

《疾病监测》审稿意见与作者答复

题目：细菌耐药性检测技术方法及其应用发展

作者：车洁; 陈霞; 李娟; 卢金星

——审稿专家意见与答复——

初审专家意见及作者修改说明：

意见一：

1. 文章中多种方法的对比还需要进一步描述；

答：在文章第二部分多种方法的对比部分增加不同方法特点及其优劣的简要描述，具体内容为“随着抗菌药物在人医、兽医领域的广泛应用，细菌耐药情况愈演愈烈，因而也对细菌耐药性检测手段提出了更高的要求。了解不同细菌耐药性检测方法的特点以及其优劣势、适用情况等，可为不同领域、不同研究目的的工作提供选择参考依据。细菌药物敏感性实验是细菌耐药性检测最经典的方法，尤其稀释法是细菌耐药性检测的金标准，可获得精确的MIC值、灵活性强，是临床和实验室研究最为常用的细菌耐药性检测方法；商品化自动分析系统的推广应用，相比稀释法大大的缩短了实验周期，解放了劳动力，特别适用于临床细菌耐药性检测。但是无论是经典的稀释法亦或是自动分析系统，由于其均需要获得分离自样本的细菌纯培养物且耗时长，难以在抗感染治疗快速应对上发挥作用；随着检测技术的发展以及对细菌耐药性产生更深入的认识，更多的研究将目光投向于和耐药基因产生和传播密切相关的耐药基因、元件的PCR及qPCR检测技术，这类技术可快速、准确地探知耐药基因、元件，从而及时确定感染细菌的药物敏感性，为临床抗感染治疗提供更加及时的依据，也逐渐成为临床和实验室耐药细菌检测、监测的重要手段，但该类技术只能用于已知目的基因的筛查，不能胜任大规模、高通量细菌耐药性的检测和监测工作。随着质谱技术、全基因组测序技术、基因芯片技术及微流控技术地逐渐普及，细菌耐药性检测方法得到进一步升级，向着更快速、更精确、更全面、高通量的方向完善，尤其是全基因组测序技术和微流控技术与qPCR技术的结合，前者为探索未知耐药基因提供手段，后者为自主选择研究基因、重点排查特别关注基因、大规模耐药基因筛检和未知耐药细菌引起的突发事件预测、预警提供了快速、精确的技术储备，但鉴于新方法使用试剂和设备昂贵，在临床进行大规模推广尚不现实，目前尚只应用于科学研究和大规模耐药菌流行病学监测研究工作。本文将目前细菌耐药检测和研究领域使用和有潜在使用价值的多种检测方法从耗时、通量、准确性、操作灵活性等多个方面做一比较，详见表1。”

2. 结语太过简单，还应该对方法未来的发展方向有所展望。

答：在结语部分补充不同细菌耐药性检测方法的应用相关情况，简要介绍其应用前景，针对目前细菌耐药情况愈演愈烈的现状，对细菌耐药性检测方法提出更快速、简便、准确、高通量的要求，具体内容详见修改稿。

3. 详细意见见文章修改稿。

答：修改稿中的注释内容即为问题1、2，已按照评审要求修改，详见修改稿。

意见二：

细菌耐药是目前国际抗感染领域严峻的问题，作者全面综述了目前常用的细菌耐药性检测方法，对本领域的研究及临床工作具有重要指导意义与参考价值。

一些小的修改要点有：

1. 细菌耐药性检测分为两个层次：一是表型检测，即药物敏感试验；二是基因型检测，即采用各种方法来检测细菌耐药基因。建议作者在描述时注意将这两个不同层面的检测区分开来。

答：本文按照细菌耐药性检测的经典方法和新方法将细菌耐药性检测方法为了两大类，第一类细菌耐药性检测的经典方法即为评审提到的表型检测方法，即药物敏感性实验，文中已解释说明；第二个层次基因型检测即为本文细菌耐药性检测新方法中的第三部分。除这两方面外，本文囊括了基于培养的微流控技术和基于 MALDI-TOF MS 的细菌耐药性检测技术，因此将基因型检测、基于 MALDI-TOF MS 技术和基于微流控技术的细菌耐药性检测技术统归为新技术一类。

