

论 著

## 高分辨CT联合GM试验在免疫功能低下患者肺曲霉菌感染早期诊断的价值

广州市第一人民医院放射科  
(广东 广州 510180)

陈立鹏 刘灶松 陈亮  
魏新华 刘伟锋

**【摘要】目的** 探讨高分辨CT联合半乳甘露聚糖含量检测(GM试验)在免疫功能低下患者肺曲霉菌感染早期诊断的价值。**方法** 收集高度怀疑继发侵袭性肺曲霉病的免疫功能低下患者96例,确诊后分为感染组39例和非感染组57例,采用HRCT扫描肺部,分析CT征象,同时GM试验检测患者血清半乳甘露聚糖含量,分为阳性病例及阴性病例,统计肺部HRCT和血清GM试验单独和联合应用诊断侵袭性肺曲霉病的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。**结果** HRCT诊断侵袭性肺曲霉病的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别是66.7%、87.7%、78.8%、73.5%;血清GM试验分别是82.1%、91.2%、86.3%、88.1%;HRCT和血清GM试验并联分别是94.5%、82.5%、78.7%、96.0%;HRCT和血清GM试验串联分别是61.5%、94.7%、88.9%、78.3%。**结论** 相对于HRCT和血清GM试验单独使用,HRCT和血清GM试验并联诊断免疫功能低下患者继发IPA的灵敏性和阴性预测值更高,串联分析时特异性、阳性预测值更高,联合应用有利于提高诊断效能。

**【关键词】** HRCT; GM试验; 免疫功能低下; 侵袭性肺曲霉病

**【中图分类号】** R445.3; R563

**【文献标识码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.02.018

通讯作者: 刘伟锋

## The Early Diagnostic Value of HRCT Combined with GM Test for Pulmonary Aspergillosis Infections in Immunocompromised Patients

CHEN Li-peng, LIU Zao-song, LIU Wei-feng, et al., Department of Radiology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

**[Abstract] Objective** To investigate the early diagnostic value of HRCT combined with GM test for pulmonary aspergillosis infections in immunocompromised patients. **Methods** 96 immunocompromised patients who suspected to suffer invasive pulmonary aspergillosis had been collected, and divided into two groups after diagnosed, including infection group (39 cases) and non-infection group (39 cases). HRCT scan was used to analyze the signs of pulmonary CT. At the same time, GM test was used to detect the content of galactomannan in patients, which were divided into positive and negative cases. Statistics of lung HRCT and serum GM test alone and combined diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value of invasive pulmonary aspergillosis and negative predictive value. **Results** Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by HRCT are 66.7%, 87.7%, 78.8%, 73.5%. Serum GM test, respectively, 82.1%, 91.2%, 86.3%, 88.1%; The HRCT and serum GM tests parallel connection, respectively, 94.5%, 82.5%, 78.7%, 96.0%. HRCT and serum GM test series connection, respectively, 61.5%, 94.7%, 88.9%, 78.3%. **Conclusion** Relative to HRCT and serum GM tests used alone to diagnosis of secondary IPA of immunocompromised patients, Sensitivity and negative predictive value of HRCT and serum GM test parallel analysis are higher, and the specificity and positive predictive value of tandem analysis were higher, so the combined use of HRCT and GM tests was beneficial to improve the diagnostic efficacy.

**[Key words]** High Resolution CT; GM Test; Immunocompromised; Invasive Pulmonary Aspergillosis

随着肿瘤放疗技术和免疫抑制剂的普遍应用,以及获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的日益增多,免疫功能低下患者随之增多,使肺部真菌感染发病率明显增加。早期发现和确诊肺部真菌感染尤其是侵袭性肺曲霉病(Invasive pulmonary aspergillosis, IPA),是治疗肺部真菌感染和降低死亡率的关键。因此,寻找一种快速、可靠、安全诊断IPA感染的方法,对该病的早期发现、及时治疗 and 降低死亡率具有很大的应用价值<sup>[1-3]</sup>。目前CT诊断及血清GM试验是IPA常用诊断手段,各具有优缺点,故本研究收集免疫功能低下患者继发肺部曲霉菌感染病例,分析两种方法单独应用和联合应用的诊断效能,旨在提高早期诊断能力。

