

国家儿童医学中心牵头,10月1日在全国正式实施

我国儿童验血有了“专属参考区间”

■本报记者 张思玮

“长久以来,我国儿童的临床常规检验指标参考区间都是参考成人标准。但儿童并不是成人的‘缩小版’,他们有自身的生长规律,理应建立他们的专属参考区间。”近日,国家儿童医学中心主任、北京儿童医院院长倪鑫在接受《中国科学报》采访时表示,儿童检验指标参考区间的制定对儿科的疾病诊断、疗效观察、预后判断及健康评估都起着至关重要的作用。

但因儿童的自身特点,如生长发育快、不同发育阶段检验指标的参考区间存在明显差异等,使儿童检验指标参考区间的制定非常困难。

为解决这一难题,2016年,受国家卫生健康委医政医管局委托,国家儿童医学中心、北京儿童医院牵头开展“建立中国儿童临床常规检验指标参考区间”项目工作,倪鑫担任该项目负责人。

历时6年,此项工作已顺利结题,并制定了《儿童血细胞分析参考区间》(WS/T779-2021)与《儿童临床常用生化检验项目参考区间》(WS/T780-2021)2项卫生行业标准,于今年10月1日起在全国正式实施。

参考区间的困惑

采访中,记者了解到这样一则真实案例。

2019年8月,赵明(化名)还没有从“新晋爸爸”的喜悦氛围中走出,就被告知女儿因脑膜炎需要住院治疗。

“当时,女儿因厌倦去医院检查,拿到抽血结果后,大夫要求立即住院。”赵明说,因新生儿病房不能陪护,女儿刚出生14天,只能“丢”她一个人在医院病房里。

经过20多天的治疗,他的女儿痊愈回家。不过,因其肝功指标异常(丙氨酸氨基转移酶与天冬氨酸氨基转移酶均高于参考区间值上限40U/L),医生建议出院后两周复查一次。

“每次孩子都要空腹过来,还得扎头皮针,抽静脉血。孩子哇哇哭,我也跟着掉眼泪。”回想起当时的情景,赵明仍然眼圈泛红。他说,最令他揪心的并不是女儿哭声,而是每次取化验单之前的忐忑心情。“想早点看到检查结果,但又怕指标不正常,那就得继续喂孩子吃药,再来复查。”

就这样,在接下来的半年时间里,赵明多次带女儿来医院复查肝功能。“因为她的指标——丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天冬氨酸氨基转移酶(AST)的数值每次都在55U/L左右徘徊,一直不正常。”



现场采集标本。

北京儿童医院供图

赵明告诉《中国科学报》,即便最后一次复查,女儿的肝功指标仍然未回落到参考区间。“后来,我特意找了一位高年资的医生。当她说出即便指标不正常也不必再来复查的时候,我的眼泪夺眶而出。”

其实,现实的临床工作中,很多儿科医生都面临着这样的困惑:患儿临幊上并没有明显症状,但血液某些检验指标却一直处于参考区间外。

所谓的参考区间是指健康人群中检验指标95%测量值的分布范围,是疾病诊断与疗效评估的标准。“但因健康儿童个体筛查专业性强、儿童年龄组划分细、儿童血标本采集困难等原因,我国常规检验指标参考区间尚无儿童标准,这在一定程度上影响了儿童疾病的精准诊断和治疗。”北京儿童医院检验中心主任技师宋文琪表示,对于上述病例,如果按照新的标准,丙氨酸氨基转移酶与天冬氨酸氨基转移酶均在参考区间内。

彭晓霞告诉《中国科学报》,为了确保数据具有代表性,每个地区入选参考个体约1800人;参考个体数量在28天~19岁以下人群中均匀分布;男女比例接近1:1。最终入选建立肝功能相关项目参考区间的参考个体共计11097人,肾功能及离子项目参考区间的参考个体共计11669人。

因此,儿童参考区间如果仅参照成人标准的话,遇到某个指标不正常时,就可能导致患儿进行反复复查,给家长和患儿带来痛苦和困扰。

“经验丰富的儿科医生,遇到某些指标检测值不正常时,往往采取保守的态度,先进行观察,因为他们已感觉到成人的参考区间是不适用于儿童的,但儿童的检测值应该是多高,一直没有循证医学证据。”北京儿童医院临床流行病与循

证医学中心主任彭晓霞说,没有能准确反映儿童自身生长发育与健康状况的参考标准,确实会导致不必要的就医需求。

层层筛选与把关

鉴于上述情况,北京儿童医院牵头组建了包含24家分中心以及临床、检验、保健、流行病学与统计学专家参加的多中心协同研究网络,在我国东北、华北、西北、西南、华中、华南、华东7个地区的22个省市区,完成了15150位0~18岁健康青少年儿童的流行病学调查。

彭晓霞告诉《中国科学报》,为了确保数据具有代表性,每个地区入选参考个体约1800人;参考个体数量在28天~19岁以下人群中均匀分布;男女比例接近1:1。最终入选建立肝功能相关项目参考区间的参考个体共计11097人,肾功能及离子项目参考区间的参考个体共计11669人。

那么,如何筛选出健康的青少年儿童呢?

