

慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的发病机制探讨

闻蔚¹, 吕睿², 王瑞萍^{2*}

¹昆明医科大学研究生院, 云南 昆明

²昆明医科大学附属延安医院老年医学科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年8月4日; 录用日期: 2025年8月28日; 发布日期: 2025年9月9日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的、具有持续气流受限特征的疾病, 在全球范围内影响巨大。侵袭性肺曲霉菌病(IPA)是一种由曲霉感染引起的以气道侵袭性为主的严重肺部疾病。近年来, COPD患者中IPA的发病率、病死率增加, COPD已被认为是IPA的重要易感因素。两者相关性可能与免疫功能障碍、炎症反应、呼吸道结构改变等因素有关。因此, 本文主要针对COPD合并IPA的相关机制进行探讨。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 侵袭性肺曲霉菌病, 发病机制

Discussion on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Invasive Pulmonary Aspergillosis

Wei Wen¹, Rui Lyu², Ruiping Wang^{2*}

¹School of Graduate, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Department of Geriatrics, Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Aug. 4th, 2025; accepted: Aug. 28th, 2025; published: Sep. 9th, 2025

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease characterized by persistent

*通讯作者。

文章引用: 闻蔚, 吕睿, 王瑞萍. 慢性阻塞性肺疾病合并侵袭性肺曲霉菌病的发病机制探讨[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 454-462. DOI: 10.12677/acm.2025.1592512

airflow limitation and has a significant impact worldwide. Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a severe pulmonary disease mainly characterized by airway invasiveness caused by *Aspergillus* infection. In recent years, the incidence and mortality rates of IPA in patients with COPD have increased, and COPD has been regarded as an important susceptible factor for IPA. The correlation between the two may be related to factors such as immune dysfunction, inflammatory response, and changes in respiratory tract structure. Therefore, this article mainly explores the related mechanisms of COPD combined with IPA.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Invasive Pulmonary Aspergillosis, Pathogenesis

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(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)目前呈逐年上升的趋势, 发病率及死亡率高, 是全球三大死亡原因之一[1]。由于存在上皮屏障受损、抗菌药物及激素的应用等危险因素, COPD患者易受到真菌感染, 肺部真菌感染中尤其是曲霉菌引起的感染逐渐增多[2]。侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)是由曲霉菌(如烟曲霉、黄曲霉等)感染呼吸道引起的肺部疾病中的一种临床类型, 主要表现为气道侵袭性, 通常在通过吸入空气中的曲霉孢子同时合并存在全身免疫力低下或局部环境病变的情况下感染。在COPD人群中, 肺曲霉病的发病率不断上升, 国内外研究证实COPD患者是IPA的高危易感人群[3]-[5]。Denning在对全球严重真菌病发病率和死亡率的综述中提到入治疗的COPD患者中发生IPA的平均比例为2.5% [6], COPD合并IPA患者死亡率高达50%~100%不等[7], Hammond、Ahmed等的研究同样证实了COPD合并IPA患病率有所增高且患者死亡率明显增加[8] [9], 尤其是在ICU的重症COPD患者中。AECOPD合并IPA患者的侵袭性曲霉病与死亡率密切相关(OR 4.47, 95%, CI 4.02~4.97), 且同时存在多器官影响[10]。目前已有研究探讨了其相关的发病机制[11] [12], 本文将对COPD合并IPA的相关发病机制阐述如下。

2. COPD 宿主的易感状态形成

2.1. 免疫功能障碍

COPD患者常伴有慢性炎症和免疫抑制, 尤其是长期使用糖皮质激素会使免疫功能进一步削弱, 增加感染曲霉的风险。我国专家共识及多项国内外风险预测模型表明, 全身使用糖皮质激素为COPD并发IPA的危险因素[3], 且发病风险与激素使用剂量及疗程呈正相关[13]。类固醇通过限制反应性氧化剂中间体的产生来抑制中性粒细胞的作用并降低肺泡巨噬细胞(AMs)的抗真菌活性[14]。在免疫功能低下的宿主中, 曲霉菌侵入通常会导致侵袭性曲霉病, 而在免疫功能正常的宿主中, 宿主免疫细胞如巨噬细胞和中性粒细胞, 可以有效地清除曲霉菌孢子并预防感染[15]。免疫细胞功能下降及数量减少, 削弱了对曲霉菌的清除能力。

