

· 短篇论著 ·

# 血清(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测在老年慢性阻塞性肺病真菌感染中的临床应用

教家富, 张秀芳, 孙 瑞, 孙 峰

(安徽省亳州市人民医院, 安徽亳州 236800)

**摘要:**目的 研究老年慢性阻塞性肺病(COPD)患者在发生真菌感染时血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平变化的临床诊断价值。方法 选择在该院住院患者,经痰培养确诊为侵袭性真菌感染的老年 COPD 患者 42 例作为实验组,检测血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平;选择 31 例在该院住院诊断为老年性 COPD 患者,经痰培养为细菌感染的患者作为观察组;40 例在该院住院诊断为老年性 COPD 患者,经痰培养为无致病菌生长的患者作为对照组,使用统计学方法对 3 组血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平进行统计分析。结果 血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平在 3 组不同人群中的水平差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中实验组血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平明显高于观察组与对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组与对照组检测结果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对 3 组人群血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测阳性率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 67.54, P < 0.05$ ),阳性预测值为 94.12%,阴性预测值为 87.34%。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积、灵敏度、特异度分别为 0.929、76.19%、98.61%。结论 血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平在老年性 COPD 真菌感染性中有较高的诊断价值,以 60 pg/mL 作为老年性 COPD 真菌感染的临界值能为临床在诊断中提供可靠的参考依据。

**关键词:**真菌感染; 老年; 慢性阻塞性肺病; (1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.024

**中图法分类号:**R592;R563;R446.11

**文章编号:**1673-4130(2019)11-1382-03

**文献标识码:**B

从青霉素在上世纪二十年代被发现到目前的近百年来,抗菌药物被广泛应用,但矛盾也日渐突出,广谱耐药的超级细菌不断出现,真菌感染特别是深部真菌感染也有增多的趋势。我国已进入老龄化社会,老人的健康问题也被广泛重视,慢性阻塞性肺病(COPD)是老年人的常见病,其发病率也在逐年上升,在老年性 COPD 患者中合并真菌感染的人群也日趋增多。由于老年患者免疫力弱、抵抗力差,在出现肺部侵袭性真菌感染时治愈困难,病死率较高<sup>[1-2]</sup>。传统真菌感染诊断一般依靠涂片镜检和真菌培养,涂片镜检虽方便但阳性率低,真菌培养耗时较长。本研究利用血清检测(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平,2 h 内报告结果,以期快速而准确地诊断老年性 COPD 真菌感染提供有力依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 8 月在本院住院的 113 例 COPD 患者为研究对象,42 例经痰培养确诊为真菌感染(实验组),其中男 25 例,女 17 例,平均年龄为(78.19 $\pm$ 7.13)岁;31 例经痰培养为细菌感染(观察组),其中男 19 例,女 12 例,平均年龄为(73.48 $\pm$ 11.55)岁;40 例经痰培养为无致病菌生长(对照组),其中男 24 例,女 16 例,平均年龄为

(75.45 $\pm$ 8.86)岁。各组患者在实验前确认在 3 d 内未食用蘑菇等菌类食品,年龄均在 60 岁以上。

**1.2 试剂与仪器** 仪器为 MB-80 微生物快速动态检测系统;试剂有内含 G 因子、凝固酶原及凝固蛋白原的冷冻干燥品的反应主剂;样品处理液为含表面活性剂、K<sup>+</sup>、Mg<sup>2+</sup> 离子组成的溶液样品处理液组成。(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测流程按照仪器与试剂说明书,结合实验室情况编写(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测标准化操作程序。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,符合正态分布的计量资料表示方式为  $\bar{x} \pm s$ ,多组间比较采用单因素方差分析;3 组阳性率的比较(%),采用  $\chi^2$  检验进行分析比较,计算受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC),当  $P < 0.05$  时表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组人群年龄与血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平比较** 血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平在 3 组不同人群中的水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 3 组人群血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平两两比较结果中,实验组与另外两组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );在观察组与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果

见表 1。

表 1 3 组人群年龄与血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平比较表(̄x±s)

组别	n	年龄(岁)	(1,3)-β-D 葡聚糖(pg/mL)
实验组	42	78.19±7.13	109.29±67.13
观察组	31	73.48±11.55	34.19±20.16
对照组	40	75.45±8.86	33.96±14.17
F		3.371	40.107
P		0.38	0

2.2 3 组人群血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测阳性率(%)比较 血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平医学决定水平为 60 pg/mL,检测结果高于 60 pg/mL 为阳性,对 3 组人群血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测阳性率比较,差别有统计学意义( $\chi^2 = 67.54, P < 0.05$ ),实验组阳性率明显高于其他两组。血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测在老年性 COPD 中的阳性率为 30.09%,根据侵袭性肺部真菌感染的诊断标准<sup>[3]</sup>,本次试验真阳性 32 例,假阳性 2 例,假阴性 10 例,真阴性 69 例,(1,3)-β-D 葡聚糖试验阳性预测值为 94.12%,阴性预测值为 87.34%。见表 2。

