

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的病原学特征及危险因素研究现状*

沈少静^{1,2} 马义铭¹ 陈燕^{1*}, 湖南长沙 410011

¹中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科

²海南省人民医院呼吸与危重症医学科

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 病原学; 危险因素; 研究现状

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210501

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见病,咳嗽、咳痰、呼吸困难症状急性恶化,需要改变用药方案的称COPD急性加重期(acute exacerbation of COPD, AECOPD),COPD患者急性加重约0.5~3.5次/年,急性加重的频繁发作,造成气道炎症加重、肺功能下降和气道定植菌增加,是COPD患者死亡的重要原因^[1]。AECOPD发生的常见诱因是呼吸道感染,控制感染是AECOPD治疗的主要措施。2021年我国慢性阻塞性肺疾病诊治指南^[2]推荐经验性抗菌治疗需兼顾既往急性加重频率、基础疾病、既往检出痰菌、既往用药、病程、肺功能等相关因素。在此基础上,结合AECOPD的常见病原学谱更有助于制定正确的经验性抗菌治疗方案,提高治疗成功率,减少耐药菌株的产生,降低病死率。本文通过概述AECOPD的病原学分布特点及与病原学相关的危险因素的研究现状,以期及早、合理的经验性抗菌治疗,为尽快控制病情提供参考。

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的病原学分布特点

随着微生物组学研究的深入,在健康人群中以前被认为是无菌的下呼吸道其实包含了多种微生物群落^[3~5]。Yu等^[6]在165例非恶性健康肺组织样本中发现了细菌群落,变形菌门占60%,肺部微生物群多样性随环境暴露而下降,如空气微粒、居住在高人口密度地区和吸烟。气道微生态与慢性气道疾病发生、发展及急性加重相关联,包括COPD、哮喘及支气管扩张等^[7~12]。气道微生态的紊乱是COPD

的重要特征之一,而AECOPD较稳定期COPD又呈现明显紊乱^[13]。COPD患者稳定期下呼吸道定植的细菌在急性加重时菌量增加高达50%^[14]。此外,COPD患者先天免疫细胞亚型和适应性免疫细胞亚型的漂移,以及这些免疫细胞的功能障碍,导致免疫受损进而抗感染功能障碍^[15]。程序性细胞死亡受体1(PD-1)在COPD中表达水平上调,PD-1/PD-L1信号通路负向调控致使T细胞功能耗竭,抗感染防御能力下降。因此,阻断PD-1/PD-L1信号通路,恢复抗感染的能力,未来可能成为预防AECOPD的治疗靶点^[16,17]。

细菌感染 细菌感染与AECOPD的关系一直是该领域研究的热门课题。一项纳入1980至2018年118项研究的荟萃分析显示AECOPD患者细菌感染占49.59%^[18]。ACURE研究^[19]纳入了来自中国不同省市的163家医院住院的AECOPD患者1663例,气道分泌物培养最常见的病原菌分别是肺炎克雷伯菌(5.5%)、不动杆菌(1.3%)、流感嗜血杆菌(1.3%)、铜绿假单胞菌(1.2%)和肺炎链球菌(1.0%)。薛鸿等^[20]发现AECOPD患者在3至5月的痰细菌培养阳性率较其他月份高,且与温度及湿度呈正相关。在高温高湿环境中,COPD患者的气道较易出现新菌株或细菌负荷上升,从而导致当地春季AECOPD患者数量增加。符梦楠等^[21]报道革兰阴性菌相比革兰阳性菌更多见于反复住院患者。以往流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌被认为是AECOPD最常见的三种病原菌,但近年国内外多项研究结果显示,AECOPD患者痰中病原菌有向

*基金项目:国家重点研发计划项目(No:2016YFC1304700)

