

感染相关生物标志物临床意义解读

专家共识

中国医药教育协会感染疾病专业委员会

尽管近年来医学科技已有了“飞跃式”的发展,但直到今天医生们所面临的多数疾病,如肿瘤、代谢性疾病、自身免疫性疾病等都是无法彻底治愈的,即使最常见的支气管哮喘和慢阻肺也往往需要终生不间断治疗。感染性疾病与上述疾病截然不同,其中大多数只要诊断准确,治疗恰当,都可在相对较短时间内彻底治愈。感染可发生在临床各科,人体任一部位,因此,与感染有关的诊断技术和治疗手段是所有临床医生均应掌握的基本功之一。

感染性疾病的诊断如只靠症状、体征及影像学表现有时会遇到困难,如某些老年性肺炎,可以无发热,或仅有轻微发热,也可缺少呼吸道症状,可能只表现为意识的某些改变,在这种情况下如没有实验室相关检测指标的帮助就可能发生误诊。某些非感染性疾病也可有一些酷似感染的临床表现,如血液病、自身免疫性疾病、移植抗宿主病(GVHD)及隐源性机化性肺炎(COP)等,此时感染相关生物标志物的检测对鉴别诊断的参考意义更大。除感染性疾病的诊断外,某些生物标志物对判定患者的预后与确定抗感染疗程也有较大帮助,甚至也能在一定程度上帮助区别引起感染的致病原(细菌、真菌、结核、病毒)。

基于以上原因,中国医药教育协会感染疾病专业委员会(IDSC)决定编写此共识,争取尽量系统、客观、全面地向临床医生介绍常用的和即将在临床推广的与感染相关的重要生物标志物,以供大家在临床实践中参考。

需要指出的是,没有任何一个生物标志物是绝对敏感又绝对特异的,不能单凭某个生物标志物的改变来诊断疾病,只有结合、参照患者的临床表现与其他实验室检查结果,才能做出正确的判断。

一、传统细菌感染生物标志物

1. 外周血白细胞总数及分类:外周血白细胞是

临床初步鉴别感染与否的最基本、最常用的指标,主要观察白细胞计数及分类比例,但因影响因素极多,特异性不高,故需结合临床表现及其他实验室指标综合判断。

白细胞升高合并中性粒细胞比例升高常提示急性细菌性感染,特别是革兰阳性球菌(如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎链球菌等)感染。少数病毒感染,如流行性乙型脑炎和流行性出血热也可有上述表现。此外,血液与实体肿瘤、血管炎、成人Still病及肾上腺皮质激素的使用等多种非感染原因,也可引起白细胞及中性粒细胞升高。其生理性增高见于新生儿、月经期、妊娠、分娩及情绪变化等。

白细胞总数升高合并淋巴细胞比例升高常提示急性病毒感染,如传染性单核细胞增多症,若长期持续升高,需注意与血液系统疾病,如白血病等进行鉴别。

白细胞升高合并嗜酸粒细胞比例升高常提示寄生虫感染,也可见于结核、变态反应、肿瘤及药物等原因。

病毒、非典型病原体(如支原体、衣原体、立克次体等)及某些原虫(如疟原虫、黑热病原虫)感染可致白细胞减少,在细菌感染中白细胞减少常见于沙门菌感染、结核和布鲁菌病;白细胞正常或减少同时合并嗜酸粒细胞下降常提示沙门菌感染。应当注意的是,除上述情况外,某些细菌引起的严重感染(如脓毒症)时,白细胞总数也可显著减少,常提示病情危重。

白细胞检查虽特异性不强,却是感染性疾病重要且不可缺少的实验室检查项目,在大多数细菌感染中,白细胞的改变能在一定程度上反映疗效与预后。应当强调,自从血常规自动化检测推广以来,实验室基本已不再报告中性粒细胞杆状核与分叶核的比例。本共识认为,在除外血液病的前提下,本项检查结果对鉴别诊断与病情观察均有帮助,应提倡在显微镜下检测并报告中性粒细胞的“核左移”与否。

2. 红细胞沉降率(ESR): ESR 为炎症反应的非特异性指标,对鉴别感染、评价感染严重程度和预后的临床意义均不大,且会受感染之外的多种因素影响,如风湿热、恶性肿瘤、妊娠及贫血等。ESR 升高对诊断风湿性疾病的价值远高于感染性疾病^[1],且常用于观察疾病的活动性。感染性疾病中 ESR 检测只对结核或植入物继发感染的诊断有一定参考价值。

3. 中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)积分: NAP 是一种细胞内水解酶,主要存在于成熟中性粒细胞中,是粒细胞功能的标志酶之一,测定其活力的高低对于某些疾病的鉴别诊断和疗效观察有参考价值。

经过 HE 染色等处理,用显微油镜观察 100 个成熟中性粒细胞,根据每个细胞质内颗粒多少分成 5 级,分别为 0~4 分。健康人 NAP 活性较弱,阳性率约为 10%~40% 左右,积分值 40~80 分。当发生感染或其他炎症反应时,可促进粒细胞释放入血,并增强成熟中性粒细胞的趋化及吞噬杀菌功能,使中性粒细胞 NAP 积分增高^[2]。

临床上常用 NAP 积分来鉴别白细胞异常增高的疾病,如慢性粒细胞白血病和类白血病反应(前者减低,后者升高)。NAP 积分也可以作为鉴别细菌性感染和病毒及支原体等非典型病原体感染的指标之一,在细菌感染时 NAP 积分增高明显,而病毒及支原体等非典型病原体感染时变化不明显或稍增高^[3-4]。某些自身免疫性疾病也常表现为发热,全身炎症反应增强,往往会被误认为感染。而 NAP 积分在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及强直性脊柱炎等疾病中与正常对照无明显差异^[5]。

临床上也可出现非感染性疾病时 NAP 积分增高的现象,如外科手术后、使用集落刺激因子(CSF)后及某些肿瘤(如肝癌、胃癌)等。生理情况下如妊娠时也可出现 NAP 积分增高。血液系统疾病中的真性红细胞增多症、再生障碍性贫血及急性淋巴细胞白血病等也可导致 NAP 积分增高。NAP 积分降低主要见于慢性粒细胞白血病、阵发性睡眠性血红蛋白尿及恶性组织细胞病等。

NAP 积分的影响因素相对较少,在诊断细菌性感染时是一项比较稳定的指标,有助于与血液病或风湿病等鉴别,但因其操作相对繁琐,不能为临床提供快速简便的实验室结果,目前在临床应用已不广泛,但仍不失为一个有意义的生物标志物。

4. C 反应蛋白(CRP): CRP 是急性时相反应蛋白之一,是一个敏感的炎症指标,常于疾病初发

的 6~8 h 开始升高,24~48 h 达到高峰,升高幅度与感染或炎症严重程度呈正相关。CRP 检测快速、便捷,不受年龄、性别、贫血与否等因素的影响,且较白细胞计数变化更具特异性。近年来,临床实验室采用了超敏感检测技术,能准确检测低浓度的 CRP,提高了试验本身的敏感度和准确度,称为超敏 CRP。

细菌感染时,血清 CRP 可呈中等至较高程度升高,80% 的患者 CRP 超过 100 mg/L,88%~94% 的患者超过 50 mg/L^[6-7]。病毒感染时,CRP 的水平多正常或轻度升高^[8]。定量测定脑脊液及其他浆膜腔积液中的 CRP 水平亦可对脑膜炎和浆膜腔炎症的鉴别诊断有一定帮助。但 CRP 的特异性并不高,在许多非感染性疾病如外伤、手术、心肌梗死、恶性肿瘤,特别是自身免疫性疾病时也可显著升高^[9]。

CRP 水平与感染范围和感染严重程度有一定关系,当 CRP 水平为 10~99 mg/L 时多提示局灶性或浅表性感染, ≥ 100 mg/L 时多提示脓毒症或侵袭性感染。但其对重症感染及血流感染的预测价值不如降钙素原(PCT)。

血清 CRP 水平动态变化的过程在一定程度上可以用来预测感染性疾病的预后和复发,并可用来评估抗菌治疗的反应。英国胸科协会制定的指南中推荐,监测 CRP 水平是评价社区获得性肺炎(CAP)治疗成败的有用指标^[10]。CRP ≤ 100 mg/L 具有与 CURB-65(C: 意识障碍, U: 尿素氮, R: 呼吸频率, B: 血压, 65: 年龄)和肺炎严重指数(pneumonia severity index, PSI)评分类似的阴性预测效果,提示无需有创呼吸支持和(或)应用血管活性药物。因此,CRP 水平低的 CAP 患者在门诊治疗是比较安全的。抗感染治疗过程中,动态监测 CRP 水平的变化可辅助判断疗效,CRP 下降至正常可作为停药指标之一。但 CRP 并不是病死率的有效预测指标^[11-12]。

5. 内毒素: 内毒素是革兰阴性菌细胞壁中的一种特殊组分——脂多糖,由特异多糖、核心多糖和脂类 A (lipid A) 三部分组成。内毒素主要是在细菌死亡后从菌体中释放,也可由细菌自发地以胞吐(exocytosis)方式释放。虽然内毒素检测有助于革兰阴性菌感染的快速诊断,高内毒素血症也常提示革兰阴性菌感染且病情较重,预后不良,但因特异性较差,在临床工作中并不常用^[13]。临床研究结果证实,该方法在诊断革兰阴性菌感染和脓毒症时敏感度较高(85.3%),但特异度较低(44%)^[14],因此,仅凭内毒素的检测来诊断革兰阴性菌感染的价值并

