

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.023

血浆 ADA 联合(1-3)- β -D 葡聚糖检测对 AIDS 合并马尔尼菲篮状菌感染的诊断价值*

周 游,黄丽花,唐秀文,杨小兵[△]

广西壮族自治区胸科医院医学检验科,广西柳州 545005

摘 要:目的 探讨血浆腺苷脱氨酶(ADA)联合(1-3)- β -D 葡聚糖检测对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)合并马尔尼菲篮状菌(TM)感染的诊断价值。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院住院的 456 例 AIDS 患者的临床资料,分为 AIDS 合并 TM 感染(TM 组)患者 211 例、AIDS 无或合并其他感染(非 TM 组)患者 245 例;比较 TM 组与非 TM 组血浆 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖水平及 CD4⁺T 淋巴细胞数;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖单独或联合检测对 AIDS 合并 TM 感染的诊断效能。结果 TM 组血浆中 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖水平平均明显高于非 TM 组,CD4⁺T 淋巴细胞数明显低于非 TM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TM 组 CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/微升的患者占比为 95.73%(202/211),CD4⁺T 淋巴细胞数平均值为 20.7 个/微升;ROC 曲线结果表明,血浆 ADA 单独检测对 AIDS 合并 TM 感染诊断的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)分别为 64.5%、84.1%、0.823;(1-3)- β -D 葡聚糖单独检测对 AIDS 合并 TM 感染诊断的灵敏度、特异度、AUC 分别为 73.5%、77.1%、0.796;血浆 ADA 联合(1-3)- β -D 葡聚糖检测对 AIDS 合并 TM 感染诊断的灵敏度、特异度、AUC 分别为 65.4%、90.6%、0.848。结论 当血浆 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖水平升高,CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/微升时,应高度怀疑 AIDS 患者感染 TM;血浆 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖联合检测对 AIDS 合并 TM 感染的诊断比血浆 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖单独检测更有价值。

关键词:腺苷脱氨酶; (1-3)- β -D 葡聚糖; CD4⁺T 淋巴细胞; 获得性免疫缺陷综合征; 马尔尼菲篮状菌

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3405-04

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染人体后,主要攻击的靶细胞是人体的 CD4⁺T 淋巴细胞,导致 CD4⁺T 淋巴细胞进行性减少,CD4⁺与 CD8⁺T 淋巴细胞比值倒置,细胞免疫功能受损^[1],进而发展为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。AIDS 患者缺乏 CD4⁺T 淋巴细胞,容易并发马尔尼菲篮状菌(TM)感染。TM 感染是南亚和东南亚流行的一种新型真菌感染性疾病,是该地区 HIV 感染者的主要死亡原因^[2];我国 TM 感染主要分布在南方,有研究报道 AIDS 患者合并 TM 感染发病率呈逐年递增的趋势^[3];广西地区住院的 HIV/AIDS 患者中 TM 感染率为 15.60%,发病以中壮年为主^[4]。该病发病隐匿,误诊率和病死率高^[5]。目前 TM 培养仍然是 TM 感染诊断的金标准,但耗时较长,血培养平均报告时间为 5.6 d^[6],且容易漏检。在目前的 TM 感染诊断中,一种特异性高的血清学方法对潜伏感染的快速诊断是必不可少的;然而,在血清学中经常观察到假阴性结果,而且目前还没有合适的快速血清学试验来诊断 TM 感染^[7]。本研究旨在探讨血浆腺苷脱氨酶(ADA)联合(1-3)- β -D 葡聚糖检