### 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 收集自2009年6月~2017年6月在我院诊治的高度怀疑侵袭性肺曲霉病的免疫功能低下患者96例,基础疾病包括白血病干细胞移植术后、肿瘤放或化疗后、慢阻肺、糖尿病等。侵袭性肺曲霉病诊断参考欧洲癌症研究治疗组织及真菌研究组(EORTC/MSG)诊断标准,分为感染组和非感染组,其中感染组39例,男23例,女16例,年龄8~73岁,平均年龄(44±6.1)岁;非感染组57例,男35例,女

22例，年龄15~75岁，平均年龄(47±5.6)岁。临床症状主要表现为发热、咳嗽、咳痰，部分患者伴有咯血或痰中带血。所有患者胸部CT检查资料完整，同时有多次血清GM试验检查结果。

**1.2 检查方法** HRCT检查：

肺部采用东芝16CT排及320排CT常规扫描，高电压120V，管电流250mA，准直1.0mm×16.0，螺距15，层厚2mm，层间隔2mm，矩阵512×512。增强扫描采用非离子型对比剂，总量75~100ml，高压注射2.5~3.0ml/s流速团注。

血清GM试验：采用ELISA检测血清半乳甘露聚糖试剂盒，在无菌操作条件下，用无热源真空采血管取所有病例静脉血2~4ml，严格按照仪器操作说明书操作。实验结果通过血清学系数I表示，I=样本OD值/cut-off质控OD值平均值，0.5为诊断界值，实验血清学系数I<0.5为阴性，I≥0.5为阳性。

**1.3 图像分析**

由两位高年资胸部影像诊断医师集体阅片达成一致意见，分析肺部病灶CT征象；侵袭性肺曲霉病早期表现呈肺部多发或多发结节/肿块+晕征、“枝果征”、中心低密度征、小空泡征等；肺细菌感染病灶呈絮状、斑片状模糊阴影，形态较一致，部分可见支气管气相，抗菌素治疗后可完全吸收。

**1.4 统计分析**

分四组比较诊断效能：HRCT组，GM试验组，HRCT联合GM试验根据形式不同分为并联组(HRCT、GM试验其中一项试验为阳性时判断为阳性病例)，串联组(HRCT、GM试验其中一项试验为阴性时判断为阴性病例)；统计上以感染组、非感染组、阳性组及阴性组作四格表分析，敏感度=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**

得到HRCT组，GM试验组，HRCT及GM试验并联组，HRCT及GM试验串联组相应的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值，结果见表1、表2。

**2.1 HRCT组诊断效能**

阳性病例肺部CT具有单发或多发结节/肿块+“晕征”、“枝果征”、“低密度征”、“空泡征”等征象中的一个或多个的组合(图1-6)。感染组HRCT阳性26例，阴性13例；非感染组HRCT阳性7例，阴性50例。统计HRCT组敏感度66.7%、特异度87.7%、阳性预测值78.8%、阴性预测值73.5%。

**2.2 GM试验组诊断效能**

0.5为诊断界值，实验血清学系数I<0.5为阴性，I≥0.5为阳性。感染组GM试验阳性32例，阴性7例；非感染组GM试验阳性5例，阴性52例。统计GM试验组敏感度82.1%、特异度91.2%、阳性预测值86.3%、阴性预测值88.1%。

**2.3 HRCT及GM试验并联组诊断效能**

感染组HRCT及GM试验并联阳性37例，阴性2例；非感染组HRCT及GM试验并联阳性10例，阴

性47例。统计HRCT及GM试验并联组敏感度94.5%、特异度82.5%、阳性预测值78.7%、阴性预测值96.0%。

**2.4 HRCT及GM试验串联组诊断效能**

感染组HRCT及GM试验串联阳性24例，阴性15例；非感染组HRCT及GM试验串联阳性3例，阴性54例。统计HRCT及GM试验串联组敏感度61.5%、特异度94.7%、阳性预测值88.9%、阴性预测值78.3%。

