

• 综 述 •

包虫病体外诊断生物标志物的研究和应用进展*

杨佳丽¹, 李彩月²综述, 吴 涛^{1△} 审校

1. 宁夏回族自治区人民医院/宁夏医科大学第三临床医学院, 宁夏银川 750002;
2. 盐池县人民医院检验科, 宁夏吴忠 751500

摘 要:包虫病是一种全球性分布的人畜共患寄生虫病, 严重威胁流行区的公共卫生安全。该文系统综述了包虫病体外诊断生物标志物的最新研究进展, 在诊断技术层面, 对传统血清学检测与新兴分子诊断技术的性能特点进行了比较分析; 在临床应用层面, 评估了诊断抗原、蛋白质、核酸及代谢物等生物标志物的诊断价值。同时, 该文探讨了高通量检测技术和人工智能在诊断中的应用前景, 并剖析了当前研究中存在的标准化问题、伦理争议及成本效益挑战。重组蛋白、外泌体蛋白及寄生虫源性微小 RNA 等新型标志物的发现显著提升了诊断特异度; 等温扩增、表面增强拉曼光谱等新技术的应用, 大幅缩短了检测时间; 人工智能辅助诊断系统在包虫囊肿分型方面展现出非常高的准确率。未来需结合临床队列验证, 并探索代谢标志物与影像学、免疫检测的联合应用, 以实现包虫病的早期诊断和精准治疗。该文旨在为包虫病的精准诊断和防控策略制订提供全面的理论依据和研究方向。

关键词:包虫病; 体外诊断; 生物标志物; 分子诊断; 免疫检测
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.018 **中图法分类号:**R532.32; R446.1
文章编号:1673-4130(2026)01-0102-07 **文献标志码:**A

Advances in the research and application of biomarkers for the in vitro diagnosis of echinococcosis*

YANG Jiali¹, LI Caixue², WU Tao^{1△}

1. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region/Third Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yanchi County People's Hospital, Wuzhong, Ningxia 751500, China

Abstract: Echinococcosis is a globally distributed zoonotic parasitic disease that poses a serious threat to public health and safety in endemic areas. This article systematically reviews the latest research progress on biomarkers for in vitro diagnosis of echinococcosis, and compares and analyzes the performance characteristics of traditional serological detection and emerging molecular diagnostic techniques at the diagnostic technology level. At the clinical application level, the diagnostic value of biomarkers such as diagnostic antigens, proteins, nucleic acids, and metabolites was evaluated. At the same time, the article explores the application prospects of high-throughput detection technology and artificial intelligence in diagnosis, and analyzes the standardization issues, ethical controversies, and cost-effectiveness challenges in current research. The discovery of novel biomarkers such as recombinant proteins, extracellular vesicle proteins, and parasitic microRNAs has significantly improved diagnostic specificity. The application of new technologies such as isothermal amplification and surface enhanced Raman spectroscopy has significantly shortened the detection time. The artificial intelligence assisted diagnostic system has demonstrated very high accuracy in the classification of hydatid cysts. In the future, it is necessary to combine clinical cohort validation and explore the combined application of metabolic markers with imaging and immune detection to achieve early diagnosis and precise treatment of echinococcosis. This article aims to provide a comprehensive theoretical basis and research direction for the precise diagnosis and prevention strategies of echinococcosis.

Key words: echinococcosis; in vitro diagnosis; biomarkers; molecular diagnosis; immunoassay

* 基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2022BEG03098)。
△ 通信作者, E-mail: wutao@nxmu.edu.cn。

包虫病是由棘球绦虫幼虫感染引起的重要人畜共患寄生虫病,长期以来对人类和动物的健康构成严重威胁,被世界卫生组织列为最容易被忽视的疾病之一。该病在全球范围内呈现显著的地域性分布特征,在畜牧业发达地区广泛流行,最新流行病学数据显示,全球每年新增囊性包虫病(CE)病例约 2 000 000~3 000 000 例,而泡型包虫病(AE)虽然患病率较低,但其侵袭性强、致死率高,已成为重大公共卫生威胁^[1]。在中国,包虫病流行较为严重^[2-3],其中牧区与半牧区是主要的流行区域,具体包括内蒙古、四川、西藏、甘肃、青海、宁夏、云南、陕西及新疆 9 个省(自治区)^[4]。对 2018 年 1—11 月四川甘孜县 195 例肝包虫病患者的研究发现,20~60 岁的藏族放牧人群,尤其是女性,感染风险高^[5]。与狗和牲畜密切接触、健康素养低、教育程度低、不使用自来水等为高危因素。当地脑包虫病在肝包虫病患者的检出率达 2.05%。在青海果洛藏族自治州,对 11 260 例学童的筛查显示,包虫病总体患病率为 2.1%,其中 CE 为 0.8%,AE 为 1.3%,女孩患病率高于男孩,且随年龄增长而增加^[6]。此外,我国 21 个非流行省级行政区在 2017—2020 年报告包虫病 244 例,多为输入性病例^[7]。

