

• 临床检验研究论著 •

(1,3)-β-D 葡聚糖检测对深部真菌感染患者合理用药的临床意义

冯强生, 哈小琴, 宋月娟, 高宏伟, 高志武, 薛荣莉
(中国人民解放军兰州军区兰州总医院检验科, 甘肃兰州 730050)

摘要:目的 探讨(1,3)-β-D 葡聚糖监测对深部真菌感染患者抗菌药物合理用药的临床意义。方法 用真菌(1,3)-β-D 葡聚糖检测试剂盒检测 15 例深部真菌感染重症患者血浆(1,3)-β-D 葡聚糖浓度,并结合临床资料对病例进行分析。结果 13 例痰液培养证实真菌感染的患者血浆(1,3)-β-D 葡聚糖浓度高于 100 pg/mL,经氟康唑治疗后,(1,3)-β-D 葡聚糖浓度显著降低。结论 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测可用于真菌感染的早期诊断,指导临床抗菌药物的合理使用。

关键词:真菌感染; 葡聚糖; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)21-2844-02

Clinical significance of (1,3)-β-D glucan detection in rational drug use in patients with invasive fungal infection

Feng Qiangsheng, Ha Xiaoqing, Song Yuejuan, Gao Hongwei, Gao Zhiwu, Xue Rongli
(Department of Clinical Laboratory, Lanzhou Military General Hospital of Lanzhou
Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: **Objective** To explore clinical significance of (1,3)-β-D glucan monitoring in rational use of antimicrobial agents in patients with invasive fungal infection. **Methods** Fungi (1,3)-β-D glucan detection kit was used to detect plasma (1,3)-β-D glucan concentration of 15 patients with severe invasive fungal infection and the cases were analyzed with clinical data. **Results** Plasma (1,3)-β-D glucan concentrations were higher than 100 pg/mL in 13 patients with fungal infection which confirmed by sputum culture, which were significantly reduced after fluconazole treatment. **Conclusion** Plasma (1,3)-β-D glucan detection can be used for early diagnosis of fungal infections, guiding for clinically rational use of antimicrobial agents.

Key words: fungal Infections; glucan; diagnosis

近年来侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFI)的发病率和病死率有明显升高的趋势,且以肺部原发或继发感染最为常见,其在医院内感染的致病菌中真菌占有越来越重要的位置^[1]。快速可靠的诊断是 IFI 治疗成功的关键,而传统的诊断方法存在许多局限性,亟待建立更为便捷可靠的诊断方法。国外研究结果显示,血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对 IFI 的诊断有一定价值^[2-3],其中,真菌包括念珠菌、曲霉菌、隐球菌、肺孢子菌等,分别针对呼吸科、重症监护病房(intensive care unit, ICU)、感染科、血液科、肿瘤科、肾内科等科室。真菌(1,3)-β-D 葡聚糖能特异性激活反应主剂中的 G 因子、凝固酶原等^[4],引起凝固蛋白原转变成凝固蛋白而引起吸光度变化,根据检测其溶液吸光度变化对真菌(1,3)-β-D 葡聚糖浓度进行定量^[5],试剂中添加的两性电解质甘氨酸、氨基糖苷类抗菌药物(Paromycin)及表面活性剂,可抑制脂多糖对 B、C 因子的激活,对革兰阴性菌脂多糖有特异性屏蔽作用,临床上主要用于辅助诊断深部真菌感染^[6-7]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2012 年 12 月至 2013 年 9 月 321 例入院发热待查患者进行血浆(1,3)-β-D 葡聚糖调查,其中,男 181 例,女 140 例;年龄 18~84 岁,平均 51 岁。对(1,3)-β-D 葡聚糖浓度大于 100 pg/mL 且有历史记录的 15 例重症患者进行分析。

