

慢性阻塞性肺疾病急性加重期感染的病原体及耐药性研究进展

张 群¹, 高 健^{2*}, 罗雪梅¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院老年医学科, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统疾病中的常见疾病, COPD患者病情的恶化与急性发作密切相关, 这显著加剧各器官功能的损害、提升了住院需求并增加了死亡的风险, 同时造成严重的健康损害和经济压力。呼吸系统感染作为触发COPD患者急性加重的关键因素, 其病原微生物涵盖了细菌、病毒、真菌与非典型病原体等多种类型。当前临床实践中, 抗菌药物的过度使用已经明显改变了慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)相关病原体的流行病学特征和耐药谱的变化, 这种改变使得临床医生在选择治疗方案时面临巨大的挑战。基于此原因, 本综述重点深入剖析COPD急性加重阶段感染的各类病原体, 如常见的肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等革兰阴性杆菌, 金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌等革兰阳性球菌; 流感病毒等病毒; 酵母和曲霉菌属等真菌以及支原体、衣原体等非典型病原体的具体分布情况, 并详细探讨其耐药谱问题, 比如部分常见细菌对常用抗菌药物耐药率的趋势。总结这些研究成果为临床上优化抗菌药物的应用提供有力的循证依据, 同时也为该领域后续研究的重点指明方向, 如新型抗菌药物的研发靶点、更精准的病原体检测方法等。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 急性加重期, 病原体, 感染, 耐药性

Research Progress on the Pathogens and Drug Resistance of Infection in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Qun Zhang¹, Jian Gao^{2*}, Xuemei Luo¹

*通讯作者。

文章引用: 张群, 高健, 罗雪梅. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期感染的病原体及耐药性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2465-2472. DOI: 10.12677/acm.2025.1551639

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan²Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou HunanReceived: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common respiratory disease, and the exacerbation of COPD patients is closely related to acute exacerbations, which significantly exacerbates the impairment of various organ functions, increases the need for hospitalization, increases the risk of death, and causes severe health damage and economic stress. As a key factor triggering acute exacerbations in patients with COPD, respiratory infections cover a variety of pathogenic microorganisms, including bacteria, viruses, fungi and atypical pathogens. In current clinical practice, the over-use of antimicrobial drugs has significantly changed the epidemiological characteristics and drug resistance profiles of pathogens associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), which makes clinicians face great challenges in selecting treatment options. For this reason, this review focuses on the in-depth analysis of various pathogens of infection in the acute exacerbation stage of COPD, such as gram-negative bacilli such as *Klebsi pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, and gram-positive cocci such as *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*; viruses such as influenza viruses; the specific distribution of fungi such as yeast and *Aspergillus* spp., as well as atypical pathogens such as mycoplasma and chlamydia, and the problem of drug resistance spectrum in detail, such as the trend of resistance rate of some common bacteria to commonly used antimicrobial drugs. The summary of these research results provides a strong evidence-based basis for optimizing the application of antimicrobial drugs in clinical practice, and also points out the direction for follow-up research in this field, such as the research and development targets of new antimicrobial drugs and more accurate pathogen detection methods.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute Exacerbation, Pathogen, Infect, Drug Resistance

Copyright © 2025 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. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以慢性呼吸道症状与持续性的通气功能障碍为主要临床特征,其病理基础是气道和/或肺泡结构异常。急性加重则是指在过去的 14 天内出现呼吸道症状急剧加重恶化,临床表现为咳嗽咳痰频繁增加、呼吸受阻程度较平日增加以及痰液性状的变化(如痰的颜色、粘稠度等),通常需要调整现有的用药方案。COPD 具有持续高涨的患病率和长期处于较高水平死亡率的特点。相关流行病学调查数据显示,在全球范围内每一百个人中就约有 12 个患上该疾病,在 40 岁人群中,患病率达 9%~10%,现已成为全球前三大高致死率疾病之一[1]。而在我国,现有确诊患者人数高达 1 亿人,60 岁及以上老年群体患病比率突破了 27%。随着我国人口老龄化的进程加快和错综复杂的危险因素持续暴露, COPD 的流行趋势仍在攀升,目前位于我国居民主要疾病死亡原因的前五位[2]。这不仅让患者承受了沉重的生活与经济压力,家庭及社会也因此受牵连[3]。导致病情进展的诱因错综复杂,包括:病原体的感染、空气污染、吸烟、职业粉尘和化学物质、外科手术等。目前大量研究表明最常见的原因是感染,传统观点认

