

宏基因组二代测序对结缔组织病并发肺部感染的病原学诊断价值研究

孙莉, 马艳, 厉小梅, 王俐 (中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科, 合肥 230000)

摘要: **目的** 研究宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 对结缔组织病并发肺部感染的病原学诊断价值。**方法** 选取2019年5月~2022年5月中国科学技术大学附属第一医院风湿免疫科诊治的结缔组织病并发肺部感染患者73例, 分析mNGS与传统病原学检测的检出率、检测时间、病原体种类、各类病原体检出率。将患者分为重症肺炎组 ($n=44$) 和轻症肺炎组 ($n=29$), 比较两组病原体检出率及分布情况。**结果** mNGS病原体检出率 (83.56%)、病毒 (60.27%)、真菌 (52.05%) 和2种及以上病原体 (53.42%) 检出率均高于传统检测 (57.53%, 17.81%, 34.25%, 13.70%), 检测时间 [25 (5) h] 少于传统病原学检测 [(120 (48) h)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2=10.452$, 23.077, 4.966, 22.400, $Z=-10.155$, $P=0.001$, 0.001, 0.026, <0.001 , <0.001)。重症肺炎组 mNGS (95.45%) 和传统病原学 (68.18%) 检出率均高于轻症肺炎组 (65.52%, 41.38%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=11.608$, 5.139; $P=0.001$, 0.023)。**结论** 结缔组织病并发肺部感染患者中, mNGS 检测时间更短, 病原体检出率高于传统检测, 其有助于快速全面地检测和鉴定病原体, 明确感染诊断和指导临床治疗。

关键词: 宏基因组二代测序; 病原学; 肺部感染; 结缔组织病

中图分类号: Q781; R563.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-001-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.001

Value of Metagenomic Next-generation Sequencing in the Pathogenic Diagnosis of Connective Tissue Disease Combined with Pulmonary Infection

SUN Li, MA Yan, LI Xiaomei, WANG Li (Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in the etiological diagnosis of connective tissue disease complicated with pulmonary infection. **Methods** A total of 73 patients with connective tissue disease combined with pulmonary infection diagnosed and treated by the Rheumatology Department of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from May 2019 to May 2022 were selected to analyze the detection rate, detection time, pathogen type and detection rate of various pathogens between mNGS and traditional etiological detection. The patients were divided into severe pneumonia group ($n=44$) and mild pneumonia group ($n=29$), and the detection rate and distribution of pathogens in the two groups were compared. **Results** The detection rate of mNGS pathogens (83.56%), viruses (60.27%), fungi (52.05%) and 2 or more pathogens (53.42%) were higher than traditional detection (57.53%, 17.81%, 34.25%, 13.70%), and the detection time [25 (5) h] was shorter than traditional detection [(120 (48) h)], and the differences were statistically significant ($\chi^2=10.452$, 23.077, 4.966, 22.400, $Z=-10.155$, $P=0.001$, 0.001, 0.026, <0.001 , <0.001). The detection rates of mNGS (95.45%) and traditional etiology (68.18%) in severe pneumonia group were higher than those in mild pneumonia group (65.52%, 41.38%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=11.608$, 5.139, $P=0.001$, 0.023). **Conclusion** In patients with connective tissue disease complicated with pulmonary infection, the detection time of mNGS was shorter, and the pathogen detection rate was higher than that of traditional detection, which is helpful for rapid and comprehensive detection and identification of pathogens, clear infection diagnosis, and guide clinical treatment.

Keywords: metagenomic next-generation sequencing; etiology; pulmonary infection; connective tissue diseases

结缔组织病 (connective tissue diseases, CTD) 是一种由免疫介导的慢性炎症性疾病, 肺是常见的受累器官之一, 主要表现为肺间质病变^[1]。肺部感染是 CTD 患者的常见死因^[2-3], 激素、免疫抑制剂

和生物制剂的使用, 以及自身免疫功能紊乱均可导致感染风险增加。在 CTD 患者肺部感染早期明确病原学有助于靶向使用抗生素, 改善预后。宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequenc-

基金项目: 国家自然科学基金项目 (项目编号: 81871271): 组织原位记忆 T 细胞在干燥综合征中的作用及其分子调控机制的研究。

作者简介: 孙莉 (1992-), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 风湿免疫系统相关疾病, E-mail: 18940134897@163.com。

