

- 6 Jaffar Z, Ferrini ME, Girtsman TA, et al. Antigen-specific Treg regulate Th17-mediated lung neutrophilic inflammation, B-cell recruitment and polymeric IgA and IgM levels in the airways[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(12): 3307-3314.
- 7 Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, et al. Cytokine production profile of CD4+ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149(Suppl 1): 61-65.
- 8 李 辉, 王 红, 张淑文, 等. 中西医结合治疗对免疫低下肺炎小鼠 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(6): 462-465, 467.
- 9 陈良东, 周建波, 张 廷, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 T 细胞亚群变化意义[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9): 1374-1376.
- 10 Hasegawa H, Inoue A, Muraoka M, et al. Therapy for pneumonitis and sialadenitis by accumulation of CCR2-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells in MRL/lpr mice[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(1): R15.
- 11 黄祖旺. 阿奇霉素联合痰热清注射液治疗小儿肺炎支原体肺炎效果观察[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(10): 953-956.
- [收稿日期 2015-01-28][本文编辑 韦所苏]

博硕论坛·论著

支气管肺泡灌洗液 G 试验和 GM 试验对侵袭性曲霉菌感染的早期诊断价值

陈荟鹏, 钟如柱, 李 莉

作者单位: 524000 广东, 廉江市人民医院呼吸内科

作者简介: 陈荟鹏(1974-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: COPD 及肺部感染性疾病的诊治。E-mail: chplj12345@163.com

[摘要] 目的 探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)G 试验和 GM 试验对侵袭性曲霉菌感染的早期诊断价值。方法 检测 32 例侵袭性肺部曲霉菌感染患者和 24 例肺部细菌性感染患者的 BALF 的 GM 抗原和 BG 抗原水平。计算 G 试验和 GM 试验的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。使用 ROC 曲线比较 G 试验和 GM 试验的诊断价值, 用 kappa 值来说明 G 试验和 GM 试验诊断的一致性。结果 G 试验的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 84.38%、83.33%、87.10% 和 80.00%, 曲霉菌感染患者 BALF 的 BG 浓度明显高于细菌性感染患者($P < 0.05$)。GM 试验的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 81.25%、87.50%、89.66% 和 77.78%, 曲霉菌感染患者 BALF 的 I 值明显高于细菌性感染患者($P < 0.05$)。G 试验和 GM 试验 ROC 曲线下面积分别为 0.839 和 0.844, kappa 值为 0.57, 一致性较好, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。G 试验的灵敏度略高于 GM 试验, 而 GM 试验的特异度则高于 G 试验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 BALF G 试验和 GM 试验对侵袭性曲霉菌的早期临床诊断有重要意义, 诊断结果具有较好的一致性。

[关键词] 半乳甘露聚糖; (1,3)- β -D 葡聚糖; 侵袭性曲霉菌病; 支气管肺泡灌洗液

[中图分类号] R 379 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)07-0623-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.07.08

The diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan antigen assay and 1, 3 beta-D-glucan assay for invasive aspergillosis CHEN Hui-peng, ZHONG Ru-zhu, LI Li. Department of Respiratory Medicine, Lianjiang People's Hospital, Guangdong 524000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the value of galactomannan antigen assay and 1, 3 beta-D-glucan assay in bronchoalveolar lavage fluid(BALF) in the early diagnosis for invasive aspergillosis. **Methods** A total of 32 patients with invasive aspergillosis and 24 patients with bacterial infections were performed G test and GM test and the levels of BG antigen and GM antigen were measured. The sensitivity, specificity, positive predictive values and negative predictive value were calculated. The ROC curve was used to compare the diagnostic values of G test and GM test, with kappa values to illustrate the consistency of G test and GM test. **Results** The sensitivity, specificity, posi-

tive predictive values and negative predictive value were 84.38%, 83.33%, 87.10% and 80.00% respectively in G test, and 81.25%, 87.50%, 89.66% and 77.78% respectively in GM test. The levels of BG antigen and GM antigen in patients with invasive aspergillosis were significantly higher than those in patients with bacterial infection ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve were respectively 0.839 and 0.844 in G test and GM test, with kappa value 0.57 ($P > 0.05$). The sensitivity of G test was slightly higher than that of GM test, while the specificity of the G test was slightly lower than that of GM test, without a significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** BALF G test and GM test is very important for early diagnosis of invasive aspergillosis.

