

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003443

## 尿路菌群在女性急性单纯性和反复发作性下尿路感染特征

文翔<sup>1</sup>, 吴建国<sup>2</sup>, 肖天兵<sup>2</sup>, 黄余清<sup>2</sup>, 陈燕<sup>2</sup>, 熊杰<sup>2</sup>, 贾蓓<sup>1</sup>

(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. 重庆市奉节县人民医院感染科, 重庆 404600)

**【摘要】目的:**观察尿路菌群在急性单纯性和反复发作性下尿路感染的不同特征,以探索反复发作性尿路感染(recurrent urinary tract infection, rUTI)诊治新方向。**方法:**纳入2020年5月至2021年9月重庆医科大学附属第一医院和奉节县人民医院的单纯下尿路感染女性患者53例,分为急性组27例和反复组26例,收集尿液标本进行尿培养并采用16s核糖体核糖核酸(16s ribosomal ribonucleic acid, 16srRNA)二代测序检测尿液中菌群。**结果:**①2组尿路菌群在菌门中, 细菌门急性组平均值 $0.0049 \pm 0.0026$ , 反复组平均值 $0.0028 \pm 0.0018$ , 浮霉菌门急性组平均值 $0.0035 \pm 0.0019$ , 反复组平均值 $0.0023 \pm 0.0020$ , 差异有统计学意义( $t=3.444, 2.160, P=0.001, 0.035$ ); 在菌属中, 急性组相对丰度平均值较高的菌属中, 苍白杆菌属急性组平均值 $0.0269 \pm 0.0109$ , 反复组平均值 $0.0171 \pm 0.0103$ , 差异有统计学意义( $t=3.372, P=0.001$ ); ②急性组的 $\alpha$ 多样性分位数与反复组相比, 差异无统计学意义;  $\beta$ 多样性急性组矩阵距离中位数为0.277(0.225, 0.361), 反复组矩阵距离中位数为0.319(0.240, 0.519), 差异无统计学意义( $F=2.259, R=0.042, P=0.027$ ); ③组间相对丰度中位数具有明显差异的分类单元有 $\alpha$ 变形杆菌纲等。**结论:**急性组和反复组的菌群多样性、菌群相对丰度、优势菌群差异明显。

**【关键词】**尿路感染; 尿路菌群; 16s核糖体核糖核酸**【中图分类号】**R714.258**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-12-26

## Characteristics of urinary tract microbiome in female patients with simple or recurrent urinary tract infection

Wen Xiang<sup>1</sup>, Wu Jianguo<sup>2</sup>, Xiao Tianbing<sup>2</sup>, Huang Yuqing<sup>2</sup>, Chen Yan<sup>2</sup>, Xiong Jie<sup>2</sup>, Jia Bei<sup>1</sup>

(1. Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases and Parasitic Diseases, Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Fengjie)

**【Abstract】Objective:** To investigate the different characteristics of urinary tract microbiome in simple acute or recurrent lower urinary tract infection, and to explore the new directions for the diagnosis and treatment of recurrent urinary tract infection. **Methods:** A total of 53 female patients with simple lower urinary tract infection who were treated in The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University and People's Hospital of Fengjie from May 2020 to September 2021 were enrolled and divided into acute group with 27 patients and recurrent group with 26 patients. Urine samples were collected for culture, and 16s ribosomal ribonucleic acid next-generation sequencing was used to detect the microbiome in urine. **Results:** At the phylum level, the mean value of OD1 was  $0.0049 \pm 0.0026$  in the acute group and  $0.0028 \pm 0.0018$  in the recurrent group, and the mean value of Planctomycetota was  $0.0035 \pm 0.0019$  in the acute group and  $0.0023 \pm 0.0020$  in the recurrent group, with significant differences between the two groups ( $t=3.444$  and  $2.160, P=0.001$  and  $0.035$ ); at the genus level, as for the genera with a relatively high mean value of relative abundance in the acute group, the mean value of Ochrobactrum was  $0.0269 \pm 0.0109$  in the acute group and  $0.0171 \pm 0.0103$  in the recurrent group, with a significant difference between the two groups ( $t=3.372, P=0.001$ ). There was no significant difference in the median of  $\alpha$  diversity between the acute group and the recurrent group, and there was also no significant difference in the median of matrix distance for  $\beta$  diversity between the acute group and the recurrent group [ $0.277$  (0.225, 0.361) vs.  $0.319$  (0.240, 0.519),  $F=2.259, R=0.042, P=0.027$ ];  $\alpha$ -Proteobacteria was one of the classification units with a significant difference in median relative abundance between the two

作者介绍: 文翔, Email: 1035002997@qq.com,

研究方向: 反复发作性泌尿道感染的研究。

通信作者: 贾蓓, Email: jiabei@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号: 2019ZDXM029)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240328.0935.006>

(2024-04-01)

groups. **Conclusion:** There are significant differences in the diversity, relative abundance, and dominant flora of the microbiome between the acute group and the recurrent group.

