

• 综 述 •

临床常态与新发感染病原微生物研究进展*

孙 阳¹, 饶玉良^{2#}, 林 萍^{3#} 综述, 卢洪洲^{4△} 审校

(1. 上海中医药大学附属光华医院关节炎研究所, 上海 200052; 2. 上海健康医学院基础学院病理微免教研室, 上海 201318; 3. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心检验科, 上海 200030; 4. 复旦大学附属上海市公共卫生临床中心, 上海 201508)

摘要: 临床常态感染病原微生物、新发传染病(EID)微生物、再现传染病微生物、对医患造成严重危害, 近年来逐渐成为研究热点, 给社会经济带来极大损失, 本文就临床常态微生物、EID 微生物种类及临床特征做一综述, 以期提高临床感控认识。

关键词: 常态感染; 新发传染病; 再现传染病; 微生物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.024

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2020)06-0731-04

文献标识码: A

The research progress of clinical routine and new infections pathogenic microbe*

SUN Yang¹, RAO Yuliang^{2#}, LIN Ping^{3#}, LU Hongzhou^{4△}

(1. Institute of Arthritis Research Guanghua Integrative Medicine Hospital, Shanghai 200052, China; 2. Department of Pathology, Microbes and Immune, Basic Institute of Shanghai Health School of Medicine, Shanghai 201318, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 4. Department of Infectious Diseases, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Abstract: The pathogenic microbe of clinical normal infection, emerging infectious diseases (EID) and reappearance of infectious diseases microorganisms are causing serious harm to the patients and doctors and gradually become a hot research topic in recent years. Meanwhile it will bring huge losses to social economy. In this paper, we review the clinical feature of routine and new infections pathogenic microbe. In order to improve clinical infection control.

Key words: normal infection; emerging infectious diseases; reappearance of infectious diseases; microbe

临床常态感染病原微生物是临床日常医疗工作中常见的, 并随医疗周期的变化重复出现的常见微生物。新发感染病原微生物包括新发传染病(EID)微生物, 由新种或新型病原微生物引发, 近年来在国际、国内不同地区涌现出来的非常见病原微生物, 再现传染病(RID)微生物, 为近年来因某些原因又重新流行的病原微生物, 感染性疾病的发生、发展与病原微生物变化密切相关。近年来, 医务人员的职业暴露、常态院内感染日见增多, 了解常见感染性疾病的病原, 可以加强医务人员的自身防护与感控管理, 有效预防医务人员职业暴露发生, 减少医疗风险, 同时, 人类对

EID、RID 缺乏认识, 仍没掌握其防治方法, 无天然免疫力, 会对身体健康造成严重危害, 给社会经济带来极大损失, 本文就临床常态与新发感染病原微生物做一综述。

1 引起临床常态感染的病原微生物

病原微生物在机体免疫功能、体内微生态环境等处于相对正常情况下就可导致机体出现相应的临床症状和体征, 这种感染称为常态感染, 一般来说, 引起常态感染病原体的致病性较强^[1]。人体微生物群是一组微生物的集合体, 驻留人体内外表面, 包括在皮肤、唾液和口腔、结膜、肺、胃肠道以及泌尿生殖道的

* 基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项项目(320675015232); 上海市长宁区卫生系统医学特色专科建设项目(20162003); 上海市长宁区科委医疗卫生科研重点专项项目(CNKW2016Z04)。

共同第一作者。 △ 通信作者, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn.

本文引用格式: 孙阳, 饶玉良, 林萍, 等. 临床常态与新发感染病原微生物研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 731-734.

