

# OSAS-COPD重叠综合征患者新型炎症生物标志物研究进展

祖拉丽阿依·阿米尔\*, 王星园, 戴月梅#

新疆医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

## 摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAS)与慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上极为常见的呼吸系统疾病, OSAS和COPD两者并存时称为呼吸重叠综合征(OS)。尽管重叠综合征的机制暂不明确, 但睡眠呼吸功能紊乱和间歇性缺氧所致的全身及局部气道炎症反应、氧化应激在疾病发生、发展及相互作用之间起着至关重要的作用, 这使得OS的病理生理改变更复杂, 预后更差, 死亡率更高。因此通过简单且易获得的炎症指标对OS患者进行危险分层, 早期干预并改善预后尤为重要。近年来, 与OS相关的新炎症生物标志物, 引起了国内外研究人员的关注, 本研究旨在探讨OSAS和COPD重叠综合征患者新型炎症生物标志物的作用及机制。为临床上的早期诊断和治疗提供新的思路和方法, 从而改善患者的预后和生活质量。

## 关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停, 慢性阻塞性肺疾病, 炎症

# Research Progress of New Inflammation Biomarkers in Patients with OSAS-COPD Overlap Syndrome

Zulaliayi Amier\*, Xingyuan Wang, Yuemei Dai#

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Feb. 28<sup>th</sup>, 2024

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 祖拉丽阿依·阿米尔, 王星园, 戴月梅. OSAS-COPD 重叠综合征患者新型炎症生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3746-3751. DOI: 10.12677/acm.2024.142522

## Abstract

**Obstructive sleep apnea (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are commonly encountered respiratory diseases in clinical practice. Their coexistence, known as the overlap syndrome (OS), significantly complicates patient management. The pathogenesis of OS, although not fully understood, is believed to be influenced by systemic and localized airway inflammation as well as oxidative stress, which are consequences of sleep-disordered breathing and intermittent hypoxia. These factors contribute to the complexity of pathophysiological changes in OS, invariably leading to poor prognosis and increased mortality. Given this, the stratification of patient risk using simple and accessible inflammatory markers for early intervention becomes vitally important, potentially improving prognosis. In recent years, emergent inflammatory biomarkers linked to OS have garnered the attention of researchers globally. Our study delves into the role and mechanism of these novel inflammatory biomarkers in patients with OSA and COPD. By doing so, we seek to pioneer new approaches for the early clinical diagnosis and treatment to enhance patient prognosis and life quality.**

## Keywords

**Obstructive Sleep Apnea, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inflammatory**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

《柳叶刀》最近发表的论文指出，睡眠障碍是一个尚未受到充分重视的公共问题。据统计，我国超过 3 亿人存在睡眠疾病，因此关注并改善患者睡眠相关疾病至关重要[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAS)是临床上最常见的睡眠呼吸疾病，当其与慢性阻塞性肺疾病(COPD)并存时，被称为重叠综合征(OS)。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAS)可能导致多种病理生理改变，包括氧化应激反应和炎症反应使得血管内皮出现功能障碍而引起交感神经系统兴奋以及血液中血小板聚集和激活[2] [3]，这些病理改变导致患者出现睡眠结构紊乱、睡眠中打鼾以及白天出现嗜睡等临床症状[4]。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是气道和(或)肺实质对环境刺激产生的慢性炎性反应，最终导致气道阻塞、气流受限为特征的最常见的多发病之一，发病率约为 8.6%。据统计，COPD 于 2030 年可能成为全球三大死亡原因之一[5] [6]。两种疾病相互影响，使得重叠综合征患者上、下气道阻塞更为严重，病理生理机制更加复杂，并且由于临床上对重叠综合征认识不够，导致 OS 诊断率不高，使得对 OS 的判断出现偏颇，延误疾病的诊断或者过度治疗[7]。目前缺乏更易获得、更廉价的血液监测指标，与症状特征结合起来提高疾病的诊断率，外周血细胞相关标志物 NLR、PLR、WMR、RCI 及 MLR 是机体新型炎性指标，国内外许多表明上述新型炎症指标与 OSAS 和 COPD 患者的 AHI、FEV1% pred 及 GOLD 分期等指标显著相关，但其在重叠综合征患者中的病理生理机制尚未明确，需进一步探讨[1] [8]。

