

· 论 著 ·

# 山东省 2012—2016 年患者 1,3-β-D 葡聚糖检测结果分析\*

耿丽丽, 刘义庆<sup>△</sup>, 王泽筠, 邵 婧, 范卫华, 赵万辉, 亓 琳, 王 勇

(山东大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021)

**摘要:**目的 分析山东省立医院住院患者 1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)阳性率,了解山东地区患者的深部真菌感染情况。**方法** 对 2012 年 8 月至 2016 年 8 月 13 038 例住院患者进行 G 试验检测,并对结果进行统计学分析。**结果** G 试验阳性率为 13.79%(1 798/13 038);其中男性阳性率为 13.52%(1 126/8 331),女性阳性率为 14.28%(672/4 707)。0~<10 岁阳性率为 14.92%;10~<20 岁、20~<30 岁开始降低,分别为 11.84%、11.07%;30~<40 岁阳性率最高,为 15.39%;此后,阳性率又逐渐降低,40~<50 岁阳性率为 14.26%,50~<60 岁为 13.66%,≥60 岁为 13.29%。秋季阳性率最高,为 14.64%,其次分别为夏季 13.81%、春季 13.71%、冬季 13.18%,但季节间阳性率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。消化科、神经科、风湿免疫科、呼吸科阳性率较高,阳性率分别为 17.32%、17.28%、16.48%、13.05%;血液科阳性率为 12.31%,重症科阳性率为 9.63%;内分泌科阳性率最低,为 7.64%。**结论** 山东地区 G 试验阳性率具有年龄、科室差异,没有性别和季节差异。深部真菌感染者应早诊断,早治疗。

**关键词:**1,3-β-D 葡聚糖; 深部真菌感染; 阳性率; 早诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.004 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)22-3290-03

## Analysis of 1,3-β-D glucan test results among patients in Shandong Province during 2012—2016\*

GENG Lili, LIU Yiqing<sup>△</sup>, WANG Zejun, SHAO Jing, FAN Weihua, ZHAO Wanhui, QI Lin, WANG Yong

(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong

University, Jinan, Shandong 250021, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the positive rate of 1,3-β-D glucan test(G test)among the inpatients of our hospital in order to know the infection status of invasive fungal infection(IFI)in Shandong area. **Methods** The G test was conducted in 13 038 inpatients with suspected IFI from August 2012 to August 2016 and the results were statistically analyzed. **Results** The positive rate of G test was 13.79%(1 798/13 038), which was 13.52%(1 126/8 331)in male and 14.28%(672/4 707)in female. The positive rate of G test was increased to 14.92% in the 0—<10 years old group, and began to decrease from the 10—<20 years old group and 20—<30 years old group, which were 11.84% and 11.07% respectively; the positive rate in the 30—<40 years old group reached highest(15.39%)and then the positive rate was decreased gradually, which was 14.26% in the 40—<50 years old group, 13.66% in the 50—<60 years old group and 13.29% in the ≥60 years old group. The positive rate of G test was highest in autumn (14.64%), followed by the summer(13.81%), spring(13.71%)and winter(13.18%), but the positive rate had no difference between the seasons. The positive rate was higher in the departments of gastroenterology, neurology, immunology and respiration, which were 17.32%, 17.28%, 16.48% and 13.05%, respectively; which was 12.31% in the hematology department, 9.63% in ICU, while which was lowest in the endocrinology department. **Conclusion** The positive rates of G test in Shandong area show the age differences and department differences, without sex and seasonal difference. The patients with IFI should be diagnosed early and treated early.

**Key words:**1,3-β-D glucan; invasive fungal infection; positive rate; early diagnosis

1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)是用于测定是否有深部真菌感染的试验。真菌广泛存在于自然界,包括人体的口腔、鼻咽、肠道、女性生殖道内等都存在真菌,尤其是口腔、鼻咽。真菌感染的诊断标准参照血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准<sup>[1]</sup>。正常菌群引起的深部真菌感染,其临床表现极不典型,难以与其他细菌等感染相鉴别,而抗真菌治疗若不及时,其预后不良。因此,临床上力求寻找正确、快速判断深部真菌感染的办法。当引起深部真菌感染时,患者的血浆中可以测出真菌细胞壁中特有的 1,3-β-D 葡聚糖。G 试验利用鲎 G 凝血因子可被 β 葡聚糖激活形成凝固蛋白的原理,用于检测血浆中 β

