DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20263121

·综述·

惠普尔养障体呼吸系统感染的诊断挑战与治疗争议

雷翊琪,兰 箭
(重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科,重庆 400010)

[摘 要] 惠普尔养障体(TW)是引起惠普尔病的机会致病菌。随着分子诊断技术的发展,该病原体在呼吸道标本中的检出率日益增高,但其在呼吸系统感染中的确切致病角色仍存争议。TW 肺部感染缺乏特异症状,咳嗽最常见,影像学多表现为结节、间质改变或胸腔积液。既往主要累及消化系统的经典型惠普尔病诊断金标准为十二指肠组织学检查;但对于呼吸道孤立感染,基于支气管肺泡灌洗液(BALF)的分子检测技术已成为主流诊断手段。治疗策略已从经验性用药转向基于体外药敏的个体化方案,初始治疗多推荐易透过血脑屏障的头孢曲松或美罗培南,后续维持方案存在分歧。本综述旨在系统阐述 TW 呼吸系统感染的临床诊疗研究进展。

[关 键 词] 惠普尔养障体;惠普尔病;呼吸系统疾病;支气管肺泡灌洗液
[中图分类号] R563.1

Challenges and controversies in the diagnosis and treatment of *Tropheryma whipplei* respiratory infection

LEI Yiqi, LAN Jian (Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, *China*)

[**Abstract**] *Tropheryma whipplei* (TW) is an opportunistic pathogen causing Whipple's disease. With the development of molecular diagnostic technology, the detection rate of this pathogen from respiratory specimens has increased, but its definite pathogenic role in respiratory infection remains controversial. TW pulmonary infection lacks specific symptoms; cough is the most common symptom, and imaging examination typically reveals nodules, interstitial changes, or pleural effusion. The gold standard for the diagnosis of classic Whipple's disease which mainly affected the digestive system in the past is histological examination of the duodenum. However, for isolated respiratory infection, molecular detection technology based on bronchoalveolar lavage fluid (BALF) has become the main diagnostic method. The treatment strategy has shifted from empirical medication to personalized therapy based on *in vitro* drug sensitivity. Ceftriaxone or meropenem, which are able to penetrate the blood-brain barrier, are initially recommended for treatment, but there are differences in the follow-up maintenance strategies. This review aims to systematically elucidate the research progress in clinical diagnosis and treatment of TW respiratory system infection.

[**Key words**] *Tropheryma whipplei*; Whipple's disease; respiratory disease; bronchoalveolar lavage fluid

惠普尔病是由惠普尔养障体(*Tropheryma whipplei*, TW)引起的一种系统性感染疾病,传统研究与诊断多集中于消化系统。随着分子生物学检测技术的进步,尤其是高通量测序技术的广泛应用,越来越多呼吸系统疾病患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)、痰等标本检出 TW,提示其可能与多种肺部病变相关,强调了 TW 在呼吸道感染中的病原学地位,并推动了临床深入研究。

[收稿日期] 2025－10－23
[作者简介] 雷翊琪(1999－),女(汉族),重庆市云阳县人,硕士研究生在读,主要从事呼吸系统感染性疾病研究。
[通信作者] 兰箭 E-mail:lanjian@hospital.cqmu.edu.cn

1 病原学及流行病学特征

TW 是一种革兰阳性放线菌。电子显微镜下可见其具有三层结构，包括细胞质膜、含肽聚糖的细胞壁，以及可能来源于宿主巨噬细胞的表面外膜。该细菌广泛存在于受污染的土壤和水源中[1]，也可在患者及携带者的粪便、唾液等体液标本中检出[2-3]。传播途径主要包括直接接触污染环境[4]，以及人与人之间的口－口或粪－口传播[5]。

除消化道传播外，多项病例报告表明，TW 可作为唯一病原体存在于肺炎患者的 BALF 标本中。抗感染治疗后临床症状及影像学的改善，强烈提示其呼吸道致病性[6-7]，但目前尚缺乏明确的呼吸道传播证据，具体感染途径仍未完全明确。

人群对 TW 普遍易感，男女患病率相近。该病在白种人、非西班牙裔人群及 65 岁以上老年人中更为常见，总体患病率约为 9.8/100 万[8]。在特定人群，如污水处理工人、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、肝硬化患者及无家可归者中，TW 检出率高达 12%～25%[4, 9-11]。