“每个中心分别在所在地区募集表现健康个体,征得知情同意,通过问卷调查、体格检查、实验室检查筛选参考个体。”宋文琪在接受《中国科学报》采访时说,项目组在开展工作之前,做了细致周全的规程制定与人员培训工作。

比如,问卷调查、体格检查就排除了包括先天性疾病、慢性系统疾病、肥胖、2

周之内发热及罹患各种急性疾病等。之后,再通过实验室检查进一步排除不符合入选条件的人群。

除此之外,在血液采集之前,入组青少年儿童还有饮食、运动方面的指导。比如,采血前3天保持正常的饮食、不做剧烈运动,采血前7天内停止服用各种治疗性药物或保健品、停止吸烟、饮酒或熬夜等。

“建立参考区间后,又重新招募7557位参考个体进行参考区间验证。”彭晓霞说,在对参考区间验证时,他们按照参考区间建立时的性别、年龄亚组划分标准,将验证数据划分亚组后,对各地区的验证数据分别与相应亚组的参考下限与上限值进行比对,超出下限或上限范围的验证参考值所占比例大于10%时,提示该参考区间可能不适用于该地区。

更难能可贵的是,为了确保此次研究数据的准确性,项目组多次征求临床专家、检验专家、流行病学和统计学专家的意见,才最终确立参考区间。

期待更广泛推广

据倪鑫介绍,此次公布的“儿童版”卫生行业标准,建立了28天~18岁儿童31项临床常规化验指标的参考区间,覆盖了80%儿科临床常规检查,包括儿童入园、入学必需的体检指标。标准涵盖肝功能、肾功能、电解质、骨代谢及全血细胞分析等疾病与健康评估所需核心指标,通过了7557例儿童青少年数据盲法验证,为参考区间的推广应用提供了坚实基础。

此外,上述标准不仅针对不同年龄、不同性别的儿童建立了常规检验指标参考区间,还兼顾了临床对静脉血、末梢血不同标本类型参考区间的需求,准确地反映了儿童健康状态及生长发育特征。

新建参考区间科学地校正了原有参考区间的异常率,如碱性磷酸酶的异常率由25.3%下降到7.1%,血肌酐的异常率由47.1%下降到17.5%。

据悉,整个项目实施过程得到了国家卫生健康委医政医管局的大力支持,各级卫生健康委、教委、医疗机构、学校等相关机构给予了全力配合。项目组特别感谢参与项目的小小“志愿者”和家长们,他们为项目的顺利推进奠定了基础。

“这是我国第一版儿童参考区间卫生行业标准,将有助于提高我国儿童健康评估与疾病诊断的准确性,为实现我国儿科检验标准化及医疗机构间检验结果互认提供保障。”倪鑫期望,这一标准能在全国推广使用,造福青少年儿童。

上海儿童抗生素暴露水平明显下降

■新知

近日,复旦大学公共卫生学院副教授王和兴、教授姜庆五团队在国家自然科学基金和国际地区合作交流项目支持下,与上海市的疾病预防控制等相关单位、加拿大渥太华大学医学院教授陈跃等合作,从2017年起,以上海市长宁区小学为单位,建立约300名儿童健康动态队列(共684名儿童参与该队列),随访至2020年,通过问卷调查、体检和尿液收集,检测尿液中五大类别的26种抗生素和代谢产物后发现,上海儿童抗生素暴露水平近年已明显下降。相关成果在线发表于《环境污染》。

姜庆五介绍,细菌耐药是全球重大公共卫生问题。我国是抗生素生产和使用大国,近年来,多项采用尿液、血液等为生物样本的研究,已证实我国人群频繁暴露于多种不同来源的抗生素,涉及人群包括儿童、孕妇、成年人和老年人,提示我国人群目前广泛暴露于多种抗生素,处于较大的相关健康风险之中。为促进抗生素合理使用,在过去20年中,我国政府已经发布一系列的政策和措施,然而目前尚未见基于生物监测的抗生素暴露水平的时间变化趋势研究,以评价相关政策的效果。

为此,从2017年起,王和兴、姜庆五团队以上海市长宁区小学为单位,建立约300名7到11岁儿童的健康动态队列,随访至2020年,总共684名儿童参与该队列。每年均进行问卷调查、体检和收集尿液,检测尿液中五大类别的26种抗生素和代谢产物。

