·论　著·

GM 试验联合血清白蛋白构建肺曲霉菌病预测诊断模型*

翟云霞[1]，胥　萍[1]，赵　静[1]，薛　婧[1]，郦芳华[1]，李　晋[2Δ]
苏州市第五人民医院：1. 检验中心；2. 肝病科，江苏苏州 215131

摘　要：目的　通过对肺曲霉菌病（PA）患者和其他肺部疾病患者的生化指标、营养状况和免疫水平进行评估，构建 PA 的预测模型，提高临床 PA 的诊断效能。**方法**　回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 8 月就诊于该院的 40 例 PA 患者和 39 例其他肺部疾病患者，分析血清 1，3-β-D 葡聚糖检测（G 试验）和半乳甘露聚糖检测（GM 试验）、生化指标、血常规指标和细胞亚群的表达趋势及组间差异，并采用受试者工作特征（ROC）曲线和二元 Logistic 回归分析方法联合临床检验指标构建 PA 预测诊断模型。**结果**　在 PA 患者和其他肺部疾病患者组间比较发现，血清 GM 试验、G 试验、白蛋白、血红蛋白、血细胞比容、淋巴细胞、B 淋巴细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞和 CD4/CD8 比值差异均有统计学意义（$P<0.05$）。PA 组患者的肺泡灌洗液 GM 试验水平显著高于血清 GM 试验水平，差异有统计学意义（$P<0.05$）。经 ROC 曲线分析发现，GM 试验作为 PA 诊断独立预测因子具有很好的预测准确度[0.85＜曲线下面积（AUC）＜0.95]，白蛋白、自然杀伤细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞和 CD4/CD8 比值具有一般预测效能（0.70＜AUC＜0.85），G 试验和 B 淋巴细胞的预测效能较差（AUC＜0.70）。Logistic 回归分析结果表明，联合 GM 试验和血清白蛋白能够构建最优预测模型，该联合模型的预测公式为：Logit(P)＝17.781×GM－0.131×白蛋白＋1.394，预测准确度为 0.924（95%CI：0.865～0.982），预测灵敏度为 87.5%，特异度为 81.2%，截断值为 17.781×GM－0.131×白蛋白≥－1.735。**结论**　该研究通过回顾性分析 PA 患者和其他肺部疾病患者多种临床指标组间差异，寻找在两组间具有显著差异表达的关键临床指标作为候选预测因子，进而通过 ROC 曲线和 Logistic 回归分析构建 GM 试验联合血清白蛋白用于 PA 诊断的最优预测模型，该模型可能能够显著提高临床 PA 的诊断效能，为临床上 PA 患者的早期诊断和有效治疗提供参考依据。

关键词：肺曲霉菌病；　1，3-β-D 葡聚糖试验；　半乳甘露聚糖检测；　白蛋白；　预测模型
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.002　　**中图法分类号：**R519
文章编号：1673-4130(2024)21-2566-07　　**文献标志码：**A

Construction of a predictive diagnostic model for pulmonary aspergillosis using GM test combined with serum albumin*

ZHAI Yunxia[1], *XU Ping*[1], *ZHAO Jing*[1], *XUE Jing*[1], *LI Fanghua*[1], *LI Jin*[2Δ]
1. *Center of Clinical Laboratory*; 2. *Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou, Jiangsu* 215131, *China*

Abstract: Objective　To evaluate the biochemical indicators, nutritional status, and immune levels of patients with pulmonary aspergillosis (PA) and other pulmonary diseases, and to construct a predictive model for PA so as to improve the diagnostic efficacy of clinical PA. **Methods**　A total of 40 PA patients and 39 patients with other pulmonary diseases who were hospitalized in the hospital from January 2020 to August 2022 were retrospectively analyzed. The expression trends and differences of serum 1,3-β-D Glucan (G test), galactomannan test (GM test), biochemical indexes, blood routine indexes and immune cell subsets were analyzed and compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve and binary Logistic regression analysis were used to construct the predictive model for PA by the combination of clinical indicators. **Results**　Serum GM test, G test, albumin, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, B lymphocytes, $CD4^+$ T lymphocytes and CD4/CD8 ratio displayed significant differences between PA patients and patients with other lung disease ($P<0.05$). The levels of GM test in alveolar lavage fluid of PA patients were significantly higher than that in the serum, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the

*　**基金项目：**国家自然科学基金项目（81902054）；苏州市科技计划项目（SKY2023221）。
作者简介：翟云霞，女，副主任技师，主要从事感染性疾病诊断及机制方面的研究。　Δ　**通信作者**，E-mail：ldj127945@163.com。
网络首发　http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20241014.1104.002.html(2024-10-15)

