阳性的支扩患者的胸部HRCT进行Bhalla、Reiff和BRICS评分。利用多元线性回归评估PA的12种表型与患者胸部HRCT评分和肺功能的关系。

结果 PA(+)组患者与PA(-)组相比, HRCT评分(Bhalla: 13.8 vs 12.0, Reiff: 8.1 vs 5.2, BRICS: 3.6 vs 2.9, $P < 0.05$)、mMRC指数(4.0 vs 3.0, $P < 0.05$)、既往2年住院频率(3.0 vs 1.0, $P < 0.05$)、既往1年恶化频率(3.0 vs 1.5, $P < 0.05$)、住院天数(12.5 vs 9.0, $P < 0.05$)和住院费用(18791.6 vs 11546.1, $P < 0.05$)均更高, 肺功能更差(FEV1: 1.2 vs 1.8, FEV1% pred: 52.3 vs 67.0, $P < 0.05$)。PA菌株的体外表型表现为泳动能力(37/40, 93%)和蹭行变弱(29/40, 73%)、蛋白酶产量降低(28/40, 70%)以及出现黏液表型(18/40, 45%)。群集能力和粘液

表型与 Reiff 评分具有显著正相关 ($r=0.439$ 、 0.432 , $P<0.05$), 泳动能力、生物膜形成和菌落大小与 Bhalla 评分、BRICS 评分成负相关 ($r=-0.512$ 、 -0.365 、 -0.439 , $P<0.05$)。PA 菌株的泳动能力下降和黏液表型是严重的支气管扩张和患者较差肺功能的预测因子。

结论 PA 阳性的支扩患者具有更严重的肺部气道扩张和肺功能下降。PA 菌株的泳动能力下降和黏液表型是支扩患者严重的气道结构病变和较差肺功能的独立危险因素。

肺炎克雷伯菌血流感染临床特征及 CRKP 感染危险因素分析

刘伟江¹ 陈诗怡² 陈晓忠¹ 胡雪姣¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院 (广东省医学科学院) 检验科

2) 广州南方学院

目的 分析我院肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征, 对碳青霉烯类耐药菌株进行危险因素分析及碳青霉烯酶检测。

方法 回顾性分析广东省人民医院 2019 年 6 月-2020 年 12 月从血液中分离的 119 株肺炎克雷伯菌患者的临床资料, 采用全自动微生物分析仪对细菌进行生化鉴定和药敏试验, 根据是否对碳青霉烯类药物耐药分为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染组和碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌血流感染组, 采用多因素 Logistic 回归方法分析碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的危险因素。

结果 本研究共纳入 119 例肺炎克雷伯菌血流感染患者, 共检出 CRKP16 例, 耐药菌所占比例为 13.4% (16/119)。16 株耐药菌中碳青霉烯酶以丝氨酸为主, 占 68.7% (11/16)。119 例肺炎克雷伯菌血流感染患者科室分布以 ICU 为主, 占 31.1% (37/119)。多因素 Logistic 回归方法分析显示多菌感染、恶性肿瘤、肝胆疾病和碳青霉烯类抗菌药物使用是碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的独立危险因素。

结论 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的发生呈增高趋势, 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的发生与多菌感染、恶性肿瘤、肝胆疾病等因素密切相关。本研究中 CRKP 以丝氨酸为主, CRKP 耐药情况严重, 患者病死率较高, 临床科室应针对性

进行干预和控制, 实验室对 CRE 应进行酶型检测, 协助临床合理使用抗菌药物。

2014-2021 年贵州省某三甲医院 5 种重要临床菌株耐药性变迁

杨斌¹ 李柔² 张湘燕¹ 袁国航¹ 吴瑶瑶¹ 刘琳¹

1) 贵州省人民医院

2) 贵州大学医学院

目的 了解 2014-2021 年贵州省某三甲医院 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁, 为临床合理应用抗菌药物提供理论依据。

方法 对贵州省某三甲医院 8 年间常见的 5 种重要临床分离菌进行回顾性分析, 采用自动化仪器法及 KB 法按实验室常规标准操作规程进行药物敏感性试验。根据各年度 CLSI 判断标准, 采用 WHONET5.6 软件对药敏结果进行分析。细菌对抗菌药物耐药率的趋势变化用 Cochran-Armitage 进行分析, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结果 2014-2021 年, 该院每年的临床分离菌数量为 5416~8409 株。大肠埃希氏菌对第三代头孢菌素不敏感的菌株比例保持在 30%左右, 对亚胺培南、美罗培南和环丙沙星的耐药率有所上升, 分别从 0.8% 上升至 1.2%、0.7% 上升至 4.1%, 61.8% 上升至 69.1%; 肺炎克雷伯杆菌的耐药率在几乎所有抗菌药物都有增长, 耐药率增幅较大的体现在碳青霉烯类抗生素, 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2.2% 上升至 28.2% 以及 1.8 上升至 41.8%; 铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率在 18% 和 14% 左右浮动, 其余抗菌药物保持下降趋势; 鲍曼不动杆菌对各类抗菌药物的耐药率大多数高于 50%, 唯一是对庆大霉素的耐药率从 80% 下降至 63.5%, 对碳青霉烯类药物略有升高; 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的检出率相对平稳, 对抗菌药物的耐药性呈下降趋势, 未发现对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁耐药的菌株。

结论 常见的 5 种重要临床菌株, 除肺炎克雷伯菌以外, 整体耐药率都成下降趋势, 对于肺炎克雷伯菌耐药率持续上升的情况, 特别是耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌增长显著, 医院应继续加强对抗菌药物合理应用的管理及感染防控, 减少耐药菌株的

出现。

血培养阳性脓毒血症患者的临床特征及预后分析

王晨¹ 张跃新¹

1) 新疆医科大学第一附属医院

目的 分析新疆三甲医院血培养阳性的脓毒血症患者的临床特征、预后及影响因素。

方法 回顾性分析 2016 年 12 月至 2018 年 6 月我院收治的 112 例血培养阳性的脓毒血症住院患者的一般情况,病原菌分布、并发症、基础疾病、肝肾功相关指标、发生情况。正态分布采用均数±标准差,计量资料均数的比较采用 *t* 检验,计数资料的比较采用卡方检验。非正态分布采用四分位数表示,组间比较用非参数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果 新疆医科大学第一附属医院 112 例血培养阳性患者平均年龄 57.5 (47~73) 岁,40 岁以上患者约占 85.7%, 男性患者较多 (男/女为 59.82%/40.18%); 各民族占比为汉族约占 76.79%,维吾尔族约 11.60%,回族约 6.25%,哈萨克族约 4.46%,其他民族约 1.10%; 112 例血培养阳性患者革兰阳性菌占 30.36% (金黄色葡萄球菌 32.35%、粪肠球菌 17.64%、人葡萄球菌 11.76%, 其他 38.25%), 革兰阴性菌占 68.75% (大肠埃希菌 54.54%, 肺炎克雷伯杆菌 32.47%, 阴沟肠杆菌 3.90%, 其他 9.09%), 真菌占 0.89%; 院内感染约占 82.14%, 院外感染约占 17.86%。对 112 例患者分层分析, 高龄 (>60 岁) 患者明显预后较差, 在其中, 合并基础疾病的部分患者死亡率最高。经单因素分析提示: 泌尿系统基础疾病、入院体温、红细胞计数、乳酸、肌酐、尿素、尿酸、纤维蛋白原、入院第五天、第七天及出院前降钙素原计数在两组间比较中差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 将单因素中具有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 得出入院时体温、乳酸是血培养阳性脓毒血症患者死亡独立危险因素。

结论 高龄, 入院时体温及乳酸是影响血培养脓毒血症预后的独立危险因素, 需要重点防治。

Correlations between Clinical Characteristic and Surgery in *Vibrio Vulnificus* Infection in Zhuhai: A Retrospective Study

李星华¹ 刘曦¹ 梁欣² 罗永燕³ 夏瑾瑜¹

1) 中山大学附属第五医院

2) 遵义医学院第五附属 (珠海) 医院

3) 珠海市金湾中心医院

Objective *Vibrio vulnificus* can induce serious sepsis and necrotizing fasciitis, that lead to high mortality and disability. Both of antibiotics and surgery are most important treatment, but the surgery usually prolong hospital stay and increase the cost, physical impairment. In our study, we sought to define the characteristics of the patients who had to receive surgery.

Methods We retrospectively investigated the symptoms, treatment, outcome of the 24 patients diagnosed by traditional bacterial culture combined mass spectrometric (MS) detection and metagenomics next generation sequencing (mNGS) between June 2019 and October 2021. According to the difference of treatment, patients were divided into surgery group and non-surgery group. Univariate analysis was used to compare the differences in general data, clinical manifestations, laboratory indicators on admission, antibiotics, and surgical procedures between the surgery group and the non-surgery group.

Results Wounds (16/24, 66%) were the main route of exposure in cases of *Vibrio vulnificus* infection, especially direct bites or stab by organisms such as fish and shrimp (50%). All of the 24 patients had received antibiotics within 24 hours after visit, while 16 patients had to undergo surgery to improve their condition during follow-up treatment. The surgery group was younger than the non-surgery group ($P=0.039$), and patients who were male ($P=0.028$), had definite fish and shrimp bites ($P=0.034$), and longer time between onset and admission ($P=0.037$) tended to require essential surgery. Time between onset and admission of patients in surgery group was 30.25 ± 36.88 hours, while 8.38 ± 6.53 hours in non-surgery group.

Conclusion In conclusion, patients with exposure to *Vibrio vulnificus* should be treated promptly and receive antimicrobial therapy, which can effectively reduce the rate of surgery.

金黄色葡萄球菌血流感染住院患儿临床特征及危险因素分析

施君¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

目的 了解儿童金黄色葡萄球菌血流感染的临床特点以及分离菌株的药物敏感性, 探讨耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和医院获得性金黄色葡萄球菌血流感染的易感因素

方法 对2014年1月至2019年12月深圳市儿童医院血培养为金黄色葡萄球菌的住院患儿进行回顾性分析, 采用WHONET5.6软件进行药敏统计, 应用²检验和Logistic回归分析MRSA血流感染及院内金黄色葡萄球菌血流感染的危险因素

结果 共纳入143例患儿, 男92例, 女51例, 男女比例为1.8:1; 其中新生儿 (≤ 28 d) 26例 (18.2%), >28 d-1岁45例 (31.5%), $>1-3$ 岁20例 (14.0%), >3 岁52例 (36.4%); 感染类型中单纯血流感染有53例 (37.1%), 病灶性血流感染有90例 (62.9%); 有基础疾病患儿68例 (47.6%); 社区获得者70例, 医院获得者73例; 院内感染患儿患有实体瘤、先天性心脏病比例显著高于社区感染患儿 (P 均 <0.05); 皮肤/骨关节软组织感染社区与院内比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); Logistic回归分析显示, 机械通气、入院前使用抗菌药物、住院时间 >7 d、抗菌药物使用时间 >7 d是院内感染金黄色葡萄球菌的独立危险因素 ($P<0.05$), 机械通气及多种抗菌药物联合使用是MRSA血流感染的独立危险因素 ($P<0.05$); 所有金黄色葡萄球菌对青霉素均耐药, 对万古霉素、利奈唑胺、左氧氟沙星、替加环素敏感率为100.0%; MRSA总检出率为35.0%, 其对红霉素、克林霉素、利福平的耐药率分别为82.0%、76.0%、32.0%, 均显著高于MSSA ($P<0.05$); 预后不良的相关因素为静脉置管 ($\chi^2=9.875$, $P=0.002$)、机械通气 ($\chi^2=0.012$, $P=0.012$)及入住ICU ($\chi^2=7.881$, $P=0.005$)

结论 金黄色葡萄球菌血流感染患儿中男性居多, 主要见于 <1 岁年龄, 病灶性血流感染更为多见。院内感染多存在基础疾病, 机械通气、入院前使用抗菌药物、住院时间 >7 d、抗菌药物使用时间 >7 d为其易感因素。机械通气及多种抗菌药物联合使用是MRSA感染的相关因素。静脉置管、机械通气及入住ICU为金黄色葡萄球菌血流感染患儿预后不良的相关因素。MRSA对红霉素、克林霉素、利福平的耐药率显著高于MSSA

Molecular Epidemiology Characteristics of 146 Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Guangzhou, China

Chen Peng¹, Ling Yang¹, Ding-Qiang Chen²

1) The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong

2) Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong

Objective Infection caused by carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) is a global public health problem. We performed whole-genome sequencing to investigate the molecular epidemiological characteristics of local CRE infections and understand the prevalence of hypervirulent CRKP.

Methods In this study, we performed whole-genome sequencing to investigate the genetic basis of the CRE-mediated nosocomial infections in China. Analysis of MLST, antibiotics resistance genes, plasmid replicons, virulence genes, and genetic environment was also performed.

Results *Klebsiella pneumoniae* (89, 60.95%) was the most common CRE species, primarily prevalent in the ICU (36, 40.45%). Most CRE strains showed a high resistance rate to multiple antibiotics, especially cephalosporins and carbapenems. However, most of these isolates were susceptible to tigecycline (81.7%). Notably, the predominant sequence type (ST) of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) isolates was ST11 (80.90%, 72 / 89), with 93.05% as KPC-ST11. In *Escherichia coli* isolates, ST410 (21.43%, 6/28) was the

predominant type, with approximately half of them carrying blaNDM-5, and importantly, the ST167 CRECO was found to harbour both NDM-5 and KPC-2. In *Enterobacter cloacae* isolates, 3 cases of ST88 were found to carry the blaNDM-1 gene, with the ST594 CRECC carrying NDM-1 and KPC-2 also identified. In addition, we found three novel ST, which are ST5386 - 5388. The IncFII(pHN7A8) (98.41%, 62/63) was the most common plasmid replicon type in KPC-2-producing CRKP strains, and the predominant plasmid sequence type (pST) of IncF was [f33: A -: B -] (n = 73). Two CRKP isolates were found to carry 4 virulence genes (*iutA*, *iroB*, *rmpA*, and *rmpA2*).

Conclusion Overall, we have described CRE isolates' molecular epidemiological characterization over five years in a hospital from southern China. KPC-ST11 CRKP remains a significant threat in China. Strengthen further the precaution and monitoring of this kind of strains is necessary.

Prevalence and Antimicrobial Resistance of Group A Streptococcus Isolates in Scarlet Fever Cases From Pediatric Patients in Shenzhen, China

孙丽芳¹ 肖云菊² 黄卫隆¹ 赖建威¹ 吕婧雯² 叶炳均¹ 陈虹宇¹ 顾兵²

1) 深圳市儿童医院

2) 广东省人民医院

Objective The Objective of this study was to investigate the annual incidence, molecular epidemiological characteristics and antimicrobial resistance of GAS isolates from patients in Children's Hospital in Shenzhen, China from 2016 to 2020.

Methods From 2016 to 2020, clinical samples were collected from Shenzhen Children's Hospital, who were suspected with GAS infections. We studied the annual incidence and characteristics of the GAS infection by GAS antigen detection. In addition, 250 GAS isolates were randomly selected for the emm gene geno-

typing, and antimicrobial susceptibility assay was performed based the Kirby-Bauer paper dispersion strategy.

Results A total of 43593 samples were collected, 9313 samples were positive for GAS antigen detection. The main emm type was emm12, followed by emm1, emm6, and emm 4, which were distinguished above 90 % of scarlet fever isolated strain. The percentage of emm1 increased from 36 % in 2016 to 44% in 2019. On the contrary, the percentage of emm12 decreased from 62 % to 50%. Several unusual emm types isolated from scarlet fever patients exhibited increasing proportions from 2016 to 2020. Those GAS isolates were sensitive to penicillin, ceftriaxone, and vancomycin, and highly resistant to erythromycin and clindamycin.

Conclusion There were high incidences in GAS infection from 2016 to 2020 in Shenzhen, China. The GAS isolates has a high resistance rate to erythromycin and clindamycin; however, penicillin was still the desirable antibiotic for GAS infection. Thus, Monitoring the prevalence of GAS caused scarlet fever could contribute to adopting appropriate therapeutic regimen and vaccination strategy in the future.

Drug Resistant Mechanism and Homology Analysis of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Isolated From Different Sites of One Patient in Intensive Care Units

顾津伊¹ 邓德耀¹ 袁文丽¹

1) 云南大学附属医院

Objective To investigate the drug resistant mechanism and homology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) isolated from different sites of one patient in the intensive care unit(ICU).

Methods The active screening of CRE in fecal or anus swabs was carried out for the patients who were hospitalized the ICU of a grade-A tertiary hospital in Yunnan from January 1, 2017 to December 30,2018. If CRE was colonized in fecal or anus swabs ,some specimens for example, urine, sputum, drainage fluid, wound

tissue, etc from other parts of the patient during the same period were collected to screen CRE. The collected CRE were identified and tested for drug sensitivity and phenotypic validation, and the clinical data and laboratory results were analyzed. Carbapenems resistance genes were detected by Polymerase chain reaction(PCR)and sequenced.The homology of CRE isolated from different sites of one patient was analyzed by Randomly amplified polymorphism DNA(RAPD) technique.

Results There were 1518 hospitalized patients to the ICU during the study period, and 1502 patients involved in screening. The rate of active screening of CRE was 98.95% (1502/1518), the rectum colonization rate of active screening of CRE was 4.73% (71/1502), The rate of CRE was detected only in rectum was 25.35% (18/71), The rate of CRE was detected in two parts was 11.27% (8/71), The rate of CRE was detected in three parts was 49.30% (35/71), The rate of CRE was detected in four parts was 14.08% (10/71), Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*(CRKP) strains were dominant among the pathogens, accounting for 87.32% (62/71), All the CRE screened from two or more parts were CRKP. The results of drug sensitivity and phenotypic validation of CRE isolated from different sites of one patient were same. The positive rate of carbapenems resistance genes KPC-2, NDM-1, VIM-2 and IMP respectively were 69.83%, 17.32%, 8.38% and 6.70%, the gene OXA-48 was not detected. The type of carbapenems resistance genes of was same (92.45%). 161 strains of CRE isolated from two or more sites of one patient were classified into seven different clones by the RAPD technique, and the clone D was epidemic strain. CRE isolated from different sites of 94.34% patients were from same clone.

Conclusion Carrying KPC-2 gene is the main cause leading to the drug resistance of CRE isolated from patient, and the CRE isolated from different sites of one patient have higher relatedness. It is necessary to active screening CRE and Strengthen prevention and control measure in clinic, the therapy method for the patient of CRE colonization and infection by early detection, early intervention, early treatment.

2012-2021 年攀枝花学院附属医院肺炎链球菌感染的临床特征和耐药分析

王俊¹ 陈泰桂¹ 彭柿杰¹ 钟锐璟¹

1) 攀枝花学院附属医院

目的 分析我院 2012 年-2021 年分离的肺炎链球菌的临床感染特征和耐药变迁, 为该地区的肺炎链球菌感染的治疗提供理论依据。

方法 对 2012-2021 年攀枝花学院附属医院送检标本采用 VITEK-2 Compact 鉴定分析仪, 郑州安图 AutoF ms1000 质谱仪对细菌进行鉴定; 用 AST-GP68 药敏卡、纸片扩散法、E-test 进行体外药敏试验, 使用 WHONET5.6 软件分析临床特征和耐药变迁。

结果 临床分离 485 株肺炎链球菌, 主要来源于痰液 (78.97%), 支气管抽吸液 (9.07%), 角膜分泌物 (6.19%), 血液 (4.54%); 儿童组 (≤ 14 岁)、14~65 岁组和老年组 (≥ 65 岁) 患者肺炎链球菌分离率分别为 7.36%、40.85% 和 51.79%; 夏秋季检出率明显低于秋冬季, 其中春、夏、秋、冬季检出率分别为 28.04%、19.59%、20.6% 和 31.75%; 从抗菌药物的耐药率可知, 肺炎链球菌对复方新诺明、克林霉素、红霉素和四环素的 10 年平均耐药率最高, 分别为 68.54%、90.57%、93.24% 和 75.94%, 对青霉素 (6.36%)、阿莫西林 (14.95%)、头孢噻肟 (10.92%)、左氧氟沙星 (6.60%)、氯霉素 (10.09%)、奎奴普汀/达福普汀 (9.06%)、头孢曲松 (11.07%)、美罗培南 (15.33%)、莫西沙星 (2.75%)、氧氟沙星 (7.39%) 和泰利霉素 (0.55%) 的 10 年平均耐药率较低, 未发现万古霉素、厄他培南和利奈唑胺耐药株; 我院近 10 年分离的肺炎链球菌对青霉素耐药率均 $< 15.00\%$, 每年肺炎链球菌对各类抗菌药物的耐药率又略有不同。

结论 我院肺炎链球菌主要来源为呼吸道标本, 易感人群主要为老年人, 秋冬季是感染高峰; 肺炎链球菌对青霉素、阿莫西林、头孢噻肟、左氧氟沙星、氯霉素奎奴普汀/达福普汀、头孢曲松、美罗培南、莫西沙星、氧氟沙星和泰利霉素的耐药率都处于较低水平, 未发现对万古霉素、厄他培南和利奈唑胺耐药菌株。

血液病患者气单胞菌血流感染的临床特征和危险因素分析

徐春晖¹ 朱国庆¹ 许颖出¹ 赵元其¹ 冯四洲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 气单胞菌是革兰氏阴性、氧化酶阳性的兼性厌氧菌,广泛分布于水环境中。气单胞菌可引起胃肠炎、皮肤和软组织感染、肺炎和血流感染等。对于免疫缺陷患者,气单胞菌感染可危及生命。目前,关于血液病患者气单胞菌感染的流行病学数据较少,本文旨在分析血液病患者气单胞菌血流感染的临床特点、危险因素及预后情况,为建立有效的治疗方法提供数据支持。

方法 回顾性分析我国某三级血液病医院住院患者的病历资料对既往 19 年的血液病患者气单胞菌血流感染数据加以分析。本研究纳入 2002 年 1 月至 2020 年 12 月发生气单胞菌血症的血液病患者例共计 63 例,对其生存和死亡患者进行比较,分析死亡的危险因素。本文对 49 株分离菌进行了耐药性分析,并对在治疗中发生耐药转换的情况进行数据总结。

结果 本研究共纳入 63 例发生气单胞菌血症的患者,91.9%的患者在血流感染发病时出现中性粒细胞减少。主要并发症为皮肤软组织感染(22.2%),其次为胃肠炎(19.0%)和肺炎(14.3%)。坏死性感染表现的主要症状为受累部位剧烈疼痛、肿胀、红斑、水疱等。最常见的部位是四肢,涉及 7 名患者。其他常见的感染区域包括腹股沟、臀部、会阴和腹部。1 例患者横纹肌溶解,表现为肌肉疼痛、血尿、肌酸激酶升高,48 小时内死亡,值得注意的是,所有皮肤软组织感染患者并无外伤和手术史。在耐药方面,病例中碳青霉烯类耐药率较高(亚胺培南 70.8%,美罗培南 71.4%)。此外,5 位患者分离的气单胞菌在治疗期间对喹诺酮类、 β -内酰胺类和替加环素产生了耐药性转换。63 例患者的 30 天死亡率为 15.9%,当伴随皮肤软组织感染时,患者预后更差,有 50.0%(7/14)的患者在开始治疗 30 天内死亡。在多元回归分析中,皮肤软组织感染(OR = 28.72;95%CI,1.50 - 551.30;P = 0.026)和休克(OR = 47.58;95%CI,1.06 - 2126.80;P = 0.046)是死亡的独立危险因素。

结论 气单胞菌血症多发生在中性粒细胞减少状态的血液病患者中,伴发皮肤软组织感染时死亡率高。气单胞菌碳青霉烯耐药率>70%,应在疑似发生气单胞菌血流感染的患者中避免使用。

儿童来源肠道沙门菌对阿奇霉素耐药水平和机制研究

王红梅¹ 程航² 杨亮² 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

2) 南方科技大学

目的 探讨分析深圳儿童医院住院患儿分离的阿奇霉素耐药肠道沙门氏菌血清型,耐药性及耐药基因特征,明确阿奇霉素耐药机制,为临床诊疗提供参考。

方法 收集 2015 年 1 月-2021 年 12 月深圳市儿童医院住院患儿临床培养分离的沙门菌 487 株,应用凝集法进行血清分型,E-test 和纸片扩散法检测分离株对氨苄西林、阿奇霉素等抗菌药物的敏感性。检出阿奇霉素耐药表型菌株(MIC $\leq$ 16mg/L),通过 Illumina HiSeq 平台进行全基因组测序,并通过生物信息学分析鉴定 MLST 分型型别和耐药基因。

结果 487 株儿童来源沙门菌中,检出阿奇霉素耐药 15 株(MIC 从 32 mg/L 到>256 mg/L),耐药率为 3.08%(15/487)。15 株阿奇霉素耐药菌株对氨苄西林(AMP)、复方新诺明(SMZ)和氯霉素(CL)的耐药率分别为 100%,86.7%和 80.0%。通过血清分型,15 株菌株包括 4 种血清型,其中鼠伤寒沙门菌血清型 6 株、伦敦沙门菌血清型 5 株、Goldcoast 沙门菌血清型 3 株,斯坦利沙门菌血清型 1 株。通过全基因组及分析,15 株沙门菌包括 4 种 ST 型,其中 ST29 1 株,ST34 6 株,ST155 5 株,ST2529 三株。38 种耐药基因在 15 株沙门菌均有检出,其中介导阿奇霉素耐药的抗性基因为 mphA。

结论 儿童医院检出肠道沙门氏菌中阿奇霉素耐药率较低,仅为 3.08%,但阿奇霉素耐药沙门对其他抗生素有较高的耐药率。15 株阿奇霉素耐药表型均由抗性基因 mphA 介导,该基因位于质粒上,容易传播,且易携带其他多种耐药基因,造成多种耐药,对治疗阿奇霉素耐药沙门菌感染构成巨大威胁,需加强研究和防控。

Clinical Characteristics of Chlamydia Psittaci Pneumonia and Risk Factor Analysis of Severe Patients: A Retrospective Observational Study

吴玲¹ 谢丽华¹

1) 中南大学湘雅三医院

Objective With this study, we aimed to explore the clinical features, laboratory examination, imaging features, and severe risk predictors of Chlamydia psittaci pneumonia to identify the disease early, shorten the course of illness, and improve prognoses.

Methods We retrospectively analyzed the clinical data of 39 Chlamydia psittaci pneumonia patients diagnosed by next-generation sequencing and 39 non-psittacosis community-acquired pneumonia patients in the Third Xiangya Hospital of Central South University from December 2018 to April 2021. We prospectively collected part of the residual medical serum to detect Th1-related cytokines. We used R software for statistical analysis.

Results Compared with the non-psittacosis community-acquired pneumonia group (the NP group), the symptoms of the common Chlamydia psittaci pneumonia group (the CP group) were more severe, with a longer duration of hyperthermia; most had dyspnea, accompanied by extrapulmonary symptoms such as fatigue, muscle soreness, and diarrhea. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein, and procalcitonin increased significantly, whereas hemoglobin and albumin decreased significantly. The primary lung imaging features were consolidation and exudation, and nodules and cavities were rare. The aforementioned changes of the severe Chlamydia psittaci pneumonia group (the SP group) were more serious. Myoglobin significantly increased, and the lesion spread to a larger area of the lung in the SP group. In addition, the TH1 cell-related factor INF- γ elevated in the Chlamydia psittaci pneumonia group (the P1 group).

Conclusion Extrapulmonary symptoms such as fatigue, muscle soreness, low hemoglobin, low albumin, high ALT, and high AST are diagnostic predictors and risk factors of Chlamydia psittaci pneumonia. A fast respiratory rate, low hemoglobin, elevated LDH, significant involvement of multiple lobes, a high Sequential Organ Failure score, and a high Acute Physiological and Chronic Health score are diagnostic predictors and risk factors of severe Chlamydia psittaci pneumonia. The increase of INF- γ may be related to this condition.

Identification and Characteristics of Carbapenem-resistant Pseudomonas Aeruginosa Isolates From Intensive Care Unit Setting

施维肖¹ 张飘飘¹ 胡杭滨¹ 葛天翔¹ 冯海婷¹ 钟紫凤¹ 瞿婷婷¹

1) 浙大医学院附属第一医院

Objective Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa (CRPA) which causes severe nosocomial infections is common. The aim of the study was to investigate the genomic data and virulence and antibiotic resistance properties of the PA isolated from intensive care unit (ICU).

Methods A hospital-based cross-sectional study was carried out in a teaching Zhejiang hospital from September 2020 to July 2021 period. The samples were collected from environment of 4 ICU wards in a teaching hospital before disinfection. All PA isolates were subjected to whole-genome sequencing, antimicrobial susceptibility testing and biofilm-forming ability testing. Representative isolates were chosen for virulence experiment of G. mellonella to evaluate the virulence potential.

Results In total 48 PA strains were isolated from 4 different ICU wards environment before disinfection. We found a total of 32 strains of CRPA according to the susceptibility results, mainly isolated from sewage pools and condensed water. Based on bioinformatic analysis, the strains contained various antibiotic resistance genes, which unveiled extensive resistance to

clinically relevant. Among 32 CRPA isolates, there are 9 isolates belonging to Sequence Type (ST) 463(9/32, 28.13%) and all carrying the KPC resistance gene and the *exoU* virulence gene. The distribution of other CRPA's ST is relatively scattered. The biofilm-forming ability of CRPA strains did not differ significantly from the non-CRPA strains ($P=0.679$), both the CRPA strains (18/32, 56.28%) and the non-CRPA strains (10/16, 62.5%) showed a strong biofilm formation capacity. Otherwise, the capacity of CRPA isolated from ICU was similar to the clinical CRPA isolate from blood-stream infections ($P=0.43$). The CRPA strains had a high virulence potential for larvae of *Galleria mellonella*.

Conclusion The ST463 CRPA isolated from ICU environment before disinfection could produce KPC enzymes, whose characteristics are the same as clinical isolates of CRPA which has been confirmed as a highly virulent and resistant strain. In conclusion, it's worth our vigilance about the growing prevalence of multidrug-resistant and highly virulent PA in the ICU setting. At the same time, it's important to strengthen the disinfection of the ICU environment to avoid dissemination in the ICU setting through the aqueous environment.

Genomic Epidemiology Study of *Klebsiella pneumoniae* Causing Bloodstream Infections in China

贾鑫淼¹ 李翠丹² 陈非² 李雪³ 贾沛瑶¹ 朱盈¹ 孙天舒¹ 徐英春¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 中国科学院北京基因组研究所

3) 首都医科大学附属北京安贞医院

Objective : *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) bloodstream infection (BSI) has significant prevalence and high mortality worldwide. Multidrug-resistant BSI-Kpns, especially with high virulence, are emerging clinical problems. We conducted a large-scale multicentre epidemiological study and in-depth genomic analysis on the antimicrobial resistance, virulence, and evolution of

BSI-Kpns, especially those with carbapenem resistance and hypervirulence.

Methods : In total, 239 Kpn isolates were identified by screening 1,219 gram-negative BSI bacterial strains from 24 hospitals in China. Antimicrobial susceptibility, sequence types (STs), serotypes, and genetic features were characterized using the broth microdilution method, multilocus sequence typing, and whole-genome sequencing. Virulence phenotypes were detected using the *Galleria mellonella* infection model. The complete genome characteristics and detailed plasmid analysis were obtained by PacBio Sequel sequencing.

Results : BSI-Kpns showed diverse STs and serotypes but were dominated by ST11 (K64 and K47), ST23 (K1), and ST65 (K2). Different types of isolates possessed different incidences and ST characteristics: 32.64% (78/239) were carbapenem-sensitive classical *K. pneumoniae* (CS-cKP) strains with diverse STs and serotypes (49 STs and 38 serotypes); 13.39% (32/239) were carbapenem-resistant classical *K. pneumoniae* (CR-cKP) strains, of which 71.88% (23/32) were ST11 with serotype K64 or K47; 37.24% (89/239) were carbapenem-sensitive hypervirulent *K. pneumoniae* (CS-HvKP) isolates, mostly ST23 (21/89, 23.60%) and ST65 (12/89, 13.48%) with serotypes K1 and K2, respectively; and 16.74% (40/239) were carbapenem-resistant hypervirulent *K. pneumoniae* (CR-HvKP) strains, of which 95% (38/40) were ST11 with the majority serotype K64. Patients infected with different types of isolates showed different clinical symptoms and outcomes. Additionally, the virulence potential tested by the *G. mellonella* infection model of all 239 BSI-Kpns showed that strains ST11-K64 and ST65-K2 had a higher-virulence phenotype than other isolates, even ST23-K1 isolates. Moreover, combined analysis of the virulence phenotype and genotype predicted six new virulence genes. Further evolution and plasmid analysis indicated that CR-HvKPs mainly evolved from ST11 CR-cKP.

Conclusions . BSI-Kpns from China showed a high prevalence of CRKP, HvKP, and CR-HvKP, and different types of strains possessed different STs/serotypes and prevalence features. Patients infected with different types of isolates also showed different clinical symptoms. ST11-K64 CR-HvKPs might be a general

trend, and other types of CR-HvKPs have also begun to appear sporadically. Our results provide a complete genomic epidemiological picture and reveal the correlations between clinical characteristics and the genotypes of BSI-Kpns.

儿童侵袭性鲍曼不动杆菌感染的临床特点和耐药模式研究

葛艳玲¹ 邱悦¹ 朱春晖² 成怡冰³ 单庆文⁴ 朱渝⁵ 佟健宁⁶ 陈敏霞⁷ 曾玫¹

- 1) 儿科医院
- 2) 江西省儿童医院
- 3) 郑州市儿童医院
- 4) 广西医科大学第一附属医院儿科
- 5) 四川大学华西第二医院
- 6) 青岛妇女儿童医院
- 7) 广州市妇女儿童医疗中心

目的 了解住院儿童侵袭性鲍曼不动杆菌感染的临床特征、耐药模式和危险因素, 为儿童侵袭性鲍曼不动杆菌的治疗和预防提供指导。

方法 回顾性获取 2016-2018 年多中心医院血流和脑脊液鲍曼不动杆菌培养阳性的住院患儿信息, 收集临床资料和抗生素药物敏感试验检测结果进行分析。通过多元回归分析进行危险因素分析。

结果 在纳入研究的 98 例临床资料完整的住院患儿中, 87 例(88.8%)为血液感染、12 例(12.2%)为脑膜炎(1 例同时合并血流感染); 62 例(63.3%)来自农村; 男性 56 例(57.1%); 中位数年龄为 8 月龄(IQR: 2.1-24 月); 66 例(67.3%)接受了侵袭性操作或手术; 54 例(55.1%)接受了含碳青霉烯类抗生素的治疗方案。24 例(24.5%)系 CRAB 感染, 77 例(78.6%)感染与医疗机构相关。与 CSAB 感染患儿相比, CRAB 感染患儿更年幼(4 月龄 vs 9.5 月龄, $P=0.03$)、在重症监护室住院的比率更高(25.0% vs 5.4%, $P=0.01$)、进行机械通气的比率更高(29.2% vs 8.1%; $P=0.01$)、接受碳青霉烯类抗菌素的比例更高(75.0% vs 48.6%; $P=0.02$)、合并肺炎的比率更高(70.8% vs 23.0%; $P<0.01$)、发生不良预后比率更高(25% vs 5.4%, $P=0.01$)。多元回归分析显示, 农村地区居住(OR:8.28, 95%CI:1.43-47.9, P

<0.05)、先前机械通气(OR:13.21, 95%CI:1.32-132.4, $P<0.05$)、先前的抗生素治疗(OR:4.31, 95%CI: 1.20-15.49, $P<0.05$)是 CRAB 感染的独立危险因素。碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌菌株除了对庆大霉素耐药率相对较高(20%), 对其他抗生素的耐药率均较低(0-6%), 而 CRAB 分离株对氨苄西林-舒巴坦、头孢吡肟、派拉西林、美罗培南和亚胺培南均显示耐药, 对其它抗生素耐药率也均高于 40%。

结论 我国儿童侵袭性鲍曼不动杆菌感染多数与医疗机构相关, 尤其是 CRAB。侵袭性 CRAB 感染患儿预后更差, 治疗 CRAB 敏感的抗菌药物很有限。农村地区居住、先前机械通气和先前抗生素治疗是 CRAB 感染的独立危险因素。应加强院感防控和抗菌药物管理, 降低鲍曼不动杆菌的感染。

西宁地区重症监护病房 CRE 主动筛查与感染的临床研究

蒋辛¹ 甘桂芬¹ 黄文辉²

- 1) 青海大学附属医院重症医学科
- 2) 青海大学附属医院检验科

目的 分析青海大学附属医院 ICU 病房 CRE 的定植及感染现状; 评估 CRE 定植对 CRE 感染的影响, 为医院 CRE 感染的预防和控制提供科学依据。

方法 本文采取前瞻性研究方法, 对 2020.12-2021.12 期间入住青海大学附属医院 ICU 并满足纳入排除标准的患者进行肛拭子 CRE 主动筛查, 收集患者 CRE 主动筛查结果及 CRE 感染情况。

结果 本研究共筛查 296 例患者, 18 例患者 CRE 定植阳性, 定植率为 6.08%。研究期间共有 6 例患者发生 CRE 感染, CRE 感染率 2.03%, CRE 感染患者中有 4 例 CRE 定植阳性, CRE 感染患者的定植率为 66.67%, 非 CRE 感染患者的定植率为 4.83%。CRE 定植与 CRE 感染存在一致性($Kappa=0.312$, $P=0.000$)。CRE 定植菌株以大肠埃希菌为主, 酶型主要为 NDM 型。CRE 感染菌株以肺炎克雷伯菌为主, 酶型主要为 NDM 型。

结论 CRE 定植患者具有更高的 CRE 感染风险, 对 ICU CRE 感染的高危人群进行肛拭子主动筛查可及早发现 CRE 定植菌株的存在, 有利于

CRE 感染的预防控制。

Risk Factors Affecting The Multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* Blood-stream Infection in Shenyang, One Capital of Northeast China

王锐璇¹ 陈静静¹ 田素飞¹ 年华¹ 褚云卓¹

1) 中国医科大学附属第一医院

Objective Blood infection (BSI) caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) is a serious threat to the health of hospital patients, which has attracted much attention. Therefore, the aim of the study is to analysis the clinical features, treatment method and outcome of MDR-AB bacteremia patients in nearly six years, exploring the important risk factors and effective treatment that affected the mortality rates.

Methods We collected clinical information of 89 patients with MDR-AB BSI in Grade 3A teaching hospital in northeast China hospital from January 2015 to May 2020. AB isolated from positive blood culture were identified by VITEK-2 system and MALDI-TOF-MS (BioMerieux). Antimicrobial susceptibility was assessed by VITEK-2 system and minimal dilution of broth. Univariable analyzed the risks factors of demographic characteristics and clinical data of patients. Logistic regression was used to multifactor analysis risk factors for mortality caused by MDR-AB BSI. Cox regression was used to analyze the independent risk factors of treatment regimen, and drew survival curve. $P < 0.05$ was statistically significant.

Results From 89 patients with MDR-AB BSI, 27(30.3%) were primary infection, 72(46.1%) were secondary infection. 50(56.2%) patients went into septic shock. The results of multivariate analysis showed that diabetes (OR 3.36, CI95% 1.13-10.03, $p=0.03$) and continuous renal replacement therapy (CRRT) (within 2 weeks) (OR 12.13, CI95% 1.40-105.13, $p=0.024$) were independent risk factors for 14-day survival. Endotracheal intubation (OR 6.65, CI95% 1.90-23.24, $p=0.003$), respiratory tract infection (OR 4.67, CI95% 1.37-15.90,

$p=0.014$), septic shock (OR 5.49, CI95% 2.03-14.81, $p=0.001$) and sequential organ failure assessment (SOFA) (OR 1.31, CI95% 1.14-1.50, $p<0.001$) were independently associated with increased 14-day mortality. Cox regression analysis showed final treatment (OR 0.35, CI95% 0.20-0.62, $p<0.001$), adequate control of the infection source (OR 0.74, 95%IC 0.54-0.99, $p=0.048$) and using tigecycline contained antibiotic combination as treatments (OR 0.37, CI95% 0.19-0.75, $p=0.005$) were independently associated with increased 30-day survival. Nevertheless, the results of using one antibiotics as treatment was an independent risk factor to reduced 14-day survival (OR 2.0, CI95% 1.06-3.78, $p=0.033$) and 30-day survival (OR 1.93, CI95% 1.07-3.49, $p=0.028$). Cox regression equation for survival analysis indicated that tigecycline contained group dramatically influenced cumulative 7-day survival of MDR-AB bacteria patients($p=0.024$), but there were no differences between the two groups in 30-day survival ($p=0.244$).

Conclusion We concluded the clinical and therapeutic characteristics, and proposed that endotracheal intubation and respiratory tract infection are important risk factors to survival. Tigecycline contained antibiotic combination treatment could contribute to short-term survival of MDR-AB BIS patients.

阴道微生物及 TLR9 在宫颈病变中的作用

宋丽¹ 王捷¹ 吕元婧¹ 孟丹¹ 祁卓¹ 刘虹¹ 王金桃¹

1) 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室

目的 探讨阴道微生物和 Toll 受体 9 (TLR9) 在宫颈病变中的作用。

方法 从山西医科大学第二附属医院妇产科门诊于 2017 年 4 月~2018 年 8 月就诊的妇女中, 选择经病理学确诊的不同宫颈病变妇女 341 例为研究对象。采用导流杂交法进行 HPV 分型检测, 利用 RT-PCR 法和 Western-blot 法分别检测 TLR9 mRNA 和蛋白表达水平。进一步选择 2 周内未使用抗生素、3 天内无阴道用药或冲洗的妇女, 年龄匹配后, 对获

得的 73 例患者进行高通量 16s rDNA 测序。采用 SPSS23.0 软件对资料进行统计学分析, 利用 LEfSe、Userach、Mothur 以及 R 4.0 等软件进行生物信息学分析。

结果 阴道微生物多样性在不同宫颈病变组差异具有统计学意义 ($P < 0.005$), 且随着病变进展呈增加趋势。LEfSe 分析发现不同宫颈病变妇女其特征菌属有较大差别, 乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*)、代尔夫特菌属 (*Delftia*) 和糖酵解菌属 (*Saccharofermentans*) 分别为 NC、CIN 1 和 CIN 2/3 组特征菌属, 而梭菌属 (*Clostridia*)、嗜脲菌属 (*Peptoniphilus*) 等为 SCC 组的特征菌属。随着宫颈病变程度的加重, TLR9 蛋白的表达逐渐升高 (χ^2 趋势=18.755, $P < 0.001$), 而 mRNA 未见相似趋势 (χ^2 趋势=2.693, $P = 0.101$)。TLR9 蛋白表达与微生物多样性呈正相关 ($rs = 0.26$, $P = 0.03$)。TLR9 蛋白高表达组的优势菌属为乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*, 44.88%) 和加德纳菌属 (*Gardnerella*, 20.00%), TLR9 蛋白低表达组的优势菌属则为乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*, 86.78%), 且不同宫颈病变组中 TLR9 蛋白与微生物的分布存在差异。阴道微生物 CpG 基序含量与 TLR9 蛋白的表达呈正相关关系 ($r = 0.97$, $P = 0.034$), 随着宫颈病变的进展, TLR9 蛋白的平均表达水平随优势菌属 CpG 基序含量的升高而上升。

结论 阴道微生物紊乱和 TLR9 蛋白异常高表达可增加宫颈病变的风险。随着宫颈病变进展, TLR9 表达水平随微生物 CpG 基序含量的升高而增加, 提示, TLR9 可作为评价阴道微生物变化的重要指标, 为宫颈病变的早期筛查和疾病进展的监测及预警提供了便捷手段。

Emergence of ST463 ExoU-positive Imipenem-non-susceptible *Pseudomonas Aeruginosa* in China

朱盈¹ 杨启文¹

1) 北京协和医院

Objective To investigate the resistance mechanism distribution and proportion of virulence genes harboring on genotype level of imipenem non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolated from 16 hospitals in

6 regions across China in 2019.

Methods *Pseudomonas aeruginosa* (PA) isolates collected from intraabdominal infection, urinary tract infection, bloodstream infection, and respiratory tract infection in 2019 were performed susceptibility testing using the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution and breakpoints for common used antibacterial agents, and EUCAST breakpoint for colistin. Whole genome sequencing testing were conducted for the imipenem non-susceptible PA (INS-PA) strains to analyze the resistance mechanism and virulence genes harboring.

Results In 2019, there were 522 PA isolates collected. Among them, there were 182 isolates non-susceptible to imipenem. All the INS-PA isolates harbored blaPDC and blaOXA-50 or blaOXA-50-like. There were 79.1% (144/182) INS-PA strains harboring other AMR genes such as blaKPC-2, oprD gross disruption, mexR or nalD positive. The most common resistance mechanism combinations were PDC+OXA-50-like (38/182, 20.9%), PDC+OXA-50-like+ oprD gross disruption (34/182, 18.7%), PDC+OXA-50-like +oprD gross disruption + efflux upregulation (28/182, 15.4%). There were 25.3% (46/182) INS-PA isolates had exoU positive. Southeast region had highest proportion (52.2%, 24/46) and isolation rate (40%, 24/60) of exoU positive stains with significant difference compared with other regions ($P = 0.001$). There were 107 MLST types detected among the 182 INS-PA isolates. ST463 which were all collected from Zhejiang province and had ExoU positive were the most frequently isolated MLST type (11/182) followed by ST244 (9/182), ST235 (7/182) and ST274 (7/182).

Conclusion The resistance mechanism of INS-PA is complex combined with antimicrobial resistance (AMR) genes or resistance mechanisms. The emergence of ST463 ExoU-positive multidrug resistant *P. aeruginosa* strains in east China also indicated a challenge which may lead to clinical treatment failure and higher mortality.

中国经皮肾镜取石术围手术期抗菌药物应用

策略的现状调查

张世科¹ 李恭会² 乔庐东³ 赖德辉⁴ 安凌悦¹ 徐鹏¹, Hans-Goran Tiselius⁵ 曾国华⁶ 郑军华⁷ 吴文起¹

- 1) 广州医科大学附属第二医院
- 2) 浙江大学邵逸夫医院
- 3) 首都医科大学附属北京同仁医院
- 4) 广州医科大学附属第五医院
- 5) Karolinska Institutet
- 6) 广州医科大学附属第一医院
- 7) 上海交通大学附属上海总医院

目的 目前国内外指南对经皮肾镜取石术 (PCNL) 围手术期抗菌药物应用策略的推荐存在差异, 很少有研究探讨 PCNL 围手术期抗菌药物的应用现状。本研究旨在调查中国 PCNL 围手术期抗菌药物的应用现状, 并与当前指南推荐比较。

方法 根据现有文献及泌尿外科各指南设计一份在线问卷。于 2020 年 4 月至 5 月期间发布问卷, 邀请中国泌尿外科医师参与本横断面调查。

结果 共纳入了 3,393 例完整回复的问卷。大多数调查对象来自三级医院 (2,343 人; 69.1%), 有 10 年以上泌尿外科工作经验 (2,073 人; 61.1%)。当患者尿培养 (UC-) 阴性和尿显微镜检查中白细胞和亚硝酸盐 (UM-) 均阴性时, 仅 27.6% 的泌尿科医生在术前应用单剂量抗菌药物。对于 UC-UM+ 患者, 54.5% 的受试医生使用抗菌药物 1-3 天, 25.0% 医生根据复查 UM 结果调整用药, 只有 8.3% 医生选择单剂量用药。对 UC+ 患者, 有 59.0% 的受试医生报告抗菌药物用药时间短于 1 周, 且仅有 26.3% 医生用药后常规复查 UC。此外, 对无 PCNL 术后感染的患者, 受试医生通常选择用药 3-6 天 (1,815; 53.5%)。当怀疑 PCNL 后感染时, 在无药敏结果支持的情况下, 碳青霉烯类药物是抗菌药物升级的主要选择 (1,816; 53.5%)。虽然多达 88.2% 的受试医生认为结石培养对术后抗菌药物的管理很重要, 但只有 18.5% 医生常规进行结石培养。

结论 目前我国 PCNL 围手术期抗菌药物的应用现状与现有指南的推荐不一致。需要更多高质量研究来验证当前 PCNL 围手术期抗菌药物的应用模式。

耐碳青霉烯类革兰阴性菌血流感染患者的临床观察、感染及预后危险因素分析

李秀华¹ 石松菁¹

- 1) 福建省立医院

目的 耐碳青霉烯类革兰阴性菌 (Carbapenem-resistant Gram-negative bacterial, CRGNB) 引起的血流感染 (bloodstream infection, BSI) 近年来呈逐年上升趋势, 且治疗困难、预后差, 是一个全球性的公共卫生威胁。本文旨在观察 CRGNB-BSI 患者的临床特征、探索其预后的危险因素, 以及评估分析患者发生 CRGNB-BSI 的危险因素。

方法 回顾性分析一家三甲医院 2016 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 CRGNB-BSI 患者 92 例, 分为死亡组 (n=34) 和生存组 (n=58), 分析常见的 CRGNB-BSI 患者的临床分布特点及预后的影响因素。收录同期非耐碳青霉烯类抗生素的同种耐药革兰阴性菌血流感染患者 579 例, 按 1:1 随机化抽取 92 例作为 NCRGNB-BSI 组, 与 CRGNB-BSI 组 (n=92) 进行组间比较, 分析患者发生 CRGNB-BSI 的危险因素。收录 2020 年上半年该医院血培养阴性的患者 1448 例, 按 1:1 随机化抽取 671 例作为血培养阴性组, 与上述血培养阳性组 (n=671) 进行组间比较, 分析患者血流感染的危险因素。

结果 近 5 年该医院 CRGNB-BSI 患者多以呼吸、消化和神经系统疾病就诊。CRGNB-BSI 患者以中老年人为主, 患病人数总体呈下降趋势。将血培养阳性组与阴性组组间进行多因素回归分析, 发现术前住院天数、肝功能不全、结缔组织病、气管切开、既往喹诺酮类抗生素暴露、CCI 指数是 BSI 的独立危险因素, 而血小板计数是 BSI 的独立保护因素; CCI 指数对患者血流感染评估的 AUC 最大, 为 0.772 (95%CI 0.75-0.80, $p < 0.001$)。对比 CRGNB-BSI 组与 NCRGNB-BSI 组的临床资料, 发现入住 ICU、L/HDL 值高、既往喹诺酮类抗生素暴露及 APACHE II 评分高是这类患者发生 CRGNB-BSI 的独立危险因素。CRGNB-BSI 发病 28 天内的死亡率为 37.0% (34/92), 入住 ICU、BUN/ALB、气管插管、内置胃管、Pitt 评分是死亡的危险因素。绘制生存曲线进行生存分析, 发现两组在 $BUN/ALB \geq 0.39$ 、气管插管、Pitt 评分 ≥ 2.5 分存在统计学差异 (LogRank $P < 0.05$)。

结论 应评估患者发生 CRGNB-BSI 的危险因素。

素, 并对适当的患者进行耐药病原体的治疗。

Bloodstream Infections in Patients with Rectal Colonization by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae A Prospective, Cohort Study

储雯雯¹ 刘周¹ 周强¹

1) 安徽医科大学第二附属医院

Objective To investigate the incidence and risk factors of CRE infection in rectal CRE carriers, and to understand the cloning correlation of CRKP strain.

Methods In a prospective cohort study from April 2019 to October 2020, 1203 hospitalized patients were screened for intestinal carriage of CRE at admission and weekly thereafter. The colonization and clinical infection isolates were analyzed by antimicrobial susceptibility testing to identify CRE. Ninety-one CRE strains were isolated from rectal specimens of 85 patients, and their risk factors were analyzed combined with epidemiological data. The cloning correlation of 26 CRE strains and their corresponding clinical infection strains was studied by whole-genome sequencing method to explore the mechanism of drug resistance and evaluate the possible transmission of infection.

Results Of the 1203 patients, 85 were colonized by the CRE strains and 21 developed CRE infection, of which 13 developed CRE-BSI. CRKP colonization and Drainage tube are independent risk factors for CRE infection in intestinal CRE carriers. ST11-KL64 (92.3%, 24/26) is the most dominant capsule and MLST type in clonal-related CRKP isolates. Single nucleotide polymorphism clustering analysis showed similar homology of representative CRKP strain pairs (n=13) colonized and infected with the same patient. One group of leading clones is endemic in surgical intensive care units. 24 strains of CRKP carrying β -lactamase Klebsiella pneumoniae carbapenemases 2, 73.1% (19 strains) of CRKP carrying regulator of mucoid phenotype gene A2 and iucABCD.

Conclusion Our findings suggest that intestinal

colonization CRE is detected at a higher rate among hospitalized patients and is prevalent in ICU patients with the potential for rapid horizontal transmission. There is evidence to support hospitalized patients infecting their colonized strains, supporting the correlation between intestinal colonization and BSI.

全球 Y 群脑膜炎奈瑟菌 CC23 克隆群青霉素耐药趋势调查与分析

邵友星¹ 陈明亮² 郭庆兰¹

1) 复旦大学附属华山医院抗生素研究所

2) 上海市疾病预防控制中心

目的 对国内报道的 Y 群脑膜炎奈瑟菌和全球 Y 群脑膜炎奈瑟菌 CC23 克隆群 (NmY CC23) 的青霉素耐药性变化趋势进行调查和分析。

方法 利用奈瑟菌 PubMLST 数据库中对来自全球的 NmY CC23 菌株进行检索。使用 UGENE 软件进行序列比对, 根据 penA 基因和 gyrA 编码的靶蛋白是否携带耐药突变将 penA 和 gyrA 分别分为青霉素非敏感型 penA (PenNS penA) 和青霉素敏感型 penA (PenS penA), 环丙沙星非敏感型 gyrA (CipNS gyrA) 和环丙沙星敏感型 gyrA (CipS gyrA)。利用 BLAST 检索 blaROB-1 基因。

结果 在 PubMLST 数据库中, 一共检索到 2392 株来自于全球 29 个不同的国家 NmY CC23 菌株, 主要来自于欧洲 (n=1904) 和美国 (n=347), 3 株来自中国 (广东和上海), 广东的菌株携带 CipNS gyrA, 上海的菌株携带 PenNS penA, 中国的菌株均未检出 blaROB-1 基因。2392 株 NmY CC23 菌株中, 共有 46 个 penA 型别, 88% (2031/2309) 的菌株携带 PenS penA, 最主要的型别为 penA22 (94.9%, 1928/2031), 其次为 penA1 (3.5%, 71/2031); 12% (278/2309) 的菌株携带 PenNS penA, 最主要的型别为 penA9 (30.2%, 84/278)。2392 株 NmY CC23 菌株中, 主要的 gyrA 型为 gyrA1 (60.9%, 1452/2386) 和 gyrA2 (22.3%, 532/2386), 均为 CipS gyrA。2392 株 NmY CC23 菌株中, 43 株携带 blaROB-1 基因, 主要来自欧美国家, 其中 11 株来自美国的 NmY CC23 菌株同时携带 blaROB-1、PenNS penA、和 CipNS gyrA。自上世纪 90 年代, 全球的 NmY CC23 菌株数保持

增长, 携带 PenNS penA 的菌株的占比从 90 年代的 5%-7% 上升至近年 (2010 年后) 的 8%-20%, 2020-2021 年新冠肺炎流行之下, 全球 NmY CC23 菌株数有显著的下降趋势。

结论 CC23 克隆群是目前欧美 Y 群脑膜炎奈瑟菌流行的优势克隆群, 有产生多重耐药的趋势, 亟需加强对中国 CC23 克隆群流行情况的监测。

Research Progress on The Opportunistic Pathogenic Fungus *Yarrowia Lipolytica*

郁谨菡¹ 赵颖¹ 徐英春¹

1) 北京协和医院

Objective *Yarrowia lipolytica* is one of the most representative dimorphic yeasts among unconventional yeasts and has a wide range of applications in modern biomedicine and biotechnology. However, in recent years, disseminated cases and hospital infections have been reported, especially septic thrombophlebitis and fungemia that can cause septic thrombophlebitis and fungemia in immunodeficient or critically ill patients with indwelling central venous catheters. The purpose of this paper is to describe the progress of domestic and international research on the epidemiology, virulence factors, in vitro antifungal drug susceptibility, and clinical treatment of demulcent Yeast from the perspective of pathogenic fungi.

Methods A systematic search was conducted in PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library, as well as two Chinese databases, Wanfang and CNKI, from inception to September 2021.

Results *Yarrowia lipolytica* is an emerging rare opportunistic fungal pathogen, and the occurrence of nosocomial infections, breakthrough fungal infections, and ingestion of contaminated beef resulting in fungemia requires high priority. Its infection is closely associated with intracorporeal catheterization and is involved in almost all cases of bloodstream infection, but can also cause skin, wound, ocular, and abdominal infections. It is now believed that the catheter is the invasive portal of *Yarrowia lipolytica*, which accelerates the

infection process through a variety of virulence factors such as extracellular enzymes or morphological transformation mechanisms, and can also adhere to the catheter to form biofilms that make treatment more difficult and cause poor prognosis. The rate of drug resistance in domestic and international studies is not high, but azole resistance has been observed. Given the paucity of existing clinical studies on this species and the lack of a clear basis, the treatment of the infection is controversial, and antifungal drugs combined with catheter removal may be the best approach, with timely removal of environmental colonization if necessary to avoid laboratory contamination and prevent nosocomial infection outbreaks.

Conclusion *Yarrowia lipolytica* is an emerging rare opportunistic fungal pathogen, and its detection by laboratory testing should not be considered laboratory contamination, but should be taken seriously and treated aggressively.

Genetic and Phenotypic Characterization of The Novel Metallo- β -lactamase NDM-29 From *Escherichia Coli*

朱盈¹ 贾鑫淼¹ 贾沛瑶¹ 李雪¹ 杨启文¹

1) 北京协和医院

Objective The NDM can hydrolyze almost all clinically-available β -lactam antibiotics and has widely spread all over the world. NDM-29, a novel carbapenemase, was discovered in an *Escherichia coli* (19NC225) isolated from a patient with biliary tract infection in 2019 in China.

Methods Conjugation, transformation, cloning test, fitness cost, PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the genetic and phenotypic characterization of blaNDM-29.

Results The susceptibility testing results showed 19NC225 was resistant to cephalosporins, carbapenems, combinations of β -lactam and β -lactamase inhibitors and levofloxacin. Conjugation and transformation were performed to verify the transferability of NDM-29-

encoding plasmid and cloning test was conducted to prove the function of blaNDM-29 to increase carbapenem-resistance. Furthermore, fitness cost test confirmed that the presence of NDM-29 exerts no survival pressure on bacteria. PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the genetic characterization of 19NC225, which contains two plasmids (pNC225-TEM1B, pNC225-NDM-29). pNC225-NDM-29, exhibiting 99.96% identity and 100% coverage with pNDM-BTR (a IncN1 plasmid from an *E. coli* in urine specimen from Beijing in 2013), showed responsibility for the MDR phenotype. Compared with blaNDM-1, blaNDM-29, located on pNC225-NDM-29, carries a G388A (D130N) mutation. The region harboring blaNDM-29 is located in a ISKpn19-based transposon and two Tn6292 remnants are symmetrically located upstream and downstream of the transposon. The sequence results also indicated several important virulence genes.

Conclusion The findings of the novel carbapenamase NDM-29 could pose a threat to the control of antimicrobial resistance and arouse attention about the mutation of bacteria.

Increase of Emm1 Isolates Among Group A Streptococcus Strains Causing Scarlet Fever in Shanghai, China

蔡洁皓¹ 陈明亮² 曾玫¹

1) 复旦大学附属儿科医院

2) 上海市疾病预防控制中心

Objective : Scarlet fever epidemics caused by group A Streptococcus (GAS) have been ongoing in China since 2011. However, limited data are available on the dynamic molecular characterizations of the epidemic strains.

Method : Epidemiological data of scarlet fever in Shanghai were obtained from the National Notifiable Infectious Disease Surveillance System. Throat swabs of patients with scarlet fever were cultured. Illumina sequencing was performed on 61 emm1 isolates.

Results : The annual incidence of scarlet fever was 7.5-19.4/100,000 persons in Shanghai during 2011-2019. The proportion of emm1 GAS strains increased from 3.8% in 2011 to 45.6% in 2019; they harbored a superantigen profile similar to emm12 isolates, except for the speA gene. Two predominant clones, SH001-emm12, and SH002-emm1, circulated in 66.9% of scarlet fever cases and 44.8% of carriers. Genomic analysis showed emm1 isolates throughout China constituted distinct clades, enriched by the presence of mobile genetic elements carrying the multidrug-resistant determinants ermB and tetM and virulence genes speA, speC, and spd1.

Conclusion : A significant increase in the proportion of emm1 strains occurred in the GAS population, causing scarlet fever in China. Ongoing surveillance is warranted to monitor the dynamic changes of GAS clones.

2015-2020 年新疆地区耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌流行病学变迁

陈娜¹ 张峰波¹ 季萍¹

1) 新疆医科大学第一附属医院

目的 了解 2015-2020 年新疆地区耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌检出情况及耐药性变迁。

方法 按标准纳入并分析新疆地区耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌相关数据, 利用 WHONET 5.6 软件对数据进行统计分析。

结果 6 年间新疆地区检出 CRE 7577 株, 检出率为 3.96%, 分布前五位的是 CR-KPN、CR-KOX、CR-ECO、CR-ECL、CR-PMI。CRE 菌株主要分离自痰液标本 (45.64%), 其次是尿液 (23.48%)、分泌物 (6.86%) 和血液标本 (6.79%)。不同标本类型中 CRE 的检出率、分布不同, CRE 检出率逐年不同程度增加, 痰液、尿液、血液标本以 CR-KPN 检出为主。CRE 对临床常见抗菌药物高度耐药, 呈锯齿状上升。CR-KPN 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2015 年 73.8%、88.9% 上升至 2020 年 94.6%、92.6%, CR-ECO、CR-ECL 对临床常用抗菌药物耐药率的变化趋势同耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌相似,

但略低于 CR-KPN。不同标本 CRE 分离株对临床常用抗菌药物的耐药率略有不同,分泌物标本 CR-ECO 分离株的耐药率明显低于其他临床标本 CR-ECO 分离株。

结论 新疆地区 CRE 临床分离菌检出有增长趋势且耐药形势严峻,需引起注意,继续加强细菌耐药监测,以遏制其播散流行。

The Genomic Epidemiology of Carbapenem-resistant ST15 *BlaOXA-232*-carrying *Klebsiella Pneumoniae*: The Evolution of A Global Menace

吴钰烨¹, Mohamed S, Draz² 谢鑫友¹ 阮陟¹

1) 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

2) Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA

Objective The global prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) have seriously compromised the effectiveness of antimicrobial agents in the treatment of infection. To better understand the mechanism of CRKP global transmission, we performed a large-scale phylogenomic analysis on all publicly available *blaOXA-232*-carrying CRKP recovered globally to elucidate the evolution pattern and transmission dynamics.

Methods Six *blaOXA-232*-carrying *K. pneumoniae* clinical strains were obtained and sequenced. The minimal inhibitory concentrations (MICs) of 13 antimicrobial agents were determined using the broth microdilution methods. The transferability of *blaOXA-232* was evaluated by conjugation experiment. In silico MLST analysis was subjected to classify a total of 1621 publicly available *blaOXA-232*-carrying CRKP from 31 countries over 10 years. The construction of a phylogenetic tree based on the recombination-free core genome SNPs was performed by Snippy and Gubbins. The time of the most recent common ancestor and spatio-temporal dynamics of *blaOXA-232*-carrying ST15 *K. pneumoniae* isolates were estimated with BEAST 2. The visualization and annotation of phylogenetic trees

and the presence of antibiotic resistance genes were performed using the iTOL web server.

Results A total of 64 *blaOXA-232*-carrying ST15 *K. pneumoniae* isolates were identified between 2014-2021. Phylogeographic analysis identified United Kingdom as the origin of ST15 *blaOXA-232*-carrying *K. pneumoniae*, with subsequent spread to several continents, including Asia, America and Oceania. Large-scale genomic analysis on clinical strains revealed three distinct bacterial clades and the small genetic distance between strains suggested the occurrence of clonal transmission. Through Bayesian phylogenetic analysis inferred that the most recent common ancestor (MRCA) for ST15 *blaOXA-232*-carrying *K. pneumoniae* was estimated to date back to 1994, with about 2.2 mutations per genome per year, which was in line with the timeline of clinical approval of the third generation cephalosporins and carbapenems.

Conclusion Our discovery of the global emergence of a ST15 *blaOXA-232*-carrying *K. pneumoniae* clade provides new insights into the evolution and transmission dynamics of this emerging pathogen and extend our understanding of *K. pneumoniae* epidemics worldwide.

血液病患者 CRE 流行病学特点与耐药基因型特征分析

林青松¹ 孙琪¹ 吕燕霞¹ 田志颖¹ 王朝¹ 李可可²
朱国庆¹ 夏永辉¹ 冯四洲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

2) 北京金山川科技发展有限公司

目的 血液病患者与其他患者相比,感染风险明显较高并伴高死亡率。碳青霉烯类药物抗菌谱广,是目前治疗血液病患者细菌感染最重要的药物之一。因细菌进化及流行病学变化,耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)已成为血液病患者粒缺发热感染死亡的重要原因。本研究旨在,针对血液病患者 CRE 耐药特征,分析其碳青霉烯酶基因型及耐药率,为粒缺发热抗菌治疗合适药物选择提供新的流行病学特征和思路,降低 CRE 感染死亡率。

方法 收集 2017.10 至 2020.5 中国医学科学院血液病医院患者分离的 CRE 菌株 549 株, 利用改良碳青霉烯灭活试验 (mCIM/eCIM) 和 PCR、胶体金免疫层析法对碳青霉烯酶检测分析。基因型包括 NDM/KPC/IMP/VIM/OXA-48/OXA23。

结果 CRE 定植/感染血液病患者年龄多在 18 岁以上, 分离部位为肛周 (76.7%)、血液 (9.7%) 和咽部 (6.6%)。mCIM/eCIM 结果显示产碳青霉烯酶株占 56.7%。剔除 PCR、胶体金和 mCIM/eCIM 结果不符的 45 株后再分析 504 株, 其中产金属碳青霉烯酶 227 株, 占产碳青霉烯酶菌株 (278 株) 的 81.7%; NDM 型 (195 株) 占产金属碳青霉烯酶株的 85.9%。CRE 以大肠埃希菌 (205 株, 40.7%)、肺炎克雷伯菌 (169 株, 33.5%) 和阴沟肠杆菌 (91 株, 18.1%) 为主, 大肠埃希菌和阴沟肠杆菌碳青霉烯酶基因型以 NDM 型为主, 肺炎克雷伯菌 CRE 的 KPC 基因型与 NDM 基因型比例相近 (KPC 21.3% VS NDM 19.5%)。药物敏感性分析发现 CRE 对青霉素、头孢菌素及碳青霉烯类药物耐药率几乎都高达 97%, 对阿米卡星耐药率最低 (R: 11.3%), 其次是妥布霉素 (R: 34.5%)。产碳青霉烯酶 CRE 对美罗培南 MIC₉₀ ≥ 8 者占比为 95.2%, 对其他药物的耐药率均高于 nonCP-CRE。

结论 血液病患者定植/感染 CRE 以成年人为主, 多分离自肛周、血液和口咽部。全国流调数据显示, 国人分离的 CRE 以产丝氨酸碳青霉烯酶为主, 与我院数据有明显不同。我院 CRE 以产金属碳青霉烯酶为主, NDM 型为优势基因型, 且产碳青霉烯酶 CRE 对美罗培南 MIC₉₀ ≥ 8 者占比高达 95.2%。结果说明, 我院血液病患者可能与其他单位不同, 提示对 CRE 抗感染治疗策略应根据本单位 CRE 病原菌耐药机制及流行病学特点进行抗菌药物选择。

介导替加环素耐药的 tmexCD1-toprJ1 外排泵基因簇传播特征研究

吕鲁超¹ 高逊¹ 普文仙¹ 高国龙¹ 焦彦翔¹ 王晶³ 刘健华^{1,2}

1) 华南农业大学兽医学院, 广东·广州

2) 岭南现代农业科学与技术广东省实验室, 广东·广州

3) 扬州大学生物科学与技术学院, 江苏·扬州

目的 替加环素被认为是治疗产碳青霉烯酶肠杆菌感染的最后防线药物, 但 tmexCD1-toprJ1 等质粒介导替加环素耐药外排泵基因簇的不断出现, 严重威胁到替加环素的临床使用。本研究系统分析了 tmexCD1-toprJ1 阳性菌株特征。

方法 选取 272 株于 2018 年~2021 年分离的不同来源 tmexCD1-toprJ1 阳性菌株进行全基因组测序, 从 GenBank 数据库中获取 92 株 tmexCD1-toprJ1 阳性菌全基因组数据。采用 Resfinder、MLST、Kleborate 等软件对 364 株阳性菌株全基因组进行分析。

结果 统计结果显示, 364 株 tmexCD1-toprJ1 阳性菌株主要来源于中国, 在越南、肯尼亚和尼泊尔也有发现。样品来源包括食品动物 (n=236), 其次是屠宰场 (n=45)、环境 (n=37)、临床 (n=28) 和动物性食品 (n=18)。菌种主要为克雷伯菌属 (n=349; 肺炎克雷伯菌 n=335)、另外在拉乌尔菌属 (n=8) 和大肠杆菌 (n=7) 中也检出。Resfinder 分析结果显示, 364 株 tmexCD1-toprJ1 平均携带耐药基因的个数为 25, 其中, qnrB、armA、floR、blaDHA-1 和 blaCTX-M 耐药基因的阳性率分别为 95.33%、83.24%、89.01%、84.89%、65.11%, 且分别有 34.07%、8.52% 的菌株同时携带 mcr-8 和 blaNDM 基因。MLST 分析结果显示, 335 株肺炎克雷伯菌共分为 40 个 ST 型, 其中 ST37 (n=83)、ST726 (n=32)、ST11 (n=22)、ST15 (n=17)、ST147 (n=19)、ST1 (n=19) 等 ST 型最为流行。系统发育分析发现, tmexCD1-toprJ1 阳性肺炎克雷伯菌在养殖场、屠宰场和动物性食品中存在克隆传播现象, 另外发现存在鸡源和临床人源肺炎克雷伯菌之间核心基因组 SNP ≤ 20 的情况, 推测具有一定的流行相关性。

结论 tmexCD1-toprJ1 主要在我国的肺炎克雷伯菌中传播, 尤其是 ST37、ST726 和 ST11 等肺炎克雷伯菌, 阳性菌株多重耐药问题严重。另外, 在动物-屠宰场-动物性食品以及动物和人之间发现克隆/流行相关的 tmexCD1-toprJ1 阳性菌株, 提示 tmexCD1-toprJ1 有经食物链传递给人的风险, 应该加强对 tmexCD1-toprJ1 基因的监测。

近平滑念珠菌复合体生物膜形成特点的研究

夏翠萍¹ 王金宇¹ 吴悦¹ 田昕¹ 王中新¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 分析近平滑念珠菌、拟平滑念珠菌、似平滑念珠菌生物膜产量和代谢活性特点及氟康唑对其生物膜形成的影响。

方法 收集 111 株临床分离的近平滑念珠菌、拟平滑和似平滑念珠菌, 分析近平滑念珠菌复合体的临床分布特点, 通过结晶紫、甲基四氮盐 (XTT) 方法研究近平滑念珠菌复合体之间生物膜产生特点的差异, 并观察氟康唑对近平滑念珠菌复合体生物膜形成不同时间段的影响。

结果 在近平滑念珠菌复合体中, 除 3 株尿液分离的近平滑念珠菌无生物膜产生, 其余 108 株 (97.3%) 均可产生生物膜, 近平滑的生物膜产量和代谢活性均最强, 且生物膜代谢活性在不同培养时间段 (6h, 12h, 24h, 48h, 72h, 96h) 逐渐升高, 在 72h 时达最高, 96h 时反而降低。拟平滑念珠菌和似平滑念珠菌虽均可产生生物膜, 但生物膜的代谢活性在各个培养时间段均较弱, 且在各个时间段无明显差异。虽然血流感染念珠菌是临床最严重的感染形式, 但我们的研究发现血液分离的近平滑念珠菌生物膜产量低于其他分离部位, 生物膜代谢活性也最弱, 氟康唑在不同培养时间段均可抑制生物膜的形成, 48h 抑制作用最强, 早期 (6-12h) 和生物膜成熟后期 (72-96h) 较弱。

结论 近平滑念珠菌复合体中近平滑念珠菌的生物膜产量和代谢活性均最强, 拟平滑和似平滑念珠菌较弱, 氟康唑对近平滑念珠菌复合体生物膜形成有明显的抑制作用。

Correlations between Antimicrobial Susceptibility, Molecular Characteristics and Mortality in MRSA Infection: A Multicenter Study in Southern China

曾凌¹ 向天新¹

1) 南昌大学第一附属医院

Objective Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) causes a substantial burden to medical systems, and there is a high mortality rate due to MRSA

infection worldwide. We aimed to determine the molecular epidemiology and risk factors of MRSA infection in Jiangxi Province of China.

Methods A multicenter study was conducted in 11 hospital laboratories between June 2017 and June 2020. The strains were characterized by antimicrobial susceptibility testing, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) typing, Pantone-Valentine leukocidin (PVL) gene detection, staphylococcal protein A (*spa*) typing and multilocus sequence typing (MLST). Patients' demographic and clinical data were collected and correlated with molecular data by statistical analysis.

Results A total of 237 MRSA strains were included in the study. 95 (40.1%) isolates were cultured from skin and soft tissue infections (SSTIs), 69 (29.1%) from sputum infections, 39 (16.5%) from bloodstream infections, and 34 (14.3%) from other sterile sites. The resistance rates of rifampicin, ampicillin, penicillin, compound sulfamethoxazole, clindamycin and teicoplanin among the various regions were statistically significant ($P < 0.05$). ST59-MRSA-IVa-t437 is the dominant clonotype in Jiangxi, and there is a certain degree of clonal dissemination among regions. ST239-MRSA-III-t30 is the minor dominant clonotype, which is mainly detected in central regions. PVL-positive strains had higher detect rates in the eastern regions of Jiangxi than in the other regions ($P < 0.05$). The differences of nitrofurantoin and erythromycin between CC59 and CC239 clone groups were statistically significant ($P < 0.05$). The proportions of CC59 clone type, SCC*mec* IVa type and t437 type in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$). The results demonstrated that ICU admission, cerebrovascular disease and age over 60 years were independent risk factors leading to the death of patients infected with MRSA, with OR values of 38.977, 1.077 and 1.515, respectively.

Conclusion This study provided the properties and genotypes of MRSA strains in Jiangxi Province and might suggest valuable clues for further study of pathogenic mechanisms intrinsically associated with the development of human-adapted MRSA clones and their diffusion.

支气管扩张精细病原菌谱及其动态演变的研究

黄攀蕊¹ 程璘令¹

1) 广州医科大学附属第一医院

目的 对支气管扩张症患者的急性加重期和稳定期进行病原学研究,描述其下呼吸道病原体的组成及动态演变过程;探究特殊病原体(如 NTM、曲霉、诺卡菌等)与支扩患者临床特征的关联,揭示其对支扩急性加重及长期预后的影响;通过比较稳定期和急性加重期微生态组成的异同,寻找急性加重的病原学特征,预测急性加重风险,为预防未来急性加重提供理论依据。

方法 在广州医科大学附属第一医院招募支扩患者,所有患者都需在急性加重期和稳定期分别行支气管镜检查留取肺泡灌洗液和深部痰行病原学检查,进行痰培养和肺泡灌洗液的定量宏基因组技术(Q-mNGS™)测序。定量宏基因组技术(Q-mNGS™)是鸟枪法宏基因组测序基础上开发并改进的新技术,通过在样本中加入人工合成的已知浓度的内参核酸(spike DNA),实现了人源核酸和病原核酸的相对定量,使得其人源指数(Host index,反应人源核酸含量的高低)与 Q 指数(Q index,反应病原微生物含量的高低)可以在不同样本之间进行直接比较。

结果 招募了 113 名支气管扩张患者(年龄从 18 岁至 85 岁不等),其中男性共 30 名(26.6%),BALF 的宏基因组测序结果提示检出病原体主要是铜绿假单胞菌、非结核分枝杆菌(NTM)、流感嗜血杆菌、诺卡菌、病毒和曲霉。其中,NTM 主要分布在体重指数低于 18.5 的人群,而流感嗜血主要分布在体重指数正常人群,但不同性别、年龄及 BMI 之间的病原体总体分布情况是无明显差异的。此外,检出铜绿假单胞菌的患者与非铜绿假单胞菌患者在 FEV1 值上有显著差异,且检出铜绿假单胞菌患者的 FEV1 绝对值更低。微生态分析方面,急性加重期与稳定期患者的物种多样性及丰度没有显著的差异。

结论 宏基因组技术的发展使支扩患者的病原微生物检出率大大提高,特殊病原体(如 NTM、诺卡菌、曲霉等)所占比例远超出我们传统的观点与认识,准确识别特殊病原体感染对于支扩的治疗至

关重要。支扩患者在急性加重期与稳定期的病原微生物组成无明显的差异,仍需要更进一步的研究来阐明加重期与稳定期支扩患者病原微生物之间的相互作用与关系。

异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌产生的危险因素分析

陈梦婷^{1,2} 范亚新^{1,2} 郭蓓宁^{1,2} 刘笑芬^{1,2} 张菁^{1,2}

1) 复旦大学附属华山医院抗生素研究所

2) 国家卫生健康委员会抗生素临床药理重点实验室

目的 测定耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)中异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌(heterogenous vancomycin intermediate *S. aureus*, hVISA)的检出率,并分析 hVISA 产生的危险因素。

方法 选取 2012-2019 年万古霉素前瞻性临床研究收集的来自中国 11 家医院的 102 株 MRSA 临床病原菌,采用改良的菌群分析谱-曲线下面积法(万古霉素浓度为 0.5, 1, 2, 2.5, 4, 8mg/L)进行 hVISA 筛选, Mu3 (ATCC 700698)为标准对照株,阴性对照株为 ATCC29213。采用 log10 对数处理存活菌落数(log10CFU/mL),梯形法计算曲线下面积(area under the curve, AUC),计算每株细菌的 AUC 受试株/AUCMu3,比值在 0.9-1.3 范围内确认为 hVISA 株,<0.9 为非 hVISA 株。将菌株分为 hVISA 和非 hVISA 两组,分析两组病原菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁等抗革兰阳性菌药物的体外敏感性。采用单因素和多因素分析比较患者的人口统计学、基础疾病、置入物和治疗前用药情况对 hVISA 产生的影响,获得 hVISA 产生的危险因素。

结果 102 株 MRSA 临床菌株中, hVISA 菌株检出 81 株,检出率为 79.4% (81/102)。hVISA 在万古霉素 MIC=1mg/L 的菌株中检出最多,为 70.3%。单因素分析显示年龄(P=0.046)、气管插管(P=0.033)在 hVISA 和非 hVISA 组间有显著的统计学差异。hVISA 组的 β -内酰胺类抗生素的使用率高于非 hVISA 组(56% vs.33%),但差异不具有统计学意义(P=0.088)。多因素分析显示气管插管是 hVISA 发生的危险因素(比值比 OR=4.714, 95%置信区间 CI 1.005~22.103, P=0.049),年龄为 hVISA 产生的保护

因素 (比值比 OR= 0.972, 95% 置信区间 CI 0.945~0.998, P=0.039)。

结论 MRSA 病原菌中 hVISA 的检出率高达 79.4%, 有必要对 hVISA 进行监测和严格的感染控制。气管插管是 hVISA 产生的危险因素, 应引起临床的重视。

广东省血流感染的多重耐药菌鲍曼不动杆菌的分子流行病学及耐药性分析

刘宁静¹ 卓超¹

1) 广州医科大学附属第一医院

目的 分析广东省血流来源的碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 (CRAB) 的分子流行病学及耐药性相关分子特征, 探究毒力基因与其的相关性。

方法 收集 2019 年 1 月至 2021 年 12 月间广东省 4 家三级医院住院患者血培养分离出的 36 株 CRAB, 采用微量肉汤稀释法进行药敏实验, 采用 PCR 进行多位点序列分型 (MLST), 对耐药相关基因 (blaOXA-23、blaOXA-24、blaOXA-51、blaOXA-58、blaOXA-48、blaVIM、blaIMP、blaNDM、blaKPC、ISAba1) 和外膜蛋白 (ompA)、生物膜形成 (adeRS、csuE、gacS、bap、bfmS)、铁摄取系统 (basD、entE)、荚膜表型 (ptk) 相关毒力基因进行检测。分析鲍曼不动杆菌毒力基因与耐药基因、MLST 的关系。

结果 MLST 分析, 以 ST208 (19.4%)、ST1145 (11.1%)、ST457 (11.1%)、ST1417 (11.1%)、ST1486 (11.1%) 最常见, 其次为 ST369 (8.3%)、ST136 (2.8%)、ST436 (2.8%)、ST547 (2.8%)、ST1849 (2.8%), 6 株新 ST 型。所有菌株均为 MDRAB, 均对多粘菌素 E 敏感, 除替加环素和米诺环素外, 对青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类和氨基糖苷类耐药率均 >80%。36 株 CRAB 100% 携带 blaOXA-51, 88.9% 携带 blaOXA-23, 91.6% 携带 ISAba1, 83.3% 同时携带 blaOXA-23 和 ISAba1, 未检出其他酶型。毒力基因 ompA、adeRS、csuE、gacS、bap、bfmS、basD、entE、ptk 的检出率分别为 91.6%、97.2%、100%、94.4%、100%、94.4%、91.6%、91.6%、69.4%。8 种毒力基因阳性模式和 9 种毒力基因阳性模式间的耐药率差异无统计学意义。22 株常见 ST 型的 CRAB 至少携带除 ptk 外的 8 种毒力基因。

结论 广东省血来源的 CRAB 仍以 CC92 流行克隆为主, 耐药情况严重, 除多粘菌素和四环素类外, 对其他抗菌药物的耐药率较高。来源血流的 CRAB 绝大部分都携带与生物膜形成、铁摄取等相关的毒力基因, 但耐药性与毒力基因阳性模式未发现相关性。未来需采取有效防控措施, 防止鲍曼不动杆菌耐药基因和毒力基因在医院内传播。

Clinical Profiles and Antimicrobial Resistance Patterns of Invasive Salmonella Infections in Children in China

邱悦¹ 宋闻² 单庆文³ 林耀先² 朱春晖⁴ 卓志强⁵ 王彩虹⁵ 佟健宁⁶ 李睿⁶ 万朝敏⁷ 朱渝⁷ 陈敏霞⁸ 徐翼⁸ 林道炯⁹ 吴守业⁹ 贾春梅¹¹ 高慧灵¹¹ 杨俊文¹⁰ 赵仕勇² 曾玫¹

1) 复旦大学附属儿科医院

2) 杭州市儿童医院

3) 广西医科大学第一附属医院

4) 江西省儿童医院

5) 厦门市儿童医院

6) 青岛市妇女儿童医院

7) 四川大学华西第二医院

8) 广东省妇女儿童医学中心

9) 海南省妇女儿童医学中心

10) 河南省儿童医院

11) 包头市第四医院

Objective Invasive Salmonella infections result in a significant burden of disease including morbidity, mortality, and financial cost in many countries. Besides typhoid fever, the clinical impact of non-typhoid Salmonella infections is increasingly recognized with the improvement of laboratory detection capacity and techniques. The study in order to recognize the detailed clinical profiles of invasive Salmonella infections in Chinese children.

Methods A retrospective multicenter study was conducted to analyze the clinical profiles and antimicrobial resistance patterns of invasive Salmonella infections in hospitalized children in China during 2016-2018.

Results A total of 130 children with invasive *Salmonella* infections were included with the median age of 12 months (range: 1-144) months. Seventy-nine percent of cases occurred between May and October. Pneumonia was the most common comorbidity in 33 (25.4%) patients. Meningitis and septic arthritis caused by non-typhoidal *Salmonella* (NTS) infections occurred in 12 (9.2%) patients and 5 (3.8%) patients. Patients <12 months (OR: 16.04) and with septic shock (OR: 23.4), vomit (OR: 13.33), convulsion (OR: 15.86), C-reactive protein (CRP) ≥ 40 g/L (OR: 5.56), and a higher level of procalcitonin (PCT) (OR: 1.05) on admission were statistically associated to an increased risk of developing meningitis. Compared to 114 patients with NTS infections, 16 patients with typhoid fever presented with higher levels of CRP and PCT ($P < 0.05$). The rates of resistance to ampicillin, sulfamethoxazole/trime-thoprim, ciprofloxacin and ceftriaxone among *Salmonella* Typhi and NTS isolates were 50% vs 57.3%, 9.1% vs 24.8%, 0% vs 11.2%, and 0% vs 9.9%, respectively.

Conclusion NTS has been the major cause of invasive *Salmonella* infections in Chinese children and can result in severe diseases. Antimicrobial resistance among NTS was more common.

The Emergence of Multidrug-Resistant *Candida Auris* : Using Whole-Genome Sequencing To Describe The Population Structure

陈新飞¹ 肖盟¹ 侯欣² 贾鑫淼¹ 张晗¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 北京大学第三医院

Objective The emergence of a multidrug-resistant yeast, *Candida auris*, has drawn

attention to all over the world. The goal of this study was to investigate the genetic relationships and drug-resistance profiles among isolates of the *Candida auris* from different counties and to examine possible evidence of transmission if it existed.

Methods The 6 *Candida auris* isolates causing

invasive fungal diseases were collected from one tertiary hospitals through CHIF-NET. We used antifungal susceptibility testing and whole-genome sequencing (WGS) to investigate drug resistance and genetic diversity among isolates of *Candida auris* from different geographic areas of China.

Results Between 2017~2018, 6 isolates of *Candida auris* from China; 5 (83%) of *Candida auris* was isolated from blood (Table 1). Phylogenetic analysis using SNPs called against the *Candida auris* reference strain B8441. Genetic relationships among *Candida auris* isolates are shown in (Figure 1). The average pairwise difference between the isolates was 1200 SNPs, and there was distinct phylogeographic population structure. Five isolates, F6410, F6412, F6414, F6416, F6418, F6420, were different from each other by fewer than 40 SNPs. These isolates were recovered from different patients. In addition, one isolates, F6410 recovered from different hospital different from each other by fewer than 40 SNPs. We observed high levels of susceptibility to amphotericin B among 6 tested *Candida auris* isolates: all had elevated MICs from 2 μ g/ml to 4 μ g/ml. All isolates had elevated MICs of fluconazole ranging from 256 to >256 μ g/ml (Table 2).

Conclusion Our results indicate that, we are observing the widespread of the *Candida auris* and these isolates had elevated MICs of fluconazole. We need to investigate the antifungal-resistance mechanism.

The Emergence of Multidrug-resistant *Candida Pseudohaemulonii*: Using Whole Genome Sequencing To Describe Genome Structure

陈新飞¹ 肖盟¹ 侯欣² 贾鑫淼¹ 张晗¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 北京大学第三医院

Objective The emergence of a multidrug-resistant yeast, *Candida auris*, has drawn attention to the closely related species from the *Candida haemulonii*

complex including *C. haemulonii*, *Candida dubushaemulonii* and *Candida haemulonii* var. *vulnera*. *Candida pseudohaemulonii* is now considered to be a new species and no longer belongs to the complex. *Candida pseudohaemulonii* has higher MIC to azole and amphotericin B. Due to the very low isolation rate of strains, the understanding of them is still very limited. The goal of this study was to investigate the genetic relationships and drug-resistance profiles among isolates of the *C. pseudohaemulonii* first genome reported in China.

Methods The one *C. pseudohaemulonii* isolates causing invasive fungal diseases were collected from CHIF-NET. Molecular biology and Vitek MS to identify to species level. We used antifungal susceptibility testing and whole-genome sequencing (WGS) to investigate drug resistance and genetic diversity among isolates of *C. pseudohaemulonii* from different geographic areas of China. We performed pan-genomic analysis of *C. pseudohaemulonii* with *C. auris*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *C. dohaemulonii* and *Candida haemulonii* using orthovenn2.

Results Between 2010 and 2017, only one isolates of *C. pseudohaemulonii* from China; The strain was isolated from peripheral blood and was initially identified as *C. haemulonii* by Vitek2 Compact YST. SNPs called against the *C. pseudohaemulonii* reference strain B12108 PYFQ00000000. This strain has low MIC for azoles, echinocandin and amphotericin B, but with high MIC for 5-flucytosine (MIC > 64 µg/ml). The pan-genome analysis revealed that *C. pseudohaemulonii* shares 2837 genes with *C. haemulonii* complex, *C. auris*, *C. albicans*, and *S. cerevisiae*. There are many mutations in *FUR1* gene, but the sensitivity of the reference genome to flucytosine is not known, the correlation cannot be judged.

Conclusion Our results indicate that, the strain resistant to flucytosine may be due to the mutation of *FUR1* mutation. Although we have not observed a wide separation of multidrug-resistant *C. pseudohaemulonii*, China has classified *C. pseudohaemulonii* due to its strong similarity with the genome of *C. haemulonii*, which may have the potential to induce the spread of drug resistance. The future should cause concern.

细菌真菌感染的病原诊断技术

痰液抗原检测联合革兰染色在肺炎链球菌肺炎中的应用

蒋瑶¹ 郭杨柳¹ 祝静¹ 黄义山¹ 郭晓兰¹ 谢宁¹

1) 川北医学院附属医院

目的 探讨肺炎链球菌抗原快速检测联合痰涂片革兰染色在肺炎链球菌肺炎感染中的临床应用价值。

方法 收集本院 2021 年 10 月至 2022 年 3 月临床痰液标本中分离得到与肺炎链球菌菌落形态相似的草绿色链球菌群, 和呼吸道标本分离菌中常见菌种包括肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和嗜麦芽窄食单胞菌, 以及社区获得性肺炎中常见的流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌各 5 株, 后配成菌悬液验证 BinaxNOW 试剂的特异性; 免疫层析法检测 30 例肺炎链球菌培养阳性的原始痰液标本, 比较其与培养结果间的一致性; 将痰涂片进行革兰氏染色后对镜下查见疑似肺炎链球菌且合格的痰液标本进行抗原快速检测, 并接种平板, 比较其与痰培养结果的一致性, 分析痰涂片染色联合抗原快速检测在早期鉴定肺炎链球菌感染中的作用。

结果 痰标本中分离得到的 8 种细菌抗原检测结果均为阴性; 胶体金法检测 30 例肺炎链球菌培养阳性的原始痰液标本的阳性率为 100% (30/30); 痰涂片联合抗原快速检测阳性率高于痰培养阳性率 ($P < 0.05$)。

结论 痰液肺炎链球菌抗原检测法具有较好的特异性, 与痰培养结果有较好的一致性, 且痰涂片革兰染色联合抗原快速检测在早期鉴定肺炎链球菌肺部感染中具有较高的临床应用价值。

A Label-free Coulter Counter for Rapid Determination of Phenotypic Antibiotic Susceptibility

奕巧莲¹ 崔璟² 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 山东鑫科生物科技股份有限公司

Objective The objective of this study was to develop a rapid phenotypic antimicrobial determination method by counting bacteria number, which can be directly used in clinical implementation. Due to distinct bacteria proliferation, we hypothesized that 2-hour antimicrobial exposure will result different in cell number between resistant strains and sensitive strains. By detecting the difference in cell number quantitatively, phenotypic antimicrobial susceptibility of pathogens could be determined.

Methods We developed a laboratory-friendly Coulter counter exclusively for antimicrobial susceptibility testing (CAST), integrating bacteria incubation, population enumeration, and result analysis. We evaluate the performance of CAST for 74 clinical isolated Enterobacteriaceae to 15 antimicrobials. Results obtained by this system were consistent with those obtained by the 24-hour broth microdilution method.

Results The accuracy of CAST in identifying the resistant was 93.33%, with 89.42% sensitivity, and 97.91% specificity. The accuracy of CAST in identifying the susceptible was 93.42%, with 97.24% sensitivity, and 91.29% specificity. For all 1,100 tests, the absolute categorical agreement isolates rate is 90.18% with 30 very major errors, 8 major errors, and 71 minor errors.

Conclusion The Coulter-counter-based antimicrobial susceptibility testing (CAST) system presented a prominent role for rapid antimicrobial susceptibility determination. Once certified, this 'laboratory-friendly' high-throughput rapid testing system with practical, affordable, and automated operation would help clinicians to choose the appropriate agents to deal with infectious diseases and accelerate the diagnosis stewardship.

肺泡灌洗液真菌 G 实验对肺部真菌感染的诊断效果研究

赵满芝¹ 杨士芳¹ 黄国华¹ 陈婷婷¹ 莫彩霞² 黄晓宇³ 李静¹

1) 广东省人民医院, 呼吸与危重症医学科, 510080,

广州, 广东省

2) 雷州市人民医院, 呼吸科, 湛江, 广东省

3) 惠州市第一人民医院, 呼吸科, 惠州, 广东省

目的 为了增强肺部真菌感染诊断的准确性, 除真菌培养外, 临床工作中还常检测血清中的(1-3)- β -D 葡聚糖水平来辅助诊断真菌感染。(1-3)- β -D 葡聚糖是真菌细胞壁中的一种特异性成分, 经过吞噬细胞吞噬、消化, 将细菌细胞壁成分释放入血, 导致血浆(1-3)- β -D 葡聚糖水平升高, 因此, (1-3)- β -D 葡聚糖水平可反映真菌感染情况。然而作为诊断试验, 血清真菌(1-3)- β -D 葡聚糖存在诊断的敏感性和特异性欠佳的特点。同时, 对于经纤支镜肺泡灌洗液中的(1-3)- β -D 葡聚糖水平是否更准确的诊断肺部感染结论不明。

方法 回顾性分析广东省人民医院 2018 年 1 月 1 日-2021 年 12 月 31 日因肺部病变而行经纤支镜肺泡灌洗并且送检肺泡灌洗液(1-3)- β -D 葡聚糖检测的临床病例资料。除抽取其中的检测结果外, 还对患者的诊断及诊断依据做详细分析。

结果 统计发现行肺泡灌洗的患者中共有 1228 例送检了(1-3)- β -D 葡聚糖检测, 其中有 108 例患者最终诊断为肺部真菌感染。确诊为肺部真菌感染的患者(1-3)- β -D 葡聚糖水平显著高于其他诊断患者 (189.9 ± 47.0 和 53.3 ± 4.4 pg/ml) 曲线下面积 (AUC) 为 0.64 (95% CI: 0.582~0.699)。当 cut-off 为 36.5 pg/ml 其敏感性为 0.481, 特异性为 0.75。这些患者中有 1006 例同时送检了血浆(1-3)- β -D 葡聚糖检测。其中有 100 例患者诊断为肺部真菌感染与最终诊断为其他疾病的患者相比, 肺部真菌感染患者血浆中的(1-3)- β -D 葡聚糖显著升高 (158.2 ± 60.9 和 41.7 ± 8.0 pg/ml), 而作为诊断试验 0.597 (95% CI: 0.534~0.66), 当 cut-off 为 16.5 pg/ml 时, 其敏感性为 0.58, 特异性为 0.4。

结论 (1-3)- β -D 葡聚糖检测普遍用于肺部病变的患者, 其作为真菌感染诊断试验的敏感性和特异性欠佳, 而肺泡灌洗液的(1-3)- β -D 葡聚糖检测的诊断作用比血浆稍好。有待与临床特点、影像学特征等相结合, 进一步提高。

感染性病原菌宏基因组检测标本预处理方法探索

朱盈¹ 杨启文¹

1) 北京协和医院

目的 本研究主要针对在宏基因组学测序技术中血流感染患者标本存在大量人类核酸对病原菌核酸检测带来的干扰进行研究, 设计了三种去宿主(人源)核酸方法: 皂素去宿主核酸法、SDS 去宿主核酸法和水洗法, 从中选出最优方法。

方法 向无菌血液样本中分别注入定量金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、白色念珠菌模拟临床血流感染患者阳性血液标本, 对标本进行去宿主核酸处理、核酸提取、qPCR, 对照组不采用去宿主核酸处理, 实验组分别采用皂素去宿主核酸法、SDS 去宿主核酸法或水洗进行预处理。通过比较对照组及实验组样本的 ΔC_t 值评价各方法的去人源核酸效果以及病原菌核酸丢失量。

结果 皂素和 SDS 去宿主法中, 人源核酸去除效果较好: GAPDH 基因(ΔC_t)⁻分别为 10.13 和 11.13; β -actin 基因(ΔC_t)⁻分别为 12.76 和 14.30。同时皂素法中病原菌核酸发生富集: (ΔC_t)⁻=-1.32; 而 SDS 法中病原菌核酸也发生了丢失: (ΔC_t)⁻=2.46。水洗法中人源及病原菌核酸均发生了富集, GAPDH 基因(ΔC_t)⁻=-4.23; β -actin 基因(ΔC_t)⁻=-4.05; 病原菌(ΔC_t)⁻=-0.73。

结论 综合考虑去宿主核酸及病原菌核酸丢失量两方面, 使用皂素去宿主核酸法处理含菌血液样本效果最理想。

Rapid Detection of Carbapenem-resistant Klebsiella Pneumoniae Using Machine Learning and MALDI-TOF MS Platform

王金字¹ 夏翠萍¹ 吴悦¹ 田欣¹ 张可¹ 王中新¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective Rapid detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) is essential for specific antibiotic therapy. Machine learning combined with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) can be

a rapid, reliable, sensitive, and low-cost species identification method.

Methods Clinically collected *K. pneumoniae* were subjected to MALDI-TOF MS analysis. A random forest (RF) algorithm and non-linear support vector machine (SVM) were used to construct the RF, SVM, and dimension reduction (SVM-K) models and their performance was assessed for accuracy, sensitivity, specificity, and area under the subject worker curve (AUC).

Results RF, SVM and SVM-K models showed good classification performance with accuracy of 0.88, 0.88, and 0.91, sensitivity 0.82, 0.85, and 0.87, specificity 0.93, 0.92, and 0.94 and AUC 0.9101, 0.9298, and 0.9342, respectively. For the SVM-K model, the optimal dimension reduction was 105 to 153, and the average accuracy was >0.9. The top 10 peak features of importance according to the RF algorithm with 6515 Da appeared in 56.8% of CRKP isolates and 5.3% of CSKP isolates indicating best classification performance.

Conclusion All the three RF, SVM, and SVM-K models showed excellent classification performance distinguishing CRKP from CSKP; the SVM-K model was found to be the best. Data analysis with machine learning combined with MALDI-TOF MS can be a rapid and inexpensive alternative to existing detection methods.

Performance of Subcultivation and Gram Staining on Blood Cultures Flagged Negative by BACTEC FX System

刘玲莉¹ 杜利君² 何树泉³ 孙天舒¹ 刘亚丽¹ 徐英春¹

- 1) 中国医学科学院北京协和医院
- 2) 四川南充市中心医院
- 3) 深圳龙华中心医院

Objective Blood is one of the most important specimens received by the microbiology laboratory for culture, which is a very valuable and multifunctional method for the detection and treatment of bacteremia or fungemia. Positive episodes of blood culture should be

promptly reported to clinicians, including time-to-detection (TTD), bottle types, gram staining result or result of the direct identification. As most laboratories, our laboratory set the incubation time to 5 days (14 days for fungus) and send the first negative report at 3 days (aerobic bottles and anaerobic bottles), but if the current parameter settings sufficient for recognizing false-negative results is still unknown.

Methods In this study, we evaluated 1244 bottles (344 patients) defined as negative by the BACTEC FX system at the end of 5 days or 14 days (for fungus).

Results Two bottles were found to contain *Cryptococcus neoformans* when subcultured and gram stained. The negative results were related to the use of antimicrobial agents, inappropriate use of Myco/F bottles and short incubation time.

Conclusion These findings raise a problematic issue regarding the need to optimize our workflow on detection of *Cryptococcus neoformans*.

Combining Comparative Genomic Analysis with Machine Learning Reveals Some Promising Diagnostic Markers To Identify Five Common Pathogenic Non-tuberculous Mycobacteria

贾鑫淼¹ 杨林芳² 李翠丹³ 徐英春¹ 杨启文¹ 陈非³

- 1) 中国医学科学院北京协和医院
- 2) 河北医科大学附属邢台人民医院
- 3) 中国科学院北京基因组研究所

Objective Non-tuberculous mycobacteria (NTM) can cause various respiratory diseases and even death in severe cases, and its incidence has increased rapidly worldwide. To date, it's difficult to use routine diagnostic methods and strain identification to precisely diagnose various types of NTM infections. Our study aimed to find more markers that can be used for the identification of NTMs.

Methods We combined systematic comparative

genomics with machine learning to select new diagnostic markers for precisely identifying five common pathogenic NTMs (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*) using the data of complete genomes of 81 strains and raw sequencing reads of 548 strains. The dataset of NTMs with complete genome was analyzed as a discovery set and NTMs with raw sequencing reads were validation set.

Results A panel including six genes and two SNPs (*nikA*, *benM*, *codA*, *pfkA2*, *mpr*, *yjch*, *rrl_C2638T*, *rrl_A1173G*) was selected to simultaneously identify the five NTMs with high accuracy (> 90%). Notably, the panel only containing the six genes also showed a good classification effect (accuracy > 90%). Additionally, the two panels could precisely differentiate the five NTMs from *M. tuberculosis* (accuracy > 99%). We also revealed some new marker genes/SNPs/combinations to accurately discriminate any one of the five NTMs separately, which provided the possibility to diagnose one certain NTM infection precisely.

Conclusion Our research not only reveals novel promising diagnostic markers to promote the development of precision diagnosis in NTM infectious, but also provides an insight into precisely identifying various genetically close pathogens through comparative genomics and machine learning.

The First Case of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis Caused by *Chaetomium Globosum* Detected by Metagenomic Next-Generation Sequencing

胡雪姣¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

Objective Fungal peritonitis is a relatively rare and intractable complication of peritoneal dialysis with a poor prognosis. Fungal infections caused by *Chaeto-*

mium globosum (*C. globosum*) are more common in patients with superficial infections and lung infections. No case report of *C. globosum* causing peritonitis associated with peritoneal dialysis has been reported.

Methods A 58-year-old male patient with stage 5 chronic kidney disease (CKD) was diagnosed with chronic nephritis syndrome 6 years ago and underwent peritoneal dialysis with peritoneal catheterization. The patient complained of turbid peritoneal dialysis fluid (PDF) and discomfort when both legs were stationary. Routine examinations of the PDF showed significantly elevated white blood cells and neutrophils, and fungal G tests were positive. We considered a diagnosis of peritonitis associated with peritoneal dialysis caused by fungal infection, but the results of multiple smear microscopies and cultures for PDF were negative. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of the PDF detected *C. globosum*. Twelve days after mNGS detection, PDF culture confirmed that *C. globosum* was the responsible pathogen, and antifungal treatment was successful.

Results *C. globosum* is a rare causative factor of peritoneal dialysis-related peritonitis. mNGS can quickly identify *C. globosum* infection, suggesting that patients undergoing peritoneal dialysis are at risk of fungal infection.

Conclusion mNGS combined with conventional microbiological testing, such as culture, is of great value for the early diagnosis and rational application of antibacterial drugs among patients with difficult and severe infections.

Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Culture-negative Endocarditis Caused by *Coxiella Burnetii* and *Bartonella* Species

胡雪姣¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

Objective Culture-negative endocarditis is a

challenging disease to diagnose. Here, we retrospectively identified 23 cases of *Coxiella burnetii* and *Bartonella* endocarditis by metagenomic next-generation sequencing.

Methods Twenty-three patients with culture-negative endocarditis were retrospectively enrolled from Guangdong Provincial People's Hospital (n=23) between April 2019 and December 2021. Metagenomic next-generation sequencing was performed on blood (n=22) and excised cardiac valvular tissue samples (n=22) for etiological identification, and Sanger sequencing was performed for pathogenic diagnostic verification. The demographic and clinical data of the 23 patients were obtained from the electronic health records of the hospitals.

Results Twenty-three male patients [median age, 56 years (interquartile range, 48 to 64)] with culture-negative endocarditis were diagnosed with *Coxiella burnetii* (n=21) or *Bartonella* (n=2) species infection by metagenomic next-generation sequencing. The resected tissue had a significantly higher number of read pairs than the blood specimens ($P=0.048$). The results of retrospective Sanger sequencing tests on all the remaining tissue and blood specimens were positive. Preoperative echocardiography revealed that 22 patients (96%) had aortic valve vegetation, and 15 of these patients (65%) had congenital bicuspid aortic valves. Perivalvular abscess was present in 15 patients (65%), while valve perforation was detected in 14 patients (61%) and fistula in 10 (44%). All patients underwent cardiac surgery. Doxycycline was orally administered following intravenous antibiotic administration. Twenty-one patients (91%) were discharged and were healthy at the 12-month (interquartile range, 5 to 20) follow-up visit without any relapse of endocarditis or need for cardiac reoperation. Two patients (9%) developed septic shock and multiple organ dysfunction syndrome postoperatively and died shortly after discharge.

Conclusion Culture-negative endocarditis caused by *Coxiella burnetii* and *Bartonella* species is a diagnostically challenging disease, and delayed diagnosis and treatment of this disease is further associated with cardiac complications. Metagenomic next-generation

sequencing provides an effective pathogenic identification method due to its high sensitivity and rapid reporting ability. Timely pathogenic identification and treatment by both antibiotic administration and surgery may contribute to a good prognosis.

基于 CT 综合评分系统的非结核分枝杆菌肺病影像学特征及影响因素研究

缪青¹ 王美霞^{1,2} 潘珏¹ 屈虹¹ 鲍容¹ 米洪霏² 胡必杰¹

1) 复旦大学附属中山医院

2) 复旦大学附属中山医院厦门分院

目的 非结核分枝杆菌肺病的肺部影像学分类具有重要的临床意义,但现有的分类临床实用性不强,本研究旨在采用更为详细客观的 CT 综合评分系统,研究我国非结核分枝杆菌肺病影像学特征的影响因素。

方法 回顾性收集 2018 年 9 月~2019 年 10 月期间复旦大学附属中山医院收治的可疑非结核分枝杆菌肺病患者共 76 例,收集临床及影像信息,其中影像学评估采用支扩、出芽征、结节影、实变影、空洞、曲霉菌以及肺叶范围的综合评分系统。

结果 CT 分值和年龄具有明显的相关性 (65.63 ± 11.2 vs 56.2 ± 14.1 , $R^2=0.204$, $p=0.041$), 年龄每增加 1 岁, CT 分值增加 0.22。CT 分值 ≥ 10 人群的痰培养阳性比例高于 <10 分组 (85.19% vs 65.5% , $p=0.089$), 而两组肺泡灌洗液及肺组织培养的阳性率无统计学差异。右上中叶、左舌段以及支扩出芽征和 CT 分值具有相关性, 差异有统计学意义 (系数均 >0.7 , $P<0.05$), 其中, 左舌叶及支扩出芽征的相关性较强 (相关系数 $=0.73$, $P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析及 Log-rank 检验结果表明, 以 CT 病灶吸收率及吸收时间作为预后指标, CT 分值 ≥ 10 分人群的预后相对较差 (Log-rank $p=0.037$)。但是, 将年龄因素及 CT 分值同时引入 Cox 回归模型的结果表明, CT 分值对预后的影响, 差异无统计学意义 ($aHR=0.416$, $P=0.084$)。

结论 肺部严重病变主要和左舌段的支扩出芽病灶有关。高龄是影像学病变严重的危险因素, 且和不良预后有关。

基于机器学习的 mNGS-AST 模型在鲍曼不动杆菌耐药预测中的作用研究

胡雪姣¹ 赵云虎¹ 刘素玲¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

目的 近年来,细菌耐药已成为全球关注的重要公共卫生事件。临床亟需快速、准确且不依赖培养的药敏检测方法。宏基因组测序 (metagenomic sequencing, mNGS) 已广泛应用于病原鉴定,但 mNGS 在药物耐药性检测方面的研究较为缺乏。本研究旨在探索 mNGS 预测鲍曼不动杆菌耐药发生的可行性。

方法 下载公共数据库的鲍曼不动杆菌基因组,收集广东省人民医院 2013-2021 年鲍曼不动杆菌菌株进行全基因组测序,收集鲍曼不动杆菌对 4 种常用抗生素 (头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、亚胺培南) 的药敏表型数据,最终纳入 1960 株同时具有药敏信息和基因组的菌株。采用机器学习方法 (LASSO 回归) 对 1960 株菌株基因组以及药敏表型进行关联分析,按 4:1 分为训练集和测试集,基于基因有无 (Gene presence/absence, GPA) 和基因变异 (Mutation) 筛选关键耐药特征,从而建立鲍曼不动杆菌对 4 种抗生素的耐药基因预测模型。基于模型筛选出的关键耐药特征构建适用于浅深度测序的 mNGS 耐药预测模型 (即 mNGS-AST 模型)。进一步用 36 例 mNGS 提示鲍曼不动杆菌的临床样本数据验证 mNGS-AST 模型对鲍曼不动杆菌耐药预测的性能。

结果 LASSO 回归筛选出头孢他啶耐药相关的 8 个基因家族的 28 个基因亚型重要 GPA 特征;头孢吡肟耐药相关 8 个基因家族的 27 个基因亚型 GPA 特征;环丙沙星耐药相关的 3 个基因的单碱基变异 Mutation 特征;亚胺培南耐药相关 5 个基因家族的 20 个基因亚型 GPA 特征,4 种抗生素的耐药预测模型训练集和测试集的 AUC 分别为 0.973 和 0.964,0.955 和 0.964,0.992 和 0.990,0.925 和 0.943,说明基于基因组组装的耐药预测模型性能较好,可进一步构建 mNGS-AST 模型。对 36 例临床标本进行 mNGS 测序和 mNGS-AST 模型验证,以临床培养的 Vitek 2 药敏结果为金标准,mNGS-AST 模型对 4 种抗生素的预测准确率分别为 0.941、0.933、1、

0.971,提示该 mNGS-AST 模型对 4 种抗生素的药敏有较好的预测效果。

结论 结合机器学习方法构建的 mNGS-AST 模型可有效用于鲍曼不动杆菌的药敏预测,有望作为未来指导临床耐药预测和抗生素合理应用的有力补充。

SERS 指纹谱联合机器学习用于 CRE 快速鉴定及多粘菌素药物敏感性试验新方法

吕靖雯¹ 唐佳伟² 刘素玲¹ 赵云虎¹ 赵越¹ 陈晓丽¹ 叶龙^{1,2} 王亮² 顾兵¹

1) 广东省人民医院检验科

2) 徐州医科大学医学技术学院

目的 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌 (CRE) 在全球迅速播散,对人类健康构成了重大威胁。多粘菌素类抗生素是治疗 CRE 的最后一道防线,近年来耐药的报道相继出现。快速准确的药敏结果对于临床 CRE 感染患者的精准诊疗至关重要,传统的药敏检测方法如肉汤稀释法、纸片扩散法等耗时复杂,质谱鉴定及 PCR 技术无法检测耐药表型,需要开发一种 CRE 快速鉴定及多粘菌素药物敏感性快速鉴别新方法。

方法 我们提出了一种基于表面增强拉曼散射 (SERS) 的一种,低成本,无标记,非侵入的检测方法,将临床标本中分离的 50 株多粘菌素类与碳青霉烯类抗生素均敏感的肺炎克雷伯菌 (PoIS-CSKP)、50 株多粘菌素类敏感碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌 (PoIS-CRKP) 及 15 株多黏菌素类及碳青霉烯类均耐药的肺炎克雷伯菌 (PoIR-CRKP) 与纳米银均匀混合后在硅片基板上进行随机性区域化 SERS 采集,并搭建不同算法模型对 SERS 光谱进行分析比对。

结果 本研究共采集了 9000 条 SERS 指纹图谱,并确定了 PoIS-CSKP、PoIS-CRKP、PoIR-CRKP 的平均光谱模型及其特征峰的轮廓。结合不同机器学习算法,比较发现卷积神经网络模型 CNN 对于 PoIS-CSKP 及 PoIS-CRKP (ACC=100%, 5-fold=99.78%, AUC=99.57%)、PoIS-CSKP、PoIS-CRKP 及 PoIR-CRKP (ACC=98.87%, 5-fold=97.82%, AUC=99.10%) 预测性能优于其他算法模型,实现了肺炎克雷伯菌碳青霉烯类及多粘菌素类抗生素敏感

性及耐药性快速鉴别。

结论 研究表明,表面增强拉曼散射联合机器学习方法可以对肺炎克雷伯菌不同抗生素耐药性快速鉴别,提出了一种肺炎克雷伯菌碳青霉烯类及多粘菌素类抗生素敏感性及耐药性快速鉴别的新方法。初步证实了表面增强拉曼光谱联合机器学习算法对于快速准确鉴别 CRE 及多粘菌素类药物敏感性的应用潜力。

支气管肺泡灌洗液中外泌体 miRNAs 对危重患者合并肺炎的诊断价值

孙银芳¹ 冼盈¹ 李建伟² 毕筱刚¹ 张扣兴¹

1) 中山大学附属第三医院

2) 中山市人民医院

目的 探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)中的外泌体微小 RNAs (miRNAs) 对需要机械通气的危重患者合并肺炎的诊断价值

方法 纳入 2020 年 10 月至 2021 年 10 月中山大学附属第三医院重症医学科收治的需要机械通气的 74 名危重患者作为研究对象,其中 13 例为非呼吸道感染的术后需辅助通气的患者,61 例为机械通气伴肺部感染者。收集患者的 BALF 和血浆,采用差速离心法分别获得两种样本来源的外泌体、无外泌体上清和 BALF 中的细胞沉淀。文献检索法选定 18 种可能在炎症反应中差异表达的 miRNAs,用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)验证各样本中候选 miRNA 的表达水平;评估 BALF 外泌体中 miRNAs 的表达对危重患者合并肺炎的诊断价值。

结果 伴有肺炎的危重患者 BALF 外泌体中 miR-17-5p 和 miR-193a-5p 表达水平显著高于非呼吸道感染术后患者($P<0.05$)。MiR-17-5p 和 miR-193a-5p 在两组的 BALF 来源的细胞沉淀及无外泌体上清、总血浆和血浆来源的外泌体中无显著差异。体外实验显示,miR-17-5p 和 miR-193a-5p 在脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞来源的外泌体中显著上调。ROC 曲线分析显示, BALF 外泌体 miR-17-5p 和 miR-193a-5p 诊断危重患者合并肺炎的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.753 和 0.629,具有可接受的诊断价值。

结论 BALF 外泌体中 miR-17-5p 和 miR-193a-5p 可作为诊断机械通气危重患者合并肺炎的分子标

志物

PDCA 法在细菌耐药防控管理体系中的应用

刘长青¹ 恽渊¹ 张乾¹ 谢万军¹

1) 贵州省第二人民医院

目的 讨论 PDCA 法在细菌耐药防控管理体系中的应用。

方法 选取 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日临床送检微生物标本,对照《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》(简称《指南》),分析我院自 2020 年细菌耐药监测中多重耐药检出率,检验 PDCA 应用于细菌耐药防控结果。

结果 2020 年送检标本为 3120 例,其中检出细菌 430 例,阳性率为 13.7%;细菌标本中多重耐药菌株检出率为 17.2% (74/430),多重耐药产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌(ESBL-E.coli)和肺炎克雷伯菌(ESBL-K.pn)检出率分别为 34.5%和 16.6%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占比为 17.0%,碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)占比为 2.2%,通过 PDCA 在本院细菌耐药防控中的应用,超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌(ESBL-E.coli)和肺炎克雷伯菌(ESBL-K.pn)检出率保持恒定,多重耐药检出率与 MRSA 明显下降。

结论 自 PDCA 在细菌耐药防控中的应用以来提高了我院在临床感染治疗水平,加强了抗菌药物的管理,增强了我院医院感染管理的能力以及医务人员对于耐药细菌的认识,从而减少耐药细菌产生,提高治疗水平。

荧光定量 PCR 联合 GM 试验对临床肺真菌病诊断的价值

魏敏¹ 陈影¹ 滕隔玲¹ 范红¹ 赵文文¹ 胡华¹

1) 山东省公共卫生临床中心(山东胸科医院),呼吸与危重症医学科(PCCM)

目的 :探讨真菌荧光定量 PCR 检测联合 GM 试验对于临床肺真菌病诊断的价值

方法：纳入 2019 年 1 月至 2020 年 4 月因肺部感染入住我院呼吸科的 86 例真菌病高危患者（男性 52 例，女性 34 例），采集患者的血与 BALF 标本进行 G 试验、GM 试验，并进行 BALF 标本或当天痰标本真菌（念珠菌属与曲霉属）荧光定量 PCR 法核酸检测，同时结合临床诊断真菌阳性（临床阳性组 49 例）和真菌阴性（临床阴性组 37 例）患者资料分析 G 试验、GM 试验、真菌荧光定量 PCR 法及 GM 与 PCR 联合检测的灵敏度及特异性等指标

结果：血 G 试验在临床诊断阳性组、阴性组的阳性率分别为 14.29% 和 2.70%；BALF 标本 GM 试验在临床诊断阳性组、阴性组的阳性率分别为 79.59% 和 37.84%；真菌荧光定量 PCR 检测在临床诊断阳性组、阴性组的阳性率分别为 77.55% 和 16.22%。综合上述数据进一步进行统计分析结果表明：血 G 试验检测灵敏度为 14.29%，特异性 97%，阳性预测值 87.50%，阴性预测值 46.15%，符合度为 50%；BALF 标本 GM 试验检测灵敏度为 79.59%，特异性 62%，阳性预测值 73.58%，阴性预测值 69.70%，符合度为 72.09%；真菌荧光定量 PCR 检测灵敏度为 77.55%，特异性 84%，阳性预测值 86.36%，阴性预测值 73.81%，符合度为 80.23%。结果表明 GM 试验与荧光定量 PCR 相比，灵敏度相差不大，但特异性较低，即假阳性率相对较高。将 BALF 标本 GM 试验与真菌荧光定量 PCR 检测结果进行联合检测分析，结果为：灵敏度 65.31%，特异性 97%，阳性预测值 96.97%，阴性预测值 67.92%，符合度为 79.07%。结果表明，虽然 G 试验和荧光定量 PCR 联合检测的灵敏度均较两种方法单独检测有所降低，但是其特异性大福提高，揭示为了提高肺部真菌感染诊断的准确性，有必要结合 GM 试验和荧光定量 PCR 两种方法检测结果进行综合判断，才可以提高临床诊断准确率，为指导临床肺真菌病的治疗提供充足的依据

结论：肺泡灌洗液 GM 试验与呼吸道标本真菌荧光定量 PCR 核酸检测在肺真菌病诊断中均具有较高的临床应用价值，但 GM 试验在肺真菌病诊断中的特异性较低；血液 G 试验对于肺真菌病检出率较低，故在单种方式检测中推荐真菌荧光定量 PCR 检测，而真菌荧光定量 PCR 与 GM（BALF 标本）联合检测能够显著提高肺真菌病临床诊断的特异性

血培养阳性报警时间联合未成熟粒细胞及 C 反应蛋白鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染

王淑慧¹ 刘海英¹

1) 广州市妇女儿童医疗中心

目的 评估血培养阳性报警时间 (TTP) 与血液未成熟粒细胞百分比 (IG%)、未成熟粒细胞计数 (IG#)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞总数 (WBC) 和中性粒细胞百分比 (NE%) 等炎症指标联合检测对儿童凝固酶阴性葡萄球菌 (CoNS) 血流感染与污染的鉴别诊断价值。

方法 回顾性分析广州市妇女儿童医疗中心 2019 年 1 月~12 月 12 897 份住院患儿血培养资料。根据美国疾病控制与预防中心 (CDC) 2016 发布的医院感染监测定义，分为 CoNS 感染组 (132 例) 和 CoNS 污染组 (124 例)；以同期金黄色葡萄球菌为感染阳性对照 (SA 对照组，27 例)。通过 ROC 曲线分析 TTP 联合以上炎症指标对判断 CoNS 感染与污染的应用价值。

结果 从血培养中分离出来的 256 株 CoNS 中以人葡萄球菌 (76 株、55.1%)、表皮葡萄球菌 (38 株、32.0%) 和头状葡萄球菌 (10 株、7.0%) 为常见，感染组与污染组的 CoNS 种类分布构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.0, P = 0.647$)。3 组患者 TTP、CRP、WBC、IG%、IG# 及 NE% 差异均具有统计学意义 ($H = 82.7、13、11.3、25.8、25.7、8.5, P$ 均 < 0.05)。CoNS 感染组 TTP 显著早于污染组，IG#、CRP、NE% 水平则均显著高于污染组，而两组患者 WBC 计数差异无统计学意义；CoNS 感染组与 SA 对照组各指标均无统计学差异 (P 均 > 0.05)。ROC 曲线分析显示，TTP 鉴别 CoNS 感染与污染的曲线下面积最高 (AUC = 0.913)，当最佳临界值为 23.9 h 时，灵敏度和特异性分别为 82.7% 和 85.2%；其次是 IG%，AUC 为 0.712，最佳临界值为 0.55%，灵敏度和特异性达 51.9% 和 79.7%；IG#、CRP 和 NE% 的 AUC 则分别为 0.679、0.645 和 0.595，均低于 0.7。TTP 与 IG% 和 CRP 联合判断，AUC、灵敏度和特异性可提高至 0.972、88.3% 和 94.2%，准确度达 91.4%，阳性预测值和阴性预测值则分别为 92.2% 和 87.0%。

结论 儿童血培养鉴定为凝固酶阴性葡萄球菌的阳性报警时间在 24 h 内提示血流感染的可能，而

与 IG%和 CRP 联合判断更能提高感染与污染的鉴别准确性。

L, 3-β-D-葡聚糖诊断侵袭性假丝酵母菌病的价值评估

林赋桂¹ 闫亚芳² 刘小芳² 时文静² 魏莲花¹

1) 甘肃省人民医院

2) 宁夏医科大学

目的 评估 L, 3-β-D-葡聚糖和白假丝酵母生殖管抗体试验对侵袭性假丝酵母菌病的早期诊断价值

方法 于 PubMed、Cochranelibrary、知网 (CNKI)、WanFang(万方)、VIP(维普) 和 CBM(中国生物信息学) 数据库对截止 2019 年 4 月中英文文献进行检索, 并对文献质量进行评价。

结果 共纳入 6 个研究, 合计 359 例患者, L, 3-β-D-葡聚糖试验: 敏感性为 0.75(95%CI 0.67—0.82), 特异性为 0.75(95%CI: 0.68—0.80), 阳性似然比为 3.18(95%CI 1.76—5.75), 阴性似然比为 0.34(95%CI 0.21—0.56), SROC 曲线面积 AUC=0.8243; 抗白假丝酵母生殖管抗体试验: 敏感性为 0.57(95%CI 0.48—0.65), 特异性为 0.78(95%CI 0.72—0.83), 阳性似然比为 3.07(95%CI 1.47—5.65), 阴性似然比为 0.59(95%CI 0.47—0.75), SROC 曲线面积 AUC=0.7544; 联合诊断: 敏感性为 0.93(95%CI 0.86—0.98), 特异性为 0.72(95%CI 0.64—0.80), 阳性似然比为 3.44(95%CI 1.63—7.29), 阴性似然比为 0.12(95%CI 0.06—0.25), SROC 曲线面积 AUC=0.9283。

结论 L, 3-β-D-葡聚糖和抗白假丝酵母生殖管抗体单独检测对侵袭性假丝酵母菌病的诊断价值无明显差异, 但二者联合检测时诊断价值。

Diagnostic Value and Clinical Application of Metagenomic Next-generation Sequencing for Infections in Critically Ill Patients

梅清¹ 何雨茜¹ 杨田军¹ 张蕾¹ 潘爱军¹

1) 安徽省立医院

Objective To evaluate the diagnostic value and clinical application of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) for infections in critically ill patients.

