

· 专家述评 ·

感染性疾病研究新进展述评及展望^{*}袁喆¹ 王纯睿² 罗华婷¹ 罗茜¹ 王遨宇¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院感染科·重庆市传染病寄生虫病学重点实验室, 重庆 400016;

2. 重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】 感染性疾病是临床常见且重要的疾病, 事关国家安全和人民健康。目前感染性疾病防治研究水平虽不断提高, 但感染病防控形势依然严峻。为了让广大医疗工作者了解当前感染性疾病研究新进展, 本文介绍了病毒性感染、细菌性感染、真菌性感染及寄生虫感染等重要感染性疾病的现状, 对感染病相关领域的研究与防治进展做一述评, 并对将来可能的重点研究方向进行展望, 以期提高我国感染性疾病研究水平。

【关键词】 感染性疾病; 病毒性感染; 细菌性感染; 真菌性感染; 寄生虫感染; 宏基因组二代测序; 研究进展

【中图分类号】 R51 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 01. 001

Review and prospect of new progress in research on infectious diseases

YUAN Zhe¹, WANG Chunrui², LUO Huating¹, LUO Qian¹, WANG Aoyu¹

(1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Infectious diseases is a common and important clinical disease, which is related to national security and people's health. Although the research level in the field of infectious disease prevention and control has been continuously enhanced, the situation of infectious disease prevention and control is still grim. In order to understand the new progress of current infectious disease research and improve the research level of infectious diseases in China, we introduced the current status of important infectious diseases (Viral infection; Bacterial infection; Fungal infection; Parasitic infection), comments on the research and prevention progress in the field of infectious diseases, and prospected the significant research directions in the future.

【Key words】 Infectious diseases; Viral infection; Bacterial infection; Fungal infection; Parasitic infection; Metagenomics next-generation sequencing; Research progress

感染性疾病包括传染性和非传染性疾病。随着

基金项目: 重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5061); 重庆市人事
部科研基金(09958013)

执行编委简介: 袁喆, 重庆医科大学附属第一医院感染科教授、主任医师、硕士生导师, 医院感染管理科主任。中国医院协会医院感染管理专委会委员, 中华预防医学会感染控制专委会委员, 中华医学会结核病学分会感染控制专委会常务委员, 重庆市医院管理学会医院感染专委会副主任委员, 重庆市预防医学会感染控制专委会副主任委员。主持或参与多项国家及省部级科研课题。发表论文 50 余篇, 参编医学专著 4 部。从事感染性疾病医、教、研 30 余年及医院感染管理工作 10 余年。在传染病防控、不明原因发热的诊断、疑难重症感染的治疗、抗菌药物合理使用及多重耐药菌感染防控等方面具有丰富的临床和管理经验。
E-mail: yuanzhe-1030@163.com

引用本文: 袁喆, 王纯睿, 罗华婷, 等. 感染性疾病研究新进展述评及展望[J]. 西部医学, 2023, 35(1): 1-5, 13. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 01. 001

经济水平的提高、药物研发及下一代测序技术的不断发展, 部分传染病已经消灭或逐渐减少, 如天花、脊髓灰质炎、丝虫病、麻风、疟疾、慢性丙型肝炎等。但一些新的或变异微生物也不断产生和被发现, 引起了新发感染性疾病的发生流行。过去的日子里, 我们看到了新发感染病(新冠病毒感染、严重急性呼吸综合征、中东呼吸综合征)的出现, 既往已知病原体(埃博拉病毒、寨卡病毒)传播的增加, 细菌耐药性增加使现有的抗菌药物无效(多重耐药结核、多重耐药细菌)。在全球气候变化、快速城市化、人口快速流动以及现代医疗实践等多方面因素的影响下, 我国仍面临着传统和新发感染性疾病的双重威胁。因此, 本文对近年来感染性疾病研究进展及展望做一述评, 为感染病临床和研究决策提供理论基础。