2. 第二部分细菌耐药检测新技术目前基本上还没有应用于临床，建议作者对其未来发展趋势进行展望，以让作者更加了解其发展前景，特别是临床上是否有可能开展。同时也要注意提出这些新技术新方法存在的问题与应用的局限，以全面客观评价这些新技术。

答：已按照评审意见在第二、三部分补充新技术在临床推广应用的前景以及其存在的问题及局限性，详见修改稿。

3. 表 1 的总结非常好，一目了然，但相应的文字描述（细菌耐药性检测方法的比较）过于简单，建议适当展开。

答：细菌耐药性检测方法的比较部分增加各种方法优劣势的简述，具体内容如下“随着抗菌药物在人医、兽医领域的广泛应用，细菌耐药情况愈演愈烈，因而也对细菌耐药性检测手段提出了更高的要求。了解不同细菌耐药性检测方法的特点及其优劣势、适用情况等，可为不同领域、不同研究目的的工作提供选择参考依据。细菌药物敏感性实验是细菌耐药性检测最经典的方法，尤其稀释法是细菌耐药性检测的金标准，可获得精确的 MIC 值、灵活性强，是临床和实验室研究最为常用的细菌耐药性检测方法；商品化自动分析系统的推广应用，相比稀释法大大的缩短了实验周期，解放了劳动力，特别适用于临床细菌耐药性检测。但是无论是经典的稀释法亦或是自动分析系统，由于其均需要获得分离自样本的细菌纯培养物且耗时长，难以在抗感染治疗快速应对上发挥作用；随着检测技术的发展以及对细菌耐药性产生更深入的认识，更多的研究将目光投向于和耐药基因产生和传播密切相关的耐药基因、元件的 PCR 及 qPCR 检测技术，这类技术可快速、准确地探知耐药基因、元件，从而及时确定感染细菌的药物敏感性，为临床抗感染治疗提供更加及时的依据，也逐渐成为临床和实验室耐药细菌检测、监测的重要手段，但该类技术只能用于已知目的基因的筛查，不能胜任大规模、高通量细菌耐药性的检测和监测工作。随着质谱技术、全基因组测序技术、基因芯片技术及微流控技术地逐渐普及，细菌耐药性检测方法得到进一步升级，向着更快速、更精确、更全面、高通量的方向完善，尤其是全基因组测序技术和微流控技术与 qPCR 技术的结合，前者为探索未知耐药基因提供手段，后者为自主选择研究基因、重点排查特别关注基因、大规模耐药基因筛检和未知耐药

细菌引起的突发事件预测、预警提供了快速、精确的技术储备，但鉴于新方法使用试剂和设备昂贵，在临床进行大规模推广尚不现实，目前尚只应用于科学研究和大规模耐药菌流行病学监测研究工作。本文将目前细菌耐药检测和研究领域使用和有潜在使用价值的多种检测方法从耗时、通量、准确性、操作灵活性等多个方面做一比较，详见表 1。”

4. 结语：本文综述的几类细菌药物性检测方法都存在着自身不可替代的优势和难以避免的劣势，建议更加细化与明确。

答：针对不同细菌耐药性检测方法的优势和劣势适当展开，简述其在临床和实验室应用前景和适用性，详见修改稿

复审专家意见及作者修改说明：

1.对全文进行文字和语言梳理，避免重复。

2.按照杂志要求对文章的格式调整。

答：本次修改接受评审提出的意见，对全文进行文字和语言梳理，删除重复及易引起歧义的语言，按照杂志要求修改文章格式。

—————定稿会意见与答复—————

定稿会意见：

文章中“细菌性耐药检测方法比较”一节与“结语”中内容重复，建议将两节内容简化合并为结语，或直接删除结语内容

答：本次修改接受评审提出的意见，精简“细菌性耐药检测方法比较”内容，删除“结语”一节。

本文经这次修改后，基本达到要求，可以发表，谢谢！