(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107567624 A
(43)申请公布日 2018.01.09

(21)申请号 201680015165.3

(22)申请日 2016.03.10

(30)优先权数据
62/132,199 2015.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.09.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2016/051352 2016.03.10

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/142890 EN 2016.09.15

(71)申请人 皇家飞利浦有限公司
地址 荷兰艾恩德霍芬

(72)发明人 S·卡玛拉卡兰 P·马伊高达
林志衡 S·肖他尼

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 王英 刘炳胜

(51)Int.Cl.
G06F 19/26(2011.01)

权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

显示生物分离物的抗菌敏感性的方法

(57)摘要

一种利用基因组亚型信息来监视和确定抗菌剂抗性和抗菌剂处置的方法和系统。各种实施例利用分子流行病学和下一代测序技术(NGS)来监视多药抗性病原体并提供对新生的微生物威胁的早期洞察。

CN 107567624 A

1.一种用于生成亚型特异的显示的计算机实现的方法,所述方法包括:

提供计算机处理器,所述计算机处理器被配置为:

(a)接收关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息;

(b)接收关于所述至少一种分离物的亚型的信息;并且

(c)提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示。

2.根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中,接收关于所述至少一种分离物的所述亚型的信息包括:

(a)接收描述所述至少一种分离物的基因组的至少一部分的数据;

(b)将从测序操作接收到的基因组数据与参考数据库进行比较;并且

(c)根据所述比较的结果来识别针对所述至少一种分离物的匹配亚型。

3.根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中,接收关于所述至少一种分离物对至少一种抗菌剂的所述敏感性的信息包括:接收利用所述至少一种抗菌剂的针对所述至少一种分离物的抗菌剂敏感性测试的结果。

4.根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在每行与一个亚型相关联并且每列与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示。

5.根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在每列与一个亚型相关联并且每行与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示。

6.根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在矩阵配置中提供对彩色项的图形显示。

7.根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在矩阵配置中提供对数字的图形显示。

8.根据权利要求7所述的计算机实现的方法,其中,每个数字是特定时间表中该分离物在群体中的流行性,并且针对该分离物的敏感性比率被显示为颜色或有阴影的环。

9.根据权利要求7所述的计算机实现的方法,其中,每个数字是针对特定亚型的多种分离物对特定抗菌剂的平均敏感性。

10.根据权利要求7所述的计算机实现的方法,其中,每个数字是针对亚型对抗菌剂的敏感性-抗性比率。

11.一种包含计算机可执行指令的非瞬态机器可读介质,所述计算机可执行指令用于执行用于生成亚型特异的显示的方法,所述介质包括:

(a)用于接收关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息的计算机可执行指令;

(b)用于接收关于所述至少一种分离物的亚型的信息的计算机可执行指令;以及

(c)用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的计算机可执行指令。

12.根据权利要求11所述的非瞬态机器可读介质，其中，用于接收关于所述至少一种分离物的所述亚型的信息的所述计算机可执行指令包括：

(a)用于接收描述所述至少一种分离物的基因组的至少一部分的数据的计算机可执行指令；

(b)用于将从测序操作接收到的基因组数据与参考数据库进行比较的计算机可执行指令；以及

(c)用于根据所述比较的结果来识别针对所述至少一种分离物的匹配亚型的计算机可执行指令。

13.根据权利要求11所述的非瞬态机器可读介质，其中，用于接收关于所述至少一种分离物对至少一种抗菌剂的所述敏感性的信息的所述计算机可执行指令包括：用于接收利用所述至少一种抗菌剂的针对所述至少一种分离物的抗菌敏感性测试的结果的计算机可执行指令。

14.根据权利要求11所述的非瞬态机器可读介质，其中，用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的所述计算机可执行指令包括：用于在每行与一个亚型相关联并且每列与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示的计算机可执行指令。

15.根据权利要求11所述的非瞬态机器可读介质，其中，用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的所述计算机可执行指令包括：用于在每列与一个亚型相关联并且每行与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示的计算机可执行指令。

显示生物分离物的抗菌敏感性的方法

技术领域

[0001] 本文描述的各种实施例总体涉及抗菌谱的创建和显示，更具体地涉及利用归为亚型的生物体来创建和显示抗菌谱。

背景技术

[0002] 感染性疾病(ID)导致广泛的发病率和死亡率。针对1998-2006年全国住院患者样本的回顾估计了有4000万的以ID为主要状况的住院治疗。最近的研究估计，高达51％的ICU患者患有感染性疾病，71％的重症监护室(ICU)患者接受抗菌剂。具有感染的患者的死亡率是无感染患者的两倍。