1 病毒性感染性疾病

1.1 新型冠状病毒感染 自 2019 年 12 月中国发现新型冠状病毒确诊病例以来,国内采取了积极防控措施,疫情控制良好。但由于部分国家和地区防控措施的差异性,导致了新冠疫情全球大流行。虽然全球多国已经推行了大规模疫苗免疫策略,但疫苗免疫尚不能完全保护宿主免受病毒感染及彻底抑制病毒复制,这种免疫压力可能会增加新冠病毒的变异风险^[1-2]。截止到 2021 年 12 月,新冠病毒 Delta 变异株是全球最主要的流行毒株,具有快速传播和广泛流行特点,为公共卫生带来了极大的风险。新冠变异株 Omicron 与 Delta 变异株相比较,传播速度更快,临床症状较轻,多引起轻中度临床症状^[3]。同时,Omicron 病毒变异改变了病毒的抗原特性,降低了现有疫苗对病毒感染的保护效力,因此需要特别关注与病毒致病力和传播力相关基因位点的突变,综合疫苗免疫效力和抗体持续期研究,制定动态且有效的免疫计划。当前新冠疫苗的研发方向包括开发冠状病毒通用疫苗、新冠喷雾疫苗等。在全球大流行和新冠变异毒株不断出现的情况下,疫苗相关的技术和资源共享及新药研发有助于遏制全球新冠疫情的进一步发展。由于新药研发周期长,在新冠大流行初期,新冠治疗药物的探索主要集中在“老药新用”方面。目前全球新冠药物的研发主要围绕阻断病毒进入细胞、抑制病毒复制及抑制炎症反应这 3 个方向开展,药物作用靶点主要靶向新冠 S 蛋白、3CL 蛋白酶、RNA 依赖的 RNA 聚合酶及 IL-6 受体等,药物种类主要包括小分子药物和大分子生物药物(以中和抗体药物为主)^[4]。截至 2021 年 12 月底,全球获批或紧急使用授权的新冠药物超过 20 种,有近 400 种新冠药物处于临床研究阶段,其中 110 多个处于临床 III 期关键阶段,新冠药物研发取得许多积极成果^[5]。我们相信,随着新冠疫苗和治疗药物研发的不断进步,将对新冠病毒感染防控效果和防控策略的改变会产生积极和深远的影响。

1.2 慢性乙型肝炎 慢性乙型病毒性肝炎及由此基础上发生的肝硬化和肝癌是我国目前最常见的传染病及健康负担之一。由于肝细胞核内共价闭合环状 DNA 的持续存在,目前常用的口服抗病毒药物核苷(酸)类似物或免疫调节剂聚乙二醇化干扰素 α 不能达到完全清除乙肝病毒的目标。因此面对当前治疗现状,根据 HBV 的生命周期、针对不同靶点开发乙型肝炎治疗新药具有重要意义。针对 cccDNA 的治疗研究包括 IFN、LT β R 激动剂、RNA 靶向(RNA 干扰和 RNA 外部引导序列)治疗。靶向治疗药物包括进入肝细胞的抑制剂如衣壳抑制剂已处于临床 II 期中。

靶向 HBsAg 药物能降低 HBsAg 的分泌,部分患者实现 HBsAg 清除^[6]。另外部分免疫调节治疗药物如病原体识别受体 TLR-7 的口服激动剂 GS-9620,干扰素基因刺激因子 SB-9200、SB 9000 目前仍处于临床试验中。免疫检查点抑制剂如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡受体 1(PD-1)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)及治疗性疫苗,可通过刺激或增强宿主免疫应答以恢复免疫控制。联合应用靶向于 HBV 生命周期中多重步聚的抗病毒治疗,以及进行免疫调节治疗以恢复对 HBV 的免疫应答,将有可能达到治愈 HBV 感染的目标。