为细菌感染是关键,但随着研究的深入以及病原体检测技术的提高发现病毒、不典型病原体及真菌的检出比例逐渐上升[4]。根据 2025 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[5],目前治疗以抗生素、支气管舒张剂及糖皮质激素等药物为主。然而,由于临床实际工作中病原检测的滞后性,医生只能根据经验为住院患者选用广谱抗生素,这就可能导致抗生素滥用或不合理使用,从而改变呼吸道原体谱并加剧耐药性问题。基于此,本文将系统分析 AECOPD 感染病原体的分布特征及耐药状况,以期为临床上优化抗菌的治疗策略提供科学依据。

2. 病原体感染

2.1. 细菌感染

通常人体呼吸道并非无菌环境,而是有各种定植菌的存在,并与自然环境及机体相互影响共同维持着呼吸系统的动态平衡。COPD 患者长期暴露于吸烟、环境污染、反复感染及抗菌药物等危险因素时,其呼吸道微生态环境可发生失衡,这种失衡通过促进潜在致病菌增殖、诱导正常菌群表型转化等机制,使原本定植于呼吸道的微生物获得致病潜力,从而引发呼吸道的感染[6]。而呼吸道感染是触发 COPD 急性恶化的核心所在[7],其中约半数以上病例由细菌感染诱发。下呼吸道作为最常受累部位,其致病机制具有以下原因:一方面,定植菌群可通过引发持续性炎症反应造成肺组织损伤;另一方面,该解剖区域易受多种病原体侵袭,致使气道炎症反应加剧从而诱发急性加重[8]。近年多中心队列研究证实,AECOPD 患者的病原体分布中革兰阴性杆菌占比最大,其分离率显著高于革兰阳性球菌[9],导致该现象最可能的原因是:其一,阴性杆菌通过菌毛等黏附分子与呼吸道黏膜受体特异性结合;其二,慢性气道炎症状态导致微血管渗漏,炎性渗出物含有丰富的蛋白质等营养物质,为病原体生长繁殖创造有利条件。与此同时,炎性介质持续作用可引发气道上皮细胞的破坏,致使基底膜胶原结构暴露,形成促黏附微环境[10]。在我国的一项前瞻性观察研究中,Xiuqing Ma [11]等人纳入了 318 例 AECOPD 病例,痰标本阳性检出率为 34.3%,总共分离获得 124 株菌株。革兰阴性杆菌占据主导地位(68.5%),主要由 16.9%的肺炎克雷伯菌、16.9%的铜绿假单胞菌及 11.3%的鲍曼不动杆菌构成;革兰氏阳性球菌居于第二位,阳性检出率为 16.13%,以肺炎链球菌(8.87%)与金黄色葡萄球菌(7.26%)为主要致病菌。最新研究对 80 例 AECOPD 患者痰液样本进行微生物学分析结果显示[12],共检出 104 株病原微生物。革兰阴性杆菌占比最高为 62.5% (65/104),主要菌属包括肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌;革兰阳性球菌占比次之 26.9% (28/104),依次为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌与溶血性葡萄球菌。一项研究显示[13]对纳入的 237 例 AECOPD 患者行病原学检测,126 例(53.2%)痰培养阳性。革兰阴性杆菌 220 株,占 71.4%,主要以非发酵菌群、肠杆菌科致病菌及阴沟肠杆菌为主;革兰阳性球菌 51 株,占 16.56%,主要由表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌构成。越南的研究表明[14],在纳入 AECOPD 合并肺炎患者中病原学阳性检出率达到了 92.4%,而非肺炎组为 86.7%,两组数据的差异无统计学意义。检出的细菌中以革兰氏阴性杆菌为主,依次为肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌及鲍曼不动杆菌;革兰氏阳性球菌为次要菌,主要构成为肺炎链球菌和米蒂链球菌。综合现有流行病学数据显示,革兰氏阴性杆菌是发展中国家 AECOPD 患者的主要致病菌属,阳性球菌检出水平显著低于阴性杆菌。值得注意的是,病原体分布呈现出显著地域异质性,不同地理区域及医疗机构的菌群构成比和优势菌种均存在统计学差异,其可能涉及以下原因:(1) 研究病例多来自三级医疗机构,转诊患者基本具有基层医疗机构的抗菌药物治疗史,可能造成病原体检测偏倚;(2) 部分患者无痰或痰液难以咳出,经过治疗后的延迟送检显著降低病原体检测结果的可靠性;(3) 地理区域的社会经济水平和生态学特征的不同也影响菌群的分布;(4) 医疗机构应用抗菌谱、实验室检测设备及技术水平的差异均可导致病原微生物的检出及构成存在地域异质性。

