

• 论 著 •

血清 1,3-β-D 葡聚糖检测在侵袭性真菌感染诊断中的价值

张欣, 喻华

(四川省人民医院检验科, 成都 610072)

摘要:目的 探讨血清 1,3-β-D 葡聚糖定量检测(G 试验)对侵袭性真菌感染(IFI)早期诊断的价值。方法 将 2012 年 1 月至 2014 年 12 月该院的 1 211 例疑似 IFI 的住院患者纳入研究,进行 G 试验,并与真菌培养方法加以对比,同时结合临床资料进行分析。结果 1 211 例临床疑似 IFI 患者中,G 试验用于 IFI 诊断的阳性率、阴性率、灵敏度分别是 32.0%、68.0%、41.4%。真菌培养阳性率、阴性率、灵敏度分别是 19.0%、81.0%、24.6%。G 试验用于 IFI 诊断的阳性率明显高于真菌培养($\chi^2=35.62, P<0.05$)。对 98 例临床确诊为 IFI 的患者的病例资料进行分析,患者平均年龄为 67 岁,多伴有严重的基础疾病,G 试验测定结果均大于 100 pg/mL,少数患者>1 000 pg/mL。结论 血清 G 试验可用于 IFI 早期诊断,并指导临床早期合理地使用抗真菌药物。

关键词:真菌感染; 1,3-β-D 葡聚糖; 诊断; 灵敏度

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.017 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)17-2451-02

The value of serum 1,3-β-D-Glucan detection around treatment of invasive fungal infections

ZHANG Xin, YU Hua

(Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincia People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of 1,3-β-D glucan quantification detection(G test) in early diagnosis of IFI. **Methods** 1 211 hospitalized patients who were suspected to have IFI were enrolled in the study from January 2012 to December 2014. G tests were performed for those patients and compared with fungi culture method and analyzed combined with clinical data. **Results** For the 1 211 patients with clinically suspected IFI, the positive rate, negative rate and the sensitivity of G test were 32.0%, 68.0% and 41.4%, respectively, while those of fungal culture method were 19.0%, 81.0% and 24.6%. The positive diagnostic rate of G test for IFI was significantly higher than that of fungal culture method($\chi^2=35.62, P<0.05$). The medical records of the 98 diagnosed IFI patients showed that the average age of them were 67 years old, most of whom had serious underlying diseases. All the test results of 1,3-β-D glucan were higher than 100 pg/mL, some of them were higher than 1 000 pg/mL. **Conclusion** The quantification detection of 1,3-β-D glucan can be used in early diagnosis of IFI, and guide the the rational use of the antifungal drugs.

Key words: fungal infections; 1,3-β-D-glucan; diagnosis; sensitivity

近年来侵袭性真菌感染(IFI)的发病率与病死率有明显升高的趋势,且以肺部原发或继发感染最为常见^[1]。随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂和抗肿瘤药等药物的广泛应用,IFI 在医院内感染中占有越来越重要的位置。据我国医院感染监测网分析院内 IFI 发病率 20 世纪 90 年代末期已上升至 24.4%^[2]。IFI 治疗成功的关键在于早期、快速、可靠的诊断。传统的微生物培养与鉴定方法所需时间较长,并且有许多局限性。近年来出现了一些快速诊断技术如高分辨 CT、真菌抗原和核酸检测等非培养的真菌检测技术,本文拟通过对疑似 IFI 患者进行血清 1,3-β-D 葡聚糖定量检测(G 试验),并与真菌培养方法对比,结合患者资料,探讨 G 试验对 IFI 诊断及疗效判断的价值,为 IFI 的快速、准确诊断提供新的方法,从而指导临床合理使用抗菌药物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将四川省人民医院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月的 1 211 例疑似 IFI 住院患者纳入本研究,其中经临床确诊为 IFI 的患者有 98 例,IFI 的患者年龄为 23~92 岁,平均 67 岁。

1.2 仪器与试剂 MB-80 微生物快速动态检测系统, GKT 25MSet 动态真菌检测试剂盒, T01 电加热恒温仪以及冰浴槽均由北京金山川科技发展公司提供。PCT 试剂及配套设备购自法国梅里埃有限责任公司。初代分离培养基购自安图生物。