[0003] 此外，估计在所有急性护理住院治疗的5％中发生医院感染(即，通过医院中的患者获得的感染)。这相当于每年超过200万例，涉及超过45亿美元的增加的支出。医院感染可引起严重的肺炎和尿路、血液和身体其他部位的感染。

[0004] 许多类型的医院感染难以用抗菌剂攻击。在过去70年来，抗菌剂被广泛使用，以减少由于感染性疾病造成的死亡数。然而，这些药物已被太广泛和太长时间地使用，使得抗菌剂被设计为要杀死的感染性生物体已经替代地适应了所述抗菌剂，使得药物效果较差。

[0005] 美国疾病控制中心(CDC)报告，医院中所开处方的抗菌剂中有30-50％是不必要的或不合适的。处方过量和错误处方抗菌剂带来了由具有抗菌剂抗性的细菌造成的日益增长的挑战。CDC还报告：改善医院的处方实践不仅有助于减少医院获得感染的比率和抗菌剂抗性，而且还可以改善个体患者疗效，所有都同时降低医疗成本。

发明内容

[0006] 提供本“发明内容”从而以简化的形式介绍概念的选择，其将在下文“具体实施方式”部分中进一步描述。本发明内容并不旨在识别或排除要求保护的主题的关键特征或基本特征，也不旨在用于帮助确定要求保护的主题的范围。

[0007] 考虑到抗菌抗性细菌的兴起，需要允许对抗菌剂和抗菌剂抗性感染的改善的管理的方法和系统，特别是在临床环境中。

[0008] 医院抗菌谱通常是提交给医院的临床微生物学实验室的本地细菌分离物的抗菌敏感性的定期概述。临床医生通常使用抗菌谱来评估局部的易感率，作为帮助选择经验性抗菌治疗，以及监视机构内随时间推移的抗性趋势。抗菌谱还可用于比较跨机构的抗性率并跟踪抗性趋势。保持跟踪该信息对于监视抗菌剂抗性的出现的趋势非常重要，并支持临床决策指定、感染控制策略和抗性遏制策略。

[0009] 各种实施例通常涉及使用基因组亚型信息来创建抗菌谱。更具体地，一些实施例使用分子流行病学和下一代测序技术(NGS)来监视多种抗药性病原体，确定其抗菌剂抗性，提供对新生的微生物威胁的早期洞察，并推荐抗菌治疗。

[0010] 一般而言，针对对各种抗菌剂的敏感性(或相反的，抗性)培养和测试感兴趣的病原体和其他微生物。对培养的病原体进行测序(例如，通过全基因组测序、靶向测序等)，并

将它们的基因组数据(例如,Fasta序列文件)与基因组数据的公开可访问或私有数据库进行比较,以识别所测试的病原体的特定亚型。然后,利用新颖的用户界面将根据亚型的敏感性/抗性数据呈现给用户。

[0011] 一些实施例涉及用于生成亚型特异的显示的计算机实现的方法。该方法包括:提供计算机处理器,所述计算机处理器被配置为:接收关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息;接收关于所述至少一种分离物的亚型的信息;并且提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示。

[0012] 在一个实施例中,接收关于所述至少一种分离物的亚型的信息包括:接收描述所述至少一种分离物的基因组的至少部分的数据;将从测序操作接收到的基因组数据与参考数据库进行比较;并且根据所述比较的结果来识别针对所述至少一种分离物的匹配亚型。

[0013] 在一个实施例中,接收关于所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的敏感性的信息包括:接收利用所述至少一种抗菌剂的针对所述至少一种分离物的抗菌敏感性测试的结果。在一个实施例中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在每行与一个亚型相关联并且每列与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示。在另一实施例中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在每列与一个亚型相关联并且每行与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示。

[0014] 在一个实施例中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在矩阵配置中提供对彩色项的图形显示。在一个实施例中,提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示包括:在矩阵配置中提供对数字的图形显示。在一个实施例中,每个数字是特定时间表中所述分离物在群体中的流行性,并且所述分离物的敏感性比率被显示为颜色或有阴影的环。在一个实施例中,每个数字是分离物的数字,根据所述数字,针对特定亚型对特定抗菌剂的敏感性-抗性比率被绘制。在一个实施例中,每个数字是针对特定亚型对特定抗菌剂的敏感性-抗性比率。在一个实施例中,每个数字是特定亚型的多个分离物对特定抗菌剂的平均敏感性。在一个实施例中,每个数字是所述亚型在回顾的时间段内的发生率或流行性。