Methods Comparison of diagnostic performance of mNGS and conventional microbiological testing for pathogens was analyzed in 234 patients. The differences between immunocompetent and immunocompromised individuals, and between patients with community-acquired infection (CAI) and hospital-acquired infection (HAI) in pathogen spectrums and mNGS-guided anti-infective treatment adjustment were also analyzed.

Results The sensitivity and specificity of mNGS for bacterial and fungal detection were 94.3% (95% confidence interval [CI], 89.3%–99.2%) and 50.3% (95% CI, 42.2%–58.5%), and 73.0% (95% CI, 58.0%–88.0%) and 77.2% (95% CI, 71.2%–83.1%), respectively. Overall, 152 viruses were detected by mNGS, but only 28 viruses were considered causative agents. *Pneumocystis jirovecii* and CMV were more common in the immunocompromised group. The proportion of mNGS-guided beneficial anti-infective therapy adjustments in the immunocompromised group was greater than in the immunocompetent group (48.5% vs. 30.1%; $P=0.008$). Bacterial infections were more common in the HAI group. No statistical difference in mNGS-guided anti-infective therapy adjustment was observed between the CAI group and HAI group.

Conclusion mNGS might be a promising technology to provide precision medicine for critically ill patients with infection.

Diagnostic Performance of Various Methodologies for Group B Streptococcus Screening in Pregnant Woman in China

Kankan Gao¹

1) 广州市妇女儿童医疗中心

Maternal vaginal/rectal colonization of group B streptococcus (GBS) is a main risk for neonatal invasive

infection. Efficient determination of GBS colonization in pregnant women is crucial. This study aimed to investigate the prevalence of GBS carriage and evaluate the diagnostic performance of several methodologies for GBS screening conducted in China, including blood agar plate, liquid chromogenic medium, and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) without pre-enrichment, chromogenic agar plate with pre-enrichment, and GBS antigen detection without and with pre-enrichment in comparison with the standard reference method (Lim broth-enriched subculture with plating on 5% sheep blood agar). Vaginal/rectal swabs were collected in pregnant women at 35-37 weeks of gestation. Of them, 309 were taken in triplicate for Lim broth-enriched subculture, blood agar plate, and GBS antigen detection (Reagent W); 177 were acquired in duplicate for Lim broth-enriched subculture and GBS antigen detection (Reagent H); 502 were obtained in duplicate for Lim broth-enriched subculture and liquid chromogenic medium; 158 were collected in duplicate for Lim broth-enriched subculture and LAMP; and 135 were inoculated in Lim broth-enriched for GBS antigen detection (Reagent W) and subculture with chromogenic agar plate and 5% blood agar plate. Among 1281 participants, 130 (10.1%, 95% CI: 8.5%-12.1%) were GBS-positive by Lim broth-enriched subculture. The sensitivities of these methods, from high to low, were LAMP (100%, 95%CI: 83.4%-100%), blood agar plate (81.5%, 95%CI: 61.3%-93.0%), GBS antigen detection (W) with pre-enrichment (76.5%, 95%CI: 49.8%-92.2%), liquid chromogenic medium (71.1%, 95%CI: 53.9%-84.0%), and chromogenic agar plate (70.6%, 95%CI: 44.0%-88.6%), respectively. While the specificities, from high to low, were blood agar plate (100%, 95%CI: 98.3%-100.0%), liquid chromogenic medium (98.1%, 95%CI: 96.2%-99.1%), GBS antigen detection (W) with pre-enrichment (96.6%, 95%CI: 91.0%-98.9%), LAMP (94%, 95%CI: 88.1%-97.1%), chromogenic agar plate (91.5%, 95%CI: 84.6%-95.6%), respectively. The values of Yoden index from high to low were LAMP (0.940), blood agar plate (0.815), GBS antigen detection (W) with pre-enrichment (0.731), liquid chromogenic medium (0.692), and chromogenic agar plate (0.621), respectively. Our data suggested that the performance of

LAMP was highly comparable to the standard Lim broth-enriched subculture and LAMP is considered as an alternative for fast and accurate GBS screening.

Rapid Identification And Drug Sensitivity Test of DOT-MGA Combined With MALDI-TOF Mass Spectrometry For Urinary Tract Infection Pathogens

Zhen Liu¹, Jilu Shen¹

1) The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Laboratory Department(North Area)

Objective To reduce the incubation time for urine test and provide a rapid and effective therapeutic plan for clinical anti-infection treatment, this study developed a matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) combined with direct-on-target microdroplet growth assay (DOT-MGA) for rapid identification(ID) of infectious pathogens and antimicrobial sensitivity test(AST) of urinary tract.

Methods We grouped the mid-stream urine samples according to the number of bacteria under each oil microscope after Gram staining. Then we adopted the differential centrifugation to process the grouped samples to collect precipitate. MALDI-TOF MS was performed using the precipitate directly or after short-term culture. If successful identification, we resuspended the precipitate into droplets with and without antibiotics at a MALDI target. Four hours later, mass spectrometer(MS) was used to identify the culture on the target and to analyse AST.

Results Samples with single bacteria count ≥ 15 per oil lens field, the precipitate can be directly identified by MS; otherwise, the precipitate need a short-term cultured for 3-6 h before identification. The consistency of the identification results between conventional culture and the precipitate with single bacteria count ≥ 15 per oil lens field is 100%. Compared with the broth microdilution method, DOT-MGA for predicting drug sensitivity had a high consistency. EA and CA

of experimental pathogen for IPM, LEV, CAZ, NIT, and FOT were 100%/100%, 98%/90%, 98%/92%, 100%/90%, 98%/94%, respectively. No VME was observed in all the tests.

Conclusion This study can shorten the ID(Minimum 0.5h) and AST(Minimum 4.5h) time of the main pathogens of urinary tract infection to 5-10 hours, which greatly reduce the inspection time and provide substantial help for the rapid diagnosis and treatment of patients with urinary tract infection.

Xpert MTB/RIF Ultra Assay for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children

Yue-Hui Chen^{1,2}, Wo-Ming Chen^{1,3}, Tian Lan^{1,2}, Bi-Ying Luo^{1,2}, Man-Ling Zhang^{1,2}, Li-Shi Li³, Hai-Cheng Liu^{1,3}, Xun-Jie Cao^{1,2}, Zi-Yuan Yu^{1,2}, Min Lin⁴, Xu-Guang Guo^{1,3,5,6}

1) Department of Clinical Laboratory Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China;

2) Department of Clinical Medicine, The Third Clinical School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China;

3) Kingmed School of Laboratory Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China;

4) Department of Traditional Chinese and Western Clinical Medicine, The Traditional Chinese and Western Clinical School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China;

5) Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China.;

6) Key Laboratory of Reproduction and Genetics of Guangdong Higher Education Institutes, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China;

Objective To review the available research studies on the accuracy of the Xpert MTB/RIF Ultra assay

to diagnose children's pulmonary tuberculosis and evaluate the value of diagnosis of Xpert MTB/RIF Ultra.

Methods Articles about the accuracy of diagnosis of the Xpert MTB/RIF Ultra assay in children was included by a comprehensive search of Pubmed, Embase, Web of science and the Cochrane library. The QUADAS-2 was used to evaluate the quality of the included study. The spearman correlation coefficient, the forest map and the SROC curve were calculated and drawn by Meta-Disc 1.4 software. The Deeks' funnel chart was drawn using STATA 14.0 software.

Results A total of 7 articles are included in this study, including 1729 patients. This pooled sensitivity of Xpert MTB/RIF Ultra in diagnosing children's PTB is 0.74(0.70~0.79) and the specificity is 0.94 (0.93 ~ 0.95). The area under the SROC curve (AUC) is 0.9345. There is no publication bias indicated by Deeks' funnel plot.

Conclusion Xpert MTB/RIF Ultra shows a good diagnostic value in diagnosing children's pulmonary tuberculosis in clinical, and can be used as an auxiliary method for early diagnosis of suspected children.

Evaluation of The Speedx ResiancePlus MG Assay for The Detection of Mycoplasma Genitalium and Macrolide Resistance

Tian Lan^{1,2}, Bi-Ying Luo^{1,2}, Yue-Hui Chen^{1,2}, Man-Ling Zhang^{1,2}, Shi-Ming Xie^{1,3}, Hua-Liang Lian^{1,2}, Min Lin^{1,4}, Zi-yuan Yu^{1,2}, Xu-Guang Guo^{1,2,5,6}

1) Department of Clinical Laboratory Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China;

2) Department of Clinical Medicine, The Third Clinical School of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China;

3) Department of Clinical Medicine, The First Clinical School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 511436, China;

4) Department of Traditional Chinese and Western Clinical Medicine, The Traditional Chinese and Western Clinical School of Guangzhou Medical University,

Guangzhou, 511436, China;

5) Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China.;

6) Key Laboratory of Reproduction and Genetics of Guangdong Higher Education Institutes, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510150, China;

Objective *Mycoplasma genitalium* (MG) is a conditional pathogen, which primarily causes nongonococcal urethritis (NGU) in men, as also pelvic inflammatory disease (PID) and cervicitis in women. Moreover, macrolide resistance is commonly seen in the clinic, and it also causes some problems with treatment. However, MG is fastidious, and grows poorly and slowly in the traditional culture medium. A novel assay called RPMG is used for the detection of MG. However, the overall diagnostic accuracy of RPMG remains unclear.

Methods Interrelated articles were collected from PubMed. The quality of the studies was assessed based on the QUADAS-2. We used Meta-DiSc 1.4 to pick out data and STATA software to detect the publication bias.

Results Eight studies with eight fourfold tables were employed by using inclusion and exclusion criteria for the detection of MG. The pooled sensitivity, specificity, Positive likelihood Ratio, Negative likelihood Ratio, Diagnostic odds ratio, Summary receiver operating characteristic Area under the curve were 0.97(0.95, 0.98), 0.99(0.99, 1.00), 93.28(33.85, 257.06), 0.04 (0.01, 0.11), 2972.24 (619.60, 14258.03) and 0.9969, respectively. There was no publication bias.

Conclusion RPMG manifested high sensitivity and specificity in detecting MG and macrolide resistance. It is a ponderable replaceable assay, which can provide a swift diagnosis. On the other hand, more evidence is needed to prove if RPMG is comparable to traditional methods for the detection of the fastidious MG and for its resistance.

Diagnostic Value of Heparin-binding Protein in Infectious Diseases

黄叙琪^{1,2} 林佳媛^{1,3} 余华晓³ 杨意晨³ 李雅萍⁴ 曹勋洁⁵ 郭旭光^{1,5,6,7}

1) 广州医科大学附属第三医院检验科

2) 广州医科大学第六临床学院

3) 广州医科大学金域检验学院

4) 广州医科大学第二临床学院

5) 广州医科大学第三临床学院

6) 广州医科大学附属第三医院广东省产科重大疾病重点实验室

7) 广州医科大学附属第三医院广东省普通高校生殖与遗传重点实验室

Objective At present, infectious diseases are still one of the most severe conditions humankind still faces. In recent years, immune biomarkers have been widely used to diagnose them. Therefore, we reviewed the diagnostic value of heparin-binding protein (HBP) in infectious diseases in previous studies.

Methods We carried out a full-text search on the Embase, Web of Science, PubMed and Cochrane Library databases up to October 2020 and evaluated the quality of included literature. The Meta-DiSc 1.4 product was applied to aggregate the data. We also utilized the Stata 12.0 software to analyze publication bias.

Results The results of the statistical analysis demonstrated that the merger sensitivity, specificity generated values 0.74 and 0.89, respectively, using HBP as a biological indicator in the detection of infectious diseases. The area under the curve (AUC) in the summary receiver operating characteristic (SROC) curve was 0.9394 and Q* was 0.8767.

Conclusion As a new biomarker, HBP has high sensitivity and specificity in the diagnosis of infectious diseases. It could be combined with other indicators to improve the accuracy of the early diagnosis of infectious diseases.

血清 Mp1p 抗原检测对艾滋病患者马尔尼菲蓝状菌病的早期诊断价值

陈晓漫¹ 欧旭¹ 王浩迪¹ 李丽雅¹ 郭朋乐¹ 陈谐捷¹ 蔡卫平¹ 唐小平¹ 李凌华¹

1) 广州市第八人民医院

目的 马尔尼菲蓝状菌病是一种常见于艾滋病患者的侵袭性真菌病, 流行于中国南方和东南亚国家。目前仍缺乏有效的快速诊断方法。本研究旨在评估一种新的快速诊断方法的诊断性能, 以协助疾病的早期诊断。

方法 本研究是一项横断面研究, 前瞻性地连续纳入 2018 年 3 月-9 月在广州医科大学附属市八医院住院的艾滋病患者, 根据是否合并马尔尼菲蓝状菌病分为两组 (马尔尼菲蓝状菌病 (TSM) 组和非马尔尼菲蓝状菌病(non-TSM)组)。以培养或病理结果为金标准, 评估入院 3 天内采集的样本血清 Mplp 酶联免疫分析法(EIA), 半乳甘露聚糖(GM) 试验和血培养的诊断性能。

结果 研究共纳入 283 例艾滋病患者, 其中 TSM 组 93 例, non-TSM 组 190 例。纳入人群以男性为主 (85.9%), 年龄中位数为 44(33-53)岁, CD4+ 计数中位数为 25 (9-64)个/uL。与 non-TSM 组相比, TSM 组 CD4+计数显著偏低 (12 (6-27) vs.40 (16-87) (个/uL), $P < 0.001$)。在 TSM 组, Mplp EIA, GM 试验及血培养的阳性率分别为 72%, 64.5%和 81.7%。Mplp EIA 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 72.0% (67/93), 96.8% (184/190), 91.8% (67/73)和 87.6% (184/210)。Mplp EIA 与金标准有高度一致性 (κ : 0.729), 优于 GM 试验 (κ : 0.603)。与 CD4+计数在 50-100 个/L 之间的患者相比, Mplp EIA 在 CD4+计数 <50 个/L 的患者中诊断性能更高。在 CD4+计数 <50 个/ μ L 的亚组中, Mplp EIA 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 74.1%, 97.2%, 95.5%, 82.8%, κ 值为 0.732, 而在 CD4+计数为 50-100 个/L 的亚组中, Mplp EIA 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 50.0%, 97.8%, 80.0%, 91.8%, κ 值为 0.566。

结论 对于艾滋病患者, 特别是 CD4+计数低的艾滋病患者, Mplp EIA 可以协助早期诊断马尔尼菲蓝状菌病。

用于细菌快速高灵敏检测的液滴微流控芯片

高则航^{1,2} 郭旭光¹

1) 广州医科大学第三附属医院

2) 中国科学院上海微系统与信息技术研究所

目的 细菌是许多疾病的病原体, 对它的快速检测在医学领域具有重要意义。传统的细菌检测方法为平板菌落计数法, 但是一般需要 24 小时才能得到结果, 耗时长。液滴微流控技术最近受到了广泛关注。液滴微流控是指由两种或两种以上的互不相溶的液相组成的热力学不稳定多相体系, 具有样品消耗小、反应条件稳定等优点。同时, 在这种多相体系中, 微液滴可视为互相独立的微反应器, 在检测领域可以实现一种无需标准曲线的绝对定量方法: 将有限个目标物质分散到大量液滴中, 使每个液滴至多包含一个目标物质, 并在液滴中经过反应之后, 包含目标物质的液滴将表达出阳性信号。最终, 利用泊松概率可以计算出原溶液中的目标物质浓度。本文基于此技术和检测方法实现了一款液滴微流控芯片, 用于细菌的快速、定量检测。

方法 该芯片可以将目标样本均匀地分散成直径 30 μ m 的微液滴中, 并平铺存储这些微液滴, 等待液滴内酶促反应的完成, 进行数字化统计, 从而得出目标致病菌的数量。该芯片由两层构成: 上层包含 3 个样本进样孔和微流道, 用于生成尺寸均一的液滴; 下层是由两层玻璃组成的高为 30 μ m 高的玻璃腔用于平铺储存微液滴; 上下两层由一个直径为 3 毫米的玻璃孔连接, 可过滤气泡。目标细菌内部含有特异性的酶, 这些酶可以和底物发生特异性反应, 生成荧光产物, 经过 30 分钟的孵育, 含有目标细菌的液滴会在荧光显微镜下呈现荧光阳性, 通过拍照统计, 用泊松公式即可算出目标细菌的数量。

结果 荧光素 2- β -D-吡喃半乳糖苷 (FDG) 作为底物, Triton X-100 作为裂解液。将大肠杆菌, FDG 和 Triton X-100 的混合物注入通道后, 加恒压生成液滴, 30 分钟后将微液滴芯片放荧光显微镜拍照统计阳性液滴数和液滴总数。根据各浓度梯度样本反应结果得到的细菌浓度实验值与理论值对比曲线, 可见该芯片检测细菌浓度在 103~107 cfu/mL 内呈良好的相关度。整个检测过程只需要进样、加压、孵育、荧光统计 4 个步骤, 可全部在芯片上完成, 操作简便、耗时短、安全。

结论 构建了一种液滴微流控芯片, 实现了液

滴的高均一性生成和平铺储存。在大肠杆菌的快速定量检测中, 相关度良好。该芯片具有试剂消耗少、无需标准曲线、操作简便安全等优势, 表明其在生物医学检测领域具有潜在的应用价值。

Haemophilus Seminalis Subsp. Sputigeni Subsp. Nov., Isolated From Human Sputum

张汉运¹ 冯俊慧² 罗海敏² 张磊³ 卓惠燕¹ 陈茶^{2,4} 屈平华^{2,4} 李有强¹

- 1) 番禺区何贤纪念医院检验科
- 2) 广州中医药大学第二临床医学院
- 3) 广州金域医学检验中心
- 4) 广东省中医院检验医学部

Objective Four Haemophilus-like isolates with similar biochemical characteristics, designated isolates SZY H68T, SZY H8, SZY H35 and SZY H36 were isolated from human sputum specimens (Guangdong, China). Although four isolates could be identified as *H. haemolyticus* by mass spectrometer, 16S rRNA gene sequences analysis showed that they were different. Therefore, the physiological, biochemical and genetic characteristics of four isolates were systematically described by using modern multiphase classification methods to determine their taxonomic status.

Methods The phenotypic analysis was carried out by culture methods, gram staining, scanning electron microscopy and other methods. The traditional physiological and biochemical determinations were observed using catalase, oxidase, indole, urease, API NH, API ZYM, antibiotic susceptibilities testing. Besides, the fatty acid profile, polyamine profile and polar lipids profile were analyzed. The phylogenetic analyses were determined by the 16S rRNA gene sequencing and the whole genome sequencing. Insertion sequences (IS) and virulence genes of four isolates were predicted by IS Finder and Virulence Factor Database, respectively.

Results Four Haemophilus-like isolates were Gram-negative, non-acid-fast, either coccobacilli or rod-shaped, absence of motile or capsule. The predominant fatty acid of four isolates were C14:0, C16:0. The

polar lipids were determined to be phosphatidylethanolamine, phosphatidylglycerol, an unidentified polar lipid, two unidentified phospholipids, three unidentified aminophospholipids. The major polyamine was found to be absent. Based on the 16S rRNA gene sequences, the closest neighbours of four Haemophilus-like isolates were *H. haemolyticus* NCTC 10659T with 98.06% similarity, but the phylogenetic tree based on the whole genomes suggested that four isolates were more closely related to *H. seminalis* SZY H1T. Gene Function Analysis indicated that the virulence factor type being more similar to the virulence gene distribution of *H. seminalis* and *H. haemolyticus*. Based on these findings, four isolates are considered to represent a novel subspecies of *H. seminalis*, for which the name *Haemophilus seminalis* subsp. *sputigeni* sp. nov. is proposed.

Conclusion Due to the high recombination rate and horizontal gene transfer among species, identification using molecular methods has also been problematic. The present study demonstrated that the taxon represented by four Haemophilus-like isolates can be differentiated phenotypically and genotypically from closely related Haemophilus species. Although the phylogenetic tree constructed based on 16S rRNA gene indicated that four isolates were considered to represent a novel Haemophilus species, according to the comparative analysis of the whole genome sequence and the phylogenetic tree analysis results, they were identified as the subspecies of *H. seminalis*.

Classification of 27 Corynebacterium Kroppenstedtii-like Isolates Associated with Mastitis in China and Descriptions of C. Parakroppenstedtii Sp. Nov. and C. Pseudokroppenstedtii Sp. Nov.

罗强^{1,2} 陈倩铭² 冯俊慧² 张天琪² 罗丽² 陈茶^{1,2} 刘晓雁³ 徐宁^{1,2} 屈平华^{1,2}

- 1) 广东省中医院检验医学部
- 2) 广州中医药大学第二临床医学院
- 3) 广东省中医院乳腺科

Objective *Corynebacterium*, particularly *C. kroppenstedtii* has been increasingly recognized as an important pathogen causing mastitis. However, no clear taxonomic, microbiological, and clinical identification for *C. kroppenstedtii*-related *Corynebacterium* species are recognized. In this study, we describe the characterization of 27 *C. kroppenstedtii*-like isolates by using phenotypic and genotypic methods.

Methods The phenotypic analysis was carried out by culture methods, gram staining, API Coryne and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). The genotypic identification was also performed by the sequencing of the 16S rRNA, *rpoB*, and *fusA* genes, and whole-genome sequencing methods.

Results All isolates grew on Columbia blood agar plates as greyish, smooth, circular, convex, and non-haemolytic colonies with less than 1 mm in diameter after 72 h incubation at 35°C in the presence of 5% CO₂ atmosphere. On microscopic examination, cells were Gram-positive, rod-shaped, non-motile, and non-spore-forming with typical coryneform morphology. By the Vitek MS system (V2.0; bioMérieux, France), all 27 isolates were identified to *C. kroppenstedtii* with the confidence value of 99.9%. By the Bruker Biotyper system (BDAL Library; Bruker Daltonics, Germany), only 5 isolates (MC-02, MC-03, MC-06, MC-07, MC-17X) had good identification to species level (scores ≥ 2.0) for *C. kroppenstedtii* CCUG 44504 as the 'Rank 1' identification, and another 6 produced scores ≥ 1.7 for *C. kroppenstedtii* CCUG 44504 as the 'Rank 1' identification. The remainders had the values below the accepted score for reliable identification (scores < 1.7). Based on phylogenetic analyses of the partial 16S rRNA gene, all the 27 isolates were closely related to *C. kroppenstedtii* DSM 44385T (Fig. 2.), exhibiting 99.6–99.9% similarities. The *rpoB* and *fusA* genes of the 27 isolates showed sequences identities of 96.2–98.1% and 97.3–97.7% with *C. kroppenstedtii* DSM 44385T, respectively. Genomic sequencing results showed that *C. kroppenstedtii*-like group I and group II had a genome size of 2.50–2.96 Mb and 2.47–2.80 Mb, respectively. The G+C contents of group I and group II were 54.7–57.2% and 55.1–57.2%, respectively. The phylogenomic tree based on

concatenation of 18 protein marker genes indicated that the clinical isolates constituted two clusters separated from *C. kroppenstedtii* DSM 44385T.

Conclusion Based on phenotypic and genotypic results, it can be concluded that these 27 isolates need to be recognized as two new species of the genus *Corynebacterium* for which we proposed the name *Corynebacterium parakroppenstedtii* sp. nov. and *Corynebacterium pseudokroppenstedtii* sp. nov. The two novel species were closely related to but hard to distinguish from *C. kroppenstedtii* by routine identification methods used in clinical laboratories. We hope to perform further epidemiological investigation of these strains and explore their role in mastitis.

Evaluation of The FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis

林敏¹ 陈春露¹ 戚乐瑶¹ 沈聪¹ 刘烨玲¹ 龙丽君¹
孙俊权¹ 何圣杰¹ 罗鉴基¹ 郭旭光¹

1) 广州医科大学

Objective Infectious Meningitis/Encephalitis (M/E) is caused by pathogens. The FilmArray M/E panel can quickly detect 14 kinds of pathogens and facilitate diagnosis for patients with M/E. This study aimed to perform a evaluation of the sensitivity and specificity of the FilmArray M/E panel compared with classic method of diagnosing M/E.

Methods Relevant studies published before August 15, 2021, were identified by searching Web of Science, PubMed, Cochrane Library, and Embase, using keywords Meningitis, Encephalitis, and FilmArray M/E panel. After the initial screening, EndNoteX9 was used to manage the studies and extract data. The quality of the study was based mainly on the quality evaluation standard of diagnostic tests recommended by Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2). Meta-DiSc 1.4 statistical software was used to determine the sensitivity, specificity, 95% con-

fidence interval (CI), diagnostic odds ratio (DOR), positive likelihood ratios (PLR) and negative likelihood ratios (NLR) of each group of data, and summary receiver operating characteristic curve (SROC). All P values were two sided, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results A total of 269 studies were retrieved, and 16 full-text studies were identified. The sensitivity of all the full-text studies was 0.93 (95% CI: 0.91–0.95) and the specificity 0.98 (95% CI: 0.98–0.98).

Conclusion Compared with the gold standard, the FilmArray M/E panel had a sensitivity of 0.93 and a specificity of 0.98 to 16 pathogens. Further studies are needed to determine whether the FilmArray M/E panel can be used as a clinical standard for the diagnosis of M/E.

Evaluation of The Diagnostic Efficacy of BinaxNOW Legionella Card Assay for Legionella Pneumophila

郑嘉怡^{1,2} 黄路芳^{1,3} 黄惠钰^{1,3} 徐致敏^{1,3} 林敏^{1,4} 温艺^{1,3} 何丽霞^{1,3} 李亚萍^{1,3} 于子涵^{1,5} 郭旭光^{1,5,6,7}

1) 广州医科大学第三附属医院临床检验科

2) 广州医科大学第二临床学院麻醉科

3) 广州医科大学第二临床学院临床医学系

4) 广州医科大学中西医临床学院中西医临床医学系

5) 广州医科大学第三临床学院临床医学系

6) 广东省主要产科疾病重点实验室, 广州医科大学附属第三医院

7) 7 广东省高等院校生殖与遗传学重点实验室, 广州医科大学第三附属医院

Objective Legionella infection is the cause of Legionnaires' Disease, which is characterized by severe pneumonia. BinaxNOW® Legionella Card Assay is a rapid and direct legionella urine antigen detection tool. However, the accuracy of the BinaxNOW® Legionella Card assay is currently still inadequate, so a systematic review was conducted to assess the accuracy of Legionella pneumophila with the BinaxNOW® Legionella Card assay.

Methods We searched for articles on the PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases. Quality evaluations were performed using the Review Manager 5.0 software and the QUADAS-2 guidelines. The retrieved data were combined, and Meta Disc 1.4.0 software was used to calculate the pooled sensitivity and specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), diagnosis odds ratio (DOR), summary receiver operating characteristic (SROC), and area under the curve (AUC) to evaluate the accuracy of the BinaxNOW® Legionella card assay.

Results A total of 13 articles were included with a pooled sensitivity of 0.86 (95% CI: 0.85–0.87), specificity of 1.00 (95% CI: 0.99–1.00), PLR and NLR of 74.41 (47.34–116.97) and 0.11 (0.08–0.15), respectively. The pooled DOR and AUC were 825.24 and 0.9861.

Conclusion BinaxNOW® Legionella Card Assay exhibited high sensitivity and specificity and possessed a good diagnosis effect on Legionella Pneumophila.

Diagnostic Efficacy of PCR for Legionella Pneumophila in Environmental Samples

尹欣^{1,2} 陈映洲³ 叶绮晴² 廖利娟³ 蔡卓锐⁴ 林敏⁵ 李佳娜⁶ 张耿标⁶ 彭晓丽⁵ 史文芳⁷ 郭旭光^{1,7,8,9}

1) 广州医科大学第三附属医院检验科

2) 广州医科大学儿科学院儿科系

3) 广州医科大学第一临床学院临床医学系

4) 广州医科大学公共卫生学院预防医学系

5) 广州医科大学中西医临床医学院临床中西医系

6) 广州医科大学第二临床学院影像科

7) 广州医科大学第三临床学院临床医学系

8) 广州医科大学第三附属医院广东省产科重大疾病重点实验室

9) 广州医科大学第三附属医院广东普通高校生殖与遗传重点实验室

Objective Legionellosis remains a public health problem. The most common diagnostic method to detect Legionella pneumophila (*L. pneumophila*) is culture. Polymerase chain reaction (PCR) is a fast and accurate

method for this detection in environmental samples. We aimed at detect performance of PCR for *Legionella pneumophila* in environmental samples.

Methods Four databases were searched for studies that evaluated the detection efficiency of PCR in *L. pneumophila*. The quality evaluation was conducted using Review Manager 5.3. We used Meta-DiSc 1.4 software and the Stata 15.0 software to create forest plots, a meta-regression, a bivariate boxplot and a Deeks' funnel plot.

Results A total of 18 fourfold tables from 16 studies were analysed. The overall pooled sensitivity and specificity of PCR was 94% and 72%, respectively. The positive likelihood ratio (RLR) and negative likelihood ratio (NLR) were 2.73 and 0.12, respectively. The result of the diagnostic odds ratio (DOR) was 22.85 and the area under the curve (AUC) was 0.7884.

Conclusion Establishing a laboratory diagnostic tool for *L. pneumophila* detection is important for epidemiological studies. In this work, PCR demonstrated a promising diagnostic accuracy for *L. pneumophila*.

宏基因组高通量测序 (mNGS) 技术在细菌和真菌感染诊治中的临床应用价值

李轶¹ 王晨²

1) 河南省人民医院

2) 漯河市第六人民医院

目的 探讨宏基因组高通量测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 技术在细菌和真菌感染诊断中的意义和对临床用药治疗的影响。

方法 回顾性分析河南省人民医院 2019 年 7 月至 2021 年 9 月同时送检了病原微生物培养、涂片显微镜检查和 mNGS 检测的 145 例疑似感染患者的临床资料。比较 mNGS 方法和传统方法 (病原微生物培养和涂片检查) 对细菌和真菌的检出情况和阳性结果对临床治疗的帮助性。

结果 145 例检测标本中, mNGS 方法阳性共 61 例, 阳性率 42.1%(61/145); 传统方法检测阳性 26 例, 阳性率 17.9%(26/145); mNGS 方法与传统方法检测阳性率有显著性差异($P < 0.001$)。以临床最终诊

断为金标准, mNGS 方法检测敏感性高于传统方法, 而特异性相反, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。mNGS 检测阳性且有感染诊断的病例为 48 例, 有 35 例结果影响了临床调整用药, 其中 23 (65.7%, 23/35) 例用传统方法检测出了相同的病原菌, 12 (34.3%, 12/35) 例用传统方法未检出病原菌。剩余未影响临床治疗的 13 例阳性结果中, 传统方法检测结果均为阴性。两种方法检测结果同时阳性与 mNGS 单独阳性对临床治疗的影响有显著性差异($P < 0.001$)。

结论 mNGS 对于细菌和真菌的检测受前期抗菌药物经验治疗的影响较小。mNGS 与传统方法联合检测对细菌和真菌感染的临床诊治更有帮助。

血清鞘脂在 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌感染的患者中诊断价值的研究

李征途¹ 丘利芳² 王静蓉² 叶枫¹

1) 广州医科大学附属第一医院, 广州呼吸健康研究院, 呼吸疾病国家重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

2) 澳门科技大学

目的 探索血清鞘脂在成人 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌感染的患者中的诊断价值; 挖掘针对 HIV 阴性 TM 感染患者的特异性早期诊断标志物。

方法 鞘脂不仅是细胞膜的重要结构成分, 同时参与各种生理和病理过程的调节, 并已确定为多种疾病的血清生物标志物。本研究利用课题组早期建立的鞘脂组学平台, 利用超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用技术 (UHPLC-QQQ-MS) 对 TM 患者的血清样本进行鞘脂定量分析, 同时分析健康对照样本和其他微生物感染 (曲霉、流感病毒、细菌) 患者的血清标本进行对比分析。

结果 从血清样本中检测到 80 种鞘脂成分, 其中以鞘磷脂为主。多变量分析发现健康对照组的血清鞘脂成分与整体感染组具有明显差异, 说明微生物感染后会导致血清鞘脂成分的改变。进一步对马尔尼菲篮状菌感染组与健康对照组进行比较, 发现 32 个可区分马尔尼菲篮状菌感染组的标志物, 其中 3 个标志物的 ROC 曲线下面积 (AUC) > 0.90 , 包括 Sa (d16:0) (AUC: 0.928, 95% CI: 0.856-0.988)、SM (d34:0(OH)) (AUC: 0.922, 95% CI: 0.856-0.988) 和

SM (d18:2/24:0) (AUC: 0.905, 95% CI: 0.833-0.977)。此外, Sa (d16:0)于微生物感染后总体呈明显的下调现象, 而于马尔尼菲篮状菌感染组的水平更明显低于其他病原感染组。此外, 选择 302.71 nM 作为最佳临界值, Sa (d16:0)诊断马尔尼菲篮状菌感染的灵敏度为 87.5%, 特异性为 100%。

结论 血清中鞘脂 Sa (d16:0)可成为 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌感染患者的生物标志物, 其水平的测定可成为一种新型的快速诊断 HIV 阴性患者感染马尔尼菲篮状菌的方法。

Comparison of A New Matrix-assisted Laser Desorption/ionization Time-of-flight Mass Spectrometry Platform, Autof Ms1000, With Bruker Biotyper for Mucoid Bacterial Strains Identification

Zhang Qi¹, Wang Yuan²

1) HeNan Provicinal People's Hospital

2) The second People's Hospital of AnYang

Objective Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) is widely used in clinical microbiology species identification for its fast speed and high accuracy. However, some mucoid bacterial strains often got unsatisfied identification due to the rich of mucous strands. The Autof ms1000 system (Auto Experimental Instrument Co. Ltd., China) was recently developed for microbial identification. We aimed to compare its performance on clinical mucoid bacterial strains with that of Bruker Biotyper

Methods A total of 76 mucoid bacterial strains (including 52 *Klebsiella pneumoniae* and 24 *Pseudomonas aeruginosa* strains) were collected from a tertiary hospital in China from June to October 2019. The specimens were inoculated in 5% sheep blood agar, and then incubated for 18–24 hours at 35°C. For both Autof ms1000 and Bruker Biotyper, a single bacterial colony from the agar was smeared onto the target plate directly, and some other single colonies were washed with deionized water and then smeared onto the target plate. The

matrix solution was α -cyano-4-hydroxycinnamic acid, and the peptide profile was acquired and analyzed by using their software respectively. All the strains were confirmed by 16S rDNA sequencing.

Results For the method without pretreatment, the accuracy of Autof ms1000 at both the species and genus levels were higher than Bruker Biotyper (90.8% vs. 56.6%, $P < 0.05$ for species level, and 92.1% vs. 67.1%, $P < 0.05$ for genus level, respectively). For the method with deionized water, Autof ms1000 and Bruker Biotyper presented excellent performance (98.7% vs. 92.1%, $P > 0.05$ for species level, and 100.0% vs. 96.1%, $P > 0.05$ for genus level, respectively).

Conclusion Autof ms1000 presented a higher accuracy in identification of clinical mucoid bacterial strains than Bruker Biotyper, and washing strains with deionized water was suggested in MALDI-TOF MS identification.

Xpert Carba-R 在检测肠杆菌科细菌碳青霉烯酶基因的应用及进展

蓝淇文¹ 陈楚茂¹ 贺湘萍¹ 陈浩楷¹ 郭旭光²

1) 广州医科大学番禺校区

2) 广州医科大学附属第三医院

目的 抗生素的滥用是细菌耐药日趋严峻的重要因素, 已成为全球重大的公共卫生问题。随着碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 的检测率逐年上升, 快速准确检测 CRE 耐药基因对诊断 CRE 感染及治疗具有积极的作用, 其中 Xpert Carba-R 的灵敏性和特异性都较为理想, 不失为有发展前景的新型诊断方法。我们对 Xpert Carba-R 的相关诊断研究进展进行综述。

方法 本文通过回顾和归纳 Xpert Carba-R 方法应用于 CRE 诊断的相关研究, 为指导 CRE 的检测和防治提供参考。

结果 Xpert Carba-R 基于荧光 PCR 技术对碳青霉烯酶类基因家族 KPC、NDM、VIM、IMP 和 OXA-48 进行快速检测, 优于传统的鉴定技术, 具有较高的检测效率。对于该检测方式的全球普适性已得到证实, 并且对于样本的形式也不拘泥于拭子;

最亟需解决的碳青霉烯耐药菌基因更新问题也在逐渐被解决。

结论 Xpert Carba-R 可以有效诊断碳青霉烯耐药的“五大家族”, 近几年普及率较高, 且随之而来的技术更新也对耐药基因的衍生产物进行检测, 有望实现耐药菌的灵敏检测。

Evaluation of Multiplex-PCR Molecular Platforms for Etiological Diagnosis of Community-acquired Pneumonia

朱盈¹ 张栋¹ 杜娟¹, Timothy Kudinha² 朱华栋¹ 李正红¹ 张戈¹ 杨洋¹ 段思蒙¹ 张京家¹ 徐英春¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 查尔斯特大学

Objective Community-acquired Pneumonia (CAP) is caused by a plethora of bacterial, viral and other pathogens, while the clinical application value of different molecular diagnostic platforms in CAP remain unclear.

Methods We describe here a study on the clinical application of traditional microbiologic culture, Evidence Investigator molecular diagnosis platform, and FilmArray molecular diagnosis platform for the detection of respiratory pathogens in 43 consecutively selected hospitalized CAP cases from January to June, 2017, from Peking Union Medical College Hospital.

Results Of the samples from 43 patients analyzed by comprehensive molecular testing and culture, one causative agent was found in 19 patients (44.2%), and more than one causative agent were identified in 10 patients (23.3%). The five most frequently isolated pathogens were influenza A (8 patients, 18.6%), Haemophilus influenzae (5 patients, 11.6%), Streptococcus pneumoniae (5 patients, 11.6%) and human rhinovirus/enterovirus (4 patients, 9.3%).

Conclusion Both of the Evidence Investigator and FilmArray provides comprehensive and rapid alternative to conventional methods. Combination of tradi-

tional microbiological culture and rapid molecular diagnosis platform greatly enhance the ability of etiologic diagnosis of CAP in clinical settings.

Evaluation of The Anti-Helicobacter Pylori IgG Antibodies for Detection of Helicobacter Pylori Infection in Different Populations

郁谨菡¹ 赵颖¹ 徐英春¹

1) 北京协和医院

Objective : Helicobacter pylori (H. pylori) infection is a common, usually lifelong, infection that is found worldwide. Population-based H. pylori mass screening should be considered a key strategy for gastric cancer prevention in China and high-risk settings globally. Immunoblotting as a non-invasive method is rapid, inexpensive, and can determine the type of infection, which helps clinical diagnosis and treatment and guide the use of medication. It is necessary to evaluate the performance of H. pylori immunoassay in different populations.

Methods : We performed a retrospective analysis of patients in the Health Examination Center and Outpatient Department from November 2017 to September 2020 at Peking Union Medical College Hospital. All subjects were tested for 13C-urea breath test (13C-UBT) and IgG antibodies.

Results : A total of 1,678 participants including 1,377 physical examination individuals were recruited. Immunoassay was significantly different from 13C-UBT for all subjects and outpatients ($P < 0.001$). For physical examination individuals, the agreement between immunoassay and the 13C-UBT was 0.64 (95%CI:0.59–0.68; $P < 0.001$), and the H. pylori immunoassay demonstrated sensitivity and specificity of 74.24% and 90.45%, respectively, with the positive predictive value of 71.01% and negative predictive value of 91.76%. The outpatients' seropositive was higher than physical examination subjects, and 69% of patients with allergic diseases were positive for UreB antibody.

Conclusion : H. pylori antibody typing testing

can be used as a first-line screening tool for infection detection in physical examination individuals. Seropositive of patients with allergic diseases were significantly higher than those with digestive diseases. Beijing as a first-tier city, the prevalence of *H. pylori* is much lower than in regions such as Jiangxi in China.

Diagnostic Accuracy of Pathogens in Positive Blood Culture Broths by Sepsityper Kit

戚乐瑶¹ 林敏¹ 麦倍玮¹ 李洁滢¹ 李雅萍¹ 于子渊¹ 谢天傲¹ 郭旭光¹

1) 广州医科大学

Objective Sepsis is a global medical problem and consistently the leading cause of death. Quick identification can help clinicians to determine the appropriate antibiotic treatment and reduce mortality. Sepsityper Kit is fast and easy-to-operate method. However, the studies on its performance is inconsistent. Thus, in order to fill the gap, we conducted data analysis to evaluate the effectiveness of the Sepsityper kit on pathogen identification.

Methods Relevant literature were searched in PubMed, Embase, Cochrane Library, and Web of Science. The correct identification rate of gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, and fungi at the species and genus level were analyzed. Stata 12.0 was used to explore the publication bias of the included literature.

Results 30 articles were included. The diagnostic performance in gram-negative bacteria genus level was 96% ($P = 0.000$; $I^2 = 80.9\%$), in gram-negative bacteria species level was 88% ($P = 0.000$; $I^2 = 89.2\%$), in gram-positive bacteria genus level was 85% ($P = 0.000$; $I^2 = 94.0\%$), in gram-positive bacteria species level was 65% ($P = 0.000$; $I^2 = 89.2\%$), in genus level of fungi was 85% ($P = 0.000$; $I^2 = 90.0\%$), and in the of species level of fungi was 59% ($P = 0.000$; $I^2 = 97.0\%$), respectively. There is no publication bias in the study.

Conclusion The Sepsityper kit is a good method for the rapid diagnosis of all kinds of pathogenic mi-

crobes. Moreover, it is also very prominent in the identification of Gram-negative bacteria.

不同培养基的淋球菌培养性能及药物敏感性检测适用性评估

徐文绮¹ 周潜¹ 朱小宇¹ 张瑾¹ 刘经纬¹ 郑晓丽¹ 尹跃平¹

1) 中国医学科学院北京协和医学院皮肤病医院/中国疾病预防控制中心性病控制中心

目的 不断出现的淋球菌抗生素低敏和耐药是淋病患者率一直居高不下的主要原因, 早期快速的药物敏感性检测已经成为淋病防治的重要手段。然而, 由于国内商品化培养基种类较多, 各检测实验室所选用的培养基各不相同, 使得各实验室使用纸片扩散法测得的淋球菌耐药结果也存在一定的系统误差。本研究通过比对 23 种培养基的淋球菌生长状况, 及使用纸片扩散法测定对一线头孢类药物的药敏结果的准确性, 评估各培养基检测淋球菌抗生素敏感性的性能, 以对临床机构选择合适的培养基提供参考。

方法 将 4 株淋球菌标准菌株及 20 株临床分离株分别接种于不同培养基上, 观察评估菌株的生长状况; 随后选取生长状况较好的培养基利用纸片扩散法测定菌株对头孢曲松和头孢克肟的药物敏感性, 与琼脂稀释法结果进行比较, 计算各培养基检测结果的药敏程度(耐药/中敏/敏感)符合率与误差率。

结果 淋球菌在各培养基上生长状况不同; 实验室自配 GC 羊血琼脂培养基在两种检测方法中药敏符合率均为 100%, 商用培养基展现出不同的药敏符合率与误差率。

结论 当采用纸片扩散法对淋球菌耐药性进行定性检测时, 各检测机构可根据实验室条件, 优先使用自行配置的 GC 琼脂培养基, 如需使用商业培养基, 推荐使用本实验测定中药敏符合率高、误差率低的商用培养基。

应用质谱技术识别败毒梭状芽孢杆菌致血流

感染一例

邹瑞燕^{1,2} 杨潇¹ 陈惠玲¹ 黄小媛¹ 周志健¹ 何绿茵¹ 阙志权¹

1) 广州市第一人民医院

2) 白云区石井人民医院

目的 通过总结分析一例败毒梭状芽孢杆菌血流感染的诊断经过, 介绍一种快速鉴定血流感染的检验方法, 为实验室苛养菌检测提供借鉴经验。

方法 通过病历系统查询, 获取患者病史信息、诊疗经过和预后信息。病原体的鉴定使用质谱快速鉴定方法, 具体方法如下: 收集阳性血培养瓶内培养物, 使用分离胶采血管分离血浆和细胞, 收集分离胶上白膜层, 洗涤和破碎残余细胞后进行质谱分析。

结果 患者男性, 既往诊断急性髓系白血病。10余天前于外院行急性化脓性阑尾炎切除术。术后患者反复发热, 为求进一步诊治于2021年11月至我院血液科就诊。患者入院后仍反复发热, 热峰39.1℃, PCT、SAA和CRP等指标均显著升高。入院后即采集血培养送检。血培养采集后20小时厌氧瓶报阳, 阳性血培养物原始涂片可见革兰氏阳性杆菌, 然而在需氧和厌氧条件下培养72小时后均未见细菌生长。为进一步明确病原体, 实验室采用分离胶采血管分离结合全自动生物质谱检测系统鉴定的方法进行鉴定, 鉴定出败毒梭状芽孢杆菌 (结果列表前10位菌种中有4株提示为败毒梭状芽孢杆菌, 最高分值1.5)。经与临床沟通, 临床医师反馈鉴定结果与宏基因组检测结果相符。临床依据鉴定结果增加甲硝唑后, 患者体温、感染指标逐渐降低, 血培养未再培养出该菌, 患者最终于2021年12月康复出院。

结论 败毒梭状芽孢杆菌是一种专性厌氧、革兰氏阳性杆菌, 主要分布于人类和动物的肠道中。免疫缺陷以及胃肠道手术病史是本菌感染的高危因素。因此, 对于免疫缺陷/抑制患者伴感染危险因素, 在长期广覆盖抗生素治疗无效时, 微生物检验人员均需警惕败毒梭状芽孢杆菌感染的可能。对于培养条件要求严苛的微生物, 常规微生物培养无法获得病原体时, 质谱快速鉴定可作为一种新的选择, 但质谱快速鉴定结果的准确性需综合分析。

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱对马尔尼菲篮状菌的快速鉴定

袁凯旋¹

1) 广东省人民医院

目的 VITEK MS数据库和RUO数据库均无法对马尔尼菲篮状菌进行鉴定, 进行马尔尼菲篮状菌质谱数据库的拓展, 实现其准确快速鉴定。

方法 依据《自建MALDI-TOF MS微生物鉴定数据库专家共识》, 收集14株来自不同地区的马尔尼菲篮状菌 (广州5株、广西5株、中山4株) 和1株标准菌株, 均已通过形态学和ITS1+ITS4测序确认。采用磁珠研磨法对4种不同培养条件下 (28℃ PDA、37℃ PDA、28℃ SDA、37℃ SDA) 的菌株进行前处理后获得图谱, 导入数据库形成参考图谱, 通过图谱质量控制、聚类分析、权重赋值后建立超级图谱并激活, 后续采用35株与建库条件一样的马尔尼菲篮状菌进行自建库的有效性验证、10株确证过菌株进行重复性验证, 10株其它篮状菌进行特异性验证。

结果 每个标本打靶两次检测, 共获得120个图谱, 去除低质量图谱共获得114个图谱导入软件形成114个参考图谱, 通过对图谱质量筛选、聚类分析、权重赋值, 保留40个菌株共有特征峰, 从而创建包含40个特征峰的超级图谱。35株验证菌株在4种不同培养条件下经质谱前处理每株点靶3次, 获得420个图谱均能鉴定为马尔尼菲篮状菌, 鉴定率为100%; 10株马尔尼菲菌株连续三天每天重复检测三次, 均可鉴定为马尔尼菲篮状菌, 重复性良好; 选取的10株其它篮状菌鉴定率为0, 无交叉鉴定错误。

结论 此自建库质量较为理想, 鉴定重复性稳定且无交叉错误鉴定, 具有一定的临床应用价值

Diagnostic Accuracy of Simultaneous Amplification and Testing for The Detection of Mycobacterium Tuberculosis

Maierhaba Maitiyaer^{1,2}, Tian-Ao Xie^{1,2}, Qi-Hui Li^{1,2}, Jing-Hui Deng^{1,2}, Aliye Abulaiti³, Xun-Jie Cao^{1,2}, Zi-

Yuan Yu^{1,2}, Yan-Zhen Zhao^{1,2,4,5}, Yong Xia^{1,2,4,5}, Xu-Guang Guo^{1,2,4,5}

1) Department of Clinical Laboratory Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

2) Department of Clinical Medicine, The Third Clinical School of Guangzhou Medical University

3) Department of Medical Imaging, The Second Clinical School of Guangzhou Medical University

4) Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

5) Key Laboratory of Reproduction and Genetics of Guangdong Higher Education Institutes, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Objective Simultaneous amplification and testing (SAT) can be used for the rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). This study assessed the overall accuracy of the SAT detection for *M. tuberculosis* by means of a systematic review and meta-analysis.

Methods The databases of PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Web of Science were searched for eligible studies that researched both the diagnostic sensitivity and specificity of the SAT in detecting *M. tuberculosis*. The pooled data was assessed by applying random-effects models and the quality of the included studies was evaluated with the Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2). The heterogeneity and publication bias of the included articles were appraised by the I² measurement and the Deeks' funnel plot asymmetry test, respectively.

Results There are 12 articles included in this study. The pooled sensitivity and specificity were both 0.80 [95% CI (0.78 to 0.81)]. The diagnostic odds ratio (DOR) was 70.75 [95% CI (24.48 to 201.56)], and the area under the SROC curve (AUC) was 0.96.

Conclusion The results suggested that SAT is a desirable technique for the detection of *M. tuberculosis* with favorable sensitivity and specificity. Nevertheless, whether it is applicable for the clinical diagnosis of tuberculosis still requires further studies of high quality.

培养条件对基质辅助激光解析电离飞行时间质谱鉴定丝状真菌能力的影响

袁凯旋¹

1) 广东省人民医院

目的 以梅里埃质谱仪 (Vitek MS) 为技术平台, 探讨培养条件对质谱鉴定丝状真菌能力的影响。

方法 将 148 株临床分离的丝状真菌分别接种于沙氏葡萄糖培养基 (SDA) 与马铃薯葡萄糖琼脂培养基 (PDA), 并分别放置于 28 °C 与 37 °C 两种不同温度条件下, 培养至第 2、3、4、5、6、7、8、9 天进行质谱鉴定, 统计其鉴定情况, 筛选适合质谱鉴定的最佳培养条件。

结果 质谱对生长在 SDA 和 PDA 上的丝状真菌总鉴定率分别为 82.43%、70.27%, 两者具有统计学差异 ($P < 0.05$); 质谱对 28 °C 和 37 °C 培养条件下的丝状真菌总鉴定率分别为 77.03%、75.68%, 两者无统计学差异 ($P > 0.05$)。置 SDA 于 28 °C 条件下, 质谱对培养 2~9 d 间丝状真菌的鉴定率分别为 89.86%、87.83%、76.35%、66.89%、62.83%、63.51%、59.04%、50.05%, 与第 2 d、第 3 d 鉴定率相比, 第 4~9 d 鉴定率与其比较有统计学差异 ($P < 0.05$), 其中培养时间在第 2 d 和 3 d 的鉴定率最高。

结论 以 Vitek MS 为丝状真菌鉴定平台, 使用 SDA 培养基在 28 °C 或者 37 °C 下培养 2~3 d 可获得较理想的鉴定率。

The Diagnostic Values of Peptidoglycan, Lipopolysaccharide and (1,3)-Beta-D -Glucan in Patients with Suspected Bloodstream Infection: A Single Center, Prospective Study

YingZhao¹, Ying-chun Xu¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective This study aimed to assess the diagnostic values of peptidoglycan (PGN), lipopolysaccharide (LPS) and (1,3)-Beta-D-Glucan (BDG) in patients with suspected bloodstream infection.

Methods We collected 493 heparin anticoagulant samples from patients undergoing blood culture in Peking Union Medical College Hospital from November 2020 to March 2021. PGN, LPS and BDG in plasma were detected by automatic enzyme labeling analyzer GLP-F300. The diagnostic efficacy of PGN, LPS and BDG was assessed by calculating the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

Results This study validated that not only common bacteria and fungi but also some rare bacteria and fungi could be detected by testing PGN, LPS and BDG in plasma. The sensitivity, specificity and total coincidence rate respectively were 83.3%, 95.6%, 94.5% of PGN, 77.9%, 95.1%, 92.1% of LPS, 83.8%, 96.9%, 95.9% of BDG, which were consistent with the clinical diagnosis. The positive rates of PGN, LPS, BDG and the multi-marker detection approach of PGN, LPS, BDG individually were 11.16%, 17.65%, 9.13% and 32.86%, significantly higher than that of blood culture ($P < 0.05$). AUC values of PGN, LPS, BDG were 0.881 (0.814-0.948), 0.871 (0.816-0.925), 0.897 (0.825-0.969) separately, which were higher than that of C-reactive protein (0.594 [0.530-0.659]) and Procalcitonin (0.648 [0.587-0.708]).

Conclusion Plasma PGN, LPS and BDG performs well in the early diagnosis of bloodstream infections caused by grams-positive, grams-negative and fungal pathogens.

Detection and Characterization of Carbapenemases in Enterobacterales with A New Rapid and Simplified Carbapenemase Detection Method Called RsCDM

廖全凤¹ 袁余¹ 张为利¹ 邓劲¹ 吴思颖¹ 刘雅¹ 肖玉玲¹ 康梅¹

1) 四川大学华西医院

Objective This study aimed to develop a new method for rapid and simplified detection and characterization of carbapenemase with β -lactamase inhibitors

Methods A panel of 161 CRE strains with KPC (78), NDM (57), IMP (9), VIM (3), OXA-181 (1), porin changes in combination with an extended-spectrum β -lactamase (ESBL) (3) or AmpC hyper-production (4) and 23 non-carbapenemase-producing isolates were used to evaluate the performance of rsCDM. Carbapenemase class was determined with specific inhibitors at 4 h, 6 h and 18 h, and the difference between imipenem (IPM) and meropenem (MPM) disks was simultaneously compared

Results The sensitivity of rsCDM using IPM was 99.4% at the three time points, with a specificity of 100%, independent of the culture duration. Similar to IPM, MPM disk also showed high sensitivity (99.4%) and specificity (100%) at 6 h. Based on a decision algorithm, the characterization number of IPM and MPM in KPC isolates was 78 vs. 77, metallo- β -lactamases (MBLs) was 69 vs. 68, KPC and NDM was 6 vs. 6 at 4 h, respectively. After 6 h, the category number changed insignificantly except for isolates with combined AmpC overproduction and porin changes, showing an increase in IPM (4) and MPM (1), and there was no difference in the results between 6 h and 18 h for the two tablets. Three ESBLs and one OXA-181 strains could not be detected by rsCDM

Conclusion rsCDM accurately discriminated carbapenemase within 4 h and could differentiate AmpC in conjunction with porin changes strains. Hence, rsCDM represents a rapid, simple, easy readout and accurate tool that can be used without any specialized equipment.

Differences between Ventricular and Lumbar Cerebrospinal Fluid Parameters and The Clinical Significance in Cryptococcal Meningitis

董青¹ 黄振超¹ 秦峰¹

1) 中山大学附属第三医院

Objective Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) is used to identify diseases of the central nervous system

(CNS). It is unclear if there are differences between the composition of ventricular and lumbar CSF in various diseases. The purpose of this study was to compare indices of ventricular and lumbar CSF in Cryptococcal meningitis (CM).

Methods The records of 77 HIV-negative patients with CM who received a ventriculoperitoneal shunt (VPS) were retrospectively reviewed. The following parameters were compared between lumbar and ventricular CSF: CSF pressure, total protein level, white blood cell (WBC) count, glucose concentration, and Cryptococcal count. Lumbar and ventricular CSF indices were also compared between patients with or without post-operative complications after VPS placement. Correlation analysis was used to examine relations between CSF parameters before VPS placement and 6-month neurological outcomes after VPS placement. Changes of lumbar CSF indices over time after shunt placement were also examined.

Results All lumbar and ventricular CSF parameters were different, except for CSF pressure. Compared with patients without surgical complications, patients with complications had a significantly lower ventricular CSF glucose level. WBC count and total protein level in ventricular CSF, but not in lumbar CSF, were positively correlated with poor neurological outcomes. Although lumbar CSF indices were not related to surgical complications and neurological outcomes, VPS placement influenced lumbar CSF indices, especially during the first 2 weeks after surgery.

Conclusion There are differences between ventricular and lumbar CSF parameters in patients with Cryptococcal meningitis, and the differences are clinically significant.

Metagenomics Assists in The Diagnosis of A Refractory, Culture-negative Pyoderma Gangrenosum-like Ulcer Caused by *Helicobacter Cinaedi* in A Patient with Primary Agammaglobulinemia

周梦兰¹ 张黎¹¹ 徐英春¹ 刘正印¹

1) 北京协和医院

Objective *Helicobacter cinaedi* is known to cause various infections in immunocompromised hosts ranging from skin lesions to disseminated septicemia. Identification of *H. cinaedi* is difficult through conventional identification methods due to its fastidious nature.

Methods We reported a refractory and culture-negative pyoderma gangrenosum-like ulcer caused by *H. cinaedi* in a patient with primary agammaglobulinemia. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) was applied for the identification of *H. cinaedi* and prolonged minocycline and amoxicillin-clavulanate potassium was used to eradicate the infection. Systematic literature review revealed that patients with hypogammaglobulinemia are susceptible to *H. cinaedi* infection and recurrence.

Results Given the difficulties in culturing this organism, it's highly possible that *H. cinaedi* infections have been overlooked.

Conclusion We suggest that early consideration of *H. cinaedi* infection should be suspected in immunocompromised patients presenting with unexplained skin lesions as the appropriate antibiotic choice plus a prolonged treatment course is essential for the prognosis. Application of mNGS could contribute to the early identification of rare and cryptogenic pathogens.

A Novel Algorithm for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis Based on Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Its Adjusted Value Among Autoimmune Diseases Patients

植朗贤¹ 余跃天¹

1) 上海交通大学医学院附属仁济医院

Objective Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a rapidly progressive and fatal disease for those with autoimmune diseases. The performance of existing diagnostic tools is unsatisfactory, and a novel algorithm based on pentraxin 3 (PTX3) gene polymorphisms with

adjusted PTX3 and galactomannan (GM) values is urgently needed.

Methods Levels of PTX3 and GM were measured in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and blood samples of patients who had autoimmune diseases with IPA between June 2017 and June 2021. Urea dilution was applied internally to correct the real BALF PTX3 and GM values. Three singlenucleotide polymorphisms (SNPs; rs1840680, rs2305619, and rs3816527) in the PTX3 gene were detected by polymerase chain reaction direct sequencing, and their associations with IPA were evaluated. Receiver operating characteristic (ROC) curves based on different variables were generated to determine the best algorithm for IPA diagnosis.

Results This study enrolled 50 patients with IPA and 100 without IPA in the control groups (comprising 50 patients with *Aspergillus* airway colonization and 50 patients with bacterial pneumonia). The levels of adjusted BALF PTX3 and GM were higher in the IPA group than in the control groups ($P < 0.05$, respectively). For diagnosing IPA, the best adjusted cutoff value for PTX in BALF was 14.5ng/mL and the best adjusted cutoff value for GM in BALF was 2.5 optical density index (ODI). The SNP rs1840680 AA homozygote was associated with a higher risk of IPA [odds ratio (OR) 18.86, 95% confidence interval (CI): 7.96–44.69; $P < 0.01$], while no genotypic distribution differences were observed for the other 2 SNPs (rs2305619 and rs3816527). Six algorithms were established based on PTX3 gene polymorphisms. The algorithm consisting of PTX3 gene polymorphisms with adjusted BALF PTX3 and BALF GM values demonstrated the best diagnostic performance (sensitivity 90.03%; specificity 97.09%; area under the curve 0.94).

Conclusion It was revealed that our new algorithm based on PTX3 gene polymorphisms combined with adjusted BALF GM and BALF PTX3 values performed well in diagnosing IPA.

痰液降钙素原定量检测对于成人社区获得性肺炎应用价值的研究

李钺^{1,2} 汪光蓉² 郑春梅² 夏粉芳² 张培林² 李晋权² 刘永芳²

1) 金堂县第一人民医院

2) 川北医学院附属医院

目的 通过与血清降钙素原 (procalcitonin, PCT)、全血白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 及中性粒细胞百分比 (neutrophils percentage, NEUT%) 水平比较, 分析痰液 PCT 水平在社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 中的临床应用价值。

方法 以 2019 年 10 月至 2021 年 1 月于川北医学院附属医院住院的 129 例成人 CAP 患者为实验对象, 进行痰液 PCT 定量检测, 并收集相关检验及临床资料。

结果 (1) CAP 患者的痰液 PCT、血清 PCT 及 NEUT% 水平较正常值均有不同程度地升高, 痰液 PCT 水平较血清 PCT 水平更高。(2) 不同肺部感染性疾病的痰液 PCT 水平不同 ($P < 0.05$)。(3) 痰细菌培养阳性组的痰液 PCT、血清 PCT 及 NEUT% 水平均高于痰细菌培养阴性组 ($P < 0.05$)。(4) 患者病情改善前后的痰液 PCT 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(5) 痰液 PCT 与血清 PCT 水平无相关性 ($P > 0.05$)。(6) 痰液 PCT 与患者是否合并呼吸衰竭、重症肺炎及预后无相关性 ($P > 0.05$), 而血清 PCT 与患者是否合并呼吸衰竭、重症肺炎及预后均相关 ($P < 0.05$)。(7) 痰液 PCT 以 0.58ng/mL 为截断值, 此时诊断成人细菌性 CAP 的效能最佳, 灵敏性及特异性分别为 53.30%、75.00% ($P < 0.05$)。血清 PCT 以 0.11ng/mL 为截断值, 此时诊断成人细菌性 CAP 的效能最佳, 灵敏性及特异性分别为 53.30%、70.20% ($P < 0.05$)。

结论 痰液 PCT 水平定量检测对成人 CAP 的诊断有一定帮助, 可作为辅助诊断指标。痰液 PCT 水平较血清 PCT、NEUT% 对成人细菌性 CAP 的诊断价值更高。痰液 PCT 水平动态监测对于评估成人 CAP 患者的病情变化及治疗效果没有价值, 也不能作为成人 CAP 患者病情严重程度及预后的预测指标, 而血清 PCT 水平可作为成人 CAP 患者病情严重程度及预后的预测指标。

不同方法在中枢神经系统感染病原学诊断中

的价值

曾国芬¹ 李晓杰¹ 梁家隐¹ 韩翔飞¹ 雷姿颖¹ 徐乐加¹ 陈兰停¹ 胡波¹ 高志良¹ 刘静¹

1) 中山大学附属第三医院

目的 探讨自动化核酸快速检测设备 FilmArray meningitis/encephalitis (FA ME) panel、宏基因组第二代测序 (metagenomics next generation sequencing, mNGS) 在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 感染病原学诊断中的价值。

方法 本研究收集了 2020 年 6 月至 2021 年 1 月期间中山大学附属第三医院收治的 29 例疑似 CNS 感染患者的脑脊液标本进行 FA ME 检测及 mNGS, 结合细菌/真菌培养及病毒核酸/血清学结果, 回顾性比较分析了 FA ME 及 mNGS 在 CNS 感染病原学诊断中的实践情况。

结果 FA ME、mNGS 细菌阳性率分别为 14.3%、13.6%, 略高于细菌培养 10.3%, 结果无统计学差异 ($P=1.000$)。真菌方面, FA ME、mNGS 阳性率分别为 10.7%、13.6%, 均低于真菌培养 (17.2%), 结果具有统计学差异 ($P=0.003$ 、 $P=0.006$)。FA ME、mNGS 检测病毒的阳性率分别为 7.1%、31.8%, 明显高于院内病毒核酸/血清学检测 (0%)。2 例患者院内培养/病毒学检测及 mNGS 检测均阴性, FA ME 分别检出大肠埃希菌、单纯疱疹病毒 2 型, 临床判断符合患者病情, 实现了病原体诊断。

结论 FA ME、mNGS 目前不足以代替院内常规检测, 但可作为传统检测的补充手段提高 CNS 感染病原体检出水平。

Combination of HLA-DR on Mycobacterium Tuberculosis-specific Cells and Tuberculosis Antigen/phytohemagglutinin Ratio for Discriminating Active Tuberculosis From Latent Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Novel approaches for tuberculosis

(TB) diagnosis, especially for distinguishing active TB (ATB) from latent TB infection (LTBI), are urgently warranted. The present study aims to determine whether the combination of HLA-DR on Mycobacterium tuberculosis (MTB)-specific cells and TB antigen/phytohemagglutinin (TBAg/PHA) ratio could facilitate MTB infection status discrimination.

Methods Between June 2020 and June 2021, participants with ATB and LTBI were recruited from Tongji Hospital (Qiaokou cohort) and Sino-French New City Hospital (Caidian cohort), respectively. The detection of HLA-DR on MTB-specific cells upon TB antigen stimulation and T-SPOT assay were simultaneously performed on all subjects.

Results A total of 116 (54 ATB and 62 LTBI) and another 84 (43 ATB and 41 LTBI) cases were respectively enrolled from Qiaokou cohort and Caidian cohort. Both HLA-DR on IFN- γ +TNF- α + cells and TBAg/PHA ratio showed discriminatory value in distinguishing between ATB and LTBI. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis showed that HLA-DR on IFN- γ +TNF- α + cells produced an area under the ROC curve (AUC) of 0.886. Besides, TBAg/PHA ratio yield an AUC of 0.736. Furthermore, the combination of these two indicators resulted in the accurate discrimination with an AUC of 0.937. When the threshold was set as 0.36, the diagnostic model could differentiate ATB from LTBI with a sensitivity of 92.00% and a specificity of 81.82%. The performance obtained in Qiaokou cohort was further validated in Caidian cohort.

Conclusion The combination of HLA-DR on MTB-specific cells and TBAg/PHA ratio could serve as a robust tool to determine TB disease states.

Rapid Identification of Streptococcus Pneumoniae Serotypes by CpsB Gene-based Sequencing Combined with Multiplex PCR

周梦兰¹ 汪自然¹ 李琰冰¹ 徐英春¹

1) 北京协和医院

Objective Background/purpose: Streptococcus

pneumoniae is an important human pathogen that causes invasive infections in adults and children. Accurate serotyping is important to study its epidemiological distribution and to assess vaccine efficacy.

Methods Invasive *S. pneumoniae* isolates ($n = 300$) from 27 teaching hospitals in China were studied. The Quellung reaction was used as the gold standard to identify the *S. pneumoniae* serotypes. Subsequently, multiplex PCR and *cpsB* gene-based sequencing methods were used to identify the serotypes.

Results Based on the Quellung reaction, 299 *S. pneumoniae* isolates were accurately identified to the serotype level and 40 different serotypes were detected. Only one strain was non-typeable, and five most common serotypes were identified: 23F (43, 14.3%), 19A (41, 13.7%), 19F (41, 13.7%), 3 (31, 10.3%), and 14 (27, 9.0%). Overall, the multiplex PCR method identified 73.3 and 20.7% of the isolates to the serotype and cluster levels, respectively, with 1.7% of the isolates misidentified. In contrast, the *cpsB* sequencing method identified 59.0 and 30.3% of the isolates to the serotype and cluster levels, respectively, and 7% were misidentified.

Conclusion The *cpsB* gene sequencing method combined with multiplex PCR, can greatly improve the accuracy and efficiency of serotyping, besides reducing the associated costs.

Activation Phenotype of Mycobacterium Tuberculosis-specific CD4⁺ T Cells Promoting The Discrimination between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Rapid and effective discrimination between active tuberculosis (ATB) and latent tuberculosis infection (LTBI) remains a challenge. There is an urgent need for developing practical and affordable approaches targeting this issue.

Methods Participants with ATB and LTBI was recruited at Tongji Hospital (Qiaokou cohort) and Sino-French New City Hospital (Caidian cohort) based on positive T-SPOT results from June 2020 to January 2021. The expression of activation markers including HLA-DR, CD38, CD69, and CD25 were examined on Mycobacterium tuberculosis (MTB)-specific CD4⁺ T cells defined by IFN- γ , TNF- α , and IL-2 expression upon MTB antigen stimulation.

Results A total of 90 (40 ATB and 50 LTBI) and another 64 (29 ATB and 35 LTBI) subjects were recruited from Qiaokou cohort and Caidian cohort, respectively. The expression pattern of Th1 cytokines including IFN- γ , TNF- α , and IL-2 upon MTB antigen stimulation could not differentiate ATB patients from LTBI individuals well. However, both HLA-DR and CD38 on MTB-specific cells showed discriminatory value in distinguishing between ATB patients and LTBI individuals. As for developing a single candidate indicator, HLA-DR had the advantage over CD38. Moreover, HLA-DR on TNF- α + or IL-2+ cells had superiority over that on IFN- γ + cells in differentiating ATB patients from LTBI individuals. Besides, HLA-DR on MTB-specific cells defined by multiple cytokine co-expression had a higher ability to discriminate patients with ATB from LTBI individuals than that on MTB-specific cells defined by one kind of cytokine expression. Specially, HLA-DR on TNF- α +IL-2+ cells produced an AUC of 0.901 (95% CI, 0.833-0.969), with a sensitivity of 93.75% (95% CI, 79.85%-98.27%) and specificity of 72.97% (95% CI, 57.02%-84.60%) as a threshold of 44% was used. Furthermore, the performance of HLA-DR on TNF- α +IL-2+ cells for differential diagnosis was obtained with validation cohort data: 90.91% (95% CI, 72.19%-97.47%) sensitivity and 68.97% (95% CI, 50.77%-82.73%) specificity.

Conclusion We demonstrated that HLA-DR on MTB-specific cells was a potentially useful biomarker for accurate discrimination between ATB and LTBI.

Combination of Mean Spot Sizes of ESAT-6

Spot-forming Cells and Modified Tuberculosis-specific Antigen/phytohemagglutinin Ratio of T-SPOT.TB Assay in Distinguishing between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

- 1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Distinguishing between active tuberculosis (ATB) and latent tuberculosis infection (LTBI) remains challenging.

Methods The modified T-SPOT.TB assay was performed in 499 participants (243 ATB and 256 LTBI) and another 322 participants (162 ATB and 160 LTBI) who were diagnosed in Qiaokou (training) and Caidian (validation) cohort respectively.

Results The mean spot sizes (MSS) of early secreted antigenic target 6 (ESAT-6) spot-forming cells (SFC) of T-SPOT.TB assay in ATB patients was significantly higher than that in LTBI individuals. 1.0×10^5 was the optimal number of cells added to phytohemagglutinin (PHA) well for obtaining more accurate TB-specific antigen to phytohemagglutinin (TBAg/PHA) ratio. The area under the curve of the diagnostic model by combination of ESAT-6 SFC MSS and modified TBAg/PHA ratio in distinguishing ATB from LTBI was 0.959 in training cohort, with a sensitivity of 90.12% and a specificity of 91.02% when a cutoff value of 0.46 was used. This diagnostic model showed similar performance in the validation cohort. The area under the curve, sensitivity, and specificity were 0.962, 93.21%, and 90.00%, respectively. Further flow cytometry analysis showed that ESAT-6 stimulation induced a significantly higher mean fluorescence intensity of IFN- γ ⁺ cells in lymphocytes compared with culture filtrate protein 10 (CFP-10) stimulation. In contrast, CFP-10 stimulation induced a significantly higher percentage of IFN- γ ⁺ cells in lymphocytes compared with ESAT-6 stimulation.

Conclusion The combination of the MSS of ESAT-6 SFC and the modified TBAg/PHA ratio of T-SPOT.TB assay showed great value in discriminating

ATB from LTBI.

Lymphocyte Non-specific Function Detection Facilitating The Stratification of Mycobacterium Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

- 1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Inadequate tuberculosis (TB) diagnostics, especially for discrimination between active TB (ATB) and latent TB infection (LTBI), are major hurdle in the reduction of the disease burden. The present study aims to investigate the role of lymphocyte non-specific function detection for TB diagnosis in clinical practice.

Methods A total of 208 participants including 49 ATB patients, 64 LTBI individuals, and 95 healthy controls were recruited at Tongji hospital from January 2019 to October 2020. All subjects were tested with lymphocyte non-specific function detection and T-SPOT assay.

Results Significantly positive correlation existed between lymphocyte non-specific function and phytohemagglutinin (PHA) spot number. CD4⁺ T cell non-specific function showed the potential for differentiating patients with negative T-SPOT results from those with positive T-SPOT results with an area under the curve (AUC) of 0.732 (95% CI, 0.572-0.893). The non-specific function of CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, and NK cells was found significantly lower in ATB patients than in LTBI individuals. The AUCs presented by CD4⁺ T cell non-specific function, CD8⁺ T cell non-specific function, and NK cell non-specific function for discriminating ATB patients from LTBI individuals were 0.845 (95% CI, 0.767-0.925), 0.770 (95% CI, 0.683-0.857), and 0.691 (95% CI, 0.593-0.789), respectively. Application of multivariable logistic regression resulted in the combination of CD4⁺ T cell non-specific function, NK cell non-specific function, and culture filtrate protein-10 (CFP-10) spot number as the optimally diagnostic model for differentiating ATB from LTBI. The AUC of

the model in distinguishing between ATB and LTBI was 0.939 (95% CI, 0.898-0.981). The sensitivity and specificity were 83.67% (95% CI, 70.96%-91.49%) and 90.63% (95% CI, 81.02%-95.63%) with the threshold as 0.57. Our established model showed superior performance to TB-specific antigen (TBAg)/PHA ratio in stratifying TB infection status.

Conclusion Lymphocyte non-specific function detection offers an attractive alternative to facilitate TB diagnosis. The three-index diagnostic model was proved to be a potent tool for the identification of different events involved in TB infection, which is helpful for the treatment and management of patients.

Lymphocyte-related Immunological Indicators for Stratifying Mycobacterium Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Easily accessible tools that reliably stratify Mycobacterium tuberculosis (MTB) infection are needed to facilitate the improvement of clinical management. The current study attempts to reveal lymphocyte-related immune characteristics of active tuberculosis (ATB) patients and establish immunodiagnostic model for discriminating ATB from latent tuberculosis infection (LTBI) and healthy controls (HC).

Methods A total of 180 subjects consists of 60 ATB, 60 LTBI, and 60 HC were consecutively recruited at Tongji hospital from January 2019 to January 2021. All participants were tested for lymphocyte subsets, phenotype, and function. Other examination including T-SPOT and microbiological detection for MTB were performed simultaneously.

Results Compared with LTBI and HC, ATB patients exhibited significantly lower number and function of lymphocytes including CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and NK cells, and significantly higher T cell activation

represented by HLA-DR and proportion of immunosuppressive cells represented by Treg. An immunodiagnostic model based on the combination of NK cell number, HLA-DR+CD3⁺ T cells, Treg, CD4⁺ T cell function, and NK cell function was built using logistic regression. Based on receiver operating characteristic curve analysis, the area under the curve (AUC) of the diagnostic model was 0.918 (95% CI, 0.866-0.970) in distinguishing ATB from LTBI, while the cut-off value of 0.674 produced a sensitivity of 80.00% (95% CI, 68.22%-88.17%) and specificity of 91.67% (95% CI, 81.93%-96.39%). Meanwhile, AUC analysis between ATB and HC according to the diagnostic model was 0.918 (95% CI, 0.865-0.971), with a sensitivity of 80.00% (95% CI, 68.22%-88.17%) and a specificity of 90.00% (95% CI, 79.85%-95.34%).

Conclusion Our study demonstrated that the immunodiagnostic model established by the combination of lymphocyte-related indicators could facilitate the status differentiation of MTB infection.

Combination of Prealbumin and Tuberculosis-specific Antigen/phytohemagglutinin Ratio for Discriminating Active Tuberculosis From Latent Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Given that there is no rapid and effective method for distinguishing active tuberculosis (ATB) from latent tuberculosis infection (LTBI), the discrimination between these two statuses remains challenging. This study sought to investigate the value of nutritional indexes and tuberculosis-specific antigen/phytohemagglutinin ratio (TBAg/PHA ratio) for distinguishing ATB from LTBI.

Methods Participants were consecutively recruited based on positive T-SPOT.TB results between January 2018 and January 2020. ATB was diagnosed by

positive mycobacterial culture and/or positive GeneXpert MTB/RIF, with clinical symptoms and radiological characteristics suggestive of ATB. Individuals with positive T-SPOT.TB but without the evidence of ATB were defined as LTBI. Patients younger than 17 years and undergoing anti-TB treatment were excluded.

Results A total of 709 (312 ATB and 397 LTBI) and another 309 (120 ATB and 189 LTBI) subjects were respectively recruited from Tongji Hospital (Qiaokou cohort) and Sino-French New City Hospital (Caidian cohort). The level of prealbumin was significantly lower in ATB than in LTBI. With a cut-off value of 139 mg/L, the sensitivity and specificity of prealbumin in distinguishing ATB from LTBI were 50.96% (45.41%-56.51%) and 91.69% (88.97%-94.40%). Meanwhile, TBAg/PHA ratio was found statistically higher in ATB compared with LTBI. If using the threshold of 0.29, the sensitivity and specificity of TBAg/PHA ratio were 65.71% (60.44%-70.97%) and 90.93% (88.11%-93.76%), respectively. Moreover, the combination of prealbumin and TBAg/PHA ratio (obtaining by diagnostic model) yielded better specificity (90.18%, [87.25%-93.10%]) and sensitivity (87.18%, [83.47%-90.89%]), while the clinical utility index (CUI) positive and CUI negative were respectively 0.76 and 0.81. After anti-TB treatment, TBAg/PHA ratio was declined while the level of prealbumin was restored (Wilcoxon test, $P < 0.001$). Furthermore, the performance of diagnostic model obtained in Qiaokou cohort was confirmed in Caidian cohort.

Conclusion The diagnostic model based on combination of prealbumin and TBAg/PHA ratio is a rapid and accurate tool for discriminating ATB from LTBI.

Prealbumin As A Predictor of Prognosis in Patients with Coronavirus Disease 2019

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

- 1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective The predictive value of prealbumin for the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) was rarely investigated.

Methods A total of 1,115 patients with laboratory-confirmed COVID-19 were enrolled at Tongji hospital from February to April 2020, and classified into fatal ($n=129$) and recovered ($n=986$) group according to the patient's outcome. Prealbumin and other routine laboratory indicators were measured simultaneously.

Results The level of prealbumin on admission was significantly lower in fatal patients than in recovered patients. For predicting the prognosis of COVID-19, the performance of prealbumin was better than most routine laboratory indicators, such as albumin, lymphocyte count, neutrophil count, hypersensitive C-reactive protein, d-dimer, lactate dehydrogenase, creatinine and hypersensitive cardiac troponin I. When the threshold of 126 mg/L was used, the sensitivity and specificity of prealbumin were respectively 78.29% and 90.06% in discriminating between fatal and recovered patients. Furthermore, a model based on the combination of nine indexes showed an improved performance in predicting the death of patients with COVID-19. Using the cut-off value of 0.19, the prediction model was able to distinguish between fatal and recovered individuals with a sensitivity of 86.82% and a specificity of 90.37%.

Conclusion A lower level of prealbumin on admission may indicate a worse outcome of COVID-19. Immune and nutritional status may be vital factors for predicting disease progression in the early stage of COVID-19.

Combination of Iron Metabolism Indexes and Tuberculosis-specific Antigen/phytohemagglutinin Ratio for Distinguishing Active Tuberculosis From Latent Tuberculosis Infection

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙自镛¹

- 1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

Objective Discriminating active tuberculosis (ATB) from latent tuberculosis infection (LTBI) remains challenging. The aim of this study was to investigate a diagnostic model based on the combination of iron metabolism and TB-specific antigen/phytohemagglutinin ratio (TBAg/PHA ratio) in T-SPOT.TB assay for differentiation between ATB and LTBI.

Methods A total of 345 participants with ATB ($n = 191$) and LTBI ($n = 154$) were recruited based on positive T-SPOT.TB results at Tongji hospital between January 2017 and January 2020. Iron metabolism analysis was performed simultaneously. Diagnostic model for distinguishing ATB from LTBI was established according to multivariate logistic regression.

Results TBAg/PHA ratio showed 64.00% sensitivity and 90.10% specificity in distinguishing ATB from LTBI when a threshold of 0.22 was used. All iron metabolism biomarkers in ATB group were significantly different from those in LTBI group. Specifically, serum ferritin and soluble transferrin receptor in ATB were significantly higher than LTBI. On the contrary, serum iron, transferrin, total iron binding capacity, and unsaturated iron binding capacity in ATB were significantly lower than LTBI. The combination of iron metabolism indicators accurately predicted 60.00% of ATB cases and 91.09% of LTBI subjects, respectively. Moreover, the combination of iron metabolism indexes and TBAg/PHA ratio resulted in a sensitivity of 88.80% and specificity of 90.10%, respectively. Furthermore, the performance of models established in Qiaokou cohort was confirmed in Caidian cohort.

Conclusion Our data suggest that the combination of iron metabolism indexes and TBAg/PHA ratio could serve as a biomarker to distinguish ATB from LTBI in T-SPOT-positive individuals.

Diagnostic Utility of Pleural Fluid T-SPOT and Interferon-gamma for Tuberculous Pleurisy: A Two-Center Prospective Cohort Study in China

罗颖¹ 薛莹² 汪峰¹ 孙雪娟³ 孙自镛¹

- 1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 2) 华中科技大学同济医学院基础医学院
- 3) 长春市传染病医院

Objective Early and accurate diagnosis of tuberculous pleurisy (TP) remains challenging. The aim of the present study is to evaluate the performance of pleural fluid (PF) T-SPOT and interferon-gamma (IFN- γ) for TP diagnosis in high tuberculosis (TB)-burden settings.

Methods In total, 214 and 217 subjects suspected of TP were prospectively enrolled in Wuhan (training) cohort and Changchun (validation) cohort, respectively. All patients were examined with PF T-SPOT, IFN- γ , and other traditional tests simultaneously.

Results The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity of TB-specific antigen (TBAg) spot-forming cells (SFC) (the larger of early secreted antigenic target 6 and culture filtrate protein 10 SFC in PF T-SPOT assay) for TP diagnosis were 0.972, 92.86%, and 92.16% respectively, with a cut-off value of 35 in Wuhan cohort. Meanwhile, when a threshold value of 95 ng/mL was set, the AUC, sensitivity, and specificity of IFN- γ to diagnose TP were 0.951, 86.61%, and 90.20% respectively. Moreover, the diagnostic model based on combination of TBAg SFC and IFN- γ showed an AUC of 0.983 for differentiating TP from non-TP, with 95.54% sensitivity and 95.10% specificity when a cutoff value of 0.32 was used in Wuhan cohort. Excellent diagnostic accuracy was also observed in Changchun cohort. When applying the cutoff value obtained from Wuhan cohort, the AUC, sensitivity, and specificity of diagnostic model were 0.995, 95.08%, and 97.89% respectively.

Conclusion The performance of PF T-SPOT was comparable to IFN- γ in diagnosing TP. However, using the diagnostic model established by combination of these two assays can achieve a more accurate diagnosis of TP.

细菌真菌感染的治疗

依拉环素和现有临床常用抗菌药物对比治疗成人复杂性腹腔内感染疗效和安全性的贝叶斯网状 Meta 分析

孟蕊^{1,2} 管欣^{1,2} 孙蕾^{1,2} 费正洋^{1,2} 李宇昕^{1,2} 罗孟捷^{1,2} 李洪超^{1,2}

1) 中国药科大学国际医药商学院

2) 中国药科大学药物经济学评价研究中心

目的 比较依拉环素和我国现有 7 种临床常用抗菌药物替加环素、厄他培南、美罗培南、头孢他啶/阿维巴坦联合甲硝唑、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南/西司他丁、头孢曲松联合甲硝唑治疗成人复杂性腹腔内感染的疗效及安全性, 为临床合理用药提供参考。

方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 数据库, 搜集不同抗菌药物治疗成人复杂性腹腔内感染患者的临床随机对照研究, 检索时限为各数据库建库至 2021 年 6 月 1 日。由 2 位研究员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险。采用 R3.6.1 软件对不同抗菌药物治疗成人复杂性腹腔内感染的疗效及安全性结局指标进行贝叶斯网状 Meta 分析, 采用漏斗图和 Begg's 检验进行发表偏倚检验。

结果 初检出 4050 篇文献, 经筛选后共纳入 25 篇临床随机对照研究, 涉及 8 种治疗方案, 共计 9372 例患者。网状 Meta 分析结果显示, 在意向治疗 (ITT) 人群、临床可评价 (CE) 人群、微生物学可评价 (ME) 人群中, 依拉环素的临床应答率与其他 7 种方案相当, 无统计学显著性差异 ($P>0.05$); 在微生物学应答率方面, 依拉环素显著优于替加环素, 且具有统计学显著性差异 [替加环素 vs 依拉环素: $RR=0.82$, $95\%CI (0.65, 0.99)$], 与其他 6 种方案均无统计学显著意义 ($P>0.05$)。在安全性方面, 依拉环素的严重不良反应发生率、停药率, 及全因死亡率与其他 7 种治疗方案也均无统计学显著性差异 ($P>0.05$)。

结论 基于当前非劣效临床试验设计产生的证据, 依拉环素治疗成人复杂性腹腔内感染的临床疗效及安全性与其他 7 种临床常用抗菌药物无统计学显著性差异。在微生物学应答率上, 依拉环素显著优于替加环素, 具有统计学差异。鉴于中国青霉素、

头孢菌素及碳青霉烯类抗菌药的耐药形势严峻, 现有药物难以满足临床治疗需求, 新型抗菌药依拉环素可能是治疗成人复杂性腹腔内感染的优选方案之一。

新型阳离子抗菌肽对临床多药耐药阴性菌的抗菌作用研究

白浩¹ 陈万一¹ 李丽仙¹ 付刚¹ 张金强²

1) 重庆大学附属肿瘤医院

2) 重庆大学药学院

目的 考察新型桥联阳离子抗菌肽及其衍生物对临床多种多药耐药的革兰氏阴性菌的体外药敏活性

方法 选用通过引入赖氨酸侧链交联的阳离子桥联订书针结构修饰的新型抗菌肽及其衍生物, 通过微量倍比稀释法测定最低抑菌浓度 (MIC) 和最低杀菌浓度 (MBC) 考察其对临床多种多药耐药的革兰氏阴性菌 (耐碳青霉烯大肠埃希菌、耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌、产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 大肠埃希菌、产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 肺炎克雷伯菌) 的体外药敏活性

结果 所选的新型阳离子抗菌肽及其衍生物对临床多种多药耐药的革兰氏阴性菌具有不同程度的抑菌作用和杀菌作用, 所有抗菌肽对耐碳青霉烯大肠埃希菌的 MIC 均 $<8 \mu g/mL$ 、MBC 均 $<32 \mu g/mL$, 4 个抗菌肽对耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 MIC $<8 \mu g/mL$ 、MBC $<16 \mu g/mL$, 所有抗菌肽对耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的 MIC 均 $<32 \mu g/mL$ 、5 个抗菌肽 MBC 对耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的 $<32 \mu g/mL$, 所有抗菌肽对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌 MIC $<8 \mu g/mL$ 、MBC $<16 \mu g/mL$, 所有抗菌肽对产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌 MIC $<8 \mu g/mL$ 、MBC $<16 \mu g/mL$, 5 个抗菌肽对产超广谱 β 内酰胺酶肺炎克雷伯菌 MIC $<16 \mu g/mL$ 、MBC $<32 \mu g/mL$

结论 本研究发现新型阳离子桥联抗菌肽及其衍生物针对多种临床治疗中具有严峻挑战的多药耐药菌阴性菌 (耐碳青霉烯阴性菌和产 ESBLs 肠杆菌科细菌) 具有很好的抑菌作用和杀菌作用, 为后续推进基于该类抗菌肽的新型抗生素向临床前研究发

展奠定基础。

A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Using Ceftolozane-Tazobactam for The Treatment of Bacterial Infections: From Clinical Outcomes To Microbiological Response

胡琴¹ 唐博文¹ 门鹏² 邓晟¹ 刘韶¹

1) 中南大学湘雅医院

2) 北京大学第三医院

Objective The study aims to assess the clinical efficacy, safety and microbiological response of ceftolozane-tazobactam for the treatment of bacterial infections through meta-analysis.

Methods We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the effectiveness and safety of ceftolozane-tazobactam for the treatment of bacterial infections. Electronic databases such as the Cochrane library, Embase, PubMed, and three Chinese databases were searched for RCTs that compared ceftolozane-tazobactam with other treatments or placebo. The primary outcomes were the clinical cure rate and bacterial clearance rate, whereas the secondary outcomes were risk of adverse events, risk of serious adverse events and all-cause mortality. Two reviewers independently assessed the risk of bias, extracted and analyzed the data. A meta-analysis was performed using Revman 5.3.

Results Four RCTs involving 2924 patients were ultimately included. We found that ceftolozane-tazobactam obtained a clinical outcome non-inferior to comparators in the treatment of bacterial infection in the microbiologically modified intention-to-treat (mMITT) population (OR=0.92, 95%CI:0.68-1.23, P=0.55) and the clinically evaluable (CE) population (OR=1.07, 95%CI:0.80-1.43, P=0.63). Besides, ceftolozane-tazobactam had a stronger microbiological eradication rate for Enterobacteriaceae (OR=1.55, 95%CI:1.18-2.03, P=0.002) and Escherichia coli (OR=1.91, 95%CI:1.27-2.88, P=0.002). Furthermore, no significant differences

were found between ceftolozane-tazobactam and comparators for the risk of AEs (OR=1.07, 95%CI:0.91-1.26, P=0.41), serious AEs (OR=1.25, 95%CI:0.87-1.78, P=0.22) or all-cause mortality (OR=1.02, 95%CI:0.75-1.39, P=0.91).

Conclusion In the treatment of bacterial infections, ceftolozane /tazobactam has non-inferior efficacy compared with clinical first-line drugs and better microbiological response as well as generally safe and well tolerated.

广泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的危险因素与抗菌药物治疗方案 分析

凌勇¹ 张莉滢¹ 赵越¹ 叶龙¹ 白雪皎¹

1) 广东省人民医院

目的 本研究主要针对广泛耐药鲍曼不动杆菌 (Extensively Drug Resistant Acinetobacter baumannii, XDRAB) 肺部感染的临床特征及危险因素进行分析研究, 同时探讨 XDRAB 抗菌药物治疗方案与患者预后情况, 为有效防控医院感染和临床诊治提供参考依据。

方法 收集我院 2019 年 1 月-2020 年 12 月所有住院患者病例中下呼吸道标本 (纤支镜冲洗液、肺泡灌洗液) 分离出 XDRAB 的病例, 剔除重复例数及定植菌株, 采用病例回顾性分析的研究方法, 对病例资料进行分析。

结果 我院共检出 210 株 XDRAB。临床科室的分布主要集中于危重病监护室, 有 108 例 (51.4%)。呼吸系统疾病 (OR=2.294, 95%CI: 1.018-5.170, P<0.05)、碳青霉烯类 (OR=12.723, 95%CI: 4.585-35.306, P<0.05)、喹诺酮类 (OR=10.100, 95%CI: 1.950-52.317, P<0.05)、β-内酰胺抑制剂 (OR=4.012, 95%CI: 1.659-9.702, P<0.05) 是 XDRAB 感染的独立危险因素。临床治疗 XDRAB 感染使用最多的抗菌药物是替加环素联合舒巴坦合剂, 有 27 例, 好转率为 62.96% (17/27)。XDRAB 组的未好转率高于 NXDRAB 组 ($\chi^2=94.500$, P<0.05)。

结论 由 XDRAB 菌株标本分离自危重病监护室的比例最高, 呼吸系统疾病、抗菌药物 (碳青霉烯类、β-内酰胺抑制剂、喹诺酮类) 是 XDRAB 感染的

独立危险因素, 替加环素联合舒巴坦合剂是临床治疗 XDRAB 感染使用最多的抗菌药物, XDRAB 感染预后较差。

血液病患者并发耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌血流感染的临床特点及预后分析

张利宁¹ 林青松¹ 姜尔烈¹ 韩明哲¹ 王建祥¹ 冯四洲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 : 分析血液病患者发生耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (CRE) 血流感染的临床及分子学特征、预后因素, 探讨不同抗菌药物选择尤其是头孢他啶阿维巴坦对预后的影响。

方法 : 回顾性分析我院 2012.1-2021.4 发生 CRE 血流感染的血液病患者的临床资料, 比较感染后 30 天死亡的危险因素。此外, 采用 PCR 检测碳青霉烯酶基因, 了解碳青霉烯酶基因的携带情况。

结果 : 共 94 例血液病患者并发 CRE 血流感染。大肠埃希菌是最常见的病原菌 (n=49), 其次是肺炎克雷伯菌 (n=36)。83% 的 CRE 菌株对替加环素敏感, 68.1% 对阿米卡星敏感。共 66 株进行碳青霉烯酶基因检测, PCR 结果显示 81.8% (54/66) 携带碳青霉烯酶基因, 包括 NDM (37/54), KPC (16/54), IMP (1/54)。此外, 发现 1 菌株同时携带 NDM 和 OXA-48 基因。在 24 株产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌中, 最常见的碳青霉烯酶基因是 KPC (n=15), 其次是 NDM (n=9)。而在 25 株产碳青霉烯酶大肠埃希菌中, 所有菌株均携带 NDM 基因。在 94 例患者中, 28 例接受含头孢他啶阿维巴坦 (CAZ-AVI) 的治疗, 66 例接受其他有效的抗生素 (OAAs) 治疗。在 CAZ-AVI 治疗组, 21 例同时联合氨曲南。在 OAAs 治疗组, 应用的抗生素包括: 替加环素、氨基糖苷类、多粘菌素、磷霉素和氟喹诺酮类。其中, 25 例接受单药治疗, 余 41 例接受联合治疗。94 例患者 CRE 血流感染后 30 天死亡率为 28.7% (27/94)。单因素分析显示高危组血液病患者, 粒缺 ≥ 14 天, 合并肺部感染, 感染性休克, Pitt 菌血症评分 ≥ 2 的患者死亡率高。发生 CRE 血流感染后, 49 例患者在 24h 内接受了初始有效的经验性治疗, 这部分患者预后也相对较好。在 CAZ-AVI 治疗组, 30 天死亡率仅 7.1%

(2/28), 明显低于 OAAs 治疗组 (37.9%, 25/66, $p=0.003$)。多因素分析发现, 合并感染性休克 (OR, 10.53) 和肺部感染 (OR, 6.29) 是 30 天死亡的独立危险因素, 而接受 CAZ-AVI 治疗较 OAAs 治疗死亡率明显降低 (OR, 14.64)。

结论 : CRE 血流感染在血液病患者中发生率高, 预后差。及时有效的经验性治疗至关重要, 给予含 CAZ-AVI 的治疗可以明显改善患者预后, 降低死亡率。

隐球菌性脑膜炎患者精准脑室-腹腔分流手术及预后分析

秦峰¹ 黄振超¹ 侯博¹ 宋恩鹏¹ 侯博¹

1) 中山大学附属第三医院岭南医院

目的 探讨隐球菌性脑膜炎患者的脑室-腹腔分流手术适应证、脑室端精准置管策略。

方法 回顾性分析我院 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日采用抗真菌治疗+经额、脑室端室间孔区精准置管脑室-腹腔分流术的 89 例隐球菌性脑膜炎患者临床资料, 综合分析术前、术后神经功能障碍、脑脊液 (CSF) 压力、白细胞 (WBC) 计数、蛋白 (TP) 含量等理化指标和头颅 CT、MRI 等影像学资料, 评估手术适应证及预后。常规随访 1 年以上。

结果 入组患者 89 例, 平均年龄 44 岁 (11-77 岁)。1、术前隐球菌活动性感染 59 例: 其中 CSF 隐球菌计数 1-1000 个 33 例 (37%), 1000-10000 个 14 例 (16%), 10000-1792000 个 12 例 (13%); 术前 CSF 隐球菌计数 0 个、感染控制 30 例 (34%)。2、术前脑室正常或缩小 87 例 (98%), 存在脑积水、脑室扩张仅 2 例 (2%)。其中术前 CSF 压力增高 72 例 (81%): 轻度增高 23 例 (26%, 180-273mmH₂O), 中度增高 39 例 (44%, 273-546mmH₂O), 重度增高 6 例 (7%, 543-800mmH₂O), 极度增高 4 例 (4%, 800-1250mmH₂O)。3、术前 CSF-WBC 计数增高 81 例 (91%): 其中 1-10 $\times$ 10⁹/L 8 例 (9%), I 度增高 33 例 (37%, 10-50 $\times$ 10⁹/L); II 度增高 19 例 (21%, 50-100 $\times$ 10⁹/L), III 度增高 29 例 (33%, 100-750 $\times$ 10⁹/L)。4、术前 CSF-TP 增高 65 例 (73%): 其中轻度增高 49 例 (55%, 0.45-2g/L), 中度增高 15 例 (17%, 2-4g/L), 重度增高 1 例 (1%, 4-7g/L);

正常范围内 24 例 (27%, $<0.45\text{g/L}$)。5、术后颅高压、视力、听力、意识状态等迅速改善:86 例(97%), 术后视听神经功能无改善:2 例(2%)。术后并发症:细菌感染 1 例 (1%), 导管堵塞 2 例 (2%), 微小出血 1 例(1%); 无手术相关死亡。非手术相关死亡 1 例 (1%)。6、脑室端分流管置入同侧室间孔 79 例 (89%), 无堵管发生; 置入对侧室间孔 5 例(5.5%), 堵管 1 例; 置入脑室额角其它区域 5 例 (5.5%), 堵管 1 例。

结论 严格脑室-腹腔分流围手术期管理, 隐球菌脑膜炎患者采用经额、脑室端室间孔区精准置管策略, 手术安全, 并发症轻微, 可迅速缓解神经功能。

Identification of Potential Pathogenic Mechanism and Therapeutic Agents in Non-typeable *Haemophilus Influenzae* by Bioinformatics Analysis and Molecular Docking

麦佩君¹ 王可¹ 戴卓夫¹ 郑晓阳¹ 李立龙¹ 郭旭光²

1) 广州医科大学

2) 广州医科大学附属第三医院

Objective A comprehensive bioinformatics analysis and molecular docking was conducted to identify the potential pathogenic mechanism and therapeutic agents for non-typeable *H. Influenzae*.

Methods Microarray datasets of GSE47929 and GSE27990 were downloaded from the GEO database, followed by the identification of differentially expressed genes. Gene ontology annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment were analyzed using DAVID tools. GSEA was conducted using clusterProfile package and the PPI network was constructed using STRING. Moreover, hub genes were identified using Maximal Clique Centrality and cytoHubba of Cytoscape. The tissue-specific expression of the hub genes was analyzed in BioGPS, while potential drugs were identified using DGIdb. Molecular docking was conducted by AutoDock.

Results GO analysis revealed that DEGs were

significantly involved in the growth of cell membranes and organelles. In KEGG analysis, DEGs were mainly involved in the pathway of neuroactive ligand-receptor interaction and calcium signaling pathway. GSEA-based GO analysis showed that genes in GO terms were significantly associated with the regulation of GTPase activity. Moreover, GSEA-based KEGG analysis indicated that the main KEGG pathways were pathways of neurodegeneration-multiple diseases. 10 hub genes were screened out. The expression systems of hub genes with the strongest tissue specificity were the nervous system and blood immune system, while the skin system was the lowest. Moreover, 31 potential therapeutic agents were screened out, which have a strong affinity with its corresponding receptor protein.

Conclusion Our findings may elucidate the biological function of NTHi, providing potential treatment targets and potential therapeutic agents for diseases or infections caused by NTHi.

嗜军团菌 IgM 抗体阴性的重症军团菌肺炎一例报告

王玉鑫¹ 张程² 李佳艺²

1) 贵州医科大学检验科

2) 贵州省人民医院呼吸与危重症医学科

目的 探讨嗜军团菌 IgM 抗体阴性的重症军团菌肺炎诊治

方法 患者男性, 63 岁, 因“发热 10+天, 咳嗽、咳痰、胸闷 3 天”入院。体征: T 39.0°C, P 122 次/分, R 33 次/分, BP 130/83mmHg, SPO₂ 92% (经鼻高流量吸氧, FIO₂ 80%), 神志呈嗜睡状, 双肺呼吸音低, 未闻及干湿性啰音, 心界正常, 心率 122 次/分, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 腹平软, 余腹部查体不配合, 双下肢不肿。辅查: 外院肺部 CT 平扫: 左肺上叶、双肺下叶炎症, 双侧胸膜增厚。血常规: WBC 12.37×10⁹/L, N 97.6%; 血生化: CRP 260.20mg/L, PCT 13.32ng/mL, IL-6 1585.00pg/ml, ALT 40U/L, AST 100U/L, LDH 548U/L, ALB 25g/L, BNP 188.40pg/ml; 血气分析: PH 7.45, PCO₂ 27mmHg, PO₂ 85mmHg, HCO₃⁻ 18.8mmol/L, BE -

3.8mmol/L, 氧合指数 106mmHg。根据患者病史、查体及辅助检查, 诊断: 重症肺炎。肺泡灌洗液 NGS 回示: 嗜肺军团菌, 先后予气管插管、俯卧位通气、VV-ECMO 辅助、美罗培南、更昔洛韦、万古霉素、哌拉西林他唑巴坦、莫西沙星抗感染, 辅以多次血液透析、丙种球蛋白冲击。

结果 患者顺利撤出 ECMO 辅助、拔出气管插管, 顺利出院。

结论 由于军团菌肺炎起病急骤、病情进展迅速、死亡率高, 因此对于军团菌肺炎患者尤其是合并重度呼吸衰竭患者, 尽早诊断、经验性治疗可大大提高其存活率。同时嗜肺军团菌 IgM 抗体阴性并不能排除军团菌肺炎可能, 此时应结合临床表现、影像学资料进行综合判断, 尽早进行病原学检查明确诊断并经验性予以抗军团菌药物治疗。

降钙素原在不同病原体所致菌血症中的表达及其诊断临界值探讨

凌勇¹ 欧阳峰¹ 赵越¹ 叶龙¹ 廖旭锋¹ 张莉滢¹

1) 广东省人民医院

目的 分析血清降钙素原 (PCT) 在不同病原体所致菌血症中的表达情况, 并探讨其诊断临界值。

方法 收集某院近几年菌血症确诊病例 401 例为试验组, 并随机选取相同时期血培养阴性病例 100 例作为对照组, 探究血清 PCT 在两组中的表达情况与诊断临界值。

结果 试验组 401 例菌血症患者中内科 (289 例, 72.07%)、ICU (81 例, 20.20%)、外科 (31 例, 7.73%), 不同科室间患者 PCT 浓度具有统计学差异 ($P < 0.05$)。ICU 患者的 PCT 与内科、内科与外科相比, 均具有统计学差异 ($P < 0.05$), 而外科与 ICU 间无差异 ($P > 0.05$)。试验组革兰阴性菌 (264 例, 65.84%)、革兰阳性菌 (99 例, 24.68%)、真菌 (35 例, 8.73%) 所致菌血症患者血清 PCT 的中位数与百分位数分别为 1.20 (0.23, 8.58)、0.97 (0.20, 4.64) 和 2.66 (0.48, 15.19)。与阴性对照组相比, 各类病原体所致 PCT 显著升高, 具有统计学差异 ($P < 0.05$), 而不同类别病原体菌间 PCT 无差异 ($P > 0.05$)。PCT 鉴别菌血症患者的诊断临界值 (Cut-off) 为 0.51ng/ml。

结论 PCT 在不同病原体所致菌血症中均有高

表达, 可作为较敏感的指标, 用于菌血症诊断。

TRNA 合成酶抑制剂 GSK656 对脓肿分枝杆菌体外抗菌活性的评价

吴文叶¹ 李安琪¹ 贺思远¹ 谭至立¹ 褚海青¹

1) 上海市肺科医院

目的 : 评价 tRNA 合成酶抑制剂 GSK656 对脓肿分枝杆菌临床分离株的体外抗菌活性。

方法 : 收集 2014-2017 年上海市肺科医院分离的脓肿分枝杆菌临床菌株 194 株, 以微量肉汤稀释法测定 GSK656 对脓肿分枝杆菌临床分离株的最低抑菌浓度 (MIC), 并随机检测 20 株临床株的最小杀菌浓度 (MBC), 同时还通过胞内抗菌菌实验对 GSK656 在小鼠 J774A.1 巨噬细胞胞内的 2 株标准株和 2 株临床株的胞内抗菌菌效果进行了评估。

结果 : GSK656 对脓肿分枝杆菌的 MIC 范围在 0.063~0.25 mg/L, MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.063 mg/L 和 0.125 mg/L。其对脓肿分枝杆菌的脓肿亚型和马赛亚型抗菌活性无明显差异, 对脓肿分枝杆菌的粗糙型和光滑型的抗菌活性也无明显差异。脓肿分枝杆菌 20 株临床株测定的 MBC/MIC 均大于 4.0, 表明 GSK656 对脓肿分枝杆菌具有抑菌作用, 而无杀菌作用。CFU 测定 GSK656 在处理 4 小时, 24 小时及 48 小时后对小鼠 J774A.1 巨噬胞内脓肿分枝杆菌的抗菌效果, 结果表明 GSK656 对胞内脓肿分枝杆菌标准株和临床株均在 1 倍 MIC 具有明显的抑制效果, 随着浓度增高, 抑菌效果增加, 抑菌趋势类似于利奈唑胺。

结论 : GSK656 对脓肿分枝杆菌在体外存在较好的抗菌活性, GSK656 对脓肿分枝杆菌具有抑菌作用。GSK656 对胞内脓肿分枝杆菌有显著抑制作用, 抑菌效果与利奈唑胺趋势类似, 有可能成为治疗脓肿分枝杆菌感染的选择之一。

Clinical Experience with Ceftazidime-Avibactam for The Treatment of Bacteremia Due To Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Hematologic Patients

甄思思¹ 林青松¹ 陈张杰¹ 申昱妍¹ 陈欣¹ 庞爱明¹ 杨栋林¹ 张荣莉¹ 马巧玲¹ 何祎¹ 魏嘉璘¹ 翟卫华¹ 姜尔烈¹ 韩明哲¹ 王建祥¹ 冯四洲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

Objective Experience on effectiveness of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) for bacteremia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in hematologic patients is scarce. Therefore, we conducted this cohort to evaluate the effectiveness and safety of CAZ-AVI for this population, and also, to explore the predictors of clinical outcome.

Methods We performed a retrospective, observational study at a blood diseases hospital in China for patients who received ≥ 72 h of CAZ-AVI for bloodstream infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* between November 2018 and June 2021. Clinical and microbiological characteristics of these patients were collected; clinical and microbiological outcomes, occurrence of adverse effect were assessed. We compared the survival between transplant and nontransplant patients, also between patients who did or did not undergo granulocyte recovery within 14 days. We used Kaplan-Meier survival estimates to generate survival curves. To identify predictors of survival and clinical success, univariate and multivariate analysis was performed.

Results Forty-seven patients were eligible for our study. Forty (85.1%) patients received combination therapy, while seven received CAZ-AVI monotherapy. All patients infected with MBL (metallo- β -lactamase)-CRE (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) ($n=23$) received combination therapy with aztreonam. The survival at 28 days was 83.0% in 47 patients, and was 91.3% (21/23) in patients with MBL-CRE bacteremia. Clinical success was observed in 35/47 (74.5%) patients. Multivariate analysis revealed the most significant factor of clinical success was the granulocyte recovery within 14 days.

Conclusion CAZ-AVI-containing regimen is an effective option for the bacteremia due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among hematologic

patients, even in those infected with MBL-CRE bacteremia. Appropriate combination therapy is important after acquiring the information of enzymes and susceptibility to CAZ-AVI in vitro. Granulocyte recovery within 14 days may be a predictor of clinical success.

Appropriateness of Empirical Antibiotic Therapy in Bacterial Culture-Positive Inpatients: A Retrospective Cohort Study

罗玉婷¹ 郭兆旺¹ 李颖¹ 欧阳慧¹ 黄珊凤¹ 陈苑利¹ 李珂楠¹ 纪宇欣¹ 朱红琼¹ 骆文涛¹ 夏瑾瑜¹ 刘曦¹

1) 中山大学附属第五医院

Objective We aimed to evaluate the prevalence, relative factors, and outcomes of different empirical antibiotic therapy (EAT) prescriptions in infected inpatients to provide information for clinical rational use of antibiotics.

Methods We performed a retrospective cohort analysis of inpatients at a tertiary hospital in China between October 1, 2019 and September 30, 2020. Bacterial culture-positive patients received empirical antibiotic therapy were enrolled in this study. We initially assessed the prevalence of different EAT prescriptions, included appropriate and necessarily empirical antibiotic therapy (ANEAT), appropriate but unnecessarily broad-spectrum empirical antibiotic therapy (AUEAT), and inappropriate empirical antibiotic therapy (IEAT) by univariate analysis, and then used a enter multivariable logistic regression model to calculate adjusted odds ratios for assessing relative factors and outcomes of them.

Results 1,257 infected patients received EAT on the day of sampling culture. 390 (31.0%) patients received ANEAT, 398 (31.7%) patients received AUEAT, and 469 (37.3%) patients received IEAT. The median age of 1,257 patients were 61 years old (interquartile range [IQR], 48-71). 723 (57.5%) patients were male. In the enter multivariable logistic regression analysis, the odds of receiving IEAT and AUEAT increased with age (adjusted odds ratio 1.023 [95% CI, 1.013~1.032];

$p < 0.001$ and 1.009 [95% CI, 1.001~1.018]; $p = 0.033$). Patients who received AUEAT or IEAT have longer ICU length of stay (LOS) (ANEAT: median 1.52 [IQR, 0.97-2.07]; AUEAT: median 3.58 [IQR, 2.35-4.80]; $p = 0.001$; IEAT: median 3.03 [IQR, 2.02-4.04]; $p = 0.001$) and increased hospital costs (ANEAT: median 23,578 [IQR, 12,563-66,335]; AUEAT: median 30,409 [IQR, 15,751-90,635]; $p < 0.001$; IEAT: median 35,695 [IQR, 15,942-107,810]; $p < 0.001$). Patients received IEAT have the longest hospital LOS. 261 (20.8%) patients had poor prognosis, which including death or discharge against medical advice. 44.8% (117/261) patients received AUEAT and 29.5% (77/261) patients received IEAT. 570 (45.3%) patients were infected with MDRO, extensively drug resistant, or pandrug resistant. 53.5% (305/570) patients received IEAT and only 25.1% (143/570) received ANEAT.

Conclusion More than two-thirds of infected inpatients were treated with AUEAT or IEAT, receipt of which was closely associated with infection with multi-drug-resistant organism. Age was an independent relative factor associated with receiving AUEAT and IEAT. Inappropriate and excessive antibiotics prescribing could increase the hospital LOS, hospital costs, and lead to poor prognosis. Clinicians need to be more judicious in choosing antibiotic(s). Early identification of infectious pathogens and resistance can provide the basis for rational use of antibiotics and improve the current situation of antibiotic abuse.

儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染 45 例临床特点分析

刘慧娟¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

目的 探讨儿童侵袭性流感嗜血杆菌(HIID)感染的临床、实验室检查及治疗转归特点。

方法 对 2014 年 1 月至 2020 年 12 月深圳市儿童医院收治的 45 例经无菌体液培养鉴定为流感嗜血杆菌的儿童临床资料, 回顾性分析其临床特征。

结果 1. 一般情况: 共纳入 45 例侵袭性流感嗜

血杆菌患儿, 其中男性 26 例 (58%)、女性 19 例 (42%), 男女比 1.37: 1, 中位年龄为 4 岁, 33 例 (73%) 为 5 岁以下儿童; 5 例 (11%) 有基础疾病, 均来自社区。2. 临床表现: 45 例患儿中 22 例 (49%) 伴有发热, 3 名儿童 (7%) 出现脑膜炎; 15 名儿童 (33%) 有菌血症和肺炎; 20 名儿童 (44%) 有软组织感染或蜂窝织炎, 5 名儿童 (1%) 患有腹膜炎, 4 名儿童 (1%) 患有骨关节炎。3. 实验室检查结果: 初始白细胞范围 $3.08-31.6 \times 10^9/L$, 均值 $15.97 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值范围 $1.65-23.27 \times 10^9/L$, 均值 $11.27 \times 10^9/L$, C 反应蛋白范围 0.8-208.1mg/mL, 均值 52.86mg/mL; 降钙素原范围 0.09-22.93ng/nL, 均值 5.92ng/nL; 6 例伴有肝功能异常。4. 药敏结果: 25% (10/40) β -内酰胺酶阳性, 抗生素敏感率分别为氨苄西林 50% (5/10), 氨苄西林/舒巴坦 80% (8/10), 磺胺甲噁唑 40% (4/10), 头孢呋辛 30% (3/9), 左旋氧氟沙星 100% (10/10)。5. 治疗情况: 37 名 (82%) 患者住院治疗, 18 例 (40%) 患儿在确诊前使用过抗生素治疗, 25 例 (55.6%) 患儿单一抗生素治疗, 20 例 (44.4%) 患儿 2 种及以上抗生素联合治疗, 平均治疗疗程 9.34 天; 5 例 (11%) 患者被送入重症监护病房, 3 例 (6%) 接受了气管插管, 1 例 (2%) 患者死亡, 余患者均在好转后出院。

结论 侵袭性流感嗜血杆菌感染在儿童中主要来自于社区且多数没有基础疾病, 但却可导致需要住院治疗的严重疾病。新型疫苗可以预防发病率和死亡率。

气单胞菌感染致坏死性筋膜炎和脓毒性休克 1 例

杨玲¹ 张志文¹ 梁庆¹ 张浩¹ 卓超¹

1) 广州医学院第一附属医院

背景 气单胞菌是一种水域性兼性厌氧菌, 生于淡水或海水中, 引起的伤口感染典型表现为蜂窝织炎, 发生坏死性筋膜炎和脓毒性休克少见, 后者主要在肝硬化、血液系统恶性肿瘤或其他免疫功能受损患者, 病死率高。

方法 本文报道了 1 例维罗纳气单胞菌通过皮肤感染导致坏死性筋膜炎、脓毒性休克的病例。该患者 73 岁男性, 既往有肿瘤手术病史。因切割淡水

鱼刺伤右手背, 初期局部出现多个张力性水泡, 48h 内发生脓毒性休克入住 EICU。入院查体: BP84/54 mmHg, 神志清楚, 右上肢前臂有紫绀, 手掌背部可见多个暗紫水泡, 甲床苍白, 右上肢活动受限。血常规: 白细胞: $10.10 \times 10^9/L$; 中性粒细胞比率: 89.7%; 血小板: $50 \times 10^9/L$; 降钙素原检测: $>100.0000 \text{ ng/mL}$, 超敏 CRP: 147.40 mg/L ; 血乳酸: 6.92 mmol/L 。入院根据患者有淡水鱼刺伤病史, 考虑可能感染病原体有气单胞菌属、铜绿假单胞菌、海豚链球菌、紫色色杆菌的可能, 乙型溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌, 尽管与水暴露无关, 但仍需排除。入院后分别做血、脓疱渗液培养和 mNGS, 经验性予以美罗培南、万古霉素联合抗感染。入院第 2 天出现创伤面积增大、渗液增多、桡动脉搏动消失、指尖发黑; 考虑感染控制不佳, 尽管患者接触的为淡水鱼, 但因淡水鱼和海鱼存在交叉污染可能, 应高度警惕创伤弧菌感染可能, 遂加用头孢曲松、左氧氟沙星及米诺环素覆盖创伤弧菌。由于患者凝血功能差, 尽管存在骨筋膜室综合征及坏死性筋膜炎可能, 但未予以早期外科干预。入院第 3、5 天脓疱渗液 mNGS 和培养均检出维罗纳气单胞菌, 考虑大多数气单胞菌产生 β -内酰胺酶, 可能为可能为多重耐药 (MDR), 遂继续予以美罗培南、左氧氟沙星和米诺环素抗感染治疗。入院 6 天药敏显示: 哌拉西林他唑巴坦、氨曲南、头孢呋辛、头孢曲松、美罗培南、阿米卡星、左氧氟沙星、替加环素、复方磺胺甲恶唑敏感, 印证经验性治疗有效。尽管自入院第 4 天患者体温逐渐正常, PCT/CRP 开始下降, 但患者仍出现右上肢坏疽, 入院第 5 天予以截肢。截肢后患者炎症指标下降、脓毒性休克得以控制。

结论 维罗纳气单胞菌引起的坏死性筋膜炎、脓毒性休克很罕见, 若诊断延迟、未及时行创面处理时, 即使予以有效抗菌药治疗, 其临床结局仍不佳。本病例若能辅以病灶部位的外科早期干预, 或许可以避免患者的截肢, 对患者预后更好。

儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的药物敏感性多中心研究

吴霞¹ 俞蕙¹ 王传清¹ 何磊燕¹ 许红梅² 景春梅² 陈英虎³ 邓继岩⁴ 林爱伟⁵ 邓慧玲⁶ 蔡慧君⁶ 陈益平⁷ 杨锦红⁷ 张婷⁸ 曹清⁹ 郝建华¹⁰ 黄园园¹¹

- 1) 复旦大学附属儿科医院
- 2) 重庆医科大学附属儿童医院
- 3) 浙江大学医学院附属儿童医院
- 4) 深圳市儿童医院
- 5) 山东大学齐鲁儿童医院
- 6) 西安市儿童医院
- 7) 温州医科大学附属育英儿童医院
- 8) 上海交通大学医学院附属儿童医院
- 9) 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
- 10) 开封市儿童医院
- 11) 吉林大学白求恩第一医院

目的 了解儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的药物敏感情况。

方法 回顾性病例研究。收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月中国儿童细菌耐药监测协作组 (ISPED) 11 家医院住院的 1113 例 MRSA 感染患儿的临床资料及分离菌株药物敏感性。

结果 1113 例患儿中男 647 例, 女 466 例, 年龄为 1 日龄-204 月龄。发病月份分布无明显差异。社区获得性 MRSA 782 例 (70.3%), 医院获得性 MRSA 331 例 (29.7%)。与 CA-MRSA 感染患儿相比, HA-MRSA 患儿住院时间更长 ($P < 0.01$), 病死率更高。存在基础疾病包括先天性心脏病、支气管肺发育不良, 营养不良, 长期免疫抑制剂使用史的比例, HA-MRSA 感染患儿高于 CA-MRSA。MRSA 常见感染部位包括呼吸道 (42.04%), 皮肤软组织 (34.95%), 血流 (13.67%), 骨骼及关节 (4.76%)。所有菌株均对青霉素耐药, 红霉素耐药率为 76.49%, 克林霉素为 63.36%, 左氧氟沙星为 7.02%, 复方磺胺类为 4.69%, 庆大霉素为 3.30%, 利福平为 1.65%。2018 年至 2019 年期间, 左氧沙星耐药率有上升趋势 ($P < 0.05$), 而红霉素及克林霉素呈下降趋势 ($P < 0.05$)。所有菌株均对万古霉素及利奈唑胺敏感。万古霉素最低抑菌浓度均 $\leq 2 \text{ ug/mL}$, 但是有 14 株 (1.21%) 菌株的万古霉素最低抑菌浓度 $= 2 \text{ ug/uL}$ (2018 年为 1.49%, 2019 年为 1.02%)。HA-MRSA 对于左氧氟沙星的耐药率高于 CA-MRSA。分离自血流及呼吸道的 MRSA 菌株对左氧氟沙星的耐药率明显高于皮肤软组织分离株。分离自血流及呼吸道的 MRSA 菌株对庆大霉素的耐药率明显高于皮肤软组织分离株。

结论 MRSA 对红霉素、克林霉素耐药率高, 对左氧氟沙星、复方磺胺类、庆大霉素以及利福平

普遍敏感。所有菌株均对万古霉素、利奈唑胺敏感。2018-2019 年期间,左氧氟沙星耐药率有升高趋势,而红霉素及克林霉素有下降趋势。对于 MRSA 流行病学及药物敏感性的监测工作意义重大,尤其是对其万古霉素最低抑菌浓度的监测至关重要。

头孢罗磷酯在中国社区获得性肺炎住院患者中的疗效和安全性: 国际 III 期随机对照试验的子集分析

卓超¹ 黄奕江² 刘文媛³ 徐金富⁴ 朱晔昀⁵

1) 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,广州呼吸健康研究院,广州医科大学附属第一医院

2) 海南省呼吸临床医学中心海南省肿瘤医院

3) 四川省人民医院呼吸科

4) 上海肺科医院呼吸与危重症医学科

5) Gregory G Stone, Jean Li Yan, Naglaa Mohamed

目的 在亚洲的 III 期试验和对亚洲、北美和欧洲三项试验的荟萃分析中,头孢罗磷酯对中至重度社区获得性肺炎 (CAP) 住院成人的临床疗效优于头孢曲松。本研究分析了该试验中国患者亚组的疗效和安全性结果,以确定相同的结论是否适用于中国亚组。

方法 社区获得性肺炎 PORT 评分 III-IV 的住院成人被随机 (1:1) 分配接受静脉注射头孢罗磷酯 600 mg 每 12 小时或头孢曲松 2 g 每 24 小时,持续 5-7 天。主要疗效终点是临床可评估 (CE) 人群中的临床疗效。次要终点包括微生物评估和安全性。

结果 在 302 名中国患者中,205 名被纳入临床可评估 (CE) 人群。头孢罗磷酯的临床治愈率为 80/105 (76.2%),头孢曲松为 61/100 (61.0%) (差异 15.2%, 95% CI 2.5, 27.6),从而满足预先定义的非劣效性和优效性标准。主要终点的亚组分析表明,头孢罗磷酯在不同年龄组、PORT 评分和 CURB-65 评分中的良好疗效具有一致性。不良事件与研究治疗的已知安全性特征一致。

结论 中国亚组结果与整体研究人群一致。头孢罗磷酯对于中国中重度社区获得性肺炎患者的经验性治疗,既不劣于头孢曲松,又优于头孢曲松。

甲氟喹可以恢复多粘菌素耐药产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌的敏感性

牛司强¹

1) 重庆医科大学附属第一医院

目的 由于缺乏有效的治疗手段,耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 对人类健康造成了严重威胁。在本研究中,我们评估了甲氟喹联合多种药物对 94 株产碳青霉烯酶肠杆菌 (CPE) 临床分离株和 2 株 mcr-1 阳性菌株的疗效。

方法 采用肉汤微量稀释法测定甲氟喹 (MEF)、头孢他啶-阿维巴坦 (CAZ-AVI)、头孢他啶-阿维巴坦-甲氟喹 (CAZ-AVI-MEF)、氨曲南-阿维巴坦 (ATM-AVI)、氨曲南-阿维巴坦-甲氟喹 (ATM-AVI-MEF)、亚胺培南 (IPM)、亚胺培南-甲氟喹 (IPM-MEF)、粘菌素 (COL) 和粘菌素-甲氟喹 (COL-MEF) 的最低抑菌浓度 (MIC)。为了评价 COL 与 MEF 的体外协同作用,对 3 株耐粘菌素 (COL-R) 分离株进行时间杀伤试验。

结果 96 株菌 MEF、CAZ-AVI、CAZ-AVI-MEF、ATM-AVI、ATM-AVI-MEF、IPM、IPM-MEF、COL 和 COL-MEF 的 MIC₅₀ 值分别为 128、>128、>128、0.25、0.125、32、16、0.25 和 0.0156; MIC₉₀ 值分别为 >128、>128、>128、1、0.5、128、64、1 和 0.0312。结果显示,MEF 单独使用对 94 株临床分离 CPE 菌株和 2 株 mcr-1 阳性菌的抗菌活性均较弱, MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 128 和 >128。联合使用 MEF (32 μg/mL) 后,96 株菌 CAZ-AVI-MEF、ATM-AVI-MEF 及 IPM-MEF 的 MIC₅₀ 值和 MIC₉₀ 值没有明显下降,而 COL-MEF 的 MIC₅₀ 值 (0.25 μg/mL vs 0.0156 μg/mL) 和 MIC₉₀ 值 (1 μg/mL vs 0.0312 μg/mL) 明显下降,这表明 MEF 可能恢复 94 株临床分离 CPE 菌株 (98.9%) 和 2 株 mcr-1 阳性菌 (100%) 对 COL 的敏感性。对于 3 株 COL-R 分离株进行时间杀伤实验,单独使用 MEF 或 COL 几乎没有杀伤效果,其生长曲线与空白对照组一致,当联合使用 MEF/COL,在 4 小时内可完全杀灭细菌,并且其中 NDM-5 阳性肺炎克雷伯菌在 24 小时内未出现“再生”现象。体外药敏试验和时间杀伤实验表明 MEF/COL 联合使用杀灭细菌的效果更好。

结论 MEF 可增强 COL 对临床分离 CRE 菌株和 mcr-1 阳性菌株的体外抗菌活性,MEF/COL 可能

是治疗 CRE 和 Col-R 革兰氏阴性菌

Emerging Resistance Mechanisms for 4 Types of Common Anti-MRSA Antibiotics in *Staphylococcus Aureus*: A Comprehensive Review

刘婉婷¹ 陈定强¹

1) 南方医科大学珠江医院

Objective *Staphylococcus aureus* is one of the leading hospital-associated and community-associated pathogens, which has caused a global public health concern. The emergence of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) along with the widespread use of different classes of antibiotics has become a significant therapeutic challenge.