2.1.1. 免疫细胞功能受损

COPD合并IPA的免疫防御主要依赖于特异性免疫中的细胞免疫。AMs作为第一道防线吞噬和杀灭

吸入的曲霉菌孢子[16];中性粒细胞攻击菌丝防止其扩散[17],CD4+T细胞(辅助性T淋巴细胞)中特别是主要参与细胞免疫应答的辅助性T细胞1(T helper 1 cell, Th1)可通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子增强两种细胞的杀菌能力。气道上皮细胞及AMs的细胞膜表面受体,如Toll样受体(Toll like receptors, 简称TLRs)、树突状细胞植物血凝素-1受体(Dectin-1受体)均能对病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)进行选择识别并启动固有免疫应答。最新系列研究表明,COPD患者的受体功能降低[18],AMs数量降低[19],部分免疫蛋白如IgA(sIgA)分泌不足,且晚期COPD患者病理性适应性免疫激活缺乏[20]。Wu等人的研究使用香烟烟雾暴露产生的COPD大鼠模型对曲霉攻击的防御功能评估表明COPD导致AMs功能缺陷,Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)/磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)/Ras相关C3肉毒毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac 1)信号通路激活受损,导致曲霉侵袭[21]。TLR2抑制可损害吸烟者对呼吸道感染宿主免疫防御,COPD患者中TLR2表达下降导致并发IPA。另外,正五聚蛋白3(pentraxin 3, PTX3)作为在炎症或损伤期间多种细胞释放的急性期蛋白,一项荟萃分析结果表明COPD患者与健康对照者相比,COPD患者的血清PTX3水平升高,尤其是在急性加重期间(SMD: 0.58, 95% CI: 0.41~0.74, $P < 0.001$; $I^2 = 59\%$) [22]。PTX3可作为COPD严重程度和恶化状态的潜在生物标志物,其与烟曲霉分生孢子结合后可增加巨噬细胞敏感性,同时触发经典补体途径介导先天免疫,在抵抗烟曲霉感染中发挥重要作用[14] [23]。Garlanda等[24]的经典研究结果证实PTX3缺失小鼠易患IPA,PTX3在抗真菌先天免疫应答中发挥着非冗余作用。同样,Feys等[25]的研究发现,TLR2参与曲霉菌的先天免疫和巨噬细胞活化,以及编码与补体功能相关的蛋白质的基因(如C5AR1、C3AR1、PLAUR、PLAU和ITGAX)和PTX3介导的分生孢子吞噬作用(PTX3和FCGR2A)在IPA患者中下降。近年我国He等[26]研究表明,PTX3多态性使曲霉病的易感性增加。这些研究均表明COPD患者因免疫细胞功能受损导致PTX3释放减少或PTX3多态性增加均可能导致IPA的发生。

2.1.2. 细胞凋亡与吞噬作用

COPD的特征是吸入有害颗粒(如香烟烟雾)后出现气流阻塞和过度肺部炎症,因需不断清除气道中的有害颗粒,先天免疫细胞数量相应增加导致COPD患者肺部的炎症负担增加[27]。中性粒细胞作为抵抗烟曲霉感染的主要免疫细胞,当机体感染烟曲霉时,会刺激其启动细胞免疫。目前有研究指出,烟曲霉能通过Toll样受体4(TLR4)介导和激活RIPK3-MLKL通路增加中性粒细胞坏死性凋亡易感性进而诱导中性粒细胞发生坏死性凋亡,最后形成“烟曲霉-坏死性凋亡-炎症增加”的恶性循环状态[12]。因发生凋亡之后中性粒细胞数量减少,降低了对曲霉菌的吞噬作用,故免疫低下甚至中性粒细胞减少的COPD患者合并IPA的感染率和病死率极高。且在COPD患者及吸烟者中,肺部长期存在的慢性炎症使巨噬细胞从吞噬能力较强的杀菌型向吞噬能力较弱的修复型极化改变、氧化应激致活性氧(ROS)累积直接损伤巨噬细胞等降低其吞噬活性,香烟烟雾诱导巨噬细胞凋亡导致数量下降及功能缺陷,其释放促炎细胞因子[TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL) IL-6、IL-8等]的能力降低,故AMs和单核细胞衍生的巨噬细胞(MDMs)在曲霉暴露情况下表现出对曲霉分生孢子的吞噬能力降低,细胞凋亡和促炎细胞因子反应存在缺陷[28]-[30]。同时,烟曲霉不仅可诱导中性粒细胞发生坏死性凋亡,在吞噬机体晚期时释放也会导致巨噬细胞发生坏死性凋亡。Liu、Lian等的研究中均提及,胶质毒素是一种由烟曲霉产生的霉菌毒素,能促进II型人肺细胞对曲霉分生孢子的内化,并通过诱导巨噬细胞和单核细胞凋亡来抑制宿主的免疫反应[31] [32],免疫细胞的异常凋亡及吞噬作用下降使COPD患者发生IPA的可能性进一步增加。

2.2. 炎症反应

COPD主要表现为持续的慢性气道炎症、肺气肿改变和小气道重塑,慢性炎症促进炎症介质释放导

致组织损伤。IPA 中适度炎症有利于真菌清除,但过度炎症反应状态可能导致组织损伤加重或感染失控。COPD 和 IPA 两组疾病中均存在炎症细胞和炎症因子的异常活化。有文献提及,肺部过度的炎症反应与 IPA 的合并感染有关[33],炎症反应在 COPD 合并 IPA 的疾病进程中发挥着重要作用,通常呈现“过度但无效”的特点。

