

医学参考报

检验医学专刊

Laboratory Medicine

第十一期 NO.11

执行主编简介



崔丽艳 主任医师

博士，主任医师，博士研究生导师，现任北京大学第三医院检验科主任、临床实验室质控中心主任。专业方向为临床免疫学检验。主要研究方向为生物标志物筛选、早期诊断、风险评估及相关机制等研究。

主持国家自然科学基金项目3项、“十三五”子课题1项、院内课题多项，参加国家自然科学基金项目、“十一五”“十二五”等课题多项，发表论文50余篇。参编专著3部，参译专著2部。

任中华医学会检验医学分会免疫学组委员，北京医学会检验分会常务委员兼秘书，中国医师协会检验医师分会委员，中国医疗保健国际交流促进会基层检验技术标准化分会副主任委员，北京医师协会检验医师分会理事，北京医学奖励基金会检验医学专业委员会主任委员，海淀区医学会检验医学专业委员会主任委员等。

糖尿病与心力衰竭进展的相关性

【据《JACC》2022年6月报道】题：糖尿病与心力衰竭进展的相关性：前瞻性队列研究（美国约翰斯·霍普金斯大学医学院 作者Justin B. Echouffo-Tcheugui等）

糖尿病是威胁大众健康的常见慢性病，患病率很高，会引发多种并发症，心力衰竭（HF）就是其中一种。数据显示，每3例HF患者中，就有1例糖尿病患者，糖尿病使HF进展风险增加至2~5倍。临床上，越来越重视HF的前期预防，防止HF从临床前阶段（A和B）快速进展到临床阶段（C和D）。糖尿病控制不佳与HF进展风险升高显著相关，因此早期控制血糖是预防HF进展的一个重要措施。

该研究是一项前瞻性队列研究，研究对象是2011—2013年参加ARIC（动脉粥样硬化风险）研究的4 774名处于临床前HF的成人，并对其追踪随访。HbA1c采用高效液相色谱法（Tosoh G7）测定。*t*检验（连续变量）或卡方检验（分类变量）比较各组基线特征的差异，Cox回归分析糖尿病与临床前HF的前瞻性关联。

4 774名参与者的平均年龄为（75.4±5.1）岁，58%为女性，20%为黑种人，其中1 454人（30%）患有糖尿病，1 551人（32.5%）患有临床前A期HF，3 223人（67.5%）患有临床前B期HF。在临床前A、B期HF中，糖尿病患者的

LDL胆固醇或三酰甘油水平较高，HDL胆固醇水平较低。对研究对象平均随访8.6年，随访期间共发生470例HF事件。结果显示，HF进展的绝对风险和糖尿病高度相关，患有糖尿病的A和B期HF参与者的HF进展风险高于无糖尿病的A和B期HF参与者。B期参与者的HF进展风险高于A期，且有糖尿病的B期HF患者的HF进展风险最高。研究进一步将A、B期糖尿病患者分为血糖在控（HbA1c<7%）和失控（HbA1c≥7%）2组，相比糖尿病在控或无糖尿病的HF参与者，HbA1c≥7%的参与者发生临床HF的年龄更低。在不同HbA1c组别中，HbA1c≥7%的B期参与者HF进展风险最高，

且与HF进展的相关性最强。研究进一步表明，在B期HF中，糖尿病持续时间越长（≥10年），HF进展的风险越高，与无糖尿病的A期HF个体相比，B期糖尿病持续时间为10年的个体HF进展风险升高了6~7倍。

综上所述，在临床前A和B期HF参与者中，未受控制糖尿病（HbA1c≥7%）与临床HF进展风险密切相关，更可能在短时间内加速HF恶化，且糖尿病持续时间越长，HF恶化风险越大，因此在糖尿病早期进行积极治疗对预防或延缓HF加重有重要临床意义。

（北京大学第三医院
谭媛 崔丽艳 编译）
（DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.378
IF:27.203）

NT-proBNP 对达格列净治疗射血分数下降或射血分数保留心力衰竭的影响

【据《JACC》2022年10月报道】题：NT-proBNP对达格列净治疗射血分数下降或射血分数保留心力衰竭的影响：一项多中心、随机、双盲实验（美国波士顿布里格姆妇女医院 作者Peder L. Myhre等）

N末端B型利钠肽原（NT-proBNP）没有生物学活性，但其稳定性好，半衰期长。临床上，NT-proBNP主要用于慢性心力衰竭（HF）的诊断、预后评估及疗效监测。NT-proBNP的水平与HF严重程度呈正相关，且NT-proBNP水平升高和射血分数保留心力衰竭（HFpEF）的常见共病有关，如心房颤动或扑动（AFF）和慢性肾病。达格列净（Dapagliflozin，钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂）作为一种新型降糖药物，可改善心肌能量代谢，有效降低心血管死亡及HF恶化风险，因此本

研究旨在明确达格列净治疗射血分数下降心力衰竭（HFmrEF）或HFpEF患者的有效性和安全性。

该研究是一项多中心、随机、双盲实验，研究对象是6 262例慢性HF患者，并对其追踪随访。Roche Elecsys proBNP II 免疫分析测定NT-proBNP（测量范围10~35 000 ng/L），堪萨斯城心脏病调查问卷（KCCQ评分）评估健康状况。Cox比例风险模型分析NT-proBNP与心血管死亡或HF恶化的相关性。

6 262例HF患者平均年龄为71.7岁，男性占比较高（3 516例，56%）。高浓度NT-proBNP HF患者整体年龄偏大，白种人偏多，体质指数、血压和eGFR偏低，2型糖尿病或既往心肌梗死发生率偏低，既往HF住院率偏高、NYHA分级更严重、射血分数更低。平均随访2.3

（1.7~2.8）年，随着基线NT-proBNP水平的增加，主要复合终点事件发病率呈线性增加，独立于AFF。NT-proBNP与HF恶化住院、心血管死亡和全因死亡之间也存在强烈的线性相关性。参与者接受达格列净治疗后，结果显示，达格列净降低了HF加重入院、心血管死亡作为主要复合终点事件的发生率。KCCQ结果显示，无论基线NT-proBNP浓度高低，达格列净均能有效改善患者的健康状况，且高NT-proBNP浓度患者，获得的治疗益处更大。同时达格列净治疗组和安慰剂组的停药和不良事件发生率无显著差异，即达格列净对治疗HFmrEF或HFpEF是安全的。

综上所述，在HFmrEF或HFpEF患者中，心血管事件发病风险随NT-proBNP浓度的升高而升高，呈线性相关。达格

列净降低了心血管事件的发病风险，且NT-proBNP浓度越高，绝对风险降低幅度更大。同时达格列净治疗HFmrEF或HFpEF患者是安全、有效的，且独立于基线NT-proBNP浓度。

（北京大学第三医院
谭媛 崔丽艳 编译）
（DOI: 10.1016/j.jchf.2022.08.007；
IF:27.203）

可溶性 Corin 预测心血管疾病风险

【据《JACC》2022年8月报道】题：可溶性Corin预测心血管疾病风险：一项前瞻性纵向队列研究（中国苏州大学公共卫生学院流行病学系 作者Linan Chen等）

人corin是高度表达于心肌细胞的II型跨膜丝氨酸蛋白

酶，是心房钠尿肽（ANP）的生理激活剂，也可激活B型钠尿肽。Corin蛋白可从心肌细胞表面脱落，具有与膜结合corin相同的活性，进入循环后可对心血管系统内稳态产生重要影响。研究发现，编码核心蛋白

酶的CORIN基因的单核苷酸突变与高血压有关。且血清可溶性corin水平变化与心血管疾病（CVD）密切相关，如心房颤动、心力衰竭和心肌梗死。

该研究是一项前瞻性纵向队列研究，研究对象是姑苏社

区2 498名30岁以上、无明显CVD的中国成人，并对其追踪随访。Corin酶联免疫吸附试剂盒测定血清corin浓度（pg/ml）。对数转换将血清corin归一化，竞争风险生存回归模型分析血清corin和CVD

下转第4版

导 读

- 通过生物信息学方法识别脓毒症/ARDS新的诊断靶点 **2**版
- 免疫检查点抑制剂诱发的心血管不良事件 **4**版
- 铜绿假单胞菌中一种新型OXA-10家族β-内酰胺酶OXA-935的功能和结构特征 **6**版
- 蛋白质组学联合机器学习预测心血管疾病风险 **8**版

接种新冠疫苗
保护自己
保护家人

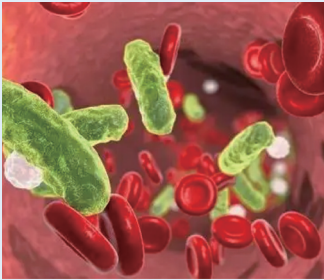
通过生物信息学方法识别 脓毒症 /ARDS 新的诊断靶点

【据《Frontiers in Immunology》2022年6月报道】题：基因共表达网络和预测模型的综合分析表明已鉴定生物标志物在脓毒症和脓毒症诱导的急性呼吸窘迫综合征中的免疫相关作用（中国武汉大学人民医院麻醉科 作者Tingqian Ming等）

脓毒症是由严重感染的免疫反应引起的一系列临床综合征。急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是脓毒症最重要和最常见的并发症。诊断标志物的识别、预测模型的构建和免疫调节机制的说明可能对改善脓毒症 / 严重急性呼吸窘迫综合征的策略具有重要的临床意义。基于相关生物信息学分析，揭示脓毒症和脓毒症诱导的ARDS（sepsis/se-ARDS）的分子机制和潜在发病机制，仍受到限制和延迟。在临床实践中，更深入的研究，尤其是具有令人满意和适用结果的分析，是必要的和迫切需要的。

本研究为回顾性研究，RNA测序数据集从国家生物技术信息中心的基因表达总表（GEO）数据库下载，选取了GSE32707数据库、GSE28570数据库和GSE57065数据库，进行加权基因共表达网络分析（WGCNA）、差异表达模型构建和验证、最终相关性分析，验证脓毒症/se-ARDS预测模型的诊断性能。