还有研究表明,AECOPD 患者不同肺功能状态下的病原体特征显著不同。刘萍[15]等在研究 AECOPD 患者的痰病原学特点及与肺功能的关系时发现,根据 GOLD 分级标准,轻度组,即:第一秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比 $\geq 80\%$,患者感染率为 20%,中度组,即:FEV1 占预计值百分比介于 50%至 80%之间,含 50%而不含 80%,患者感染率达到 36.0%,重度组,即:FEV1 占预计值百分比介于 30%至 50%之间,含 30%而不含 50%,患者感染率为 40.4%,而极重度组,即:FEV1 占预计值百分比 $< 30\%$,患者感染率高达 55.7%,各肺功能组均以感染革兰氏阴性菌为主,其中肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌在肺功能严重减退的患者中被检测到的概率越高,该研究进一步揭示肺功能中的 FEV1 占预计值百分比与条件致病菌感染风险呈负相关($r = -0.43, P < 0.01$)。一项前瞻性研究结果显示[16]:铜绿假单胞菌是 COPD 急性加重患者痰标本中检测出的主要致病菌,其次是肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌及不动杆菌属,FEV1 占预计值百分比下降程度越高的患者肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌的感染率和耐药率更高。上述研究也从另一方面证实,肺部气流受限越严重的患者,感染病原体的风险也相应增加,而持续的感染又可加速肺部受损。这种恶性循环会导致肺功能更频繁且进一步下降。

2.2. 病毒感染

根据现有病原体流行病学的调查显示,在 COPD 急性加重事件的病原学构成中,病毒感染亦占据关键地位。由于传统病毒分离和检验技术的局限性,过去临床诊断多聚焦于细菌学的相关检测,致使病毒的恶化作用长期被忽视。当下分子生物学检测技术(如多重 PCR、宏基因组二代测序)在临床上的广泛应用,使呼吸道病毒检出阳性率明显提升,推动了医学界对病毒在 COPD 患者病情加重中的认识。但已有研究显示,病毒流行病学的数据存在显著差异性:不同地域报道的病毒分离出的阳性率不同,优势毒株构成比亦有异质性[17]。在一项回顾性研究中,研究者采用 PCR 技术对 AECOPD 患者的鼻咽拭子进行病毒检测,结果显示[18],有 41.2%的纳入病例被检测出阳性;其中鼻病毒和肠道病毒为优势毒株,其次为流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、冠状病毒、偏肺病毒和腺病毒。印度的一项队列研究显示[19],单独病毒引起的感染占比为 30.1%,其中以流感病毒(甲型和乙型)最为常见,人鼻病毒与人副流感病毒次之。病毒合并细菌感染的阳性率为 27%,且混合感染在病情较重的患者中更为常见。王硕莹[20]等对 205 例 AECOPD 患者的痰标本进行呼吸道病毒核酸检测,发现 75 例患者病毒核酸阳性,阳性率为 36.59%。检出病毒以甲型流感病毒和鼻病毒为主,其次为偏肺病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒及冠状病毒,其中 3 例为多种病毒感染。上述研究中病毒检测结果的差异可能与多种因素有关,包括病毒流行特征、地理区域、季节变化、疫苗接种情况、检测方法及疾病严重程度等。因此,临床医生在诊断 AECOPD 患者为病毒感染时,应该根据以上因素综合判断。