GM test, as an independent predictor of PA, had good predictive accuracy [0.85 < area under the curve (AUC) < 0.95]. Besides, albumin, natural killev cells, $CD4^+$ T lymphocytes and CD4/CD8 ratio had general predictive efficacy (0.70 < AUC < 0.85). The prediction efficacy of G test and B lymphocytes was poor (AUC < 0.70). The Logistic regression analysis showed that the combination of GM test and serum albumin could construct the optimal prediction model, and the prediction formula of the combined model was as follows: Logit (P) = 17.781 × GM − 0.131 × albumin + 1.394. The prediction accuracy of the combined model was 0.924(95% CI: 0.865 − 0.982), the sensitivity was 87.5%, the specificity was 81.2%, and the cut off value was 17.781 × GM − 0.131 × albumin ≥ −1.735. **Conclusion**　This study retrospectively analyzed the differences in various clinical indicators between patients with PA and patients with other pulmonary diseases, and then screen the key clinical indicators as candidate predictors which displayed significantly different expression between the two groups. The optimal prediction model for the diagnosis of PA is constructed by the combination of GM test and serum albumin through ROC curve and Logistic regression analysis. This model may significantly improve the diagnostic efficiency of PA in clinical, and provide the reference for the early diagnosis and effective treatment of PA patients.

Key words: pulmonary aspergillosis;　1,3-β-D Glucan test;　galactomannan test;　albumin;　predictive model

近年来，随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂和抗癌药物的大量使用，以及导管介入、器官移植等侵入性手术操作的广泛开展，临床上出现越来越多免疫功能低下患者，导致深部真菌感染的发生率逐渐呈升高趋势，流行病学统计显示，每年大约有二十万例曲霉菌感染者[1-3]。深部真菌感染又称为侵袭性真菌感染(IFI)，是致病性真菌侵犯皮下组织、黏膜、肌肉、内脏器官等而引起的感染性疾病，具有发病率高、病情进展快、发病机制复杂、临床及试验诊断率低等特点[4]。临床上以侵袭性肺部真菌感染最常见，约占院内真菌感染的50%以上，而在侵袭性肺部真菌感染中，曲霉菌是主要的致病菌[5-6]。诊断肺曲霉菌感染的常见方法包括直接涂片法、真菌培养法、血清学检测、影像学方法以及分子生物学诊断技术[7]，其中金标准为组织学或血培养出曲霉菌，但传统的组织病理学及真菌培养耗时较长，不适宜早期诊断。临床上应积极寻找灵敏、可靠的实验室指标或检测方法，对肺曲霉菌感染进行早期诊断[8-10]。早期侵袭性肺部真菌感染患者临床症状不典型，影像学检查无明显特异性，增加了早期诊断难度，不利于患者预后。

微生物检测中的半乳甘露聚糖(GM)试验是曲霉菌细胞壁上的一种多聚抗原，曲霉菌菌丝在组织中生长可释放GM至血液、肺泡灌洗液或者脑脊液中，当这些体液中检测到GM存在时，可以作为曲霉菌感染临床诊断的微生物学证据，GM试验具备便利、快捷等特点，已成为早期诊断侵袭性肺部真菌感染的重要方法[11]。此外，所有真菌细胞膜上都含有(1,3)-β-D葡聚糖，而其他微生物、动物及人的细胞成分和细胞外液都不含这种成分，因此(1,3)-β-D葡聚糖检测(G实验)是诊断深部真菌感染的有效依据[12]。G试验和GM试验在临床上已经成为侵袭性真菌感染的重要检测手段[13-14]，在真菌感染早期，即可在体液中检出[15-16]。肺部真菌感染时肺组织遭到破坏，而肺泡灌洗液是采集病变部位，直接反映肺部病变部位的情况，肺泡灌洗液中曲霉特异性抗原GM的出现早于血液，灵敏度和准确性更高[17]。本研究拟通过联合G试验、GM试验及其他关键临床指标构建能够实现肺曲霉菌感染早期诊断的预测模型，为临床上肺曲霉菌病的早期诊断和有效治疗诊断提供更多参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究收集本院2020年1月至2022年8月临床确诊为肺曲霉菌病(PA)患者40例作为研究组，其中男35例、女5例，中位年龄49岁。其他肺部疾病患者39例设为对照组，其中男29例、女10例，中位年龄41岁。研究组纳入标准：符合文献[18]且具有完整临床资料。对照组纳入标准：同期随机选取符合肺部感染诊断标准并排除PA的患者。排除标准：(1)一般资料不全，相关检查检验等数据结果不完善的病例；(2)患有败血症、脓毒血症等感染性疾病；(3)孕妇和哺乳期妇女等。该研究经本院伦理委员会批准。