测对 AIDS 合并 TM 感染的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本院住院的 456 例 AIDS 患者的临床资料,将其分为 AIDS 合并 TM 感染组(TM 组)、AIDS 无或合并其他感染组(非 TM 组)。TM 组患者 211 例,其中男 169 例,女 42 例;年龄 35~83 岁,平均(48.89 $\pm$ 13.70)岁。非 TM 组患者 245 例,其中男 186 例,女 59 例;年龄 19~88 岁,平均(51.49 $\pm$ 13.49)岁。非 TM 组包括 AIDS 无感染(AIDS 组)患者 99 例、AIDS 合并结核感染(AIDS+结核组)患者 63 例、AIDS 合并真菌感染(AIDS+真菌组)患者 73 例、AIDS 合并结核和真菌感染(AIDS+结核+真菌组)患者 10 例。**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)所有 AIDS 患者诊断均符合《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》相关标准^[1],AIDS 组为 AIDS 患者但无机会性感染;(2)TM 感染以血、骨髓、灌洗液等标本培养出 TM 阳性为诊断金标准;(3)其他侵袭性真菌感染的诊断均符合相关的国家诊断标准,肺结核诊断均符合中华医学

* 基金项目:国家“十三五”重点科技项目子项目(2018ZX10302104-001);广西壮族自治区柳州市科技计划项目(2020SB0201D004)。

[△] 通信作者,E-mail:Yangxb110@sina.com。

分会结核病学会制订的《肺结核诊断和治疗指南》^[8]相关标准。排除标准:(1)患者相关病例资料不全;(2)AIDS 合并肝炎、肝癌患者^[9]。

1.3 方法

1.3.1 血浆 ADA 水平检测 采用雅培 C16000 全自动生化分析仪,配套宁波美康 ADA 检测试剂盒(过氧化物酶法),按试剂说明书操作上机检测。

1.3.2 血浆 (1-3)-β-D 葡聚糖水平检测 采用北京金山科技发展有限公司的 MB-80S 微生物快速动态检测系统及配套试剂盒,检测时按试剂说明书进行操作。取离心后的标本上层血清 100 μL,加入到 900 μL 标本处理液中,轻轻摇匀后放入恒温仪加热区中进行 70 ℃干热 10 min;干热结束后,将前处理液冷却 5 min,至室温后取出(取出时切忌振荡);取上述前处理液中上层 200 μL 加入到反应主剂中,轻轻混匀(一般混匀 7~8 s 即可),待完全溶解至透明后,全部移液至平底试管中(不要产生气泡),立即放入 MB-80S 微生物快速动态检测系统中进行检测。

1.3.3 CD4⁺T 淋巴细胞计数检测 采用美国 BD 公司 FACSC clibur 流式细胞仪及配套试剂;取一支 BD Trucount 管(注意使用前,确认 BD Trucount 管微球完好无损并处于管底部金属网下;否则丢弃该管,并用另一支完好的代替);加入 20 μL 试剂抗体,移液位置刚好高于不锈钢网(建议使用反向移液技术将标本移取到试管壁上),不要触碰微球。加入 50 μL 充分混匀的抗凝全血,旋涡混匀,在室温(20~25 ℃)下避光

孵育 15 min,加入 450 μL(1:10)稀释的 FACS 溶血素,轻轻涡旋振荡混合,避光放置 10 min,即可在流式细胞仪上进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析和处理。不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖单独和联合检测的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖水平和 CD4⁺T 淋巴细胞数比较 TM 组血浆中的 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖水平均明显高于非 TM 组、AIDS 组、AIDS+结核组、AIDS+真菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD4⁺T 淋巴细胞数明显低于非 TM 组、AIDS 组、AIDS+结核组、AIDS+真菌组、AIDS+结核+真菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$);TM 组 CD4⁺T 淋巴细胞数<50 个/微升的患者占比为 95.73%(202/211),CD4⁺T 淋巴细胞数平均值为 20.7 个/微升;TM 组与 AIDS+结核+真菌组 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 血浆 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖单独和联合检测的诊断效能 ROC 曲线分析结果表明,ADA 联合 (1-3)-β-D 葡聚糖检测的曲线下面积(AUC)、特异度、约登指数均高于 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖单独检测($P<0.001$),见表 2。

