

医学参考报

检验医学专刊

Laboratory Medicine

第九期 NO.09

执行主编简介



鲁辛辛 教授

博士研究生导师，首都医科大学附属北京同仁医院检验科主任医师。从事病原微生物检验、教学及科研工作。主持多项NSFC及科技部重大专项。任第九、第十届中华医学会检验分会委员，第十三届北京医学会检验分会副主任委员、医学参考报检验医学专刊副主编等。

专家述评

自2003年SARS暴发，全球陆续出现新发突发传染病，无论是发展中国家还是发达国家都幸免于难。记忆犹新的有埃博拉出血热、登革热、寨卡、MERS等，以及近年发生且迄今仍在流行的COVID-19肺炎、猴痘、脊髓灰质炎等。这种现象的出现再次告诫我们：人与自然、人与其他物种之间的界限正在被新发高致病性微生物攻击和突破，它警示人们传染病时刻伴随人类社会，不会因科技进步和社会的高度发达而放缓脚步。本期将重点介绍近年发生大流行的几种传染病的研究进展及新型分子流行病学技术应用案例，进一步拓展临床微生物学的视野，提升利用WGS生物信息分析的能力。

奥密克戎变异株（B.1.1.529）及其亚系： 在 SARS-CoV-2 重组变异株出现之际我们知道了什么

【据《Biomed Pharmacother》2022年8月报道】题：奥密克戎变异株（B.1.1.529）及其亚系：在SARS-CoV-2重组变异株出现之际，我们知道什么：综述（旁遮普农业大学微生物系和英国曼彻斯特阿特林查姆特拉福德学院作者Manish Dhawan等）

一、引言

自新冠肺炎大流行以来，世界卫生组织（WHO）宣布了5种变异株，包括α、β、γ、δ和Omicron变异株。其中，奥密克戎变异株（B.1.1.529）已被确定为SARS-CoV-2的5个关注的变异株（VOCs）中高度修饰、传染性强的关键变异株。奥密克戎变异株在棘蛋白（S蛋白）中有超过30个突变，S蛋白的受体结合结构域（RBD）和N-末端结构域（NTD）的改变与中和抗体（nAbs）的传播性和耐药性增加有关。

本文深入解释了奥密克戎变异株的进化和特征，分析了突变的影响，并提出可行策略，以阻止和对抗奥密克戎变异株及其亚系的出现和传播。

二、奥密克戎变异株的亚系

最近的计算和测序分析将奥密克戎变异株（B.1.1.529.1或BA.1）分为5个亚系，BA.1.1（B.1.1.529.1.1），BA.2（B.1.1.529.2）和BA.3（B.1.1.529.3），BA.4（B.1.1.529.4）和BA.5（B.1.1.529.5）（图1）。

BA.1.1，BA.2和BA.3是奥密克戎与共同祖先密切相关的3个变异株。BA.2谱系似乎比BA.1谱系的传染性更强，更具免疫抗性。在疫苗诱导抗体的耐药性方面两者相当，也都可以被感染奥密克戎的患者血清中和。

BA.4和BA.5与BA.1和BA.2的致病特征有很大差异，可以

绕过先前感染和（或）接种疫苗的人更可能感染BA.4获得的免疫防御能力。未接种或BA.5亚系。

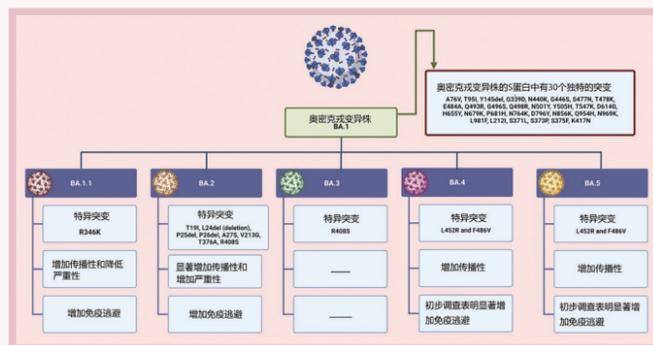


图1 奥密克戎变种的亚系之间的主要差异
亚系中的独特突变可能与疾病的不同传播水平和严重程度有关。值得注意的是，最近出现的BA.4和BA.5亚系可导致另一波COVID-19病例，因为传染性增加并产生免疫逃逸

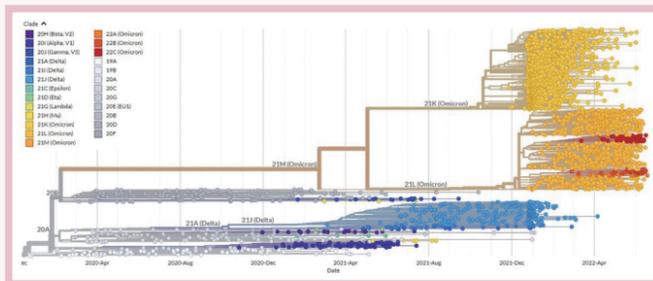


图2 奥密克戎变异株的系统发育分析
显示了BA.1谱系和来自其他VOCs的其他子系的独特进化

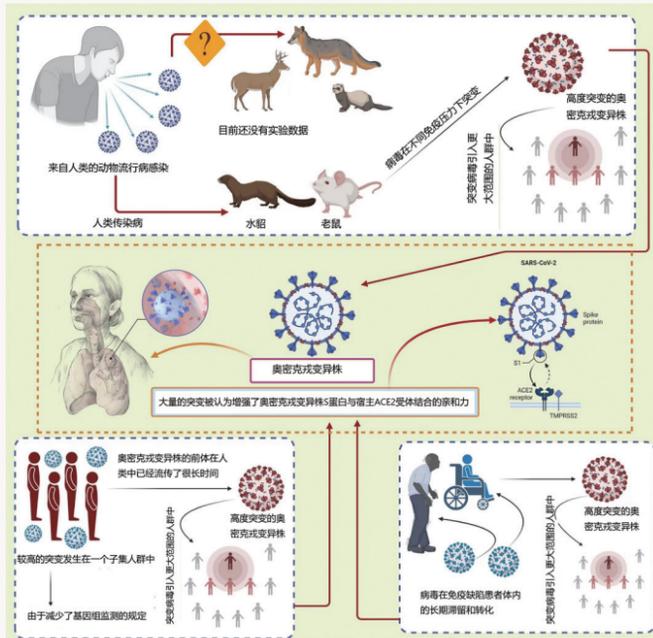


图3 奥密克戎变异株出现背后所有可能的理论

三、奥密克戎变异株出现的可能原因

根据系统发育研究的结果，奥密克戎变异株并非源自任何其他变异株，包括德尔塔变异株，变异株通过聚合进化独立发展（图2）。人们提出了几种假说来解释高突变的奥密克戎变异株的进化。

第一，在一个子集的人群中病毒发生较高的突变，然后引入更大的人群中。

第二，病毒在免疫缺陷患者体内长时间滞留导致大量突变的积累。

第三，病毒在一种潜在的动物（可能是小鼠）中进化，然后宿主跃迁跳回人类。（图3）

四、突变及其影响

产生奥密克戎变异株和其他亚系的进化过程导致病毒特性发生重大变化，如免疫逃逸疫苗生成的nAbs，增加s蛋白与血管紧张素转换酶-2（ACE2）受体的结合潜力，有效地跨膜丝氨酸蛋白酶（TMPRSS2）蛋白水解启动等。

1. 对传染性的影响

奥密克戎变异株比德尔塔和其他变异株更具传播性和感染性，但其引起疾病的严重性与德尔塔变异株相当。

奥密克戎变异株增加的传播性不是由患病个体释放大量病毒颗粒引起的。相反，其躲避先前感染或疫苗诱导的免疫能力令人难以置信。

奥密克戎变异株S蛋白与ACE2受体的有效结合与感染性增加有关，S蛋白较高数量的突变导致静电电位的显著改变，可能导致其较高传播性。

2. 对疾病严重性的影响

奥密克戎可能不会导致

下转第6版

猴痘的生物学特点 2版
未接种疫苗的1例麻痹性脊髓灰质炎病例和检测到废水中的脊髓灰质炎病毒 3版
粪便Hb浓度为结直肠癌发生风险的重要预测指标 4版

快速扩增子纳米孔测序用于猴痘病毒和其他形成囊泡的病原体的鉴别诊断 5版
感染性疾病分子诊断的40年发展历程 6版

常规化学和血液学参数的移动平均质量控制——实用性工具应用 7版
治疗后残留ctDNA的检测有望预测早期非小细胞肺癌患者的早期复发 8版

导 读

接种新冠疫苗
保护自己
保护家人

猴痘的生物学特点

【据《American Society For Microbiology》2022年8月报道】
题：猴痘的生物学特点（美国密歇根大学 作者Madeline Barron）

猴痘是一种罕见的疾病，由猴痘病毒感染引起。猴痘病毒（MPXV）与天花病毒属于同一病毒家族。猴痘症状与天花症状相似，但较轻，猴痘很少致命。尽管被命名为“猴痘”，但该疾病的来源仍然未知。

