

# G试验对HIV/AIDS患者合并侵袭性真菌感染的诊断价值

磨立达<sup>1</sup> 苏国生<sup>2</sup> 麻秋英<sup>1</sup> 黄晓东<sup>1</sup> 韦善求<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 研究G试验和真菌培养法对人类免疫缺陷病毒感染者/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者合并侵袭性真菌感染的诊断价值。**方法** 收集本院2015年6月至2016年5月入院于临床出现真菌感染症状的HIV/AIDS患者共1 423例,取其静脉血行(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测的同时,留取血液或骨髓、痰、灌洗液、咽拭子、脑脊液以及粪便等标本行真菌培养;通过回顾性研究,了解使用抗真菌药后患者临床症状是否缓解作为临床诊断标准,并以此为标准比较两种检测方法的差异。**结果** 1 423例患者中使用抗真菌药物后症状缓解588例为侵袭性真菌感染(IFI)组使用抗真菌药物后症状未缓解者835例为非IFI组。以100.5 pg/ml为临界值阳性, G试验阳性患者527例, 阴性患者896例, 准确度达91.36%;而以90.5 pg/ml、110.5 pg/ml或120.5 pg/ml为临界值阳性时准确度分别为89.88%、90.51%和89.18%;真菌培养阳性患者636例, 阴性患者787例。IFI组及非IFI组患者G试验含量分别为(532.83  $\pm$  778.67) pg/ml和(44.14  $\pm$  35.08) pg/ml, 两组差异具有统计学意义( $t = 15.208$ 、 $P < 0.001$ );IFI组患者中念珠菌感染者、马尔尼菲青霉菌感染者、隐球菌感染者、念珠菌及马尔尼菲青霉菌混合感染者G试验含量分别为(444.29  $\pm$  705.44) pg/ml、(452.78  $\pm$  511.40) pg/ml、(89.56  $\pm$  71.58) pg/ml和(596.28  $\pm$  840.23) pg/ml, 隐球菌感染者G试验含量分别与念珠菌感染者( $t = 6.581$ 、 $P < 0.001$ )、马尔尼菲青霉菌感染者( $t = 6.889$ 、 $P < 0.001$ )和念珠菌及马尔尼菲青霉菌混合感染者( $t = 4.865$ 、 $P < 0.001$ )比较, 差异均具有统计学意义。G试验及真菌培养法的敏感度分别为84.35%和70.75%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.331$ 、 $P = 0.021$ );特异度分别为96.29%和73.65%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 20.067$ 、 $P < 0.001$ );两方法联合检测后敏感度为96.43%, 特异度为70.54%。**结论** HIV/AIDS患者合并IFI诊断方面G试验较真菌培养法简便、快速、阳性率高、特异性也较高, 连续监测G试验更有助于提高IFI诊断效率;两者联合检测可提高肺孢子菌及隐球菌的诊断效率, 早期预测及确诊马尔尼菲青霉菌感染

**【关键词】** G试验; (1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖; 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 侵袭性感染; 真菌

**Diagnostic value of G test for HIV/AIDS patients with invasive fungal infection** Mo Lida<sup>1</sup>, Su Guosheng<sup>2</sup>, Ma Qiuying<sup>1</sup>, Huang Xiaodong<sup>1</sup>, Wei Shanqiu<sup>1</sup>. Guangxi Nanning Fourth People's Hospital Clinical laboratory, Guangxi Medical University Hospital for Infectious Diseases of Nanning, Guangxi AIDS Clinical Treatment Centers (Nanning), Nanning 530023, China; 2Clinical Laboratory, Guigang Orthopaedic Chinese and western Medicine Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region; Guigang the Red Cross Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guigang 537100, China

Corresponding author: Su Guosheng, Email: suguoshengv@sina.com

**【Abstract】 Objective** To study the diagnostic value of G test and fungal culture method for HIV

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.007

基金项目: 广西壮族自治区卫计委委筹经费科研课题(No. Z2014574); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题(No. Z2016067); 广西南宁市科学研究与技术开发计划项目(No. 20143154); 南宁市兴宁区科学研究与技术开发项目(No. 2015A15)

