

# 高分辨胸部 CT 联合支气管肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺曲霉病早期诊断价值

毛伍兵, 肖格林, 欧常学, 李水连

**【摘要】 目的:**探讨高分辨胸部 CT 联合支气管肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺曲霉病(IPA)早期诊断价值。**方法:**对在本院 2016 年 1 月—2019 年 11 月 114 例高度疑似 IPA 住院患者高分辨胸部 CT 和支气管肺泡灌洗液 GM 试验资料进行回顾性分析。将确诊、临床诊断病例编入感染组,非曲霉菌感染病例编入非感染组。分析 IPA 早期高分辨胸部 CT 征象;同时对患者支气管肺泡灌洗液进行 GM 试验。分 3 组比较敏感度、特异度、阳性预测率及阴性预测率诊断效能:HRCT 组、GM 试验组、HRCT 与 GM 试验联合组。**结果:**IPA 感染组 51 例,非感染组 63 例。感染组 12 例出现为楔形及斑片浸润影,8 例出现晕征,5 例出现两肺多发小结节,2 例出现实变病灶内出现空洞。HRCT 组敏感度、特异度、阳性预测率及阴性预测率分别为 58.8%、85.7%、76.9%、72.0%。GM 试验组敏感度、特异度、阳性预测率及阴性预测率分别为 74.6%、88.9%、84.4%、81.2%。联合试验组敏感度、特异度、阳性预测率及阴性预测率分别为 92.2%、79.4%、78.3%、92.6%。**结论:**相对于单独胸部 CT 和支气管肺泡灌洗液 GM 试验,高分辨胸部 CT 联合支气管肺泡灌洗液 GM 试验联合检测能增加 IPA 的敏感性及阴性预测率,对侵袭性肺曲霉病早期诊断有帮助。

**【关键词】** 体层摄影术, X 线计算机; 支气管肺泡灌洗液; GM 试验; 侵袭性肺曲霉病

**【中图分类号】** R814.4; R446.9; R563; R519.7 **【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1000-0313(2021)10-1228-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.10.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Diagnostic value of high resolution chest CT combined with GM test of bronchoalveolar lavage fluid for early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis** MAO Wu-bing, XIAO Ge-Lin, OU Chang-xue, et al. Department of Medical Imaging, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhongshan, Guangdong 528400, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the early diagnosis value of HRCT combined with GM test of bronchoalveolar lavage fluid in the pulmonary aspergillosis (IPA). **Methods:** The data of chest HRCT and GM test of bronchoalveolar lavage fluid of 114 inpatients with highly suspected IPA admitted in Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhongshan from January 2016 to November 2019 were retrospectively analyzed. The confirmed cases and clinical cases were classified into the infection group, and the non-aspergillus infection cases were included in the non-infection group. The early chest HRCT signs of IPA were analyzed and GM test on bronchoalveolar lavage fluid of the patients were carried out. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were compared in three groups: HRCT group, GM test group and HRCT combined with GM test group. **Results:** There were 51 cases in IPA infection group and 63 cases in non-infection group. In the infection group, 12 cases showed wedge-shaped and patchy infiltration shadow, 8 cases showed halo sign, 5 cases showed multiple small nodules in both lungs, 2 cases showed consolidation and cavity in the lesion. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IPA diagnosed by HRCT were 58.8%, 85.7%, 76.9% and 72.0%. GM test, respectively, 74.6%, 88.9%, 84.4%, 81.2%; HRCT combined with GM test, respectively, 92.2%, 79.4%, 78.3%, 92.6%. **Conclu-**

作者单位: 528400 广东, 中山市中医院医学影像科

作者简介: 毛伍兵(1978—), 男, 湖南岳阳人, 硕士, 副主任医师, 主要从事医学影像诊断工作。

通讯作者: 李水连, E-mail: 13703042630@163.com

**sion:** Relative to HRCT and GM tests used alone to diagnose IPA, HRCT combined with GM test can improve the sensitivity and negative predictive value of IPA diagnosis. It is helpful for the early diagnosis of IPA.