不高。

二、近年开始临床应用的细菌感染生物标志物

1. 降钙素原(PCT):PCT 是无激素活性的降钙素的前体物质,是由 116 个氨基酸组成的糖蛋白,结构上包括降钙蛋白、降钙素和 N 端残基片段。生理情况下,PCT 主要由甲状腺 C 细胞合成分泌。法国学者 Assicot 等^[15] 在 1993 年首先提出,PCT 可以作为细菌感染的标志物。在细菌感染时,肝脏的巨噬细胞和单核细胞、肺及肠道组织的淋巴细胞及内分泌细胞,在内毒素、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及 IL-6 等作用下合成分泌大量的 PCT,导致血清 PCT 水平显著升高。

常用的检测方法、动态变化及干扰药物:目前 PCT 可通过定量、半定量和定性的方法检测(表 1)。定量检测的方法主要有电化学发光法(ECLIA)和酶联免疫荧光法。电化学发光法和酶联免疫荧光法的检测特异度、敏感度和精密度均较高。二者不同之处在于电化学发光法是全自动检测,检测通量高,检测时间短。而酶联免疫荧光法为半自动检测,检测通量较低,单次检测的时间相对较长。半定量的检测方法主要为胶体金比色法(BRAHMS PCT-Q-半定量快速实验),半定量 PCT 操作简单、报告结果快、不需特殊仪器,但易受操作者主观因素的影响,尤其是接近阳性临界值时结果较难判断。定性检测的方法主要为免疫层析法,常用于床旁检测(POCT),其特点是机器小型便捷,样本周转时间短,但该方法的精密度相对较低。目前,国内外最常用的检测方法有瑞士罗氏公司的电化学发光法,法国梅里埃公司的酶联免疫荧光法,美国赛默飞公司的胶体金比色法和化学发光法。由于以上 3 家公司使用的是相同的抗体和制备标准,所以其检测结果具有可溯源性,并且检测结果之间具有较高的相关性与一致性。PCT 诊断细菌感染的折点(cut-off)值也是基于应用上述检测方法进行大量临床研究而得出的。

PCT 在细菌感染引起的全身性炎症反应早期(2~3 h)即可升高,感染后 12~24 h 达到高峰,PCT 浓度与感染严重程度呈正相关,感染消失后恢复正

常,因此对严重细菌感染的早期诊断、判断病情严重程度、预后、评价抗感染疗效、指导抗菌药物应用等方面都具有较高的临床价值。在慢性非特异性炎症、自身免疫性疾病、肿瘤发热、移植物抗宿主排斥反应等疾病中,PCT 浓度不增加或仅轻度增加,因此也可用于发热等疑似感染的鉴别诊断。PCT 的检测结果可受到某些药物的干扰:如 OKT3、单克隆抗体、多克隆抗体及白细胞介素(IL)等,这些药物可引起内源性细胞因子的急剧改变而导致 PCT 增高;其他一些药物如万古霉素、亚胺培南、头孢噻肟、去甲肾上腺素、多巴胺、多巴酚丁胺、肝素和呋塞米等,只有在大于常规治疗剂量时才有可能引起 PCT 的增高。常见可以影响 CRP、末梢血白细胞等炎症指标的药物如肾上腺皮质激素和非甾体类药物,并不会引起 PCT 浓度的变化^[16]。

对全身与局部感染的诊断价值:PCT 是目前临床常用的判断脓毒症的重要工具。2008 年美国危重症医学会和感染疾病学会提出,可将 PCT 作为鉴别细菌感染和其他炎症反应状态的诊断标志物^[17]。2012 年我国发表了由降钙素原急诊临床应用专家共识组制定的“降钙素原急诊临床应用的专家共识”,文中提到可将 PCT 作为诊断脓毒症和识别严重细菌感染的生物标志物,当 PCT 浓度升至 2~10 μg/L 时,很可能为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克,具有高度器官功能障碍的风险;当 PCT 浓度超过 10 μg/L 时,高度提示为严重细菌性脓毒症或脓毒性休克,并常伴有器官功能衰竭,具有高度死亡风险^[18]。最近一项纳入 30 个研究共 3 244 例患者的荟萃分析结果提示,将 PCT 折点定为 1.1 μg/L 对早期识别脓毒症的敏感度为 77%,特异度为 79%^[19]。脓毒性休克的患者 PCT 水平可高达 4~45 μg/L^[20]。

PCT 在局灶性细菌感染中往往正常或轻度升高。2011 年的“欧洲成人下呼吸道感染管理指南”中推荐 PCT 可以用于评估 CAP 患者的病情,指导抗菌药物的应用^[21]。我国 2012 年制定的“降钙素原急诊临床应用专家共识”中提到,当 PCT 浓度在

表 1 不同实验室降钙素原检测方法比较

方法学	电化学发光法	酶联免疫荧光法	胶体金比色法	免疫层析法
是否定量	定量	定量	半定量	定性
检测范围(μg/L)	0.02~100	0.05~200		
检测时间(min)	18	15~60	30	>25
自动化程度	全自动	半自动	手动、半自动	手动
仪器特点	通量大,用于检验科	通量小,也可用于检验科	床旁检测	床旁检测

0.05 ~ 0.50 $\mu\text{g/L}$ 时,患者无或仅有轻度全身炎症反应,可能为局部炎症或局部感染;当 PCT 浓度在 0.5 ~ 2.0 $\mu\text{g/L}$ 时,提示中度全身炎症反应,可能存在感染,也可能为严重创伤、大型手术、心源性休克等所致^[18]。文献报道 PCT 水平轻度增高,在 0.1 ~ 0.5 $\mu\text{g/L}$ 时提示局部细菌感染,如下呼吸道细菌感染,需要使用抗菌药物治疗^[22]。儿童肺炎中,细菌性肺炎时 PCT 多 > 0.5 $\mu\text{g/L}$,以 PCT 2 $\mu\text{g/L}$ 作为判定折点时,敏感度为 100%,特异度为 98%^[15]。在一项纳入 21 个研究共 6 007 例肺炎患者的荟萃分析结果显示时,PCT 增高的危重患者可能预后不良,若以 PCT 0.5 $\mu\text{g/L}$ 作为预后判定折点时,总体特异度为 0.77,但其敏感度较低,约 0.46 (95% *CI* 为 0.33 ~ 0.59)^[23]。PCT 在其他局部感染,如皮肤软组织感染中增高往往不明显,但对住院的糖尿病足患者的诊断有一定的意义^[24]。

对判定脓毒症预后及决定抗感染疗程的意义:动态监测 PCT 有助于判断脓毒症患者的预后,经过有效的抗感染治疗,脓毒症患者 24 h 后循环中 PCT 水平可降低 50%。PCT 降低的程度和存活率升高正相关,PCT 水平持续增高或居高不下者提示预后不良。据统计分析,脓毒症患者 PCT 在 72 h 内下降 > 80%,其病死率的阴性预测值约为 90%,经治疗后 PCT 仍继续增高或不下降时,对病死率的阳性预测值可达 50%^[25]。但也有研究结果表明,PCT 可能不适用判断围手术期腹腔感染脓毒性休克患者的预后,Jung 等^[26]通过连续监测 PCT 的变化后发现,PCT 持续 > 0.5 $\mu\text{g/L}$ 的患者中仍有 50% 治疗成功;而 PCT 下降 80% 的患者中,却有 40% 的患者治疗失败。

除细菌感染的诊断和预后判断外,PCT 也可用来指导抗生素的使用。三项随机对照研究结果表明:治疗社区获得性下呼吸道感染,当 PCT 水平低于 0.1 $\mu\text{g/L}$ 时不使用抗生素;PCT 水平 > 0.25 $\mu\text{g/L}$ 推荐开始使用抗生素作为指导标准,与对照组相比,PCT 指导组下呼吸道感染患者的抗生素使用显著减少,并可减少抗生素带来的不良反应^[27-29]。随后的系统评价结果也表明,应用 PCT 来指导急性呼吸道感染患者的抗菌药物使用,减少了抗生素的暴露时间(中位值从 8 d 降至 4 d),且未增加病死率及治疗失败率^[30]。最近的研究结果提示,PCT 指导 ICU 患者的抗生素停用不仅能减少治疗时间和用药量,并且 28 d 的病死率较对照组降低了 5% (20%, 25%, $P=0.0122$),1 年的病死率降低了 7% (36%, 43%,

$P=0.0188$)^[31]。2016 年由美国胸科学会和美国感染病学会共同颁布的“医院获得性肺炎治疗指南”中建议,在治疗医院获得性肺炎或呼吸机相关性肺炎时,推荐仅依靠临床标准来决定是否使用抗生素;但推荐通过临床标准联合 PCT 测定来指导抗生素的停用^[32]。

其他:PCT 对鉴别发热患者的病因及病原学有一定的临床意义。细菌感染时内毒素或 IL (如 IL-1 β) 等增高可引起 PCT 的增高^[33]。在病毒感染时,机体干扰素- γ 增高,会降低 IL-1 β 对 PCT 的上调作用,故可用 PCT 值来粗略区分病毒和细菌感染。对真菌感染,一项荟萃分析结果显示,危重侵袭性真菌感染时 PCT 可以轻中度增高,一般在 1 $\mu\text{g/L}$ 左右^[34],但纳入这项荟萃分析的研究病例数较少。也有研究提到不同病原体所致脓毒症中,革兰阴性杆菌感染时 PCT 增高比革兰阳性菌感染时更显著^[35]。在自身免疫性疾病时(如炎症性肠病、颞动脉炎、结节性动脉炎、Still 病、系统性红斑狼疮及痛风等),虽然多种细胞因子的表达增多,但 PCT 一般不会增高^[36-37]。但韦格纳肉芽肿的患者,没有合并感染时 PCT 也可增高至 1 $\mu\text{g/L}$,类风湿关节炎患者 PCT 也有轻度增高。在鉴别自身免疫性疾病是否合并感染时,PCT 比 CRP 更有意义,PCT 的敏感度和特异度均为 75%,而 CRP 的敏感度为 95%,特异度只有 8%^[38]。在系统性红斑狼疮患者治疗过程中再次出现发热,PCT 可作为一个非常好的标志物,用来鉴别是狼疮活动还是继发细菌感染,当 PCT $\geq$ 0.5 $\mu\text{g/L}$ 时强烈提示合并细菌感染,但 PCT 未增高并不能完全排除感染^[39]。