品红色和深蓝色模块在对照组、脓毒症组和se-ARDS组的所有临床特征显著相关。通过观察品红色和深蓝色模块中涉及的基因的热图，并使用标准——MM>0.8和GS>0.3——筛选、鉴定了两模块中的前36个基因为中枢基因。在获得的36个中枢基因中，32个中枢基因有差异性表达并进入随



后的模型构建。基于LASSO算法，通过对32个中枢基因进行多变量logistic回归分析，4个主要的基因SIGLEC9、TSPO、CKS1B和PTTG3P被公认为脓毒症/ARDS诊断生物标志物候选。在候选标志物SIGLEC9、TSPO、CKS1B和PTTG3P中，尤其是SIGLEC9和TSPO，对脓毒症/ARDS表现出很高的诊断价值。与对照组相比，脓毒症和se-ARDS组中4种已鉴定的生物标志物SIGLEC9、TSPO、CKS1B和PTTG3P均显著上调（P<0.05，se-ARDS中CKS1B除外），而se-ARDS与脓毒症组相比，无显著变化（P>0.05）。在脓毒症发展过程中，SIGLEC9和TSPO在脓毒症第0天显著上调，然后在第7天下降得更多（***P<0.001），而CKS1B和PTTG3P在脓毒症第0天和第7天似乎稳定上调（*P<0.05）。SIGLEC9和TSPO之间以及CKS1B和PTTG3P之间的高度正相关在脓毒症/ARDS进展的所有阶段都非常显著。

综上所述，基于对筛选的中枢基因的差异表达分析、多变量logistic回归分析等，SIGLEC9、TSPO、CKS1B和PTTG3P被确定为进一步分析的候选生物标志物。SIGLEC9、TSPO、CKS1B和PTTG3P在内的生物标志物的表达水平在脓毒症/ARDS期间呈显著相关。

（北京大学第三医院王清晨 杨博鑫 刘琪 崔丽艳 编译）
（DOI：10.3389/fimmu.2022.897390 IF：8.786）

如何提前预知术后感染和脓毒血症的发生

【据《Intensive Care Medicine》2022年7月报道】题：利用基因表达特征可以提前预测术后感染和脓毒血症的发生（英国威尔特郡索尔兹伯里波顿国防科学实验室 作者Roman A Lukaszewski等）

脓毒症（sepsis）是宿主对感染的反应失调，容易导致严重的器官功能障碍，是导致患者发病和死亡的重要原因之一，一旦脓毒症发病，则较难治愈，同时也会干扰临床医生对非感染性疾病的关注度。目前能够早期诊断同时具有高敏感性和特异性的生物标志物较少，所以探究能够精准预测脓毒症发病的生物标志物显得尤为重要。

本研究为前瞻性、多中心队列研究，研究对象为4 385例需要择期手术的患者，分别留取这些患者术前3天的血液，其中154例术后发生感染，98例发展为脓毒症。主要研究方法有微阵列芯片分析、受试者工作特征曲线、机器学习等。

本文的主要思路是首先将术后58例确诊感染患者和55例未确诊感染患者的术前血清利用微阵列芯片法进行测序，筛选出80个有差异的基因，然后根据不同类型的患者：包括诊断感染与未诊断感染、感染性和非感染性全身炎症及是否有复杂性感染进行分组，利用实时荧光定量PCR技术验证筛选出的80个基因，其中有25个基因符合测序结果。再选取另一部分患者使用先前验证的25个基因，利用机器学习的手段，进行随机森林模型的建立和验证。

通过分析测序结果，有2 594个基因有显著性差异，同时在最有差异的1 500个基因中，863个基因上调，637个基因下调。除此之外，将有差异性的基因进行功能富集分析，结果显示，最主要涉及的是中性粒细胞和T细胞的免疫相关通路。最后根据差异性不同，筛选出了7个可以提前预测发生感染的基因，分别为：B4GALT5、AFF1、LDLR、ATXN7L3、LARP4B、SLC36A1、TRPM2。

笔者还利用机器学习，将7个可以提前预测感染的基因引入随机森林模型中，进行预测模型的建立，同时利用ROC曲线下面积对模型的诊断效能进行评估。利用随机森林模型鉴别确诊感染与无感染患者，ROC曲线下面积为0.871；鉴别感染性和非感染性全身炎症，ROC曲线下面积为0.891；鉴别脓毒症与非复杂性感染的患者，ROC曲线下面积为0.703；鉴别脓毒症患者与其他患者，ROC曲线下面积为0.843。

综上所述，本文通过微阵列芯片测序，筛选出了一系列生物标志物；同时利用机器学习建立了提前预测患者术后发生感染的模型，为高风险手术患者以及患者术后管理提供了潜在的诊断效能，具有较强的临床意义。

（北京大学第三医院 王清晨 杨博鑫 刘琪 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1007/s00134-022-06769-z IF：41.787）

细胞游离 DNA 差异结合微生物和宿主信息 可作为脓毒症的生物标志物

【据《Clinical Chemistry》2022年7月报道】题：细胞游离DNA通过结合微生物和宿主信息作为脓毒症生物标志物（中国香港科技大学生命科学系 作者Qiuyu Jing等）

脓毒症是由感染因素引起的全身炎症反应综合征，严重者可导致器官功能障碍等。针对感染的传统检测方法其检测时间长、病原体谱有限和（或）缺乏特异性等，且目前对于器官功能障碍的严重程度评估，常用序贯器官衰竭评估（SOFA）评分。有研究发现脓毒症患者的游离DNA（cfDNA）水平升高，且与较高死亡率有关，cfDNA或可成为一个具有应用前景的脓症患者生物标志物。

该研究是一项病例对照研究，纳入30例脓症患者、16例非脓症患者、4例健康对照。患者进入ICU住院后第0天、第1天、第2~3天和第4~7天分别采集血液样本（分别记为T0、T1、T2、T3），对其进行cfDNA测序及宏基因组测序。

研究结果显示，与对照组相比，患者组血浆cfDNA浓度升高，其中脓症患者升高更加

显著。针对cfDNA进行测序，捕获众多长度为30~167 bp、周期为10 bp的短片段，脓症患者cfDNA短片段更多。其中的差异主要集中在长度为147~167 bp的片段，分析发现脓症患者其基因分布变化更大。

宏基因组测序在鉴定脓症患者微生物感染时具有较高灵敏度与准确度，相关性分析结果显示，脓症患者SOFA分数显著升高、α多样性降低。研究者使用T0样本建立脓毒症诊断模型，将所有参数集成到随机森林模型中，与使用任何单独参数的模型相比，性能有所改进，AUC值为0.992（95%CI 0.969~1.000）。

综上所述，该研究通过挖掘脓症患者血液cfDNA中包含的多种信息，整合微生物和宿主两部分信息，提出血cfDNA作为脓症患者生物标志物的重要性，或应用于未来的临床上。

（北京大学第三医院 王清晨 杨博鑫 刘琪 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1093/clinchem/hvac097, IF：12.167）

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社 长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周 赞 副社长：周 赞
社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮 编：100055 总 机：010-63265066
网 址：www.yxckb.com

检 验 医 学 专 刊

名誉主编：尚 红	申子瑜	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
刘人伟	马斌荣	吕 元	郭 健	潘柏中	范 红	郑卫东
邹伟民	张 正	胡丽华	康熙雄	田亚平	郝晓柯	胡 娟
张 捷	张会英	张伟民	于维麟	任健康	胡朝晖	秦 雪
居 军	黄文方	王兰兰	徐维家		徐克前	高 红
主 编：王清涛					彭明婷	谢 凤
副主编：李金明	徐国宾	徐英春	姜晓峰	王传新	魏殿军	企业编委：陈春志
鲁辛辛	李永哲				李 川	段少雷
执行主编：崔丽艳					杨 军	顾小丰
编 委：（按姓氏笔画排序）					张 晨	秦 颖
王治国	王建中	王培昌	王露楠	卢志明	陈文明	杨军艳
许 斌	刘 勇	刘 敏	刘文恩	刘彦虹	孙 影	李连青
仲人前	孙桂荣	李 艳	李连青	沈佐君	周慧星	郑 晔
李俊明	李晓军	李彬先	何成彦			左 畅

编辑部副主任：岳育红
张 括 周倩倩 赵建玉 郭 毅
郑 晔 左 畅 梁玉芳

超重和肥胖青少年 LRG1 水平升高及其与肥胖标志物 包括瘦素、趋化素和高敏 C- 反应蛋白的关系

【据《International Journal of Molecular Sciences》2022年8月报道】题：超重和肥胖青少年LRG1水平升高及与肥胖标志物，包括瘦素、趋化素和高敏C-反应蛋白的关系（科威特大学医学院 作者Rashed Alhammad等）

儿童肥胖是全球范围内面临的最严峻的健康挑战之一，患病率逐年攀升。富亮氨酸 α -2糖蛋白1（LRG1）是高度保守的富亮氨酸重复序列（LRR）家族的一员，最新研究表明，LRG1可参与高脂饮食导致的代谢紊乱。但其在儿童和青少年的代谢病理中的作用尚未被证实。因此，本研究旨在评估LRG1作为青少年肥胖的潜在生物标志物的作用。

这项研究目的是比较肥胖、超重和正常体重青少年之间的LRG1水平，评估LRG1作为儿童肥胖的潜在生物标志物

的作用，并探讨LRG1水平与肥胖和脑血管疾病危险因素之间的关系。

该研究为横断面研究，对12所公立中学的11~16岁学生进行分层多阶段集群随机抽样，共纳入425名青少年。研究因素是量化LRG1与青少年肥胖之间的关联，以及LRG1与肥胖标志物包括瘦素、趋化素和高敏C-反应蛋白（HsCRP）的关

