

• 论 著 •

脂类和补体联合检测在肺结核鉴别诊断中的应用价值*

邹琛¹, 张洁², 曹芸², 张泓¹, 张舒林^{3,4}, 徐润灏^{2△}

1. 上海交通大学医学院附属儿童医院检验科, 上海 200062; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200001; 3. 上海交通大学医学院免疫学与微生物学系, 上海 200025; 4. 上海市公共卫生临床中心结核病研究中心, 上海 201508

摘要:目的 探讨血浆 16 项指标在肺结核鉴别诊断中的应用价值。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 10 月在上海市公共卫生临床中心及上海交通大学医学院附属仁济医院就诊的肺部疾病患者 252 例为研究对象, 其中肺结核初治患者 85 例(TB 组), 非小细胞肺癌(NSCLC)初治患者 87 例(NSCLC 组), 社区获得性肺炎(CAP)初治患者 80 例(CAP 组)。同期选取上述两个单位的体检健康者 90 例作为对照组。比较各组血浆载脂蛋白(Apo)A1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、脂蛋白 a[Lp(a)]、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、游离脂肪酸(NEFA)、补体 C1q(C1q)、补体 C3(C3)、补体 C4(C4)、总补体活性(CH50)这 16 项指标水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析比较单项指标的鉴别诊断效能, 采用逐步法二元 Logistic 回归对差异有统计学意义的指标拟合建模, 并评价回归模型的鉴别诊断效能。结果 TB 组血浆 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、TC、HDL-C、LDL-C、NEFA 水平低于对照组($P<0.05$), Lp(a)、C3、C4 水平高于对照组($P<0.05$)。TB 组血浆 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、TC、TG、HDL-C、LDL-C、NEFA、C3 水平低于 NSCLC 组和 CAP 组($P<0.05$), sdLDL-C、C1q 水平仅低于 NSCLC 组($P<0.05$), CH50 水平高于 CAP 组($P<0.05$)。在单项指标中, ApoB 鉴别诊断肺结核的效能最高, 曲线下面积(AUC)为 0.799, 灵敏度为 74.12%, 特异度为 77.84%。由 4 项指标(ApoB、HDL-C、NEFA、C3)共同组成的模型鉴别诊断肺结核的 AUC 为 0.868, 诊断效能高于任一单项指标。结论 ApoB、C3 等脂类和补体指标在肺结核患者血浆中异常表达, ApoB、HDL-C、NEFA、C3 组成的模型有辅助鉴别诊断肺结核的潜能。

关键词:肺结核; 脂类; 补体; 鉴别诊断模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.006 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2023)23-2842-06 **文献标志码:**A

Application value of combined test with lipid and complement in differentiating pulmonary tuberculosis*

ZOU Chen¹, ZHANG Jie², CAO Yun², ZHANG Hong¹, ZHANG Shulin^{3,4}, XU Runhao^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 3. Department of Immunology and Microbiology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 4. Department of Tuberculosis Center, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508, China

Abstract: **Objective** To investigate the application value of 16 plasma markers in differentiating pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 252 patients with lung diseases in Shanghai Public Health Clinical Center and Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from May 2019 to October 2021 were selected as the research objects, including 85 patients with initial treatment of pulmonary tuberculosis (TB group), 87 patients with initial treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC group), and 80 patients with community-acquired pneumonia (CAP group). At the same time, 90 healthy people were selected as the control group. The levels of 16 plasma markers including plasma apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein A2 (ApoA2), apolipoprotein B (ApoB), apolipoprotein C2 (ApoC2), apolipoprotein C3 (ApoC3),

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81871613)。
作者简介: 邹琛, 女, 主管技师, 主要从事临床生化免疫检测相关研究。 △ 通信作者, E-mail: xurunhao@renji.com。
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231127.1718.006.html\(2023-11-29\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231127.1718.006.html(2023-11-29))