临床常见可引起 PCT 增高的非感染性疾病有胰腺炎、缺血性肠病、肺水肿、严重创伤、手术、热休克及甲状腺髓样癌等。终末期肾病患者 PCT 增高,可能与生物标志物的清除下降有关。

PCT 是目前临床常用且参考意义较大的重要细菌感染的生物标志物,但仅用 PCT 来鉴别感染与否并不可靠。目前主要用于全身重症细菌感染的诊断,也可根据其动态变化判断感染的严重程度、治疗效果、评估预后并指导抗菌药物治疗的启动及停用。PCT 在局灶性感染中往往正常或仅有轻度增高,因此不能作为细菌感染的唯一判断标准。但 PCT 在一些非细菌感染引起的发热中往往不会增高,因此可以作为发热的病原学及病因学判断的辅助指标。与其他标志物同样,在应用中也要注意结合患者临床表现及联合其他生物标志物一起进行动态评价。

2. IL-6: IL-6 是固有免疫系统对损伤和感染最初反应所表达的重要细胞因子,可促进肝脏产生急性阶段反应物如 CRP,同时也可刺激和改变骨髓细胞,产生更多的多形核白细胞。在炎症反应中,IL-6 的升高早于其他细胞因子,也早于 CRP 和 PCT,而且持续时间长,因此可用来辅助急性感染的早期诊断。细菌感染后 IL-6 水平迅速升高,可在 2 h 达高峰,其升高水平与感染的严重程度相一致,但 IL-6 用来鉴别感染与非感染的特异性不如 PCT 和 CRP。某些非感染状态下也可以出现 IL-6 升高,如手术、创伤、无菌性急性胰腺炎及自身免疫性疾病等。IL-6 也可用来评价感染严重程度和判断预后,当 IL-6 > 1 000 $\mu\text{g/L}$ 时提示预后不良^[40]。动态观察 IL-6 水平也有助于了解感染性疾病的进展和对治疗的反应,但其确切的临床应用价值还有待更多的研究结果支持。

IL-6 的检测方法主要有生物学检测方法和免疫学检测方法。前者因操作复杂、周期长且需细胞培养等,目前已较少用。后者是临床常用的检测方法,已有商品化试剂盒供应,如 IL-6 电化学发光免疫分析试剂盒等。由于内毒素和一些细胞因子可能诱导 IL-6 产生,标本最好采集在无内毒素的试管内,迅速分离血清、冷藏。健康人血清中 IL-6 含量极低,各地报道的正常参考值因所采用的方法和实验条件不同而差异较大,因此各实验室自己正常参考值的确定十分重要。IL-6 检测的相对优势在于急性感染的早期发现。

3. 肺炎链球菌尿抗原:肺炎链球菌是 CAP 的最重要致病细菌,属难培养的“苛养菌”之一。传统的细菌培养方法阳性率低、周期长,再加上使用抗生素后阳性率更低等因素限制了其诊断价值。用体外快速免疫层析检测方法测定患者尿液肺炎链球菌抗原,可作为肺炎链球菌肺炎的辅助诊断^[41]。

尿抗原检测法操作简单、快速,且特异性较高,不受初始抗菌药物使用的影响。早期研究报道其敏感度为 50% ~ 80%,特异度 > 90%^[42-44],当整合了 13 种血清型肺炎链球菌的特异多糖抗原后,其检测的敏感度可达 97%,特异度接近 100%^[45]。Monno 等^[46]对 1 414 例 CAP 患者的回顾性研究结果显示,该方法敏感度显著高于痰培养和血培养;李洁等^[47]的研究也得到类似结论。此外,当肺炎患者合并其他器官肺炎链球菌感染时,也可针对相应感染部位的体液,如胸腔积液、脑脊液等进行抗原检测,以提高检出率^{万方数据}。该方法的缺陷是感染肺炎链球菌后

该抗原持续存在,3 个月后浓缩尿检测仍为阳性,最长可维持 1 年以上^[48],既往发生过肺炎链球菌感染者可能出现假阳性,因此不适用于复发病例的检测,也较难区分现症与既往感染。

4. 嗜肺军团菌尿抗原:军团菌属种类繁多,目前已确认的有 52 种,70 多个血清型,常见的有嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, LP)、米克戴德军团菌、杜莫夫军团菌、佐丹军团菌、博兹曼军团菌及长滩军团菌等,其中与人类疾病关系最为密切的是 LP,目前已发现有 16 个血清型,我国军团菌肺炎以 LP1 和 LP6 为主^[49]。军团菌感染患者的尿液中可排出一种具有热稳定性及抗胰蛋白酶活性的抗原,其在尿液中的浓度是血清中的 30 ~ 100 倍。尿抗原可在发病 1 d 内即被检测到,大约可在体内持续存在至有效抗菌治疗的数日或数周后^[50]。因此,可通过测定尿抗原来实现军团菌感染的快速、早期诊断。

军团菌体外培养困难,阳性率极低,目前尿抗原检测法是国外诊断军团菌肺炎的一线方法,2012 年的荷兰成人 CAP 指南中甚至建议所有的重症 CAP 患者,在入院后均应检测军团菌尿抗原^[51]。该方法准确性较好,其诊断 LP1 型军团菌感染的敏感度为 80% ~ 90%,特异度 > 99.5%^[52]。其敏感度还可能与患者感染类型有关,如旅游相关性、社区获得性及医院获得性军团菌感染患者的检测敏感度分别为 94%、76% ~ 87% 和 44% ~ 46%^[53]。军团菌尿抗原阳性与否也可能与疾病严重程度相关,轻症患者尿抗原敏感度为 40% ~ 53%,而重症患者的敏感度可达 88% ~ 100%^[54]。用浓缩的尿标本可提高检测的敏感度^[55]。

尿抗原检测法的缺点在于目前仅限于诊断 LP1 型军团菌,有文献报道在用来检测其他菌种及血清型时其敏感度可下降至 29% ~ 31%^[56],可能会导致漏诊。此外,部分患者抗原转阴时间过长,不能确定是新近感染还是既往感染。

三、可能有临床应用价值的细菌感染生物标志物

近年来,国内外关于一些新的特异性标志物对细菌感染或脓毒症早期诊断价值的研究日益增多,如可溶性髓系细胞表达触发受体-1 (TREM-1)、肾上腺髓质素 (ADM)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (suPAR)、sCD14 亚型 (Presepsin) 和脂多糖结合蛋白 (LBP) 等被认为是较有价值的脓毒症早期诊断和预后判断的标志物,将来有可能应用到临床。

1. TREM-1: TREM-1 是与感染相关的免疫球蛋白

白超家族受体成员之一, sTREM-1 是其可溶性形式。sTREM-1 在急性炎症反应时在中性粒细胞及单核/巨噬细胞表面表达, 释放于血液或体液, 出现早, 半衰期较短^[57]。其增高可见于细菌性脑膜炎、细菌性胸腔积液、慢阻肺合并感染和脓毒血症等患者; 而在非感染性炎症疾病中很少或者不表达, 提示其可作为诊断细菌感染的较特异的指标^[58]。

Gibot 等^[59]发现, 通过测定支气管肺泡灌洗液(BALF)中 sTREM-1 水平鉴别诊断细菌或真菌性肺炎的敏感度达 98%, 特异度为 90%, 是最强的独立预测因子之一; 另一项研究结果表明, 血浆中 sTREM-1 诊断 ICU 患者细菌感染的敏感度达 96%, 特异度为 89%, 阳性似然比为 8.6 (95% CI 为 3.8 ~ 21.5), 阴性似然比为 0.21 (95% CI 为 0.01 ~ 0.20)^[60]。Jiyong 等^[61]对 1966—2008 年中 73 项研究的荟萃分析结果表明, sTREM-1 诊断细菌感染总体的敏感度为 82%, 特异度为 86%, 阳性似然比为 5.66 (95% CI 为 3.41 ~ 9.38), 阴性似然比为 0.21 (95% CI 为 0.12 ~ 0.40), 诊断优势比达 26.35 (95% CI 为 10.32 ~ 67.28)。但 sTREM-1 对细菌性泌尿系统感染诊断的敏感度仅为 18%, 可能在于尿液形成过程中被稀释并清除导致浓度减低, 因此不适用于泌尿系统感染的筛查性诊断。此外, 感染患者 sTREM-1 升高与疾病严重程度和预后相关, Dimopoulou 等^[62]发现感染性休克患者血清 sTREM-1 水平显著高于无休克的脓毒症患者 ($P = 0.002$), 若以 >750 ng/L 作为临界浓度, 感染性休克的风险比值比达 4.53。最近的荟萃分析结果提示, 感染患者中 sTREM-1 水平升高者的病死率是未增高者的 2.54 倍^[63]。另有研究结果显示, sTREM-1 在脓胸、肺炎性胸腔积液患者胸腔积液中的表达水平显著高于结核性胸腔积液、恶性胸腔积液及漏出性胸腔积液^[64]。

虽然许多研究结果证实 sTREM-1 与感染特异相关, 但也有研究认为它作为感染严重程度的特异性标志物仍存在争议。Bopp 等^[65]认为在感染早期阶段的脓毒症、严重脓毒症及感染性休克三组患者中, 血浆 sTREM-1 水平差异并无统计学意义, 且在生存组与死亡组之间亦无差异。Phua 等^[66]也报道 sTREM-1 对诊断脓毒性休克无帮助。Anand 等^[67]发现 BALF 中 sTREM-1 升高对诊断呼吸机相关肺炎(VAP)价值不大。近年来又有研究结果显示, 在非感染性炎症如急性胰腺炎、慢阻肺、心脏骤停心肺复苏术后、心脏及腹部的外科手术、早期烧伤、类风湿