1.2 血浆的制备 用含有少许无菌抗凝剂(肝素类)的一次性无菌无热源真空采血管静脉 4 mL,3 000 r/min 离心 1 min。

1.3 待测样品制备 取富血小板血浆 0.1 mL,加入装有

0.9 mL 样品处理液中,混匀后 70 ℃ 孵育 10 min,取出后立刻放入冷却槽中冷却 5 min,即为待测血浆样品。

1.4 方法 按照真菌(1,3)-β-D 葡聚糖检测试剂盒操作说明,运用 MB-80 微生物快速动态检测系统(北京金山科技发展有限公司)对患者(1,3)-β-D 葡聚糖血样浓度进行检测。取待测血浆 0.2 mL 直接加入酶反应主剂中,溶解后使用微量加样器移至 9 mm×65 mm 标准无热源平地试管中(不产生气泡),插入 MB-80 微生物快速动态检测系统中进行反应,反应结束后检测系统自动计算待测血浆中革兰阴性菌脂多糖浓度。

1.5 判定标准 (1,3)-β-D 葡聚糖浓度:<10 pg/mL,无深部真菌感染(隐球菌,接合菌除外);≥10~20 pg/mL,为观察治疗,需连续检测以便确诊;>20 pg/mL,为阳性,怀疑为深部真菌感染,建议接合临床症状进行治疗^[8]。

2 结果

(1,3)-β-D 葡聚糖浓度大于 100 pg/mL 且有历史记录的 15 例重症患者的入院诊断、初始(1,3)-β-D 葡聚糖值、微生物培养结果、临床抗菌药物使用和用药后(1,3)-β-D 葡聚糖值分析见表 1。15 例患者中 ICU 重症感染患者占多数、呼吸内科和消化内科等科室,基础疾病有肺部感染、脓肿、尿毒症和外伤等多种疾病,患者入院初始真菌(1,3)-β-D 葡聚糖值大于 100 pg/mL,微生物痰培养结果显示 9 例为白色假丝酵母菌(1 例腹腔引流液),3 例无培养结果,1 例酵母样真菌,1 例克柔假丝酵母菌,1 例涂片检出真菌孢子。临床抗真菌药物治疗,14 例患者使用氟康唑,2 例使用左氧氟沙星,剂量 0.2~0.8 g。

表 1 真菌(1,3)-β-D 葡聚糖的连续监测与临床用药

序号	基础疾病	标本	培养结果	科室	葡聚糖浓度(pg/mL)		临床用药	
					用药前	用药后	抗菌药物	剂量(g)
1	呼吸衰竭	痰液	酵母样真菌	ICU	305.50	70.23	氟康唑	0.2
2	肺部感染	痰液	白色假丝酵母菌	干二科	141.20	<10.00	氟康唑	0.4
3	糖尿病酮症酸中毒	咽部分泌物	白色假丝酵母菌	ICU	778.30	<10.00	氟康唑	0.2
4	尿毒症	痰液	白色假丝酵母菌	肾脏病内科	>1 000.00	<10.00	氟康唑	0.6
5	呼吸衰竭	痰液	白色假丝酵母菌	ICU	160.30	<10.00	氟康唑	0.2
6	急性脑血管病	—	—	神经内科	>1 000.00	116.60	氟康唑	0.2
7	肝脓肿	痰液	白色假丝酵母菌	ICU	>1 000.00	<10.00	左氧氟沙星	0.3
8	霍奇金病	痰液	白色假丝酵母菌	血液科	178.90	17.60	左氧氟沙星	0.3
9	多系统功能衰竭	—	—	ICU	270.20	36.83	氟康唑	0.2
10	慢性肾功能不全尿毒症	—	—	泌尿外科	104.03	<10.00	氟立康唑	0.2
11	肺炎	痰液	白色假丝酵母菌	呼吸内科	160.30	14.82	氟康唑	0.2
12	妊娠	痰液	涂片检出真菌孢子	ICU	444.60	91.87	氟康唑	0.15
13	左臀部外伤	腹腔引流液	克柔假丝酵母菌	ICU	>1 000.00	35.48	氟康唑	0.8
14	乙肝、黄疸待查	痰液	白色假丝酵母菌	消化内科	>1 000.00	147.50	氟康唑	0.4
15	肺肿瘤	痰液	白色假丝酵母菌	呼吸内科	610.30	153.70	氟康唑	0.2

—:此项目无数据。

3 讨 论

近年来 IFI 的发病率和病死率有明显升高的趋势,且以肺部原发或继发感染最为常见,在医院内感染的致病菌中真菌占有越来越重要的位置。快速可靠的诊断是 IFI 治疗成功的关键,而传统的诊断方法存在许多局限性,亟待建立更为便捷可靠的诊断方法。国外研究结果显示,血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对 IFI 的诊断有一定价值。

