

本文引用:蔡欣,罗怡平,梁政,等.支气管肺泡灌洗液G试验对慢性阻塞性肺病患者并发侵袭性肺部真菌感染早期诊断的价值[J].新乡医学院学报,2016,33(3):198-200. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.03.010.

【临床研究】

支气管肺泡灌洗液 G 试验对慢性阻塞性肺病患者并发侵袭性肺部真菌感染早期诊断的价值

蔡欣¹, 罗怡平², 梁政³, 易震南¹

(1. 广东医学院附属医院呼吸内科, 广东 湛江 524001; 2. 广东医学院附属医院肿瘤科, 广东 湛江 524001; 3. 广东医学院附属医院心血管内科, 广东 湛江 524001)

摘要: **目的** 探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)中1,3-β-D-葡聚糖检测(G试验)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者并发侵袭性肺部真菌感染(IPFI)早期诊断的价值。**方法** 选择2012年1月至2014年4月广东医学院附属医院收治的COPD患者129例,采集患者BALF和外周静脉血进行G试验,采用流式细胞仪检测外周血CD3⁺CD4⁺细胞水平。**结果** 129例COPD患者中,并发IPFI患者69例(COPD并发IPFI组),未并发IPFI患者60例(单纯COPD组),IPFI发生率为53.5%(69/129)。COPD并发IPFI组和单纯COPD组患者的CD3⁺CD4⁺细胞水平分别为(32.91±1.15)%和(38.89±1.23)% ,COPD并发IPFI组患者的CD3⁺CD4⁺细胞水平显著低于单纯COPD组($t=22.91, P<0.01$)。肺功能I、II、III、IV级患者外周血CD3⁺CD4⁺细胞水平分别为(40.50±1.86)%、(37.85±1.75)%、(34.15±2.19)%、(31.8±1.65)% ,不同肺功能分级患者外周血CD3⁺CD4⁺细胞水平比较差异有统计学意义($F=116.810, P<0.01$)。COPD并发IPFI组患者BALF与血清G试验结果比较差异无统计学意义($\chi^2=0.307, P>0.05$)。COPD并发IPFI组不同肺功能患者BALF和血清G试验定量结果比较差异均无统计学意义(BALF G试验: $F=1.751, P>0.05$;血清G试验: $F=1.073, P>0.05$)。**结论** BALF G试验对COPD患者IPFI的早期诊断有较高的临床价值,且不受COPD患者肺功能影响。

关键词: 支气管肺泡灌洗液;1,3-β-D-葡聚糖检测;侵袭性肺真菌感染;慢性阻塞性肺疾病

中图分类号: R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)03-0198-03

Value of G test of bronchoalveolar lavage fluid in the early diagnosis of invasive pulmonary fungal infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease

CAI Xin¹, LUO Yi-ping², LIANG Zheng³, YI Zhen-nan¹

(1. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China; 2. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China; 3. Department of Cardioangiology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of 1,3-β-D-glucosans detection(G test) of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in the early diagnosis of invasive pulmonary fungal infections(IPFI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** A total of 129 patients with COPD were selected from January 2012 to April 2014 in the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. The G test of BALF and peripheral venous blood was performed. The CD3⁺CD4⁺ level of peripheral venous blood was detected by flow cytometer. **Results** Among 129 cases of COPD, 69 cases with IPFI (COPD + IPFI group), 60 cases without IPFI(COPD group). The incidence of IPFI was 53.5% (69/129). The level of CD3⁺CD4⁺ in COPD + IPFI group and COPD group was (32.91 ± 1.15)% and (38.89 ± 1.23)% respectively, the level of CD3⁺CD4⁺ in COPD + IPFI group was significantly lower than that in COPD group($t=22.91, P<0.01$). The level of CD3⁺CD4⁺ in patients with I, II, III, IV stage lung function was (40.50 ± 1.86)%, (37.85 ± 1.75)%, (34.15 ± 2.19)% and (31.8 ± 1.65)%, there was significant difference in CD3⁺CD4⁺ level of peripheral blood among the patients with different lung function($F=116.810, P<0.01$). There was no significant difference in the result of G test of BALF and serum in COPD + IPFI group($\chi^2=0.307, P>0.05$). There was no significant difference in the quantitative result of G test of BALF and serum among the patients with different lung function in COPD + IPFI group(G test of BALF; $F=1.751, P>0.05$; G test of serum; $F=1.073, P>0.05$). **Conclusion** G test of BALF has high clinical value in the early diagnosis of IPFI in patients with COPD, and it is not affected by the lung function of patients with COPD.

