

The Guidance Value of Bronchoalveolar Lavage Fluid Cytology Classification, Combined Procalcitonin and Galactomannan in the Diagnosis of Pulmonary Aspergillosis

Peng Li Shuying Zhang* Yuanyuan Tang Tao Liu Li Sang

Weifang Second People's Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China

Abstract

Objective: To analyze and discuss the value of cytological classification of bronchoalveolar lavage fluid combined with procalcitonin (PCT) and galactomannan (GM) in the differential diagnosis of pulmonary aspergillosis. **Methods:** The clinical data of inpatients with pulmonary aspergillosis diagnosed in Weifang Second People's Hospital from May 2017 to June 2022 were retrospectively analyzed, and the cytological classification of bronchoalveolar lavage fluid and blood routine were compared between patients with pulmonary aspergillosis and pulmonary tuberculosis patients. There was no difference in detection and galactomannan test. **Results:** A total of 22 patients with pulmonary aspergillosis and 22 patients with pulmonary tuberculosis were included. The levels of eosinophils in alveolar lavage fluid, PCT and BALF-GM in the pulmonary aspergillosis group were significantly higher than those in the pulmonary tuberculosis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Simultaneously, combined with BALF-EOS, PCT and BALF-GM, the maximum area under the curve for the diagnosis of pulmonary aspergillosis was 0.907, the sensitivity was 90.9%, and the specificity was 86.4%. **Conclusion:** The combined diagnosis of BALF-EOS, PCT, and BALF-GM has certain value in the differential diagnosis of pulmonary aspergillosis and pulmonary tuberculosis, and can provide certain assistance for the clinical diagnosis of pulmonary aspergillosis.

Keywords

pulmonary aspergillosis; pulmonary tuberculosis; bronchoalveolar lavage fluid; procalcitonin; Galactomannan

支气管肺泡灌洗液细胞学分类、PCT 和 GM 试验联合在肺曲霉病诊断中的指导价值

李鹏 张淑英* 唐媛媛 刘涛 桑莉

潍坊市第二人民医院, 中国·山东 潍坊 261041

摘要

目的: 分析并探讨支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 细胞学分类联合降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和半乳甘露聚糖 (galactomannan, GM) 在肺曲霉病诊断中的价值。**方法:** 回顾性分析潍坊市第二人民医院2017年5月至2022年6月确诊的肺曲霉病住院患者的临床资料, 比较肺曲霉病患者与肺结核患者在支气管肺泡灌洗液细胞学分类及血液常规检测和半乳甘露聚糖试验上表达水平有无差异。绘制受试者工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 比较上述三种指标单独和联合鉴定诊断肺曲霉病和肺结核患者的效能。**结果:** 共纳入22例肺曲霉病患者和22例肺结核患者, 肺曲霉病患者组中肺泡灌洗液嗜酸性粒细胞 (BALF-EOS)、PCT和BALF-GM的水平明显高于肺结核患者组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时联合BALF-EOS、PCT和BALF-GM三者预测诊断对肺曲霉病的曲线下面积最大为0.907, 敏感度为90.9%, 特异度为86.4%。**结论:** BALF-EOS、PCT和BALF-GM联合诊断对肺曲霉病和肺结核的鉴别诊断具有一定的价值, 可以为临床肺曲霉病的诊断提供一定的帮助。

关键词

肺曲霉病; 肺结核; 支气管肺泡灌洗液; 降钙素原; GM

1 引言

近年来肺曲霉病患者人数有所增长, 但由于其在临床

中仍不常见, 因此对该病存在认识不足, 与其他更为常见、多发性疾病相比, 容易造成漏检、误诊等。肺曲霉病与肺结核肺部影像学常常表现出“异病同影”, 给疾病的诊断和治疗带来了一定困难。杜荣辉、孙思庆等^[1-3]就肺曲霉病误诊为肺结核进行了临床分析, 究其原因大致与该疾病并不常见, 且与肺结核病症相似有关。因此, 对于肺曲霉病的鉴别诊断是临床诊疗需要考虑的问题。目前肺组织病理学检查仍然是肺曲霉病诊断的金标准, 但其为有创性检查, 对机体损害较大, 难以推广应用^[4,5]。论文通过分析22例肺曲霉病

