

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206954

· 论 著 ·

## 海南地区某医院肺纤维化急性加重患者病原学分析

谢 甜, 丁秀秀, 朱轶轲, 吴海洪

(海南省人民医院 海南医学院附属海南医院呼吸与危重症医学科, 海南 海口 570311)

**[摘要]** **目的** 分析海南地区某医院肺纤维化急性加重(AE-IPF)患者病原学检测结果,为 AE-IPF 患者诊疗提供依据。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月—2019 年 12 月海南省该院住院的 AE-IPF 患者,分析其呼吸道病毒 IgM 抗体、痰细菌学培养和非典型病原体核酸检测结果,比较病原学阳性组与病原学阴性组患者临床资料的差异。**结果** 共纳入 AE-IPF 患者 52 例,其中病原学阳性组 23 例,病原学阴性组 29 例。病原学阳性组患者发热、脓痰,以及接受抗感染治疗的比例更高,血白细胞、中性粒细胞及降钙素原更高,而病原学阴性组患者接受糖皮质激素治疗的比例更高,各组差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。两组患者住院病死率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病原学阳性组患者痰细菌培养、病毒 IgM、非典型病原体核酸检测阳性分别为 15、10、9 例,痰细菌培养中检出最多的是绿假单胞菌(14.7%, 5 例),病毒 IgM 检测阳性以呼吸道合胞病毒和腺病毒为多,均为 8.8%(3 例),非典型病原体核酸检测阳性者中肺炎支原体居多(17.7%, 6 例)。**结论** 感染可能是海南地区该院 AE-IPF 患者急性加重的重要诱因,临床表现及炎症指标有助于提示 AE-IPF 患者存在感染的诱因。

**[关键词]** 特发性肺纤维化; 急性加重; 感染; 病原体

**[中图分类号]** R563

## Pathogens in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in a hospital of Hainan area

XIE Tian, DING Xiu-xiu, ZHU Yi-ke, WU Hai-hong (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan General Hospital, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the pathogen detection results of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) in a hospital in Hainan area, so as to provide basis for diagnosis and treatment of AE-IPF patients. **Methods** Patients who were with AE-IPF and admitted to a hospital in Hainan Province from January 2016 to December 2019 were retrospectively analyzed, detection results of IgM antibody of respiratory virus, sputum bacterial culture, and atypical pathogen nucleic acid were analyzed, difference in clinical data between pathogen-positive group and pathogen-negative group were compared. **Results** A total of 52 patients with AE-IPF were analyzed, including 23 cases in pathogen-positive group and 29 in pathogen-negative group. The proportion of patients with fever, purulent sputum and anti-infection treatment, as well as white blood cells, neutrophils and procalcitonin were higher in pathogen-positive group, proportion of patients receiving glucocorticoid treatment was higher in pathogen-negative group, differences were all statistically significant (all  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in mortality between two groups of patients ( $P > 0.05$ ). In patients in pathogen-positive group, 15, 10, and 9 cases were with positive sputum culture, virus IgM, and atypical pathogen nucleic acid respectively, *Pseudomonas aeruginosa* was most frequently detected pathogen in sputum culture ( $n = 5, 14.7\%$ ), respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus (ADV) were the most common virus in positive IgM detection ( $n = 3, both 8.8\%$ ), *Mycobacterium*

[收稿日期] 2020-03-30

[基金项目] 海南省自然科学基金青年基金项目(819QN354)

[作者简介] 谢甜(1983-),女(汉族),湖北省潜江市人,副主任医师,主要从事呼吸系统感染性疾病研究。

[通信作者] 吴海洪 E-mail:7y7y@163.com

*plasma pneumoniae* was the most common pathogen in positive detection of atypical pathogen nucleic acid ( $n = 6$ , 17.7%). **Conclusion** Infection may be an important cause of patients with AE-IPF in this hospital in Hainan area, clinical manifestations and inflammatory markers is conducive to indicating the cause of infection in AE-IPF patients.

