

[5] 陈东科,胡金树,许宏涛,等.嗜血杆菌在儿童上呼吸道中的分布差异及耐药趋势分析[J].中华流行病学杂志,2007,28(10):1044.

[6] 张玉妥,张艳芳,季建军,等.健康人群中流感嗜血杆菌带菌情况调查[J].中国公共卫生,2000,16(8):723-724.

[7] 王冬国,李莹,赵琪,等.儿科住院患者流感、副流感嗜血杆菌的检测与药物敏感试验[J].中国微生态学杂志,2006,18(4):302-303.

[8] 吴开进,林世恒,许斌,等.318例重症手足口病患儿咽拭子病原菌培养结果及药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(1):228-231.

[9] Holmes,RL,DeFranco LM, Otto M, et al. Novel method of biotyping *Haemophilus influenzae* THAT USES *api 20E* [J]. J Clin Microbiol, 1982, 15(11): 1150-1152.

[10] Landgraf IM, Vieira M. Biotypes and Serotypes of *Haemophilus influenzae* from patients with meningitis in the city of Sao Paulo, Brazil [J]. Clin Microbiol, 1993, 31(3): 743-745.

[11] 赖国祥,叶礼燕,李玉德,等.儿童下呼吸道流感嗜血杆菌感染的临床调查[J].中华儿科杂志,1997,35(11):590-592.

[12] 解静平,薛冰,王丽红,等.儿童流感嗜血杆菌血清型及生物分型研究[J].临床儿科杂志,1997,15(4):238-239.

[13] 张鸿文,叶礼燕,陈新民,等.健康学龄前儿童咽部流感嗜血杆菌血清分型及其与季节关系的研究[J].中国实用儿科杂志,2002,17(3):164-165.

[14] 华春珍,孙莉颖,李建平,等.杭州某幼儿园作健康儿童流感嗜血杆菌携带状况及其血清分型[J].中华检验医学杂志,2005,28(4):398-400.

[15] 陈辉,孟晓军,俞慕华,等.深圳市学龄前儿童流感嗜血杆菌带菌情况及分型研究[J].中国实用医药杂志,2009,27(4):82-84.

[16] Kohno S, Hoban D. Comparative in vitro activity of telithromycin β -lactamase antimicrobial against bacterial pathogens from community-acquired respiratory tract infection: data from the first year of PROTEKT (1999-2000) [J]. J Chemother, 2003, 15: 335-341.

[17] 杨永弘,陆权,邓力,等.四地儿童肺炎链球菌、流感嗜血杆菌抗菌药物敏感性检测(2000~2001年)[J].中华儿科杂志,2002,40(4):461-466.

[18] 吕媛,马序竹,崔兰卿.2010年度卫生部全国细菌耐药监测报告:流感嗜血杆菌与副流感嗜血杆菌报告[J].中华医院感染学杂志,2011,21(24):5144-5146.

[19] 张泓,孔菁,王传清,等.2010中国CHINET流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(3):180-184.

[20] 钱夏婧,华春珍,景伟兴,等.流感嗜血杆菌耐药模式监测及耐药机制研究[J].中华检验医学杂志,2011,34:262-264.

[21] 李云.45株副流感嗜血杆菌感染及耐药性调查[J].国际检验医学杂志,2010,31(1):29-30.

[22] 田爱丽,于爱民.儿童上呼吸道感染副流感嗜血杆菌的鉴定及耐药性分析[J].中国医药导报,2010,7(1):71-73.