儿童健康动态队列的随访研究结果发现尿液中抗生素检出率从51.9%与2017年相比,2020年尿液中抗生素总检出率从58.2%下降到39.7%,下降幅度占2017年检出率的31.8%;四环素类检出率从11.4%下降到7.0%,下降幅度占2017年检出率的38.5%;喹诺酮类检出率从34.3%下降到21.3%,下降幅度占2017年检出率的37.9%;大环内酯类检出率从8.6%下降到3.8%,下降幅度占2017年检出率的55.8%;磺胺类检出率从16.4%下降到8.7%,下降幅度占2017年检出率的46.9%;酰胺醇类检出率从19.3%下降到12.2%,下降幅度占2017年检出率的33.8%。

的36.8%。尿液中抗生素浓度和健康风险也呈现下降趋势。

姜庆五说,为研究引起抗生素暴露水平下降的原因,科研团队将影响抗生素暴露的体力活动、体重等基本人群特征和食物摄入纳入统计模型,发现未明显影响抗生素暴露水平下降趋势。

王和兴表示,2017~2020年间,上海市儿童虽然仍广泛暴露于抗生素,但已呈现出明显下降趋势,表明我国近年来实施的促进抗生素合理使用的政策已显现出效果。由于我国地区间政策执行力度可能存在差异,在上海市儿童中的发现也有可能不适用于其他地区,但该成果对我国相关政策的制定和执行有重要意义。

(孙国根)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118167>

新研究找到肠癌潜在治疗靶点

本报讯 近日,上海交通大学医学院附属仁济医院消化科研究员洪洁和陈豪燕团队发现,产肠毒素脆弱类杆菌(ETBF)处理大肠癌细胞后产生的外泌体中miR-149-3p(微小RNA miR-149-3p)减少,促进了Th17细胞分化。ETBF下调miR-149-3p并进一步促进PHF5A(蛋白剪切复合体关键因子)介导KAT2A(组蛋白乙酰化酶)的RNA(核糖核酸)的可变剪切,最终诱导大肠癌的发生。该研究成果在线发表于《胃肠病学》。

ETBF感染分泌的脆弱类杆菌毒素(BFT)可引起家畜和人类腹泻,也可无症状地寄居于部分人群肠道内。ETBF的主要致病因素是其可以分泌BFT。近年来,ETBF与炎症性肠病、结肠炎相关大肠癌和大肠癌的发生密切相关。然而,ETBF诱导肠道炎症和肿瘤发生的机制仍不清楚。

研究人员发现ETBF处理大肠癌细胞后产生的外泌体中miR-149-3p减少,促进了Th17细胞分化。ETBF下调miR-149-3p并进一步促进PHF5A介导KAT2A的RNA可变剪切,最终诱导大肠癌的发生。此外,在临床样本验证中发现外泌体包裹的miR-149-3p的含量在结直肠癌、活动性肠炎患者中均显著降低。miR-149-3p有望成为预测肠道炎癌转化以及肠炎活动进展的生物标志物。靶向ETBF/miR-149-3p通路可作为一种潜在的医疗手段治疗肠道内富含ETBF的肠炎和大肠癌患者。

研究人员同时发现ETBF通过在体外和体内下调miR-149-3p促进大肠癌细胞增殖。ETBF下调miR-149-3p依赖于METTL14(RNA甲基转移酶14)介导的m6A甲基化。ETBF处理大肠癌细胞后,miR-149-3p的靶基因—PHF5A通过调节KAT2A mRNA的可变剪切来激活SOD2。miR-149-3p可以被包裹在外泌体中释放并通过调节Th17细胞分化介导细胞间交流。血浆外泌体中miR-149-3p的含量在健康对照人群、炎症性肠病以及大肠癌患者体内逐渐降低,存在于血浆外泌体中的miR-149-3p与炎症性肠病和大肠癌患者肠道内ETBF的丰度呈负相关。

专家表示,这项基础结合临床验证的研究确定了ETBF促进肠炎和大肠癌的新机制,并提供有力的证据表明ETBF和包裹在外泌体中的miR-149-3p可以作为炎症性肠病和大肠癌患者的潜在预后评估指标和治疗靶点。(黄辛)

本报讯 近日,国际阿尔茨海默病协会(ADI)官网发布了由加拿大麦吉尔大学研究团队主编、国际知名认知领域专家参编的《2021年世界阿尔茨海默病报告》。首都医科大学宣武医院神经内科武力勇教授团队受邀撰写了该报告的部分内容。

常染色体显性遗传性阿尔茨海默病(ADAD)是一种主要由APP、PSEN1和PSEN2基因突变引起的早发性阿尔茨海默病,通常在30~50岁之间即出现认知障碍相关症状,严重影响患者及其家庭生活质量。