**[Key words]** urinary tract infection; urinary tract microbiome; 16s ribosomal ribonucleic acid

已知约 50% 以上的尿路感染 (urinary tract infection, UTI) 患者会在 6 个月内发生 2 次及以上或 1 年内发生 3 次及以上经培养证实的急性发作性尿路感染<sup>[1]</sup>, 即反复发作性尿路感染 (recurrent urinary tract infection, rUTI)。近年来尿路菌群在 rUTI 发生中的作用是研究新方向, 将为以后调节尿路菌群, 防治 rUTI 提供依据。本研究观察尿路菌群在急性单纯性和反复发作性下尿路感染的不同特征。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2020 年 5 月至 2021 年 9 月重庆医科大学附属第一医院和奉节县人民医院门诊的单纯性下 UTI 女性患者。纳入标准为: 年龄 18~55 岁, 为急性或反复发作的, 有尿急、尿频等典型 UTI 症状, 接受了尿液分析、尿液培养和尿液二代测序 (next generation sequencing, NGS) 检查的女性患者。排除标准: 有尿路畸形病史、泌尿道功能障碍、神经源性膀胱、泌尿系梗阻性疾病、阴道相关感染性疾病; 有严重的心脏肝肾疾病、糖尿病; 长期使用激素和服用免疫抑制剂; 有泌尿生殖道手术史等有尿路功能或结构异常; 处于妊娠期; 就诊前 2 d 内已服用抗菌药物的患者; 共纳入了 53 例符合标准的患者。分析这些患者的临床和实验室数据。本研究符合伦理学标准并经伦理委员会批准 (伦理批件号: FY-PJ-201901), 已征得患者的知情同意。

### 1.2 资料收集

收集入组门诊患者的临床资料和实验室检查结果, 包括年龄、性别、症状、合并疾病、既往妊娠史、尿红细胞、尿白细胞、尿细菌、尿亚硝酸盐、尿培养结果等。各指标判断标准根据《中国女性尿路感染诊疗专家共识 (2017)》<sup>[2]</sup>, 异常指标为: 尿红细胞计数 > 3 个/视野, 尿白细胞计数 > 5 个/视野, 尿细菌计数 > 1 个/视野, 尿亚硝酸盐 (+)、尿培养  $\geq 10^5$  cfu/mL。

### 1.3 病例分组

根据以下定义将患者分为急性组和反复组。急性组: 在有脓尿和尿培养病史的患者中, 急性发作 UTI 症状, 过去 3 年内无急性下 UTI 病史。反复组: 在有脓尿和尿培养病史的患者中, 有排尿困难或耻骨上疼痛及 1 种或多种其他刺激性排尿症状, 在过去 6 个月中有过 2 次及以上急性下 UTI 发作史, 且每年发作 3 次及以上。

### 1.4 尿液收集、细菌培养及细胞因子水平和尿路微生态测定

用无菌的干净试管收集患者清洁中段尿液 50 mL, 向患者充分说明留取无污染中段尿的意义和具体采集方法, 收集后, 标本立即送到实验室, 储存在  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱。在 1~2 d 内, 样本用干冰冷冻后送到基因实验室, 离心 20 min 左右 ( $2\ 000\sim3\ 000\ \text{r/min}$ ), 立即分析或分装后  $-20^{\circ}\text{C}$  冷冻保存。将一环充分混合的尿液 (0.001 mL) 接种到血琼脂平板和麦康基琼脂 (碧云天公司, 上海) 上。平板在 5% 的二氧化碳孵育箱以  $37^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。孵育 24~48 h 后, 检查培养板, 细菌生长  $\geq 10^5$  mL 被认为是菌尿的重要临界值。通过 Vitek2Compact (梅里埃公司, 法国) 全自动细菌鉴定仪进行细菌鉴定。微生物测序步骤为微生物组总 DNA 提取, 目标片段 PCR 扩增, 引物: 338F ACTCCTACGGGAGGCAGCA, 806R GGACTACHV GGGTWTCTAAT; 扩增产物磁珠纯化回收, 扩增产物荧光定量, 测序文库制备, 上机进行高通量测序, 上机测序前进行质检, 对文库进行定量, 双端测序仪器为 MiSeq 测序仪。

### 1.5 泌尿病原体的分类和定义

将尿培养试验和 NGS 中检测到的细菌分为 3 组。①明确的泌尿病原体: 通过尿培养等常规诊断方法已经确定为泌尿病原体的细菌<sup>[13]</sup>; ②不太可能是泌尿病原体的细菌: 从健康男性和女性的尿液中分离出的细菌, 但很少从患病个体的尿液中分离出<sup>[5]</sup>; ③可能的泌尿病原体: 不包括在组 1 或组 2 中的细菌。在本研究中, 组 1 和组 3 被视为泌尿病原体。

