

血清 G 和 GM 试验对侵袭性肺曲霉菌病的诊断价值

李乐乐 周雨笋 杨甜 刘淑慧 任远中 李慧
(青岛大学附属医院检验科, 山东 青岛 266071)

[摘要] **目的** 探讨血清 1,3-β-D-葡聚糖(G)和半乳甘露聚糖(GM)试验对侵袭性肺曲霉菌病(IPA)的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 12 月我院 68 例 IPA 住院患者(IPA 组)及同时期 128 例非 IPA 住院患者(非 IPA 组)的血清 G 和 GM 试验结果,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)、cut-off 值,以及 G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的灵敏度和特异度等。**结果** IPA 组和非 IPA 组血清中 G 的含量分别为(203.03±56.26)和(29.42±4.71)μg/L,血清中 GM 的含量分别为(1.14±0.62)和(0.32±0.07)μg/L,IPA 组均显著高于非 IPA 组,差异有统计学意义($t=3.537, 5.308, P<0.05$)。G 试验和 GM 试验 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.637 和 0.756,各自相应的 cut-off 值分别为 35.60 和 0.46 μg/L。在该 cut-off 值下,G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的灵敏度分别为 82.35%、55.47%,特异度分别为 61.76%、80.47%,两者诊断 IPA 的灵敏度和特异度比较差异均有统计学意义($\chi^2=7.16, 18.37, P<0.05$)。**结论** G 试验和 GM 试验对 IPA 有较高的诊断价值,两者作为辅助诊断 IPA 的重要检测技术,优势互补;确定合适的诊断 IPA 的 G 试验和 GM 试验的 cut-off 值,将有助于提高 IPA 的诊断率。

[关键词] 侵袭性肺曲霉菌病;1,3-β-D-葡聚糖;半乳甘露聚糖;ROC 曲线;早期诊断;cut-off 值
[中图分类号] R563;R519.7;R446.1 **[文献标志码]** A

VALUE OF SERUM (1,3)-β-D-GLUCAN AND GALACTOMANNAN TESTS IN DIAGNOSIS OF INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS LI Lele, ZHOU Yusun, YANG Tian, LIU Shuhui, REN Yuanzhong, LI Hui (Department of Laboratory, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of serum (1,3)-β-D-glucan (G) and galactomannan (GM) tests in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods** A retrospective analysis was performed for the results of serum G and GM tests of 68 patients with IPA (IPA group) and 128 patients without IPA (non-IPA group) who were hospitalized in our hospital from June 2017 to December 2018. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to calculate the area under the ROC curve (AUC), cut-off value, and the sensitivity and specificity of G-test and GM-test in the diagnosis of IPA. **Results** Compared with the non-IPA group, the IPA group had significantly higher serum levels of G ((203.03±56.26) μg/L vs (29.42±4.71) μg/L, $t=3.537, P<0.05$) and GM ((1.14±0.62) μg/L vs (0.32±0.07) μg/L, $t=5.308, P<0.05$). The AUCs of G-test and GM-test were 0.637 and 0.756, respectively, with the cut-off values of 35.60 μg/L and 0.46 μg/L, respectively. At the above cut-off values, G-test had a sensitivity of 82.35% and a specificity of 61.76% in the diagnosis of IPA, while GM-test had a sensitivity of 55.47% and a specificity of 80.47%, and there were significant differences in sensitivity and specificity between the two tests ($\chi^2=7.16, 18.37, P<0.05$). **Conclusion** Both G-test and GM-test have a high diagnostic value for IPA and can complement each other's advantages, and therefore, they can be used as important detection techniques for the auxiliary diagnosis of IPA. The suitable cut-off values of G-test and GM-test for the diagnosis of IPA should be determined to improve the diagnostic rate of IPA.

