

本文引文格式:刘岚宁,周冰,刘俊.对比分析真菌试验与G实验诊断慢阻肺合并真菌感染的价值[J].右江民族医学院学报,2023,45(6):909-912,917.

【论著与临床报道】

对比分析真菌试验与G实验诊断慢阻肺合并真菌感染的价值

刘岚宁,周冰,刘俊

(河南省郑州市第一人民医院检验科,河南 郑州 450000)

摘要:目的 对比慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)合并真菌感染(fungal infections,FI)患者使用真菌试验、G试验的诊断结果。方法 研究对象100例为2021年8月至2022年8月郑州市第一人民医院收治且有不同程度咳嗽咳痰、发热、心力衰竭、呼吸衰竭、电解质紊乱等COPD合并FI疑似症状的患者。所有患者均行G实验、真菌实验,金标准为组织病理学,对比两种检测方法的阳性检出率、敏感度、特异度、准确度,对比单纯COPD患者和COPD合并FI患者的1,3- β -D葡聚糖(BDG)浓度。受试者工作特征曲线(ROC)比较G实验与真菌实验的预测效能。结果 100例疑似COPD合并FI患者:组织病理学检测结果[阳性75例(75.00%),阴性25例(25.00%)];G实验阳性检出率、敏感度、特异度高于真菌实验,但差异无统计学意义($P>0.05$);G实验准确度高于真菌实验($P<0.05$);ROC曲线分析显示,G实验预测COPD合并FI的曲线下面积(AUC)为0.867,大于真菌实验的0.733,差异有统计学意义($Z=3.078, P=0.002$)。单纯COPD患者的BDG浓度(712.53 ± 70.68) pg/L低于COPD合并FI患者(859.62 ± 85.37) pg/L,组间对比有统计学意义($P<0.05$)。结论 G实验能提高早期诊断COPD合并FI的准确率。

关键词:肺疾病,慢性阻塞性;真菌感染;真菌试验;G实验

中图分类号:R563.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)06-0909-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.013

The contrastive analysis of fungal test and G test to diagnose chronic obstructive pulmonary disease with fungal infection

Liu Lanning, Zhou Bing, Liu Jun

(Department of Laboratory, The First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To compare the diagnostic results of fungal test and G test in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with fungal infections (FI). **Methods** The study subjects were 100 COPD patients with FI suspected symptoms, such as cough and expectoration, fever, heart failure, respiratory failure, and electrolyte disturbance, who were admitted to the First People's Hospital of Zhengzhou from August 2021 to August 2022. All patients underwent G test and fungal test, the gold standard was histopathology, the positive detection rate, sensitivity, specificity, and accuracy of the two detection methods were compared, and the concentration of 1, 3-beta-D glucan (BDG) was compared between patients with simple COPD and patients with COPD complicated with FI. Receiver Operating Characteristic curve (ROC) was used to compare the predictive efficiency of G test and fungal test. **Results** In 100 suspected COPD patients complicated with FI, the results of histopathological test showed that 75 cases (75.00%) were positive and 25 cases (25.00%) were negative; The positive detection rate, sensitivity, and specificity of G test were higher than fungal test but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); The accuracy of G test was higher than fungal test ($P<0.05$); ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC)

for predicting COPD complicated with FI was 0.867 in G test, it was higher than 0.733 of fungal test, and the difference was statistically significant ($Z=3.078$, $P=0.002$). The concentration of BDG in patients with single COPD (712.53 ± 70.68) pg/L was lower than patients with COPD complicated with FI (859.62 ± 85.37) pg/L, the comparison between groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** G test can improve the accuracy of early diagnosis for COPD complicated with FI.