Methods Treatment options for *S. aureus* resistant to β -lactam antibiotics include glycopeptide antibiotic, cyclic lipopeptide antibiotic, cephalosporins and oxazolidinone antibiotic. The most representative types of these antibiotics are vancomycin, daptomycin, ceftaroline and linezolid. The frequent use of the first-line drug vancomycin for MRSA treatment has increased the number of resistant strains, namely vancomycin intermediate resistant *S. aureus* (VISA) and vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA). A systematic literature review of relevant published studies in PubMed before 2020 was conducted.

Results In recent years, there have been some reports on the relevant resistant mechanisms of vancomycin, daptomycin, ceftaroline and linezolid.

Conclusion In this review, we have summarized the antibiotic molecular modes of action and different gene mutants at the whole-genome level, which will aid in further development on new drugs for effective MRSA treatment based on describing different resistance mechanisms of classic antibiotics.

浙江省抗生素耐药背景下新型抗生素的健康

与经济价值评估——以头孢他啶阿维巴坦为例

杨文千子¹ 甄雪梅² 杨丹红³ 陈忆曦⁴ 董鹏⁴, Amer Al-Taie⁵, Claudie Charbonneau⁶ 董恒进¹

1) 浙江大学医学院公共卫生系卫生政策学研究中心

2) 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心 (国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室)

3) 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院

4) Pfizer Investment Co. Ltd., Beijing, China

5) Pfizer R&D UK Ltd., United Kingdom

6) Pfizer P.I.O., France

目的 抗生素耐药性 (AMR: antimicrobial resistance) 的提高和新型抗生素研发的困难正成为全球公共卫生问题。本分析旨在更好地理解头孢他啶阿维巴坦此种新型抗生素的临床和经济价值, 研究不同的抗生素使用策略为临床和政策决策提供相应依据。

方法 使用之前发表并验证过的 AMR 动态疾病传播和成本-效果模型, 其时间范围为 10 年, 贴现率为 5%, 评估引入一种对大多数革兰氏阴性菌有效的新型抗生素——头孢他啶阿维巴坦后的临床和经济结果。选定中国三种常见的感染 (复杂性腹腔内感染、医院获得性肺炎和治疗方案选择有限的感染) 以及引起感染的三种常见病原体 (大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌), 收集并分析了浙江省某三甲医院 2021 年的上述相关数据, 探讨了五种不同的抗生素使用策略对 AMR 的影响以及在单个患者和人群水平上的健康获益。

结果 对 3,737 名住院患者的分析显示, 当前的治疗策略 (一线使用哌拉西林/他唑巴坦, 二线使用美罗培南, 三线不使用头孢他啶阿维巴坦), 在 10 年时间跨度下预计产生 546,259 天住院时间 (length of stay, LOS) 和 14.6 亿元的住院费用, 相应损失 77,901 个生命年 (life years, LYs) 和 60,805 个质量调整生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs), 整体抗生素耐药水平 (AMR) 为 55.24%。相比之下, 其他四种治疗策略, 即三线使用头孢他啶阿维巴坦、或一线使用头孢他啶阿维巴坦、或一线多样性 (即一线均等使用两种现有抗生素) 和全线多样性 (即一线均等使用三种抗生素: 两种现有抗生素和头孢他啶阿维巴坦) 均显示出改善的结果。与当前治疗

策略相比, 全链多样性带来的获益最佳: 其将 AMR 从 55.24% 降低到 54.08%, 避免了 50,056 个 LY 和 39,047 个 QALY 的损失。分析结果显示, 这种抗生素使用策略可节省住院天数约 38,707 日, 节省住院费用约 1.05 亿元, 净货币收益约为 40 亿元。

结论 不同的抗生素使用策略对临床和经济结果有着不同但显著的影响, 显示出增加一种新型抗生素的治疗选择带来的多样性价值。量化该多样性价值有可能为中国遏制 AMR 的临床和政策决策提供信息。

Antimicrobial Activities of Sitafloracin and Comparators Against The Clinical Isolates of Less Common Nonfermenting Gram-negative Bacteria

周迅¹ 王蕾蕾¹ 吴湜¹ 杨洋¹ 郭燕¹ 申思权¹ 胡付品¹ 杨帆¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective Sitafloracin is a new broad spectrum oral fluoroquinolone that works by inhibiting bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. It has shown potent activity against many gram-positive and -negative bacteria, including strains that are resistant to other fluoroquinolones. Sitafloracin has been used to treat respiratory tract or genitourinary infections in Japan and China. Several studies have reported the activity of sitafloxacin against the common NFGNB species *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*. Nevertheless, few data are available regarding the activity of sitafloxacin against other less common NFGNB, which are inherently resistant to many antimicrobial agents. The aim of this study was to evaluate the comparative in vitro antimicrobial activity of sitafloxacin against the clinical strains of less common NFGNB isolated from patients in Shanghai, China.

Methods The in vitro antimicrobial activities of sitafloxacin and comparators against 320 clinical isolates of less common nonfermenting gram-negative bacteria (NFGNB) were assessed by determining the mini-

mum inhibitory concentrations (MICs) using broth microdilution method.

Results In terms of MIC_{50/90} values, sitafloxacin was highly active against *Stenotrophomonas maltophilia* (0.25/1 mg/L), *Burkholderia cepacia* complex (0.25/2 mg/L), *Achromobacter xylosoxidans* (0.25/1 mg/L), and *Chryseobacterium gleum* (1/2 mg/L), but less active for *Elizabethkingia* (1/8 mg/L) and *Chryseobacterium indologenes* (16/32 mg/L). Sitafloracin was more active than other fluoroquinolones against these NFGNB except *Chryseobacterium*.

Conclusion In conclusion, the in vitro comparative activities of sitafloxacin indicate that sitafloxacin can be considered as an alternative treatment for the infections caused by the less common NFGNB except *Chryseobacterium*. However, further multicenter studies and clinical validation to better understand its role are required.

血液病患者侵袭性毛霉菌病的临床分析

王洁茹¹ 冯四洲¹ 姜尔烈¹ 韩明哲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 探讨血液病患者侵袭性毛霉菌病的流行病学特征、临床特征与治疗结局。

方法 单中心、回顾性分析 2015 年 1 月至 2022 年 1 月我科确诊/拟诊侵袭性毛霉菌病的血液病患者, 分析其临床特征与治疗结局。

结果 (1) 研究纳入根据《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则 (第六次修订版)》确诊/拟诊侵袭性毛霉菌病的血液病患者共 22 例, 其中确诊 9 例, 男性 17 例, 中位年龄 39.5 岁。原发病分别为急性髓系白血病 10 例, 急性淋巴细胞白血病 6 例, 骨髓增生异常综合征 4 例, 重型再生障碍性贫血 2 例, 其中 17 例 (77.3%) 是异基因造血干细胞移植后患者, 感染发生时 8 例 (36.4%) 患者长期处于粒缺状态。

(2) 侵袭性毛霉菌感染最常见的菌种为根霉菌 (9/22), 其次是毛霉菌 (8/22)、根毛霉菌 (3/22)、共头霉菌 (1/22), 以及未具体分类的接合菌 (2/22)。感染部位以肺部为主 (21/22), 此外还有 1 例鼻窦感

染。临床症状多为发热、咳嗽咳痰、咯血、胸痛或局部疼痛、低氧血症，胸部影像学表现为实变影、空洞、反晕征、胸腔积液、胸膜增厚或粘连等。

(3) 初始抗真菌治疗以两性霉素 B 联合泊沙康唑为主 (13/22)，单药治疗包括单用两性霉素 B (5/22)、单用泊沙康唑 (4/22)。30 天与 12 周全因死亡率分别为 13.6% 和 40.9%，且均因 IM 直接或间接相关死亡。随访 12 周，接受手术治疗的 2 例患者均存活，其余 20 例患者联合抗真菌治疗较单药治疗 30 天死亡率明显降低 (0% vs 13.6%, $P < 0.05$)，而尽管联合治疗较单药治疗 12 周死亡率较低，但没有统计学差异 (33.3% vs 62.5%, $P = 0.36$)。

结论 血液病患者侵袭性毛霉菌病以肺部感染为主，早期诊断困难，长期生存率较低。推荐积极手术治疗，但部分血液病患者基础条件较差，无法接受手术治疗，应用两性霉素 B 和泊沙康唑联合治疗可能降低死亡风险，但需要更多研究数据支持。

Metagenomics-based Diagnosis and Monitoring Treatment of Disseminated Talaromyces Marneffei Infection: A Case Report

谢丹¹ 徐雯¹ 李明亮¹ 尤婧雅¹ 范敏¹ 毕筱刚¹ 张扣兴¹ 冼盈¹

1) 中山大学附属第三医院

Objective The value of Metagenomics in Disseminated Talaromyces marneffei Infection

Methods We presented a 53-year-old male patient ten years post-liver transplantation infected with Talaromyces marneffei, assisted by Metagenomics for diagnosis and monitoring treatment.

Results We presented a 53-year-old male patient ten years post-liver transplantation who presented with fever and confirmed as T. marneffei by blood culture. He received two-week intravenous voriconazole and was discharged fever-free. Despite the use of voriconazole, he had recurrent fever. Cultures of blood and sputum were negative. Chest CT showed some nodules became smaller. Fortunately, metagenomics next-generation sequencing (mNGS) detected Talaromyces marneffei sequences in the blood. Later, Chest CT revealed pulmonary nodules increased in size and number. After administering Amphotericin B, the temperature quickly returned to normal. When the sequence of Talaromyces marneffei was negative in the blood, the patient was discharged and received 14-week oral voriconazole without relapse.

Conclusion mNGS is a powerful technique for precise diagnosis and a good monitoring technique for treating disseminated T. marneffei.

Conclusion mNGS is a powerful technique for precise diagnosis and a good monitoring technique for treating disseminated T. marneffei.

Effects of Terlipressin on Renal Perfusion in Septic Shock Patients: A Pilot Study

王金龙¹ 黄英姿¹

1) 江苏省重症医学重点实验室，东南大学附属中大医院

Objective To observe the effect of terlipressin on renal perfusion in septic shock patients.

Methods This pilot study enrolled septic shock patients in the intensive care unit of the tertiary teaching hospital from September 2019 to May 2020. We randomly assigned patients to the terlipressin (terlipressin added to usual care) and usual care group using a 1:1 ratio. Terlipressin was intravenously pumped at a fixed rate of 1.3 $\mu\text{g/kg/hour}$ for 24 hours. We performed bedside renal perfusion monitoring using renal contrast-enhanced ultrasound. The primary outcome was peak intensity at 24 hours after enrollment.

Results We enrolled 22 patients, including 10 in the terlipressin group and 12 in the usual care group. The baseline characteristics of patients between the two groups were comparable. The peak intensity at 24 hours after enrollment in the terlipressin group was significantly higher than that in the usual care group (mean difference, 7.1; 95% CI, 0.4-13.9; adjusted $P = 0.04$). Patients in the terlipressin group had lower heart rates, a lower norepinephrine dose, and a higher stroke volume at 24 hours after enrollment.

Conclusion Terlipressin improves renal perfusion, increases stroke volume, decreases norepinephrine

dose and heart rate in septic shock patients.

Efficacy and Safety of Piperacillin-Tazobactam Vs Meropenem on The Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis

张维¹ 关月¹ 樊婷婷¹ 曹珊珊¹ 王婧雯¹

1) 西京医院

Objective Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae pose a huge threat to human health, especially in complicated urinary tract infection (cUTI). Carbapenems are regarded as the drug of choice for the treatment of severe infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae, but the increased use of carbapenems leads to the selection of carbapenem resistance.

Methods To reduce the carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, the alternative agent in terms of piperacillin-tazobactam is considered as an effective antibiotic. This research compared the antibacterial efficacy and safety of piperacillin-tazobactam (PTZ) versus meropenem for treatment of cUTI due to the ESBL-producing Enterobacteriaceae. A monocentric retrospective cohort study for treatment of cUTI in adults was conducted between January 2019 and November 2021. Patients were included if they were sensitive to carbapenems, had positive urine culture with ESBL-producing Enterobacteriaceae, and received treatment with PTZ or meropenem greater than 72 hours. The primary endpoint was the clinical success after antibiotics therapy. The secondary endpoint included rehospitalization, and 90-day recurrence of cUTI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae.

Results Of 195 patients included, 110 and 85 were treated with PTZ and meropenem, respectively. 59% of patients were female with a median age of 67 years old. 48 (25%) and 32 (16%) of patients had chronic liver diseases and received oral corticosteroids in a dose of at least 20mg daily, respectively. No significant difference

of clinical cure in cUTI was observed between the piperacillin-tazobactam and meropenem group (80% vs 78.8%, $P=0.84$). However, data showed that the duration of therapy in the piperacillin-tazobactam group was less than in the meropenem group, regarding the total use of antibiotics (6 vs 9, $P<0.01$), duration of effective antibiotic therapy (6 vs 8; $P<0.01$), and duration of hospitalization (16 vs 22; $P<0.01$).

Conclusion In terms of adverse events, figures and data demonstrated that the safety of piperacillin-tazobactam was higher than that of meropenem on the treatment of cUTI.

泊沙康唑增加两性霉素 B 脑组织浓度治疗隐球菌脑膜炎的药理学作用及机制研究

杨明^{1,2} 夏培元²

1) 川北医学院附属医院

2) 陆军军医大学第一附属医院

目的 探讨泊沙康唑 (POS) 增加两性霉素 B (AMPB) 脑组织浓度治疗新生隐球菌脑膜炎的药理学作用及机制

方法 1、通过体外药敏测定 AMPB 和 POS 的 MIC、MBC 和 FIC; 2、将小鼠制隐球菌脑膜炎模型, 连续给药 14 天, 取小鼠脑组织分别用于 HE 染色和菌落计数检测。3、将小鼠随机分成 AMPB 组、AMPB+POS 组、AMPB+Zosuquidar 组、AMPB+Ko143 组和 AMPB+Elacridar 组, 连续给药 4 天后收集小鼠血浆和脑心、肝、脾、肺、肾、肌肉组织, 采用 HPLC 法检测小鼠血浆和组织中 AMPB 的浓度; 4、应用脑毛细血管内皮细胞 (BCECs) 摄取 AMPB 实验, HPLC 检测 BCECs 细胞内 AMPB 含量。5、采用平衡透析法和超滤法检测 POS 对 AMPB 与白蛋白 (Albumin) 结合的影响; 6、采用表面等离子共振技术 (SPR) 测定 AMPB 和 POS 与 Albumin 的亲和力常数, 同时应用 POS 干扰 AMPB 与 Albumin 结合实验。

结果 POS 和 AMPB 体外无协同抗菌作用; 体内研究表明, AMPB+POS 组小鼠脑病理损伤的改善最明显, 隐球菌菌落数量最低; 在非隐球菌脑膜炎小鼠中, 与 AMPB 组相比, AMPB+POS 组能显

著降低血浆中 AMPB 浓度, 增加其脑、肝、肾、肺组织 AMPB 浓度, 而 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂 Zosuquidar、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 抑制剂 Ko143、P-gp 和 BCRP 的双重抑制剂 Elacridar 对 AMPB 血浆和脑组织中的浓度均无显著性影响; 与 AMPB 组比较, 不同浓度的 POS、Zosuquidar、Ko143 和 Elacridar 均对 BCECs 摄取 AMPB 无显著性影响, 而 Albumin 则可以明显抑制 BCECs 对 AMPB 的摄取; 平衡透析法和超滤法结果表明, 与 AMPB 组相比, 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上浓度的 POS 可以显著的增加血浆中游离型 AMPB 的量; SPR 结果显示, POS 与 Albumin 的亲和力强于 AMPB, POS 的存在可以影响 AMPB 与 Albumin 的结合, 且呈现浓度依赖性, POS 可使 AMPB 游离药物量增加, 但 POS 不影响 AMPB 与 α -酸性糖蛋白 (AAG) 的结合。

结论 POS 和 AMPB 联用可获得治疗 CNM 模型小鼠的协同效果, 其主要机制是通过两者体内竞争血浆蛋白结合使游离 AMPB 增加实现的, 与存在于血脑屏障的主动转运蛋白 (P-gp 和 BCRP) 无关。

不同浓度氯化钠对支扩患者铜绿假单胞菌表型及生物膜的影响

周晓敏¹ 程璘令¹

1) 广州医科大学附属第一医院

目的 研究不同浓度氯化钠对支扩患者铜绿假单胞菌黏液表型的影响及生物膜形成的影响。

方法 从广州医科大学附属第一医院微生物室生物资源库筛选支气管扩张患者呼吸道标本培养到的铜绿假单胞菌株共 63 株, 其中黏液型菌株 19 株, 非黏液型菌株 44 株。将其接种到 6 种不同浓度氯化钠 (0%-5%) 的营养琼脂培养基中, 观察铜绿假单胞菌生长情况及生长表型改变情况; 另外接种在 6 种不同浓度氯化钠 (1%-6%) 的 LB 培养基中培养, 构建生物膜模型, 并利用结晶紫染色法半定量检测铜绿生物膜的量。

结果 随着氯化钠浓度的提高, 铜绿假单胞菌的生长受抑制, 在添加 5% 氯化钠培养基中生长最慢; 14 株黏液型菌株 (73.68%) 出现表型转化, 在 3% 或 4% 氯化钠培养基中以非黏液型的表型生长; 而 44 株非黏液型铜绿假单胞菌菌株均未发现有表型转化。

以结晶紫染色法半定量检测铜绿生物膜的量发现, 随着氯化钠浓度的升高, 铜绿假单胞菌生物膜生成的量逐渐减少; 与 1% 氯化钠相比, 添加 4%、5%、6% 氯化钠下, 铜绿生物膜形成的量差异有统计学差异 (P 值分别为 0.008, 0.000, 0.000)。

结论 氯化钠浓度增加会抑制铜绿假单胞菌生长, 并抑制生物膜的形成, 促进黏液型向非黏液型转化。黏液表型的转化可能可以提高抗生素的疗效, 为临床抗菌治疗提供参考。

一例肾移植术后腹泻合并肺部感染的病例分析

陈金凤¹ 杨东亮¹

1) 新疆医科大学第一附属医院

目的 通过一例肾移植术后腹泻并肺部感染抗感染治疗过程的病例分析, 强调术后免疫抑制剂的个体化给药的重要性, 突出临床药师参与临床疑难病历的治疗方案的重要性。

方法 通过监测一例肾移植术后长期服用免疫抑制剂 (他克莫司+麦考酚钠肠溶片+甲泼尼龙) 导致腹泻后发生肺部感染的过程。查找腹泻原因病, 在治疗过程中又发生肺部感染, 进行抗感染治疗, 对整个治疗过程中的用药情况, 临床表现, 治疗和转归进行描述和分析。

结果 患者入院后对症治疗未缓解, 查找腹泻原因是免疫抑制剂的毒性反应造成。临床药师根据他克莫司的血药谷浓度两次调整免疫抑制剂的给药方案, 腹泻症状逐渐好转, 然后又发生了肺部感染, 临床医师经验性抗感染方案为注射用比阿培南, 3 天后痰涂片查到真菌孢子, 临床药师会诊后建议新增伏立康唑片联合复方磺胺甲恶唑片, 再次调整他克莫司的给药剂量, 3 天后他克莫司血药浓度飙升, 停用他克莫司后, 他克莫司浓度逐渐恢复正常, 感染也逐渐好转, 抗感染方案为头孢他定降阶梯治疗 3 天后康复出院。

结论 肾移植术后长期使用免疫抑制剂的患者, 应定期监测免疫抑制剂的血药浓度, 根据患者情况调整给药方案, 以此来保障患者的用药安全。临床医师应联合临床药师根据患者的个体性差异, 制定不同的个体化给药方案才能达到最佳的治疗目的。

能。

血液病患者肠道定植 CRE 后感染的危险因素分析

喻玮¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

目的 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)检出率日渐上升,已引起广泛的国际关注,并对全球公共卫生安全带来严峻挑战。目前针对血液病患者肠道定植 CRE 后发生感染的相关研究在国内国外均较少。本研究旨在探究血液病患者肠道定植 CRE 与后续发生感染的相关性及其危险因素。

方法 筛选出 2017 年 1 月 1 日至 2021 年 4 月 26 日血液科送检至中南大学湘雅医院检验科微生物室的耐碳青霉烯类肠杆菌筛查标本共 2304 例,其中检出肠道定植 CRE 的 146 例。去除同一患者重复送检的标本后,送检的血液病患者标本共 599 例,筛查出肠道定植 CRE 的 75 例。以其中检测出肠道定植 CRE 的患者为实验研究对象(共 75 例),其中 17 例检出 CRE 定植后发生由同种菌属细菌引起感染的病例为实验组,58 例检出 CRE 定植后未发生由同种菌属引起感染的病例为对照组,回顾性比较两组病例在临床数据上的差异,以卡方检验进行单因素分析,以 Logistic 回归分析进行多因素分析。并比较不同类型血液病的定植率和各类病原菌的定植率。

结果 血液科患者 CRE 定植率为 12.52%(75/599)。各类血液病中淋巴瘤定植率最高(16/62, 25.81%);在各类定植的 CRE 中,最常见的是肺炎克雷伯菌(34/75, 45.3%),其次是大肠埃希菌(19/75, 25.3%);单因素分析结果显示,血液病患者肠道定植 CRE 后发生感染与肝脏疾病、腹泻和休克有关($P<0.05$);多因素分析结果显示是否患有肝脏疾病、入院期间是否发生腹泻和休克是血液病患者肠道定植 CRE 后发生感染的独立危险因素($P<0.05$)。

结论 血液病患者中淋巴瘤患者定植率最高,肝病、腹泻和休克是血液病患者肠道定植 CRE 后发生感染的独立危险因素,应对上述患者加强关注,采取合理有效的临床干预措施,减小感染发生的可

重症患者无菌部位感染耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的临床特征与危险因素分析

张妮¹

1) 广东省人民医院

目的 分析重症患者无菌部位分离出铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)的临床特征及感染的危险因素,为无菌体液感染耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* CRPA)的防治提供临床依据。

方法 采用病例对照研究,运用 whonet5.6 对临床铜绿假单胞菌的检出及耐药情况进行分析,收集 2018 年 1 月-2021 年 12 月无菌体液感染 CRPA 的病例 56 例和碳青霉烯类敏感的铜绿假单胞菌(Carbapenem-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* CRPA)病例 51 例的临床资料。运用 spss 对危险因素进行单因素卡方检验分析和多因素 logistics 回归分析。

结果 无菌体液中 CRPA 的检出率为 26.4%,以 ICU 病区和外科病区分布最多,无菌体液分离的 PA 对 β 内酰胺类抗生素耐药率高,对氨基糖苷类抗生素耐药率低。多因素 logistics 回归分析显示:住院时间 ≥ 10 天、入住 ICU、插引流管及分离出 PA 前 2 周使用碳青霉烯类药物是无菌体液分离出 CRPA 的独立危险因素。

结论 无菌体液标本 CRPA 的检出率较高,耐药患者病死率高,对存在相关危险因素的患者临床应及早送检无菌体液标本进行病原学检查,正确使用抗生素,避免加剧 PA 的耐药性。

Acute Post-Cataract Endophthalmitis Due To *Phialemoniopsis curvata*: A Rare Case Report

唐梦莉¹ 李军¹ 夏锋俊¹ 闵昌航¹ 刘招军¹ 胡咏梅

¹ 王海晨¹ 徐和平² 邹明祥¹

1) 中南大学湘雅一医院

2) 厦门大学附属第一医院

Objective *Phialemoniopsis curvata* is a dematiaceous fungus that is rarely diagnosed as a pathogenic fungus of endophthalmitis. In order to discuss the clinical characteristics of endophthalmitis caused by *P. curvata* and provide a reference for the diagnosis and treatment of this rare pathogen, we report the first case of acute post-cataract endophthalmitis caused by *P. curvata* in China.

Methods Intraocular lens specimens were collected, stained with Gram staining, and inoculated on blood agar, Sabouraud's dextrose agar, potato dextrose agar and Czapek Dox agar. The internal transcribed spacer (ITS) gene was amplified and sequenced to identify the species. In vitro antifungal susceptibility was determined by broth dilution, according to CLSI M38-A. The course and medication of *P. curvata*-induced endophthalmitis in the patient's left eye were recorded in detail.

Results Direct Gram staining of the specimen microscopically showed oval fungal spores and hyphae, which were similar to those of *Fusarium*. The colonies were wet, flat, and yellow-white, without aerial hyphae, and the back was brown-yellow. The conidiophore was rooted in irregularly swollen hyphae, and conidia were smooth, hyaline, thick-walled, single, or clumped at the mucoid pseudohead. Similarity between the amplified DNA fragments and *P. curvata* sequence (GenBank KC771519.1) was 100.0%. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of posaconazole (POS), voriconazole (VRC), itraconazole (ITR), anidulafungin (AND), micafungin (MCF), caspofungin (CAS), amphotericin B (AMB), fluconazole (FLC), and flucytosine (5-FC) were 0.03, 0.06, 0.03, 0.03, 0.03, 0.06, 0.25, 8, and >64 $\mu\text{g/mL}$, respectively. After vitrectomy, intraocular lens removal surgery, voriconazole injection, and topical voriconazole treatment, the patient's symptoms were alleviated.

Conclusion This is the first reported case of *P. curvata*-induced endophthalmitis in China. *P. curvata* caused acute post-cataract endophthalmitis in a healthy middle-aged patient, and treatment with voriconazole

intraocular injections proved to be effective. Fungal-induced endophthalmitis is uncommon and difficult to discern based on clinical presentation. Molecular detection can effectively help identify rare fungi whose morphological staining and biochemical characteristics are difficult to ascertain.

甲氧苄啶-磺胺甲恶唑预防非 HIV 感染免疫功能低下患者肺孢子菌肺炎的有效性与安全性 Meta 分析

李锐¹ 唐志勇² 刘福¹ 杨明¹

1) 川北医学院附属医院

2) 南充市中心医院

目的 本研究旨在从循证医学的角度系统评价甲氧苄啶-磺胺甲恶唑 (TMP-SMZ) 预防非人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染免疫功能低下患者肺孢子菌肺炎 (Pneumocystis pneumonia, PCP) 的有效性和安全性。

方法 通过系统检索发表在 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 数据库中 with TMP-SMZ 预防非 HIV 感染免疫功能低下患者 PCP 有关的临床研究, 对符合纳入标准的文献研究进行独立的数据提取和方法学质量评估, 改良的 Jadad 评分和偏倚风险分析用来评价纳入文献的方法学质量高低。另外, 通过视察 Begg's 漏斗图的对称性和 Egger's 测试的统计学证据来判断是否有发表偏倚。同时, 采用亚组分析及敏感性分析来检测异质性的来源。

结果 最终纳入 19 项研究 (4135 例患者)。有效性分析结果显示, TMP-SMZ 组的 PCP 发生率低于对照组 (OR=0.27, 95% CI (0.10, 0.77), P=0.01); 然而, TMP-SMZ 组的药物中止率高于对照组 (OR=14.31, 95% CI (4.78, 42.91), P<0.00001), 此外, 两组间的死亡率差异无统计学意义 (OR=0.54, 95% CI (0.21, 1.37), P=0.19)。安全性分析结果显示, TMP-SMZ 组的药物不良事件 (Adverse events, AEs) 发生率显著高于对照组 (OR=1.92, 95% CI (1.06, 3.47), P=0.03)。

结论 TMP-SMZ 在预防非 HIV 感染免疫功能低下患者的 PCP 发生比其他药物或安慰剂显示出有

更好的效果,但它不一定能降低患者死亡率或 AEs,且药物中止率也较高。由于研究方法的局限性,这些结论尚需要更大规模、前瞻性的随机对照试验进一步验证,以期预防 PCP 感染提供合理的用药指导。

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染的抗感染治疗与死亡危险因素

方会慧¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 探讨耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)血流感染的临床特征及预后的危险因素,评估不同抗菌药物治疗方案的疗效,以期临床合理应用抗菌药物治疗 CRKP 血流感染提供参考。

方法 纳入 2019 年 1 月~2020 年 12 月符合 CRKP 血流感染诊断的 58 例患者,收集患者的人口学资料、首次血培养阳性时的临床特征、微生物学检查、抗菌药物使用情况和患者 30d 生存情况,利用 Logistic 多因素分析患者 30d 内死亡的危险因素并比较不同抗菌药物治疗方案的死亡率差异。

结果 患者年龄为 17~86 岁,男性占 74.1%,患者血培养阳性前的住院时间为 4~108d,62.1%血流感染有明确的感染源,主要是肺部和腹腔。药敏结果显示多黏菌素 B、替加环素和头孢他啶阿维巴坦敏感率>95%,复方磺胺甲噁唑、阿米卡星也对部分菌株敏感。CRKP 血流感染患者 30d 死亡率为 53.4%,Logistic 多因素分析发现 Pitt 菌血症评分 ≥ 4 分(OR=32.713, 95%CI: 1.313~815.203, P=0.034)为患者死亡的独立危险因素,合理的经验性或目标治疗(OR=0.045, 95%CI: 0.003-0.757, P=0.031)为患者死亡的唯一保护因素。分层分析显示,联合治疗组 30d 死亡率明显降低(P=0.018),单药治疗时,30d 病死率头孢他啶阿维巴坦最低(0%),多黏菌素 B 为 75%,替加环素为 57.9%,但差异无统计学意义(P=0.298)。

结论 CRKP 血流感染病死率较高,明确诊断后,应尽可能根据药敏结果,选择体外敏感的 2 种或 2 种以上的药物联合使用,警惕使用多黏菌素 B 和替加环素,并进一步开展头孢他啶阿维巴坦治疗

CRKP 血流感染的临床研究,为合理抗感染治疗提供参考依据。

环素联合阿奇霉素对多重耐药嗜麦芽窄食单胞菌生物膜抑制性研究

胡立芬¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 嗜麦芽窄食单胞菌(SMA)生物膜形成与慢性感染性疾病相关,研究抑制生物被膜抗菌方案以指导临床耐药 SMA 反复感染治疗。

方法 临床分离泛耐药 SMA 菌株,检测阿奇霉素,替加环素,阿米卡星,和头孢哌酮/舒巴坦单药及联合对 SMA 生物膜的抑制性,采用棋盘法测定不同联合用药的 FICI 指数。采用结晶紫生物被膜试验和激光共聚焦显微镜(CLSM)观察生物被膜形成情况。利用扫描电子显微镜(SEM)观察生物膜的黏附和形态,及抗菌药物作用下的结构变化。

结果 阿奇霉素和替加环素联合应用对 SMA 有协同抗菌作用,FICI 值在 0.1875~0.375 之间。高产膜 SMA 培养 2 小时后,生物被膜处于初始粘附阶段,12 小时后进入指数生长期,36~48 小时达到最大生长阶段。替加环素与阿米卡星或阿奇霉素相比,替加环素和阿奇霉素联合作用 12 小时后对嗜 SMA 生物膜生物量的抑制作用增强。与对照组相比,替加环素和阿奇霉素对生物被膜抑制性显著(P<0.001)。扫描电镜显示替加环素联合阿奇霉素处理组 SMA 菌株生物膜完整性的丧失,1xMIC 替加环素和 2xMIC 阿奇霉素联合作用时比 1xMIC 替加环素和 2xMIC 阿奇霉素单独处理对生物膜的结构完整性的破坏更加显著。

结论 阿奇霉素和替加环素联合应用有协同抗菌作用,生物被膜的形成有抑制作用,可用于临床反复发生的耐药 SMA 感染方案选择。

从细菌天敌学习: 基于噬菌体的新型抗生素开发

陈欢¹ 刘冰¹

1) 西安交通大学医学院第一附属医院

目的 自上世纪 80 年代迄今,尚未出现新类别的抗生素。由于抗生素研发的困境,细菌耐药性十分严峻。本研究旨在通过细菌的天敌——噬菌体(细菌专属病毒)的启示,选择全新的靶向蛋白及靶点,设计新类别的抗生素。

方法 课题组发现一种噬菌体全新的抑菌机制:噬菌体 Gp46 蛋白通过竞争结合宿主 HU 类组蛋白达到抑制细菌生长的目的。通过解析噬菌体蛋白 Gp46-细菌蛋白 HU 复合物结构,明确 HU 蛋白参与相互作用的关键位点,将这些位点作为靶点,模拟噬菌体蛋白 Gp46,开始基于靶点结构的药物设计,并在分子、细胞、动物实验等层面综合评价候选分子的抑菌能力。

结果 课题组已获得一种小分子化合物 X,其与细菌蛋白 HU 的相互作用已通过体外实验:核磁 WaterLOGSY、SPR 等验证;通过透射电镜和 DAPI 染色观察经小分子化合物 X 处理的金黄色葡萄球菌,发现细菌拟核区弥散;小分子化合物 X 可在合理 MIC 范围内对临床上常见的多种致病菌及其耐药株产生抑菌环,TAP 法建立小鼠皮肤细菌感染模型,结果显示小分子化合物 X 的治疗效果优于一线抗生素夫西地酸。

结论 课题组发现了一种全新的抑菌机制并解析了关键蛋白复合物的核磁共振结构,针对细菌靶点设计出小分子化合物 X,并在分子、细胞、动物模型三个层面对其抑菌效果进行了验证。目前,相关的临床试验正在筹备。

“双碳”方案治疗耐碳青霉烯大肠埃希菌(金属酶)一例

杨慧¹ 王刚¹

1) 山东大学齐鲁医院

目的 探索“双碳”方案治疗耐碳青霉烯大肠埃希菌(金属酶)的有效性

方法 一名 65 岁老年女性,既往膀胱肿瘤电切术后,术后定期表柔比星膀胱灌注治疗,术后拔除双 J 管后出现尿频、尿急、尿痛,并辗转多家医院行抗感染治疗,患者于多家医院,反复应用抗生素

治疗,尿频、尿急、尿痛症状可缓解,但仍反复发作,当地医院尿常规示:尿白细胞 10/HP,白细胞+++ ,尿培养示大肠埃希菌,其中美罗培南(MIC>1μg/ml)、亚胺培南(MIC>1μg/ml)均显示耐药,氨曲南(MIC≤4μg/ml)敏感,其他青霉素类、头孢类、氨基糖苷类、四环素类、喹诺酮类均提示耐药。齐鲁医院尿常规示尿白细胞 123.70/μl,尿白细胞+++ ,尿培养回示仍为大肠埃希菌,碳青霉烯酶-金属酶阳性,血培养阴性,其中亚胺培南 MIC≥16μg/ml 耐药,厄他培南 MIC≥8μg/ml 耐药,美罗培南 KB 法为 6mm 耐药,替加环素 MIC≤0.5μg/ml 敏感。Carba 胶体金法显示:此大肠埃希菌产金属酶类型为 NDM,氨曲南 MIC≤1μg/ml 敏感,美罗培南 MIC≥16μg/ml 耐药,粘菌素 MIC≤0.5μg/ml 中介。治疗上选择美罗培南 2g q8h(延长输注时间为 3h)联合厄他培南 1g qd 双碳方案来抗 CRE 治疗。

结果 在双碳方案治疗第 3 天,患者自觉尿频、尿急、尿痛等症状较前明显减轻,联合用药 5 天后复查尿常规:尿白细胞 10.00/μl,尿白细胞+,尿培养即转为阴性,治疗足疗程后患者好转出院。

结论 对于 CRE 患者,即使碳青霉烯类 MIC 水平较高,仍可基于 PK/PD 原理,采用双碳方案治疗

硝酸镓对耐多粘菌素肺炎克雷伯菌协同作用的研究

郭明娟¹ 田萍² 余梁² 李亚胜² 刘艳艳² 李家斌^{1,2}

1) 安徽医科大学附属巢湖医院

2) 安徽医科大学第一附属医院

目的 1.通过统计安徽省医院 2017 年至 2020 年肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)临床分离株对常见抗生素的敏感性,阐明近年来我省肺炎克雷伯菌的耐药情况。2.筛选出对多粘菌素耐药的肺炎克雷伯菌,并评估快速多粘菌素敏感实验的可操作性及实用性,为后续快速鉴定多粘菌素耐药的肺炎克雷伯菌提供依据。3.研究肺炎克雷伯菌临床分离株硝酸镓与多粘菌素联合用药的治疗效果,为临床治疗耐药肺炎克雷伯菌提供新的思路。

方法 (1)使用飞行时间质谱系统 Clin-TOF-II 对 2017 年 1 月至 2020 年 12 月安徽省 40 余家医院临床分离的 800 余株肺炎克雷伯菌进行菌株鉴定。

(2)用多点接种仪稀释点板法测肺炎克雷伯菌的36种药物的最低抑菌浓度(MIC)。使用世界卫生组织(WHO)推荐的WHONET5.6分析软件,对临床肺炎克雷伯菌在我省的分布、耐药率等情况进行统计分析。(3)用微量肉汤稀释法复测多药耐药肺炎克雷伯菌中多粘菌素E的最低抑菌浓度(MIC)。(4)用稀释点板法测定在硝酸镓与多粘菌素E联合应用的情况,看其是否有协同作用。同时制备硝酸镓终浓度相同,不含抗生素的培养基,作为生长对照。

结果 (1)共挑选800株肺炎克雷伯菌,结果发现大于半数的肺炎克雷伯菌多药耐药且逐年递增,多粘菌素耐药率为5.1%。(2)挑选5株多药耐药且耐多粘菌素的肺炎克雷伯菌,联合应用硝酸镓和多粘菌素发现有协同作用。(3)挑选5株多药耐药但不耐多粘菌素的肺炎克雷伯菌,发现联合应用硝酸镓和多粘菌素发现硝酸镓可以减少多粘菌素的用量。

结论 肺炎克雷伯菌是导致医院内感染的重要条件致病菌,其耐药率逐年增加,硝酸镓和多粘菌素联用可以降低甚至延缓肺炎克雷伯菌对多粘菌素的耐药性,为临床针对多药耐药菌株治疗提供了思路。

Monitoring of Vancomycin Blood Concentration in Burn Patients and Analysis of Its Clinical Application

Fei Mu¹, Yue Guan¹, Jingwen Wang¹

1) Department of Pharmacy, The first affiliated Hospital of Air Force Military Medical University

Objective To understand the blood concentration monitoring of vancomycin in burn patients, explore its influencing factors, and provide reference for clinical use.

Methods Using a retrospective analysis method, we collected case data on patients with burns who used vancomycin and underwent blood concentration monitoring in our hospital from January 1, 2015 to December 30, 2020, and statistically analyzed factors such as basic conditions, burn type, burn area, liver and kidney function indexes, etiological examination, and efficacy.

Results 20.45% of the patients with burns had a blood concentration in the range of 10-20 mg·L⁻¹, and

the attainment rate was poor; the overall cure rate accounted for 86.36 %, among which the highest cure rate was achieved with blood concentration in the range value, in addition, the incidence of renal impairment was 4.55%, and their blood concentrations were all higher than the reference value, blood concentration was higher when the burn area was <10 % or >50 %. The differences in Ccr, AST, ALB, ALP, GGT and TBIL indexes before and after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). The vancomycin trough concentration was predicted with the population pharmacokinetics website (<https://clincalc.com/vancomycin/>), the patients had a deviation of more than 40% between the predicted value and the measured value.

Conclusion The blood concentration of vancomycin in burn patients is greatly influenced by the type of burn and burn area, and excessive blood concentration can cause renal injury. Therefore, in order to ensure the safety of drug administration, it is recommended that burn patients actively monitor blood drug concentrations and pay attention to monitoring indicators such as Ccr, AST, ALB, ALP, GGT and TBIL to improve drug efficacy and avoid the occurrence of renal function damage.

肝衰竭合并医院感染的危险因素分析

余雪平¹ 赖雪平^{1,2} 郑怡娟¹ 张华堂¹ 陈文煌^{1,3} 董明亮¹ 郭如意¹ 苏智军¹

1) 福建省泉州市第一医院

2) 福建省龙岩市第一医院

3) 泉州市光前医院

目的 有效降低肝衰竭患者医院感染的发生率及更为精准治疗肝衰竭合并医院感染患者。

方法 回顾性收集2015年1月-2018年9月于我院住院治疗的肝衰竭患者临床资料,对肝衰竭并医院感染患者的危险因素进行单因素分析,对可能的危险因素进行logistic回归分析。

结果 349例肝衰竭患者中肝衰竭并发医院感染患者68例(19.48%),肝衰竭的病因有乙型肝炎病毒(HBV)感染者37例(54.41%),酒精性13例

(19.12%), 丙型肝炎病毒(HCV)感染者 2 例(2.94%), 药物性 1 例(1.47%), 其他 2 例(2.94%), 2 种及以上重叠者有: HBV+酒精 7 例(10.29%), HBV+药物 4 例(1.47%), HCV+酒精 1 例(1.47%), HBV+自身免疫性 1 例(1.47%)。68 例合并医院感染的肝衰竭的类型有: ALF5 例, SALF9 例, ACLF48 例, CLF6 例。医院感染发生部位分别为: 肺部感染 39 例(57.35%); 自发性细菌性腹膜炎 28 例(41.18%); 胆道感染 17 例(25%); 血流感染 9 例(13.24%); 上呼吸道感染 5 例(7.4%), 肠道感染 2 例(2.94%); 尿路感染 1 例(1.47%); 其余部位感染共 2 例(2.94%)。有 40 例出现了单处感染, 有 21 例出现两处的感染, 7 例出现三处感染。通过对患者血液、痰、尿液等标本的培养, 16 例患者培养出阳性结果, 培养阳性率为 23.53%, 获取病原菌为 22 株, 以革兰阴性菌为主, 共 14 株, 占 63.64%, 其中肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌各有 4 株, 分别占 18.18%, 阴沟肠杆菌 3 株, 占 13.64%, 铜绿单胞菌、鲍曼氏不动杆菌、伤寒沙门菌各 1 株, 分别占 4.55%; 革兰阳性菌 4 株, 占 18.18%, 葡萄球菌 3 株, 占 13.64%, 草绿色链球菌 1 株, 占 4.55%; 真菌 4 株, 占 18.18%, 念珠菌、霉菌各 2 株, 占 9.09%。单因素分析结果提示腹水程度、脾亢、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、人工肝治疗、有创操作、住院天数>14 天为发生医院感染的相关因素; 多因素分析结果表明上消化道出血、肝性脑病、住院天数及有创操作是医院感染的危险因素。

结论 肝衰竭合并医院感染的危险因素包括上消化道出血、肝性脑病、住院天数及有创操作, 在临床治疗过程中应尽量缩短住院天数, 积极治疗原发病及并发症, 严格遵守无菌原则并掌握有创操作适应症, 避免不必要操作。

细菌真菌耐药监测与耐药机制

The Emergence of Multidrug-resistant *Candida Haemulonii* Var. *Vulnera*: Using Whole Genome Sequencing To Describe The Orthologous Clustering of *Candida Haemulonii* Var. *Vulnera*

陈新飞¹ 肖盟¹ 侯欣² 贾鑫森¹ 张晗¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 北京大学第三医院

Objective The emergence of a multidrug-resistant yeast, *Candida auris*, has drawn

attention to the closely related species from the *Candida haemulonii* complex including *C. haemulonii*, *Candida duobushaemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and *Candida haemulonii* var. *vulnera*. The goal of this study was to investigate the genetic relationships and drug-resistance profiles among isolates of the *C. haemulonii* var. *vulnera* first reported in China.

Methods The two *C. haemulonii* var. *vulnera* isolates causing invasive fungal diseases were collected from twenty three tertiary hospitals through CHIF-NET. We used antifungal susceptibility testing and whole-genome sequencing (WGS) to investigate drug resistance and genetic diversity among isolates of *C. haemulonii* var. *vulnera* from different geographic areas of China.

Results Between 2010 and 2017, four isolates of *C. haemulonii* var. *vulnera* from China; In the China, four of *C. haemulonii* was isolated from blood. Phylogenetic analysis using SNPs called against the *C. haemulonii* var. *vulnera* reference strain K1 WYDC00000000.1. Our strains are all resistant to azoles.

Conclusion Our results indicate that, although we are not observing the widespread of the *C. haemulonii*, at least these isolates can be transmitted within a healthcare facility and may cause healthcare associated outbreaks.

BlaNDM/IncX3 质粒在大肠埃希菌中稳定存在的机制研究

李飞奉¹ 卓超¹

1) 广州医科大学附属第一医院

目的 分析 IncX3 质粒在临床分离大肠埃希菌中的适应性代价, 通过基因组学探究 blaNDM-1/IncX3 质粒在大肠埃希菌中稳定存在的机制。

方法 对可稳定携 pJ330 大肠埃希菌的宿主菌(临床分离株及工程株)和传代株进行体外药物敏感性试验确定其传代过程中 MIC 的变化。通过测定可稳定携 pJ330 的宿主菌和传代株的生长曲线和竞争实验来确定传代过程中的适应性代价变化。对野生株和传代株进行全基因组测序及, 通过单核苷酸多态性 (SNP) 分析明确传代过程中发生的突变。

结果 在传代过程中, pJ330 进入宿主菌带来的碳青霉烯类抗性持续存在。pJ330 的存在给部分菌株带来了适应性代价, 具体表现在 EC600 和 SD26 上, 表现为生长率降低和竞争指数 < 1。pJ330 质粒进入宿主菌后没有带来适应性负担的情况下, 无选择压力下传代后菌株的竞争能力保持不变; pJ330 质粒进入宿主菌后带来适应性代价的情况下, 无选择压力下传代后菌株的竞争能力可能会提高或降低。对所有宿主菌和传代株的比较基因组学分析发现, 共有 27 个基因发生了不同类型的 SNP 突变。81.5% (22/27) 的突变发生在工程株 EC600 上, 其中 68.2% (15/22) 的基因功能与细菌的生长代谢相关。发生 SNP 的基因均位于细菌染色体上, 只有 1 个位于工程株 EC600 上的 SNP 基因(rfaF)与质粒转移频率相关。

结论 pJ330 在大肠埃希菌中高度稳定, 细菌染色体上发生的 SNP 突变补偿不是 blaNDM-1/IncX3 质粒在大肠埃希菌中稳定存在的主要原因。

从 ST11 新突变株识别耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的多种潜在耐药基因靶标

赵云虎¹ 林心琪¹ 张鑫强¹ 刘素玲¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院检验科, 广东省医学科学院

目的 本研究的目的是鉴定来自耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CR-KP)中 ST11 新突变株的耐药基因,

为进一步的耐药机制研究提供依据。

方法 : 采用 RNA 测序 (RNA-Seq) 比较了 CR-KP 及 ST11 突变型 CR-KP 之间基因表达的差异, 采用 qRT-PCR 验证了差异表达基因 (DEGs) 在临床样本中的表达情况。

结果 8 个临床分离株的总 RNA 被用于构建文库, 每个样本平均产生 3.14GB 干净读数, 这些数据被组装成 5751 个 mRNA 基因。DESeq2 分析结果显示 DEGs 共计 274 个 (差异倍数 > 2, $P < 0.05$), 其中 109 个上调, 165 个下调。此外, 差异表达前 20 位的 DEGs 均通过 qRT-PCR 进行了验证, 该方法检测了 60 株临床分离的 CR-KP, 7 株临床分离的 ST11 突变型 CR-KP。此外, 16 个 DEGs 显示 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的相对表达水平, 并具有统计学意义 ($P \leq 0.05$)。GO 分析和 KEGG 通路的功能富集分析表明, 7 个 DEGs 具有 β -内酰胺酶活性, 5 个具有孔蛋白活性, 3 个具有跨膜转运蛋白活性, 1 个具有毒力作用, 这些 DEGs 可能与 ST11 突变型 CR-KP 耐药和致病十分相关。

结论 寻找耐药相关基因是进一步研究病原菌高发病率和抗菌素耐药性 (AMR) 的必要条件, 尤其是在广谱耐药 CR-KP 基础上突变的耐药株, 更值得警惕。此外, 该研究为 ST11 突变型 CR-KP 耐药机制研究提供了新的方向。

Identification of Novel SCCmec Type XII Variants in Livestock-associated MRSA Clone ST9 in China.

陈伊伊¹ 陈衍¹ 俞云松¹

1) 浙大医学院附属邵逸夫医院

Objective The staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) is the determinant of MRSA. The structure of SCCmec was diverse because of the combination of mec gene complex and ccr gene complex. Hence, the detection of the novel structure of SCCmec is important.

Methods Here, the minimal inhibitory concentrations (MICs) of beta-lactam antibiotics in two strains harbored untyped SCCmec were determined. The nanopore sequencing was used to insight the complete

structure of novel SCCmec variants. Comparative genomics was used to analyse the characteristic of novel SCCmec variants.

Results We identified two novel SCCmec type XII variants in livestock associated MRSA clone ST9 in China. The MICs of cefoxitin in strains harboured the variants were 64mg/L or >128mg/L. SCCmec XII Y1 and SCCmec XII Y2 both harbour three parts separated by four direct repeats. The middle and right parts in two SCCmec were identical to SCCmec XII. The left part of SCCmec XII Y1 and SCCmec XII Y2 were homologous with *Staphylococcus pseudintermedius*, and *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus saprophyticus*, respectively. SCCmec XII Y1 and SCCmec XII Y2 both contained two *ccr* gene complexes. SCCmec XII Y1 had *ccrA1B3* and *ccrC2* while SCCmec XII Y2 had a novel *ccrA* gene named *ccrA** tentatively, meanwhile *ccrB3* and *ccrC2* were located on SCCmec XII Y2.

Conclusion The existence of novel SCCmec XII variants revealed the complexity of SCCmec in LA-MRSA due to staphylococci genome cross-species horizontal transfer in livestock. Meanwhile, the influence of coexisting of two *ccr* gene complex need to be attention. This emphasises the importance of genetic surveillance of SCCmec among LA-MRSA isolates.

粘菌素联合四环素类药物抗菌方案对多耐药和广泛耐药鲍曼不动杆菌抗菌效用的研究

张晨¹ 黄英姿¹

1) 东南大学附属中大医院

目的 探究针对多耐药(MDR)和广泛耐药(XDR)鲍曼不动杆菌(AB), 粘菌素联合四环素类药物方案的抗菌有效性和安全性

方法 通过系统地检索 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库, 目前筛选了截止到 2018 年 1 月前关于多耐药和广泛耐药地鲍曼不动杆菌治疗方案的注册临床试验。研究选择了观察性研究。采用随机效应模型合并了治愈指标和死亡率、肾损伤发生率, 并进行了亚组分析, 应用卡方和 Cochran-Mantel-Haenszel 检验评估了亚组之间和并发症发病率之间

的差异。主要结局是临床治愈率, 次要结局是微生物治愈率、全因死亡率和肾损伤发生率。

结果 本研究纳入 7 个自 2006 年 3 月到 2016 年 4 月的观察性研究, 共计 389 例院内多耐药和广泛耐药地鲍曼不动杆菌感染患者, 感染部位涵盖了呼吸道感染、泌尿系统感染、菌血症和腹腔感染, 患者中位数年龄 62 岁, 在性别和慢性合并症方面无明显差异。在纳入的研究中, 单独应用粘菌素和粘菌素联合其他种类抗生素的患者被分组为对照组, 应用粘菌素联合四环素类抗生素的患者被分组为干预组。对照组的临床治愈率为 53.7% (79/147), 干预组的临床治愈率为 67.5(52/77)%, *P* 值 0.047。对照组的微生物治愈率为 71.5%(108/151), 干预组的微生物治愈率为 64%(64/100), *P* 值 0.209。对照组的的全因病死率为 38.9%(105/270), 干预组的全因病死率为 47.5%(38/80), *P* 值小于 0.001。对照组的肾损伤发生率为 26.5%(68/257), 干预组的肾损伤发生率为 21.2%(7/33), *P* 值小于 0.517。

结果 提示干预组临床治愈率高于对照组, 而全因死亡率也高于对照组。在微生物治愈结局和肾损伤发生率方面两组无明显差异。

结论 在本针对多耐药和广泛耐药鲍曼不动杆菌, 粘菌素联合四环素类药物方案的抗菌有效性和安全性进行的 meta 分析中, 应用粘菌素联合四环素类抗生素的抗菌方案在临床治愈方面相对于单独应用粘菌素和粘菌素联合其他种类抗生素的方案, 获得了更好的治愈率, 同时该方案并不增加肾损伤风险。

Co-production MCR-10 and KPC-2 in Escherichia Coli Isolated From Hospital Sewage Water

Tingting Xu¹, Junxi Huang¹, Kai Zhou¹

1) 深圳市人民医院

Objective A novel variant of plasmid-borne mobilized colistin resistance (*mcr*) gene, *mcr-10*, was recently reported. This study aimed to determine the occurrence of *mcr-10* in hospital sewage water in China.

Methods Colistin-resistant strains were isolated

from sewage water, subjected to PCR and Sanger sequencing on the *mcr-10* genes, and were characterized by whole-genome sequencing (WGS) and subjected to bioinformatical analysis. The transferability of plasmids was evaluated by the conjugation or electroporation assay. The fitness cost of the plasmids was conducted by plasmid curing and measuring the bacterial growth curve. Target gene expression level was analyzed by RT-qPCR. The activity of KPC-2 was examined by cloning and MIC assay. Transposon library was constructed by inserting Tn5 to the wild-type strain.

Results *mcr-10* was identified in two *Enterobacter kobei* (NW24, NW53) and one *Escherichia coli* (NW114) isolates. Whole-genome sequencing assigned the two *E. kobei* isolates to different sequences types, suggesting sporadic dissemination of *mcr-10* in the sewage water. In addition to MCR-10, a *blaKPC-2* gene was detected in NW114. The *mcr-10* and *blaKPC-2* were carried by a 156,487-bp IncFIB-FII (pMCR10-NW114) and a 41,744-bp IncP6 (pKPC2-NW114) plasmid, respectively. The *mcr-10* genetic environment of NW114 consists of a novel structure: *hp-xerC-mcr-10-ISEc36-hp-hp*; and that of *blaKPC-2* was identical to a previously reported plasmid p10265-KPC. Conjugation assay confirmed that *mcr-10* was carried only by self-transmissible plasmid in NW114, while *blaKPC-2* was located on a non-conjugative but mobilizable plasmid. Elimination of the plasmids showed a growth advantage, indicating their fitness cost. RT-qPCR analysis revealed that *mcr-10* and *blaKPC-2* expression cannot be specifically induced by colistin and carbapenem. Eliminating the *blaKPC-2*-harboring plasmid displayed sharply reduced carbapenem susceptibility when compared with the wild-type strain, while the Top10 electroporator which harbored the *blaKPC-2* plasmid showed a high increase of carbapenem resistance, indicating there may exist a suppressor of *blaKPC-2* in NW114. Transposon library was constructed to identify the suppressor of *blaKPC-2* in NW114 but failed. Overexpression of *blaKPC-2* with an L-arabinose induced promoter displayed higher carbapenem resistance than its native promoter.

Conclusion Our study reported an *E. coli* isolate

coharboring *mcr-10* and *blaKPC-2* for the first time, indicating that a substantial selection of the resistance genes had occurred, highlighting the importance of continuous monitoring of *mcr* and carbapenemase-encoding genes in hospital sewage water.

Virulence Genotype and Correlation of Clinical Severeness with Presence of The Type VI Secretion System in *Klebsiella Pneumoniae* Isolates Causing Bloodstream Infections

张吟¹ 徐元宏¹ 黄颖¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) causes bloodstream infection (BSI), which is responsible for a high rate of morbidity and mortality among different populations. In mainland China, data on the correlation and features of the type VI secretion system (T6SS) gene cluster in *K. pneumoniae* is currently scarce. As a result, we conducted a prospective investigation to determine the involvement of the T6SS in *K. pneumoniae* pathogenicity and antibiotic resistance.

Methods In this prospective analysis, we enrolled 119 individuals who had been diagnosed with *K. pneumoniae* bloodstream infection between July 2019 and January 2021 and acquired demographic and clinical data from their medical records. The virulence genes *rmpA*, *rmpA2*, aerobactin, *iroB*, *hcp*, *vgrG*, and *icmF* were tested for K1 and K2, antimicrobial susceptibility. In this study, strains positive for *icmF* and *vgrG* and *hcp* were designated as T6SS-positive. T6SS positive strains (N=20) were identified as having *icmF*, *vgrG*, and *hcp*, while T6SS negative strains (N=99) did not manifest the same. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) was defined as *rmpA* and aerobactin positivity. Five T6SS+ and five T6SS- isolates were chosen for the competition, serum resistance, and biofilm formation experiments to further gain insights regarding the microbiological properties of T6SS+ *K. pneumoniae* isolates.

Results Among 119 isolates obtained from patients with BSIs, 20 (16.8%) were T6SS positive *K. pneumoniae*. T6SS positive strains had four virulence genes and a greater K1 capsular serotypes rate than T6SS negative bacteria. Among hvKP isolates, the T6SS positive rate was substantially greater than the T6SS negative rate ($P = 0.001$). T6SS-positive *K. pneumoniae* strains had a lower rate of antimicrobial resistance in comparison to T6SS-negative bacteria. The 30-day mortality in all patients was 23.1%, and 66.7% (26 patients) of them died in the first 7 days of bacteraemia onset. The T6SS genotype determined no significant differences in early (7-day) mortality. On the other hand, late mortality among patients with T6SS+ isolates were 10% compared with 37.4% among patients infected by T6SS- strains ($P = 0.01$). T6SS-positive isolates may be more competitive with *Escherichia coli* than T6SS-negative isolates. T6SS+ isolates, on the other hand, did not show stronger biofilm-forming activity or a higher survival rate in the presence of normal human serum in comparison to T6SS- isolates.

Conclusion T6SS-positive *K. pneumoniae* was common in people who had BSIs. In T6SS-containing *K. pneumoniae*, the system may play a major role in bacterial competition.

First Identification of A Multidrug-resistant *Pseudomonas Putida* Co-carrying Five B-lactam Resistance Genes Recovered From A Urinary Tract Infection in China

包丹妮¹ 黄林瑶² 严建新² 李叶戌子² 阮陟³ 江天²

1) 三门县人民医院

2) 温岭市第一人民医院

3) 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

Objectives : The emergence of multidrug-resistant *Pseudomonas putida* in the clinical settings has heightened public awareness. Here, we described the genomic characteristics of a *P. putida* isolate co-carrying five β -lactam resistance genes recovered from a urinary

tract infection in China.

Methods : Antimicrobial susceptibility of *P. putida* PP_2463 was evaluated using the VITEK 2 (bio-Mérieux, France). Whole-genome sequencing was performed using Illumina NovaSeq 6000 and Oxford Nanopore MinION platforms. The genome sequence was annotated using the NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline and further subjected to identify the sequence type (ST), antibiotic resistance and virulence genes. CSI phylogeny was used for phylogenetic analysis of 193 *P. putida* strains stored in NCBI public database based on core genome single nucleotide polymorphism (cgSNP) strategy. The visualization and annotation of phylogenetic trees were performed using the interactive Tree of Life (iTOL) web server.

Results : *P. putida* PP_2463 was resistant to a wide range of antimicrobial agents tested. The complete genome sequence of *P. putida* PP_2463 is made up of 3 contigs totaling 5,561,304 bp, which could be assigned to a new sequence type (ST)148. The co-occurrence of β -lactam resistance genes blaIPM-15, blaPME-1, blaCARB-2, and blaNDM-1 were first identified in *P. putida*, and a novel β -lactamase gene located in the chromosome were among the 24 antimicrobial resistance genes discovered. The closest relative of *P. putida* PP_2463 was identified in 2012 from a urine sample in Sanya, China, with a difference of 143 SNPs.

Conclusion : We identified a multidrug-resistant ST148 *P. putida* strain in China for the first time, co-carrying blaPME-1, blaIPM-15, blaCARB-2, blaNDM-1, and a novel β -lactamase gene. Our study sheds new light on the genomic epidemiological characteristics and the global transmission dynamics of *P. putida* and demonstrates its superior capacity for acquiring and maintaining foreign resistance determinants.

Genomic Epidemiology and Characterisation of Penicillin-sensitive *Staphylococcus Aureus* Isolates From Invasive Bloodstream Infections in China

金晔¹ 肖永红¹

1) 浙大医学院附属第一医院

Objective Many countries have reported increasing rates of penicillin-susceptible methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA-PENS). To date, there is relatively little known about the current situation and molecular characteristics of MSSA-PENS in China.

Methods We carried out a laboratory-based multi-region retrospective study to investigate the genomic epidemiology and characterisation of MSSA-PENS isolated from invasive bloodstream infections (BSIs) across 17 provinces.

Results The prevalence of MSSA-PENS isolates increased significantly over the 6-year period, with the proportion increasing from 3.51% in 2014 to 8.80% in 2019, an average relative increase of 22.14% per year (95% confidence interval 9.67%- 34.61%, P for trend <0.001), suggesting that China is experiencing a resurgence of MSSA-PENS. Phylogenetic analysis showed a higher strain diversity occurred; the most frequent clonal complexes (CCs) identified were CC188 (17.14%), CC398 (15.71%) and CC5 (15.71%). Over half of MSSA-PENS strains were pansusceptible, with erythromycin the most frequent resistance observed. Moreover, 25 isolates were identified as immune evasion cluster negative, including CC15, CC188 and CC1, and 6 strains encoded the Pantone-Valentine leucocidin gene. Importantly, virulence assays showed that MSSA-PENS exhibited a level of virulence comparable to that of penicillin resistant MSSA (MSSA-PENR), indicating that more-sensitive strains should not be mistaken for lacking aggressiveness in vivo. Furthermore, 11 of these isolates were confirmed as blaZ positive but phenotype sensitive, with different amino acid changes in blaZ.

Conclusion Our data support the recommendation to clinicians regarding the usage of penicillin in invasive BSIs caused by MSSA-PENS, which might create a novel opportunity for better antimicrobial stewardship in the future.

Chromosomal Mutation Associated with Colistin Resistance in *Klebsiella Pneumoniae* under Colistin Selective Pressure

陈欣¹ 徐晓刚¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective To explore chromosomal mutation associated with colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* under colistin selective pressure, and understand the formation mechanism of *K. pneumoniae* colistin resistance, and provide evidence for rational drug use and reduction of resistance in clinical practice.

Methods 100 μ l of overnight cultured carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) clinical strain, CRKP12-130, and ATCC 700603 were respectively coated on five Mueller-Hinton Agar (MHA) plates with 2 $\times$, 4 $\times$, 8 $\times$, 16 $\times$ and 32 $\times$ MIC (minimum inhibitory concentrations) colistin concentration. The growth of CRKP12-130 and ATCC 700603 in MHA plates with different colistin concentration was observed for 5 consecutive days. 233 colonies randomly selected from these plates were passaged daily for 10 days in MHA plate without colistin. After 10 passages, the stability of acquired resistance in the 12-130 and ATCC 700603 was investigated by MIC determinations. 36 colistin resistant strains randomly selected from the 233 colonies were submitted to whole genome sequencing (WGS). The genes involved in colistin resistance (*mgrB*, *phoPQ*, *pmrAB*, *pmrD*, *pmrE* and *pmrK*) in the selected resistant strains were compared with those in the original strains, CRKP12-130 and ATCC 700603.

Results Of 233 strains, there were 231 strains resistant to colistin after passage daily for 10 days. Mutations, *mgrBC28R* ($n=2$), *mgrBW6** ($n=1$), *mgrBQ33** ($n=1$) (*:stop codon), were found in 4 colistin resistant strains derived from ATCC700603. Three intact insertion sequence (IS) elements were identified to integrate into *mgrB*, including one ISKpn26 (IS5 family, $n=1$) occurring between nucleotide positions 74bp in the *mgrB* gene and two IS903B (IS5 family, $n=2$) occurring between nucleotide positions 44bp in the *mgrB* gene. We also observed the insertion of ISKpn14 (IS1 family, $n=2$)

and IS903B (n=1) upstream of mgrB and the A>G mutation (n=1) at 10bp upstream of mgrB in another 4 resistant strains. The three mutants shared two kinds of ISs including ISKpn26 and ISKpn14 were derived from CRKP12-130, while other ISs and A>G mutation were found in ATCC700603 mutants. Other genetic alterations potentially involved in colistin resistance were: phoPD191N(ATCC700603, n=3), phoQL348Q (CRKP12-130, n=7), phoQE232K (CRKP12-130, n=1), phoQR16C (CRKP12-130, n=5; ATCC700603, n=1), pmrBD150Y (ATCC700603, n=1) and pmrBP95L (ATCC700603, n=1). Among these, only phoQE232K and pmrBP95L were previously reported.

Conclusion *K. pneumoniae*, including CRKP will have colistin resistant mutations under the selective pressure of different concentrations of colistin.

头孢他啶-阿维巴坦对产 KPC 肺炎克雷伯菌的耐药机制研究

郭颖异¹ 卓超¹

1) 广州医学院第一附属医院

目的 头孢他啶-阿维巴坦 (CAZ-AVI)对碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)表现出良好的抑制作用,但近年来关于 CAZ-AVI 耐药的报道越来越多。既往研究表明 KPCs、孔蛋白 OmpK35 和/或 OmpK36 和 PBPs 的突变可以导致 CRKP 对 CAZ-AVI 耐药,但临床分离株中其他未知的耐药机制还有待进一步研究。

方法 为了更全面的探索 CAZ-AVI 的耐药机制,本研究使用低浓度 CAZ-AVI 体外诱导耐药株,随后对原始株和诱导耐药株全基因组测序以及进行基因表达量测定,以明确耐药机制。使用回复突变的方法验证诱导株中发生的突变对基因功能和 CAZ-AVI 耐药的影响。

结果 本研究最终从 14 株 CAZ-AVI 敏感的产 KPC 肺炎克雷伯菌(KPC-Kp)中诱导出 10 株 CAZ-AVI 耐药菌株。对原始菌株和诱导株的比较基因组分析发现,诱导株在 KPCs、PBP3(由 *ftsI* 编码)、LamB(一种外膜麦芽糖蛋白)和 MalT(和麦芽糖代谢相关)中出现不同类型的突变。回复突变试验结果

显示,CAZ-AVI 敏感的 KPC-Kp 菌株在转入突变的 blaKPC 后变为耐药。回复突变实验也表明,野生型 lamB 基因、MalT 或 *ftsI* 基因可以降低 CAZ-AVI 在诱导耐药菌株中的 MIC 值。此外,在没有 KPC 突变的 6 株 CAZ-AVI 耐药菌株中,有 4 株菌的 blaKPC 表达水平升高。

结论 研究发现,KPCs 和 PBP3 的突变具有多样性,可以导致 CAZ-AVI MICs 不同程度的增加。在没有 KPC 突变的菌株中,blaKPC 的表达量增加可能是 CAZ-AVI 耐药的重要机制。本研究首次发现 LamB 和 MalT 突变与 CAZ-AVI 耐药相关,表明麦芽糖的代谢可能和 CAZ-AVI 耐药相关。

Emergence of A Multidrug-resistant Escherichia Coli Co-carrying A New Mcr-1.33 Variant and BlaNDM-5 Genes Recovered From A Urinary Tract Infection

包丹妮¹ 徐小红¹ 王义长¹ 朱凤娇¹

1) 三门县人民医院

Objectives : Carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) are a significant threat to worldwide public health, resulting in increased morbidity, death, hospitalization time and healthcare expenses. The genomic and phylogenetic characteristics of a multidrug-resistant Escherichia coli isolate carrying both the mcr-1.33 and blaNDM-5 genes obtained from a urinary tract infection in China are investigated.

Methods : Antimicrobial susceptibility of *E. coli* 779 was evaluated by using the broth microdilution method. Short-read Illumina NovaSeq 6000 and long-read Oxford Nanopore MinION platforms were applied to sequence the bacterial whole genomic DNA and then de novo assembled. The genome sequence was annotated using the NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline and further subjected to identify the sequence type (ST), capsular type, antibiotic resistance, and virulence genes. BacWGSTdb 2.0 was used to perform the core genome multilocus sequence typing (cgMLST) analysis with other closely related *E. coli* isolates deposited in the public database.

Results : *E. coli* 779 was resistant to aztreonam, levofloxacin, fosfomycin, ceftiofur, cefepime, cefotaxime, imipenem, meropenem, polymyxin, and tigecycline. The complete genome sequence of *E. coli* 779 is made up of nine contigs totaling 5667876 bp, including one chromosome and eight plasmids. The isolate was assigned to ST101, serotype O:H31, and phylogroup B1. The colistin resistance gene *mcr*-1.33 (located in a 242460 bp IncHI2/IncHI2A plasmid) and the β -lactam resistance gene *bla*NDM-5 (located in a 46161 bp IncX3 plasmid) were among the 27 antimicrobial resistance genes discovered. The closest relative of *E. coli* 779, another ST101 strain (*E. coli* 443) obtained from a sewage sample in Shandong, China in 2015, differs by only 24 cgMLST alleles.

Conclusion : We discovered a multidrug-resistant ST101 *E. coli* strain with plasmid-mediated *mcr*-1.33 and *bla*NDM-5 genes in China. These findings may help us to better understanding the genomic traits, antimicrobial resistance mechanisms and epidemiological aspects of this bacterial pathogen in the future.

Molecular and Clinical Characterization of Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae* Isolates From Individuals with Urinary Tract Infections

李军¹ 邹明祥¹

1) 中南大学湘雅一医院

Background Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) is a significant public health concern and has rarely been investigated in individuals with urinary tract infections (UTIs). Herein, we investigated the molecular and clinical characterization of hvKP isolated from individuals with UTIs.

Methods We isolated 121 *K. pneumoniae* strains from 121 patients having UTIs and collected demographic data on underlying diseases and their clinical manifestations. The hvKP isolates were identified by the detection of virulence-related genes and confirmed by *Galleria mellonella* infection model and were sequenced

by next-generation sequencing (NGS).

Results Thirty out of 121 isolates were hvKP, including 12 hvKP, one extended-spectrum β -lactamase-producing hvKP and 17 carbapenem-resistant hypervirulent *K. pneumoniae* (CR-hvKP), which had higher resistance rates to most antimicrobials and were more likely to cause complicated UTIs (cUTIs). Five hvKP and eight cKP strains were string test-positive. Notably, the mucoid phenotype-regulating genes *prmpA* and *prmpA2* were truncated in 3 and 19 hvKP, respectively. Eight serotypes were detected and divided into three groups: K64 ($n=17$), K1/K2 ($n=6$), and others ($n=7$). Sixteen out of 17 K64 hvKP isolates were CR-hvKP but were associated with a lower mortality rate in *G. mellonella* as the truncated *prmpA/prmpA2* incurred high fitness cost to the isolates. In addition, all K64 isolates belonged to ST11 with the same cluster, and in two of these strains, the *bla*KPC-2 gene was successfully transferred to EC600, which was located on the IncFII plasmid. The highest mortality rate among the infected *G. mellonella* was observed in the K1/K2 group.

Conclusion The hvKP had a higher resistance rate and was more likely lead to cUTIs. Convergence of carbapenem resistance and hypervirulence in a transmissible ST11 clone of K64 *K. pneumoniae* was mediated by plasmid in UTIs. Therefore, surveillance of hvKP in UTIs should be strengthened.

Emergence of Clinical *Pseudomonas Aeruginosa* Isolate Carrying *CrpP*, *Bla*GES-5, and *Bla*KPC-2 in Guangzhou of China

王淋荆¹ 陈定强¹

1) 南方医科大学珠江医院

Objective As a potential “Super-bug”, *Pseudomonas aeruginosa* remains the leading concern in antimicrobial resistance. In this study, the emergence of clinical XDR *P. aeruginosa* isolate was found to carry *crpP* and *bla*GES-5 on the chromosome and *bla*KPC-2 on a plasmid.

Methods The whole genome of the strain was

sequenced using PacBio RS III systems and Illumina Nextseq 500. Annotation, transposable elements and resistance gene identification were analyzed by various bioinformatics methods.

Results A clinical *P. aeruginosa* strain Guangzhou-PaeC79 with an extensively drug-resistant (XDR) phenotype was isolated, which was resistant to all classes of clinical commonly used antibiotics. It contains one chromosomal DNA and one plasmid, with 7 acquired antimicrobial resistance genes identified on the chromosome including carbapenem resistance gene blaGES-5 and fluoroquinolone resistance gene crpP, and carbapenem resistance gene blaKPC-2 located on a IncP-6-type plasmid pPAEC79 carrying a Tn3-like element.

Conclusion Carriage of any 2 of the resistance genes has never been previously reported, and simultaneous carriage of 3 bla and crpP may explain the bacterial phenotype as high-level resistance to imipenem and meropenem ($\geq 16 \mu\text{g/ml}$) and resistance to ciprofloxacin and levofloxacin.

蜡样芽胞杆菌噬菌体 BC-T25 的分离鉴定和生物学特性分析

铁丹丹¹ 刘家齐¹

1) 电子科技大学附属医院、四川省人民医院临床医学检验中心

目的 分离筛选出蜡样芽胞杆菌噬菌体, 并进行初步应用探究。

方法 将吉林大学基础医学院保存的 5 株蜡样芽胞杆菌复苏, 用双琼脂平板法, 从吉大一附院未处理废水中筛选出烈性噬菌体, 命名为 BC-T25。研究其基本生物学特性, 并进行基因测序, 进行相关基因学分析

结果 噬菌体 BC-T25 是新发现的蜡样芽胞杆菌噬菌体, 分离自吉林大学第一医院未处理的污水中, 属于长尾噬菌体科。生物学特性结果显示, 噬菌体 BC-T25 在 50-60℃ 和 pH 5-9 的条件下能保持较高的活性。一步生长曲线结果显示, BC-T25 的潜伏期为 20 分钟, 爆发期约为 40 分钟。噬菌体 BC-T25

的基因组大小为 157977 bp, GC 含量为 40.03%。RAST、Blastp、ORFs Finder 综合注释与比对显示, BC-T25 基因组包含 176 个开放阅读框 (ORF), 其中推定为已知功能的 ORFs 有 42 个, 其余都为未知功能的假定蛋白。对噬菌体的末端酶大亚基氨基酸序列绘制 N-J 系统发育进化树, 噬菌体 BC-T25 与已报道的蜡样芽胞杆菌噬菌体 QCM8 的亲缘关系非常近, 因为它们都位于同一分支上。对噬菌体 BC-T25 基因组进行注释分析, 并利用生物学软件对其进行图谱绘制、比较分析等数据的深度挖掘, 为以后噬菌体的研究奠定一定的基础

结论 本实验以蜡样芽胞杆菌为宿主菌分离筛选出一株特异性噬菌体 BC-T25, 该噬菌体为裂解性强、潜伏期短、爆发量高且稳定性高的长尾科噬菌体

Clinical Distribution, Antimicrobial Agent Resistance and Mcr Genes Detection of Carbapenem-resistant Escherichia Coli

刘周¹ 杭修兵¹ 储雯雯¹ 李昕¹ 李家斌²

1) 安徽医科大学第二附属医院

2) 安徽医科大学第一附属医院

Abstract: Objective The clinical distribution, antimicrobial agent resistance rates, carbapenemase-encoding and mobile colistin resistant (mcr) genes of carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CREC) were analyzed to provide reference for the prevention and control of multi-drug resistant bacteria. Methods Non-repetitive clinical CREC isolates were collected from July 2020 to June 2021. The antimicrobial susceptibility testing was detected by microbroth dilution method. Carbapenemase-encoding and mcr genes were amplified by PCR. The polymyxin B induction assays of mcr-9-positive isolates were performed, and the homology of mcr-9-positive-isolates was analyzed by pulse gel electrophoresis. Results A total of 33 CREC isolates were collected, which mainly isolated from urine (30.3%), sputum (24.2%), pus/secretion (18.2%) and blood (15.2%), presenting multiple drug resistance phenotypes. 74.2% of the isolates harboured blaNDM and

25.8% harboured blaKPC. 9.1% of CREC strains carried both blaNDM and mcr-9 genes, and there was no homology of them. After pretreatment with polymyxins B [$1/2 \times$ minimum inhibitory concentration (MIC)], the MIC values of mcr-9-positive-strains to polymyxins B were increased. Conclusion The clinical CREC isolates performed multiple drug resistance phenotype, mainly harboured blaNDM and blaKPC carbapenemase encoding genes, CREC isolates co-harboring blaNDM and mcr-9 were detected. Laboratory monitoring should be strengthened to prevent and control its spread.

Proteomics Profiling of Major Porin Deficient Carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* in Response To Ertapenem Treatment

袁培博¹ 凌嘉慧¹ 朱嘉慧¹ 彭晨² 陈恩中¹ 钟玉霞¹ 杨羚² 陈定强¹

1) 南方医科大学珠江医院检验医学部
2) 广州医科大学附属第一医院

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) is an urgent threat to human health. Major outer membrane proteins (OMPs) porin mutation is one important resistance mechanism of CRKP, and may also affect the inhibition activity of β -lactamase and β -lactamase inhibitor combinations. The ertapenem-resistant *K. pneumoniae* strain 2018B120 with porin mutations was isolated from a clinical patient. Comprehensive genomic and proteomic analyses were conducted to retrieve the resistance mechanism and understand the bacterial adjustment under ertapenem pressure. The change of PTS systems and ABC transporters, regulation of autoinducer 2 (AI-2) quorum sensing system and antioxidant proteins can be observed, reflecting the systematic regulation of porin-deficient bacteria under ertapenem treatment. Overexpression of alternative porins was also noticed to balance major porins' defection. These findings added a detailed regulation network in bacterial resistance mechanisms and gave new insights into bypass adaptation mechanisms the porin deficient bacteria adopted under antibiotics pressure.

按蚊伊丽莎白菌菌种鉴定、感染临床特征以及耐药机制的实验研究

常彦斌¹ 张晓兵²

1) 甘肃省人民医院
2) 重庆医科大学附属第一医院

目的 按蚊伊丽莎白菌(*E.anophelis*)近年来医院感染呈增多趋势,且有爆发的报道,受到了临床的高度重视,因其耐药模式在不同地区存在差异,本研究用 16S rRNA 准确鉴定 *E.anophelis*、回顾性分析了 *E.anophelis* 感染的临床特征、初步分析该菌耐药机制。

方法 1.PCR 扩增 16S rRNA 基因全长并测序比对重新鉴定;2.回顾性的收集患者临床资料,用 SPSS22 软件做 Logistic 回归分析评估患者感染危险因素和死亡危险因素;3.用微量肉汤稀释法测定 39 株 *E.anophelis* 对 19 种重要抗生素的最低抑菌浓度;4.用 PCR 扩增测序的方法检测 *E.anophelis* 可能的耐药基因,耐药基因包括碳青霉烯酶基因和超广谱 β 内酰胺酶基因;5.用基因克隆重组的方法研究三种碳青霉烯酶基因和五种外排泵家族基因的功能。

结果 1.多因素 Logistic 回归分析显示冠心病、慢性阻塞性肺病、6 个月内手术史、贫血和全身性激素使用是 *E.anophelis* 感染的独立危险因素;*E.anophelis* 感染患者死亡率为 51.3% (20/39),而贫血是患者院内死亡的唯一独立危险因素。2.微量肉汤稀释法测试表明:39 株 *E.anophelis* 对米诺环素(100%)和哌拉西林/他唑巴坦(71.8%)有较高的敏感性,对粘菌素、磷霉素、头孢他啶/阿维巴坦和氨曲南/阿维巴坦均耐药。3.耐药基因分析显示:39 株 *E.anophelis* 有 37 株发现 blaGOB 和 blaBlaB 基因,36 株发现 blaCME β -内酰胺酶基因,最常见的组合为 CME-1 + BlaB-29 + GOB-38 (n = 17);39 株 *E.anophelis* 未发现 blaKPC, blaIMP, blaVIM, blaNDM, blaOXA-48-like, blaTEM, blaSHV 和 blaCTX-M。4.基因功能显示:两种金属酶 BLAB 和 GOB 与碳青霉烯类耐药有关,丝氨酸- β -内酰胺酶 CME 与头孢菌素类和单菌胺类抗生素耐药有关;*E.anophelis* 的五种假定外排泵并没有引起细菌耐药。

结论 金属酶 BLAB 和 GOB 导致了 *E.anophelis*

对碳青霉烯类耐药, 而五种假定外排泵在耐药性方面没有发挥作用, 细菌对碳青霉烯类药物耐药可能与金属酶合并青霉素结合蛋白改变或合并细菌外膜通透性下降有关。

BlaNDM 基因在某鸡场的持留 (2015-2021) 及其传播机制研究

高鸣艺¹ 何婉韵¹ 杨菲繁¹ 何晓彤¹ 高国龙¹ 蔡钟鹏¹ 普文仙¹ 焦彦翔¹ 梁心泓¹ 刘健华¹

1) 华南农业大学

目的 : 本实验室于 2015~2016 年在常规耐药监测过程中发现安徽地区某养鸡场 20% 的大肠杆菌携带 blaNDM。为探究 blaNDM 基因在该养殖场的流行规律和传播机制, 本研究于 2017~2021 年对该养鸡场的碳青霉烯耐药菌开展了追踪调查。

方法 : 在 2017~2021 年间, 共采集了 605 份不同来源 (粪便、舍内环境和舍外环境) 的样品, 用含 0.5 µg/mL 美罗培南的选择性培养基筛选碳青霉烯耐药菌, 采用 PCR 及测序法检测 blaNDM 基因, 对阳性菌采用质谱法进行菌种鉴定。采用琼脂稀释法测定菌株对抗菌药的最小抑菌浓度, 通过接合试验研究 blaNDM 质粒的转移性, 挑选部分 blaNDM 阳性菌进行二代测序, 并结合二代测序结果挑选部分菌株进行三代测序。

结果 : 605 份样品中有 290 份 blaNDM 阳性样品, 筛选出 364 株 blaNDM 阳性菌。五年间 blaNDM 基因在该鸡场持续存在, 且在 2021 年达到了最高检出率 (其中粪便样品 95%、舍内环境样品 90%、舍外环境样品 43%)。blaNDM 基因型主要为 blaNDM-5 (71%)、blaNDM-1 (28%), 仅在 2019 年检出到 blaNDM-9 (1%)。菌种鉴定发现 blaNDM 阳性菌大部分为大肠杆菌 (66%), 其次为肺炎克雷伯菌 (21%)。二代测序数据表明 blaNDM 阳性大肠杆菌 ST 型丰富, 且每年都有优势 ST 型存在。系统发育树和 SNP 分析结果表明, 同一批次的相同 ST 型菌株间亲缘关系较近, 存在克隆传播, 但不同批次的相同 ST 型菌株间亲缘关系较远, 不存在克隆传播。接合转移试验结果表明 blaNDM 基因主要由 IncX3、IncA/C、IncHI2 质粒携带。进一步分析三代测序结果数据, 发现携带 blaNDM-5 的 IncHI2 质粒

携带 19 个耐药基因, 与 NCBI 数据库中一株 2017 年广东鸭源质粒高度相似, 骨架区与可变区结构完全相同。

结论 : 碳青霉烯类药物被禁止用于养殖场, 且近年来该养鸡场也并未使用任何 β-内酰胺类药物, 但仍然从该养鸡场不同来源样品中检测到 blaNDM 阳性菌, 这表明该鸡场长期使用其他抗菌药物 (恩诺沙星、氟苯尼考、多西环素等) 可能促进了 blaNDM 基因的共选择, 并且通过克隆传播和接合性质粒进行扩散。食品动物源 blaNDM 可通过污染农产品进行食物链传播, 有可能危害人类健康, 应全面减少抗菌药在畜禽饲养过程中的使用、改善养殖管理模式并加强对养殖场的生物安全防控。

孕产妇生殖道无乳链球菌的血清型分布及耐药基因分析

凌勇¹ 张莉滢¹ 赵越¹ 叶龙¹ 刘洁¹

1) 广东省人民医院

目的 研究孕产妇生殖道分离的无乳链球菌的血清型分布及耐药基因情况, 为临床防治无乳链球菌感染提供一定的参考依据。

方法 选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月广东省人民医院收治的妊娠晚期孕妇作为研究对象, 采集其生殖道分泌物标本进行培养, 进一步行抗菌药物敏感性试验, 采用 PCR 方法来检测无乳链球菌的血清型及相关耐药基因。

结果 共培养出 62 株无乳链球菌, 无乳链球菌的血清型分别为 III 型 (30 株, 48.4%)、Ia 型 (16 株, 25.8%)、Ib 型 (8 株, 12.9%)、V 型 (6 株, 9.7%)、VI 型 (2 株, 3.2%)。无乳链球菌对四环素、克林霉素、红霉素耐药率分别为 77.4%、67.7%、64.5%, 具有较高耐药性, 未发现对青霉素 G、氨苄西林、利奈唑胺、奎奴普丁/达福普丁、万古霉素耐药的菌株。无乳链球菌对四环素的耐药基因分别为 tetM (34 株, 70.8%)、tetO (16 株, 33.3%)、tetL (2 株, 4.2%), 对红霉素的耐药基因分别为 ermB (32 株, 72.7%)、mefA/E (10 株, 22.7%)、ermA (8 株, 18.2%)、ermTR (6 株, 13.6%), 对克林霉素的耐药基因为 linB (18 株, 42.9%)。

结论 孕产科学道无乳链球菌血清型以 III

型、Ia 型常见。无乳链球菌常见对四环素、红霉素、克林霉素的耐药性较高, 耐药基因主要为 *tetM* 和 *tetO*、*ermB*、*linB*。

产 CTX-M-55 大肠杆菌在新疆某牛场生物媒介、牛和环境之间的克隆传播

杨菲繁¹ 何晓彤¹ 高鸣艺¹ 高国龙¹ 蔡钟鹏¹ 普文仙¹ 梁心泓¹ 焦彦翔¹ 刘健华¹

1) 华南农业大学

目的 对新疆某集约化牛场产 CTX-M 大肠杆菌的流行规律开展研究。

方法 2018~2021 年采集新疆某牛场牛粪 (n=314)、牛奶 (n=133)、生产环境 (n=150) 及生物媒介 (n=203) 样品共 800 份。随机分离大肠杆菌, 并通过 ESBL 显色培养基分离产 ESBL 大肠杆菌, 采用 PCR 及测序方法检测 *bla*CTX-M 基因的流行分布, 琼脂稀释法测定菌株的药物敏感性, 并对部分产 CTX-M 大肠杆菌进行全基因组序列分析。

结果 该牛场随机分离的牛粪源大肠杆菌对头孢噻肟的耐药率高达 68.8%, 所有样品的产 ESBL 肠杆菌分离率为 57.5%。比较了不同年份牛粪便样品的 ESBL 检出率, 发现在 61.1%~79.7% 之间; 对不同来源样品 (粪便、牛奶、生物媒介和环境) 产 ESBL 大肠杆菌分离率进行比较, 发现均高于 40%, 粪便来源样品检出率最高 (69.8%), 生物媒介 (野鸟、苍蝇、蜻蜓和昆虫) 来源次之 (68.5%), 牛奶和环境来源样品的检出率分别为 50.0% 和 41.3%。产 ESBL 肠杆菌的 *bla*CTX-M 基因检出率为 44.1%, 基因亚型有 10 种 (包括 *bla*CTX-M-55、*bla*CTX-M-15、*bla*CTX-M-65、*bla*CTX-M-14、*bla*CTX-M-27 等), 不同来源菌株均以 *bla*CTX-M-55 为主。随机挑选 141 株产 ESBL 大肠杆菌进行全基因组测序, 发现 ST 型较为丰富, 其中 ST6118 (n=20)、ST58 (n=15)、ST2 (n=12) 多见。对部分相同 ST 型菌株进行 SNP 分析, 发现产 CTX-M-55 大肠杆菌在该牛场的生物媒介、牛和环境之间均存在克隆传播现象, 部分克隆株 (ST58) 在该牛场持续传播了 3 年, 并在野鸟与犊牛之间发现相近的 ST359 克隆株 (SNP 为 17-24)。挑选 10 株 *bla*CTX-M-55 阳性菌 (5 株大肠杆菌, 5 株阴沟肠杆菌) 进行三代测序, 发现 *bla*CTX-M-55

基因多位于结构相近的 *IncHI2* 型质粒上 (n=9), 仅 1 株位于 *IncFII* 型质粒。对 *IncHI2* 质粒进行比对分析, 发现其质粒骨架基本相同, 仅可变区存在部分倒置现象, 该质粒可接合转移且稳定性好。

结论 产 CTX-M-55 大肠杆菌在该牛场广泛流行, 主要通过克隆株和 *IncHI2* 质粒介导的水平转移在牛、生物媒介和环境之间传播。故减少用药、做好牛场内的生物安全防控十分必要。

外排泵抑制剂对耐喹诺酮类肺炎克雷伯菌耐药逆转作用的研究

田萍¹ 李亚胜¹ 余梁¹ 郭明娟¹ 刘艳艳¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 目前认为 RND、MFS 以及 SMR 家族外排泵是介导喹诺酮类耐药的重要机制之一。本研究旨在分析肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*, KP) 临床分离株外排泵的分布以及泵抑制剂对该菌喹诺酮类耐药性的影响, 为临床治疗耐药肺炎克雷伯菌提供新的思路。

方法 (1) 使用飞行时间质谱系统 Clin-TOF-II 对 2017 年 1 月至 2020 年 12 月安徽医科大学第一附属医院临床分离的 1200 株肺炎克雷伯菌进行菌株鉴定。(2) 用微量肉汤稀释法测左氧氟沙星、环丙沙星对肺炎克雷伯菌的最低抑菌浓度 (MIC)。(3) 用微量肉汤稀释法测定在泵抑制剂 Phc-Aag- β -Naphthylamine (PA β N) 存在下喹诺酮类药物对肺炎克雷伯菌的 MIC。比较应用泵抑制剂前后菌株对抗菌药物 MIC 值的变化, MIC 降至原值的 1/4 或更低判定为外排泵阳性株。同时制备 PA β N 终浓度相同, 不含抗生素的培养基, 作为生长对照。(4) 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测介导耐喹诺酮类药物的外排泵调控基因 *AcrAB*、*TolC*、*OqxAB* 的编码基因 (*acrA*、*acrB*、*TolC*、*oqxA*、*oqxB*) 的相对表达水平, 并测序比对分析其突变情况。(5) 用微量肉汤稀释法测定在其他外排泵抑制剂如维拉帕米、利血平、二羟丙茶碱、小檗碱存在下喹诺酮类药物对肺炎克雷伯菌的 MIC。

结果 (1) 共挑选 1200 株肺炎克雷伯菌, 结果发现环丙沙星对 121 株肺炎克雷伯菌 MIC $\geq$ 256 μ g/mL, 其中左氧氟沙星对 17 株肺炎克雷伯菌 MIC 结果

为 $>512\sim 64\mu\text{g/mL}$ 。(2)上述17株菌,联合应用泵抑制剂PA β N后,均对左氧氟沙星、环丙沙星MIC降至原值的1/4或更低,判定为外排泵阳性株。将泵抑制剂PA β N与喹诺酮类药物联合应用,能降低耐药菌对喹诺酮类药物的最小抑菌浓度,增加药物进入细菌的量。(3)维拉帕米与左氧氟沙星联合应用,MIC将至原值的1/4;利血平、二羟丙茶碱、小檗碱等与左氧氟沙星联合应用时,可降低喹诺酮类药物对肺炎克雷伯菌的MIC至原值的1/2。(4)筛选出2株左氧氟沙星联合PA β N应用时MIC降至原值的1/16、1/32的肺炎克雷伯菌,qRT-PCR结果表明其acrA、acrB、TolC、oqxA、oqxB的表达水平显著增高。

结论 外排泵是肺炎克雷伯菌对喹诺酮类耐药的原因之一。泵抑制剂可逆转这种耐药性。肺炎克雷伯对喹

达95.45%(105/110),其中强阳性(+++)、阳性(++)和弱阳性(+)生物膜形成菌分别占46.67%(49/105)、34.28%(36/105)和19.05%(20/105),除多粘菌素外,105株阳性生物膜产生菌均表现出高度耐药性。

2、110株CRPA中检出27株mexA基因过表达,外排泵调节基因的突变显示:①40.74%(11/27)mexR-CRPA临床分离株存在有蛋白mexR的碱基缺失突变或氨基酸替换,包括V115E、L119K、V126E、L135H和R63H五种氨基酸替换;②全部(27/27)临床分离株存在nalC蛋白的氨基酸突变,包括G71E、A145V、Q182K、L206V、S209R五种突变;③44.44%(12/27)存在有蛋白nalD氨基酸突变,包括N130S、T11N、L17R、W49S四种突变,所有突变中最常见的是甘氨酸 $\rightarrow$ 谷氨酰胺(G71E)和丝氨酸 $\rightarrow$ 精氨酸(S209R)两种突变。

3、生物膜菌中mexA的表达水平比浮游菌显著上调,外排泵抑制剂PA β N对生物膜形成有抑制作用。

耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌生物膜与外排泵相关性研究

李小凤¹ 宋贵波¹

1) 云南省昆明市昆明医科大学第一附属医院

目的 研究昆明地区碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)的耐药状况,分析生物膜形成能力和外排泵系统与抗生素耐药性的关系。探讨铜绿假单胞菌生物膜与外排泵相关性,研究在生物膜菌与浮游菌下外排泵表达差异,探索外排泵抑制剂PA β N对铜绿假单胞菌生物膜产生的影响。

方法 1、结晶紫染色法检测生物膜形成能力,共聚焦激光显微镜观察生物膜结构,分析生物膜与抗生素耐药性的相关性。qPCR法检测CRPA外排泵MexAB-OprM膜融合基因mexA的表达情况,PCR分析外排泵高表达菌株中调控基因(nalC、nalD、mexR)的突变情况。

2、随机选择20株生物膜形成能力不同的菌株,qPCR法分别检测生物膜菌与浮游菌状态下外排泵基因mexA的表达差异。采用结晶紫染色法检测外排泵抑制剂PA β N对生物膜形成的影响。

结果 1、110株CRPA中生物膜阳性检出率高

结论 1、铜绿假单胞菌生物膜阳性率较高,且生物膜阳性菌株耐药情况较为严重;MexAB-OprM外排泵在CRPA中起着十分重要的作用,调节基因的突变的很可能是mexA高表达的原因。

2、生物膜状态下外排泵基因mexA的表量升高,PA β N抑制生物膜的形成,生物膜与外排泵之间可能存在相关关系。

外排泵jefA基因参与产野生型KPC-2 CRKP对头孢他啶/阿维巴坦的耐药

龚艳桥¹ 冯宇¹ 宗志勇¹ 吕晓菊¹

1) 四川大学华西医院

目的 探索外排泵jefA基因在仅产KPC-2 CRKP对头孢他啶/阿维巴坦耐药中的作用

方法 临床分离仅产KPC-2并耐头孢他啶/阿维巴坦的肺炎克雷伯菌5株,其中3株的blaKPC发生突变,2株的blaKPC-2无突变(定义为野生型)。利用pBECKP质粒引入提前终止密码子以敲除jefA基因。克隆jefA基因至pET28a质粒,将pET28a_jefA重组子转化入jefA敲除菌株以回补jefA基因。微量肉汤法测量jefA基因敲除前原始菌株、敲除后菌株、

jefA 回补菌株对头孢他啶、头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南的 MIC。用 CCCP 做外排泵抑制实验, 进一步验证外排泵 jefA 基因的作用。通过 AlphaFold 预测 jefA 基因所编码蛋白质的结构。

结果 对于 3 株 blaKPC 发生突变的 CRKP, 敲除 jefA 基因后, 头孢他啶/阿维巴坦对其 MIC 值无明显改变, 而 2 株含野生型 blaKPC-2 的 CRKP, 敲除 jefA 基因后, 头孢他啶/阿维巴坦对其 MIC 值下降 32 倍, 恢复至敏感水平, jefA 基因回补后回复对头孢他啶/阿维巴坦耐药性。通过 AlphaFold 预测蛋白结构, JEFA 为肺炎克雷伯菌的跨膜蛋白, 具有 12 个跨膜 α -螺旋单位, 通过同源性比较, 预测 JEFA 属于外排泵 MFS 超家族, 利用电化学梯度驱动转运, 可被 CCCP 所抑制。

结论 本研究发现敲除 jefA 外排泵基因不影响 blaKPC 突变菌株对头孢他啶/阿维巴坦的耐药性, 表明 blaKPC 突变是 CRKP 对头孢他啶阿维巴坦的主要耐药机制。而对野生型 blaKPC-2 的 CRKP, 敲除 jefA 外排泵基因后恢复对头孢他啶/阿维巴坦敏感, 回补 jefA 基因后, 回复对头孢他啶/阿维巴坦耐药, 表明外排泵 Jefa 参与携带野生型 blaKPC-2 的 CRKP 对头孢他啶/阿维巴坦耐药。可能为抗头孢他啶/阿维巴坦耐药的野生型 blaKPC-2 CRKP 的药物设计提供了一个新靶点。

耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦 异质性耐药机制的研究

何达¹ 吕晓菊¹

1) 四川大学华西医院

目的 探讨耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌 (CRKP) 对头孢他啶/阿维巴坦是否存在异质性耐药, 确定异质性耐药发生率; 探究 CRKP 对头孢他啶/阿维巴坦异质性耐药的机制。为 CRKP 感染临床合理治疗与防控提供研究证据。

方法 收集已完成全基因组二代测序 (Whole Genome Sequence, WGS)、且只含有 bla KPC-2 基因、并对头孢他啶/阿维巴坦敏感的 CRKP 菌株 102 株。通过群体分析法 (PAP) 明确 CRKP 对头孢他啶/阿维巴坦的异质性耐药率。

2. 用头孢他啶/阿维巴坦进行体外杀菌实验, 观

察异质性耐药菌株、敏感菌株、耐药菌株生长趋势差异。构建小鼠动物模型, 探究头孢他啶/阿维巴坦对异质性耐药株和敏感株感染小鼠的体内杀菌效果。

3. 通过观测异质性耐药菌株的耐药亚群及其对应传代菌株的 MIC (最低抑菌浓度) 值变化, 探究耐药亚群耐药水平的稳定性。通过 RT-qPCR 法分析异质性耐药菌株的亲本菌株、耐药菌株、传代菌株的碳青霉烯酶基因 blaKPC-2 的表达水平。将耐药亚群及其对应的传代菌株送 WGS, 通过生信分析软件, 分析亲本菌株、耐药菌株、传代菌株 blaKPC-2 的拷贝数差异, 分析耐药机制。

结果 1. BMD 药敏结果示 102 株 CRKP 菌对头孢他啶/阿维巴坦皆敏感; 异质性耐药率为 17.6%; 异质性耐药菌株的耐药亚群对头孢他啶/阿维巴坦均耐药。

2. 体外杀菌实验示, 在头孢他啶/阿维巴坦的浓度高于菌株 MIC 值时, 异质性耐药菌仍能生长, 菌液浓度可达到与不加头孢他啶/阿维巴坦时相同水平; 而敏感菌株和耐药菌株的菌液浓度均低于不加头孢他啶/阿维巴坦时的水平。动物体内实验示, 小鼠腹腔感染异质性耐药菌株后, 死亡率为 83.33%, 在头孢他啶/阿维巴坦干预下, 死亡率为 66.67%; 而感染敏感菌株的小鼠, 死亡率为 83.33%, 在头孢他啶/阿维巴坦干预下, 死亡率降低至 16.67%。

3. 耐药亚群在无抗生素条件下传代后, 头孢他啶/阿维巴坦对其的 MIC 值普遍降低。RT-qPCR 和生信分析示耐药亚群的 blaKPC-2 基因表达水平及拷贝数较其原始菌株和传代菌株增高。

结论 本研究临床分离的 CRKP 菌对头孢他啶/阿维巴坦异质性耐药率较低。头孢他啶/阿维巴坦对 CRKP 异质性耐药菌的杀菌效果差。其异质性耐药机制可能与耐药亚群的 blaKPC-2 基因表达、拷贝数增高有关。

Global Regulator AgrA Binding To The Promoter Region of VraSR Regulates Staphylococcus Aureus Vancomycin Resistance

王杨燕¹ 戴媛媛¹ 刘雪儿¹ 常文娇¹ 鲁怀伟¹ 马筱玲¹

1) 中国科学技术大学附属第一医院

Objective *Staphylococcus aureus* is an important human pathogen and vancomycin is the last therapeutic resort for the treatment of *S. aureus* infections. The accessory gene regulator is a global regulator in *S. aureus*, which can regulate cell metabolism and the expression of virulence factors. It has been reported that the function of accessory gene regulator (*agr*) is missing in clinical isolates of heterogeneous vancomycin-mediated *S. aureus* (hVISA) and vancomycin-mediated *S. aureus* (VISA), and *agr* knockout strains are more likely to develop into vancomycin-resistant strains than wildtype, but the exact reason is still unclear. The vancomycin resistance-related regulatory system (VraSR) is a well-defined two component regulate system related to vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. We speculate that *agr* may participate in the regulation of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* through the *vraSR* two component regulate system. This study will test this hypothesis.

Methods The hetero geneous vancomycin-mediated *S. aureus* Mu3 strain was selected to construct the *agr* gene knockouts train and gene complementation strain by gene knockout and complementation techniques. The MIC value of vancomycin was detected by 96-well microbroth dilution method. The expression level of *vraSR* gene was tested by qRT-PCR method. β -galactosidase reporter gene experiment was performed to detect the regulatory effect of Agr on *vraSR* gene. Electrophoretic mobility shift assay indicated the AgrA protein can directly binds to the promoter region of *vraSR*. EMSA was performed with the truncated probes of *vraSR* to further identify the AgrA binding regions.

Results Here we showed that the *agrA* knockout strain is less sensitive to vancomycin than its wild type Mu3 strain and increased expression of the vancomycin resistance-associated regulator gene (*vraR*). In the β -galactosidase reporter gene experiment, the β -galactosidase activity of Mu3 *agr*+pOS1-*vra* strain was significantly higher than that of Mu3+pOS1-*vra* strain ($P<0.001$), indicating that Agr negatively regulates *vraSR* gene expression. EMSA experiments show that AgrA protein can specifically bind to the promoter region of the *vraSR* gene, and the 63bp region at the 3'end of the promoter is the binding site.

Conclusion In Mu3 strain, Agr can down-regulate the expression of the *vraSR* gene by binding to the 3' end 63bp region of the promoter of the *vraSR* gene to inhibit the resistance of *Staphylococcus aureus* to vancomycin.

CZA-MEM 联合作用下 KPC 阳性肺炎克雷伯菌的耐药性进化研究

匡徐¹ 于洋¹

1) 华南农业大学

目的 本研究构建了 29 株 KPC-Kp 在 CZA-MEM 联合作用下的诱导进化模型,同时监测进化过程中 KPC-Kp 对临床重要抗生素的 MIC 变化以及 *blaKPC* 基因的变异情况,通过大蜡螟体内模型观察进化前后菌株的致病性变化,旨在探讨在 CZA-MEM 选择压力下 KPC-Kp 的进化趋势及其产生的影响。

方法 在液体培养基中,以 0.125 mg/L MEM 和药物浓度逐渐上升的 CZA 对 29 株 KPC-Kp 进行为期 16 天的诱导进化。通过比较母代菌株和进化菌株的生长曲线分析其生长差异和适应性差异;通过大蜡螟体内模型比较母代菌株和进化菌株致病性差异。为探究变异前后 *blaKPC* 基因对于 KPC-Kp 进化的贡献,将它们连接到 pBad24 表达载体上,电转至 MG1655 中,比较药物敏感性的差异。

结果 在 29 株 KPC-Kp 中,有 5 株 KPC-Kp 在 CAZ-MEM 联合作用下产生了耐药性进化,且对 CZA 的 MIC 值高达>256 mg/mL (MEM 浓度为 0.125 mg/mL),其分别为 P05, P13, P60, HSP10 和 HSP29。对多种药物的敏感性监测时发现,5 株 KPC-Kp (P05 除外) 对 CZA 敏感性降低的同时伴随着对 MEM 敏感性的上升。对 *blaKPC* 基因测序后,发现除 P05 之外,另外 4 株 KPC-Kp 的 *blaKPC* 基因发生了不同类型的突变(碱基插入、缺失和替换),造成了编码 KPC 蛋白的氨基酸的变化,分别为 D179Y; Del167-168_EL; R164L; T243S; R164S, Ins275NKDD。生长曲线表明,进化菌株对于母代菌株的生长速度明显降低。大蜡螟体内模型也表明,进化菌株的致病力下降。携带变异后的 *blaKPC-2* 基因在 MG1655 表达后,对 CZA 的 MIC 上升了 4-32 倍,而对 MEM

的 MIC 则降低了 256 倍以上。

结论 5 株 KPC-Kp 对于 CZA 和 MEM 表现出协同敏感性, 对 CZA 敏感性时, 其对 MEM 敏感性的上升, 而基因克隆实验表明 blaKPC-2 基因上的突变有可能是 KPC-Kp 对 CAZ-MEM 产生耐药的重要机制; 但是 P05 菌株是一个例外, 其进化菌株对 MEM 和 CAZ 的 MIC 值均 >256 mg/mL, 提示不同的耐药机制存在的可能性。同时, KPC-Kp 在发生耐药性进化后, 其生长速度和致病力相比于母代菌株均有所下降, 提示了 KPC-Kp 在进化后适应性代价的产生。

HptA Mutation May Lead To Fosfomycin Resistance in Methicillin-Resistance Staphylococcus Aureus

王珏¹ 徐溯¹ 徐晓刚¹ 王明贵¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective This study was aimed to investigate the role of hptRSA mutation in fosfomycin resistance in MRSA clinical isolates

Methods Forty-eight MRSA clinical strains were isolated from sterile sites of patients at Huashan Hospital from 2004 to 2014 (38 from blood samples, 10 from cerebrospinal fluid). Agar dilution was used to determine the fosfomycin susceptibility of MRSA clinical strains based on EUCAST recommendation and results were interpreted according to the 2021 EUCAST criteria. The presence of fosB was detected by PCR and MurA, uhpT, glpT, hptR, hptS and hptA were amplified by PCR and then sequenced to find mutations. We performed qRT-PCR to measure the transcriptional changes in the uhpT gene in strains with different hptA mutation types.

Results HptRSA mutation were common in MRSA strains isolated from our hospital from 2004 to 2014. Most of the mutation were amino acid substitutions and widely distributed in both fosfomycin sensitive and resistant strains. However, HptA truncated mutation only existed in fosB negative resistant strains without UhpT or GlpT mutation. RT-qPCR results

showed that hptA truncated mutation express 13.7-25.6 fold less in expression level of transporter protein uhpT and a 5-6 fold increase in fosfomycin MIC.

Conclusion The low expression level in uhpT and high increase in MIC suggesting hptA mutation may lead to fosfomycin resistance in MRSA

Genetic and Phenotypic Characterization of A Novel ST45-K43 Carbapenem-resistant Hypervirulent Klebsiella Pneumoniae Strain Causing Bloodstream Infection

贾沛瑶¹ 杨启文¹

1) 北京协和医院

Objective This study aimed to genetically characterize a novel Carbapenem-resistant hypervirulent Klebsiella pneumoniae (CR-HvKp) strain recovered from blood of a 44-year-old Chinese male patient with severe acute necrotizing pancreatitis and septic shock in China.

Methods Antimicrobial susceptibility testing, Galleria mellonella infection model and PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the phenotypic and genetic characterization of 18SHX166.

Results The susceptibility testing results showed 18SHX166 was resistant to cephalosporin and carbapenems, but still susceptible to ceftazidime-avibactam, quinolones, colistin and amikacin. The phylogenetic structure showed that strain 18SHX166 belonged to sequence type ST45 and capsule serotype K43. PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the genetic characterization of 18SHX166, which contains three plasmids (pSHX166-1, pSHX166-KPC-2, pSHX166-3). pSHX166-KPC-2 harbored blaKPC-2 gene and tra/trb conjugation system which indicated it might be a self-transmissible plasmid mediating dissemination of antibiotic resistance. pSHX166-1 harbored iucABCD operon encoding a siderophore and the SHX166 isolate showed high virulent phenotype equal to NTUH-K2044 virulence in Galleria mellonella infection model.

Conclusion Besides the predominant sequence types in CR-HvKP causing bloodstream infection, ST23 and ST11, the finding of the ST45-K43 CR-HvKP isolate could pose a threat to the control of antimicrobial resistance and could cause a severe challenge to public health.

In Vitro Activity of Ceftaroline, Ceftazidime-avibactam, and Comparators Against Gram-positive and -negative Organisms in China: The 2018 Results From The ATLAS Program

贾沛瑶¹ 朱盈¹ 张辉¹ 程斌² 郭萍³ 徐英春¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 首都医科大学附属密云医院

3) Medical Affairs Department, Pfizer Investment

Objective To study the in vitro activity of ceftaroline, ceftazidime-avibactam, and comparators against Gram-positive and Gram-negative bacteria collected from China in the year 2018.

Methods A total of 2301 clinical isolates were collected from 17 medical center laboratories in China, which participated in the ATLAS program in 2018. Antimicrobial susceptibilities were determined by the broth microdilution method at a central laboratory. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints were used to interpret the results except for tigecycline, for which the US Food and Drugs Administration (FDA) breakpoint were used.

Results The susceptibility rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), and β -hemolytic streptococcus to ceftaroline were 83.9%, 100%, and 100%, respectively. *Escherichia coli*, imipenem-susceptible (IMP-S) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, IMP-S *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* had high susceptibility rates to ceftazidime-avibactam (95.8%, 100%, 97.7%, 94.5%, 100%, 90.2%, 96.0%, 97.5% and

90.7%, respectively). However, imipenem-resistant *Escherichia coli* and imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* demonstrated low susceptibility to ceftazidime-avibactam (33.3% and 75.8%, respectively). Against MRSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *S. pneumoniae* and β -hemolytic streptococci, the susceptibility rates of tigecycline were 93.5%, 99.2%, 100% and 100%, respectively. Levofloxacin also showed high in vitro activity against *S. pneumoniae* and β -hemolytic streptococci with a susceptibility rate of 100% and 98.4%. The susceptibility rate of *E. faecalis* to ampicillin was 100%. Among Gram-negative strains, tigecycline and colistin also showed good activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, imipenem-resistant *E. cloacae*, *C. freundii* and *A. baumannii* (susceptibility rates and intermediate susceptibility rates of 99.3% and 96.8%, 95.4% and 94.5%, 100% and 87.5%, 96.4% and 89.3%, MIC₉₀ of 2 mg/L and 97.4%, respectively). *E. coli* and *E. cloacae* had high susceptibility rates to imipenem and meropenem (93.0% and 92.8%, 89.8% and 92.1%, respectively). *M. morganii* and *P. mirabilis* demonstrated meropenem and Piperacillin-tazobactam susceptibility rates of 96.0% and 94.0%, 94.1% and 92.2%, respectively.

Conclusion Ceftaroline showed good activity among tested antimicrobial agents against Gram-positive species, while ceftazidime-avibactam had good activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*.

昆明地区碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌的分子流行病学特点及耐药特征分析

李小凤¹ 周飞¹ 梁媛¹ 李洁¹ 姜波¹ 单斌¹ 宋贵波¹

1) 云南省昆明市昆明医科大学第一附属医院

目的 研究碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌分子流行病学规律及耐药机制, 为临床预防和治疗铜绿假单胞菌的感染提供理论依据。

方法 对多中心收集的耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 (carbapenems-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA) 开展多位点序列分型 (MLST) 和遗传信息研究, 并对碳青霉烯酶基因与外膜孔蛋白 *oprD* 编码基因进行序列分析。

结果 81 株 CRPA 分离株存在有 36 种不同的序列型别, 分属于两个不同的克隆群 (CC3390 和 CC234), 总体以 ST3390 (41.98%, 34/81) 为主, 其中有 5 种为新发现的 ST 型别; 流行病学显示 2017 年主要以 ST274 型为主, 2018 年主要以 ST238 型为主; 而 ST3390 型是 2019-2021 年最流行的型别。CRPA 菌株中碳青霉烯酶基因的检出率较高 (65.43%, 53/81), 以尿液标本为甚 (80%, 28/35), 其中 IMP、VIM 和 NDM 型碳青霉烯酶基因检出率分别为 37.04%、27.16% 和 1.23%, 未检测到 KPC、GES、SPM 和 OXA-40 型碳青霉烯酶基因的表达; *oprD* 基因的序列比对分析发现, 高达 96.29% (78/81) CRPA 临床分离株发生了各种类型的突变, 以单个或者多个碱基的插入或缺失为主 (76.54%, 62/81)。

结论 81 株 CRPA 以膜孔蛋白基因突变和产碳青霉烯酶为其主要的耐药机制; 存在 ST3390 克隆株的局部流行, 应加强医院感染防控措施, 防止暴发流行。

耐多粘菌素 B 铜绿假单胞菌的耐药分子机制和基因组变异分析研究

梁媛¹ 宋贵波¹

1) 昆明医科大学第一附属医院

目的 铜绿假单胞菌是一种重要的医院获得性感染革兰阴性条件致病菌。在全球范围内, 随着抗菌药物的普及和不合理应用, 致使多重耐药、广泛耐药菌的感染不断增加, 导致临床感染后的治疗极度困难。目前, 多粘菌素已成为治疗多重耐药革兰阴性菌感染的最后手段。而国内关于多重耐药铜绿假单胞菌临床分离株对多粘菌素 B 耐药的研究较少。本研究对旨在探究多重耐药铜绿假单胞菌临床分离株对多粘菌素 B 耐药的分子机制和基因组变异差异的情况, 筛选出重要的 SNPs 和 InDels, 为进一步研究铜绿假单胞菌临床分离株对多粘菌素 B 的耐药机制奠定一定的基础, 同时为临床抗菌药物的合理应

用和新的药物作用靶点提供重要的科学依据。

方法 1、收集来自昆明医科大学第一附属医院、昆明医科大学第二附属医院和云南省第一人民医院医学检验科临床微生物室分离保存的 116 株碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌; 用 VITEK-2 compact 全自动微生物鉴定及药敏分析系统和 MS 质谱仪对分离培养出的铜绿假单胞菌进行培养鉴定和药敏分析。采用微量肉汤稀释法测定多粘菌素的最低抑菌浓度 (MIC)。

2、对 4 株多粘菌素 B 耐药 (耐药组) 和 4 株多粘菌素 B 敏感 (对照组) 的铜绿假单胞菌进行了全基因组重测序。

3、通过脂多糖提取、SDS-PAGE 电泳及银染比较铜绿假单胞菌脂多糖生成量的差异。

4、对耐药组和对照组的 *pmrA*、*pmrB*、*phoP*、*phoQ*、*oprH*、*parR*、*parS*、*cprR*、*cprS*、*colR* 和 *colS* 进行了测序, 以探讨其可能的耐药机制。

结果 1、药物敏感性试验示 3.45% 的菌株对多粘菌素 B 耐药。

2、全基因组重测序结果

插入片段为 350bp, 读长为 150。测序得到的数据在参考基因组上进行比对发现, 耐药组片段配对率均高于 90%, 对照组片段配对率均高于 80%; 两组覆盖率均高于 95%。

3、通过脂多糖提取、SDS-PAGE 电泳及银染实验表明耐药组与对照组之间脂多糖的生成量没有差异。

结论 1、碳青霉烯类铜绿假单胞菌对多粘菌素 B 的耐药率为 3.45%。

2、耐药组共有的 SNPs 为 13 个, 其中在 PA1945 共发生 3 个 SNPs。耐药菌共有的 InDel 为 0 个, 但 3 株菌共有的 InDels 有 3 个, 分别是 PA0241、PA1297、PA2065, 其中 PA2065 在 R2、R3、R4 中共有一大片缺失。

3、多粘菌素 B 耐药组和敏感组之间脂多糖的生成量没有差异。

Molecular Epidemiology and Characteristics of CTX-M-55 Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia Coli* From Guangzhou, China

曾诗寒^{1,3} 李小燕¹ 卓超² 吴爱武³ 罗嘉俊¹ 陈宪楷¹ 黄丽芍¹

1) 南方医科大学第五附属医院

2) 广州医科大学附属第一医院

3) 广州医科大学金域检验学院

Objective To study the molecular epidemiology and characteristics of clinical strains of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) -positive *Escherichia coli* producing CTX-M-55 isolated from two hospitals in Guangzhou, China.

