

• 临床检验研究论著 •

血浆(1-3)- β -D 葡聚糖检测在肺部真菌感染疗效评价中的作用*

谢永平¹, 黎国梅¹, 温杰冉¹, 唐雪玲¹, 伦秀红¹, 谭耀驹², 潘美玉², 叶伟南¹

(1. 广东省肇庆市结核病防治所, 广东肇庆 526020; 2. 广州市胸科医院, 广东广州 510095)

摘要:目的 探讨肺部疾病合并真菌感染患者血浆(1-3)- β -D 葡聚糖(BG)水平的动态变化与临床疗效的评价。方法 应用 MB-80 微生物动态快速检测系统及真菌 BG 检测试剂盒检测 87 例肺部疾病合并真菌感染患者抗真菌治疗前、后与对照组血浆 BG 水平及对患者治疗前、后行痰液真菌培养。结果 87 例患者抗真菌药物治疗前、治疗 1 周后、2 周后血浆 BG 水平分别为(162.81±70.03)、(15.89±30.88)、(4.58±7.87)pg/mL, 对照组血浆 BG 水平为(5.62±1.83)pg/mL, 治疗前患者血浆 BG 水平分别与治疗 1 周后、2 周后水平及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 1 周后患者血浆 BG 水平分别与治疗 2 周后和对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。87 例患者抗真菌药物治疗 1 周后进痰液真菌培养阳性 66 例, 治疗 2 周后培养阳性 9 例。结论 通过连续监测患者血浆 BG 水平, 结合痰液真菌培养结果及临床症状、肺部阴影情况判断临床抗真菌疗效有一定的临床价值。

关键词: β 葡聚糖类; 肺疾病, 真菌性; 抗真菌药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0517-02

Role of plasma (1-3)-beta glucan D testing in curative effect evaluation of pulmonary fungal infection*

Xie Yongping¹, Li Guomei¹, Wen Jieran¹, Tang Xuelling¹, Lun Xiuhong¹, Tan Yaoju², Pan Meiyu², Ye Weinan¹

(1. Zhaoqing Municipal Antituberculosis Station, Zhaoqing, Guangdong 526020, China;

2. Guangzhou Municipal Chest Hospital, Guangzhou, Guangdong 510095, China)

Abstract: Objective To investigate the dynamic change and the clinical curative effect evaluation of plasma (1-3)-beta glucan D (BG) in the patients with pulmonary disease complicating fungal infection. **Methods** The MB-80 microorganism dynamic rapid detection system and fungi BG detection kits were adopted to detect plasma BG content before and after treatment in 87 cases of pulmonary disease complicating fungal infection and the controls. The sputum culture in the patients was performed before and after treatment. **Results** Plasma BG levels before antifungal therapy, at 1, 2 weeks after treatment in 87 patients were (162.81±70.03), (15.89±30.88) and (4.58±7.87)pg/mL, which in the control group was (5.62±1.83)pg/mL, plasma BG level had statistical differences between before treatment and at 1, 2 weeks after treatment in the patients with the control group ($P < 0.05$); Plasma BG levels between at 1 week after treatment with at 2 weeks after treatment and the control group had statistically significant differences ($P < 0.05$). Among 87 patients, 66 cases were positive sputum culture at 1 week after antifungal drug treatment and 9 cases were positive sputum culture at 2 weeks after treatment. **Conclusion** Continuously monitoring the patient's plasma BG level combined with the sputum fungal culture results, clinical symptoms and lung shadow in X-ray has certain clinical value to judge the antifungal effect.

Key words: beta-glucans; lung diseases, fungal; antifungal agents

近年来,随着广谱抗菌药物、免疫抑制剂等的广泛应用,肺部疾病合并真菌感染增多且复杂,在医院感染中占重要地位,引起临床极大重视。肺部疾病合并真菌感染通常发生于危重患者,研究者除用血浆(1-3)- β -D 葡聚糖(BG)检测做快速诊断外,还根据抗真菌药物治疗的情况,对抗真菌治疗前、后患者血浆 BG 连续监测、行痰培养及结合临床症状、肺部阴影情况,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 8 月到 2013 年 5 月在肇庆市防治所呼吸科住院的肺部疾病合并真菌感染患者 87 例,男 54 例,女 33 例,年龄 16~88 岁,平均(63.00±14.68)岁。其中原发病为结核性支扩并感染 32 例,慢支肺气肿并感染 32 例,肺部感染 17 例,初治肺结核 6 例。所有患者分别在抗真菌治疗前、治疗 1 周后和治疗 2 周后留取标本测定血浆 BG 及痰液行真菌培养,30 例正常体检者作为对照组,男 19 例,女 11 例,年龄 28~55 岁,平均(40.07±7.38)岁。所纳入的患者在留取标