[0015] 在另一方面,各种实施例涉及一种包含计算机可执行指令的非瞬态机器可读介质,所述计算机可执行指令用于执行生成亚型特异的显示的方法。所述介质包括用于接收关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息的计算机可执行指令;用于接收关于所述至少一种分离物的亚型的信息的计算机可执行指令;以及用于提供按亚型安排的、所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的计算机可执行指令。

[0016] 在一个实施例中,用于接收关于所述至少一种分离物的亚型的信息的计算机可执行指令包括:用于接收描述所述至少一种分离物基因组的至少一部分的数据的计算机可执行指令;用于将从测序操作接收到的基因组数据与参考数据库进行比较的计算机可执行指令;以及用于根据所述比较的结果来识别所述至少一种分离物的匹配亚型的计算机可执行指令。

[0017] 在一个实施例中,用于接收关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息的计算机可执行指令包括:用于接收利用所述至少一种抗菌剂的针对所述至少一种分离

物的抗菌敏感性测试的结果的计算机可执行指令。在一个实施例中，用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的计算机可执行指令包括：用于在每行与一个亚型相关联并且每列与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示的计算机可执行指令。在另一实施例中，用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的所述计算机可执行指令包括：用于在每列与一个亚型相关联并且每行与一种抗菌剂相关联的矩阵配置中提供图形显示的计算机可执行指令。

[0018] 在一个实施例中，用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的计算机可执行指令包括：用于在矩阵配置中提供对彩色项的图形显示的计算机可执行指令。在一个实施例中，用于提供按亚型安排的所述至少一种分离物对所述至少一种抗菌剂的所述敏感性的图形显示的计算机可执行指令包括：用于在矩阵配置中提供对数字的图形显示的计算机可执行指令。在一个实施例中，每个数字是特定时间表中所述分离物在群体中的流行性，并且针对所述分离物的敏感性比率被显示为颜色或有阴影的环。在一个实施例中，每个数字是分离物的数字，根据所述数字，针对特定亚型对特定抗菌剂的敏感性-抗性比率被绘制。在一个实施例中，每个数字是亚型对抗菌剂的敏感性-抗性比率。在一个实施例中，每个数字是特定亚型的多个分离物对特定抗菌剂的平均敏感性。在一个实施例中，每个数字是所述亚型在回顾的时间段内的发生率或流行性。

[0019] 通过阅读以下详细描述和相关附图的查看，表征当前非限制性实施例的这些和其他特征和优点将是显而易见的。应当理解，前面的一般描述和以下的详细描述都仅是解释性的，而不限制要求保护的非限制性实施例。

附图说明

[0020] 参考以下附图描述非限制性和非穷尽性实施例，其中：

[0021] 图1描绘了用于生成抗菌谱的方法的一个实施例的范例；

[0022] 图2图示了用于生成抗菌谱的装置的实施例的示意表示；并且

[0023] 图3是通过实施例生成的亚型特异的抗菌谱的范例。

[0024] 在附图中，类似的附图标记通常在整个不同视图中指代对应的部分。附图不一定按比例绘制，而是强调操作的原则和概念。

具体实施方式

[0025] 以下参照附图更全面地描述了各种实施例，附图构成实施例的一部分，并且示出具体的示例性实施例。然而，实施例可以以许多不同的形式实现，并且不应被解释为限于本文所阐述的实施例；而是提供这些实施例以使得本公开将是透彻和完整的，并且将向本领域技术人员充分传达实施例的范围。实施例可以被实践为方法、系统或设备。因此，实施例可以采取硬件实现方式、完全软件实现方式(但是其将被理解为在诸如处理器的支持硬件上操作)或组合软件和硬件方面的实现方式的形式。因此，以下详细描述不应被认为是限制性的。

[0026] 在说明书中提及“一个实施例”或“实施例”意指结合实施例描述的特定特征、结构或特性包含于至少一个实施例中。在说明书中各处出现的短语“在一个实施例中”不一定都

