

重症社区获得性肺炎病原学及检测技术研究进展

潘晓萌¹, 仲盛年^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院急诊ICU, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月24日; 发布日期: 2024年3月31日

摘要

重症社区获得性肺炎(SCAP)是社区获得性肺炎(CAP)中最威胁生命的一种,其特征是高发病率和死亡率。在临床实践中,CAP的微生物病因往往不清楚,不同的研究有不同的报道结果。随着时间的发展,病原微生物谱也发生了很大的变化。然而,在SCAP中,确定病因是调整抗生素治疗的基石。近年来随着检测技术的进展,越来越多的病原微生物被检出,为指导临床治疗提供了极大的帮助。本片综述主要对近几年来,SCAP病原学变化及检测技术进展进行相应的描述。

关键词

重症社区获得性肺炎, 病原学, 检测技术

Research Progress on Etiology and Detection Technology of Severe Community Pneumonia

Xiaomeng Pan¹, Shengnian Zhong^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Emergency ICU of Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 24th, 2024; published: Mar. 31st, 2024

Abstract

Severe community pneumonia (SCAP) is one of the most life-threatening types of community

*通讯作者。

pneumonia (CAP), which is characterized by high morbidity and mortality. In clinical practice, the microbial etiology of CAP is often unclear, and different studies have different reported results. The spectrum of pathogenic microorganisms also changed greatly with time. However, determining the etiology in SCAP is the cornerstone of antibiotic treatment. In recent years, with the development of detection technology, more and more pathogenic microorganisms have been detected, which provides great help for guiding clinical treatment. This review mainly describes the pathogen changes and detection technology progress of SCAP in recent years.

Keywords

Severe Community Pneumonia, Etiology, Detection Technology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 重症社区获得性肺炎的概述

肺炎的定义是肺或肺实质的感染,分为社区获得性肺炎和医院获得性肺炎。社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后潜伏期内发病的肺炎[1] [2]。其中重症社区获得性肺炎(SCAP)主要涉及循环系统及呼吸系统,一旦发生则可致多种脏器的严重并发症,具有高致死率,存活率仅 50%,故早期识别及诊断 SCAP 对疾病的预后至关重要[3]。尽管 CAP 住院患者的 30 天死亡率在过去十年中有所下降,但 SCAP 导致的死亡率仍然高的让人无法接受。肺炎病因有多种实验室检查方法,包括呼吸道显微镜检查和培养、血培养、尿中抗原、血中抗体和核酸检测,如 PCR [3]。重症社区获得性肺炎的诊断标准为,符合中华医学会呼吸病学分会制定的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》中 CAP 的诊断标准,同时符合规定的 1 项主要标准或≥3 项次要标准可诊断重症社区获得性肺炎。

2. 成人重症社区获得性肺炎病原学

2.1. 细菌感染

关于 SCAP 的微生物病原学在临床实践中常常不清楚,不同的研究报道有不同的结果,但是目前国内外大多数的研究显示,肺炎链球菌仍是 SCAP 最常见的致病菌,其次为流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌等[4] [5] [6]。在国外的一项研究中[7],其他“非核心 CAP 病原体”,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,铜绿假单胞菌和其他革兰氏阴性菌也会引起不同比例的 SCAP。在澳大利亚的一篇研究中[8],金黄色葡萄球菌在澳大利亚中部地区的 SCAP 中占很大比例,高于澳大利亚其他 CAP 病原学的报道。国外一项报道中[9]指出,对来自意大利的 61 例入住“半重症监护室”的重症肺炎患者的研究中发现,最常见的病原体是革兰氏阴性病原体,其次是肺炎链球菌。同时指出了米氏链球菌等一些不寻常病原菌引起的严重肺炎。曾永保,刘玉玲[10] [11]在他们的研究中指出,SCAP 以 G-菌多见,主要为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动菌等。由于机构政策、患者人口统计学、资源可用性、地理因素和临床医生偏好的不同,ICU 的入院标准存在差异,研究报告的流行病学和临床数据可能会存在一定的差异。