首先,COPD 合并 IPA 存在先天免疫反应异常,前文中已提及中性粒细胞及巨噬细胞等炎症细胞功能下降,导致免疫逃逸。其次,持续且严重的炎症反应破坏了 COPD 肺组织中促炎因子和抗炎因子的平衡,存在 B 细胞的 κ -轻链增强(NF- κ B)等信号通路异常活化,通过免疫系统刺激促炎细胞因子和损伤相关分子模式(DAMPs),包括 IL-1 α 、三磷酸腺苷和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等激活免疫系统,使促炎因子如 IL-6、IL-8 等[34]、TNF- α 和 IFN- γ 等释放,通常称为“细胞因子风暴”,这种增强的炎症反应进一步导致肺上皮完整性的破坏。Zhang 等人通过测定烟曲霉感染的 COPD 小鼠 AMs 的 HMGB1,提出 HMGB1 通过激活骨髓分化因子 88 (MyD88)/NF- κ B 和磷脂酰肌醇-3 激酶(syk/PI3K)信号传导,使 Dectin-1 和 TLR2/4 受体激活 AMs 中烟曲霉诱导的炎症反应[35]。另外,COPD 中抗炎因子如 IL-10、TGF- β 水平升高可能抑制 Th1 反应,削弱 IFN- γ 介导的真菌清除[36]。此外,在适应性免疫方面 Th1 细胞通过激活炎症细胞增强抗真菌能力,T 辅助细胞 17(Th17)可分泌如白介素 17、白介素 22 等促进中性粒细胞募集,但 COPD 伴随着 T 细胞慢性耗竭的缺陷性免疫应答,Wan-Ru 等人在鼠模型中的实验结果同样证实了 Th17/IL-17 在 COPD 合并 IPA 中诱导免疫应答且参与其发病机制,但 IL-17 的抗真菌作用受到抑制[37]。COPD 合并 IPA 患者中存在的上述炎症反应可能与该疾病的发生率增加有关。

2.3. 呼吸道结构改变

2.3.1. 气道重塑与屏障功能

COPD 是一种以气道阻塞和肺泡破坏为特征的慢性气道非特异性炎症性疾病,IPA 是由真菌菌丝侵入支气管壁和相关小动脉引起的感染性疾病。一方面,曲霉菌分生孢子通过空气传播经吸入至气道,COPD 患者的气道重塑为曲霉菌提供了定植和感染的环境从而可能增加合并 IPA 的风险。研究表明,COPD 患者气道中粘蛋白形成的增加和管腔液的减少会导致气道粘液清除障碍,从而增加气道感染、炎症和纤维化的风险[38]。Bertuzzi 等人的研究表明烟曲霉感染时的气道上皮细胞(AECs)能摄取并驱动体内真菌的有效清除,但在 COPD 中这种功能是异常的[39],该研究证明了 AECs 在健康人体内摄取后能有效地杀死曲霉孢子,对来自健康和 COPD 患者的原代 AECs 的体外分析显示,COPD 患者的 AECs 无法像健康的原代 AECs 那样有效地抑制细胞内烟曲霉且存在有效 AEC 反应的失调。上皮细胞产生的细胞因子如巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF 或 CSF-1)和粒细胞-巨噬细胞 CSF(GM-CSF)已被证明在气道重塑中起着重要作用,通过上皮细胞与其他免疫细胞相互作用延续炎症反应导致细胞迁移和组织重塑[40],故 COPD 患者长期炎症反应的存在可能导致此两种细胞因子表达增加进而促进气道重塑形成“炎症-气道重塑-炎症”的恶性循环。另一方面,宿主对吸入真菌孢子的防御始于呼吸道的解剖屏障,沉积在气道表面液体上的分生孢子通过呼吸上皮的纤毛作用被清除,COPD 的肺上皮损伤特征是上皮连接中断、粘膜纤毛清除受损和细胞功能丧失[41],对曲霉孢子清除率的下降易导致 IPA 的发生。COPD 患者中纤毛功能受损促进曲霉分生孢子与气道的结合促进呼吸道上皮重塑,辅助性 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2)细胞因子表达增强产生促炎细胞因子,增强的炎症反应进一步导致肺上皮完整性的破坏,上皮损害及重塑可能成为真菌进入的门户[42],最终发生细胞骨架塌陷和细胞凋亡[11]。且 COPD 中功能失调的粘膜纤毛清除降低宿主防御,导致曲霉在气道中持续存在,因此增加了合并 IPA 的风险。