通讯作者: 王俐 (1980-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 风湿免疫系统相关疾病, E-mail: wang_liy@aliyun.com。

ing, mNGS)是一种高通量测序技术,可以广泛应用于外周血、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)等多种临床样本的各种微生物检测,具有不受培养条件限制,可以覆盖传统方法难以检测到的罕见病原体等优势,在感染性疾病早期明确病原体方面发挥重要作用^[4-5]。CTD患者作为免疫紊乱人群,肺部感染具有自身临床特点,本文旨在分析mNGS在CTD并发肺部感染病原学诊断中的临床价值,为mNGS的临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性病例对照研究,选取2019年5月~2022年5月中国科学技术大学附属第一医院风湿科住院的诊断肺部感染的CTD患者。纳入标准:①同时进行mNGS和传统病原学检测;②临床资料完整。排除标准:①并发恶性肿瘤;②妊娠期、哺乳期妇女。肺部感染由风湿免疫科3位主治医师组成的专家组共同根据患者临床症状、传统和血清病原学检测结果、mNGS报告、胸部CT表现、抗生素疗效及以往的临床诊疗经验,并参考中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)^[6]综合判断。

共纳入符合标准的患者73例,其中男性18例(24.66%),女性55例(75.34%),年龄16~86(55.73±15.65)岁,平均住院日20.52±12.14天。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)22例(30.13%),皮炎/多肌炎(dermatomyositis and polymyositis/dermatomyositis, DM/PM)16例(21.92%),类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)10例(13.70%),ANCA相关性血管炎(ANCA-associated systemic vasculitis, AAV)10例(13.70%),舍格伦综合征(sjogren syndrome, SS)9例(12.33%),未分化CTD(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)6例(8.22%),依据美国感染病学会/美国胸科协会重症社区获得性肺炎的简化标准^[7],重症肺炎44例,轻症肺炎29例。

本研究获得中国科学技术大学附属第一医院医学研究伦理委员会批准(编号:2022-RE-356),所有患者均签署了知情同意书。

1.2 方法 通过医院His系统收集患者性别、年龄、诊断、mNGS,传统病原学检测结果、血清学指标。患者住院期间清晨采集外周静脉血、痰液或BALF进行传统病原学及mNGS检查。传统病原学检测包括血培养、痰细菌及真菌培养、痰抗酸染色、痰六胺银染色、EB病毒(epstein-barr virus, EBV)和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)-DNA定量、TB-GeneXpert。mNGS通过MGISEQ-2000基因测序仪(深圳华大智造科技股份有限公司),采用高

通量测序技术,对样本中的核酸进行提取和测序,与数据库中已有微生物的核酸序列进行比对,参考中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识^[4]进行mNGS和传统检测结果的判读。

1.3 统计学分析 采用SPSS24.0软件进行分析,非正态分布的计量资料以中位数(四分位距)[M(IQR)]表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以n(%)表示,组间比较采用卡方检验和配对卡方检验。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 mNGS与传统病原学检测的检出率和检测时间比较 mNGS共61例(83.56%)检出病原体,传统检测共42例(57.53%)检出病原体,差异有统计学意义($\chi^2=10.452$, $P=0.001$)。其中两种方法均阳性36例(49.31%),均阴性6例(8.22%)。mNGS平均检测时间少于传统病原学培养[25(5)h vs 120(48)h],差异有统计学意义($Z=-10.155$, $P<0.001$)。

2.2 mNGS与传统病原学检测检出病原体分布 见表1。mNGS共检出病原体154株,以病毒(75株,48.70%)和真菌(41株,26.62%)为主。传统检测共检出病原体65株,以真菌(31株,47.69%)和细菌(21株,32.31%)为主。

2.3 mNGS与传统病原学检测、病原体检出率比较 73例CTD并发肺部感染患者mNGS病毒[44(60.27%)]和真菌[38(52.05%)]检出率高于传统检测[13(17.81%), 25(34.25%)],差异有统计学意义($\chi^2=23.077$, 4.966, $P<0.001$, 0.026),mNGS细菌检出率[25(34.25%)]与传统检测方法[18(24.66%)]无明显差异($\chi^2=1.440$, $P=0.230$)。

mNGS 2种及以上病原体检出率(39/73, 53.42%)高于传统病原学检测(10/73, 13.70%),差异有统计学意义($\chi^2=22.400$, $P<0.001$)。mNGS检出的混合感染以真菌混合病毒为主(20/39, 51.28%),传统检测检出的混合感染以真菌混合细菌最常见(5/10, 50.00%)。