Methods Of 374 ESBL-producing *E. coli* strains, 89 blaCTX-M-55-positive *E. coli* were collected and screened by PCR and sequencing, which were further analysed. Antimicrobial susceptibility testing and whole-genome sequencing were used to analyse the resistance phenotype, plasmid types, phylogenetic relations and genetic environment of the blaCTX-M-55 gene and homology of all blaCTX-M-55-positive isolates. Conjugation experiments and PCR analysis were performed to verify whether the plasmid harbouring blaCTX-M-55 could be transferred.

Results The results showed that all blaCTX-M-55-positive isolates were resistant to ceftriaxone, and 88.76% and 76.40% were resistant to ceftazidime and cefepime, respectively. The resistance rates to levofloxacin and sulfamethoxazole were 66.29% and 59.55%, respectively. However, the sensitivity rate of Piperacillin/tazobactam, Amoxicillin/clavulanate and amikacin exceeded 90%. All blaCTX-M-55-positive isolates were sensitive to carbapenems. Thirty-two STs were detected in the blaCTX-M-55-positive isolates, among which the detection rate of ST1193 was relatively high (19.10%, 17/89), and other ST types were scattered. It remains to be seen whether ST1193 carrying the blaCTX-M-55 gene can become a popular clone strain in this region in the future. The plasmid types carrying the blaCTX-M-55 gene included IncI1, IncFII, IncFIC, IncFIB, IncHI2, IncI2, and IncX/Y, among which the IncI1 and IncFII plasmids were the main plasmids, accounting for 37.80% and 28.09%, respectively. Among them, eleven strains of the IncI1 plasmid existed in ST1193 strains. The blaCTX-M-55 gene was found on chromosomes of 13 isolates, and seemed to be increasing annually. Up to

five distinct types of genetic environments surrounding the blaCTX-M-55 gene were analyzed. The most common structure was type II "ISEcp1-blaCTX-M-55-ORF477".

Conclusion In conclusion, whether ST1193, which carries blaCTX-M-55 gene, will be an epidemic clone of this region in the future remains to be concerned. The plasmids IncI1 and IncFII, and mobile elements such as ISEcp1 and IS26 may be the main factors leading to the spread and prevalence of CTX-M-55 genotypes.

依拉环素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌全国多中心 ECOFF 研究

康巍¹ 俞云松² 胡付品³ 郑波⁴ 卓超⁵ 李耘⁴ 朱云帆⁶ 张戈¹ 张京家¹ 段思蒙¹ 王瞳¹ 李进¹ 皇甫芷如¹ 林洁² 杨洋³ 卓楚越⁵ 徐英春¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 浙大医学院附属邵逸夫医院

3) 复旦大学附属华山医院

4) 北京大学第一医院

5) 广州呼吸健康研究院

6) 云顶新耀医药科技有限公司

目的 研究依拉环素对中国主要临床分离菌包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌的流行病学折点 (Epidemiological Cut-off Value, ECOFF)

方法 本研究收集了来自国内不同地区的五家医院 2017-2020 年临床标本中分离得到的 2500 株非重复的临床菌株, 包括了大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌在内的 5 个菌种, 单中心单菌种各 100 株。由中心实验室统一提供耗材及药敏板, 依照 EUCAST 药敏实验方法, 采用微量肉汤稀释法多中心独立测定依拉环素对筛选菌株的 MIC 值。汇总五家单位药敏结果, 通过目测法和 ECOFFinder 软件确定各菌种 MIC 的 Ecoff 界值。以此建立依拉环素对五种常见病原菌的流行病学折点。

结果 汇总五家单位 MIC 结果, 大肠埃希菌、

肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌的分别 MIC 范围在 0.03-2 mg/L, 0.03-16 mg/L, 0.03-16 mg/L, 0.004-4 mg/L, 0.004-2 mg/L。通过 ECOFFinder 软件计算及目测法判定, 确定依拉环素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌的 ECOFF 分别为 0.5 mg/L、2 mg/L、2 mg/L、0.25 mg/L、0.25 mg/L。

结论 本研究由多中心单位专家一致讨论通过, 确定了依拉环素对五种常见病原菌的流行病学折点。依拉环素 ECOFF 界值的建立为后续依拉环素建立中国区临床折点提供研究基础, 为临床医生区分依拉环素野生型菌株及合理用药提供有益帮助。

Psl-Dependent Cooperation Contributes To Drug Resistance of *Pseudomonas Aeruginosa* in Dual-Species Biofilms with *Acinetobacter Baumannii*

王菁^{1,2} 刘映霞^{1,2} 杨亮²

1) 深圳市第三人民医院/南方科技大学第二附属医院

2) 南方科技大学医学院

Objective Co-infection of *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) and *Acinetobacter baumannii* (Ab) is commonly isolated in intensive care unit (ICU) patients, especially in surgical patients and patients with medical devices. Their co-existence showed enhanced tolerance to antibiotics, altering the efficacy of clinical therapies and the severity of infections. Current clinical guidance for bacterial infections primarily considers the major pathogenic bacteria isolated and its mono-species antibiotic resistance profiling. The ignorance of the potential interspecies interactions, which might contribute to synergistic drug-resistant phenotypes, compromises the efficacy of clinical practice.

Methods Here, we investigated the impacts of interspecies interactions on antibiotics therapies by establishing a Pa and Ab dual-species biofilm model.

Results The Ab clinical isolate R2 is a weak biofilm former and resistant to multiple antibiotics, including imipenem, ceftazidime, ciprofloxacin, tobramycin,

etc. The presence of Ab R2 protects the antibiotic-sensitive Pa PAO1 in dual-species biofilms where the community composition shifts along with the increase of antibiotic dosing composition. Further work discovered that the structural components of the PAO1 EPS matrix, Psl exopolysaccharide, in particular, played a key role during spatial interaction and promoted the drug resistance of dual-species biofilms.

Conclusion Overall, this work showed that both competition and cooperation exist between the Pa and Ab coculture during biofilm formation, and cooperation overwhelmed competition during antibiotic exposure, leading to the enriched population of antibiotic degrading species with enhanced antibiotic resistance. Also, this work revealed the importance of biofilm structural polysaccharides in maintaining the community stabilities, which will be one promising drug target in eliminating polymicrobial biofilm infections.

仅对厄他培南耐药肺炎克雷伯菌的分子流行病学及机制研究

袁媛¹ 王东亮¹ 李丹² 徐晓刚² 郭庆兰² 魏莲花¹
何天鹏¹ 王明贵²

1) 甘肃省人民医院

2) 复旦大学附属华山医院

目的 : 本研究主要对仅厄他培南耐药、美罗培南和亚胺培南敏感的肺炎克雷伯菌的分子流行病学和耐药机制进行研究, 并对这一类耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (CRKP) 的耐药机制和分子流行病学特征进行了阐述和补充

方法 : 2018 年 7 月至 2019 年 7 月国内 11 家医院分离的 245 株 CRKP 中, 筛选出对厄他培南耐药但对美罗培南和亚胺培南敏感的 18 株。微量肉汤稀释法分析 16 种抗生素的 MICs, 分析 18 株菌株的基因型、表型和耐药同源性, 检测外排泵和外膜蛋白的表达。多位点测序分型 (MLST) 和脉冲场凝胶电泳 (PFGE) 对 18 株菌株进行遗传亲缘关系分析。对筛选的菌株进行全基因组测序和耐药分析。在原株上补充 ramR 功能, 验证了仅厄他培南耐药肺炎克雷伯菌的主要调控机制

结果 : 对厄他培南耐药、对美罗培南和亚胺培南敏感的菌株占 CRKP 的 7.4%(18/245,7.4%)。经 PFGE 分析,菌株间无同源性传播。MLST 结果显示,菌株共分为 13 种类型,以 ST11 和 ST37 型为优势克隆株。MICs 证实 18 株菌株对大多数抗生素和厄他培南高度耐药,仅对部分含酶抑制剂、美罗培南和亚胺培南的药物敏感。耐药表型和 PCR 检测均未检测到碳青霉酶基因。4 株菌同时含有 blaCTX-M 和 blaSHV 基因,1 株菌只含有 blaSHV,9 株只含有 blaCTX-M,3 株菌株产生 blaDHA-1,2 株菌株未检测到常见耐药基因。17 株菌的外排泵试验为阳性,4 株菌外膜蛋白表达减少或缺失。全基因组测序结果显示,14 株(14/18,77.78%)菌株存在 ramR 终止突变。构建了携带 ramR 的质粒 pBad33-ramR,并将其转移到 14 株菌株中,验证了回补成功,对 14 株菌株功能性补加 ramR 后,厄他培南对所有菌株的 MIC 均降低,13 株菌由耐药变为敏感,1 株菌厄他培南的 MIC 由 8mg/L 降低为 2mg/L;并且有 10 株外排泵抑制试验由阳性变为阴性;3 株外排泵抑制试验仍为阳性,但外膜蛋白 OmpK35 的表达增加;1 株菌外排泵抑制试验前后并没有变化,但外膜蛋白表达恢复

结论 : 仅对厄他培南耐药的 CRKP 的机制较为复杂,其特点是均不产生碳青霉烯酶。这些菌株主要存在 ramR 的终止突变,引起外排泵过表达或外膜蛋白的低表达和丢失。研究证实,仅厄他培南耐药肺炎克雷伯菌为一类特殊的 CRKP,其耐药机制与传统 CRKP 不同,ramR 的终止突变可能是关键调控因子

肠道菌群介导宿主对肺炎克雷伯菌肝脓肿的防御

郑亚虹¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 大多数社区获得性肺炎克雷伯菌感染会引起肺炎或尿路感染。在过去的 20 年中,导致肝脓肿的侵袭性综合征在亚洲地区的报道越来越多,并且这种综合征正在成为一种全球性疾病,高发病率和死亡率不容忽视。近年来,肠道菌群被认为是促进和维持宿主免疫稳态的重要调节剂。然而,肠道

微生物群在肝脓肿中的确切作用尚不清楚。因此,本课题以肠道菌群为研究对象,探索在宿主防御肺炎克雷伯菌感染中的具体作用。

方法 首先,我们构建肺炎克雷伯菌肝脓肿小鼠模型,并利用 16S rRNA 测序技术分析模型组和健康对照组小鼠的肠道菌群多样性和丰富度的差异。其次,通过多种广谱抗生素的联合应用清除 C57BL/6J 小鼠的肠道微生物群从而构建肠道耗竭的小鼠模型,后续通过测序技术对其进行了验证。然后,给与肠道耗竭和对照组小鼠口腔灌胃肺炎克雷伯菌,观察 48 小时后小鼠的一般状况、肝脏损伤、细菌负荷和炎症因子水平。最后,给与肠道耗竭小鼠正常粪便菌群移植,观察上述指标是否有明显变化。

结果 肝脓肿小鼠肠道菌群多样性发生显著改变,具体表现为:有益菌减少,有害菌增多。此外,16S rRNA 技术验证了广谱抗生素耗竭的小鼠模型的成功构建。基于肠道菌群耗竭的小鼠模型,我们观察到肺炎克雷伯菌感染后,肠道微生物的丧失会削弱小鼠抗菌能力,降低存活率,增加炎症水平和加重肝损伤。然而,粪便菌群移植使肠道菌群耗竭小鼠在细菌感染后,炎症细胞因子水平趋于正常化,肝损伤减轻以及生存得到改善。

结论 本研究确定肠道微生物群是增强宿主对肺炎克雷伯菌感染抵抗力的保护性介质。新的治疗策略可能扭转抗生素耐药性的现状,最终使肝脓肿患者受益。

In Vitro Activity of New B-Lactam-β-Lactamase Inhibitor Combinations and Comparators Against Clinical Isolates of Gram-negative Bacilli: Results From China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2019

郭燕¹ 韩仁如¹ 丁丽¹ 吴湜¹ 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective The novel β-Lactam-β-Lactamase Inhibitor Combinations (BLBLIs) were in clinical development for the treatment of infections caused by car-

bapenem-resistant and difficult-to-treat resistant (defined as resistance to all tested β -lactams and fluoroquinolones) Gram-negative bacilli. This study evaluated the in vitro activity of cefepime-zidebactam, ceftazidime-avibactam, cefepime-tazobactam, ceftolozane-tazobactam, and other comparators against 4042 non-duplicate gram-negative clinical isolates collected from different regions of China (46 hospitals) in 2019.

Methods Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by the reference broth micro-dilution method recommended by CLSI.

Results Carbapenem resistance rates exhibited 14.3% (379/2656) of Enterobacterales, 30.2% (228/756) of *P. aeruginosa*, and 74.8% (471/630) of *A. baumannii*, respectively. And 11.9% (316/2656) of Enterobacterales and 8.6% (65/756) of *P. aeruginosa* exhibited difficult-to-treat resistance profiles. Cefepime-zidebactam inhibited 96.2% of Enterobacterales and 96.8% of *P. aeruginosa* at ≤ 8 mg/L (cefepime susceptible MIC breakpoint), respectively. Against carbapenem-resistant and difficult-to-treat resistant gram-negative bacilli, cefepime-zidebactam demonstrated good activity against Enterobacterales (87.9% and 88.3%, respectively) and *P. aeruginosa* (91.7% and 80%, respectively). Among the 379 carbapenem-resistant Enterobacterales isolates, the most common carbapenemase genes detected were blaKPC-2 (64.1%) and blaNDM (30.9%). Cefepime-zidebactam showed MIC₉₀ ≤ 2 mg/L for 92.2% of blaKPC-positive isolates and 78.6% of blaNDM-positive isolates, respectively. Ceftazidime-avibactam also showed efficient in vitro activity against Enterobacterales (93.6% susceptible), and *P. aeruginosa* (87.7% susceptible). Ceftazidime-avibactam was active against 97.5% of blaKPC-positive isolates and 100% of blaOXA-232-positive isolates. Moreover, cefepime-zidebactam was active against the majority of isolates of Enterobacterales and *P. aeruginosa* that were resistance to ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, cefepime-tazobactam, colistin, and polymyxin B. However, cefepime-zidebactam showed limited activity against *A. baumannii* with MIC₉₀ at 32 mg/L.

Conclusion Our study systematically evaluated in vitro activities of these newly developed BLBLIs

against a variety of Gram-negative bacilli, provided pre-clinical data for the approvals of these BLBLIs in China, and supported that cefepime-zidebactam and ceftazidime-avibactam as potential efficient therapies for infections caused by CRE, CRPA, and DTR isolates.

脓肿分枝杆菌 GyrB 非耐药决定区 T576S 突变与喹诺酮类药物敏感性的相关性

贺思远¹ 郭琦¹ 李冰¹ 褚海青¹

1) 上海市肺科医院

目的 本研究旨在研究脓肿分枝杆菌临床分离株 GyrA、GyrB 的突变形式, 分析 DNA 回旋酶 GyrA、GyrB 非耐药决定区突变与脓肿分枝杆菌喹诺酮类药物敏感性之间的相关性。

方法 回顾性收集 2014-2018 年上海市肺科医院脓肿分枝杆菌肺病患者中分离的 194 株临床菌株。所有菌株行全基因组测序, 通过 rpoB、erm(41) 和 hsp65 序列信息对脓肿分枝杆菌进行亚种分型。采用微量肉汤稀释法测定喹诺酮类药物 (莫西沙星、奈诺沙星、西他沙星、加替沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、司帕沙星) 对脓肿分枝杆菌临床分离株的最低抑菌浓度 (MIC)。通过 NCBI 进行 GyrA、GyrB 序列比对分析突变情况。

结果 194 株脓肿分枝杆菌临床分离株, 包括 158 株脓肿亚型和 46 株马赛亚型。喹诺酮类药物对马赛亚型临床株的 MIC 显著高于脓肿亚型 ($P < 0.05$)。所有菌株均未出现 GyrA、GyrB 耐药决定区突变。37 株马赛亚型菌株呈现出 GyrB 非耐药决定区突变 (37/46, 80.4%), 10 株 (10/158, 6.3%) 脓肿亚型菌株呈现出 GyrA 非耐药决定区突变, 4 株 (4/158, 2.5%) 脓肿亚型菌株呈现出 GyrB 非耐药决定区突变。进一步研究发现。在马赛亚型菌株中, GyrB 非耐药决定区 T576S 突变菌株的 7 种喹诺酮类药物的 MIC 均值均显著高于非突变株 ($P < 0.05$)。

结论 GyrB 非耐药决定区 T576S 突变可能与脓肿分枝杆菌喹诺酮类药物敏感性相关。

Emergence of blaKPC-33-Harboring Hypervirulent ST463 *Pseudomonas Aeruginosa* Causing Fatal Infection in China

张飘飘¹ 瞿婷婷¹

1) 浙大医学院附属第一医院

Objective The emergence and dissemination of multidrug-resistant (MDR) or extensively drug-resistant (XDR) hypervirulent *P. aeruginosa* strains are a growing threat to public health. This study aimed to characterize two clinical KPC-33-producing ST463 *P. aeruginosa* strains

Methods Two ceftazidime/avibactam (CZA)-resistant *P. aeruginosa* strains ZYPA54 and SYPA07 isolated from two immunocompromised patients during CZA therapy and causing fatal infections were investigated. Whole-genome sequences were obtained through Illumina and Oxford Nanopore platforms for genome analyses. Minimum inhibitory concentration (MIC) values were determined using broth microdilution method. Conjugation experiments were conducted by the filter mating method. The expression levels of *mexA*, *mexX*, *oprD* and *ampC* genes were measured by reverse transcription-quantitative PCR. Assessment of virulence was implemented by cytotoxicity assay and *Galleria mellonella* model.

Results ZYPA54 and SYPA07 presented XDR phenotype, only susceptible to aminoglycosides and intermediate to colistin. Both strains belonged to ST463 and carried blaKPC-33 gene that conferred resistance to CZA. OprD deficiency was the main mechanism driving resistance to carbapenems in two strains. blaKPC-33 genes resided on untransferable plasmids and located within the conserved unit (ISKpn27-blaKPC-33-ISKpn6) flanked by two copies of IS26, highlighting their concerning potential for horizontal transmission. The patients in two cases responded poorly to antibiotics which were effective against the bacterial pathogens in vitro, and eventually died due to septic shock and multiorgan failure within two weeks after ZYPA54 and SYPA07 were isolated. Analysis of type III secretion system (T3SS) genotype showed that both strains were positive for *exoU*, *exoS*, *exoY* and *exoT*. ZYPA54 and

SYPA07 exhibited potent cytotoxicity and killed 100% of larvae inoculated with 1×10^4 CFU of bacteria within 24h, indicating that they were hypervirulent *P. aeruginosa*.

Conclusion The newly emerged blaKPC-33-harboring ST463 *P. aeruginosa* strains are simultaneously XDR and hypervirulent, seriously imperiling human health. CZA is a promising candidate for clinical application but should be used with caution. Close surveillance for the emerging high-risk ST463 clone is desperately warranted.

Emergence of Colistin-resistant Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae* (CoR-HvKp) in China

刘晓妤¹ 朱盈^{1,2} 贾沛瑶^{1,2} 喻玮^{1,2} 杨启文¹ 徐英春¹

1) 北京协和医院检验科疑难重症及罕见病国家重点实验室

2) 中国医学科学院北京协和医院研究生院

Objective Colistin is regarded as a last-resort agent to combat infections caused by multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria, especially carbapenem-resistant isolates. In recent years, reports of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CoRKp) are increasing. However, the molecular mechanism and relevance of colistin resistance and virulence remain unclear.

Methods CoRKp were collected from SMART project. PCR and qRT-PCR were used to detect plasmid-mediated and chromosomal-mediated colistin-resistant mechanism. WGS was used to detect SNP and insertion sequences in *mcr* and TCSs. The virulence of CoRKp were used mice intraperitoneal challenge models to identify. Crystal violet was used to analyze the biofilm-production capacity and transcriptome analysis revealed the potential difference.

Results Fourteen CoRKp strains were retrospectively screened from 1,884 clinical *K. pneumoniae* iso-

lates during 2017-2018 in China. Six CoRKp strains belonging to ST11 were MDR strains. Plasmid-mediated mobile colistin resistance genes had a low prevalence in CoRKp. Our results revealed that upregulated expression of two-component systems, especially phoPQ, contributed more to colistin resistance. mgrB mutation was the most common molecular mechanism of colistin resistance, caused by either nonsense mutations or insertion sequences, which drove the overexpression of phoPQ system. This study also identified three novel point mutations in pmrAB system, in which D313N mutation in pmrB was proved to increase the MIC to colistin by 16-fold. In addition, 6 out of 14 CoRKp strains independently carried hypervirulence genes. All 6 strains showed medium-to-high virulence phenotype compared with NTUH-K2044 strain in mice intraperitoneal challenge models. We found that 4 strains were biofilm strong producers and transcriptome analysis revealed that 3 of them significantly upregulated expression of type III fimbrial shaft gene mrkA.

Conclusion In conclusion, our result revealed the emergence of colistin-resistant and hypervirulent MDR *K. pneumoniae*, which is a noticeable superbug and could cause a severe challenge to public health.

High Prevalence and Overexpression of Fosfomycin-resistant Gene FosX in Enterococcus Faecium From China

Ling Xin¹, Xiaogang Xu¹, Qingyu Shi¹, Renru Han¹, Jue Wang¹, Yan Guo¹, Fupin Hu¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective The purpose of this study was to explore the new resistance mechanism of *Enterococcus faecium* to fosfomycin in China.

Methods 4414 strains of *Enterococcus faecium* isolated from 62 hospitals in China from 2017 to 2020 were collected. 153 strains of fosfomycin-resistant *Enterococcus* were screened by agar dilution method. The known fosfomycin resistance genes fosB and fosX were

detected by PCR test. Molecular cloning assay to analyze the function of drug resistance genes. The epidemiological characteristics of *Enterococcus faecium* carrying the fosX gene were analyzed by agarose gel electrophoresis (PFGE) and multilocus sequence typing (MLST).

Result Among 153 strains of fosfomycin-resistant *Enterococcus faecium*, fosX gene accounted for 66% (101/153), and the rest were fosB gene. The MIC of the clones carrying the fosX gene to fosfomycin increased 4 times (32mg/L to 128mg/L), which proved that the fosX gene could mediate the resistance of *E. faecium* to fosfomycin. 101 strains of *E. faecium* carrying the fosX gene were divided into 48 PFGE band types. The top three ST types in MLST typing were ST555 (57.4%, 58/101), ST78 (12.8%, 13/101) and ST80 (10.9%, 11/101), among all ST types, 93% (94/101) of *E. faecium* belonged to the CC17 complex.

Conclusion From 2017 to 2020, the resistance rate of *Enterococcus faecium* to fosfomycin in China was 3.4%, and the resistance mechanism was mainly fosX gene. The fosX gene can be transmitted among different strains. The dominant strain in *Enterococcus* is ST555, which belongs to the CC17 complex. The expression level of fosX is related to the resistance of *Enterococcus* to fosfomycin. It is necessary to strengthen the drug resistance monitoring of enterococci in clinical practice, and pay close attention to the changes in the susceptibility of important antibiotics.

Nosocomial Transmission and Rearrangement of Large Resistance-virulence Hybrid Plasmids between Two Bacteremic ST11 CR-hvKP Strains with Low Fitness Cost

廖文建¹ 黄旗森¹ 刘洋¹ 张伟¹

1) 南昌大学第一附属医院

Objective To characterize nosocomial transmission and rearrangement of the resistance-virulence plasmid between two ST11-K64 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CR-hvKP) strains

(JX-CR-hvKP-10 and JX-CR-hvKP-9) with low fitness.

Methods The serum killing assay, the quantitative biofilm formation assay, the *Galleria mellonella* infection model, and the mouse lethality assay were used to assess the virulence of JX-CR-hvKP-10 and JX-CR-hvKP-9. Whole-genome sequencing was used to analyze JX-CR-hvKP-10 and JX-CR-hvKP-9 chromosomes and plasmids. Fitness and conjugation experiments were also conducted using these two CR-hvKP isolates.

Results Clinical characteristics and phenotypic tests indicated that both JX-CR-hvKP-10 and JX-CR-hvKP-9 were multidrug-resistant and hypervirulent *K. pneumoniae*. Whole-genome sequencing and clinical information demonstrated that the super large resistance-virulence fusion plasmid pJX10-1 formed precisely by the fusion of pJX9-1 and pJX9-2 via the nosocomial transmission. Interestingly pJX9-1 itself was also a classic resistance-virulence fusion plasmid by way of the blaKPC-carrying resistance plasmid and pLVPK-like virulence plasmid. While pJX9-2 included numerous genes encoding for nucleotide transport and metabolism such as exonuclease, DNA polymerase, DNA ligase, integrase, recombinase. Compared with classic *K. pneumoniae* ATCC700603, fitness analysis revealed no significant difference in growth was observed between JX-CR-hvKP-10 and JX-CR-hvKP-9.

Conclusion Nosocomial transmission and rearrangement of a blaKPC-harboring plasmid and a pLVPK-like virulence plasmid with a low fitness cost in ST11 *K. pneumoniae* enhances drug resistance and virulence simultaneously. This can enhance the environmental adaptability of CR-hvKP, and promote its spread and prevalence. Thus, active surveillance of this hybrid plasmid is needed to prevent these efficient resistance-virulence plasmids from disseminating in hospital settings.

Genetic Characterization and Passage Instability of A Novel Hybrid Virulence Plasmid in A ST23 Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae*

刘洋¹ 向天新¹ 张伟¹

1) 南昌大学第一附属医院

Objective Hypervirulent variants of *Klebsiella pneumoniae* (hvKP), which causes life-threatening infections, is a global priority pathogen and frequently harbours virulence plasmids. The virulence plasmids have emerged as the predominant vehicles carrying the major pathogenic determinants of hypermucoviscosity and hypervirulence phenotypes. The study characterize an emergent hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) strain of sequence type 23 (ST23) with a novel large virulence plasmid, which caused a metastatic infection and fatal septic shock in a critical patient.

Methods The potential virulence of AP8555 was assayed by serum killing assay, biofilm formation assay, *Galleria mellonella* killing assay and mouse lethality assay. The molecular biology and whole-genome sequencing technology were used to perform multilocus sequence typing, capsular genotyping, conjugation transfer experiments, and the genomic features associated with the virulence of this strain. Sequence data were analyzed using comparative genomics and phylogenetics.

Results In the present study, we characterized a novel virulence plasmid in AP8555, an ST23 hvKP strain, which induced a metastatic infection and fatal septic shock in a critically ill patient. The serum killing assay, the quantitative biofilm formation assay, the *G. mellonella* infection model, and the mouse lethality assay demonstrated that AP8555 was almost as virulent as the hvKP strain NUTH-K2044. The plasmid pAP855 could be conjugated to *Klebsiella quasipneumoniae* ATCC700603 and *E. coli* J53 at a frequency of 7.2×10^{-5} and 8.7×10^{-7} , respectively. Whole-genome sequencing and bioinformatics analysis confirmed that the plasmid was novel, clustered to the incompatibility type of IncHI1B/IncFIB/IncFII and presented high similarity to the pK2044 plasmid. In contrast, a 130-kb large-fragment insertion was observed on the plasmid, which introduced a genetic hybrid zone with multiple conjugation-related genes of type IV secretion systems (T4SS) and ccdAB toxin-antitoxin systems (TAS) to the plasmid. In the transconjugants, the presence of pAP855

had a negative impact on bacterial fitness, but enhancing the virulence-associated phenotypes. In vitro evolution experiments showed that pAP855 in the transconjugants could not be stably inherited after 10 days of passage.

Conclusion Our study not only reports a novel hybrid plasmid but also highlights the putative pathway of conjugative virulence plasmid formation and evolution by means of genetic rearrangement through sequence insertion. These findings indicate that structural versatility could contribute to the dissemination of coin-tegrate virulence plasmid, although the plasmid incurred a fitness cost. Therefore, continuous monitoring the acquisition of conjugative virulence plasmids may have critical value for plasmid research and increase awareness of hvKP.

Genetic and Phenotypic Characterization of A New Structured KPC-harboring Plasmid in A Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae*

朱盈¹ 贾鑫淼¹ 贾沛瑶¹ 刘晓妤^{1,2} 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

2) 北华大学

Objective This study aimed to identify a novel KPC-harboring plasmid in a *Klebsiella pneumoniae*, 18ZJ065, belonging to ST111-K63.

Methods Antimicrobial susceptibility testing, string test, the *Galleria mellonella* (*G. mellonella*) infection model and the mouse intraperitoneal challenge infection model were conducted to determine the drug resistance and virulence of 18ZJ065. PacBio Sequel and Illumina sequencing were performed to analyze the phenotypic and genetic characterization of 18ZJ065 and its two plasmids.

Results The antimicrobial susceptibility testing results showed 18ZJ065 was resistant to ampicillin, cephalosporin, carbapenems, combinations of β -lactam and β -lactamase inhibitors and trimethoprim sulfa. The virulent tests revealed that ZJ65 was non-hypermucoviscous but hypervirulent, as it showed a more rapid

death rate than the hypervirulent control strain, NTUH-K2044. PacBio Sequel and Illumina sequencing showed that 18ZJ065 contained two plasmids, a KPC-harboring plasmid, pAZJ065-KPC, and a virulent plasmid, pAZJ065-Hv. The plasmid, pAZJ065-KPC, was assigned to the IncU group and blaKPC-2 was inserted by complete Tn2680 which was different from common insert mode of blaKPC-2.

Conclusion The findings of the new structured KPC-harboring plasmid in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* could arouse the attention of resistance mediated by plasmids into hypervirulent strain and cast light on the control of antimicrobial resistance.

Isolation of A Ceftazidime-Avibactam-Resistant BlaKPC-71 -Positive *Klebsiella Pneumoniae* Clinical Isolate

申思权¹ 施清喻¹ 韩仁如¹ 郭燕¹ 杨洋¹ 吴湜¹ 尹丹丹¹ 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective Following the wide clinical application of ceftazidime-avibactam, *K. pneumoniae* acquired resistance rapidly. Currently, 98 bla KPC subtypes have been reported in the world (5); all of the novel bla KPC variants reported in China were mutated from blaKPC-2, while those in the United States were mainly from blaKPC-3. In this study, we describe the characterization of a ceftazidime-avibactam-resistant blaKPC-71-positive *K. pneumoniae* clinical isolate.

Methods Antimicrobial susceptibility testing was carried out with the broth microdilution method, and results were interpreted according to the CLSI breakpoints. An electroporation experiment was performed to explore the characteristics of the KPC-71-carrying plasmid. the *K. pneumoniae* clinical isolate was subjected to whole-genome sequencing (WGS) using an Illumina MiSeq platform (Illumina Inc.) with a paired-end approach (2 × 300 bp).

Results *K. pneumoniae* HS645 was resistant to expanded-spectrum cephalosporins (ceftazidime and

cefepime), piperacillin/tazobactam, and ceftazidime-avibactam but retained susceptibility to imipenem and intermediate susceptibility to meropenem. The strain was also resistant to ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole while being susceptible to amikacin and tigecycline. The transformant was positive for blaKPC-71, increasing the MICs of ceftazidime-avibactam, ceftazidime, and cefepime for the transformant by at least 32-fold, 128-fold, and 64-fold, respectively, compared with the recipient *E. coli* DH5a. WGS analysis revealed that *K. pneumoniae* HS645 belonged to sequence type 11 (ST11), and the following acquired resistance determinants were detected: resident blaKPC-71, blaCTX-M-65, blaSHV-12, blaLAP-2, and blaTEM-1B and resistance determinants for aminoglycosides (aadA2b and rmtB), fluoroquinolone (qnrS1), tetracycline [tet(A)], fosfomycin (fosA), and sulfonamide (sul2). Plasmid DNA sequencing localized blaKPC-71 on a plasmid about 60 kb in length, which contains the resistance genes on drug resistance gene islands similar to that reported in Hunan Province in China. Compared with KPC-2, KPC-71 has a mutation of Ser182dup.

Conclusion Our study indicated that KPC-71 is a new variant of KPC-2 (Ser182dup) that confers a ceftazidime-avibactam-resistant phenotype associated with susceptibility or decreased resistance to carbapenems, compared with KPC-2. The mechanism of resistance to ceftazidime-avibactam for KPC-71 has not been kinetically investigated, but the variation seems to increase the enzyme's affinity for ceftazidime and decrease inhibition by avibactam. To the best of our knowledge, this is the first report of a ceftazidime-avibactam-resistant blaKPC-71-producing *K. pneumoniae* clinical isolate in China. Our study further confirmed that novel KPC variants originally from KPC-2 can be selected following exposure to ceftazidime-avibactam.

Antifungal Susceptibility Profiles and Drug Resistance Mechanisms of Clinical *Candida Duobushaemulonii* Isolates From China

陈新飞¹ 侯欣² 肖盟¹ 贾鑫淼¹ 张晗¹ 徐英春¹

- 1) 中国医学科学院北京协和医院
- 2) 北京大学第三医院

Objective *Candida duobushaemulonii*, type II *Candida haemulonii* complex, is closely related to *Candida auris* and capable of causing invasive and non-invasive infections in humans.

Methods Twelve strains of *C. duobushaemulonii* were collected from China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) and identified using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF) and internal transcribed spacer (ITS) sequencing. *C. duobushaemulonii* strains were tested by Sensititre YeastOne for antifungal susceptibility. Furthermore, whole genome sequencing of *C. duobushaemulonii* was done to determine variations related to antifungal resistance.

Results All isolates were wild type (WT) for fluconazole, voriconazole, Posaconazole and itraconazole. One isolate showed a high MIC value of ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$ for 5-flucytosine. The minimum inhibitory concentrations (MICs) range for amphotericin B was 4 to 8 $\mu\text{g/mL}$ of all strains. Twelve strains were WT for anidulafungin and caspofungin and micafungin. FUR1 variation may result in *C. duobushaemulonii* with high MIC for 5-flucytosine

Conclusion *C. duobushaemulonii* mainly infects patients with weakened immunity, and the multi-drug resistance of these isolates might represent a challenge to clinical treatment.

抗菌药物的 PK/PD 研究与临床试验

The Performance of Pleural Fluid T-SPOT.TB Assay for Diagnosing Tuberculous Pleurisy in China: A Two-center Prospective Cohort Study

罗颖¹ 薛莹² 谭耀驹³ 汪峰¹ 孙自镛¹

1) 华中科技大学同济医学院附属同济医院

2) 华中科技大学同济医学院基础医学院

3) 广州市胸科医院

Objective The performance of T-SPOT.TB (T-SPOT) assay in diagnosing pleural tuberculosis (pTB) is inconsistent. In this study, we compared the performance of peripheral blood (PB) and pleural fluid (PF) T-SPOT assay in diagnosing pTB.

Methods Between July 2017 and March 2018, 218 and 210 suspected pTB patients were prospectively enrolled from Wuhan (training) and Guangzhou (validation) cohort, respectively. PB T-SPOT, PF T-SPOT, and other conventional tests were simultaneously performed.

Results Our data showed the performance of PB T-SPOT in diagnosing pTB was limited, especially with low sensitivity. However, the results of early secreted antigenic target 6 (ESAT-6) and culture filtrate protein 10 (CFP-10) in PF T-SPOT were significantly increased compared with those in PB T-SPOT in pTB patients. If using 76 as the cutoff value of MAX (the larger of ESAT-6 and CFP-10) in Wuhan cohort, the sensitivity and specificity of PF T-SPOT to diagnose pTB were 89.76% and 96.70%, respectively. The diagnostic accuracy of PF T-SPOT was better than other routine tests such as pathogen detection methods and biochemical markers. The diagnostic accuracy of PF T-SPOT in Guangzhou cohort was similar to that in Wuhan cohort, with a sensitivity and specificity of 91.07% and 94.90%, respectively. Furthermore, CD4⁺ T cells were more activated in PF compared with PB, and the frequency of mycobacterium tuberculosis-specific CD4⁺ T cells in

PF was significantly higher than that in PB in pTB patients.

Conclusion In conclusion, the performance of PF T-SPOT is obviously better than PB T-SPOT or other laboratory tests, which suggests that PF T-SPOT assay has been of great value in the diagnosis of pleural tuberculosis.

危重症监护室泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染的危险因素及预后评价

凌勇¹ 赵越¹ 叶龙¹ 刘长钰¹ 梁雪冰¹ 张莉滢¹

1) 广东省人民医院

目的 比较泛耐药鲍曼不动杆菌 (Extensively Drug Resistant Acinetobacter baumannii, XDRAB) 血流感染与非泛耐药鲍曼不动杆菌 (Non Extensively Drug Resistant Acinetobacter baumannii, NXDRAB) 血流感染的临床特征, 探讨 XDRAB 血流感染的危险因素及预后, 为临床防治 XDRAB 提供科学指导。

方法 用病例对照研究方法, 回顾性分析 2011 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间广东省人民医院危重症监护室鲍曼不动杆菌 (Acinetobacter baumannii, ABA) 血流感染 143 例患者的临床资料, 包括基础疾病、临床特征、危险因素、细菌耐药情况、治疗用药及预后情况等。根据病原菌耐药情况, 分为 XDRAB 118 例与 NXDRAB 25 例。以 ABA 血培养标本采集 14 天预后情况, 将 143 例 ABA 血流感染患者分为存活组 90 例与死亡组 53 例。

结果 多因素 Logistic 回归模型分析显示, 急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分) (OR=1.163、95%CI: 1.004-1.346、P<0.05) 是 XDRAB 血流感染的独立危险因素, 感染性休克 (OR=3.462、95%CI: 1.576-7.608、P<0.05) 是 ABA 血流感染患者 14 天死亡的独立危险因素。143 例 ABA 血流感染患者 14 天死亡 53 例, 死亡率 37.06%。XDRAB 血流感染患者 14 天死亡率显著高于 NXDRAB 血流感染患者 ($\chi^2=11.54$, P<0.05)。

结论 APACHE II 评分是 XDRAB 血流感染的独立危险因素, 感染性休克是 ABA 血流感染患者 14 天死亡的独立危险因素, XDRAB 血流感染患者 14 天死亡率高, 应加强对相关危险因素的评估, 采

取针对性的防控干预措施,以改善 XDRAB 血流感染患者的预后。

新型 β -内酰胺 β -内酰胺酶抑制剂在革兰阴性菌感染重症患者中的给药方案优化

韩瑞英¹ 董亚琳¹

1) 西安交通大学

目的 本研究旨在评估头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、美罗培南/法鹏巴坦三种新型 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂 (BLBLIs) 标准给药方案在革兰阴性菌感染的重症患者中的药动学/药效学 (PK/PD) 靶值达标情况,并进行给药方案优化。

方法 使用已发表 PK 数据和 PD 数据进行蒙特卡洛模拟,分析在不同 PK/PD 靶值条件下,新型 BLBLIs 标准给药方案及调整给药方案 (增加剂量、延长输注时间) 对革兰阴性菌 (肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌) 所致感染的影响。

结果 在三种药物 PK/PD 靶值均为给药周期内游离血药浓度 100% 高于最小抑菌浓度 ($100\%fT > MIC$) 时,新型 BLBLIs 标准给药方案均不能保证在肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌敏感性折点处的靶值达标概率 (PTA) 达标。在头孢他啶和头孢洛扎的 PK/PD 靶值分别为 $50\%fT > MIC$ 和 $40\%fT > MIC$ 时,头孢他啶/阿维巴坦和头孢洛扎/他唑巴坦标准给药方案对于大肠埃希菌所致感染的 CFR 结果达标,当 PK/PD 靶值提高至 $100\%fT > MIC$ 时,头孢他啶/阿维巴坦需在给药剂量不变的情况下延长输注时间至 4 h,头孢洛扎/他唑巴坦则无需调整给药方案;对于肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌所致感染,即使头孢他啶/阿维巴坦和头孢洛扎/他唑巴坦给药剂量分别增加至 4000+1000mg 和 3000+1000mg 且持续输注也不能使 CFR 结果达标,但是持续输注可以改善结果。在美罗培南的不同 PK/PD 靶值 ($45\%fT > MIC$ 、 $70\%fT > MIC$ 和 $100\%fT > MIC$) 条件下,美罗培南/法鹏巴坦标准给药方案在大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌所致感染中均可以保证 CFR 大于 90%,然而对于铜绿假单胞菌,标准给药方案仅能保证在美罗培南 PK/PD 靶值为 $45\%fT > MIC$ 时 CFR 大于 90%,增加给药剂量至 4000+4000mg 且延长输注时间至 5h 可以保证美罗培南 PK/PD 的靶值提高至

$100\%fT > MIC$ 时 CFR 大于 90%。

结论 在肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌所致的感染中,三种药物 PK/PD 靶值均为 $100\%fT > MIC$ 时,头孢他啶/阿维巴坦和头孢洛扎/他唑巴坦均需要调整给药方案,美罗培南/法鹏巴坦只需在铜绿假单胞菌所致感染中调整剂量。上述研究和结论需要大规模高质量临床研究予以验证。

3 例 CRKP 颅内感染患者中头孢他啶/阿维巴坦血脑屏障穿透性和疗效评估

李南洋¹ 杨磊¹ 朱旭¹ 吴菊芳¹ 叶相如¹ 毋海兰¹
陈渊成¹ 何金杰¹ 刘笑芬¹ 李婉贞¹ 胡锦¹ 张菁¹
1) 复旦大学附属华山医院

目的 考察并分析头孢他啶阿维巴坦钠在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (CRKP) 颅内感染重症患者中的血脑屏障穿透性和疗效。

方法 入选我院重症监护室 3 例神经外科术后耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌引起的颅内感染患者,经头孢他啶阿维巴坦钠 2.5g q8h 静滴 2 小时治疗第 2 日采集给药后 1、2、2.25、2.5、3、4、6、8 h 的血和脑脊液样本,采用经验证的 LC-MS/MS 测定其头孢他啶和阿维巴坦的浓度,并进行患者临床和微生物疗效评价。

结果 患者血药浓度第 4 剂达稳态后,血浆中头孢他啶和阿维巴坦的 C_{max_plasma} 分别为 58.17 ± 18.28 mg/L 和 9.58 ± 4.01 mg/L, AUC_{0-inf_plasma} 分别为 191.12 ± 68.53 h·mg/L 和 25.39 ± 11.63 h·mg/L; 脑脊液中头孢他啶和阿维巴坦的 C_{max_CSF} 分别为 15.85 ± 13.26 mg/L 和 3.34 ± 3.13 mg/L, AUC_{0-inf_CSF} 分别为 179.59 ± 103.38 h·mg/L 和 19.03 ± 13.26 h·mg/L; 头孢他啶和阿维巴坦脑脊液穿透率中位数分别为 32.6% 和 47.1%。3 例患者的疗效评估均提示临床有效和微生物清除。

结论 头孢他啶阿维巴坦钠在脑膜炎患者的具有良好的血脑屏障穿透性,预期可能成为治疗 CRKP 颅内感染的一种选择,但需要更多的临床样本进行验证。

Therapeutic Drug Monitoring Ceftazidime-Avibactam Concentrations in Carbapenem-Resistant *K. Pneumoniae* Infected Patients with Different Kidney Statuses

屈健¹

1) 中南大学湘雅二医院

Objective Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) is the most common carbapenem-resistant Enterobacteriaceae with high mortality. Ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) has exhibited excellent in vitro activity in vivo against CRKP. However, the efficacy of CAZ-AVI in KPC-producing CRKP-infected patients with different kidney statuses varies, such as renal insufficiency, normal renal function, and augmented renal clearance (ARC). We explored the use of therapeutic drug monitoring (TDM) to evaluate the concentration and efficacy of CAZ-AVI in CRKP-infected patients with different kidney statuses.

Methods Serum concentrations for CAZ and AVI were determined by the High-Performance Liquid Chromatography method. Bacterial identification, routine susceptibility testing, renal function index, and others were performed in standard protocols in the hospital's clinical laboratories.

Results In the two patients with ARC, case 1 used CAZ-AVI 2.5g q6h with good efficacy, and the concentrations were up to the pharmacokinetics/pharmacodynamics targets. Case 2 used 2.5g q8h with invalid effectiveness, and AVI C_{min} was only 0.797 mg/L, which is lower than the PK/PD target. Case 3 was renal insufficiency using CAZ-AVI 1.25 q8h, and case 4 was normal renal function using 2.5g q8h. Their concentrations were both up to the PK/PD targets.

Conclusion TDM results demonstrated that CAZ-AVI steady-state plasma concentration varies among patients with different kidney statuses, providing evidence for the utility of TDM of CAZ-AVI in individualized drug dose adjustment. ARC patients may need more CAZ-AVI daily doses than the standard dose.

Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in A Critically Patient Receiving Intermittent Venovenous Hemodiafiltration

倪敏¹ 颜玉颖¹ 金毅¹ 沈甫明¹

1) 上海市第十人民医院

Objective The aim of this study was to investigate the appropriate dose of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) for critically ill patients who are receiving intermittent venovenous hemodiafiltration (VVHDF)

Methods CAZ-AVI administered at 1.875 g every 24 h was used to treat multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a critically ill patient receiving 6h VVHDF every other day. On dialysis day, VVHDF began at 12h after the previous dosing. Plasma drug concentrations of ceftazidime and avibactam were measured at 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 and 24 h after 3th dose of CAZ-AVI administration. A pharmacokinetic analysis was performed using PK Solver 2.0.

Results The pharmacokinetic parameters of ceftazidime on dialysis day and non-dialysis day, respectively, were as follow: maximum plasma concentration (C_{max}) 102.02 and 93.49 mg/L, elimination half-life (t_{1/2}) 13.09 and 26.45 h, area under the concentration-time curve (AUC) 1511.98 and 1507.36 mg·h/L, clearance (CL) 0.98 and 0.46 L/h, apparent volume of distribution at the steady state (V_{ss}) 16.94 and 17.25 L. The pharmacokinetic parameters of avibactam on dialysis and non-dialysis, respectively, were as follow: C_{max} 16.88 and 13.35 mg/L; t_{1/2} 14.63 and 22.09 h; AUC 229.47 and 216.46 mg·h/L; CL 1.15 and 0.85 L/h; V_{ss} 22.04 and 27.89 L. Concentration of ceftazidime and avibactam in plasma remained above the minimum inhibitory concentration (MIC) at the 24h dosing interval.

Conclusion Base on this case report, a dose of CAZ-AVI 1.875g every 24h appears to be appropriate for critically ill patients who are receiving intermittent VVHDF. This is the first study of CAZ-AVI pharmacokinetics after intermittent VVHDF. The dosing regimen of CAZ-AVI should be the same between dialysis and non-dialysis day when patient received VVHDF every other day. VVHDF should be conducted at 12h after the

previous dosing, and no supplemental dose should be administered after 6h-VVHDF session. Further data that include multiple patients and dialysis modes are needed to verify the optimal CAZ-AVI dosing strategy in critically ill patients requiring intermittent VVHDF.

万古霉素药时曲线下面积/最低抑菌浓度与新生儿耐药葡萄球菌感染治疗结局的相关性分析

万隽¹ 陈权耀¹ 黄志毅¹ 林万龙¹

1) 厦门市妇幼保健院

目的 探讨万古霉素药时曲线下面积(AUC)/最低抑菌浓度(MIC)与新生儿耐药葡萄球菌感染治疗结局的相关性,并确定最佳阈值,为临床合理用药提供参考。

方法 回顾性收集2016年6月1日至2021年6月1日接受万古霉素静脉治疗的新生儿住院信息,包括血清浓度、人口学资料、临床资料及相关实验室指标等资料。24小时曲线下面积(AUC₂₄)采用贝叶斯方法计算,并计算AUC₂₄/MIC值。采用受试者工作特征(ROC)曲线测定临床疗效最佳阈值。多因素logistic回归分析万古霉素暴露与临床疗效之间的相关性。

结果 共纳入63例患儿,治疗有效51例,治疗失败12例。ROC曲线分析显示,临床疗效的暴露阈值分别为281 mg·h/L。多因素回归分析显示,24小时以上的AUC与最小抑制浓度(AUC₂₄/MIC) > 281 mg·h/L是疗效的良好预测因子(OR:1.007, 95% CI: 1.000-1.013, P<0.05)。

结论 使用贝叶斯方法计算出的AUC可以预测万古霉素对新生儿耐药葡萄球菌感染的疗效,AUC₂₄/MIC > 281 mg·h/L可作为疗效预测因子,这些结果可为万古霉素在新生儿耐药葡萄球菌感染中治疗药物监测研究提供理论和实践依据。

其他微生物及其感染

脓肿分枝杆菌肺病不同亚种患者的临床特点分析

何司琪¹ 陈华¹ 邓政先¹ 陈慧玉¹ 许柳清¹ 陈品儒¹

1) 广州市胸科医院

目的 探讨脓肿分枝杆菌肺病患者中脓肿亚种及马赛亚种的临床特点。

方法 回顾性分析2021年1月—9月广州市胸科医院确诊脓肿分枝杆菌肺病且有完整临床资料的42例患者,基于病原体靶向测序方法将脓肿分枝杆菌分为脓肿亚种、马赛亚种。对两组患者的临床资料、影像学、药物敏感率、6个月疗效评价进行比较。组间比较采用 χ^2 检验和t检验。

结果 本研究男15例,女27例,年龄17~83岁,平均(55±13)岁。纳入脓肿分枝杆菌肺病患者中,脓肿亚种组28例,马赛亚种组14例。两组既往史以支气管扩张、肺结核为主。临床症状均以咳嗽、咯血为主。在影像学方面,脓肿亚种组以树芽征(78.5% vs 35.7%)、结节性支气管扩张(96.4% vs 78.5%)、病灶累及3个肺野以上(82.1% vs 50.0%)多见。所有病例均至少2次痰培养或1次支气管灌洗液培养分枝杆菌阳性。两组均表现对多种药物高耐药率。其中脓肿亚种组对阿米卡星敏感率89.2%(25/28),利奈唑胺46.4%(13/28),克拉霉素53.5%(15/28),马赛亚种组对阿米卡星敏感率85.7%(12/14),利奈唑胺50.0%(7/14),克拉霉素92.8%(13/14)。6个月疗效评价中马赛亚种病灶吸收率较高。

结论 脓肿分枝杆菌中脓肿亚种及马赛亚种所致肺病影像学及预后不同,临床中加强菌种亚种鉴定及药物敏感试验,有效提高诊疗水平。

利福布汀对脓肿分枝杆菌体外抗菌活性的评价

李冰¹ 李娟¹ 褚海青¹

1) 上海市肺科医院

目的 目前临床上治疗脓肿分枝杆菌感染的抗菌药物非常有限,而且尚无明确推荐的联合治疗方案。最近的一项研究发现,利福布汀对脓肿分枝杆菌呈现出抗菌活性,提示利福布汀可能用于抗脓肿分枝杆菌感染的治疗。

方法 本研究比较了利福布汀和利福霉素衍生物(利福平和利福喷丁)对194株脓肿分枝杆菌临床分离株的体外抗菌活性。通过使用微量肉汤稀释法进行药敏试验。使用肉汤微稀释棋盘滴定法在体外评估利福平分别与克拉霉素、阿奇霉素、阿米卡星、头孢西丁、亚胺培南、替加环素、莫西沙星、奈唑胺之间的协同作用。通过全基因组测序和BLAST分析利福霉素靶基因 *rpoB* 和利福平 ADP 核糖转移酶 *arr* 基因的突变模式。

结果 与利福平和利福喷丁相比,利福布汀对脓肿分枝杆菌有更低的 MICs (MIC₅₀=2μg/mL, MIC₉₀=4μg/mL),而菌落粗糙型的菌株对利福布汀更敏感。利福布汀的体外抗菌活性可被阿米卡星显著增强。值得注意的是,利福布汀还对19株耐多种大环内酯类抗生素临床分离株显示出抗菌活性。利用全基因组测序分析194株临床分离株的 *rpoB* 基因的5种突变模式和 *arr* 基因的3种突变模式,均未发现与利福布汀抗药有关。

结论 本研究首次在较大大样本的脓肿分枝杆菌临床分离株中证实,利福布汀对脓肿分枝杆菌,包括耐多药脓肿分枝杆菌临床分离株,在体外存在一定的抗菌活性,并且与阿米卡星有协同抗脓肿分枝杆菌作用,可能作为联合治疗脓肿分枝杆菌感染的选择之一。

Clinical Value of Q-HBsAg, HBV-DNA (Internal Standard Method) and ALT Among Patients with Chronic Hepatitis B

姚亚男¹ 陈敏静¹ 罗盈¹ 孟玥¹

1) 广东省人民医院

Objective This article aims to retrospectively analyze the correlation and application value of hepatitis B surface antigen quantitative monitoring (HBsAg quant,Q-HBsAg), hepatitis B virus nucleic acid test

HBV-DNA (internal standard method, ISM), hepatitis B e antigen (HBeAg), and alanine aminotransferase (ALT) in patients with chronic hepatitis B (CHB).

Methods Four test indexes, which were Q-HBsAg, HBeAg, HBV-DNA and ALT in 89 patients with CHB were collected, and were divided into HBeAg positive and HBeAg negative groups based on HBeAg results. Spearman's rank correlation analysis for Q-HBsAg, HBV-DNA (ISM) and ALT was applied to correlation analysis; Wilcoxon rank sum test for Q-HBsAg, HBV-DNA (ISM) and ALT of HBeAg positive and HBeAg negative groups were put into contrastive analysis; Then the data of positive HBeAg HBV-DNA (ISM) was divided into HBV-DNA <20000 IU/ml and HBV-DNA ≥ 20000IU/ml, and the negative HBeAg HBV-DNA (ISM) data was divided into HBV-DNA <2000 IU/ml and HBV-DNA ≥ 2000 IU/ml, and drew ROC curve.

Results It shows that positive correlation exists among Q-HBsAg, HBV-DNA (ISM) and ALT; For HBeAg groups, there is significant difference between Q-HBsAg in HBeAg positive and negative groups, and no obvious difference in other groups; The same goes with ALT in HBeAg positive group, and Q-HBsAg in HBeAg negative group significant difference in HBV-DNA.

Conclusion Q-HBsAg, HBV-DNA (ISM) and ALT in CHB patients have certain correlation. For HBeAg-positive patients, ALT can reflect HBV-DNA load and is suitable for the judgment of patients without nucleic acid test. For HBeAg negative patients, Q-HBsAg is a marked index telling HBV-DNA load.

广州市育龄妇女 TORCH 指标筛查结果及常见感染模式分析

姚亚男¹ 张娟¹ 陈敏静¹ 罗盈¹

1) 广东省人民医院

目的 对广州市育龄妇女 TORCH 指标筛查结果和常见感染模式进行分析并探讨其可能原因。

方法 选择自2019年1月2日至2021年8月

11 日共 3402 例育龄妇女的 TORCH 特异性 IgM 结果, 分析其阳性率的差异及感染模式。

结果 育龄妇女的 HSV-1 IgM 抗体阳性率 (7.6%) 高于 TOX IgM (2.8%)、RUV IgM (1.2%)、CMV IgM (1.2%)、HSV-2 IgM (3.6%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。2019 年 CMV IgM 的阳性率 (0.8%) 与 2020 年 (1.7%) 相比, 2019 年 HSV-2 IgM 的阳性率 (5.6%) 与 2020 年 (1.9%) 相比, 2019 年 HSV-2 IgM 的阳性率 (5.6%) 与 2021 年 (1.5%) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。育龄妇女 TORCH 病原体的阳性率在不同年龄段、不同季节间无统计学差异。单一病原体感染占多数, 以 HSV-1 IgM 感染为主, 占 4.35%; 两种病原体及以上感染可见于 TOX IgM + HSV-2 IgM 感染, HSV-1 IgM + RUV IgM 感染, 各占 1.45%。

结论 广州市育龄妇女 TORCH 感染以 HSV-1 IgM 较为普遍, RUV IgM、CMV IgM 感染较为少见, 感染不存在年龄段和季节差异, 以单种病原体感染多见。

广州市儿童 TORCH 指标筛查结果及常见感染模式分析

姚亚男¹ 张娟¹ 陈敏静¹ 罗盈¹

1) 广东省人民医院

目的 对广州市 0-18 岁未成年人 TORCH 指标筛查结果和常见感染模式进行分析并探讨其可能原因。

方法 选择自 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 8 月 11 日共 3390 例 0-18 岁未成年人的 TORCH 特异性 IgM 结果, 分析其阳性率的差异和感染模式。

结果 HSV-1 IgM 抗体阳性率 (10.9%) 高于 TOX (0.4%)、RUV (0.8%)、CMV (2.9%)、HSV-2 (2.6%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。2020 年 HSV-2 IgM 抗体的阳性率 (1.7%) 与 2021 年 (0.3%) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 呈下降趋势。3-12 岁儿童 HSV-2 IgM 抗体阳性率 (5.4%) 与 0-3 岁婴幼儿 (0.8%) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 12-18 岁青少年 HSV-2 IgM 抗体阳性率 (7.3%) 与 0-3 岁婴幼儿 (0.8%) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3-12 岁儿童 TOX 抗体阳性率 (1.6%) 与 0-3 岁婴幼儿

(0.2%) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 12-18 岁青少年 TOX 抗体阳性率 (2.5%) 与 0-3 岁婴幼儿 (0.8%) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); TORCH 病原体的阳性率在不同性别、不同季节间无统计学差异。单一病原体感染占多数, 以巨细胞病毒感染为主, 占 32.2%; 两种病原体及以上感染以单纯疱疹病毒 I 型 IgM + 单纯疱疹病毒 II 型 IgM 感染为主, 占 7.1%。

结论 广州市未成年人 TORCH 感染以 HSV-1 较为普遍, TOX 感染较为少见, 感染呈逐年下降趋势且存在年龄差异, 以单种病原体感染多见。

Lactate/albumin Ratio on Admission As A Predictor of Short-term Mortality in Pediatric Patients With Sepsis: A Cohort Study From The PIC Database

Mohan Ju¹, Mengzhi Zheng², Yiyi Qian³

1) Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

2) Henghan (Shanghai) Investment Management Consulting Co., Ltd., Shanghai, People's Republic of China

3) Department of Infectious Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

Objective Sepsis is the one of the leading causes responsible for mortality in children around the world [1]. Prognostic biomarkers may serve to predict patients' mortality and lead to better clinical decisions. Lactate/albumin ratio (LAR) has been shown to be promising for predicting the mortality of sepsis in adults. However, its value in pediatric patients remains to be investigated.

Methods This study explored the association between LAR and short-term mortality of pediatric sepsis by using a large publicly accessible clinical database named Pediatric Intensive Care (PIC, version 1.1)

Results The 28-day mortality was 11.9% (22/185). We found short-term mortality was significantly associated with a higher lactate/albumin ratio in multivariate logistic regression [odds ratio (OR): 6.79;

95% confidence interval (CI): 1.81 to 25.42; $P=0.004$]. In ROC analysis, the lactate/albumin ratio was showed to be a stronger parameter than albumin or lactate alone in predicting short-term mortality among patients with pediatric sepsis (the area under the curve was 0.753).

Conclusion LAR can be used to predict short-term mortality for patients with pediatric sepsis.

诺卡菌感染在性别差异中的机制研究

吉兴照¹ 姜淑娟¹

1) 山东省立医院

目的 诺卡菌感染在人群中具有明显性别差异, 为了分析雌激素在诺卡菌感染中作用, 为诺卡菌感染的重点预防和治疗提供理论基础。

方法 首先通过 meta 分析探讨诺卡菌病例报道中男女性别比例; 传代培养鼻疽诺卡菌, 应用对数期菌体做体内和细胞感染实验, 分析雌激素在诺卡菌感染中的作用。应用对数期鼻疽诺卡菌感染 A549 细胞系, 并加入雌激素, 观察鼻疽诺卡菌在雌激素组和对照组细胞中的粘附侵袭和存活能力; 提取小鼠肺泡巨噬细胞和骨髓中性粒细胞, 观察鼻疽诺卡菌在雌激素和对照组在两种杀伤细胞中的存活能力; 通过滴鼻感染雌性和雄性小鼠, 分析肺部诺卡菌的菌载量; 通过尾静脉感染半数致死剂量的诺卡菌, 观察雌性和雄性小鼠的存活率。

结果 通过文献调研, 我们发现诺卡菌在男性中感染比例是女性感染比例的 2 倍, 这可能跟职业关系有关系。但是女性感染后的严重程度更高。A549 细胞研究发现, 加入雌激素后能够促进鼻疽诺卡菌黏附和侵袭细胞, 提高细胞内的存活能力; 在原代小鼠肺巨噬细胞和原代骨髓中性粒细胞实验中发现, 加入雌激素后能够显著促进鼻疽诺卡菌在吞噬细胞内的存活能力; 小鼠滴鼻实验发现, 雌性小鼠肺脏定植的菌载量比雄性更高; 小鼠半数致死量实验表明, 雌性小鼠死亡率显著高于雄性小鼠。

结论 雌激素能够促进鼻疽诺卡菌黏附、侵袭宿主细胞, 并能够抵抗吞噬细胞的杀伤, 引起持续性感染和加重感染。该研究也是目前为止首次针对诺卡菌感染在性别差异中开展的研究, 目前国内外尚未有类似研究, 具有鲜明的创新型。

高毒力肺炎克雷伯菌新型毒力因子的筛选及其致病机理研究

位沙¹ 徐婷婷¹ 周凯¹

1) 深圳市人民医院

目的 高毒力肺炎克雷伯菌 (hvKp) 是引起临床感染的重要致病菌, 可导致较高致死率。目前对 hvKp 致病机制的研究较为有限, 极大影响对其的临床诊治。本课题的目的主要为明确 hvKp 的关键毒力因子及其与宿主的互作机制。

方法 我们前期以 hvKp 高黏特征为表型, 通过构建突变文库甄别 1306 个与高黏表型相关基因。进而结合一个与促进 hvKp 在小鼠肺部生长相关的基因文库, 以及一个与荚膜合成相关的基因文库, 从以上三个文库中共筛选出五个编码细菌外膜蛋白的基因: vir1, vir2, vir3, vir4 和 vir5。这些基因在 hvKp 与宿主互作过程中的作用尚未明了。通过构建小鼠的肺炎模型以及流式细胞仪检测毒力因子对肺泡免疫细胞的募集以及免疫共沉淀钓取毒力因子的互作蛋白等方法, 进一步明确 hvKp 的关键毒力因子及其与宿主的互作机制。

结果 本研究发现毒力因子 vir1 敲除株可以明显降低 hvKp 在小鼠肺部的生长, 减轻 hvKp 对小鼠肺部的损伤, 并降低致死率。在与小鼠互作过程中, 与野生株相比, 毒力因子 vir1 的突变株明显减少了对肺泡巨噬细胞的募集, 说明 vir1 主要是通过巨噬细胞互作行使毒力功能。vir1 是外膜蛋白, 在与宿主互作过程中可能通过与巨噬细胞的互作调控宿主的免疫反应, 所以我们利用免疫共沉淀的方法钓取了巨噬细胞里与 vir1 互作的蛋白网络, 通过分析, 发现这些互作蛋白主要与细胞抵抗病原菌的免疫反应相关。

结论 vir1 是 hvKp 的新型毒力因子, 其通过与巨噬细胞互作来调控巨噬细胞的免疫反应, 从而促进 hvKp 在宿主内的存活。

成年 COVID-19 患者延迟出院相关因素分析

林勤清^{1,2} 何国军¹ 姚亚克¹ 周华¹

1) 浙大医学院附属第一医院

2) 绍兴文理学院医学院附属医院

目的 探讨年龄、基础疾病、疫苗接种、临床表现、实验室检验、胸部 CT 等对 COVID-19 患者住院时间的影响。

方法 回顾性分析 2021 年 12 月-2022 年 2 月绍兴地区 281 例成年 COVID-19 患者的临床资料。依据中位住院时间 26 天, 分为 A 组 (提前出院组: $<26d$, $n=129$), B 组 (延迟出院组: $\geq 26d$, $n=152$)。比较两组一般情况、临床特征、治疗及转归情况, 并行单因素及多因素 logistic 回归分析延迟出院的影响因素。

结果 患者住院时间 8~49d, 中位住院时间 26.0(22.0,29.0)d, A 组中位住院时间 22.0(21.0,24.0)d, B 组中位住院时间 29.0(27.0,31.0)d。单因素分析结果显示: 高龄、肌痛、合并糖尿病、高热或发热时间长(体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 或体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 且连续热程 ≥ 3 天)、嗜酸性粒细胞降低、血浆 D 二聚体升高、CRP 升高、IL-6 升高、出现肺部病变是导致延迟出院的相关因素 (均 $P<0.05$)。多因素回归分析显示高龄、肌痛、高热或发热时间长是出院延迟的独立危险因素。

结论 COVID-19 患者住院时间差异较大, 影响因素较多。高龄、肌痛、高热或发热时间长是延迟出院的独立危险因素, 临床需重视此类患者的观察和治疗。

Risk Factors and Risk Scoring Model of CRE Colonization in The ICU

郭潇岚¹ 陈佳龙³ 林晶⁴ 吴淡森² 郑彩霞² 李秀华¹ 石松菁²

1) 福建医科大学省立临床医学院

2) 福建省立医院重症医学科

3) 北京医院

4) 北京协和医学院

Objective To analyze the risk factors for colonization by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the intensive care unit (ICU) and to establish a risk assessment model.

Methods A case-control study was used to collect the clinical data from 121 patients admitted to the Second Department of Critical Care of Fujian Provincial Hospital from January 2018 to July 2019 who had complete anal and pharyngeal swab bacterial culture results at admission and at 7, 14, 21, 28 and 35 days. Based on the culture results, the patients were divided into a CRE colonization-positive group (18 cases) and a CRE colonization-negative group (103 cases). Logistic regression was used to analyze the risk factors for CRE colonization in the ICU and to establish a risk assessment model.

Results There was no significant difference between the CRE-positive group and the CRE-negative group for age and sex, basic diseases such as hypertension, or invasive operations such as tracheal intubation ($P>0.05$). Compared with the CRE colonization-negative group, the CRE colonization-positive group was more likely to be transferred from other ICU wards, use more immunosuppressive drugs, take more carbapenem antibiotics or multiple antibiotics, have skin infections, have a higher APACHE II score, have a higher SOFA score, have more dysfunctional organs, and have a longer hospital stay ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the predictive factors of the CRE colonization risk scoring model were APACHE II score > 16 points (2 points), the presence of skin infections (2 points), the use of immunosuppressants (1 point), the use of carbapenem antibiotics (1 point), treatment with multiple antibiotics (1 point), and a hospital stay longer than 31 days (1 point). Then, low risk (0-1 points), medium risk (2-4 points) and high risk (5-8 points) cutoffs were selected.

Conclusion This study found the risk factors for CRE colonization in ICU patients. Based on this, a risk-scoring model was established.

Rare Cause of Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis in A Child: Abiotrophi Defectiva

周娟娟¹ 杨俊文¹ 甄明慧¹

1) 郑州市儿童医院

Abiotrophia defectiva (*A. defectiva*) is a frequently reported clinical infection; however, it is rarely implicated in peritoneal dialysis-related infections in peritonitis patients. This article reports a rare case of peritoneal dialysis-related peritonitis caused by *A. defectiva* in a child. A 12-year-old Chinese child with end stage renal disease who presented with abdominal pain and vomiting and a cell count $567.10 \times 10^6/L$ cells of which 84% were polymorphonuclear. The PD effluent was cultured using the standard operating protocols, and the organism was identified as *A. defectiva* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). The patient responds well to ceftazidime and vancomycin, ten days later, the PD effluent culture and white cell count returned negative. This is the first case report *A. defectiva* PD-Peritonitis in an end stage renal disease child reported in Asia. Clinicians and microbiologists should pay greater attention to this organism and its pathogenic potential in patients with PD-Peritonitis, whose pathogenicity often is underestimated.

新生儿早发型与晚发型败血症的临床特征及预后评价

叶龙¹ 袁凯旋¹

1) 广东省人民医院

目的 分析新生儿早发型与晚发型败血症的临床特征, 为早期诊疗新生儿败血症提供依据。

方法 收集 2016 年 1 月-2021 年 5 月广东省某综合三甲医院新生儿科被诊断为新生儿败血症患者共 165 例, 根据诊断标准, 将 165 例患者分为新生儿早发型败血症组 (EOS 组, 125 例) 与新生儿晚发型败血症组 (LOS 组, 40 例)。

结果 165 例患者的血液或无菌体液中所分离的病原菌主要以凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS)、肺炎克雷伯菌 (KPN) 为主。宫内感染在 EOS 组中发生率高于 LOS 组 ($P < 0.05$), EOS 组以产道感染为主, 血小板计数 (PLT) 减少多见, 且弥散性血管内凝血 (DIC) 在 EOS 组中发生率较高。而 LOS 组以呼吸

道感染为主, 伴有发热及心动过速的症状较多, 且细菌性脑膜炎发生率高。另外, EOS 组的死亡率高于 LOS 组 ($P < 0.05$), C-反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、降钙素原 (PCT) 等指标在两组间无显著差异 ($P > 0.05$)。

结论 结合患者易感因素、临床表现、感染途径、预后、病原学诊断对新生儿败血症进行分类, 有助于对其早期诊疗, 改善患者预后, 能够有效降低新生儿败血症患者的病死率及致残率。

一株脓液分离的海岸嗜半胱氨酸菌的鉴定及毒力基因分析

冯俊慧¹ 钟一梅² 赵婵静^{1,3} 李月桂² 陈富⁴ 陈茶^{1,3} 屈平华^{1,3}

1) 广州中医药大学第二临床医学院

2) 江门市五邑中医院检验科

3) 广东省中医院检验医学部

4) 番禺区健康管理中心

目的 通过对一株从一名被海虾刺伤的患者脓液分离的致病菌株 JM-1 进行准确鉴定、药敏试验和毒力基因分析, 为海岸嗜半胱氨酸菌 (*Cysteiniphilum litorale*) 作为罕见病原体引起临床相关感染的筛检及改善预后提供实验依据。

方法 对分离株进行生化表型鉴定、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 鉴定、16S rRNA 基因测序和系统发育分析, 以及基于全基因组序列的平均核苷酸一致性 (Average Nucleotide Identity, ANI)、平均氨基酸一致性 (Average Amino acid Identity, AAI) 分析和系统发育分析, 以准确确定其分类学地位; 以 E-test 法进行药敏试验, 并依据 CLSI M45-A3 土拉弗朗西斯菌解释标准进行结果判读; 以 VFDB 毒力因子数据库对全基因组进行毒力基因注释和分析。

结果 分离株 JM-1 在哥伦比亚血平板上培养 3d 可见灰白色、中等大小、光滑、圆形、凸起的溶血菌落。革兰染色为着色较淡的阴性球杆菌。API NH 鉴定结果提示为卡他莫拉菌 (生化编码: 3010); Vitek2 系统 NH 卡鉴定无鉴定结果 (生物编码: 0211002121)。EXS3000 质谱仪自建库数据库鉴定为海岸嗜半胱氨酸菌 (*Cysteiniphilum litorale*)。基于

16S rRNA 基因和全基因组的系统发育分析均表明该菌株与海岸嗜半胱氨酸菌 DSM 101832T 聚类为同一个小的分支,且两者之间的全基因组 ANI 和 AAI 值分别为 95.07%和 95.65%。药敏试验显示分离株 JM-1 产 β -内酰胺酶和青霉素酶,对青霉素耐药,对庆大霉素、链霉素、强力霉素、四环素、环丙沙星、左氧氟沙星、氯霉素敏感。从分离株 JM-1 基因组注释到了与弗朗西斯菌相似的毒力基因:弗朗西斯菌致病岛 (FPI)、IV 型菌毛、荚膜和脂多糖等。

结论 海岸嗜半胱氨酸菌是一种具有弗朗西斯菌毒力相关基因罕见病原体,且其药敏特性亦与弗朗西斯菌相类似。本案例确认了一例由海岸嗜半胱氨酸菌引起的临床感染,自建库的 MALDI-TOF 质谱系统可用于其快速鉴定。

马来酰亚胺类化合物抑制白念珠菌毒力及抗真菌机制研究

陈超群¹ 李颖¹

1) 徐州医科大学

目的 本研究发现一种马来酰亚胺类化合物 (MPD) 有较好的抗真菌活性,并以白念珠菌为主要研究对象,探究 MPD 的抗念珠菌活性及其分子作用机理。

方法 以白念珠菌的野生株、标准株、基因改造株和临床分离的多药耐药株、敏感株以及临床分离的其他非白念珠菌菌株 (热带念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌等) 为实验菌株,按照 CLSI-M27 标准测定 MPD 的最小抑菌浓度;以检测 OD 值的方法绘制 MPD 的抑菌曲线;用透射电子显微镜观察 MPD 对白念珠菌胞内膜结构的影响。采用倒置荧光显微镜和 XTT 细胞增殖检测试剂盒检测 MPD 对白念珠菌的黏附能力、形态转化和被膜形成能力等毒力因子的影响;采用多功能酶标仪、倒置荧光显微镜检测 MPD 抑制形态转化的相关分子机制;通过提取麦角甾醇检测 MPD 对白念珠菌细胞壁结构的影响;采用同 Fe²⁺ 的联合用药检测 MPD 靶向白念珠菌金属离子稳态发挥抑菌性的能力;采用实时定量 PCR,检测真菌细胞相关信号通路的转录水平变化情况;采用秀丽隐杆线虫-白念珠菌感染模型评价 MPD 在白念珠菌感染的动物体内的治疗效果。

结果 :MPD 对不同念珠菌的最小抑菌浓度在 1 至 16 $\mu\text{g/mL}$ 不等。MPD 不具有杀菌活性,但 MPD 可显著抑制其他临床常见非白念珠菌的增殖。抑菌曲线表明:2 $\mu\text{g/mL}$ MPD 对白念珠菌的增殖有明显抑制作用;MPD 可对白念珠菌细胞膜造成损伤,破坏胞内膜系结构;同时,MPD 可抑制白念珠菌麦角甾醇的合成;除此之外,MPD 可显著降低白念珠菌毒力,抑制其黏附能力、形态转换以及被膜形成等毒力因子;机制研究发现:MPD 可以通过刺激 Dpp3 表达促进胞内法尼醇合成,降低 cAMP 含量来抑制菌丝形成;毒性试验中,暴露于 4 $\mu\text{g/mL}$ 的 MPD 中的线虫的存活率不受影响,感染模型中的线虫生存曲线表明,MPD 的治疗可以明显延长感染后的线虫的存活时间。

结论 :MPD 对临床分离的多种念珠菌以及多药耐药菌株均有良好的抗真菌活性;MPD 可通过抑制麦角甾醇的生物合成,导致细胞膜中麦角甾醇含量降低,进而造成细胞膜结构受损或流动性改变;MPD 对白念珠菌的黏附能力、形态转换和被膜形成等毒力因子有良好的抑制作用;MPD 可通过法尼醇-cAMP 途径抑制白念珠菌菌丝形成,且具有较低的毒性,对白念珠菌感染线虫有治疗作用。

金黄色葡萄球菌甲氧西林耐药表型与基因型检测

贾沛瑶¹ 杨启文¹

1) 北京协和医院

目的 本研究的目的是对金黄色葡萄球菌耐药的表型检测方法和基因型检测方法进行比较,并调查中国临床分离的甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的流行率。

方法 收集 2014 至 2015 年全国 16 家医院临床分离的非重复金黄色葡萄球菌 1190 株。参照 CLSI 推荐的方法,通过微量肉汤稀释法进行苯唑西林、特地唑胺、利奈唑胺、万古霉素、莫西沙星、头孢洛林、替考拉宁、红霉素、克林霉素、达托霉素、阿米卡星、替加环素等 12 种药物的药敏试验,并使用纸片扩散法检测菌株对头孢西丁的敏感性。PCR 的方法检测所有菌株是否携带 mecA 和 mecC 基因。

结果 1190 株金黄色葡萄球菌中,621 (52.2%) 株对苯唑西林耐药,623 (52.4%) 株对头孢西丁耐

药,对特唑啉胺、利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、达托霉素等药物则为完全敏感。*mecA* 阳性的菌株 (MRSA) 共 621 株,且未出现 *mecC* 阳性的菌株。筛选出苯唑西林和头孢西丁都耐药、而 *mecA* 和 *mecC* 基因阴性(OR-FR-MSSA)的菌株 2 株(0.17%),苯唑西林敏感而头孢西丁耐药、*mecA* 阳性(OS-FR-MRSA)的菌株 7 株(0.59%)。以 *mecA* 结果作为金标准进行比较得出,苯唑西林微量肉汤稀释法检测甲氧西林耐药的灵敏度为 99.68%,特异度为 99.65%,而头孢西丁纸片法的灵敏度为 100%,特异度为 99.65%,头孢西丁微量肉汤稀释法的灵敏度为 98.71%,特异度为 94.55%。

结论 我们研究表明了中国 MRSA 的分离率仍比较高,这提示我们应对耐甲氧西林的金葡菌流行的保持关注。另外临床实验室常规检测 MRSA 的方法中,头孢西丁纸片法的灵敏性和特异性高,推荐用于检测 *mecA* 介导的甲氧西林耐药菌株。

其他

TAT、t-PAIC、PIC、TM 联合检测在急性心肌梗死早期提示以及溶栓疗效监测中的意义

崔文浩¹

1) 广东省人民医院

目的 观察急性心肌梗死(AMI)患者中血浆凝血酶-抗凝血酶原复合物(TAT)、组织型纤溶酶原激活物(t-PAIC)和纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)的动态水平变化,探讨在急性心肌梗死中早期诊断效能和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后疗效监测价值

方法 选取广东省人民医院心内科 2019 年 9 月至 2020 年 9 月 31 例 PCI 治疗的 AMI 住院患者作为观察组(AMI 组),同期 30 例体检正常人作为对照组,比较 TAT、t-PAIC、PIC、TM 水平、凝血四项和 D-二聚体(D-dimer)在观察组接受治疗前、PCI 手术后及对照组的变化情况。采用受试者工作特征曲线(ROC)并对 TAT、t-PAIC、PIC、TM 联合指标在急性心肌梗死进行早期提示分析,以及和急性心肌梗死做 Spearman 相关性分析。

结果 AMI 术前组 TAT、t-PAIC、PIC、TM 结果显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),治疗前后 AMI 组 t-PAIC、PIC 指标差异有统计学意义($P<0.05$)。TM、TAT、PIC、t-PAIC 数值对于早期急性心肌梗死的早期的 ROC 曲线下的面积分别为 0.76、0.932、0.849、0.811,其中 TAT、t-PAIC、PIC、TM 指标联合检测后的 ROC 曲线下面积为 0.986,灵敏度为 96.8%。Spearman 相关性分析, TAT、t-PAIC、PIC、TM 水平和早期提示急性心肌梗死呈正相关分析。

结论 TAT、t-PAIC、PIC、TM 血栓分子标志物的联合检测能对急性心肌梗死做出早期提示且有重要价值,而血栓标志物水平的动态监测对患者的治疗方案和预后的应用价值仍待进一步研究。

脓毒症急性胃肠损伤短期预后列线图模型的建立和评价

苑俊¹ 邵敏¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 探讨影响脓毒症急性胃肠损伤(AGI)患者短期预后的危险因素,建立脓毒症 AGI 患者死亡风险列线图(Nomogram)模型,并评估模型对患者短期预后的预测价值。

方法 2019年10月-2021年3月,安徽医科大学第一附属医院重症医学科收治169例符合纳入标准的脓毒症 AGI 患者。依据患者28天临床转归分为生存组(96例)和死亡组(73例)。分别采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析影响脓毒症 AGI 短期预后的危险因素。基于多因素分析结果联合性别和年龄指标应用 R 软件建立预测脓毒症 AGI 短期预后的 Nomogram 模型,通过 Bootstrap 内部验证对模型的区分度和校正度进行验证。绘制 Nomogram 模型与传统的脓毒症 AGI 相关指标及评分受试者工作特征曲线(ROC)比较其预测效能。决策曲线分析法(DCA)评估模型的临床有效性。

结果 单因素分析,C-反应蛋白(CRP)、PH 值、乳酸(Lac)、平均动脉压(MAP)、使用血管活性药物、机械通气、连续性肾脏替代治疗(CRRT)、质子泵抑制剂剂量、使用糖皮质激素、APACHE II 评分、SOFA 评分、脓毒性休克、AGI 分级是患者短期预后的危险因素($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析,Lac、使用血管活性药物、APACHE II 评分、AGI 分级是患者短期预后的独立危险因素($P<0.05$)。验证 Nomogram 模型,其一致性指数(C-index)为 0.913,经 Bootstrap 内部验证后校正 C-index 为 0.897,显示良好的区分度。校准曲线(Calibration)显示 Nomogram 模型具有良好的一致性。ROC 曲线分析显示 Nomogram 模型对患者短期预后的预测效能显著优于传统的脓毒症 AGI 相关指标及评分($P<0.05$)。DCA 曲线在两条极端曲线之上显示良好的临床有效性。

结论 Lac、使用血管活性药物、APACHE II 评分、AGI 分级为脓毒症 AGI 短期预后的独立危险因素,应用上述指标在校正性别和年龄后构建的列线图模型在评估脓毒症 AGI 患者短期预后方面有着较好的临床价值。

1 例星座链球菌致化脓性腮腺炎的微创治疗

魏艳艳¹ 陈永超² 李鸿宾¹ 常啸¹ 殷俊¹ 李家斌¹ 邵玉峰¹

1) 安徽医科大学第一附属医院 感染病科

2) 安徽医科大学第一附属医院 超声科

男,23岁,学生,因“右侧脸部疼痛伴肿胀3周”于2020年11月1日入院。入院前3周无明显诱因下出现右脸疼痛,无发热、头痛等不适,就诊外院查淀粉酶191U/L,拟“腮腺炎”口服阿莫西林+板蓝根颗粒2周,右侧颜面部肿胀加重,5天前再次复诊查血常规白细胞 $7.72 \times 10^9/L$,淀粉酶73U/L,腮腺超声示右侧腮腺混合回声包块、右侧颌下区淋巴结肿大,予以口服头孢丙烯片+外敷鱼石脂软膏5天,颜面部肿胀疼痛加剧,来我院。查体:右侧耳垂周围可触及 $6\text{cm} \times 7\text{cm}$ 质韧包块,边界不清,局部皮温升高,触痛阳性,颈部可触及数枚肿大淋巴结,质软,活动可,触痛阳性,余未见明显阳性体征。实验室检查:白细胞 $12.42 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比83.60%,血沉51.0mm/h,降钙素原0.14ng/mL,血淀粉酶46U/L,脂肪酶32U/L,尿淀粉酶370U/L,C反应蛋白67.88mg/L,尿粪常规、PT系列和生化均正常;头颅CT示右侧化脓性腮腺炎,心脏彩超正常,腮腺超声示右侧腮腺区扫及 $86 \times 57\text{mm}$ 混合回声,诊断急性化脓性腮腺炎行右侧腮腺脓肿穿刺置管术持续引流,引出稠厚脓液,脓液涂片检出阳性球菌,培养出星座链球菌星座亚种,据药敏选用左氧氟沙星+头孢曲松,患者右侧腮腺局部红肿热痛逐渐消失,炎症指标恢复,痊愈出院。

Gut Microbiota in Chinese Patients of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review

Fengyuan Duan¹, Kongfu Zhu¹, Bo Meng¹

1) Kunming Kingmed Institute for Clinical Laboratory Co.,Ltd

Objective Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder, and characterized by social communication disorder and the presence of restricted and repetitive patterns of behaviors and interests.

The correlation between gut microbiota and the disease has been explored by many studies and some bacteria were found differently existing in gut samples of Autism patient compared with normal controls. However, the conclusion remains controversial. In this study, a systematic review was performed to investigate the differences of gut microbiota (GM) between patients with autism and healthy controls (HC).

Methods We reviewed articles that published from 2018 to 2021 in Pubmed using keywords include autism, ASD, Autism Spectrum Disorder, gut bacteria, gut microbiota and gut microbiome. The study including criteria are: 1) about comparison of stool samples microbiota from clinical ASD and healthy children, 2) studies were published on Journal with impact factor over 3.5, 3) research objects are from china, 4) ASD sample numbers are over 20 and 5) 16SrRNA sequencing method by Illumina MiSeq/HiSeq sequencing platform was used. The patient characteristics, study methods, results including microbiota composition, diversity, significant different bacteria of each study were reviewed and compared.

Results 15 studies were included in our review with 888 ASD patients and 646 normal persons. 14 reported significantly different abundant bacteria at genus level were compared between studies, 5 showed controversial between studies. Bacteria Enterobacteriaceae, Clostridiales and Sutterella consistently increased in 3 studies, Streptococcaceae and Veillonella were only found consistently decreased in 3 and 2 studies respectively. The α -diversity and Richness of ASD patient gut microbiota increased at 8 of 15 studies (53.3%), decreased at 4 of 15 studies (26.7%) and have no significant different in 3 studies (20.0%). The β -diversity results showed that there was significantly difference existed between ASD and control groups.

Conclusion The gut microbiota composition and diversity of ASD significantly different from normal controls with study differences.

肺癌与肺部微生物菌群关系的研究进展

赵云虎¹ 禄梦笛¹ 廖建枫¹ 袁凯旋¹ 张鑫强¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院检验科, 广东省医学科学院

目的 探讨肺癌与肺部微生物菌群之间的平衡关系, 揭示二者的相互影响。

方法 展开文献调研, 从肺部微生物正常菌群、非肿瘤疾病与肺部微生物菌群、肺癌的微生物菌群及稳态失衡、肺部微生物菌群的致癌作用、肺部微生物菌群与肿瘤免疫、肺部微生物菌群与肿瘤治疗等多个角度分析肺微生物菌群在致癌机制、促进肺癌发展、免疫平衡、抗肿瘤治疗等多方面的影响。

结果 首先, 特定微生物菌群在肺部的定植可能与慢性炎症和肺癌发生有因果关系, 且肺共生微生物群似乎参与免疫抑制, 以防止对无害刺激产生不必要的炎症反应; 另一方面, 肺炎、COPD 等肺部疾病微生物群与健康肺部的微生物群截然不同, 存在稳态失衡的状态, 是肺癌的危险因素之一, 然而特定的菌群可通过影响免疫细胞来提高免疫耐受, 进而一定程度上保护肺部不受侵害; 其次, 肿瘤细胞也可以改变肺部环境, 形成肿瘤微环境进而影响肺微生物群的组成, 促进癌细胞的增殖和分化。肿瘤微环境的形成建立在稳态失衡的前提下, 因此, 如何“打破”肿瘤微环境、建立个体化微生物稳态也是未来有待解决的问题; 最后, 菌群失调具有多种潜在致癌机制, 而调节微生物菌群可能是潜在的新型治疗和预防性治疗的方案, 利用益生菌、益生元或抗微生物药物等进行干预纠正稳态失调, 有利于恢复肿瘤免疫抑制, 提高患者生存率。

结论 了解肺部菌群如何影响肺癌的发展及开放有效的治疗方案是未来精准治疗的关键。微生物菌群的研究还处于起步阶段, 微生态免疫疗法结合其他传统治疗或是抑制癌症发生发展的有效选择之一, 充满了机遇和挑战。

使用 Nanopore 和 Illumina 数据构建人类呼吸道微生物基因组数据库以评估呼吸道健康

李征途¹ 李寅虎¹ 叶枫¹

1) 广州医科大学附属第一医院, 广州呼吸健康研究院, 呼吸疾病国家重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

呼吸道微生物组在抵抗病原体定植中起着至关重要的作用,并且与呼吸系统健康有关。构建人类呼吸道微生物基因组数据库将提升我们对微生物组及病原微生物基因组的理解。然而,目前主流的NGS短长度测序以及基因组中的重复元素对基因组组装提出了巨大的挑战。随着Nanopore平台的应用,其长读长在宏基因组组装结果的连续性和完整性上显示了较强优势,有助于获得宏基因组数据组装的基因组(Metagenome-Assembled Genomes, MAG)。本研究采用Illumina平台对344份上呼吸道样本进行宏基因组测序,并采用Nanopore平台对53名COVID-19患者的呼吸道样本进行宏基因组测序。随后,我们使用宏基因组混合组装方法对着397个宏基因组数据进行组装,构建了包含276个MAG的呼吸道微生物基因组数据库。在本呼吸道微生物基因组数据库中,最长的contig达到2.59 Mbp,且contigs的N50值超过12.2 Kbp。呼吸道微生物基因组数据库组装得到了属于支原体和双歧杆菌科的两个新的近乎完整的基因组,以及八个高质量的细菌基因组。此外,通过该数据集,我们发现了重度和危重COVID-19患者的呼吸道微生态系统遭到破坏,这些患者具有更富集的病原体,如中间普雷沃氏菌和干燥奈瑟菌。

抗干扰素 γ 自身抗体抑制马尔尼菲篮状菌病患者的T淋巴细胞免疫反应

李征途¹ 陈钊铭¹ 叶枫¹

1) 广州医科大学附属第一医院,广州呼吸健康研究院,呼吸疾病国家重点实验室,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心

目的 抗干扰素 γ 自身抗体免疫综合征的患者易感马尔尼菲篮状菌,但其潜在的发病机制尚未明确。本研究旨在研究抗干扰素 γ 自身抗体对马尔尼菲篮状菌感染者T淋巴细胞免疫反应的影响。

方法 将马尔尼菲篮状菌感染者或健康人的外周血单个核细胞(PBMC)使用包含抗干扰素 γ 自身抗体阳性患者和健康人的血清的培养基进行培养,并使用流感M158-66肽或热灭活马尔尼菲篮状菌进行刺激。通过流式细胞术检测CD8⁺T细胞和

CD4⁺T细胞分泌IFN- γ 和TNF- α 的百分率及细胞上清液中细胞因子水平。此外,还通过IFN- γ 和抗CD3/CD28微球刺激马尔尼菲篮状菌感染者和健康人的PBMC,并通过Western blot检测STAT1和STAT3磷酸化水平。

结果 在高滴度抗干扰素 γ 自身抗体血清培养中,健康人PBMC中IFN- γ +TNF- α +CD8⁺T细胞百分比和马尔尼菲篮状菌感染者PBMC中IFN- γ +CD4⁺T细胞百分比显著降低;细胞上清液中IFN- γ 、TNF- α 和IL-2的表达显著降低,而IL-10的表达显著升高。在IFN- γ 或抗CD3/CD28微珠刺激后,马尔尼菲篮状菌感染者和健康对照组之间STAT1和STAT3蛋白的磷酸化水平没有显著差异。

结论 抗 γ 干扰素自身抗体抑制马尔尼菲篮状菌感染者CD8⁺和CD4⁺T细胞免疫应答。抗体阳性马尔尼菲篮状菌感染者其自身STAT1和STAT3分子并未出现先天性的功能异常。

高毒力肺炎克雷伯菌hfq基因缺失株的构建及其生物学特性分析

魏丹丹¹ 范琳萍¹ 刘洋¹

1) 南昌大学第一附属医院

目的 高毒力肺炎克雷伯菌的流行给临床患者带来了极大的危害。构建高毒力肺炎克雷伯菌NTHU-K2044菌株hfq基因缺失株,并通过表型实验分析hfq对高毒力肺炎克雷伯菌生长特性,环境适应能力和毒力等生物学特性的影响。

方法 利用同源重组技术对NTHU-K2044菌株进行hfq基因的敲除;通过表型实验,比较高毒力肺炎克雷伯菌野生株和hfq突变株在细菌生长速度、抗环境胁迫能力,生物膜形成、荚膜多糖合成,中性粒细胞杀菌活性和蜡螟幼虫感染致死率等方面的差异性。

结果 成功构建高毒力肺炎克雷伯菌NTHU-K2044 hfq基因缺失株,表型实验表明hfq缺失株的菌株生长速度显著减慢,菌落变小和超黏性下降;在pH9、pH5.5、0.7mM SDS、5% NaCl、1%H₂O₂环境和50℃高温等胁迫条件下,缺失株生长受到显著抑制;在毒力致病力方面,缺失株生物膜形成能力下降,荚膜形成能力下降,中性粒细胞杀菌试验存

活率下降,大蜡螟致死能力显著降低。

结论 hfq 蛋白作为 RNA 伴侣分子能够参与转录后调控进而对高毒力肺炎克雷伯菌生理、环境适应性及毒力致病性具有重要的调控作用。这为寻找治疗和控制高毒力高耐药肺炎克雷伯菌新靶标提供了基础。

一例东方木霉菌感染肺炎患者的病例报告

董千丹¹

1) 广州市第一人民医院

目的 通过分析广东省广州市一例术后木霉菌引起的肺炎病例诊疗经过,提醒临床和微生物检验人员对条件致病菌感染术后患者的重视。

方法 以回顾性分析方式解析木霉菌感染的诊疗经过。

结果 患者肺泡灌洗液检出东方木霉菌,在使用卡泊芬净进行针对性治疗后,患者感染指标和肺部感染出现明显好转。

结论 木霉菌属虽极少引起侵袭性感染,然而对于免疫功能低下的患者,临床和实验室工作人员需警惕此类细菌感染的可能,快速准确识别该病原体是提高患者预后的关键。

Disseminated Cryptococcal Infection of The Lumbar

罗华婷¹ 王睿¹ 秦波¹ 黄文祥¹

1) 重庆医科大学附属第一医院

Cryptococcus(C) neoformans infection mainly occurs in immunocompromised hosts, especially those with AIDS, and skeletal infection is a rare presentation of cryptococcosis. We report a rare case of disseminated cryptococcal infection of the lumbar spine in an immunocompetent man caused by Cryptococcus neoformans var.grubii. The lesion position first appeared on upper right lung and then spread to the fourth lumbar vertebrae. The result of Periodic acid-Schiff (PAS) and Gomori's

methenamine silver (GMS) staining of the tissue sample matched cryptococcal infection, but multiple culture was negative. Eventually, C.neoformans var.grubii was confirmed using NGS. Current follow-up of 12 months indicated a stable condition after antifungal therapy combined with surgery. Our case reminds that physicians must consider the possibility of skeletal cryptococcosis in patients with bone lesions and NGS might be an excellent option to obtain the most accurate diagnosis in clinical.

PGLYRP1 Mediated Phagocytosis of Alveoli Macrophages and Innate Immune Responses Against Streptococcus Pneumonia Infection

孟祥林¹ 王建鹏¹ 赵鸣雁¹

1) 哈尔滨医科大学附属一院

Objective Streptococcus pneumoniae (S. pneumonia) is the most common bacterial etiology of community-acquired pneumonia in worldwide. Innate immune response is tightly controlled to balance between microbial clearance and the tissue damage by alveoli macrophage activation and lung inflammation. Peptidoglycan recognition proteins (PGLYRPs), which have four types PGLYRP1-4, are binding receptors of S. pneumoniae and have antibacterial activities against S. pneumoniae. However, which and how PGLYRPs play the antibacterial function in lung S. pneumoniae infection is unclear.

Methods C57BL/6 mice and isolated macrophages were challenged by S. pneumonia and PAMPs to investigate the expression of PGLYRPs. Pglyrp1-/- and wildtype mice were challenged by S. pneumonia and K. pneumoniae to observe the antibacterial activity of PGLYRP1. Gene and protein expression of inflammatory cytokine was observed by quantitative RT-PCR and protein immunoblotting. The phagocytosis of macrophages was evaluated as colocalization of internalized bacteria by confocal microscopy.

Results Here, we show that PGLYRP1, not other PGLYRPs, is critical for macrophage activation and

phagocytosis of *S. pneumoniae*. PGLYRP1 was highly expressed in lung macrophages after stimulated with Peptidoglycan (PGN) or *S. pneumoniae*. Moreover, depletion of Pglyrp1 in macrophages significantly decreased their phagocytosis to *S. pneumoniae*, and Pglyrp1 deficient macrophages show impaired $\text{IL1}\beta$, IL6 , and $\text{Tnf}\alpha$ production. While heterologous overexpression of PGLYRP1 in Pglyrp1^{-/-} macrophages restored macrophage activation and phagocytosis. Furthermore, Pglyrp1 knockout mice have significantly decreased ability of clearance to *S. pneumoniae* and less severe lung inflammation compared with control mice. Mechanistically, phosphorylation of ERK and p38 MAPK after PGN stimulation was attenuated in Pglyrp1^{-/-} macrophages.

Conclusion Taken together, defective PGLYRP1 reduce macrophage activation and phagocytosis of *S. pneumoniae*, suggesting PGLYRP1 is a receptor of phagocytosis in lung macrophage. Defining the function PGLYRP1 in macrophage may lead to the development of new therapeutic approaches for *S. pneumoniae* infection.

运用社会规范反馈减少抗生素滥用行为的全 球实践及对中国的启示

曾颖超¹ 石林¹ 李伟彬¹ 刘立¹ 刘雨晨¹ 黄绮娴¹
刘朝杰² 杨廉平¹

1) 中山大学公共卫生学院

2) 澳大利亚拉筹伯大学公共卫生学院

目的 社会规范反馈 (social norm feedback, SNF) 作为抗菌药物管理措施中审计与反馈的新形式, 通过提供同行抗生素处方信息与医生自身处方信息进行比较, 当处方者认为自身偏离正常值时, 可能倾向于调整自己处方行为以适应社会规范。本研究通过总结国内外基于 SNF 进行抗生素滥用行为干预的具体干预方案与配套干预包内容, 为我国开展此类干预提供参考依据。

方法 在中文期刊数据库 CNKI、万方、维普, 外文文摘型数据库 PubMed、Embase、Scopus, 系统检索有关抗生素 SNF 的文章。纳入标准为研究方法

中对处方者提供抗生素处方信息反馈, 且处方排名主要以盲法形式进行, 同时作者认为给予了同行抗生素处方比较信息的文献。提取干预措施与评价指标, 梳理和总结目前国际环境有关抗生素 SNF 干预的主要方式。

结果 研究共纳入 14 篇定量研究文献, 研究地区主要集中在西方国家。SNF 干预从信件设计到处方者接受反馈信息的过程, 干预措施设计可概括为七个方面: ①机构类型, 包括基层卫生保健机构, 专科医院, 三级医院或其他; ②信息反馈的对象, 包括以机构、以医生个体或以医生群体为单位进行反馈; ③信息反馈时名次展示方式, 包括模糊排名值、精确排名值、与同行均数比较值; ④反馈媒介, 包括邮寄信件、电子邮件或信息反馈系统; ⑤干预的疾病类型, 包括呼吸道疾病、口腔疾病或不分类; ⑥干预时间间隔, 主要包括每月或每季度进行反馈; ⑦干预包的设计, 包括患者教育、提供疾病详细处方指南或分享减少不恰当处方策略。

结论 干预机构多为基层医疗卫生机构; 反馈对象集中在总抗生素处方指标高或抗生素处方不恰当指标高的医生; 干预疾病类型主要为呼吸道疾病; 干预包设计更偏向于医生合理用药指导以及提供减少不恰当抗生素处方策略。中国可借鉴国际社会开展 SNF 干预的经验, 为进一步减少我国抗生素滥用寻求新路径。

LukS-PV Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cells Migration by Downregulating HDAC6 Expression

徐雪雪¹ 丁蓬生¹ 施岚¹ 吴刚¹ 马筱玲¹

1) 安徽省立医院

Objective : Hepatocellular carcinoma (HCC) is a clinically common malignant tumor worldwide. LukS-PV is the S component of Pantone-Valentine leucocidin secreted by *Staphylococcus aureus*, which has shown anti-cancer activity. Based on previous findings, this study investigated the effects of LukS-PV on HCC migration and the potential molecular mechanisms involving acetylation pathways.

Methods : After treating HCC cells with different concentrations of LukS-PV, we used scratch assays to determine the mobility of the cancer cells. Western blots were used to determine the expression levels of migration-related proteins. Quantitative proteomic sequencing was used to evaluate proteomic changes in target proteins. Immunoprecipitation and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry analyses were used to validate the binding of related target proteins.

Results : LukS-PV inhibited HCC cell migration in a concentration-dependent manner. In addition, LukS-PV attenuated the expression of histone deacetylase (HDAC)6, which is highly expressed in HCC cells. Further studies showed that LukS-PV increased the acetylation level of α -tubulin by down-regulating HDAC6, which resulted in the inhibition of HCC cell migration.

Conclusion : Taken together, our data revealed a vital role of LukS-PV in suppressing HCC cell migration by down-regulating HDAC6 and increasing the acetylation level of α -tubulin.

感染新型冠状病毒德尔塔毒株的危重型肺炎患者抗感染治疗的临床药学服务策略

简凤璧¹ 周花萍¹ 张婧¹ 汪明¹ 郑晓霞¹ 简浩斌¹ 王明礼¹ 陈艳芳¹

1) 广州医科大学附属市八医院

目的 探讨危重型德尔塔毒株新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者抗感染治疗的临床药学服务模式及主要工作成果, 以期为危重型 COVID-19 患者的临床药学服务模式提供参考。

方法 多专科联合的临床药师团队对某院 2021 年 5 月 1 日~6 月 30 日入院, 诊断为危重型 COVID-19 患者开展以抗感染治疗为主的用药监护, 从抗感染治疗方案建议、抗菌药物血药浓度监测、抗菌药物相关不良反应及相互作用方面进行分析。

结果 15 例患者中, 男性 11 例 (73.3%), 女性 4 例 (26.7%), 年龄 (71.5 $\pm$ 12.2) 岁, 60.0% 患者既往有基础疾病, 治疗过程中检出 68 株菌株, 最多为

肺炎克雷伯菌, 其中 20 株为多重耐药菌 (29.4%), 抗菌药物使用频率最高为注射用伏立康唑, 其次为美罗培南。从药物品种, 药物剂量, 用药时机, 药物相互作用, 药物不良反应等方面抗菌药物相关的建议共 38 次, 采纳 29 次, 接纳率为 76.3%; 伏立康唑、万古霉素和替考拉宁的药物浓度监测共 58 例次; 抗菌药物相关不良反应 5 例。

结论 对于危重型 COVID-19 患者的抗感染治疗, 临床药师团队可从多方面为患者提供优质的用药服务, 促进抗菌药物的合理使用。

选择治疗肠杆菌科细菌感染的最佳抗菌药物: 网状 Meta 分析和药物经济学评价

韩瑞英¹ 董亚琳¹

1) 西安交通大学第一附属医院

目的 肠杆菌科细菌感染造成严重社会问题和经济负担, 目前尚不清楚是否存在较好的抗菌药物, 本研究旨在整合现有的证据以综合评价治疗肠杆菌科细菌感染的抗菌药物的有效性、安全性和经济性。

方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库和 ClinicalTrials.gov, 收集比较抗菌药物治疗肠杆菌科细菌感染的有效性及安全性的随机对照实验 (RCT)。本研究进行传统配对 Meta 分析来评价头孢他啶/阿维巴坦 (唯一在中国上市的新型复方制剂) 和对照药物的疗效差异, 利用网状 Meta 分析 (NMA) 整合直接和间接证据来比较所有干预措施。此外本研究还结合决策树和马尔可夫模型从医疗机构角度评估治疗肠杆菌科细菌引起复杂性尿路感染 (cUTI) 的初始抗菌药物的经济性。

结果 本研究共纳入 25 项 RCTs, 包含 15 种不同的干预措施。在配对 Meta 分析中, 头孢他啶/阿维巴坦的有效性和安全性结果均与对照组 (碳青霉烯类) 相似。NMA 结果显示: 美罗培南、美罗培南/vaborbactam、亚胺培南/西司他丁、头孢曲松、头孢他啶/阿维巴坦有效性结果均较好 (临床治愈率和微生物清除率累积排序概率曲线下面积 [SUCRA] 排序得分排序相加位列前五), 而且头孢他啶/阿维巴坦的临床治愈率显著高于头孢他啶单用 ([RR] = 1.41, 95% CI = 1.07-1.85); 在安全性方面, 有效性结果较好的 5 种药物之间均无显著性差异, 然而哌拉西林/

他唑巴坦的不良反应发生率显著低于亚胺培南/西司他丁 (RR = 0.68, 95% CI = 0.53 to 0.87)、头孢他啶/阿维巴坦 (RR = 0.74, 95% CI = 0.59-0.94)。基于中国的药物和住院花费, 美罗培南、头孢他啶/阿维巴坦和头孢洛扎/他唑巴坦相比于亚胺培南/西司他丁每节省一个质量生命年 (QALY) 的增量成本效益比 (ICERs) 分别为 US\$579、US\$24569 和 US\$29040。

结论 新型复方制剂 (美罗培南/ vaborbactam 和头孢他啶/阿维巴坦) 展示出较好的临床疗效, 由于头孢他啶/阿维巴坦不良反应发生率较高其安全性结果应当注意; 对于经济性而言, 头孢洛扎/他唑巴坦和头孢他啶/阿维巴坦均不具有经济效益。受纳入研究数量的限制, 上述结论以及该研究结果尚待更多高质量研究予以验证。

广东农村基层医疗机构急性呼吸道感染患者的抗菌药物处方模式

王睿¹ 李飞奉¹ 邹冠炀² 卓超¹

1) 广州医科大学附属第一医院

2) 广州中医药大学

目的 调查广东农村基层医疗机构的抗菌药物使用情况, 分析与医生开具抗菌药物相关的因素。

方法 从广东省韶关市的 35 个乡镇卫生院和 2 个街道社区卫生服务中心的电子病历系统中提取 2017 年 11 月—2018 年 10 月期间共计 444979 张门诊患者处方, 对其中急性呼吸道感染患者的抗菌药物处方模式进行回顾性分析。

结果 共纳入 162742 张急性呼吸道感染处方, 其中大多数 (85.70%, n=139476) 为抗菌药物处方。在抗菌药物处方中, 有 40.10% (n=55931) 的处方同时使用了≥2 种类型的抗菌药物, 超过一半 (55.41%, n=77286) 的处方使用了注射途径给药的抗菌药物, 接近 60% (n=84235) 的处方开具了广谱抗菌药物。处方中最常见的抗菌药物类型是头孢类 (55.35%, n=77205)、青霉素类 (33.30%, n=46445) 和大环内酯类 (20.29%, n=28293)。按性别分层显示, 相较于女性而言, 广谱抗菌药物在男性患者中的使用率更高 (61.85% vs. 58.78%, P<0.001)。按年龄分层显示, 随着患者年龄的递增, 医生对其开具注射型抗菌药物 (≤5 岁 vs. 6-15 岁 vs. 16-60 岁 vs. >60 岁:

41.12% vs. 56.01% vs. 62.44% vs. 76.88%, P<0.001) 和≥2 种抗菌药物 (≤5 岁 vs. 6-15 岁 vs. 16-60 岁 vs. >60 岁: 27.97% vs. 41.90% vs. 46.85% vs. 52.91%, P<0.001) 的可能性更大。二元 Logist 回归分析显示, 与男性患者相比, 医生对女性患者开具抗菌药物处方的可能性稍小 (OR=0.951, 95%CI 0.925~0.979); 与≤5 岁的患者相比, 医生对 6-15 岁 (OR=1.909, 95%CI 1.841~1.979)、16-60 岁 (OR=1.892, 95%CI 1.826~1.961)、>60 岁 (OR=1.940, 95%CI 1.834~2.054) 的患者开具抗菌药物的可能性更大。

结论 广东农村地区基层医疗机构门诊抗菌药物使用不合理的现状十分严重, 医生常常过度开具抗菌药物, 且有相当高比例的患者被开具了广谱的、通过注射途径给药的和≥2 种类型的抗菌药物。另外, 患者的年龄和性别与医生开具抗菌药物处方的行为相关。需要紧急和足够的关注来应对这一挑战。

Prevalence and Risk Factors of Trimethoprim/sulfamethoxazole-related Acute Kidney Injury in Pediatric Patients: an Observational Study From The PIC Database

Mohan Ju², Mengzhi Zheng⁴, Jinyi Yuan², Dongfang Lin^{2,3}, Yiyi Qian¹

1) Department of Infectious Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

2) Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

3) Department of Infection Control, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, People's Republic of China

4) Henghan (Shanghai) Investment Management Consulting Co., Ltd., Shanghai, People's Republic of China

Objective Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ) is widely used in various clinical settings. Studies have revealed that it may cause acute kidney injury (AKI) in adults. However, the correlation between the use of TMP/SMZ and renal injury in pediatric patients is still unclear. This study aimed to identify the

impact of TMP/SMZ on the occurrence of AKI in children.

Methods A retrospective observational study was conducted using data on patients treated with TMP/SMZ from the Paediatric Intensive Care clinical database. A newly developed criterion was used for the diagnosis of AKI, and univariate and multiple logistic regression analyses were performed to identify the risk factors of TMP/SMZ-related renal injury.

Results A total of 113 patients were included. The prevalence of AKI was 21.2%. Multivariate analysis revealed that the occurrence of AKI was significantly associated with increased baseline serum creatinine level [OR=1.029; 95% CI: 1.0106–1.053; $p=0.014$] and concurrent use of vancomycin [OR=5.349; 95% CI: 1.381–20.714; $p=0.015$].

Conclusion Elevated baseline serum creatinine level ($\geq 40.25 \mu\text{mol/L}$) and concurrent use of vancomycin were associated with the development of AKI in young patients. Further large multi-center prospective studies are necessary to confirm these relationships and validate their clinical significance.

贵州省 161 所不同等级医疗机构医院感染及抗菌药物使用现状

陈黎媛¹ 牟霞¹ 贺玲¹ 王振宇¹

1) 贵州省人民医院

目的 为了解我省不同等级医疗机构的医院感染现状及抗菌药物使用情况, 为各级医院有效的预防控制医院感染和规范使用抗菌药物提供依据。

方法 采用横断面调查方式, 将调查数据录入全国医院感染监测网。

结果 161 所医院的资料进入统计, 共调查患者 71391 例, 发生医院感染 1444 例, 医院感染率为 1.99%, 医院感染例次率为 2.32%。三级医院医院感染率为 2.41%, 二级医院医院感染率为 1.67%, 三级医院、二级医院医院感染前三位均为下呼吸道、泌尿道、浅表切口, 两级医院的不同部位的医院感染率差异没有统计学意义 ($\chi^2=2.17$, $p>0.05$)。两两比较之后, 下呼吸道、泌尿道、腹腔内组织、浅表切

口、血管相关、血液、烧伤及其他部位的医院感染率的差异有统计学意义 (p 值均 <0.05)。抗菌药物使用率为 36.46%, 其中三级医院为 32.28%, 二级医院为 39.70%, 差异有统计学意义 (p 值均 <0.05)。抗菌药物用药目的主要以治疗为主 (71.54%), 其中三级医院治疗用药率为 70.37%, 二级医院为 72.27%; 三级医院预防用药率为 24.77%, 二级医院为 23.02%; 差异均有统计学意义 (p 值均 <0.05)。治疗用药时, 三级医院细菌培养送检率为 59.90%, 二级医院为 31.63%, 差异有统计学意义 (p 值均 <0.05)。其中三级医院送检时机为抗菌药物使用前的比率 70.03%, 二级医院为 66.24%, 差异有统计学意义 (p 值均 <0.05)。

结论 通过此次横断面调查了解我省医院感染和抗菌药物使用的现状, 便于我省各级医疗机构进行医院感染管理工作的自我评价。

基于社会规范反馈减少临床医生抗生素处方行为干预效果的 Meta 分析

石林¹ 曾颖超¹ 李伟彬¹ 刘立¹ 刘雨晨¹ 黄绮娴¹
刘朝杰² 杨廉平¹

1) 中山大学公共卫生学院

2) 澳大利亚乐卓博大学公共卫生学院

目的 行为科学理论 (Behavioral Science Theory, BST) 认为, 人们害怕从群体中脱颖而出, 当人们意识到自己的行为属于同行群体中的“异常者”后, 会产生一定的同侪压力, 从而会自发的调整自己的行为以适应社会规范。医生由于职业特殊性, 是对社会规范高度敏感的群体, 因此, 社会规范反馈可以作为一种合理有效的干预方式来减少医生不当的抗生素处方行为。本研究通过搜集国内外基于社会规范反馈减少医生抗生素处方的干预效果的相关文献, 综合评价社会规范反馈对医生抗生素处方行为干预的有效性。

方法 先通过知网、万方、谷歌学术、PubMed、Web of Science、Embase 等数据库搜集国内外相关文献, 后根据纳入、排除标准和通读全文确定最终的文献, 提取干预前后有关抗生素处方使用量以及处方成本变化的信息, 再用 Stata16 统计学软件对社会规范反馈的干预效果进行 Meta 分析, 并对可能影响

干预效果的其他因素进行亚组分析。

结果 社会规范反馈干预可以有效的降低抗生素处方医生的处方率, 平均干预效果可以使医生的处方率降低 4% 左右[RD=-0.04, 95%CI(-0.06, -0.03)], 其中亚组分析结果显示, 干预时间间隔、干预反馈方式、排名情况以及干预单位会对干预效果产生不同程度的影响。

结论 社会规范反馈是一种可以减少医生不合理抗生素处方行为的行之有效的干预方案。虽然其干预效果比较温和, 但是实施门槛比较低, 可以在各地医疗机构之间大规模的推广应用, 并且能以较低的干预成本获得巨大的健康产出和经济效益, 也能够一定程度上缓解抗生素滥用和细菌耐药性的严峻形势。

血 NLR 与 COPD 患者严重程度相关性分析

贾亚波¹ 张鑫涛¹ 弓自针¹ 王志华² 王永红²

1) 河北北方学院

2) 邯郸市中心医院

目的 本研究旨在通过观察 COPD 患者血常规中 NLR 变化情况及与 WBC、CRP、PCT 的相关性, 重点研究 NLR 对 COPD 患者急性加重有无预测意义, 为诊断 AECOPD 探索新的容易获得的简单生物学指标。

方法 随机选取 2020 年 12 月 1 日至 2021 年 12 月 1 日于我院呼吸与危重症医学科住院的 AECOPD 患者 50 例, 同期门诊随诊的 COPD 稳定期患者 50 例, 及门诊体检的健康人 30 例为对照组, 收集并分析其临床资料: 1、AECOPD 组记录: 入院 24 小时内外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、是否合并呼吸衰竭情况、肺功能 (FEV1/FVC、FEV1%)、住院天数; 2、COPD 组及健康组: 外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、肺功能 (FEV1/FVC、FEV1%)。同时分别收集三组患者的年龄、性别。

结果 AECOPD 组 NLR 水平高于 COPD 稳定期组, 两组均高于健康对照组($P < 0.05$); AECOPD 组的 NLR 与 WBC、CRP、住院时长呈正相关($P <$

0.05); $NLR \geq 3.749$ 时, 其诊断 AECOPD 的曲线下面积为 0.762, 敏感度 70.0%, 特异度为 81.2%。

结论 NLR 可作为评估 COPD 病情的炎性指标, 并且对 COPD 急性加重有诊断意义。

Integrated Data Analysis of Five Gut Microbiota Studies on Autism Spectrum Disorder

Kongfu Zhu¹, Fengyuan Duan¹, Bo Meng¹

1) Kunming Kingmed Institute for Clinical Laboratory Co., Ltd

Objective Autism spectrum disorder (ASD) is a multifactorial, pervasive neurodevelopmental disorder that have symptoms of significant impairment in social interaction and communication as well as restricted, repetitive patterns of behavior. Multiple factors, including genetic background, microbiome composition and diversity, metabolite and environmental influences, have been proved to be related with autism. Among them, microbiome attracted more attentions than other factors. However, no conclusion could be drawn due to the controversial results of different studies. With the accumulation of autism sequencing data, we carried out this study to further explore the gut microbiota difference between ASD and control persons and also evaluate the feasibility of combining published data from different studies.

Methods We downloaded 619 fecal microbiome data sequenced by 16SrRNA, including 323 ASD and 296 healthy controls, from website (GMrepo) and collected patients' information from the five published papers. The patient characteristics and community structure of gut microbiota were reanalyzed. OTU analysis were applied by using USEARCH software and α -diversity and bacteria relative abundance were compared between ASD and control groups with statistic analysis.

Results 241 male, 55 female healthy control and 273 male, 50 female ASD patients were included in the study ($P > 0.05$). The average age of ASD and control are 5.4 and 5.1, both range from 3 to 11 years old ($P > 0.05$).

336 healthy controls and 364 ASD patients were included in the comparative analysis. The results showed that the average OTUs of control and ASD were 1469 and 1068, respectively. The average Shannon diversity index of control and ASD were 4.61 and 4.40 respectively with significant difference (p -value=3.84e-4). Integrating the data of six projects for differential microbial analysis, the threshold of LDA score was set to 2. The bacteria enriched in the healthy controls included *Ruminococcus*, *Parabacteroides* and *Oscillospira*, and the bacteria enriched in the ASD included *Blautia* and *Collinella*. However, there was no bacteria showed with LDA score over 3 or less -3, indicating the less significant difference between groups.

Conclusion ASD patients have lower gut microbiota diversity than healthy persons. Different bacteria between groups identified by integrated data analysis was not concordant with those bacteria from each single study results, which indicated there could be other factors correlated with autism differ between studies needs to be further discovered.

