

# 医学微生物学学科发展报告

李擎天<sup>1</sup>, 朱泳璋<sup>1</sup>, 姚玉峰<sup>1</sup>, 王放<sup>2</sup>, 吴文娟<sup>3</sup>, 殷堃<sup>1</sup>, 周冬生<sup>4</sup>, 钟照华<sup>5</sup>, 郭晓奎<sup>\*1</sup>

1 上海交通大学医学院 国家热带病研究中心 全球健康学院, 上海 200025

2 吉林大学 基础医学院, 吉林 长春 130021

3 同济大学附属东方医院, 上海 200120

4 军事医学科学院, 北京 100071

5 哈尔滨医科大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150081

李擎天, 朱泳璋, 姚玉峰, 王放, 吴文娟, 殷堃, 周冬生, 钟照华, 郭晓奎. 医学微生物学学科发展报告[J]. 微生物学通报, 2025, 52(1): 1-16.

LI Qingtian, ZHU Yongzhang, YAO Yufeng, WANG Fang, WU Wenjuan, YIN Kun, ZHOU Dongsheng, ZHONG Zhaohua, GUO Xiaokui. Report on advances in Medical Microbiology[J]. Microbiology China, 2025, 52(1): 1-16.

**摘要:** 医学微生物学专注研究病原微生物的生物学特性、致病机制、人体抗感染免疫机制, 以及感染性疾病的病原学诊断和防治措施。医学微生物学学科在知识层面已经从形态学发展到分子微生物学、微生物组学、微生物系统生物学和反向病原学, 应用层面则包括基因工程技术、微生物学基因操作和微生物合成生物学等。本文综述了医学微生物学在生物学性状、致病性和免疫性、临床病原学诊断、预防和治疗方面新的重要进展。应重新认识微生物与人类健康的关系和微生物自身、关注微生物组学数据和知识体系重塑, 以及提升大众对微生物的认知, 这为医学微生物学的未来发展指明了方向。

**关键词:** 医学微生物学; 微生物组学; 致病机制; 抗微生物制剂; 疫苗

资助项目: 国家自然科学基金(32170141)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32170141).

\*Corresponding author. E-mail: xkguo@shsmu.edu.cn

Received: 2024-08-11; Accepted: 2024-10-27; Published online: 2024-11-22

## Report on advances in Medical Microbiology

LI Qingtian<sup>1</sup>, ZHU Yongzhang<sup>1</sup>, YAO Yufeng<sup>1</sup>, WANG Fang<sup>2</sup>, WU Wenjuan<sup>3</sup>, YIN Kun<sup>1</sup>,  
ZHOU Dongsheng<sup>4</sup>, ZHONG Zhaohua<sup>5</sup>, GUO Xiaokui<sup>\*1</sup>

1 School of Global Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine & Chinese Center for Tropical Diseases Research, Shanghai 200025, China

2 College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

3 East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

4 Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

5 College of Basic Medical Sciences, Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China

**Abstract:** Medical Microbiology focuses on the biological characteristics and pathogenesis of pathogenic microorganisms, mechanisms of human immune responses to infections, and pathogen diagnosis and prevention of infectious diseases. This discipline has evolved from morphology to molecular microbiology, microbiomics, microbial systems biology, and reverse microbial etiology at the knowledge level, while at the application level it encompasses genetic engineering, microbial gene manipulation, and microbial synthetic biology. This article reviews the recent advances in Medical Microbiology in terms of biological characteristics, pathogenicity, immunity, clinical pathogen diagnosis, prevention, and treatment. We should re-examine the relationship between microorganisms and human health, as well as microorganisms themselves, pay attention to microbiome data and knowledge system reshaping, and enhance public awareness of microorganisms. This review provides directions for the future development of Medical Microbiology.

**Keywords:** Medical Microbiology; microbiomics; pathogenic mechanism; antimicrobial agents; vaccine

医学微生物学是重要的医学基础学科，也是微生物学的重要分支。医学微生物学主要研究与医学有关的病原微生物的生物学特性和致病机制、人体的抗感染免疫机制，以及针对微生物感染相关的感染性疾病、超敏反应性疾病和肿瘤等的病原学诊断方法和防治措施等，以控制和消灭感染性疾病，达到保障和提高人类健康水平的目的。

## 1 医学微生物学的概念与范畴

### 1.1 医学微生物学的研究内容

学科和学科体系的建立与人类对自然界的认识过程和知识分类息息相关。医学微生物学

学科的诞生以路易·巴斯德和罗伯特·郭霍在实验微生物学上的杰出工作为标志。巴斯德通过实验推翻了自然发生论，证明了微生物不能从无生命物质中自然发生。郭霍则进一步发展了细菌学，提出了著名的“郭霍法则”<sup>[1]</sup>。

医学微生物学的研究对象已从传统的细菌、真菌、病毒延伸到微生物群，研究内容围绕微生物的生物学性状、致病性和免疫性，以及微生物感染的检查法、治疗法和预防法进行。在医学微生物学学科发展中，逐步形成了医学细菌学、医学病毒学、医学真菌学、医学免疫学等独立学科，促进了临床病原学诊断、治疗、预防的发展。医学微生物学的研究内容还外延

到其他学科如生物工程、环境保护等领域。

## 1.2 医学微生物学的学科发展趋势

近年来,医学微生物学在学术研究、技术进步、学科融合、成果应用等方面不断取得长足发展。医学微生物学学科的发展趋势可以从知识和应用两个层面加以阐述。

### 1.2.1 知识层面

从知识层面上,医学微生物学的发展趋势是从形态微生物学到分子微生物学、微生物组学、微生物系统生物学、反向病原学。形态微生物学研究微生物个体形态特征和群体形态特征;分子微生物学运用分子生物学的技术与原理来研究微生物的遗传信息、基因表达、代谢途径、细胞结构和功能;微生物组学专注于研究特定环境中所有微生物(包括细菌、古菌、真菌、病毒等)的集合,以及它们与环境 and 宿主之间的相互作用;微生物系统生物学关注微生物群内不同微生物之间以及微生物与宿主之间的相互作用,并将微生物及其群体视为一个整体系统来研究其功能和行为;反向病原学评估新发现微生物的潜在致病性或公共卫生意义,并提出未来可能引起新发感染性疾病的微生物目录<sup>[2]</sup>。

### 1.2.2 应用层面

从应用层面上,医学微生物学范畴涵盖基因工程技术、微生物学基因操作以及微生物合成生物学。基因工程技术是将外源基因引入宿主细胞中,使其稳定遗传并表达新特性,在医学、农业、环境保护等多个领域有广泛应用;微生物学基因操作是现代生物技术的重要组成部分,它对微生物的遗传物质进行精确修改和控制,应用范围包括但不限于药物生产、疾病治疗、环境保护以及农业改良;微生物合成生物学通过改造或创制微生物细胞,使微生物具有特定的生理功能或生产目标产物,广泛应用于化工、能源、材料、农业、医药、环境和健

康等领域,展现出广阔的应用前景。

## 2 微生物的生物学特性

微生物的生物学特性是致病和免疫性的基础,也是微生物实验室鉴定、制定预防和治疗措施的基础。本节阐述病原微生物在生物学特性方面的研究进展。

### 2.1 艰难拟梭菌的铁储存结构:铁小体

铁元素在几乎所有生命形式中发挥着关键作用,但高浓度铁具有毒性。为了在宿主体内生存,细菌进化出铁摄取、储存和解毒策略,以确保铁的稳态。研究发现艰难拟梭菌(*Clostridioides difficile*)存在特有的铁储存结构——铁小体<sup>[3]</sup>,并证实该菌经历了一种胞内铁的生物矿化过程,将铁储存于含非晶铁磷酸盐生物矿物质的膜结合铁小体中。铁小体的形成对病原菌在动物模型中的完全定殖和致病性具有决定性作用,并与艰难拟梭菌在宿主肠道内的定居和生存密切相关。这一发现表明细菌也能形成类似细胞器的结构,以分隔生化过程,对微生物学领域具有显著的颠覆性意义。这项研究还为新型抗菌药物的研发提供了新的潜在靶点。

### 2.2 肠道病毒的唾液传播途径

长期以来,肠道病毒被认为是通过粪-口途径传播并进入肠道复制。Ghosh 等<sup>[4]</sup>的研究发现肠道病毒新的传播途径——唾液传播。这一途径对于感染的婴儿尤为重要,他们的唾液通过哺乳时的回流直接将肠道病毒传播到母亲的乳腺中。这绕过了传统的肠道-乳腺轴路线,并导致母乳分泌的 IgA 抗体迅速增加。唾液传播可能是一种比传统方式更为普遍的传播途径,这一发现有望解释全球肠道病毒感染的高发率。在治疗方面,肠道病毒通过唾液传播的新发现也可能提供新的治疗思路,有助于研发针对唾液腺中病毒复制的抗病毒药物。