2.3.2. 吸烟

吸烟是 COPD 和 IPA 的一个共同的危险因素。吸烟是导致 COPD 最主要的病因,COPD 患者多数有

长期大量吸烟史。吸烟通过直接毒性损伤、慢性炎症、氧化应激和蛋白酶-抗蛋白酶失衡等多种机制协同作用导致气道结构破坏和功能丧失。Sulaiman 等人的一项对照试验显示烟雾暴露环境下的下气道生态失调导致 COPD 早期炎性损伤[43]，这些改变共同促进肺上皮结构改变等不可逆的病理进程，从而导致曲霉真菌孢子在气道中的粘附及清除障碍。由于 IPA 主要以气道侵袭性为主，吸烟导致气道上皮纤毛脱落、运动减弱、黏液-纤毛清除功能下降及黏液增多等使曲霉真菌孢子更易黏附于气道上皮，且烟草烟雾中的 ROS 和炎症因子破坏上皮紧密连接，曲霉孢子可通过受损上皮穿透，形成促进曲霉菌定植及生长侵袭的微环境增加了并发 IPA 的风险，故吸烟可能使 COPD 患者更易并发 IPA，有研究提出在 COPD 急性加重患者合并 IPA 的相关因素分析中单因素分析吸烟指数可能与 IPA 的发病有关，差异有统计学意义[44]。

3. 曲霉菌的入侵与定植

3.1. 微生物环境改变

下呼吸道通常包含丰富多样的微生物群，在维持健康状态和导致疾病中发挥重要的调节作用。COPD 患者中下呼吸道的微生物组组成存在明显变化，与健康者相比主要菌门由拟杆菌门转变为 γ 变形菌门，包括铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌等病原体，它们在 COPD 患者气道中的数量越来越多[45]，微生物群受到干扰导致菌群失调[46]，曲霉作为病原微生物侵入下呼吸道，菌群失调可促进其生长侵袭从而促使 IPA 的发生。首先，菌群失调使正常菌群中的细菌负荷减少，使竞争性抑制减弱，且共生菌产生的短链脂肪酸(SCFAs)等抗真菌代谢产物减少导致曲霉获得增殖优势[28]。其次，曲霉在菌群失调环境下更易形成生物膜，用于抵抗宿主免疫及抗真菌药物[47]。第三，COPD 患者存在局部及全身缺氧情况，Choi 等人的研究中提及构巢曲霉可通过支链氨基酸的生物合成使 NAD(P)H 再氧化为 NAD(P)⁺的机制来适应低氧环境，促进其生长[48]。另一方面，长期使用广谱抗生素或激素可进一步破坏呼吸道菌群平衡，增加曲霉增殖风险。COPD 患者反复使用抗生素被认为是呼吸道上皮正常菌群破坏的高危人群。在多项关于 COPD 合并 IPA 危险因素的回溯性病例对照研究中，发现住院期间使用三种及以上抗生素、抗生素治疗超过 2 周、有全身激素治疗史是 COPD 合并 IPA 的危险因素[49]。综上所述，COPD 患者微生物环境失衡容易导致曲霉的侵袭性生长。

3.2. 曲霉菌的毒力因素

曲霉菌的毒力因素为促进曲霉感染及在宿主体内定植、繁殖及致病的生物学特性。不同曲霉菌种的毒力因素有所差异，其中最常见的人类致病种是烟曲霉，其次是黑曲霉、黄曲霉和土曲霉等。其致病性状通常取决于多种毒力因子，为多因素性状例如耐热性、在缺氧条件下的生长、人体免疫系统的逃避和调节以及代谢灵活性[50]。曲霉菌的毒力因素具有高度动态性，在定植阶段依赖黏附、免疫伪装及抗氧化防御，以低侵袭性方式存活，侵袭阶段则转向分泌蛋白酶/毒素、菌丝生长及主动免疫抑制，实现组织破坏和系统性播散。且可能与遗传易感性相关，近期一项使用协作杂交小鼠和 RNA-Seq 方法鉴定对烟曲霉感染的遗传易感性的动物模型试验表明宿主对曲霉病的易感性是一种复杂的性状，由多种遗传因素控制，这些遗传因素在感染期间依次起作用，烟曲霉感染宿主的遗传易感性可能与多个基因相关，如 Apobec2、Mndal、Igv3-12 等[51]。

曲霉作为携带毒力因子的真菌病原体，与其毒力相关的分子以及基因组包括细胞壁成分、毒素以及相关的酶。在患者 IPA 的情况下，细胞壁中的疏水蛋白、黑色素等形成物理屏障与免疫伪装，孢子成分转化菌丝渗透到肺细胞中导致肺组织侵袭，霉菌毒素的分泌如胶质毒素、次级代谢产物等通过抑制免疫细胞吞噬、破坏呼吸道屏障，酶类侵袭因子包括蛋白酶、磷脂酶等降解细胞外基质及破坏细胞膜从而促

