

# 无反应性肺炎病因学研究进展

安东善, 史鹏, 吴春风, 刘广斌, 朱龙有

基金项目: 吉林省自然科学基金项目(编号:20160101187JC)

作者单位: 130021 长春, 吉林省人民医院呼吸科

作者简介: 安东善(1960-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 呼吸道感染的诊治。E-mail: dongshanan@163.com

**[摘要]** 社区获得性肺炎是临床常见的呼吸系统疾病之一, 经规范治疗大部分患者获得确切疗效, 但部分社区获得性肺炎患者对初始治疗无反应甚至病情恶化。对初始治疗无效的社区获得性肺炎称之为无反应性肺炎, 明确病因对其治疗至关重要。该文对无反应性肺炎病因的研究进展进行综述。

**[关键词]** 社区; 肺炎; 无反应; 病因学

**[中图分类号]** R 563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0092-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.27

**Research progress of non-responding pneumonia in etiology** AN Dong-shan, SHI Peng, WU Chun-feng, et al.  
Department of Respiratory Medicine, Jilin Province People's Hospital, Changchun 130021, China

**[Abstract]** Community acquired pneumonia(CAP) is one of the common diseases in the respiratory system. Most of the CAP patients can be cured, however some of them do not respond to the first treatment even some become worsened. It is very important to find out the causes of non-responding pneumonia. We review the etiology of non-responding pneumonia in this paper.

**[Key words]** Community; Pneumonia; Non-responding; Etiology

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是一种常见的感染性疾病<sup>[1]</sup>。多数CAP是可以治愈的,但部分CAP经初始抗感染治疗无明显改善甚至恶化。关于无反应性肺炎占CAP的比重问题,不同的研究所得的结论不尽相同,总体上约占15%<sup>[2]</sup>。Rosón等<sup>[3-6]</sup>研究表明CAP初始治疗失败率为6%~24%,在严重的CAP患者中可高达31%。Oster等<sup>[7]</sup>进行回顾性分析发现初始治疗失败率为14.6%。本文对初始治疗无明显疗效甚至恶化的CAP即无反应性肺炎(non-responding pneumonia, NP)的病因进行综述。

## 1 NP定义

NP是指CAP患者经初始抗感染治疗,病情无明显好转甚至恶化的一种情况。该定义由美国胸科学会(ATS)、美国感染病学会(IDSA)在2007年“成人社区获得性肺炎诊治指南”中正式提出<sup>[2]</sup>。该指南把NP分为两种类型:一种是无好转型,指经过抗感染治疗72h之后,症状无好转或好转不明显,不能达到“临床稳定”<sup>[8,9]</sup>;另一种是恶化或进展型,一

部分指在治疗开始72h内临床表现为进行性恶化,另一部分指治疗72h后新出现感染性休克或急性呼吸衰竭需要机械通气辅助的肺炎。NP患者的病死率为普通CAP患者的3~5倍,总的病死率可高达49%,其中早期治疗失败的病死率为27%<sup>[2]</sup>。2016年中国CAP指南<sup>[10]</sup>中对CAP初始治疗失败做出如下定义:初始治疗后患者症状无改善,需要更换抗感染药物,或初始治疗一度改善又恶化,病情进展,认定为初始治疗失败。临床上主要包括两种形式:(1)在入院72h内进展为急性呼吸衰竭需要机械通气支持或脓毒性休克需要血管活性药物治疗。(2)对治疗无反应,初始治疗72h患者不能达到临床稳定标准。从上述定义可以看出,中国指南虽然对初始治疗失败CAP没有给出其他名称,但其内容与ATS、IDSA的NP定义基本一致。鉴于NP的不良预后,加强对NP病因学及危险因素的研究具有重要的临床意义。

## 2 病因学

Menéndez等<sup>[11]</sup>发现NP病因中感染性因素占40%,

非感染性因素占15%，病因不明者占45%。另有一项研究<sup>[12]</sup>表明，NP病因中感染性因素占40%，非感染性因素占15.8%，原因不明者占44.2%，与Menéndez等<sup>[11]</sup>的研究结果相似。此外，出现局部或全身并发症也是CAP初始治疗失败的原因<sup>[3,11,13]</sup>。