2.2. 病毒感染

近年来,通过更大程度地实施分子检测,病毒越来越多地被确定为病原体。并且随着冬季流感病例

的增多, 病毒已成为重症监护病房(ICU) SCAP 患者的常见病原体, 在肯塔基州六家医院进行的一项观察性研究中表示[12], 大约四分之一的 ICU-CAP 患者可能患有肺炎的病毒性病因, 这一数据与最近发表的一项关于 198 例 ICU-CAP 患者的病毒病因的研究一致[13], 作者报告了 36% 的患者存在呼吸道病毒。最常见的呼吸道病毒是甲型流感病毒, 其次是人鼻病毒、人类呼吸道合胞病毒和乙型流感病毒。腺病毒是与 SCAP 患者高死亡率相关的另一种病毒病因[14]。SCAP 的流行病学表明, 肺炎链球菌是 21 世纪头 15 年肺炎的主要病因; 病毒性肺炎的发病率有所增加, 这可能要归功于流感病毒检测的传播。在包括 482 名 SCAP 患者的多中心 EPIC 研究中, 最常见的确定病原体是由于病毒病因(22%) [15]。在美国 Jain 等人的一项研究中, SCAP 患者中, 病原体依次为鼻病毒(8%)、流感病毒(6%)、偏肺病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、冠状病毒和腺病毒, 其中人类鼻病毒是最常检出的病毒[15][16]。在单梦洁[17]的研究中鼻病毒(HRV)是下呼吸道感染的重要病原体, 研究结果为丰富 HRV 在社区获得肺炎中的病原学作用提供了基础数据。微生物诊断有效地提示适当的抗生素治疗。

2.3. 非典型病原体感染

主要为肺炎支原体(MP)、肺炎衣原体(CP), 为 SCAP 重要的病因之一。西方一些研究认为, 非典型病原体是引起 CAP 的主要原因, 嗜肺军团菌 1 型占成人病例的 1%~30%, 肺炎支原体占病原体的 20%~30% [18]。在国外的一项研究中显示[19], 与 1984 年至 1987 年间进行的研究进行比较时, 突出了肺炎衣原体的重要作用, “非典型”细菌病原体明显更常见(17% vs 6%, $p = 0.006$)。在国内一项研究 121 例 CAP 病例居前三位的病原体分别为肺炎支原体 23.1%, 肺炎链球菌 20.7%、流感嗜血杆菌 11.6%, 显示肺炎支原体的感染率已超过肺炎链球菌和流感嗜血杆菌成为首要病原体[20]均提示了微生物模式的变迁。

2.4. 混合感染

随着时间的变化, 大量的研究结果显示, SCAP 感染病原谱有所变化, 混合感染率逐渐上升, 在 2009~2022 年中国不同年龄社区获得性肺炎患者感染及合并感染模式全国检测研究中显示[21], 混合感染见于病毒-病毒, 细菌-细菌, 病毒-细菌, 细菌-细菌合并感染率随着年龄的增长而增加, 病毒-病毒合并感染和病毒-细菌合并感染随着年龄的增长而降低, 在成人(7.19% [22/306] vs 3.55% [21/592])和老年人(8.17% [33/404] vs 3.16% [21/665])中, SCAP 的细菌-细菌合并感染率高于非 SCAP。陈红光等人的一项研究中共获得 844 株菌株, 部分样本为 2 种或以上的细菌混合感染。对患者病灶菌群的研究也显示, 社区获得性肺炎患者中尤其是病情严重的患者往往存在病原菌混合感染, 这些菌群相互影响, 甚至形成生物膜共同抵御抗生素[22]。在张雅楠[6]的研究中也发现, 在研究的患者中, 混合病原菌感染达到了 31.5%。社区获得性肺炎表现出的趋势是感染病原体多样, 耐药性普遍, 需要个体化治疗。

