

医学参考报

检验医学专刊

Laboratory Medicine

第十期 NO.10

执行主编简介



周宏伟 教授

二级教授，博士研究生导师。现任南方医科大学珠江医院检验医学部主任，南方医科大学微生物组医学中心主任。国家杰出青年科学基金获得者，国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”，珠江学者特聘教授，国务院政府特殊津贴专家。兼任中华医学会微生物学与免疫学分会委员、中华医学会检验医学分会青年委员、广东省精准医学应用学会微生物生态医学分会主任委员、广东省医学会检验医学分会副主任委员、广东省医师协会检验医师分会副主任委员。国际刊物 *Medicine in Microecology* (Elsevier) 共同主编及 *mSystems* (IF 6.5) 编委。累计已发表SCI收录论文95篇，文章总引用次数5130余次，H-Index为38，在 *Nature Medicine*、*Cell Host & Microbe*、*Gut*、*Microbiome*、*ISME Journal* 等著名刊物发表多篇论文。主持国家自然科学基金杰出青年项目、重点项目、面上项目、科技部项目、省部级项目10余项。培养研究生52人，其中博士19人。合作博士后18人，当前在站博士后14人。

肠道菌群 DL-内肽酶变化与克罗恩病风险相关

【据《Cell Host Microbe》2022年8月报道】题：肠道菌群DL-内肽酶通过NOD2途径缓解克罗恩病（南方医科大学 作者Jie Gao等）

克罗恩病是一种慢性全身性疾病，主要表现为胃肠道慢性炎症，导致持续性腹泻和腹痛。由于病程迁延，反复发作，需终身治疗，被称为“绿色癌症”。近年来，随着中国经济的发展，克罗恩病的患病率在急剧攀升。克罗恩病因复杂，由遗传因素和环境因素共同作用，其中模式识别受体NOD2的基因突变是主要驱动克罗恩病的遗传因子。NOD2可识别菌群来源的肽聚糖片段（如胞壁酰二肽MDP等）而活化，继而通过调节肠上皮屏障、抗菌肽和黏蛋白分泌等过程维持肠道的稳态。既往研究主要关注于NOD2基因突变或信号转导受阻对NOD2通路的影响，而肠道菌群紊乱是否可引起NOD2失活驱动克罗恩病目前并不清楚。

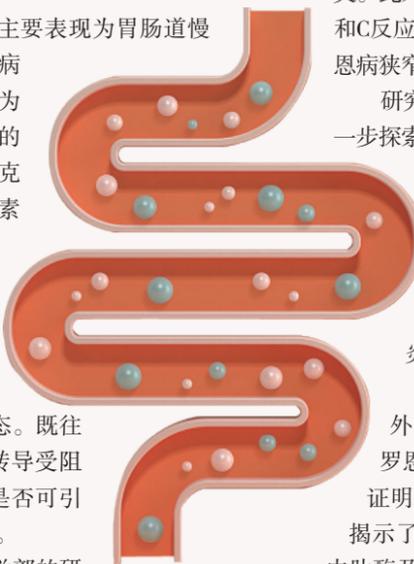
来自南方医科大学珠江医院检验医学部的研究团队，通过宏基因组、细菌培养组、代谢组等多组学分析，结合人群数据和动物实验，发现肠道菌群DL-内肽酶是产生NOD2配体的关键酶。通过分析来自全球不同地区（中国、美国、荷兰、西班牙）共857例克罗恩病患者的宏基因组数据，发现DL-内肽酶基因丰度不仅在克罗恩病患者中显著下降，还与疾病活动性呈显著负相关。此外，通过校正NOD2基因突变、年龄、抗生素使用情况和C反应蛋白水平等因素，发现低DL-内肽酶基因丰度与克罗恩病狭窄/穿透行为显著相关（OR=2.056，P=0.03）。

研究团队通过粪菌移植技术结合NOD2基因敲除小鼠，进一步探索了肠道菌群DL-内肽酶变化对于肠炎发生和发展的影响，发现DL-内肽酶活性低的克罗恩病患者粪菌可显著增加小鼠肠炎易感性。最后通过一系列动物实验，证实多种方式调控DL-内肽酶（包括补充产DL-内肽酶益生菌、DL-内肽酶或MDP衍生物米法莫肽）均可有效缓解小鼠肠炎，这些调控DL-内肽酶缓解肠炎的效应在NOD2通路受到抑制的情况下消失。

总的来说，该研究首次揭示除了NOD2基因突变外，肠道菌群DL-内肽酶减少导致NOD2信号失活在克罗恩病发生发展过程中扮演重要角色。同时，研究不仅证明调控DL-内肽酶是治疗CD的潜在有效手段，同时还揭示了益生菌维持肠道稳态的一种新机制。肠道菌群DL-内肽酶及其产生的独特肽聚糖片段胞壁酰二肽极有可能成为预测克罗恩病活动期的生物标志物。

（南方医科大学珠江医院 何肖龙 周宏伟 编译）

（DOI：0.1016/j.chom.2022.08.002，IF：31.316）



炎症肠病密切相关的肠道活性基因产物

【据《Nature》2022年5月报道】题：炎症肠病中生物活性微生物基因产物的发现（美国哈佛大学 作者Zhang Yancong等）

肠道菌群及其活性基因产物与炎症肠病的发生和发展密切相关。然而，由于肠道菌群高度复杂，绝大部分基因及其产物的功能及活性尚未被解析，这极大地限制了肠道菌群在炎症肠病诊断和治疗的应用，以及新型肠道微生态制剂的开发。因此，如何鉴定具有潜在生物活性的菌群基因产物成为一个亟待解决的问题。

美国哈佛大学陈曾熙公共卫生学院团队就上述问题展开了深入的研究，他们研发了一套崭新的鉴别具有潜在生物活性的基因产物计算平台—MetaWIBELE。利用该平台，他们系统地鉴别出大于34万个与炎症肠病密切相关的菌群蛋白家族。这些蛋白家族可能在患者的肠道炎症方面具有潜在的生物活性。其中50%以上的蛋白编码基因未被功能注释，极大地拓展了常见肠道菌群的泛基因组库。

接下来，研究团队将分析重点放在了引起炎症反应的菌毛蛋白组分上来。他们发现在炎症肠病中富集或者耗竭的前20个活性蛋白家族可分为两大类，富集的前20个菌毛蛋白家族主要由变形菌携带，而耗竭的前20个菌毛蛋白家族主要由拟杆菌门携带。克罗恩病中富集的变形菌源性菌毛通常编码已知的菌毛结构域，如伴侣-引子菌毛（I型和P型菌毛），它们往往组装成相同的蛋

白质复合物，有明显的促炎功能特征。相反，在克罗恩病中耗竭的20个拟杆菌源性菌毛蛋白中，有19个没有功能特征。

最后，研究团队将目光聚焦到了细菌分泌蛋白，通过分析锁定了185个潜在的非特征性胞外蛋白家族。预测这些蛋白家族具有调节炎症活性，其中绝大多数在炎症肠病中显著减少，仅13个出现富集。在没有炎症的对照组中，研究者鉴别出一类新型的胞外类血管性血友病因子的同源蛋白，发现其可维持拟杆菌生物膜在肠黏膜中的稳定性。

总的来说，该研究首次鉴别了大量未被解析的肠道菌群活性基因产物，同时探索了这些基因产物在炎症肠病中潜在的生物活性。研究团队开发的宏基因组分析

新平台MetaWIBELE为探索菌群未知活性蛋白提供了新的可能，研究中鉴别出的新菌毛家族蛋白和血管性血友病因子将有可能成为肠道菌群-炎症肠病的潜在因果靶点。

（南方医科大学珠江医院 何肖龙 周宏伟 编译）
（DOI：10.1038/s41586-022-04648-7，IF：69.504）

下转第2版

肠道菌群揭示了子痫前期的诊断及治疗新路径

【据《Circulation Research》2022年8月报道】题：肠道微生物紊乱通过调节巨噬细胞和滋养细胞促进子痫前期（中国山东大学 作者Yin J等）

子痫前期（preeclampsia，PE）是以妊娠20周后发生高血压和蛋白尿为主要特征的综合征，是造成孕产妇及围产儿患病或死亡的重要原因之一。PE机制和病理生理具有异质性，造成对其不充分的预测、治疗及预防。研究认为妊娠早期对子宫螺旋动脉重塑不充分会引起子痫前期，炎症、免疫因子

在其中起关键作用，但具体机制了解不充分。肠道菌群及其代谢产物是调节宿主炎症及免疫的关键因子。已在PE患者中观察到肠道菌群紊乱，并且可能通过促进炎症反应、菌群移位等促进PE患病，但两者之间

导读

- 石墨烯新材料实现活体神经实时监测 **2版**
- 脐带血微生物或可用于诊断死产? **3版**
- CT和CA19-9联合评价非转移性胰腺癌的治疗效果 **4版**
- 神经胶质瘤患者脑脊液游离DNA的突变谱和肿瘤突变负荷检测 **5版**
- 寨卡病毒：对该疾病的更新和实验室检测指南 **6版**
- 康复后近1年的高凝状态、内皮病变和炎症：评估COVID-19患者的长期结果 **7版**
- 大数据才是硬道理！4万临床基因组学数据的系统性泛癌症分析 **8版**

石墨烯新材料实现 活体神经实时监测

【据《Nature》2022年6月报道】题：新型生物传感器实时监测大脑和肠道神经递质动态变化（美国斯坦福大学化学工程系 作者Zhenan Bao等）

生物电子学已广泛应用于动物实验和临床研究，目前的神经递质传感器大多依赖于坚硬的碳纤维电极，可能会导致早期设备故障或严重的炎症反应。此外，在运动活跃的脑肠器官中，对神经递质动态变化进行高保真测量一直是极大的挑战。

斯坦福大学鲍哲南团队研发了一种基于石墨烯的柔软可拉伸神经化学传感器NeuroString，实现了神经递质的多通道亚秒级活体监测。

在体外，该传感器可检测到电刺激引起的阶段性儿茶酚胺（CAT）释放，以及5-羟色氨酸和氟西汀选择性增强的5-羟色胺（5-HT）信号；在肠道内，NeuroString监测到DSS诱导炎性肠病小鼠模型的5-HT水平升高，并能追踪其空间动态变

