

重症病毒性肺炎并发肺侵袭性霉菌感染的危险因素及预测模型的构建

韦存兄 申洁 武雪 万秋风 李婧文 郭志金 才开·莎热丽 徐思成
新疆医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学中心 RICU, 乌鲁木齐 830054
通信作者: 徐思成, Email: xu_sicheng@126.com

【摘要】 **目的** 分析重症病毒性肺炎(SVP)患者并发肺侵袭性霉菌感染(PIMI)的危险因素,构建预测模型并进行效能评估。**方法** 采用回顾性观察性研究方法,纳入2022年8月至2024年10月新疆医科大学第一附属医院呼吸重症监护病房(RICU)收治的SVP患者。按照7:3的比例采用随机数字表法将患者分为训练集和验证集,根据是否发生PIMI将训练集患者分为非PIMI组和PIMI组。收集并比较各组患者的性别、年龄、基础疾病及入RICU时英国胸科协会改良肺炎评分CURB-65、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、胸部CT表现、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、实验室指标、并发症、治疗情况等。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析,确定发生PIMI的危险因素,并构建风险预测模型。通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)、校准曲线、决策曲线分析(DCA)评价模型的有效性和应用价值,并在验证集中进行验证。**结果** 共纳入201例SVP患者,其中训练集140例(非PIMI组97例,PIMI组43例),验证集61例。单因素分析显示,训练集中PIMI组与非PIMI组患者糖尿病、慢性肺部疾病、实体器官肿瘤、CURB-65评分、肺实变、胸腔及心包积液、入RICU时 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、C-反应蛋白(CRP) $>50\text{ mg/L}$ 、肺部细菌感染、脓毒性休克、广谱抗菌药物使用时间 $\geq 14\text{ d}$ 比例差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,糖尿病、慢性肺部疾病、实体器官肿瘤、广谱抗菌药物使用时间 $\geq 14\text{ d}$ 、胸腔及心包积液是SVP患者发生PIMI的独立危险因素[优势比(OR)均 >1 ,均 $P<0.05$]。使用上述5个指标构建风险预测模型。ROC曲线显示,预测模型在训练集和验证集的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.849 [95%置信区间(95%CI)为0.785~0.914]、0.773 (95%CI为0.658~0.889);训练集和验证集的校准曲线均提示模型的拟合效果良好,DCA曲线均提示模型具有良好的临床应用价值。**结论** 糖尿病、慢性肺部疾病、实体器官肿瘤、广谱抗菌药物使用时间 $\geq 14\text{ d}$ 、胸腔及心包积液是SVP患者发生PIMI的危险因素;基于上述因素构建的预测模型对于PIMI的发生具有良好的预测价值和临床效用性。

【关键词】 重症肺炎;肺炎;病毒;侵袭性真菌;预测模型

基金项目: 新疆维吾尔自治区临床重点专科建设项目(2023-10)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250803-00420

Risk factors and construction of predictive model for severe viral pneumonia complicated with pulmonary invasive mold infection

Wei Cunxiong, Shen Jie, Wu Xue, Wan Qiufeng, Li Jingwen, Guo Zhijin, Caikai Shareli, Xu Sicheng
Department of RICU, Center of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: Xu Sicheng, Email: xu_sicheng@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the risk factors for pulmonary invasive mold infection (PIMI) in patients with severe viral pneumonia (SVP), construct a predictive model, and evaluate its efficacy. **Methods** A retrospective observational study was conducted, and patients with SVP admitted to the respiratory intensive care unit (RICU) of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from August 2022 to October 2024 were enrolled. Patients were divided into a training set and a validation set at a ratio of 7 : 3 using the random number table method. Then, SVP patients in the training set were divided into a non-PIMI group and a PIMI group based on whether PIMI occurred or not. The data of patients in each group were collected and compared, including gender, age, underlying diseases, and British Thoracic Society's modified pneumonia score (CURB-65), Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, chest CT findings, oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), and laboratory indicators at RICU admission. Variables with statistically significant differences in univariate analysis were included in multivariate Logistic regression analysis to identify the risk factors for PIMI and construct a risk prediction model. The effectiveness and application value of the prediction model were evaluated using the receiver operator characteristic curve (ROC curve), calibration curve, and decision curve analysis (DCA). The model was further validated in the validation set. **Results** A total of 201 patients with SVP were enrolled. There were 140 patients in the training set (97 cases in the non-PIMI group and 43 cases in the PIMI group) and 61 patients in the validation set. Univariate analysis showed that in the training set, there were statistically significant differences between the PIMI group and the non-PIMI group in terms of diabetes mellitus, chronic lung disease, solid organ tumor, CURB-65 score, pulmonary consolidation, pleural and pericardial effusion,

