

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.022

炎症因子检测、GM 试验和 G 试验对儿科重症监护室 患儿侵袭性真菌病的早期诊断价值

陆 丹,郝英婵

湖北省妇幼保健院检验科,湖北武汉 430000

摘 要:目的 探讨炎症因子检测、半乳糖甘露聚糖抗原检测(GM 试验)和(1,3)- β -D 葡聚糖试验(G 试验)对儿科重症监护室(PICU)患儿侵袭性真菌病(IFD)的早期诊断价值。**方法** 选取具有 IFD 高危因素的患儿 250 例分为确诊 IFD 组、拟诊 IFD 组和非 IFD 组,检测患儿血清和肺泡灌洗液中炎症因子白细胞介素(IL)-10、IL-6、IL-8 和 IL-17 表达水平,并分别进行 G 试验和 GM 试验。比较 3 组患儿炎症因子表达水平差异,以及 G 试验和 GM 试验诊断 IFD 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。**结果** 确诊 IFD 组和拟诊 IFD 组患儿血清中 IL-10、IL-6、IL-8 和 IL-17 表达水平明显高于非 IFD 组,肺泡灌洗液中 IL-6、IL-8 表达水平明显高于非 IFD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。G 试验和 GM 试验联合诊断 IFD 的灵敏度为 95.97%,特异度为 93.65%,阳性预测值为 93.70%,阴性预测值为 95.83%,均明显高于单项检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** GM 试验和 G 试验联合检测能明显提高对 PICU 患儿 IFD 早期诊断的灵敏度,为临床早期治疗提供依据;动态监测 PICU 患儿炎症因子表达水平,有助于判断 IFD 的严重程度和治疗效果及预后。

关键词:儿科重症监护室; 半乳糖甘露聚糖; (1,3)- β -D 葡聚糖; 炎症因子; 侵袭性真菌病
中图法分类号:R446.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2020)10-1390-04

Early stage diagnostic value of inflammatory cytokines detection, GM test and G test in PICU children patients with invasive fungal disease

LU Dan, HAO Yingchan

Department of Clinical Laboratory, Hubei Provincial Maternal and Child
Health Care Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the early stage diagnostic value of inflammatory cytokines detection, galactomannan test (GM test) and (1,3)- β -D glucan test (G test) in pediatric intensive care unit (PICU) children patients with invasive fungal disease (IFD). **Methods** A total of 250 children inpatients with high risk factors of IFD were chosen and divided into the definite diagnosis IFD group, suspected IFD group and non-IFD group. The inflammatory factors interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 and IL-17 expression levels in serum and alveolar lavage fluid were detected. And the G test and GM test were carried out respectively. The differences of inflammatory factors levels as well as the sensitivities, specificities, positive predictive values, negative predictive values of GM test and G test for diagnosing IFD were compared among 3 groups. **Results** The expression levels of serum IL-10, IL-6, IL-8 and IL-17 in the definite diagnosis IFD group and suspected IFD group were significantly higher than those in the non-IFD group ($P<0.05$), and the levels of IL-6 and IL-8 in the alveolar lavage fluid were significantly higher than those in the non-IFD group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the combined detection of G test and GM test for diagnosing IFD were 95.97%, 93.65%, 93.70% and 95.83%, respectively, all were significantly higher than those in the single test, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of GM test and G test can significantly improve the sensitivity in early diagnosing IFD in PICU patients, which provides the basis for early clinical treatment. Dynamic monitoring of the expression levels of inflammatory factors in PICU children patients is conducive to judge the severity of IFD, treatment effect and prognosis.

Key words: pediatric intensive care unit; galactomannan; (1,3)- β -D glucan; inflammatory cytokines; invasive fungal disease

儿科重症监护室(PICU)患儿病情危重,容易发 生侵袭性真菌病(IFD),PICU 患儿发病率约占医院获

得性感染的 8%~15%^[1]。IFD 是导致 PICU 患儿死亡的重要病因之一。目前,IFD 的诊断金标准是基于真菌入侵的组织病理学证据^[2]。然而,在 PICU 环境下,因为肺活检经常存在禁忌证,即凝血功能障碍或急性呼吸窘迫综合征,且创伤性很大;重症患儿呼吸道培养中真菌的分离耗时长,而且 PICU 医生必须区分定植菌和 IFD,才能作为早期诊断的指标;此外,影像学研究仅提示真菌感染^[3]。因此,非培养为基础的方法,如生物标志物和分子工具 PCR,已被评价为提高 IFD 早期和特异性诊断的方法。本研究主要通过分析 PICU 疑似 IFD 患儿的炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 水平,以及半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)和(1,3)- β -D 葡聚糖检测(G 试验)的结果,探讨炎症因子检测、GM 试验和 G 试验等实验室检查对 PICU 患儿 IFD 的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在湖北省妇幼保健院 PICU 就诊治疗且有 IFD 高危因素的患儿 250 例,根据 IFD 诊断标准将患儿分为确诊 IFD 组、拟诊 IFD 组和非 IFD 组。其中确诊 IFD 组患儿 70 例,男 44 例、女 26 例,年龄 1 月至 13 岁、平均年龄(5.61 $\pm$ 2.87)岁;拟诊 IFD 组患儿 68 例,男 41 例、女 27 例,年龄 1 月至 11 岁、平均年龄(5.24 $\pm$ 2.16)岁;非 IFD 组患儿 112 例,男 71 例、女 41 例,年龄 1 月至 14 岁、平均年龄(5.99 $\pm$ 2.49)岁。3 组患儿性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会同意,患儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 炎症因子检测 采集 3 组患儿空腹血标本,离心取血清检测炎症因子表达水平,其中包括 IL-10、