系。检测方法主要为生化分析（血糖、全血细胞计数等），ELISA检测LRG1和HsCRP，多重杂交法检测瘦素、趋化素、IL6、IL10和肿瘤坏死因子- α 。

作者首先分析了研究对象的基线特征。这项研究根据年龄、性别、BMI Z-score，将425名入组青少年分为正常体重组，超重组和肥胖组；可以看

出性别不影响分类，因为男性和女性之间的肥胖或超重患病率没有显著差异。接下来作者研究了正常体重、超重和肥胖青少年血浆LRG1水平的分布，箱型图显示，与正常体重的青少年相比，肥胖和超重青少年的血浆LRG1水平明显更高；然而，LRG1水平在超重组和肥胖组之间没有差异，提示LRG1可能是早期肥胖的标志。通过多分类logistic回归分析，在单变量分析和校正潜在混杂因素后，肥胖和超重的概率与LRG1显著相关；将LRG1三分位，校正了年龄和性别的模型中关联仍然显著，提示LRG1可作为肥胖标志物。

在肥胖中，许多炎症标志物表达上调。作者继续探讨了LRG1与肥胖和炎症标志物的关系，发现LRG1和HsCRP、瘦素和趋化素水平呈正相关。而且虽然循环LRG1水平与IL6

和IL10呈正相关，但LRG1水平和肿瘤坏死因子- α 之间没有相关性。

综上所述可以发现，与正常体重的青少年相比，肥胖和超重青少年的血浆LRG1水平较高，表明LRG1与肥胖风险增加相关，可能是早期肥胖的标志物，而且血浆LRG1水平与HsCRP、瘦素、趋化素呈正相关，可以作为青少年肥胖的潜在预后和诊断工具。

这篇文章首次探索了LRG1和青少年肥胖之间的关系，之前的大多数研究都是在成人中进行的；但如果要进一步探讨LRG1在肥胖发生发展中的作用及其与这些炎症标志物的关联机制，还需要深入的纵向研究。

（北京大学第三医院
孙文苑 崔丽艳 编译）
（DOI：10.3390/ijms23158564
IF：6.208）



血浆三酰甘油和白介素 6 水平 可用于预测体重反弹的风险

【据《The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism》2022年6月报道】题：血浆三酰甘油和白介素6水平和体重反弹及脂肪量增加相关（荷兰马斯特里赫特大学医学中心营养与代谢转化研究院人类生物学系 作者Fabiola G. Gianella等）

减重（WL）可以改善由肥胖导致的合并症，但绝大多数患者减重后都会经历体重反弹（WR）。研究表明体重反弹主要与患者的脂肪组织有关。既往研究多关注了标志物在减重期间的变化，但对减重后体重反弹的过程研究较少，因此，该研究调查了在饮食干预的随访期间脂肪细胞大小和其他风险生物标志物与超重的关系。

该研究采用随机对照试验的研究方法，纳入了48例超重或肥胖的患者，采用低卡路里和极低卡路里两种饮食方案对参与者进行干预，随后进行了4周的体重稳定期监测和9个月的随访期，体重稳定期根据热量需求为参与者提供饮食，随访期参与者可以自由饮食。研究人员分析了随访开始和结束时的人体测量指标（腹部皮下脂肪组织的脂肪细胞体积）和血浆代谢指标[三酰甘油、总胆固醇、葡萄糖、胰岛素、胰岛素抵抗水平（HOMA-IR）]和白细胞

介素-6，ACE活性，RBP4等与WR的关系。使用斯皮尔曼相关系数比较标志物与WR及标志物之间的相关性，并进一步评价相关的标志物与WR的关系。

研究结果显示，饮食干预结束后两组参与者体重平均下降了8.37 kg和9.32 kg，饮食干预方案对减重效果和体重反弹程度没有影响（ $P=0.16$ ）；人体测量指标在饮食干预期间（T1-T3）降低，自由饮食期间（T3-T4）升高；最终研究人员筛选出六种与WR相关的标志物，分别是葡萄糖、胰岛素、HOMA-IR、TGs、ACE、IL-6。其中，三酰甘油和胰岛素抵抗水平之间存在依赖关系。在控制了年龄、性别和饮食方案的影响后，TG和IL-6的变化仍然是WR和体脂量增加的危险因素。虽然随访期间脂肪细胞体积的变化与WR没有明显的相关性，但在随访开始和结束时脂肪细胞体积与HOMA-IR之间存在正相关。

这些结果表明，TG和IL-6通过不同的机制独立地作用于WR，并且HOMA-IR和脂肪细胞体积可能通过血浆TG的变化间接影响WR。

（北京大学第三医院
孙文苑 崔丽艳 编译）
（DOI：10.1210/clinem/dgac198
IF：6.13）

血浆神经营养因子 在肥胖儿童中显著升高同时与葡萄糖稳态相关

【据《Frontiers in Endocrinology》2022年7月报道】题：肥胖和超重儿童中血浆神经营养因子水平与糖代谢的关系（意大利格雷米利大学医学基金会 作者Edoardo Vergani等）

儿童超重和肥胖是现代社会面临的主要健康问题之一，肥胖容易导致发育迟缓和行为障碍，甚至在孩子成年后心血管和癌症风险也会明显增加。神经营养因子（NENF）是最近发现的一种由172个氨基酸组成，主要在大脑和脂肪组织中分泌的肽。NENF除了可以诱导神经前体细胞的增殖和分化，具有神经营养活性外，还可以通过激活MAPK/PI3K信号通路，增强癌细胞的侵袭性和致瘤性。除此之外，NENF还是能量消耗的负调节因子，但是目前还没有任何研究探索NENF与肥胖儿童的关系。所以本研究的目的是探讨超重肥胖儿童与正常儿童血浆中NENF的水平，并评估血浆中NENF与儿童糖代谢的关系。

本研究为横断面、观察性研究，共入组了34名儿童，根据BMI的不同将这34名儿童分为23名儿童的超重组和11名儿童的健康对照组。NENF使用ELISA法进行检测。文章为了探讨NENF与糖代谢的关系，引入了两个系数，分别为胰岛素抵

抗指数（HOMA-IR）和胰岛素敏感指数（QUICKI），这两个系数都是根据葡萄糖和胰岛素的浓度为主体进行测算的，能够量化糖代谢水平。

从基线分析可以看出，肥胖组儿童的血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油及瘦素水平均显著高于正常儿童，HOMA-IR指数也显著升高，而QUICKI指数同步降低。本文对两组间儿童的NENF水平也进行了检测，结果可以看

出肥胖组儿童的NENF水平显著高于正常组儿童。值得一提的是，先前也有其他文献做过此类研究，只不过受试人群是先前肥胖，但是做了减重手术的患者，在这类患者中，NENF水平并没有显著升高，而在超重肥胖的儿童中，NENF水平却显著增高。最后，文章对超重儿童的NENF与葡萄糖和葡萄糖曲线下面积进行了相关性分析， $P=0.04$ ，NENF与两者显著相关。

综上所述，神经营养因子在肥胖儿童中显著增高，同时，NENF与葡萄糖稳态有着一定的关系。

（北京大学第三医院
孙文苑 崔丽艳 编译）
（DOI：10.3389/fendo.2022.881524
IF：6.055）



免疫检查点抑制剂诱发的心血管不良事件

【据《Frontiers in Cardiovascular Medicine》2022年8月报道】题：免疫检查点抑制剂诱发的心血管不良事件：2018—2022年的一项真实研究（中国大连医科大学第二附属医院 作者Si Wu等）

免疫检查点抑制剂（ICIs）可显著提高晚期癌症患者的生存率，可导致广泛的免疫相关不良事件（irAE）。ICIs通过非特异性免疫系统激活在多个器官中诱导irAE。大多数irAE在早期阶段是可以控制的，但10%~17%会导致致命后果。ICIs引起的不良反应中，心血管不良事件

（CAE）的报告率较低，但死亡率较高，可能导致不可逆后果。大多数关于ICI相关心脏毒性的研究都是病例报告，CAE的发生率可能被低估。此外，CAE和ICIs之间的关系及潜在的相关因素尚不清楚。本研究旨在估计ICI相关CAE的发生率，确定与ICI相关的CAE风险相关的患者的临床特征，以及比较国产和进口ICI之间CAE的差异。

该研究是一项回顾性研究，纳入的495例患者中有64例（12.93%）患者在开始ICIs治疗后1年内发生CAE。The Fine-Gray竞争

风险模型分析评估了基线人口统计学和临床变量与CAE之间的相关性。基于描述性统计中患者的临床数据，结果以平均值±SD表示。使用Mann-Whitney *U* 检验（非参数）、配对*t* 检验和独立*t* 检验评估其他数据的显著性。

研究结果显示，使用纳武利尤单抗作为对照，8种ICI与CAE风险之间没有独立关联。然而，程序化死亡配体1（PD-L1）抑制剂的CAE发生率低于程序性细胞死亡蛋白1（PD-1）抑制剂。ICI与血管内皮生长因子受体（VEGFR）抑制剂的联合治疗

显著增加了CAE的风险。既往接受过ICIs胸部放射治疗的患者也增加了CAE风险。低外周血中性粒细胞绝对计数与淋巴细胞绝对计数的比值（L-NLR）和较高的共病负担与CAE显著相关，可作为CAE的风险预测因子。当CAE存在时，心脏生物标志物如心肌肌钙蛋白I（cTnI）、肌酸激酶MB（CK-MB）和校正心率（QTc）的QT间期显著升高，可作为监测因素。通过将临床评估、心脏生物标志物和心脏检查纳入ICI治疗的管理建议，患者将受益于密切监测。

（北京大学肿瘤医院
杨唯唯 徐国宾 编译）
（DOI：10.3389/fcvm.2022.969942
IF：5.846）

老年乳腺癌生存群体 C 反应蛋白水平或有认知能力预测价值

【据《Journal of Clinical Oncology》2022年10月报道】题：研究老年乳腺癌幸存者和非癌症对照组中C反应蛋白水平与认知能力之间的纵向关系（美国加州大学 作者Judith E. Carroll等）

美国390万乳腺癌患者中大多数年龄在60岁以上，许多老年患者接受治疗后出现认知功能障碍，可能机制之一为癌症及其治疗方法所致细胞损伤引起的炎症。C反应蛋白（CRP）是衡量心血管疾病和死亡的慢性炎症信号风险指标，其水平较高与癌症患者的认知问题可能存在相关性。研究旨在建立涉及癌症相关认知问题的生物途径的证据基础，并确定CRP是否可以用于识别有认知问题风险的老年乳腺癌幸存者。