深部真菌感染增多且复杂,早期症状无特异性,往往被原发病掩盖,病程长,发现较晚,病死率高^[9]。因此,对深部真菌感染治疗成败的关键在于早期诊断^[10]。真菌感染就医的患者,往往病情严重,传统的微生物分离、培养与鉴定需要时间较长,患者在等待期间有可能病情加重,甚至死亡。快速确定真菌感染后,选择好治疗方案,有针对性使用抗真菌类药物。为临床选用不良反应小,疗效高,价格适宜的药物提供准确的依据^[10-12]。应用抗真菌药物后,定期检测血浆中(1,3)-β-D 葡聚糖浓度变化,评价选用药物的有效性^[13-15]。

15 例患者中 ICU 重症感染患者占多数,患者入院初始真菌(1,3)-β-D 葡聚糖值大于 100 pg/mL,微生物痰培养结果 9 例为白色假丝酵母菌(1 例腹腔引流液),3 例无培养结果,1 例酵母样真菌,1 例克柔假丝酵母菌,1 例涂片检出真菌孢子。临床抗真菌药物治疗,14 例患者使用氟康唑,2 例使用左氧氟沙星,用药后真菌(1,3)-β-D 葡聚糖为阴性或呈明显下降,说明患者使用氟康唑治疗具有明显的疗效。(1,3)-β-D 葡聚糖可用于深部真菌感染的早期诊断,指导临床经验用药,为抗菌药物的疗效评估提供依据。

参考文献

[1] 皱先彪,施毅,桑红. 肺部真菌感染概述//赵蓓蕾. 现代肺部真菌病学[M]. 北京:人民军医出版社,2004.

[2] 且沛华,赵蓓营,施毅等. 1,3-β-D 葡聚糖检测诊断侵袭性真菌感染的临床价值[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):31-34.

[3] Mori T,IkemotoH,et al. Evaluation of Plasma(1-3)-β-D-Glucan Measurement by the Kinetic turbidimetric Limulus Test for the Clinical Diagnosis of Mycotic Infection[J]. Eur J Clin Chem Clin Biochem,1997,35:553-560.

[4] Saraswat-Ohri S,Vashishta A,Vetvicka V,et al. Biological properties of (1→3)-β-D-glucan-based synthetic oligosaccharides[J]. J Med Food,2011,14(4):369-376.

[5] 张建芳,徐修礼,樊新,等. 深部真菌感染患者(1,3)-β-D 葡聚糖检测的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2005,15(3):354-355.

[6] Senn L,Robinson JO,Schmidt S,et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(6):878-885.

[7] 刘芳,王莉许,殊阳,等. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测诊断侵袭性真菌感染的临床研究[J]. 中国医师进修杂志,2009,32(1):20-23.

[8] 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,2006,45(8):697-700.

[9] Akamatsu N,Sugawara Y,Kaneko J,et al. Preemptive treatment of fungal infection based on plasma (1-→ 3)beta-D-glucan levels after liver transplantation[J]. Infection,2007,35(5):346-351.

[10] 马军. 侵袭性真菌感染的流行病学[J]. 中华医学杂志,2005,8(5):1443-1444.

[11] 席丽艳,鲁长明,李军,等. 疑似深部真菌感染患者血中(1,3)-β-D 葡聚糖的检测[J]. 中华皮肤科杂志,2004,37(8):484-486.

[12] 王晶,景红梅,王继军,等. 血浆(1,3)-β-D 葡聚糖和半乳糖甘露聚糖检测在急性放射病侵袭性真菌感染防治中的临床意义[J]. 中华放射医学与防护杂志,2010,30(5):327-330.

[13] Senn L,Robinson JO,Schmidt S,et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(6):878-885.

[14] Pickering JW,Sant HW,Bowles CA,et al. Evaluation of a (1-→ 3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections [J]. J Clin Microbiol,2005,43(12):5957-5962.

[15] Usami M,Ohata A,Horiuchi T,et al. Positive (1->3)-beta-D-glucan in blood components and release of (1->3)-beta-D-glucan from depth-type membrane filters for blood processing[J]. Transfusion,2002,42(9):1189-1195.

(收稿日期:2013-09-12)