## 2. OSAS-COPD 重叠综合征炎症反应机制研究

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是在睡眠期间反复出现缺氧，以间歇性夜间缺氧为主，缺氧会导

致患者全身炎症反应, 引发炎症因子出现瀑布式反应, 导致相关炎症发生[9]。慢性阻塞性肺病则是持续的呼吸道症状和气流受限, 由于气道阻塞、肺气肿和呼吸肌损伤引起通气减少, 进而出现低氧血症和高碳酸血症, 其炎症特征性改变为气道、肺实质及肺血管的慢性炎症[10] [11] [12] [13]。OS 患者在睡眠呼吸障碍发作期间也表现为间歇性低氧血症, 但其夜间血氧饱和度降低更显著, 也更容易出现高碳酸血症[14]。这将会诱发中性粒细胞活性氧簇(ROS)的生成。ROS 作用于血管内皮细胞, 在气道黏膜, 内皮细胞受损释放损伤相关分子模式(DAMPs)作用于 TLRs, 激活局部固有免疫反应, 引起巨噬细胞激活、中性粒细胞浸润和促炎因子的释放[15] [16]。

### 3. OSAS-COPD 重叠综合征相关的新型炎症生物标志物的研究

#### 3.1. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是机体新型炎症指标之一。NLR 与多种慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病以及恶性肿瘤疾病等相关, 对判断疾病的病情严重程度和预后有关键性作用 OSAS 患者的 NLR 水平偏高, 可能是部分多形核白细胞(PMNs)计数下降造成的。而 COPD 患者则由于持续处于炎症状态, 从而导致性粒细胞和淋巴细胞大量激活, 中性粒细胞的激活会释放各类蛋白酶, 引起不溶性弹性蛋白降解, 并加强免疫清除, 导致肺组织的破坏[8] [17] [18] [19]。NLR 在评估 OSAS 或 COPD 的患者病情严重程度的优势在于它是两种不同但又互补的免疫途径的比例, 既结合了中性粒细胞对非特异性炎症的活化因素又在淋巴细胞调控炎症起着重要作用, 因此综合反映了机体免疫炎症平衡状态[20]。机体一旦出现全身炎症反应和较大应激时可造成淋巴细胞增多、中性粒细胞减少, 若淋巴细胞数量减少和中心粒细胞数量增多>1 周时患者出现多器官功能衰竭等严重并发症风险大大增加[2]。因此动态检测 NLR 意义重大, 能够更准确地评价患者的炎症状态和免疫功能, 这使得外周血液新型炎症标志物成为了研究的热点[21]。Sunbul [22]等研究发现与健康人群相比 OSAS 患者中 NLR 较高且 NLR 与 AHI 评分正相关, NLR 是 OSAS 的独立预测因子。姜丹丹、朱悦[4] [23]等研究表明 NLR 对 OSAS 的诊断效能显著高于 STOP-Bang 评分, 并且 NLR 诊断 OSAS 的 ROC 曲线下面积为 0.836, 最佳截断值为 1.685, 在此截断值下, NLR 的灵敏度达 65.5%、特异度为 92.3%。喻瑞, 黎友伦[24]等研究表明 NLR 升高与慢阻肺急性加重期的诊断临界值是 3.34, 其敏感度、特异度和曲线下面积的中位数分别为 80%、86%和 0.86, NLR 与 COPD 患者疾病严重程度、恶化、死亡相关。NLR 有望成为 OS 患者的辅助诊断以及治疗新型生物标志物。

#### 3.2. 血小板计数/淋巴细胞比值(PLR)

PLR 是将血小板与淋巴细胞相结合而形成的一项新指标, 据研究显示, PLR 能较好的反映机体炎症通路传导与凝血功能亢进情况[2], 因为血栓发生与炎症反应密切相关, 并相互促进。血小板是组织修复的关键因子, 也是参与免疫反应的重要参与者[25], 血小板经 P-选择素介导与淋巴细胞相互作用, 致淋巴细胞增殖降低, 而使大量促抗炎因子水平紊乱[26]。Akyols [27]等通过分析发现重度 OSAS 组 NLR、PLR 水平较中度和轻度组高。马晶晶[28]等研究发现 PLR 与 COPD 炎症水平、严重程度和呼吸功能具有一定的相关性, 对 COPD 有较高的预测价值。肖华叶等[29]研究发现, PLR 与 COPD 死亡率相关, PLR 可以作为 COPD 有效的、简单的预后指标, 且 PLR 与呼吸暂停低通气指数(AHI)显著相关, 且随着 OSAS 严重程度的增加逐渐增加[30], 而 PLR 与 OS 的相关性, 仍有待进一步考究。

