

• 论 著 •

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 CGRP、Msr1 与肺功能、血气指标的相关性*

张 浩¹, 胡珍珍^{2△}, 谢东升¹, 朱 勇¹, 张 娜¹

国药葛洲坝中心医院: 1. 老年医学科, 2. 呼吸与危重症医学科, 湖北宜昌 443000

摘要:目的 探究血清降钙素基因相关肽(CGRP)、巨噬细胞清除受体 1(Msr1)表达水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能、血气指标的相关性。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月在本院就诊的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 114 例作为研究对象, 其中 AECOPD 患者 47 例, 作为 AECOPD 组, 病情稳定患者 67 例作为 COPD 稳定组。收集整理患者性别、体重指数(BMI)、年龄、吸烟史、白细胞计数(WBC)、肺功能指标[第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比($FEV_1\%pred$)]及血气指标[动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)]等基本资料, 选取同期于本院进行体检的健康志愿者 114 例作为对照组。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CGRP、Msr1 水平; 分析 AECOPD 患者血清中 CGRP、Msr1 表达水平与肺功能及血气指标间的相关性; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CGRP、Msr1 表达水平对 AECOPD 的诊断价值; 采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 发生的影响因素。结果 AECOPD 组吸烟史比例、WBC、 $PaCO_2$ 水平均高于 COPD 稳定组及对照组, PaO_2 、 FEV_1/FVC 及 $FEV_1\%pred$ 水平均低于 COPD 稳定组及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 对照组、COPD 稳定组、AECOPD 组血清 CGRP、Msr1 表达水平依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AECOPD 患者血清 CGRP、Msr1 表达水平均与吸烟史、WBC 及 $PaCO_2$ 呈正相关($P < 0.05$), 与 PaO_2 、 FEV_1/FVC 、 $FEV_1\%pred$ 呈负相关($P < 0.05$); CGRP、Msr1 二者联合诊断 AECOPD 的曲线下面积(AUC)为 0.927(95%CI: 0.863~0.967), 明显高于二者单独诊断($Z_{联合诊断 vs. CGRP} = 2.417, P = 0.016$; $Z_{联合诊断 vs. Msr1} = 2.384, P = 0.017$); 吸烟史、CGRP、Msr1 是 COPD 患者发生 AECOPD 的危险因素($P < 0.05$), FEV_1/FVC 及 $FEV_1\%pred$ 是保护因素($P < 0.05$)。结论 CGRP、Msr1 水平在 AECOPD 患者血清中呈高表达, 二者均与患者肺功能及血气指标密切相关, 对临床诊断 AECOPD 具有一定的价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 降钙素基因相关肽; 巨噬细胞清除受体 1; 肺功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.016

中图法分类号: R563.9

文章编号: 1673-4130(2024)10-1228-05

文献标志码: A

Correlation between CGRP, Msr1 and pulmonary function, blood gas indexes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*

ZHANG Hao¹, HU Zhenzhen^{2△}, XIE Dongsheng¹, ZHU Yong¹, ZHANG Na¹

1. Department of Geriatrics; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sinopharm Gezhouba Central Hospital, Yichang, Hubei 443000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression levels of serum calcitonin gene related peptide (CGRP), macrophage clearance receptor 1 (Msr1) and pulmonary function and blood gas indexes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 114 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who visited the hospital from June 2019 to June 2021 were selected as study subjects, including 47 patients with AECOPD as AECOPD group and 67 patients with stable condition as COPD stable group. The gender, body mass index (BMI), age, smoking history, white blood cell count (WBC), pulmonary function index [ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity (FEV_1/FVC)], and percentage of forced expiratory volume in the first second to predicted value ($FEV_1\%pred$), blood gas indexes [arterial partial pressure of oxygen (PaO_2)], arterial