PaO₂/FiO₂ at RICU admission, C-reactive protein (CRP)>50 mg/L, concurrent pulmonary bacterial infection, septic shock, and duration of broad-spectrum antimicrobial use ≥ 14 days (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that diabetes mellitus, chronic lung disease, solid organ tumor, duration of broad-spectrum antimicrobial use ≥ 14 days, and pleural and pericardial effusion were independent risk factors for PIMI in SVP patients [all odds ratio (OR) > 1, all $P < 0.05$]. A risk prediction model was constructed using the above five indicators. ROC curve showed that the area under the ROC curve (AUC) of the prediction model in the training set and validation set were 0.849 [95% confidence interval (95%CI) was 0.785–0.914] and 0.773 (95%CI was 0.658–0.889), respectively. The calibration curves of both the training set and the validation set indicated good fitting performance of the model, and the DCA curves suggested that the model had good clinical application value. **Conclusions** Diabetes mellitus, chronic lung disease, solid organ tumor, duration of broad-spectrum antimicrobial use ≥ 14 days, and pleural and pericardial effusion are risk factors for PIMI in patients with SVP. The constructed predictive model based on the above factors has good predictive value and clinical utility for the occurrence of PIMI.

[Key words] Severe pneumonia; Pneumonia; Virus; Invasive fungi; Predictive model

Fund program: Key Clinical Construction Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023–10)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250803-00420

近年来,病毒性肺炎发病率日益升高,常见病原体有流感、副流感、呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒、腺病毒等^[1-2], 5%~10%的病毒性肺炎发展为重症病毒性肺炎(severe viral pneumonia, SVP),患者需入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗^[3],病死率5.6%~10.5%^[4]。肺侵袭性霉菌感染(pulmonary invasive mould infection, PIMI)是SVP患者常见并发症,发生率10%~20%^[5-8]。然而,SVP合并PIMI诊断率不高,经常漏诊或误诊,病死率超过50%^[9]。

改善SVP合并PIMI患者的预后依赖于早诊断、早治疗。由于PIMI发生隐匿,临床表现无特异性,目前尚无简单快速的诊断方法。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的(1,3)- β -D-葡聚糖检测、半乳甘露聚糖抗原检测、聚合酶链反应、宏基因组二代测序等不仅耗时长,而且结果的解释具有不确定性^[10]。肺组织病理学检查和微生物学检测技术虽是诊断PIMI的“金标准”,但由于患者病情重、容易出血等,鲜见将其应用于重症肺炎^[11]。为此,本研究旨在探讨SVP患者发生PIMI的危险因素并构建预测模型,为临床早诊断、早治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采取回顾性观察性研究方法,选择2022年8月至2024年10月新疆医科大学第一附属医院呼吸重症监护病房(respiratory intensive care unit, RICU)收治的SVP患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①年龄≥18岁;②符合SVP诊断标准^[12];③多次入住RICU仅纳入首次住院记录。

1.1.2 排除标准:①住院时间≤72 h且未留取病原学标本;②临床资料、病原学资料不完整。

1.2 伦理学:本研究符合临床研究相关伦理学的要求,并通过了本院医学伦理委员会审批(审批号:

K202312-49-2412A-Y1),所有治疗和检测均获得过患者或家属知情同意。

1.3 研究分组:采用随机数字表法,按照7:3的比例将患者分为训练集和验证集;根据是否发生PIMI将训练集患者分为非PIMI组和PIMI组^[13]。

1.4 资料收集:①一般资料:患者性别、年龄、基础疾病等;②病情严重程度评分:入RICU时英国胸科协会改良肺炎评分CURB-65、急性生理学与慢性健康状况评分II(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II);③胸部CT表现:入RICU时渗出、结节及树芽征、实变、空洞、磨玻璃影、胸腔及心包积液等;④入RICU时氧合指数(PaO₂/FiO₂);⑤实验室指标:入RICU时炎症、病原学指标等;⑥并发症:肺部细菌感染、尿路感染、脓毒性休克等;⑦治疗情况:是否使用糖皮质激素、广谱抗菌药物使用时间等。胸部CT由两名资深胸部影像学医师阅片,意见不一致时以另一位高年资胸部影像学医师的意见为依据。