2.3. 真菌感染

目前,临床上针对 AECOPD 的常规治疗主要采用广谱抗生素、支气管舒张剂及皮质类固醇等药物的联合应用,虽然能够缓解病情,但同时也增加了免疫力低下患者发生肺部真菌感染的风险。张绣明[21]等在探究 COPD 急性加重期患者并发肺部真菌感染高危因素时发现,高龄患者(年龄 ≥ 70 岁)、合并代谢性疾病(如低蛋白血症、糖尿病等)、存在呼吸功能不全、接受呼吸机辅助通气、持续使用糖皮质激素时间 ≥ 10 日和抗菌药物使用时间 ≥ 14 日等临床特点,均显著增加病情恶化患者继发真菌感染的风险。一项回顾性研究显示[22],AECOPD 患者痰标本中分离出的真菌以酵母菌属为主,白色念珠菌检出率为 41.74%,热带念珠菌占 22.61%而曲霉菌属相对较少,烟曲霉菌是最常见的菌种。但值得关注的是,临床调查数据显示 AECOPD 患者曲霉菌属感染检出率近年来呈显著上升趋势。国际联合指南也明确指出[23],COPD 患者因长期使用糖皮质激素导致机体免疫调节功能失衡,侵袭性肺曲霉病的感染率高达 12.7%,显著高

于普通人群。最新研究显示,宏基因组测序(mNGS)技术的病原检测体系较传统病原微生物培养法展现出了强大的优势。一项纳入 126 例 AECOPD 患者的回顾性研究通过 mNGS 和传统真菌培养检测发现[24],mNGS 组曲霉菌检出阳性率为 35.7% (45/126),包括烟曲霉(66.7%)、黄曲霉(33.3%)、黑曲霉(6.7%)及土曲霉(2.2%)等;而传统培养组阳性率仅为 17.5% (22/126),且未培养出土曲霉,该对比结果彰显了新型分子检测技术的诊断性能。还需要特别注意的是,相比于细菌感染,真菌性感染具有起病隐匿性、临床表现缺乏特异性且对常规抗菌治疗疗效欠佳等特点,常导致漏诊、诊断延迟及误治等问题。在当前的临床实践中,如何在早期识别出感染并准确区分定植和侵袭性感染仍是大家面临的难题。有研究证据指出[25]早期识别真菌感染的高危因素将有助于临床医生的早期诊断和鉴别,优化个体化干预方案,最终提升疾病转归质量。