### 2.3 原核生物的先天免疫

原核生物最为知名的先天免疫系统是规律成簇间隔短回文重复序列/CRISPR 相关 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated, CRISPR/Cas) 蛋白系统。Gao 等<sup>[5]</sup>的研究深入探讨了原核生物通过保守病毒蛋白模式识别的先天免疫, 原核生物中存在一种类似于真核生物中核苷酸结合寡聚结构域样受体 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLR) 的先天免疫系统, 含有 4 个 NLR 样基因, 作为 2 个高度保守的噬菌体蛋白的特异性传感器; 当 NLR 与目标结合时, 它们激活不同的效应域, 切割双链 DNA, 进而诱导细菌死亡, 有效防止噬菌体的传播; 该研究首次在原核生物中发现了病原体特异性识别模式, 扩展了对生命三域(细菌、古菌、真核生物)中免疫机制的理解。抗病毒 STAND (antiviral STAND, Avs) 蛋白通过直接检测入侵病毒的关键蛋白并导致宿主细胞“自杀”, 从而抑制病毒在微生物群落中的传播。Avs 基因在细菌和古菌中广泛分布, 这很可能与广泛的水水平基因转移有关<sup>[5]</sup>。该研究为先天免疫的基础研究开辟了新的道路, 还可能为我们提供新的药物靶点, 有助于开发出针对特定病原体的新型药物。

### 2.4 AMR 体内耐药机制与基因水平转移

抗生素耐药性的形成通常被归因于抗药性基因的获得和表达, 这些基因往往存在于质粒、转座子等移动遗传元件上。然而, 细菌核心代谢途径中的基因突变同样可能导致耐药性, 并对细菌的生长、适应性和致病性产生重要影响。麻省理工学院 Lopatkin 等<sup>[6]</sup>通过全基因组测序, 深入分析临床细菌菌株, 发现核心代谢基因的突变与特定抗生素的耐药性具有显著关联。如能量代谢、氨基酸合成和脂质代谢的相关基因,

发生突变后可能会导致代谢变化, 从而直接或间接影响细菌细胞对抗生素的反应。该研究还探讨了细菌在面对抗生素压力时如何通过代谢重编程来适应环境。这种代谢重编程不仅体现在核心代谢基因的突变上, 还通过调节基因表达模式来实现。细菌能够重新分配代谢资源以增强生存能力, 这种代谢的灵活性进一步加剧了细菌的耐药性。而核心代谢基因中的突变可能是导致治疗失败和复发性感染的原因之一。因此, 识别这些突变对于制定更有效的抗生素治疗策略至关重要。

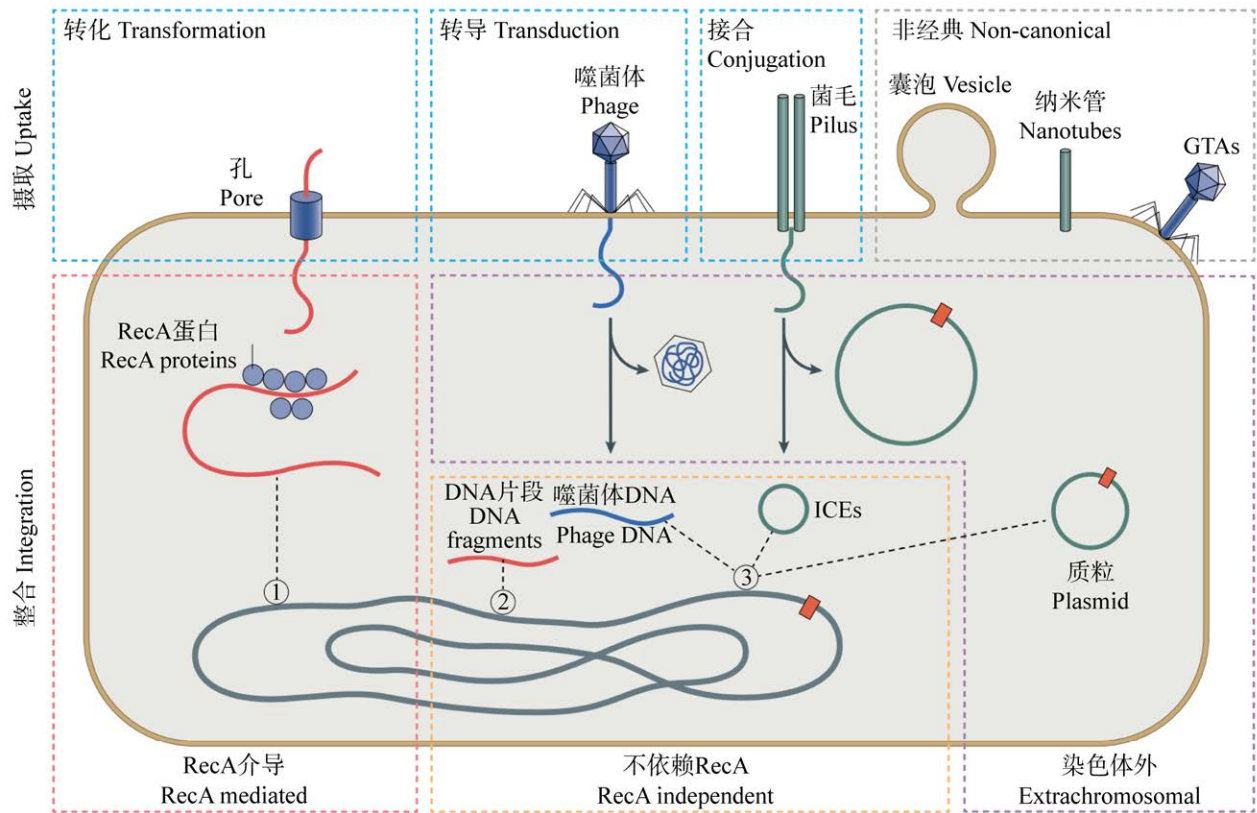
水平基因转移 (horizontal gene transfer, HGT) 是细菌最显著的特征性进化, 存在于大多数细菌基因组中。当发生适应性转移时, HGT 和阳性选择可能会导致基因组的方向性改变。Arnold 等<sup>[7]</sup>探讨了细菌基因水平转移和适应性进化, 包括 RecA 蛋白介导的重组、不依赖 RecA 的重组以及通过整合酶、重组酶或转座酶的重组 (图 1, 改编自文献[7])。

## 3 微生物的致病性

病原体感染宿主后通过各种复杂机制与宿主互动, 主要包括产生各种毒力因子, 操纵宿主感染免疫反应, 以达到定殖和播散等目的。因此, 鉴定病原微生物毒力因子及相关宿主因子, 阐明其相互作用机理, 有助于深入理解病原微生物的致病机制, 同时为感染性疾病的诊断、治疗和预防提供新的思路和潜在靶点。近年来, 在该领域取得了一些新的突破性进展, 这些进展不仅具有重要的科学意义, 也为传染性疾病的防控指明了道路 (图 2)。

### 3.1 染色体结构维持复合物可作为抑制 HBV 转录的限制因子

乙型肝炎病毒 (*Orthohepadnavirus hominoidei* 或 hepatitis B virus, HBV) 感染是全世界严重的



**图 1 细菌基因水平转移和适应性进化** ① RecA 介导重组，包括 RecA 预处理蛋白质；② 不依赖 RecA 重组；③ 通过整合酶、重组酶或转座酶的位点特异重组。GTAs: 基因转移子；ICEs: 整合性接合元件。  
 Figure 1 Bacterial gene horizontal transfer and adaptive evolution. ① RecA-mediated recombination, includes preprocessing by RecA proteins; ② RecA-independent recombination; ③ Site-specific recombination via integrases, recombinases or transposases. GTAs: Gene transfer agents; ICEs: Integrative and conjugative elements.

