

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.01.009

· 论 著 ·

G 试验和 GM 试验联合痰真菌培养对 ICU 患者侵袭性真菌感染的早期诊断

孟文晴¹, 陆璇¹, 潘正慧¹, 徐猛¹, 李程浩¹, 赵文静²

(1 徐州医科大学, 江苏 徐州 221002; 2 徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221002)

[摘要] **目的** 探讨血清 1,3- β -D 葡聚糖检测(G 试验)及半乳甘露聚糖抗原检测(GM 试验)联合痰真菌培养在重症监护病房(ICU)患者侵袭性真菌感染(IFI)早期诊断中的价值。**方法** 选取徐州医科大学附属医院 2015 年 1 月—2016 年 12 月重症监护病房(ICU)有高危 IFI 因素的住院患者,根据 IFI 的诊断标准将患者分成 3 组:IFI 组(包括确诊及临床诊断)、拟诊 IFI 组、非 IFI 组。分析三组患者血清 G 试验、GM 试验和痰真菌培养的结果,评价三者联合检测对 IFI 的早期诊断价值。**结果** 共调查 ICU 住院患者 264 例,其中 IFI 组 56 例,拟诊 IFI 组 43 例,非 IFI 组 165 例。56 例诊断 IFI 患者中,血清 G 试验阳性 46 例,GM 试验阳性 39 例,真菌培养阳性 34 例;三者联合检测的敏感性 98.2%、特异性 82.4%、阳性预测值 65.5%、阴性预测值 99.3%、阳性似然比 5.58、阴性似然比 0.02、Youden 指数 0.98。三者联合检测的敏感性、阴性预测值均高于 G 试验、GM 试验和痰真菌培养的单检测,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但是,三者联合检测的特异性、阳性预测值与单独检测 G 试验、GM 试验和痰真菌培养比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** G 试验、GM 试验和痰真菌培养三者联合检测能提高 ICU 患者 IFI 早期诊断的敏感性,从而指导临床医生早期治疗 IFI。

[关键词] (1,3)-B-D 葡聚糖; 半乳甘露聚糖; 痰培养; 危重症患者; 侵袭性真菌感染; 联合检测

[中图分类号] R446.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)01-0041-06

G-test and GM-test combined with sputum fungal culture for the early diagnosis of invasive fungal infection in intensive care unit patients

MENG Wen-qing¹, LU Xuan¹, PAN Zheng-hui¹, XU Meng¹, LI Cheng-hao¹, ZHAO Wen-jing² (1 Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; 2 The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the detection value of serum (1,3)- β -D glucan (G-test) and galactomannan (GM-test) combined with sputum fungal culture in the early diagnosis of invasive fungal infection (IFI) in intensive care unit (ICU) patients. **Methods** Inpatients with high risk factors for IFI in the ICU of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University between January 2015 and December 2016 were chosen, they were divided into 3 groups according to the diagnostic criteria of IFI: IFI group (including confirmed and clinically diagnosed cases), suspected IFI group, and non-IFI group. The results of serum G-test, GM-test, and sputum fungal culture in three groups of patients were analyzed, early diagnostic value in IFI with combined three tests was evaluated. **Results** A total of 264 ICU patients were investigated, IFI group, suspected IFI group, and non-IFI group were 56, 43, and 165 cases respectively. Among 56 cases of confirmed IFI, 46, 39, and 34 were positive for G-test, GM-test, and fungal culture respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of combined three detection were 98.2%, 82.4%, 65.5%, and 99.3% respectively, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and Youden index were 5.58, 0.02, and 0.98 respectively. The sensitivity and negative predictive val-

[收稿日期] 2017-04-12

[基金项目] 2009 年度“六大人才高峰”D 类资助项目(2009059)

[作者简介] 孟文晴(1990-),女(汉族),江苏省徐州市人,硕士研究生,主要从事重要脏器功能保护方面研究。

[通信作者] 赵文静 E-mail: zhaowj886@sina.com

ues of combined three detection were both higher than those of single G-test, GM-test, and sputum fungal culture (all $P < 0.05$); but specificity and positive predictive value of combined three detection were not significantly different from single G-test, GM-test, and sputum fungal culture (all $P > 0.05$). **Conclusion** The combination of G-test, GM-tests, and sputum fungal culture can improve the sensitivity of early diagnosis of IFI in ICU patients, and guide the clinicians in the early treatment of IFI.

