

# 医学参考报

## 检验医学专刊

Laboratory Medicine

第六期 NO.6

### 如何高效快速地评价新冠中和抗体的水平和保护力？

【据《Theranostics》2022年2月报道】题：基于微阵列芯片鉴定新冠感染者和疫苗接种人群中中和抗体对新冠S突变蛋白的异质性（北京蛋白质组研究中心&首都医科大学附属北京地坛医院等作者Xiaomei Zhang等）

随着新冠病毒的不断进化和蔓延，全球各地区不断出现新的突变株，这些突变株往往具有更强的传播力和隐匿性，且容易产生免疫逃逸。因此有效评估新冠感染者和疫苗接种人群体内中和抗体的保护力，评价S蛋白突变对抗体类药物和疫苗的影响对于疫情防控至关重要。

本研究表达和纯化了72种S突变蛋白，设计和研发

了宽覆盖面比较广的新冠突变株中和抗体检测芯片。利用该技术平台，仅需少量样本，在一次实验中即可同时检测针对70余种S突变蛋白的中和抗体。

利用该芯片评价不同S突变蛋白与ACE2结合能的异质性。发现随着ACE2浓度的降低，不同S蛋白突变的结合能力出现不同程度的变化。说明不同S蛋白突变与ACE2的结合能力存在差异。此外，又利用该蛋白芯片探究了3种抗体、康复者血清、疫苗接种者血清对S蛋白突变的异质性反应。在所选择的3种抗RBD抗体中（小鼠单克隆抗体#73、兔多克隆抗体#21和兔单克隆

抗体#53），其中73号抗体对S突变蛋白没有抑制作用，21和53号抗体可以中和大部分的S突变蛋白。结构分析显示，约50%的耐受位点位于RBD和ACE2的结合界面，而多数敏感的结合位点位于结合界面之外，这提示靶向非RBD表位的抗体也可能具有中和作用，这为新冠治疗性抗体的开发提供了重要的靶点。新冠康复者血清和疫苗接种者血清的表现基本一致，即：无论是康复者血清还是疫苗接种者血清，其抗体对大多数S蛋白均具有中和效应，而且高滴度中和抗体的免疫逃逸突变更少。本研究并进一步从抗体多样性方面分析了高滴度中和抗体应对突变株

产生高保护力的机制，发现高滴度的中和抗体可以识别更多的抗原表位。

综上，本研究开发了一种大规模新冠病毒突变体中和抗体检测技术平台，可用于评价治疗性抗体药物、新冠患者和疫苗接种者血清中和抗体的效能。该技术平台的覆盖面广、灵活性强、可比性高，所需样本少，成本较低，而且可根据未来新出现的新冠病毒突变株不断更新换代，这与传统的中和抗体检测技术相比具有极大的优势和利用价值。

（首都医科大学附属北京地坛医院 郑梅 王雅杰 编译）

（DOI：10.7150/thno.67038. IF：11.556）

#### 执行主编简介



王雅杰 教授

现任首都医科大学附属北京地坛医院检验科主任，主任医师、教授、博士研究生导师，美国波士顿大学访问学者。

担任北京医学会检验学分会常委，首都医科大学临床检验诊断学系副主任，中华医学会检验分会生化组委员，中国研究型医院学会生物标志物专业委员会副主任委员及青委会主任委员，白求恩精神研究会检验医学分会理事、会副秘书长及感染性疾病检验与临床专业委员会主任委员，北京中西医结合学会检验医学专业委员会常委等。

发表中英文文章百余篇，第1发明人授权专利26项，软件著作权7项，参编论著17部。入选国之名医、白求恩式好医生、白求恩式检验人、北京市科技新星、首届北京市公共卫生高层次人才学科带头人等。

### 超级优势致病菌侵入下呼吸道或成为新冠重症和死亡主要原因

【据《Microbiology Spectrum》2022年5月报道】题：鼻咽部微生物菌群中的超级优势病原菌导致COVID-19患者继发细菌感染（传染病预防控制国家重点实验室&首都医科大学附属北京地坛医院等作者Tian Qin等）

“严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2”是一种新型病原体，导致COVID-19在世界各地传播，对公共卫生和全球经济造成重大威胁。

既往研究发现，重度流感

患者鼻咽部存在超级优势致病性共生菌属（super-dominant pathobiontic bacterial genus, SDPG）。SDPG是指鼻咽部的细菌过度增殖，丰度（数量）占比超过菌群细胞总数50%的致病性菌属。可在疾病进展中，下行至肺泡，导致重症感染甚至引起死亡。因此，SDPG侵入下呼吸道可能是导致新冠肺炎患者继发细菌性肺炎的重要原因。

该团队对20例重症和51例

轻症新冠患者开展上、下呼吸道细菌宏分类学研究。结果显示重症患者合并SDPG的比例明显高于轻症患者。由此推测，新冠严重程度可能与呼吸道菌群中的SDPG有关。30%重症患者鼻咽部菌群与下呼吸道菌群的SDPG相同。同一患者中，从鼻咽拭子和肺泡灌洗液标本分离菌株的基因组序列完全一致。提示SDPG可在疾病进展过程中，从鼻咽部下行至肺部造成感染。其中，洋葱伯克霍

菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌是主要的SDPG。

综上，COVID-19重症患者鼻咽部微生物菌群的多样性消失，鼻咽部菌群中的SDPG，可能侵入下呼吸道，导致患者继发细菌性感染。新冠防控过程中，一定要考虑SDPG的存在，并关注鼻咽部的菌群失调。

（首都医科大学附属北京地坛医院 李昀晖 王雅杰 编译）

（DOI：10.1128/spectrum.01956-21 IF：9.043）

### 英国猴痘病例的回顾性研究

【据《The Lancet Infectious Diseases》2022年5月报道】题：英国猴痘病例的临床特征和疾病管理：一项回顾性观察研究（英国利物浦大学 作者Hugh Adler等）

人猴痘是由猴痘病毒（MPXV）引起的人畜共患病。MPXV为双链DNA病毒，与天花同属正痘病毒属。今年5月起在多个非流行国家出现确诊病例，至今已有1 000多例。临床以发热、皮疹和淋巴结病为特征。WHO临时指南提出可使用PCR检测病毒DNA序列，推荐标本类型为皮肤损伤材料。由于对猴痘的最佳感染控制和治

疗策略尚未建立，本文可以为全球进一步了解该病的临床特征和传播动态提供信息。

科研人员收集自2018年8月至2021年9月在英国确诊猴痘患者的数据。共7例患者，其中4例是在尼日利亚感染的输入性病例，1例为医务人员院内感染，2例为感染者回国后家庭聚集性传播。结果显示，7例患者都出现了可检测到猴痘病毒DNA的多形性皮肤病变（包括丘疹、水疱、脓疱等）。所有患者的上呼吸道拭子均可检测到病毒DNA，6例患者的血液和4例患者的尿液中也可检测到病毒DNA。

在病毒动力学方面，出现

病毒血症、上呼吸道拭子检测阳性时间延长。感染后至少3周内观察到病毒脱落。3例患者在21天后的上呼吸道拭子PCR结果仍然呈阳性，2~3周后血液或尿液仍可检测到病毒。其中，有2例特殊病例值得关注，1位感染者所有疱疹在感染后第12天全部结痂，且血液中未检测到病毒，但直到第20天上呼吸道拭子PCR仍可检测到病毒DNA。以往对于猴痘，认为一旦所有结痂痊愈，感染者不再具有传染性。本研究中几名患者在所有结痂痊愈后经历了长时间的病毒血症和上呼吸道病毒脱落，导致在医院隔

离时间延长。

本文是非洲大陆以外首次报道的医院和家庭传播、病毒DNA脱落持续时长，以及新型抗病毒药物的使用。为今后研究提供了一个关键方向：确认疱疹痊愈后上呼吸道检测出的病毒是否具有传染性。如果以PCR检测阴性为标准判断是否具有传染性，进而制定隔离、出院标准，多数感染者可能要面临更长的住院隔离时间，对医院资源分配也是挑战。

（首都医科大学附属北京地坛医院 陈瑾 王雅杰 编译）

（DOI：10.1016/S1473-3099（22）00228-6. IF：71.421）

#### 导读

新研究证实尿液DNA生物标志物可潜在用于肝细胞癌筛查

2版

对于疑似冠脉综合征患者，hs-CRP是一项有意义的死亡风险预测指标

4版

新一代治疗性微生物时代的到来：利用微生物-微生物和微生物-宿主相互作用进行疾病预防

6版

亚临床甲状腺功能减退症与孕妇产前风险相关性较高

8版

## 新研究证实尿液 DNA 生物标志物可潜在用于肝细胞癌筛查

【据《British Journal of Cancer》2022年1月报道】题：尿液DNA生物标志物在肝细胞癌筛查中的应用（美国Baruch S. Blumberg研究所 作者Ying-Hsiu Su等）

肝细胞癌（HCC）是一种由多种病因引起的多基因变异的异质性疾病，是成人中最常见的原发性肝癌。全球范围内，肝癌是导致癌症相关死亡的第四大常见原因。患者的预后与其临床分期密切相关，早期患者可以接受根治性治疗，如肝脏部分切除或移植，5年生存率>70%，而晚期患者的生存率<10%。

目前用于HCC的筛查有血清甲胎蛋白（AFP）和超声。AFP是目前用于HCC筛查最普遍的生物标志物，其敏感性为40%~60%。超声筛查的灵敏度范围为40%~90%，且对<2 cm的肿瘤、肥胖患者及肝硬化均有限制。因此，探索高效的肝细胞癌早期筛查和检测指标十分重要。

美国Baruch S. Blumberg研究所Ying-Hsiu Su等人通过尿液ctDNA生物标志物筛查肝细胞癌。该团队将尿液ctDNA生物标志物（突变的TP53，甲基化的RASSF1a和GSTP1）与AFP联合。该研究共入组609例患者，包括186例HCC，144例肝硬化和279例乙型

