

Effects of Pathogens on Respiratory Diseases

Peng Zhang¹ Chunmei Yun^{2*} Ling Zhou³

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

3. Beidaihe Rehabilitation Center, Beidaihe, Hebei, 066100, China

Abstract

Chronic airway diseases include a wide range of upper and lower airway diseases, such as rhinitis, chronic rhinosinusitis, bronchitis and pneumonia. These diseases often occur simultaneously because they can represent different manifestations of a single underlying pathobiological process. Respiratory tract infection is the most common infectious disease in human beings. Generally speaking, upper respiratory tract virus infection can cause mild self limiting symptoms. However, more severe lower respiratory tract infection can lead to the development of pneumonia.

Keywords

respiratory diseases; bacteria; viruses

病原体对呼吸系统疾病的影响

张鹏¹ 云春梅^{2*} 周玲³

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

3. 北戴河康复疗养中心, 中国·河北 北戴河 066100

摘要

慢性气道疾病包括广泛的上、下气道疾病, 如鼻炎、慢性鼻-鼻窦炎、支气管炎、肺炎, 这些疾病经常同时发生, 因为它们可以代表单一潜在病理生物学过程的不同表现。呼吸道感染是人类最常见的传染病, 一般来说, 上呼吸道感染会导致轻微的自限症状, 然而, 更严重的下呼吸道感染可导致肺炎的发展。

关键词

呼吸系统疾病; 细菌; 病毒

1 引言

人体的呼吸系统感染主要可以分为上呼吸道感染(鼻、咽、喉)以及下呼吸道感染(气管、支气管、呼吸性细支气管、肺泡)。其中上呼吸道感染是多种共生菌和潜在病原体(致病菌)群落的宿主, 包括肺炎链球菌(肺炎球菌)、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌所引起的^[1]。下呼吸道感染最常见的疾病是获得性肺炎, 主要的致病细菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌^[2]。这些细菌不仅可以通过毒素和损伤对宿主造成严重破坏, 而且它们还可

【作者简介】张鹏(1994-), 女, 中国内蒙古锡林郭勒人, 在读硕士, 从事呼吸道微生物研究。

【通讯作者】云春梅(1961-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事气道微生物与呼吸系统疾病的关系研究。

以诱导强烈的炎症反应, 从而进一步损害肺组织并导致发病。论文按感染的器官, 阐述不同病原体对呼吸系统疾病的影响。

2 鼻咽部感染性疾病

鼻腔是微生物病原体的起源, 前起前鼻孔, 后至后鼻孔通鼻咽部。病原微生物最常侵犯的部位是鼻窦部。当病原微生物被引入鼻窦, 最终可能导致鼻窦炎。鼻窦炎是指一个或多个鼻窦发生炎症称为鼻窦炎, 累及的鼻窦包括: 上颌窦、筛窦、额窦和蝶窦, 这是一种在人群中发病率较高的疾病, 影响患者生活质量。临床表现为鼻塞、流涕、局部疼痛, 严重者会出现局部压迫症状甚至全身感染症状。鼻窦炎分为急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎。一项研究调查发现鼻窦病原体包括肺炎杆菌(0.5%~15%)、流感嗜血杆菌(0%~6%)、卡他性支原体(0%~4%)、化脓性链球菌(0%~1%)和厌氧菌[消化链球菌属(7%~16%)和前杆菌属(6%~8%)]^[3]。Itzhak Brook 等人认为革兰氏阴性菌引起的慢性鼻窦感染的高

