

外周血嗜酸性粒细胞水平对慢性阻塞性肺病急性加重病人炎症程度和病程评估的临床价值

王家璇¹, 朱敬森², 贾全卫², 庄艳², 刘辉², 樊荣², 王英英², 尹宗发^{2*}, 林存智^{1*}

¹青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

²青岛市黄岛区立医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

目的: 探讨外周血嗜酸性粒细胞(EOS)水平对慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)病人的炎症反应程度、病情转归以及临床应用价值。方法: 纳入2023年3月至2024年1月在青岛大学附属医院西海岸院区呼吸与危重症医学科住院治疗的120名AECOPD病人, 依据纳入病人入院后24小时内所做血常规嗜酸性粒细胞比例水平分为2组。I组为高水平嗜酸性粒细胞组($\text{EOS} \geq 2\%$), 共57例, II组为低水平嗜酸性粒细胞组($\text{EOS} < 2\%$), 共63例, 比较两组病人的一般资料、实验室指标、住院天数等指标。结果: 两组病人的一般资料性别、年龄、吸烟史、合并症(高血压、糖尿病)、BMI无统计学差异($P > 0.05$); $\text{EOS} < 2\%$ 组的病人住院天数、白蛋白、中性粒细胞计数、单核细胞计数, 白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)、血小板/淋巴细胞比率(PLR)均明显高于 $\text{EOS} \geq 2\%$ 组的病人, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组病人的血红蛋白、淋巴细胞计数、红细胞分布宽度(RDW), 血小板计数, 3个月内有无非计划再入院比较无统计学意义($P < 0.05$)。所纳入病人的EOS水平与NLR、PLR呈显著负相关。结论: EOS水平对判断AECOPD病人的病情严重程度, 炎症反应程度, 病程长短有一定参考意义。

关键词

嗜酸性粒细胞, 慢性阻塞性肺病急性加重, 住院天数, 中性粒细胞/淋巴细胞比率

Clinical Value of Peripheral Blood Eosinophil Level in Evaluation of Inflammation Degree and Disease Course in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

*通讯作者。

文章引用: 王家璇, 朱敬森, 贾全卫, 庄艳, 刘辉, 樊荣, 王英英, 尹宗发, 林存智. 外周血嗜酸性粒细胞水平对慢性阻塞性肺病急性加重病人炎症程度和病程评估的临床价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2471-2478.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451708

Jiaxuan Wang¹, Jingsen Zhu², Quanwei Jia², Yan Zhuang², Hui Liu², Rong Fan²,
Yingying Wang², Zongfa Yin^{2*}, Cunzhi Lin^{1*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huangdao District Hospital, Qingdao Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Objective: To investigate the inflammatory response degree, disease outcome and clinical application value of peripheral blood eosinophil (EOS) level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** A total of 120 AECOPD patients hospitalized in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the West Coast Branch of the Affiliated Hospital of Qingdao University from March 2023 to January 2024 were enrolled, and they were divided into 2 groups according to the eosinophil ratio level of blood routine done within 24 hours after admission. Group I was high level eosinophil group (EOS \geq 2%), with a total of 57 cases, and group II was low level eosinophil group (EOS $<$ 2%), with a total of 63 cases. The general data, laboratory indicators, hospitalization days and other indicators of the two groups were compared. **Result:** There were no statistically significant differences in gender, age, smoking history, comorbidities (hypertension, diabetes) and BMI between the two groups ($P > 0.05$). The hospitalization days, albumin, neutrophil count, monocyte count, white blood cell count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) of patients in the EOS $<$ 2% group were significantly higher than those in the EOS \geq 2% group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in hemoglobin, lymphocyte count, red cell distribution width (RDW), platelet count, and unplanned readmission within 3 months between the two groups ($P < 0.05$). The EOS level of the patients was significantly negatively correlated with NLR and PLR. **Conclusion:** The EOS level has certain reference significance in judging the severity, degree of inflammation, and duration of AECOPD patients.