肝炎。在186例HCC患者中，98例（53%）为低AFP患者（AFP <20 ng/ml）。在低AFP患者中，48例患者尿液ctDNA阳性。研究人员构建了ROC曲线，发现ROC曲线下面积为0.9118显著高于仅使用AFP或尿液ctDNA的模型。研究人员按肿瘤分期（BCLC分期），分析两阶段模型的表现性能。重点关注BCLC 0和A期，在BCLC 0期中，两阶段模型可将敏感性提高到92%；在BCLC A期中，两阶段模型可将敏感性提高到77%。为验证两阶段模型的稳健性，该团队又利用10倍交叉验证来检验模型预测的稳健性，结果表明两阶段模型是稳健的。

Ying-Hsiu Su等人的研究认为，尿液ctDNA在HCC患者中具有很好的诊断价值，尤其是在低AFP和早期肝病患者中表现出良好的筛查性能。这一结果突出了尿液ctDNA具有作为早期检测HCC筛查工具的潜在用途，但应用于临床之前还需要使用独立的盲法验证进行进一步的研究来评估。

（首都医科大学附属北京地坛医院 陈媛 王雅杰 编译）

（DOI：10.1038/s41416-022-01706-9 IF：7.640）

## 原发性胆汁性胆管炎患者血清蛋白质组学与熊去氧胆酸反应

【据《HEPATOLOGY》2021年12月报道】题：原发性胆汁性胆管炎患者血清蛋白质组学与熊去氧胆酸反应（英国纽卡斯尔大学转化与临床研究所 作者Ben Barron-Millar等）

原发性胆汁性胆管炎（PBC）是一种慢性胆汁淤积性肝病，受累肝内可观察到衰老的肝内小胆管细胞，对熊去氧胆酸（UDCA）一线治疗无反应的患者进行常规二线治疗，但对UDCA治疗无反应的机制仍不清楚，也缺乏机制性的血清标志物。因此探索PBC患者对UDCA治疗无反应的生物学基础并提高治疗效果是关注的重点。

英国纽卡斯尔大学转化与临床研究所通过Olink蛋白质芯片筛选，以及电化学发光免疫分析法进行验证确定了能够判断UDCA治疗后反应状态的血清标志物CXCL11和CCL20。肝内小胆管细胞的衰老被证明在PBC的发病过程中尤其重要，尤其与UDCA治疗后无反应状态密切相关，CCL20又是由衰老的肝内小胆管细胞释放，此外CXCL趋化因子家族被证明与IL27紧密相关，IL27又是PBC的易感通路，因此围绕CCL20及CXCL11进行分析，旨在评价其对于评估UDCA治疗后患者反应状态的价值。

应用Olink蛋白质芯片在416例UDCA

治疗的患者、68例初诊未经治疗的患者以及97例健康体检者中进行筛选，结果显示，UDCA治疗组与健康对照组比较，治疗组共筛选出19种差异表达的蛋白，其中6种与趋化因子具有紧密联系。未治疗组与健康对照组比较，血清炎症蛋白水平显著升高，提示血清炎症蛋白参与PBC的发病过程。研究者采用电化学发光免疫分析在46例UDCA治疗（27例有反应，19例无反应）的PBC患者中对筛选的蛋白进行验证，结果证明6种趋化因子能区分UDCA治疗后的反应状态，且无反应组的水平显著高于有反应组。

对6种趋化因子预测反应状态的能力进一步分析，该模型最后入了CXCL11及CCL20，并通过ROC曲线验证其对于预测UDCA治疗后患者反应状态的准确度可达到0.91。

该研究证明了PBC患者具有特征性的炎症蛋白质组，与UDCA治疗后患者的反应状态密切相关，为UDCA治疗后无反应提供了一种生物学基础，CCL20、CXCL11可作为预示患者（UDCA治疗）反应状态的潜在标志物。

（首都医科大学附属北京地坛医院 韩金育 王雅杰 编译）

（DOI：10.1002/hep.32011 IF：17.425）

## 令人担忧的儿童不明原因严重急性肝炎

【据《Journal of Hepatology》2022年5月报道】题：近期儿童暴发不明原因严重急性肝炎—目前已知情况（德国·法兰克福大学 作者Marcus Maximilian Mücke等）

2022年4月5日，英国向世界卫生组织（WHO）报告10例原因不明的10岁以下儿童严重急性肝炎病例。目前全世界已有15个国家报告该病例。由于该病多出现于既往健康的儿童，症状重，部分病例需肝移植，并有死亡病例，对此疾病控制和预防中心（CDC）和欧洲疾病预防和控制中心（ECDC）发布警告。

根据英国所用病例定义，已确认来自15个国家191例不明原因严重急性肝炎疑似病例，症状自2022年1月1日开始出现，大多数病例出现在欧洲地区。17例（9%）患儿需肝移植，1例患儿死亡。患

儿大多年龄较小，从1个月到16岁不等。患儿血清存在高水平转氨酶（ALT和AST >500 U/L）。英国81例患儿中位年龄为3岁（IQR 3-4.5岁），54.3%为女童，87.5%为白种人。主要表现为黄疸（74.1%）和呕吐（72.8%），其他症状包括大便发白（58.0%）、腹泻（49.4%）等胃肠道症状和嗜睡（55.6%），发热（29.6%）和呼吸道症状（19.8%）较少见。

15个国家的病例中已知可导致急性病毒性肝炎的甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒均为阴性。75.5%的英格兰和50%的苏格兰病例人类腺病毒（HAdV）阳性。对部分腺病毒分型发现18例患儿HAdV-F41呈阳性。20例患儿SARS-CoV-2阳性，其中19例患儿合并感染HAdV和SARS-CoV-2。现有证据未发现各病例之间存在明显的流行病

学关联。HAdV是一种无包膜双链DNA病毒，通常在健康人群中引起自限性感染。婴幼儿发热性疾病中超过5%~10%由HAdV感染引起。HAdV感染无特定季节性，全年均可出现。典型传播途径是飞沫传播、粪口传播和结膜接触。PCR检测呼吸道样本、粪便、血液和尿液样本HAdV是确诊感染的最常见方法。

WHO和ECDC目前推荐的疑似病例定义为：自2021年10月1日起，患有急性肝炎（非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎）且血清转氨酶浓度>500 U/L（ALT或AST），年龄在16岁及以下。流行病学关联病例定义为：自2021年10月1日起，与疑似病例密切接触的任何年龄的急性肝炎患者（非甲、乙、丙、丁、戊型肝炎）。目前暂无确诊病例诊断标准。

HAdV-F41血清型过去报道与胃

肠道症状相关，最近发现其与肝炎相关。HAdV感染引起的肝炎在免疫功能正常儿童中通常无明显症状，或症状轻微呈自限性。肝衰竭儿童需要肝移植，最有可能的原因是存在未确定的额外因素促使HAdV感染加重或触发严重免疫病理反应。接种新冠肺炎疫苗与严重急性肝炎无关，因为大多数儿童病例仍未接种疫苗。未发现其他腺病毒疫苗与此有关联。

综上所述，目前针对儿童不明原因严重急性肝炎的信息有限，迫切需要更多数据证实或驳斥上述假设，并解释儿童严重急性肝炎暴发的可能原因。

（首都医科大学附属北京地坛医院 殷商启 王雅杰 编译）

（DOI：10.1016/j.jhep.2022.05.001 IF：25.083）

### 医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明  
副理事长：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  
顾问：侯生才 沈雁英 杨振华 陈民钧 丛玉隆  
刘人伟 马斌荣 吕元 郭健 潘柏申  
邹伟民 张正 胡丽华 康熙雄 田亚平  
张捷 张会英 张伟民 于维麟 任健康  
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：王雅杰  
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 孙桂荣 孙自镛 李艳 李连青  
李俊明 李晓军 李彬先 何成彦 沈佑君

张峰 张曼 张军力 张传宝 张志英  
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

## 飞行时间流式细胞术在诊断早期肝细胞癌中的新应用

【据《Journal for immunotherapy of cancer》2022年1月报道】题：单细胞免疫标志物检测早期肝细胞癌和早期评估PD-1免疫治疗效果（浙江大学 作者施佳未等）

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是原发性肝癌最常见的病理类型，占原发性肝癌的75%~85%。程序性死亡受体-1（program death-1, PD-1）与其配体PD-L1（programmed death ligand-1）是T细胞表面的膜蛋白，PD-1/PD-L1抑制剂单一疗法是近年肿瘤靶向治疗的新兴疗法。该文以血液为基础，采用飞行时间流式细胞术对不同分期的肝脏肿瘤患者的外周血单个核细胞的免疫标志物进行了检测和深入分析。

根据B细胞亚群分析得出：与健康供体、肝血管瘤、肝细胞癌A期患者相比，C期患者B2亚群明显升高，B4细胞亚群显著降低，结果提示随着疾病的进展，记忆B细胞内存在不同的变化模式。根据NK细胞亚群分析得出，肝血管瘤患者、肝细胞癌A期患者、C期接受系统治疗后患者的NK1（CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>）细胞亚群显著升高，C期未接受系统治疗患者的NK2（高水平

表达CD16、CD38和CD11c，也称细胞毒性NK细胞）细胞亚群特异性升高，C期接受系统治疗后患者NK2细胞亚群恢复到与肝血管瘤患者、早期肝细胞癌患者相似的水平，结果提示系统治疗可能会影响NK细胞组成，以降低其细胞毒性。根据T细胞亚群分析得出，肝细胞癌A期患者的CD8<sup>+</sup>T15亚群、CD4<sup>+</sup>T01亚群初始T细胞（CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>）随着肝细胞癌的进展而下降，到C期未接受系统治疗患者组最低。A期患者组的CD4<sup>+</sup>中枢记忆细胞和调节性T细胞显著高于其他四组。C期未接受系统治疗患者的CD8<sup>+</sup>效应T细胞和CD4<sup>+</sup>效应记忆T细胞明显高于其他三个患者组。结果提示肿瘤的发生发展可以逐渐改变外周T细胞的组成。此外A期患者组PD-1高表达的T18（CD8<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>的效应记忆T细胞）、T04（CD4<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CCR7低表达的效应记忆T细胞）、T05（CD4<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>CD28中间水平表达CD38<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>的效应记忆T细胞）细胞亚群富集，C期患者组的T细胞亚群PD-1均未表达。结果提示PD-1高表达的T18、T04、T05细胞亚群可以

作为早期肝细胞癌检测的免疫指标。

在PD-1/PD-L1抑制剂单一疗法有效组，表达高水平IL-R7 $\alpha$ 的T02（CD4<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>的效应记忆T细胞）、T05、T10（CD4<sup>+</sup>CD49a<sup>+</sup>IL-R7 $\alpha$ <sup>+</sup>的效应记忆T细胞）、T13（CD4<sup>+</sup>IL-R7 $\alpha$ <sup>+</sup>的效应记忆T细胞）、T15（CD8<sup>+</sup>IL-R7 $\alpha$ <sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>的效应记忆T细胞）、T27的效应记忆T细胞显著增加，提示，特异性T细胞免疫标记的动态变化可作为评估PD-1单药治疗有效性的潜在指标。

综上，PD-1高表达的T18、T04、T05细胞亚群可以作为早期肝细胞癌诊断的免疫指标；外周血单个核细胞免疫标志物综合指标可以作为预测早期肝细胞癌的一个潜在指标；T02、T05、T10、T13、T15、T27的动态变化可作为评估晚期肝细胞癌患者抗PD-1单药治疗有效性的潜在指标。

（首都医科大学附属北京地坛医院

孟欢 王雅杰 编译）

（DOI：10.1136/jitc-2021-003133.

