

关注全国结核病学术大会②

# 发展更精准高效的诊断技术

□本报记者 段梦兰

结核病的检测诊断技术不断发展。随着分子生物学突飞猛进,多种非痰液检测技术、高通量测序技术、核酸质谱检测技术等补充了传统细菌学检测与诊断方法,检测标本也从痰液标本扩展到非痰液标本。

更加高效、准确的诊断技术,是终止结核病流行的必要条件之一。在近期召开的2023年全国结核病学术大会上,众多专家学者就结核病检测、诊断等领域的技术与突破进行了交流。

## 更快找到结核杆菌

深呼吸,低头,弯腰,用力咳嗽……长期以来,留痰获取痰液标本进行检测是临床诊断结核病的“金标准”。1882年,德国科学家罗伯特·科赫首次发现并证明了结核分枝杆菌是结核病的病原菌。此后,痰涂片镜检技术成为沿用至今的结核病诊断方法。

据了解,目前结核病的检测诊断有细菌学、分子生物学、免疫学等几条路径,临床上也通过X线检查进行影像学诊断。

“传统的细菌学诊断方法包括痰涂片镜检和痰结核菌培养等,但临床上看痰涂片敏感度较低,痰结核菌培养耗时较长,严重影响了结核病的早期精准高效诊断。”山东大学附属公共

卫生临床中心结核科丁彩红副主任医师说,在痰液标本检测中,当患者无痰或无法提供高质量痰液时,可能无法获取准确的诊断结果。

丁彩红表示,近年来,一批如GeneXpertMTB/RIF等用于结核病早期诊断的快速诊断技术大大提高了诊断准确性,缩短了诊断时间。但在痰液稀少或无痰结核患者中,此类检测技术的灵敏度也会打折扣。

具有高灵敏度和特异度的分子生物学检测诊断技术为患者早期诊断及精准治疗提供了依据,目前被迅速推广,属于热门研究领域。首都医科大学附属北京胸科医院结核一科主任主任聂文娟说,将分子生物学检测诊断技术应用于病原学诊断,可以实现更高效、精准的检测。

“比如,通过分子生物学技术检测患者的体液标本,找到包括结核分枝杆菌在内的病原微生物基因,以此诊断疾病。”聂文娟介绍,传统痰结核菌培养需要花费近1个月时间,而分子生物学技术可以在1天内实现诊断。这意味着,找到结核分枝杆菌变得更快、更准。

## 多条路径指向共同目标

“我们向着终结结核病流行的共同目标努力。”会上,众多专家学者就近期结核病检测、诊断技术的探索与发现进行了分享。

“我们近期的研究验证了纳米孔测序技术用于疑似肺结核患者支气管肺泡灌洗液样本的诊断价值。”聂文娟介绍,该研究对现有分子生物学技术进行了优化,运用高通量的纳米孔测序技术,实现同时检测多种基因片段,短时间内获取样本中微生物的生物学信息,同时检测其基因序列是否发生耐药基因突变。

“我们不仅能够高效找到结核分枝杆菌,还能同步判断找到的细菌是‘敏感’还是‘耐药’,一举多得。”聂文娟说。

“在临床中,细菌学检测为阴性的肺结核患者占有一定比例,存在一定的误诊和漏诊。”丁彩红及团队成员利用核酸质谱检测技术对痰液及支气管肺泡灌洗液样本检测发现,该技术有利于提高痰液含菌量较低的肺结核患者的早期诊断率,可快速检测结核分枝杆菌,并同时检测是否存在耐药情况。

新型高性能非痰液诊断技术不断发展,覆盖更多无痰或少痰患者。“基于新兴的CRISPR检测技术,我们追踪了血液标本中结核分枝杆菌的无细胞DNA,为快速诊断结核病并监测药物治疗是否有效提供了依据。”深圳国家感染性疾病临床医学研究中心特聘副研究员黄震介绍,该技术尤其在细菌学检测方法未检测到或细菌较少的肺结核病例的早期诊断中,具有潜在价值。

将人工智能运用到结核病诊断领域也是当前热点之一。“在影像学诊断领域中,医生读片子耗时耗力,尤其是

在基层面临大量影像学内容时,效率较低,准确率也容易受到影响。”黄震说,不少研究者将人工智能辅助医生判读运用到CT检查中,这对于结核病的大规模筛查、快速诊断有重要意义。

