

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.21.014

# 血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 联合 Th17/Treg 比值诊断 COPD 合并真菌感染与肺泡灌洗液 mNGS 的一致性及其与病情程度的相关性\*

刘媛,代建霞,于媛媛,宋金萍<sup>△</sup>

新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心,新疆乌鲁木齐 830000

**摘要:**目的 探讨血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、防御性蛋白 Hepcidin-25 联合辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)比值诊断慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并真菌感染与肺泡灌洗液宏基因二代测序技术(mNGS)一致性及其与病情程度的相关性。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2023 年 6 月该院收治的 105 例单 COPD 合并真菌感染患者作为感染组,另选取同期在该院就诊的 105 例单纯 COPD 患者作为 COPD 组。将感染组和 COPD 组作为建模集,再选取 2023 年 7 月至 2024 年 6 月在该院确诊的 40 例 COPD 患者作为外部验证数据集。采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者合并真菌感染的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独及联合检测对 COPD 患者合并真菌感染的诊断价值。采用 Kappa 检验进行血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联合与肺泡灌洗液 mNGS 诊断 COPD 患者合并真菌感染的一致性。采用 Spearman 相关分析 COPD 合并真菌感染患者血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值与气流受限分级、感染严重程度的相关性。**结果** 感染组血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值均高于 COPD 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值升高均是 COPD 患者合并真菌感染的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,3 项指标联合检测诊断 COPD 患者合并真菌感染的曲线下面积(AUC)为 0.931,大于血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独诊断的 AUC( $Z = 3.252, 5.045, 3.246, P < 0.001$ )。外部验证结果显示,血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联合检测诊断 COPD 患者合并真菌感染与肺泡灌洗液 mNGS 一致性为 97.50%,Kappa 值为 0.655。不同气流受限分级患者 Th17/Treg 比值比较,Ⅳ级 > Ⅲ级 > Ⅱ级 > Ⅰ级,任意两两间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。重度感染患者血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值高于轻、中度感染患者,且中度感染患者高于轻度感染患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,COPD 合并真菌感染患者血清 Th17/Treg 比值与气流受限分级呈正相关( $P < 0.05$ ),血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值与感染严重程度均呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** COPD 合并真菌感染患者血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值升高,均可作为评估感染的标志物,3 项指标联合检测能进一步提高诊断性能,且与肺泡灌洗液 mNGS 一致性良好,为 COPD 合并真菌感染的诊断提供了一种快捷、经济性高的候选方案。

**关键词:**(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖; Hepcidin-25; 辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞比值; 慢性阻塞性肺疾病; 真菌感染; 肺泡灌洗液; 宏基因二代测序技术; 病情程度

中图法分类号:R446.1;R563

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)21-2959-07

## The consistency of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 combined with Th17/Treg ratio in the diagnosis of COPD complicated with fungal infection and mNGS in alveolar lavage fluid and its correlation with the severity of the disease\*

LIU Yuan, DAI Jianxia, YU Yuanyuan, SONG Jinping<sup>△</sup>

Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China

**Abstract: Objective** To explore the consistency of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, defensive protein Hepcidin-25 combined with helper T lymphocyte 17(Th17)/ regulatory T lymphocyte (Treg) ratio in diagnosing chronic

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C617);新疆维吾尔自治区人民医院内项目(20240123)。

作者简介:刘媛,女,主管技师,主要从事宏基因组二代测序技术在 COPD 合并侵袭性真菌病中的应用方向的研究。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:songjinping2022@163.com。

引用格式:刘媛,代建霞,于媛媛,等.血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 联合 Th17/Treg 比值诊断 COPD 合并真菌感染与肺泡灌洗液 mNGS 的一致性及其与病情程度的相关性[J]. 检验医学与临床,2025,22(21):2959-2964.

obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with fungal infection and the metagenomic next-generation sequencing technology (mNGS) of alveolar lavage fluid, as well as its correlation with the severity of the disease. **Methods** A total of 105 patients with COPD complicated with fungal infection admitted to the hospital from September 2021 to June 2023 were selected as the infection group, and another 105 simple COPD patients who were treated in the hospital during the same period were selected as the COPD group. The infection group and the COPD group were taken as the modeling set, and then 40 patients with COPD diagnosed in the hospital from July 2023 to June 2024 were selected as the external validation dataset. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of COPD patients complicated with fungal infection. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and Th17/Treg ratio alone and in combination for COPD patients complicated with fungal infection. The consistency of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25, Th17/Treg ratio combined with mNGS of alveolar lavage fluid in the diagnosis of COPD patients complicated with fungal infection was evaluated by Kappa test. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations between the levels of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and the ratio of Th17/Treg ratio in patients with COPD complicated with fungal infection and the classification of airflow restriction and the severity of infection. **Results** The levels of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and the Th17/Treg ratio in the infection group were higher than those in the COPD group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated levels of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and the Th17/Treg ratio were all risk factors for COPD patients complicated with fungal infection ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of the three indicators for diagnosing COPD patients complicated with fungal infection was 0.931, which was greater than the AUC of the individual diagnoses of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and Th17/Treg ratio ( $Z = 3.252, 5.045, 3.246$ ; all  $P < 0.001$ ). The external validation results showed that the consistency of mNGS in the combined detection of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and Th17/Treg ratio in diagnosing COPD patients complicated with fungal infection was 97.50%, and the Kappa value was 0.655. Comparison of the Th17/Treg ratio among patients with different grades of airflow limitation, grade IV > grade III > grade II > grade I. The differences between any two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and the ratio of Th17/Treg ratio in patients with severe infection were higher than those in patients with mild and moderate infection, and the levels in patients with moderate infection were higher than those in patients with mild infection, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of Spearman correlation analysis showed that the serum Th17/Treg ratio in patients with COPD complicated with fungal infection was positively correlated with the grade of airflow limitation ( $P < 0.05$ ). The levels of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and the Th17/Treg ratio were all positively correlated with the severity of infection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum (1,3)- $\beta$ -D glucan, Hepcidin-25 and the Th17/Treg ratio increase in COPD complicated with fungal infection. All of these can be used as markers for evaluating the infection. The combined detection of the three indicators can further improve the diagnostic performance and has good consistency with mNGS in alveolar lavage fluid. It provides a fast and economical candidate solution for the diagnosis of COPD complicated with fungal infection.

**Key words:** (1,3)- $\beta$ -D glucan; Hepcidin-25; helper T lymphocyte 17/ regulatory T lymphocyte ratio; chronic obstructive pulmonary disease; next-generation sequencing technology; severity of the disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为重要的慢性内科疾病,据数据显示,我国 40 岁以上人群中 COPD 的患病率达 13.70%,给社会带来了沉重的经济负担与防治压力<sup>[1-2]</sup>。COPD 具有病程长、气流受限、合并症多的特点。患者在长期使用激素类药物、广谱抗菌药物或因免疫功能降低、接受侵入性操作等因素影响下,气道屏障遭到不同程度破坏,进而导致真菌感染风险升高<sup>[3]</sup>。有研究表明,真菌感染不仅会导致 COPD 病情

急性加重,还是 COPD 患者预后不良的独立危险因素<sup>[4]</sup>,因此及时准确地诊断并进行早期干预的意义重大。(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖是真菌细胞壁中的天然成分,当人体发生真菌感染时,体内(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平会升高,因此它被公认为是准确度较高的诊断真菌感染的标志物<sup>[5]</sup>。防御性蛋白 Hepcidin-25 是肝脏合成的一种急性时相蛋白,参与机体的炎症反应,肺炎患者 Hepcidin-25 水平高于健康对照人群<sup>[6-7]</sup>。辅助性