截至2022年9月9日，已有103个国家和地区发生猴痘疫情，确诊病例已逾5万例，死亡18例。感染者主要是20~50岁中青年男性。

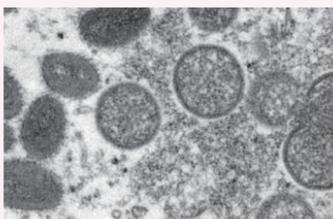


图1 成熟的猴痘病毒（左）未成熟的猴痘病毒（右）

猴痘病毒是目前已知最大的病毒之一，双链DNA基因组和酶被包裹在核心中，电子显微镜下观察成熟的MPXV呈现椭圆形，未成熟的MPXV呈卵圆形。MPXV通过病毒-宿主蛋白相互作用附着在宿主细胞膜上。MPXV在细胞质中复制，它们依靠宿主核糖体将mRNA翻译为病毒蛋白质，后代病毒在离开细胞之前，需要高尔基膜进行额外的包装。

MPXV可分为中非分支（刚果盆地分支）和西非分支。中非分支致病力强，具有高度传染性，可造成更强的人际传播，致死率高达10%。西非分支致病力弱于中非毒株，致死率<1%。

2022年暴发的猴痘疫情与2018—2019年流行的病毒株密切相关，平均出现了50多个单核苷酸多态位点（SNP），这种快速演化改变的点突变可能与宿主的人类抗病毒酶APOBEC3相关。APOBEC3蛋白，又称为CEM15蛋白，是一种胞嘧啶脱氨酶，能使G→A，C→T。

具有传染性的人和动物都是MPXV的主要传染源。MPXV可通过皮肤接触传播、性传播、呼吸道飞沫/空气传播、动物与人之间相互传播，也可能进行母婴传播。病毒主要通过人与人的皮肤接触传播在很大程度上已经得到了证实。MPXV能否在性交期间通过体液进行传播目前尚不清楚。但目前为止，大多数病例发生在男男性行为者身上（MSM）。有研究发现，MPXV在感染后几周内都可存在于人的精液中。呼吸道飞沫/空气传播可能不是传播的主要途径，因为很少有人从未与确诊患者有过性接触就感染MPXV。随着MPXV传播的范围越广，感染其他种群的机会就越大，野生动物可携带病毒反复感染人类，造成动物与人之间的相互传播。

MPXV的临床症状主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大。感染期通常持续2~4周，在症状出现后4周内康复。猴痘患者出现的皮疹可位于手、足、胸、面部或口腔等区域，也可位于生殖器或肛门附近。

猴痘病毒主要通过PCR对来自脓疱或结痂病变的液体进行确诊。检测抗体或抗原的方法对猴痘诊断价值有限，因为该病毒与其他正痘病毒表现出显著的交叉反应。这也是当前疫苗研发的最大阻碍。

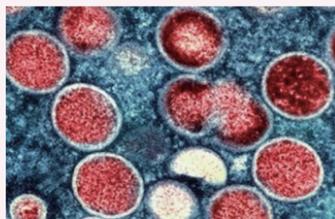


图2 电镜下红色颗粒为猴痘病毒

在美国，两种疫苗JYNNEOS和ACAM2000可用于在美国预防猴痘。JYNNEOS疫苗是美国疫情暴发期间使用的主要疫苗。研究表明，ACAM2000比JYNNEOS疫苗的副作用更强，免疫系统虚弱的人不宜使用。

（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）

2022年5—6月于西班牙巴塞罗那的12例患者的唾液、精液和其他临床样本中频繁检测到猴痘病毒

【据《Euro Surveill》2022年7月报道】
题：2022年5—6月于西班牙巴塞罗那的12例患者的唾液、精液和其他临床样本中频繁检测到猴痘病毒（西班牙巴塞罗那大学医院作者Aida Peiró-Mestres等）

对2018—2021年间英国确诊的7例病例的分析显示，在鼻咽拭子、尿液和血液样本中长期检测到猴痘病毒DNA。此外，当前在意大利暴发的4例病例报告已检测到精液、粪便和唾液中的猴痘病毒DNA。本文旨在阐明病毒释放的特征，以更好地了解不同体液在疾病传播中的作用，并调查了西班牙巴塞罗那12例MPXV患者的唾液、直肠拭子、鼻咽拭子、精液、尿液和粪便样本中存在MPXV病毒DNA的情况。

所研究的患者都是男男性行为（MSM）和性活跃者，部分患者曾与确诊猴痘的患者有过性接触。确诊后均出现发烧、肌肉疼痛等全身症状。患者的皮损无固定位置，多在肛周和生殖器部位。

研究结果如下：①MPXV DNA在12份皮损处和唾液样本中均能被检测到。②除皮肤病变外，在6例患者的口腔、咽部、直肠的样本中检测到了MPXV。所有病例中，MPXV的DNA都在发病后4~16天内的随访样本中被检测到。③9例患者皮损样本的Ct值在16~21之间，显示高病毒载量。④各类型体液样本中均能观察到高病毒载量即Ct值≤21。

MPXV病毒的传播方式与其他新出现的病毒类似，可能需要通过多学科方法加以阐明。本文的结果有助于更好地了解可能的传播途径，如体液的传染性、继发性和影响病毒传播的社会行为因素。本文的结果对于诊断性检测和公共卫生干预也具有价值。

（首都医科大学附属北京同仁医院 吴昱莹 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.2807/1560-7917.

ES.2022.27.28.2200503

IF：6.73）

2022年多国暴发的猴痘病毒的基因组及微进化特征

【据《Nature》2022年8月报道】
题：2022年多国暴发的猴痘病毒的基因组及微进化特征（葡萄牙里斯本国家卫生研究所 作者Joana Isidro等）

迄今为止非猴痘病毒（MPXV）流行国家出现的规模最大的猴痘病毒的暴发是在

2022年5月。在本研究中，运用猎枪元基因组学快速重建第一批暴发的MPXV基因组序列表明该MPXV属于第3分支，并且本次暴发的病毒株很可能为同一起源。虽然2022年MPXV（B.1支系）与2018—2019年MPXV相

下转第3版▶

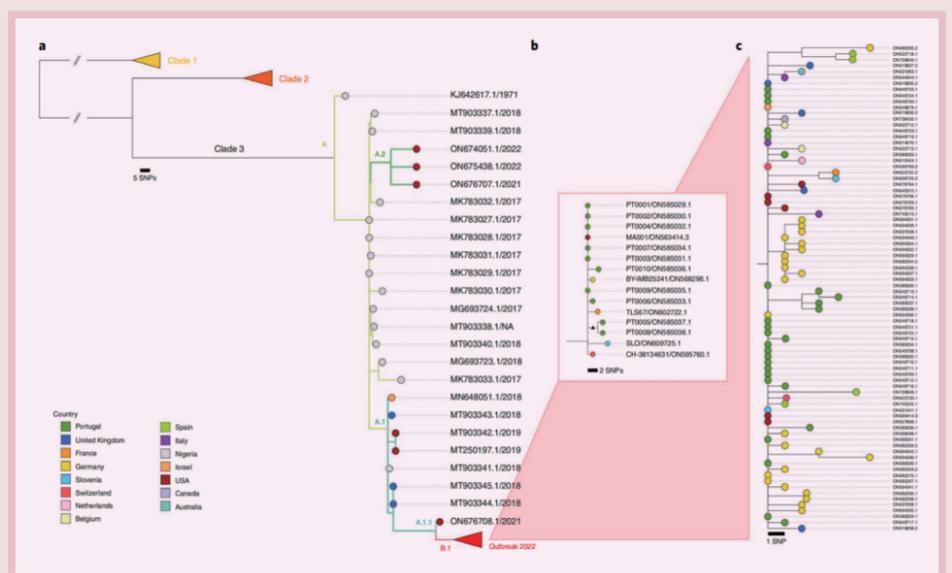


图1 a. MPXV全球系统发育表明2022年暴发集群（B.1支系）属于分支3；b. 命名法指定的序列，即暴发集群内的遗传多样性，包括本研究中分析的15个序列（在2022年5月27日之前在国家生物技术信息中心NCBI中发布）；c. 截至2022年6月15日NCBI发布的序列的系统发生树

医学参考报

检验医学专刊

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

名誉主编：尚红 申子瑜 杨振华 陈民钧 丛玉隆
顾问：侯生才 沈雁英 吕元 郭健 潘柏申
刘人伟 马斌荣 胡丽华 康熙雄 田亚平
邹伟民 张正 张会英 张伟民 于维麟 任健康
张捷 居军 黄文方 王兰兰 徐维家
主编：王清涛
副主编：李金明 徐国宾 徐英春 姜晓峰 王传新
鲁辛辛 李永哲
执行主编：鲁辛辛
编委：（按姓氏笔画排序）
王治国 王建中 王培昌 王露楠 卢志明
许斌 刘勇 刘敏 刘文恩 刘彦虹
仲人前 孙自镛 孙桂荣 李艳 李连青
李俊明 李晓军 李彬先 何成彦 沈佐君

张峰 张曼 张军力 张传宝 张忠英
张炳昌 张莉萍 陈瑜 陈燕 陈文明
范红 郑卫东 府伟灵 赵敏 赵建宏
郝晓柯 胡娟 胡成进 胡志东 胡晓波
胡朝晖 秦雪 秦东春 袁宏 夏薇
徐克前 高红 高春芳 崔巍 彭林
彭明婷 谢风 韩晓芳 潘卫 魏军
魏殿军
企业编委：陈春志 段少雷 顾小丰 姚国樑 林日升
李川 秦颖 沈广仟 万志静 吴乐斌
杨军 杨军艳 姚勇 俞捷 朱耀毅
张晨
编辑部主任：陈文明 编辑部副主任：岳育红
编辑：孙影 张括 周倩倩 赵建玉 郭毅
周慧星 郑晔 左畅 梁玉芳