## 推动更广泛运用新技术

“在研究者不断探索更加高效、精准的诊断方法的同时,疑似肺结核患者依旧应该尽量通过痰液标本进行筛查。细菌学诊断方法仍是结核病诊断的‘金标准’。”丁彩红表示,在条件允许的情况下,如果仅通过痰液标本检测就能诊断肺结核并尽早开始治疗,无疑是好事。但痰中检测不到结核分枝杆菌并不意味着不是肺结核,需要更进一步的精准检测。

“尽管许多技术和研究仍处于早期开发或试验阶段,但近年来我们的诊断能力一直在加强,可用的高效、精准诊断技术和工具越来越多。”黄震介绍,在分子生物学技术领域,诊断能力的加强首先体现在标本扩展上。检测标本从痰液标本逐渐拓展到非痰液标本,包括血液、尿液、粪便、支气管肺泡灌洗液等,为患者提供了更多便利。

“对于咳痰条件不允许、无法自己产生高质量痰液的人群,尤其是儿童、肺外结核患者、艾滋病患者等,基于非痰液标本的检测诊断技术飞速发展具有重要意义。”黄震说,通过早期诊断、早期干预、早期治疗,能够有效避免此

类人群患结核病后的快速重症化。

结核病的早期确诊对于尽早治疗、减少疾病传播至关重要,但目前结核病发现率和报告率仍有待进一步提高。“我们要采取主动发现策略,对部分人群进行筛查检测。”首都医科大学附属北京胸科医院细菌免疫室主任逢宇介绍道,在诊断技术方面,需进一步开发具有更高敏感度和特异性的即时便携式检测方法和手段。

研究者们对舌拭子、深喉检测等便携式或自采样标本检测技术也进行了初步探索。“我们此前进行了有关舌拭子和深喉检测的研究,不少研究证明此类方法是有准确性和适用性的。”逢宇说,通过规范流程采集到的样本,可以作为一种较为可靠的痰液标本替代类型,在更精准优化采样流程,提高检测效能的未来,可助力大规模人群筛查。

从目前来看,一些较为前沿的检测技术流程已经比较成熟。逢宇强调,新技术在临床应用方面需要进一步规范和优化,通过多方配合,推动更多医疗机构运用新技术,惠及更多人。

2014年,世界卫生组织提出“终止结核病战略”,并提出了2035年目标:与2015年相比,结核病发病率减少90%,死亡数减少95%,结核病的发病率降至10/10万以下。“要实现‘终止结核病战略’的目标,我们需进一步努力。”黄震说,探索更多的有效检测诊断技术,让更多潜伏性结核感染者得到干预,让更多结核病患者得到有效治疗,还有很多路要走。

## 阿联酋发现 中东呼吸综合征病例

据新华社日内瓦7月25日电(记者王其冰)世界卫生组织7月24日通报,阿联酋发现一例中东呼吸综合征病例。世卫组织提醒各国注意监测包括中东呼吸综合征在内的急性呼吸道感染疾病。

中东呼吸综合征是一种呼吸道感染疾病,由中东呼吸综合征病毒引起。单峰骆驼是这种病毒的自然宿主和人类感染该病毒的重要源头。

据通报,阿联酋7月10日向世卫组织报告了这个病例。这名28岁男性患者于6月8日入院,6月23日检测出感染中东呼吸综合征病毒,他没有与单峰骆驼、山羊或绵羊直接或间接接触史。有关机构对108名接触者进行了监测,还没有发现第二个病例。

世卫组织数据显示,自2012年以来,全球报告的中东呼吸综合征确诊病例总数为2605例,其中死亡病例为936例。大多数病例出现在阿拉伯半岛国家,韩国也曾于2015年暴发中东呼吸综合征疫情。

世卫组织目前不建议因上述病例在入境口岸针对中东呼吸综合征展开特殊筛查,也不建议实施任何旅行或贸易限制。

## 坚持八种健康习惯 或助长寿

□荆晶

美国研究人员在7月22日至25日召开的美国营养学会年会上说,坚持八种健康生活习惯或有助于延年益寿,且无论什么时候培养健康生活习惯都不算晚。据英国《每日电讯报》7月24日报道,这些健康习惯包括锻炼身体、避免滥用阿片类药物、不吸烟、不酗酒、别给自己太大精神压力、吃得好、睡得好以及拥有积极的人际关系。