1.3 艾滋病 在缺乏有效疫苗的情况下,广泛使用有效的抗逆转录病毒药物进行治疗和预防仍是当前遏制全球艾滋病流行的关键。目前已有 6 种不同作用机制的超过 30 余种抗病毒制剂应用于抗 HIV-1 治疗^[7],包括:核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制、整合酶抑制剂、膜融合抑制剂、CCR5 辅助受体拮抗剂。这些药物一定程度上可抑制病毒复制,改善感染者免疫状态及降低发生机会性感染等不良事件的概率,但也存在耐药、不良反应、药物间相互作用及经济负担等局限性。因此开发新型、缓释、安全耐受的 ARV 药物或制剂,并简化药物方案的重要性愈加重要。目前研究较多的药物包括衣壳蛋白抑制剂、成熟抑制剂、核苷类反转录酶易位抑制剂等。其他包括广泛中和抗体、融合抑制剂和黏附抑制剂相关研究正在开展。另外免疫治疗如双特异性和三特异性的嵌合抗原受体 T 细胞在体外和体内均显示出显著的抗 HIV 效果。但如何将科学转化为实践,仍是艾滋病治疗的一个艰巨任务。当前 HIV 疫苗的研制虽取得一定进展,但仍存在如 HIV 多样性、病毒逃避免疫应答的能力,以及缺乏明确的免疫相关保护等局限,何时能够使用疫苗仍需等待。

2 细菌性感染性疾病

2.1 多重耐药细菌 细菌对抗菌药物耐药是一个全球性威胁,预计至 2050 年,其死亡人数将超过所有癌症的总和^[8]。导致这一现象重要原因为不规范使用广谱抗菌药物和普遍侵入性操作,最终导致感染出现难治性、复杂性等特点,给临床治疗带来许多难点问题。对此需要制定并实施不断改进的多重耐药菌防控策略,以遏制耐药病原体的持续存在,还需要开发新的、快速和精确的感染诊断工具,寻找新的治疗策略来对抗多重耐药细菌感染。常见的多重耐药革兰氏阳性菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、氨苄西林或万古霉素耐药肠球菌(ARE/VRE)和青霉素耐药肺炎链球菌(PRP)^[9]。最常见的多重耐药/广

泛耐药革兰氏阴性杆菌包括肠杆菌属、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌等。

多重耐药革兰氏阳性球菌的新抗菌药物选择包括第五代头孢菌素头孢吡普^[10-11]和头孢洛林^[12],对多重耐药革兰氏阳性细菌具有活性,包括 MRSA、VRSA (耐万古霉素金黄色葡萄球菌)和呼吸道病原体,如肺炎链球菌(包括多重耐药菌株)、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。另一种新型半合成糖肽抗菌药物道古霉素,对敏感和多重耐药革兰氏阳性细菌均具有体外活性,包括 MRSA、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌和 VRE,但具有 vanA 表型的细菌除外。磷酸特地唑胺是一种新型的恶唑烷酮前药^[13],主要对革兰氏阳性菌有活性如肠球菌属(包括万古霉素耐药菌株)、葡萄球菌属(包括耐甲氧西林菌株)和链球菌。其对这些细菌的体外活性是利奈唑胺的 4~8 倍^[14]。

多重耐药革兰氏阴性杆菌的新抗菌药物包括头孢菌素与 β -内酰胺酶抑制剂的组合如头孢噻肟-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦^[15-16]。另一组合是碳青霉烯类与新型 β -内酰胺酶抑制剂包括美罗培南- vaborbactam,亚胺培南-西拉司丁-relebactam^[17-18]。另外 Plazomicin 作为新的氨基糖苷类抗菌药物,对肺炎克雷伯菌和其他革兰氏阴性菌具有广谱体外活性^[19]。除上述新药的研究使用,老药新用也成为治疗多重耐药菌的一种有效途径,如正在开发中的氨曲南-阿维巴坦有望成为广泛耐药革兰氏阴性杆菌的治疗,用于治疗由产 MBL 的肠杆菌引起的严重感染,这是最难治疗的碳青霉烯类耐药杆菌亚型^[20]。尽管上述新抗菌药物的研究结果显示对多重耐药细菌的活性,但应用于临床仍需大量前瞻性的临床试验进行验证。因此我们手中最有力的策略仍然是正确和明智地使用可用的抗生素,同时也需警惕多重耐药细菌对新抗菌药物产生耐药性,虽然具体需要多长时间仍有待确定。