[Key words] (1,3)- β -D-glucan test; galactomannan test; sputum culture; critically ill patient; invasive fungal infection; combined detection

[Chin J Infect Control, 2018, 17(1): 41-46]

侵袭性真菌感染 (invasive fungal infection, IFI) 是指真菌侵入人体组织、血液, 并在其中生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍和炎症反应的病理改变及病理生理过程^[1]。重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者是 IFI 的高发人群, IFI 起病隐匿、缺乏特异的临床表现, 且症状容易被患者基础疾病所掩盖, 因此, 容易导致漏诊、误诊。ICU 患者多为危重症患者, 存在多种基础疾病, 容易受到真菌的侵袭性感染, 且预后较差。经培养、检测早期发现并诊断真菌感染, 可为临床医生早期给予准确治疗提供依据, 从而降低患者病死率和真菌的耐药率, 改善患者的预后^[2-3]。

侵袭性真菌感染的诊断金标准是通过组织学或真菌培养检出真菌, 但是组织学标本的获取需要具备一定的技术条件, 有创伤性, 且敏感性较低, 容易引起严重的并发症, 不适用于危重症患者。近年来, 真菌抗原检测方法如血清 1,3- β -D 葡聚糖检测 (G 试验) 及半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验), 具备操作简便、敏感性和特异性均较高等优势, 广泛应用于临床, 成为真菌感染早期诊断的检测方法。同时, 传统的真菌培养可根据菌落的外观、生化反应等对菌株进行鉴定和药敏试验, 然后根据药敏结果指导抗真菌治疗。本研究通过分析某院 2015 年 1 月—2016 年 11 月疑似 IFI 的 ICU 住院患者的 G 试验、GM 试验和痰真菌培养的结果, 探讨 G 试验和 GM 试验联合痰真菌培养在 ICU 患者 IFI 早期诊断中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 徐州医科大学附属医院 2015 年 1 月—2016 年 11 月有高危 IFI 因素的 ICU 住院患者, 根据 IFI 的诊断标准将患者分成 3 组: IFI 组 (包括确诊及临床诊断)、拟诊 IFI 组、非 IFI 组。

1.2 诊断标准 参考欧洲癌症研究治疗组织及真

菌研究组 (EORTC/MSG) 的诊断标准^[4] 和中国侵袭性真菌感染工作组制定的临床诊断侵袭性真菌病的诊断标准^[5]: (1) 确诊: 组织病理学证实为真菌, 无菌组织及血液培养为真菌; (2) 临床诊断: 具有 IFI 宿主因素及临床表现, 同时伴有一项病原学依据; (3) 临床拟诊: 具有 IFI 宿主因素及临床表现, 无病原学依据, 抗真菌治疗有效; (4) 排除诊断: 不符合以上标准, 单用抗菌药物治疗有效。

1.3 仪器与试剂 痰培养: 法国梅里埃 ATB 半自动电脑检测仪及其培养瓶、鉴定试剂盒、沙保罗氏 TTC 平板。G 试验: MB-80 微生物快速动态检测系统、流水线式全自动酶联免疫工作站 (ADCEISA 180)、T02 智能恒温仪、高速离心机、振荡器及北京金山川科技发展有限公司生产的 GKT-5M 动态真菌检测试剂盒 (光度法)。GM 试验: Bio-Rad 公司生产的酶联免疫吸附检测血清 GM 试剂盒。

1.4 检测方法 痰真菌培养标本的留取和真菌分离培养均按照《全国临床检验操作规程》进行操作。G 试验严格按照仪器和试剂说明书进行操作。诊断标准: G 值 < 60 pg/mL, 检测结果为阴性 (隐球菌、接合菌除外), G 值 > 100 pg/mL, 检测结果为阳性, G 值在 $60 \sim 100$ pg/mL 为临床观察期。GM 试验严格按照试剂盒说明书进行操作。试验原理采用酶联免疫一步夹心法, 根据换算公式 $\text{Index} = \text{标本 OD 值} / \text{临界值对照 OD 值}$ 均值, 将标本 OD 值换算为系数 I 值, 半乳甘露聚糖的具体测定标准如下: I 值 (GM 值) < 0.5 则表示检测结果为阴性, 连续两次样本检测的 I 值 > 0.5 , 或一次检测结果的 I 值 ≥ 0.7 , 则表示检测结果为阳性。计算单项试验和联合试验的灵敏度、特异性、阳性预测者和阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、Youden 指数等指标。联合试验是指并联试验, 联合试验中有一项结果为阳性则认定为联合试验结果为阳性。

