

医学参考报

检验医学专刊
Laboratory Medicine
第七期 NO.07

BTN162b2 与灭活疫苗加强针
对全程接种新冠灭活疫苗人群的体液免疫和细胞免疫的影响

【据《Allergy》2022年4月报道】题：BTN162b2与灭活疫苗加强针对全程接种新冠灭活疫苗人群的体液免疫和细胞免疫的影响（土耳其科克大学医学院 作者Zeynep Ece Kuloğlu等）

接种第三针加强针可以显著增强新冠疫苗刺激机体产生中和抗体的能力来抵御新冠感染，既往针对其他疫苗研究发现序贯免疫接种比接种同源疫苗加强针的效果更好。然而，对于现已完成全程接种灭活疫苗的普通人群，加强针效果尚不明确。

来自土耳其科克大学医学院的研究者们调查了新冠mRNA和灭活疫苗加强针对已完成全程接种灭活疫苗的人群其体液和细胞免疫的影响。研究者纳入了62例已完成两针新冠灭活疫苗的普通人群，其中42例第三针接种BTN162b2（mRNA）疫

苗，10例第三针接种新冠灭活疫苗。采用病毒蚀斑减少中和试验检测其中和抗体滴度，流式细胞术与ELISPOT法检测新冠特异性T细胞。

研究结果显示mRNA疫苗加强针产生中和抗体滴度显著高于灭活疫苗产生中和抗体的滴度，灭活疫苗加强针未能显著提高中和抗体滴度。采用新冠病毒的S蛋白肽库刺激疫苗接种者的外周血单个核

细胞，流式细胞术检测发现新冠特异性CD4⁺T细胞与CD8⁺T细胞在接种mRNA疫苗或灭活疫苗加强针前后均无明显变化。ELSPOT检测显示接种mRNA疫苗加强针后，IFN- γ ⁺T细胞与IL-2⁺T细胞水平显著升高，接种灭活疫苗加强针后，IFN- γ ⁺T细胞与IL-2⁺T细胞水平无显著变化。

因此，对于已完成全程接种新冠灭活疫苗的人群，加强针接种mRNA疫苗产生体液免疫与细胞免疫应答效果优于灭活疫苗。该研究揭示了序贯免疫的效果优于同源免疫的现象，为今后开展序贯免疫工作提供了数据支持。

（中国医学科学院北京协和医院 李昊隆 李永哲 编译）
（DOI: 10.1111/all.15316
IF : 13.15）



执行主编简介



李永哲 教授

北京协和医院研究员，教授，博士、博士后研究生导师。现任北京协和医院检验科副主任。主要从事自身免疫病发病机制及实验诊断技术临床应用等研究工作。兼任中国医师协会检验医师分会常委、中国免疫学会临床免疫分会常委、中华医学会检验学分会委员、中华医学会微生物与免疫学分会委员、中国研究型医院学会检验专业委员会副主任委员、中国分析测试协会标记免疫分析专业委员会副主任委员等。现任《中华检验医学杂志》等10余种核心期刊编委、特邀编委等。以课题负责人承担国家自然科学基金项目8项、国家重点研发计划重点专项1项（首席专家）、首都卫生发展科研专项重点攻关项目1项，发明专利专利16项。以第一作者或通讯作者在NEJM、Nat Genet、Ann Rheum Dis、Arthritis、STTT、Rheumatol、ACS central sci等国际著名学术期刊发表SCI论文138篇（总IF=610分，单篇最高IF=74.609分）。以第一完成人获中华医学会中华医学科技奖、北京市科学技术奖、中国医疗保健促进会华夏医学科技奖等奖励。

脆弱人群新冠 mRNA 疫苗加强免疫后细胞免疫与体液免疫评估

【据《Clinical Infectious Diseases》2022年5月报道】题：脆弱人群新冠mRNA疫苗加强免疫后细胞免疫与体液免疫评估（意大利国家肿瘤研究所作者Paolo Corradini等）

恶性肿瘤、自身免疫病及神经系统疾病等患者是免疫功能低下的脆弱人群，该类人群是发生新冠重症风险的高危人群，该类人群应优先接种新冠疫苗。然而，该类人群接种新冠疫苗后的免疫效果差。因此，有学者提出应对该类人群进行疫苗接种后的免疫力评估，以确定是否再次进

行疫苗接种。

来自意大利国家肿瘤研究所的研究者调查了新冠mRNA疫苗加强针对于完成全程接种新冠疫苗的脆弱人群其免疫效果的影响。该研究纳入了100例血液肿瘤（HM）患者、114例实体肿瘤（ST）患者、79例风湿病（ID）患者、82例神经系统疾病（ND）患者及180例健康对照（HC）。体液免疫评估方面，检测其血清新冠抗RBD抗体与中和抗体。细胞免疫评估方面，采用细胞因子释放试验检测S蛋白刺激特异性T

细胞分泌的细胞因子。

研究结果显示，HM和ID患者在接种第二针后2~4周的抗RBD抗体的血清转化率显著降低，HM患者在接种第二针后2~4周的中和抗体滴度也显著低于其他脆弱人群。接种第二针后2~4周4种脆弱人群的疫苗诱导的T细胞反应强度显著低于HC，ND与HC相比IFN- γ 水平无差异，HM、ST、ID其IFN- γ 水平显著低于HC。研究者进一步检测脆弱人群接种加强针前后的体液免疫与细胞免疫强度变化，发现第三针显著

提升脆弱人群的血清转化率及中和抗体阳性率，第三针后在HM和ND患者中观察到的T细胞反应显著降低，而ST和ID患者则表现出与健康对照相似的反应性。

综上，脆弱人群进行新冠疫苗加强免疫可显著提升疫苗诱导的体液免疫与细胞免疫反应，HM患者是脆弱人群中疫苗接种后应答效果最差的人群。

（中国医学科学院北京协和医院 李昊隆 李永哲 编译）
（DOI: 10.1093/cid/ciac404
IF : 9.08）

导 读

抗特定翻译后修饰蛋白的自身抗体存在于狼疮患者中，并与主要的神经精神症状有关 **2版**

基线和动态血浆IL-10水平是预测接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者irAEs的一个有前途的生物标志物 **4版**

临床微生物学的趋势和挑战 **6版**

血液肿瘤突变负荷检测有望成为晚期非小细胞肺癌阿替利珠单抗疗效的预测性生物标志物 **8版**

第四针新冠疫苗抵抗奥密克戎变异体的有效性

【据《The New ENGLAND JOURNAL of MEDICINE》2022年5月报道】题：第四针新冠疫苗抵抗奥密克戎变异体的有效性（以色列舍巴医学中心 作者Gili Regev-Yochay等）

接种第三针新冠疫苗不足以抵抗新冠变异体的感染，随着接种时间的延长，疫苗诱导的中和抗体滴度逐渐减低。因此，有研究者提出应接种第四针新冠疫苗来低于新冠感染，然而第四针新冠疫苗接种的有效性尚不明确。

来自以色列舍巴医学中心的研究者们调查了第四针新冠

mRNA疫苗接种后的有效性，研究纳入了1 050例完成三针新冠mRNA疫苗接种的医务工作者，154例第四针接种（3针后4~5月）BNT162b2疫苗的医务工作者，175例第四针接种mRNA-1273疫苗的医务工作者。分别采用ELISA法检测其抗RBD抗体滴度与活病毒中和试验检测其中和抗体滴度。

研究结果显示，第四针接种两种mRNA疫苗的受试者抗RBD抗体与第三针后4~5月相比其滴度提升了9~10倍。此外，第四针接种两种mRNA疫苗诱导的针

对奥密克戎变异体的中和抗体滴度提高了近10倍。研究者进一步分析了接种第四针疫苗抵御新冠感染的有效性，发现第四针BNT162b2疫苗预防新冠感染的有效率为30%，而第四针mRNA-1273疫苗预防新冠感染的有效率仅为11%。对于第四针疫苗预防新冠有症状感染的有效性方面，第四针BNT162b2疫苗与第四针mRNA-1273疫苗预防新冠有症状感染的有效率分别为43%、31%。

综上，接种第四针新冠

下转第 2 版▶

抗特定翻译后修饰蛋白的自身抗体存在于狼疮患者中，
并与主要的神经精神症状有关

【据《RMD Open》2022年4月报道】题：抗特定翻译后修饰蛋白的自身抗体存在于狼疮患者中，并与主要的神经精神症状有关（荷兰莱顿大学医学中心风湿病学 作者Rory C Monahan等）

自身抗体是系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）的重要标志物，但大多数不是其临床表现的特异性抗体。针对翻译后修饰（post-translationally modified，PTM）蛋白的自身抗体在RA中与疾病进展有关。虽然在SLE患者中也检测到了PTM，但关于抗PTM抗体的研究仍然很少。本研究阐明抗PTM抗体在SLE和神经精神红斑狼疮（neuropsychiatric systemic lupus erythematosus，NPSLE）中的关系。

用双抗体夹心法检测了349例SLE患者血清中抗丙二醛-乙醛加合物（MAA）、糖基化终末产物（AGE）、氨基甲酰化（CarP）、瓜氨酸化、乙酰化和硝化等6种PTM的抗体反应，并与108例健康人用作对照。分析抗体水平和阳性结果与SLE的临床特征和临床表现的相关性。同时，对182例NPSLE进行了脑体积测量。

