

血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验在侵袭性肺部真菌感染中的诊断价值研究

程家亮, 龚国忠, 代莉, 张孝廉, 张俊
(遂宁市第一人民医院检验科, 四川 遂宁 629000)

【摘要】目的:以侵袭性肺部真菌感染患者(IPFI)为例,分析血清、肺泡灌洗液(1-3)- β -D 葡聚糖检测[(1-3)-serum β -D test, G]试验、半乳甘露聚糖检测(GM)试验在其早期诊断中的应用价值。**方法:**选取 53 例 IPFI 患者作为 IPFI 组;另选取同期就诊的 53 例肺部细菌感染患者作为对照组。所有患者均行血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测。比较两组患者的检测结果,分析血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验的诊断价值。**结果:**两组患者的血清 G 试验、GM 试验和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);以组织病理学检查结果为金标准,血清 G 试验诊断 IPFI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别为 69.81%、100.00%、84.91%、100.00% 和 76.81%;血清 GM 试验诊断 IPFI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别为 41.51%、100.00%、70.75%、100.00% 和 63.10%;肺泡灌洗液 G 试验诊断 IPFI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别为 100.00%、73.58%、86.79%、79.10% 和 100.00%;肺泡灌洗液 GM 试验诊断 IPFI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别为 77.36%、64.15%、70.75%、68.33% 和 73.91%。受试者工作特征(ROC)曲线显示,血清 G 试验、GM 试验和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果诊断 IPFI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.804、0.862、0.978、0.987,均对 IPFI 有一定鉴别价值。**结论:**血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测对 IPFI 诊断均有一定诊断价值,根据阈值的不同敏感度、特异度互有优劣,临床应结合实际情况参考多种检测结果综合评估。

【关键词】血清;肺泡灌洗液;侵袭性肺部真菌感染;诊断价值
【中图分类号】R563.1 **【文献标志码】**A

Diagnostic value of G test and GM test in serum and bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary fungal infection

CHENG Jia-liang, GONG Guo-zhong, DAI Li, ZHANG Xiao-lian, ZHANG Jun
(Department of Laboratory, Suining First People's Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective:To explore the early diagnostic value of (1-3) β -D glucan test (G test) and galactomannan test (GM test) in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) for patients with invasive pulmonary fungal infection (IPFI). **Methods:**A total of 53 patients with IPFI and 53 patients with pulmonary bacterial infection in the hospital were enrolled as IPFI group and control group, respectively. All patients underwent G test and GM test in serum and bronchoalveolar lavage fluid, and the detection results in the two groups were compared. The diagnostic value of G test and GM test in serum and alveolar lavage fluid was analyzed. **Results:**The results of serum G test, GM test, alveolar G test and GM test were different between the two groups ($P < 0.05$). Taking results of histopathological examination as the golden standard, sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of serum G test, serum GM test, bronchoalveolar lavage fluid G test and bronchoalveolar lavage fluid GM test in the diagnosis of IPFI were (69.81%, 100.00%, 84.91%, 100.00%, 76.81%), (41.51%, 100.00%, 70.75%, 100.00%, 63.10%), (100.00%, 73.58%, 86.79%, 79.10%, 100.00%) and (77.36%, 64.15%, 70.75%, 68.33%, 73.91%), respectively. ROC curves analysis showed that area under the curve (AUC) values of serum G test, serum GM test, bronchoalveolar lavage fluid G test and bronchoalveolar lavage fluid GM test in the diagnosis of pulmonary fungal infection were 0.804, 0.862, 0.978 and 0.987, all of which had certain discriminatory value for IPFI. **Conclusion:**G test and GM test in serum and bronchoalveolar lavage fluid all have certain diagnostic value for IPFI. According to different thresholds, they have their own advantages and disadvantages in terms of sensitivity and specificity. Clinically, comprehensive assessment should be conducted based on actual situation and multiple detection results.

【Key words】Serum; Bronchoalveolar lavage fluid; Invasive pulmonary fungal infection; Diagnostic value