2 致病机制

惠普尔病的具体发病机制尚未完全明确。感染 TW 后，绝大多数个体可通过自身免疫机制将其清除，部分成为无症状携带者，仅少数感染者会最终发展为典型的惠普尔病[1]。

目前已有研究[12-13]报道，部分参与细胞因子表达的调节基因呈 X 连锁遗传，这可能是该病在男性中更为多见的原因之一。此外，惠普尔病与人类白细胞抗原(HLA)-B27 之间可能存在关联[14]。家庭出现的聚集性病例，更可能与共同暴露于同一感染源或人际传播有关，而非遗传易感性[15]。值得注意的是，部分以关节痛或关节炎为首发症状的惠普尔病患者，在接受免疫抑制剂治疗后，可提前出现典型的肠道症状。这一现象提示，免疫抑制治疗可能激发、加速或加重潜在的、尚未确诊的惠普尔病[1]。

3 经典型惠普尔病

TW 感染人体主要表现为经典型惠普尔病、局部慢性感染、急性感染及隐性携带。目前研究最深入的是经典型惠普尔病。此类患者的临床症状虽缺乏特异性，但常呈阶段性进展[13]。

疾病早期最常见表现为血清阴性关节炎或关节痛，主要累及外周大关节[16-18]。超过半数经典型惠普尔病患者最初被误诊为炎性关节炎，并在接受皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗后得以确诊[19]。疾病进展至中期，患者常出现腹泻、腹痛和脂肪泻等消化道症状[20]，少数也可表现为体重增加或便秘[21]。胃肠道症状的出现提高了临床表现的特异性，有助于惠普尔病的识别与诊断。除消化系统表现外，中期还可出现发热、头痛、乏力、咳嗽、肌痛和淋巴结大等非特异性全身症状。疾病晚期可累及多个器官、系统[22-24]，其中中枢神经系统受累预后最差。

4 呼吸系统 TW 感染

4.1 BALF 检出与病原学地位的不确定性 TW 是肺炎患者 BALF 中检出较为常见的病原体之一[7,9]。该菌最初从 1 例间质性肺炎患儿的 BALF 标本中分离，提示其可能与呼吸道感染相关。在特定临床情况下，TW 可能具备致病潜力，但更多时候表现为意义不明的共栖微生物。尽管近年 TW 呼吸系统感染的个案报告和临床研究逐渐增多，但仍缺乏大样本临床研究。

多项研究[6-7, 25]支持 TW 在呼吸系统中具备独立致病性。其主要证据为，多例肺炎患者呼吸道标本(如 BALF)仅检出该病原体，载量较高，且与肺炎的临床表现密切相关。如 Fenollar 等[6]报道了 1 例以弥漫性肺结节为表现的重症肺炎，在唾液、BALF 及支气管活检标本中，TW 均为唯一检出病原体，进一步支持了其致病作用。此外，TW 作为唯一病原体且针对性治疗有效的病例报告，也是证明其致病性的有力依据[26-27]。

值得注意的是，在吸入性或呼吸机相关肺炎患者中，TW 常与高载量口腔定植菌同时检出，提示其感染可能与误吸有关，但亦无法完全排除血行播散或环境暴露直接入侵的可能。

TW 在健康人群的唾液、粪便及环境中普遍存在，表明其存在广泛的背景定植。在更具普遍性的临床呼吸道标本中，TW 阳性结果提示其常与其他高载量致病菌共存[7]。在这种混合感染背景下，准确判断其确切致病作用仍面临显著挑战。

4.2 临床表现 咳嗽是惠普尔病患者肺部受累时最主要的临床表现。曾有个案报道因慢性咳嗽持续

2 年以上最终确诊为惠普尔病[28]。多项研究[29-31]进一步证实咳嗽作为该疾病的主要临床表现之一。除咳嗽外，患者还可伴有咳痰、气促、发热、胸痛和咯血等呼吸道表现[32-33]。