1.2　仪器与试剂　本研究使用的主要设备包括：国产帝肯公司生产的Tecan Spark多功能酶标仪，美国BD公司生产的FACSCalibur型流式细胞仪，日本Sysmex公司生产XT-4000i全自动血液分析仪和美国Beckman-Coulter公司生产的AU 5800全自动生化分析仪。本研究使用试验试剂包括：天津丹娜公司生产的真菌G试验检测试剂盒和曲霉GM检测试剂盒；WAKO公司生产的总蛋白测定试剂盒和白蛋白检测试剂盒；北京同生时代公司生产的荧光单克隆抗体试剂盒等。

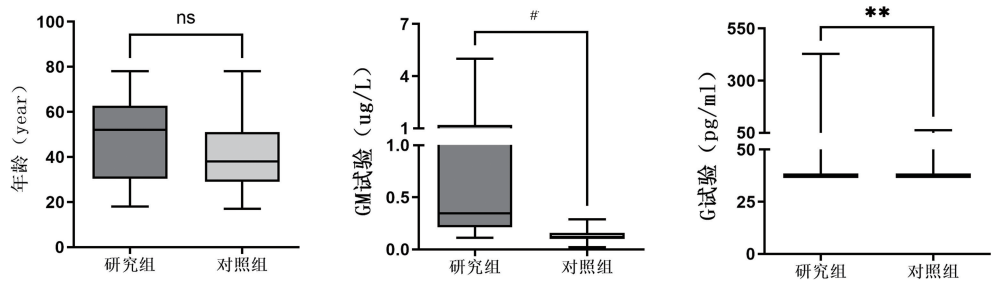
1.3　试验方法　采集研究组的支气管肺泡灌洗液检

测 GM 试验，采集研究组和对照组的静脉血检测血清 GM 试验、G 试验、生化指标（总蛋白、白蛋白、前白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶）、血常规指标（红细胞、血红蛋白、血细胞比容、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞）和细胞亚群（T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤（NK）细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞和 CD4/CD8 比值），并采用受试者工作特征（ROC）曲线和二元 Logistic 回归分析方法联合临床检验指标构建 PA 预测诊断模型。

1.4　统计学处理　采用 SPSS26.0、Graph Pad Prism9.0 等软件进行数据分析，两组间性别差异采用 χ^2 检验。符合正态分布采用非配对 t 检验，不符合正态分布数据采用非参数检验（Mann-Whitney test）。采用二元 Logistic 回归方法进行预测模型建立，采用受试者工作特征（ROC）曲线和 ROC 曲线下面积（AUC）对预测因子和预测模型的预测效能进行计算分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

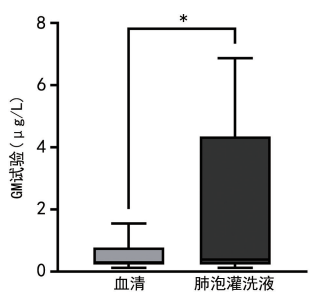
2　结　　果

2.1　肺曲霉菌病组和对照组患者基本信息和血清 GM 试验及 G 试验比较　本研究采集肺曲霉菌病组（40 例）和其他肺部疾病组（39 例），年龄和性别在两组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），组间具有可比性。统计数据显示，研究组患者的血清 GM 水平显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），同时 PA 组血清 G 试验水平显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 1。为进一步研究 GM 试验对研究组患者诊断的重要意义，根据实际开展情况，采集研究组组中进行肺泡灌洗液 GM 试验患者的检测数据（13 例）。将上述患者的肺泡灌洗液 GM 试验与血清 GM 试验水平进行比较分析，统计数据显示，研究组患者肺泡灌洗液 GM 试验水平显著高于血清 GM 试验水平，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 2。