化；在大脑内，小鼠在摄入巧克力后几秒钟该设备检测到纹状体CAT释放，而在营养摄入后1小时内结肠5-HT也出现升高，这与小鼠胃肠道的典型转运时间一致。

此外，体外缓冲液中NeuroString很容易与小鼠结肠黏膜结合并附着，小鼠结肠可表现出持续的收缩和松弛，并不会诱发慢波诱导的机械收缩和结肠迁移运动复合体的潜伏期，也不影响旷场试验中小鼠的活动能力或粪便输出，表明NeuroString能够实时监测动物大脑和肠道中神经递质的动态变化而不干扰动物的生理活动。

NeuroString在研究肠道菌群对肠道神经及中枢神经系统相关疾病的作用等方面具有广泛应用潜力，为活体神经功能诊治提供了新的可能。

（南方医科大学珠江医院 张玉龙 徐开宇 李壮 周宏伟 编译）
（DOI：10.1126/science.1229495，
IF：69.504）

上接第1版

的具体关联及机制尚未完全阐明。

山东大学心血管重构与功能重点实验室Yin J等人表明，PE患者发生肠道菌群失调（微生物群的 α 和 β 多样性降低）。作者发现，PE患者肠道中生产短链脂肪酸的细菌的丰度显著降低，尤其以嗜黏蛋白阿克曼菌的减少最为显著，致使肠道和外周血中短链脂肪酸水平降低进而出现过激炎症和肠屏障破坏。PE患者的粪便移植给PE模型鼠会加重其病理和症状，而移植健康孕妇的粪便则具有保护作用。此外，还发现补充嗜黏蛋白阿克曼菌、丙酸或丁酸也可缓解PE大鼠的症状。机制上，嗜黏蛋白阿克曼菌通过丙酸、丁酸促进胎盘巨噬细胞的自噬和M2极化，从而抑制炎症；丙酸也显著促进滋养细胞的侵袭进而改善了螺旋动脉重塑。据此，作者构建了由Akkermansia、Oscillibacter和短链脂肪酸组成的标志物组，具有诊断PE的潜力（曲线下面积0.98）。

综上所述，本研究揭示了肠道菌群失调造成PE患者代谢和免疫功能的改变，这加重了PE的症状。同时，本研究也进一步丰富补充了益生菌有助于PE的预防和治疗的理论。肠道菌群与PE患病之间仍有较多谜团，未来开展前瞻性研究或可帮助阐明两者的因果关系及机制，帮助子痫前期的精准预测和微生态治疗。

（南方医科大学珠江医院 曾山水 周宏伟 编译）
（DOI：10.1161/CIRCRESAHA.122.320771，IF：23.213）

肠道黏膜真菌：肠道神经免疫功能新标志物

【据《Cell》2022年2月报道】题：肠道黏膜真菌保护肠道神经免疫并促进社交行为（美国康奈尔大学免疫医学系作者Iliyan D Iliev等）

哺乳动物的胃肠道中共生着数以亿计的微生物，在维持宿主肠道神经免疫稳态方面发挥着重要作用，然而肠道黏膜中的真菌对宿主神经免疫功能的影响及作用机制尚不明确。

康奈尔大学研究团队证明在人类和小鼠的管腔及黏膜部位真菌分布不尽相同且具有一定空间特征。使用抗生素清除微生物的DSS肠损伤小鼠模型定植不同的真菌群落后发现黏膜真菌能够降低小鼠的死亡率并改善肠道屏障损伤。

肠道细胞转录组测序发现黏膜真菌对肠上皮细胞的保护作用跟免疫功能密切相关，通过CD4⁺T细胞-IL-22途径保护肠道屏障。此外，研究还发现黏膜真菌的定植能够显著改善小鼠的社交行为，其依赖于CD4⁺T细胞-IL-17途径靶向调节中枢神经元中IL-17RA信号。

本文证明肠道真菌组成及

空间分布是驱动保护性黏膜免疫的关键因素，这种作用对肠道及神经系统稳态具有深远的影响，为肠道神经免疫稳态的诊治及干预提供了新的生物标志物及潜在治疗靶点。

（南方医科大学珠江医院 张桦滢 徐开宇 李壮 周宏伟 编译）
（DOI：10.1016/j.cell.2022.01.017，
IF：66.85）

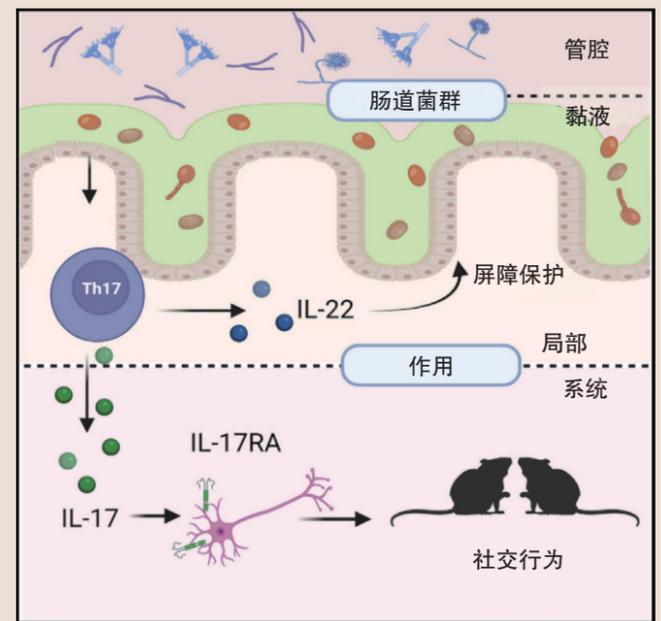


图1 研究内容概述，摘自图片摘要

细菌蛋白组芯片检验精神分裂症抗体特征

【据《Brain Behavior and Immunity》2022年7月报道】题：大肠杆菌蛋白组芯片分析精神分裂症患者血浆抗体特征（中国台湾成功大学临床医学研究院 作者林圣翔等）

精神分裂症（SZ）是一种受遗传和环境因素共同影响的精神疾病，与慢性神经炎症密切相关。在青春后期出现的精神分裂症被定义为成人型精神分裂症（AOS），但其发病的分子机制尚不明确。临床研究表明，宿主自身抗体分泌受到包括肠道菌群等环境的显著影响，可能通过脑肠轴影响SZ的发生发展。

中国台湾成功大学团队通过大肠杆菌蛋白组芯片对80个SZ患者和40个健康对照（HC）的IgG和IgM抗体进行分析，揭示响应大肠杆菌抗原的SZ患者相关自身抗体特征。该研究还鉴定了AOS抗体的潜在生物标志物，并发现其抗原富含ABC转运体相关结构域，这些抗原中包含了人类ABCBI蛋白。

此外，检测AOS患者血浆发现其中与ABC转运体相关的ABCBI抗体水平升高。这些结果都说明，SZ患者的肠屏障功能障碍可能导致肠道内的大肠杆菌蛋白抗原

进入宿主血浆，从而诱导了抗ABCBI蛋白的自身抗体分泌，引发神经炎症，加重了SZ的发生发展。

该研究通过表征分析SZ患者抗体特征，挖掘了AOS的潜在生物标志物，发现了AOS患者中富集的靶向ABC转运体结构域的抗体，从而可以区分不同发病年龄的精神分裂症患者，为揭示精神分裂症的分子机制提供一个独特的视角。

（南方医科大学珠江医院 肖钰 徐开宇 李壮 周宏伟 编译）
（DOI：10.1016/j.bbi.2022.07.162，
IF：19.227）

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

检验医学专刊

名誉主编：尚红	申子瑜	杨振华	陈民钧	丛玉隆	张峰	张曼	张军力	张传宝	张志英
顾问：侯生才	沈雁英	吕元	郭健	潘柏申	张炳昌	张莉萍	陈瑜	陈燕	陈文明
	马斌荣	郭健	潘柏申	田亚平	范红	郑卫东	府伟灵	赵敏	赵建宏
	张正	胡丽华	康熙雄	任健康	郝晓柯	胡娟	胡成进	胡志东	胡晓波
	张会英	张伟民	于维麟		胡朝晖	秦雪	秦东春	袁宏	夏薇
	居军	王兰兰	徐维家		徐克前	高红	高春芳	崔巍	彭林
主编：王清涛					彭明婷	谢风	韩晓芳	潘卫	魏军
副主编：李金明	徐国宾	徐英春	姜晓峰	王传新	魏殿军				
	鲁辛辛	李永哲			陈春志	段少雷	顾小丰	姚国樑	林日升
执行主编：周宏伟					李川	秦颖	沈广仟	万志静	吴乐斌
编委：（按姓氏笔画排序）	王治国	王建中	王培昌	王露楠	卢志明	杨军	姚勇	俞捷	朱耀毅
	许斌	刘勇	刘敏	刘文恩	刘彦虹	张晨			
	仲人前	孙自镛	孙桂荣	李艳	李连青	编辑部主任：陈文明	编辑部副主任：岳育红		
	李俊明	李晓军	李彬先	何成彦	沈佑君	编辑：孙影	张括	周倩倩	赵建玉
						周慧星	郑晔	左畅	梁玉芳

脐带血微生物或可用于诊断死产?