2.4. 非典型病原体感染

随着临床认识的深入和诊断技术的进步,非典型病原体在 COPD 急性加重过程中的作用也不可忽略,主要包括 MP(肺炎支原体)、CP(肺炎衣原体)、LP(嗜肺军团菌)等病原。Chi Young Jung 等纳入了 341 例 AECOPD 患者应用血清学和多重 PCR (聚合酶链反应)检测非典型呼吸道病原体,结果显示[26],血清学检测共检出 28 例(8.2%)阳性,其中有 19 例(5.6%) MP 血清学阳性,8 例(2.3%) LP 阳性及 1 例(0.3%) CP 阳性。但是,所有检测样本的 PCR 检测结果均为阴性。进一步分析显示,在血清学阳性中有 35.7% (10/28) 患者的痰标本还培养出了至少一种典型的细菌病原体,如铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、及肺炎克雷伯菌等;这些病原体既可能单独引发感染,亦可与其他微生物形成协同效应,促进疾病进展。徐建[27]等通过检测 60 例 AECOPD 患者的双份血清 IgM 抗体水平,证实了 MP 和 CP 感染在 AECOPD 发病中具有显著相关性。一项多中心横断面研究纳入 145 例符合标准的 AECOPD 患者分别采用血清学抗体和核酸进行非典型病原体检测,结果显示[28],43 例(29.66%)为 CP 感染、30 例(20.69%)是 MP、15 例(10.34%)为 LP。研究发现血清学检测的敏感性明显高于痰液核酸检测,该结果与多数文献报道一致,两种检测方式的差异可能源于检测时间窗、样本类型与质量,以及检测方法等因素的影响。

3. 病原体耐药性分析

病原微生物感染在 COPD 急性加重中起着至关重要的作用,这就面临着是否需要使用抗菌药物治疗以及如何选择合适的抗菌药物的难题。当下,临床医生对极大部分的 AECOPD 住院患者会优先使用抗菌药物。因此,随着抗菌药的广泛应用,AECOPD 相关病原体的耐药问题日益严重,这显著增加了临床治疗的难度。所以全面了解 AECOPD 患者常见病原体的耐药情况对减少耐药菌株的产生和临床医生选择合适的抗菌药物都具有重要的意义。

一项前瞻性研究指出[14]鲍曼不动杆菌对众多抗生素都呈现耐药现象,其中对碳青霉烯类药物的耐药率高达 43%。尽管如此,碳青霉烯类仍是目前最有效的抗菌药物之一,仅少数耐药菌株需采用粘菌素进行长程治疗。相比之下,肺炎克雷伯菌对绝大多数 β -内酰胺类药物(氨苄青霉素除外)有较高敏感性。印度的一项回顾性研究发现[29],分离出的常见病原体耐药率持续高升,以革兰阴性菌为主。其中多重耐药菌占比达 57.6%;另外,耐药菌和广泛耐药菌依次占比为 26%、3.6%,而只有 12.8%的菌株对测试药物完全敏感,也进一步突出了病原体的耐药现象不容乐观。鲍曼不动杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌等 AECOPD 相关病原体对四环素和甘油环素的敏感性较高(>80%),对青霉素类几乎完全耐药。而分离出的所有金黄色葡萄球菌均表现出很高的耐药性,其中包括 1 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。还有研究者对 AECOPD 患者的药敏试验进行统计结果示[30],在革兰氏阳性菌中,金黄色葡萄球菌对 β -内酰胺类及大环内酯类药物(包括苯唑西林、青霉素 G、红霉素、和克林霉素等)完全耐药,但对

万古霉素与替加环素敏感性为 100%。肺炎链球菌对红霉素、克林霉素、四环素及复方新诺明的耐药水平超过了 75%，但对万古霉素同样没有耐药性，说明万古霉素是治疗革兰氏阳性菌，特别是阳性球菌感染的最佳选择。目前，革兰氏阴性菌的耐药结果差异明显，鲍曼不动杆菌对氨基糖苷类和喹诺酮类药物耐药程度较为显著，达到了 80%以上(包括妥布霉素、庆大霉素、环丙沙星等)，但对左氧氟沙星和头孢哌酮/舒巴坦的耐药率相对偏低，低于 50%。大肠埃希菌对氨苄西林、复方新诺明和环丙沙星呈现出了较高的耐药率，超过 80%，而对妥布霉素和碳青霉烯类(美罗培南、亚胺培南等)药物敏感性高，尤其对阿米卡星未产生耐药性。铜绿假单胞菌的耐药性最弱，对任何一种测试抗菌药物耐药率均未超过 15%。以上的结果均显示了不同研究中病原体耐药率存在差异，可能与病原体流行谱、抗生素使用习惯、研究中纳入患者的异质性、标本的采样与检测方法等因素相关。