作者单位: 作者单位: 530023 南宁市, 广西壮族自治区南宁市第四人民医院, 广西医科大学附属南宁市传染病医院, 广西艾滋病临床治疗中心(南宁)检验科<sup>1</sup>; 537100 贵港市, 广西壮族自治区贵港市中西医结合骨科医院, 广西壮族自治区贵港市红十字会医院检验科<sup>2</sup>

通信作者: 苏国生, Email: suguoshengv@sina.com

infection patients/AIDS patients (HIV/AIDS) with invasive fungal infection. **Methods** In our hospital from June 2015 to May 2016, total of 1 423 patients with HIV/AIDS who were admitted to the hospital. In pumping blood to do(1, 3)- $\beta$ -D-glucan detection at the same time, take blood or bone marrow, sputum, lavage fluid, throat swab, cerebrospinal fluid, feces and other specimens for fungal culture. Through retrospective survey, the clinical symptoms of patients after the use of anti-fungal drugs to ease as a clinical diagnostic criteria, and as a standard to compare the differences between the two detection methods. **Results** Among the 1 423 patients, 588 patients were treated with anti-fungal drugs, and patients were treated as invasive fungal infection (IFI) group, while 835 cases of symptom remission after anti-fungal therapy were collected as non-IFI group. When the critical value of 100.5 pg/ml was positive, G test was positive in 527 cases, negative in 896 cases, the accuracy was 91.36%, and the accuracy of 90.5 pg/ml, 110.5 pg/ml and 120.5 pg/ml were 89.88%, 90.51% and 89.18%, respectively. Fungal culture was positive in 636 cases and negative in 787 cases. The content of G in the IFI group and non-IFI group were  $(532.83 \pm 778.67)$  pg/ml, with the significant difference ( $t = 15.208$ ,  $P < 0.001$ ). In the IFI group, *Candida* infection group, *Penicillium marneffei* infection group, *cryptococcal* infection group, *Candida albicans* and *Penicillium marneffei* mixed infection group G test were  $(444.29 \pm 705.44)$  pg/ml,  $(452.78 \pm 511.40)$  pg/ml,  $(89.56 \pm 71.58)$  pg/ml and  $(596.28 \pm 840.23)$  pg/ml. G test content of *cryptococcal* infection with *Candida* infection ( $t = 6.581$ ,  $P < 0.001$ ), *Penicillium marneffei* infection ( $t = 6.889$ ,  $P < 0.001$ ) and *Candida* and *Penicillium marneffei* co-infection ( $t = 4.865$ ,  $P < 0.001$ ), with significant differences. The sensitivity of G test and fungal culture method were 84.35% and 70.75%, with significant differences ( $\chi^2 = 5.331$ ,  $P = 0.021$ ). The specificity of G test and fungal culture method were 96.29% and 73.65%, with significant differences ( $\chi^2 = 20.067$ ,  $P < 0.001$ ). The two method combined detection sensitivity was 96.43%, and the specificity was 70.54%. **Conclusions** In patients with HIV/AIDS diagnosis of IFI G test fungal culture method was simple, rapid, high positive rate and high specificity. Continuous monitoring of G test was helpful to improve the diagnostic efficiency of IFI; the combined detection could improve the diagnosis efficiency of *Pneumocystis* and *Cryptococcus*, early prediction and diagnosis of *Penicillium marneffei* infection.

**【Key words】** G test; (1, 3)- $\beta$ -D-glucan; Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Invasive infection; Fungal culture

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者由于细胞免疫功能低下而极易并发各种侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI),引起IFI的真菌几乎包含了所有已发现的致病性真菌和某些条件致病性真菌,对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者以及AIDS患者(HIV/AIDS)的危害性极大,病死率极高<sup>[1-2]</sup>。而临床症状不典型、影像结果特异性差、活检病理送检率低、直接涂片镜检检出率低及培养法时间长等不利因素影响其诊断的及时性和准确性,因此,建立及时、准确的诊断非常必要<sup>[3]</sup>。随着临床实验诊断水平不断提高,实验室非培养诊断技术的临床应用为IFI的早期诊断提供了可能<sup>[4]</sup>,不少研究认为G试验对IFI的快速诊断的价值较大<sup>[5]</sup>。现利用G试验及真菌培养法在方法学上对诊断HIV/AIDS患者合并IFI的价值进行评价,报道如下。

