

• 临床检验研究论著 •

# 血清及支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测对侵袭性肺曲霉感染的诊断价值

林宇岚<sup>1</sup>, 杨 滨<sup>1△</sup>, 陈守涛<sup>1</sup>, 陈 曦<sup>1</sup>, 林其昌<sup>2</sup>, 高丽钦<sup>1</sup>, 甘龙杰<sup>1</sup>

(福建医科大学附属第一医院: 1. 检验科; 2. 呼吸科, 福建福州 350005)

**摘要:**目的 评价血清和支气管肺泡灌洗液(BALF)β半乳甘露聚糖(GM)检测对侵袭性肺曲霉感染的诊断价值。方法 采集患者血清和肺泡灌洗液检测半乳甘露聚糖,计算不同阈值时的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。结果 共收集肺部感染 86 例,病例组 20 例,对照组 66 例。两组之间血和 BALF GM 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),病例组血和 BALF 之间差异有统计学意义( $P < 0.01$ );取 0.75 为诊断阈值,血清标本的敏感度、特异度,阳性预测值和阴性预测值分别为 35.0%、95.5%、70.0%和 82.9%;BALF 为 65.0%、90.9%、68.4%和 89.6%。结论 血清和 BALFGM 检测具有较高的特异度(80%~100%),BALF 具有更高的敏感度和阴性预测值;对缺乏深部真菌感染诊断依据的肺部感染患者,血清及 BALF GM 明显增高可早期提示有发生侵袭性肺曲霉感染的可能。

**关键词:** 曲霉菌属; 甘露聚糖类; 血清; 支气管肺泡灌洗液

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)23-2832-02

## Diagnostic value of detecting galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage fluid among the patients with invasive pulmonary aspergillosis

Lin Yulan<sup>1</sup>, Yang Bing<sup>1△</sup>, Chen Shoutao<sup>1</sup>, Chen Xi<sup>1</sup>, Lin Qichang<sup>2</sup>, Gao Liqin<sup>1</sup>, Gan Longjie<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pneumology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the diagnostic value of detecting galactomannan(GM) in serum and bronchoalveolar lavage fluid(BALF) among the patients with invasive pulmonary aspergillosis(IPA). **Methods** The serum and BALF samples from the patients with lung diseases were collected for detecting. The sensitivity, specificity, positive predictive value(PPV), and negative predictive value(NPV) were calculated at different cut-off values. **Results** About 86 enrolled patients were divided into an IPA group and a no IPA group. The galactomannan concentrations in serum and BALF between two groups had significant differences ( $P < 0.01$ ). The galactomannan concentration in serum compared with that in BALF both from IPA group also had a significant difference( $P < 0.01$ ). The sensitivity, specificity, PPV and NPV of galactomannan in serum were 35.0%, 95.5%, 70.0% and 82.9% respectively, while these variables in BALF were 65.0%, 90.9%, 68.4% and 89.6% when the cut-off value was assigned to 0.75. **Conclusion** Galactomannan's detection in both serum and BALF has a high specificity(80%—100%). The sensitivity and the NPV of galactomannan in BALF were higher. The dramatic increases are both useful in diagnosis of IPA in early time.

**Key words:** aspergillus; mannans; serum; bronchoalveolar lavage fluid

侵袭性肺曲霉感染(IPA)的发病率为 15%~20%,病死率达 50%~90%<sup>[1]</sup>,最常见的病原菌包括烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉等,但其临床表现缺乏特异性,很容易造成误诊和被忽视,传统的培养和组织病理方法不能满足早期诊断的要求,用 ELISA 检测曲霉菌细胞壁抗原半乳甘露聚糖(GM)以其快速、灵敏、特异性好引起重视。但目前对于不同标本中 GM 实验的阈值和方法学评价尚未统一。本实验希望通过检测疑似 IPA 患者的血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)的 GM 抗原,初步探究两者的 GM 实验对侵袭性肺曲霉感染的诊断价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2010 年 10 月至 2011 年 12 月入住本院肺部感染患者 86 例,病例组 20 例,对照组 66 例。分别采集血清和 BALF 进行实验。其中男 67 例,女 19 例,年龄中位数 59 岁,均来自呼吸科、重症医学科、肿瘤科等。从常见的宿主因素分析,无外周中性粒细胞减少(小于  $0.5 \times 10^9/L$ )患者,无器官