包虫病的临床诊断,特别是早期诊断长期面临重大挑战。传统影像学检查对早期感染灵敏度较低,血清学检测常因抗原交叉反应导致假阳性结果^[8]。这种诊断困境在资源匮乏地区尤为突出,亟需发展更可靠的诊断方法。近年来,分子生物学技术的突破为包虫病诊断带来新机遇。重组蛋白、外泌体蛋白及寄生虫源性微小 RNA(miRNA)等新型标志物显著提升了诊断特异度^[9-10]。等温扩增、表面增强拉曼光谱等新技术的应用使检测时间大幅缩短^[11],人工智能辅助诊断系统对包虫囊肿分型的准确率已超过 92%^[12],这些诊断技术为包虫病的早期筛查、分型诊断和疗效监测提供了新策略。本文系统综述包虫病体外诊断生物标志物的研究进展,重点探讨诊断技术发展及临床应用评估,通过整合多组学数据和高通量检测方法的研究成果,深入分析当前面临的标准化问题和成本效益挑战,为包虫病的精准诊断和分级防控提供科学依据。

1 包虫病体外诊断生物标志物的分类和应用

生物标志物在包虫病的诊断中发挥着关键作用。首先,生物标志物有助于疾病的早期诊断。检测血清中的特异性抗体或抗原,有助于在包虫病的早期阶段迅速识别发现感染,为及时治疗提供依据。其次,生物标志物还在疾病的鉴别诊断中发挥重要作用。由于包虫病的临床表现和影像学特征有时与其他疾病相似,往往容易导致误诊。通过检测特定的生物标志

物,可以有效地区分包虫病与其他具有相似症状的疾病,从而提高诊断的准确性。此外,生物标志物对评估包虫病的进展和治疗效果具有重要意义。在治疗过程中,通过监测特定生物标志物的变化,可以判断治疗是否有效,是否需要调整治疗方案。有研究者通过对患者治疗前后血清中相关生物标志物的检测发现,当治疗有效时,某些标志物的水平会发生相应的变化,为临床治疗提供了重要的参考^[13]。对于包虫病,当机体感染棘球绦虫幼虫后,免疫系统会产生针对棘球绦虫幼虫的免疫反应,导致血液、组织等生物样本中出现与包虫病相关的特异性分子,如抗原/抗体、特定蛋白质或核酸片段等,这些均可作为体外诊断标志物。

1.1 诊断抗原 棘球绦虫幼虫感染人类并形成病灶后,病变部位会持续向外循环释放抗原,从而刺激宿主免疫系统生成特异性抗体。因此,诊断棘球绦虫幼虫感染的一个重要方法是基于抗原抗体反应,检测患者血清中的特异性抗体。特异性抗体也是目前人类包虫病体外诊断中借助诊断抗原进行检测的关键指标。有研究表明,采用不同诊断抗原构建的免疫测定法可有效检测针对棘球绦虫幼虫的特异性抗体,为人类包虫病的精准诊断及深入的流行病学研究提供有力依据^[14]。

1.1.1 囊液抗原标志物 包虫病特异性抗体的免疫学诊断通常依赖于从棘球绦虫幼虫囊液中提取的抗原。有研究表明,抗原 5(Ag5)和抗原 B(AgB)是棘球绦虫幼虫病诊断中最常用的两种抗原。Ag5 是一种高度免疫原性的蛋白质,能够有效识别患者血清中的特异性抗体^[15]。AgB 是从细粒棘球绦虫幼虫囊液(HCF)中提取的天然抗原,是一种热稳定的脂蛋白,含多个亚基(如 8×10^3 、 16×10^3),被广泛用于酶联免疫吸附试验(ELISA)、胶体金层析试纸条等检测方法,是包虫病血清学诊断的主要抗原之一。然而,AgB 由于其多基因家族的复杂性,可能导致不同亚单位的免疫反应差异^[16]。在诊断过程中,AgB 的多种亚单位被用于提高检测的灵敏度和特异度。例如,有研究发现,AgB8/1 和 AgB8/2 亚单位在诊断牛的棘球绦虫幼虫病时表现出较高的灵敏度和特异度^[17]。Ag5 同样来源于 HCF,是相对分子质量为 $38 \times 10^3 \sim 67 \times 10^3$ 的糖蛋白,常与 AgB 联合使用以提高诊断准确性,多用于间接血凝试验(IHA)、ELISA 和 WB(WB),尤其在 CE 的诊断中表现稳定。除了 AgB 和 Ag5,其他从棘球绦虫幼虫囊液中提取的抗原也被用于诊断目的。例如,棘球绦虫钙结合蛋白 1(EPC1)在检测人类棘球绦虫幼虫病时显示出较高的灵敏度和特异度^[18]。这些抗原的使用不仅提高了诊断的准确