通信作者:陈燕,E-mail:chenyan99727@163.com,湖南省长沙市芙蓉区人民中路139号

革兰阴性菌改变的趋势。病原菌的感染率因地理区域而异,在亚洲地区 COPD 患者中肺炎克雷伯菌最常见,而铜绿假单胞菌在欧洲地区研究中最常见^[22]。

肺部微生物组学的研究为 COPD 支气管感染动力学提供了新数据。Chang 等^[23]报道在多达 50% 的病例中,病情加重期间分离的病原菌在病情恢复后仍持续存在,认为稳定期肺部微生物群发生改变可能导致潜在病原菌的慢性支气管感染,构成了 COPD 的感染表型。有学者提出,具有这种感染表型的严重 COPD 患者或许需要使用短期或长期的抗生素治疗^[24]。气道中复杂的宿主与病原体相互作用可能决定了病原体的增殖水平,当适应性免疫反应限制病原体增殖时,细菌感染即为定植^[25]。

Mallia 等^[26]发现 COPD 患者的气道葡萄糖浓度增加,并与气道炎症、细菌生长有关,气道葡萄糖浓度与细菌感染其因果关系尚不明确。降低气道葡萄糖浓度或可成为减少或预防 COPD 患者细菌感染的方法。

非典型病原体感染 非典型病原体包括肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌,传统上是通过血清学方法间接检测,也可以通过培养或聚合酶链反应(PCR)直接检测。

肺炎支原体在不同地区 AECOPD 患者中的检出率差异大。国外的研究显示^[27,28],肺炎支原体血清学检出率在 2.2% ~ 5.6% 之间,Jung 等^[28]研究发现肺炎支原体血清学检出率 2.2%,而培养或 PCR 无阳性结果,同时发现有和没有非典型病原体感染的患者之间临床特征无显著差异,认为非典型病原体在韩国 AECOPD 患者中较少见,对 AECOPD 不起作用或者作用非常有限。Nakou 等^[27]及 Jung 等^[28]均发现 PCR 检测和血清学检测两种方法的结果存在差异,需要进一步研究来充分阐明 AECOPD 非典型病原菌诊断技术间的差异及相关性。

国内报道^[29~31]的 AECOPD 肺炎支原体感染率为 14.35% ~ 26.5%,明显高于国外。国内外检出率的差异可能源于地域、样本数量、检测方法及诊断标准的不同。有研究调查发现,在我国 AECOPD 肺炎支原体感染率农村明显低于郊区和城市,病原微生物可能更容易在人员密集、医疗卫生条件较差、预防医学不健全的地区传播和致病^[32]。

Jung 等^[28]还发现在血清学检测非典型病原体阳性患者中有 36% 的患者同时在痰培养中发现了至少一种细菌混合感染,非典型病原体是独立的致

病病原体或者只是有利于细菌的过度生长,有待进一步研究观察。

军团菌与 AECOPD 相关性的研究很少。一项前瞻性研究显示,16.7% 的 AECOPD 住院患者中存在军团菌^[33],但该研究者认为感染率似乎过高,不除外研究期间当地军团菌流行爆发。Nakou 等^[27]及 Jung 等^[28]的研究中 PCR 均未发现军团菌。

虽然非典型病原体是呼吸道感染的常见原因,在一般健康人群中表现出较高的 IgG 抗体血清阳性率,但在 AECOPD 中的作用仍存在争议。

病毒感染 目前临床常通过抗体检测技术来检测病毒感染情况。一项全球范围的荟萃分析发现 AECOPD 中病毒感染总体患病率达 43%,而不同文献病毒感染率及检出种类的差异可能有许多原因,如地理区域、样本大小、取样时间、样本类型、样本运输方式、检测技术类型等^[34]。2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease, GOLD)指南指出病毒感染是 AECOPD 的主要诱发因素^[35],常见的病毒有 A 型流感病毒、B 型流感病毒、鼻病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒和副流感病毒。Jahan 等^[36]在病毒感染的 AECOPD 患者中,发现单病毒感染 26/43(约 60%),多病毒感染 17/43(约 39%)。

