

# 影响COPD及呼吸衰竭预后的相关因素分析

余娟, 李英莲\*

青海大学附属医院, 全科医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

## 摘要

慢性阻塞性肺疾病及呼吸衰竭的患者, 其发病率及死亡率还处于较高水平, 已成为我国医疗领域的经济负担。近年来, 研究发现, 炎症反应水平及营养状况与COPD及呼吸衰竭的发生、发展和患者的预后具有一定的相关性。营养风险筛查NRS2002评分及血清白蛋白水平(ALB)等常用于临床营养评估。营养评估结果不佳的患者, 其生活质量和病情演变均呈负向趋势, 导致发病率、住院时间、死亡率和卫生支出均增加。早期识别并给予足够的营养支持, 才能预防或逆转营养不良。本综述中, 通过观察外周血炎症及营养指标, 间接反应COPD及呼吸衰竭预后及进展情况, 将展开描述主要炎症细胞及营养指标与COPD及呼吸衰竭预后的关系, 以及主要炎症细胞在COPD及呼吸衰竭气道重塑中的作用, 以期为临床干预提供参考价值。

## 关键词

COPD, 呼吸衰竭, 炎症, 营养, 预后, 综述

# Analysis of Related Factors Affecting Prognosis of COPD and Respiratory Failure

Juan Yu, Yinglian Li\*

Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 26<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The morbidity and mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure are still at a high level, which has become an economic burden in China's medical field. In recent years, studies have found that the level of inflammatory response and nutritional status are related to the occurrence, development and prognosis of patients with COPD and respiratory

\*通讯作者。

**failure. Nutritional risk screening NRS2002 score and serum albumin level (ALB) are commonly used in clinical nutritional assessment. Patients with poor nutritional assessments have negative trends in both quality of life and disease evolution, resulting in increased morbidity, length of hospital stay, mortality, and health expenditures. Early recognition and adequate nutritional support can prevent or reverse malnutrition. In this review, the relationship between major inflammatory cells and nutritional markers and the prognosis of COPD and respiratory failure will be described by observing the peripheral blood inflammation and nutritional indicators, which indirectly reflect the prognosis and progression of COPD and respiratory failure, and the role of major inflammatory cells in COPD and respiratory failure airway remodeling, in order to provide reference value for clinical intervention.**

## Keywords

COPD, Respiratory Failure, Inflammation, Nutrition, Prognosis, Summary

Copyright © 2023 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. 背景

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是由于气流受限导致呼吸困难的一种常见慢性呼吸系统疾病。COPD 一直是一个重大的公共卫生问题,在世界范围内, COPD 成为人们关注的焦点,因为其高患病率、发病率和死亡率给医疗卫生保健系统带来了巨大的挑战。COPD 根据患者临床表现分为稳定期和急性加重期,呼吸衰竭是 COPD 的主要并发症之一,常见于重症或急性加重的 COPD 患者。COPD 急性加重期(AECOPD)是由于肺部通气和换气功能严重受损,加上感染等诱因也会导致 COPD 患者进展为呼吸衰竭[1],呼吸衰竭可由多种机制引起,例如通气不足、弥散障碍、分流、通气-灌注不匹配或上述机制的组合。需要准确了解不同的病理生理机制才能及时识别和治疗各种呼吸急症[2]。COPD 及呼吸衰竭的患者机体的长期能量消耗,可出现营养不良等并发症,营养不良会对肺功能产生负面影响,并加剧病情恶化,营养不良与患者再入院率和死亡率相关[3]。临床实践应包括营养管理。

临床实践中,影响 COPD 及呼吸衰竭的预后因素众多,探索一些客观、实惠、容易检测的炎症及营养指标辅助判断呼吸衰竭患者预后,对高危因素患者的病情进行干预,对提高 COPD 及呼吸衰竭的整体预后十分重要。

