

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.023

综 述

分子生物学技术在 COPD 合并下呼吸道感染诊断中的应用进展

黄小欢综述 温雅审校

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2021378)

作者单位: 514031 广东梅州, 梅州市人民医院感染性疾病科 (黄小欢), 呼吸与危重症医学科 (温雅)

通信作者: 黄小欢, E-mail: hxx15107537870@163.com



【摘 要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者常合并下呼吸道感染 (LRTI), 导致病情加重, 病死率增加。如何快速准确地鉴别患者所感染的病原体对指导临床治疗、改善患者预后意义重大。传统的病原学检测方法存在敏感度低、耗时长等局限性。近年来, 随着分子生物学技术的快速发展, 聚合酶链式反应 (PCR)、第一代测序技术、宏基因组二代测序 (mNGS) 及靶向二代测序 (tNGS) 等新技术为 COPD 合并 LRTI 的病原学诊断提供了更高效、精准的解决方案。文章系统综述了上述分子生物学检测技术在 COPD 合并 LRTI 诊断中的应用, 分析其优势及局限性, 并展望未来发展方向, 以期为临床诊疗提供参考。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 下呼吸道感染; 分子生物学技术; 诊断

【中图分类号】 R563.3; R446

【文献标识码】 A

Application progress of molecular biology techniques in the diagnosis of COPD combined with lower respiratory tract infection Huang Xiaohuan*, Wen Ya. * Department of Infectious Diseases, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou 514031, China

Funding program: Guangdong Provincial Medical Science and Technology Research Fund Project (B2021378)

Corresponding author: Huang Xiaohuan, E-mail: hxx15107537870@163.com

【Abstract】 The incidence of lower respiratory tract infection (LRTI) is high in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which will aggravate disease severity, increase hospitalization rate and mortality. Therefore, how to quickly and accurately identify infection pathogens is of great significance for guiding clinical treatment and improving prognosis of patients. The traditional etiological detection methods have limitations such as low sensitivity and long duration. In recent years, with the rapid development of molecular biology techniques, new techniques such as polymerase chain reaction (PCR), first-generation sequencing technology, metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and targeted next-generation sequencing (tNGS) have provided more efficient and accurate solutions for etiological diagnosis of COPD combined with LRTI. This article systematically reviews the application of the above-mentioned molecular biological detection techniques in the diagnosis of COPD combined with LRTI, analyzes their advantages and limitations and looks forward to the future development direction so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Lower respiratory tract infection; Molecular biology technique; Diagnosis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的慢性炎症性疾病, 其发病率和病死率逐年上升, 已成为全球重要的公共卫生问题^[1-2]。据世界卫生组织预测, 到 2030 年, COPD 将成为全球第三大死亡原因^[3]。COPD 患者由于气道结构破坏、免疫功能受损及长期应用糖皮质激素, 极易合并下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI)^[4-5]。而感染又会进一步加重气道炎症反应, 导致病情急性加重, 形成恶性循环。研究指出^[6], 感染是 COPD 急性加重 (acute exacerbations of

COPD, AECOPD) 的主要诱因。且随病情进展长期反复使用抗生素, 导致患者感染病原谱改变, 耐药率增加, 严重影响患者预后, 加重医疗负担。因此, 快速准确地鉴定病原体对指导精准治疗具有重要意义。

传统的病原学诊断方法主要依赖于痰培养、血培养等微生物培养技术及血清学检测。然而, 痰培养受标本质量、抗生素使用等因素影响, 阳性率较低, 且培养周期长 (通常需 2~5 d), 难以满足临床快速诊断需求^[7-8]; 血清学检测存在窗口期^[9], 对病原体的特异度和敏感度均有限, 难以快速准确鉴定病原体。