研究发现：大多数患者ANA阳性（89%），34%的患者存在补体消耗，SLE患者抗MAA、抗AGE和抗CarP抗体阳性率显著高于对照组患者；抗MAA和抗AGE与全身炎症指标相关。抗PTM抗体水平在接受免疫抑制治疗和未接受免疫抑制治疗的患者之间没有显著差异。抗MAA和抗CarP抗体在主要型NPSLE中比其他受累更常见：抗MAA、AGE抗体与WMV和TBV的相关性最强；抗CarP抗体与脑白质高信号体积显著相关，因此可用于区分无/有NPSLE。

随后，作者对初诊后2年内54例患者的血清进行了纵向分析，发现：抗MAA、抗AGE和抗CarP抗体水平普遍呈下降趋势；抗CarP抗体下降不显著。抗MAA和抗AGE抗体水平的变化与SLEDAI-2K的变化相关。本文提出SLE的耐受性被打破会导致产生针对PTMs的抗体，主要是MAA、AGE和Carp。此外，抗MAA抗体和抗AGE抗体与炎症标志物有关。

（中国医学科学院北京协和医院 詹皓婷 李永哲 编译）
（DOI:10.1136/rmdopen-2021-002079 IF：5.117）

抗肽精氨酸脱亚胺酶 4（PAD4）抗体
用于区分类风湿关节炎的疾病亚型

【据《Arthritis Rheumatol》2022年6月报道】题：抗肽精氨酸脱亚胺酶4（PAD4）抗体用于区分类风湿关节炎的疾病亚型（美国约翰霍普金斯大学医学院风湿病学部 作者Anna Michalak-Stoma等）

类风湿关节炎（RA）是一种以滑膜炎症为特征的慢性自身免疫性疾病，导致软骨破坏和软骨下骨侵蚀。RA是一种临床异质性疾病，患者的病程各不相同。抗PAD4自身抗体在RA的阳性率为24%~45%；与关节损伤、侵蚀快速进展和间质性肺病密切相关。

这项研究包括196名RA受试者和64名健康志愿者。研究基线和随访时（基线后平均39±4个月）：用改良的夏普法（SHS）对X线片关节损伤进行量化。根据28个关节的疾病活动评分（DAS28）和C反应蛋白（CRP）计算RA的疾病活动。

除 IgG4和 IgM外，RA患者血清中抗PAD4亚型和免疫球蛋白亚类水平均显著高于对照组。RA中最常见的抗PAD4抗体亚群是 IgG1（28.6%，*n*=56），其次是 IgG3（25.5%，*n*=50）、IgG4（25.5%，*n*=50）。进一步分析了抗PAD4抗体在RA中的共存情况：出现频率最高的是抗PAD4 IgG1和 IgG3、IgG1和 IgE、IgE和 IgG4。但是 IgM与其他抗体类型的共同出现的频率最低。

在疾病病程方面：抗PAD4抗体 IgG2、IgG4和 IgE与典型的“血清阳性”RA相关。与没有这些抗体类型的患者相比，这些同型抗体阳性的受试者类风湿因子的频率更高，而 IgG4或 IgE阳性的患者抗CCP抗体的频率也更高。抗PAD4 IgA、IgG1、IgG2或 IgG3阳性的受试者更有可能是针对其他PAD同工酶的抗体阳性。抗PAD4 IgE、IgG1和 IgG3 与RA的不同临床特征密切相关；抗PAD4 IgE阳性与有较高的，平均CRP，以及RA的关节外表现，如肺内有磨玻璃样混浊（GCO）的X线征象，类风湿结节密切相关。抗PAD4 IgG1抗体阳性患者有较高的CRP值和III-6水平；临床上有更多的关节侵蚀，更高的侵蚀评分，并且更容易出现放射学进展。与阴性组相比，抗PAD4 IgG3阳性组的SHS、侵蚀评分和关节间隙狭窄评分。抗PAD4 IgG1抗体与放射学进展也相关，基线SHS=0的抗PAD4 IgG1阳性患者中有80%的患者在随访期间有放射学进展，而抗PAD4 IgG1阴性患者中只有13%。

本研究首次指明来自单一自身抗体特异性的不同亚型和免疫球蛋白亚类对于识别RA中不同的疾病亚组是有用的。局限性：没有肺断层扫描的随访数据来评估抗PAD4 IgE阳性RA合并GGO或ILD预后评估的关系。

（中国医学科学院北京协和医院 詹皓婷 李永哲 编译）
（DOI：10.1002/art.42262 IF:10.995）

CHI3L1 作为多发性硬化生物标志物的作用
系统综述和荟萃分析

【据《Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm》2022年5月报道】题：CHI3L1作为多发性硬化生物标志物的作用系统综述和荟萃分析（意大利米兰大学 作者Stefano Floro等）

MRI是诊断和监测多发性硬化（MS）患者炎症活动的参考标准。然而，其很难标准化，而且具有延迟性。CHI3L1（YKL-40）在MS中具有潜在的作用，主要是巨噬细胞和星形细胞产生。在中枢神经系统，CHI3L1与神经炎症过程和反应性胶质细胞有关。

对PubMed、Scopus、Web of Science和Cochrane图书馆数据库中检索，查找2010年到2020年12月31日截至发表的最常见的CHI3L1与多发性硬化的相关性研究。荟萃分析比较了MS患者和健康对照组（HCs）及MS亚型之间的脑脊液和（或）血清CHI3L1水平。

研究发现：与HC组相比，MS患者与对照组脑脊液CHI3L1水平差异显著，且异质性较低。与临床孤立综合征（CIS）相比，CDMS患者脑脊液CHI3L1水平显著高于CIS患者；转换后的CIS患者显著高于未转换的患者。与复发缓解型多发性硬化（RRMS）患者相比，原发进展型多发性硬化（PPMS）患者的脑脊液CHI3L1水平显著升高，而继发进展型多发性硬化（SPMS）患者的脑脊液CHI3L1水平无显著差异。PPMS患者脑脊液CHI3L1水平显著高于SPMS患者。针对疾病分期，缓解期患者脑脊液CHI3L1水平显著高于急性复发组。但值得注意的是：RRMS患者和HC组的血清CHI3L1水平无显著差异。

这项研究首次表明，CHI3L1在基线识别MS患者方面具有很高的潜力，特别是对于涉及原发进展型MS的患者。脑脊液CHI3L1水平可能作为一种可靠的生物标志物来表征MS疾病的活动性及其表型，并提示可能与疾病进展的指标有关。未来有必要进行进一步的研究，以证实其在MS患者随访中的可靠性，特别是对血清的可靠性。

（中国医学科学院北京协和医院 詹皓婷 李永哲 编译）
（DOI:10.1212/NXI.0000000000001164 IF:8.485）

◀上接第 1 版

mRNA疫苗可以增强机体预防奥密克戎变异体感染的保护力，并且接种第四针新冠疫苗与第三针相比可提高预防有症状感染的保护作用。

（中国医学科学院北京协和医院 李昊隆 李永哲 编译）
（DOI: 10.1056/NEJMc2202542 IF：91.25）

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 张 峰 张 曼 张军力 张传宝 张忠英 顾 问：侯生才 沈雁英 杨振华 陈民钧 丛玉隆 张炳昌 张莉萍 陈 瑜 陈 燕 陈文明 刘人伟 马斌荣 吕 元 郭 健 潘柏申 范 红 郑卫东 府伟灵 赵 敏 赵建宏 邹伟民 张 正 胡丽华 康熙雄 田亚平 郝晓柯 胡 娟 胡成进 胡志东 胡晓波 张 捷 张会英 张伟民 于维麟 任健康 胡朝晖 秦 雪 秦东春 袁 宏 夏 薇 居 军 黄文方 王兰兰 徐维家 徐克前 徐克前 高 红 高春芳 崔 巍 彭 林 主 编：王清涛 徐国宾 徐英春 姜晓峰 王传新 彭明婷 魏殿军 陈春志 段少雷 顾小丰 姚国樑 林日升 副主编：李金明 徐国宾 徐英春 姜晓峰 王传新 魏殿军 陈春志 李 川 秦 颖 沈广仟 万志静 吴乐斌 鲁辛辛 李永哲 李 川 杨 军 张 晨 杨军艳 姚 勇 俞 捷 朱耀毅 执行主编：李永哲 编 委：（按姓氏笔画排序） 编辑部主任：陈文明 编辑部副主任：岳育红 王治国 王建中 王培昌 王露楠 卢志明 孙 影 周慧星 张 括 周倩倩 赵建玉 郭 毅 许 斌 刘 勇 刘 敏 刘文恩 刘彦虹 孙桂荣 李 艳 郑 晔 左 畅 梁玉芳 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

血液 PD-1⁺Tfh 和 CTLA-4⁺CD4⁺T 细胞 可预测早期类风湿关节炎患者阿巴西普治疗缓解

【据《Rheumatology》2022年3月报道】题：血液PD-1⁺Tfh和CTLA-4⁺CD4⁺T细胞可预测早期类风湿关节炎患者阿巴西普治疗缓解（瑞士哥德堡大学风湿和炎症研究学系 作者Jonathan Aldridge等）

类风湿关节炎（RA）是会导致严重的滑膜炎症和关节破坏的慢性自身免疫性疾病，生物制剂DMARDs（bDMARDs）可改善RA患者的临床结果，但仅少于50%的早期RA（eRA）患者在治疗一年内获得严格缓解，目前尚无用于预测bDMARDs治疗缓解的生物标志物。

为了筛选用于预测bDMARDs治疗缓

解的标志物，研究者纳入了60例未经治疗的eRA患者，用甲氨蝶呤联合阿巴西普、托西利珠单抗或赛妥珠单抗治疗，通过临床疾病活动指数（CDAI）评估疾病活动，分别在基线、治疗4周、12周和24周通过流式细胞术检测12个CD4⁺T细胞亚群，主要临床观察结果是CDAI<2.8。