3. 检测技术

3.1. 痰培养

痰培养是临床实践中最常选用的病原菌检测方法, 长期以来一直是检测肺炎病原菌“金标准”。众所周知, 诸如痰培养、血培养和血清学等非侵入性诊断工具在有效性、诊断率和结果的可用性方面都有相当大的局限性。随着病原学越来越复杂, 需要更先进的技术来满足对病原微生物的全面检测[23]。

3.2. 支气管肺泡灌洗技术

支气管肺泡灌洗(BAL)已成为诊断感染性和间质性肺病的既定方法。使用支气管镜, 可以从外周气道和膜腔获得材料。BAL 培养用于识别严重下呼吸道感染患者的微生物, 但是耗时长, 敏感性相对较低, 一般与分子检测技术或宏基因检测技术结合使用, 有研究表明, 两种技术的结合使用, 大大提高了病原

学的检出率, 国外发布的一篇文章中[24], 该技术可准确检测细菌性肺炎和耶氏疟原虫的常见病原体。该组合的敏感性和快速性表明, 该组合在选择合适的抗生素和抗生素管理方面具有重要的临床价值。在我国某大学教学医院的研究显示[25], 与痰分离株相比, BALF 分离株对最常用抗生素的敏感性更高, 因此在为患者决定最合适的治疗方案时应谨慎行事。

3.3. 聚合酶链式反应技术(PCR)

PCR 检测技术是一种分子诊断技术, 仍然是核酸扩增的基础方法。核酸检测方法(例如 PCR)的改进通过使用基于荧光和珠阵列的技术提高了检测灵敏度[26]。由于社区获得性肺炎病原学的复杂性, 尽管采用了先进的诊断方法, 但仍有超过 50%的患者无法识别病原体, 大量的研究显示, 通过使用聚合酶链反应 (PCR)可以来改善这一数字, 在 Semra Kurutepe [27]等人的研究中, 通过与传统检测方法相比, 多重聚合酶链反应/反向线印迹杂交(M-PCR/RLBH)方法将病原学检出率从 23.4%提高到 41.4%。在 MIA Mustafa [28]等人的研究中也证实, 通过多重实时荧光定量 PCR 测定, 病原微生物的检出率从 39.1%增加到了 65.2%。总之, PCR 检测技术由于它的灵敏性, 准确性而被临床广泛应用。

3.4. 宏基因组二代测序技术

近年来, 罕见和非典型病原菌不断被发现, 如脓肿分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌等[29]。这些病原体可能导致肺炎、多器官疾病, 甚至急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。由于目前传统病原体检测方法在灵敏度、检测速度和检测谱方面的局限性, 对肺炎病原体的快速准确诊断是一个很大的挑战。因此, 及早有效识别病原体对于肺炎患者的精准治疗至关重要。宏基因组二代测序(mNGS)作为一种新型病原体检测技术, 在临床上的应用越来越多。mNGS 是宏基因组学的第二代测序技术, 无需临床经验指导即可识别细菌、真菌、寄生虫和病毒。mNGS 无需培养即可深入快速地识别病原体, 甚至比传统培养方法具有更高的灵敏度。mNGS 的另一个优点是样本的多样性, 可以检测临床样本中几乎所有的病原体, 如支气管肺泡灌洗液(BALF)、组织、痰液、胸腔积液、脑脊液、脓液、骨髓和鼻拭子等。由于 mNGS 的敏感性和特异性目前对抗生素治疗的干扰较小, mNGS 可能成为常规诊断检测, 部分取代传统的痰培养方法。总之, 大量的研究也证实, 与培养相比, mNGS 对肺部感染病原体鉴定的总体敏感性更高。BALF 和痰液 mNGS 在病原体检测方面优于血液 mNGS。mNGS 在检测结核分枝杆菌(MTB)、非结核分枝杆菌(NTM)、病毒、耶氏疟原虫和衣原体方面具有优势。在 205 例患者 mNGS 阳性率为 81.0%, 远高于培养结果的 56.1%。在刘汉英等人的研究中指出, mNGS 技术增加了鹦鹉热衣原体肺炎、弗氏柠檬酸杆菌、肠道沙门氏菌和嗜水气单胞菌、结核分枝杆菌等菌群的检出阳性率, 缩短了检测时间。mNGS 仍然存在一些缺点。由于 mNGS 的高灵敏度, 一些定植和污染的病原体也会被检测到; 临床医生对 mNGS 报告的解释能力的差异, 可能导致抗生素的滥用; 一些免疫功能低下的患者可能会影响 mNGS 结果的解释。此外, 一些临床医生对 mNGS 的适应症不够严格, 导致医疗资源的浪费。mNGS 存在一些缺点, 在指南中不是常规的病原体检测方法。但是, 由于人口众多, 土地面积广阔, 医疗资源在一定程度上分布不均。一些偏远地区的病原体检测技术较差, 甚至缺乏针对单一病原体的 PCR 技术。因此, 有必要使用 mNGS 适当、及时地检测病原体[29] [30] [31] [32]。

