·综述·

保留比值受损肺功能的潜在危险因素及检查方法的研究进展

曹梦莹[1],佟淑平[2*]

([1]内蒙古民族大学临床医学院,内蒙古 通辽 028000;[2]内蒙古民族大学附属医院呼吸与危重症医学科,内蒙古 通辽 028000)

【摘 要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)因高患病率、高致残率、高致死率等特点已成为一个全球性的公共卫生问题。目前有越来越多的研究开始关注COPD前期的肺部异常,保留比值受损肺功能(PRISm)因其更容易发生COPD或急性加重,或可被视为COPD前期人群。PRISm在全球范围内的患病率很高,但其评估、治疗和管理尚无明确的临床指南。PRISm与肺功能的快速下降相关,PRISm人群随着时间的发展不仅有转变为COPD的风险,且其发生心脑血管、糖尿病等并发症,甚至死亡的风险也明显增加,因此提高对PRISm的认识至关重要。目前,PRISm发病很普遍,但研究不足。本文总结了近年来有关PRISm的文献并针对PRISm的危险因素、检查方法以及预后展开综述,为进一步研究提供参考。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;保留比值受损肺功能;危险因素

【中图分类号】 R563.9 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.06.099

Rresearch progress in potential risk factors and examination methods of preserved ratio impaired spirometry

Cao Mengying[1], Tong Shuping[2*]

([1]College of Clinical Medicine, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia, China; [2]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become a global public health problem due to its high prevalence, high disability rate, and high mortality. More and more studies focus on the pulmonary abnormalities in the pre-COPD period. People with preserved ratio impaired spirometry (PRISm) can be regarded as pre-COPD because they are more prone to COPD or acute exacerbation. The prevalence of PRISm is high worldwide, but there are no clear clinical guidelines for its evaluation, treatment, and management. PRISm is associated with a rapid decline in lung function. Over time, people with PRISm not only have the risk of developing COPD but also have a significant increase in the risk of cardiovascular and cerebrovascular complications, diabetes, and even death. Therefore, it is crucial to improve the understanding of PRISm. At present, PRISm is understudied despite a common incidence. In this paper, we summarized the literature on PRISm in recent years and reviewed the risk factors, examination methods, and prognosis of PRISm, so as to provide reference for further research.

【Key words】 pulmonary disease, chronic obstructive; preserved ratio impaired spirometry; risk factors

This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2021LHMS08032).

Corresponding author: Tong Shuping, E-mail: 13947595289@163.com

保留比值受损肺功能(preserved ratio impaired spirometry,PRISm)这一概念在2023版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,GOLD)中首次提出,2024版GOLD再次对PRISm的概念进行了扩充,PRISm重新被定义为1秒率[吸入支气管舒张剂后第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV1)/用力肺活量(forced vital capacity,FVC)≥70%]正常但肺通气功能[吸入支气管舒张剂后第一秒用力呼气容积占预计值百分比(percentage of forced expiratory volume in the one second to the expected value,FEV1%pred)<80%]减损[1],旨在早期识别有发生慢性气流阻塞风险的个体,并提高人们对PRISm的重视。据统计,全球范围内PRISm的患病率为7.1%~25.9%,PRISm在中国的患病率也很高,国内的一项研究显示基线时PRISm的患病率为29.3%[2]。多项调查研究结果显示有15%~40%的PRISm可随时间进展为慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD),33%~50%持续在PRISm状态[3]。PRISm是有呼吸道症状的

收稿日期:2024-08-31;**接受日期**:2024-10-15

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2021LHMS08032)

通信作者:佟淑平,E-mail:13947595289@163.com

患者发生 COPD 的独立危险因素[4],进展到 COPD 的 FEV1%pred 的最佳临界值为 86%[5]。PRISm 还与 FEV1 快速下降、气道及肺实质疾病进展、多种合并症以及死亡率增加有关[6]。一项 PRISm 全基因组关联的研究结果显示,PRISm 相关的遗传因素与其他肺部疾病和肺外合并症的风险密切相关[7],而从 PRISm 恢复至正常肺活量的个体与正常人有着相似的预后[8]。因此,早期识别 PRISm 并及时采取干预措施显得尤为重要。