公共卫生问题，长期感染会导致肝硬化甚至肝癌的发生。HBV 基因组 DNA 是一个松弛的环状 DNA (relaxed circular DNA, rcDNA)，rcDNA 进入细胞核并形成共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)。cccDNA 是 HBV RNA 转录的模板，而 HBV 的 X 蛋白(HBX)是针对 cccDNA 转录最重要的因子。Decorsière 等<sup>[8]</sup>发现 HBX 通过劫持含 DDB1 结构域的 E3 泛素连接酶来靶向“染色体结构维持(structural maintenance of chromosomes, Smc)”复合物 Smc5/6，并降解该复合物，进而激活 HBV 基

因转录。该研究揭示了宿主 Smc5/6 复合物可以作为抑制 HBV 染色体外 DNA 转录的限制性因子，具有重要的科学意义和临床应用潜力。

### 3.2 HIV 调控 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞焦亡引起后者耗竭

HIV 感染的病理特征是感染者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞逐渐耗竭，进而导致免疫缺陷。研究<sup>[9]</sup>发现，CARD8 存在于绝大多数脊椎动物中。HIV 病毒颗粒中的蛋白水解酶进入易患宿主的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞胞内，激活 CARD8 炎症小体，

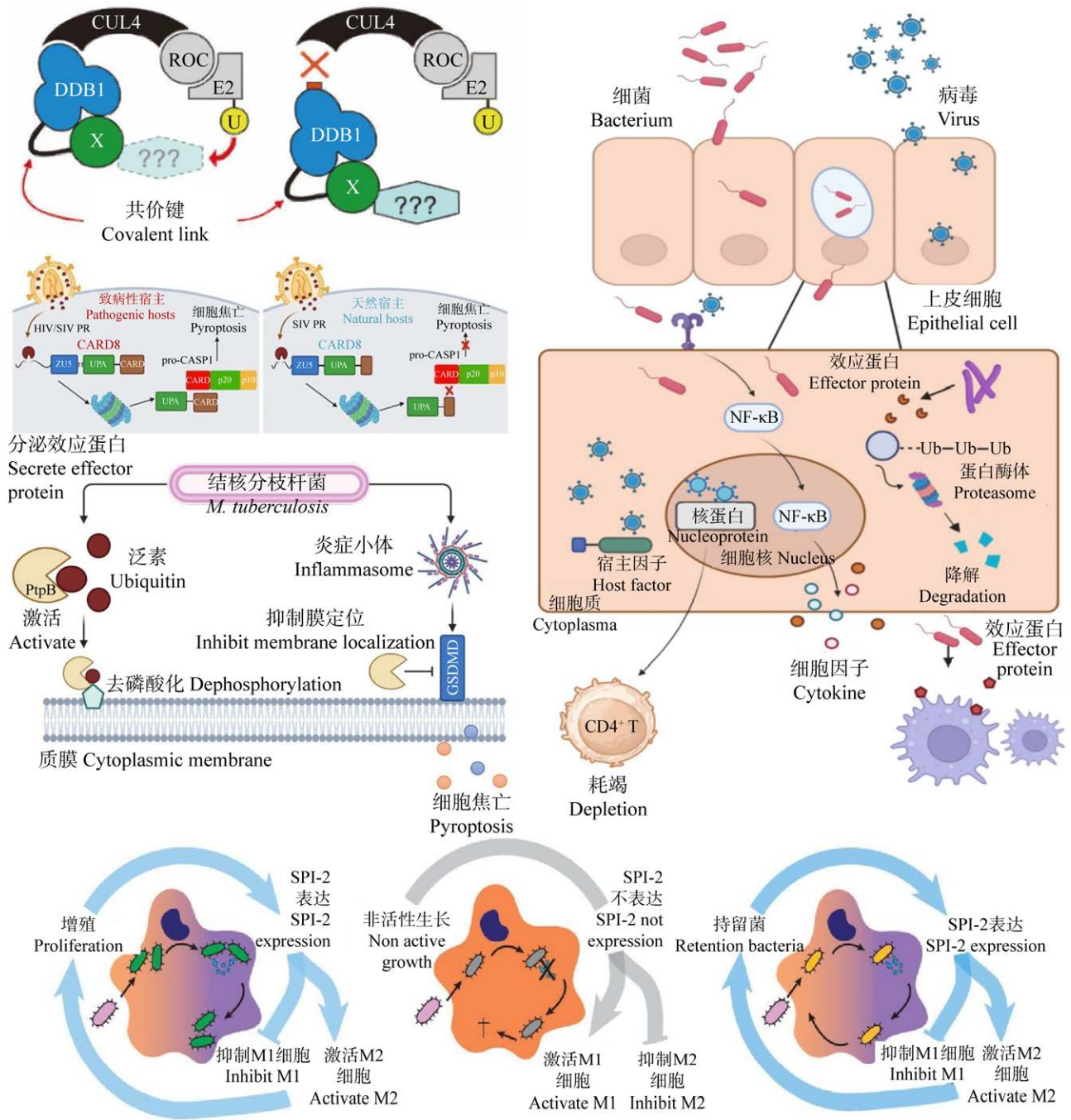


图 2 几种重要病原体致病新机制  
 Figure 2 New pathogenic mechanisms of several important pathogens.

导致 caspase 1 和 GSDMD 活化，促使细胞发生焦亡。CARD8 缺陷的小鼠各脏器内 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量都显著高于对照组<sup>[9]</sup>。该发现阐明

了 CARD8 炎症小体的激活是 HIV 患者体内 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞耗竭的主要原因。这项研究为重建 HIV 患者免疫系统功能提供了方向。

### 3.3 结核分枝杆菌抑制细胞焦亡实现免疫逃逸

由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)感染引起的结核病是一种严重威胁全球公共卫生的慢性传染病。在与宿主的长期共进化过程中,结核分枝杆菌可分泌多种效应蛋白靶向宿主细胞,从而调控宿主免疫反应。Chai 等<sup>[10]</sup>发现结核分枝杆菌在感染宿主细胞过程中大量分泌真核样蛋白脂磷酸酶 PtpB, PtpB 定位于宿主细胞质膜并通过其真核样泛素结合基序与宿主泛素结合并被激活,随后抑制细胞焦亡关键分子 gasdermin D (GSDMD)的活性,最终抑制细胞焦亡。该研究阐明了一种通过与宿主泛素结合并改变宿主细胞膜的磷脂组成来抑制宿主细胞焦亡,为结核病的治疗提供了新思路 and 潜在靶标。

### 3.4 滞留沙门氏菌在抗生素压力减轻后复发感染的原因

在抗生素处理后,会存在一小部分生长停滞并且对抗生素耐受的细菌。在去除抗生素后,这群细菌可恢复正常生长以及抗生素敏感性,这群细菌被称为滞留菌。Stapels 等<sup>[11]</sup>针对沙门氏菌(*Salmonella*)的研究发现经抗生素处理后,巨噬细胞中存在一群生长停滞的沙门氏菌,这群沙门氏菌不仅能够抵抗抗生素处理,并可通过效应蛋白 SteE 诱导 M2 型巨噬细胞极化,帮助沙门氏菌实现胞内生长。该发现阐明了滞留菌通过对巨噬细胞进行重编程来破坏宿主的免疫防御机制,拓展了滞留菌的概念范畴。

## 4 微生物的免疫性

医学微生物的免疫性涉及医学微生物与宿主的相互作用以及它们在宿主免疫系统中的作用。微生物群对宿主的免疫反应有重要影响,包括对病原体的防御、炎症性疾病的发展,以及对癌症免疫疗法的影响。

### 4.1 人类免疫系统的进化受到病原体感染的驱动选择

通过收集鼠疫之前、期间和之后在伦敦(约公元 1000–1250 年)或丹麦(约公元 850 年至公元 1350 年)几个墓地中的样本,对其 DNA 提取物中免疫相关基因变异进行特征分析<sup>[12]</sup>,发现相对于非免疫位点,免疫位点在高分化区强烈富集,提示对其存在阳性选择。通过体外细胞实验证实,与全长 ERAP2 转录本相比,选择等位基因 rs2549794 能够影响免疫细胞对鼠疫杆菌反应的变化,例如影响细胞因子的产生以及增强巨噬细胞控制细胞内鼠疫杆菌的能力<sup>[12]</sup>。这项研究不仅揭示了鼠疫对人类免疫基因进化具有自然选择作用,同时也为其他传染病大流行与人类免疫系统的进化的关系提出了新的可能性。