1.5 统计学方法:应用SPSS 27.0软件进行统计学分析。对计量资料进行Shapiro-Wilk正态性分布检验,符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布者以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较应用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用二元多因素Logistic回归分析筛选发生PIMI的危险因素,并建立回归模型;应用R 4.4.1软件构建列线图模型,通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)评价模型的预测效能;使用Bootstrap法对数据进行1 000次重复抽样检验模型的校准度并绘制校准曲线;采用临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估

模型在临床决策中实际效用。相关指标在验证集样本中进行内部样本验证。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 基本资料(表 1):最终纳入 201 例 SVP 患者,其中训练集 140 例,验证集 61 例。两个数据集患者性别、年龄、基础疾病、病情严重程度评分、胸部 CT 表现及入 RICU 时 PaO₂/FiO₂、实验室指标、病毒类型、并发症、治疗情况差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),表明两个数据集特征分布基本一致,具有可比性。

2.2 SVP 患者发生 PIMI 的单因素分析(表 2):在训练集中,PIMI 组与非 PIMI 组患者糖尿病、慢性肺部疾病、实体器官肿瘤、CURB-65 评分、肺实变、胸腔及心包积液、入 RICU 时 PaO₂/FiO₂、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) > 50 mg/L、肺部细菌感染、脓毒性休克、广谱抗菌药物使用时间 ≥ 14 d 比例差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 SVP 患者发生 PIMI 的多因素 Logistic 回归分析(表 3):将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入二元多因素 Logistic 回归分析,选择向前似然比进行逐步回归,结果显示,糖尿病、慢性肺部疾病、实体器官肿瘤、广谱抗菌药物使用时间 ≥ 14 d、胸腔及

心包积液是 SVP 患者发生 PIMI 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

2.4 临床预测模型的构建:根据二元多因素 Logistic 回归分析结果,基于影响 SVP 患者发生 PIMI 的 5 个危险因素建立风险预测模型,并绘制列线图(图 1)。预测模型公式为 Logistic (P) = $-3.956 + 1.572 \times$ 糖尿病 $+ 1.104 \times$ 慢性肺部疾病 $+ 2.308 \times$ 实体器官肿瘤 $+ 1.846 \times$ 广谱抗菌药物使用时间 ≥ 14 d $+ 1.017 \times$ 胸腔及心包积液。

2.5 预测模型的评估和验证:ROC 曲线显示(图 2),训练集预测模型的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.849 [95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.785 ~ 0.914], C 指数为 0.819; 验证集 AUC 为 0.773 (95%CI 为 0.658 ~ 0.889), C 指数为 0.752,表明该模型的预测效能良好。校准曲线在训练集及验证集均基本沿 45° 线分布,并接近理想曲线(图 3); Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示,训练集 $P = 0.885$, 验证集 $P = 0.049$,均提示理论值与实际值拟合效果良好。DCA 曲线显示(图 4),该模型阈概率 > 0.1 时,具有良好的净收益,表明该模型具有临床应用价值。