[**Key words**] idiopathic pulmonary fibrosis; acute exacerbation; infection; pathogen

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性、进展性的间质性肺疾病,其自然病程中可能出现急性呼吸功能恶化,即 IPF 急性加重。早期的特发性肺纤维化急性加重(acute exacerbation IPF, AE-IPF)定义需要排除感染因素<sup>[1]</sup>,2016 年新诊断标准强调无需排除感染<sup>[2]</sup>。多项研究<sup>[3-5]</sup>发现,病原微生物感染在 AE-IPF 中有重要意义,早期及时针对性抗感染治疗在改善 AE-IPF 预后方面可能有一定的作用。本研究通过回顾性分析海南地区因 AE-IPF 住院的患者病原学检测结果、临床表现、治疗及预后情况,初步探讨感染在 IPF 患者急性加重中的意义。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2016 年 1 月—2019 年 12 月海南省人民医院住院的 AE-IPF 患者。AE-IPF 诊断符合 2016 年版 AE-IPF 诊断标准<sup>[2]</sup>:①曾诊断为 IPF;②1 个月内发生显著的呼吸困难加重;③CT 表现为寻常型间质性肺炎背景下出现新的双侧毛玻璃影或不伴实变影;④不能完全被心力衰竭或液体过载解释。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①AE-IPF 患者;②住院过程中完成血常规、血 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、呼吸道病毒(腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒及副流感病毒)IgM 抗体检测,痰培养加药敏试验,痰非典型病原体核酸检测等项目的患者。排除标准:①合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、囊性纤维化等肺部疾病者;②严重肝、肾、心脏、血液系统疾病或恶性肿瘤需要放射治疗和化学治疗者;③入院前 1 个月内接种流感、肺炎疫苗的患者。

1.3 研究方法 从医院病案科数字化病案管理系统中调取 2016 年 1 月—2019 年 12 月住院的 AE-IPF 患者病历资料,分析 AE-IPF 患者的病原学种类、分布特点。按病原学检测结果是否阳性分为病原学阳性组与病原学阴性组,比较两组患者基线资

料、临床表现、炎症指标、治疗情况、住院病死率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料 共纳入 AE-IPF 患者 52 例,其中男性 47 例,女性 5 例,平均年龄 67.5(52~81)岁。病原学阳性组 23 例,病原学阴性组 29 例,两组患者性别、年龄、糖皮质激素及抗纤维化治疗、基础氧合指数等基线资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。在临床表现方面,两组患者咳嗽症状比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),病原学阳性组患者发热、脓痰发生率更高(均  $P < 0.05$ )。在生命体征方面,病原学阳性组患者体温更高,病原学阴性组患者氧合指数更低(均  $P < 0.05$ )。病原学阳性组患者血白细胞、中性粒细胞及 PCT 更高(均  $P < 0.05$ ),而 CRP 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病原学阳性组患者接受抗感染治疗的比例更高,而病原学阴性组患者接受糖皮质激素治疗的比例更高(均  $P < 0.05$ )。两组患者病死率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 合并感染情况 病原学阳性组 23 例患者中,以单一感染为主(65.2%),其中细菌感染居多(26.1%);混合感染占 34.8%,其中细菌合并非典型病原体、细菌合并病毒者居多,均为 13.0%。见表 2。

2.3 病原学检测结果 病原学检测结果显示,细菌培养、病毒 IgM、非典型病原体核酸检测阳性占比分别为 44.1%、29.4%、26.5%。细菌学检出较多的病原菌依次为铜绿假单胞菌(14.7%)、肺炎克雷伯菌(8.8%)和流感嗜血杆菌(8.8%)。病毒 IgM 检测阳性以腺病毒和呼吸道合胞病毒为多,均为 8.8%。非典型病原体核酸检测阳性者中肺炎支原体居多,为 17.7%。见表 3。