未接种疫苗的1例 麻痹性脊髓灰质炎病例和检测到废水中的脊髓灰质炎病毒

【据《Morbidity and Mortality Weekly Report》2022年8月报道】题：未接种疫苗的人中的1例麻痹性脊髓灰质炎病例和检测到废水中的脊髓灰质炎病毒（美国疾病控制和预防中心 作者Ruth Link Gelles等）

脊髓灰质炎病毒近些年只在极少数欠发达国家流行。此次引起全球关注的是6月和7月在伦敦、纽约州、耶路撒冷等地的环境中检测到疫苗衍生2型脊髓灰质炎病毒（VDPV2），并在罗克兰县确诊1例源于VDPV2的麻痹性脊髓灰质炎病例。8月和9月，纽约州的废水中相继检测到脊髓灰质炎病毒，纽约州进入灾难紧急状态。美国、英国和以色列接种脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV），而口服减毒Sabin脊髓灰质炎活疫苗（OPV）被大多数国家使用，易导致VDPV传播。此次美英暴发的来源为在海外接种了Sabin mOPV2疫苗的

个人的SL2脱落，形成新的cVDPV2，感染未免疫的个体，进而传播。

疫苗研发的重点在于开发基因更稳定的OPV，降

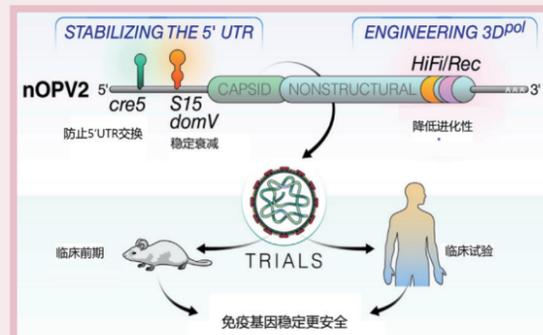


图1 nOPV2疫苗设计

低演变为cVDPV的概率。一种新型OPV-2（nOPV2）疫苗对Sabin 2病毒基因组引入五种修饰（图1），该疫苗株保留了Sabin2的抗原和免疫原性，同时降低了病毒的突变能力，限制其逆转恢复神经毒力。已有超过1亿人接种了疫苗，目前没出现VDPV的迹象。

美、英两国采取3个紧急干预措施：在没有任何监测系统的国家进行病毒监测，高疫苗接种率，评估干预措施、补足接种剂量、调整监管、使用nOPV2控制新发疫情。世卫组织提出疫苗高覆盖接种的同时，必须根除脊髓灰质炎病毒，并且通过环境采样建立强有力的监测系统也是防控的关键。

（首都医科大学附属北京同仁医院

张康 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.15585/mmwr.mm7133e2 IF：35.3）

用于克里米亚-刚果出血热 早期诊断和监测的间接抗体酶联免疫吸附试验方法的建立和评价

【据《Virus Research》2022年5月报道】题：用于克里米亚-刚果出血热早期诊断和监测的间接抗体酶联免疫吸附试验方法的建立和评价（印度病毒学、国防研究和研究所作者Neha Shrivastava等）

克里米亚-刚果出血热（CCHF）是一种重要的人畜共患病。CCHF病毒在横跨非洲、欧洲和包括印度在内的亚洲广大区域造成了零星的重症疾病病例。在印度西部的古吉拉特邦和拉贾斯坦邦，CCHF已成为一个主要的公共卫生问题，自2011年以来，这些邦定期报告了病例。人类是末端宿主，通过被感染的壁虱叮咬、与反刍动物的密切接触及从屠宰场获得感染。目前，这种病毒感染的检测仅限于BSL-4实验室，即使在发达国家也很少。因此，一种安全、灵敏的早期免疫诊断方法对疾病管理和疫情控制至关重要。

本研究利用流行的CCHFV的共同基因序列，建立了灵敏、特异的诊断人感染的IgM和IgG的酶联免疫吸附试验。核蛋白被认为是CCHFV不同基因型之间高度保守的结构蛋白，利用保守的重组核蛋白作为一种安全、可扩展的替代抗原，可以用于建立间接免疫球蛋白和免疫球蛋白的检测平台。除所用抗原外，间接酶联免疫吸附试验还具有简便、快速、安全等特点，可用于急性疾病的常规早期诊断和血清学调查。

在本研究中，重组核蛋白抗原在自然条件下表达，并与人血清进行免疫印迹鉴定，表明其具有免疫反应性，可用于人类诊断的探索。用此特征蛋白优化了人免疫球蛋白间接酶联免疫吸附试验的方法，该方法操作简单，耗时少。通过与参考的MAC-ELISA方法进行比较，能够验证该方法的有效性。使用从印度热点地区

收集的疑似临床样本对间接ELISA进行了评估。与参考文献比较，MAC-ELISA和IgG-ELISA的符合率分别为95%和100%。结果表明，所建立的间接检测CCHFV抗体的方法具有较高的敏感性和特异性。

综上所述，本研究建立的人IgM和IgG双抗体夹心酶联免疫吸附试验为快速、简便、高灵敏度、高特异性的CCHF免疫学诊断奠定了基础。重组核蛋白作为抗原的使用使其成为一种安全和可扩展的检测方法，这些检测方法操作简单，可用于临床诊断和血清监测的人体样本的高通量筛选。此外，还可以转换为低成本的护理点检测形式，以便在资源有限的环境中应用。

（中日友好临床医学研究所

雷子辰 鲁炳怀 编译）

（DOI：10.1016/j.virusres.2022.198717.

IF：6.286）

2019年玻利维亚查帕雷 出血热和啮齿动物病毒检测

【据《The New England Journal of Medicine》2022年6月报道】题：2019年玻利维亚查帕雷出血热和啮齿动物病毒检测（圣克鲁斯-德拉谢拉国家热带疾病中心 作者Roxana Loayza Mafayle等）

2019年6月，玻利维亚卫生部报告了一系列出血热病例，这些病例的原因是尚不明确的。通过病毒特异性的实时定量PCR分析、二代测序对分离的病毒样本进行检测。共确诊了出血热9例，死亡4例。病原体被鉴定为查帕雷病毒（CHAPV）。人类和啮齿动物标本通过病毒特异性实时定量反转录酶PCR、二代测序和病毒分离进行检测。

共确定了9例出血热病例，确定了卫生保健工作者中可能存在的医院感染。一些患者有神经系统表现，存活的患者恢复期延长。在多种人体体液（包括血液、尿液、鼻咽、口咽和支气管肺泡灌洗液、结膜和精液）及捕获的小耳侏儒大鼠（微小寡囊蚴）标本中检测到CHAPV-RNA。在查帕雷出血热幸存者中，症状出现后170天内检测到病毒RNA，从症状出现86天后获得的精液样本中分离出CHAPV。

本研究中，提供了一些查帕雷病毒的鉴定和诊断试验的方法。首先通过二代测序及病原体检测的技术，CHAPV的序列能够在从标本和病毒分离株的互补DNA文库中能够得到一致的鉴定，但在模拟RNA提取或模拟感染对照中却没有。之后，建立了特异的RT-PCR定量检测方法。使用了间接免疫荧光法和电子显微镜鉴定了多株独立的病毒分离株，并用定量RT-PCR方法证实为CHAPV。分离株的电子显微镜显示了典型的沙粒病毒形态特征，具有含有核糖体的多形性病毒体。

综上所述，查帕雷病毒被确定为查帕雷出血热的病原体。本文确认了动物疫源地的溢出和可能的人与人之间传播，这种病毒是在一种啮齿动物中检测到的。

（中日友好临床医学研究所

雷子辰 鲁炳怀 编译）

（DOI：10.1056/NEJMoa2110339.

IF：176.079）

上接第2版

关，但它们在系统发育分支中分为两支，这可能反映了2022年病毒株的持续加速进化。（图1）

深入的突变分析表明宿主APOBEC3酶在病毒进化中的作用，2022年MPXV暴发集群与参考序列相比存在46个SNP，且都存在强烈的突变偏向，即G突变为A，C突变为T。本文分析的15个序列中有15个SNP的出现为遗传多样性，所有SNP都遵循相同的突变规律，这表明，APOBEC3酶在MPXV进化过程中具有持续作用。此外，本文确定了两个序列，PT0005和PT0008，每个序列都有一个额外的SNP，且这两个SNP相同，该序列在编码蛋白的过程中均存在913bp的基因缺失（MPXV-UK_P2-010），这可能与人际传播有关。（图2）

此外，用Illumina进一步检测样本中单核苷酸突变（iSNVs），结果确认了11个由iSNVs导致的错义突变，大多

数具有APOBEC3酶特征。在病毒的转录物中，还发现了与宿主免疫系统相互作用的编码蛋白质，如MHC II类分子抗原提呈抑制剂28、IFN- α /beta受体糖蛋白29和IL-1/TLR信号抑制剂，在未来研究中应重点评估其在人类潜在适应性中的作用。

总之，基因组和系统组学数据提

供了对2022年MPXV株进化轨迹的见解，并揭示了人类适应的潜在机制和目标。本研究可能有助于指导新的疫情控制措施和后续研究方向。

（首都医科大学附属北京同仁医院

吴昱莹 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.1038/s41591-022-019707-y

