

# 半乳甘露聚糖抗原动态监测与血液病患者侵袭性曲霉病抗真菌治疗预后的相关性

萧晨路<sup>1,2</sup>, 韩立中<sup>1</sup>, 倪语星<sup>1</sup>, 郭晓奎<sup>2</sup>

**摘要:** 目的 分析血清半乳甘露聚糖抗原(galactomannan, GM)检测结果在成人血液病患者侵袭性真菌感染(IFD)抗真菌治疗中的意义。方法 回顾性研究在肺部曲霉感染的高危血液病患者,每周 2~3 次检测血清 GM。按照欧洲癌症/真菌病研究组的研究和治疗组织(EORTC-MS)规定的定义对侵袭性曲霉病(IA)进行分组。结果 82 例患者中确诊 IA 1 例,临床诊断 IA 28 例,拟诊的 IFD 23 例,排除 IFD 30 例。以确诊和临床诊断作为阳性病例计算 GM 检测的灵敏度为 79.3%(23/29),以拟诊和无 IFD 作为阴性病例计算,试验特异度为 83.0%(44/53),阳性预测值为 79.3%(23/29),阴性预测值为 88.0%(44/50)。本组 82 例患者在中位数为 19.7(9~26) d 开始采取预防性氟康唑治疗。GM 阳性值出现时间比高分辨率计算机断层扫描(HRCT)或胸部 X 线检查(CXR)提前 4~14 d。结论 血液科高危患者血清 GM 每周检测 2~3 次,GM 试验出现阳性比 HRCT 和 CXR 阳性报告提前 4~14 d,GM 升高与曲霉侵袭量有关。GM 结果可作为侵袭性曲霉病高危人群的早期干预治疗参考指标。

**关键词:** 侵袭性曲霉病; 半乳甘露聚糖; 抗真菌治疗

中图分类号:R519 文献标志码:A 文章编号:1009-7708(2015)04-0364-04

## Correlation between dynamic monitoring of serum galactomannan antigen and antifungal treatment in adult hematologic patients at risk of invasive aspergillosis

XIAO Chenlu, HAN Lizhong, NI Yuxing, GUO Xiaokui. (Department of Microbiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the correlation between dynamic monitoring of serum galactomannan antigen (GM) and antifungal treatment in adult hematologic patients at risk of invasive aspergillosis. **Methods** A retrospective study was conducted in hematologic patients at high risk of *Aspergillus* pulmonary infection. Serum GM was monitored 2-3 times per week during the period of high risk for invasive aspergillosis (IA). High-resolution computed tomography (HRCT) was performed in case of abnormal chest X-ray and/or persistent fever after 5 days of antibiotic treatment. IA was classified as proven or probable in accordance with the definitions proposed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC-MS). **Results** A total of 82 hematological patients at risk of invasive aspergillosis were included in this analysis. IA was proven in one patient, probable in 28 patients, possible invasive fungal disease (IFD) in 23 patients, and no IFD in the remaining 30 patients. GM test showed sensitivity of 79.3% (23/29), specificity of 83.0% (44/53) in detecting IFD. The positive predictive value was 71.9%. The negative predictive value was 88.0%. The median duration of prophylactic fluconazole therapy was 19.7 (range 9-26) days for the 82 patients. The onset of positive GM result was 4-14 days earlier than the finding of HRCT or chest X-ray scan. **Conclusions** Serum GM should be tested 2-3 times per week in adult

作者单位:1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科, 上海 200025;

2. 上海交通大学医学院免疫微生物教研室。

作者简介:萧晨路(1984—),女,学士,检验师,主要从事侵袭性真菌快速诊断的实验研究。

通信作者:郭晓奎, E-mail: microbiology@sjtu.edu.cn。

hematologic patients at risk of invasive aspergillosis. Increased GM value is associated with higher fungal load. Positive GM test may be an indicator for preemptive antifungal therapy in adult hematologic patients at risk of invasive aspergillosis.

