

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.009

HIV/AIDS 合并侵袭性真菌感染 GM 和 BG 抗原检测的价值*

黄宛虹¹, 陈松林², 罗晓璐¹, 刘泽端¹, 磨立达¹, 林英辉^{2△}

1. 广西壮族自治区南宁市第四人民医院/广西医科大学附属南宁市传染病医院/广西艾滋病临床治疗中心(南宁)检验科, 广西南宁 530023; 2. 广西中医药大学第一附属医院检验教研室, 广西南宁 530023

摘要:目的 探讨半乳甘露聚糖(GM)和(1,3)- β -D-葡聚糖(BG)检测对人类免疫缺陷病毒(HIV)/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并侵袭性真菌感染(IFI)的诊断价值。**方法** 收集在南宁市第四人民医院住院的 1 333 例 HIV/AIDS 患者的病历资料,将患者分为 IFI 组 380 例和非 IFI 组 953 例,检测患者血清 GM、血浆 BG 水平,留取血液、痰液、灌洗液等标本行真菌培养。分析 GM、BG 单独及联合检测对 HIV/AIDS 合并 IFI 的诊断效能,比较 IFI 组和非 IFI 组 GM、BG 水平,分析患者真菌分布情况。**结果** GM、BG 联合(并联和串联)检测的灵敏度、特异度达到 86.05%、99.48%,优于 GM 单独检测的 56.84%、88.35%及 BG 单独检测的 66.05%、92.24%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。IFI 组 GM、BG 水平高于非 IFI 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。IFI 组真菌培养以念珠菌(56.32%)及马尔尼菲篮状菌(51.84%)为主,非 IFI 组以念珠菌(98.25%)为主。**结论** HIV/AIDS 合并 IFI 时 GM、BG 水平升高,二者联合检测可提高 IFI 的诊断效能,并可为 HIV/AIDS 合并 IFI 的早期诊治提供依据。

关键词:半乳甘露聚糖; (1,3)- β -D-葡聚糖; 获得性免疫缺陷综合征; 侵袭性真菌感染

中图分类号:R512.91

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2659-04

Value of GM and BG antigen detection in HIV/AIDS patients with invasive fungal infection*

HUANG Wanhong¹, CHEN Songlin¹, LUO Xiaolu², LIU Zeduan², MO Lida², LIN Yinghui^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nanning Fourth People's Hospital/

Nanning Infectious Diseases Hospital Affiliated to Guangxi Medical University/Guangxi AIDS Clinical Treatment Center (Nanning), Nanning, Guangxi 530023, China; 2. Department of Laboratory Teaching and Research Office, the First Affiliated Hospital of Guangxi

University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of galactomannan (GM) and (1,3)- β -D-glucan (BG) combined detection in human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with invasive fungal infections (IFI). **Methods** The medical records of 1 333 HIV/AIDS patients hospitalized in Nanning Fourth People's Hospital were collected. The patients were divided into IFI group with 380 cases and non-IFI group with 953 cases. The serum levels of GM and plasma BG were detected, and the blood, sputum and lavage fluid were reserved for fungal culture. The diagnostic efficacy of single and combined detection of GM and BG in HIV/AIDS complicated with IFI was analyzed, the levels of GM and BG in IFI group and non-IFI group were compared, and the distribution of fungi in patients was analyzed. **Results** The sensitivity and specificity of combined (parallel and series) detection of GM and BG reached 86.05% and 99.48%, which were better than 56.84% and 88.35% of GM alone detection and 66.05% and 92.24% of BG alone detection, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of GM and BG in the IFI group were higher than those in the non-IFI group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The main fungal culture of the IFI group was *Candida* (56.32%) and *Talaromyces marneffeii* (51.84%), and the non-IFI group was mainly *Candida* (98.25%). **Conclusion** The levels of GM and BG increase when HIV/AIDS combined with IFI. The combined detection of the two can improve the diagnostic ef-

* 基金项目:广西壮族自治区南宁市科学研究与技术开发计划项目(20183039-5);广西壮族自治区南宁市人才小高地专项资金资助项目(2018014)。

作者简介:黄宛虹,女,主管技师,主要从事感染性疾病诊断方面的研究。△ 通信作者, E-mail: linyinghui63@163.com。

本文引用格式:黄宛虹,陈松林,罗晓璐,等. HIV/AIDS 合并侵袭性真菌感染 GM 和 BG 抗原检测的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18):2659-2662.

iciency of IFI and provide evidence for the early diagnosis and treatment of HIV/AIDS combined with IFI.

