

• 临床研究 •

G 试验联合 GM 试验对恶性肿瘤患者并发侵袭性真菌感染的早期诊断价值*

陆书华, 钱震雯, 孔庆丽, 李晓哲
(济宁医学院附属医院检验科, 山东济宁 272029)

摘要:目的 探讨联合检测血清(1,3)- β -D-葡聚糖及半乳甘露聚糖抗原在恶性肿瘤患者并发侵袭性真菌感染的早期诊断价值。方法 检测血清(1,3)- β -D-葡聚糖、半乳甘露聚糖抗原在患者体内水平,并对检测结果进行分析。结果 (1,3)- β -D-葡聚糖(G 试验)的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值为 87%、91%、80%和 94%,半乳甘露聚糖抗原(GM 试验)为 76%、95%、86%和 91%,G 试验联合 GM 试验联合试验为 97%、81%、69%和 99%;治疗前后的 G 试验均值分别为(251.20 $\pm$ 49.90)和(46.20 $\pm$ 7.90)pg/mL。GM 均值分别为(1.15 $\pm$ 0.61)和(0.63 $\pm$ 0.25) μ g/L。结论 G 试验联合 GM 试验在诊断恶性肿瘤患者并发侵袭性真菌感染患者中具有较高的可靠性,动态监测 G 试验和 GM 试验检测结果对临床用药有指导意义。

关键词:(1,3)- β -D 葡聚糖; 半乳甘露聚糖; 恶性肿瘤; 侵袭性真菌感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.032 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)14-1956-02

随着社会的快速发展,恶性肿瘤的发病率逐年攀升,患病人数不断增加,已经成为全世界人类的最大致死原因之一。恶性肿瘤患者因肿瘤细胞的局部侵犯或多处扩散,造成多器官转移,使自身的防御功能和抵抗能力下降,再加上肿瘤患者因多疗程使用化学药品或放射线治疗抑制了机体的多种免疫功能反复、长期住院治疗使用肾上腺皮质激素及多种抗菌药物致使机体菌群失调,外加医源性导致的交叉感染等的影响,极易造成侵袭性真菌(IFI)感染。因此恶性肿瘤患者并发 IFI 感染的早期诊断是影响治疗和预后的重要环节。本研究联合检测血清(1,3)- β -D-葡聚糖(简称 G 试验)、半乳甘露聚糖抗原(简称 GM 试验)为恶性肿瘤患者并发 IFI 感染的早期诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集有高危 IFI 因素的恶性肿瘤患者 156 例,将患者分为 IFI 确诊组、临床诊断组、拟诊组、IFI 排除诊断组。IFI 确诊组 4 例:使用组织病理学活检,微生物病原学培养、显微镜涂片镜检发现有真菌或真菌孢子或菌丝存在。临床诊断组 42 例:具有 IFI 易感因素及真菌感染的临床症状,并伴有 1 项组织病理学活检或微生物病原学阳性结果。拟诊组 30 例:具有 IFI 易感因素及真菌感染的临床症状,但无组织病理学活检或微生物病原学阳性诊断。IFI 排除诊断组 80 例:排除上述 3 种情况,患者有感染症状,且抗菌药物治疗有效,真菌检测阴性。收集所有患者的人口统计学资料,以及临床检验指标检测、组织病理学检查及其他辅助检查结果。IFI 诊断标准参照欧洲癌症研究治疗组织和真菌病研究组及《中华内科杂志》发布的血液病/恶性肿瘤患者 IFI 感染的诊断标准^[1-2]。IFI 确诊组 4 例,男女比例 3:1,平均年龄(69.3 $\pm$ 6.5)岁,检出病原菌包括念珠菌 2 例,曲霉 2 例。临床诊断组 42 例,男女比例 28:14,平均年龄(64.4 $\pm$ 5.9)岁,可疑病原菌包括念珠菌 24 例,曲霉 13 例,混合真菌感染 5 例;拟诊组 30 例,男女比例 3:2,平均年龄(67.1 $\pm$ 6.4)岁。IFI 排除诊断组 80 例,男女比例为 1:1,平均年龄(64.5 $\pm$ 7.3)岁。

1.2 仪器与试剂 GM 试验:北京金山 MB-80 微生物动态快速检测系统、T01 智能恒温仪、冰浴槽及北京金山科技发展公提供的(1,3)- β -D 葡聚糖检测试剂盒。GM 试验:Bio-Rad 公