### 1.6 统计学方法

运用 SPSS 24.0 进行统计分析。用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 组间比较采用  $t$  检验; 不符合正态分布的用中位数 (四分位间距) [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ] 描述, 组间比较采用秩和检验。计数资料采用例 (百分数) 表示, 组间比较采用卡方检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。微生物多样性分  $\alpha$  多样性和  $\beta$  多样性。  $\alpha$  多样性计算了 Shannon 和 Simpson 指数, 非参数统计 wilcoxon 秩和检验用于检验组间差异。  $\beta$  多样性使用了非量度多维尺度 (non-metric multidimensional scaling, NMDS) 和 weight-unifrac 距离, 非参数统计 wilcoxon 秩和检验用于检验组间差异。使用对数 10 转换的相对丰度的热图显示有差异的分类群, 并根据欧式距离进行等级聚类。使用线性判别分析效应大小 (linear discriminant analysis effect size, LEfSe) 分析组间相对丰度中位数具有显著差异的分类单元, 仅显示通过线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 阈值 3.0 的分类群, 非参数统计 wilcoxon 秩和检验用于检验组间差异。

## 2 结 果

### 2.1 基线特征

患者的特征见表 1。患者均为女性,平均年龄为(35.72±10.02)岁。反复组的平均年龄为(37.23±9.81)岁,急性组平均年龄为(34.26±10.19)岁,2组年龄差异无统计学意义( $t=-1.081, P=0.285$ )。在既往妊娠史方面,急性组占比 92.6%,反复组占比 88.5%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.265, P=0.669$ )。组间菌尿分析包含尿红细胞、尿白细胞、尿细菌和尿亚硝酸盐的阳性结果比例,差异无统计学意义。

### 2.2 急性组和反复组 UTI 的菌群多样性

图 1A 代表 2 个组的  $\alpha$  多样性。通过 Shannon 指数测出急性组多样性分值中位数 5.615(4.520, 6.119),反复组多样性分值中位数 5.174(3.867, 6.167)( $Z=-1.032, P=0.302$ )。通过 Simpson 指数测出急性组多样性分值中位数 0.885(0.844, 0.932),反复组多样性分值中位数 0.851(0.750, 0.933)( $Z=-1.174, P=0.240$ )。2 个指数测定的菌群  $\alpha$  多样性差异均无统计学意义。图 1B 代表 2 个组的  $\beta$  多样性。用 NMDS 分析 weight-unifrac 算法得到的距离矩阵,并对距离矩阵进行 Adonis 统计学检验,急性组矩阵距离中位数为 0.277(0.225, 0.361),反复组矩阵距离中位数为 0.319(0.240, 0.519),2 组

之间的  $\beta$  多样性明显不同( $F=2.259, R=0.042, P=0.027$ ),差异有统计学意义。

### 2.3 急性组和反复组 UTI 的菌群组成

在 2 组组成差异方面,见图 2A。2 组相对丰度平均值排列前 10 的菌门内平均值较高的菌门分为 4 类,分别是变形菌门、厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门。余下的菌门中俭菌超门急性组平均值 0.004 9±0.002 6,反复组平均值 0.002 8±0.001 8( $t=3.444, P=0.001$ )和浮霉菌门急性组平均值 0.003 5±0.001 9,反复组平均值 0.002 3±0.002 0( $t=2.160, P=0.035$ ),差异有统计学意义。见图 2B,2 组相对丰度平均值排列前 10 的菌属分别是气单胞菌属、博代氏杆菌属、涅斯捷连科氏菌属、乳酸菌属、短波单胞菌属、假单胞菌属、大肠埃希氏菌属、苍白杆菌属、不动杆菌属、污染沙氏菌属。其中气单胞菌属急性组平均值 0.248 6±0.136 8,反复组平均值 0.269 7±0.165 7( $t=-0.506, P=0.615$ );乳酸菌属急性组平均值 0.033 4±0.071 2,反复组平均值 0.071 9±0.164 6( $t=-1.115, P=0.270$ );大肠埃希氏菌属急性组中位数 0.001 4(0.000 9, 0.006 9),反复组中位数 0.001 4(0.000 7, 0.003 6)( $Z=-0.427, P=0.669$ ),差异均无统计学意义。其余急性组相对丰度平均值较高的菌属中,苍白杆菌属急性组平均值 0.026 9±0.010 9,反复组平均值 0.017 1±0.010 3,差异有统计学意义( $t=3.372, P=0.001$ )。

表 1 患者的基线特征( $\bar{x}\pm s; n, \%$ )

项目	合计( $n=53$ )	急性组( $n=27$ )	反复组( $n=26$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	35.72±10.02	34.26±10.19	37.23±9.81	-1.081	0.285
既往妊娠史	48(90.6)	25(92.6)	23(88.5)	0.265	0.669
尿红细胞	5(9.4)	2(7.4)	3(11.5)	0.265	0.669
尿白细胞	44(83.0)	21(77.7)	23(88.5)	1.072	0.467
尿细菌	15(28.3)	8(29.6)	7(26.9)	0.048	0.827
尿亚硝酸盐	11(20.8)	5(18.5)	6(23.1)	0.167	0.682