美国一项研究[33]显示，在 TW 感染患者中，因呼吸系统疾病为首发表现入院者占 8.2%，其中以肺炎或胸膜炎最常见。一项病例对照研究[25]采用定量实时聚合酶链反应（qPCR）检测 1 438 份 BALF 标本，将 88 例 TW 阳性患者与匹配的 88 例阴性对照组进行比较，结果显示病例组 58 例（65.9%）诊断为肺炎，其中 9 例 TW 为唯一病原体；此外，病例组诊断为肺炎的患者中，吸入性肺炎发病率（31.0%，18/58）高于对照组（8.3%，6/72）。部分临床个案进一步揭示了 TW 肺炎表现的多样性。除典型肺炎症状外，也可表现为孤立性胸痛伴上肺厚壁空洞[34]，或以呼吸困难、胸膜炎性胸痛及咳嗽为突出症状，甚至伴有肺容量下降[35]。这些病例经头孢曲松等针对性抗感染治疗后，常可获得临床与影像学的显著改善，为 TW 的活动性致病作用提供了关键的反向验证证据。

5 混合感染与共患疾病

在 TW 的混合感染中，常见的病原体包括人疱疹病毒、结核分枝杆菌（MTB）及非结核分枝杆菌（NTM）等。此外，亦有报道发现 TW 与流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、念珠菌、曲霉、毛霉、鲍曼不动杆菌以及某些非典型病原体共同感染[31, 36-38]。在细菌性混合感染中，最常见的是结核分枝杆菌复合体，合并糖尿病的患者中，TW 与 MTB 同时检出的概率显著升高[29]。

现有研究显示，TW 感染与多种基础疾病相关，但具体疾病谱在不同研究中存在差异。如 Shen 等[31]报告心血管疾病（如高血压、冠心病等）最常见，而 Lin 等[29]则发现慢性肝病（包括乙型病毒性肝炎、肝硬化和脂肪肝）占比最高。此类差异可能与两项研究的样本量均较小有关。值得注意的是，两项研究均提示糖尿病是常见的共存疾病。此外，支气管扩张被认为是 TW 呼吸系统感染的重要基础疾病，提示结构性肺病可能与 TW 感染存在潜在关联[31]。另有研究[39]指出，TW 的定植或感染可能影响哮喘患者的症状控制，但其具体关系尚待进一步研究验证。

6 高危人群

免疫功能低下或接受免疫抑制治疗的患者，其 TW 感染或定植的风险显著增加[7, 40]。然而，TW 在 HIV 感染者中的病原学意义仍存在争议。一项研究[41]发现，通过聚合酶链反应（PCR）检测 HIV 感染者的痰或 BALF 标本，43.4% TW 阳性，但这些标本中的炎性细胞因子和趋化因子水平并未显著升高，提示 TW 可能更多表现为定植菌而非致病菌。另一项研究[9]指出，TW 在无症状 HIV 感染者中存在广泛的肺部定植，其携带率高于 HIV 阴性人群；尽管在少数 HIV 阴性个体中也检出该菌，但其载量远低于有症状患者。值得注意的是，有效的抗逆转录病毒治疗可显著降低 TW 在 HIV 感染者肺部的相对丰度，表明免疫功能的恢复有助于减少此类定植[9]。

7 诊断方法

7.1 实验室检查 TW 感染患者可出现白细胞计数升高、血红蛋白降低、血小板减少或增多，也常见炎症指标改变，如红细胞沉降率（ESR）加快和 C 反应蛋白（CRP）升高。部分患者可出现消化吸收不良相关指标异常，如低白蛋白血症、低钙血症、维生素缺乏及粪便隐血阳性[42]。中枢神经系统受累时，脑脊液检查常提示白细胞计数及蛋白含量轻度升高[43]。

7.2 影像学表现 影像学检查对临床疑诊 TW 肺部感染具有重要参考价值。最常见的胸部影像学表现为结节样改变，可见肺微结节聚集形成的“星系征”[44]。其次为间质改变、斑片状浸润影，部分患者还可出现空洞、纵隔淋巴结大和胸腔积液等异常[31, 33-34, 45]。此外，^{18}F-FDG PET/CT 有助于惠普尔病的初步评估及随访监测，尤其适用于合并神经系统受累患者的病情追踪[46]。

7.3 病原学诊断

7.3.1 分子生物学方法 PCR 技术因其高灵敏度及对大样本量的良好适应性，正逐渐成为诊断惠普尔病的主流方法[47]。qPCR 将快速扩增与荧光信号检测相结合，进一步消除了传统 PCR 产物污染可能引发的假阳性问题。PCR 对不同类型组织及体液均具有检测能力，特别对非肠道组织 TW 感染具有关键诊断价值。此外，基于唾液、粪便和尿标本的