病毒感染导致上皮细胞脱落,纤毛清除功能受破坏,炎症细胞尤其是 CD8T 淋巴细胞浸润^[37,38],生长转化因子 15(GDF15)促进鼻病毒诱导炎症反应从而引起肺部感染^[39]。

呼吸道病毒感染后常继发细菌感染。鼻病毒感染改变气道微生态环境,导致流感嗜血杆菌感染^[40];鼻病毒可能通过减少中性粒细胞弹性蛋白酶水平、减少痰液抗菌肽白细胞蛋白酶抑制剂(secretory leukoprotease inhibitor, SL-PI)分泌,使 COPD 患者免疫能力下降,细菌的易感性增加^[41]。流感病毒抑制巨噬细胞吞噬功能,诱导中性粒细胞凋亡及功能障碍^[42],抑制机体免疫反应。

真菌感染 真菌感染多见于免疫功能低下或者有慢性基础疾病的患者。石卫霞等^[43]回顾分析了 794 例 AECOPD 患者,真菌感染率 17.63%,其中白色假丝酵母菌占 36.43%,曲霉菌属占 21.43%。AECOPD 患者感染曲霉菌主要是烟曲霉。Shahi 等^[44]对 50 例入住 ICU 的 AECOPD 患者进行痰液、肺泡灌洗液和气道吸出物的真菌培养,曲霉菌 16 例(32%),其中烟曲霉 43.7%、黄曲霉 31.2%、土曲霉 6.2% 及其他曲霉菌属 18.6%。

大多数的学者认为真菌的易感因素可能包括:

①反复的肺部感染,破坏了气管-支气管正常结构,造成气道黏膜纤毛数量减少、纤毛摆动能力下降,使黏膜排痰防御功能下降;②反复急性发作,气道炎症加重,破坏肺部正常组织结构;③广谱抗菌药物及糖皮质激素的长期大量使用,导致气道菌群失调,机体免疫功能下降,细菌受抑制,促使真菌繁殖生长^[45~49]。Wu等^[50]在 COPD 大鼠模型中发现 TLR2/PI3K/Rac1 信号通路激活,导致曲霉菌感染。

传统的微生物分离培养方式,可能低估了 AE-COPD 期间呼吸道病原菌的发生率。Yildiz等^[51]在 107 例 AECOPD 患者中发现,非特异性培养方式只有 46.7% 的患者检测到病原菌,而结合 PCR、直接荧光抗体 (DFA) 检测后,检出率提高至 85.1%,其中 53.3% 的患者检出一种以上的病原体(2 种病原体占 37.3%,3 种病原体占 15%,4 种病原体占 0.9%)。近年来,高通量测序技术的日益成熟和广泛使用,也引发了人们更多的思考和探索,如果该技术经过适当修正后,能应用于 AECOPD 病原学的研究和检测,那么更全面、更高效、更精准的阳性检出率将成为可能。

病原菌感染相关危险因素

AECOPD 合并感染的危险因素包括吸烟、合并糖尿病、吸入糖皮质激素、1 年内急性加重次数、侵入性操作、气管插管时间过长、低蛋白血症、抗菌药物联用等。一项荟萃分析纳入我国 2000 年至 2018 年 21 篇文献共 4 738 例 AECOPD 患者,结果显示继发肺部真菌感染的高危因素包括泼尼松累积用量 >833 mg 或布地奈德累积用量 >500 mg、连续使用系统性糖皮质激素或抗菌药物时间 ≥ 14 d、抗菌药物联用、合并糖尿病、低蛋白血症、机械通气和呼吸衰竭^[52]。

烟草中的焦油、尼古丁和氢氰酸等物质对气道上皮细胞造成损害,黏膜下腺和杯状细胞增多,导致黏液分泌增加,而黏液纤毛清除功能受损,同时中性粒细胞和巨噬细胞吞噬功能受抑制,使病原菌在下呼吸道黏膜定植不易清除,易感性明显增高。刘贤兵等^[53]提取诱导痰上清液进行检测,发现与戒烟组比较,未戒烟组的免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群、补体水平较低,感染及急性加重发生率升高,提示烟草对气道免疫功能的损伤。细胞间粘附分子 1 是流感嗜血杆菌和鼻病毒的主要感染受体,在吸烟患者的中大气道、小气道中表达异常增高,使吸烟 COPD 患