三级甲等儿童专科医院骨科清洁切口 (I 类切口) 手术的抗菌药物的影响因素分析

毕佳佳¹ 张文生¹ 付桂兵¹ 邓继强¹

1) 深圳市儿童医院

目的 研究三级甲等儿童专科医院骨科清洁切口 (I 类切口) 手术的抗菌药物使用现状, 并分析影响抗菌药物使用的相关因素。

方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 4 月间深圳市儿童医院骨科收治的行 I 类切口手术的 0-18 岁患儿资料, 回顾性分析围手术期抗菌药物应用现状, 并运用多因素 Logistic 回归及线性回归分析围手术期抗菌药物应用的影响因素。

结果 共纳入 5,487 例, 男 3,535 例 (64.4%), 女 1,952 例 (35.6%), 男女比例 1.8:1.0; 年龄 0~15 岁, 中位年龄 5(2,9) 岁, 住院天数 1~114 天, 中位天数 3(3,4) 天。共 10 类手术, 由 24 名手术医师完成, 其中 22 名 (91.7%) 手术医师使用抗菌药物。抗菌药物使用率为 23.2% (1,272/5,487), 用药中位天数 3(1,4)

天。抗菌药物以第二代头孢菌素为主 (99.6%, 1,506/1,512)。(2) 围手术期抗菌药物应用在 > 6 岁组 (26.7%, 586/2194) 与 ≤6 岁组 (20.8%, 686/3293)、10 类不同手术类型、22 名不同手术医师间抗菌药物使用率及疗程比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多元 Logistic 回归及多元线性回归模型分析发现年龄及不同手术医师为影响抗菌药物使用率的独立影响因素; 手术类型、不同手术医师、是否序贯治疗为影响抗菌药物使用疗程的独立影响因素 ($P < 0.05$)。

结论 我院儿童骨科清洁类 (I 类切口) 手术围手术期抗菌药物使用率总体符合我国抗菌药物应用指导原则要求, 但使用疗程远长于指导原则要求的 24 小时内。抗菌药物使用率及疗程均与不同手术医师密切相关。

血液病患者肺孢子菌肺炎 CT 影像分析

伊慧明¹ 徐春晖¹ 杨栋林¹ 孙洪砚¹ 冯四洲¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 总结血液病患者肺孢子菌感染的肺 CT 特征。

方法 搜集我院 2014 年 1 月至 2021 年 12 月诊断的肺孢子菌肺炎患者的资料, 其中男 33 例、女 13 例, 中位年龄 37.5 岁 (2-65 岁)。所有患者均行胸部 CT 及相关实验室检查, 其中 27 例行支气管镜检查, 肺泡灌洗液 (BALF) 行六胺银染色及宏基因组检测 (mNGS), 19 例行外周血 mNGS 检测。

结果 46 例患者中确诊 11 例、临床诊断 35 例, 临床诊断患者中 19 例经外周血 mNGS 诊断、16 例经 BALF-mNGS 诊断。初始胸部 CT 表现分为 4 型, 包括磨玻璃 (GGO) 型 25 例、结节型 10 例、纤维化 4 例、混合型 5 例, 其中 12 例患者伴有胸腔积液。确诊患者、外周血 mNGS 诊断患者和 BALF-mNGS 诊断患者的 CT 类型构成比差异无统计学意义, $2=9.388$, $p=0.109$, 确诊患者和外周血 mNGS 诊断患者 CT 表现以 GGO 型为主, BALF-mNGS 诊断的患者 CT 表现以结节型为主, 分别为 67.6%、73.7%、37.5%。46 例患者中外周血淋巴细胞减少者 ($< 0.8 \times 10^9/L$) 29 例, 血清 G 试验阳性者 ($> 95 \text{ pg/ml}$) 10 例, 血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平增高者 ($> 248 \text{ U/L}$)

者 27 例, 血浆白蛋白水平降低者 ($<35\text{g/L}$) 30 例。不同 CT 类型患者的外周血淋巴细胞减少率、G 试验阳性率和 LDH 增高率的差异均无显著性 ($p>0.05$), 但 GGO 型患者外周血淋巴细胞减少率较低。

结论 血液病患者合并肺孢子菌肺炎 CT 表现多样, 以两肺多发磨玻璃影多见。G 试验阳性率低, LDH 水平增高有一定诊断价值。综合肺 CT、G 试验、LDH 检测有助于早期诊断。

一例由口腔奈瑟菌引起关节置换术后关节腔感染的病例报道

马淑怡¹ 杨潇¹ 梁卓贤¹ 陈惠玲¹ 黄小媛¹

1) 广州市第一人民医院

目的 通过分析一例关节置换术后口腔奈瑟菌致关节腔感染的诊断经过, 为实验室识别该菌提供借鉴经验。

方法 通过病历系统获取患者病史信息、诊疗经过和预后信息。病原体的鉴定使用全自动生化鉴定仪和质谱检测系统进行鉴定。

结果 患者老年女性, 1 月前于我院行膝关节置换术, 术后伤口持续渗液。近日, 患者无明显诱因出现伤口疼痛并且渗液增多, 为求进一步诊治至我院复诊。患者查体右膝关节伤口敷料可见淡红色渗液, 拆下伤口敷料见: 右膝伤口未完全愈合, 局部轻触痛, 周围软组织稍肿胀, 右下肢稍肿胀, 足背动脉可触及, 无麻木、乏力, 对侧下肢无异常体征。实验室检查超敏 C 反应蛋白 (CRP) 升高 (105.7mg/L , 参考范围 $0-33\text{mg/L}$), 红细胞沉降率 (ESR) 加快 (78mm/h , 参考范围 $0-25\text{mm/h}$), 手术部位影像学检查未见明显异常。临床随即留取伤口分泌物和关节腔液进行微生物培养。35°C 培养 24 小时后, 在血平板上生长有灰白色、细小、湿润、光滑的菌落生长, 菌落涂片示革兰阴性球菌 (成双排列), 最终鉴定为口腔奈瑟菌。临床依据药敏报告选择左氧氟沙星联合阿莫西林克拉维酸进行治疗。治疗后, 患者 CRP、ESR 逐渐降低, 后续培养未再检出该菌。

结论 骨科关节手术后感染病原菌主要以大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等为主, 本文首次报道一例由口腔奈瑟菌引起的术后关节腔感染。口腔奈瑟菌主要定植于口腔粘膜和皮肤表面,

其引起播散性感染的高危因素为粘膜屏障功能破坏或患者免疫功能受损。因此, 本病例的出现提示当患者出现高风险感染因素 (如接受侵入性操作) 时, 临床和实验室需关注定植菌群移位所致的感染。

Bioinformatics Study on The Response of Human Endothelial Cells To Different Strains of Staphylococcus Aureus

方可盈¹ 刘子淇¹ 吕洁¹ 陈佳鑫¹ 李芷靖¹ 谢天傲¹ 曹文超¹ 郭旭光¹

1) 广州医学院第三附属医院

Objective At the gene expression level, the aim was to analyze the gene expression of human endothelial cells after invasion by Staphylococcus aureus strains with different invasion abilities, and to explore what kind of response the high invasion of Staphylococcus aureus to the endothelium is caused by by stimulating/blocking the endothelial cells, and whether there is a marker gene that can indicate the severity of Staphylococcus aureus invasion to the endothelium.

Methods We searched the GEO database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>) for the appropriate data set for our study (GSE13736 and GSE82036). As for GSE82036, it was processed on the GPL10558 platform Illumina HumanHT-12 V4.0 expression beadchip and contained 24 samples of HUVEC infected by different strains of S. aureus. Among the 24 samples, we selected 21 for our study (mock infection groups were excluded). Gene ontology (GO) databases can help annotate genes and thus learn about relevant gene function. It contains three sections: biological progress (BP), cellular component (CC) and molecular function (MF). Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) is another commonly used database that helps users learn about gene functions. In our study, we make use of the GO and KEGG databases to further investigate the function of DEGs. We performed GO analysis and KEGG analysis on strains 6850, 8325-4, K70058396, and K1801/10, respectively. Finally, the central gene of the selected CytoHubba plug-in was verified using

GraphPad Prism 8.

Results There were 421 differential genes in the Strain 6850, including 64 up-regulated and 357 down-regulated; There were 319 differential genes in the Strain 8325-4, including 14 up-regulated and 305 down-regulated. There were 90 differential genes in the Strain K70058396, including 12 up-regulated and 78 down-regulated. There were 876 differential genes in the Strain K1801/10, accompanied by 261 up-regulated and 615 down-regulated. An analysis of GO and KEGG revealed that these differentially expressed genes were significantly enriched in pathways associated with immune response and cytokines; we calculated the Degree using CytoHubba plug-in and found out 10 Hub genes in each PPI network and showed their interaction. Verification of the hub gene can provide a molecular basis for studying the relationship between invasive endothelial infection and bacteremia.

Conclusion In this study, we found that endothelial cells have differential expression in response to strains with different invasion abilities. In response to the Strain K70058396 strain infection, the differential gene expression has a certain specificity. At the same time, RSAD2, DDX58, IFIT3, and IFI1 play a key role in the endothelial cell response. Further studies on this basis may be beneficial for early recognition of *Staphylococcus aureus* infections and selection of action targets for treatment.

多黏菌素 B 和粘菌素体外药敏试验系统评估

刘晓舒¹ 朱盈¹ 杨启文¹ 张戈¹ 张京家¹ 王瞳¹ 康巍¹ 李进¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院检验科疑难重症及罕见病国家重点实验室

目的 旨在对目前国内临床实验室常用的 7 种多黏菌素药物敏感性检测系统进行评估。

方法 从 2017-2018 SMART 监测项目中, 选取 512 株革兰阴性菌, 采用微量肉汤稀释法 (BMD) 检测菌株对多黏菌素 B/E 的 MIC, 并从中选取 MIC 范围从 0.25 mg/L → 64 mg/L 的 102 株菌 (大肠埃希

菌 60 株, 肺炎克雷伯菌 37 株, 不动杆菌属 5 株) 对目前临床实验室常用的 7 种多黏菌素药物敏感性试剂及系统进行评估。主要评估的试剂和系统包含 4 种方法, 分别是: 微量肉汤稀释法 (BMD-A); 纸片扩散法; Etest 法 (Etest-A 和 Etest-B); 自动化药敏检测系统 (NMIC/ID4、NMIC-413 及 DL-120)。将 BMD 作为参考方法, 使用基本一致率 (EA), 分类一致率 (CA), 非常重大错误 (VME) 及重大错误 (ME) 对结果进行分析。

结果 BMD-A 试剂的 CA、EA 均最高, 分别为 98% 和 85%, 且 VME 最低, KB 法抑菌圈直径与 MIC 存在相关关系, 2 种 Etest 法中, Etest-A 的 CA、EA、VME、ME 分别为 93.1%、78.2%、13.3 和 3.5, Etest-B 整体 MIC 偏低, VME 为 57.8, 相比于 Etest-B, Etest-A 的 MD 为 26.5。NMIC/ID-4 及 NMIC-413 一致性较好, CA、VME 均为 95.1% 和 10.6。DL-120 系统 CA 最低, 为 71.6%, 并且 VME 也略有欠缺, 为 61.7%。

结论 整体而言, BMD-A 试剂在本实验中性能较好, NMIC/ID4 与 NMIC-413 两种系统一致性较好, 而 Etest-B 对国内临床菌株并不适用, 不能作为临床判断使用。

Performance of Ceftazidime-avibactam 30/20 Ug and 10/4 Ug Disks for Susceptibility Testing of Enterobacterales and *Pseudomonas Aeruginosa*

韩仁如¹ 申思权¹ 尹丹丹¹ 丁丽¹ 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objective To evaluate the performance of the disk diffusion test with ceftazidime-avibactam 10/4 µg and 30/20 µg disks in comparison with the reference broth microdilution method against clinical Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

Methods The disk diffusion test with ceftazidime-avibactam 30/20 µg (MAST Group, United Kingdom) and 10/4 µg (MAST Group, United Kingdom) was performed in parallel with the reference broth microdilution method (BMD) according to the CLSI M07 guidelines.

Results The category agreement (CA) of ceftazidime-avibactam 10/4 µg disk against all tested Enterobacterales was 99.8% with 0.2% very major error (VME), and no major error (ME) occurred. The CA of ceftazidime-avibactam 30/20 µg disk was 99.4% with 0.6% VME and no ME. The CA of ceftazidime-avibactam 10/4 µg disk against all tested *P. aeruginosa* was 90.2% with 9.8% ME, and no VME was detected. The CA of ceftazidime-avibactam 30/20 µg disk was 99.0% with 1.0% VME, and no ME occurred.

Conclusion The ceftazidime-avibactam 30/20 µg disk was an accurate and practical tool for determining clinical Enterobacterales and *P. aeruginosa* isolates. The ceftazidime-avibactam 10/4 µg disk performed well against Enterobacterales with limited performance against *P. aeruginosa*.

Antimicrobial Resistance And Serotype Distribution of Streptococcus Pneumoniae in Hospitalized Children before and after Pcv Introduction, Shenzhen, China

王飞玲¹ 曾小静¹ 易乐晖¹ 陈旭辉² 金萍² 史伟³
杜倩倩³ 吴丽娟¹ 姚开虎³

1) 深圳市宝安区妇幼保健院检验科

2) 深圳市宝安区妇幼保健院儿科

3) 首都医科大学北京儿童医院儿童重大疾病教育部重点实验室

Objective PCV13 vaccination was started in China in 2017, but has not yet reached 50% coverage. This study is to discover the effect of PCV13 immunization on the antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in Shenzhen based on the comparison of isolates collected in the PCV13 period (2018-2019) to the ones in pre-PCV13 period (2008-2010).

Methods 525 strains isolated from hospitalized children, including 64 invasive strains from sterile sites (iSp strains) and 461 strains isolated from sputum (Sp strains). Antimicrobial susceptibility was determined by E-test, and serotype was determined by Capsule-

Quellung test. Serotypes were classified as vaccine-type (VT) or non-vaccine type (NVT) based on their inclusion in PCV13.

Results 96.9% of iSp strains were VT. For Sp strains, the rate of VT isolates significantly decreased from 91.0% in the pre-PCV13 period to 62.3% in the PCV13 period ($X^2=53.2798, P<0.0001$). NVTs in the PCV13 period were more diverse. The rates of NVT serotypes 23A, 15A and 6C increased significantly in the PCV13 period (23A: $X^2=13.6706, P=0.0002$, 15A: $X^2=8.7812, P=0.0030$). Comparing the pre-PCV13 period to the PCV13 period, the rate of susceptibility to trimethoprim/sulfamethoxazole increased from 7.7% to 24.6%. Susceptibility to some β -lactam antibiotics also increased (penicillin, 83.7% to 96.9%; ceftriaxone, 54.5% to 87.7%; meropenem, 13.3% to 49.1%; amoxicillin, 57.1% to 89.9%). The increased NVTs were found to be responsible for this change.

Conclusion Further surveillance of pneumococcal serotypes is needed, and higher valency vaccines may be required to address the problem of NVT emergence.

肠道菌群代谢产物短链脂肪酸增强LAMTOR2介导的巨噬细胞免疫应答

伍婷¹ 李鸿儒² 苏丛³ 徐方明¹ 杨光伟¹ 孙凯莉¹
徐梦冉¹ 律娜¹ 孟宝¹ 刘艳艳^{4,5} 胡立芬¹ 柳燕⁶
郜玉峰¹ 王珩⁷ 兰燕虎^{4,5} 徐德祥⁸ 李家斌^{1,3,4,5}

1) 安徽医科大学第一附属医院感染科

2) 中南大学湘雅医学院

3) 安徽医科大学附属巢湖医院感染科

4) 安徽省细菌耐药性监测中心

5) 安徽医科大学细菌耐药研究所

6) 安徽医科大学基础医学院

7) 安徽医科大学第一附属医院医院管理科

8) 安徽医科大学毒理学教研室环境毒理学实验室

目的 本研究以肺炎克雷伯杆菌感染小鼠引起急性细菌性肺炎为疾病模型, 阐述肠道菌群在肺炎克雷伯菌肺炎中的保护作用及分子机制; 并通过短链脂肪酸干预肺炎克雷伯菌肺炎试验探究临床上细

菌性肺炎的治疗新策略。

方法 1、抗菌药物耗竭小鼠肠道菌群, 通过鼻滴法构建肺炎克雷伯杆菌(K.P.)感染小鼠引起细菌性肺炎模型, 运用平板菌落计数法、肺组织病理学分析、酶联免疫吸附试验、Mantel-Cox 检验等方法明确肠道菌群在细菌性肺炎模型中的保护作用; 2、分离肠道菌群耗竭小鼠肺泡巨噬细胞, 体外研究肺泡巨噬细胞吞噬与清除 K.P.能力; 3、通过 16S rRNA 和肠道内容物代谢组学分析肠道菌群耗竭后肠道菌群丰度及代谢通路的变化; 4、通过肺泡巨噬细胞转录组分析肠道菌群耗竭后与抗菌相关的差异基因表达, 体外功能实验验证差异抗菌相关基因在 K.P.肺炎中的作用; 5、利用 CRISPR/Cas9 技术介导的 Lamtor2 和 Gpr43 基因敲除细胞和小鼠模型并结合短链脂肪酸(SCFAs)干预实验, 阐明肠道菌群及其代谢产物参与调控细菌性肺炎的固有免疫应答。

结果 1、肠道菌群耗竭加重肺炎克雷伯菌感染引起的肺损伤且影响肺泡巨噬细胞功能; 2、肠道菌群耗竭后 SCFAs 相关菌属丰度明显下降, 且补充 SCFAs 可改善肺组织炎症和减轻肺组织损伤; 3、肠道菌群耗竭后, 肺泡巨噬细胞抗菌相关基因转录谱发生改变; 4、SCFAs 通过调控 LAMTOR2 介导的 ERK 信号通路增强宿主肺泡巨噬细胞对肺炎克雷伯菌的免疫应答。

结论 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸通过增强 LAMTOR2 介导的免疫应答在肺炎克雷伯菌肺炎中发挥保护作用。

Genome Editing in *Klebsiella Pneumoniae*

喻玮¹ 杨启文¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective Genome editing has been on the crest in the field of reforming gene structure in microorganisms in recent years. Zinc finger nucleases (ZFNs), transcription activator-like effector nucleases (TALENs), and cluster regulatory interspaced short palindromic repeat/CRISPR associated proteins (CRISPR/Cas) are three of the mainstream technologies utilized in genome editing. With the burgeoning of the CRISPR-Cas system, it is now available to knock in or knock out a specific

gene to detect gene functions or even reverse the drug resistance in pathogenic bacteria. Considering *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) is becoming the leading cause of nosocomial infections throughout the world with its extensive drug resistance spreading widely, the stakes for controlling the infections and resistance caused by *K. pneumoniae* could hardly be higher, where genome editing methods could show great potential.

Methods We searched several electronic databases including Pubmed, Embase, Web of Science, Scopus et al, and compared current genome editing methods used in *Klebsiella pneumoniae*.

Results We presented brief descriptions about modern genome editing technologies, summarize their current applications in *K. pneumoniae* along with the advantages and limitations of each technology, to provide more ideas for the further use of genome editing technology in *K. pneumoniae*.

Conclusion In summary, the CRISPR-Cas system is becoming an increasingly wide-used technology in studying *K. pneumoniae*, owing to its rapid speed of development, design simplicity, ease of use, adaptability, efficiency, and cost-effectiveness compared to ZFNs and TALENs. It is also definite that the CRISPR-Cas system is significant in the prevalence of drug resistance in *K. pneumoniae*. With the discovery of a new CRISPR-Cas system and new functions of cas proteins, we can see a promising future that the CRISPR-Cas system will sever as a powerful tool in understanding gene functions and regulatory mechanisms in pathogenic bacteria, or even as a cure in replacement of antibiotics. Still, off-target effects and security of transferring the CRISPR-Cas system into a human body also remain to be solved. It is possible that the refinements of these systems will continue and that they will be adapted in combination with established technologies in new ways to greatly expand the opportunities to study microorganisms, especially *K. pneumoniae* better and to create much safer ways to tackle drug resistance problems in *K. pneumoniae*.

国际重症感染 AMS 策略研究进展

宋慧莹¹

1) 广州中医药大学 公共卫生与管理学院

目的 近年来,由于抗菌药物的不合理使用,导致多种耐药微生物泛滥,其引起的感染给卫生保健系统带来了巨大的挑战。

在美国和欧洲,由多重耐药菌引起的感染每年分别导致 23 000 和 25 000 人死亡。据 WHO 资料显示,在我国抗生素使用率中,门诊感冒患者 75%、外科手术高达 95%、住院患者 80%,其中使用广谱抗生素和联合应用的患者占 58%,远高于国际上规定的抗生素使用率不超过 30% 的标准。这些耐药菌的感染在重症监护病房 (ICU) 中被放大,在 ICU 中选择抗生素的压力和出现耐药性病原体的风险最高,抗生素耐药性已成为重症监护病房患者死亡率的重要决定因素。抗生素耐药性的威胁是全球公共卫生的主要威胁,在此背景下,迫切需要一种公认的科学方法来支持抗菌药物管理 (AMS),在医疗保健系统内优化抗菌药物的管理。2018 年 5 月我国卫健委医政医管局下发《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》,要求进一步对抗菌药物的管理方法与思路进行转变,积极探索抗菌药物科学化管理 (antimicrobial stewardship, AMS) 策略。

方法 本文通过阅读文献,从 PubMed 数据库中进行检索,检索关键词为关重症感染的 AMS 策略的文献,共纳入文献 79 篇进行分析,总结不同的抗生素管理策略,为我国 AMS 策略的发展提供思路。

结果 通过查阅文献,发现目前抗生素管理策略包括:前瞻性审核干预和反馈,即对每个病例进行审查,由药剂师、传染病专家和微生物学家组成干预和反馈小组,对抗生素的使用提供专业建议和反馈;抗生素降级 (ADE),旨在减少对广谱抗菌药物的暴露,用具有更窄抗菌覆盖范围或对当地生态影响小的药剂代替广谱抗菌药物的给药,或停止施用抗微生物组合的成分的一种策略;抗生素循环,为了限制细菌对循环抗生素药物的耐药性,一类抗生素或一种特定的抗生素药物在规定的时间内停止使用并在稍后的时间点重新引入;抗生素混合,如患者以循环方式获得头孢菌素、喹诺酮和碳青霉烯等抗生素;缩短抗生素疗程,包括自动停药命令,进行快速分子诊断检测、微生物诊断检测管理、降钙素原监测等指导停药;此外还有一些非药物管理策

略,如加强人员教育、做好手部卫生、制定并遵守指南等。

结论 科学的抗生素管理,可以有效降低其产生抗生素耐药性的风险,我们应积极借鉴使用。

糖皮质激素对吸入性肺炎患者临床预后的影响

鹿中华¹ 余维丽¹ 曹利军¹ 尹路¹ 张频捷¹ 杨翔¹ 孙昀¹

1) 安徽医科大学第二附属医院

目的 探讨糖皮质激素对吸入性肺炎患者临床疗效。

方法 回顾性搜集 2020 年 1 月—2021 年 4 月在本院重症医学科符合入、排标准吸入性肺炎患者 55 例,根据是否在误吸一周内给与糖皮质激素治疗分为对照组 (28 例) 和糖皮质激素组 (27 例),计算两组患者基本资料 (年龄、体重指数、性别、入科时胸部 X 片评分、氧合指数、体温、心率、呼吸频率、WBC、PCT、IL-6、CPR、APECHEII 评分等)、入科后早期 (3 日内)、晚期 (4-7 日) 病原学变化、两组患者预后相关指标,如机械通气时间、因误吸导致 ICU 及总住院时间、不良预后率等,评价糖皮质激素对吸入性肺炎的临床治疗效果。

结果 糖皮质激素组患者入科时合并两个以上高危因素、呼吸频率、GCS 评分更高,而需要 CRRT 的几率较低 (P 均 <0.05)。两组患者在早、晚期病原学分布上无差异,但铜绿假单胞菌是早晚期常见病原菌。与早期比较,晚期病原学中鲍曼不动杆菌、金葡菌有增加趋势。给与激素治疗后,患者机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间无差异,且激素组患者不良预后比例更高 ($P<0.05$)。

结论 吸入性肺炎患者给与糖皮质激素治疗未能使患者获益,未来需要更高质量的随机对照试验进一步验证。

百日咳鲍特菌患儿 IFI44L 和 FAM89A 宿主基因表达特征

田树凤¹ 刘钢² 王红梅¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院感染科

2) 国家儿童医疗中心北京儿童医院感染科

目的 既往研究证明FAM89A 及 IFI44L 宿主基因分别在细菌和病毒感染时表达上调,用于区分细菌感染和病毒感染的诊断价值显著高于 CRP。为进一步明确特殊类型细菌感染者 FAM89A 及 IFI44L 宿主基因表达情况,但尚未见对特殊病原学的适用条件报道。百日咳鲍特菌属于革兰阴性菌,其致病机制尚需进一步探索。本研究应用病原学明确诊断百日咳患儿做研究对象,以进一步阐明 FAM89A 及 IFI44L 基因应用于鉴别诊断细菌和病毒感染的应用条件。

方法 本研究前瞻性纳入2018年6月30日至2019年7月31日期间就诊于深圳市儿童医院感染科的百日咳患儿10例,细菌组39人,病毒组59人,纳入38名健康儿童作为对照。RT-qPCR测定外周血白细胞 FAM89A 及 IFI44L 宿主基因的表达量,分析其表达特征。

结果 百日咳组年龄中位数6个月(四分位数为3.75-7.25月),男女比例为5:5,均为普通病例,无重症及死亡病例。FAM89A 和 IFI44L 基因在百日咳组及健康组表达无差异, FAM89A 和 IFI44L 基因在病毒组和百日咳组表达无差异。

结论 百日咳感染患儿 FAM89A 和 IFI44L 的表达较健康儿童无显著变化;相较病毒组,百日咳组的 FAM89A 和 IFI44L 水平无显著差异。通过以上结果推测, FAM89A 和 IFI44L 早期鉴别诊断细菌和病毒价值评估有其适用条件,并非能鉴别所有的细菌感染。由于样本量过小,不能充分认定百日咳感染后 FAM89A 和 IFI44L 无表达变化,需要增大样本量对其进一步验证。

Acinetobacter Baumannii Outer Membrane Protein A Induces Pulmonary Epithelial Barrier Dysfunction and Bacterial Translocation Through The TLR2/IQGAP1 Axis

Wang Zhang^{1,2,3}, Hua Zhou⁴, Yan Jiang^{1,2,3}, Jintao He^{1,2,3}, Yue Yao^{1,2,3}, Jianfeng Wang⁵, Xiaochen Liu^{1,2,3}, Sebastian Leptihn¹, Xiaoting Hua^{1,2,3}, Yunsong Yu^{1,2,3}

1) Department of Infectious Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, P.R. China.

2) Regional Medical Center for National Institute of Respiratory Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China

3) Key Laboratory of Microbial Technology and Bioinformatics of Zhejiang Province, Hangzhou, P.R. China

4) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, P.R. China.

5) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang, P.R. China.

Objective The airway epithelium is the first line of defence against invasion by pathogenic microorganisms; pulmonary epithelial barrier dysfunction is a critical pathophysiological process in pneumonia and associated invasive infections, such as those caused by *Acinetobacter baumannii*. However, the mechanisms underlying *A. baumannii*-induced pulmonary epithelial barrier dysfunction and bacterial translocation remain unclear.

Methods In this study, lungs of mice and A549 human epithelial cell monolayers were challenged with the *A. baumannii* wild-type strain and an outer membrane protein A (ompA) deletion mutant of pathogen. In addition, epithelial cells in culture were treated with purified recombinant OmpA protein or transfected with an eukaryotic expression vector encoding ompA (pCMV-ompA). Bacterial translocation across cell monolayers and intrapulmonary dissemination were measured, while barrier function was evaluated by monitoring Evans blue dye leakage and transepithelial electrical resistance in vivo and in vitro; cell migration ability was determined by a wound healing assay. The specific inhibitors C29 and JSH-23 were used to suppress the activity of Toll-like receptor 2 (TLR2) and of NF- κ B, respectively. IQ-GTPase-activating protein 1 (IQGAP1) small interfering RNA was used to knock down endogenous IQGAP1 expression.

Results In this work, we show that OmpA from

A. baumannii increased the production of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6, remodelled the cytoskeleton, inhibited cell migration ability, and internalised intercellular adherens junctions (AJs); these changes eventually induced pulmonary epithelial barrier dysfunction to promote bacterial translocation. IQGAP1-targeting small interfering RNA and chemical inhibition of TLR2 or NF- κ B prevented high permeability of the pulmonary epithelial barrier and *A. baumannii* translocation.

Conclusion TLR2/NF- κ B signalling was involved in OmpA-induced inflammation, IQGAP1-mediated OmpA-induced opening of the pulmonary epithelial barrier via cytoskeleton dynamic remodelling-associated cell migration inhibition, and cellular redistribution of the major AJ protein, E-cadherin. These observations indicate that *A. baumannii* uses OmpA to overcome epithelial defences and cross the pulmonary epithelial barrier.

Pert MtbRIF、 γ -干扰素释放试验、荧光定量PCR 在结核病诊断中的对比研究

刘爱波¹ 王京梅¹

1) 四川省人民医院

目的 比较结核分枝杆菌/利福平耐药快速检测法(Xpert Mtb/RIF)、荧光实时定量 PCR、 γ -干扰素释放试验这三种方法在检测结核分枝杆菌中的价值, 为临床的早期治疗提供支持。

方法 纳入自 2018 年 4 月 1 日至 2019 年 4 月 1 日在四川省人民医院就诊的结核分枝杆菌培养阳性的患者共计 151 例。利用 Xpert Mtb/RIF 检测法、荧光实时定量 PCR 技术对患者痰液(或体液)标本进行 DNA 检测, 并抽取血液进行 γ -干扰素释放试验检测, 最后利用统计分析方法比较这三种检测技术对结核分枝杆菌的检出率以及结核培养阳性患者的 r-干扰素的集中范围。

结果 以分枝杆菌培养为金标准, 用 γ -干扰素释放试验辅助检测结核分枝杆菌的阳性率高于荧光实时定量 PCR 法与 Xpert Mtb/RIF 法, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

结论 γ -干扰素释放试验相较于 Xpert Mtb/RIF 法和荧光定量 PCR 技术在辅助诊断结核病方面有很高的阳性检出率, 而且 r-干扰素释放试验可以早期诊断并且快速无创, 值得在临床推广, 但需特别注意假阳性的可能。Xpert Mtb/RIF 具有较高的阳性检出率, 并可同时检测利福平耐药性, 但价格比较贵, 不太有利于把它作为结核分枝杆菌的普筛方法。荧光定量 PCR 容易发生污染造成假阳性或标本中存在抑制 PCR 反应物质产生假阴性, 因此, 我们还应该继续优化荧光定量 PCR 检测系统, 从而为基层实验室在结核病核酸检测方法的选择提供参考。

负荷剂量硫酸多黏菌素 B 对肾功能影响的回顾性分析

欧阳爱军¹ 朱从磊¹ 周吉欽¹ 官宁宁¹

1) 南昌大学第一附属医院

目的 自硫酸多黏菌素 B 成为治疗多重耐药菌感染的主要药物以来, 其肾毒性一直深受临床关注。本文主要探讨患者使用负荷剂量硫酸多黏菌素 B 与未使用负荷剂量期间肌酐、尿素氮的变化与影响。

方法 收集 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 4 月 17 日, 南昌某三甲医院使用注射用硫酸多黏菌素 B 治疗的患者共 469 例, 其中未使用负荷剂量患者 133 例, 使用了负荷剂量患者 336 例。对其治疗前后肌酐 (CL)、尿素氮 (BUN) 进行监测, 分析其相关性。

结果 治疗后, 负荷剂量组的总发生率 (急性肾损伤、尿素氮异常升高、两者同时发生) (9.82%) 高于未使用组 (4.51%), 其中负荷剂量组出现急性肾损伤有 20 例 (5.95%), 未使用组有 1 例 (0.75%)。负荷剂量组治疗后肌酐 (CL) 与治疗当天比较, 有统计学差异 ($t = -3.317$, $P < 0.05$)。其他组均无统计学意义。此外还发现使用负荷剂量及联用具有肾毒性药物是发生急性肾损伤的独立危险因素。

结论 硫酸多黏菌素 B 未使用负荷剂量时对肾功能影响不显著, 当使用负荷剂量时可导致硫酸多黏菌素 B 的肾毒性风险增加, 尽管急性肾损伤发生率不高, 但在临床实践时, 最好进行个体化监测, 以减少不良反应发生。

百日咳儿童细菌核酸载量与临床特征的关系

郭烽伟¹ 王红梅¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

目的 探讨百日咳鲍特菌核酸载量与疾病临床特征的关系。

方法 回顾性分析 2017 年 6 月至 2018 年 10 月深圳市儿童医院住院的 504 例百日咳患儿, 根据培养结果、药敏试验结果、并发症、治疗方式、严重程度、疫苗接种状态分组, 比较组间核酸载量差异, 探讨核酸载量与白细胞计数、年龄及住院天数的相关性, 分析治疗过程中核酸载量变化趋势。

结果 各组核酸载量对数值(log10 拷贝/毫升), 红霉素耐药组高于敏感组 (5.36 比 4.85), 复方磺胺甲噁唑 (SMZco) 治疗组高于非复方磺胺甲噁唑治疗组 (5.50 比 4.40), 重症百日咳组高于非重症百日咳组 (5.07 比 4.38), 未接种疫苗组高于接种疫苗组 (4.67 比 4.37), 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。百日咳鲍特菌核酸载量与白细胞计数 ($r=0.18$, $P < 0.01$)、住院天数 ($r=0.20$, $P < 0.01$) 呈正相关关系, 与年龄 ($r=-0.11$, $P=0.02$) 呈负相关关系。在 SMZco 治疗组中, SMZco 治疗前未见核酸载量下降, 换用 SMZco 治疗后, 核酸载量明显下降 ($P < 0.05$)。

结论 百日咳鲍特菌核酸载量的高低与培养、药敏结果有关, 其在治疗过程中的变化趋势有助于抗菌药物的选择及重症百日咳的判断。

MDT 联合集束化管理模式在 MDRO 医院感染防控中的应用效果研究

范晓玲¹

1) 陕西省咸阳市第一人民医院

目的 探讨多学科协作 (multi-disciplinary team, MDT) 与集束化两种管理模式联合应用, 在多重耐药菌 (MDRO) 医院感染防控工作中的效果。

方法 收集 2019.01-2020.12 期间在我院检出多重耐药菌的住院患者资料, 按照是否应用 MDT 和集束化两种联合管理模式, 将其分为对照组 (联合

管理前, 时间为 2019.01-12) 和实验组 (联合管理组, 时间为 2020.01-12), 比较两组间多重耐药菌医院感染直接质控指标 (多重耐药菌检出率和医院感染率) 和间接质控指标 (手卫生、标准预防、抗菌药物管理和抗菌药物合理应用等具体措施) 之间差异有无显著性。

结果 两组多重耐药菌检出率分别为 22.22% (501/2255)、19.01% (436/2294), 两组多重耐药菌医院感染率分别为 0.124% (56/45148)、0.08% (37/46071), 实验组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.17$, $P=0.01$ 和 $\chi^2=4.277$, $P=0.048$); 两组间手卫生依从性、防控措施 (包括隔离措施、标准预防等 11 项) 落实率比较, 实验组均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.00$); 两组间住院患者抗菌药物使用情况比较, 抗菌药物使用率分别为 39.26% 和 37.29%, 实验组明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.00$); 治疗前病原学送检率分别为 10.62% 和 39.87%, 实验组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.00$); 两组间抗菌药物联用情况比较: 一联目标性应用抗菌药物构成比分别为 73.51% 和 78.28%, 实验组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.00$); 两组间经验性二、三联用药构成比分别为 25.15% 和 21.23%、1.30% 和 0.36%, 实验组均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.00$)。

结论 MDT 联合集束化管理模式能有效预防与控制多重耐药菌医院感染的发生率, 促进抗菌药物科学管理的合理应用, 使多重耐药菌医院感染防控工作更加科学、规范和具有可操作性, 值得推广。

MNDA 作为尿路感染和尿源性脓毒血症的新型诊断指标

常正林¹ 吴文起¹

1) 广州医科大学附属第一医院

目的 利用蛋白组测序数据及 GEO 数据库挖掘并验证尿路感染疾病特征基因, 并利用血清样品探讨 MNDA 在尿源性脓毒血症诊断中的意义。

方法 通过尿路逆行注射大肠埃希菌构建尿路感染大鼠模型。使用串联质谱标签 (Tandem Mass Tags, TMT) 定量蛋白组学技术研究造模组大鼠膀胱与对照组膀胱组织的差异表达蛋白组。GO、KEGG、

和 GSEA 富集分析揭示尿路感染相关的生物学过程与通路。基于机器学习 SVM 算法及 Lasso 算法筛选出尿路感染疾病特征基因, 利用 ROC 曲线评估并验证了 MNDA 的诊断效能。qPCR 和 western blot 验证了 MNDA 在尿路感染组织的表达。单基因 GSEA 揭示了 MNDA 的生物学功能, 相关性分析揭示了 MNDA 与炎症免疫浸润的相关性。最后收集 20 例尿源性脓毒血症患者和 6 例正常人血清标本, 评估 MNDA 的诊断效能。

结果 我们首先通过尿路逆行注射大肠埃希菌成功构建了尿路感染大鼠模型, TMT 定量蛋白组学技术为我们筛选出 387 个差异基因。富集分析表明造模组与炎症及免疫相关通路激活明显相关。基于机器学习 SVM 算法及 Lasso 算法, 我们筛选出尿路感染疾病特征基因 MNDA, ROC 曲线下面积表明 MNDA 在大鼠膀胱组织中诊断效能极高 (1.00), 在三个 GEO 数据库中诊断效能也相当高 (0.769)。qPCR 和 western blot 表明 MNDA 在尿路感染组中显著升高。单基因 GSEA 揭示了 MNDA 与炎症及免疫相关通路激活明显相关。人血清样本表明 MNDA 在尿源性脓毒血症患者中明显升高。

结论 血清 MNDA 水平可作为诊断尿源性脓毒血症的可靠指标, 且其诊断效能高于传统的 PCT 及 CRP 水平, 但低于三指标联合检测的效能。

住院患者使用多黏菌素 B 的死亡相关因素分析

欧阳爱军¹ 周吉欽¹ 朱从磊¹ 官宁宁¹

1) 南昌大学第一附属医院

目的 分析使用多黏菌素 B 的住院患者死亡原因分布特征, 为多黏菌素 B 的临床合理应用提供参考资料。

方法 回顾性分析南昌大学某附属医院 2019 年 1 月 1 日-2021 年 1 月 1 日接受多黏菌素 B 治疗的 504 例患者住院资料, 对死亡原因分布特征进行统计分析。

结果 共纳入 79 例死亡患者, 其中男性 58 例, 中位数年龄 74[71, 82]。死亡前 3 位疾病依次为心脏呼吸衰竭 (26.6%), 感染性休克 (24.1), 重症肺炎 (13.9%)。微生物检出以鲍曼不动杆菌和肺炎克

雷伯菌为主, 分别为 (29/56, 51.8%), (20/56, 35.7%), 其中多重耐药菌株 31, 广泛耐药菌株 16。多黏菌素 B 给药时机与疗程大于 72h 患者在症状控制和微生物清除方面显著高于小于 72h 给药患者, 其中微生物清除率分别为 63.5%, 80%。多因素分析提示, 合并脑梗死 (OR=0.052, 95% CI 0.003-0.788, P=0.033), 电解质紊乱 (OR=0.094, 95% CI 0.011-0.782, P=0.029) 是影响 65 岁以上老年患者死亡的独立预测因素 (P<0.05)。

结论 多黏菌素 B 早期足疗程给药可改善合并感染多重耐药或广泛耐药的革兰氏阴性菌感染患者体征; 合并脑梗死, 电解质紊乱与 65 岁以上患者死因相关。

Insights Into Mucoïd Acinetobacter Baumannii: A Review of Microbiological Characteristics, Virulence, and Pathogenic Mechanisms in A Threatening Nosocomial Pathogen

单武林¹ 阚劲松¹ 蔡学琴¹ 尹美玲¹

1) 中国科学技术大学附属第一医院检验科

Objective : *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) is an opportunistic pathogen and leading cause of health care-associated infections. Although certain virulence factors and antibiotic resistance mechanisms have been identified for the bacteria, the major molecular basis of the pathogenesis remains unresolved owing to the new biological characteristics rapidly developed under the external stress. The aims of this review are to highlight the biological characteristics, virulence and underlying pathogenic mechanisms in mucoïd *A. baumannii*.

Methods : Literature review was conducted with mucoïd, *A. baumannii* and capsular polysaccharide as the key words. The results of current studies on the mucoïd *A. baumannii* were summarized.

Results : The formation of the mucoïd phenotype is a major adaptive defense response for *A. baumannii*. The mucus is mainly comprised of capsular polysaccharide, which forms a barrier around the bacterial cell wall, providing protection from environmental

pressures and host immune responses. Mucoid formation has been shown to confer changes in the biological characteristics and virulence of *A. baumannii*. Thus, an increased understanding of the pathobiology of mucoid *A. baumannii* is extremely important for clinical therapy and scientific research. This review primarily provides profound insight into the structure and function of the mucus in *A. baumannii* and mainly illustrates the current studies on the biological characteristics, virulence and underlying pathogenic mechanisms associated with mucoid *A. baumannii*.

Conclusions : In summary, this review critically offers a comprehensive understanding of mucoid *A. baumannii* and provides novel insight into the diagnosis and intervention strategies for these strains.

抗临床常见革兰阴性菌头孢哌酮-舒巴坦最佳配比研究

黄湘宁¹ 申思权² 吴湜² 胡付品²

1) 四川省人民医院

2) 复旦大学附属华山医院

目的 评估头孢哌酮-舒巴坦不同组合对常见革兰阴性杆菌的体外抗菌活性, 确定头孢哌酮-舒巴坦较佳配比。

方法 采用肉汤微量棋盘法测定头孢哌酮、舒巴坦单药以及头孢哌酮-舒巴坦 1:1、2:1 以及固定舒巴坦浓度 1、2、4、8、16、32、64mg/L 下对 532 株革兰阴性杆菌 (101 株大肠埃希菌、99 株肺炎克雷伯菌、121 株铜绿假单胞菌和 211 株鲍曼不动杆菌) 的 MIC 值。

结果 头孢哌酮单药对大肠、肺炎和鲍曼的抗菌活性差 (MIC₅₀>128 mg/L), 对铜绿假单胞菌具有较强抗菌活性 (MIC₅₀=8 mg/L)。舒巴坦单药对铜绿假单胞菌无抗菌活性, 所有菌株 MIC 均>64 mg/L, 对鲍曼不动杆菌具有一定抗菌活性 (MIC₅₀=32 mg/L)。头孢哌酮-舒巴坦联合各种配比均对铜绿假单胞菌无明显协同效应。头孢哌酮-舒巴坦对头孢曲松耐药或敏感的大肠埃希菌均有明显的协同效应, 相比较头孢哌酮单药 MIC 值有明显降低, 且敏感率明显增高, 比较其中头孢哌酮-舒巴坦 1:1、2:1、

固定 8 mg/L 三种配比方案, 头孢哌酮-舒巴坦 (1:1) 的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为最低, 且敏感率最高。头孢哌酮-舒巴坦对头孢曲松耐药的肺炎克雷伯菌有明显的协同效应, 相比较头孢哌酮单药 MIC 值有明显降低, 且敏感率明显增高; 而对头孢曲松敏感株敏感率保持相同水平, 比较其中头孢哌酮-舒巴坦 (1:1)、头孢哌酮-舒巴坦 (2:1) 头孢哌酮-舒巴坦 (固定 8 mg/L) 三种配比方案, 头孢哌酮-舒巴坦 (1:1) 的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为最低。头孢哌酮-舒巴坦对美罗培南不敏感的鲍曼不动杆菌没有明显协同效应, 相较头孢哌酮单药 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 持平或仅降低 2-4 倍, 敏感率亦仅轻度增高; 而对美罗培南敏感株敏感率有明显协同效应, 各配比方案的敏感率均显著升高, 比较其中头孢哌酮-舒巴坦 1:1、2:1 固定 8 mg/L 三种配比方案, 头孢哌酮-舒巴坦 (固定 8 mg/L) 的 MIC₅₀ 最低, 但 MIC 高达>128, 相对而言, 头孢哌酮-舒巴坦 (1:1) 的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均在较低水平。

结论 添加舒巴坦可增加头孢哌酮对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌的抗菌活性, 但不包括铜绿假单胞菌。本研究显示, 对于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌, 各种配比组合中以头孢哌酮-舒巴坦 (1:1) 的抗菌活性优于 2:1 以及头孢哌酮-舒巴坦 (固定 8 mg/L)。

人巨细胞病毒负荷及激活状态介导成人支扩进展的作用: 一项前瞻性队列研究

黄妍¹ 岑来健¹ 陈春兰² 林镇烘¹ 韩晓容¹ 张筱娴¹ 潘翠霞¹ 李惠敏¹ 章晓芬¹ 关伟杰^{1,3} 钟南山¹

1) 呼吸疾病国家重点实验室, 呼吸疾病国家临床研究中心, 广州呼吸健康研究院, 广州医科大学附属第一医院

2) 广东省人民医院 (广东省医学科学院), 呼吸与危重症医学科

3) 广州呼吸健康研究院胸外科, 广州医科大学附属第一医院

目的 : 人巨细胞病毒 (CMV) 可在成人中引发隐匿或持久感染。支气管扩张 (支扩) 是一种慢性气道感染性疾病。我们旨在确定 CMV 及其再激活状态是否与支扩急性加重和疾病的进展相关。

方法：采用 ELISA 检测初次就诊时的血清抗体水平以评估既往 CMV 感染情况。自 2017 年 8 月至 2021 年 10 月期间，收集健康组的诱导痰以及支扩稳定和加重期的自主咳痰标本。定量 PCR 检测痰 CMV DNA 载量。

结果：148 例稳定期的支扩患者共提供 498 份自主咳痰标本（人均 3 份标本），74 名健康者提供 74 份诱导痰标本。两组各约 80% 的受试者既往感染过 CMV。CMV 载量在随访稳定期中表达较为稳健。总体上，支扩患者 CMV 载量显著高于健康组（平均 log10 载量：1.95 vs. 0.69, $P<0.01$ ）。排除未检测到 CMV 载量的样本后，支扩患者的载量仍然显著高于健康组（平均 log10 载量：3.89 vs. 2.70, $P<0.01$ ）。此外，CMV 载量有助于鉴别稳定期支扩患者和健康者（C 值：0.64, 95%CI: 0.58-0.69, $P<0.01$ ）。133 名支扩患者在初次访视完成 CMV 抗体和载量检测。与稳定期相比，加重期 CMV 载量显著下降（平均 log10 载量：1.26 vs. 1.67, $P<0.01$ ）。排除未检测到 CMV 载量的样本后，上述结论不变（平均 log10 载量：4.20 vs. 3.72, $P<0.01$ ）。此外，在配对的稳定-加重期样本中，与稳定期 CMV 载量相比，存在 CMV 再激活的稳定期患者在加重刚发生时 CMV 载量显著下降（平均 log10 载量：4.05 vs. 1.47, $P=0.01$ ），随后在加重后第 4 天迅速恢复到基线水平。而不存在 CMV 再激活的稳定期患者，其 CMV 载量在加重刚发生时有所升高，但在加重第 14 天恢复到基线水平。CMV IgG 阳性患者的用力肺活量从随访第 12 个月开始至第 24 个月为止显著下降（实测均值：2.58 vs. 2.46 L, $P<0.01$ ），在不存在 CMV 再激活的患者中下降更为显著（实测均值：2.57 vs. 2.42 L, $P<0.01$ ）。CMV IgG 阴性患者在随访期间没有明显的肺功能下降。与 CMV IgG 阴性患者相比，CMV IgG 阳性患者在过去 2 年内发生 2 次以上加重的风险有增高趋势。

结论：CMV 再激活患者的载量变化可能提示支扩的病情变化。CMV 感染与支扩肺功能下降相关。

神经外科重症监护病房 CRKP 检出情况与感染防控效果评价

陈亚男¹ 李爱民¹ 刘菁¹

1) 连云港市第一人民医院

目的 了解神经外重症监护病房（NSICU）内耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌（CRKP）检出情况并构建多学科诊疗模式用以加强对于感染的防控成效。

方法 收集某三甲医院 NSICU 2018 年 1 月-2019 年 12 月 CRKP 检出情况。组建了两支管理团队，其中感控、医务等承担 NSICU 内 CRKP 的监测、防控措施的拟定与落实督查，临床药师、微生物专家、感染科专家承担 CRE 检验、治疗以及抗菌药物合理使用等。采取头脑风暴确保防控措施体系，包括：一是在 NSICU 设置驻点临床药师对所有碳青霉烯类抗菌药物的使用进行指导与审核，加强抗菌药物合理应用，同时以季度为单位，深入 NSICU 开展感染疑难病例多学科讨论；二是联合微生物室与信息处开发短信自动推送，通知科主任、护士长，从信息化层面提高 CRKP 防控知识知晓及时性，并以月度为单位，根据科室需求深入 NSICU 开展防控、微生物送检采集等培训并录制视频供科内循环播放等；三是建立“隔离+专组护理+清洁消毒+手卫生+去定植”式干预措施，包括对有过 NSICU 入住史、碳青霉烯类抗菌药物使用史等高危因素等入住患者筛查并优先单间隔离并实施专组化护理，此外，每日荧光标记检查 CRKP 患者床单位清洁消毒质量、采用含洗必泰湿巾对重点患者进行每日擦浴；四是通过将 CRKP 纳入危急值管理同时列入医院行政早交班，建立以医院质安办为核心，融合院感、医务、护理为一体的多部门 CRKP 督查体系，提升各方重视程度，确保干预措施落实到位

结果 在患者平均年龄、NSICU 时长和疾病严重程度可比的情况下，采取多学科协作模式防控干预后，NSICU 的感染率由对照组的 15.67% (105/670) 下降至 11.16% (77/690)，其中 CRKP 的检出率由 57.72% (86/149) 下降至 33.06% (40/121)，感染发现率由 4.03% (27/670) 下降至 2.03% (14/690)，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)；同时，NSICU 抗菌药物使用强度由 58.45 [DDD_s/100 人·天] 降至 49.89 [DDD_s/100 人·天]，碳青霉烯类抗菌药物使用合理率由 65.00% 显著提高至 90.97% ($\chi^2=20.570$, $P<0.05$)。单间隔离率、专组化护理率均明显提高。

结论 通过构建多学科协作模式的耐药菌防控多学科协作管理能有效提升神经外科重症监护病房内 CRKP 的防控成效，显著降低 CRKP 的感染流行。

新生儿异常 Hb Q 的血液学与基因分析

葛艳芬¹

1) 广东省人民医院

目的 报道新生儿异常 Hb Q 的家系分析结果, 进而加强医务人员对 Hb Q 患者及其他异常 Hb 携带者的重视。

方法 采集患者家系成员的外周血标本, 进行常规血液学检测、血红蛋白电泳、变性珠蛋白小体 (Heinz 小体) 实验及 α 、 β 地中海贫血基因检测。

结果 先证者 1 (新生儿) 的血红蛋白电泳发现在 S 区含有 19.2% 的区带, Hb Barts: 0.5%, Hb A: 21.0%, Hb F: 59.3%。其父为异常 Hb Q1 含量: 28.9%, Hb A: 68.6%, Hb A2: 1.8%, Hb Q2: 0.7%。其母血红蛋白电泳未见异常。其父 RBC: $5.31 \times 10^{12}/L$, Hb: 136g/L, MCV: 76.1fl, MCH: 25.6pg, RDW-CV: 0.14。其母血液学参数正常, 三者变性珠蛋白小体均阴性, 先证者 1 及其父 α 基因型均为 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$, β 基因均正常。先证者 2 (新生儿) 的血红蛋白电泳发现在 S 区含有 46.3% 的区带, Hb Barts: 26.9%, 未见 Hb A, Hb F: 25.7%; 其母为异常 Hb Q1 含量: 28.5%, Hb A: 69.1%, Hb A2: 1.7%, Hb Q2: 0.7%; 其父 Hb A: 97.2%, Hb A2: 2.5%, 未发现异常血红蛋白区带。先证者 2 RBC: $4.31 \times 10^{12}/L$, Hb: 123g/L, MCV: 75.1fl, MCH: 22.6pg, RDW-CV: 0.21; 其父 RBC: $7.17 \times 10^{12}/L$, Hb: 141g/L, MCV: 66.3fl, MCH: 20.5pg, RDW-CV: 0.15, 其母血液学参数正常。先证者 2 的变性珠蛋白小体 0.5%, 其父阳性。先证者 2 及其母、父 α 基因型分别为 $--SEA/-\alpha 4.2$ 、 $-\alpha 4.2/\alpha\alpha$ 、 $--SEA/\alpha\alpha$; β 基因均正常。

结论 根据家系遗传和地贫基因分析, 推断 2 例先证者及其父或母的异常血红蛋白均为 α 链变异的 Hb Q 连锁静止型的 $\alpha 4.2$ 地贫。此 2 例家系的报道丰富了医务人员对异常血红蛋白复合 α 地中海贫血的认知, 对优生优育与遗传咨询具有重要的指导意义。

罕见异常 Hb I 的血液学分析和分子诊断

葛艳芬¹

1) 广东省人民医院

目的 对一例罕见异常 Hb I 的家系进行血液学分析和分子诊断, 并探讨其临床特征。

方法 收集患者一家四口的外周血标本, 血液学常规检测血细胞参数, 血红蛋白电泳分析不同类型的血红蛋白, 变性珠蛋白小体 (Heinz 小体) 实验, 高效液相层析法 (HPLC) 检测, 常见 α 、 β 地中海贫血基因分析及 DNA 测序检测 α 珠蛋白基因。

结果 先证者、儿子和女儿 HPLC 检测出峰时间均在 0.54min 时洗脱出一个异常区带, 含量在 21.7%~22.2%, HbA1C 结果显示为 0%, 先证者血标本后用亲和层析法检测结果为 5.9%。妻子血标本无洗脱出异常区带, HbA1C 值为 5.8%。先证者、儿子和女儿的血红蛋白电泳均发现快速异常血红蛋白区带, 含量在 21.57%~25.29%, 且电泳位置近似于 HbH 所在的位置, 疑为 HbI。妻子血红蛋白电泳未发现异常血红蛋白。家系成员所有受检者均没有找到 Heinz 小体。一家四口血液学参数及常见 α 、 β 基因型均正常。三例 α 基因 DNA 测序为 $\alpha 60$ (E9) Lys $\rightarrow$ Glu, 妻子未发现异常。一家四口均无临床症状。

结论 α 链变异的异常 HbI 是我国罕见的一种异常血红蛋白变异体, 携带 α 链变异的 HbI 突变不会对个体的临床表型产生影响, 异常 HbI 杂合子无临床症状。较为多见的 HbI 变异体为 $\alpha 16$ (A14) Lys $\rightarrow$ Glu, 而我们通过测序证实此变异体为更罕见的 $\alpha 60$ (E9) Lys $\rightarrow$ Glu, 此变异体丰富了医务工作者对异常血红蛋白的认知, 对于指导遗传咨询具有重要的意义。

构建肛周拭子检出耐碳青霉烯肠杆菌的血液病患者后期继发血流感染的风险预测模型

刘佳¹ 冯四洲¹ 姜尔烈¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 考虑到血液病患者对碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌 (CRE) 感染的高风险和 CRE BSI (血流感染) 的高死亡率, 我们旨在构建一种肛周拭子检出耐碳青霉烯肠杆菌的血液病患者后期继发 BSI 的风险预测模型, 以识别需要接受合适的经验性抗生素治疗的高危患者。

方法 收集 2017 年 10 月至 2020 年 9 月我院从肛周拭子检出 CRE 的所有血液病患者的病例资料, 根据患者后期 30 天内是否入血分为病例组和对照组, 进行单因素多因素分析, 使用 Logistic 回归方法构建预测风险模型并采用 Bootstrap 法进行内部验证。

结果 在最终纳入的 298 例患者中, 有 42 例发生 CRE BSI。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 >45 岁 (OR=4.340, 95%CI: 1.354~13.912, $P=0.014$)、合并肛周皮肤感染 (OR=5.149, 95%CI: 1.707~15.535, $P=0.004$)、胃肠道症状 (OR=5.263, 95%CI: 1.516~18.276, $P=0.004$)、最低的绝对中性粒细胞计数 (OR=0.112, 95%CI: 0.023~0.553, $P=0.007$) 是 CRE BSI 的独立危险因素。预测模型的区分度 (AUC=0.866, 95%CI: 0.818~0.915, $P<0.001$) 和准确度 (Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, $P=0.893$) 良好。

结论 基于年龄、肛周皮肤感染、胃肠道症状和最低的中性粒细胞计数的预测模型可用于肛周皮肤拭子检测 CRE 的血液病患者后期继发 CRE BSI 的危险分层。

广东农村医疗机构医保和自费患者上呼吸道感染抗菌药物处方差异分析

邹冠扬¹ 何娣琮¹ 王睿² 李飞奉² 卓超²

1) 广州中医药大学

2) 广州医科大学

目的 通过分析广东省韶关市上呼吸道感染抗菌药物处方率、用药方式及种类与基本医疗保险之间的关系, 探讨基层医疗机构门诊环境中抗菌药物处方的影响因素, 为加强抗菌药物处方监测和 ABR 防控提供建议。

方法 从广东省韶关市乐昌和南雄两个县的 35 个乡镇卫生院和 2 个街道社区卫生服务中心的电子病历系统中提取了 2017 年 11 月—2018 年 10 月期间的共计 444979 张门诊患者处方, 从中筛选出 162472 份有效的上呼吸道感染处方数据, 回顾性分析医保与自费呼吸道感染患者抗菌药物使用情况及可能的影响因素。

结果 ①在纳入的 162472 份上呼吸道感染处方中, 近 85.8% 的处方使用了抗菌药物, 其中医保患者 (89.46%, $n=75939$) 的总抗菌药物处方率高于自

费患者 (81.61%, $n=63537$); ②上呼吸道感染的医保患者在注射给药 (65% VS 44%, $P<0.0001$)、广谱抗菌药物使用量 (65.60% VS 54.16%, $P<0.0001$) 以及抗菌药物联用量 (二联 36.3% VS 26.29%、三联 10.12% VS 6.25%、抗病毒药物 46.84% VS 45.44%、激素类药物 32.19% VS 24.94%, $P<0.0001$) 等方面均高于自费患者。③上呼吸道感染患者常用的前三种抗菌药物分别是头孢菌素类、青霉素类、大环内酯类, 且医保患者的每一类常用抗菌药物使用量均高于自费患者。④二元 Logistic 回归分析进一步证明了医保患者在注射给药 (OR=1.708, 95%CI 1.670~1.746, $P<0.0001$)、使用广谱抗菌药物 (OR=2.041, 95%CI 1.996~2.087, $P<0.0001$)、联合抗菌药物 (OR=1.556, 95%CI 1.522~1.592, $P<0.0001$) 方面的可能性高于自费患者。

结论 上呼吸道感染处方中过度使用抗菌药物治疗的情况较常见, 是否享受医保显著影响患者对给药途径、抗菌谱、联合用药量的选择, 未来需更关注医保在诊疗中对患者抗菌药物偏好的作用, 从医疗、医保、患者三方入手, 共同承担起预防和控制抗菌药物耐药性、促进全民健康的责任。

多重耐药铜绿假单胞菌感染患者的药学监护

吴越¹ 邓继岩¹ 李学娟¹ 陈泽彬¹

1) 深圳市儿童医院

目的 探讨临床药师在多重耐药铜绿假单胞菌胆道感染患者治疗中的作用, 提高多重耐药铜绿假单胞菌胆道感染患者的抗菌治疗效果。

方法 临床药师通过参与多重耐药铜绿假单胞菌胆道感染患者的临床治疗过程, 从多重耐药菌治疗的抗感染药物选择、药敏结果判读、抗感染治疗疗程、疗效评估、药物不良反应监护和处理等方面提供药学服务。在整个抗感染治疗期间, 先后给出 4 次会诊意见, 及时评估药物治疗效果, 与医师保持着有效的沟通。并同时密切监测患者的药物不良反应, 对出现的不良反应给出相应的处理建议。

结果 临床药师结合患者抗感染治疗的疗效与既往病史, 判断胆汁引流液培养与药敏结果需针对性地治疗多重耐药铜绿假单胞菌, 这是该患者抗感染治疗的重要方向。再根据确定的病原菌, 结合患

者肝肾功能等基础情况,选择合适的药物与剂量。在用药后,对患者进行用药监护,及时识别患者发生的不良反应。医生先后4次请临床药师会诊,临床药师协助医生制定抗感染治疗方案,包括药物选择及剂量确定。医师采纳临床药师的抗感染治疗建议,患者胆道感染得到有效控制并出院。

结论 临床药师协助医师参与制定个体化抗感染治疗方案,开展药学监护,对多重耐药菌的治疗发挥了重要作用,保障了临床用药的有效、安全。

多元干预策略提升基层医院抗菌药物合理应用水平

郑锦坤¹ 卓超² 魏晓林³ 郭伟¹ 陈锋¹ 陈志旭²

1) 粤北人民医院

2) 广州呼吸健康研究院/广州医科大学附属第一医院

3) 加拿大多伦多大学公共卫生学院

目的 抗菌药物管理是医疗质量管理的重要组成部分,提高抗菌药物临床应用水平是提高医疗质量和保障医疗安全不可或缺的部分。现阶段临床在使用抗菌药物过程中,仍然存在无指征预防或治疗用药、无指征超说明书用药、不规范联合用药、用药时间盲目延长等情况,滥用抗菌药物会导致医疗机构细菌耐药现象日趋严重,增加患者住院时间和经济负担,甚至导致无药可用的严重后果。近年来我国政府和各级卫生行政主管部门对加强抗菌药物应用管理、遏制细菌耐药的问题十分重视,颁布了一系列文件和规范,对医疗机构的抗菌药物合理应用管理工作提出了严格要求,对临床应用的相关指标作出了明确规定。通过行政手段,二、三级医院抗菌药物的滥用情况虽然得到了部分遏制,但在如何提高临床合理使用水平方面还未形成一套切实可行的运行模式,还不足以从根本上改善抗菌药物的不合理使用现象。而到了广大乡镇一级医院,则基本无暇顾及,处于无人指导的较原始状态,情况堪忧。如何让管理政策在基层落地还没有发布过任何操作细则,而且仅凭政策文件本身并不足以改善抗生素处方的不合理使用。在世界范围内,初级医疗保健机构是不适当使用抗生素的最大来源。上呼吸道感染(URTIs)是初级医疗保健机构就诊中最常见的病因。

然而,大多数的URTIs是病毒性和自限性的,抗生素无法缩短URTIs的病程。在下呼吸道感染(LRTIs)中,急性支气管炎很常见,尽管抗生素治疗急性支气管炎的临床疗效缺乏实证,但高达80%的此类患者仍接受了抗生素治疗。本研究通过运用多元干预策略,提升基层医院抗菌药物合理应用水平,降低处方抗菌药物使用率,减少细菌耐药。

方法 进行试点研究,以检验实施多元干预和研究方案的可行性和可接受性。然后,根据试点结果,完善研究方案,采用平行、整群随机对照、开放试验来测试多元干预的有效性。

结果 多元干预策略明显提升基层医院的抗菌药物合理应用水平,显著降低处方使用率。

结论 多元干预中的各项具体措施对管理者、医务人员、患者的影响各有侧重,整体运用才能达到理想成效。

Hs-CRP、PCT 在肾脏疾病合并感染动态监测中的应用

范小斌¹

1) 广东省人民医院检验科

目的 本文旨在探讨超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血清降钙素原(PCT)以及相关检测指标在肾脏疾病合并感染动态监测中的临床意义。

方法 收集入住本院肾内科患者标本76例,采用免疫荧光定量法分别检测患者血液中hs-CRP和血浆中PCT浓度,采用电阻抗法和VCS法分别检测全血中白细胞和中性粒细胞比值(NEUT%)并分析用药后的药效结果,同时对患者相关临床样本进行统计学分析。

结果 治疗前肾脏疾病患者血液中的hs-CRP浓度为(45.71±48.76)mg/L、血浆中PCT浓度为(2.29±2.83)ng/ml、血常规中WBC为(13.25±7.43)×10⁹/L、NEUT%为(81.20±8.99);而治疗后的hs-CRP浓度为(11.30±14.61)mg/L、PCT为(0.72±1.44)ng/ml、WBC为(7.20±2.71)×10⁹/L、NEUT%为(63.54±10.99)。经配对样本t检验,其均值具有显著性差异(P<0.01),并且以CRP≥10mg/L、PCT≥0.05ng/ml为阳性标准,CRP和PCT判断肾脏疾病感染的灵敏度分别为96.07%、88.89%,特异度分别为

60.00%、70.97%，hs-CRP 对肾脏疾病感染的灵敏度高于 PCT，而特异度低于 PCT。

结论 hs-CRP 检测结果灵敏性为 96.07%、特异性为 60.00%，而 PCT 检测结果的灵敏度为 88.89%，特异性为 70.97%，与刘冰（2013）等的检测结果基本相一致（CRP 灵敏度 97.90%、特异性 8%；PCT 灵敏度 95.7%、特异性 88%），但 CRP 特异性存在着较大差异。其主要原因：（1）收集的临床标本和疾病类型不同，刘冰选择的标本是重症医学科细菌感染组和非细菌感染组，而本次试验的标本对象主要是以肾脏病变病人标本为主，病人大多数为长期糖尿病、持续性高血压引起肾功能减退并伴有微小病变、免疫功能低下且感染后病情严重者。（2）CRP 检测的原理相同但所用的标本类型不同，（3）本次结果的灵敏度和特异性，经 2 检验有统计学意义（ $p < 0.01$ ），说明 hs-CRP 的灵敏度高于 PCT，而特异度低于 PCT。司志燕（3）等认为 PCT 与 CRP 联合检测，可作为细菌感染的炎性标志物，本研究认为动态联合监测多炎症指标的变化，更有助于临床医生早期判断病情变化，及时调整治疗方案，减少抗生素滥用等都具有重要的临床意义。

Early and Dynamic Alteration of 2B4 and CD28 on T Lymphocytes Predicts 30-day Mortality of Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study

刘清香¹ 薛明¹ 陈辉¹ 吕木¹ 刘松桥¹ 谢剑锋¹ 杨毅¹

1) 东南大学附属中大医院 重症医学科

Objective 2B4 and CD28 are important immune checkpoints expressed on T lymphocytes, which are associated with T cell function in sepsis. We aimed to determine the early and dynamic alteration of 2B4 and CD28 expressed on T lymphocytes in patients with sepsis and their association with clinical outcome.

Methods A prospective observational study included 152 patients with sepsis admitted to the ICU. 2B4 and CD28 expression on T cells were measured on day 1, 3 and 7 in patients with sepsis, and assessed for

associations with 30-day mortality. Associations of kinetic changes of 2B4 and CD28 on T cells with clinical outcomes were investigated using time-varying cox proportional hazard regression model.

Results This study demonstrated that non-survivors ($n=39$) had increased 2B4 on CD4+ T cells ($p=0.019$) and CD8+ T cells ($p=0.001$), and decreased CD28 on CD4+ T cells ($p=0.031$) compared to survivors ($n=113$). In the multivariate cox regression model, time-varying static %2B4 on CD4+ T cells ($p<0.001$) and time-varying static %CD28 on CD4+ T cells ($p=0.012$) were associated with 30-day mortality in patients with sepsis. According to the cut-off value of 2B4 and CD28 on CD4+ T cells in predicting 30 day-mortality of septic patients, patients could be split into four groups (2B4hiCD28lo, 2B4hiCD28hi, 2B4loCD28lo and 2B4loCD28hi), in the multivariate cox regression model, the 2B4hiCD28lo pattern was associated with 30-day mortality in patients with sepsis.

Conclusion Flow cytometric assessment of dynamic alterations in 2B4 and CD28 expression on T cells identifies patients with poor outcomes during sepsis. A dominant 2B4hiCD28lo pattern on day 1 is associated with increased 30-day mortality in patients with sepsis.

2019-2021 年真菌血流感染病原菌分布及耐药性分析

殷琳¹ 钟敏¹ 刘爱波¹

1) 四川省医学科学院.四川省人民医院

目的 总结 2019-2021 年四川省人民医院临床血培养分离的真菌菌种分布及其耐药情况，为真菌血流感染的临床诊治提供依据。

方法 回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 12 月期间，本院血培养分离出的真菌的菌种分布、药敏试验结果。

结果 2019-2021 年血培养中分离出真菌 206 例，其中非重复分离株 121 例。白念珠菌（45 株，37.2%）为检出率最高的念珠菌，其次是近平滑念珠菌（36 株，29.8%）和光滑念珠菌（22 株，18.2%），隐球菌和

毛孢子菌的检出呈上升趋势。真菌血症患者以男性 (64.5%) 居多, ≥65 岁老年人占 66.8%, 检出率最高的科室为 ICU, 占总例数的 69.4%, 其次为肾内科、血液科。血培养分离出念珠菌的前后 7d 内, G 试验的阳性率为 68.4%, 但近平滑念珠菌的阳性率仅为 18.3%。念珠菌对 5-氟胞嘧啶和两性霉素 B 敏感性较高, 不同菌种对唑类药物的耐药性不同, 121 株念珠菌均为两性霉素 B 的野生株。白念珠菌对唑类药物的敏感率超过 95%。但光滑念珠菌和热带念珠菌对唑类药物的敏感性较低,

结论 本院念珠菌检出率前 3 位分别是白念珠菌、近平滑念珠菌和光滑念珠菌。光滑念珠菌、热带念珠菌对唑类药物敏感性比较低, 在经验用药时需要合理选择抗真菌药物。了解医院真菌血症病原菌的分布和耐药情况, 对真菌血症患者的诊治和预后评估有重要意义。

江浙两地案例区县医疗机构抗菌药物使用管理现状研究

林涵伊¹ 董晓莲² 王伟¹ 邓子如¹ 付朝伟¹ 姜庆五¹ 严非¹

1) 复旦大学公共卫生学院, 卫生部卫生技术评估重点实验室, 复旦大学全球健康研究所, 上海 200032
2) 浙江省德清县疾病预防控制中心, 德清, 313200

目的 了解江浙两地案例区县医疗机构抗菌药物使用管理现状, 探究现行抗菌药物使用管理政策在实施过程中的进展和不足, 为进一步规范卫生领域抗菌药物使用, 遏制细菌耐药发展提供建议。

方法 采用目的抽样, 在江苏省 H 区和浙江省 D 县, 选取卫生行政部门管理人员, 医疗机构管理人员和卫生技术人员进行访谈, 共调查 44 人。将所有访谈内容转录为文字稿, 以主题框架法为指导, 应用 NVivo12.0 软件对访谈资料进行编码、归类, 深入理解访谈内容后进行归纳总结。

结果 案例地区卫生行政部门高度重视抗菌药物使用管理, 多次出台有关政策与措施。两地公立医院抗菌药物管理系统相对完善, 院内均成立院长负责制的抗菌药物管理领导小组和工作小组, 定期开展人员培训, 对用药前中后不同阶段均有相应的审核管理, 为规范院内抗菌药物使用提供支持与监

督。但民营医疗机构和基层医疗机构自身管理能力较欠缺, 行政部门关注力度也不足, 因此在抗菌药物使用管理方面仍存在一定缺陷。另外, 在抗菌药物管理过程中, 各机构普遍反映缺乏专业药师和系统高效的抗菌药物管理信息系统。

结论 案例地区抗菌药物使用管理政策实施总体较好, 各级各类医疗机构抗菌药物使用逐步趋于规范, 但是仍有提升空间。建议卫生行政部门加强对民营及基层医疗卫生机构的管理力度, 制定相应措施, 强化指导与监督及奖惩; 注重培养临床药师等专业人才; 加强卫生各部门信息系统, 打破数据壁垒, 为最大限度完善医疗机构抗菌药物“全流程、全方位”管理提供保障。

某三甲医院临床药师在高危药品风险管理与药物安全性再评价中的重要作用

拜年¹ 吴博¹ 陈雯雯¹

1) 新疆医科大学第一附属医院

目的 为持续提高临床药师在高危药品的管理水平提供参考。

方法 以新疆医科大学第一附属医院 (以下简称“我院”) 为例, 基于国际化 (JCI) 的认证标准, 针对我院临床高危药品管理中存在的问题, 建立高危药品管理制度, 具体措施包括建立多智能体系药物管理系统, 成立医院药事管理与药物治疗委员会, 制订高危药品目录和全院统一的高危药品标识, 完善高危药品存储方案, 规范医师开具医嘱的行为, 规范高危药品的审方、调配、配制、配送, 规范高危药品的给药, 并对高危药品进行系列规范化检测, 并根据效果进行持续优化。分别比较优化前 (2018-2019 年)、后 (2020-2021 年) 药师对高危药品的认知水平 (满分为 10 分, 评分越高表明其认知水平越高)、高危药品差错占比和护士的管理达标率。

结果 我院高危药品管理制度优化后, 药师对高危药品的认知 (包括药品目录、适应证、禁忌证、配置、审核 5 个方面) 水平显著提高, 上述 5 方面的评分分别由优化前的 (9.32±0.32)、(9.10±0.32)、(9.21±0.46)、(9.24±0.40)、(9.35±0.45) 分提高到优化后的 (9.90±0.10)、(9.90±0.14)、(9.90±0.10)、(9.90±0.10)、(9.85±0.15) 分, 3/320 降低至 1.25%

(1/80), 临床药师高危药品差错占比由 10.31% 降至 1.25%, 护士的管理达标率由 95.25% 提高至 99.63%, 以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论 临床药师在高危药品管理制度及流程的建立与持续优化, 能降低差错处方中高危药品差错比例, 促进高危药品的安全管理。

大肠埃希菌中 BREX 系统的流行情况及其与抗菌药物敏感性的关系

蒋晓颖¹ 袁媛¹ 李丹² 王东亮¹ 李培² 李婉贞² 王明贵²

1) 甘肃省人民医院重症医学 1 科

2) 复旦大学附属华山医院抗生素研究所

目的 通过 BREX 系统流行病学研究分析在大肠埃希菌中 BREX 系统的分布情况, 携带 BREX 系统的菌株与常见耐药基因、菌株 ST 分布关系以及抗菌药物敏感性之间的关系。

方法 收集复旦大学附属华山医院 2017 年 1 月至 12 月临床分离的非重复大肠埃希菌, PCR 筛查携带 BREX 系统中 *pglZ* 基因的菌株, 选取上述菌株进行全基因组测序明确具有完整功能的 BREX 系统菌株, 进一步分析这些菌株的 ST 分型、耐药基因携带情况。采用琼脂稀释法和微量肉汤稀释法检测临床分离的所有菌株对 17 种抗菌药物的敏感性。为避免菌株地域差异对结果造成的影响, 我们对 NCBI 完成全基因组三代测序的大肠埃希菌共计 1039 株进行以下分析: BREX 系统在大肠埃希菌中的分布情况以及 BREX 系统所在菌株的 ST 分型以及耐药基因携带情况。

结果 临床大肠埃希菌中 BREX 系统的携带率为 5.4%(23/424)。耐药基因分析显示 BREX 系统阳性菌株, 常见碳青霉烯类耐药基因 KPC、NDM 均未检出, 超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)检测发现, 有 12 株携带 ESBLs 耐药基因, 且均为 blaCTX-M。ST 分型显示 ST131 (13 株) 是其优势克隆型别。药物敏感性实验结果显示, 临床分离的大肠埃希菌中 BREX 系统与抗菌药物敏感性相关联, 且与多重耐药之间呈负相关, 即携带 BREX 系统的菌株对常见抗菌药物耐药率均低于缺乏 BREX 系统的菌株, 尤其是对于哌拉西林、厄他培南、头孢哌酮/舒巴坦、

哌拉西林/他唑巴坦与缺乏 BREX 系统的大肠埃希菌相比耐药率显著降低, 具有统计学差异 ($P < 0.05$)。本研究重点关注碳青霉烯类抗菌药物, 在缺乏 BREX 系统的 401 株临床大肠埃希菌中, 有 80 株 (20%) 对碳青霉烯类耐药; 而携带 BREX 系统的 23 株菌对碳青霉烯类药物敏感。下载自 NCBI 的大肠埃希菌中 BREX 系统检出率为 5.6% (59/1039)。耐药基因分析显示碳青霉烯类耐药基因 KPC 检出率为 0, NDM 检出 1.6%(1/59), 有 13 株携带 ESBLs 耐药基因, 1 株为 blaSHV; 12 株为 blaCTX-M。ST 分型显示主要 ST 分型为 ST16 (14 株)、ST131 (8 株)。

结论 BREX 系统在大肠埃希菌中的检出率为 5% 左右, ST131 为其优势克隆型。常见碳青霉烯类耐药基因在携带 BREX 系统的菌株中检出率极低。BREX 系统的分布与抗菌药物敏感性相关联, 与多重耐药之间呈负相关。

溺水后尖端赛多孢菌所致多系统感染(肺部、颅脑、脊柱)一例

闫鹏^{1,2} 解立新¹

1) 中国人民解放军总医院

2) 中国航天科工集团七三一医院

目的 认识尖端赛多孢子菌, 复习发热原因待查的思路。

方法 尖端赛多孢菌(*Scedosporium apiospermum*)在自然界分布较广, 在于土壤、污水、腐物等受污染的环境中被发现, 是一种条件致病真菌, 具有较强的侵袭性, 免疫抑制人群感染多见, 如器官移植、血液系统恶性疾病以及长期应用糖皮质激素的患者。外伤、污水淹溺等的免疫功能健康人群患病罕见。不易诊断, 且病死率较高。现将我院收治 1 例免疫功能正常的老年男性患者, 溺水后出现反复发热 2 月余, 各种检查无阳性结果, 可见的感染病灶好转, 体温仍得不到控制, 非感染指标反复检查为阴性, PET/CT 未发现确定的病灶, 辗转 2 家大型三甲医院, 未能确诊。先后应用十余种抗生素(包括抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗结核药物)治疗, 未见明显好转, 仍有间断高热。

结果 赛多孢子菌感染的诊断具有挑战性, 因

为许多特征与常见的真菌感染相似,例如曲霉病。50%的侵袭性疾病病例涉及中枢神经系统感染,脑脓肿是常见的临床表现,伴有或不伴有脑膜炎,脓肿的常见位置是大脑半球、脑干、小脑和脊髓,导致局灶性神经功能缺损。仔细查体,详细追溯病史,患者仅有颈部僵硬,查头颅磁共振和脊柱磁共振,发现陈旧性病灶,不排除结核感染,反复留取病原学行NGS检查,最终确诊为尖端赛多孢子菌,应用伏立康唑治疗后好转。目前治疗6个月,患者病情稳定。

结论 尖端赛多孢子菌感染大多隐匿,尤其是免疫功能正常患者,需要仔细鉴别,提高对该病的认识,减少误诊率。

雌性大鼠大肠杆菌感染性慢性膀胱炎的蛋白质表达模式和表观遗传调控机制的研究

徐鹏^{1,3} 李舒珏^{1,3} 黄亚鹏^{1,3} 安凌悦^{1,3} 张世科^{2,3}
常正林^{1,3} 何枝灿^{1,3} 雷敏^{1,3} 蒋政^{1,3} 吴文超^{2,3}

1) 广州医科大学附属第一医院

2) 广州医科大学附属第二医院

3) 广东省泌尿外科重点实验室

目的 建立雌性大鼠的尿路致病性大肠杆菌(UPEC)感染性慢性膀胱炎模型,并探讨蛋白表达模式和调控机制。

方法 选取7周龄雌性SD大鼠,经尿道膀胱内注射UPEC构建慢性膀胱炎模型。收集动物尿液标本和膀胱壁组织进行细菌培养以获得病原学指标,收集膀胱标本行组织切片以获得膀胱炎的病理变化。取材获得2个月膀胱炎组和2个月对照组的大鼠膀胱标本,提取蛋白质, DIA法行蛋白组学检测。提取DNA,以用重亚硫酸盐RRBS测序法行DNA CpG岛甲基化测序。提取RNA,提取mRNA做转录组测序。在上述获得的mRNA中,以MeRIP-seq法富集m6A修饰的mRNA并进行测序。R语言等软件分析多组学测序结果。

结果 :膀胱标本可见1天感染组以粘膜尿路上皮细胞死亡剥离和粘膜下白细胞炎性渗出为主。随着时间延长,1周、2周、到1个月和2个月组,膀胱黏膜的炎性增生逐渐加重,从2-3层增加至10-20层,同时,间质和肌层渗出的细胞也逐渐变为以

单个核细胞为主。对照组膀胱组织和尿液细菌培育均为阴性,膀胱炎组膀胱组织和尿细菌负荷均高于105 CFU/mL。蛋白组学检测发现5225个可定量的蛋白质。相对于慢性对照组,慢性感染组过表达的蛋白379个,602个蛋白低表达。与慢性对照组相比较,慢性感染组差异蛋白GSEA富集分析主要集中于:化学因子信号通路、细胞外基质受体互作通路、局部黏附、白细胞跨上皮细胞迁移、适应性免疫反应、细胞迁移、细胞趋化、微生物刺激反应、针对细菌分子的反应等。DNA甲基化上调和下调基因数目类似,上调的mRNA数量多于下调的mRNA数量,6A修饰以上调为主。将多组学数据联合分析得到DNA甲基化驱动基因24个,m6A调控的基因284个。DNA甲基化调控的靶蛋白主要富集于:细胞膜和细胞骨架锚定、细胞极化和生长、细胞黏附、活性氧还原活性、二硫化物氧化还原活性、谷胱甘肽代谢等通路。mRNA m6A修饰调控的靶蛋白主要富集于:细胞黏附、二硫化物氧化还原活性、氧化磷酸化、蛋白出胞等通路。

结论 被感染性慢性膀胱炎大鼠模型符合人类慢性膀胱炎病变和诊断标准,是可靠的动物模型。慢性膀胱炎膀胱蛋白表达以减少为主。DNA甲基化和mRNA m6A修饰对靶基因蛋白表达发挥差异化的调控作用:DNA甲基化主要调控细胞存活增殖转化,m6A调控包括细胞存活转化、免疫功能抑制、细胞黏附迁移等多种功能。

Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock Patients with Pulmonary Infection: A Propensity Score Matching-based Retrospective Study

查玉涛¹ 邵敏¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective To evaluate veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) treatment efficacy for septic shock patients with pulmonary infection.

Methods Clinical data of septic shock patients with pulmonary infection, who were categorized into V-V ECMO group and control group, according to the

treatment methods. The propensity score matching (PSM) method was used to screen patients whose age, gender, and severity of disease were matched. The main outcome was 30-day and 90-day mortality rates after the diagnosis of septic shock.

Results After PSM, 31 pairs of patients were included in this study whose gender, age, chronic diseases, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were not significantly different between the two groups. The time of renal replacement therapy-free days (within 28 days) was significantly longer in the V-V ECMO group than that in the control group (9 vs. 27 days, $P=0.044$). The results of Kaplan-Meier survival analysis showed that the 90-day mortality rate was not significantly different between the two groups (V-V ECMO group (51.6%) vs. control group (67.7%); $P=0.097$), while the 30-day mortality rate in the V-V ECMO group was significantly lower than that in the control group (V-V ECMO group (38.7%) vs. control group (61.3%); HR 0.488; 95% CI 0.240–0.992; $P=0.043$ (by Log-rank test)).

Conclusion Compared with the control group, patients who received V-V ECMO support were associated with a significantly lower 30-day mortality rate, and the recovery of renal function was faster than that in patients who received routine treatment within 28 days. But, there was no difference in survival at 90 days between the two groups.

汇编交流

细菌真菌感染的流行病学

临床患者分离出耐多粘菌素 B 肠杆菌目细菌的危险因素及预后分析

闫文娟¹ 武娇娇²

1) 河南省人民医院

2) 夏邑县人民医院

目的 通过分析临床分离出多粘菌素 B 耐药肠杆菌目细菌患者的相关危险因素和预后转归,为院感防控和临床诊疗提供参考。

方法 收集 2018 年 1 月—2020 年 12 月在河南省人民医院就诊的 159 例患者(分离出多粘菌素 B 耐药菌的患者为耐药组, 53 例; 分离出多粘菌素 B 敏感的患者为敏感组, 106 例)的基本病史、基础疾病、侵入性操作、抗生素暴露等临床资料, 回顾性分析患者分离出耐多粘菌素 B 肠杆菌目细菌的危险因素及与其预后相关的危险因素

结果 耐药组患者科室主要来自于 ICU 占比 45.51%; 送检标本类型主要为血培养占比 26.4%; 检出病原菌的分布主要是肺炎克雷伯菌占比 62.3%; 另外, 慢性肾病、器官移植、手术史、中央静脉导管、使用免疫抑制剂、引流管(胸腔)、引流管(头部)是患者分离多粘菌素 B 耐药肠杆菌目细菌的危险因素, 而喹诺酮类药物使用是保护因素。此外, 耐药组患者的死亡率明显高于敏感组, 且差异有统计学意义。非条件 Logistic 回归模型后显示慢性肾(P=0.025; OR 3.17; 95%CI 1.15-8.72)、使用免疫抑制剂(P=0.048; OR 2.43; 95%CI 1.01-5.83)、引流管(胸腔)(P=0.031; OR 3.03; 95%CI 1.11-8.29)、引流管(头部)(P=0.005; OR 22.27; 95%CI 2.61-190.44)、是患者分离多粘菌素 B 耐药肠杆菌科细菌的独立危险因素; 而预后单因素分析显示入住 ICU 史、高血压、肺部疾病、神经系统疾病、气管插管和机械通气、中央静脉导管、尿管、鼻胃插管及多粘菌素类抗生素暴露与治疗失败有关。非条件 Logistic 回归模型后显示高血压 P=0.027; OR 5.75; 95%CI (1.22-27.03)、气管插管和机械通气 P=0.000; OR 14.29; 95%CI (3.32-62.5) 治疗失败的独立危险因素。

结论 临床应重点关注有慢性肾病、免疫抑制剂的暴露、引流管的使用的患者的培养结果, 而且高血压、气管插管和机械通气与预后相关, 患者携

带多粘菌素 B 耐药菌对预后不良有一定预测价值。

CRKP 在 ICU 与非 ICU 病区感染现状和危险因素分析

李娟¹ 许波银¹ 褚少朋¹

1) 江苏省南通市崇川区南通大学附属医院

目的 分析某三级甲等医院 ICU 与非 ICU 病区在十年间碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant *klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染情况及危险因素, 为临床多重耐药菌的感控预防提供科学依据。

方法 收集 2012 年-2021 年间住院病区送检标本分离的肺炎克雷伯菌(*klebsiella pneumoniae*, KP)菌株相关数据, 其中 ICU 为 1516 株、非 ICU 2570 株。收集 ICU 与非 ICU 的所分离出 CRKP 患者的相关资料, 研究 CRKP 感染因素的相关性。

结果 2012-2021 年共分离 CRKP 菌株 1212 株, 其中 ICU 819 株, 非 ICU 393 株, ICU 检出率高于非 ICU, 差异有统计学意义(P<0.05); CRKP 标本来源主要是呼吸道、泌尿道、血液。ICU 呼吸道标本和中段尿标本感染高于非 ICU, 血液标本非 ICU 高于 ICU 差异均有统计学意义(P<0.05)。性别、年龄、放化疗、合并脑部疾病、机械通气、胃管、尿管、动静脉置管、应用碳青霉烯类药物、应用激素和免疫抑制剂、应用抗菌药物时长大于 2 周、使用抗生素大于等于 2 种、科室分布组间差异有统计学意义(P<0.05); 胃管、动静脉置管、应用激素和免疫抑制剂、放化疗、应用抗菌药物时长大于 2 周、碳青霉烯类抗生素、年龄、合并脑部疾病、2 种及 2 种以上抗生素、机械通气、年龄、性别是 CRKP 感染的独立危险因素。

结论 CRKP 感染的科室分布以 ICU 为主, ICU 病区与非 ICU 病区检出率逐年上升, 近两年稍有下降, 说明 CRKP 感染引起一定关注, CRKP 感染相关因素及危险因素可以作为感染控制管理的重点, 有利于临床预防多重耐药菌的出现及爆发。

烧伤重症监护病房住院患者多重耐药菌感染

病原学特点及危险因素分析

沈丽¹ 南海英¹ 黄陆光¹ 陈宝莉¹ 孙惠英¹ 杨志芳¹ 杨诏旭¹

1) 西京医院

目的 了解烧伤重症监护病房住院患者多重耐药菌感染的病原学特点及危险因素。

方法 选取 2020 年 1 月-2020 年 12 月某综合医院烧伤重症监护病房符合要求的住院患者 139 人, 采用回顾性调查, 收集患者一般情况、感染情况、治疗情况等临床资料, 梳理烧伤重症监护病房多重耐药菌感染的菌种分布、标本来源及感染部位; 再将研究对象分为多重耐药菌感染组 31 人和多重耐药菌未感染组 108 人进行病例对照研究, 利用卡方检验和 Logistic 回归研究烧伤重症监护病房多重耐药菌感染的危险因素。

结果 139 名住院患者中, 多重耐药菌感染 31 人, 84 例次, 以金黄色葡萄球菌 (45.24%) 为主, 其次是鲍曼不动杆菌 (28.57%)、肺炎克雷伯菌 (17.86%)、铜绿假单胞菌 (7.14%)、阴沟肠杆菌 (1.19%); 标本来源主要是创面分泌物 (59.52%), 其次是痰液 (19.05%)、血液 (11.90%)、导管 (9.52%); 感染部位主要以皮肤软组织 (63.10%) 为主, 其次是下呼吸道 (19.05%) 和血液 (17.86%)。Logistic 回归分析结果显示, 两次及以上手术 (OR=21.95, 95%CI 1.99-241.83)、中心静脉置管 (OR=4.68, 95%CI 1.01-21.72); 留置尿管 (OR=15.04, 95%CI 1.54-146.77) 是多重耐药菌感染的危险因素, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 多重耐药菌感染前抗菌药物联用 (OR=0.22, 95%CI 0.05-0.94) 是多重耐药菌感染的保护因素, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论 烧伤重症监护病房内多重耐药菌感染病原学特点有别于其他重症监护病房, 了解并重视高发病原菌和易感部位可提高治疗水平, 针对感染危险因素采取精准有效防控措施可降低 MDRO 发生率。

深圳市某三甲医院 CRE 的临床分布与耐药性分析及 CRE 主动筛查重要性的讨论

樊冰¹

1) 深圳市第二人民医院

2) 深圳市急救中心

目的 本研究回顾性分析本院近 3 年以来的耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 的临床分布情况与耐药性特点及对 CRE 的主动筛查重要性进行讨论, 可为临床合理使用抗菌药物和院内感染防控提供理论依据。

方法 通过搜集整理 2018 年—2020 年深圳市第二人民医院感染耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 住院病人的年龄、性别、科室、标本类型、具体菌种名称及其耐药性等基本信息。采用 SPSS26.0 软件进行数据分析, 计算各研究指标的分布及构成比。采用 X² 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果 2018-2020 年间共检出 CRE 病原菌 289 株。其中, 男性患者检出率 (193 人, 占 66.8%) 显著高于女性患者检出率 (96 人, 占 33.2%)。感染 CRE 的患者年龄组主要集中分布于 40~79 岁 (209 人, 72.3%), 60~79 岁年龄组的检出率 (111 人, 38.4%) 最高, 0~19 岁年龄组的检出率 (3 人, 1%) 最低。289 株 CRE 病原菌中肺炎克雷伯菌的分离率位于首位 (226 株, 78.2%), 其次分别为大肠埃希菌 (25 株, 8.7%)、阴沟肠杆菌 (19 株, 5.19%)、产气肠杆菌 (5 株, 1.73%)。CRE 病原菌的标本来源类型主要为呼吸道标本 (122 株, 42.1%)、中段尿 (97 株, 33.5%) 和全血 (32 株, 11.1%), 其余标本类型 CRE 的分离率较低。各科室分离的 CRE 病原菌最主要分布于重症医学科 (133 株, 46%)。其次神经重症监护室 (42 株, 占 14.5%) 和康复医学科 (40 株, 占 13.8%) 的分离率相比重症医学科较低, 其余科室的 CRE 病原菌的占比均小于 10%。分离出的 289 株 CRE 病原菌对各类常用抗菌药物的耐药率均有差异。对碳青霉烯类药物亚胺培南的耐药率三年均大于 94%, 且逐年升高。对美洛培南的耐药率由 2018 年的 8.5% 上升至 2020 年的 75.7%, 呈飞跃式升高; 对头孢类药物耐药率呈先下降后上升趋势; 对单环 β -内酰胺类抗生素氨曲南的耐药率三年间均大于 92%; 对氨基糖苷类药物耐药率在 48%-70% 之间波动, 对庆大霉素、磺胺类药物、广谱青霉素的耐药率呈下降趋势; 对四环素类药物替加环素、米诺环素、强力霉素的耐药率均低于其他类型的抗菌药物。对粘菌素和替加环素较敏感。

结论 本院三年间 CRE 病原菌检出率呈上升趋势, 根据研究分析结果, 应严格控制抗菌药物使用, 强化无菌意识, 对高危科室及人群进行 CRE 主

动筛查

儿童侵袭性肺炎链球菌病临床特点与分离株耐药性分析

李志¹ 刘钢² 王芳¹ 赵保玲¹ 冯晓靖¹ 朱亮²

1) 郑州大学附属儿童医院感染性疾病科

2) 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院感染内科

目的 探讨儿童 IPD 病例的临床特点、预后因素及其分离株耐药性情况

方法 回顾性分析 2014 年 12 月至 2017 年 12 月在我院就诊 IPD 患者的临床资料, 统计分析患儿的人口学特征、临床类型、分离菌株的药敏特点及患儿预后情况等

结果 共纳入患儿 117 例, 其中男童 68 例、女童 49 例, 男女性别比 1.4 : 1, 年龄 1 日龄~16 岁, 平均年龄(5.32±3.71)岁, 2 岁以下患儿 87 例(74.3%), 5 岁以下患儿 107 例(91.5%), 合并基础疾病患儿 14 例(12.0%); 临床类型包括细菌性脑膜炎 48 例(41.0%), 菌血症肺炎 42 例(35.9%), 无病灶血流感染 27 例(23.1%); 所有 Spn 分离菌株均对万古霉素, 利奈唑胺和左氧氟沙星 100%敏感; 对红霉素、克林霉素和四环素高度耐药, 耐药率为 98.3%、94.9%和 96.4%; 对阿莫西林、头孢噻肟和美罗培南耐药, 耐药率为 82.1%、88.9%和 82.9%; 对青霉素和头孢吡肟部分敏感, 耐药率为 69.2%和 58.1%

结论 IPD 主要发病人群为 5 岁以下儿童, 尤其是 2 岁以下儿童, 12.0%患儿合并基础疾病。白细胞计数(WBC)异常, C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平升高是 IPD 病情严重程度的重要预测因素。PCT≥2mg、细菌性脑膜炎和脓毒性休克与死亡风险密切相关

免疫抑制人群血流感染的临床特征: 一项 5 年的回顾性队列研究

林红霞¹ 高玉莲¹ 倪磊¹ 冯耘¹

1) 上海交通大学附属瑞金医院

目的 分析免疫功能抑制患者的血流感染死亡的独立危险因素。

方法 收集 2015 年 1 月至 2019 年 12 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院住院的 896 例免疫功能抑制患者的临床资料。将 60 天内死亡的患者作为实验组, 生存期超过 60 天的患者作为对照组。运用单因素和多因素 logistic 回归分析评估免疫功能抑制的血流感染患者 60 天内死亡的独立危险因素。

结果 在 896 名血流感染的免疫功能抑制患者中, 698 名患者存活时间超过 60 天, 198 名患者在 60 天内死亡。在本研究中, PCT(平均值 标准差: 11.40 31.89 ug/L vs 62.45 17.10ug/L, $P=0.007$)和年龄>60 岁(40% vs 14.19%, $P=0.001$)差异具有统计学意义。通过单变量和多变量逻辑回归分析, 年龄>60 岁和 PCT 可作为血流感染的免疫功能抑制患者 60 天死亡的独立预后危险因素, OR(95%CI)分别为 1.532(1.099-2.135)和 2.063(1.413-3.013)。在不同的亚组分析中, PCT 和年龄也是血液系统疾病、肺炎克雷伯菌感染、糖尿病、ICU 住院患者死亡的独立危险因素。

结论 年龄和 PCT 与免疫功能抑制患者的血流感染死亡率相关, 这可能有助于识别免疫抑制状态下血流感染的高风险情况。

重庆地区产超广谱 β -内酰胺酶尿源性大肠埃希菌的耐药及分子生物学特征与尿路感染复发关系的初步探索

王啸波¹ 文翔¹ 王斌¹ 邓敏² 杨玉霞² 王施刚² 夏红² 贾蓓¹

1) 重庆医科大学附属第一医院感染科

2) 重庆市大足区人民医院感染科

目的 研究近年来重庆地区产超广谱 β -内酰胺酶尿源性大肠埃希菌(ESBL-UPEC)的耐药情况, 并初步探索 ESBL-UPEC 的系统发育群、ESBL 基因型和毒力因子与感染复发之间的关系。

方法 收集 2019 年 1 月-2021 年 9 月我院和大足区人民医院的门诊及住院尿路感染患者分离的 120 株 ESBL-UPEC, 用梅里埃 Vitek2-Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统进行药敏检测, 用多重

RCR 扩增技术检测 UPEC 的系统发育群、ESBLs 基因型和毒力因子,随访患者 6 个月内的复发情况。

结果 (1) 120 株 ESBL-UPEC 对替加环素、亚胺培南、丁胺卡那霉素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦敏感性较好,对左氧氟沙星、复方新诺明和氨苄西林高度耐药;(2) 系统发育群以 B2 组最常见,共 52 株(43.3%),其次是 D 组 33 株(27.5%), B1 组最少 8 株(6.7%);(3) PCR 扩增结果显示 CTX-M 型菌株 116 株(96.7%), TEM 型菌株 43 株(35.8%), PER-1 型菌株 37 株(30.8%), SHV 和 VEB-1 型菌株未检出;(4) 120 株 ESBL-UPEC 中 92.5%(111/120) 的菌株携带毒力因子 fimH, 79.2%(95/120) 携带 iucD, sfaBC 检出率最低,为 8.3%(10/120);(5) 系统发育群、ESBL 基因型和毒力因子对尿路感染的复发均无统计学意义 ($P>0.05$)。

结论 重庆地区 ESBL-UPEC 菌株耐药现象较严重,系统发育群以 B2 为主,基因型以 CTX-M1 和 CTX-M9 基因型多见。本研究中系统发育群、ESBL 基因型和毒力因子尚不能作为预测尿路感染复发的危险因素。

2011-2020 年感染性心内膜炎病原菌分布及耐药性分析

张鑫强¹ 陈文妍² 李正康¹ 张妮¹ 凌勇¹

1) 广东省人民医院

2) 广州南方学院

目的 分析我院近 10 年来,感染性心内膜炎确诊患者病原菌分布及耐药性的差异,为临床提供准确的检测结果,提高感染性心内膜炎的诊疗效果。

方法 采用回顾性分析我院 2011-2020 年感染性心内膜炎患者作为研究的对象。药敏试验采用最低抑菌浓度和纸片扩散法进行测定。病原菌的分布及药敏结果均采用 WHONET5.6 软件分析。

结果 收集我院 2011-2020 年感染性心内膜炎患者分离病原菌 774 株。(1) 病原菌分布:革兰阳性菌占有 661 例(占 85.40%),革兰阴性杆菌 61 例(占 7.88%),则真菌 52 例(占 6.72%),分离率占前三的病原菌为草绿色链球菌,金黄色葡萄球菌,粪肠球菌。(2) 药敏试验:链球菌对万古霉素和利奈唑胺的耐药率为 0,对四环素的耐药率为 35.34%,对红

霉素的耐药率为 36%,对头孢噻肟,头孢吡肟,氯霉素及青霉素 G 的耐药率均 <2 。

结论 近 10 年来感染性心内膜炎的病原菌主要还是以草绿色链球菌感染为主,从链球菌的药敏结果上来看万古霉素和利奈唑胺的耐药率一直为 0。对四环素、红霉素、克林霉素的耐药率有所上升,对于 β 内酰胺类的药物,例如青霉素、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟的耐药率均没有明显上升趋势,氯霉素的耐药率也变化不大。

大肠埃希菌血流感染的来源及临床特点分析

张妮¹

1) 广东省人民医院

目的 研究广州地区大肠埃希菌血流感染的来源分布、临床特点及引起继发性大肠埃希菌血流感染的危险因素。

方法 回顾性分析广东省人民医院 2020 年 1 月 1 日~2020 年 12 月 31 日大肠埃希菌血流感染住院患者(年龄 ≥ 18 岁)的临床资料和病原学资料。成组设计资料构成比的差异比较用 χ^2 检验,多因素分析采用二分类 logistic 回归。

结果 163 例大肠埃希菌血流感染患者中,115 例(70.6%)为原发血流感染,48 例(29.4%)为继发血流感染。继发血流感染中最常见的来源是泌尿系感染(33 例,68.8%)。ICU 是大肠埃希菌血流感染最高发的科室(19 例,11.7%)。单因素分析中,糖尿病($OR=3.333$; 95%CI, 1.328-8.370; $\chi^2=6.888$, $P=0.009$)、泌尿系感染($OR=28.500$; 95%CI, 9.483-85.652; $\chi^2=45.496$, $P<0.001$)、年龄 ≥ 65 岁($OR=3.278$; 95%CI, 1.412-7.610; $\chi^2=7.887$, $P=0.005$)以及血流感染发生前住院天数 >30 天($OR=14.865$; 95%CI, 1.837-120.274; $\chi^2=10.194$, $P=0.001$)为引起继发性大肠埃希菌血流感染的危险因素。多因素分析得出泌尿系感染($OR=29.984$; 95%CI, 8.514-105.593; $P<0.001$)是引起继发性大肠埃希菌血流感染的独立危险因素。

结论 大肠埃希菌引起的原发性血流感染多于继发性血流感染,而继发性大肠埃希菌血流感染主要来源于泌尿系感染。存在糖尿病、泌尿系感染、年龄 ≥ 65 岁以及血流感染发生前住院天数 >30 天这些

危险因素的患者,应积极预防继发性大肠埃希菌血流感染的发生。

致肝脓肿社区获得性碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CA-CRKP)的耐药及毒力特征分析

袁晴¹ 施维肖¹ 张飘飘¹ 胡杭滨¹ 瞿婷婷¹

1) 浙江大学医学院附属第一医院

目的 对 1 株导致社区获得性肝脓肿患者反复发热、腹痛的碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)进行全基因组测序及毒力特性分析,为认识致中国东部地区社区获得性肝脓肿 CRKP 菌株分子分型及毒力特征提供参考。

方法 一名无免疫抑制基础的中年男性患者因社区获得性肝脓肿由当地医院转入我院感染科住院治疗,入院前当地曾使用头孢菌素、美罗培南联合阿米卡星抗生素治疗,仍有反复发热、腹痛症状;入院后予以替加环素治疗后好转出院。取患者肝脓肿引流液标本进行分离培养及菌种鉴定,为肺炎克雷伯菌。对菌株进行高粘表型及抗菌药物药敏检测,并完成全基因组测序分析其多位点序列分型(MLST)、荚膜分型、毒力及耐药基因。采用血清抑菌试验及大蜡螟感染模型分析菌株毒力表型,Log Rank 检验比较待测菌株与对照菌株的生存曲线。

结果 社区获得性肝脓肿患者的肝脓肿引流液培养到的细菌为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯杆菌(命名为:DCM),对碳青霉烯类、头孢类、青霉素类抗生素均耐药,对粘菌素和替加环素敏感。拉丝实验阳性,提示细菌为高黏表型。主要耐药基因有 blaNDM-5、blaDHA-1、ompK36、ompK37、acrR、fosA、mph(A),分别介导对碳青霉烯类、其他 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、磷霉素和大环内酯类抗生素耐药。染色体毒力基因分析显示携带耶尔森杆菌素编码基因簇 ybtETUAPQXS/irp12/fyuA,气杆菌素编码基因簇 iucABC,iutA,肠杆菌素编码基因簇 entAB/fepC,沙门杆菌素编码基因簇 iroBCDN,外膜蛋白编码基因 ompA。ST 分型不同于既往已报到的 ST 型(编号申请中),荚膜血清型为 K1。血清杀菌实验显示菌株 DCM 与高毒力肺炎克雷伯菌株 KP2044 表现为相似的高血清抗性;大蜡螟感染模型中,菌株 DCM 与高毒力肺炎克雷伯菌株 KP2044 在大蜡螟幼虫中 24

小时生存率均为 0,Log Rank (mantel-cox) 分析两者生存曲线无统计学差异($P=0.313$)。以上结果提示细菌为高毒力社区获得性肺炎克雷伯菌菌株。

结论 这是 1 株高黏表型阳性的非典型高毒力肺炎克雷伯菌,同时携带 blaNDM-5 金属酶基因,可导致免疫正常患者发生社区获得性肝脓肿。本例患者经过替加环素治疗后好转痊愈,但需引起临床上对于社区获得产金属酶高毒力肺炎克雷伯菌菌株的检测及重视。

慢性阻塞性肺病合并变应性支气管肺曲霉病的临床特征及转归

兰艺¹ 张巧¹

1) 重庆北部宽仁医院

目的 变应性支气管肺曲霉病(ABPA)是难治性及重症哮喘的重要病因之一。越来越多临床发现在其他慢性气道炎症疾病,尤其是部分慢性阻塞性肺病(COPD)患者中亦存在合并 ABPA 的情况,但其临床特征及转归的相关分析依然罕见报道,导致临床医生对该病的识别度差,漏诊、误诊率高。

方法 本研究纳入入院的 7 例 AECOPD 合并 ABPA 患者的临床资料分析,匹配同期 AECOPD 入院患者。纳入标准:1)依据《2020 版 GOLD 策略》及《2021 版中国慢阻肺诊治指南》确诊 COPD 和 AECOPD 患者;2)依据《2016 版 IDSA 曲霉菌病诊治指南》确诊 ABPA。排除标准:1)既往明确诊断支气管哮喘、囊性纤维化;2)合并肺部感染;3)恶性肿瘤、免疫缺陷性疾病。对入组患者的临床症状、肺功能、免疫状态、影像学表现、治疗转归等进行分析。

结果 AECOPD 合并 ABPA 的患者,与 AECOPD 组患者比较,发病性别、年龄无显著差异,男性为主,占比 85.7%;临床表现与慢阻肺急性加重相似,缺乏特异性,但较 AECOPD 组比较,CAT 评分更高(28.8 ± 3.48),较 AECOPD 组(24.6 ± 2.49)存在差异($p < 0.05$);肺功能支气管舒张试验均为阴性,FEV1pred%平均 36.5 ± 11.93 ,较 AECOPD 组(57.4 ± 9.45)更低($p < 0.01$);所有 AECOPD 合并 ABPA 的患者均表现为血清型 ABPA(胸部高分辨率 CT 均无中央型支气管扩张及肺部阴影等影像学表

现);单纯 AECOPD 组 (8.2 ± 1.67) 住院时间较 AECOPD 合并 ABPA 组 (12.6 ± 3.85) 明显缩短,存在显著差异 ($p<0.05$)。AECOPD 合并 ABPA 组患者治疗前总 IgE 水平平均 1997.7 ± 618.42 ,均采用全身静脉激素联合口服伊曲康唑抗真菌方案,3 月后随访 CAT 评分上升为 24 ± 1.93 ;血清总 IgE 水平下降明显 (平均 493.4 ± 171.68);肺功能 FEV1pred%改善无显著差异。

结论 AECOPD 合并 ABPA 者均为急性加重高风险人群,较单纯 AECOPD 患者的基础肺功能情况更差,临床症状评分更差,但临床表现和影像学均缺乏特异性,以血清型 ABPA 为主,平均住院时间更长。全身激素联合抗真菌方案治疗可获得临床缓解。对于高风险人群,血清总 IgE 筛查对于提高 AECOPD 合并 ABPA 患者的早期识别,早期治疗至关重要。

经肺泡灌洗液宏基因二代测序诊断肺放线菌病 1 例

陈婉华¹ 高国英¹ 谢碧芳¹ 周伟成¹ 刘知陶¹

1) 广州市番禺区中心医院

目的 探讨肺放线菌病肺放线菌并的临床特点、诊断方法、治疗及预后。

方法 回顾性分析我院 1 例肺放线菌病患者的临床资料。

结果 患者,男性,64 岁,以高热、寒战、咳嗽、咳痰、气促、低氧血症为主要临床表现;胸部 CT 提示右肺中叶、两肺下叶见斑片状密度增高影,边缘模糊,外院先后予左氧氟沙星、哌拉西林他唑巴坦、多西环素抗感染治疗症状无明显好转,转入我院。转入后完善电子支气管镜检查行支气管肺泡灌洗、活检,肺活检病理提示肺组织呈慢性炎改变,未见特征性硫磺颗粒、菌体或菌丝,取肺泡灌洗液送检宏基因二代测序 (华大基因公司,中国 广州, DNA 检测) 提示肺放线菌感染 (衣氏放线菌)。确诊后予大剂量青霉素 480 万 U q6h 静脉滴注联合左氧氟沙星 0.5g qd 静脉滴注治疗 7 天后体温恢复正常,临床症状明显改善,血白细胞、降钙素原恢复正常,1 月后复查胸部影像学病灶明显吸收改善。

结论 肺放线菌病临床上少见,临床表现、影

像学特点缺乏特异性,容易漏诊及误诊,目前主要依靠病理学明确诊断。而对于无法获取病理标本而导致难以明确病原体、患者病情反复难治疗、病情危重者,可选择宏基因组二代测序技术来协助临床诊断与治疗,提高治疗成功率,降低患者死亡率及致残率。

不同烧伤面积患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床特征研究

陈晓丽¹

1) 广东省人民医院

目的 分析不同烧伤面积患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的临床特征及药敏情况,为院感防控提供科学依据。

方法 调查 2016-2021 年广东省人民医院烧伤外科患者 MRSA 感染的情况,收集患者年龄、性别、伤情特征 (烧伤面积、是否三度烧伤及严重程度),MRSA 首次检出前的资料 (侵入性操作的个数及持续时间、抗菌药物使用的个数及持续时间),并收集所有菌株药敏结果。

结果 纳入研究的患者中,67.37% 的患者为男性,感染年龄段以中年患者 (41~65 岁) 最高,占比 43.16%,其次为青年组 (18~40 岁) 25.26%、老年组 (>65 岁) 21.05% 和少年组 (0~17 岁) 10.53%。统计 MRSA 感染者的伤情特征:烧伤总面积,以面积 $\geq 31\%$ 烧伤面积占总体表面积 (TBSA) 患者最多,占比 40.38%,其次为 10-30% TBSA 者,而面积 $< 10\%$ 最少。三度烧伤者居多,约占 51.33%。患者烧伤严重程度越重,MRSA 感染患者逐渐增多,以特重度烧伤最多,占 41.52%。在首次感染 MRSA 前,使用 1 种抗菌药物治疗者占比最多,超过 70%,使用两种及两种以上的患者相对较少,抗菌药物使用时间小于 7 天的 MRSA 感染者仅占 28%,使用超过 2 周的患者达 39.89%;有两种及两种以上侵入性操作者最多,占 48.67%;侵入性操作持续时长与 MRSA 感染者数量呈正相关,超过 2 周的感染率达 30%。MRSA 菌株除对万古霉素和利奈唑胺显示全敏感外,对青霉素和苯唑西林 100% 耐药,对甲氧苄啶/磺胺甲噁唑耐药率为 6.7%,对其余抗生素的耐药率均在 70% 以上。

结论 对严重烧伤患者有针对性地合理使用抗菌药物并避免频繁更换、适当减少侵入性操作、缩短住院时间以防止 MRSA 的感染。

未成年烧伤患者创面感染危险因素分析

王美珠¹ 孙惠英¹ 戴丽文¹ 杨志芳¹ 沈丽¹ 张晶¹ 杨诏旭¹

1) 空军军医大学第一附属医院

目的 分析未成年烧伤患者创面感染危险因素, 为预防和控制烧伤创面感染提供依据。

方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 4 月某院烧伤外科收治的未成年烧伤患者临床资料, 采用单因素和多因素 logistic 回归对烧伤患者创面感染的危险因素进行分析, 同时记录患者创面分泌物病原菌检出情况。

结果 182 例未成年烧伤患者发生创面感染 44 例, 创面感染率 24.18%, 18 例发生混合感染。单因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 9 岁, 住院天数 ≥ 10 天, 烧伤类型, 烧伤面积 $\geq 18\%$ TBSA、合并其他感染、手术次数 ≥ 2 、联合使用抗菌药物、抗菌药物使用天数 ≥ 10 等是导致未成年烧伤患者创面感染的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 烧伤面积 $\geq 18\%$ TBSA、合并其他感染、联合使用抗菌药物、抗菌药物使用天数 ≥ 10 是未成年烧伤患者创面感染的危险因素 ($P < 0.05$)。创面分泌物共检出 64 株病原菌, 其中金黄色葡萄球菌 ($n=30, 37.97\%$)、鲍曼不动杆菌 ($n=15, 18.99\%$) 和铜绿假单胞菌 ($n=10, 12.66\%$) 是未成年烧伤患者创面感染的主要菌群。

结论 临床应加强对烧伤面积较大、有合并感染、抗菌药物使用种类多时间长等未成年烧伤患者的重视, 避免创面感染的发生。

晚期尿路上皮癌综合治疗后反复尿路和血流 CRKP 感染一例报道

刘俊茹¹ 李娟¹ 卓超²

1) 中山大学附属第一医院

2) 广州医科大学附属第一医院

目的 报道一例思福妥治疗晚期尿路上皮癌综合治疗后反复出现尿路和血流 CRKP 感染的患者。

方法 83 岁男性, 一年半前诊断为尿路上皮癌, 病理类型为浸润性高级别尿路上皮癌。曾行两次膀胱镜下肿瘤电切术, 第二次术后因出现感染性休克应用美平 7 天抗感染治疗。2021 年 11 月肿瘤多发转移, 12 月 9 日行根治术膀胱前列腺切除+淋巴结清扫术+回肠导管+皮肤造瘘。术后第二天出现高热, 血培养、盆腔引流液、尿液、肛周拭子、大便培养均为产 A 类丝氨酸碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌, 给予思福妥抗感染治疗后体温降至正常, 细菌学培养转阴, 思福妥总疗程为 13 天。患者术前和术后应用两次可瑞达治疗, 因出现免疫损伤, 予糖皮质激素、丙球、长春新碱等治疗。患者在距离思福妥结束 20 天再次出现发热, 尿培养生长 CRKP, 再次予思福妥治疗后体温正常和尿培养转阴, 思福妥总疗程 11 天。距离思福妥结束 14 天患者又出现发热, 尿培养仍为 CRKP, 予思福妥后体温正常、尿培养转阴, 思福妥总疗程 5 天。但在该次停药仅 4 天后患者再次高热, 血培养及尿培养均为 CRKP, 再次给予思福妥治疗后体温正常, 目前仍在治疗中, 计划此次思福妥疗程为 2 周, 并减停激素。除思福妥外, 在此期间间断口服美乐力治疗, 因考虑患者 CRKP 来源于肠道, 予益生菌调节肠道菌群。

结果 患者反复 CRKP 感染后应用思福妥后均能控制, 细菌学转阴, 但反复复发, 且间隔时间有越来越短的趋势, 考虑和患者存在诱发因素和易感因素相关, 包括尿路改道后回肠分泌物多造成尿路不全梗阻继发感染, 以及免疫治疗后出现免疫损伤应用糖皮质激素、血糖控制不佳等多种因素。

结论 对反复尿路和血流 CRKP 感染的患者要注意易感因素和诱发因素的控制, 思福妥应用时间尽可能延长至 2 周, 最大程度的控制寄居在回肠导管的细菌, 以免复发。

2014-2020 年鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析

顾津伊¹ 邓德耀¹ 袁文丽¹

1) 云南大学附属医院

目的 探讨云南大学附属医院 8 年来鲍曼不动杆菌的临床分布情况及耐药性变迁, 为临床上合理使用抗菌药物提供参考。

方法 收集我院 2014 年 1 月至 2020 年 12 月临床分离非重复鲍曼不动杆菌 2453 株, 回顾性分析患者的临床资料和药敏结果。

结果 2453 株鲍曼不动杆菌中重症监护室 (35.2%) 和外科 (22.1%) 是分离鲍曼不动杆菌的主要科室; 我院分离出鲍曼不动杆菌的患者年龄主要分布在大于 60 岁的年龄段 (59.1%), 男性分离出鲍曼不动杆菌的检出率 (8.65%) 明显多于女性 (5.40%) ($p < 0.01$), 分离出多重耐药的鲍曼不动杆菌的患者中男性 (7.40%) 显著高于女性 (3.60%) ($p < 0.01$); 鲍曼不动杆菌对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、阿米卡星耐药率逐年上升, 对左旋氧氟沙星耐药率逐年下降; 多重耐药的鲍曼不动杆菌分离率逐年上升; 耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌对哌拉西林等 12 种抗菌药物耐药率显著高于亚胺培南敏感株。

结论 重症监护室和外科的患者是鲍曼不动杆菌的易感人群; 男性患者较女性更易分离出鲍曼不动杆菌; 鲍曼不动杆菌对大部分抗菌药物的耐药率呈上升趋势, 多重耐药的鲍曼不动杆菌检出率逐年增多, 治疗耐亚胺培南的鲍曼不动杆菌抗菌药物选择压力较大, 应加强对鲍曼不动杆菌耐药性的监测并合理使用抗菌药物。

安徽省高毒力肺炎克雷伯菌的临床特征和耐药性的研究

苏丛¹ 伍婷¹ 孟宝¹ 岳程程¹ 孙雅婷¹ 贺玲玲¹ 卞婷婷¹ 刘艳艳¹ 黄颖¹ 兰燕虎¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 分析安徽省高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent *K. pneumoniae*, HvKP) 的临床特征及其抗菌药物耐药性研究。

方法 收集安徽医科大学第一附属医院 2019 年 7 月 1 日至 2020 年 3 月 1 日全院肺炎克雷伯菌临床分离株; 定义拉丝试验阳性及 *rmpA*、*rmpA2* 基因双阳性的菌株为 HvKP, 采用聚合酶链式扩增反应

(PCR) 检测毒力基因及耐药基因, *wzi* 法检测荚膜血清型, 基因扩增及序列比对鉴定 MLST 分型。

结果 HvKP 感染病例总数为 59.1% (68/115), 主要来自重症监护室 (ICU, 14 例, 20.6%) 和呼吸及重症监护室 (13 例, 19.1%)。K2 为最常见的荚膜血清型 ($n=26$), 其次是 K1 ($n=21$)。68 株菌株的 MLST 鉴定结果显示, ST23 ($n=15$, 22.1%) 是最常见的 ST 型, 其次是 ST11 和 ST65 ($n=12$, 17.6%)、ST86 ($n=9$, 13.2%) 和 ST412 ($n=6$, 8.8%)。68 株 hvKP 中, 12 株对碳青霉烯类耐药, 除 2 株外, 其余菌株均含有 KPC。

结论 安徽地区耐碳青霉烯类抗生素的高毒力肺炎克雷伯菌不断出现, 同时, 由高毒力肺炎克雷伯菌感染导致的死亡率也备受关注。ICU、呼吸与危重症科等 HvKP 高来源的临床科室需着重加强感染控制; K2 荚膜血清型可能是影响肺炎克雷伯菌毒力的重要因素; ST23 是 HvKP 组最常见的分型; 但 CR-HvKP 中主要为 ST11 克隆, 表明该菌株在一定时间内可能存在流行现象。

Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Chinese Children with Streptococcus Pneumoniae Blood-stream Infection: A Multi-center Clinical Study

蔡莎¹ 朱春晖¹

1) 江西省儿童医院

Objective To explore the clinical characteristics and prognostic factors of in Chinese children with *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) blood-stream infection.

Methods We retrospectively collected the clinical data of 337 children with culture-proven *S. pneumoniae* bloodstream infection from the 11 tertiary hospitals in China during 2016-2018, and analyzed the clinical characteristics and prognostic factors of invasive pneumococcal disease.

Results Among the 337 cases, 209 (62%) were males; the mean age was 19 months (range: 1 day to 14 years old) with 254 (75.4%) < 3 years old; 217 (64.4%) occurred in winter and spring; 156 (46.3%) were from

rural area; 320 (95%) were community-acquired infection; 60 (17.8%) had underlying comorbidities. Three hundred thirty-four 334 (99.1%) cases presented with fever (mean duration: 11.5 days, range: 0.5-1080 days); 138 (40.9%) had pneumonia, 102 (30.3%) had sepsis, and 62 (18.4%) had meningitis. There were two or more complications in 91 children. Twenty-eight cases (8.3%) had WBC $<4 \times 10^9/L$, 44 (13.1%) had PLT $<100 \times 10^9/L$, 88 (26.75%) in 229 cases had CRP $>100 \text{ mg/L}$ and 106 (41.3%) in 257 cases had PCT $>2 \text{ ug/L}$. Penicillin-resistant *S. pneumoniae* isolates accounted for 22% in blood sample and 70.9% in cerebral spinal fluid sample. Forty cases (11.87%) had a poor prognosis. The independent risk factors of poor prognosis were concurrent meningitis (OR=4.470, 95%CI: 1.809-11.042), concurrent sepsis (OR=2.713, 95%CI: 1.115-6.602), shock (OR=15.536, 95%CI: 4.731-51.021), WBC $>12 \times 10^9/L$ (OR=4.890, 95%CI: 1.137-21.027), WBC $<4 \times 10^9/L$ (OR=13.978, 95%CI: 2.521-77.514) and supportive ventilation (OR=5.557, 95%CI: 2.099-14.716).

Conclusion Most of invasive pneumococcal infection occurred in previously healthy young children without focal infection sites. Sepsis and meningitis were the major severe complications. Poor prognosis of invasive pneumococcal infection is not unusual despite active treatment and was correlated with severe form of infection indicated by concurrent meningitis, concurrent sepsis, shock, WBC $>12 \times 10^9/L$, WBC $<4 \times 10^9/L$, supportive ventilation.