**3 讨 论**

由于肿瘤、糖尿病、结核等慢性消耗性疾病增多，以及器官移植术的开展，新型抗生素、免疫抑制剂、糖皮质激素的应用，抑制了机体的炎症反应，使吞噬作用减弱，抗体形成减少，机体免疫力下降；免疫低下患者肺部真菌感染，尤其侵袭性肺曲霉病感染率高、进展迅速、病死率高，对患者危害性大；所以对在免疫功能低下患者肺曲霉感染早期诊断具有重要临床意义。目前应用比较广泛的有传统的微生物培养方法、影像学方法、内窥镜技术、血清学方法以及分子生物学等方法；由于真菌培养时间长、阳性率较低，早期诊断较为困难；穿刺活检、肺泡灌洗是有创检查，对一部分病例有限制；

表1 HRCT及GM试验结果(例)

分组	n	HRCT		GM试验	
		阳性	阴性	阳性	阴性
感染组	39	26	13	32	7
非感染组	57	7	50	5	52

表2 HRCT及GM试验单独和联合应用诊断IPA的效能(%)

分析指标	HRCT	GM试验	HRCT及GM试验并联组	HRCT及GM试验串联组
敏感度	66.7	82.1	94.5	61.5
特异度	87.7	91.2	82.5	94.7
阳性预测值	78.8	86.5	78.7	88.9
阴性预测值	73.5	88.1	96.0	78.3

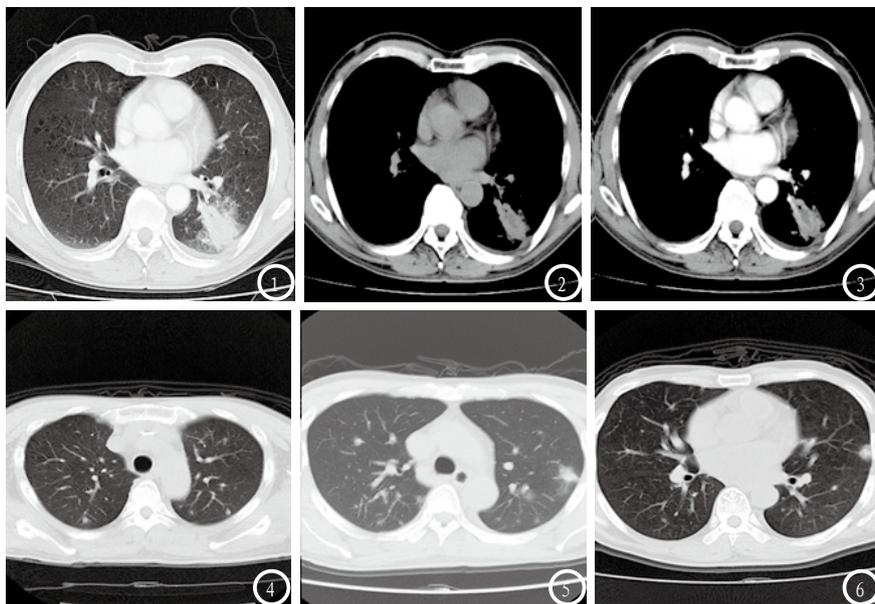


图1-3 男, 9岁, 急性单核细胞白血病化疗后出现骨髓抑制, 反复发热, 伴咳嗽咳痰一周, 合并肺曲霉病。图示左肺下叶背段肿块, 位于胸膜下区, 病灶内可见中心低密度区、小空洞及小气泡影, 病灶周围可见晕征。图4-6 男, 58岁, 急性淋巴细胞白血病, 反复发热, 伴咳嗽咳痰5天, 合并肺曲霉病。图示双肺多发结节, 主要位于胸膜下区, 图4可见沿肺部血管纹理或支气管分布多发结节, 为“枝果征”, 图5-6可见结节周围晕征。

(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖试验(G试验)、血清半乳甘露聚糖试验(GM试验)具有方便、无创、阳性率高等优点, 临床应用广泛<sup>[4-5]</sup>。