司生产的定量酶标仪及酶联免疫吸附法检测血清 GM 试剂盒。

1.3 检测方法 G 试验方法:按试剂盒说明书进行操作,置入快速动态检测系统中进行测定,反应结束后检测系统自动计算出待测血清中(1,3)- β -D 葡聚糖水平,检测结果大于或等于 60 pg/mL 为阳性。GM 试验方法:按试剂盒说明进行操作,使用酶标仪检测待测血清中半乳甘露聚糖抗原水平,GM 试验结果大于或等于 0.85 μ g/L 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,呈正态分布的计量资料均值采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后的(1,3)- β -D 葡聚糖或血清半乳甘露聚糖抗原水平比较采用配对样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 G/GM 试验结果 IFI 确诊组、临床诊断组、拟诊组与 IFI 排除诊断组 G 试验和 GM 试验阳性结果见表 1。

表 1 G 试验和 GM 试验结果(n)

组别	G 试验		GM 试验	
	阳性	阴性	阳性	阴性
IFI 确诊组	2	2	2	2
临床诊断组	30	12	7	35
拟诊组	10	20	5	25
IFI 排除诊断组	4	76	2	78

2.2 G/GM 试验后临床分组变化 完善相关临床辅助检查后根据 IFI 诊断标准重新调整分组,确诊 IFI 者 4 例,临床诊断 IFI 者 72 例,拟诊 15 例,排除诊断 65 例。

2.3 G、GM 试验单独检测与联合检测结果的比较 G 试验的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测分别为 87%、91%、80%和 94%,GM 试验分别为 76%、95%、86%和 91%,G 与 GM 联合试验分别为 97%、81%、69%和 99%。

2.4 G、GM 试验测定结果均值在治疗前后的变化 治疗前、后的 G 试验测定(1,3)- β -D 葡聚糖均值分别为(251.20 $\pm$

* 基金项目:济宁医学院苗圃项目(MP-2014-020)。

49.90)和(46.20±7.90)pg/mL,差异有统计学意义($t=3.382, P=0.007$)。治疗前、后的 GM 试验测定半乳甘露聚糖抗原均值分别为(1.15±0.61)和(0.63±0.25) $\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($t=3.430, P=0.006$)。

3 讨论

恶性肿瘤已成为全世界人类重要致死原因之一,而我国的发病率已处于世界首位^[3]。临床上随着器官、干细胞移植及介入治疗的广泛开展,大剂量免疫抑制剂、激素使用,造成免疫抑制,机体抵抗力低下;化疗药物及放疗技术,多次重复使用,不仅杀死了肿瘤细胞,也杀死了健康的细胞,从而破坏了人体重要的免疫防御系统;滥用或过度使用抗菌药物,破坏机体正常菌群,造成人体菌群失调。基于以上原因,恶性肿瘤患者并发 IFI 感染的发病率和患病率逐年上升,病死率也明显增加,已成为恶性肿瘤患者常见并发症及致死原因之一^[4]。

临床调查及分析发现恶性肿瘤患者合并 IFI 感染的高危因素可总结如下:(1)年龄因素,恶性肿瘤患者大多数为高龄患者,本实验研究肿瘤患者平均年龄偏大,高龄患者各器官功能均有明显衰退的表现,抵抗力下降,且多合并有其他慢性疾病。(2)恶性肿瘤患者由于肿瘤细胞过度繁殖、生长,破坏机体重要的免疫防御系统,造成机体免疫功能下降,增加了感染的风险。(3)长期反复的化疗及放疗,从而导致机体的免疫功能更加低下,增加了诱发感染的可能性。(4)不合理使用抗菌药物,长期滥用或过度使用抗菌药物,使机体正常的微生态平衡遭到破坏,极易造成机体菌群紊乱从而使真菌的感染率逐渐升高^[5]。(5)在医院诊疗过程中,进行一些侵入性的检查或治疗,造成医院获得性感染的概率相应升高。(6)大量免疫抑制和激素的应用使患者骨髓受到抑制,造血功能持续受损,一些血细胞及细胞因子缺乏,造成细胞及体液免疫功能明显降低,成为细菌感染,尤其是真菌感染的高发人群。