【基金项目】 山东省学校卫生协会科研项目“高校医教协同科研转化的运行机制研究” (项目编号: SDWS2023179)。

【作者简介】 李鹏 (1971-), 男, 回族, 中国山东济南人, 主管检验师, 从事病原微生物临床检测研究。

【通讯作者】 张淑英 (1979-), 女, 中国山东招远人, 硕士, 副主任技师, 从事病原微生物的分子学诊断研究。

患者资料,总结肺曲霉病与肺结核的临床特征,希望为临床诊疗提供一些帮助。

2 资料与方法

2.1 研究对象

收集潍坊市第二人民医院2017—2022年肺曲霉病住院患者22例,作为观察组。其中男性16例,女性6例,年龄35~72岁,平均(55.68±10.22)岁;同时选取该时期22例继发性肺结核住院患者为对照组。其中男性16例,女性6例,年龄30~80岁,平均(53.5±17.35)岁。两组患者的平均年龄($P=0.614$)对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 诊断标准

肺曲霉病诊断符合EORTC/MSG发布的诊断标准,以及中华医学会呼吸病学分会感染学组发布的《肺真菌病的诊断和治疗专家共识》^[6];肺结核诊断与《中国结核病防治规划实施工作指南》的标准相符。

2.3 方法

所有患者均于入院24小时内采集所需检测的样本(血液及支气管肺泡灌洗液),并严格按照无菌要求操作,避免引起污染。①支气管肺泡灌洗液呼吸细胞学分析:所有纳入者均取≥5mL的支气管肺泡灌洗液,放入涂硅灭菌玻璃容器中,1小时内送检潍坊市第二人民医院检验科进行细胞学检查^[7]。②血清炎性因子[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)]的检测:采集3mL静脉血,离心5分钟(3500rpm/min)后分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清中的PCT和CRP。③肺泡灌洗液(BALF)GM检测:GM抗原检测使用Bio-Rad公司检测试剂盒并按照说明书操作。

2.4 统计学分析

应用SPSS 26.0统计软件进行数据的分析处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检

验。使用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估BALF-EOS、PCT和BALF-GM对肺曲霉病的诊断价值并计算曲线下面积、敏感度和特异度等参数。 $P<0.05$ 即为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 肺曲霉病患者与肺结核患者肺泡灌洗液细胞学分类的比较

收集两组患者的肺泡灌洗液进行细胞学分类并做统计学分析,发现嗜酸性粒细胞含量存在显著性差异($P<0.05$),即肺曲霉病患者中嗜酸性粒细胞所占比例明显高于肺结核病患者;而巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞含量则未达统计学差异($P>0.05$),但其中巨噬细胞和淋巴细胞在肺曲霉病中的含量要略微低于其在肺结核中,见表1。

3.2 肺曲霉病患者与肺结核患者血液常规检测资料

两组患者进行血液常规检测资料的统计学分析,肺曲霉病患者的嗜酸性粒细胞和PCT的结果较高,高于肺结核组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

3.3 肺曲霉病患者与肺结核患者BALF-GM比较

取两组患者的肺泡灌洗液进行半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)抗原检测, BALF阈值选取0.5^[8],其中肺曲霉病阳性结果11例,肺结核阳性结果2例,两组结果存在显著性差异($\chi^2=8.844, P=0.003$),见表2。

3.4 不同指标鉴定肺曲霉病及肺结核的价值

利用ROC曲线分别构建单独和联合使用BALF-EOS、PCT和BALF-GM鉴别诊断肺曲霉病和肺结核的诊断曲线,计算各个项目诊断肺曲霉病的敏感度、特异度和Youden指数。分析结果可见, BALF-EOS + PCT + BALF-GM联合预测诊断的曲线下面积最大(为0.907),敏感度为90.9%、特异度为86.4%,见表3、图1和图2。

