

活动程度有相关性。可以利用它们方便地监测 SLE 患者的病情;②白细胞、AST、ALT、Urea 水平与 SLE 病情活动度未见明显关联;③SLEDAI 评分与 ANA、dsDNA 没有相关性;④SLE 患者 ANA 可能较多出现有其他核型,如核浆颗粒型,而非均质型、周边型等。同时抗 ENA 抗体中有出现抗 SSA 的增高,提醒临床注意。

参考文献

1 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MR, *et al.* Derivation of the SLE-DAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6): 630 - 640

2 American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lu-

pus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(9): 1785 - 1796

3 胡喜梅, 樊志荣, 周水阳, 等. 系统性红斑狼疮血液学异常与临床特点[J]. *中国实验血液学杂志*, 2004, 12(2): 170

4 Tolusso B, Fabris M, Gremese E, *et al.* Platelet GPIIb/IIIa( PIAI/2) Polymorphism in SLE: clinical and laboratory association[J]. *Ann Rheum Kis*, 2003, 40(8): 781 - 782

5 詹克勤, 吴杰敏, 洪志海. ENA 检测对诊断系统性红斑狼疮的应用及临床价值探讨[J]. *江西医学检验*, 2007, 12(25): 581

6 张连云, 杨军, 郭明好. 系统性红斑狼疮误诊 48 例分析[J]. *中国误诊学杂志* 2008, 8(30): 7407

(收稿: 2010 - 12 - 29)

(修回: 2011 - 09 - 29)

## 血清 GM 检测对慢阻肺患者侵袭性肺曲霉感染的诊断价值

汪伟伟 孙 岚 俞 康

**摘要 目的** 探讨血清半乳甘露聚糖检测(简称 GM 检测)对慢性阻塞性肺疾病患者(COPD)并发侵袭性肺曲霉感染(IPA)的诊断价值。**方法** 51 例慢性阻塞性肺疾病患者纳入本研究。按回顾性诊断标准分为确诊 IPA 8 例,可疑 IPA 12 例,排除 IPA 31 例。采用双夹心酶联免疫吸附法检测血清或其他体液标本的 GM 含量,结果以 GM 吸光度值判断,对确诊组中的 3 例患者在治疗后复查 GM。**结果** 确诊 IPA 组和可疑 IPA 组的血清 GM 吸光度值明显高于排除 IPA 组。将 0.7 作为阳性界定值时,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值均较高,分别为 87.5%、96.6%、87.5%、96.6%。**结论** 血清 GM 检测对慢性阻塞性肺疾病患者侵袭性肺曲霉感染具有一定的早期诊断价值。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病 侵袭性肺曲霉感染 半乳甘露聚糖

**Value of Serum GM Test for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.**

Wang Weiwei, Sun Lan, Yu Kang. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

**Abstract Objective** To explore the value of serum galactomannan(GM) test for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** Totally 51 patients with COPD were included in the study. All patients were divided into 8 patients of proven diagnosis, 12 of suspicious diagnosis, 31 of excluded diagnosis according to the retrospective diagnostic criteria. ELISA method was used to detect GM of the serum or other body fluids samples. **Results** The serum GM optical density index(ODI) of patients of proven diagnosis and suspicious diagnosis groups was significantly different from that of excluded diagnosis. If the cut-off was set at 0.7, the sensitivity, specificity, positive predict value, negative predict value were 87.5%, 96.6%, 87.5%, 96.6%, respectively. **Conclusion** Serum GM detection has certain early diagnostic value for IPA patients with COPD.