**表 1** 两组 AE-IPF 患者的临床资料

**Table 1** Clinical data of two groups of patients with AE-IPF

项目	病原学阳性组 (n = 23)	病原学阴性组 (n = 29)	$\chi^2/t$	P
<b>人口学特征</b>				
男性[例(%)]	21(91.3)	26(89.7)	0.075	0.785
年龄(岁)	70.2 ± 5.3	71.6 ± 6.2	0.861	0.197
<b>临床表现[例(%)]</b>				
咳嗽	21(91.3)	24(82.8)	0.238	0.626
脓痰	9(39.1)	3(10.3)	4.476	0.034
发热	8(34.8)	2(6.9)	4.752	0.029
<b>生命体征</b>				
心率(次/分)	105.2 ± 15.6	97.6 ± 20.8	1.456	0.076
体温(℃)	37.8 ± 0.5	36.8 ± 0.4	1.925	0.030
氧合指数	235.7 ± 120.8	193.4 ± 43.7	1.75	0.043
<b>稳定期治疗 [例(%)]</b>				
糖皮质激素	4(17.4)	2(6.9)	0.547	0.460
抗纤维化治疗	6(26.1)	7(24.1)	0.026	0.872
稳定期氧合指数	279.5 ± 90.4	253.2 ± 117.8	0.878	0.384
<b>炎症指标</b>				
WBC( $\times 10^9/L$ )	12.3 ± 4.2	9.8 ± 2.5	2.668	0.005
NEU( $\times 10^9/L$ )	8.4 ± 3.6	6.7 ± 2.9	1.887	0.032
PCT(ng/mL)	1.08 ± 0.56	0.65 ± 0.31	3.516	<0.001
CRP(mg/L)	58.9 ± 43.2	48.3 ± 36.7	0.956	0.172
<b>住院治疗[例(%)]</b>				
抗感染	22(95.7)	16(55.2)	8.725	0.003
机械通气	3(13.0)	5(17.2)	0.001	0.976
糖皮质激素	6(26.1)	18(62.1)	5.313	0.021
住院死亡[例(%)]	4(17.4)	8(27.6)	0.286	0.592

**表 2** 病原学阳性组 23 例患者合并感染情况

**Table 2** Combined infection in 23 patients in positive-pathogen group

感染状态	例数	构成比(%)
<b>单一感染</b>	<b>15</b>	<b>65.2</b>
细菌	6	26.1
病毒	4	17.4
非典型病原体	5	21.7
<b>混合感染</b>	<b>8</b>	<b>34.8</b>
细菌 + 病毒	3	13.0
细菌 + 非典型病原体	3	13.0
病毒 + 非典型病原体	2	8.7

**表 3** 病原学阳性组患者病原学检测结果

**Table 3** Pathogen detection results of patients in positive-pathogen group

病原学检测	检测阳性例数	构成比(%)
<b>非典型病原体核酸检测</b>		
肺炎支原体	6	17.7
肺炎衣原体	3	8.8
嗜肺军团菌	0	0.0
<b>细菌培养</b>		
肺炎链球菌	2	5.8
铜绿假单胞菌	5	14.7
肺炎克雷伯菌	3	8.8
嗜麦芽窄食单胞菌	1	3.0
流感嗜血杆菌	3	8.8
鲍曼不动杆菌	1	3.0
<b>病毒 IgM 检测</b>		
腺病毒	3	8.8
呼吸道合胞病毒	3	8.8
甲型流感病毒	2	5.8
乙型流感病毒	1	3.0
副流感病毒	1	3.0
<b>合计</b>	<b>34</b>	<b>100.0</b>

### 3 讨论

IPF 主要表现为不明原因的慢性活动后呼吸困难、咳嗽、双肺基底部爆裂音<sup>[6]</sup>,其发病机制尚未阐明,感染因素在 IPF 发生与进展中具有重要的意义,Han 等<sup>[3]</sup>研究发现链球菌属、葡萄球菌属细菌与 IPF 疾病进展、预后不良相关。AE-IPF 年发病率为 1%~20%,且短期病死率为 50%左右<sup>[7-8]</sup>,最初的 AE-IPF 诊断标准<sup>[1]</sup>中需要排除肺部感染,但很多专家指出完全排除感染很困难,尤其是某些临床难以发现的隐匿性感染。因此,在 2016 年版 IPF 专家共识<sup>[2]</sup>中提出 AE-IPF 的诊断无需除外感染、手术、药物、误吸等因素。IPF 急性加重期或病情进展时肺部菌落微生物组学与稳定期有明显差异<sup>[9]</sup>,IPF 进展期患者细菌负荷量远高于稳定期组,且细菌负荷量与病情进展急剧程度和病死率相关<sup>[10]</sup>。

