

# 伤寒沙门氏菌的生存环境空间

探索大挑战第二十三轮

2019年2月

## 机遇

肠沙门氏菌肠亚种伤寒血清型（伤寒沙门氏菌）在2017年引起约1,000万例伤寒和117,000例死亡（2017年全球疾病负担）。现已出现能耐受多种抗生素的伤寒沙门氏菌菌株（Klemm et al. 2018），它们拖累着多个中低收入地区的卫生系统（Andrews et al. 2018）。人类被认为是伤寒沙门氏菌的唯一天然宿主（Wain et al. 2002）。使用受污染的食物或水导致感染，以及经粪-口途径传播，都需要这种生物体能够在人体感染的中间环境中存活。在消灭伤寒这种公共卫生问题的必要干预措施方面，这意味着如果存在使伤寒沙门氏菌存活且促进其传播的环境空间，则很可能不但必须改善用水和卫生条件，*而且*还须改善疫苗提供情况才能停止传播并消除疾病。此外，我们对伤寒沙门氏菌在环境中的选择压力知之甚少，在临床和环境中接触抗生素，可能会促使产生能耐受抗生素的伤寒沙门氏菌菌株。虽然许多地区已消灭了伤寒，但尚不了解如今仍有伤寒的低收入地区是否存在使伤寒细菌长期生存的环境空间。

有证据表明，在有卡氏棘阿米巴等原虫存在的环境下，伤寒沙门氏菌更易存活（Frédéric Douesnard-Malo and Daigle 2011）。鼠伤寒沙门氏菌依附多噬棘阿米巴存活；而这种存活取决于沙门氏菌致病岛2中的基因（已经证明必须有这些基因才能毒化和侵袭巨噬细胞），我们可能会问，这些基因的原始功能是否就是促进环境生存（Bleasdale et al. 2009）。都柏林沙门氏菌也依附一种阿米巴，即皱棘阿米巴存活（Tezcan-Merdol et al. 2004），尚不了解伤寒沙门氏菌是否同样也能依附原虫或其他水生物种存活。现已证实贝类是人体感染伤寒沙门氏菌的源头之一，但尚不了解伤寒沙门氏菌依附贝类存活的时间，特别是热带温水贝类（Jordan 1925）。土壤和水中可能提供其他生存空间。虽然已经在尼泊尔的首都加德满都和孟加拉国首都达卡的饮用水中发现伤寒沙门氏菌DNA，但尚不了解这是否就是可成活的病原生物（Karkey et al. 2016; Saha et al. 2019）。在本次大挑战中，我们希望了解是否存在使伤寒沙门氏菌能够生存的环境空间，以及此类空间是否（以及在多大程度上）导致疾病在人体间传播。

此外，这些环境空间可能在病原体产生抗生素耐受性方面起着一定的作用（Forsberg et al. 2012）。我们希望了解伤寒沙门氏菌在环境中生存是否会受到抗生素及其残留的影响，在环境中接触抗生素是否会影响伤寒沙门氏菌产生抗生素耐受性以及影响其传播。

## 挑战

在这次新的大挑战中，我们征求能考察伤寒沙门氏菌生存环境空间的提案。我们希望了解：

1. 伤寒沙门氏菌在土壤和水生微生物环境中的生存情况。伤寒沙门氏菌在有卡氏棘阿米巴的情况下可存活3周，单独存活不超过10天（Frédéric Douesnard-Malo and Daigle 2011）。与其他生物的相互作用是否影响伤寒沙门氏菌的生存？这些作用对这种细菌的传播有怎样的影响？
2. 伤寒沙门氏菌依附其他生物体生存。霍乱弧菌依附浮游生物生存（Lipp, Huq, and Colwell 2002），伤寒沙门氏菌是否也同样与水生多细胞生物相互作用？如果是这样，这对伤寒的传播和流行病学有怎样的影响？

3. 生存环境空间对伤寒沙门氏菌产生抗生素耐受性的影响。与受感染的个体相比，伤寒沙门氏菌在环境中的相对存活时间有多长？这对其接触抗生素，以及伤寒沙门氏菌菌株产生抗生素耐受性有怎样的影响？