**【Key words】** Tomography, X-ray computed; Bronchoalveolar lavage fluid; GM test; Invasive pulmonary aspergillosis

近年来,随着细胞毒药物及免疫抑制剂的广泛使用、HIV 感染者的增多以及导管介入、放疗等的大量开展,肺部真菌感染呈上升趋势,其中最为严重的是侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)。它主要由于呼吸道吸入大量曲霉菌孢子所致且常发生于免疫抑制患者,发病率逐年升高,致死率高<sup>[1]</sup>。然而,由于临床表现不典型,诊断金标准即病理学依据获得困难<sup>[2]</sup>,IPA 的诊断仍具挑战性,尤其是在疾病早期。因此,寻找一种快速、可靠、安全的诊断 IPA 的方法具有重要的临床应用价值。本研究的目的是评估高分辨胸部 CT 联合支气管肺泡灌洗液 GM 试验对侵袭性肺曲霉病早期诊断价值。

## 材料与方法

### 1. 临床资料

搜集 2016 年 1 月—2019 年 11 月间在本院呼吸科、重症监护室、肿瘤科及肾内科高度疑似侵袭性肺曲霉病住院患者。纳入标准:①体温超过 37.5℃持续 48 h,经规范合理广谱抗生素治疗无效,或初始有效但随后体温再次升高者;②临床影像学检查结果显示肺部存在病灶;③年龄≥18 岁;④临床病历资料完整,入院 7 d 内行胸部 CT 及支气管肺泡灌洗液 GM 试验检查且两项检查不相差 3d。排除标准:①合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍者;②存在精神疾病与交流沟通障碍者;③妊娠期或哺乳期女性;④正参与其他研究者。共 114 人,男 78 人,女 36 人,平均年龄(61±7.5)岁。有基础疾病者 91 例:慢性阻塞性肺病 47 例,肿瘤化疗后 23 例,糖尿病 19 例,肾病综合症 2 例。

### 2. 胸部 HRCT 检查

CT 检查采用 Toshiba Acquilion 64 排螺旋 CT 扫描仪及 Philips iCT 256 排螺旋 CT 扫描仪,管电压 120 kV,管电流 110~380 mA,层厚 2 mm,层间隔 2 mm,矩阵 702×702。增强扫描采用非离子型对比剂,总量 70~100 mL,高压注射 2.5~3.0 mL/s 流率团注。

### 3. 支气管肺泡灌洗液 GM 试验

支气管肺泡灌洗液采集:患者局部麻醉后将纤维支气管镜顶端插入目标端支气管(左肺舌段或右肺中叶)开口部位,通过活检孔快速注入 120~250 mL 的氯化钠注射液。随后在 14.00~19.80 kPa 负压吸引

下回收灌洗液 100 mL(每次 20 mL,共 5 次),回收率为 40%~60%,然后对支气管肺泡灌洗液予以低温以及离心处理,采集上清液保存待检。

采用中国丹娜公司生产的曲霉菌半乳甘露聚糖检测试剂盒,以 ELISA 法进行检测,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。I 值≥1.0 记为阳性,将 I 值<0.8 记为阴性。

### 4. 诊断标准及分组

侵袭性肺曲霉病的诊断及分组标准主要参考欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组(EORTC/IFICG)和美国真菌病研究组(MSG)标准<sup>[3]</sup>及中华内科杂志编辑委员会 2013 年制定的“血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)<sup>[4]</sup>”,将 114 例病例分为确诊、临床诊断及非曲霉病。确诊:在针吸或活检取得肺组织标本中采用组织化学或细胞化学方法检获菌丝或球形体(丝状真菌)并发现相应部分肺组织损害,或在通常无菌而临床表现或影像学检查支持存在感染的部位,无菌术下取得标本培养结果呈阳性。本组肺手术及活检病理确诊 10 例。临床诊断:具有至少 1 项宿主因素、1 项临床标准及 1 项微生物学标准,共 41 例。非曲霉感染:不符合确诊及临床诊断,共 63 例。将确诊、临床诊断病例编入感染组,非曲霉感染病例编入非感染组。感染组 51 例,非感染组 63 例。