AE-IPF 患者感染病原学检出结果报道不一。Oda 等<sup>[9]</sup>回顾性分析 52 例死于 AE-IPF 患者,15 例(28.8%)患者存在支气管肺炎,其中 7 例(13.5%)为真菌感染,6 例(11.5%)为巨细胞病毒感染,5 例

(9.6%)为细菌感染,然而患者生前的气道分泌物培养均未发现明确的病原微生物,影像学也未发现明显的渗出性病变或实变影。Molyneaux 等<sup>[10]</sup>通过对 AE-IPF 患者支气管肺泡灌洗液进行细菌核酸分析发现,AE-IPF 患者的细菌负荷较之稳定期的患者增加了 4 倍,其中弯曲菌属和假单胞菌属细菌增加,而韦荣球菌属细菌减少。日本一项研究<sup>[11]</sup>发现,经 CT 明确诊断合并肺部感染的 IPF 患者,其肺部感染最常见的病原体依次是流感嗜血杆菌(14.5%)、铜绿假单胞菌(4.1%)、金黄色葡萄球菌(4.1%)、布兰汉菌属(4.1%)和肺炎克雷伯菌(4.1%),且肺炎严重指数(PSI)评分与病死率显著相关。通过病毒核酸及血清特异性抗体检测等方法发现,非典型病原体和病毒是诱发 AE-IPF 的重要因素<sup>[12-14]</sup>。Weng 等<sup>[13]</sup>研究发现,AE-IPF 患者血清病原体 IgM 中阳性率最高的是支原体(12.2%)、军团菌(7.3%)、腺病毒(7.3%)、呼吸道合胞病毒(4.9%),在 IPF 稳定期患者中依次为支原体(5.6%)、军团菌(4.6%)、呼吸道合胞病毒(3.7%)、B 型流感病毒(2.8%),AE-IPF 患者与 IPF 稳定期患者细菌学阳性率比较,差异无统计学意义。Saraya 等<sup>[14]</sup>对 78 例 AE-IPF 患者呼吸道标本进行病原学检查发现,19.2%的患者检出人疱疹病毒 7 和巨细胞病毒。但 Ushiki 等<sup>[15]</sup>对 14 例 AE-IPF 的患者支气管肺泡灌洗液进行病毒核酸测定,仅发现其中 1 例患者 B 型呼吸道合胞病毒阳性,2 例患者巨细胞病毒阳性,因此认为大部分 IPF 患者的急性加重与病毒感染无关。此外一些少见的病原体如百日咳杆菌和曲霉菌<sup>[16-17]</sup>也可能触发 IPF 急性加重。

本研究发现,感染也是海南地区 AE-IPF 患者的重要诱发因素,痰细菌学培养阳性结果显示,革兰阴性菌比例高于革兰阳性菌,排在首位的是铜绿假单胞菌,与上海肺科医院报道<sup>[13]</sup>的肺炎克雷伯菌占首位不同,可能与各地区呼吸道感染病原学分布特点有关。病毒 IgM 检测阳性结果以呼吸道合胞病毒和腺病毒为主,非典型病原体核酸检测阳性结果以肺炎支原体为主,与国内相关报道<sup>[13]</sup>一致。与病原学检测阴性组相比,病原学检测阳性组患者发热、脓痰症状更明显,白细胞总数、中性粒细胞、PCT 等感染相关炎症指标更高。由于病原学阳性组患者往往呈现出更明显的感染征象,因此在住院过程中更多接受抗感染治疗。