1.5 统计分析 应用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 样

本均数间的比较采用方差分析;计数资料以率(%)表示,率的比较采用卡方检验; $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 2015 年 1 月—2016 年 11 月徐州医科大学附属医院有高危 IFI 因素的 ICU 住院患者共 264 例,其中 IFI 组 56 例(包括确诊及临床诊

断),拟诊 IFI 组 43 例,非 IFI 组 165 例。男性 183 例,女性 81 例;年龄 23~90 岁,平均年龄(67.0 ± 15.7)岁。各组间性别、年龄、APACHE II 评分、ICU 住院时间、总住院时间等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。264 例 ICU 住院患者中输注蛋白制品 180 例(68.2%),气管插管机械通气患者 144 例(54.5%),气管切开患者 69 例(26.1%),中心静脉置管患者 193 例(73.1%),使用广谱抗菌药物患者 163 例(61.7%),血液透析患者 10 例(3.8%)。

表 1 IFI 组、拟诊 IFI 组、非 IFI 组三组患者基本特征

Table 1 Basic characteristics of patients in IFI, suspected IFI, and non-IFI groups

基本特征	IFI 组(n=56)	拟诊 IFI 组(n=43)	非 IFI 组(n=165)	合计(n=264)	F/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	71.4 ± 13.5	65.4 ± 15.5	65.9 ± 15.9	66.9 ± 16.3	2.810	0.062
性别[男, n(%)]	39(69.6)	30(69.8)	114(69.1)	183(69.3)	0.011	0.995
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	18.2 ± 3.6	17.1 ± 4.2	17.5 ± 2.8	17.6 ± 3.2	1.961	0.143
ICU 住院时间[d, M(QR)]	13.5(15.2)	14.7(15.5)	11.4(13.9)	12.4(15.3)	2.594	0.077
总住院时间[d, M(QR)]	34.1(40.3)	32.3(35.8)	29.6(32.8)	31.0(36.2)	1.480	0.230

注:M 为中位数,QR 为四分位数间距

2.2 G 试验、GM 试验及痰真菌培养结果 56 例 IFI 患者中,G 试验阳性 46 例,血清 GM 试验阳性 39 例,痰真菌培养阳性 34 例;165 例非 IFI 组患者中,G 试验阳性 24 例,血清 GM 试验阳性 18 例,痰真菌培养阳性 28 例,见表 2。本研究中,264 例患者中痰真菌培养阳性共 125 例次,其中以白假丝酵母菌为主(53 例,占 42.4%),其次为光滑假丝酵母菌(16 例,占 12.8%)、近平滑假丝酵母菌(15 例,12.0%)和曲霉菌(14 例,占 11.2%)等,见表 3。

表 2 G 试验、GM 试验与痰培养三组患者单项检测及联合检测结果

Table 2 Results of single and combined detection of G-test, GM-test, and sputum culture in three groups of patients

检测方法	IFI 组(n=56)	拟诊 IFI 组(n=43)	非 IFI 组(n=165)	合计(n=264)
G 试验				
阳性	46	35	24	105
阴性	10	8	141	159
GM 试验				
阳性	39	26	18	83
阴性	17	17	147	181
痰培养				
阳性	34	16	28	78
阴性	22	27	137	186
G/GM 试验联合				
阳性	53	39	26	118
阴性	3	4	139	146
三者联合				
阳性	55	40	29	124
阴性	1	3	136	140

表 3 ICU 患者痰真菌培养阳性及其 G 试验、GM 试验检测结果

Table 3 Positive for sputum fungal culture, as well as G-test and GM-test results of ICU patients

真菌名称	例数	百分比(%)	G 试验阳性例数	GM 试验阳性例数
白假丝酵母菌	53	42.4	20	11
光滑假丝酵母菌	16	12.8	11	6
近平滑假丝酵母菌	15	12.0	9	3
热带假丝酵母菌	12	9.6	6	3
克柔假丝酵母菌	8	6.4	3	2
都柏林假丝酵母菌	4	3.2	1	2
葡萄牙假丝酵母菌	2	1.6	1	0
皱褶假丝酵母菌	1	0.8	1	0
曲霉菌	14	11.2	6	9
合计	125	100.0	58	36

