

• 论 著 •

G 试验对 COPD 合并侵袭性肺部真菌感染的诊断性能评价^{*}张 乐, 尹 宁[△]

(新疆医科大学第六附属医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830002)

摘要: 目的 评价(1,3)- β -D 葡聚糖检测(G 试验)在慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并侵袭性肺部真菌感染(IPFI)诊断中的应用价值。方法 选取有 IPFI 高危因素的 96 例 COPD 患者, 将患者分为 IPFI 组与非 IPFI 组。对纳入研究者进行 G 试验, 并同时留取患者痰液做传统方法(痰涂片和真菌培养)的检查。通过受试者工作特征曲线(ROC)计算 G 试验和传统方法的曲线下面积, 比较两项检查的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和曲线下面积。结果 以 20 pg/mL 为临界值, IPFI 组的(1,3)- β -D 葡聚糖浓度明显高于非 IPFI 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), G 试验的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 89.5%、89.6%、68.0%、97.2%。G 试验和传统方法的 ROC 曲线下面积分别为 0.942 和 0.790。结论 G 试验较传统方法简便、省时且阳性率高, 可作为 COPD 合并 IPFI 早期诊断指标为临床提供诊疗依据。

关键词: (1,3)- β -D 葡聚糖; 慢性阻塞性肺疾病; 肺部真菌感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.10.017

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2015)10-1360-02

The performance evaluation of G test on patients with invasive pulmonary fungal infections complicated with chronic obstructive pulmonary disease^{*}

Zhang Le, Yin Ning[△]

(Clinical Laboratory, the Sixth Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830002, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of (1,3)- β -D-glucan(G test) in the diagnosis of invasive pulmonary fungal infection (IPFI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** 96 COPD patients with high risk of IPFI were enrolled in the study, and were divided into IPFI group and non-IPFI group. The G test were performed on those people while the traditional methods sputum smear and fungal culture were also performed. The (1,3)- β -D-glucan concentrations of IPFI group and non-IPFI group were compared, and then the areas under receiver operating characteristic curve(ROC) were calculated. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and the area under ROC of the two methods(G test and traditional methods) were compared. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of G test were 89.5%, 89.6%, 68.0%, 97.2%, respectively, when 20 pg/mL was the critical value. Areas under curve were 0.942 for G test, and 0.790 for traditional method. **Conclusion** The detection of (1,3)- β -D-glucan might be faster and with higher positive rate than traditional method, and could be used for the early diagnosis of IPFI, provide reference for the treatment.

Key words: (1,3)- β -D-glucan; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary fungal infection

随着空气污染加重, 人口老龄化速度加快, 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患病率也逐年升高。据预测 2020 年 COPD 在全球主要疾病引起的病死率将由 1990 年的第 6 位上升至第 3 位。在中国, 40 岁以上的居民 COPD 患病率高达 8.2%, 在主要致死性疾病排名中仅次于肿瘤和脑血管疾病, 位居第 3 位^[1]。而这些 COPD 的患者本身免疫力低下, 加之广谱抗菌药物、免疫抑制剂及各种侵袭性操作的影响, 其发生侵袭性肺部真菌感染(IPFI)的概率大大增加。IPFI 的临床症状不典型, 传统的细菌培养及痰涂片检查阳性率低、时效性差, 因而, 如何能在真菌感染早期进行诊断和干预成为其治疗效果和预后是否良好的关键。本研究旨在比较(1,3)- β -D 葡聚糖检测(G 试验)与传统检测方法的诊断效能, 探讨 G 试验在 COPD 合并 IPFI 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 3 月至 2014 年 4 月在本院呼吸科病房住院的 96 例存在真菌感染高危因素的 COPD 患者, 男 51 例、女 45 例, 综合分析患者的宿主因素、临床特征、微生物检查和组织病理学特征, 根据 IPFI 的诊断标准与治疗原则(草