此外, COPD 患者因长期使用糖皮质激素、抗生素等药物, 其感染病原体的谱型与普通人群存在差异, 且混合感染较为常见, 进一步增加了诊断难度。因此, 亟需寻找更为高效、准确的病原体检测技术。近年来, 随着分子生物学技术的出现, 为病原体检测带来了重要突破。该技术基于核酸检测, 具有敏感度高、特异性强、检测速度快等优势, 能够直接检测病原体的核酸, 突破了传统培养方法的限制, 尤其适用于难以培养或培养周期长的病原体检测, 在混合感染、罕见病原体及耐药基因检测方面展现出巨大潜力^[10-11]。目前, 临床常用的分子生物学检测技术包括聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR)、生物芯片技术、宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 及靶向二代测序 (targeted next-generation sequencing, tNGS) 等, 均已在 COPD 合并 LRTI 的诊断中展现出独特的应用价值, 但其优劣各有不同。深入理解各项技术的原理、优势及局限性, 对指导临床合理选择检测方法具有重要意义。因此, 本文旨在系统综述上述分子生物学技术在 COPD 合并 LRTI 诊断中的应用进展, 以期临床实践提供循证依据。

1 PCR 技术

PCR 技术通过模拟体内 DNA 复制过程, 在体外对特定 DNA 片段进行指数级扩增, 从而实现微量核酸的快速检测, 具有较高的敏感度和特异度, 现已成为临床病原体检测的主要方法。然而, 普通 PCR 技术仅用于定性, 在定量检测上存在一定的局限性, 且 PCR 对样本质量要求较高, 痰液中抑制剂可能影响扩增效率。故近年来发展出多种改良技术, 主要包括多重 PCR 和实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR) 等。

1.1 多重 PCR 多重 PCR 是在传统 PCR 基础上通过优化反应体系, 实现在单一反应中同时扩增多个靶标序列的技术^[12-13]。相较于普通 PCR, 该技术极大提高了检测效率, 一次检测即可对多种病原体进行筛查, 并具有较高的敏感度, 有助于识别混合感染。多项研究证实, 多重 PCR 在呼吸道感染病原学诊断中具有显著优势。Buchan 等^[14] 研究中显示, BioFire FilmArray RP2.1 面板可同时检测 22 种呼吸道病原体 (包括细菌、病毒和非典型病原体), 且检测时间仅需 45 min, 极大缩短了诊断时间。Bergbrant 等^[15] 研究采用多重 PCR 面板进行呼吸道综合征鼻咽检测可有效识别病毒/细菌混合感染。一项研究分析了 COPD 患者急性加重期和稳定期的痰液样本, 发现多重 qPCR 检测到的细菌数量显著高于传统培养法, 并成功鉴定出肺炎链球菌、铜绿假单胞菌等常见病原体, 为临床精准治疗提供了依据^[16]。Wang 等^[17] 通过多重 qPCR 分析支气管肺泡灌洗液样本, 发现其病原体检出率显著高于传统培养法, 进一步验证了该技术的敏感性。叶泽辉等^[18] 研究也显示, 相较于传统的直接荧光免疫法检测, 多重 PCR 在 LRTI 诊断中表现出更高的敏感度和特异度。尽管多重 PCR 在 COPD 合并 LRTI 的诊断中展现出显著优势, 但其仍存在局限性, 如引物设计难度较大, 多种引物在同一体系中易发生相互干扰, 影响扩增效率和特异性。当样本中病原体含量过低或存在多种复杂病原体时, 可能出现假阴性或假阳性结果。此外, 该技术对实验设备和操作人员的要求较高, 需要专业技术人员进行操作和结果判读, 限制