性,还减少了交叉反应的可能性。

1.1.2 体抗原标志物 体抗原是指来自于绦虫的原头蚴和生发囊的抗原。目前有诊断价值的体抗原有 AE 特异性抗原(Em)、原头节抗原(PSC)、生发层抗原等^[1]。AE 特异性抗原来源于多房棘球绦虫,具有代表性的抗原有 Em2、Em18、Em10 和 Em13 等^[19]。其中 Em18 最常用于 WB 和 ELISA,可区分 AE 与 CE,特异度超过 95.0%^[20]。HASSANAIN 等^[21]以驼肺包虫囊肿和人肝囊肿抽吸物为原料制备原头节抗原和发生层抗原,并使用 ELISA、SDS-PAGE 和 WB 验证了制备的抗原的比较免疫诊断效果,制备的抗原在骆驼和人类血清中表现出 100.0%的灵敏度,尤其在 ELISA 和免疫印迹中显示出高诊断效能。此外,EgSeverin 和 Eg14-3-3zeta 是从细粒棘球绦虫幼虫中分离出的两种蛋白质,被认为是潜在的血清学诊断标志物^[22]。免疫荧光分析显示这两种蛋白质存在于原头蚴表面,并能与感染细粒棘球绦虫幼虫的动物血清发生反应。以其为诊断抗原开发的间接 ELISA 方法显示出较高的灵敏度和特异度,表明 EgSeverin 和 Eg14-3-3zeta 可能是有前景的诊断抗原。

1.1.3 合成多肽抗原 近年来,重组抗原技术为包虫病血清学诊断带来了新的突破。其中,基于重组 Em18(rEm18)抗原的商业化试剂盒 rEm18-ELISA[®] (Bordier Affinity Products, Crissier, Switzerland) 经研究证实了其临床价值^[23]。该研究结果表明,rEm18-ELISA 对 AE 的检测结果不仅与影像学诊断高度一致,而且其所检测的 AE 患者外周血循环 rEm18 抗体水平与患者疗效呈线性相关,可作为疗效监测的可靠指标^[23]。将囊液抗原标志物与体抗原标志物等其他标志物通过基因工程进行重组,形成诊断效能更好的融合抗原是近年来包虫病诊断标志物研究中的热点领域。例如,XIANWEI 等^[20]利用基因工程技术融合表达特异性抗原 Eg95、AgB8/1 及 Em18 基因序列,制备新型重组抗原 rAgB8/1-Em18-Eg95,构建的 ELISA 试剂盒用于检测 272 例临床确诊病例血清,灵敏度为 93.8%,特异度为 83.3%,且能较好地区分 CE 和 AE,并能根据光密度值预测病变直径,为疗效提供了实用价值。DARABI 等^[24]将整个 B2 抗原与 EPC1、B1 和 B4 抗原的 1-50、1-30 和 30-81 区域的氨基酸序列融合,得到重组融合抗原 B-EpC1(rB-EpC1),其稳定性好、低自由能且含众多涉及 B 细胞表位的氨基酸,经在线预测与 CE 抗体亲和性高。后续该团队基于 rB-EpC1 建立了间接 ELISA 试剂盒,检测 124 例人类血清,结果显示其对 CE 的诊断灵敏度和特异度分别为 95.2%、96.8%,初步评估表明其在临床环境中用于 ELISA 检测 CE 极具

潜力^[25]。

多肽抗原 p176 是从 AgB/1 亚基 N 端延伸区界定出的 38 肽,在以其建立的 ELISA 方法中表现出比天然 AgB、Ag5 或针对这组血清样本测试的任何其他肽抗原更高的诊断灵敏度(80.0%)和特异度(94.0%)^[26]。后续多个研究表明,基于多肽抗原 p176 构建的检测方法在肝包虫病和肺包虫病的诊断中均具有较好表现^[27-28]。此外,还有一些新的融合抗原,如 VAT1L 蛋白片段和 PSAP-3 蛋白片段等,也为包虫病诊断提供了新的选择^[29-31]。总之,这些基于抗原重组和改造的技术突破,为开发更精准的包虫病诊断工具奠定了重要基础。然而,要真正实现临床转化,仍需进一步的大规模临床应用研究来验证,以系统评估其在实际应用中的稳定性和可靠性。

1.2 特定蛋白质(谱) 棘球绦虫属可通过在寄生虫与宿主组织界面分泌蛋白质,主动调节宿主免疫反应,从而在人体内长期存活。棘球绦虫囊液蛋白组成及其排泄/分泌产物的分析,有助于揭示寄生虫的生存策略及其与宿主的相互作用分子机制。此外,蛋白质谱分析有助于识别潜在的分子标志物,为疾病检测提供诊断和随访新方法。有研究表明,CE 和 AE 囊/囊泡液的蛋白质组学分析已鉴定出数百种来自棘球绦虫属和宿主的蛋白质,这些蛋白质可能有助于区分患者的亚群^[32]。同时,对成虫、原头节及多房棘球绦虫原头节的分泌蛋白特征化研究也显示出潜在诊断标志物的前景^[33]。