2.3 G 试验、GM 试验、痰真菌培养及联合检测结果 以 IFI 组为真阳性($n = 56$),以非 IFI 组为真阴性($n = 165$),分析 G 试验、GM 试验、痰培养、G 试验联合 GM 试验及三者联合检测的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、Youden 指数等指标。

G 试验与 GM 试验的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。G 试验联合 GM 试验检测的敏感性高于单独检测 G 试验和 GM 试验,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 4.264、11.930,均 $P < 0.05$)。G 试验联合 GM 试验检测的阴性预测值高于 GM

试验,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.486, P = 0.004$);但是与 G 试验比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。G 试验联合 GM 试验检测的特异性和阳性预测值与单独检测 G 试验、GM 试验相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

三者联合检测的敏感性为 98.2%、特异性为 82.4%、阳性预测值为 65.5%、阴性预测值为 99.3%、阳性似然比为 5.58、阴性似然比为 0.02、Youden 指数为 0.98。三者联合检测的敏感性均高于 G 试验、GM 试验和痰真菌培养的单检测,差

异有统计学意义(χ^2 值分别为 8.166、16.946、24.129,均 $P < 0.05$)。三者联合检测的阴性预测值均高于 G 试验、GM 试验和痰真菌培养的单检测,差异有统计学意义(χ^2 值分别为 6.789、12.327、17.640,均 $P < 0.05$)。但是,三者联合检测的特异性、阳性预测值与单独检测 G 试验、GM 试验和痰真菌培养相比差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。三种检测方法联合不仅提高了 IFI 检出的敏感性、阴性预测值,而且三种方法联合检测阳性似然比较大,阴性似然比很小,Youden 指数比较高。见表 4。

表 4 G 试验、GM 试验与痰培养单项检测及联合检测结果

Table 4 Results of single and combined detection of G-test, GM-test, and sputum culture

方法	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比	Youden 指数
G 试验	82.1	85.5	65.7	93.4	5.66	0.21	0.68
GM 试验	69.6	69.1	68.4	89.6	6.39	0.34	0.59
痰培养	60.7	83.0	54.8	86.2	3.57	0.47	0.44
G/GM 试验联合	94.6 ^{ab}	84.2	67.1	97.9 ^b	5.99	0.06	0.79
三者联合	98.2 ^{abc}	82.4	65.5	99.3 ^{abc}	5.58	0.02	0.98

a: 与 G 试验比较, $P < 0.05$; b: 与 GM 试验比较, $P < 0.05$; c: 与痰培养比较, $P < 0.05$

3 讨论

ICU 的住院患者由于病情危重,基础疾病较多,接受中心静脉置管、气管插管及机械通气、气管切开、血液透析等各种有创操作的机会较多,因此是 IFI 的高危人群。有研究^[6-7]表明,ICU 危重患者 IFI 发病率高达 50% 左右,明显高于普通病房患者。由于 IFI 早期诊断困难,不能够及时给予治疗,真菌感染患者病死率较高(56%~95%)^[8],严重威胁危重患者的生命。实验室早期发现并诊断 IFI,可以为临床早期抗真菌治疗提供参考依据,改善患者的预后^[9]。由于传统诊断方法如组织病理、影像学、真菌培养等耗时长、敏感性差、培养阳性率低及培养条件受限,很难满足其早期诊断及早期治疗的需求。

目前,血清特异性抗原检测因操作便捷、剪感性高、剪感性高等优势受到广泛关注。(1,3)- β -D 葡聚糖几乎存在于所有真菌的细胞壁上,是一种真菌特异性物质,在真菌感染过程中,(1,3)- β -D 葡聚糖可从胞壁中释入血液或其他液体中,因此,检测(1,3)- β -D 葡聚糖可成为侵袭性真菌感染的早期诊断指标。半乳甘露聚糖(GM)是曲霉属真菌细胞壁上的一种特异性多糖成分,是曲霉菌菌丝最早释放的抗原,一般在感染的早期或发病 5~8 d 后 GM 水

平即可升高。因此,在患者临床症状、肺部 CT 尚无特异性表现,以及真菌培养尚未出结果之前,GM 抗原定性测定可以早期诊断真菌感染。但是,血清 GM 检测可应用曲霉菌感染的诊断,对广谱真菌感染无诊断价值。G 试验和 GM 试验结果受多种因素影响,存在一定的假阳性。传统的真菌培养方法虽然存在耗时长、剪感性低和外源性污染等缺点,但是根据培养结果可以观察到真菌菌落的外观,并根据生化反应对菌株进行鉴定和药敏分析,从而根据药敏结果指导临床用药。

