

[医院药房]

## 绝经期复发性尿路感染患者肠道菌群特征及灌淋颗粒的干预作用

朱美凤<sup>1</sup>, 朱莺<sup>2</sup>, 王身菊<sup>1</sup>, 张玲<sup>1</sup>, 万冰莹<sup>1</sup>, 陈岱<sup>1\*</sup>, 周春祥<sup>3\*</sup>

(1. 南京中医药大学常州附属医院, 江苏常州 213003; 2. 南京中医药大学常熟附属医院, 江苏常熟 215500; 3. 南京中医药大学, 江苏南京 210046)

**摘要:**目的 分析绝经期复发性尿路感染患者肠道菌群结构特征, 并探讨灌淋颗粒的干预作用。方法 16例患者随机分为中药组和西药组, 每组各8例, 并选取8名健康体检者作为健康对照组, 中药组口服灌淋颗粒, 西药组口服抗生素, 疗程4周。提取粪便菌群基因组DNA, 利用Illumina Miseq平台对肠道菌群16S rDNA V3-V4区进行高通量测序。结果 sobs指数表明, 复发性尿路感染组肠道菌群多样性降低 ( $P < 0.01$ )。基于weighted\_unifrac距离度量显示, 复发性尿路感染组与健康对照组肠道菌群存在显著差异 ( $P < 0.01$ )。在门分类水平上, 复发性尿路感染组拟杆菌门丰度增加 ( $P < 0.05$ ), 厚壁菌门/拟杆菌门 (F/B)、疣微菌门丰度降低 ( $P < 0.05$ ); 在属分类水平上, 复发性尿路感染组拟杆菌属丰度增加 ( $P < 0.05$ ), *Akkermansia muciniphila* 丰度降低 ( $P < 0.05$ ), 大肠杆菌-志贺菌属丰度升高, 乳杆菌属丰度降低。灌淋颗粒可提高厚壁菌门、疣微菌门、乳杆菌属丰度, 下调拟杆菌门、拟杆菌属、*Subdoligranulum* 丰度, 调节F/B的比值。结论 绝经期复发性尿路感染患者肠道菌群多样性下降, 菌群结构失衡, 灌淋颗粒可能通过调节肠道菌群治疗绝经期复发性尿路感染。

**关键词:** 灌淋颗粒; 绝经期复发性尿路感染; 肠道菌群

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2059-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.062

复发性尿路感染是指半年内发作 $\geq 2$ 次, 或1年内发作 $\geq 3$ 次的尿路感染, 具有反复发作、难以根治的特点。绝经期女性随着年龄的增长, 泌尿生殖系统逐渐发生退行性变和功能减退, 发生复发性尿路感染的风险增加<sup>[1-2]</sup>。抗菌药物预防已被证明在降低女性复发性尿路感染的风险方面有效, 但会诱导致病微生物和本地菌群产生耐药性<sup>[2]</sup>。

研究发现, 肠源性细菌上行是发生尿路感染的始动因素<sup>[3-5]</sup>。Ghalavand等<sup>[3]</sup>从63名症状性尿路感染患者的粪便和尿液样本中分离出粪肠球菌, RAPD-PCR、PFGE分析显示分别有26.9%、15.8%的同一个体成对粪肠球菌之间的分子指纹图谱模式相同, 证实了肠道内定植细菌污染引起的内源性感染; Magruder等<sup>[4]</sup>报道, 1%肠道大肠杆菌和肠球菌相对丰度是发生肠杆菌尿路感染和肠球菌尿路感染的独立危险因素, 提出了“肠道菌群-UTI轴”的观念。肠道菌群失衡可能与绝经期女性发生复发性尿路感染的风险相关, 但目前尚无揭示绝经期复发性尿路感染患者的肠道菌