### 5. 肺部图像表现及分析

根据临床经验及相关文献报道<sup>[5-8]</sup>,本研究采用如下征象为 IPA 早期 HRCT 表现:楔形浸润影、晕征、肺部多发结节/肿块、实变区空洞。由两名经验丰富的副主任以上医师共同阅片、分析 CT 征象,意见不一致时讨论达成统一意见。如肺部出现上述一项或多项 IPA 早期 HRCT 征象,则判断 HRCT 为阳性,无上述任何一项征象的其它肺部 HRCT 征象则判断 HRCT 为阴性。

### 6. 统计学分析

所有资料用 SPSS 16 统计软件处理。分 3 组比较诊断效能:HRCT 组、GM 试验组、HRCT 与 GM 试验联合组(HRCT、GM 试验其中一项阳性时判断为阳性病例)。HRCT 与 GM 试验联合试验以下简称联合组。采用卡方检验和四格表确切概率法, $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 胸部 HRCT 影像表现

感染组 51 例中有多种不同形式影像学表现,12 例出现靠近胸膜的楔形及斑片浸润影(图 1),8 例出现晕征,5 例出现两肺多发小结节(图 2),2 例出现实变病灶内见空洞(图 3)。3 例肺部同时出现多处病灶及多种形态病变。

### 2. 胸部 HRCT、支气管肺泡灌洗液 GM 试验及联合试验结果

感染组 51 例,其中 HRCT 阳性 30 例、GM 试验阳性 38 例、联合试验组阳性 47 例。非感染组中 HRCT 阴性 54 例、GM 试验 56 例、联合试验 50 例(表 1)。

表 1 HRCT 及肺泡灌洗液 GM 试验结果 (例)

| 分组   | n  | HRCT |    | GM 试验 |    | 联合试验 |    |
|------|----|------|----|-------|----|------|----|
|      |    | 阳性   | 阴性 | 阳性    | 阴性 | 阳性   | 阴性 |
| 感染组  | 51 | 30   | 21 | 38    | 13 | 47   | 4  |
| 非感染组 | 63 | 9    | 54 | 7     | 56 | 13   | 50 |

### 3. 诊断效能(表 2)

HRCT、GM 试验及联合试验组敏感度分别为 58.8%、74.6%、92.2%,联合试验与 HRCT 敏感度比较有统计学意义( $\chi^2=15.313, P=0.000$ );联合试验与 GM 试验敏感性比较有统计学意义( $\chi^2=5.718, P=0.017$ )。

表 2 HRCT 与肺泡灌洗液 GM 试验单独和联合诊断 IPA 效能 (%)

| 分析指标  | HRCT  | GM 试验 | 联合试验 |
|-------|-------|-------|------|
| 敏感度   | 58.87 | 74.6  | 92.2 |
| 特异度   | 85.7  | 88.9  | 79.4 |
| 阳性预测率 | 76.9  | 84.4  | 78.3 |
| 阴性预测率 | 72.0  | 81.2  | 92.6 |

## 讨 论

### 1. 早期侵袭性肺曲霉病 HRCT 表现及诊断价值

侵袭性肺曲霉病按发生部位分为血管侵袭性肺曲霉病和支气管侵袭性肺曲霉病。毛伍兵等<sup>[8]</sup>总结

侵袭性气管支气管肺曲霉病初次胸部 CT 表现主要为支气管外壁明显增厚、支气管扩张及梭形空洞。血管侵袭性肺曲霉病 CT 表现主要为肺部实变影周围晕征、肺梗死实变或内部低密度灶、空洞或空气新月征<sup>[9]</sup>。但国内文献对 IPA 早期 HRCT 表现报道较少。