所有微生物。引起常态感染的病原生物包括细菌、病毒、真菌、原虫等。当机体免疫功能及体内微生态环境发生变化时,一些病原生物就可致机体发生感染病变。

目前临床常态感染病原微生物主要为以下几类。

(1)链球菌:革兰阳性化脓性球菌,血清学上分为 20 个血清群,对人致病的菌株 90%左右属 A 群,B、C、D、G 群少见,包括化脓链球菌、肺炎链球菌、咽峡炎链球菌等,链球菌可引起各种化脓性感染,目前国内某些城市、地区已出现相当比例的对青霉素低敏感和耐药的菌株,CHINET 中国细菌耐药监测结果(2018)显示^[2],患儿分离非脑膜炎肺炎链球菌对青霉素耐药率为 2.0%,对红霉素耐药率则高达 98.4%,成人患者相似。当前临床上不但发现耐青霉素的肺炎链球菌,亦发现了耐左氧氟沙星、莫西沙星等氟喹诺酮及 β -内酰胺类抗菌药物的菌株,并呈现出多重耐药态势。

(2)沙门菌:沙门菌主要是通过粪-口途径传播,沙门菌感染后临床表现多种多样,以持续发热、全身中毒症状为特点,目前出现多重耐药沙门菌,加替沙星对多重耐药沙门菌有效。

(3)嗜血杆菌:临床最常见的是流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌,致病力较强,可引起肺炎、脑膜炎、败血症等,近年来在婴幼儿及成人中的感染率均增加,副流感嗜血杆菌致病力相对较弱,但也可引起免疫功能低下者和老年人呼吸道感染。

(4)破伤风梭菌:近年来随着宠物数量的增加,破伤风梭菌对人体的危害日益增大,在缺氧的环境下,其产生强烈的外毒素致病,病情凶险,病死率极高,注射破伤风类毒素有较好的预防效果,同时有助于病灶的清创和扩创,避免无氧伤口的形成,及时注射破伤风抗毒素和类毒素,均对预防破伤风具有重要的意义。

(5)乙型脑炎病毒:虫媒传播流行性乙型脑炎,虽然主要分布于东南亚地区,但我国部分边远地区由于医疗条件限制,儿童受累后病程发展迅速,感染数日后出现严重中枢神经系统症状,因此应引起高度重视。

(6)肝炎病毒:其甲型、乙型、丙型、丁型、戊型和庚型现在均属常态感染病毒,疫苗的广泛接种使得表面抗原携带率降低,但肝炎、肝硬化、肝癌发病数仍在升高。

(7)人乳头瘤病毒(HPV):皮肤和黏膜相关的多为良性乳头状瘤,持续感染 HPV16、HPV18 与宫颈癌关系密切,目前致癌机制仍然不明,有研究认为与基因整合及过度表达相关^[3],近年来,人们对 HPV、宫颈癌和相关 HPV 疫苗有新的认识和理解^[4-5],全面预防和积极治疗是当前国内外研究的热点。

(8)流行性感病毒:飞沫传播,临床表现为全身中毒症状的 RNA 病毒,常呈自限性,但老人、婴幼儿、患有其他慢性疾病或免疫功能低下者可并发肺炎且预后较差,2018 年中国疾控中心发布流感疫情报告显示,哨点医

院门急诊流感样病例比例和流感病毒检测阳性率均高于过去 3 年同期水平,另外新发现 H5N1、H7N9、H5N6 和 H10N8 等禽流感病毒在全球或局部地区不断出现人感染病例,告诉临床需要密切关注流感全球大暴发的潜在威胁,是常态感染与 EID 的防控重点^[6-7]。

(9)真菌:广泛存在于土壤、腐烂植物或水果等食品中,与人密切接触的致病性真菌,主要包括白色念珠菌、新型隐球菌、申克孢子丝菌、巴西副球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、粗球孢子菌和芽生菌等,机体免疫功能变化、抵抗力低下、进入体内真菌孢子数量较多时,可出现感染症状,如人类免疫缺陷病毒(HIV)患者伴真菌感染非常普遍且难以治疗。

(10)其他引发常态感染病原体,如衣原体、支原体、立克次体和螺旋体等,可引起多系统疾病,主要包括咽炎、气管及支气管炎和间质性肺炎,临床沙眼,包涵体结膜炎、性病淋巴肉芽肿、梅毒及女性生殖道感染,流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、恙虫病、Q 热等,感染症状通常相对较轻,有时临床表现不典型。

2 引起新发临床感染的病原微生物

随着全球运输业的飞速发展,国际化进程的逐步提高,新发临床感染性疾病对人类的威胁越来越大,其一为 EID,其二为 RID,EID 病原体越来越受到国际社会的关注,EID 和 RID 对我国的影响也日益扩大,并处在动态变化过程中,其中 70%以上的 EID 源自动物或媒介生物^[8-9]。