表 1 训练集与验证集 SVP 患者临床资料比较

指标	训练集(140 例)	验证集(61 例)	统计量值	P 值	指标	训练集(140 例)	验证集(61 例)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.116$	0.733	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	191.0 (144.5, 267.5)	210.0 (155.0, 260.5)	$Z=-0.444$	0.657
男性	100 (71.4)	45 (73.8)			实验室指标				
女性	40 (28.6)	16 (26.2)			淋巴细胞减少 [例(%)]	105 (75.0)	52 (85.2)	$\chi^2=2.609$	0.106
年龄[例(%)]			$\chi^2=1.548$	0.213	CRP > 50 mg/L [例(%)]	100 (71.4)	46 (75.4)	$\chi^2=0.339$	0.561
< 65 岁	34 (24.3)	10 (16.4)			CD4 ⁺ 淋巴细胞比例 ($\bar{x} \pm s$)	0.33 \pm 0.15	0.36 \pm 0.13	$t=1.048$	0.296
≥ 65 岁	106 (75.7)	51 (83.6)			CD8 ⁺ 淋巴细胞比例 [M(Q ₁ , Q ₃)]	0.24 (0.17, 0.32)	0.25 (0.16, 0.32)	$Z=-0.187$	0.851
基础疾病[例(%)]					病毒类型[例(%)]			$\chi^2=1.958$	0.376
心脑血管疾病 ^a	97 (69.3)	34 (55.7)	$\chi^2=3.436$	0.064	新型冠状病毒	119 (85.0)	47 (77.0)		
糖尿病	45 (32.1)	12 (19.7)	$\chi^2=3.252$	0.071	流感病毒	13 (9.3)	8 (13.2)		
慢性肺部疾病 ^b	80 (57.1)	40 (65.6)	$\chi^2=1.255$	0.263	其他	8 (5.7)	6 (9.8)		
肝肾功能不全	61 (43.6)	22 (36.1)	$\chi^2=0.098$	0.320	并发症[例(%)]				
实体器官肿瘤	11 (7.9)	7 (11.5)	$\chi^2=0.682$	0.409	肺部细菌感染 ^c	75 (53.6)	31 (50.8)	$\chi^2=0.129$	0.719
病情严重程度评分 [分, M(Q ₁ , Q ₃)]					尿路感染	36 (25.7)	23 (37.7)	$\chi^2=2.946$	0.086
CURB-65 评分	2 (2, 3)	2 (2, 3)	$Z=-1.048$	0.295	脓毒性休克	43 (30.7)	17 (27.9)	$\chi^2=0.164$	0.685
APACHE II 评分	12.5 (11.0, 15.0)	13.0 (11.0, 15.0)	$Z=-0.931$	0.352	治疗情况[例(%)]				
胸部 CT 表现[例(%)]					使用糖皮质激素 ^d	11 (7.9)	3 (4.9)	$\chi^2=0.204$	0.652
渗出	135 (96.4)	58 (95.1)	$\chi^2=0.202$	0.653	广谱抗菌药物使用时间 ≥ 14 d	84 (60.0)	35 (57.4)	$\chi^2=0.121$	0.728
结节及树芽征	99 (70.7)	40 (65.6)	$\chi^2=0.526$	0.468					
实变	58 (41.4)	19 (31.1)	$\chi^2=1.900$	0.168					
空洞	1 (0.7)	2 (3.3)	Fisher	0.219					
磨玻璃影	116 (82.9)	57 (93.4)	$\chi^2=3.971$	0.056					
胸腔及心包积液	42 (30.0)	23 (37.7)	$\chi^2=1.153$	0.283					

注: SVP 为重症病毒性肺炎, CURB-65 为英国胸科协会改良肺炎评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, CRP 为 C-反应蛋白; 1 mmHg = 0.133 kPa; ^a 心脑血管疾病包括冠心病、高血压、脑卒中; ^b 慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、支气管哮喘、支气管扩张; ^c 支气管肺泡灌洗液 (BALF) 病原学培养结果, 包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌等; ^d 泼尼松 ≥ 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 使用时间 ≥ 14 d

表 2 训练集中是否发生 PIMI 两组 SVP 患者临床资料比较

指标	非 PIMI 组 (97 例)	PIMI 组 (43 例)	统计量值	P 值	指标	非 PIMI 组 (97 例)	PIMI 组 (43 例)	统计量值	P 值
性别 [例(%)]			$\chi^2=1.776$	0.183	空洞	0(0)	1(2)	Fisher	0.307
男性	66(68)	34(79)			磨玻璃影	81(84)	35(81)	$\chi^2=0.093$	0.760
女性	31(32)	9(21)			胸腔及心包积液	20(21)	22(51)	$\chi^2=13.236$	<0.001
年龄 [例(%)]			$\chi^2=1.194$	0.275	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	218.0 (150.5, 277.5)	173.0 (123.0, 225.0)	Z=-2.740	0.006
<65 岁	21(22)	13(30)			实验室指标				
≥65 岁	76(78)	30(70)			淋巴细胞减少 [例(%)]	74(76)	31(72)	$\chi^2=0.280$	0.597
基础疾病 [例(%)]					CRP>50 mg/L [例(%)]	61(63)	39(91)	$\chi^2=11.291$	<0.001
心脑血管疾病 ^a	65(67)	28(65)	$\chi^2=0.048$	0.827	CD4 ⁺ 淋巴细胞比例 ($\bar{x}\pm s$)	0.34±0.15	0.31±0.13	t=1.138	0.257
糖尿病	23(24)	22(51)	$\chi^2=10.293$	0.001	CD8 ⁺ 淋巴细胞比例 [M(Q ₁ , Q ₃)]	0.24 (0.16, 0.31)	0.24 (0.19, 0.38)	Z=-0.105	0.192
慢性肺部疾病 ^b	47(48)	33(77)	$\chi^2=9.737$	0.002	并发症 [例(%)]				
肝肾功能不全	45(46)	16(37)	$\chi^2=1.022$	0.312	肺部细菌感染 ^c	43(44)	32(74)	$\chi^2=10.844$	<0.001
实体器官肿瘤	3(3)	8(19)	$\chi^2=7.875$	0.005	尿路感染	22(23)	14(33)	$\chi^2=1.522$	0.217
病情严重程度评分 [分, M(Q ₁ , Q ₃)]					脓毒性休克	23(24)	20(47)	$\chi^2=7.278$	0.007
CURB-65 评分	2(2, 2)	2(2, 3)	Z=-3.879	<0.001	治疗情况 [例(%)]				
APACHE II 评分	12.0(11.0, 15.0)	13.0(11.0, 16.0)	Z=-1.864	0.062	使用糖皮质激素 ^d	8(8)	3(7)	$\chi^2=0.066$	0.797
胸部 CT 表现 [例(%)]					广谱抗菌药物使用时间 ≥14 d	47(48)	37(86)	$\chi^2=17.543$	<0.001
渗出	94(97)	41(95)	$\chi^2=0.210$	0.647					
结节及树芽征	67(69)	32(74)	$\chi^2=0.411$	0.521					
实变	34(35)	24(56)	$\chi^2=5.293$	0.021					