目前国内对 PRISm 的研究相对缺乏,本文总结了近年来国内外学者对 PRISm 的研究成果,针对 PRISm 的潜在危险因素、检查方法以及预后展开叙述,以期为 PRISm 的诊断及治疗提供参考。

1 PRISm 的潜在危险因素

1.1 吸烟

PRISm 患者存在与吸烟相关的肺间质异常[9]。吸烟者长期暴露于烟草烟雾会引起氧化应激和气道炎症反应,导致蛋白酶活性失调、细胞外基质降解、进行性肺泡破坏和气道重塑,引起肺功能损伤甚至丧失[10]。有研究对 PRISm 人群的生活行为数据进行分析,发现日常生活中产生的颗粒可能不会导致 PRISm,PRISm 患者更可能是吸烟者[11]。一项来自日本的 OCEAN 研究发现,吸烟人群 PRISm 检出率为非吸烟人群的 2 倍[12],甚至有学者建议将 PRISm 限定于有“吸烟史”的人[13]。吸烟者患 PRISm 的风险较高,而中国一直居高不下的吸烟状况令人担忧,这警示人们要加大戒烟宣传力度。

1.2 体质量指数

体质量指数(body mass index, BMI)以体质量(kg)与身高平方(m^2)之比计算,BMI>28.0 kg/m^2 判定为肥胖,但 BMI 描述脂肪分布有一定局限性,为了更好地评估肥胖对肺功能的影响,有学者将肥胖患者分成中央脂肪模式(即腹型肥胖)和外周脂肪模式两种脂肪分布模式的人群[14]。BMI 与 PRISm 关系密切。多项研究表明高 BMI、腹型肥胖为限制性 PRISm 的独立危险因素[15],且 PRISm 患者肺功能恢复至正常范围与 BMI 的降低有关[6]。肥胖可以通过多种途径对呼吸功能产生直接影响。由于脂肪堆积在胸部或横膈膜上,深吸气时横膈膜的下降受到限制,而在休息时肌肉和肋骨之间的脂肪沉积也会降低胸壁的顺应性,引起 FVC 下降、PRISm 的易感性增加[16]。腹部肥胖引起的脂肪组织性炎症以及氧化应激会损伤患者的肺功能[17]。部分学者认为 BMI 与 PRISm 无相关性,因此现在更多的学者将 PRISm 进行分组分类讨论,后续将持续关注 BMI 与 PRISm 关系的进展。

1.3 性别

一项来自乌干达的研究表示,感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)人群中女性患者 PRISm 的发病率明显增加[18]。Fink 等[19]对尼日利亚感染和未感染 HIV 的成年人队列进行横断面分析发现,PRISm 患病率与 HIV 无相关性。总的来说,女性 PRISm 的患病率更高,这可能是由于肺发育过程存在性别差异[20]。另外,有研究表明早期绝经的女性 PRISm 的发病率更高[21]。性别在有关肺部发育和疾病的研究中是尚未被充分描述的因素,但它是不可忽视的因素。

1.4 生命早期的呼吸道感染

研究表明生命早期的呼吸道感染与儿童期、成年期肺功能下降有关,可能是由于感染期间的高氧暴露或者干扰了呼吸系统、免疫系统的正常发育[22]。研究表明成年早期(20~40 岁)的 PRISm 可能受到生命早期呼吸道感染的影响,另外,持续性 PRISm 患者儿童时期的呼吸道感染更频繁,且明显高于那些成年早期肺功能正常在中年时发展为 PRISm 的人群[8]。生命早期呼吸道感染的防治至关重要。