[Key words] Galactomannan; (1,3)- β -D-glucan; Invasive aspergillosis; Bronchoalveolar lavage fluid

随着抗生素和免疫抑制剂的广泛应用,免疫功能低下的患者数量呈升高趋势,侵袭性真菌感染发病率逐年升高,其中尤以侵袭性肺部真菌感染常见,而曲霉菌是侵袭性肺部真菌感染最为常见的真菌之一^[1,2]。侵袭性肺部真菌感染早期影像学检查不明显,症状和体征也无特异性,给疾病的早期诊断和对症治疗带来严重影响,进而造成患者预后不良。随着诊断技术的提高,微生物检查方法中的(1,3)- β -D 葡聚糖(1,3- β -D-glucan, BG)检测(G 试验)和半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)检测(GM 试验)具有早期快捷便利的优点,成为侵袭性肺部真菌感染早期诊断的重要方法^[3-5]。目前,这两种检测方法的检测标本多以血液为主,本研究以支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)为研究标本,探讨 G 试验和 GM 试验对侵袭性肺部曲霉菌感染早期诊断的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012-05 ~ 2014-08 在我院住院的侵袭性肺部曲霉菌感染患者 32 例作为研究组,选取同期的肺部细菌性感染患者 24 例作为对照组。研究组患者中男 20 例,女 12 例;年龄 20 ~ 72 (56.27 $\pm$ 12.78) 岁;原发病慢性阻塞性肺疾病(COPD) 10 例,糖尿病 8 例,间质性肺疾病 3 例,风湿性心脏病 2 例,系统性红斑狼疮(SLE) 1 例,肺癌 1 例,食管癌 1 例,慢性肾脏疾病 6 例(慢性肾功能衰竭 5 例,肾病综合征 1 例),合并 2 种以上基础病 5 例。侵袭性肺部曲霉菌感染患者选取标准:(1)体温升高,经抗生素治疗 3 ~ 4 d 后无效;(2)影像学提示肺部出现新病灶。对照组患者中男 14 例,女 10 例;年龄 22 ~ 70 (58.59 $\pm$ 15.23) 岁。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 侵袭性肺部曲霉菌感染诊断标准参照欧洲癌症研究治疗组织和真菌病研究组(EORTC/MSG)制定的诊断标准^[4]和我国制定的《侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则》有关标准^[6]。可将侵袭性肺部曲霉菌感染者分为确诊(至少符合

一项宿主因素、肺部感染的一项主要或两项次要临床特征以及包括曲霉生物学和组织病理学依据)、临床诊断(至少符合一项宿主因素、肺部感染的一项主要或两项次要临床特征及微生物学检查依据)、拟诊(至少符合一项宿主因素、肺部感染的一项主要或两项次要临床特征)。对照组为同期入院的细菌性肺炎患者,诊断标准依据《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[7]。

1.3 研究方法 BALF 的采集:所有患者在支气管镜下肺泡灌洗术前按纤维支气管镜检查作常规准备,术中给予心电监护。使用 2% 利多卡因 1 ~ 2 ml 经活检孔对灌洗肺段局麻;纤维支气管镜顶端紧密楔入目标段支气管开口处,再经活检孔快速注入 37℃ 灭菌生理盐水(每次 20 ml,总量为 100 ~ 120 ml)。然后在 50 ~ 100 mmHg 的负压下迅速吸引回收灌洗液,并记录灌洗液的量。获取 BALF 低温离心处理后取上清液进行 G 试验和 GM 试验。(1)G 试验测定采用 GKT-5M Set 动态真菌检测试剂盒(北京金山科技发展有限公司),检测结果由 MB-80 微生物动态检测系统自动计算出待测标本中的 BG 含量。G 试验以检测值 > 20 pg/ml 判定为阳性。(2)GM 试验采用 Platelia Aspergillus(法国 Bio-Rad 公司产品)试剂盒,检测方法为酶联免疫吸附试验(ELISA);所有操作严格按照试剂盒说明书进行。GM 试验以单次 I 值 > 1.0 判定为阳性(I 值 = 待测标本吸光度/标准血清吸光度)。(3)所有研究对象经支气管镜进行组织病理学检查,G 试验和 GM 试验结果与组织病理学检查结果比较。