本文收集2010年9月至2020年3月期间，年龄≥60岁、新诊断为原发性乳腺癌（0-Ⅲ期）、说英语的女性；患有痴呆、神经系统疾病和其他癌症的女性被排除在外。评估发生在系统治疗/登记前和每年随访至60个月。使用癌症治疗功能评估-认知功能和神经心理测试来测量认知能力。混合线性效应模型检测了每次就诊时自然对数（ln）转化CRP的生存-控制差异。随机效应滞后波动模型检验了ln-CRP对后续认知的方向性影响。所有模型都控制了年龄、种族、研究地点、认知储备、肥胖和共病；二次分析评估抑郁或焦虑是否影响结果。

结果提示，在400例乳腺癌存活者及329例对照组中，存活者ln-CRP、未转化的基线CRP值及CRP高于3 mg/L的比例明显高于对照组。在基线和12个月、24个月、60个月随访时，调整后的ln-CRP平均值在存活组及对照组中存在明显差异（*P*<0.05）。调整后的ln-CRP水平越高，幸存者在后续探访中参与者报告的认知能力越低，但对对照组不存在这种情况（*P*=0.008）（图1），校正抑郁和焦虑

的影响没有变化。

综上所述，CRP和老年乳腺癌幸存者认知之间的纵向关系表明，慢性炎症在认知问题的发展中起着机制作用。CRP检测在生存护理中具有临床价值，可用于识别需要干预预防和（或）对认知能力下降进行长期监测的幸存者。
（北京大学肿瘤医院 柳霞 徐国宾 编译）
（DOI：10.1200/JCO.22. 00406
IF：50.7187）

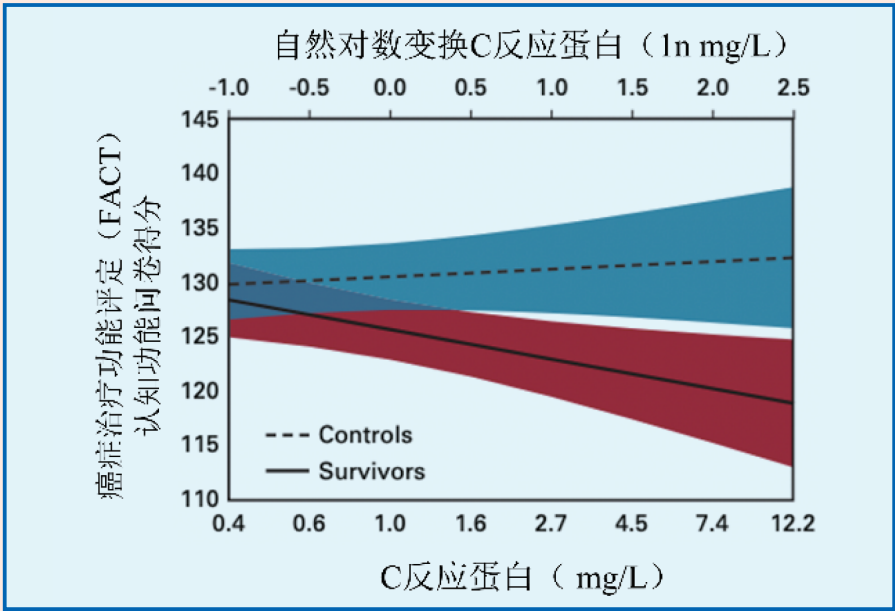


图1 生存组和对照组随访中 CRP 水平与认知评分之间的关系

前列腺特异性抗原筛查率与转移性前列腺癌发病率的相关性

【据《JAMA Oncology》2022年10月报道】题：美国退伍军人健康管理机构中前列腺特异性抗原（PSA）筛查率与随后转移性前列腺癌发病率的相关性（美国密歇根大学 作者Alex K. Bryant）

关于前列腺特异性抗原（PSA）筛查的益处存在争议。自2008年以来，美国的PSA筛查率下降，转移性前列腺癌的发病率上升。然而，目前没有直接的流行病学证据表明人群PSA筛查率和转移性前列腺癌发病率之间存在相关性。因此来自美国密歇根大学的研究团队旨在评估PSA筛查率的变化与随后的转移性前列腺癌发病率的相关性。

该回顾性队列使用了从2005年1月1日至2019年12月31日在美国退伍军人健康管理局（VHA）128家机构就诊的所有40岁或以上男性的数据。年度PSA筛查率，

定义为每年进行PSA检查的40岁及以上男性的比例；长期不筛查率，定义为从2005年1月1日至2014年12月31日，在过去3年内未进行PSA检查的40岁及以上男性的比例。主要终点是PSA筛查暴露后5年内转移性前列腺癌确诊病例的年度发病率。

该队列共纳入了2005年的4 678 412位男性和2019年的5 371 701位男性。PSA筛查率从2005年的47.2%下降到了2019年的37.0%，而转移性前列腺癌发病率从2005年的5.2例/10万男性增加到了2019年的7.9例/10万男性。按年龄分组，发现所有年龄组的PSA筛查率都有所下降，但在55~69岁和≥70岁的人群中，转移性前列腺癌发病率明显增加。又根据种族划分，显示所有种族和族裔群体的PSA筛查率都有所下降，长期不筛查率有所上升。研究又建立回归模型，发现较高

的PSA筛查率与5年后较低的转移性前列腺癌发病率相关[发生率比（IRR）0.91/PSA筛查率增加10%，*P*<0.001]。长期不筛查率越高，5年后转移性前列腺癌发病率越高（IRR 1.11/长期不筛查率增加10%，*P*=0.01）。并且与较高转移性前列腺癌发病率相关的其他变量包括黑人患者、≥70岁患者和太平洋地区患者的较高人口百分比。

综上所述，从2005—2019年，国家VHA系统的PSA筛查率有所下降。PSA筛查率较高的机构后续转移性前列腺癌的发病率较低。该研究数据可用于为希望降低转移性前列腺癌风险的男性提供关于PSA筛查潜在益处的共同决策。
（北京大学肿瘤医院 孙影 徐国宾 编译）
（DOI：10.1001/jamaoncol.2022.4319
IF：33.0051）

◀上接第1版

的相关性。

2 498名无CVD的研究对象平均年龄为53岁，39%为男性。与血清corin水平低的参与者相比，血清corin水平高的参与者年龄偏大，且有更多代谢风险因素，如肥胖、高血压、高血糖和高血脂。对研究对象平均随访10年，其中210名参与者发生了新的心血管事件，50名参与者死于非心血管原因，214名参与者失访。与无CVD的参与者相比，死于非心血管疾病或失访参与者的血清corin水平未发生明显改变，而发展为CVD的患者血清corin水平显著升高（*P*<0.001）。随着基线血清corin四分位数的增加，CVD累积发病率分别为6.08%、7.87%、9.25%和10.43%，具有显著的组间差异。同时以血清corin四分位数为自变量的回归分析显示，CVD的发病风险随血清corin水平的增加而增加。210例CVD事件中，共发生88例卒中事件，卒中研究对象的基线血清corin水平显著升高。且卒中累积发病率随基线血清corin四分位数的增加而增加，具有显著组间差异。210例CVD事件中，共发生147例冠心病（CHD），以血清corin四分位数为自变量的回归分析显示，随着基线血清corin水平的升高，CHD的发病风险分别是4.64%、5.94%、6.70%和6.26%，组间差异无统计学意义。

综上所述，在中国成年人群中，较高的基线血清corin水平预示着较高的CVD事件和卒中风险，而不是CHD风险。血清corin可能是卒中的预测因子，但其潜在机制有待进一步研究。

（北京大学第三医院
谭媛 崔丽艳 编译）
（DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.01.004；
IF:27.203）

内切酶辅助的无 PAM 的 RPA 偶联 CRISPR/Cas12a 敏感检测 DNA 甲基化

【据《American Chemical Society》2022年10月报道】题：内切酶辅助的无PAM的RPA偶联CRISPR/Cas12a敏感检测DNA甲基化（中国重庆大学生物工程学院作者Shiying Zhou等）

DNA甲基化被认为是一种潜在的癌症生物标志物。DNA甲基化水平的评估将有助于癌症的预后和诊断。因此，该研究提出了一种基于内切酶辅助原间隔子邻近基序（PAM）游离重组聚合酶扩增（RPA）偶联CRISPR/Cas12a（E-PfRPA/Cas）的新方法，用于DNA甲基化的敏感检测。

首先甲基化敏感限制性内切酶（MSRE）用于选择性地消化未甲基化的DNA，而甲基化的靶点保持结构完整。因此，甲基化的靶点可以启动RPA反应，生成大量的双链DNA（dsDNA）。为了避免CRISPR/Cas12a的PAM位点的依赖性，其中一个RPA引物5'末端磷酸化。再经Lambda处理，5'-磷

酸修饰的序列将被降解，留下单链DNA（ssDNA）。CRISPR/Cas12a可以在没有PAM的情况下准确定位ssDNA，然后启动其反式切割活性，进一步放大信号。

首先该研究通过聚丙烯酰胺凝胶电泳、荧光测量和LFA检测方法去验证E-PfRPA/Cas策略的可行性。经过HhaI酶切*RAFFS1A*基因及电泳方法可以特异性识别并区分甲基化的*RAFFS1A*基因（RAFFS1AmC）和未甲基化的*RAFFS1A*基因（RAFFS1AC）。接下来用荧光曲线和横向流动分析（LFA）进一步验证基于CRISPR/Cas12a的DNA甲基化检测的可行性。荧光曲线结果表明，RAFFS1AmC因为5mC修饰可以避免HhaI消化，从而引发RPA反应，生成大量的dsDNA。加入了Lambda酶及Cas12a成分后，反应体系释放荧光信号。相比之下，RAFFS1AC被HhaI消化，不能

引发以下一系列反应。LFA的检测显示，只有RAFFS1AmC的实验组由于AuNPs-anti-FAM的结合，才能在T线上出现一个明显的条带。这些结果表明，E-PfRPA/Cas方法能够以低背景干扰、高灵敏度、高精度成功检测DNA甲基化。

