

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.06.017

文章编号: 1005-8982(2016)06-0080-05

慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院患者呼吸道 病毒病原学分布及危险因素分析*

李允, 罗裕文, 郑晶晶, 郭松文, 陈宜泰, 陈新
(南方医科大学珠江医院 呼吸内科, 广东 广州 510282)

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)住院患者中的呼吸道病毒病原学分布及病毒感染的危险因素。**方法** 纳入 2012 年 05 月-2015 年 05 月因 AECOPD 住院的患者,采用聚合酶链式反应(PCR)检测各患者病毒感染情况,同时记录其基本资料、临床资料和住院时间等,应用 Logistic 回归分析探讨病毒感染相关危险因素。**结果** 共收集 AECOPD 患者 127 例。PCR 病毒检测阳性例数 52 例(40.94%),单一病毒感染患者 36 例(28.34%),双重病毒感染患者 16 例(12.60%)。病毒检测阳性组平均住院时间明显长于病毒检测阴性组 $[(11.5 \pm 0.96)d \text{ vs } (8.99 \pm 0.42)d, P=0.001]$ 。多因素 Logistic 回归分析显示吸烟($P=0.029$)、糖尿病($P=0.001$)、呼吸衰竭($P=0.049$)、既往 1 年内急性加重次数($P=0.028$)是 AECOPD 患者病毒感染的危险因素。**结论** AECOPD 住院患者呼吸道感染率高。病毒感染使住院时间显著延长。吸烟、糖尿病、呼吸衰竭、既往 1 年内急性加重次数可能是 COPD 患者呼吸道感染的重要危险因素,早期识别和防治有助于降低 AECOPD 发生率。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病;病毒;病原学;危险因素

中图分类号: R563.2

文献标识码: B

Prevalence and risk factors of viral infection in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*

Yun Li, Yu-wen Luo, Jing-jing Zheng, Song-wen Guo, Yi-tai Chen, Xin Chen
(Department of Respiratory Medicine, Zhujiang Hospital, Southern Medical University,
Guangzhou, Guangdong 510282, China)

Abstract: Objective To investigate the prevalence and risk factors of viral infection in the hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A cross-sectional study was carried out which included the inpatients with AECOPD from May 2012 to May 2015. The basic information, clinical data and duration of hospital stay of every patient were collected, and the viral epidemiology was analyzed by means of PCR. A logistic regression analysis was performed to investigate the risk factors. **Results** A total of 127 AECOPD patients were included in this study. Among the 127 patients 52 patients (40.94%) got positive viral PCR results, of which 36 patients (28.34%) were one-virus positive and the others (12.60%) were two-virus positive. The AECOPD patients with viral infections had a longer hospital stay than those without viral infection $[(11.5 \pm 0.96) d \text{ vs } (8.99 \pm 0.42) d, P = 0.001]$. Multivariate regression analysis showed that smoking ($P = 0.029$), diabetes ($P = 0.001$), respiratory failure ($P = 0.049$), and frequent exacerbation in the last year ($P = 0.028$) were the risk factors. **Conclusions** High prevalence of respiratory viral infection has been found in hospitalized patients with AECOPD. The duration of hospital stay is longer in virus-positive patients. Viral infection is associated with smoking, diabetes, respiratory failure, and exacerbations in the past year. Early identification and prevention of these risk factors may help to reduce the incidence of AECOPD.