本前均未使用抗真菌药物进行治疗。病例纳入标准:患者均为确诊病例,有真菌培养证据,即患者有肺部感染的临床表现,胸部 X 线改变且血浆 BG 水平升高和痰液培养阳性的病例。无以上标准的病例均不纳入本次研究范围。

1.2 仪器与试剂 MB-80 微生物快速动态检测系统、T01 智能恒温仪、冰浴槽、GKT-5M Set 动态真菌检测试剂盒(定量)和相应质控品由北京金山川科技发展有限公司提供;念珠菌显色培养基由江门凯林公司提供。广州市胸科医院提供技术支持。

1.3 血浆 BG 检测方法 用无热原抗凝采血管采取静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心,取上清 0.1 mL,加入 0.9 mL 的样品处理液中,混匀后置于 70 °C 恒温 10 min,取出后立刻放入冰水浴中,为待测血浆样品。待测血浆样品 0.2 mL 直接加入酶反应主试剂中,溶解后移液至标准玻璃反应管中,插入 MB-80 微生物快速动态检测系统中进行反应,1 h 后自动计算待测血浆中 BG 水平。

* 基金项目:广东省肇庆市科技创新计划资助项目(2011E389)。

作者简介:谢永平,男,副主任技师,主要从事临床检验研究。

1.4 真菌培养方法 以《全国临床检验操作规程》^[1]为标准,将合格的痰标本(涂片镜检低倍镜下中性白细胞大于 10 个,低倍镜下鳞状上皮细胞小于 25 个)及时接种在念珠菌显色培养基上,置于培养箱(37 ℃)24 h 后,肉眼观察真菌生长情况及菌落形态,比照标准菌株,鉴定真菌菌种,并镜下直接观察菌丝、孢子。

1.5 疗效判断 以临床表现、X 线胸片或胸部 CT 改变作为判断标准。观察治疗 1 周、治疗 2 周后复查 X 线胸片或胸部 CT 情况。显效:临床症状如咳嗽、咳痰、呼吸困难等,明显好转;体温等正常;肺部啰音明显减少或消失;X 线胸片或胸部 CT 见炎症明显吸收,痰真菌培养阴性。好转:具有显效诊断标准中任何 3 条,都属于好转的范围。无变化:指临床症状和肺部阴影均无变化或恶化。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用成组 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 培养结果 87 例患者治疗前培养均可见真菌生长,主要是白色念珠菌生长 79 例,光滑念珠菌 6 例,热带念珠菌 1 例和其他念珠菌 1 例。

2.2 治疗前后患者血浆 BG、培养结果及临床疗效比较 87 例患者血浆 BG 水平在治疗前、治疗 1 周后、治疗 2 周后和对照组分别为(162.81 ± 70.03)、(15.89 ± 30.88)、(4.58 ± 7.87)、(5.62 ± 1.83)pg/mL,患者治疗前血浆 BG 水平分别与治疗 1 周后、2 周后水平及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周后血浆 BG 水平分别与治疗 2 周后水平和对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。7 例患者经抗真菌药物治疗 1 周后培养阳性 66 例,显效 5 例,好转 81 例,无变化 1 例,治疗 2 周后培养阳性 9 例,显效 84 例,好转 3 例。

3 讨 论

目前,随着抗菌药物、免疫抑制剂及皮质类固醇激素在临床上的广泛应用,以及慢支肺气肿等疾病患者生存时间的延长,真菌感染发病率逐渐增多,占院内感染的 10%~15%^[2],目前并呈上升趋势^[3]。尽管进行强有力的抗真菌治疗,存在真菌感染的患者 50% 以上死于感染或基础疾病^[4],原因就是深部真菌感染的早期诊断困难,以及没有好的检测方法对抗真菌治疗进行动态监测。因此患者尽早进行抗真菌治疗至关重要,而抗真菌治疗效果的监测对临床用药上有较好的指导作用。