IF：42.8）



图2 浅色突变表示将MPXV 2022暴发集群与MPXV-UK_P2（MT903344.1）参考序列分开的SNP。深色突变代表了暴发集群内的遗传多样性

粪便 Hb 浓度为结直肠癌发生风险的重要预测指标

【据《Gut》2022年5月报道】题：通过粪便隐血可准确预测未来患结直肠癌的风险：一个预后模型（荷兰伊拉斯莫MC大学医学中心 作者Reinier G S Meester等）

粪便血红蛋白免疫学检测（FIT）常被用于结直肠癌筛查，其检测的粪便血红蛋白（F-Hb）浓度是已明确的结直肠癌（CRC）诊断标志物。F-Hb浓度高于cut off值的人群被建议进行结肠镜确诊检查。研究报道，FIT检测阴性（小于cut off值）患者的F-Hb定量浓度与未来CRC发生存在密切关联。然而，目前尚无研究正式评估其在预后模型中的评估作用和临床价值。该研究基于荷兰CRC一般人群筛查项目，评估FIT检测阴性人群重复F-Hb浓度检测对未来CRC或腺瘤发生的预后意义。

研究纳入2014—2018年，参与荷兰基于FIT的筛查计划并完成了三轮FIT的265 881位（55~75岁）参与者，要求第一轮和第二轮FIT检测结果为阴性（F-Hb < 47 μg Hb/g粪便），三轮FIT阳性参与者完成结肠镜检查，研究终点为第三轮FIT筛查中检测到的晚期肿瘤（AN）或CRC人数。研究将参与者的年龄、性别、第一轮和第二轮中的F-Hb及F-Hb的类别/组合/非线性转换作为预测因子，构建预测模型，评估对AN和CRC发生风险预测准确性、区别能力及临床适用性。

研究结果显示，第三轮筛查中有8 806位（3.3%）参与者为FIT阳性；3 254位（1.2%）参与者进行了AN检

查，其中557位（0.2%）确诊癌症。第一轮和第二轮中的F-Hb浓度是最强的结果预测因子，最高F-Hb类别的调整后优势比（OR）高达9.4（95%CI 7.5~11.7）。综合年龄、性别、第一轮F-Hb和第二轮F-Hb浓度构建的预测模型，与大多数参与者实际观察到的癌症发生风险相匹配，区分有与无AN或CRC的参与者的C统计量分别为0.78（95%CI 0.77~0.79）和0.73（95%CI 0.71~0.75）。

综上，该研究确立了FIT筛查中F-Hb浓度可作为未来AN或CRC发生的一个有价值的预测指标。综合年龄、性别、第一轮F-Hb和第二轮F-Hb浓度构建的预测模型可以准确识别未来AN或CRC风险较低和较高的个体。

（北京大学肿瘤医院
陈迎珠 徐国宾 编译）
（DOI：10.1136/gutjnl-2022-327188
IF：31.7917）



GDF-15可能是社区中心房颤动风险的潜在临床标志物

【据《Clinical Chemistry》2022年6月报道】题：生长分化因子15和心房颤动的后续风险：社区动脉粥样硬化风险研究（美国约翰霍普金斯大学 作者Mengkun Chen等）

心房颤动（AF）是最常见的持续性心律失常，在高危人群中及早发现AF至关重要。生长分化因子15（GDF-15）是转化生长因子β超家族中的一员，与多种心血管事件（如心肌梗死、心力衰竭和左心室肥厚）独立相关。因此，需要进一步量化GDF-15与AF之间的关联。

本研究是多中心前瞻性队列研究，选择ARIC研究第3次访视（1993—1995年）至2017年的10 234名参与者，研究GDF-15浓度与基于混血社区队列的AF风险增加的关联，以及使用GDF-15进行亚组分析和AF风险预测的改进。

中位随访20.6年，GDF-15与AF的累积发病率呈剂量反应关系。最高四分位数的20年累积发病率和最低四分位数分别为32%和14%。进一步调整cTnT和NT-proBNP减弱了结果，但对于最高四分位数（HR=1.23，95%CI 1.07~1.41，P=0.004）和连续分析（HR=1.10，95%CI 1.04~1.15，P<0.001），相关性

仍具有统计学意义。

研究人员分析了在人口统计学和临床亚组中，GDF-15经对数转换后每增加1-SD，发生心房颤动的校正EHR（95%CI），结果显示logGDF-15与心房颤动发病之间的独立关联在各亚组间基本一致。

通过将GDF-15、cTnT和NT-proBNP添加到CHARGE-AF风险评分中来改善AF风险。基础模型显示，发生AF的C统计量为0.724（95%CI 0.713~0.736）。加入GDF-15 ΔC=0.004（95%CI 0.001~0.006）。加入NT-proBNP时，C统计量的改善更为明显[ΔC=0.011（95%CI 0.007~0.015）]。加入GDF-15和NT-proBNP时，C统计量的改善0.012（95%CI 0.008~0.016），这与只添加NT-proBNP的模型相似。

综上所述，较高浓度的GDF-15与普通人群的AF风险增加显著相关，与公认的AF临床危险因素和心脏生物标志物无关。通过添加GDF-15对AF风险预测有改善作用。因此，其可能是社区中AF风险的有用临床标志物。

（北京大学第三医院 乔娇 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1093/clinchem/hvac096
IF：12.167）

CellSearch®系统检测乳腺癌可疑软脑膜转移患者脑脊液循环肿瘤细胞

【据《Clinical Chemistry》2022年8月报道】题：乳腺癌可疑软脑膜转移患者脑脊液循环肿瘤细胞检测：一项前瞻性研究（法国蒙彼利埃大学作者Amélie Darlix等）

5%~19%的实体瘤患者可发生软脑膜转移，乳腺癌是最常见的原因之一。乳腺癌相关软脑膜转移的诊断金标准是传统细胞学在脑脊液中检测肿瘤细胞。然而，该技术的灵敏度较低。CellSearch®系统（Silicon Biosystems）是唯一一个通过FDA认证的用于检测转移性乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌循环肿瘤细胞（CTC）的方法，有研究证明CellSearch®系统也可用于脑脊液CTC检测。同时，CellSearch®系统可对CTC表达的其他蛋白质进行表征（例如，HER2等）。该研究目的是评估使用CellSearch®系统检测脑脊液中CTC是否可用于软脑膜转移诊断，评估乳腺癌患者组织样本与脑脊液CTC之间HER2表达是否一致。

这项前瞻性单中心研究收集法国蒙彼利埃癌症研究所2017年1月至2020年1月首次腰椎穿刺前可疑乳腺癌相关软脑膜转移的成年患者脑脊

液。纳入符合条件患者49例，可评价患者40例（CTC检测技术失败：n=8，不符合标准：n=1）。相较于传统脑脊液细胞学，该研究计算了检测脑脊液CTC诊断软脑膜转移的临床敏感性和特异性，18例细胞学阳性患者中脑脊液均检测到CTC（中位数：5 824 CTC，范围：93~45 052），22例细胞学阴性患者中5例脑脊液检测到CTC（中位数：2 CTC，范围：1~44）。检测cutoff=1时，诊断软脑膜转移的临床敏感性为100%（95%CI 82.4~100），特异性为77.3%（95%CI 64.3~90.3）。原发乳腺组织HER2+患者中40.6%的脑脊液检测到HER2+ CTC（中位数：500 CTC，范围：13~28320）。

综上所述，CellSearch®系统检测脑脊液CTC诊断软脑膜转移的临床敏感性高于脑脊液细胞学，但细胞学阴性患者脑脊液CTC检测仍需进一步研究；HER2+乳腺癌患者发现脑脊液HER2+ CTC，提示应进一步评估软脑膜转移患者HER2状态，以增加这些患者的治疗机会。

（北京大学肿瘤医院 赵乾 徐国宾 编译）
（DOI：10.1093/clinchem/hvac127
IF：12.167）

涉及不同生物学过程的多种标志物与心房颤动患者心血管死亡风险相关

【据《European Society of Cardiology》2022年7月报道】题：使用多标志物筛查识别与心房颤动患者心血管死亡相关的生物标志物（瑞典乌普萨拉大学医学部心脏病学系 作者Neeraj Dhaun等）

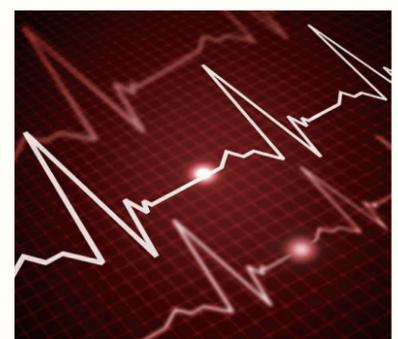
心房颤动可以合并多种心血管并发症，其中卒中相关死亡的风险可以被抗凝治疗干预，但非卒中相关心血管死亡风险仍然很高。心房颤动患者非卒中相关死亡疾病过程仍不清楚，并且缺乏对各种标志物的预测预后价值的综合评估，而新的标志物有助于对疾病过程的认识。在这篇文献中，研究人员采用了临床延伸分析技术，研究了接受抗凝治疗的患者中286种标志物与心血管死亡风险的关系。

该研究使用病例队列研究的方法，研究对象分为两个队列：推导队列由517例心血管（CV）死亡病例和4 507例在所有随访人群中随机抽样选择心房颤动的患者组成；验证队列包括277例CV病例和1 042例随访患者组成。中位随访时间分别为1.9年和1.8年。生物标志物水平用常规免疫测定法和临床延伸分析技术来测量。统计分析利用了机器学习（随机生存森林算法和Boruta算法）对重要的标志物进行筛选，同

