

细菌耐药-没有硝烟的战争



疾病产生的原因

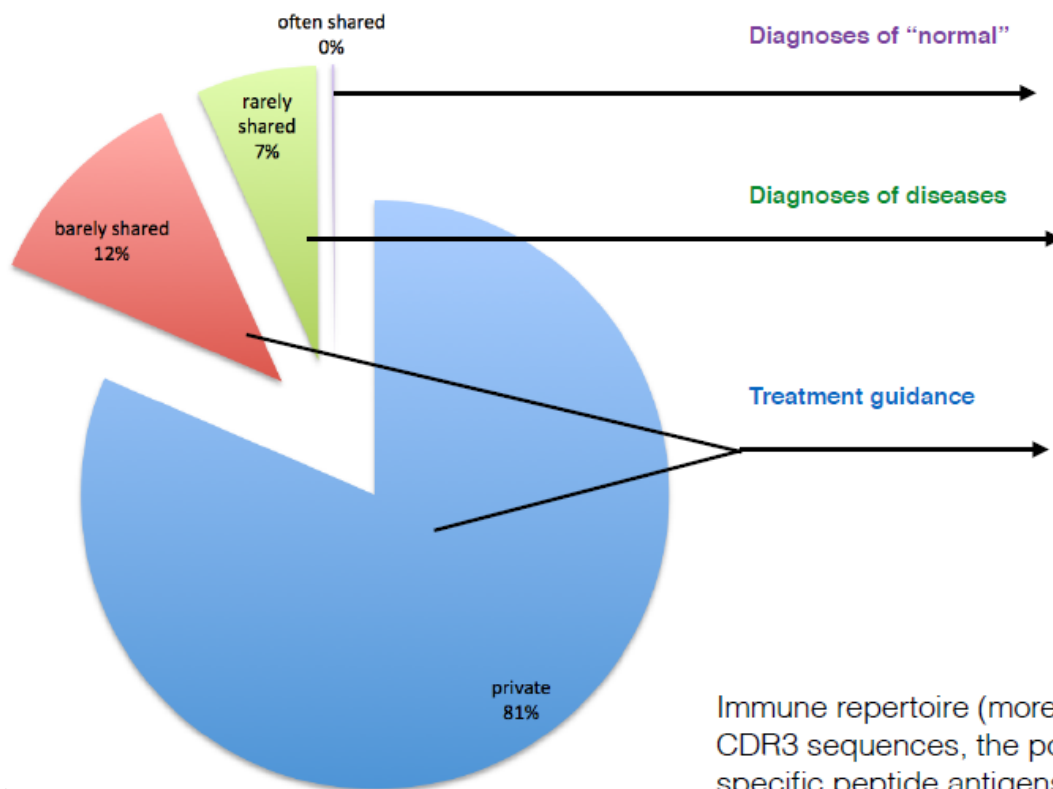
- 与免疫系统相关: cancer, autoimmune disorders and inflammatory diseases, infectious diseases
- 与免疫系统无关: neurodegenerative diseases, part of cardio-vascular diseases, inherited diseases

人体、肿瘤与微生物关系

- 内源性致病：免疫系统不能准确消灭异化细胞-cancer；免疫系统攻击性过强或者错误攻击正常细胞-autoimmune disorders and inflammatory diseases；
- 外源性致病：免疫系统VS致病微生物-infectious diseases
- 另一种可能性探讨：免疫系统与人体共生微生物的互相作用

免疫组学尝试

The universe of T cell repertoire (TCRB)



Diagnoses of "normal"

Diagnoses of diseases

Treatment guidance

Clinical Applications

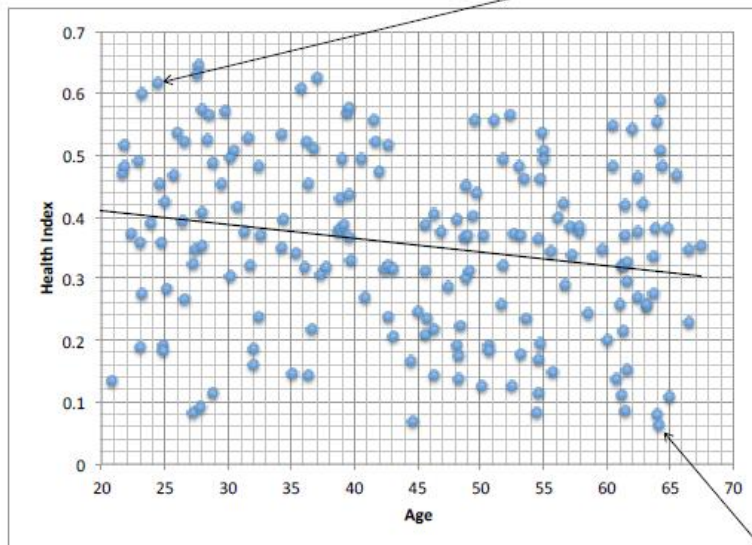
Wellness Index: number of pCDR3s in 100k randomly selected T cells (reads). The more the better.