为了研究该方法的检测性能，在最佳条件下测量RAFFS1AmC的可检测浓度范围。根据RAFFS1AmC浓度与荧光强度（ ΔF ）的关系，线性拟合方程为 $\Delta F = 241.3 \log C + 623.3$ （ $R = 0.994$ ），检测限计算为0.98 fM。为了进一步验证该方法的高效检测能力，将PAM位点（TTTA-）引入到正向序列中，构建了一个基于PAM的甲基化检测系统。该结果却显示出非特异扩增增高。经对比发现，E-PfRPA/Cas策略由于Lambda处理能有效消除非特异性扩增，无PAM位点的

E-PfRPA/Cas的性能更优，在低浓度靶标的检测中表现良好，可区分至0.05%的甲基化水平（10 fM），说明E-PfRPA/Cas策略具有较高的准确性和敏感性。

接着，该研究首先利用RASSF1A-C和其他随机DNA作为干扰物，研究了该传感器对位点特异性甲基化检测的选择性。结果显示，由于其他随机DNA片段与crRNA不匹配，而RASSF1A-C被HhaI消化，使得干扰物不能激活CRISPR/Cas12a的反式裂解活性。使用与crRNA错配的单核苷酸多态性进一步探索E-PfRPA/Cas系统的检测能力，实验结果表明，ssDNA靶点与crRNA之间的SNP错配对Cas12a的催化活化的影响微不足道。最后通过测试5个平行实验组和对照组的荧光响应来研究重复性，各组间的荧光值没有明显的波动。这些结果说明该传感器具有显著的特异性、可重复性和

稳定性。

最后，该研究为了进一步评价该方法在实际应用中的可靠性，将E-PfRPA/Cas检测方法应用于真实的基因组DNA样本，荧光曲线和LFA条带结果都表现出E-PfRPA/Cas检测方法对细胞内DNA甲基化的检测具有较高的灵敏度和特异性。

结论表明，该团队开发的这种E-PfRPA/Cas新策略可以敏感地检测DNA甲基化，具有低背景、良好的高特异性和灵敏性的特点，表明其在肿瘤特异性基因分析方面具有巨大的潜力。该策略可与横向流动条带结合，实现床旁实时检测。基于crRNA的编程能力，基于E-PfRPA/Cas的方法可以进一步用于建立多甲基化位点甚至核酸检测的通用平台。

（国家卫生健康委临床检验中心
张丽静 李金明 编译）

（DOI：10.1021/
acssensors.2c01330
IF：9.618）

单分子测序使癌症患者的长序列细胞游离 DNA 检测与直接甲基化分析成为可能

【据《Clinical Chemistry》2022年9月报道】题：单分子测序使癌症患者的长序列细胞游离DNA（cfDNA）检测与直接甲基化分析成为可能（中国香港科学园创新诊断科技有限公司 作者L Y Lois Choy等）

循环肿瘤DNA分析作为一种癌症筛查、诊断和治疗的工具已经变得越来越重要。以往研究主要依赖于下一代测序技术（如Illumina测序技术），然而这种测序技术本质上缺乏对大于600 bp的分子进行测序的能力。因此，可能存在于癌症患者中的cfDNA分子（例如，>600 bp）迄今尚未得到研究。以往cfDNA研究中的甲基化分析普遍采用亚硫酸氢盐测序，而该方法处理会使DNA降解，因此这种方法

不利于长DNA分子的测序。单分子测序（例如，太平洋生物科学公司[PacBio]的单分子实时[SMRT]测序）能够对单个DNA分子进行测序，平均读取长度为13.5 kb，测序准确率为99.8%。因此，该团队用单分子测序来研究长序列cfDNA及其甲基化模式。

在本研究中，该团队采用单分子实时测序（SMRT）对肝癌细胞癌（HCC）患者的cfDNA分子进行测序，然后进行片段大小和甲基化分析。同时利用整体动力学（HK）模型直接确定了单个细胞游离DNA（cfDNA）分子上的一系列CpG位点的甲基化模式。通过单分子甲基化模式，他们开发了一种名为HCC甲基化评分的指标，用于反映携带与癌症相

关的甲基化模式的cfDNA分子的数量。

在文章的第一部分，该团队通过单分子测序揭示了癌症患者的长cfDNA分子。与Illumina测序平台相比，单分子测序在HCC患者中检测到的长cfDNA分子比例要高出约350倍。同时在对cfDNA分子末端基序分析时，该团队发现小于500 bp的分子中，C端片段最为丰富，从500 bp开始，A端片段显著增加，到2 kb片段以上A端片段最丰富。

接着该团队进行了单分子甲基化和组织起源分析，发现长cfDNA分子比短cfDNA分子含有更多的CpG位点，增加了单分子甲基化模式的组织特异性信息量。为了能确定肝脏产生的血浆DNA的量，该研究开发了一种根

据cfDNA分子甲基化模式的评分系统，用于判断cfDNA是否来自肝脏。

同时，在研究肿瘤和非肿瘤cfDNA分子的单分子甲基化水平时，该团队发现肿瘤和非肿瘤的cfDNA分子之间存在单分子水平上的差异甲基化模式。于是，该团队开发了一种用于组织起源分析的评分系统，根据单分子甲基化模式来反映测试样本发生HCC的可能性，HCC甲基化评分越高，发生HCC的风险越高。根据ROC曲线分析显示，与使用1-6 CpG位点的较短cfDNA分子的评分系统相比，使用至少有7个CpG位点的较长cfDNA分子计算HCC甲基化评分的评分系统可以更好地区分是否为HCC患者。这些结果进一步强调了长血浆DNA的使用有可能提高癌症检测能力

的潜力。同时在他们招募的病例中，HCC甲基化评分最高的前4位对应的病例在术后3年内复发并转移，提示HCC甲基化评分也具有潜在的预后意义。

总之，该团队首次揭示了存在于癌症患者血浆中的长序列cfDNA分子。这些分子的存在和直接甲基化分析为癌症液体活检以及单个cfDNA分子的组织起源分析开辟了新的可能性。同时他们证明了利用长链cfDNA分子中的多个CpG位点可以增强区分癌症患者和非癌症患者方面的检测能力，为以长链cfDNA为基础的癌症诊断提供了新的可能。

（国家卫生健康委临床检验中心
李自强 李金明 编译）

（DOI：10.1093/clinchem/
hvac086 IF：12.167）

肿瘤微环境基因表达谱与接受新辅助化学免疫疗法可切除 NSCLC 患者的病理完全缓解和疾病进展相关

【据《Journal for Immunotherapy of Cancer》2022年9月报道】题：肿瘤微环境基因表达谱与接受新辅助化学免疫疗法可切除NSCLC患者的病理完全缓解和疾病进展相关（西班牙Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda医院 作者Marta Casarrubios等）

在肺癌可切除期引入新

辅助化学免疫治疗，可以改善肺癌患者的预后，提高生存率。因此，美国FDA批准nivolumab（纳武单抗）联合化疗用于治疗可切除期非小细胞肺癌（NSCLC）无ALK或EGFR突变患者。然而，相当大比例的肿瘤患者对化学免疫治疗没有完全应答，这与早期疾病进展有关。因此，治疗前

识别应答患者和有更高的疾病复发风险的非应答患者是至关重要的。目前，已经发现了几种与肿瘤免疫周期相关的生物标志物，如肿瘤突变负荷（TMB），PD-L1的表达水平，免疫细胞的表征和量化等。其中，基因表达谱，考虑了数百个基因表达水平，可以更全面地了解抗肿瘤免疫反

应，是十分具有潜力的生物标志物。

本研究通过RNA测序，对晚期可局部切除的NSCLC患者接受新辅助化学免疫疗法治疗前后的肿瘤样本基因表达谱进行了表征，来发现与完全病理应答（complete pathological response，CPR）相关的生物标志物，

并辨别具有高疾病进展风险的非完全病理应答（non-CPR）患者。本研究入组了41例接受新辅助化学免疫治疗的可切除ⅢA期NSCLC患者，对其16个治疗前和36个治疗后组织样本进行研究。使用一个靶向395个免疫相关基因的panel，对手术切除的

下转第7版▶

铜绿假单胞菌中一种新型 OXA-10 家族 β -内酰胺酶 OXA-935 的功能和结构特征

【据《Antimicrob Agents Chemotherapy》2022年10月报道】题：铜绿假单胞菌中一种新型 OXA-10 家族 β -内酰胺酶 OXA-935 的功能和结构特征（美国西北大学 作者 Nathan B Pincus 等）

假单胞菌对青霉素和头孢菌素的耐药性通常是由固有的 β -内酰胺酶 AmpC 的过度表达引起。然而，OXA-10 家族 β -内酰胺酶在铜绿假单胞菌中广泛存在且 OXA- β -内酰胺酶具有向广谱头孢菌素酶和碳青霉烯酶突变的倾向。在这项研究中，作者从耐多药（MDR）高风险 CC446 型铜绿假单胞菌中发现了对头孢他啶有耐药性的菌株。基因组分析显示，这些菌株携带的质粒上均含有 *bla*_{OXA-10-like}，命名为 *bla*_{OXA-935}。相对于 OXA-10，OXA-935 有两个氨基酸的替换，即 157 位的天冬氨酸取代甘氨酸（G157D），153 位的丝氨酸取代苯丙氨酸（F153S）。OXA-14 中同样存在 G157D，这在铜绿假单胞菌中能介导对头孢他啶的耐药。与 OXA-14 相比，OXA-935 对头孢他啶的水解效能更高。*bla*_{OXA-935} 的敲除及敲入实验表明 OXA-935 介导头孢他啶耐药。为了更好地理解变

异氨基酸的影响，研究者确定了 OXA-14 和 OXA-935 的晶体结构。与 OXA-14 相比，OXA-935 中的 F153S 突变使 ω 环更为自由疏松。OXA-10 家族中越来越多广谱头孢菌素酶的出现使我们对新型 β -内酰胺/ β -内糖酶抑制剂组合更为依赖来治疗耐多药铜绿假单胞菌感染。