移植患者,无 HIV 患者。

**1.2 仪器与试剂** GM 试剂盒:PLATELIA™ ASPERGILUS EIA(法国 Bio-Rad 公司);BIO-RAD 全自动酶联测定仪 Model-680(美国伯乐);沙氏葡萄糖蛋白胨琼脂 SDA(郑州贝瑞特);察氏琼脂 CZA(杭州天和微生物试剂有限公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 纤维支气管镜检查** 由临床医师按纤维支气管镜常规操作进行,回收 BALF 行真菌培养和 GM 实验。

**1.3.2 真菌培养及鉴定** 呼吸道标本(包括合格痰、BALF、经支气管镜或经皮穿刺肺活检标本,组织标本另送病理学检查)接种 SDA 和 CZA 进行培养和鉴定。

**1.3.3 GM 实验** 按照试剂盒说明书检测血清或 BALF 标本的吸光度 A 求比值(GMI)。GMI<sub>标本</sub> = A<sub>标本</sub> / A<sub>标准品</sub>,以 0.5 为阈值,2 次 GMI ≥ 0.5 为阳性, < 0.5 为阴性。

**1.4 统计学处理** 采用统计软件包 SPSS12.0 处理,计量资

△ 通讯作者, E-mail: christin57190@126.com.

料采用中位数和秩和检验,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。GM 实验的诊断效果以灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值进行评价。

**2 结 果**

**2.1 患者情况** 共收集肺部感染 86 例, 根据研究目的及中国侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)<sup>[2]</sup> 20 例怀疑曲霉感染患者纳入病例组, 临床表现多为发热咳痰咯血无特异性。曲霉培养阳性率 55%, 影像学具有典型的晕轮征、新月征或空腔影的仅 3 例, 经病理检查最终 1 例确诊 IPA。66 例非 IPA 患者为对照组, 肺部存在基础结构性病变患者 24 例(36.4%) 比例低于病例组但无统计学差异( $P = 0.487$ )。培养结果见表 1。

**2.2 GM 实验结果** 具体数据见表 2。

**2.3 GMI 诊断价值** 分别取 0.5、0.75 和 1.0 为阳性阈值进行分析, 详见表 3~4、图 1~2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

**表 1 病例组合合格痰或 BALF 标本培养情况**

组别		检出真菌					未检出
		烟曲霉	黄曲霉	其他曲霉	念珠菌	头地霉	真菌
病例组( $n=20$ )	确诊(1)	1	0	0	0	0	0
	临床诊断(10)	5	2	2	1	0	0
	拟诊(9)	0	0	0	6	1	2
对照组( $n=66$ )		4*	0	0	8	0	54

\* : 未经抗真菌治疗在一周内复查即为阴性。

**表 2 血清及 BALF 标本 GMI 结果**

组别	第 1 次血 GMI	BALF GMI	第 2 次血 GMI
病例组	0.629#	1.356	0.609
对照组	0.342*	0.434*	0.384*

# :  $P < 0.01$ , 与 BALF GMI 比较; \* :  $P < 0.01$ , 与病例组比较。

**表 3 血清及 BALF 标本 GMI 不同阈值判读结果**

组别		血 GMI $\geq 0.5$	血 GMI $\geq 0.75$	血 GMI $\geq 1.0$	血 GMI 2 次 $< 0.5$	BALF GMI $\geq 0.5$	BALF GMI $\geq 0.75$	BALF GMI $\geq 1.0$
病例组( $n=20$ )	确诊(1)	1	0	0	0	1	1	1
	临床诊断(10)	6	2	2	4	10	8	7
	拟诊(9)	6	5	2	3	6	4	3
对照组( $n=66$ )		4	3	0	56	12	6	0

**表 4 血清及 BALF 标本不同阈值 GMI 的诊断评价**

标本类型	阈值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
BALF	$\geq 0.5$	85.0	81.8	58.6	94.7
	$\geq 0.75$	65.0	90.9	68.4	89.6
	$\geq 1.0$	55.0	100.0	100.0	88.0
血清	$\geq 0.5$	65.0	84.9	56.5	88.9
	$\geq 0.75$	35.0	95.5	70.0	82.9
	$\geq 1.0$	20.0	100.0	100.0	80.5

**3 讨 论**

侵袭性肺真菌感染的主要病原菌为念珠菌属(17.6%)<sup>[3]</sup>, 但侵袭性曲霉感染因其感染隐匿、进展快、难以诊治和高死亡率等特点受到临床的重视<sup>[4]</sup>。培养检查耗时长而典型的影像学阳性率不高, 病理检查是金标准但以其有创性而受局限。所以 IPA 的诊断主要为临床诊断和拟诊, 确诊病例少。