T 淋巴细胞 17(Th17)与调节性 T 淋巴细胞(Treg)的平衡状态与多种感染性疾病、自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。根据既往研究报道, Th17/Treg 比值升高, 对预测机体并发肺部感染具有重要意义<sup>[8]</sup>。本研究探讨了血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 联合 Th17/Treg 比值诊断 COPD 合并真菌感染与肺泡灌洗液宏基因二代测序技术(mNGS)一致性及与病情程度的相关性, 为临床快速、便捷、准确地诊治 COPD 合并真菌感染提供参考。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2023 年 6 月本院收治的 105 例 COPD 合并真菌感染患者作为感染组。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》<sup>[9]</sup>中 COPD 的诊断标准;(2)年龄>18 岁;(3)符合《肺真菌病诊断和治疗专家共识》<sup>[10]</sup>中真菌感染的诊断标准,且肺泡灌洗液 mNGS 阳性。排除标准:(1)合并其他感染;(2)伴哮喘、肺栓塞、肺癌等其他肺部疾病;(3)合并危及生命的急危重症;(4)不能配合本研究;(5)存在免疫缺陷;(6)近 2 周有抗真菌药物使用史。另选取同期在本院就诊的 105 例单纯 COPD 患者作为 COPD 组。纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》<sup>[9]</sup>中 COPD 的诊断标准;(2)年龄>18 岁。排除标准:(1)合并其他感染;(2)伴哮喘、肺栓塞、肺癌等其他肺部疾病;(3)合并危及生命的急危重症;(4)不能配合本研究;(5)存在免疫缺陷;(6)近两周有抗真菌药物使用史。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 有可比性, 见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准(2021100202), 所有参与者签署知情同意书。将感染组和 COPD 组作为建模集, 再选取 2023 年 7 月至 2024 年 6 月在本院确诊的 40 例 COPD 患者作为外部验证数据集, 其中女 17 例、男 23 例, 年龄 38~89 岁、平均(65.60 $\pm$ 7.75)岁, 体质指数(24.01 $\pm$ 0.92)kg/m<sup>2</sup>。外部验证数据集与建模集患者的性别、年龄、体质指数比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 肺泡灌洗液 mNGS 因病情需要, 所有患者在入院后 1~3 d 均进行肺泡灌洗液 mNGS 检查。参考《支气管肺泡灌洗液细胞形态学检验中国专家共识(2023)》<sup>[11]</sup>中相关规范, 采集肺泡灌洗液。取肺泡灌洗液标本, 提取 DNA, 超声处理后进行文库扩增, 经纯化、扩增、再纯化后, 运用 Qsep1 生物分析仪(中国台湾光鼎生物科技股份有限公司)和 Qubit 核酸蛋白定量仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行检测, 上机测序平台为 NextSeq550Dx 平台(美国 Illumina 公司)。根据肺泡灌洗液 mNGS 检测报告判断患者真菌感染情况。

1.2.2 血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及

Th17/Treg 比值检测 于所有患者入院就诊时采集 5 mL 外周静脉血, 放入离心机里进行离心(离心半径为 10 cm、离心速率为 3 000 r/min、离心时间为 10 min), 分离血清备用。采用 MB-80 型微生物快速动态检测系统(北京金山川科技发展有限公司)检测血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平, 采用化学发光酶免疫法检测血清 Hepcidin-25 水平, 采用流式细胞法检测 Th17/Treg 比值。

1.2.3 病情程度评估 于患者病情控制后进行肺功能检测, 根据第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)/预计值百分比评估气流受限严重程度, <30% 为 IV 级, 30%~<50% 为 III 级, 50%~<80% 为 II 级,  $\geq$ 80% 为 I 级<sup>[9]</sup>。治疗前根据临床肺部感染评分(CPIS)<sup>[12]</sup>评估感染组肺部感染严重程度, CPIS 评分 10~12 分为重度, 8~<10 分为中度, 6~<8 分为轻度。

表 1 感染组和 COPD 组一般资料比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

| 项目                       | 感染组<br>( $n=105$ ) | COPD 组<br>( $n=105$ ) | $t/\chi^2/Z$ | $P$   |
|--------------------------|--------------------|-----------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁)                    | 66.40 $\pm$ 7.33   | 65.28 $\pm$ 8.49      | 1.023        | 0.307 |
| 性别                       |                    |                       | 0.488        | 0.485 |
| 男                        | 58(55.24)          | 63(60.00)             |              |       |
| 女                        | 47(44.76)          | 42(40.00)             |              |       |
| 体质指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.05 $\pm$ 0.78   | 23.89 $\pm$ 0.85      | 1.421        | 0.157 |
| 合并糖尿病(是)                 | 28(26.67)          | 23(21.90)             | 0.647        | 0.421 |
| 合并高血压(是)                 | 23(21.90)          | 19(18.10)             | 0.476        | 0.490 |
| 合并冠心病(是)                 | 14(13.33)          | 10(9.52)              | 0.753        | 0.386 |
| 病程(年)                    | 6.58 $\pm$ 2.16    | 6.30 $\pm$ 2.07       | 0.959        | 0.339 |
| 气流受限分级                   |                    |                       | 0.803        | 0.422 |
| I 级                      | 14(13.33)          | 17(16.19)             |              |       |
| II 级                     | 40(38.10)          | 43(40.95)             |              |       |
| III 级                    | 25(23.81)          | 22(20.95)             |              |       |
| IV 级                     | 26(24.76)          | 23(21.91)             |              |       |
| 过去 1 年急性加重次数(次)          |                    |                       | 1.334        | 0.721 |
| 0                        | 5(4.76)            | 8(7.62)               |              |       |
| 1                        | 36(34.29)          | 40(38.09)             |              |       |
| 2                        | 35(33.33)          | 32(30.48)             |              |       |
| >2                       | 29(27.62)          | 25(23.81)             |              |       |