了其在基层医疗机构的广泛应用。

1.2 RT-qPCR RT-qPCR 凭借其高敏感度、高特异度和快速定量分析的优势, 已成为呼吸道病原体检测的重要工具^[19]。该技术通过实时监测扩增过程中的荧光信号, 不仅能准确鉴别病毒亚型, 还能实现病原体载量的精确定量, 这对 COPD 的病因学诊断和治疗决策具有重要价值。伊合帕尔·吐依洪等^[20] 研究证实, 多重荧光 RT-PCR 技术在乌鲁木齐地区儿童急性呼吸道病毒感染检测中展现出优异的临床应用价值, 这一发现也为该技术在 COPD 病原学诊断中的应用提供了重要参考。值得注意的是, 赵春柳等^[21] 研究发现, 在 AECOPD 患者中, RT-qPCR 检测显示流感病毒感染与病情加重存在显著相关性, 这为临床早期识别高危感染患者和及时干预提供了重要诊断依据。然而, RT-qPCR 技术在临床应用中仍存在一定局限性, 首先, 该技术对样本质量和核酸提取效率要求较高, 在慢性呼吸道疾病患者痰标本处理中易受黏液成分干扰; 其次, 其检测范围受限于预设引物探针体系, 难以覆盖新发或罕见病原体; 最后, 设备成本高, 需要专门的荧光定量 PCR 仪器和试剂, 限制了部分基层医疗机构的应用。

2 生物芯片技术

生物芯片技术作为分子生物学领域的创新检测手段, 通过将 DNA、抗体等生物分子探针高密度固定于固相载体表面形成二维阵列, 与标记生物样品进行特异性结合, 再借助检测系统分析杂交信号, 实现了对多种病原体的快速、并行、高效检测。目前, 用于病原体微生物检测的生物芯片主要包括基因芯片、微流控芯片及蛋白芯片, 其中基因芯片因其技术成熟度高且已实现商品化而成为病原体检测的重要工具。其核心原理基于核酸杂交: 通过固定已知病原体的核酸序列探针, 可同步检测样本中数百种病原体特异性序列, 在临床诊断中应用广泛^[22-23]。方桂桔等^[24] 的研究探讨了基于高通量检测基因芯片测序技术对 COPD 合并社区获得性肺炎病原体的检测可行性, 表明该技术在 COPD 合并感染的病原体检测中具有潜力, 为复杂感染场景下的病原体鉴别提供了新路径。杨艳兵等^[25] 将基因芯片检测技术应用于成人 LRTI 病原学检测中, 结果发现, 与传统培养法及流感临床拟诊相比, 基因芯片检测技术有较高的符合率、特异度及阴性预测值, 进一步凸显了该技术在呼吸道感染诊断中的临床应用价值。然而, 基因芯片技术也存在局限性。如芯片上的探针是基于已知病原体序列设计, 难以检测新出现或未知病原体; 探针设计和制备过程复杂, 若探针特异性不足, 易产生假阳性或假阴性结果; 基因芯片检测所需仪器设备昂贵, 检测成本高。

相较于基因芯片, 微流控芯片更侧重于“微型化实验室”的功能集成, 其核心是通过微机电系统技术在芯片内部构建尺寸为微米至纳米级别的微通道、微反应室、微阀门等结构, 实现样本预处理、试剂混合、反应孵育、信号检测等全流程的集成化操作, 可显著减少样本与试剂用量, 降低检测成本与耗时。与基因芯片以“高通量检测”为核心优势不同, 微流控芯片的突出特点在于“流程集成化”与“场景适应性”, 尤其适合基层医疗、现场快速检测等资源有限的场景, 目前已在呼吸道病毒、血液病原体等检测领域展现出独特价值。徐佳楠等^[26] 研究指出, 呼吸

道病原体微流体芯片技术在儿童急性呼吸道病毒感染的诊断中具有良好的临床应用价值。陈毓等^[27]基于微流控芯片技术构建了一种集成核酸提取、扩增与检测的一体化诊断平台,实现了对 8 种常见呼吸道病原体的快速检测,具有简便、准确、高通量等优点,可用于临床呼吸道疾病的病原体筛查。尽管如此,微流控芯片技术也存在亟待突破的局限性,如规模化生产难度大、检测通量相对较低、稳定性与可靠性待提升等。