综上所述,感染是海南地区 IPF 患者急性加重的重要诱因之一,发热、脓痰等感染相关表现和白细

胞计数、PCT 等炎症指标对初步分析 AE-IPF 患者有无感染相关诱因具有一定的指导作用,全面检测多项呼吸道病原学对 AE-IPF 患者的抗感染治疗方案较为重要。虽然病原学阳性患者存在更多的可逆性治疗因素,通过针对性抗感染治疗后可能会有更好的预后,但本研究发现两组患者住院病死率差异无统计学意义,与 Yamazoe 等<sup>[18]</sup>回顾性分析近 10 年来 AE-IPF 患者资料的研究结果一致,即无论是有明确诱因(感染、手术、药物、误吸等)的触发性 AE-IPF 组还是无诱因的特发性 AE-IPF 组,其住院病死率和远期死亡率并无明显差异。可能是由于部分存在感染诱因的 AE-IPF 患者抗感染治疗不及时或疗效不佳,后期诱发肺内非特异性炎症瀑布级联反应加重肺损伤。本研究发现缺乏明确感染相关触发因素的病原学阴性组患者在急性加重后氧合指数更低,需要接受糖皮质激素治疗的患者比例更高,该部分患者可能存在各种免疫相关因素的内源性失衡,一旦进入急性加重后迅速启动弥漫性肺炎炎症损伤,进而导致缺氧更为明显。在治疗方面,基于感染相关症状和炎症指标达到使用抗菌药物治疗指征的比例低于病原学阳性组患者,临床医生可能会对该部分患者更倾向于选择糖皮质激素,以减轻非感染相关性炎症负荷。

本研究的不足之处在于样本量较小,回顾性分析具有局限性,痰标本不一定能完全代表患者的真实感染情况,病毒 IgM 检测存在滞后性,不能实时反映患者病毒感染状态。如能扩大样本量,采用前瞻性研究方法长期观察 IPF 稳定期患者急性加重后的气道病原学变化,经支气管镜防污染保护毛刷留取下呼吸道分泌物标本,同时留取鼻咽部等上呼吸道分泌物,对比 IPF 急性加重前后上下呼吸道病原学变化,利用基因测序或质谱分析等敏感性和特异性更高、检测耗时更短的分子生物学方法检测呼吸道病原体,能为 AE-IPF 的诊疗提供更客观的依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3): 265-275.
- [2] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med,

2018, 198(5): e44 – e68.

- [3] Han MK, Zhou Y, Murray S, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(7): 548 – 556.
- [4] Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(2): 512 – 520.
- [5] Moua T, Westerly BD, Dulohery MM, et al. Patients with fibrotic interstitial lung disease hospitalized for acute respiratory worsening: a large cohort analysis[J]. *Chest*, 2016, 149(5): 1205 – 1214.
- [6] Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(7): 636 – 643.
- [7] 刘超, 郭军. 特发性肺纤维化的肺部微生态研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(3): 231 – 233.
- [8] Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(8): 906 – 913.
- [9] Oda K, Ishimoto H, Yamada S, et al. Autopsy analyses in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 109.
- [10] Molyneaux PL, Cox MJ, Wells AU, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 29.
- [11] Yamazaki R, Nishiyama O, Sano H, et al. Clinical features and outcomes of IPF patients hospitalized for pulmonary infection: a Japanese cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168164.
- [12] Moore BB, Moore TA. Viruses in idiopathic pulmonary fibrosis. Etiology and exacerbation [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 2): S186 – S192.
- [13] Weng D, Chen XQ, Qiu H, et al. The role of infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 5160694.
- [14] Saraya T, Kimura H, Kurai D, et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases[J]. *Respir Med*, 2018, 136: 88 – 92.
- [15] Ushiki A, Yamazaki Y, Hama M, et al. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia[J]. *Respir Investig*, 2014, 52(1): 65 – 70.
- [16] Hirai K, Homma T, Yamaguchi F, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis induced by pertussis: the first case report[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 15.
- [17] Suzuki A, Kimura T, Kataoka K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis triggered by *Aspergillus empyema*[J]. *Respir Med Case Rep*, 2018, 23: 103 – 106.
- [18] Yamazoe M, Tomioka H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a 10-year single-centre retrospective study [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2018, 5(1): e000342.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**谢甜,丁秀秀,朱轶轲,等.海南地区某医院肺纤维化急性加重患者病原学分析[J].*中国感染控制杂志*,2020,19(12):1114 – 1118. DOI:10.12138/j.issn.1671 – 9638.20206954.

**Cite this article as:** XIE Tian, DING Xiu-xiu, ZHU Yi-ke, et al. Pathogens in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in a hospital of Hainan area[J]. *Chin J Infect Control*, 2020, 19(12): 1114 – 1118. DOI: 10.12138/j.issn.1671 – 9638.20206954.