(收稿日期:2015-10-11)

• 综 述 •

肺曲霉的临床诊断进展

万秋风,谷兴丽,刘光明 综述,徐思成 审校

(新疆医科大学第一附属医院 RICU,新疆乌鲁木齐 830000)

关键词:侵袭性; 肺曲霉; 诊断; 进展

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0948-03

侵袭性肺真菌感染(invasive pulmonary fungal infection, IPFI)尤其是侵袭性肺曲霉(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是由各种曲霉菌属感染肺部组织^[1]而导致的、是临床工作中较为常见的严重的机会性感染,有较高发病率及病死率^[2]。造成病死率高的罪魁祸首即 IPA 的早期诊断十分困难,因其临床表现缺乏特异性,这使得 IPA 临床治疗难以进行。由此,我们不难得出这样的结论:IPA 的早期诊断对该病的临床治疗及预后有着至关重要的意义,而且明确的阴性诊断可让患者免除因治疗价格昂贵而带来的经济负担及有可能导致严重毒副作用的抗真菌药物的过分使用。

曲霉(aspergillosis, A)是一种腐生菌,医院感染中较为常见,它也是正常人体皮肤表面的常驻真菌群。曲霉也是重症患者常见的条件致病菌,其种群数量有 13 种之多。曲霉菌属普遍存在于大自然界中,它能够漂浮在空气中,经由呼吸道进入人体内部诱发感染,因此曲霉感染常常发生于肺部。根据临床经验我们知道:重度慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)也是曲霉菌属感染的高危因素之

一^[3]。其他患者中如有下列情况者:(1)白细胞数量明显降低。(2)体温:38℃或 36℃,并伴以下情况之一:此前一个月内有免疫抑制类药物治疗史或皮质类固醇患者^[4];此前 2 个月内出现中性粒细胞数量降低持续一周以上;有 IPFI 病史;有移植抗宿主病;持续用糖皮质激素 3 周以上;长期有基础疾病;大创伤或重大手术后;大面积烧伤^[5];长期住 ICU 或长期卧床者;长时间机械通气;体内留置导管;静脉营养或长期广谱抗菌药物应用等^[6]都是肺曲霉的高危人群。曲霉感染在临床上多见于侵袭性曲霉病(IA)和曲霉瘤(A. tuberculatus)^[7]。临床工作中以往诊断 IPA 的方法如组织病理学检查,由于多种原因,导致诊断 IPA 受到诸多局限^[8]。临床经验告诉我们:血清学、分子生物学联合影像学检查作为早期诊断 IPA 的重要方法。

1 免疫学检测技术

1.1 血清 GM 检查

半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)曲霉细胞壁的主要成分且具有一定的抗原性。GM 是临床工作中第一个用于 IPA 感染快速检测的抗原^[9],在 IPA 感染过程中,曲霉菌属释放抗原性物质进入人体血液循环,并且能够在

血液中持续残存 1~8 周左右。由此,GM 的检测对于早期诊断 IPA 有一定的价值。Pfeiffer 等^[10]对 GM 实验进行 Meta 分析发现:GM 对血液系肿瘤及造血干细胞移植受者的敏感度及特异度均大于 70%,但是对器官移植受者的敏感度较低为 22%,特异度为 84%。研究显示:GM 试验早期诊断 IPA 感染的敏感度为 50.0%,而特异度大于 80.0%,我们可理解为:GM 阳性结果诊断感染 IPA 的准确性较小,阴性结果排除 IPA 可能性较大。与此同时 GM 并不是曲霉菌属所特有的,在青霉菌属、镰刀菌素、组织胞浆菌属的细胞壁均含有 GM 成分。因此,要全面而客观的运用 GM 试验指导临床。

