

DOI:10.13350/j.cjpb.220925

• 临床研究 •

间质性肺病合并肺部感染的病原学特征分析*

赵静¹, 杨婷^{2**}, 杜小琴³, 张保¹, 王丽萍¹, 努阿力亚·库尔班¹

(1. 新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症医学科, 新疆乌鲁木齐 830011;

2. 新疆医科大学第五附属医院临床药学科; 3. 新疆医科大学第五附属医院全科医学)

【摘要】 **目的** 通过对间质性肺病合并肺部感染的临床资料进行分析, 探讨感染的临床特点和病原分布, 为该病早期识别和诊治提供依据。 **方法** 选取间质性肺病合并肺部感染患者临床资料作为感染组, 并选取同期间质性肺病未发生感染的患者作为对照组。对患者的一般资料、临床特点和实验室指标进行记录和对比。将间质性肺病合并肺部感染患者的样本进行培养, 并进行病原学鉴定。 **结果** 两组患者一般资料中年龄、病程和 BMI 数据差异有统计学意义 ($P > 0.05$)。临床特点中发热、咳嗽、咳痰、气促、胸闷和肺部干湿啰音数据差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而口干和肌肉痛数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验室检测指标中 WBC、ALB、CRP 和 IgG 数据差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 补体 C3 和补体 C4 数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。28 例患者中 21 例单一感染, 7 例混合感染。本次研究中检出 12 株病毒和 26 株病原菌。病毒检出情况为: 6 株巨细胞病毒, 4 株 EB 病毒和 2 株单纯疱疹病毒。病原菌检出情况为: 5 株肺炎克雷伯菌, 5 株白色假丝酵母菌, 3 株铜绿假单胞菌, 3 株肺炎链球菌, 3 株曲霉菌, 2 株鲍曼不动杆菌, 1 株金黄色葡萄球菌, 1 株嗜麦芽假单胞菌, 1 株洋葱伯克霍尔德菌, 1 株产吡啶黄杆菌和 1 株隐球菌。 **结论** 肺部感染是间质性肺病的常见并发症, 病原体具有多样性, 其中白色假丝酵母菌和肺炎克雷伯菌检出率较高。当患者满足合并肺部感染的临床特点和实验室指标时, 应及时进行病原学检测, 并进行有效的治疗。

【关键词】 间质性肺病; 肺部感染; 病原学

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)09-1103-03

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Sep.; 17(9): 1103-1105, 1110.]

Etiological analysis of interstitial lung disease complicated with pulmonary infection

ZHAO Jing¹, YANG Ting², DU Xiao-qin³, ZHANG Yu¹, WANG Li-ping¹, NUALIYA · KURBAN¹ (1. The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; 3. The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University)***

【Abstract】 **Objective** By analyzing the clinical data of interstitial lung disease (ILD) with pulmonary infection, this paper discusses the clinical characteristics and pathogen distribution of interstitial lung disease with pulmonary infection, so as to provide basis for early identification and diagnosis and treatment of the disease. **Methods** The clinical data of patients with interstitial lung disease complicated with pulmonary infection were selected as the infection group, and the patients without interstitial lung disease infection in the same period were selected as the control group. The general information, clinical characteristics and laboratory indicators of patients were recorded and compared. The samples of patients with ILD and pulmonary infection were cultured and identified. **Results** There was no significant difference in age, course of disease and BMI between the two groups ($P > 0.05$). Among the clinical characteristics, the data of fever, cough, expectoration, shortness of breath, chest tightness and lung dry and wet rales were statistically significant ($P < 0.05$), while the data of thirst and muscle pain were not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of WBC, ALB, CRP and LGG data in laboratory test indicators was statistically significant ($P < 0.05$), while the difference of complement C3 and complement C4 data was not statistically significant ($P > 0.05$). Among the 28 patients, 21 were single infection and 7 were mixed infection. 12 viruses and 26 pathogens were detected in this study. The detection of the virus was: 6 strains of cytomegalovirus, 4 strains of EB virus and 2 strains of herpes simplex virus. The pathogenic bacteria detected were: 5 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 5 strains of *Candida albicans*, 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 3 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 3 strains of *Aspergillus*, 2 strains of *Acinetobacter baumannii*, 1 strain of *S. aureus*, 1 strain of *P. maltophilia*, 1 strain of *Burkholderia cepacia*, 1 strain of *Flavobacterium indole* and 1 strain of