案)^[2]将纳入对象分为: 确诊、临床诊断(不以 G 试验阳性作为诊断标准)、拟诊和非 IPFI。其中, 确诊、临床诊断及拟诊患者作为 IPFI 组, 非 IPFI 的患者作为非 IPFI 组。所有纳入研究者在近期未给予抗真菌治疗且排除其他部位真菌感染。IPFI 组, 19 例, 男 11 例、女 8 例, 年龄 50~83 岁, 平均(71.3±8.2)岁; 非 IPFI 组, 77 例, 男 40 例、女 37 例, 年龄 49~90 岁, 平均(69.7±10.3)岁。两组间年龄比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 血浆(1,3)- β -D 葡聚糖的检测使用北京金山川科技发展公司生产的 GKT-5M SET 动态真菌检测试剂盒、T02 智能恒温仪、冰浴槽及 MB80 微生物快速动态检测系统。痰涂片检测真菌使用革兰染色, 痰真菌培养使用沙保罗培养基, 以《全国临床检验操作规程》^[3]为标准, 严格按标准执行。

1.3 方法 所有患者采集空腹静脉血 2 mL, 采用 MB-80 微生物动态快速检测系统检测血浆(1,3)- β -D 葡聚糖浓度, 大于 20 pg/mL 为阳性。同时, 留取痰液做传统方法的检查, 标本的留取及处理方法以《全国临床检验操作规程》^[3]为标准严格执行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。

* 基金项目: 新疆医科大学科研创新基金立项项目(XJC2012152)。 作者简介: 张乐, 女, 检验技师, 主要从事临床微生物学与检验的研究。

△ 通讯作者, E-mail: yinnyingyyd@126.com。

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; IPFI 组与非 IPFI 组 G 试验结果为非正态分布, 采用中位数及四分位数表示 [$M(P_{25} \sim P_{75})$], 其组间比较采用独立样本秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计算 G 试验和传统方法的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值, 绘制受试者工作特征曲线(ROC)图, 根据两种检查的曲线下面积比较诊断效能。

2 结 果

2.1 G 试验 以大于 20 pg/mL 为阳性诊断阈值, 在 96 例研究对象中, G 试验阳性 25 例, 其中 IPFI 组 17 例; G 试验阴性的 71 例中, 有 2 例为 IPFI 组符合临床诊断的患者。两组间葡萄糖水平比较, 差异有统计学意义 ($Z = 85.00, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 IPFI 组与非 IPFI 组血浆(1,3)- β -D 葡萄糖浓度比较 (pg/mL)

组别	中位数 (M)	四分位数 ($P_{25} \sim P_{75}$)
IPFI 组	51.18	31.46~62.58
非 IPFI 组	10.00	10.00~10.00

统计量 $U = 85.00$, 双侧渐进概率 $P < 0.01$ 。

2.2 G 试验与传统方法的比较 G 试验的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 89.5%、89.6%、68.0%、97.2%, 传统方法的为 63.2%、94.8%、75.0%、91.3%, ROC 曲线下面积 G 试验为 0.942, 大于传统方法的 0.790, 见图 1。