群特征的报道。

灌淋颗粒是南京中医药大学常州附属医院张志坚教授临床经验方, 具有解郁灌淋的功效, 对绝经期复发性尿路感染疗效确切, 能提高肝郁湿热证复发性尿路感染患者治愈率, 改善临床症状, 降低复发率<sup>[6]</sup>。为此, 本研究在前期报道基础上, 进一步观察绝经期复发性尿路感染患者肠道菌群特征, 以及灌淋颗粒的干预作用, 以期从肠道微生物生态角度探讨灌淋颗粒防治复发性尿路感染的机制。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 2019年1月6日南京中医药大学常州附属医院肾病科门诊治疗的16例绝经期复发性尿路感染患者, 随机分为中药组、西药组, 每组8例, 同期本院健康体检人群8例为健康对照组。研究经南京中医药大学附属常州市中医医院伦理委员会批准 [批件号2018-LL-02(L)]。

#### 1.2 诊断、纳入、排除标准

1.2.1 诊断标准 参照《尿路感染诊断与治疗中国专家共

收稿日期: 2021-04-12

基金项目: 江苏省中医药局科技项目(YB2015091); 常州市卫健委科技项目(QN201823)

作者简介: 朱美凤(1982—), 女, 博士, 主任中医师, 从事中药复方治疗肾脏病和感染性疾病的基础与临床研究。E-mail: Dr\_Sandy@163.com

\*通信作者: 陈岱(1962—), 男, 主任中医师, 从事中西医结合慢性肾脏病的基础与临床研究。E-mail: czyysnked116@163.com

周春祥(1964—), 男, 博士, 教授, 主任中医师, 博士生导师, 从事《伤寒论》理法方药及中医药抗感染效应机制研究。E-mail: chunxiangzhou@njucm.edu.cn

网络出版日期: 2021-08-25

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210824.1433.002.html>

识(2015版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议》<sup>[7]</sup>制定,即尿路感染(尿频、急、痛中至少存在2个症状,中段尿培养菌落计数 $\geq 1.0 \times 10^5$  cfu/mL)6个月内发作 $\geq 2$ 次,或1年内发作 $\geq 3$ 次。

1.2.2 纳入标准 ①年龄45~80周岁,女性;②生理性绝经1年以上;③符合“1.2.1”项下诊断标准;④近3个月内未使用抗生素、微生态制剂;⑤自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 ①复杂性尿路感染;②由真菌、支原体、衣原体、寄生虫等引起的尿路感染;③合并严重心、肝、肾、造血系统、呼吸系统、内分泌系统等疾病,以及恶性肿瘤或影响其生存的严重疾病;④精神不健全;⑤3个月内使用过抗生素、微生态制剂;⑥对本研究药物过敏;⑦正在参加其他临床研究。

1.3 治疗方法 中药组口服淋淋颗粒,由乌药10g、青皮10g、木香10g、川楝子10g、柴胡10g、炒栀子10g、滑石10g、车前草15g、瞿麦10g、赤芍10g、川断10g、桑寄生10g、甘草3g组成,每天1剂,共400mL,分早、晚2次开水冲服;西药组根据中段尿培养药敏试验结果,选用敏感抗生素口服,包括左氧氟沙星胶囊(扬子江药业有限公司,国药准字H19990051)、头孢丙烯(扬子江药业有限公司,国药准字H20061246)、呋喃妥因肠溶片(常州康普药业有限公司,国药准字H32021349)、法罗培南(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20060977),常规剂量口服2周后,改为每晚1粒,2组患者均连续治疗4周。治疗前后,检测患者血常规、谷丙转氨酶、尿素氮、肌酐,进行安全性评价。

1.4 标本采集 复发性尿路感染组[治疗前0~2d、治疗(28 $\pm$ 2)d]、健康对照组(入组后)采集粪便标本。患者排空小便后,准备好便盆和粪便采集管,洗手,戴上手套

收集新鲜的粪便标本200~500mg,放入无菌EP管,做好标记,标本采集后置于4℃冰盒中,30min内运回实验室,置于-80℃冰箱中冻存待用。采集、运送样本过程严格按照无菌操作规范进行。