**Key words** Chronic obstructive pulmonary disease; Galactomannan(GM); Invasive pulmonary aspergillosis

侵袭性肺曲霉感染(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是由于曲霉菌侵犯肺组织引起的病变,致病

菌主要为烟曲霉,其他如黑曲霉、土曲霉、黄曲霉等也可引起,但较少见。免疫力低下、原有肺部疾患、长期使用抗生素或激素者易感染曲霉菌。IPA 病死率较高使其成为临床工作中的一大难题。培养阳性率低

且耗时长,病理取材不易广泛实施,使 IPA 的早期诊断困难,早期治疗延误,从而影响患者的预后。半乳甘露聚糖检测(简称 GM 检测)是一种血清学诊断方法,其对粒细胞缺乏患者并发 IPA 的早期诊断价值已得到公认,但关于其对非粒细胞缺乏患者并发 IPA 的早期诊断价值的探讨报道较少。近年来,慢性阻塞性肺疾病患者(chronic obstructive pulmonary disease, COPD,简称慢阻肺)合并 IPA 的病例越来越多。本研究通过对血清 GM 检测,了解其对慢阻肺患者诊断 IPA 的价值,为临床应用提供初步资料。

### 材料与与方法

1. 研究对象:收集 2008 年 11 月~2010 年 6 月间在温州市多家医院治疗的具有曲霉感染高危因素的病人 51 例,其中男性 46 例,女性 5 例,中位年龄 75(49~94)岁,在 51 例病人中,所有患者均患有慢性阻塞性肺疾病且均无粒细胞缺乏症。当慢阻肺患者出现发热经充分合理的广谱抗生素治疗 48~72h 出现以下情况任一者纳入本研究:①体温不退;②体温退而复升;③影像学符合曲霉感染特征;④呼吸道或全身症状加重;⑤既往有曲霉感染病史。并适时进行胸部影像学检查和呼吸道分泌物、血液或其他体液标本的直接镜检或真菌培养,条件允许者行支气管镜检查。

2. 诊断标准:欧洲癌症治疗组织及真菌病研究组(EORTC/MSG)制定的诊断标准及我国侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)均为前瞻性诊断标准,需根据病理结果、微生物学依据、临床表现、宿主因素等综合做出诊断<sup>[1,2]</sup>。确诊必须要病理取材或无菌体液培养,但这些标本的获得需要侵袭性操作,大多数真菌感染患者,病情险峻可能无法实施侵袭性操作,因此在实际工作中,按前瞻性诊断标准诊断的确诊病例极少,研究者们在研究中均采用了回顾性诊断标准即根据患者治疗后的效果、临床症状及辅助检查结果等证据,将患者分为确诊 IPA、可疑 IPA 及排除 IPA。本研究亦采用回顾性诊断标准<sup>[3,4]</sup>。

3. 研究方法:每例患者在怀疑 IPA 后 1 周内采集血标本 3ml,24h 内离心分离出血清,其他体液标本如肺泡灌洗液(BALF)等无需离心,均保存在-20℃冰箱中,分批用双夹心酶联免疫吸附法(ELISA 法)进行检测。检测所需试剂盒(Platelia Aspergillus)及自动定量酶标仪(Bio-Bad Model 680)均为法国 Bio-Bad 公司产品。检测步骤按试剂盒说明进行操作。

4. 统计学方法:采用 SPSS 统计软件对实验结果进行分析:正态分布计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用 *t* 检验;非正态分布的计量资料则用 M(最小值~最大值)表示,两组间比较则采用秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 分级诊断与 GM 吸光度值:所有患者均送检标

本数份,51 例患者初检血清 GM 吸光度值(简称 GM 值)范围在 0.12~5.59 之间,中位数是 0.32。治疗后根据患者的治疗效果、临床症状及辅助检查结果等证据,将所有患者按回顾性标准<sup>[3,4]</sup>分成确诊 IPA 者 8 例,可疑 IPA 者 12 例,排除 IPA 者 31 例。不同诊断等级的 GM 吸光度值中位数分别为慢阻肺确诊 IPA 组 1.69(0.18~5.91)、慢阻肺可疑 IPA 组 1.08(0.16~4.48)及慢阻肺排除 IPA 组 0.28(0.12~1.03)。将慢阻肺确诊 IPA 组与慢阻肺排除 IPA 组及慢阻肺可疑 IPA 组与慢阻肺排除 IPA 组的 GM 吸光度值两两进行比较,慢阻肺确诊 IPA 组、慢阻肺可疑 IPA 组的 GM 吸光度值均较慢阻肺排除 IPA 组高,它们之间有统计学差异( $P < 0.01$ )。再将慢阻肺确诊 IPA 组与慢阻肺可疑 IPA 组进行比较,两者之间没有统计学差异( $P = 0.296$ )。