3 mNGS 技术

mNGS 作为一种新兴的分子生物学技术,能够直接从临床样本(如痰液、支气管肺泡灌洗液)中无偏倚地检测细菌、病毒、真菌、寄生虫等全部微生物的核酸序列,克服了传统培养方法耗时长、阳性率低及靶向 PCR 检测范围有限的局限性^[28-29]。该技术尤其适用于 COPD 合并 LRTI 患者的病原学诊断,因其广覆盖的特性可有效识别混合感染及罕见病原体,为临床精准治疗提供了关键依据。多项研究表明,mNGS 在 COPD 合并 LRTI 的病原体检测中展现出显著优势。COPD 患者常因反复感染而长期使用抗生素,导致耐药菌感染风险显著升高。传统耐药性检测需基于微生物培养,耗时较长,且仅能检测已知耐药表型,无法从分子层面解析耐药机制。mNGS 则可在识别病原体的同时,同步检测耐药基因,为临床及时调整抗生素方案提供依据。Li 等^[30]研究结果显示,mNGS 不仅能丰富肺部感染的病原体谱,还在 COPD 患者中检测到 TEM-183、PDC-5 和 PDC-3 等耐药基因,为抗感染治疗策略的优化提供了分子层面的参考。夏宇等^[31]通过 mNGS 技术系统分析了 COPD 合并 LRTI 患者的支气管肺泡灌洗液,发现特定微生物菌群结构与感染严重程度密切相关,提示 mNGS 在预测疾病进展及个体化治疗中的潜在价值。COPD 患者因气道防御功能下降,易发生混合感染(如细菌合并病毒感染、细菌合并真菌感染),传统培养方法常因优势菌抑制弱势菌或培养条件限制,难以全面检出所有病原体。程长昆等^[32]和董建等^[33]的对比研究进一步证实,mNGS 的病原体检出率显著高于传统培养方法,尤其对苛养菌、厌氧菌及非典型病原体的检测更具优势。此外,mNGS 在罕见及特殊病原体诊断方面表现突出。陆思芬等^[34]对 840 例疑似肺部感染患者的肺泡灌洗液进行 mNGS 检测,不仅检出常见病原体,还成功识别了鹦鹉热衣原体(9 例)和马尔尼菲篮状菌(1 例)等传统方法易漏诊的病原微生物。谢栓栓等^[35]的对比研究显示,mNGS 在结核分枝杆菌、真菌、病毒及厌氧菌检测中的阳性率较传统方法提高 3 倍以上,显著提升了病原学诊断的敏感度和准确度。上述研究均表明,mNGS 能够快速实现病原体的早期发现,加速靶向抗感染治疗方案的制订,从而提高治疗效果,改善患者预后。此外,mNGS 还具备检测速度快、通量高的特点,能够在 24~48 h 内完成从样本处理到结果报告的流程,显著优于传统培养方法所需数天甚至数周的周期。这使得临床医生能够更早制订或调整抗感染治疗方案,尤其在重症感染或免疫抑制患者中具有重要临床意义。但其应用仍面临一些挑战,如解读难度、假阳性率高和标准化不足等。未来还需通过技术优化、完善解读体系等进一步提高临床应用价值。