研究结果显示经过治疗后，eRA患者CDAI均显著下降，且CD4⁺T细胞亚群变化在不同的治疗组之间是不同的；基线期PD-1⁺Tfh和CTLA4⁺CD4⁺T细胞可作为eRA患者经阿巴西普治疗24周后CDAI缓解的预测标志物，联合应用的敏感性89%，特

异性86%；然而CD4⁺T细胞亚群比例不能预测托西利珠单抗或赛妥珠单抗治疗后的缓解。

不同bDMARDs对循环CD4⁺T细胞亚群有不同的影响。基线时的高PD-1⁺Tfh和CTLA4⁺CD4⁺T细胞可作为阿巴西普治疗后eRA缓解的预测生物标志物，有助于识别对阿巴西普治疗应答的患者并提高治疗效果。

（中国医学科学院北京协和医院
刘永梅 李永哲 编译）
（DOI: 10.1093/rheumatology/keab454.
IF: 7.046）

新发 1 型糖尿病儿童血液循环高水平免疫检查点分子 与发生其他自身免疫性疾病的风险相关

【据《Diabetologia》2022年5月报道】题：新发1型糖尿病儿童血液循环高水平免疫检查点分子与发生其他自身免疫性疾病的风险相关（意大利国家研究委员会内分泌和实验肿瘤学研究所 作者Sara Bruzzaniti等）

1型糖尿病（T1D）是一种由T细胞介导的产生胰岛素细胞破坏的自身免疫性疾病，其过度免疫反应常导致患者并发其他自身免疫性疾病。免疫检查点分子（ICMs）对于调节自身反应性T细胞反应至关重要，但循环ICMs参与T1D免疫紊乱的研究很少。

研究者利用Luminex平台检测了143名新发T1D儿童和75名健康对照血液中14种ICMs（BTLA、CD27、CD28、CD80、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM、IDO、LAG-3、PD-1、PDL-1、PDL-2、TIM-3）的水平，并对T1D儿童进行5年随访，探究发病时ICMs的循环水平是否与非胰岛自身免疫性疾病的发展有关，并

在20名T1D合并其他自免病（T1D-AAD+）和40名T1D未合并其他自免病（T1D-AAD-）患者中进行验证，探索T1D儿童预后生物标志物。

结果显示与健康对照相比，14种ICMs在T1D患者血浆中升高，可作为T1D的新的免疫特征；经过5年随访发



现143名儿童中有45名T1D-AAD+，98名T1D-AAD-。与T1D-AAD-相比，基线期9种ICMs（CD27、CD28、PDL-2、TIM-3、PD-1、CD137、CTLA-4、GITR、HVEM）在T1D-AAD+患者中升高，反映免疫细胞的过度激活，易引发其他组织中的自身免疫反应；经验证后发现血液中CD137和PD-1是T1D儿童发生另一种自身免疫性疾病的风险相关的特定预后因素，高水平的CD137和PD-1会增加合并其他自身免疫性疾病的风险。

新发T1D儿童的循环可溶性ICMs水平高于健康儿童，可作为T1D早期诊断标志物。CD137和PD-1分子是T1D儿童发生其他自身免疫性疾病风险的预后因素。此研究扩展了糖尿病发病时的新型免疫筛查，有助于早期诊断T1D及早期识别有发展其他自身免疫疾病风险的T1D儿童。

（中国医学科学院北京协和医院
刘永梅 李永哲 编译）
（DOI: 10.1007/s00125-022-05724-3.
IF：10.460）

早期系统性红斑狼疮的纵向免疫细胞谱研究

【据《Arthritis Rheumatol》2022年5月报道】题：早期系统性红斑狼疮的纵向免疫细胞谱研究（美国哈佛医学院和布莱根妇女医院 作者Takanori Sasaki等）

系统性红斑狼疮（SLE）是一种影响多个重要器官的自身免疫性疾病，其免疫激活可导致组织炎症和不可逆器官损伤。受累组织的单细胞测序可呈现异常免疫细胞特征和细胞因子/趋化因子网络，但由于组织样本获取困难且不易多次取样，有关SLE早期免疫学和炎症特征随时间变化的信息有限。

为了探究早期SLE的病理免疫反应及其纵向变化，研究者纳入两部分SLE患者：横断面队列包括14名健康对照，9名早期和15名非早期SLE患者；纵向队列是对9名早期SLE在基线期、6个月、12个月进行1年随访。在质谱流式细胞仪中利

用三种不同的含38~39个标记物的panel（免疫表型，T细胞/单核细胞，B细胞）检测SLE患者血液中免疫细胞亚群，使用Luminex平台检测随访SLE患者血液中65种细胞因子。

结果显示在早期SLE患者中，外用辅助性T细胞（Tph）、滤泡辅助T细胞（Tfh）、几种Ki67⁺增殖亚群（CD8⁺T、Treg、浆母细胞、单核细胞、NK细胞）升高，且比早期RA改变更为突出。Tph细胞与年龄相关B细胞和浆母细胞成正相关，这与Tph细胞通过产生IL-21，CD40L和CXCL13促进B细胞反应有关。对早期SLE患者随访发现仅Tfh细胞在1年后减少，其余免疫细胞亚群均保持较高水平。Tfh下降说明在次级淋巴器官中Tfh与B细胞相互作用在SLE的初始发作中较为重要，随着时间的推移，局部炎症部位的Tph与B细

胞相互作用更重要。CXCL10、CD40L、IL-20等15种细胞因子在早期SLE患者中升高，除CXCL10在1年后减少外，其余细胞因子均保持较高水平。另外，细胞因子与免疫细胞亚群存在相关性，CXCL13与多种免疫细胞相关，而CCL2与PU1^{hi}ki67^{hi}单核细胞高度相关，该细胞高表达CCR2，这表明CCL2-CCR2轴参与PU1^{hi}ki67^{hi}单核细胞迁移到炎症位点。

早期SLE的免疫学特征和炎症特征随时间推移持续激活，且连接不同免疫细胞与细胞因子的共调节途径在早期SLE中是活跃的，这有助于筛选SLE潜在的生物标志物和治疗靶点。

（中国医学科学院北京协和医院
刘永梅 李永哲 编译）
（DOI: 10.1002/art.42248.
IF：15.483）

氧化应激损害SLE 患者外周CD56^{Dim} CD57⁺ NK细胞

【据《Arthritis Research & Therapy》2022年2月报道】题：氧化应激损害SLE患者外周CD56^{Dim}CD57⁺ NK细胞（大连医科大学基础医学院免疫学系 作者Zhimin Lu等）

系统性红斑狼疮（SLE）的特征是免疫耐受的丧失和免疫细胞亚群的不平衡，NK细胞有助于调节先天和适应性免疫反应。线粒体损伤或功能障碍会诱发线粒体中活性氧的产生，从而激活细胞的耗尽程序，限制细胞的增殖和自我更新，有研究显示NK细胞耗竭加速狼疮易发小鼠的疾病活性。

为了检测SLE患者外周血中NK细胞和亚群变化及其与疾病活动的相关性，分析它们对活化CD4⁺T细胞的细胞毒性效应，探究SLE患者NK细胞异常的内在机制。研究者纳入156名未经治疗的SLE患者，利用流式细胞仪进行NK细胞及其亚群计数、细胞凋亡和活性氧（ROS）水平评估、细胞毒性相关因子检测。

研究结果显示与未经治疗的RA患者和健康对照相比，SLE患者外周NK细胞减少，且CD56^{Dim}CD57⁺ NK细胞减少最明显，与SLE患者疾病活动度呈负相关；ROS相关基因在SLE患者和CD56^{Dim}CD57⁺ NK细胞富集，表现出更高的ROS和线粒体ROS水平和更多的细胞凋亡。相比健康对照，SLE患者CD56^{Dim}CD57⁺ NK细胞中与细胞脱颗粒、细胞激活和细胞因子产生相关的CD107a、穿孔素、颗粒酶B、CD16、NKG2D减少，细胞毒性减弱，对活化CD4⁺T细胞毒性减弱。

SLE患者成熟CD56^{Dim}CD57⁺ NK细胞亚群是导致SLE的关键细胞，该细胞亚群的选择性丢失可能是由于SLE患者NK细胞线粒体功能障碍，线粒体中活性氧产生增加使细胞凋亡所致。CD56^{Dim}CD57⁺ NK细胞体外细胞毒性减弱不利于SLE患者清除致病性CD4⁺T细胞，从而促进SLE进展。

（中国医学科学院北京协和医院
刘永梅 李永哲 编译）
（DOI：10.1186/s13075-022-02731-y.
IF：5.606）

基线和动态血浆 IL-10 水平是预测接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者 irAEs 的一个有前途的生物标志物

【据《Frontiers in Immunology》2022年2月报道】题：IL-10是一个有前途的生物标志物用以预测接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者免疫相关不良事件的风险（中国同济大学附属上海市肺科医院 作者Haowei Wang等）

免疫检查点抑制剂（ICIs）给非小细胞肺癌（NSCLC）的治疗模式带来了重大改变，但ICIs的使用导致了不可预见的免疫相关不良事件（irAEs），需要更精确的标志物来预测irAEs的发生风险，以防止ICIs的过度治疗并减少irAEs的发生。

研究回顾性纳入了67例接受ICIs单药或联合治疗的NSCLC患者。收集并分析患者临床特征和血浆细胞因子水平，筛选与irAEs相关的潜在标志物。IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、