进组织侵袭, COPD 患者因存在结构性肺损伤、免疫功能异常等情况可能更易发生侵袭。且上述毒力因子有助于曲霉菌感染 COPD 等易感宿主中逃避免疫防御, 真菌孢子黏附后分泌胞外多糖基质在呼吸道表面形成复杂 3D 结构生物膜, 此膜的形成是其逃避宿主免疫系统识别和对抗真菌药物耐药性的关键决定因素[52]。曲霉菌通过黏附、侵入、免疫逃避、毒素产生、适应性和生物膜形成等多种毒力因素, 在 COPD 合并 IPA 的发病机制中发挥重要作用。

4. 宿主 - 病原相互作用与疾病进展

4.1. 失效的免疫应答和病理损伤

COPD 患者接触曲霉菌病原体后, 引起免疫应答链的连锁反应导致免疫应答失效。前文提及宿主屏障功能的失守使曲霉孢子轻易定植气道, 真菌生物膜阻碍黏液清除后形成粘液栓, 感染风险进一步增加。第一道防线崩溃使巨噬细胞功能失调, 中性粒细胞募集延迟、功能低下, 无法有效吞噬和杀灭孢子及早期菌丝, COPD 患者肺气肿加速进展。受损的上皮和固有免疫细胞无法有效通过细胞因子等传递信息, 导致适应性免疫启动延迟或无效。由 Th1/Th17 抑制、Th2 活跃参与的适应性免疫失调及慢性炎症、氧化应激、激素使用、肺结构破坏的环境恶化共同构成了一个抑制有效抗真菌免疫、甚至促进真菌生长和过敏反应的微环境, 进而导致侵袭性病变。

这种失效的免疫应答导致 COPD 患者对曲霉菌定植的清除能力显著下降, 在免疫抑制加重时(如大剂量激素治疗)发展为 IPA 及导致一系列病理损伤加重 COPD 患者原有肺部病变。理解这些机制对于预防、早期诊断和针对性治疗至关重要。

4.2. 其他合并症

同时大量研究表明 COPD 患者大多有营养不良、合并有基础疾病等情况, 其中低蛋白血症[53]、合并心血管疾病及糖尿病等均为 COPD 并发 IPA 的危险因素。其他相关合并症使肺部炎性微环境恶化并导致抗真菌免疫受损, 削弱了宿主的免疫功能, 增加了 COPD 患者感染曲霉并进一步发展为 IPA 的可能性, 并可能造成侵袭性曲霉病范围的扩大[54], 导致疾病进一步进展。

5. 小结与展望

COPD 已成为全球的重大健康威胁。COPD 合并 IPA 的患病率逐年增高且预后较差, 诊断或治疗不及时导致其高死亡率。COPD 合并 IPA 是一个复杂的疾病过程, 涉及多种病理生理因素和分子途径。COPD 宿主易感状态的形成、曲霉菌的入侵与定植、宿主 - 病原相互作用与疾病进展等均在 COPD 合并 IPA 的发生、发展中起着重要作用。这些因素及途径并不能单独作用导致疾病发生, 而是相互交错, 相互影响着的过程。针对以上发病机制探讨, 目前一些最新研究可能为该疾病提供了新的治疗及预防靶点。

脂联素(APN)是一种主要在脂肪组织中产生的抗炎细胞因子信使, Goli 等[55]的一项动物研究发现 APN 途径缺陷型 IPA 小鼠的死亡率、真菌负荷和炎症病理学增加, 表明通过激活 APN 途径细胞自噬标志物 LC3 介导的 AMs 真菌吞噬作用增强并炎症反应减轻, 提出 APN 途径在刺激免疫介导的真菌杀伤和治疗真菌感染中存在治疗潜力。Xu 等[56]通过分析鼠 COPD 模型中 TLR2 信号调节的 miRNA 与 TLR2 基因之间的相互作用提出 miR-344b-1-3p 是 TLR2 基因的有效调节剂, 可作为 COPD 合并 IPA 患者中有前途的治疗和预防靶点。毒力因素主要取决于宿主免疫状态, 针对不同阶段的关键毒力因子(如胶毒素、蛋白酶)的靶向治疗可能是未来研究方向, Pan 等[57]的新研究提出 SWD1 基因可能调控真菌致病性和霉菌毒素生物合成, 为控制黄曲霉毒力提供了潜在的新靶点。故未来研究应聚焦于开发靶向 TLR2/PTX3 通路的药物逆转 COPD 患者的 IPA 易感性、激活 APN 途径增强真菌杀伤作用或通过调控 SWD1 基因控

制曲霉菌毒力可预防 COPD 患者 IPA 的发生。

近年来的国内外系列研究不断丰富了我们对于 COPD 合并 IPA 的发病机制的认识,但目前部分发病的具体分子机制尚未完全阐明,还需要更多的临床试验和基础研究来进一步增强我们对其发病机制的理解。