IF：13.751）

## 维生素D可作为原发性胆汁性胆管炎临床预后的预测指标

【据《Nutrients》2022年2月报道】题：维生素D与原发性胆汁性胆管炎的临床预后相关（阿尔伯特塔大学 作者Maryam Ebadi等）

原发性胆汁性胆管炎（PBC）是一种慢性自身免疫性胆汁淤积性肝病，与胆管上皮损伤和纤维化发展相关，可导致肝硬化、肝衰竭，终末期肝病需要肝移植。目前发病机制尚未完全阐明。维生素D（VD）是一种具有免疫调节、抗氧化和抗纤维化特性的类固醇，在肝脏羟基化为25-羟基维生素D，25-羟基维生素D是VD的主要循环形式。研究报告，超过30%的PBC患者存在严重的VD缺乏（ $\leq 25$  nmol/L），且与疾病进展呈负相关。此外，VD水平与肝硬化发展及PBC对熊去氧胆酸（UDCA）的反应有关。因此，由于缺乏对炎症或免疫介导过程的调节，VD缺乏可能会促进PBC肝脏疾病的进展。该研究旨在探讨VD缺乏与PBC对UDCA反应、肝硬化发展和肝脏相关事件（肝移植或死亡率）发生之间的关联。

研究纳入1984—2019年期间于阿尔伯特塔大学的自身免疫性肝病诊所进行评估的255例北美白人PBC患者，在诊断时或第一次就诊时测量VD的血清水平，VD $< 50$  nmol/L被定义为VD缺乏，采用单因素和多因素Cox回归风险评估VD与PBC患者临床预后的相关性。

结果显示，VD缺乏的PBC患者，肝硬化、肝硬化并发症（腹水、肝性脑病）、PBC对UDCA不完全反应和肝脏相关事件的发生率较高。血清VD水平、VD缺乏是肝硬化进展的预测因素，在校正年龄、性别、糖尿病和UDCA治疗反应后，与肝硬化进展独立相关，此外，VD缺乏与较差的临床预后相关，血清VD水平每升高1 nmol/L，肝脏相关事件风险显著降低3%，在随访时间内，VD缺乏的PBC患者因肝脏相关疾病接受肝移植或死亡的可能性增加了3倍。

综上所述，PBC患者维生素D测定对临床预后评估十分重要，维生素D可作为原发性胆汁性胆管炎临床预后的预测指标。

（首都医科大学附属北京地坛医院

何起男 王雅杰 编译）

（DOI：10.3390/nu14040878.

IF：5.717）

## 基于多组学联合分析的COVID-19生物标志物研究

【据《Signal Transduction and Targeted Therapy》2022年4月报道】题：利用全谱代谢组和全转录组分析，寻找重症COVID-19患者早期检测的新型潜在生物标志物（浙江大学细胞生物学研究所 作者ZhiBin Li等）

新型冠状病毒肺炎（COVID-19）重症患者的死亡率很高，现在COVID-19重症患者的诊断主要依靠临床症状，然而，一旦出现呼吸困难、血氧水平下降和严重酸中毒等症状，病情可能会迅速恶化，并可能导致死亡。因此，寻找早期生物标志物对改善COVID-19危重症患者的预后具有重要意义。

浙江大学细胞生物学研究所ZhiBin Li等通过对128个血浆样本，包括31例轻症病例、13例重症病例、42例社区获得性肺

炎（CAP）病例和42例健康人（对照）进行液相色谱-串联质谱法筛选其中差异表达的代谢物。使用LASSO方法和逐步逻辑回归法构建并验证了识别严重COVID-19的模型。同时，选取了19例外周血单个核细胞的样本，用全转录组测序法筛选出差异表达的RNAs，然后进行代谢组-转录组的相关分析，以预测代谢物表达异常的上游靶基因。

与健康对照组相比，重症组有58个差异代谢物被上调，55个差异代谢物被下调；与CAP组相比，重症组有44个差异代谢物被上调，79个差异代谢物被下调；与轻症组相比，重症组有23个差异代谢物上调，26个差异代谢物下调。随后，通过LASSO回归确定了可以区分重症患者和轻症患者的10个差异代谢物（1-甲基尿酸、

水杨醛、丙二酸、3-羟基丁酸盐、N1-乙酰精胺、3种甘油磷脂、2种脂肪酰基）。为了进一步探讨差异代谢物可能具有的生物学意义，发现其中有8个是脂质或与脂质代谢密切相关。甘油磷脂代谢的异常可能是COVID-19的一个重要的内在属性。

综上，该项研究筛选出一个由10个差异性代谢物组成的小组。能有效区分重症病例和其他病例，可作为早期检测重症COVID-19的潜在标志物。脂质代谢异常可能是COVID-19的一个显著特征，血脂水平较高的患者更有可能发展成严重的COVID-19和炎症性疾病，值得进一步探究。

（首都医科大学附属北京地坛医院

梁静 王雅杰 编译）

（DOI：10.1038/s41392-022-00976-2.

IF：18.187）

## 血清线粒体tsRNA有望成为肝癌的新型生物标志物

【据《Front Med》2022年4月报道】题：血清线粒体tsRNA可作为诊断肝癌的新型生物标志物（南京大学医学院附属鼓楼医院等 作者Shoubin Zhan等）

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是肝癌的主要组织学亚型，是全世界癌症相关死亡率的第三大常见原因。由于缺乏灵敏的诊断方法和生物标志物，大多数HCC患者会在晚期被诊断出来。因此，目前急需能够在早期将HCC患者诊断出来的准确、有效的生物标志物。tsRNA是tRNA（转运RNA）在核酸酶RNaseZ或Dicer作用下产生的、长度约18~40个核苷酸的非编码小RNA。已有研究表明，tsRNA对多种癌症的产生和发展起着至关重要的作用。然而，tsRNA在HCC中的潜在诊断价值仍然未知。

研究团队使用包括tsRNA在内的高通量测序，对单个样本进行了RT-qPCR验证。在30例HCC患者与30名年龄和性别匹配的健康对照组的混合血清中提取总RNA进行测序，共筛选出233个tsRNA。与健康对照组相比，HCC患者血清中有17种显著差异表达的tsRNA。团队分析了24名健康对照和24例HCC患者的血清样本，并使用基于探针的RT-qPCR评估了样本中表现出上调的前5个tsRNA。分析显示，与健康对照相比，HCC患者血清中的tRF-Pro-AGG-005和tRF-Gln-TTG-006显著升高。

通过ROC分析显示，tRF-Gln-TTG-006显示出较高的诊断用途。为了确定血清中tRF-Gln-TTG-006的高表达是否与HCC组织相关，研究团队分析了11例HCC患者HCC

组织和配对血清中tsRNA的表达水平，发现tRF-Gln-TTG-006表达水平在两者之间呈正相关。为进一步分析上调的tRF-Gln-TTG-006是否从HCC细胞中释放，研究团队在不同数量的HepG2细胞的培养液中检测tsRNA的表达。结果显示，tRF-Gln-TTG-006的表达量与细胞数量成正比，表明tRF-Gln-TTG-006来源于HCC细胞。

此研究表明血清tRF-Gln-TTG-006可能是HCC的一种新型生物标志物，且该标志物可能对HCC患者的早期诊断提供帮助。

（首都医科大学附属北京地坛医院

韩莹 王雅杰 编译）

（DOI：10.1007/s11684-022-0920-7.

IF：4.592）

## 对于疑似冠脉综合征患者，hs-CRP 是一项有意义的死亡风险预测指标

【据《PLOS Medicine》2022年2月报道】题：高敏CRP对疑似冠脉综合征患者的死亡风险预测作用：一项队列研究（伦敦帝国理工学院 作者Amit kauraid等）

CRP作为生物标志物得到广泛的研究。但目前仅有限的证据支持将hs-CRP作为进行靶向抗炎治疗的生物标志物，CRP轻度增高对疑似冠脉综合征（ACS）患者的预后价值并不明确。因此本研究评估hs-CRP轻度增高（ $<15$  mg/L）是否与疑似ACS患者死亡风险相关，及其预后价值。

对2010—2017年在英国5家心脏中心接受过肌钙蛋白检查的257 948例疑似ACS患者进行回顾性队列研究。根据hs-CRP水平将患者分成4组（ $<2$  mg/L、 $2\sim 4.9$  mg/L、 $5\sim 9.9$  mg/L、 $10\sim 15$  mg/L），进行多因素COX回归分析，研究hs-CRP与死亡率之间的关系。