IL-10、IL-12p70、IL-13、TNF-α和IFN-γ水平使用human V-Plex Pro inflammatory Panel 1 Kit进行定量。irAEs根据常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版进行分级。

67例患者中，40例患者（59.7%）发生了一个或多个irAEs（最常见的是肺炎，占比29.49%），7例患者（10.45%）出现了严重的irAEs（≥3级）。被分析的标志物中，只有IL-10水平与irAEs的风险独立相关。多因素Logistic回归分析显示高基线IL-10水平是irAEs发生的独立危险因素（OR=5.318，95%CI 1.174~24.081，P=0.030），多因素Cox回归分析验证了这一结果（HR=4.458，95%CI 1.329~14.953，P=0.015）。此外，还分析了细胞因子水平动态变化与irAEs的关系，发现ICIs治疗一

个周期后IL-10水平上调与irAEs的发生呈正相关（OR=5.712，95%CI 1.088~29.993，P=0.039）。当分析ICIs相关肺炎时，多因素Logistic回归分析显示只有高基线IL-10水平是ICIs相关肺炎发生的独立危险因素（OR=9.969，95%CI 1.144~86.843，P=0.037），多因素Cox回归验证了高基线IL-10水平是ICIs相关肺炎发生的危险因素（HR=14.015，95%CI 1.794~109.507，P=0.012），未发现细胞因子水平动态变化与ICIs相关肺炎发生的关系。

综上所述，基线和动态血浆IL-10水平是预测irAEs的一个有前途的生物标志物。

（北京大学肿瘤医院 游小芳 徐国宾 编译）
（DOI：10.3389/fimmu.2022.840313 IF：8.786）

MR pro-ANP 能预测心房颤动并优化缺血性卒中患者二级防护策略

【据《Journal of the American College of Cardiology》2022年4月报道】题：中区心房钠肽前体（MR pro-ANP）对缺血性脑卒中患者发生心房颤动的诊断价值（瑞士苏黎世大学附属医院神经内科 作者Juliane Schiweizer等）

阵发性心房颤动是引发不明原因卒中的主要原因之一，长时间心脏监护可以较好地提前发现阵发性心房颤动并尽早进行二级防护。但所需条件较高，很难普及。由于NT-Pro ANP的半衰期较长，有更好的应用前景。而MR pro-ANP作为NT-Pro ANP第53~90个氨基酸的中间部分，相对稳定，具有更广泛的临床意义。本研究的目的是寻找较为有效的，检测成本较低的，尽早诊断心房颤动发生的生物标志物。

本研究为前瞻性、观察性、多中心队列研究，研究对象为来自9个卒中中心的1 759例因缺血性卒中入院的

成年患者。研究结局为不明原因的卒中、新诊断的>30 s的心房颤动，以及主要心血管不良事件，不良事件包括心血管死亡、心肌梗死等主要结局。收集患者出现症状后24小时内的血液样本进行后续检测。

将预后患者分为发生心源性卒中和未发生心源性卒中组，以及曾发生心房颤动，新发心房颤动和未发生心房颤动组，结果可见不同分组患者在心力衰竭比例、估算的肾小球滤过率、卒中评分、卒中面积，以及MR pro-ANP、LDL-C、肌酐均有明显差异。

利用优势比和多变量logistic回归分析比较MR pro-ANP和心源性卒中、是否发生过心房颤动和新发心房颤动的关系。结果可见，MR pro-ANP指数对诊断心源性卒中的OR值为7.96，对判断是否发生过心房颤动的OR值为

24.34，对判断是否新发心房颤动的OR值为35.33，说明MR pro-ANP与这三种结局密切相关。同时MR pro-ANP结合临床标准建立诊断心源性卒中、是否发生过心房颤动和新发心房颤动的模型并评估其诊断效能。在这三种预后结局中，MR pro-ANP结合现有的临床标准建立的诊断模型的诊断效能也均明显高于另外两个单独诊断模型，曲线下面积分别为0.80、0.82、0.80。

对缺血性卒中患者预后是否出现心房颤动进行分组，并比较了两组MR pro-ANP水平，结果可见，预后发生心房颤动组的MR pro-ANP水平要显著高于预后未发生心房颤动组。同时，通过弦线图的统计结果可以将患者预后是否出现心房颤动分为低风险（MR pro-ANP<92 pmol/L）、中风险（MR

下转第 5 版

环境温度升高可降低 FIT 检测阳性率

【据《Cancers》2022年2月报道】题：环境温湿度对FIT检测结直肠癌的影响（加泰罗尼亚肿瘤研究所 作者Gemma等）

粪便样本血红蛋白检测和结肠镜检可有效降低结直肠癌（CRC）死亡率，检测方法的敏感度与结直肠癌筛查效果相关。在人群筛查项目中，有关环境温湿度对粪便免疫化学测试（FIT）检测CRC和高危腺瘤的报道较少。本研究采用基于人群的筛选队列评估环境温度和湿度对FIT检测阳性率及CRC检出率的影响。

对2010—2015年期间参与巴塞罗那CRC筛查的50~69岁人群进行回顾性队列研究，并追踪至2017年以确定

CRC的发生。FIT≥20 μg Hb/g粪便即为FIT检测阳性。使用多变量回归分析评估不同环境温度和湿度对FIT检测阳性率和高危腺瘤与CRC检出率的影响。

本研究共纳入样本93 013例，FIT检测阳性样本数为5 048例（占比5.5%）。其中，FIT检测阳性后即通过结肠镜检或病理检测确诊CRC、高危腺瘤和中危腺瘤者分别为211例（4.6%）、822例（18.2%）和1 118例（24.7%）。年平均温度和湿度分别为14℃和65%。研究结果发现，温度>24℃时，FIT检测阳性率（5.2%）低于温度≤24℃（5.6%）（P=0.005）。多变量回归分析结果表明，男性、

高龄、较低的社会经济地位和温度≤24℃均为FIT检测阳性率较高的协变量。单、多变量分析显示环境湿度对FIT检测阳性率无影响。同时，FIT对CRC和中高危腺瘤的检出率在不同温度下的差异无统计学意义[温度≤24℃为23.65%（95%CI 22.5~24.87），温度>24℃为22.54%（95%CI 20.85~24.31）]。

综上所述，环境温度>24℃可降低FIT检测阳性率，但不影响中高危型腺瘤和CRC的检出率。环境湿度改变不影响FIT的检出。

（北京大学肿瘤医院 王娟 徐国兵 编译）
（DOI：10.3390/cancers14051153 IF：6.102）

脂蛋白（α）升高与心房颤动风险增加的相关性

【据《JACC》2022年4月报道】题：脂蛋白（α）升高与心房颤动风险增加的相关性：观察性研究（加拿大大卫·布莱利人口健康研究所 作者Guillaume Paré等）

心房颤动（AF）是成人最常见的心律失常，患病率在0.5%~2%之间。AF患者易发生心力衰竭、缺血性卒中、痴呆。脂蛋白a水平升高会增加AF风险，大部分LPA基因突变会导致脂蛋白a水平升高，遗传性高达90%。此外，脂蛋白a在动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）中起重要作用，是冠心病、缺血性脑卒中和主动脉瓣狭窄等多种动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素。

该研究是一项基于人群的观察性研究，研究对象是英国生物数据库中435 579名无AF的成年人，并对其追踪随访。脂蛋白a（mg/dl，nmol/L）采用免疫比浊法测定，分析范围为[5.76~189 nmol/L（2.68~87.91 mg/dl）]。Cox比例风险模型及Logistic回归模型评估协变量与AF风险的相关性。

本研究对英国生物库中435 579名研究对象平均随访11年，其中有20 432人发生AF。对公开的全基因组关联研究（n=1 145 375）中提取AF数据进行孟德尔随机分析。英国生物库的数据显示，测量的脂蛋白a每增加50 nmol/L（23 mg/dl），AF风险增加3%。基因预测的脂蛋白a水平和测量的脂蛋白a水平具有高度一致性，孟德尔随机化分析显示基因预测的脂蛋白a水平每升高50 nmol/L，AF风险增加4%。多个独立样本的遗传风险评估表明AF风险增加与LPA基因的遗传变异高度相关，与低密度脂蛋白胆固醇（LDL）及三酰甘油升高无关。为探究其他AF危险因素是否影响脂蛋白a水平与AF风险之间的关系，本研究根据常见AF危险因素对研究对象就分组，结果显示，常见的AF危险因素对脂蛋白a水平与AF风险之间的关系无明显影响。缺血性心脏病和主动脉瓣狭窄的分层结果表明脂蛋白a对AF风险的影响独立于动脉粥样硬化性心血管疾病。

综上所述，脂蛋白a与AF风险有潜在的因果关系，且独立于动脉粥样硬化性心血管疾病。研发脂蛋白a抑制剂以降低脂蛋白a水平，对进一步治疗AF有重要意义。

（北京大学第三医院 谭媛 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1016/j.jacc.2022.02.018 IF：27.2030）

分子诊断和组织学结合供者游离 DNA 比例和数量验证肾移植排斥反应

【据《Transplantation》2022年6月报道】题：分子诊断和组织学结合供者游离DNA比例和数量验证肾移植排斥反应（加拿大艾伯塔移植应用基因组学中心 作者Philip F Halloran等）

目前大多数临床试验使用供者游离DNA（dd-cfDNA）比例（血浆中dd-cfDNA占总cfDNA的比例）来检测移植物的排斥反应，但最近有研究表明，dd-cfDNA的绝对浓度可以更好地预测移植物的排斥反应。目前已经有研究初步探索了一种结合这两个变量的算法，并建议将dd-cfDNA的数量与dd-cfDNA比例相结合，在保证特异性的同时提高检测肾移