2. GM 界值选择:以确诊及排除 IPA 的患者作为阳性及阴性病例,当取 0.5 作为阳性界定值时,GM 检测对慢阻肺合并 IPA 的诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别是 87.5%、90.3%、70.0%、96.5%。当取 0.6 作为阳性界定值时,其对慢阻肺合并 IPA 的诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 87.5%、93.5%、77.7%、96.6%。逐步提高阳性界值水平,其对慢阻肺合并 IPA 的诊断敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值情况见表 1。

表 1 血清 GM 在不同阳性判定界值下的敏感度与特异度(%)

Cut-off	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
1.5	50.0	100.0	100.0	88.6
1.2	62.5	100.0	100.0	91.2
1.0	75.0	96.7	85.7	93.7
0.7	87.5	96.7	87.5	96.7
0.6	87.5	93.5	77.7	96.6
0.5	87.5	90.3	70.0	96.5

3. GM 对于 IPA 的早期诊断:8 例确诊患者在临床怀疑 IPA 时即进行 GM 检测,其中 3 例患者 GM 阳性时间分别较痰培养早 2、3、5 天;1 例患者在院外既有痰培养阳性,入院后 GM 亦高;3 例患者培养阴性,但 GM 阳性且抗生素及大扶康治疗无效,伊曲康唑或伏立康唑治疗后好转;1 例患者 GM 阴性,但抽血前有伏立康唑抗真菌治疗 >1 周。

4. 与预后的关系:在 8 例确诊病例中,3 例患者在治疗后有多次送检标本,3 例患者的 GM 抗原水平在治疗有效后总体呈下降趋势(图 1)。

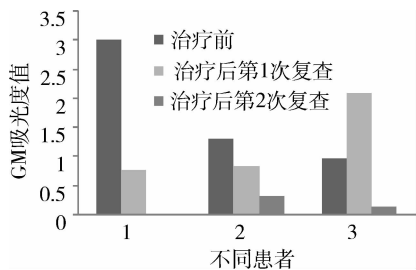


图 1 治疗后 GM 的动态变化

5. BALF 标本:在确诊病例中有 2 例患者同时送检了 BALF 标本,GM 结果均为阳性,且 GM 值均较高,分别为 2.69、5.88。

### 讨 论

呼吸道感染是慢阻肺患者病情加重的重要原因,而慢阻肺患者由于基础肺疾病引起肺部结构改变,治疗上需要长期应用糖皮质激素、广谱抗生素来缓解症状,再加上可能合并营养不良、糖尿病等因素,使其并发 IPA 的概率不断增加,且病死率较高<sup>[5,6]</sup>。缺乏早期诊断方法、不能及时给予有效的抗真菌治疗是慢阻肺合并 IPA 患者预后差的原因之一。半乳甘露聚糖(GM)是曲霉菌细胞壁上的一种特异的多聚抗原成分,在曲霉菌侵犯组织早期就可释放入血,这使检测血清中 GM 抗原成为曲霉感染的早期诊断手段。

GM 检测问世以来,大量研究表明其对于粒细胞缺乏患者合并 IPA 的早期诊断具有重要价值,能够改善预后,但对于其是否同样适用于非粒细胞缺乏患者则有较大争议<sup>[3,4]</sup>。有研究认为 GM 检测用于非粒细胞缺乏患者时敏感性偏低,而另一部分研究发现 GM 检测对该类病人并发 IPA 的诊断意义也较大<sup>[7,8]</sup>。本研究将 51 例患者按回顾性诊断标准分为慢阻肺确诊 IPA 组、慢阻肺可疑 IPA 组及慢阻肺排除 IPA 组,通过两两比较各组的 GM 吸光度值发现,慢阻肺确诊 IPA 组、慢阻肺可疑 IPA 组的 GM 吸光度值均较慢阻肺排除 IPA 组高,具有明显的统计学差异( $P < 0.01$ ),提示 GM 检测能够区分慢阻肺合并 IPA 患者及非 IPA 患者(其他真菌感染或非真菌感染)。然而将慢阻肺确诊 IPA 组与慢阻肺可疑 IPA 组进行比较发现,它们之间无统计学差异( $P = 0.296$ ),提示 GM 分光度值高低并不能区分慢阻肺合并 IPA 的诊断级别。从表 1 可以看出,若以试剂盒推荐的 1.5 作为阳性界定值时,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 50.0%、100.0%、100.0%、88.6%。以美国普遍采用的 0.5 作为阳性界定值时,其敏感性、