目前 EID 中广受关注的有以下一些。

(1)H7N9 禽流感病毒:2013 年 3 月,我国上海和安徽两地先后出现感染 H7N9 禽流感死亡病例,为全球首次发现人感染 H7N9 禽流感病毒,2013 年 11 月已被纳入法定乙类传染病监测报告系统,自 2013 年出现以来,每年均有感染疫情在不同地域、不同规模的暴发,至 2017 年底已报道 1 567 例 H7N9 感染病例,并造成 615 人死亡,病死率达 39.2%,2018 年为散在暴发^[10]。

(2)中东呼吸综合征(MERS):2012 年 9 月疫情首次在中东暴发,冠状病毒为 MERS 病原体,全球有 837 例实验室确诊病例,其中 291 例死亡,2015 年我国广东省确诊了首例 MERS 输入性病例,病例源自韩国,引起国内极大关注^[11-12]。至 2018 年 3 月全球有 27 个国家和地区共报告 2 189 例实验室确诊病例,其中死亡病例上升到 782 例,应给予高度关注。

(3)严重急性呼吸综合征(SARS):2003 年 3 月 16 日 WHO 将首次在我国出现的非典型肺炎定义为严重急性呼吸综合征(SARS),全球首例在我国广东省,经过全球 9 个国家 13 个网络实验室的科学家从病毒形态学、分子生物学、血清学及动物实验等多方面研究,已经确认 SARS 的病原体是一种新的冠状病毒,并将其命名为 SARS 冠状病毒,至今全球累计报告 8 723 例,死亡

775 例,病死率为 9.6%^[13]。(4)发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒(SFTSV):引起的疾病被称为发热伴血小板减少综合征(SFTS),我国自 2009 年发现首例 SFTS 病例以来,共有 13 个地区报告了 571 例 SFTS 确诊病例,并且每年均有报告和死亡病例发生,流行高峰为每年的 5~7 月,发病与蜱虫高密度活动相关^[9]。(5)裂谷热(RVF):是急性、烈性传染病,病原学裂谷热病毒属于布尼亚病毒科,白蛉热病毒属,有囊膜,呈球形,病毒粒子大小为 90~110 nm,基因组由 3 个节段的负链 RNA 组成,该病毒可由多种蚊媒传播,2016 年 7 月,我国发现首例输入性 RVF 患者,提示该疫情传入我国的风险已非常大^[14-15]。(6)西尼罗热(WNF):由西尼罗病毒(WNV)引起,人兽共患传染病,蚊媒、鸟类传播,脑炎或脑膜炎为主要临床症状,可导致死亡^[15]。

RID 中目前广受关注的有以下一些。(1)HIV 感染,2018 年 3 月 1 日国家卫计委发布获得性免疫缺陷综合征(AIDS)疫情报告显示,当年死亡已达 30 718 例,HIV 是一种逆转录病毒,发病机制主要是 HIV 病毒攻击 CD4⁺T 细胞,导致机体免疫功能缺陷,研制预防 HIV 感染的有效疫苗有重要的指导意义^[16-18]。(2)肠道病毒:最近几年肠道病毒引起的流行很普遍,尤其是手足口病(HFMD)这几年呈高发态势。肠道病毒颗粒小,呈 20 面体,直径 24~30 nm,不含类脂体,核心有单链核糖核酸,耐乙醚和其他脂溶剂,耐酸,对各种抗菌药物、抗病毒药、去污剂有抵抗作用,HFMD 约 85%由柯萨奇病毒 A16 型和肠道病毒 71 型所致^[19]。(3)埃博拉病毒:引起人类和灵长类动物产生埃博拉出血热的烈性传染病病毒,病死率在 50%~90%,致死原因主要为中风、心肌梗死、低血容量休克或多发性器官衰竭,埃博拉病毒具有较强抵抗力,在污染的床单、衣服等干燥环境下存活几小时仍具有感染性,在液体或低温情况下存活时间更长,此病毒潜伏期可达 2~21 d,但通常只有 5~10 d,2014 年非洲暴发此病毒疫情为有记录以来最严重的疫情,但近几年在非洲仍有中、小规模暴发^[20]。(4)诺卡菌:革兰阳性菌,着色不均,形态与放线菌属相似,但菌丝末端不膨大,有弱抗酸性,仅用 1%盐酸乙醇延长脱色时间即可变为抗酸阴性,凭借此特点可与结核分枝杆菌相鉴别,主要由呼吸道或创口侵入机体,引起化脓性感染,尤其是抵抗力下降,如白血病或 AIDS 的 CD4⁺T 细胞缺陷者,肿瘤患者及器官移植患者长期使用免疫抑制剂者极易感染,此菌侵入肺部,引起肺炎、肺脓肿,慢性者类似肺结核、肺真菌病,也易通过血行播散,引起脑膜炎与脑脓肿。(5)柯克斯体:不明原因发热 Q 热的病原体,革兰染色阴性短杆或球杆状,传染源主要是患病家畜,由接触或呼吸道(气溶胶)感染