葡聚糖水平,其敏感度与特异度分别为 60%~90%。研究发现,血清 1,3-β-D 葡聚糖对系统性真菌感染的诊断有重要价值<sup>[2]</sup>,可为早期快速诊断深部真菌感染提供有力证据<sup>[3-4]</sup>。本研究采用显色法,对 2012 年 8 月至 2016 年 8 月 13 038 例住院患者进行 G 试验,获得阳性例数 1 798 例。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取山东大学附属省立医院 2012 年 8 月至 2016 年 8 月住院患者 13 038 例,遵医嘱进行 G 试验。患者年龄 0~96 岁;男 8 331 例,女 4 707 例。所有患者均用一次性无菌无热原真空采血管采集静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10~

\* 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2016HM52);山东省科学技术发展计划资助项目(2014GGH218041);山东省临床重点专科项目(鲁卫医学[2013]26 号)。

作者简介:耿丽丽,女,技师,主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:yqliu1979@163.com。

15 min, 收集血清, 在 2 h 以内检测。

**1.2 仪器与试剂** 试剂采用真菌 G 试验试剂盒(显色法), 标准品、质控品、反应主剂、酶标板均采用配套试剂。仪器采用微孔板检测仪, 或带温浴、震板功能, 并可进行动力学读数的酶标仪。

**1.3 方法** 采用显色法, 严格按照标准操作程序进行操作, 室内质控均在控, 使用试剂均在有效期内。正常血清中以 1,3-β-D 葡聚糖水平大于 0.85 μg/L 为阳性, 怀疑其存在真菌感染。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析。计数资料以例数或率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 G 试验阳性率的性别差异** 13 038 例患者中检出阳性 1 798 例, 阳性率为 13.79% (1 798/13 038)。其中, 男性总检测数 8 331 例, 检出阳性 1 126 例, 阳性率为 13.52% (1 126/8 331); 女性总检测数 4 707 例, 检出阳性 672 例, 阳性率为 14.28% (672/4 707)。女性 G 试验阳性率略高于男性, 但差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.530, P = 0.466$ )。

**2.2 G 试验阳性率的年龄组差异** 0~<10 岁阳性率为 14.92%; 10~<20 岁、20~<30 岁开始降低, 分别为 11.84%、11.07%; 30~<40 岁阳性率最高, 为 15.39%; 此后, 阳性率又逐渐降低, 40~<50 岁阳性率为 14.26%, 50~<60 岁为 13.66%, ≥60 岁为 13.29%。7 个年龄组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.175, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 G 试验阳性率的年龄组差异

| 年龄(岁)  | 总检测例数(n) | 阴性例数(n) | 阳性例数(n) | 阳性率(%) |
|--------|----------|---------|---------|--------|
| 0~<10  | 744      | 633     | 111     | 14.92  |
| 10~<20 | 2 425    | 2 138   | 287     | 11.84  |
| 20~<30 | 1 229    | 1 093   | 136     | 11.07  |
| 30~<40 | 1 111    | 940     | 171     | 15.39  |
| 40~<50 | 1 508    | 1 293   | 215     | 14.26  |
| 50~<60 | 1 889    | 1 631   | 258     | 13.66  |
| ≥60    | 4 132    | 3 583   | 549     | 13.29  |
| 总计     | 13 038   | 11 311  | 1 727   | 13.25  |

**2.3 G 试验阳性率在不同季度的差异** 春季(3~5 月)、夏季(6~8 月)、秋季(9~11 月)、冬季(12 月至次年 2 月)阳性检出率分别为 13.71%、13.81%、14.64%、13.18%。4 个季节间阳性检出率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.523, P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 G 试验阳性率在不同季度的差异

| 季度 | 总检测例数(n) | 阴性例数(n) | 阳性例数(n) | 阳性率(%) |
|----|----------|---------|---------|--------|
| 春季 | 3 939    | 3 300   | 540     | 13.71  |
| 夏季 | 3 687    | 3 178   | 509     | 13.81  |
| 秋季 | 2 438    | 2 081   | 357     | 14.64  |
| 冬季 | 2 974    | 2 582   | 392     | 13.18  |
| 总计 | 13 038   | 11 141  | 1 798   | 13.79  |

**2.4 G 试验阳性率在不同科室的差异** 各科室间 G 试验阳性率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 67.259, P = 0.000$ )。其中,

消化科、神经科、风湿免疫科室、呼吸科阳性率较高, 其阳性率分别为 17.32%、17.28%、16.48%、13.05%; 血液科阳性率为 12.31%, 重症科阳性率为 9.63%; 内分泌科阳性率最低, 为 7.64%。见表 3。

表 3 G 试验阳性率在不同科室的差异

| 科室    | 筛查例数(n) | 阳性例数(n) | 阳性率(%) |
|-------|---------|---------|--------|
| 血液科   | 3 428   | 422     | 12.31  |
| 呼吸科   | 2 353   | 307     | 13.05  |
| 重症科   | 1 599   | 154     | 9.63   |
| 风湿免疫科 | 273     | 45      | 16.48  |
| 神经科   | 243     | 42      | 17.28  |
| 消化科   | 231     | 40      | 17.32  |
| 内分泌科  | 144     | 11      | 7.64   |
| 其他    | 4 764   | 777     | 16.31  |