指代相同的实施例。

[0027] 关于存储在计算机存储器内的非瞬态信号的操作的符号表示来呈现以下描述的一些部分。这些描述和表示是数据处理领域的技术人员用来最有效地将其工作的实质传达给本领域技术人员的手段。这种操作通常需要对物理量的物理操纵。通常但不是必要地，这些量采取能够被存储、转移、组合、比较和以其他方式操纵的电、磁或光信号的形式。主要是出于通常使用的原因，有时将这些信号称为比特、值、元素、符号、字符、项、数字等是方便的。此外，有时将需要物理量的物理操纵的步骤的特定布置称作模块或代码设备也是方便的，且不失一般性。

[0028] 然而，所有这些和类似术语都将与适当的物理量相关联，并且仅仅是应用于这些量的方便标签。除非专门另行指出，否则将如根据下面的讨论显而易见的，应当理解，在整个说明中，利用诸如“处理”或“计算”或“运算”或“确定”或“显示”等术语的讨论是指计算机系统或类似电子计算设备的动作和过程，其对表示为计算机系统存储器或寄存器或其他这样的信息存储、传输或显示设备内的物理(电子)量的数据进行操纵和变换。

[0029] 各种实施例包括可以以软件、固件或硬件体现的过程步骤和指令，并且当以软件体现时，可以被下载以驻留在各种操作系统所使用的不同平台上并由其操作。

[0030] 本公开还涉及用于执行本文中的操作的装置。该装置可以针对所需的目的而专门构造，或者可以包括由存储在计算机中的计算机程序选择性地激活或重新配置的通用计算机。这样的计算机程序可以存储于计算机可读存储介质中，例如但不限于包括软盘、光盘、CD-ROM、磁光盘的任何类型的盘，只读存储器(ROM)，随机存取存储器(RAM)，EPROM，EEPROM，磁卡或光卡，专用集成电路(ASIC)，或适用于存储电子指令的任何类型的介质，并且每个都耦合到计算机系统总线上。此外，说明书中所提及的计算机可以包括单个处理器，或者可以是采用多个处理器设计以提高计算能力的架构。如本文所使用的，术语“处理器”将被理解为包括微处理器、现场可编程门阵列(FPGA)、ASIC以及能够或执行处理本文中所描述的功能的任何其它类似设备。此外，如本文所使用的，术语“非瞬态机器可读介质”将被理解为包括易失性存储器设备(例如，SRAM和DRAM)和非易失性存储器设备(例如，闪存、磁存储器、光学存储器)，但将排除瞬态信号。

[0031] 本文中呈现的过程和显示并不固有地与任何特定的计算机或其他装置相关。各种通用系统也可以根据本文的教导与程序一起使用，或者其可以表现为方便地构造更专用的装置来执行所需的方法步骤。针对多种这些系统所需的结构将在下面的描述中出现。此外，本文公开的实施例不参考任何特定的编程语言来描述。应当理解，可以使用各种编程语言来实现本文所描述的教导，并且提供下面针对特定语言的任何参考以用于启用和最佳模式的公开。

[0032] 另外，在本说明书中使用的语言主要针对可读性和教导目的而选择，并且可能不被选择用于描绘或限定本发明的主题。因此，本公开旨在说明而非限制在权利要求中阐述的本发明的范围。

[0033] 常规地，基于医生的知识和以前的经验，将抗菌剂施用于患者。相比之下，一些实施例通过NGS技术的组合和抗菌剂敏感性的测试来识别针对所讨论的生物体的特定亚型的合适的抗菌剂。基于生物体亚型生成的抗菌剂简档不仅有助于医生根据患者简档来管理最合适的抗菌剂，而且还可以降低抗菌剂的成本并改善患者的护理。

[0034] 图1是用于抗菌谱生成的示例性方法的流程图。在该示例中，过程开始于计算设备接收关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息(步骤100)。计算设备还接收关于至少一个隔离物的亚型的信息(步骤104)，但是，如下所述，可以在接收上述敏感性信息之前、与接收上述敏感性信息同时等接收所述信息。利用该信息，计算设备提供按亚型安排的至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的显示(步骤108)。在下面更详细讨论的一个实施例中，显示包括多个分离物对多种抗菌剂的敏感性，其中分离物按亚型安排。

