

• 诊治分析 •

环介导等温扩增技术对慢性阻塞性肺疾病急性加重伴下呼吸道感染的诊断价值



扫描二维码
查看原文

温雅，杜焰家，黄娟，曾汉华，钟子双，张伟强

【摘要】 目的 探讨环介导等温扩增技术（LAMP）对慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）伴下呼吸道感染的诊断价值。方法 选取2020—2021年在梅州市人民医院住院的AECOPD伴下呼吸道感染患者500例。入院后留取患者痰液或支气管肺泡灌洗液（BALF），同时采用LAMP和病原菌培养方法进行检测。共500份标本采用LAMP方法检测，530份标本采用病原菌培养方法进行检测。结果 LAMP检测结果显示，痰液中病原菌检出率高于BALF ($P<0.05$)。其中行机械通气者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌检出率及单一感染发生率高于未行机械通气者，结核分枝杆菌复合群检出率低于未行机械通气者 ($P<0.05$)。LAMP的病原菌检出率高于病原菌培养方法 ($P<0.001$)。其中LAMP对肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、单一感染、混合感染检出率高于病原菌培养方法 ($P<0.05$)。LAMP与病原菌培养方法检测铜绿假单胞菌结果的Kappa值为0.708，检测金黄色葡萄球菌结果的Kappa值为0.611，检测嗜麦芽窄食单胞菌结果的Kappa值为0.421。结论 与病原菌培养方法相比，LAMP对AECOPD伴下呼吸道感染患者的病原菌检出率更高，尤其是肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌等苛养菌或条件致病菌；且采用LAMP检测AECOPD伴下呼吸道感染患者时，其痰液中病原菌检出率高于BALF。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病；下呼吸道感染；环介导等温扩增技术；诊断

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.296

温雅，杜焰家，黄娟，等.环介导等温扩增技术对慢性阻塞性肺疾病急性加重伴下呼吸道感染的诊断价值 [J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (12) : 114-118. [www.syxnf.net]

WEN Y, DU Y J, HUANG J, et al. Diagnostic value of loop mediated isothermal amplification for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with lower respiratory tract infection [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (12) : 114-118.

Diagnostic Value of Loop Mediated Isothermal Amplification for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lower Respiratory Tract Infection WEN Ya, DU Yanjia, HUANG Juan, ZENG Hanhua, ZHONG Zishuang, ZHANG Weiqiang

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目（B2021378）；梅州市人民医院科研培育项目（PY-C2020026）

514000广东省梅州市人民医院呼吸与危重症医学科

通信作者：温雅，E-mail: wenya13750556372@163.com

特点及诊治分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16 (7) : 725-729.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.07.015.

[23] IKEZAKI K, HAN D H, KAWANO T, et al. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan [J]. Stroke, 1997, 28 (12) : 2513-2517.DOI: 10.1161/01.str.28.12.2513.

[24] LIU X J, ZHANG D, WANG S, et al. Clinical features and long-term outcomes of moyamoya disease: a single-center experience with 528 cases in China [J]. J Neurosurg, 2015, 122 (2) : 392-399.DOI: 10.3171/2014.10.JNS132369.

[25] CHENG J H, YE Q, YE Z S, et al. Five-year experience of 101 adult patients with moyamoya disease at a single institution in eastern China [J]. J Clin Neurosci, 2016, 32: 30-34.DOI:

10.1016/j.jocn.2015.12.042.

[26] SHANG S, ZHOU D, YA J, et al. Progress in moyamoya disease [J]. Neurosurg Rev, 2020, 43 (2) : 371-382.DOI: 10.1007/s10143-018-0994-5.

[27] YAMADA I, HIMENO Y, SUZUKI S, et al. Posterior circulation in moyamoya disease: angiographic study [J]. Radiology, 1995, 197 (1) : 239-246.DOI: 10.1148/radiology.197.1.7568830.

[28] LEE J Y, CHOI Y H, CHEON J E, et al. Delayed posterior circulation insufficiency in pediatric moyamoya disease [J]. J Neurol, 2014, 261 (12) : 2305-2313.DOI: 10.1007/s00415-014-7484-7.