2.4 不同严重程度肺炎患者病原体分布 见表2。44例重症肺炎患者中,mNGS结果阳性42例,共检出病原体107株,以病毒及真菌为主;传统检测结果阳性30例,共检出病原体46株,以细菌和真菌为主。29例轻症肺炎患者中,mNGS结果阳性19例,共检出病原体47株,以病毒及真菌为主。传统检测结果阳性12例,共检出病原体19株,以细菌和真菌为主。mNGS(95.45% vs 65.52%)和

传统检测（68.18% vs 41.38%）两种检测方法，重有统计学意义（ $\chi^2=11.608, 5.139; P=0.001, 0.023$ ）。
 症肺炎组的病原体检出率均高于轻症肺炎组，差异

表 1 mNGS 与传统病原学检测检出病原体分布

类别	mNGS				传统病原学	
	病原体种类	n	病原体种类	n	病原体种类	n
细菌	流感嗜血杆菌	3	鲍曼不动杆菌	4	鲍曼不动杆菌	2
	副流感嗜血杆菌	1	约翰逊不动杆菌	1	产酸克雷伯菌	1
	痰液嗜血杆菌	1	琼氏不动杆菌	1	肺炎克雷伯菌	4
	副溶血嗜血杆菌	1	铜绿假单胞菌	1	铜绿假单胞菌	3
	嗜沫凝聚杆菌	1	浅绿色气球菌	1	金黄色葡萄球菌	2
	凹陷诺卡菌	1	霍氏肠杆菌	1	粘质沙雷菌	1
	巴西诺卡菌	1	大肠埃希菌	1	结核分枝杆菌	2
	盖尔森基兴诺卡菌	1	铅黄肠球菌	1	支气管炎鲍特菌	1
	皮疽诺卡菌	2	粪肠球菌	1	阴沟肠杆菌	1
	卡他莫拉菌	1	肠沙门菌鼠伤寒血清型	1	大肠埃希菌	2
	金黄色葡萄球菌	1	肠沙门菌伤寒血清型	1	沙门菌属	1
	肺炎克雷伯菌	2	结核分枝杆菌	5	巴西诺卡菌	1
	产酸克雷伯菌	1	副胞内分枝杆菌	1		
	病毒	EB 病毒	17	人类 α 疱疹病毒 2 型	1	EB 病毒
巨细胞病毒		33	细环病毒	2	巨细胞病毒	7
BK 多瘤病毒		3	人类 α 疱疹病毒 3 型	1		
JC 多瘤病毒		4	人类疱疹病毒 6B 型	3		
人多瘤病毒 6 型		1	人类疱疹病毒 7 型	4		
人类 α 疱疹病毒 1 型		5	人乳头瘤病毒 75 型	1		
真菌	耶氏肺孢子菌	31			耶氏肺孢子菌	1
	比氏肠微孢子虫	1			光滑球拟酵母菌	1
	杂色曲霉	1			白假丝酵母菌	12
	烟曲霉	2			光滑假丝酵母菌	2
	近平滑念珠菌	2			其它假丝酵母菌	2
	出芽短梗霉	1			热带念珠菌	4
	热带念珠菌	1			曲霉菌	4
	拟平滑念珠菌	1			烟曲霉	1
	聚多曲霉	1			黑曲霉	1
其他					黄曲霉	1
					土曲霉	1
					青霉菌	1
	人型支原体	1				

表2 不同严重程度肺炎患者病原体分布 [n (%)]

类别	重症肺炎组		轻症肺炎组	
	mNGS (n=107)	传统病原学检测 (n=46)	mNGS (n=47)	传统病原学检测 (n=19)
细菌	27 (25.23)	13 (28.26)	10 (21.28)	8 (42.11)
病毒	49 (45.79)	10 (21.74)	26 (55.32)	3 (15.79)
真菌	30 (28.04)	23 (50.00)	11 (23.40)	8 (42.11)
其他	1 (0.93)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

3 讨论

结缔组织病 (CTD) 是一组免疫介导的慢性炎症疾病, 感染及病情活动是此类患者反复住院的主要原因^[8-9]。呼吸道是最常见的感染部位^[10], 细菌、病毒、真菌和支原体等多种病原体均可引起呼吸道感染^[11], 但依据临床表现和影像学检查通常难以准确鉴别, 即使结合了培养和非培养技术, 免疫功能低下患者严重肺炎的病因诊断也难以明确。

