

- 经系统感染中的应用价值 (J). 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(16): 103-104.
- (7) 王婷. 血清降钙素原 C 反应蛋白联合外周血白细胞计数对中枢神经系统感染的诊断意义 (J). 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(15): 61-62.
- (8) 邱添, 赵志刚, 杨震, 等. 血清降钙素原、C-反应蛋白和白细胞介素 6 联合检测对脓毒症预后评估的临床价值 (J). 解放军医学院学报, 2016, 37(6): 552-555.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)17-0091-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.17.034

肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺真菌病的临床诊断价值

陈金花¹ 李薇薇² 杨国溜¹ 郑佳莹¹

(1. 福建省立医院, 福建 福州 350001; 2. 福建医科大学医学技术与工程学院, 福建 福州 350001)

〔摘要〕 **目的:** 探究肺泡灌洗液半乳甘露聚糖 (GM) 试验对侵袭性肺真菌病 (IPA) 的临床诊断价值。**方法:** 选择 2017 年 3 月至 2019 年 2 月福建省立医院收治 164 例高危感染 IPA 患者, 参考美国抗感染学会制定的曲霉病和念珠菌病临床实践指南, 将其分为确诊组 (11 例)、临床诊断组 (98 例)、拟诊组 (55 例), 另选同期 67 例非 IPA 的肺部疾病患者设为非 IPA 组。应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测并计算患者肺泡灌洗液、血清 GM 指数。同时绘制受试者操作特征曲线 (ROC), 以 GM 试验中 GM 值大于拟定 GM 临界值为诊断阳性, 分析肺泡灌洗液与血清 GM 指数诊断 IPA 的临床效能。**结果:** 确诊组、临床诊断组患者的肺泡灌洗液、血清 GM 指数均显著高于拟诊组、非 IPA 组, 且确诊组肺泡灌洗液、血清 GM 指数明显高于临床诊断组, 组间比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 当肺泡灌洗液 GM 指数的诊断阈值 ≥ 0.37 时, 诊断 IPA 的灵敏度为 87.50%, 特异度为 81.20%。**结论:** 肺泡灌洗液 GM 试验具有检测快速、灵敏度高等优点, 辅助诊断 IPA 具有较高的临床价值。

〔关键词〕 侵袭性肺真菌病; 肺泡灌洗液; 半乳甘露聚糖试验

〔中图分类号〕 R 519 〔文献标识码〕 B

Analysis of the Value of GM Test of Alveolar Lavage Fluid in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Mycosis

CHEN Jin-hua¹, LI Wei-wei², YANG Guo-liu¹, ZHENG Jia-ying¹

(1. Fujian Provincial Hospital, Fujian Fuzhou 350001; 2. School of Medical Technology and Engineering Fujian Medical University, Fujian Fuzhou 350001)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the clinical diagnostic value of galactomannan (GM) test of alveolar lavage fluid for invasive pulmonary mycosis (IPA). **Methods** From March 2017 to February 2019, 149 patients with high-risk IPA were admitted to Fujian Provincial Hospital. According to the clinical practice guidelines for aspergillosis and candidiasis developed by the American Anti-Infective Society, they were divided into confirmed groups (11 cases), clinical diagnosis group (98 cases), proposed diagnosis group (55 cases), another 67 patients with non-IPA lung disease in the same period were selected as the non-IPA group. The enzyme-linked immunosorbent test (ELISA) was used to detect and calculate the GM index of the patient's alveolar lavage fluid and serum. At the same time, the receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn, the GM value in the GM test was greater than the proposed GM cut-off value to diagnose positive, and the clinical efficacy of the alveolar lavage fluid and serum GM index in the diagnosis of IPA was analyzed. **Results** The alveolar lavage fluid and serum GM index of patients in the diagnosed group and the clinical diagnosis group were significantly higher than those of the proposed group and the non-IPA group, and the alveolar lavage fluid and serum GM index of the confirmed group were significantly higher than those of the clinical diagnosis group. In comparison, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that when the diagnostic threshold of alveolar lavage fluid GM index was ≥ 0.37 , the sensitivity of diagnosing IPA was 87.50% and the specificity was 81.20%. **Conclusion** The GM

〔收稿日期〕 2021-06-21

〔作者简介〕 陈金花, 女, 副主任技师, 主要从事检验科工作。

test of alveolar lavage fluid has the advantages of rapid detection and high sensitivity, and it has high clinical value in assisting the diagnosis of IPA.