参考文献

- [1] 何权瀛. 2025 版 GOLD 解读[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(1): 58-63.
- [2] Guo, L., Wu, X. and Wu, X. (2023) Aspergillus Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *The Clinical Respiratory Journal*, **17**, 129-138. <https://doi.org/10.1111/crj.13585>
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病伴肺曲霉病诊治和管理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(7): 604-622.
- [4] 张静. 慢性阻塞性肺疾病患者肺曲霉病诊断和评估中的几个问题[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(7): 601-603.
- [5] Bulpa, P., Duplaquet, F., Dimopoulos, G., Vogelaers, D. and Blot, S. (2020) Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **41**, 851-861. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702210>
- [6] Denning, D.W. (2024) Global Incidence and Mortality of Severe Fungal Disease. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, e428-e438. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00692-8)
- [7] 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 ID: 1397733. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1397733>
- [8] Hammond, E.E., McDonald, C.S., Vestbo, J. and Denning, D.W. (2020) The Global Impact of Aspergillus Infection on COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01259-8>
- [9] Ahmed, J., Singh, G., Mohan, A., Agarwal, R., Sachdev, J., Khullar, S., *et al.* (2022) Invasive Pulmonary Aspergillosis Infection in Severely Ill COPD Patients in Pulmonary Ward and ICU. *Indian Journal of Medical Microbiology*, **40**, 223-227. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2022.02.006>
- [10] Mir, T., Uddin, M., Khalil, A., Lohia, P., Porter, L., Regmi, N., *et al.* (2022) Mortality Outcomes Associated with Invasive Aspergillosis among Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patient Population. *Respiratory Medicine*, **191**, Article ID: 106720. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106720>
- [11] Otu, A., Ibe, C. and Kosmidis, C. (2024) Spectrum of Pulmonary Aspergillosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). In: Soubani, A.O., Ed., *Pulmonary Aspergillosis*, Springer, 175-185. https://doi.org/10.1007/978-3-031-76524-7_14
- [12] 章迪. 烟曲霉通过 TLR4 激活 RIPK3/MLKL 通路诱导中性粒细胞坏死性凋亡的机制研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 四川大学, 2021.
- [13] Gu, Y., Ye, X., Wang, Y., Shen, K., Zhong, J., Chen, B., *et al.* (2021) Clinical Features and Prognostic Analysis of Patients with Aspergillus Isolation during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01427-4>
- [14] Otu, A., Kosmidis, C., Mathioudakis, A.G., Ibe, C. and Denning, D.W. (2023) The Clinical Spectrum of Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Infection*, **51**, 813-829. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01960-2>
- [15] Deng, W., Jiang, Y., Qin, J., Chen, G., Lv, Y., Lei, Y., *et al.* (2023) Metagenomic Next-Generation Sequencing Assists in the Diagnosis of Mediastinal *Aspergillus fumigatus* Abscess in an Immunocompetent Patient: A Case Report and Literature Review. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 1865-1874. <https://doi.org/10.2147/idr.s399484>
- [16] Obar, J.J. and Shepardson, K.M. (2023) Coinfections in the Lung: How Viral Infection Creates a Favorable Environment for Bacterial and Fungal Infections. *PLOS Pathogens*, **19**, e1011334. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011334>
- [17] Schiefermeier-Mach, N., Haller, T., Geley, S. and Perkhof, S. (2020) Migrating Lung Monocytes Internalize and Inhibit Growth of *Aspergillus fumigatus* Conidia. *Pathogens*, **9**, Article No. 983. <https://doi.org/10.3390/pathogens9120983>
- [18] Wu, S., Feng, P., Chuang, H., Ho, S., Fan Chung, K., Chen, K., *et al.* (2020) Impaired Inc-IL7R Modulatory Mechanism of Toll-Like Receptors Is Associated with an Exacerbator Phenotype of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The FASEB Journal*, **34**, 13317-13332. <https://doi.org/10.1096/fj.202000632r>
- [19] Di Stefano, A., Gnemmi, I., Dossena, F., Ricciardolo, F.L., Maniscalco, M., Lo Bello, F., *et al.* (2022) Pathogenesis of COPD at the Cellular and Molecular Level. *Minerva Medica*, **113**, 405-423. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.22.07927-7>