（收稿日期：2022-08-11；修回日期：2022-10-27）

（本文编辑：谢武英）

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, China

Corresponding author: WEN Ya, E-mail: wenya13750556372@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of loop mediated isothermal amplification (LAMP) for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with lower respiratory tract infection. **Methods** A total of 500 AECOPD patients with lower respiratory tract infection hospitalized in Meizhou People's Hospital from 2020 to 2021 were selected. After admission, sputum or bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was collected and tested by LAMP and pathogen culture. A total of 500 specimens were detected by LAMP, and 530 specimens were detected by pathogen culture. **Results** LAMP results showed that the detection rate of pathogenic bacteria in sputum was higher than that in BALF ($P < 0.05$). The detection rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, and single infection rate in patients with mechanical ventilation were higher than those in patients without mechanical ventilation, and the detection rate of *Mycobacterium tuberculosis* complex was lower than that in patients without mechanical ventilation ($P < 0.05$). The detection rate of pathogenic bacteria of LAMP was higher than that of pathogen culture ($P < 0.001$). The detection rate of LAMP for *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, single infection and mixed infection was higher than that of pathogen culture ($P < 0.05$). The *Kappa* value of LAMP and pathogen culture method for detecting *Pseudomonas aeruginosa* was 0.708, the *Kappa* value of LAMP and pathogen culture method for detecting *Staphylococcus aureus* was 0.611, and the *Kappa* value of LAMP and pathogen culture method for detecting *Stenotrophomonas maltophilia* was 0.421. **Conclusion** Compared with the pathogen culture, LAMP has a higher detection rate of pathogenic bacteria in patients with AECOPD and lower respiratory tract infection, especially *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and other fastidious or conditional pathogenic bacteria. The detection rate of pathogenic bacteria in sputum is higher than that in BALF when LAMP was used to detect AECOPD patients with lower respiratory tract infection.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Lower respiratory tract infection; Loop mediated isothermal amplification; Diagnosis

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是以持续气流受限为特征的呼吸系统疾病，下呼吸道感染是慢性阻塞性肺疾病急性加重（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD）的常见合并症，但长期接受抗感染治疗的AECOPD患者细菌耐药情况严重、治疗难度增加^[1]。目前，临幊上主要通过呼吸道病原菌培养方法明确AECOPD伴下呼吸道感染患者的致病菌，但该方法耗时较长，容易错过最佳治疗时机^[2]。环介导等温扩增技术（loop mediated isothermal amplification, LAMP）可以进行多种细菌、结核分枝杆菌的核酸检测，具有快速、敏感等优势，可早期明确致病菌，为抗菌药物的选择提供依据^[3-4]。鉴于LAMP的优势，将其用于AECOPD伴下呼吸道感染的诊断或可进一步提高其诊断效能。为此，本研究分析了LAMP对AECOPD伴下呼吸道感染的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020—2021年在梅州市人民医院住院的AECOPD伴下呼吸道感染患者500例，均符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识（草案）》^[5]中的AECOPD诊断标准，且经影像学检查确诊为下呼吸道感染，血清炎症指标升高，提示伴有下呼吸道细菌或非典型病原体或结核杆菌感染。所有患者中男433例，女67例；年龄（ 72.2 ± 9.9 ）岁；有吸烟史316例（占63.20%）；行机械通气328例（占65.60%）；合并症：高血压137例（占27.40%），冠心病73例（占14.60%），2型糖尿病52例（占10.40%）。本研究经梅州市人民医院医学伦理委员会审核批准（梅市伦审2020-CY-18）。

1.2 纳入、排除及剔除标准 纳入标准：（1）年龄18~100岁；（2）患者和/或家属同意留取痰液或支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）并送检；（3）采用敏感抗生素治疗或抗结核治疗有效。排除标准：（1）不适合行电子支气管镜检查及镜下支气管肺泡灌洗术者；（2）合并其他脏器严重感染、HIV感染者。剔除标准：（1）采集的标本不符合临床检验标准者；（2）检测结果提示可能存在标本污染者。

1.3 研究方法 本研究为横断面研究。患者入院后留取痰液或BALF，同时采用LAMP和病原菌（细菌、真菌、结核分枝杆菌）培养方法进行检测。共500份标本采用LAMP方法检测，其中痰液336份、BALF 164份；共530份标本采用病原菌培养方法进行检测，其中28例患者同时进行细菌+真菌和结核分枝杆菌培养，2例患者同时进行两份细菌+真菌培养。