IL-6、IL-8 和 IL-17,使用酶联免疫试剂盒(上海通蔚科技有限公司)进行定量检测,严格按照说明书进行操作。

1.2.2 GM 试验和 G 试验 采集患儿抗真菌治疗前的空腹外周静脉血 3 mL 和临床医师按纤维支气管镜常规操作取回收肺泡灌洗液 3~5 mL,离心留取血清和上清液待测。采用 G 试验检测试剂盒进行检测,严格按照说明书进行操作,检测值 >151.5 pg/mL 判为阳性;采用酶联免疫吸附法 GM 试剂盒进行检测,使用酶标仪检测待测标本中半乳甘露聚糖抗原水平,GM 试验结果 ≥ 0.5 μ g/L 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿血清中炎症因子水平比较 3 组患儿血清 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-17 水平两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。确诊 IFD 组 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-17 表达水平高于拟诊 IFD 组和非 IFD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。拟诊 IFD 组 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-17 表达水平明显高于非 IFD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患儿肺泡灌洗液中炎症因子水平比较 确诊 IFD 组患儿肺泡灌洗液中 IL-6、IL-8 表达水平明显高于拟诊 IFD 组和非 IFD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。拟诊组 IFD 组患儿肺泡灌洗液中 IL-6、IL-8 水平高于非 IFD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3 组 IL-10 和 IL-17 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患儿血清中炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-10	IL-8	IL-17
确诊 IFD 组	70	8.19 $\pm$ 0.92	25.23 $\pm$ 3.62	9.20 $\pm$ 0.96	54.23 $\pm$ 4.90
拟诊 IFD 组	68	6.67 $\pm$ 0.54	16.38 $\pm$ 1.87	8.27 $\pm$ 0.81	27.14 $\pm$ 3.48
非 IFD 组	112	3.22 $\pm$ 0.49	10.94 $\pm$ 1.55	4.01 $\pm$ 0.50	16.82 $\pm$ 3.27
<i>F</i>		1 395.00	773.10	1 291.00	2 065.00
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 3 组患儿肺泡灌洗液中炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-6	IL-10	IL-8	IL-17
确诊 IFD 组	70	9.04 $\pm$ 0.88	12.61 $\pm$ 1.79	11.07 $\pm$ 1.13	18.04 $\pm$ 2.16
拟诊 IFD 组	68	6.92 $\pm$ 0.49	12.52 $\pm$ 1.87	9.49 $\pm$ 0.87	17.72 $\pm$ 2.94
非 IFD 组	112	2.93 $\pm$ 0.42	12.09 $\pm$ 1.81	3.73 $\pm$ 0.58	17.46 $\pm$ 1.89
<i>F</i>		2 414.00	2.15	1 296.00	1.39
<i>P</i>		<0.05	0.11	<0.05	0.25

2.3 3 组患儿 G 试验和 GM 试验结果比较 250 例患儿中, G 试验检测阳性患儿 119 例, 阴性患儿 131 例, 阳性率 47. 60%; GM 试验检测阳性患儿 101 例, 阴性患儿 149 例, 阳性率 40. 40%, 见表 3。以微生物痰真菌培养或病理组织学检测结果为金标准, G 试验和 GM 试验诊断 IFD 的灵敏度等结果见表 4。GM 试验联合 G 试验检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于 G 试验和 GM 试验单独检测, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

组别	G 试验		GM 试验	
	阳性	阴性	阳性	阴性
确诊 IFD 组	56	14	52	18
拟诊 IFD 组	52	16	40	28
非 IFD 组	11	101	9	103
合计	119	131	101	149

表 4 G 试验、GM 试验单独及联合检测对 IFD 的诊断效能分析				
方法	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
G 试验	87. 07	86. 57	84. 87	88. 55
GM 试验	83. 84	88. 08	82. 18	89. 26
G 试验+GM 试验	95. 97	93. 65	93. 70	95. 93

