

moral beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2016, 17(Suppl 22):17-24.

[12] MORRAN M P, VONBERG A, KHADRA A, et al. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus[J]. Mol Aspects Med, 2015, 42:42-60.

[13] SANKODA A, TAKAHASHI K, MATSUOKA T. Clinical characteristics of patients aged 65 and older with newly developed type 1 diabetes: An analysis of elderly patients at our hospital[J]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 2016, 53(2):143-151.

[14] 周厚清, 吴行贵. 糖尿病患者 GAD-Ab、IA2-Ab 和 ICA 联合检测的临床意义[J]. 检验医学, 2015, 30(5):465-467.

[15] JUUSOLA M, PARKKOLA A, HARKONEN T, et al. Positivity for zinc transporter 8 autoantibodies at diagnosis is subsequently associated with reduced beta-cell function and higher exogenous insulin requirement in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1):118-121.

[16] 王睿智, 陈志江, 周晖, 等. 酶联免疫吸附法与免疫印迹法检测谷氨酸脱羧酶抗体的比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 11(24):983-985.

[17] 王睿智, 裴剑浩. 胰岛自身抗体检测与 1 型糖尿病[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(9):1543-1545.

[18] 黄干, 杨涛, 刘煜, 等. 中国胰岛自身抗体检测标准化计划报告:检测方法调查及准确性评估[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 12(8):723-728.

[19] BONIFACIO E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers[J]. Diabetes care, 2015, 38(6):989-996.

[20] American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes care, 2011, 34(Suppl 1):S62-S69.

[21] 范志广, 朱俊英, 邢忠. 糖尿病自身抗体联合检测与 1 型糖尿病分型诊断[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(22):123-124.

[22] 张玉杰. 免疫印迹试验检测血清胰岛自身抗体的应用价值[J]. 中国民康医学, 2016, 28(6):60-62.

[23] 乔献伟. 联合检测 GADA、ZnT8A 和 IA-2A 对 1 型糖尿病的诊断价值[J]. 中国医药指南, 2015, 13(35):62-63.

[24] VELLUZZI F, SECCI G, SEPE V, et al. Prediction of type 1 diabetes in Sardinian schoolchildren using islet cell autoantibodies: 10-year follow-up of the Sardinian schoolchildren type 1 diabetes prediction study[J]. Acta diabetol, 2016, 53(1):73-79.

[25] LUNDGREN M, LYNCH K, LARSSON C, et al. Cord blood insulinoma-associated protein 2 autoantibodies are associated with increased risk of type 1 diabetes in the population-based Diabetes Prediction in Skane study[J]. Diabetologia, 2015, 58(1):75-78.

[26] PIEMONTE L, EVERLY M J, MAFFI P, et al. Alloantibody and autoantibody monitoring predicts islet transplantation outcome in human type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(5):1656-1664.

(收稿日期:2018-02-16 修回日期:2018-05-09)

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 13. 048

新生儿外周血有核红细胞检测与精准医疗的研究

韦桂兰 综述, 蒋文钦 审校

(广西壮族自治区桂林市人民医院检验科 541002)

关键词:有核红细胞; 精准医疗; 新生儿; 外周血

中图分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)13-2020-03

新生儿外周血有核红细胞(NRBC)检测是临床检验项目, NRBC 在新生儿中的临床意义还不清楚, 对新生儿外周血 NRBC 检出率最高的是出生后的第 1 天, 然后其数量随着日龄增加而减少。目前, 多种血液分析仪可对 NRBC 进行报警提示, 具有筛查功能, 很多医院还没有对 NRBC 进行常规检测和常规报告, 复检 NRBC 仅限于校正白细胞使用。结合新生儿的生理病理特点, 参照血液分析仪异常报警信息, 笔者所在科室建立了适合本院的新生儿外周血 NRBC 复检规则, 经过评估和验证, 证明它是适合于新生儿 NRBC 的复检规则, 通过仪器法与手工显微镜检查联合检测, 实现精准检验。胎儿 NRBC 被学者们认为是无创性产前诊断的最佳细胞来源, 对新生儿有核红细胞检测与相关疾病的研究也引起了越来越多的临床

医生关注^[1-2]。

1 新生儿外周血 NRBC 检测方法

1.1 镜检法(以镜检法为金标准) 在 SP-1000i 自动或手动模式推片染色, 用油镜在血膜体尾交界处分类 400 个白细胞时所见到的有核红细胞, 同时计数所见到的 NRBC 数^[3-4]。