4. 小结

下呼吸道感染是世界范围内由传染病引起的主要死亡病因, 重症社区获得性肺炎(SCAP)是住院患者中最常见的严重败血症原因之一。但其病因学仍然是争议的观点之一。不同地区病原学会有所不同, 近年来随着检测技术的发展应用, 为临床明确病因学诊断提供了帮助, 同时因每种检测技术都具有自身的局限性, 所以选择合适的检测技术往往会事半功倍。

参考文献

- [1] Mandell, L.A. (2015) Community-Acquired Pneumonia: An Overview. *Postgraduate Medicine*, **127**, 607-615. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1074030>
- [2] 刘娟, 等. 儿童社区获得性肺炎的病原菌及耐药性变迁[J]. 临床研究, 2021, 29(10): 7-10.
- [3] 韩佳佳. 血清 STREMI-1、PCT、CRP 水平联合 PSI、CURB65 评分在重症肺炎诊断中的价值研究[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2023.
- [4] Martin-Loeches, I. and Torres, A. (2021) New Guidelines for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **27**, 210-215. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000760>
- [5] Wilson, P.A. and Ferguson, J. (2005) Severe Community-Acquired Pneumonia: An Australian Perspective. *Internal Medicine Journal*, **35**, 699-705. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00962.x>
- [6] 张雅楠. 急诊重症社区获得性肺炎患者病原学特点及感染相关标志物的观察[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [7] Niederman, M.S. and Torres, A. (2022) Severe Community-Acquired Pneumonia. *European Respiratory Review*, **31**, Article ID: 220123. <https://doi.org/10.1183/16000617.0123-2022>
- [8] Tsai, D., Chiong, F., Secombe, P., et al. (2022) Epidemiology and Microbiology of Severe Community-Acquired Pneumonia in Central Australia: A Retrospective Study. *Internal Medicine Journal*, **52**, 1048-1056. <https://doi.org/10.1111/imj.15171>
- [9] Feldman, C. (1997) Severe Community-Acquired Pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **3**, 98-104. <https://doi.org/10.1097/00063198-199703000-00003>
- [10] 曾永保, 何林波, 尹春梅, 等. 283 例重症社区获得性肺炎患者支气管肺泡灌洗液病原菌分布及药敏分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(7): 485-489.
- [11] 刘玉玲. 44 例重症社区获得性肺炎的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [12] Wiemken, T., Peyrani, P., Bryant, K., et al. (2013) Incidence of Respiratory Viruses in Patients with Community-Acquired Pneumonia Admitted to the Intensive Care Unit: Results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) Project. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **32**, 705-710. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1802-8>
- [13] Choi, S.H., Hong, S.B., Ko, G.B., et al. (2012) Viral Infection in Patients with Severe Pneumonia Requiring Intensive Care Unit Admission. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 325-332. <https://doi.org/10.1164/rccm.201112-2240OC>
- [14] Wang, J. and Song, Y.L. (2019) Advances in Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chinese Medical Journal*, **132**, 1891-1893. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000366>
- [15] Nair, G.B. and Niederman, M.S. (2021) Updates on Community Acquired Pneumonia Management in the ICU. *Pharmacology & Therapeutics*, **217**, Article ID: 107663. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107663>
- [16] Leoni, D. and Rello, J. (2017) Severe Community-Acquired Pneumonia: Optimal Management. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **30**, 240-247. <https://doi.org/10.1097/OCO.0000000000000349>
- [17] 单梦洁. 鼻病毒分子流行特征及其在社区获得性肺炎中病原学作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2020.
- [18] Khawaja, A., Zubairi, A.B., Durranl, F.K., et al. (2013) Etiology and Outcome of Severe Community Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *BMC Infectious Diseases*, **13**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-94>
- [19] Ruiz, M., Ewig, S., Torres, A., et al. (1999) Severe Community-Acquired Pneumonia. Risk Factors and Follow-Up Epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **160**, 923-929. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9901107>
- [20] 鲍中英, 苑晓冬, 王蕾. 402 例社区获得性肺炎的发病状况及病原学分析[J]. 中华全科医学, 2013, 11(3): 362-363.
- [21] Liu, Y.N., Zhang, Y.F., Xu, Q., et al. (2023) Infection and Co-Infection Patterns of Community-Acquired Pneumonia in Patients of Different Ages in China from 2009 to 2020: A National Surveillance Study. *The Lancet Microbe*, **4**, E330-E339. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00031-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00031-9)
- [22] 陈红光, 俞皓珺. 某院 119 例重症社区获得性肺炎患者的病原学特点与发生死亡的危险因素分析[J]. 抗感染药学, 2023, 20(5): 525-530.
- [23] Ewig, S. and Torres, A. (2002) Severe Community-Acquired Pneumonia. *Current Opinion in Critical Care*, **8**, 453-460. <https://doi.org/10.1097/00075198-200210000-00014>