1.5 粪便DNA提取、扩增及测序 采用E. Z. N. A. 粪便DNA试剂盒(美国Omega Biotek公司)对样本基因组DNA进行提取。选择16S rDNA的V3~V4高变区作扩增和测序目的片段,引物序列为341F(正向) CCTACGGGNGGCWGCAG, 806R(反向) GGACTACHVGG GTATCTAAT。PCR反应体系为50 $\mu$ L混合物,包括100ng模板DNA、1 $\mu$ L KOD聚合酶、5 $\mu$ L 10 $\times$ OD缓冲液、5 $\mu$ L 2.5mmol/L dNTPs、1.5 $\mu$ L引物(每种5 $\mu$ L);PCR反应条件为95℃预变性2min,98℃10s,62℃30s,68℃30s,27个循环,68℃10min。PCR扩增产物切胶回收,用QuantiFluor TM 荧光剂进行定量。将纯化的扩增产物进行等量混合,连接测序接头,构建测序文库,HiSeq2500 PE250上机测序,纯化和定量后对PCR产物进行测序,对照Silva数据库进行物种注释和分类。文库构建与测序工作由广州基迪奥生物科技有限公司完成。

1.6 统计学分析 通过SPSS 24.0软件进行处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较采用t检验,多组间比较采用KW秩和检验,R语言绘制物种累积曲线。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 复发性尿路感染组、健康对照组年龄、BMI、绝经年限,以及中药组、西药组年龄、BMI、绝经年限、既往尿路感染发作次数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。治疗4周后,中药组5例、西药组4例完成粪便采集。见表1~2。

表1 复发性尿路感染组、健康对照组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数/例	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	绝经年限/年
复发性尿路感染组	16	61.56 $\pm$ 7.08	24.71 $\pm$ 3.53	13.13 $\pm$ 6.51
健康对照组	8	58.13 $\pm$ 6.15	25.33 $\pm$ 2.47	8.38 $\pm$ 4.63

表2 中药组、西药组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ , n=8)

组别	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	绝经年限/年	既往尿路感染发作次数
中药组	62.75 $\pm$ 6.65	24.92 $\pm$ 2.62	13.75 $\pm$ 6.86	5.88 $\pm$ 2.53
西药组	60.38 $\pm$ 7.74	25.74 $\pm$ 2.42	12.50 $\pm$ 6.55	6.13 $\pm$ 2.23

2.2 物种累积曲线分析 经OTUs聚类后,从粪便样品中随机抽取一定测序量的数据构建物种累积曲线以评估抽样是否充分和粪便样品的丰富度。结果显示,33个粪便样品的曲线急剧上升后趋于平缓,表明抽样充分,扩大样本量不会增加新物种,见图1。

2.3 OTU分析 复发性尿路感染组、健康对照组共有OTUs为499个,前者OTU数目少于后者(672个 vs 858个),见图2。OTU主成分分析显示,PC1值为29.00%,PC2值为11.92%,健康对照组粪便样品在PCA图中的分布相对集中,而复发性尿路感染组相对分散,前者相似度高