* **【基金项目】** 新疆自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目 (No. WJWY-202145); 中国药学会科技开发中心科普项目 (No. CMEI2022KPYJ00258)

** **【通讯作者】** 杨婷, E-mail: tuia2912@21cn.com

【作者简介】 赵静 (1981-), 女, 新疆乌鲁木齐人, 本科, 主治医师。研究方向: 肺部感染。E-mail: aowr1095@21cn.com

Cryptococcus. **Conclusion** Pulmonary infection is a common complication of interstitial lung disease, and the pathogens were diverse, among which *Candida albicans* and *K. pneumoniae* are highly detected. When patients meet the clinical characteristics and laboratory indicators of pulmonary infection, etiological detection should be carried out in time and effective treatment should be carried out.

【Key words】 ILD; pulmonary infection; etiology

间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是一组累及肺间质和肺泡腔的急慢性肺部疾病的总称。它的特征是肺泡腔内炎症细胞渗出和巨噬细胞的聚集、肺泡壁的炎症和网状纤维增生和纤维化的形成^[1-2],临床表现有呼吸困难和通气功能障碍等。由于间质性肺病患者免疫力低下,肺部感染是其常见并发症,将进一步加重呼吸困难甚至引起呼吸衰竭。合并肺部感染的间质性肺病的治疗更加棘手。有研究显示,间质性肺病合并肺部感染与其他感染类疾病相比,真菌占比例较大并以白色假丝酵母菌为主^[3-4]。白色假丝酵母菌是一种腐物寄生菌,广泛存在于自然界,当机体抵抗力降低时,它就会大量繁殖^[5]。因而,研究间质性肺病患者肺部感染的因素和病原体分布有利于对间质性肺病患者治疗和护理提供依据。

材料与方 法

1 研究对象

收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月诊断为 ILD 合并肺部感染患者的临床资料。纳入标准:(1)符合 ILD 诊断标准;(2)患者肺部感染,并检出病原体;(3)档案资料齐全。排除标准:(1)患者存在其他部位感染;(2)心、肝、肺功能不齐全;(3)肺栓塞、肺水肿、肺结核和尘肺患者;(4)患者有肿瘤或其他精神类疾病。ILD 诊断标准:(1)主要表现为进行性加重性呼吸困难,有咳嗽等其他呼吸症状;(2)影像学显示肺部间质性改变经肺部高分辨率 CT 证实有小叶间隔增厚、磨玻璃影、网格状、条索状等改变;(3)肺功能常为限制性通气功能障碍;(4)有肺活检病理证实。肺部感染诊断标准:(1)新近出现咳嗽咳痰症状或加重,并出现脓性痰,伴或不伴胸痛;(2)发热;(3)血常规出现异常,白细胞 $>10 \times 10^9/L$,或 $<4 \times 10^9/L$;(4)肺实质体征和(或)肺部湿性啰音;(5)胸部影像学检查显示间质性改变或片状、斑片状浸润性阴影。

2 方 法

2.1 标本采集 痰液标本采集,患者清晨清水漱口后,咳出气道深部痰液,并保存于无菌瓶,于 30 min 内送检。在光镜下观察痰液标本中细胞数量,鳞状上皮细胞比白细胞 $<1:2.5$ 为合格。采集患者空腹静脉血 10 mL,并进行实验室检验。

2.2 病原学检测 将接种培养并进行革兰染色试验

并采用 MicroScan WalkAway-40 全自动微生物鉴定系统(德国西门子公司)进行菌种鉴定。采用血液培养仪对血液标本进行培养,并采用酶联免疫吸附试验对所有血清样本进行病毒 IgM 抗体检测。

2.3 实验室检查 血白细胞计数(WBC)、血清白蛋白(ALB)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白 IgG 和补体(C3、C4)。

2.4 观察指标 选取 28 例感染人员作为感染组,选取 30 例未感染者作为对照组。将两组患者的一般资料、临床症状和实验室指标进行对比,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究中 28 例感染者年龄 46~79 岁,平均(59.54±8.28)岁,病程 6~17 年,平均(11.50±2.79)年,BMI 平均(23.00±1.53)kg/m²;对照组 30 例患者中年龄 41~76 岁,平均(56.70±9.57)岁,病程 6~16 年,平均(10.23±2.80)年,BMI 平均(22.84±1.64)kg/m²。年龄、病程和 BMI 感染组和对照组差异无统计学意义($t = -1.208, -1.723, -0.392, P > 0.05$)。