Key words: lung disease, chronic obstructive; fungal infection; fungal test; G test

临床使用抗生素、免疫抑制剂、皮质类固醇激素等药物的范围越来越广,滥用率难以控制,导致真菌感染(fungal infections, FI)患者的总体数量持续增长。FI的高发群体是危重症患者如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),且极易被原发病症状所掩盖,导致 FI 误诊和漏诊居高不下^[1-2]。然而合并 FI 患者治疗和预后效果直接受到能否快速识别入侵病原菌的影响。COPD 中老年群体占比最高,这些患者具有一定的特殊性如机体免疫力和抵抗力进行性降低、器官功能进行性衰退、大多合并其他疾病等,在治疗过程中极易感染真菌。COPD 患者常见的一种并发症是 FI,主要诱因是感染白色念珠菌, COPD 患者死亡的一个主要诱因是合并 FI,而只有尽早将 FI 诊断出来,及时开展针对真菌治疗,才能避免 FI 发作后进一步加重 COPD 病情,为患者的生命安全提供保障。因此 COPD 患者一旦合并 FI,不仅要针对 COPD 开展对症治疗,还要尽早将 FI 诊断出来,并结合诊断结果使用效果佳、安全性高的抗真菌药物,但是目前临床迫切需要解决的一个问题是将致病菌快速、准确地检测出来^[3-4]。临床相关研究结果提示,真菌细胞壁能向血液或其他体液中释放大量的 1,3- β -D 葡聚糖(BDG)抗原,因此通过检测 COPD 患者血浆中 BDG 浓度,能辅助筛查 FI^[5]。为此本研究分析了 100 例采用真菌试验和 G 实验诊断 COPD 合并 FI 的结果,结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 研究对象 100 例为 2021 年 8 月至 2022 年 8 月本院收治且有不同程度咳嗽咳痰、发热、心力衰竭、呼吸衰竭、电解质紊乱等 COPD 合并 FI 疑似症状的患者,男 58 例(58.00%),女性 42 例(42.00%)。年龄最小 58 岁,最大 83 岁,平均(68.82 \pm 3.56)岁。临床表现:咳嗽咳痰 46 例(46.00%)、白色或灰白色黏痰 42 例(42.00%)、发热 52 例(52.00%)、心力衰竭 26 例(26.00%)、呼吸衰竭 41 例(41.00%)、电解质紊乱 31 例(31.00%)。实验室检查结果:白细胞计数(WBC) $>10\times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(N) $>70\%$ 62 例(62.00%),血红蛋白(Hb) $<100\text{ g/L}$ 51 例(51.00%)。纳入标准:①符合诊断 COPD 标准;②自愿参与本次研究;③资料齐全;④知

情同意且签署书面文件;⑤遵医嘱依从性和配合度高;⑥存在高危感染真菌因素。排除标准^[6]:①合并恶性肿瘤者;②合并精神类疾病者;③合并严重感染者;④中途退出者;⑤研究前 1 个月使用过抗真菌药物;⑥已明确合并其他部位真菌感染。

1.2 方法 G 实验:使用 MB-80 微生物快速动态监测系统检测 BDG,使用北京金山川科技发展有限公司生产的 GKT-5M Set 动态真菌检测试剂盒、T01 智能恒温仪、水浴槽等仪器完成检测,检测操作必须按照相关说明书规范化完成。真菌实验:使用卫生部临检中心提供的质控菌株白色念珠菌(ATCC10231)、英国 OXOID 公司提供的沙保罗培养基完成实验。实验操作按照相关说明书规范化完成。

1.3 指标观察

1.3.1 阳性检出率 阳性检出率=阳性例数/总例数 $\times 100\%$ 。G 实验阳性标准为 $>10\text{ ng/L}$ 。

1.3.2 诊断效能 计算并对比两种检测方法的敏感度、特异度、准确度。

1.3.3 BDG 浓度 统计并对比单纯 COPD 患者以及 COPD 合并 FI 患者的 BDG 浓度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;受试者工作特征曲线(ROC)比较 G 实验与真菌实验的预测效能,ROC 曲线的绘制及 AUC 的比较采用 MedCalc 软件。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比阳性检出率 组织病理学检测结果:100 例阳性 75 例(75.00%),阴性 25 例(25.00%)。G 实验阳性检出率高于真菌实验,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 对比阳性检出率

组别	<i>n</i>	阳性	阴性
G 实验	100	70(70.00)	30(30.00)
真菌实验	100	65(65.00)	35(35.00)
χ^2		0.570	0.570
<i>P</i>		0.450	0.450