收稿日期: 2015-10-18

* 基金项目: 广东省科技计划项目(No. 2013B022000072); 广州市科技计划项目(No. 201507020033)

[通信作者] 陈新, E-mail: chen_xin1020@163.com; Tel: 020-62782296

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; virus; etiology; risk factor

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,AECOPD)是指以呼吸道症状加重为特征的临床事件^[1]。急性加重可导致患者的生活质量降低、加速肺功能损害速率^[2]。目前的文献报道,39.3%的 AECOPD 病例可检测出呼吸道病毒病原体^[3]。病毒感染已成为 AECOPD 的重要诱因。因此,在 AECOPD 人群中进行呼吸道病毒病原学和危险因素调查,可为预防和控制病毒感染诱发的急性加重提供循证依据。本研究目的是采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)了解 AECOPD 患者中的呼吸道病毒病原学分布并探讨病毒感染的危险因素。

1 资料与方法

1.1 对象

选择 2012 年 05 月 -2015 年 05 月因 AECOPD 在南方医科大学珠江医院呼吸内科住院的患者。AECOPD 定义为既往有慢性阻塞性肺疾病病史,并在近期出现咳嗽、咳痰和呼吸困难比平时加重或痰量增多,咯黄浓痰,或者需要改变用药方案。纳入标准:①患者均符合 AECOPD 诊断;②患者能够配合完成肺功能检查及问卷调查;③入组前 4 周内无上呼吸道感染病史;④急性加重 3 d 内入院,且无外院或自行服药治疗史。排除标准:①除 COPD 以外的其他慢性气道炎症,如嗜酸性粒细胞性支气管炎等;②严重心律失常,慢性心力衰竭或心肌缺血;③合并严重的脏器功能不全或恶性肿瘤;④合并结核、气胸或外科手术导致肺结构性破坏;⑤严重的呼吸衰竭,需有创性气管插管,呼吸机支持患者。本研究经南方医科大学珠江医院伦理委员会批准,患者本人或家属均知情同意。

1.2 方法

采集患者基本资料主要包括性别、年龄、既往 1 年内急性加重次数、营养状况问卷[微型营养评定法(mini nutritional assessment,MNA)]、疫苗接种情况和吸烟习惯等,临床资料主要包括病程、症状[慢性阻塞性肺疾病评估试验(COPD assessment test,CAT)]、体征、合并症、基础肺通气功能、呼吸困难程度[改良英国医学研究会呼吸困难量(modified medical research council scale,mMRC)]、运动能力[6 分钟步行距离(6 minutes walking distance,6MWD)]、

记录患者 2015 GOLD COPD 指南综合性评估分级(根据患者症状、肺功能改变、急性加重风险分为 A、B、C、D 4 组)、用药情况、既往治疗史及家庭氧疗等、住院期间辅助检查(血常规、血气分析、影像学资料及微生物学资料等)、患者本次住院时间(均符合 2015 GOLD 指南规定的出院标准)^[4]。

1.2.1 痰培养 病原微生物学(细菌/真菌)标本检测采用痰培养。住院期间清晨常规漱口后用无菌生理盐水漱口 3 次用力深咳嗽,留取痰液标本于灭菌器皿,并于 30 min 内送检。采集痰量不小于 1 ml。经涂片镜检合格的样本(低倍视野上皮细胞 <10 个,白细胞 >25 个)进行痰培养。

1.2.2 病毒检测 入院当天采集鼻拭子标本,采用 PCR 检测 16 种呼吸道病毒。包括流感病毒甲型、乙型(influenza virus,IV A/B),副流感病毒 1、2、3 及 4 型(parainfluenza virus,PIV 1/2/3/4),呼吸道合胞病毒 A、B(respiratory syncytial virus,RSVA/B),人类偏肺病毒(human meta-pneumo virus,HMPV),腺病毒(adenoviridae,ADV),冠状病毒(OC43/229E/NL63/HKUI),人博卡病毒(human bocavirus,HBov),及鼻病毒/肠道病毒(Rhv/Ev)等。应用病毒基因组 DNA/RNA 提取试剂盒(QIAamp Vires DNA/RNA Kit)提取标本中的 DNA 和 RNA,将所得 RNA 反转录成 cDNA,荧光定量 RT-PCR/PCR 反应试剂盒(TagMan® Fast Virus 1-Step Master Mix)扩增特异性病原体基因片段,得出呼吸道病毒检测结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件,组间比较采用两样本 t 检验或非参数检验。数据资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),计数资料采用例数(构成比)表示,比较采用 χ^2 检验。分别选取患者的一般情况、临床资料、住院期间辅助检查的相关变量进行单因素 Logistic 回归分析,判断可能的危险因素。因分析因素(自变量)较多,故将 $P < 0.15$ 设定为单因素回归分析变量纳入的标准。将单因素分析中具有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归分析,判断独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入情况