1.3.1 BALF、痰液的采集及处理 参考《成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南（2019年版）》^[6]及《肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识（2017年版）》^[7]操作规范。电子支气管镜检查术前做好禁食禁水准备，采取利多卡因局部麻醉/局部麻醉+镇静镇痛的麻醉方式；术中全程监测患者呼吸、血压、脉搏、指脉氧，观察患者的临床症状；术后嘱患者禁食、禁水2 h，并观察患者术后不良反应发生情况。根据胸部CT定位将支气管镜经鼻插入至目标亚段支气管，病变局限者选择病变段，弥漫性病变者选择右肺中叶或左上叶舌段，清除局部痰液后注入室温0.9%氯化钠溶液30~60 ml，进行病变部位支气管肺泡灌洗，回

收15~30 ml BALF, 要求回收率 $\geq 30\%$ 。患者在医务人员指导下自主咳出深部痰液或在电子支气管镜下吸出痰液, 标本符合《全国临床检验操作规程(第4版)》^[8], 2 h内送检实验室。

1.3.2 LAMP LAMP为呼吸道病原菌核酸联合检测, 首先采用细菌DNA提取试剂盒(博奥生物集团有限公司)提取病原菌DNA, 按照呼吸道病原菌核酸检测试剂盒(博奥生物集团有限公司)说明书, 采用等温扩增法和微流控芯片法相结合的方法, 对病原菌进行检测, 24 h内可获得结果。采用呼吸道病原菌核酸检测软件对检测结果进行可视化分析, 本研究共检测到13种病原菌: 肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、结核分枝杆菌复合群。

1.3.3 病原菌培养方法 按照临床常规细菌/真菌培养操作标准, 将标本接种在已处理的培养皿中, 经恒温培养箱, 采用VITEK2自动微生物分析仪检测细菌, 采用真菌分析仪检测真菌, 采用液基培养方法检测结核分枝杆菌。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示; 计数资料以[n(%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验或McNemar配对检验; LAMP与病原菌培养方法检测病原菌的一致性分析采用Kappa检验, 其中Kappa值 ≥ 0.75 提示一致性高、 $0.40 \leq Kappa < 0.75$ 提示一致性一般、 $Kappa < 0.40$ 提示一致性差。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LAMP检测结果 LAMP检测结果显示, BALF中病原菌检出率为30.49% (50/164), 痰液中病原菌检出率为45.24% (152/336); 痰液中病原菌检出率高于BALF, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.958$, $P=0.002$)。其中行机械通气者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌检出率及单一感染发生率高于未行机械通气者, 结核分枝杆菌复合群检出率低于未行机械通气者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 行机械通气者与未行机械通气者肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、流感嗜血杆菌、嗜肺军团菌检出率及混合感染发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表1。

2.2 LAMP与病原菌培养方法检测结果比较 采用LAMP检出病原菌202份, 病原菌检出率为40.40% (202/500); 采用病原菌培养方法检出病原菌130份, 病原菌检出率为24.53% (130/530)。LAMP的病原菌检出率高于病原菌培养方法, 差异有统计学意义 ($\chi^2=29.671$, $P < 0.001$)。其中LAMP对肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、单一感染、混合感染检出率高于病原菌培养方法, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 LAMP与病原菌培养方法检测病原菌结果的一致性 LAMP与病原菌培养方法检测铜绿假单胞菌结果的Kappa值为0.708, 检测金黄色葡萄球菌结果的Kappa值为0.611, 检测嗜麦芽窄食单胞菌结果的Kappa值为0.421, 见表3。

表1 行机械通气者与未行机械通气者LAMP检测结果比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of LAMP detection results between patients with mechanical ventilation and patients without mechanical ventilation

病原菌	行机械通气者 (n=328)	未行机械通气者 (n=172)	χ^2 值	P值
肺炎链球菌	14 (4.27)	7 (4.07)	0.011	0.916
金黄色葡萄球菌	5 (1.52)	3 (1.74)	0	1.000
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	72 (21.95)	9 (5.23)	23.231	<0.001
大肠埃希菌	8 (2.44)	0	6.814	0.009
肺炎克雷伯菌	11 (3.35)	3 (1.74)	0.564	0.453
铜绿假单胞菌	24 (7.32)	13 (7.56)	0.010	0.922
鲍曼不动杆菌	9 (2.74)	3 (1.74)	0.149	0.699
嗜麦芽窄食单胞菌	7 (2.13)	2 (1.16)	0.178	0.675
流感嗜血杆菌	22 (6.71)	16 (9.30)	1.082	0.298
嗜肺军团菌	1 (0.30)	2 (1.16)	0.325	0.568
结核分枝杆菌复合群	3 (0.91)	8 (4.65)	5.688	0.017
单一感染	123 (37.50)	42 (24.42)	8.733	0.003
混合感染	26 (7.93)	11 (2.96)	0.386	0.534