蜡样芽孢杆菌感染 31 例临床特征分析

郑楠¹ 王一玮¹ 黄小平¹

1) 苏州大学附属第一人民医院

目的 研究蜡样芽孢杆菌感染患者的临床特征。

方法 收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月苏州大学附属第一医院的蜡样芽孢杆菌患者的临床资料; 按照感染部位的不同, 将其分为血流感染组 (BSI 组) 和非血流感染组 (NBSI 组), 对两组患者的基础疾病、白细胞计数、中性粒细胞计数、C-反应蛋白、白

蛋白及治疗和预后等进行分析。应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。

结果 研究共纳入 31 名患者, 14 例菌血症患者, 包括 9 例仅表现为菌血症的患者。其他常见的感染部位是呼吸道感染 7 例 (41.2%)、皮肤软组织感染 5 例 (29.4%)、腹腔/肠道感染 4 例 (23.5%) 以及骨和关节感染 1 例 (5.9%)。BSI 组与 NBSI 组患者在平均住院时长 ($P=0.225$) 和性别 ($P=0.679$) 差异均没有统计学意义。BSI 组患者 14 例 (100%) 均存在基础疾病, NBSI 组患者 11 例 (64.7%) 存在基础疾病, 差异有统计学意义 ($P=0.015$)。BSI 组 2 周内抗菌药物暴露患者比例明显更高, NBSI 组医院获得感染比例明显更高, BSI 组中性粒细胞减少、缺乏比例明显高于 NBSI 组; 血液恶性肿瘤, 实体肿瘤接受细胞毒性化疗和实体器官移植等免疫缺陷是该菌感染的重要基础。两组均经验性使用抗生素, 但 BSI 组死亡率高于 NBSI 组。

结论 样芽孢杆菌系统性感染非罕见且涉及多感染部位, 菌血症患者较其它感染部位患者预后差。临床需要重视蜡样芽孢杆菌感染。

137 例侵袭性真菌感染儿童病原菌及耐药性分析

高凯杰¹ 杨俊文¹ 徐璐¹ 周娟娟¹ 甄明慧¹ 阙蔚鹏¹ 杨俊梅¹

1) 河南省儿童医院

目的 了解儿童侵袭性真菌感染临床特征、病原菌分布及耐药性, 为儿童侵袭性真菌感染性疾病诊断、治疗及降低感染率、死亡率提供帮助。

方法 选择于 2015 年 1 月至 2021 年 12 月郑州大学附属儿童医院收治的确诊为侵袭性真菌感染的 137 例患儿及其分离 147 株病原菌为研究对象, 对病原菌进行鉴定及药敏试验, 统计分析病原菌菌种分布及耐药性。

结果 137 例患儿年龄分布主要为新生儿、婴儿 (47.4%、24.1%), 检出也以新生儿科、儿童外科 (48.9%、22.6%) 为主, 患儿感染发病你; 147 株病原菌主要为念珠菌属、酵母属、隐球菌属 (85.7%、5.4%、4.8%), 排名前五菌株依次为白念珠菌 (59 株, 40.1%)、近平滑念珠菌 (32 株, 21.8%)、光滑念珠

菌 (12 株, 8.2%)、异常威克汉姆酵母菌 (8 株, 5.4%)、新型隐球菌 (7 株, 4.8%)、克柔念珠菌 (7 株, 4.8%)、热带念珠菌 (7 株, 4.8%), 念珠菌属中非白色念珠菌占比达到 61.9%, 少见马拉色菌属、尖端赛多孢、镰刀菌、头状芽生菌等也有检出; 检出标本类型分布主要为血液、导管、脑脊液、腹水, 不同标本病原菌分布略有不同, 血液、导管标本分离菌株主要为白念珠菌、近平滑念珠菌; 白念珠菌对伏立康唑、氟康唑不敏感率分别为 6.8%、3.4%, 近平滑念珠菌对伏立康唑、氟康唑不敏感率分别为 14.3%、9.4%, 其他真菌对常用抗真菌药敏感性较高。

结论 儿童侵袭性真菌感染以新生儿为主, 主要为血流感染, 病原菌主要为白念珠菌, 非白念珠菌有上升趋势, 抗真菌药物敏感性均较高, 应加强儿童侵袭性真菌感染实验室检测及耐药性监测, 以有效控制真菌侵袭性感染及合理应用抗菌药物。

山东三甲医院 2019-2021 年医院感染病原菌构成及耐药菌谱变迁趋势分析

迟翔宇^{1,2} 姜淑娟^{1,2}

1) 山东第一医科大学附属省立医院

2) 山东省立医院

目的 对我院 2019-2021 年医院感染病原菌的构成及三年间多重耐药菌的分布、变迁趋势及感染相关高危因素进行探讨分析, 为临床合理使用抗菌药物提供参考。

方法 选取我院 2019 年 1 月 1 日-2021 年 12 月 31 日收治的多重/泛耐药菌感染患者 2448 例, 将临床使用抗菌药物治疗情况进行回顾性分析。采用 SPSS26.0 软件对数据进行统计学处理, 对多重耐药菌感染相关因素进行单因素分析及 Logistic 回归分析法。

结果 2019-2021 年监测到多重/泛耐药菌感染患者 (剔除同一患者相同标本重复菌株及患者转科情况) 896 例, 769 例, 783 例; 多重/泛耐药菌感染发现率为 0.47%, 0.42%, 0.36%; 菌检出率 18.35%, 14.22%, 13.88%。标本来源以痰和创面分泌物为主, 耐药标本来源主要是痰液 (42.0%), 感染部位以肺部为主 (39.0%), 三年医院共分离多重耐药病原菌 3415 株, 其中革兰阴性菌占 81.35%, 革兰阳性菌占

18.65%, 2019-2021 三年来泛耐药菌构成: 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 287 (34%), 374 (36%), 299 (34%), 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 268 (26%), 274 (32%), 254 (29%), 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 173 (16%), 143 (17%), 157 (18%), 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 172 (16%), 78 (9%), 83 (9%), 耐碳青霉烯类大肠埃希菌 51 (5%), 48 (6%), 44 (5%), 耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 10 (1%), 22 (2%), 41 (5%)。金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌对青霉素、苯唑西林的耐药率为 100.0%, 对万古霉素、利奈唑胺、替考拉林 100.0% 敏感。慢性病、低体重、既往抗生素治疗是多重耐药菌感染的危险因素, 既往抗生素治疗是多重耐药菌感染的独立危险因素。

结论 多重耐药菌抗菌药物的总体情况良好, 但存在微生物标本送检率低、使用抗菌药物不合理等问题, 痰和创面分泌物易造成周围环境的污染, 因此严格执行消毒隔离制度、规范医疗废物管理对防控多重耐药菌的院内传播至关重要。应针对多重耐药菌感染患者治疗中存在的问题提出有效应对措施, 促进临床多重/泛耐药菌感染患者抗菌药物的合理使用。

铜绿假单胞菌血流感染的临床特征及 T3SS 分析

李昕¹

1) 安徽医科大学第二附属医院

目的 探讨社区获得性铜绿假单胞菌 (CA-PA) 血流感染和医院获得性铜绿假单胞菌 (HA-PA) 血流感染患者的临床特征、耐药情况及 T3SS 基因分型, 分析两者发生的危险因素。

方法 回顾性分析安徽医科大学第二附属医院 2015-2019 年发生铜绿假单胞菌 (PA) 血流感染的患者临床资料, 比较其临床特征、药敏特点和 T3SS 基因型。其中计数资料采用 χ^2 检验, 用 logistic 回归分析两组发生的独立危险因素。

结果 5 年期间, 共收集 89 例 PA 血流感染患者临床资料, 其中 CA-PA 为 43 例, HA-PA 为 46 例。发生 CA-PA 血流感染的患者多为 ≥ 60 岁的老年人、并伴有糖尿病、肾脏疾病, 较易发生导管感染。住院天数 ≥ 15 天, 使用机械呼吸、经验性提前使用抗生素

治疗、合并其它细菌感染为导致 HA-PA 血流感染的影响因素。CA-HA 对亚胺培南耐药率低于 HA-PA, 且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。CA-PA 以携带 *exoS* 毒力基因为主, HA-PA 和 MDR-PA 以携带 *exoU* 毒力基因为主。

结论 CA-PA 和 HA-PA 都有不同的感染危险因素, 且对亚胺培南的耐药率存在差异。大部分 PA 中存在 T3SS, *exoU* 毒力基因的表达多存在于 HA-PA 和 MDR-PA, 需加强对毒力基因的研究来阐明其与疾病的关系。

儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的临床特征与耐药分析

邱悦¹ 林道炯² 陈益平⁶ 吴守业² 单庆文³ 徐翼⁷ 陈敏霞⁷ 朱春晖⁴ 王芳⁵ 杨俊文⁵ 曾玫¹

1) 复旦大学附属儿科医院

2) 海南省妇女儿童医学中心

3) 广西医科大学第一附属医院

4) 江西省儿童医院

5) 河南省儿童医院

6) 温州医学院附属第二医院、温州医学院育英儿童医院

7) 广州市妇女儿童医学中心

目的 分析儿童社区获得性铜绿假单胞菌患者的临床特点、预后和细菌耐药性。

方法 这项回顾性研究于 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在我国 5 家三级医院的儿科进行, 血培养铜绿假单胞菌阳性的社区获得性感染患儿纳入本研究。收集患儿的临床资料以及病原学信息, 分析抗生素耐药情况、临床特征、治疗以及不良预后的危险因素。

结果 在纳入研究的 120 例患者中, 患者的年龄中位数为 22.5 月 (IQR: 6-44.5 月), 包括新生儿 8 例 (6.7%)、29 天-2 月龄 12 例 (10%), 3-11 月龄 21 例 (17.5%)、1-4 岁 62 例 (51.7%), 5-16 岁 17 例 (14.2%)。有基础疾病患儿 25 例 (20.8%), 发热是最常见的首发症状、共 104 例 (86.7%)。38 例 (31.6%) 患儿合并其他器官感染, 包括肺炎 29 例 (24.2%)。社区获得性铜绿假单胞菌对头孢菌素、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率较低 (0-

4.2%), 碳青霉烯耐药菌株 2 株。6 例 (5%) 患者因治愈无望经家长要求出院, 3 例 (2.5%) 患者在住院期间死亡。

结论 儿童社区获得性铜绿假单胞菌血流感染的耐药菌株并不常见, 儿童社区获得性铜绿假单胞菌感染的重症感染占比不高。

2010-2020 年我国结核分枝杆菌/人类免疫缺陷病毒双重感染率的 meta 分析

刘江福¹ 赵芳芳¹ 林志鹏¹ 杨鹏雅¹ 何秀华¹ 董明亮¹ 林孟新¹ 郑明慧¹ 郭如意¹ 苏智军¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 分析综合评价 2010 年-2020 年我国结核分枝杆菌 (MTB)/人类免疫缺陷病毒 (HIV) 双重感染率

方法 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI 全文数据库、维普中文科技期刊数据库及中文生物医学文献数据库 (CBM) 中 2010 年 01 月-2020 年 12 月发表的关于我国艾滋病或结核病人 MTB/HIV 双重感染率的文献。应用 Stata 12.0 软件进行 meta 分析, 采用随机效应模型进行率的合并, 通过亚组分析评估异质性。采用 Begg 检验及 Egger 检验评估发表偏倚

结果 本研究共纳入 34 篇文献, 为结核病患者 22 篇, 样本量为 288 427, 荟萃分析结果显示, MTB/HIV 双重感染的流行率为 0.56% (95%CI: 0.51%~1.6%), 住院患者双重感染率高于社区人群 (0.62% vs 0.31%, $P<0.05$); 研究人群为艾滋病 (HIV/AIDS) 患者 22 篇, 样本量为 131531, 荟萃分析结果显示, MTB/HIV 双重感染率 6.5% (95%CI: 6.4%~6.7%), 亚组分析显示, 西北地区双重感染率最高 8.4% (95%CI: 8.2%~8.7%), 最低为华中地区 2.5% (95%CI: 2%~3%); 住院患者双重感染率高于社区人群 (17.3% vs 6.3%, $P<0.05$); HIV/AIDS 合并肺结核患病率高于合并肺外结核 (6% vs 1.4%, $P<0.05$)

结论 我国 MTB/HIV 双重感染的流行率较高, 有必要继续加强结核病和艾滋病毒人群的双向筛查综合机制

细菌真菌感染的病原诊断技术

Identification of Hub Genes and Signaling Pathways Related To Latent Tuberculosis

麦倍玮¹ 蓝淇文¹ 李佳欣¹ 郭旭光² 戚乐瑶¹ 李洁滢¹

1) 广州医科大学番禺校区

2) 广州医科大学附属第三医院

Objective Latent tuberculosis infection is defined by WHO as clinically active tuberculosis with no evidence. According to statistics, the disease has a large population base, which has attracted people's attention. Because of the asymptomatic clinical characteristics, the patient cannot monitor the abnormal condition of the body. In addition, there is no effective diagnosis and treatment for latent pulmonary tuberculosis. However, since he is prone to develop into active symptoms, it is increasingly necessary to carry out analysis and related diagnosis research, but the related research results are few. After consulting relevant materials, we conducted bioinformatics diagnosis and analysis on potential patients and active patients of the virus, which is of great significance for clinical diagnosis of potential tuberculosis. The discovery of biomarkers of the disease can effectively distinguish patients in the active phase from patients in the incubation period, which is conducive to timely detecting and treating potential tuberculosis patients, changing the current situation of large patient population and better avoiding misdiagnosis.

Methods After obtaining data samples from GEO, GO and KEGG methods were used to analyze and predict the pathogenesis of the obtained differential genes, and visual analysis was performed. HUB genes were obtained by PPI analysis, and histograms of each HUB gene in the experimental control group were made using mapping software. In addition, we also verified the data using miRNA- target gene network interaction analysis and weighted gene co-expression network analysis.

Results In the finally obtained HUB gene, we found and verified three highly correlated differential

genes, namely EPSTI1, PARP9, and UBE2L6.

Conclusion We conclude that EPSTI1, PARP9, and UBE2L6 are biomarkers of latent and active tuberculosis. This provides a new idea for the research of latent and active pulmonary tuberculosis and is a major advance in the diagnosis and treatment of latent pulmonary tuberculosis.

Identify Potential Biomarkers Related To Cytomegalovirus by Bioinformatics Analysis

蓝淇文¹ 王芷珊¹ 李佳欣³ 郭旭光³ 曾海彬¹ 麦倍玮¹ 于子渊³ 陈吉淳³

- 1) 广州医科大学番禺校区
- 2) 广州医科大学附属第三医院
- 3) 广州医科大学越秀校区

Objective Human cytomegalovirus (HCMV) is ubiquitously prevalent, and a major pathogen in congenitally infected and immunocompromised individuals in developed countries, where multiple-strain infections appear linked to disease severity. The situation is less documented in developing countries. HCMV infection is typically asymptomatic and controlled by the immune system in healthy individuals. We identified potential biomarkers related to cytomegalovirus (CMV) through bioinformatics analysis. Our exploration of biomarkers has provided a new path for the diagnosis and treatment of cytomegalovirus. More asymptomatic patients can be diagnosed more quickly and accurately, and the possibility of misdiagnosis is reduced.

Methods We obtained data sets by searching for cytomegalovirus in the open source database GEO. We obtained DEGs by performing differential analysis on the microarray, followed by GO\KEGG enrichment analysis. We visualized the difference genes using Cytoscape to obtain PPI analysis results, and calculated the p-value by making a histogram, and obtained four statistically significant results. We also verified the accuracy of the results by performing GSEA analysis and miRNA enrichment prediction analysis on four genes.

Results 214 down-regulated genes and 6765 up-

regulated genes were obtained, and regulated volcanic and hot spots were plotted. In addition, the enrichment results were obtained to predict the infection pathway and mechanism. By comparing the P values calculated from the HUB gene, we obtained four genes that met the requirements, i.e IFI44, RBBP5, PTAFR, and EFHD2.

Conclusion IFI44, RBBP5, PTAFR, and EFHD2 belong to potential biomarkers related to Cytomegalovirus. This finding contributes to a doctor's diagnosis and has implications for the treatment of human cytomegalovirus.

Burkholderia Gladioli Infection Isolated From The Blood Cultures of Newborns in The Neonatal Intensive Care Unit

周芳烨¹ 黄鑫¹

- 1) 成都市第五人民医院

Objective *Burkholderia gladioli* was described as a plant pathogen, and it is a rare cause of infection in humans that is primarily associated with human pulmonary infections, such as chronic granulomatous disease and cystic fibrosis. The neonatal respiratory system is not fully developed and cannot expel bacterial aerosol properly.

Methods A total of 2,676 newborns in the neonatal intensive care unit were retrospectively analysed from 2011 to 2014. All of the blood samples were tested for C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and white blood cell (WBC). *B. gladioli* infections were determined and analysed using a blood culture system. Antibiotic susceptibility testing was performed using the K-B method.

Results Of the 2,676 participants, 87 (3.25 %) had a positive *B. gladioli* blood culture that occurred >72 h after birth, including a premature group (54.0 %, asphyxia [vs. 9.20 %], fever [vs. 13.80 %], pneumonia [vs. 6.90 %] and hyperbilirubinaemia [vs. 8.05 %]) and newborns with necrotising enterocolitis (NEC) (vs. 5.75 %). The mean±standard deviation (SD) of the CRP level was 12.31±0.26 mg/L and that of the

PCT level was 1.53 ± 0.21 ng/ml in the 87 *B. gladioli*-infected newborns. Most of the *B. gladioli* isolates were sensitive to many antimicrobial agents and did not lead to serious consequences.

Conclusion All of the *B. gladioli*-infected newborns were unhealthy, especially the premature infants. *B. gladioli* might be a causative bacteraemia agent in neonates, it appears to have pathogenic potential in newborns and its sensitivity to antibiotics may be a beneficial factor.

宏基因组新一代测序技术快速诊断耶氏肺孢子菌肺炎 1 例

向仕钊¹ 杜宇¹

1) 四川大学华西第四医院

目的 探究宏基因组新一代测序技术诊断肺部特异性病原菌感染的价值。

方法 分别采用 3 种方法寻找患者肺部感染病原菌: (1)痰培养; (2)血培养、G 及 GM 实验; (3)取患者经纤维支气管镜肺泡灌洗液, 采用宏基因组新一代测序技术测序。监测不同时间点炎性指标、肝功能指标、免疫指标及肺部影像学改变。

结果 (1)和(2)这两种方法均未能明确病原菌。经纤维支气管镜取患者肺泡灌洗液行 mNGS 检测证实病原菌为耶氏肺孢子, 且样本 DNA 的相对丰度为 70.8%、序列数 227。样本 RNA 的相对丰度为 97.3%、序列数 1355。患者异常的炎性指标、肝功能指标、免疫指标及肺部影像学改变在病程的 3-7 天达高峰。其中 2021 年 1 月的白细胞与 2020 年 12 月相比差异显著($t=5.525, P=0.0269$)。入院前 3 天, 在消化内科及 ICU 的肝酶差异具有统计学意义, 分别为 ALT($t=7.602, P=0.0016$), AST($t=4.22, P=0.0135$), ALP($t=3.526, P=0.0243$), TB($t=5.058, P=0.0072$), DB($t=4.549, P=0.0104$), IDB($t=5.728, P=0.0006$)。调整治疗方案后, 患者康复出院。

结论 宏基因组新一代测序技术可用于常规方法难以明确的病原菌检测。

二代测序技术在脓毒症病原学诊断中的应用价值

查渝¹

1) 中国科学技术大学附属第一医院

目的 探讨二代测序技术 (NGS) 在脓毒症病原体检测中的运用价值。

方法 采用回顾性分析研究, 收集 2018 年 1 月~2022 年 1 月收治的 82 例感染患者的临床资料, 采集血标本进行血培养、NGS 和聚合酶链反应 (PCR) 检测, 比较三种方法的临床应用价值。

结果 血培养、NGS 和 PCR 所需检测时间分别为 5.61 ± 1.22 天、 1.32 ± 0.26 天和 1.52 ± 0.31 天。82 例患者中, 诊断为脓毒症 62 例, 非脓毒症患者 20 例; 脓毒症组中有 35 例未治愈, 明显高于非脓毒症组 4 例 ($P < 0.05$)。61 例 NGS 阳性标本中, 检测出病原体主要包括鲍曼不动杆菌 10 例、肺炎克雷伯杆菌 14 例、金黄色葡萄球菌 4 例、巨细胞病毒 (CMV) 22 例、人类疱疹病毒 (EBV) 13 例、单纯疱疹病毒 I 型 (HSV1) 13 例、耶氏肺孢子菌 8 例和烟曲霉 5 例。12 例患者血培养阳性, 共计检出 13 种病原体, 包括肺炎克雷伯杆菌 3 例、铜绿假单胞菌 2 例, 大肠杆菌 2 例、鲍曼不动杆菌、伯克霍尔德菌、金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、溶血葡萄球菌和白色念珠菌各 1 例。NGS 检测阳性率为 74.39%, 明显高于血培养的 14.63%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。NGS 和血培养 ROC 曲线下面积、敏感性和特异性分别为 0.628、80.6%、45.0% 和 0.597、19.4%、100%。32 例患者行 PCR 检测, 9 例阳性患者中发现 2 种病毒感染 (CMV 4 例, EBV 5 例), 检测阳性率为 28.13%, 与 NGS 结果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论 NGS 检测方法优于传统检测方法, 可检测出未知病原体且检测周期较短。

两种培养方法对腹膜透析相关感染性腹膜炎致病菌培养阳性率的效果观察

袁凯旋¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨两种不同腹膜透析液前处理培养方

法在腹膜透析相关感染性腹膜炎致病菌培养阳性率和对病原菌检出情况的效果评价,改进和评估腹透液培养方法,提高阳性率。

方法 选取广东省人民医院肾内科 2014 年~2017 年 70 例腹膜透析相关性腹膜炎患者的透出液采用方法 A,与选取 2018 年~2021 年 71 例腹膜透析相关性腹膜炎患者的透出液采用改良方法 B 进行致病菌培养阳性率的效果评价。

结果 改良方法 B 腹膜透析相关性腹膜炎患者的透出液致病菌培养阳性率高达 81.42%,而方法 A 组腹膜透析相关性腹膜炎患者的透出液培养阳性率为 71.83%。方法 A 组共分离 73 例病原菌,以革兰阳性球菌 (47.95%)、革兰阴性杆菌 (31.25%) 为主,其次为其它少见菌 (9.59%)、革兰阳性杆菌 (8.22%) 和真菌 (2.74%);改良方法 B 组共分离 109 组致病菌,仍以革兰阳性球菌 (39.46%)、革兰阴性杆菌 (23.86%) 为主,其次为其它少见菌 (15.60%)、真菌 (11.92%)、革兰阳性杆菌 (6.42%) 和厌氧菌 (2.75%)。

结论 腹膜透析相关性腹膜炎病原菌主要以革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌为主,腹透液改良方法可提高病原菌阳性率,特别是真菌、少见菌和厌氧菌的检出率。

三种结核分枝杆菌检测方法的临床诊断效能评价

欧阳津¹ 姜长宏¹ 林丽娟¹ 方艳平¹ 丁新¹ 覃淑萍¹ 包秉弘¹ 龙军¹

1) 南方医科大学珠江医院

目的 评价涂片抗酸染色镜检 (简称“涂片法”)、荧光探针法聚合酶链式反应 (简称“PCR-荧光探针法”)、利福平耐药实时荧光定量核酸扩增 (Xpert MTB/RIF, 简称“Xpert 法”) 3 种结核分枝杆菌检测方法的临床诊断效能。

方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 4 月南方医科大学珠江医院收治的 76 例疑似结核病患者的相关标本,用涂片法、PCR-荧光探针法、Xpert 法同时进行检测。以临床诊断作为参考标准,分别计算 3 种检测方法的检出阳性率、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、总符合率,并计算 Kappa 值做一

致性分析,绘制 ROC 曲线评价其临床诊断效能。

结果 参照最新版结核病分类标准 (WS196-2017) 以及肺结核诊断标准 (WS288-2017),76 例疑似病例最终诊断为结核病患者 41 例,非结核病患者 35 例。涂片法、PCR-荧光探针法、Xpert 法的检出阳性率分别为:28.9%、44.7%、50.0%。以临床诊断作为参考标准,3 种检测方法的灵敏度分别为:48.78%、80.49%、92.68%,特异度分别为:94.29%、97.14%、100.0%,总符合率分别为:69.74%、88.16%、96.05%,Kappa 值分别为:0.41、0.77、0.92,ROC 曲线下面积分别为:0.709、0.878、0.952。

结论 以临床诊断为参考标准,Xpert 法对检测结核分枝杆菌的灵敏度、特异度高,其诊断准确度也最高,诊断效能较好,其次是 PCR-荧光探针法、涂片法。而涂片法联合 Xpert 法对检出非结核分枝杆菌具有一定提示意义。

Metagenomic Next-generation Sequencing for The Clinical Diagnosis and Prognosis of Infectious Diseases: A Retrospective Study

袁磊¹ 刘洋¹

1) 南昌大学第一附属医院

Objective Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) can be used to detect pathogens in clinical infectious diseases through the sequencing analysis of microbial and host nucleic acids in clinical samples. This study retrospectively analyzed the diagnostic efficacy of mNGS in patients with different types of infections

Methods We collected data from 641 patients whose infectious diseases were detected by mNGS from August 2020 to May 2021. Data included culture results, inflammatory indicators, and antibiotic use. Through statistical analysis, we judged the diagnostic effect of mNGS on different pathogens and sample types and analyzed the comparison of the diagnostic efficacy of mNGS and cultures. The efficacy of antibiotics on the organisms detected through mNGS was analyzed.

Results Among 641 patients, 276 cases of bacteria and 95 cases of fungi were detected by mNGS, while

108 cases of bacteria and 41 cases of fungi were detected by traditional cultures. Among all mixed infections, combined bacterial and viral infections were the highest (51%, 87/169), followed by combined bacterial with fungal infections (16.57%, 28/169) and mixed bacterial, fungal and viral infections (13.61%, 23/169). Among all sample types, BALF samples had the highest positive rate (87.8%, 144/164), followed by sputum (85.4%, 76/89) and blood samples (61.2%, 158/258). For the culture method, sputum samples had the highest positive rate (47.2%, 42/89), followed by BALF (37.2%, 61/164). The positive rate of mNGS was 69.89% (448/641), which was significantly higher than that of traditional cultures (22.31% (143/641)) ($P < 0.05$).

Conclusion Our results show that mNGS is an effective tool for the rapid diagnosis of infectious diseases. Compared with traditional detection methods, mNGS also showed obvious advantages in mixed infections and infections with uncommon pathogens.

肺炎儿童痰涂片、痰培养对支气管肺泡灌洗液细菌性病原的预测价值

张锐沐¹ 邓广程¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

目的 探讨在肺炎儿童中, 痰涂片、痰培养对其支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 细菌性病原的预测价值, 为儿童肺炎病原的快速诊断提供参考。

方法 研究对象为我院因肺炎住院、入院时进行痰涂片/痰培养检查、入院 24 小时内行支气管肺泡灌洗术并进行 BALF 培养的儿童。以 BALF 培养结果为金标准, 计算并比较痰涂片、痰培养对应的阳性预测值及阴性预测值。

结果 2015 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日共纳入研究对象 301 例, 其中男性 172 例, 女性 129 例。年龄范围 1 月至 15 岁, 中位数 38 月。

BALF 培养阳性率 36.54% (110/301), 主要阳性菌为肺炎链球菌 (37/110, 33.64%), 流感嗜血杆菌 (26/110, 23.64%), 卡他莫拉菌 (21/110, 19.09%)。

完善痰涂片 184 例, 痰涂片结果分布如下: 革

兰阳性 (Gram+, G+) 球菌 79 例, G-球菌 19 例, G-杆菌 14 例, G+杆菌 2 例, 混合菌 44 例, 未见细菌 26 例。痰涂片总体阴性预测值 76.92%。剔除混合菌病例后, 痰涂片总体阳性预测值 30.70%, 其中 G+球菌为 27.85%, G-球菌 36.84%, G-杆菌 42.86%。卡方检验提示总体阴性预测值和总体阳性预测值之间有显著性差异 ($p < 0.001$); G+球菌、G-杆菌和 G-球菌阳性预测值之间无显著性差异。

完善痰培养检查 175 例, 痰培养阳性率 43.43% (76/175), 主要阳性菌为肺炎链球菌 (25/76, 32.89%), 卡他莫拉菌 (25/76, 32.89%), 流感嗜血杆菌 (13/76, 17.11%)。痰培养总体阴性预测值 78.79%。痰培养总体阳性预测值 48.68%, 其中肺炎链球菌为 60.00%, 卡他莫拉菌 28.00%, 流感嗜血杆菌 61.54%。卡方检验提示总体阴性预测值和总体阳性预测值之间有显著性差异 ($p < 0.001$), 肺炎链球菌、卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌阳性预测值之间有显著性差异 ($p = 0.048$), 进一步邦弗伦尼法两两比较提示以上 3 种细菌阳性预测值之间无显著性差异 ($p > 0.05$)。

结论 在肺炎儿童中, 痰涂片或痰培养阴性时对支气管肺泡灌洗液细菌性病原具有较好的预测价值, 阳性时预测价值相对较低, 痰培养肺炎链球菌或流感嗜血杆菌阳性时有一定的参考价值。

An Abdominal Aortic Aneurysm Case of Q Fever Diagnosed by Next-generation Sequencing

Hao Zhang¹, Chao Zhuo^{1,2}

1) Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, China.

2) State Key Laboratory of Respiratory Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou, China.

As a zoonosis disease, Q fever first reported in Australia in 1937, which the agent is *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*). The onset of clinical manifestations was isolated from asymptomatic infection to febrile syn-

drome, pneumonia, hepatitis, cardiac involvement (pericarditis, myocarditis, acute endocarditis) and so on. Also, Routine diagnostic, including serology, molecular detection, and culture tests, for *C. burnetii* are not sensitive. Thus, a challenge exists in the diagnosis of Q fever. This case report demonstrates a 67-year-old man with a clear history of forest tourism in Africa was made a definite diagnosis of abdominal aortic aneurysm. Treated with the abdominal aortic aneurysm, the patient got fever accompany with headache. Routine tests and blood bacterial cultures failed to illuminate the pathogen, however laboratory results suggested infection. Then, we twice detected the presence of *C. burnetii* in a whole blood sample using next-generation sequencing (NGS) in ten days. This patient was cured with minocycline. NGS is a novel technology for confirming the pathogens with the potential to improve the speed and of accuracy diagnosis, especially in the rare or newly discovered microorganism infection.

应用 mNGS 诊断急性片形吸虫病一例及文献回顾

彭嘉怡¹ 代海峰¹ 黄文祥¹

1) 重庆医科大学附属第一医院

背景 片形吸虫病是一种人畜共患寄生虫病, 人类感染较为罕见。因其临床表现不具有特异性、发病率低且诊断困难易被误诊, 导致治疗延误及不必要的手术干预。临床诊断需血清学检测提示抗片形吸虫 IgG 抗体阳性, 确诊通常根据粪便或十二指肠引流液检查见片形吸虫虫卵或者病理切片检查见片形吸虫虫体。病原宏基因组高通量测序 (mNGS) 技术已广泛应用于临床感染性疾病病原学诊断。现报道 1 例由 mNGS 诊断的急性片形吸虫感染患者, 并讨论该技术在急性片形吸虫感染诊断中的作用及价值。

病例介绍 患者男, 47 岁, 因“腹痛伴发热 15 天”于外院就诊, 影像学提示“肝脓肿”, 血常规提示嗜酸性粒细胞升高, 癌谱、肝肾功等化验结果无明显异常, 予以哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗后症状减轻但未完全缓解, 遂于我院就诊。我院完善血培

养、常见寄生虫抗体 (血吸虫、肺吸虫、肝吸虫、囊虫、旋毛虫、包虫、裂头蚴) 检查、二便常规、TSPOT、肝组织穿刺活检等检查亦无阳性发现, 遂行肝部分切除术, 并将标本送检 mNGS, 最终明确患者为肝片吸虫感染。行三氯苯达唑片治疗后, 患者康复。

结论 mNGS 的敏感性不及血清学检测, 但在缺乏片形吸虫血清学检测试剂, 且病理组织检测阴性时, 可以作为补充诊断。片形吸虫病较为罕见, 其在影像学上常表现为肝脏低密度结节影或斑片状影, 易被误诊为肝脏肿瘤或其他病原体感染 (包括细菌、结核、阿米巴性肝脓肿及其他寄生虫感染)。因此, 对于考虑片形吸虫感染可能, 但无法排除其他病原体感染、原发或转移性肝癌的患者, 若应用 mNGS 技术并结合血清学检测, 可提高诊断效率, 避免疾病的误诊、诊断延误及不必要的手术干预。

Plasma Metagenomic Next-generation Sequencing of Microbial Cell-free DNA Detects Pathogens in Patients with Suspected Infected Pancreatic Necrosis.

洪东煌¹ 汪鹏² 张敬柱² 李楷威² 叶博² 李刚² 周晶² 童智慧² 柯路² 石松菁¹ 李维勤²

1) 福建省立医院

2) 东部战区总医院

Objective Infected pancreatic necrosis (IPN) is a life-threatening complication of acute pancreatitis (AP). Timely diagnosis of IPN could facilitate appropriate treatment, but there is a lack of reliable non-invasive screening tests. In this study, we aimed to evaluate the diagnostic value of plasma metagenomic next-generation sequencing (mNGS) based on circulating microbial cell free DNA (mcfDNA) in patients with suspected IPN.

Methods From October 2020 to October 2021, forty-four suspected IPN patients who underwent plasma mNGS were reviewed. The study subjects were deemed confirmed IPN or sterile pancreatic necrosis based on microbiological findings within two weeks after the index sampling. The distribution of the pathogens identified by plasma mNGS was analyzed. Positive percent agreement (PPA) and negative percent agreement

(NPA) were evaluated based on the conformity between the overall mNGS results and culture results of IPN drains. In addition, the clinical outcomes were compared between mNGS positive and negative patients.

Results Across all the study samples, thirteen species of bacteria and five species of fungi were detected by mNGS. The positivity rate of plasma mNGS was 54.55% (24/44). Of the 24 mNGS positive cases, twenty (83.33%, 95%CI, 68.42-98.24%) were consistent with culture results of IPN drains. The PPA and NPA of plasma mNGS for IPN were 80.0% (20/25; 95% CI, 64.32 – 95.68%) and 89.47% (17/19; 95% CI, 75.67 – 100%), respectively. Compared with the mNGS negative group, patients in the positive group had more new-onset septic shock (12 (50.0%) vs. 4 (20.0%), $p=0.039$).

Conclusion IPN relevant pathogens can be identified by plasma mNGS, potentially facilitating appropriate treatment. The clinical application of mNGS in this cohort appears feasible and warrant further study.

MALDI-TOF MS 对儿童皮肤感染病原菌的鉴定及临床分析

贾静¹ 徐璐¹ 郭明发¹ 杨俊文¹ 聂曼杰¹

1) 郑州市儿童医院

目的 研究评估 MALDI-TOF MS 对儿童临床皮肤感染病原菌的鉴定及临床分析和影响因素。

方法 收集我院 2018-2021 年临床疑似皮肤真菌感染患儿 362 例, 对患儿病变部位直接采样, 进行免疫荧光染色涂片检查; 以 DNA 测序方法为标准, 将 MALDI-TOF MS 鉴定和传统形态学鉴定两种方法与之比较, 评估 MALDI-TOF MS 对临床患儿皮肤真菌感染病原菌鉴定价值; 根据鉴定结果, 结合患儿性别、年龄、季节及生活环境等因素, 分析儿童皮肤真菌感染临床特点。

结果 本研究显示 362 例就诊患儿中免疫荧光染色检出真菌孢子及真菌菌丝 255 例 (70.4%); 对疑似患儿皮屑、分泌物、脓等标本分离培养, 直接培养出丝状真菌 83 例 (22.9%), 经鉴定其中犬小孢子菌 28 (33.7%) 例, 毛癣菌属 27 (32.5%) 例, 断发

毛癣菌 11 (13.3%) 例, 链格孢属 8 (9.5%) 例, 红毛癣菌 3 (3.6%) 例, 其他 6 (7.1%) 例; 患儿多数以头面部感染为主诉就诊, 其中 3-6 岁儿童为主要感染者, 女童感染高于男童, 春季感染高于其他季节, 询问病例发现多数患儿有猫、兔子、仓鼠等动物接触史; 不同年龄、季节变化、环境因素对皮肤真菌感染有一定差异性; 儿童浅表真菌感染多累及患儿面部和头部, 可引起溃烂、脓包、掉发等症状, 抗感染治疗过程较长, 感染严重患儿需要同时口服和口服抗真菌药物。本研究应用传统形态学方法鉴定丝状真菌准确率 32.1% (27/84), MALDI-TOF MS 鉴定准确率 66.7% (56/84), 采用甲酸乙腈提取蛋白质鉴定准确率为 83.3% (70/84)。

结论 本次研究显示婴幼儿属于免疫力低下人群, 在接触猫、兔子、仓鼠等动物后要注意消毒, 防止发生皮肤真菌感染; 提示临床医师应重视儿童皮肤真菌感染, 对于头、面部出现脓肿、溃烂、脱发等症状时考虑排除真菌感染, 避免漏诊、误诊; MALDI-TOF MS 技术对于丝状真菌鉴定优于传统形态学鉴定, 同时质谱鉴定中甲酸乙腈法提取蛋白质后鉴定准确率明显升高, 质谱鉴定丝状真菌快捷, 准确且高效。

一种全自动真菌葡聚糖检测仪的性能评价

廖建枫¹ 刘伟江¹ 胡雪姣¹ 刘胜男¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

目的 评价一种全自动真菌葡聚糖检测仪 (Funguy D240) 匹配真菌(1-3)- β -D 葡聚糖(光度法, 考核试剂)的检测性能是否满足临床应用要求。

方法 对 Funguy D240 的质控、批间精密密度、批内精密密度、线性范围进行验证, 并与已上市真菌(1-3)- β -D 葡聚糖试剂盒(光度法, 对比试剂)共同对广东省人民医院送检的 796 例侵袭性真菌病高危患者血清样本进行检测后将检测结果进行比对, 以评价两种检测方法的符合率。

结果 Funguy D240 的批内精密密度 $<10\%$ 、批间精密密度 $<12\%$ 均在允许范围内, 参照 CLSI 的 EP-6A2 文件要求, 其线性良好 ($r^2=0.9945$), 考核试剂与对比试剂除去 230 例灰区检测结果, 两种方法检测结果一致性中等 ($Kappa=0.657$), 阳性符合率为 86.4%

(382/442), 阴性符合率为 87.9% (109/124), 总符合率为 86.7% (491/566)。

结论 Funguy D240 各项性能参数结果符合标准, 全自动真菌葡聚糖检测仪 (Funguy D240) 试剂与已上市真菌(1-3)- β -D 葡聚糖试剂盒比对符合率高。而且 Funguy D240 具有操作简便, 随到随检优势, 能基本满足临床应用要求。

The Methodology and Clinical Significance of FilmArray Respiratory Panel 2plus in Diagnosing Bordetella Pertussis in Nasopharyngeal Swab Samples

李迟¹ 黄超颖¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院感染科

Objective FilmArray Respiratory Panel 2plus (RP2+) can be used to diagnose pertussis, but the comparison between RP2+ and culture is unknown. This study compares the performance of RP2+, quantitative real-time PCR (q-PCR), and culture for detection of Bordetella pertussis in nasopharyngeal swabs (NPS) specimens. Meanwhile, to describe pathogen spectrum in coughing children with and without B. pertussis.

Methods Collected the NPS specimens from patients suspected as pertussis from March 1 to July 31, 2018, in Shenzhen children's hospital. All the specimens were tested by RP2+, q-PCR, and culture.

Results 464 children were enrolled in this study, 189 children with pertussis and 275 children with pertussis-like syndrome. Compared with patients with pertussis-like syndrome, patients with pertussis were more likely to suffer co-infection (145, 76.7% vs 99, 36.0%) and hospitalization (131, 69.3% vs 64, 23.3%). It took longer hospitalization time and more hospitalization expenses in patients with pertussis (9.2 ± 4.1 days, RMB 7479.8 ± 4306.2) than pertussis-like syndrome (8.1 ± 4.3 days, RMB 7274.3 ± 6053.4). Likewise, the health economic burden was heavier in patients with multiple pathogens positive (9.1 ± 4.2 days, RMB 7598.4 ± 4990.1) than patients with single pathogen positive (8.0 ± 4.2 days, RMB 6626.2 ± 4544.2). The positive rate

of culture, RP2+, and q-PCR were 23.1%, 39.0%, and 38.4%. Compared with gold standards, sensitivity, specificity, PPV and NPV of RP2+ and q-PCR were 89.9%, 96.0%, 93.9%, 93.3%, and 86.8%, 94.9%, 92.1%, 91.3%, respectively. The positive pertussis rate of RP2+ and q-PCR was much higher than culture in patients with age <18 months, cough duration at enrollment ≥ 8 days, and pertussis vaccine records ≤ 2 ($P < 0.05$). The most prevalent co-infectious pathogen was rhinovirus/enterovirus (99, 52.4%), followed by parainfluenza virus (32, 16.9%) and respiratory syncytial virus (29, 15.3%) in children with pertussis, which was consistent with the top three pathogens in children with pertussis-like syndrome. Turnaround time in RP2+, q-PCR, and culture were 2 hours, 8 hours, and 120 hours, respectively.

Conclusion RP2+ can help to detect Bordetella pertussis and co-infectious respiratory pathogens more quickly, providing valuable information for early diagnosis and optimal therapy.

Metagenomic Next-generation Sequencing Promotes The Diagnosis of Rhizomucor Pusillus Infection

Xiaoli Zhou^{1,2}, Tiange Song^{1,2}, Jie Zhang^{1,2}

1) Department of Laboratory Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China.

2) Chinese Academy of Sciences Sichuan Translational Medicine Research Hospital, Chengdu, 610072, China

Objective To investigate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of patient with mixed-lineage acute leukemia (MAL) complicated with Rhizomucor pusillus infection, which was identified using metagenomic next-generation sequencing (mNGS). And to improve the understanding of this kind of fungus.

Methods The clinical data of a patient with mixed-lineage acute leukemia complicated with Rhizomucor pusillus infection treated at Sichuan Provincial

People's Hospital were analyzed retrospectively. Besides, the data of the patient's metagenomic next-generation sequencing result from blood sample were also analyzed.

Results The patient, a 12-year-old girl, was diagnosed with mixed-lineage acute leukemia, developed fever, shortness of breath and lower abdominal pain during regular chemotherapy. The metagenomic next-generation sequencing (mNGS) testing of blood suggested infection with *Rhizomucor pusillus* and *Escherichia coli*. And chest CT showed patch shadows, streak shadows, and ground-glass shadows in the multi-lobe segments of both lungs, and part of the lower lobes of both lungs were consolidated, and infectious lesions were considered. Amphotericin B combined with meropenem was applied and amphotericin B was removed after improvement. Follow-up until January 2022, the condition of the patient improved. This was a classic case that invasive pulmonary fungal infection took place when the immune system became weak. More importantly, the emergence of *Rhizomucor pusillus* threatened the patient's survival.

Conclusion Acute leukemia complicated with fungal infection often occurs in the stage of chemotherapy because of the change of the patients' immune status. *Rhizomucor* is very harmful and has a high fatality rate, so it should be paid great attention. However, the common clinical diagnosis of *Rhizomucor* lacks specificity. The emerging technology metagenomic next-generation sequencing (mNGS) can help to find pathogen and provide evidence for diagnosis and treatment, which is helpful to improve the prognosis of patients.

BacT/ALERT VIRTUO 血培养系统和 FAN?Plus 血培养瓶的临床应用评估

刘素玲¹

1) 广东省人民医院

目的 评估 BacT/ALERT VIRTUO 血培养系统和 FAN?Plus 血培养瓶对于脓毒症患者的实验室诊断效能。

方法 广东省人民医院 6 个 ICU 科室和 3 个普通科室 2020 年 6 月-2021 年 5 月临床疑似 1772 例脓毒症患者进行血培养, 每名患者采集 2 个部位(包括导管血), 每部位采集 16-20ml 血量, 一个部位注入 FA plus 和 FN plus 一套瓶, 于 BacT/ALERT VIRTUO 系统培养, 另一个部位注入 FX 树脂需氧瓶和溶血素厌氧瓶, 于 BACTEC FX400 系统培养; 培养时间均设置为 5 天。比对两种血培养系统的所有血瓶的采血量、报阳时间及菌种鉴定; 其中阳性率比较包含 BacT/ALERT VIRTUO 血培养系统和 BACTEC FX400 系统培养系统的所有入组标本, 报阳时间比较为 BacT/ALERT VIRTUO 血培养系统和 BACTEC FX400 系统培养系统均报同一种菌的 TTD 比较。

结果 BacT/ALERT VIRTUO 系统阳性复苏率高于 BACTEC FX400 系统, 分别为 9.7% 和 7.7%。在血培养上机培养 0-8h 初期阶段, BacT/ALERT VIRTUO 系统阳性复苏率显著高于 FX 系统(9.4%: 1.9%)。

结论 BacT/ALERT VIRTUO 系统培养是一种可靠且可缩短脓毒症实验室诊断 TAT 的有效血培养系统。

BK 病毒基因检测中两种核酸提取方法的对比研究

黄靖宇¹ 邱玉玮² 黄革¹ 李正康¹ 郑有为¹

1) 广东省人民医院

2) 汕头大学医学院第二附属医院检验科

目的 本研究通过核酸浓度、质量、定量检测结果的比较, 分析使用全自动核酸提取仪(磁珠法)提取核酸, 与既往常规使用的手工法(碱裂解煮沸法)提取核酸比较, BK 多瘤病毒核酸定量检测结果是否一致。

方法 选取 2021 年 10-12 月, 临床科室送检的, 浓度范围 0 到 1.0E12 的尿液样本 25 例。分别使用全自动核酸提取仪(磁珠法)、手工法(碱裂解煮沸法)提取核酸, 使用 NANOPROP 微量紫外分光光度计测定提取核酸的浓度、A260/280、A260/230, 核酸浓度使用 t 检验; 两种方法提取的核酸使用同样的 BKV 荧光定量 PCR 检测试剂盒进行扩增、定

量,参考 EP15-A2 文件,对定量检测结果取对数值后进行比较,通过比较偏倚验证值或试剂厂家声明的偏倚、总允许误差、科室制定的质量目标,确定实验方法的可行性。

结果 仪器法与手工法相比,浓度降低/升高差异无统计学意义 ($P<0.01$); A260/280 比较发现手工法测得数值明显低于磁珠法,表明手工法提取核酸因未充分有效的纯化,蛋白类等杂质较多,影响提取核酸的纯度,因紫外分光光度计测定测定的是总蛋白浓度,故结果核酸浓度呈现假性增高; A260/230 比较发现手工法测得数值普遍高于磁珠法,应考虑比较方法所使用的磁珠法提取核酸科可能存在碳水化合物、多肽等物质的干扰。两种方法提取的核酸经扩增、定量结果使用 t 检验比较,泊松相关系数达 99.2%,差值散点图斜率为 98.5%,绝对偏倚和相对偏倚均小于偏倚验证值;相对偏倚小于本室制定的质量目标,并小于 1/2 允许总误差。

结论 对于尿液样本,全自动核酸提取仪磁珠法提取的核酸纯度较高,自动化程度高,污染少,样本用量少; BK 病毒定量检测结果与手工煮沸法提取比较,相关性高,其偏倚在本室制定的质量目标范围内,可以接受。自动化提取节约人力成本,速度快,可用以替代传统的手工煮沸法。

MNGS 技术在危重症患者病原学诊断中的应用价值

陈柳勤¹ 彭兰欢¹ 廖玉群¹ 孙诚¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨宏基因组二代测序 (mNGS) 在 ICU 住院危重症患者病原学诊断中的应用价值。

方法 选取 2021 年 6 月至 2022 年 2 月 在 ICU 住院的危重症患者 57 例,即临床拟诊脓毒症血症患者 41 例和颅内感染患者 16 例,分别采集血液和脑脊液应用 mNGS 技术和常规培养法进行检测,分别记录病原体检出率及病原体分布情况,以常规培养法为金标准,评价 mNGS 技术对病原体检测的灵敏度。

结果 57 例送检标本中 mNGS 技术共检测出病原体 21 例 (36.84%),其中血液标本检出病原体 19 例;脑脊液标本检出病原体 2 例,常规培养法共检出病原体 7 例 (12.28%),其中血液标本检出病原

体 5 例而脑脊液标本检出病原体 2 例,两种检测方法比较,病原体的阳性检出率差异有统计学意义 ($P<0.01$)。在脑脊液标本中,两种方法的检测效能是一致的;常规培养法检测的 7 例阳性患者,用 mNGS 技术检测出相同的病原体,但是, mNGS 技术比常规培养法多检测出 14 例阳性, mNGS 技术和常规培养法在诊断危重症患者病原体的灵敏度、特异度比较,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

结论 对 ICU 住院危重症患者,采用 mNGS 技术检出的病原体株数多于常规培养法,可作为常规培养法的有效补充。mNGS 技术具有快速、高效的特点,其结果结合临床综合分析能为临床早期合理用药提供指导。

中性粒细胞/淋巴细胞比值对肺癌行微波消融术后发热患者细菌感染的预测价值

陈道花¹ 李静¹

1) 南方医科大学第二临床医学院

2) 广东省人民医院 (广东省医学科学院) 呼吸与危重症医学科

目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值对肺癌行微波消融 (MWA) 术后发热患者细菌感染的预测价值。

方法 回顾性分析 2015-12 至 2020-12 在广东省人民医院接受 MWA 治疗并术后发热的肺癌患者 43 例,并对病原学进行检查明确发热原因。收集所有患者的基本临床资料、实验室检查资料及肿瘤相关资料,基本临床资料包括年龄、性别、身高、体重、吸烟史、饮酒史、其他合并症;实验室检查资料包括血常规、肝肾功能、电解质;肿瘤相关资料包括 TNM 分期、靶肿瘤直径大小、部位,比较细菌感染者与非细菌感染者上述临床资料差异。采用 (ROC) 曲线评估中性粒细胞/淋巴细胞比值对肺癌行 MWA 术后发热患者细菌感染的预测价值。

结果 43 例肺癌患者行 MWA 术后发热最终确诊为细菌感染 4 例,细菌感染率为 9% (4/43)。细菌感染者与非细菌感染者的一般资料、肿瘤相关资料比较差异无统计学意义;细菌感染者中性粒细胞/淋巴细胞比值明显高于非细菌感染者 ($P>0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清中性粒细胞/淋巴细胞比值

预测肺癌 MWA 术后发热患者细菌感染的曲线下面积为 0.953 (95% CI: 0.881~0.998) $P<0.001$ 。

结论 中性粒细胞/淋巴细胞比值对肺恶性肿瘤行 MWA 术后细菌感染发热有一定的预测价值。

4AP Score Is Associated with Early Diagnosis of Patients with Occult Hepatitis B Infection

何培¹ 张振华² 沈继录¹

1) 安徽医科大学第四附属医院

2) 安徽医科大学第二附属医院

Objective Recently, Occult Hepatitis B infection has been diagnosed with Nested PCR or high-sensitivity, Which is the disadvantage such as poor clinical timeliness and high cost. The study aimed to discriminate 4AP Score whether offered strong predictive capabilities in early diagnosis of patients with Occult Hepatitis B infection.

Methods 4AP Score was obtained in a cohort of 120 individuals including 30 Occult Hepatitis B infection with anti-interferon therapy, and 90 non-Occult Hepatitis B infection patients including 30 non-Occult Hepatitis B infection with Ab+ patients. Additionally, Sensitivity, specificity, receiver operating characteristic (ROC) areas under the curve (AUC), logistic regression analysis and Spearman's correlation were determined to evaluate the diagnostic values of 4AP score.

Results 4AP Score with Antibody number, ALT, ALB, APRI Index and PDW combined models had the highest prediction efficiency. 4AP score exhibited a stronger response in the OBI group than others ($P<0.0001$),

and Ab+ numbers were different significantly in the 4AP score of OBI and non-OBI ($P<0.0001$). Besides, The patients with -3 points were most in OBI diagnosis ($P<0.0001$). Furthermore, The area under the curves of 4AP Score, Antibody number, ALT, ALB, APRI Index and PDW for differentiation of Occult Hepatitis B infection versus Non OBI with Ab positive progression were 0.861, 0.663, 0.734, 0.529, 0.775, 0.722. Similarly, The AUCs of 4AP Score, Antibody number, ALT, ALB, APRI

Index and PDW for differentiation of Occult Hepatitis B infection versus Non OBI progression were 0.93, 0.88, 0.711, 0.675, 0.803, 0.81, and a sensitivity of 80%, and a specificity of 90% in the OBI versus Non-OBI.

Conclusion 4AP Score differed significantly between OBI and the groups which were non-OBI group, non-OBI group (Ab+), Which suggested that 4AP Score could be valuable as an Supplementary clinical factor to early diagnose Occult Hepatitis B infection related diseases.

两种血培养瓶对模拟菌血分析性能的比较

谢宁¹

1) 川北医学院附属医院

目的 比较 BacT/Alert FA/FN Plus 新型 聚合物吸附珠血培养瓶与 BACTEC PLUS 树脂血培养瓶对模拟菌血的分析性能。

方法 选择菌血症患者常见细菌病原体 (金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌) 和常用抗菌药物 (亚胺培南、万古霉素和哌拉西林/他唑巴坦), 将预制的菌液、抗菌药物和血液注入血培养瓶, 采集 5 天内各培养瓶报阳率和报阳时间, 比较具有不同抗菌药物吸附剂的血培养瓶对不同细菌的分析性能。

结果 新一代 BacT/Alert FA/FN Plus 培养瓶总体阳性检出率高于 BACTEC PLUS 培养瓶; 亚胺培南组和万古霉素组 BacT/Alert FA/FN Plus 培养瓶细菌平均检出时间 (TTD) 均优于 BACTEC PLUS 培养瓶, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 但是哌拉西林/他唑巴坦组 BacT/Alert FA/FN Plus 和 BACTEC PLUS 培养瓶 TTD 差异不显著。

结论 BacT/Alert FA/FN Plus 聚合物吸附珠血培养瓶对亚胺培南, 万古霉素和哌拉西林/他唑巴坦均具有很强吸附能力, 能提高血培养的阳性率, 有利于更快速、高效地检出病原菌。

Early Recognition of Klebsiella Pneumoniae

Infections in 48 Hours by MNGS: Clinical Experience and A Review of The Literature

金珊珊¹ 王瑞兰¹

1) 上海市第一人民医院

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) is a common pathogen that can cause community-acquired and hospital-acquired infections. It can induce multiple invasive infections and arouse public concern because of its high mortality. Herein, we have discussed the clinical features and treatment modalities of six patients infected by *K. pneumoniae*. All six patients were given the early antimicrobial treatment based on the mNGS results within 48 hours. Three patients died because of critical illness, and three other patients were treated promptly after identifying *K. pneumoniae* with mNGS. Increased awareness of this crucial pathogen like *K. pneumoniae* and its relation with multiple invasive infections is critical, as early recognition and debridement may improve survival. Metagenomics next-generation sequencing (mNGS) helped with the timely identification of *K. pneumoniae* infections within 48h and showed superiority in targeted antimicrobial treatment. This case presentations discuss the advantage of early recognition *K. pneumoniae* infection by mNGS. mNGS should be a good supplement for conventional microbiological testing.

靶向高通量测序技术在非结核分枝杆菌菌种鉴定的效能评价

陈华¹ 陈品儒¹ 胡锦兴¹ 邓政先¹ 何司琪¹ 许柳清¹ 梁锋¹

1) 广州市胸科医院

目的 分析靶向高通量测序技术 (Targeted next-generation sequencing, tNGS) 在非结核分枝杆菌菌种鉴定的效能。

方法 方法 收集 2021 年 7 月至 2021 年 12 月, 在广州市胸科医院内一科住院患者的痰、支冲液、脓液及脑脊液标本, 共 216 份进行前瞻性研究。

对上述标本进行 tNGS 法和微生物培养 (BACTEC MGIT 960) + (博奥) DNA 微阵列芯片法 (培养法) 进行非结核分枝杆菌菌种鉴定, 并对两种方法检测结果进行分析。

结果 1、靶向高通量测序技术可将非结核分枝杆菌鉴定至种, 甚至亚种水平; 2、tNGS 法相较于“金标准”培养法的准确度为 86.32%, 灵敏度 81.97%, 特异度 92.22%, 约登指数 0.7419, 假阴性率 18.03%, 假阳性率 7.78%, 阳性预测值 93.46%, 阴性预测值 79.05%, 阳性似然比 10.536, 阴性似然比 0.196; 3、支冲液标本比痰标本具有更高的准确性, $p < 0.05$ 。

结论 靶向高通量测序技术可在 24 小时内, 对呼吸道分泌物标本进行精准分型, 还可鉴别至亚种, 指导临床制定准确的治疗方案。微生物培养+DNA 微阵列芯片法需时约 10~45 天, 且培养阳性率仅约 50% 左右; 而 tNGS 法费用为 ¥800 元, 与培养法价格相似, 需时明显缩短; tNGS 行耐药基因检测亦在研发中。条件允许的情况下, 留取支冲液标本可获得更高的准确性。

血清半乳甘露聚糖联合曲霉特异性免疫球蛋白 G 检测在肺曲霉病诊断中的应用

谷雨¹ 赵滢¹ 李婕¹ 张鹏¹

1) 皖南医学院弋矶山医院检验科

目的 探讨血清半乳甘露聚糖 (GM) 联合曲霉特异性免疫球蛋白 G (IgG) 检测在临床诊断肺曲霉病中的应用价值。

方法 选取 2021 年 1 月至 2021 年 8 月就诊于皖南医学院弋矶山医院疑似肺曲霉病患者 80 例, 经临床确诊为肺曲霉感染患者 30 例为实验组, 包括侵袭性肺曲霉病患者 19 例和慢性肺曲霉病患者 11 例, 另诊断为非曲霉病患者 50 例作为对照组。比较两组一般资料并收集血清测定 GM 和 IgG, ROC 曲线分析两种方法对肺曲霉病的诊断价值。

结果 疑似肺曲霉病患者临床症状主要为咳嗽、咳痰、呼吸困难、发热和胸闷, 其中胸闷在两组间比较差异有统计学意义 ($P=0.041$), 疑似肺曲霉病患者并发症主要有肝硬化、肺结核、糖尿病、支气管炎、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病, 两组间比较差异无

统计学意义 ($P>0.05$)。实验组 GM、IgG 结果显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中侵袭性肺曲霉病组 ROC 曲线结果显示 GM 和 IgG 检测工作特征曲线下面积为 0.766 和 0.386, 两者联合检测工作特征曲线下面积为 0.448。慢性肺曲霉病组 ROC 曲线结果显示 GM 和 IgG 检测工作特征曲线下面积为 0.674 和 0.791, 两者联合检测工作特征曲线下面积为 0.804。

结论 GM 联合 IgG 检测能够提高临床诊断肺曲霉病的能力并初步鉴别亚型。

Xpert MTB/RIF 检测肠结核准确性的 meta 分析

丁愿霖¹ 严锐超¹ 郭旭光²

1) 广州医科大学

2) 广州医科大学附属第三医院

目的 鉴于目前肠结核内镜下取材局限、合并免疫性疾病以及试验性抗结核治疗耗时长等综合因素导致其临床诊断依赖于病原学及实验室检查, 同时由于肠结核的临床表现与常规检查缺乏特异性, 非典型病例和早期病例影像检查很难确诊的现状, 临床工作中迫切需要一种早期、快速且准确的检测方法。对此, 我们探讨了 Xpert MTB/RIF 对肠结核 (ITB) 的诊断准确性。

方法 我们通过计算机在 Pubmed、Embase、Web Of Science、Cochrane Library 和中国知网、万方数据以及维普中检索, 收集各个数据库建库至 2022 年 2 月 11 日公开发表的关于 Xpert MTB/RIF 用于检测肠结核的临床研究, 对其进行筛选、数据提取和文献质量评估, 运用 Meta-diSc1.4 和 Stata14.0 等软件对纳入的研究数据进行 meta 分析。

结果 共纳入了 7 篇文献, 包括 297 例肠结核患者和 668 例非肠结核患者。meta 分析结果显示: 合并灵敏度为 0.53 (95%CI: 0.37~0.68, $P<0.001$), 合并特异度为 1.00 (95%CI: 0.35~1.00, $P<0.001$)。阳性似然比为 13138.7 (95%CI: 0.3~5.4 $\times 10^8$, $P<0.001$), 阴性似然比为 0.47 (95%CI: 0.34~0.67, $P<0.001$), 诊断优势比为 27685 (95%CI: 1~9.9 $\times 10^8$), 综合受试者操作特征曲线 (SROC) 下面积为 0.82, $Q^*=0.75$ 。研究对敏感性 ($I^2=82\%$)

和特异性 ($I^2=96\%$) 的估计之间存在显著差异。

结论 Xpert MTB/RIF 对肠结核诊断的敏感性有限, 但具有良好的特异性。虽然 Xpert 阳性结果可能有助于快速识别 ITB 病例, 但阴性结果排除疾病的确定性较低。

宏基因组测序辅助开颅术后脑室脑膜炎病原体诊断

权敏¹ 王晓辉¹

1) 四川大学华西医院

目的 开颅术后脑室脑膜炎脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 培养阳性率低, 死亡风险高。宏基因组测序 (Metagenomic nextgeneration sequencing, mNGS) 作为一种无靶向、不依赖于培养的新兴核酸检测手段, 已被用于辅助社区获得性脑膜炎病原体诊断, 但在开颅术后脑室脑膜炎病原体检测应用较少。本研究拟探索 mNGS 对这部分患者致病病原体的检测能力。

方法 纳入 2019 年 4 月至 2019 年 12 月于我院行开颅手术后疑诊为脑室脑膜炎的住院患者, CSF 送检常规、生化及培养的同时, 提取总核酸使用 Ion Torrent 平台进行 mNGS 测序。

结果 共纳入 24 例患者, 其中 22 例患者诊断为脑室脑膜炎。22 例患者中, mNGS 阳性 6 例, 阳性率为 27.3% (6/22), 检出病原体包括科氏葡萄球菌 1 例, 人葡萄球菌 1 例, 粪肠球菌 1 例, 肺炎克雷伯杆菌 1 例, 黄褐假单胞菌 1 例, HpgV 1 例; CSF 培养阳性 3 例, 阳性率为 13.6% (3/22), 检出病原体包括人葡萄球菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌各 1 例; 相比传统 CSF 培养方法, mNGS 对于检出病原体的敏感性更高, 但两者没有统计学差异 (27.3% vs 13.6%; $p=0.375$)。

结论 我们的研究结果显示, mNGS 对于辅助开颅术后脑室脑膜炎患者寻找病原体有一定的帮助, 可以作为培养的补充检测手段。

应用 mNGS 技术诊断惠普尔养障体肺炎 1 例

黄秀姬¹ 李慧¹

1) 中山大学附属第七医院

目的 运用二代高通量测序技术 (Next generation high-throughput sequencing technology) 检测少见、罕见病原体的肺部感染。

方法 对 1 名慢性肺部感染的患者行支气管镜检查+灌洗+活检, 肺泡灌洗液送检涂片找抗酸菌、X-pert、培养、细胞常规计数检查、mNGS、病理。

结果 38 岁男性患者, 发现肺部病灶 6 年来诊。6 年前 (2015-06-09) 胸片示右上肺病灶, 考虑浸润型肺结核, CT 示右肺上叶 III 型肺结核, 患者无咳嗽、咳痰, 无气促、胸闷, 无低热、盗汗、消瘦, 多次查痰抗酸染色阴性, 服用头孢泊肟酯治疗 2 周后复查病灶无明显变化, 1 年后复查肺部病灶相仿。入院前 1 月 (2021-07-04) 外院 CT 考虑右肺继发性肺结核, 行超声支气管镜检查+灌洗+刷检+活检, 送检 NGS、病理及结核培养等检查结果阴性, 肿瘤指标阴性。既往从事模具工作 20 年, 接触铁, 否认烟雾、粉尘接触, 有挥发性机油暴露。肺部病灶持续 6 年未愈, 病因不明。泡灌洗液涂片找抗酸菌、X-pert、培养阴性。肺泡灌洗液常规检查: 镜检中性粒细胞 78.0 %, 镜检淋巴细胞 9.0 %, 镜检单核-巨噬细胞 12.0 %。肺泡灌洗液 mNGS: 惠普尔养障体 序列数 17; 金黄色葡萄球菌 序列数 4。病理: (右上叶前段) 肺组织及支气管粘膜组织, 局部肺泡间隔断裂, 肺泡腔融合, 间质散在淋巴细胞浸润, 并见游离的组织细胞及脱落的支气管粘膜组织, 未见恶性特征。根据 mNGS 结果, 考虑惠普尔养障体病, 患者无腹痛、腹泻、皮疹等, 完善胃肠镜检查无明显异常。诊断养障体肺炎 (肺结核不排除), 予头孢曲松 2g qd (2021.11.24-2021.12.07) 抗感染, 治疗后复查 CT 无明显好转, 改复方磺胺甲恶唑片 0.96 tid (2021.12.09-2021.12.13), 后出现过敏症状, 停复方新诺明, 改盐酸米诺环素胶囊 100mg po bid 治疗 (2022.12.13 至今), 2022.01.07 复查肺部病灶较前吸收。

结论 本例患者既往反复诊断肺结核, 但无结核依据, 诊断不清, 治疗无效。经 mNGS 诊断惠普尔养障体肺炎, 经治疗后好转。mNGS 是近年来基于二代基因测序的新诊断技术, 对于特殊病原体感染, mNGS 可提供临床医师除传统检验手段外更多的信息, 提高少见、罕见病原体以及疑难病例的诊治水平, 为患者带来更多的获益。

二代测序技术对结核性脑膜炎的诊断

宋天歌¹

1) 四川省人民医院临床医学检验中心、电子科技大学附属医院、四川省医学科学院、四川省人民医院

目的 明确二代测序技术结核性脑膜炎诊断的有效性。

方法 结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TBM) 是由结核分支杆菌引起的脑膜和脊膜的非化脓性炎症性疾病, 是肺外结核的之中非常严重的病变方式, 约占总肺外结核病例的 5%~15%。确切的发病率和流行率尚不清楚。但在肺结核负担高的国家, 预计发病率也在逐年升高。主要的病理表现为脑膜炎症、基底渗出物、血管炎和脑积水。头痛、呕吐、脑膜征、局灶性缺损、视力丧失、颅神经麻痹和颅内压升高是主要的临床特征。传统诊断主要基于特征性临床表现、神经影像学异常和脑脊液改变 (蛋白升高、低血糖和单核细胞增多)。然而对于个别临床表现并不明显的病例而言, 传统的诊断方式会有一定局限性。在这里, 我们描述了一例通过宏基因组二代测序 (mNGS) 诊断的结核性脑膜炎。

结果 一名 50 岁女性患者, 因“反复双下肢水肿, 复发 2 月”就诊。11 年前患者无明显诱因出现双下肢水肿, 为对称凹陷型, 同时双眼睑水肿伴有泡沫尿, 最终诊断为肾病综合征并予以对症治疗。然而患者治疗效果一直不佳, 2 月前患者因受凉出现双下肢水肿, 伴有发热、头痛症状, 常常于半夜发生, 同时患者出现光过敏、面颊红斑等症状再次就诊。予以醋酸泼尼和环磷酰胺治疗效果不佳。整个过程中在、患者发热头痛症状并未缓解, 怀疑为感染所致, 因此对患者进行腰穿采集脑脊液宏基因组二代测序 (mNGS) 检查, 最终检测出结核分枝杆菌复合群序列数 151 条, 重新采集脑脊液复检结果一致。最终诊断为肾病综合征同时患有结核性脑膜炎, 并予以对症抗结核治疗。

结论 本病例强调了 mNGS 在多种传染病鉴别诊断中的重要性。mNGS 作为一种新出现的灵敏、准确的诊断方法, 可以帮助临床医生明确复杂感染病例的病原体, 尤其是对不典型病症以及有多重感染史的患者。

13 例肺毛霉菌病的临床特点及诊断方法分析

陈海红¹ 谭卫平¹ 刘杨丽¹ 郭禹标¹

1) 中山大学附属第一医院 呼吸与危重症医学科

目的 肺毛霉菌病的死亡率居高不下,可能与诊断延迟有关。肺毛霉菌病临床表现缺乏特异性,本研究总结本院近年诊断的肺毛霉菌病的临床特点,同时探讨宏基因组高通量测序技术(mNGS)在肺毛霉菌病中的诊断价值。

方法 回顾性分析近3年(2019年1月1日至2021年12月31日)在我院确诊和临床诊断肺毛霉菌病且曾行肺泡灌洗液或组织mNGS检测的成人患者(年龄大于14岁),收集其临床资料,包括:人口统计学信息、基础疾病、临床症状、胸部CT表现、诊断方法、经验性用药、治疗和临床结局等。

结果 共纳入13例患者,确诊4例,临床诊断9例,男性9例,年龄15-80岁。13例患者均有基础疾病:糖尿病4例,血液系统恶性肿瘤4例,肾移植和肝移植术后各1例,恶性实体肿瘤2例。曾有粒细胞缺乏或粒细胞减少的各有4例。发热(10, 76.9%)、咳嗽(8, 61.5%)和气促(8, 61.5%)是最常见的临床表现,其次是咯血(4, 30.8%)和胸痛(3, 23.1%)。胸部CT最常表现为双肺多发结节或小空洞病变,常伴散在斑片状影;也可表现为大的厚壁空洞。形态以双侧多发斑片状影或实变(11, 84.6%)常见,其次为多发小结节影(5, 38.4%)、多发小空洞5例(38.4%)、单发厚壁空洞4例(30.8%)和双发厚壁空洞2例。13例患者中,行组织活检8例,病理阳性4例(阳性率50%)(支气管镜肺组织活检3例,经皮肺穿刺活检1例),行组织培养5例,均为阴性结果;12例患者进行了支气管镜+肺泡灌洗液检查,9例(75%)灌洗液深部真菌快速荧光染色找到毛霉菌,10例(83.3%)肺泡灌洗液mNGS提示毛霉,回顾mNGS阴性报告的原始数据,发现两例是有痕量,但因为序列数仅为“1”而未予报告。13例患者均接受了相应抗真菌治疗(两性霉素B、泊沙康唑联合或序贯治疗),一例接受了手术治疗;死亡3例(病死率为23.1%)。

结论 当具有高危因素患者出现发热、气促或咯血,影像学提示双肺多发空洞或结节,或单个厚

壁大空洞时,需注意肺毛霉菌病可能。由于组织获取存在一定难度,肺泡灌洗液检查是协助诊断很好的手段,mNGS具有速度快、精度高的优点,但需仔细解读相关报告;此外,本研究发现深部痰或肺泡灌洗液的深部真菌快速荧光染色也有相对高的敏感性,且费用相对mNGS更低,两者可互为补充。及早诊断和治疗,可改善肺毛霉菌病的预后

细菌真菌感染的治疗

1 例屎肠球菌肺脓肿老年患者的药学监护

刘春玲¹ 米佳丽²

1) 重庆市公共卫生医疗救治中心 药学部

2) 遂宁市中心医院 药学部

目的 探讨临床药师在屎肠球菌肺脓肿患者抗感染治疗中的作用。

方法 临床药师参与 1 例屎肠球菌肺脓肿患者的治疗, 从初始治疗方案评估、病原学结果判断及治疗方案调整、不良反应监测等全过程进行药学监护。

结果 医师采纳临床药师建议, 成功控制感染并处置了不良反应。

结论 临床药师通过参与抗感染治疗方案的制订, 协助医师完善和优化治疗方案, 提高了药物治疗的有效性及安全性。

大蒜辣素通过破坏隐球菌细胞膜发挥体内外抗隐球菌活性

李准¹ 李征途¹ 卢春¹ 叶枫¹

1) 广州医学院第一附属医院

目的 评估来自天然产物大蒜中的大蒜辣素抗隐球菌的体内外活性, 并明确作用机制。

方法 通过测定大蒜辣素对隐球菌的最低抑菌浓度(MIC)以及联合药 (FICI)评估大蒜辣素体外抗隐球菌活性, 并结合时间-杀菌曲线、实时显微镜成像探讨大蒜辣素动态抗隐球菌的特征, 以及隐球菌感染小鼠实验阐明大蒜辣素体内抗隐球菌活性。进一步通过转录组学探索其作用部位及通路, 最后利用透射电镜、激光共聚焦显微镜进行验证。

结果 我们发现大蒜辣素在体外对 47 株隐球菌具有较好的抗真菌活性, MICs 为 1-8 μ g/ml, 其中对隐球菌标准菌株 H99 的 MIC 为 2 μ g/ml, 与 FLU (1 μ g/ml) 相当。另外对于两性霉素 B 耐药菌株的 MICs 仍保持在 1-2 μ g/ml。大蒜辣素与 AmB 和 FLU 联合使用时也具有相加或协同作用。时间-杀菌曲线

和实时显微成像表明而高浓度的大蒜辣素(4MIC 和 8MIC) 在短期内便有杀真菌活性。此外, 小鼠体内实验表明大蒜辣素对隐球菌感染小鼠的治疗效果成剂量依赖性, 可显著降低肺指数和肺隐球菌负荷, 改善肺损伤。转录组学发现大蒜辣素对隐球菌的作用位点可能在细胞膜上, 主要通过影响错配修复、GPI-锚点生物合成、MAPK 信号通路及磷脂酰肌醇信号系统通路发挥作用。透射电镜显示大蒜辣素作用隐球菌后细胞膜及细胞器严重变形, 细胞质溢出, 细胞器溶解、坏死。而激光共聚焦显微镜也发现大蒜辣素可严重破坏隐球菌细胞膜。进一步支持了大蒜辣素可能通过影响细胞膜的相关功能发挥作用。

结论 天然产物的大蒜辣素具有良好的体内外抗隐球菌活性, 主要通过破坏隐球菌细胞膜的通透性和相关功能发挥作用。

Evaluation of The in Vitro Synergy of Polymyxin B-based Combinations Against Polymyxin B-resistant Gram-negative Bacillus

You Li^{1,2}, Siwei Guo^{2,3}, Xin Li^{2,3}, Yunsong Yu^{4,5}, Bingqian Yan^{1,2}, Miaomei Tian^{1,2}, Bing Xu^{2,3}, Huangdu Hu^{4,5}

1) Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, The People's Republic of China

2) The Third Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, The People's Republic of China.

3) Institute of Clinical Application of Antibiotics, Changsha, Hunan, The People's Republic of China.

4) Department of Infectious Diseases, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, The People's Republic of China.

5) Key Laboratory of Microbial Technology and Bioinformatics of Zhejiang Province, Hangzhou, The People's Republic of China.

Objective This study aimed to evaluate the in vitro synergy of polymyxin B (PMB) combined with 11 other antibiotics against PMB-resistant gram-negative bacillus (GNB).

Methods 36 clinical isolates of PMB-resistant

GNB were used. The MIC of all antimicrobials was determined by the broth microdilution method and the checkerboard assay method. Carbapenemase genes were determined by PCR. In vitro synergy results were interpreted using fractional inhibitory concentration index (FICI).

Results Among 36 strains, 15 strains harbored carbapenemase gene, blaKPC is the predominant carbapenemase. The resistance rate of 36 strains to tigecycline, meropenem, ceftazidime, and cefepime was 100% (36/36), 97% (35/36), 94% (34/36), and 97% (35/36), respectively. For Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa, the resistance rate to aztreonam and ceftazidime-avibactam (avibactam was fixed concentration of 4 mg/L) was 95% (19/20) and 25% (5/20), respectively. Polymyxin B-based combinations exhibited synergies to a certain degree. The most synergistic combinations were PMB plus meropenem-avibactam (avibactam was fixed concentration of 4 mg/L) and PMB plus tigecycline, with the synergy rate of 83.3% and 80.6%, respectively. Compared to tazobactam- and sulbactam-based β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations (BL-BLIs), PMB with avibactam-based BL-BLIs performed a better synergistic effect. For Acinetobacter baumannii, PMB plus sulbactam exhibited a strong synergism with a 2~7-fold MIC reduction of PMB.

Conclusion PMB in combination with tigecycline and avibactam-based BL-BLIs could be of potential clinical option for PMB-resistant GNB infections.

嗜麦芽窄食单胞菌性神经外科中枢神经系统感染的临床研究

解东成¹ 陈红伟¹ 丛文凯¹ 刘一然¹ 齐广虹¹

1) 航空总医院

目的 嗜麦芽窄食单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 性神经外科中枢神经系统感染 (neurosurgical central nervous system infections, NCNSIs) 是神经外科术后一种罕见并发症, 但严重影响患者预后。此文介绍了我们对此类患者的临床治疗经验,

为以后此类患者的诊疗提供参考。

方法 回顾性分析 2013 年 6 月至 2021 年 12 月航空总医院脑脊液神经外科确诊的 7 例嗜麦芽窄食单胞菌性神经外科中枢神经系统感染患者, 讨论其临床特征、诊断、治疗方案和结果。

结果 嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗生素固有耐药, 本次研究中均选用 (SMZ/TMP) 为基本方案, 2 例联合替加环素, 2 例联合左氧氟沙星, 3 例联合头孢哌酮/舒巴坦钠。感染治愈率为 100%(7/7), 临床治愈率为 85.71% (6/7), 死亡率 14.29% (1/7), 死亡原因为慢性脑功能衰竭。7 例患者应用抗生素期间均未发生明显不良反应。6 例临床治愈患者出院随访 3-12 个月感染未复发。

结论 嗜麦芽窄食单胞菌性神经外科中枢神经系统感染目前较为罕见, 考虑感染原因与人工植入材料、应用广谱抗生素、免疫功能减退相关。根据脑脊液培养及药敏结果及时应用抗生素为目前有效治疗方案。基于 SMZ/TMP 联合替加环素、左氧氟沙星或头孢哌酮/舒巴坦钠静脉滴注是安全有效的。

球形孢子丝菌感染眼睑一例

杨俊文¹

1) 郑州市儿童医院

临床资料: 患儿, 女, 10 岁, 以“左面部皮损、结节 3 月余”为主诉就于我院就诊。3 月前患儿因左上眼睑出现红斑、米粒大丘疹, 于当地医院行冷冻治疗后出现豆粒大皮损, 后皮损扩大、隆起形成横条状坚实性暗红色结节, 破溃, 脓液渗出, 有结痂, 头孢丙烯、复方多粘菌素 B 软膏治疗, 皮损无好转, 为求进一步治疗就诊于我院。查体: 左上眼睑一 1cm×2cm 大小横条状暗红色结节, 表面见黄白色鳞屑, 破溃流脓。左面部两个花生米大小结节。有波动感, 压痛 (+), 周围未触及肿大淋巴结。实验室检查: 血常规: 白细胞 $6.06 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 47.1%, 淋巴细胞百分比 45.4%, 中性粒细胞计数 $2.86 \times 10^9/L$, 余生化及免疫学检查均正常。真菌免疫荧光染色未检出菌丝及孢子, 真菌培养检出球形孢子丝菌, 诊断: 球形孢子丝菌病 治疗及预后: 盐酸特比萘酚 (0.25g qd, 口服) 及盐酸特比萘芬乳膏 (特比萘芬含量 1%, bd, 外用) 外用, 治疗 16 周

后, 左眼上睑红色硬结和结节消失, 患处皮损恢复良好。讨论: 皮肤孢子丝菌病是孢子丝菌侵害皮肤、局部淋巴系统、黏膜的一种人畜共患的慢性感染性疾病。临床上易误诊为皮肤结核、肉芽肿、非真菌性感染等。例患儿眼睑部行冷冻治疗后出现皮损, 且无动物接触史、无家族相关感染史, 可考虑其为皮损后病原菌植入引起的孢子丝菌病。患儿发病部位为左上眼睑部, 初期表现为红斑、丘疹, 后皮损扩大出现脓肿。皮肤孢子丝菌病极易被误诊为非真菌性感染, 在本病治疗的初期误诊为细菌性感染, 给予头孢丙烯、复方多粘菌素 B 软膏治疗, 效差。提示我们在皮肤脓肿时, 要警惕真菌感染。皮肤孢子丝菌真菌镜检多为阴性, 要增加真菌培养。临床上可根据患者病史病程和临床症状考虑其是否为真菌感染, 从而进一步做真菌涂片及真菌培养检查。

Influencing Factors Associated with The Delayed Clearance of *Talaromyces Marneffei* in Blood Culture after Antifungal Therapy Among AIDS Patients with Talaromycosis

郭朋乐¹ 陈万山¹ 陈少珍¹ 陈美君¹ 胡凤玉¹ 陈谐捷¹ 蔡卫平¹ 唐小平¹ 李凌华¹

1) 广州市第八人民医院

Objective This study aimed to investigate the influencing factors of delayed clearance of *Talaromyces marneffei* (*T. marneffei*) in blood culture of patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) complicated with talaromycosis after undergoing antifungal therapy.

Methods The patients with AIDS complicated with talaromycosis were retrospectively enrolled, and divided into two groups according to the blood *T. marneffei* culture results at two weeks after antifungal therapy. The baseline clinical data were collected and the antifungal susceptibility of *T. marneffei* was tested.

Results A total of 190 patients with AIDS and talaromycosis were enrolled, of whom 101 cases remained positive for *T. marneffei* (Pos-group) while the other 89 cases were negative in blood culture (Neg-group) after two weeks' antifungal treatment. The Pos-

group had a higher baseline Aspartate aminotransferase (AST, 78.5 vs. 105 U/L; $P = 0.073$) and lower CD4+ T cells level (11 vs. 7 cells/ μ L; $P = 0.061$). The percentage of isolates with higher MICs of voriconazole (VOR) and fluconazole (FLU) in the Pos-group were larger than those in the Neg-group ($\chi^2 = 12.623$, $P < 0.001$ and $\chi^2 = 9.356$, $P = 0.002$, respectively,). By multivariate logistic regression, the MIC value for VOR was identified as the prognostic variable that may influence the clearance of *T. marneffei* in blood culture after antifungal therapy among AIDS patients with talaromycosis.

Conclusion The delayed negative conversion of blood *T. marneffei*-culture may be associated with some factors especially higher MIC of VOR, alarming the possibility of drug resistance.

抗生素使用策略改进对出生胎龄<35 周早产儿近期临床结局的影响

褚梅艳¹ 王铭杰¹ 林锦² 杨舸¹ 丁颖¹ 廖正嫦¹ 曹传顶¹ 岳少杰¹

1) 中南大学湘雅一医院

2) Department of Pediatrics Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York

目的 分析抗生素使用策略改进对出生胎龄<35 周早产儿近期临床结局的影响。

方法 收集 2014 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日期间在中南大学湘雅医院新生儿重症监护室 (NICU) 住院的出生胎龄<35 周早产儿临床资料。改进的抗生素使用策略于 2015 年 1 月 1 日开始实施, 根据改进抗生素使用策略实施时间将收集的临床资料分为 3 组: 调整前组 (2014 年 1 月 1 日-2014 年 12 月 31 日), 调整后组 (2015 年 1 月 1 日-2015 年 12 月 31 日), 回顾性分析比较两组患儿临床资料。

结果 本研究共纳入 596 例 (调整前组 303 例, 调整后组 293 例)。两组在出生胎龄、性别、早发型败血症 (EOS)、胎膜早破 ≥ 18 小时及出生方式等方面差异无统计学意义。与调整前组相比, 调整后组抗生素使用时间明显减少 ($P < 0.01$), 调整后组生后

早期抗生素使用天数中位数减少约 8 天、住院期间抗生素使用总天数减少 7.5 天 (P 均 <0.01)。与调整前组相比,调整后组生后早期抗生素使用时间 ≤ 3 天率增加 29.7%, >7 天率降低 35.4%。同时调整后组肠外营养使用天数及住院天数中位数较调整前组明显减少,分别减少 3 天和 8 天 (P 均 <0.01)。两组在 ≥ 2 期新生儿坏死性小肠结肠炎 (NEC)、 ≥ 3 期早产儿视网膜病变 (ROP)、中重度支气管肺发育不良 (BPD)、 $\geq$ III 度脑室内出血 (IVH)、晚发型败血症 (LOS) 及死亡方面差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。单因素和多因素 Logistic 回归分析提示,调整抗生素使用策略对临床近期不良结局无影响,抗生素使用 >7 天明显增加了临床近期不良结局的发生风险。

结论 本研究结果表明,减少 III 级 NICU 中 <35 周早产儿不必要抗生素的使用是可行的,在减少抗生素使用的同时,明显缩短肠外营养使用时间和住院时间,同时 ≥ 2 期 NEC、 ≥ 3 期 ROP、中重度 BPD 等临床近期不良结局并未增加。

儿童结核性脑膜炎合并脑积水 11 例诊断分析

魏雪梅¹ 邓继岩¹

1) 深圳市儿童医院

目的 探讨儿童结核性脑膜炎合并脑积水患儿的诊断思路,以期早识别、早诊断,改善预后。

方法 回顾性分析 2012 年 1 月至 2021 年 12 月 10 年间深圳市儿童医院收治的诊断结核性脑膜炎合并脑积水的 11 例患儿的临床资料,对其诊断进行评分,并复习相关文献。

结果 11 例患儿中男 7 例,女 4 例;年龄 1 月 7 天-7 岁 9 月;3 例有结核接触病史,8 例有发热病史。11 例中 2 例以肺炎收入院,9 例以颅内高压表现入院,其中 7 例疑似颅内感染,2 例考虑为非感染性脑积水。11 例患儿均完善颅脑影像学检查并确诊为脑积水,平均诊断时间为入院后第 3 天 (入院后第 1-10 天),所有患儿均接受了 1 次或多次外科手术干预,平均初次手术时间为入院后第 4 天 (入院后第 2-11)。11 例患儿临床考虑结核性脑膜炎并予以抗结核治疗的平均时间为入院后第 12 天 (2-49 天)。对 11 例患儿进行结核性脑膜炎评分,判定为确诊者 3

例,可能者 5 例,可疑者 3 例。可疑的 3 例患儿均初诊为化脓性脑膜炎,抗生素治疗无好转,其后予以实验性抗结核治疗。

结论 脑积水为结核性脑膜炎的重要诊断线索且可为结核性脑膜炎的首发症状。对于此类患儿,通常予以积极的外科手术干预,但对于原发病的诊断往往延误。建议对于确诊脑积水的患儿,无论其是否存在结核性脑膜炎的临床表现,均按照结核性脑膜炎的评分标准进行全面动态地评分,避免漏诊。对评分为可疑者,特别是诊断为化脓性脑膜炎但抗生素治疗无效者,需高度怀疑结核性脑膜炎,酌情考虑实验性治疗。

3 例坏死性肺炎患者口服西他沙星片的临床特点及疗效观察

齐亚飞¹

1) 番禺区人民医院

目的 回顾性分析番禺区中心医院呼吸与危重症医学科 3 例坏死性肺炎患者口服西他沙星片治疗随访 3 个月临床资料、病例特点和治疗效果,以期对坏死性肺炎提供治疗策略。

方法 回顾性分析 2020 年 3 月至 2020 年 12 月番禺区中心医院呼吸与危重症医学科收治的 3 例坏死性肺炎患者的临床特征、实验室检查、胸部 CT 表现及口服西他沙星治疗的临床效果。

结果 3 例坏死性肺炎的患者年龄均大于 60 岁,均为男性,3 例患者均合并基础疾病,2 例患者合并慢性阻塞性肺疾病,1 例患者合并高血压、糖尿病和冠心病,吸烟史,均无饲养宠物。3 例患者的临床表现主要包括发热 (3 例),咳嗽 (3 例),咳痰 (3 例),乏力 (2 例),胸痛 (1 例)。3 例患者的实验室检查方面,2 例淋巴细胞减少,但 3 例患者血白细胞数、中性粒细胞数、C 反应蛋白和降钙素原均升高。3 例患者的胸部影像学均表现为单侧坏死性肺炎、肺脓肿。3 例患者经住院治疗好转出院后均口服西他沙星片抗感染 3 月,患者症状已完全好转,复查血白细胞数、中性粒细胞数、C 反应蛋白和降钙素原恢复正常范围,复查胸部 CT 均提示坏死性肺炎及脓肿明显吸收,结构性破坏也得到恢复,而且 3 例患者复查的肝肾功能均在正常范围。

结论 合并基础疾病的坏死性肺炎的患者口服西他沙星治疗 3 月后, 患者的胸部影像学明显吸收, 治疗效果良好。

现患率调查在研究泌尿外科抗菌药物处方模式中的应用

蔡莉莉¹ 林志航¹

1) 泉州市第一医院

目的 通过现患率调查评估泌尿外科抗菌药物使用的处方模式及合理性, 为进一步优化抗菌药物处方质量提供依据。

方法 采用查阅病历的方法, 对某三级医院泌尿外科 2021 年 5 月 6 日所有住院患者抗菌药物使用情况(包括抗菌药物的选择、使用原因记录及评估/停用时间记录等)进行调查, 并对影响抗菌药物指南依从性的不同因素进行统计分析, 查找存在的问题, 提出改进建议。

结果 共调查住院患者 99 例, 其中使用抗菌药物患者 60 例, 共开具抗菌药物处方 96 张, 抗菌药物使用率为 60.60%; 治疗性用药中主要以经验性治疗为主(占 89.83%), 主要适应证为复杂性尿路感染(占 45.83%)。处方量前三类的抗菌药物为第三代头孢菌素类、头霉素类和氨基糖苷类, 其中头孢米诺处方频率最高, 但指南依从率较低, 仅 4.17%, 其指南依从性明显低于第三代头孢菌素($p < 0.001$, 95% CI -109.73%, -69.44%); 处方量第三的异帕米星主要用于经验性的无指征的联合用药; 抗菌药物使用依据、评估/停用时间等相关记录比例较低, 分别为 38.54%及 9.38%, 与国际标准有明显差距。因此, 应加大指南的宣贯力度, 结合实施处方预授权、前瞻性审核与反馈等抗菌药物管理策略, 规范临床经验用药; 同时应积极推广、鼓励适当的文件记录, 提升治疗团队之间诊断和后续治疗计划沟通的方式。

结论 通过抗菌药物现患率调查有助于评估抗菌药物临床使用的合理性和处方模式, 确定抗菌药物管理改进重点领域, 持续提高医院抗菌药物合理应用水平。

脓毒症早期抗菌药物治疗时机个体化

胡文瀚¹ 王皓飞¹ 黄英姿¹

1) 江苏省重症医学重点实验室, 东南大学附属中大医院

目的 利用机器学习算法对脓毒症患者进行分型, 明确早期抗菌药物治疗的获益表型, 并实施个体化治疗。

方法 本研究以 MIMIC-IV 中诊断为脓毒症的患者为研究对象, 纳入标准包括: 1.年龄 ≥ 18 岁, 2.入 ICU 24 小时内诊断为脓毒症(Sepsis 3.0); 3.在脓毒症识别后 6 小时内应用抗菌药物; 4.ICU 住院时间 ≥ 24 小时。对于多次入住 ICU 的, 只纳入第一次入住 ICU 的数据; 排除在入 ICU 前诊断为脓毒症的患者。早期抗菌药物的启动时间定义为脓毒症识别到开始使用抗菌药物的时间, 将抗菌药物的启动时间分为 0-1 小时, 1-3 小时, 3-6 小时。本研究的主要结局指标是 28 天病死率。多重插补后通过逆概率加权探讨早期抗菌药物的启动时间和脓毒症患者预后的相关性。通过有限混合模型对脓毒症患者进行表型的鉴定, 分别探讨不同表型中早期抗菌药物启动时间和预后的相关性。

结果 本研究共纳入 6426 名脓毒症患者, 其中男性 4062 名, 2257 名患者合并感染性休克, 28 天病死率为 10.52%。根据早期抗菌药物的启动时间将患者分为三组: 早期组(1 小时内, $n=4017$), 延迟组(1-3 小时内, $n=1415$), 晚期组(3-6 小时内, $n=994$)。其中早期组更多患者合并感染性休克、有较高的血乳酸水平。与延迟组和晚期组相比, 早期组 28 天病死率最低(8% vs 16% vs 15%; $P < .0001$)。COX 多因素回归分析提示, 与早期组相比, 晚期组与脓毒症患者 28 天病死率增加显著相关。亚组分析提示在感染性休克患者中抗菌药物延迟使用和晚期使用的危害更为显著, 但晚期组中交互作用无统计学差异。根据有限混合模型鉴定出四个脓毒症临床表型, 表型 1 以高氯为特征, 47.6%的患者合并感染性休克, 77.0%的患者在脓毒症识别 1h 内应用抗菌药物, 28 天病死率最低(2%); 表型 2 以低氧及二氧化碳潴留为特征, 51.3%的患者在脓毒症识别 1h 内应用抗菌药物; 表型 3 以凝血功能紊乱及组织灌注不足为特征, 28 天病死率最高(27%), 43.5%的患者合并感染性休克; 表型 4 中更多患者合并意识障碍。逆概率加权后 Cox 多因素回归提示表型 1 的

患者更能够从早期抗菌药物应用中获益。

结论 早期抗菌药物应用(0-1 小时)在感染性休克患者中能够显著改善预后,临床合并高氯的脓毒症患者更能够从早期抗菌药物治疗中获益。上述结论尚需前瞻性研究证实。

康替唑胺对于 LPS 诱导炎症反应的免疫调控作用

巨默涵¹ 黄思静² 冯美卿² 赵旭¹

1) 复旦大学附属华山医院抗生素研究所

2) 复旦大学药学院

目的 康替唑胺为新噁唑烷酮类抗菌药物。体外药效学研究显示其对葡萄球菌属、链球菌属和肠球菌属等革兰阳性球菌,抗菌活性强。但其是否具有免疫调控作用未见相关报道。本课题通过体内动物实验来研究康替唑胺是否对脂多糖(LPS)诱导的炎症反应具有调控作用。

方法 1.康替唑胺对高剂量注射 LPS 小鼠保护作用的实验:小鼠腹腔注射高剂量的 LPS(25 mg/kg),1 h 后开始口饲给药康替唑胺 80 mg/kg q12h 与腹腔注射万古霉素 100mg/kg q12h,记录 0~72 h LPS+康替唑胺组、LPS+万古霉素组、LPS 组与空白对照组小鼠的死亡率,每组 5 只小鼠。2.低剂量 LPS 诱导小鼠炎症反应及康替唑胺干预实验:小鼠先腹腔注射低剂量 LPS (5mg/kg),1h 后分别口饲给药康替唑胺 80 mg/kg 与腹腔注射万古霉素 100mg/kg,然后在 2h、4h、6h 分别取血利用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法检测血清中 IL-6 与血浆游离 DNA/中性粒细胞外诱捕网(cf-DNA/NETs)的水平,并留取肝脏、脾脏标本进行病理检测。

结果 1.康替唑胺可以降低因高剂量 LPS 引起严重内毒素血症小鼠的死亡率,具有一定的免疫保护作用。截止 72h, LPS 组及 LPS+万古霉素组小鼠总体死亡率为 100%,而康替唑胺+LPS 组的总体死亡率为 80%,比 LPS 组的总体死亡率低 20%,但目前结果尚无统计学差异,需要进一步加大样本量重复上述试验。2.康替唑胺在体内对低剂量 LPS 诱导的小鼠炎症反应有抑制作用:康替唑胺可以抑制促炎因子 IL-6 的分泌,降低 cf-DNA/NETs 的表达水平;此外,病理标本检测发现康替唑胺+LPS 小鼠肝

脾器官的炎性细胞浸润及局部淤血、坏死较 LPS 小鼠明显改善,提示康替唑胺对 LPS 造成的小鼠脏器损伤能起到保护作用。

结论 康替唑胺对宿主感染 LPS 具有免疫调控作用,可以抑制宿主产生的过度免疫反应,对宿主具有免疫保护作用。

糖尿病足骨髓炎患者的致病菌及抗菌药物使用分析

朱冬春¹ 孙旭群¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 了解糖尿病足骨髓炎的病原菌分布、药敏结果以及抗菌药物使用现状,为患者的抗感染治疗提供参考。

方法 回顾性调查某三甲医院 2020 年出院的糖尿病足患者的病例资料,对清创手术中取骨组织培养病人的致病菌及药敏结果进行分析,并了解其初始抗感染治疗方案。

结果 筛选出 13 例进行了骨组织培养的糖尿病足骨髓炎患者,平均年龄 60.54±15.00 岁,平均住院 16.23±6.18 日,治疗费用 49039.40±19707.45 元;共培养出病原菌 32 株,其中革兰氏阴性(G-)菌占 62.5%,其中以大肠埃希菌最常见(25%),其次为铜绿假单胞菌(10%),气味黄杆菌(10%),摩根摩根菌(10%),普通变形杆菌(10%);革兰氏阳性(G+)菌占 37.5%,以溶血葡萄球菌(25%)和鸟粪球菌(25%)较为多见;药敏结果示病原菌对头孢唑肟耐药率较高,G-菌对含 β 内酰胺酶抑制剂的抗菌药物较为敏感,G+菌对糖肽类抗菌药物敏感;61.54%的糖尿病足骨髓炎患者入院时出现发热,C 反应蛋白升高患者占 92.31%;嗜中性粒细胞百分比升高患者占 76.92%;所有患者均使用了抗菌药物治疗,其中应用 1 种抗菌药物 1 例,2 种及以上者 12 例,共涉及 6 种抗菌药物,初始抗感染治疗方案与药敏结果相符 84.62%。

结论 糖尿病足骨髓炎的病原菌分布广泛,对抗菌药物耐药率较高,应根据感染的严重程度、细菌种类,以及患者的个体差异,在积极控制血糖的同时,选择病原菌敏感的抗菌药物治疗。

1 例解鸟氨酸拉乌尔菌引起的关节置换术后感染用药监护

刘华¹ 曹国文¹

1) 苏大附属第二医院

目的 提高对罕见耐药解鸟氨酸拉乌尔菌临床治疗认识。

方法 对 1 例解鸟氨酸拉乌尔菌引起的关节置换术后伤口感染患者的临床治疗进行用药监护，密切评估临床疗效及不良反应，查阅相关文献，及时进行个体化用药调整。

结果 患者 28 天前行左膝关节三间置换术，术后伤口渗液较多，行相关检查及分泌物送检后予以头孢哌酮钠舒巴坦钠经验性抗感染。入院 4 天后排除禁忌行关节清创及 VAC 负压引流术，术前、术中分泌物及脓液均培养出金黄色葡萄球菌 MRSA，会诊后给予哌拉西林他唑巴坦+替考拉宁静脉输注联合利福平（口服）及庆大霉素局部冲洗方案，后 2 次灌洗液送培养均为阴性，清创后血炎症指标稳步下降。入院第 14 天患者主诉伤口肿痛，出现发热症状，峰值 39℃，查炎症指标再次升高，影像学检查示：左侧股骨髓炎伴外侧肌肉软组织水肿，会诊后更改抗感染方案为：利奈唑胺片联合左氧氟沙星注射液及利福平，同时拆除 VAC 负压引流装置，急送引流液及血培养。后多次关节腔穿刺抽出液体均培养出解鸟氨酸拉乌尔菌 泛耐。入院第 27 天结合药敏选用替加环素联合左氧氟沙星注射液抗感染，但患者换用替加环素恶心呕吐反应不耐受，后一度停用替加环素，于入院后第 37 天调整多粘菌素 B 50 万 Ubid 联合左氧氟沙星静脉输注治疗，开始治疗第一日患者主诉出现明显口唇周围感觉异常，临时停用可疑药物多粘菌素一日，后加用甲钴胺及维生素 C 同时减慢多粘菌素输注速度后耐受，新方案治疗期间多次关节腔穿刺液培养无细菌生长，血炎症指标稳步回落，于入院第 49 天出院，续复方磺胺甲噁唑联合米诺环素口服巩固治疗。

结论 解鸟氨酸拉乌尔菌作为可能的医院获得性感染病原菌应当引起临床和感控部门的关注，尽早地识别和采取合适的治疗方案进行感染管控，控制耐药菌的蔓延趋势十分必要。

X 连锁高 IgM 血症致马尔尼菲蓝状菌败血症诊治分析并文献分析

陈奕豪¹ 阳爱梅¹ 李旭锋¹ 叶晓婷¹ 张静雯¹ 王春¹ 胡燕¹ 王静¹ 吴家兴¹ 郑贵浪¹ 孙跃玉¹ 郭予雄¹ 卢奕云¹

1) 广东省人民医院

目的 分析 X 连锁高 IgM 血症致马尔尼菲蓝状菌败血症患儿的年龄，性别，临床表现及诊治过程，提高对该病的认识。方法 回顾性分析 1 例广东省人民医院儿科收治的 X 连锁高 IgM 血症致马尔尼菲蓝状菌败血症患儿的临床资料，分析本病的发病特点，治疗经验并进行相关文献的复习。

方法 回顾性分析 1 例广东省人民医院儿科收治的 X 连锁高 IgM 血症致马尔尼菲蓝状菌败血症患儿的临床资料，分析本病的发病特点，治疗经验并进行相关文献的复习。

结果 8 月龄患儿，男，因“反复发热、咳嗽 6 天”收入我院，患儿发病前曾就诊于外院，当地查外周血白细胞、中性粒细胞比值及 C-反应蛋白升高，予美洛西林舒巴坦及头孢哌酮舒巴坦抗感染无效后转入我院，入院后体查：体温高，波动于 38.5-39℃，心率、呼吸、血压无异常，精神反应好，左侧耳后淋巴结肿大；咽部红，扁桃腺 I°肿大，双肺可闻及痰鸣音，余查体无特殊，完善相关病学等相关检查，体液免疫检查示 IgG 0.49g/L, IgA 0.07g/L, IgM 0.94g/L, 考虑肺炎，原发性免疫缺陷病代排，先后予以舒普深、亚胺培南西司他丁、阿奇霉素抗感染，并予丙球提高免疫力，体温仍波动 39-40℃，追问病史患儿 1 月大接种卡介苗时有出现皮肤破溃，有流脓，腋下淋巴结肿大至今，考虑肺炎，原发性免疫缺陷病及结核病代排，完善外周血 NGS 提示马尔尼菲蓝状菌，改用伊曲康唑及两性霉素 B 抗真菌治疗后，患儿病情好转出院。免疫系统基因包检测示 CD40LG 基因有 1 个半合子突变（c.346+1G>T, ChrX:135736590），来源于母亲，诊断 X 连锁高 IgM 血症，马尔尼菲蓝状菌败血症明确。

结论 X 连锁高 IgM 血症发病率低，临床表现为反复感染且常规抗菌素治疗无效，积极完善基因检测及病原学 NGS 有助于抗生素选择。

肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素及病原学分析

郑明慧¹ 余雪平¹ 张华堂¹ 郑怡娟¹ 郭如意¹ 苏智军¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 分析肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 的相关危险因素及病原学特点。

方法 回顾性分析 2009 年 4 月到 2019 年 10 月期间在泉州市第一医院住院的 488 例肝硬化腹水患者的临床资料, 根据是否并发 SBP, 分为 SBP 组 (n=272) 和非 SBP 组 (n=216)。通过 SPSS25.0 统计学软件进行两组临床资料的单因素分析, 并将其有统计学差异的资料进一步进行多因素 Logistic 回归分析, 得到肝硬化腹水并发 SBP 的独立危险因素, 依据独立危险因素及其回归系数建立二元 Logistic 回归模型, 应用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 来判断该模型的诊断价值。同时, 对肝硬化腹水并发 SBP 患者送检腹水标本中分离的病原菌分布特点及临床常用抗菌药物的药敏情况进行分析。

结果 1. 单因素分析结果显示, SBP 组和非 SBP 组在既往有 SBP 病史、并发上消化道出血、并发肝衰竭、并发败血症、外周血白细胞、外周血中性粒细胞百分比、血小板、血清白蛋白、血清总胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、国际标准凝血酶原时间、腹水多形核细胞 (PMN)、腹水白蛋白、终末期肝病模型评分 (MELD 评分)、Child-Pugh 分级 16 个方面具有统计学差异。2. 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 仅既往有 SBP 病史、并发上消化道出血、并发肝衰竭、腹水 PMN 计数升高与 SBP 的发生有关。3. 回归模型 $Y=1.451 \times (\text{既往 SBP 病史: 有 1, 无 0}) + 0.511 \times (\text{并发上消化道出血: 有 1, 无 0}) + 0.669 \times (\text{并发肝衰竭: 有 1, 无 0}) + 1.282 \times \text{腹水 PMN 计数} (\times 10^9 \cdot L^{-1}) - 1.547$ 。4. 腹水细菌培养阳性率为 18.56% (49/264), 共分离出病原菌 55 株, 其中革兰氏阴性菌占 54.6% (30/55), 革兰氏阳性菌占 43.6% (24/55), 真菌占 1.8% (1/55); 近 5 年革兰氏阳性菌、超广谱 β -内酰胺酶菌株 (ESBLs) 的构成比增加。

结论 1. 既往有 SBP 病史、并发上消化道出血、并发肝衰竭、腹水 PMN 计数升高是肝硬化腹水患者并发 SBP 的独立危险因素。2. 基于以上四个危险因

素构建的 SBP 诊断模型与腹水 PMN 计数的诊断效能相仿, 但两者分别具有较高的敏感度和特异度, 两者结合可有效诊断 SBP。3. SBP 患者腹水的细菌培养阳性率低, 以革兰氏阴性杆菌为主, 近年来革兰氏阳性菌所占比例上升, ESBLs 有增长的趋势。

306 例细菌性肝脓肿的临床特点及病原学分析

林文武¹ 余雪平¹ 郑怡娟¹ 张华堂¹ 郭如意¹ 苏智军¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 对细菌性肝脓肿 (BLA) 患者的病原学特征、临床表现、治疗及易发因素进行分析, 进一步提高对 BLA 的诊疗水平。

方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2018 年 12 月期间于我院住院治疗的 306 例 BLA 的临床资料, 包括基础疾病、临床表现、实验室检查、影像学检查、病原学检查、治疗措施及转归等。

结果 共收集 306 例 BLA 患者, 其中男 213 例, 女 93 例, 男女比例为 2.29:1。平均年龄 57.33 ± 13.84 岁, 发病高峰年龄段为 50~69 岁。基础疾病以糖尿病 (45.75%) 最多见, 其次为胆道疾病 (34.31%)。临床表现以发热 (88.56%) 最常见, 其次分别是畏冷、寒战 (57.84%), 腹痛 (38.56%), 典型发热、寒战、腹痛三联征仅占 85 例 (27.78%)。脓液培养阳性率高于血培养 (65.18% vs 33.59%, $P < 0.001$)。其中, 肺炎克雷伯菌占 64.74%, 大肠埃希菌占 8.95%, 两者产 ESBLs 菌的比例分别为 3.25% 和 23.53%, 差异有显著统计学意义。123 株肺炎克雷伯菌中, 经典肺炎克雷伯菌 101 株, 高毒力肺炎克雷伯菌 22 株, 两者产 ESBLs 菌分别为 6 株和 0 株, 两者间比较无统计学意义。大肠埃希菌对氨曲南、头孢他啶、环丙沙星、头孢噻肟、左氧氟沙星、哌拉西林、氨苄西林舒巴坦、复方磺胺的耐药率高于肺炎克雷伯菌。单因素及多因素 Logistic 回归分析提示糖尿病 ($OR=4.468$, $P < 0.001$)、胆道结石 ($OR=0.374$, $P=0.019$)、直接胆红素 ($OR=0.971$, $P=0.032$) 与 BLA 患者易出现肺炎克雷伯菌感染有关。基于以上三者构建回归模型 $\text{Logit}(P) = 1.497 \times \text{糖尿病} - 0.984 \times \text{胆道结石} - 0.030 \times \text{DBIL} - 2.735$, 该模型预测 BLA 患

者为肺炎克雷伯菌感染的曲线下面积 (AUC) 为 0.816 (95% CI: 0.760-0.864), 敏感性和特异性分别为 73.17% 和 75.47%。218 例 (71.24%) 患者选择抗生素+经皮穿刺置管引流术。306 例患者总的有效率为 90.45%, 院内死亡率为 2.94%,

结论 BLA 好发于中老年人, 男性多见, 多伴有糖尿病。临床表现以发热最常见, 典型发热、寒战、腹痛三联征少见。肺炎克雷伯菌是 BLA 的主要致病菌, 而糖尿病则是肺炎克雷伯菌感染的独立危险因素。在积极抗感染基础上联合经皮置管引流是目前主要治疗手段。

细菌真菌耐药监测与耐药机制

Fluconazole-Induced Microevolution of *Candida Parapsilosis* Harbours Novel Mutation G490R in *Tac1p*: A New Site Responsible for Azole-resistance and Virulence Abatement

宁雅婷¹ 孙天舒¹ 张丽¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective *Candida parapsilosis* accounts for the major nosocomial bloodstream infections. Recently, more alarming is the emergence of nosocomial clonal outbreaks due to fluconazole-resistant *C. parapsilosis* isolates. However, mechanistic insights into azoles resistance and virulence are lacking.

Methods Here, we generated a collection of isogenic *C. parapsilosis* strains with increased fluconazole resistance by in vitro fluconazole-evolution. Phenotypic traits were examined to identify the evolutionary trends. To explore and verify potential mechanism, multi-omics integrated analysis and CRISPR gene editing were performed.

Results Resistance to fluconazole were observed to develop rapidly after only 15th passages, while cross-resistance occurred to the 19th passages. Phenotypic profiling revealed attenuated virulence of the fluconazole-evolved strain F50 compared to the parental F0, including biofilm formation, stress tolerance and in vivo virulence. 153 genes were differentially expressed in F50 compared to F0. Genes involved in component of membrane, and pathogenesis showed down-regulated, where as transcription factor, cofactor and lyase activity were up-regulated. Among those, ABC transporter CDR1 and its transcriptional activator TAC1 were the most significant up-regulated, while whole-genome sequencing identified F50 harbored a substitution in TAC1 (encoding G490R). Introduction of the mutant base into F0 was confirmed to gain azoles resistance with sacrificing the abilities of biofilm formation and in vivo virulence. The expression levels of both TAC1 and CDR1 were significantly higher in F0_Tac1G490A than

in F0. Correction of the mutation in F50 decreased expression levels of TAC1 and CDR1, while restored susceptibility to azoles and increased virulence close to the levels of F0. Of note, the mutation G490R gained by induction in vitro exists indeed in clinical setting, as one *C. parapsilosis* isolate collected by CHIF-NET program was screened out. The functions of the G490R mutant in this clinical isolate were also proven to be consistent with those in F50.

Conclusion This is the first direct evidence that gain-of-function mutants in TAC1 harbored in *C. parapsilosis*, and prove its multiple functions: causing cross resistance to azoles and virulence abatement. And our study provides a theoretical basis for exploring the pathogenesis and drug-resistance process of *C. parapsilosis*, and alerts clinician to monitor the rapid emergence of fluconazole resistance in clinical medication.

Systematic Molecular and Genetic Basis of Fluconazole Resistance in The Opportunistic Pathogenic Fungus *Candida Parapsilosis*

宁雅婷¹ 孙天舒¹ 张丽¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective *Candida parapsilosis* accounts for a large proportion of nosocomial bloodstream infections with increasing frequency over the last decade. Fluconazole remains the antifungal drug of choice for prophylactic strategies and clinically stable patients with invasive candidiasis. Recent studies implicated the surge of fluconazole-resistant *C. parapsilosis* clinical isolates in numerous countries. More alarming is the emergence of nosocomial clonal outbreaks due to fluconazole-resistant *C. parapsilosis* isolates. However, mechanistic insights into azoles resistance in *C. parapsilosis* are lacking.

Methods *C. parapsilosis* clinical isolates, collected by the National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) program between 2009 to 2017, were subjected to antifungal susceptibility testing for fluconazole, voriconazole, itraconazole, and

posaconazole. TAC1, MRR1, ERG11, and UPC2 were sequenced for all fluconazole-resistant isolates, while fluconazole-susceptible and fluconazole-intermediate isolates (n=20, respectively). Then, mutations potentially associated with fluconazole resistance were verified by CRISPR gene editing.

Results Fluconazole resistance was noted for 68 non-duplicate isolates (MIC ≥ 8 μ g/ml). Sequencing results showed a total of 19 mutations harbored in those fluconazole-resistant isolates. Of note, Y132F was the most frequent mutation in Erg11 (28/68, 41.2%). Patients, who infected with *C. parapsilosis* isolates carried Y132F, showed therapeutic failure to fluconazole and significantly had a higher mortality than those infected with susceptible isolates. Of those, 16 mutations were identified to be potentially associated with fluconazole resistance. Introduction of mutant base into the susceptible isolate ATCC22019 would be evident with increases in fluconazole MIC values, while correction of the mutant base in resistant isolate carried with the wild-type base would restore susceptibility to fluconazole. Finally, 10 mutations were verified to directly causing fluconazole resistance, including Q625K and G982V in Mrr1, L263S, S772L, L518F and T492M in Tac1, Y132F and K143R in Erg11, and D394N in Upc2.

Conclusion Herein, we systematically identified and verified molecular and genetic basis of azole antifungal resistance in *C. parapsilosis*. This study lays a foundation for mapping hot spot mutation regions in *C. parapsilosis* related to azole resistance in the future. And this is the first time to identify and prove the multiple functions of the novel MRR1 mutation in *C. parapsilosis*, providing a theoretical basis for exploring the pathogenesis and drug-resistance process of *C. parapsilosis*, as well as developing effective treatment and preventing future outbreaks.

Mutations in FKS1: A Novel Genetic Determinant of Clinical Pan-echinocandin Resistance in *Candida Parapsilosis* Complex

宁雅婷¹ 张丽¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective Invasive candidiasis (IC), especially bloodstream infections, have shown increasing incidence with high rates of morbidity and mortality. *Candida albicans* is still responsible for the vast majority of IC; however, the infections due to non-*albicans* *Candida* species have increased markedly in recent decades. Echinocandins are recommended as first-line therapy of IC. Amino acid substitutions at defined locations of the -1,3-glucan synthase, Fks1, account for the major resistance to echinocandins. *Candida parapsilosis* is considered a particular concern, as it exhibits lower susceptibility levels to echinocandins compared to other *Candida* species, which could be explained by the naturally occurred P660A mutant in Fks1. However, less is known about acquired substitutions in *C. parapsilosis* complex.

Methods The echinocandin-resistant *C. parapsilosis* clinical isolates were screened from the National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET). The potential resistance mechanism was investigated by sequencing. Site-directed mutagenesis were performed to reconstruct the FKS *C. parapsilosis* mutants carrying specific mutations found in echinocandin-resistant isolates, as well as mutants of *C. albicans*, *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis* (*C. parapsilosis* complex) carrying equivalent mutations.

Results Sequencing analysis revealed a novel mutation in FKS1 HS1 harbored in a pan-echinocandin *C. parapsilosis* isolate. Replacement of the mutant base in this resistant isolate with the wild-type base restored susceptibility to all echinocandins, while introduction of mutant base into the susceptible isolate ATCC22019 resulted in pan-echinocandin resistance. Furthermore, gain of resistance to echinocandins also occurred after introducing mutant base into the susceptible isolates of *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis*. Finally, the importance of the novel substitution for echinocandins-resistance was confirmed by equivalent mutation of *C. albicans*. The mutant displayed characteristic 8-log increases in MIC values of echinocandins.

Conclusion This work firmly indicates a novel substitution in Fks1 in *C. parapsilosis* complex accounts

for the pan-resistant for echinocandins.

Trends and Mechanisms of Azole Induced in Vivo Microevolution in *Candida Parapsilosis*

宁雅婷¹ 张丽¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

Objective *Candida* species are the most important pathogenic fungi of life-threatening invasive infections. Although *Candida albicans* is still responsible for the majority of invasive infections, the infections due to non-*albicans* *Candida* species have increased markedly in recent decades. Of these, *Candida parapsilosis* accounts for the first to second cause of candidemia in ICUs. Of note, *C. parapsilosis* owns unique capacity of prominent biofilm formation on indwelling medical devices, thereby placing patients undergone invasive medical interventions at risk.

Methods In this study, we focused on four isogenic strains of *C. parapsilosis* (P1 to 4) continuously isolated from blood samples of the same patient. Phenotypic and multi-omics analyses were performed in parallel to analyse the microevolutionary relationships and differences of transcription level among 4 strains. And the microevolution process of *C. parapsilosis* in vivo under clinical medication practice, as well as the mechanism of azole-resistance were identified and verified.

Results The P3 strain gained resistance to azoles, after the patient undergone fluconazole therapy for 5 weeks and itraconazole for 2 weeks. Phenotypic profiling revealed that the colony morphologies of two azole-resistant strains (P3 and 4) were more wrinkled, while the virulence attenuated compared to the two sensitive strains (P1 and 2), including stress tolerance, biofilm formation and in vivo virulence. Transcriptomic profiling demonstrated significant changes in azole-resistant strains, mainly enriched in transmembrane transport, oxidoreduction and cell wall. Of note, the expression level of MDR1 coding the drug transporter were significantly up-regulated. SNP analysis further identified a novel mutant in its transcriptional activator MRR1.

Correction of the mutation in P3 strain was confirmed to restore the azole resistance and virulence close to the levels of P1.

Conclusion These results suggest that MRR1 may affect fungal morphology and pathogenicity. In this study, clinical isolates were used as a research model to gain insight into the drug-induced microevolution process in patients. And this is the first time to identify and prove the multiple functions of the novel MRR1 mutation in *C. parapsilosis*, providing a theoretical basis for exploring the pathogenesis and drug-resistance process of *C. parapsilosis*, as well as developing effective treatment and preventing future outbreaks.

外科重症监护病房院内感染细菌分布及耐药性分析

李超¹ 顾芬芬¹ 李莉霞¹

1) 上海交通大学医学院附属新华医院

目的 本研究旨在了解近 3 年外科重症监护病房 (Surgical intensive care unit, SICU) 感染常见病原菌分布以及对常用抗菌药物的敏感性耐药性, 为临床经验用药提供参考依据。

方法 回顾性分析 105 例 2017 年 1 月至 2019 年 12 月入住该院 SICU 的发生院内感染患者的标本, 包括呼吸道、尿液、血液、伤口分泌物、静脉导管、引流液, 采用标准纸片扩散法或自动化仪器检测法进行药敏试验, 对细菌耐药监测数据进行统计分析。

结果 共分离出 456 株非重复临床分离菌, 其中革兰阴性菌 299 株 (65.49%), 革兰阳性菌 157 株 (34.51%)。革兰阳性菌中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率为 80.77%, 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌检出率为 96.83%, 葡萄球菌属中未发现万古霉素耐药株。革兰阴性菌中, 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产超广谱 β -内酰胺酶菌株分离率分别为 69.23% 和 12.73%, 两者对三代头孢菌素的耐药率为 61.54-92.73%, 大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率低。肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率高, 分别为 78.18%、92.68% 和 40.00%。

结论 外科重症监护病房患者标本分离菌的耐药率较高, 多重耐药菌的检出率也较高, 为减少多重耐药和广泛耐药菌的产生及传播, 需进行实时细菌耐药性监测及回顾性分析细菌耐药变迁, 采取有效的医院感染控制措施, 临床药师参与院内抗菌药物管理并与临床、检验三方联动共同推进我院抗菌药物的合理使用。

2021 年度中国科学院大学深圳医院西院区细菌耐药监测分析

吴祥林¹ 刘青¹ 唐永华¹ 周小合¹ 霍明霞¹

1) 中国科学院大学深圳医院

目的 了解 2021 年度中国科学院大学深圳医院西院区临床分离细菌的分布和耐药性趋势, 为临床合理使用抗菌药物及院内感染防控提供依据。

方法 采用标准纸片扩散法或自动化仪器检测法, 测定细菌对临床常用抗菌药物的敏感性, 根据 CLSI 2020 年标准判断结果, 用 WHONET 2020 软件进行数据分析。

结果 2021 年度分离非重复菌株 2 289 株, 其中革兰阳性菌 662 株, 占 28.9%, 革兰阴性菌 1627 株, 占 71.1%。排名前 10 位的细菌依次是: 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、无乳链球菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、流感嗜血杆菌和鲍曼不动杆菌, 共计 1894 株, 占 82.7%。MRSA 和 MRCNS 分别占各自菌种的 26.9% 和 73.3%, 甲氧西林耐药株对绝大多数抗菌药物的耐药率均显著高于甲氧西林敏感株。粪肠球菌对青霉素和氨苄西林 100% 敏感, 检出 5 株对利奈唑胺耐药的粪肠球菌, 屎肠球菌对所测试药物耐药率显著高于粪肠球菌。肺炎链球菌非脑膜炎分离株中 93.5% 为青霉素敏感株 (PSSP), 儿童与成人无差别。肺炎链球菌对大环内酯类高度耐药, 红霉素耐药率达 97.7%。无乳链球菌对左氧氟沙星 27.6% 耐药。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌中对头孢曲松耐药率分别占 33.8%、10.9% 和 3.1%。耐碳青霉烯类大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌分

别占各自菌种的 0.69%、0.68%、7.0%、0, 对常用抗菌药物耐药率均低于 10.0%。流感嗜血杆

菌 β 内酰胺酶阳性率儿童与成人分别为 50.8% 和 34.6%, 对头孢曲松非敏感率分别是 13.6% 和 32.0%。

结论 本院西院区细菌耐药趋势平稳, 耐药程度不高, 有利于抗菌药物的选择和减轻感染防控的压力。

我院血培养真菌感染的分布及耐药性分析

时宇¹ 王小明¹ 冀旭峰¹

1) 吉林大学第一临床医院

目的 回顾性分析我院血培养中培养出的真菌种类、临床分布情况及对临床常见抗真菌药物的敏感性, 为临床对真菌的诊断及治疗提供一定参考依据。

方法 选取我院 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日血培养为实验标本, 上述标本真菌培养均为念珠菌, 共计 391 株。所有标本均接种于沙保氏葡萄糖琼脂培养基进行分离培养, 采用 CHROMagar 念珠菌显色培养基或 VITEK 2-compact 进行菌种鉴定, 使用 ATB FUNGUS 3 药敏试剂盒对上述标本进行真菌药敏试验。

结果 391 株血培养念珠菌阳性标本中分离出白色念珠菌 166 株 (42.45%)、近平滑念珠菌 72 株 (18.41%)、热带念珠菌 53 株 (13.56%)、光滑念珠菌 33 株 (8.43%)、无名念珠菌 29 株 (7.43%)、克柔念珠菌 14 株 (3.58%)、葡萄牙念珠菌 11 株 (2.82%)、高里念珠菌 6 株 (1.53%)、阿萨希毛孢子菌 4 株 (1.02%)、新型隐球菌 3 株 (0.77%); 高发科室前三位分别为 ICU 科、肿瘤中心血液科、神经内科; 分离出的 166 株白色念珠菌中对伏立康唑敏感为 150 株, 中介为 9 株, 耐药 7 株; 72 株近平滑念珠菌中 68 株对伏立康唑敏感, 耐药 4 株; 53 株热带念珠菌中 47 株对伏立康唑敏感, 耐药 6 株; 29 株无名念珠菌均对伏立康唑敏感; 33 株光滑念珠菌中 30 株对伏立康唑敏感, 2 株为中介, 耐药 1 株; 33 株光滑假丝酵母菌中 25 株对氟康唑敏感, 4 株中介, 4 株耐药; 4 株阿萨希毛孢子菌 3 株对伏立康唑敏感, 1 株对伏立康唑耐药; 14 株克柔念珠菌均对伏立康唑敏感; 4 株阿萨希毛孢子菌 1 株对伊曲康唑中介, 2 株耐药; 3 株新型隐球菌对伏立康唑敏感。

结论 我院血培养真菌感染以白色念珠菌最为

多见。培养出的三种主要念珠菌对伏立康唑的敏感性最高, 阿萨希毛孢子菌对伊曲康唑耐药性较高。

In Vivo Development of Aztreonam Resistance in Meropenem-resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Owing To Overexpression of The blaPDC-16

丁丽¹ 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

Objectives The rapid acquisition of antibiotic resistance of *P. aeruginosa* has been a complex problem in clinics. Two meropenem-resistant *P. aeruginosa* isolates were collected from the same patient on May 24, 2021, and June 4, 2021, respectively. The first was susceptible to aztreonam, while the second displayed resistance. This study aimed to identify the genetic differences between two *P. aeruginosa* isolates and uncover alterations formed by the within-host bacterial evolution leading to the aztreonam resistance during therapy.