本研究共筛选患者 166 例,其中有 28 例因合并其他器官的严重疾病被排除,6 例因急性加重已在

外院治疗被排除,5 例拒绝参与研究。最终共 127 例患者纳入研究。

2.2 痰培养结果

痰标本镜检合格样本 94 份,合格率 74.02%。痰培养阳性者共 16 例。其中 3 例有 2 种致病菌,因此共鉴定出致病菌 19 株。肺炎克雷伯菌 4 株、铜绿假单胞菌 3 株、大肠埃希菌 3 株、金黄色葡萄球菌 2 株、肺炎链球菌 2 株、鲍曼不动杆菌 1 株、粪肠球菌 1 株、溶血性葡萄球菌 1 株、军团菌 1 株及白色念珠菌 1 株。

2.3 呼吸道病毒检测结果

呼吸道病毒 PCR 检测阳性例数 52 例(52/127, 40.94%),单一病毒感染患者 36 例(36/127, 28.34%),双重病毒感染患者 16 例(16/127, 12.60%)。病毒检出率依次为 Rsv B 9 例(9/52, 17.31%)、Rnh/Ev 9 例(9/52, 17.31%)、HBoV 8 例(8/52, 15.38%)、冠状病毒 NL63 7 例(7/52, 13.46%)、冠状病毒 229E 6 例(6/52, 11.54%)、PIV3 型 6 例(6/52, 11.54%)、冠状病毒 OC43 4 例(4/52, 7.69%)、冠状病毒 HKUI 4 例(4/52, 7.69%)、HMPV 3 例(3/52, 5.77%)、PIV1 型 3 例(3/52, 5.77%)、PIV4 型 1 例(1/52, 1.92%)。呼吸道病毒检测阳性患者合并细菌或真菌感染 7 例,死亡 2 例。呼吸道病毒检测阴性患者合并细菌/真菌感染 9 例,死亡 1 例。呼吸道病毒检测阳性患者在 2015 GOLD COPD 指南综合性评估分级中的分布依次为:A 组 7 例(7/19, 36.8%),B 组 7 例(7/16, 43.8%),C 组 9 例(9/24, 37.5%),D 组 22 例(22/52, 42.3%)。各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 CT 胸部表现

本研究排除了合并肺炎、胸腔积液、肺纤维化及

肺恶性肿瘤的患者,根据以往文献^[9]将胸部影像学表现大致划分为 3 种类型:A 型(无肺气肿或轻微肺气肿,合并或不合并支气管管壁增厚);E 型(肺气肿不合并支气管管壁增厚);M 型(肺气肿合并支气管管壁增厚)。其中,在 52 例病毒检测阳性患者中,A 型 10 例(19.2%)、E 型 24 例(46.2%)、M 型 18 例(34.6%);在 75 例病毒检测阴性患者中,A 型 16 例(21.3%)、E 型 32 例(42.7%)、M 型 27 例(36.0%)。两组 CT 类型分布比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 病毒阳性组与病毒阴性组住院时间比较

为避免细菌或真菌感染造成的影响,本研究在剔除细菌或真菌培养阳性患者后将 AECOPD 患者分为病毒检测阳性组(45 例)和病毒检测阴性组(66 例)。两组 AECOPD 患者资料,见表 1。统计结果显示,两组患者在肺功能等级、年龄、呼吸困难程度、运动能力、营养状况、细菌感染比例及住院期间临床参数(血常规、血气分析)等差异均无统计学意义($P>0.05$)。病毒检测阳性组平均住院时间为(11.50 ± 0.96)d,病毒检测阴性组平均住院时间为(8.99 ± 0.42)d,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.6 病毒 Logistic 回归分析结果