表2 LAMP与病原菌培养方法检测结果比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of detecting result between LAMP and pathogen culture

病原菌	LAMP (n=500)	病原菌培养方法 (n=530)	χ^2 值	P值
肺炎链球菌	21 (4.20)	3 (0.57)	14.929	<0.001
金黄色葡萄球菌	8 (1.60)	5 (0.94)	0.890	0.345
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	81 (16.20)	2 (3.77)	86.939	<0.001
大肠埃希菌	8 (1.60)	6 (1.13)	0.420	0.517
肺炎克雷伯菌	14 (2.80)	9 (1.70)	1.431	0.232
铜绿假单胞菌	37 (7.40)	45 (8.49)	0.418	0.518
鲍曼不动杆菌	12 (2.40)	5 (0.94)	3.363	0.067
嗜麦芽窄食单胞菌	9 (1.80)	5 (0.94)	1.408	0.235
流感嗜血杆菌	38 (7.60)	3 (0.57)	33.305	<0.001
嗜肺军团菌	3 (0.60)	0	1.458	0.227
结核分枝杆菌复合群	11 (2.20)	18 (3.40)	1.345	0.246
单一感染	165 (33.00)	122 (23.02)	12.752	<0.001
混合感染	37 (7.40)	4 (0.75)	29.726	<0.001

注: LAMP=环介导等温扩增技术

3 讨论

下呼吸道感染是诱发AECOPD的主要因素之一, 尤其是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等细菌, 其进入下呼吸道后会损伤患者肺功能, 加重患者咳喘、呼吸困难症状, 甚至危及患者生命^[9]。本研究中500例AECOPD伴下呼吸道感染患者以老年男性为主, 大部分患者有吸烟史, 接受过机械通气治疗。老年患者机体功能减退, 抵抗力减弱, 容易并发下呼吸道感染; 烟草中的尼古丁、一氧化碳等有毒物质会加重COPD患者的呼吸道损伤, 增加病原菌感染风险; 接受机械通气治疗亦可增加呼吸道感染发生概率^[10-11]。目前, 临幊上主要通过临幊特征与症状及胸部CT检查结果确定COPD患者是否伴发下呼吸道感染^[12], 但无法明确其感染病原菌的类型, 故需要

表3 LAMP与病原菌培养方法检测病原菌结果的一致性分析(例)
Table 3 Consistency analysis of LAMP and pathogen culture methods in detecting pathogenic bacteria

病原菌	LAMP/病原菌培养方法				<i>Kappa</i> 值	P值
	阳性/阳性	阳性/阴性	阴性/阳性	阴性/阴性		
肺炎链球菌	3	18	0	479	-	-
金黄色葡萄球菌	4	4	1	491	0.611	<0.001
耐甲氧西林葡萄球菌	0	81	2	417	-	-
大肠埃希菌	6	2	0	492	-	-
肺炎克雷伯菌	4	10	5	481	0.333	<0.001
铜绿假单胞菌	30	7	15	448	0.708	<0.001
鲍曼不动杆菌	3	9	2	486	0.344	<0.001
嗜麦芽窄食单胞菌	3	6	2	489	0.421	<0.001
流感嗜血杆菌	2	36	1	461	0.087	<0.001
嗜肺军团菌	0	3	0	497	-	-
结核分枝杆菌复合群	11	0	7	482	-	-