lipoprotein (a) [Lp (a)], total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C), nonesterified fatty acid (NEFA), complement C1q (C1q), complement C3 (C3), complement C4 (C4), complement hemolysis 50% (CH50) were compared between groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to compare the differential diagnostic efficacy of individual indicators. Stepwise binary Logistic regression was used to fit the indicators with statistically significant differences and evaluate the differential diagnostic efficacy of regression models. **Results** The plasma levels of ApoA1, ApoA2, ApoB, ApoC2, ApoC3, TC, HDL-C, LDL-C and NEFA in TB group were lower than those in HC group ($P < 0.05$), while the levels of Lp (a), C3 and C4 were higher than those in HC group ($P < 0.05$). The plasma levels of ApoA1, ApoA2, ApoB, ApoC2, ApoC3, TC, TG, HDL-C, LDL-C, NEFA and C3 in TB group were lower than those in NSCLC group and CAP group ($P < 0.05$), and sdLDL-C and C1q levels were lower than those in NSCLC group ($P < 0.05$). The CH50 level was higher in the CAP group than in the control group ($P < 0.05$). Among the single indicators, ApoB had the highest efficiency in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis, with area under the curve (AUC) of 0.799, sensitivity of 74.12%, and specificity of 77.84%. The AUC of the model composed of four markers (ApoB, HDL-C, NEFA, C3) in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis was 0.868, which was higher than that of any single indicator. **Conclusion** ApoB, C3 and other lipid and complement markers are abnormally expressed in the plasma of patients with pulmonary tuberculosis. The model composed of ApoB, HDL-C, NEFA and C3 has the potential to assist in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis.

Key words: tuberculosis; lipids; complement; differential diagnostic model

结核病是威胁人类健康的主要传染病之一,据世界卫生组织发布的《2022 年全球结核病报告》显示,2021 年约 160 万人因结核病死亡^[1]。我国的结核病发病总数位居全球第二,国家卫生健康委员会发布的《2021 年全国法定传染病疫情概况》中指出,在我国的乙类传染病中,肺结核发病人数、死亡人数均位居第 2^[2]。由此可见,结核病尤其是肺结核的早诊早治仍是我国面临的巨大挑战。

肺结核患者临床表现及影像学检查缺乏特异性,早期不易与肺炎、肺癌等其他肺部疾病区分^[3-4]。血液中各类成分众多,其中不少蛋白、代谢物、微小 RNA 在肺结核发生过程中发生显著变化^[5-6],因此血液学检查被认为在肺结核辅助诊断和鉴别诊断中有着巨大潜能。依托于前期进行的血浆蛋白组学分析,在本研究中,笔者进一步检测了肺结核患者血浆中的载脂蛋白(Apo) A1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、脂蛋白 a[Lp(a)]、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、游离脂肪酸(NEFA)这 12 个脂类项目,以及补体 C1q (C1q)、补体 C3 (C3)、补体 C4 (C4)、总补体活性(CH50)这 4 个补体项目,共 16 项临床常用指标,以探索其在肺结核鉴别诊断中可能存在的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2021 年 10 月在上海市公共卫生临床中心及上海交通大学医学院附属仁济医院就诊的肺部疾病患者 252 例为研究对象,其中肺结核初治患者 85 例(TB 组),非小细胞肺癌

(NSCLC)初治患者 87 例(NSCLC 组),社区获得性肺炎(CAP)初治患者 80 例(CAP 组)。TB 组中男 48 例、女 37 例,年龄 25~80 岁,平均(59.51±13.08)岁,纳入标准:通过患者的临床表现、影像学诊断、病原学诊断,根据《肺结核诊断》标准^[7],确诊为肺结核,并排除肺外结核、肺部恶性肿瘤、合并其他严重感染的可能。NSCLC 组中男 53 例、女 34 例,年龄 27~82 岁,平均(62.76±10.59)岁,纳入标准:经影像学和组织病理学检查确诊为 NSCLC,排除同时伴有肺结核的可能;CAP 组中男 44 例、女 36 例,年龄 25~83 岁,平均(62.23±14.47)岁,纳入标准:临床诊断为肺部感染,排除同时伴有肺结核的可能。同时选取上海市公共卫生临床中心及上海交通大学医学院附属仁济医院的 90 例体检健康者作为对照组,其中男 52 例、女 38 例,年龄 25~82 岁,平均(60.48±12.74)岁,纳入标准:排除肺部肿瘤及感染,且肝、肾功能等指标无明显异常。各组均排除血脂异常者、并发其他部位肿瘤者、自身免疫疾病患者等。各组年龄和性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过上海市公共卫生临床中心伦理委员会批准(2019-S009-02)。