Sharing Index: number of disease specific CDR3s in top ranked clones (what your immune system working on).

Delta Index: change of private repertoire over time.

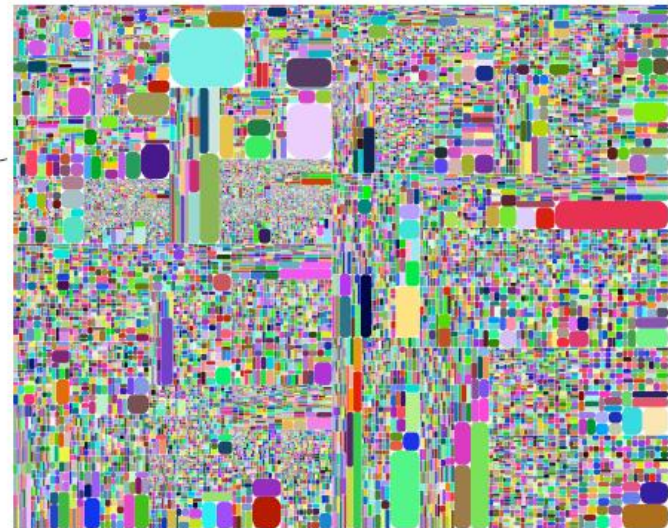
Immune repertoire (more specifically, T cell receptor beta chain CDR3 sequences, the portion of the receptor that bind to specific peptide antigens) can be private, rarely shared, and highly shared. Each part may have different clinical utilities.

免疫组学

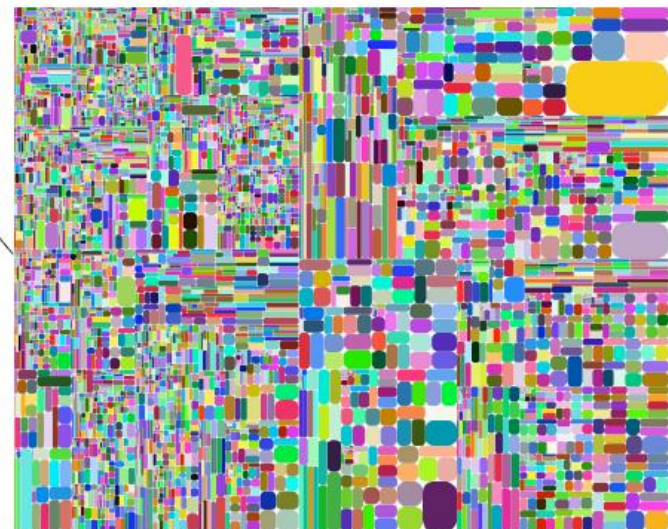


Wellness Index reflects repertoire diversity.

“If our immune network have holes, less fish (public CDR3s) will be captured.”



24 yr. 214k uCDR3. Health Index 0.618



64 yr. 14k uCDR3. Health Index 0.062

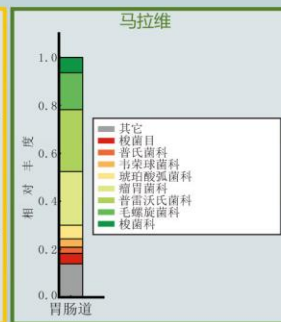
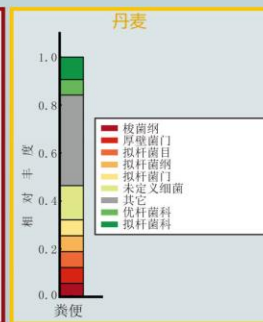
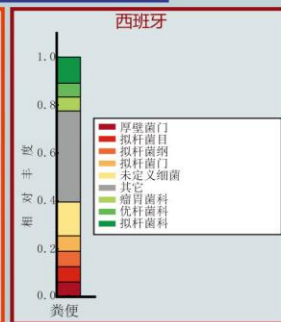
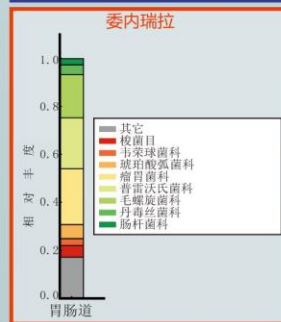
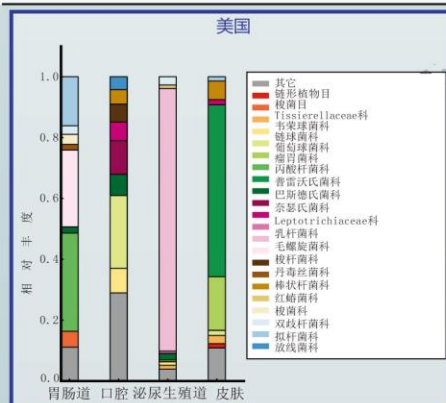
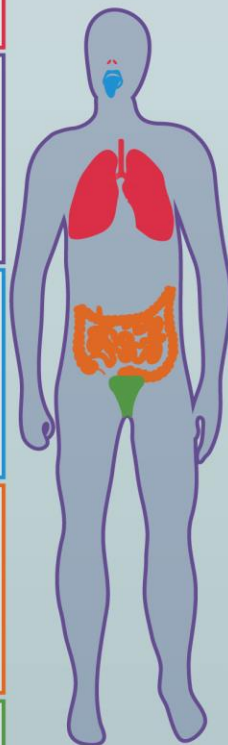