## 资料与方法

### 一、材料

1. 研究对象:选择2015年6月至2016年5月于本院住院疑似合并IFI的HIV/AIDS患者共1 423例,其中男性1 090例,女性333例,年龄9个月~88岁,平均年龄为42.4岁。对于3例9个月~18个月的婴幼儿均经本院检测HIV-1 RNA,病毒载量 $> 10\ 000$ 拷贝/ml,并通过两次检测核实;而1 420例 $> 18$ 个月的患者则均经本院及周边市县医院检查初筛阳性并送本院艾滋病确证实验室确证。本研究所使用的病例标本均经过广西艾滋病临床治疗中心(南宁)伦理道德管理委员会批准并取得所有患者知情同意且签署同意书后进行采集研究。

2. 试剂及仪器:念珠菌显色平板、血培养瓶均为郑州安图生物工程股份有限公司的产品;真菌鉴定药敏检测试剂盒、TDR-1002细菌鉴定药敏分

析仪均是长沙天地人生物科技有限公司的产品; BacT ALERT 3D120全自动血培养仪是法国梅里埃公司的产品; LKM动态试管检测仪、智能恒温检测仪及配套的G试验检测试剂是湛江安度斯生物有限公司的产品。所有试剂均于有效期内使用。

## 二、方法

入组研究对象在感染症状出现后清晨空腹抽取静脉血分别注入不含(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖真空干燥管行G试验检测和血培养瓶行血液真菌培养,同时留取痰或灌洗液、咽拭子、粪便、胸腹水、骨髓、脑脊液以及尿液等标本进行真菌培养。通过回顾性查阅患者住院病历,从患者的影像学、病理学及使用抗真菌药物症状是否缓解等知晓临床诊断,并以此为衡量标准进行统计分析。

## 三、真菌培养及鉴定

血液、骨髓及需增菌的其他无菌体液先接种血培养瓶,并按操作规程上BacT ALERT 3D120血培养仪进行增菌培养。然后将其初代分离培养同痰液、咽拭子、灌洗液、尿液和大便等标本一致接种于念珠菌显色平板,置25~28℃培养2~7 d。根据念珠菌显色平板菌落颜色判断进行菌株鉴别;对可疑菌株上鉴定药敏板用天地人细菌鉴定系统进行鉴定;对马尔尼菲青霉菌、曲霉菌及毛霉菌等丝状真菌的鉴别,采用棉兰染色直接在显微镜上观察菌体形态。

## 四、G试验检测

取患者血清0.1 ml加入含0.9 ml样品稀释液的瓶中,混匀后置于75℃、10 min,取出冷却至室温;取置于2~8℃的 $\beta$ -G试剂复溶液1支,吸取0.25 ml加入 $\beta$ -G试剂瓶中,轻轻摇匀,先取已制备好的样品供试溶液0.1 ml加入反应试管中,然后加入0.05 ml试剂溶液,各个样品供试溶液平行两管;再将各试管逐一插到LKM动态试管仪中,37℃反应75 min,反应完毕检测软件自动计算(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖含量。血清(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖含量 $\geq 100.5$  pg/ml为阳性。可检测的线性范围为10~5 000 pg/ml。

## 五、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,患者的(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖含量为计量资料且呈正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间的比较采用成组设计资料的 $t$ 检验,其余资料为计数资料用,统计分析采用 $\chi^2$ 检验或非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、临床诊断情况

通过回顾性查阅患者住院病历,在1 423例患者中,符合我国IFI的诊断标准<sup>[6]</sup>确诊:经组织标本用组化或细胞化学方法检出菌丝或球形体,并发现伴有相应的组织损害,组织或无菌体液真菌培养阳性患者191例;符合IFI临床诊断标准:使用抗真菌药物症状得到缓解、有明显真菌感染临床体征及得到影像学支持等诊断标准患者397例。仅确诊和临床诊断的病例为IFI组(588例)。使用抗真菌药物后症状未缓解患者835例,被认为非IFI组。

### 二、G试验检测

G试验检测阳性患者527例,阴性患者896例;588例IFI组患者中(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖含量为 $(532.83 \pm 778.67)$  pg/ml,835例非IFI组患者(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖含量为 $(44.14 \pm 35.08)$  pg/ml,差异具有统计学意义( $t = 15.208$ 、 $P < 0.001$ )。