1.2 方法

1.2.1 样本前处理 使用乙二胺四乙酸抗凝管收集各组患者的空腹全血标本 3 mL,2 685×g 离心 10 min,分离得到血浆,置于-80℃超低温冰箱中保存待测,避免反复冻融。

1.2.2 样本检测 采用 H7600 全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司)对 ApoA1、ApoA2、ApoB、

ApoC2、ApoC3、Lp(a)、TC、TG、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、NEFA、C1q、CH50 进行检测。其中 ApoA1、ApoB、Lp(a)试剂盒购于四川迈克生物股份有限公司；ApoA2、ApoC2、ApoC3 试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司；C1q 试剂盒购于宁波美康生物科技有限公司，检测方法均为免疫比浊法。TC、TG、HDL-C、LDL-C、CH50 试剂盒购于日本富士胶片和光纯药株式会社，TC 的检测方法为胆固醇氧化酶法，TG 的检测方法为去游离甘油法，HDL-C 的检测方法为抗体阻碍法，LDL-C 的检测方法为选择保护法，CH50 的检测方法为脂质体免疫测定法。sdLDL-C 试剂盒购于北京柏定生物工程有限公司，检测方法为过氧化氢酶法。NEFA 试剂盒购于德赛诊断系统有限公司，检测方法为酶比色法。采用 BNII 全自动特定蛋白分析仪（德国 SIMENS 公司）及其配套试剂盒对 C3、C4 进行检测，检测方法为免疫比浊法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 及 MedCalc 15.2.2 软件进行统计学分析，GraphPad 6.0 软件进行图画绘制。正态性检验采用 K-S 检验，其中呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用逐步法二元 Logistic 回归拟合建模。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估单项指标和模型的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同指标水平比较 TB 组血浆 ApoA1、

ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、TC、HDL-C、LDL-C、NEFA 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，Lp(a)、C3、C4 水平高于对照组 ($P < 0.05$)；TB 组血浆 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、TC、TG、HDL-C、LDL-C、NEFA、C3 水平低于 NSCLC 组和 CAP 组 ($P < 0.05$)，此外 sdLDL-C、C1q 水平仅低于 NSCLC 组 ($P < 0.05$)，CH50 水平高于 CAP 组 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 各项指标鉴别诊断肺结核效能的评估 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、TC、TG、HDL-C、LDC-C、NEFA、C3 这 11 项指标在 TB 组与 NSCLC 组，TB 组与 CAP 组中的比较，差异均有统计学意义且变化趋势一致，将 NSCLC 组、CAP 组合并为非结核病组 (NTB) 组，采用 ROC 曲线分析其对肺结核的鉴别诊断效能。鉴别诊断效能最佳的指标是 ApoB，其曲线下面积 (AUC) 为 0.799，灵敏度为 74.12%，特异度为 77.84%。见表 2。

2.3 肺结核鉴别诊断模型的构建和验证

2.3.1 模型的建立 随机抽取 80% 的标本，即 TB 组 68 例及 NTB 组 133 例 (其中 NSCLC 组 69 例、CAP 组 64 例)，组成训练标本。将上述 11 项指标纳入逐步法二元 Logistic 回归分析，最终得到了由 ApoB、C3、HDL-C 和 NEFA 构成的鉴别诊断模型 $Y = 1/[1 + e^{\text{Logit}(P)}]$ ，式中 $\text{Logit}(P) = -5.29 \times \text{ApoB} - 1.954 \times \text{C3} - 2.333 \times \text{HDL-C} - 1.903 \text{NEFA} + 9.32$ ，见表 3。模型系数综合检验 ($\chi^2 = 183.06, P < 0.05$) 和 Hosmer-Lemeshow 检验 ($\chi^2 = 9.427, P < 0.05$) 结果显示，模型拟合度良好。见表 3。