者更易发生病毒或细菌感染^[54]。吸烟指数与痰菌阳性率、罹患社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的危险性呈正相关^[55]。

糖尿病患者长期的高血糖一方面增加经气道上皮细胞的葡萄糖梯度,进而增加气道表面液的葡萄糖浓度,成为细菌增殖所需的营养源^[56];同时阻滞免疫球蛋白分泌,抑制中性粒细胞、单核细胞吞噬、趋化,导致机体防御功能降低,增加细菌入侵呼吸道及定植菌大量繁殖的机会^[57]。

糖皮质激素使单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及其他免疫细胞减少,活性氧化中间体产生受抑制,巨噬细胞吞噬真菌孢子、中性粒细胞杀灭真菌菌丝及芽孢的能力下降,真菌的感染风险增加^[58]。大剂量长时间的吸入激素亦增加肺部感染风险^[59]。

侵入性操作可造成局部黏膜受损,引起细菌感染^[60]。人工气道置入,使吞咽功能受限,破坏了呼吸道黏膜屏障,口咽部分泌物及消化道内容物反流导致定植菌进入下呼吸道,而引起肺部感染,感染风险随人工气道的置管时间延长而增加^[61]。

我们通常以血清白蛋白指标评估营养状况,营养不良导致机体免疫力下降,易感染,而感染又造成和加重营养不良,低蛋白血症与感染相互促进,引起恶性循环^[62]。

长期使用广谱抗菌药或联合使用抗菌药,抑制气道正常菌群造成严重菌群失调,条件致病菌如真菌迅速增殖引起感染;同时,中性粒细胞释放过氧化物减少,无法有效破坏真菌菌丝细胞壁及 DNA,增加真菌感染风险^[63]。

近年来对于嗜酸性粒细胞及肺功能与 AECOPD 病原学的关系是此类研究的热点。符梦楠等^[21]报道病原菌反复感染甚至混合感染会加重肺功能损伤,而肺功能的下降又显著增加病原菌感染风险,二者呈正相关。AECOPD 患者感染的病原菌菌种与气道阻塞的严重程度相关^[64],肺功能 GOLD 2、3、4 级分组患者病原菌感染阳性率分别为 33.06%、67.05%、84.78%,肺功能越差越易感染病原菌,以感染革兰阴性菌及真菌为主。在 GOLD 2 级水平患者中未发现曲霉菌感染,而曲霉菌感染率在 GOLD 3 级及 GOLD 4 级水平患者中无统计学差异。Kuwal 等^[65]发现肺功能 FEV₁/预计值 <50% 时,革兰阴性菌的患病率约占 83.33%,其中 PaCO₂ >45 mmHg 是分离出肺炎克雷伯杆菌和铜绿假单胞菌的独立危险因素。AECOPD 患者的下呼吸道细菌负荷高于稳定期^[14],合并感染时,机体通过病原体相关分子模式

使辅助性 T 细胞 17(Th17)表达上调而调节性 T 细胞(Treg)表达下调,Th17/Treg 的失衡导致促炎症因子如 IL-6、TNF- α 、INF- γ 水平上升,IL-10 水平下降,中性粒细胞活化、聚集,增加气道炎症反应^[66,67],气道的炎症损伤以及炎症反应导致气道分泌物增多,加重气流受限的严重程度,导致肺功能损伤。随着肺功能的下降,细菌感染率增高,其原因考虑:①肺功能损害越严重,急性加重越频繁,呼吸道寄生细菌就能大量繁殖;②肺功能较差的患者反复住院、反复进行有创性操作,发生院内感染概率大增;③反复使用抗生素、长期使用系统性激素,使免疫力降低,细菌易生长,或者长期使用吸入激素未漱口而导致真菌感染;④反复的细菌感染加速肺功能损伤,陷入恶性循环^[68]。