**3 讨论**

1,3-β-D 葡聚糖是众多真菌(如念珠菌、曲霉、镰刀菌等)细胞壁的多聚糖组分, 在真菌细胞壁成分含量大于 50%, 是一种真菌广谱循环标志物。但其不存在于细菌、病毒和人类细胞中, 无法在人类体液、血液和组织中被检测。1,3-β-D 葡聚糖会与鲎 G 凝血因子发生级联凝固反应, 其敏感度与感染严重程度相关。G 试验不能检测隐球菌、接合菌, 只用于念珠菌及曲霉菌感染的早期诊断<sup>[5]</sup>。本研究采用显色法对可疑深部真菌感染患者进行 G 试验, 共检测 13 038 例标本, 其中阳性标本 1 798 例, 阳性率为 13.79%。

本研究结果显示, G 试验阳性率女性略高于男性, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明 G 试验阳性率没有性别差异。按不同年龄组分析, 0~<10 岁阳性率 14.92%, 这对儿童侵袭性真菌感染的早期诊断有重要意义<sup>[6]</sup>。10~<20 岁组、20~<30 岁开始降低, 分别为 11.84%、11.07%; 30~<40 岁阳性率最高, 为 15.39%, 此后阳性率又逐渐开始降低, 40~<50 岁阳性率为 14.26%, 50~<60 岁为 13.66%, ≥60 岁为 13.29%; 7 个年龄组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 17.175, P < 0.05$ )。分析原因可能是大于或等于 30 岁人群接触外界颇多, 免疫功能差, 多合并基础疾病, 容易导致真菌感染。因此, 年龄也可能是一个重要影响因素。按不同季度分析 G 试验阳性率, 秋季阳性率最高, 为 14.64%, 但各季度间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。按科室分析 G 试验阳性率, 消化科、神经科、风湿免疫科、呼吸阳性率较高, 其阳性率分别为 17.32%、17.28%、16.48%、13.05%。血液科的检测例数最多, 其次是呼吸科、风免科、神经科、消化科等, G 试验阳性率均较高, 提示 G 试验阳性率与各科室临床疾病相关, 也说明院内感染率明显增高<sup>[7-8]</sup>。对怀疑发生深部真菌感染的患者, 早期连续进行 G 试验可及时发现深部真菌感染。G 试验结果可为临床应用提供指导, 也可为临床治疗提供依据。G 试验作为一种诊断侵袭性真菌感染的无创新方法, 敏感度、特异度高, 值得临床推广应用。

**参考文献**

[1] 中国侵袭性真菌感染组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染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): 704-709. (下转第 3294 页)

35.89 U/mL 作为高通量 ELISA 的临界点,35.00 U/mL 是本实验室 ECLIA 的临界点,用 2 种方法分别对 4 180 例患者的血清 CA125 进行检测。高通量 ELISA 和 ECLIA 的阳性率分别为 59.07% 和 59.35%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 2 种方法 CA125 检测结果比较(n)

| ECLIA | 高通量 ELISA |       | 合计    |
|-------|-----------|-------|-------|
|       | 阴性        | 阳性    |       |
| 阴性    | 1 655     | 44    | 1 699 |
| 阳性    | 56        | 2 425 | 2 481 |
| 合计    | 1 711     | 2 469 | 4 180 |

### 3 讨 论

ELISA 是国内临床免疫检验最常用的方法,其结果的准确度直接影响临床诊断、治疗监测和预后评估。随着我国医学发展,流行病学检测和临床样本量逐年增加,对结果的准确度和时效要求也越来越高,实现 ELISA 的高通量检测及标准化便成为当务之急。

CA125 是临床常用的肿瘤监测指标,其水平不仅在卵巢癌患者的血清中升高,在子宫内膜癌、肺癌、胃癌等恶性肿瘤中也可见升高,并随着病情的进展不断上升<sup>[4]</sup>。因此,CA125 在各类腺癌中的作用及临床检测值得重视。目前,检测 CA125 的“金标准”仍然是 ECLIA,但较高的成本增加了患者的医疗负担。高通量 ELISA 操作简便、价格低廉,利于临床大批量标本检测,正获得临床实验室越来越多的青睐<sup>[5-6]</sup>。

本研究使用的高通量 ELISA 仪避免了手工加样易出现的漏加、错加及加样精度不够等问题,其与国产 ELISA 试剂盒进行配套整合,摸索最佳试验条件,可评价整套系统的分析性能。结果显示,3 个 CA125 水平对应的 CV 值均在可接受范围内,检测的正确度也可以满足临床要求。