**2.1 感染性因素** 尽管随着年代、地域及研究者的不同，研究结论也不尽相同，但多数研究<sup>[11,14]</sup>认为感染是NP最主要原因。Arancibia等<sup>[6]</sup>研究表明约70% CAP治疗失败是由于感染因素所致。NP机械通气患者中，多耐药细菌占50%，常见的致病菌为铜绿假单胞菌、不动杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。较少见的病原体有诺卡菌、卡氏肺孢子菌、厌氧菌、分枝杆菌、钩端螺旋体和地方性真菌等，在NP治疗无反应时应考虑这些病原体感染的可能。CAP初始治疗失败也可能是由于病原体对新氟喹诺酮或第三代头孢菌素耐药，或在治疗过程中发生耐药。CAP初始治疗时，对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌不给予覆盖，初始治疗无效后应考虑到其感染的可能。一项有关NP病原体的研究<sup>[11]</sup>显示，感染性病原体主要包括耐药肺炎链球菌、耐药铜绿假单胞菌、耐药金黄色葡萄球菌及军团菌，但肺孢子菌、真菌、结核分枝杆菌和奴卡氏菌少见。这方面的研究国内报道较少且其NP病原体构成与国外有所差异。钱麒钰等<sup>[15]</sup>对35例NP患者进行经皮肺穿刺活检，分别做涂片行革兰及抗酸染色、组织培养及病理检查。35例患者中19例在经皮肺穿刺前行气管镜检查，获取灌洗液及组织学标本，分别送检涂片、培养及细胞病理检查，刷片及活检组织做病理检查。结果发现，35例患者中获得阳性诊断20例，包括抗酸杆菌11例，革兰阴性菌4例，革兰阳性菌3例，真菌2例。上述研究结果提示结核杆菌感染是NP的主要病因之一，但该研究未提及其他15例患者的肺组织病理特点。另一项国内研究<sup>[16]</sup>表明，非发酵菌、真菌及结核杆菌是主要的NP病原体。有研究<sup>[17,18]</sup>表明，部分CAP治疗失败与初始经验性治疗未覆盖不典型病原体（如分枝杆菌、诺卡氏菌、厌氧菌、真菌、卡氏肺孢子菌等）有关。在CAP患者中，军团菌感染比其他病原菌感染初始治疗的失败率增加2~4倍<sup>[2-4,17]</sup>。目前我国成人社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（CA-MRSA）肺炎的报道逐渐增多<sup>[19]</sup>，美国的一项研究结果<sup>[20]</sup>发现，6.2%~8.9%的CAP患者分离出CA-MRSA。易感人群包括与MRSA感染者或携带者密切接触者、流感病毒感染者、男性有同性性行为者、经静脉吸毒者、竞技类体育运动员、

监狱服刑人员、近期服役者、蒸气浴使用者及在感染前使用过抗菌药物的人群等<sup>[21]</sup>。流感后或既往健康年轻患者出现坏死性肺炎后，其空洞、大咯血、伴胸腔积液快速增加。此外，中性粒细胞减少及红斑性皮疹时需疑诊CA-MRSA肺炎<sup>[22]</sup>。一般情况下CAP初始治疗没有覆盖病毒，推测这可能是CAP初始治疗“无反应”的另一原因。因为病毒性肺炎在成人患者的诊断中常被忽略，但其占CAP可达10%~20%<sup>[2]</sup>。Jennings等<sup>[23]</sup>的系统综述涉及10项成人CAP研究共2 910例，结果表明病毒性肺炎占22%，其中包括8%流感病毒、3%呼吸道合胞病毒、2%腺病毒及2%副流感病毒<sup>[23]</sup>。Jain等<sup>[24]</sup>对2 259例影像学确诊的成人CAP住院患者进行血清学检测、尿抗原检测、呼吸道分泌物培养及多聚合酶链反应等检测，其中530例（23%）患者检测到一种或多种病毒，最常见的病毒为鼻病毒（9%）、流感病毒（6%）。Cao等<sup>[25]</sup>首次对我国成人腺病毒肺炎进行前瞻性多中心研究，结果发现HAdV-55型是成人CAP的重要病原体；HAdV-55型感染患者较HAdV的其他型肺炎患者年龄大10岁，多见于男性，并且其肺炎严重指数评分较高。呼吸道病毒在CAP中起着重要作用，可以是CAP的直接病原体，也可以使患者易于继发肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等细菌性肺炎；原发性病毒性肺炎、继发或合并细菌感染者均不乏重症<sup>[26,27]</sup>。我国免疫功能正常成人CAP检测到病毒的比例为15.0%~34.9%<sup>[28-30]</sup>，常见病毒有流感病毒、副流感病毒、鼻病毒、腺病毒、人偏肺病毒及呼吸道合胞病毒等。近年来，我国亦有人感染禽流感（H5N1、H7N9和H10N8）和输入性中东呼吸综合征病例<sup>[31,32]</sup>。部分NP患者与某些特定病毒感染有关<sup>[33]</sup>，如汉坦病毒肺综合征、冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）和人禽流感病毒等引起的肺炎。2003年在我国流行的SARS可以说是NP的典型例子。鉴于临床CAP病原体分离阳性率较低，正确评估病原体及其耐药性是十分重要的<sup>[34]</sup>。