## 2. 炎症与 COPD 及呼吸衰竭的关系

COPD 及呼吸衰竭的慢性炎症主要涉及中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和其他相关炎症因子。在 COPD 及呼吸衰竭中,气道重塑包括结构组织和细胞的有害变化,包括气道壁增厚、上皮化生、杯状细胞肥大和平滑肌增生。持续性气道炎症可能导致气道重塑和小气道阻塞,而其中潜在的机制仍不清楚[4]。炎症是病情发展的核心,炎症细胞释放炎症介质和具有破坏性的酶,浸润免疫细胞,从而促使 COPD 及呼吸衰竭患者肺部进行性破坏[5]。气道重塑包括由反复损伤和修复过程引起的气道壁结构变化。其特征是组织、细胞和分子组成的改变,影响气道平滑肌、上皮、血管和细胞外基质。它发生在患有慢性炎症性气道疾病的患者中,例如哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管扩张症和囊性纤维化[6]。在 COPD 中,实质重塑可导致肺气肿,而小气道重塑主要导致气道阻塞。这些变化最终导致 COPD 患者出现气流限制,甚

至呼吸衰竭。然而, 潜在机制仍不清楚。慢性阻塞性肺病的慢性炎症涉及的主要炎症细胞(包括中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞和淋巴细胞)浸润到气道和肺组织中, 可在支气管肺泡液和痰液中检测到[7]。人们普遍认为, 持续的慢性炎症不仅可能导致支气管重塑, 还可能在一定程度上促进肺实质重塑[8]。

## 2.1. 中性粒细胞方面

中性粒细胞是 COPD 及呼吸衰竭发病机制的关键炎症细胞, 痰液和血液中性粒细胞增多是所有 COPD 及呼吸衰竭患者的共同特征, 其值增高也是反应病情严重程度的标志物[9]。一项观察性研究发现, 患者痰中性粒细胞增多与 COPD 严重程度有关[10]。中性粒细胞聚集在 COPD 患者气道中, 可分泌基质金属蛋白酶(MMP)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)以及髓过氧化物酶(MPO)等丝氨酸蛋白酶, 且均可导致肺泡破坏[11]。MMP 是锌依赖性蛋白酶家族, 可由基质细胞、中性粒细胞和巨噬细胞分泌, 通常根据它们降解的底物进行分类。研究表明, 肺气肿患者支气管肺泡灌洗液(BALF)及血浆中的 MMP 增加, 通过破坏细胞外基质(ECM)的结构成分导致气道阻塞[12]。NE 是一种中性粒细胞衍生的丝氨酸蛋白酶, 已被证明参与组织损伤和重塑[13], NE 具有与 MMP 相似的能力, 也能导致组织损伤。NE 可以与 MMP 合作并放大 ECM 降解的效能[14]。MPO 是中性粒细胞和巨噬细胞的产物, 主要储存在中性粒细胞的初级颗粒中, 它是一种炎症介质, 在炎症反应期间上调, 也可以加速炎症反应[15]。MPO 抑制剂可预防肺气肿的发展和 COPD 动物模型中小气道的重塑[16], 这些研究表明 MPO 在气道重塑的发病机制中存在有害影响。

## 2.2. 淋巴细胞方面

适应性免疫系统被激活后, T 细胞、B 细胞和 T 辅助 17 型(Th17)细胞浸润, 气道内调节性 T 细胞的减少[17]。缺乏 B 细胞或 T 细胞的小鼠未能引发气道重塑, 这说明了适应性免疫反应在气道重塑中的重要性[18]。与从不吸烟者相比, 吸烟者的肺实质和气道中的 T 淋巴细胞增加, 无论他们是否患上 COPD。COPD 吸烟者外周气道中 CD8 细胞增加与吸烟引起的气道限制有关[19]。此外, T 细胞可通过 T 细胞诱导的细胞毒性直接引起肺组织破坏, 也可通过激活巨噬细胞间接引起肺组织破坏[20]。这些数据表明, COPD 中 CD8 细胞的增加是吸烟和气道阻塞之间的桥梁。在 COPD 患者的晚期, 淋巴卵泡内的 B 细胞数量大大增加。CXCL13 是一种 B 细胞引诱剂或趋化因子, CXCL13 表达的减少, 减弱了香烟烟雾诱导的支气管肺泡灌洗液炎症细胞数量, 并部分保护了肺泡壁免受破坏, 但对气道重塑的发展没有影响[21]。Th17 细胞是细胞因子 IL-17 的主要来源。IL-17 可以增强气道平滑肌收缩和增殖, 并且在哮喘动物模型中保护 Th17 缺陷小鼠在慢性过敏原挑战后免受气道重塑[22]。