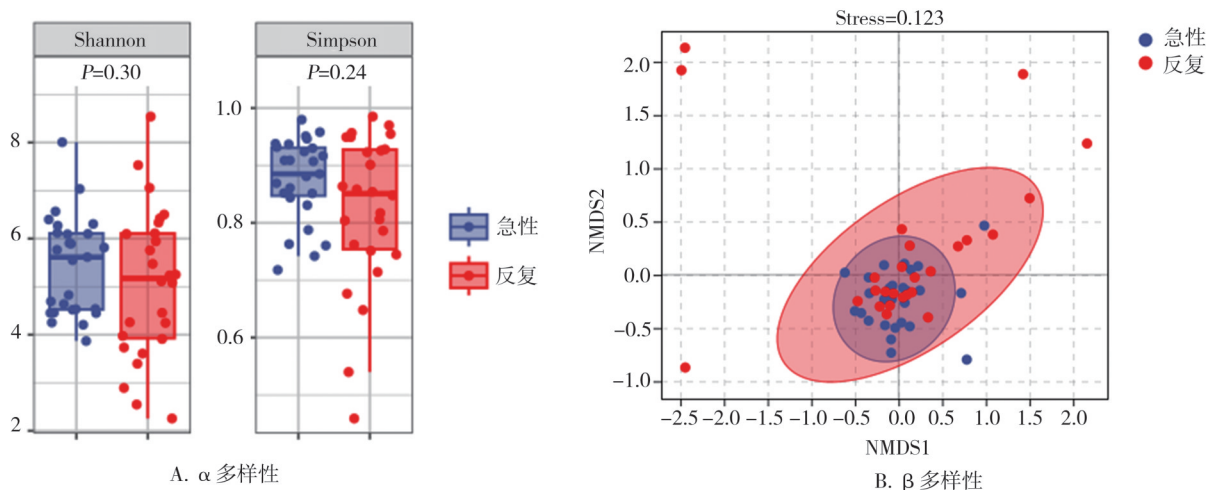


图 1 菌群多样性

图3分析了特定的细菌属在2组中的不同。以热图的形式显示了前10个属对数10转换的相对丰度。热图中的值代表对数10标准化的测序读数,颜色越红,丰度越高,颜色越蓝,丰度越低。2组中气单胞菌属和博代氏菌属丰度最高,其余菌属丰度较低。

#### 2.4 急性组和反复组 UTI 的差异菌群

图4所示,LEfSe分析显示2组之间细菌分类群不同(LDA score>3)。纵坐标为组间相对丰度中位数具有明显差异的分类单元(表2),横坐标则以条形图直观地展示各分类单元的LDA的对数得分值。柱长度越长表明该分类单元的差异越明显。急性组中富集的分类群显示为蓝色,LDA评分为正;反复组显示为红色,LDA评分为负。仅显示通过LDA阈值3.0的分类群。急性组以 $\alpha$ 变形杆菌属、假单胞菌

目、根瘤菌目、莫拉氏菌科、不动杆菌属、假单胞菌科、假单胞菌属、布鲁氏菌科、苍白杆菌属、节杆菌属、丛毛单胞菌科等为代表,反复组以双歧杆菌属、梭菌科为代表。

#### 2.5 常规尿培养与尿NGS检出率的比较

针对组1和组3的泌尿病原体,将相对丰度较高的前10类菌属中的假单胞菌属、大肠埃希氏菌属和不动杆菌属作为可能的致病性泌尿病原体,并将同一样本中3种病原体的相对丰度都低于2%定义为阴性结果。以此标准,比较了常规尿培养和尿NGS的检出率。在53例患者中,尿NGS检出39例(73.6%)符合定义的细菌,尿培养检出22例(41.5%),尿NGS的检出率高于尿培养的检出率( $\chi^2=11.160, P=0.001$ )。急性组(77.8%)和反复组(69.2%)的尿NGS检出率差异无统计学意义( $\chi^2=0.498, P=0.480$ )。见表3。