**2.2 非感染性因素** 一些累及肺脏的非感染疾病与CAP的表现相似，从而导致CAP初始治疗“无反应”的假象。由于NP非感染性因素研究较少，应给予更多关注。关于非感染因素在CAP中所占比重，不同的研究其结论有所差别。有研究<sup>[2]</sup>发现NP中非感染性因素约占15%，主要原因有肺出血、嗜酸性肺炎、闭塞性支气管炎伴机化性肺炎、肺水肿、新生物、药物诱发浸润和肺血管炎等。而Feinsilver等<sup>[35]</sup>

在一项研究中发现非感染因素占 10%。Jacobs 等<sup>[14]</sup>对 130 例重症监护室 NP 患者进行了回顾性分析,在常规微生物检测阴性的情况下通过支气管肺泡灌洗液检查排除肺炎,发现 19% 的患者致病因素为非感染因素,其病因包括韦格纳肉芽肿、肿瘤、肺栓塞、嗜酸粒细胞浸润症、肺出血、肺血管炎、外源性过敏性肺炎、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征和闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎等。Arancibia 等<sup>[6]</sup>的研究表明,经支气管肺活检对 NP 的诊断率达 57%,NP 中有 20% 是由非感染因素所致。其中心脏病 2 例,组织细胞增多症 1 例,间质性肺炎 (BOOP) 2 例,恶性肿瘤 3 例,异物 1 例。国内有关 NP 的一项研究<sup>[16]</sup>发现,86 例 NP 中 8 例为非感染因素,占 9.3%。非感染因素组中经胸膜活检证实肺腺癌 2 例,1 例经肾穿刺提示抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肾脏病变,考虑过敏性肉芽肿性血管炎,经 CT 引导下肺穿刺明确诊断肺腺癌 5 例,该研究表明肿瘤可能是非感染 NP 中的主要原因之一。安东善等<sup>[36]</sup>报道一些类似于肺炎表现的病例,但其病理诊断为肺癌。

**2.3 不明原因因素** NP 中经多方面的检查,仍有约 45% 原因不明<sup>[2]</sup>。另有研究<sup>[16]</sup>发现,80 例 NP 中病因不明者为 42 例,占 48.8%。Tomiyama 等<sup>[12]</sup>研究显示,NP 病因中原因不明者占 44.2%,与前述的研究所占比例相似。由于疾病的复杂性、多样性、目前针对 NP 技术手段的局限性以及部分患者依从性较差的缘故,导致相当一部分患者不能确诊<sup>[11]</sup>,这提示开展相关研究的紧迫性,应在今后的工作中加强病因学检测,提高诊断率。

**2.4 其他因素** 除了感染因素、非感染因素外,一些其他因素也影响 CAP 对初始治疗“无反应”。与治疗有关的因素包括正确治疗方案的确定和治疗的依从性。不遵循指南的治疗方法往往与治疗失败及高病死率有关<sup>[37,38]</sup>。研究<sup>[39]</sup>显示,由呼吸科医师选择的初始治疗方案的失败率低于非呼吸专业医师选择的治疗方案的失败率。一项近期研究<sup>[5]</sup>也表明 CAP 治疗失败原因与抗菌药物给药途径剂量、是否正确选择抗菌药物、患者的依从性如何及药物不良反应等有关。另一项前瞻性研究<sup>[11]</sup>显示,NP 的独立相关危险因素有粒细胞减少、肺炎高危群体、影像学空洞、多叶渗出、肝病、慢性阻塞性肺疾病和胸腔积液等。该研究还表明,初始治疗时应用氟喹诺酮类药物和流感疫苗可降低治疗的失败率。如果 CAP 患者出现严重的败血症,其治疗失败的风险就会增加<sup>[3,4]</sup>。一项病例对照研究<sup>[40]</sup>发现,253 例 CAP 中