病毒感染风险单因素 Logistic 回归分析:在 $\alpha=0.15$ 的水平上,有统计学意义的因素包括性别($P=0.002$)、吸烟($P=0.007$)、合并支气管哮喘($P=0.146$)、糖尿病($P=0.001$)、呼吸衰竭($P=0.142$)、既往 1 年内急性加重次数($P=0.114$),具体分析结果,见表 2。病毒感染风险多因素 Logistic 回归分析:在 $\alpha=0.05$ 的水平上,筛选出吸烟、糖尿病、呼吸衰竭和既往 1 年内急性加重次数为 AECOPD 患者病毒感染的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 病毒检测阳性和阴性患者基本资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	男性 例(%)	病程/年	FEV1/L	FEV1% pred	营养状况 (MNA)	慢性阻塞性肺疾病评分 (CAT)	呼吸困难 (mMRC)
阳性(n=45)	67.09±10.64	33(73)	8.56±7.05	1.03±0.52	42.20±17.24	21.33±4.65	14.02±5.7	1.93±1.14
阴性(n=66)	67.08±9.16	51(77)	9.42±8.20	1.02±0.55	41.53±17.88	21.20±4.89	12.78±4.1	1.97±1.12
P 值	0.994	0.200	0.564	0.966	0.845	0.890	0.215	0.868
组别	6 min 步行距离 (6MWD)/m	白细胞计数/(10 ⁹ /L)	中性粒细胞计数/(10 ⁹ /L)	淋巴细胞计数/(10 ⁹ /L)	pH 值	PaO ₂ /kPa	PaCO ₂ /kPa	住院时间/d
阳性(n=45)	302.89±128.31	8.93±3.37	6.42±3.29	1.36±0.61	7.42±0.04	11.43±2.86	5.99±1.32	11.5±0.96
阴性(n=66)	318.51±139.23	8.99±3.90	6.62±3.56	1.50±0.74	7.41±0.04	12.06±3.43	6.05±1.42	8.99±0.42
P 值	0.550	0.926	0.765	0.263	0.785	0.298	0.835	0.000

注:FEV1:第一秒用力呼气容积;FEV1%pred:FEV1 占预计值百分比; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义

表 2 AECOPD 患者呼吸道病毒感染的
单因素 Logistic 回归分析

因素	Wald	P 值	OR 值	95%CI	
				下限	上限
年龄	0.004	0.948	0.998	0.937	1.063
性别	9.199	0.002	4.65	1.722	12.555
病程	0.651	0.42	0.973	0.909	1.041
营养状况(MNA)	0.031	0.86	1.077	0.469	2.473
肺功能损害	1.847	0.174	1.833	0.765	4.390
mMRC	0.051	0.821	1.076	0.573	2.019
CAT	1.543	0.214	0.953	0.884	1.028
6MWD	0.278	0.598	1.177	0.642	2.155
吸烟指数	1.246	0.264	1.98	0.597	6.574
支气管哮喘	2.067	0.146	2.049	0.771	5.448
糖尿病	11.452	0.001	7.75	2.367	25.372
冠心病	0.034	0.853	0.858	0.169	4.352
高血压	0.575	0.448	0.634	0.195	2.060
肺心病	0.247	0.619	0.741	0.227	2.416
呼吸衰竭	2.153	0.142	3.724	0.643	21.567
规律用药	2.192	0.193	2.638	0.730	9.528
体育锻炼	0.658	0.417	1.583	0.522	4.802
既往 1 年急性加重次数	2.498	0.114	1.257	0.947	1.669
2015GOLD 综合性评估分级	0.967	0.325	1.186	0.844	1.666