近年来嗜酸性粒细胞 AECOPD 亚型受到越来越多的关注。Wang 等^[9]比较了不同亚型 AECOPD 的病原菌构成,发现在细菌亚型中,肺炎链球菌显著减少,嗜血杆菌显著增多,而嗜酸性粒细胞型中肺炎链球菌数量增多。Kolsum 等^[69]观察到在 COPD 稳定状态下,痰嗜酸性粒细胞计数与气道细菌负荷呈负相关;合并细菌感染时血嗜酸性粒细胞计数较稳定期明显下降,而非细菌感染患者血嗜酸性粒细胞计数较稳定期无显著变化,提示细菌感染和血嗜酸性粒细胞计数呈负相关,其机制可能与嗜酸性粒细胞通过释放细胞外特定模式识别受体(包括 Toll 样受体 4)的表达来触发对病原体的先天免疫反应相关^[70],同时发现嗜酸性粒细胞高的患者气道 IgA、分泌 IgA、IgM 和 IgG1 水平及 B 细胞活性高于嗜酸性粒细胞低患者,抗变形菌免疫升高,稳定期定植细菌的风险减少^[71]。

小结

AECOPD 是临床常见病,感染是 AECOPD 发生的常见诱因,在未获得病原学结果前,或者病原学结果阴性时,医疗人员可结合临床特点、疾病分型、流行病学特征、病原菌地域分布、肺功能损伤程度、实验室检查结果等,判断出可能的致病菌,及时采取合理的经验性抗菌治疗,提高疗效,缩短治疗时间,降低病死率。

参考文献

- Islam S, Sarkar NK, Mujahid AA, et al. Association of serum vitamin D (25OHD) level with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mymensingh Med J, 2019, 28(2): 441-448.
- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会

呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.

- Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(3): 245-257.
- Berger G, Wunderink RG. Lung microbiota: genuine or artifact? [J]. Isr Med Assoc J, 2013, 15(12): 731-733.
- Dickson RP, Huffnagle GB. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(7): e1004923.
- Yu G, Gail MH, Consonni D, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features [J]. Genome Biol, 2016, 17(1): 163.
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(5): 1347-1358.
- Huang YJ, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Understanding the role of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease: principles, challenges, and future directions [J]. Transl Res, 2017, 179: 71-83.
- Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations [J]. Eur Respir J, 2016, 47(4): 1082-1092.
- Zeiger RS, Schatz M, Li Q, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(6): 741-750.
- Hurst JR. Microbial dysbiosis in bronchiectasis [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(12): 945-947.
- Green H, Jones AM. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(2): 225-235.
- 刘海月. 慢性气道疾病气道细菌及真菌群落微生态研究[D]. 广东: 南方医科大学, 2017. DOI: 10.7666/d.Y3281448.
- 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- Xie S, Wang K, Zhang W, et al. Immunodeficiency in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1582-1589.
- Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, et al. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, (Suppl 2): S169-S175.
- Tan DBA, Teo T, Setiawan AM, et al. Impaired Th1 responses in patients with acute exacerbations of COPD are improved with PD-1 blockade [J]. Clin Immunol, 2018, 188: 64-66.
- Moghoofoei M, Jamalkandi SA, Moein M, et al. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Infection, 2020, 48(1): 19-35.
- Ma Y, Huang K, Liang C, et al. Real-world antibiotic use in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECO-

