

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.009

血清 G 试验、GM 试验对非粒细胞缺乏侵袭性肺曲霉病的诊断价值^{*}

程海燕¹, 陈先国², 徐元宏^{1△}

安徽医科大学第一附属医院:1. 检验科;2. 泌尿外科, 安徽合肥 230022

摘要:目的 研究血清 1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)、半乳甘露聚糖检测(GM 试验)对非粒细胞缺乏侵袭性肺曲霉病(IPA)的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 6 月至 2020 年 7 月该院收治的非粒细胞缺乏 IPA 患者 53 例(IPA 组)作为研究对象。另选取同期该院收治的非粒细胞缺乏细菌性感染患者 51 例作为非 IPA 组。对所有患者进行血清 G 试验与 GM 试验检测,对试验结果进行比较,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 G 试验、GM 试验对非粒细胞缺乏 IPA 的诊断效能。**结果** IPA 组 GM 试验结果比非 IPA 组高,差异有统计学意义($P<0.05$);IPA 组 G 试验结果比非 IPA 组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 GM 试验和 G 试验联合诊断非粒细胞缺乏 IPA 的 ROC 曲线下面积为 0.663。随着 GM 试验、G 试验临界值增高,GM 试验、G 试验诊断非粒细胞缺乏 IPA 的灵敏度降低,特异度升高。**结论** 血清 GM 试验和 G 试验联合检测对非粒细胞缺乏 IPA 患者早期诊断具有一定价值,动态监测血清 GM 试验结果对其疗效有着重要的临床意义。

关键词:非粒细胞缺乏; 侵袭性曲霉病; 1,3-β-D 葡聚糖; 半乳甘露聚糖

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)12-1695-04

Diagnostic value of serum G test and GM test in non-granulocytic deficiency with invasive pulmonary aspergillosis^{*}

CHENG Haiyan¹, CHEN Xianguo², XU Yuanhong^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of serum 1,3-β-D glucan (G test) and galactomannan (GM test) in non-granulocytic deficiency with invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** 53 patients (IPA group) in non-granulocytic deficiency with IPA admitted to a hospital from June 2019 to July 2020 were selected as the research subjects. Another 51 cases of non-granulocytic deficiency with bacterial infection admitted to a hospital during the same period were selected as the non-IPA group. All patients were tested by serum G test and GM test, and the test results were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the diagnostic efficacy of serum G test and GM test in non-granulocytic deficiency with IPA. **Results** The results of GM test in IPA group were higher than those in non-IPA group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The G test results of IPA group were higher than that of non-IPA group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the ROC curve of GM test and G test in the joint diagnosis of non-granulocytic deficiency with IPA was 0.663. With the increase of the critical value of GM test and G test, the sensitivity and specificity of GM test and G test in the diagnosis of non-granulocyte deficiency with IPA decreased and increased. **Conclusion** The combination of serum GM test and G test is valuable for the early diagnosis of non-granulocytic deficiency with IPA patients, and the dynamic monitoring of serum GM test results is of great clinical significance for its efficacy.

Key words: non-granulocytic deficiency; invasive pulmonary aspergillosis; 1,3-β-D-glucan; galactomannan

侵袭性肺曲霉病(IPA)是指曲霉菌菌丝直接侵袭肺或支气管而引起的感染性疾病^[1]。IPA 最常见的因素是粒细胞缺乏,主要见于血液系统恶性肿瘤、器

官移植、使用糖皮质激素及遗传性或获得性免疫缺陷症等患者^[2]。非粒细胞缺乏 IPA 患者由于病情进展相对缓慢、危险因素程度较轻,易延误治疗时机,病死

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81970597)。

作者简介:程海燕,女,技师,主要从事微生物检验研究。△ 通信作者, E-mail:xyhong1964@163.com。

本文引用格式:程海燕,陈先国,徐元宏.血清 G 试验、GM 试验对非粒细胞缺乏侵袭性肺曲霉病的诊断价值[J].检验医学与临床,2021,18(12):1695-1697.