性关节炎及炎症性肠病等患者中 sTREM-1 水平也会增高^[68]。

总之, sTREM-1 在感染的诊断、预后判断及治疗指导方面可能具有潜在的重要价值, 但仍待更进一步的研究来验证。

2. 肾上腺髓质素前体 (pro-ADM): 肾上腺髓质素 (ADM) 是一种新的舒血管活性多肽, 主要来源于血管内皮细胞和平滑肌细胞, 具有抗感染和炎症调节的作用。但 ADM 本身生成后迅速从循环中清除, 因此检测困难。ADM 起源于一个较大的前体肽, 该前体肽经剪切后形成多个具有不同生物活性的片段, 称为 ADM 前体中段 (pro-ADM), 其在血液循环中较 ADM 稳定, 可直接反映迅速减弱的 ADM 活性肽水平。

Christ-Crain 等^[69]报道 pro-ADM 可作为脓毒症的预测标志物, 危重患者从无感染发展到脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克, 体内 pro-ADM 会逐渐升高; 以 3.9 $\mu\text{g/L}$ 作为临界值, 其诊断脓毒症的敏感度为 83.3%, 特异度为 87.8%, 诊断准确性优于 CRP 和 PCT。最近一项关于恶性血液病发热患者的研究报道, 与 PCT 相比, pro-ADM 在局部细菌感染患者中也明显增高, 通过测定 pro-ADM 水平可预测局部细菌感染和区分全身炎症反应综合征 (SIRS) 中的脓毒症患者^[70]。此外, pro-ADM 也可作为重症感染患者风险评估和预后的有效标志物之一, 脓毒症死亡组患者的 pro-ADM 水平显著高于生存组, 其用来预测脓毒症不良预后的受试者工作曲线 (ROC 曲线) 下面积为 0.81, 与急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 和简化急性生理学评分 (simplified acute physiology score, SAPS) II 结果类似^[69]。Bello 等^[71]发现, CAP 患者体内 pro-ADM 水平与 PSI 评分和 CURB-65 评分呈正相关, 是预测 CAP 患者预后的有效指标。

3. suPAR: suPAR 是尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (uPAR) 的可溶形式。生理条件下, uPAR 主要在中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞等中表达, 在细胞活化、迁移、黏附及渗出中起重要作用^[72]。当炎症刺激时, suPAR 可从细胞表面裂解释放到体液中, 血浆、尿液、脑脊液、BALF、腹水及胸腔积液中均可检测到。近年来大量的研究结果显示, suPAR 作为一种新型标志物, 其水平高低与多种疾病的病理过程及预后评估密切相关, 如某些肿瘤、感染性疾病、亚临床器官损害及某些慢性疾病等^[73]。

目前已有多项研究结果提示, suPAR 作为一种新型的炎症标志物, 对脓毒症的早期诊断、预后评估、严重程度分级以及指导治疗等方面具有一定的价值。Koch 等^[74]发现, 脓毒症患者血清 suPAR 水平显著高于非脓毒症患者, 但血清 suPAR 诊断脓毒症的 ROC 曲线下面积为 0.62, 低于 PCT 的 0.86 和 CRP 的 0.78, 提示 suPAR 在脓毒症中的诊断价值并不优于 PCT 和 CRP。Savva 等^[75]在研究 VAP 合并脓毒症患者时发现, 病情严重程度与血浆中 suPAR 浓度呈正相关, 当 suPAR 的截断值为 10.5 $\mu\text{g/L}$ 时, 区分脓毒症严重程度的特异度和阳性预测值分别为 80.0% 和 77.6%, 高于 PCT (72.1%) 和 APACHE II 评分 (73.3%); 区分不同严重程度脓毒症时 suPAR 的 ROC 曲线下面积为 0.758, 同样高于 PCT 的 0.652, 表明作为评估脓毒症严重程度的指标有一定优越性。在预测脓毒症患者预后时, 血浆中 suPAR 浓度越高, 脓毒症患者出现不良预后的风险越大。Huttunen 等^[76]发现, 当 suPAR 的截断值为 11 $\mu\text{g/L}$ 时, 其预测脓毒症患者不良预后的准确性较高, ROC 曲线下面积为 0.84, 近似、甚至优于序贯器官衰竭估计评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)。Backes 等^[77]对 suPAR 在全身感染或炎症患者中的应用价值进行系统评价后发现, suPAR 水平对于危重脓毒症、SIRS 以及菌血症患者的诊断价值并不高, 但其预测病情严重程度、器官功能障碍及病死率等的价值确实优于传统生物标志物 (包括 CRP 及 PCT 等)。

总之, suPAR 作为单一生物标志物, 在感染性疾病的诊断, 尤其是脓毒症诊断中的价值并不优于其他传统的指标, 但其对疾病预后的预测价值是明确的^[78]。随着越来越多相关研究的深入开展, suPAR 作为一个可以用来辅助诊断, 特别是预测脓毒症患者预后的新型标志物, 可能拥有广阔的临床应用价值。

4. sCD14 亚型: CD14 是脂多糖-脂多糖结合蛋白复合体的受体, 可将内毒素信号下传, 逐渐激活下游一系列酪氨酸蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶, 最后诱导多种细胞因子, 如 TNF- α 、 γ -干扰素、IL-1 β 、IL-8 和 IL-6 等的释放^[79-80]。CD14 分为膜结合性 (mCD14) 和可溶性 (sCD14) 两种形式, 前者主要表达在单核和巨噬细胞表面, 对脂多糖有高亲和力; 后者分布于血浆中, 由 mCD14 脱落或细胞分泌产生, 最近因发现 sCD14 亚型与脓毒症相关, 故命名为 Presepsin。

研究表明, 感染患者血中 Presepsin 的浓度

显著高于非感染患者, 重度脓毒症患者显著高于普通脓毒症患者^[81-82]。最近的荟萃分析结果表明, Presepsin 诊断脓毒症的总体敏感度为 86%, 特异度为 78%, 显著高于 PCT、CRP 和 IL-6 等临床常用的脓毒症标志物^[83]。PCT 一般在感染后 4 h 开始升高, 峰值多出现在 1 d 后, Presepsin 在脓毒症时升高可能更早、速度更快^[84]。动物脓毒症模型结果提示, 感染 2 h 后 Presepsin 开始升高, 3 h 达峰值, 4 ~ 8 h 下降, 提示其在脓毒症早期快速诊断方面有一定的优势^[85]。

Presepsin 不仅在脓毒症早期诊断方面有潜在应用价值, 还可用来评估脓毒症的严重程度以及预后。Caironi 等^[86]发现在严重脓毒症及脓毒症休克患者中, 死亡组入院第 1 天 Presepsin 水平显著高于生存组, 并且 Presepsin 水平和 SOFA 评分及血流动力学稳定性均有相关性, 其对预后的评估价值高于 PCT。另一项研究也得出相似的结论, 其评估发病 30 d 内患者死亡风险的价值显著优于 IL-6、CRP 和 PCT, 并且与 APACHE II 和 SOFA 评分有显著相关^[87]。

因此, Presepsin 作为一种新的脓毒症生物学标志物, 在脓毒症的早期诊断和预后判断中有较高的临床应用前景。目前, 已有相关厂家研制出了专门用于定量检测全血或血浆中 Presepsin 浓度的测定仪, 采用了化学发光酶联免疫的检测方法, 测定时间只需 21 min, 准确性和 ELISA 法相当^[88]。

5. LBP: LBP 是一种存在于人和动物血清中的糖蛋白, 可与细菌脂多糖的类脂 A 成分结合, 催化脂多糖结合 CD14, 刺激单核细胞、内皮细胞等释放 IL-1、IL-6 及肿瘤坏死因子等炎症介质, 导致炎症反应失控及免疫防御功能下降, 引起 SIRS、脓毒性休克甚至多器官功能障碍综合征^[89]。LBP 在健康人血中水平较低, 当有微生物感染及炎症发生时, 血清 LBP 浓度会迅速升高^[90]。

国内对 80 例 ICU 患者的前瞻性研究发现, LBP 在脓毒症的诊断和预测方面具有一定价值。当 LBP 血清浓度高于 26.8 mg/L 时诊断脓毒症的敏感度和特异度分别为 97.1% 和 95.9%; 当 LBP 血清浓度高于 54.2 mg/L 时, 预测脓毒症预后的敏感度和特异度分别为 85.2% 和 80.0%^[91]。但另外一项纳入 41 例 ICU 患者的研究结果表明, 尽管重症脓毒症患者发病后各时间点 LBP 血清水平较正常对照组均显著升高, 但死亡组患者各时间点血清 LBP 水平与存活组比较差异不显著, 提示 LBP 仅反映机体急性炎症反应, 而不能作为判断预后的有效指标^[92]。最

近对 8 项研究共 1 684 例患者的系统评价结果显示,LBP 水平对脓毒症的诊断敏感度仅为 0.64 (95% *CI* 为 0.56 ~ 0.72), 特异度为 0.63 (95% *CI* 为 0.53 ~ 0.73), 提示 LBP 诊断脓毒症的价值并不理想, 但因其纳入的研究采用了不同的诊断标准, 研究间异质性较大^[93]。目前关于 LBP 在脓毒症诊断和预后预测方面的意义各研究报道结果不一, 尚需进一步研究明确其价值。