发病率的原因是从革兰氏阳性菌到革兰氏阴性菌的转变^[4]。早期一项针对鼻窦部病原微生物的检测,即用上颌窦抽吸法对患者进行样本采集。首先对中鼻甲下方的鼻腔区域(套管针穿过的区域)进行局部消毒;然后,进行无菌培养试验并及时进行有效防腐并确保采样细菌以每毫升 10^4 个菌落形成单位的密度。检测结果发现急性鼻窦炎的病原体是主要是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌^[5]。早期人们普遍认为幽门螺杆菌主要分布于消化道,研究发现其亦也可以在上呼吸道中定植^[6]。现已有研究表明幽门螺杆菌感染可以导致慢性鼻窦炎。Del Beccaro MA 等人为了确定慢性鼻窦炎伴息肉病患者和对照组患者鼻活检标本中幽门螺杆菌感染的患病率。鼻活检标本选取 75 例因慢性鼻窦炎伴息肉病(临床组, $n=45$)和鼻中隔偏曲(对照组, $n=30$)而接受鼻手术的成年患者。使用无菌仪器从临床组患者的鼻息肉和对照组患者的鼻侧壁黏膜中采集样本。通过组织化学和快速尿素酶试验确定幽门螺杆菌感染。结果表示慢性鼻窦炎伴息肉病组的幽门螺杆菌阳性率明显高于对照组^[7]。总而言之,鼻炎是一种由多种病原体感染引起的呼吸道疾病,如何预防或治疗病原体感染,将成为防治鼻炎发生发展的重要因素。

咽炎为咽部的非特异性炎症,是各种微生物感染咽部而产生炎症的统称,可单独存在,也可与鼻炎、扁桃体炎和喉炎并存,或为某些疾病的前驱症状。可分为急性咽炎和慢性咽炎。急性咽炎为咽部黏膜及黏膜下组织的急性炎症,主要表现为突发剧烈的咽喉痛、发热、寒战、不适、头痛、颈前淋巴结肿大和咽部或扁桃体渗出物。慢性单纯性咽炎较多见,病变主要在黏膜层,表现为咽部黏膜慢性充血,黏膜及黏膜下结缔组织增生,黏液分泌增多。多见成年人,病程长,易复发,症状顽固,较难治愈。咽炎多由 A 组 β 溶血性链球菌和病毒引起的急性临床症状,据不完全统计大约 75% 的咽炎病例由病毒引起。病毒性咽炎和细菌性咽炎由于症状非特异性和重叠性而难以区分,给临床医生诊断及治疗带来一定困难。在美国,估计每年有 700 万儿童被诊断为急性咽炎^[8]。化脓性链球菌导致 5%~30% 的急性咽炎,儿童比成人更常见。由病毒引起的急性咽炎相关的病毒包括:鼻病毒、冠状病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒、柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒和人类免疫缺陷病毒。与咽炎相关的非 A 组 β 溶血性链球菌感染微生物包括淋病奈瑟菌、白喉棒状杆菌、溶血性奥密杆菌、肺炎衣原体 B 型流感嗜血杆菌、其他链球菌、肺炎支原体和许多病毒病原体^[9]。A 组 β 溶血性链球菌感染可导致化脓性(鼻窦炎、急性中耳炎)和非化脓性(肾小球肾炎、风湿热)等并发症^[10]。总之,上呼吸道病原体感染会引起多种上呼吸道疾病,已经成为公共卫生和临床治疗常见健康问题。