武力勇团队一直致力于寻找新的ADAD致病突变位点,并提出了家族史阴性ADAD患者的规范化诊断流程,对依托中国家族性阿尔茨海

默病网和国际显性遗传性阿尔茨海默病网的相关ADAD研究起到了重要的补充作用。

额颞叶变性是目前仅次于阿尔茨海默病的最常见失智症类型之一,其基因型特点具有明显种族差异性,但既往的基因研究均主要集中在高加索人种。武力勇团队对中国行为变异型额颞叶痴呆患者(bvFTD)的遗传特征进行分析,揭示我国汉族人群bvFTD患者的基因突变频率和类型,及其基因型与疾病表型之间的相关性。研究发现,我国汉族人群中bvFTD患者的基因突变频率高达27.9%,其中散发性bvFTD患者突变频率占14.3%,MAPT是最常见的致病基因。

(王蕾)

储运新方式为药物穿上“铠甲”

■本报记者 袁一雪 通讯员 付坤

生物药冷链运输安全是药物保持良好药性的最重要因素。其中,抗体药物、疫苗等生物制剂极易受到温度、酸碱度、压力等外界环境影响,因此在运输使用过程中,更需要冷链处理或添加稳定剂,这无疑在一定程度上导致生产成本提高和潜在安全隐患。

南开大学药物化学生物学国家重点实验室、药学院研究员陈瑶团队一项研究成果有望破解这一难题。他们利用一步法将生物分子与新型先进晶态材料原料结合,研制出了新型先进晶态材料包裹生物分子。生物药剂有此框架“加持”,如同穿上了“盔甲”。相关研究成果发表于《先进材料》。

过程简单便捷

“只需将生物药溶液与我们筛选出的特定原料混合,就可以迅速形成分子盔甲,将生物药包裹其中。在使用时,将分子盔甲浸泡于另一种特定的溶液中,分子盔甲即可快速去除,安全释放生物药。因此,整个操作过程十分简便、快捷。并且,新型保护技术储存、运输单位成本约为0.108元/剂次,按照疫苗储运成本计算,仅占传统疫苗成本的15%。”该团队研究人员、博士生乔杉在接受《中国科学报》采访时说。

作为多孔材料,新型先进晶态材料诞生于20年前并于近几年快速发展。研究人员将新型先进晶态材料与抗体类、疫苗类等生物药结合,对多克隆抗体和广泛市售的单克隆抗体药物(阿达木)进行“包裹”。

“传统的无机多孔材料结构单一,不易功能化,对于生物药的



保护不能定制化设计,因此可用于保护的生物药种类不多、效果欠佳。而我们的分子盔甲,基于新型先进晶态材料保护生物药,新型先进晶态材料结构明确,可定制化设计,实现材料的功能化、可设计、可迭代。因此,分子盔甲可以更好地保护更多种类的药物。”乔杉表示,通过反复测试,最终筛选出适合于生物药的新型先进晶态材料保护策略,并对该新策略的安全性和保护性能进行了多方面测试。

全方位保护

研究结果表明,在模拟的各种极端环境条件下,被保护的生物药仍然保持其结构和活性。在室温环境下保存两个月,生物药仍然保持其活性。这一实验结果证实了新策略在生物制剂常温长期储存运输方面的巨大潜力。陈瑶介绍,这一成果的应用或将为抗体药物和疫苗等生物制剂的制备、储存与使用提供一条新途径,为便携式等新型生物制剂型的开发探路。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1002/adma.201805148>

专家呼吁全面推进妇女保健专科建设

本报讯 为响应《“健康中国2030”规划纲要》提出重点解决妇女健康问题并覆盖整个生命周期的政策要求,推动全生命周期女性生殖健康管理与质量控制“妇科内分泌健康管理质量保障及质量控制标准”全国临床专家组研讨会在京召开。会议采用线上+线下的形式,来自全国60余位妇科内分泌临床专家一起就“质控标准”的制定与修改工作展开深入研讨。

大会主席、中国疾病预防控制中

山西远程医疗平台覆盖70家基层机构

本报讯 记者从山西医科大学第二医院远程医疗中心(山西省远程医疗管理中心)了解到,自2020年4月起,该远程医疗平台开始升级改造工作,到9月中旬升级改造工作已经全部完成,目前可以实现远程多学科诊疗、远程医疗教育、远程数据统计与管理、远程医疗分析、远程门诊与会诊等远程医疗服务。远程医疗平台已经覆盖了全省70家基层医疗机构,进行了46场远程医学教育,举办了

5场远程医学论坛,培训基层人员达1.5万人次,接受远程会诊102次,每周三下午的远程医学讲座已经在基层医疗机构深入人心。随着现代信息技术和移动互联网等快速发展,云计算、大数据、物联网等新技术的出现,以及人民群众对健康水平需求的增加、认识不断增强,基于远程医疗的医联体服务模式,实现信息互联互通、打破信息孤岛将是一种新思路。(李清波)