植患者急性排斥反应（AR）的敏感性。然而，该研究的队列规模较小，确认活检的数据有限，有待明确的分析。所以，本研究使用了来自Trifecta研究的大数据集，在大样本量的基础上进行了分析，探索了双变量算法在肾移植中检测主动排斥的能力。

本研究收集了来自Trifecta研究的367例具有微阵列衍生基因表达和dd-cfDNA结果的活检样本。利用分子显微镜诊断系统和组织学对样本进行评估，并采用logistic回归分析进行检验。首先，对于双阈值算法中dd-cfDNA数量cutoff值的界定：按公认的dd-cfDNA比例1%，通过分析灵敏度和特异度

选取最佳dd-cfDNA数量的cutoff值，最终选取cutoff值为78 ep/ml进行分析。在研究dd-cfDNA比例和数量双变量模型的分析性能时，结果显示，双阈值算法相对于分子病理诊断的敏感性为83.1%，特异性为81.0%，相对于组织学诊断的敏感性为73.5%，特异性为80.8%。此外，在预测移植排斥反应的逻辑回归模型中，相对于分子显微镜诊断系统，dd-cfDNA双阈值算法的受试者工作曲线下面积（AUC）可达到0.88，相对于组织学，双阈值算法的AUC可达到0.82。可见，不管是对于分子病理诊断还是组织学诊断，dd-cfDNA比例和数量的双阈值算法都有较好的分析性

能。其次，当单独使用1% dd-cfDNA作为截断点时，假阴性过多地出现在dd-cfDNA数量多的样品中，当增加了基于dd-cfDNA数量的第二个阈值——在本研究中确定为78 cp/ml时，双阈值的算法比单独使用1%作为截断值时多检测到6例排斥反应。并且在回归分析中，dd-cfDNA比例和数量的组合比单独任何一个变量更有预测价值（ $P=0.009$ ， $P<0.0001$ ）。可见，相比于单独使用dd-cfDNA比例或数量，dd-cfDNA比例和数量的结合有更好的预测效果。

总之，本文验证了在肾移植中，相比于单独使用dd-cfDNA比例或数量，dd-cfDNA比例和数量的结合检测排斥反

应有更好的效果，并探索了双阈值算法在检测移植排斥中的潜在能力。本研究的亮点在于弥补之前研究的样本量小和数据有限的不足，使用了来自Trifecta研究的大数据集，在大样本量的基础上进行了分析；但是，该研究也存在一定的缺陷：基于dd-cfDNA比例和数量结合的双阈值算法在提高检测灵敏度的同时会不可避免地降低该方法的特异度，所以如何平衡灵敏度及特异度有待考量。

（国家卫生健康委临床检验中心 马驭 张瑞 编译）
（DOI：10.1097/TP.0000000000004212 IF：5.385）

子宫内膜癌中普遍甲基化循环肿瘤 DNA 的高度特异性液滴数字 PCR 检测

【据《Clinical Chemistry》2022年6月报道】题：子宫内膜癌中普遍甲基化循环肿瘤 DNA 的高度特异性液滴数字 PCR 检测（法国巴黎大学癌症研究中心作者Guillaume Beinse等）

子宫内膜癌（EC）是西方国家最常见的盆腔妇科癌症。虽然大多数病例在诊断时局限于子宫（Ⅰ～Ⅱ期），但仍有10%～20%患者经历复发，随后出现预后不良。液体活检在过去的20年里已经成为癌症特征和预后分层的主要工具。在原发肿瘤手术前/手术后检测血浆循环肿瘤DNA（ctDNA）与各种明显局限性的癌症的远处复发风险密切相关。ctDNA的检测或定量也可以允许早期发现复发和监测晚

期的治疗效果，特别是在没有准确肿瘤循环的癌症，如EC。由于现在没有可用于EC检测的循环生物标志物。该团队旨在确定EC中普遍高甲基化的DNA位置，并开发一种数字微滴PCR（ddPCR）测定法，用于检测EC患者血浆中高甲基化的循环肿瘤DNA（meth-ctDNA）。

该团队首先从数据中计算识别出EC中高甲基化的DNA位置。再根据dMIQE指南，对从血浆中提取的DNA进行亚硫酸氢盐转化后的甲基化特异性ddPCR测定进行了优化，以检测meth-ctDNA。在回顾性队列（ $n=78$ 个肿瘤组织， $n=30$ 个肿瘤邻近组织）、前瞻性试点队列（ $n=33$ 个Ⅰ～Ⅳ期患者）和55个未患癌症

的患者/供体上验证了该方法的性能。

数据库鉴定EC普遍甲基化特征：首先经过SILICO数据库结果筛选，确定ZSCAN12和催产素（OXT）在EC中高甲基化，TCGA数据分析也证实这两个位置属于EC的高甲基化区域，并且确定在其他释放血浆ctDNA的组织/细胞类型中没有非特异性高甲基化。回顾性队列验证中发现这两个位点可以高诊断特异性/敏感性地从多个非癌症样本中鉴别出EC样本[>97%的非癌症样本的EC样本进行分类，曲线下面积（AUC）=0.99]。

EC普遍甲基化特征的验证：ddPCR分析证实，在外部验证队列中，结合OXT/ZSCAN12

甲基化水平对来自肿瘤邻近组织的EC样本进行高效能的分类（AUC=0.99，肿瘤组织=78例，肿瘤邻近组织=30例）。根据验证队列的敏感性/特异性分析的结果，建立了分析患者血浆样本的决策树。在这个决策树中，任何检测到OXT/ZSCAN12这两个目标的1～2滴的血浆，或任何超过2滴至少1个目标的血浆会被考虑为检测到meth-ctDNA。

甲基化特异性ddPCR法检测循环肿瘤DNA：在2/15例肿瘤有淋巴/血管间隙受累的Ⅰ期患者中检测到ctDNA。并在高性能在试点队列中，分别在9/11和5/20例晚期和非晚期EC患者的预处理血浆样本中检测到了高甲基ctDNA。ddPCR定量和

动态ctDNA检测结果与患者的CT预后一致。ddPCR检测到了meth-ctDNA从Ⅰ～Ⅳ期的癌症，并跨越所有的组织学类型、分级和分子亚组。

结论

总之，该团队报告了一个生物信息学和技术框架，开发和验证一种高分析灵敏度和特异性的ddPCR检测方法，用血浆中的ctDNA来检测EC患者。这是一种很有前途的定量和动态ctDNA检测方法，贯穿于EC患者的治疗管理，包括最小残留疾病评估对于Ⅲ～Ⅳ期EC患者。

（国家卫生健康委临床检验中心 张丽静李金明 编译）
（DOI: 10.1093/clinchem/hvac020 IF:12.167）

滤泡性淋巴瘤的血浆 cfDNA 浓度和 cfDNA 中癌症相关突变

可用于改善无创诊断和预后

【据《Frontiers in Oncology》2022年6月报道】题：滤泡性淋巴瘤的血浆cfDNA浓度和cfDNA中癌症相关突变可用于改善无创诊断和预后（土耳其多库兹爱吕尔大学 作者Tevfik Hatipoğlu等）

滤泡性淋巴瘤（FL）是第二常见的非霍奇金淋巴瘤，占所有淋巴瘤的10%～20%。滤泡性淋巴瘤偶尔会发生组织学转变，转变为更具侵袭性的B细胞淋巴瘤，如弥漫性大B细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤，与不良预后相关。85%～90%的滤泡性淋巴瘤患者中，由于t（14，18）（q32;q21）易位，抗凋亡BCL2基因过度表达。此外，一些体细胞突变，如表观遗传调控的基因（KMT2D、CREBBP和EZH2），JAK-STAT通路（SOCS1、STAT6），免疫信号（即TNFRSF14）和BCR/NFκB信号（如CARD11、CD79B）等突变在以往的滤泡性

淋巴瘤中均有报道。血浆cfDNA可以检测到癌症相关的基因突变，已经在多种癌症类型中得到证实；但是，cfDNA在滤泡性淋巴瘤中的临床应用潜力目前是未知的。

土耳其多库兹爱吕尔大学的Tevfik Hatipoğlu等人近期评估了cfDNA在改善滤泡性淋巴瘤诊断和预后方面的潜力。该研究前瞻性纳入了20例未经治疗的滤泡性淋巴瘤，对每个病例分别分析了血浆cfDNA、FFPE肿瘤组织DNA和粒细胞gDNA样本。根据先前发表的研究，实验室自建了滤泡性淋巴瘤的靶向NGS Panel，包含110个滤泡性淋巴瘤相关的基因，包括575.481 bp基因组区域。靶向NGS的测序深度高达1500x，通过生物信息学分析，一共在未经治疗的滤泡性淋巴瘤患者的31个基因中发现了91个体细胞突变。在这些突变中，30个基因同时存在于血浆cfDNA和肿瘤组织DNA中；而56个基因和5个基因

分别存在于肿瘤组织DNA和血浆cfDNA中。其中出现频率>20%的基因突变为CREBBP、BCL2、STAT6、CARD11和EZH2。筛选后的突变通过PCR-Sanger测序进行交叉验证。随后，分别对cfDNA样本和肿瘤组织DNA样本中的31个突变基因进行了生存分析，其中BCL2基因突变与较差的总生存期相关。此外，血浆cfDNA浓度高的滤泡性淋巴瘤患者的总生存期和无进展生存期明显低于血浆cfDNA浓度低的患者。与无症状的患者相比，有症状的患者血浆样本中cfDNA浓度更高。