2.2 耐多药结核 中国作为全球第二大结核病高负担国家,其防控形势依旧很严峻^[21]。我们必须加强对结核病的早发现和早治疗,减少 MDR-TB 的流行。首先提高结核杆菌药物敏感试验(DST)的诊断率是阻断 MDR-TB 流行的关键因素。目前根据检测原理的不同将 DST 分为表型 DST 和基因型 DST^[22]。表型 DST 是建立在培养阳性基础上,导致该方法需花费较长时间,可能因为生长不良或微生物污染出现结果的不确定性,但该方法可检测多种抗结核药物的耐药性。分子 DST 方法基于结核分枝杆菌对抗结核药物耐药分子机制,采用分子生物学技术检测 MTB 的耐药基因型,检测效率较高,为 MDR-TB 的早诊断和早治疗开辟了新的路径。分子 DST 方法已成为结核病

确诊的方法之一^[23],包括 GeneXpertMtb/RIF 检测技术、基因芯片、线性探针技术、荧光 PCR 高分辨率溶解曲线等方法。但分子 DST 仍存在如不能检出 MTB 所有表型耐药菌株导致假阴性、无法确定标本中耐药细菌的比例、存在报告假耐药的可能性等问题^[24-25]。分子 DST 还不能完全取代传统表型 DST,但可作为耐药 MTB 快速筛查方法和(或)传统 DST 的补充。除提高检测效率外,研发新型抗 MDR-TB 药物和发现抗结核药物的新靶点已成为近年来的研究热点。当前喹诺酮类药物、唑烷酮类药物、硝基咪唑类药物、二芳基喹啉类化合物已成功用于耐多药结核病治疗,部分被指南推荐为首选或核心用药^[26]。其他新型抗结核药物乙二胺类抗结核药 SQ109、普瑞马尼、微生物来源的抗结核药物正在研究中。除此之外,一些新型抗结核靶点的发现也为新药的研发提供了帮助^[27]。但由于各种原因如细菌耐药性、病人依从性、经济情况等,我国二线抗结核药物的可选择性依然有限。因此,研发新机制、新靶点的新型抗结核药物,仍然是目前耐药结核病防控的重点和难点。总之,耐药结核病的防控现状依旧严峻,需要快速的诊断、合理有效的治疗以及新药的研发等。

3 真菌感染性疾病

侵袭性真菌感染是医院感染的重要类型之一,常见的病原菌为念珠菌、曲霉菌和隐球菌。侵袭性真菌感染起病隐匿,早期诊断困难,目前主要通过微生物学检查包括真菌直接镜检及培养,血清学检查如 G 试验、GM 试验和隐球菌抗原检测等。血清学检测适用于早期送检,是传统真菌学检查的有益补充。除此之外,以 PCR 为主的分子学检查成为新的诊断方法。其他新的快速诊断方法如宏基因组二代测序(mNGS)、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱检测技术、醋酸酐胞氨酸 C、二甲硫基胺霉素、肽核酸探针荧光原位杂交技术在诊断真菌病原学方面已有了极大的进展^[28],但各项检测方法均存在一定的优缺点,诊断效能需要大量前瞻性临床试验进行论证,因此当前不作为常规检查推荐,需要根据临床实际进行筛选、验证,必要时进行联合检测。

目前高效、低毒的抗真菌药物有限,而抗真菌药物的耐药性呈上升趋势,如非白色念珠菌及烟曲霉的唑类耐药性以及光滑念珠菌对棘白菌素的耐药性,甚至出现对多种现有抗真菌药物耐药的耳念珠菌。某些真菌对特定的药物天然耐药,如克柔念珠菌与光滑念珠菌对氟康唑耐药,新型隐球菌对棘白菌素类药物耐药^[29-31]。尽管真菌耐药性的普遍性还不及某些细菌,但现有治疗方法对高危人群如免疫缺陷或被抑制