表1 两组支气管肺泡灌洗液细胞学分类比较

组别	性别		年龄/岁	巨噬细胞(%)	中性粒细胞(%)	淋巴细胞(%)	嗜酸性粒细胞(%)
	女	男					
肺曲霉病	6	16	55.68±10.22	11.28±17.12	73.64±29.14	2.83±2.74	12.25±22.94
肺结核	6	16	53.50±17.35	21.45±25.03	73.28±28.58	4.92±6.08	0.36±0.47
χ^2/t	0 ¹⁾		0.508 ²⁾	1.573 ²⁾	0.042 ²⁾	1.468 ²⁾	2.43 ²⁾
P值	1		0.615	0.124	0.967	0.15	0.024

注:1)为 χ^2 值;2)为t值。

表2 两组血液常规检测和半乳甘露聚糖检测的比较

组别	单核细胞($10^9/L$)	中性粒细胞($10^9/L$)	淋巴细胞($10^9/L$)	嗜酸性粒细胞($10^9/L$)	降钙素原(ng/mL)	C反应蛋白(mg/L)	GM(%)
肺曲霉病	0.54±0.25	5.89±3.53	1.42±0.77	0.44±0.68	0.12±0.13	20.82±15.32	11(50)
肺结核	0.55±0.16	5.10±2.29	1.62±0.54	0.12±0.09	0.05±0.42	20.13±18.94	2(9.1)
χ^2/t	0.137 ²⁾	0.884 ²⁾	0.983 ²⁾	2.18 ²⁾	2.302 ²⁾	0.131 ²⁾	8.844 ¹⁾
P值	0.891	0.382	0.332	0.04	0.03	0.897	0.003

注:1)为 χ^2 值;2)为t值。

表 3 BALF-EOS、PCT 和 BALF-GM 对肺曲霉病和肺结核的诊断价值

项目	曲线下面积	敏感度 /%	特异度 /%	Youden 指数
BALF-EOS	0.652	50.0	95	0.455
PCT	0.683	63.6	68.2	0.318
BALF-GM	0.705	50.0	90.9	0.409
BALF-EOS+PCT	0.813	77.3	77.3	0.545
BALF-EOS+BALF-GM	0.881	90.9	86.4	0.773
PCT+BALF-GM	0.764	50.0	95.5	0.455
BALF-EOS+PCT+BALF-GM	0.907	90.9	86.4	0.773