### 三、G试验敏感度、特异度及准确度

以100.5 pg/ml为临界值阳性时,G试验阳性患者527例,阴性患者896例,对于HIV/AIDS合并IFI诊断敏感度和特异度分别为84.35%和96.29%,准确度达91.36%;而以90.5 pg/ml、110.5 pg/ml或120.5 pg/ml为临界值阳性时准确度分别为89.88%、90.51%和89.18%,两组患者G试验与临床诊断的比较详见表1~2。

### 四、真菌培养结果各菌株在标本来源的分布

自1 423例研究对象采集的6 378份真菌培养标本中共分离出1 353株真菌,阳性率为21.21%;1 423例患者中真菌培养阳性者636例(44.69%),阴性者787例(55.31%);6 378份标本中,以呼吸道和循环系统标本为主,分别为3 019份(47.33%)和1 423份(22.31%),骨组织、肠道和神经系分别为868份(13.61%)、481份(7.54%)和215份(3.37%)。分离的1 353株真菌中念珠菌908株(67.11%),马尔尼菲青霉菌379株(28.01%),新型隐球菌35株,占2.59%,曲霉菌31株(2.29%),详见表3。

### 五、真菌培养法敏感度和特异度

真菌培养法对于HIV/AIDS合并IFI诊断的敏感度及特异度分别为70.75%和73.65%;真菌培养法与G试验敏感度( $\chi^2 = 5.3312$ 、 $P = 0.021$ )和特异度比较( $\chi^2 = 20.067$ 、 $P < 0.001$ ),差异均具有统



计学意义, 详见表4~5。

#### 六、G试验及真菌培养联合检测敏感度和特异度

IFI组和非IFI组患者G试验及真菌培养两者联合检测的阳性率分别为96.43% (567/588) 和29.46% (246/835)。G试验 + 真菌培养二者联合检测对于HIV/AIDS合并IFI诊断的敏感度和特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为96.43%、70.54%、69.74%、96.55%和81.24%。

#### 七、各菌株在IFI组与非IFI组的分布及相应G

#### 试验含量

真菌培养阳性结果中, 有患者多部位分离出同一种真菌, 也有部分患者分离出2种或3种真菌, 现剔除重复, 分成不同组别。IFI组患者中真菌培养结果阳性416例, 念珠菌占67.55%、马尔尼菲青霉菌占44.23%、隐球菌占6.00%、曲霉菌占2.88%; 非IFI组患者中真菌培养结果阳性220例, 念珠菌占99.09%, 马尔尼菲青霉菌占3.18%。IFI组患者中念珠菌感染者、马尔尼菲青霉菌感染者、隐球菌感染者、念珠菌及马尔尼菲青霉菌混合感染者G试验

表1 两组患者不同的临界值条件下 G 试验阳性率 [ 例 (%) ]

组别	例数	临界值 (pg/ml)			
		90.50	100.50	110.50	120.50
IFI组	588	502 (85.37)	496 (84.35)	477 (81.12)	455 (77.38)
非IFI组	835	58 (6.95)	31 (3.71)	24 (2.87)	21 (2.51)

表2 G 试验不同的临界值设定时各诊断指标水平 (%)

指标	临界值 (pg/ml)			
	90.50	100.50	110.50	120.50
SE	85.37	84.35	81.12	77.38
SP	93.05	96.29	97.12	97.48
PPV	89.64	94.12	95.21	95.88
NPV	93.97	89.73	87.96	85.96
CP	89.88	91.36	90.51	89.18

注: SE: 敏感度; SP: 为特异度; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值; CP: 准确度

表3 真菌培养标本来源的分布 [ 株 (%) ]