[0035] 至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性(步骤100)可以以各种方式获得。在一些实施例中，经由网络连接从针对这样的信息的源接收信息。在其他实施例中，通过在分离物上进行一次或多次显微扫描抗生素敏感性测试(或基于抗菌剂扩散的电子测试，或基于琼脂和肉汤稀释法的最小抑制浓度确定等)，或通过从实验室信息管理系统(LIMS)取回来自这些测试的数据，来确定所述信息。在一些实施例中，防止了生长的最低浓度的抗生素表示最小抑制浓度(MIC)，并且可以通过与预定MIC相关的定量或定性测试来确定至少一种分离物的敏感性。在一些实施例中，对测试结果进行后处理以确定例如针对分离物的平均敏感性水平或敏感性水平范围，例如，针对肉汤稀释测试加1或减1两倍浓度(plus or minus 1two-fold concentration)。

[0036] 也可以使用各种技术来确定分离物的亚型(步骤104)。在一个实施例中，多位点序列分型(MLST)被用于对所讨论的分离物的基因组进行测序。可以理解，这里对MLST的讨论是为了解释性的目的，并不排除使用其他NGS技术，例如，扩增片段长度多态性(AFLP)、脉冲场凝胶电泳(PFGE)、核糖分型、基于PCR的指纹以及多位点酶电泳(MLEE)，它们自身或与一个或多个的彼此组合。

[0037] MLST是使用6-10个看家基因(看家基因的确切数量取决于所讨论的特定微生物)的序列来表征细菌物种的分离物的流程。对于每个看家基因，存在于细菌物种中的不同序列被指定为不同的等位基因，并且对于每个分离物，在6-10个看家基因中的每一个处的等位基因定义分离物的等位基因简档或序列类型(ST)。例如，具有7个看家基因的物种可以明确地由一系列七个整数进行表征，所述整数对应于在七个看家基因地点的等位基因。

[0038] 在MLST中，忽略等位基因之间的核苷酸的数量差异，并且给予序列不同的等位基因数，无论它们在单个核苷酸位点还是在许多位点不同。基本原理是导致新等位基因的单个遗传事件可以通过点突变(仅改变单个核苷酸位点)或通过重组替代(通常会改变多个位点)而发生。根据等位基因之间的核苷酸差异的数量加权将错误地认为等位基因与通过将核苷酸变化处理为单个遗传事件的结果相比更加不同。

[0039] 继续该过程，NGS操作的结果是序列文件(例如，Fastq序列文件)。通常使用诸如BWA或Samtools的公开可用的工具来相对于参考序列对齐测序输出，或者在一些实施例中，可以使用诸如VELVET的算法进行重新组装以产生更长的连续序列。

[0040] 一旦序列数据已经被对齐和/或组装，就可以将结果与基因组信息的公共或私有数据库进行比较，以识别分离物的特定亚型。一个这样的数据库是PubMLST数据集，其是用于分子分型和微生物基因组多样性的开源公共数据库，可从http://pubmlst.org/获得。PubMLST包含具有定义的看家基因及其亚型的许多细菌。

[0041] 对准/组装步骤的结果相对基于该物种的PubMLST标准选择的一组看家基因进行局部序列排比检索。匹配算法只有在100％匹配(即，在同一性和长度方面)的情况下才能识

别匹配基因，为该基因分配等位基因数，并且针对该物种的所有看家基因计算等位基因数。使用等位基因数的组合将亚型分配给测序的分离物。虽然先前讨论集中于NGS技术，但是普通技术人员将认识到可以使用许多其他基本技术来生成所使用的测序数据。

[0042] 亚型对各种抗菌剂的敏感性的显示(步骤108)使用针对每种分离物的敏感性/抗性简档(步骤100)以及各种分离物的亚型信息(步骤104)。在一个实施例中，创建并显示抗菌剂和亚型的矩阵，其例如给出分离物的被发现对特定抗菌剂敏感/抗性的百分比。在一个实施例中，计算每种亚型的平均敏感性，并将其用作针对每种亚型和/或每种抗菌剂的阈值。

[0043] 一些实施例将在医院中呈现识别出的每个亚型的矩阵，但是操作者可以配置接口以呈现识别出的亚型的子集或被测试的抗菌剂的子集。例如，子集可由操作者明确选择，或通过指定用于分析和显示的特定时间窗(例如，过去六个月来所有的分离物的抗菌谱)来隐含地选择。