人体相关微生物特点

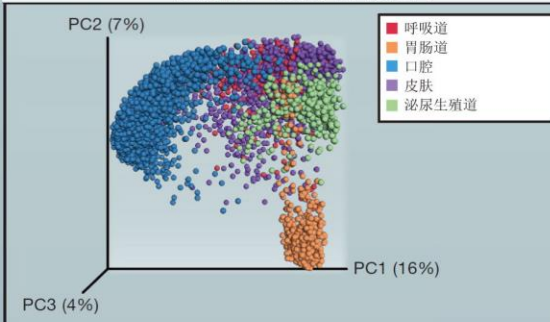
- 定植：微生物在局部部位接触、植入和共生
- 条件致病：定植菌在特定条件下致病
- 感染：致病微生物侵袭人体，产生病理变化及临床表征

University of Colorado, Boulder, CO 80309-0596, USA

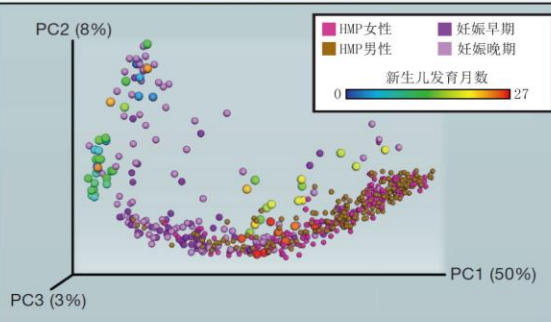
微生物组的全球概览



健康个体全身部位的基础地图



微生物的妊娠路径图



感染致病

- 毒素释放
- 免疫系统风暴

感染诊断的临床需求



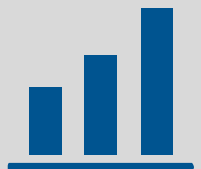
中国每年临床感染人数众多

- 中国感染性疾病占全部疾病总发病数的**49%**
- 细菌感染性占全部疾病的**18%-21%**，其中脓毒症、败血症等致死率居高不下。



脓毒症：未满足的医疗需求

- 据NIH统计，美国每年有超过**100万**人患脓毒症（Sepsis），其中**30%-50%**会死亡
- 每年全球脓毒症致死人数超过**800万**，跟癌症导致的死亡持平。



中国重症监护数据

- 2013年1月中国危重病医学临床研究组在Crit Care Med发表了一项关于中国大陆ICU III期危重患者的临床特征的研究，研究纳入**1297**例ICU留治时间超过24h的成人患者
- 研究结果发现，感染为导致死亡的主要因素。中国大陆危重病患者器官功能障碍，如严重脓毒症 / 感染性休克、ALI/ARDS、急性肾损伤较西方国家更为常见。

感染诊断的临床需求

- 急诊科：怀疑感染或不明原因发热患者的鉴别诊断
- ICU：脓毒血症的诊断、治疗效果监测等
- 神经科：中枢神经系统感染的鉴别诊断、治疗监测
- 儿科/新生儿科：不明原因发热的患儿、疑似感染的鉴别诊断
- 呼吸科：呼吸系统感染的鉴别诊断、治疗监测、抗生素使用的管理
- 消化科：消化道感染的鉴别诊断
- 生殖泌尿科：生殖泌尿系统的鉴别诊断、治疗监测
- 外科病房：手术后是否发生细菌感染的监测
- 血液科：是否感染引起的发热、白细胞异常的鉴别诊断
- 风湿免疫科：自身免疫性疾病与感染的鉴别诊断
- 肿瘤科：放疗、化疗后是否感染引起的发热的鉴别诊断
-