-
- [24] Klein, M., Bacher, J., Barth, S., *et al.* (2021) Multicenter Evaluation of the Unyvero Platform for Testing Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Journal of Clinical Microbiology*, **59**, Article e02497-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02497-20>
- [25] Peng, Z., Zhou, J. and Tian, L. (2020) Pathogenic Characteristics of Sputum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Lower Respiratory Tract Infection in a Large Teaching Hospital in China: A Retrospective Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01275-8>
- [26] Bluth, M.J. and Bluth, M.H. (2018) Molecular Pathology Techniques: Advances in 2018. *Clinics in Laboratory Medicine*, **38**, 215-236. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.03.004>
- [27] Kurutepe, S., Ecemis, T., Ozgen, A., *et al.* (2012) [Investigation of Bacterial Etiology with Conventional and Multiplex PCR Methods in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, **46**, 523-531.
- [28] Mustafa, M.I., Al-Marzooq, F., How, S H., *et al.* (2011) The Use of Multiplex Real-Time PCR Improves the Detection of the Bacterial Etiology of Community Acquired Pneumonia. *Tropical Biomedicine*, **28**, 531-544.
- [29] Liu, H., Zhang, Y., Chen, G., *et al.* (2022) Diagnostic Significance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for Community-Acquired Pneumonia in Southern China. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 807174. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.807174>
- [30] Wei, Y., Zhang, T., Ma, Y., *et al.* (2023) Clinical Evaluation of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Detection of Pathogens in BALF in Severe Community Acquired Pneumonia. *Italian Journal of Pediatrics*, **49**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01431-w>
- [31] Chen, H., Yin, Y., Gao, Y., *et al.* (2020) Clinical Utility of In-House Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections and Analysis of the Host Immune Response. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, S416-S426. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1516>
- [32] Lin, T., Tu, X., Zhao, J., *et al.* (2023) Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing compared with Conventional Culture for Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1136588. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1233180>