- PD) in China; Evidence from the ACURE study [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 649-884.
- 20 薛鸿,汪春辉,许能奎,等.福州地区气象因素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院和呼吸道感染病原菌分布的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(5): 658-664.
- 21 符梦楠,钟婉红,吴秋玲,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者感染病原菌分布与预防[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(15): 39-43.
- 22 Rodrigo-Troyano A, Sibila O. The respiratory threat posed by multi-drug resistant gram-negative bacteria [J]. *Respirology*, 2017, 22(7): 1288-1299.
- 23 Chang C, Zhu H, Shen N, et al. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study [J]. *COPD*, 2015, 12(1): 19-30.
- 24 Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(3): 278-283.
- 25 李晨芳,王桦,檀春玲,等.老年人呼吸系统致病菌定植与感染研究进展[J]. *医药导报*, 2018, 37(3): 311-314.
- 26 Mallia P, Webber J, Gill SK, et al. Role of airway glucose in bacterial infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(3): 815-823.
- 27 Nakou A, Papaparaskevas J, Diamantea F, et al. A prospective study on bacterial and atypical etiology of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Future Microbiol*, 2014, 9: 1251-1260.
- 28 Jung CY, Choe YH, Lee SY, et al. Use of serology and polymerase chain reaction to detect atypical respiratory pathogens during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(5): 941-951.
- 29 涂业桃,姜源,舒静. 935例老年呼吸道疾病患者非典型病原体检测结果分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(3): 382-384.
- 30 曹金钟,李津娜,曹浩,等.天津部分地区 AECOPD 住院患者血清 MP-IgM 阳性检出情况及临床特征分析[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(9): 1439-1444.
- 31 Feng C, Xu M, Kang J, et al. Atypical pathogen distribution in Chinese hospitalized AECOPD patients: a multicenter cross-sectional study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 1699-1708.
- 32 曹金钟. AECOPD 住院患者肺炎支原体感染现状及相关因素分析[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
- 33 Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, et al. Serological evidence of legionella species infection in acute exacerbation of COPD [J]. *Eur Respir J*, 2002, 19: 392-397.
- 34 Jafarnejad H, Moghooei M, Mostafaei S, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis [J]. *Microb Pathog*, 2017, 113: 190-196.
- 35 Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report [EB/OL]. (2016-11-16) 2016-12-09. <http://www.goldcopd.org>.
- 36 Jahan R, Mishra B, Behera B, et al. Study of respiratory viruses and their coinfection with bacterial and fungal pathogens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases [J]. *Lung India*, 2021, 38(1): 53-58.
- 37 Trivedi A, Khan MA, Bade G, et al. Orchestration of neutrophil extracellular traps (Nets), a unique innate immune function during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(1): 53.
- 38 Frickmann H, Jungblut S, Hirche TO, et al. The influence of virus infections on the course of COPD [J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2012, 2(3): 176-185.
- 39 Wu Q, Jiang D, Schaefer NR, et al. Overproduction of growth differentiation factor 15 promotes human rhinovirus infection and virus-induced inflammation in the lung [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(3): L514-L527.
- 40 Mallia P, Message SD, Gielen V, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 734-742.
- 41 Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(11): 1117-1124.
- 42 Cheng YH, You SH, Lin YJ, et al. Mathematical modeling of postcoinfection with influenza A virus and *Streptococcus pneumoniae*, with implications for pneumonia and COPD-risk assessment [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1973-1988.
- 43 石卫霞,林英翔,梁立荣,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期继发真菌感染的临床相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, (17): 4243-4244, 4247.
- 44 Shahi M, Ayatollahi Mousavi SA, Nabili M, et al. *Aspergillus* colonization in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Med Mycol*, 2015, 1(3): 45-51.
- 45 Wrench C, Belchamber KBR, Bercusson A, et al. Reduced clearance of fungal spores by chronic obstructive pulmonary disease GM-CSF- and M-CSF-derived macrophages [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(2): 271-273.
- 46 Zaki SM, Denning DW. Serious fungal infections in Egypt [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(6): 971-974.
- 47 Tilavberdiev SA, Denning DW, Klimko NN. Serious fungal diseases in the republic of uzbekistan [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(6): 925-929.
- 48 Aggor FEY, Way SS, Gaffen SL. Fungus among us: the frenemies within [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(6): 469-471.
- 49 Conti P, Tettamanti L, Mastrangelo F, et al. Impact of fungi on immune responses [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(6): 885-888.
- 50 Wu Y, Xu H, Li L, et al. Susceptibility to *aspergillus* infections in rats with chronic obstructive pulmonary disease via deficiency function of alveolar macrophages and impaired activation of TLR2 [J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1310-1318.
- 51 Yildiz S, Gonullu N, Yildiz BP, et al. The role of typical and atypical pathogens in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(2): 209-215.
- 52 脱鸣富,刁静,魏育芳,等.我国 AECOPD 患者继发肺部真菌感染危险因素 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(4):

