

血清半乳甘露聚糖 联合血浆1,3-β-D葡聚糖对侵袭性真菌病的诊断价值

朱柏珍, 张艳玲, 李伟鹏

(广州医科大学附属第五医院检验科, 广东 广州 510700)

【摘要】 目的 研究血清半乳甘露聚糖(GM)联合血浆1,3-β-D葡聚糖(BG)检测对侵袭性真菌病(IFD)的临床诊断价值。方法 选取我院于2013年3月至2015年12月期间收治的高危IFD患者252例,检测和分析其GM及BG浓度,评价GM、BG单独和联合检测对IFD的诊断效能。结果 252例患者中,GM检测阳性68例(26.98%),BG检测阳性83例(32.94%),GM+BG检测阳性68例(26.98%);GM检测对IFD诊断的特异度、灵敏度、阴性及阳性预测值依次为97.42%、65.98%、82.07%、94.12%,BG检测依次为82.85%、69.07%、82.85%、80.72%,GM+BG依次为99.35%、69.07%、83.69%、98.53%,GM+BG的特异度、阴性及阳性预测值均明显高于BG检测,差异有统计学意义($P<0.05$);GM+BG检测的特异度、阴性及阳性预测值均略高于GM检测,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 GM联合BG检测有利于提高IFD的诊断效能,相较于单一指标检测具有更高的特异性及阳性预测作用,对IFD诊断及治疗具有重要的辅助意义。

【关键词】 侵袭性真菌病;半乳甘露聚糖;1,3-β-D葡聚糖;诊断

【中图分类号】 R379 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)19-3131-03

Diagnostic value of serum galactomannan combined with plasma (1,3)-β-D-glucan on invasive fungal disease.

ZHU Bai-zhen, ZHANG Yan-ling, LI Wei-peng. Department of Clinical Laboratory, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. Guangzhou 510700, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To study the clinical diagnostic value of serum galactomannan (GM) combined with plasma (1,3)-β-D-glucan (BG) on invasive fungal disease (IFD). **Methods** A total of 252 patients with high risk IFD in our hospital from March 2013 to December 2015 were selected, in which GM and BG concentrations were detected and analyzed. The diagnostic efficacy of GM, BG and combined detection on IFD were evaluated. **Results** Among 252 patients, GM test were positive in 68 cases (26.98%), and BG test were positive in 83 cases (32.94%). GM+BG test were positive in 68 cases (26.98%). The specificity, sensitivity, negative and positive predictive value in the diagnosis of IFD were respectively 97.42%, 65.98%, 82.07%, 94.12% for GM detection, 89.68%, 69.07%, 82.85%, 80.72% for BG detection, and 99.35%, 69.07%, 83.69%, 98.53% for GM+BG detection. The specificity, negative and positive predictive value

通讯作者:朱柏珍。E-mail:1356289234@qq.com

参考文献

- [1] 黄小红,周斌.降钙素原和C反应蛋白预测伊立替康化疗后腹泻患者肠源性细菌感染的研究[J].中国肿瘤临床,2015,42(7):382-385.
- [2] 杨金玲,陈龙凤,丰爱红,等.降钙素原在手足口病合并细菌感染患儿中的早期临床诊断作用[J].中国感染控制杂志,2014,13(5):277-280.
- [3] 杨爱龙,陈曦,刘大军,等.血清降钙素原检测对肺炎的诊断价值[J].现代中西医结合杂志,2014,23(25):2824-2826.
- [4] 费安兴.降钙素原(PCT)在慢性重型乙型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎中的临床应用价值[J].中国实验诊断学,2013,17(9):1709-1711.
- [5] 林国敬,黄水清,陈佳,等.小儿感染性腹泻PCT、hs-CRP和IL-6临床价值探讨[J].国际医药卫生导报,2013,19(22):3477-3479.
- [6] 杨虹,莫小辉,高志琴,等.血清PCT和CRP对老年感染性疾病诊断价值的比较[J].现代检验医学杂志,2013,28(3):90-91,94.
- [7] 黄新文,王晋鹏,李海林,等.血清C-反应蛋白与降钙素原水平对细菌性脓毒症的诊断价值[J].中华医学杂志,2014,94(27):2106-2109.
- [8] 李君义.血清PCT和CRP检测在社区获得性肺炎诊断中的临床意义[J].标记免疫分析与临床,2015,22(8):775-776.
- [9] 戴文.血清PCT和CRP联合检测在儿科感染中的临床价值[J].中国医学创新,2013,10(28):84-85.
- [10] 肖剑,吴保忠,刘明建,等.急性泌尿系感染患者血清PCT与CRP水平变化及相关性研究[J].白求恩医学杂志,2014,12(6):579-580.
- [11] 徐丽萍.血清PCT和CRP检测在社区获得性细菌性肺炎中的应用价值[J].中国微生态学杂志,2014,26(1):69-71.
- [12] 李红英.血清PCT和CRP对重症急性胰腺炎合并感染的影响[J].中国医学创新,2012,9(19):27-28.
- [13] 彭正良,卿国忠,陆煜,等.血清PCT、CRP水平对脓毒症的诊断及预后评估的价值[J].中南医学科学杂志,2015,43(1):59-62.
- [14] Marková M, Brodská, H, Maličková, K, et al. Substantially elevated C-reactive protein (CRP), together with low levels of procalcitonin (PCT), contributes to diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients [J]. Supportive Care in Cancer, 2013, 21(10):2733-2742.
- [15] Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia [J]. Supportive Care in Cancer, 2011, 19(10):1593-1600.