1.2 血液分析仪法 Sysmex XN-1000 全自动分析仪检测 NRBC XN-1000 有两个通道即 WBC/BASO 和 NRBC 通道(也叫 WNR 通道), 为了进行白细胞精准检测增加了对 NRBC 的修正功能。在 WNR 通道中可对白细胞进行计数和分类, 也可对 NRBC 和嗜碱性粒细胞进行计数。Lysercell WNR 试剂中的表面活性剂可使红细胞溶血的同时也能透过白细胞的细胞膜。根据白细胞外形和内部结构的特征不同, 利用

散射光可捕捉和辨别其形态的差异,从而把嗜碱性粒细胞与其他白细胞区分开来。Fluorocell WNR 试剂可同时对白细胞及 NRBC 的核酸、细胞器进行荧光染色,白细胞染色部位比 NRBC 多,同时白细胞荧光强度也比 NRBC 强。可根据荧光量的差异,将 NRBC 其他白细胞进行区别计数,记录得到 NRBC 的绝对数($\times 10^9/L$)和百分率(NRBC%)数据,也可避免 NRBC 对白细胞的干扰。

2 全血细胞分析仪检测外周血 NRBC 与手工显微镜检查联合检测能为临床提供精准检验

多种全血细胞分析仪对有核红细胞进行应用评价研究显示, System XE-2100 能准确地自动计数外周血中 NRBC,也可在 NRBC 增高时准确计数白细胞数量,还有助于一些血液病及非血液病患者的筛查与诊断^[5]。XE-2100 血细胞分析仪检测外周血,对 NRBC 有良好的过筛功能,但还不能完全代替手工显微镜检查,仍需严格按照血细胞复检规则对标本进行复检^[6]。仪器计数新生儿外周血 NRBC 的重复性明显好于显微镜计数法, System XE-2100 对新生儿外周血 NRBC 计数快速、准确,能很好地满足临床应用^[7]。XE-5000 全自动血液细胞分析仪可替代传统的显微镜分类计数方法应用于临床^[8]。洪骏等^[9]的研究结果显示: System XN-2000 全自动血液分析仪可以准确地检测外周血 NRBC,并可自动校正 WBC 分类计数结果,有效降低推片复检率,缩短了标本周转时间。使用 XN-3000 进行外周血 NRBC 计数,准确性高,可替代显微镜法,有一定的临床应用价值^[10]。XN-1000 检测 NRBC 比流式细胞术有更高的诊断特异性(95.7%),能快速、准确、有效地自动计数外周血 NRBC^[3]。XN-9000 能快速、准确、有效地自动计数外周血 NRBC。当镜检结果与仪器检测结果差异较大时,需重新校正 WBC 计数^[11]。雅培 CELL-DYN Ruby 全自动血细胞分析仪检测 NRBC 时结果的准确性较差,当有 NRBC 的报警提示时,一定要推血涂片镜检计数,并用公式计算出白细胞总数^[12]。精准检验是支撑精准医疗的基础,临床实验室建设是检验精准的保障。目前临床实验室的全血细胞分析仪有多种多样,参差不齐,随着检验技术的不断提高和检验仪器的不断更新,临床实验室把新技术、新方法和新设备及时地应用于常规检验工作,服务于精准医疗,通过大数据的建立、整合,应用到医疗实践中去,实现精准医疗。目前本科室已使用 XN-1000 常规检测新生儿外周血 NRBC,直接测得 NRBC 数据,结合人工镜检结果,报告 NRBC# 和 NRBC%,通过实践证明,在保证质量控制的前提下,此法对新生儿 NRBC 联合检测比传统方法更快捷更准确,对新生儿 NRBC 精准检验是可以做到的。