1.2 1-3-β-D-葡聚糖(BDG) BDG——真菌细胞壁的主要成分,普遍存在于真菌属细胞壁中,是除外隐球菌、结核菌等大多数真菌,所有酵母菌和丝状真菌细胞壁的特有成分,而人体组织细胞、体液、其他微生物及动植物均不含有^[11]。在人体的血液或组织中,真菌通过吞噬细胞的吞噬和消化功能,将其细胞壁中的抗原物质 BDG 释放并且进入人体的血液循环,因此造成人体血液、尿液、脑脊液、腹胸水等体液中的 BDG 含量增高。通过 BDG 肽链中的葡萄糖残基与马蹄蚤中的凝血酶原 G 结合,经级联反应形成凝固蛋白,采用比浊法定量检测凝固蛋白水平,从而计算出 BDG 的水平。有研究显示:G 实验具有较高的灵敏度和特异度^[12],G 试验结果阳性可以考虑 IPA 感染。可作为早期诊断手段之一,但不能区分菌种^[13]。以真菌为原料制成的抗菌药物以及某些食物中含有 BDG 类似物质,如果待检标本被这些物质污染,可造成 G 实验假阳性结果。此外,待检血样为黄疸、溶血、脂血标本都会对检测结果造成影响。Ostrosky-Zeichner 等^[14]研究者所做的研究结果显示 G 实验的检测特异度为 87.1%,敏感度为 69.9%。如果患者的免疫功能极度低下,无法对感染的真菌及时吞噬消化处理,BDG 就无法释放至血液中,则导致检测出现假阴性,此时显然不能表明患者未受感染。有研究发现:IA 感染时 BDG 上升的程度与宿主免疫状态及病原菌数量相关联。BDG 水平较前下降或消失则表明抗真菌药物治疗有效。若患者未接受 G 实验检测而直接行抗真菌经验性治疗,则机体 BDG 水平明显降低而造成假阴性结果。但是,根据临床经验我们不难得出这样的结论:单纯的 G 实验可能因其灵敏度较低而无法早期诊断 IPA。在临床实践中可以将 G 实验联合 GM 实验检测,能够更加有效的排除假阳性结果,那么检测的结果对于临床诊断侵袭性曲霉病的意义更大^[15]。

2 分子生物学检测技术

聚合酶链反应(PCR):PCR 法自 Mullis 等发明后因其快速、灵敏、所需样本量少等优点已广泛应用于各个领域,避免了过度的抗真菌药物治疗及减少治疗毒副作用,适时监控疗效。许多研究者选择曲霉菌的 18SrRNA、5.8rRNA、28SrRNA 片段作为靶基因,利用 PCR 技术检测患者的痰液、胸腹腔积液、血液、尿液、脑脊液和 BAL 等多种标本,对于 IPA 有较好的诊断价值^[16]。Khan 等^[17]用 PCR 法检测 IA 鼠血清 BAL 烟曲霉特异性 DNA,其检测结果与 GM 实验对比,结果血清和 BAL 中的 PCR 敏感度比 GM 试验低:77%。由此可知:PCR 并非是检测 IA 的最佳方法。临床应用中 PCR 法也存在假阳性,其最主要的原因是呼吸道曲霉菌属的定植和空气中曲霉菌孢子的污染。导致假阴性的原因是:治疗过程中真菌载体数量的迅

速减少;DNA 释放的非连续性;某些药物非特异性的阻滞了 PCR 的检测。此外,PCR 法还有以下不足:检测没有公认的统一标准,实验间还未最终确认(标本类型、DNA 提取方法、引物特异性和 PCR 形式等),检测费用较昂贵和检测时间较长。这些问题都妨碍了 PCR 方法在 IA 诊断及指导临床中抗真菌治疗的应用。临床应用中多采用乳胶凝集试验(latex agglutination test,LA)和酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测可疑 IPA 患者体液中的特征性物质 BDG。研究表明:对于同一患者而言,LA 法比 ELISA 法晚 2 周出现阳性结果,且 LA 法缺乏灵敏度。因此,灵敏度较高的 ELISA 方法-ELISA 试剂盒逐渐取代 LA 法。综上所述:PCR-ELISA 法联合曲霉 GM 检测法应用于早期诊断 IPA 可将检测敏感性进一步提高至 80.0%以上。特异性则降低至 70.0%以下。