#### 3.3. 白细胞/平均血小板体积比值(WMR)

白细胞计数(WBC)是临床应用中有用的炎症标志物, 血小板和白细胞在动脉粥样硬化和血管损伤起着关键作用, WMR 比起 WBC 和 MPV, 更加能综合反应两者之间的平衡状态, 白细胞增多、血小板黏

附和聚集直接或间接参与慢性系统性炎症发生[31] [32] [33]。一项单中心进行的回顾性研究显示 OSAS 的严重程度 WMR (WBC/MPV)之间存在相关性, 且优于其他炎性指标[34]。OSAS 患者 RDW、PDW 水平较健康人群增加且两者均与 OSAS 严重程度相关[35]。研究显示, RDW、PDW 与慢阻肺及肺栓塞的诊断、病死率及预后关系密切[36]。这表明白细胞/平均血小板体积比率可以作为重叠综合征患者疾病严重程度的一个指标。

### 3.4. 单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)

单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyteatio, MLR)是指外周血中单核细胞与淋巴细胞的比值, MLR 作为外周血中两种细胞成分的动态比较, 能更准确地反映机体的炎症水平, 并且受年龄、性别等因素的影响较小, 因此具有更高的研究价值。单核细胞是由骨髓中粒细胞或者巨噬细胞前体分化而来, 在单核细胞趋化蛋白-1 等趋化因子的作用下从外周血液迁移至全身各组织器官, 并分化发育成巨噬细胞。巨噬细胞具有吞噬杀菌、参与炎症反应、加工呈递抗原以及免疫调节等功能[37]。研究显示 COPD 急性加重患者的外周血中单核细胞趋化蛋白-1 水平较高, 提示随着 COPD 病情加重, 患者外周血单核细胞数量增多, 单核细胞的迁移、浸润, 最终导致肺泡上皮细胞损伤和死亡[38]。闵沛等学者[39]研究证明, 外周单核细胞表达变化与肺功能相关, COPD 合并肺癌组 MLR 水平高于肺癌组[40], 综上所述, MLR 作为一种简便、低成本的炎症指标, 在呼吸系统疾病的评估中具有重要的临床意义。它能更准确地反映机体的炎症水平, 并为疾病的诊断、治疗和预后提供参考依据[41]。然而, 仍需要进一步的研究来探索 MLR 与 OS 之间的相关性, 以更好地指导临床实践和疾病管理。

### 3.5. 红细胞指数(RCI)

RCI (RBC × Hb)/(LYM × PLT)是一种新型的生物标志物, Hb 是 RBC 内的负责酸碱平衡调节及氧气运输的蛋白之一, 当机体发生缺氧时可导致 Hb 代偿性升高, 因此血液中红细胞计数及血红蛋白的代偿性增加来弥补呼吸功能的不足, 因此上述两种指标可反应患者慢性缺氧的程度[42]。研究表明, RCI 可以更好地评估 COPD 患者的肺功能和疾病严重程度, 在预测全球慢性阻塞性肺疾病干预计划(GOLD)分类方面显示出 RCI 比 NLR 和 PLR 更高的预测价值, 截止值为 1.75, 曲线下面积(AUC)为 0.729, RCI 增加与肺功能恶化独立相关[43] [44] [45]。综上所述, RCI 与肺功能相关, 且肺功能越差的 COPD 患者的 RCI 也相应越高, 也就是说 RCI 与 COPD 的严重程度呈正相关[46] [47], 但其与 OSAS 的病理生理机制仍未阐明, RCI 作为缺氧相关指标, 有望成为 OS 的潜在生物标志物。

## 参考文献

- [1] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [2] 张梁, 吴峰, 徐光辉. NLR 和 PLR 及 PDW 与 OSAHS 患者严重程度的相关性研究[J]. 当代医学, 2021, 27(21): 89-91.
- [3] 杨军, 谢宇平, 周丽雅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与阻塞性睡眠呼吸暂停的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(1): 6-9.
- [4] 朱悦, 孙耕耘. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及血小板相关指标与 OSAS 患者严重程度的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 347-350, 474.
- [5] 李正欢, 张晓云, 陈杨, 等. 基于 2021 年 GOLD 《COPD 诊断、治疗与预防全球策略》解析慢性阻塞性肺疾病稳定期非药物管理策略[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 131-138.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.