[0044] 对于普通技术人员显而易见的是，前面讨论中的步骤次序不一定是标准的。例如，普通技术人员将认识到，分离物可在针对其对一个或多个抗菌剂的敏感性测试之前、同时或之后来分亚型。此外，由于实施例本身通常涉及多种亚型，所以一种分离物可以在针对其对一种或多种其它分离物的亚型分析和测试之前、同时或之后的敏感性进行亚型分析和测试。其他实施例在其初始呈现之后继续更新图形显示，以允许添加随后分型和/或测试的分离物。

[0045] 图2是用于抗菌谱生成的示例性系统的流程图。在该实施例中，计算单元200与针对至少一种分离物的抗菌性敏感性数据源204和基因组数据源208进行通信。

[0046] 计算单元200可以在各种实施例中采用各种形式。适于与本文所述实施例一起使用的示例性计算单元包括台式计算机、膝上型计算机、虚拟计算机、服务器计算机、智能电话、平板计算机、平板电话等。数据源204、208还可以采取各种形式，包括但不限于，结构化数据库(例如，SQL数据库)、非结构化数据库(例如，Hadoop集群、NoSQL数据库)，或运行在各种计算单元(例如，台式计算机、膝上型电脑、虚拟计算机、服务器计算机、智能电话、平板计算机、平板电话)上的其他数据源。在各种实施例中，计算单元可以是异构的或同构的。在一些实施例中，数据源204可以是一件测试装备，其确定并存储至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性。在一些实施例中，数据源208可以是基因组数据的公开或私有可访问数据库。

[0047] 在各种实施例中，可以使用异构或同构的各种网络技术来互连系统的部件。合适的网络技术包括但不限于有线网络连接(例如，以太网、千兆以太网、令牌环等)和无线网络连接(例如，蓝牙、802.11x、3G/4G无线技术等)。

[0048] 在操作中，计算单元200向抗菌剂数据源204查询关于至少一种分离物对至少一种抗菌剂的敏感性的信息。抗菌剂数据源204可以具有这样的信息，因为其已经对分离物进行了这种测试，或者它可能已经从执行这种测试的设备直接地或间接地(即，通过数据输入或传输)接收了这样的信息。

[0049] 在操作中，计算单元200向基因组数据源208查询关于至少一种分离物的亚型的信息，通常(但不一定)分离物也是对抗菌剂数据源204的查询的主题。基因组数据源208可以具有本地存储的这种信息，或者可以根据需要联系其他计算单元以获得相关的亚型信息。

[0050] 在接收到针对一个或多个分离物的所请求的敏感性数据和亚型数据之后，计算单元200继续以生成敏感性数据与亚型数据组合的图形表示，如下面更详细地讨论的。

[0051] 如上所述，计算单元200可以首先访问数据源204、208或同时访问两个数据源。在一些实施例中，计算单元200是对操作者本地的，即，位于由操作者访问的局域网上。在其他实施例中，计算单元200由操作者通过诸如广域网或互联网的再另外的网络连接(未示出)来访问，并且图形表示被通过这样的网络连接递送给操作者。在这些实施例中，计算单元200包括对这种远程访问设备通常的安全性和网络服务器功能。

[0052] 图3呈现了根据本文中描述的原理生成的示例性亚型特异的抗菌谱。这种特定的多亚型抗菌谱是针对屎肠球菌的，其是在人肠中发现的可能是共生的(即无害的)一种细菌，但在这种情况下是致病的。

[0053] 每行是通过MLST序列类型识别的屎肠球菌的亚型。每列示出了该特定亚型对所识别出的抗菌剂的敏感性。在该实施例中，在合成矩阵中的每个条目是阴影圆和数字，但是应当理解，存在条目是数字、有阴影的环、颜色等的其他实施例。

[0054] 在该特定实施例中，每个矩阵条目的变化自补充的，即，代表亚型对特定抗菌剂的敏感性/抗性比率的数字也反映在环的阴影水平中以及数量的颜色和环的颜色及其阴影中。较小的数字(即，表明抗性亚型)还表现为部分阴影的环和一个颜色范围；较大的数字(即，表明敏感亚型)还表现为不同颜色范围内的更多阴影的环。此外，在该特定范围内，以全色显示敏感和抗性亚型，而通过较小强度呈现对各种抗菌剂具有中等敏感性的亚型(即，既不特别敏感也不特别抗性)。