率更高^[3-5]。因此,对于非粒细胞缺乏 IPA 患者进行早期诊断尤为重要。而非粒细胞缺乏 IPA 患者主要表现是呼吸困难,肺部影像学改变呈现多样性,特异度差,大部分表现为结节和实变,感染病灶部位标本培养灵敏度和特异度有限,导致其治疗延误,从而影响患者的生存^[6]。1,3-β-D 葡聚糖是真菌细胞壁成分,半乳甘露聚糖是多数曲霉属组成细胞壁的多糖成分,在侵犯组织或血管时释放^[7]。本研究发现血清 1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)、半乳甘露聚糖检测(GM 试验)有助于非粒细胞缺乏 IPA 的早期诊断,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 7 月本院收治的非粒细胞缺乏 IPA 患者 53 例作为研究对象,其中男 35 例、女 18 例,年龄 17~87 岁,平均(60.64±15.86)岁。纳入标准:患者有发热症状,广谱抗菌药物治疗 2~3 d 仍发热,且有胸部影像学资料和血液标本 G 试验、GM 试验结果的患者,中性粒细胞 $>0.5\times10^9/L$ 。排除标准:既往有粒细胞缺乏病史的患者。根据欧洲癌症治疗组织及真菌病研究组^[8]及我国侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则^[9]为诊断标准,通过患者临床表现、微生物依据及病理等条件,IPA 患者可以分为 IPA 确诊、IPA 临床诊断和 IPA 拟诊,具体标准如下。(1)IPA 确诊:至少符合 1 项宿主因素,肺部感染的 1 项主要或 2 项次要临床特征,1 项微生物检查或组织病理学证实存在曲霉菌的组织侵犯;或从原无菌部位或无菌体液中培养出曲霉菌。(2)IPA 临床诊断:应至少符合 1 项宿主因素,1 项主要或 2 项次要肺部感染的临床症状及微生物检查结果,主要是指血清或者痰液中发现曲霉菌,或血液标本曲霉菌 GM 抗原检测连续 2 次阳性。(3)IPA 拟诊:应至少符合 1 项宿主因素,且符合肺部感染的 1 项主要(或 2 项次要)临床特征。本研究将非粒细胞缺乏 IPA 确诊、IPA 临床诊断和 IPA 拟诊的 53 例患者均纳入 IPA 组。另选取同期本院收治的非粒细胞缺乏细菌性感染患者 51 例作为非 IPA 组。本研究经过本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 G 试验 采用真菌葡聚糖检测试剂盒(动态)进行检测,具体操作严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒购于厦门萤试剂生物科技有限公司。将 1,3-β-D 葡聚糖 $\geq10\text{ pg/mL}$ 记为阳性,1,3-β-D 葡聚糖 $<10\text{ pg/mL}$ 则记为阴性。

1.2.2 GM 试验 采用曲霉菌半乳甘露聚糖检测试剂盒以酶联免疫吸附试验法进行检测,具体操作严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒购于丹娜(天津)生物科技有限公司。并将待测标本半乳甘露聚糖 $\geq0.85\text{ }\mu\text{g/L}$ 记为阳性,半乳甘露聚糖 $<0.65\text{ }\mu\text{g/L}$ 记为阴性。半乳甘露聚糖 $0.65\sim<0.85\text{ }\mu\text{g/L}$ 记为灰区。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据

进行分析,计数资料行 χ^2 检验,计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用非参数检验中的 Mann-Whitney 检验。血清 GM 试验结果与 G 试验诊断非粒细胞缺乏 IPA 的效能采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 G 试验、GM 试验结果比较 IPA 组 GM 试验结果比非 IPA 组高,差异有统计学意义($P<0.05$);IPA 组 G 试验结果比非 IPA 组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 G 试验、GM 试验结果比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$		
组别	GM 试验($\mu\text{g/L}$)	G 试验(pg/mL)
非 IPA 组	0.25(0.25~0.32)	3.836(3.836~3.836)
IPA 组	0.27(0.25~0.80)	3.836(3.836~10.015)
Z	-2.177	-2.963
P	0.029	0.003

2.2 血清 GM 试验、G 试验诊断价值比较 血清 GM 试验、G 试验诊断非粒细胞缺乏 IPA 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较见表 2。GM 试验特异度较高而 G 试验灵敏度较高,两者的阳性预测值均高于阴性预测值。

表 2 血清 GM 试验、G 试验灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较(%)				
项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
GM 试验	20.75	94.12	78.60	53.30
G 试验	37.73	90.20	80.00	58.20