83 例治疗失败,其中早期失败 40 例,CURB-65 较非失败组高。早期失败与 IL-6 水平、胸膜渗出及多叶累及有关。另外,Genne 等<sup>[41]</sup>研究认为决定 NP 患者症状和影像学改善快慢与否的因素主要包括宿主因素(61%)、病原体因素(16%)及不恰当的初始经验性抗感染治疗(3%)等。其中宿主因素为主要因素,包括具有严重的基础疾病,如肿瘤、心脑血管病、心力衰竭、血液病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、严重慢性肝肾疾病等。引起宿主免疫功能低下的因素(如高龄、体弱、酒精滥用、并发症等)可影响 CAP 的吸收。50%~80% 的 CAP 患者存在合并症或并发症,这是其病死率增高的独立危险因素<sup>[11,17]</sup>。Oster 等<sup>[7]</sup>研究发现,初始治疗失败与营养不良、肾功能不全及入院 24 h 使用血管活性药等危险因素相关。众多研究<sup>[4,11,42,43]</sup>表明,高龄、低血压、低体温、充血性心脏衰竭、肝脏疾病、滥用乙醇、血小板减少、白细胞减少症或接受免疫抑制剂治疗、多肺叶受累、胸腔积液、酸中毒及气体交换异常等是住院 CAP 患者治疗失败的独立危险因素。另外,在严重感染情况下,宿主可能会出现过度的有害炎症反应,产生细胞因子。细胞因子的产生是由基因决定的,在不同炎症阶段出现的特定基因突变可能与过度的炎症反应有关,但这些推测有待进一步研究。一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究<sup>[44]</sup>发现,对初始高水平炎症反应的重症 CAP 患者给予 5 d 甲基强的松龙治疗,结果激素组初始治疗失败率为 13%,而安慰剂组为 31%,差异有统计学意义。这说明激素可能降低失败率,也意味着初始高炎症反应可能是治疗失败的危险因素。

### 3 未来的研究方向

加强诸如经支气管镜肺活检、经支气管镜针吸活检、支气管肺泡灌洗以及经皮肺活检等有创检查研究,积极开展各项特异性检测手段,可能会使更多的 NP 患者及时得到正确的诊断治疗,降低病死率。欧美已启动呼吸道感染快速鉴定和感染性疾病快速床旁诊断平台开发项目计划,这对 NP 病因诊断、治疗、降低病死率等方面具有潜在的意义。紧邻急诊的即时检测微生物实验室,能够在第一时间发现 CAP 病原体,可以在短时间内 (< 1.5 h) 出具结果并可直接将结果以短信形式发送到医生的工作手机上<sup>[45]</sup>。即时检测可以在因标本输送延迟诊断的大城市医疗中心开展,也可以在没有完善微生物检验设施的偏远地区医疗机构中实施。但并不是所有可能引起 CAP 的病原体都能被即时检测,比如金黄色

葡萄球菌的分子检验就没有通过美国食品药品监督管理局和欧盟的批准。新一代测序能够测定许多微生物的基因组并实时输出和解码测序结果,且无偏倚,可用于检测临床样本中的任何病原体、抗生素耐药基因以及新发现的病原体<sup>[46]</sup>。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱是近年来发展起来的一种新型软电离质谱技术,它基于蛋白质指纹图谱,相对于传统鉴定方法和分子生物学方法,具有快速、准确、灵敏、分辨率好和高质量检测范围等优点,目前较多应用于血培养、真菌的鉴定,对CAP患者痰标本的病原体检出率在90%以上<sup>[47]</sup>。对于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱和新一代测序检测在早期诊断CAP病原学,尤其是少见和新发病原体方面可能具有一定的优势,从而减少不合理治疗引起的CAP治疗失败和死亡风险,但其具体应用价值尚需更多临床研究来验证。未来仍需进一步加强对多重耐药病原体具有更好预测的方法的研究<sup>[48]</sup>,特别是生物学快速检测方法的研究,以便更好地预测和监测CAP治疗失败的生物学标志物。还可通过动物及人体CAP模型,进一步研究包括大环内酯类在内的辅助免疫调节剂在降低严重CAP患者治疗失败风险中的作用。