### 4.2 HLA-B\*15:01 与无症状 SARS-CoV-2 感染相关

在 COVID-19 流行期间,有大约 20% 的 SARS-CoV-2 感染者表现为无症状。Augusto 等<sup>[13]</sup>在队列研究中,分析了 5 个高度多态性的 HLA I 类和 II 类基因(HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1、HLADQB1)与 COVID-19 病程的相关性,发现等位基因 HLA-B\*15:01 在无症状个体中明显高于有症状个体,HLA-DRB1\*04 增强了 HLA-B\*15:01 与无症状感染者的相关性;来自健康(大流行前)供体的 HLA-B\*15:01 限制性 T 细胞对 SARS-CoV-2 来源的肽 NQKLIANQF 有反应,并表现出记忆表型;晶体结构分析表明,肽 NQKLIANQF 与来自 OC43-CoV 和 HKU1-CoV 的肽 NQKLIANAF 具有相似性,均能够被 HLA-B\*15:01 提呈。这为 HLA-B\*15:01 介导的预先存在的免疫提供了分子基础<sup>[13]</sup>。这项研究可能为改进疫苗开发和治疗奠定基础。

### 4.3 甲乙型流感病毒多价疫苗

研究人员开发了一种编码所有 20 种已知

甲型流感病毒(*Alphainfluenzavirus influenzae* 或 *influenza A virus*)亚型和乙型流感病毒(*Betainfluenzavirus influenzae* 或 *influenza B virus*)谱系血凝素抗原的核苷修饰 mRNA-脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)的多价疫苗(20 HA-LNP vaccine), 疫苗在小鼠和雪貂中引起高水平的交叉反应和亚型特异性抗体, 具有较好的保护作用, 其机制主要依赖于抗体中和活性和抗体依赖的细胞毒作用, 同时接种增强针可以激发雪貂对未知的流感病毒的免疫应答<sup>[14]</sup>。

利用 mRNA-LNP 构建的生殖系靶向(GT)HIV 疫苗, GT 蛋白三聚体免疫原 N332-GT5 在来源小鼠研究中能增强免疫原性并促进机体产生广谱中和抗体(broadly neutralizing antibody, bnAb)<sup>[15]</sup>。以恒河猴作为免疫对象, 发现 HIV 包膜三聚体 N332-GT5 免疫恒河猴能激活 bnAb 前体 B 细胞, 提示 N332-GT5 有望在人类中诱导类似的反应<sup>[16]</sup>。信使 RNA 脂质纳米颗粒(mRNA-LNP)的传递产生了持久的生发中心(germinal center, GC)、体细胞高突变和亲和力成熟, 可能是 HIV 疫苗开发的有效工具<sup>[15]</sup>。

## 5 微生物感染的病原学诊断

病原学诊断是感染性疾病确诊的金标准, 它通过对病原体的检测和分析来确定疾病的病因, 包括病原体的类型、数量、生长条件和生物学特性等信息。病原学诊断的方法主要包括细菌培养、分子检测、免疫学检测等。

### 5.1 微生物检测技术的创新

微生物检测对于感染性疾病的病原学诊断至关重要。微生物学检测技术近年发展迅猛, 涌现出多种变革型创新, 如基于蛋白质组的基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI TOF-MS)、快速表型敏感性测试、基于基因组的宏基因组下一代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)、多重分子检测等, 极大丰富了微生物感染的检测技术(图 3)。

#### 5.1.1 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱

MALDI-TOF MS 是临床微生物实验室过去 10 年中最具影响力的创新之一, 可用于临床常规

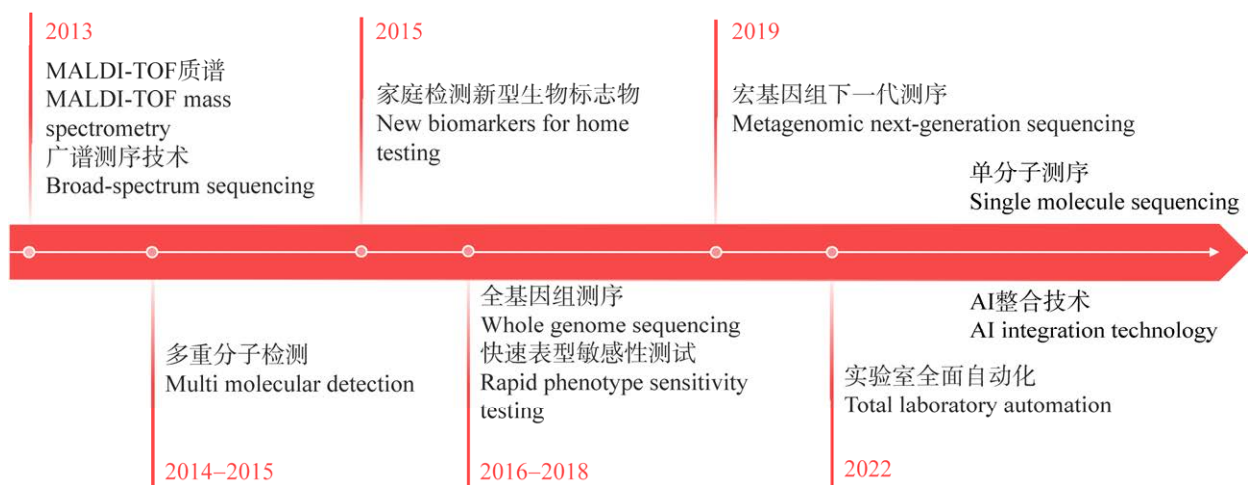


图 3 微生物感染检测技术的发展

Figure 3 Development of microbial infection detection technology.



细菌和真菌鉴定。这项技术采用非靶向蛋白质组学光谱，整合了高度多样化的微生物组学数据库，可直接从细菌或真菌菌落中进行快速鉴定。近年来，将 MALDI-TOF MS 应用于抗酸杆菌、诺卡菌(*Nocardia*)和丝状真菌鉴定，以及在流行病学研究和抗菌药物耐药分析也取得了显著进展。未来，MALDI-TOF MS 将进一步拓展其临床应用范围，有望在以下领域取得突破：直接检测临床标本中的微生物、抗生素敏感性/抗性生物标志物、识别氨基酸序列和蛋白质末端基团的化学结构、原生动物的鉴定如恶性疟原虫以及在病毒鉴定中的创新应用等<sup>[17]</sup>。

### 5.1.2 宏基因组下一代测序

mNGS 能够全面分析来自微生物和宿主的遗传物质(DNA 和 RNA)，已经在临床得到应用(图 4)。当传统的微生物学实验难以确定感染性疾病的病因时，尤其对于免疫缺陷相关的感染，

以及新发的、罕见的、难培养的微生物引起的感染性疾病，mNGS 发挥了重要的作用<sup>[18]</sup>。

实验室在应用 mNGS 时，应建立全过程的质量控制和评估体系。质量控制包括核酸提取、建库、生物信息学分析等；质量评估和性能确认包括准确性、重复性、检测限、稳健性、抗干扰能力和变异系数等。mNGS 参考物质和参考体系的开发也是迫切需要的，包括生物和数字参考品。

### 5.1.3 全基因组测序

WGS 在鉴定少见疑难菌株、探索新的耐药基因及菌株亲缘关系评价方面展现出强大能力。临床纯培养分离或高度富集菌株的 WGS 也正在进入主流临床微生物学实验室，用于鉴定细菌标本的特征，如高分辨率鉴定罕见菌株、探索新的耐药基因，以感染控制和流行病学为目的进行调查等。病毒 WGS 在 COVID-19 疫情