注: -表示无相关数据

进一步明确病原菌以采取针对性治疗。但由于病原菌的体外培养条件苛刻,且培养时间较长,假阴性结果较多,导致仅有部分COPD患者可在痰液中发现病原菌^[13]。

近年来随着支气管肺泡灌洗技术的广泛应用,BALF检查得到普及,这为AECOPD伴下呼吸道感染患者的病原菌检测提供了有利条件^[14]。本研究结果显示,痰液中病原菌检出率高于BALF,其原因可能与痰液中病原菌含量更高有关;且LAMP对病原菌的检出率高于病原菌培养方法。本研究中500例AECOPD伴下呼吸道感染患者以单一感染为主,革兰阴性菌感染居多,其中行机械通气者以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌感染为主,未行机械通气者以流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌复合群感染为主,且行机械通气者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率高于未行机械通气者。既往研究表明,我国下呼吸道感染患者感染病原菌以革兰阴性菌为主,其中肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌均为常见条件致病菌,其广泛存在于自然界,对免疫力低下者可造成严重危害;铜绿假单胞菌具有黏多糖与鞭毛,容易黏附在呼吸道黏膜上皮,引起呼吸道感染^[15-17]。一项病原菌分离及耐药研究显示,不同病程的COPD患者感染的病原菌均以革兰阴性菌为主,主要为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等^[18]。国外研究表明,AECOPD患者采用痰培养分离出的病原菌主要为铜绿假单胞菌(38.23%)、肺炎克雷伯菌(29.41%)、金黄色葡萄球菌(23.53%)、肺炎链球菌(5.88%)^[19]。因COPD患者经常使用抗生素、糖皮质激素及接受机械通气治疗,故其常伴有肺部重症感染,导致条件致病菌耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染比例升高^[20]。此外,老年COPD患者因气道慢性炎症也容易并发结核分枝杆菌感染^[21-23]。上述研究结果存在的差异亦提示,下呼吸道感染的病原菌分布可能与地域、种族、合并疾病、治疗方法等有关。

本研究结果显示,LAMP对肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌的检出率高于病原菌培养方法,提示LAMP对于一些苛养菌、条件致病菌的诊断效能较病原菌培养方法好,对于病原菌培养方法容易检测的病原菌,LAMP也较敏感;但LAMP与病原菌培养方法检测铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌结果的一致性一般,检测其他病原菌结果的一致性较差。LAMP是一种利用分子生物学分析病原菌核酸的检测技术,可同时分析十多种常见病原菌,故可为AECOPD伴下呼吸道感染患者的抗菌药物选择提供依据;此外,该技术最快可在2 h内出具检测结果,具有迅速、便捷等优点^[24-26]。

综上所述,与病原菌培养方法相比,LAMP对AECOPD伴下呼吸道感染患者的病原菌检出率更高,尤其是肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌等苛养菌或条件致病菌;且采用LAMP检测AECOPD伴下呼吸道感染患者时,其痰液中病原菌检出率高于BALF。但本研究为单中心研究,且样本量有限,未来仍需要多中心、大样本量研究进一步验证本研究结论。

作者贡献: 温雅、杜焰家进行文章的构思与设计、结果分析与解释;温雅、张伟强进行研究的实施与可行性分析;温雅、黄娟、曾汉华、钟子双进行数据收集、整理、分析;温雅撰写、修订论文,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] STOLZ D, PAPAKONSTANTINOU E, GRIZE L, et al. Time-course of upper respiratory tract viral infection and COPD exacerbation [J]. Eur Respir J, 2019, 54 (4) : 1900407.DOI: 10.1183/13993003.00407-2019.
- [2] 李敏, 孙宝华, 施健, 等.急性期COPD患者肺泡灌洗液病原菌分布及血清锁链素、CC16、CRP/ALB分析 [J].中国病原生物学杂志, 2021, 16 (6) : 710-714.DOI: 10.13350/j.cjpb.210619.
- [3] WEN S H, LV F F, CHEN X F, et al. Application of a nucleic acid-based multiplex kit to identify viral and atypical bacterial aetiology of lower respiratory tract infection in hospitalized children [J]. J Med Microbiol, 2019, 68 (8) : 1211-1218.DOI: 10.1099/jmm.0.001006.
- [4] 吴晓晴, 汪东, 薛文静, 等.晶芯呼吸道病原菌核酸检测技术与痰培养在临床中的应用 [J].检验医学与临床, 2019, 16 (1) : 107-109.DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.036.
- [5] 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诊治中国专家共识(草案) [J].中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12 (6) : 541-551.DOI: 10.7507/1671-6205.20130131.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学组.成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019年版) [J].中华结核和呼吸杂志, 2019, 42 (8) : 573-590.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.08.005.