【据《mBio》2022年8月报道】题：脐带血微生物分析揭示了与死产和早产相关的新病原体（康奈尔大学威尔康奈尔医学院妇产科 作者Emilie .Vander Haar等）

死产占围生期孕产妇的一半，母体和胎儿感染是死产发生的原因之一，但死产中微生物感染的真实流行率尚不清楚且并非所有微生物都能通过培养的方法识别。目前基于非培养微生物检测方法已被用于识别临床相关的未培养和难以培养的微生物物种。脐带血微生物的研究较少，前期研究表明脐带血可能有助于检测与不良妊娠结局相关的微生物感染。因此，本研究基于美国死产合作协作网（SCRN）生物样本库中脐带血样本进行16S rRNA测序，目的在于明确脐带血中细菌DNA的特征及其与死产、早产的关

联，而检测关键微生物特征将有助于识别不良妊娠结局风险高的个体。

本研究所用脐带血样本来源于SCRN生物样本库，采集时间为2006年3月至2008年9月，并于2009年9月完成随访，涵盖5个临床中心59家医院。于活产样本中随机选择176例，其中胎龄<32周32例，胎龄32~36周43例，胎龄>37周101例。死产样本中可用样本为60例，其中胎龄<32周20例，胎龄32~36周16例，胎龄>37周24例。所有样本均进行16S rRNA测序。

结果发现：在调整了产妇年龄、种族等变量后，死产组的细菌检出率显著高于早期早产组，但细菌检出丰度两组无显著差异。即使按照胎龄进行分层，在不同的胎龄亚组，死产组的细菌检出率和丰度均明显高于活产组。此外，死产组脐带血样本中微生物多样性更低，两组共筛选出

30个差异扩增子测序变体（ASV），其中B型链球菌对于死产分组的贡献度最高，其次为节杆菌ASV_843。脐带血中微生物特征因胎龄而异，在死产组中发现8种ASV在不同胎龄中丰度不同，活产组中有13个ASV可在胎龄<32周检测到，但在胎龄>37周减少或消失，其中具核梭杆菌等口腔来源的厌氧菌在早产中富集。

研究结果提示，脐带血中细菌DNA的存在、丰度和组成与死产有关，且因胎龄而异。并确定了新的与死产有关的微生物，且发现具核梭杆菌等在早产中富集，表明了不良妊娠结局的宫内感染可能来源于口腔细菌。

（南方医科大学珠江医院
张莹轩 周宏伟 编译）

（DOI：10.1128/mbio.02036-22，
IF：7.786）

抗生素的使用会加速细菌吃掉肠道黏膜

【据《Cell》2022年9月报道】题：抗生素的使用会加速细菌吃掉肠道黏膜（美国得克萨斯大学MD安德森癌症中心 作者Eiko Hayase等）

异体造血干细胞移植术（allo-HSCT）通常被用来治疗恶性白血病，由于异体供者移植中的T淋巴细胞，以受者靶细胞为目标发动细胞毒攻击会导致移植抗宿主病（GVHD）。临床上通常使用碳青霉烯类抗生素防止该过程中的感染，这往往会导致更加严重的肠道GVHD。本研究从临床上收集接受了allo-HSCT的患者并设计了相应的动物实验进行研究，从中探索这背后的机制，挖掘能缓解临床allo-HSCT并发肠道GVHD患者症状的治疗物质。

本文回顾性研究了295例接受allo-HSCT的患者，发现使用美罗培南组与不使用的组患者相比生存率明显偏低。在小鼠体内也发现同样的规律，并且在结肠组织优先发生GVHD，肠道黏液层在单独使用美罗培南后显著变薄，肠屏障破坏加重，肠道菌群易位明显。以上实验证明美罗培南治疗后会加速肠道GVHD。

本研究收集了44例接受了allo-HSCT患者，通过对患者粪便进行菌群测序发现肠道拟杆菌属的丰度在接收美罗培南治疗后显著升高，在小鼠实验中得到了相似的结果，并最终确认了是多形拟杆菌株（BT）。那么BT增殖是否会加重美罗培南导致的肠道GVHD呢？本研究通过在小鼠体内单独定植BT发现确实如此。

本研究对BT进行转录组测序发现，在经过美罗培南治疗之后，BT表现为降解黏液的酶的基因表达上升。通过向小鼠体内定植已经敲除降解黏液酶基因的缺陷BT，与定植野生BT相比，缺陷BT定植后小鼠存活率升高。以上实验证实了美罗培南治疗后BT降解黏液酶基因表达升高，最终导致黏液层变薄。使用液相色谱-质谱联用技术对肠内容物进行分析，发现木糖在美罗培南治疗后显著下降。通过体内和体外实验发现在补充木糖之后，经过美罗培南治疗后的肠道黏液层损坏程度降低。口服木糖有可能成为缓解美罗培南导致的肠GVHD的干预方法。

综上所述，BT会加重异体造血干细胞移植术后使用美罗培南导致的肠道GVHD，通过补充木糖能够改善这一过程导致的肠道黏液受损。

（南方医科大学珠江医院
张雯 周宏伟 编译）

（DOI：10.1016/j.cell.2022.09.007，
IF：66.850）

既往妊娠情况与妊娠晚期阴道微生物组成有关

【据《eBioMedicine》2022年8月报道】题：产次、胎龄与足月和过期妊娠的阴道微生物组成有关（芬兰赫尔辛基大学妇产科 作者Kaisa Kervien等）

阴道环境受到多种因素影响，虽然从妊娠到产后阴道微生物的变化已有较多研究，但仅少数研究关注了妊娠和分娩对阴道微生物组成的潜在、持久影响。人类平均妊娠周期为40周，而关于过期妊娠（胎龄>41周）阴道微生物组成的研究较少。本研究为横断面研究，检测了足月、过期妊娠产妇临近分娩或分娩时阴道微生物组成，旨在研究胎龄或其他宿主相关因素是否会影响分娩或接近分娩时阴道微生物结构，以及足月和过期妊娠的阴道微生物组成差异。

研究者们于2017年5月至2018年12月

在赫尔辛基大学医院妇产科招募339名择期剖宫产女性，排除双胎妊娠、数据不完整和患有感染性疾病人群后共324例女性纳入最终研究，其中胎龄<41周155例，胎龄>41周169例，采集其临产或分娩开始时阴道分泌物拭子进行16S rRNA检测。

结果发现：将所有参与者分为初产妇、经产妇、胎龄<41周和>41周者，卷曲乳杆菌在初产妇中更常见，其相对丰度是经产妇的2.5倍；嗜性乳杆菌、加氏乳杆菌、加德纳菌等则在经产妇中更常见。进一步细分妊娠史，发现既往分娩次数与卷曲乳杆菌丰度呈负相关，而与嗜性乳杆菌和加氏乳杆菌正相关。卷曲乳杆菌为所有产妇阴道丰度最高的细菌，随着胎龄增加，其丰度显著增加，

但这种现象仅在初产妇中可观察到，在经产妇中不明显。另外，胎龄>41周的产妇阴道微生物与胎次的关系更密切，在这些女性中，初产妇加德纳菌、嗜性乳杆菌等的丰度显著高于经产妇，而在胎龄<41周的产妇中未观察到这种现象。

研究结果表明，既往妊娠史可影响妊娠晚期阴道菌群结构，以及胎龄增加与卷曲乳杆菌丰度增加有关，尤其在既往无分娩史的产妇中明显。同时研究明确了阴道微生物的组成与过期妊娠的关联。在未来的阴道微生物研究中可能需要考虑这些因素。

（南方医科大学珠江医院
张莹轩 周宏伟 编译）

（DOI：10.1016/j.ebiom.2022.104107，
IF：11.205）

补充益生菌有益于超早产儿肠道健康

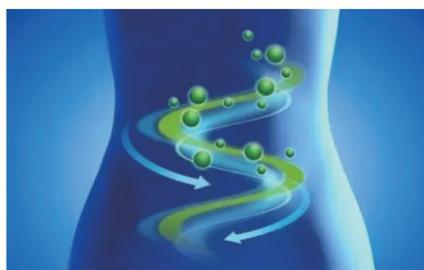
【据《Cell Host&Microbe》2022年5月报道】题：补充复合益生菌可加速超早产儿肠道微生物组成熟并减轻肠道炎症（加拿大卡尔加里大学 作者Jumana Samara等）

新生儿的肠道微生物组与胎龄密切相关，与足月儿相比，早产儿微生物组发育迟缓，新生儿坏死性小肠结肠炎、败血症的患病风险增加。已有的一些研究表明益生菌具有调节早产儿微生物组、预防疾病的潜力，但目前益生菌对新生儿肠道微生物组和免疫状态的影响尚未得到阐明，益生菌是否在超早产儿中发挥有益作用仍有待探讨。

该研究为明确由四株双歧杆菌和一株鼠李糖乳杆菌组成的复合益生菌对超早产儿肠道微生物组和免疫的影响，设计了一项随机干预试验，将纳入的超早产儿随机分入益生菌组和对照组，益生菌组新生儿出生后7天内便开始服用益生菌，期间研究者持续性地收集粪便样本，检测益生菌定植情况，分析肠道微生物组学、代谢组学，以及免疫相关细胞因子和钙卫蛋

白浓度。

研究者将整个研究阶段划分为T1至T5五个时期，发现T5时四种双歧杆菌在早产儿肠道中仍能稳定定植。通过应用无监督聚类分析，将早产儿微生物组分成C1至C4四种类型，可见对照组早产儿在T1至T5时期呈现出C1向C4类型演替的过程，使用益生菌则可加快这个进程，即加速微生物组的成熟。接着，研究者通过比较早产儿不同类型群落和健康足月儿的粪便代谢组，发现益生菌能够加快超早产儿肠道代谢组的成熟。此外，研究者通过菌群网络分析和马尔可夫链模



型分析得出益生菌可促成具有更强连接性和稳定性的微生物群落，益生菌菌株和粪便代谢物是微生物组成熟的预测和驱动因素。

为了研究益生菌对肠道炎症的影响，研究者测定了粪便样本中几种促炎细胞因子和钙卫蛋白的浓度，发现益生菌具有抗炎作用，相关性分析发现促炎细胞因子浓度与潜在致病菌特别是葡萄球菌属和链球菌属呈正相关，与益生菌菌株大多呈负相关。

综上，该研究发现选用的复合益生菌可加速超早产儿微生物组的成熟，且与有利的代谢和免疫环境有关。同时，他们发现双歧杆菌有利于更成熟、更稳定的微生物群落的构成，无须长期补充益生菌即可促进超早产儿微生物组的成熟。

（南方医科大学珠江医院
陈曦 周宏伟 编译）

（DOI：10.1016/j.chom.2022.04.005，
IF：31.316）

CT和CA19-9联合评价非转移性胰腺癌的治疗效果

【据《Radiology》2022年6月报道】题：CT和CA19-9对非转移性胰腺癌治疗效果的评估：一项回顾性研究（韩国延世大学医学院 作者Seung-Seob Kim等）

众所周知，准确评估治疗反应对于癌症患者的管理非常重要。目前对大多数类型的肿瘤进行反应评估的标准方法是实体瘤反应评估标准（RECIST）1.1版，包括四个类别：完全缓解（CR）、部分反

应（PR）、疾病稳定（SD）和疾病进展（PD）。关于胰腺导管腺癌，CT一直是治疗反应评估的主要依据。最新的NCCN指南（2021版）建议在评价胰腺导管癌患者的治疗反应时同时使用CT和CA19-9水平。然而，联合治疗的最佳方法和临床意义在文献中没有得到很好的确立。