滤泡性淋巴瘤患者血浆cfDNA的浓度测定和cfDNA肿瘤相关基因分型原则上可以用于改善诊断和预后评估，从而帮助选择更合适的治疗干预措施和时机。

（国家卫生健康委临床检验中心 常璐 李金明 编译）
（DOI：10.3389/fonc.2022.870487 IF：5.738）

◀上接第4版

pro-ANP=92～200 pmol/L之间）及高风险（MR pro-ANP>200 pmol/L），从而为患者预后风险提供了量化标准。

综上所述，MR pro-ANP可以作为有效预测急性脑卒中、心脏栓塞及心房颤动的生物标志物，并且辅助判断患者预后风险程度，判断患者是否需要延长心率监测，从而应用利于患者的二级防护策略。

（北京大学第三医院 杨博鑫 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1016/j.jacc.2022.01.042 IF：27.203）

编者按

新冠大流行并没有像大多数科学家期望的那样会尽快过去。在这期间发生的种种危急事件都与最初发现的 SARS-CoV-2 毒株不断变异有关，而病毒在传统意义上未纳入临床微生物实验室范畴，这就暴露了一个问题，即临床微生物在病原学诊断上存在较大的局限性，无论发达还是欠发达国家基本定性在体外可培养微生物上，实际上这是一个技术层面的分类和定位，长此以往，在人们的心目中微生物检验就是细菌、真菌加耐药。即使这样，训练有素的基础检验人员仍然存在较大缺口。因此，本期借助国际同行对此问题的思考，审视 COVID-19 对微生物学科的冲击，呼唤构建人才多元化的感染微生物病理学科。

临床微生物学的趋势和挑战

【据《Journal of Clinical Microbiology》2022年5月报道】题：临床微生物学的趋势和挑战（美国弗吉尼亚联邦大学 作者Christopher D. Doern等）

临床微生物学公开会（CMO）是由美国微生物学学会临床和公共卫生微生物学委员会（CPHMC）和公司理事会支持的会议，为临床微生物实验室及行业和各机构的领导者讨论临床微生物诊断学的当前和未来提供了互动平台。第二次CMO会议于2019年举行，主题是利用创新技术的诊断潜力。集中在两个领域：①创新技术和应用，包括扩大NGS在临床微生物学、快速抗菌药物敏感性检测（AST）、改进真菌诊断、POCT和人工智能（AI）领域中的使用。②运营的挑战和机遇，包括劳动力短缺，促进实验室投资和实验室诊断管理。详细讨论内容见表1。

CMO2022正处于规划阶段，将从基于讨论转变为基于行动的会议，确定目标并制定计划来实现这些目标。最后将举行一次重点会议，总结从COVID-19大流行中吸取的经验教训，确保为下一次疫情做好准备。

（首都医科大学附属北京同仁医院 张康 鲁辛辛 编译）
（DOI: 10.1128/jcm.00092-22 IF：11.677）

表 1 CMO2019 主要讨论的议题内容

议题	关键机遇	关键挑战	下一步
NGS 在临床微生物学中的广泛应用	快速菌株分型 从临床标本直接检测 抗性基因和毒力因子的检测	明确具体的临床需求 缺乏标准化的数据库、解释和质量控制协议 成本高	创建标准化的实验室实践指南
临床微生物学中的大数据	抗菌药物耐药性分析 MALDI-TOF 质谱生成的蛋白质图谱分析 AST 方差检测 改进图像和 NGS 数据集分析	所需计算能力 受过生物信息学培训的微生物学家 人工智能程序需要进行分析 微生物样本的变异性	开展合作成果研究，包括实验室、信息技术和数据专家
实验室诊断管理	多重 PCR 的优化使用 减少不必要的测试 成本控制	将 LIS 与 EMR 整合，方便数据分析 供应商的支持 确保干预 缺乏证明新技术临床效果的数据	生成的结果数据 发布建立实验室管理计划的指南 创建订单模板协助测试订购 完善实验室测试目录
人员短缺	利用年轻一代微生物学家的技能	培训项目数量少 新冠流行导致疲劳 新员工需要延长培训 晋升机会少	推广替代培训机制 提高工资
促进临床实验室投资	在改善患者治疗上创新	实验室检测成本高 财务部门的孤立思维 实验室检测对患者护理和成本节约的间接好处	进行结果研究，证明实验室技术投资的效益 将业务分析师纳入实验室管理计划 让首席财务官参与 ASM 赞助的会议 参加病理管理小组和会议
快速敏感试验（AST）	通过更快的治疗决策来改善患者的预后改进快速 AST 增强基因型易感性预测价值的方法	成本 克服生物和技术上的挑战 多种微生物标本	微生物实验室和行业合作，证明快速 AST 改善了患者治疗
传染病的 POCT	随时检测，方便诊断 及时调整治疗方案	简易操作导致过度使用 实验室外结果不准确 难以从 POCT 中获得数据 性能低于实验室测试	研究 2019 冠状病毒疾病在家检测的影响
真菌感染的分子诊断	易感患者真菌感染诊断的改进	数量少，难以验证 成本高 环境污染导致的假阳性	开发协作小组，创建更高效的测试开发和评估过程

COVID-19 时代的隐藏危机：临床微生物实验室专业人员的严重短缺

【据《Journal of Clinical Microbiology》2022年6月报道】题：COVID-19时代的隐藏危机：临床微生物实验室专业人员的严重短缺（美国哥伦布国家儿童医院 作者Amy L. Leber等）

临床实验室是诊疗过程不可或缺的一部分，超过70%的诊断来自实验室检查。新冠病毒流行更使实验室占据主要地位，发挥了在疾病诊断中的重要作用。但人们总是将实验室内不同资质人员统称技术人员，是不严谨的。目前较流行的术语是医学实验室科学家（MLS）和医学实验室技术人员（MLT）。在美国，MLS需要4年的理学学士学位，MLT为2年的副学士学位，两者都可以通过美国临床病理学会（ASCP）或其他机构获得证书。两个职位的职责不同，接受不同的专业培训，以及不同的薪资水平（表1）。医学实验室专业人员要执行高度复杂的化验、操作复杂的仪器、执行质量控制、解释结果、解决问题，还要指导实验室相关耗材订购。经过专业训练和经验丰富的实验室人员一直短缺，新冠病毒的流行导致有相关资质的人员需求大增。2020—2030年，对实验室专业人员的需求预计将增长11%，高于所有其他医疗职业的总体平均水平。本文主要分析临床实验室重点是微生物实验室人员短缺的主要原因，并讨论缓解人员危机的一些措施。

人事标准和劳动力委员会（PSW）发起的一份题为“ASM临床微生物学劳动力调查”旨在了解实验室人员配置和空缺、培训和挑战。调查证实，临床微生物实验室面临合格人员严重短缺的问题。各机构的MLS人员数量差异很大，超过50%的县/州医院和社区医院微生物学实验室的MLS少于10个，而MLS超过50个的实验室更有可能是参考实验室、卫生系统和医疗中心实验室。与机构的年度检测量对比，测试量和人员之间存在相关性，测试量越大的实验室，MLS>10的比例更大。

填补空缺的最大障碍，45.4%是缺乏合格的人员，因为相关专业的毕业生在减少，相应的培训项目也未增加。再就是薪酬较低。临床微生物学高度专业化，手工占比较高，临床解释有高度的主观性，非常依赖于专业知识。应届毕业生仍需要大量时间进行专科培训，通常至少6个月才能完成某个区域的初始训练，有的至少1年才能达到熟练程度。而且细菌学、寄生虫学和真菌学非常注重形态学和表型特征方面的专业知识，但拥有专业知识和经验的MLS往往在传递给新一代之前退休。

解决人员短缺的几个方案，比如加大力度培训，增加实习站点留住可用人才，继续宣传医学实验室的重要性，增加晋升机会、合理安排工作量、提高薪酬、增加福利津贴。

（首都医科大学附属北京同仁医院 张康 鲁辛辛 编译）
（DOI：10.1128/jcm.00241-22 IF：11.677）

表 1 微生物实验室人员参加 ASCP 认证考试的要求（部分）

特征	医学实验室技师（ASCP）	医学实验室科学家（ASCP）	微生物学实验员[M(ASCP)]
ASCP规定的工作职责	收集和处理样本，进行血库、化学、血液学、免疫学、微生物学、分子生物学和/或尿液分析方面的常规实验室检测	在血库、化学、血液学、免疫学、微生物学、分子生物学和/或尿液分析中进行从常规到复杂的全方位实验室检测，提供疾病诊断和治疗所需的信息	鉴定组织样本和体液中的细菌和其他微生物，以帮助诊断和治疗传染病
平均工资（美元/小时）	25.75	30.02	无
ASCP认证途径	副学士学位或60个学期学分，并在过去5年内完成经认证的MLT课程	学士学位，并在过去5年内完成经认证的MLS课程	有效的MT/MLS认证和学士学位

SARS-CoV-2 全基因组测序水平测试

【据《Pathology》2022年6月报道】题：SARS-CoV-2全基因组测序水平测试（荷兰莱顿大学医学中心临床化学-医学检验系 作者Lau KA等）

对严重急性呼吸系统综合征相关冠状病毒2（SARS-CoV-2）分子特征的广泛研究和分析，加强了对其在全球范围内聚集性和传播性的监测和调查。全基因组测序（WGS）方法通过监测长期和社区变异的