注:表内计数资料数据用[$n(\%)$]表示。

2.2 比较诊断效能 G实验敏感度、特异度高于真菌实验($P > 0.05$);G实验准确度高于真菌实验,但差异无统计学意义($P < 0.05$),见表2、表3。ROC曲线分析显示,G实验预测 COPD 合并 FI 的曲线下面积(AUC)为 0.867,大于真菌实验的 0.733,差异有统计学意义($Z = 3.078, P = 0.002$),见图 1。

表2 两组诊断结果比较

	组织病理学检测		合计
	阳性	阴性	
G实验			
阳性	70	5	75
阴性	5	20	25
合计	75	25	100
真菌实验			
阳性	65	10	75
阴性	10	15	25
合计	75	25	100

表3 对比诊断效能

组别	n	敏感度	特异度	准确度
G实验	100	93.33(70/75)	80.00(20/25)	90.00(90/100)
真菌实验	100	86.67(65/75)	60.00(15/25)	80.00(80/100)
χ^2		1.852	2.381	3.922
P		0.174	0.123	0.048

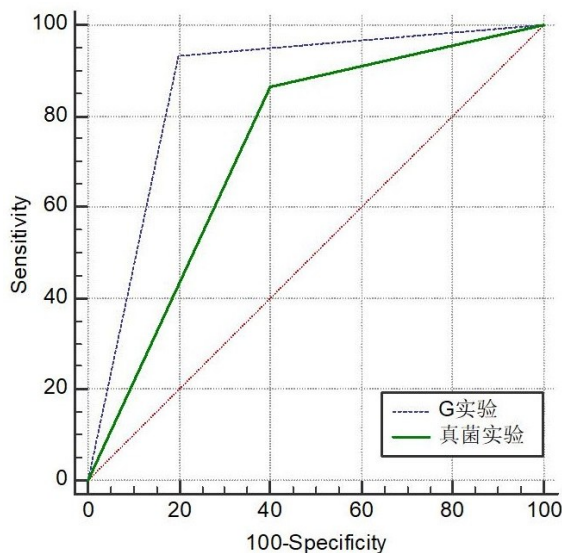


图1 G实验与真菌实验对 COPD 合并 FI 患者预测的 ROC 分析

2.3 对比单纯 COPD 患者以及 COPD 合并 FI 患者的 BDG 浓度 单纯 COPD 患者的 BDG 浓度低于 COPD 合并 FI 患者($P < 0.05$),见表 4。

表4 对比单纯 COPD 患者以及 COPD 合并

组别	FI 患者的 BDG 浓度	
	n	单位:pg/L
COPD 合并 FI 患者	75	859.62±85.37
单纯 COPD 患者	25	712.53±70.68
t		7.765
P		<0.001

3 讨论

真菌在人体中寄居的部位较广,不管是黏膜、皮肤还是肠道都是真菌寄居的主要部位。相关研究结果显示,不管任何一个人体部位寄居真菌,都是降低机体的免疫和抵抗能力,FI 发生率最高的一种类型是呼吸系统真菌感染。COPD 患者合并发作 FI 的概率约 21%,一旦两种疾病合并发作,不仅会导致 COPD 病情进一步恶化,还会增加患者的死亡率。COPD 患者容易合并发作 FI 的主要原因^[7]:①COPD 患者中占比最高的是老年群体,机体自身免疫和抵抗能力进行性衰退,肺部组织进行性降低清除能力;②COPD 患者需要长期接受治疗,且病情容易反复,普遍存在损伤小气道细支气管、黏膜脱落纤毛、功能降低、正常生理结构局部受到破坏等问题,最终导致呼吸道不能正常地发挥防御功能,因此一旦吸入生活或生成环境中的真菌孢子,极易诱发 FI;③治疗过程中长期、过量使用广谱抗生素、糖皮质激素,使机体免疫能力进一步降低,导致肺部菌群失去平衡,抑制细菌活性,为真菌繁殖创造良好的环境,最终诱发 FI;④治疗中需要长时间进行机械通气,也进一步增加 FI 风险;⑤如果发作低蛋白血症等并发症也会进一步增加 FI 风险。