3 支气管炎

支气管炎是指支气管发炎并伴有咳嗽;毛细支气管炎是指累及较小的远端气道的炎症,其特征性表现为咳嗽和/或咳痰,严重者表现为喘息。传统上,病毒被认为是急性支气管炎的主要病原体^[11],呼吸道合胞病毒是婴幼儿毛细支气管炎最常见的病因。同时与其他病毒相比,在涉及单一病毒的感染中,呼吸道合胞病毒的病程更为严重^[12]。一项调查发现呼吸道合胞病毒感染始于鼻咽上皮,然后通过下呼吸道的细胞间传播迅速传播,到达终末细支气管,在终末细支气管病毒的复制效率最高^[13]。所以支气管感染的症状首先表现在黏膜炎症和上呼吸道刺激(如:流鼻涕、打喷嚏);并在接下来的几天里,临床症状随着下呼吸道的受累而发展,表现为咳嗽,严重者表现为呼吸费力。在呼吸道感染性疾病中常合并多种感染。一项研究发现高达 30% 的毛细支气管炎儿童被发现与其他两种病毒合并感染,其中呼吸道合胞病毒和鼻病毒合并感染最常见^[14]。一项针对 27 名儿童进行了 17 种病毒的扩展小组研究,在 11 名(41%)受试者中发现鼻病毒,在每个受试者中发现 1 名(4%)人博卡病毒和人冠状病毒^[15]。慢性咳嗽是儿童的常见症状,而慢性咳嗽的原因之一是细菌性支气管炎。一项对确诊为临床是细菌性支气管炎的 138 名患者进行检测的细菌感染占比实验结果发现,细菌为肺炎链球菌(63/138 例, 45.7%)、流感嗜血杆菌(41/138 例, 29.7%)、卡他莫拉菌(20/138 例, 14.5%)、金黄色葡萄球菌(6/138 例, 4.4%)、铜绿假单胞菌(3/138 例, 2.2%)、肺炎克雷伯菌(2 例, 1.4%)、大肠埃希菌(2 例, 1.4%)和产气肠杆菌(1 株, 0.7%)。同时一项运用柔性支气管镜结合支气管肺泡灌洗对平均年龄为 2 岁的儿童用于是细菌性支气管炎的微生物诊断实验的检测结果也证明最常见的分离菌为流感嗜血杆菌(25 例)、卡他莫拉菌(14 例)、金黄色葡萄球菌(11 例)和肺炎链球菌(8 例)。我们由此可以判断肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌在细菌感染性支气管炎中所占比例较高^[16]。这对于临床诊断和治疗具有很大意义。另有实验证明细菌感染亦合并病毒感染。一项在 291 名患者中取痰标本并通过运用多重 PCR 检测的方法进行的实验,结果发现最常见的是鼻病毒(25.8%)和冠状病毒(3.8%);在 126/291 例(43.3%)患者中分离到的典型细菌中流感嗜血杆菌($n=39$)和肺炎链球菌($n=30$)最常见;在 44 例(15.1%)患者中发现非典型细菌。仅细菌、仅病毒和混合感染(细菌加病毒)感染率分别占 36.7%(98/291), 17.2%(50/291)和 9%(55/291),特别是 52.4% 的病毒感染患者并发细菌感染,鼻病毒是混合感染中最常见的病毒(40/55)^[17]。2015 年的一项大型研究包括 1021 例在出生后第一年采集的鼻咽标本,结果表明,无论是否检测到病毒,患有急性呼吸道疾病的儿童中莫拉西拉菌、链球菌和嗜血杆菌感染的发病率更高。此外,莫拉嗜血杆菌

的早期定植与进一步的急性呼吸道疾病发作有关^[18]。另一方面研究发现,葡萄球菌、棒状杆菌和芽孢杆菌的增多与急性呼吸道疾病呈负相关^[19]。那么恢复呼吸道感染后导致微生物菌群的变化是否能治疗疾病或者降低疾病的发生率,这有待我们进一步探究。

4 肺炎

肺炎主要被认为是一种细菌感染,原发性病毒感染以及病毒和细菌共同感染现在已得到广泛认可^[20]。细菌感染性肺炎的患者常在受凉,劳累后出现高烧,伴随寒战、咳嗽、咳痰;部分患者有胸痛、头痛、肌肉酸痛、乏力等全身症状。感染和炎症累及肺泡和肺实质时常伴有咳嗽和呼吸急促。在发展中国家,肺和胸膜液取样等侵入性试验表明,肺炎链球菌、B型流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌是最常见的分离细菌病原体^[21]。随着16SrDNA技术的使用,Robert P Dickson等人观察到的健康对照组中的主要属为普氏菌、维氏菌、链球菌和假单胞菌,门水平上分析相对丰度时,最常见的门是类杆菌门、厚壁菌门和变形菌门^[22]。1945年以前,90%以上的成人肺炎病例由肺炎链球菌引起。每年约有2%的老年人受到肺炎的影响^[23]。美国最近的研究表明在社区获得性肺炎住院的成人中检测到肺炎球菌感染率为10%~14%^[24]。金黄色葡萄球菌被认为是医院获得性肺炎的一个重要但罕见的原因,尤其发生在老年人^[25],占有所有医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的20%~40%。最近一项调查发现,由MRSA引起的金黄色葡萄球菌感染比例急剧增加,在一些重症监护病房中,金黄色葡萄球菌感染占有所有葡萄球菌感染的50%以上^[26]。