患者的并发症治疗方法也很有限。在过去 10 年中仅有 1 种新型抗真菌药物棘白菌素类获得批准^[32]。因此急需更多的高效性、专一性和低毒性等特点的新型抗真菌药物。目前有几类研究前景较好的处于临床前或临床研究阶段的抗真菌化合物,分别是新型三唑类、葡聚糖合成酶抑制剂、新靶点类化合物。与已有的抗真菌药物相比,这些新型抗真菌药物各具有优势,上市后对改善侵袭性真菌病的严峻现状具有重大意义,但仍需警惕新型抗菌药物尤其是广谱抗菌药物使用后,常会改变人体的正常菌群占比,引起二重感染,甚至出现耐药菌株。因此医疗工作者应严格遵循抗菌药物适应症,严格控制使用频率及剂量,减少真菌耐药风险。

4 寄生虫性感染性疾病

寄生虫病在我国流行历史悠久,是重要的公共卫生问题之一。在积极防控措施下,我国率先消除了丝虫病;2021 年消除疟疾,并获世界卫生组织正式认证;多地血吸虫病已达到消除或传播阻断标准。华支睾吸虫病等食源性寄生虫病,虫媒寄生虫病、人兽共患寄生虫病等虽在一定程度上得到了控制,但疫情仍有反复。而机会性寄生虫病在免疫功能低下人群中的发病率有所增长,输入性寄生虫病病例随着国际交流的快速发展也有增多趋势。面对新的形势和挑战,我们必须加大防控力度,并且制定、采取切实有效的防治措施,降低甚至杜绝寄生虫病对人类健康的危害。寄生虫病通过流行病学史、临床症状及病原学、免疫学、分子生物学、影像学检查进行诊断。

我国常见食源性寄生虫病主要有华支睾吸虫病、并殖吸虫病、带绦虫病、旋毛虫病和广州管圆线虫病、刚地弓形虫病等 6 种^[33]。寄生虫病除在明确诊断后进行药物治疗外,还应加强传染源控制,切实阻断传播途径,同时积极开发寄生虫疫苗进行预防。寄生虫存在很多形式的免疫逃避机制,灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗等均未达到理想的预防效果。有些寄生虫 DNA 疫苗已在动物体内获得较理想的效果^[34],但因寄生虫生命周期的复杂性与极端变异性导致寄生虫 DNA 疫苗的普及使用受到了阻碍。

对于寄生虫病防控应加强诊断和治疗研究,采取因时、因地制宜的防治措施。目前有关寄生虫的治疗方案选择较少,但近些年发现一些寄生虫对某些药物却已经产生了抗药性。为避免这种抗药性的增加,在治疗患者时须因人而异,规范使用药物,必要时可考虑联合用药。此外还需要加快新药研发或有效的中药。同时加强生态管理、从源头切除传染源来源,尤其是食源性寄生虫感染问题,严防病从口入。

5 宏基因组二代测序

下一代基因测序(Next generation sequencing, NGS)也称高通量测序或大规模并行测序,为感染性疾病的临床防治提供了新的方法。NGS 技术在临床微生物的检测应用包括全基因组测序、16rRNA 基因测序和宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)等。其中 mNGS 几乎可以检测所有类型的感染性病原体,包括病毒、细菌、真菌、寄生虫、支原体、钩端螺旋体等,甚至可以检测到新的微生物种类,可以更加低成本、准确、快速、全面地诊断病原体的宏基因组。病毒种类多、易变异, mNGS 检测可无偏倚性检测出较多的病毒类型,可作为常见病毒检测的有效补充。而 mNGS 在诊断疑似 RNA 病毒感染病例时存在不易创建 RNA 基因文库的局限,因为 RNA 病毒更容易变异,种类更多。另外对于小序列核酸病毒, mNGS 难以检测可能存在漏诊情况,需考虑是否降低检测阳性阈值^[35]。在细菌感染性疾病中, mNGS 可以避开细菌培养耗时长、易污染、阳性率低等缺点,迅速鉴定样本中的已知病原体,有效发现未知的病原体,为临床诊疗提供帮助。尽管 mNGS 所检测出的结核分枝杆菌核酸序列少,但灵敏度较高,疑似诊断中枢神经、呼吸系统 MTB 感染时可考虑完善 mNGS 检查。脓毒症患者中, mNGS 技术除了可用于病原体检测外,可用于鉴别污染菌或排除感染菌以及病原体耐药基因识别方面^[36]。mNGS 同样可应用于真菌感染患者中,在培养法检测出或未检测出的曲霉感染病例中, mNGS 均能够检出曲霉菌,说明 mNGS 对真菌尤其曲霉菌的灵敏度较高^[37]。而 mNGS 对隐球菌的检出率相对较低^[38],可能与隐球菌本身细胞壁较厚,难以破壁等原因有关。临床疑似隐球菌感染者,可以使用 mNGS 鉴别,但鉴于 mNGS 对隐球菌检测的低灵敏度,故不应完全依赖于此。在寄生虫及其它感染诊断中的应用, mNGS 可提高寄生虫如弓形虫感染或者支原体、钩端螺旋体感染患者病原菌检测的敏感性。