2 感染组和对照组临床特点比较

本研究中临床特点纳入了发热、咳嗽、咳痰、气促、胸闷、肺部干湿啰音、口干和肌肉痛。感染组 17 例患者有发热症状(60.71%),对照组 5 例有发热症状(16.67%),感染组和对照组差异有统计学意义($\chi^2 = 11.935, P = 0.001$)。感染组 19 例有咳嗽症状(67.86%),对照组 7 例有咳嗽症状(23.33%),感染组和对照组差异有统计学意义($\chi^2 = 11.608, P = 0.001$)。感染组 15 例有咳痰症状(53.57%),对照组 5 例有咳痰症状(16.67%),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 8.731, P = 0.003$)。感染组 14 例有气促症状(50.00%),对照组 6 例有气促症状(20.00%),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 5.769, P = 0.016$)。感染组 16 例有胸闷症状(57.14%),对照组 5 例有胸闷症状(16.67%),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 10.273, P = 0.001$)。感染组 18 例有肺部干湿啰音症状(64.29%),对照组 6 例有肺部干湿啰音症状(20.00%),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 11.71, P = 0.001$)。感染组 2 例有口干症状(7.14%),对照组 3

例有口干症状(10.00%),两组差异无统计学意义($\chi^2=0.15, P=0.698$)。感染组7例有肌肉痛症状(25.00%),对照组4例有口干症状(13.33%),两组差异无统计学意义($\chi^2=1.283, P=0.257$)。

3 感染组和对照组实验室指标对比

本次研究中感染组 WBC 平均值(12.25 ± 1.32) $\times 10^9/L$,对照组 WBC 平均值(7.17 ± 1.33) $\times 10^9/L$,两组差异有统计学意义($t=-14.559, P=0.00$)。感染组 ALB 平均值(28.83 ± 3.87)g/L,对照组 ALB 平均值(35.42 ± 2.01)g/L,两组差异有统计学意义($t=8.575, P=0.00$)。感染组 CRP 平均值(17.32 ± 4.13)mg/L,对照组 CRP 平均值(36.40 ± 2.70)mg/L,两组差异有统计学意义($t=18.697, P=0.00$)。感染组 IgG 平均值(14.85 ± 1.87)g/L,对照组 IgG 平均值(12.87 ± 1.76)g/L,两组差异有统计学意义($t=-4.145, P=0.00$)。感染组补体 C3 平均值(14.85 ± 1.87)g/L,对照组补体 C3 平均值(12.87 ± 1.76)g/L,两组差异无统计学意义($t=4.661, P=0.12$)。感染组补体 C4 平均值(0.23 ± 0.01)g/L,对照组补体 C4 平均值(0.23 ± 0.01)g/L,两组差异无统计学意义($t=-0.967, P=0.338$)。

4 病原菌分布情况

28 例间质性肺病合并肺部感染患者样本共分离出 12 株病毒和 26 株病原菌。病毒检出情况:6 株巨细胞病毒,4 株 EB 病毒和 2 株单纯疱疹病毒。病原菌:5 株肺炎克雷伯菌,5 株白色假丝酵母菌,3 株铜绿假单胞菌,3 株肺炎链球菌,3 株曲霉菌,2 株鲍曼不动杆菌,1 株金黄色葡萄球菌,1 株嗜麦芽假单胞菌,1 株洋葱伯克霍尔德菌,1 株产吡啶黄杆菌和 1 株隐球菌。28 例患者中 21 例单一感染(7 例病毒感染,14 例病原菌感染),7 例混合感染(表 1)。

讨论

随着诊断水平的提高和高分辨率 CT 的应用,ILD 患者的检出率呈上升趋势,并成为了近年来的研究热点。肺部感染是 ILD 的常见并发症,它可以导致 ILD 患者复发或病情加重,是影响临床预后的重要因素之一^[6]。吴华香等^[7]研究认为 ILD 合并肺部感染是患者死亡的主要原因。张小飞^[8]对 101 例结缔组织疾病相关间质性肺病(connective tissue disease-interstitial lung disease,CTD-ILD)患者的研究中肺部感染发病率为 40.59%。在国内多数研究显示 ILD 合并肺部感染与性别无统计学关系^[3,8],因此本次研究未将性别引入。ILD 合并肺部感染患者与年龄、病程和 BMI 之间关系存在一定差异,张小飞^[8]研究认为年龄大、病程长是 CTD-ILD 合并肺部感染的独立危险