表 1 各组 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖水平和 CD4⁺T 淋巴细胞数比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	(1-3)-β-D 葡聚糖(pg/mL)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞数(个/微升)
TM 组	211	45.5(10.0,291.1)	248.5(10.0,1000.0)	8.0(1.0,1 262.0)
非 TM 组	245	22.7(6.3,144.0) ^a	10.0(10.0,1000.0) ^a	89.0(1.0,1 156.0) ^a
AIDS 组	99	19.3(7.6,144.0) ^a	10.0(10.0,286.0) ^a	129.0(1.0,1 031.0) ^a
AIDS+结核组	63	27.4(7.6,98.4) ^a	10.0(10.0,227.2) ^a	111.0(1.0,1 156.0) ^a
AIDS+真菌组	73	23.5(6.3,66.3) ^a	21.9(10.0,625.7) ^a	20.0(2.0,644.0) ^a
AIDS+结核+真菌组	10	42.6(13.3,68.3)	314.4(10.0,1 000.0)	91.0(7.0,404.0) ^a

注:与 TM 组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 血浆 ADA、(1-3)-β-D 葡聚糖单独和联合检测的诊断效能

项目	最佳临界值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数	<i>P</i>
ADA	36.8 U/L	0.823	64.5	84.1	0.786~0.861	0.486	<0.001
(1-3)-β-D 葡聚糖	77.0 pg/mL	0.796	73.5	77.1	0.754~0.839	0.506	<0.001
联合检测	—	0.848	65.4	90.6	0.813~0.884	0.560	<0.001

注:—为该项无数据。

3 讨 论

TM 主要寄生于细胞内,对非特异性吞噬作用有很强的抵抗力,多感染细胞免疫功能缺陷的患者^[5]。

TM 感染发病较隐匿,常累及多个系统,临床症状多样、不典型。TM 感染在广西地区 HIV/AIDS 患者中很常见,患病率(16.1%)在所有 AIDS 相关并发症中

排名第 4, 仅次于肺炎、肺结核和口腔念珠菌感染^[7]; TM 感染是所有并发症中病死率最高的疾病之一, TM 感染使 HIV/AIDS 患者的住院病死率风险增加 1.8~4.5 倍, 病死率可达 17.5%^[7]。因此, 早期、快速诊断 TM 感染, 是临床规范治疗急需解决的问题。

ADA 是淋巴细胞产生的与机体细胞免疫活性有重要关系的并参与嘌呤代谢的一种酶, 在人体内分布较广。郑芳等^[10]研究表明, AIDS 合并 TM 感染患者血清 ADA 水平升高, 死亡组血清 ADA 水平高于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ADA 水平越高, 则患者死亡风险越大; ADA 是评价 AIDS 合并 TM 感染预后的重要指标之一。陈钟等^[11]研究显示, ADA 对 AIDS 合并 TM 感染的最佳临界值、灵敏度、特异度分别为 28.5 U/L、80%、80%; 周国强等^[12]研究指出 AIDS 合并 TM 感染患者血清 ADA 水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ADA 检测可以作为 AIDS 合并 TM 感染的辅助诊断方法之一。本研究结果与以往研究结果基本一致, 根据 ROC 曲线确定 ADA 诊断 AIDS 合并 TM 感染的最佳临界值为 36.8 U/L, 灵敏度为 64.5%, 特异度为 84.1%, 约登指数为 0.486; TM 组中 ADA 水平明显高于非 TM 组、AIDS 组、AIDS+结核组、AIDS+真菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。可能是由于 TM 感染人体后, T 淋巴细胞、巨噬细胞介导一系列细胞免疫炎症反应, 从而引起 ADA 水平升高。

(1-3)- β -D 葡聚糖广泛存在于真菌细胞壁中。TMD 感染传播途径最常见的是经呼吸道吸入 TM 孢子导致感染, TM 属胞内寄生真菌, 其宿主细胞主要为巨噬细胞, 易侵犯免疫系统受损患者的单核-巨噬细胞系统^[13]。当真菌进入人体血液或深部组织后, 经吞噬细胞处理, 持续释放 (1-3)- β -D 葡聚糖, 使血液或其他体液中 (1-3)- β -D 葡聚糖水平升高; (1-3)- β -D 葡聚糖对除隐球菌外的侵袭性真菌感染诊断的灵敏度、特异度分别为 92.9%、59.0%^[14]。本研究中 TM 组 (1-3)- β -D 葡聚糖水平明显高于非 TM 组、AIDS 组、AIDS+结核组、AIDS+真菌组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。可见 (1-3)- β -D 葡聚糖对 AIDS 合并 TM 感染有一定的诊断价值。根据 ROC 曲线确定 (1-3)- β -D 葡聚糖诊断 AIDS 合并 TM 感染的最佳临界值为 77.0 pg/mL, 灵敏度为 73.5%, 特异度为 77.1%, 约登指数为 0.506。