标本来源	标本份数	念珠菌	马尔尼菲青霉菌	隐球菌	曲霉菌	合计
血液	1 423	2 (0.15)	124 (9.16)	7 (0.52)	1 (0.07)	134 (9.90)
骨髓	868	3 (0.22)	149 (11.01)	6 (0.44)	1 (0.07)	159 (11.75)
痰液	1 423	385 (28.46)	39 (2.88)	0 (0.00)	11 (0.81)	435 (32.15)
咽拭子	574	136 (10.05)	12 (0.87)	0 (0.00)	2 (0.15)	150 (11.08)
灌洗液	1 022	210 (15.52)	12 (0.87)	0 (0.00)	2 (0.15)	224 (16.56)
粪便	481	139 (10.27)	22 (1.62)	0 (0.00)	8 (0.59)	169 (12.49)
脑脊液	215	0 (0.00)	2 (0.15)	22 (1.62)	0 (0.00)	24 (1.77)
其他	372	33 (2.43)	19 (1.4)	0 (0.00)	6 (0.44)	58 (4.29)
合计	6 378	908 (67.11)	379 (28.01)	35 (2.59)	31 (2.29)	1 353 (100.00)

表4 两组患者 G 试验和真菌培养的阳性率 [ 例 (%) ]

组别	总例数	G试验阳性率	真菌培养阳性率	$\chi^2$ 值	P值
IFI组	588	496 (84.35)	416 (70.75)	5.331	0.021
非IFI组	835	31 (3.71)	220 (26.34)	167.388	< 0.001

含量分别为(444.29 ± 705.44) pg/ml、(452.78 ± 511.40) pg/ml、(89.56 ± 71.58) pg/ml和(596.28 ± 840.23) pg/ml, 隐球菌感染者G试验含量分别与念珠菌感染者( $t = 6.5812$ 、 $P < 0.001$ )、马尔尼菲青霉菌感染者( $t = 6.889$ 、 $P < 0.001$ )和念珠菌及马尔尼菲青霉菌混合感染者( $t = 4.865$ 、 $P < 0.001$ )比较, 差异均具有统计学意义, 详见表6。

讨 论

由于HIV/AIDS患者极易合并病毒、细菌、真菌或原虫等多种病原菌感染, 且通常伴有二重或多重感染, 故HIV/AIDS合并IFI患者临床症状多表现为非特异性, 极易被误诊、漏诊<sup>[7]</sup>。正因缺少早期诊断方法, 延迟了抗真菌药物治疗, 导致其病死率极高。真菌培养是IFI的传统诊断方法, 能明确诊断病原菌, 还可做相应的药敏试验, 为临床提供安全可靠的抗真菌治疗方案<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, IFI组中真菌培养阳性为416例, 其中念珠菌占67.55%、马尔尼菲青霉菌占44.23%、隐球菌占

6.00%、曲霉菌占2.88%, 与本地区报道<sup>[9]</sup>相符。本研究真菌培养需要的时间较长, 一般5 d才能发出报告, 其中经血、骨髓增菌培养报阳后转种, 鉴定出马尔尼菲青霉菌最快的时间为5 d, 一般需要8~10 d, 甚至14 d以上, 而此菌株在本地区占机会性感染20%以上<sup>[10]</sup>, 起病骤然、病死率高。因此, 仅以真菌培养法作为HIV/AIDS合并IFI早期诊断已达不到早期抗真菌治疗的目的<sup>[11]</sup>。另一方面, 受到标本采集不规范及技术素质低下的影响, 检验人员易将正常菌判定为感染菌。在非IFI组中真菌培养阳性有220例, 中念珠菌占99.00%, 标本大部分来源于呼吸道和肠道, 提示定植菌比例较高<sup>[12]</sup>。因为AIDS患者免疫低下, 随着抗病毒药物、抗肿瘤药物、广谱抗菌药物及免疫抑制剂的大量使用, 这两部位易造成菌群失调, 为念珠菌定植创造了良好的条件。另外, 在非IFI组中有7例标本来源于呼吸道或肠道的马尔尼菲青霉菌, 但此后经多次血、骨髓及支气管灌洗液培养报告均为阴性, 考虑为运送中受污染或接种过程中无菌操作不严格导致污染。因此, 对于培养出的真菌是否为患者的感染源所带来

表5 G 试验和真菌培养各诊断指标水平 (%)

指标	G试验	真菌培养	$\chi^2$ 值	P值
SE	84.35	70.75	5.331	0.021
SP	96.29	73.65	20.067	< 0.001
PPV	94.12	65.41	25.534	< 0.001
NPV	89.73	78.14	4.981	0.026
CP	91.36	72.45	12.064	0.001