Keywords

Eosinophils, Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Length of Stay, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

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

慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是指给患者带来严重的不良后果的一系列症状恶化的发作,急性加重是与气道和全身炎症增加以及生理变化相关的高度异质性事件([1], p. 2)。AECOPD 的气道炎症与中性粒细胞有关,但越来越多的研究表明嗜酸性粒细胞水平(EOS)在气道炎症的发生中有重要作用[2]。Ian D Pavord 等人研究发现对于 EOS \geq 2%的患者,使用联合吸入糖皮质激素和噻托溴铵可以显著降低 COPD 的急性加重率[3]。但关于 EOS 计数在 AECOPD 病人中的临床应用价值探索仍较少,而且,临床上对血 EOS 的阈值并无确切定论,许多研究通过界定,最终以 2%作为临界点者居多[4]。本研究探讨外周血 EOS

水平与 AECOPD 病人其他炎症指标的相关性及临床价值应用,对 AECOPD 患者的外周血 EOS 水平及其他炎症指标,住院天数等进行了回顾性分析。

2. 对象及方法

2.1. 研究对象

选取 2023 年 3 月至 2024 年 1 月在青岛大学附属医院西海岸院区呼吸与危重症医学科住院治疗的 AECOPD 病人;入选标准:①符合 GOLD2018 的诊断标准;肺功能标准为用力肺活量测定显示支气管扩张剂(吸入 400 μg 的沙丁胺醇)使用后 $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.75$ [5];②住院期间第一诊断是 AECOPD;③相关病历资料包含研究所需;④排除合并严重心、肾、肝功能不全、休克等严重血流动力学不稳定的病人;⑤排除肺结核,合并恶性肿瘤、寄生虫感染或结缔组织病、过敏性疾病急性发作期的病人。共纳入病人 120 例,其中男性 95 例,女性 25 例,年龄为 27~88 岁,平均年龄为 (66.8 ± 10.0) 岁,所有研究病人都签署知情同意书并经医院伦理委员会通过。

2.2. 方法

依据纳入病人入院后 24 小时内所做血常规 EOS 计数水平分为 2 组。I 组为高水平 EOS 组($\text{EOS} \geq 2\%$),共 57 例,II 组为低水平 EOS 组($\text{EOS} < 2\%$),共 63 例。所有纳入病人在住院后依据 AECOPD 发作期治疗原则给予吸氧、平喘、维持电解质平衡、抗生素治疗、抗炎等综合治疗;收集两组病人的一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、合并症(高血压、糖尿病)、BMI,收集两组病人的实验室检查[FEV_1 实测值占预计值百分比($\text{FEV}_1\% \text{pred}$)、红细胞分布宽度(RDW)、血红蛋白(Hb)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MON)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、白蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)、血小板/淋巴细胞比率(PLR)];收集两组病人住院天数、出院后 3 个月内有无非计划再入院情况。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两样本均数比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $[M(P25, P75)]$ 表示,两组间数据比较采用秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验;两计量资料相关性采用皮尔森相关系数, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,散点图应用 SPSS21.0 统计学软件进行绘制。

3. 结果

3.1. 两组一般情况比较

共纳入 AECOPD 病人 120 例, I 组(高水平 EOS 组) 57 例,平均年龄 (65.70 ± 10.30) 岁,男性 46 例(80.7%),女性 11 例(19.3%); II 组(低水平 EOS 组) 63 例,平均年龄 (67.70 ± 9.84) 岁, I 组和 II 组在年龄、 FEV_1 实测值占预计值百分比、BMI、性别、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病无统计学差异($t = -1.089 \sim -0.290, \chi^2 = 0.005 \sim 1.404, P > 0.05$),具备可比性,见表 1。

3.2. 两组血液学检查的比较

II 组病人的中性粒细胞计数、单核细胞计数,白细胞计数、NLR、PLR 均明显高于 I 组 $\text{EOS} \geq 2\%$ 组的患者($Z = -5.198 \sim -2.131, P < 0.05$), $\text{EOS} < 2\%$ 组病人的白蛋白低于 $\text{EOS} \geq 2\%$ 组的病人,差异均有统计学意义($t = 3.072, P < 0.05$);两组病人的 Hb,淋巴细胞计数、RDW,血小板计数比较($P = 0.638 \sim 0.277$),无统计学意义($P > 0.05$),见表 2,表 3。

Table 1. Comparison of general conditions [n (%), $\bar{x} \pm s$]**表 1.** 一般情况比较[n (%), $\bar{x} \pm s$]