最终102 337例患者被纳入分析[hs-CRP $<2$  mg/L ( $n=38\ 390$ )、 $2\sim 4.9$  mg/L ( $n=27\ 397$ )、 $5\sim 9.9$  mg/L ( $n=26\ 957$ )、 $10\sim 15$  mg/L ( $n=9\ 593$ ) ]。hsCRP水平最高（ $10\sim 15$  mg/L）且肌钙蛋白阳性组累计死亡率最高（第3年达到36%）。hs-CRP水平最高但肌钙蛋白阴性组死亡率显著高于肌钙蛋白阳性而hs-CRP阴性（ $<2$  mg/L）组。将研究对象局限于ACS确诊患者时，死亡率仍然与hs-CRP水平呈正相关。通过COX回归分析（对年龄、性别、血红蛋白、白细胞数、血小板数、肌酐，以及肌钙蛋白量等因素进行调整）后发现，尽管仅为轻度增高，hs-CRP始终是患者死亡的独立预测因子，随访30天时 $2\sim 4.9$  mg/L组、 $5\sim 9.9$  mg/L组、 $10\sim 15$  mg/L组的HR（95%CI）分别为1.27、1.44和2.20；第3年时HR（95%CI）分别为1.32、1.40和2.00。又建立了3种风险评估模型以评估hs-CRP与短期及长期死亡风险预测的关系（模型2在模型1的基础

上添加了肌钙蛋白，模型3在模型2的基础上添加了hs-CRP）。分析发现：区分风险的能力随着肌钙蛋白、hs-CRP的加入得到显著提高（ $P<0.001$ ）。不论长期还是短期，模型3的AUROC均高于模型2，且 $>0.8$ ；且模型3风险区分能力、准确性更好，30天及3年的IDI分别为0.3%和0.9%，NRI分别为18.4%和13.9%。与单纯肌钙蛋白阴性或hs-CRP $<2$  mg/L相比，肌钙蛋白阴性且hs-CRP $<2$  mg/L阴性预测价值较好。

综上所述，对于疑似ACS的患者，hs-CRP是一项有意义的死亡风险标志物，且有助于为心脏病患者选择新的靶向抗炎治疗方案。将hs-CRP纳入疑似ACS患者的风险分级，可有效改善死亡风险评估效果，值得临床关注。

（西藏自治区拉萨市人民医院 索朗卓嘎  
北京大学肿瘤医院 王国洪 徐国兵 编译）  
（DOI：10.1371/journal.pmed.1003911 IF：11.613）

## CRP 轨迹模式与癌症发病风险之间的关联

【据《International Journal of Cancer》2022年4月报道】题：C反应蛋白轨迹和所有癌症类型的风险：一项前瞻性队列研究（首都医科大学附属北京世纪坛医院 作者Liu T等）

癌症相关炎症被称为癌症的第7个标志，与公认的6个癌症标志相关。CRP是一种典型的急性期蛋白，对炎症、感染和组织损伤有反应，是应用最广泛的炎症生物标志物。最近，流行病学研究表明，循环高灵敏度C反应蛋白（hs-CRP）水平升高与癌症发病风

险增加相关，通过高敏试验测定，可以准确地检测低度炎症状态。然而，先前研究是基于基线时单一测量CRP水平，这可能在随访期间产生一定程度的变异，并导致参与者的错误分类。本研究是一项持续的、前瞻性的、以人群为基础的队列研究，每两年进行一次随访。重复的CRP测量可以提供很好的机会来确定CRP轨迹模式与癌症发病风险之间的关联。

作者对101 510名签署书面知情同意书的人群进行登记并经过一系列的筛选，最终确定

了52 276名参与者前瞻性地研究了CRP轨迹模式与新发癌症之间的关系。所有的参与者都接受了2006年、2008年和2010年的检查并进行血浆CRP测量，之后在2010—2019年进行常规随访，以发现偶发癌症病例。使用潜在混合模型用于识别CRP轨迹，Cox比例风险回归模型用于评估CRP轨迹模式与总体和特定部位癌症风险之间的关联。最终确定了4种CRP轨迹模式：低稳定模式（ $n=43\ 258$ ）、中度升高模式（ $n=2\ 591$ ）、递增-递

减模式（ $n=2\ 068$ ）和高位下降模式（ $n=4\ 359$ ）。结果显示，与低稳定模式相比，CRP中度升高模式与总体、肺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胆囊或肝外胆管癌和白白血病风险升高相关；呈递增-递减轨迹模式与肺癌、乳腺癌、膀胱癌、胰腺癌、肝癌高位下降轨迹模式与白血病风险增加及食管癌和结直肠癌风险降低相关。

综上所述，CRP轨迹在癌症的发生中起着重要作用，尤其是在肺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胆囊癌和肝外胆管癌以及白血病中。CRP下降轨迹模式中的抗癌机制需要在未来的大型队列研究和实验研究中得到更好地阐明。同时，还提供了一种新的方法来探索CRP变化的影响，而不是前瞻性研究中的单一CRP测量。

（北京大学肿瘤医院  
闫丽芳 徐国宾 编译）  
（DOI：10.1002/ijc.34012  
IF：7.396）

## 高敏心肌肌钙蛋白可用于评估肾损伤患者心肌梗死风险

【据《Kidney International》2022年5月报道】题：高敏心肌肌钙蛋白与肾损伤患者心肌梗死的诊断（英国爱丁堡大学 作者Neeraj Dhaun等）

高敏心肌肌钙蛋白（high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn）在临床上被广泛用于心肌梗死的诊断，但肾功能受损的患者心肌肌钙蛋白浓度呈慢性增高状态，既往研究显示肾损伤患者心肌梗死预后并未改善，hs-cTn在患者心肌梗死

诊断中的效用尚不清楚。研究人员评估了在实施高敏感性心肌肌钙蛋白检测前后，心肌梗死患者和对照组的诊断、管理和预后情况。

该研究采用临床随机对照试验的方法，纳入46 927例疑似急性冠状动脉综合征的患者，每位患者均测定了普通心肌肌钙蛋白和hs-cTn。实验分为确认阶段和验证阶段，在确认阶段，临床医师根据普通肌钙蛋白结果进行临床诊疗决策，对患者hs-cTn检测情

况不知情；而验证阶段则相反。之后对患者进行随访，收集患者诊断、治疗及预后信息。实验假设实施高敏感性心肌肌钙蛋白I检测将通过识别更多的急性冠状动脉综合征患者，提高对患者的管理，改善预后。数据分析方面：使用多因素Cox回归预测1年后发生心肌梗死或心血管死亡的风险，使用多变量logistic回归评估治疗方案的效果。

研究结果显示，肾损伤患者和对照组hs-cTn阳性率分别为

46%和16%。实施hs-cTn检测使肾损伤患者I型心肌梗死的诊断率从12.4%提高到17.8%，对照组I型心肌梗死的诊断率从7.5%提高到9.4%（两者均显著）。与没有肾功能不全的患者相比，肾功能不全的I型心肌梗死患者接受冠状动脉血运重建（26% vs 53%）或接受双重抗血小板（40% vs 68%）的可能性更低，实施hs-cTn后没有改变患者的临床干预情况。在hs-cTn高于99个百分位的患者中，肾功能损害患者的主

要结局发生率是无肾功能损害患者的2倍（24% vs 12%，风险比为1.53，95%CI 1.31~1.78）。

综上所述，hs-cTn检测增加了对心肌损伤和梗死的识别，但未能解决肾损伤患者和非肾损伤患者在管理和结局方面的差异，这可能是临床医师对肾损伤患者的临床决策更加保守所致。

（北京大学第三医院  
李忠信 崔丽艳 编译）  
（DOI：10.1016/j.kint.2022.02.019  
IF：10.612）

## 冠状动脉旁路移植术后高敏心肌肌钙蛋白 I 或可影响术后决策

【据《European Heart Journal》2022年2月报道】题：冠状动脉旁路移植术后高敏心肌肌钙蛋白 I 对术后决策的影响（德国波鸿鲁尔大学 作者Hazem Omran等）

心脏生物标志物升高是心脏手术后常见的围术期心肌损伤，2018年欧洲心脏病协会第

4版心肌梗死定义（UDMI）中指出，5型心肌梗死定义为冠状动脉旁路移植术（CABG）患者中，心肌肌钙蛋白（cTn）值高于正常参考值上限（URL）的第99百分位数时，并伴有新的病理性Q波形成，影像学证据显示有心肌活性丧失或局部室壁运动异常，血管造影结果与

冠状动脉分布等情况相一致。各个学会运用多种算法提出若手术后的第一个48小时内cTn水平 $>70\times$ URL，或者cTn水平 $>10\times$ URL合并上述任何一项临床表现，应进一步行有创冠状动脉造影术（ICA）探查，这些定义中使用的cTn临界值仅仅与预后相关，不一定适用于

评估是否应进一步行血管重建提供信息。

这项回顾性观察研究包括2013年1月1日至2019年5月1日期间在德国波鸿大学心血管中心接受冠状动脉旁路移植术的所有患者4 684例。评估术后4 h、8 h、12 h、16 h、24 h、32 h、40 h、48 h不同时间点hs-

cTnI动态变化、心电图、超声心动图等。比较不同时间点hs-cTnI水平与预后的相关性及对临床决策的影响。

结果显示，结合临床决策因素（心电图、超声心动图、血流动力学）和不同时间点的hs-cTnI水平的决策树分析显

下转第5版

## 利用血浆 DNA 测序 同时监测急淋患儿的白血病和微生物动力学

【据《Science Advances》2022年4月报道】  
题：利用血浆DNA测序同时监测急淋患儿的白血病和微生物动力学（美国斯坦福医学院儿科系 作者Valentin Barsan等）

对于处于免疫抑制状态的急性淋巴细胞白血病（ALL）患儿，需要对其进行动态且可靠的白血病负担和感染风险评估，才能保证诱导化疗的效力。分子学检测有助于加速深入了解宿主-微生物-白血病相互作用的时间生物学，了解微环境变化如何影响白血病进展及化疗疗效。但目前传统方法依赖于侵入性的骨髓检查，痛苦大，不可持续。基于杂交捕获的下一代测序（NGS）靶向测序Panel可以无创的同时检测肿瘤突变丰度，以及微生物物种丰度，追踪白血病分子学缓解状态及患儿血液系统感染情况。其中鸟枪法微生物游离DNA（mfDNA）测序最近已被证明可以预测肿瘤患儿即将发生的感染。

来自美国斯坦福医学院儿科系的研究团队，从20例接受为期6周的标准诱导化疗的ALL患儿采集共168份外周血和骨髓血样本，对血浆样本离心处理后进行杂交捕获和高深度测序，包括外周血样本、无细胞骨髓血（NCBM）样本和骨髓细胞提取的gDNA，试图来评估血浆DNA测序在ALL患儿分子学监测及感染风险监控