因此，本研究为一项回顾性研究，在2013年1月至2016年12月期间纳入了197例接受化

疗或同期化放疗一线治疗的非转移性胰腺癌患者。对治疗后8周获得的后续CT图像进行评估。PR或SD的患者被定义为CT反应者，而PD的患者被定义为CT无反应者。随访8周后CA19-9水平恢复正常的患者被定义为CA19-9应答者，而CA19-9水平未恢复正常或未升高的患者被定义为CA19-9无应答者。

结果显示，PD患者（ $n=17$ ）的OS比SD（ $n=147$ ；

$P<0.001$ ）或PR（ $n=33$ ； $P=0.003$ ）的患者明显缩短。PR患者和SD患者的OS无差异（ $P=0.60$ ）。当CT和CA19-9反应联合评估时，CT和CA19-9均反应者的OS最长[第一组， $n=27$ ；中位OS，26.6个月（95%CI 9.0~44.1）]，其次是CT反应者但CA19-9无反应者[第二组， $n=153$ ；中位OS，15.9个月（95%CI 13.3~18.5）； $P=0.007$ vs 第一组]和CT和CA19-9无反应者

[第三组， $n=17$ ；中位OS，6.5个月（95%CI 0.8~12.2）； $P<0.001$ vs 第二组]。

综上所述，本研究对CT和CA19-9反应的综合评价在日常临床实践中应用便捷，与实体肿瘤反应评价标准相比，能更准确地对非转移性胰腺癌患者在治疗早期的生存状况进行分层。

（北京大学肿瘤医院
樊美荣 徐国宾 编译）

（DOI：10.1148/radiol.212236，
IF：11.11）

p-tau217能够作为血浆生物标志物预测唐氏综合征患者中的阿尔兹海默病

【据《JAMA Neurology》2022年8月报道】题：使用血浆生物标志物快速检测唐氏综合征患者脑内tau病理变化（瑞典隆德大学 作者Shorena Janelidze等）

唐氏综合征（DS）患者体内由于21号染色体的异常，包括淀粉样前体蛋白基因在内的多种基因过表达，导致患者脑内A β 蛋白异常沉积并产生tau病理变化，更容易患上阿尔

兹海默病（AD）。在DS患者中，PET图像检测、脑脊液中生物标志物均能作为AD的诊断指标，但是在临床实践中和药物试验中，对无创廉价、易于操作的AD血浆生物标志物有着迫切需要。因此，本研究通过横断面研究探索DS患者中新型的AD血浆生物标志物。

研究共纳入300例DS患者作为患者组和37例正常个体作为对照组，分别对其中243、

154、286个个体进行A β -PET，tau-PET和血浆中包含p-tau217在内的多种生物标志物的检测。使用logistic回归模型和ROC曲线分析对血浆生物标志物浓度水平和PET结果的关系进行检验。纳入检验中 $P<0.1$ 的生物标志物和年龄进行建模，再使用多模型推断R语言包检测不同模型性能并根据AIC进行排序。

结果显示，血浆中的p-tau217在A β -PET阳性/tau-

PET阳性（A+T+）DS患者中的水平最高，A+T-DS患者中次之，A-T-DS患者中最低。而GFAP和t-tau在A+T+DS患者和A+T-DS患者间无显著性差异，均高于A-T-DS患者。使用在上述研究中有价值的血浆生物标志物和年龄这一AD病理变化的重要预测因子联合构建DS中tau病理变化检测模型。当以tau-PET结果为标准时，性能最佳的模型包括p-tau217和年

龄；当以A β -PET结果为标准时，p-tau217、t-tau和年龄联合构建的模型性能最佳。

综上，本研究证明在DS患者的血浆中，p-tau217能够准确地检测个体中异常的tau-PET和A β -PET结果，尤其是与年龄相结合。

（北京大学第三医院
冯卫民 崔丽艳 编译）

（DOI:10.1001/jamaneurol.
2022.1740 IF：29.9065）

高HbA1c水平或增加心脏重症监护室患者的死亡风险

【据《Cardiovascular Diabetology》2022年6月报道】题：HbA1c水平有助于预测心脏重症监护室（ICCU）患者的死亡风险且糖尿病前期患者死亡风险最高（以色列特拉维夫医学中心 作者Lior Jerusalem等）

2型糖尿病（T2DM）是发生心血管疾病的一项风险因子，有研究发现急性冠脉综合征（ACS）的患者，伴有高血糖时死亡风险更大。HbA1c可反映过去2~3个月平均血糖水平，ADA和WHO均建议应用HbA1c作为诊断DM的临床指标。目前关于HbA1c与ICCU患者临床结局的报道有限，因此本研究旨在探索HbA1c水平对ICCU患者预后的预测意义。

研究纳入2020年1月1日至2021年6月30日期间入住ICCU的患者，包括入院时HbA1c水平较高的患者，根据他们的HbA1c水平将患者分为糖尿病（DM）、糖尿病前期（pre-DM）、非糖尿病（no-DM）3组。主要研究结局是死亡率，绘制K-M生存曲线比较各组之间死亡率，并应用Cox多因素分析影响患者死亡率的风险因子。

研究结果显示，1 412例

患者中pre-DM组458例，DM组404例。有9.3%患者入院时HbA1c $\geq 6.5\%$ ，但不知道自己患有DM。no-DM组更年轻、肥胖率低，pre-DM组和DM组发生高血压、高血脂症、慢性肾病、冠状动脉疾病、心力衰竭和心脏病、肺动脉高压、房颤、脑血管病和外周动脉疾病高于no-DM组。其他与死亡率相关的独立风险因素有：年龄、住院并发症、心力衰竭/心脏病/瓣膜病。pre-DM组患者随年龄增加而增多，并在第70年达到顶峰，自此再下降。K-M曲线观察到虽然无统计学意义，但pre-DM组死亡率呈最高趋势（ $P=0.077$ ）。分析原因发现，pre-DM组并不像DM组患者及时调整生活方式，关于pre-DM组患者是否接受治疗，以及一级和二级预防建议应相应更改。

综上，我们观察到糖尿病前期和糖尿病在ICCU患者中很常见，当HbA1c水平 $\geq 5.7\%$ 时患者预后较差。ICCU的糖尿病前期患者入院后死亡率较高，需要进一步研究，以更好地分析其原因。

（北京大学肿瘤医院
张晓彤 徐国宾 编译）

（DOI：10.1186/s12933-022-
01529-1 IF：8.9484）

应用蛋白质组学技术有望发现酒精性肝病早期筛查的非侵入性蛋白标志物

【据《Nature medicine》2022年7月报道】题：酒精性肝病的非侵入性蛋白标志物（丹麦哥本哈根大学 作者Lili Niu等）

据研究显示，酒精性肝病（ALD）的发病率和死亡率正快速升高，因ALD而死亡的人数已经达到因肝脏疾病死亡的47%，而75%的患者确诊时已错过最佳治疗时间。因早期非侵入性检查准确率有限，ALD早期诊断较为困难。本文以蛋白质组学技术分析肝脏与血浆蛋白质组学在肝脏纤维化过程中的差异，或可发现具有筛查、诊断等价值的非侵入性蛋白标志物，进一步探究ALD的病理生理机制。

本研究为前瞻性研究，由三个队列组成：有饮酒史（ >16 年）的测试者[$n=459$ ，排除已知的慢性肝病和（或）患有明显失代偿症状的晚期疾病]；健康人群（ $n=137$ ）；已经确诊酒精性肝病的验证队列（ $n=93$ ），用以验证本实验建立的三种



模型的准确率。使用基于MS的蛋白质组学分析459名测试者血浆与肝脏蛋白质组中与疾病相关的蛋白质组学的特征，并以识别出的27种肝脏和血浆蛋白质组中差异率较高的蛋白质（经FDR校正 $P<0.05$ ，最小绝对值 $r=0.3$ ）建立三个模型：纤维化模型、炎症活性模型、脂肪变性模型（AUC为0.92、0.87、0.85， $P<0.05$ ）。

研究结果显示：大多数失调蛋白在纤维化的F0-F4阶段具有显著差异（在炎症、纤维化和脂肪变性组变异率达67%、33%、42%），这些蛋白有望成为药物开发的目标。研究也发现了ASAP1、CLEC3B、CFH、ITIH4等蛋白可能具有作为标志物潜力。建立的三种模型在诊断显著纤维化、轻度炎症、肝脂肪变性具有高准确率（99%、100%、98%）。对开发潜在的ALD治疗方案具有启示意义（如20%上调的组织蛋白与酪氨酸激酶等信号转导通路相关）。

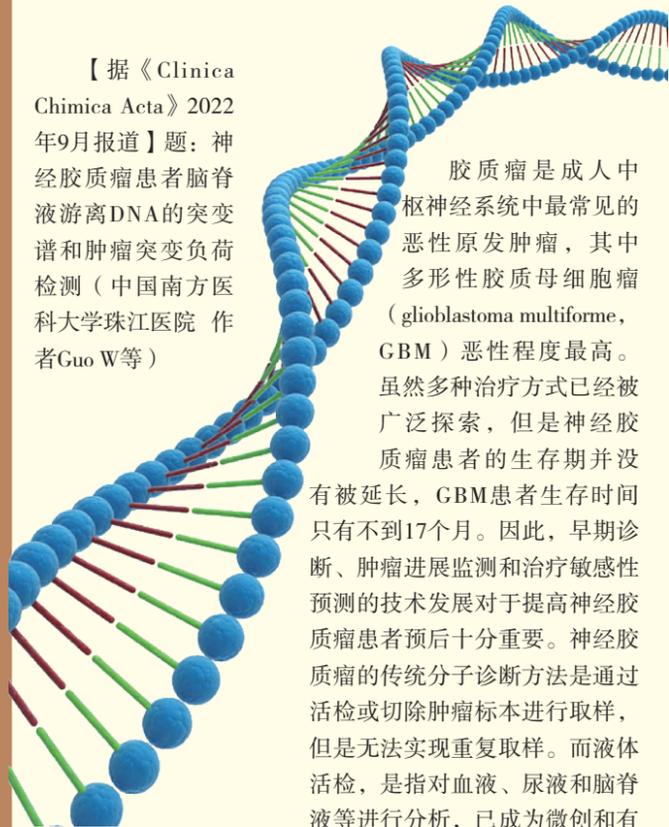
综上所述，使用蛋白质组学技术来探索ALD早期筛查的蛋白质标志物、发现潜在药物治疗靶点、探索ALD的病理生理机制具有重要临床意义。未来可以进一步发现可靠的蛋白质标志物，为酒精性肝病的早期诊断提供重要参考。