## 2.3. 巨噬细胞方面

在 COPD 及呼吸衰竭患者的气道、肺泡、肺泡灌洗液以及诱导出的痰中可见大量巨噬细胞, 参与 COPD 及呼吸衰竭的炎症反应和肺泡壁破坏[23]。它们产生许多炎症介质, 如 IL-8, IL-1 $\beta$ , 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 活性氧和基质金属蛋白酶(MMP)和单核细胞化学引诱蛋白-1 (MCP-1)等[24]。IL-8 是 CXC 趋化因子家族的成员, 由巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞分泌。它是 COPD 患者痰液和肺泡灌洗液的主要炎症因子。IL-8 通过诱导中性粒细胞分泌直接或间接增强 MUC5AC 的表达, 导致粘蛋白分泌过多和气道阻塞[25]。IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  细胞因子是主要由巨噬细胞分泌的促炎细胞因子。IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  在小鼠肺气肿和小气道重塑中起着重要作用, 必须谨慎地将这些结果类推到人类身上, 因为目前尚不清楚小鼠模型如何转化为人类疾病[26]。巨噬细胞与中性粒细胞都是 MMP 的重要来源。肺内巨噬细胞的活化在 MMP 产生中起着关键作用, 导致肺泡壁破坏。一项研究表明, 气道表面脱水也可以激活巨噬细胞产生 MMP-12

并引发独立于香烟烟雾的 MMP-12 依赖性肺气肿[27]。这些发现可能为探索非香烟烟雾诱发的肺气肿提供一些线索。MCP-1 是一种单核趋化因子,可由巨噬细胞、上皮细胞、平滑肌细胞甚至内皮细胞产生[28]。MCP-1 积累巨噬细胞的能力可能有助于加速气道阻塞的过程。自噬在许多炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞)的发育中起关键作用,这些细胞在 COPD 炎症的发展和发病机制中起关键作用[29]。

## 2.4. 肥大细胞方面

肥大细胞是由两个亚群组成的多功能免疫细胞: 粘膜肥大细胞(MCT)和结缔组织肥大细胞(MCTC)[30]。肥大细胞在 COPD 及呼吸衰竭中的研究较少,而肥大细胞与哮喘有关研究相对较多,肥大细胞可促进气道重塑、释放脂质介质和其他支气管收缩剂。据报道, COPD 小叶中心性肺气肿患者的肥大细胞数量增加,它们主要分布在支气管粘膜、实质甚至平滑肌中[31]。此外,血管周围肥大细胞密度与 COPD 气道上皮基底膜网状结构血管生成增加呈正相关,它们被认为有助于气道重塑[32]。对肥大细胞中类胰蛋白酶和乳糜染色分布的分析表明,肥大细胞与肺功能呈正相关,乳糜阳性肥大细胞尤其如此[33]。尽管肥大细胞似乎在 COPD 中起作用,但它们起作用的分子机制尚不清楚。肥大细胞是炎性细胞因子、蛋白酶、VEGF 和肥大细胞特异性介质(如组胺和半胱氨酸白三烯)的丰富来源[34]。需要进一步研究参与气道重塑发展的肥大细胞的机制。

## 3. 营养与 COPD 及呼吸衰竭的关系

与其他病理不同,营养与呼吸系统疾病之间的关系没有得到太多关注。这可能是因为在其中一些疾病,如癌症和慢性阻塞性肺病,与吸烟密切相关,而其他可能与营养更直接相关的疾病,如囊性纤维化和肺气肿,并不是由营养障碍直接引起的。并非所有慢性阻塞性肺疾病及呼吸衰竭患者都营养不良。当这些患者出现营养不良时,这是由于多种原因,并且与死亡率和发病率的增加有关。在急性呼吸功能不全患者中,营养不良通常是继发于导致严重基础疾病的分解代谢状态增强。我们也知道营养治疗不仅可以纠正营养不良,还有助于改善呼吸功能,这种营养疗法通常不容易依从,它必须伴有其他非药物治疗,如康复。因此尽可能密切地了解患者的营养需求并专注于具体行动非常重要[35]。