注: $P < 0.15$ 表示差异有统计学意义

表 3 AECOPD 患者呼吸道病毒感染的
多因素二分类 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE	Wald	P 值	OR 值	95%CI	
						下限	上限
吸烟	1.451	0.666	4.754	0.029	4.268	1.158	15.732
性别	0.805	0.555	2.101	0.147	2.237	0.753	6.642
支气管哮喘	0.679	0.663	1.05	0.306	1.973	0.538	7.236
糖尿病	2.435	0.748	10.601	0.001	11.417	2.636	49.448
呼吸衰竭	1.827	0.955	3.659	0.049	6.217	0.956	40.437
急性加重次数	0.437	0.215	4.847	0.028	1.605	1.053	2.447

注: $P < 0.15$ 表示差异有统计学意义

3 讨论

感染是导致 AECOPD 的主要原因。确定引起 AECOPD 的病原体是治疗和预防 AECOPD 的重要措施。病毒感染在 AECOPD 中发生率较高^[9]。呼吸道病毒感染可导致 COPD 频繁加重,症状更加严重,并导致疾病恢复时间延长^[6]。因此,对呼吸道病毒感染的病原学分布和危险因素的探讨具有重要的临床

意义。

由于以往的病毒检测方法敏感性和特异性低,病毒性病原在 AECOPD 中的重要性认识尚不足。本研究采用敏感性更高的 PCR 法检测病毒样本。结果表明 AECOPD 人群病毒检测阳性率较高,与近期进行的一项 Meta 分析结果相似^[9]。周一平^[7]采用 PCR 方法检测 AECOPD 住院病例检出率高达 54.4%。引起病毒检测率不同的原因与地域、气候、病原流行情况及对抗病毒药物的耐药性等综合因素有关。纳入本研究的患者均属于广州市本地居民,这可能是本研究病毒流行分布有异于其他研究的原因。

既往的研究显示病毒相关的 AECOPD 更加严重,表现为症状严重,急性加重次数增多,甚至死亡率增高^[9]。本研究结果显示病毒阳性组住院时间比阴性组显著延长。病毒阳性的患者临床情况严重,临床症状缓解时间延长。有关机制目前尚未完全清楚,可能的机制包括:①病毒感染导致 COPD 炎症反应增高^[9];②病毒感染导致 COPD 患者免疫功能系统紊乱,降低了宿主的防御能力^[9];③病毒感染与细菌感染形成恶性循环。

尽管以往研究已证实病毒相关的 AECOPD 病情更加严重,有效识别和防治急性加重发生尤为重要,但目前尚缺乏相关研究探讨可导致病毒相关的 AECOPD 发生率增加的因素。本研究结果显示吸烟、糖尿病、呼吸衰竭、既往 1 年内急性加重次数与病毒相关的 AECOPD 密切相关。

研究结果表明吸烟与病毒感染明显相关。长期吸入香烟,可导致气道上皮受损,降低纤毛摆动频率和黏液清除能力。目前有研究显示吸烟也可影响患者的免疫系统,干扰白介素 1 和 1 型干扰素这 2 种重要的抗菌信号传导通路,导致患者免疫系统紊乱,病毒危险性增加^[10]。上述因素导致患者免疫系统的清除和防御能力下降,增加了病毒感染的风险。

本研究结果显示合并糖尿病或呼吸衰竭可能增加 AECOPD 患者的病毒感染率。高血糖也是肺部感染的危险因素,高血糖导致肺泡表面活性物质的合成和分泌障碍,破坏肺泡的完整性,增加肺泡毛细血管的通透性并通过损害免疫反应和抑制中性粒细胞的趋化和吞噬作用和调节作用,影响呼吸系统对于呼吸道病毒的防御能力^[11],可能是其易感的原因之一。Qiu 等人进行的研究显示^[12]合并呼吸衰竭的 AECOPD 患者中约 47% 检测出病毒感染,病毒感染率明显升高。本研究结果显示合并呼吸衰竭也是呼