AIDS 合并 TM 感染可引起 CD4⁺T 淋巴细胞数减少, 研究报道 AIDS 合并 TM 黄疸组患者 CD4⁺T 淋巴细胞水平低于 AIDS 合并乙型肝炎病毒黄疸组和 AIDS 合并丙型肝炎病毒黄疸组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[15]。有研究发现 TM 感染好发于 CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/微升的 AIDS 患者^[3]; 陈

钟等^[11]研究结果提示 HIV-TM 组患者的 CD4⁺T 淋巴细胞数平均值为 21.84 个/微升; 本研究数据分析结果显示, TM 组 CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/微升的患者占比为 95.73% (202/211), CD4⁺T 淋巴细胞数平均值为 20.7 个/微升, 与上述报道基本一致。TM 组 CD4⁺T 淋巴细胞数明显低于非 TM 组、AIDS 组、AIDS+结核组、AIDS+真菌组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); TM 组与 AIDS+结核+真菌组比较, ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 TM 组 CD4⁺T 淋巴细胞数明显低于 AIDS+结核+真菌组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 由于 AIDS 患者常发生多种机会性感染, 在运用血浆 ADA 联合 (1-3)- β -D 葡聚糖检测对 AIDS 合并 TM 感染的诊断时, 应查看患者 CD4⁺T 淋巴细胞数结果, 以排除 AIDS 合并结核和真菌感染。

血浆 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖检测简单、经济、高效; 相比传统方法, 诊断时效更短, 当血浆 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖水平升高, CD4⁺T 淋巴细胞数 < 50 个/微升时, 应高度怀疑 AIDS 患者感染 TM; ADA 和 (1-3)- β -D 葡聚糖联合检测的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.848、65.4%、90.6%, 联合检测的 AUC 增大、特异度较 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖单独检测的特异度高, 其诊断价值高于 ADA、(1-3)- β -D 葡聚糖单独检测。ADA 和 (1-3)- β -D 葡聚糖联合检测对于诊断 AIDS 患者是否合并 TM 感染具有一定的参考价值, 也应密切观察患者的临床表现及病原菌检测结果等, 为临床的早期诊断提供依据, 降低 AIDS 合并 TM 感染患者病死率, 改善预后。

有研究显示, AIDS 合并 TM 感染患者血清 ADA 水平升高主要以 ADA2 水平升高为主^[11], 本研究仅探索 ADA 联合 (1-3)- β -D 葡聚糖检测在 AIDS 合并 TM 感染中的潜在诊断价值, 而且 AIDS+结核+真菌组收集到的病例数较少, 有一定的局限性; (1-3)- β -D 葡聚糖对 AIDS 合并 TM 感染的诊断特异度不高; AIDS 患者合并其他疾病种类较多, 本研究尚难完全排除其他因素的干扰, 今后仍需加大样本量继续深入研究。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2018 版) [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(12): 705-724.
- [2] BULTERYS P L, LE T, QUANG V M, et al. Environmental predictors and incubation period of AIDS-associated penicillium marneffei infection in ho chi minh city, vietnam [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(9): 1273-1279.
- [3] 杨丹丹, 张桂仙, 赵自屹, 等. 艾滋病合并 TM 感染的流行病学及临床特点分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15