#### 参考文献

- WHO. WHO report on global burden of disease 2000-2012, update 2014. Health statistics and information systems Global Health Estimates (GHE). 2016. Online available at [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/), last accessed February 2016.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27-S72.
- Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(5): 502-508.
- Aliberti S, Amir A, Peyrani P, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2008, 134(5): 955-962.
- Aliberti S, Blasi F. Clinical stability versus clinical failure in patients with community acquired pneumonia[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(3): 284-291.
- Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(1): 154-160.
- Oster G, Berger A, Edelsberg J. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(6): 809-819.
- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines[J]. *JAMA*, 1998, 279(18): 1452-1457.
- Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(12): 1783-1790.
- 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.
- Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome[J]. *Thorax*, 2004, 59(11): 960-965.
- Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions. A survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 59(1): 60-64.
- Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009[J]. *Thorax*, 2009, 64(Suppl 3): iii1-55.
- Jacobs JA, De Brauwre El, Bamsay G, et al. Detection of noninfectious conditions mimicking pneumomonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology[J]. *Respir Med*, 1999, 93(8): 571-578.
- 钱麒麟, 马希涛. 经肺穿刺对确定无反应肺炎病原体的意义[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(7): 529-531.
- 顾靖华, 徐志豪, 邱宜军, 等. 无反应性肺炎 86 例临床分析[J]. *浙江医学*, 2012, 34(22): 1846-1848.
- Menéndez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2007, 132(4): 1348-1355.
- McCabe C, Kirchner C, Zhang H, et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(16): 1525-1531.
- 贺蓓, 刁文琦, 沈宁. 我国社区获得性耐氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的现状及其基因诊断的意义[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(8): 570-572.
- Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia[J]. *Chest*, 2005, 128(6): 3854-3862.
- Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5): 1148-1158.
- Wunderink RG. How important is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia and what is best antimicrobial therapy? [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2013, 27(1): 177-188.
- Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults[J]. *Thorax*, 2008, 63(1): 42-48.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneu-

- monia Requiring Hospitalization among U. S. Adults [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5):415-427.
- 25 Cao B, Huang GH, Pu ZH, et al. Emergence of community acquired Adenovirus Type 55 as a cause of community-onset pneumonia[J]. *Chest*, 2014, 145(1):79-86.
- 26 Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia[J]. *Lancet*, 2011, 377(9773):1264-1275.
- 27 Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(1):62-70.
- 28 Cao B, Ren LL, Zhao F, et al. Viral and Mycoplasma pneumoniae community-acquired pneumonia and novel clinical outcome evaluation in ambulatory adult patients in China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29(11):1443-1448.
- 29 Qu JX, Gu L, Pu ZH, et al. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15:89.
- 30 Zhan Y, Yang Z, Chen R, et al. Respiratory virus is a real pathogen in immunocompetent community-acquired pneumonia; comparing to influenza like illness and volunteer controls[J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14:144.
- 31 Gao HN, Lin HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24):2277-2285.
- 32 Wan J, Zhang J, Tao W, et al. A report of first fatal case of H10N8 avian influenza virus pneumonia in the world [J]. *Zhonghua Wei zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2014, 26(2):120-122.
- 33 Christian ND, Poutanen SM, Loutfy MR, et al. Severe acute respiratory syndrome[J]. *Clin Infect Dis*. 2004, 38(10):1420-1427.
- 34 Aliberti S, Blasi F. Clinical Stability versus Clinical Failure in Patients with Community-Acquired Pneumonia[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(3):284-291.
- 35 Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia[J]. *Chest*, 1990, 98(6):1322-1326.
- 36 安东善, 朱龙有. 不典型影像改变肺癌二例及文献复习[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(4):90-91.
- 37 McCabe C, Kirchner C, Zhang H, et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(16):1525-1531.
- 38 Sanyal S, Smith PR, Saha AC, et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(1):346-348.
- 39 Menéndez R, Torres A, Zalacáín R, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. Predictors of adherence and outcome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(6):757-762.
- 40 Martin-Loeches I, Valles X, Menendez R, et al. Predicting treatment failure in patients with community acquired pneumonia: a case-control study[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1):75-83.
- 41 Genne D, Sommer R, Kaiser L, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failures in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25(3):159-166.
- 42 Menéndez R, Torres A, Reyes S, et al. Initial management of pneumonia and sepsis; factors associated with improved outcome [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(1):156-162.
- 43 Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Circulation*, 2012, 125(6):773-781.
- 44 Antoni Torres, Oriol Sibila, Miquel Ferrer, et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(7):677-686.
- 45 Drancourt M, Gaydos CA, Summersgill JT, et al. Point-of-care testing for community-acquired [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(8):647-649.
- 46 Zumla A, Al-Tawfiq JA, Enne VI, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11):1123-1135.
- 47 Xiao D, Zhao F, Lv M, et al. Rapid identification of microorganisms isolated from throat swab specimens of community-acquired pneumonia patients by two MALDI-TOF MS systems [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 73(4):301-307.
- 48 李鑫, 曹洁. 无反应性社区获得性肺炎的诊治进展[J]. *天津医药*, 2016, 44(1):5-8.

[收稿日期 2018-03-17][本文编辑 潘洪平 韦颖]