上述各种生物标志物鉴别感染与非感染的应用价值见表 2, 在脓毒症等疾病中的应用价值见表 3。如表所示并没有任何一个新的单一的指标具备很高的特异度和敏感度, 尚需与白细胞总数及分类、CRP 和 PCT 等相结合。多个指标的联合检测, 可提高对感染性疾病的早期诊断率和预后判断价值。如法国 Robriquet 等^[98]发现 CRP 和 PCT 与患者体温结合提高了 ICU 感染的诊断率。Gibot 等^[99]将 CD64、PCT、sTREM-1 联合起来建立脓毒症诊断评分, 提高了对脓毒症的诊断效率。

表 2 不同生物标志物用于区分感染和非感染的
诊断价值^[94-96]

生物标志物	研究种类	敏感度 (%)	特异度 (%)
CRP	荟萃分析(1 386 例)	75	67
PCT	荟萃分析(3 244 例)	77	79
IL-6	队列研究(327 例)	82	75
sTREM-1	荟萃分析(1 795 例)	79	80
LBP	队列研究(327 例)	57	85
suPAR	荟萃分析(1 237 例)	73	79
Presepsin	病例对照研究(859 例)	71	86

注: CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原; IL-6: 白细胞介素 6; sTREM-1: 可溶性髓系细胞表达触发受体-1; LBP: 脂多糖结合蛋白; suPAR: 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

表 3 不同生物标志物在脓毒症等感染中的
应用价值^[97]

生物标志物	诊断价值	预后价值	疾病
CRP	有	无	脓毒症
PCT	有	有	脓毒症, 肺炎
sTREM-1	有	有	脓毒症, 肺炎, 脑膜炎
pro-ADM	有	有	肺炎
suPAR	低	有	脓毒症, 结核
Presepsin	有	有	SIRS, 脓毒症

注: CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原; sTREM-1: 可溶性髓系细胞表达触发受体-1; pro-ADM: 肾上腺髓质素前体; suPAR: 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

四、真菌感染相关生物标志物

1. (1,3)- β -D-葡聚糖(BG): BG 检测也称为

G 试验。葡聚糖广泛存在于真菌细胞壁中, 占其干燥重量的 80% ~ 90%, 其中 BG 占真菌壁成分的 50% 以上, 是真菌细胞壁上的特有成分。其存在形式是以(1,3)- β -糖苷键连接的葡萄糖残基骨架作为主链, 分支状 1-6- β -D 葡萄糖残基作为侧链。当真菌进入人体血液或深部组织后, 经吞噬细胞的吞噬、消化, BG 可从胞壁中释放出来, 从而使其在血液及其他体液中的含量增高。而在浅部真菌感染中, BG 往往未被充分释放, 故其在体液中的含量不高。此外, 接合菌(毛霉、根霉等)细胞壁不产生 BG; 隐球菌细胞壁外有荚膜包裹, 不易检测到细胞壁上的抗原, 即使在一定条件下荚膜自身可释放出微量的 BG 到血清中, 但仍小于阳性判断标准^[100]。

G 试验是早期诊断侵袭性真菌感染(IFI)有效的无创检测手段之一, 研究结果显示, 在发现临床表现及微生物学证据前, 血清中 BG 水平已经高于正常值。如粒细胞缺乏患者中, BG > 60 ng/L 的时间比临床诊断与最后确诊 IFI 平均提前 10 d 左右^[101]。BG 水平高低也可提示疾病的发展和预后, Pazos 等^[102]发现, 随着有效抗真菌药物的应用, 可很快出现 BG 水平下降及转阴, 而药物治疗无效的人群 BG 值无明显改变。虽然连续监测 BG 水平对于 IFI 的治疗效果及预后评估均有意义, 但尚不能单凭 BG 值降至正常作为停止抗真菌治疗的标准。

目前市场上有多种 G 试验方法, 不同方法使用的阳性界值标准也不同, 如日本 Seikagaku Kogyo 公司 Fungitec-Glucan 试剂的阳性界值定为 20 ng/L, 而美国 CapeCode 协会 Fungitell 方法的阳性界值常为 60 ng/L。Karageorgopoulos 等^[103]的一项荟萃分析结果显示, G 试验在确诊和拟诊 IFI 的敏感度为 76.8%, 特异度为 85.3%, 在确诊患者中的诊断敏感度为 79.1%, 特异度为 87.7%。Posteraro 等^[104]发现, 对于念珠菌脓毒症患者, G 试验的阳性预测值为 72.7%, 阴性预测值为 98.7%。Racil 等^[105]发现在诊断阈值为 60 ng/L 时, G 试验的敏感度为 88.9%, 但特异度只有 19.77%, 阳性预测值为 10.39%, 阴性预测值为 94.44%。

综上所述, 在诊断 IFI 时, G 试验具有较高的敏感度, 阴性结果可较好排除肺部真菌感染, 但部分研究的阳性预测值较低, 这可能与导致假阳性的各种因素有关, 如输注白蛋白或球蛋白、血液透析、输注抗肿瘤的多糖类药物、使用磺胺类药物、外科手术后及标本接触纱布等^[106]。

2. 半乳甘露聚糖(GM)试验: GM 检测也称为

GM 试验。GM 是广泛存在于曲霉和青霉细胞壁中的一类多糖,其基本化学结构是以 β -(1,4)-苷链连接成的 D-吡喃甘露糖为主链,以 α -(1,6)-苷链连接成的 D-吡喃半乳糖为支链,其半乳糖残基具有抗原性。

侵袭性曲霉感染的确诊要求组织或细胞病理见到真菌及其引起感染的证据,或无菌部位培养曲霉生长,但组织标本不易得到,培养也需要较长时间。2003 年美国食品与药品监督管理局已经通过认证,把应用酶联免疫吸附方法检测血清 GM 试验作为造血干细胞移植(HSCT)患者和白血病患者深部曲霉感染的辅助诊断方法。研究表明,对于深部曲霉感染的患者,血清 GM 试验增高可比影像学诊断提前 7 d 左右出现^[107]。在重症感染患者,动态监测 GM 试验水平,可有助于判断真菌播散程度、治疗反应和预后^[108],Maertens 等^[109]和 Boutboul 等^[110]发现,粒细胞缺乏和造血干细胞移植后的侵袭性曲霉病患者,治疗效果较好者血清 GM 试验结果稳定或下降,而病情加重或治疗失败者则明显升高。

GM 检测方法有酶联免疫吸附试验(ELISA)、放射免疫分析(RIA)和乳胶凝集试验(LAT)等,最低检测限度要求达到 5 ~ 10 ng/L。目前国内外血清 GM 试验阳性阈值仍难统一,美国食品药品监督管理局建议判断标准为 0.5 μ g/L,欧洲普遍使用的判断标准为 0.7 ~ 1.0 μ g/L,国内也多以 0.5 μ g/L 作为标准。较早的一项荟萃分析结果表明,界值为 1.0 μ g/L 时,确诊病例中 GM 试验的敏感度为 68%,特异度为 90%;当界值降至 0.5 μ g/L,敏感度升高至 82%,特异度降至 77%^[111]。最近国内对 4 种不同的阳性界值(0.5、0.6、0.8 和 1.0 μ g/L)的研究结果显示,采用 0.5 μ g/L 为临界值时,敏感度及特异度均较好,有助于早期诊断及治疗^[112]。检测血液外其他体液如 BALF、尿液及脑脊液中的 GM 试验,对辅助临床诊断也可起到重要作用。研究表明,当采用 0.5 μ g/L 为临界值时,BALF 的 GM 试验对诊断的敏感度为 70% ~ 94%,特异度为 85% ~ 92%^[113]。

研究结果证实,GM 检测对于恶性血液疾病及骨髓造血干细胞移植患者的侵袭性曲霉感染的诊断具有重要价值,但是否同样适用于非粒细胞缺乏患者,尤其是对合并肺部基础疾病患者早期诊断的价值仍有较大争议^[114]。几项针对非粒细胞缺乏患者侵袭性肺曲霉病的诊断研究结果表明,当采用 0.5 μ g/L 为临界值时,确诊病例中血清 GM 试验的

敏感度为 40.7% ~ 57.9%,特异度为 84.2 ~ 89.4%^[115-117],这些患者血清 GM 试验的敏感度要低于恶性血液疾病及骨髓造血干细胞移植患者。BALF 的 GM 试验可能对非粒细胞缺乏患者肺侵袭性曲霉感染有较大的诊断价值,若以 0.95 μ g/L 为临界值,BALF 中 GM 试验诊断非粒细胞缺乏患者侵袭性肺曲霉病的敏感度为 73.9%,特异度为 88%^[118]。此外,如果将 PCR 检测血清曲霉 DNA 或 G 试验与 GM 试验结合起来,也可提高诊断的准确性^[119]。

GM 试验可出现假阳性及假阴性现象。假阳性可见于静脉用哌拉西林-他唑巴坦,使用免疫球蛋白、血液制品,高剂量肾上腺皮质激素,透析,化疗导致严重黏膜炎的患者以及儿童和新生儿等。假阴性的产生与血中存在高滴度抗体、血液中真菌数量较少和抗原释放水平低有关。另外,预防性使用抗真菌药物可降低 GM 试验值导致出现阴性结果^[119-120]。为减少假阳性及假阴性结果,我国制定的“肺真菌病诊断和治疗专家共识”中将连续 2 次血清 GM 试验阳性作为曲霉感染的辅助诊断标准^[106]。但许多患者常因早期经验性抗真菌治疗,GM 试验结果可能已出现降低,造成间隔较长的连续血清 GM 试验监测的后一次试验结果为阴性。GM 试验阴性不能完全排除侵袭性曲霉病,单纯 GM 试验阳性也不是确诊的依据。