宏基因组二代测序 (mNGS) 基于 NGS 平台, 能够快速获取临床样本中的全部核酸序列, 通过与特定的数据库比对, 分析样本中微生物的种属信息, 受抗生素影响小, 能够同时识别样本中的所有潜在传染源^[12], 在发现新型和罕见病原体, 诊断不明原因和混合呼吸道感染性疾病方面具有明显优势。研究发现, 既往使用抗生素的患者 mNGS 的敏感度显著高于微生物培养^[13]。还有研究显示, mNGS 对传统病原学检测方法无法检测或敏感度较差的病原体和病毒有较高的检测效率^[14]。本研究中, mNGS 病原体和 2 种及以上病原体检出率高于传统病原学检测。重症肺炎多为复杂感染, 此类患者疾病复杂性和采样前抗生素暴露使病原体检测更加复杂^[15], 本研究重症肺炎组病原体检出率高于轻症肺炎组, 说明 mNGS 可一次性无偏性的检测细菌、真菌、病毒、寄生虫、支原体等病原体, 对发现混合型感染更有优势^[16]。

CTD 患者免疫紊乱, 感染进展快, 早期精准治疗尤为重要。虽然传统病原学培养可以完善药敏试验指导用药, 但是对于危急重症患者时效性较差, 不利于及时予以抗感染治疗, 甚至丧失抢救时机。本研究显示, mNGS 检测时间显著少于传统病原体培养。mNGS 检测结果一般可在 24 ~ 72 h 内获得, 而传统病原学检测耗时长, 一般需要 3 ~ 5 天, 阴性结果常需要 7 天, 分枝杆菌甚至需要 45 天。应用 mNGS 可在早期明确感染病原体, 有效指导抗生素的合理应用, 缩短住院时间^[17]。

mNGS 可对血液、脑脊液、BALF, 活检组织等多种临床标本进行检测。本研究中 mNGS 标本来源于血浆和 BALF。临床上部分患者不能耐受有创

检查, 血浆 mNGS 创伤小, 更易采集, 已被广泛应用于临床感染性疾病的诊断^[18], 但血浆 mNGS 对于肺炎的诊断价值尚存在争议。研究显示, BALF mNGS 在病原体检测方面优于血浆 mNGS, 对重症肺炎患者中的诊断准确率高于血浆 mNGS, 但血浆 mNGS 在识别病毒方面具有优势^[19]。本研究中 mNGS 的病毒和真菌检出率均高于传统病原学检测。因此, 当临床上怀疑病毒和真菌感染且难以获取 BALF 时, 血浆 mNGS 是一个良好的选择。但由于难以破除多糖细胞壁而提取 DNA, mNGS 鉴定曲霉和隐球菌仍是一个挑战^[20]。

mNGS 目前亦存在以下劣势: 检测费用较传统病原学检查明显高, 不能进行药敏, 不能对病原体耐药性进行指导。mNGS 检测报告提供疑似病原体列表, 此类病原体主要包括检出序列数低的可能病原体、环境中常见机会致病菌、常见院内感染致病菌以及可能致病的人体定植病原菌, 需结合临床进行鉴别。综上所述, CTD 并发肺部感染患者中, mNGS 的病原体检出率高于传统病原学检测, 检测时间更短, 有助于快速全面地检测和鉴定病原体、明确感染诊断, 指导临床治疗。

参考文献:

- [1] 郑倩倩, 魏小松, 范晓云, 等. 血清 KL-6 水平与常见结缔组织病并发肺间质病变的关系研究 [J]. 安徽医学, 2023, 44(1): 27-31.
ZHENG Qianqian, WEI Xiaosong, FAN Xiaoyun, et al. Relationship between serum KL-6 level and interstitial lung disease in common connective tissue diseases [J]. Anhui Medical Journal, 2023, 44(1): 27-31.
- [2] WANG Huyan, SHI Xiaowei, YANG Huanhuan, et al. Metagenomic next-generation sequencing shotgun for the diagnosis of infection in connective tissue diseases: a retrospective study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 865637.
- [3] 赵书山, 王健. 自身免疫特征的间质性肺炎研究进展 [J]. 浙江医学, 2020, 42(18): 2021-2024.
ZHAO Shushan, WANG Jian. Advances in clinical research of interstitial pneumonia with autoimmune characteristics [J]. Zhejiang Medical Journal, 2020, 42(18): 2021-2024.
- [4] 中华传染病杂志编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38 (11): 681-689.
Editorial Board of Chinese Journal of Infectious Diseases. Clinical practice expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(11): 681-689.
- [5] 孙涛, 刘庆银, 蒲珂, 等. 宏基因组二代测序技术在脑脓肿病原菌检测中的应用 [J]. 中国综合临床, 2023, 39(1): 14-18.