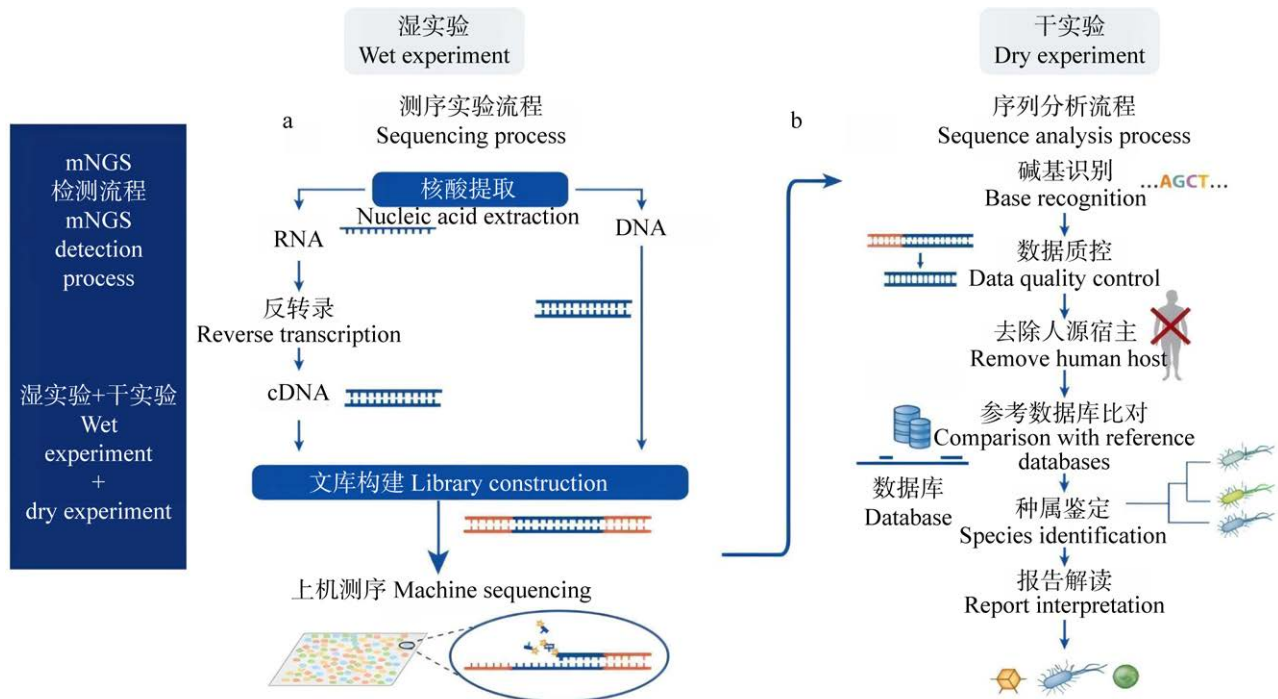


图 4 mNGS 检测原理和流程图

Figure 4 Principle and procedure for mNGS.

中已成为了解病毒流行病学和传播的重要工具,真菌的 WGS 数据库尚待完善,尤其是环境真菌和人类致病真菌的基因组数据库及进化关系亟待补充。WGS 的临床实用性仍待探索,所面临的挑战包括预测抗菌药物耐药表型的基因组检测结果解读,以及当某特定微生物感染暴发时,潜在菌株基因组的相关性阈值<sup>[19]</sup>。

## 5.2 宿主感染状态评估

宿主对病原的免疫反应也是感染病临床诊断中的重要一环。(1) 将细胞计数和分类用于指导感染的辅助诊断,最为显著的应用是将尿液分析的结果用于指导尿培养,使用血液或脑脊液细胞计数或生化指标用于脑膜炎、脑炎的辅助诊断。(2) C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)等炎症标志物在感染诊断和治疗中的广泛应用。如在重症、下呼吸道感染和某些儿科患者等某些群体中,使用 PCT 来指导这些患者的抗生素使用。但 CRP 和 PCT 可在多种感染和炎症性疾病中升高,缺乏特异性<sup>[20]</sup>。引入其他指标如肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)和其他多种宿主标志物组合有助于完善这一策略,但目前仍处于早期阶段<sup>[20]</sup>。

## 5.3 检测技术的整合应用和智慧模型

COVID-19 疫情凸显了病原快速检测和生物安全防护的重要性。分子诊断平台的设计越来越强调自动化和样本到结果的响应能力,将核酸提取与扩增、检测与报告相整合,实现快速和即时检测。同时,随着医、工、理学科的交叉融合,AI 在感染病诊断中逐步应用,临床微生物学科朝着多维度方向发展。Wang 等<sup>[21]</sup>建立了一项基于血浆微生物游离 DNA 测序的脓毒症多指标联合预测机器学习模型,以每毫

升血浆中微生物特异性游离 DNA 拷贝数作为检测信号来评估微生物含量,联合 PCT、CRP、白蛋白(albumin, ALB)、血小板(platelets, PLT)等建立 9 参数随机森林分类器,区分细菌性脓毒症和非脓毒症的准确率,展示了机器学习方法在预测细菌性脓毒症方面的潜力。

在选择适宜的检测项目、采集标本、实验室检测到结果报告和解读全程监管的基础上,多学科合作建立医院感染病诊断管理体系成为新的范式。结合传统病原学检测方法和各类新型检测技术制定病原学检验方法,包含常规镜检培养、抗原/抗体检测、PCR 检测、质谱分析和病原体宏基因组测序、感染相关标志物等<sup>[22]</sup>。一方面开发基于多组学的新技术和推进广泛的真实世界临床研究,阐明临床应用价值;另一方面制定相应的技术指南和规范,设定其应用场景、最优流程和结果解读,为国家公共卫生安全保障和医疗行业高质量发展的数字化智能化感染病诊断和管理平台提供支撑。

## 6 微生物感染的特异性预防

作为针对特定微生物病原体精心设计的免疫防御工具,微生物特异性预防疫苗旨在通过诱导人体免疫系统生成针对该病原体的高度特异性抗体与免疫细胞,进而有效抵御或显著减轻由该微生物所引发的疾病负担。

### 6.1 树突状细胞靶向性类病毒颗粒,作为 mRNA 疫苗载体

Yin 等<sup>[23]</sup>探索并开发出一种新型疫苗平台技术——树突状细胞靶向性类病毒载体(dendritic-cell-targeting virus-like particles, DVLP),该技术以其 DC 特异性靶向及高效递送能力而备受瞩目;研究团队通过对辛德比斯病毒糖蛋白 SV-G 进行精密的工程化改造,赋予了类病毒载体前所未有的 DC 特异性识别与结合能力,

从而实现抗原 mRNA 高效、精准递送至 DC 内部。这一过程不仅促进了 DC 对抗原的摄取,还显著提升细胞免疫应答的启动与强化。DVLP 疫苗技术有望在病毒感染性疾病的预防、肿瘤治疗的突破及衰老相关疾病的干预中发挥关键作用。

## 6.2 新型“二合一”猴痘病毒重组蛋白疫苗

Wang 等<sup>[24]</sup>针对因猴痘病毒复杂多变的感染形态(包括 IMV 与 EEV 两种感染性病毒粒子)及其免疫原成分的繁复性,传统疫苗难以全面高效防护的难题,创造性地运用了抗原结构指导下的多表位嵌合策略,成功研发出“二合一”型猴痘病毒重组蛋白疫苗 DAM。该疫苗通过精准设计将 IMV 的关键抗原 M1 与单链 A35 二聚体巧妙融合为单一免疫原,实现了对猴痘病毒两种主要感染形式的全面覆盖与高效保护。DAM 疫苗的设计灵感源自对抗原三维结构的深刻理解,其在佐剂辅助下展现出的猴痘病毒中和能力,达到传统减毒活疫苗的 28 倍,标志着在疫苗效能上的重大飞跃<sup>[24]</sup>。更重要的是,DAM 疫苗不仅大幅提升了免疫效果,还因其基于重组蛋白的特性,相较于传统活病毒疫苗展现出更高的安全性,为猴痘病毒防治领域带来了革命性的新思路与解决方案。

## 6.3 HIV 疫苗的突破性进展

HIV-1 疫苗研发面临的一大挑战在于难以诱导出针对 CD4bs 的 bnAb,这主要归因于糖基化对 CD4bs 的遮蔽及功能性抗体突变的选择难题。Saunders 等<sup>[25]</sup>设计了针对 CD4bs 的靶向免疫原,并在猕猴模型中成功诱导出了结构上与 CD4 分子相似、基因特征相近的中和 bnAb 前体。这些猕猴体内产生的中和抗体展现了与 HIV-1 Env 的独特结合角度和重链相互作用模式,这些特征在所有已知的人类 CD4 类似 bnAb 中均有所体现,进一步验证了其广谱的中和潜

力。尤为重要的是,这些猕猴中和抗体的基因序列来源于特定的变异和连接基因片段,与人类中广泛存在的 VH1-46 类 bnAb 具有高度同源性,预示着其在人类体内同样可能发挥强大的保护作用。此项研究不仅在灵长类动物模型中启动了能够衍生出 CD4bs bnAb 的 B 细胞反应,更为开发有效 HIV-1 疫苗迈出了至关重要的一步。