**3.1 侵袭性肺曲霉病** 肺曲霉病在临床上可分为侵袭性肺曲霉病(IPA)、曲霉球、变态反应性支气管肺曲霉病(ABPA)等类型。IPA是曲霉侵入肺组织所引起的深部真菌感染疾病, 以发展成坏死性出血性肺炎, 形成多发性肉芽肿或肺脓肿, 病灶边缘可有小动脉栓塞为特征, 病情进展快, 临床表现凶险。主要见于免疫低下患者, 常见危险因素包括血液系统肿瘤、造血干细胞移植、实体器官移植、中性粒细胞减少、长时间大剂量使用糖皮质激素、细胞毒性药物治疗以及罹患获得性免疫缺陷综合征(AIDS)等。主要症状为干咳、胸痛, 或有咯血, 病变严重时可有喘气、呼吸困难, 甚至呼吸衰竭<sup>[6-8]</sup>。

**3.2 侵袭性肺曲霉病HRCT早期表现** 侵袭性霉菌感染的肺部CT表现有一定的特异性, 如“晕征”、“枝果征”、“空气新月

征”“低密度征”、“空泡征”等。“空气新月征”是肺曲霉病的一种比较特异的CT征象, 但出现较晚, 是肺部曲霉感染的中晚期CT征象, 到此时抗霉菌治疗最佳时机已有延误。本研究主要根据临床经验及参考文献报道, 采用“晕征”、“枝果征”、“低密度征”、“空泡征”作为侵袭性肺曲霉病的早期CT征象<sup>[3-11]</sup>。

“晕征”: 当结节、肿块、实变等病灶周围环绕以密度较淡均匀的磨玻璃影, 即“晕征”, 一般认为是侵袭性真菌病的早期征象。“枝果征”(fruits-on-branch sign): 为肺部出现的多发软组织密度的结节, 结节沿肺部血管纹理或支气管分布, 主要位于肺部中、小血管, 周边有或无晕征, 形成类似冬天果树枝上挂满果实的征象; “中心低密度征”: CT纵隔窗上结节或肿块内出现稍低/低密度区, 增强扫描没有强化, 与霉菌侵犯肺部小血管, 引起坏死液化有关; “空泡征”: 肺内病灶坏死后空洞内的

少量气体影, 通常较小, 无气液平面。常见于曲霉菌感染, 形成机制: 由于曲霉菌菌丝的阻隔, 气体不易扩散, 聚集成小气泡; 也可以是多个气泡, 但不融合。侵袭性肺曲霉病早期可以表现为上述单个CT征象, 或多个征象的组合<sup>[3-11]</sup>。

HRCT在侵袭性肺曲霉病早期诊断有较高的准确性, 是临床有确切致病菌检测结果出来之前实行经验性抗霉菌治疗的重要依据。但上述CT征象并非侵袭性肺曲霉病所特有, 其他的一些细菌、结核感染也可以出现这些征象, 但现相对于霉菌较少。由于CT表现具有同病异影、异病同影的情况, 所以需要结合其他检查手段来提高诊断的准确率, 本研究主要联合血清GM试验。

**3.3 血清GM试验在侵袭性肺曲霉病早期诊断的应用** GM试验检测的是半乳甘露聚糖, 主要适用于侵袭性曲霉感染的早期诊断。曲霉菌特有的细胞壁多糖成分为 $\beta$ (1-5)呋喃半乳糖残基, 菌丝生长时, 半乳甘露聚糖从薄弱的菌丝顶端释放, 为最早释放的抗原。肺曲霉感染患者在出现临床症状或影像学检查异常之前5-7天, 体内循环的半乳甘露聚糖即可呈阳性反应。半乳甘露聚糖释放量与菌量成正比, 可反映感染程度, 连续GM检测可作为疗效的监测<sup>[12-14]</sup>。

GM试验与G试验的区别: 两者检测的是不同物质, G试验检测的是真菌的细胞壁成分(1, 3)- $\beta$ -D-葡聚糖, 可诊断多种致病真菌感染, 包括念珠菌、曲霉菌、肺孢子菌、镰刀菌、地霉、组织胞浆菌、毛孢子菌等, 较GM试验检测范围广泛, 但不能确定真菌类型。而GM试验检测的是曲霉菌特有的细胞壁多糖成分是 $\beta$ (1-5)