* 基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2021031)。

作者简介: 张浩, 男, 主治医师, 主要从事慢阻肺和间质性肺病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: h24qf01v@163.com。

partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2)] and other basic data of patients were collected, 114 healthy volunteers who were examined in the hospital at the same time were selected as the control group. The levels of serum CGRP and Msr1 were detected by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA). The correlation between the expression levels of CGRP and Msr1 in serum of patients with AECOPD and lung function and blood gas indexes was analyzed. The diagnostic value of CGRP and Msr1 expression levels in AECOPD was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of AECOPD. **Results** The proportion of smoking history, WBC and PaCO_2 levels in AECOPD group were higher than those in stable COPD group and control group, PaO_2 , FEV_1/FVC and $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ levels were lower in stable COPD group and control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum CGRP and Msr1 in the control group, stable COPD group and AECOPD group increased in turn, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum CGRP and Msr1 expression levels in AECOPD patients were positively correlated with smoking history, WBC and PaCO_2 ($P < 0.05$), and negatively correlated with PaO_2 , FEV_1/FVC , $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combination of CGRP and Msr1 in the diagnosis of AECOPD was 0.927 (95% CI: 0.863–0.967), which was greatly higher than that of single detection of CGRP and Msr1 ($Z_{\text{combination vs. CGRP}} = 2.417, P = 0.016$; $Z_{\text{combination vs. Msr1}} = 2.384, P = 0.017$). Smoking history, CGRP and Msr1 were risk factors for AECOPD in COPD patients ($P < 0.05$), FEV_1/FVC and $\text{FEV}_1\% \text{pred}$ were protective factors ($P < 0.05$). **Conclusion** CGRP and Msr1 are highly expressed in the serum of patients with AECOPD. Both of them are closely related to the lung function and blood gas indexes of patients, and have certain value in clinical diagnosis of AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; macrophage clearance receptor 1; lung function

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性疾病,其特征是持续的气流受限,这与呼吸道和肺部对有毒颗粒或气体更强烈的慢性炎症反应有关^[1]。当相关的呼吸道症状持续恶化,需要更换常规药物时,该病被定义为 COPD 急性加重期(AECOPD)^[2]。尽早确定 AECOPD、评估患者病情严重程度十分重要。降钙素基因相关肽(CGRP)是由 37 个氨基酸组成的生物活性肽,主要分布在 C 和 A δ 外周和中枢神经系统(CNS)的感觉纤维中,与外周血管紧密相连,研究表明,CGRP 可以收缩气道平滑肌、释放炎症介子并参与多种呼吸道疾病的发生,如哮喘等^[3]。20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CGRP 即可引起气流受限,造成肺功能指标下降^[4]。巨噬细胞清除受体 1(Msr1)是编码 A 类巨噬细胞清除受体的基因,与巨噬细胞相关的许多生理和病理过程有关,包括病毒感染、肺损伤等^[5],在 COPD 患者巨噬细胞中过表达^[6]。关于 CGRP、Msr1 表达水平与 COPD 患者肺功能、血气的相关性目前报道较少,因此,本研究通过测定 COPD 患者血清 CGRP、Msr1 表达水平,并分析二者与 AECOPD 患者肺功能、血气功能的相关性,旨在为临床 COPD 患者病情严重程度判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月在本院就诊的 COPD 患者 114 例作为研究对象,其中

AECOPD 患者 47 例,作为 AECOPD 组,病情稳定患者 67 例作为 COPD 稳定组。收集整理患者性别、体重指数(BMI)、年龄、吸烟史、白细胞计数(WBC)、肺功能指标及血气指标等基本资料。纳入标准:(1)患者均符合稳定期^[7]和 AECOPD^[8]诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)入组前 8 周无糖皮质激素口服或静脉注射史,入组前未接受任何营养支持治疗;(4)入组后接受治疗(不影响血清 CGRP、Msr1 表达水平检测);(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并有 2 型糖尿病、病理性肥胖等疾病;(2)合并哮喘、呼吸暂停综合征和(或)支气管疾病等呼吸系统疾病;(3)恶性肿瘤;(4)心肝肾等重要脏器功能严重受损。另选取同期于本院进行体检的健康志愿者 114 例作对照组。

1.2 仪器与试剂 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(购自深圳瑞清生物有限公司);VI-CELL BLU 血细胞计数仪(BECKMAN COULTER);康力 BG-800 血气分析仪(济南博坤科学仪器有限公司);FGC-A+肺功能仪(安徽电子科学研究所)

1.3 方法

1.3.1 ELISA 法检测血清 CGRP、Msr1 水平 抽取受试者空腹静脉血 5 mL(患者入院次日清晨、对照组入组体检当日),3 000 r/min 离心 10 min 快速分离血清,取上清液,至 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱储存,待测。血清 CGRP、Msr1 表达水平均采用 ELISA 试剂盒进行检