Methods Strains were subjected to antimicrobial susceptibility testing using the broth microdilution method. Genomic DNAs were obtained to identify their genetic differences. The relative mRNA levels of β -lactams resistant genes were determined by real-time PCR.

Results Both isolates belonged to ST 773 high-risk clones with the same antibiotic resistance genes, eliminating the possibility of horizontally obtaining resistance genes. RT-PCR results showed that the blaPDC-16 mRNA level in the second one was about 3000 times higher than that in the first one. When 3-aminophenyl boronic acid was added, the second strain recovered its sensitivity to aztreonam, which confirmed that the overexpression of blaPDC-16 was the main reason for the isolate's resistance to aztreonam. Compared to the first, the second showed a single amino acid substitution in ampR located upstream of blaPDC-16, which may contribute to the up-regulation of blaPDC-16 and lead to aztreonam resistance.

Conclusions AmpR plays an essential role in regulating antibiotic resistance in *P. aeruginosa*, and

there is a need to be alert to clinical treatment failures associated with mutations in ampR.

常见革兰阴性菌对 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的耐药性研究

张琦¹ 邢阳²

1) 河南省人民医院

2) 漯河邵陵区人民医院

目的 比较不同 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂对肠杆菌科细菌的体外抗菌活性

方法 收集 2017 年 1 月-2020 年 4 月临床分离肠杆菌科细菌 (肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌) 对医院现有的 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的耐药率, 根据 2019 版美国临床实验室标准化委员会 (CLSI) 折点判读结果, 采用 WHONET 5.6 版软件和 SPSS20.0 统计软件分析处理数据。

结果 2017 年 1 月-2020 年 4 月年在送检标本中共分离肠杆菌科细菌 11121 株, 检出率最高的是大肠埃希菌检出 5312 株, 占 47.8%; 其次是肺炎克雷伯菌检出 3651 株, 占 32.8%; 阴沟肠杆菌检出 519 株, 占 4.7%; 奇异变形杆菌检出 379 株, 占 3.4% 等。对 SAM 的耐药高的是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌。而对 AMC 的耐药率高的是阴沟肠杆菌。TZP、SCF 的敏感性好于 SAM、AMC, 对这四种肠杆菌科细菌 TZP、SCF 有较好临床疗效。随后进行逐年比较发现, 大肠埃希菌对 AMC、SAM 的耐药性在逐年下降 ($P<0.05$), 对 TZP、SCF 的耐药率呈相对平稳状态 ($P>0.05$)。肺炎克雷伯菌对 SCF 的耐药率在逐年下降 ($P<0.05$), 其中 2020 年耐药率上升可能与数量有关, 而 SAM、AMC 耐药率也是在逐年进行下降的, 只是变动幅度不大 ($P>0.05$)。阴沟肠杆菌对 AMC、SCF 的耐药率在逐年上升 ($P<0.05$), 其实 SAM 和 SCF 的耐药率也是在逐年上升的, 只是浮动不大 ($P>0.05$)。奇异变形杆菌从 2017—2019 年是出现逐年下降的状态, 而 2020 年的耐药率整体较高, 可能与数量有关 ($P>0.05$)。

结论 合理控制 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂的使用可在一定程度上减缓细菌耐药的产生。

河南省某三甲医院 CRE 对头孢他啶/阿维巴坦的耐药率及耐药机制分析

张琦¹ 刘亚婕²

1) 河南省人民医院

2) 平顶山妇幼保健院

目的 了解河南省某三甲医院临床分离的碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) 对头孢他啶/阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam, CZA) 的药物敏感情况, 并初步探讨其相关耐药机制。

方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月河南省某三甲医院临床分离的 CRE 菌株, 采用微量肉汤稀释法和 K-B 法检测受试菌株对头孢他啶/阿维巴坦的敏感度。采用碳青霉烯酶抑制剂增强实验和胶体金免疫层析法对其中 31 株细菌进行碳青霉烯酶表型检测, 采用 PCR 及测序方法对 5 种常见碳青霉烯酶基因型 (blaKPC、blaNDM、blaIMP、blaVIM 和 blaOXA) 进行检测, 采用荧光定量 PCR 方法对 blaKPC-2 的相对表达量进行检测。

结果 2020 年 1 月至 2021 年 6 月, 河南省某三甲医院检出 CRE 菌株 1692 株, 对头孢他啶/阿维巴坦耐药的 CRE 菌株共 101 株, 占 6.0%。其中, 肺炎克雷伯菌为 27 株, 占 26.7%, 居首位; 其次为大肠埃希菌 (共 25 株, 占 24.8%)。碳青霉烯酶表型检测该 31 株 CRE 菌株为单产金属酶型 19 株 (19/31, 61.3%), 丝氨酸联合金属酶型 7 株 (7/31, 22.6%), 单产丝氨酸型 4 株 (4/31, 12.9%), 酶型阴性 1 株 (1/31, 3.2%)。经 PCR 和测序证实该 31 株 CRE 菌株含有的产碳青霉烯酶基因分别为: blaNDM-1 (12/31, 38.7%)、blaNDM-5 (7/31, 22.6%)、blaKPC-2 联合 blaNDM-1 基因型 (5/31, 16.1%)、blaKPC-2 (4/31, 12.9%)、KPC-2 联合 blaNDM-5 基因型 (2/31, 6.5%) 以及 blaKPC-33 (1/31, 3.2%)。与 CZA 敏感的碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌相比, 4 株 CZA 耐药的单产 blaKPC-2 肺炎克雷伯菌的 blaKPC-2 相对表达量增加 ($P=0.03$, 差异有统计学意义)。

结论 河南省某三甲医院临床分离的 CRE 菌株对头孢他啶/阿维巴坦的耐药率整体较低。耐药株以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主, 单产或联合产 NDM 型金属酶是导致其对 CZA 耐药的最主要原因,

少数单产 KPC 型丝氨酸酶的菌株由于 blaKPC-2 表达量增加或发生 blaKPC-2 基因型突变导致 CZA 耐药。

肿瘤患者耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药基因检测及耐药性分析

张丽¹

1) 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院

目的 了解分离自肿瘤患者耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药基因携带及耐药性特点，为临床治疗及感染防控提供参考。

方法 对 2018 年 5 月 1 日~2021 年 6 月 30 日耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌进行筛选，鉴定和药敏采用 VITEK-2 Compact 系统进行，采用全基因组测序技术检测分离株的碳青霉烯类耐药基因、ESBLs 基因、AmpC 酶等相关耐药基因型别，并对药敏结果进行分析。

结果 共收集耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌 15 株，经全基因组测序检测发现 13 株菌携带的碳青霉烯酶基因主要为 blaNDM-5 基因（6 株）、blaNDM-1 基因（3 株）、blaOXA-1 基因（3 株）、blaKPC-2 基因（1 株）、blaSME-4 基因（1 株）、blaOXA-10 基因（1 株）。有 3 株菌未检出碳青霉烯酶基因，12 株菌均出现 OmpK36 膜孔蛋白基因缺失，有 4 株菌同时出现 OmpK36 和 OmpK35 膜孔蛋白基因缺失，15 株菌株均检出 ESBLs 基因或 AmpC 等相关耐药基因。15 株菌对碳青霉烯类、头孢菌素类、氨基糖苷类、青霉素类、青霉素/青霉素酶抑制剂、氟喹诺酮类等抗菌药物表现为较高度度的耐药，但对替加环素和阿米卡星有较好的敏感性。

结论 我院肿瘤患者耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药机制主要以产 B 类金属 β -内酰胺酶 NDM 基因型同时合并 ESBLs 基因或 AmpC 等相关耐药基因及合并 OmpK36 膜孔蛋白基因缺失为主，并呈现多药耐药的特点。

儿科重症监护室住院患者感染病原菌分布及药敏分析

李正康¹

1) 广东省人民医院

目的 了解儿科重症监护室住院患者最新的感染病原菌分布和药敏特点

方法 采用 WHONET 5.0 软件对 2019 年儿科重症监护室送检验科微生物室培养的数据进行导出分析。

结果 2019 年儿科重症监护室送检标本中培养出病原菌的数量是 194 株。分析检出比例占前十的病原菌分布发现，呼吸道标本（包括痰、肺泡灌洗液和纤支镜冲洗液）的检出比例最高，占 76.29%（148/194），菌种检出比例最高的是金黄色葡萄球菌，占 15.98%（31/194），其次是肺炎克雷伯菌，占 13.40%（26/194），铜绿假单胞菌和胞曼不动杆菌分别占 11.86%和 10.31%。对主要流行菌株的药敏分析发现，肺炎克雷伯菌对氨苄西林/舒巴坦（66.67%）和头孢曲松（58.33%）的耐药率最高，胞曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对大部分药物普遍敏感，但对碳青霉烯类药物（美罗培南和亚胺培南）的耐药率偏高，尤其是胞曼不动杆菌。金黄色葡萄球菌对青霉素 G 耐药率达到 96.55%。

结论 儿科重症监护室的感染以呼吸道感染常见，主要的病原体为金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和胞曼不动杆菌，主要流行菌株对大部分抗菌药物的敏感性较高

2021 年四川地区尿路感染病原菌分布和耐药分析

钟敏¹

1) 四川省人民医院

目的 总结分析四川省细菌耐药监测网成员单位 2021 年尿液标本病原菌分布及耐药情况，为本省临床合理应用抗菌药物提供依据

方法 收集 2021 年四川省细菌耐药监测网数据合格的 94 家成员单位中门诊和住院患者临床尿液标本中分离的非重复病原菌，按照监测方案，采用标准纸片扩散法、E-test 法或自动化仪器检测法，测定监测药物对细菌的敏感性，并依据美国临床和

实验室标准协会(CLSI)2020 年标准,使用 WHONET 5.6 软件进行数据统计分析。

结果 按患者首次分离菌株进行统计分析,从尿液标本中共分离出 39797 株病原菌,其中革兰阴性菌 30307 株占 76.2%,革兰阳性菌 9490 株占 23.8%,检出率前 5 位的病原菌依次是大肠埃希菌(50.8%)、尿肠球菌(9.9%)、肺炎克雷伯菌(8.1%)、粪肠球菌(6.6%)、奇异变形杆菌(2.8%)。主要革兰阴性菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率较低,对头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟耐药率较高。尿肠球菌和粪肠球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺耐药率较低。未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药的葡萄球菌

结论 尿液标本病原菌多样化,以大肠埃希菌和肠球菌为主,临床应根据药敏结果合理用药,达到最佳治疗效果;同时应充分利用本地细菌耐药监测结果进行感染控制管理,促进抗菌药物合理应用;病原菌分布;耐药分析应用

多粘菌素耐药机制研究进展

马芙蓉¹ 郭旭光¹

1) 广州医科大学附属第三医院

细菌的耐药性和流行性的日益增长已成为全球卫生的重大问题,给人类和动物的健康带来巨大威胁。多粘菌素是一种由多粘类芽孢杆菌产生的阳离子多肽类抗生素,由于其具有一定的肾毒性和神经毒性而一度被临床弃用。多重耐药菌感染的治疗一直是临床的一大难题,由于多重耐药和泛耐药的革兰氏阴性菌感染率增加且缺乏有效抗生素,多粘菌素重新应用于临床,被视为临床抗多重耐药革兰氏阴性菌,特别是耐碳青霉烯类的超级耐药菌感染治疗的“最后一线”药物。近年来,随着临床上多粘菌素使用量的增加以及畜牧业中将多粘菌素作为促生长剂的大量使用,不可避免地导致世界范围内多粘菌素耐药菌的出现。可移动的多粘菌素耐药基因 *mcr-1* 的发现,给多粘菌素的临床应用带来了新的挑战。重要的是,目前已从动物和临床患者中发现同时携带 *mcr-1* 以及 *NDM* 耐药基因的菌株,携带该两种耐药基因的质粒可以在不同的病原菌之间转移和传播,这种双重超级耐药菌无疑会给全球公共卫生带来巨大危害。本文对多粘菌素的特性、杀菌机

制及其耐药机制,包括染色体突变介导耐药、质粒介导耐药、外排泵耐药机制以及异质性耐药机制、耐药菌的防控措施等研究进展进行综述,以期为多粘菌素耐药菌传播的防控措施以及多粘菌素的安全使用提供可参考的依据。

综合医院 ICU 患者及环境分离多重耐药菌耐药率及同源性分析

许波银¹ 李娴¹ 袁咏梅¹

1) 江苏省南通市崇川区南通大学附属医院

目的 调查某院 ICU 患者及环境分离多重耐药菌(MDROs)同源性,为临床预防控制 MDROs 提供依据。

方法 收集 2021 年 11 月 17 日-2021 年 12 月 17 日某三级甲等综合医院 ICU 患者及环境分离的 MDROs,环境采样时间选择研究覆盖时间段中间点进行,对分离菌株进行药敏分析以及脉冲场凝胶电泳(PFGE),使用 BioNumerics 软件对电泳图谱进行聚类分析。

结果 共收集 22 株 MDROs (CRKP 6 株,MDRAB 11 株,MRSA 5 株),其中临床菌株 11 株。环境菌株 11 株,部分环境株与临床株高度同源,ICU 环境甚至工作人员生活区域物体表面、微波炉按键和开关等均检出 MDROs。患者床旁桌和水池消毒处理后仍被检出 CRKP、MDRAB。护理员洗手后手检出与患者使用的听诊器完全同源的 MRSA (Dice:100%)。MDRAB 社区感染株与院内感染株完全同源。CRKP 株对常用抗菌药物均耐药(头孢他啶/阿维巴坦除外)。MDRAB 临床株米诺环素及头孢哌酮/舒巴坦耐药率分别为 33.3%和 50%,其他抗菌药物耐药率均>60%。环境株耐药率较临床株低。

结论 ICU 多重耐药临床分离株与环境株高度同源,存在 MDROs 通过医院环境在医院内传播和交叉感染。加强环境清洁消毒措施的落实,提高手卫生依从性,是切断病原菌院内传播途径,减少多重耐药菌医院感染的有效措施。

广州某医院 2017—2021 年标本送检与病原菌

耐药性分析

张冰仪¹ 杨潇¹

1) 广州市第一人民医院

目的 分析 2017—2021 年广州市第一人民医院微生物培养标本送检情况、菌株分布及细菌耐药情况等，为院感防控和临床经验用药提供参考。

方法 收集广州市第一人民医院 2017—2021 年全院标本送检数据和分离菌数据，用 Excel 和 WHONET5.6 软件进行数据分析。同一病人分析分离的第一株菌药敏数据，参照美国临床和实验室标准化协会（CLSI）2021 年版标准判断结果。

结果 广州市第一人民医院 2017—2021 年共检出 26452 株菌，检出列前十的菌中，革兰阳性菌有金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌，革兰阴性菌有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌。金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对青霉素 G 的耐药率均较高，分别是 87.1%、90.3%，均未检出对利奈唑胺、万古霉素耐药菌株。共检出 MRSA 共 549 株，检出率 32.3%。肠球菌属中，粪肠球菌和屎肠球菌均有检出少量耐万古霉素菌株。2017—2021 年间，大肠埃希菌对 16 种抗菌药物耐药率变化较小，其中对头孢唑啉、头孢曲松的耐药率大于 50%，对哌拉西林/他唑巴坦、头孢替坦、阿米卡星、亚胺培南、厄他培南的耐药率均低于 5%。肺炎克雷伯菌对 16 种测试药物的耐药率均低于 50%，但对部分碳青霉烯类抗生素耐药率呈上升趋势。肺炎克雷伯菌是耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的主要构成，检出率为 13.9%（287/2072）。铜绿假单胞菌对 11 种测试抗菌药物耐药率呈下降趋势，其中对头孢他啶、头孢吡肟的耐药率分别从 2017 年的 21.1%、12.9%下降至 2021 年 12.3%、2.4%，对亚胺培南、美洛培南的耐药率分别从 2017 年 24.6%、16.1%下降至 2021 年 14.7%、12%。鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美洛培南的耐药率分别是 56.1%、67.2%，处于较高水平。

结论 随着碳青霉烯类抗生素的广泛应用，患者侵入性操作等高危因素增多，本单位耐碳青霉烯类抗生素的细菌仍然是院感防控需重点关注的多重耐药菌。微生物室人员需定期监测本单位的耐药数据，医院感控部门需加强对多重耐药菌的监管。

甘肃省血液标本中细菌分布及耐药性分析

魏莲花^{1,2,3} 焦凤媛² 王雯婕² 崔亚丽² 李可可¹ 王晓宁¹ 关晓雯² 刘萌³

1) 甘肃省人民医院

2) 甘肃中医药大学

3) 宁夏医科大学

目的 回顾性分析总结 2019 年甘肃省血液标本分离细菌的分布特点及其对常用抗菌药物的耐药情况，为临床经验性抗感染治疗提供最新理论依据。

方法 收集甘肃省细菌耐药监测网 74 所医院 2019 年 1 月至 12 月血液标本分离细菌的耐药监测数据，采用常规方法分离培养鉴定，用药敏纸片法、最低抑菌浓度（MIC）法或 E 试验法测定分离细菌对抗菌药物的敏感性，药敏试验结果根据 CLSI2020 版标准判断。

结果 共收集血液分离非重复细菌 3608 株，其中革兰阳性菌 1468 株（40.7%），革兰阴性菌 2140 株（59.3%）；在葡萄球菌属中 MRSA 和 MRSE 的检出率分别为 39.2%和 74.2%，未发现对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的菌株；粪肠球菌和屎肠球菌对氨苄西林的耐药率分别为 16.1%和 82.7%；分离较多的肠杆菌科细菌是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌，其中 ESBL 菌株的分离率分别为 56.2%和 25%，对碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌检出率分别为 23.6%和 58%，流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率为 27.3%。

结论 我省血液标本分离细菌对临床常用抗菌药物耐药率仍居高不下，细菌耐药趋势依然非常严峻，我们需要及时了解和认识本省的细菌分布及耐药情况，更准确地诊治感染性疾病。

依拉环素药敏试验方法学比较研究

杨洋¹ 林洁² 朱云帆³ 俞云松² 胡付品¹

1) 复旦大学附属华山医院

2) 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

3) 云顶新耀医药科技有限公司

目的 依拉环素(Eravacycline)是一种新型氟环

素类抗菌药物,属于四环素类药物,已经在美国、欧盟、英国和新加坡批准上市,用于治疗成人复杂性腹腔内感染。在中国,本品目前处于临床开发阶段。依拉环素对临床主要耐药菌均具有强大的抗菌作用,包括革兰阳性和革兰阴性需氧及厌氧菌。本研究以肉汤微量稀释法为参考标准,评估纸片扩散法(DD)和 MIC 测试条(MIC test strip, MTS)法检测依拉环素敏感性结果的可靠性,为后续在临床微生物室开展依拉环素药敏试验,提供抗感染治疗参考依据。

方法 收集 2018 年 1 月-2021 年 2 月上海、北京、广东、浙江、安徽、云南、甘肃、新疆等 21 个省市、自治区及直辖市的医院临床革兰阴阳性分离菌株共 1603 株,按美国 CLSI 2021 年版描述的抗微生物药物药敏试验推荐的药敏试验方法测定细菌对依拉环素的敏感性,以肉汤微量稀释法为参考标准,评估 DD 和 MTS 药敏试验方法检测依拉环素敏感性结果的可靠性。本研究共有 2 家实验室参与,实验时按统一方案,采用相同的药敏试验方法。

结果 与肉汤微量稀释法结果相比:(1)革兰阴性杆菌:MTS 和 DD 对大肠埃希菌药敏试验结果具有极好的一致性,无论是分类一致率、重大误差或非常重大误差均满足方法学评价指标;MTS 对肺炎克雷伯菌的 EA 为 95.2%,MTS 和 DD 的 CA 分别为 89.4%和 84.5%;MTS 对阴沟肠杆菌的 EA 为 95.1%,MTS 和 DD 的 CA 分别为 92.2%和 90.7%;MTS 对鲍曼不动杆菌的 EA 为 97.4%。(2)革兰阳性球菌:MTS 和 DD 对金黄色葡萄球菌和其他葡萄球菌药敏试验结果具有极好的一致性,无论是分类一致率、重大误差或非常重大误差均满足方法学评价指标;MTS 对粪肠球菌的 EA 为 81.2%,MTS 和 DD 的 CA 分别为 90.1%和 93.1%,无 VME;MTS 对屎肠球菌的 EA 为 100%,MTS 和 DD 的 CA 分别为 100%和 48%;MTS 对肺炎链球菌的 EA 为 77.8%。

结论 总体而言,MTS 和 DD 方法测定细菌对依拉环素的敏感结果相近,且与肉汤微量稀释法的一致性较好,可作为临床微生物实验室测定依拉环素抗菌活性的可靠药敏试验方法。

MAB_0744 通过调控氮代谢促进脓肿分枝杆菌生物膜的形成

樊峻晟¹ 吴文叶¹ 李冰¹ 褚海青¹

1) 上海市肺科医院

目的 阐明 MAB_0744 在脓肿分枝杆菌生物膜形成中的作用及其可能的机制。

方法 本研究通过转录组测序及氨基酸多序列比对筛选出影响生物膜代谢相关基因。使用同源重组法构建 MAB_0744 敲除型脓肿分枝杆菌并通过 MAB_0744-pMV261 质粒进行回补。建立野生型和敲除型脓肿分枝杆菌气液平生物膜模型,进行聚集及滑动迁移实验。通过调整培养基组分检测低氮环境对 GlnR 及其代谢通路相关基因表达的影响。

结果 生物膜抑制剂处理前后的脓肿分枝杆菌生物膜样本进行转录组测序后发现抑制生物膜形成后 MAB_0744 表达明显下调。氨基酸多序列比对发现 MAB_0744 的氨基酸序列与几种常见分枝杆菌中氮代谢调控基因 GlnR 同源性较高(69~75%)且其表达量在生物膜形成早期(7-8 天)较高,随后有下降的趋势,并在生物膜成熟阶段(11-14 天)达到稳定的最低值。与野生型相比,MAB_0744 敲除型脓肿分枝杆菌的生物膜形成延迟,形成量减少,且表面光滑,缺乏野生型成熟生物膜的褶皱结构,聚集变慢,滑动迁移距离变短;向培养基中添加谷氨酰胺和谷氨酸钠能使敲除型脓肿分枝杆菌的生物膜恢复到野生型的形态。此外,qPCR 检测发现低氮环境能够诱导野生型脓肿分枝杆菌 glnA、nirB、Amt 等氮代谢通路关键基因表达量增高,而在 MAB_0744 敲除型中未观察到上调。

结论 MAB_0744 可能通过调控谷氨酸/谷氨酰胺合成通路上的关键基因,影响谷氨酸/谷氨酰胺及其多聚化物的合成,进而细胞壁成分与结构,促进脓肿分枝杆菌生物膜的形成。MAB_0744 介导的氮代谢通路有望成为脓肿分枝杆菌生物膜感染的潜在治疗靶点。

利用 CRISPR 技术清除鲍曼不动杆菌耐药和毒力基因

张蕾¹ 常彦斌¹ 李可可¹ 魏莲花¹

1) 甘肃省人民医院

目的 随着耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CR-AB)、MRSA、VRE 和 CRE 等超级细菌在世界多个国家相

继引起感染或致死病例, 超级细菌已逐渐成为 21 世纪影响最为深远的公共卫生问题之一。其中, CR-AB 因具有强大的获得性耐药和克隆传播能力, 呈多重耐药、泛耐药和全耐药而成为临床上治疗的难点, 已迅速上升为全球医院各重症监护病房、导管使用患者中感染率最高的院内感染病原菌之一, 已被 WHO 列为最急需创新型、有效治疗措施的最重要病原菌。

方法 CRISPR/Cas 系统是存在于细菌中的噬菌体免疫系统之一, 它使生物体能够对入侵的遗传物质作出反应并消除它们, 使用 CRISPR/Cas 策略来对抗细菌耐药性是对抗多重耐药病原体最具前景的方法之一。CRISPR-Cas9 技术的发展为研究人员提供了高效便捷的基因编辑工具。

结果 该技术在原核细胞基因编辑领域也得到了广泛应用。利用 CRISPR-Cas9 系统的靶向作用, 可以特异性剪切细菌基因位点, 并使 DNA 发生双链断裂。在不引入细菌同源修复系统的情况下, 断裂的 DNA 双链在细菌细胞内核酸酶的作用下进一步降解。基于该原理, 我们可以将 CRISPR-Cas9 系统设定为靶向细菌耐药和毒力基因, 尤其是介导“超级细菌”的传播质粒, 通过对基因的高效清除实现耐药菌的敏感化。

结论 CRISPR 系统限制了质粒进入细菌细胞, 这一特征可以进一步利用来限制耐药性传播。

艰难梭菌医院感染管理: 监测与防控

肖园园¹ 李春辉¹

1) 中南大学湘雅一医院

目的 近年来, 全球艰难梭菌感染 (CDI) 的发病率不断上升, 实施有效的监测是控制 CDI 发生和传播的关键。本综述主要讲述 CDI 的定义与分类、检测方法、CDI 的发病情况与疾病负担以及危险因素, 进而综合阐述 CDI 的监测, 同时分析其防控措施。这对我国 CDI 的预防与控制有着重大意义, 可进一步与临床结合, 从而减轻疾病对患者和社会所造成的经济负担。但目前我国对艰难梭菌感染的监测仍存在许多不足之处, 如目前监测数据不够全面, 多为单个中心报道发病率, 这可能低估了我国 CDI 的实际情况。此外, 虽然 CDI 检测方法众多, 但并

没有普遍应用于临床艰难梭菌的筛查与检测, 且费用昂贵, 检测成本高, 至今尚无一种最佳方法可普及。本综述率先围绕艰难梭菌医院感染管理展开相关探讨, 强调 CDI 监测的必要性及重要性, 同时细致深入地阐述了 CDI 的防控措施。但具体监测系统仍有待进一步研究。基于我国缺乏监测艰难梭菌的统一平台, 可借鉴国外或当前全国医院感染监测网的模式, 在此基础上建立一个实时监测的公共系统, 旨在促进全国层面对 CDI 危险因素进行宏观调控, 有助于 HA-CDI 的精准管理与及时防控。

方法 本文主要综合阐述了 CDI 的监测内容, 包括 CDI 病例定义、标准化诊断、病例来源定义、检测方法、CDI 的流行病学与疾病负担以及危险因素, 综合分析艰难梭菌医院感染监测的措施要点, 进而探讨艰难梭菌医院感染预防与控制相关内容。

结果 1. CDI 的危险因素主要包括老年、长时间住院、免疫缺陷、肾功能损害、呼吸衰竭、消化性溃疡、既往有化疗史、既往有胃酸抑制剂或头孢菌素等抗菌药物以及糖皮质激素使用史。其中, 无论处于社区环境还是医院, 抗菌药物暴露都是 CDI 最重要的危险因素。2. 艰难梭菌医院感染监测的措施要点监测对象、监测流程、监测方法及 CDI 暴发的监测。3. 艰难梭菌医院感染防控措施主要包括接触隔离与个人防护、手卫生、环境及物体表面消毒等。

结论 本综述总结有效的 CDI 监测的关键组成部分, 并提供一些切实可行的防控建议, 有助于国家及医院进行标准化监测和防控。

抑制 ESX-3 介导的铁吸收可诱导脓肿分枝杆菌持留

李冰¹ 吴文叶¹ 褚海青¹

1) 上海市肺科医院

目的 VII 型分泌系统 ESX-3 决定分枝杆菌在低铁环境下的铁吸收, 筛选靶向抑制 ESX-3 的药物被认为是抗分枝杆菌药物的新方向。然而最新的研究显示, 抑制致病菌的代谢状态可导致细菌持留和对药物的耐受。本研究旨在明确 ESX-3 介导的铁吸收与脓肿分枝杆菌持留状态以及对抗菌药物耐受性的相关性, 并探索可能的调控通路。

方法 通过同源重组的方法构建突变体 $\Delta esx-3$,

$\Delta ecca3$, $\Delta eccd3$, $\Delta mtrA$, 通过表达质粒进行 $eccA3$, $eccd3$, $mtrA$ 基因回补。使用 2,2-联吡啶 (BBI; A601219) 处理 7H9 培养基模拟低铁生长条件, 绘制生长曲线比较突变体和野生株在正常培养和缺铁培养下的生长差异。通过持留实验分别在体外和细胞内比较 $esx-3$ 突变体与野生株对贝达喹啉、克拉霉素的耐受性, 并通过共聚焦显微镜观察比较突变体和野生株在感染细胞内的持留状态。突变体和野生株行 RNA-seq 比较推测可能的下游通路。通过酶活性实验验证 $esx-3$ 对下游三羧酸循环的影响。通过免疫沉淀验证 $mtrA$ 作为 $esx-3$ 的上游调控因子。

结果 突变体与野生株在正常铁环境下无明显生长差异, 对抗菌药物的敏感性相似。然而低铁条件下, $\Delta esx-3$, $\Delta eccA3$, $\Delta eccd3$, $\Delta mtrA$ 的生长受限, 回补敲除基因可恢复菌株在低铁环境下的生长; 缺铁条件下 $\Delta esx-3$ 显示出对贝达喹啉及克拉霉素的耐受性增加, 并在细胞内出现持留。RNA-seq 发现突变体在低铁条件下三羧酸循环通路被抑制, 其中含铁硫簇的琥珀酸脱氢酶抑制显著, 酶活实验进一步确认 $\Delta esx-3$ 导致的铁吸收障碍导致琥珀酸脱氢酶活性降低, 细菌产生持留和药物耐受。同时我们还发现, $Esx-3$ 的表达受 $MtrA$ 正向调控。

结论 $Esx-3$ 促进脓肿分枝杆菌在铁限制环境中的生长, 抑制 $ESX-3$ 介导的铁吸收可降低三羧酸循环中的琥珀酸脱氢酶活性, 导致脓肿分枝杆菌的持留和药物耐受, 且这一通路受 $MtrA$ 正向调控。

2019 年四川省儿童患者细菌耐药监测数据分析

肖代雯¹ 黄湘宁¹ 殷琳¹ 喻华¹

1) 四川省人民医院

目的 对 2019 年四川省儿童患者 (≤ 14 岁) 的主要病原菌及耐药性进行分析, 为临床抗生素的合理使用提供依据。

方法 2019 年四川省耐药监测网成员单位对儿童临床分离的病原菌进行鉴定, 采用纸片扩散法或自动细菌鉴定系统测定细菌的耐药性, 所有上报数据经 WHONET5.6 软件进行汇总、处理和分析。

结果 2019 年, 四川省儿童组革兰阳性菌分离率占前五位的分别为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、

表皮葡萄球菌、屎肠球菌和化脓性链球菌。革兰阴性菌中占前五位的细菌分别是流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。分离的病原菌主要来自痰液, 占 77.5%。甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌检出率为 29.5%。甲氧西林耐药的凝固酶阴性的葡萄球菌检出率为 79.6%, 未检出对万古霉素、利奈唑胺耐药的葡萄球菌属菌株。屎肠球菌对万古霉素耐药率为 0.5%, 粪肠球菌对利奈唑胺耐药率为 0.6%。非脑脊液分离的青霉素耐药的肺炎链球菌检出率为 0.8%。碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检出率分别为 1.6% 和 14.3%。碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌检出率为 5.9% 和 14.9%。氨苄西林耐药流感嗜血杆菌检出率为 83.9%。

结论 对碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌, 甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌及氨苄西林耐药流感嗜血杆菌都呈上升趋势, 应加强临床抗生素合理应用的管理, 减少或延缓耐药株的出现。

2020 年四川省细菌耐药性监测成人组结果分析

王潇¹ 喻华¹

1) 四川省人民医院

目的 解 2020 年四川省细菌耐药监测网成员医院成人段年龄组分离的细菌种类及对临床常用抗菌药物的敏感性和耐药性, 为我省抗菌药物的合理使用提供依据。

方法 按照耐药监测方案, 采用标准纸片扩散法或自动化仪器检测法, 测定监测药物对细菌的敏感性, 依据 CLSI 2020 年标准, 使用 WHONET 5.6 软件进行数据统计分析。

结果 2020 年共纳入数据分析的非重复细菌总数为 98381 株, 其中革兰阳性菌占 30.4% (29927/98381), 革兰阴性菌占 69.6% (68454/98381)。革兰阳性菌分离率排名前五位的是: 金黄色葡萄球菌 11007 株 (占革兰阳性菌 36.8%)、粪肠球菌 2727 株 (占革兰阳性菌 9.1%)、表皮葡萄球菌 2574 株 (占革兰阳性菌 8.06%)、无乳链球菌 2376 株 (占革兰阳性菌 7.9%) 和屎肠球菌 2226 株 (占革兰阳性菌 7.4%)。革兰阴性菌分离率排名前

五位的是:大肠埃希菌 26890 株(占革兰阴性菌 39.3%)、肺炎克雷伯菌 13608 株(占革兰阴性菌 19.9%)、铜绿假单胞菌 7494 株(占革兰阴性菌 10.9%)、鲍曼不动杆菌 4432 株(占革兰阴性菌 6.5%)和阴沟肠杆菌 3010 株(占革兰阴性菌 4.4%)。金黄色葡萄球菌中 MRSA 的检出率为 28.4%,凝固酶阴性葡萄球菌中 MRCNS 的检出率为 76.0%。肠球菌属中粪肠球菌对多数测试抗菌药物(除外利奈唑胺)的耐药率均显著低于屎肠球菌,两者中均有少数万古霉素耐药株分别为 0.5%和 0.8%。脑脊液标本分离的肺炎链球菌对青霉素、红霉素和左氧氟沙星的耐药率分别为 60.0%、90.9%和 0%,未发现万古霉素及利奈唑胺耐药的肺炎链球菌。三代头孢菌素、喹诺酮类及碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的检出率分别为 48.7%、47.4%和 1.0%。三代头孢菌素及碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率分别为 23.1%和 5.5%。阴沟肠杆菌对头孢他啶、头孢噻肟、亚胺培南、左氧氟沙星和阿米卡星的耐药率分别为 23.8%、32.8%、5.3%、13.0%和 1.7%。碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌的检出率为 9.5%,铜绿假单胞菌对多黏菌素 B 耐药率高于 1.0%。碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌的检出率为 47.1%。

结论 临床分离菌对常见抗菌药物的耐药率仍居高不下,在继续做好细菌耐药监测工作的同时加强实验室与临床的沟通,以发挥耐药监测工作的最大价值。

Doxofylline Protects Gram-negative Pathogens Against Antibiotic-mediated Killing Via The TolC-dependent Manner

陈昊然¹ 杨宁¹ 杨懿¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective Given the growing rate of Gram-negative bacterial infections, antibiotics are now frequently prescribed for various respiratory diseases. Asthma is a major contributor to coronavirus disease 2019 morbidity and needs be effectively controlled. Doxofylline is a newer generation xanthine with both bronchodilating and anti-inflammatory activities, but its influence on antibiotics remains poorly understood. To investigate

whether doxofylline can interfere with antimicrobial agent activity in vitro and in vivo and the underlying mechanisms.

Methods Susceptibility testing, time-kill studies and a *Klebsiella pneumoniae*-induced murine lung infection model) were used to evaluate antimicrobial activity. By combining efflux pump inhibition tests, qRT-PCR assays, using the gene *tolC* knockout strain and ROS assays to study the mechanism of doxofylline-induced protection.

Results We first report the discovery of doxofylline-induced high minimum inhibitory concentrations of antibiotics, and then showed that doxofylline blocked antimicrobial-mediated killing for Gram-negative pathogens in vitro and in vivo. Mechanistically, we found that doxofylline positively regulated gene expression of the AcrAB-TolC efflux pump and attenuated the effect of doxofylline on antibacterial activities in $\Delta tolC$ mutants. Notably, doxofylline-mediated protection correlated with decreased reactive oxygen species (ROS) production.

Conclusion Our study indicates that doxofylline protects Gram-negative bacteria from antimicrobial lethality by regulating the AcrAB-TolC efflux pump in a TolC-dependent manner and suppressing antibiotic-induced ROS accumulation. These results suggest caution when using antibiotics alongside doxofylline in clinical treatment.

依拉环素对碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌体外联合抗菌药物敏感性研究

李耘¹ 薛峰¹ 王青¹ 郑波¹

1) 北京大学第一医院临床药理研究所

目的 评价依拉环素与临床常用抗菌药物对我国主要碳青霉烯类耐药致病菌的体外联合抗菌作用。

方法 实验菌株包括碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌、碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌各 20 株,实验药物包括依拉环素、头孢他啶、亚胺培南、头孢他啶阿维巴坦(阿维巴坦浓度恒定为 4mg/L)、多黏菌素 B,头孢哌酮舒巴坦

(头孢哌酮与舒巴坦浓度比为 2:1)、环丙沙星和阿米卡星。最低抑菌浓度 (MIC) 测定采用肉汤微量稀释法, 联合药敏测定采用棋盘法。联合抑菌浓度 (fractional inhibitory concentration, FIC) 根据公式 $FIC = (A \text{ 药联合后 MIC 值} / A \text{ 药单药 MIC 值}) + (B \text{ 药联合后 MIC 值} / B \text{ 药单药 MIC 值})$ 计算, 所得最低 FIC 值即 FIC 指数 (FIC index, FICI)。判定不同作用的标准为 $FICI \leq 0.5$ 为协同, $>0.5-1$ 为相加, $>1-2$ 为无关, >2 为拮抗。

结果 药敏试验表明依拉环素对碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的 MIC₉₀ 为 1 $\mu\text{g/mL}$, 敏感率为 85%, 对碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌也显示良好的体外活性, MIC₉₀ 分别为 2 $\mu\text{g/mL}$ 和 1 $\mu\text{g/mL}$, 显著低于除多黏菌素 B 以外的其他药物。棋盘法联合药敏检测结果显示在碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌中, 依拉环素与头孢他啶协同率最高, 达到 70%, 与亚胺培南的协同率也超过 50%, 与头孢他啶阿维巴坦的协同率为 30%。在碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌中, 依拉环素与多黏菌素 B 协同率最高, 在 30%-35%, 协同和相加作用比例达到 95% 及以上, 此外依拉环素与阿米卡星和亚胺培南在碳青霉烯类耐药大肠埃希菌中也有一定协同作用, 均为 15%。在碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌中, 依拉环素与阿米卡星和头孢他啶也表现出一定的协同作用, 协同率在 20%-25%。整体而言, 依拉环素与这七种药物在三种碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌中主要表现为协同和相加作用, 无拮抗作用。

结论 针对临床常见碳青霉烯类耐药革兰阴性菌, 依拉环素表现出良好的体外抗菌活性, 并且与临床常用抗菌药物联用时, 表现出较高比例的协同和相加作用, 未见拮抗作用。

2021 年度甘肃省肺泡灌洗液分离的细菌耐药性监测

景双艳¹

1) 甘肃省人民医院

目的 对 2020—2021 年甘肃省 66 所医院肺泡灌洗液分离菌进行培养, 分析引起肺部感染的细菌对各类抗菌药物的耐药性。

方法 常规方法分离培养鉴定, 采用纸片法, MIC 法或 E-test 法测定细菌对抗菌药物敏感性, 药敏试验结果以 CLSI2021 年版判断标准, 收集 2021 年度甘肃省细菌耐药监测网成员单位共 66 所医院, 经过数据审核, 64 所医院的数据纳入最终分析。

结果 ①2021 年度纳入分析的细菌总数为 861 株, 其中革兰阳性菌占 31.7% (273/861), 革兰阴性菌占 68.3% (588/861); ②分离率排名前五位的细菌是金黄色葡萄球菌 162 株 (占革兰阳性菌 59.3%)、肺炎链球菌 74 株 (占革兰阳性菌 27.1%)、肺炎克雷伯菌 116 株 (占革兰阴性菌 19.7%)、大肠埃希菌 111 株 (占革兰阴性菌 18.9%)、铜绿假单胞菌 78 株 (占革兰阴性菌 13.3%); ③MRSA、MRCNS 检出率分别为 40%、84.6%; ④各菌属耐药状况与全国本年度细菌耐药监测一致。

结论 肺泡灌洗液分离株对常用的抗菌药物耐药性严重, 我国肺部感染最常见为金黄色葡萄球菌属; 给肺部感染治疗带来了极大的困难, 因此要合理使用抗菌药物, 抑制耐药菌的传播。

2018-2020 年深圳市儿童医院临床分离细菌分布及耐药性监测

孟青¹ 崔晓燕¹ 周林涛¹ 颜慧敏¹ 姜含芳¹ 叶炳均¹ 陈虹宇¹ 孙丽芳¹ 陈运生¹

1) 深圳市儿童医院

目的 为持续监测我院临床分离菌的菌种分布及耐药性。

方法 对我院 2018 年~2020 年临床分离细菌采用纸片扩散法和自动化仪器法进行细菌药物敏感性试验。

结果 每年分离细菌约 7 300 株, 其中革兰阳性菌占 38.3%, 革兰阴性菌占 61.7%; 肺炎链球菌非脑膜炎分离株中青霉素中介者 (PISP) 占 0.1%~0.6%, 未检出青霉素耐药株 (PRSP)。耐甲氧西林葡萄球菌 (MRSA 和 MRCNS) 的检出率三年分别为 35.4%、32.8%、26.2% 和 83.2%、83.2%、68.2%, 呈逐年递减。屎肠球菌对多数受试抗菌药的耐药率均高于粪肠球菌, 发现 2 株利奈唑胺耐药粪肠球菌, 未发现万古霉素耐药的肠球菌 (VRE)。未发现对青霉素耐药的无乳链球菌, 但草绿色链球菌对青霉素的耐药

率为 25.8%。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中碳青霉烯类耐药的菌株(CRE)的检出率较低,分别为 0.6%、0.3%、0.3%和 3.2%、6.2%、4.5%。碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌(CRPA 和 CRAB)的检出率有增长趋势,三年分别为 6.3%、7.1%、9.5%和 10.4%、6.3%、16%;卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌中产 β 内酰胺酶的比检出率别为 98.2%、97.6%、97.9%和 51.7%、58.9%、47.7%,产酶株对多种受试抗菌药的耐药率高于不产酶株。

结论 提高病原菌的正确诊断,加强细菌耐药性监测结合院感防控,及依据药敏试验结果合理使用抗生素,以利延缓细菌耐药性的发展。

针对毒力因子与抗菌药物敏感性的香港海鸥型菌泛基因组分析

袁培博¹ 战毅¹ 朱嘉慧¹ 凌嘉慧¹ 陈恩中¹ 陈定强¹

1) 南方医科大学珠江医院检验医学部

目的 : 为了对可食用蛙类和草鱼来源的香港海鸥型菌遗传和致病特征进行更全面的了解,建立香港海鸥型菌的泛基因组。

方法 : 对自可食用蛙类和草鱼肠道标本中分离的 45 株香港海鸥型菌进行了全基因组测序,结合 4 株已报道的临床菌株基因组信息,对香港海鸥型菌进行了泛基因组分析,其中重点分析了香港海鸥型菌毒力基因的携带与分布,以及抗菌药物耐药性(AMR)相关基因,并对菌株的临床药物敏感性进行了检测,以全面了解这种新的食源性病原体。

结果 : 从系统发育树推断,人类临床分离的香港海鸥型菌菌株与蛙类中的某些菌株在遗传上更接近。毒力基因在不同来源香港海鸥型菌株间的分布呈现出不同的模式,这可能与它们对不同宿主环境的适应有关,提示出不同来源菌株的感染人类的潜力可能不同。对临床常见抗生素的敏感性检测结果显示:对利福平、头孢唑林、头孢他啶、氨苄西林、头孢曲松的耐药性在大多数香港海鸥型菌株中普遍存在,而对四环素、甲氧苄胺嘧啶、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药性在近一半的蛙类分离的香港海鸥型菌株中富集。

结论 : 建立了香港海鸥型菌的泛基因组,可

为后期研究提供参考。部分蛙源分离的香港海鸥型菌菌株的致病潜力更强,耐药性更为严重,在临床治疗中应更加谨慎。

耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌抗噬菌体吸附的分子机制研究

秦堃豪¹ 徐婷婷¹ 位沙¹ 向全航¹ 周凯¹

1) 深圳市人民医院

目的 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)临床分离率的逐年攀升给抗感染治疗造成了巨大挑战。噬菌体疗法是治疗 CRKP 感染的一种有效方案,然而噬菌体抗性的产生严重影响了治疗效果。由于具有丰富多变的荚膜组成类型、复杂的调控网络及噬菌体对其吸附过程的多级化等特点,KP 被认为是研究噬菌体与宿主相互作用的最有趣模型之一,荚膜多糖(Capsule Polysaccharide, CPS)是噬菌体吸附 KP 的第一级受体,而外膜蛋白则是第二级吸附受体。抗噬菌体吸附是细菌获得抗性的主要方式,但潜在的分子机制仍需进一步探索。本研究的目的主要是为了揭示 CRKP 抗噬菌体吸附的分子机制。

方法 本研究以荚膜依赖型噬菌体 B2 和非荚膜依赖型噬菌体 D3 为材料,对课题组收集到的 CRKP 临床株进行噬菌体敏感性的检测及噬菌体吸附量的测定,分别找出抗噬菌体 B2 和 D3 吸附的菌株;通过比较基因组学分析,获悉 CRKP 中关键的第一和第二级吸附受体基因及吸附调控基因,通过构建基因的缺失株对靶基因的功能进行验证,明确其抗噬菌体吸附机制;通过比较转录组学分析,阐明调控基因对噬菌体第一级和第二级吸附受体基因的调控机制。

结果 通过筛查发现,3 株 CRKP 对 B2 具有抗性,33 株 CRKP 对 D3 具有抗性。对这些抗性菌株进行测序后,与无抗性菌株比对发现多个位点出现变异,提示 CRKP 对噬菌体抗性机制的多样性。其中 *wcaJ* 的缺失完全阻断了荚膜依赖型噬菌体对宿主的吸附,说明 *wcaJ* 是噬菌体的一级吸附位点。*rmpA* 的缺失减少了噬菌体对宿主的第一级吸附量,转录组数据显示这一过程是 *rmpA* 通过下调 *wcaJ* 的表达量完成的;*ompC* 在第 405 个碱基处的移码突变可阻断非荚膜依赖型噬菌体对宿主的第二级吸附,

而 *ompR* 在第 342 个碱基处的突变显著地阻滞了噬菌体对宿主的二级吸附过程; *ompC* 基因敲除后, 非荚膜依赖型噬菌体对宿主的吸附过程完全被阻断, 说明 *ompC* 是噬菌体的二级吸附位点, 而 *ompR* 基因的敲除同样阻断了二级吸附过程, 基于转录组分析揭示 *ompR* 参与了对 *ompC* 的调控。

结论 CRKP 临床菌株通过一级吸附位点和二级吸附位点的突变对噬菌体产生了抗性。*ompA* 和 *ompR* 的突变能够通过阻断噬菌体的吸附发挥抗噬菌体的作用, 在这一过程中, 两种基因对噬菌体吸附位点 *wcaJ* 及 *ompC* 的调控至关重要。本项目的研究成果丰富了 CRKP 的抗噬菌体机制的理论基础

IncFII-p0111 型 *mcr-1* 质粒的适应性进化机制研究

吴仁杰¹ 杨军¹ 易灵娴¹ 刘健华¹

1) 华南农业大学兽医学院

目的 揭示 *mcr-1* 野生质粒与宿主菌在黏菌素压力下的适应性共进化机制。

方法 以稳定性较差的 IncFII-p0111 型 *mcr-1* 阳性质粒 pHNSHP24 为研究对象, 在其黏菌素亚抑菌浓度下进行 36 天的实验性进化, 筛选出稳定性提高的进化谱系; 通过质粒稳定性实验与全基因组测序, 分析与稳定性提高的基因突变; 比较祖先质粒与进化质粒的生物学特性, 包括菌株生长曲线、质粒接合频率、质粒相对适应性、质粒入侵和竞争能力, 并通过荧光定量 PCR 方法、 β -半乳糖苷酶活性实验、点突变实验和生物信息学分析等探究质粒稳定性提高的分子机制; 利用贝叶斯信息准则以及质粒动力学模型评估分配错误率 (λ)、适应性代价 (σ) 和接合频率 (γ) 对质粒稳定性提高的作用。

结果 祖先质粒 pHNSHP24 经过实验性进化, 稳定性提高了~20%, 接合频率提高了 200~300 倍, 且质粒入侵能力、适应性代价以及质粒在菌群中的持留能力均增强。进化质粒发生在 *traJ* 5'非翻译区的点突变对接合频率提高和质粒稳定性提高有影响。相比祖先质粒, 进化质粒的 *traJ*、*traY*、*traM*、*traD* 和 *traI* 的相对表达量分别上升~30、~40、~8、~4 和 ~30 倍, 同时 PJ 和 PY 启动子活性也上升~5 和~2 倍。*traJ* 5'非翻译区 (-51A/G) 的点突变在 *traJ* mRNA

的 SLIIC 茎环上, 使得突变质粒的 SLIIC 茎环小于祖先质粒。通过点突变对祖先质粒 *traJ* 5'非翻译区序列的突变构建出与祖先质粒和进化质粒 SLIIC 茎环大小相同的序列, β -半乳糖苷酶实验结果发现当 SLIIC 茎环大小相同时, PJ 启动子活性没有差异。通过负对数似然值评估质粒动力学适合的模型, 选择出水平转移模型对祖先质粒和进化质粒的 λ 、 σ 和 γ 三个参数进行最大似然估计, 通过引入质粒持留阈值 γ/θ 与 $1-(1-\lambda)/2^\sigma$ 进行比较, 发现进化质粒的最大似然估计使得 $\gamma/\theta \geq 1-(1-\lambda)/2^\sigma$, 而祖先质粒 γ/θ 小于 $1-(1-\lambda)/2^\sigma$ 。

结论 进化质粒 *traJ* 5'非翻译区 (-51A/G) 的点突变使 FinP 抑制 *traJ* 表达作用的能力减弱, *traJ* 表达量和 PY 启动子活性提高, 使接合转移相关基因的表达式提高, 最终导致进化质粒接合频率显著提高; 水平转移模型结果证明进化质粒接合频率的提高能够克服分配和适应性代价带来的质粒损失, 导致质粒稳定性的增加。

马尔尼菲篮状菌酵母相蛋白在其菌体二相转变中的研究及应用进展

李文敏¹

1) 广东省人民医院

马尔尼菲篮状菌(*Talaromyces marneffe*, TM)与肺结核和隐球菌感染并列为艾滋病患者的三大机会性感染疾病。2021 年 11 月在 Lancet Glob Health 杂志中世界卫生组织首次将其列为 2021—2030 需重点关注的长期被忽视的热带致病菌之一, 并同步在 Lancet Infect Dis 杂志发表了由 23 个国家的专家共同制定的《地方性真菌病诊断和管理全球指南》, 呼吁全球加强对马尔尼菲篮状菌的相关研究, 指南中提出包括马尔尼菲篮状菌在内的地方性真菌病的全球负担继续逐年上升, 认为传染病仍然是全世界患者发病率和死亡率的主要原因。一直以来马尔尼菲篮状菌鲜少受到区域和全球资助者、政策制定者、研究人员和行业的关注和投资, 相关研究尚不成熟, 具有开展研究的价值。马尔尼菲篮状菌是一种温度依赖性双相型真菌和机会性致病菌。在 25℃时马尔尼菲篮状菌呈菌丝相, 产生无性繁殖的分生孢子, 37℃体外培养或感染人体 24h 后即可开始出现酵母

相蛋白的表达, 96h 后镜下可见彻底转化为酵母相真菌。目前, 马尔尼菲篮状菌的双相转化和致病的详细的分子调控机制尚不清楚, 但据目前研究表明, 从菌丝相到酵母相的双态真菌形态学上的转换是产生毒性所必需的过程, 该转换不仅导致细胞形态的改变, 而且涉及双态真菌毒性的酵母相特异性蛋白的表达。本综述通过分析各种马尔尼菲篮状菌酵母相蛋白的研究进展, 分析其在菌体二相转变及致病过程中可能发挥的作用, 及其临床应用进展。

肺炎克雷伯菌临床分离株分子分群和流行特征研究

朱昱蓉¹ 刘荣华¹

1) 临汾市中心医院

目的 肺炎克雷伯菌、变栖克雷伯菌与类肺炎克雷伯菌具有不同的生物特征, 三者之间流行病学及治疗存在差异。肺炎克雷伯菌是常见的病原菌, 变栖克雷伯菌可定植于人或周围环境中, 类肺炎克雷伯菌是正常肠道菌群。临床上现有技术尚不能将变栖克雷伯菌与类肺炎克雷伯菌从肺炎克雷伯菌中鉴定出来。因此本研究旨在探究临汾市中心医院肺炎克雷伯菌临床分离株的分子生物学分群及其流行特征差异, 建立感染相关的多维度控制措施, 为目标性治疗和感控提供依据。

方法 收集 2021 年 1 月至 2022 年 1 月医院分离的肺炎克雷伯菌非重复菌株共 145 株, 同时收集标本基本信息, 煮沸法提取细菌基因组 DNA。通过 PCR 扩增细菌的管家基因 *rpoB* 并将产物测序, 测序结果与 NCBI 网站 BLASTN 比对, 获取菌株分群信息; 荚膜相关基因 *wzi* 扩增并测序获取菌株荚膜血清型; 通过 PCR 结合琼脂糖凝胶电泳技术检测菌株携带的毒力基因 (Ybts, Kfu, entB, mrkD, Fim) 与耐药基因 (SHV, LEN, CTX, ACC-6, TEM)。

结果 通过对 *rpoB* 序列信息比对分析, 共检出 4 株变栖克雷伯菌, 4 株类肺炎克雷伯菌, 其余均为肺炎克雷伯菌肺炎亚种。变栖克雷伯菌血清型主要为 K61, 携带 SHV 与 LEN 耐药基因, 菌株均携带毒力基因 Kfu、entB、mrkD、Fim, 仅一株菌株携带毒力基因 Ybts; 类肺炎克雷伯菌血清型主要为 K1 型, 1 株新血清型已提交等待分配 *wzi* 分型号, 4 株

菌株携带 SHV、LEN 和 Kfu、entB、mrkD、Fim 基因; 肺炎克雷伯菌肺炎亚种主要血清型为 K1、K2 和 K57, SHV、LEN 基因携带率为 99%, CTX、TEM 和 ACC6-Ib-cr 携带率介于 11~15%, 毒力基因 mrkD、FIM、ENT 携带率大于 95%, Ybts 基因携带率为 55%, Kfu 携带率为 73%。

结论 本院分离的肺炎克雷伯菌中变栖克雷伯菌与类肺炎克雷伯菌分离率均为 2.7%, 是该菌株在山西地区的首次报道。这两种菌株可引起呼吸系统感染, 主要分布于新生儿科、呼吸科和重症医学科。变栖克雷伯菌血清型分布较广, 主要为 K61, 其中一株携带 5 种毒力基因且拉丝试验阳性为高毒力菌株。本院类肺炎克雷伯菌为 K1 血清型, 耐药性高于变栖克雷伯菌。肺炎克雷伯菌肺炎亚种主要流行血清型为 K1、K2、K57, 与其他医院报道一致。本研究表明危重患者及呼吸系统疾病患者所在病房应注意植物环境检测,

Coexistence of Mcr-9, Mcr-10 and RmtB Genes in An Enterobacter Roggenkampii Clinical Isolate

杨小英¹ 王晨² 尹梦芸³ 邵友星¹ 郭庆兰¹

1) 复旦大学附属华山医院

2) 上海交通大学附属仁济医院

3) 上海交通大学附属第一人民医院

Objective The resistance of Enterobacteriaceae to polymyxin is related to the plasmid-mediated mobile colistin resistance (mcr) genes. Mcr-1~10 genes have been identified in succession. Here we found an *Enterobacter roggenkampii* (HS06-043) clinical strain harbored both mcr-9 and mcr-10, together with aminoglycoside resistance gene, rmtB. The aim of this study is to characterize plasmids carrying antimicrobial resistance genes in this strain.

Methods S1-PFGE was performed to analyze the plasmid profiles. Southern Blot experiment was carried out to show the location of mcr genes. Whole-genome sequencing was performed using a combination of Illumina NovaSeq and Oxford Nanopore ONT plat-

forms. Multi-locus sequence typing (MLST) and resistance genes were analyzed by the Center for Genomic Epidemiology (CGE, <https://cge.cbs.dtu.dk/services/>).

Results HS06-043 was an *E. roggenkampii* and belonged to ST41. It contained four plasmids (pHS06-043-1~pHS06-043-4), 291-kb IncHI2, 100-kb IncFII, 76-kb IncFIB(K) and a small one of 5-kb. The mcr-9.2 and mcr-10.1 was carried by the IncHI2 and IncFIB(K) plasmids, respectively. The mcr-9.2 located in a structure of rcnR-rcnA-pcoE-pcoS-IS903B-mcr-9.2-IS1R, and the mcr-10.1 located in the conserved structure of xerC-mcr-10, and downstream adjoined IS26. The IncHI2 plasmid also carried blaCTX-M-9, blaSHV-12, and qnrA1, conferring resistance to cephalosporins and fluoroquinolones. In the IncFII plasmid, blaCTX-M-14, rmtB, and qepA11 was observed conferring extra resistance to aminoglycosides including amikacin.

Conclusion Multi-drug resistant *E. roggenkampii* isolate has accumulated multiple resistance genes and a variety of mobile genetic elements have a potential to promote the wide dissemination of these genes in the local Enterobacteriaceae clinical isolates.

SHV-12 突变导致肠杆菌属对氨曲南-阿维巴坦产生耐药

吴石凯¹ 马克¹ 冯宇¹ 宗志勇¹

1) 四川大学华西医院感染性疾病中心

目的 研究肠杆菌属对氨曲南-阿维巴坦 (ATM-AVI) 的耐药机制, 为以后临床应用 ATM-AVI 治疗耐碳青霉烯肠杆菌属所致感染可能会出现耐药问题提供基础指导。

方法 对一株临床分离的 ATM-AVI 敏感的耐碳青霉烯肠杆菌属细菌通过连续运用亚抑菌浓度 ATM-AVI 作用进行诱导耐药筛选实验, 得到 ATM-AVI 耐药的突变株, 通过全基因组测序获得其基因信息, 比较其与原始菌株的不同。将筛选出的野生型与突变型基因分别进行克隆, 以 DH5 α 为受体菌株, 用微量肉汤稀释法确定克隆菌株对抗生素及联合酶抑制剂的最低抑菌浓度 (MIC)。通过 SWISS-

MODEL 在线工具预测蛋白结构, 抗生素及酶抑制剂的结构通过 PubChem 网站获得, 运用 AutoDock 工具进行蛋白和小分子的模拟对接。

结果 全基因组测序结果显示耐药突变株相比原始菌株有 5 个位点突变, 其中 3 个在非编码区, 1 个在转座子区域, 还有 1 个位于 SHV-12 基因编码区域, 这一突变使 SHV-12 上一个靠近活性中心的氨基酸发生了突变。和转入野生型 SHV-12 基因的 DH5 α 相比, 转入突变 SHV-12 基因的 DH5 α 对 ATM-AVI 的 MIC 升高了 8 倍, 而对头孢呋辛、头孢噻吩的 MIC 却分别降低了 32 倍和 512 倍。分子模拟结果显示, SHV-12 上这一位点的氨基酸是 AVI 结合口袋的组成部分, 且对接时会与 AVI 形成氢键, 其被另外的氨基酸替代后会改变结合口袋的构象并影响 AVI 与 SHV-12 识别作用, 从而使 SHV-12 与 AVI 对接所需能量升高, 进而导致 AVI 结合与抑制 SHV-12 更加困难。进一步研究发现这一氨基酸位点是 A 类 β -内酰胺酶与 β -内酰胺类抗生素作用的重要残基, 它的突变会损害 β -内酰胺酶与头孢菌素的亲和性, 使其水解头孢类抗生素的活性下降。

结论 研究发现了 SHV-12 上靠近活性中心的一个氨基酸发生突变会使产金属酶的肠杆菌属细菌对 ATM-AVI 敏感性下降, 但同时其对头孢菌素的敏感性会增加。

四川大学华西医院产金属酶肠杆菌属细菌对氨曲南/阿维巴坦的药物敏感性、异质性耐药及体外诱导耐药研究

何燕玲¹ 冯宇¹ 宗志勇¹

1) 四川大学华西医院

目的 调查四川大学华西医院 2014 年 7 月-2021 年 2 月采集到的产金属酶 (NDM, IMP) 的肠杆菌属细菌对氨曲南/阿维巴坦的药物敏感性, 并研究是否存在异质性耐药的现象。本研究旨在探究产金属酶的肠杆菌属细菌对氨曲南/阿维巴坦的药物敏感性, 评估氨曲南/阿维巴坦的临床应用价值, 以期临床用药提供指导。

方法 分离四川大学华西医院 2014 年 7 月-2020 年 2 月采集到的肠杆菌属细菌, 使用 Illumina 平台对临床采集到的肠杆菌属细菌进行二代测序,

通过 ResFinder 软件查找耐药基因,筛选出含有金属酶 NDM、IMP 的菌株。采用微量肉汤稀释法对这 101 株菌进行氨曲南、氨曲南/阿维巴坦的体外药物敏感试验,并且根据氨曲南/阿维巴坦药敏结果对 MIC (minimum inhibitory concentration, MIC) 较高菌株 (MIC $\geq$ 1mg/L) 采用改良菌群分析法 (population analysis profile, PAP) 进行异质性耐药分析。随后,从上述菌株中随机选取 5 个菌株,使用氨曲南/阿维巴坦进行体外诱导耐药实验。

结果 共获得 101 株含金属酶的肠杆菌属细菌。根据药敏结果显示,在 101 株含金属酶的肠杆菌属细菌,大部分菌株 (96/101, 95.0%) 对氨曲南/阿维巴坦的 MIC 值小于等于 0.5/4 mg/L, 5% (5/101) 的肠杆菌属细菌对氨曲南/阿维巴坦的 MIC 值范围在 1/4mg/L-2/4mg/L 内。对这 5 株 MIC $\geq$ 1mg/L 的菌株采用 PAP 进行异质性耐药分析,未发现异质性耐药现象。在对随机选取的 5 株含金属酶的肠杆菌属细菌进行体外诱导耐药实验后,发现这 5 株细菌均可诱导至高水平耐药 (MIC $\geq$ 512mg/L)。

结论 氨曲南/阿维巴坦作为一种 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂的新型联合制剂,是一种治疗产碳青霉烯酶菌株,尤其是含金属酶菌株所致感染非常有前景的药物组合形式,目前在国外尚处于 III 期临床试验阶段,但已发现氨曲南/阿维巴坦耐药的临床菌株。本研究发现我院于 2014 年 7 月-2021 年 2 月采集到的含产金属酶的肠杆菌属细菌目前对氨曲南/阿维巴坦尚处于较为敏感状态,氨曲南/阿维巴坦尚有用于临床治疗的价值,但细菌可能会在该复合制剂筛选压力下出现耐药甚至高水平耐药,强调了临床合理用药的重要性。

大肠埃希菌通过 PPK1 /鞭毛蛋白介导肾氧化损伤和炎症加重肾草酸钙结石形成的机制研究

安凌悦^{1,2} 吴伟宙² 李舒珏² 赖永长^{2,3} 陈东² 何枝灿^{1,2} 常正林^{1,2} 徐鹏² 黄亚鹏^{1,2} 雷敏^{1,2} 蒋政^{1,2} 曾滔² 孙新园² 孙璇³ 段小鹿² 吴文起^{1,2}

1) 广州医科大学附属第二医院

2) 广州医科大学附属第一医院,广东省泌尿外科重点实验室

3) 中山大学附属第八医院

目的 大肠埃希菌 (E.coli) 与肾结石的形成密切相关。然而, E.coli 在肾草酸钙结石形成中的作用尚不清楚, 本研究旨在探讨 E.coli 是否促进草酸钙结石的形成及其机制。

方法 回顾性分析肾草酸钙结石患者的结石和尿培养细菌谱。评估 E.coli 对草酸钙晶体的聚集能力, 凝胶电泳和 nanoLC-MS/MS 检测 E.coli 中参与晶体聚集的粘附蛋白。构建敲除鞭毛蛋白 (Flic) 和多磷酸激酶 1 (PPK1) 的 E.coli 菌株, 并评估其体外对晶体的聚集能力、对细胞粘附晶体、细胞氧化损伤的影响和相关炎症信号通路的激活。选取 C57BL/6J 雌性小鼠, 经尿道注射分别注射野生型 E.coli、敲除 Flic 和敲除 PPK1 的 E.coli 菌株, 在乙醛酸腹腔注射造模的条件下观察不同类型 E.coli 菌株对肾脏的影响, 对炎症、粘附、氧化损伤等相关指标进行检测。

结果 E.coli 不仅是泌尿系结石患者尿液和结石中最常见的细菌, 也是草酸钙结石患者尿液与结石中最常见的细菌。野生型 E.coli 可显著增强草酸钙晶体在体外和体内的聚集, 并诱导肾小管上皮细胞 (HK-2) 和小鼠肾脏产生炎症和氧化损伤, 敲除 PPK1 的 E.coli 菌株的上述能力则明显减弱, nanoLC-MS/MS 筛选发现鞭毛蛋白是两种菌株间差异最为明显的蛋白。而敲除 Flic 的 E.coli 菌株同样不具备野生型 E.coli 菌株的上述能力。我们发现鞭毛蛋白是 PPK1 调控的关键分子, 它们都能促进晶体聚集并介导氧化损伤, 激活肾脏炎症相关的 NF- κ B/P38 信号通路, 而敲除 PPK1 或 Flic 可逆转这一效应。

结论 综上所述, E.coli 通过 PPK1/鞭毛蛋白调节的肾脏氧化损伤和炎症, 从而促进草酸钙结石的形成, PPK1/鞭毛蛋白可激活 NF- κ B/P38 炎症信号通路, 该结论为肾草酸钙结石的预防和治疗提供了新的治疗靶点。

Distribution and Drug Resistance of Blood Flow Infection Pathogens in Children's Intensive Care Unit and Neonatal Intensive Care Unit

周林涛¹

1) 深圳市儿童医院

Objective to analyze the distribution and drug resistance of blood flow infection pathogens in pediatric intensive care unit (PICU) and neonatal intensive care unit (NICU) of a children's Hospital, so as to provide basis for the rational application of antibiotics in critically ill children.

Methods 729 cases of blood culture positive strains from PICU and NICU wards from 2014 to 2020 were collected, the drug sensitivity test was completed, interpreted according to the standard of CLSI 2020 edition, and the drug resistance was analyzed with WHONET 5.6 software.

Results among the 365 strains detected by PICU, the top five were coagulase negative staphylococcus (58.63%), *Staphylococcus aureus* (5.75%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.75%), *Escherichia coli* (5.48%) and *Enterococcus* (4.11%); Among the 364 strains detected by NICU, the top five were coagulase negative staphylococcus (45.33%), *Klebsiella pneumoniae* (16.48%), *Escherichia coli* (10.99%), *Streptococcus agalactiae* (7.79%) and *Enterococcus* (6.04%); The resistance rate of *Escherichia coli* to imipenem was 0%, and that of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem was 4.05% (3 / 74) No *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococcus* resistant to vancomycin and teicoplanin were found. The detection rate of MRSA was 43.6%.

Conclusion the original spectrum of infectious diseases in children in PICU and NICU ICU is different, so we should pay attention to the monitoring of bacterial drug resistance.

氧化应激反应参与白色念珠菌滞留菌形成

林赋桂¹ 魏莲花¹

1) 甘肃省人民医院

目的 探究 ϵ -聚赖氨酸作用白色念珠菌后是否存在滞留菌, 同时初步探索 ϵ -聚赖氨酸影响白色念珠菌滞留菌形成过程中的可能机制, 为更好地控制白色念珠菌引起的侵袭性真菌疾病及耐药性提供理论依据。

方法 收集鉴定白色念珠菌后, 构建其成熟生物被膜, 筛选白色念珠菌滞留菌留取最佳药物浓度, 计数菌落存活数目, 并通过检测最低抑菌浓度以及延长药物作用时间验证滞留菌的准确性后, 采用菌落计数法计数白色念珠菌临床菌株和非白色念珠菌活菌数, 同时采用荧光分光光度计分析滞留菌活性氧变化, 利用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱判断滞留菌蛋白谱变化。

结果 55 株临床白色念珠菌产科标本占比 27.3%、重症监护室标本占比 18.2%、妇科标本占比 12.8%, 且 55% 的标本主要分离自痰标本, 其次是阴道分泌物 (29%), 9.1% 的标本分离自粪便标本。55 株临床白色念珠菌 40% 为形成生物被膜能力较弱菌株, 34% 为形成生物被膜能力中等菌株。白色念珠菌滞留菌留取最佳浓度为 102.4mg/mL, 在此浓度下白色念珠菌标准菌株 (ATCC 64550) 滞留菌平均数目为 20CFU/100uL, 通过验证实验再次确定了滞留菌的存在 ($p > 0.05$)。 ϵ -聚赖氨酸作用于临床白色念珠菌后滞留菌数平均为 90CFU/100uL, 作用于克柔念珠菌 (ATCC 6258)、耳念珠菌质控菌后存活菌平均数分别为 10CFU/100uL、160CFU/100uL。同时对照组与滞留菌组相比, 后者活性氧含量明显升高 ($p < 0.05$), 此外滞留菌质谱图蛋白峰值也发生了明显变化。

结论 产科、妇科、重症监护室白色念珠菌临床分离构成比较高, 超过 70% 的白色念珠菌可产生生物被膜, ϵ -聚赖氨酸作用于白色念珠菌后存在滞留菌, 且其作用白色念珠菌后形成的滞留菌耐受活性氧水平增高。

Clinical Characteristics and Antibiotic Susceptibi

黄颖¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective To investigate the clinical characteristics and antibiotic susceptibility of *Streptococcus agalactiae* causing urinary tract infections (UTIs) in our hospital in 2019.

Methods Retrospectively analyze the positive rate, related clinical characteristics and drug resistance

of *Streptococcus agalactiae* in urine samples of our hospital, and conduct an induced clindamycin resistance test.

Conclusion Except for 15 case, all patients had asymptomatic bacteriuria. All patients had underlying diseases, mainly were urinary system diseases (44.8%, 26/58) and diabetes cases (31.0%, 18/58). All isolates were sensitive to penicillin, ampicillin, vancomycin, and linezolid, but had high resistance rates to erythromycin, levofloxacin, tetracycline and clindamycin, which were 75.8%, 68.9%, 65.5% and 55.1 %, respectively. The positive rate of the induced clindamycin test was 13.8%.

First Report of A *Salmonella* Enterica Serovar Rissen ST469 Clinical Isolate Carrying blaNDM-13

黄玉兰¹ 曾诗寒¹ 马晓波^{2,3} 付亮¹ 徐和平^{2,3} 李小燕¹

1) 南方医科大学第五附属医院检验科

2) 厦门大学附属第一医院检验科厦门市基因检测重点实验室

3) 厦门大学公共卫生学院

Objective New Delhi metallo- β -lactamase-13 (NDM-13) is a novel variant that was first identified in 2015. According to previous research, *Escherichia coli* is predominant blaNDM-13 carrier, while blaNDM-13 is rarely detected in *Salmonella* species. Here we characterize the first identification of *S. Rissen* strain SR33 carrying blaNDM-13 in China, with the aim of investigating the genetic environment of blaNDM-13 and exploring its transmission mechanism.

Methods Antimicrobial susceptibility was determined by broth microdilution and Kirby Bauer disk diffusion. Transferability of plasmid harboring blaNDM-13 was assessed by conjugation experiment. Polymerase chain reaction (PCR) and whole-genome sequencing (WGS) were performed to investigate drug-resistance gene and its genetic environment.

Results *Salmonella* Rissen SR33 strain was isolated from a patient with rheumatoid arthritis who was taking immunosuppressive drugs. SR33 was found to be multidrug resistant to all tested β -lactams. Whole genome sequencing showed that blaNDM-13 was located in IncI1 plasmid pNDM13-SR33, which was transmissible. NDM-13 has been detected in four *E. coli* strains from Nepal, China and Korea. Thus, SR33 is the first *S. Rissen* isolate harboring blaNDM-13. Comparison of blaNDM-13 gene environment revealed that a set of ordered genes (Δ ISAb125-blaNDM-13-bleMBL-trpF) and a hybrid promoter (consisting of -35 sequences provided by ISAb125 and -10 sequences) were conservative in blaNDM-13 positive strains. Sequence analysis also showed that ISAb125 was truncated by IS1294 and IS5. Taken together, it could be hypothesized that the hybrid promoter may associated with the expression of blaNDM-13 and mobile genetic elements may be involved in the mobilization and dissemination of blaNDM-13.

Conclusion Our study reports the emergence of an NDM-13-producing *S. Rissen* ST469 isolate. The emergence of blaNDM-13 in *Salmonella* species highlights the critical need for monitoring and control of the dissemination of blaNDM-13.

2021 年吉林某三甲医院无菌部位真菌感染病原分布及耐药分析

冀旭峰¹ 王小明¹

1) 吉林大学第一医院

目的 分析 2021 年吉林某三甲医院无菌部位真菌感染病原菌分布和耐药性, 为无菌部位真菌感染临床诊断和抗真菌药物使用提供依据。

方法 对 2021 年吉林某三甲医院无菌部位真菌感染患者的临床资料进行回顾性分析, 应用 WHONET 5.6 软件对无菌部位标本分离的酵母样真菌的分布和药物敏感性试验结果进行统计分析。

结果 2021 共分离出酵母样真菌 147 株, 前三位依次为白念珠菌 (76 株, 51.70%)、光滑念珠菌 (32 株, 21.77%) 和热带念珠菌 (21 株, 14.29%)。

其中分离自腹腔积液 43 株(29.25%)、外周血 35 株(23.81%)、胆汁 32 株(21.77%)、脓液 22 株(14.97%)。白色念珠菌对米卡芬净、阿尼芬净 100% 敏感,对氟康唑、伏立康唑的耐药率为 5.8%、2.9%;光滑念珠菌对米卡芬净、阿尼芬净耐药率均为 3.1%;热带念珠菌对米卡芬净、阿尼芬净 100% 敏感,对氟康唑、伏立康唑的耐药率为 28.0%、24.0%;所有念珠菌对两性霉素 B 100% 敏感。

结论 白色念珠菌为吉林某三甲医院无菌部位真菌感染患者分离率最高的真菌。不同念珠菌对唑类药物的耐药率不同,但对两性霉素 B 100% 敏感。了解医院无菌部位真菌感染病原菌的分布和耐药情况,对无菌部位真菌感染患者的诊治和预后评估有重要意义。

SCCmec 串联扩增是介导 MRSA 对头孢吡普耐药的机制之一

朱飞腾¹ 陈衍¹

1) 浙大医学院附属邵逸夫医院

目的 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 是医院严重感染和社区获得性感染增加的常见原因。用于治疗 MRSA 的药物非常有限,并且仍有治疗失败的报道。头孢吡普是一种具有抗 MRSA 活性的第五代头孢菌素,在中国尚未批准使用。为了探究头孢吡普对 MRSA 治疗的可行性,在这项研究中,我们检测了 472 株 MRSA 的头孢吡普敏感性,并研究了头孢吡普耐药的机制。

方法 依据欧洲抗菌药物敏感性试验委员会指南,通过琼脂稀释法确定所有 MRSA 菌株头孢吡普的最低抑菌浓度。我们通过 Illumina 短读长测序和 MinION 长读长测序对头孢吡普耐药的分离株进行了测序。我们还选择了代表 ST5、ST59 和 ST239 的 MRSA 分离株,并将它们在包含头孢吡普浓度翻倍上升的胰酪大豆胨液中持续培养,保存过程中对头孢吡普耐药的菌株,并进行二代基因组测序。

结果 我们发现 471/472 个 MRSA 分离株对头孢吡普敏感, MIC 范围为 0.25-2 mg/L。与医院相关的 MRSA 感染分离株(MIC₅₀=2 mg/L, MIC₉₀=2 mg/L)相比,社区相关的 MRSA 分离株(MIC₅₀=0.5

mg/L, MIC₉₀=2 mg/L)对头孢吡普更敏感($p<0.001$)。与 SCCmec 为 II 型或 III 型(MIC₅₀=2 mg/L, MIC₉₀=2 mg/L)的分离株相比, SCCmec IV 型(MIC₅₀=1 mg/L, MIC₉₀=1 mg/L)或 V 型(MIC₅₀=0.5 mg/L, MIC₉₀=1 mg/L)的分离株对头孢吡普更敏感($p<0.001$)。纳米孔测序显示,在唯一一株头孢吡普耐药的 MRSA 分离株上存在两个 SCCmec 元件的串联拷贝。我们还发现, ST239 克隆代表的 MRSA 分离株暴露于头孢吡普,会被诱导发生 SCCmec 元件的串联扩增,但在其他谱系中未发生。此外,诱导的头孢吡普耐药的 MRSA 分离株还获得了 *mecA* 和其他基因的突变如 *guaA*、*guaB*、*relA*、*rpoA* 和 *oatA*。

结论 在中国,头孢吡普对 MRSA 分离株显示出有效的抗菌活性,但在其批准使用之前已经出现的头孢吡普耐药分离株令人担忧。涉及 MRSA 的头孢吡普耐药性发展有多个基因和途径,且我们的数据证明了纳米孔测序在揭示 MRSA 串联基因扩增介导的耐药机制中的作用。

583 株阴沟肠杆菌临床分布与耐药性分析

边春颖¹

1) 成都市第二人民医院

目的 分析阴沟肠杆菌感染特征及其耐药性,为临床合理用药提供指导。

方法 将 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在本院接受治疗阴沟肠杆菌感染患者作为研究对象。共收集到 583 株阴沟肠杆菌,对所有病原菌完成临床分布调查,并对其进行药敏试验,检测病原菌的耐药情况。

结果 583 株阴沟肠杆菌主要来源为呼吸道 265 株(45.454%),其次依次为脓液 124 株(21.269%)、尿液 84 株(14.408%)等标本,其他来源所占比例较小。菌株来源分别分布于本院呼吸内科(88, 15.094%)、儿科(74, 12.693%)、普外科(69, 11.835%)、ICU(48, 8.233%)等科室。对其耐药性进行分析发现,阴沟肠杆菌对替加环素、阿米卡星、厄他培南的耐药性较低,依次为 0.7%、0.9%、6.5%,最高的是头孢唑啉、头孢西丁以及阿莫西林/克拉维酸,依次为 97.4%、94.7%、84.1%。

结论 阴沟肠杆菌主要通过呼吸道感染引起疾病, 对多种抗菌药物均有不同程度的耐药性, 临床应及时送检进行细菌培养, 并根据其耐药性, 合理选用抗菌药物。根据我院四年来耐药结果分析, 替加环素的耐药率最低为 0.7%, 可作为首选药物之一, 同时, 加酶抑制剂复合制剂哌拉西林/他唑巴坦耐药率为 7.6%, 也可作为首选药。阿米卡星也较敏感, 耐药率为 10.8%, 但因其耳肾毒性, 临床使用受限。碳青霉烯类抗菌药物有广谱抗菌作用, 对革兰氏阴性需氧及厌氧菌均有强大的抗菌活性, 但亚胺培南与厄他培南耐药性自 2016 年起有逐年上涨的趋势, 主要原因可能是随着该类药物临床的大量使用和不合理使用, 细菌也逐渐获得了耐药性。因此医院应加强对碳青霉烯类抗菌药物使用的管理, 但在针对多重耐药菌株感染的治疗上, 仍可作为首选药物。

开颅术后肺炎的危险因素及耐药分析

张宇¹ 张旭¹ 宋宁¹

1) 河北医科大学第二医院

目的 探讨开颅术后肺炎发生的危险因素, 了解引起肺炎的病原学分布, 为开颅术后肺炎的预防和治疗提供更多的参考, 从而降低其发病率, 缩短病程, 改善预后。

方法 对河北医科大学第二医院 2016 年 1 月至 2020 年 12 月期间收治的开颅术后患者的病历资料进行回顾性分析。对于引起术后肺炎的相关变量应用 SPSS22.0 软件通过单因素分析及多因素 Logistic 回归分析开颅术后肺炎发生的危险因素。同时收集病例组患者的病原学信息, 了解致病菌分布并分析其耐药性。

结果 1.共纳入 133 例开颅术后患者, 术后肺炎发生率 47.4%, 病例组 (肺炎组) 63 例, 其中男性 38 例, 女性 25 例, 平均年龄 55.2 ± 1.8 岁; 对照组 (非肺炎组) 70 例, 其中男性 37 例, 女性 33 例, 平均年龄 52.7 ± 1.3 岁。2.单因素统计结果提示基础疾病、发病至手术时间、术前住院天数、术前 GCS 评分、术前中性粒细胞百分比、术前血红蛋白、术中失血量、手术时间、术中输血、ASA 分级、手术分级、术后机械通气时间、住院时间、急诊手术、进入 ICU 病房、术后中性粒细胞百分比、术后血红蛋白、

术后气管切开、术后气管插管、留置胃管、术后抗生素使用在两组间存在统计学差异。多因素 Logistic 回归分析表明开颅术后肺部感染的独立危险因素为: 急诊手术、留置胃管、气管切开、机械通气时间以及住院时间。3.63 例病例组患者均送检下呼吸道标本行痰培养, 其中 31 例患者阳性, 共分离出 48 株病原菌, 其中革兰氏阴性杆菌 44 株 (91.67%), 分别为肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、大肠埃希菌; 革兰氏阳性球菌 4 株 (8.33%), 均为金黄色葡萄球菌。22 例菌株对碳青霉烯类抗生素耐药 (除去天然耐药的情况), 耐药率为 45.83%。其中鲍曼不动杆菌 14 例 (63.64%), 肺炎克雷伯杆菌 4 例 (18.18%), 铜绿假单胞菌 4 例 (18.18%)。

结论 1.开颅术后肺炎的发生率高, 急诊手术、留置胃管、气管切开、机械通气时间、住院时间为开颅术后肺炎发生的独立危险因素, 需要有效的控制上述围手术期因素, 以降低术后肺炎的发病率。2.开颅术后肺炎的病原菌以革兰阴性杆菌为主, 碳青霉烯类抗生素耐药的形势依旧严峻。

中国侵袭性真菌耐药监测网 (CHIF-NET) 2014 年度菌株分离率及对氟康唑和伏立康唑的体外药敏活

张戈¹ 王贺¹ 徐志鹏¹ 徐英春¹

1) 中国医学科学院北京协和医院

目的 对来自 2013 年 8 月至 2014 年 7 月全国 61 家医院, 疑似或确诊侵袭性真菌病的非重复患者血液、脑脊液、胆汁、腹水、脓液及其他无菌体液和组织中分离的 3310 株酵母型真菌。剖析样本分离部位, 科室分布, 种类数量, 并对体外抗真菌药物 (氟康唑, 伏立康唑) 的药物敏感性试验数据分析进行分析讨论。

方法 通过 Vitek MS 质谱仪对所有分离株进行菌种鉴定, 并用分子测序进行补充。使用临床和实验室标准协会 (CLSI) M44-A2 纸片扩散法测定氟康唑和伏立康唑的药物敏感性。

结果 对于 3310 株标本, 分离部位占比前三位依次是血液 1471 株 (44.44%)、腹水 540 株 (16.31%)、脓液 408 株 (12.33%); 包含念珠菌属 3026 株

(91.42%), 隐球菌属 209 株 (6.31%), 其他酵母菌属 43 株 (1.30%), 毛孢子菌属 32 株 (0.97%)。这四类对氟康唑耐药率分别为 9.42%, 6.70%, 55.81%, 6.25%; 对伏立康唑耐药率为 6.48%, 0.48%, 46.51%, 3.13%。

结论 分离于无菌部位的酵母型真菌大部分来源于血液; 外科, 重症监护病房和内科分离株数量占整体 84%; 白念珠菌依然是临床工作中分离数量最多的酵母型真菌。相较于 2010 年的数据, 菌种的多样性得到了体现, 但常见菌种的耐药率略有上升, 常见酵母样真菌耐药株以及罕见耐药株的出现值得引起临床的重视。检验人员应关注耐药株的耐药机制, 临床医生应谨慎对待经验用药。

血培养分离酵母样真菌的分布及耐药性分析

李慧¹ 冯兰君¹ 闫占力¹ 黄艳¹

1) 杭州迪安医学检验中心有限公司

目的 了解血培养中酵母样真菌的菌株分布及耐药性, 为临床合理使用抗真菌药物提供依据。

方法 分析 2019 年 1 月-2021 年 2 月送检至我实验室血培养样本分离出的酵母样真菌情况, 并对其药敏结果进行统计分析。

结果 共分离培养出酵母样真菌 243 株, 其中近平滑念珠菌 118 株、热带念珠菌 52 株、白色念珠菌 38 株、光滑念珠菌 11 株、西弗念珠菌 9 株、季也蒙念珠菌 6 株、新型隐球菌 3 株、阿萨丝孢酵母 2 株, 奥默毕赤酵母、克柔念珠菌、法氏念珠菌、皱褶念珠菌各 1 株。主要年龄分布以 >60 岁患者为主, 占 76.95%。近平滑念珠菌主要分布在同一家医院, 占 65.25%。除皱褶念珠菌对 5-氟胞嘧啶耐药外, 其余对 5-氟胞嘧啶、两性霉素 B 均敏感; 除 1 株光滑念珠菌、阿萨丝孢酵母对卡泊芬净耐药外, 其余对卡泊芬净均敏感; 除奥默毕赤酵母、法氏念珠菌对所有药物敏感外, 其余对唑类药物出现不同程度耐药, 热带念珠菌对氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑耐药率分别为 38.46%、25%、26.92%; 白色念珠菌耐药率均为 2.63%; 近平滑念珠菌对氟康唑耐药率为 10.17%; 光滑念珠菌对氟康唑、伊曲康唑耐药率均为 9.09%。

结论 血培养分离的酵母样真菌对两性霉素

B、5-氟胞嘧啶、卡泊芬净保持较高敏感性, 对唑类药物耐药率呈上升趋势, 应引起临床医师重视。

同时携带 KPC-2 和 NDM-5 的 ST11 型肺炎克雷伯菌引起医院感染暴发的研究

李家扬¹ 王卫萍¹ 任建安¹

1) 东南大学医学院, 东部战区总医院

目的 分析 2020 年 10 月—2021 年 5 月, 东部战区总医院普通外科腹腔感染与肠瘘患者的肺炎克雷伯菌的感染情况、耐药性及其同源性, 为控制医院感染提供依据。

方法 对我院普通外科 2020 年 10 月—2021 年 5 月分离自腹腔感染与肠瘘患者的 121 株肺炎克雷伯菌进行标本来源、临床用药、耐药性进行分析。采用 NG-test Carba 5 试剂盒检测五种主要的碳青霉烯酶 (KPC、NDM、VIM、IMP 和 OXA-48-like)。综合利用脉冲场凝胶电泳 (PFGE)、多位点序列分型 (MLST)、全基因组测序 (WGS) 以及傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) 进行同源性分析。

结果 在 121 株肺炎克雷伯菌中, 93 株为碳青霉烯耐药, 耐药率为 76.9%。89 株 (89/93, 95.7%) 产 KPC 酶, 19 株 (19/93, 20.4%) 产 NDM 酶, 1 株 (1/93, 1.1%) 产 OXA 酶。其中分离自 10 位患者的 15 株肺炎克雷伯菌, 同时携带 KPC-2 和 NDM-5 基因, PFGE 带型相同且都为 ST11 型, FT-IR 以及 WGS 分析进一步证实了这 15 株肺炎克雷伯菌的同源性。

结论 我院普通外科腹腔感染与肠瘘患者感染的肺炎克雷伯菌, 碳青霉烯类药物的耐药率较高。产 KPC 型、NDM 型碳青霉烯酶是其主要的耐药机制。其中, 15 株同时携带 KPC-2 和 NDM-5 的 ST11 型肺炎克雷伯菌引起了医院感染暴发。这是国内外首次对于同时携带 KPC-2 和 NDM-5 的肺炎克雷伯菌医院感染暴发的报道。

抗菌药物的 PK/PD 研究与临床试验

Nemonoxacin Enhances Antibacterial Activity and Anti-resistant Mutation Ability of Vancomycin Against MRSA in An in Vitro Dynamic Pharmacokinetic/pharmacodynamic Model

Junchen Huang^{1,2}, Siwei Guo^{1,3}, Xin Li^{1,3}, Fang yuan^{1,3}, You Li^{1,2}, Bing Xu^{1,3}, Junyuan Gu¹, Yong Qiao¹

1) The Third Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, The People's Republic of China

2) Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, The People's Republic of China

3) Institute of Clinical Application of Antibiotics, Changsha, Hunan, The People's Republic of China

Objective To investigate the effects of nemonoxacin on antibacterial activity and the anti-resistant mutation ability of vancomycin for MRSA and explore whether quinolone resistance genes are associated with a reduction in the vancomycin minimal inhibitory concentration (MIC) and mutant prevention concentration (MPC) when combined with nemonoxacin.

Methods A modified in vitro dynamic pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) model simulating the pharmacokinetics of nemonoxacin and vancomycin was established. Four of these clinical isolates, M04, M23, M24, and M25, with a vancomycin minimum inhibitory concentration (MIC) of 2 µg/mL were selected in the model to quantify the change in log colony counts and assess bactericidal activity (M04, M23 and M24) and anti-resistant mutation ability (M04, M23 and M25, all with MPC ≥19.2 µg/mL). The mutation sites of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* genes of 55 clinical isolates of MRSA were sequenced.

Results We observed that in M04 and M23, the combination of vancomycin (1g q12h) and nemonoxacin (0.5g qd) showed a synergistic bactericidal activity

and resistance enrichment suppression. All clinical isolates resistant to nemonoxacin harbored *gyrA* (S84→L) mutation; *gyrA* (S84→L) and *parC* (E84→K) mutations were the two independent risk factors for the unchanged vancomycin MPC in combination.

Conclusion Nemonoxacin enhances the bactericidal activity and suppresses resistance enrichment ability of vancomycin against MRSA with a MIC of 2 µg/mL. Our in vitro data support the combination of nemonoxacin and vancomycin for the treatment of MRSA infection with a high MIC.

利福布汀影响伏立康唑血药浓度 1 例并文献复习

林志强¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 了解联合应用利福布汀对伏立康唑血药浓度的影响。

方法 对我院 1 例利福布汀、异烟肼等抗结核药与伏立康唑联合应用，伏立康唑的血药浓度进行分析，并以“伏立康唑”、“利福布汀”为主题词检索万方、维普和中国知网数据库，以“Voriconazole”、“Rifabutin”为主题词检索 Pubmed 数据库，检索国内外报道的利福布汀影响伏立康唑血药浓度的病例，筛选并总结分析病例资料。

结果 本院报道的病例中，患者联合使用利福布汀 0.3g 1 次/日和伏立康唑 200mg 2 次/日 4 个月，结果伏立康唑的血药浓度为 0.00µg/mL。文献检索到 2 例案例报道，利福布汀可诱导伏立康唑的体内代谢，但在治疗浓度监测下进行治疗方案调整，可达到有效浓度。

结论 利福布汀对 CYP450 的诱导作用低于利福平，与伏立康唑合用时，需要在治疗药物监测下，调整伏立康唑给药方案；同时伏立康唑通过抑制 CYP3A4，可增加利福布汀稳态 C_{max} 和 AUC，需要密切监测患者的全血细胞计数和与利福布汀有关的不良反应。

关键词 伏立康唑；利福布汀；治疗药物监测；血药浓度；药物相互作用

基于群体药动学模型优化 CRRT 重症患者万古霉素给药方案

王楚慧¹ 张怡然¹ 王陶陶¹ 董亚琳¹

1) 西安交通大学医学院第一附属医院

目的 建立万古霉素在接受连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 的重症患者人群中的群体药动学模型, 定量研究该特殊人群的药动学特征、变异大小以及药动学的影响因素。并通过基于模型的仿真优化接受 CRRT 治疗的重症患者万古霉素的初始给药方案。

方法 回顾性收集 MIMIC-IV (Medical Information Mart for Intensive Care IV) 数据库中 2017-2019 年同时接受万古霉素和 CRRT 治疗的重症患者信息, 包括患者人口学特征、CRRT 参数信息、万古霉素给药信息及万古霉素血药浓度采集与测定结果。使用 NONMEM 7.3.0 软件建立群体药动学模型, 参数估计方法为含交互作用的一级条件估计法。使用拟合优度图、数值预测检验、非参数自举法和外部验证对模型预测性能及稳定性进行评价。依据美国和中国 2020 年万古霉素治疗 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染的更新版治疗药物监测指南, 选择 AUC (area under the curve) 在 400 ~ 600 mg·h/L 和 400 ~ 650 mg·h/L 为 PK/PD 靶标。基于蒙特卡洛模拟对接受 CRRT 治疗的重症患者万古霉素的初始给药方案做出推荐。

结果 本研究共纳入 180 例患者 1200 个血药浓度点, 一室模型一级消除可充分描述这一特殊人群万古霉素的群体药动学特征。使用逐步筛选法在清除率上引入血滤强度和体重作为协变量。模型参数估计结果表明, 清除率随血滤强度的增加而增加。模型评价结果提示模型预测性能和稳定性较好。蒙特卡洛模拟结果显示, 当血滤强度为 20 ~ 30 mL/kg/h 时, 推荐给药方案为 5 mg/kg, 一天三次; 当血滤强度为 30 ~ 35 mL/kg/h 时, 推荐给药方案为 8 mg/kg, 一天两次; 当血滤强度为 35 ~ 40 mL/kg/h 时, 推荐给药方案为 9 mg/kg, 一天两次; 当血滤强度为 40 ~ 45 mL/kg/h 时, 推荐给药方案为 10 mg/kg, 一天两次。

结论 CRRT 血滤强度会显著影响接受 CRRT 治疗的重症患者万古霉素的清除率, 建议临床依据

CRRT 血滤强度水平选择这一特殊人群患者万古霉素最优初始给药方案。

基于生理药动学模型指导美罗培南精准用药方案的实施

陈姣姣¹ 程诗淇¹ 王陶陶¹ 董亚琳¹

1) 西安交通大学第一附属医院药学部

目的 相比于传统输注法, 持续输注法和两步输注法能显著提高美罗培南的 PK/PD 达标率, 然而如何具体实施两步输注法目前仍无报道。本研究旨在建立美罗培南生理药动学 (PBPK) 模型, 基于模型评价美罗培南在不同输注方式下 (标准输注法、延长输注法、两步输注法) 的药动学/药效学 (PK/PD) 靶值达标率, 并对给药方案进行优化, 为临床美罗培南精准用药提供理论指导。

方法 通过查阅文献获得美罗培南理化性质参数及在人体内吸收、分布、代谢、排泄过程的药动学参数, 利用 PK-Sim® 软件构建美罗培南在健康志愿者中的 PBPK 模型。以美罗培南游离药物浓度高于最低抑菌浓度 (MIC) 的时间占给药间期的百分比大于 40% ($40\%fT > MIC$) 作为 PK/PD 靶标。给药剂量为 1g/12h, 分别设计两步输注法、延长输注法与标准输注法等不同的给药方案, 通过模型模拟不同给药方案下 PK/PD 靶值达标率。采用 Design-Expert 12 制作响应曲面图, 以明确不同 MIC 下的最佳给药方案。

结果 本研究成功构建了美罗培南在健康志愿者中的 PBPK 模型, 模型预测性能良好。模拟分析发现, 1g/12h 的给药方案在传统输注法下 PK/PD 达标率均小于 40%。对于延长输注法, 在 MIC 值为 2 mg/L 和 4 mg/L 时, 延长输注时间至 270~300min, 美罗培南给药的 PK/PD 达标率可达 41.25%~50.83%。而对于两步输注法, 当 MIC 值为 2 mg/L 时, 两步法最佳用药方案为 100mg/45min+900mg/255min, 其 PK/PD 达标率可达 52.08%~78.13%; 当 MIC 值为 4 mg/L 时, 两步法最佳用药方案为 100mg/10min+900mg/290min, 其 PK/PD 达标率可达 46.97%~70.45%; 当 MIC 值为 8 mg/L 时, 两步法最佳用药方案为 250mg/5min+750mg/295min, 其 PK/PD 达标率可达 41.34%~62.02%; 当 MIC 值为 16

mg/L 时, 两步法也无法使美罗培南 PK/PD 达标率 40%。

结论 本项目所建立的美罗培南生理药动学模型具有良好的预测性能, 成功遴选了在不同病原菌耐药情况下延长输注法、两步输注法的最佳给药方案, 为美罗培南的临床精准用药提供了理论依据与指导。也为今后利用 PBPK 模型解决临床问题如特殊人群给药方案的优化提供示范性研究体系。

评价注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物治疗侵袭性真菌病患者安全性和有效性的多中心、回顾性真实世界研究

陈欣¹ 姜尔烈¹

1) 中国医学科学院血液病医院

目的 注射用两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物 (ABCD) 疗效确切, 在安全性方面有明显的优势, 但国产 ABCD (安复利克®) 目前缺乏临床实际应用的数据。本研究目的是评价国产 ABCD 治疗侵袭性真菌病的安全性和有效性。

方法 本研究为多中心、回顾性真实世界研究, 共纳入 38 家医院 2021 年 4 月至 2021 年 8 月期间使用 ABCD 的受试者 106 例, 入组受试者既往接受过抗真菌治疗且治疗失败。主要评价指标: 治疗有效率。次要评价指标: 6 周全因死亡率和不良事件。不良事件根据 NCI-CTCAE V5.0 标准进行评估。

结果 106 例受试者中既往使用的抗真菌药物包括三唑类 (44.3%)、棘白菌素类 (14.2%)、多烯类 (7.5%) 及抗真菌联合用药 (34.0%)。本次侵袭性真菌病治疗中 ABCD 单药治疗者占 67.0% (71/106), 与其他抗真菌药联合用药者占 33.0% (35/106)。治疗策略包括经验治疗 (16.0%)、诊断驱动治疗 (51.9%) 和目标治疗 (32.1%)。71 例 (67.0%) 受试者检出病原菌, 检出的病原菌主要为毛霉菌 (28.2%) 和隐球菌 (23.9%)。全部受试者的中位治疗时间为 14 [范围 3.0, 70.0] 天, 中位治疗剂量 1589.0 [范围 250.0, 10200.0] mg, 治疗有效率达 85.8% (91/106, 95%CI: 77.7%-91.9%)。其中, 经验性治疗有效率为 70.6% (12/17, 95%CI: 44.0%-89.7%); 诊断驱动治疗有效率为 85.2% (46/54, 95%CI: 72.9%-93.4%); 目标治疗有效率为 94.3% (33/35,

95%CI: 80.8%-99.3%)。从感染病原菌来看, 毛霉菌感染治疗有效率 95.0% (19/20, 95%CI: 75.1%-99.9%), 隐球菌感染有效率 88.2% (15/17, 95%CI: 63.6%-98.5%)。此外, 本研究对既往接受过多烯类抗真菌药物治疗的受试者进行分析, ABCD 治疗有效率达 96.7% (29/30, 95%CI: 82.8%-99.9%)。全部受试者的 6 周生存率为 94.3% (100/106, 95%CI: 88.1%-97.9%)。常见不良反应包括寒颤 (60.4%)、发热 (54.7%)、低钾血症 (18.9%)。

结论 两性霉素 B 胆固醇硫酸酯复合物用于侵袭性真菌病的治疗疗效明确, 且安全性良好。

加米霉素对猪链球菌的 PK/PD 同步关系及药效学折点研究

王长珍¹ 刘苹¹ 王瑞玲¹ 孙坚¹ 廖晓萍¹ 周宇峰¹

1) 华南农业大学

目的 猪链球菌是一种重要的人畜共患病原菌, 其中血清型 2 型感染性最强, 除了感染猪, 还能通过直接接触感染人。1998 年和 2005 年, 在我国江苏省和四川省分别爆发了大规模的猪链球菌感染疫情, 引起了公共卫生和科学研究领域的极大关注。加米霉素是新型动物专用大环内酯类抗生素, 对猪呼吸系统疾病具有良好的治疗效果。本研究旨在明确加米霉素对猪链球菌的药动/药效学 (PK/PD) 同步关系, 获得相关 PK/PD 参数靶值。同时, 基于临床分离猪链球菌的药敏分布特征, 获得加米霉素对猪链球菌的药效学折点 (COPD)。

方法 考察加米霉素在肉汤和猪血清中对 134 株临床猪链球菌的敏感性差异, 并测定其对猪链球菌的抗菌后效应 (PAE) 和抗生素后亚抑菌浓度效应 (PA-SME)。开展加米霉素 (6.0 mg/kg) 肌肉注射在猪体内的药代动力学研究, 使用含药血清进行杀菌效能试验, 建立半体内 PK/PD 同步模型, 获得实现不同治疗终点的 PK/PD 参数靶值。基于加米霉素药动学数据、猪链球菌的 MIC 分布和药效学终点靶值, 通过 10000 次蒙特卡罗模拟分析推荐剂量的加米霉素对不同 MIC 猪链球菌的治疗达标率 (PTA), 以计算获得其 COPD 值。

结果 加米霉素在猪血清中对 134 株临床猪链球菌的 MIC 和 MBC 值仅为肉汤中的 1/19 和 1/9。

采用 $1\times\text{MIC}$ 和 $4\times\text{MIC}$ 加米霉素作用后, 其对猪链球菌的 PAE 分别为 0.5 和 2.0 h, 而亚抑菌浓度加米霉素暴露后, 其 PA-SME 为 2.4~3.2 h。加米霉素在猪体内单次肌肉注射后 0.63 h 达到峰浓度 1.07 mg/L, 半衰期 ($T_{1/2\lambda z}$) 为 26.5 ± 4.67 h。半体内 PK/PD 整合分析, 获得其对猪链球菌实现抑菌、1.0 和 2.0- $\log_{10}\text{cfu}$ 杀菌效应的 AUC_{24h}/MIC 靶值分别为 20.02、48.05、228.23。蒙特卡罗分析获得加米霉素对猪链球菌的 COPD 为 1.0 mg/L。

结论 本研究基于 PK/PD 同步模型获得了加米霉素对猪链球菌的 PK/PD 参数靶值和药效学折点, 结果有利于加米霉素获得性耐药菌株的监测及相关药敏数据的解读, 同时也其临床给药方案的优化和最终临床折点的确定提供参考依据。

伏立康唑和全反式维甲酸相互作用致儿童 APL 患者高钙血症 1 例并文献复习

吴娜梅¹ 庄树铨¹ 吴水发¹ 蔡志明¹ 王晓芳¹ 林志航¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 全反式维甲酸 (ATRA) 是治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的重要药物, 可引起高钙血症等不良反应。APL 患者免疫功能低下, 易发生侵袭性真菌感染, 伏立康唑是治疗的重要选择。ATRA 和伏立康唑均通过 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢, 后者也是 CYP3A4 强抑制剂。二者联用可使 ATRA 代谢清除改变, 监测两药的不良相互作用有重要意义。

方法 报告一例由 ATRA 和伏立康唑相互作用导致儿童 APL 患者高钙血症的病例。15 岁男孩, 2017 年 8 月确诊 APL, 2018 年 6 月 25 日 (D1) 入院予亚砷酸 (ATO) (D1-D26) 维持化疗。因肺部侵袭性真菌感染, D17 予伏立康唑抗感染。D42 开始为期 28 天的 ATRA 维持治疗, D53 血钙升至 4.06 mmol/L, 予对症和补液处理。D67 经补液和鲑降钙素处理后, 血钙为 3.14 mmol/L。随后停用伏立康唑, 继续 ATRA 化疗, D69 钙降至 2.58 mmol/L。D71 予 ATRA 联合 ATO 维持化疗。钙降为 2.34 mmol/L, 后续监测均维持在正常水平。在高钙血症期伴有呕吐、头痛、口唇皮肤皲裂、全身皮肤膜状脱皮、瘙痒、下肢疼痛。监测肾功能、尿常规、24h 尿钙和血清甲状

旁腺激素 (PTH) 等, 排除了原发性甲状旁腺功能亢进或异位 PTH 分泌作为高钙血症原因的可能性。除伏立康唑, 患儿未使用其他可能影响 ATRA 代谢的 CYP 抑制剂。多次监测伏立康唑谷浓度在 1.2-3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。高钙血症是 ATRA 本身还是特定代谢物引起的尚无定论, ATRA 浓度监测可能无益处且医院无法测量。D17-D26 患儿同时使用 ATO 和伏立康唑期间无不良反应发生; D53 (即 ATRA 和伏立康唑联用的第 12 天) 血钙明显升高; D67 停用伏立康唑、单用 ATRA, 并在之后继续使用 ATRA 和 ATO 维持化疗, 血钙降低并维持在正常水平。根据药物相互作用概率量表 (5 分) 和纳兰霍概率量表 (4 分), 伏立康唑和 ATRA 的药物相互作用是可能的。

结果 患儿高钙血症和其他临床表现可能是伏立康唑抑制 ATRA 代谢引起的。在 ATRA 治疗期间应限制使用可能抑制 CYP450 酶的药物; 必须联用时应密切观察, 必要时予对症、降钙处理、减量甚至停用相关药物。

结论 ATRA 是治疗 APL 的重要药物, 伏立康唑等 CYP450 抑制剂可干扰 ATRA 的代谢。凸显了在 ATRA 治疗期间监护不良药物相互作用和限制使用可能影响 CYP450 酶药物的重要性。

基于 CYP3A4 时间依赖性抑制和 CYP2C19 基因多态性构建伏立康唑的生理药代动力学模型

李思涵¹ 董亚琳¹

1) 西安交通大学医学院第一附属医院

目的 本研究旨在详细研究伏立康唑由细胞色素 P450 (CYP) 3A4 的时间依赖性抑制 (TDI) 和细胞色素 P450 (CYP) 2C19 的基因多态性指导的酶代谢, 优化相关参数, 构建伏立康唑在健康成人志愿者中的生理药代动力学 (PBPK) 模型, 并评估 PBPK 模型预测的准确性, 为伏立康唑指导用药提供理论依据。

方法 通过查阅文献得到伏立康唑的物化性质参数以及在人体内吸收、分布、代谢、排泄过程的药动学参数, 收集已发表的具有 CYP2C19 基因分型的健康成人志愿者伏立康唑口服或静脉给药后的血药浓度-时间数据集 31 个, 其中 11 个用于 PBPK

模型的优化,与查找的伏立康唑相关参数结合共同构建伏立康唑在健康成人志愿者中的 PBPK 模型。利用其余的 20 个浓度-时间数据集对该模型的预测性能进行评估,通过视觉预测检验和定量测定血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和最大浓度(C_{max})的预测/观测值比率来评估模型精度。

结果 构建的 PBPK 模型成功将 CYP3A4 的 TDI 纳入模型预测,并且对 CYP2C19 快速代谢者(RMs; *1/*17, *17/*17)、正常代谢者(NMs; *1/*1)、中间代谢者(IMs; *1/*2, *1/*3, *2/*17, *2/*2/*17)以及慢代谢者(*2/*2, *2/*3, *3/*3)等不同代谢类型的人群数据集,该模型均显示了良好的预测性能:20 个评估数据集中 90% 的 AUC 预测/观测值比率和 87% 的 C_{max} 比率均在 0.5-2 倍范围内。

结论 结合 CYP3A4 自身抑制和 CYP2C19 基因多态性的 PBPK 模型成功预测了健康成人志愿者口服和静脉给药期间伏立康唑的药代动力学,为其 PBPK 模型和剂量优化策略的进一步发展提供了关键参数。临床实践中,伏立康唑应根据 CYP2C19 表型进行个体化给药,然后进行治疗药物监测,以指导剂量调整。

头孢他啶阿维巴坦钠延长输注时间在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患儿的药学监护

葛洁¹

1) 西京医院

目的 观察注射用头孢他啶阿维巴坦钠延长输注时间在儿童患者中的临床疗效,探讨药师在抗感染治疗策略中的作用。

方法 1 例肺部重症感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的患儿,女性,7 岁,呼吸机辅助呼吸,经验性给予美罗培南联合万古霉素抗感染治疗效果不佳,痰培养药敏结果回报 CRKP: 3+,给予新型抗菌药物头孢他啶阿维巴坦钠,该药物在国内说明书中虽尚未批准 18 岁以下儿童患者的应用,但结合该患儿感染程度及国外指南用法,药师认为应用合理,给予头孢他啶阿维巴坦钠 2g,静脉滴注,q8h,在给药 24 小时未见明显临床改善,结合 β 内酰胺类抗菌药物 PK/PD 理论及文献报道,延长输注时间为每次输注 3 小时,记录各项实验室指标及临

床特征(血常规、CRP、PCT、白介素、痰培养、肺部症状和体征等),并全程跟踪治疗效果。

结果 患儿通过延长输注时间,更快的控制了感染,体温明显下降,感染指标逐渐好转,同时监测了治疗过程中的各项指标,未发生明显的不良反应。

结论 头孢他啶阿维巴坦钠属新型抗菌药物,价格高,同时考虑经济性及耐药性问题,其在国内的应用仍限制在耐药程度较严重且无其他选择时,在我国儿童这一特殊人群中的临床应用指证尚为空白,需要继续深入研究,药师应积极探索其临床应用的模式并指导合理用药。

临床药师对血液透析合并感染患者万古霉素实施主动药物浓度监测的药学实践

蔺婷婷^{1,2} 丁楠²

1) 滨州医学院附属医院

2) 长海医院

目的 探讨临床药师参与移植肾功能衰竭患者间歇性血液透析滤过期间应用万古霉素抗感染治疗的药学实践。

方法 临床药师对一例移植肾功能衰竭规律一周三次的血液透析滤过合并感染的患者使用万古霉素进行会诊,实施主动治疗药物浓度监测(ATM)制定给药方案,首先根据群体药动学模型确定初始负荷剂量为 1.5g,然后根据肾衰竭患者的群体药代动力学参数,万古霉素清除率(CI)为 2ml/min,表观分布容积(V_d)为 0.49L/Kg,使用一级药代动力学公式计算患者血药浓度并进行检测,为了在一定程度上避免肾毒性的发生,我们制定治疗目标血药浓度为 15~20μg/ml;最后依据血药浓度结果通过两点法,为临床医师确定该患者的万古霉素维持剂量。

结果 该患者应用万古霉素后监测透析前万古霉素首次血药浓度为 28.45μg/mL,患者体温恢复正常,白细胞计数 6.06×10⁹/L,中性粒细胞百分比 81.9%,C 反应蛋白 138 mg/L,降钙素原 5.97 ng/ml,肌酐上升至 688 μmol/L,考虑浓度超出目标范围,避免对患者残余肾功能造成损伤,临床药师建议停用万古霉素,透析后监测血药浓度结果降至 16.04μg/ml,临床药师使用两点法,根据一级药代动力学公式计算患者透析期间清除药物量约为 193mg

以及不透析日的维持剂量约 57.6mg, 确定了该患者维持万古霉素剂量约 250 mg, 透析后给予万古霉素维持剂量 250mg, 患者未再发热, 感染得到控制, 未发生万古霉素相关肾毒性的不良反应, 病情平稳后予以出院。

结论 临床药师对进行血液透析滤过的特殊患者实施主动治疗药物浓度监测, 结合群体药动学模型以及患者因素实现了个体化治疗方案制定。对此特殊患者开展的药学实践, 保证了该患者的抗感染治疗安全有效, 为临床提供治疗经验, 这或将成为临床药师未来开展个体化药学服务重要的努力方向。

相比有更低的峰浓度 (C_{max}) 更高和药物清除率 (CL), 更快地累加速度并没有引起不良反应增加, APACHEII 评分是影响两性霉素 B 峰浓度的独立影响因素。提示应调整重症患者两性霉素 B 的个体化给药方案。

重症侵袭性真菌感染患者两性霉素 B 的药代动力学变化

王皓飞¹ 黄英姿¹

1) 江苏省重症医学重点实验室, 东南大学附属中大医院

目的 探讨脱氧胆酸两性霉素 B 在重症侵袭性真菌感染 (invasive fungal infections, IFIs) 患者体内 PK 特点及目标靶值并分析影响其 PK 变化的影响因素。

方法 选取从 2018 年 11 月至 2021 年 11 月在东南大学附属中大医院重症医学科就诊并接受脱氧胆酸两性霉素 B 输入治疗的重症侵袭性真菌感染患者。用药从 1mg 开始逐渐累加至 50mg/d, 持续静脉泵入 6h, 在用药第 7、14 天采集给药前、给药后 1、3、6、9、12h 的外周血 2ml, 采用 LC-MS/MS 法测定血浆中两性霉素 B 的浓度。观察两性霉素 B 的 PK 特点并采用线性回归分析影响其 PK 变化的影响因素。

结果 共纳入 12 例重症侵袭性真菌感染患者, 重症 IFIs 患者的两性霉素 B 的峰浓度 (C_{max} , mg/L) (1.54 ± 0.73) 与正常参考范围相比更低 ($P=0.013$), 药物清除率 (CL , mL/h/kg) (28.09 ± 11.33) 与正常参考范围相比更高 ($P=0.049$), 更快的两性霉素 B 累加速度相比于正常累加组无明显的药代动力学变化和不良反应发生率 (均 $P>0.05$)。多元线性回归分析显示 APACHE II 评分是影响两性霉素 B 峰浓度的独立影响因素 ($P=0.008$)。

结论 重症 IFIs 患者的两性霉素 B 与参考范围

其他微生物及其感染

解没食子酸链球菌巴氏亚种致化脓性胸膜炎 1 例报道

王雨墨¹ 张峰¹

1) 嘉兴市中医医院

目的 将我院收住 1 例解没食子酸链球菌巴氏亚种致化脓性胸膜炎做出报道, 以提高临床医生对该致病菌的认识并引起重视;

方法 通过病例汇报, 探讨该致病菌特点, 讨论其可能引起该病的途径;

结果 化脓性胸膜炎病原体以链球菌、葡萄球菌、肠杆菌、铜绿假单胞菌等多见, 此外尚有结核杆菌、阿米巴原虫、放线菌等。鲜见解没食子酸链球菌巴氏亚种感染引起该病的报道。现将我院收住 1 例解没食子酸链球菌巴氏亚种致化脓性胸膜炎做出报道, 以提高临床医生对该致病菌的认识并引起重视。

该致病菌是人类肠胃中的正常菌群, 是人体机会致病菌, 能引起多种感染, 不同的亚种可引起不同感染性疾病, 包括感染性心内膜炎、腹膜炎、脾脓肿、尿路感染, 新生儿细菌性脑膜炎等感染性疾病, 以及诱发肠道肿瘤。

该致病菌可能的治病机制有: 通过水平基因传递从其他链球菌处得到耐药基因或者毒力基因; 还可产生功能刺激肽, 并因此获得新基因, 与耐药或毒力相关。

该致病菌治胸膜炎的可能机制: 因该致病菌可引起家禽败血症等疾病, 患者是否有相关接触史, 需进一步调查; 此外, 本菌为人类肠道定植菌之一, 患者发病前是否有免疫力下降, 肠道菌群位移, 引起该菌侵犯胸膜。

结论 通过及探讨该致病菌特点及可能发病原理, 提高临床重视。

一种新型聚集诱导发光分子的合成及其在细菌成像和光动力学杀菌的应用

田本顺¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院

目的 聚集诱导发光 (aggregation-induced emission, AIE) 分子已被广泛用于治疗包括癌症、细菌感染等疾病。本课题组合成了一种新型 AIE 分子 TPNO, 并探讨其在两种临床常见的病原菌金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的成像和光动力学杀菌的应用。

方法 一、TPNO 的合成: 将 4-溴-4',4''-二甲氧基三苯胺 (1.8 g, 4.7 mmol), 4-甲酰苯基硼酸 (1.5 g, 9.4 mmol), 双三苯基磷二氯化钯 (0.33 g, 0.47 mmol), 碳酸钾 (3.24 g, 23.5 mmol) 混合于四氢呋喃 (25 mL) 中。将混合物在 60 °C 搅拌反应 24 小时, 冷却至室温, 转移混合物至分液漏斗中, 加入 70 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 进行萃取。使用二氯甲烷/石油醚 (2:1, v/v) 为洗脱剂, 得到化合物 TPN。将化合物 TPN (200 mg, 0.56 mmol)、化合物 A (78 mg, 0.56 mmol) 和几滴哌啶的溶液加入到乙醇 (20 mL) 中, 加热回流反应整个晚上, 得到 TPNO。二、细菌成像和光动力学杀菌实验: 从广东省人民医院检验科收集耐 β 内酰胺酶金黄色葡萄球菌和大肠杆菌各两株, 敏感金黄色菌株和大肠杆菌各两株, 将以上菌调制为 0.5U 的菌液。每株菌分为实验组, 对照组一和对照组二。对照组一为仅含菌液, 对照组二细菌仅有 TPNO 而无光照, 实验组菌为既有 TPNO 又有光照。细菌血平板培养 24h 后观察。将只含有菌液和 TPNO, 以及 TPNO 混合的菌液至于载玻片分别进行荧光显微镜观察。

结果 所有耐药菌和敏感菌对照组一和对照组二平板布满菌落, 实验组均无细菌生长; 只含有菌液和 TPNO 的载玻片在荧光显微镜下均无荧光出现, 与 TPNO 混合的耐药菌和敏感菌均可在荧光显微镜下成像。

结论 成功合成了一种新型 AIE 分子 TPNO, 该分子不仅可以通过 ROS 效应杀死临床敏感金黄色葡萄球菌和大肠杆菌, 也可以杀死耐 β 内酰胺酶金黄色葡萄球菌和大肠杆菌, 并且 TPNO 可以稳定的结合在细菌的表面, 对细菌成像。该分子在细菌检测, 治疗感染新疗法以及减少抗生素耐药等方面具有潜在的应用价值。

小型无绿藻致阵发性夜间血红蛋白尿患者左下肢感染的临床特征分析

赵越¹ 凌勇¹ 欧阳峰¹

1) 广东省人民医院 / 广东省医学科学院检验科

目的 分析小型无绿藻致阵发性夜间血红蛋白尿 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 患者左下肢感染的临床特征、诊疗过程与预后情况, 为临床有效治疗无绿藻病提供依据, 同时提升医务人员对该病原体的认知水平及实验室对其鉴别能力。

方法 回查患者基础资料 (年龄、性别、既往病史及用药情况等)、临床诊疗记录 (药物使用情况等)、实验室检查 (血常规、生化项目、流式细胞术、免疫与感染指标、病理检查、病原学检验等) 及预后情况。同时查阅国内外文献资料, 收集无绿藻培养特性、鉴别要点、临床用药、流行病学等信息。

结果 患者中年男性, 确诊 PNH 8 年, 长期服用环孢素、泼尼松, 左下肢下段胫前处红肿热痛 2 月, 存在多处破溃, 可见分泌物, 周围皮肤红肿, 局部温度升高。实验室检查: 外周血三系减少, 单核细胞、粒细胞与红细胞 CD55、CD59 表达均减少, 免疫指标减低, 餐后血糖升高, 而相关感染指标无异常。病理结果示皮肤溃疡形成伴炎症细胞浸润, PAS 染色阳性, 六胺银染色阳性, 可见真菌孢子。病原学经质谱鉴定为小型无绿藻, 药敏试验提示其仅对两性霉素 B 敏感, 根据药敏结果, 临床将抗菌药物由哌拉西林/他唑巴坦改为两性霉素 B, 即首日 1mg 试针, 第 2-4 日 10mg, 第 5-10 日增至 25mg, 均每日一次, 同时进行伤口护理。后因肌酐升高, 用量减至 15mg, 隔日一次, 经 1 月治疗后复查, 患者创面已基本愈合。

结论 无绿藻感染缺乏特异性, 多见于免疫力低下患者, 体外药敏试验判读可参照 CLSI M27 酵母菌药敏试验标准。无绿藻通过质谱与分子生物学方法可鉴定到种, 镜下孢子囊含多个内生孢子也是其重要鉴别特征。无绿藻病缺乏固定的治疗指南, 临床可充分结合病原学药敏结果合理选药。

Screening of Hub Biomarkers in MERS-CoV-infected Fibroblasts and Microvascular Endothelial Cells Through Bioinformatics Analysis

李佳欣¹ 古诗渊² 李晓蕾³ 林晓蕾² 林之枫³ 冯慧殷² 刘烨玲² 郭旭光⁴

1) 广州医科大学第一临床学院

2) 广州医科大学第三临床学院

3) 广州医科大学第二临床学院

4) 广州医科大学附属第三医院检验科

Objective MERS-CoV, a kind of β coronavirus, has posed a great threat to human health since its outbreak. Nowadays, most studies about MERS-CoV infection mainly concentrate on airway epithelial cells or type II pneumocytes. In this study, we investigated the infection mechanism of MERS-CoV from the hub genes and pathways in fibroblasts and microvascular endothelial cells.