	EOS \geq 2%	EOS < 2%	统计值	P 值
年龄(岁)	65.70 \pm 10.30	67.70 \pm 9.84	t = -1.089	P = 0.278
FEV1%pred (%)	46.84 \pm 20.98	63.00 \pm 24.61	t = -0.413	P = 0.681
BMI	22.43 \pm 3.78	22.63 \pm 3.67	t = -0.290	P = 0.773
性别			$\chi^2 = 0.155$	P = 0.694
男	46 (80.7)	49 (77.8)		
女	11 (19.3)	14 (22.2)		
吸烟史			$\chi^2 = 0.057$	P = 0.811
有	32 (56.1)	34 (54.0)		
无	25 (43.9)	29 (46.0)		
合并高血压			$\chi^2 = 1.404$	P = 0.236
有	11 (19.3)	18 (28.6)		
无	46 (80.7)	45 (74.1)		
合并糖尿病			$\chi^2 = 0.005$	P = 0.945
有	7 (12.3)	8 (12.7)		
无	50 (87.7)	55 (87.3)		

Table 2. Comparison of hemoglobin, lymphocyte count and albumin between EOS < 2% group and EOS \geq 2% group [$\bar{x} \pm s$]**表 2.** EOS < 2%组和 EOS \geq 2%组血红蛋白、淋巴细胞计数、白蛋白的比较[$\bar{x} \pm s$]

	EOS \geq 2% (n = 57)	EOS < 2% (n = 63)	t 值	P 值
Hb(g/L)	132.35 \pm 14.60	133.81 \pm 19.12	t = -0.472	0.638
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.67 \pm 0.70	1.52 \pm 0.88	t = 1.021	0.309
白蛋白(g/L)	38.32 \pm 3.59	35.84 \pm 5.15	t = 3.072	0.003

Table 3. Comparison of RDW, neutrophil count, monocyte count, white blood cell count, platelet count, NLR and PLR between 2% group and EOS \geq 2% group [M (P25, P75)]**表 3.** EOS < 2%组和 EOS \geq 2%组 RDW、中性粒细胞计数、单核细胞计数、白细胞计数、血小板计数、NLR、PLR 的比较[M (P25, P75)]

	EOS \geq 2%	EOS < 2%	Z 值	P 值
RDW (%)	12.70 (12.05, 13.40)	12.80 (12.20, 13.40)	Z = -1.086	0.277
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	3.51 (2.62, 4.43)	5.64 (4.12, 7.23)	Z = -5.198	0.001
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	0.48 (0.41, 0.64)	0.63 (0.46, 0.80)	Z = -2.418	0.016
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.11 (4.74, 7.16)	7.77 (6.03, 9.69)	Z = -4.373	0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	212.00 (179.00, 257.00)	217.00 (281.00, 164.00)	Z = -0.775	0.438
NLR	2.20 (1.64, 3.37)	4.38 (2.39, 6.83)	Z = -4.404	0.001
PLR	123.86 (95.75, 184.83)	149.46 (108.04, 261.96)	Z = -2.131	0.033

3.3. 两组住院天数及 3 个月内有无非计划再入院的比较

EOS < 2%组病人住院天数明显小于 EOS ≥ 2%病人, 差异有统计学意义($Z = -2.537, P = 0.011$)。EOS < 2%患者和 EOS ≥ 2%病人 3 个月内有无非计划再入院的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.529, P = 0.216$) (表 4)。

Table 4. Comparison of the number of days in hospital and the presence or absence of unplanned readmission within 3 months between the 2% group and the EOS ≥ 2% group [M (P25, P75), n (%)]

表 4. EOS < 2%组和 EOS ≥ 2%组住院天数、3 个月内有无非计划再入院的比较[M (P25, P75), n (%)]

	EOS ≥ 2%	EOS < 2%	统计值	P 值
住院天数(天)	9 (7, 14)	11 (8, 15)	$Z = -2.537$	0.011
3 个月内有无非计划再入院			$\chi^2 = 1.529$	0.216
有	14 (24.6)	22 (34.9)		
无	43 (75.4)	41 (65.1)		