3 CT 检查

CT 检查能发现肺部细小病变,并且能够非常准确地描述病变的大小及特征性改变,所以,肺部 CT 检查对于 IPA 的临床诊断有一定的指导意义。肺部 CT 如果发现下述征象:晕轮征(halo sign)、新月形(crescent)或实变区域内的空洞(empty spaces),对 IPA 的诊断十分有帮助。研究表明:CT 检查早期诊断 IPA 感染的灵敏度仅为 30.0%,其诊断 IPA 证据尚不充足,因此很多医学者也在努力寻找其他有特殊意义的 CT 表现。Park 等研究发现:肺野小结节和磨玻璃影都是实体器官移植的 IPA 受者中较常见的 CT 表现。Horger 等^[18]发现:靠近胸膜的楔形浸润影(Wedge infiltrates shadows)亦被认为是 IPA 的常见影像学改变,而低密度征(hypodensity)则有较高特异性。若联合 GM 实验阳性来诊断 IPA,其敏感度与单纯 GM 阳性相当,而特异度显著提高(100.0%和 84.2%)。因此 GM 阳性联合肺 CT 的特征性表现,则诊断 IPA 的可能性非常大。但若仅仅依靠 CT 特征性改变和 G 实验阳性诊断 IPA,虽然特异度高,但敏感度较低(20.0%)。本研究进一步探讨肺 CT 发现特征性病变即开始进行抗真菌治疗和出现血清学阳性结果后开始抗真菌药物治疗的疗效发现:仅依靠血清学阳性结果而抗真菌治疗,其特异性较差,临床上往往会导致过度治疗。GM 实验和肺部 CT 均阳性患者总体的死亡率比 IPA 患者相对为低,可能原因是诊断线索增多使医师更有机会早期进行抗真菌治疗。

综上所述,对疑诊 IPA 患者而言,真菌培养长达 1 周,不仅耗时长且敏感性低,尚不能满足临床诊断的需要;CT 和病理学检查具有一定的辐射和创伤性,尤其对免疫状态较差患者存在风险;GM 实验为曲霉菌细胞壁的主要成分且具有抗原性,对 IPA 早期诊断具有一定临床运用价值,但 GM 及 BDG 抗原在体内的动态变化目前还未完全清楚^[19],而且对于不同标本中 GM 实验的阈值和方法学评价尚未统一^[20],GM 方法存在约 8%的假阳性率旧 J,并受到抗真菌治疗等因素的影响,存在一定的假阴性^[21]。有学者通过统计学研究分析发现 PCR 方法较 GM 检测具有更高的敏感性(PCR63.6%和 GM 33.3%)。虽然 PCR 检测法在临床应用中已经取得可喜进展,但是目前尚未研究出标准化的商品试剂盒供临床使用,PCR 法在引物设定、DNA 提取方面也没有公认的统一标准。由此,临床上我们应联合采用上述检测方法以提高曲霉病诊断的

准确度,做到优势互补,以便大大提高曲霉菌病的实验诊断水平,从而为早期诊断 IPA 提供可靠的依据。虽然面临上述问题,但我们依然坚信随着我国医疗技术及实验室诊断技术的不断进步,IPA 感染早期诊断方面的研究将会取得更大进展,从而服务于临床^[22]。

参考文献

[1] 汪伟伟,孙岚,俞康. 血清 GM 检测对慢阻肺患者侵袭性肺曲霉感染的诊断价值[J]. 医学研究杂志,2011,40(2):117-120.

[2] 郑冰. 聚合酶链反应在侵袭性曲霉病诊断中的应用[J]. 检验医学,2010,25(7):511-514.

[3] 徐虹,袁伟峰,王露霞,等. 慢性阻塞性肺疾病患者曲霉感染 25 例[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(2):143-146.

[4] 张薇娜,李小宁,张鹏. 半乳甘露聚糖检测用于侵袭性曲霉菌早期感染诊断的研究[J]. 医学信息,2014,34(1):31.

[5] 向军,孙珍,徐正鹏,等. 血清半乳甘露聚糖抗原动态检测对烧伤伴曲霉感染早期诊断的意义[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,26(4):304-307.

[6] 崔德健. 肺真菌感染的诊断与治疗[J]. 中华保健医学杂志,2010,12(5):335-339.