表 1 各组不同指标水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	TB 组 ($n=85$)	对照组 ($n=90$)		
		水平	t/Z	P
ApoA1(g/L)	1.06±0.30	1.45±0.23	9.799	0.001
ApoA2(mg/dL)	17.55±4.76	26.32±22.66	14.761	0.001
ApoB(g/L)	0.69±0.21	0.83±0.20	4.515	0.001
ApoC2(mg/dL)	2.78(2.08,3.91)	4.62(3.32,6.25)	−6.335	0.001
ApoC3(mg/dL)	6.72(5.39,8.90)	9.81(8.25,12.07)	−7.110	0.001
Lp(a)(mg/L)	165.40(98.65,296.70)	108.70(46.93,208.68)	−3.199	0.001
TC(mmol/L)	3.54±0.99	4.53±0.72	7.594	0.001
TG(mmol/L)	0.85(0.60,1.17)	0.89(0.56,1.27)	−0.481	0.631
HDL-C(mmol/L)	1.00±0.32	1.45±0.33	9.335	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.01±0.80	2.54±0.65	4.856	0.001
sdLDL-C(mmol/L)	0.45(0.35,0.66)	0.51(0.33,0.76)	−0.676	0.499
NEFA(mmol/L)	0.33(0.18,0.49)	0.43(0.32,0.58)	−3.613	0.001
C1q(mg/L)	162.28±32.88	159.75±19.37	−0.625	0.533
C3(g/L)	1.04(0.89,1.27)	1.00(0.88,1.12)	−2.068	0.039
C4(g/L)	0.26(0.21,0.33)	0.22(0.19,0.27)	−3.272	0.001
CH50(U/mL)	46.71±12.07	46.48±7.53	−0.154	0.878

续表 1 各组不同指标水平比较 $[\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

指标	NSCLC 组($n=87$)			CAP 组($n=80$)		
	水平	t/Z	P	水平	t/Z	P
ApoA1(g/L)	1.36±0.26	7.702	0.001	1.17±0.33	2.201	0.029
ApoA2(mg/dL)	22.66±4.02	7.617	0.001	19.47±6.02	2.274	0.024
ApoB(g/L)	0.94±0.19	8.326	0.001	0.91±0.22	6.48	0.001
ApoC2(mg/dL)	4.33(2.90,5.92)	−4.802	0.001	4.01(2.62,5.86)	−3.644	0.001
ApoC3(mg/dL)	9.67(8.07,12.89)	−6.006	0.001	9.22(7.17,12.90)	−4.738	0.001
Lp(a)(mg/L)	189.00(102.00,371.50)	−0.747	0.455	165.60(84.50,286.43)	−0.463	0.643
TC(mmol/L)	4.81±0.91	8.790	0.001	4.49±1.05	5.973	0.001
TG(mmol/L)	1.22(0.83,1.66)	−4.404	0.001	1.24(0.88,1.88)	−4.611	0.001
HDL-C(mmol/L)	1.32±0.36	6.222	0.001	1.15±0.38	2.837	0.005
LDL-C(mmol/L)	2.81±0.76	6.719	0.001	2.57±0.87	4.325	0.001
sdLDL-C(mmol/L)	0.67(0.43,0.94)	−3.702	0.001	0.55(0.37,0.86)	−1.875	0.061
NEFA(mmol/L)	0.53(0.39,0.71)	−5.449	0.001	0.43(0.35,0.64)	−3.990	0.001
C1q(mg/L)	172.02±27.69	2.104	0.037	171.14±38.05	1.712	0.089
C3(g/L)	1.22(1.02,1.41)	−4.028	0.001	1.16(1.01,1.32)	−2.896	0.004
C4(g/L)	0.25(0.21,0.33)	−0.101	0.919	0.27(0.20,0.32)	−0.122	0.903
CH50(U/mL)	44.20±13.24	−1.299	0.196	38.61±14.76	−3.867	0.001

注:对照组、NSCLC 组、CAP 组均是 与 TB 组比较。

表 2 各项指标及模型鉴别诊断肺结核的效能分析

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
ApoA1	0.695(0.634~0.751)	1.08 g/L	56.47	74.85	0.31
ApoA2	0.715(0.655~0.770)	20.58 mg/dL	77.65	64.07	0.42
ApoB	0.799(0.744~0.846)	0.77 g/L	74.12	77.84	0.52
ApoC2	0.689(0.628~0.746)	3.53 mg/dL	74.12	61.08	0.35
ApoC3	0.741(0.682~0.793)	7.84 mg/dL	70.59	73.05	0.44
TC	0.789(0.735~0.835)	3.87 mmol/L	70.59	79.64	0.50
TG	0.701(0.640~0.757)	1.07 mmol/L	74.12	61.08	0.35
HDL-C	0.694(0.633~0.750)	0.92 mmol/L	50.59	82.63	0.33
LDL-C	0.749(0.691~0.801)	2.03 mmol/L	61.18	82.04	0.43
NEFA	0.688(0.627~0.745)	0.33 mmol/L	49.41	81.44	0.31
C3	0.655(0.593~0.714)	1.15 g/L	65.88	59.28	0.25
ApoB+HDL-C+NEFA+C3	0.868(0.813~0.911)	0.47	70.59	89.47	0.60