1.5 重金属镉的血清水平

镉在自然界中天然存在,长期的镉暴露会引起呼吸系统和免疫系统等损害[23]。一项在美国成年人中进行的关于环境重金属暴露与 PRISm 患病关系的研究表明:无论吸烟状况如何,血清镉水平与 PRISm 患病率正相关,可能与职业性镉接触如电池制造、锌冶炼厂、汽车散热器以及油漆等相关生产工作相关[16]。镉暴露通过诱导氧化应激、介导炎症反应、线粒体自噬和 DNA 甲基化等机制损伤肺组织,引起肺功能受损,导致 PRISm 易感性增加[16]。这提示应该减少职业性镉接触,达到初级预防的目标,而对于难以避免镉暴露的群体则应进行血清镉水平检测,达到二级预防的目标。

1.6 其他

结核病史可能是 PRISm 的危险因素,一项韩国的研究发现在持续性 PRISm 患者中发现有较多的结核病史[24]。据 WHO 报告,中国在全球结核病高负担国家中位居第三,结核病患者数量庞大[25],因此应对有结核病史的患者予以关注。另外有研究表明哮喘病史是阻塞性 PRISm 的独立危险因素[26],PRISm 或为哮喘发展至 COPD 的肺功能过渡状态。此外,高龄、小气道功能障碍、睡眠呼吸暂停综合征、糖尿病、高血压、社会经济地位低和教育水平低也是不可忽视的原因[27]。

2 PRISm 检查方法的研究进展

2.1 肺功能检查

PRISm 普遍在行肺功能检查(pulmonary function test,PFT)的体检人群中被发现,GOLD 中 PRISm 的诊断标准依赖于 PFT,PFT 的地位不可撼动。但一方面全国大量基层医院没有肺功能检测条件(调查研究显示仅有 6%~7%的人接受过 PFT)[28];另一方面,年老的患者对 PFT 理解困难,难以配合肺功能检查的实施,造成肺功能数据评估误差,有一定局限性。此外,只有当肺组织损伤超过 30%且小气道阻塞超过 75%时,PFT 才会出现异常;部分成年人早期肺功能高于正常,但在各种因素影响下肺功能随时间下降,其后期 PFT 会出现"假性正常"(即存在功能、结构破坏,但肺功能正常)[29]。传统的 PFT 对 PRISm 的早期识别不够理想,不能满足早期疾病干预的临床需求,寻找早期识别 PRISm 的检查方法至关重要。

2.2 计算机断层扫描

在早期 COPD 的诊断中,CT 比传统的肺功能检查更敏感。一项关于 PRISm 的 CT 特征问题的研究表明,PRISm 的小气道病变与肺功能正常人群有显著差异,其更倾向于轻中度的 COPD,且吸、呼气相 CT 图像经配准后得到的参数效应图可作为 PRISm 的独立预测因子[30]。客观证明 CT 可作为 PRISm 的早期筛查和预测工具,对诊断和评估肺部疾病的进展有着重要意义。

2.3 超极化^{129}XeMR 肺成像

超极化^{129}XeMR 肺成像(hyperpolarized ^{129}Xe magnetic resonance imaging,HP^{129}Xe MR)是一种可定量检测肺组织的区域通气、评估肺组织微结构和气体交换功能的新兴技术[31],其能够发现 PFT 未达到 COPD 诊断标准,但 HP^{129}Xe MR 存在通气缺损区(提示存在早期 COPD 病变)的轻微肺功能异常患者[32]。HP^{129}Xe MR 发现肺功能异常的灵敏度高于 PFT 和 CT,或能通过其定量检测肺组织通气技术发现轻微肺功能异常的 PRISm 患者,但目前尚无 HP^{129}Xe MR 对 PRISm 的检测效果评价,这或许也是未来的研究方向。