时使用多因素Cox回归模型校正了年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、既往心血管疾病史等的影响。

研究人员最终筛选出了10个标志物：cTnT-hs、NT-proBNP、FGF-23、suPAR、TFF3、TNFR1、IL-6、TRAILR2、GDF-15和CTSL1。这些标志物在两种分析中都被认为和心血管死亡相关，并且在两个队列中都得到证实，斯皮尔曼相关系数显示这些标志物之间相互独立。筛选出的生物标志物与心脏重塑、心功能不全、炎症、细胞死亡、钙磷平衡紊乱、纤溶和氧化应激等生物学过程相关，有助于理解心房颤动患者心血管死亡的病理生理机制。

（北京大学第三医院
李忠信 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1093/cvr/cvab262
IF：13.081）



快速扩增子纳米孔测序用于猴痘病毒和其他形成囊泡的病原体的鉴别诊断

【据《Viruses》2022年8月报道】题：快速扩增子纳米孔测序用于猴痘病毒和其他形成囊泡的病原体的鉴别诊断（以色列生物研究所 作者Ofir Israeli等）

猴痘是一种罕见的病毒性人畜共患病，猴痘病毒（MPXV）属于正痘病毒（OPV）属。MPXV感染需要对不同OPV的临床表现和具有相似症状（即水痘、疱疹等）的疾病进行鉴别诊断。目前，已经开发了多种用于MPXV核酸检测的方法，其中RT-PCR是常规诊断的首选方法。此外，重组酶聚合酶扩增（RPA），环介导等温扩增（LAMP）技术和限制长度片段多态性（RFLP）都已开发用于MPXV检测，但这些技术无法在可疑样本中确定非OPV病原体。全基因组测序是区分MPXV与其他正痘病毒的金标准，但由于成本高昂、耗时耗力在某些领域受到限制。因此，迫切需要开发一种快速可靠、敏感特异的方法来检测MPXV，并准确鉴别OPV成员或其他形成囊泡的病原体。

此研究开发了一种称为快速扩增子纳米孔测序（RANS）的方法，该方法基于牛津纳米孔测序技术，具有高度准确、快速和廉价的特点。首先，研究人员通过列出的14种相关的病毒病原体发现其末端序列具有高度同源性，通过设计使用通用引物对特定亚组中所有相关病原体的包含特异性SNP的诊断区域进行多重PCR扩增，使用两端添加5'磷酸化引物和dA尾部的特异性引物生成PCR产物，PCR产物与牛津纳米孔适配器连接。随后，纯化扩增子，准备好扩增子文库，在Oxford Nanopore MinION Flongle上进行测序。接下来，使用minimap2将读出序列映射到参考数据库进行生物学信息比对，确定最近菌株。研究人员使用在Vero细胞系中培养的已知病毒样本测试此方法，所有样本均被正确迅速地鉴定出来。使用2022年MPXV疫情的各种临床样本对此方法进行临床评估，RANS方法正确识别了所有PCR阳性MPXV样本，对于PCR检测为MPXV阴性的样本也明确鉴定为其他形成囊泡的病原体。

此研究为一项概念验证研究，证明了RANS方法在鉴别密切相关病原体方面的潜力。总之，RANS方法在多样化和具有挑战性的临床样本中表现出高水平的鉴别诊断能力，对于病毒载量非常低的情况，诊断结果是可靠、快速和准确的。

（国家卫生健康委临床检验中心 赵梓弘 李金明 编译）
（DOI：10.3390/v14081817 IF：5.818）

荧光传感器技术快速检测尿路细菌感染

【据《International Journal of Nanomedicine》2022年8月报道】题：荧光传感器技术快速检测尿路细菌感染（江苏省南京市中国药科大学 作者Lei Zhang等）

临床上，大多数的尿路感染是由泌尿道致病菌引起的。尿路感染的初步诊断基于临床症状。分子和蛋白质组学技术包括质谱、FISH和PCR，效率虽高，却需要复杂的样品预处理，无法快速检测细菌感染。荧光传感器以其反应快、灵敏度高、简单等优点，已广泛应用于蛋白质、细菌和细胞等各种生物样品的检测。

本研究成功研制了一种基于氨基修饰金纳米颗粒和多波长荧光标记的不同长度DNA分子的荧光传感器，可用于快速、准确地识别尿路致病菌。该系统的原理为带正电荷的金纳米颗粒和带负电的6种不同长度的荧光标记DNA分子结合，荧光被金纳米颗粒淬灭。带负电荷的尿路病原菌竞争性非共价结合金纳米颗粒，导致荧光信号不同的恢复程度和类型，并产生独特的荧光响应模式。

人工培养和从住院患者尿生物标本中分离鉴定出五种细菌，包括大肠埃希菌，肺炎克雷伯菌，铜绿假单胞菌，粪肠球菌，屎肠球菌。每种样本重复检测6次，即6个通道×5种细菌×6次重复。采用SPSS和SIMCAP软件进行主要成分分析和线性判别分析。研究结果显示，6种DNA分子最佳的激发/发射波长不同，对每个信号通道都有独立的荧光响应。DNA碱基数量越多，与金纳米颗粒的亲合力越强，表明传感器与目标分析物之间的选择性结合可以产生独特的荧光信号模式。培养的细菌与传感器之间存在着不同的亲和力，每种细菌都表现出显著的荧光信号，可作为鉴别不同种类细菌的基础。5种细菌在2D和3D标准评分图上聚类良好，无重叠。临床尿液标本中分离的5种细菌聚类为5组，组间分离完全，无错误分类。

本实验成功构建了一种快速鉴别尿路致病菌的荧光传感器。该方法操作简单、检测速度快、成本低、灵敏度高。根据细菌表面电荷差异成功地鉴别了不同种类的尿路致病菌，证实了细菌表面电荷可作为细菌感染性疾病诊断的新标志物。然而，所研制的荧光传感器的应用还有待进一步拓展，以证明POCT快速细菌感染的可行性。

（国家卫生健康委临床检验中心 陈玉清 李金明 编译）
（DOI：10.2147/IJN.S377575 IF：7.030）

基于CRISPR-Cas12a结合重组酶辅助扩增技术快速超灵敏检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

【据《Frontiers in Microbiology》2022年6月报道】题：基于CRISPR-Cas12a结合重组酶辅助扩增技术快速超灵敏检测耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（郑州大学公共卫生学院 作者Ying Wang等）

金黄色葡萄球菌是引起医院和社区获得性感染的主要病原体，其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）对常用抗生素耐药并携带多种毒力因素，在临床中占比高、死亡率高。目前，检测细菌耐药性的方法包括细菌培养联合抗菌药物敏感性试验（AST）和分子学方法。前者培养时间长、影响因素多；后者对人员和设备要求高。因此，急需开发快速、灵敏且易操作的MRSA检测方法。

CRISPR-Cas检测系统对样品质量要求低，抗

干扰能力强。本研究将CRISPR-Cas12a与重组酶辅助扩增（RAA）技术结合，创建了基于荧光信号的MRSA检测策略，以快速鉴定MRSA。

研究人员采用AST、PCR、RAA-Cas12a三种方法，分别检测83份临床患者样本来验证本方案。选择患病率较高的mecA基因设计crRNA，将含T7启动子序列的单链同源DNA寡核苷酸与含T7启动子互补序列的引物退火，产物转录成crRNA并纯化、筛选出最佳crRNA。根据最佳crRNA设计扩增引物，而后进行RAA-Cas12a检测。首先，将缓冲液、引物和模板DNA混合、离心并置于培养箱中，获得RAA扩增产物。随后，加入Cas12a、荧光探针和crRNA，制备Cas12a检测系统。通过酶标仪检测荧

光强度，获得连续荧光值报告。此外，研究人员还评估了该方法的检测限（LOD）和特异性。

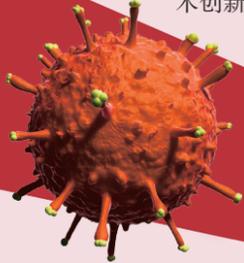
基于荧光信号的RAA-Cas12a检测系统，可以在恒定温度下快速检测出临床样本中的MRSA，检测结果与金标准AST、PCR方法一致，实现了准确识别和超灵敏检测。但是该检测系统也存在局限性，例如，RAA-Cas12a只能检测含有mecA耐药基因的菌株，暂不能检测含有mecC耐药基因的菌株。

（国家卫生健康委临床检验中心 田梦 李金明 编译）
（DOI：10.3389/fmicb.2022.903298 IF：6.064）

临床分子诊断

【据《Journal of Clinical Microbiology》2022年7月报道】题：感染性疾病分子诊断的40年发展历程（美国范德比尔特大学医学中心 作者Jonathan E. Schmitz等）

2019冠状病毒病（COVID-19）大流行以来，在此期间，传染病的分子诊断在全球发挥了前所未有的作用。在此背景下，本文综述了分子技术在临床微生物学中的应用进展及其目前的地位。提供关于检测技术本身，以及它们如何在技术创新、病理生理学、临床实验室，甚至财务、监管等因素的改



