

颠覆主流病因理论, AI 技术造福女性患者

● 本报记者 沈春蕾

中国科学院昆明动物研究所研究员马占山的一项研究以 AI(人工智能)为支撑,打破了当前主流的细菌性阴道炎(BV)病因理论。相关研究成果近日发表于美国微生物学会期刊 *mSystems*。

“论文的所有审稿人在第一轮就予以通过,依据该研究结果所撰写提交的技术发明专利申请已经被国家知识产权局专利局正式受理,希望能早日投入临床,造福千万女性。”马占山告诉记者。

探寻 BV 病因和发病机制

“目前关于 BV 病因和发病机制的研究并不明朗,反映在临床诊断治疗领域是缺乏广泛的共识和科学的诊断治疗标准。”马占山介绍。

已有研究表明,阴道炎主要分为细菌性、真菌性、滴虫性 3 种。与其他阴道炎不同,至今人们没有发现确切导致 BV 的病原菌。近年来,特别是人类微生物菌群计划(HMP)启动以来,学术界对 BV 病因的一个“时髦”的解释是,该病由阴道菌群失调引发。

什么是菌群失调?“菌群失调其实就是菌群的生态平衡遭到破坏。但是如何量化失调其实没有标准,更别直接应用于 BV 诊断。”马占山解释道。

如果没有可靠的诊断标准,治疗就存在不足或过度的风险。尽管表面上 3 种阴道炎对于妇女的健康影响类似,但研究表明,BV 危害可能远超其他种类的阴道炎,因为 BV 可能引发早产、性病,为艾滋病传播提供途径。

2008 年至 2010 年,马占山曾在美国参与 HMP 工作,回国后虽然没有申

请 BV 相关的研究资助,但一直在关注女性健康领域的研究,并通过重新分析公共数据库数据,寻找 BV 病因和发病机制,与合作者共同发表了近 10 篇高质量论文。

其中,马占山从医学生态学角度研究 BV 的论文发表于美国生态学会期刊 *Ecological Monographs*。

“该刊在美国生态学会刊物中影响力最高,要求投稿论文按照标准投稿格式撰写,至少 50 页,即两万字以上,每篇论文都类似一本专著。”马占山告诉记者,“那篇关于 BV 的论文也是该刊近百年以来第一次发表的医学论文,反映了期刊编辑对医学生态学的认可。”

阴道菌群分型没有“权威”方案

马占山梳理文献资料发现,关于 BV 病因的里程碑式研究之一,是美国华盛顿大学变态反应与传染病研究学者 David Fredricks 等人 2005 年发表在《新英格兰医学杂志》上的一篇文章。

2011 年到 2012 年,美国爱达荷大学微生物学家 Larry Forney 等依托 HMP 项目诞生的两篇论文先后发表于美国《国家科学院院刊》和《科学 - 转化医学》。

“以上 3 篇论文迄今被引用超过 6000 次,研究人员将基因或宏基因组学技术应用于阴道微生物群落检查。”马占山告诉记者。

据介绍,Larry Forney 等学者提出将阴道菌群划分为 5 种类型,其中 1~4 种以乳酸杆菌为优势菌,分别以卷曲乳酸杆菌、惰性乳酸杆菌、格氏乳酸杆菌和詹氏乳酸杆菌为优势菌群,而第 5 种类型



图片来源: 摄图网

中微生物组种类多样化,无优势菌,乳酸杆菌占比降低、厌氧菌占比大幅上升。

他们发现,在这 5 种类型中,占比前三的依次为以卷曲乳酸杆菌为优势菌的类型、以惰性乳酸杆菌为优势菌的类型、无优势菌类型,并由此提出,健康妇女阴道中有大量乳酸菌,而乳酸菌维持了阴道高度酸性环境。这与传统临床医学关于健康阴道环境的认知高度一致——高度酸性环境,如 pH 值低于 4.5,通常被认为是健康阴道的标志之一。

然而,与上述研究结果相反的是,不少研究发现,有些缺乏优势乳酸菌的女性并未患阴道炎,有些 BV 患者的阴道却含有优势乳酸菌。

这些反例的存在使得 Larry Forney 等人并没有明确将某一类菌群称作 BV 菌群。后来还有一些研究证明,不少菌群无法归入上述 5 类中的任何一类。

“迄今阴道菌群分型都没有完全意义上的‘权威’方案。”马占山解释了开展研究的背景。

颠覆主流 BV 病因理论

马占山在研究中假设阴道菌群存在“简单菌群”和“复杂菌群”,这两者都有可能为健康女性所有,也有可能

为 BV 患者所有。

为此,他收集了大约 8000 个阴道菌群宏基因组测序样本,包括大约一半的 BV 患者样本,并运用多样性、异质性、随机性、特异性等医学生态学分析技术证明了上述假设。

马占山介绍,简单菌群和复杂菌群是人类阴道菌群的两种基本状态,BV 的发生即病变,又称相变现象。由于相变机制的复杂性,很难用简单的规则,如临床医学关于 BV 诊断的认知标准,或 Larry Forney 等学者对复杂分型作出的精准诊断。

借助 AI 技术,马占山将混合样本自动分类为 4 种类型:简单 BV、复杂 BV、简单健康、复杂健康,分型准确率为 85%~100%。他按 4 种分型研究了阴道菌群如何从健康转化为 BV,或者从 BV 转为健康,希望帮助临床医生精准诊断 BV。

“可能是因为这项研究颠覆了当前主流 BV 病因理论,论文投出后,所有审稿人在第一轮审稿过程中就予以通过,这比较少见。”马占山告诉记者,依据该研究结果撰写技术发明专利已经被国家专利局正式受理。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1128/msystems.00049-23>

科学家首次揭示致病细菌穿越人体血脑屏障机制

本报讯 近日,南开大学教授王磊团队首次揭示了引起脑膜炎的 3 种主要细菌利用同一机制穿越血脑屏障,并详细阐述了其分子机理。该研究对脑膜炎防治具有重要意义。相关成果在线发表于美国《国家科学院院刊》。

细菌性脑膜炎已成为全球性的公共卫生问题之一。该疾病是由病原细菌感

染引起的包括脑膜、蛛网膜和软脑膜在内的炎症反应,具有较高的发病率和死亡率,即使治愈也可能伴随脑瘫、智力迟钝以及癫痫等神经性后遗症。

深入研究脑膜炎病原细菌的致病机制,进而寻找针对病原细菌感染的有效治疗和防控方法一直是微生物学领域的研究热点之一。血脑屏障能保护中枢神

经系统,避免血液中有毒物质或细菌进入大脑,而脑膜炎病原细菌能够穿越血脑屏障入侵大脑,进而引发炎症,但是该穿越机制的分子机理一直未被阐明。

南开大学研究团队针对这一关键问题,经过多年攻关,发现主要脑膜炎病原细菌——肺炎链球菌、B 族链球菌、新生儿脑膜炎大肠杆菌通过劫持铁转运蛋白受体

(TfR)的胞内运输,穿越血脑屏障。研究结果提示主要脑膜炎病原细菌利用共同机制穿越血脑屏障,这一机制的发现为开发防治细菌性脑膜炎的广谱药物提供了理论支撑和潜在靶点,同时也为递送药物穿越血脑屏障提供了新思路。(陈彬)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1073/pnas.2307899120>