3 精准医疗在有核红细胞检测中的应用

WALKNOWSKA 等在 1969 年首次报道从孕妇

外周血中提取胎儿细胞进行产前诊断,随后的研究表明,胎儿 NRBC 是最好的产前诊断细胞来源,而具有完整的核物质胎儿 NRBC,携带了完整的胎儿基因^[1]。目前高通量基因测序已用于产前筛查与诊断;刘丽平等^[1]研究显示,胎儿有异常的孕妇其外周血中也有胎儿 NRBC 增多的现象。王志宏等^[13]的研究提示母血中胎儿 NRBC 数量增加预示妊娠并发症程度加重并威胁胎儿生命,应积极采取干预措施,必要时终止妊娠。但由于孕妇外周血胎儿细胞含量很少,分离技术复杂,价格贵等原因,此技术尚不能在临床推广使用。众多研究表明,许多急性和慢性刺激可以导致循环血液中 NRBC 数量增加,新生儿外周血 NRBC 数与新生儿窒息严重程度有关,新生儿外周血 NRBC 计数对新生儿窒息的早期诊断和窒息程度判断及预后具有重要意义^[14]。谭宁等^[15]的研究显示与 NRBC 计数与围生期窒息新生儿早期脑损伤程度存在相关性,对评估新生儿脑损伤预后有一定价值。李灏等^[16]的研究显示与 NRBC 产生和释放增加有关的各种病理过程,并强调急慢性缺氧、免疫调节等对 NRBC 的影响。贾中伟等^[17]等检测外周血 NRBC 可能成为新生儿窒息诊断的依据之一。健康成人中无 NRBC,成人外周血中一旦出现 NRBC 则为病理现象,准确计数外周血中的 NRBC 具有重要的临床意义。新生儿外周血的 NRBC 在出生后很快减少,随着新生儿外周血 NRBC 检测作为一项常规项目开展,精准检验新生儿外周血 NRBC 变成了可行。目前作为前沿检验技术的高通量测序、质谱等检测还很多的问题需要解决,在分子诊断学技术、质谱技术等领域,医学检验迫切需要采用自建检测方法开展一些新的检验项目,在临床检验中基于准确性的标准化检测是目前急需的^[18-19]。探讨新生儿外周血 NRBC 精准检测方法能为临床提供更准确的数据,以利于临床的跟踪治疗与科学研究。

4 问题与展望

利用血液分析仪直接检测 NRBC 数量和百分数,有望成为常规的检测方法,尤其与手工镜检联合检测可提供更准确的结果。目前,很多医院还没有对外周血 NRBC 进行常规检测和常规报告,对 NRBC 的检测和复检规则的应用主要是用于校正白细胞使用。各实验室很少做本实验室的正常参考值,对于新生儿血液中 NRBC 数量的正常参考范围尚有待大量临床研究来验证^[16]。已经被证实了的是孕妇胎儿 NRBC 是最好的产前诊断细胞来源。近年来,因为我国婚检率下降和“二孩政策”放开后出现大量高龄产妇,出生缺陷率呈上升趋势。而新生儿 NRBC 是否能成为早期诊断新生儿疾病的靶细胞,尚需要大量临床研究资料来证实。临床实验室是实现精准检验的载体,把一些新技术、新方法和新设备及时地应用于常规检验工作,做到检验精准,才能为精准医疗提供更加可靠的

依据,才能服务于精准医疗^[20]。

参考文献

[1] 刘丽平,水丽君,龚瑞龙,等. 孕妇外周血胎儿有核红细胞计数变化及其在不良妊娠结局预测中的应用[J]. 山东医药,2015,55(43):34-36.

[2] ZAPATA VAZQUEZ R E,COETZEE A,HARLOCK E A,et al. Measurement of nucleated red blood cells in the peripheral blood as a marker of hypoxia in sudden unexpected death in infancy[J]. J Clin Pathol,2015,68(9):718-722.

[3] 王也飞,周怡,丁磊,等. SYSMEX XN-1000 全自动血液分析仪计数有核红细胞的准确性评价[J]. 检验医学,2014,29(3):262-265.

[4] KIM S J,KIM Y J,SHIN S,et al. Comparison study of the rates of manual peripheral blood smear review from 3 automated hematology analyzers, uniceL DxH800, AS-VIA2120i, and XE 2100, using international consensus group guidelines[J]. Arch Pathol Lab Med,2012,136(11):1408-1413.

[5] 陈钟鸣,吴健. Sysmex XE2100 定量分析外周血有核红细胞方法学探讨[J]. 实验与检验医学,2009,27(3):247-248.

[6] 张洁,李霞,王银锋. Sysmex XE2100 血细胞分析仪有核红细胞报警可信度分析[J]. 宁夏医科大学学报,2014,36(12):1412-1413.

[7] 韩杰华,王世俊,黄伟萍. Sysmex XE2100 血液分析仪计数新生儿外周血有核红细胞的应用评价[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(7):75.