近年来,肇庆市结核病防治所呼吸内科主要收治各型肺结核、慢支肺气肿、结核性支气管扩张、肺部感染的病例居多,而合并真菌感染的患者以慢支肺气肿、结核性支气管扩张、肺部混合性感染最常见,表明真菌感染主要是继发感染,常有引起感染的基础疾病。BG 是真菌的重要组成成分,它普遍存在于除接合菌外的其他真菌细胞壁中,检测患者血浆中 BG 水平对深部真菌感染的早期诊断具有重要的参考价值^[5],血浆 BG 是一种早期诊断深部真菌感染的方法,具有较好的灵敏度和特异度且方法快速、简便,并能提示抗真菌药物疗效^[5-9],也作为深部真菌感染较好的标志物^[10],其检测值升高,明显早于临床表现、微生物学检查、影像学和组织病理学的改变^[9,11]。

本研究对 87 例血浆 BG 阳性患者使用抗真菌药物治疗 1 周、2 周后进行血浆 BG 复查,治疗 1 周后血浆 BG 水平为(15.89 ± 30.88)pg/mL,其中有 12 例患者检测结果高于正常参考值(20 pg/mL),说明患者疗前、后血浆 BG 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)^[12],抗真菌治疗后使血浆 BG 水平随

着病情好转而迅速降低,表示临床有效的抗真菌治疗能降低 BG 水平。

从培养结果、临床症状及肺部阴影情况上显示患者抗真菌药物治疗 1 周后培养阳性 66 例,临床疗效显效 5 例、好转 81 例、无变化 1 例,在治疗 2 周后培养阳性 9 例,显效 84 例、好转 3 例,结合治疗后血浆 BG 水平分析,经抗真菌治疗 1 周后,尽管痰培养阳性,而血浆 BG 数值明显下降,说明其下降水平也明显早于临床症状及影像学等的改变,其中有 76 例患者血浆 BG 水平下降至正常参考值范围,但仍有 66 例患者培养阳性,这与抗真菌治疗后 BG 抗原清除快有关,而经 2 周抗真菌治疗后血浆 BG 水平下降病例数与微生物学检查及临床疗效已相差不多,表明通过连续监测血浆 BG 水平可以判断病情和评估抗真菌治疗的反应^[5,9,12],比培养及影像学改变判断更快,但不能作为判断真菌是否死亡的指标。BG 试验只提示有无深部真菌侵袭性感染,不能确定为何种深部真菌^[6,13],不能作为准确判断肺部疾病合并真菌感染的预后或停止用药的指标,具有一定的局限性。

因此,血浆 BG 检测的应用需要紧密结合患者的临床症状、肺部阴影情况和真菌培养结果并进行连续监测,才能准确地评估临床的疗效,更好地服务于临床。

参考文献

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜,等.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.
- [2] 欧阳录明,胡永轩,杨群英.76 例深部真菌肺部感染临床分析[J].现代临床医学,2010,36(6):432-433.
- [3] 吴玉华,谢静.114 例肺炎真菌感染的临床分析[J].临床肺科杂志,2011,16(1):119.
- [4] 史金英,张丽娟,耿江辉,等.呼吸系统疾病患者院内肺部真菌感染危险因素分析[J].河北医药,2009,31(5):543-544.
- [5] Persat F, Ranque S, Derouin F, et al. Contribution of the (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(3):1009-1013.
- [6] 酆孟洁,邱晨,史菲.血浆(1-3)-β-D-葡聚糖检测对侵袭性肺部真菌感染的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2011,18(3):140-142.
- [7] 王启芳.血浆(1-3)-β-D-葡聚糖检测对临床侵袭性真菌感染诊断价值的研究[J].临床合理用药杂志,2012,5(1):39-40.
- [8] Kedzierska A. (1→3)-beta-D-glucan-a new marker for the early serodiagnosis of deep-seated fungal infections in humans[J]. Pol J Microbiol, 2007, 56(1):3-9.
- [9] 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.
- [10] 李军,席丽艳.深部真菌抗原成分及代谢产物在系统性深部真菌感染诊断方面的应用进展[J].国外医学:皮肤性病学分册,2004,30(4):253-255.
- [11] 刘春花.血浆(1,3)-β-D 葡聚糖检测对侵袭性真菌感染的诊断价值[J].白求恩医学院学报,2012,10(2):147-148.
- [12] 吕沛华,赵蕾蕾,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.
- [13] Schuetz AN. Invasive fungal infections; biomarkers and molecular approaches to diagnosis[J]. Clin Lab Med, 2013, 33(3):505-525.