一、研究背景

铜绿假单胞菌可引起菌血症、肺炎及尿路、皮肤和软组织感染等多种感染。多重耐药铜绿假单胞菌（MDRPA）检出逐渐增多，其耐药原因由天然耐药（AmpC，PDCs，外排泵及膜孔蛋白等）及获得性耐药（含耐药相关基因的可移动元

件等）介导。本文作者收集 49 株 ST298 铜绿假单胞菌（Pae）大都对头孢他啶（CAZ）敏感，但有 3 株对其耐药。本文就该耐药机制作探究。

二、材料与方法

本文选用三株对头孢他啶耐药的 PS1793、PS1796、PS1797 菌株及用于基因敲除或敲入的 PA14、PAO1 菌株。选用的方法包括药敏实验、序列分析、*bla*_{OXA-935} 敲除及敲入、qRT-pcr、蛋白构象分析等。

三、结果与讨论

1. *bla*_{OXA-935} 确定及对 CAZ 高水平耐药功能特点类型分析
耐药基因分析表明 3 株 Pae 均含 *bla*_{OXA-10-like}（OXA-10-like；G157D 和 F153S），即 *bla*_{OXA-935}，且对 CAZ 的 MIC 均为 64 mg/L。此外对头孢他啶-阿维巴坦也均耐药。*bla*_{OXA-935} 敲除后 3 株菌对头孢他啶敏感性由耐药转为敏感/中介（MIC：4~8 mg/L）。*bla*_{OXA-935} 敲入实验表明该基因能增加对 CAZ、CZA 耐药，存在表达依赖性。*bla*_{OXA-935} 在 3 株菌中的表达量与 *rpoD* 相当且不被头孢他啶诱导性表达，说明 3 株 Pae 中不存在该基因的多拷贝且不被头孢他啶诱导性表达。*ampD* 碱基插入（野生型 *ampD* 下调 *ampC* 表达）引起

ampC 高表达，可能引起 CAZ 的 MIC 轻微升高。基因组比对显示 PS1793 与 PS1796 相同，两者与 PS1797 仅有位于染色质上的单个碱基差别，说明三株菌具有较高的同源性。

2. OXA-935 结构特性

参照 OXA-10 结构分析出 OXA-935 是一个异二聚体结构（图 1A）。由于 F153S，两个单体在 K70 发生去氨甲酰化和 Ω 环更为无序自由，使活性位点更为疏松开放，对 CAZ 这类大分子的结合更为有利。由于技术的限制，并未模拟出 OXA-935 与 CAZ 相互作用构象。此外酶动力学表明 OXA-935 对头孢他啶的亲合力（ $K_m=17$ μ M）和底物转化率（ $K_{cat}=0.24/s$ ）高于 OXA-14。

四、小结

本文就 *bla*_{OXA-935} 的功能及表达蛋白 OXA-935 结构作出详细分析，表明 OXA-935 介导头孢他啶和头孢他啶-阿维巴坦耐药。更为注意的是 OXA-10 中氨基酸微小变化会引起超广谱 β -内酰胺酶活性，特别是当其位于 Ω 环时。
（北京大学中日友好临床医学院 张飞龙 鲁炳怀 编译）
（DOI：10.1128/aac.00985-22 IF：5.938）

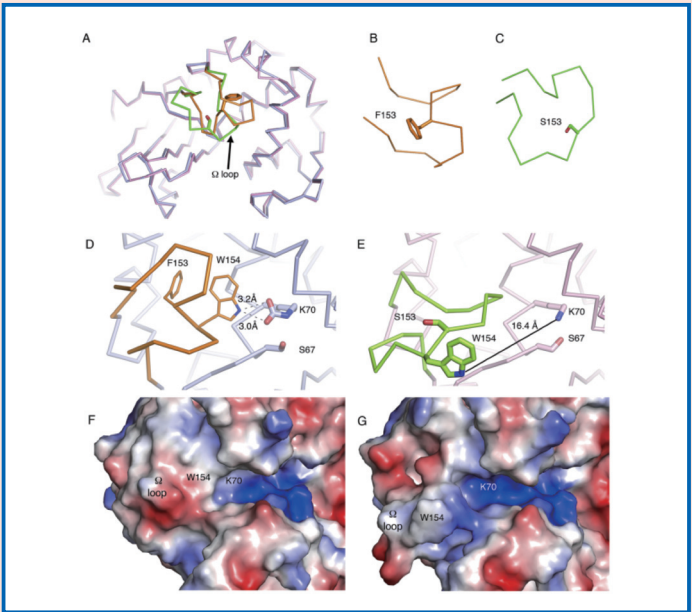


图 1 OXA-935 与 OXA-14 蛋白构象

A. OXA-935 与 OXA-14 蛋白结构复合体，棕色代表 OXA-14，绿色代表 OXA-935；B、C. 分别代表 OXA-14 活性中心和 OXA-935 活性中心；D、E. 分别代表 OXA-14 蛋白结构和 OXA-935 蛋白结构；虚线表示氢键，黑线表示 OXA-935 中 K70 和 W154 之间的距离；F、G. 分别代表 OXA-14 与 OXA-935 蛋白表面电荷分布情况

产 KPC 肺炎克雷伯菌体外亚胺培南-瑞来巴坦耐药机制

【据《Antimicrob Agents Chemotherapy》2022年10月报道】题：产 KPC 肺炎克雷伯菌体外亚胺培南-瑞来巴坦耐药机制（瑞士弗里堡大学 作者 Jacqueline Findlay 等）

碳青霉烯耐药肠杆菌目（如产 KPC 肺炎克雷伯菌）对公众健康存在较大威胁。最近引入的包括亚胺培南-瑞来巴坦（IPM-REL）在内的新型 β -内酰胺- β -内酰胺酶抑制剂组合显示出对此类菌株具有良好的抗菌活性。然而，最近有报道称体内出现了耐 IPM-REL 产 KPC 的肺炎克雷伯菌。因此作者在体外评估导致 5 株产 KPC 肺炎克雷伯菌产生 IPM-REL 耐药的机制。突变菌株对 β -内酰胺（包括碳青霉烯类和美罗培南-法硼巴坦）的敏感性降低。*bla*_{KPC} 突变体在大肠杆菌重组菌株中的表达导致碳青霉烯类药物敏感性的增加和 CAZ-AVI 敏感性的降低。与亲本相比，两种 KPC 突变体的 AVI 和 REL 的抑制活性

均显著降低。基因回补实验表明，OmpK36 对 IPM-REL 以及其他 β -内酰胺/内酰胺酶抑制剂组合敏感性恢复起到主要作用。

一、研究背景

碳青霉烯耐药肠杆菌目（CRE，多为 MDR）引起的感染与显著的发病率和死亡率相关。为应对这一类病原体， β -

内酰胺- β -内酰胺酶抑制剂组合（BLBIs）近年来推荐应用。亚胺培南-瑞来巴坦（IPM-REL）于 2019 年及 2020 年分别获得 FDA 及欧洲药品管理局批准，

用于治疗包括血液和呼吸道感染在内的复杂革兰阴性感染。近期已有文章报道体内出现耐 IPM-REL 产 KPC 的肺炎克雷伯菌，其耐药与 KPC 过表达及膜孔蛋白突变等相关。为进一步探究 IPM-REL 耐药机制，本文研究体外 IPM-REL 诱导性耐药机制。

二、材料与方法

本文选用 5 株代表性产 KPC 肺炎克雷伯菌对其在 IPM-REL 压力下诱导 6 天，选择第 1 天及第 6 天耐 IPM-REL 菌株进行机制分析。选用的方法包括药敏实验、WGS 等。

三、结果与讨论

1. IPM-REL 压力下突变菌株耐药表型

耐药表型分析表明，5 株肺炎克雷伯菌在第 1 天及第 6 天 IPM-REL 的 MIC 增高（0.125~1 mg/L - 8~256 mg/L），尤其是第 6 天的菌株（图 1）。因此产 KPC 肺炎克雷伯菌在 IPM-REL

		OMPs		MICs (mg/L)										KPC copy no.
Strains	KPC	OmpK35	OmpK36	IPM ^a	IPM/REL ^a	MEM ^b	MEM/VAB ^b	ETP ^c	ATM ^d	ATM/AVI ^e	CAZ ^e	CAZ/AVI	FEP ^f	
N364	KPC-3	WT ^g	WT	4	0.125	16	$\leq$ 0.06	32	256	0.25	256	8	32	1.0
N364 D1	KPC-3	WT	TR ^h	256	1	256	0.5	>256	256	2	256	8	>256	1.1
N364 D6	KPC-3 L167R	WT	TR	128	32	64	0.5	>256	256	16	>256	32	128	1.1
N1118	KPC-2	TR	WT	8	0.25	32	$\leq$ 0.06	128	>256	0.5	64	2	>256	1.0
N1118 D1	KPC-2	TR	WT	8	0.25	32	$\leq$ 0.06	128	>256	0.5	64	4	>256	1.1
N1118 D6	KPC-2	TR	IS Prom ⁱ	>256	8	>256	2	>256	>256	0.5	64	4	>256	1.7
N1762	KPC-3	TR	GD ins ^m	128	1	>256	4	>256	>256	2	>256	16	>256	1.0
N1762 D1	KPC-3	TR	GD ins	256	8	>256	16	>256	>256	64	>256	256	>256	2.8
N1762 D6	KPC-3	TR	TR	>256	>256	>256	64	>256	>256	128	>256	256	>256	3.2
N435	KPC-41	TR	WT	2	0.25	1	0.125	4	64	2	>256	256	16	1.0
N435 D1	KPC-41	TR	WT	2	0.25	1	0.125	4	64	2	>256	256	16	1.1
N435 D6	KPC-41 PNK ins 272	TR	TR	256	16	64	8	256	128	16	>256	256	128	2.3
N859	KPC-50	TR	WT	8	0.5	8	0.125	16	128	4	>256	256	64	1.0
N859 D1	KPC-50	TR	WT	8	0.5	8	0.125	16	128	4	>256	256	128	1.1
N859 D6	KPC-50	TR	Del ⁿ	>256	128	>256	32	>256	>256	64	>256	>256	>256	1.9

^aIPM, imipenem.