因素,而李展等^[3]的研究中认为年龄大、病程长与合并肺部感染无关。本此研究中合并肺部感染组患者平均年龄略大于对照组,病程也略长于对照组,但两组差异无统计学意义。这可能与 ILD 患者的基础疾病有一定关系。CTD-ILD 疾病患者以多发性肌炎/皮肌炎和系统性硬化症为主,在治疗过程中大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂,其系统化僵硬和肌无力可能导致吞咽困难或长期卧床,从而易引发肺部感染^[10-11]。

表 1 ILD 合并肺部感染患者样本病原体分离情况
Table 1 Pathogen isolation of samples from patients with ILD complicated with pulmonary infection

病原体 Pathogens	例数 Cases	构成比(%) Constituent ratio
巨细胞病毒	3	10.71
巨细胞病毒+EB 病毒	1	3.57
巨细胞病毒+鲍曼不动杆菌	1	3.57
巨细胞病毒+白色假丝酵母菌	1	3.57
EB 病毒	2	7.14
EB 病毒+白色假丝酵母菌	2	7.14
单纯疱疹病毒	2	7.14
肺炎克雷伯菌	3	10.71
肺炎克雷伯菌+嗜麦芽假单胞菌	1	3.57
肺炎克雷伯菌+曲霉菌	1	3.57
铜绿假单胞菌	3	10.71
鲍曼不动杆菌	1	3.57
肺炎链球菌	1	3.57
金黄色葡萄球菌	1	3.57
白色假丝酵母菌	2	7.14
曲霉菌	2	7.14
隐球菌	1	3.57
合计 Total	28	100.00

不同病因引起的 ILD 患者的临床正常存在一定差异,张文龙^[12]对 486 例 CTD-ILD 患者研究显示 DM/PM-ILD 和 SLE-ILD 中打鼾患者比例高于其他类型的 CTD-ILD,可加重呼吸困难和低氧血症。本次研究中 ILD 合并肺部感染患者中发热、咳嗽、咳痰、气促和肺部干湿啰音是临床常见症状且与未发生感染者之间差异有统计学意义。感染可以引起发热,但发热不一定是感染。ILD 的原发疾病中也有的伴有发热症状。若 ILD 患者临床上出现发热、咳嗽和咳痰等症状,进行外周血检测出现 WBC 升高时,则需要尽快进行病原学检查,并及时进行抗感染治疗。WBC 的正常值是 $4 \sim 10 \times 10^9/L$,它上升一般是由感染导致。ALB 是衡量患者营养状态的一个重要指标,ALB 低于 30 g/L 则容易发生感染。CRP 属于急性反应蛋白,它是在白细胞介素-6 等细胞因子作用下肝脏合成的一种蛋白^[13],起到激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用。本次研究中合并肺部感染者与对照组的两组数据比较 WBC、ALB 和 CRP 数据具有统计学意义。

(下转 1110 页)

ogeneity and tightly regulated changes in gene expression during *Plasmodium berghei* sporozoite development [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(10): e2023438118.

[38] Sa JM, Cannon MV, Caleon RL, et al. Single-cell transcription analysis of *Plasmodium vivax* blood-stage parasites identifies stage- and species-specific profiles of expression [J]. PLoS Biol, 2020, 18(5): e3000711.

[39] Nanes SD, Li P, Tarashansky AJ, et al. Single-cell deconstruction of stem-cell-driven schistosome development [J]. Trends Parasitol, 2021, 37(9): 790-802.

[40] Wendt GR, Collins JN, Pei J, et al. Flatworm-specific transcriptional regulators promote the specification of tegumental progenitors in *Schistosoma mansoni* [J]. Elife, 2018, 7: e33221.

[41] Collins JJ, Wang B, Lambrus BG, et al. Adult somatic stem cells in the human parasite *Schistosoma mansoni* [J]. Nature, 2013, 494(7438): 476-479.

[42] Wang B, Lee J, Li P, et al. Stem cell heterogeneity drives the parasitic life cycle of *Schistosoma mansoni* [J]. Elife, 2018, 7: e35449.

[43] Diaz SCL, Lee J, Chong T, et al. Single-cell atlas of the first intra-mammalian developmental stage of the human parasite *Schistosoma mansoni* [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6411.