（北京大学第三医院
王翀 崔丽艳 编译）

（DOI：10.1038/s41591-022-01850-y
IF：87.2389）

神经胶质瘤患者脑脊液游离DNA的突变谱和肿瘤突变负荷检测

【据《Clinica Chimica Acta》2022年9月报道】题：神经胶质瘤患者脑脊液游离DNA的突变谱和肿瘤突变负荷检测（中国南方医科大学珠江医院 作者Guo W等）



胶质瘤是成人中枢神经系统中最常见的恶性原发性肿瘤，其中多形性胶质母细胞瘤（glioblastoma multiforme, GBM）恶性程度最高。虽然多种治疗方式已经被广泛探索，但是神经胶质瘤患者的生存期并没有被延长，GBM患者生存时间只有不到17个月。因此，早期诊断、肿瘤进展监测和治疗敏感性预测的技术发展对于提高神经胶质瘤患者预后十分重要。神经胶质瘤的传统分子诊断方法是通过活检或切除肿瘤标本进行取样，但是无法实现重复取样。而液体活检，是指对血液、尿液和脑脊液等进行分析，已成为微创和有

前途的诊断方式。循环肿瘤DNA（ctDNA），长度约为150~200 bp，是肿瘤细胞释放到脑脊液和血浆中的重要物质之一，可以反映各种突变，如拷贝数变异（CNV）、点突变和肿瘤突变负荷（TMB）。因此，本研究旨在建立一种通过脑脊液ctDNA测序早期发现和诊断胶质瘤的微创方法，并指导基于TMB的免疫治疗的选择。

本研究收集了26例来自胶质瘤患者的匹配脑脊液和肿瘤样本，收集2例蛛网膜下腔出血患者的脑脊液样本作为正常对照。利用包括520个基因的癌症基因集合进行测序，检测CSF来源的ctDNA和肿瘤组织来源的DNA（tisDNA）中胶质瘤的突变情况。在24例胶质瘤患者的脑脊液中检测到ctDNA，而其余2例胶质瘤患者的脑脊液样本和2例正常对照的脑脊液样本未检测到ctDNA。因此，脑脊液ctDNA

的检测率为92.3%（24/26），ctDNA的中位浓度为25ng/μl。随后，研究人员比较了脑脊液ctDNA和tisDNA的基因突变情况。在26个tisDNA样本和24个匹配的脑脊液ctDNA样本中，检测到至少一个肿瘤特异性突变。tisDNA和脑脊液ctDNA共检测到255个和157个突变，包括132个CNVs和141个非CNVs，其中，37个CNVs（28%）和102个（72.3%）非CNVs在脑脊液ctDNAs和tisDNAs中同时存在。与CNVs和所有体细胞突变相比，配对的脑脊液ctDNA和tisDNA之间的非CNV谱具有更高的一致性。脑脊液ctDNA和tisDNA样本的最前4个发生改变的基因TERT、TP53、PTEN和EGFR是相同的，另外还有37个相同的改变基因。脑脊液ctDNA和tisDNA样本的测序结果的高一致性表明，

脑脊液ctDNA可以作为检测胶质瘤分子特征的可靠来源。在计算脑脊液ctDNA和tisDNA样本中的TMB之后，发现脑脊液ctDNA与tisDNA样本的TMB值之间存在很强的正相关，而在GBM队列中，两者之间的正相关关系更为显著。在分析脑脊液ctDNA突变与临床特征的关系时发现，脑脊液ctDNA的检出率与肿瘤与脑室或脑室之间的距离呈负相关。在多种突变中，TP53的突变频率在复发性胶质瘤患者远高于原发性胶质瘤患者。

本研究建立了一种侵袭性较低但有效的分子诊断方法，利用癌症基因组测序系统靶向胶质瘤患者脑脊液ctDNA检测，有广泛的应用前景。

（国家卫生健康委临床检验中心
冯蕾 李金明 编译）
（DOI：10.1016/j.cca.2022.07.001
IF：6.314）

基于细胞游离DNA全基因组甲基化测序实现准确检测和定位癌症

【据《Nature Communications》2022年9月报道】题：基于细胞游离DNA全基因组甲基化测序实现准确检测和定位癌症（美国加州大学洛杉矶分校 作者Mary L Stackpole等）

早期诊断癌症是成功对抗癌症的关键。最近，细胞游离DNA（cell-free DNA, cfDNA）因其在早期癌症检测中的应用而受到关注。具体来说，cfDNA甲基化已被证明是一个非常具有前途的特征，不仅能够检测癌症，而且还能够定位其组织来源（tissue of origin, TOO）。尽管基于cfDNA的癌症检测前景广阔，但仍面临着一些重大挑战：①早期癌症患者血液中肿瘤cfDNA的比例很

低。②不同癌症类型、亚型、分期和病因的cfDNA畸变特征是异质的。③现有的样本量与疾病和患者群体（年龄、性别、种族和共病）相比较小，特别是在泛癌症检测方面。为了解决这些难题，本研究提出了一个集成的实验和计算系统，以准确和负担得起的检癌检测，它包括①一种成本效益高的实验分析，命名为游离细胞DNA甲基化测序（cell-free DNA methylome sequencing, cfMethyl-Seq），用于cfDNA全基因组甲基化分析。②提取四种cfDNA甲基化特征（癌症特异性及组织特异性高甲基化和低甲基化标记），并进行检测和定位癌症的计算系统集成学习。

在本研究中，主要关注两个方面的性能：肿瘤检测和肿瘤定位。将cfMethyl-Seq应用于408例结肠癌、肝癌、肺癌和胃癌患者组和对照组，前者包括217例癌症患者标本（结肠癌、肝癌、肺癌和胃癌），其54%的癌症患者处于早期阶段（I期和II期）；后者为191例非癌症患者（各种其他疾病患者）。结果显示，特异性达到了97.9%。在检测全期和早期癌症方面分别达到了80.7%（95%CI 68.6%~90.7%）和74.5%（95%CI 54.1%~87.7%）的敏感性，在定位全期和早期癌症的组织来源方面分别为89.1%（95%CI 73.9%~96.9%）和85.0%

（95%CI 60.4%~96.6%）证明了cfMethyl-Seq在检测癌症和定位癌症方面的能力。此外，癌症特异性高甲基化对癌症检测的信息量最大，但是整合更多的甲基化特征类型并不能明显改善癌症检测的性能。对于定位肿瘤的TOO，在全期的准确率达到89.1%，在早期肿瘤的准确率达到85.0%，癌症特异性低甲基化特征对TOO的预测能力最强，整合其他甲基化特征类型可进一步显著提高TOO的预测能力。同时，为了确认研究结果的稳健性，研究进行了广泛的验证，例如跨批验证、跨源验证、年龄匹配验证和独立验证，结果表明，对各种潜在的混杂因素具有

鲁棒性。最后，我们的数据显示，随着训练样本量的增加，我们的方法的检测能力继续增加。

在本研究中，作者得到的结论是cfMethyl-Seq经济有效地分析了cfDNA的全基因组甲基化，提供了CpG岛中WGBS的>12x富集。cfMethyl-Seq独特地保留了癌症异常的全基因组表观遗传资料，从而允许进行计算系统分类模型学习以扩大其范围到其他癌症类型。因此，cfMethyl-Seq是一种可以真正促进癌症检测的大数据方法。

（国家卫生健康委临床检验中心
封婉玉 李金明 编译）
（DOI：10.1038/s41467-022-32995-6 IF：17.694）

整合肿瘤游离DNA羟甲基化和片段化特征建立肺癌诊断标志物

【据《Clinical Epigenetics》2022年1月报道】题：整合肿瘤游离DNA羟甲基化和片段化特征建立肺癌诊断标志物（四川大学疾病分子网络前沿科学中心 作者Hu X等）

肺癌是全球发病率和死亡率最高的癌症类型，尽管低剂量CT被证明可以降低高危人群死亡率，但特异性低并且存在辐射暴露导致难以被广泛利用。胞嘧啶5-羟甲基化是一种新的表观遗传DNA修饰，常发生在基因编码区、启动子、增强子中，与基因表达水平相关。但异常羟甲基化和甲基化是导致肿瘤发生和发展的主要表观遗传修饰形式。

既往研究已报道了血浆cfDNA胞嘧啶羟甲基化在非小细胞肺癌等肿瘤中的诊断价值，然而对作为小细胞肺癌诊断生物标志物的可靠性仍然缺少研究。另外，既往研究基于低深度全基因组测序数据表明含有突变的肿瘤游离DNA片段具有差异性特征（短于核小体片段长度及非肿瘤样本cfDNA长度），具有一定的肺癌诊断价值。本研究旨在基于DNA羟甲基化测序数据建立整合了DNA羟甲基化谱和片段化特征的血浆cfDNA肺癌诊断模型。

基于肺癌患者及健康对照cfDNA具有不同羟甲基化谱，本研究纳入了包括189个健康者和

157肺癌患者的队列，通过差异分析共筛选3718个差异羟甲基化位点。采用弹性网络正则化的二项回归模型，通过5倍交叉验证选择了37个羟甲基化位点用于构建肺癌诊断模型。通过纳入包括48例肺癌患者及62名健康者的验证队列用于验证所建立的诊断模型，结果表明诊断ROC曲线下面积为0.8476，证明了该基于cfDNA羟甲基化标志物模型的可靠性。

本研究通过对比肺癌患者和健康对照的cfDNA片段大小分布，发现肺癌患者样本中短片段更多，且cfDNA平均长度小于健康对照。通过评估羟甲基化

测序数据473个非重叠的大小为5 Mb基因组区域片段化特征，利用短（80~150 bp）和总羟甲基化富集的cfDNA片段构建弹性网络回归模型。基于上述训练和验证队列，筛选48个片段化特征标志物构建肺癌预测模型，并且该模型在训练队列和验证队列中诊断ROC曲线下面积AUC值分别为0.984和0.926，证明基于cfDNA片段化特征标志物预测模型的可靠性。

来自羟甲基化测序数据的羟甲基化（5hmC）和片段化谱分别代表了cfDNA的两种特征，本研究基于37个羟甲基化标志物及48个片段化特征标

志物，利用十倍交叉验证的弹性网络回归方法构建综合肺癌预测模型。结果表明在训练队列、验证队列及既往文献数据集中诊断ROC曲线下面积AUC值分别为1、0.9432和0.8639，即通过联合两种标志物获得了更好的诊断效能。