传统的 IFI 诊断方法包括:(1)组织病理活检是诊断 IFI 的金标准,但临床中实施困难,且风险较大;(2)病原微生物学培养耗时长,且阳性率低;(3)显微镜涂片镜检,阳性率较低,灵敏度差。传统的 IFI 诊断方法使恶性肿瘤患者并发 IFI 感染的早期诊断困难,造成抗真菌治疗不能及时进行,而恶性肿瘤患者并发 IFI 感染的早期诊断是影响疾病治疗和预后的重要环节。2012 年,欧美暴发的一次真菌性脑膜炎中,血清(1,3)- β -D-葡聚糖检测提供了重要的真菌感染诊断依据,动态监测血清(1,3)- β -D-葡聚糖为治疗提供了依据^[6]。Fontana 等^[7]研究证实了 G 试验联合 GM 试验对 IFI 的早期诊断价值;张海涛等^[8]研究发现,G 试验联合 GM 试验是诊断恶性血液病患者 IFI 的早期、快速的方法。另有国外研究也证实,G 试验联合 GM 试验对 IFI 的早期诊断具有重要的参考价值^[9]。

本研究表明,G 试验的灵敏度、阳性预测值分别为 87%、80%;GM 试验的灵敏度、阳性预测值分别为 76%、86%;G 试验联合 GM 试验灵敏度升至 97%,阳性预测值降至 69%,故 G 试验联合 GM 试验大大提高了对 IFI 诊断的敏感性,又降低了假阳性。G 试验与 GM 试验相比,前者灵敏度更高,而后者特异度较高,故两者联合检测提高了对 IFI 的诊断效能。IFI 确诊组治疗过程中两周内进行血清(1,3)- β -D-葡聚糖、半乳甘露聚糖抗原重复检测,治疗前后的 G 试验均值分别为(251.20±49.90)和(46.20±7.90)pg/mL,治疗前后比较,差

异有统计学意义($P<0.05$);GM 均值分别为(1.15±0.61)和(0.63±0.25) $\mu\text{g/L}$,治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示接受抗真菌治疗 2 周后血清(1,3)- β -D-葡聚糖、半乳甘露聚糖抗原水平呈下降趋势。治疗前后进行 G 试验及 GM 试验检测,可评估患者预后,指导临床治疗。

综上所述,G 试验联合 GM 试验在诊断恶性肿瘤患者并发 IFI 感染中具有较高的可靠性,能够迅速提供诊断依据。G 试验和 GM 试验仅需留取患者血清标本,因此较其他传统方法在诊断恶性肿瘤患者并发 IFI 感染方面更方便、更准确,可早期提供诊断依据,具有更高的临床诊断价值。半乳甘露聚糖抗原与菌量呈正比,可以反映感染程度,连续检测 GM 可用于疗效的监测。G 试验和 GM 试验联合检测,能提高特异度,减少误诊率,早期发现,早期治疗,控制感染,减少恶性肿瘤患者住院时间,节省住院费用。

参考文献

- [1] Pauw BED, Walsh TJ, Donnelly JP, 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.
- [2] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5):451-454.
- [3] 吴菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(2):81-85.
- [4] Pfaller M, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America[J]. Crit Rev Microbiol, 2010, 36(1):1-53.
- [5] 封蔚莹, 高建红, 钟永根, 等. 血液病房医院真菌感染的特征与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 2(11):2336-2338.
- [6] Mikulska M, Furfaro E, Viscoli C. Non-cultural methods for the diagnosis of invasive fungal disease[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(1):103-117.
- [7] Fontana C, Gaziano R, Favaro M, et al. (1-3)- β -D-Glucan vs galactomannan antigen in diagnosing invasive fungal infections (IFIs) [J]. Open Microbiol J, 2012, 6(1):70-73.
- [8] 张海涛, 郝锦霞, 郭桂丽. G 试验联合 GM 试验在恶性血液病侵袭性真菌感染的诊断价值. 现代肿瘤医学[J]. 2012, 10(20):2161-2162.
- [9] Miceli MH, Maertens J. Role of Non-Culture-Based tests, with an emphasis on galactomannan testing for the diagnosis of invasive aspergillosis[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(5):650-661.

(收稿日期:2017-02-10 修回日期:2017-04-15)