随着真菌感染比例增加，多项研究显示其耐药性呈上升趋势，且差异较大。一项回顾性研究结果显示[31]，酵母菌属(白假丝酵母、光滑假丝酵母和热带假丝酵母等)对两性霉素 B 和氟胞嘧啶完全敏感，而对酮康唑和伊曲康唑产生 30%以上的耐药率。另一项研究的药敏结果示[32]，白色念珠菌对两性霉素 B 和伏立康唑完全敏感，对 5-氟胞嘧啶产生极低的耐药性。针对曲霉属的感染卢立康唑、卡泊芬净和艾沙康唑疗效显著[33]，而欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)、欧洲医学真菌学联合会(ECMM)和欧洲呼吸学会(ERS)联合临床指南推荐[34]伏立康唑是治疗侵袭性曲霉菌的一线首选用药。

由于非典型病原体引起的 COPD 急性加重具有起病隐匿、临床表现不典型等特点，对传统 β -内酰胺类抗生素天然耐药，目前相关指南推荐[35]临床使用大环内酯类、四环素类及氟喹诺酮类药物治疗。然而，近年来全球范围内的非典型病原体耐药性亦呈现明显上升趋势，导致治疗的有效率大大降低。在亚洲地区，耐大环内酯类的肺炎支原体越来越多，个别地区的耐药率甚至高达 90%以上，对氟喹诺酮类呈上升趋势，而对四环素类耐药率则低于 5% [35]。肺炎衣原体对常用的几类抗菌药物均有较高的敏感性，对大环内酯类的耐药率低于 5% [36]。嗜肺军团菌对常用抗菌药物的耐药率与地理地域和人群异质性关系密切，目前的研究结果显示[37]，其对大环内酯类和喹诺酮类药物耐药率均低，但对四环素类药物的耐药率有些许上升，达 15%。根据目前的研究显示除了肺炎支原体对大环内酯类耐药率高之外，其余的敏感性较高。

4. 小结与展望

综上所述，呼吸道感染是诱发 AECOPD 的核心因素。根据现有的病原体流行病学调查显示，不同医疗机构及地域的病原体流行病学特征存在显著差异，即使是同一菌种的耐药谱亦呈区域性波动。然而，这种差异与多种因素相关，如研究中纳入的样本量、病原体检测的方法、研究方法中的纳入排除标准等，部分研究的样本量小，可能无法反映整体的情况；检测方法的异质性可能导致病原体检出率和耐药率评估的差异，这些局限性都可能影响研究结果的可比性和真实性。因此，临床医师在实施抗菌治疗时应该动态掌握本地区病原体分布情况及耐药趋势。今后应该构建常态化病原体监测体系，通过周期性更新病原学数据优化治疗决策，在提升临床疗效的同时减少耐药菌株的产生，最终实现疗效与耐药监控的协同管理。与此同时，未来该领域的相关研究应该增加样本量、实施统一的病原体检测标准及优化研究方案，以进一步提升研究结果的可比性与真实性，为临床实践提供更加精准可靠的依据。

参考文献

- [1] Ruvuna, L. and Sood, A. (2020) Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*, 41, 315-327. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.002>
- [2] Fang, L., Gao, P., Bao, H., Tang, X., Wang, B., Feng, Y., *et al.* (2018) Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China:

- A Nationwide Prevalence Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 421-430. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30103-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30103-6)
- [3] Xu, J., Ji, Z., Zhang, P., Chen, T., Xie, Y. and Li, J. (2023) Disease Burden of COPD in the Chinese Population: A Systematic Review. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **17**. <https://doi.org/10.1177/17534666231218899>
 - [4] Ritchie, A.I. and Wedzicha, J.A. (2020) Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 421-438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
 - [5] 陈典, 隆寰宇, 张丛溪, 等. 2025 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2025, 28(16): 1937-1949.
 - [6] Guo, M., Chen, H., Ying, H., Qiu, F. and Wu, J. (2021) The Role of Respiratory Flora in the Pathogenesis of Chronic Respiratory Diseases. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6431862. <https://doi.org/10.1155/2021/6431862>
 - [7] Abi Abdallah, G., Diop, S., Jamme, M., Legriel, S. and Ferré, A. (2024) Respiratory Infection Triggering Severe Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **19**, 555-565. <https://doi.org/10.2147/copd.s447162>
 - [8] Leung, J.M., Tiew, P.Y., Mac Aogáin, M., Budden, K.F., Yong, V.F.L., Thomas, S.S., *et al.* (2017) The Role of Acute and Chronic Respiratory Colonization and Infections in the Pathogenesis of COPD. *Respirology*, **22**, 634-650. <https://doi.org/10.1111/resp.13032>
 - [9] Lin, J., He, S., Xu, Y., Li, H., Wu, X. and Feng, J. (2019) Bacterial Etiology in Early Re-Admission Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *African Health Sciences*, **19**, 2073-2081. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i2.31>
 - [10] 王首赅, 何海武. 肠道菌群与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(22): 3916-3920.
 - [11] Ma, X., Cui, J., Wang, J., Chang, Y., Fang, Q., Bai, C., *et al.* (2015) Multicentre Investigation of Pathogenic Bacteria and Antibiotic Resistance Genes in Chinese Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of International Medical Research*, **43**, 699-710. <https://doi.org/10.1177/0300060515587577>
 - [12] 谢香婷, 严秋凤. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发下呼吸道感染患者病原菌分布特点及耐药情况分析[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(18): 2236-2238.
 - [13] 佟飞, 李研, 张秋. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原菌分布及耐药性分析[J]. 海南医学, 2021, 32(21): 2783-2786.
 - [14] Dao, D.T., Le, H.Y., Nguyen, M.H., Thi, T.D., Nguyen, X.D., Bui, T.T., *et al.* (2024) Spectrum and Antimicrobial Resistance in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pneumonia: A Cross-Sectional Prospective Study from Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, **24**, Article No. 622. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09515-6>
 - [15] 刘萍, 郭莹. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期病原学特点及与肺功能的关系[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(17): 2298-301.
 - [16] Kuwal, A., Joshi, V., Dutt, N., Singh, S., Agarwal, K.C. and Purohit, G. (2018) A Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure. *Turkish Thoracic Journal*, **19**, 19-27. <https://doi.org/10.5152/turkthoracj.2017.17035>
 - [17] 封敏, 黄晓颖, 王佩芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病毒感染分析及对气道炎症的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(16): 2477-2480.
 - [18] Jang, J.G., Ahn, J.H. and Jin, H.J. (2021) Incidence and Prognostic Factors of Respiratory Viral Infections in Severe Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 1265-1273. <https://doi.org/10.2147/copd.s306916>
 - [19] Jahan, R., Mishra, B., Behera, B., Mohapatra, P.R. and Praharaj, A.K. (2021) Study of Respiratory Viruses and Their Coinfection with Bacterial and Fungal Pathogens in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *Lung India*, **38**, 53-58. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_273_20
 - [20] 王硕莹, 张节平, 吴文娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期呼吸道感染病毒感染影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(19): 2988-2992.
 - [21] 张秀明, 黄晓颖. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺部真菌感染的相关因素分析[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(9): 1285-1288.
 - [22] 吉为平, 张双美, 赵宏, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺部真菌感染的病原菌特征及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(13): 1965-1968.
 - [23] Agarwal, R., Sehgal, I.S., Muthu, V., *et al.* (2024) Revised ISHAM-ABPA Working Group Clinical Practice Guidelines for Diagnosing, Classifying and Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis/Mycoses. *The European Respiratory*