3 讨 论

IFD 是指真菌侵入人体组织、血液, 并在其中生长、繁殖导致组织损害、器官功能障碍和炎性反应的病理改变及病理生理过程, 其中最常见病原菌是以念珠菌为主的酵母样真菌和以曲霉菌为主的丝状真菌, 分别占 90. 4% 和 4. 8%^[4]。PICU 患儿病情危重, 生理屏障完整性受到破坏, 身体多器官功能同时受累, 免疫功能明显下降, 因此患儿极易感染真菌^[5]。目前临床检验中检测真菌的金标准是微生物痰培养或组织病理学检查, 然而, 痰培养耗时长, 检测结果一般需要 3 d; 影像学检查通常在感染 3 周后会表现出病变; 组织病理学检查创伤性大, 有些患儿病情危重难以取材, 造成了患儿 IFD 早期诊断困难, 所以选择灵敏度和特异度高的生物标志物在肺真菌感染的早期诊断、预后评估和反应监测中发挥重要作用^[6]。

炎症因子在近两年被认为是 IFD 的早期诊断标志物, 在机体受到感染后机体免疫系统发挥作用产生炎症因子。在肺部感染中, 起主要作用的炎症因子有 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-17 等^[7]。炎症因子刺激肺内多种细胞因子介导的炎症细胞迁移到肺间质和肺泡, 进一步释放大量的炎症递质和细胞因子, 进而加重炎性

反应, 因此, 通过分析炎症因子可以早期预测和诊断肺部疾病^[8], 然而在 IFD 中炎症因子的作用机制在国内鲜见报道。(1, 3)- β -D 葡聚糖存在于真菌的细胞壁上, 在 IFD 的过程中, (1, 3)- β -D 葡聚糖可从细胞壁中释放入血液或其他液体中, 通过检测血液或肺泡灌洗液中 (1, 3)- β -D 葡聚糖可反映早期 IFD 情况^[9]。半乳甘露聚糖是早期存在曲霉菌细胞壁表面的多糖, 在曲霉菌侵袭性感染的早期阶段释放到血液或其他液体中, 通过 GM 试验可早期诊断侵袭性曲霉菌感染^[10-11]。DABAS 等^[12]通过 ROC 曲线分析得出, 半乳甘露聚糖是预测病死率的一个较好指标, 其最佳截断值为 1. 24 μ g/L。这些结果表明, 半乳甘露聚糖可以预测和评估患儿对治疗的反应和 IFD 患儿生存治疗效果, 在后续研究中笔者将会收集患儿病例, 分析半乳甘露聚糖对患儿治疗效果的预测, 以及血清半乳甘露聚糖水平与短期和长期生存之间的相关性。

本文对具有 IFD 高危因素的患儿进行 G 试验和 GM 试验, 结果显示 G 试验对 IFD 的诊断灵敏度为 87. 07%, 特异度为 86. 57%, 阳性预测值为 84. 87%, 阴性预测值为 88. 55%; GM 试验的诊断灵敏度为 83. 84%, 特异度为 88. 08%, 阳性预测值为 82. 18%, 阴性预测值为 89. 26%, G 试验和 GM 试验对于患儿 IFD 诊断效果显著, 该结果与现有报道一致^[13]。GM 试验和 G 试验联合检测的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均明显升高, 与单独检测相比, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。对 3 组患儿血清和肺泡灌洗液中炎症因子进行检测分析, 结果表明确诊 IFD 组血清中炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-17 表达水平高于拟诊 IFD 组和非 IFD 组($P<0.05$), 肺泡灌洗液中炎症因子 IL-6 和 IL-8 表达水平高于拟诊 IFD 组和非 IFD 组($P<0.05$), 而肺泡灌洗液中 IL-10 和 IL-17 表达水平 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。因此, 血清 IL-10 和 IL-17, 以及肺泡灌洗液中炎症因子 IL-6 和 IL-8 对 IFD 的诊断具有临床价值。

综上所述, 对 PICU 具有 IFD 高危因素的患儿进行炎症因子检测, 对于评估病情的严重程度有指导作用, 动态监测炎症因子表达水平有助于判断 IFD 治疗与预后效果^[14]。G 试验和 GM 试验联合检测, 可明显提高对 IFD 的诊断灵敏度和特异度, 为 IFD 早期诊断和治疗提供一定的依据, 阻止病情恶化, 降低 PICU 感染患儿的病死率。

参考文献

[1] PAIVA J A, PEREIRA J M. Biomarkers of fungal lung infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(2): 136-142.
[2] LI P C, YANG X S, LI W Y. Galactomannan testing in the treatment of autoimmune disease combined with inva-