已知 GM 分布于大多数曲霉和青霉(除马尔尼菲青霉外多不引起人类感染)的胞壁中<sup>[5]</sup>, 采用小鼠单克隆抗体 EBA-2, 可特异性的检测人血清中的 GM, 诊断下限达 1 ng/mL, 比临床表现早 5~10 d, 比高分辨 CT 早 7.2 d, 在欧美国家针对粒细胞减少发热患者已经获准用于 IA 的早期诊断<sup>[6]</sup>, 但目前对肺部感染患者以及 BALF 的研究资料较少。本次研究中肺部存在基础结构性病变的患者对于曲霉的易感性虽有差别但无显著性意义, 还不能考虑为肺真菌感染的独立危险因素<sup>[2]</sup>, 也与国外的资料不同<sup>[7]</sup>需继续评估。

实验结果显示病例组和对照组之间血 GMI 和 BALF GMI 均有统计学差异, 证实这两种标本都能用于检测 GM。但目前各实验室的阈值仍不尽相同<sup>[8-9]</sup>, 本实验比较了阈值为 0.5、

0.75 和 1.0 时 GM 对诊断 IPA 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。血清标本结果与文献是一致的<sup>[6]</sup>。阈值为 0.5 时血清和 BALF 的敏感度都超过了 60%(高于培养), 且 BALF 的敏感度在 3 个水平都高于血清, 说明作为直接受累的器官, 肺部曲霉的局部负载量高于其他体液, 故 BALF GM 的改变比血清更灵敏、更显著, 提示 BALF GM 对于 IPA 的诊断价值可能更大。两者特异度都超过了 80%, 但 BALF 反而低于血清, 这与对照组 BALF 阳性数更多有关, 且血 GMI 2 次大于 0.5 才判断为阳性也提高了其特异度, 而纤维支气管镜检却不易复查; 当阈值增至 1.0 敏感度明显降低但血清和 BALF 的特异度都可以达到 100%, 阳性预测值也可达到 100%。其阳性结果可高度提示 IPA; 而 3 个水平的阴性预测值均明显高于阳性预测值且 BALF 高于血清, 说明其阴性结果更有助于排除诊断。结合图 1~2(见《国际检验医学杂志》网络主页“论文附件”)的变化趋势, 取 GMI = 0.75 左右可以实现较高的敏感度(BALF > 血清)和较好的特异度(血清大于 BALF)以及大于 80% 的阴性预测值。GM 的检测特别是 BALF 的结果对缺乏深部真菌感染诊断依据的肺部感染患者, 可有助于早期提示发生 IPA 的可能。但由于病例组例数较少, 更为准确的阈值界定还有待进一步研究。

病例组中有 2 例血 2 GMI 次小于 0.5、3 例 1 次小于 0.5 但 BALF > 0.5, 其原因可能与曲霉菌在 IPA 疾病发展的不同阶段侵犯气道、肺上皮和血管的时间不同有关<sup>[10]</sup>。另已知有诸多因素会引起血清标本的假阳性<sup>[11-12]</sup>, 而对照组 BALF 的阳性数多于血清, 是否存在更易造成 BALF 的假阳性的因素目前也不能确定。病例组前后两次采血的 GMI 无统计学差异, 有的升高有的降低。使用抗真菌药物之后(<7 d), 部分患者 GMI 即降至 0.5 以下, 除了患者病情轻重(下转第 2835 页)

### 3 讨 论

老年 ACS 由于多样表现类型和冠状动脉病变程度及血流动力学变化不相同,造成该病预后差异性,而目前对其诊断主要依赖于患者的临床表现、心电图(ECG)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)。ECG 对 NSTEMI 的敏感度及特异度均较低,虽然 cTnI 在 NSTEMI 的危险分层和判断预后中起着至关重要的作用<sup>[5-6]</sup>,但它在心肌坏死后才释放入血,在 NSTEMI 的早期可逆阶段很难将其检出,本文通过对老年 ACS 患者血清 Hcy 和 NT-proBNP 水平进行检测,探讨其对 ACS 诊断的临床意义。