测,试剂盒购自深圳瑞清生物有限公司,操作步骤参照试剂盒说明书。

1.3.2 实验室及肺功能指标检测 血细胞计数仪检测受试者 WBC;血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂);肺功能仪检测肺功能指标:用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁),计算 FEV₁/FVC 及 FEV₁ 占预计值的百分比(FEV₁%pred)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;血清中 CGRP、Msr1 水平等计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,并采用 SNK- q 检验进行组间多重比较;采用 Pearson 相关性分析 COPD 患者血清中 CGRP、Msr1 水平与肺功能及血

气指标间的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CGRP、Msr1 表达水平对 AECOPD 的诊断价值;多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 发生的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、COPD 稳定组、AECOPD 组一般资料、肺功能指标及血气指标比较 AECOPD 组吸烟史比例、WBC 表达水平、PaCO₂ 表达水平均高于 COPD 稳定组及对照组,PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 表达水平均低于 COPD 稳定组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);COPD 稳定组吸烟史比例、WBC 表达水平、PaCO₂ 表达水平均高于对照组,PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、COPD 稳定组、AECOPD 组一般资料、肺功能指标及血气指标比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	对照组($n=114$)	COPD 稳定组($n=67$)	AECOPD 组($n=47$)	χ^2/F	P
性别(男)	66(57.89)	37(55.22)	28(59.57)	0.232	0.891
年龄(岁)	56.17 $\pm$ 7.18	56.24 $\pm$ 6.19	57.11 $\pm$ 9.74	0.278	0.758
BMI(kg/m ²)	23.15 $\pm$ 2.24	22.67 $\pm$ 2.56	23.33 $\pm$ 8.73	0.362	0.697
吸烟史	31(27.19)	22(32.84)*	27(57.45)*#	13.585	0.001
WBC($\times 10^9/L$)	5.13 $\pm$ 1.22	11.77 $\pm$ 2.41*	14.36 $\pm$ 2.57*#	469.766	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	89.71 $\pm$ 13.61	47.28 $\pm$ 8.46*	31.45 $\pm$ 6.68*#	582.792	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	40.34 $\pm$ 3.48	45.38 $\pm$ 4.07*	52.64 $\pm$ 7.41*#	115.809	<0.001
FEV ₁ /FVC(%)	82.27 $\pm$ 9.34	57.26 $\pm$ 7.46*	50.16 $\pm$ 8.34*#	308.506	<0.001
FEV ₁ %pred(%)	92.73 $\pm$ 17.22	64.18 $\pm$ 12.25*	34.37 $\pm$ 8.63*#	287.311	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 COPD 稳定组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 对照组、COPD 稳定组、AECOPD 组 CGRP、Msr1 表达水平比较 对照组、COPD 稳定组、AECOPD 组血清 CGRP、Msr1 表达水平依次升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组、COPD 稳定组、AECOPD 组 CGRP、Msr1 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CGRP(ng/L)	Msr1(ng/mL)
对照组	114	10.63 $\pm$ 3.21	3.15 $\pm$ 1.03
COPD 稳定组	67	29.84 $\pm$ 7.55*	9.36 $\pm$ 2.87*
AECOPD 组	47	41.85 $\pm$ 12.84*#	17.74 $\pm$ 5.49*#
F		335.059	398.652
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 COPD 稳定组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 AECOPD 组血清 CGRP、Msr1 表达水平与肺功能、血气指标的相关性 相关性分析显示,AECOPD 患者血清 CGRP 表达水平与吸烟史、WBC 及 PaCO₂ 均呈正相关($r = 0.335、0.423、0.443$),与 PaO₂、

FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 均呈负相关($r = -0.419、-0.409、-0.453,P < 0.05$);血清 Msr1 表达水平与吸烟史、WBC 及 PaCO₂ 均呈正相关($r = 0.371、0.457、0.398$),与 PaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 均呈负相关($r = -0.461、-0.510、-0.526,P < 0.05$)。见表 3。

表 3 AECOPD 组血清 CGRP、Msr1 表达水平与吸烟史、肺功能指标及血气指标的相关性

指标	CGRP		Msr1	
	r	P	r	P
吸烟史	0.335	<0.001	0.371	<0.001
WBC	0.423	<0.001	0.457	0.001
PaO ₂	-0.419	<0.001	-0.461	<0.001
PaCO ₂	0.443	<0.001	0.398	<0.001
FEV ₁ /FVC	-0.409	<0.001	-0.510	<0.001
FEV ₁ %pred	-0.453	<0.001	-0.526	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 的影响因素 以 COPD 患者是否发生 AECOPD 为因变量 (是=1, 否=0), 以单因素分析中有差异的吸烟史 (是=1, 否=0)、WBC、PaCO₂、PaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、CGRP 及 Msr1 (均为连续变量) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 吸烟史、CGRP、Msr1 是 COPD 患者发生 AECOPD 的危险因素 ($P<0.05$), FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 是保护因素 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 CGRP、Msr1 对 AECOPD 的诊断价值分析 ROC 曲线显示, CGRP 对 AECOPD 诊断的曲线下