综上所述，基于cfDNA羟甲基化测序数据中的5hmC标志物和片段化谱建立的预测模型在肺癌检测中既敏感，又有效，有助于推动无创性肺癌早期诊断。

（国家卫生健康委临床检验中心
王铎 李金明 编译）
（DOI：10.1038/cr.2017.106
IF：7.259）

寨卡病毒：对该疾病的更新和实验室检测指南

【据《American Society For Microbiology》2022年9月报道】
题：寨卡病毒：对该疾病的更新和实验室检测指南（华盛顿大学医学院 作者Neil Anderson）

寨卡（Zika）病毒是一种由伊蚊传播的黄病毒，伊蚊也是Dengue和Chikungunya病毒的传播媒介，虫媒传播是该病毒的主要传播方式，此外也可通过性接触和血液传播引起。截至2016年2月1日，WHO宣布Zika病毒为国际关注的突发公共卫生事件，此次疫情一直持续到2017年，约22万确诊病例。曾受Zika病毒高度影响的地区出现较高的Dengue病毒感染率，登革热病例数量超过寨卡病例数的200 d，流行病学的地理变化对诊断具有重要意义。

Zika病毒的临床表现与其他虫媒病毒感染相似：发热、皮疹、头痛、关节痛、结膜炎。症状轻，无并发症，多在1周内缓解。母亲在妊娠期间感染寨卡病毒，会导致新生儿小头畸形、颅骨钙化，严重者可患吉兰-巴雷综合征。

一、实验室诊断指南

1. 大多数疑似感染Zika病毒的人不需要实验室检测。
2. 在没有暴发的情况下，美国Zika病毒的预测性检测阳性率很低。
3. Zika病毒和Dengue感染的

临床表现相似，曾经感染Zika病毒高的地区Dengue的感染更常见。

4. Zika病毒和Dengue病毒血清学的交叉反应使诊断存在困难。

5. 对于出现与Zika病毒感染症状一致的患者，也应进行Dengue和Chikungunya病毒检测。

6. 对于在Zika病毒流行地区居住或最近去过Zika病毒流行地区、病情危重、住院、妊娠的患者，或Zika病毒阳性的母亲所生的婴儿，可能需要进行Zika病毒检测。

7. 若患者阳性可能性较低，应避免血清学检查。

二、不同情况下的实验室检测方案

1. Zika病毒的检测不推荐给非妊娠的患者。
2. 无须作为产前检查的一部分。
3. 对怀疑有Zika病毒感染的孕妇建议如下。

(1) 有Zika病毒或Dengue病毒感染的高风险地区旅居史的孕妇应在症状出现前12周内进行检测。

(2) 对血清标本进行Zika病毒和Dengue病毒NAAT和IgM检测。

(3) 可使用尿标本。

(4) Zika病毒IgM抗体阳性，核酸阴性，需做空斑减少中和试验（PRNT），排除Dengue病毒所致的IgM抗体阳

性。如果Dengue病毒PRNT实验阴性，或中和抗体的量小于寨卡病毒中和抗体量的4倍，那么可能为Zika病毒感染。

(5) 无论是血清或者尿的样本寨卡病毒检测为阳性都应该进行二次确认，以排除假阳性。

(6) Dengue病毒NAAT或IgM抗体阳性是感染的充分证据，无须进行其他确认实验。

4. 对于那些前往Zika病毒风险增加而没有Dengue病毒的地区的人，或与当地人发生过性接触的人，应在症状出现的前12周内尽快进行以下检测。

(1) 血清和尿液核酸检测。



(2) Zika病毒样本的血清或尿液NAAT阳性应通过第二次单独收集的血清或尿液样本进行确认，以排除假阳性。

(3) 不建议进行Zika病毒血清学检测，因为感染后抗体可能持续存在数年，或因其他黄病毒感染而导致假阳性。

5. 对于无症状孕妇的建议如下。

(1) 不建议常规血清学筛查。

(2) 不建议居住在美国或最近到美国旅行的人进行常规检测。

(3) 不建议对那些前往寨卡病毒风险增加的地区（由疾控中心定义）的人进行常规检测。

6. 母亲在妊娠期间曾有Zika病毒感染的风险地区的旅居史并且超声检查显示胎儿有小头畸形或颅内钙化：

(1) 应使用血清或尿标本进行Zika病毒的NAAT检测。

(2) 无论是血清或者尿的样本Zika病毒检测为阳性者都应该进行二次确认，以排除假阳性。

(3) 若患者允许，可进行羊水Zika病毒的检测。

(4) Zika病毒IgM抗体检测阳性，NAAT试验阴性，需做PRNT试验排除Dengue病毒所致的IgM抗体阳性。

(5) 如果Dengue病毒PRNT试验阴性，或中和抗体的量小于Zika病毒中和抗体量的4倍，可能为Zika病毒感染。

(6) 婴儿血清或胎盘组织可进行寨卡病毒的NAAT检测。胎盘组织和脐带的免疫组化染色可用于病理学的评估。

三、可用的实验室检测

1. 血清学和NAAT检测试剂需通过FDA注册，此外还批准了四种IgM试剂。
2. NAAT和血清学检测目前

只在参比实验室、指定的公共卫生实验室和CDC开展。登革热和寨卡病毒PRNT目前仅在部分公共卫生实验室和CDC开展。

四、实验室检测的其他注意事项

1. 开展实验前须经当地公共卫生当局批准并建立完善的SOP文件。

2. 病毒培养不可用于Zika病毒的诊断。

3. NAAT和血清学检测的阳性与阴性预测值研究较少。

4. Zika病毒IgM检测容易与其他黄病毒感染产生的抗体发生交叉反应，如Dengue病毒。所以Zika病毒IgM阳性应与Dengue等黄病毒同时进行PRNT检测。

5. 当PRNT试验Zika病毒滴度 \geq 其他病毒的4倍证明是Zika病毒感染。然而大多数情况下，特别是Dengue和Zika病毒流行地区，PRNT试验不能区分两者。

6. 开发试剂盒的实验室应进行全面的临床验证，包括已确诊的患者阳性样本；同时对已知其他病毒阳性的样本进行广泛的特异性研究，如Dengue病毒和West Nile病毒。

五、安全性和实验室注意事项

1. 实验室应在内部检测Zika病毒之前进行风险评估。

下转第7版



中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）检测指南

【据《American Society for Microbiology》2022年7月报道】
题：中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）检测指南

中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）于2012年在沙特阿拉伯首次发现，它是一种导致中东阿拉伯半岛人严重呼吸道疾病的冠状病毒。MERS-CoV毒力很强，约1/3的已知感染者死于这种感染。这种病毒似乎在有潜在疾病的人中最具攻击性。大多数确诊为MERS-CoV感染的人都出现了下呼吸道感染，表现为低热、流涕、咽喉痛、咳嗽、呼吸急促和其他胃肠道症状，严重者可发展为急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭、非典型肺炎，

甚至死亡。

MERS-CoV进化起源的系统发育表明，蝙蝠是病毒的原始来源，而人类MERS-CoV感染的主要宿主和动物来源于中东地区的单峰骆驼，但是从动物到人的传播途径尚不清楚。大多数人与人之间的传播病例发生在医护人员和其他密切接触者中。

截至2021年10月，已正式向WHO报告确诊MERS-CoV感染2 578例，包括888例死亡。绝大多数（ $>80\% \sim 90\%$ ）的病例和死亡报告来自沙特阿拉伯。流行病学调查显示均与中东阿拉伯半岛有关。

CDC建议对符合标准调

查对象（PUI*）个人进行检测，包括来自阿拉伯半岛受影响地区（巴林、伊拉克、伊朗、以色列、约旦河西岸和加沙、约旦、科威特、黎巴嫩、阿曼、卡塔尔、沙特阿拉伯、叙利亚、阿拉伯联合酋长国和也门）旅行14天内出现急性下呼吸道症状的旅行者，以及与确诊为MERS患者有过密切接触的人。每个疑似病例公共卫生部门都应进行评估和讨论，特别是在临床表现或接触史不明确的情况下。有一些患者可能不会发热，例如非常年轻、年长、免疫抑制或服用某些药物者。

检测MERS-CoV的首选标本是下呼吸道标本。是疾控中心建议收集到下呼吸道、上呼吸道和血清样本进行分子和血清学检测。但不再推荐收集便标本进行检测。检测机构必须通过FDA的授权进行RT-PCR检测；目前血清学检测只用于研究，不用于诊断；血清学阳性提示可能既往感染，不一定是疾病活动期。标本采集及转运见表1。

生物安全：疑似MERS-CoV标本必须在BSL-2实验室中处理；对MERS-CoV病毒培养物的操作必须在BSL-3实验室中进行；临床实验室应与当地公共卫生实验室协作下收集和运送MERS-CoV标本。运输样

本包装应符合UN 3373 Biological Substance, Category B。

CDC与WHO合作，更好地了解该病毒的致病性和流行病学，它是如何传播的、防止传播的方法，以及它对普通公众构成的风险。

PUI*：发热和肺炎/ARDS；发热和呼吸道症状或症状出现前14d内曾在阿拉伯半岛或邻近国家地区的医疗机构就医；发热或出现呼吸道疾病症状，并曾与确诊有症状的MERS病例密切接触。

（首都医科大学附属北京同仁医院 康敏 鲁辛辛 编译）
（网址：asm.org）

表1 美国疾控中心中东呼吸综合征冠状病毒标本采集和运输指南

标本类型	标本采集时间	标本采集容器和体积	装运条件
如果只采集一种标本类型：下呼吸道（支气管肺泡灌洗、痰、气管抽吸）是首选上呼吸道[鼻咽和（或）喉咙拭子；鼻咽冲洗]	应在症状出现后尽早收集呼吸道样本 建议在症状出现后的不同时间从不同部位采集多份标本	2~3 ml，装在无菌防漏杯中 鼻咽和咽喉拭子（带有塑料杆的合成纤维）可以混合在2~3 ml样本保存液：2~3 ml放在无菌防漏杯中	如果样品将在采集后72小时内进行测试，则可将样品冷藏（4℃）或放置在冷链运送箱中 如果超过72小时，在收集样品并在干冰上运输后，尽快将样品冷冻到-70℃冰箱中
血清（用于RT-PCR检测） 血清（用于血清学检测）*	在症状出现后10~12天内 \geq 发病后14天	成人：5~10 ml 婴儿：1 ml 血清分离管	