表 2 三组人群血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测阳性率(%)

组别	阳性(n)	阴性(n)	合计	阳性率(%)
实验组	32	10	42	76.19
观察组	1	30	31	3.23
对照组	1	39	40	2.50

2.3 ROC 曲线分析 血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平在诊断老年性 COPD 真菌感染时的临界值为 60 pg/mL,AUC、灵敏度、特异度分别为 0.929、76.19%、98.61%,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结果见图 1。

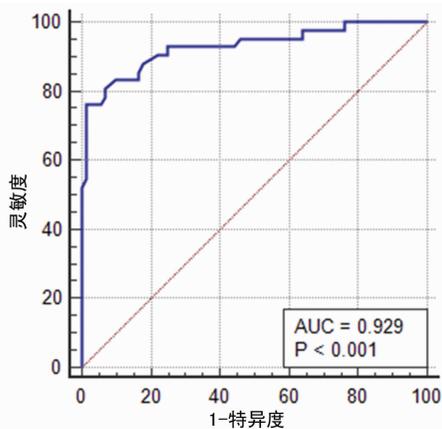


图 1 (1,3)-β-D 葡聚糖诊断老年 COPD 真菌感染的 ROC 曲线下面积

### 3 讨论

近年来随着空气污染、抗菌药物滥用、人口老龄

化等因素影响,老年性 COPD 发病率在不断增高,而肺部真菌感染的人数也在大幅度增加。由于老年人身体免疫力低下,在侵袭性肺部真菌感染时病情凶险,变化复杂,若患有 COPD,其病死率在 40% 以上<sup>[4]</sup>。疾病早期的抗真菌、激素治疗能很大程度上提高患者的治愈率、生存率<sup>[5]</sup>。但目前临床上缺少对真菌快速有效的诊断手段,在感染早期,医生对患者是否感染真菌的判断往往依靠经验,CT、核磁共振等影像学检查手段检出阳性率不高<sup>[6-7]</sup>,有部分患者无法确诊是否有真菌感染,易误诊、漏诊。肺部的真菌学检查一般依靠痰涂片检测及真菌培养,痰涂片检测虽然快速但由于取材及菌量较少等因素限制,阳性率较低<sup>[8-9]</sup>;培养标本对于老年人来说取材困难,难以准确采集到病灶,且培养耗时较长,不能及时得到结果。而血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测只需抽血送检 2 h 内就能得出检测结果,且标本采集方便快捷,检测易自动化,适用于大批量标本的检测,在欧洲和美国 2008 年已修订的关于真菌感染的诊断标准中已将血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平检测放入微生物学标准中<sup>[10]</sup>。

(1,3)-β-D 葡聚糖是真菌细胞壁的主要成分,其含量可达 50% 以上,而在其他微生物的细胞中目前尚未发现含有此物质<sup>[11]</sup>。当机体受到侵袭性真菌感染时,在机体免疫等方面因素的作用下,真菌在被吞噬细胞吞噬后,其细胞裂解、破碎,(1,3)-β-D 葡聚糖释放进入血液循环。当机体表面被真菌感染时(皮癣等),由于皮肤的屏障作用(1,3)-β-D 葡聚糖不能进入血液,所以血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平一般不会升高<sup>[12]</sup>。因此血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平对于判断深部真菌的侵袭性感染有着较强的特异度和灵敏度。

但在张丽琴等<sup>[13]</sup>的研究中发现在无真菌感染的健康人血清(1,3)-β-D 葡聚糖水平有单个标本水平大幅度升高的情况,在排除标本污染等原因后,经调查发现是由于被检测者在近期有食用蘑菇的情况,经其研究发现菌类食物的细胞壁同样含有大量(1,3)-β-D 葡聚糖,在人体食用大量的菌菇之后,(1,3)-β-D 葡聚糖经肠道吸收进入血液导致检测结果出现假阳性。因此在做血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测达到阳性预测值时首先要排除患者食用菌菇的情况,以排除假阳性,以免出现误诊为深部真菌感染的结果。

本研究发现,实验组的感染病原菌大部分为革兰阴性杆菌,观察组与对照组比较时差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。在研究中发现,血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测在老年性 COPD 患者中的阳性率为 30.09%,阳性预测值为 94.12%,阴性预测值为 87.34%;在使用 60 pg/mL 作为临床诊断老年性 COPD 真菌感染的临界值时,其 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.929、76.19%、98.61%,这表明血清(1,3)-β-D 葡聚糖检测