与细菌性肺炎相比,最近进行彻底病毒评估的研究数据显示,患有更多种心脏病的老年和体弱人群中存在病毒性肺炎^[27]。当一个人感染呼吸道病毒时,在出现临床症状和体征之前有一段潜伏期,流感的潜伏期很短,通常为1至2天,而SARS-CoV-2的潜伏期为4天^[28]。病毒性肺炎患者一般表现为咳嗽、呼吸困难、咳痰和胸膜性胸痛,但很少发烧,白细胞计数正常。一般认为,这些体征和症状不能预测病因^[29]。当病毒感染呼吸道黏膜细胞时,会导致病毒性呼吸道感染。当病毒颗粒被吸入或直接接触鼻子或眼睛的黏膜表面时,就会发生病毒感染^[30]。如果病毒落在表面并存活下来,亦可以迁移至下呼吸道从而诱发病毒性肺炎。例如,呼吸道合胞病毒是幼儿期最重要的呼吸道病毒,在无生命表面不能存活很长时间,而冠状病毒在环境中更稳定,2020年全球爆发的新型冠状病毒导致数以万计的患者死亡以及不同程度的肺炎。近年来,由于核酸扩增测试呼吸道病毒已被认为是成人肺炎的潜在共同原因。甲型流感和呼吸道合胞病毒是病毒性肺炎最常见的病因,其次是腺病毒、1、2、3型副流感病毒和B型流感。老年人或者有严重基础疾病人群感染这些病毒极易致命。Maria Angeles Marcos等人调查发现,呼吸道合胞病毒感染率是流感患者的两倍,被人们认为是细菌与病毒共同相

互作用的结果。近年来人们发现涉及细菌和病毒病原体或两种病毒的多微生物感染在成人中很常见,可能会加重肺炎的严重程度。例如,流感病毒感染后肺炎链球菌或金黄色葡萄球菌引起的继发性细菌感染。与SARS-CoV-2感染不良预后有关发现包括淋巴细胞减少的白细胞计数增加,凝血酶原时间延长,肝酶、乳酸脱氢酶、D-二聚体、白细胞介素-6、C-反应蛋白和降钙素原水平升高。那么病毒感染如何诱发或加重细菌性肺炎的致病过程还有待研究。Speshock等人更进一步描述了一种细菌重叠感染的小鼠模型,在这种模型中,轻度、自限性流感病毒感染后,伴随着肺炎链球菌的重叠感染。在该模型中,仅感染流感或肺炎链球菌的动物仅有轻微的临床表现。然而,在仅感染肺炎链球菌的动物中,30%发生短暂菌血症。当流感感染先于肺炎链球菌时,100%的小鼠出现菌血症,所有动物体重均显著减轻,在肺炎链球菌感染后3天内死亡。呼吸道感染是人类最常见的传染病。

5 展望

从鼻炎到肺炎的一系列感染影响我们从婴儿到老的一生,导致从普通感冒到严重肺炎的各种疾病。论文阐述了从鼻腔开始的上呼吸道到下呼吸道的疾病中病原微生物感染的变化。并且介绍了细菌、真菌、病毒和非典型细菌感染均会引起呼吸道相关疾病,细菌和病毒感染是呼吸道最常见的病原微生物,而上呼吸道疾病多由病毒感染引起,下呼吸道疾病多由细菌感染引起;同时病毒感染多继发细菌感染,这要求临床诊疗更加细致。临床在治疗呼吸道感染方面多应用针对性抗生素及抗病毒药物,可是并不是所有患者治疗效果明显。

参考文献

- [1] Watson K, Carville K, Bowman J, et al. Upper respiratory tract bacterial carriage in Aboriginal and non-Aboriginal children in a semi-arid area of Western Australia[J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006,25(9):782-790.
- [2] Guthrie R. Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections: Etiology and Treatment - ScienceDirect[J]. *Chest*, 2001,120(6):2021-2034.
- [3] Savolainen S, Ylikoski J S, Jousimies-Somer H. The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men[J]. *Rhinology*, 1986,24(4):249-255.
- [4] Brook, Itzhak. The Role of Bacteria in Chronic Rhinosinusitis[J]. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2005,38(6):1171-1192.
- [5] Wald E. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor[J]. *J Pediatr*, 1984,104.
- [6] Kusano K, Inokuchi A, Fujimoto K, et al. Coccoid Helicobacter pylori exists in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2010,45(4):406-412.
- [7] N Siupsinskiene, Katutiene I, Jonikiene V, et al. Intranasal