本研究结果显示,G 试验的剪感性、剪感性、阳性预测值、阴性预测值分别为 82.1%、85.5%、65.7%和 93.4%;GM 试验的剪感性、剪感性、阳性预测值、阴性预测值分别为 69.6%、69.1%、68.4%和 89.6%;提示 G 试验和 GM 试验对于 ICU 患者诊断 IFI 均具有较好的临床价值,与国内其他研究结果^[10]一致;而 G 试验联合 GM 试验检测可明显提高 IFI 检出的剪感性(94.6%),二者联合检测阴性似然比很小、Youden 指数较高,表明联合检测较单独检测效果好,与许多研究结果^[11-14]一致。但是,G 试验阳性只能提示存在 IFI,不能确定为何种真菌感染,而且对隐球菌和接合菌的检出率很低。GM 试验仅在诊断侵袭性曲霉菌感染时剪感性高,而对其他真菌感染不敏感。

痰真菌培养、G 试验和 GM 试验三种检测方法各有优缺点,本研究将三种检测方法联合,结果表明其敏感性 98.2%、特异性 82.4%、阳性预测值 65.5%、阴性预测值 99.3%、阳性似然比 5.58、阴性似然比 0.02、Youden 指数 0.98。三者联合检测使敏感性得到大大提高,可以尽量避免漏诊情况的发生,同时特异性有所降低、阴性预测值提高、阴性似然比较小,提示三者检测排除阴性结果的能力增强。三者联合检测后依然存在假阳性病例,可能与危重症患者本身病情复杂及药物使用有关。本研究显示 ICU 患者常合并多种基础疾病,进行有创操作和抗感染治疗的比例较普通病房高,例如行气管插管机械通气、气管切开、中心静脉置管、血液透析、输注蛋白制品、使用广谱抗菌药物等,这些因素不仅是 IFI 发生的高危因素,而且可能影响 IFI 患者 G 试验和 GM 试验检测的结果,因此,诊断 IFI 时需结合患者的病情综合判断。

本研究结果表明,联合检测的预测价值优于单项检测,可能与各种方法检测的物质不同,而各种物质代谢存在差异,因此,单项均可能出现假阳性结果。相关文献^[15-18]报道,G 试验出现假阳性的原因包括:(1)标本暴露在含有葡聚糖的材料上,如纱布;(2)败血症,其中又以链球菌导致的败血症为多见;(3)使用多糖类抗癌药物;(4)静脉输注蛋白制品、血液制品等;(5)使用可能诱发 G 试验假阳性如碳青霉烯类、头孢菌素类、 β -内酰胺酶类、磺胺类等抗菌药物;(6)合并其他部位真菌感染。本研究纳入的 264 例 ICU 住院患者中输注蛋白制品的患者高达 68.2%。本研究提示 G 试验阳性率高,但特异性低,阳性预测值较低,可能与 ICU 重症患者输注蛋白制品比例较高有关;而假阴性时可能是浅部真菌感染或定植时,(1,3)- β -D 葡聚糖未被释放出来使体液中的量不增高,故其检测呈阴性^[19]。

GM 试验出现假阳性结果常常与以下因素有关^[20-24]:(1)使用半合成青霉素尤其是哌拉西林/他唑巴坦;(2)新生儿和儿童;(3)血液透析;(4)自身免疫性肝炎;(5)输注含有葡聚糖的蛋白制剂,食用菌类食物等。GM 检测结果的特异性在幼儿及新生儿中较低,可能由于 GM 存在于多种食物中,然后从食物中移位到胃肠黏膜引起,因此降低了 GM 检测的特异性^[25]。本研究中非 IFI 组患者有 6 例患者出现阳性,这些 GM 试验假阳性的患者中有 4 例临床并没有出现真菌感染的症状和体征,且真菌培养及病原学检查均为阴性,GM 假阳性考虑与患者检测

时正在进行床旁血液透析操作,导致结果出现假阳性;其余 2 例 GM 试验假阳性患者检测时使用哌拉西林/他唑巴坦进行抗感染治疗,且这 2 例患者病原学检查未检测出真菌。GM 试验出现假阴性则与检测时间、病情严重程度、体内分解代谢、试验最低值限制等有关。释放入血循环中的 GM 清除较快,当患者病情轻、使用肠内营养,或使用过抗真菌药物,可显著降低 GM 检测的敏感性^[24]。