(下转第 52 页)

- proliferation and migration by regulating miR-520f[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology (Print)*, 2019, 47(1): 810-821.
- [22] 范婧怡, 王健. 胰腺导管腺癌组织 miR-196b, TGF β R1 表达变化及其意义 [J]. *山东医药*, 2021, 61(10): 53-56.
FAN Jingyi, WANG Jian. Expression of miR-196b and TGF β R 1 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its significance[J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(10): 53-56.
- [23] DU Xiaoqin, FAN Wanhu, CHEN Yunru. MicroRNA-520f inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion by targeting TM4SF1J. *Gene*, 2018, 657:30-38.
- 收稿日期: 2022-09-13
修回日期: 2023-05-25

(上接第 4 页)

- SUN Tao, LIU Qingyin, PU Ke, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing in the detection of pathogenic bacteria in brain abscesses[J]. *Clinical Medicine of China*, 2023, 39(1): 14-18.
- [6] 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.
Chinese Thoracic Society. Guidelines for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in Chinese adults(2016 edition)[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2016, 39(4): 253-279.
- [7] SALIH W, SCHEMBRI S, CHALMERS J D. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data[J]. *Eur Respir Jpubmed*, 2014, 43(3): 842-851.
- [8] ALHASSAN N, ALMETRI T, ABUALSOUD S, et al. Causes of hospitalization for systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia compared with the global setting: a retrospective single-center observational study[J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18858.
- [9] LIANG Han, PAN Haifeng, TAO Jinhui, et al. Causes and factors associated with frequent hospitalization in chinese patients with systemic lupus erythematosus: an ambispective cohort study[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:8061-8068.
- [10] 杜晶晶, 王桂琴. 原发性干燥综合征患者感染相关因素的研究 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(4): 654-658.
DU Jingjing, WANG Guiqin. Study on the infection-related factors in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Chongqing Medicine*, 2021, 50(4): 654-658.
- [11] 秦云. 肺炎患者血液 PLT, PA/Fig 和 NGAL 联合检测在不同类型病原菌感染鉴别及疗效评估中的价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 83-89.
QIN Yun. Value of combined detection of PLT, PA/fig and NGAL in the blood of patients with pneumonia in the identification of different types of pathogenic infections and the evaluation of therapeutic effects[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 83-89.
- [12] WANG Jiahui, HAN Yelei, FENG Jing. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2019, 19(1): 252.
- [13] MIAO Qing, MA Yuyan, WANG Qingqing, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, 67(suppl_2): S231-S240.
- [14] TARABICHI M, SHOHAT N, GOSWAMI K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of Next-Generation sequencing[J]. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 2018, 100(2): 147-154.
- [15] SUN Ting, WU Xiaojing, CAI Ying, et al. Metagenomic next-generation sequencing for pathogenic diagnosis and antibiotic management of severe community-acquired pneumonia in immunocompromised adults [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 661589.
- [16] GENG Shike, MEI Qing, ZHU Chunyan, et al. Metagenomic next-generation sequencing technology for detection of pathogens in blood of critically ill patients [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021, 103: 81-87.
- [17] 张淋, 洪城, 孟新科, 等. 宏基因组学第二代测序技术对比传统实验室微生物培养在脓毒症病原学诊断中的优势 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42(2): 114-120.
ZHANG Lin, HONG Cheng, MENG Xinke, et al. The advantages of metagenomic next - generation sequencing compared with traditional laboratory microbial culture in the pathogen diagnosis of sepsis[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2022, 42(2): 114-120.
- [18] HOGAN C A, YANG Shangxin, GARNER O B, et al. Clinical impact of metagenomic next-generation sequencing of plasma cell-free DNA for the diagnosis of infectious diseases: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 72(2): 239-245.
- [19] SUN Ting, LIU Yijie, CAI Ying, et al. A paired comparison of plasma and bronchoalveolar lavage fluid for metagenomic next-generation sequencing in critically ill patients with suspected severe pneumonia [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 4369-4379.
- [20] CLARKE E L, LAUDER A P, HOFSTAEDTER C E, et al. Microbial lineages in sarcoidosis.a metagenomic analysis tailored for low-microbial content samples[J]. *Am J Respir Crit Care Medpubmed*, 2018, 197(2): 225-234.
- 收稿日期: 2023-02-08
修回日期: 2023-06-27