注：与对照组比较，$^{ns}P>0.05$；$^{**}P<0.01$；$^{\#}P<0.0001$。

图 1　研究组和对照组患者基本信息及血清 GM 试验和 G 试验比较



注：与血清比较，$^{*}P<0.05$。

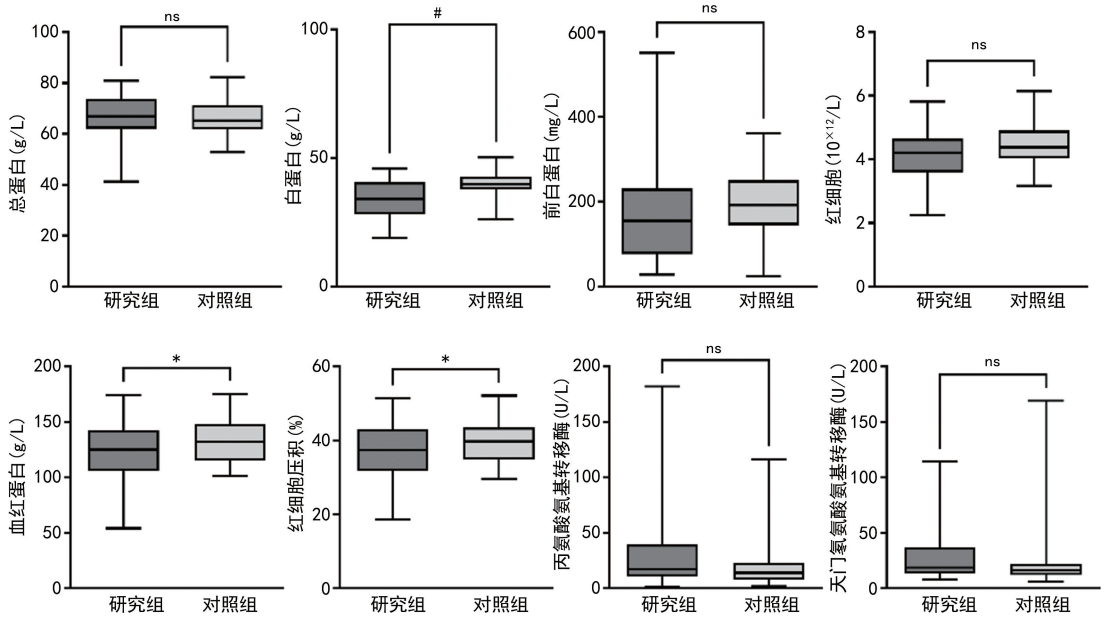
图 2　研究组肺泡灌洗液 GM 水平与血清 GM 水平比较

2.2　研究组和对照组患者相关生化及血常规指标比较分析　研究组和对照组间相关检验指标统计结果显示，总蛋白、前白蛋白、红细胞、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶在两组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。研究组患者的白蛋白水平显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。血红蛋白和血细胞比容在研究组的水平显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 3。

2.3　研究组和对照组患者免疫细胞及相关比例比较分析　肺曲霉菌感染与机体免疫密切相关，本研究进一步采集研究组和对照组的免疫细胞及相关比例数据。两组间统计数据表明，白细胞、中性粒细胞、单核细胞水平及 T 淋巴细胞比例在研究组和对照组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。淋巴细胞在研究组的水平显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），同时研究组 B 淋巴细胞比例低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。$CD4^+$ T 淋巴细胞比例和 CD4/CD8 比值在研究组显著低于对照组，两组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），而 NK 细胞比例和 $CD8^+$ T 淋巴细胞在研究组显著高于对照组，NK 细胞比例在两组间差异有统计学意义（$P<0.05$），$CD8^+$ T 淋巴细胞在两组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图 4。