[KEY WORDS] Invasive pulmonary aspergillosis; 1,3-β-D glucan; Galactomannan; ROC curve; Early diagnosis; Cut-off value

侵袭性肺曲霉菌病(IPA)是指曲霉菌侵入气管、支气管及肺组织,并在其中生长繁殖导致炎症反应及组织损伤的感染性疾病^[1]。IPA 好发于长期中性粒细胞缺乏、慢性阻塞性肺疾病及自身免疫性疾病患者,并与广谱抗生素的滥用也有密切关系^[2-3]。由此可见,IPA 往往与许多基础疾病同时存在,疾病合并后的复杂性及 IPA 临床表现的非特异性,导致

IPA 的诊断较为困难。辅助 IPA 诊断的传统检测技术面临多种缺陷,例如 IPA 早期影像学检查不能发现肺部异常;组织病理学检查和真菌培养需要穿刺采集标本且检测耗时长、阳性率低^[4],很大程度上延误了 IPA 的诊断以及治疗^[5-6]。因此,尽管 IPA 在人群中的发病率非常低^[7-8],但是其致死率却高达 34.0%~64.4%^[9]。

1,3-β-D-葡聚糖(G)和半乳甘露聚糖(GM)是真菌细胞壁的组成成分,真菌经吞噬细胞吞噬和消化后,将 G 和 GM 释放入血液^[4]。在 IPA 患者临床症状出现之前,血清中的 G 和 GM 均已表现出异常。因此,及早检测血清中 G 和 GM 水平有助于 IPA 的

[收稿日期] 2019-12-08; [修订日期] 2020-01-27
[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2018BH031);环境与健康教育部重点实验室开放课题基金(2017);青岛大学医学部“临床医学+X”工程科研项目基金(2017)
[通讯作者] 李慧, Email: lh99007@163.com; 周雨笋, Email: zhouyusun@126.com

早期诊断和治疗。美国已于 2002 年批准 G 试验和 GM 试验用于曲霉菌感染诊断;随之,中国和欧盟也分别于 2006 和 2008 年批准将 G 试验和 GM 试验用于侵袭性真菌感染的诊断。由于 G 试验和 GM 试验结果个体差异较大,客观评价患者血清 G 和 GM 水平对 IPA 的诊断价值、确定适合诊断 IPA 的 G 试验和 GM 试验 cut-off 值至关重要。本研究通过回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 12 月于我院诊断为 IPA 以及非 IPA 的住院患者的血清中 G 和 GM 水平,评价 G 和 GM 试验对诊断 IPA 的应用价值,并确定适合我院诊断 IPA 的 G 试验以及 GM 试验 cut-off 值,以帮助临床医生及早对 IPA 进行诊断与治疗。

1 对象与方法

回顾性分析 2017 年 6 月—2018 年 12 月我院 68 例 IPA 住院患者(IPA 组)及同时期 128 例非 IPA 住院患者(非 IPA 组)的血清 G 试验和 GM 试验结果。其中 IPA 组男 45 例(66.18%),女 23 例,平均年龄为(62.90±12.77)岁;非 IPA 组男 78 例(60.94%),女 50 例,平均年龄为(60.13±16.28)岁。两组患者的性别与年龄比较差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。数据资料采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,采用 MedCalc 15.6 绘制 G 试验和 GM 试验受试者的工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)、cut-off 值及 G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的灵敏度和特异度等。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IPA 组和非 IPA 组患者血清中 G 和 GM 水平

IPA 组以及非 IPA 组血清中 G 的含量分别为(203.03±56.26)和(29.42±4.71)μg/L,血清中 GM 的含量分别为(1.14±0.62)和(0.32±0.07)μg/L,IPA 组均显著高于非 IPA 组,差异具有统计学意义($t=3.537, 5.308, P<0.05$)。

2.2 G 试验和 GM 试验对 IPA 的诊断价值

G 试验和 GM 试验 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.637(95%CI=0.565~0.704)和 0.756(95%CI=0.690~0.815),两者差异有统计学意义($Z=2.284, P<0.05$)。G 试验和 GM 试验对应的 cut-off 值分别为 35.60、0.46 μg/L,在该 cut-off 值下,G 试验诊断 IPA 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 82.35%、55.47%、49.56%以及 85.54%,

GM 试验诊断 IPA 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 61.76%、80.47%、62.69%以及 79.84%,G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的灵敏度以及特异度比较差异均具有统计学意义($\chi^2=7.16, 18.37, P<0.05$);两者的阳性预测值和阴性预测值比较均无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