- [20] Domblides, C., Rochefort, J., Riffard, C., Panouillot, M., Lescaille, G., Teillaud, J., *et al.* (2021) Tumor-Associated Tertiary Lymphoid Structures: From Basic and Clinical Knowledge to Therapeutic Manipulation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 698604. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.698604>
- [21] Wu, Y., Xu, H., Li, L., Yuan, W., Zhang, D. and Huang, W. (2016) Susceptibility to Aspergillus Infections in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease via Deficiency Function of Alveolar Macrophages and Impaired Activation of Tlr2. *Inflammation*, **39**, 1310-1318. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0363-x>
- [22] Zhu, Y. and Wang, C. (2024) Serum Pentraxin-3 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis. *Biomolecules and Biomedicine*, **24**, 1535-1545. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10875>
- [23] Targońska-Stępnik, B. and Drelich-Zbroja, A. (2024) The Role of Pentraxin 3 in the Assessment of Cardiovascular Risk and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 9905-9916. <https://doi.org/10.2147/jir.s497265>
- [24] Garlanda, C., Hirsch, E., Bozza, S., Salustri, A., De Acetis, M., Nota, R., *et al.* (2002) Non-Redundant Role of the Long Pentraxin PTX3 in Anti-Fungal Innate Immune Response. *Nature*, **420**, 182-186. <https://doi.org/10.1038/nature01195>
- [25] Feys, S., Gonçalves, S.M., Khan, M., Choi, S., Boeckx, B., Chatelain, D., *et al.* (2022) Lung Epithelial and Myeloid Innate Immunity in Influenza-Associated or Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: An Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 1147-1159. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00259-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00259-4)
- [26] He, Q., Li, H., Rui, Y., Liu, L., He, B., Shi, Y., *et al.* (2017) Pentraxin 3 Gene Polymorphisms and Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **66**, 261-267. <https://doi.org/10.1093/cid/cix749>
- [27] Lea, S., Gaskell, R., Hall, S., Maschera, B., Hessel, E. and Singh, D. (2021) Assessment of Bacterial Exposure on Phagocytic Capability and Surface Marker Expression of Sputum Macrophages and Neutrophils in COPD Patients. *Clinical and Experimental Immunology*, **206**, 99-109. <https://doi.org/10.1111/cei.13638>
- [28] Zhu, Y. and Chang, D. (2023) Interactions between the Lung Microbiome and Host Immunity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, **9**, 104-121. <https://doi.org/10.1002/cdt3.66>
- [29] Palmieri, F., Koutsokera, A., Bernasconi, E., Junier, P., von Garnier, C. and Ubags, N. (2022) Recent Advances in Fungal Infections: From Lung Ecology to Therapeutic Strategies with a Focus on Aspergillus Spp. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 832510. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.832510>
- [30] Andelid, K., Öst, K., Andersson, A., Mohamed, E., Jevnikar, Z., Vanfleteren, L.E.G.W., *et al.* (2021) Lung Macrophages Drive Mucus Production and Steroid-Resistant Inflammation in Chronic Bronchitis. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01762-4>
- [31] Boada-Romero, E., Martinez, J., Heckmann, B.L. and Green, D.R. (2020) The Clearance of Dead Cells by Efferocytosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 398-414. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0232-1>
- [32] Liu, M., Zhang, X., Luan, H., Zhang, Y., Xu, W., Feng, W., *et al.* (2024) Bioenzymatic Detoxification of Mycotoxins. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article ID: 1434987. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1434987>
- [33] Lian, X., Scott-Thomas, A., Lewis, J.G., Bhatia, M., MacPherson, S.A., Zeng, Y., *et al.* (2022) Monoclonal Antibodies and Invasive Aspergillosis: Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 5563. <https://doi.org/10.3390/ijms23105563>
- [34] Kraševac, N. (2022) The Multifaceted Role of Mating Type of the Fungus and Sex of the Host in Studies of Fungal Infections in Humans. *Journal of Fungi*, **8**, Article No. 461. <https://doi.org/10.3390/jof8050461>
- [35] Liu, F., Zhang, X., Du, W., Du, J., Chi, Y., Sun, B., *et al.* (2021) Diagnosis Values of IL-6 and IL-8 Levels in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Investigative Medicine*, **69**, 1344-1349. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-001857>
- [36] Zhang, P., Xin, X., Fang, L., Jiang, H., Xu, X., Su, X., *et al.* (2017) HMGB1 Mediates *Aspergillus fumigatus*-Induced Inflammatory Response in Alveolar Macrophages of COPD Mice via Activating MyD88/NF- κ B and syk/PI3K Signaling. *International Immunopharmacology*, **53**, 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.007>
- [37] Deng, L., Jian, Z., Xu, T., Li, F., Deng, H., Zhou, Y., *et al.* (2023) Macrophage Polarization: An Important Candidate Regulator for Lung Diseases. *Molecules*, **28**, Article No. 2379. <https://doi.org/10.3390/molecules28052379>
- [38] Geng, W., He, H., Zhang, Q. and Tong, Z. (2020) Th17 Cells Are Involved in Mouse Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Chinese Medical Journal*, **134**, 555-563. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001183>
- [39] Yang, R., Wu, X., Gounni, A.S. and Xie, J. (2023) Mucus Hypersecretion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Molecular Mechanisms to Treatment. *Journal of Translational Internal Medicine*, **11**, 312-315. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0094>
- [40] Bertuzzi, M., Howell, G.J., Thomson, D.D., Fortune-Grant, R., Möslinger, A., Dancer, P., *et al.* (2024) Epithelial Uptake