感染性疾病分子诊断的40年发展历程

变。本文总结了核酸检测和测序如何显著地影响传染病的管理。

无需核酸扩增的探针检测法是美国食品药品监督管理局（FDA）批准的首批用于感染性疾病的体外分子诊断技术之一。在临床微生物实验室中，非扩增探针传统上被用作微生物分离株生化鉴定的替代品，或作为培养方法的佐剂。PCR技术是一种基于聚合酶链反应的核酸检测技术，用于放大扩增特定DNA片段的分子生物学技术，基本原理类似于DNA的天然复制过程，由变性—退火—延伸三个基本反应步骤构成，而第一代普通PCR技术，只能定性而不能准确定量，并且操作过程需要开

盖，易造成“气溶胶”污染。荧光PCR检测的一个关键优势是它不仅能定性地检测生物，而且能定量地检测生物。对于许多传染病来说，不仅仅是基于病原体的存在或不存在，而是基于病原体的数量。最常见的情况包括血液病毒载量（VL），医生利用病毒浓度来推断慢性感染对患者治疗或免疫状态的反应。Real-time PCR流程是大多数感染性疾病定量检测的基础。

病原体的基因序列也可以提供有价值的信息。因此，诊断测序在诊断中发挥着越来越大的作用。第一代测序（金标准）、短读长第二代方法（如Illumina、Ion Torrent）及长读长第三代技术。测序可用于直接从临床样本纯化的微生物DNA/RNA及从培养中分离的单个菌株。当替代方法不足时，可以对微生物管家基因进行测序。这些包括细菌的16S rRNA基因和真菌的核糖体内部转录序列（ITS）。不同位点的菌株水平测序也可以通过评估菌株之间的亲缘性/克隆性在追踪暴发方面发挥重要作用。基于全基因组测序（WGS）的检测在确定疫情和确定病原体流行病学特征方面发挥着越来越重要的作用。随着质谱技术的简单化和多功能化在微生物蛋白组学的临床应用上也将发挥作用。但针对生物信息学，我们仍然基础薄弱。

（首都医科大学附属北京同仁医院 康敏 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.1128/jcm.02446-21 IF：11.5）

鲍曼不动杆菌核心基因组多位点序列分型及耐药性预测

【据《Journal of Clinical Microbiology》2022年8月报道】题：鲍曼不动杆菌核心基因组多位点序列分型及耐药性预测（美国梅奥诊所医学部 作者Madiha Fida等）

全基因组测序（WGS）用于传染病暴发的调查，并且正在迅速取代传统的分型方法。WGS数据也被用于预测表型的耐药性。核心基因组多位点序列分型（cgMLST）利用WGS数据深入研究菌株。鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*, A.b）引起院内呼吸机获得性肺炎、尿路及血流感染，对碳青霉烯类和黏菌素在内的各种抗生素的耐药性呈上升趋势，通常具有多重耐药性，是院内感染中暴发的一个重要元凶。WHO已将耐碳青霉烯的A.b列为研究和开发新

抗生素的高度优先事项。

通过PCR/ESI-MS分型对72个鲍曼不动杆菌的分离株进行分类，分为14个类型。表型抗菌药敏试验（AST）使用琼脂稀释（AD）进行，参考指南CLSI M100。全基因组测序：使用试剂盒提取和纯化DNA，构建好文库，用Illumina测序。序列经SeqSphere1软件（7.2.6）进行cgMLST分析，使用A.b NC_010611.1基因组进行核心基因组比对，根据比较数据生成最小生成树；判断标准：位点差异<9为同源，10~200个位点差异可能相关，>200位点差异无关。WGS序列上传AREScdb平台进行AREScdb耐药性分析。

72株鲍曼不动杆菌的cgMLST最小生成树显示被分成10簇，cgMLST结果与PCR/ESI-MS分型结果均相关。

这些发现可能与cgMLST比PCR/ESI-MS更高的区分能力有关，因为cgMLST测量2390个等位基因的差异，而PCR/ESI-MS通过比较几个看家基因来确定菌株的相关性。琼脂稀释法和基因型预测的总体一致性为89%，错误率较高的是β-内酰胺类。有可能因为对β-内酰胺类和氟喹诺酮类药物敏感的菌株数量很少。

综上，cgMLST分型方法将有助于对流行株更深层次地理解，由于方法简单、数据共享，有望替代传统MLST分型方法。

（首都医科大学附属北京同仁医院

康敏 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.1128/jcm.00533-22

IF：11.5）

上接第1版

严重疾病，特别是在那些已经接种疫苗并接受加强剂量的人群中。大多数病例属于临床无症状或中度病例。流鼻涕、头痛、疲劳（中度或重度）、打喷嚏和咽喉痛是奥密克戎变异株的特征。

3. 对疫苗有效性的影响

针对先前SARS-CoV-2变异株的疫苗似乎对奥密克戎变异株的效力较低，突破性感染的风险主要与病毒特异性体液免疫应答水平降低有关。疫苗的同源增强和异源增强都能提高个体血清对奥密克戎变异株的中和活性，来自异源疫苗的强化剂量中和效果更高。

4. 对现有治疗方案的影响

大多数单克隆抗体抑制病毒S蛋白，这是与宿主ACE2受体结合所必需的。因此奥密克戎变异株可能由于S蛋白中获得的突变数量较高而对常用单克隆抗体产生抗性，但是索罗维单抗（sotrovimab）或替沙格韦单抗—西加韦单抗（tixagevimab+cilgavimab）的组合不受突变的影响。

5. 对恢复期血浆（CP）中和能力的影响

奥密克戎具有无与伦比的中和抗体逃逸能力。一方面，奥密克戎成功地避开了祖先变异株和灭活疫苗诱导的抗体，另一方面，疫苗血清和单克隆抗体对奥密克戎中和程度较低。

6. 对诊断程序的影响

常用的逆转录聚合酶链反应（RT-PCR）技术仍可检测到SARS-CoV-2感染。然而，奥密克戎变异株的确认取决于全基因组测序。许多发展中国家没有定期进行全基因组测序，因此奥密克戎病例的实际发生率可能与现有数据不同。

五、未来关注的问题和重组变异株的出现

变异株的出现并不是新冠肺炎大流行的结束，重组菌株可能是世界面临的重大挑战。最近，WHO报告了SARS-CoV-2的3种重组变异株的出现，即XE（BA.1-BA.2）、XF（Delta-Omicron）和XD（Pango谱系-Delta/Omicrons），具有潜在的高传

播率。

六、防治措施（图4）

1. 物理措施

使用口罩、定期通风、保持距离和手卫生可有效预防病毒传播，早期诊断和检疫也是限制病毒传播的重要因素。

2. 组合疗法

组合疗法指使用不同药物的混合物，可显著优于传统疗

法。也可以联合使用单克隆抗体和抗病毒药物。

3. 疫苗接种和加强剂量

尽管新冠肺炎疫苗对变异株的有效性降低，但能成功避免严重疾病、住院和死亡。因此，必须为最大数量的人接种疫苗并尽快在易感人群中推动加强注射。

4. 奥密克戎/变异株特异

性疫苗

基于奥密克戎变异株的S蛋白，已经开发了靶向疫苗。

5. 基因组监测

基因组监测对变异株的发现至关重要，必须以系统和综合的方式在全球实施。

6. 社区监测

病例检测、接触者追踪和社区监测，是控制新冠肺炎的有效策略。

7. 营养方法

营养密集型饮食可改善肠道健康，增强对疾病的免疫力，降低死亡率。

七、结论和未来方向

奥密克戎变异株及其亚系是对新冠肺炎遏制策略的严重危害，在一些地区检测到的重组毒株可能对人类构成重大威胁。使用基因组和社区监测，以及扩大疫苗接种和向易感人群提供加强剂量是几种有效的遏制方法。

（首都医科大学附属北京同仁医院

马红英 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.1016/j.biopha.2022.113522

IF：7.419）

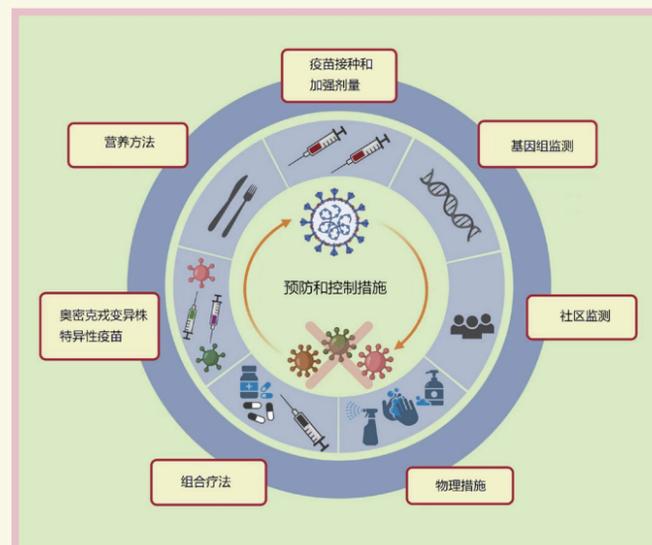


图4为遏制与奥密克戎变异株相关的可能有害后果需要采取的预防措施

常规化学和血液学参数的移动平均质量控制

——实用性工具应用

【据《Clin Chem Lab Med》2022年9月报道】题：常规化学和血液学参数的移动平均质量控制——实用性工具应用（荷兰莱顿大学医学中心 作者Esther van Andel等）

移动平均质量控制（moving average quality control, MA QC）是一种基于患者的实时质量控制系统。与传统的定期内部质量控制（IQC）相比，其优势包括不存在可替代性问题和持续的性能监控。研究者对多个常规血液学和化学参数实施了MA QC，描述了评估过程，并提供了实用的工具，以帮助MA QC的实施。