3.4. 病人 EOS 水平与中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、PLR 的相关性分析

EOS 水平与 NLR、PLR 呈显著负相关($r = -0.199 \sim -0.213, P < 0.05$), EOS 水平与中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、FEV1%pred 无明显相关性($r = 0.037 \sim 0.213, P > 0.05$), 见表 5, 图 1, 图 2。

Table 5. Correlation between EOS level and neutrophil count, lymphocyte count, NLR, PLR

表 5. EOS 水平与中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、PLR 的相关性

临床指标	r 值	P 值
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	$r = 0.037$	$P = 0.687$
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	$r = 0.168$	$P = 0.066$
NLR	$r = -0.199$	$P = 0.029$
PLR	$r = -0.213$	$P = 0.019$
FEV1%pred (%)	$r = 0.089$	$P = 0.332$

注解: r 为皮尔逊相关系数, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

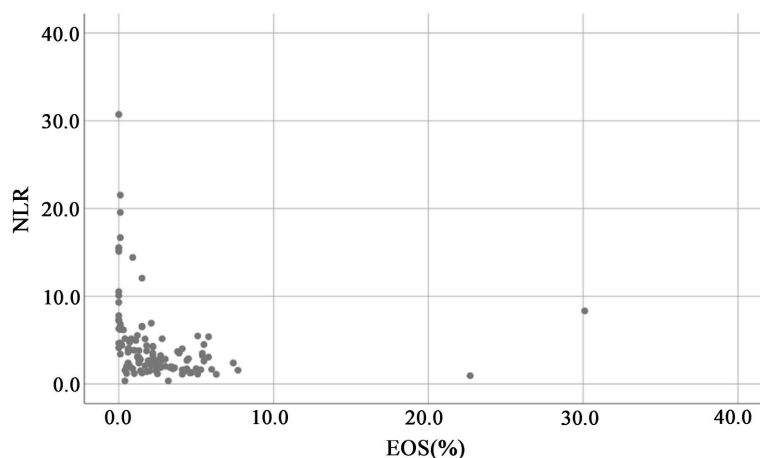


Figure 1. Scatter plot of EOS levels versus NLR

图 1. EOS 水平与 NLR 的散点图

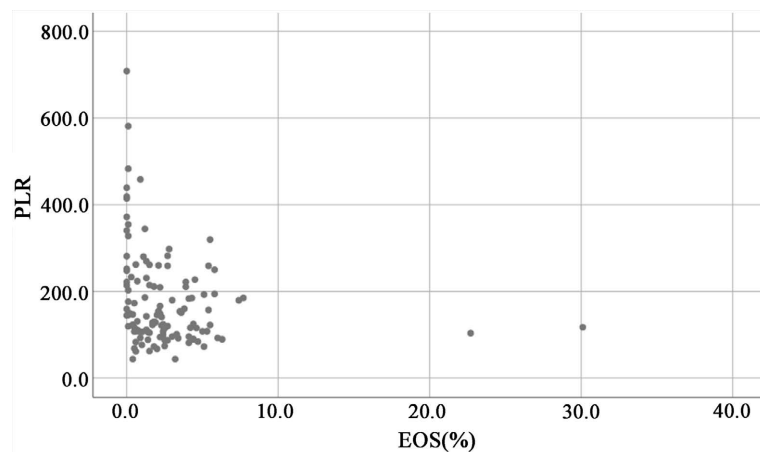


Figure 2. Scatter plot of EOS levels versus PLR
图 2. EOS 水平与 PLR 的散点图

4. 讨论

COPD 传统上认为是与支气管的中性粒细胞炎症相关, 20 世纪 90 年代的研究逐渐发现, EOS 也参与了 COPD 稳定期和 COPD 急性加重期的发作[6]。COPD 全球倡议 2017 年首次将血 EOS 作为 COPD 的生物标志物, 用来指导 COPD 稳定期病人的药物选择[7]。AECOPD 会导致病人生存质量下降, 社会负担加大, 因此 COPD 的个体化有效治疗十分重要[8]。Lipson 等人的研究发现糠酸氟替卡松、茚地那美和维兰特罗三联疗法能够有效降低中重度 COPD 病人的急性加重风险, 特别是对于血 EOS > 150/ μL 的中重度 COPD 病人。血 EOS 在 COPD 急性加重期病人的个体化治疗中有着重要作用, 但血 EOS 的阈值确定仍存在争议[9]。