(Key Words) Invasive pulmonary mycosis; Alveolar lavage fluid; Galactomannan test

侵袭性肺真菌病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA) 为临床较常见的肺部疾病, 主要是由于真菌直接侵犯支气管、肺部导致肺组织出现急慢性病理损害。近年随着抗菌药物滥用现象以及糖皮质激素、免疫抑制剂等药物广泛应用, IPA 发病率逐年升高, 其不仅好发于免疫功能低下者, 而且在免疫功能正常者中的发病率也增加, 严重威胁着人类生命健康^[1]。IPA 早期症状体征无特异性, 易与其他肺部疾病混淆, 耽误诊疗, 导致本病病死率相对较高。半乳甘露聚糖 (galactomannan, GM) 试验为临床常用的诊断 IPA 的血清学方法, 但临床实践发现, 血清 GM 试验存有一定的局限性, 随着诊疗技术飞速发展有学者尝试应用肺泡灌洗液进行 GM 试验的阳性率高于血清 GM 试验^[2], 但关于肺泡灌洗液 GM 试验诊断 IPA 的灵敏度、特异度尚无统一的说法。因此, 笔者为明确肺泡灌洗液 GM 试验对 IPA 的诊断效能, 特进行以下研究。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 3 月至 2019 年 2 月福建省立医院收治的 164 例高危感染 IPA 患者, 参考美国抗感染学会制定的曲霉病临床实践指南^[3]将其分为确诊组 (11 例)、临床诊断组 (98 例)、拟诊组 (55 例)。确诊组患者在肺部组织样本中见有真菌菌丝, 伴有组织病理损害, 真菌培养显示阳性, 其中有男 7 例, 女 4 例, 年龄 28~82 岁, 平均 (53.09±7.53) 岁; 临床诊断组患者痰涂片发现有真菌菌丝, 至少有 1 项临床宿主因素, 且肺计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 见肺实质有空洞, 有新月征、晕征, 其中有男 63 例, 女 35 例, 年龄 25~80 岁, 平均 (53.81±7.07) 岁; 拟诊组患者至少存有 1 项临床宿主因素, 痰培养见有真菌菌丝, 但肺部 CT 符合 IPA 要求, 或者肺部 CT 表现疑似 IPA, 但痰培养无真菌, 其中有男 35 例, 女 20 例, 年龄 30~80 岁, 平均 (52.98±7.96) 岁。另选同期 67 例非 IPA 的肺部疾病患者设为非 IPA 组, 实验室检测、影像学检查等均不符合 IPA 表现, 其中有男 42 例, 女 25 例, 年龄 26~78 岁, 平均 (54.01±6.99) 岁, 包括 33 例慢性阻塞性肺疾病, 10 例支气管哮喘, 8 例间质性肺病, 16 例其他。四组受检者性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。患者均知情同意本研究, 并自愿进行血清、肺泡灌洗液 GM 试验。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 (1) 血样本: 采集四组受检者的肘静脉血 3~5 mL, 以速率 3500 r·min⁻¹ 的速率离心处理 10 min, 取上清液作为血样本待检。(2) 肺泡灌洗液: 根

据支气管镜的操作规范进行肺泡灌洗液采集, 先往肺内病灶注入灭菌 0.9% 氯化钠注射液 20 mL, 再负压抽吸 10 mL 灌洗液到无菌专用容器中。以 10000 r·min⁻¹ 速率离心处理 10 min, 取上清液 800 μL 待检。