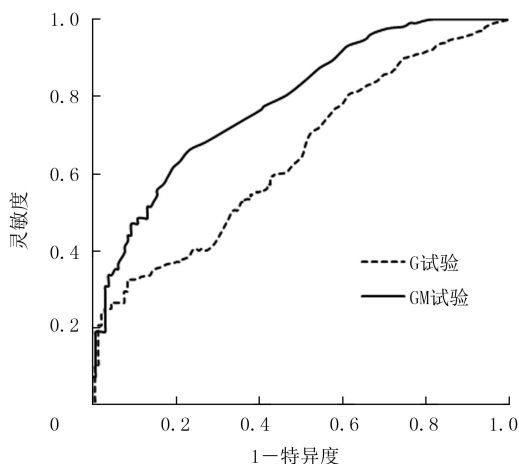


图 1 G 试验和 GM 试验的 ROC 曲线

3 讨 论

目前 G 试验和 GM 试验在检测真菌抗原方面具有较高的灵敏度和特异度,已广泛用于侵袭性真菌感染的早期筛查和辅助诊断^[10]。其中,G 试验适用于早期诊断除隐球菌和接合菌外的其他所有真菌引起的深部感染^[11];因 GM 仅存在于曲霉菌细胞壁中,GM 试验可特异性地用于侵袭性曲霉菌病的早期诊断^[12]。侵袭性曲霉菌病是侵袭性真菌感染最常见的类型,而肺部是曲霉菌感染最常见的部位,由曲霉菌所致的 IPA 若不及时诊断和治疗,将导致患者预后较差甚至死亡^[9,13]。

本研究中 IPA 组患者血清中 G 和 GM 水平均显著高于非 IPA 组,因曲霉菌感染侵入组织后会释放大量的 G 和 GM 进入血液,而非 IPA 组患者血清中的 G 和 GM 大多是曲霉菌感染以外的其他原因所导致的血清中假阳性结果。

本研究采用 MedCalc 15.6 绘制 G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的 ROC 曲线,得到各自对应的 cut-off 值分别为 35.60、0.46 μg/L,低于试剂盒建议的 cut-off 值,与先前的研究结果一致^[14-16],可能与本研究中患者的地域分布、饮食生活习惯(食物中存在检测干扰物)等因素影响有关。因此确定适合不同地区诊断 IPA 的 G 试验和 GM 试验的 cut-off 值,对于降低 IPA 漏检率并及早诊断 IPA 至关重要。

依据本研究结果确定的 cut-off 值,G 试验诊断 IPA 的灵敏度显著高于 GM 试验,GM 试验诊断 IPA 的特异性显著高于 G 试验。提示 G 试验容易出现假阳性结果,即血清中 G 水平的检测值高于实际值,可能与患者的疾病状态、是否使用可导致试验误检出非特异性物质的药物(如阿莫西林、克拉维酸、香菇多糖)等有关^[17-18]。与 G 试验相比,GM 试验容易出现假阴性结果,可能由于曲霉菌感染早期 GM 未释放进入血液,或入血量低于检测值下限,也可能是 GM 易被机体降解或抗体中和,或在由肺进入血液的途径中因其他因素影响受阻而导致血液中含有低不易于被检测出,或者由于患者的抗真菌药物治疗降低了 GM 检测的灵敏度等原因^[13,17-20]。因此,在临床实践中辅助诊断 IPA 时,应同时检测患者血清中 G 和 GM 的水平,实现 G 试验和 GM 试验优势互补,在提高 IPA 确诊率的同时,降低 IPA 的误诊率,从而尽早给予患者适当的抗真菌治疗。

综上,本研究通过分析我院 IPA 患者和非 IPA 患者的血清 G 和 GM 水平,绘制 ROC 曲线评价 G 试验和 GM 试验对 IPA 诊断价值,确定了本院 G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的新的 cut-off 值,供实验室和临床参考。临床实践中可根据患者病情同时检测血清中 G 和 GM 水平,实现 G 试验和 GM 试验优势互补,作为辅助诊断 IPA 的参考依据。但由于本研究的样本量有限,确定的 cut-off 值可能存在一定误差,后续将加大样本量,确定比较准确的适合我院的 G 试验和 GM 试验诊断 IPA 的 cut-off 值,以提高 IPA 确诊率,指导早期抗真菌药物的治疗,更好地改善患者预后。