吸道病毒感染的危险因素。合并呼吸衰竭的患者健康状况迅速恶化,机体出现低氧和耗氧增加。持续的氧化应激和炎症因子刺激、骨骼肌肉蛋白消耗增多、能量摄入不足等状况,最终导致细胞免疫、体液免疫等病毒清除和防御能力降低^[3];此外,呼吸衰竭患者可能存在潜伏病毒感染,放大了 2 次感染的机会。因此,上述因素均增加了病毒感染的可能性。

既往 1 年内急性加重次数也可能是病毒感染的因素之一。既往 1 年内急性加重次数越多,可显著增加病毒感染风险。反复急性加重可导致气道黏膜、肺实质甚至肺血管产生病理性损害,引起气道和肺血管的重塑,肺功能下降速度增快,导致临床症状恶化,严重影响疾病的发展与预后,以上因素可能是导致病毒感染的易感原因^[4]。

下呼吸道感染病原学检测方法包括病变肺组织标本的病原学检查,支气管肺泡灌洗液检查,诱导痰检测等,由于技术难度大或容易污染等原因^[5],本研究未进行下呼吸道分泌物病毒检测,因此可能会导致低估实际检出率。但有报道指出下呼吸道感染与上呼吸道病毒感染密切相关,上呼吸道病毒检测阳性可间接提示病毒相关的下呼吸道感染^[6]。并且 AECOPD 常由于上呼吸道病毒感染引起,上呼吸道分泌物病毒检测也有较高的阳性率。

本研究具有一定的局限性。本研究为单中心横断面研究,不同地区病毒分布比例可能会有所差异,并且纳入样本量较少。虽然笔者已经设定了严格的纳入标准尽量减少偏倚的发生,保证结果的准确性,但是本研究的结果仍需要一个多中心的随机对照实验进一步证实。

综上所述,本研究显示 AECOPD 住院患者吸道病毒感染率高。病毒感染使住院时间显著延长。吸烟、糖尿病、呼吸衰竭、既往 1 年内急性加重次数可能是 COPD 患者病毒感染的重要危险因素,早期识别和防治可有效降低 AECOPD 发生率。

参 考 文 献:

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013, 187(9): 347-365.
- [2] Blasi F, Cesana G, Conti S, et al. The clinical and economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cohort of hospitalized patients[J]. PLoS One, 2014, 9(6):1-8.
- [3] Wu X, Chen D, Gu X, et al. Prevalence and risk of viral infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(7): 4743-4751.
- [4] From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015 [S/OL]. [2015-03-12]. Available from: <http://www.goldcopd.org/2015>.
- [5] Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, et al. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography[J]. Respirology, 2006, 11(6): 731-740.
- [6] Clark TW, Medina MJ, Batham S, et al. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD[J]. Eur Respir J, 2015, 45(1): 76-86.
- [7] 周一平, 陆学东, 陈小可, 等. 呼吸道病毒与成人下呼吸道感染相关性探讨[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(2): 121-124.
- [8] Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, et al. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations [J]. Chest, 2010, 138(4): 896-904.
- [9] Sajjan US. Susceptibility to viral infections in chronic obstructive pulmonary disease: role of epithelial cells [J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(2): 125-132.
- [10] Bauer CM, Morissette MC, Stampfli MR. The influence of cigarette smoking on viral infections: translating bench science to impact COPD pathogenesis and acute exacerbations of COPD clinically[J]. Chest, 2013, 143(1): 196-206.
- [11] Parappil A, Depczynski B, Collett P, et al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD[J]. Respirology, 2010, 15(6): 918-922.
- [12] Qiu Y, Zhu J, Bandi V, et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(8): 968-975.
- [13] Schnell D, Gits-Muselli M, Canet E, et al. Burden of respiratory viruses in patients with acute respiratory failure [J]. J Med Virol, 2014, 86(7): 1198-1202.
- [14] Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Curr Opin Pulm Med, 2015, 21(3): 278-283.
- [15] 周一平, 陆学东, 陈小可, 等. 成人急性下呼吸道感染患者病毒病原学研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4): 378-382.

(张蕾 编辑)