2.4 其他

最近日本新开发的高精度人工智能模型可以通过患者的胸部 X 线片判断其肺功能[33],利于发现难以接受传统 PFT 的潜在 PRISm 患者,完善真实的 PRISm 流行病学数据,方便人们更科学地认识 PRISm。

3 PRISm 的预后及临床医疗资源利用情况

3.1 PRISm 的预后

PRISm 的自然病程和预后变化很大。与肺活量测定正常的患者相比,PRISm 患者可能表现出呼吸道症状增加、运动能力降低、健康相关生活质量差及死亡率增加[34]。某些情况下的 PRISm 与特定死亡率的关联已经得到验证。研究发现 PRISm 与呼吸系统相关的死亡率之间存在显著相关性[35]。一项针对美国人群的研究发现,与被诊断患有阻塞性肺病的患者相比,PRISm 患者的全因死亡风险显著升高,冠心病的死亡风险增加了近 2 倍[36]。日本的一项研究表明 PRISm 可增加老年人痴呆的患病风险[37]。这些研究结果显示 PRISm 会提高患者合并症的患病风险,增加患者的死亡率,深入研究其发病机制并制定针对性干预策略是必要的。

3.2 PRISm 的临床资源利用

PRISm 患者有相当大的呼吸系统症状负担并且需要治疗,PRISm 和 COPD 的临床治疗对比分析结果显示:PRISm 患者与 COPD 患者在吸入器、止咳药或黏液解药的使用方面没有显著差异[24]。目前无明确针对 PRISm 的规范治疗指南,但 PRISm 频繁恶化和伴随的医疗资源消耗与 COPD 相近,两组患者的医疗资源使用情况相当[38]。早期关注 PRISm 人群,进一步研究 PRISm 患者的适当管理和药物治疗以改善其呼吸道症状和预后,有望降低 COPD 的发病率及死亡风险,改善其呼吸道症状及预后。提高 PRISm 患者生活质量,降低医疗资源的消耗,对患者本人及公共医疗资源的合理分配都具有重大意义。

4 小 结

本文系统回顾了 PRISm 的流行病学现状、潜在危险因素、检查方法、临床资源使用情况及预后转归等,但其病理生理机制、临床特征以及治疗方案等仍有待进一步研究。需要指出的是,本研究采用的叙述性综述方法存在一定局限性,在逻辑论证方面可能存在不足,潜在的选择偏差可能对研究结果的可靠性和结论的普适性产生一定影响。PRISm 在人群中的流行现状凸显了深入开展相关研究的必要性和紧迫性,未来应采用系统评价的研究方法更为全面、科学、客观地评价 PRISm,为 PRISm 的进一步研究及科学有效的防治提供有意义的参考意见。

【参考文献】

[1] Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024[EB/OL]. [2023-12-11]. https://goldcopd.org/2024-gold-report/.

[2] Zhang Y, Peng J, Liu L, *et al*. Prevalence, characteristics and significant predictors for cardiovascular disease of patients with preserved ratio impaired spirometry: a 10-year prospective cohort study in China[J]. Respir Med, 2024, 222: 107523. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107523.