本研究结果:G 实验准确度高于真菌实验;ROC 曲线分析结果 G 实验预测 COPD 合并 FI 的曲线下面积大于真菌试验,提示将 G 实验用于诊断 COPD 能提高诊断效能。具体分析:近些年来临床 FI 患者的总体数量随着广泛地使用抗生素、免疫抑制剂而呈日益提升趋势,以往临床通过培养真菌诊断 FI,其诊断检测值是临床确诊 FI 的最直接参考依据,但是由于该检测方法需要耗费较长的时间培养真菌,不能满足早诊断、早治疗的原则。由于免疫学检测方法中使用的抗原抗体具有一定的特殊性,一些 FI 患者需要检测多种真菌抗原或抗体,不仅需要较长的检测时间,还需要承担较大的经济压力,而且如果检测中使用的药盒不具备全面的抗原谱、抗体谱,漏诊率较高^[8-9]。如果患者和相应真菌抗原有过接触史,在使用免疫学检测方法时,结果呈现阳性,因而免疫学检测需要进行动态观察,通过分析消涨的滴度才能进行 FI 诊断,因此免疫学检测真菌抗原、抗体的方法也不符合早诊断的要求^[10-11]。组

织病理学检测是诊断 FI 的金标准,但是由于该检测方法具有创伤性,且不宜用于存在血小板降低、凝血功能障碍患者的检测中,因此适用受限。

真菌细胞壁中含有数量较多的 BDG,真菌入侵机体,导致血液或组织感染真菌,吞噬细胞对真菌进行吞噬、消化,真菌细胞壁向血液、体液中释放出数量较多的 BDG,使 BDG 在血液、体液中的浓度异常提升。BDG 在 FI 中的作用,可能类似于内毒素在感染革兰阴性杆菌中的作用,但是临床尚未对此形成统一的意见。临床相关研究结果显示,通过检测血清中 BDG 水平,可以作为诊断系统性真菌感染的依据,FI 早期患者通过 G 实验能够做出准确的病情诊断,能快速、准确地检测出 FI,为后续治疗用药提供科学的参考依据,用于疑似 COPD 合并 FI 患者诊断中,能有效地降低死亡率,同时有利于整体治疗费用的降低^[12-13]。

本文结果:单纯 COPD 患者的 BDG 浓度低于 COPD 合并 FI 患者,证实如果 COPD 患者合并发作 FI,BDG 浓度提升。具体分析:使用曲霉菌半乳甘露聚糖抗原(GM)和 G 试验检测患者血液标本中包含的真菌细胞壁成分,是目前微生物学检查 FI 的主要依据,这两种检测方法不管是敏感度还是特异度均 > 80%,在诊断血液、肿瘤等免疫性疾病患者是否合并 FI 中应用,已经得到美国 FDA 和欧洲多国的批准。血液、所有组织中广泛存在的单核细胞吞噬细胞在人类免疫系统中专职负责吞噬细胞,是微生物入侵人体的第一道防线,因此在机体抗 FI 中吞噬细胞发挥着重大的作用^[14-15]。真菌细胞壁中富含多糖,其中占比最高的是可促进多种细胞活化的 BDG。机体发作 FI,真菌细胞壁会向血液或其他体液中释放大量的 BDG,因此通过检测血液中 BDG 水平,能筛查患者是否发作 FI。G 实验是检测 FI 的一种新的无创的方法,具有较高的敏感度和特异度。G 实验检测数据不仅能初步筛查 COPD 患者是否感染 FI,还能作为治疗 FI 效果的评价标准^[16-17]。FI 患者血液中 BDG 浓度异常提升,根据其检测数据予以 COPD 合并 FI 患者适宜的治疗方案,提高用药的有效性和安全性,能使患者 FI 病情快速改善。如果患者对所选用抗真菌药物敏感性较差,用药后 BDG 检测数据下降不明显。因此 G 实验检测数据不仅能作为诊断早期 FI 的参考依据,还能作为评价用药方案有效性的指标,不仅能帮助临床医生准确的诊断 FI,还能帮助临床医生及时调整使用抗真菌药物的种类和剂量^[18-19]。COPD 合并 FI 患者多为继发感染,因此不仅需要采取有效的措施积极治疗 COPD,还要联合合理的抗真菌治疗,使患者自身免疫和抵抗能力提升。感染是导致 COPD 患者急性发作的高危因素,因此对于急性发作期 COPD 患者使用抗