Key words: galactomannan; (1,3)- β -D-glucan; acquired immunodeficiency syndrome; invasive fungal infection

众所周知,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)主要因为人类免疫缺陷病毒(HIV)攻击细胞免疫,导致机体免疫功能低下从而容易发生各种感染,特别是致病性真菌和某些条件致病性真菌引起的侵袭性真菌感染(IFI),给患者造成较大危害^[1]。而 IFI 具有缺乏典型临床症状,影像学无特异性表现,不易病理活检,真菌涂片镜检检出率低及真菌培养时间长等特点^[2-3],严重影响了 IFI 的临床诊治。因此,寻求一种对 IFI 的诊断既准确又及时的检验方法非常必要。半乳甘露聚糖(GM)和(1,3)- β -D-葡聚糖(BG)检测已在国内外得到广泛应用,并且已证实它们对 IFI 的诊断效果良好^[4]。本研究拟探讨 GM、BG 检测在 HIV/AIDS 合并 IFI 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 10 月在南宁市第四人民医院住院的 1 333 例 HIV/AIDS 患者作为研究对象,所有研究对象中男 986 例、女 347 例,年龄 16~94 岁、平均(54.25±15.75)岁。所有 HIV/AIDS 患者均经确证试验证实。回顾性查阅患者住院病历,根据 IFI 诊断标准^[5]将 HIV/AIDS 分为 IFI 组(380 例)和非 IFI 组(953 例)。IFI 组中,男 299 例、女 81 例,年龄 17~88 岁、平均(50.51±14.91)岁;非 IFI 组中,男 687 例、女 266 例,年龄 16~94 岁、平均(56.49±15.92)岁。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 念珠菌显色平板、血培养瓶来自郑州安图生物工程股份有限公司;真菌鉴定药敏检测试剂盒、TDR-1002 细菌鉴定药敏分析仪来自长沙天地人生物科技有限公司;BACT/ALERT 3D120 全自动血培养仪来自法国梅里埃公司;LKM 动态试管检测仪、智能恒温检测仪及配套的 BG 检测试剂来自湛江安度斯生物有限公司,GM 检测试剂来自丹娜生物

科技有限公司。所有试剂均在使用有效期内。

1.3 方法 HIV/AIDS 住院患者出现感染症状时,于清晨空腹抽取静脉血分别注入真空干燥管 5 mL、无热源肝素钠抗凝采血管 2 mL,分别以 3 500 r/min 离心 5min 分离血清、血浆。采用酶联免疫吸附试验竞争法检测血清 GM 水平,GM 水平 $\geq 0.85 \mu\text{g/L}$ 为阳性;采用光度法检测血浆 BG 水平,BG $\geq 100.5 \text{ pg/mL}$ 为阳性。同时,抽取静脉血 10 mL 于血培养瓶中进行血液真菌培养,并留取痰、灌洗液等标本进行真菌培养。分析 GM、BG 单独检测、并联检测及串联检测诊断 IFI 的灵敏度(SE)、特异度(SP)、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV),并比较 IFI 组与非 IFI 组的 GM、BG 水平及真菌分布情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-whitney U 检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GM、BG 单独检测与联合检测对 IFI 的诊断效能 IFI 组 380 例患者中,GM、BG 同时阳性 140 例,单一 GM 阳性 76 例,单一 BG 阳性 111 例,GM、BG 同时阴性 53 例;非 IFI 组 953 例患者中 GM、BG 同时阳性 5 例,单一 GM 阳性 106 例,单一 BG 阳性 69 例,GM、BG 同时阴性 773 例。GM、BG 单独检测、并联检测及串联检测诊断 IFI 的 SE、SP、PPV、NPV 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两两比较,GM 单独检测与 GM 和 BG 并联检测的 PPV 差异无统计学意义($P > 0.05$),其余差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 GM、BG 单独检测与联合检测的诊断效能 [% (n/n)]