本研究 IPA 早期 HRCT 表现以肺部浸润影为主要表现(12/51)且分布特点以肺外周及胸膜下、其形态以楔形及斑片浸润影为主,边界欠清。其病理基础为真菌菌丝浸润和/或阻塞靠近肺外周的肺动脉致肺组织梗死<sup>[8]</sup>。可见早期 IPA 是以血管侵袭性病变为主。晕征通常出现在结节或肿块周围的磨玻璃影,它是肺曲霉病早期特征性表现,病理基础为结节或肿块周围肺泡出血灶,中晚期常被吸收<sup>[10]</sup>。新月形空洞被认为是 IPA 比较有特性性影像学表现,但它一般出现在中晚期,早期较少出此征,空洞在本次研究仅占 2/51。

### 2. 肺泡灌洗液 GM 试验在早期侵袭性肺曲霉病诊断中的价值

GM 是一种真菌细胞壁成分,在曲霉菌菌丝侵入组织时释放,可在血清和支气管肺泡灌洗液中检测到<sup>[11]</sup>。本研究肺泡灌洗液 GM 试验的敏感度 74.6%,比 Kun-yin Qiu 等<sup>[9]</sup>血清 GM 试验 62.3% 高。多项研究表明支气管肺泡灌洗液 GM 的检测比血清 GM 的检测有更好的检测性能<sup>[12,13]</sup>。其原因可能为在支气管肺泡灌洗液中存在大量的吞噬细菌,可通过吞噬真菌从而促进半乳甘露聚糖的大量释放,提高了早期诊断敏感性<sup>[1,13,14]</sup>。有学者研究提示支气管肺泡灌洗液 GM 试验对儿童 IPA 的诊断具有较高的敏感性、特异性<sup>[15]</sup>。

### 3. 联合试验在早期侵袭性肺曲霉病诊断中的优势

IPA 早期的 HRCT 影像学表现多种多样,以位于肺外周及胸膜下浸润阴影为多见,但此征象也可出现在肺梗死及细菌性感染等病例,因它可出现假阳性及假阴性。本研究 HRCT 诊断的敏感度及特异度分别

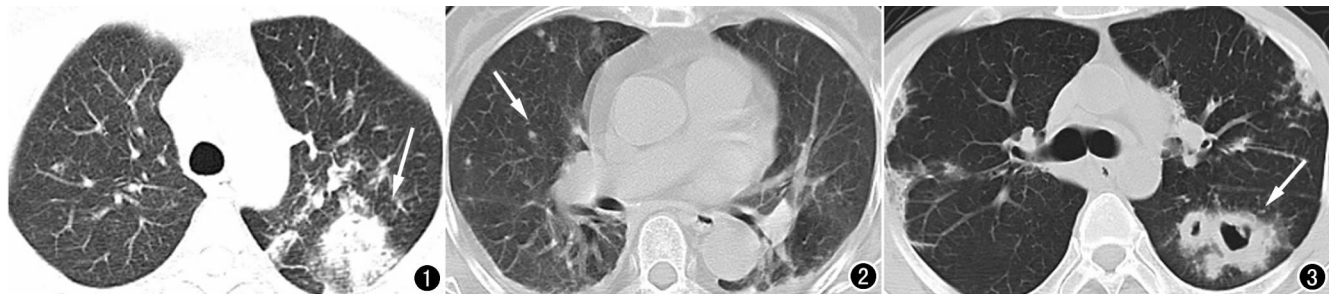


图 1 女,41 岁,侵袭性肺曲霉病,左肺上叶斑片浸润影,周围见少许晕征(箭)。图 2 女,64 岁,侵袭性肺曲霉病,右肺上叶多发小结节(箭)。图 3 男,41 岁,侵袭性肺曲霉病,左肺下叶实变病灶内见空洞(箭),周围模糊,双肺胸膜下多发斑片影。