**Key words:** invasive aspergillosis; galactomannan; antifungal treatment

侵袭性曲霉病(IA)已成为成人造血系统肿瘤患者中越来越严重的感染性疾病。IA 占侵袭性真菌病(IFD)的比例逐年升高,其发生率为 10%~15%。建立早期诊断标准仍是一个非常重要的挑战。目前用于诊断的确定性较高的检测如影像学方法和组织病理检查,以确定病原微生物是否存在于受感染的组织中。能提供侵袭性真菌感染(IFD)早期诊断的检测很少<sup>[1]</sup>。最近的研究集中在建立早期诊断的非侵袭性诊断方法,主要为高分辨率计算机断层扫描(HRCT)和血清曲霉半乳甘露聚糖抗原(galactomannan,GM)检测。

近年来,临床上普遍采用 GM 抗原检测结合 HRCT 检查指导抗真菌治疗<sup>[2]</sup>。GM 试验提示阳性也被列为诊断标准之一。为此,我们开展了血液病患者的一项回顾性研究,分析抗真菌治疗中血清 GM 检测的价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例选择

收集 2013 年 6 月—2014 年 2 月上海瑞金医院血液科患者 82 例资料,入选患者均为急慢性血液病或曾接受造血干细胞移植(HSCT),并有一个或多个危险因素存在。根据欧洲癌症/真菌病研究组的研究和治疗组织(EORTC)建立的标准作为病例选择标准<sup>[3]</sup>。每天记录患者的情况,当体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、中性粒细胞减少、有或没有具体临床症状、获得培养和 1 份初期的血液样本,并进行胸部 X 线检查(CXR)或 HRCT,同时进行广谱的经验性抗生素治疗。根据 EORTC 标准的建议,在 CXR 出现异常和持续发热的情况下进行 5 d 的抗菌治疗,如果 HRCT 显示任何典型或不典型的浸润,支气管镜检查结果显示真菌培养阳性或涂片找见菌丝;根据临床上需要调整抗菌药物。同时,在高度怀疑 IA 的情况下每周进行 2~3 次血清 GM 试验。

## 1.2 方法

**1.2.1 IA 确诊和临床诊断的确立**(根据 EORTC 标准) 确诊标准:获得曲霉培养阳性结果、有组织病理学证据;临床诊断标准:下呼吸道标本的曲霉培养阳性,并存在 1 项主要标准(“光晕征”或“新月征”扫描),或至少 2 项次要标准的临床表现(下呼吸道感染症状,胸膜摩擦音等)。

**1.2.2 抗真菌治疗** 每周监测 GM 试验 2~3 次,GM 检测试剂盒由丹娜(天津)生物技术有限公司提供,严格按其说明书操作。GM 检测结果阳性后 1 周内采取相应的抗真菌药物治疗,包括静脉滴注伏立康唑、两性霉素 B、伊曲康唑单药或联合棘白菌素类药物进行先发抗真菌治疗。

**1.2.3 统计学方法** 按照厂家推荐及参考其他文献,以 GM: I $>0.5$  定为阳性,以确诊和临床诊断 IA、拟诊 IFD 和无 IFD 组做四格表分析。灵敏度=真阳性数/(真阳性数+假阴性数);特异度=真阴性数/(真阴性数+假阳性数);阳性预测值=真阳性数/(真阳性数+假阳性数);阴性预测值=真阴性数/(真阴性数+假阴性数)。

## 2 结果

### 2.1 入组患者的总体特征

共收集 82 例血液科(包括骨髓移植病区和血液临床中心)成人患者。确诊 IA 1 例,临床诊断 IA 28 例,拟诊 IFD 23 例和无 IFD 30 例。根据 EORTC 定义的标准,患者的主要特征如表 1 所示。最常见的相关疾病是急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征(MDS)( $n=36$ )。21 例患者接受 HSCT。此次研究收集的 82 例患者中 IA 发生时间的中位数为 11 d(范围 2~34 d),常发生在再化疗或 HSCT 后的最后 1 d。临床诊断 IA 患者中,48.2%( $n=14$ )的患者中性粒细胞计数小于  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ,42.9%( $n=12$ )出现 2 个或 2 个以上 IA 的危险因素。中性粒细胞数小于  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  的平均时间为 9(2~28)d。见表 1