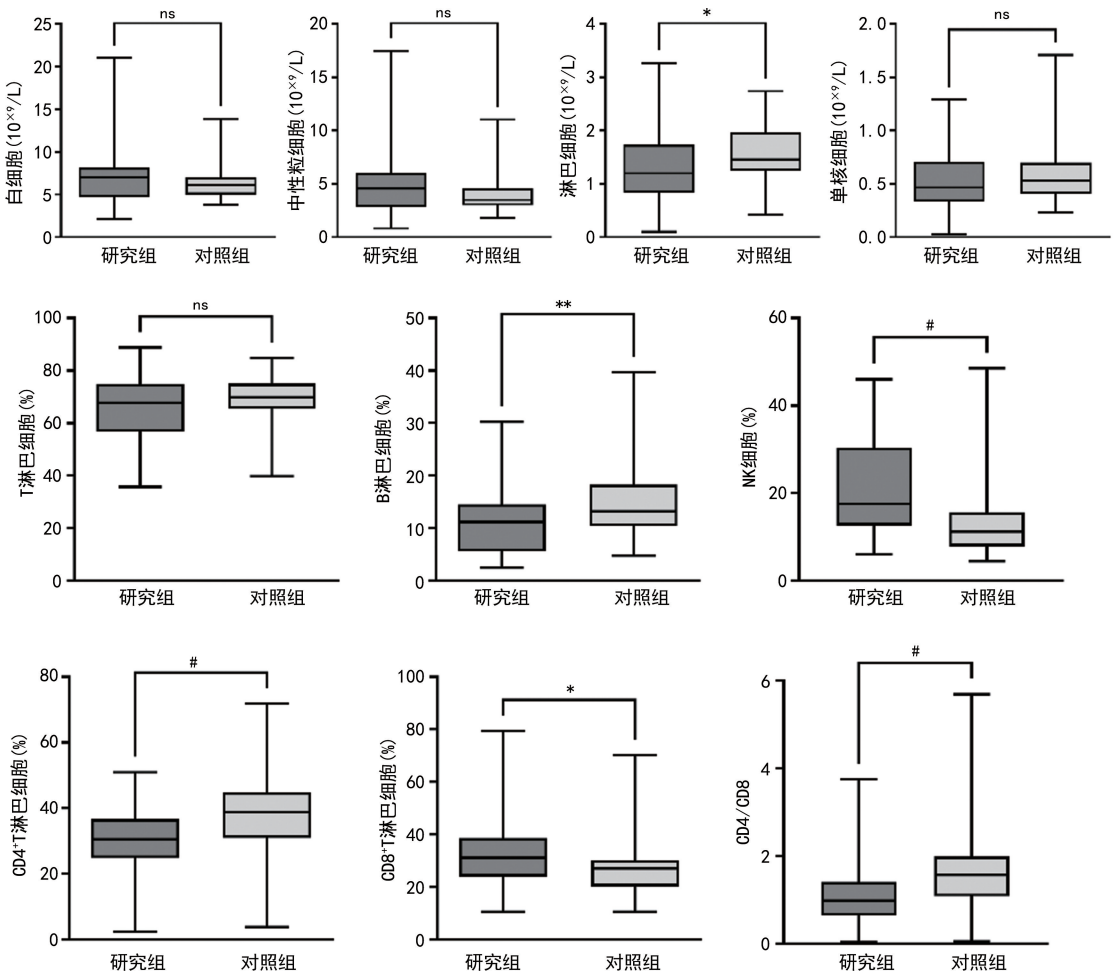
2.4　联合 GM 试验和 G 试验及临床检验指标构建 PA 预测诊断模型　上述研究结果表明，在研究组和其他肺部疾病组间，GM 试验、G 试验、白蛋白、B 淋巴细胞、NK 细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞及 CD4/CD8 这 7 项指标比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。提示上述指标可能能够作为鉴别诊断 PA 和其他肺部疾病的关键预测因子。故本研究将研究组和对照组患者的 GM 试验、G 试验、白蛋白等 7 项指标数据导入 SPSS 软件中，采用 ROC 曲线计算方法对每种指标鉴别区分 PA 患者的预测准确率进行统计分析。其中 GM

试验的预测准确率＞0.85，具有很好的预测效果；白蛋白、NK 细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞、CD4/CD8 的预测准确率为 0.70～0.85，预测效果一般；而 G 试验和 B 淋巴细胞的预测准确率为 0.5～0.7，预测效率较低。见表 1。



注：与对照组比较，$^{\#}P<0.001$；$^{*}P<0.05$；$^{ns}P>0.05$。

图 3　研究组和对照组患者相关生化及血常规指标比较分析



注：与对照组比较，$^{*}P<0.05$；$^{**}P<0.01$；$^{\#}P<0.001$；$^{ns}P>0.05$。

图 4　研究组和对照组患者免疫细胞及相关比例比较分析

表 1　临床检验指标预测 PA 患者准确率汇总

临床检验指标	AUC	95%*CI*	*P*	灵敏度(%)	特异度(%)
GM 试验	0.899	0.831～0.966	<0.001	75.0	97.4
G 试验	0.601	0.475～0.726	0.124	22.5	97.4
白蛋白	0.732	0.621～0.843	<0.001	85.0	2.6
B 淋巴细胞	0.669	0.549～0.789	0.010	7.5	97.4
NK 细胞	0.718	0.603～0.832	0.001	72.5	66.7
$CD4^+$ T 淋巴细胞	0.740	0.631～0.849	<0.001	2.5	94.9
CD4/CD8	0.729	0.618～0.841	<0.001	5.0	94.9
联合模型	0.924	0.865～0.982	<0.001	87.5	81.2

为构建最优预测模型以获得更高的预测准确率，本研究进一步采用二元 Logistic 回归分析方法联合上述 7 项指标构建预测模型用于研究组和对照组患者的鉴别区分。二元 Logistic 回归分析显示，联合 GM 试验和血清白蛋白能够构建最优预测模型用于研究组和对照组患者的鉴别诊断，该联合预测模型的预测准确度为 0.924(95%*CI*：0.865～0.982)，预测灵敏度为 87.5%，特异度为 81.2%。联合预测模型的预测公式如下：Logit(*P*)＝17.781×GM－0.131×白蛋白＋1.394，cutoff 值为 17.781×GM－0.131×白蛋白≥－1.735。对于临床实际情况，当 17.781×GM－0.131×白蛋白≥－1.735，即建议医生考虑该患者可能为 PA 患者，预测准确率为 92.4%。见图 5。