[8] 郑恬,郑善奎,胡恩亮,等. XE-5000 全自动血液细胞分析仪可替代传统的显微镜分类计数方法应用于临床[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(18):2666-2671.

[9] 洪骏,唐海霞,戴雯,等. Sysmex XN-2000 与 XE-5000 全

自动血液分析仪检测白细胞及有核红细胞计数的性能评价[J]. 生物医学工程与临床,2016,20(1):97-100.

[10] 赵媛,胡恩亮,郑恬,等. SYSMEX XN-3000 血液分析仪检测外周血有核红细胞的应用评估[J]. 检验医学,2015,30(4):356-358.

[11] 顾梅秀,孟志民,唐文佳,等. SYSMEX XN-9000 全自动血液分析仪有核红细胞镜检规则的建立与评价[J]. 检验医学,2017,32(6):531-534.

[12] 王振昊,李静,雅培 CELL-DYN Ruby 全自动血细胞分析仪检测有核红细胞的准确性评价[J]. 中外医疗,2014,33(36):26-28.

[13] 王志宏,邵雪斋,李陈莉. 孕妇外周血胎儿有核红细胞与妊娠并发症变化分析[J]. 河北医科大学学报,2013,34(3):280-283.

[14] 沈伟,王媛,于霞,等. 有核红细胞计数在新生儿窒息诊断和预后中的意义[J]. 检验医学与临床,2015,12(24):3692-3694.

[15] 谭宁,彭华保,费淑兰. 围生期窒息新生儿有核红细胞计数与早期脑损伤的关系[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2015,11(1):50-54.

[16] 李灏,杨胤颖,朱玲玲. 有核红细胞数量与新生儿疾病关系研究进展[J]. 临床儿科杂志,2017,35(9):703-706.

[17] 贾中伟,陆琼,陈霁明,等. 新生儿外周血有核红细胞检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(15):1945-1947.

[18] 徐克前. 检验医学教育:挑战与机遇[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(11):904-906.

[19] 韩丽乔. 质谱技术及其在临床检验中的应用[J]. 检验医学,2013,28(3):252-256.

[20] 何赏,陈琛,王成彬. 精准医疗、精准检验、检验精准[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(4):221-223.

(收稿日期:2018-02-19 修回日期:2018-05-10)

(上接第 2007 页)

[3] 袁青,虞雪融,黄宇光. 血栓弹力图与输血管理[J]. 协和医学杂志,2015,6(6):450-453.

[4] 杜小龙,何松,左国庆. 152 例肝硬化患者血栓弹力图检测的临床意义[J]. 重庆医学,2016,45(28):3931-3933.

[5] 白艳霞,常剑波,邓晓钟,等. 血栓弹力图在肝硬化、肝移植中的应用进展[J]. 肝脏,2017,22(2):167-169.

[6] 陈晶晶,郑卉,朴正福. 血栓弹力图与常规凝血试验对肝硬化患者凝血功能的比较分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2016,25(11):1283-1285.

[7] 严广斌. 血栓弹力图[J]. 中华关节外科杂志,2017,11(1):3.

[8] 陈冠伊,欧阳锡林,吴靖辉,等. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比研究[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(2):546-551.

[9] 陈玲,林正明. 血栓弹力图的临床应用进展[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(2):314-316.

[10] 贾媛芳,张雪娟. 血栓弹力图在心血管疾病诊治中的应用

进展[J]. 心血管病学进展,2015,36(2):207-210.

[11] STINE J G,SHAH P M,CORNELLA S L,et al. Portal vein thrombosis,mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis:a meta-analysis[J]. World J Hepatol,2015,7(27):2774-2780.

[12] STINE J G,SHAH N L,ARGO C K,et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis[J]. Liver Transplantation,2015,21(8):1016-1021.

[13] 张雪,虞雪融,黄宇光. 血栓弹力图的临床应用[J]. 协和医学杂志,2016,7(4):303-305.

[14] 曾艳丽,靳秀,高飞,等. 血栓弹力图评价不同程度肝硬化患者凝血功能价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(3):254-256.

[15] 高永河. 血栓弹力图在深静脉血栓评分中高危患者中的应用探讨[J]. 中外医疗,2016,35(34):11-12.

(收稿日期:2018-02-26 修回日期:2018-05-04)