[3] Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, *et al*. Risks of mortality and airflow limitation in Japanese individuals with preserved ratio impaired spirometry[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 206(5): 563-572. DOI: 10.1164/rccm.202110-2302OC.
[4] Kogo M, Sato S, Muro S, *et al*. Longitudinal changes and association of respiratory symptoms with preserved ratio impaired spirometry (PRISm): the Nagahama study[J]. Ann Am Thorac Soc, 2023, 20(11): 1578-1586. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202301-050OC.
[5] Kanetake R, Takamatsu K, Park K, *et al*. Prevalence and risk factors for COPD in subjects with preserved ratio impaired spirometry[J]. BMJ Open Respir Res, 2022, 9(1): e001298. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001298.
[6] Arjomandi M, Zeng S, Chen J, *et al*. Changes in lung volumes with spirometric disease progression in COPD[J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2023, 10(3): 270-285. DOI: 10.15326/jcopdf.2022.0363.
[7] Higbee DH, Lirio A, Hamilton F, *et al*. Genome-wide association study of preserved ratio impaired spirometry (PRISm)[J]. Eur Respir J, 2024, 63(1): 2300337. DOI: 10.1183/13993003.00337-2023.
[8] Marott JL, Ingebrigtsen TS, Çolak Y, *et al*. Trajectory of preserved ratio impaired spirometry: natural history and long-term prognosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(8): 910-920. DOI: 10.1164/rccm.202102-0517OC.
[9] Marruchella A. Preserved ratio impaired spirometry and interstitial lung abnormalities in smokers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(10): 1293. DOI: 10.1164/rccm.201812-2305LE.
[10] Dimic-Janjic S, Hoda MA, Milenkovic B, *et al*. The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio for diagnosis and assessment of COPD severity[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 127. DOI: 10.1186/s40001-023-01094-7.
[11] Sang L, Gong X, Huang Y, *et al*. Proportions and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease and preserved ratio impaired spirometry, and association with small airway disease, in the positive screening older population from China: a cross-sectional study[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1): 114. DOI: 10.1186/s12890-024-02920-2.
[12] Kaise T, Sakihara E, Tamaki K, *et al*. Prevalence and characteristics of individuals with preserved ratio impaired spirometry (PRISm) and/or impaired lung function in Japan: The OCEAN Study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2665-2675. DOI: 10.2147/COPD.S322041.
[13] Casaburi R, Crapo JD. Should the term "PRISm" be restricted to use in evaluating smokers? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(11): 1289-1291. DOI: 10.1164/rccm.202401-0042ED.
[14] Qvarfordt M, Lampa E, Cai GH, *et al*. Bioelectrical impedance and lung function-associations with gender and central obesity: results of the EpiHealth study[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1): 319. DOI: 10.1186/s12890-024-03128-0.
[15] Schwartz A, Arnold N, Skinner B, *et al*. Preserved ratio impaired spirometry in a spirometry database[J]. Respir Care, 2021, 66(1): 58-65. DOI: 10.4187/respcare.07712.
[16] Chen C, Zhang S, Yang T, *et al*. Associations between environmental heavy metals exposure and preserved ratio impaired spirometry in the U.S. adults[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023, 30(49): 108274-108287. DOI: 10.1007/s11356-023-29688-y.
[17] Xu Z, Zhuang L, Li L, *et al*. Association between waist circumference and lung function in American middle-aged and older adults: findings from NHANES 2007-2012[J]. J Health Popul Nutr, 2024, 43(1): 98. DOI: 10.1186/s41043-024-00592-6.
[18] Abelman RA, Fitzpatrick J, Byanova KL, *et al*. Sex and HIV differences in preserved ratio impaired spirometry (PRISm) among Ugandans postpneumonia[J]. Open Forum Infect Dis, 2024, 11(3): ofae033. DOI: 10.1093/ofid/ofae033.
[19] Fink DL, Oladele DA, Slack AJ, *et al*. A multi-centre observational study of HIV, tuberculosis and risk of chronic lung disease in urban West Africa[J]. AIDS, 2022, 36(14): 1987-1995. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003360.