注: PIMI 为肺侵袭性霉菌感染, SVP 为重症病毒性肺炎, CURB-65 为英国胸科协会改良肺炎评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, CRP 为 C-反应蛋白; 1 mmHg=0.133 kPa; ^a 心脑血管疾病包括冠心病、高血压、脑卒中; ^b 慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、支气管哮喘、支气管扩张; ^c 支气管肺泡灌洗液 (BALF) 病原学培养结果, 包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌等; ^d 泼尼松 ≥0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 使用时间 ≥14 d

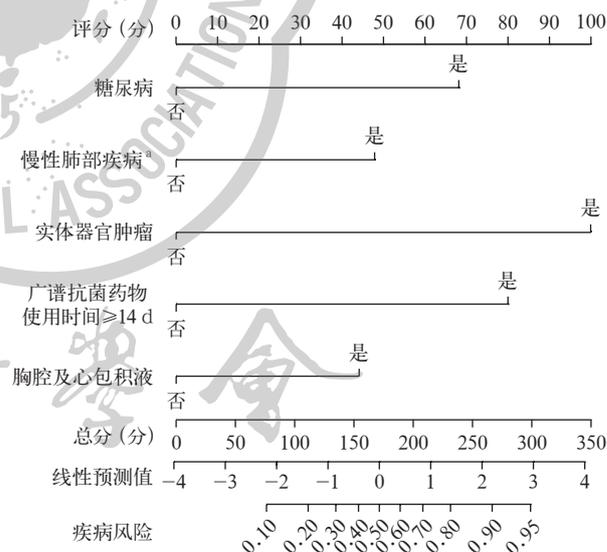
表 3 训练集中 SVP 患者发生 PIMI 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s _e	χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
糖尿病	1.572	0.483	10.609	0.001	4.817	1.870 ~ 12.408
慢性肺部疾病 ^a	1.104	0.506	4.769	0.029	3.016	1.120 ~ 8.124
实体器官肿瘤	2.308	0.874	6.974	0.008	10.057	1.813 ~ 55.784
广谱抗菌药物使用时间 ≥14 d	1.846	0.563	10.747	0.001	6.333	2.101 ~ 19.091
胸腔及心包积液	1.017	0.471	4.667	0.031	2.765	1.099 ~ 6.956
常量	-3.956	0.697	32.239	<0.001	0.019	

注: SVP 为重症病毒性肺炎, PIMI 为肺侵袭性霉菌感染, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; ^a 慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、支气管哮喘、支气管扩张; 空白代表无此项

3 讨论

SVP 患者免疫力低下, 易发生 PIMI, 特别是合并糖尿病且血糖控制不佳时。研究表明, 糖尿病是非免疫缺陷人群侵袭性曲霉感染危险因素^[14]; 15% 的重症流感相关肺曲霉感染患者有糖尿病史^[15]; 糖尿病是肺毛霉病患者常见危险因素^[16]。本研究显示, SVP 并发 PIMI 患者糖尿病比例高于非 PIMI 患者。分析原因: 高血糖导致中性粒细胞功能、抗氧化系统、体液免疫受损, 增加霉菌感染风险^[17]; 高血糖造成吞噬细胞活性下降、游离铁浓度和葡萄糖调节蛋白表达升高等, 增加霉菌感染风险^[18]; 胰岛功能受损, 血糖调控机制紊乱, 加剧感染机体释放炎症因子, 加重