项目	SE	SP	PPV	NPV
GM	56.84(216/380)	88.35(842/953)	66.06(216/327)	83.70(842/1006)
BG	66.05(251/380) ^a	92.24(879/953) ^a	77.23(251/325) ^a	87.20(879/1008) ^a
GM/BG	86.05(327/380) ^{ab}	81.11(773/953) ^{ab}	64.50(327/507) ^b	93.58(773/826) ^{ab}
GM+BG	36.84(140/380) ^{abc}	99.48(948/953) ^{abc}	96.55(140/145) ^{abc}	79.80(948/1188) ^{abc}
χ^2	201.03	191.53	67.02	79.46
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:GM/BG 表示并联检测,其中一项阳性即为检测阳性;GM+BG 表示串联检测,2 项均阳性即为检测阳性;与 GM 单独检测比较,^a $P < 0.05$;与 BG 单独检测比较,^b $P < 0.05$;与 GM、BG 并联检测比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 IFI 组与非 IFI 组 GM、BG 水平比较 IFI 组 GM、BG 水平高于非 IFI 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 IFI 组与非 IFI 组 GM、BG 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	GM($\mu\text{g/L}$)	BG(pg/mL)
IFI 组	380	1.06(0.41, 2.57)	156.90(57.20, 384.70)
非 IFI 组	953	0.25(0.25, 0.40)	16.30(10.00, 31.15)
Z		-18.88	-21.29
P		<0.01	<0.01

2.3 IFI 组与非 IFI 组真菌培养结果 IFI 组 380 例患者标本真菌培养均阳性, 部分患者多部位可分离出

同一种或两种真菌, 其中各类标本真菌培养阳性的有痰 205 份, 骨髓或血液 195 份, 灌洗液 8 份, 咽拭子 29 份, 脑脊液 22 份, 尿液 10 份, 大便 5 份, 胸腔积液、腹水及脓液 4 份, 皮肤组织 2 份。380 例患者标本培养结果为念珠菌 214 例(56.32%), 以痰培养(85.06%)阳性为主; 马尔尼菲篮状菌 197 例(51.84%), 以血液或骨髓培养(95.94%)阳性为主; 隐球菌 26 例(6.84%), 以脑脊液培养(92.31%)阳性为主; 曲霉菌 15 例(3.95%), 阿萨希孢子菌 10 例(2.63%); 混合真菌 82 例(21.58%)。非 IFI 组中 400 例痰或咽拭子真菌培养结果阳性, 以念珠菌(98.25%)为主。见表 3。

表 3 IFI 组与非 IFI 组真菌培养结果 [$n(\%)$]

组别	n	念珠菌	马尔尼菲篮状菌	隐球菌	曲霉菌	阿萨希孢子菌	马尔尼菲篮状菌+念珠菌
IFI 组	380	138(36.32)	135(35.53)	12(3.16)	10(2.63)	3(0.79)	56(14.74)
非 IFI 组	400	393(98.25)	3(0.75)	0(0.00)	4(1.00)	0(0.00)	0(0.00)

组别	n	马尔尼菲篮状菌+隐球菌	马尔尼菲篮状菌+阿萨希孢子菌	念珠菌+隐球菌	念珠菌+曲霉菌	念珠菌+阿萨希孢子菌
IFI 组	380	3(0.79)	3(0.79)	11(2.89)	5(1.32)	4(1.05)
非 IFI 组	400	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

3 讨 论

AIDS 是一种由 HIV 感染引起, 大量破坏 CD4⁺T 细胞, 导致机体免疫功能受损乃至缺陷, 极易引起细菌、真菌、病毒或者原虫等多种病原体感染, 而且通常伴有二重或者多重感染及肿瘤的发生等, 严重危害人们健康生活的传染病。而 AIDS 合并真菌感染率逐年上升, 且病死率高, 主要由该类患者临床症状多, 缺乏特异性, 极易被漏诊、误诊, 患者不能得到及时的救治, 滥用抗真菌药物或延迟抗真菌药物治疗所致^[6-8]。一般而言, 诊断 IFI 的金标准是通过真菌培养的方法, 该方法既能明确致病菌, 又能做相应的真菌药物敏感试验, 但是真菌培养需要的时间长, 在早期无法及时指导临床使用抗真菌药物^[9], 因此必须寻求一种快速而又准确的检测方法用于指导临床诊断及治疗。