肺部真菌感染是临床较为常见的呼吸系统疾病,主要由不同真菌病原体引起,常见真菌包含曲霉、假丝酵母菌等,患者临床表现为咳嗽、咳痰、畏寒、发热^[1]。最近几年,随着老龄人口的加剧与超广谱抗生素、皮质类固醇激素的广泛应用,使得肺部真菌感染发病率逐年上升^[2]。肺部真菌感染患者的早期诊断及有效抗菌治疗对改善患者预后至关重要。肺部真菌感染患者的早期诊断与积极抗菌治疗对患者预后极为重要,然而,由于肺部真菌感染的临床表现缺乏特异性,临床实践中容易将其误诊为细菌性肺炎,从而延误治疗时机^[3]。对于在肺部真菌感染的检测方法众多,譬如,真菌培养、痰涂片、组织病理学检查等。不过,在如上检测方法中,痰涂片诊断的效能相对有限,真菌培养耗时较长需 3~5 d,组织病理学检查则属于侵入操作不适合作为早期检查方法^[4-5]。近年来,随着医学技术的发展,(1-3)- β -D 葡聚糖检测[(1-3)-serum β -D test, G]试验、半乳甘露聚糖检测(galactomannan test, GM)在侵袭性肺部真菌感染患者(invasive pulmonary fungal infection, IPFI)中的应用逐渐增多,其具有操作简单、敏感度高的特点。目前血清真菌抗原检测和肺泡灌洗液真菌抗原检测均被认为有较好的诊断效能^[6-7]。基于此,本研究旨在进一步探讨血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验在 IPFI 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 10 月在遂宁市第一人民医院收治的 53 例 IPFI 患者作为 IPFI 组;53 例肺部细菌感染患者作为对照组。纳入标准:(1)参照《肺真菌病诊断和治疗专家共识》^[8]、《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》^[9];(2)患者年龄 ≥ 18 岁且病历资料真实、完整;(3)无后续诊疗相关禁忌证;(4)基于 IPFI 组同质性纳入。排除标准:(1)合并心肝肾等脏器功能障碍;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)有精神类疾病不能正常沟通交流的患者;(4)检查前接受过抗菌治疗的患者。IPFI 组中,男性 31 例(58.49%),女性 22 例(41.51%);慢性阻塞性肺病 24 例(45.28%),糖尿病 16 例(30.19%),间质性肺疾病 4 例

(7.55%),其他原发疾病 9 例(16.98%);年龄(48.12 ± 8.63)岁。对照组中,男性 30 例(56.60%),女性 23 例(43.40%);慢性阻塞性肺病 21 例(39.62%),糖尿病 14 例(26.42%),间质性肺疾病 5 例(9.43%),其他原发疾病 12 例(22.64%);年龄(48.35 ± 8.12)岁。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 采集患者空腹状态静脉血适量,静置 30 min,3 000 r/min 离心 15 min,如上层浑浊继续离心 5 min,取上清液保存于冰箱中待检。

1.2.2 肺泡灌洗液采集 患者入院后行支气管镜检查,常规麻醉后插入目标支气管,注入经灭菌处理的生理盐水,随后负压吸引回收灌洗液,记录注入、回收液量,灌洗液常规离心处理,采集上清液,低温保存待检。

1.2.3 G 试验 购自丹娜(天津)生物科技股份有限公司的真菌(1-3)- β -D 葡聚糖检测试剂盒(显色法),操作严格遵循说明书。检测值 < 70 pg/mL 视为阴性,即极低概率真菌感染;检测值在 70~95 pg/mL 之间为灰区;检测值 ≥ 95 pg/mL 视为阳性,灰区和阳性即高度怀疑真菌感染。

1.2.4 GM 试验 购自丹娜(天津)生物科技股份有限公司的曲霉半乳甘露聚糖检测试剂盒(酶联免疫法),操作严格遵循说明书指导。检测值 < 0.5 视为阴性;检测值 ≥ 0.5 视为阳性。

1.3 统计学分析

以 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。[$M(P_{25}, P_{75})$]表示不符合正态分布时的计量资料,两组间比较时采用 Mann-Whitney U 检验;应用受试者工作特征(ROC)曲线比较血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测对 IPFI 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果

两组患者血清 G 试验、GM 试验与肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果比较,IPFI 组均高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	血清 G 试验 (pg/mL)	血清 GM 试验	肺泡灌洗液 G 试验 (pg/mL)	肺泡灌洗液 GM 试验
IPFI 组 ($n = 53$)	96.50 (50.00, 100.00)	0.88 (0.32, 1.14)	130.00 (80.00, 150.00)	1.55 (0.86, 2.01)
对照组 ($n = 53$)	60.00 (40.00, 68.00)	0.33 (0.11, 0.82)	62.00 (45.00, 75.00)	0.44 (0.16, 1.12)
Z 值	3.247	3.679	5.753	4.713
P 值	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 106 例患者血清 G 试验与病理结果比较分析

以组织病理学检查结果为金标准,血清 G 试验在诊断 IPFI 方面的诊断价值高,即敏感度为 69.81%、特异度为 100.00%、准确率为 84.91%、阳性预测值为 100.00%、阴性预测值为 76.81%。见表 2。

血清 G	病理阳性	病理阴性
≥70 pg/mL	37	0
<70 pg/mL	16	53

2.3 106 例患者血清 GM 试验与病理结果比较分析

以组织病理学检查结果为金标准,血清 GM 试验诊断 IPFI 的敏感度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别为 41.51%、100.00%、70.75%、100.00% 和 63.10%。见表 3。