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 等级资料比较采用秩和检验; 符合正态计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用 LSD- $t$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者合并真菌感染的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独及联合检测对 COPD 患者合



并真菌感染的诊断价值。采用 Kappa 检验进行血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联合与肺泡灌洗液 mNGS 诊断 COPD 患者合并真菌感染的一致性。采用 Spearman 相关分析 COPD 合并真菌感染患者血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值与气流受限分级、感染严重程度的相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 感染组和 COPD 组血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值比较** 感染组血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值高于 COPD 组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.2 多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者合并真菌感染的影响因素** 以 COPD 合并真菌感染情况为因

变量(未合并=0,合并=1),血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值为自变量(均原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值升高均是 COPD 患者合并真菌感染的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 感染组和 COPD 组血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | (1,3)- $\beta$ -D<br>葡聚糖(pg/mL) | Hepcidin-25<br>(ng/mL) | Th17/Treg<br>比值 |
|----------|----------|---------------------------------|------------------------|-----------------|
| 感染组      | 105      | 29.85 $\pm$ 9.94                | 46.29 $\pm$ 15.28      | 4.75 $\pm$ 1.57 |
| COPD 组   | 105      | 8.40 $\pm$ 2.79                 | 30.55 $\pm$ 10.17      | 2.42 $\pm$ 0.80 |
| <i>t</i> |          | 21.290                          | 8.787                  | 13.550          |
| <i>P</i> |          | <0.001                          | <0.001                 | <0.001          |

表 3 多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者合并真菌感染的影响因素

| 因素                    | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | OR    | OR 的 95%CI  | <i>P</i> |
|-----------------------|---------|-------|---------------|-------|-------------|----------|
| (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖 | 0.294   | 0.112 | 6.872         | 1.342 | 1.105~1.628 | <0.001   |
| Hepcidin-25           | 0.397   | 0.134 | 8.788         | 1.487 | 1.233~1.795 | <0.001   |
| Th17/Treg 比值          | 0.257   | 0.103 | 6.248         | 1.293 | 1.086~1.541 | <0.001   |
| 常数项                   | -3.827  | 0.059 | 29.025        | —     | —           | <0.001   |

注:—表示无数据。

**2.3 血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独及联合检测对 COPD 患者合并真菌感染的诊断价值** 根据多因素 Logistic 回归分析结果,构建模型:Logit( $P$ ) = -3.827 + 0.294  $\times$   $X_{(1,3)-\beta\text{-D葡聚糖}}$  + 0.397  $\times$   $X_{\text{Hepcidin-25}}$  + 0.257  $\times$   $X_{\text{Th17/Treg比值}}$ 。以 COPD 合并真菌感染情况为状态变量(未合并=0,合并=1),以血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独及联合为检验变量,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独诊断 COPD 患者合并真菌感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.823、0.738、0.821。3 项指标联合检测的 AUC 为 0.931,大于血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独诊断的 AUC ( $Z=3.252, 5.045, 3.246$ , 均  $P<0.001$ )。见图 1、表 4。

**2.4 血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联合检测与肺泡灌洗液 mNGS 诊断 COPD 患者合并真菌感染的效能** 外部验证结果显示,血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联

合检测诊断 COPD 患者合并真菌感染与肺泡灌洗液 mNGS 一致性为 97.50%, Kappa 值为 0.655 (95% CI: 0.364~0.946,  $\chi^2=4.373, P<0.05$ )。见表 5。

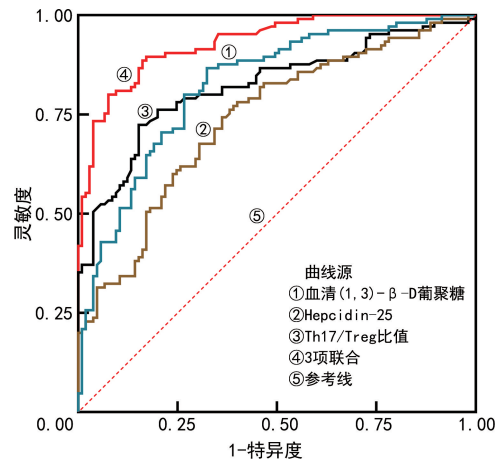


图 1 血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独及联合诊断 COPD 患者合并真菌感染 ROC 曲线