1.4 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用百分比表示,灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值用来表示 G 试验和 GM 试验的诊断价值,ROC 曲线用于比较 G 试验和 GM 试验的诊断价值,kappa 值用来说明 G 试验和 GM 试验诊断的一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理组织学结果 32 例侵袭性肺部曲霉菌感染患者,确诊 2 例,临床诊断 18 例,拟诊 12 例。

2.2 BALF G 试验结果 以 BG 浓度高于 20 pg/ml 为阳性,G 试验检测出阳性患者 31 例,其中 4 例为假阳性,G 试验灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)分别为 84.38%、83.33%、87.10% 和 80.00%。比较曲霉菌感染患者和细菌性感染患者 BALF 的 BG 浓度,曲霉菌感染患者 BALF 的 BG 浓度明显高于细菌性感染患者($P < 0.05$),确诊、临床诊断、拟诊患者 BALF 的 BG 浓度也均显著高于细菌性感染患者($P < 0.05$)。见表 1,2。

表 1 BALF G 试验诊断价值

G 试验	病理组织学	
	阳性	阴性
阳性	27	4
阴性	5	20
合计	32	24

表 2 各组 BALF G 试验结果比较

分 组	例数	BG 浓度(pg/ml)
曲霉菌感染	32	49.01 ± 16.43 *
确诊	2	95.38 ± 14.87 *
临床诊断	18	53.67 ± 17.31 *
拟诊	12	34.26 ± 15.38 *
细菌性感染	24	8.98 ± 6.59

注:与细菌性感染比较,* $P < 0.05$

2.3 BALF GM 试验结果 以 GM 试验单次 I 值 > 1.0 为阳性,GM 试验检测出阳性患者 29 例,其中 3 例为假阳性,GM 试验灵敏度、特异度、PPV 和 NPV 分别为 81.25%、87.50%、89.66%、77.78%。比较曲霉菌感染患者和细菌性感染患者 BALF 的 I 值,曲霉菌感染患者 BALF 的 I 值明显高于细菌性感染患者($P < 0.05$),确诊、临床诊断、拟诊患者 BALF 的 I 值也均显著高于细菌性感染患者($P < 0.05$)。见表 3,4。

表 3 BALF GM 试验诊断价值

GM 试验	病理组织学	
	阳性	阴性
阳性	26	3
阴性	6	21
合计	32	24

表 4 各组 BALF GM 试验结果比较

分 组	例数	I 值
曲霉菌感染	32	2.63 ± 1.25 *
确诊	2	4.26 ± 1.15 *
临床诊断	18	2.82 ± 1.48 *
拟诊	12	2.07 ± 1.02 *
细菌性感染	24	0.59 ± 0.62

注:与细菌性感染比较,* $P < 0.05$

2.4 BALF G 试验和 GM 试验比较 对 G 试验和 GM 试验的结果进行 ROC 曲线分析,G 试验曲线下面积(AUC)为 0.839,GM 试验 AUC 为 0.844。见图 1。56 例患者 G 试验和 GM 试验共同诊断为阳性的有 27 例,共同诊断为阴性的有 23 例,两种试验的 kappa 值为 0.57,一致性较好,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