几乎威胁所有临床科室！

样本类型：脑脊液、皮肤黏膜出血点穿刺液、肺泡灌洗液、肺组织、脑活检组织、痰、皮肤窦道脓液、皮下组织、下呼吸道痰、外周血（培养阳性）、导管血（培养阳性）、粪便、生殖道分泌物等

感染诊断的临床痛点

- 致病微生物的快速鉴别
- 药敏及耐药

耐药及其危害性

- 一般耐药：对少数抗生素耐药
- 多重耐药：对三类或三类以上抗生素同时耐药
- 泛耐药：对几乎所有类抗菌素同时耐药
- 全耐药：超级细菌

耐药现状

“ESKAPE”已成为导致患者发病及死亡的重要原因：

- E: 屎肠球菌
- S: 金黄色葡萄球菌
- K: 肺炎克雷伯菌
- A: 鲍曼不动杆菌
- P: 铜绿假单胞菌
- E: 肠杆菌

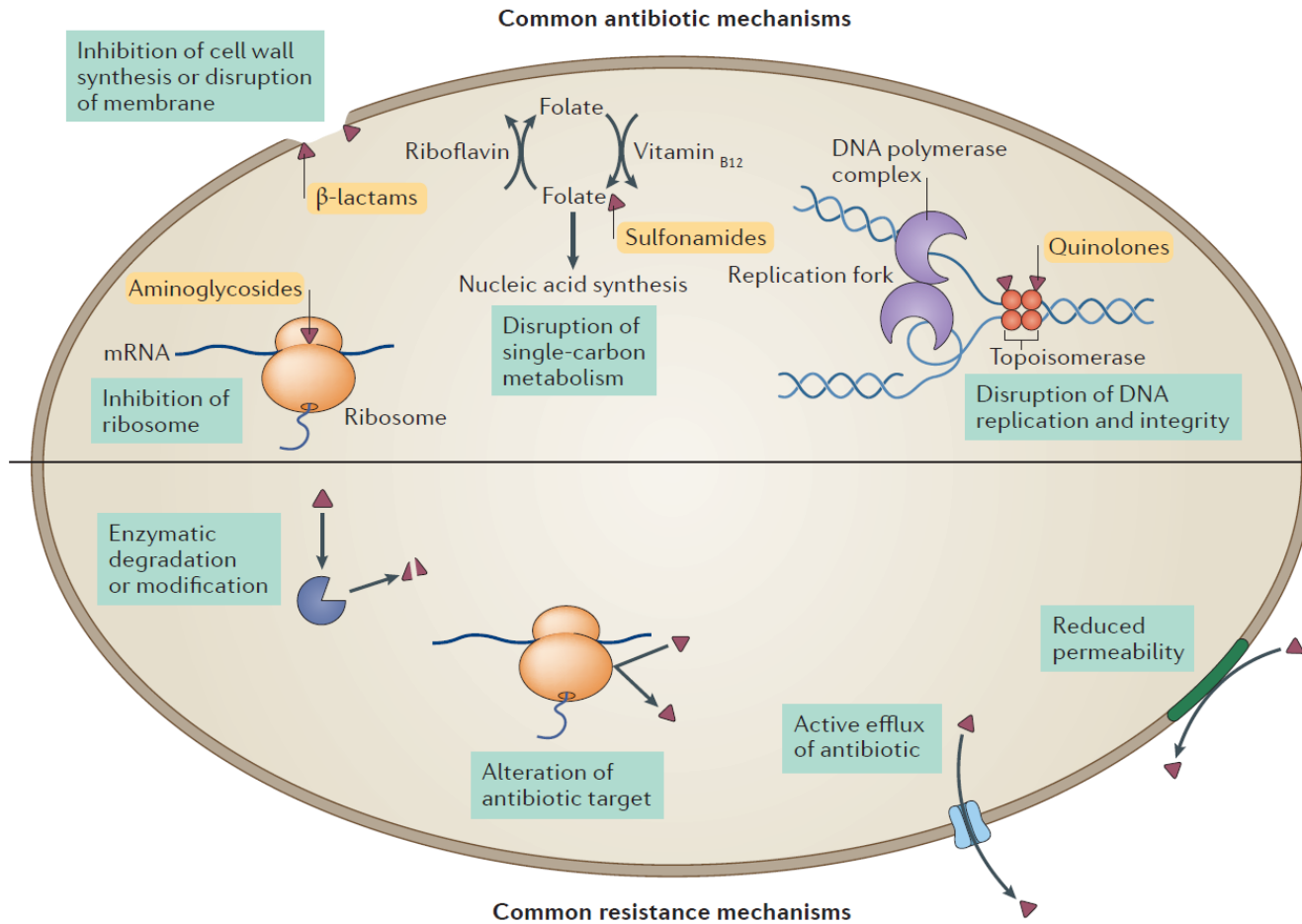
中国耐药现状：

- MRSA分子型别和链球菌的耐药机制与欧美国家不同
- 肠杆菌科细菌主要对头孢菌素和喹诺酮类耐药突出，耐药率超过60%
- KPC呈较快上升态势，主要为KPC-2
- 铜绿假单胞菌20%~30%
- 多重耐药鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类、头孢菌素等的耐药率超过50%

到2050年，各大洲每年死于细菌耐药人数



抗生素作用机制及细菌耐药策略-我进敌退？我退敌扰？



抗生素作用靶标：

细菌核糖体： 阻断蛋白合成（氨基糖苷类）

细胞壁及脂膜： 影响膜的完整性或者溶解细胞壁（ β 内酰胺类）

一碳代谢通路： 阻断代谢通路（磺胺类）

DNA： 干扰细菌DNA复制和组装，破坏以及基因组的完整性（喹诺酮类）

耐药策略：

消耗： 水解酶、钝化酶，使抗生素失去活性（ β 内酰胺酶）

伪装： 保护、改变或者过表达抗生素作用位点（MRSA）