本研究结果显示,264 例患者痰真菌培养阳性共 125 例次,培养菌株以白假丝酵母菌为主,其次为光滑假丝酵母菌、近平滑假丝酵母菌、曲霉菌等。这些结果显示目前临床上引起 IFI 常见的病原菌主要是假丝酵母菌和曲霉菌,但是由于抗真菌药物的长期大量使用,其他少见的真菌逐渐增多。本研究结果显示,真菌培养未发现其他少见真菌,可能与微生物实验室培养条件和实验环境有关。不同抗真菌药物对不同真菌的效果不同,其中氟康唑对假丝酵母菌属效果较好,伏立康唑对曲霉菌属效果好,根据真菌培养和药敏结果,可以更好地指导抗真菌药物应用。

总之,G 试验、GM 试验及痰真菌培养用于重症患者 IFI 的早期诊断具有重要价值。临床上可根据患者实际病情将 G 试验和 GM 试验联合检测,作为 IFI 筛查的第一步,以便指导临床尽早给予经验性抗真菌治疗,然后根据培养结果和药敏分析调整抗真菌药物。G 试验和 GM 试验联合痰真菌培养可对 ICU 患者 IFI 进行早期诊断,提高诊断的准确性,指导早期抗真菌药物的应用,从而改善患者预后。

[参 考 文 献]

- [1] Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, et al. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9): 695-699.
- [2] 章强强. 深部真菌感染的实验室诊断[J]. *世界临床药物*, 2010, 31(12): 725-729.
- [3] Smith JA. Pulmonary fungal infections[J]. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2012, 17(6): 913-926.
- [4] 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: 1813-1821.
- [5] 中国侵袭性真菌感染工作组. 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[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8):704-709.
- [6] Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 857-863.
- [7] Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(Suppl 1): i31-i34.
- [8] Erjavec Z, Kluin-Nelemans H, Verweij PE. Trends in invasive fungal infections, with emphasis on invasive aspergillosis[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(7): 625-633.
- [9] D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(4): 1258-1263.
- [10] 李丽, 卓越, 邱小松, 等. G 试验和 GM 试验在重症患者侵袭性真菌感染中的诊断价值的回顾性分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 11(8):795-797.
- [11] 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.
- [12] Theel ES, Doern CD. β -D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(11): 3478-3483.
- [13] Viswesh VV, Radosevich JJ, Green MR. Inclusion and recommendation of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan testing in the international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2013, 41(12): e487-e488.
- [14] Barton RC. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome[J]. Scientifica, 2013, 2013: 459405.
- [15] Ogawa M, Hori H, Niiguchi S, et al. False-positive plasma (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan test following immunoglobulin product replacement in an adult bone marrow recipient[J]. Int J Hematol, 2004, 80(1): 97-98.
- [16] Usami M, Ohata A, Horiuchi T, et al. Positive (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan in blood components and release of (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan from depth-type membrane filters for blood processing[J]. Transfusion, 2002, 42(9): 1189-1195.
- [17] Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Elevation of blood (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients[J]. Nephron, 2001, 89(1): 15-19.
- [18] Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, et al. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2003, 10(5): 882-885.
- [19] Fontana C, Gaziano R, Favaro M, et al. (1-3)- β -D-Glucan vs galactomannan antigen in diagnosing invasive fungal infections (IFIs)[J]. Open Microbiol J, 2012, 6: 70-73.
- [20] Niimi K, Shepherd MG, Cannon RD. Distinguishing Candida species by beta-N-acetylhexosaminidase activity[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(6): 2089-2097.
- [21] Aubry A, Porcher R, Bottero J, et al. Occurrence and kinetics of false-positive Aspergillus galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(2): 389-394.
- [22] Chambon-Pautas C, Costa JM, Chaumette MT, et al. Galactomannan and polymerase chain reaction for the diagnosis of primary digestive aspergillosis in a patient with acute myeloid leukaemia[J]. J Infect, 2001, 43(3): 213-214.
- [23] Surmont I. Gluconate-containing intravenous solutions: another cause of false-positive galactomannan assay reactivity[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(4): 1373.
- [24] Sable CA, Strohmaier KM, Chodakewitz JA. Advances in antifungal therapy[J]. Annu Rev Med, 2008, 59: 361-379.
- [25] Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, et al. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat[J]. Molecules, 2014, 19(1): 1085-1119.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)