人,Q 热的症状类似流感或原发性非典型肺炎,轻者可自愈,重症病例如并发肝炎、心内膜炎,病后有一定免疫力,且以细胞免疫为主^[21]。(6)寨卡病毒(ZIKV):黄病毒属,基因组为单正链 RNA。ZIKV 主要通过蚊媒传播,绝大多数感染者无症状,但孕妇感染后可能会导致胎儿小脑畸形甚至死亡,目前尚未有针对 ZIKV 的特异性治疗方法或疫苗,最佳预防方式是采取保护措施,避免蚊虫叮咬^[22-24]。(7)EB 病毒:EBV 为双链 DNA 病毒,属于疱疹病毒 γ 亚科,EBV 在成人中的感染率超过 95%。慢性活动性 EB 病毒感染是一种几乎涉及全身各个器官损伤、主要表现为慢性及反复传染性单核细胞增多症样症状,治疗困难,预后较差,目前国内外通过造血干细胞移植、输注 EBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞等进行治疗,取得了一定进展^[25-26]。(8)蠓缨滴虫:蠓缨滴虫是一种寄生于白蚁、蟑螂(包括森林树木中的蟑螂)肠道的单细胞原虫,20 世纪末,国内陆续有从人呼吸道检出蠓缨滴虫的报道,近年来该类病例报道明显增多,常用抗菌药物治疗无效,是人们尚未完全认识的一种新发的机会性感染寄生虫病^[27]。

临床常态与新发感染病无论是 EID 还是 RID:病原体的宿主种类呈多样性,传播途径多样,感染方式复杂多变,传播范围广,人类普遍易感,早期发现与诊断较为困难,缺乏特异性的治疗与预防方法,因此需要引起临床极大关注。

参考文献

- [1] 孙富艳,卢洪洲.引起常态感染和新发感染的病原体分析[J].内科理论与实践,2009,4(5):431-434.
- [2] CHINET 中国细菌耐药检测网,复旦大学附属华山医院抗生素研究所. CHINET 中国细菌耐药监测结果(2018) [R/OL]. [2019-06-17]. <https://max.book118.com/html/2019/1018/8130106053002056.shtm>.
- [3] VAN DAMME P, MEIJER C, KIENINGER D, et al. A phase clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men[J]. Vaccine, 2016, 34(35):4205-4212.
- [4] SCHILLER J T, MULLER M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5):217-225.
- [5] SCHELLENBACHER C, RODEN R B S, KIRNBAUER R, et al. Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines[J]. Virus Res, 2017, 231(1):166-175.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory. Diseases Asian lineage avian influenza A (H7N9) Virus [R/OL]. (2018-12-07) [2019-06-17]. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h7n9-virus.htm>.
- [7] YANG Z F, MOK C K, PEIRIS J S, et al. Human infec-