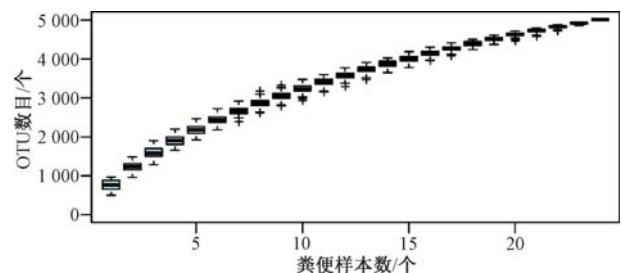


图1 粪便样本物种累积曲线

于后者，见图3。

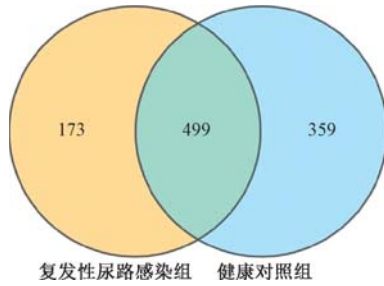


图2 肠道菌群 Venn 图

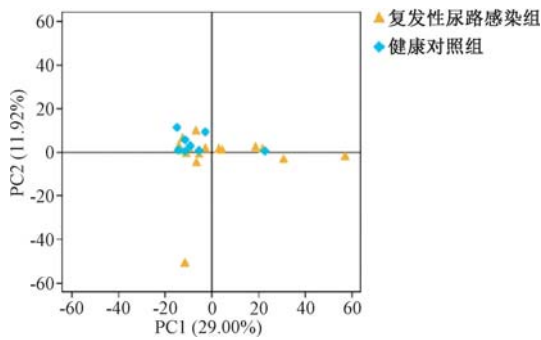


图3 肠道菌群 PCA 图

2.4 肠道菌群多样性分析 复发性尿路感染组肠道菌群的 sobs 指数低于健康对照组 (702.187 5 vs 823.875 0) ( $P < 0.05$ ), 提示复发性尿路感染患者肠道菌群  $\alpha$  多样性降低, 见图4。同时, PCo1、PCo2 分别为 31.98%、14.19%, 复发性尿路感染组、健康对照组在 PCoA 图上各自聚类, 又有部分重叠, 2 类人群肠道菌群  $\beta$  多样性存在显著差异 ( $P < 0.01$ ), 见图5。

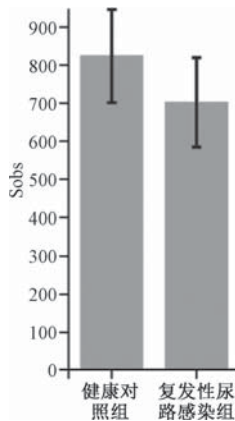


图4 肠道菌群 sobs 指数

2.5 肠道菌群结构变化 见图6~8、表3。在门分类水平上, ①健康对照组主要优势菌门为厚壁菌门>拟杆菌门>疣微菌门>变形菌门, 而复发性尿路感染组主要优势菌门为拟杆菌门>厚壁菌门>变形菌门>放射线菌门, 后者拟杆菌门丰度高于前者 ( $P < 0.05$ ), 厚壁菌门丰度、厚壁菌门与拟杆菌门比值 (F/B)、疣微菌门丰度更低 ( $P < 0.05$ ); ②治疗后, 中药组拟杆菌门丰度下降, 厚壁菌门、变形菌门、疣