GM 是大多数曲霉菌属和青霉菌属真菌细胞壁的多糖抗原成分, 可通过酶联免疫吸附试验竞争法对其进行检测; 而 BG 是除隐球菌以外的真菌(包括念珠菌、曲霉菌、毛孢子菌)细胞壁的多糖成分。在 IFI 时, 真菌被人体吞噬细胞吞噬或消化, GM、BG 从细胞壁释放入血, 使血液或体液中 GM、BG 水平升高; 而在浅部真菌感染或存在定植菌时, GM、BG 不释放入血, 其血中水平不升高。GM、BG 常在患者出现症状或影像特征前, 通过不同的检测原理, 对患者的血清或其他体液进行检测, 可在 2 h 内得到检测结果。因此, 通过 GM、BG 检测有助于临床对早期 IFI 与非 IFI 进行鉴别诊断和治疗^[9-12]。本研究结果显示, GM、BG 单

独检测诊断 IFI 时, 除 SE 较低外, 其余指标均较高, 与冯凯等^[13]研究的结果相一致, 提示 GM、BG 检测应用于早期 IFI 的诊治有较高的价值, SE 较低可能原因是本研究对象主要是 HIV/AIDS 患者, 体内处理真菌的吞噬细胞较缺乏, 导致假阴性。也有报道认为, GM 主要检测的是曲霉菌细胞壁 GM 成分, 而 BG 主要检测真菌细胞壁的 BG 成分, 适用于除隐球菌和接合菌以外的所有深部真菌感染的早期诊断, 尤其适用于侵袭性念珠菌和曲霉感染的诊断^[14], 而 HIV/AIDS 患者合并 IFI 主要以念珠菌与马尔尼菲篮状菌为主。本研究显示, BG 单独检测诊断 IFI 的 SE、SP、PPV、NPV 均高于 GM 单独检测 ($P < 0.05$), 提示在 HIV/AIDS 合并 IFI 中 BG 的诊断价值高于 GM; GM、BG 并联检测诊断 IFI 的 SE、NPV 为 86.05%、93.58%, 串联检测的 SP、PPV 为 99.48%、96.55%。GM、BG 单独与联合检测诊断 IFI 的 SE、SP、PPV、NPV 比较, 除 GM 单独检测与 GM 和 BG 并联检测的 PPV 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外, 并联检测的 SE、NPV 和串联检测的 SP、PPV 均高于单独检测 ($P < 0.05$), 说明 GM、BG 联合检测可提高 HIV/AIDS 合并 IFI 的诊断效能, 减少漏诊率与误诊率。

本研究结果还显示, IFI 组的 GM、BG 水平高于非 IFI 组 ($P < 0.05$), 提示 GM、BG 升高有助于 IFI 与非 IFI 的鉴别, 而且 GM、BG 检测可在 2 h 内得到结果, 优于细菌培养^[15], 可早期指导 HIV/AIDS 合并 IFI 的临床诊断和治疗, 避免滥用抗真菌药物或者延迟抗真菌药物治疗, 使患者能够得到及时有效救治。

本研究中 IFI 组主要以念珠菌(56.32%)及马尔尼菲篮状菌(51.84%)为主,其中马尔尼菲篮状菌的检出率较其他学者报道的高,可能因为马尔尼菲篮状菌较念珠菌更容易引起血液播散,而且本研究主要以 HIV/AIDS 患者为主,其病原体分布与普通患者存在差异^[16-17]。而不同真菌在不同部位的取材,其真菌检出情况也不一致,本研究中念珠菌以痰为主,马尔尼菲篮状菌以血液或骨髓为主,隐球菌以脑脊液为主,但不局限于这些标本,皮肤组织标本中也有马尔尼菲篮状菌检出;而非 IFI 组有 400 例培养出念珠菌或曲霉菌,标本均为痰或咽拭子,经查阅病历等证实为定植菌,因此多部位取材有助于 IFI 的诊断与鉴别诊断。

综上所述,HIV/AIDS 患者合并 IFI 时 GM、BG 水平升高,二者联合检测可提高其诊断 HIV/AIDS 合并 IFI 的效能,临床上有助于 HIV/AIDS 患者合并 IFI 的早期诊断与鉴别诊断,减少漏诊与误诊,降低患者病死率。HIV/AIDS 患者合并 IFI 真菌培养以念珠菌和马尔尼菲篮状菌为主,多部位取材有利于 IFI 的诊断。

参考文献

[1] 杨欣雨,李若瑜,刘伟. 艾滋病合并真菌感染研究概述[J]. 菌物学报,2018,37(10):1267-1277.