注: SVP 为重症病毒性肺炎, PIMI 为肺侵袭性霉菌感染; ^a 慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、支气管哮喘、支气管扩张

图 1 训练集中 SVP 患者发生 PIMI 风险预测模型列线图

炎症反应, 免疫力和血糖调节能力进一步受损, 陷入恶性循环, 导致系统调控紊乱, 引发肺部霉菌感染。

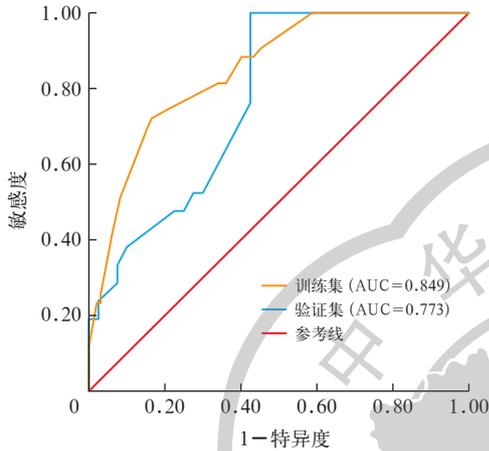
研究表明, 慢性肺部疾病 (慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等) 是发生 PIMI 的危险因素^[19]。一项多中心回顾性研究显示, 10.8% 的流感患者合并肺曲霉病, 其中 17% 有支气管哮喘^[20]。分析原因: SVP

患者体内病毒复制,导致呼吸保护屏障被破坏,免疫平衡被打破,当合并慢性肺部疾病时,气道上皮纤毛数量减少,运动能力减弱,导致气道对曲霉孢子的防御和清除能力下降,有利于曲霉孢子定植;气道上皮细胞、肺泡巨噬细胞上的曲霉模式识别受体数量或功能不足,肺泡巨噬细胞数量减少或功能降低,以及免疫蛋白分泌不足,均可导致患者对曲霉孢子识别

和清除能力下降,造成曲霉易感性增加^[21];肺功能差、反复住院可增加慢性肺部疾病为共病时 SVP 患者 PIMI 发生风险,此类患者应早期进行真菌筛查。

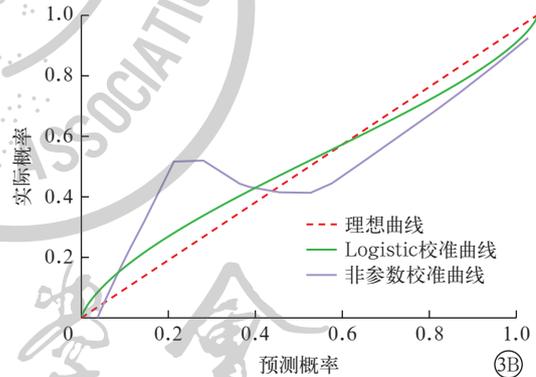
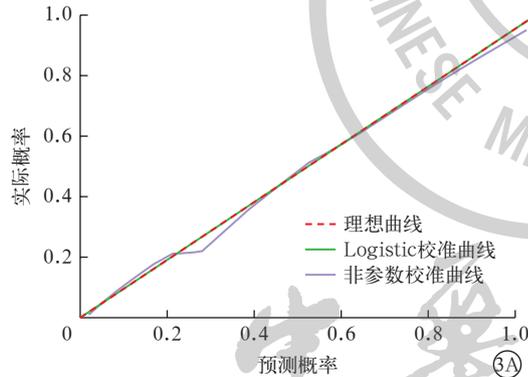
本研究还显示,SVP 患者有实体器官肿瘤时,应警惕 PIMI。Benguerfi 等^[22]发现,4.3% 的实体器官肿瘤患者因真菌感染入住 ICU。有实体器官肿瘤病史患者以老年人群居多,伴有基础疾病,肿瘤本身及其治疗导致不同程度免疫功能受损,一旦感染病毒,可能就表现为重症,增加肺部霉菌感染风险。病原体多样且存在混合感染,临床表现常不典型,导致诊断困难或延迟。实体肿瘤患者是呼吸道感染的高危人群,也是病毒感染后进展为重症的高危人群,可疑 PIMI 时应尽早明确病原学诊断,合理治疗。