### 3.1. 白蛋白方面

血清白蛋白是营养不良和机体虚弱的标志物。白蛋白在许多生理功能中起着关键作用。低白蛋白血症导致稳态功能受损,例如维持渗透压[36]。低白蛋白血症导致渗透压降低,促进水肿,对容量平衡和器官功能产生不利影响。据推测,白蛋白具有清除自由基和防止细胞凋亡的抗氧化能力[37]。因此,低白蛋白血症可导致更高的氧化损伤和进一步的细胞凋亡。低白蛋白血症与感染性疾病的发生及严重程度有关,完整的先天性和适应性免疫反应依赖于白蛋白,低白蛋白血症与原发性和继发性感染风险增加之间存在因果关系。白蛋白的氧化和分解,会影响白蛋白与生物活性脂质介质的相互作用,这些介质在抗菌防御和修复中起着重要作用[38]。白蛋白是营养状况的重要标志物和疾病的标志物,营养不良和急性疾病与低血清白蛋白水平有关。这可能部分是由于与疾病相关的炎症,由于蛋白质和能量需求的增加,导致患者身体处于过度分解代谢状态,炎症过程还通过增加血管通透性和抑制肝白蛋白生成导致低白蛋白血症[39]。白蛋白、营养状况和疾病相关炎症之间的这种关联可以解释低白蛋白血症导致的死亡率增加和不良结局[40]。C 反应蛋白与白蛋白比值 CAR 与 COPD 患者的死亡率密切相关, CAR 可作为 COPD 患者的预后生物标志物[41] [42]。

### 3.2. 血小板方面

当我们提到 COPD 中的血小板时,血小板活化是机制的核心。COPD 患者往往会有血小板活化增加,



且在急性加重期可进一步活化。在低氧血症状态下,血小板行为会改变[43]。具体表现在几个方面:(1)血小板存活时间缩短,可通过氧疗逆转,(2)活化血小板具有较低的血小板聚集比,用于循环中聚集体形成的增加趋势,(3)平均血小板体积较大,与 PaO<sub>2</sub> 呈负相关,有学者认为从巨核细胞脱落的未成熟血小板促成了这一点[44],(4)活化的血小板分泌血小板因子 4 和 P-选择素,血小板-单核细胞聚集体是血小板活化的可溶性标志物。(5) 激活的最后形成是量, Ashraf Faway 报告说,与血小板计数较低的人相比,血小板增多症患者更有可能出现更严重的呼吸困难,影响功能状态和生活质量[45]。抗血小板治疗已被证明对 COPD 的短期和长期结局均有显著影响[46]。所讨论的只是血小板活化的外部性能。总之,所有证据表明血小板相关指数与急性加重之间的关系确实存在。虽然 PLR 仅反映血小板数量的变化,但潜在的机制应该回到血小板活化。当我们使用 PLR 与其他指标的组合时,我们对 COPD 患者的血小板活化有了更全面的了解。这可能就是为什么指数组合可以比单个指标更好地预测 COPD 恶化的原因。我们的结果也在某种程度上证实了血小板活化与 COPD 恶化之间的关联。目前的研究尚未阐明比值指标在稳定期 COPD 患者中的临床预后价值,也没有比较不同比值指标的疗效。我们的目标可以通过探索指标的组合,特别是血小板相关指标,为不断增长的研究领域做出贡献,通过对血象指标,特别是比率指标进行全面评估。