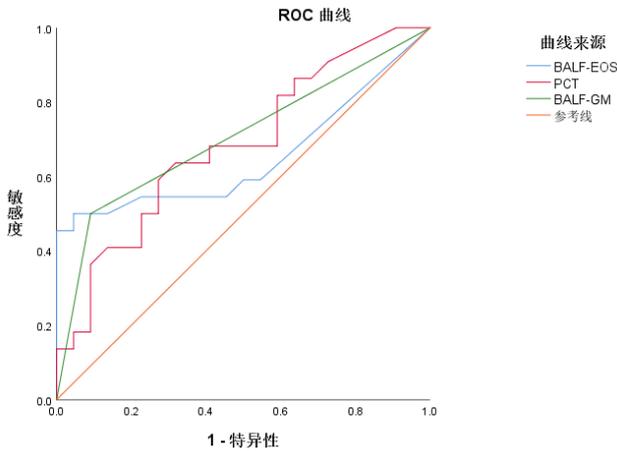


图 1 不同参数鉴定诊断肺曲霉病和肺结核的 ROC 曲线

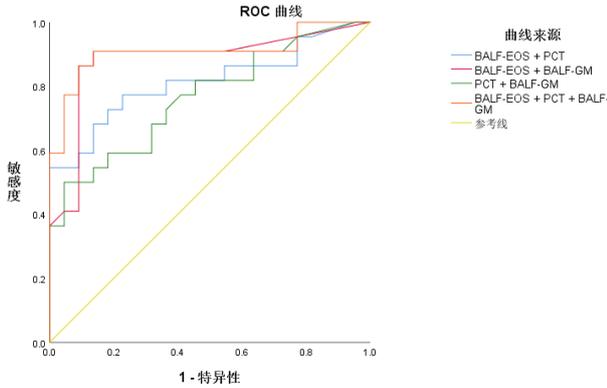


图 2 BALF-EOS、PCT 和 BALF-GM 联合诊断肺曲霉病和肺结核的 ROC 曲线

4 讨论

曲霉菌是广泛分布在自然界中的一种丝状真菌^[5,6], 可以分为 18 个群, 132 种以上。最常见的引起肺曲霉病的是烟曲霉, 少见的还有黄曲霉、土曲霉、黑曲霉、构巢曲霉等。繁殖期的曲霉菌会产生大量分生孢子随空气散播, 被人体吸入呼吸道以后会短暂黏附, 从而引发疾病。肺曲霉病患者的临床表现诸如咳嗽、咯血等都与肺结核、细菌性肺炎及其他呼吸系统疾病较为类似, 有研究^[9]汇总了 20 年来肺曲霉病的临床资料, 结果显示肺曲霉病的误诊率高达 74.6%, 其中

肺结核误诊率为 60%, 细菌性肺炎为 20%。本研究中以肺结核为对照组, 比较肺曲霉病和肺结核在临床特征上可能存在的差异, 其中收集病例 22 例, 男女比例 2.67 : 1, 比文献报道的男女发病率 2 : 1 略高。

临床上, 肺泡灌洗液主要用于弥漫性实质性肺疾病或间质性肺疾病的诊断和鉴别诊断。单一的 BAL 检查可能对大多数肺实质性疾病都不具备特异性, 但是 BAL 作为一种相对无创的诊断工具, 有助于缩小鉴别诊断的范围, 结合其他检测手段是可能一定程度地反映某些疾病。本研究中发现相对于肺结核, 肺曲霉病中 BAL 中的嗜酸性粒细胞 (Eosinophils, EOS) 含量明显减少, 并且血液常规检查也证明肺曲霉病患者血液中嗜酸性粒细胞含量高于肺结核患者。

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是由 116 个氨基酸组成的, 主要在甲状腺 C 细胞产生, 是目前公认的最敏感的脓毒症诊断指标^[10,11]。长期以来, 降钙素原都是作为细菌感染早期识别的重要血清标志物, 但是也有研究表明, 其在真菌感染中也发挥着显著的作用。马晓薇^[12]通过将真菌感染和细菌感染患者对比发现, PCT=0.5 (ng/mL) 可以作为鉴别真菌感染和细菌感染的临界值。另有研究^[13]探讨了 PCT、CRP (C 反应蛋白) 和 WBC (外周血白细胞) 计数在呼吸感染性疾病中的应用, 结果显示血清 PCT 和 CRP 水平可以作为判断抗感染治疗效果的重要参考依据。鉴于降钙素原和 C 反应蛋白在临床早期感染的提示作用^[14], 我们比较了两组患者降钙素原和 C 反应蛋白的结果, 发现两组患者降钙素原的结果存在显著性差异, C 反应蛋白结果无显著性差异。

半乳甘露聚糖 (galactomannan, GM) 是曲霉菌和青霉菌特有的细胞壁多糖成分, 当机体出现真菌感染时, GM 从薄弱的菌丝顶端被释放出来^[15]。有多项研究探讨 GM 联合其他检测方式在真菌感染中的诊断价值^[8,16,17]。已有文献也比较了血清 GM 和 BALF-GM 在诊断效能上的差别^[8], 在本研究中选择 BALF-GM 的阈值为 0.5, 结果显示, 肺曲霉病组阳性概率明显高于肺结核组 ($\chi^2=8.844, P=0.003$)。