菌药物治疗具有重大的临床价值。但是一般情况下处于稳定期的 COPD 患者不需要使用抗菌药物。由于广谱抗生素和糖皮质激素使用时间过长,会增加 FI 风险,因此针对 COPD 患者需要密切观察其是否出现合并发作 FI 的临床征象,然后通过 G 实验检测数据诊断 FI,为后续治疗提供参考依据。

综上所述,G 实验具有诸多的优点,如操作简单、出具结果时间短、阳性检出率高等,参考其检测值诊断 COPD 合并 FI,能提高早期诊断的准确率。

参考文献:

- [1] 曹振华,王蕾,魏永洁.老年 COPD 患者外周血辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞失衡对继发真菌感染的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(23):5693-5696.
- [2] ALISA M K,STEPHAN S,CORNELIA L. How to use direct microscopy for diagnosing fungal infections[J]. *Clinical Microbiol Infect*,2023,29(8):1031-1038.
- [3] NJOVU I K ,MUSINGUZI B,MWESIGYE J,et al. Status of pulmonary fungal pathogens among individuals with clinical features of pulmonary tuberculosis at Mbarara University Teaching Hospital in Southwestern Uganda [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 204993612111042477.
- [4] HÉRIVAUX A,WILLIS J R,MERCIER T,et al. Lung microbiota predict invasive pulmonary aspergillosis and its outcome in immunocompromised patients[J]. *Thorax*, 2022,77(3):283-291.
- [5] 侯翌杰,王晓昌,于蕾,等.老年 AECOPD 患者口腔真菌感染病原菌及危险因素[J].中国老年学杂志,2022,42(12):2975-2977.
- [6] 周安文,袁红霞.真菌 D-葡聚糖检测对 COPD 患者侵袭性肺部真菌感染的诊断及疗效评估价值[J].河北医学,2020,26(7):1111-1115.
- [7] ALAMDARAN S A ,HEIDARZADEH H,ZAVVAR N, et al. Presentation of sonographic features of pulmonary invasive fungal disease in six children with leukemia[J]. *Mashhad University of Medical Sciences*,2021,1(3):315-320.
- [8] CHANG J, HAMILTON F. The Accuracy of 1,3-B-D-glucan testing in diagnosing Fungal Infections;a comparison of high-risk groups within the ICU setting[J]. *Access Microbiol*,2020,2(2):53-57.
- [9] LARKIN P M K, MULTANI A, BEAIRD O E, et al. A collaborative tale of diagnosing and treating chronic pulmonary aspergillosis,from the perspectives of clinical microbiologists,surgical pathologists,and infectious disease clinicians[J]. *J Fungi*,2020,6(3):106.

(下转第 917 页)