- [7] Nattusami, L., Hadda, V., Khilnani, G.C., *et al.* (2021) Co-Existing Obstructive Sleep Apnea among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung India*, **38**, 12-17. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_169\\_20](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_169_20)
- [8] Paliogiannis, P., Fois, A.G., Sotgia, S., *et al.* (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical Outcomes in COPD: Recent Evidence and Future Perspectives. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 170113. <https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>
- [9] 汪亚亚, 杜延玲. COPD-OSAHS 重叠综合征的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 107-112.
- [10] 许望利, 周志文, 伍俊. COPD-OSAHS 重叠综合征炎症反应及炎症因子研究进展(综述) [J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(2): 229-230.
- [11] McNicholas, W.T. (2016) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnoea—The Overlap Syndrome. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 236-242.
- [12] Singh, S., Kaur, H., Singh, S. and Khawaja, I. (2018) The Overlap Syndrome. *Cureus*, **10**, e3453. <https://doi.org/10.7759/cureus.3453>
- [13] D’Cruz, R.F., Murphy, P.B. and Kaltsakas, G. (2020) Sleep Disordered Breathing and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review on Classification, Pathophysiology and Clinical Outcomes. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, S202-S216. <https://doi.org/10.21037/jtd-cus-2020-006>
- [14] 马畅, 吴晓梅, 彭京兰. 慢性阻塞性肺疾病合并 OSA 的重叠综合征研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 625-628.
- [15] Man, M.A., Davidescu, L., Motoc, N.S., *et al.* (2021) Diagnostic Value of The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Various Respiratory Diseases: A Retrospective Analysis. *Diagnostics*, **12**, Article 81. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010081>
- [16] 詹子杰, 陈燕, 马义铭, 龙颖姣. 慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性呼吸暂停研究进展[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(10): 1444-1447.
- [17] Kotfis, K., Bott-Olejnik, M., Szylińska, A. and Rotter, I. (2019) Could Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Serve as a Potential Marker for Delirium Prediction in Patients with Acute Ischemic Stroke? A Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1075. <https://doi.org/10.3390/jcm8071075>
- [18] Yayla, M.E., Ilgen, U., Okatan, I.E., *et al.* (2020) Association of Simple Hematological Parameters with Disease Manifestations, Activity, and Severity in Patients with Systemic Sclerosis. *Clinical Rheumatology*, **39**, 77-83. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04685-0>
- [19] Ren, F., Zhao, T., Liu, B. and Pan, L. (2019) Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicted Prognosis for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Who Received Immune Checkpoint Blockade (ICB). *OncoTargets and Therapy*, **12**, 4235-4244. <https://doi.org/10.2147/OTT.S199176>
- [20] Yenigun, A. and Karamanli, H. (2015) Investigation of the Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *The Journal of Laryngology & Otology*, **129**, 887-892. <https://doi.org/10.1017/S0022215115001747>
- [21] 史广林, 缪雨青, 毛晓娟, 赵焕. NLR 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 现代临床医学, 2021, 47(3): 238-240.
- [22] Sunbul, M., Sunbul, E.A., Kanar, B., *et al.* (2015) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Bratislava Medical Journal*, **116**, 654-658. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2015\\_125](https://doi.org/10.4149/BLL_2015_125)
- [23] 姜丹丹, 苏伟明, 陈取, 伍定辉, 姚向阳, 王婉瑜. 中性粒细胞/淋巴细胞比值评估 B 型主动脉夹层合并阻塞性睡眠呼吸暂停的临床价值[J]. 世界睡眠医学杂志, 2022, 9(3): 371-375, 379.
- [24] 喻瑞, 黎友伦. NLR、PLR 及 RCI 对慢性阻塞性肺疾病严重程度的预测价值[J]. 重庆医学, 2022, 51(11): 1902-1907.
- [25] Lin, C.W., Lin, P.W., Chiu, L.W., *et al.* (2023) Inflammatory Biomarkers of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in 563 Severe OSA Patients before and after Surgery. *Journal of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **52**. <https://doi.org/10.1186/s40463-023-00653-6>
- [26] 赵芳芳, 高晓玲. 重叠综合征相关生物学标志物的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1): 134-137.
- [27] Karakaş, M.S., Altekin, R.E., Baktır, A.O., Küçük, M., Cilli, A. and Yalçınkaya, S. (2013) Association between Mean Platelet Volume and Severity of Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Without Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, **41**, 14-20. <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.42948>
- [28] 马晶晶, 孙波, 郭翔, 等. FAR、NLR、PLR 及其联合应用对慢性阻塞性肺疾病急性加重的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(6): 599-606.
- [29] 肖华叶, 梁斌苗, 欧雪梅. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的价值[J]. 中国呼吸