[7] 王剑磊. 侵袭性曲霉病的临床诊断[J]. 中国药物与临床,2011,11(1):54-56.

[8] 江凌晓,王艳芳,郝卫,等. 侵袭性曲霉感染特异性抗体的筛选及其初步临床应用研究[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(9):884-890.

[9] 耿哲,叶丛,肖毅,等. 国内 ELISA 血清半乳甘露聚糖检测诊断侵袭性曲霉菌病价值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(9):1054-1061.

[10] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2006,42(10):1417-1427.

[11] 许攀峰,周建英,周华,等. 血清抗原检测联合肺部 CT 诊断侵袭性肺曲霉病的探讨[J]. 浙江大学学报:医学版,2012,41(3):332-338.

[12] 吕小林,章登珊,曹先伟. 医院环境中曲霉菌监测及同源性分析

[J]. 现代预防医学,2012,39(21):5620-5622.

[13] Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)- β -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia Aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7):2328-2333.

[14] 卢洪洲,沈银忠. 艾滋病患者侵袭性真菌感染的诊断[J]. 诊断学理论与实践,2010,9(6):545-548.

[15] Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1>3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(5):654-659.

[16] 申晓敏. 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.

[17] Khan ZU, Ahmad S, Theyyathel AM. Detection of aspergillus fumigatus-specific DNA, (1-3)-beta-D-glucan and galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage specimens of experimentally infected rats[J]. Mycoses, 2008, 51(2):129-135.

[18] Si YX, Zhang ZY, Wang YB. Radiological diagnosis of pulmonary fungal infections[J]. J Diagn Conc Prac, 2010, 9(2):116-119.

[19] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9):1242-1250.

[20] 林宇岚,杨滨,陈守涛,等. 血清及支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测对侵袭性肺曲霉感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012,33(23):2832-2833.

[21] 孙于谦,纪宇,许兰平,等. 荧光定量聚合酶链反应与血清半乳甘露聚糖检测在侵袭性曲霉病诊断中的价值[J]. 中华医学杂志, 2010,90(6):375-378.

[22] 左向华,陈建魁,金欣. 侵袭性曲霉感染的实验室非培养诊断方法研究进展[J]. 临床误诊误治,2012,25(1):93-96.

(收稿日期:2015-11-25)

• 综 述 •

自身免疫性胰腺炎的诊治进展

陈 雪¹综述,文保钢^{2△}审校

(1. 重庆市渝北区人民医院消化内科,重庆 401120;2. 重庆市肿瘤研究所妇瘤科,重庆 400030)

关键词:自身免疫性胰腺炎; 诊断; 治疗
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.032 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)07-0950-03

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis,AIP)是一种由自身免疫介导的特殊类型的慢性胰腺炎,发病率约占慢性胰腺炎的5%~6%。1961年,Sarles等^[1]首先报道了1例伴有高 γ 球蛋白血症的非酒精性慢性胰腺炎,推测其病因与自身免疫有关。1995年,Yoshida等将这类慢性胰腺炎命名为AIP。2010国际共识的诊断标准(ICDC)将自身免疫性胰腺炎分为两型:1型,被称为淋巴浆细胞硬化性胰腺炎,伴有血清IgG4水

平升高;2型,称为特发性导管中心性慢性胰腺炎,其伴有粒细胞上皮损害及IgG4阴性。日本的一项全国性调查发现^[2],AIP的患病率为0.82/10万。中国对该病只有少数报道,但由于中国人口基数大,发病人数并不在少数。其误诊、漏诊的发生率比较高。国内有报道^[3],肝胆外科对该病误诊率高达96%,很多患者都接受了不必要的手术。本文就自身免疫性胰腺炎的诊断及其治疗进展等作一综述。

作者简介:陈雪,女,住院医师,主要从事自身免疫性胰腺炎的研究。
[△] 通讯作者,E-mail:286177413@qq.com。