- [2] 时欣培,李健,余爱玲,等. 甘肃省 2010—2019 年新报告 HIV/AIDS 中晚发现病例的生存状况及影响因素分析[J]. 中国皮肤性病杂志,2021,35(12):1384-1389.
- [3] 穆程秀,张利宁,孙传武. 徐州市 2016—2020 年 HIV/AIDS 患者晚发现情况分析[J]. 中国农村卫生,2022,14(8):62-65,69.
- [4] 秦其荣,王玮,朱宏斌,等. 1999—2020 年马鞍山市艾滋病流行特征分析[J]. 职业与健康,2022,38(24):3381-3385.
- [5] 饶志云,杨兴华. 2013—2022 年江西省抚州市艾滋病流行特征分析[J]. 疾病监测,2023,38(6):646-650.
- [6] 王宇红,王莉红. 1996—2017 年大同市艾滋病流行特征分析[J]. 预防医学论坛,2018,24(12):925-927.
- [7] 孙旭. 济宁市 2005—2021 年艾滋病流行特征分析[J]. 济宁医学院学报,2022,45(3):176-178,182.
- [8] 申玉丽,杜仲强,崔永梅,等. 1996~2019 年长治市艾滋病流行特征分析[J]. 预防医学论坛,2020,26(10):769-772.
- [9] 宁欣,傅卓华,赵秀萍. 2011—2017 年苏州市艾滋病疫情流行病学分析[J]. 江苏预防医学,2019,30(2):168-169,232.
- [10] 刘晓松,王险峰,邱延超,等. 2010—2019 年石家庄市艾滋病疫情特征分析[J]. 医学动物防制,2022,38(2):123-126.
- [11] 李玲玲,崔彦娇. 1996—2020 年盘锦市 ≥ 50 岁 HIV/AIDS 病例特征分析[J]. 中国初级卫生保健,2021,35(12):83-85.
- [12] 肖明,李一苇,侯敏,等. 2000—2015 年菏泽市艾滋病流行特征分析[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(7):660-662,678.
- [13] 邓晓,唐桂珍,胡月异. 1998—2020 年十堰市艾滋病流行特征及变化趋势分析[J]. 中国公共卫生管理,2022,38(5):681-684.
- [14] 李亚静,朱鑫,麻小龙,等. 2011—2020 年河南省洛阳市艾滋病流行特征[J]. 河南预防医学杂志,2022,33(1):58-61.
- [15] 周玉蕾,罗宏伟,张正尧. 1995—2019 年周口市艾滋病流行状况分析[J]. 预防医学论坛,2021,27(7):539-541,545.
- [16] 侯雪芹,朱俊,熊丽,等. 1996—2018 年广元市艾滋病流行特征及变化趋势分析[J]. 现代预防医学,2020,47(3):388-391,418.
- [17] 李阳,陈坚,廖建英,等. 基于 ARIMA 时间序列的广西百色市艾滋病流行趋势分析[J]. 右江民族医学院学报,2023,45(1):134-138.
- [18] 张美英,马文彦. 2011—2021 年山东省滨州市艾滋病流行特征分析[J]. 预防医学论坛,2022,28(12):927-930.
- [19] 陈卫永,马瞧勤,程伟,等. 浙江省艾滋病疫情重点县区防控策略 SWOT 分析[J]. 预防医学,2022,34(1):78-82.

收稿日期:2023-07-11;修回日期:2023-08-09

(上接第 912 页)

- [10] 范莎,郭磊. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染者病原菌分布及相关血清细胞因子水平对临床转归的影响[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2019,13(3):6-9.
- [11] HARDAK E, FUCHS E, GEFFEN Y, et al. Clinical spectrum, diagnosis and outcome of rare fungal infections in patients with hematological malignancies: experience of 15-year period from a single tertiary medical center[J]. Mycopathologia,2020,185(2):347-355.
- [12] 李久荣,马爱平,刘群. 非老年人肺部真菌感染临床特征分析[J]. 中国卫生标准管理,2019,10(3):26-28.
- [13] 李政宁,薛媛,甘起云,等. 呼吸科重症患者肺部真菌感染的临床特征与影响因素分析[J]. 中国病原生物学杂志,2020,15(6):698-702.
- [14] WANG C P, SHAO H L, WANG P, et al. The spectrum of pathogens in 187 cases of pulmonary fungal disease diagnosed by histopathology—a retrospective analysis[J]. Chin J Pharm Sci,2021,38(2):15-18.
- [15] LIU L, ZHENG S. Establishment and validation of a nomographic model for individualized prediction of invasive pulmonary fungal infection after chemotherapy for hematologic tumor[J]. Indian J Pharm Sci,2021(6):83.
- [16] 刘辉,敬碧珍,尹欢,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者继发肺部真菌感染的影响因素分析[J]. 解放军医药杂志,2021,33(3):68-71.
- [17] YOUSAF M, SALAMEH S, HAQ I U, et al. Challenges in the diagnosis of pulmonary mucormycosis in a diabetic with a review of literature[J]. Respir Med Case Rep,2021,33:101474.
- [18] MATTHEW S, NICK D, OZLEM E, et al. # 35: Rapid, non-invasive detection and serial monitoring of invasive fungal infections in immunocompromised children using the karius test (a plasma-based microbial cell-free DNA sequencing test)[J]. J Pediatric Infect Dis Soc,2021,10(4):163-166.
- [19] 嵇利芳,翁佰琴,姚萍丽,等. COPD 合并肺部真菌感染外周血(1-3)- β -D 葡聚糖和淋巴细胞 CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ 水平变化[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(13):1960-1964.

收稿日期:2023-07-21;修回日期:2023-09-01