特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 87.5%、90.3%、70.0%、96.5%<sup>[10]</sup>。随着阳性判定界值的降低,诊断的敏感性升高而特异性降低,在特异性 100%的情况下,其敏感性亦有 50.0%~62.5%,提示 GM 检测可以用于慢阻肺合并 IPA 的诊断。而当取 0.7 作为阳性界定值时,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值均较高,分别为 87.5%、96.6%、87.5%、96.6%。提示 GM 吸光度值 0.7 可能是诊断慢阻肺合并 IPA 较好的阳性判定界值。

既往部分研究显示 GM 检测存在一定的假阳性及假阴性率。本研究中取 0.5 作为阳性界定值,8 例确诊患者中有 1 例患者出现假阴性结果,假阴性率为 12.5%。回顾病史发现患者送检 GM 前正在进行有效抗真菌治疗,且疗程 > 1 周,这跟文献所述一致,有效抗真菌治疗,可使 GM 出现假阴性结果<sup>[9-10]</sup>。33 例非 IPA 患者中有 3 例患者出现假阳性结果,假阳性率为 9.7%。回顾性调查发现其中 2 例患者检测前在使用哌拉西林-他唑巴坦,1 例患者检测前长时间便秘,假阳性可能与肠道来源 GM 抗原被吸收有关,既往研究也提示半合成抗生素特别是哌拉西林-他唑巴坦及食物中的 GM 抗原可引起 GM 结果出现假阳性<sup>[11-13]</sup>。若取 0.7 作为阳性界定值,假阴性率未变,而假阳性率降低为 3.3%。因此,笔者认为提高阳性判定界值可以减少假阳性发生率。

临床研究中发现在痰培养未出现阳性结果前血清 GM 检测已经显示阳性结果,甚至可早于临床症状改变或影像学进展<sup>[3]</sup>。本研究也可见到部分确诊病例痰培养始终阴性,但 GM 可早期出现阳性,或 GM 结果早于痰培养出现阳性结果,提示 GM 可用 IPA 的早期诊断。国内外绝大多数研究都肯定了动态监测 GM 变化对于抗真菌治疗效果及评价预后的意义。本研究中 3 例患者治疗 1~2 周后复查,临床表现及影像学明显好转,GM 值亦有不同程度下降,其中 1 例患者 GM 在下降过程中出现波动,但最终仍能较抗真菌前有大幅度下降,甚至降至阴性范围(图 1)。提示慢阻肺合并 IPA 患者经有效抗真菌治疗后,GM 抗原水平具有下降及转阴趋势<sup>[3,4]</sup>。

除了血清外,国内外学者对肺泡灌洗液的研究较多,在 Musher 等<sup>[14]</sup>对 BALF 的 GM 进行的对照研究中,ROC 曲线提示取阳性判定界值为 0.5 时其诊断敏感性与特异性最佳。Penack 等<sup>[15]</sup>则发现 BAL 的 GM 中位值较血清高。本研究中 2 例 BAL 标本 GM 均阳性,其中 1 例 BALF 结果(2.69)明显 > 血清结果

(1.08), 1 例 BALF 结果(5.88)与血清结果(5.91)相近,且两例患者最终被确诊为 IPA。提示肺泡灌洗液 GM 检测可能有助于 IPA 诊断,但仍需要更深入的研究确定其诊断价值和最佳判定界值。