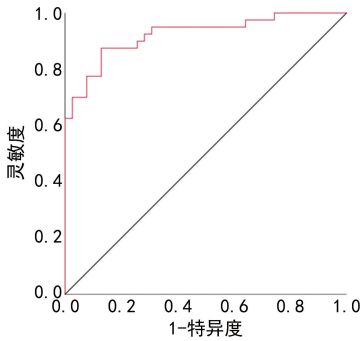


图 5　联合 GM 试验及血清白蛋白构建 PA 预测模型的 ROC 曲线及 AUC

3　讨　论

早期诊断 PA 对临床上很多免疫功能低下患者来说至关重要，免疫功能正常者很少发展为 PA，当机体免疫能力下降时，曲霉菌孢子能够通过呼吸道侵入上皮细胞，导致多种类型的肺部疾病，包括侵袭性 PA、慢性 PA 或变应性支气管 PA，其中侵袭性 PA 所占比例为 80.00%～90.00%。PA 因发病复杂多样、早期无典型临床症状，组织病理学检测是诊断“金标准”，但活检取材有难度且为有创检查；直接涂片法可作为直接证据，但灵敏度和稳定性均不高；真菌培养法灵敏度高，但耗时长不宜做早期诊断；目前流行病学显示曲霉菌感染病死率为 39.00%～100.00%[19-20]。

已有研究表明，呋喃半乳糖残基作为曲霉菌特有细胞壁成分，当曲霉菌生长繁殖时，呋喃半乳糖残基从菌丝顶端释放转变为 GM，GM 试验主要依靠检测真菌的 GM，具有较高灵敏度，能为临床早期识别 PA 提供关键诊断信息[10,19]。本研究结果提示，GM 试验在研究组和对照组患者间的鉴别诊断效能达到 89.90%，具有较好的预测效率。近年研究表明，肺泡灌洗液 GM 试验诊断 PA 的价值要优于血液，尤其是非粒缺患者[21]。支气管肺泡灌洗液 GM 试验水平联合血清 G 试验、GM 试验检测可有效提高慢性 PA 临床诊断率[22]。此外，肺泡灌洗液 GM 试验水平出现时间要早于血浆，且具有较高的早期诊断特异度[19]。本研究同样发现研究组患者的肺泡灌洗液 GM 水平显著高于血清 GM 水平，提示肺泡灌洗液 GM 水平对于鉴别诊断 PA 具有更高的灵敏度，但肺泡灌洗液 GM 试验属于有创操作，临床上可能增加患者的身体及经济负担。因此，本研究并未考虑将肺泡灌洗液 GM 试验作为 PA 早期诊断的关键预测因子。

临床上，单一检验手段往往效能不足，需要依赖多种检验手段对 PA 进行诊断。因此，将多种检测手段通过统计学方式进行整合，建立预测模型，有助于提高检测效能。王伟等[10]对 57 例肺曲霉菌感染患者进行分析，发现 GM 试验检出率为 68.90%，CT 检查的检出率为 53.77%；提示 GM 试验比影像学检查对确诊肺曲霉感染患者更具有价值。此外，钱柯羽等[20]研究证实，G/GM 试验阳性结果比肺部 CT 改变早出现 5 d 左右，提示 G 试验联合 GM 试验能够提高诊断效能，更有利于指导 PA 的临床治疗。

联合模型可以弥补单项检测在预测准确率等方面的不足，能够明显提高准确率、灵敏度和特异度等，有助于早期诊断 PA。白蛋白是血浆中含量最多的蛋白质，具有维持血浆胶体渗透压和酸碱平衡及营养作用等重要功能，能为临床疾病的诊断、疗效观察及预后判断提供重要的参考依据[23]。有研究表明当机体遭遇病原微生物攻击，免疫系统被破坏时，白蛋白大量消耗，其水平与疾病严重程度呈负相关，较低的白

蛋白水平往往提示机体短期预后不良[24]。顾恒琼等[25]研究的 50 例 PA 临床特征表明，低白蛋白血症是肺曲霉菌病的危险因素之一。PA 患者白蛋白水平低下可导致高蛋白结合率的抗真菌药物血药浓度增加，影响用药安全[26]。虽然 PA 的研究不少，但各种检测手段诊断效能不同，PA 与检验指标相结合的诊断预测模型研究却鲜有报道。无法独立成为有效诊断依据以提高早期诊断效率。