### 3.3. NRS2002 评分方面

与营养参数正常(如肺功能、住院时间和死亡率)的患者相比,营养不良 COPD 患者或有营养风险的 COPD 患者的结局更差[47]。可见营养风险与 COPD 及呼吸衰竭患者的不良预后有关。目前,营养风险是通过各种营养风险筛查工具来评估的。2002 年营养风险筛查(NRS2002)是欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)推荐的住院患者营养风险筛查工具,也是国际上唯一广泛使用的循证工具[48]。NRS2002 评分和 PaCO<sub>2</sub> 值可以预测普通病房 COPD 合并呼吸衰竭患者无创通气失败的危险性。然后根据 NRS2002 和 PaCO<sub>2</sub> 结果调整治疗策略,使用先进的生命支持,降低治疗失败的风险,降低死亡率。NRS2002 是预测无创通气治疗失败的一种无创、简便的方法[49]。

## 4. 展望

COPD 及呼吸衰竭患者发病率、住院率及死亡率较高,而炎症在 COPD 及呼吸衰竭的发生、发展中具有非常重要的推进作用。外周血中炎症及营养指标简单、经济、易获取、可重复性强,因此,这些炎症及营养指标可作为预测 COPD 及呼吸衰竭预后指标。了解主要炎症细胞在 COPD 及呼吸衰竭气道重塑中的作用,且根据炎症及营养指标的变化提前干预,可减缓并控制患者的病情进展。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Villgran, V.D., Lyons, C., Nasrullah, A., Clarisse Abalos, C., Bihler, E. and Alhajhusain, A. (2022) Acute Respiratory Failure. *Critical Care Nursing Quarterly*, **45**, 233-247. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000408>
- [3] Mizobuchi, K., Jujo, K., Minami, Y., Ishida, I., Nakao, M. and Hagiwara, N. (2019) The Baseline Nutritional Status Predicts Long-Term Mortality in Patients Undergoing Endovascular Therapy. *Nutrients*, **11**, Article No. 1745. <https://doi.org/10.3390/nu11081745>
- [4] Wang, Y., Xu, J., Meng, Y., Adcock, I.M. and Yao, X. (2018) Role of Inflammatory Cells in Airway Remodeling in COPD. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3341-3348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
- [5] Richmond, B.W., Du, R.H., Han, W., Benjamin, J.T., van der Meer, R., Gleaves, L., et al. (2018) Bacterial-Derived Neutrophilic Inflammation Drives Lung Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