表6 真菌培养结果各菌株在 IFI 组与非 IFI 组的分布及相应 G 试验含量

真菌培养结果	例数	IFI组		非IFI组	
		构成比 [例 (%) ]	G试验含量 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	构成比 [例 (%) ]	G试验含量 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)
念珠菌	417	204 (49.04)	444.29 ± 705.44	213 (96.82)	43.17 ± 22.88
马尔尼菲青霉菌	115	113 (27.16)	452.78 ± 511.40	2 (0.91)	16.55
隐球菌	11	11 (2.64)	89.56 ± 71.58	0 (0.00)	—
曲霉菌	5	5 (1.20)	377.98 ± 672.36	0 (0.00)	—
念珠菌 + 马尔尼菲青霉菌	73	68 (16.35)	596.28 ± 840.23	5 (2.27)	28.48 ± 6.49
念珠菌 + 隐球菌	3	3 (0.72)	150.66 ± 12.74	0 (0.00)	—
念珠菌 + 曲霉菌	3	3 (0.72)	2 767.86 ± 2 068.85	0 (0.00)	—
马尔尼菲青霉菌 + 隐球菌	3	2 (0.48)	235.12 ± 277.97	0 (0.00)	—
曲霉菌 + 隐球菌	3	3 (0.72)	1 130.97 ± 649.05	0 (0.00)	—
3种真菌混合	3	3 (0.72)	1 634.93 ± 1 808.91	0 (0.00)	—
合计	636	416 (100.00)	487.28 ± 726.11	220 (100.00)	42.59 ± 19.24

注: “—”: 无相关数据

的困扰,医生要结合临床实际,同时更需要有经验的技术人员操作和鉴定。除此,卡氏肺孢子菌占机会性感染的30%以上,晚期患者合并感染发生率可达70%,为患者死亡的主要原因之一<sup>[13-14]</sup>,但目前临床诊断不能通过培养法获得<sup>[14]</sup>。可见操作简便、诊断快速的检验方法较传统的培养法在临床上的应用有更好的前景。

当巨噬细胞吞噬或消化侵入人体组织或血液的真菌后,作为真菌细胞壁的主要成分——(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖就释放到血液或其他体液,极易被检测出来<sup>[15]</sup>,而真菌定植时机体在局部未发生炎症反应,缺乏应激状态下巨噬细胞数量未增加,真菌受到影响较少,(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖通常不高<sup>[16]</sup>。

(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖作为真菌抗原具有较高的特异性,根据其浊度变化检测其含量具有快速简便的特点,仅需约2 h即可得出试验结果,大大提高了诊断效率<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示,HIV/AIDS合并IFI组与非IFI组中(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖浓度为差异具有统计学意义,提示血清(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖可作为诊断HIV/AIDS合并IFI很好的标志物<sup>[19-20]</sup>。本研究结果还显示,G试验以100.5 pg/ml为阳性临界值时,其对HIV/AIDS合并IFI诊断的敏感度及特异度均高于培养法,差异具有统计学意义。殷潇娴等<sup>[20]</sup>报道G试验诊断IFI的敏感度也达到86.6%,远高于培养法的53.7%,提示G试验诊断HIV/AIDS合并IFI时效率高于培养法,可为HIV/AIDS合并IFI的诊断提供足够有效的依据。值得一提的是在本地区AIDS高发的马尔尼菲青霉病患者G试验几乎呈阳性,含量达 $(452.78 \pm 511.40)$  pg/ml,表明G试验可作为马尔尼菲青霉菌传统培养法和镜检法以外的辅助诊断方法<sup>[17]</sup>。程健等<sup>[21]</sup>研究也认为:在难以取材做病理切片、痰真菌培养未出结果的情况下,对于侵袭性肺曲霉病可结合高危因素、临床症状、影像学及G试验做出临床诊断。对于HIV/AIDS合并卡氏肺孢子菌感染难以通过培养方法进行检测,CT影像学表现复杂,特异性差<sup>[22]</sup>,有学者提出G试验可作为卡氏肺孢子菌痰涂片及病理切片以外的一个早期诊断重要指标<sup>[23]</sup>。研究结果还显示,G试验及培养法联合检测敏感度可达96.43%,提示联合检测既可提高隐球菌的检出率,又可早期预测马尔尼菲青霉及曲霉菌感染概率,结合临床资料还可以提高肺孢子菌的诊断效率,对早期诊断HIV/AIDS合并IFI更具临床意义。