本研究表明,SVP 患者使用抗菌药物时间 ≥ 14 d 是发生 PIMI 的危险因素。重症病毒性肺炎往往合并细菌感染,抗菌药物杀死致病菌的同时,也会杀死有益细菌。正常情况下,有益细菌抑制真菌过度生长,而抗菌药物破坏这一平衡后,使真菌无法得到有效抑制,导致感染。研究表明,接受广谱抗菌药物超过 2 周患者侵袭性肺曲霉病的发生率高于不足 2 周的患者^[23]。因此,需重视前期抗菌药物使用史及时间。



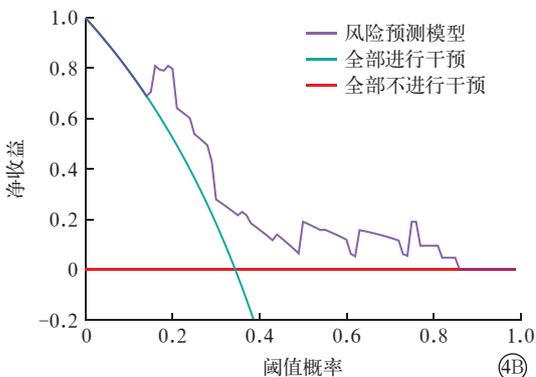
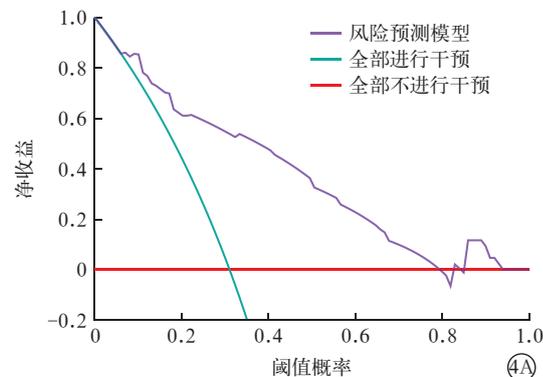
注: SVP 为重症病毒性肺炎, PIMI 为肺侵袭性霉菌感染, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 2 训练集和验证集中风险预测模型预测 SVP 患者发生 PIMI 的 ROC 曲线



注: SVP 为重症病毒性肺炎, PIMI 为肺侵袭性霉菌感染

图 3 训练集(A)和验证集(B)中风险预测模型预测 SVP 患者发生 PIMI 的校准曲线



注: SVP 为重症病毒性肺炎, PIMI 为肺侵袭性霉菌感染, DCA 为决策曲线分析

图 4 训练集(A)和验证集(B)中风险预测模型预测 SVP 患者发生 PIMI 的 DCA 曲线

本研究还显示, SVP 合并 PIMI 患者影像学表现大多缺乏特异性, 双侧胸腔及心包积液是发生 PIMI 的危险因素, 与其他研究结果一致^[24]。分析原因: 病毒性肺炎引发胸膜局部炎症级联反应, 导致血管通透性增加和渗出性胸腔积液; 肺曲霉菌释放半乳糖甘露聚糖和曲霉菌素激活巨噬细胞, 加剧胸膜炎, 促进积液形成; 曲霉菌直接侵犯胸膜, 形成脓肿或肉芽肿, 导致血性或脓性胸腔积液。SVP 患者胸部 CT 表现为胸腔及心包积液时需考虑 PIMI 的可能性。

本研究基于 5 个导致 SVP 患者发生 PIMI 的高危因素建立了预测模型, 并证实其有助于床旁简单快速确定高危患者, 评估 PIMI 风险, 及时采取措施, 有效降低感染率和病死率。

本研究局限性: 单中心研究可能存在选择偏倚; 病毒感染主要为新冠病毒、流感病毒等, 未进行病毒分子分型检测, 无法确定感染是否与特定病原体株相关; ③ 缺乏外部验证, 需多中心临床研究验证。

综上所述, SVP 合并 PIMI 患者病情恶化快, 严重影响预后, 早期预测 PIMI 是改善预后的关键。糖尿病、慢性肺部疾病、实体器官肿瘤、广谱抗菌药物使用时间 ≥ 14 d、胸腔及心包积液是 SVP 患者发生 PIMI 的独立危险因素; 基于上述因素构建的预测模型对于 PIMI 的发生具有良好的预测价值和临床效用性, 对于确诊病毒性肺炎患者发生 PIMI 的预警和早期治疗有一定指导意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 韦存兄: 酝酿和设计实验、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 申洁: 酝酿和设计实验、采集数据、分析/解释数据、统计分析、支持性贡献; 武雪: 酝酿和设计实验、采集数据、分析/解释数据、支持性贡献; 万秋风: 酝酿和设计实验、采集数据、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献; 李婧文、才开·莎热丽: 实施研究、统计分析、指导、支持性贡献; 郭志金: 实施研究, 统计分析, 行政、技术或材料支持, 指导, 支持性贡献; 徐思成: 酝酿和设计实验, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 行政、技术或材料支持, 指导, 支持性贡献