4 tNGS 技术

tNGS 是一种基于探针捕获或多重 PCR 扩增技术,针对特

定病原体基因组区域进行高通量测序的技术。该技术可通过设计特异性探针或引物,靶向富集临床样本中细菌、病毒、真菌、寄生虫等目标病原体的核酸序列,随后进行高通量测序与数据分析,从而实现病原体种类、亚型甚至耐药基因的精准鉴定,具有检测针对性强、敏感度高、成本低、报告时间快等优势。COPD 合并 LRTI 的临床诊断面临诸多特殊场景,如患者无法耐受侵入性样本采集、需反复监测感染情况、基层医院资源有限等,tNGS 凭借其技术特性,在这些场景中展现出独特价值,多项临床研究已证实其应用潜力。Deng 等^[36]研究显示,对于不宜行支气管肺泡灌洗的 COPD 患者,tNGS 可作为有效的替代检测方法,为临床提供可靠的病原学依据。Qin 等^[37]研究显示,tNGS 和 mNGS 在检测 LRTI 方面具有相似的总体病原体检出率,但 tNGS 成本更低、检测周期更短,因此建议优先使用 tNGS 进行 LRTI 的诊断。Sun 等^[38]研究进一步指出,tNGS 在细菌和真菌检测方面与 mNGS 性能相当,而在 DNA 病毒检测中可能更具优势。此外,tNGS 在识别混合感染与非典型病原体方面同样表现突出。Dai 等^[39]研究发现,tNGS 不仅可识别广泛的已知病原谱,还能有效检出混合感染及常规培养难以检测的非典型病原体(如肺炎支原体、军团菌等),显著提升诊断全面性和准确性。COPD 患者常因气道防御功能受损而反复发生 LRTI,需定期监测感染情况与病原耐药变化,以调整长期治疗策略。传统检测方法因检出率低、周期长,难以满足反复监测需求,而 tNGS 凭借快速、低成本、高敏感的特性,成为反复感染监测的理想工具。一项针对 108 例确诊或疑似 LRTI 患者的研究表明,tNGS 的诊断效能显著优于传统微生物检测方法,且其成本仅为 mNGS 的 1/4,使其成为 COPD 患者反复感染监测的理想选择^[40]。尽管 tNGS 在 COPD 合并 LRTI 的诊断中具有诸多优势,但其仍存在一定局限性。首先,其检测范围依赖于预设的探针或引物覆盖范围,可能遗漏未知或新发病原体;其次,若目标病原体核酸载量过低,可能因富集效率不足而导致假阴性结果。因此,在临床实践中需结合患者流行病学史、临床表现及其他检测方法,以优化病原学诊断策略。

5 小结与展望

分子生物学技术的快速发展为 COPD 合并 LRTI 的诊断带来了新突破。PCR 技术(包括多重 PCR 和 RT-qPCR)凭借高敏感性与特异性成为常规检测手段,尤其在混合感染鉴别中优势显著;生物芯片技术(基因芯片)通过高通量并行检测实现了病原体的快速筛查;mNGS 以其无偏倚的广覆盖特性,在罕见病原体和耐药基因检测中展现出独特价值;tNGS 兼具高效与成本优势。这些技术有效弥补了传统检测方法的不足,提高了病原体诊断的效率和准确性,为临床精准治疗提供了有力支撑。然而,现有技术仍存在各自的局限性,如对样本质量要求高、检测范围受限、数据分析复杂、设备及检测成本高昂等问题,限制了其广泛应用。未来仍需不断优化技术方法,降低检测成本,提高标准化程度,并探索多技术联合应用策略。同时,应进一步开展大样本临床研究,验证不同分子生物学技术在 COPD 合并 LRTI 诊断中的适用性,建立更完善的病原学检测体系,为 COPD 合并 LRTI 的诊断提供更精准、高效的检测技术。