为了进一步提高临床上 PA 的早期诊断效能，本研究拟联合临床上在研究组和其他肺部疾病组间具有显著差异的检验指标共同构建用于 PA 和其他肺部疾病鉴别诊断的预测模型，包括 GM 试验、G 试验、白蛋白、B 淋巴细胞、NK 细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞及 CD4/CD8。ROC 曲线结果提示，GM 试验具有很好的预测效果（AUC＞0.85），白蛋白、NK 细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞、CD4/CD8 的预测准确效率一般（0.7＜AUC＜0.85），而 G 试验和 B 淋巴细胞的预测准确率较低（0.5＜AUC＜0.7）。本研究进一步采用二元 Logistic 回归分析联合上述 PA 关键预测因子构建联合预测模型，回归分析结果表明 GM 试验联合血清白蛋白构成最优模型，能够显著提高对肺曲霉菌病的预测效能，预测效率达到 92.40%，预测灵敏度为 87.50%，特异度为 81.20%。联合预测模型的预测公式如下：Logit(P)＝17.781×GM－0.131×白蛋白＋1.394，cutoff 值为 17.781×GM－0.131×白蛋白≥－1.735。对于临床实际情况，当 17.781×GM－0.131×白蛋白≥－1.735，即建议医生考虑该患者可能为 PA 患者，预测准确率为 92.40%。本研究存在一定不足之处，此次回顾性分析样本量有限，有待在多中心大样本中进行验证研究，同时再结合临床影像学、其他微生物检测项目等检查，扩大研究范围，进一步提高诊断能效。

综上所述，肺曲霉菌感染的早期诊断仍然存在较多局限性，现有诊断方法包括影像学检查、微生物培养、组织病理检查等在诊断效率、时效性及普及性等方面有待加强改善。本研究通过比较 PA 患者和其他肺部疾病患者的临床检验指标方面的表达差异，寻找两组间具有显著差异表达的关键预测因子。进一步联合关键预测因子构建最优预测模型，结果显示 GM 试验联合血清白蛋白的预测模型对于 PA 的早期诊断具有很好的预测效能（92.40%）。临床上，GM 试验联合血清白蛋白构建的预测模型可能能够显著提高 PA 的早期预测效率，同时由于 GM 试验和血清白蛋白均为外周血检测指标，该预测模型能够提高 PA 诊断时效性并减少创伤性，从而为临床上实现 PA 的早期诊断和有效治疗提供参考依据。

参考文献

[1] 张弦，邓劲，肖玉玲. 2021 年四川省临床分离真菌的菌种分布及耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(5)：518-522.

[2] EARLE K，VALERO C，CONN D P，et al. Pathogenicity and virulence of aspergillus fumigatus[J]. Virulence，2023，14(1)：2172264.

[3] PATHAKUMARI B，LIANG G，LIU W. Immune defence to invasive fungal infections：a comprehensive review[J]. Biomed pharmacother，2020，130：110550.

[4] FANG W，WU J，CHENG M，et al. Diagnosis of invasive fungal infections：challenges and recent developments[J]. J Biomed Sci，2023，30(1)：42.

[5] LEDOUX M P，GUFFROY B，NIVOIX Y，et al. Invasive pulmonary aspergillosis[J]. Semin Respir Crit Med，2020，41(1)：80-98.

[6] AGARWAL R，SEHGAL I，DHOORIA S，et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Clin Chest Med，2020，151(6)：529-549.

[7] ZARIF A，THOMAS A，VAYRO A. Chronic pulmonary aspergillosis：a brief review[J]. Yale J Biol Med，2021，94(4)：673-679.

[8] MAHENDRAN M，URBINE D. Invasive pulmonary aspergillosis/pseudomonas[J]. BMJ Case Rep，2021，14(7)：e236887

[9] DOUGLAS A P，SMIBERT O C，BAJEL A，et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis，2021[J]. Intern Med J，2021，51(7)：143-176.

[10] 王伟，王剑利. GM 实验与胸部 CT 检查对肺曲霉菌感染诊断的价值[J]. 世界最新医学信息文摘，2020，20(71)：104-105.

[11] 廖军红，梁红卫，邓睿，等. 肺泡灌洗液 GM 实验对免疫功能正常的侵袭性肺曲霉菌病的早期诊断价值[J]. 黑龙江医药，2020，33(5)：1158-1160.

[12] 李元元. 血浆(1，3)-β-D 葡聚糖检测在侵袭性真菌感染诊断中的价值分析[J]. 医药前沿，2022，12(25)：108-110.

[13] MAERTENS J，LODEWYCK T，DONNELLY J P，et al. Empiric *vs*. preemptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis：a randomized trial of the european organization for research and treatment of cancer[J]. Clin Infec Dis，2023，76(4)：674-682.

[14] BLOOS F，HELD J，KLUGE S，et al. (1→3)-β-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis：the CandiSep randomized clinical trial[J]. Intensive Care Med，2022，48(7)：865-875.

[15] BOUZA E，ALMIRANTE B，RODRIGUEZ J G，et al. Biomarkers of fungal infection：expert opinion on the current situation[J]. Rev Esp Quimioter，2020，33(1)：1-10.