## 6.4 模拟自然感染的新型疫苗技术

针对 COVID-19 原始增强方案在抵御 Omicron 变异株时效力不足的问题,Hoffmann 等<sup>[26]</sup>开创性地融合了 mRNA 疫苗与蛋白纳米粒子疫苗的优势,创造出一种模拟自然感染过程的新策略,其核心在于自组装包膜病毒样颗粒(enveloped virus-like particles, eVLP)的编码与生成;通过将 ESCRT- 和 ALIX 结合区域(EABR)插入 SARS-CoV-2 尖刺蛋白的胞质尾部,实现了 eVLP 的高效组装,进而促使 ESCRT 蛋白引导 eVLP 从细胞内自然分泌;纯化的尖刺-EABR eVLP 因其表面密布的尖刺结构,在小鼠实验中触发了极为强劲的抗体反应;尤为显著的是,采用编码尖刺-EABR 的 mRNA-LNP 进行双重免疫后,相比传统 mRNA-LNP 疫苗及纯化 eVLP,该技术不仅显著增强了 CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫反应,还极大地提升了针对原始及多种 SARS-CoV-2 变异株(包括 Omicron)的中和抗体水平,其效价增幅超过 10 倍,并且保护效力持续超过 3 个月,为抗击新冠病毒及其他潜在病毒威胁提供了更为持久与强大的免疫屏障。

## 6.5 设计新型 T 细胞疫苗对抗新冠变异株

Tai 等<sup>[27]</sup>开发了一种脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)递送的基于 mRNA 的 T 细胞诱导抗原疫苗,既能诱导高滴度的交叉中和抗体,又能高效诱导活化细胞免疫应答,协同发挥功能、并高效保护新冠病毒 Beta 及 Omicron

变异株的感染与致病。该研究团队提出“二价” mRNA 疫苗设计方案,一方面以新冠病毒受体结合区(receptor-binding domain, RBD)为基础,设计诱导中和抗体的靶向抗原 HLA-RBD;另一方面,以筛选鉴定的 HLA-EPs 为诱导高效 T 细胞免疫的靶向抗原,依托诱导 T 细胞免疫的能力形成长效免疫保护<sup>[27]</sup>。该研究重点强化新冠疫苗对细胞免疫的激活能力,为下一代“强效+长效”新冠疫苗研发提供思路。

## 7 微生物感染的治疗

近年来,微生物感染治疗领域正遭遇前所未有的挑战。(1) 耐药菌的迅速蔓延导致传统抗生素疗效下降,极大地增加了感染治疗的难度。(2) 新发病原微生物持续涌现,要求医疗系统必须快速响应并不断创新治疗策略,以有效应对威胁。(3) 新型抗感染药物研发周期长、技术难度大、费用投入高,限制了该领域的快速发展。然而,医学微生物学作为专注于深入研究病原微生物与宿主相互作用的科学,近年来通过不断探索与创新,为微生物感染治疗领域的发展注入了新的活力与希望。

### 7.1 以脂多糖转运体为靶标的新型抗生素 zosurabalpin

借助基因组学、转录组学、蛋白质组学等技术,众多病原体特异性靶标被识别,为开发具有创新作用机制的抗菌药物提供了可能。Zampaloni 等<sup>[28]</sup>发现了以脂多糖转运体为靶标的新型抗生素 zosurabalpin,其能够特异性地抑制耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)合成的内毒素脂多糖的外排,导致细胞内脂多糖浓度异常升高,最终使 CRAB 中毒死亡。该研究不仅揭示了独特的脂多糖转运的抑制机制,还验证了其作为药物靶点的潜力,并为将此类抗生素应用于其

他革兰氏阴性病原菌提供了重要的理论基础。

微生物组的深入研究加速了精准抗菌治疗的发展步伐。Muñoz 等<sup>[29]</sup>成功研发出一种名为 lolamicin 的新型“智能”抗生素,能够精准靶向革兰氏阴性菌的“Lol 系统”,从而展现出强大的广谱杀菌能力。它不仅能够有效杀灭多种耐药的革兰氏阴性菌,而且不会破坏人体肠道菌群,为我们展示了精准抗生素治疗新时代的曙光。

### 7.2 人工智能、生物医学、基因编辑研发抗菌肽和噬菌体

在新型抗生素持续取得突破的同时,非抗生素疗法亦迎来了飞速发展。这一领域涵盖了细菌毒力抑制剂、抗菌肽、噬菌体疗法、CRISPR-Cas9 基因编辑抗菌技术及宿主靶向药物等多个方面。Santos-júnior 等<sup>[30]</sup>将人工智能与生物医学交叉融合,从全球微生物组中预测近 100 万种新型抗菌肽,并测试了 100 种合成抗菌肽的抗菌活性,其中 63 种成功抑制了高耐药病原菌的生长。该研究证明人工智能在抗菌肽研发中具有广阔的应用潜力。此外, Gencay 等<sup>[31]</sup>采用 CRISPR 基因编辑对天然噬菌体进行改造,使之能够特异性地靶向并清除大肠埃希菌,并且不影响其他肠道微生物群。目前基于该技术的药物 SNIPR001 已开展 I 期临床试验。这些非抗生素疗法的快速发展不仅丰富了抗菌治疗的手段,也为解决抗生素耐药性问题开辟了新的途径。

### 7.3 木瓜样蛋白酶、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶抑制剂抗击病毒感染

传统的抗病毒药物通过阻断病毒复制的关键环节来抑制新病毒形成。Tan 等<sup>[32]</sup>在深入探索新冠病毒木瓜样蛋白酶 Val70Ub 口袋结构的基础上,设计出一类结构独特且高效的木瓜样蛋白酶抑制剂,其中 Jun12682 不仅能够有效抑制多种突变病毒株,还展现出卓越的体内活性,

具备成药的巨大潜力。

在抗击病毒感染过程中，除了上述直接抑制病毒复制周期的传统策略外，宿主靶向药物也展现出重要价值。Gautam 等<sup>[33]</sup>成功研发出受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)抑制剂 UH15-38，在不干扰正常细胞凋亡信号传导通路的前提下，能有效阻断流感病毒诱导的细胞坏死性凋亡，并在小鼠模型中证实了有效性，具有较好的应用开发前景。

#### 7.4 Cas13d-NCS 工具提升中和 RNA 病毒的效率

在抗病毒治疗的生物疗法方面，单克隆抗体的发展引人注目，它们在新冠病毒等的治疗方面展现出了卓越的有效性，已有多种药物获批上市。Gruber 等<sup>[34]</sup>巧妙设计了 Cas13d-NCS 工具，使原本位于细胞核内的 CRISPR RNA 分子能够顺利转移至细胞质中，极大提升了中和 RNA 病毒的效率，为精准医疗和前瞻性病毒防御策略开辟了新的思路。

## 8 医学微生物学学科的挑战与展望

医学微生物学直接关乎人类健康，是 20 世纪生命科学当之无愧的“主角”之一。进入 21 世纪，医学微生物学也面临新的挑战，同时，得益于新领域拓展和新技术进步，医学微生物学依然保持着充沛活力。

### 8.1 重新认识微生物与人类健康的关系

分子生物学、组学时代加深了我们对微生物世界的认识，也深刻影响了微生物与人类健康的关系<sup>[35]</sup>。

首先，存在于自然界的新发或再现病原是未来必须直面的重大威胁，如何防范新发或再

现病原引发的公共健康事件是医学微生物学的重大课题。其次，对于人体微生物群来说，不仅应关注其机会致病性，还应关注其与人体细胞的共生关系和复杂的相互影响。组学证据显示，微生物与人类细胞之间更多是互利互助，微生物群与人体不仅有寄生关系，还有共生关系。而作为微生物群的病毒群，只是在近年才开始受到关注，未来的大数据研究有可能重新定义机体中微生物群的角色<sup>[36]</sup>。第三，随着微生态知识积累，微生态制剂在疾病干预和健康促进的作用越来越显著，但微生态的应用才刚刚开始，其应用领域还非常狭窄。

### 8.2 重新认识微生物自身

今天的医学微生物学理论体系主要是建立在临床观察和实验研究的证据基础上，基本模式是将单一微生物作为孤立对象，关于微生物作为群体对人类健康的影响目前知之甚少。通过全基因组测序、芯片技术等高通量分析手段，以及微生物组学、蛋白组学、代谢组学等大数据研究，使我们可以进一步认识微生物与微生物之间、微生物与人体之间更为隐秘复杂的联系。因此，医学微生物学不仅要继续关注单个微生物对人类健康的影响，还要从群体高度观察寄生于人体的微生物群的生态和进化，以便整合个体和群体层次的所有生物学知识，研发新的诊断技术、预防策略和治疗靶点。

此外，宏基因组技术揭示了大量尚不能在实验室培养的微生物，其生物学作用和医学意义亟待深入研究。医学微生物学在未来数十年会有大量创新技术和研究来回答这些未知问题。宏基因组技术也改变了微生物的分类，兼顾基因型和表型的分类体系正在逐渐取代传统的表型分类体系。