2.3.2 模型的效能分析 以模型 Y 作为新变量进行 ROC 曲线分析,其鉴别诊断肺结核的 AUC 为 0.868 (95%CI 0.813~0.911),灵敏度为 70.59%,特异度为 89.47%,符合率为 83.08%,见表 2。

表 3 逐步法二元 logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
ApoB	−5.290	1.110	22.692	0.001	0.050(0.001~0.044)
C3	−1.954	0.873	5.008	0.025	0.026(0.142~0.785)
HDL-C	−2.333	0.609	14.675	0.001	0.029(0.097~0.320)
NEFA	−1.903	0.889	4.583	0.032	0.149(0.026~0.852)
常量	9.320	1.625	32.890	0.001	—

注:—为此项无数据。

2.3.3 模型的验证 将剩余标本(TB 组 17 例、NTB 组 34 例)作为验证标本,代入模型 Y 进行验证。验证标本中,TB 组 13 例和 NTB 组 29 例判断正确,灵敏度为 76.47%,特异度为 85.29%,符合率为 82.35%。与训练样本的诊断符合率基本相同。

2.4 鉴别模型与部分现有检测方法的比较 将 TB 组 68 例及 NTB 组 133 例(其中 NSCLC 组 69 例、CAP 组 64 例)患者的痰涂片抗酸染色结果、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)结果与本研究得到的 4 项指标鉴别模型(ApoB+HDL-C+NEFA+C3)结果进行比较,其中抗酸染色的特异度最高(100.00%),其次为鉴别模型(88.62%);T-SPOT. TB 的灵敏度最

高(89.41%),其次为鉴别模型(71.76%)。此外,鉴别模型有着最高的总符合率(82.94%)。见表4。

表 4 鉴别模型与部分现有检测方法的比较

临床诊断	n	抗酸染色		T-SPOT. TB		鉴别模型	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
TB 组(n)	85	27	58	76	9	61	24
NTB 组(n)	167	0	167	45	122	19	148
灵敏度(%)		35.53		89.41		71.76	
特异度(%)		100.00		73.05		88.62	
总符合率(%)		76.98		78.57		82.94	

3 讨 论

目前,高误诊率仍是我国肺结核诊治中的难点,尤其是在部分社区医疗单位中,肺结核易被误诊为肺癌及肺炎。这是由于越来越多肺结核患者的病灶形态不典型,在胸部 CT 和 X 光检查时缺乏特异性征象所致,且其早期临床表现多为咳嗽、发热、咯血等,与其他肺部疾病极为相似^[8-9]。结核分枝杆菌培养虽然是诊断结核病的金标准,但其灵敏度低,培养时间长,给疾病的诊断、治疗带来了较大难度^[5]。血液学检查有着简便、快速、无创、高效的特点,T-SPOT. TB 等 γ -干扰素释放试验作为常用的肺结核血液学检查手段,有着较高的灵敏度,但其诊断肺结核的特异度较低^[10],而多项血液指标联合检测能够提升诊断的灵敏度及特异度,可能成为肺结核辅助诊断与鉴别诊断的新方向。

本研究显示,与对照组比较,TB 组血浆 TC、HDL-C、LDL-C 水平均降低,与 HAN 等^[11]的研究结果一致。胆固醇在血液中常以脂蛋白的形式存在,主要为 HDL-C 和 LDL-C。目前的研究结果显示,肺结核的发生、发展与胆固醇代谢有着密切联系^[11-12]。有研究发现结核分枝杆菌感染的巨噬细胞内胆固醇酰基转移酶水平会明显升高,导致细胞内有更多的游离胆固醇酯化,形成过多脂滴,这些脂质在巨噬细胞内大量堆积,打破了机体脂代谢的动态平衡,这被认为是肺结核患者血浆各类胆固醇水平降低的原因^[12-13]。也有观点认为胆固醇代表着个体免疫力水平,胆固醇水平低下导致感染肺结核的风险增加,而结核感染后机体免疫力的下降,会使得血液中胆固醇进一步减少^[14],郑秀丽等^[15]的研究结果显示,高胆固醇饮食辅助治疗后,肺结核患者的血清白蛋白水平升高,痰液结核杆菌转阴率和肺部病灶吸收率也升高,病情逐步好转。