- 412-418.
- 53 刘贤兵,李芳,徐宁,等.戒烟干预对早期稳定期慢性阻塞性肺疾病患者气道局部免疫及生活质量的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(23):2927-2939.
- 54 Shukla SD, Mahmood MQ, Weston S, et al. The main rhinovirus respiratory tract adhesion site (ICAM-1) is upregulated in smokers and patients with chronic airflow limitation (CAL) [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):6.
- 55 王昕,吕筠,郭彧,等.中国慢性病前瞻性研究:10个项目地区成年人吸烟行为特征差异分析[J].中华流行病学杂志,2015,36(11):1200-1204.
- 56 Baker EH, Baines DL. Airway glucose homeostasis: a new target in the prevention and treatment of pulmonary infection [J]. *Chest*, 2018, 153(2):507-514.
- 57 杜伟鹏,汪海霞,徐曼.2型糖尿病患者肺部感染病原菌特征及其与炎症因子、肺功能变化的相关性分析[J].中国病原生物学杂志,2021,16(1):90-93.
- 58 Chan HP, Lim TK. Procalcitonin and antibiotics in moderate-severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: to use or not to use [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(2):150-157.
- 59 Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled steroids circulating eosinophils chronic airway infection and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease. A network analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(9):1078-1085.
- 60 王玮琴,金晓燕,段玉香,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者医院真菌感染危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(10):1483-1486.
- 61 陈竹芳,王俊,沈小玲,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者机械通气对发生呼吸机相关性肺炎的影响因素[J].中华医院感染学杂志,2019,29(16):2426-2430.
- 62 Lan X, Li Z, Zhang M. Analysis of clinical characteristics and prognosis factors of 71 cases with HIV-negative Castleman's disease: hypoproteinemia is an unfavorable prognostic factor which should be treated appropriately [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(7):1265-1277.
- 63 Hopke A, Nicke N, Hidu EE, et al. Neutrophil attack triggers extracellular trap-dependent candida cell wall remodeling and altered immune recognition [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(5):e1005644.
- 64 高美丽.慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原学特点及耐药性分析[D].河南:河南大学,2019.
- 65 Kuwal A, Joshi V, Dutt N, et al. A prospective study of bacteriological etiology in hospitalized acute exacerbation of COPD patients: relationship with lung function and respiratory failure [J]. *Turk Thorax J*, 2018, 19(1):19-27.
- 66 Iman M, Rezaei R, Jamalkandi SA, et al. Th17/Treg immunoregulation and implications in treatment of sulfur mustard gas-induced lung diseases [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(12):1173-1188.
- 67 Wang C, Wang H, Dai L, et al. T-Helper 17 Cell/Regulatory T-Cell imbalance in COPD combined with T2DM patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:1425-1435.
- 68 潘丽娟,毛毅敏,孙瑜霞,等.慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染程度与肺功能的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(14):3161-3164.
- 69 Kolsun U, Donaldson GC, Singh R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):88.
- 70 Kvarnhammar AM, Cardell LO. Pattern-recognition receptors in human eosinophils [J]. *Immunology*, 2012, 136(1):11-20.
- 71 Southworth T, Higham A, Kolsun U, et al. The relationship between airway immunoglobulin activity and eosinophils in COPD. [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4):2203-2212.

(2021-07-10 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第1次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第1次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。