[2] 崔军胜,洪伟,卢禹,等. 艾滋病肺部真菌感染患者 CT 不同影像学表现时免疫功能变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(21):4882-4884.

[3] 施毅,赵江南. 侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(7):500-505.

[4] ZHANG L, GUO Z S, XIE S J, et al. The performance of galactomannan in combination with 1,3-beta-D-glucan or aspergillus-lateral flow device for the diagnosis of invasive aspergillosis: evidences from 13 studies[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 93(1):44-53.

[5] 中国医师协会血液科医师分会,中国侵袭性真菌感染工作组. 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(第六次修订版)[J]. 中华内科杂志,2020,59

(10):754-763.

[6] 邓勇,李朝亮,曾桃,等. 萍乡地区艾滋病病人合并机会性感染情况分析[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(8):884-885.

[7] PASSOS A I M, DERTKIGIL R P, RAMOS M C, et al. Serum markers as an aid in the diagnosis of pulmonary fungal infections in AIDS patients[J]. Braz J Infect Dis, 2017, 21(6):606-612.

[8] 薛子东,卫军,原琛利,等. 山西省 1996—2013 年 HIV/AIDS 病人的病死率及影响因素的研究[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(8):676-679.

[9] 李启欣,招嘉敏,李炜焯. G 试验与真菌培养结果比较及其在临床中的诊断价值[J]. 吉林医学,2016,37(5):1136-1138.

[10] 祝贺,杨蓉娅,王文岭,等. 真菌组成成分及代谢产物检测在真菌病诊断中的应用进展[J]. 中国真菌学杂志,2007,2(2):119-121.

[11] 张明强,赵瑞秋,余国容,等. (1,3)-β-D-葡聚糖和半乳甘露聚糖抗原检测侵袭性真菌感染高危儿童的诊断准确性研究[J]. 中国循证儿科杂志,2020,15(4):280-284.

[12] 李培,朱美英,施毅. 半乳甘露聚糖实验诊断曲霉病的进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(3):303-306.

[13] 冯凯,艾香英,林惠谊,等. G 试验联合 GM 试验对 HIV 合并侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2018,45(6):419-422.

[14] 童彤,沈继录. (1,3)-β-D-葡聚糖检测和半乳甘露聚糖检测的临床应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(4):510-514.

[15] 磨立达,苏国生,麻秋英,等. G 试验对 HIV/AIDS 患者合并侵袭性真菌感染的诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(4):345-351.

[16] 孙艾丝,刘家法,张米,等. 云南地区 HIV/AIDS 患者合并深部真菌感染的类型及免疫学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志,2020,15(1):42-46.

[17] 李丹,龙云铸,周家玉,等. 艾滋病合并血流感染的临床特征和病原菌分布[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(4):419-421.

(收稿日期:2021-01-04 修回日期:2021-06-17)

(上接第 2658 页)

[13] 张玉芳,王慈香. 膝关节注射几丁糖配合超激光穴位照射治疗膝骨性关节炎的护理观察[J]. 中医临床研究,2018,10(23):98-100

[14] 蔡林利,高启学,李银喜. 藻酸钙敷料与医用几丁糖联用用于鼻腔填塞疗效观察[J]. 中国医药科学,2011,1(5):40-42.

[15] 朱晓燕,谢凯,何勇,等. 热敏灸联合功能训练在膝骨性关节炎康复治疗中的应用及对患者关节功能的影响[J]. 中华全科医学,2019,17(6):1021-1024.

[16] 季锦飞,丁聪,周海涛,等. 关节镜辅助下关节清理术结合康复训练治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 蚌埠医

学院学报,2018,43(2):174-177.

[17] 吴斌,朱宁,邓明艳,等. 透明质酸钠对骨性关节炎患者关节液中 TNF-α、hs-CRP 和 MMP-3 含量的影响[J]. 实用医学杂志,2011,27(22):4138-4139.

[18] 查振刚,黄良任,姚平,等. 膝骨关节炎患者血清 TNF-α 与 IL-6 水平及其临床意义[J]. 广东医学,2005,26(2):191-193.

[19] 范素青,冯继华. 膝骨关节炎患者 hs-CRP 和 MMP-13 的相关性研究[J]. 中国高等医学教育,2020,(4):130-132.

(收稿日期:2021-01-21 修回日期:2021-07-19)