PCR 检测已逐步应用于临床，为惠普尔病的诊断提供了非侵入性辅助手段[48]。

第二代测序技术（NGS）作为一种新兴病原学检测方法，较传统技术具有检测时间短、通量高、可同时筛查多种病原体、灵敏度高及特异性强等优势[49]，目前已广泛应用于呼吸系统 TW 感染的检测中，成为重要的诊断支持工具[25, 29, 50]。

7.3.2 细菌培养 采用人成纤维细胞系（如 HEL 细胞）对临床标本（如 BALF）进行培养是确诊 TW 感染的方法之一，但存在培养周期长、培养困难等缺点，在需快速决策的临床紧急情况下应用受限[6]。2012 年曾有研究[29]利用急性肺部感染患者的 BALF 标本成功培养出 TW。培养法不仅为诊断提供依据，还对流行病学调查及抗菌药物敏感性测定具有重要意义。

7.3.3 肺组织活检与标本检测 诊断消化系统受累为主的经典型惠普尔病的组织学“金标准”为十二指肠活检标本中检出 TW。在肺部感染中，肺活检同样是确诊 TW 感染的金标准，但因其具有侵入性，在临床感染性疾病诊断中并未广泛应用。组织标本经 HE 染色和 PAS 染色阳性可支持惠普尔病诊断[13]。且 10%～15%的患者（尤其慢性局限性感染者）活检结果可为阴性。需注意，分枝杆菌感染也可引起 PAS 阳性巨噬细胞，应通过抗酸染色加以鉴别[51]。免疫组织化学染色（IHC）通过特异性抗体标记并在光镜下直接观察组织巨噬细胞中的 TW，具有较高的特异度和灵敏度，有助于提高诊断准确性。荧光原位杂交（FISH）可用于石蜡包埋组织中 TW 的检测[52]，也可用于评估抗菌药物疗效及疾病的动态监测[53]。

7.4 分级诊断策略 惠普尔病因可累及全身多系统且缺乏特异性临床表现，致使其临床诊断面临挑战。分子诊断技术作为主流方法，其高敏感性提高了病原体的检出率，同时也模糊了感染与定植的界限，因此，诊断必须综合临床评估。

华西医学[54]提出的分级诊断框架为此提供了重要思路。该框架将诊断可能性分为确诊、拟诊、疑诊、拟排、排除五个层级，其核心在于将微生物学证据与临床表现（如发热、呼吸道症状、影像学异常），以及治疗反应进行动态关联分析。如“拟诊”强调无其他病因可解释、且 TW 为唯一或主要病原体；而“疑诊”则涵盖了混合感染或所用广谱抗菌药物可能覆盖 TW 的情况。这一分层策略为临床决策提供了思路，强调了诊断的动态性和临床判读的核心作用。

8 治疗

随着 TW 全基因组测序的开展和体外培养技术的突破，惠普尔病治疗方案已从经验性用药逐渐转向基于体外药敏试验的精准选择。研究[55]表明，TW 在体外对多种抗菌药物敏感，包括四环素类、β-内酰胺类、头孢菌素类、氨基糖苷类、利福霉素类、大环内酯类、糖肽类等。此外，TW 对复方磺胺甲噁唑（TMP/SMX）也表现敏感，但 TW 因缺乏二氢叶酸还原酶这一关键药物靶点，对甲氧苄啶存在固有耐药，因此单独使用甲氧苄啶无效。同时，该菌对氟喹诺酮类药物亦存在天然耐药[56]。

鉴于惠普尔病常累及中枢神经系统，所选药物需具备良好的血脑屏障穿透能力。UpToDate 基于 2010 年德国一项随机临床研究，推荐初始治疗方案采用头孢曲松（2 g，静脉滴注，qd）或美罗培南（1 g，静脉滴注，tid）抗感染治疗 2 周，继以口服 TMP/SMX 维持 1 年。该方案可确保药物在中枢神经系统达到有效浓度，对神经系统受累者疗效显著。若患者对 TMP/SMX 不耐受，可换用米诺环素[57]。虽磺胺甲噁唑单药可抑制细菌生长，但易诱发耐药，因此 TMP/SMX 联合用药的合理性仍存争议[58]。