呋喃半乳糖残基,可确定真菌类型。两者均具有很高的敏感性,但GM试验对曲霉菌具有特异性,为减少假阳性,本研究采用了GM试验来联合CT作为侵袭性肺曲霉病早期诊断手段。

GM的局限性:GM试验的敏感性、特异性受诸多因素影响。假阳性的原因主要有:①同时使用青霉菌来源的抗生素(如哌拉西林等)可导致假阳性的产生;②与其他的细菌成分有交叉反应;③谷类食物和脂质甜点中的GM抗原;④肠道中定值的曲霉释放GM进入血液循环等。假阴性的原因主要有:①患者早期应用抗真菌药物,使真菌生长速度减慢或向血液中释放GM减少;②患者体内产生了GM抗体,与GM抗原结合后,使GM被细胞吞噬或从肾脏清除速度加快;③GM抗原与GM抗体或血液中的多种物质结合后,其呋喃半乳糖抗原表位被封闭等<sup>[12-14]</sup>。

**3.4 HRCT联合血浆GM试验在侵袭性肺曲霉病早期诊断的优势**  
HRCT和血清GM试验在侵袭性肺曲霉病早期诊断中发挥重要作用,具有较高敏感性和特异性,两者不能互相代替,都两者都存在一定的不足,可导致假阳性和假阴性的出现。HRCT和血清GM试验并联分析时灵敏性和阴性预测值高,而串联分析时特异性、阳性预测值较高。在日常工作中,可以通过对HRCT和血清GM试验同时

进行并联分析和串联分析,提高免疫低下患者侵袭性肺曲霉病的早期诊断效能。

### 参考文献

[1]黎庶,张立娜,王欣,等.侵袭性肺曲霉病感染CT征象的早期表现及其随访观察[J].中国临床医学影像杂志,2009,20(8):611-614.

[2]陆米则,夏裙,程枫.白血病粒细胞缺乏期肺侵袭性真菌感染患者的病原学分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(6):1333-1335.

[3]刘国清,黄信华,许乙凯,等.免疫力低下肺部侵袭性曲霉感染的早期及进展期CT征象回归分析[J].临床放射学杂志,2011,30(8):1128-1133.

[4]梁俊生,曾仲刚,朱刚明,等.肺真菌感染的CT表现及鉴别诊断[J].中国CT和MRI杂志,2015,13(7):28-32.

[5]黄朝华,林时勛,陈瑟燕.肺曲霉病的多层螺旋CT诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2010,8(3):18-20.

[6]李云,闫呈新.急性白血病化疗后继发肺部真菌感染的CT表现[J].医学影像学杂志,2009,19(9):1211-1212.

[7]Xu SC,Dong XN,Baihetinisha T.The initial CT findings in patients suffering from invasive pulmonary aspergillosis[J].Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2013,25(4):229-232.

[8]Marchiori E,Irion KL.Commentary on:"Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation"[J].Clin Radiol,2012,67(12):1153-1154.

[9]Leung AN,Gosselin MV,Napper CH,et al.Pulmonary infections after bone marrow transplant action: clinical and radiographic findings[J].Radiology,1999,210(3):699-710.

[10]Reginald E.Greene,Harant T,Schlamme,et al.Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign[J].Clinical Infectious Diseases,2007,44(3):373-379.

[11]宋修峰,张云亭,陈英敏,等.血液病并发侵袭性肺曲霉病的CT表现[J].临床放射学杂志,2008,24(1):24-26.

[12]张海涛,郝锦霞,郭桂丽.G试验联合GM试验在恶性血液病侵袭性真菌感染的诊断价值[J].现代肿瘤医学,2012,20(10):2161-2163.

[13]李泰阶,李萌,郭世辉,等.G试验和GM试验对儿童恶性血液病侵袭性真菌感染的诊断价值[J].山东医药,2015,55(5):4-6.

[14]陈世敏,罗南萍,公衍文.血清GM试验和常规真菌检测对肺曲霉病感染的诊断价值[J].放射免疫学杂志,2013,26(3):325-327.

(本文编辑:张嘉瑜)

【收稿日期】2017-06-19