3. 隐球菌荚膜多糖抗原:隐球菌感染后在体内可形成大量荚膜多糖并释放入血液和脑脊液,通过检测血清和脑脊液等中的荚膜多糖抗原含量可早期、快速诊断隐球菌感染。目前使用的检测方法有乳胶凝集法(latex agglutination, LA)、酶联免疫法(enzyme immunoassay, EIA)和侧向层析法(lateral flow assay, LFA)等,其中以 LFA 法最快速,而临床实践中 LA 法最为常用^[120]。

LA 法是将抗隐球菌荚膜多糖抗体吸附于标准大小的乳胶颗粒上,用于检测患者血清、脑脊液、BALF 及尿液等标本中的隐球菌荚膜多糖抗原。用标本稀释液倍比稀释被检液体,取倍比稀释后的被检液体样本与乳胶试剂混合。结果判读:(1)无颗粒,均匀的乳浊液;(+):细小颗粒,乳白色背景;(++):小凝块,云雾状不均匀背景;(+++):小及大凝块,背景悬浮液;(++++):大的絮状凝块,背景清晰。参照乳胶凝集法试剂盒要求,取 $\geq$ (++) 的结果为阳性结果,效价值为此时的稀释倍数。质量控制:阳性质量控制品效价 $\geq$ (++) ,阴性对照品

效价 $< (+)$ 。目前市售试剂盒可以检测出最低为 $10 \mu\text{g/L}$ 的荚膜多糖抗原,文献报道该方法的敏感度为 $91.1\% \sim 100.0\%$,特异度为 $96\% \sim 100\%$ ^[121-125]。

血清或脑脊液荚膜多糖抗原滴度增高提示预后不良,高滴度 ($> 1:1024$) 与全身高隐球菌负荷和隐球菌高定量计数有关,是患者在接受全身系统抗真菌治疗期间预后不良的预测因素之一^[126]。Baddley 等^[127]的研究结果提示,局限性肺隐球菌病患者血清中较难检测到隐球菌抗原,如果血清中抗原滴度上升则提示该患者有播散的可能。在中枢神经系统感染时,血清抗原滴度常大于脑脊液的滴度^[126]。此外,通过动态监测荚膜多糖抗原滴度,结合其他临床因素可作为制定治疗方案的参考。有效治疗后,一般抗原滴度会逐渐降低,抗原滴度持续升高则提示感染未有效控制或产生耐药^[128-129]。但在感染治愈后,许多患者乳胶凝集试验阳性仍可持续相当长时间^[128]。

LA 法检测隐球菌荚膜多糖抗原存在着非特异性干扰,类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、结节病和结核等患者血清中的类风湿因子、巨球蛋白会对乳胶凝聚法产生影响,可导致假阳性结果,某些隐球菌外菌种如丝孢酵母菌感染也可引起假阳性^[130];假阴性结果主要由前带效应(系指虽有一定浓度的抗原存在,但因抗体过剩使反应信号弱化,出现弱阳性或阴性反应结果)引起,为避免前带效应的影响,除多次送检外,还可对试剂中抗体进行一定稀释后再检测。

EIA 法的敏感度和特异度与 LA 法类似,但其结果不受类风湿因子等的干扰,可以实现自动化结果分析;LFA 法运用了能和 4 种主要血清型隐球菌抗原反应的单克隆抗体,其敏感度为 99.5% ,特异度为 98% ,且该方法在室温下很稳定,反应时间快,10 min 出结果,对实验室条件要求较低,也可作为床旁初筛的方法^[131]。

五、 γ -干扰素释放试验(IGRAs)

IGRAs 是检测已受到结核分枝杆菌(MTB)抗原刺激致敏的 T 细胞,再次遭遇同类抗原后,释放 γ -干扰素的细胞数目或释放出 γ -干扰素水平的方法。与传统的 PPD 试验相比,该方法较少受到接种卡介苗与非结核分枝杆菌(NTM)的干扰,对辅助诊断活动性结核病与 MTB 潜伏感染(LTBI)有一定参考价值。LTBI 是指宿主感染 MTB 后的一种特殊状态,此时 MTB 在宿主体内处于滞留状态,有发展为活动性结核病的风险,世界卫生组织建议一旦确诊

应适当采取对策^[132]。

应用于 IGRAs 的特异性抗原主要为早期分泌抗原靶(ESAT-6)和培养滤液蛋白(CFP10)抗原,也有的试剂中又增加了 TB7.7 抗原多肽,前两种抗原主要存在于 MTB 复合群中,而在卡介苗和大多数 NTM 中缺失,因此提高了 IGRAs 对 MTB 的特异度。但值得注意的是 ESAT-6 和 CFP10 也可存在于少数几种 NTM 中,比如堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌和胃分枝杆菌等。因此,IGRAs 阳性仍不能排除上述 NTM 感染或 LTBI 的可能性。

目前较成熟应用在临床的 IGRAs 有两种,一种是采用 ELISA,检测全血中致敏 T 细胞再次受到 MTB 特异性抗原刺激后释放 γ -干扰素的水平,称为全血检测或结核感染 T 细胞免疫检测(QFT-GIT)。另一种是采用酶联免疫斑点技术(ELISPOT),测定外周血单个核细胞中能释放 γ -干扰素的效应 T 细胞数量,称为细胞检测或结核感染 T 细胞检测(T-SPOT. TB),目前我国各地医院应用较为普遍的是后一种检测方法。

QFT-GIT 法分为阴性对照组(N)、阳性对照组(P)和检测标本组(T),其结果判断方法为: $N < 0.5$ IU 时, $(T-N)/(P-N) \geq 0.60$ 时判为阳性,否则为阴性;当 $N \geq 0.5$ IU 时, $(T-N)/(P-N) \geq 0.85$ 时判为阳性,否则为阴性。T-SPOT. TB 法测定的是可释放 γ -干扰素的 T 细胞数量,经酶联免疫显色后,通过 ELISPOT 分析系统对斑点进行计数,1 个斑点代表 1 个细胞,计算出抗原特异性细胞出现的频率。结果判断方法为:在阳性对照孔结果良好的前提下,当阴性对照孔斑点数为 $0 \sim 5$ 时,阳性标本应为:(抗原 A 或抗原 B 斑点数)减去阴性对照孔斑点数后 > 6 ;当阴性对照孔斑点数 ≥ 6 时,阳性样本应为:(抗原 A 或抗原 B 斑点数) $> 2 \times$ 阴性对照孔斑点数。

Sester 等^[133]的荟萃分析结果表明,在诊断活动性结核病时,T-SPOT. TB 总体的敏感度和特异度分别为 81% ($95\% \text{ CI}$ 为 $78\% \sim 81\%$) 和 59% ($95\% \text{ CI}$ 为 $56\% \sim 62\%$);QFT-GIT 总体的敏感度和特异度分别为 80% ($95\% \text{ CI}$ 为 $75\% \sim 84\%$) 和 79% ($95\% \text{ CI}$ 为 $75\% \sim 82\%$)。另一项荟萃分析评价了 IGRAs 在中低收入国家对活动性结核诊断时的价值,T-SPOT. TB 总体的敏感度和特异度分别为 83% ($95\% \text{ CI}$ 为 $63\% \sim 94\%$) 和 61% ($95\% \text{ CI}$ 为 $40\% \sim 79\%$),QFT-GIT 总体的敏感度和特异度分别为 69% ($95\% \text{ CI}$ 为 $52\% \sim 83\%$) 和 52% ($95\% \text{ CI}$ 为 $41\% \sim 63\%$)^[134]。这些研究结果提示,仅凭 IGRAs

诊断活动性结核并不可靠,特异度较低,有可能将部分 LTBI 患者误诊为活动性结核。另外一项包含 26 680 例患者的荟萃分析结果也表明,与 PPD 试验类似,IGRAs 试验无法更好预测活动性结核病的发生^[135]。

在诊断 LTBI 方面,Pai 等^[136]的系统评价结果提示,QFT-GIT 的总体敏感度为 70% (95% CI 为 63% ~ 78%),在接种卡介苗患者的总体特异度为 96% (95% CI 为 94% ~ 98%),未接种者为 99% (95% CI 为 98% ~ 100%);T-SPOT.TB 的总体敏感度为 90% (95% CI 为 86% ~ 93%),总体特异度为 93% (95% CI 为 86% ~ 100%)。PPD 试验结果则异质性较大,只在未接种卡介苗者中诊断的特异度较高[97% (95% CI 为 95% ~ 99%)]。

综上所述,仅凭 IGRAs 阳性不能区分活动性结核病与 LTBI,也不能预测 LTBI 是否会发展为活动性结核病,但 IGRAs 阴性对排除 MTB 感染有一定帮助。与 PPD 试验相比,IGRAs 不受卡介苗接种与否的影响,也较少受 NTM 感染的影响,如用于 HIV 感染人群中筛查 LTBI,其敏感度会更高^[137]。

执笔:解放军总医院(刘又宁、解立新)

专家组成员(排名不分先后):解放军总医院(王睿、方向群、刘代红、余丹阳、陈良安、宋青),北京协和医院(徐英春、李太生),北京大学人民医院(黄晓军、王辉),东南大学附属中大医院(邱海波),浙江大学医学院附属邵逸夫医院(俞云松),复旦大学附属华山医院抗生素研究所(王明贵),中国医科大学附属第一医院(陈佰义),复旦大学附属中山医院(胡必杰),国家食品药品监督管理总局药品审评中心(赵明),南京军区总医院(施毅),四川大学华西医院(李为民),上海交通大学医学院附属瑞金医院(瞿介明、倪语星),中山大学附属第一医院(谢灿茂),上海交通大学附属第一人民医院(周新),首都医科大学附属北京朝阳医院(马迎民),贵州省人民医院(张湘燕),空军总医院(张波),中国医科大学附属第一医院(马晓春),天津医科大学总医院(邵宗鸿),首都儿科研究所(王天有),四川大学华西医院(吕晓菊),北京大学第三医院(翟所迪),哈尔滨医科大学附属第二医院(于凯江),北京大学第一医院(吕媛),台湾大学医院(薛博仁),南京军区福州总医院(张雷)

志谢 解放军总医院呼吸科在读博士生倪文涛医生和协和医院重症医学科苏龙翔医生在资料收集、整理及形成初稿之前的准备中做了大量不可或缺的工作

参 考 文 献

[1] Limper M, de Kruij MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever [J]. J Infect, 2010, 60 (6): 409-416. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.03.016.