庞明泉等^[34]运用蛋白质组学技术,发现 AE 患者外周血中 ALDH1A1、TAGLN2、FLN α 和 ApoH 4 种蛋白质表达显著上调。该研究涵盖 56 例临床确诊 AE 患者与 55 例健康对照者的血浆样本,受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,这 4 种蛋白质均具备较高的预测和区分效能。其中 ALDH1A1、TAGLN2 和 FLN α 的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.830 和 0.777,三者联合应用时 AUC 提升至 0.902,其诊断灵敏度为 83.3%,特异度为 90.9%,阳性预测值为 91.7%,阴性预测值为 86.0%。这些结果表明,ALDH1A1、TAGLN2 和 FLN α 有望成为评估 AE 发展的候选生物标志物。张聪敏团队通过胶内酶切及 MALDI-TOF-TOF 质谱鉴定,先后发现了 Cystatin 蛋白和 Murinoglobulin-2 蛋白,并证实其可用于制作 ELISA 试剂盒,并在临床包虫病样本表现出较好的临床诊断潜力^[35-36]。BEN SALAH 等^[37]采用免疫共沉淀技术处理细粒棘球绦虫幼虫原头节抗原,联合术后 1 个月及 1 年采集的儿童 CE 患者血浆,借助液相色谱串联质谱分析,精准鉴定出 4 种极具包虫病结局预测潜质的蛋白质,即胞质苹果酸脱氢酶(Eg-cMDH)、

柠檬酸合酶(Eg-CS)、annexin A6 及 severin。针对这 4 种标志物的 ELISA-IgG 水平,在术后非复发组中,术后 1 年较术后 1 月显著降低;而在术后复发组,则保持稳定甚至处于更高水平。其中,Eg-cMDH 与 Eg-CS 显示出最为突出的预后效能,若术后 1 月至 1 年间 IgG 水平下降,其对应的“无复发”概率分别高达 83% 和 81%。

近年来,挖掘外泌体蛋白质标志物已成为该领域的研究热点之一。GUO 等^[10]采用液相色谱-质谱联用技术,对细粒棘球绦虫幼虫感染小鼠血清来源的细胞外囊泡(EVs)进行分析,成功鉴定出 3 种由寄生虫在感染期间持续释放至血清中的虫源性蛋白,它们分别是硫氧还蛋白过氧化物酶 1(TPx-1)、过渡内质网 ATP 酶(TER ATPase)及 14-3-3 蛋白。后续通过 ELISA 发现,TPx-1 与 TER ATPase 在感染后 10 d 便能有效应用于实验性小鼠包虫病及人类包虫病的早期诊断,二者展现的诊断性能较好。不仅如此,TER ATPase 与 TPx-1 还被证实对于评估患者治疗后的预后情况具有重要价值。

此外,IgG 糖组学分析也被用于识别包虫病的潜在诊断标志物。FENG 等^[38]运用超高效液相色谱法,对 127 例包病患者血清 IgG N-糖组谱进行分析,发现包病患者血清内含 25 种聚糖及 64 种衍生物,与健康人相比,包病患者特定聚糖类型发生变化,其潜在组合对 CE、AE 患者和健康对照组的判定准确性高于 ELISA,凸显了 IgG N-糖组作为包虫病诊断标志物的价值。

1.3 核酸类生物标志物 近年来,基于核酸类生物标志物的检测技术在棘球绦虫幼虫病诊断中展现出显著优势。核酸类生物标志物主要包括源自棘球绦虫幼虫的编码基因和非编码基因两类分子标志物。以定量聚合酶链反应(PCR)和巢式 PCR 为代表的检测方法,凭借其高灵敏度和高特异度,不仅能够精准鉴别细粒棘球绦虫幼虫和多房棘球绦虫幼虫等不同基因型,更在临床实践中为病原溯源提供了可靠依据——通过对疑似 CE 或 AE 病例的活检样本进行检测,可准确追溯感染源至特定哺乳动物宿主(如犬科动物或啮齿类动物)。此外,非编码 RNA 标志物被认为在包虫病的早期诊断与预后判断方面具有巨大潜力。

1.3.1 编码基因 棘球绦虫幼虫线粒体 DNA(mtDNA)是一种质粒状的多拷贝非核 DNA,易于用碱法和煮沸法提取,因此大多数棘球绦虫幼虫感染的分子诊断和基因分型方法都以其为目标区域,特别是 mtDNA 中最为保守的编码基因——NADH-1 基因。NADH-1 基因曾被广泛用于建立 PCR 检测方法,包