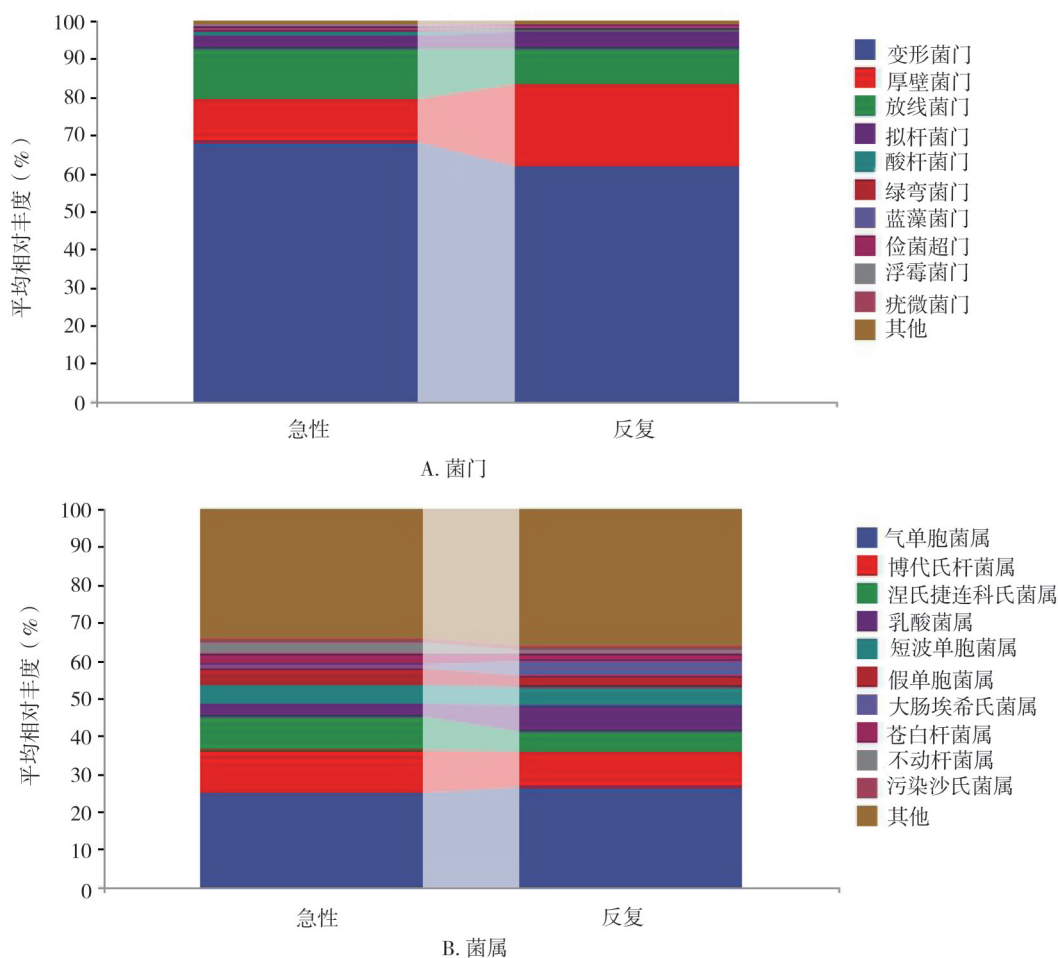


图2 菌群组成

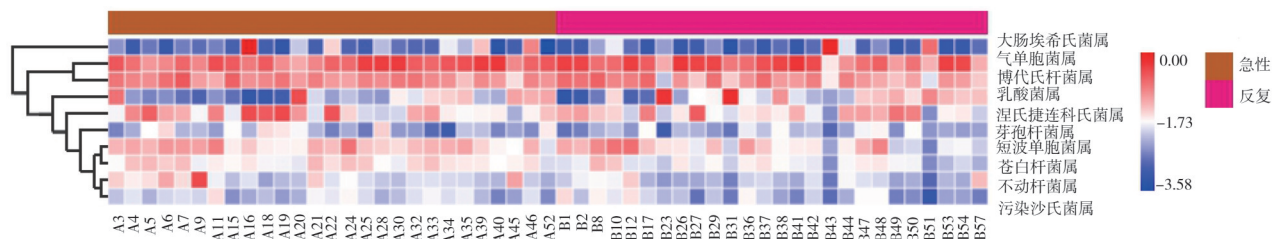


图3 物种属水平组成热图



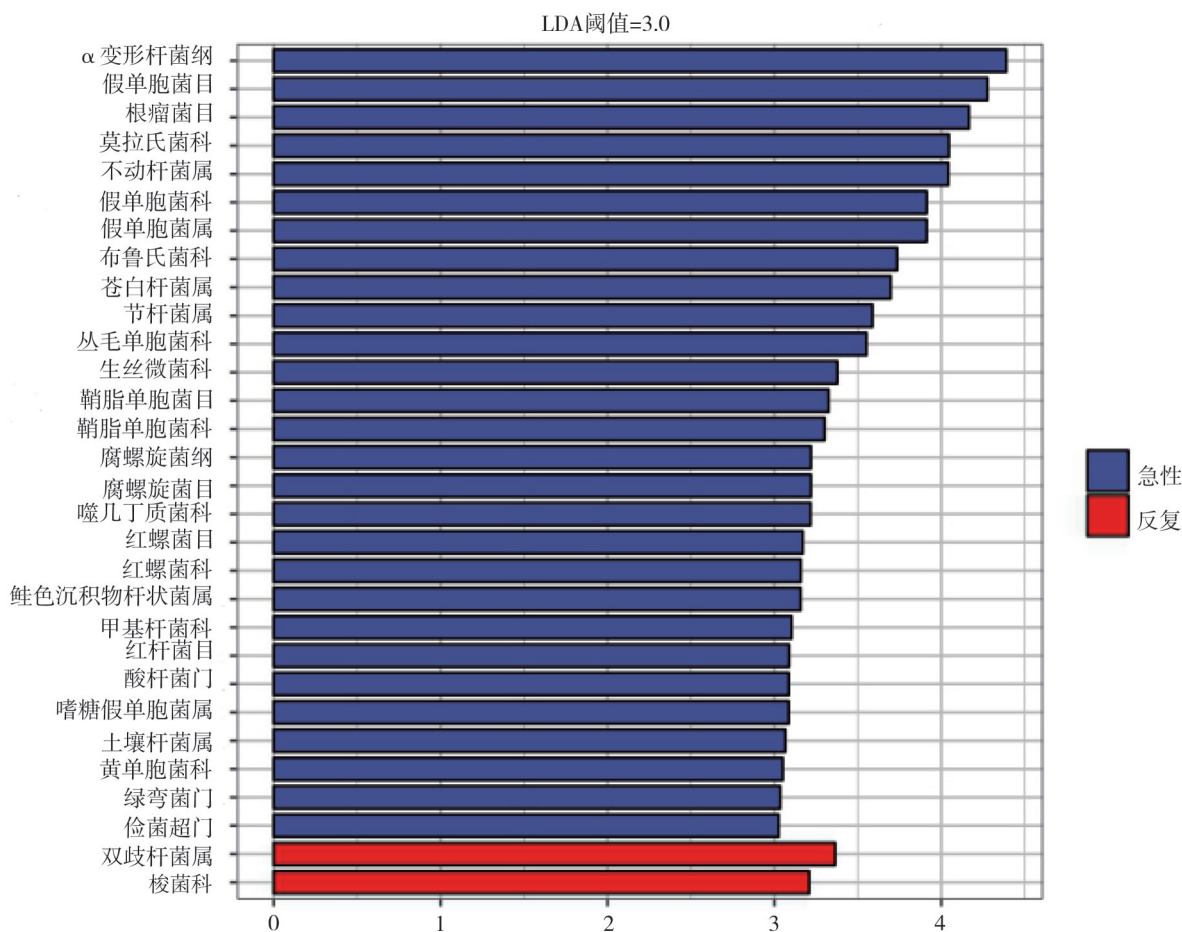


图4 LEfSe效应等级图

表2 LEfSe各菌统计学检验表 $[M_d(P_{25}, P_{75})]$

细菌种类	急性组相对丰度中位数	反复组相对丰度中位数	Z值	P值
α 变形杆菌纲	0.175(0.128 0,0.224 0)	0.122(0.066 0,0.171 0)	-2.544	0.011
假单胞菌目	0.051(0.029 0,0.096 0)	0.037(0.016 0,0.050 0)	-2.171	0.030
根瘤菌目	0.095(0.072 0,0.119 0)	0.069(0.037 0,0.084 0)	-2.722	0.006
莫拉氏菌科	0.013(0.008 0,0.029 0)	0.008(0.006 0,0.014 0)	-2.384	0.017
假单胞菌科	0.040(0.019 0,0.064 0)	0.022(0.007 0,0.037 0)	-2.224	0.026
布鲁氏菌科	0.028(0.020 0,0.039 0)	0.017(0.012 0,0.024 0)	-3.558	0.001
从毛单胞菌科	0.015(0.011 0,0.019 0)	0.009(0.006 0,0.013 0)	-3.736	0.001
梭菌科	0.001(0.000 4,0.005 7)	0.004(0.000 8,0.010 1)	-2.117	0.034
不动杆菌属	0.012(0.008 0,0.027 0)	0.007(0.005 0,0.014 0)	-2.615	0.009
假单胞菌属	0.040(0.018 0,0.064 0)	0.022(0.007 0,0.036 0)	-2.224	0.026
苍白杆菌属	0.024(0.018 0,0.037 0)	0.016(0.011 0,0.022 0)	-3.380	0.001
节杆菌属	0.004(0.001 0,0.008 0)	0.001(0.000 8,0.003 0)	-2.971	0.003
双歧杆菌属	0.000 3(0.000 1,0.000 4)	0.000 4(0.000 2,0.004 0)	-2.122	0.034

表3 常规尿培养与尿NGS检出率的比较(n,%)

组别	患者人数	常规尿培养(+)	尿NGS(+)
急性组	27	11(40.7)	21(77.8)
反复组	26	11(42.3)	18(69.2)
总数	53	22(41.5)	39(73.6)