- sive fungal disease[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019,33(1):139-143.
- [3] 邓劲,吴思颖,康梅. 血清及肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测对非粒细胞缺乏患者侵袭性曲霉菌感染的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2017,14(12):1762-1764.
- [4] 孙婷婷,王艺. 1,3- β -D 葡聚糖和半乳甘露聚糖检测对 ICU 患者侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(11):1468-1470.
- [5] 吴柯柯,周炜,杨英姿,等. ICU 病房多种导管相关细菌感染的危险因素分析及对策[J]. 实用预防医学,2018,25(11):1367-1369.
- [6] WANG X, GUO G, CAI R, et al. Utility of serum galactomannan antigen testing combined with chest computed tomography for early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies with febrile neutropenia after antifungal drug treatment[J]. J Int Med Res, 2019,47(2):783-790.
- [7] 张素梅,王军,谭梅,等. 高浓度吸氧对腹部手术患者术后切口感染炎症因子及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(21):3270-3273.
- [8] 郭靖,闫平,殷占茹. 难治性支原体肺炎患儿血清抗炎与致炎因子表达的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(21):3338-3340.
- [9] SON H J, SUNG H, PARK S Y, et al. Diagnostic Performance of the (1-3)- β -D-glucan assay in patients with pneumocystis jirovecii compared with those with candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, and tuberculosis, and healthy volunteers[J]. PLoS One, 2017,12(11):e0188860.
- [10] 张成飞,翟甜甜,张岩钊,等. 血清半乳甘露聚糖试验对非粒细胞缺乏患者侵袭性肺曲霉病的诊断价值评估及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(9):1284-1287.
- [11] JENKS J D, MEHTA S R, TAPLITZ R, et al. Point-of-care diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: aspergillus galactomannan lateral flow assay versus aspergillus-specific lateral flow device test in bronchoalveolar lavage[J]. Mycoses, 2019,62(3):230-236.
- [12] DABAS Y, MOHAN A, XESS I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU Patient Population[J]. PLoS One, 2018,13(4):e0196196.
- [13] GONCALVES S M, LAGROU K, RODRIGUES C S, et al. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid cytokines as biomarkers for invasive pulmonary aspergillosis in atrisk patients[J]. Front Microbiol, 2017,8:2362-2366.
- [14] HELDT S, EIGL S, PRATTES J, et al. Levels of interleukin (IL)-6 and IL-8 are elevated in serum and bronchoalveolar lavage fluid of haematological patients with invasive pulmonary aspergillosis[J]. Mycoses, 2017, 60(12):818-825.

(收稿日期:2019-10-10 修回日期:2020-03-08)

(上接第 1389 页)

- [4] SEYFARTH J, REINEHR T, HOYER A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in obese adolescents with and without type 2 diabetes[J]. J Inherit Metab Dis, 2017,41(8):1-7.
- [5] 骈云芳. 血清 TGF- β 1、IL-6 水平检测在 2 型糖尿病视网膜病变患者病情评估中的应用价值[J]. 内蒙古医学杂志, 2018,65(2):145-147.
- [6] 李庞敏,付建芳,王养维,等. 2 型糖尿病血糖控制水平临床常用指标评估价值研究[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(4):290-293.
- [7] CURRIE C J, PETERS J R, TYNAN A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2010, 375(9724): 1434-1435.
- [8] 赵伟,曲芳. 血清 hs-CRP、UA 水平及血液流变学指标联合检测诊断 2 型糖尿病合并急性脑梗死的意义评价[J]. 河北医药, 2016,38(19):2911-2914.
- [9] SIDDIQUI M K, KENNEDY G, CARR F, et al. Lp-PLA2 activity is associated with increased risk of diabetic retinopathy: a longitudinal disease progression study[J]. Diabetologia, 2018,61(6):1344.
- [10] PATRICE N K, MARTIAL D J, BRUNO T P. Is it a supplementary benefit to use anti-inflammatory agents in the treatment of type 2 diabetes? [J]. BMC Res Notes, 2017,10(1):471-476.
- [11] 王祺,郑振. HbA1c、hs-CRP 及 Cys-C 对 2 型糖尿病视网膜病变的诊断价值及相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2017,24(1):70-72.
- [12] 毛治尉. 血清 hs-CRP、HbA1c 联合 FIB 检测在 2 型糖尿病合并冠心病患者病情评估及预后判断中的价值[J]. 中国卫生工程学, 2017,26(3):345-346.
- [13] 汪秀伟,余国庆. 应用 ROC 曲线评价血清 CysC、hs-CRP 在糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2018,27(5):36-40.
- [14] 孙明忠,周中卫,季禹乔,等. 2 型糖尿病患者外周血单核细胞亚群脂蛋白相关磷脂酶 A2 基因表达研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017,33(10):822-827.
- [15] 张渭芳,苏岑,赵康仁,等. 血清 Lp-PLA2 含量对早期无症状糖尿病周围神经病变的筛查价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017,27(4):324-326.

(收稿日期:2019-04-25 修回日期:2019-09-06)