^bMEM, meropenem.

^cETP, ertapenem.

^dATM, aztreonam.

^eCAZ, ceftazidime.

^fFEP, cefepime.

^gREL, relebactam.

^hVAB, vaborbactam.

ⁱAVI, avibactam.

^jWT, wildtype.

^kTR, truncated.

^lIS Prom, IS1 element inserted into the promoter region.

^mGD ins, GD amino acid insertion in L3 loop.

ⁿDel, gene deleted.

图 1 IPM-REL 诱导突变体及其亲本药敏结果、突变体 *bla*_{KPC} 拷贝数及突变位点、OmpK35 和 OmpK36 突变体氨基酸水平变异

室间质量评价对于临床实验室分子检测的重要性

【据《Cancers》2022年7月报道】题：室间质量评价对于临床实验室分子检测的重要性（比利时鲁汶大学 作者Nele Laudus等）

近年来，各种各样的高科技实验室检测和治疗方法已经为癌症患者提供了便利。后者往往很昂贵，导致医疗保健费用高昂，并给患者带来潜在负担。因此，将这些检测方法和先进的治疗方案应用于适当的情况是很重要的。实验室生物标记物由于其筛选、诊断、预后和（或）治疗价值，在患者选择中发挥关键作用。为了保证实验室能够随时提供可靠、准确的检测结果，良好的质量管理体系和质量控制是必不可少的。这包括定期参加室间质量评价（EQA）方案，它被世界卫生组织（WHO）定义为“使用外部机构或设施客观检查实验室表现的系统”。该文章概述了EQA方案对于临床实验室的作用和重要性，讨论了目前市场上可用的EQA方案和组织者。

一般来说，EQA流程包括以下步骤：样品分发、测试和报告阶段、专家（也称为评估人员）评估和申诉阶段。EQA可以在许多不同的情境下开展，广泛适用，应当被广泛应用以实现更好的医疗保健。因此，EQA方案的目的应该是明确的，并且能够以其组织的

方式达到它的目标。例如，最近建立了几个EQA方案，以解决检测SARS-CoV-2是否存在紧迫问题。这些EQA方案有一个明确的目标，即测试中心能否正确识别病毒的存在？

EQA的组织者应当遵从几个指南以保证高质量的EQA方案，一些指南、建议和ISO标准致力于建立合适的EQA方案，例如ISO/IEC17043是在一般意义上建立起来的，能够适用于每种类型EQA方案。

EQA组织者在其方案的实施过程中可能会面临某些挑战，有可能会影响计划和组织EQA方案的方式。例如，如果在EQA组织方面缺乏经验，明智的做法是进行内部审核，找出不足之处，以符合ISO/IEC17043标准，并尽快寻求认可。可能会影响EQA方案质量的风险应当被及时处理。另一个不在EQA组织者可触及范围内的挑战是样本的常规处理，这取决于参与EQA的实验室是否将样本当作常规样本处理。

EQA组织者负责建立、协调和监督EQA计划。不同的组织者有许多特征。一些组织者专注于一个EQA方案，而另一些组织者组织多个EQA方案。许多组织者专注于国家临床实验室，而其他组织者意

图面向更广泛的受众。另一个重要的特点是EQA供应商的ISO/IEC 17043认证状态。展示了一些EQA组织者和他们的特点。

EQA计划的总体目标是通过揭示实验室检测中的关键错误和有待改进的领域来预防实验室错误，从而加强患者安全和患者护理。EQA帮助实验室随着时间的推移监控自己的表现，并将自己的表现与同行的表现进行基准测试。

由于每个EQA有许多不同的组织者，其目标也不同，这也可能导致不同的成就标准。EQA组织者之间的协调是一个巨大的挑战，未来还有许多其他障碍。

EQA的目的是帮助实验室评估测试性能并促进持续学习。检验医学是一个快速发展的领域，要求EQA组织者在他们的方案中反映新的发展。这不仅对实验室很重要，工业和研究机构也可以从研究EQA方案的结果中受益。此外，EQA组织者应该随着他们所服务的领域不断发展，解决他们遇到的挑战，以持续实现他们的目标。

（北京朝阳医院 凌露 王清涛 编译）

（DOI：10.3390/cancers14153686 IF：6.575）

三甲医院临床实验室全自动化的经济效益评估

【据《Annals of Laboratory Medicine》2021年7月报道】题：三甲医院临床实验室全自动化的经济效益评估（韩国首尔延世大学 作者KyungYi Kim等）

实验室自动化系统是通过减少能导致人为错误的重复任务和标准化检测过程以改善实验室表现而发展起来的。目前有各种实验室自动化系统，包括分析前模块，任务靶向自动化（TTA）和全自动化（TLA）系统。TLA系统于20世纪80年代初在日本高知县的高知县医学院首次引入，使用通过传送带线直接连接到自动化系统的分析仪执行分析前和分析后功能。尽管许多实验室都有一定程度的自动化（截至2016年，全球大约安装了4 000个实验室自动化系统），但很少有实验室完全纳入TLA系统。虽然TLA系统有其优点，但采用TLA系统的最大限制是其高昂的前期成本。该研究比较了TLA与部分自动化的临床效果，并通过确定增量成本-效益比（ICER）和预期回报期进行了经济评估，从临床和操作角度验证TLA应用的资本投资是否值得。

本研究对塞弗伦斯医院检验科2019年12月收集的TLA后样本与2018年12月收集的TLA前样本的数据进行了回顾性研究。有效性主要通过四个关键绩效指标（KPI）而确定，包括三个周转时间（TAT）相关变量。TAT是一种传统的定量结果，是评价实验室表现最常用的指标之一，被定义为从样本登记和条形码读取时间到向实验室信息系统（LIS）报告检测结果的时间。通过计算三个变量来评估LIS数据：平均值TAT、99%TAT和TAT CV，分别对应于“及时性”“异常率”和“可预测性”的度量来分



采用TLA后TAT的变化。使用管触时刻（TTM）——处理样本从登记到存档所需的平均手工操作数来确定TLA特定的益处，使用加权TTM（wTTM）作为第四个KPI作为“员工安全”的衡量标准。以上四个KPI来衡量增量有效性（ ΔE ），即两种干预措施（TLA前和TLA后）的有效性差异以及确定年度增量成本（ ΔC ）即TLA前后的成本差异。

采用TLA后，实验室在所有四个关键绩效指标上的表现都有所改善：代表结果报告及时性的平均周转时间（TAT）下降了6.1%；TAT的第99百分位（异常率）下降了13.3%；代表可预测性的TAT CV下降了70.0%；代表员工安全的wTTM提高了77.6%。基于这些有效性结果，采用两种方法进行经济评价。首先，采用增量成本-效益比和wTTM作为最具成本效益的绩效指标。其次，计算预期回收期。仅考虑到人员费用的减少，预计需要4.75年可以收回最初的投资。

以上效益分析表明，TLA显著改善了以下实验室表现：及时性、异常率、可预测性和员工安全。TLA的回收期也相对较短，从长远来看可以减少医院的总费用。因此，采用TLA的资本投资是值得的。

（北京朝阳医院 凌露 王清涛 编译）

（DOI：10.3343/alm.2022.42.1.89

IF：4.940）

◀上接第 5 版

肿瘤组织样本进行bulk RNA测序。通过盲法病理中心评估的方法，将肿瘤分为CPR组和non-CPR组。采用DESeq2和基因集富集分析评估组间差异表达基因和通路富集分析，采用CIBERSORTx来评估免疫细胞亚型的比例。本研究结果表明，与non-CPR组相比，CPR组肿瘤在未接受新辅助化学免疫治疗时具有更强的免疫浸润，其表现为IFNG、GZMB、NKG7和M1巨噬细胞水平更高，CPR组的受试者工作特征曲线下面积均>0.9。新辅助化学免疫治疗后，CPR组肿瘤标志物表达降低和IFN- γ 信号下调更显著，而non-CRP组患者组织样本中的AKT1、

BST2、OAS3或CD8B等基因高表达，且树突状细胞和中性粒细胞比例均升高。治疗前高水平的PD-L1和TMB影响新辅助化学免疫治疗后的免疫景观，其表现为增殖标志物和I型干扰素信号分子的表达水平下降。

总体而言，本研究结果阐明了CRP组和非CRP组应答之间的差异，描述了可能的应答和NSCLC复发的免疫机制，为NSCLC新辅助化学免疫治疗疗法的个性化治疗方案选择提供了可能。

（国家卫生健康委临床检验中心

刁振丽 李金明 编译）

（DOI:10.1136/jitc-2022-005320

IF：12.469）

◀上接第 6 版

压力下可产生IPM-REL高水平耐药。同时研究者也观察到美罗培南-法硼巴坦/氨曲南-阿维巴坦/头孢他啶-阿维巴坦敏感性也随之降低，表明BLBIs存在交叉耐药。

2. *bla*_{KPC}的拷贝数及突变对IPM-REL耐药影响

*bla*_{KPC}拷贝数分析表明，除N364突变体外其余4株突变体*bla*_{KPC}拷贝数均明显增加，这之前报道相匹配，同时也符合突变体IPM-REL的MIC变化趋势。IPM-REL压力下KPC突变产生（N364 D6：KPC-3 L167R，位置： Ω -loop；N435 D6：KPC-41 PNK ins 273，position： β 9折叠和 α 12螺旋）。后者突变与CAZ-AVI耐药相关已被多次报道。为验证两种突变体对IPM-REL耐药的影响，研究者将该基因通过质粒的形式导入IPM-REL敏感菌株。重组菌株耐药表型分析表明，两种KPC突变体可降低对IPM-REL敏感性。为进一步了解瑞来巴坦对KPC及其突变体抑制强度的影响，作者对包括瑞来巴坦在内的

多种酶抑制剂进行分析，表明瑞来巴坦对KPC-3突变体（L167R）的抑制活性较KPC-3明显下降，而对KPC-41突变体（PNK ins 273）的抑制活性较KPC-41轻微下降。