NT-proBNP 作为早期心功能损害的标志物可能更为敏感,其水平不但反映心肌缺血程度,而且表达水平显著增加与 CHD 的严重程度及预后密切相关<sup>[7-8]</sup>。近年来,也有文献报道,Hcy 作为一种新的动脉粥样硬化和 ACS 的危险因素检测指标,其高水平的表达不仅与冠脉急性病变和严重程度相关,并对患者的近期疗效及远期预后发病率及死亡率均有重要意义。血中 Hcy 升高使急性冠脉综合征发病率及死亡率增加<sup>[9]</sup>,与本研究结果是一致的。

本研究结果显示,血清 Hcy 和 NT-proBNP 可敏感的反映心肌缺血,提示血清 NT-proBNP 水平升高与 ACS 病情的严重程度密切相关,可反映心肌缺血的严重程度,可作为对 ACS 患者病变程度的判断检测指标。

综上所述,联合检测血清中 Hcy 和 NT-proBNP 水平,不仅针对高危患者进行强化药物治疗和积极血运重建治疗策略具有重要意义,同时在一定程度上可弥补目前临床对缺血性心脏病早期诊断实验指标的匮乏,有望成为预测 ACS 转归的临床生物标志物,对高危患者进行强化药物治疗和积极血运重建治疗策略具有重要意义<sup>[10-12]</sup>。

### 参考文献

[1] 朱永辉. 急性心肌梗死心肌损伤生化标志物检测进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9): 995-997.  
 [2] Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Accuracy of N terminal pro-brain natriuretic peptide to predict mortality or detect acute ische-

mia in patients with coronary artery disease[J]. *Cardiology*, 2008, 109(4): 249-257.  
 [3] 雷小平. 血清同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(6): 619-620.  
 [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.  
 [5] McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(23): 2843-2850.  
 [6] McCann CJ, Glover B M, Menown I B, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J*, 2008, 29(23): 2843-2850.  
 [7] Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Accuracy of Nterminal pro-brain natriuretic peptide to predict mortality or detect acute ischemia in patients with coronary artery disease[J]. *Cardiology*, 2008, 109(4): 249-257.  
 [8] Cameron SJ, Sokoll LJ, Laterza OF, et al. A multi-marker approach for the prediction of adverse events in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 376(12): 168-173.  
 [9] Hansrani M, Stansby G. The use of an in vivo model to study the effects of hyperhomocysteinemia on vascular function[J]. *J Surg Res*, 2008, 145(1): 13-18.  
 [10] Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, et al. A multimeric risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels[J]. *J Intern Med*, 2007, 262(6): 651-658.  
 [11] Nicholls MG, Frampton CM, Yandle TG, et al. BNP: not just for heart failure[J]. *Heart*, 2008, 94(1): 6-7.  
 [12] Eren NK, Ertas F, Yukes U. Additive prognostic value of NT-proBNP over TIM I risk score in intermediate-risk patients with acute coronary syndrome[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2009, 37(1): 1-8.

(收稿日期: 2012-06-05)

(上接第 2833 页)

或个体治疗差异以外也要进一步分析其他影响因素。

### 参考文献

[1] Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(1): 909-917.  
 [2] 中华内科学杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科学杂志, 2006, 45(8): 697-700.  
 [3] 赵娜, 陈虹, 陶娟. 侵袭性肺部真菌感染危险因素分析[J]. 西部医学, 2012, 24(1): 21-23.  
 [4] 王蔚, 周愚, 赵灵, 等. 侵袭性肺曲霉感染诊治进展[J]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2011, 10(5): 500-504.  
 [5] Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(1): 782-800.  
 [6] 曹楠楠, 郑磊, 王前. 侵袭性真菌感染实验室早期诊断方法的现状与展望[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(7): 781-783.  
 [7] 纪宇, 刘代红, 许兰平, 等. 血清半乳甘露聚糖检测对造血干细胞移植后患者侵袭性曲霉感染的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(2): 83-86.

[8] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, 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)[J]. *Consensus Infect Dis*, 2008, 46(2): 1813-1821.  
 [9] 熊祝嘉, 徐英春. 半乳甘露聚糖用于侵袭性曲霉感染实验诊断的研究现状[J]. 中国真菌学杂志, 2007, 2(1): 52-56.  
 [10] Hope WW, Kruhlak MJ, Lyman CA, et al. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an in vitro model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy[J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(3): 455-466.  
 [11] Aubry A, Porcher R, BoRero J, et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(2): 389-394.  
 [12] Surmont I, Stockman W. Glueonate-containing intravenous solutions: another cause of false-positive galactomannan assay reactivity[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(4): 1373.

(收稿日期: 2012-06-17)