括多重 PCR^[39]、巢式 PCR^[40] 等,随后基于等温扩增的检测技术逐渐涌现。如 BADOUL 等^[41]以 NADH-1 基因为靶基因,结合环介导等温扩增(LAMP)技术和一次性核酸检测试纸,开发出一种快速检测包虫病的方法,其诊断效能优于巢式 PCR;张学勇等^[42]基于重组酶介导等温扩增技术(RAA)建立了能快速检测多种棘球绦虫幼虫核酸的多重检测方法。此外,线粒体的细胞色素 c 氧化酶亚基 I^[43](COI)、细胞色素 b^[44]、NADH 脱氢酶亚单位(ND)^[39] 和 ATP 酶(AT-Pase)等基因^[39]也是建立棘球绦虫幼虫核酸检测方法的常用靶标。然而,基于上述核酸标志物的分子诊断多以囊液、动物生殖道分泌物、人类及动物粪便等为样本,检测的便捷性受限。近年来,我国研究团队发现包病患者血浆中存在来源于细粒棘球绦虫幼虫和多房棘球绦虫幼虫的游离 DNA(cfDNA),其在外周血中的变化可用于评估手术疗效^[45-46]。cfDNA 主要来自坏死或凋亡的细胞,分布于血液、脑脊液、腹腔液、唾液、尿液及粪便等,包含棘球绦虫幼虫基因组 DNA 和线粒体 DNA。RUNLE 等^[47]以多房棘球绦虫幼虫 cfDNA 为标志物,建立了单管巢式 MGB 探针实时 PCR 检测方法,检测限低至 1 个拷贝,在早期肺泡棘球绦虫幼虫病患者中显示出较好的诊断效果。总体而言,针对 cfDNA 的分子诊断方法在经过更为深入和广泛的评估后,有望协助影像学 and 血清学检测,实现包虫病的无创、快速和早期诊断。

1.3.2 非编码基因 随着高通量测序技术的不断发展,转录组学研究在挖掘新型生物标志物的应用日益广泛。细胞外小 RNA(sRNAs)为短链非编码 RNA,能与 EVs、蛋白质或脂蛋白结合被细胞分泌。循环中的 sRNAs 在病理状态下呈现表达变化使其成为多种疾病的潜在生物标志物。ÖRSTEN 等^[48]分析 30 例 CE 样本时发现,寄生虫衍生 miRNA(egr-miR-71)有包虫病诊断潜力。SHANG 等^[49]通过对 CE 患者外周血的转录组学分析发现,hsa-miR-762、hsa-miR-3536、hsa-miR-6125、hsa-miR-6821-5P、hsa-miR-663a、hsa-miR-24-3P、hsa-miR-191-5P、hsa-miR-320a 等 8 个宿主 miRNA 在血清中有差异性表达,具有潜在的临床诊断价值。CUCHER 等^[50]通过 sRNA 测序技术分析了不同类型患者血清 sRNA 的表达情况,鉴定出 20 种差异表达 sRNA。LIU 等^[51]对小鼠肝脏星状细胞全转录组测序时发现,多房棘球绦虫幼虫感染使宿主 lncRNA gm40262 显著上调,且与肝纤维化呈正相关。巴合提·卡力甫^[52]通过 circRNA 表达谱芯片分析肝囊型包病患者组织中的差异表达 circRNA,筛选出 circ_049637 并验证其表达下调,其沉默会促进 LX2 人肝星状细胞增殖等,可能诱导肝包虫

纤维外囊壁形成。这些发现揭示了多房棘球绦虫与细粒棘球绦虫感染对人类外周血 sRNA 谱的影响,展现出非编码 RNA 在棘球绦虫幼虫病诊断中的潜力,尤其在早期检测、活性评估和免疫状态监测方面。未来需通过多中心临床研究验证其可靠性并推动技术转化,以弥补现有诊断体系的不足。

1.4 代谢组标志物 代谢组学通过高分辨率技术(如 NMR、MS、GC-MS 等)分析宿主和寄生虫之间的代谢物变化,精准揭示感染所致代谢扰动。代谢组学标志物在寄生虫病诊断中凸显出共性优势,即可敏锐检测代谢物的细微变化,高效发现特异性生物标志物,深度解析宿主-寄生虫复杂的相互作用,为临床提供可靠早期诊断工具。正因这些独特优势,代谢组学已成为推动寄生虫病研究与精准诊断的关键力量。例如,在血吸虫病和疟疾中,代谢组学分析揭示了宿主代谢物的变化,为早期诊断提供了潜在的生物标志物^[53]。在包虫病研究领域,诸多团队竞相投身于挖掘代谢组学标志物的研究。BAI 等^[54]借助气相色谱-质谱联用技术开展代谢组学分析,检测 AE、CE 患者血清代谢物,挖掘可区分二者的差异代谢物,锁定脂质代谢、肉毒碱代谢、雄激素代谢及胆汁酸代谢的特异性通路标志物,为早期诊断提供潜在依据,同时剖析 CE 和 AE 患者代谢谱差异。WU 等^[55]运用超高效液相色谱-串联质谱技术,分析感染细粒棘球绦虫的羊血清代谢物差异,共发现 1 905 种明显差异代谢物,综合多维参数筛选出 6 种具有较高诊断价值的候选生物标志物,涵盖氨基酸代谢和脂肪酸代谢等通路,初步表明可作为 CE 的中间宿主羊的诊断标志物。李锦田等^[56]通过检测分析感染细粒棘球绦虫幼虫的 CE 小鼠与健康小鼠血清代谢产物的差异性,发现最具潜力的代谢组学标志物包括胆碱、肌酸、L-缬氨酸和溶血磷脂酰胆碱,其 AUC 均大于 0.8。在未来,需进一步结合临床队列验证,并探索代谢标志物与影像学、免疫检测的联合应用,以期达成棘球绦虫幼虫病早期诊断与精准治疗目标。