- Journal*, **63**, Article 2400061. <https://doi.org/10.1183/13993003.00061-2024>
- [24] Niu, S., Liu, D., Yang, Y. and Zhao, L. (2024) Clinical Utility of Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in the Intensive Care Unit. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1397733. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1397733>
- [25] Benedict, K., Richardson, M., Vallabhaneni, S., Jackson, B.R. and Chiller, T. (2017) Emerging Issues, Challenges, and Changing Epidemiology of Fungal Disease Outbreaks. *The Lancet Infectious Diseases*, **17**, e403-e411. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30443-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30443-7)
- [26] Jung, C.Y., Choe, Y.H., Lee, S.Y., Kim, W.J., Lee, J.D., Ra, S.W., *et al.* (2018) Use of Serology and Polymerase Chain Reaction to Detect Atypical Respiratory Pathogens during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **33**, 941-951. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.279>
- [27] 徐健, 王慧玲. 肺炎支原体、衣原体 IgM 抗体在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的检出率研究[J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(2): 207-209.
- [28] Feng, C., Xu, M., Kang, J., Wen, F., Chen, Y., Zhang, J., *et al.* (2021) Atypical Pathogen Distribution in Chinese Hospitalized AECOPD Patients: A Multicenter Cross-Sectional Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 1699-1708. <https://doi.org/10.2147/copd.s300779>
- [29] Kaleem Ullah, M., Malamardi, S., Siddaiah, J.B., A, T., Prashant, A., Vishwanath, P., *et al.* (2022) Trends in the Bacterial Prevalence and Antibiotic Resistance Patterns in the Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Hospitalized Patients in South India. *Antibiotics*, **11**, Article 1577. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111577>
- [30] 李庆鑫, 郝莹莹, 尹卿. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸道分泌物菌群分布及耐药性[J]. 中国临床研究, 2020, 33(3): 312-315.
- [31] 谢东标, 孔小清, 曾强. 某院 120 例中老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者痰液中病原菌的分布特点及其耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(10): 1454-1457.
- [32] Zeng, X., Peng, M., Liu, G., Huang, Y., Zhang, T., Wen, J., *et al.* (2021) Strain Distribution and Drug Susceptibility of Invasive Fungal Infection in Clinical Patients with Systemic Internal Diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**, Article 625024. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.625024>
- [33] Badiie, P., Boekhout, T., Zarei Mahmoudabadi, A., Mohammadi, R., Ayatollahi Mousavi, S.A., Najafzadeh, M.J., *et al.* (2022) Multicenter Study of Susceptibility of Aspergillus Species Isolated from Iranian University Hospitals to Seven Antifungal Agents. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0253921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02539-21>
- [34] Ullmann, A.J., Aguado, J.M., Arikan-Akdagli, S., *et al.* (2018) Diagnosis and Management of Aspergillus Diseases: Executive Summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, **24**, e1-e38.
- [35] Miyashita, N. (2022) Atypical Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Respiratory Investigation*, **60**, 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.09.009>
- [36] Garin, N., Marti, C., Skali Lami, A. and Prendki, V. (2022) Atypical Pathogens in Adult Community-Acquired Pneumonia and Implications for Empiric Antibiotic Treatment: A Narrative Review. *Microorganisms*, **10**, Article 2326. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122326>
- [37] Xu, P., Ren, H., Zhao, N., Jin, X., Wen, B. and Qin, T. (2024) Distribution Characteristics of the *legionella* CRISPR-Cas System and Its Regulatory Mechanism Underpinning Phenotypic Function. *Infection and Immunity*, **92**, e0022923. <https://doi.org/10.1128/iai.00229-23>