(收稿日期:2016-03-05)

of GM+BG detection were significantly higher than those of BG detection, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The specificity, negative and positive predictive value of GM+BG detection were slightly higher than those of GM detection, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** GM combined with BG detection is helpful to improve the diagnostic efficacy of IFD, which has a higher specificity and positive predictive effect compared with single index detection. It has important auxiliary significance for the diagnosis and treatment of IFD.

【Key words】 Invasive fungal disease (IFD); Galactomannan (GM); (1,3)- β -D-glucan (BG); Diagnosis

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)是指真菌侵袭人体的组织、器官或者血液系统,并在其中大量生长和繁殖,进而诱发组织脏器损伤以及炎症反应性疾病^[1]。IFD多见于呼吸内科、血液科以及重症监护室(ICU)等,尤其是恶性血液病患者继发IFD的风险较高^[2]。目前,临床诊断IFD的方法主要有非培养法和传统真菌检测法两种,传统真菌检测法在IFD诊断中具有重要作用,但其具有耗时较长且敏感度低等缺陷,难以满足临床早期诊断、评估和治疗的需求^[3]。近年来,非培养法逐渐在临床中推广,不仅实现了早期、快速诊断,且诊断敏感性得以显著提高。本研究应用血清半乳甘露聚糖(GM)联合血浆1,3- β -D葡聚糖(BG)检测进行IFD的诊断,旨在评估该诊断方法对IFD的诊断效能与临床应用价值,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年3月至2015年12月期间,我院呼吸内科、血液科及ICU收治的高危IFD患者252例,其中,男性154例,女性98例;年龄18~75岁,平均(44.19 \pm 6.79)岁。IFD诊断参照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)》^[4]中的相关标准进行诊断。

1.2 仪器与试剂 酶标仪(Bio-Rad Model 680型,法国),干式恒温浴(天根生化科技(北京)有限公司),BG采用LKN动态试管检测仪及配套试剂盒(湛江安度斯生物有限公司),GM试剂盒为曲霉半乳甘露聚糖试剂盒(法国Bio-Rad公司)。

1.3 检测方法

1.3.1 GM检测 应用干燥管采集2 mL外周血,常规在3 000 r/min转速下离心5 min。分别取血清样本、标准血清、阳性及阴性质控,按照3:1的比例向上述标本中加入处理液,摇匀后密封。然后将上述管子置于100℃条件下恒温水浴3 min。上述管子取出置于10 000 r/min转速下离心10 min,留取上清液。严格按照试剂说明书应用酶标仪进行检测。

1.3.2 BG检测 应用肝素管采集2 mL外周血,常规在3 000 r/min转速下离心5 min。留取100 μ L血浆,将其试剂盒配备的样品稀释液瓶中,充分混匀后,置于75℃条件下恒温水域10 min。吸取100 μ L经稀释、恒温后的血浆样本,按照试剂说明书应用LKN动态试管检测仪进行BG检测。