康复后近1年的高凝状态、内皮病变和炎症： 评估 COVID-19 患者的长期结果

【据《American Journal of Hematology》2022年7月报道】题：康复后近1年的高凝状态、内皮病变和炎症：评估COVID-19患者的长期结果（新加坡陈笃生医院、邱德拔医院、南洋理工大学李光前医学院、国立大学杨潞龄医学院 作者Bingwen Eugene Fan等）

COVID-19感染后的心血管疾病和血栓事件是一个新的全球健康问题，特别是在无心血管风险因素的幸存者中，血栓事件的发生率很高。COVID-19相关凝血病变的特征是血小板激活、内皮功能障碍、中性粒细胞胞外陷阱和凝血级联激活，导致高凝和纤溶降低，引起难以控制的炎症反应。先前研究发现，COVID-19恢复期患者在康复后4个月内存在持续的高凝状态和内皮病变。但目前COVID-19患者康复后6个月以上的持续炎症、高凝状态和内皮病变的研究很少。

研究者进行了一项观察性研究，研究对象为2020年1月至2021年7月期间在新加坡国家传染病中心住院、经PCR证实为SARS-CoV-2感染的≥21岁患者，对照组为124名在2019年6月至2019年10月期间的无症状健康志愿者。前瞻性收集患者的临床数据，包括氧气需求、

重症监护室（ICU）住院时间、COVID-19疫苗接种情况、SARS-CoV-2急性感染期间和恢复期的血栓事件，并采集患者的静脉血评估炎症、止血和内皮指标。

最终分析纳入了39例患者（71.8%为男性，中位年龄43岁），康复后平均随访12.7±3.6个月；其中，1例既往无心血管危险因素的患者发生COVID-19后急性肢体缺血。大多数患者无明显心血管危险因素，其中包括糖尿病11例（28.2%）、高血压7例（17.9%）、高脂血症10例（25.6%），仅有3例患者有急性心肌梗死病史，所有患者既往均无卒中或静脉血栓栓塞（VTE）史。

与对照组相比，17.9%（7/39）COVID-19患者的D-二聚体升高，其中位数为0.34 FEU μg/ml，四分位间距（IQR）为0.28~0.46（ $P<0.001$ ）；48.7%（19/39）患者的Ⅷ水平因子高于正常范围，中位水平为150%（IQR 171~203， $P=0.004$ ）。凝血酶生成（血栓筛查）的结果显示，与对照组相比，中位内源性凝血酶电位升高，为1352nM*min（IQR 1152~1490， $P=0.002$ ）；中位峰高升高，为221.4 nM（IQR 170.2~280.4，

$P=0.01$ ），滞后时间延迟，为2.4 min（1.42~2.97， $P=0.0002$ ）。分别在17.9%（7/39）和7.7%（3/39）的患者中观察到vWF:Ag和细胞间黏附分子-1（ICAM-1）升高，中位vWF:Ag为117%（IQR 86~154， $P=0.02$ ），中位ICAM-1水平为54.1ng/ml（IQR 43.8~64.1， $P=0.004$ ）。35.9%（14/39）的患者IL-6升高，中位水平为1.5pg/ml（IQR 0.6~3.0， $P=0.004$ ）。根据COVID-19的严重程度和SARS-CoV-2感染前是否接种COVID-19疫苗对患者进行分层，亚组分析未显示出统计学上的显著差异。

本研究表明，部分COVID-19患者在康复约1年后仍可检测到高凝、内皮功能障碍和炎症，SARS-CoV-2感染并非仅是急性感染的影响，患者康复后可能会出现长期的血栓形成倾向和心血管并发症。在预防SARS-CoV-2感染方面仍需要强有力的公共卫生措施和健全的初级预防政策，并对康复的患者采取适当的随访策略。

（首都医科大学附属北京朝阳医院
邓晶晶 陈文明 编译）
（DOI：10.1002/ajh.26575，
IF：13.265）

缺血性卒中伴癌症：血液学和 栓塞性生物标志物及临床结局

【据《Journal of Thrombosis and Haemostasis》2022年9月报道】题：缺血性卒中伴癌症：血液学和栓塞性生物标志物及临床结局（美国威尔康奈尔医学院、纪念斯隆-凯特林癌症中心 作者Babak B Navi等）

癌症与包括急性缺血性卒中（acute ischemic stroke, AIS）在内的动脉血栓栓塞事件风险增加有关。随着癌症患者的生存延长，癌症和AIS的共患率正在增加。癌症患者在AIS后的情况往往比没有癌症的患者更差，引起了对癌症相关卒中的更多关注。关于该人群预后生物标志物的数据较少，血浆D-二聚体和脑成像上的多区域梗死是目前有数据支持的不良临床结果相关标志物。临床医生需要更多关于预后生物标志物的高质量前瞻性数据来管理癌症相关AIS患者。研究者先前发现，与仅有癌症或仅有AIS的患者相比，有癌症和AIS的患者具有更高的凝血指标、血小板和内皮活化标志物，以及更多的循环微栓子。

研究目的：在一项前瞻性匹配研究中证实癌症和AIS患者的不良临床结局发生率高于仅患有癌症或仅患有AIS的患者；研究血液学和栓塞生物标志物的变化与癌症和AIS患者临床结局之间的关联。本研究假设在癌症相关AIS患者中，高凝状态和栓塞性疾病的标志物与随后发生重大血栓栓塞事件或死亡的风险增加有关。

研究者进行了一项前瞻性研究（MOST-Cancer研究，注册号：NCT02604667），在2016年1月至2020年8月期间共招募了150例患者。其中，研究组为连续的活动性实体肿瘤和AIS的患者，两个匹配的对照组分别为仅有AIS的患者和仅限活动性实体瘤患者。卒中发作后72~120小时采集血液，进行30分钟的经颅多普勒（TCD）检测微栓子。生物标志物包括凝血（D-二聚体、凝血酶-抗凝血酶）、血小板（P-选择素）和内皮活化指标（血栓调节素、可溶性细胞间黏附分子-1[sICAM-1]、可溶性血管细胞黏附分子-1[sVCAM-1]），以及TCD检查微栓子的存在。主要结局是复发性动脉/静脉血栓栓塞或死亡。使用Cox回归来评估生物标志物与后续结果之间的关联。

在中位随访时间为48天（四分位间距18~312），43例（86%）患者出现复发性血栓栓塞或死亡，其中28例（56%）伴有复发性血栓栓塞，包括13例复发性AIS（26%）。在未经调整的分析中，D-二聚体（ $HR=1.6$ ，95%CI 1.2~2.0）、P-选择素（ $HR=1.9$ ，95%CI 1.4~2.7）、sICAM-1（ $HR=2.2$ ，95%CI 1.6~3.1）、sVCAM-1（ $HR=1.6$ ，95%CI 1.2~2.1）和微栓子（ $HR=2.2$ ，95%CI 1.1~4.5）与主要结局相关，而凝血酶-抗凝血酶和血栓调节素则不相关。D-二聚体是与复发性AIS相关的唯一标志物（ $HR=1.2$ ，95%CI 1.0~1.5）。在针对重要预后变量进行调整的分析中，结果大致一致。

因此，有活动性癌症和AIS的患者的重大血栓栓塞事件或死亡率明显高于仅卒中或仅癌症的患者。高凝状态和栓塞性疾病的标志物可能与癌症相关卒中的不良临床结局相关。D-二聚体是癌症相关卒中后复发性AIS的最有力预测因子。未来尚需进一步研究不同的癌症和卒中治疗是否影响所研究的生物标志物及其与临床结果的关联，特别是复发性AIS和其他血栓栓塞事件。

（首都医科大学附属北京朝阳医院
邓晶晶 陈文明 编译）
（DOI：10.1111/jth.15779，IF：16.036）

血栓弹力图指导强化肝硬化患者的血液管理：

基于随机对照试验的 Meta 分析

【据《Seminars in Thrombosis and Hemostasis》2022年9月报道】题：血栓弹力图指导强化肝硬化患者的血液管理：基于随机对照试验的Meta分析（美国血液技术公司 作者Jan Hartmann等）

全世界有超过6亿人患有慢性或急性失血和（或）出血性疾病，目前迫切需要对其进行有效的患者血液管理（patient blood management, PBM），PBM的核心是减轻失血和优化凝血。肝硬化患者凝血功能异常，出血和血栓形成的风险增加。在实现止血和防治血栓及出血方面，有效的PBM是管理肝硬化失代偿期患者的核心内容。但标准的凝血检测不能准确预测肝硬化患者的出血风险。血栓弹力图（thromboelastography, TEG）可快速评估全血样本的止血情况，并可预测血栓形成和出血的风险，可能对出现出血、血栓形成或接受侵入性检查或手术的肝硬化患者有益。然而目前尚缺乏强有力的临床试验来评估血栓弹力图在指导肝硬化患者围术期PBM的效用。

本研究旨在确定，与标准凝血检测相比，TEG能否在成年肝硬化患者中减少血液制品的使用并影响不良事

件或死亡率。对随机对照试验进行了注册（PROSPERO CRD42020192458）的系统回顾和Meta分析，对TEG指导的止血管理与标准做法（对照）进行了比较。主要研究结果是血小板和新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma, FFP）的输注量，次要结果包括死亡率、不良事件等。

检索发现了260篇文章，其中5项研究被纳入Meta分析中。血小板的使用率比对照组降低5倍，相对危险度（relative risk, RR）为0.17（95%CI 0.03~0.90， $P=0.04$ ），但FFP的使用没有明显差异。TEG与减少使用血液制品（ $P<0.001$ ）、FFP+血小板（ $P<0.001$ ）和冷沉淀物（ $P<0.001$ ）的相关。两组在出血率或长期死亡率方面没有差异，TEG组的7天死亡率低于对照组（ $RR=0.52$ ，95%CI 0.30~0.91， $P=0.02$ ）。