2014 年，法国学者[59]提出替代方案：在静脉诱导治疗后（不常规推荐），口服多西环素联合羟氯喹治疗 1 年，并终身维持多西环素治疗。该方案是当前唯一经体外验证对 TW 具杀菌作用的策略，但迄今仅少数前瞻性研究支持此联合用药[60]。此外，长期使用多西环素和羟氯喹可能引发不良反应并增加耐药风险。

除此之外，TW 肺炎患者经头孢曲松治疗 2 周，序贯米诺环素联合羟氯喹口服[44]，临床症状及胸部影像均显著改善。也有采用阿莫西林/克拉维酸短期治疗 TW 所致肺脓肿取得良好疗效的报道[61]。

抗菌药物治疗后，患者腹泻、关节痛和发热等症状多在一周内迅速缓解，但其他系统表现恢复较慢。眼、心脏及中枢神经系统受累者易复发，因此需长期治疗以实现病原体彻底清除。需注意的是，约 10% 的经典型惠普尔病患者在抗菌药物治疗初期可能出现免疫重建炎症综合征（IRIS），表现为原症状改善后再次出现发热、关节炎复发等炎症反应[62-63]。既往接受免疫抑制治疗是 IRIS 的主要危险因素。首选口服糖皮质激素治疗，多数患者反应迅速；若

24 h 内症状未缓解，可考虑加用免疫抑制剂。沙利度胺可用于激素耐药病例[64]。

9 结论与展望

目前，人群下呼吸道中 TW 的定植特征及相关致病因素尚不明确，且惠普尔病的治疗方案仍缺乏统一标准。未来需进一步开展流行病学调查，并探索高度相关的血清学标志物。大规模前瞻性研究将为验证与优化现有分级诊断标准提供依据。同时，通过更多前瞻性研究与长期随访，系统评估不同治疗方案对患者临床症状及肺部影像学改善的影响，有助于制定更优化的 TW 肺部感染治疗策略。只有通过多学科协作与扎实的临床研究，才能最终实现对该病的高效诊断与精准治疗。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Boumaza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, et al. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: from bench to bedside[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(10): e280 - e291.

[2] Street S, Donoghue HD, Neild GH. *Tropheryma whippelii* DNA in saliva of healthy people[J]. Lancet, 1999, 354(9185): 1178 - 1179.

[3] Maibach RC, Dutly F, Altwegg M. Detection of *Tropheryma whipplei* DNA in feces by PCR using a target capture method[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(7): 2466 - 2471.

[4] Fenollar F, Trani M, Davoust B, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates[J]. J Infect Dis, 2008, 197(6): 880 - 887.

[5] Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, et al. *Tropheryma whipplei* in children with gastroenteritis[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(5): 776 - 782.

[6] Fenollar F, Ponge T, La Scola B, et al. First isolation of *Tropheryma whipplei* from bronchoalveolar fluid and clinical implications[J]. J Infect, 2012, 65(3): 275 - 278.

[7] Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, et al. *Tropheryma whipplei* in patients with pneumonia[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(2): 258 - 263.

[8] Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, et al. Epidemiology of Whipple's disease in the USA between 2012 and 2017: a population-based national study[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(5): 1305 - 1311.

[9] Lozupone C, Cota-Gomez A, Palmer BE, et al. Widespread colonization of the lung by *Tropheryma whipplei* in HIV infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1110 - 1117.

[10] Keita AK, Brouqui P, Badiaga S, et al. *Tropheryma whipplei* prevalence strongly suggests human transmission in homeless shelters[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(1): e67 - e68.

[11] Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, et al. *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers[J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73(6): 2033 - 2035.

[12] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3): 179 - 190.

[13] Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 529 - 555.

[14] Martinetti M, Biagi F, Badulli C, et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease[J]. Gastroenterology, 2009, 136(7): 2289 - 2294.

[15] Fenollar F, Keita AK, Buffet S, et al. Intrafamilial circulation of *Tropheryma whipplei*, France[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(6): 949 - 955.

[16] Puéchal X. Whipple disease and arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2001, 13(1): 74 - 79.

[17] Weber U, Morf MH, Gubler JGH, et al. Spondylodiscitis as the first manifestation of Whipple's disease - a removal worker with chronic low back pain[J]. Clin Rheumatol, 2003, 22(6): 443 - 446.