表 4 血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独及联合检测对 COPD 患者合并真菌感染的诊断价值

| 指标                    | AUC   | AUC 的 95%CI | 最佳截断值       | 灵敏度(%) | 特异度(%) | <i>P</i> | 约登指数  |
|-----------------------|-------|-------------|-------------|--------|--------|----------|-------|
| (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖 | 0.823 | 0.764~0.872 | 23.91 pg/mL | 86.67  | 67.62  | <0.001   | 0.543 |
| Hepcidin-25           | 0.738 | 0.673~0.796 | 39.00 ng/mL | 77.14  | 60.95  | <0.001   | 0.381 |
| Th17/Treg 比值          | 0.821 | 0.762~0.870 | 4.34        | 72.38  | 84.76  | <0.001   | 0.571 |
| 3 项联合                 | 0.931 | 0.888~0.961 | —           | 89.52  | 82.86  | <0.001   | 0.724 |

注:—表示无数据。

**2.5 不同气流受限 COPD 合并真菌感染患者血清 (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比**

值比较 气流受限Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级患者分别有 14、40、25、26 例。不同气流受限分级患者血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );不同气流受限分级患者 Th17/Treg 比值比较,Ⅳ级>Ⅲ级>Ⅱ级>Ⅰ级,任意两两间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 6。

表 5 血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联合检测与肺泡灌洗液 mNGS 诊断 COPD 合并真菌感染结果四格表

| 3 项联合 | 肺泡灌洗液 mNGS |    |    |
|-------|------------|----|----|
|       | 阳性         | 阴性 | 合计 |
| 阳性    | 38         | 0  | 38 |
| 阴性    | 1          | 1  | 2  |
| 合计    | 39         | 1  | 40 |

表 6 不同气流受限 COPD 合并真菌感染患者血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 气流受限     | <i>n</i> | (1,3)-β-D 葡聚糖<br>(pg/mL) | Hepcidin-25<br>(ng/mL) | Th17/Treg<br>比值          |
|----------|----------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| Ⅰ级       | 14       | 28.99±8.84               | 45.83±12.60            | 1.86±0.50                |
| Ⅱ级       | 40       | 30.34±9.18               | 46.60±14.38            | 3.09±0.82 <sup>a</sup>   |
| Ⅲ级       | 25       | 29.01±9.25               | 46.77±13.79            | 5.82±0.99 <sup>ab</sup>  |
| Ⅳ级       | 26       | 30.37±8.77               | 45.60±12.53            | 7.83±1.03 <sup>abc</sup> |
| <i>F</i> |          | 0.181                    | 0.045                  | 212.716                  |
| <i>P</i> |          | 0.909                    | 0.987                  | <0.001                   |

注:与气流受限Ⅰ级患者比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与气流受限Ⅱ级患者比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与气流受限Ⅲ级患者比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 8 COPD 合并真菌感染患者血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值与气流受限分级、感染严重程度的相关性分析

| 项目     | (1,3)-β-D 葡聚糖        |          | Hepcidin-25          |          | Th17/Treg 比值         |          |
|--------|----------------------|----------|----------------------|----------|----------------------|----------|
|        | <i>r<sub>s</sub></i> | <i>P</i> | <i>r<sub>s</sub></i> | <i>P</i> | <i>r<sub>s</sub></i> | <i>P</i> |
| 气流受限分级 | -0.088               | 0.206    | -0.059               | 0.397    | 0.583                | <0.001   |
| 感染严重程度 | 0.728                | <0.001   | 0.627                | <0.001   | 0.618                | <0.001   |

### 3 讨 论

现阶段临床多根据病史、症状、影像学、血培养、痰培养等对 COPD 合并真菌感染进行诊断,存在耗时久、检测项目多、价格昂贵等不足。肺泡灌洗液 mNGS 是近年来诊断各种感染性疾病的新技术,能快速、准确地检出样本中的微生物,对肺泡灌洗液中病原体的检出率高于传统培养法,且时效性显著提高,但仍存在价格昂贵的缺点。因此研究更为便捷、快速、准确、经济性高的诊断手段是必要的。