测中的价值。他们在整个化疗周期中观察到患者cfDNA含量随化疗进程出现先增后降的趋势，且NCBM-cfDNA在化疗后期再次升高。这与化疗时白血病细胞死亡、造血细胞逐渐恢复活力的过程相符。每个患儿平均携带2.3个可检测的突变，绝大多数情况下这些突变的平均突变丰度先上升后下降，与化疗的药理学和白血病细胞死亡密切相关。化疗期间所有患儿的血液系统均受到微生物入侵。与正常对照相比，优势菌种由劳尔菌属转化为丙酸杆菌属，且一部分患儿体内检测到马拉色菌，这反映出表皮共生细菌入侵ALL宿主的潜力。一部分患儿体内还测得芽孢杆菌属，这是ALL患儿已知的死因之一。外周血和骨髓血中的细菌种类不同，具有分布特异性。病毒和真菌则相反。

总之，基于游离DNA和杂交捕获的NGS靶向测序方法可以无创持续监测ALL患儿的分子学缓解水平及感染风险。而进一步的研究应该改进Panel以同时检测拷贝数变异和结构变异，并探究检出的亚临床水平微生物是否会

影响患者结局。  
（国家卫生健康委临床检验中心  
张远峰 李金明 编译）

（DOI: 10.1126/sciadv.abj1360  
IF: 14.136）

## 循环肿瘤 DNA：骨肉瘤的新型预后生物标志物

【据《European Journal of Cancer》2022年6月报道】  
题：骨肉瘤：可使用循环肿瘤DNA作为新型预后生物标志物（伦敦大学肿瘤学院 作者Lyskjær Iben等）

骨肉瘤是儿童和青少年中最常见的恶性肿瘤，好发于四肢长管骨干骺端，膝关节上下部位最常见。据文献报告，骨肉瘤的5年生存率为30%~50%。诊断时发现转移是骨肉瘤患者预后不利的最可靠指标，其他如肿瘤大小、患者对化疗的反应等指标对预后有一定的预测作用，但这些信息远不能支持临床医生对患者进行分层治疗及提供可靠预后。循环肿瘤DNA（ctDNA）代表肿瘤细胞排入血液的DNA，已被证明与几种癌症类型中的重要临床终点[例如无进展生存期和（或）总生存期]相关。此外，癌症基因组的特征通常是CpG岛的整体低甲基化和局灶性高甲基化，有少数研究调查了骨肉瘤患者样本中的全基因组甲基化模式，并显示与患者结局相关。故本研究希望通过鉴定和验证基于甲基化的生物标志物，以检测骨肉瘤患者的ctDNA，并探索其作为预后标志物的临床价值。

首先，研究者通过大规模生物信息学分析对来自TCGA+Marmal-Aid数据库的10 766个样本数据和来自内部数据集的750个样本数据进行甲基化标志物识别，从而筛选出17个骨肉瘤特异性的甲基化生物标志物，该17个甲基化生物标志物能较好地验证数据集集中的骨肉瘤样本和非骨肉瘤样本。此外，将这17个甲基化生

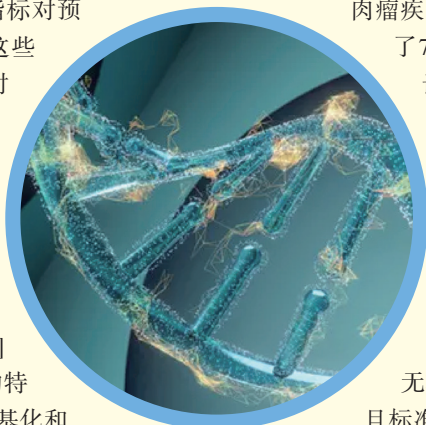
物标志物作为组合指标，对171个骨肉瘤样本和1 578个非骨肉瘤样本进行ROC曲线分析，结果显示其曲线下的平均面积（AUC）为0.994，显示出良好的特异性和敏感性。从上述17个甲基化生物标志物中选择4个，使用ddPCR方法检测其在骨肉瘤临床样本和非骨肉瘤临床样本ctDNA中的水平，结果显示其敏感性和特异性均处于较高水平，总体特异性为97.4%。研究者

为研究ctDNA中甲基化生物标志物阳性与骨肉瘤疾病进展之间的相关性，纳入了72例骨肉瘤患者，其中19例诊断时肿瘤已转移，53例未诊断出转移。对上述患者进行血浆样本的ctDNA甲基化标志物检测（ctDNA阳性标准为检测出上述4个甲基化生物标志物中的2个），结果显示术前转移患者的ctDNA阳性率高于无转移患者（63% vs 32%），且标准的Cox比例风险模型显示术前ctDNA阳性患者的生存概率低于术前ctDNA阴性的患者。

本研究证明了ctDNA的甲基化可作为骨肉瘤的新型生物标志物，具有良好的特异性和敏感性。然而，骨肉瘤的罕见性所导致的样本数量较少也使本研究具有一定的局限性，同时也提示我们，多中心、前瞻性的研究是非常必要的。

（国家卫生健康委临床检验中心  
黄滔 李金明 编译）

（DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.002  
IF: 9.162）



## 全基因组无创产前检测中 其他染色体异常结果的临床影响

【据《Am J Hum Genet.》2022年6月报道】  
题：全基因组无创产前检测中其他染色体异常结果的临床影响：TRIDENT-2研究的随访结果（荷兰伊拉斯莫斯医学中心 作者Lisanne van Prooyen Schuurman等）

目前，全基因组无创产前检测（GW-NIPT）的检测范围正逐渐从常见非整倍体（T21、T18、T13）扩展到全基因组筛查，包括罕见常染色体三体（RATs）和染色体结构异常（SAs），又称其他染色体异常或“额外发现”。然而，关于其他染色体异常筛查对胎儿和孕妇的临床影响的研究是缺乏的。

荷兰伊拉斯莫斯医学中心的Lisanne van Prooyen Schuurman等人近期提供了TRIDENT-2研究中前2年其他染色体异常的病例的临床随访数据。在TRIDENT-2研究中，荷兰NIPT联盟将NIPT作为一级筛查提供给普通产科人群，孕妇可以选择接受全基因组NIPT筛查或仅筛查常见非整倍体。该研究回顾性分析了年内的149 318例孕妇样本，其中110 739例（74.2%）选择了全基因组NIPT分析。总共在402例（0.36%）病例中发现了其他染色体异常，占所有异常NIPT结果的35.5%（402/1132），其中包括196例（0.18%）罕见常染色体三体（RATs），188例（0.17%）染色体结构异常（SAs），和18例（0.02%）复合型异常。

随访检测显示，胎儿来源、限定性胎盘嵌合性（CPM）/胎盘来源和母体来源的其他染色体异常分别占22.1%、52.8%和25.1%。其中，CPM/胎盘来源与母体来源的异常往往被认为是检测假阳性的一大原因。RAT和SA的阳性预测值（PPV）差异较大，分别为7.7%与44.1%。胎儿来源中77.2%是致病性变异，并与严重的临床表型相关，其余为良性或临床意义不确定（VUS）的变异。在良性或临床意义不确定变异的病例中，83.3%的婴儿顺利出生；而在致病性变异病例中，86.9%的父母选择终止妊娠（TOP）。CPM/胎盘来源的异常中，93.7%的婴儿顺利出生，但是52.9%有不良妊娠结局，先兆子痫、早产、低出生体重等的风险明显增加。母体来源异常的临床影响主要与产妇产恶性肿瘤相关。

目前，荷兰有较多孕妇选择GW-NIPT，每275名孕妇中约有一人会出现其他染色体异常的结果。GW-NIPT发现的大多数其他染色体异常具有临床影响。该研究为决定是否及如何在筛查项目中实施GW-NIPT提供了关键信息，并可以为临床咨询和解释提供参考信息。

（国家卫生健康委临床检验中心  
谭译 李金明 编译）  
（DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.04.018  
IF: 11.025）

### ◀上接第4版

示，术后12~16小时hs-cTnI水平升高（>307×URL）与CABG手术后48小时内的再次血管重建显著相关，但在临床因素阳性或hs-cTnI水平早于12h的患者中，这一相关性并不明显。通过比较不同时间点的ROC曲线，发现与早期hs-cTnI水平相比，术后12~16小时无缺血性临床表现的患者hs-cTnI水平>307×URL测定效果最好，此时AUC为0.92。用此阈值（307×URL）取代当前指南的推荐阈值会导致AUC和净重分类指数显著增加。然而，当前指南建议的阈值取决于cTn升高的预后价值，并不能用来预测血管重建。另外，该研究发现hs-cTnI水平升高与心血管事件、住院和长期死亡率的增加有

关，术后48h内hs-cTnI峰值>500×URL（13 000 ng/L）是30天内主要心血管不良事件的独立预测因素，但由于阳性预测值较低，不建议仅根据cTn抬高进行ICA决策。因此，该研究数据证实，对临床表现、心电图和超声心动图的综合评估在临床决策中仍将是至关重要的。

综上所述，该研究表明术后12~16h测定的hs-cTnI水平以307×URL（8 000 ng/L）为界值与再次血管重建的决定相关性最好，而在早期时间点，临床决策应更多地基于心电图、超声心动图和血流动力学标准。

（北京大学第三医院  
翟晓丹 崔丽艳 编译）  
（DOI: 10.1093/eurheartj/ehab918 IF: 35.855）

## 新一代治疗性微生物时代的到来： 利用微生物—微生物和微生物—宿主相互作用进行疾病预防

【据《Infection and Immunity》2022年5月报道】题：新一代治疗性微生物的时代：利用微生物—微生物和宿主—微生物相互作用进行疾病预防（美国新墨西哥州洛斯阿拉莫斯国家实验室生物科学部 作者 Nathan Cr等）