[18] Walter R, Bachmann SP, Schaffner A, et al. Bone marrow involvement in Whipple's disease: rarely reported, but really rare?[J]. Br J Haematol, 2001, 112(3): 677 - 679.

[19] Cappellini A, Minerba P, Maimaris S, et al. Whipple's disease: a rare disease that can be spotted by many doctors[J]. Eur J Intern Med, 2024, 121: 25 - 29.

[20] Schwartzman S, Schwartzman M. Whipple's disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2013, 39(2): 313 - 321.

[21] Ye HY, Hu X, Tong TRSW, et al. Whipple's disease presenting as weight gain and constipation in a Chinese woman[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 302.

[22] Compain C, Sacre K, Puéchal X, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up[J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(6): 324 - 330.

[23] Sarvananthan S, Velissaris T, Miskolczi S, et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis[J]. Echocardiography, 2021, 38(4): 697 - 700.

[24] Chan RY, Yannuzzi LA, Foster CS. Ocular Whipple's disease: earlier definitive diagnosis[J]. Ophthalmology, 2001, 108(12): 2225 - 2231.

[25] Lagier JC, Papazian L, Fenollar F, et al. *Tropheryma whipplei* DNA in bronchoalveolar lavage samples: a case control study[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(10): 875 - 879.

[26] Tao YH, Du R, Mao H. *Tropheryma whipplei* pneumonia

revealed by metagenomic next-generation sequencing: report of two cases[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2024, 110(1): 116427.

[27] Shi JL, Liu R, Qiu JH, et al. Pulmonary infection caused by *Tropheryma whipplei*: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2024, 18(1): 613.

[28] Damaraju D, Steiner T, Wade J, et al. Clinical problem-solving. A surprising cause of chronic cough[J]. N Engl J Med, 2015, 373(6): 561-566.

[29] Lin MM, Wang KQ, Qiu LD, et al. *Tropheryma whipplei* detection by metagenomic next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid: a cross-sectional study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 961297.

[30] Fang ZX, Liu Q, Tang W, et al. Experience in the diagnosis and treatment of pneumonia caused by infection with *Tropheryma whipplei*: a case series[J]. Heliyon, 2023, 9(6): e17132.

[31] Shen Y, Cui SS, Teng XB, et al. Clinical, laboratory, and imaging characteristics of *Tropheryma whipplei* detection in bronchoalveolar lavage fluid using next-generation sequencing: a case-control study[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 3101-3112.

[32] Xing FF, Lo SW, Liu M, et al. Emergence of *Tropheryma whipplei* detection in respiratory samples by next-generation sequencing: pathogen or innocent bystander? [J]. J Infect, 2023, 86(2): 154-225.

[33] Ahmad AI, Wikholm C, Pothoulakis I, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality, and characteristics in the United States: a cross-sectional national inpatient study[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(49): e32231.

[34] Zhang WM, Xu L. Pulmonary parenchymal involvement caused by *Tropheryma whipplei*[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 843-846.

[35] Symmons DP, Shepherd AN, Boardman PL, et al. Pulmonary manifestations of Whipple's disease[J]. Q J Med, 1985, 56(220): 497-504.

[36] Chen H, Zhao B, Yang J, et al. Case report: a patient with HHV-6 and HHV-7 combined with *Whipple's trophoblast* infection and streptococcal pneumonia [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1375325.

[37] Li W, Zhang Q, Xu YL, et al. Severe pneumonia in adults caused by *Tropheryma whipplei* and *Candida* sp. infection: a 2019 case series[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 29.

[38] Wang S, Xia DM, Wu JH, et al. Severe pneumonia caused by infection with *Tropheryma whipplei* complicated with *Acinetobacter baumannii* infection: a case report involving a young woman[J]. Front Public Health, 2021, 9: 729595.

[39] Simpson JL, Daly J, Baines KJ, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma[J]. Eur Respir J, 2016, 47(3): 792-800.

[40] Stein A, Doutchi M, Fenollar F, et al. *Tropheryma whipplei* pneumonia in a patient with HIV-2 infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(8): 1036-1037.

[41] Qin SL, Clausen E, Nouraie SM, et al. *Tropheryma whipplei* colonization in HIV-infected individuals is not associated with lung function or inflammation[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205065.