[16] FERRERAS-ANTOLIN L，BORMAN

（下转第 2576 页）

·论　　著·

血清循环核小体、乳酸及丙酮酸检测在胰腺肿瘤辅助诊断中的价值及临床意义*

王一然[1]，艾子译[1]，阿卜莱海提·图尔贡[1]，王　玥[1]，刘旭骏[2]，司文喆[1△]
1. 北京大学第三医院检验科，北京 100191；2. 北京大学第一医院检验科，北京 100034

摘　要：目的　通过检测胰腺导管腺癌患者、胰腺其他肿瘤患者和健康者血清中循环核小体、乳酸和丙酮酸的水平，探讨表观遗传修饰因子与代谢产物对于胰腺癌的早期诊断和鉴别诊断的临床意义。**方法**　选取北京大学第三医院 2022 年 1 月至 2023 年 4 月收治的 26 例胰腺导管腺癌患者作为实验组，胰腺其他肿瘤组包括胰腺实性假乳头状瘤 8 例，胰腺浆液性囊腺瘤 11 例和胰腺神经内分泌瘤 9 例，选择同期门诊体检的 26 例健康者作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验与靶向代谢组学的方法分别检测血清中循环核小体和乳酸、丙酮酸的表达水平。采用 SPSS26.0 统计软件进行多变量统计分析，比较实验组、胰腺其他肿瘤组和健康对照组血清中的表达差异是否有统计学意义，并通过生物信息学分析公共数据库中不同分期的胰腺癌患者的代谢组学结果。**结果**　实验组与健康对照组血清相比较，乳酸（$P<0.001$）、丙酮酸（$P<0.001$）、循环核小体（$P<0.001$）的表达水平差异有统计学意义，提示 3 种标志物对诊断胰腺导管腺癌有较高的灵敏度和特异度；此外，3 种标志物在实验组血清中的表达水平显著高于在其他胰腺肿瘤组血清的表达水平，提示可以用于区分不同种类的胰腺肿瘤；在胰腺其他肿瘤组的血清表达水平显著高于健康对照组，有望成为新的胰腺肿瘤风险指标；其中丙酮酸在联合模型里差异最显著。生物信息学分析提示在不同分期的胰腺癌患者中，丙酮酸与乳酸均为差异代谢物。**结论**　循环核小体、乳酸和丙酮酸在 3 组之间有较高的灵敏度和特异度，可以作为胰腺癌的新标志物方向。

关键词：胰腺癌；　循环核小体；　乳酸；　丙酮酸；　辅助诊断
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2024.21.003　　**中图法分类号：**R735.9
文章编号：1673-4130(2024)21-2572-05　　**文献标志码：**A

Value and clinical significance of detecting serum circulating nucleosomes, lactate, and pyruvate in the auxiliary diagnosis of pancreatic tumors*

WANG Yiran[1], *AI Ziyi*[1], *ABULAIHAITI · Tuergong*[1], *WANG Yue*[1], *LIU Xujun*[2], *SI Wenzhe*[1△]
1. *Department of Clinical Laboratory, Peking University Third Hospital, Beijing* 100191, *China*;
2. *Department of Clinical Laboratory, Peking University First Hospital, Beijing* 100034, *China*

Abstract: Objective　To explore the clinical significance of epigenetic modification factors and metabolites in the early diagnosis and differential diagnosis of pancreatic cancer by detecting the levels of circulating nucleosomes, lactic acid and pyruvate in the serum of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, patients with other pancreatic tumors and healthy people. **Methods**　A total of 26 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma admitted to Peking University Third Hospital from January 2022 to April 2023 were selected as the experimental group. The other pancreatic tumor group included 8 cases of solid pseudopapillary tumor of the pancreas, 11 cases of serous cystadenoma of the pancreas, and 9 cases of neuroendocrine tumor of the pancreas. Another 26 healthy individuals who underwent outpatient examinations during the same period were selected as the health control group. Enzyme linked immunosorbent assay and targeted metabolomics were used to detect the expression levels of circulating nucleosomes, lactate, and pyruvate in serum, respectively. SPSS26.0 statistical software was used for multivariable statistical analysis to compare whether the difference in serum expression in the experimental group, other pancreatic tumor group and the health control group was statistically significant, and the metabonomics results of pancreatic cancer patients at different stages in the

* **基金项目：**国家自然科学基金面上资助项目（82303063）；北京市科技新星计划项目（20220484090）；科技新星交叉合作项目（20230484442）；北京市自然科学基金项目（7232206）；北京市卫健委优促计划赋能基金项目（YC202301QX0087）。

作者简介：王一然，女，技师，主要从事分子检验方面的研究。　△ **通信作者**，E-mail：wenzhesi@bjmu.edu.cn。