为评估学术医院MA QC的潜力，来自荷兰莱顿大学医学中心临床化学和医学检验系的研究者们使用Havaros

MA发生器应用程序生成偏差检测曲线和MA验证图表，最终九项参数[血清钠（Na）、钙（Ca）、碳酸氢盐、游离甲状腺素、血红蛋白（Hb）、平均红细胞体积（MCV）、平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC）、网织红细胞计数和红细胞沉降率（ESR）]被选为初步考虑对象。使用从实验室信息系统（LIS）提取的数据，通过实验室信息管理系统，研究者进一步利用生成的偏差检测曲线评估MA QC设置的有效性，并优化。此后，MA QC设置被纳入医院的LIS，以便在常规护理汇总进一步评估和实施。

由于LIS中的高度变异和技术问题，9个参数中的3个（Hb、ESR和Na）被排除在MA QC实施之外。对于

其他6个参数，MA QC显示出对IQC的附加值，因此在LIS中得以实行。对这3个参数，设置了直接MA报警处理方法，包括LIS中新开发的内置功能。对于其他参数，研究者确定了超出实时监控的MA利用率。

总之，MA QC的实施为医学实验室的信息系统设置增加了价值，开发了实时质量控制监控之外的额外利用价值。研究者们发现MA QC对趋势监控、维护后的小偏移检测和分析仪间的比较具有应用前景。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 晏婧 王清涛 编译）

（DOI：10.1515/cclm-2022-0655
IF：8.49）

EDTA全血和血浆中直接肾素浓度和血浆肾素活性的稳定性研究

【据《Clin Chem Lab Med》2022年7月报道】题：EDTA全血和血浆中直接肾素浓度和血浆肾素活性在室温和冷藏0~72小时的稳定性（英国雷格莫尔医院血液科学中心作者Sophie Hepburn等）

肾素酶是肾血管紧张素-醛固酮系统的主要组成成分，对调节血压、循环血浆容量及钠和钾稳态至关重要，目前在临床实验室应用的是血浆肾素活性（PRA）或直接肾素浓度（DRC）两个检测项目。但由于肾素的低温活化，样品运输和储存条件有所争议。本研究的目的是确定检测DRC和PRA需要的适当运输和储存条件，以及在关键临床操作时间点上是否看到肾素的低温活化。

研究设计用K₂-EDTA血管抽取10名正常血压志愿者的静脉血，随后样本在-150℃被快速冷冻与运输，分析前样本在-80℃保存。作者设计测定了4种不同条件下的DRC和PRA浓度：①室温（15~25℃）保存8小时和24小时的全血稳定性；②冷藏（2~8℃）保存8小时和24小时的全血稳定性；③室温24小时和72小时保存的血浆稳定性；④冷藏保存24小时和72小时的血浆稳定性。百分比偏差（PD%）计算为：PD%=[（测试样本的平均浓度或活性-基线样本的平均浓度或活性）/基线样本的平均浓度或活性]×100。基线值是在时间零点的浓度或活动度（T₀）小时试管。最大允许不稳定性（MPI）定义为基于肾素生物变异性的最小系统误差，根据生物变异数据库选择本研究MPI为19.3%。

研究结果显示，在室温下保存24小时后，PRA和DRC的稳定性都是可接受的。在冷藏温度下，DRC稳定性是可接受的，可用于测量储存8小时的DRC和24小时的PRA。相比之下，PRA在血浆中室温或冷藏下保存24小时都不稳定；然而，DRC在血浆中室温保存24小时具有可接受的稳定性，但在冷藏温度下的稳定性是不可接受的。因此，采集的血浆肾素活性和直接肾素浓度的样本应作为全血运输，以优化其稳定性；采血后，全血样本可在室温下保存24小时，对PRA或DRC的测量无不良影响；样品也可离心并保存在室温下，用于检测PRA的血浆应快速分析，必要时应冷冻进行批量检测；如果将血浆样本冷冻送到转诊实验室，应选择干冰条件下运输，以避免任何程度的解冻。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 赵雅君 王清涛 编译）

（DOI：10.1515/cclm-2022-0375
IF：8.49）

基于TOPSIS和RSR方法的病原微生物实验室评价体系

【据《Frontiers in Public Health》2022年7月报道】题：基于TOPSIS和RSR方法的实验室管理评价——以中国7个省级实验室为例（中国疾病预防控制中心作者赵赤鸿等）

传染性疾病是人类健康的主要威胁之一，实验室在高传染性疾病的早期预警、风险评估等方面发挥着重要作用。实验室管理决定了实验室的检测能力，直接影响到传染病防控的有效性。标准化评估是实验室管理全面综合发展的关键。

WHO提出的实验室评估工具（LAT）对实验室评估的一般过程进行了说明，并提供问卷以帮助评估实验室系统。本研究以WHO的LAT为基础，将优劣解距离法（TOPSIS）与秩和比法（RSR）相结合，建立符合中国国情的综合评价指标体系。该评价体系包含组

织运行与管理、文件编制、样本采集、处理与运输、数据与信息、耗材与试剂、设备、分析检测能力、质量控制、设施、人力资源、生物风险和公共卫生职能等12项一级指标，以及37项二级指标。本研究以广西（A）、贵州（B）、云南（C）、湖南（D）、浙江（E）、广东（F）、上海（G）等7个中国省级疾病预防控制中心的病原微生物实验室管理进行了分析。

分析结果显示，7家省疾控中心的一级评价指标中，生物风险、质量控制和公共卫生职能的平均得分较高，分别为95.19、94.05和91.27；分析检测能力、数据与信息、组织运行与管理的平均得分较低，分别为76.92、83.39和85.63。生物风险得分最高，说明中国疾控系统的生物风险管理培训落实到位；分析检测能力得分最低是因为其二级评价指标中的寄生虫检

测需求的减少所致，与卫生条件的改善有关。具有较高综合权重的一级评价指标为分析检测能力（0.1067）、组织运行管理（0.1026）和公共卫生职能（0.1024），表明实验室的日常管理应更多关注以上3个方面。本研究中的7家省级CDC经整体分析，排名依次为D、G、E、C、F、B、A。将管理水平分为差、较差、中等、较好、好5个等级，其中一家被标记为较差（A）；2家标记为中（B、F）；4家被评为较好（C、E、G、D）。本研究有助于CDC重点关注需要改进的方面，对医院、科研院所、高校、第三方医疗机构中的病原微生物实验室的管理建设也具有一定的启示作用。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 张岳 王清涛 编译）

（DOI：10.3389/fpubh.2022.883551
IF：6.461）

流经实验室的临床数据：人工智能与大数据的作用

【据《Clin Chem Lab Med》2022年7月报道】题：流经实验室的临床数据：人工智能与大数据的作用（意大利帕多瓦大学医学系 作者Andrea Padoan等）

在过去的几年里，临床实验室面临着巨大的变化，从生产大量低成本的测试结果的设施，转向更综合和以患者为中心的服务体系。与此同时，医疗数据的数字化使大量的患者数据容易获得，从而为人工智能（AI）工具的使用打开了新的局面。每天，临床实验室都会产生大量的信息，患者的结果只是其中的一部分。实验室信息系统（LIS）可能包括其他“相关”的复合数据，如内部质量控制或外部质量评估（EQA）结果，以及测试请求、采血和检查传输的时间等，这些数据具有典型的大数据的特殊特征，如数量、速度、种类和真实性，有可能被用来为患者的护理产生价值。尽管人们对人工智能和大数据在实验室医学中的应用越来越感兴趣，但由于缺

乏知识和技能，也由于标准化程度低或没有标准化，以及监管和伦理方面的问题，这些话题在接近学科方面进展缓慢。最后，重要的是要记住，算法的数学假设并不足以获得有用的临床工具，特别是当生物参数没有在适当的背景下被评估时。因此，有必要加强实验室和人工智能专家之间的合作，并协调和管理过程，从而有利于开发有价值的临床工具。

实验室专业人员在所有医学专业中发挥着重要作用，他们不仅要协助临床医生，还要在正确的时间为正确的患者选择正确的检验项目。这一概念被称为“临床实验室管理”，包括整个检测过程的所有阶段，是实验室医学向以患者为中心的模式转变的最重要驱动力之一。同时，技术进步和数字革命为精准医疗提供了越来越多的支持，根据个体检查和实验室测试，将患者与他们的具体特征准确地联系在一起，从而达到临床

终点。检验医学模式的这种变化，从远离诊断和治疗途径的“独立工厂”，到早期诊断、确定预后和提供个性化治疗的关键路径，可以得到人工智能及其工具[如机器学习（ML）]的支持，包括实验室数据在内的大量医疗大数据的可用性推动了这种技术的发展，但现在需要新的数据科学专业人员，他们能够将原始信息转化为改善患者诊疗的信息。尽管实验室医学专家的能力和技能可能永远不会完全涵盖ML的复杂数学理论应用，但迫切需要加强实验室和人工智能专家之间的合作，协调和管理这些过程，并支持实施适当的技术。否则，就有可能出现一个尴尬的场景：虽然充斥着复杂的技术，但对实验室和患者并没有什么作用。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 李宏帅 王清涛 编译）

（DOI：10.1515/cclm-2022-0653
IF：8.49）

治疗后残留 ctDNA 的检测有望预测早期非小细胞肺癌患者的早期复发

【据《Annals of Oncology》2022年5月报道】题：治疗后残留的ctDNA预测早期非小细胞肺癌患者的早期复发（英国剑桥大学 作者D. Gale等）