面积(AUC)为 0.755(95%CI:0.666~0.831), 截断值为 37.32 ng/L, 其灵敏度、特异度分别为 65.52%、85.88%; Msr1 对 AECOPD 诊断的 AUC 为 0.837 (95%CI:0.756~0.899), 截断值为 94.74 ng/L, 其灵敏度、特异度分别为 79.31%、83.53%; 二者联合对 AECOPD 诊断的 AUC 为 0.927 (95%CI:0.863~0.967), 灵敏度、特异度分别为 79.31%、96.47%, 高于二者单独诊断 ($Z_{\text{联合诊断 vs. CGRP}}=2.417, P=0.016$; $Z_{\text{联合诊断 vs. Msr1}}=2.384, P=0.017$), 差异有统计学意义, 其灵敏度、特异度分别为 79.31%、96.47%。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CGRP	1.176	0.432	7.409	0.006	3.241	1.390~7.558
Msr1	0.755	0.314	5.784	0.016	2.128	1.150~3.938
吸烟史	1.342	0.225	35.579	<0.001	3.827	2.462~5.948
FEV ₁ /FVC	-0.637	0.217	8.611	0.003	0.529	0.34~0.809
FEV ₁ %pred	-0.312	0.114	7.489	0.006	0.732	0.585~0.915

表 5 血清 CGRP、Msr1 诊断 AECOPD 的价值分析

预测项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值
CGRP	0.755	0.666~0.831	65.52	85.88	0.5140	37.32 ng/L
Msr1	0.837	0.756~0.899	79.31	83.53	0.6284	15.66 ng/mL
联合检测	0.927	0.863~0.967	79.31	96.47	0.7578	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

AECOPD 可进一步发展为肺心病、呼吸衰竭等, 致残率和病死率较高。它的诊断很大程度依赖于患者对呼吸道症状增加的主观感知, 而这种感知因患者而异^[9], 并且可能与肺炎、心脏不良事件或肺栓塞等其他疾病混淆^[10-11], 因此寻找能够预测或评估 COPD 病情进展的新型分子标志物和治疗靶点十分重要。

有研究证明, CGRP 在呼吸道神经内分泌细胞及感觉神经纤维末梢广泛存在, 与机体免疫反应及炎症因子有关, 可以诱导嗜酸粒细胞的产生, 从而影响 T 细胞的黏附和纤维蛋白的结合, 介导促炎反应^[12]。CGRP 与肺纤维化中肺干细胞增殖和分化密切相关, 并参与高氧诱发的肺损伤过程, CGRP8-37 诱导的炎症伴有肺组织肺泡结构重塑^[13]。在稳定条件下, CGRP 表达维持在较低水平, 并在肺损伤后升高^[14], 陈翠仪等^[12]在哮喘患者血清中检测到 CGRP 呈高表达, 本研究发现 COPD 患者血清 CGRP 表达水平高于对照组, 且病情越严重 CGRP 表达水平越高, 提示 CGRP 与 COPD 患者病情的发生发展有关, 且与对照

组相比, COPD 患者肺功能显著降低, 且 AECOPD 组肺功能均较 COPD 稳定组肺功能受损更严重, 相关分析也显示, AECOPD 患者血清中 CGRP 表达水平与肺功能指标及血气指标存在一定程度的相关性, 气流受限造成的肺通气功能障碍是 COPD 主要病理特征, 而 CGRP 与气流受限有关。肺功能检查是临床常见判断 COPD 气流受限严重程度的客观指标。FEV₁、FEV₁/FVC 及 FEV₁%pred 是肺功能检查常用的评价指标^[4, 15-16]。多因素 Logistic 回归分析显示, CGRP 是 COPD 患者发生 AECOPD 的危险因素, 提示血清中 CGRP 与肺功能及血气指标均密切相关, 可能在一定程度上反映 COPD 患者肺功能受损程度。为探究其临床应用价值, 进行了 ROC 曲线分析, 结果发现, 血清 CGRP 诊断 AECOPD 的 AUC 为 0.755 (95%CI:0.666~0.831), 具有一定诊断价值。