1.4 观察指标 GM检测以GM检测浓度 \geq

0.5 pg/mL判定为阳性,BG检测仪BG检测浓度 \geq 20 pg/mL判定为阳性。真、假阳性以a、b表示,真、假阴性以c、d表示,计算敏感度= $a/(a+d)$,特异度= $c/(b+c)$,阳性预测值= $a/(a+b)$,阴性预测值= $c/(c+d)$ 。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计学软件进行数据分析,以率(%)表示计数资料,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GM与BG检测结果比较 252例患者中,确诊IFD为2例,临床诊断为22例,临床拟诊为73例,排除诊断为55例。其中,GM检测阳性68例,BG检测阳性83例,GM+BG阳性68例。GM与BG检测结果见表1。

表1 GM与BG检测结果比较 [例(%)]

诊断类型	例数	GM 阳性	BG 阳性	GM+BG 阳性
确诊	2	2(100.00)	2(100.00)	2(100.00)
临床诊断	22	20(90.91)	21(95.45)	21(95.45)
临床拟诊	73	42(57.53)	44(60.27)	44(60.27)
排除诊断	155	4(2.58)	16(10.32)	1(0.65)
合计	252	68(26.98)	83(32.94)	68(26.98)

2.2 GM与BG对IFD的诊断效能 GM、BG及GM+BG对IFI的诊断灵敏度比较差异无统计学意义($P>0.05$),但GM+BG的特异度、阴性及阳性预测值均显著高于BG检测($P<0.05$);GM与GM+BG检测的特异度、阴性及阳性预测值比较差异无统计学意义($P>0.05$),但仍有所提高,见表2。

表2 GM与BG对IFD的诊断效能 (%)

指标	特异度	灵敏度	阴性预测值	阳性预测值
GM检测	97.42	65.98	82.07	94.12
BG检测	89.68	69.07	82.25	80.72
GM+BG检测	99.35	69.07	83.69	98.53

注:GM与BG比较,特异度 $\chi^2=3.764, P=0.052>0.05$;灵敏度 $\chi^2=0.100, P=0.752>0.05$;阴性预测值 $\chi^2=0.292, P=0.589>0.05$;阳性预测值 $\chi^2=6.991, P=0.008<0.05$ 。GM与GM+BG比较,特异度 $\chi^2=0.272, P=0.602>0.05$;灵敏度 $\chi^2=0.100, P=0.752>0.05$;阴性预测值 $\chi^2=0.049, P=0.824>0.05$;阳性预测值 $\chi^2=1.642, P=0.200>0.05$ 。BG与GM+BG比较,特异度 $\chi^2=7.250, P=0.007<0.05$;灵敏度 $\chi^2=0.000, P=1.000>0.05$;阴性预测值 $\chi^2=0.142, P=0.707>0.05$;阳性预测值 $\chi^2=15.195, P=0.000<0.05$ 。

3 讨论

ICU患者病情严重、机体抵抗力低下、多长期使用广谱抗生素或多种抗生素联用、应用免疫抑制剂以及接受各类侵袭性治疗等,相较于其他科室患者更容易

发生IFD^[4]。此外,恶性血液疾病患者也具有较高的IFD发病率,IFD也是导致恶性血液疾病患者死亡的主要因素之一^[2]。IFD早期未及时发现和有效治疗,将增加患者的病死率。因此,如何早期、快速、准确地诊断和治疗IFD已成为临床研究的热点内容之一。