2.3 血清 GM 试验、G 试验诊断非粒细胞缺乏 IPA 的 ROC 曲线分析 血清 GM 试验、G 试验及其联合诊断非粒细胞缺乏 IPA 的 ROC 曲线见图 1,血清 GM 试验和 G 试验联合诊断非粒细胞缺乏 IPA 的 ROC 曲线下面积为 0.663。不同 GM 试验、G 试验临界值对非粒细胞缺乏 IPA 的诊断灵敏度和特异度见表 3、4。随着 GM 试验、G 试验临界值增高,GM 试验、G 试验诊断非粒细胞缺乏 IPA 的灵敏度降低,特异度升高。

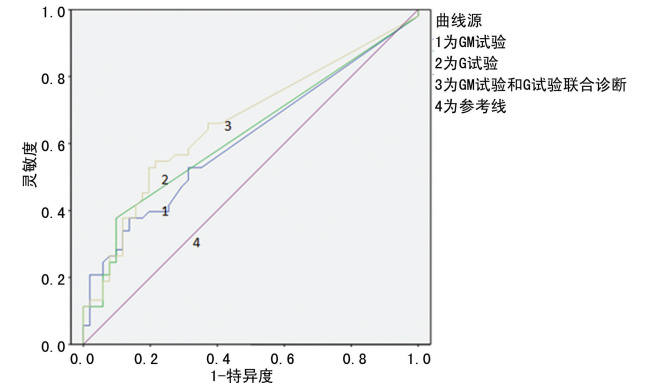


图 1 血清 GM 试验、G 试验联合诊断非粒细胞缺乏 IPA 的 ROC 曲线

2.4 2 例非粒细胞缺乏 IPA 患者在使用抗真菌药物治疗后 GM 试验结果比较 1 例非粒细胞缺乏 IPA 患者 2020 年 3 月 24 日血清 GM 试验结果为 1.30 $\mu\text{g/L}$, 体温 38.5 $^{\circ}\text{C}$, 临床使用抗真菌药物氟康唑治疗后, 期间体温高峰可达 40.0 $^{\circ}\text{C}$, 2020 年 4 月 7 日复查血清 GM 试验结果降低为 0.25 $\mu\text{g/L}$ 以下, 体温暂时未降, 2020 年 4 月 10 日体温降至 37.7 $^{\circ}\text{C}$ 。另外 1 例非粒细胞缺乏 IPA 患者 2020 年 4 月 24 日血清 GM 试验结果为 2.32 $\mu\text{g/L}$, 临床使用抗真菌药物醋酸卡泊芬净治疗后, 2020 年 5 月 8 日血清 GM 试验结果降低至 0.91 $\mu\text{g/L}$, 临床上未后续检测。

表 3 不同 GM 试验临界值的灵敏度、特异度和约登指数比较

GM 试验临界值($\mu\text{g/L}$)	灵敏度	特异度	约登指数
0.31	41.5	74.5	0.16
0.39	37.7	86.3	0.24
0.51	30.2	88.2	0.18
0.85	20.8	94.1	0.15

表 4 不同 G 试验临界值的灵敏度、特异度和约登指数比较

G 试验临界值(pg/mL)	灵敏度	特异度	约登指数
2.00	98.1	0.0	-0.019
4.22	37.7	90.2	0.279
11.18	24.5	92.2	0.167
15.56	18.9	94.1	0.130

3 讨 论

非粒细胞缺乏 IPA 患者的常见的临床症状为咳嗽、发热、呼吸困难和咯血, 影像学表现以结节影、实变影和胸腔积液多见, 临床症状和影像学表现缺乏特异性且进程缓慢不利于早期诊断^[2]。国内专家呼吁, 要重视对非粒细胞缺乏 IPA 早期诊断, 将有助于提高患者生存率^[10-11]。

血清学检查作为非粒细胞缺乏 IPA 临床诊断的重要方法已有广泛报道^[12-13]。目前最多见为血清 GM 试验和 G 试验, 受到多种因素影响, 存在一定的假阳性。假阳性主要见于标本被青霉属、毛霉等污染和接受哌拉西林、阿莫西林等青霉素类抗菌药物治疗的患者。此外, 许多食物中(如大米等)也含有半乳甘露聚糖^[14]。另外肠道黏膜屏障破坏使食物中的 GM 抗原或半合成抗菌药物(如哌拉西林他唑巴坦、阿莫西林克拉维酸钾等)吸收入血也可导致假阳性结果的产生^[15]。