尽管 mNGS 技术可以突破传统检测方法的局限性,对各种感染性疾病病原体进行快速检测,但其广泛应用于临床还存在许多实际问题。首先是缺乏标准化的数据处理和数据分析,其次可能因为标本污染出现假阳性结果,或者病原体 RNA 降解等原因出现假阴性。另外 mNGS 缺乏有效性验证,暂时还无法覆盖药敏结果,因此仍然需要结合传统的检测方法对疾病进行诊断。mNGS 技术还存在价格昂贵、经济负担较高的缺点,但尽管如此,它仍是一个未来发展的方向。mNGS 在感染性疾病诊断中尤其是罕见病原体

感染中起着相当重要的作用,但仍有很多方面需要进一步完善与提高,有待更多临床数据验证。

6 小结与展望

近年来,尽管我国感染性疾病负担大幅度下降,但传统感染性疾病相关的发病和死亡仍不容忽视。面对新老感染性疾病的双重威胁和多种因素带来的新挑战,预防和控制感染性疾病需要全社会多部门共同参与,任重道远。随着我们对感染性疾病新的诊断方法的研发、耐药机制研究及疫苗或新药开发,希望最终能够控制感染性疾病,减少疾病带来的发病和死亡负担。

【参考文献】

- [1] NIESEN M J M S P A E, SURATEKAR R. COVID-19 vaccines dampen genomic diversity of SARS-CoV-2: Unvaccinated patients exhibit more antigenic mutational variance[J]. medRxiv, 2021.
- [2] HARVEY W T, CARABELLI A M, JACKSON B, *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape[J]. Nature reviews Microbiology, 2021, 19(7): 409-424.
- [3] World Health Organization. Enhancing readiness for Omicron (B. 1.1.529): Technical brief and priority actions for member states[EB/OL]. [2021-12-23]. [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states).
- [4] HU B, GUO H, ZHOU P, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. Nature reviews Microbiology, 2021, 19(3): 141-154.
- [5] ClinicalTrials.gov [DB/OL]. [2021-12-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>.
- [6] AL-MAHTAB M, BAZINET M, VAILLANT A. Safety and Efficacy of Nucleic Acid Polymers in Monotherapy and Combined with Immunotherapy in Treatment-Naive Bangladeshi Patients with HBeAg + Chronic Hepatitis B Infection[J]. PloS one, 2016, 11(6): e0156667.
- [7] CIHLAR T, FORDYCE M. Current status and prospects of HIV treatment [J]. Current opinion in virology, 2016, 18: 50-56.
- [8] AVERSHINA E, SHAPOVALOVA V, SHIPULIN G. Fighting Antibiotic Resistance in Hospital-Acquired Infections: Current State and Emerging Technologies in Disease Prevention, Diagnostics and Therapy[J]. Frontiers in microbiology, 2021, 12: 707330.
- [9] KOULENTI D, XU E, SONG A, *et al.* Emerging Treatment Options for Infections by Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms[J]. Microorganisms, 2020, 8(2):191.
- [10] PFALLER M A, FLAMM R K, DUNCAN L R, *et al.* Ceftobiprole activity when tested against contemporary bacteria causing bloodstream infections in the United States (2016-2017) [J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2019, 94(3): 304-313.
- [11] BLOEM A, BAX H I, YUSUF E, *et al.* New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and Osteomyelitis[J]. Journal of clinical medicine, 2021, 10(8):1743.
- [12] WHITE B P, BARBER K E, STOVER K R. Ceftaroline for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia [J]. American journal of health-system pharmacy, 2017, 74(4): 201-208.
- [13] FLANAGAN S, FANG E, MUÑOZ K A, *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid[J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(9): 891-900.
- [14] CARVALHAES C G, SADER H S, FLAMM R K, *et al.* Assessment of Tedizolid In Vitro Activity and Resistance Mechanisms against a Collection of Enterococcus spp. Causing Invasive Infections, Including Isolates Requiring an Optimized Dosing Strategy for Daptomycin from U. S. and European Medical Centers, 2016 to 2018[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2020, 64(4): e00175-00120.
- [15] VAN DUIN D, BONOMO R A. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations [J]. Clinical infectious diseases, 2016, 63(2): 234-241.
- [16] WRIGHT H, BONOMO R A, PATERSON D L. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? [J]. Clinical microbiology and infection, 2017, 23(10): 704-712.
- [17] SMITH J R, RYBAK J M, CLAEYS K C. Imipenem-Cilastatin-Relebactam: A Novel β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 343-356.