如果没有微生物的相互作用，宿主易患各种疾病。因此，通过研究微生物与微生物、微生物与宿主之间的相互关系是发现新一代抗菌治疗的途径。

本文对治疗性微生物的研究进展进行了总结，介绍一种新型的微生物种群筛选平台，讨论治疗性微生物应用的挑战和可能解决方案，并提出了未来的发展方向。

### 一、治疗性微生物的特点

治疗性微生物的特点见表1。

### 二、利用微生物—微生物相互作用发现治疗性微生物的方法

如何从复杂的微生物群落中分离出具有治疗潜力的微生物仍然是一个难题。近年，发展了一种高通量的技术手段，用以研究微生物—微生物之间的作用，识别、筛选、分离治疗性微生物。在基于表型的微生物组筛选方法是通过集成微流体、共培养、流式细胞和测序技术开发了一个高通量细胞间相互作用的筛选平台。最近，也有类似的超高通量方法开发，已经用于识别致病性金黄色葡萄球菌和艰难梭菌，同时使用改进的高通量筛选平台解决抗生素

耐药性。

### 三、治疗性微生物应用的挑战和解决方案

为了真正理解和开发治疗性微生物需要广泛的跨学科协作。新一代培养技术、高敏感性和特异性的快速筛选试验、人工智能集成快速成像等技术的应用都将促进治疗性微生物的发展。

总之，由于技术所限，利用微生物群落结构和功能来发现有益的治疗性微生物仍然是一项艰巨的任务，它需要重大的跨学科合作。期待微生物疗法和诊断成为下一场医学革命，就像19世纪早期发现抗生素一样。

（首都医科大学附属北京同仁医院 刘善善 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.1128/iai.00589-21 IF：3.16）

表1 治疗性微生物的特点

	益生菌	粪便微生物移植	特定微生物	治疗性微生物
定义	活的微生物，适量服用，对人体有益，主要为细菌和酵母	筛选健康捐赠者的粪便移植与接受者，包含细菌、病毒、真菌及代谢物	筛选特定微生物，包含一个或多种可培养的细菌、真菌	具有显著特征的工程菌、单一或多种微生物集合，包括细菌、病毒和（或）真菌物种
原理	通过食品发酵促进健康	粪便混悬液用于腹泻患者	共生微生物或益生菌收集	第一个拮抗 MMI 的实例是志贺菌噬菌体和青霉素的发现
方法	琼脂扩散、E-test、直接生物自显影法	筛选捐赠者 前提条件：可制备样品悬浮液 给药途径：结肠镜、鼻胃镜、口服胶囊	NGS 和其他组学方法，其次是生物信息学分析	合成生物工程菌株、微生物组筛选平台
机制	直接作用：营养竞争、AMP 产生、胆固醇清除、竞争排斥；间接作用：免疫调节、改善肠道屏障、肠上皮细胞炎症刺激	直接作用：建立生态平衡、获得拮抗菌物种、有益真菌及微生物代谢产物作用	直接和间接作用：可能接受益生菌或 FMT 机制	直接作用：对外界刺激（即病原体存在）的感知和反应；治疗微生物可能采用多种机制抑制病原体，如营养竞争、产生毒素、分泌 AMP、抑制肽的产生、竞争排斥等
优势	来源于人类和动物，总体安全性被 FDA 认定为 GRASE	与抗生素治疗相比，副作用最小；使用途径较多；对多重耐药菌的根除率 > 70%	缺乏已知病原体的针对性；最低限度的抗生素耐药基因转移；已知的作用机制，减少患者顾虑；FMT；回应以病人为导向的医疗保健	针对特定病原体、产生最小副作用、较高的病原体清除、无抗生素耐药基因转移风险
缺点	作用机制的数据有限、作用依赖于物种和菌株、可能会转移抗生素的耐药性	较高的治疗失败率；很难找到合适的供体；由于病原体的筛查不足作用机制不清	有益的微生物种群难以确认；目前在疾病修复方面不如 FMT 有效	处于早期发展阶段，需要研究个性化医疗方法，标准的治疗指南尚未形成

注：FDA. 美国联邦食品和药物管理局；FMT. 粪便移植；MMI. 微生物与微生物的相互作用；GRASE. 一般认为是安全有效的

## 上呼吸道厌氧菌群对金黄色葡萄球菌生理的影响

【据《Infection and Immunity》2021年8月报道】题：上呼吸道厌氧菌群对金黄色葡萄球菌生理的影响（明尼苏达大学 作者 Sarah K Lucas等）

慢性鼻窦炎（chronic rhinosinusitis, CRS）是一种气道异质性疾病，影响2%~13%的美国人群。尽管CRS发病率较高，但其复杂发病机制却知之甚少。金黄色葡萄球菌被认为是CRS的主要病原体。鉴于常规治疗方案的低疗效和耐药的日益增多，迫切需要了解微生物在CRS中的作用，确定新的治疗策略。

本文以明尼苏达大学耳鼻喉科招募的89名接受功能性鼻窦内镜手术的CRS阳性诊断的参与者和23名没有CRS病史但接受了无关鼻窦手术的参与者为研究对象。排除标准为囊性纤维化、肉芽肿性多血管炎、结节病或Churg-Strauss综合征。利用16S rRNA基因测序、PICRUSt2、快速蛋白液相色谱法（FPLC）等技术。

研究结果显示：①CRS拥有独特的细菌群落组成，厌氧微生物种群丰度增加；②CRS菌群具有降解黏蛋白的功能，厌氧菌可通过降解和发酵黏蛋白来改变CRS微环境；③金黄色葡萄球菌不能有效地利用黏蛋白作为营养来源，而黏蛋白降解产生的次生代谢物促进金黄色葡萄球菌的生长；④利用RNA-seq分析了在CFS生长过程中金黄色葡萄球菌的基因表达，与代谢、毒性和其他细胞过程相关的基因表达高度依赖定植菌群的特定组成及其代谢物。

总之，CRS厌氧菌可以降解黏蛋白，其降解物改变了鼻窦的营养状况，并促使金黄色葡萄球菌从共生到感染的转变。对CRS和其他慢性气道疾病中黏蛋白降解的持续研究可能会改变现有的治疗方法。

（首都医科大学附属北京同仁医院 刘善善 鲁辛辛 编译）

（DOI：10.1128/IAI.00153-21 IF：3.16）

## 2009—2021年中国诺卡菌的流行病学及耐药性分析

【据《Microbiology Spectrum》2022年4月报道】题：2009—2021年中国诺卡菌的流行病学及耐药性分析（中国保定市人民医院检验科 作者 Hao Wang等）

诺卡菌是一种在环境中无处不在的具有弱抗酸染色阳性特点的需氧革兰阳性杆菌，可导致局部或播散性感染。由于诊断方法的限制性，诺卡菌检出率被严重低估，除了最近几年的一些小规模研究之外，很少有研究描述中国大陆诺卡菌病的特点。本文收集了441株在中国流行的诺卡菌临床分离株，并报告了其种类分布、感染部位和耐药性结果。本文是中国目前已知最大样本量的诺卡菌菌株和诺卡菌病监测研究。

### 一、材料方法

1. 材料收集。收集了2009年9月至2021年3月，从中国21个省、自治区、直辖市的临床标本中分离到的441株非重复诺卡菌。  
2. 基因测序及菌种鉴定。使用质谱鉴定或核酸提取后对16SrRNA基因全长辅以secA1基因全长测序，获得测序结果后使用BLAST与NCBI基因库中的序列对比以确定菌种。  
3. 使用微量肉汤稀释法进行药敏试验。受试药物包括复方磺胺甲恶唑（TMP-SMX）、利奈唑胺、环丙沙星、亚胺培南、莫西沙星、头孢吡肟、头孢西丁、阿莫西林-克拉维酸、阿米卡星、头孢曲松、多西环素、米诺环素、替吉环素、妥布霉素和克拉霉素。

### 二、实验结果

1. 441株诺卡菌的人口统计学信息。在本研究中，老年患者发病率最高，来自呼吸道和皮肤软组织的标本占比最高。  
2. 诺卡菌的各菌种占比分布。在441株诺卡菌中共鉴定出23种诺卡菌，其中皮疽诺卡菌最常见（39.9%，176/441），其次为盖尔森基兴诺卡菌（28.6%，126/441）和脓肿诺卡菌（6.6%，29/441）、豚鼠耳炎诺卡菌（5.9%，26/441）。  
3. 药敏结果。诺卡菌对利奈唑胺均敏感，其次为阿米卡星（99.3%）和复方磺胺甲恶唑（TMP-SMX）（99.1%）。不同种类诺卡菌对其他抗生素的耐药性差异很大。这表明，在使用这些

抗生素之前，应该进行准确的菌种鉴定或抗生素敏感性测试。

### 三、总结与讨论

本文报道了13年来（2009—2021年）我国21个省市441株诺卡菌的种类分布和药敏结果。通过质谱仪或DNA测序对这些分离株进行了种水平的鉴定。用肉汤微量稀释法测定诺卡菌对15种抗生素的敏感性。结果提示，除主要抗菌药TMP-SMX之外，利奈唑胺和阿米卡星也很适合在中国用于诺卡菌病的经验性治疗。如果诺卡菌病患者要得到成功的治疗，准确识别感染物种并确定其对抗生素的敏感性是至关重要的。

（北京大学中日友好临床医学院 胡晏宁 鲁炳怀 编译）  
（DOI：10.1128/spectrum.01560-21 IF：7.171）

## 局部枸橼酸抗凝对接受连续肾脏替代疗法的急性肾损伤危重患者凝血酶生成、纤溶和血小板功能的影响：一项前瞻性研究

【据《Annals of Intensive Care》2022年3月报道】题：局部枸橼酸抗凝对接受连续肾脏替代疗法的急性肾损伤危重患者凝血酶生成、纤溶和血小板功能的影响：一项前瞻性研究（英国伦敦国王学院医院重症监护科 作者Richard Fisher等）

急性肾损伤（AKI）是危重症患者的常见并发症，通常需要肾脏替代治疗。局部枸橼酸盐抗凝（RCA）推荐用于连续肾脏替代疗法（CRRT）以保持滤器通畅。与全身肝素抗凝相比，RCA可提高滤器使用寿命，但滤器仍可能会出现过早凝血。滤器寿命缩短可能由于血管通路欠佳或全身的高凝状态，但目前尚不清楚全身与管路内血液凝血参数是否一致，枸橼酸盐是否影响凝血酶的生成、纤维蛋