### 8.3 微生物组学数据与分析的挑战

相较于传统的小样本对照实验研究，微生

物组学数据的规模和复杂性堪称“庞大”。微生物组学数据的采集和分析复杂且耗资巨大,共享大数据已经成为共识,但其中一些问题正困扰微生物组学资源的共享<sup>[37]</sup>。

(1) 大数据共享缺少激励机制。数据分享的研究人员看不到明显的回报,难以调动数据共享的积极性。应建立规则,从研究和资助两方面激励数据共享,丰富人体微生物组学大数据资源,以认可个人、机构、期刊和资助者在数据共享和管理所付出的努力。

(2) 共享数据的质量缺少评价系统。目前,判断数据质量很大程度上依赖于研究者的科学素养与经验积累。数据库系统建立标记策略可能会减轻这种失误。通过记录相关研究发表质量和数量并汇总使用者反馈等手段,有望对数据库的数据进行分级评价。

(3) 机器学习和人工智能(AI)正在融入医学微生物学研究<sup>[38]</sup>。机器学习和人工智能将成为研究微生物组学、微生物群、微生物分类、病原体与流行病学,以及药物研发等的必备手段。现有的微生物学者应加强信息技术素养,以熟练运用机器学习和人工智能来处理微生物学大数据;与此对应,大数据、信息技术和人工智能正在重塑医学微生物学的知识与技术体系,也为微生物学人才培养提出了新课题。

#### 8.4 重塑医学微生物学知识体系

技术进步和微生物知识的爆发性增长,给医学微生物学知识传承和整合提出了挑战<sup>[39]</sup>。医学微生物学知识体系必须及时跟进学科的进步,尤其是及时将微生物分类变化、新知识和新技术引入体系,通过知识整合、科学编排和恰当取舍保持医学微生物学知识体系的系统性。

如何培养适应未来社会发展、临床和公共卫生需要的医学微生物学人才是另一个挑战。未来的医学微生物学人才必须具备很强的信息

处理能力,才能胜任医学微生物学基础理论研究和临床应用工作。大数据和信息处理技术不仅应该是医学微生物学知识体系搭建的有力工具,其自身也应成为医学微生物学知识体系的组成部分。

#### 8.5 科普与提升大众对微生物的认知

新型冠状病毒疫情对全球社会经济是一个沉重打击,但同时也是一次全方位的医学微生物学科普活动<sup>[40]</sup>。提高公众对微生物学基础知识的理解,传递相关知识和防护技术,规避危险行为,是减轻微生物危害的最高效方法。大众传媒技术进步和演化极快,如何运用有效手段,最大化传递这些信息是医学微生物学学科发展和应用的又一个关注点。

#### REFERENCES

- [1] BYRD AL, SEGRE JA. Infectious disease: adapting Koch's postulates[J]. *Science*, 2016, 351(6270): 224-226.
- [2] XU JG. Reverse microbial etiology: a research field for predicting and preventing emerging infectious diseases caused by an unknown microorganism[J]. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 2019, 1(1): 19-21.
- [3] PI HL, SUN R, McBRIDE JR, KRUSE ARS, GIBSON-CORLEY KN, KRYSOFIAK ES, NICHOLSON MR, SPRAGGINS JM, ZHOU QJ, SKAAR EP. *Clostridioides difficile* ferrosome organelles combat nutritional immunity[J]. *Nature*, 2023, 623(7989): 1009-1016.
- [4] GHOSH S, KUMAR M, SANTIANA M, MISHRA A, ZHANG M, LABAYO H, CHIBLY AM, NAKAMURA H, TANAKA T, HENDERSON W, LEWIS E, VOSS O, SU Y, BELKAID Y, CHIORINI JA, HOFFMAN MP, ALTAN-BONNET N. Enteric viruses replicate in salivary glands and infect through saliva[J]. *Nature*, 2022, 607(7918): 345-350.
- [5] GAO LA, WILKINSON ME, STRECKER J, MAKAROVA KS, MACRAE RK, KOONIN EV, ZHANG F. Prokaryotic innate immunity through pattern recognition of conserved viral proteins[J]. *Science*, 2022, 377(6607): eabm4096.
- [6] LOPATKIN AJ, BENING SC, MANSON AL, STOKES JM, KOHANSKI MA, BADRAN AH, EARL AM, CHENEY NJ, YANG JH, COLLINS JJ. Clinically relevant mutations in core metabolic genes confer antibiotic resistance[J]. *Science*, 2021, 371(6531): eaba0862.
- [7] ARNOLD BJ, HUANG IT, HANAGE WP. Horizontal gene transfer and adaptive evolution in bacteria[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(4): 206-218.

- [8] DECORSIÈRE A, MUELLER H, van BREUGEL PC, ABDUL F, GEROSSIER L, BERAN RK, LIVINGSTON CM, NIU CR, FLETCHER SP, HANTZ O, STRUBIN M. Hepatitis B virus X protein identifies the Smc5/6 complex as a host restriction factor[J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 386-389.
- [9] WANG QK, CLARK KM, TIWARI R, RAJU N, THARP GK, ROGERS J, HARRIS RA, RAVEENDRAN M, BOSINGER SE, BURDO TH, SILVESTRI G, SHAN L. The CARD8 inflammasome dictates HIV/SIV pathogenesis and disease progression[J]. *Cell*, 2024, 187(5): 1223-1237.e16.
- [10] CHAI QY, YU SS, ZHONG YZ, LU Z, QIU CG, YU Y, ZHANG XW, ZHANG Y, LEI ZH, QIANG LH, LI BX, PANG Y, QIU XB, WANG J, LIU CH. A bacterial phospholipid phosphatase inhibits host pyroptosis by hijacking ubiquitin[J]. *Science*, 2022, 378(6616): eabq0132.
- [11] STAPELS DAC, HILL PWS, WESTERMANN AJ, FISHER RA, THURSTON TL, SALIBA AE, BLOMMESTEIN I, VOGEL J, HELAINE S. *Salmonella* persists undermine host immune defenses during antibiotic treatment[J]. *Science*, 2018, 362(6419): 1156-1160.
- [12] KLUNK J, VILGALYS TP, DEMEURE CE, CHENG XH, SHIRATORI M, MADEJ J, BEAU R, ELLI D, PATINO MI, REDFERN R, DeWITTE SN, GAMBLE JA, BOLDSN JL, CARMICHAEL A, VARLIK N, EATON K, GRENIER JC, GOLDING GB, DEVAULT A, ROUILLARD JM, et al. Evolution of immune genes is associated with the Black Death[J]. *Nature*, 2022, 611(7935): 312-319.
- [13] AUGUSTO DG, MURDOLO LD, CHATZILEONTIADOU DSM, SABATINO JJ Jr, YUSUFALI T, PEYSER ND, BUTCHER X, KIZER K, GUTHRIE K, MURRAY VW, PAE V, SARVADHAVABHATLA S, BELTRAN F, GILL GS, LYNCH KL, YUN C, MAGUIRE CT, PELUSO MJ, HOH R, HENRICH TJ, et al. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 128-136.
- [14] AREVALO CP, BOLTON MJ, LE SAGE V, YE NQ, FUREY C, MURAMATSU H, ALAMEH MG, PARDI N, DRAPEAU EM, PARKHOUSE K, GARRETSON T, MORRIS JS, MONCLA LH, TAM YK, FAN SHY, LAKDAWALA SS, WEISSMAN D, HENSLEY SE. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes[J]. *Science*, 2022, 378(6622): 899-904.
- [15] XIE ZF, LIN YC, STEICHEN JM, OZOROWSKI G, KRATOCHVIL S, RAY R, TORRES JL, LIGUORI A, KALYUZHNIY O, WANG XS, WARNER JE, WELDON SR, DALE GA, KIRSCH KH, NAIR U, BABOO S, GEORGESON E, ADACHI Y, KUBITZ M, JACKSON AM, et al. mRNA-LNP HIV-1 trimer boosters elicit precursors to broad neutralizing antibodies[J]. *Science*, 2024, 384(6697): eadk0582.
- [16] STEICHEN JM, PHUNG I, SALCEDO E, OZOROWSKI G, WILLIS JR, BABOO S, LIGUORI A, COTTRELL CA, TORRES JL, MADDEN PJ, MA KM, SUTTON HJ, LEE JH, KALYUZHNIY O, ALLEN JD, RODRIGUEZ OL, ADACHI Y, MULLEN TM, GEORGESON E, KUBITZ M, et al. Vaccine priming of rare HIV broadly neutralizing antibody precursors in nonhuman Primates[J]. *Science*, 2024, 384(6697): eadj8321.
- [17] CALDERARO A, CHEZZI C. MALDI-TOF MS: a reliable tool in the real life of the clinical microbiology laboratory[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(2): 322.
- [18] CHEN HB, ZHAN MH, LIU S, BALLOUX F, WANG H. Unraveling the potential of metagenomic next-generation sequencing in infectious disease diagnosis: challenges and prospects[J]. *Science Bulletin*, 2024, 69(11): 1586-1589.
- [19] CHEN ZY, AZMAN AS, CHEN XH, ZOU JY, TIAN YY, SUN RJ, XU X, WU YN, LU WY, GE SJ, ZHAO ZY, YANG J, LEUNG DT, DOMMAN DB, YU HJ. Global landscape of SARS-CoV-2 genomic surveillance and data sharing[J]. *Nature Genetics*, 2022, 54(4): 499-507.
- [20] van HOUTEN CB, de GROOT JAH, KLEIN A, SRUGO I, CHISTYAKOV I, de WAAL W, MEIJSEN CB, AVIS W, WOLFS TFW, SHACHOR-MEYOUHAS Y, STEIN M, SANDERS EAM, BONT LJ. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, 17(4): 431-440.
- [21] WANG LL, TIAN WJ, ZHANG WJ, WEN DH, YANG SM, WANG JC, HAN X, WANG J, DING WC, WANG LH, YU YT, WU WJ. A Machine learning model for predicting sepsis based on an optimized assay for microbial cell-free DNA sequencing[J]. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*, 2024, 559: 119716.
- [22] SCHMITZ JE, STRATTON CW, PERSING DH, TANG YW. Forty years of molecular diagnostics for infectious diseases[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2022, 60(10): e0244621.
- [23] YIN D, ZHONG YY, LING SK, LU SC, WANG XY, JIANG ZF, WANG J, DAI Y, TIAN XL, HUANG QJ, WANG XB, CHEN JS, LI ZY, LI Y, XU ZJ, JIANG HW, WU YQ, SHI Y, WANG QJ, XU JJ, et al. Dendritic-cell-targeting virus-like particles as potent mRNA vaccine carriers[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2024. DOI: 10.1038/s41551-024-01208-4.
- [24] WANG H, YIN P, ZHENG TT, QIN LJ, LI SH, HAN P, QU X, WEN J, DING HY, WU JH, KONG TX, GAO ZR, HU ST, ZHAO X, CAO XY, FANG M, QI JX, XI JJ, DUAN K, YANG XM, et al. Rational design of a 'two-in-one' immunogen DAM drives potent immune response against mpox virus[J]. *Nature Immunology*, 2024, 25(2): 307-315.
- [25] SAUNDERS KO, COUNTS J, THAKUR B, STALLS V, EDWARDS R, MANNE K, LU XZ, MANSOURI K, CHEN Y, PARKS R, BARR M, SUTHERLAND L, BAL J, HAVILL N, CHEN HY, MACHIELE E, JAMIESON N, HORA B, KOPP M, JANOWSKA K, et al. Vaccine induction of CD4-mimicking HIV-1 broadly neutralizing antibody precursors in macaques[J]. *Cell*, 2024, 187(1): 79-94.e24.
- [26] HOFFMANN MAG, YANG Z, HUEY-TUBMAN KE, COHEN AA, GNANAPRAGASAM PNP, NAKATOMI LM, STORM KN, MOON WJ, LIN PJC, WEST AP Jr, BJORKMAN PJ. ESCRT recruitment to SARS-CoV-2