本研究结果显示,以100.5 pg/ml为阳性临界值时准确度最高,达到最佳的实验诊断性能,控制存在的假阳性和假阴性最理想。调查发现,被怀疑为假阳性的31例中,有10例AIDS晚期患者因免疫力极度低下检测前使用过人的血清蛋白或免疫球蛋白,有2例AIDS晚期患者分别合并鼻咽癌、淋巴瘤检测前使用5-氟尿嘧啶、环磷酰胺等抗肿瘤药物,有3例患者合并肾功能衰竭检测前血液透析,而血清蛋白、免疫球蛋白、某些抗肿瘤药物、透析液是已知的造成假阳性结果的因素<sup>[24]</sup>。调查中也发现7例AIDS晚期患者并发败血症血细菌培养结果:2例金黄色葡萄球菌,1例铜绿假单胞菌,1例伤寒沙门菌,1例大肠埃希菌,3例结核分枝杆菌;而真菌培养均为阴性,同时G试验结果为阳性。可能是由于这些细菌可以产生(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖的类似物<sup>[25-26]</sup>,AIDS晚期患者血液内通常长时间感染以上细菌,造成其类似物浓度一直处于高水平,于G试验的检测过程中产生交叉反应,出现假阳性。调查中还发现有8例不明具体原因假阳性病例,可能跟处理标本时存在污染有关,是否与HIV或合并的其他病毒有关,还是与抗逆转录治疗药物有关,有待研究。因此,在临床实际应用中必须注意排除假阳性影响因素,甚至目前已有研究将G试验连续2次阳性结果作为阳性判断标准<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,11例合并单纯隐球菌感染功能衰竭者中G试验含量为 $(89.56 \pm 71.58)$  pg/ml,与构成比在前3位的念珠菌感染组别、马尔尼菲青霉菌感染组别、念珠菌及马尔尼菲青霉菌混合感染组别差异均具有统计学意义,原因在于新生隐球菌细胞壁外层包裹的多糖荚膜厚度与菌体直径相当,当受到巨噬细胞吞噬或消化时,细胞壁上的(1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖不易释放出来<sup>[28]</sup>,故易造成假阴性。总之,对于临床怀疑为真菌感染,而G试验阴性的病例,特别是难以确诊的隐球菌感染病例<sup>[29]</sup>,有待多次做真菌培养及墨汁染色。

综上所述,在HIV/AIDS患者合并IFI诊断方面G试验较真菌培养法简便、快速、阳性率高、特异性也较高,连续监测更有助于提高IFI诊断效率。而两者联合检测,G试验可以解决培养法带来常见的问题:常受到定植菌或污染菌不利因素干扰,对肺孢子菌或其他少见真菌培养困难,因马尔尼菲青霉菌及曲霉菌等真菌培养时间长未能早期抗真菌治疗等;而培养法可以发挥G试验所不具备的优点:确定感染菌种类,能检测出隐球菌及接合菌,并提