白溶解或血小板功能。

本研究主要目的为探究危重患者行CRRT治疗时使用局部枸橼酸抗凝对凝血酶生成、纤溶和血小板功能的影响，并比较全身和管路内血液样本的止血检验结果的异同。本研究纳入了2014年4月至2016年12月就诊于伦敦某医院重症监护病房的行RCA-CRRT治疗的AKI重症患者，从103例患者筛选22人入组，排除11例后，纳入11例进行进一步分析。血液样本采集：开始CRRT前，从动脉中采集血样；在CRRT开始后，在12 h、24 h、36 h、48 h和72 h分别从动脉及直接从CRRT管路（滤器后）采集血样，测定全血计数及凝血功能，包括INR、APTT<sub>r</sub>、纤维蛋白原（Clauss法）、D-二聚体、血小板

功能（PFA-100）等。凝血酶生成试验（TGA）：进行TGA测定血浆样本生成凝血酶总量，选择峰值和达峰时间作为参数。以健康受试者的24个样本作为对照，对照组凝血酶的平均峰值为195.1 nM，凝血酶浓度平均达峰时间为26.6 min。血小板功能测定：使用PFA-100分析仪，分别使用胶原蛋白/ADP（PSFCA）及胶原蛋白/肾上腺素（PSFCE）法测定血小板功能，以凝血时间（CT）表示其测定值。

本研究的最终分析纳入了11例患者，其平均年龄62.4±15.2岁，81.8%为男性。9例患者接受CRRT治疗超过72 h，其中4例患者接受了未中断的CRRT治疗，5例患者中断了CRRT治疗（在研究时间的72 h内接受平

均67.8 h的CRRT）。2例患者接受了不足72 h的CRRT治疗（均接受了65 h的CRRT）。实验组TGA平均峰值498.5 nM，显著高于对照组平均值（ $P=0.002$ ），平均达峰时间为22.9 min，与对照组无显著差异（ $P=0.26$ ）。基线时实验组INR和APTT<sub>r</sub>的均值也升高。

在CRRT的72 h内，动脉血的血红蛋白、血小板计数和INR显著下降，而APTT<sub>r</sub>呈现统计学上无显著意义的下降趋势（ $P=0.077$ ）；TGA峰值、TGA达峰时间、纤维蛋白原、D-二聚体和PFA-100 CT（PFSCA和PFSCE）无显著变化。与CRRT期间首次采集的样品相比，72 h后从管路中采集样本的INR显著降低（ $P=0.020$ ），而管路内样本的APTT<sub>r</sub>、纤维蛋白原、D-二

聚体、TGA峰值、TGA达峰时间和PFA-100 CT未见显著变化。直接取自管路内血液样本的INR、APTT<sub>r</sub>和PFSCA结果显著高于取自患者动脉血的全身血液样本，但纤维蛋白原、D-二聚体、TGA峰值、TGA达峰时间和PFSCE结果未见明显差异。

综上所述，局部枸橼酸抗凝不影响CRRT期间的凝血酶生成、血小板功能及纤维蛋白溶解。患有严重AKI的危重患者处于高凝状态。全身血液样本与直接取自CRRT管路中的血液样本之间的凝血检验结果没有显著差异。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 卜琪玲 邓晶晶 陈文明 编译）  
（DOI：10.1186/s13613-022-01004-w，IF：6.925）

## VIII因子/蛋白C比值能够独立预测肝脏相关事件，但并不提示晚期慢性肝病（ACLD）处于高凝状态

【据《Journal of hepatology》2022年5月报道】题：VIII因子/蛋白C比值能够独立预测肝脏相关事件，但并不提示晚期慢性肝病（ACLD）处于高凝状态（奥地利维也纳医科大学 作者Bernhard Scheiner等）

晚期慢性肝病（ACLD）患者凝血因子水平降低，但抗凝蛋白和血管性血友病因子（vWF）水平升高。有学者认为凝血因子VIII与蛋白C的比值（FVIII/PC）可以反映凝血平衡，FVIII/PC的失衡可能是ACLD患者高凝状态的主要原因。在一项不考虑门静脉高压症严重程度的小型研究中，FVIII/PC成功预测了肝硬化失代偿和死亡的发生。但目前尚未有大型队列研究ACLD患者FVIII/PC与凝血酶生成试验（TM-TGA）结果之间的关系。

本研究的目的为评估FVIII/PC在ACLD患者中的预后价值，评价FVIII/PC是否能够反映ACLD患者的凝血平衡和出血或血栓事件的风险，并探索ACLD与FVIII/PC相关的其他病理生理机制。这是一项回顾性的单中心队列研究，研究对象为2003年9月至2020年12月期间在维也纳肝脏血流动力学实验室进行肝静脉压力梯度（HVPG）测量的ACLD的患者。研究的纳入标准：①肝脏硬度测量（LSM）≥10kPa和/或HVPG≥6 mmHg；②进行有效HVPG测量；③VIII因子（FVIII）和蛋白C（PC）可检测；排除标准：有原位肝移植史、任何活动性恶性肿瘤、门静脉血栓形成（PVT）、目前应用抗凝和/或抗血小板治疗、细菌感染证据、重要实验室参数和/或临床随访信息缺失的患者。本研究的结果队列为FVIII/PC队列，对照组为122例健康肝脏的患者；TM-TGA队列：对来自维也纳肝硬化前瞻性研究的重叠队列患

者（ $n=142$ ）进行TM-TGA检测，并测定生物标志物。

共576例患者被纳入结果队列，基线检查提示276例（48%）患者为代偿期肝硬化，300例（52%）患者为失代偿期肝硬化，15例（3%）患者在研究纳入时出现了慢性肝病急性衰竭（ACLF）；平均HVPG为16±7 mmHg，平均UNOS MELD（2016）得分为12±5分。结果队列的FVIII/PC中位数显著高于对照组（3.4，IQR 2.5~5.0 vs 1.3，IQR 1.0~1.5； $P<0.001$ ）；FVIII/PC随肝病严重程度[CTP评分、MELD评分、HVPG（mmHg）、临床分期]的增加而增加（ $P<0.001$ ）。横断面分析显示，FVIII/PC还与肝失代偿或肝脏相关死亡纵向相关，其独立预后价值在两个多变量模型中得到证实。在基线检查时无ACLF的失代偿期ACLD（dACLD）患者中，74例（13.2%）患者在随访期间出现ACLF。对dACLD患者进行了单变量Cox回归分析，发现FVIII/PC可以预测ACLF的发生，并且FVIII/PC可以作为独立于CLIF-C ACLF-D评分的ACLF预后预测因素。根据Youden指数优化的ACLF发生临界值（≥4.46）对dACLD患者进行分层可以区分在随访期内发生ACLF的低风险和高风险患者（ $P=0.0069$ ）。

在TM-TGA队列中，FVIII和PC之间没有相关性，FVIII/PC与UNOS MELD（2016）评分、HVPG、vWF、血清钠和肾素呈中到强的相关性（ $P<0.001$ ）；并与CRP、IL-6和PCT等全身炎症指标相关。FVIII/PC作为纤维生成/基质重塑指标，还与ELF试验和BAs密切相关。TM-TGA测定的内源性凝血酶电位（ETP）随肝病严重程度（ $P=0.007$ ）和门静脉血压升高（PH）的

程度（ $P=0.010$ ）而增加，并且dACLD患者显著升高（ $P=0.026$ ）。凝血酶生成峰值PH的严重程度而显著增加（ $P=0.037$ ），dACLD患者的凝血酶生成峰值也显著增加（ $P=0.039$ ）。但没有观察到凝血酶生成峰值与肝病严重程度之间的决定性关联。

44例（7.6%）患者出现严重出血事件，35例（6.3%）患者出血事件与PH有关。在TM-TGA队列中，5例（3.5%）患者发生主要出血事件，4例（2.8%）患者发生门静脉高压性出血事件。结果队列中的50例患者（8.7%）和TM-TGA队列中的9例患者（6.3%）诊出血栓性事件。在结果队列中，FVIII/PC与随访期间的大出血或血栓事件的发生率不相关。TM-TGA结果与TM-TGA队列随访期间这些事件的发生无关[中位随访时间10.6个月（IQR 2.7~24.3）]。

因此，FVIII/PC在ACLD中随着临床分期、肝功能障碍和门静脉血压升高的严重程度而增加。即使在充分考虑其他已确定的预后因素之后，FVIII/PC仍然是dACLD患者发生肝失代偿、肝脏相关死亡的可靠预后指标，并且是独立于CLIF-C ACLF-D评分的ACLF预后因素；应在ACLD相关前瞻性队列研究中，进一步评估FVIII/PC作为预后参数的可靠性。FVIII/PC的预后相关性不能作为凝血失衡促进肝病进展的证据，因为FVIII/PC和TM-TGA之间的相关性只是肝脏疾病严重程度混杂的结果，且FVIII/PC不能预测血栓事件。因此，FVIII/PC不能反映ACLD患者的凝血平衡。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 陈绿云 邓晶晶 陈文明 编译）  
（DOI：10.1016/j.jhep.2021.12.038 IF：25.083）

## 创伤患者旋转血栓弹力测定异常的凝血功能障碍：一项前瞻性观察性多中心研究

【据《Anesthesiology》2022年5月报道】题：创伤患者旋转血栓弹力测定异常的凝血功能障碍：一项前瞻性观察性多中心研究（荷兰阿姆斯特丹大学和OLVG医院 作者Romein W. G. Dujardin等）

创伤是导致死亡的主要原因，出血是创伤患者死亡的最常见原因。多达1/3的出血患者会出现创伤引起的凝血障碍，与纤维蛋白原减少、凝血酶生成不足、血小板功能障碍和纤维蛋白溶解失调有关。旋转血栓弹力测定法（ROTEM）能够快速评估凝血级联全程，并提供反映体外凝血起始、凝块形成和纤溶的参数，用于指导创伤诱发的凝血障碍的治疗，但主要基于输血需求而不是凝血因子缺乏。

研究目的为主要探讨创伤患者的ROTEM异常与凝血因子水平及纤溶标志物之间的关系。本研究为对欧洲的6个创伤中心中的一项前瞻性队列研究进行的二次分析。研究对象为创伤患者，稀释性凝血障