2 包虫病体外诊断生物标志物的未来展望

2.1 包虫病诊断生物标志物的研究趋势 未来,包虫病诊断生物标志物的研究将向精准化及全面化方向迈进。随着多组学技术的深度应用,棘球绦虫幼虫感染过程中的生物标志物动态变化将被更精细地解析。例如,通过融合蛋白质组学、代谢组学和转录组学等技术,有望筛选出与包虫病发生发展密切相关的新标志物,为诊断和预后监测提供创新性工具^[57]。同时,生物标志物的功能研究将不断深入,不仅聚焦于其诊断效能,还致力于揭示其在包虫病病理机制中的作用,为挖掘新的治疗靶点筑牢理论根基,

从而全方位推动包虫病诊断与治疗策略的优化升级。

2.2 包虫病诊断生物标志物的潜在应用领域 包虫病诊断生物标志物不仅在疾病诊断中具有重要意义,还在多个领域展现出广泛的应用前景。在疾病监测方面,定期检测生物标志物能够及时发现包虫病的流行趋势和疫情变化,从而为防控措施的制定提供有力的数据支持。例如,在包虫病流行高发地区,通过对动物和人群进行定期生物标志物的监测,可以及早发现潜在的传染源和传播途径。在药物研发方面,生物标志物可作为药物疗效评估的指标。通过监测药物治疗过程中生物标志物的变化,能够快速判断药物疗效,从而加速新药研发的进程。此外,生物标志物还有助于个性化医疗的发展,通过分析患者的生物标志物特征,制订个性化的治疗方案,以提高治疗效果。

3 小 结

包虫病是一种全球性分布的人畜共患寄生虫病,严重威胁流行区公共卫生安全。传统诊断方法如影像学检查和血清学检测存在灵敏度不足、假阳性率高等局限性。近年来,分子生物学技术的发展为包虫病诊断带来了新机遇,如重组蛋白、外泌体蛋白及寄生虫源性 miRNA 等新型标志物的发现,显著提升了诊断灵敏度和特异度。等温扩增、表面增强拉曼光谱等新技术的应用,大幅缩短了检测时间,人工智能辅助诊断系统也提高了包虫囊肿分型的准确率。但新型生物标志物的临床应用,还存在一些亟待解决的问题,包括标准化问题、伦理争议及成本效益挑战,这也是包虫病精准诊断和系统防控需要进一步突破的瓶颈。

参考文献

[1] LUNDSTRÖM-STADELMANN B, ROSTAMI A, FREY C F, et al. Human alveolar echinococcosis-global, regional, and national annual incidence and prevalence rates[J]. Clin Microbiol Infect, 2025, 31(7):1139-1145.

[2] YANG G J, OUYANG H Q, ZHAO Z Y, et al. Discrepancies in neglected tropical diseases burden estimates in China: comparative study of real-world data and Global Burden of Disease 2021 data (2004 - 2020) [J]. BMJ, 2025, 388:e080969.

[3] TAO Y, KONG H, LI J, et al. Comparison of ultrasonographic features between two types of hepatic echinococcosis and hepatoblastoma in children[J]. Front Pediatr, 2025, 13:1458649.

[4] 伍卫平, 王虎, 王谦, 等. 2012—2016 年中国棘球蚴病抽样调查分析[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(1):1-14.

[5] MA L, CHEN D C, ZOU S Y, et al. Epidemiological characteristics of hepatic echinococcosis, concurrent cerebral