表 1 入组患者特征

Table 1 Characteristics of the 82 patients included in the analysis

Global characteristics	Number
Median age(range)/years	58(18-81)
Sex/(male/female)	56/26
Underlying disease	
Acute leukaemia/myelodysplastic syndrome	36
Others	46

continued table 1

Global characteristics	Number
Treatment	
Chemotherapy	48
Hematopoietic stem cell transplantation	21
State of the primary disease	
Early	12
Non-early	27
Risk factors for invasive aspergillosis	
Neutropenia+fever>96 h	36
Immunosuppressive treatment	22
Severe acute/chronic graft-versus-host disease (GVHD)	13
Prolonged receipt of corticoids	11
Two or more risk factors	12
Median (range) duration of invasive aspergillosis after treatment, days	11 (2-34)
Overall mortality	
Related to invasive aspergillosis (% of total deaths)	11
Others	1

## 2.2 GM 试验的灵敏度和特异度与患者分组

根据 EORTC 定义的标准,将入组的 82 例患者分为确诊 IA( $n=1$ )、临床诊断 IA( $n=28$ )、拟诊的 IFD( $n=23$ )和无 IFD( $n=30$ )。按确诊和临床诊断作为真阳性,29 例为真阳性,53 例为真阴性,试验的灵敏度为 79.3%,特异度为 83.0%,阳性预测值为 71.9%,阴性预测值是 88.0%。见表 2。

## 2.3 GM 试验与抗真菌治疗预后相关性

本组收集的 82 例患者在 9~26 d(中位数为 19.7 d)内接受预防性氟康唑治疗,在发热及中性粒细胞减少的患者中 30 例中心静脉留置导管培养,如果患者有咳嗽或咯痰同时做真菌培养,结果均为阴性。如图 1 中分别为 3 个来自临床诊断 IA、拟诊 IFD

和排除 IFD 的 GM 动态监测结果。可以看到 GM 的量与患者真菌负荷有关,当患者接受抗真菌治疗但 GM 值仍保持在较高水平时,提示患者预后较差。见图 1。

表 2 GM 试验结果和病例分组

Table 2 Association between galactomannan (GM) antigen test result and clinical diagnosis of invasive fungal disease

Diagnosis	Diagnosis before GM test	GM (+)	GM (-)
Proven invasive aspergillosis	1	1	0
Probable invasive aspergillosis	28	22	6
Possible invasive fungal disease	23	5	18
No invasive fungal disease	30	4	26
Total	82	32	50