伊利诺伊大学厄巴纳-尚佩恩分校下属医学院的研究人员分析了2011年至2019年参与一项退伍军人调查的近72万人的资料。这些人年龄在40岁至99岁,通过调查问卷回答了有关生活方式和就医情况等问题。分析结果显示,40岁时,与没有上述任何一种健康习惯的男性相比,同时拥有这八种健康习惯的男性预期寿命平均多约24年;女性中这一差距平均为21年。

另外,依据这项研究,不爱运动、滥用阿片类药物和吸烟对寿命的影响最大,会令死亡风险上升30%至45%;精神压力大、酗酒、饮食习惯不健康、睡眠卫生习惯差等则会令死亡风险上升约20%;缺乏良好的社会关系会令死亡风险增加5%。

研究人员说,培养健康的生活方式对公共卫生和个人健康都很重要,“越早越好,但即使在40多岁、50多岁或60多岁时只做一点改变,也依然有益”。换言之,放弃坏习惯,开始更健康的生活“永远不会太晚”。

这是迄今为止关于生活方式与寿命之间关联的最大规模研究之一。没有参与这项研究的英国格拉斯哥大学心血管健康专家纳维德·萨塔尔说,尽管研究缺乏临床数据,有其自身局限性,但研究结果依然能够说明,保持健康不能仅靠服用药物,健康的生活方式会起到很重要的作用。

(新华社专特稿)

## 国际医学科技前沿

### 一种酶有助于 治疗神经变性疾病

据新华社东京7月26日电(记者钱铮)许多神经变性疾病与错误折叠的蛋白质堆积有关。日本东京大学、金泽大学和庆应义塾大学近日宣布,其研究人员发现了一种酶,能诱导神经细胞内异常蛋白质聚集分解,这有助于开发神经变性疾病的新疗法。

研究人员以实验鼠老化细胞为模型,找到了能选择性地令变性hnRNP和TDP43蛋白质分解的酶LONRF2。这两种变性蛋白质被认为是肌萎缩侧索硬化症的相关病因。

研究人员敲除实验鼠体内能合成LONRF2酶的基因,实验鼠表现出肌萎缩侧索硬化样症状。这些实验鼠的脊髓和大脑皮质的运动神经出现了因蛋白质聚集体导致的神经变性和神经细胞死亡。研究人员用来自肌萎缩侧索硬化症患者的诱导多能干细胞分化培育出运动神经元,并向这些运动神经元导入能合成LONRF2酶的基因,运动神经元原本可见的异常得到部分改善。研究结果表明,LONRF2酶可能和肌萎缩侧索硬化症等神经变性疾病的发病相关。研究相关论文已发表于新一期英国《自然·老化》杂志上。

### 改造后的噬菌体 可精准治疗尿路感染

据新华社日内瓦7月25日电瑞士一项新研究说,通过基因编辑技术等改造一类侵袭细菌的病毒——噬菌体,可以高效杀灭引发尿路感染的细菌,这比抗生素治疗更为精准,有助于避免细菌产生耐药性。

每种噬菌体只侵袭特定的目标。瑞士苏黎世联邦理工学院研究人员带领的团队利用这一特性,用噬菌体对尿路感染致病细菌进行“狙击”,而不是像使用广谱抗生素那样“扫射”。

研究人员利用基因编辑技术等对噬菌体进行改造。一方面,经过改造的噬菌体识别并袭击细菌后,会产生特定的光信号,可用于快速确定细菌具体种类。目前检测尿路感染细菌的过程往往需要几天,新方法能在不到4小时内得出结果,有利于准确用药。另一方面,噬菌体清除细菌的天然能力不足,经过改造的噬菌体进入细菌内部后会释放出有杀菌作用的物质,更好地杀灭细菌。

利用尿路感染患者尿样进行的体外试验表明,改造后的噬菌体对大肠杆菌有良好的杀灭效果。研究人员还针对另两种常见的尿路感染致病细菌——克雷伯氏菌和肠球菌,改造出了相应的噬菌体。相关论文日前发表在英国学术期刊《自然·通讯》上。研究人员表示,将进一步通过临床试验等方式测试这种方法的有效性。