[2] Karlsson A, Khalfan L, Dahlgren C, et al. Neutrophil alkaline phosphatase activity increase in bacterial infections is not associated with a general increase in secretory vesicle membrane components [J]. Infect Immun, 1995, 63 (3): 911-916.

[3] 刘燕. 超敏 C 反应蛋白、中性粒细胞碱性磷酸酶、白细胞及中性粒细胞检测分类在感染性疾病中的应用价值 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4 (16): 95. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2011.16.077.

[4] 叶卫平. PCT CRP 联合 NAP 积分检测在儿童呼吸道感染性疾病中的诊断价值 [J]. 浙江临床医学, 2015, 17 (1): 119-120.

[5] 王金钊, 杨毅茹. 中性粒细胞碱性磷酸酶积分对风湿性疾病诊断的临床意义 [J]. 中国当代医药, 2010, 17 (17): 87. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2010.17.050.

[6] Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein [J]. Eur J Intern Med, 2006, 17 (6): 430-433.

[7] Le Gall C, Désidéri-Vaillant C, Nicolas X. Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center [J]. Pathol Biol (Paris), 2011, 59 (6): 319-320. DOI: 10.1016/j.patho.2010.03.003.

[8] Kruger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ [J]. Respir Res, 2009, 10: 65. DOI: 10.1186/1465-9921-10-65.

[9] Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients [J]. Crit Care, 2006, 10 (1): R1.

[10] Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, et al. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia [J]. Clin Biochem, 2004, 37 (3): 204-209.

[11] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant? [J]. PLoS One, 2011, 6 (8): e23615. DOI: 10.1371/journal.pone.0023615.

[12] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, et al. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis [J]. J Crit Care, 2011, 26 (1): 54-64. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.04.011.

[13] Cohen J. The detection and interpretation of endotoxaemia [J]. Intensive Care Med, 2000, 26 (Suppl 1): S51-S56.

[14] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study [J]. J Infect Dis, 2004, 190 (3): 527-534.

[15] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet, 1993, 341 (8844): 515-518.

[16] Perren A, Cerutti B, Lepori M, et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia [J]. Infection, 2008, 36 (2): 163-166. DOI: 10.1007/s15010-007-7206-5.

[17] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (4): 1330-1349. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318169eda9.

[18] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原 (PCT) 急诊临床应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (9): 944-951. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.005.

[19] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis

- [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
- [20] Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin[J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(2): 253-263. DOI: 10.1016/j.ccc.2011.01.002.
- [21] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(Suppl 6): E1-E59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- [22] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(5): 651-662. DOI: 10.1093/cid/cis464.
- [23] Liu D, Su LX, Guan W, et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respirology*, 2016, 21(2): 280-288. DOI: 10.1111/resp.12704.
- [24] Yu CW, Juan LI, Hsu SC, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(6): 935-941. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.03.008.
- [25] Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients [J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R115. DOI: 10.1186/cc12787.
- [26] Jung B, Molinari N, Nasri M, et al. Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock [J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): R255. DOI: 10.1186/cc13082. DOI: doi: 10.1186/cc13082.
- [27] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9409): 600-607.
- [28] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(1): 84-93.
- [29] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2009, 302(10): 1059-1066. DOI: 10.1001/jama.2009.1297.
- [30] Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [J]. *Evid Based Child Health*, 2013, 8(4): 1297-1371. DOI: 10.1002/ebch.1927.
- [31] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 819-827. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
- [32] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [33] Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5578-5584.
- [34] Dou YH, Du JK, Liu HL, et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection—a systemic review and meta-analysis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 76(4): 464-469. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.023.
- [35] Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria [J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8:38. DOI: 10.1186/1471-2334-8-38.
- [36] Thia KT, Chan ES, Ling KL, et al. Role of procalcitonin in infectious gastroenteritis and inflammatory bowel disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(11): 2960-2968. DOI: 10.1007/s10620-008-0254-6.
- [37] Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 1074-1075. DOI: 10.1136/ard.2008.098335.
- [38] Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(2): 123-128.
- [39] Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(9): 1209-1215. DOI: 10.1007/s10067-014-2738-4.
- [40] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 396-402.
- [41] 李辉, 曹彬. 肺炎链球菌尿抗原检测方法在社区获得性肺炎诊治中的应用价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1): 66-69. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.01.019.
- [42] Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(2): 222-226.
- [43] Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia [J]. *J Clin Microbiol*, 2001, 39(10): 3495-3498.
- [44] Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(3): 286-292.
- [45] Pride MW, Huijts SM, Wu K, et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(8): 1131-1141. DOI: 10.1128/CVI.00064-12.
- [46] Monno R, Fumarola L, Mercadante G, et al. Evaluation of a rapid test for the diagnosis of pneumococcal pneumonia [J]. *J Microbiol Methods*, 2013, 92(2): 127-131. DOI: 10.1016/j.mimet.2012.11.011.
- [47] 李洁, 陈愉, 孙继梅, 等. 尿抗原测定快速诊断成人社区获得性肺炎的临床研究 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(1A): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.01.014.
- [48] Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(2): 197-201. DOI: 10.1007/s10096-008-0606-3.
- [49] 吴珺. 军团肺炎临床荟萃分析 [J]. *中国临床医药实用杂志*, 2004, 21: 84-87.
- [50] Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15(3): 506-526.

- [51] Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Neth J Med*, 2012, 70(2): 90-101.
- [52] 金建敏, 张沪生. 军团病实验室诊断方法研究进展[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2001, 22(3): 138-139. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-4130. 2001. 03. 014.
- [53] 朱元珏, 蔡柏蔷, 肖毅. 当代呼吸病学进展[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 99-104.
- [54] Yzerman EP, den Boer JW, Lettinga KD, et al. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(9): 3232-3236.
- [55] Guerrero C, Toldos CM, Yagüe G, et al. Comparison of diagnostic sensitivities of three assays (Bartels enzyme immunoassay [EIA], Biotest EIA, and Binax NOW immunochromatographic test) for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(1): 467-468.
- [56] Benson RF, Tang PW, Fields BS. Evaluation of the Binax and Biotest urinary antigen kits for detection of Legionnaires' disease due to multiple serogroups and species of Legionella[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(7): 2763-2765.
- [57] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. *J Immunol*, 2000, 164(10): 4991-4995.
- [58] 王鹿杰, 刘杜姣. sTREM-1 在肺部感染诊断中的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(24): 1886-1890.
- [59] Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(5): 451-458.
- [60] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(1): 9-15. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2011. 024. 011.
- [61] Jiyong J, Tiancha H, Wei C, et al. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 5(4): 587-595. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010314.
- [62] Dimopoulou I, Orfanos SE, Pelekanou A, et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of Trem-1 on U937 monocytes[J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(3): 127-132. DOI: 10.1007/s00011-008-7039-4.
- [63] Su L, Liu D, Chai W, et al. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(5): e010314. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010314.
- [64] 张洁, 余丹阳, 解立新. 可溶性髓系细胞表达触发受体-1 在感染防治中的应用[J]. 武警医学, 2010, 21(3): 259-262. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-3594. 2010. 03. 034.
- [65] Bopp C, Hofer S, Bouchon A, et al. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 6(6): 504-507. DOI: 10.1097/EJA. 0b013e328329afca.
- [66] Phua J, Koay ES, Zhang D, et al. How well do serum sTREM-1 measurements prognosticate in septic shock? [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2008, 36(5): 654-658.
- [67] Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU[J]. *Chest*, 2009, 135(3): 641-647. DOI: 10.1378/chest. 08-1829.
- [68] 关云艳, 吴海荣, 王倩. 髓样细胞表达的触发受体-1 研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(1): 49-52. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673-4394. 2010. 01. 014.
- [69] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study[J]. *Crit Care*, 2005, 9(6): R816-824.
- [70] Al Shuaibi M, Bahu RR, Chafitani AM, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(7): 943-950. DOI: 10.1093/cid/cis1029.
- [71] Bello S, Lasierri AB, Mincholé E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(5): 1144-1155. DOI: 10.1183/09031936.00080411.
- [72] Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball[J]. *Dis Markers*, 2009, 27(3): 157-172. DOI: 10.3233/DMA-2009-0657.
- [73] 杨静, 董晨明, 李俊艳, 等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体临床应用进展[J]. 临床荟萃, 2014, 29(2): 216-219. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-583X. 2014. 02. 036.
- [74] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R63. DOI: 10.1186/cc10037.
- [75] Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis[J]. *J Infect*, 2011, 63(5): 344-350. DOI: 10.1016/j. jinf. 2011. 07. 016.
- [76] Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study[J]. *J Intern Med*, 2011, 270(1): 32-40. DOI: 10.1111/j. 1365-2796. 2011. 02363. x.
- [77] Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(9): 1418-1428. DOI: 10.1007/s00134-012-2613-1.
- [78] Donadello K, Scolletta S, Covajes C, et al. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis[J]. *BMC Med*, 2012, 10: 2. DOI: 10.1186/1741-7015-10-2.
- [79] 龚小卫, 姜勇. TLR4 在哺乳动物对脂多糖反应中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2001, 28(3): 299-303. DOI: 10.3321/j. issn. 1000-3282. 2001. 03. 007.
- [80] Jiang Y, Liu AH, Huang QB. p38 MAPK signal is necessary for TNF- α gene expression in RAW cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1999, 31(1): 9-15.
- [81] Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome[J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(6): 764-769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
- [82] Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of perception in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(6): 891-897. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2.
- [83] Zhang X, Liu D, Liu YN, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 323. DOI: 10.1186/s13054-015-1032-4.
- [84] Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis[J]. *J*