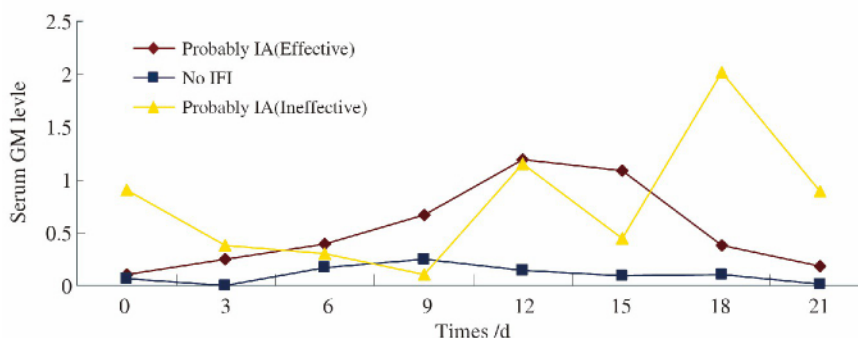


图 1 抗真菌治疗中的 GM 试验结果

Figure 1 Galactomannan (GM) antigen test results during antifungal treatment

### 3 讨论

成人血液病患者在采取高剂量化疗或 HSCT 后生存有明显改善,但长时间的中性粒细胞减少症已成为一个主要的问题。随着抗菌药物的广泛使用,中心静脉导管和高剂量化疗损伤,IFD 逐渐成为在粒细胞缺乏患者引起发热的最主要原因<sup>[4]</sup>。由于中性粒细胞减少患者真菌感染的症状和对感染的致病性往往不明确,而引起全身性感染缺乏诊断依据,病情进展迅速,高危患者的预防性治疗十分必须<sup>[5]</sup>。GM 抗原是曲霉多糖细胞壁的一种成分,在侵袭性感染过程中释放入血。GM 抗原含有 1-5-β-D-呋喃半乳糖苷侧链,可被小鼠单克隆抗体 EB-A2 识别,GM 试验通过酶联免疫吸附测定对 GM 抗原进行定量,敏感阈值可以达到 0.5 mg/L<sup>[6]</sup>。文献报道 GM 试验灵敏度为 44%~100%,特异度波动于 87%~100%<sup>[7]</sup>。GM 试验已成为临床常用的 IA 的监测指标。本次研究结果与文献报道一致<sup>[6-7]</sup>。

如何选择合适的预防性用药一直是临床医师所困扰的问题。由于混合真菌感染、曲霉感染及耐药菌株逐渐增多,临床开始关注新的广谱抗真菌药物,但广泛使用的广谱抗真菌药物将增加耐药菌株的产生。GM 试验的动态检测可以帮助医师合理选择抗真菌药物,更早期目标用药。

本研究分析了成人血液病患者 82 例。47 例为高剂量化疗和自体 HSCT 后,临床出现严重中性粒细胞减少,平均 WBC 值为  $0.12 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞减少持续时间中位数高达 9(2~28)d,所有患者进行中心静脉导管留置,是曲霉感染的危险因素<sup>[8]</sup>。

研究结果表明,血液病患者 GM 水平的动态检测在 IA 早期诊断和评价疗效中非常重要。由于 GM 试验的阳性结果出现早于 HRCT 和 CXR,所以 GM 试验阳性作为抢先治疗可明显降低患者的病死率。而 GM 试验、真菌培养、组织病理学、影像学多种方法相结合,可以进一步提高 IA 检出的灵敏度和特异度,降低 IA 患者的病死率。

本次研究结果还提示,GM 试验的值与感染程

度、疗效和预后成正相关,当患者接受抗真菌治疗无效,GM 值保持在较高的水平,患者预后较差。但 GM 值降低到正常水平并不意味着可以停药。

总之,在成人血液病患者中我们建议每周应进行 2~3 次 GM 试验,作为评估 IA 的风险、高危人群的早期治疗信号、观察疗效和推测预后的参考。GM 试验和影像学检查相结合将提高 IA 的诊断率。

#### 参考文献:

- [1] Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, et al. Earlier response assessment in invasive aspergillosis based on the kinetics of serum *Aspergillus galactomannan*: proposal for a new definition[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): 671-676.
- [2] Nucci M, Nouer SA, Graziutti M, et al. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(11): 1273-1280.
- [3] Williamson EC, Oliver DA, Johnson EM, et al. *Aspergillus* antigen testing in bone marrow transplant recipients[J]. J Clin Pathol, 2000, 53(5): 362-366.
- [4] Chai LY, Kullberg BJ, Johnson EM, et al. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(7): 2330-2336.
- [5] Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(1): 7-14.
- [6] Giacchino M, Chiapello N, Bezzio S, et al. *Aspergillus galactomannan* enzyme-linked immunosorbent assay cross-reactivity caused by invasive *Geotrichum capitatum*[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(9): 3432-3434.
- [7] Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. Galactomannan testing might be useful for early diagnosis of fusariosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 72(4): 367-369.
- [8] Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation [J]. Blood, 2001, 97(6): 1604.

收稿日期:2014-11-13 修回日期:2014-12-15