真菌的细胞壁中广泛表达(1,3)-β-D 葡聚糖,生理状态下外周循环中(1,3)-β-D 葡聚糖微量表达,这一特点奠定了(1,3)-β-D 葡聚糖对真菌感染的诊断价值<sup>[13]</sup>。嵇利芳等<sup>[14]</sup>研究报道,COPD 合并肺部真菌感染患者(1,3)-β-D 葡聚糖水平高于单纯 COPD 患

者,本研究结论与之一致,提示(1,3)-β-D 葡聚糖可能与 COPD 合并真菌感染有关。在此基础上,本研究还进行了多因素 Logistic 回归分析,结果表明(1,3)-β-D 葡聚糖水平升高是 COPD 合并真菌感染的危险因素,可作为 COPD 合并真菌感染的诊断标志物。本研究后续的分析结果提示,(1,3)-β-D 葡聚糖与气流受限无关,但与患者肺部感染严重程度有关,说明(1,3)-β-D 葡聚糖还有助于评估患者肺部感染的严重程度。(1,3)-β-D 葡聚糖水平越高,提示机体真菌负荷越大,所以可反映患者感染严重程度<sup>[15]</sup>。

表 7 不同感染严重程度 COPD 合并真菌感染患者血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 感染严重程度   | <i>n</i> | (1,3)-β-D 葡<br>聚糖(pg/mL) | Hepcidin-25<br>(ng/mL)    | Th17/Treg<br>比值         |
|----------|----------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 轻度       | 15       | 21.83±7.00               | 32.66±11.50               | 2.06±0.65               |
| 中度       | 70       | 29.56±9.24 <sup>a</sup>  | 44.35±14.73 <sup>a</sup>  | 4.59±0.92 <sup>a</sup>  |
| 重度       | 20       | 36.88±8.76 <sup>ab</sup> | 63.30±12.84 <sup>ab</sup> | 7.33±0.98 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> |          | 12.435                   | 22.585                    | 150.386                 |
| <i>P</i> |          | <0.001                   | <0.001                    | <0.001                  |

注:与轻度感染患者比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度感染患者比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.7 COPD 合并真菌感染患者血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值与气流受限分级、感染严重程度的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,COPD 合并真菌感染患者血清 Th17/Treg 比值与气流受限分级呈正相关( $P<0.05$ ),血清(1,3)-β-D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值与感染严重程度均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 8。

者,本研究结论与之一致,提示(1,3)-β-D 葡聚糖可能与 COPD 合并真菌感染有关。在此基础上,本研究还进行了多因素 Logistic 回归分析,结果表明(1,3)-β-D 葡聚糖水平升高是 COPD 合并真菌感染的危险因素,可作为 COPD 合并真菌感染的诊断标志物。本研究后续的分析结果提示,(1,3)-β-D 葡聚糖与气流受限无关,但与患者肺部感染严重程度有关,说明(1,3)-β-D 葡聚糖还有助于评估患者肺部感染的严重程度。(1,3)-β-D 葡聚糖水平越高,提示机体真菌负荷越大,所以可反映患者感染严重程度<sup>[15]</sup>。

Hepcidin-25 作为防御性蛋白家族成员,具有抵御病原微生物的作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,感染组血清 Hepcidin-25 水平高于 COPD 组,血清 Hepcidin-25 水平升高是 COPD 合并真菌感染的独立相关危险因

素,提示 Hepcidin-25 具有诊断 COPD 合并真菌感染的潜在价值。COPD 患者发生真菌感染后,Hepridin-25 被激活,肝脏大量合成 Hepcidin-25,以抵御病原体的入侵,从而导致外周循环 Hepcidin-25 水平升高<sup>[17]</sup>。朱洁晨等<sup>[18]</sup>根据 COPD 合并真菌感染患者生存预后情况进行分组,发现死亡组 Hepcidin-25 水平升高,对患者病情评估具有提示意义。本研究结果显示,血清 Hepcidin-25 水平与 COPD 患者肺部感染严重程度呈正相关,有助于评估患者的病情,为临床提供决策参考。分析其原因,Hepridin-25 水平升高可间接刺激白细胞介素-1 等多种炎症因子及转录因子,诱导炎症反应扩大,进而影响肺部感染的病情程度<sup>[19]</sup>。