[0055] 对于普通技术人员将显而易见的是，依靠前述特征的任何子集或组合(通过其本身或通过它的其他变型)的任何接口(例如，作为列的3D矩阵，其中，每列在其高度、颜色等方面的反映数值，如上所述)可以并入各种实施例中。虽然空间禁止对所有这些可能的变化的穷尽列表和/或讨论，但是应当理解，它们可以在本文所描述的各种实施例中使用。

[0056] 例如，每个亚型对每种抗菌剂的敏感性-抗性数据可以显示为环(实心或中空)，其可以基于敏感性-抗性比率的值进行颜色编码。在另一实施例中，可以根据基于可用数据计算出的百分比来突出显示这些环。在其他实施例中，可以显示根据其计算敏感性-抗性比率的分离物的数量，其基于先前的知识通知专家关于该特定菌株的最佳药物。

[0057] 尽管前述讨论限于多亚型/多抗菌剂抗菌谱，但是对于普通技术人员显而易见的是，本文讨论的方法和系统也可用于显示毒性、神经病变、关节疼痛、副作用、以及患者行为或患者临床统计的其他表型相关性(例如，发病率)。对于普通技术人员显而易见的是，虽然前面的讨论集中于生物体亚型，但是各种实施例适用于分析依赖于基因组数据、基因型特性或表型特性的任何识别出的微生物的子分类，包括但不限于不限于亚系。

[0058] 例如，如上所述，参考根据本公开的实施例的方法、系统和计算机程序产品的框图和/或操作说明来描述本公开的实施例。在框中记载的功能/动作可以按照不同于流程图所示的次序发生。例如，取决于所涉及的功能/动作，连续示出的两个框实际上可以基本上并行地执行，或者有时可以以相反的次序执行框。另外，并不是任意流程图所示的所有框都需要被执行和/或实现。例如，如果给定的流程图具有包含功能/动作的五个框，则情况可能是仅执行和/或实现五个框中的三个框。在该示例中，可以执行和/或实现五个框中的任意三个。

[0059] 在本申请中提供的一个或多个实施例的描述和说明不旨在以任何方式限制或约束所要求保护的本公开的范围。在本申请中提供的实施例、范例和细节被认为足以传达所有物并使其他人能够制造和使用要求保护的实施例的最佳模式。要求保护的实施例不应被解释为限于本申请中提供的任何实施例、范例或细节。无论是组合还是单独显示和描述，(结构和方法两者的)各种特征旨在被选择性地包括或省略以产生具有特定特征集合的实施例。已经提供了本申请的描述和说明，本领域技术人员可以设想到落入本申请中体现的总体发明概念的更广泛方面的精神中的变化、修改和替代实施例，而不背离要求保护的实施例的更宽范围。

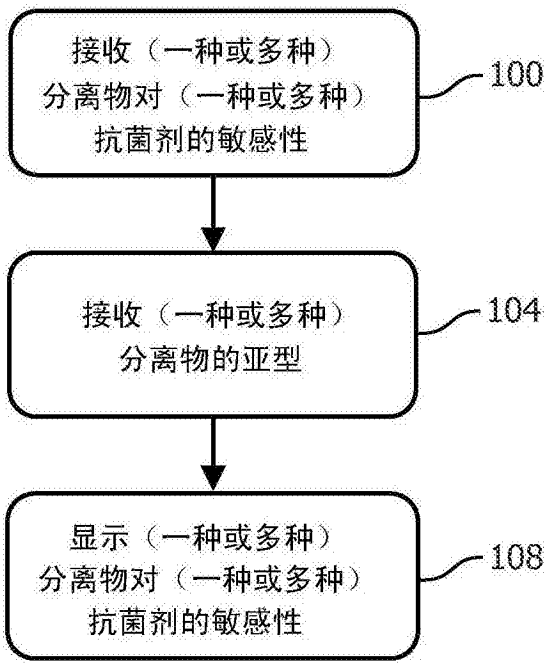

接收（一种或多种）
分离物对（一种或多种）
抗菌剂的敏感性
100
接收（一种或多种）
分离物的亚型
104
显示（一种或多种）
分离物对（一种或多种）
抗菌剂的敏感性
108