[42] Feldman M, Price G. Intestinal bleeding in patients with Whipple's disease[J]. Gastroenterology, 1989, 96(4): 1207-1209.

[43] Mecklenburg J, Moos V, Moter A, et al. The spectrum of central nervous system involvement in Whipple's disease[J]. Eur J Neurol, 2023, 30(11): 3417-3429.

[44] Li H, Wu JJ, Mai XJ, et al. Novel patterns in high-resolution computed tomography in Whipple pneumonia [J]. Emerg Infect Dis, 2024, 30(5): 1042-1045.

[45] Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(1): 55-66.

[46] Lagier JC, Fenollar F, Koric L, et al. Weight loss, dementia and ataxia susceptible to doxycycline: a likely new case report caused by *T. whipplei*[J]. Rev Med Interne, 2013, 34(10): 641-644.

[47] Maiwald M, von Herbay A, Persing DH, et al. *Tropheryma whippelii* DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(2): 115-119.

[48] Moter A, Janneck M, Wolters M, et al. Potential role for urine polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(7): 1089-1097.

[49] Shao J, Hassouna A, Wang YQ, et al. Next-generation sequencing as an advanced supplementary tool for the diagnosis of pathogens in lower respiratory tract infections: an observational trial in Xi'an, China[J]. Biomed Rep, 2022, 16(2): 14.

[50] Guo YF, Li LJ, Li ZZ, et al. *Tropheryma whipplei* detection by nanopore sequencing in patients with interstitial lung disease[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 760696.

[51] Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2001, 8(1): 1-8.

[52] Prudent E, Le Guenno G, Jonckheere S, et al. Fluorescent in situ hybridization can be used as a complementary assay for the diagnosis of *Tropheryma whipplei* infection[J]. Infection, 2019, 47(2): 317-321.

[53] Braubach P, Lippmann T, Raoult D, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of Whipple's disease in formalin-fixed paraffin-embedded tissue [J]. Front Med (Lausanne), 2017, 4: 87.

[54] 胡娅，唐光敏，毕红霞，等. 呼吸道样本中检出惠普尔养障体病例诊断的华西建议[J]. 华西医学，2024，39(3)：338-343.
Hu Y, Tang GM, Bi HX, et al. Diagnosis for cases with *Tropheryma whipplei* detected from respiratory samples: West China suggestions[J]. West China Medical Journal, 2024, 39(3): 338-343.

[55] Boulos A, Rolain J, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(3): 747 - 752.

[56] Masselot F, Boulos A, Maurin M, et al. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility: *Tropheryma whipplei* paradigm [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5): 1658 - 1664.

[57] Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease [J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 478 - 486.

[58] Fenollar F, Rolain JM, Alric L, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whipplei*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(3): 255 - 259.

[59] Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Treatment of classic Whipple's disease: from *in vitro* results to clinical outcome [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(1): 219 - 227.

[60] Moos V, Krüger J, Allers K, et al. Oral treatment of Whipple's disease with doxycycline and hydroxychloroquine versus intravenous therapy with ceftriaxone followed by oral trimethoprim-sulfamethoxazole in Germany: a phase 2/3, prospective, open - label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2025, 25(7): 788 - 800.

[61] Zhou HY, Zhang J. Short-term amoxicillin clavulanate in the treatment of pulmonary abscess caused by *Tropheryma whipplei* infection diagnosed by targeted next-generation sequencing: a case report and literature review[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 4607 - 4616.

[62] Moos V, Feurle GE, Schinnerling K, et al. Immunopathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease[J]. J Immunol, 2013, 190(5): 2354 - 2361.

[63] Vayssade M, Tournadre A, D'Incan M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome during treatment of Whipple's disease[J]. Joint Bone Spine, 2015, 82(2): 122 - 124.

[64] Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Successful treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease using thalidomide[J]. J Infect, 2010, 60(1): 79 - 82.

（本文编辑：左双燕）

本文引用格式：雷翊琪，兰箭. 惠普尔养障体呼吸系统感染的诊断挑战与治疗争议[J]. 中国感染控制杂志，2026，25(6)：938 - 944. DOI：10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20263121.

Cite this article as: LEI Yiqi, LAN Jian. Challenges and controversies in the diagnosis and treatment of *Tropheryma whipplei* respiratory infection[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(6): 938 - 944. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20263121.