供用药指导。

### 参 考 文 献

- [1] 朱迎春, 郑平, 何盛华, 等. AIDS合并败血症病人的病原谱及其与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平的相关性分析[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 25(1): 8-10.
- [2] 张红, 熊勇, 高世成, 等. 艾滋病合并中枢神经系统病变的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(2): 46-50.
- [3] 张伟, 王凌航, 田敬华, 等. 支气管镜联合不同检测技术在AIDS肺部感染诊断中的应用[J]. 中国艾滋病性病, 2013, 19(9): 632-635.
- [4] 杨启文, 徐英春. 侵袭性真菌病的非培养实验室诊断方法[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(10): 721-724.
- [5] 黄义泽, 周东升, 王谦. 深部真菌感染的快速检测-G试验[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(1): 255-257.
- [6] 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.
- [7] 徐艳, 侯毅, 黄成瑜. 826例艾滋病住院患者临床并发症分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(10): 1243-1246.
- [8] 李启欣, 招嘉敏, 李炜煊. G试验与真菌培养结果比较及其在临床中的诊断价值[J]. 吉林医学, 2016, 37(5): 1136-1138.
- [9] 杨艳秋, 徐红英, 汪林娇. 72例AIDS患者深部真菌感染的菌种分布及耐药分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(10): 123-124.
- [10] Mo L, Su G, Lan J, et al. Investigation and analysis on pathogen distribution of HIV/AIDS patients with opportunistic infection[J]. AIDS, 2015, 05(4): 167-173.
- [11] 杨莉莉, 邓瑛, 刘敏, 等. 血浆(1-3)- $\beta$ -D葡聚糖对侵袭性真菌感染诊断的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1364-1366.
- [12] 张路坤, 曹廷智, 孙丽琴, 等. 深圳地区500例HIV/AIDS患者口腔真菌定植状况及药敏研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(1): 84-87.
- [13] 汪雯, 李再村, 李威, 等. 104例艾滋病死亡病例的临床特点[J]. 中国艾滋病性病, 2013, 19(9): 626-628.
- [14] 田敬华, 周淳, 张伟, 等. 实时荧光PCR在艾滋病合并肺孢子菌肺炎诊断中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 06(3): 19-22.
- [15] 姚力僕, 唐友东. 非血液标本的1, 3- $\beta$ -D-葡聚糖检测对放疗后侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 四川医学, 2016, 37(4): 430-432.
- [16] 邹晓清. 1, 3- $\beta$ -D葡聚糖检测对侵袭性真菌感染的临床诊断研究[J]. 医学信息, 2014, 27(12): 146.
- [17] 胡家光, 蒋忠胜, 温小凤, 等. 血浆(1-3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测诊断艾滋病患者合并播散性马尔尼菲青霉菌病的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(22): 5128-5130.
- [18] 钱雄杰, 钮丽萍, 杨鸿林. 血浆1, 3- $\beta$ -D葡聚糖检测在侵袭性真菌感染中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 53-54.
- [19] 殷潇娴, 王玉月, 张淑瑛, 等. 血浆(1, 3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测对侵袭性真菌感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(16): 2185-2186, 2193.
- [20] Sendid B, Francois N, Decool V, et al. Strategy for overcoming serum interferences in detection of serum (1,3)- $\beta$ -D-glucans[J]. JCM, 2013, 51(1): 375-376.
- [21] 程健, 魏洪霞, 池云, 等. 发热伴血小板减少综合征并侵袭性肺曲霉病一例及文献复习[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(3): 118-121.
- [22] 郭艳, 刘换师. 艾滋病合并卡氏肺孢子菌肺炎的CT影像学分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(1): 24-27.
- [23] 伊洁, 郑力胜, 窦亚玲. 血浆1,3- $\beta$ -D葡聚糖对卡氏肺孢子菌肺炎的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(22): 3337-3338.
- [24] 樊新, 杨聚, 陈潇, 等. 1-3- $\beta$ -D葡聚糖检测的影响因素及其在真菌感染中的诊断价值探讨[J]. 医学诊断, 2014, 4(3): 25-30.
- [25] Jagannathan N, Sohn LE, Sawardekar A, et al. A randomised trial comparing the laryngeal mask airway Supreme (TM) with the laryngeal mask airway Unique (TM) in children[J]. Anaesthesia, 2011, 67(2): 139-144.
- [26] 王明达, 陈若虹, 黄佳斯, 等. 血液细菌感染对血清(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖检测结果的影响[J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(1): 24-27.
- [27] 杨国辉, 盛忠燕. 支气管肺泡灌洗液(1, 3)- $\beta$ -D葡聚糖检测对重症监护病房患者侵袭性肺部真菌感染的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(2): 90-95.
- [28] 李培, 苏欣, 施毅. 1, 3- $\beta$ -D葡聚糖检测诊断真菌感染的价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(1): 62-65.
- [29] 李云静, 李金科, 谭华炳. 艾滋病合并新型隐球菌性脑膜炎长期未能确诊一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(6): 120-121.

(收稿日期: 2016-09-17)

(本文编辑: 孙荣华)

磨立达, 苏国生, 麻秋英, 等. G试验对HIV/AIDS患者合并侵袭性真菌感染的诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4): 345-351.