- American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **58**, 736-744.  
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0329OC>
- [6] Hirota, N. and Martin, J.G. (2013) Mechanisms of Airway Remodeling. *Chest*, **144**, 1026-1032.  
<https://doi.org/10.1378/chest.12-3073>
- [7] Hogg, J.C. and Timens, W. (2009) The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pathology*, **4**, 435-459. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>
- [8] Sohal, S.S., Ward, C., Danial, W., Wood-Baker, R. and Walters, E.H. (2013) Recent Advances in Understanding Inflammation and Remodeling in the Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **7**, 275-288. <https://doi.org/10.1586/ers.13.26>
- [9] Mendy, A., Forno, E., Niyonsenga, T. and Gasana, J. (2018) Blood Biomarkers as Predictors of Long-Term Mortality in COPD. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 1891-1899. <https://doi.org/10.1111/crj.12752>
- [10] Bartoli, M.L., Costa, F., Malagrino, L., et al. (2016) Sputum Inflammatory Cells in COPD Patients Classified According to GOLD 2011 Guidelines. *European Respiratory Journal*, **47**, 978-980.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00784-2015>
- [11] Wang, Y., Jia, M., Yan, X., et al. (2017) Increased Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Promotes Airway Remodelling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Science (London)*, **131**, 1147-1159.  
<https://doi.org/10.1042/CS20170096>
- [12] Ostridge, K., Williams, N., Kim, V., et al. (2016) Relationship between Pulmonary Matrix Metalloproteinases and Quantitative CT Markers of Small Airways Disease and Emphysema in COPD. *Thorax*, **71**, 126-132.  
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207428>
- [13] Polverino, E., Rosales-Mayor, E., Dale, G.E., Dembowski, K. and Torres, A. (2017) The Role of Neutrophil Elastase Inhibitors in Lung Diseases. *Chest*, **152**, 249-262. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.056>
- [14] Guo, Y., Ma, L., Zhang, F., Sun, R. and Li, T. (2016) Neutrophil Elastase Ameliorates Matrix Metalloproteinase-9 to Promote Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Acta Cirúrgica Brasileira*, **31**, 382-388.  
<https://doi.org/10.1590/S0102-865020160060000004>
- [15] Nauseef, W.M. (2018) Biosynthesis of Human Myeloperoxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **642**, 1-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.02.001>
- [16] Churg, A., Marshall, C.V., Sin, D.D., et al. (2012) Late Intervention with a Myeloperoxidase Inhibitor Stops Progression of Experimental Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 34-43. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0468OC>
- [17] Brusselle, G.G., Joos, G.F. and Bracke, K.R. (2011) New Insights into the Immunology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **378**, 1015-1026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60988-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60988-4)
- [18] Aurora, A.B., Baluk, P., Zhang, D., et al. (2005) Immune Complex-Dependent Remodeling of the Airway Vasculature in Response to a Chronic Bacterial Infection. *The Journal of Immunology*, **175**, 6319-6326.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6319>
- [19] Kim, W.D., Chi, H.S., Choe, K.H., et al. (2013) A Possible Role for CD8+ and Non-CD8+ Cell Granzyme B in Early Small Airway Wall Remodelling in Centrilobular Emphysema. *Respirology*, **18**, 688-696.  
<https://doi.org/10.1111/resp.12069>
- [20] Majo, J., Ghezzi, H. and Cosio, M.G. (2001) Lymphocyte Population and Apoptosis in the Lungs of Smokers and Their Relation to Emphysema. *European Respiratory Journal*, **17**, 946-953.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.01.17509460>
- [21] Bracke, K.R., Verhamme, F.M., Seys, L.J., et al. (2013) Role of CXCL13 in Cigarette Smoke-Induced Lymphoid Follicle Formation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 343-355. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2055OC>
- [22] Tan, H.L. and Rosenthal, M. (2013) IL-17 in Lung Disease: Friend or Foe? *Thorax*, **68**, 788-790.  
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203307>
- [23] Arora, S., Dev, K., Agarwal, B., Das, P. and Syed, M.A. (2018) Macrophages: Their Role, Activation and Polarization in Pulmonary Diseases. *Immunobiology*, **223**, 383-396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
- [24] Barnes, P.J. (2014) Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*, **35**, 71-86. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004>
- [25] Jundi, K. and Greene, C.M. (2015) Transcription of Interleukin-8: How Altered Regulation Can Affect Cystic Fibrosis Lung Disease. *Biomolecules*, **5**, 1386-1398. <https://doi.org/10.3390/biom5031386>
- [26] Churg, A., Zhou, S., Wang, X., Wang, R. and Wright, J.L. (2009) The Role of Interleukin-1beta in Murine Cigarette Smoke-Induced Emphysema and Small Airway Remodeling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Bi-*