本研究按照大多数研究所应用的阈值, 以血 EOS 为 2% 作为临界点。着重探究了 NLR、PLR 与 EOS 水平的相关性以及低水平 EOS 与高水平 EOS 病人炎症指标的区别和住院天数的差异。本研究进行两组病人基线资料的对比, 两组年龄、FEV1 实测值占预计值百分比、BMI、性别、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病无统计学差异, 住院天数的比较, 发现 EOS < 2% 组病人的住院天数显著高于 EOS \geq 2% 组病人, 差异有统计学意义, 与既往研究大体一致[10]。本研究发现 EOS < 2% 组的病人中性粒细胞计数、单核细胞计数, 白细胞计数、NLR、PLR 均明显高于 EOS \geq 2% 组的病人, 进一步探索 PLR、NLR 与 AECOPD 病人的血 EOS 水平存在显著的负相关关系。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)是最简单且容易获得的全血细胞计数的基本参数, 即使在社区医院也很容易获得。Angelo Zinellu 等人的研究表明: 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR), 可以显著预测 AECOPD 的不良结局[11]; Likitha Gutta 通过对 100 例 COPD 病人进行队列研究, 研究发现 AECOPD 1 期病人 NLR 为 3.73 ± 0.18 , 2 期为 6.07 ± 1.27 , 3 期为 6.02 ± 1.14 , 4 期为 8.19 ± 2.66 。不同分期 COPD 病人的 NLR 比较, 差异有统计学意义[12]。NLR、PLR 在一定水平反映了 AECOPD 的严重程度, 对于 EOS 极低的 AECOPD 病人, 要重视此类 AECOPD 病人的病情变化和严重程度, 特别是对于检查检验手段不足的社区医院尤为重要。

AECOPD 可被众多因素触发, 如: 呼吸道感染, 刺激性暴露, 既往急性加重以及宿主的免疫力下降([1], p. 1)。其中, 呼吸道感染是最主要的因素, 呼吸道感染中细菌占 40%~60%, 病毒占 30%, 非典型细菌占 5%~10% [13]; 因此区分感染的病原体在 AECOPD 病人之后选择治疗方案有着重要意义。抗生素的应用是 AECOPD 治疗中的重要环节[14]。既往研究已证实, CRP、中性粒细胞计数、白细胞计数是提示

细菌感染的生物标志物[15]，其指标越高，代表炎症反应程度越强，越提示细菌感染[16]。本研究分析发现 EOS < 2%组患者的 CRP、中性粒细胞计数、白细胞计数高于 EOS ≥ 2%组，与既往研究结果相近[17]，提示 EOS < 2%的 COPD 的急性加重病人细菌感染的风险更大，炎症程度更强。白蛋白是一种由肝脏合成的天然血浆蛋白，在人体发生急性或危重性疾病时，白蛋白的合成会减少，消耗会增加[18]。EOS < 2%组病人的白蛋白与 EOS ≥ 2%组相比是明显偏低的，从而一定程度上也提示了 EOS < 2%组病人的炎症反应更强，病情更危重，消耗更多。故低水平 EOS 病人在发生 AECOPD 时，入院后应采取更积极的态度给予抗感染治疗，更应密切监测病人病情危重程度的变化，提前做好相应处理措施。

本研究分析了两组 AECOPD 病人的住院天数以及 3 个月内有无非计划再入院的情况，发现 EOS < 2%组病人和 EOS ≥ 2%病人 3 个月内有无非计划再入院的差异无统计学意义，考虑到病例数的不足，并不足以说明 EOS < 2%组病人的 AECOPD 再发作的风险与 EOS ≥ 2%组无差异。EOS < 2%组病人的住院天数明显小于 EOS ≥ 2%病人，提示 EOS < 2%组 COPD 病人急性加重期的病情较重，治疗周期更长，侧面反映了 EOS > 2%组病人对治疗更敏感，症状较轻，病程较短，缓解更快，与王红梅等人的研究一致[19]。