Key words: bronchoalveolar lavage fluid; 1,3-β-D-glucosans test; invasive pulmonary fungal infections; chronic obstructive pulmonary disease

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.03.010

收稿日期:2015-09-21

基金项目:湛江市科技攻关计划项目(编号:2013B01098)。

作者简介:蔡欣(1981-),男,广东阳江人,硕士,主治医师,研究方向:呼吸内科疾病。

近年来,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者侵袭性肺部真菌感染(invasive pulmonary fungal infections, IPFI)的发病率呈逐年上升趋势, COPD患者长期使用激素,抑制机体免疫功能,使 COPD患者更易并发 IPFI。研究发现,约75%的 IPFI患者漏诊, IPFI的临床表现不典型,易被基础疾病掩盖^[1]。血清1,3-β-D-葡聚糖是早期真菌感染的敏感生物标志物,但易受到一些因素的干扰。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中炎症与免疫细胞及可溶性物质检查是呼吸科及危重症病房广泛开展的检查技术^[2]。本研究旨在探讨 BALF及血清1,3-β-D-葡聚糖检测(G试验)对 COPD患者并发 IPFI的诊断价值以及 COPD严重程度是否会影响 BALF G试验的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2014年4月广东医学院附属医院呼吸内科重症病房收治的 COPD患者,均符合 COPD诊断标准^[3],并排除:(1)生命体征不平稳的危重症患者;(2)凝血功能明显异常者;(3)冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压药物控制不佳、心力衰竭、恶性心律失常者;(4)无法耐受支气管镜检查者。共纳入 COPD患者129例,男70例,女59例,年龄46~73岁,平均(55.6±7.8)岁;肺功能分级:I级31例,II级27例,III级36例,IV级35例。本研究通过医院伦理委员会批准,纳入患者均签署知情同意书。

1.2 BALF和血清G试验 患者入院后行胸部高分辨率CT检查确定病变部位,行支气管肺泡灌洗术,术前按气管镜操作常规准备,20 g·L⁻¹利多卡因经鼻雾化吸入局部麻醉,吸氧;将支气管镜插入至目标亚段支气管,每次注入37℃的灭菌生理盐水20~30 mL,共80~100 mL,进行病变部位的支气管肺泡灌洗,收集 BALF置于无菌试管,3 000 r·min⁻¹离心10 min,弃上清液,进行G试验。在进行支气管肺泡灌洗术当日早晨空腹抽取外周静脉血(贵要静脉)5 mL行血清G试验。

1.3 外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平检测 应用 BD Accuri C6 流式细胞仪(北京中科盟科技有限公司生产)检测外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平。

1.4 治疗方法 非 IPFI患者入院后立即给予抗生素抗感染治疗。疑似 IPFI患者给予抗真菌治疗,抗真菌治疗期间不使用其他抗生素,治疗3 d后根据患者的一般情况、临床表现、实验室检查等方面评估疗效,如患者一般情况好转,临床表现如咳嗽、发热等症状好转,实验室检查结果改善,则可诊断为 IPFI;如治

疗效果不佳,则改用其他抗生素抗感染治疗。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;多样本均数比较及组间比较采用方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断结果 129例 COPD患者中,并发 IPFI患者69例(COPD并发 IPFI组),未并发 IPFI患者60例(单纯 COPD组), IPFI发生率为53.5%(69/129)。

2.2 2组患者肺功能分级比较 COPD并发 IPFI组患者肺功能分级:I级11例(15.9%),II级9例(13.0%),III级24例(34.8%),IV级25例(36.2%);单纯 COPD组患者肺功能分级:I级20例(33.3%),II级18例(30.0%),III级12例(20.0%),IV级10例(16.7%);COPD并发 IPFI组患者肺功能显著低于单纯 COPD组($\chi^2 = 15.489$, $P < 0.01$)。

2.3 2组患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平比较 COPD并发 IPFI组患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平为(32.91±1.15)%,单纯 COPD组患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平为(38.89±1.23)%,COPD并发 IPFI组患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平显著低于单纯 COPD组($t = 22.910$, $P < 0.01$)。

2.4 不同肺功能 COPD患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平比较 肺功能 I、II、III、IV级患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平分别为(40.50±1.86)%、(37.85±1.75)%、(34.15±2.19)%、(31.8±1.65)%,患者肺功能越差,外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平越低,不同肺功能分级患者外周血 CD3⁺CD4⁺细胞水平比较差异有统计学意义($F = 116.810$, $P < 0.01$)。

2.5 COPD并发 IPFI组患者 BALF与血清G试验结果比较 结果见表1。COPD并发 IPFI组患者 BALF与血清G试验结果比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.307$, $P > 0.05$)。

表1 COPD并发 IPFI组患者 BALF与血清G试验结果比较
Tab.1 Comparison of the results of BALF and serum G test in COPD + IPFI group

BALF G 试验	血清 G 试验		合计/例
	阳性/例	阴性/例	
阳性	54	8	62
阴性	5	2	7
合计	59	10	69

注: $\chi^2 = 0.307$, $P > 0.05$ 。

2.6 COPD 并发 IPFI 组不同肺功能患者 G 试验定量结果比较 结果见表 2。COPD 并发 IPFI 组不同肺功能患者 BALF 和血清 G 试验定量结果比较差异均无统计学意义 (BALF G 试验: $F = 1.751, P > 0.05$; 血清 G 试验: $F = 1.073, P > 0.05$)。