- Infect Chemother, 2005, 11(5): 234-238.
- [85] Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(23/24): 2157-2161. DOI: 10.1016/j.cca.2011.07.024.
 - [86] Caironi P, Masson S, Spanuth E, et al. Compared values of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin as early markers of outcome in severe sepsis and septic shock: a preliminary report from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) study [J]. Crit Care, 2013, 17(Suppl 2): S35.
 - [87] Sato R, Suzuki Y, Sato M, et al. Serum levels of presepsin reflects the APACHE II and SOFA scores inpatients with sepsis [J]. Crit Care, 2013, 17(Suppl 2): S37.
 - [88] 杨吉林, 吴先正. 可溶性白细胞分化抗原 14 在脓毒症中的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(9): 17343-1747. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0785.2014.09.034.
 - [89] 吴学玲, 赵云峰, 钱桂生. 脂多糖结合蛋白研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(1): 39-43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2009.01.010.
 - [90] Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study [J]. Crit Care, 2006, 10(2): R53.
 - [91] 焦京, 蒋宇, 高敏, 等. 脂多糖结合蛋白在脓毒症患者诊断和预后预测中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(7): 1294-1299. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.07.025.
 - [92] 章云涛, 丁国娟, 方强. 重症脓毒症患者血清脂多糖结合蛋白及其受体变化的临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 78-81. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.02.005
 - [93] Chen KF, Chaou CH, Jiang JY, et al. Diagnostic Accuracy of Lipopolysaccharide-Binding Protein as Biomarker for Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153188. DOI: 10.1371/journal.pone.0153188.
 - [94] Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis [J]. Virulence, 2014, 5(1): 154-160. DOI: 10.4161/viru.27393.
 - [95] Ni W, Han Y, Zhao J, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 39481. DOI: 10.1038/srep39481.
 - [96] Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis; data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial [J]. Crit Care, 2014, 18(1): R6.
 - [97] Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 547818. DOI: 10.1155/2014/547818.
 - [98] Robriquet L, Séjourné C, Kipnis E, et al. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 159. DOI: 10.1186/1471-2334-13-159.
 - [99] Gibot S, Béné MC, Noel R, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(1): 65-71.
 - [100] 高蕾, 周新. (1,3)- β -D-葡聚糖检测在侵袭性真菌感染中的诊断意义 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 5(2): 123-125. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2008.02.010.
 - [101] Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2): 199-205.
 - [102] Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(1): 299-305.
 - [103] Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(6): 750-770.
 - [104] Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan assay, Candida score, and colonization index [J]. Crit Care, 2011, 15(5): R249. DOI: 10.1186/cc10507.
 - [105] Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M, et al. Difficulties in using 1,3- β -D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies—high frequency of false-positive results and their analysis [J]. J Med Microbiol, 2010, 59(Pt 9): 1016-1022. DOI: 10.1099/jmm.0.019299-0.
 - [106] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 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.
 - [107] Maertens J, Theunissen K, Verbeke E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients [J]. Br J Haematol, 2004, 126(6): 852-860.
 - [108] 石岩, 刘大为, 隆云, 等. 血清半乳糖甘露聚糖在重症患者肺部曲霉感染分级诊断中的作用 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(3): 225-230. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2007.11.008.
 - [109] Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation [J]. Blood, 2001, 97(6): 1604-1610.
 - [110] Bouthoul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(7): 939-943.
 - [111] 孙文达, 张峰, 徐小勇, 等. 血清半乳糖甘露聚糖检测诊断侵袭性曲霉病价值的荟萃分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(10): 758-765. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.10.012.
 - [112] 李尔然, 姜艳霞, 王昆, 等. 血清半乳糖甘露聚糖试验对侵袭性肺曲霉感染的诊断价值 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(10): 865-869. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.10.001.
 - [113] Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate meta-analysis and systematic review [J]. Chest, 2010, 138(4): 817-824. DOI: 10.1378/chest.10-0488.
 - [114] Gangneux JP, Camus C, Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients [J]. Rev Mal Respir, 2010, 27(8): e34-e46. DOI: 10.1016/j.rmr.2010.01.004.
 - [115] Cai X, Ni W, Wei C, et al. Diagnostic value of the serum galactomannan and (1,3)- β -D-glucan assays for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients [J]. Intern Med, 2014, 53(21): 2433-2437.
 - [116] He H, Ding L, Chang S, et al. Value of consecutive galactomannan determinations for the diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill chronic obstructive pulmonary disease [J]. Med Mycol, 2011, 49: 345-351. DOI: 10.1019/13693786.2010.521523.

- [117] 许攀峰,周建英,周华,等. 血清抗原检测联合肺部 CT 诊断侵袭性肺曲霉病的探讨[J]. 浙江大学学报(医学版),2012,41(3):332-338. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2012.03.017.
- [118] 郭庆玲,郭禹标,廖康,等. 支气管肺泡灌洗液半乳甘露聚糖抗原检测对非粒细胞缺乏患者的侵袭性肺曲霉病诊断价值[J]. 实用医学杂志,2016,32(1):130-133. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.01.042.
- [119] 李世荣,王红,张淑文. 半乳甘露聚糖对侵袭性曲霉菌感染的诊断价值[J]. 中国真菌学杂志,2010,5(6):381-384. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.06.016.
- [120] 杨启文,徐英春. 侵袭性真菌病的非培养实验室诊断方法[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(10):721-724. DOI: 10.3760/j.issn.1009-9158.2014.10.006.
- [121] 刘珍琼,熊国亮,辛茶香. LA 检测隐球菌荚膜多糖抗原在隐球菌性脑膜炎诊断中的应用[J]. 实验与检验医学,2013,31(5):446-447. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4129.2013.05.015.
- [122] Antinori S, Radice A, Galimberti L, et al. The role of cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of cryptococcal meningitis[J]. J Clin Microbiol,2005,43(11):5828-5829.
- [123] 季淑娟,倪玲红,张俊丽,等. 不同荚膜抗原检测方法对隐球菌脑膜脑炎诊断和疗效评估的价值[J]. 中华医学杂志,2015,95(46):3733-3736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.46.003.
- [124] 牟向东,李若瑜,万吾吉,等. 血清乳胶凝集试验诊断肺隐球菌病的临床对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2008,31(5):360-363. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.05.010.
- [125] Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN, et al. Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility[J]. Am Rev Respir Dis, 1992,145(5):1226-1229.
- [126] Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes[J]. Clin Infect Dis,2014,58(5):736-745. DOI: 10.1093/cid/cit794.
- [127] Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(10):937-943. DOI: 10.1007/s10096-008-0529-z.
- [128] 中国真菌学杂志编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识[J]. 中国真菌学杂志,2010,5(2):65-68. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2010.02.001.
- [129] 王鑫,王冰,张静,等. 检测脑脊液抗原抗体对隐球菌性脑膜炎的诊断和疗效评价研究[J]. 中国全科医学,2012,15(24):2270-2272. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.08.092.
- [130] 孙伟,马立艳. 侵袭性真菌的抗原标志物检测[J]. 国际检验医学杂志, 2013,34(16):3143-3145. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.038.
- [131] Tang MW, Clemons KV, Katzenstein DA, et al. The cryptococcal antigen lateral flow assay: a point-of-care diagnostic at an opportune time[J]. Crit Rev Microbiol,2016,42(4):634-642. DOI: 10.3109/1040841X.2014.982509.
- [132] Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries[J]. Eur Respir J,2015,46(6):1563-1576. DOI: 10.1183/13993003.0124.
- [133] Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J,2011,37(1):100-111. DOI: 10.1183/09031936.00114810.
- [134] Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis[J]. J Infect Dis,2011,204(Suppl 4):S1120-1129. DOI: 10.1093/infdis/jir410.
- [135] Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(1):45-55. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9.
- [136] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update[J]. Ann Intern Med,2008,149(3):177-184.
- [137] 中华医学会结核病学分会. γ -干扰素释放试验在中国应用的建议[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(10):744-747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.10.011.

(收稿日期:2017-01-18)

(本文编辑:李文慧)

· 读者· 作者· 编者·

本刊“介入园地”栏目征稿

近年来,随着介入呼吸病学的迅速发展,国内外针对呼吸内镜技术的相关研究不断拓展和深入,已成为呼吸病学中一个朝气蓬勃、前景广阔的新领域。借助荧光支气管镜、超声引导下的经支气管淋巴结活检、电烧灼、冷冻、气道内支架置入、球囊扩张和光动力治疗等呼吸内镜相关新兴技术,呼吸系统疾病的诊断和治疗手段有了长足进步,但目前我国介入呼吸病学的发展水平与发达国家相比还有一定差距,介入技术的普及程度仍然不足,更重要的是介入技术的应用尚缺乏规范。

为宣传、普及、探讨和逐步规范介入呼吸病学技术的应用,提供一个供相关专业人员交流、争鸣以及相互学习的平台,本刊自 2010 年起开辟“介入园地”栏目,来稿形式不拘,以临床报道为主,无论是学科最新进展,还是疑难和(或)经典病例介绍,或是临床经验总结及临床实践中所遇到的问题,均欢迎踊跃赐稿。

来稿需通过中华医学会远程稿件处理系统(www.cma.org.cn)上传,作者投稿操作说明可通过中华医学会网站业务中心下载。

投稿时请务必注明作者的联系电话(手机)、单位(包括科室)及电子邮箱,稿件格式参见本刊已刊登的文章格式。