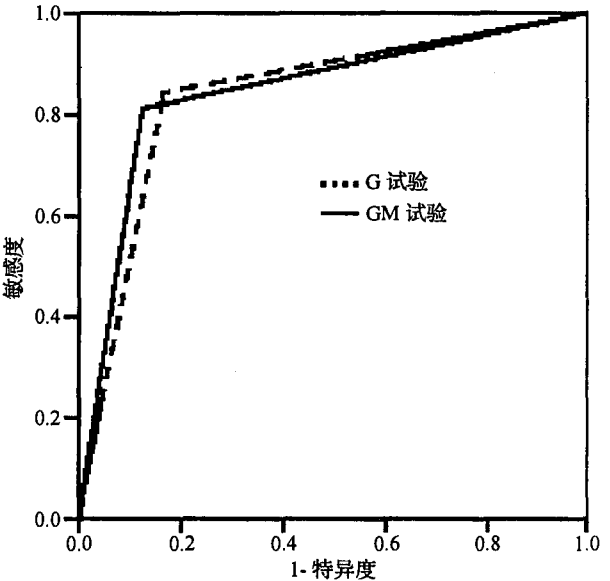


图 1 G 试验和 GM 试验 ROC 曲线图

表 5 G 试验和 GM 试验诊断的一致性

G 试验	GM 试验		总计
	阳性	阴性	
阳性	24	7	31
阴性	5	20	25
总计	29	27	56

3 讨论

3.1 曲霉菌感染是导致免疫功能受损患者死亡的重要原因^[8]。虽然传统的微生物学、组织学和放射学技术已经被应用在侵袭性肺部真菌感染患者中,

但是由于感染患者缺乏特异性表现,这些方法在诊断时耗费时间而且敏感度不够,往往不能够获得较好的诊断效果^[9]。近年来真菌抗原检测技术的快速发展为早期快速的诊断侵袭性肺部曲霉感染提供了契机,其中G试验和GM试验被广泛应用,并逐渐成为真菌感染的诊断标准之一。

3.2 本研究G试验和GM试验使用的标本是患者的BALF,而不是传统的血液标本。支气管肺泡灌洗技术在肺部感染中有着重要的诊断价值,近年来关于BALF GM试验的研究越来越多,不少研究结果均表明BALF中GM的敏感度较血液标本高^[10,11]。目前关于BALF G试验的研究还不是很多,但是由于以血液作为标本进行G试验时会受到较多因素的影响。因为G试验检测的是真菌代谢产物BG而不是真菌体,当感染局限于肺部或者在感染早期时,BG释放入血液的量非常少,甚至在血液中难以发现,只有在治疗过程中才会出现高浓度的BG,这对于疾病的早期诊断意义不大。而BALF中不存在这种现象,因为肺泡中存在大量吞噬细菌,在吞噬真菌后可释放大量的BG,可在一定程度提高早期诊断的敏感性^[12]。因此,本次研究选择BALF作为检测标本。

3.3 本研究结果显示,BALF G试验以BG浓度>20 pg/ml为阳性时,G试验灵敏度、特异度、PPV和NPV分别为84.38%、83.33%、87.10%和88.00%,曲霉菌感染患者BALF的BG浓度明显高于细菌性感染患者($P < 0.05$)。曲霉菌感染患者中,G试验检测出4例为假阴性,这可能是由于曲霉菌被厚壁纤维组织包裹,导致BG难以释放,造成敏感性降低,检测结果为假阴性。本研究G试验的灵敏度高于李建伟等^[13]的研究结果。

3.4 本研究结果显示,以GM试验单次I值>1.0为阳性,GM试验灵敏度、特异度、PPV和NPV分别为81.25%、87.50%、89.66%和77.78%,曲霉菌感染患者BALF的I值明显高于细菌性感染患者($P < 0.05$)。Pfeiffer等^[14]对BALF GM试验的结果进行荟萃研究,显示GM试验的灵敏度和特异度分别为79%和86%,与本研究的结果一致。本次GM试验检测出假阳性患者3例,这可能与患者使用的一些药物有关。

3.5 通过绘制ROC曲线比较G试验和GM试验的结果,发现二者AUC分别为0.839和0.844,且两种诊断实验的kappa值为0.57,一致性较好,差异无统计学意义($P > 0.05$)。分析二者的诊断价值,G试验的灵敏度略高于GM试验,而GM试验的特异度则

高于G试验,但是差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Pazos等^[15]对40例中性粒细胞减少的高危侵袭性肺曲霉病患者同时进行G试验和GM试验,结果发现二者的灵敏度和特异度非常接近,并无差异,与本研究的结果一致。

3.6 G试验和GM试验检测的物质是不相同的,且均存在各自的可能造成检测结果假阳性的影响因素,因此在诊断时二者不可相互取代,若二者同时检测时可提高检测的灵敏度和特异度。本研究存在样本量过小的问题,同时阳性诊断界值使用的是血清G试验和GM试验界值,这可能会对结果造成一定的影响。因此,在临床诊断中,应尽量同时进行G试验和GM试验,并将实验结果与临床症状及特征进行结合,做出合理诊断。