表 2 COPD 并发 IPFI 组不同肺功能患者 G 试验定量结果比较

Tab. 2 Comparison of the quantitative results of BALF and serum G test among the patients with different lung function in COPD + IPFI group ($\bar{x} \pm s$)

肺功能分级	n	BALF 1,3- β -D	血清 1,3- β -D
		葡萄糖/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	葡萄糖/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
I 级	11	347.3 \pm 33.5	348.2 \pm 35.1
II 级	9	351.4 \pm 41.8	352.1 \pm 34.5
III 级	24	360.9 \pm 28.8	358.2 \pm 32.8
IV 级	25	356.6 \pm 26.9	361.7 \pm 28.1
F		1.751	1.073
P		>0.05	>0.05

3 讨论

COPD 是一种以进行性气流受限为主要特征的肺疾病,与有害气体及颗粒导致的呼吸道炎症密切相关^[4]。COPD 患者由于病情长期反复急性加重及大量抗生素和激素的应用,免疫功能受到抑制,更易受到二重感染。真菌感染在 COPD 患者的二重感染中扮演了重要角色,其中以 IPFI 最为多见^[1]。血清 1,3- β -D-葡聚糖检测已广泛应用于临床,是早期真菌感染的敏感生物标志物,其敏感性及特异性较高,但一些药物如香菇多糖等可明显影响试验的结果,G 试验结果只能作为参考。BALF 离心液的上清液中含有复杂的可溶性成分,这些物质反映肺泡表面衬液成分,相比血清 G 试验,BALF G 试验可能更具敏感性和特异性。有研究表明,1,3- β -D-葡聚糖在 IPFI 患者体液中含量升高,由此推测 BALF G 试验对 IPFI 的早期诊断有帮助^[5]。

本研究结果显示,COPD 并发 IPFI 患者肺功能显著低于单纯 COPD 患者;提示 COPD 患者肺功能越差,在有真菌感染易感因素的情况下更容易并发 IPFI。本研究结果显示,COPD 并发 IPFI 组患者外周血 CD3⁺CD4⁺ 细胞水平显著低于单纯 COPD 组,患者肺功能越差,外周血 CD3⁺CD4⁺ 细胞水平越低。外周血 CD3⁺CD4⁺T 细胞水平是评价机体细胞免疫功能的可靠指标。有研究显示,外周血 CD3⁺CD4⁺T 细胞水平越低,IPFI 的发病概率越高^[6]。在大量使用激素时,CD3⁺CD4⁺T 细胞水平可明显下降^[7],而肺功能越差的 COPD 患者,激素使用量越

高,由此推测 COPD 患者更易并发 IPFI 与激素使用有关。本研究结果显示,COPD 并发 IPFI 组患者 BALF 与血清 G 试验结果比较差异无统计学意义;表明 BALF G 试验对 COPD 并发 IPFI 患者的诊断有重要参考价值,1,3- β -D-葡聚糖是 COPD 并发 IPFI 早期诊断的敏感标志物。COPD 并发 IPFI 患者与单纯 IPFI 患者的不同在于并发了 COPD,因此,检查方法应避免受到 COPD 病情的影响。本研究对不同肺功能分级 COPD 并发 IPFI 患者的 BALF 和血清 G 试验定量结果进行比较后发现,COPD 并发 IPFI 组不同肺功能分级患者 BALF 和血清 G 试验定量结果比较差异均无统计学意义;说明在已确诊的 COPD 并发 IPFI 患者中,BALF G 试验结果不受 COPD 患者病情严重程度影响。

综上所述,肺功能越差的 COPD 患者越易并发 IPFI,这可能与大量应用激素导致机体细胞免疫水平下降有关。COPD 并发 IPFI 患者的 BALF G 试验效果与血清 G 试验相当,且其结果不受 COPD 患者肺功能干扰,是 COPD 并发 IPFI 早期可靠的诊断方法。

参考文献:

- [1] 程思远. 慢性阻塞性肺疾病继发真菌感染 65 例病原菌分布及耐药性分析[J]. 新乡医学院学报, 2009, 26(1): 73-75.
- [2] UNOURA K, MIYAZAKI Y, SUMI Y, et al. Identification of fungal DNA in BALF from patients with home-related hypersensitivity pneumonitis[J]. *Respir Med*, 2011, 105(11): 1696-1703.
- [3] 陈亚红, 王辰. 2015 年更新版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(2): 34-39.
- [4] 叶祥庆. 布地奈德联合福莫特罗治疗对慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应及肺功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(11): 1012-1014.
- [5] ACOSTA J, CATALAN M, DEL PALACIO-PERÉZ-MEDEL A, et al. A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1,3)- β -d-glucan chromogenic assay in serum samples[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(7): 1053-1060.
- [6] OGBA O M, ABIA-BASSEY L N, EPOKE J. The relationship between opportunistic pulmonary fungal infections and CD4 count levels among HIV-seropositive patients in Calabar, Nigeria[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2013, 107(3): 170-175.
- [7] 齐天杰, 阎锡新, 张鲁涛. 血液 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺T 细胞水平对肺部真菌感染的影响[J]. 河北医药, 2011, 33(20): 3045-3047.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)