诊断老年性 COPD 真菌感染是准确性较高的指标。本研究特异度与部分研究<sup>[14]</sup>有一定差别,这可能与抽样有关。研究显示血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测在实验组中的阳性率明显高于其他两组,对老年性 COPD 真菌感染患者进行血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测特异度较强,因此出现阳性时提示应及时进行抗真菌治疗,而在试验阴性时,不能排除真菌感染的可能性,应根据临床表现使用培养、病理等其他手段辅助诊断,以防漏诊,延误病情。

有研究显示,肺部侵袭性感染病原菌大部分是白色念珠菌和曲霉菌,这与本研究实验组中病原菌大致相同<sup>[15]</sup>,有研究者认为不同真菌菌种感染时血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平有差别<sup>[16]</sup>,由于在临床上治疗白色假丝酵母菌和曲霉菌感染的药物基本相同,因此笔者未对肺部不同真菌感染时的血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平进行深入研究。在实验组与另外 2 组对照比较时发现,患有 COPD 的老年患者在受到侵袭性真菌感染时血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平会明显升高,阳性预测效果较强。当老年人患有 COPD 时,肺通气不畅,再加上老年人免疫力低下,抵抗力弱,更易受到真菌的侵袭性感染,且由于患有阻塞性肺病,造成病情发展较快、隐匿性较强<sup>[15]</sup>。目前针对深部真菌感染的治疗药物有限,耐药问题日益严重<sup>[16]</sup>。找到侵袭性真菌感染的快速准确的诊断手段显得尤为重要,特别是对于 COPD 患者,早发现、尽早规范化治疗真菌感染,能减少医疗资源浪费,为患者减轻痛苦,节约治疗资金,减少耐药菌的产生,因此要为 COPD 疑似真菌感染的患者尽早监测血清(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖水平,为临床提供最佳的治疗时机和治疗方案。

### 参考文献

[1] 顾华. 急诊 ICU 患者侵袭性肺部真菌感染的调查与分析[J]. 中国保健营养, 2017, 27(16): 7.

[2] 何洪文, 刘于先, 曾飞凤, 等. 呼吸科与 ICU 侵袭性肺部真菌感染的临床观察[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(2): 171-173.

[3] 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.

[4] 赵兰兰, 刘远程, 钱效森. 血浆(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发侵袭性肺部真菌感染的诊断价值[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(7): 96-97.

[5] 沈震宇. 伏立康唑治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺部真菌感染的疗效及安全性[J]. 中国实用医刊,

2016, 43(13): 104-105.

[6] 张南. 低剂量多层螺旋 CT 对肺部真菌感染的诊断价值[J]. 世界临床医学, 2017, 11(7): 221.

[7] 王路虎. 探讨 CT 应用于临床诊断和治疗肺部真菌感染的价值[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(82): 16200-16201.

[8] 蒋春英. 痰标本真菌涂片和培养阳性结果对侵袭性肺部真菌感染的诊断价值[J]. 大家健康(下旬版), 2017, 11(3): 56.

[9] 陆开玲. 痰标本真菌涂片和培养阳性在侵袭性肺部真菌感染中诊断意义[J]. 保健文汇, 2017, 2(4): 54.

[10] DE PAUW B, WALSH T J, DONNELLY J P, 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) C[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.

[11] NGUYEN M H, WISSEL M C, SHIELDS R K, et al. Performance of Candida real-time polymerase chain reaction, (1,3)- $\beta$ -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(9): 1240-1248.

[12] GEFEN A, ZAIDMAN I, SHACHOR-MEYOUHAS Y, et al. Serum galactomannan screening for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children after stem cell transplantation or with high-risk leukemia[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2015, 32(2): 146-152.

[13] 张丽琴, 肖九长, 戴薇, 等. 血清(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测对血液病患者侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 医学信息, 2015, 28(39): 84-85.

[14] 高东田, 申爱华. GM 试验和 G 试验对侵袭性肺部真菌感染的诊断价值及临床疗效评价[J]. 检验医学, 2018, 33(1): 44-49.

[15] 郭华. G 试验早期诊断侵袭性肺部真菌感染临床观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2017, 29(2): 163-164.

[16] 吕沛华, 赵蓓蕾, 施毅, 等. 侵袭性肺部真菌感染动物模型制作及血浆  $\beta$ -葡聚糖检测的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(11): 1328-1331.

[17] 谢永平, 黎国梅, 温杰冉, 等. 血清(1-3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测在肺部真菌感染疗效评价中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(5): 517-518.

[18] 赵辉, 王群, 赵冰, 等. 深部真菌的感染特点及耐药分析[J]. 中国医药科学, 2014, 3(8): 52-54.

(收稿日期: 2018-11-20 修回日期: 2019-01-28)