- echinococcosis, and pulmonary echinococcosis in Ganzi County, Sichuan Province, China [J]. *Medicine*, 2020, 99 (15): e19753.
- [6] CAI H, GUAN Y, MA X, et al. Epidemiology of echinococcosis among schoolchildren in Golog Tibetan autonomous prefecture, Qinghai, China [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(3): 674-679.
- [7] KUI Y, LIU B, WANG X, et al. Epidemiological characteristics of echinococcosis in non-endemic PLADs-China, 2017—2020 [J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3 (51): 1084-1088.
- [8] THOMPSON R C A, DEPCAIZE S P, LYMBERY A J. *Echinococcus and Echinococcosis, Part B (Volume 96)* [M]. 1st ed. New York: Academic Press, 2017.
- [9] FRATINI F, TAMAROZZI F, MACCHIA G, et al. Proteomic analysis of plasma exosomes from Cystic Echinococcosis patients provides in vivo support for distinct immune response profiles in active vs inactive infection and suggests potential biomarkers [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(10): e0008586.
- [10] GUO X, WANG S, ZHANG J, et al. Proteomic profiling of serum extracellular vesicles identifies diagnostic markers for echinococcosis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16 (10): e0010814.
- [11] BUCHER B J, MUCHAAMBA G, KAMBER T, et al. LAMP assay for the detection of *Echinococcus multilocularis* eggs isolated from canine faeces by a cost-effective NaOH-based DNA extraction method [J]. *Pathogens*, 2021, 10(7): 847.
- [12] CHENG J, WANG H, LI R, et al. A two-stage multiresolution neural network for automatic diagnosis of hepatic echinococcosis from ultrasound images: a multicenter study [J]. *Med Phys*, 2022, 49(5): 3199-3212.
- [13] BATISTI BIFFIGNANDI G, VOLA A, SASSERA D, et al. Antigen discovery by bioinformatics analysis and peptide microarray for the diagnosis of cystic echinococcosis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2023, 17(4): e0011210.
- [14] FECKOVÁ M, ANTOLOVÁ D, REITEROVÁ K. A comparative study of different immunoassays to detect specific antibodies to *Echinococcus* spp. in human sera [J]. *Helminthologia*, 2020, 57(3): 219-225.
- [15] PAGNOZZI D, ADDIS M F, BIOSA G, et al. Diagnostic accuracy of antigen 5-based ELISAs for human cystic echinococcosis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10 (3): e0004585.
- [16] PETRONE L, VANINI V, AMICOSANTE M, et al. A T-cell diagnostic test for cystic echinococcosis based on Antigen B peptides [J]. *Parasite Immunol*, 2017, 39(12): e12499.
- [17] RIALCH A, RAINA O K, TIGGA M N, et al. Evaluation of *Echinococcus granulosus* recombinant EgAgB8/1, EgAgB8/2 and EPC1 antigens in the diagnosis of cystic echinococcosis in buffaloes [J]. *Vet Parasitol*, 2018, 252: 29-34.
- [18] FATHI S, JALOUSHIAN F, HOSSEINI S H, et al. A study of cross-reactivity between recombinant EPC1 antigen of *Echinococcus granulosus* in serum from patients with confirmed cystic echinococcosis infection and other parasitic infections [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94 (6): 1313-1317.
- [19] 毕晓娟, 杨宁, 李亮, 等. 棘球蚴病诊断技术现状和前沿进展 [J]. *中国热带医学*, 2025, 25(2): 232-236.
- [20] YANG X, WANG T, CHEN Y, et al. Expression and serodiagnostic efficacy of a novel echinococcosis-specific recombinant fusion antigen rAgB8/1-Em18-Eg95 [J]. *Parasitology*, 2024, 151(13): 1458-1465.
- [21] HASSANAIN M A, TOALEB N I, SHAAPAN R M, et al. Immunological detection of human and camel cystic echinococcosis using different antigens of hydatid cyst fluid, protoscoleces, and germinal layers [J]. *Vet World*, 2021, 14(1): 270-275.
- [22] ZHANG X, WEI C, LV Y, et al. EgSeverin and Eg14-3-3zeta from *Echinococcus granulosus* are potential antigens for serological diagnosis of echinococcosis in dogs and sheep [J]. *Microb Pathog*, 2023, 179: 106110.
- [23] SIMON G, GRENOUILLET F, RICHOU C, et al. Correlation between imaging features and rEm18 antibodies in alveolar echinococcosis: results from a multicenter study in France [J]. *Parasite*, 2025, 32: 8.
- [24] DARABI E, MOTEVASELI E, KHORRAMIZADEH M R, et al. Design and construction of a fusion peptide containing B1, B2, B4, and EPC1 epitopes for diagnosis of human cystic echinococcosis [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(9): 1671-1680.
- [25] DARABI E, MOTEVASELI E, MOHEBALI M, et al. Evaluation of a novel *Echinococcus granulosus* recombinant fusion B-EpC1 antigen for the diagnosis of human cystic echinococcosis using indirect ELISA in comparison with a commercial diagnostic ELISA kit [J]. *Exp Parasitol*, 2022, 240: 108339.
- [26] GONZÁLEZ-SAPIENZA G, LORENZO C, NIETO A. Improved immunodiagnosis of cystic hydatid disease by using a synthetic peptide with higher diagnostic value than that of its parent protein, *Echinococcus granulosus* antigen B [J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(11): 3979-3983.
- [27] LORENZO C, FERREIRA H B, MONTEIRO K M, et al. Comparative analysis of the diagnostic performance of six major *Echinococcus granulosus* antigens assessed in a double-blind, randomized multicenter study [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(6): 2764-2770.
- [28] 赵丹, 张生彬, 赵金, 等. 应用合成肽 p176 对肺包虫病血清学诊断效果分析 [J/OL]. *中华临床医师杂志(电子*