为 58.8%、85.7%，但它影像学上晕征及空气新月征等特异性表现并不多见。本研究联合试验的敏感性及阴性预测率均高于 HRCT 及肺泡灌洗液 GM 试验的单项检查。有学者认为血清 GM 试验联合 CT 检查可能对于 IPA 的诊断比单独其中一项检查意义更大<sup>[16]</sup>。2018 年陈立鹏等<sup>[7]</sup>研究了 HRCT 联合血清 GM 试验对 IPA 早期诊断的价值，它的并联组（HRCT、血清 GM 试验其中一项试验为阳性时判断为阳性病例）的敏感度、阳性预测率及阴性预测率（94.5%、78.7%、96%）与本研究联合实验组（92.2%、78.3%、92.6%）相似。有文献表明支气管肺泡灌洗液 GM 比血清 GM 的检测有更好的检测性能<sup>[12]</sup>，据此推测，HRCT 联合肺泡灌洗液 GM 试验比 HRCT 联合血清 GM 试验应具有更高的诊断效能。可能是陈立鹏等<sup>[7]</sup>入选病例均为免疫功能低下患者，而本研究入选病例中免疫功能低下患者较少（44/114），导致两项研究的诊断效能接近。

本研究 HRCT、肺泡灌洗液 GM 及联合试验中特异性最高的是肺泡灌洗液 GM（88.9%），这提示在临床中发现患者肺泡灌洗液 GM 检查为阳性，同时胸部 HRCT 检查发现位于肺外周及胸膜下浸润阴影、双肺多发小结节及晕征时，诊断 IPA 的可能性非常大。总之，笔者认为在无病理组织诊断的情况下胸部 HRCT 联合肺泡灌洗液 GM 试验可能是目前诊断 IPA 最准确的诊断方法。

#### 参考文献：

- [1] 钟南山, 叶枫. 深部真菌感染: 新的挑战与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(5): 289-290.
- [2] Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century[J]. Clin Microbiol Rev, 2011, 24(2): 247-280.
- [3] De Pauw B, 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(12): 1813-1821.
- [4] 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第

- 四次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709.
- [5] 叶再挺, 曹卓, 潘炯伟, 等. 55 例肺曲霉菌病的临床及 CT 表现分析[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(6): 998-1001.
- [6] 宋凤祥, 施裕新, 宰淑蓓, 等. 侵袭性肺曲霉菌病的 MSCT 表现[J]. 放射学实践, 2012, 27(9): 941-943.
- [7] 陈立鹏, 刘灶松, 陈亮, 等. 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[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(2): 57-60.
- [8] 毛伍兵, 李水连, 陈其锋. 非中性粒细胞缺乏患者侵袭性气管支气管肺曲霉菌病初次 CT 表现[J]. 放射学实践, 2018, 33(7): 679-682.
- [9] Qiu KY, Liao XY, Huang K, et al. The early diagnostic value of serum galactomannan antigen test combined with chest computed tomography for invasive pulmonary aspergillosis in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Clin Transplant, 2019, 33(8): e13641.
- [10] Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice[J]. Clin Transplant, 2019, 33(9): e13544.
- [11] Lin CY, Wang IT, Chang CC, et al. Comparison of clinical manifestation, diagnosis, and outcomes of invasive pulmonary aspergillosis and pulmonary mucormycosis[J]. Microorganisms, 2019, 7(11): 531.
- [12] 于书娴, 崔学范, 马婷, 等. G 试验和 GM 试验对侵袭性真菌病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(2): 164-170.
- [13] 黄猛, 黎国喜, 陈天全. 支气管肺泡灌洗液 1,3-β-D 葡聚糖检测(G 试验)、半乳甘露聚糖检测(GM 试验)对早期诊断侵袭性肺部真菌感染的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 992-995.
- [14] 赵谦, 邱丽华, 雍良平. 肺部侵袭性曲菌病的 CT 表现[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(6): 575-577.
- [15] de Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan[J]. Pediatr Pulmonol, 2013, 48(8): 789-796.
- [16] Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9): 1242-1250.

(收稿日期: 2020-10-28 修回日期: 2020-12-26)