出现来确定感染源和传播途径至关重要。在澳大利亚不同州和地区的公共卫生实验室中，已具备不同水平的基因组学检测能力，因此，建议为公共卫生目的实施SARS-CoV-2 WGS的实验室参加外部能力测试计划（PTP）。本研究描述了一种SARS-CoV-2 WGS PTP的发展。

PTP评估了实验室的表现，同时为了解澳大利亚各地的SARS-CoV-2基因组学在公共

卫生领域的现状提供了有价值的见解。参与的实验室被要求①提交原始数据进行独立的生物信息学分析，②分析数据及其过程，③回答有关数据的相关问题。PTP的第1部分包含8个模拟SARS-CoV-2阳性和阴性标本，以评估实验室全基因组测序能力：至少50%的基因组恢复（对于SARS-CoV-2阳性样本），一个正确的pango谱系，以及>95%的测序准确

性。第二部分涉及一个基因组数据集的分析，通过序列比对及聚类分析，进行实验室之间一致性评价。

尽管可能由于不同实验室所使用的测序和生物信息学分析方法的不同，报告的结果有一些差异，但总体结果是积极的，大部分参与实验室通过了验证，且聚类分析一致性较好。同时本篇文章证明了PTP在支持SARS-CoV-2 WGS过程

的实施和验证方面发挥了关键作用，有助于开发SARS-CoV-2生物信息质控和认证的性能基准。临床和公共卫生实验室持续参与WGS PTP将提高SARS-CoV-2 WGS的质量，以便于在大流行开始时或随着新的VoC的出现时提供可信的标准。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 郑雨桐 王清涛 编译）
（DOI：10.1515/cclm-2022-0655
IF：3.694）

建立基于风险管理策略的风险质量控制图

【据《Annals of Clinical Biochemistry》2022年7月报道】题：建立基于风险管理策略的风险质量控制图（中国四川大学华西医院检验医学系 作者Yuping Zeng等）

目前医学实验室的质量控制（QC）管理取得了很大的进展，其中以L-J QC图使用最为广泛。L-J QC图表是基于传统的统计质量控制，依靠多种QC规则来确定其是否失控。另外减少患者疾病风险的管理策略已应用于临床实验室，但L-J QC图表不能反映具体的风险水平，已不再满足目前风险管理的QC要求。因此，本研究旨在建立一种新的基于风险的QC图表，以可视化临床实验室QC材料的风险水平。

根据图1公式（1）-（4），研究者首先计算了系统误差（SE）和超过允许总误差（超过TEa）的概率分布。有趣的是，SE的概率满

足了一个正态分布和集中在一个接近QC结果的平均值的值上。QC重复次数越多，分布就越集中，反之亦然。而超过TEa的概率分布则呈现出凹形曲线分布。当SE为0时，超过TEa的概率最小；随着SE的增加，超过TEa的概率也增加，并趋近于1（图2A）。此外，文章还探讨了不同sigma值的QC结果的风险水平的趋势。当模拟不同sigma性能测试的QC数据时，不同的QC结果得到了不同的风险水平。随着QC结果进一步远离设定的平均值，风险水平增加。较大的sigma值实验室获得的风险

水平更少（图2B）。

在计算QC的风险水平后，进行可视化风险质控图绘制（图3）。黄线（RMCL）表示实验室工作人员设定的可接受的风险水平，蓝色和橙色的柱状图表示两种QC材料的不可靠结果的概率，折线图表示QC结果的Z值。可通过两种不同质控规则对比分析，以告知检测结果的可能风险，并与临床沟通，进一步了解风险水平的临床可接受性。

综上所述，本研究建立的基于风险的QC图比传统的L-J QC图有以下优势：不需要QC规则来评估结果是否得

到控制；通过设置可接受的风险水平和大小（RMCL），可以建立风险QC图的参数；风险QC图允许直观地可视化风险水平；风险QC图表的目标更加突出，并且与风险管

理的概念非常一致。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 郑雨桐 王清涛 编译）
（DOI：10.1177/00045632221086468
IF：2.044）

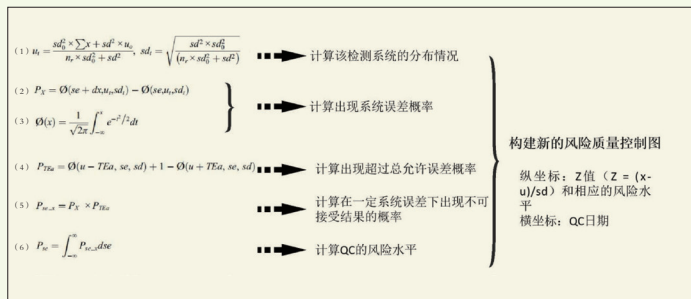


图1 构建新型风险质量控制图需要的一系列公式

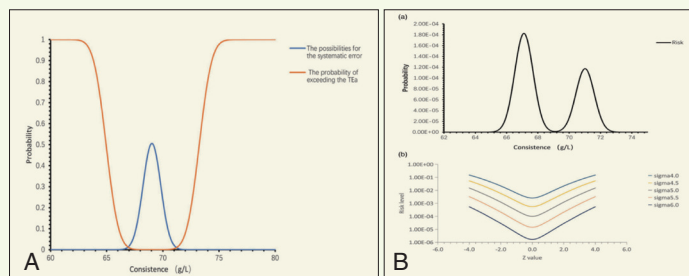


图2 根据公式（1）-（4），计算SE和超过TEa的概率分布（A）；根据公式（5）和（6）计算了具有不同偏差的风险水平的概率分布（B）

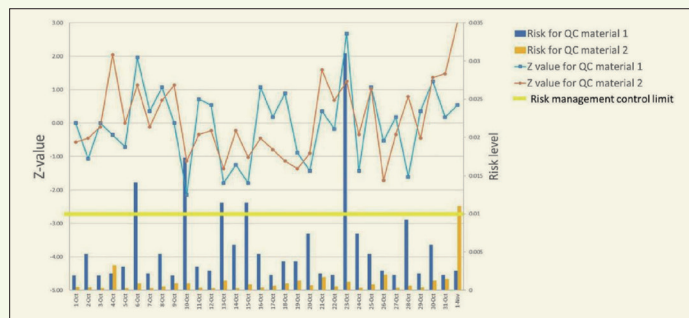


图3 可视化风险质控图绘制

临床实验室应用自上向下方法评估临床化学分析物测量不确定度的实际考虑

【据《Annals of Laboratory Medicine》2022年6月报道】题：临床实验室应用自上向下方法评估临床化学分析物测量不确定度的实际考虑（韩国首尔蔚山大学 作者Hyunjung Gu等）

测量不确定度（MU）是保证测试结果完整性的重要参数，1995年英国皇家化学学会名下的分析方法委员会提出自上而下（Top-down）评定方法。AMC认为对化学实验室来说不需要分析每个测量程序的细节，可用统一的公式计算合成不确定度。自上而下方法是从不精密度和偏移两个方面评定医学实验室不确定度的首

选方法。目前认为室内质控（IQC）数据可用于不确定度的评定。各种检测因素，如样品的不均匀性、试剂和校准器的不稳定性、实验室环境的波动、操作人员的偏差、常规仪器维护、校准器和试剂的批次变化，以及不同的操作人员，都是MU的常见来源。在上述MU因素中，试剂批次是可能导致IQC发生变化，导致MU值变高的重要因素。

本文收集2020年3月至2021年2月14种分析物质（血清白蛋白、碱性磷酸酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、总胆固醇、肌酐、葡萄糖、总蛋

白、三酰甘油、钾、钠、血尿素氮）的IQC数据。为了验证试剂批次对MU的影响，收集1年的IQC数据，以时间分组，采用两种不同的计算方法估算MU。

公式①计算试剂改变前后的总不确定度（公式①无论批次是否变化，计算总

不确定度）；按批号分别收集试剂批号改变前后的IQC值，应用公式②计算子组的不确定度（图1）。

结果显示，在一年的研究期间，对每个项目进行的IQC评估的平均次数为1,087.9次。所有通过子分组计算的不确定度值都低于整体计算的不确定

度值；子组不确定度值和整体不确定度值在1水平的平均值分别为4.61和4.75，在2水平分别为3.34和3.58。无论偏移程度如何，所有子组不确定度的值都相对恒定。而总不确定度的值随双向偏移程度的增加而增加。平均MU差异（子组MU-总MU）随着平均差异的增加而逐渐增加。由此可见，IQC数据中试剂批次变化是影响MU的关键因素，在MU计算中不可忽视。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 杨静 王清涛 编译）
（DOI：https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.6.630；
IF：5.80）

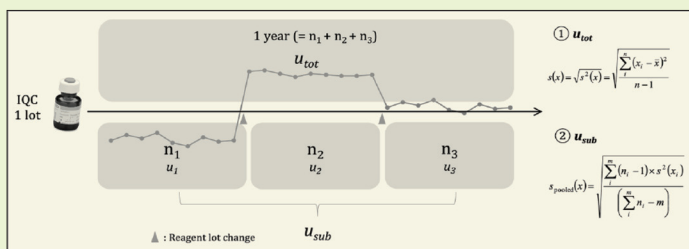


图1 分组情况及应用公式

血液肿瘤突变负荷检测有望成为晚期非小细胞肺癌阿替利珠单抗疗效的预测性生物标志物

【据《Nature Medicine》2022年4月报道】题：血液中肿瘤突变负荷作为阿替利珠单抗治疗非小细胞肺癌的生物标志物：2期B-FIRST试验（美国希望之城国家医疗中心&美国克利夫兰医疗中心 作者Edward S.Kim等）