1.3 方法 纳入研究者在其送检无菌部位标本进行真菌培养

的同时抽取静脉血进行 1,3-β-D 葡聚糖的该指标检测。采用回顾性调查方法,了解其抗真菌药物使用史及其症状缓解情况,以出院临床诊断为依据,对用药前后 1,3-β-D 葡聚糖检测结果进行统计分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况分析 1 211 例患者中确诊为 IFI 的为 98 例,革兰阳性菌感染的为 135 例,革兰阴性菌感染 110 例,无感染的为 868 例,一般情况见表 1。

表 1 患者的一般情况

患者类型	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [<i>n</i> (%)]	发热 [<i>n</i> (%)]
IFI	98	67±10	56(57.1)	26(26.3)
革兰阳性菌感染	135	55±9	58(42.9)	31(22.9)
革兰阴性菌感染	110	57±13	45(40.9)	28(25.5)
无感染	868	51±15	356(41.0)	—

注:—表示该项无数据。

2.2 真菌培养 1 211 例患者有 193 例真菌培养阳性,其中确诊为 IFI 的为 98 例。IFI 患者按真菌培养标本类型分为支气管肺泡灌洗液(BALF)37 例,血液 10 例,胸腔积液 8 例,腹水 15 例,其他类型无菌部位标本 28 例。培养出真菌包括白色假

丝酵母菌 53 例,热带假丝酵母菌 19 例,光滑假丝酵母菌 13 例,烟曲霉菌 7 例,克柔假丝酵母菌 6 例。

2.3 G 试验 1 211 例患者有 327 例 G 试验结果大于 100 pg/mL,其中确诊为 IFI 的为 98 例。IFI 患者的 G 试验结果均大于 100 pg/mL,少部分患者检测结果大于 1 000 pg/mL,平均为 511.95 pg/mL。

2.4 G 试验与真菌培养的比较 1 211 例患者 G 试验与真菌培养的比较,见表 2。G 试验用于 IFI 诊断的阳性率、阴性率、灵敏度分别为 32.0%、68.0%、41.4%,真菌培养阳性率、阴性率、灵敏度分别为 19.0%、81.0%、24.6%。这两种方法诊断 IFI 的阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 35.62, P < 0.05$),G 试验检测阳性率高于真菌培养法。

表 2 G 试验与真菌培养用于 IFI 诊断的比较(n)

G 试验	真菌培养		合计
	阳性	阴性	
阳性	98	229	327
阴性	142	742	884
合计	240	971	1 211

2.5 用药前后 G 试验结果比较 确诊患者均使用抗真菌药物进行治疗,包括氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净等。治疗前 G 试验平均值为 511.9 pg/mL,用药后 G 试验平均值为 88.50 pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

近年来,随着医疗技术的不断发展,危重患者的生存时间也越来越长。广谱抗菌药物、免疫抑制剂等广泛运用于危重患者的治疗,改善了患者病情,但是 IFI 却较之前更常见了,并且在医院内感染的致病菌中真菌所占比例越来越大。IFI 患者往往病情严重,早期症状无特异性,病程长,发现较晚,病死率较高^[3-4]。作为金标准的传统的微生物培养及鉴定的诊断方法虽然能直接分离出致病菌,但是其需要时间较长,阳性率较低,常常延误临床最佳治疗时机,导致患者病情的加重。因此,早期快速诊断成为对临床 IFI 治疗成功的关键,并可指导临床医生针对性地使用抗真菌药物。有研究显示,血清 1,3- β -D 葡聚糖检测对 IFI 的早期诊断有一定的价值^[5-7]。