由于方法本身的局限性,高通量 ELISA 检测 CA125 的线性范围较窄,为 0~500 U/mL。在此范围内,ELISA 测定结果与 ECLIA 结果具有可比性,呈直线相关。对水平大于 500 U/mL 的标本进行预稀释后再测定,测定结果与 ECLIA 结果相关性也较好,相关系数达到 0.871,说明稀释后再检测不影响临床对结果的判断,高通量 ELISA 检测 CA125 的结果可信。

本实验室高通量 ELISA 测定血清 CA125 的参考区间为 0~35.89 U/mL,与 ECLIA 的 0~35 U/mL 较为接近,与大部分医学实验室的参考范围也一致。高通量 ELISA 检测 CA125

的敏感度为 3.0 U/mL,对 CA125 水平小于 3.0 U/mL 的标本,该方法可能无法检出,但该水平远小于血清 CA125 的参考区间上限(35.89 U/mL),不会对临床诊断造成影响。高通量 ELISA 以 35.89 U/mL 为临界点,ECLIA 以 35.00 U/mL 为临界点时,两者阳性率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示虽然 ELISA 检测敏感度不如 ECLIA,但并不影响阳性率的判断,不影响临床敏感度。

高通量 ELISA 检测 CA125 的特异度较好,与常用肿瘤标志物间无明显交叉反应,且具有较强的抗干扰能力,三酰甘油小于或等于 4 mmol/L、胆红素小于或等于 150 μmol/L、血红蛋白小于或等于 2.0 g/L 时,回收比例误差均小于 10.0%,检测结果无明显影响。

研究表明,高通量 ELISA 定量检测血清 CA125 结果可信,准确性和重复性好,线性范围和稀释准确度可以满足临床需求。其系统化和标准化的建立将促进不同实验室间检验结果的互认,降低检验成本,提高检测效率。高通量 ELISA 检测肿瘤标志物可在临床上推广应用。

### 参考文献

- [1] 杨士军,陆卫平,郑云会,等.血清 CA125、HE4 联合 ROMA 指数对卵巢癌诊断的研究分析[J]. 检验医学与临床, 2016,13(14):1931-1933.
- [2] 周娥.血清 CEA、CA125、CA199 及血浆 M2-PK 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 检验医学与临床, 2016,13(16):2360-2362.
- [3] 蒋贝兰,沙杭,马劲夫,等.血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断和临床分期中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2014,24(3):386-389.
- [4] 李鑫,安兆全,郝冬兰,等.在恶性肿瘤中 CA125 增高的临床应用价值[J]. 中国医药指南, 2014,12(25):86-87.
- [5] Li XQ, Chen J, Huang YF, et al. Evaluation and analysis of dengue virus enhancing and neutralizing activities using simple high-throughput assays[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2013,97(14):6503-6511.
- [6] 周爱凤,赵白云,陈娟,等.高通量 ELISA 测定血清癌胚抗原的应用评价[J]. 青岛大学医学院学报, 2015,51(6):659-661.

(收稿日期:2017-05-12 修回日期:2017-07-30)

(上接第 3291 页)

- [2] 夏吉荣,牛司强,曹炬.(1,3)-β-D-葡聚糖检测对侵袭性真菌感染的临床价值的再评价[J]. 中国真菌学杂志, 2016,11(5):269-271.
- [3] 林勇平,陈源,蒋月婷,等.(1,3)-β-D-葡聚糖在侵袭性真菌病诊断中的应用价值[J]. 临床检验医学杂志, 2016,34(2):124-125.
- [4] 匡红,周琳瑶,刘书荣,等.G 实验与真菌培养在临床深部真菌感染辅助诊断的价值[J]. 检验医学与临床, 2014,11(23):3308-3309.
- [5] 杨莉莉,邓瑛,刘敏,等.血浆(1-3)-β-D-葡聚糖对侵袭性真菌感染诊断的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016,13

(10):1364-1366.

- [6] 秦好奇,刘玉峰.侵袭性真菌感染患儿 87 例抗真菌药物治疗疗效分析[J]. 中国实用医刊, 2016,43(9):93-95.
- [7] 萧晨路,韩立中,倪语星,等.血浆(1,3)-β-D-葡聚糖检测对血液病患者侵袭性真菌病的诊断价值[J]. 检验医学, 2016,31(8):675-678.
- [8] 张丽琴,肖九长,戴薇,等.血浆(1,3)-β-D-葡聚糖检测对血液病患者侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 医学信息, 2015,28(39):84-85.

(收稿日期:2017-05-18 修回日期:2017-08-06)