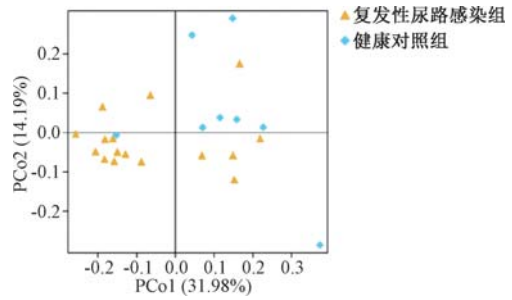


图5 肠道菌群 PCoA 图

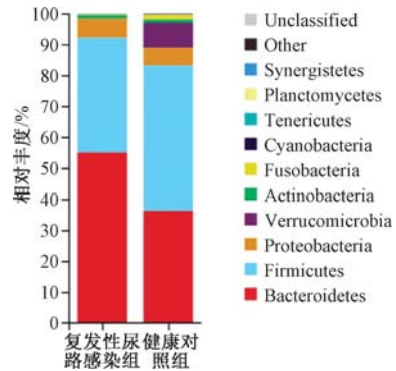


图6 肠道菌群在门水平上分布

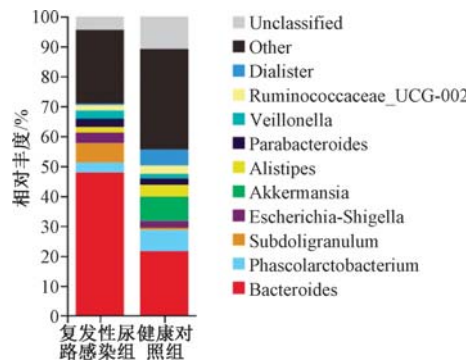


图7 肠道菌群在属水平上分布

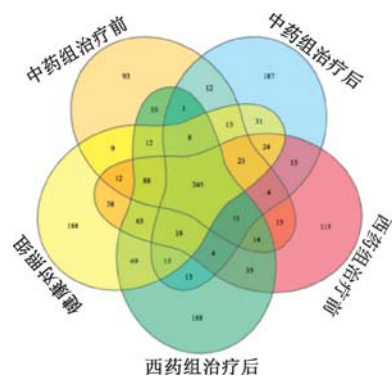


图8 各组肠道样品 OTU 分布的 Venn 图

微菌门丰度及 F/B 升高, 而西药组拟杆菌门、疣微菌门丰度上升, 厚壁菌门、变形菌门丰度及 F/B 下降; ③治疗后, 2 组肠道菌群相对丰度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

在属分类水平上, ①健康对照组主要优势菌属为拟杆菌属>Akkermansia>Phascolarctobacterium>Dialister, 而复发性尿路感染组主要优势菌属为拟杆菌属>罕见小球菌属(Subdoligranulum)>大肠杆菌-志贺菌属(Escherichia-Shigella)>Phascolarctobacterium, 后者拟杆菌属丰度高于前者(P<0.05), Akkermansia、另枝菌属(Alistipes)、

Dialister、链球菌属(Streptococcus)、乳杆菌属丰度更低(P<0.05); ②治疗后, 中药组拟杆菌属、罕见小球菌属丰度下降, 乳杆菌属、大肠杆菌-志贺菌属丰度上升, 而西药组罕见小球菌属、乳杆菌属、大肠杆菌-志贺菌属丰度下降; ③治疗后, 2组肠道菌群相对丰度比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。

表3 中药组、西药组、健康对照组肠道菌群相对丰度比较(%)

菌群	中药组		西药组		健康对照组
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
厚壁菌门(Firmicutes)	30.74	39.82	43.57	40.02	46.89
变形菌门(Proteobacteria)	7.51	21.10	4.76	3.47	5.73
拟杆菌门(Bacteroidetes)	60.80	36.39*	49.13	51.06	36.23
疣微菌门(Verrucomicrobia)	0.03	0.51	0.04	3.09	8.13
厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)	0.51	1.09*	0.89	0.78	1.29
拟杆菌属(Bacteroides)	54.62	29.74	41.09	41.83	21.60
罕见小球菌属(Subdoligranulum)	4.42	0.01*	8.51	2.07	0.71
乳杆菌属(Lactobacillus)	0.05	2.26	0.11	0.04	0.12
Escherichia-Shigella	5.36	16.23	1.63	0.86	2.29

注:与同组治疗前比较,\*P<0.05。

### 3 讨论

复发性尿路感染属于中医“淋证”范畴, 临床证候与肝经密切相关。《灵枢·经脉》云“是主肝所生病者……遗溺闭癃”。绝经期复发性尿路感染, 或因郁致病, 或因病致郁, 两者互为因果<sup>[8]</sup>。情志失和, 肝失其用, 疏泄失职, 气滞湿阻, 溲溺约利失节; 湿热之邪循经下注, 湿热、郁热胶着, 淋证缠绵难愈。近年来多项研究报道, 粪便移植可以降低复发性尿路感染的复发率。因此, 调节肠道菌群可能是中医药防治绝经期复发性尿路感染的新策略<sup>[9-12]</sup>。