综上所述，在肝硬化患者中，血栓弹力图指导的治疗通过减少血液制品的使用，特别是血小板的使用，增强了患者血液管理，同时不增加并发症。

（首都医科大学附属北京朝阳医院
邓晶晶 陈文明 编译）
（DOI：10.1055/s-0042-1753530，IF：6.398）

上接第6版

2. Zika病毒的症状和流行病学特点与Dengue和Chikungunya病毒相似，在风险评估中应予考虑。

3. Chikungunya病毒引起严重的毒血症，考虑实验室的生物安全水平和样本处理措施。

4. Zika病毒感染的主要途径是通过蚊子叮咬，但也可以通过母婴传播、性传播和血液传播。因此，实验

室人员必须按照要求处理检测后的样本，并且遵循标准的预防措施（例如护目镜、手套和防护服）以减少感染Zika病毒的风险。由于Zika病毒感染与小头畸形之间存在关联，相关女性实验室人员注意防范风险。

（首都医科大学附属北京同仁医院 吴昱莹 鲁辛辛 编译）
（网址：asm.org）

大数据才是硬道理！4万临床基因组学数据的系统性泛癌症分析

【据《Nat Med.》2022年8月报道】题：使用大型真实临床基因组学数据对突变-治疗相互作用的系统性泛癌症分析（美国斯坦福大学作者Ruishan Liu等）

量化不同癌症疗法在特定肿瘤基因突变患者中的有效性对于改善患者预后和推进精准医疗至关重要。下一代测序（NGS）的进步实现了快速准确的基因组学分析，但只有少数突变已被验证可进行靶向治疗，如何将患者的突变谱转化为更好的治疗建议，从而改善预后是一项重大挑战。因此，非常需要确定数以千计的癌症相关基因改变与不同癌症治疗之间的相互作用。

为此本文研究团队使用了美国全国范围内去识别化的FH-FMI CGDB临床基因组学数据库。去识别数据来自约280家

美国癌症诊所共40 903例癌症患者，涵盖了8种常见的癌症类型：12 934例非小细胞肺癌、8 590例转移性结直肠癌、7 877例转移性乳腺癌、3 899例卵巢癌、3 505例转移性胰腺癌、1 522例晚期黑色素瘤、1 531例晚期膀胱癌和1 045例转移性肾细胞癌。对每个患者的癌症驱动基因突变进行了基于NGS测序的分析。另外从电子健康记录（EHR）中获得了患者的人口统计数据、治疗和纵向结果，进行生存分析、评估各基因或各药物的预后作用、预测效应分析及锚定基因分析。

结果显示，在突变与患者生存率之间的相关性方面，本研究确定了42个基因是至少一种癌症生存的显著预后标志物与前人的研究结果一致，*TP53*、*MYC*和*CDKN2A*等驱动基因的突变与较差的预后相

关。该分析提供了在现实世界背景下无论治疗如何，每个基因预后效应的整体观点。

肿瘤突变与一线治疗疗效之间相关性的研究中，确定了458个显著的相互作用，其中肿瘤携带特定基因突变的患者在接受某些治疗时具有显著不同的结局。总结出42个预后基因的98个显著相互作用。例如，*NF1*、*MLL3*、*NBN*、*ASXL1*和*SRC*突变可预测非小细胞肺癌患者对免疫治疗的阳性反应；*APC*突变是晚期膀胱癌患者免疫治疗反应的强阳性预测因子，也与免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗阳性反应相关；*GRIN2A*突变是卵巢癌化疗的阴性预测标志物。这些候选生物标志物值得进一步研究。

为了解析靶向治疗的异质性效应，本文分析了患者结局与靶向突变与其他突变共存之

间的相关性。针对每个锚定基因，通过定义修饰基因使得锚定基因和修饰基因都发生突变的患者与单独具有锚定基因突变的患者相比具有显著不同的总生存期，同时确定了61个显著的锚定修饰因子相互作用，包括正交相互作用25个、负交互作用36个。

在这项大型临床基因组学数据集的系统分析中，研究者共确定了458个预测治疗结果的生物标志物和61个基因-基因相互作用。同时对于背后的深层机制还需要进一步探究。另一方面，通过采集接受不同治疗的患者的结局信息，来自癌症患者的高质量现实世界临床基因组学数据可能是研究此类突变-治疗相互作用的重要资源。随着肿瘤基因测序数据越来越多地与EHR相关联，这样的数据结合仔细的计算分析可以极

大地有益于精准医疗。

（哈尔滨医科大学附属第四医院
张心宇 姜晓峰 编译）

（DOI：10.1038/s41591-022-01873-5. Epub 2022 Jun 30.
IF：87.2389）

亮点：

通过大规模癌症患者真实临床基因组学数据进行系统性计算分析，鉴定出458个突变，并可根据这些突变预测出8种常见癌症类型中特定免疫疗法、化疗药物或靶向疗法患者的生存率。

局限性：

1. 数据库中可能无法完全采集更复杂的终点（例如不良事件）。
2. 由于真实世界数据采集的非随机性质，可能存在不可测量的混杂和选择偏倚。
3. 由于样本量的限制，我们确定预测治疗结局的特定突变点的把握度有限。

FOXR2 是通过激活 ETS 转录因子的泛癌症基因

【据《Cancer Res.》2022年7月报道】题：*FOXR2*是表观遗传调控的泛癌症基因，可激活ETS转录回路（美国麻省理工学院及哈佛大学作者Jessica W Tsai等）

叉头盒（FOX）转录因子家族在调节细胞稳态中发挥关键作用，其中位于X染色体上的*FOXR2*已被发现与神经系统肿瘤密切相关。但*FOXR2*在所有肿瘤中的作用及导致肿瘤发生的相关机制未有明确研究。本研究的目的就是探究

*FOXR2*在各类肿瘤和正常组织中的表达情况，及其导致肿瘤发生的相关机制。为此，本文研究者们通过对高危儿童恶性肿瘤、儿童高级胶质瘤和弥漫性中线胶质瘤样本进行全基因组测序和RNA测序，以评估*FOXR2*表达和相关遗传特征，并进一步检测高级胶质瘤中*FOXR2*的转录特征及癌症基因组图谱。同样对健康人群及多种癌细胞系中*FOXR2*的表达进行评估。并通过体内及体外实验进一步检测*FOXR2*的表达，

探索相关机制。

结果显示*FOXR2*在71%的各类癌症中、8%个体肿瘤中表达，成人癌症以黑色素瘤、子宫内膜癌和非小细胞肺癌中最为常见，儿童则主要在神经细胞瘤、弥漫性中线胶质瘤和肉瘤中高度表达，在出生后的人体组织中*FOXR2*均不表达，成年后*FOXR2*的表达仅局限于睾丸。因此，癌症会异常激活*FOXR2*的表达。其机制主要包括：在肿瘤组织中*FOXR2*拓扑结构域区域低

甲基化，及发生结构变异导致外显子-3启动子异常激活从而促进*FOXR2*的表达。

并通过基础实验研究发现*FOXR2*可促进神经细胞的增殖，增强体内胶质瘤及脑干肿瘤的发生及恶性程度。并且ETS转录家族对*FOXR2*的激活至关重要，在多种原发性肿瘤中发现*FOXR2*表达的差异主要在于是否有ETS转录因子参与，*FOXR2*增强细胞增殖需要ETS1和ETV3的表达，且*FOXR2*也是调节ETS转录所必需的。

综上，*FOXR2*在绝大多数成人及儿童癌症中表达，主要是通过调控ETS过程调节其致癌作用。由于*FOXR2*在正常组织中表达缺乏，因此可通过干扰其转录复合物的形成，成为肿瘤特异性治疗的新靶点，ETS也是潜在治疗靶点。对于不同转录因子在促进癌症形成方面的机制还需进一步深入研究。

（哈尔滨医科大学附属第四医院
杨婷婷 姜晓峰 编译）

（DOI：10.1158/0008-5472.CAN-22-0671. IF：13.312）

机器学习在全基因组 cfDNA 序列数据集中的泛癌检测和分型的探索

【据《Clin Chem.》2022年9月报道】题：大型全基因组游离细胞DNA测序数据基于机器学习的泛癌检测和分型（比利时鲁汶大学作者Huiwen Che等）

细胞游离DNA（cell-free DNA, cfDNA）的低深度全基因组测序（sWGS）可以识别癌症患者中的癌症特异性拷贝数畸变，有潜力作为癌症筛查工具。为了验证cfDNA sWGS数据挖掘差异可能会揭示不同病理或生理相关状态模式的猜想。研究者团队对来自238例不同血液、320例实体恶性肿瘤患

者及健康人群的大量低深度全基因组测序cfDNA谱应用无监督的聚类分析和监督的机器学习工作流程——GIPXplore进行研究。

GIPXplore的工作流程结合了2项任务。首先，通过无监督聚类对高维数据进行探索性分析。通过使用大量cfDNA图谱的前50个线性转化全基因组覆盖范围特征，降低数据的复杂性，以揭示潜在的生物信号或技术混杂因素。同时，构建分类器以预测疾病状态和确定疾病类型，以评估使用这种转化的全基因组特征

作为诊断应用的标志物。

血液系统肿瘤研究中，Walktrap分析结果的聚类与tSNE可视化区分出的恶性和健康对照组结果基本一致，血液学的恶性肿瘤与健康对照的准确率为96%。最后通过留一法（LOO）和10次交叉验证，总体准确度为85%，结合之前的结果证实了，GIPXplore能高精度检测和分类血液系统肿瘤。

在实体瘤研究方面，使用GIPXplore将实体肿瘤数据确定为19个簇。结果发现，实体肿瘤与健康对照组cfDNA图谱

之间的区分不明显。研究者进而使用全基因组特征的监督学习探究实体恶性肿瘤信号，同样通过LOO评估性能，并10次交叉验证，发现总体准确率为65%，其中乳腺癌分类准确率最低仅15%，而胃肠道间质瘤最高为80%。GIPXplore在肿瘤分类能力方面，LOO确证的总准确度为69%，最高的临床敏感性为70%。同时，还发现卵巢和结直肠癌cfDNA图谱更容易相互错位。

无论如何，该研究提出了一种非侵入性泛癌症检测和癌

症类型预测的通用分析策略。扩大了cfDNA分析的范围，允许从低深度测序数据中鉴定全基因组癌症特征，提高癌症患者和健康个体谱之间的区分。虽然针对不同癌症类型和分期的癌症信号检测其检测的准确度有差异。但这项研究为增强cfDNA的基因组特征奠定了基础，其应用于临床后也有望用于改进癌症管理。

（哈尔滨医科大学附属第四医院
彭瑜 姜晓峰 编译）

（DOI：10.1093/clinchem/hvac095. IF:12.1670）

医学参考报检验医学专刊长期合作伙伴