参考文献

- [1] 彭清,蔡珊,钱敏,等.肺康复在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的应用[J].中国医师杂志,2020,22(10):1457-1460. DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20200907-01246.
- [2] Kahnert K, Jörres RA, Behr J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities[J]. Dtsch Arztebl Int, 2023,120(25):434-444. DOI:10.3238/arztebl.m2023.027.
- [3] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,187(4):347-365. DOI:10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [4] 刘冬,林智峰,张珂,等.慢阻肺合并下呼吸道感染患者痰液病原菌分布及血清 SAA 水平变化分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(12):1443-1447. DOI:10.13350/j.cjpb.231215.
- [5] 郭华平,田霞.头孢他啶联合莫西沙星对慢阻肺合并下呼吸道感染患者的临床分析[J].贵州医药,2024,48(2):262-264. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2024.02.037.
- [6] 苏晓勇,胡强,张勇,等.AECOPD 患者呼吸道感染与气道重塑的相关性研究[J].临床肺科杂志,2021,26(2):230-234. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2021.02.015.
- [7] 田丽丽,杨新宇,代小伟,等.免疫学检测联合痰涂片和痰培养检测在活动性肺结核临床诊断中的价值[J].中国防痨杂志,2021,43(10):1073-1078. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.10.017.
- [8] 蔡恒洋.痰培养标本采集时间与采集方法对支气管肺炎患儿标本质量的影响研究[J].中国中西医结合儿科学,2020,12(5):466-468. DOI:10.3969/j.issn.1674-3865.2020.05.027.
- [9] 蔡正平,蔡雯,张士跃.联合采用血清学和核酸检测方法筛查 HBV 感染[J].中国国境卫生检疫杂志,2020,43(6):435-438. DOI:10.16408/j.1004-9770.2020.06.018.
- [10] 范月玲,王春蒲,高建伟,等.2019-2020 年山西省临汾市结核病分子生物学核酸检测技术应用情况分析[J].中国防痨杂志,2021,43(12):1280-1286. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.009.
- [11] 崔晓敬,魏栋,王春雷,等.分子生物学和液体培养方法提高综合医院结核病病原学诊断能力的价值[J].中国防痨杂志,2021,43(2):143-146. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.02.008.
- [12] 常颖,黄光举,张慧玉,等.多重 PCR 检测技术在儿童社区获得性肺炎病原学诊断中的临床应用价值[J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(3):299-302.
- [13] 袁青,史大伟,窦海伟,等.多重 PCR 技术检测儿童呼吸道病原的结果分析及临床应用价值评估[J].中国医药生物技术,2022,17(6):512-517. DOI:10.3969/j.issn.1673-713X.2022.06.005.
- [14] Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, et al. Practical comparison of the BioFire FilmArray pneumonia panel to routine diagnostic methods and potential impact on antimicrobial stewardship in adult hospitalized patients with lower respiratory tract infections[J]. J Clin Microbiol, 2020,58(7):e00135-20. DOI:10.1128/JCM.00135-20.
- [15] Berghant S, Sundell N, Andersson LM, et al. Syndromic testing for respiratory pathogens but not National Early Warning Score can be used to identify viral cause in hospitalised adults with lower respiratory tract infections[J]. Infect Dis (Lond), 2024,56(7):554-563. DOI:10.1080/23744235.2024.2333973.
- [16] O'Farrell HE, Shaw JG, Goh F, et al. Potential clinical utility of multiple target quantitative polymerase chain reaction (qPCR) array to detect microbial pathogens in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. J Thorac Dis, 2019,11(Suppl 17):S2254-S2265. DOI:10.21037/jtd.2019.10.39.
- [17] Wang H, Gu J, Li X, et al. Broad range detection of viral and bacterial pathogens in bronchoalveolar lavage fluid of children to identify the cause of lower respiratory tract infections[J]. BMC Infect Dis, 2021,21(1):152. DOI:10.1186/s12879-021-05834-0.
- [18] 叶泽辉,郭惠玲,陈茂生,等.多重 PCR 病原体分子检测技术在下呼吸道感染诊断中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(4):518-521. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2021.04.004.
- [19] 魏晶晶,张铮,沈华,等.qPCR 快速检测 ICU 下呼吸道感染患者鲍曼不动杆菌的临床价值[J].医学研究生学报,2022,35(11):1176-1179.
- [20] 伊合帕尔·吐依洪,比拉里·艾山,姜敏,等.乌鲁木齐地区 RT-PCR 法检测儿童急性呼吸道病毒的临床研究[J].国际呼吸杂志,2020,40(5):373-377. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2020.05.009.
- [21] 赵春柳,黄靛雯,张利,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者呼吸道感染与炎症细胞因子的相关性[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(12):942-948. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.12.009.
- [22] 杨映晖,伍定辉,苏伟明,等.基因芯片法在结核分枝杆菌耐药基因快速诊断中的应用价值[J].中国防痨杂志,2020,42(11):1191-1195. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.11.009.
- [23] 林秀华,叶嘉,张雷,等.基因芯片技术检测分枝杆菌和 IFN- γ 测定对结核性胸膜炎的诊断价值[J].临床肺科杂志,2020,25(4):487-490. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2020.04.001.
- [24] 方桂桔,张灿辉,刘志新,等.高通量检测基因芯片测序技术对 COPD 合并社区获得性肺炎病原体检测可行性研究[J].临床肺科杂志,2019,24(9):1578-1581.
- [25] 杨艳兵,胡海英,吴荣英,等.基因芯片技术在成人下呼吸道感染病原学检测中的临床应用及评价[J].广东医学,2019,40(21):3025-3029. DOI:10.13820/j.cnki.gdylx.20191088.
- [26] 徐佳楠,潘明,李天舒,等.多重 PCR 技术和呼吸道病原体微流体芯片在诊断儿童急性呼吸道感染中的应用[J].中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(2):202-206. DOI:10.3760/cma.j.cn112866-20190906-00139.
- [27] 陈毓,吴紫伊,徐杭聪,等.基于微流控芯片技术同时检测 8 种常见呼吸道病原体方法的建立及应用[J].国际流行病学传染病学杂志,2025,52(1):24-31. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240511-00092.
- [28] 宋晓波,盛春风,赵邦凤.宏基因组二代测序在初始治疗无反应性肺部感染患者中的应用[J].中国医药导报,2023,20(10):152-155. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.10.35.
- [29] 朱孟静,张蕊,单楚笑,等.宏基因组二代测序对间质性肺疾病急性加重的病原学诊断价值[J].徐州医科大学学报,2023,43(9):637-643. DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2023.09.003.
- [30] Li W, Zhao M, Wu W, et al. The application prospect of metagenomic next-generation sequencing technology in diagnosing suspected lower respiratory tract infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025,15:1494638. DOI:10.3389/fcimb.2025.1494638.