### 开展暑期 近视防控

7月26日,河北省邯郸市疾控中心联合市教育局,组织小学生开展暑期近视防控知识宣传活动。图为在邯郸市儿童青少年视力防控干预中心,市疾控中心学校卫生防病所专家为来自该市春光小学的学生普及近视防控知识。

特约记者李湛祺  
通讯员夏叶卉  
摄影报道

## 间充质干细胞制备产品如何保持疗效稳定

一项研究可为优化制备提供理论指导

本报讯(记者王潇雨 通讯员高聿琛)一项新研究揭示了在细胞衰老状态下间充质干细胞免疫抑制能力下降的新机制,为优化间充质干细胞治疗产品的制备与临床应用效果提供理论指导。该研究由中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)张磊、韦俊和天津医科大学眼科医院张晓敏合作完成,相关论文近日发表在《自然·通讯》上。

间充质干细胞是一种具有强大

免疫调节能力的成体干细胞,被广泛应用于自身免疫性疾病的辅助治疗。然而,生产制备过程中复杂的工序导致其免疫调节效力易受多种操作因素影响,难以保持稳定统一,这给临床治疗的规范化应用带来了困难。

细胞衰老是指细胞内部积累损伤后出现的不可逆性细胞周期停滞。在间充质干细胞制备过程中,组织供者的年龄差异及不同的培养代次等因

素的累积是造成其衰老的两个主要机制。特别是,与年轻供者相比,高年龄供者来源的间充质干细胞衰老程度更高,表现为细胞增殖与免疫抑制能力下降。进一步分析证实,PD-L1的表达下调是导致衰老间充质干细胞免疫抑制能力下降的重要分子机制。此外,单细胞转录组与蛋白质组数据的联合分析发现,转录因子GATA2的表达可能对间充质干细胞年轻状态的维持具有重要作用。

该研究首先对成年人及围产期组织来源的间充质干细胞进行了单细胞转录组分析,发现体外扩增的间充质干细胞内部存在细胞衰老程度不同的细胞亚群,DNA损伤与错误折叠蛋白

质的累积是造成其衰老的两个主要机制。特别是,与年轻供者相比,高年龄供者来源的间充质干细胞衰老程度更高,表现为细胞增殖与免疫抑制能力下降。进一步分析证实,PD-L1的表达下调是导致衰老间充质干细胞免疫抑制能力下降的重要分子机制。此外,单细胞转录组与蛋白质组数据的联合分析发现,转录因子GATA2的表达可能对间充质干细胞年轻状态的维持具有重要作用。

## 首个东亚人群炎症性肠病基因图谱绘成

炎症性肠病治疗本土化有望再进一步

本报讯(特约记者杨静 通讯员生星)东亚人群的基因中有80个位点与炎症性肠病(IBD)相关,其中16个属首次发现。因该病的发生存在显著遗传效应,故基于东亚人群基因特点的治疗有可能获得更好疗效。近日,同济大学附属第十人民医院消化内科刘占举教授团队联合美国学者黄海亮教授、广州医科大学附属三院李明松教授在《自然·遗传学》在线发表研究论文,阐述了东

亚人群与欧洲人群在炎症性肠病相关基因位点上的差异,为疾病治疗的本土化与精准化提供了理论依据和指引。

炎症性肠病是一组慢性肠道非特异性炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,常累及整个消化道黏膜。学界认为,炎症性肠病或与基因多态性相关的遗传易感性、持续的肠道感染、肠道菌群作用等因素有关。然而,大多数遗传研究都是通过

欧洲人群数据得出的。这种对人群的严重偏向,限制了对炎症性肠病生物学研究的认知。

刘占举教授团队开展了迄今为止规模最大的东亚人群炎症性肠病相关基因研究,其中包括14393个病例和15456个健康对照样本。研究发现,东亚人群中的80个炎症性肠病基因位点,有16个是从未报道过的新位点;有54个基因位点首次在东亚人群中发现,其中有38个是在欧洲人群中

已报道的,这也表明炎症性肠病的遗传效应总体上是趋于一致的。通过与国际炎症性肠病遗传学联合会的相关数据比较分析,该研究使炎症性肠病相关基因位点的总数扩增至320个。

研究还发现,使用东亚和欧洲两个人群的数据时,对克罗恩病和溃疡性结肠炎病理预测的准确性有了实质性提升。这为炎症性肠病的本土化与精准化治疗提供了理论依据。