- [7] 中华医学会呼吸病学分会.肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版) [J].中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (8): 578-583.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.007.
- [8] 尚红, 王毓三, 申子瑜.全国临床检验操作规程(第4版) [M].北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [9] ROUSSEAU G, KEIJZERS G, VAN MEER O, et al. Epidemiology, treatment and outcome of patients with lower respiratory tract infection presenting to emergency departments with dyspnoea (AANZDEM and EuroDEM studies) [J]. Emerg Med Australas, 2021, 33 (1): 58-66.DOI: 10.1111/1742-6723.13567.
- [10] 戴璐, 段伊珊, 袁梦鑫, 等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者不同低密度区分级临床特点分析 [J].中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19 (5): 430-434.DOI: 10.7507/1671-6205.202001006.
- [11] 庞志刚, 杜毓锋, 王霞, 等.老年慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重表型患者的临床特征 [J].中华老年医学杂志, 2020, 39 (9): 1029-1033.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.09.009.
- [12] SALERNO D, ORIAKU I, DARNELL M, et al. Association of abnormal pulmonary vasculature on CT scan for COVID-19 infection with decreased diffusion capacity in follow up: a retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2021, 16 (10): e0257892. DOI: 10.1371/journal.pone.0257892.
- [13] GUNASEKARAN J, SAKSENA R, JAIN M, et al. Can sputum gram stain be used to predict lower respiratory tract infection and guide empiric antimicrobial treatment: experience from a tertiary care hospital [J]. J Microbiol Methods, 2019, 166: 105731. DOI: 10.1016/j.mimet.2019.105731.
- [14] 张志海, 陈嘉馨, 李映梅, 等.血清联合肺泡灌洗液炎性因子检测在社区获得性肺炎病原菌诊断和治疗评估中的应用 [J].河北医药, 2019, 41 (19): 2997-2999, 3003.DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.19.031.
- [15] 朱丽娟, 孙德华, 姜志明, 等.2010—2017年山东省ICU鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌耐药情况 [J].山东医药, 2019, 59 (7): 19-22.DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.07.005.
- [16] SABAT A J, PANTANO D, AKKERBOOM V, et al. Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus virulence factors as biomarkers of infection [J]. Biol Chem, 2021, 402 (12): 1565-1573.DOI: 10.1515/hsz-2021-0243.
- [17] 王跃军, 陈燕, 刘杜娇.老年下呼吸道感染患者痰标本中病原菌分布与G-菌耐药分析 [J].临床军医杂志, 2009, 37 (2): 336-337.
- [18] 习静, 脱鸣富, 魏育芳, 等.不同病程COPD并发下呼吸道感染病原菌分离及耐药情况分析 [J].中国抗生素杂志, 2020, 45 (8): 798-803.DOI: 10.13461/j.cnki.cja.006890.
- [19] 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 Thorac J, 2018, 19 (1): 19-27.DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.17035.
- [20] MOGHOOFEI M, AZIMZADEH JAMALKANDI S, 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.DOI: 10.1007/s15010-019-01350-1.
- [21] 童广清, 莫晨玲, 吉虹玲.老年慢性阻塞性肺疾病合并肺结核40例患者临床分析 [J].青海医药杂志, 2022, 52 (3): 17-20.
- [22] 年英, 吕秀云.美罗培南联合莫西沙星对慢性阻塞性肺疾病并发感染性肺炎患者的影响 [J].实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (3): 87-90.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.y02.
- [23] 顾珏, 宋秀杰, 张凌云.70岁以上慢性阻塞性肺疾病患者肺部真菌感染临床观察 [J].临床军医杂志, 2012, 40 (1): 100-102.DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2012.01.037.
- [24] 丁伟超, 许铁, 燕宪亮, 等.呼吸道病原菌核酸检测在HAP/VAP患者中的应用 [J].临床急诊杂志, 2019, 20 (7): 559-563.DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.07.013.
- [25] SILVA ZATTI M, DOMINGOS ARANTES T, CORDEIRO THEODORO R. Isothermal nucleic acid amplification techniques for detection and identification of pathogenic fungi: a review [J]. Mycoses, 2020, 63 (10): 1006-1020.DOI: 10.1111/myc.13140.
- [26] 曾婷, 谢逸欣, 马丽.LAMP和荧光定量PCR检测食品中致病微生物的比较研究 [J].临床军医杂志, 2013, 41 (3): 304-306.DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2013.03.35.

(收稿日期: 2022-07-12; 修回日期: 2022-09-21)

(本文编辑: 谢武英)