(下转 1280 页)

- covigilance database study[J]. J Clin Med, 2021, 10(23):5507. DOI:10.3390/jcm10235507.
- [29] Pontes RB, Girardi AC, Nishi EE, et al. Crosstalk between the renal sympathetic nerve and intrarenal angiotensin II modulates proximal tubular sodium reabsorption[J]. Exp Physiol, 2015, 100(5):502-506. DOI:10.1113/EP085075.
- [30] Bonnet F, Cao Z, Cooper ME. Apoptosis and angiotensin II: Yet another renal regulatory system[J]. Exp Nephrol, 2001, 9(5):295-300. DOI:10.1159/000052624.
- [31] He J, Xu Y, Yang L, et al. Regulation of inward rectifier potassium current ionic channel remodeling by AT1 -Calcineurin-NFAT signaling pathway in stretch-induced hypertrophic atrial myocytes[J]. Cell Biol Int, 2018, 42(9):1149-1159. DOI:10.1002/cbin.10983.
- [32] Kang SH, Hwang IH, Son E, et al. Allergen-removed rhus verniciflua extract induces ovarian cancer cell death via JNK activation[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(8):1719-1735. DOI:10.1142/S0192415X16500968.
- [33] Satoh S, Tanaka H, Ueda Y, et al. Transient receptor potential (TRP) protein 7 acts as a G protein-activated Ca^{2+} channel mediating angiotensin II-induced myocardial apoptosis[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 294(1-2):205-215. DOI:10.1007/s11010-006-9261-0.
- [34] Kuroshima T, Kawaguchi S, Okada M. Current perspectives of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9):4710. DOI:10.3390/ijms25094710.
- [35] Ferreira MR, Camberos Mdel C, Seleniscig D, et al. Changes in hepatic lipogenic and oxidative enzymes and glucose homeostasis induced by an acetyl-L-carnitine and nicotinamide treatment in dyslipidaemic insulin-resistant rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(3):205-211. DOI:10.1111/1440-1681.12050.
- [36] Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network[J]. J Cell Commun Signal, 2022, 16(2):301-310. DOI:10.1007/s12079-021-00652-0.
- [37] Vecchie D, Wolter JM, Perry J, et al. The impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on metabolic rate in drosophila melanogaster[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18):10103. DOI:10.3390/ijms251810103.
- [38] Orhan C, Gencoglu H, Tuzcu M, et al. Maca could improve endurance capacity possibly by increasing mitochondrial biogenesis pathways and antioxidant response in exercised rats[J]. J Food Biochem, 2022, 46(7):e14159. DOI:10.1111/jfbc.14159.
- [39] Ajuwon OR, Adeleke TA, Ajiboye BO, et al. Fermented rooibos tea (aspalathus linearis) ameliorates sodium fluoride-induced cardiorenal toxicity, oxidative stress, and inflammation via modulation of NF- κ B/I κ B/I κ KB signaling pathway in Wistar rats[J]. Cardiovasc Toxicol, 2024, 24(3):240-257. DOI:10.1007/s12012-024-09826-9.
- [40] Chen T, Ye L, Zhu J, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 attenuates myocardial and mitochondrial injury in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. J Infect Dis, 2024, 229(4):1178-1188. DOI:10.1093/infdis/jiad365.
- [41] Kanning JP, Abtahi S, Schnier C, et al. Prescribed drug use and aneurysmal subarachnoid hemorrhage incidence: A drug-wide association study[J]. Neurology, 2024, 102(12):e209479. DOI:10.1212/WNL.0000000000209479.
- [42] Chugh J, Dai J, Datta P, et al. Investigating the transfer of lisinopril into human milk: A quantitative analysis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2025, 85(1):84-87. DOI:10.1097/FJC.0000000000001642.