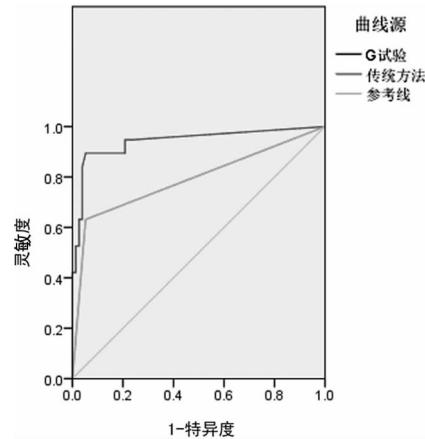


图 1 G 试验和传统方法的 ROC 曲线

3 讨 论

近年来, IPFI 的发病率呈逐年上升趋势, 长期住院治疗和多种侵袭性操作是其主要危险因素^[4]。IPFI 在侵袭性真菌病中占首位, 感染的病原菌以白色念珠菌和曲霉菌最为多见^[5], 其中白色念珠菌的病死率为 30%~40%, 曲霉菌的病死率高达 50%~100%。目前认为深部真菌感染时条件致病真菌在体内被机体免疫系统破坏, 真菌细胞壁中的葡萄糖抗原成分大量释放入血, 导致其检测值升高^[6]。传统的诊断方法由于时效性差, 一般需要 5~7 d, 且口咽部存在念珠菌及曲霉菌的定植, 培养结果无法区分是定植还是感染, 而 G 试验检测只需要 2 h, 远远早于真菌培养结果的报告时间。有研究表明 G 试验检测值可以区分出定植或感染, 当浓度超过 20 pg/mL 时作为肺念珠菌感染的依据^[7]。此外, 对真菌培养阳性者进行血清(1, 3)- β -D 葡萄糖检测, 也可以区分出感染和定植。因而 G 试验越来越受到广泛关注, 现已被欧洲癌症研究治疗及真菌研究组织(EORTC/MSG)认定作为真菌感染的微生物学依据^[8]。

本研究中, G 试验的灵敏度和特异度分别为 89.5%、89.6%, 日本的一项研究结果是 83.3% 和 92.6%^[9]。国内很多研究的灵敏度和特异度也均在 80% 以上^[10-12], 与本研究的结果相仿。相比而言, 传统方法的特异度较高, 但其灵敏度只有 63.2%, 这与方法本身的阳性率较低有关。所以, 在实际工作中可以将两种方法联合使用以提高诊断效率。

然而, G 试验也存在一定的局限性。除结核分枝杆菌和隐球菌不能被检出外, 经过经验性或预防性抗真菌治疗的患者也会出现假阴性的结果。本研究中 77 例非 IPFI 的患者中有 8 例出现假阳性结果, 考虑可能与标本污染或使用了 β 内酰胺类药物有关。总而言之, G 试验是诊断 IPFI 的早期、快速、有效的方法, 临床医生在发现有可疑真菌感染时就该早期监测, 并做相应的培养及实验室检查以辅助诊断, 同时根据患者的临床表现、影像学特征等其他证据及早给予相应治疗, 以期提高治愈率并最终降低病死率。

参 考 文 献

- [1] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(8): 753-760.
- [2] 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]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(21): 1748-1751.
- [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 725-730.
- [4] Presterl E, Parschalk B, Bauer E, et al. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients [J]. Int J Infect Dis, 2009, 13(6): 707-712.
- [5] William F, Wright DO, MPH, et al. (1-3)- β -D-Glucan Assay: a review of its laboratory and clinical application [J]. Labmedicine, 2011, 42(11): 679-685.
- [5] Wright WF, Overman SB, Ribes JA, et al. (1-3)- β -D-Glucan Assay: a review of its laboratory and clinical application [J]. Lab Med, 2011, 42(11): 679-685.
- [6] Mohr JF, Sims C, Paetznick V, et al. Prospective survey of (1→3)- β -D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(1): 58-61.
- [7] Richards EP, Mohammadi S, Forrest GN. 1-3 β -D-glucan: From Diagnosis to Prognosis [J]. Curr Fungal Infect Rep, 2013, 7(1): 15-20.
- [8] Wingard JR. Have novel serum markers supplanted tissue diagnosis for invasive fungal infections in acute leukemia and transplantation [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 25(4): 487-491.
- [9] Yoshida K, Shoji H, Takuma T, et al. Clinical viability of Fungi-tell, a new (1→3)- β -D-glucan measurement kit, for diagnosis of invasive fungal infection, and comparison with other kits available in Japan [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(4): 473-477.
- [10] 鲍祯, 张庆亮, 焦鹏飞, 等. G 试验检测在慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺部真菌感染患者中的诊断价值 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(6): 46-47.
- [11] 左向华, 陈建魁, 于农, 等. 侵袭性真菌感染患者 1,3- β -D 葡萄糖检测的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(3): 220-221.
- [12] 李光迪, 王应芳, 施鑫鹤, 等. 血清(1-3)- β -D-葡萄糖在深部真菌感染诊断中的应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(20): 3244-3246.