#### 我们希望资助：

- 在土壤和水生微生物环境中进行的伤寒沙门氏菌研究，同时研究在生存、毒力或抗生素耐受性方面的明确意义。
- 考察伤寒沙门氏菌在依附或存在独立生存的原虫时的存活情况
- 考察环境（土壤、水和抗生素残留）在伤寒沙门氏菌产生抗生素耐受性方面的作用
- 对伤寒沙门氏菌进行的转录组分析及突变研究，以找出与特定环境空间相关的基因。

在所有情况下，研究结果与伤寒流行病学之间的相关性必须清晰明确。

#### 我们不会资助：

- 仅对其他肠沙门氏菌血清型，而非侧重伤寒沙门氏菌的研究
- 并非侧重环境因素的伤寒临床研究
- 仅仅是对伤寒沙门氏菌进行实验室突变研究，没有相关数据将研究结果与环境样本或伤寒流行病学联系起来

## References

- Andrews, Jason R., Farah N. Qamar, Richelle C. Charles, and Edward T. Ryan. 2018. "Extensively Drug-Resistant Typhoid — Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time?" *New England Journal of Medicine* 379 (16): 1493–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>.
- Bleasdale, Benjamin, Penelope J Lott, Aparna Jagannathan, Mark P Stevens, Richard J Birtles, and Paul Wigley. 2009. "The Salmonella Pathogenicity Island 2-Encoded Type III Secretion System Is Essential for the Survival of Salmonella Enterica Serovar Typhimurium in Free-Living Amoebae." *Applied and Environmental Microbiology* 75 (6): 1793–95. <https://doi.org/10.1128/AEM.02033-08>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Forsberg, Kevin J., Alejandro Reyes, Bin Wang, Elizabeth M. Selleck, Morten O.A. Sommer, and Gautam Dantas. 2012. "The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens." *Science* 337 (6098): 1107–11. <https://doi.org/10.1126/science.1220761>.
- Global Burden of Disease. 2017. "GBD Results Tool | GHDx | Schistosomiasis." 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Jordan, Edwin O. 1925. "THE VIABILITY OF TYPHOID BACILLI IN SHELL OYSTERS." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 84 (19): 1402. <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660450010006>.
- Karkey, Abhilasha, Thibaut Jombart, Alan W. Walker, Corinne N. Thompson, Andres Torres, Sabina Dongol, Nga Tran Vu Thieu, et al. 2016. "The Ecological Dynamics of Fecal Contamination and Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi A in Municipal Kathmandu Drinking Water." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004346>.
- Klemm, Elizabeth J, Sadia Shakoar, Andrew J Page, Farah Naz Qamar, Kim Judge, Dania K Saeed, Vanessa K Wong, et al. 2018. "Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella Enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins" <https://mbio.asm.org/content/9/1/e00105-18>.
- Lipp, Erin K, Anwar Huq, and Rita R Colwell. 2002. "Effects of Global Climate on Infectious Disease: The Cholera Model." *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4): 757–70. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.757-770.2002>.
- Saha, Senjuti, Arif M. Tanmoy, Jason R. Andrews, Mohammad S. I. Sajib, Alexander T. Yu, Stephen Baker, Stephen P. Luby, and Samir K. Saha. 2019. "Evaluating PCR-Based Detection of Salmonella Typhi

and Paratyphi A in the Environment as an Enteric Fever Surveillance Tool." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100 (1): 43–46. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0428>.

Tezcan-Merdol, Dilek, Marianne Ljungström, Jadwiga Winięcka-Krusnell, Ewert Linder, Lars Engstrand, and Mikael Rhen. 2004. "Uptake and Replication of Salmonella Enterica in Acanthamoeba Rhysodes." *Applied and Environmental Microbiology* 70 (6): 3706–14. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3706-3714.2004>.

Wain, John, Deborah House, Julian Parkhill, Christopher Parry, and Gordon Dougan. 2002. "Unlocking the Genome of the Human Typhoid Bacillus." *The Lancet. Infectious Diseases* 2 (3): 163–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00225-6).