降低复发率、对病情有效监测对于改善非小细胞肺癌（NSCLC）预后十分关键。液体活检中的血液循环肿瘤DNA（ctDNA）就是一种很好的癌症评估微创生物标志物。但实际临床应用之前仍需要临床证据来佐证。

为了确定治疗后ctDNA检测是否可以预测患者的预后，本文研究团队分析了来自88例早期NSCLC患者的363份连续血浆样本，应用肿瘤外显子组测序确定体细胞单核苷酸突变，特异性RaDaR™分析患者血浆

中48个体细胞基因突变情况。

结果显示，对78例患者治疗前的血浆进行分析，发现24%、77%和87%的I期、II期和III期患者在治疗前检测到ctDNA。肺鳞癌患者治疗前ctDNA阳性率80%高于腺癌患者29.8%。此外，检测出ctDNA突变等位基因比例（eVAF）中位数为0.049%，其中62.5%eVAF < 0.1%，30%eVAF < 0.01%。特异性RaDaR™分析结果显示，56%的患者及26%的样本中检测出ctDNA，阳性样本eVAF中位数为0.042%。进一步纵向监测了ctDNA的改变，发现手术患者中48例术后1~3天的血浆标本中有12例检测到ctDNA，eVAF的中位数为0.0026%，然而其中有6例患者

复发，表明在疾病完全切除的情况下，ctDNA可能在血液中以低浓度短暂存在。

在探究ctDNA水平与患者生存之间的关系方面，59例患者在治疗结束后2周至4个月的时间范围内收集的第一个样本中，有10例患者检测出ctDNA，且10例均存在原发肿瘤的复发。相比较于其他未检出ctDNA患者，10例患者的OS（总生存期）和RFS（无复发生存期）更短，复发阴性预测值（NPV）为75.5%，复发或死亡NPV：65.3%。此外，治疗开始前检出ctDNA患者相比于未检测出的患者其预后更差。在治疗后的观察期内检出ctDNA的患者相比较于未检出者RFS显示出巨大差异。上述结果均

表明术后检出ctDNA的患者具有更差的生存。

在治疗前检测到ctDNA的患者中，在治疗后检测ctDNA的敏感度和特异度均较高，仅有2例患者在治疗后未检测到ctDNA，且发生肿瘤复发。另外在15例复发患者中，观察期中检测出13例患者的ctDNA，且均出现复发。表明在观察期和里程碑期间的复发和ctDNA检测的HR显著增加，相比较于治疗前未检出ctDNA患者，在观察期复发率更低。

总之，本研究证明了ctDNA检测可用于检测残留疾病和复发，并作为识别高复发风险患者的敏感工具，这些患者可能受益于额外的辅助治疗或可能有资格参加临床试验。

对于早期肺癌及恶性肺结节切除术后的监测也具有潜在的应用价值。

（哈尔滨医科大学附属第四医院 于晓兰 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1016/j.annonc.2022.02.007
IF：51.7700）

亮点：

本研究证明通过高灵敏度检测 ctDNA 可早于影像学确定复发。

局限性：

1. 实验设计只包括治疗结束后9个月的常规抽样，除此之外为患者复发时采样。

2. 对于治疗结束后18个月后复发的患者，未在临床进展前200天内采集样本。

围术期 ctDNA 有望成为非小细胞肺癌 MRD 早期检测和术后评估的生物标志物

【据《Clin Cancer Res》2022年8月报道】题：基于ctDNA的非小细胞肺癌围术期分子残留病灶检测：一项前瞻性多中心队列研究（LUNGCA-1）（中国四川大学华西医院 作者夏亮等）

循环肿瘤DNA（ctDNA）已被广泛认为是非小细胞肺癌（NSCLC）的预后生物标志物，但其在围术期检测分子残留病灶（MRD）的有效性缺乏研究。为了评估围术期ctDNA是否可以作为NSCLC的早期MRD检测和术后复发预测的生物标志物。本研究在2017年9月至

2020年5月期间，共纳入330例I-III期NSCLC患者，通过二代测序鉴定肿瘤组织和血浆样本中的体细胞突变，并基于ctDNA的MRD分析检测这些患者的肿瘤组织标本330份和围术期血浆标本950份。使用Kaplan-Meier曲线检测了术前ctDNA状态与非小细胞肺癌RFS的关系，评估了术后基于ctDNA的MRD检测对复发预测的有效性，进一步探索了基于ctDNA的MRD检测帮助选择符合条件的NSCLC患者进行辅助治疗的可能性。

所有入组患者中，确诊平均年龄为59岁，51.2%为女性，

多数为肺腺癌（84.8%），中位随访时间1068天（341~1340天），21.2%的患者出现局部复发或远处转移。在肿瘤组织中检测到的主要突变类型是点突变占90.28%，基因拷贝数变异和融合占比较低（9.72%），肿瘤组织和血浆ctDNA中突变频率最高的基因为TP53和EGFR（分别为64%和49%），其他高频突变基因包括RBM10、KMT2D、CDKN2A、PIK3CA等。

46.4%的术前ctDNA阳性患者术后复发，而14.6%的阴性患者术后复发，ctDNA阳性患者术前RFS明显差于ctDNA阴性患

者，术前ctDNA阳性与较低的RFS相关，MRD状态比包括TNM分期在内的所有临床病理变量对RFS预测更重要。此外，与术前ctDNA状态相比，MRD状态对RFS的预测能力更强。

进一步分析表明，在26例MRD阳性患者中，17例接受辅助治疗的患者中有5例无复发，9例未接受辅助治疗的患者均有复发。相比之下，在MRD阴性人群中，接受辅助治疗的患者的RFS明显短于未接受辅助治疗的患者，表明辅助治疗可能更适合MRD阳性的NSCLC患者。

本文的研究队列规模相对较大，随访时间长。但存在I期和III期NSCLC患者的人群规模相对较小未进行亚组分析的局限性。总之，作者团队证明了围术期ctDNA检测可以有效地检测MRD并识别高风险复发的患者。该发现阐明了围术期基于ctDNA的MRD检测在NSCLC患者中的潜在临床应用，并有必要进一步的临床试验来验证其在疾病管理中的应用。

（哈尔滨医科大学附属第四医院 张敏 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1158/1078-0432.CCR-21-3044 IF：13.8015）

纵向监测 ctDNA 可以用于预测多种治疗方式对晚期癌症的治疗效果

【据《JCO Precision Oncology》2022年7月报道】题：纵向监测循环肿瘤DNA（ctDNA）用于预测晚期癌症治疗效果（美国得克萨斯大学安德森癌症中心癌症治疗研究部&埃及姆努菲亚大学医学院临床肿瘤系 作者Mohamed A. Gouda等）

由于血液ctDNA的样本可以微创采集，并且治疗过程中可多次复检，因此ctDNA数量的动态变化具有作为癌症治疗效果的早期替代生物标志物的潜力。为了验证这一观点，本实验纳入了得克萨斯大学安德森癌症中心的204例晚期实体瘤患者。研究者在系统治疗前、

期间和之后，连续采集血液样本，从连续收集的血液样本中分离ctDNA，分别在基线、治疗中期和第1次复检进行数字PCR（ddPCR），并分析等位基因变异频率（VAF）。在治疗中期和第一次复发时计算δ值（两个时间点的VAF差异）和斜率值，并检测它们与临床结果的相关性。

结果显示，发现进展者相较于无进展者，在基线、治疗中期和第1次复检时均具有更高的ctDNA检出率；而相较于缓解者，无缓解者在治疗中期和第1次复检时ctDNA检出率更高。定量分析结果与上述相似，相较

于无进展者，进展者在基线、治疗中期和第1次复检时均有更高的中位数总VAF，同时，无缓解者较缓解者在治疗中期和第1次复检时更高。此外，ctDNA检出数量更多的样本具有更短的治疗失败时间（TTF）。

从基线到治疗中期和第一次复检时ctDNA数量的变化为正δ值，进展者和无缓解者比无进展者和缓解者拥有更高的δ值。此外，在治疗中期和第一次复检时δ值为正值的患者比负值的患者有更短的中位TTF。为消除ctDNA水平波动的影响并体现ctDNA动态变化的总体趋势，研究者使用斜率正/负作为

趋势的反映并重新分析数据。与之前结果相似，斜率为正的患者中进展者和无缓解者占比更多，同时有更短的中位TTF。

最后，研究者提出了可能适用于临床实践的ctDNA应答标准，并根据中位TTF的不同将患者分为不同的定性、定量组。定性组分为4组，其中G2组患者的TTF最长。5组定量组中ctDNA CR组患者TTF更长。

本文的亮点在于，定义了δ值和斜率值，消除了ctDNA水平波动的影响并体现了ctDNA动态变化的总体趋势。但作者也指出该研究存在一定的局限性：①回顾性研究，采

集血液样本的时间点不同。②本研究招募接受各种治疗的不同癌症类型的患者，增加了研究的异质性。③本研究使用了未扩增的ddPCR和基于肿瘤组织测序进行ctDNA检测。

本研究提出ctDNA检测及其数量的早期动态变化替代影像结果预测晚期实体瘤患者系统治疗临床疗效的潜力，未来基于下一代靶向测序技术的前瞻性研究可能进一步完善此结果。

（哈尔滨医科大学附属第四医院 王彬宇 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1200/PO.21.00512.
IF：5.4788）

医学参考报检验医学专刊长期合作伙伴