并非所有非小细胞肺癌（NSCLC）患者都适用免疫治疗，有多达30%的NSCLC患者在诊断时可能没有足够的高质量组织活检进行生物标志物分析，血液肿瘤突变负荷检测（bTMB）取样方便且不易受组织活检中由于肿瘤异质性带来的采样偏差影响，有望作为NSCLC治疗疗效预测的生物标志物。

为了前瞻性地评估bTMB与接受一线阿替利珠单抗治疗的晚期或转移性非小细胞肺癌患者临床结果之间的关系。该研究团队

在美国的20个地区和社区收集研究人群，排除EGFR/ALK突变的患者后，共纳入153例ⅢB~ⅣB期晚期或转移性NSCLC患者。主要疗效终点是研究者评估的客观缓解率（ORR）和研究者评估的无进展生存期（PFS）。预先指定的bTMB的cutoff值为16，用于评估疗效，这相当于≈14.5mut/Mb（16 mut/1.1 Mb）。使用Kaplan-Meier曲线和log-rank检验来评估bTMB高组和bTMB低组之间的PFS差异。次要终点包括反应持续时间、PFS和总生存率（OS）。探索性终点探讨了疗效、基线特征和生物标志物之间的关系。

结果显示研究人员评估的bTMB≥16组与bTMB<16组的PFS在统计学上没有统计学意义。因为生物标志物可评估的人群较

小，导致统计能力降低。然而，bTMB≥16组的ORR值明显好于bTMB<16组，bTMB≥16与更高的ORR值相关，并且ORR值随着bTMBcutoff值的增加而改善。在探索性分析中，最大体细胞等位基因频率（MSAF）<1%的患者比MSAF≥1%的患者有更高的ORR。然而，进一步的分析表明，这种效果是由更好的基线预后推动的，而不是由MSAF本身驱动的。在36.5个月的随访中，对OS的分析发现，bTMB≥16的OS时间比bTMB<16长。

在进一步分析中，研究发现无进展生存期HR和总生存率HR随着bTMB截止值的增加得到改善，bTMB≥18和bTMB≥20时，无进展生存期HR、总生存率HR都超过了0.1

的显著性边界。与MSAF≥1%的患者相比，低ctDNA水平（MSAF<1%）的患者使用阿替利珠单抗治疗的PFS也明显更长，这与之前的报道一致。事实上，低MSAF与有利的预后因素有关，如较低的年龄、目前不吸烟状态、PD-L1阳性状态、较少的病变或较低的总体肿瘤负荷。

总之，在接受一线阿替利珠单抗治疗的NSCLC患者中，研究者观察到bTMB临界值越高，OS、PFS和ORR越高，同时bTMB≥16的患者在长期随访中OS越长，共同表明bTMB可能是潜在的阿替利珠单抗治疗疗效的预测性生物标志物，但还需要进一步研究和优化以开发bTMB作为免疫治疗的预测性独立生物标志物，并且进一

步探索肿瘤突变负荷的生物学机制，以及完善血液肿瘤突变负荷检测方法和进行更多的临床验证。

（哈尔滨医科大学第四附属医院 逯优美 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1038/s41591-022-01754-x IF：87.241）

两点：

本文是首个前瞻性评估bTMB作为一线阿替利珠单抗单药治疗局部晚期或转移性NSCLC患者的预测生物标志物的临床研究。

局限性：

1. 患者数量少、缺乏PD-L1数据等局限性，这些问题导致实验的统计功效降低。
2. 由于B-FIRST不需要收集肿瘤组织，因此无法明确解释bTMB与PD-L1在治疗效果评价中的独立作用。

ctDNA 调节的 bTMB 可以用于预测 ICIS 对非小细胞肺癌患者的总生存期

【据《BMC Medicine》2022年5月报道】题：ctDNA调节的bTMB作为PD-（L）1抑制剂治疗非小细胞肺癌患者的预测生物标志物（中国上海交通大学上海胸科医院肺内科&分子肿瘤学国家重点实验室 作者韩宝惠等）

血液bTMB是否可以代替组织tTMB预测免疫治疗疗效是近年来的研究热点。然而，bTMB对于免疫治疗总生存期获益的预测效果似乎总不尽如人意。而前人的研究表明血液中ctDNA含量与肿瘤大小呈线性相关，故ctDNA可作为评价肿瘤负荷的潜在替代指标。

为了研究ctDNA调节的bTMB是否可以预测接受免疫检查点抑制剂（ICIS）治疗的非小细胞肺癌患者的总生存期。本文研究团队纳入了来自三个独立队列的944例非小细胞肺癌患者。包括OAK和POPLAR队列（n=853）、上海和武汉队列（n=44）和国家癌症中心队列（n=47），OAK和POPLAR队列是阿替利珠单抗与多西他赛化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者的随机临床试验。ctDNA调节的bTMB计算公式如下：

$$\text{ctDNA-adjusted bTMB} = \frac{\text{bTMB}}{\text{ctDNA input mass}} = \frac{\text{bTMB}}{\text{cfDNA input mass} \times \text{mean AF}}$$

使用R 3.6.1、SPSS 23.0数据分析软件对数据进行了Mann-Whitney U检验、Kruskal-Wallis检验、Kaplan-Meier法、Logrank检验、 χ^2 检验和费希尔精确概率检验。使用单变量和多变量Cox比例风险模型估计结果的危险比（HR）和95%可信区间（CI）。

结果显示，在OAK和POPLAR队列，上海和武汉队列，以及NCC队列中，女性患者百分比分别为38.2%、38.6%和27.7%，年龄中值分别为63、60和59，非小细胞肺癌分期均在ⅢB期和Ⅳ期。

研究者首先利用OAK和POPLAR队列探索了ctDNA调节bTMB与肿瘤病灶大小及转移灶数目的相关性，bTMB评分与最长直径总和（Spearman $r=0.246$ ， $P<0.001$ ），以及和转移灶数目（ $P<0.001$ ）之间有微小但显著的正相关。没有观察到ctDNA调节的bTMB与基线时靶区最长直径总和（Spearman $r=0.005$ ， $P=0.880$ ），以及或转移灶数目（ $P=0.107$ ）之间的相关性。这表明，ctDNA调节的bTMB独立于肿瘤负荷。

ctDNA调节的BTMB在不同队列中的预测作用如下。

1.OAK 和 POPLAR 队列

在接受阿替利珠单抗治疗的患者中，高ctDNA调节的bTMB与更好的DCB（ $P<0.001$ ）和ORR（ $P=0.020$ ）显著相关。而在多西他赛化疗组，ctDNA调节bTMB的

上述2个指标均不相关。高ctDNA调节bTMB患者中阿替利珠单抗治疗组的中位总生存期（OS）和中位无进展生存期（PFS）显著优于多西他赛化疗组，提示高ctDNA调节bTMB或可预测更好的免疫检查点抑制剂治疗效果。

在初始低bTMB但高ctDNA调节的bTMB的患者中，阿替利珠单抗治疗侧比多西紫杉醇的中位OS显著延长（ $HR=0.67$ ，95%CI 0.48~0.94），而初始bTMB高但ctDNA调节的bTMB低的患者的OS在不同治疗侧间相似（ $HR=0.95$ ，95%CI 0.54~1.67）。在接受阿替利珠单抗治疗和初始高bTMB的患者中，高ctDNA调节的bTMB与中位OS和中位PFS的改善显著相关（OS， $HR=0.32$ ，95%CI 0.20~0.52；PFS， $HR=0.40$ ，95%CI 0.26~0.62）。ctDNA调节的bTMB和治疗措施之间的相互作用对于OS是显著的（相互作用 $P=0.010$ ）和PFS（相互作用 $P=0.001$ ）。

2. 上海和武汉（SH&WH）队列

ctDNA调节bTMB分组与免疫/非免疫治疗分组之间在OS和PFS的交互作用虽不显著，但存在趋势，这表明ctDNA调节的bTMB具有预测ICIS的治疗益处的潜力。

3. 国家癌症中心（NCC）队列

在NCC队列中，未发现bTMB与OS显著相关（ $HR=0.72$ ，95%CI 0.24~2.16）。与低ctDNA调整的bTMB的患者相比，高ctDNA调整的bTMB的患者表现出更好的OS（28.5个月 vs 13.0个月， $HR=0.21$ ，95%CI 0.05~0.90）。在初始高bTMB的患者中，高ctDNA调节的bTMB与ICIS治疗后中位OS和中位PFS的延长显著相关（OS， $HR=0.11$ ，95%CI 0.01~0.89；PFS， $HR=0.10$ ，95%CI 0.03~0.38）。类似的结果也出现在PD-L1阴性高ctDNA调节bTMB患者中。

总之，本研究进一步揭示和证实了血液中ctDNA的含量对于bTMB的预测潜能，定义并证明了ctDNA调节的bTMB是一种有前景的生物标志物，可以预测ICIS对非小细胞肺癌患者的OS。但其想要作为生物标志物仍需要进一步的前瞻性研究。

（哈尔滨医科大学第四附属医院 谌益府 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1186/s12916-022-02360-x IF：11.150）

局限性：

1. ctDNA 调节的 bTMB 和临床结果之间潜在关联的混杂因素可能存在异质性，未来仍有必要进行进一步的前瞻性研究。
2. 经 ctDNA 调节的 bTMB 的最佳临界值可能在 NGS 水平和免疫检查点抑制剂之间有所不同。
3. 国家癌症中心和 SH&WH 队列的样本量可能会限制结论的统计效力。

医学参考报检验医学专刊长期合作伙伴