灌淋颗粒功能解郁、灌淋, 在临床治疗绝经期复发性尿路感染取得了良好疗效<sup>[6]</sup>。方中乌药入厥阴肝经, 行气止痛、温肾散寒, 木香性温、味辛苦, 功可行气止痛, 又可理气健脾; 《妇人良方》云“若肝经气滞, 用四君、青皮柴胡”, 青皮味苦辛, 色清气烈, 主气滞、破积结, 入肝散结, 柴胡味苦辛, 归肝经, 疏肝理气, 以柴胡、青皮疏化而利。川楝子苦寒清热, 长于疏肝止痛, 栀子性寒、味苦, 泻火除烦、清热利尿, 滑石味甘淡、性平, 利尿通淋, 车前草、瞿麦具有清热解毒、利尿; 赤芍味苦, 性微寒, 归肝经, 具有活血行气、化瘀通络; 绝经期女性, 任脉虚, 太冲脉衰少, 天癸竭, 肾精亏虚, 加入川断、桑寄生以补肾, 扶正以祛邪。甘草味甘性平, 能调和诸药。诸药合用扶正祛邪兼施。现代药理已经证明, 栀子对肠杆菌、肠球菌有较强的抑制作用<sup>[13]</sup>; 车前草种子多糖可以提升小鼠结肠菌群多样性, 拟杆菌属、真杆菌属、Butyrivibrio sp.、双歧杆菌、发酵乳杆菌属、罗伊氏乳杆菌属丰度<sup>[14]</sup>; 甘草皂苷可以提高肝损伤大鼠肠道菌群乳杆菌属的相对丰度<sup>[15]</sup>。

本研究通过对16例绝经期复发性尿路感染患者和8例健康对照者进行肠道细菌16S rDNA的V3~V4可变区扩增、测序。结果表明, 复发性尿路感染组肠道菌群的多样性低于健康对照组, 乳杆菌属丰度低于健康对照组, 两组

肠道菌群结构存在差异。灌淋颗粒可以调节厚壁菌门、拟杆菌门、疣微菌门的相对丰度, 提高F/B比值, 表明灌淋颗粒可以重建肠道菌群平衡。灌淋颗粒治疗后乳杆菌属相对丰度增加, 表明灌淋颗粒干预可能增加乳杆菌属的丰度, 对肠道菌群产生了积极效应。就条件致病菌而言, 灌淋颗粒治疗4周后, 变形杆菌、大肠杆菌-志贺菌属较治疗前增加但没有统计学意义, 表明灌淋颗粒对条件致病菌影响较小。而抗生素组治疗后乳杆菌属丰度下降。

抗生素治疗尿路感染强调杀灭病原菌, 会引起肠道菌群紊乱, 反而导致感染的风险增加。灌淋颗粒可以增加肠道有益菌, 重新建立肠道微生态平衡, 体现了中医“阴平阳秘”的核心思想。本研究中药组、西药组在治疗后肠道菌群差异比较无统计学意义, 考虑与观察周期短有关。

本研究初步研究了绝经期复发性尿路感染女性患者的肠道菌群特征, 并初步探讨了灌淋颗粒对肠道菌群的影响, 推测灌淋颗粒可以重建肠道菌群平衡。但因条件限制, 本研究是一项基于少数样本的研究, 且设计粗浅, 有待进一步深入研究与验证。

### 参考文献:

[1] Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women [J]. *Climacteric*, 2019, 22(3): 242-249.

[2] Caretto M, Giannini A, Russo E, et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics [J]. *Maturitas*, 2017, 99: 43-46.

[3] Ghalavand Z, Alebouyeh M, Ghanati K, et al. Genetic relatedness of the *Enterococcus faecalis* isolates in stool and urine samples of patients with community-acquired urinary tract infection [J]. *Gut Pathog*, 2020, 12: 42.