本研究发现 TB 组患者血浆 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3 这 5 项 Apo 水平降低,与 CHEGOU 等^[16]及 LIU 等^[17]的部分研究结果一致。Apo 的主要功能是运输脂类到各组织进行代谢,具有水平稳定、进食后变化小、个体变异性低的特点^[18]。

其中 ApoA1 和 ApoA2 等是 HDL-C 中蛋白质的主要组成部分,ApoB 则是 LDL-C 中蛋白质的主要组成部分,由于 HDL-C 及 LDL-C 等胆固醇在 TB 组患者血浆中水平降低,各类 Apo 水平亦同步降低。另据研究报道,机体在营养不良时,血浆 Apo 水平降低明显^[19],可见肺结核继发的营养不良也可能是各类 Apo 水平较低的原因。值得注意的是,与 TB 组相反,ApoB 在 NSCLC 组和 CAP 组血浆中水平升高($P<0.05$),因此其在本研究纳入的所有指标中有着最大的 AUC,据此笔者认为 ApoB 在鉴别诊断肺结核中有着较大的潜能。

此外,本研究还发现 TB 组患者 NEFA 水平降低。脂肪酸是结核分枝杆菌的重要营养物质之一,人体内被结核分枝杆菌感染的巨噬细胞可以通过清道夫受体介导的 Apo 内化作用摄取血液来源的脂肪酸,胞内的结核分枝杆菌借机利用这些脂肪酸维持其在细胞中的生存,而细胞外的结核分枝杆菌则很可能从血液中的各类 Apo 处获得脂肪酸^[20-22]。这被认为是宿主血浆中的 NEFA 水平降低的原因。

越来越多的补体因子被认为和肺结核的发生有着明显联系,有学者认为某些基因突变会导致 C3 等补体因子水平升高,从而增加结核易感性^[23],同时随着结核患者组织损伤、肉芽肿和空洞形成等疾病进程的出现,血浆 C3、C4 等补体因子水平会进一步升高^[24-25],这与本研究结果相符。需要指出的是,虽然本研究发现血浆 C3、C4 等补体因子在 TB 组血浆中水平升高,但这些补体因子在 NSCLC 组和 CAP 组中亦呈高表达,最终本研究发现只有 C3 对肺结核有一定的鉴别诊断价值。

本研究基于现有的标本,通过逐步法二元 Logistic 回归建模并消除多重共线性,最终得到由 ApoB、C3、HDL-C、NEFA 组成的辅助鉴别诊断模型(AUC 为 0.868),相较于现有的肺结核血液学检测方法 T-SPOT. TB,上述 4 项指标组成的鉴别诊断模型有着更高的特异度和总符合率。目前,在肺结核与其他肺部疾病的鉴别诊断中,一些常见血液学指标的变化往往没有引起人们的重视。就目前的诊断技术而言,单一的血液学指标确实难以对肺结核等疾病进行精确判断,而最佳指标组合的概念弥补了这一缺陷,通过不同的算法将各类差异指标联用,能够得到由最佳指标组合构成的诊断模型,纳入的指标类型越全面,模型的诊断效能则越出色,这可能是肺结核等疾病未来诊断的趋势。在脂类和补体方面,本研究纳入了 16 项指标,发现脂类指标 ApoB、HDL-C、NEFA 及补体指标 C3 参与组成的模型有着辅助鉴别诊断肺结核的潜能,这 4 项指标的检测有着成熟的试剂盒,在临床较为普及,或许可以与影像学检查、病原学检查互补,提高诊断的准确性。不过,脂类、补体指标的类型较为单一,其诊断效能存在一定的上限,若期望在诊断

效能上继续突破,还可加入细胞因子类、氨基酸类、微小 RNA 类等已被证实肺结核患者血液中异常表达的指标,笔者也将对此进行深入探索。另一方面,血液指标联用对肺结核辅助鉴别诊断的价值在国内外均处于探索阶段,因此,本文结论还需大样本、多中心研究加以验证。