- spike induces virus-like particles that improve mRNA vaccines[J]. *Cell*, 2023, 186(11): 2380-2391.e9.
- [27] TAI WB, FENG SY, CHAI BJ, LU SY, ZHAO GY, CHEN D, YU WH, REN LT, SHI HC, LU J, CAI ZM, PANG MJ, TAN X, WANG PH, LIN JZ, SUN QM, PENG XZ, CHENG G. An mRNA-based T-cell-inducing antigen strengthens COVID-19 vaccine against SARS-CoV-2 variants[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 2962.
- [28] ZAMPALONI C, MATTEI P, BLEICHER K, WINTHER L, THÄTE C, BUCHER C, ADAM JM, ALANINE A, AMREIN KE, BAIDIN V, BIENIOSSEK C, BISSANTZ C, BOESS F, CANTRILL C, CLAIRFEUILLE T, DEY F, Di GIORGIO P, du CASTEL P, DYLUS D, DZYGIEL P, et al. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter[J]. *Nature*, 2024, 625(7995): 566-571.
- [29] MUÑOZ KA, ULRICH RJ, VASAN AK, SINCLAIR M, WEN PC, HOLMES JR, LEE HY, HUNG CC, FIELDS CJ, TAJKHORSHID E, LAU GW, HERGENROTHER PJ. A Gram-negative-selective antibiotic that spares the gut microbiome[J]. *Nature*, 2024, 630(8016): 429-436.
- [30] SANTOS-JÚNIOR CD, TORRES MDT, DUAN YQ, RODRÍGUEZ del RÍO Á, SCHMIDT TSB, CHONG H, FULLAM A, KUHN M, ZHU CK, HOUSEMAN A, SOMBORSKI J, VINES A, ZHAO XM, BORK P, HUERTA-CEPAS J, deLa FUENTE-NUNEZ C, COELHO LP. Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning[J]. *Cell*, 2024, 187(14): 3761-3778.e16.
- [31] GENCAY YE, JASINSKYTĖ D, ROBERT C, SEMSEY S, MARTÍNEZ V, PETERSEN AØ, BRUNNER K, de SANTIAGO TORIO A, SALAZAR A, TURCU IC, ERIKSEN MK, KOVAL L, TAKOS A, PASCAL R, SCHOU TS, BAYER L, BRYDE T, JOHANSEN KC, BAK EG, SMREKAR F, et al. Engineered phage with antibacterial CRISPR-Cas selectively reduce *E. coli* burden in mice[J]. *Nature Biotechnology*, 2024, 42(2): 265-274.
- [32] TAN B, ZHANG XM, ANSARI A, JADHAV P, TAN HZ, LI K, CHOPRA A, FORD A, CHI X, RUIZ FX, ARNOLD E, DENG XF, WANG J. Design of a SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitor with antiviral efficacy in a mouse model[J]. *Science*, 2024, 383(6690): 1434-1440.
- [33] GAUTAM A, BOYD DF, NIKHAR S, ZHANG T, SIOKAS I, van de VELDE LA, GAEVERT J, MELIPOULOS V, THAPA B, RODRIGUEZ DA, CAI KQ, YIN CR, SCHNEPF D, BEER J, DeANTONEO C, WILLIAMS RM, SHUBINA M, LIVINGSTON B, ZHANG DQ, ANDRAKE MD, et al. Necroptosis blockade prevents lung injury in severe influenza[J]. *Nature*, 2024, 628(8009): 835-843.
- [34] GRUBER C, KRAUTNER L, BERGANT V, GRASS V, MA Z, RHEINEMANN L, KRUS A, REINHARDT F, MAZNEYKOVA L, ROCHA-HASLER M, TRUONG DJ J, WESTMEYER GG, PICHLMAIR A, EBERT G, GIESERT F, WURST W. Engineered, nucleocytoplasmic shuttling Cas13d enables highly efficient cytosolic RNA targeting[J]. *Cell Discovery*, 2024, 10(1): 42.
- [35] MANOS J. The human microbiome in disease and pathology[J]. *APMIS*, 2022, 130(12): 690-705.
- [36] LIANG GX, BUSHMAN FD. The human virome: assembly, composition and host interactions[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(8): 514-527.
- [37] HUTTENHOWER C, FINN RD, McHARDY AC. Challenges and opportunities in sharing microbiome data and analyses[J]. *Nature Microbiology*, 2023, 8(11): 1960-1970.
- [38] WANG HC, FU TF, DU YQ, GAO WH, HUANG KX, LIU ZM, CHANDAK P, LIU SC, van KATWYK P, DEAC A, ANANDKUMAR A, BERGEN K, GOMES CP, HO S, KOHLI P, LASENBY J, LESKOVEC J, LIU TY, MANRAI A, MARKS D, et al. Scientific discovery in the age of artificial intelligence[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 47-60.
- [39] SCAVONE P, CARRASCO V, UMPIÉRREZ A, MOREL M, ARREDONDO D, AMARELLE V. Microbiology can be comic[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2019, 366(14): fnz171.
- [40] ANTONELLI G, PISTELLO M. Virology: a scientific discipline facing new challenges[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, 25(2): 133-135.