综上所述,血清 GM 检测对慢阻肺合并 IPA 具有一定的早期诊断价值。本研究提示,取 0.7 为阳性界定值时,GM 检测对慢阻肺合并 IPA 的诊断价值最佳,但是仍需多中心大样本研究加以证实。

参考文献

- 1 Pauw BD, 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(15):1813-1821
- 2 中国侵袭性肺部真菌感染工作组.侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则(草案)[J].中国实用内科学杂志,2006,26(21):1748-1751
- 3 纪宇,刘代红,许兰平,等.血清半乳甘露聚糖检测对造血干细胞移植后患者侵袭性曲霉菌感染的诊断价值[J].中华血液学杂志,2007,28(2):83-86
- 4 姚佳峰,苏东,黄勇,等.半乳甘露聚糖试验诊断血液病患者并发侵袭性曲霉感染的初步探讨[J].中华实验血液学杂志,2009,17(3):765-769
- 5 Bulp P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J,2007, 30(4):782-800
- 6 贺航咏,詹庆元.慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺曲霉感染的研究进展[J].中华呼吸和结核杂志,2009,32(6):463-466
- 7 金金,孙铁英,胡建军,等.多种抗原检测方法对非粒细胞缺乏宿

- 主真菌感染的诊断作用初探[J].中华结核和呼吸杂志,2010,33(9):660-664
- 8 Guinea, Jesus, Jensen, et al. Value of a single galactomannan determination (Platelia) for the diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients with clinical isolation of aspergillus spp[J]. Med Myco, 2008, 46(6): 575-579
- 9 Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, et al. Antifungal therapy decreases sensitivity of the aspergillus galactomannan enzyme immunoassay[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(15):1762-1769
- 10 Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance [J]. J Infect Dis, 2004, 190(3):641-649
- 11 甄长青,陈学良,李丽珍,等.常用抗菌药物对血清半乳甘露聚糖检测结果的影响[J].中华内科杂志,2008,47(2):145-146
- 12 Alhambra A, Cuetera MS, Ortiz MC, et al. False positive galactomannan results in adult hematological patients treated with piperacillin-tazobactam[J]. Rev Iberoam Micol, 2007, 24(2): 106-112
- 13 Chambon-Pautas C, Costa JM, Chaumete MT, et al. Galactomannan and polymerase chain reaction for the diagnosis of primary digestive aspergillosis in a patient with acute myeloid leukaemia [J]. J Infect, 2001, 43(3):213-214
- 14 Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid[J]. J Clin Microbiol, 2004,42(12): 5517-5522
- 15 Penack O, Rempf P, Graf B, et al. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management[J]. Annals Oncol,2008,19(5): 984-989

(收稿:2011-02-08)

(修回:2011-02-28)

# 2009 年秋季北京市 3 家哨点医院甲型 H1N1 流感病毒监测结果特征分析

邵冬华 梁国威 王新华 刘 欧 闪全忠 杨慧荣 王 哲 徐国宾

**摘要 目的** 回顾分析 2009 年秋季北京市 3 家哨点医院甲型 H1N1 流感监测结果,为科学防控提供指导。**方法** 回顾分析 2009 年 5 月 8 日~12 月 31 日北京市西城区、海淀区、朝阳区 3 家哨点医院对甲型 H1N1 流感病毒监测情况,共计 2632 例流感样病例入选。其中,男性 1418 例,女性 1214 例,年龄 1~98 岁;采用 real-time PCR 方法对入选病例咽拭子标本进行甲型 H1N1 病毒核酸检测,同时全血细胞计数仪检测血常规。**结果** 2632 例流感样病例中,甲型 H1N1 流感病例占流感样调查人群的

作者单位:100049 北京,航天中心医院检验科(邵冬华、梁国威、王新华);100016 北京,华信医院检验科(刘欧、闪全忠);100034 北京大学第一医院检验科(杨慧荣、王哲、徐国宾)

通讯作者:徐国宾,电子邮箱:bdyyjyk@vip.sina.com