1.2.2 检测方法 血样本、肺泡灌洗液样本进行 GM 试验的检测步骤相同, 应用瑞士迪肯公司 TECAN 酶标仪和人半乳甘露聚糖酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (法国 Bio-Rad 公司, Platelia™ Aspergillus Ag), 按照试剂盒说明书进行检测操作 ELISA, 测定待检样本 A (OD) 值。GM 指数 = 待检样本 A (OD) 值 / 临界值对照 A (OD) 均值。

1.3 观察指标

- (1) 比较四组受检者肺泡灌洗液、血清 GM 指数的差异。
- (2) 分析肺泡灌洗液 GM 试验诊断 IPA 的灵敏度、特异度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 同时绘制受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线评估肺泡灌洗液 GM 试验的诊断效能, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组受检者的肺泡灌洗液、血清 GM 指数的比较

确诊组、临床诊断组患者的肺泡灌洗液、血清 GM 指数均显著高于拟诊组、非 IPA 组, 且确诊组肺泡灌洗液、血清 GM 指数明显高于临床诊断组, 组间比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 四组受检者的肺泡灌洗液、血清 GM 指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺泡灌洗液 GM 指数	血清 GM 指数
非 IPA 组	67	0.61 ± 1.27	0.10 ± 0.07
拟诊组	55	0.85 ± 1.22	0.10 ± 0.05
临床诊断组	98	1.12 ± 1.47 ^{ab}	0.30 ± 0.75 ^{ab}
确诊组	11	2.09 ± 1.36 ^{abc}	1.01 ± 0.36 ^{abc}

与非 IPA 组比较, ^a $P < 0.05$; 与拟诊组比较, ^b $P < 0.05$; 与临床诊断组比较, ^c $P < 0.05$

注: IPA—侵袭性肺真菌病; GM—半乳甘露聚糖

2.2 肺泡灌洗液 GM 试验的诊断效能

将确诊、临床诊断病例设为阳性病例, 拟诊、非 IPA 病例设为阴性病例。经 ROC 曲线分析显示, 肺泡灌洗液 GM 试验的诊断效能优于血清 GM 试验, 见表 2、图 1。

表 2 肺泡灌洗液 GM 试验的诊断效能的 ROC 曲线分析结果

项目	曲线下面积	P	95% CI	GM 指数 诊断阈值	灵敏度	特异度
肺泡灌洗液 GM 试验	0.885	0.000	(0.770,0.999)	0.37	87.50	81.20
血清 GM 试验	0.750	0.016	(0.572,0.928)	0.08	75.00	68.70

注：ROC—受试者操作特征曲线；GM—半乳甘露聚糖

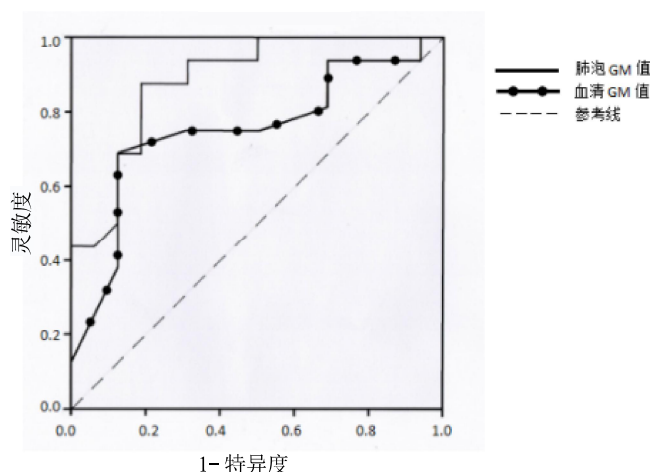


图 1 肺泡灌洗液 GM 试验与血清 GM 试验诊断 IPA 的 ROC 曲线

注：GM—半乳甘露聚糖；IPA—侵袭性肺真菌病；ROC—受试者操作特征曲线；

3 讨论

IPA 为机会性深部真菌感染性疾病，可危害人体生命健康，故应高度重视 IPA 的早期诊断，便于临床及早治疗。GM 为真菌细胞壁的主要成分，当真菌侵袭到肺部深层组织或血液时，可诱发机体免疫反应，促使 GM 从真菌细胞壁中释放，故 GM 试验是临床早期诊断 IPA 的常用方法^[4]。