- [18] LOB S H, HACKEL M A, KAZMIERCZAK K M, *et al.* In-vitro activity of imipenem-relebactam against gram-negative bacilli isolated from patients with lower respiratory tract infections in the United States in 2015 - Results from the SMART global surveillance program [J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2017, 88(2): 171-176.
- [19] THEURETZBACHER U, PAUL M. Developing a new antibiotic for extensively drug-resistant pathogens: the case of plazomicin[J]. Clinical microbiology and infection, 2018, 24(12): 1231-1233.
- [20] KARAISKOS I, GALANI I, PAPOUTSAKI V, *et al.* Carbapenemase producing Klebsiella pneumoniae: implication on future therapeutic strategies [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2022, 20(1): 53-69.
- [21] FLOYD K, GLAZIOU P, ZUMLA A, *et al.* World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report [C]. Geneva: WHO, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> [J]. The Lancet Respiratory medicine, 2018, 6(4): 299-314.
- [22] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础学组和临床学组, 吴雪琼, 等. 结核分枝杆菌耐药性检测专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 129-137.

- enting Differentially Expressed miRNAs and Affecting Neuronal Survival and Neurite Outgrowth[J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(3):404-415.
- [60] ZHAO Q, SHEN Y, LI R, *et al.* Cardiac arrest and resuscitation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and results in severe immunosuppression[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(5):1091-1102.
- [61] WANG W, LI R, MIAO W, *et al.* Development and Evaluation of a Novel Mouse Model of Asphyxial Cardiac Arrest Revealed Severely Impaired Lymphopoiesis After Resuscitation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11):e019142.
- [62] PUTZU A, VALTORTA S, DI GRIGOLI G, *et al.* Regional Differences in Cerebral Glucose Metabolism After Cardiac Arrest and Resuscitation in Rats Using [(18)F]FDG Positron Emission Tomography and Autoradiography[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28(3):370-378.
- [63] BASCUNANA P, THACKERAY J T, BANKSTAHL M, *et al.* Anesthesia and Preconditioning Induced Changes in Mouse Brain [(18)F] FDG Uptake and Kinetics[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(6):1089-1096.
- [64] BAJORAT R, KURTH J, STENZEL J, *et al.* Early Post-ischemic Brain Glucose Metabolism Is Dependent on Function of TLR2: a Study Using [(18) F] F-FDG PET-CT in a Mouse Model of Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(3):466-478.
- [65] CHOI J, SHOAIB M, YIN T, *et al.* Tissue-Specific Metabolic Profiles After Prolonged Cardiac Arrest Reveal Brain Metabolome Dysfunction Predominantly After Resuscitation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17):e012809.
- [66] KIM J, CHOI BS, KIM K, *et al.* Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17(3):412-420.
- [67] HIRSCH K G, MLYNASH M, JANSEN S, *et al.* Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(3):430-437.
- [68] GUO Y, CHO S M, WEI Z, *et al.* Early Thalamocortical Reperfusion Leads to Neurologic Recovery in a Rodent Cardiac Arrest Model[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(1):60-72.
- [69] WEI Z, WANG Q, MODI H R, *et al.* Acute-stage MRI cerebral oxygen consumption biomarkers predict 24-hour neurological outcome in a rat cardiac arrest model[J]. *NMR Biomed*, 2020, 33(11):e4377.
- [70] ZHANG H J, MITCHELL S, FANG Y H, *et al.* Assessment of Brain Glucose Metabolism Following Cardiac Arrest by [(18) F] FDG Positron Emission Tomography[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(1):64-72.
- [71] KIM D, YOON H J, LEE W J, *et al.* Prognostic value of 18F-FDG brain PET as an early indicator of neurological outcomes in a rat model of post-cardiac arrest syndrome[J]. *Sci Rep*, 2019;9(1):14798.