本研究中 GM 试验临界值为 0.39 $\mu\text{g/L}$ 时, 灵敏度为 37.7%, 特异度为 86.3%。与文献^[16]报道结果差别较大。可能是因为文献^[16]所选研究对象为慢性阻塞性肺疾病患者, 而慢性阻塞性肺疾病患者因

反复使用广谱抗菌药物和激素, 容易合并曲霉菌感染, 所以其灵敏度和特异度较高。

本研究监测了 2 例非粒细胞缺乏 IPA 患者治疗后的 GM 试验结果变化, 发现与治疗前比较, 治疗后患者的 GM 试验结果有不同程度下降, 提示非粒细胞缺乏 IPA 患者经有效抗真菌药物治疗后, GM 试验结果呈下降及转阴趋势, GM 试验能够反映非粒细胞缺乏 IPA 的治疗反应性。由此可看出, 在治疗过程中积极动态监测血清 GM 试验结果变化对其疗效具有重要的临床意义, 这与萧晨路等^[17]研究结果报道一致。因此, 血清 GM 试验对非粒细胞缺乏 IPA 患者的预后有着重要的临床意义, 当非粒细胞缺乏 IPA 患者进行正规抗真菌药物治疗而血清 GM 试验结果却维持在高水平状态, 提示其预后不佳。

综上所述, 血清 GM 试验和 G 试验联合检测对非粒细胞缺乏 IPA 患者早期诊断具有一定价值, 动态监测血清 GM 试验结果对其疗效有着重要的临床意义。

参考文献

[1]

施瑞洁, 弥鹏, 范芸, 等. 通用 PCR 法在痰标本真菌检测中的临床应用价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24):4665-4668.

[2]

施毅. 重视非粒细胞缺乏患者侵袭性肺曲霉病的临床诊治[J]. 上海医药, 2014, 35(9):15-19.

[3]

王蓉蓉, 张广宇, 陈志. 肺结核合并肺曲霉病的临床表现及诊疗分析[J]. 中国热带医学, 2018, 18(12):1247-1250.

[4]

叶先平, 朱美英, 刘璐璐, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病诊治策略[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(4):392-395.

[5]

施毅, 史家欣. 肺真菌病的临床诊断与实验室检查进展[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(10):725-728.

[6]

李航, 方文捷, 熊林, 等. 侵袭性真菌感染早期诊断技术的研究进展[J]. 菌物学报, 2019, 38(2):151-158.

[7]

张海涛, 郝锦霞, 郭桂丽. G 试验联合 GM 试验在恶性血液病侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(10):2161-2163.

[8]

DE PAUW B, WALSH T J, DONNELLY J P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12):1813-1821.

[9]

中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 21(8):697-700.

[10]

JENKS J D, PRATTES J, FRANK J, et al. Performance of the bronchoalveolar lavage fluid aspergillus galactomannan lateral flow assay with cube reader for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a multicenter cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2020, 31(1):1281-1286.

[11]

金文芳. 侵袭性肺曲霉病的临床特点及其危险因素分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019. (下转第 1700 页)

素之一。但上述研究均未进一步研究具体盏数对结石清除率的影响。因此本研究将结石所占盏数作为研究对象,探讨在结石负荷相似的情况下,结石所占盏数对结石清除率的影响。本研究发现,在患者一般情况相似的情况下,随着结石所占盏数增加,结石残留率随之增加,并且当结石所占盏数 ≥ 3 时残石率增加($P < 0.05$),因此认为结石所占盏数是影响结石清除率的主要因素之一。虽然本研究通过针辅助技术将平行盏小结石推出肾盏,于原通道将结石粉碎,减少了部分结石残留并减少了穿刺通道数,但当结石所占盏数 ≥ 3 时残石率仍明显增加。这可能与当结石所占盏数 ≥ 3 时,结石位于穿刺盏的平行盏或肾镜难以探及位置可能性增加,而过度别镜又易于撕裂肾盏造成大出血,致使结石残留有关。这说明当结石所占盏数 < 3 时对结石清除率无明显影响,而结石所占盏数 > 3 时对于术者术中穿刺目标盏的选择及肾脏活动度的要求均有所提高,在术者经验不足或肾脏活动度低的情况下,更易出现结石残留的情况。因此当结石所占盏数 ≥ 3 时应考虑到术后结石残留可能,术前应充分做好预案,合理设计、选择穿刺目标肾盏就显得尤为重要,术前应与患者充分沟通必要时联合软镜手术一期清除结石。