- (5):497-502.
- [4] 覃江龙,秦英梅,卢亦波,等. 广西艾滋病马尔尼菲蓝状菌机会性感染的流行病学调查[J]. 中国热带医学,2019,19(9):896-899.
- [5] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并 TM 病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版),2020,42(7):61-75.
- [6] 赵瑾,方芳,乐英棒,等. 马尔尼菲青霉菌病的临床特征与实验室检测结果分析[J]. 海南医学,2018,29(19):2735-2738.
- [7] JIANG J, MENG S, HUANG S, et al. Effects of *Talaromyces marneffei* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 25(2): 233-241.
- [8] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 49(2): 5-9.
- [9] 江志兰,周少雄,谢伟贤,等. 慢性乙肝患者血清 HBeAg 和 HBV-DNA 水平与 ADA 及 ALT 浓度的相关性研究[J]. 医学检验与临床, 2007, 18(3): 30-32.
- [10] 郑芳,肖钢,周国强,等. 血清腺苷脱氨酶和乳酸脱氢酶水平对艾滋病合并 TM 病预后的判断[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(4): 295-299.
- [11] 陈钟,何艳,周国强,等. 腺苷脱氨酶及其同工酶、谷草转氨酶对艾滋病合并马尔尼菲青霉菌病的早期诊断意义[J]. 贵州医药, 2019, 43(8): 1201-1205.
- [12] 周国强,王敏,肖钢. 血清腺苷脱氨酶对马尔尼菲青霉菌病的诊断价值[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(8): 720-722.
- [13] 夏露,蓝秀万,温波. 巨噬细胞对 TM 免疫作用机制研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(1): 60-64.
- [14] 杨金,朱均昊,李莉,等. (1,3)- β -D 葡聚糖检测联合其他微生物学检测在侵袭性真菌病诊断中的相关性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 277-281.
- [15] 秦英梅,李雪琴,吴念宁,等. 艾滋病单纯合并 TM 或 HBV 或 HCV 感染黄疸患者的肝功能及 T 淋巴细胞亚群比较分析[J]. 内科, 2020, 15(4): 377-379.

(收稿日期:2022-03-06 修回日期:2022-07-29)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.024

微创旋切手术在乳腺良性肿瘤治疗中的临床应用价值*

邹宝山¹, 陈元文¹, 刘磊^{2△}

1. 重庆市第五人民医院甲乳外科, 重庆 400062; 2. 重庆市南岸区人民医院外科, 重庆 400060

摘要:目的 探讨微创旋切手术治疗乳腺良性肿瘤的临床应用价值。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 7 月于重庆市第五人民医院接受手术治疗的 208 例单侧乳腺良性肿瘤患者的临床资料。根据手术方式分为微创旋切手术组(128 例)与传统开放手术组(80 例),比较两组的一般资料(年龄、病灶最大径),术前相关指标(白细胞计数、中性粒细胞绝对值、C 反应蛋白及血糖),围术期指标(手术时间、术中出血量、伤口长度、伤口愈合时间),术后并发症(局部血肿、伤口感染、乳房外观改变、病灶残留及总发生率)。结果 两组年龄、病灶最大径、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、C 反应蛋白及血糖水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与传统开放手术组比较,微创旋切手术组手术时间、伤口长度、伤口愈合时间均缩短,术中出血量减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组局部血肿、病灶残留发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组伤口感染、乳房外观改变及术后并发症总发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 微创旋切手术治疗乳腺良性肿瘤具有较高的临床治疗效果和较好的安全性,值得推广应用。

关键词:微创; 旋切手术; 乳腺良性肿瘤

中图法分类号:R655.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3408-04

乳腺癌已跃居成为全球女性新发第一大恶性肿瘤,同时也是导致女性死亡的首要因素^[1]。随着对乳腺疾病重视度的逐渐增强,越来越多的女性积极自查或行超声检查,进而更多的乳腺良性肿瘤被检查出。传统开放手术能够有效去除乳房肿块,但该手术方式存在手术时间长、术后恢复慢、乳房变形、手术疤痕明显等缺点^[2]。随着微创外科理念和技术的进步,乳腺

疾病的手术治疗也逐渐向减少损伤和微创方向发展。微创旋切手术作为一种新型的乳腺良性肿瘤手术方式,备受医生与患者的青睐^[3]。为明确微创旋切手术与传统开放手术在乳腺良性肿瘤治疗中的临床效果及安全性,本研究对实施两种手术方式的患者进行对照分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年

* 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(2016MSXM140)。

△ 通信作者, E-mail: 515540614@qq.com。