3.膜孔蛋白对IPM-REL耐药影响

IPM-REL压力下膜孔蛋白编码基因（*ompK35/ompK36*）突变降低IPM-REL敏感性。*ompK36*回补实验表明BLBIs（IPM-REL、CAZ-AVI、MEM-VAB和ATM-AVI）敏感性恢复。

四、小结

体外IPM-REL选择压力下产KPC肺炎克雷伯菌可出现对IPM-REL耐药。产KPC肺炎克雷伯菌对IPM-REL的耐药机制包括*bla*_{KPC}多拷贝/突变、膜孔蛋白改变等。IPM-REL可与其他 β 内酰胺类抗生素加酶抑制剂（CAZ-AVI、MEM-VAB、ATM-AVI）产生交叉耐药。

（北京大学中日友好临床医学院

张飞龙 鲁炳怀 编译）

（DOI:10.1128/aac.00918-22 IF:5.938）

蛋白质组学联合机器学习预测心血管疾病风险

【据《Eur Heart J.》2022年4月报道】题：靶向蛋白质组学改善心血管二级预防的风险预测（荷兰阿姆斯特丹大学 作者Nick S Nurmohamed等）

动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）目前基于指南的预防性药物尚无法满足临床需求。但目前的临床风险评分，并不能准确地反应需要加强治疗干预的高复发风险患者。基于机器学习分析的高通量血浆蛋白质组学发展，可为进一步改善这些患者的风险分层提供新的机会。

研究者在两个包含1 570例已确诊动脉疾病患者的二级预防队列中进行了靶向血浆蛋白质组学研究。包括发现队列（ $n=870$ ）和验证队列（ $n=700$ ）。两个队列的血浆样本都采用OLINK蛋白质组技术测量了panel中276种蛋白质的表达水平，

这些panel是根据已知与动脉粥样硬化性心血管疾病的相关性而进行选择。在两个队列中，将主要结局定义为第一次复发ASCVD事件，包括急性心肌梗死、缺血性卒中和心血管性死亡。在发现队列中，共构建了三个分类模型用于训练和评估模型，以及识别数据集，从而寻找蛋白质组学和临床中最可靠的生物标志物。

结果显示，蛋白质模型在发现队列中的表现明显优于临床风险模型，而两种模型结合仅略优于蛋白质模型。在对所有模型进行重新校准后，在验证队列中对差异值进行测试。使用蛋白质模型验证ASCVD事件复发的预测，ROC曲线下面积为0.801（95%CI 0.785~0.817）。临床风险模型的ROC曲线下面积为0.765（95%CI 0.743~0.784）。两种模型

联合使用的ROC AUC为0.792（95%CI 0.771~0.811）；在验证队列中，蛋白质模型也优于临床风险模型，而两种模型的组合并不优于单独的蛋白质模型。

CRP被用来识别在临床实践中有“残余炎症风险”的患者。研究者根据发现队列中以CRP水平2 mg/L为分界线



对患者进行分组，结果373例患者为低CRP组，463例患者被分为高CRP组。高CRP组的中心蛋白与模型中许多关键蛋白相关，同时高CRP组的IL-6水平更高，证实了NLRP3-IL6通路的参与导致了CRP的升高。低CRP组中前10种蛋白，有4种蛋白在初始模型和高CRP模型中均未出现。所有4种蛋白都与中性粒细胞信号通路相关，该结果表明，低CRP组中促炎先天免疫激活的作用独立于NLRP3-IL6炎症小体通路。

总的来说，这些数据证实了蛋白质组学在二级预防患者量身定制的治疗方法中的潜力。

（哈尔滨医科大学附属第四医院
张心宇 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1093/eurheartj/ehac055.
IF：35.8554）

自动决策辅助：血脂系列指标即可计算的新型评分系统辅助他汀类药物使用

【据《Clin Chem.》2022年10月报道】题：动脉粥样硬化性心血管疾病风险评分估计值：他汀类药物治疗的自动决策辅助（美国国立卫生研究院作者Maureen Sampson等）

ASCVD风险评估是心血管疾病预防临床管理的关键步骤。目前计算动脉粥样硬化性心血管疾病风险的标准是10年动脉粥样硬化性心血管疾病危险人群-汇总队列方程（PCE）。但该方法需要将额外的危险度信息输入计算机。为了简化动脉粥样硬化性心血管疾病风险评分，研究者团队希望能够探索并验证一个替代的风险方程，这个方程可由临床实验室提供并允许自动计算动脉粥样硬化性心血管疾病风险。

为此，研究团队从2005—2018年国家健康和营养检查调

查（NHANES）人群中组了一个由6 021例年龄在40~75岁之间的个体受试者组成的试验队列，将数据集随机分为训练（25%）和验证（75%）数据集。使用总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油和年龄4个变量开发了估计的ASCVD（eASCVD）风险评分方程，使用回归分析推导eASCVD评分。

首先研究者们确定了不同PCE的相对重要性，从数量上看，最重要的ASCVD风险因素是年龄，在人群水平上，血压治疗药物（BP）和吸烟的影响相对较小。在人群水平上，当不考虑这两个因素时，风险变量总和的新方程与标准PCE计算的方程密切相关。

使用验证数据集中的eASCVD与标准PCE评分进行比

较。对于无额外非脂质风险因素[高血压（SBP>130 mmHg）、BP药物或吸烟]的患者，eASCVD风险评分与标准PCE风险评分密切相关。而将具有额外风险因素的患者纳入分析，2个风险评分之间的相关性显著降低。在人群水平，eASCVD风险评分识别标准PCE风险评分>7.5%/10年的高风险患者的灵敏度为69.0%，特异性为97.5%。个体人种/性别队列显示了相似的结果。

为了提高eASCVD评分的敏感性，研究者开发了一种基于存在非脂质风险因素总数调整的简单算法。依据现行指南临界风险，将eASCVD风险评分为5%~7.5%且具有一个或多个风险因素的个体归类为高风险阳性。校正非脂质风险因素总数后，eASCVD风险评分的患者>

20%/10年，阳性预测值（PPV）为100%，可用于识别至少存在中间风险的患者。对于具有一个或多个风险因素且风险评分在7.5%~20%的患者，也表现出阳性预测值大于90%。对于每个个体人种/性别组，eASCVD风险评分的表现相似，但女性PPV不如男性。

接下来，通过两种风险评分预测，大约一半LDL-C>190 mg/dL的患者风险较低（PCE<7.5%/10年）。约75%的低LDL/高风险组具有可识别的风险因素，并可能通过接受药物治疗和（或）生活方式改变而降低其风险。最后，研究者比较了eASCVD风险评分与ASCVD事件的相关性。以7.5%/10年作为预测未来ASCVD事件的阈值，2个评分显示90%的一致性，与低风险组相比，高风险组的事件发生

率约为低风险组的两倍。

最后作者指出本研究存在的一些局限性。首先人群、脂质值的近期变化和其他风险因素的频率可能会影响本研究的结果，但也可能改变PCE评分的结果。另一个局限性是黑种人男性和女性的数量少于其他2个队列，这可能导致疾病风险评分对黑种人群体的预测性总体较低。本研究还需要临床效用方面的进一步研究。

总之，由于可以使用空腹标准血脂全套检查结果自动计算所有患者的风险评分，因此可以用作辅助动脉粥样硬化性心血管疾病一级预防和他汀类药物治疗的工具。

（哈尔滨医科大学附属第四医院
张心宇 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1093/clinchem/hvac120. IF：12.1670）

在美国白种人和黑种人群体中 Lp（a）是冠心病事件风险的独立危险因素

【据《JAHA.》2022年6月报道】题：黑种人和白种人心血管病患者脂蛋白（a）与冠心病和缺血性发作风险的关系（美国阿拉巴马大学伯明翰分校 作者Colantonio LD等）

既往一些观察性研究发现，脂蛋白（a）[Lp（a）]水平升高与CHD和缺血性卒中险增加相关。然而，目前还不清楚Lp（a）是否与白种人和黑种人成年冠心病患者的缺血性发作和冠状动脉疾病事件有关。

为明确其中关联，本文研究团队进行了一项病例对照研究，对REGARDS研究中2003年至2007年基线年龄≥45岁且普遍存在ASCVD的黑种人/白种人参与者进行回顾性数据分析。研究人员使用随访期间收集的可用血样，测量基线ASCVD患者的血清Lp（a）摩尔浓度和载脂蛋白B（ApoB）质量浓度。

在普遍存在ASCVD的参与者中，黑种人中位Lp（a）摩尔浓度显著高于白种人参与者

（100.1 nmol/L vs 23.4 nmol/L； $P<0.001$ ）；在CHD和缺血性脑卒中参与者中，黑种人Lp（a）摩尔浓度高于白种人参与者。在黑种人和白种人参与者中，Lp（a）水平越高，CHD事件的累积发生率越高。在Lp（a）的四分位分析中，没有证据表明缺血性卒中事件的累积发生率存在差异。同时相关结果表明，Lp（a）和CHD事件风险与是否服用他汀类药物无关。当以2 mg/L为分界线分析Lp

（a）与hs-CRP的关系时，白种人和黑种人群体均未表现出差异性，同时该分组结果表明Lp（a）与缺血性卒中事件无关。

由于所选用数据的广泛性和严谨性，因此目前的研究结果对有ASCVD病史的美国成年人具有高度的普适性。同时本研究也存在一些局限性，包括缺少参与者在基线时服用他汀类药物剂量的数据，没有收集参与者他汀类药物服用剂量。最后本研究使用的是在基线时储存的样品来

测定Lp（a），这可能会影响Lp（a）颗粒的稳定性。

总之，目前的研究表明，较高的Lp（a）水平与黑种人和白种人成年人冠心病事件风险增加有关。这种关联不受他汀类药物的使用或hs-CRP水平所改变。Lp（a）水平可以用来提示加强降低冠心病风险的干预。

（哈尔滨医科大学附属第四医院
张心宇 姜晓峰 编译）
（DOI：10.1161/JAHA.121.025397
IF：6.1064）

医学参考报检验医学专刊长期合作伙伴