- 版), 2015, 9(3): 372-376.
- [29] 张聪敏, 訾金, 刘斯奇. 一种 VAT1L 蛋白片段及其在人源包虫病中的应用: CN115873090A[P]. 2023-03-31.
- [30] 张聪敏, 任艳, 刘斯奇. 一种人源包虫病抗原的重组蛋白及其应用: CN114075270B[P]. 2024-03-26.
- [31] 张聪敏, 訾金, 刘斯奇. 一种 PSAP-3 蛋白片段及其在人源包虫病中的应用: CN115850423A[P]. 2023-03-28.
- [32] PANG M Q, LIU C C, SHI D L, et al. Research progress in the proteomics of *Echinococcus multilocularis* and alveolar echinococcosis[J]. Asian J Surg, 2023, 46(4): 1826-1827.
- [33] WEN H, VUITTON L, TUXUN T, et al. Echinococcosis: advances in the 21st century[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00075-18.
- [34] 庞明泉, 樊海宁, 王海久, 等. 泡型包虫病早期诊疗生物标志物及其应用: CN111443210B[P]. 2023-09-22.
- [35] 张聪敏, 任艳, 刘斯奇. 一种包虫病新抗原 Cystatin 蛋白: CN113214374B[P]. 2022-08-26.
- [36] 张聪敏, 任艳, 刘斯奇. 新包虫病抗原 Murinoglobulin-2 蛋白: CN113214373B[P]. 2022-08-30.
- [37] BEN SALAH E, BARRERA C, SAKLY W, et al. Novel biomarkers for the early prediction of pediatric cystic echinococcosis post-surgical outcomes[J]. J Infect, 2022, 84(1): 87-93.
- [38] FENG X, BAIMAYANGJIN, MO X, et al. IgG glycomic profiling identifies potential biomarkers for diagnosis of echinococcosis[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2023, 1227: 123838.
- [39] SHANG J Y, ZHANG G J, LIAO S, et al. A multiplex PCR for differential detection of *Echinococcus granulosus sensu stricto*, *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus canadensis* in China[J]. Infect Dis Poverty, 2019, 8(1): 68.
- [40] SKRZYPEK K, KARAMON J, SAMOREK-PIERÓG M, et al. Comparison of two DNA extraction methods and two PCRs for detection of *Echinococcus multilocularis* in the stool samples of naturally infected red foxes[J]. Animals, 2020, 10(12): 2381.
- [41] BADOUL N A, KAGIRA J, NG'ONG'A F, et al. Development of loop-mediated isothermal amplification combined with lateral flow dipstick assay for a rapid and sensitive detection of cystic echinococcosis in livestock in Kenya[J]. J Trop Med, 2022, 2022: 4928009.
- [42] 张学勇, 简莹娜, 郭志宏, 等. 基于重组酶介导等温扩增技术的 3 种棘球绦虫核酸检测方法的建立及初步应用[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(4): 339-345.
- [43] ZHANG X, JIAN Y, LI Z, et al. Optimization of single-tube nested PCR for the detection of *Echinococcus* spp [J]. Exp Parasitol, 2023, 247: 108494.
- [44] MASSOLO A, GERBER A, UMHANG G, et al. Droplet digital PCR as a sensitive tool to assess exposure pressure from *Echinococcus multilocularis* in intermediate hosts [J]. Acta Trop, 2021, 223: 106078.
- [45] FAN H, GAI W, ZHANG L, et al. Parasite circulating cell-free DNA in the blood of alveolar echinococcosis patients as a diagnostic and treatment-status indicator[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(1): e246-e251.
- [46] ZHAO Y, GONGSANG Q, JI J, et al. Characterizing dynamic changes of plasma cell-free *Echinococcus granulosus* DNA before and after cystic echinococcosis treatment initiation[J]. Genomics, 2021, 113(2): 576-582.
- [47] LI R, BAO H, LIU C, et al. One-tube nested MGB Probe Real-time PCR assay for detection of *Echinococcus multilocularis* infection in plasma cell free DNA [J]. Acta Trop, 2022, 232: 106518.
- [48] ÖRSTEN S, BAYSAL I, MAÇIN S. Parasite-derived microRNAs: potential alternative targets for laboratory diagnosis of cystic Echinococcosis[J]. Fabad J Pharm Sci, 2023, 48(2): 295-302.
- [49] 任梦迪, 宁玉烨, 黎明, 等. 细粒棘球绦病患者外周血微小 RNA 的差异表达分析及其特异性诊断标志物的筛选 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2017, 35(5): 423-428.
- [50] CUCHER M A, MARICONTI M, MANCIULLI T, et al. Circulating small RNA profiling of patients with alveolar and cystic echinococcosis[J]. Biology, 2023, 12(5): 715.
- [51] LIU T, PU G, WANG L, et al. LncRNA gm40262 promotes liver fibrosis and parasite growth through the gm40262-miR-193b-5p-TLR4/Coll1 α 1 axis[J]. mBio, 2025, 16(4): e02287-24.
- [52] 巴合提·卡力甫. 环状 RNA 在肝包虫外囊组织中表达谱鉴定及初步机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [53] 赵云景, 申艳梅. 代谢组学在人体寄生虫病研究中的应用进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(7): 860-863.
- [54] BAI Z, MA X, YAN R, et al. Metabolomic profiling of early inactive hepatic alveolar and cystic echinococcosis [J]. Acta Trop, 2023, 242: 106875.
- [55] WU X X, BAN W L, WU L J, et al. Identification of serum biomarkers for cystic echinococcosis in sheep through untargeted metabolomic analysis using LC-MS/MS technology[J]. Parasit Vectors, 2024, 17(1): 547.
- [56] 李锦田, 罗黎, 林鑫, 等. 细粒棘球绦感染小鼠血清的代谢组学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(7): 770-776.
- [57] LÜ G, ZHENG X, LÜ X, et al. Label-free detection of echinococcosis and liver cirrhosis based on serum Raman spectroscopy combined with multivariate analysis [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021, 33: 102164.