下转第8版▶

## 亚临床甲状腺功能减退症与孕妇产前风险相关性较高

【据《Lancet Diabetes Endocrinol》2022年4月报道】  
题：孕妇甲状腺功能与妊娠高血压和子痫前期风险之间的关系：一项系统回顾和个体参与者数据meta分析（美国&荷兰阿肯色州生物科学研究所&荷兰科学研究所 作者Freddy J K Toloza等）

妊娠高血压疾病是全世界孕产妇、胎儿和围生期死亡的主要原因。子痫前期是宫内生长迟缓、胎盘早剥和早产的主要危险因素，也是产妇发病的一个重要临床风险因素。甲状腺激素参与调节胎盘发育、内皮功能和血压调节。因此，甲状腺激素的异常可能与妊娠高血压疾病的发生有关。但是由于甲状腺功能异常的检测方

法和定义不一致，使得多项观察性研究对于甲状腺功能异常与妊娠期高血压疾病之间的关系评估结果相互矛盾。

为了研究甲状腺功能测试异常与妊娠高血压和先兆子痫风险之间的关系。阿肯色州生物科学研究所和荷兰科学研究所对纳入的19个队列中的46 528名孕妇的个体参与者数据进行了系统回顾和meta分析，该研究搜索了MEDLINE（Ovid）、Embase、Scopus和Cochrane系统评价数据库，从前瞻性队列研究（包括未接受治疗的孕妇）中收集了妊娠期血清甲状腺过氧化物酶抗体（TPO）状态的数据，以及妊娠期高血压、子痫前期或两者兼而有之的数据，使用logistic

混合效应回归模型对个体参与者数据进行分析。

结果显示，应用排除标准后，最终研究人群包括46 528名参与者，平均母亲年龄为29.1岁（SD 5.2），采血时的中位胎龄为12.5周（95%CI 7.0~39.7），平均BMI为23.8 kg/m<sup>2</sup>（SD 4.4）。43 082例妊娠中的1 717例（4.0%）发生妊娠高血压，38 147例妊娠中的809例（2.1%）发生先兆子痫，综合结果发生在1963年（5.6%），34 973例妊娠。在这些女性中，1 275例（3.2%）患有亚临床甲状腺功能减退症，933例（2.3%）患有单纯性低甲状腺素血症，619例（1.6%）患有亚临床甲状腺功能亢进症，337例（0.8%）患

有甲状腺功能亢进症。与甲状腺功能正常者相比，亚临床甲状腺功能减退症与先兆子痫风险较高相关[2.1% vs 3.6%；1.53（95%CI 1.09~2.15）]。

在连续分析中，促甲状腺素（TSH）浓度与子痫前期风险较高相关（ $P=0.0001$ ），TSH与子痫前期之间存在U型关联（ $P=0.0001$ ），与复合结局之间仍存在U型关联（ $P<0.0001$ ）。FT4浓度全程与评估结果无关。

其他评估结果显示，亚临床甲状腺功能亢进症、单纯性低甲状腺素血症或TPO抗体阳性与妊娠期高血压或子痫前期无相关性。另外较高的TSH浓度与较高的子痫前期风险和较高的妊娠高血压或子痫前期综合结局风险相关，尤其是妊娠

后期（例如，24周 vs 12周），然而这一分析结果未达到足够的统计学效力。

总之，该研究量化了甲状腺功能测试异常妇女发生妊娠高血压或子痫前期的风险，补充了妊娠期甲状腺功能异常对不良妊娠和胎儿结局风险的总体证据。这些发现对于确定妊娠期间服用左甲状腺素的女性确定最佳治疗目标具有潜在意义，避免该患者群体的治疗不足或过度治疗。而这一点还需要在未来的干预研究中进行评估。

（哈尔滨医科大学附属第四医院  
李娟 姜晓峰 编译）

（DOI：10.1016/S2213-8587

（22）00007-9

IF：32.069）

## 子痫前期患者血小板线粒体膜去极化可以反映疾病严重程度

【据《Molecular Medicine》2022年5月报道】  
题：子痫前期患者血小板线粒体膜去极化反映疾病严重程度（德国慕尼黑市医疗中心&德国慕尼黑工业大学妇产科 作者Kraemer Hennis等）

子痫前期（PE）通常伴随血小板减少。线粒体膜电位的破坏是血小板内在细胞死亡途径中线粒体受损的早期指标。同时胎盘水平的研究表明，线粒体损伤和线粒体DNA释放增加是子痫前期的病理机制。因此，血小板似乎是潜在预测和反映子痫前期病情程度的细胞标志物靶点。

为了研究线粒体膜电位（Mmp）指数量化指标在子痫前期是否受到影响、疾病严重程度有无差异，以及这种影响在分娩后如何变化或可逆，并探究该指标是否可以作为子痫前期疾病活动基于血小板的细胞标志物。该研究团队假设PE中Mmp指数相对减少30%计算样本量，纳入了2020年7月至2021年3月期间16例根据ACOG指南（ACOG实践公告2019）诊断为PE的患者，以及32名血压正常、健康的孕妇对照组（产前/产后对照组各16例患者）和16名健康的非孕妇对照组。采集全血后分离血小板，通过流式细胞术检测Mmp、膜联蛋白V和P-选择素（CD62P）的表达，再应用Wilcoxon配对符号秩检验或Mann-Whitney检验对Mmp数据和患者特征进行统计分析。

结果显示，患者特征研究中各组的年龄、胎龄、sFlt-1/PlGF比值差异无统计学意义，与妊娠对照组相比，子痫前期组血小板计数较低，但未

达到统计学意义。PE组的血压测量值显著高于对照组；对血小板线粒体膜电位及血小板线粒体膜去极化分析显示，与健康孕妇对照组相比，PE组Mmp指数绝对值显著降低，分别为0.618（0.510；0.822）和0.97（0.795；1.117），基线检查中，孕妇的血小板Mmp指数也显著低于非孕妇。

与健康孕妇对照组相比，非重度和重度PE患者组的血小板Mmp指数绝对值均显著降低[非重度0.720

（0.591；0.861）， $P=0.002$

和重度0.542（0.361；

0.623）， $P=0.03$ ];研

究者还发现PE患者的

血小板Mmp指数值分娩

后几天内迅速恢复正常。

并且分娩后，

原先是PE患者的血小板

Mmp指数绝对值与正常妊娠

对照组[1.115（0.976；1.187），

$P=0.97$ ]和健康非妊娠对照组[1.245

（1.165；1.302）， $P=0.188$ ]无差异。

患者特征研究中的单纯性妊娠高血压患者

（ $n=6$ ），与相应的妊娠对照组相比，

无先兆子痫患者的Mmp指数没有统计学

差异[1.093（1.066；1.139）vs 1.154

（1.114；1.170）， $P=0.844$ ]。研究人员

还对13例先兆子痫患者的膜联蛋白V和

P-选择素表面表达数据进行了分析，发

现在大多数重度先兆子痫患者和少数非

重度先兆子痫患者中，具有凋亡血小板

表型膜联蛋白V（+）/CD62（-）。

该研究首次证明，虽然PE中的小

板计数大多仍在正常范围内，但体内现存血小板中的线粒体膜电位显著降低，且血小板Mmp去极化的程度反映了PE的疾病严重程度。这证明了Mmp的减少不仅仅是血小板数量的反映，最重要的是，PE患者的血小板显示出与正常妊娠线粒体呼吸减少的偏差。而对线粒体相关的膜联蛋白V和P-选择素表面表达数据进行了分析发现，PE患者Mmp去极化很可能是促凋亡血小板表型的一部分，

并且代表了线粒体功能障碍的

早期可逆状态，进而发展会

导致PE患者血小板细胞

完全死亡。这解释了为

什么血小板减少是先

兆子痫的典型临床特

征，甚至是定义严重

PE病例的独立因素。该

研究还发现PE患者在分

娩后血小板Mmp指数的快速

动态恢复，这强调了线粒体对血

小板的影响与PE患者的疾病活动、环境和病理相关。

该研究通过一种血小板中Mmp的可量化、易于测量的细胞内血小板线粒体功能标志物，反映了子痫前期的疾病严重程度。未来，血小板线粒体膜电位可作为预后指标，有助于临床风险分层，并提供有关子痫前期血小板减少症潜在机制的新信息。

（哈尔滨医科大学附属第四医院

彭瑜 姜晓峰 编译）

（DOI：10.1186/s10020-022-

00472-x。IF：6.354）



### 上接第7版

碍患者和服用阿司匹林、抗凝药的患者被排除在外。研究样本为2008年1月至2016年11月期间收集的血液样本，测定ROTEM<sup>®</sup>、凝血因子水平和纤溶标志物。ROTEM<sup>®</sup>定义低凝状态的界值为：EXTEM血栓时间（CT）>80s，EXTEM5 min后血栓强度（CA5）<40 mm，EXTEM30分钟溶解度（LI30）<85%，FIBTEM 5 min后血栓强度（CA5）<10 mm，FIBTEM30 min溶解度（LI30）<85%。在此基础上，将患者分为7组，并与对照组进行比较（ROTEM值在参考范围内）。主要终点是凝血因子水平和纤溶。

研究结果显示，在单独CT延长组中，凝血因子水平及预后与ROTEM正常组相似。在ROTEM测定异常组中，纤维蛋白原和因子V水平下降最明显。相比EXTEM CA5异常，FIBTEM CA5异常了更严重的凝血因子缺乏。当30 min溶解指数正常但5 min时EXTEM和FIBTEM凝块强度降低时，可能存在纤溶增加。

综上所述，仅延长血栓时间组的凝血因子水平和死亡率与ROTEM正常的患者相似。多个血栓弹力图参数异常反映凝血因子缺乏，尤其是V因子，并与死亡率增加相关。尽管血栓弹力测量法测定30 min溶解指数正常，仍可能存在纤维蛋白溶解增加。

（首都医科大学附属北京朝阳医院

蒋伊雯 邓晶晶 陈文明 编译）

（DOI：10.1097/ALN.

000000000004268，IF：7.892）

### 医学参考报检验医学专刊长期合作伙伴