血清 GM	病理阳性	病理阴性
≥0.5	22	0
<0.5	31	53

2.4 106 例患者肺泡灌洗液 G 试验与病理结果比较分析

以组织病理学检查结果为金标准,肺泡灌洗液 G 试验诊断 IPFI 的诊断价值高,即敏感度为 100.00%、特异度为 73.58%、准确率为 86.79%、阳性预测值为 79.10%、阴性预测值为 100.00%。见表 4。

肺泡灌洗液 G(pg/mL)	病理阳性	病理阴性
≥70	53	14
<70	0	39

2.5 106 例患者肺泡灌洗液 GM 试验与病理结果比较分析

以组织病理学检查结果为金标准,肺泡灌洗液 GM 试验诊断 IPFI 的诊断价值高,即敏感度为 77.36%、特异度为 64.15%、准确率为 70.75%、阳性预测值为 68.33%、阴性预测值为 73.91%。见表 5。

肺泡灌洗液 GM	病理阳性	病理阴性
≥0.5	41	19
<0.5	12	34

2.6 血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果对 IPFI 鉴别价值分析

ROC 曲线显示,血清 G 试验、GM 试验和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验结果诊断 IPFI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.804、0.862、0.978、0.987,均对 IPFI 有一定鉴别价值。见表 6 及图 1。

表 6 血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果对 IPFI 鉴别价值分析					
方法	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
血清 G	0.80	<0.001	0.71~0.90	73.58	98.11
血清 GM	0.86	<0.001	0.78~0.95	77.36	98.11
肺泡灌洗液 G	0.98	<0.001	0.95~1.00	94.34	94.34
肺泡灌洗液 GM	0.99	<0.001	0.97~1.00	96.23	98.11

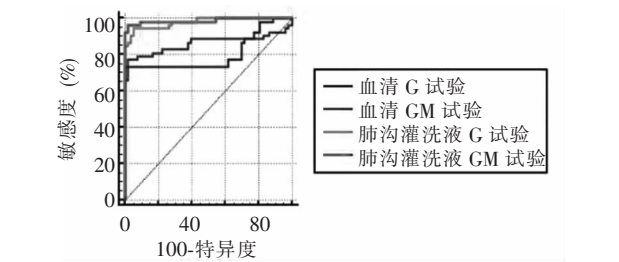


图 1 血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测 IPFI 的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,临床危重症患者真菌感染发生率逐渐上升,患者患病初期往往缺乏明显特征或症状轻微,这增加了临床早期诊断的难度,容易发生漏诊或误诊,导致患者治疗延误或治疗效果不佳,致使病情恶化导致严重后果^[10-11]。现阶段,主要采用痰培养、组织病理学、影像学等方法进行诊断,但均存在一定局限性。随着医疗技术的发展 G 试验和 GM 试验在临床逐渐普及,临床检测多以血清为主^[12]。有研究^[13]报道,血清学检查存在诸多干扰因素,无菌操作规范、有创通气、透析、免疫球蛋白注射、部分抗生素等均会影响检查结果。

本研究显示,两组患者的血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测结果比较,均有统计学差异,这一研究结果提示,血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验对于 IPFI 均有一定鉴别价值。进一步深入分析发现,IPFI 组患者肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验结果对应高于同组血清 G 试验、GM 试验。分析导致这种结果的可能原因^[14]:(1)血清标本采集时间通常早于肺泡灌洗液标本采集时间,患者入院早期采集血清标本时感染主要集中于肺部,导致检测结果偏低;(2)肺泡中吞噬细胞数量更多,因此真菌感染后

肺部的病原体更易被吞噬,其细胞壁被破坏释放更多抗原;(3)部分患者为 ICU 重症患者,用药复杂难以避免对检测结果产生干扰。这可能是导致本研究结果中部分 IPFI 组患者假阴性的主要原因。但轻度真菌感染,血清 G 试验仍表现为阴性,因此适用于检测深部真菌感染^[15-16]。GM 试验检测原理是检测半乳甘露聚糖含量,半乳甘露聚糖是曲霉细胞壁的重要组成部分,人体遭受真菌病原体入侵后,半乳甘露聚糖血液含量会上升。在 IPFI 患者出现典型症状或指征之前数天,对其血液进行监测便可发现其半乳甘露聚糖含量检测为阳性。因此 GM 试验适用于患者感染早期鉴别诊断,但国内目前尚无明确统一的规范诊断阈值^[17-18]。本研究显示,在单独一项检查检测中,以组织病理学检查结果为金标准,G 试验检测值以 <70 pg/mL 为诊断标准,GM 试验检测值以 <0.5 为诊断标准。肺泡灌洗液 G 试验的敏感度最高为 100.00%,血清 G、血清 GM 的特异度最高为 100.00%。四种检查方法中,以肺泡灌洗液 G 试验诊断 IPFI 诊断效能最佳,其敏感度、特异度、准确率分别为 100.00%、73.58%、86.79%。ROC 曲线显示,肺泡灌洗液 GM 试验诊断 IPFI 诊断效能最佳,其 AUC 为 0.987,敏感度、特异度分别为 96.21%、98.11%。分析发现,血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验诊断 IPFI 各有优劣。G 试验适用于检测深部真菌感染,GM 试验适用于患者感染早期鉴别诊断。采集血清样本检验更为简单,特异度较高,但检测结果受多种因素干扰。肺泡灌洗液检测敏感度高且适用疾病早期,但获取难度大。不同检测方法相互具有协同互补的关系,临床应结合实际情况参考多种检测结果综合评估。