术中及术后出血是影响 PCNL 手术效果的主要因素。虽然 ARORA 等^[8]通过对 583 例患者研究发现随着通道数增加,输血率随之增加,而本研究患者随着结石所占盏数增加,通道数呈增加趋势,但组间输血率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与本研究患者结石负荷均不大,术中穿刺时以肾盏穹隆为穿刺目标,穿刺针与肾盏长轴一致,同时注意术中肾镜摆动幅度,避免粗暴操作撕裂肾盏颈有关。

当然本研究尚有不足之处,未考虑肾盂肾盏结构、结石所占肾盏位置等因素,例如肾盏纤细与否,结石所在盏位于腹侧与背侧,结石所在盏间夹角等均可能影响结石清除率,THOMAS 等^[9]报道 Guy's 肾结石分级法即将集合系统解剖列入其中,认为其与结石清除率相关。王惠强等^[10]通过研究发现集合系统结构异常也是影响结石清除率的因素。

总之,在结石负荷相似的情况下,结石所占盏

数 ≥ 3 时术中多通道可能性增加,结石清除率下降。

参考文献

- [1] GERAGHTY R M, JONES P, SOMANI B K, et al. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two decades: a systematic review[J]. J Endourol, 2017, 31(6): 547-556.
- [2] PRADERE B, DOIZI S, PROIETTI S, et al. Evaluation of guidelines for surgical management of urolithiasis[J]. J Urol, 2018, 199(5): 1267-1271.
- [3] 邵志强, 杨勇, 杨渝, 等. 影响经皮肾镜取石术后结石清除率术前因素分析[J]. 微创泌尿外科杂志, 2014, 3(6): 347-350.
- [4] 梁东彦, 李巧星, 邵军, 等. 影响微创经皮肾取石术清石效果的相关因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(7): 610-612.
- [5] AKHAVEIN A, HENRIKSEN C, SYED J, et al. Prediction of single procedure success rate using S. T. O. N. E. nephrolithometry surgical classification system with strict criteria for surgical outcome[J]. Urology, 2015, 85(1): 69-73.
- [6] 潘俊, 桂泽红, 王昭辉, 等. S. T. O. N. E 肾结石评分系统预测经皮肾镜取石术后结石残留的临床研究及改良[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(5): 448-452.
- [7] 苑海春, 种铁, 薛玉泉, 等. S. T. O. N. E. 评分系统预测经皮肾镜取石清石率和术后并发症的分析[J]. 微创泌尿外科杂志, 2019, 8(2): 108-113.
- [8] ARORA A M, PAWAR P W, TAMHANKAR A S, et al. Predictors for severe hemorrhage requiring angioembolization post percutaneous nephrolithotomy: A single-center experience over 3 years[J]. Urology Annals, 2019, 11(2): 180-186.
- [9] THOMAS K, SMITH N C, HEGARTY N, et al. The guy's stone score: grading the complexity of percutaneous nephrolithotomy procedures[J]. Urology, 2011, 78(2): 277-281.
- [10] 王惠强, 曾彦凯, 郑嘉欣, 等. S. T. O. N. E 评分和 Guy's 结石评分用于 PCNL 成功率及术后并发症预测的比较[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(4): 538-541.

(收稿日期: 2020-10-19 修回日期: 2021-05-04)

(上接第 1697 页)

- [12] 廖万清, 陈敏. 侵袭性真菌病的诊断: 现状与展望[J]. 菌物学报, 2011, 30(1): 5-11.
- [13] ZHOU W, LI H, ZHANG Y, et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(7): 2153-2161.
- [14] 王群, 兰芬, 徐曙光, 等. 支气管灌洗液 G 试验联合 GM 试验对侵袭性肺曲霉病的诊断价值[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(8): 695-698.

- [15] 王立朋, 秦榛, 夏云. 侵袭性曲霉感染的诊断及临床应用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 523-525.
- [16] 何骞, 沈思梅, 周威, 等. 血清半乳甘露聚糖检测在慢性阻塞性肺疾病并发侵袭性肺曲霉病中的诊断价值[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(4): 380-383.
- [17] 萧晨路, 韩立中, 倪语星, 等. 半乳甘露聚糖抗原动态监测与血液病患者侵袭性曲霉病抗真菌治疗预后的相关性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(4): 364-367.

(收稿日期: 2020-10-13 修回日期: 2021-05-09)