- ology, **40**, 482-490. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0038OC>
- [27] Trojanek, J.B., Cobos-Correa, A., Diemer, S., *et al.* (2014) Airway Mucus Obstruction Triggers Macrophage Activation and Matrix Metalloproteinase 12-Dependent Emphysema. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **51**, 709-720. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0407OC>
- [28] Yoshimura, T. (2018) The Chemokine MCP-1 (CCL2) in the Host Interaction with Cancer: A Foe or Ally? *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 335-345. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.135>
- [29] Qian, M., Fang, X. and Wang, X. (2017) Autophagy and Inflammation. *Clinical and Translational Medicine*, **6**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0154-5>
- [30] Erjefält, J.S. (2014) Mast Cells in Human Airways: The Culprit? *European Respiratory Review*, **23**, 299-307. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005014>
- [31] Virk, H., Arthur, G. and Bradding, P. (2016) Mast Cells and Their Activation in Lung Disease. *Translational Research*, **174**, 60-76. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.01.005>
- [32] Li, H., Yang, T., Ning, Q., *et al.* (2015) Cigarette Smoke Extract-Treated Mast Cells Promote Alveolar Macrophage Infiltration and Polarization in Experimental Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inhalation Toxicology*, **27**, 822-831. <https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1116644>
- [33] Kosanovic, D., Dahal, B.K., Peters, D.M., *et al.* (2014) Histological Characterization of Mast Cell Chymase in Patients with Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonary Circulation*, **4**, 128-136. <https://doi.org/10.1086/675642>
- [34] Mortaz, E., Folkerts, G. and Redegeld, F. (2011) Mast Cells and COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **24**, 367-372. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.03.007>
- [35] Planas, M. and Burgos, R. (2000) Nutrición e insuficiencia respiratoria [Nutrition and Respiratory Insufficiency]. *Nutrición Hospitalaria*, **15**, 93-100.
- [36] Vincent, J.L. (2009) Relevance of Albumin in Modern Critical Care Medicine. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **23**, 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.11.004>
- [37] Taverna, M., Marie, A.L., Mira, J.P. and Guidet, B. (2013) Specific Antioxidant Properties of Human Serum Albumin. *Annals of Intensive Care*, **3**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-4>
- [38] Wiedermann, C.J. (2021) Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 4496. <https://doi.org/10.3390/ijms22094496>
- [39] Iglesias, J., Abernethy, V.E., Wang, Z., Lieberthal, W., Koh, J.S. and Levine, J.S. (1999) Albumin Is a Major Serum Survival Factor for Renal Tubular Cells and Macrophages through Scavenging of ROS. *American Journal of Physiology*, **277**, F711-F722. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.5.F711>
- [40] Phillips, A., Shaper, A.G. and Whincup, P.H. (1989) Association between Serum Albumin and Mortality from Cardiovascular Disease, Cancer, and Other Causes. *The Lancet*, **2**, 1434-1436. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92042-4)
- [41] Shen, S. and Xiao, Y. (2023) Association between C-Reactive Protein and Albumin Ratios and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 2289-2303. <https://doi.org/10.2147/COPD.S413912>
- [42] Baldemir, R., Öztürk, A., Eraslan Doganay, G., Cirik, M.O. and Alagoz, A. (2022) Evaluation of Nutritional Status in Hospitalized Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Can C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Be Used in the Nutritional Risk Assessment in These Patients. *Cureus*, **14**, e21833. <https://doi.org/10.7759/cureus.21833>
- [43] Wedzicha, J.A., Syndercombe-Court, D. and Tan, K.C. (1991) Increased Platelet Aggregate Formation in Patients with Chronic Airflow Obstruction and Hypoxaemia. *Thorax*, **46**, 504-507. <https://doi.org/10.1136/thx.46.7.504>
- [44] Wedzicha, J.A., Cotter, F.E. and Empey, D.W. (1988) Platelet Size in Patients with Chronic Airflow Obstruction with and without Hypoxaemia. *Thorax*, **43**, 61-64. <https://doi.org/10.1136/thx.43.1.61>
- [45] Liang, L.S., Mo, Y., Zhang, Z.Y., Liang, P.S. and Xu, P. (2022) Progress in Platelets and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **45**, 1050-1054.
- [46] Hodgson, L. (2014) Predicting Death or Deterioration in Patients Admitted with Acute Exacerbation of COPD Using Physiological and Blood Parameters. *Thorax*, **69**, A18. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206260.37>
- [47] Benedik, B., Farkas, J., Kosnik, M., *et al.* (2011) Mini Nutritional Assessment, Body Composition, and Hospitalisations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Medicine*, **105**, S38-S43. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(11\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(11)70009-9)
- [48] Almeida, A.I., Correia, M., Camilo, M. and Ravasco, P. (2012) Nutritional Risk Screening in Surgery: Valid, Feasible,

Easy! *Clinical Nutrition*, **31**, 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.10.003>

- [49] Cui, J., Wan, Q., Wu, X., Zeng Y, *et al.* (2015) Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Outcome during General Ward-Based Noninvasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Respiratory Failure. *Medical Science Monitor*, **21**, 2786-2793. <https://doi.org/10.12659/MSM.894191>