[44] Li P, Nanes Sarfati D, Xue Y, et al. Single-cell analysis of *Schistosoma mansoni* identifies a conserved genetic program controlling germline stem cell fate [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 485.

[45] Wendt G, Zhao L, Chen R, et al. A single-cell RNA-seq atlas of *Schistosoma mansoni* identifies a key regulator of blood feeding [J]. Science, 2020, 369(6511): 1644-1649.

[46] Gottstein B, Soboslay P, Ortona E, et al. Immunology of alveolar and cystic echinococcosis (AE and CE) [J]. Adv Parasitol, 2017, 96: 1-54.

[47] Yasen A, Sun W, Aini A, et al. Single-Cell RNA Sequencing reveals the heterogeneity of infiltrating immune cell profiles in the hepatic cystic echinococcosis microenvironment [J]. Infect Immun, 2021, 89(12): e0029721.

[48] Tilioua S, Mezioug D, Amir-Tidadini ZC, et al. Potential role of NF-kappaB pathway in the immuno-inflammatory responses during human cystic echinococcosis [J]. Acta Trop, 2020, 203: 105306.

[49] Yan T, Qiu W, Song J, et al. ARHGAP36 regulates proliferation and migration in papillary thyroid carcinoma cells [J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(1): 1-10.

【收稿日期】 2022-05-25 【修回日期】 2022-07-15

(上接 1105 页)

本次研究中共检出 26 株病原菌,其中革兰阴性菌 13 株,真菌 9 株,革兰阳性菌 4 株。革兰阴性菌中肺炎克雷伯菌检出数量最多,其次是铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,同时也检出了较少见的洋葱伯克霍尔德菌和产吡啶黄杆菌。真菌中以白色假丝酵母菌为主,同时检出了曲霉菌和隐球菌,这与 Scrivero 等^[14]研究一致。革兰阳性菌仅检出了肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌。同时本次研究中也检出了 12 株病毒分别为巨细胞病毒、EB 病毒和单纯疱疹病毒。引起 ILD 并发肺部感染的病原体具有多样性,因而一旦发生感染应尽快进行病原学检测,并及时进行有效的治疗。治疗革兰阳性菌和革兰阴性菌的常见药物有喹诺酮类抗生素、氨基糖甙类抗生素和 β 内酰胺类抗生素等,治疗真菌则常用伏立康唑和伊曲康唑等。在抗感染治疗时也需要考虑到不常见的病原体或一些存在天然耐药的病原菌,如嗜麦芽假单胞菌对氨基糖甙类等多种抗生素天然耐药。

【参考文献】

[1] Demoruelle MK, Mittoo S, Solomon JJ. Connective tissue disease-related interstitial lung disease[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016, 30(1): 39-52.

[2] She S, Steinfors DP, Ing AJ, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: safety of a standardized procedure[J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2020, 27(1): 36-41.

[3] 李展,党强,门翔,等. 成人间质性肺疾病肺部真菌感染的危险因素[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(11): 1428-1432.

[4] 骆毅,郭春燕,李倩雨,等. 结缔组织病合并肺部真菌感染的临床

特点及危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2178-2181.

[5] Chen D. Infection in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus: spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors[J]. J Rheumatol, 2016, 43(9): 1650-1656.

[6] Marie I, Menard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients [J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41(1): 48-60.

[7] 吴华香,薛静,王巧宏,等. 肺炎和多发性肌炎合并间质性肺炎死亡原因分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2006(9): 837-839.

[8] 张小飞. 结缔组织病相关间质性肺疾病合并肺部感染的临床特点及危险因素分析[D]. 广州医科大学, 2018.

[9] Juarez MR, Misischia G, Alarcon S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2003, 29(1): 163-184.

[10] Matsumoto Y. Risk factors for infection in patients with remitted rheumatic diseases treated with glucocorticoids [J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(5): 329-334.

[11] Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(7): 909-917.

[12] 张文龙. 结缔组织相关性间质性肺疾病 486 例临床特点分析 [D]. 新疆医科大学, 2018.

[13] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(47): 48487-48490.

[14] Scrivero R, Armignacco O. Tuberculosis risk and anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis: a critical appraisal of national registry data [J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(7): 716-724.

【收稿日期】 2022-05-20 【修回日期】 2022-08-01