综上,血清和肺泡灌洗液 G 试验、GM 试验检测对 IPFI 诊断均有一定诊断价值,根据阈值的不同敏感度、特异度互有优劣,临床应结合实际情况参考多种检测结果综合评估。

参考文献

[1] 高娜,邓小彦,陈佩莹,等. 侵袭性肺部真菌感染患者临床特征与外周血 MiRNA-223-3p 表达水平及预后危险因素[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(23):3557-3561.

[2] Li Z, Li Y, Chen Y, et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: an AI-based real-world observational study in Guangzhou, China[J]. Emerging Microbes & Infections, 2021, 10(1):450-460.

[3] Yang L, Song J, Wang Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing for pulmonary fungal infection diagnosis: lung biopsy versus bronchoalveolar lavage fluid[J]. Infection and Drug Resist-

ance, 2021, 14:4333-4359.

[4] Haran A, Temper V, Assous M, et al. False-positive galactomannan antigen testing in pulmonary nocardiosis[J]. Medical Mycology, 2021, 59(2):206-209.

[5] Tandukar S, Singh N, Naseer MS, et al. Role of serum (1,3)-B-D-glucan to screen for Pneumocystis pneumonia in kidney transplant recipients[J]. Transplantation Proceedings, 2021, 53(3):1075-1079.

[6] Chun JY, Jeong SJ, Kim S, et al. Performance of the galactomannan test for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis using non-invasive proximal airway samples[J]. Journal of Infection, 2024, 88(6):106159.

[7] 李刚荣,白明明,陶朝欣,等. 142 例支气管肺泡灌洗液真菌免疫荧光染色检测结果与 G/GM 试验结果对比分析[J]. 中国真菌学杂志,2021,16(1):6-9.

[8] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-834.

[9] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.

[10] Chen F, Chen Y, Chi Y, et al. Diagnosis of invasive pulmonary fungal infections by a real-time panfungal PCR assay in non-neutropenic patients[J]. Medicine, 2023, 102(51):e36385.

[11] 韩李周,靳妍玉. 支气管肺泡灌洗液宏基因组学二代测序对侵袭性肺真菌病的诊断价值[J]. 新乡医学院学报,2022,39(9):871-873,877.

[12] 杨玉琪,雷玲玲,周磊,等. G 试验和 GM 试验联合无菌体液真菌培养检测对侵袭性念珠菌病的诊断效果评估[J]. 中草药,2022,20(5):1048-1052.

[13] Sarwar M, Gardezi SAH, Zaman G, et al. Evaluation of galactomannan and beta-d-glucan assays for the diagnosis of invasive aspergillosis in clinically suspected cases[J]. JPMA the Journal of the Pakistan Medical Association, 2020, 70(3):442-446.

[14] 方余,张频捷,杨翔,等. 支气管肺泡灌洗液 G 试验及 GM 试验对侵袭性肺部真菌感染的早期诊断价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(9):827-831.

[15] 毛伍兵,肖格林,欧常学,等. 高分辨胸部 CT 联合支气管肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺曲霉病早期诊断价值[J]. 放射学实践,2021,36(10):1228-1231.

[16] Linder KA, Kauffman CA, Zhou S, et al. Performance of the (1,3)-beta-D-glucan assay on bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis[J]. Mycopathologia, 2020, 185(5):925-929.

[17] 张传明,曹泓宇,孙继德,等. 血清和支气管肺泡灌洗液 GM 试验对非粒细胞缺乏患者不同类型肺曲霉病的诊断价值分析[J]. 中国真菌学杂志,2022,17(2):146-151.

[18] Wu Z, Wang L, Tan L, et al. Diagnostic value of galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2021, 99(4):115274.

(收稿日期:2024-10-27 修回日期:2025-01-02)