(收稿日期:2025-07-06)

(上接 1275 页)

- [31] 夏宇,考吾沙尔·巴合提江. 应用宏基因组二代测序技术分析慢性阻塞性肺疾病患者合并下呼吸道感染的 BALF 中微生物群落分布和载量[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2024, 23(6):414-422. DOI:10.7507/1671-6205.202312059.
- [32] 程长昆,姜长舟. 宏基因组二代测序在下呼吸道感染患者支气管肺泡灌洗液中的病原学诊断价值[J]. 安徽医学, 2024, 45(3):326-330. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.013.
- [33] 董建,李真真,刘紫霄. 支气管肺泡灌洗液病原体宏基因组二代测序在下呼吸道感染诊断中的应用价值[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(20):54-59. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2024.20.012.
- [34] 陆思芬,周永召,王刚,等. 基于宏基因组二代测序技术的 840 例疑似肺部感染患者下呼吸道微生物特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(6):403-411. DOI:10.7507/1671-6205.202112019.
- [35] 谢栓栓,李譔,李萍,等. 宏基因组二代测序技术对感染性疾病患者的诊断价值及其临床应用[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(9):641-646. DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20191003-01366.
- [36] Deng Z, Li C, Wang Y, et al. Targeted next-generation sequencing for pulmonary infection diagnosis in patients unsuitable for bronchoalveolar lavage[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1321515. DOI:10.3389/fmed.2023.1321515.
- [37] Qin L, Liang M, Song J, et al. Utilizing targeted next-generation sequencing for rapid, accurate, and cost-effective pathogen detection in lower respiratory tract infections[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18:329-340. DOI:10.2147/IDR.S494558.
- [38] Sun W, Zheng L, Kang L, et al. Comparative analysis of metagenomic and targeted next-generation sequencing for pathogens diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid specimens[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1451440. DOI:10.3389/fcimb.2024.1451440.
- [39] Dai X, Xu K, Tong Y, et al. Application of targeted next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid for the detection of pathogens in pulmonary infections[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18:511-522. DOI:10.2147/IDR.S499265.
- [40] Yang J, Wang Y, Yang L, et al. Laboratory validation of targeted next-generation sequencing assay for pathogen detection in lower respiratory infection[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(7):e0175124. DOI:10.1128/spectrum.01751-24.

(收稿日期:2025-05-29)