(收稿日期: 2022-09-20; 编辑: 张翰林)

(上接第 5 页)

- [23] BANG D. The management of tuberculosis: epidemiology, resistance and monitoring [J]. *Danish medical bulletin*, 2010, 57(11): B4213.
- [24] 张慧涨, 邓桂林, 方强, 等. 广泛耐药结核快速检测方法的比较研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(6): 819-822.
- [25] ALONSO M, PALACIOS J J, HERRANZ M, *et al.* Isolation of Mycobacterium tuberculosis strains with a silent mutation in rpoB leading to potential misassignment of resistance category [J]. *Journal of clinical microbiology*, 2011, 49(7): 2688-2690.
- [26] 鲁学萍, 穆廷杰. 我国耐药结核病的诊疗及研究现状[J]. *疾病预防控制中心通报*, 2020, 35(2):81-85.
- [27] 耿叶慧, 李子强, 张瑜. 抗结核靶点的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(2):90-97.
- [28] 施毅, 赵江南. 侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 12(7):500-505.
- [29] 谢宏, 周永安, 窦娟, 等. 热带假丝酵母菌外排泵基因与氟康唑耐药性的初步研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011(24):7395-7398.
- [30] PERLIN D S. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs [J]. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 2007, 10(3): 121-130.
- [31] HEALEY K R, PERLIN D S. Fungal Resistance to Echinocandins and the MDR Phenomenon in *Candida glabrata* [J]. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 2018, 4(3):105.
- [32] GONZALEZ-LARA M F, SIFUENTES-OSORNIO J, OSTROSKY-ZEICHNER L. Drugs in Clinical Development for Fungal Infections [J]. *Drugs*, 2017, 77(14): 1505-1518.
- [33] BRATTIG N W, BERGQUIST R, QIAN M B, *et al.* Helminthiasis in the People's Republic of China: Status and prospects [J]. *Acta tropica*, 2020, 212: 105670.
- [34] 王宁, 赵鹏鹏, 张艳艳, 等. 寄生虫 DNA 疫苗研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2021, 48(3):1034-1045.
- [35] WILSON M R, SAMPLE H A, ZORN K C, *et al.* Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis[J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(24): 2327-2340.
- [36] GRAF E H, SIMMON K E, TARDIF K D, *et al.* Unbiased Detection of Respiratory Viruses by Use of RNA Sequencing-Based Metagenomics: a Systematic Comparison to a Commercial PCR Panel[J]. *Journal of clinical microbiology*, 2016, 54(4): 1000-1007.
- [37] 贾建超, 贾建敏, 刘姿, 等. 宏基因组学二代测序技术对重症肺炎真菌感染诊断价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10):1023-1025.
- [38] 费笑非, 杜芳, 张红鸭, 等. 隐球菌性脑膜炎不同检测方法诊断价值比较[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(6):582-586.

(收稿日期: 2022-08-03; 修回日期: 2022-08-10; 编辑: 张翰林)