Methods We downloaded the gene expression datasets of GSE79458, GSE86529, and GSE79218 from the GEO database. These datasets included samples of MERS-CoV-infected fibroblasts and microvascular endothelial cells. We detected the differentially expressed genes (DEGs) at different infection stages through R software. Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were applied to explore their biological function. The hub genes were screened out from Protein-protein interaction (PPI) networks and validated in GraphPad Prism 8.0 by the GSE100496 and GSE100509 datasets.

Results DEGs were involved in some pathways that help improve the prognosis in MERS-CoV infection. And VEGFA and SERPINE1 were found to elevate in two kinds of cells and conducive to control pulmonary edema and pulmonary fibrosis.

Conclusion In our study, we researched relevant biomarkers and significant pathways in two kinds of MERS-CoV infected cells, which may provide a new option for further treatment.

8 例克罗彭师泰特棒状杆菌引起乳腺炎的临床分析

殷国民^{1,2} 王亮^{1,2} 伏慧^{1,2} 马红^{1,2} 刘文森^{1,2} 李刚^{1,2}

- 1) 宁夏医科大学总医院医学实验中心
- 2) 宁夏临床病原微生物重点实验室

目的 了解克罗彭师泰特棒状杆菌感染的临床特点, 为完善诊断及经验治疗提供理论依据。

方法 回顾性分析我院 2021 年 1 月-2022 年 1 月的 8 例克罗彭师泰特棒状杆菌感染患者的临床资料。

结果 共收集 8 例患者, 均为女性, 且主要为 20-40 岁育龄期女性。标本来源均为乳腺穿刺物。8 例患者中 3 例为浆细胞性乳腺炎, 3 例为乳房脓肿, 1 例为乳腺肿瘤, 1 例为淋巴结炎。病理诊断为淋巴细胞及中性粒细胞浸润, 符合炎性病变。患者主要为 20-40 岁育龄期女性。

结论 克罗彭师泰特棒状杆菌 (*Corynebacterium kroppenstedtii*, CK) 是一种亲脂性革兰阳性杆菌, 1998 年首次从痰标本中分离出。随后发现其与乳房疾病相关, 尤其是复发性肉芽肿性乳腺炎 (granulomatous mastitis, GM)。肉芽肿性乳腺炎 (GM), 又称肉芽肿性大叶性乳腺炎, 是一种少见的良性炎症性乳房疾病, 通常会好发于经期妇女, 通常在分娩后 5 年内。由于 CK 的细胞包膜缺乏分枝菌酸, 因此对富含脂质的乳腺组织具有亲嗜性。其致病性在于可以在脂肪组织内定植和繁殖。人们对 CK 与乳腺炎之间关联认识的不足导致了疾病诊断的困难。棒状杆菌引起的乳腺感染的微生物学诊断确实比较困难, 因为细菌对生长的要求较高, 且需要延长培养时间。临床上对于肉芽肿性乳腺炎和复发性的乳房脓肿, 需要考虑克罗彭师泰特棒状杆菌感染。微生物室人员需要及时关注此类患者的培养, 适当延长培养时间。

He Early Anti-fibrosis Therapy Played Possible Role in Postinflammatory Pulmonary Fibrosis of Severe COVID-19

杜宇¹ 龚益平¹ 杨旭堃¹ 徐珊玲¹ 朱俊臣¹ 刘丹¹ 何清¹ 孟凡琳¹

1) 四川大学华西第四医院

Objective First identified in Wuhan, China, in December 2019, the coronavirus disease 2019

(COVID-19) has since turned into a global pandemic. Pulmonary fibrosis may be a serious complication of severe COVID-19, which seriously affects lung function and quality of life of survivors. However, there are few reports and studies on the anti-fibrotic therapy of post-inflammatory pulmonary fibrosis (PPF) in severe COVID-19.

Methods This case report is about a 55-year-old male patient in Wuhan who presented with persistent fever from January 22, 2020, and rapidly developed acute respiratory distress syndrome (ARDS), followed by severe hypoxemia and hypercapnia. The patient tested positive for SARS-CoV-2 by nucleic acid amplification test (NAAT), combined with the above symptoms. Pulmonary CT showed manifestations of extensive pulmonary fibrosis, which was diagnosed as PPF of critical COVID-19. In addition to conventional antiviral therapy and active respiratory support treatment, early anti-fibrosis treatment with nintedanib is actively used and continued for a month.

Results More than two months later, the patient was successfully saved, followed up for half a year, and pulmonary fibrosis improved significantly.

Conclusion We observed that early anti-fibrosis therapy may play a possible role in the successful treatment and recovery of severe COVID-19 patients with PPF.

Environmental Monitoring of Parvovirus B19 in Kidney Transplantation Ward in A Chinese Teaching Hospital.

王芳¹ 占晴¹ 俞诗萍¹ 冯海婷¹ 胡革¹ 钟紫凤¹ 瞿婷婷¹

1) 浙大医学院附属第一医院

Objective Parvovirus B19 infection is a new viral threat in post-kidney transplantation. It is mainly transmitted in close contact, and by the inhalation of viral particles in aerosol, and the risk of nosocomial spread of the disease in the transplantation ward is quite high. This study aimed to evaluate the quality of routine

disinfection and the effectiveness of isolation measures in the wards of B19V infected recipients after kidney transplantation.

Methods The throat swab samples of the 19 recipients after kidney transplantation and 3 medical staff in the kidney transplantation department in a teaching Chinese hospital were collected for viral DNA detection with a quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR). Routine disinfection procedures were performed 2-times a day in general wards and B19V isolation wards in our hospital. Environmental surface samples and air samples were collected for viral DNA detection with qRT-PCR before and after disinfection.

Results In this study, 4 patients were diagnosed with B19 infection with blood tested positive for B19V and transferred in the B19V isolation ward, of which only 2 patients' throat swab samples tested positive for B19V DNA detection, While the other 15 patients and all the medical staff tested negative for B19V. A total of 88 environmental surface and air samples were collected. Eight of the environmental samples tested positive for B19V DNA detection before disinfection in the B19V isolation ward where the B19V infected patients were located, while 1 sample tested positive after disinfection. In the other wards, all environmental material surface and air samples tested negative for B19V before disinfection. All 24 samples collected from ambient air, whether in B19V isolation or general wards, before or after disinfection, all tested negative for B19V.

Conclusion Existing methods of routine or terminal disinfection for air and object surfaces are effective. Material surfaces that are exposed to high frequency and easily contaminated by blood and body fluids and indoor air are the focus of cleaning and disinfection. Nosocomial cross-infection of other immunocompromised patients and medical staff can be avoided if appropriate prevention and control measures are taken.

TSA and Htra Proteins Promote Apoptosis, Inhibit Migration, Proliferation and Invasion of HUVECs

殷俊¹ 温萌¹ 郭明娟¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Background This study aimed to understand the heterologous expression of HtrA and TSA proteins from *Orientia tsutsugamushi* with relative molecular mass of 47 kDa and 56 kDa, for the next-step preparation of monoclonal and polyclonal antibodies and for subsequent developments of rapid clinical detection methods and genetic engineering-based vaccines.

Methods The gene of *O. tsutsugamushi*-related protein was amplified. Produced proteins were purified using His-tagged nickel protein purification column, followed by purity identification using SDS-PAGE electrophoresis. Higher purity proteins obtained were applied to in vitro experiments for stimulation of human umbilical vein endothelial cells to initially explore their antigenicity through cell proliferation, apoptosis, cell scratching assays and transwell.

Results TSA and HtrA genes of *O. tsutsugamushi* were successfully amplified. Recombinant proteins were expressed in the form of inclusion bodies. In vitro experiments confirmed TSA and Htra proteins effect on human umbilical vein endothelial cells, cell proliferation assay showed higher inhibition of proliferation ($P < 0.001$) and higher apoptosis rate ($P < 0.001$) in the experimental group, cell scoring assay showed the migration rate of HUVECs cells in the experimental group was significantly lower than in the control group after 48h ($P < 0.001$), there was no difference in migration rate between experimental and control groups at 0h ($P > 0.05$), and Htra effect was greater than TSA.

Conclusion TSA and Htra proteins inhibit the proliferation and migration of human umbilical vein endothelial cells and promote their apoptosis.

脑膜败血伊丽莎白菌感染的临床特点与药敏分析

吴重阳¹ 谢轶¹

1) 四川大学华西医院

目的 分析我院近三年脑膜败血伊丽沙白菌感染的临床特征及耐药性, 为指导临床合理使用抗菌药物提供依据。

方法 回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 12 月四川大学华西医院临床分离 71 株脑膜败血伊丽沙白菌, 根据美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 2020 更新标准, 分析细菌体外药敏实验数据。菌株的鉴定采用布鲁克 MALDI-TOF MS 质谱仪进行鉴定, 药敏试验使用 VITEK 2 Compact 全自动微生物药敏系统、Kirby-Bauer 圆盘扩散法和 E-Test 法进行抗菌敏感性测试。

结果 71 株脑膜败血伊丽沙白菌主要来源于急诊医学科 (32.4%, 23/71), 其次是呼吸内科 (21.1%, 15/71) 和重症医学科 (15.5%, 11/71); 主要分离自呼吸道标本, 痰液占 69.0% (49/71), 其他为血液、分泌物及腹水等。80% 以上的患者培养出脑膜败血伊丽沙白菌的同时检出其他病原菌, 以合并革兰氏阴性杆菌为主。感染患者平均年龄为 57.3 岁, 大于 50 岁的患者占 69.0% (49/71), 以男性为主 (64.8%, 46/71)。分析发现全部患者均有广谱抗菌药物暴露史, 并伴有高血压、糖尿病等基础疾病。同时伴有呼吸系统疾病如重症肺炎 (26.8%, 19/71), 以及低蛋白血症 (30.9%, 22/71) 和脓毒症 (12.7%, 9/71) 等。此外, 患者住院接受有创机械通气操作、动静脉插管或置入导尿管也为感染的主要危险因素。药敏结果显示, 对亚胺培南等碳青霉烯类药物的耐药率 >95%, 对头孢曲松等 β -内酰胺类耐药率均 >97%; 对米诺环素的耐药率为 0, 对复方新诺明、左氧氟沙星、环丙沙星耐药率均小于 50%。对 β -内酰胺类抑制剂药物如哌拉西林/他唑巴坦耐药率较高 (>90%), 对头孢哌酮舒巴坦的耐药率为 66.2%。

结论 感染患者主要为老年人, 并伴有一定基础疾病和感染并发症, 对临床常用的 β -内酰胺类和氨基糖苷类抗菌药物耐药率较高, 临床治疗可考虑选择喹诺酮类和米诺环素。应加强监测并根据药敏结果合理选用抗菌药物。

重症 I 型疱疹病毒性肺炎的诊治 4 例并文献复习

张莉莉¹ 谢思敏² 冯耘² 陈虹²

- 1) 太原航空仪表有限公司医院
- 2) 上海交通大学附属瑞金医院

目的 为呼吸与危重症医学科临床医师诊治 I 型疱疹病毒 (HSV-1) 性肺炎提供思路。

方法 收集 2021 年 4 月至 2021 年 12 月入住上海交通大学医学院附属瑞金医院 RICU 诊断为重症 I 型疱疹病毒 (HSV-1) 性肺炎患者 4 例, 将其临床资料进行回顾性总结分析并进行国内外文献复习。

结果 I 型疱疹病毒 (HSV-1) 肺炎是由上呼吸道感染 I 型疱疹病毒 (HSV-1) 后直接向下蔓延引起的肺部感染性疾患, 结合患者多伴有心血管疾病, 根据患者症状 (咳嗽、咳粉红色痰、气喘、胸闷, 不能平卧位休息)、体征 (双肺湿罗音)、影像 (双肺弥漫多发高密度渗出斑片影) 和化验 (心肌酶、NT-ProBNP 较高), 极易被误诊为心源性肺水肿, 需及时辨别, 积极行相关病原学检查明确病原体, 综合评估后以便明确诊断, 一旦诊断明确后, 立即启动抗病毒联合激素抗炎、增强免疫力等治疗, 对患者预后至关重要。

结论 I 型疱疹病毒 (HSV-1) 肺炎是一种罕见的、难以确诊的、但可治疗的感染, 对于基础免疫力正常的患者, 尽管接受了正规的抗感染、利尿扩冠等改善心功能治疗, 但仍病情持续恶化的患者, 应予以考虑, 应将其纳入难治性肺炎或心源性肺水肿的鉴别诊断中。

A Simple Nomogram for Predicting Infectious Diseases in Adults with Kidney Transplantation

植朗贤¹ 余跃天¹

- 1) 上海交通大学医学院附属仁济医院

Objective To investigate risk factors of infectious diseases in patients with kidney transplantation and to establish a simple nomogram to guide the prophylactic antimicrobial therapy.

Methods Patients with kidney transplantation from January 2018 to October 2020 were included in the study and were divided into a training set and a testing set in a 1:1 ratio. LASSO regression model was used to

select the risk factors associated with infections in patients with kidney transplantation. The prediction model was built by incorporating the variables selected by LASSO model into a logistic regression equation. Model discrimination and calibration were assessed by receiver operating characteristic (ROC) curves and calibration curves, respectively. A novel nomogram based on selected predictors was established to provide individualized risk of developing infectious diseases. Decision curve analysis (DCA) was used to estimate the net benefit and the net reduction in interventions for a range of clinically reasonable risk thresholds.

Results A total amount of 863 patients were enrolled in the study and 407 (47.16%) of them had infectious diseases during the follow-up period. Eight variables were selected by Lasso regression and were retained for subsequent model construction and infection prediction. It was indicated that all of the AUC were >0.80 and with a high sensitivity and specificity in both the training set and testing set (all >75%). The F score of each set was also beyond 0.75, respectively. A novel nomogram was developed based on 8 selected predictors (requirement for albumin infusion, requirement for RBC infusion, triglyceride, uric acid, creatinine, globulin, neutrophil percentage and white blood cells). Decisions based on the nomogram would reduce the number of unnecessary interventions at a wide range of threshold probabilities in the training set and the testing set.

Conclusion Kidney transplant recipients are high-risk hosts for infectious diseases. The novel nomogram has good predictive performance and might be generally applied after more external validations.

胸腺瘤相关免疫缺陷综合征合并耶氏肺孢子虫感染病历报道 1 例及文献复习

何颖妍¹ 刘加军¹

1) 中山大学附属第三医院

目的 回顾分析了 1 例胸腺瘤相关免疫缺陷综合征 (Good's 综合征) 合并耶氏肺孢子虫感染病例,

提高对 good 综合征的认识, 及合并耶氏肺孢子虫感染治疗参考。

方法 Good 综合征是胸腺瘤合并原发性免疫缺陷病, 罕见, 临床特点为低丙种球蛋白血症、及细胞体液免疫缺失。我们收治了一名以腹泻、气促来诊的青年女性, 后完善检查, 诊断为 Good 综合征、机化性肺炎、耶氏肺孢子虫感染。现报道如下: 患者, 女, 33 岁, 因“反复腹泻 3 月, 气促 2 周”入院。查 PO₂ 53.2mmHg, PCO₂ 39.9mmHg。白细胞 3.87*10⁹/L, 淋巴细胞 0.97*10⁹/L, 淋巴细胞 25.1%。抗核抗体: 阳性, 滴度 1:320, 余风湿指标阴性。鳞状细胞癌抗原 SCC 7.3ng/ml, CA-125 62.1U/ml。体液细胞免疫: IgG 11.08g/L, IgA 1.71g/L, IgM 0.70g/L, Kappa 3.02g/L, lambda 1.85 g/L; CD4 细胞绝对值计数 400, CD8 细胞 492 (低), CD4/CD8 0.81。核素 PET/CT: 前纵膈欠规整软组织影, 考虑胸腺瘤可能性大 (图), 双肺弥漫性网格影, 考虑间质性肺炎。胃镜未见明显异常。入院后予以高流量吸氧, 止咳化痰平喘, 哌拉西林他唑巴坦 3g (2 次/天) 抗感染、补充人免疫球蛋白 (10g/次, 三天) 治疗。患者气促情况无改善, 后予以完善纤维支气管镜 (图): 管腔通畅, 右主支气管粘膜轻度充血, 少量稀薄分泌物, 肺泡灌洗液高通量测序 NGS: 耶氏肺孢子虫。调整抗感染方案为: 美罗培南+卡泊芬净+复方磺胺甲恶唑 (1.6g,tid), 患者气促加重, 复查胸片提示: 双肺实变较前进展, 予以加用甲强龙 40mgQD 静脉治疗, 辅助高流量湿化治疗仪, 继续补充免疫球蛋白 (3 天) 治疗。1 周后, 患者气促好转, 调整为美卓乐 40mgQd, 停用美平及卡泊芬净, 继续口服复方磺胺甲恶唑。

结果 抗感染治疗 3 周后复查纤维支气管镜, 肺泡灌洗液 NGS: 耶氏肺孢子虫阴性, 肺炎链球菌弱阳。复查胸部 CT: 双肺感染较前吸收。患者气促、腹泻情况好转, 出院。

结论 Good 综合征较为罕见, 发病机制尚未清楚。此类病人因体液、细胞免疫缺陷, 容易并发机会性感染。本例中, 使用了免疫球蛋白, 激素, 复方磺胺甲恶唑治疗, 治疗效果较明显。对加深 Good 综合征合并耶氏肺孢子虫感染的认识及治疗有一定参考意义。

啮蚀艾肯菌致拇指骨髓炎一例

代鑫露¹ 严海燕¹ 彭广俊¹ 叶俊伟¹

1) 中山大学孙逸仙纪念医院深汕中心医院

目的 回顾性分析 1 例嗜蚀艾肯菌导致的拇指骨髓炎病人的临床资料, 探讨嗜蚀艾肯菌致拇指骨髓炎的诊断、菌种培养鉴定方法和治疗方案。

方法 将标本接种在各种血琼脂培养基、麦康凯培养基、巧克力培养基, 置 5%CO₂ 温箱进行培养, 24h、48h、72h 持续观察菌落形态, 用法国梅里埃 VITEK-2 NH 卡、GN 卡和梅里埃时间飞行质谱仪 VITEK-MS 进行菌种鉴定。

结果 NH 卡与 MS 鉴定结果一致均为嗜蚀艾肯菌, 参照美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) M45-A3 文件中少见菌和苛养菌的药敏方案以及《热病: 桑福德抗微生物治疗指南 (第 50 版)》, 该菌对阿莫西林/克拉维酸高度敏感, 为首选药, 其次是喹诺酮类药物。菌种鉴定后, 立即于临床沟通, 告知临床该菌的特性以及对各类抗生素的敏感性, 建议临床改用阿莫西林/克拉维酸抗感染治疗, 临床更改抗感染给药方案, 病人病情好转。

结论 嗜蚀艾肯菌生长缓慢, 正确的培养鉴定嗜蚀艾肯菌, 及时与临床沟通, 有利于临床更好的选取抗生素治疗和手术方案。多数临床医生对该菌的抗感染治疗并不熟悉, 作为微生物医务工作者, 应努力提高少见菌和苛养菌的鉴定能力, 同时主动建立起与临床的沟通桥梁, 更好的协助临床的工作。

The Role of Serum Lectin Mannose-Binding 2 in The Diagnosis of Sepsis and Its Prognostic Value

鲍俊杰¹ 邵敏¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective To study the role of serum LMAN2 in the diagnosis of sepsis and its prognostic value.

Methods LMAN2 protein was screened by quantitative proteomic detection of serum DIA. Serum LMAN2 was measured by ELISA in 24 age- and gender-matched healthy controls and 129 sepsis patients within 24 hours after their admission to ICU. We also

collected clinical and laboratory variables.

Results On the day of entering ICU, serum LMAN2 level in septic patients were higher than that of healthy control group, and the serum LMAN2 level of septic shock patients was significantly higher than that of septic group. Serum LMAN2 level in non-survival group was significantly higher than that in survival group ($P < 0.001$). Serum LMAN2 level on the day of admission to ICU was associated with 28-day mortality in septic patients. Binary Logistic regression analysis showed that serum LMAN2 level was an independent predictor of 28-day mortality in septic patients.

Conclusion This study showed that serum LMAN2 level can predict the occurrence of sepsis and is significantly correlated with mortality, and serum LMAN2 level can be used as an independent prognostic indicator of sepsis patients.

2021 年中国医大一院耐药监测

李富顺¹

1) 中国医科大学附属第一医院

目的 本文旨在分析 2021 年中国医大一院分离病原菌及其耐药率, 了解本院分离病原菌分布及其耐药情况。

方法 数据来自中国医大一院 2021 年 1 月-12 月分离的菌株, 按照 CARSS 网技术方案进行菌株鉴定及药物敏感性试验, 采用 Whonet 5.6 软件对数据进行分析。

结果 2021 年收到微生物培养标本 38023 份, 分离细菌、真菌共 17404 株, 阳性分离率 45.77% (17404/38023), 其中革兰阳性细菌 3778 株, 革兰阴性细菌 9590 株, 真菌 3875 株, 其他 161 株 (厌氧 141 株、支原体 12 株、分枝杆菌 8 株), 最常见的分离菌为肺炎克雷伯菌、白色念珠菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌。金黄色葡萄球菌中 MRSA 分离率为 10.5%, 屎肠球菌对多数抗菌药物的耐药率高于粪肠球菌。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对三、四代头孢菌素耐药率分别为 55.3%、36.2%, 耐碳青霉烯大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的检出率分别为 1.5% 和 17.1%。

鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 73.7%和 71.6%。

结论 本院培养分离的病原菌对多种抗菌药物存在不同程度耐药，应定期监测本院病原菌谱及耐药状况，为合理选用抗菌药物提供依据

其他

中国大陆首例儿童软弱贫养菌所致感染性心内膜炎报告并文献复习

杜彦强¹

1) 西安市儿童医院

目的 报告中国大陆首例儿童软弱贫养菌所致感染性心内膜炎（infective endocarditis, IE）患儿的临床特点，提高对该病的认识。

方法 收集西安市儿童医院 2021 年 7 月收治的 1 例软弱贫养菌所致 IE 患儿的临床资料，并对相关国内外文献进行回顾。

结果 患儿，女，8 岁 5 月，因“发热 4 天，右侧肢体偏瘫 3 天”入院，病初有“化脓性扁桃体炎”，后出现头痛、乏力，口角向右侧歪斜、吐字不清，伴右侧肢体乏力、持物不稳。心脏彩超提示二尖瓣赘生物形成左房侧后壁肺静脉入口处可见赘生物形成。头颅增强 MRI+MRA 提示颅内多发假性动脉瘤形成，并脑桥梗死。脑脊液及血液宏基因组二代测序（metagenomic next generation sequencing, mNGS）均为软弱贫养菌，给予美罗培南联合万古霉素抗感染治疗。住院第 36 天患儿出现剧烈头痛，言语不清，完善头颅 CT 提示右顶叶假性动脉瘤出血并大脑镰下疝，紧急给予右侧颞枕叶血肿清除术+脑血管畸形切除术+去骨瓣减压术，术后患儿言语逐渐恢复，左上肢肌力约 III 级，余肢体肌力正常，共住院治疗 60 天，家属要求出院。

结论 该患儿为中国大陆首例儿童软弱贫养菌所致 IE，同时为全球首次经 mNGS 在 IE 患者中检出软弱贫养菌。此类患儿并发症通常较其他病原感染引起的 IE 多见，易并发心脏以外脏器的栓塞及假性动脉瘤形成，以脑栓塞最常见，多数患儿后期需手术治疗。

两种方法纯化临床分离阿萨希毛孢子菌荚膜多糖 GXM

肖英伦¹ 邓光远¹ 张轩¹ 罗燕芬¹ 张伟铮²

1) 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院检

验医学部

2) 广州市干部健康管理中心/广州市第十人民医院医学检验科

目的 阿萨希毛孢子菌 (*Trichosporon asahii*, T.asahii) 是播散性毛孢子菌的主要致病菌, 可引起免疫功能低下人群的机会性深部真菌感染。其能够产生一系列毒力因子, 主要包括荚膜多糖、生物膜形成以及细胞外酶的分泌等。本次实验使用两种方法分离和纯化临床分离阿萨希毛孢子菌的荚膜多糖葡萄糖醛酸木糖甘露聚糖(GXM), 为后续细胞实验建立基础。

方法 对临床分离的阿萨希毛孢子菌进行增菌, 采用无水乙醇沉淀荚膜多糖, 通过十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB) 对 GXM 特异性沉淀, 分别采用透析法和萃取法分离 GXM-CTAB 复合物从而纯化 GXM。使用苯酚硫酸法测定 GXM 的浓度。

结果 通过透析法从 200mL 培养上清中获得了约 6.6mg 的 GXM, 阿萨希毛孢子菌 GXM 的获得率 (GXM/GXM 和 GalXM 混合多糖) 为 13.9% (6.6/47.4)。通过萃取法从 200mL 培养上清中获得了约 8.4mg 的 GXM, 阿萨希毛孢子菌 GXM 的获得率为 14.2% (8.4/59)

结论 透析法和萃取法相比较, 二者效率相近, 但透析法用时 2 周, 步骤繁琐, 而萃取法过程简便、耗时短。但本次实验与新生隐球菌 GXM 获得率相比低, 推断可能是由于 GXM 在两种真菌中含量不同所导致。

放射根瘤菌致眼内炎合并梅毒感染一例并文献复习

荆楠¹ 李翠云²

1) 河南省人民医院检验科

2) 兰考县中心医院检验科

目的 总结放射根瘤菌引起眼内炎的临床表现, 加强对该细菌的认识, 提高分离率, 为临床诊断和治疗提供依据。

方法 分析放射根瘤菌致眼内炎患者的临床资料, 影像学资料和实验室检验结果, 并复习国内外相关文献。

结果 61 岁女性患者, 右侧眼周肿胀, 伴脓性分泌物形成, 梅毒螺旋体特异抗体阳性。CT 提示: 右眼异常改变, 感染性病变。磁共振检查: 右侧眼眶内、眼睑异常信号影及视神经异常信号, 提示感染性病变和视神经炎。细菌培养为放射根瘤菌, 予环丙沙星抗感染治疗, 眼周肿胀已明显好转, 仍有少量脓性分泌物。右侧眼球无功能, 进行眼球摘除术, 进一步治疗眼周感染。手术稳定, 术后给予左氧氟沙星眼药水点眼。行右侧部分眶内容物摘除术。检索 PubMed 数据库发现 10 例放射根瘤菌引起眼内炎的报道, 抗生素治疗及手术切除是其主要的治疗手段。白内障手术为主要诱因, 眼镜发红, 肿胀, 疼痛, 视力下降为常见临床表现。文献报道的这些患者治疗后病情得以控制, 未出现继发性脏器损害, 无明显并发症出现, 提示此菌毒力较弱, 预后良好。

结论 放射根瘤菌引起眼内炎的报道较少, 且易发生于机体免疫功能低下者, 眼部手术及土壤接触史是该菌感染的主要原因。病原学检测对诊断及治疗十分关键。

Bioinformatics Analyzes Discern Key Genes of Lyme Disease As Potential Therapeutic Targets

Xinlei Hu¹, Zhichen Li², Haoran Shen³, Meiyi He³, Xinyi Zhang³, Qingting Hong³, Xunjie Cao³, Guodong Zhu⁴, Xuguang Guo⁵

1) The Six Clinical Medicine School Of Guangzhou Medical University

2) The Second Clinical Medicine School Of Guangzhou Medical University

3) The Third Clinical Medicine School Of Guangzhou Medical University

4) Guangzhou First People's Hospital

5) The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Objective Employing the method of bioinformatics, the objective of this study is to explore the effect of Lyme disease on human transcriptome genes.

Methods The gene expression profiles of GSE145974 and GSE63085 were downloaded from the

Gene Expression Omnibus (GEO). The expressed gene was screened by R-3.6.3, after which it analyzed the gene which was expressed dissimilarly by the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and Genetic Ontology (GO).

The structured protein-protein interaction analysis web by the charstring database was executed and the Cytoscape_v3.7.2 was used to render the protein-protein interaction (PPI) phanic and extract the crucial gene. For the purpose of validating the expression levels of pivotal genes in those with Lyme disease, we utilized student's test, employing high throughput data for verification. The graph has been presented by R and packet analysis conducted with CIBERSORT.

Results By filtrating the GSE145974 dataset, 166 differentially expressed genes (DEGs) were gained as acquisition. By the GO functional enrichment analysis, these DEGs were principally concentrated in the following functional classes: comprising receptor ligand liveness, cytokine liveness, cytokine acceptor bond, G-protein-coupled receptor binding, carbohydrate binding, chemokine vitality, and chemokine receptor binding. The KEGG passageway analysis manifested that DEG was chiefly concentrated in cytokine—cytokine acceptor reciprocity, chemokine semaphore passage way, TNF signaling routing, etc. HIST1H2BH, HIST2H2BE, HIST1H2BK, HIST1H2AG, MYLK, ITGA2B, JUN, CXCL8 are the products of the key genes in Lyme disease.

Conclusion Finding differential genes and understanding the pathophysiological process of the disease after infection are both of great significance to the prevention and control of Lyme disease infection. Additionally, it also opens up a spick-and-span orientation for the targeted remedy of Lyme disease.

细菌生物膜与生物膜防治的研究进展

刘青宇¹

1) 湖南省中医学院附属第一医院

细菌一直以来是感染性疾病的重要来源之一。

细菌分泌的胞外多糖、胞外 DNA 等形成致密的生物膜,使抗生素难以发挥其抑菌杀菌效应。生物膜的形成给临床细菌耐药带来了新的难题,给临床感染性疾病带来了新的挑战。本文从生物膜的结构、生物膜所致的耐药以及生物膜的防治等多个方面进行论述,为研究细菌耐药以及生物膜的控制提供理论基础。细菌生物膜 (Biofilm, BF) 是指附着于有生命或无生命物体表面相互聚集而形成的微菌落聚合物,由细菌和胞外基质组成。在自然状态下细菌主要以生物膜的形式存在,生物膜感染占到细菌感染的 80%,常常出现在慢性感染患者当中。生物膜的形成代表了一种受保护的生存模式,使细菌细胞对抗菌剂和宿主免疫效应机制的杀伤不敏感,从而使病原体能够在敌对环境中生存。生物膜生活方式使得细菌能够在饥饿、干燥等恶劣的环境下生存,并使得它们能够引起广泛的慢性疾病。目前用于医学治疗目的的留置装置,例如,导管,心脏起搏器、假牙等异物为细菌细胞的粘度提供了良好的生存环境。2019CHINET 中国细菌耐药网报道,目前中国的肠杆菌,假单胞菌等多种院内感染的细菌耐药情况非常严峻,生物膜作为细菌耐药重要影响因素之一,需要引起广大学者的重视。本文从生物膜的形成,耐药机制以及生物膜的防治等多个方面进行综述,现报告如下。

儿童骨科 5 种常见 I 类切口手术中医师间使用抗菌药物差异性的研究

毕佳佳¹ 张交生¹ 邓继岩¹ 付桂兵¹

1) 深圳市儿童医院

目的 分析不同医师在儿童骨科 5 种常见 I 类切口手术中抗菌药物使用基线数据,为促进各手术医师抗菌药物合理化使用提供数据依据。

方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 4 月间深圳市儿童医院骨科收治的 5 种最常见的 I 类切口手术的患儿一般资料 (如年龄、诊断、术者) 及抗菌药物使用种类及疗程的数据。按照手术医师级别分为主治医师组、副主任医师组、主任医师组,分别进行 3 组间及各手术医师抗菌药物使用率及疗程的比较。

结果 共纳入 4 935 例,男 3 209 例 (65.0%),

女 1726 例(35.0%), 男女比例 1:1.9。年龄 0~15 岁, 中位年龄 5(2,8)岁, 住院天数 1~57 天, 中位天数 3(3,4)天。4935 例患儿中, 1079 例(21.9%)使用抗菌药物, 用药天数 1~15 天, 中位天数 1(1,4)天, 49.1% 患儿用药超过 24 小时。骨折切开内固定术抗菌药物使用率最高, 为 81.7%(379/464), 使用天数最长, 为 2.0(1.0,6.0) 天, 且序贯治疗率最高, 为 20.2%(219/1079)。内固定去除术抗菌药物使用率及序贯治疗率最低, 分别为 1.0%(10/965)、10%(1/10)。骨折闭合内固定术抗菌药物使用天数最短, 为 1.0(1.0,2.0)天。3 组手术医师在抗菌药物使用天数及序贯治疗率方面组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。主任医师组抗菌药物使用率(23.6%)最高, 使用天数[2.0(1.0,6.0)天]最长, 主治医师组抗菌药物序贯治疗率(30.4%)最高。11 位手术医师在抗菌药物使用率、使用天数、序贯治疗率方面比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。11 位手术医师抗菌药物使用率范围为 11.1%~31.0%, 抗菌药物使用疗程中位天数为 1.0(1.0,1.0)天至 4.0(2.0,6.5)天, 抗菌药物序贯治疗率为 0.0%~50.7%。

结论 儿童骨科 5 种 I 类切口手术围手术期抗菌药物使用率、疗程、序贯治疗率在不同医师及不同职称医师之间有差异, 提示抗菌药物应用与医生本身关系密切, 需要进行围手术期抗菌药物使用的均质化培训。

按蚊伊丽莎白菌感染临床特征以及耐药机制的实验研究

张晓兵¹ 常彦斌¹ 张代琴¹

1) 重庆医科大学附属第一医院

目的 按蚊伊丽莎白菌呈现多重耐药, 临床治疗非常棘手, 近年来其感染日趋增加, 且有爆发的报道, 本研究回顾性分析我院该菌感染临床特征并初步分析该菌耐药机制

方法 1、收集我院伊丽莎白菌株, 16S rRNA 法准确鉴定。

2、回顾性分析按蚊伊丽莎白菌感染患者临床资料, 多因素回归分析患者感染危险因素和死亡危险因素。

3、用微量肉汤稀释法测定 39 株按蚊伊丽莎白

菌对 19 种重要抗生素 MIC 并检测其可能的耐药基因: 7 种碳青霉烯酶和 4 种超广谱 β 内酰胺酶基因。

4、将三种碳青霉烯酶基因(CME, BlaB, GOB)和五种外排泵家族基因克隆到 pET-28a 并转到工程菌, 测量转化菌株和空载质粒转化株 MIC, 进一步分析该菌可能耐药机制

结果 1、16S rRNA 鉴定发现: 40 株脑膜炎伊丽莎白菌有 39 株应为按蚊伊丽莎白菌。

2、多因素 Logistic 回归分析显示: 39 例按蚊伊丽莎白菌感染患者, 冠心病、慢性阻塞性肺病、6 个月内手术史、贫血和全身性激素使用是按蚊伊丽莎白菌感染的独立危险因素; 感染患者死亡率为 51.3%, 脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、鼻胃管置入、贫血因素是感染患者院内死亡的危险因素, 而贫血是患者院内死亡的唯一独立危险因素。

3、39 株按蚊伊丽莎白菌药敏实验: 对米诺环素、哌拉西林/他唑巴坦敏感率分别为 100%、71.8%, 头孢他啶、头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南、氨曲南/阿维巴坦、粘菌素、磷霉素均耐药。进一步分析发现: 39 株按蚊伊丽莎白菌 GOB、BlaB、CME 基因阳性率分别为 94.9%、94.9%和 92.3%, 常见的组合为 CME-1 + BlaB-29 + GOB-38; 未检出其他常见碳青霉烯酶基因和超广谱 β 内酰胺酶基因。

4、基因功能显示: 两种金属酶 BLAB 和 GOB 与碳青霉烯类耐药有关, CME 与头孢菌素类和单酰胺类抗生素耐药有关; 按蚊伊丽莎白菌的五种假定外排泵与细菌耐药无关。

结论 1、传统微生物鉴定法易将按蚊伊丽莎白菌鉴定为脑膜炎伊丽莎白菌; 该菌感染患者死亡率较高, 冠心病、慢性阻塞性肺病、6 个月内手术史、贫血和全身性激素使用是该菌感染独立危险因素, 贫血是死亡独立危险因素贫血是死亡的独立危险因素, 应该高度重视。

2、根据体外药敏试验, 米诺环素可作为治疗该菌感染首选药物。

3、金属酶 BLAB 和 GOB 导致了该菌对碳青霉烯类和氨曲南/阿维巴坦耐药, 而五种假定外排泵在耐药性方面无关。

诺卡菌感染脑部后引起帕金森样神经系统症状

吉兴照¹ 姜淑娟¹

1) 山东省立医院

目的 为了明确诺卡菌感染可引起帕金森样等神经系统症状

方法 1、选用鼻疽诺卡菌标准株 IFM10152, 在液体 BHI 培养基中培养至对数生长期, PBS 洗涤三次后备用。2、选择 6-8 周雌性和雄性 C57BL6J 小鼠作为动物感染模型。3、通过尾静脉注射感染小鼠, 感染剂量 50 万 CFU。4、感染 2 周后观察小鼠症状, 并分离小鼠脑组织进行免疫组化和免疫荧光染色分析。

结果 1、小鼠感染鼻疽诺卡菌后均出现帕金森样神经系统症状, 如静止性震颤、停滞不前、原地倒退转圈、后肢无力等。2、免疫组化分析发现小鼠脑纹状体中 TH 含量减少。3、免疫荧光分析小鼠脑部黑质区域多巴胺能神经元数量减少。

结论 鼻疽诺卡菌感染后播散至脑部, 能够穿越血脑屏障, 导致脑部神经系统感染, 可引起帕金森样神经系统症状。诺卡菌以往被认为是一种机会致病菌, 然而随着诺卡菌分离培养技术的不断改进, 临床中越来越多的诺卡菌被发现。该菌引起的感染越来越多, 越来越多的感染与诺卡菌有关, 目前被认为是一种长期被忽视的致病菌。关于诺卡菌引起神经系统感染该观点一直存在争议。因为在帕金森病等神经系统病人组织中未检测或分离到诺卡菌, 因此排除了诺卡菌的感染。正式由于诺卡菌不容易培养引起的误解。另外, 关键的是诺卡菌感染播散至脑组织后很短时间(2 周内)后会不能在体外培养, 但神经系统炎症持续存在, 可能是这种无菌性的持续性神经系统炎症导致的多巴胺能神经元的损伤, 进而引起了一系列神经系统症状。

以抗感染会诊为基点的教学法在基层药师进修中的探讨和应用

张飘¹ 高惠¹ 陈理¹ 杨杰¹ 张浩珞¹

1) 雅安市人民医院

目的 探讨某三级甲等综合性医院临床药学以抗感染会诊为基点的教学法在基层药师进修药学实践中应用。

方法 深度剖析某综合性医院临床药师会诊现状、带教方法、经验成果等的临床药学实践带教。强调以遵循国外临床药师 SOAP 模型的思维模式, 灵活运用多种教学方法, 完成基层临床药师的临床药学带教。后期通过现代化信息手段, 长期进行学术交流、沟通汲取知识, 持续提高基层抗感染药物合理用药水平。

结果 运用以抗感染会诊为基点的教学法培养出基层抗感染临床药师 20 余名, 这些基层临床药师回到工作岗位后在感染性疾病的诊疗中发挥应有的作用。同时带教老师在教学过程中也提升了教学水平, 在提高医疗质量与安全, 促进药学服务同质化方面做出重要贡献。

结论 基层医院是宣传的第一战线, 宣传抗微生物药物使用误区和不合理使用的危害, 纠正患者不规范的自我治疗行为, 引导其在医师、药师指导下合理使用抗微生物药物有着不可替代的作用。通过以抗感染会诊为基点的教学法的应用, 培养临床药师运用抗感染思维解决感染性疾病问题的能力, 提高了基层药师的抗菌药物管理和应用水平, 可以促进基层医院抗菌药物科学化管理 (antimicrobial stewardship, AMS) 走向科学化、规范化、精细化、常态化, 延缓微生物耐药性产生。

卡介苗接种引起的腋下淋巴结炎临床分析

马红¹ 李刚¹ 赵梅¹ 伏慧¹ 殷国民¹

1) 宁夏医科大学总医院

目的 了解婴幼儿因接种卡介苗引起腋下淋巴结感染的临床特点及相关治疗方案, 为以后类似病例的临床经验治疗提供理论依据。

方法 回顾性分析宁夏医科大学总医院一例因接种卡介苗引起的左侧腋下淋巴结感染患儿的临床特点。

结果 卡介苗接种 4 个月大患儿, 因接种卡介苗之后, 左侧腋窝下可见一类圆形肿物, 大小约 4cm×3 cm, 高出皮面, 局部可见红肿, 触痛阳性, 无破溃及流脓。标本来源为腋下淋巴结穿刺脓液及术中切除淋巴结组织, 检验结果: 找到抗酸杆菌, XpertMIB-RIF 结核分支杆菌 rpoB 和突变检测结果: MTB 检出, Rif Resistance 未检出。病理诊断: 送检

样本内可见多个肉芽肿性结节形成伴中央坏死、脓肿形成,结合病史考虑结核。后经手术切除淋巴结治疗,患儿转归良好。

结论 卡介苗是一种经过人工培养的无毒牛分枝杆菌悬液制成的减毒活疫苗,在预防小儿结核病中发挥了重要作用,婴幼儿接种卡介苗能降低结核的患病率和死亡率。是我国计划免疫工作中的重要组成部分。卡介苗淋巴结炎是卡介苗接种后常见的反应。由于婴幼儿卡介苗反应性淋巴结炎的不良反应率很低,目前尚未制定统一的治疗标准。通过本病例中的临床诊断及治疗,可为类似临床病例诊疗提供理论参考依据。

一例激素诱导免疫抑制诱发肺孢子菌合并巨细胞病毒感染患者的药学监护

屈茹楠¹ 毛峻琴¹

1) 上海市第一人民医院嘉定分院

目的 巨细胞病毒(CMV)是一种普遍存在的DNA疱疹病毒,在免疫功能正常的人群中临床意义不大,更可能伴随肺孢子菌(PJ)的机会性感染发生在免疫功能低下的宿主中,并引起严重的肺炎。CMV合并PJ感染的药物干预和最终临床结局存在争议,本文对一例糖尿病患者经糖皮质激素治疗诱发CMV合并PJ感染的治疗过程进行药学监护,为此类患者的治疗及药学服务提供参考。

方法 一例72岁老年女性,因左上肺炎症入院,既往糖尿病史、右肺恶性肿瘤术后,半个月前有糖皮质激素使用史,入院初始给予头孢吡肟联合左氧氟沙星抗感染治疗,并留取肺泡灌洗液、外周血送宏基因组二代测序(mNGS)及微生物培养。患者持续高热,血氧饱和度下降,转入ICU。其胸CT呈铺路石征合并肺气肿样改变,乳酸脱氢酶升高,结合患者激素使用史,考虑肺孢子菌感染可能,临床药师建议立即给予复方磺胺甲噁唑片1.44g qid,同时加强水化、碱化尿液避免磺胺在尿路结晶。当天BALF及外周血mNGS结果回报肺孢子菌和人巨细胞病毒,同时CMV IgG抗体阳性,CD4细胞计数241个/ul。该患者CMV载量高,基于其预后不良,临床药师提出应立即开始抗病毒治疗,给予更昔洛韦250mg q12h。由于患者同时存在PCP预后不良危

险因素,且近期有念珠菌肺炎的病史,加用卡泊芬净改善PCP治疗结局同时预防念珠菌感染,同时联合甲泼尼龙,通过皮质类固醇的抗炎特性限制肺损伤改善中重度PCP患者的临床结局。

结果 临床药师全程参与患者药物治疗过程,并给予药学监护,协助医师调整抗感染方案,最终患者体温平稳,氧合好转,肺部CT好转出院。

结论 PJ和CMV都是常见的机会性感染,可在免疫抑制的患者中引起严重感染甚至导致呼吸衰竭。临床药师应尽早识别PCP感染高危因素并建议临床医师在怀疑PCP时尽早使用TMP-SMZ治疗,开展药学监护。在非HIV且免疫功能低下的患者中,CMV和PCP合并感染的死亡风险增加,且更多的证据表明,基于CMV感染的不良预后,抗病毒治疗是不可避免的,因此同时对于合并CMV感染的患者应及时给予抗病毒治疗。

急诊患儿抗生素应用与炎性指标、用药原因的联合分析

吴越¹ 邓继岩¹ 张交生¹ 陈泽彬¹

1) 深圳市儿童医院

目的 调查急诊就诊患儿抗生素使用谱,分析抗生素应用与炎性指标、用药原因的对应关系。

方法 收集一个24小时急诊给予抗生素处方的所有患儿的一般人口学特征、抗生素名称、用药途径、诊断、外周血白细胞、超敏C反应蛋白(high sensitive C Reactive Protein, hsCRP),分析抗生素应用的原因及抗生素谱的分布。

结果 在调查日2021年12月10日急诊就诊人数共656人,213例给予抗生素治疗,抗生素使用率为32.5%。使用抗生素的人群中,94.4%(201/213)为单用一类抗生素,5.6%(12/213)联合两类抗生素。用药途径:静脉为40.8%(87/213),口服为59.2%(126/213)。静脉抗生素处方前三位:二代头孢菌素、大环内酯类、青霉素类;口服抗生素处方前三位:大环内酯类、三代头孢菌素、二代头孢菌素。70.0%(132/213)行外周血白细胞及hsCRP检测,其中63.6%(84/132)有白细胞升高,36.4%(48/132)白细胞正常;39.4%(52/132)CRP升高,60.6%(80/132)正常;27.3%(36/132)白细胞与CRP均升高。抗生

素给药原因主要有:急性支气管炎(32.4%, 69/213)、急性上呼吸道感染(30.0%, 64/213)、急性支气管肺炎(10.3%, 22/213)、急性喘息性支气管炎(8.9%, 19/213)、急性胃肠道感染(7.0%, 15/213)。同时伴白细胞升高的比例分别为:急性支气管炎(33.3%, 23/69)、急性上呼吸道感染(43.8%, 28/64)、急性支气管肺炎(50%, 11/22)、急性喘息性支气管炎(42.1%, 8/19)、急性胃肠道感染(20%, 3/15)。

结论 急诊患儿使用抗生素的主要原因是呼吸道感染。抗生素种类以头孢菌素和大环内酯类抗生素为主。经验性使用抗生素可根据临床诊断及炎症指标合理选择。

1 例流感后气道曲霉菌感染

郭秀华¹ 朱卫华¹

1) 郑州颐和医院

患者女 张 XX, 36 岁, 因“咳嗽、咳痰 5 天”于 2022-1-26 入院。患者 5 天前“接触流感”患儿后出现咳嗽、咳痰, 咳嗽呈阵发性, 咳出黄色粘痰, 伴有发热, 体温最高达 37.5℃, 给予口服“退热药物”后体温正常, 但仍间断出现咳嗽、咳痰, 咳嗽剧烈, 伴有声音嘶哑, 无胸痛、咯血, 无腹痛、腹泻, 自行在当地诊所就诊, 给予“头孢菌素类药物联合左氧氟沙星”治疗 3 天后效果欠佳, 于 2022-1-26 入院。既往陈旧性肺结核病史, 曾规范抗结核治疗。

入院后查体:咽充血, 胸廓对称, 无畸形、压痛。视诊双侧呼吸运动对称, 肋间隙正常。触诊两侧语音震颤对称, 无胸膜摩擦感及皮下捻发感。双肺叩诊呈清音。双肺呼吸音粗, 未闻及干、湿啰音及胸膜摩擦音。心率: 91 次/分, 心律齐, A2>P2, 未闻及杂音及心包摩擦音。腹部平坦, 肝脏、脾脏肋下未触及, Murphy 征阴性。叩诊腹部呈鼓音, 移动性浊音阴性, 无液波震颤, 肝区、双肾区无叩击痛。双下肢无水肿。辅助检查入院后完善相关检查: 感染指标: 血常规+肺炎支原体+反应蛋白、降钙素原均正常。

病毒指标: 甲型流感病毒核酸检测 <5.00E+02copies/mL。乙型流感病毒核酸检测 2.12E+03copies/mL。其他相关化验: 肝肾功能、心肌酶均正常; 电解质: 钾 3.44mmol/L; 血凝正常,

D-二聚体 0.65mg/L 提示稍高。血脂: 甘油三酯 1.75mmol/L 提示稍高。胸部 CT 提示陈旧性肺结核

儿童幽门螺杆菌分型与胃蛋白酶原比值和胃泌素 17 的相关性

杨坤¹ 郭长城¹

1) 黄河水利委员会黄河中心医院

目的 探讨儿童不同类型幽门螺杆菌 (Hp) 感染与胃蛋白酶原和胃泌素的相关性

方法 应用量子点免疫荧光法检测儿童血清标本中细胞毒素相关基因蛋白 A(CagA)、空泡细胞毒素 A(VacA)、尿素酶(Urease)抗体的携带情况, 将 Urease 抗体阳性患儿分两组: CagA 和 VacA 同时阳性或一种阳性为 Hp I 型组, 将 CagA 和 VacA 均阴性为 II 型组, 同时将 Urease 抗体阴性患儿作为 Hp 阴性组, 比较三组患儿胃蛋白酶原比值 (PGR)、胃泌素 17 (G-17) 和白介素 6(IL-6) 水平

结果 儿童尿素酶 (Urease) 抗体阳性率为 33.1%, 男童的感染率高于女童 ($P<0.05$); 学龄患儿 (4-16 岁) Hp 感染率高于学龄前 (1-3 岁) 患儿 ($P<0.05$); Hp I 型组 PGI、PGII、G-17、IL-6 高于 II 型组和 Hp 阴性组 ($P<0.05$), PGI/PGII 比值 PGR 低于 II 型组和 Hp 阴性组 ($P<0.05$), Hp II 型组与 Hp 阴性组比较 PGI、PGII、G-17、IL-6 无显著差异。

结论 Hp 感染率随儿童年龄增长升高, I 型 Hp 感染能够引起血清 PGI、PGII、G-17、IL-6 水平的升高和 PGI/PGII 比值比值的下降。儿童 Hp 感染和分型与胃部疾病相关性有待进一步研究。

LukS-PV Inhibits The Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells by Maintaining FOXO3 Stability Via The PI3K/AKT Signaling Pathway

聂正超¹ 施岚¹ 宋闯迪¹ 马筱玲¹

1) 安徽省立医院

Objective To investigated the role of LukS-PV

on the proliferation of HCC and explored possible mechanisms.

Methods We treated HCC cells with various concentrations of LukS-PV and evaluated the effect of LukS-PV on cell viability using the cell counting kit-8 and colony formation assays. Real-time PCR and western blot assays were used to analyze mRNA and protein expression levels, respectively. Immunofluorescence staining was performed to examine the intracellular localization of FOXO3. The expression of FOXO3 and its downstream target genes were analyzed by immunohistochemical staining. The protein synthesis inhibitor cycloheximide and the proteasome inhibitor MG132 were used to explore the potential mechanisms by which LukS-PV regulated FOXO3.

Results We demonstrated that LukS-PV inhibited the proliferation of HCC cells in a concentration dependent manner. LukS-PV upregulated FOXO3 expression both in vitro and in vivo. Moreover, LukS-PV facilitated the entry of FOXO3 into the nucleus and, subsequently, regulated the transcription of downstream target genes. In addition, we discovered that LukS-PV decreased the expression of phosphorylated FOXO3 through the PI3K/AKT signaling pathway and maintained FOXO3 protein stability via the ubiquitin-proteasome pathway.

Conclusion Our data indicated that LukS-PV exert anticancer activities through FOXO3. LukS-PV may be a promising candidate for HCC treatment.

公众抗生素相关知识、态度和行为是否与受教育程度相关?

黄仲跃¹ 邹冠炀¹ 卓超²

1) 广州中医药大学公共卫生与管理学院

2) 广州医科大学附属第一医院

目的 抗生素耐药性已成为本世纪全球严重的公共卫生威胁。据估计, 2019 年抗生素耐药性感染直接导致 127 万人死亡。中国是抗生素生产和使用的大国, 面临更为严重的抗生素耐药性问题。公众对抗生素及其耐药性的充分了解是遏制抗生素耐药

性的先决条件。有研究表明受教育程度可能与公众对抗生素及其耐药性知识、态度、行为相关。基于此, 本研究旨在比较不同受教育程度的公众在抗生素和抗生素耐药性方面的知识、态度和行为。

方法 本研究于 2020 年 11 月至 2021 年 4 月在中国 31 个省市自治区进行横断面研究。采用自填式问卷对抗生素及其耐药性的知识、态度和行为进行评估。问卷内容包括社会人口学特征、抗生素及其耐药性的知识、态度和行为部分。通过描述性统计分析不同受教育水平公众对抗生素及其耐药性的知识、态度和行为水平, 并通过卡方检验比较其在抗生素及其耐药性方面知识、态度、行为的差异。使用线性回归分析确定与抗生素及其耐药性知识、态度、行为相关的因素。

结果 共 3135 位受访者完成了问卷调查, 其中大专及以上学历受访者的人数 (1697) 略多于大专以下学历受访者 (1438)。在知识方面, 大专及以上学历受访者的知识正确率高于大专以下学历受访者 (57.8% vs. 51.2%, $P < 0.05$)。在态度方面, 大专及以上学历受访者积极态度率高于大专及以下学历受访者 (58.6% vs. 46.0%, $P < 0.05$)。在行为方面, 大专及以上学历受访者的正确行为率高于大专以下学历受访者 (58.5% vs. 46.3%, $P < 0.05$)。线性回归表明, 受教育程度是对知识、态度、行为影响最大社会人口学因素 (标准化回归系数=0.308, $P < 0.001$)。

结论 本研究发现公众对抗生素及其耐药性的知识、态度和行为水平不足, 而受教育程度是影响其水平的重要因素。因此, 迫切需要加强公众抗生素相关知识的宣教以及对用药行为的监管, 并针对受教育程度不同的公众推行有针对性的干预措施。

HIV 阴性隐球菌性脑膜炎患者脑室腹腔分流术后感染的临床特征及危险因素分析

徐乐加¹ 王小云¹ 刘静¹

1) 中山大学附属第三医院

目的 腹腔分流术是处理颅内高压最常见的方法之一。但是目前对于隐球菌性脑膜炎颅内高压脑室腹腔分流术后感染的临床特征及危险因素确鲜有研究。

方法 回顾性地纳入我院从 2014 年 1 月 1 日到

2020 年 12 月 31 日因 HIV 阴性隐球菌性脑膜炎并发颅内高压而行脑室腹腔分流术的患者, 对患者术前及术后的临床症状, 检验指标等进行分析, 观察隐球菌性脑膜炎脑室腹腔分流术临床特征, 分析其发生感染的危险因素。

结果 在 2014 年到 2020 年间, 204 名 HIV 阴性隐球菌性脑膜炎患者进行了脑室腹腔分流术, 其中 193 名患者被纳入此研究, 感染发生率约为 13% (25/193)。感染患者的平均年龄约为 42 岁 (15-76 岁), 男女比例为 4: 1, 发生术后感染的平均时间为 8.92 天 (1-48 天), 超过 60% (17/25) 的患者感染发生在术后 1 周内。对手术患者术前术后指标进行分析, 发现术后患者的脑脊液压力、血小板计数、血红蛋白浓度、脑脊液涂片隐球菌计数、同步血糖、PCT 浓度 (p 均 <0.05) 较术前有显著的降低, 术后头晕头痛、恶心呕吐 (p 均 <0.05) 的发生率低于术前。而术后体温、白细胞计数、中性粒细胞计数、CRP 浓度、脑脊液蛋白浓度高于术前 (p 均 <0.05)。感染组术后脑脊液压力、血小板计数、血红蛋白浓度、脑脊液涂片隐球菌计数均较术前有显著降低 (p 均 <0.05), 而术后第 3 天体温、脑脊液蛋白浓度较术前显著升高 (p 均 <0.05)。logistic 回归分析, 发现术后出现头晕头痛 ($OR=9.358, 95\%CI: 2.337-37.474; p=0.002$)、体温升高 ($OR=2.653, 95\%CI: 1.108-6.353; p=0.028$) 是术后发生手术发生相关感染的危险因素。

结论 隐球菌脑膜炎合并颅内高压的患者进行脑室腹腔分流术后感染的发生率为 13%。术后出现头晕头痛、体温升高是术后发生手术发生相关感染的危险因素。提醒临床医生在 HIV 阴性隐球菌脑膜炎的患者进行脑室腹腔分流术, 一旦出现如上症状要密切关注感染的发生。

A Bibliometric Analysis of The Application of Artificial Intelligence To Advance Individualized Diagnosis and Treatment of Critical Illness

植朗贤¹ 余跃天¹

1) 上海交通大学医学院附属仁济医院

Objective Artificial intelligence (AI) has been extensively applied in the individualized diagnosis and

treatment of critical illness, and numerous studies have been published on this topic.

Methods A bibliometric analysis was performed of research articles to identify the hot topics and any unsolved issues regarding the use of AI in individualized diagnosis and treatment of critical illness. Articles published from January 2011 to December 2021 were retrieved from the Web of Science Core Collection database for bibliometric analysis, and a cross-sectional analysis of the relevant studies that had been registered at ClinicalTrials.gov was also conducted.

Results The number of articles published showed an annually increasing trend, with a worldwide geographic distribution over the past decade. Ultimately, 427 research articles were included in the bibliometric analysis. The relevant articles were divided into 4 separate clusters that focused on AI application aspects, prediction model establishment, coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment and outcome assessments, respectively. "Machine learning" was the most frequent keyword (147 occurrences, 165 links, and 395 total link strengths) followed by "risk," "models," and "mortality." With 205 articles, the United States of America had interacted the most with other countries (20 links, and 94 total link strength), while the domestic research institutes in China had infrequently collaborateded with others. Approximately 130 trials focusing on the application of AI in the intensive care unit (ICU) and emergency department (ED) had been registered at ClinicalTrial.gov, and most of them (71, 54.6%) were interventional. The main research objectives of these trials were to provide decision-making assistance and establish prediction models; however, few of the trials (5, 3.8%) had reached a clear conclusion.

Conclusion The application of AI has raised great interest in critical illness, and has mainly been focused on decision-making assistance and prediction model establishment. Cooperation between agencies engaged in AI research needs to be strengthened. An increasing number of trials have been registered at ClinicalTrial.gov, and a quality-control process should be implemented to monitor their research outcomes.

左氧氟沙星的用药风险和合理应用

裴丽¹ 吴文博² 宴青¹

1) 石家庄直乐矫形中医医院

2) 石家庄中医院

目的 分析左氧氟沙星不良反应(ADR)及临床应用,为临床合理用药提供参考。

方法 系统回顾国外近五年来有关左氧氟沙星不良反应的文献报道,并进行归纳总结和分析。

结果 左氧氟沙星不良反应包括中枢神经系统不良反应、胰腺炎、皮肤过敏反应、肌腱病和肌腱断裂、主动脉夹层、肝毒性、肾毒性、QT 间期延长、低血糖等,其临床应用也较为广泛。

结论 临床医师及药师应重视左氧氟沙星的不良反应与合理用药,保障患者用药安全。左氧氟沙星属于第三代喹诺酮类抗生素(FQs),FDA批准用于治疗医院获得性肺炎、社区获得性肺炎、急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性加重、急性细菌性前列腺炎、急性肾盂肾炎、尿路感染、皮肤或皮肤软组织感染,预防、治疗鼠疫杆菌引起的菌斑,并减少吸入性炭疽病进展的发生率。然而,随着临床的广泛应用,其用药安全问题也备受关注。美国和欧洲的监管机构提出警示,在治疗非复杂的急性尿路感染、鼻窦炎或支气管炎,在有其他更合适的药物选择时,除非首先尝试其他可能的选择,尽量不要开具FQs处方,因为在这些情况下,风险大于收益[1]。本文旨在通过对左氧氟沙星的不良反应、临床应用及合理用药等方面进行简要的归纳总结,为保障临床安全、合理用药提供参考。

基于网络药理学和实验验证的大蒜素对大肠埃希菌导致尿路感染的作用及机制研究

常正林¹ 吴文超¹

1) 广州医科大学附属第二医院

目的 探究大蒜在治疗尿路感染中的关键成分和靶点,并进一步探究大蒜素在大肠埃希菌导致尿路感染中的作用及机制,为临床预防和治疗尿路感染提供潜在的干预靶点及实验基础。

方法 大蒜治疗尿路感染的关键成分和靶点通过网络药理学预测,然后分子对接用于评估大蒜活性成分与潜在靶点之间的结合亲和力,富集分析进一步揭示了大蒜素的可能调控机制。用野生型尿路致病性大肠埃希菌标准株 CFT073 (WT-CFT073) 感染人尿上皮细胞 (HUC) 建立尿路感染模型后,通过 MTT, qRT-PCR, 蛋白免疫印迹等实验评估大蒜素的抗炎效果和潜在机制。接下来采用 PI3K 抑制剂 (LY294002, 10 μ M) 预处理和 MALT-siRNA 转染的 HUCs 揭示了 MALT1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1) 基因与 PI3K/AKT 通路的关系,以及它们在大肠埃希菌诱导尿路感染中的调控作用。此外,通过 PCA 算法我们评估并比较了大蒜素,LY294002,以及 MALT-siRNA 的治疗效果。最后,大鼠经尿道注射 WT-CFT073 建立了 UTI 模型,并分别以 10 或 50mg/kg 的剂量用大蒜素治疗 1, 3 和 7 天。总共应用 168 只大鼠进行尿液分析、血清分析、组织学检查和蛋白质检测等方面的评估。

结果 基于网络药理学的计算策略首先预测大蒜素是大蒜的主要活性成分。分子对接表明大蒜素对 MALT1 具有良好的亲和力。AKT/NF- κ B 通路被认为是大蒜素治疗 UTIs 的可能下游作用机制。体外实验结果表明大蒜素可显著抑制 MALT1、AKT/NF- κ B 途径和细胞因子 (IL-6 和 IL-1 β) 的上调。PI3K 抑制剂预处理或转染 MALT-siRNA 的 HUC 也可以部分抑制了 AKT / NF- κ B 途径和细胞因子的激活。此外,根据 PCA 算法的结果,与 PI3K 抑制剂和 siRNA-MALT1 相比,大蒜素可以达到最佳的治疗效果。我们的体内实验结果表明,大蒜素对大肠埃希菌诱导的尿路感染具有治疗作用,其特征在于明显炎性细胞浸润,血清生化参数异常,尿液细菌负荷增加,和 MALT1 高表达等的恢复。

结论 大蒜素主要通过 MALT1/NF- κ B 轴或 AKT/NF- κ B 通路在尿路感染中发挥抗感染作用,本研究为大蒜素的临床应用提供了有价值的理论依据和实验基础。

基于网络药理学和实验验证的黄连对大肠埃希菌导致尿路感染的作用及机制研究

常正林¹ 吴文超¹

1) 广州医科大学附属第二医院

目的 探究黄连在治疗尿路感染中的关键成分和靶点, 为临床预防和治疗尿路感染提供潜在的干预靶点及实验基础。

方法 我们从传统中药系统药理学 (TCMSP) 数据库中检索了黄连活性化合物和潜在靶点。通过 PharmGKB, GeneCards, OMIM, DrugBank 和 GEO 数据库收集尿路感染靶点。然后我们利用 Cytoscape 构建了靶“靶点-成分”网络。蛋白质-蛋白质相互作用网络由 String 数据库生成, 然后使用 CytoNCA 插件筛选核心靶点。接下来利用分子对接评估了成分与靶点的亲和性。富集分析揭示了黄连潜在的作用机制。接下来我们利用大鼠经尿道注射 WT-CFT073 建立尿路感染模型, 利用蛋白免疫印迹和免疫组化评估并筛选了黄连的潜在靶点。用野生型尿路致病性大肠埃希菌标准株 CFT073 (WT-CFT073) 感染人尿上皮细胞 (HUC) 建立尿路感染模型后, 通过 MTT, qRT-PCR, 蛋白免疫印迹等实验评估黄连的抗炎效果和潜在机制。

结果 筛选基于网络药理学的计算策略首先筛选出 6 种核心成分: quercetin, palmatine (R)-canadine, berlambine, berberine 和 berberrubine。PPI 网络表明 IL6, FOS, MYC 和 EGFR 是黄连核心目标。此外, 分子对接表明, 6 种核心成分对 4 个核心靶点具有良好的结合亲和力。此外, GO 分析获得了 1101 个 BP 项, 44 个 CC 项, 94 个 MF 项, 而 KEGG 分析表明 RC 主要调节炎症途径对 UTI 的作用。富集分析表明黄连对尿路感染的潜在调节机制基于炎症, 免疫反应和细胞凋亡等模块。体内结果显示在造模组大鼠膀胱组织中, IL6 和 FOS 的表达显著上调, 而 MYC 和 EGFR 的表达无显著差异。最后, 体外结果揭示黄连抗尿路感染的机制可能是通过降低 IL6 和 FOS 的表达。

结论 IL6 和 FOS 在大肠埃希菌诱导的尿路感染中普遍上调, 而黄连干预在大肠埃希菌刺激的宿主细胞中发挥预防作用, 部分原因是抑制 IL6 和 FOS 的表达。

列题

细菌真菌感染的流行病学

Clinical and Microbiological Characteristics of Maternal Patients with Bloodstream Infections: A Single Center Retrospective Study

马芙蓉¹ 林丽英¹

1) 广州医科大学大学

Objective Therefore, we retrospectively reviewed the clinical characteristics, pathogenic distribution and antimicrobial resistance of maternal patients with bloodstream infections (BSIs) over a 3-year period for offering the help about diagnosis and reasonable using antibiotics.

Methods In this retrospective analysis, the clinical data of bloodstream infections maternal patients treated in our hospital from January 2018 to December 2020, a total of 83 cases. 30 cases of maternal patients without bloodstream infection during the same period were collected as the control group. Clinical data of the patients were collected including age, gestational weeks, underlying disease, clinical manifestations, laboratory findings and so on.

Results A total of 83 cases we identified, including 2 cases during pregnancy and 81 after delivery. 83 patients had fever in the course of disease. Nine patients had septic shock. 14 patients had respiratory infection symptoms. Various underlying disease were reported among the 77 women. 24 patients were treated by combining metronidazole, 36 patients were treated by combining cefoperazone/sulbactam and 20 patients were treated by β -lactam combining quinolone. In After treatment, 82 patients were cured, despite infectious abortions in 2 cases. Of the 83 patients, 64 patients had peripheral white blood cells (WBC) elevated, in which 12 patients had serious leukocytosis. 81 patients had varying degrees of increasing PCT levels and 62 patients had increasing CRP levels. We found that 56 isolates of Gram-negative bacteria accounted for 67.47% of the 83 isolates from blood culture samples and the ratio of Gram-positive bacteria was about 31.31% (26/83), in which *Escherichia coli* (61.45%, 51/83), *Enterococcus*

faecalis (10.84%, 9/83) and *Staphylococcus aureus* (7.23%, 6/83) were the predominant pathogenic bacteria. *Escherichia coli* had high resistance to cephalosporin antibiotics. *Enterococcus faecalis* were resistant to erythromycin and sensitive to vancomycin and tigecycline.

Conclusion *Escherichia coli* is the most common pathogen of maternal patients with BSIs. Drug resistance rate of cephalosporin antibiotics is not low, but combination therapy is still effective. For patients undergoing abdominal surgery such as cesarean section, the patient's status and dynamic observation of inflammatory indicators should be monitored to reduce the incidence of bloodstream infection.

住院儿童肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的混合感染特征及对 beta-内酰胺类抗生素的耐药性分析

刘小月¹ 王飞玲¹ 赖玉华¹ 杨婷¹ 董瑞¹ 彭文桃¹ 吴丽娟¹

1) 宝安区妇幼保健院

目的 了解深圳市某医院社区获得性呼吸道感染住院儿童 (CARTI) 的呼吸道样本分离出肺炎链球菌的同时检出流感嗜血杆菌或卡他莫拉菌的比例及对 beta-内酰胺类抗生素的耐药性分析, 为儿童经验治疗提供参考依据。

方法 回顾性分析 2018-2021 年儿科送检合格痰标本、肺泡灌洗液和气管导管培养中分离的肺炎链球菌 (Spn)、流感嗜血杆菌 (Hin) 和卡他莫拉菌 (Bca) 数据。细菌鉴定均采用 MALDI-TOF 质谱仪鉴定, SPn 增加 Optochin 敏感试验; 药敏检测方法及其结果依据美国临床和实验室标准协会 (CLSI-M100 和 CLSI-M45)。

结果 2018 年 1 月—2021 年 12 月共送检 16288 份呼吸道样本, 分离出 3368 株 Spn, 阳性率为 20.7%; 分离出 2560 株 Hin, 阳性率 15.7%; 分离出 3302 株 Bca, 阳性率 20.3%; 混合感染中, 检出 Spn 的样本同时检出 Hin 473 例, 占比 14% (473/3368), 同时检出 Bca 688 例, 占比 20.4% (688/3368), 其中对 beta-内酰胺类抗生素耐药的 Hin 和 Bca 占比 27.8%

(935/3368)。Spn 对口服青霉素的耐药率 (PRSP) 呈逐年上升趋势, 分别为 32.4% (2018 年, N=1052)、33% (2019 年, N=806)、31.8% (2020 年, N=444) 及 44.1% (2021 年, N=662); Spn 对静脉注射青霉素 (非脑膜炎标准) 的耐药率为 0~0.1%, 对头孢曲松 (非脑膜炎标准) 的耐药率为 0.3~13.4%。Hin 对青霉素类抗生素 BLNAR (β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药)、BLPAR (β -内酰胺酶阳性氨苄西林耐药) 及 BLPCR (β -内酰胺酶阳性阿莫西林克拉维酸耐药) 的耐药率 (3 种情况任一耐药为耐药) 也呈逐年上升趋势, 分别为 59.2% (2018 年, N=703)、72.9% (2019 年, N=760)、63.5% (2020 年, N=126) 及 74.8% (2021 年, N=568); Hin 对阿莫西林克拉维酸耐药率为 8.0~26.1%, 对头孢曲松的耐药率为 0%。Bca 对阿莫西林克拉维酸耐药率为 0~0.7%, 对头孢曲松的耐药率为 0%。

结论 住院儿童呼吸道混合感染 Spn 和 Hin 或 Bca 的比例较高, 临床经验用药时需充分考虑该三种菌的混合感染及其耐药性。

西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRDNS) 的检出率较高, 未发现万古霉素及替考拉宁耐药菌株; 鲍氏不动杆菌对碳青霉烯类的耐药率高于铜绿假单胞菌, 未发现万古霉素及利奈唑胺耐药的肺炎链球菌。

结论 甘肃省 76 所医院分离病原菌以革兰阴性菌为主, 对临床收集菌进行耐药性分析, 对老年患者临床分离菌进行耐药性监测, 有助于合理选用抗菌药物, 对采取有效措施控制感染传播起到积极的作用。

2020 年甘肃省年龄组老年人细菌耐药监测分析

陆章平² 魏莲花¹

1) 甘肃省人民医院

2) 宁夏医科大学

目的 总结 2020 年甘肃省老年患者临床分离菌的分布特点及其对抗菌药物的耐药性。

方法 收集甘肃省 2020 年 1—12 月 76 所医院老年患者临床分离菌的耐药监测资料, 常规方法分离培养鉴定细菌, 用纸片扩散法、自动化仪器法或 E 试验法测定细菌对抗菌药物敏感性, 药敏试验结果按 CLSI 2019 年版标准判断。

结果 甘肃省 2020 临床标本中纳入分析的细菌总数为 22994 株, 其中革兰阳性菌 4517 株占比 19.6%, 革兰阴性菌 18477 株占比 80.4%, 分离率排名前五位的是: 大肠埃希菌 5949 株 (25.9%)、肺炎克雷伯菌 4677 株 (20.3%)、金黄色葡萄球菌 1645 株 (7.2%)、鲍曼不动杆菌 1324 (5.8%)、铜绿假单胞菌 1252 株 (5.4%); 主要标本来源包括痰 (54.8%)、尿 (20.7%)、血液 (5.1%) 和脓液 (4.3%), 耐甲氧

细菌真菌感染的病原诊断技术

应用不同前处理法联合质谱技术快速检测血培养病原菌

刘鑫¹ 张杰¹ 张凯¹ 钟敏¹ 黄湘宁¹ 殷琳¹ 喻华¹

1) 四川省人民医院

目的 通过不同前处理方法对阳性血培养标本进行前处理,联合基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS),对阳性血培养标本病原菌进行快速检测,分析探讨不同前处理方法结合质谱技术快速检测病原菌与传统方法(即过夜培养后鉴定药敏)优劣性比较,优化目前血培养检测流程。

方法 将 30 份阳性血培养标本采用分离胶促凝管法、血培养试剂盒法、短时间培养法 2.5h、短时间培养法 5.5h 进行前处理后,分离病原微生物通过质谱进行快速鉴定,将不同前处理方法与传统方法相比较,就准确性、时间效益、经济效益、临床满意度等方面进行统计分析。

结果 以传统过夜培养后鉴定为参考方法,分离胶促凝管法鉴定率为 86.7% (23/30),短时间培养法 2.5h 的鉴定率为 46.7% (14/30),短时间培养法 5.5h 的鉴定率为 80.0% (24/30),血培养试剂盒法的鉴定率为 86.7% (26/30)。

结论 短时间培养法 5.5h 和分离胶法结合质谱仪进行血培养标本病原菌鉴定可快速有效的明确病原菌,血培养试剂盒法更为高效和便捷,利用不同前处理法分离到的病原菌同时进行药敏试验,可显著缩短血培养报告周期,为患者及早得到合适的抗菌药物治疗争取宝贵时间。

肠杆菌目细菌快速碳青霉烯酶表型检测方法评价

徐绣宇¹

1) 重庆医科大学附属第一医院

目的 利用 A 类碳青霉烯酶和 B 类碳青霉烯酶活性分别可以被苯硼酸和乙二胺四乙酸抑制的原理,评价实验室自建快速试管法碳青霉烯酶表型检测方

法区分肠杆菌目细菌碳青霉烯酶种类的特异性和灵敏度,评估其用于筛查和鉴定肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的临床价值。

方法 连续收集临床分离的碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌共 257 株,使用 Vitek MS 全自动细菌鉴定系统进行细菌鉴定,采用微量肉汤稀释法对厄他培南、亚胺培南和美罗培南三种碳青霉烯类抗生素的最低抑菌浓度进行验证。同时采用 PCR 扩增及测序检测碳青霉烯酶基因。其中 117 株碳青霉烯酶基因阳性菌株作为实验组,进行快速试管法碳青霉烯酶表型检测,比较其结果和分子生物学结果的一致性。每株待测菌试管法碳青霉烯酶表型检测共有四支 TSB 肉汤试管,各加 1μl 接种环待测菌和 MEM 药敏纸片,其中一支试管不加任何抑制剂,一支试管加苯硼酸,一支试管加乙二胺四乙酸,一支试管同时加苯硼酸和乙二胺四乙酸。孵育一定时间后检测 OD 值。

结果 117 株碳青霉烯酶基因阳性的菌株的快速试管法碳青霉烯酶表型检测实验结果中,41 株菌生长可被苯硼酸抑制,提示产 A 类碳青霉烯酶。66 株菌生长可被乙二胺四乙酸抑制,提示产 B 类碳青霉烯酶。10 株菌生长仅在苯硼酸和乙二胺四乙酸共同存在时被抑制,提示共同产 A 类碳青霉烯酶和 B 类碳青霉烯酶。PCR 及测序证实 117 株产碳青霉烯酶菌株中,41 株携带 blaKPC-2,44 株携带 blaNDM-1,13 株携带 blaNDM-5,5 株携带 blaIMP-4,1 株携带 blaIMP-8,10 株同时携带 blaKPC-2 和 blaNDM-1,3 株同时携带 blaIMP-8 和 blaNDM-1。147 株碳青霉烯酶基因阴性的碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌中,有 3 株产 ESBL+AmpC 合并膜孔蛋白缺失的细菌被快速试管法碳青霉烯酶表型检测为产 A 类酶。

结论 肠杆菌目细菌快速试管法碳青霉烯酶表型检测能准确区分肠杆菌目细菌碳青霉烯酶类型,快速且操作简便,6 小时内可得到检测结果,且能检测出同时产 A 类碳青霉烯酶和 B 类碳青霉烯酶的菌株,适用于临床微生物实验室常规使用。

Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay for Detection of Bacterial Resistance in Positive Blood Cultures

唐浩¹ 李蓉蓉² 徐华铭¹ 陆国平³ 刘珍¹ 杨文苏¹

夏兆新¹ 朱毅¹ 沈继录¹

1) 安徽医科大学第四附属医院

2) 安徽医科大学第一附属医院

3) 安徽医科大学附属阜阳医院

Objective The recently developed DOT-MGA (direct-on-target microdroplet growth assay) has shown the desirability of direct application of this approach in positive blood cultures and its good performance in detection. This study selected 44 Enterobacteriaceae strains and implemented a DOT-MGA assay on blood cultures to detect their resistance to seven antibiotics. The results of DOT-MGA were compared with the other two antimicrobial susceptibility testing (AST) methods to analyze the detection performance of DOT-MGA.

Methods We adopted the differential centrifugation to process positive blood-culture (BC). Processed BC broth was directly used for rapid AST using DOT-MGA. Droplets of 6 μ L with and without antibiotics at the EUCAST breakpoint concentration were spotted in triplicates onto the surface of a MALDI target. The plates were incubated in a wet box for 4 h before the broth was removed with filter paper. Bruker Biotyper software was used to analyze the test results compared with standard database, and the scores were used to quantify and determine the results.

Results DOT-MGA results were compared with the direct-from-BC disk-diffusion method and results were reported by broth microdilution method, respectively. The comparison demonstrated a 100% growth efficiency in DOT-MGA, a 100% classification consistency for ampicillin, ceftriaxone, and gentamicin, and >93% classification consistency for tobramycin, aztreonam, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), and ceftazidime.

Conclusion These study results have shown that DOT-MGA is suitable for directly identifying bacterial resistance to positive blood cultures in clinical microbiology laboratories. Furthermore, it is conducive for early diagnosis and treatment of patients with bloodstream infection due to its convenience, time efficiency, and good performance in identifying multiple antibiotic-insensitive bacteria.

血培养报阳时间及相关细菌分布的分析

林花¹ 王晓明¹

1) 吉林大学第一临床医院

目的 探讨血培养细菌分布及报阳时间在临床判断病原菌的意义。

方法 收集医院 19200 份血培养中, 报阳血培养的报阳时间、细菌分布、实验室数据、临床资料, 进行综合性分析。按照临床检验操作规程无菌采集及培养, 阳性瓶原液直接涂片, 涂片结果报告给临床作为危急值, 同时告知血培养报阳时间。鉴定仪器为法国梅里埃 VITEK MS, 鉴定药敏仪器为 VITEK II、VITEK II comp ACT。

结果 临床送检的血培养标本共 19200 份, 报阳共 1254 株, 阳性率为 6.5%, 其中革兰阳性菌共 362, 占 28.9%; 革兰阴性菌 884 株, 占 70.5%, 1254 份阳性瓶中 8 份为假阳性。阳性报警时间最早的是大肠埃希菌 (0.09-0.35) d, 其次是肺炎克雷伯菌 (0.18-0.51) d, 铜绿假单胞菌 (0.35-0.95) d, 金黄色葡萄球菌 (0.58-1.11) d, 凝固酶阴性葡萄球菌 (0.73-2.50) d。

结论 本次研究的血培养中, 革兰阴性菌占 70.5%, 其中大肠埃希菌的阳性报警时间最短, 最快的甚至可以达到 0.09d。革兰阳性菌占 28.9%, 主要是以金黄色葡萄球菌为主, 金黄色葡萄球菌最快在 0.58d 内检出, 血培养报阳时间且 0-0.5d 内污染率为 0。

微生物检验在肺曲霉感染患者临床诊治中的应用价值

李水秀¹ 乐艳青¹ 崔景华¹ 许晓仪¹ 刘志刚¹ 陈道花¹ 李静¹

1) 广东省人民医院

目的 肺曲霉感染在肺部真菌感染中占很大比例, 早诊断肺曲霉感染非常重要, 本文旨在研究并分析微生物检验在肺曲霉感染临床诊断及治疗中的应用价值。

方法 回顾性选择我院接收的 10 例肺曲霉菌感染患者为研究对象,对这 10 例患者进行基本信息包括年龄、基础病、治疗方法分析,采用 G 试验及痰培养两种方法予以微生物检验,比较两种检测方法联合检验对肺曲霉菌的阳性检出率。同时,关注肺曲霉菌感染患者的临床表现、治疗方法及预后。

结果 10 例病人的平均年龄为 58 岁,其中有 7 例患者有肺部基础病变,其中包括慢性阻塞性肺部、支气管扩张等。大部分患者为高龄患者,10 例患者全部有发热,较为常见的临床表现包括咳嗽、胸闷等等。所有患者均有影像学表现;结果发现 G 试验及痰培养两种方法的阳性率均不高。通过抗生素治疗后,有肺部基础病患者治疗效果更差,预后更差。

结论 G 试验及痰培养等微生物检验方法可有效提高肺曲霉菌感染的诊断率,但检出率不高,仍需依靠临床表现、影像学表现、肺泡灌洗液等手段来辅助诊断。本研究病例数少,仅为肺曲霉菌感染患者的治疗方法及预后评估提供参考依据。及早发现肺曲霉菌感染,争取早期治疗,切实降低肺曲霉菌感染的病死率。

脑脊液流式细胞术检测微小残留病的临床意义

罗燕飞¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨脑脊液流式细胞术监测微小残留病在急性白血病复发预测及指导治疗中的临床意义。

方法 采用流式细胞术对 2015 年 1 月到 2016 年 10 月的 62 例急性白血病患者进行追踪检测,分析脑脊液及骨髓 MRD 与白血病复发之间的关系。

结果 62 例患者中有 11 例患者脑脊液 FCM 检查为阳性的检出率为 17.74%,其中发生复发的有 6 例(54.55%),脑脊液 MRD 阴性 51 例,其中 8 例(15.69%)复发,两者复发率具有统计学意义($\chi^2=7.82, P<0.05$)。脑脊液 MRD 阳性预测白血病复发的时间比骨髓 MRD 阳性早 85.67 天。

结论 监测白血病患者脑脊液 MRD,在监测复发以及估计预后中具有重要临床价值,近年来,随着急性白血病发病机制研究的不断深入,化疗方案的不断完善以及干细胞移植治疗技术的应用,急性

白血病患者完全缓解率以及无病生存期都有了较大的提高和延长,但是不可避免的是仍有部分患者会出现复发。其主要原因是微小残留病 MRD 的存在。微小残留病指白血病患者经过治疗达到完全缓解[包括骨髓移植(BMT)治疗]后体内残存少量的白血病细胞的状态(106~108 白血病细胞)。MRD 被认为是与复发密切相关的独立预后因素[1],它的监测在对疗效评价、预后判断和复发监测以及造血干细胞移植时移植物净化等方面具有十分重要的意义。

热带念珠菌致肺部感染 1 例

战炳炎¹ 张妍¹ 兰淑娟¹

1) 青岛市第九人民医院

目的 揭示热带念珠菌肺部感染患者的临床特点及诊疗经过确定病原菌的过程

方法 胸部 CT 呈现多发感染,行血常规+SAA, PCT、尿常规、肝功、肾功能、BNP 前体、D-二聚体及心肌酶、T 淋巴细胞亚群检查,给予哌拉西林他唑巴坦联合左氧氟沙星抗菌治疗 2 周,复查胸部 CT,复查血常规+血清淀粉样蛋白 A (SAA)、行支气管镜检查,标本为肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF),应用第二代基因测序,确定肺部感染病原菌。测定血清天冬氨酸蛋白酶水平。

结果 中年男性,咳嗽、咳痰 2 周余入院,抑郁症病史 1 年余,间断服药。无糖尿病、冠心病、高血压及免疫性疾病等真菌易感病史,否认药物过敏史,双肺听诊可闻及湿啰音,腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,血常规:白细胞计数大致正常, SAA 为 23.5mg/L。T 淋巴细胞亚群、D-二聚体、心肌酶、BNP 前体大致正常。动脉血气分析中氧分压 PO₂:70mmHg,其余指标正常,新型冠状病毒核酸阴性。上腹部彩超大致正常,心脏彩超:大致正常,胸部 CT 呈现双肺多发感染,复查胸部 CT 出现游走性病灶,多发性感染较前无明显变化。其余指标:血常规中白细胞计数 $1.1 \times 10^9/L$,对 BALF 进行第二代基因测序结果为热带念珠菌,天冬氨酸蛋白酶水平接近正常水平。给予氟康唑 0.4 静点 qd2 周后胸部 CT 较前明显好转。

结论 第二代基因测序在确定肺部病原菌起到了关键作用,抑郁症为念珠菌重要的易感因素;胸

部 CT 的动态表现为念珠菌重要的影像学特点。天冬氨酸蛋白酶水平提示热带念珠菌耐药情况。

细菌真菌感染的治疗

A Case of Pulmonary Nocardiosis Caused by *Nocardia Cyriacigeorgica* in An Immunocompetent Host and Literature Review

Cheng Li^{1,2}, Yangliu Guo², Chunmei Zheng², Fenfang Xia², Peilin Zhang², Jinquan Li², Wenyan Li¹, Yongfang Liu²

1) West China Hospital Sichuan University Jintang Hospital

2) the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College

Objective To further improve the medical staff's understanding of the pathogenic characteristics, clinical and imaging characteristics, treatment and prognosis of the pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* and their level of diagnosis and treatment of pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica*.

Methods A retrospective analysis of the diagnosis and treatment process of a patient with pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* with normal immune function and no chronic respiratory disease in our hospital was carried out, and combined with 24 cases from January 2001 to June 2021 at home and abroad to do a literature review.

Results Among the 25 cases, 22 cases (88%) had immunocompromised and/or chronic respiratory diseases. The main clinical manifestations were cough, sputum expectoration, fever and dyspnea. The lung imaging mainly manifested as nodules, cavities, patchy shadows, flocculent shadows and consolidation. Among them, 12 cases (48%) were diagnosed by sputum culture, 6 cases (24%) were diagnosed by bronchoalveolar lavage fluid culture, 2 cases were diagnosed by puncturing lung tissue culture, and 1 case was diagnosed by tracheal aspirate culture, and the remaining 4 cases, *Nocardia cyriacigeorgica* was detected from other parts, which clinical manifestations of the respiratory system and the lung imaging were improved after treatment, so they were diagnosed as pulmonary nocardiosis. Among

them, 15 cases (60%) were identified by molecular biology methods, 5 cases (20%) were identified by mass spectrometry, and 2 cases by both methods. Among them, 20 cases (80%) used sulfonamides, of which 7 cases used sulfonamides alone, and the initial treatment of the remaining 13 cases was based on a combination treatment plan with sulfonamides. Among them, 18 cases (72%) got better and 3 cases (12%) died.

Conclusion Most patients with pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* have immunocompromised and/or chronic respiratory diseases, and their clinical and imaging characteristics lack specificity. However, in clinical practice, Nocardiosis must be considered when patients with standardized anti-tuberculosis and anti-infection treatments are not effective, even if the patient's immune function is normal and there is no chronic respiratory disease. Sulfonamide-based combination therapy can be given before there is no drug sensitivity result.

Auranofin and PEITC Exert A Synergistic Anti-microbicidal Effect on *Staphylococcus Aureus* Skin Infection

杨宁¹ 陈昊然¹ 杨懿¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

Objective Given the increasing prevalence of *Staphylococcus aureus* antibiotic resistance, there is an urgent need to repurpose approved drugs with known pharmacology and toxicology as an alternative therapeutic strategy. To investigate whether auranofin (AUR) and phenethyl isothiocyanate (PEITC) have a synergistic antimicrobial effect on *S. aureus* in vitro and in vivo and the underlying mechanisms.

Methods Susceptibility testing, checkerboard assays, time-kill studies and an *S. aureus*-induced subcutaneous abscess mouse model were used to evaluate antimicrobial activity in vitro and in vivo. By combining ROS assays and cellular morphology tests to study the mechanism of synergistic antimicrobial activity of AUR-PEITC.

Results We reported that AUR synergized with PEITC to eliminate *S. aureus*, including MRSA, and rescue mice from subcutaneous abscesses. Mechanistically, we found that the synergistic antimicrobial activity of AUR-PEITC also caused higher ROS generation and damaged bacterial cell structure.

Conclusion Our study indicated that the AUR and PEITC combination had a synergistic antimicrobial impact on *S. aureus* pathogens both in vitro and in vivo. This work also suggests that AUR combined with PEITC may open a path for the treatment of infections caused by *S. aureus* strains, especially those that are drug resistant.

青霉素联合头孢曲松治疗粪肠球菌所致感染性心内膜炎 1 例并文献复习

林志强¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 了解青霉素 G 联合头孢曲松 (penicillin+ceftriaxon, PC) 治疗粪肠球菌所致感染性心内膜炎的疗效。

方法 对 1 例青霉素 G 联合头孢曲松治疗粪肠球菌所致感染性心内膜炎的病例资料进行分析。以“感染性心内膜炎”、“粪肠球菌”、“青霉素”、“头孢曲松”为主题词检索万方、维普和中国知网数据库,以“infective endocarditis”、“enterococcus faecalis”、“penicillin”、“ceftriaxone”为主题词检索 Pubmed 数据库,检索国内外报道的青霉素 G 联合头孢曲松治疗粪肠球菌所致感染性心内膜炎病例,筛选并总结分析病例资料。

结果 本院报道的病例所分离的粪肠球菌对氨苄西林、青霉素 G、万古霉素敏感,因前期不规范治疗,疑似对万古霉素、氨苄西林舒巴坦过敏,感染控制不佳,改用青霉素 G 联合头孢曲松治疗,最后痊愈。文献检索到 4 例病例报道,包括本院报道的病例共 5 例,平均年龄 61.6±17.2 岁。4 例病例报道的患者均合并基础疾病,分别是慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、心脏瓣膜置换、膀胱癌、2 型糖尿病。5 例患者分离的粪肠球菌对氨苄西林的 MIC 均 < 2μg/mL,对青霉素 G 均敏感。5 例患者初始均未选

择 PC 方案治疗, 改为 PC 方案后, 最后均治愈。

结论 对于青霉素敏感粪肠球菌所致感染性心内膜炎, 当氨苄西林不可及、选择门诊抗菌药物静滴治疗及氨苄西林过敏时, 可考虑用 PC 方案代替氨苄西林联合头孢曲松方案。

复方磺胺甲噁唑脱敏治疗 1 例

林志强¹

1) 福建省泉州市第一医院

复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)于 1968 年上市, 是目前最常用的磺胺类抗菌药物, 可用于治疗多种感染性疾病。除了用于治疗尿路感染、肺孢子菌肺炎外, 还可超说明书应用作为嗜麦芽窄食单胞菌、诺卡菌、弓形虫感染的一线用药。约有 3-8% 的患者对磺胺过敏, 磺胺过敏有多种表现形式, 其中皮疹最为常见。免疫功能正常的患者中有 1.5-3.0% 会出现皮疹, 而 HIV 患者中发生率则高达 30%。1 名肺孢子菌肺炎(PCP)感染的 HIV 患者, 在给予复方磺胺甲噁唑、克林霉素治疗过程中出现过敏, 经抗过敏治疗, 症状、体征好转后, 进行复方磺胺甲噁唑脱敏治疗。第 1 次使用复方磺胺甲噁唑片剂进行 1 日脱敏治疗, 在第 6 步服用 2 片复方磺胺甲噁唑片时出现过敏反应, 脱敏治疗失败。第 2 次使用复方磺胺甲噁唑混悬液进行 3 日脱敏治疗, 患者最终成功耐受。通过案例分析和文献阅读, 关于磺胺类抗菌药物过敏反应的发生机制、交叉过敏反应及脱敏治疗形成以下结论: (1) N1、N4 位基团是磺胺类抗菌药物发生过敏反应的主要决定因素, 而不是所有磺胺类药物均含有的 NH₂-SO₂ 基团。(2) 磺胺类抗菌药物与磺胺类非抗菌药物不太可能发生交叉过敏反应, 但在进行临床决策时应参考所用药品说明书。(3) 对复方磺胺甲噁唑过敏的患者可选用口服混悬液进行脱敏治疗。

头孢他啶-阿维巴坦治疗神经外科中枢神经系统耐碳青霉肺炎克雷伯菌感染的临床分析

解东成¹ 陈红伟¹ 丛文凯¹ 刘一然¹ 齐广虹¹

1) 航空总医院

目的 探讨头孢他啶-阿维巴坦(CZA)治疗神经外科中枢神经系统耐碳青霉肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的效果和安全性。

方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在航空总医院脑脊液神经外科收治的 10 例经头孢他啶-阿维巴坦治疗的神经外科中枢神经系统耐碳青霉肺炎克雷伯菌感染患者的临床资料。收集患者的临床特征、血及脑脊液生化指标、脑脊液细菌培养及药敏试验结果、抗菌药物种类及疗程、头孢他啶-阿维巴坦治疗前后的序贯器官衰竭估计评分(SOFA)评分、细菌清除时间, 评估患者临床治疗效果、用药不良反应等。

结果 10 例患者中女性 1 例, 男性 9 例, 年龄 15~61 岁。其均在脑脊液标本中检出肺炎克雷伯菌且阳性标本的药敏试验均提示碳青霉烯类抗生素耐药, 对头孢他啶-阿维巴坦敏感。经头孢他啶-阿维巴坦治疗后患者 SOFA 评分、临床表现、炎症指标等均明显好转。10 例患者中枢神经系统感染均得到临床治愈并好转出院, 未发现抗感染药物治疗相关的不良反应。

结论 对于神经外科中枢神经系统耐碳青霉肺炎克雷伯菌感染治疗, 头孢他啶-阿维巴坦具有良好的疗效和安全性, 显示了其应用价值, 可作为耐碳青霉肺炎克雷伯菌性神经外科中枢神经系统感染的有效抗菌药物选择。

肺部 NTM 合并多育赛多孢感染一例

刘伟江¹ 胡雪姣¹ 袁凯旋¹ 张妮¹ 顾兵¹

1) 广东省人民医院(广东省医学科学院)检验科

目的 总结分析一例肺部 NTM 合并多育赛多孢感染的临床特点, 提高临床诊治水平。

方法 回顾性分析广东省人民医院呼吸与危重症医学科收治的 1 例肺部 NTM 合并多育赛多孢感染患者的临床资料

结果 患者女性, 69 岁, “咳嗽、咳痰 10 余年, 再发伴胸闷 3 月。”3 个月前, 患者再次出现咳嗽、咳痰, 偶有血凝块伴发热, 遂至我院就诊, 考虑诊断“支气管扩张并感染”, 予经验性用哌拉西林他唑巴

坦联合左氧氟沙星抗感染治疗,并予化痰及对症支持治疗。2008年因“发热2周”就诊于广州市胸科医院,PPD试验强阳性,行胸部CT扫描提示“结合临床症状,考虑双肺结核可能性大”,痰涂片抗酸杆菌阴性,予抗痨治疗9个月,复查肺部病变较前吸收,症状好转。在我院多次查痰病原学阴性,查胸部CT示右肺病灶吸收不明显、伴有大量树芽征。高血压病史2年余,血压最高可达200mmHg,采用氨氯地平治疗,血压控制良好;慢性萎缩性胃炎病史20余年,不规律服用护胃药物。胸部CT平扫提示:右肺中叶及左上肺舌段支气管扩张合并感染;右下肺多发树芽状改变,考虑沿支气管播散性感染性病变可能性大。纤维支气管镜检查气管、左舌支、右背段少量黄白分泌物,于右B6灌洗,并送mNGS及液体MGIT培养细菌、真菌培养。mNGS提示检出堪萨斯分枝杆菌感染,暂不排除所检出分枝杆菌定植菌的可能,但患者近期胸部CT对比提示双肺结节变化,且有树芽征,暂不排除NTM病可能。液体MGIT培养为阳性,细菌培养为少量杂菌,真菌培养为多育赛多孢。

结论 回顾分析可以得出以下结果:

1、本病例肺泡灌洗液真菌培养出多育赛多孢菌,细菌未能培养出堪萨斯分枝菌,这可能与实验室培养的条件、时间有关。液体MGIT培养30天后报阳性。

2、患者双肺CT表现为支气管扩张、多发结节,有典型的树芽征表现除外结核后,需考虑NTM可能,完善相关检查,必要时行冷冻肺活检等,送肺泡灌洗液做mNGS。

3、临床科室怀疑少见菌、疑难菌时,可与实验室加强沟通,以协助诊断。

非典型病原菌鹦鹉热衣原体肺炎2例

杜伟¹ 张程¹

1) 贵州省人民医院

目的 对2例非典型病原菌鹦鹉热衣原体肺炎的临床特点的认识及临床治疗

方法 予2例患者调查流行病学接触史,起病临床症状,以及相关伴随症状,入院后行相关血常规,生化,病原体筛查,主要行肺泡灌洗液ngs筛

查,鹦鹉热衣原体感染的CT影像学特异性表现,以及治疗前后胸部CT影像学的变化,注意需要与病毒性肺炎及军团菌肺炎做鉴别诊断。

结果 肺泡灌洗液NGS结果均为鹦鹉热衣原体感染,2例患者均予已莫西沙星联合多西环素治疗,效果显著。

结论 2例非典型病原菌鹦鹉热衣原体肺炎特点如下:1.均有饲养和接触家禽类的流行病学史;2.均为1周左右起病发高热,体温在40℃以上;3.均出现了咳嗽,咳痰,气促等症状;4.血常规提示WBC正常、可见中性粒细胞升高,乳酸脱氢酶不同程度增高;5.胸部CT可表现为支气管肺炎及间质性改变,可出现在多个肺叶,以及相关肺段的下垂位置,往往可波及双侧肺叶;6.经过外院常规广谱抗感染治疗效果欠佳。2例肺炎中检测出鹦鹉热衣原体肺炎,其中1例并发呼吸衰竭,推测原因有以下主要原因:1.患者均为中老年,基础疾病较多,心肺功能差;2.秋冬季为流感,禽流感等高发季节,也是鹦鹉热衣原体高发病率的季节,实际发病率远远高于现已报道的,在短时间无法明确病原体的重症肺炎中,尽早行肺泡灌洗液mNGS检测,可及时诊断并予以针对性抗感染治疗,可降低患者死亡率,提高患者的预后及治愈率。

骨科脊柱后路手术SSI感染特征及危险因素分析

张曼¹ 牟霞¹ 徐艳¹ 张骥¹ 杨怀¹ 陈黎媛¹ 韩松涛¹ 薛婷¹ 贺玲¹ 王振宇¹

1) 贵州省人民医院

目的 了解骨科经后路脊柱手术手术部位感染的感染特点及病原学特征,分析可能存在的危险因素,为骨科经后路脊柱手术手术部位感染的控制提供科学依据。

方法 通过医院感染实时监控信息系统,监测及追踪2014-2018年骨科1775例后路脊柱手术患者,统计手术部位感染病例,并对感染病例特点进行分析。

结果 2014-2018年骨科1775例经后路脊柱手术患者,发生手术部位感染共计26例,经后路脊柱手术手术部位感染发生率1.46%,其中腰骶部手术

感染 23 例, 占 88.47% ; 病原菌的检出以 G-杆菌的检出率最高, 占 60.87%, 且全部是肠杆菌科细菌, 又以大肠埃希菌检出最多, 占 39.13%, 其次是奇异变形杆菌和克雷伯菌属, 各占 8.70%; G+球菌检出 39.13%, 其中金黄色葡萄球菌检出最多; 肠杆菌科细菌全部检出于腰骶部脊柱手术; 14 例检出肠杆菌科细菌的 SSI 患者中, 具有显著的性别差异 (12 例女性, 2 例男性) ($P=0.023$); 疾病史、术前尿常规有炎性指标是脊柱手术手术部位感染的独立危险因素。

结论 脊柱后路手术 SSI 以腰骶部感染居多, 病原菌以肠杆菌科细菌为主, 疾病史、术前尿常规有炎性指标是感染的独立危险因素。需采取针对性预防措施, 降低脊柱手术 SSI 发生率。

口服抗风湿药金诺芬可以恢复氨曲南/阿维巴坦及头孢他啶/阿维巴坦耐药产碳青霉烯酶肠杆菌目细菌的敏感性

牛司强¹

1) 重庆医科大学附属第一医院

目的 评估头孢他啶/阿维巴坦/金诺芬 (CAZ-AVI-AUR) 和氨曲南/阿维巴坦/金诺芬 (ATM-AVI-AUR) 对 88 株产碳青霉烯酶的肠杆菌科 (CRE) 临床分离株 (37 株产 KPC 酶菌株, 33 株携带 MBL 菌株, 18 株产双/三种碳青霉烯酶菌株, 以及 6 株体外诱导筛选的氨曲南/阿维巴坦耐药菌株。

方法 采用肉汤微量稀释法测定亚胺培南 (IMP)、金诺芬 (AUR)、头孢他啶-阿维巴坦 (CAZ-AVI)、氨曲南-阿维巴坦 (ATM-AVI)、头孢他啶-阿维巴坦-金诺芬 (CAZ-AVI-AUR) 和氨曲南-阿维巴坦-金诺芬 (ATM-AVI-AUR) 的最低抑菌浓度 (MIC)。

结果 94 株菌 IMP、AUR、CAZ-AVI、CAZ-AVI-AUR、ATM-AVI 和 ATM-AVI-AUR 的 MIC 值分别为 ≤ 0.5 -256、 >64 、 0.25 - >128 、 ≤ 0.0625 - >128 、 ≤ 0.0625 - >256 和 ≤ 0.004 -8mg/L。结果显示, AUR 能有效恢复 CRE 对 CAZ/AVI 和 ATM/AVI 的敏感性, 分别为 46.3% (25/54) 和 100.0% (10/10)。此外, 与 CAZ/AVI/AUR 相比, ATM/AVI/AUR 在敏感菌株比例 (100.0%vs.57.4%, $P<0.001$)、MIC50 (0.063mg/L vs 1mg/L, $P<0.05$) 和 MIC90 (0.25mg/L

vs 128mg/L) 方面表现更好。另外, 在 69.1% (65/94) 的分离株中, CAZ/AVI/AUR 比单独 CAZ/AVI 更有效。与 ATM/AVI 相比, ATM/AVI/AUR 在敏感菌株比例 (100.0%对 93.6%, $P<0.05$)、MIC50 (0.063mg/L 对 0.5mg/L, $P<0.001$) 和 MIC90 (0.25mg/L 对 8mg/L, $P<0.001$) 方面也有更好的效果。

结论 AUR 可增强 CAZ-AVI 和 ATM/AVI 对临床分离 CRE 菌株的体外抗菌活性。ATM/AVI/AUR 可能是治疗共同表达丝氨酸和金属 β -内酰胺酶高度耐药的肠杆菌目细菌引起感染的治疗选择。

抗菌药物科学化管理防控细菌耐药的探讨

林孟新¹ 苏智军¹ 郭如意¹

1) 福建省泉州市第一医院

目的 : 目标为提升临床药师审核抗菌药物处方的效率, 改善抗菌药物使用的合理性, 进而减少非必要的抗菌药物使用, 从而防控细菌耐药的发生,

方法 : 定期评估临床实际需求, 举办各项教育培训及宣传活动, 同时导入新的电脑医护系统, 整合临床资讯和管控抗生素处方, 成立院内抗菌药物科学化管理 (AMS) 领导组及工作组, 建立和完善抗菌药物管理制度体系和制定抗菌药物使用的标准作业流程, 加强技术支撑体和医院感染信息化管理, 完善医院感染监测体系建设。

结果 1. 制定符合本院实际情况的抗菌药物使用规范, 作为临床医师使用根据, 2. 增加抗菌药物使用的信息化管理, 包括门诊及住院特定抗菌药物使用的管制, 整合各个临床相关数据, 改善临床药师评估住院患者抗菌药物合理使用的情况, 增进 AMS 工作组对不合理抗菌药物处方的管控的即时性, 3. 设立特殊使用级抗菌药物会诊专家, 开展感染沙龙及合理使用抗菌药物培训班, 提示并拓展了医护人员对抗菌药物合理使用的认知水平。

结论 持续落实抗菌药物科学化管理, 能积累更精确的分析结果, 减少医疗资源的浪费并防控细菌耐药。由 AMS 各小组成员间的通力合作, 持续落实抗菌药物科学化管理, 并积累更充足精确的分析结果, 来增进病人安全并减少医疗资源浪费。

注射用亚胺培南西司他丁钠致产褥感染患者粒细胞缺乏不良反应分析

刘婷婷¹ 汪燕燕¹ 王先利²

1) 安徽医科大学第一附属医院药剂科

2) 复旦大学附属妇产科医院药学部

目的 探讨临床药师在使用亚胺培南西司他丁钠治疗产褥感染患者致粒细胞缺乏不良反应中的作用, 关注产科使用亚胺培南西司他丁钠的合理性和不良反应, 为临床安全用药提供参考。

方法 采用《药品不良反应报告和监测管理办法》及“诺氏”评估量表明确 1 例产褥感染患者粒细胞缺乏与使用亚胺培南西司他丁钠的关联性, 并收集分析 2020 年 5 月-2021 年 9 月我院产科亚胺培南西司他丁钠使用及不良反应发生情况。

结果 临床药师分析亚胺培南西司他丁钠与该患者粒细胞缺乏“很可能有关”, 患者停用亚胺培南西司他丁钠; 采用物理降温; 使用升白细胞药物, 粒细胞逐渐升高后手术清除感染灶, 手术后患者体温平稳, 粒细胞恢复正常, 产褥感染治愈出院。在临床药师参与下, 我院产科 2020 年 5 月-2021 年 9 月使用亚胺培南西司他丁钠患者共 21 例, 平均年龄 31.43 ± 3.52 岁, 分娩方式为剖宫产 17 例; 顺产 2 例; 引产 1 例; 流产后刮宫 1 例。患者均有应用指征 (产褥期菌血症、产褥病率、产褥期感染、产褥期发热等), 用法用量合理 (1g q8h ivgtt、2g q8h ivgtt、0.5g q8h ivgtt、2g q8h 持续微量泵泵入), 未发生粒细胞缺乏等不良反应。

结论 临床药师应对产科使用亚胺培南西司他丁钠治疗的患者加强药物应用管理, 积极开展不良反应分析与判断, 促进临床合理用药。

细菌真菌耐药监测与耐药机制

双培养法对优化涂片阴性分枝杆菌病检出率的探讨

陈晓丽¹

1) 广东省人民医院

目的 探讨双培养法对优化涂片阴性分枝杆菌病检出率的应用价值与范围。

方法 收集我院 2019 年 1 月~2021 年 9 月送检的涂片找分枝杆菌阴性且抗酸菌培养阳性的患者信息, 按培养方法分为固体培养组、液体培养组及固-液双培养组, 按检出部位分为肺部及肺外分枝杆菌病组, 统计各组分枝杆菌检出率, 并分析患者基本情况、临床表现、胸部 CT 表现及实验室指标等。

结果 纳入的 253 例患者中, 男性 143 例, 女性 110 例, 平均年龄 58.34 ± 18.47 岁。三组培养方法分枝杆菌检出率分别为 2.35%、4.54%、6.74%, 检出时间中位数 (M) 分别为 34.65 d、10.45 d、9.89 d。三组培养方法肺部分枝杆菌检出率分别为 3.11%、6.02%、7.13%, 肺外分枝杆菌检出率为分别 1.03%、2.68%、6.09%。肺部感染患者伴有咳嗽咳痰、胸部 CT 有炎性渗出、结核 DNA 和结核感染 T 细胞斑点试验结果阳性等特征, 而肺外感染则无典型临床特征。

结论 肺外分枝杆菌病临床体征比肺内较为隐匿, 易漏诊, 而固-液双培养法可以在优化样本前处理及工作流程方面显著提高分枝杆菌的检出, 且耗时短, 可作为分枝杆菌病早期诊断的重要手段。

喹诺酮类耐药的研究进展

张蕾¹

1) 广东省人民医院

目的 本文就喹诺酮类药物特点以及喹诺酮类药物耐药机制的研究现状及进展作一综述, 以为临床用药提供科学依据。

方法 1. 喹诺酮类药物作用靶点; 2. 喹诺酮类药物耐药的机制; 2.1 靶点介导的喹诺酮类药物耐药; 2.2 质

粒介导的喹诺酮药物耐药; 2.3 染色体介导的喹诺酮药物耐药; 3.喹诺酮药物耐药策略

结果 喹诺酮类药物在一次偶然提取氯喹时作为副产品发现,最初是用于治疗尿路感染[1],随之第一代萘啶酸和恶唑喹酸开始应用于临床,但因疗效不佳而在临床上的运用受限。第三代喹诺酮类药物,即诺氟沙星,环丙沙星,氧氟沙星等,这一代喹诺酮类药物在 C6 位置引入一个氟化物,在 C7 处引入一个主要的环取代基,因此这类喹诺酮类药物又称为氟喹诺酮。因其抗菌活性,抗菌谱远超于第一代,环丙沙星,氧氟沙星至今仍是临床广泛使用的抗生素。环丙沙星是第一种在泌尿系统外仍有高活性的喹诺酮类药物,被广泛应用于革兰氏阴性菌和少部分的革兰氏阳性菌,左氧氟沙星又称呼吸道喹诺酮类药物,对于呼吸道革兰氏阳性菌均有很好的抗菌性;第四代喹诺酮类药物既保留了上一代的对革兰氏阴性菌的抗菌性,又加强了对革兰氏阳性菌的抗菌性。喹诺酮类药物抗菌谱广、不良反应少,被广泛应用于人类和畜牧业,因此其耐药性逐年升高,虽然现在喹诺酮类药物仍活跃在一线临床,但其耐药性的增高又会进一步影响临床疾病的治疗。

结论 喹诺酮类药物的耐药性是多因素影响且复杂的,尽管我们对多重耐药机制的研究在近年来有了较大的进展,但仍有许多具体机制需要进一步阐明和深入研究。喹诺酮类的发现和改进让我们了解结构-活性的关系。氟喹诺酮的开发改变了喹诺酮类药物的设计,增加了抗菌效力、抗菌谱和穿透组织的能力。因此,我们应不断学习 SAR,再加上发展预测药物所需特性的计算模型的进展,开发新一代喹诺酮类药物,减少药物与药物的相互作用以及增加环境对抗生素的可降解性。同时,我们需要设计新的分子来克服对已经使用的喹诺酮类药物的耐药性。

其他微生物及其感染

发热伴血小板减少综合征患者肠道微生态及代谢产物研究

胡立芬¹ 李家斌¹

1) 安徽医科大学第一附属医院

目的 发热伴血小板减少综合征(Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是由蜱虫叮咬引起新型布尼亚病毒(SFTS virus, SFTSV)感染的新发传染病。现在亚洲多个国家流行,并有全球流行趋势。针对 SFTS 国内外尚无有效的治疗方案及预防疫苗,临床病死率报道高达 10%-30%,但该病重症化机制尚不明确。拟研究发热伴血小板减少综合征患者肠道菌群动态变化及肠道菌群代谢产物特征,分析 SFTS 患者肠道菌群的自我调节性,为临床治疗提供依据。

方法 本研究收集 SFTS 患者 51 份粪便样本,正常对照 20 人。运用 16s rDNA 高通量测序,并对肠道微生态代谢组测序,分析微生物群丰度和多样性及代谢产物。

结果 SFTS 危重症患者较轻症肠道菌群物种多样性的 ACE 指数、Chao1 指数和 Shannon 指数均降低,条件致病菌富集,而有益共生菌减少。SFTS 轻症患者肠道标志菌群有 7 个,主要为毛螺菌属、瘤胃球菌属和克里斯滕森菌科等;危重症患者肠道标志菌群有 6 个,主要为拟杆菌门、 α 变形杆菌纲、甲基杆菌属和蓝藻细菌门。重症 SFTS 患者消化道症状重,肠道菌群失衡严重,重症患者肠道菌群结构发生改变,表现为毛螺菌科、瘤胃球菌科、普雷沃氏菌科、梭菌科和产碱杆菌科等有益菌的下降和肠杆菌科、链球菌科、肠球菌科、乳酸杆菌和韦荣球菌科等有害菌的增多;其中产生短链脂肪酸的毛螺菌科和瘤胃球菌科与健康人相比明显减少。代谢组研究揭示患者肠道低氧诱导因子 HIF-1 α 代谢通路、氨基酸及维生素代谢下调、胆固醇和胆汁酸代谢上调。

结论 肠道菌群失调是 SFTS 患者病情危重的重要原因,为益生菌或粪菌移植治疗 SFTS 提供科学依据。

其他

马尔尼菲篮状菌

杨璟璐¹ 叶¹

1) 广州医科大学附属第一医院

马尔尼菲篮状菌 (*Talaromyces marneffei*; *T. marneffei*) 是一种热二相性的地方性条件致病菌,可引起侵袭性真菌病——马尔尼菲篮状菌病,主要流行于东南亚和我国南方地区,在雨季发病率明显升高。最初该病多见于 HIV 阳性患者,特别是 CD4+T 淋巴细胞计数少于 50 个/ μ L 的患者,然而通过临床回顾性研究和系统性文献综述发现,以各种原发性和继发性免疫缺陷为基础病的 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌患者比例逐年升高,并且 HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病的播散程度、感染持续时间、复发率及病死率明显高于 HIV 阳性患者。然而此类疾病的发病机制不明,严重限制了该病的诊断和治疗。HIV 阴性马尔尼菲篮状菌病的基础病中比例最高的是抗 IFN- γ 自身抗体 (anti-interferon- γ autoantibodies, AIGAs) 相关免疫缺陷综合征,且两者流行区域高度重叠。AIGAs 相关免疫缺陷综合征是 2004 年发现的一种新型成人发病的免疫缺陷,此类患者反复发生非结核分枝杆菌、马尔尼菲篮状菌等胞内菌以及水痘-带状疱疹病毒等机会性感染,主要流行于东南亚和中国南部,与 DRB1*16:02-DQB1*05:02 和 HLA-DRB1*15:02-DQB1*05:01 两种 HLA 亚型密切相关。顾正伦等人发现 IFN- γ 序列与曲霉菌 Noc2 蛋白的一段序列高度同源,且 Noc2 蛋白诱导小鼠产生的血浆可中和人 IFN- γ ,由此提出了“分子模拟学说”即特定遗传背景的人群在接触曲霉抗原后产生了 AIGAs。

肺腑之“炎”,“土”露真凶

徐锐权¹

1) 广州市第一人民医院

目的 通过分析一例免疫缺陷患者的诊疗经过,提高临床的微生物检验人员对少见曲霉属感染的认识。

方法 以回顾性分析方式解析土曲霉菌感染的诊疗经过。

结果 患者一年前行肺部肿瘤切除术,术后规律化疗。近期因咳嗽来我院就诊,诊断为肺炎。服用“头孢克洛、阿斯美”两周后因咳嗽未好转再次入院治疗。本次就诊患者出现持续发热,最高可达 37.9℃。入院后行痰培养检查未发现致病菌,临床经验采用 (抗生素名称) 治疗后,患者感染指标仍持续升高。为进一步明确诊断,患者入院第四天行支纤镜灌洗进行细菌培养,原始涂片中发现真菌孢子 (与念珠菌不同),次日培养出淡黄色霉菌样真菌。棉兰染色示分生孢子头为紧密的柱状,近顶端处渐粗大,双层小梗,分布顶囊 2/3,放射状排列,疑似土曲霉,最终经质谱鉴定证实为土曲霉。临床进一步增加伏立康唑治疗后,患者病原学、感染指标和影像学表现出现明显好转,服药后三天出院。

结论 土曲霉为临床较少见的曲霉菌属,在免疫功能收损的患者 (如肿瘤患者、艾滋病患者) 诊疗过程中,医师和实验室工作人员均需警惕其感染的可能。合理利用不同类型的检验方法 (如 G 实验、支纤镜标本培养) 有助于提高本菌的检出效率,改签患者预后。

1 例 B 群流行性脑膜炎球菌引发暴发型流脑病例的调查分析

范云杰¹ 李开为¹ 赵丹¹ 田慧玲¹

1) 黄石市中心医院

目的 系统的梳理流行性脑膜炎球菌感染 (以下简称流脑) 发病特征、诊疗和疫情处置特点,为早发现,早预防,降低死亡率

方法 2021 年 1 月黄石市中心医院收治的 1 例暴发型流脑病例进行流行病学调查分析和疫点处理。

结果 患者血清标本鉴定为 B 群脑膜炎双球菌,患者从发病至昏迷上机间隔时间不足 24h。

该起疫情通过有效落实综合性防治措施,未发生其他感染个案及二代病例。

结论 B 群脑膜炎奈瑟菌可引起的流脑暴发型病例。

失效模式及效应分析与多学科联合管理对控

制 ICU 呼吸机相关性肺炎的研究

宁小玲¹ 彭丽萍¹ 梁丽君¹ 李晓芝¹ 冯少玲¹

1) 顺德区陈村医院

目的 探讨失效模式及效应分析(FMEA)与多学科联合管理对减少呼吸机相关性肺炎(VAP)的作用。

方法 2021年1月1日-2021年12月31日的ICU收治年龄在18岁~89岁,入住3天以上的患者共122例,采用双盲法将患者分为对照组及观察组,对照组使用传统防控模式,观察组使用FMEA与多学科联合管理模式,将失效原因进行排序,分别为床头抬高、口腔护理、及时拔管、手卫生、物表消毒,针对每一项风险进行管理。

结果 观察组核心干预措施与对照组比较有统计学意义(均 $P<0.05$),VAP由12.9%下降到0,有统计学意义($P<0.05$)。

结论 ICU应用FMEA与多学科联合管理不但能有效提高VAP措施的执行率,还能有效控制VAP的发生。

关键词: 失效模式及效应分析;多学科联合;重症监护;呼吸机相关性肺炎

得稳定转染细胞系HCT8/pcDNA3.1、HCT8/UCHL1和HCT8/UCHL1-C90S。采用强还原剂裂解液提取细胞蛋白并进行醋酸铵沉淀纯化,得到蛋白样品。用双向电泳方法对样品中的蛋白进行分离,采用Imagemaster-v501-trial-2D分析软件对图像进行分析,寻找差异表达的蛋白,再用MALDI-TOF-MS法对蛋白质进行鉴定。

结果 分析筛选出在HCT8/pcDNA3.1与HCT8/UCHL1之间,以及HCT8/UCHL1、HCT8/UCHL1-C90S之间均存在差异的蛋白共11个。最后质谱鉴定成功9个,其中7个蛋白表达上调,2个蛋白表达下调。

结论 通过该方法,能够得到具有泛素水解酶活性的UCHL1在HCT8细胞中表达后所带来的蛋白质水平的表达差异,建立了双向电泳分析蛋白质组学研究的平台,为研究UCHL1在结肠癌细胞系HCT8中参与的细胞通路打开了局面。

UCHL1 表达对结肠癌细胞系 HCT8 蛋白表达的影响

钟佳伶¹

1) 四川省人民医院

目的 UCHL1(ubiquitin C-terminal hydrolase-L1)是去泛素化酶家族的成员之一。实验前期结果显示,具有泛素水解酶活性的UCHL1表达对结肠癌细胞系HCT8的成瘤能力、转移和迁移能力均产生明显影响。本研究利用pcDNA3.1真核表达系统和双向电泳技术探讨具有泛素水解酶活性的UCHL1表达对HCT8细胞蛋白表达的影响。

方法 构建pcDNA3.1-UCHL1质粒,再通过Overlap PCR构建了泛素水解酶活性缺失的pcDNA3.1-UCHL1-C90S突变体质粒。分别转染空载质粒pcDNA3.1、pcDNA3.1-UCHL1、pcDNA3.1-UCHL1-C90S到HCT8细胞中,经G418筛选后获

更多会议详情欢迎关注
大会微网站



会议网址  : bisc2022.ganzhiyu.com



大会微信公众号  : 打开微信搜索“感知域”或扫一扫