[参考文献]

- [1] 胡琼洁,张巧丽,熊盛道. 侵袭性肺真菌病的临床分析[J]. 临床内科杂志, 2016,33(9):623-625.
- [2] 王小红,肖喻,曹先伟. 侵袭性曲霉病危险因素及防控措施的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2018,17(1):82-86.
- [3] 任圆圆,许爱国. 侵袭性肺曲霉病的危险因素分析[J]. 河南医学研究, 2018,27(23):4240-4242.
- [4] 张军昌,许彪,王永刚. 侵袭性肺部曲霉病生物标志物研究进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(6):543-546.
- [5] 樊再雯,李建,刘颖,等. 52 例侵袭性肺曲霉病临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2012,17(7):1275-1278.
- [6] DESOUBEAUX G, BAILLY É, CHANDENIER J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations[J]. Med Mal Infect, 2014,44(3):89-101.
- [7] SUN K S, TSAI C F, CHEN S C, et al. Galactomannan tes-

- ting and the incidence of invasive pulmonary aspergillosis: A 10-year nationwide population-based study in Taiwan[J]. PLoS One, 2016,11(2):e0149964.
- [8] ERJAVEC Z, KLUIN-NELEMANS H, VERWEIJ P E. Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive aspergillosis[J]. Clin Microbiol Infect, 2009,15(7):625-633.
- [9] STEINBACH W J, MARR K A, ANAISSIE E J, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry[J]. J Infect, 2012,65(5):453-464.
- [10] HARDAK E, FUCHS E, LESKES H, et al. Diagnostic role of polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients—A retrospective cohort study[J]. Int J Infect Dis, 2019,83:20-25.
- [11] 童彤,沈继录. (1,3)- β -D 葡聚糖检测和半乳甘露聚糖检测的临床应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016,16(4):510-514.
- [12] 申晓敏,李顺天. 侵袭性曲霉菌病的实验室诊断[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(9):1270-1272.
- [13] DOBIAS R, JAWORSKA P, TOMASKOVA H, et al. Diagnostic value of serum galactomannan, (1,3)- β -d-glucan, and Aspergillus fumigatus-specific IgA and IgG assays for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients[J]. Mycoses, 2018,61(8):576-586.
- [14] 胡锡浩,许小敏,舒晋峰,等. ROC 曲线评价(1,3)- β -D 葡聚糖检测对 ICU 患者侵袭性真菌病的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(20):4647-4649.
- [15] 唐朝贵,姜玉章,孙海平,等. 1,3- β -D 葡聚糖检测在临床侵袭性真菌感染中的诊断价值[J]. 现代预防医学, 2013,40(24):4542-4544.
- [16] LU X L, TANG T Y, HU C B, et al. Diagnostic efficacy of serum 1,3- β -D-glucan for invasive fungal infection: An update Meta-analysis based on 37 case or cohort studies[J]. Open Med, 2018,13(1):329-337.
- [17] 孟文晴,陆璇,潘正慧,等. G 试验和 GM 试验联合痰真菌培养对 ICU 患者侵袭性真菌感染的早期诊断[J]. 中国感染控制杂志, 2018,17(1):41-46.
- [18] VANDERBEKE L, SPRIET I, BREYNAERT C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: Epidemiology, diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Infect Dis, 2018,31(6):471-480.
- [19] GE Y L, ZHU X Y, HU K, et al. Positive serum beta-d-glucan by g test and aspergillus fumigatus sputum culture mimic invasive pulmonary aspergillosis in a pulmonary nocardia patient: A case report and literature review[J]. Clin Lab, 2019,65(6).DOI:10.7754/Clin.Lab.2018.181105.
- [20] GEBREMARIAM T, ALKHAZRAJI S, GU Y, et al. Galactomannan is a biomarker of fosmanogepix (apx001) efficacy in treating experimental invasive pulmonary aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019,64(1):e01966-19.

(本文编辑 耿波 厉建强)