参考文献

- 1 Hsu LY, Ng ES, Koh LP. Common and emerging fungal pulmonary infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(3): 557-577.
- 2 Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections[J]. Respirology, 2012, 17(6): 913-926.
- 3 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.
- 4 De Pauw B, 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) Consensus Group[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1813-1821.
- 5 熊滨. 侵袭性真菌感染诊治进展[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(5): 523-527.
- 6 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(8): 697-700.
- 7 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.
- 8 Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, et al. Advances in the serological diagnosis of invasive Aspergillus infections in patients with haematological disorders[J]. Mycoses, 2007, 50(Suppl 1): 2-17.
- 9 Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(10): 609-622.
- 10 Hsu LY, Ding Y, Phua J, et al. Galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid is useful for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 44.
- 11 D'Haese J, Theunissen K, Vemieulen E, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(4): 1258-1263.
- 12 祝贺, 杨蓉姬, 王文岭, 等. 大鼠系统性毛孢子菌病模型3种体液标本(1,3)- β -D 葡聚糖检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2007,

- 17(10):1214-1216,1234.
- 13 李建伟,李 斌,梁剑平,等. 支气管肺泡灌洗液(1-3) β -D-葡聚糖定量检测对侵袭性肺部真菌感染的诊断[J]. 广东医学, 2013,34(12):1860-1862.
- 14 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.
- 15 Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan[J]. J Clin Microbiol, 2005,43(1):299-305.
- [收稿日期 2015-02-03][本文编辑 蓝斯琪]

博硕论坛·论著

单绒毛膜双胎选择性胎儿生长受限的临床特征及妊娠结局分析

李 悦

作者单位: 518028 深圳,南方医科大学附属深圳市妇幼保健院产科

作者简介: 李 悦(1975-),女,医学硕士,副主任医师,研究方向:围产医学。E-mail:alike88@163.com

[摘要] 目的 探讨单绒毛膜双胎选择性胎儿生长受限的临床特征及妊娠结局。方法 选取产科 2012-08~2014-09 收治分娩(≥ 28 周)的单绒毛膜双胎妊娠孕(产)妇 124 例为研究对象,其中 22 例选择性胎儿生长受限为实验组,发育正常的 102 例为对照组,对比两组妊娠期并发症、分娩方式及围生儿预后情况。结果 实验组妊娠期高血压发生率、围生儿死亡率、入住新生儿重症监护室(NICU)率、新生儿轻度窒息率均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 单绒毛膜双胎选择性胎儿生长受限的围生儿死亡率较高,及早发现并加强产前监护,合理干预,能有效改善胎儿及新生儿预后,临床上须引起足够重视。

[关键词] 单绒毛膜双胎; 选择性胎儿生长受限; 临床特征; 妊娠结局

[中图分类号] R 714.43*1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)07-0627-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.07.09

Analysis of clinical features and outcomes of pregnancy on monochorionic selective fetal growth restriction

LI Yue. Department of Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Southern Medical University, Shenzhen 518028, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features and outcomes of pregnancy on monochorionic selective fetal growth restriction. **Methods** 124 patients with monochorionic twin pregnancy (≥ 28 weeks) in the obstetrical department of our hospital were collected from August 2012 to September 2014 as the study objects, among which 22 cases with selective fetal growth restriction were taken as the experimental group, and the other 102 developmental normal cases as the control group. The pregnancy complications, mode of delivery and perinatal prognosis situation were compared between the two groups. **Results** The incidence of pregnancy induced hypertension, perinatal mortality, the occupancy rate of NICU, mild and severe asphyxia of newborn were higher in the experimental group than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with developmental identity twins, the perinatal mortality of monochorionic selective fetal growth restriction is significantly higher in the early detection of monochorionic twin pregnancies selective intrauterine growth restriction, which indicates that prenatal care and proper intervention can effectively improve the fetus and newborn prognosis.

[Key words] Monochorionic; Selective fetal growth restriction; Clinical characteristics; Pregnancy outcome