BG是一种重要的真菌细胞壁构成组分,在病毒、细菌以及哺乳动物体内均无合成,故被认为是特异性真菌细胞壁组分^[5]。在真菌感染的情况下,大量BG可进入到人体血液循环以及其他体液中,在真菌对数生长期,BG释放量达到峰值,在真菌生长1 d后呈现逐渐降低趋势^[6]。BG在除隐球菌以及根霉菌属、毛霉菌属等结合菌以外的真菌细胞中广泛存在,一旦发生侵袭性真菌病,机体可通过启动免疫应答而将真菌清除,而真菌细胞壁中的BG则释放至血液系统中^[2]。IFD多是由于曲霉菌以及念珠菌等感染所致,故BG检测对于IFD感染的早期诊断具有较高的价值。GM是一种曲霉菌多糖细胞壁的构成组分,与BG一样在真菌感染过程中能够释放入血,并在真菌生长对数期达到最高释放量^[7]。目前,GM已成为临床公认的IFD早期诊断敏感指标之一。GM与BG均为IFD诊断的有效指标,其中,GM阳性结果仅仅提示患者存在曲霉菌感染,而对于其他类型的真菌感染并无诊断价值;BG阳性结果对于曲霉菌、念珠菌以及肺孢子菌等多种真菌感染均具有诊断价值,但其无法对真菌种类进行区分^[8]。相关研究表明,BG与GM在人体内具有较为相似的代谢动力学,故在检测结果方面具有一定的平行性^[7]。张涛等^[9]研究显示,BG及GM检测对IFD的诊断具有几乎一致的特异性(93.2% vs 89.9%)、敏感性(61% vs 77%)、阳性预测值(92.4% vs 91.1%)和阴性预测值(64% vs 74.4%)。而何成禄等^[10]研究表明,BG检测的阴性预测值及灵敏度均显著高于GM检测,而GM检测较BG具有更高的特异度,将GM与BG联合后,诊断敏感度以及特异度均获得了提高。Acosta等^[11]研究表明,GM联合BG检测有利于减少IFD诊断假阳性以及假阴性,提高诊断特异度以及敏感度,从而为IFD的早期准确诊断提供可靠依据。本研究结果显示,BG检测对IFD的诊断灵敏度较GM略高,但差异并无统计学意义($P>0.05$),而GM的特异度、阴性及阳性预测值均高于BG检测,尤其是阳性预测值明显高于BG检测($P>0.05$)。认为BG与GM对于IFD的诊断均具有良好的效能,同时又各具优劣。而将BG与GM联合应用后,特异度、灵敏度、阳性及阴性预测值均获得了不同程度的提高,尤其是特异度、阳性及阴性预测值均较单纯BG检测显著性提高,联合检测的特异度、敏感度、阳

性及预测值与GM单独检测比较差异虽无统计学意义,但均有不同程度的提高,研究结果与刘永林等^[12]报道一致。由此可见,将GM联合BG检测能够充分结合两种指标的优势,降低假阴性以及假阳性,有效提高诊断敏感性与特异性。

综上所述,GM联合BG检测对于IFD的早期诊断具有重要辅助意义,能够提高诊断敏感性及特异性,减少假阴性以及假阳性,为IFD的早期、快速、准确诊断与早期治疗提供可靠依据,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中国侵袭性真菌病工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 607-610.
- [2] 罗保安. 恶性血液病继发侵袭性真菌病的诊治进展[J]. 海南医学, 2013, 24(15): 2277-2279.
- [3] 刘春玉, 王红. 侵袭性真菌病非培养诊断方法的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2011, 6(1): 57-60.
- [4] 张勇, 李伟, 文艳, 等. 降钙素原和1,3-β-D葡聚糖联合检测诊断ICU危重患者深部真菌感染的价值[J]. 海南医学, 2015, 26(15): 2257-2258.
- [5] 曾淑英, 刘霆, 孟文彤, 等. 恶性血液病患者侵袭性真菌病GM和BG抗原检测的价值[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(1): 43-46.
- [6] 赵秋剑, 王利公. 危重患者血浆(1,3)-β-D葡聚糖及血清半乳糖甘露聚糖联合检测对侵袭性真菌病的意义分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(13): 61-62.
- [7] Lengerova M, Kocmanova I, Racil Z, et al. Detection and measurement of fungal burden in a guinea pig model of invasive pulmonary aspergillosis by novel quantitative nested real-time PCR compared with galactomannan and (1,3)-β-D-glucan detection [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(3): 602-608.
- [8] 朱义玲, 崔娟娟, 甘建和, 等. (1,3)-β-D葡聚糖和半乳糖甘露聚糖抗原检测在侵袭性真菌病诊断中的临床意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2014, 24(1): 141-143, 162.
- [9] 张涛, 高坤, 郑玉荣. 血浆1,3-β-D葡聚糖检测联合曲霉半乳糖甘露聚糖检测在恶性血液病侵袭性真菌病中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(7): 1328-1330.
- [10] 何成禄, 何增品, 徐从琼, 等. 血浆(1,3)-β-D葡聚糖和血清半乳糖甘露聚糖检测对重症患者侵袭性真菌病的早期诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(2): 54-56.
- [11] Acosta J, Catalan M, del Palacio Perez Medel A, et al. A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1,3)-beta-d-glucan chromogenic assay in serum samples [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(7): 1053-1060.
- [12] 刘永林, 赵金方, 陈婷婷, 等. 血清半乳糖甘露聚糖联合血浆1,3-β-D葡聚糖在诊断侵袭性真菌病中的应用价值[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(2): 133-136.

(收稿日期:2016-03-08)