参考文献

- [1] Cilloniz C, Dy-Agra G, Pagcatipunan RS Jr, et al. Viral pneumonia: from influenza to COVID-19 [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024, 45 (2): 207-224. DOI: 10.1055/s-0043-1777796.
- [2] Febbo J, Revels J, Ketai L. Viral pneumonias [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2024, 38 (1): 163-182. DOI: 10.1016/j.idc.2023.12.009.
- [3] GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (1): 69-89. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30496-X.
- [4] Wu ZY, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239-1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [5] Feys S, Carvalho A, Clancy CJ, et al. Influenza-associated and

COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (9): 728-742. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00151-6.

- [6] Alano A, Delliè S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19 [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (6): e48-e49. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30237-X.
- [7] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease-associated mucormycosis, India [J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27 (9): 2349-2359. DOI: 10.3201/eid2709.210934.
- [8] Gioia F, Walti LN, Orchanian-Cheff A, et al. Risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (3): 207-216. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00408-3. Erratum in: *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (7): e42. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00121-8.
- [9] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, et al. COVID-19-associated fungal infections [J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7 (8): 1127-1140. DOI: 10.1038/s41564-022-01172-2.
- [10] Yang L, Song JX, Wang YB, et al. Metagenomic next-generation sequencing for pulmonary fungal infection diagnosis: lung biopsy versus bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 4333-4359. DOI: 10.2147/IDR.S333818.
- [11] 徐思成, 万秋风, 李婧文, 等. 支气管镜检查快速现场评估对重症侵袭性支气管肺曲霉病的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (11): 1164-1170. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230324-00214.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [13] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group education and research consortium [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (6): 1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.
- [14] Ghanaat F, Tayek JA. Weight loss and diabetes are new risk factors for the development of invasive aspergillosis infection in non-immunocompromised humans [J]. *Clin Pract (Lond)*, 2017, 14 (5 Spec Iss): 296-301. DOI: 10.4172/clinical-practice.1000125.
- [15] Vanderbeke L, Spriet I, Breynaert C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31 (6): 471-480. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000504.
- [16] Qu JY, Liu XJ, Lyu XJ. Pulmonary mucormycosis as the leading clinical type of mucormycosis in Western China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 770551. DOI: 10.3389/fcimb.2021.770551.
- [17] Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies [J]. *Arch Microbiol*, 2020, 202 (5): 953-965. DOI: 10.1007/s00203-020-01818-x.
- [18] Gebremariam T, Liu MF, Luo G, et al. CoH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 237-250. DOI: 10.1172/JCI171349.
- [19] Máz L, Nieto R, Cantón R, et al. Fungi in bronchiectasis: a concise review [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (1): 142. DOI: 10.3390/ijms19010142.
- [20] Waldeck F, Boroli F, Zingg S, et al. Higher risk for influenza-associated pulmonary aspergillosis (IAPA) in asthmatic patients: a Swiss multicenter cohort study on IAPA in critically ill influenza patients [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2023, 17 (1): e13059. DOI: 10.1111/irv.13059.
- [21] Otu A, Kosmidis C, Mathioudakis AG, et al. The clinical spectrum of aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Infection*, 2023, 51 (4): 813-829. DOI: 10.1007/s15010-022-01960-2.
- [22] Benguerfi S, Dumas G, Soares M, et al. Etiologies and outcome of patients with solid tumors admitted to ICU with acute respiratory failure: a secondary analysis of the EFRAM Study [J]. *Respir Care*, 2023, 68(6): 740-748. DOI: 10.4187/respcare.10604.
- [23] Du RH, Liu LM, Yin W, et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Deceaseds with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(7): 839-846. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-225OC.
- [24] 柴冬雨, 秦淑一, 张荣花, 等. 病毒性肺炎合并侵袭性肺真菌病的危险因素分析 [J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(7): 750-755. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240145.

(收稿日期: 2025-08-03)

(本文编辑: 张耘菲)