1,3- β -D 葡聚糖广泛存在于各类真菌的细胞壁中,占真菌细胞壁成分 50% 以上。除接合菌和隐球菌外,所有真菌细胞壁上都含有 1,3- β -D 葡聚糖,以酵母样真菌含量为最高,而不存在于细菌、病毒以及人类细胞中。由于 1,3- β -D 葡聚糖广泛存在于真菌细胞壁中,当真菌进入人体血液或深部组织后,经吞噬细胞的吞噬、消化,1,3- β -D 葡聚糖可从真菌胞壁中释放出来,从而使其在血液及其他体液中的含量增高。而在浅部真菌感染中,1,3- β -D 葡聚糖未经释放,其在体液中含量不增高。因此,在人的体液中检测到 1,3- β -D 葡聚糖是诊断 IFI 的有效依据。有研究显示,血清 1,3- β -D 葡聚糖检测与真菌培养联合诊断时,对 IFI 有较好的阳性预测值,对临床早期准确的诊断更有价值^[8]。但是,接合菌和新生隐球菌细胞壁不含 1,3- β -D 葡聚糖或含量极低,新生隐球菌又具有厚荚膜难以将其释放入血,所以血浆中 1,3- β -D 葡聚糖水平一般不升高,故 1,3- β -D 葡聚糖检测不能用于接合菌、新生隐球菌感染的诊断^[9]。本研究血浆 1,3- β -D 葡聚糖检测(G 试验)结果阳性率、灵敏度分别为 32.0%、41.4%;真菌培养结果阳性率、灵敏度分别为 19.0%、24.6%。血清 1,3- β -D 葡聚糖检测阳性率及灵敏度高于真菌

培养法($P < 0.05$)。本研究同时测定了治疗前后血清 1,3- β -D 葡聚糖,试验结果证实用药前后 G 试验结果差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 G 实验可用于辅助监测抗真菌药物治疗疗效^[10]。

229 例真菌培养阳性,1,3- β -D 葡聚糖检测为阴性的患者。经过临床资料分析可知,这些患者没有 IFI 患者的临床表现(一般表现为反复发热、不适、极度衰弱,对广谱抗菌药物治疗无反应,通常白细胞绝对数不升高等),不能诊断为 IFI 患者。因此可以考虑为定植感染。

98 例 IFI 患者多属于年龄偏大的老年患者,平均年龄为 67 岁,多来自本院 EICU、老年科室、呼吸内科等科室且大多患有严重的基础疾病(肺部疾病、高血压、糖尿病等),以尿路真菌感染及肺部真菌感染为主。这可能是由于随着年龄的增长,机体各组织器官功能逐渐减退,特异及非特异性免疫功能均有所下降,抗病能力减弱,容易引起体内菌群失调,真菌过度生长,造成 IFI。同时,这些患者由于长期患病并使用广谱抗菌药物、免疫抑制剂等药物,使全身内环境受到破坏,机体免疫防御功能降低,易引起 IFI,真菌感染后又可加重基础疾病。

综上所述,在 IFI 的诊断中,血清 1,3- β -D 葡聚糖检测可用于 IFI 的早期诊断,而且可以联合真菌培养鉴定的传统方法,提高真菌感染的阳性预测值,指导临床经验用药,同时可以辅助检测用药效果,有效地降低临床真菌感染的病死率,为临床抗菌药物的使用提供依据。

参考文献

- [1] 邹先彪,施毅,桑红. 肺部真菌感染概述[M]//赵蓓蕾. 现代肺部真菌病学. 北京:人民军医出版社,2004:165-170.
- [2] 钟南山,叶枫. 侵袭性真菌感染:新的挑战与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(5):28.
- [3] Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(6):878-885.
- [4] Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, et al. Evaluation of a (1->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(12):5957-5962.
- [5] 冯强生,哈小琴,宋月娟,等. (1,3)- β -D 葡聚糖检测对深部真菌感染患者合理用药的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(21):2844-2845.
- [6] 黄云昆,史玉芹,朱雯梅,等. 血浆(1,3)- β -D 葡聚糖检测对深部真菌感染诊断的临床评价[J]. 检验医学与临床, 2013,10(5):520-521.
- [7] 彭家桃,陶珍,李浩,等. 1-3- β -D 葡聚糖动态检测在深部真菌感染抗真菌药物治疗评价中的应用[J]. 中外医学研究,2013,11(13):37.
- [8] 杨朵,马冬媛,何欣,等. 血浆(1-3)- β -D 葡聚糖检测与真菌培养在侵袭性真菌感染诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(9):2252-2254.
- [9] 闻平. 血清内毒素和 β -1,3-D-葡聚糖检测方法的探讨[J]. 检验医学,2001,16(2):96-97.
- [10] 徐承杰,吕兰凤,李术惠,等. G 实验的临床意义[J]. 现代医药卫生,2011,27(4):493-494.