Msr1 是一种缺氧诱导的基因, 在呼吸道疾病, 如由 SARS-CoV 感染引起的急性呼吸窘迫综合征中, 其病程以肺纤维化为特征, 肺组织样本中 Msr1 过表达与晚期疾病相关, Msr1 表达水平越高, 病情越严重,

肺纤维化越严重^[6]。有研究表明 Msr1 是 COPD 的候选基因,且部分研究指出,Msr1 在肺中蓄积的机制可能导致重度肺气肿和 COPD^[17-18]。本研究发现,COPD 患者血清 Msr1 表达水平高于对照组,且病情越严重 Msr1 表达水平越高,与 GUDGEON 等^[5]的研究结果相符,提示 Msr1 也参与了 COPD 患者病情的发生发展,且相关分析也显示,血清中 Msr1 与肺功能指标及血气指标存在一定程度的相关性,此外多因素 Logistic 回归分析显示,Msr1 是 COPD 患者发生 AECOPD 的危险因素,提示血清中 Msr1 也可能与肺功能指标及血气指标均有关,可能反映 COPD 患者肺功能受损程度。ROC 曲线分析结果发现,CGRP、Msr1 联合诊断 AECOPD 的 AUC 为 0.927(95%CI:0.863~0.967),明显高于 CGRP、Msr1 分别单独诊断,应用价值更高。

综上所述,CGRP、Msr1 在 COPD 患者血清中呈高表达,且病情越严重其表达水平越高,二者均与 AECOPD 患者肺功能指标及血气指标密切相关,临床诊断 AECOPD 具有一定的参考价值。

参考文献

[1] YI Q F, YANG G L, YAN J, et al. Self-efficacy intervention programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease: narrative review[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 3397-3403.

[2] CELLI B R, FABBRI L M, AARON S D, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the rome proposal[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(11): 1251-1258.

[3] SCHOU W S, ASHINA S, AMIN F M, et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review[J]. J Headache Pain, 2017, 18(1): 34.

[4] 于亦鸣, 徐镛怀, 丁红梅, 等. 神经源性炎症介质 CGRP 对咳嗽敏感性的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2018, 39(6): 92-96.

[5] GUDGEON J, MARÍN-RUBIO J L, TROST M. The role of macrophage scavenger receptor 1 (MSR1) in inflammatory disorders and cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1012002.

[6] BAOS S, CREMADES-JIMENO L, LÓPEZ-RAMOS M, et al. Expression of macrophage scavenger receptor (msr1) in peripheral blood cells from patients with different respiratory diseases: beyond monocytes[J]. J Clin Med, 2022, 11(5): 1439.

[7] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢

性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.

[8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.

[9] SCIOSCIA G, BLANCO I, ARISMENDI E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations[J]. Thorax, 2017, 72: 117-121.

[10] Asia Pacific Copd Roundtable Group. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective[J]. Respirology, 2005, 10(1): 9-17.

[11] KUNISAKI K M, DRANSFIELD M T, ANDERSON J A, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198: 51-57.

[12] 陈翠仪, 吴雷, 吕嘉春, 等. 支气管哮喘患者外周血及诱导痰中 CGRP、RAMP-1 含量水平的测定及其意义[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(6): 410-415.

[13] WANG S, DANG H, XU F, et al. The Wnt7b/β-catenin signaling pathway is involved in the protective action of calcitonin gene-related peptide on hyperoxia-induced lung injury in premature rats[J]. Cell Mol Biol Lett, 2018, 23: 4.

[14] LV X, CHEN Q, ZHANG S, et al. CGRP: a new endogenous cell stemness maintenance molecule[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 410743.

[15] 周丽娟, 温贤秀, 吕琴, 等. 使用机器学习建立慢性阻塞性肺病患者重度气流受限风险预警模型研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 217-226.

[16] 胡承志, 孟令毅, 潘爱军, 等. 幽门螺杆菌感染 AECOPD 患者肺功能和凝血功能的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1): 68-72.

[17] XIE L, CHEN W, DONG R, et al. Function of macrophage scavenger receptor 1 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease with and without lung cancer in China[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 8046-8052.

[18] TANNO A, FUJINO N, YAMADA M, et al. Decreased expression of a phagocytic receptor Siglec-1 on alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 30.