本研究中比较了肺曲霉病和肺结核患者的 BALF-EOS、PCT 和 BALF-GM 表达差异, 单独使用这三个指标对于鉴别肺曲霉病和肺结核患者具有一定价值, 但是考虑到在

临床诊断工作中,往往需要从多方面因素综合考虑,以避免可能出现的误诊情况。因此,我们分析比较了上述三个指标在联合诊断预测肺曲霉病和肺结核中的诊断价值。本研究显示 BALF-EOS、PCT 和 BALF-GM 的组合曲线下面积最大,敏感度为 90.9%、特异度为 86.4%,为多种组合中诊断效能最佳的组合。

综上所述,本研究联合肺泡灌洗液呼吸细胞学分类和降钙素原及半乳甘露聚糖试验,在一定程度上可以鉴别肺曲霉病和肺结核,有助于肺曲霉病的早期诊断及提高诊断准确率,从而为临床医师治病救人取得先机。同时本研究也存在一定的不足,由于本研究纳入的病例数量较少,研究结果可能存在一定的偏倚,外推结论存在一定的局限性。因此,在未来的研究中仍需扩大样本量,利用前瞻性研究深入研究,以求证结论的真实可靠性。

参考文献

- [1] 杜荣辉,金武,曹探曦,等.变应性支气管肺曲霉病误诊为肺结核三例临床分析[C]//中华医学会结核病学分会2011年学术会议论文汇编.[出版者不详],2011:279-282.
- [2] 孙思庆.肺曲霉病误诊肺结核10例分析[C]//中华医学会结核病学分会2019年全国结核病学学术大会论文汇编.[出版者不详],2019:219-220.
- [3] 许莉莉.过敏性支气管肺曲霉病误诊为肺结核[J].临床误诊误治,2004(10):706-707.
- [4] 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. Clin Transplant. 2019;33: e13641.
- [5] 马艳良.肺部曲霉菌感染的诊断与治疗[J].临床内科杂志,2020,37(10):689-692.
- [6] 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821-834.
- [7] 马兴生,贺晓英,张晓琦,等.支气管肺泡灌洗液细胞学检测方法的改良[J].临床检验杂志,2017,35(2):105-106.
- [8] 丁静,魏希强.血清和支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖检测诊断COPD合并侵袭性肺曲霉病价值比较[J].中华保健医学杂志,2022,24(3):176-178.
- [9] 张泽丽,陈宝元.国内20年肺曲霉病临床资料汇总分析[J].国际呼吸杂志,2009,29(4):193-196.
- [10] 涂波,张昕,李丰衣,等.降钙素原在真菌感染诊断中的临床价值[J].中国真菌学杂志,2012,7(5):309-311.
- [11] 宇世飞,李芳秋.降钙素原的临床应用进展[J].医学研究生学报,2016,29(2):206-209.
- [12] 马晓薇,罗永艾.降钙素原在侵袭性真菌感染诊断中的应用价值研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(5):904-906.
- [13] 霍喜华.血清降钙素原、C反应蛋白及外周血白细胞计数联合检测在儿童呼吸道感染性疾病诊断中的应用[J].河南预防医学杂志,2019,30(2):81-83+89.
- [14] 高俊和,张盼盼.降钙素原在感染性疾病中的应用进展[J].中国城乡企业卫生,2021,36(7):59-61.
- [15] 马欣雨,于世寰.侵袭性肺曲霉病检测方法进展[J].临床与病理杂志,2020,40(6):1584-1589.
- [16] 李平,谢博,杨春华,等.血和支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖联合检测在侵袭性肺曲霉病诊断中的价值[J].系统医学,2020,5(1):77-79.
- [17] 郑祎,何云,刘甲野,等.血清(1,3)- β -D葡聚糖试验与血清半乳甘露聚糖试验对马尔尼菲篮状菌病的诊断价值[J].中国真菌学杂志,2022,17(5):385-390.