参考文献

- [1] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(1): e20.
- [2] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 2021 年全国法定传染病疫情概况[J]. *中国病毒病杂志*, 2022, 12(3): 236.
- [3] SMILJIC S, RADOVIC B, ILIC A, et al. Differences and similarities between the symptoms and clinical signs in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2019, 76(2): 192-201.
- [4] MURTHY S E, CHATTERJEE F, CROOK A, et al. Pre-treatment chest X-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis [J]. *BMC Med*, 2018, 16(1): 73.
- [5] HUANG L, AI L, WANG X C, et al. Review and updates on the diagnosis of tuberculosis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5826.
- [6] WALZL G, MCNERNEY R, PLESSIS N D, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(7): 199-210.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断: WS 288-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [8] 胡斌, 易维, 李勇, 等. 肺结核误漏诊 138 例原因分析[J]. *临床误诊误治*, 2015, 28(10): 6-10.
- [9] 韩金花, 于森森, 陈雷, 等. 不典型肺结核 32 例 CT 误诊分析[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(11): 1-5.
- [10] 李国峰. 结核感染 T 细胞检测试验的临床应用价值及研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(17): 2143-2147.
- [11] HAN Y S, CHEN J X, LI Z B, et al. Identification of potential lipid biomarkers for active pulmonary tuberculosis using ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Exp Biol Med*, 2020, 246(4): 387-399.
- [12] MELANIE G, LUIS M, MAEVA D, et al. Formation of foamy macrophages by tuberculous pleural effusions is triggered by the interleukin-10/signal transducer and activator of transcription 3 axis through ACAT upregulation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 459.
- [13] VRIELING F, RONACHER K, KLEYNHANS L, et al. Patients with concurrent tuberculosis and diabetes have a pro-atherogenic plasma lipid profile [J]. *EBioMedicine*, 2018, 32: 192-200.
- [14] JO Y S, HAN K, KIM D, et al. Relationship between total

cholesterol level and tuberculosis risk in a nationwide longitudinal cohort[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16254.

- [15] 郑秀丽, 赖小惠, 梁月贞, 等. 高胆固醇饮食对肺结核患者相关指标改善情况分析[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2020, 18(1): 76-78.
- [16] CHEGOU N N, SUTHERLAND J S, MALHERBE S, et al. Diagnostic performance of a seven-marker serum protein biosignature for the diagnosis of active TB disease in African primary healthcare clinic attendees with signs and symptoms suggestive of TB[J]. *Thorax*, 2016, 71(9): 785-794.
- [17] LIU J, LI Y, WEI L, et al. Screening and identification of potential biomarkers and establishment of the diagnostic serum proteomic model for the Traditional Chinese Medicine Syndromes of tuberculosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2): 1322-1331.
- [18] WANG H H, PENG G, DE BARI O, et al. Apolipoprotein (apo) A-V deficiency enhances hepatic synthesis of ceramide, a major fatty acid metabolite, triggering a progression from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in chow-fed apoA-V KO mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 685-691.
- [19] GEORGILA K, VYRLA D, DRAKOS E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), immunity, inflammation and cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1097.
- [20] BIADGLEGNE F, SCHMIDT J R, ENGEL K M, et al. Mycobacterium tuberculosis affects protein and lipid content of circulating exosomes in infected patients depending on tuberculosis disease state [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 783.
- [21] LEE W, VANDERVEN B C, FAHEY R J, et al. Intracellular Mycobacterium tuberculosis exploits host-derived fatty acids to limit metabolic stress [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(10): 6788-6800.
- [22] GRAHAM A, ALLEN A M. Mitochondrial function and regulation of macrophage sterol metabolism and inflammatory responses[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(5): 277-286.
- [23] WANG C, LI Y Y, LI X, et al. Serum complement C4b, fibronectin, and prolidase are associated with the pathological changes of pulmonary tuberculosis[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 52.
- [24] SENBAGAVALLI P, KUMAR N, KAUR G, et al. Major histocompatibility complex class III (C2, C4, factor B) and C3 gene variants in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(2): 173-178.
- [25] STARSHINOVA A, MALKOVA A, ZINCHENKO Y, et al. Identification of autoimmune markers in pulmonary tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1059714.