- Helicobacter pylori infection in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis[J]. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2018,132:1-6.
- [8] Low D E. Nonpneumococcal Streptococcal Infections, Rheumatic Fever[J]. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty-Fourth Edition)*, 2011.
- [9] Pichichero M E. Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis: Cost-Effective Diagnosis and Treatment[J]. *Annals of Emergency Medicine*, 1995,25(3):390-403.
- [10] Gottlieb M, Long B, Koefman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics[J]. *Journal of Emergency Medicine*, 2018:S073646791830043X.
- [11] Gonzales, Ralph, Bartlett, et al. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Treatment of Uncomplicated Acute Bronchitis: Background[J]. *Annals of Emergency Medicine*, 2001,37(6):720-727.
- [12] Kohei H, Tuomas J, Mansbach J M, et al. Respiratory Syncytial Virus Genomic Load and Disease Severity Among Children Hospitalized With Bronchiolitis: Multicenter Cohort Studies in the United States and Finland[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2015(10):1550-1559.
- [13] Piedimonte G, Perez M K. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis[J]. *Pediatrics in Review*, 2014,35(12):519-530.
- [14] Jonathan, M, Mansbach, et al. Prospective Multicenter Study of the Viral Etiology of Bronchiolitis in the Emergency Department[J]. *Academic Emergency Medicine*, 2008.
- [15] Britt H, Miller G C, Knox S, et al. General practice activity in Australia 2003-04[J]. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2004.
- [16] Zhang X B, Wu X, Nong G M. Update on protracted bacterial bronchitis in children[J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2020, 46(1).
- [17] Ji Y P, Park S, Sun H L, et al. Microorganisms Causing Community-Acquired Acute Bronchitis: The Role of Bacterial Infection[J]. *Plos One*, 2016,11(10):e0165553.
- [18] Teo S, D Mok, Pham K, et al. The Infant Nasopharyngeal Microbiome Impacts Severity of Lower Respiratory Infection and Risk of Asthma Development[J]. *Cell host & microbe*, 2015,17(5):704-715.
- [19] Mei T S, Tang H, Danny M, et al. Airway Microbiota Dynamics Uncover a Critical Window for Interplay of Pathogenic Bacteria and Allergy in Childhood Respiratory Disease[J]. *Cell host & microbe*, 2018,24(3):341-352.
- [20] Self, Wesley, H, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia[J]. *Clinical infectious diseases*, 2018.
- [21] Korppi, Matti. Community-acquired pneumonia in children.[J]. *Pediatric Drugs*, 2003,5(12):821-832.
- [22] Dickson R P, Erb-Downward J R, Huffnagle G B. The role of the bacterial microbiome in lung disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2013,7(3):245-257.
- [23] Marie R, Griffin, Yuwei, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination[J]. *The New England journal of medicine*, 2013.
- [24] File J T, Low D, Eckburg P, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2010,51(12):1395-1405.
- [25] Schwarzmans, Stephen W. Bacterial Pneumonia During the Hong Kong Influenza Epidemic of 1968-1969: Experience in a City-County Hospital[J]. *Archives of Internal Medicine*, 1971,127(6):1037-1041.
- [26] Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia[J]. *The European respiratory journal*, 2009,34(6):1470-1476.
- [27] Johnstone J, Majumdar S R, Fox J D, et al. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Prevalence, Pathogens, and Presentation[J]. *Chest*, 2008.
- [28] Lauer S A, Grantz K H, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application[J]. *Annals of internal medicine*, 2020,172(9).
- [29] Ehsan M, Metersky M L. Management of community-acquired pneumonia[J]. *Current Respiratory Care Reports*, 2013, 2(4):218-225.
- [30] Subbarao K, Mahanty S. Respiratory virus infections: Understanding COVID-19[J]. *Immunity*, 2020,52(6).