图1

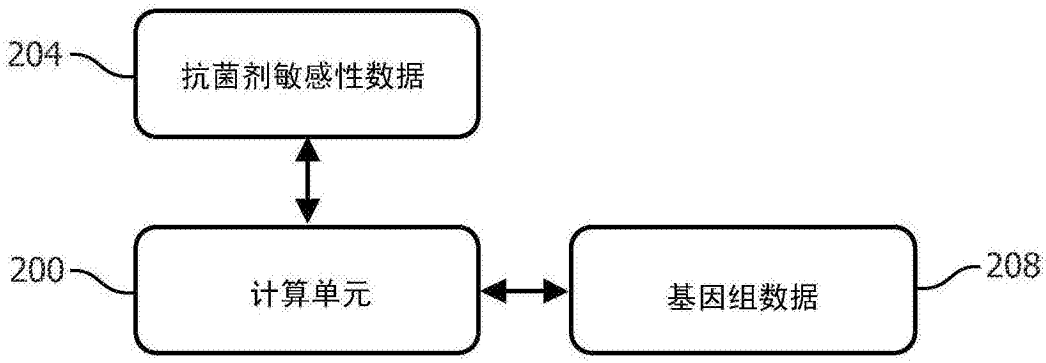

204
抗菌剂敏感性数据
200
计算单元
基因组数据
208

图2

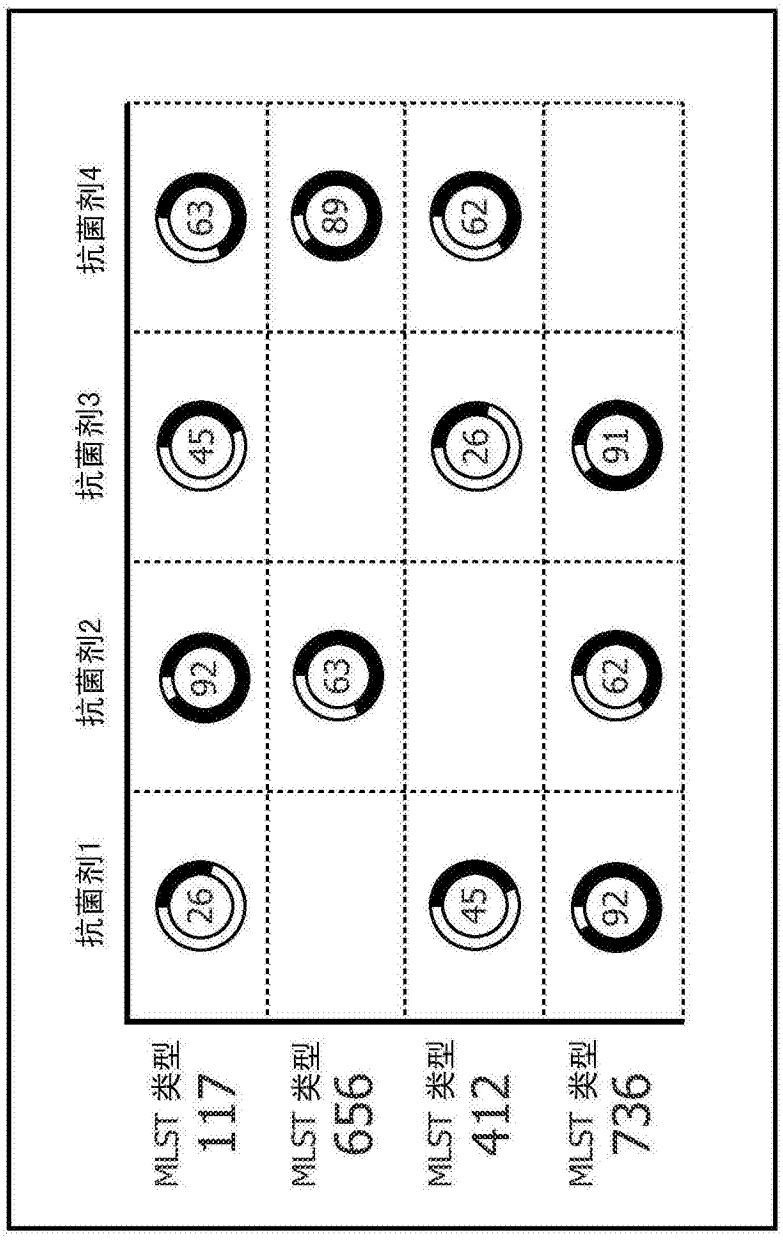

抗菌剂1
抗菌剂2
抗菌剂3
抗菌剂4
MLST 类型 117
26
92
45
63
MLST 类型 656
63
89
MLST 类型 412
45
26
62
MLST 类型 736
92
62
91

图3