- Leads to Fungal Killing *in Vivo* and Is Aberrant in COPD-Derived Epithelial Cells. *iScience*, **27**, Article ID: 109939. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109939>
- [41] Shen, K., Zhang, M., Zhao, R., Li, Y., Li, C., Hou, X., *et al.* (2023) Eosinophil Extracellular Traps in Asthma: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 231. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02504-4>
- [42] Gonçalves, S.M., Pereira, I., Feys, S., Cunha, C., Chamilos, G., Hoenigl, M., *et al.* (2024) Integrating Genetic and Immune Factors to Uncover Pathogenetic Mechanisms of Viral-Associated Pulmonary Aspergillosis. *mBio*, **15**, e01982-23. <https://doi.org/10.1128/mbio.01982-23>
- [43] Sulaiman, I., Wu, B.G., Chung, M., Isaacs, B., Tsay, J.J., Holub, M., *et al.* (2023) Lower Airway Dysbiosis Augments Lung Inflammatory Injury in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 1101-1114. <https://doi.org/10.1164/rccm.202210-1865oc>
- [44] 张小红, 周宸, 罗远明, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者合并侵袭性肺曲霉菌病的临床特征及相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(22): 1692-1699.
- [45] Sandhu, K.K., Scott, A., Tatler, A.L., Belchamber, K.B.R. and Cox, M.J. (2024) Macrophages and the Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Respiratory Review*, **33**, Article ID: 240053. <https://doi.org/10.1183/16000617.0053-2024>
- [46] Sin, D.D. (2023) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Airway Microbiome: What Respiriologists Need to Know. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **86**, 166-175. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0015>
- [47] Debourgogne, A., Monpierre, L., Sy, K.A., Valsecchi, I., Decousser, J. and Botterel, F. (2023) Interactions between Bacteria and *Aspergillus fumigatus* in Airways: From the Mycobiome to Molecular Interactions. *Journal of Fungi*, **9**, Article No. 900. <https://doi.org/10.3390/jof9090900>
- [48] Im, G. and Choi, D. (2021) AIP1, Encoding the Small Subunit of Acetolactate Synthase, Is Partially Responsible for Resistance to Hypoxic Stress in Arabidopsis Thaliana. *Plants*, **10**, Article No. 2251. <https://doi.org/10.3390/plants10112251>
- [49] 任之栋, 张巧, 张玉江, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并慢性肺曲霉菌病的高危因素及临床特征分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(1): 11-16.
- [50] de Castro, P.A., Colabardini, A.C., Moraes, M., Horta, M.A.C., Knowles, S.L., Raja, H.A., *et al.* (2022) Regulation of Gliotoxin Biosynthesis and Protection in *Aspergillus* Species. *PLOS Genetics*, **18**, e1009965. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009965>
- [51] Yosief, R.H.S., Lone, I.M., Nachshon, A., Himmelbauer, H., Gat-Viks, I. and Iraqi, F.A. (2024) Identifying Genetic Susceptibility to *Aspergillus fumigatus* Infection Using Collaborative Cross Mice and RNA-seq Approach. *Animal Models and Experimental Medicine*, **7**, 36-47. <https://doi.org/10.1002/ame2.12386>
- [52] Kashyap, V.H., Mishra, A., Bordoloi, S., Varma, A. and Joshi, N.C. (2023) Exploring the Intersection of *Aspergillus fumigatus* Biofilms, Infections, Immune Response and Antifungal Resistance. *Mycoses*, **66**, 737-754. <https://doi.org/10.1111/myc.13619>
- [53] 肖云露. 慢性阻塞性肺病合并侵袭性肺曲霉病危险因素及预后分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [54] Molina, M., Javed, N., Penikilapate, S. and Alao, O. (2025) *Aspergillus fumigatus* Bloodstream Infection in the Absence of Classic Risk Factors: Expanding the Spectrum of Invasive Aspergillosis. *Cureus*, **17**, e80576. <https://doi.org/10.7759/cureus.80576>
- [55] Goli, S.H., Lim, J., Basaran-Akgul, N. and Templeton, S.P. (2025) Adiponectin Pathway Activation Dampens Inflammation and Enhances Alveolar Macrophage Fungal Killing via Lc3-Associated Phagocytosis. *PLOS Pathogens*, **21**, e1012363. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012363>
- [56] Xu, H., Wu, Y., Li, L., Yuan, W., Zhang, D., Yan, Q., *et al.* (2017) MiR-344b-1-3p Targets TLR2 and Negatively Regulates TLR2 Signaling Pathway. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 627-638. <https://doi.org/10.2147/copd.s120415>
- [57] Pan, X., Hao, L., Yang, C., Lin, H., Wu, D., Chen, X., *et al.* (2023) SWD1 Epigenetically Chords Fungal Morphogenesis, Aflatoxin Biosynthesis, Metabolism, and Virulence of *Aspergillus Flavus*. *Journal of Hazardous Materials*, **455**, Article ID: 131542. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131542>