### 3 讨论

清洁中段尿细菌培养是诊断UTI的金标准并指导抗生素的使用,但其耗时长约2~3 d,不能及时指

导诊断和治疗;再者标本易受污染,容易出现假阴性结果,同时若患者近期使用过抗菌药或频繁排尿、过量饮水等则假阴性率较高。而且,尿培养不能检测到生长缓慢、厌氧、有特殊营养要求的细菌。二代测序中与细菌相关的 16s rRNA 基因测序则克服了这些局限。

本研究对 53 例 UTI 女性的尿液样本进行标准的中段尿培养,结果显示尿 NGS 检出 39 例(73.6%)符合我们定义的细菌,尿培养检出 22 例(41.5%),尿 NGS 的检出率高于尿培养的检出率( $\chi^2=11.160, P=0.001$ )。与尿液培养比,尿液 NGS 进一步发现了许多在传统培养方法中未检测到的厌氧菌,表明了 NGS 方法的潜在效用。有研究表明,与 16s rRNA 二代测序相比,在标准尿培养中大约 90% 的阴性结果样品中存在活细菌<sup>[3]</sup>。Price TK 等<sup>[4]</sup>在 2016 年的 1 项研究中对 2 种方法进行了直接比较,结果显示标准尿培养遗漏了 67% 的尿路病原体。这可以为培养阴性的有症状患者中难以治疗的 rUTI 提供非常有用的信息。

另一方面,本研究发现急性发作 UTI 和 rUTI 在细菌组成、相对丰度和多样性方面有明显差异。数据仅在急性 UTI 组观察到  $\alpha$  多样性增加,微生物  $\alpha$  多样性减少与 rUTI 相关。已有研究表明,健康人群中以枸橼酸杆菌属、棒状杆菌属、肠球菌属、大肠埃希菌属、乳酸菌属、普雷沃氏菌属、葡萄球菌属、链球菌属为主<sup>[5]</sup>。这与本研究的 UTI 的急性组和反复组的菌属差异显著,本研究以气单胞菌属、博代氏杆菌属、涅斯捷连科氏菌属、乳酸菌属、短波单胞菌属、假单胞菌属、大肠埃希氏菌属、苍白杆菌属、不动杆菌属、污染沙氏菌属为主。为了评估尿液菌群与 rUTI 之间的关系, Huang L 等<sup>[6]</sup>比较了 90 例 rUTI 女性和 62 例健康对照的尿液菌群。研究发现,与健康组相比,反复组中变形菌门、伯克氏菌目、罗氏菌属、普雷沃氏菌属、小杆菌属和棒状杆菌属的丰度更高,乳酸菌属、加德纳菌属、链球菌属和埃扎基菌属的丰度明显降低。与本研究类似,反复组菌群与健康组菌群差异明显。这表明肠杆菌科以外的不同物种可能是感染 rUTI 的原因。同样与本研究结果类似,反复组的  $\alpha$  多样性低于健康组,支持微生物组多样性较低有利于感染而多样性较高有保护作

用的假设。Yoo JJ 等<sup>[7]</sup>就肠杆菌科以外的物种在 rUTI 发病机制中的作用得出了部分相似部分相反的结论。作者比较了 11 例急性膀胱炎女性和 31 例 rUTI 女性的尿液菌群。研究发现,与急性组相比,反复组的泌尿菌群在拟杆菌门、拟杆菌纲、拟杆菌目、普雷沃菌科和厚壁菌门中的丰度更高,反复组患者的  $\alpha$  多样性和丰富度更高。此外,在反复组的尿液中检测到鞘氨醇单胞菌属、葡萄球菌属、链球菌属和罗氏菌属。就菌门组成来看, Yoo JJ 等<sup>[7]</sup>与本研究的菌门结果大体一致,反复组厚壁菌门和拟杆菌门丰度比急性组高,但差异无统计学意义;就菌属来看,本研究的反复组乳酸菌属和大肠埃希氏菌属比急性组高,但差异无统计学意义,且不与 Yoo JJ 等<sup>[7]</sup>类似,未检测到单独存在于复发组的菌属;就多样性来看,与此相反,本研究与 Huang L 等<sup>[6]</sup>的结果都表明反复组较之非反复组  $\alpha$  多样性更低。类似的研究 Cernja M 等<sup>[8]</sup>对 28 例急性膀胱炎患者的尿液菌群进行了分析,其中包括 16 例女性和 12 例男性。研究发现,  $\gamma$ -变形菌纲和芽孢杆菌纲在所有样本中占主导地位,变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门占有所有检测分类群的 99% 以上,这与本研究急性组的 4 类高丰度菌门结果类似。此外,在大多数情况下,观察到单个菌科的优势,其中肠球菌科、肠杆菌科或假单胞菌科占细菌总数的 90% 以上。Yoo JJ 等<sup>[7]</sup>也获得了类似的结果,与 Cernja M 等<sup>[8]</sup>的情况一样,研究发现急性膀胱炎组中  $\gamma$ -变形菌纲和变形菌门的患病率高于反复组,尤其是假单胞菌属、不动杆菌属和肠杆菌科<sup>[7]</sup>。与 Cernja M 等<sup>[8]</sup>类似,本研究同样发现单个菌科的优势。与 Yoo JJ 等<sup>[7]</sup>类似,本研究急性组假单胞菌属、不动杆菌属丰度高于反复组,但大肠埃希氏菌属低于反复组。最后,与其他人的结果部分类似,本研究的 LEfSe 图表明了急性组和反复组的优势菌群差异,急性组以  $\alpha$  变形杆菌纲、假单胞菌目、根瘤菌目、莫拉氏菌科、不动杆菌属、假单胞菌科、假单胞菌属、布鲁氏菌科、苍白杆菌属、节杆菌属、丛毛单胞菌科等为代表,反复组以双歧杆菌属、梭菌科为代表。总之,本研究结果与其他人的菌群测序结果大体上类似,产生具体菌属和部分趋势的差异原因可能是尿液收集方式、人种、人群年龄、人群地域、人群生活习惯等差