- tion with a novel avian influenza A (H5N6) virus[J]. N Engl J Med, 2015, 373(5):487-489.
- [8] WU Y, BI Y, VAVRICKA C J, et al. Characterization of two distinct neuraminidases from avian-origin human-infecting H7N9 influenza viruses [J]. Cell Res, 2013, 23(12):1347-1355.
- [9] 阮冰. 我国新发传染病的流行现状[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2):81-84.
- [10] SHU Y, WANG D. More on probable hospital cluster of H7N9 influenza infection[J]. N Engl J Med, 2016, 375(10):e23.
- [11] 李鹏媛, 原丽红, 陆家海, 应对新发传染病, One Health 策略势在必行[J]. 传染病信息, 2018, 31(1):11-14.
- [12] VAN-DEN-BRAND J M, SMITS S L, HAAGMANS B L. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. J Pathol, 2015, 235(2):175-184.
- [13] WANG Y. The H7N9 influenza virus in China—changes since SARS[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25):2348-2349.
- [14] CLARK M H A, WARIMWE G M, DI NARDO A, et al. Systematic literature review of Rift Valley fever virus seroprevalence in livestock, wildlife and humans in Africa from 1968 to 2016[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(7):e0006627.
- [15] 李小波, 黄吉城. 当前传入我国风险较大的几种新发传染病[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(2):182-187.
- [16] Luminex. Targeted and syndromic molecular diagnostics testing[EB/OL]. [2018-04-25]. <http://www.luminex-corp.com/clinical/infectious-disease>.
- [17] World Health Organization. WHO-HIV-2016. 24-eng [R]. Geneva: WHO, 2017.
- [18] BRADLEY T, POLLARA J, SANTRA S, et al. Pentavalent HIV-1 vaccine protects against simian-human immune-deficiency virus challenge[J]. Nat Commun, 2017, 8:15711.
- [19] WHO Collaborating Centre for Modelling, Evolution and control of emerging infections diseases[R/OL]. [2019-06-17]. <https://www.whooc.infectiousdisease.cam.ac.uk>.
- [20] World Health Organization. Ebola virus disease[R/OL]. [2019-06-17]. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
- [21] 李凡, 徐志凯. 医学微生物学(第八版)[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:3.
- [22] BRASIL P, PEREIRA J P, MOREIRA M E, et al. Zika virus infection in pregnant women in Riode Janeiro[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24):2321-2334.
- [23] CAO-LORMEAU V M, BLAKE A, MONS S, et al. Guillain-Barre syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study[J]. Lancet, 2016, 387(10027):1531-1539.
- [24] JOHANSSON M A, MIER-Y-TERAN-ROMERO L, REEFHUIS J, et al. Zika and the risk of microcephaly [J]. N Engl J Med, 2016, 375(1):1-4.
- [25] ALBANESE M, TAGAWA T, BOUVET M, et al. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8⁺ T cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(42):6467-6475.
- [26] HOOYKAAS M, VAN G M, SOPPE J A, et al. EBV microRNA BART16 suppresses type I IFN signaling[J]. J Immunol, 2017, 198(10):4062-4073.
- [27] LI R, GAO Z C. Lophomonas blattarum infection or just the movement of ciliated epithelial cells[J]. Chi Med J, 2017, 130(1):118.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-10-25)

• 综 述 •

铜绿假单胞菌相关 sRNA 研究进展*

李虹霖¹综述, 陈 茶^{2△}审校

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510006; 2. 广州中医药大学第二附属医院检验医学部, 广东广州 510006)

摘要: 调控小 RNA(sRNA)是细菌基因组中的非编码 RNA,其通过与靶信使 RNA(mRNA)碱基互补配对而调控 mRNA 的翻译,或与蛋白质结合而影响蛋白质构象和功能,前一种方式大都依赖于 Hfq。sRNA 通过感应外界环境、条件变化,调控细菌的多种生理功能,包括碳代谢、铁稳态、生物膜、毒力以及群体感应等。本文从细菌特别是铜绿假单胞菌相关 sRNA 的概念、分类、作用机制及生物学功能等方面进行阐述,有助于铜绿假单胞菌 sRNA 的进一步研究。

关键词: 铜绿假单胞菌; sRNA; 调节机制; 生物学功能

* 基金项目:广州市科技计划项目(201707010296)。

△ 通信作者, E-mail:chencha906@163.com。

本文引用格式:李虹霖,陈茶. 铜绿假单胞菌相关 sRNA 研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6):734-738.