Th17/Treg 比值源于幼稚的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞,其中 Th17 在 COPD 气道炎症中起到促炎性细胞因子作用,而 Treg 起到抑制炎症的作用<sup>[20]</sup>。COPD 急性加重期患者治疗后 Th17/Treg 比值低于治疗前,提示患者治疗应答良好,病情趋于缓解<sup>[21]</sup>。郑敏红等<sup>[22]</sup>研究报道,子痫前期阴道念珠菌感染患者 Th17/Treg 比值高于未感染患者,可作为诊断阴道念珠菌感染的一个标志物。本研究结果显示,COPD 合并真菌感染患者 Th17/Treg 比值高于 COPD 患者,Th17/Treg 比值升高是 COPD 合并真菌感染的危险因素。Th17 可诱导机体产生白细胞介素-17、白细胞介素-23 等促炎症介质,Treg 则对 Th17 介导的炎症反应进行抑制,维持免疫平衡状态,一旦二者比例失调,免疫稳态被破坏,则会增强真菌感染的易感性<sup>[23-24]</sup>。本研究 Spearman 相关分析结果显示,COPD 合并真菌感染患者 Th17/Treg 比值与气流受限分级、感染严重程度均呈正相关,提示 Th17/Treg 比值可评估 COPD 患者气流受限分级,反映真菌感染患者病情严重程度。

在以上研究基础上,本研究结果显示,血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值及联合诊断 COPD 合并真菌感染的 AUC 分别为 0.823、0.738、0.821、0.931,且 3 项指标联合的 AUC 大于血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值单独诊断的 AUC,表明 3 项指标均可作为 COPD 合并真菌感染的诊断标志物,当联合应用时,能进一步提高诊断性能,为临床提供更准确的参考信息。Kappa 检验结果显示,血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值联合检测诊断 COPD 合并真菌感染与肺泡灌洗液 mNGS 一致性为 97.50%,Kappa 值为 0.655,表明联合检测血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25、Th17/Treg 比值,与肺泡灌洗液 mNGS 一致性良好,或可作为 COPD 合并真菌感染的一个快捷、经济性高的初步筛查方法,尤其是部分基层医疗单位,在缺乏相关检测手段时,能为临床决策提供一定的客观参考,有助于早诊断、早治疗,从而促进病情的好好转归。本研究为验证联合诊断在外部人群中的

普适性,另选 40 例作为外部验证数据集,此为探索性分析,存在样本量小的不足,可能影响结果可靠性,同时未纳入其他真菌标志物(如半乳甘露聚糖)或炎症因子(如白细胞介素-6、降钙素原)进行对比,未覆盖不同真菌类型(如曲霉 *vs.* 念珠菌),是本研究不足之处,下一步仍需扩大样本量,进行更广泛、细致的验证分析,以进一步阐明联合诊断的价值。

综上所述,COPD 合并真菌感染血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖、Hepcidin-25 水平及 Th17/Treg 比值升高,均可作为评估肺部感染的标志物,联合检测时能进一步提高诊断性能,且与肺泡灌洗液 mNGS 一致性良好,为 COPD 合并真菌感染的诊断提供了一种快捷、经济性高的候选方案。

## 参考文献

- [1] VENKATESAN P. Gold COPD report: 2024 update[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(1): 15-16.
- [2] MOORE A, HYLTON H, LONG A, et al. Managing COPD exacerbations in primary care[J]. *Drug Ther Bull*, 2024, 62(7): 102-107.
- [3] PATEL N. An update on COPD prevention, diagnosis, and management: the 2024 Gold Report[J]. *Nurse Pract*, 2024, 49(6): 29-36.
- [4] MAC AOGÁIN M, TIEW P Y, JAGGI T K, et al. Targeting respiratory microbiomes in COPD and bronchiectasis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2024, 18(3/4): 111-125.
- [5] 黄强,王宇,江渊,等. (1-3)- $\beta$ -D 葡聚糖联合降钙素原、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞多指标在艾滋病患者马尔尼菲篮状菌感染早期诊断临床研究[J]. *中国真菌学杂志*, 2024, 19(1): 21-24.
- [6] OPPEN K, BREDE C, SKADBERG Ø, et al. Hepcidin analysis in pneumonia: comparison of immunoassay and LC-MS/MS[J]. *Ann Clin Biochem*, 2023, 60(5): 298-305.
- [7] PRAEGER-JAHNSEN L, MAGNUSSEN K, SCHIØDT F V, et al. A novel hepcidin mutation[J]. *Transfus Clin Biol*, 2023, 30(3): 335-340.
- [8] 刘丹丹,刘思嘉,崔雪曼,等. Th17/Treg、sTREM-1 及 IGF-1 预测老年 2 型糖尿病并发肺部感染的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(9): 1299-1302.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(11): 821-834.
- [11] 君安医学细胞平台专家委员会. 支气管肺泡灌洗液细胞形态学检验中国专家共识(2023)[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(3): 11-16.
- [12] 何婷媚,吴震,田荣华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重继发性肺真菌感染患者外周血辅助型 T 细胞 17/调节型 T 细胞及血清细胞因子的变化[J]. *中国综合临床*, 2022, 38(2): 123-128.



· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 21. 015

苓甘五味姜辛汤联合氨溴索对寒饮伏肺证慢性支气管炎患者疗效的影响\*

郭晓明,冯 雪

大庆龙南医院/齐齐哈尔医学院第五附属医院中医科,黑龙江大庆 163000

**摘要:**目的 苓甘五味姜辛汤联合氨溴索(ABX)对寒饮伏肺证慢性支气管炎(CB)患者疗效的影响。方法 选取 2021 年 10 月至 2024 年 1 月该院收治的 80 例 CB 患者,采用随机数字表法将其分为 ABX 组和汤剂组,各 40 例。ABX 组采用盐酸 ABX 口服溶液治疗,汤剂组在 ABX 组基础上联合苓甘五味姜辛汤治疗。比较 2 组治疗效果、肺功能相关指标[最大呼气流量(PEF)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>/FVC]、肺表面活性蛋白[SP(SP-A、SP-D)]、炎症因子[白细胞介素(IL)-6、IL-10、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α]、免疫功能指标[免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM]及不良反应发生率。结果 汤剂组患者的总有效率为 95.00%,高于 ABX 组的 80.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 2 组 PEF、FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 高于治疗前,且汤剂组高于 ABX 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 2 组 SP-A、SP-D 水平低于治疗前,且汤剂组低于 ABX 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 2 组血清 IL-6、CRP、TNF-α 水平低于治疗前,IL-10 水平高于治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后汤剂组血清 IL-6、CRP、TNF-α 水平低于 ABX 组,血清 IL-10 水平高于 ABX 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 2 组 IgG、IgM、IgA 水平高于治疗前,且汤剂组高于 ABX 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。2 组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 苓甘五味姜辛汤联合 ABX 治疗寒饮伏肺证 CB 患者具有较好的临床疗效,能够改善患者肺通气功能,有效减轻支气管炎症反应,抑制病情发展,增强患者免疫功能,且无严重不良事件发生,安全性较强。

**关键词:**苓甘五味姜辛汤; 氨溴索; 慢性支气管炎; 肺功能; 免疫功能; 寒饮伏肺证

**中图法分类号:**R562.2+1;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)21-2965-06

Effect of Linggan Wuwei Jiangxin decoction combined with ambroxol on patients with chronic bronchitis caused by cold drinking and dampening the lungs\*

GUO Xiaoming, FENG Xue

Department of Traditional Chinese Medicine, Daqing Longnan Hospital/the Fifth Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Daqing, Heilongjiang 163000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Linggan Wuwei Jiangxin decoction combined with ambroxol (ABX) on patients with chronic bronchitis (CB) caused by cold drinking and dampening the lungs. **Methods** Eighty patients with CB admitted to this hospital from October 2021 to January 2024 were selected and divided into ABX group and decoction group by random number table method, with 40 cases in each group. The ABX group was treated with ABX hydrochloride oral solution, and the decoction group was treated with Linggan Wuwei Jiangxin decoction on the basis of the ABX group. The therapeutic effect, pulmonary function related indicators [peak expiratory flow (PEF), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC], pulmonary surfactant protein [SP (SP-A, SP-D)], inflammatory factors [interleukin (IL)-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)-α] were compared between the two groups, immune function indexes [immunoglobulin (Ig) G, IgA, IgM] and the incidence of adverse reactions. **Results** The total effective rate of decoction group was 95.00%, which was higher than 80.00% of ABX group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, PEF, FVC, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in the two groups were higher than those before treatment, and those in the decoction group were higher than those in the ABX group, and the differences were statistically significant ( $P<$

\* 基金项目:黑龙江省大庆市指导性科技计划项目(zdy-2017-03)。

作者简介:郭晓明,女,副主任医师,主要从事中医内科方向的研究。

引用格式:郭晓明,冯雪.苓甘五味姜辛汤联合氨溴索对寒饮伏肺证慢性支气管炎患者疗效的影响[J].检验医学与临床,2025,22(21):