在临床上，GM 试验检测的样本类型有血清、肺泡灌洗液两种。本研究对高危肺部真菌感染患者以及非真菌感染肺部疾病患者予以血清 GM 试验、肺泡灌洗液 GM 试验检测，结果显示，确诊组、临床诊断组的肺泡灌洗液、血清 GM 指数均显著高于拟诊组、非 IPA 组，且确诊组肺泡灌洗液、血清 GM 指数明显高于临床诊断组，组间比较，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 IPA 患者血清、肺泡灌洗液中 GM 呈高表达。而且本研究经 ROC 曲线发现，当肺泡灌

洗液 GM 指数的诊断阈值 ≥ 0.37 时，诊断 IPA 的灵敏度为 87.50%，特异度为 81.20%，其诊断效能优于血清 GM 试验。有研究指出^[5]，在 IPA 发病早期，肺部组织局部真菌感染，只有少量真菌菌丝，GM 抗原量较少，而后且释放进入血液也易被清除，故血清 GM 含量较低，极易出现检测假阴性，不利于疾病早期诊断。而方余等^[6]的研究发现，IPA 患者在出现 IPA 症状体征之前即可在体液（包括肺泡灌洗液）中检出 GM。肺泡灌洗是一种较为安全且有效的体液样本采集方法，其经呼吸道往肺部感染灶内直接注入灭菌 0.9% 氯化钠注射液，再抽吸回收灌洗液以带出病灶中的免疫效应细胞，而免疫效应细胞能够不断分泌 GM，故检测肺泡灌洗液 GM 能够提高 IPA 早期诊断的灵敏度，效果优于血清 GM 试验。刘利华等^[7]的研究报道，当 GM 临界值为 0.80 时，肺泡灌洗液 GM 试验的诊断效益高于血清。但需注意，在对 IPA 患者进行肺泡灌洗过程中应小剂量灌洗，以免引起真菌播散加重病情。

综上所述，肺泡灌洗液 GM 试验具有检测快速、灵敏度高优点，辅助诊断 IPA 具有较高的临床价值。

〔参考文献〕

- 王艳玲, 阳昱恒, 于农, 等. 未见明显免疫功能低下的 11 例肺隐球菌病临床特征分析并文献复习 (J). 中国真菌学杂志, 2018, 13(3): 148-151.
- 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感染的诊断价值 (J). 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1762-1764.
- 唐晓丹, 李光辉. 2016 年美国感染病学会曲霉病诊断处理实践指南 (J). 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 456-462.
- 张昕, 彭小玲, 李兆芳. ICU 患者侵袭性真菌感染的诊断方法研究 (J). 中华保健医学杂志, 2020, 22(2): 209-211.
- 王战芳, 高帆, 姚贝, 等. GM 值在高危真菌感染风险的血液病患者诊断驱动治疗中的临床意义 (J). 现代临床医学, 2021, 47(2): 93-96.
- 方余, 张频捷, 杨翔, 等. 支气管肺泡灌洗液 G 试验及 GM 试验对侵袭性肺部真菌感染的早期诊断价值 (J). 中国急救医学, 2019, 39(9): 827-831.
- 刘利华, 李建美, 董海新, 等. 支气管肺泡灌洗液 GM 试验联合血清 GM 试验对侵袭性肺曲霉病的诊断价值 (J). 中华危重病急救医学, 2019, 31(3): 331-335.