根据我们研究分析，EOS < 2%组 COPD 病人急性加重期炎症反应更重、病情症状更严重，住院时间有所延长，EOS < 2%或极低的病人，需要加大对此类病人病情变化的重视程度的观察。以上对炎症指标与 EOS 的关系的分析，提示 AECOPD 病人的血 EOS 水平可能用于判断 COPD 急性加重期的病情严重程度，炎症反应程度，对治疗的反应，以及评估病程长短的一项有潜力且易得的生物学标志物。本研究样本量较少，并发症合并症的筛选不够精细，实际应用上还需要多中心，大样本的研究提供证据。

基金项目

青岛市西海岸科学技术局课题(2020-65)。

参考文献

- [1] Ritchie, A.I. and Wedzicha, J.A. (2020) Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, **41**, 421-438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
- [2] Saha, S. and Brightling, C.E. (2006) Eosinophilic Airway Inflammation in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **1**, 39-47. <https://doi.org/10.2147/copd.2006.1.1.39>
- [3] Pavord, I.D., Lettis, S., Locantore, N., et al. (2016) Blood Eosinophils and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β -2 Agonist Efficacy in COPD. *Thorax*, **71**, 118-125. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207021>
- [4] DOYLE, A.D., MUKHERJEE, M., LESUER, W.E., et al. (2019) Eosinophil-Derived IL-13 Promotes Emphysema. *The European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801291. <https://doi.org/10.1183/13993003.01291-2018>
- [5] Agustí, A., Celli, B.R., Criner, G.J., et al. (2023) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*, **28**, 316-338. <https://doi.org/10.1111/resp.14486>
- [6] Tworek, D. and Antczak, A. (2017) Eosinophilic COPD: A Distinct Phenotype of the Disease. *Advances in Respiratory Medicine*, **85**, 271-276. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2017.0045>
- [7] Garudadri, S. and Woodruff, P.G. (2018) Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Annals of the American Thoracic Society*, **15**, S234-S238. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201808-533MG>
- [8] Hillas, G., Perlikos, F. and Tzanakis, N. (2016) Acute Exacerbation of COPD: Is It the “Stroke of the Lungs”? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 1579-1586. <https://doi.org/10.2147/COPD.S106160>
- [9] Zysman, M., Deslee, G., Caillaud, D., et al. (2017) Relationship between Blood Eosinophils, Clinical Characteristics, and Mortality in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 1819-1824. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129787>
- [10] 张凯新, 杨林瀛. 不同嗜酸性粒细胞水平的慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床分析[J]. 医学信息, 2021, 8(34): 85-88.
- [11] Zinellu, A., Zinellu, E., Mangoni, A.A., et al. (2022) Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Exacerbations of COPD: Present and Future. *European Respiratory Review: An*

Official Journal of the European Respiratory Society, **31**, Article ID: 220095.

<https://doi.org/10.1183/16000617.0095-2022>

- [12] Gutta, L.M.S. and Ahmed, T. (2022) NLR and PLR Ratios Accessible and Affordable Predictors of Disease Severity in COPD. *The Journal of the Association of Physicians of India*, **70**, 11-12.
- [13] Hogeia, S.-P., Tudorache, E., Fildan, A.P., *et al.* (2020) Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *The Clinical Respiratory Journal*, **14**, 183-197. <https://doi.org/10.1111/crj.13129>
- [14] Bauer, T.T., Nilius, G., Grüning, W. and Rasche, K. (2012) Diagnose und Therapie der COPD-Exazerbation [Diagnosis and Therapy of COPD Exacerbation]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, **107**, 172-178. <https://doi.org/10.1007/s00063-011-0065-y>
- [15] Opal, S.M. and Wittebole, X. (2020) Biomarkers of Infection and Sepsis. *Critical Care Clinics*, **36**, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.002>
- [16] Sproston, N.R. and Ashworth, J.J. (2018) Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, **9**, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [17] 杨艳珍. 外周嗜酸性粒细胞不同的分类方法与 AECOPD 临床特征及预后的相关分析[D]: [硕士学位论文]. 并州: 山西医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27288/d.cnki.gsxyu.2020.000337>
- [18] Vincent, J.-L., RUSSELL, J.A., Jacob, M., *et al.* (2014) Albumin Administration in the Acutely Ill: What Is New and Where Next? *Critical Care*, **18**, 231. <https://doi.org/10.1186/cc13991>
- [19] 王红梅, 刘耘充, 郑丹蕾, 陈亚红. 嗜酸性粒细胞作为生物标志物在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2020, 5(18): 815-820.