异导致的。在泌尿系统中,已经报告了其他 3 项与微生物多样性相关的研究<sup>[9-11]</sup>。首先,Horwitz D 等<sup>[10]</sup>报道,微生物多样性减少的患者更有可能在留置导尿管后发生 UTI。而 Kramer H 等<sup>[11]</sup>和 Thomas-White K 等<sup>[9]</sup>分别报道了慢性肾病和膀胱过度活动症的多样性增加。总之,急性单纯性下 UTI 可被视为由特定病原体引起的暂时性感染,但在复发性下 UTI 中,微生态失调似乎在病理生理学中起着更重要的作用<sup>[12]</sup>。此外,即使在同一复发组中,随着病情的延长,也有可能出现更复杂的微生态失调的改变<sup>[13]</sup>。因此,本研究谨慎地提出复发性 UTI 可能与尿路微生态失调有关,下一步还需要更细致地研究。

本研究有 2 点局限性。①临床研究不包括健康对照的信息。然而,为了与健康对照组进行比较,必须考虑各种因素(年龄分布、饮食模式、绝经、激素治疗或既往抗生素使用史),并且需要相对大量的患者。因此,考虑到研究所需的患者数量和研究成本,本研究旨在比较实际疾病状态患者的微生物群,而不是与健康对照组进行比较。未来有必要加入健康对照组,使研究更具有代表性。②16s rRNA 的 NGS 方法本身存在局限性,该方法不提供抗生素耐药性的信息,并且比常规尿培养更昂贵。然而,就成本效益而言,一些人认为,考虑到由于传统尿培养阳性率低、额外检查和住院时间延长而导致的不适当抗生素使用,NGS 相对具有成本效益。

总之,本研究发现新兴的尿路菌群的研究为复发性 UTI 提供了新的研究方向。未来的重点是先明确可能在特定微生物生态系统中富集的核心分类群及其在不同病理时期的分布、丰度和种类的变化,然后探究微生物群落在生态位内发挥功能所需的核心基因组和代谢途径,为菌群移植和其他治疗方法提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] Peck J, Shepherd JP. Recurrent urinary tract infections: diagnosis, treatment, and prevention[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2021, 48(3):501-513.
- [2] 中国女医师协会肾脏病与血液净化专委会. 中国女性尿路感染诊疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(36):2827-2832.
- [3] Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52:871-876.
- [4] Price TK, Dune T, Hilt EE, et al. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(5):1216-1222.
- [5] Chorbińska J, Krajewski W, Nowak Ł, et al. Urinary microbiome in bladder diseases—review[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10):2816.
- [6] Huang L, Li XY, Zheng B, et al. Differential urinary microbiota composition between women with and without recurrent urinary tract infection[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:888681.
- [7] Yoo JJ, Shin HB, Song JS, et al. Urinary microbiome characteristics in female patients with acute uncomplicated cystitis and recurrent cystitis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5):1097.
- [8] Ceprnja M, Oros D, Melvan E, et al. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:643638.
- [9] Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, et al. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome[J]. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2016, 11(1):18-24.
- [10] Horwitz D, McCue T, Mapes AC, et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference[J]. *J Infect*, 2015, 71(3):358-367.
- [11] Kramer H, Kuffel G, Thomas-White K, et al. Diversity of the mid-stream urine microbiome in adults with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(6):1123-1130.
- [12] Finucane TE. “urinary tract infection”—requiem for a heavyweight[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(8):1650-1655.
- [13] 李 芬, 杜希林, 李 亮, 等. 中段尿培养阳性病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(11):1799-1803.
- Li F, Du XL, Li L, et al. Distribution of and analysis of drug resistance of mid-stream urine culture-positive pathogens[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2020, 24(11):1799-1803.