[20] 李明, 王佳敏, 王超, 等. 肺功能及相关影响因素研究进展[J]. 首都公共卫生, 2024, 18(2): 123-126. DOI: 10.16760/j.cnki.sdggws.2024.02.005.
[21] Zhai T, Diergaarde B, Wilson DO, *et al*. Early natural menopause is associated with poor lung health and increased mortality among female smokers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(6): 885.e1-885.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.031.
[22] Collaro AJ, McElrea MS, Marchant JM, *et al*. The effect of early childhood respiratory infections and pneumonia on lifelong lung function: a systematic review[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7(6): 429-440. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00030-5.
[23] Gong R, Pu X, Cheng Z, *et al*. The association between serum cadmium and diabetes in the general population: a cross-sectional study from NHANES (1999-2020)[J]. Front Nutr, 2022, 9: 966500. DOI: 10.3389/fnut.2022.966500.
[24] Yoon SM, Jin KN, Lee HJ, *et al*. Acute exacerbation and longitudinal lung function change of preserved ratio impaired spirometry[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 19: 519-529. DOI: 10.2147/COPD.S445369.
[25] 舒薇, 刘宇红. 世界卫生组织《2023年全球结核病报告》解读[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2024, 5(1): 15-19. DOI: 10.19983/j.issn.2096-8493.2024006.
[26] Tanabe N, Masuda I, Shiraishi Y, *et al*. Clinical relevance of multiple confirmed preserved ratio impaired spirometry cases in adults[J]. Respir Investig, 2022, 60(6): 822-830. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.08.006.
[27] Zhao N, Wu F, Peng J, *et al*. Preserved ratio impaired spirometry is associated with small airway dysfunction and reduced total lung capacity[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 298. DOI: 10.1186/s12931-022-02216-1.
[28] 杜秋雨, 陈楠, 郭际香, 等. 基于CT图像的深度神经网络肺功能预测[J]. 四川大学学报(自然科学版), 2024, 61(4): 145-154. DOI: 10.19907/j.0490-6756.2024.042006.
[29] 沈敏, 潘娟, 任涛, 等. 基于双气相CT定量分析保存率肺功能受损患者的肺气肿及小气道病变[J]. 放射学实践, 2023, 38(7): 891-897. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.07.014.
[30] Lu J, Ge H, Qi L, *et al*. Subtyping preserved ratio impaired spirometry (PRISm) by using quantitative HRCT imaging characteristics[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 309. DOI: 10.1186/s12931-022-02113-7.
[31] 周倩. 人体肺组织的多核(超极化Xe)磁共振定量研究[D]. 武汉: 中国科学院大学(中国科学院精密测量科学与技术创新研究院), 2024: 91-104. DOI:10.27602/d.cnki.gkwws.2022.000095.
[32] Rao Q, Li H, Zhou Q, *et al*. Assessment of pulmonary physiological changes caused by aging, cigarette smoking, and COPD with hyperpolarized 129Xe magnetic resonance[J]. Eur Radiol, 2024, 34(11): 7450-7459. DOI: 10.1007/s00330-024-10800-w.
[33] 刘霞. AI只需X射线片即可判断肺功能[N]. 科技日报, 2024-07-12(004). DOI: 10.28502/n.cnki.nkjrb.2024.004341.
[34] Phillips DB, James MD, Vincent SG, *et al*. Physiological characterization of preserved ratio impaired spirometry in the CanCOLD study: implications for exertional dyspnea and exercise intolerance[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(11): 1314-1327. DOI: 10.1164/rccm.202307-1184OC.
[35] Li M, Chen M, Li Y, *et al*. Association of preserved ratio impaired spirometry with mortality and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2024, 13(1): 171. DOI: 10.1186/s13643-024-02549-6.
[36] Li D, Ruan Z, Xie S, *et al*. The relationship between preserved ratio impaired spirometry and mortality in the myocardial infarction survivors: a population-based cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 331. DOI: 10.1186/s12872-023-03352-2.
[37] Kawatoko K, Washio Y, Ohara T, *et al*. Risks of dementia in a general Japanese older population with preserved ratio impaired spirometry: the Hisayama study[J]. J Epidemiol, 2024, 34(7): 331-339. DOI: 10.2188/jea.JE20230207.
[38] Shin YY, Park S, Kim KJ, *et al*. Clinical characteristics and medical utilization of smokers with preserved ratio impaired spirometry[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 2187-2194. DOI: 10.2147/COPD.S425934.

(编辑: 郑真真)