清除： 药物外排泵、抗生素特异外排子，使抗生素浓度水平低于抑制水平（四环素外排泵）

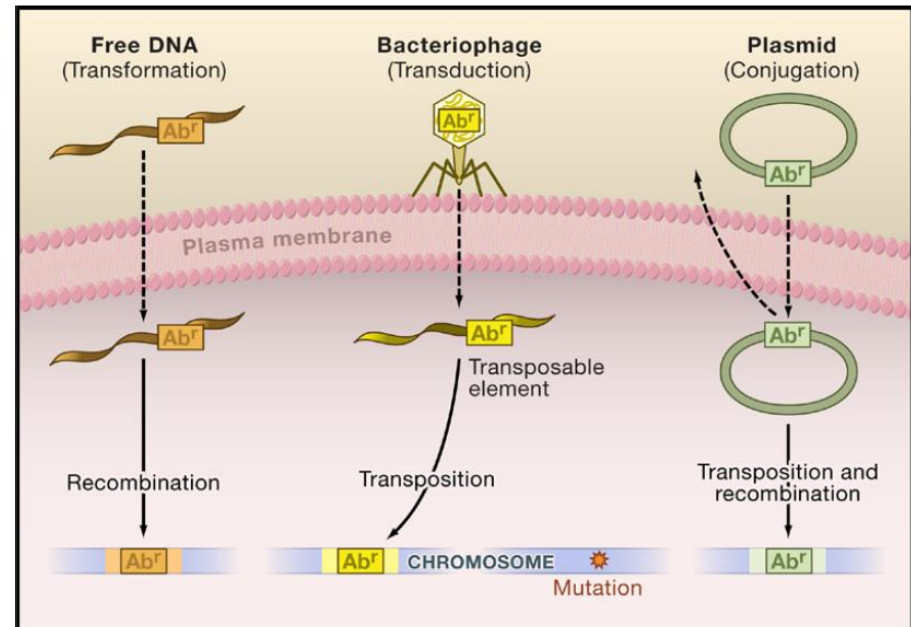
迂回： 改变膜的通透性

耐药获得方式

Intrinsic resistance (固有耐药)：链球菌对氨基糖苷类抗生素天然耐药；肠道G-杆菌对青霉素天然耐药

Acquired resistance (获得性耐药)：

- Mutation
 - eg mycobacterium tuberculosis resistance rifampin
- Horizontal transfer genes (in mobile genetic cassettes)
 - staphylococcus aureus get methicillin resistance



Palmer, A.C. and R. Kishony, *Understanding, predicting and manipulating the genotypic evolution of antibiotic resistance*. Nat Rev Genet, 2013. **14**(4): p. 243-8.

Alekshun, M.N. and S.B. Levy, *Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance*. Cell, 2007. **128**(6): p. 1037-50.

Approach to win the battle

- 快速、准确鉴定致病菌
- 全面的细菌、真菌分析：DNA、RNA、蛋白质、酶
- 关联性大数据库：菌种分析数据+耐药基因关联数据+临床表征及病理信息+治疗预后信息
- 人体微生物菌群研究
- 菌种及耐药进化图谱