- 与危重监护杂志, 2021, 20(2): 85-90.
- [30] 陈怡卉, 龚燕锋. 血小板/淋巴细胞比值与心血管系统疾病的相关研究进展[J]. 实用老年医学, 2023, 37(9): 956-959, 972.
- [31] Maione, A., Bellavita, R., De Alteriis, E., *et al.* (2022) WMR Peptide as Antifungal and Antibiofilm against Albicans and Non-Albicans Candida Species: Shreds of Evidence on the Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2151. <https://doi.org/10.3390/ijms23042151>
- [32] 刘礼富. 急性心肌梗死患者白细胞计数与平均血小板体积比值意义探讨[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(3): 221-224.
- [33] Oyama, J., Nagatomo, D., Yoshioka, G., *et al.* (2016) The Relationship between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Endothelial Function, and Severity in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Cardiology*, **67**, 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.06.005>
- [34] Zorlu, D., Ozyurt, S., Bırcan, H.A., *et al.* (2021) Do Complete Blood Count Parameters Predict Diagnosis and Disease Severity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 4027-4036.
- [35] 吕秀娟, 申洁超, 李冰, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血液学参数变化及其与并发缺血性脑卒中的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(20): 53-56.
- [36] 李会敏. MLPR、PDW 对慢性阻塞性肺病急性加重合并肺栓塞的预测价值[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2022.
- [37] 王梦瑶, 张薇, 郭友芳, 等. 单核细胞/淋巴细胞比值与呼吸系统疾病评估相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(15): 3045-3049.
- [38] De Cunto, G., Cavarra, E., Bartalesi, B., *et al.* (2020) Innate Immunity and Cell Surface Receptors in the Pathogenesis of COPD: Insights from Mouse Smoking Models. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 1143-1154. <https://doi.org/10.2147/COPD.S246219>
- [39] 闵沛. 单核细胞/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病急性发作病情严重程度的关系[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2022.
- [40] 艾达娜·海来提. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的临床特征及危险因素的分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [41] Eraslan Doganay, G. and Cirik, M.O. (2022) Are Neutrophil-Lymphocyte, Platelet-Lymphocyte, and Monocyte-Lymphocyte Ratios Prognostic Indicators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Intensive Care Units? *Cureus*, **14**, e23499. <https://doi.org/10.7759/cureus.23499>
- [42] 章梦婷. RDW、RCI 与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情严重程度的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [43] 臧传丽, 朴红梅. RDW、PLR、NLR 及 RCI 在 COPD 中的临床意义[J]. 医学信息, 2022, 35(15): 153-155.
- [44] Huang, Y., Wang, J., Shen, J., *et al.* (2021) Relationship of Red Cell Index with the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 825-834. <https://doi.org/10.2147/COPD.S292666>
- [45] Shi, Y., Shi, Y., Xu, Z. and Wang, Y. (2023) Association of Red Cell Index and Hospital Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 2267-2276. <https://doi.org/10.2147/COPD.S427433>
- [46] 任帅, 鞠帅, 霍建民. 生物标志物及评分在慢性阻塞性肺疾病诊治中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(6): 942-945.
- [47] Cireli, E. and Mertoğlu, A. (2022) The Impact of Anemia on the Mortality of COPD Patients Hospitalized for Acute Exacerbation Resulting in Respiratory Failure. *Monaldi Archives for Chest Disease*, **93**. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2022.2254>