[4] Magruder M, Sholi A N, Gong C, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and

- urinary tract infection [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 5521.
- [5] Magruder M, Edusei E, Zhang L S, et al. Gut commensal microbiota and decreased risk for *Enterobacteriaceae* bacteriuria and urinary tract infection [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12 (1): e1805281.
- [6] 朱美凤, 陈岱, 王身菊, 等. 灌淋颗粒治疗绝经期复发性尿路感染肝郁湿热证随机对照研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 501-504.
- [7] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 245-248.
- [8] 朱美凤, 王身菊, 邓祥军, 等. 张志坚从“肝郁湿热”理论辨治复发性尿路感染[J]. 江苏中医药, 2018, 50(3): 8-9.
- [9] Tariq R, Pardi D S, Tosh P K, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection reduces recurrent urinary tract infection frequency[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(10): 1745-1747.
- [10] Hocquart M, Pham T, Kuete E, et al. Successful fecal microbiota transplantation in a patient suffering from irritable bowel syndrome and recurrent urinary tract infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(10): ofz398.
- [11] Biehl L M, Cruz Aguilar R, Farowski F, et al. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 871-874.
- [12] Wang T, Kraft C S, Woodworth M H, et al. Fecal microbiota transplant for refractory clostridium difficile infection interrupts 25-year history of recurrent urinary tract infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(2): ofy016.
- [13] 陈丽艳, 张蕾, 官雪莲, 等. 栀子豉汤及拆方对六种人肠道菌的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(1): 8-11; 16.
- [14] Hu J L, Nie S P, Wu Q M, et al. Polysaccharide from seeds of *Plantago asiatica* L. affects lipid metabolism and colon microbiota of mouse[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(1): 229-234.
- [15] 王敬, 袁天杰, 陈乐天, 等. 甘草总皂苷及水提物对肝损伤大鼠肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2020, 51(1): 101-108.

## 十味龙胆花胶囊联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效

孙智娜<sup>1</sup>, 李城<sup>2,3</sup>, 雷思<sup>2</sup>, 彭菲<sup>2</sup>, 何秀琴<sup>1</sup>, 吴尚洁<sup>2,4\*</sup>

(1. 青海红十字会医院, 青海 西宁 810000; 2. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 3. 南华大学附属长沙市中心医院, 湖南 长沙 410004; 4. 湖南省循证医学中心, 湖南 长沙 410011)

**摘要:** **目的** 探讨十味龙胆花胶囊联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效。**方法** 130例患者随机分为对照组和观察组, 每组65例, 对照组采用常规治疗(沙美特罗/替卡松吸入剂、氨溴索、呋拉西林舒巴坦等), 观察组在对照组基础上加用十味龙胆花胶囊, 疗程28d。检测SGRQ评分、FEV1%、FEV1/FVC、6-MWT、IL-17、MCP-1、CyPA变化。**结果** 治疗后, 观察组SGRQ评分降低( $P<0.05$ ), 6-MWT升高( $P<0.05$ ), IL-17、MCP-1、CyPA降低( $P<0.05$ ), 也比对照组更明显(疾病对日常活动的影响除外)( $P<0.05$ ), 但FEV1%、FEV1/FVC无明显变化( $P>0.05$ )。**结论** 十味龙胆花胶囊联合常规治疗可明显改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床症状, 其机制可能与炎症介质释放减少有关。

**关键词:** 十味龙胆花胶囊; 常规治疗; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-2063-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.063

收稿日期: 2021-07-09

基金项目: 青海省重大科技成果转化专项(2017-SF-122); 中南大学博士研究生自主探索创新项目(2019zzts357)

作者简介: 孙智娜(1977—), 女, 副主任医师, 从事呼吸系统慢性疾病诊治、预防及管理研究。Tel: 18997289509, E-mail: 32195627@qq.com

\*通信作者: 吴尚洁(1966—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事呼吸疾病诊断与治疗研究。Tel: (0731) 85294051