

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.029

不同程度慢性阻塞性肺疾病患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平及其与肺功能、急性发作的相关性分析*

徐焕焕¹ 高 焕² 赵凤娇¹ 荆巧凤¹ 刘 娟^{3Δ}

(1 陕西省中医医院检验科 陕西 西安 710000; 2 陕西省中医医院肺病科 陕西 西安 710000;

3 安康市中医医院检验科 陕西 安康 725000)

摘要 目的:分析不同程度慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清纤维蛋白原(FIB)、红细胞分布宽度(RDW)、单核细胞体积分布宽度(MDW)及白介素 6(IL-6)的表达水平及其与肺功能、急性发作的相关性。**方法:**选择我院自 2021 年 4 月至 2023 年 4 月接诊的 148 例 COPD 患者纳入观察组,根据气流受限严重程度分为轻-中度气流受限组(96 例)和重-极重度气流受限组(52 例);另选同期的 148 例健康体检者纳入对照组。检测所有入选者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平,比较不同组别之间血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平,使用 Pearson 相关性分析血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与肺功能指标[第一秒用力呼气容积与用力肺活量 (FEV_1/FVC) 占预计值百分比和第一秒用力呼气容积占预计值百分比 ($FEV_1\%$)] 的关系,ROC 曲线分析血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 对急性发作的预测效能。**结果:**观察组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均高于对照组($P<0.05$);重-极重度气流受限组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均高于轻-中度气流受限组 ($P<0.05$);经 Pearson 相关性分析,COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平与 FEV_1/FVC 占预计值百分比、 $FEV_1\%$ 均呈负相关($P<0.05$);经 ROC 曲线分析,血清 FIB、RDW、MDW 联合 IL-6 预测 COPD 急性发作的敏感度为 66.35%,特异度为 90.42%、AUC 为 0.912。**结论:**不同程度 COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平存在差异,血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与其肺功能密切相关,联合对急性发作具有一定预测价值。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;纤维蛋白原;红细胞分布宽度;单核细胞体积分布宽度;白介素 6

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)12-2346-05

Different Levels in Serum of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease FIB, RDW, MDW and Expression Level of IL-6 and Lung Function, Correlation Analysis of Acute Episodes*

XU Huan-huan¹, GAO Huan², ZHAO Feng-jiao¹, JING Qiao-feng¹, LIU Juan^{3Δ}

(1 Laboratory Department, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of Pulmonary Disease, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 Laboratory Department, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China)

ABSTRACT Objective: To analyse the different degrees of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with serum fibrinogen (FIB), red blood cell distribution width (RDW) and mononuclear cell volume distribution width (MDW) and the expression of interleukin 6 (IL-6) level and its correlation with pulmonary function, acute attack. **Methods:** Select our hospital from April 2021 to April 2023 accepts 148 COPD patients in observation group, according to the current severity limited is divided into light, moderate current limited group (96 cases) and heavy - very severely limited airflow group (52 cases). Work in the same period of 148 cases of healthy physical examination in the control group. Test all entrants FIB, RDW, MDW and serum IL-6 expression level, comparison between different groups of serum FIB, RDW, MDW and the expression of IL-6 level. Using Pearson correlation analysis of serum FIB, RDW, MDW and IL-6 and lung function index [the first second forced expiratory volume and forced vital capacity (FEV_1/FVC) take up of the expected value and the first second forced expiratory volume percentage of expected Mr Pred ($FEV_1\%$)]. ROC curve analysis of serum FIB, RDW, MDW and IL-6 prediction of acute episodes. **Results:** Observation group serum FIB, RDW, MDW and the expression of IL-6 levels are higher than the control group($P<0.05$). Heavy - very severely limited airflow group serum FIB, RDW, MDW and the expression of IL-6 levels were higher than light to moderate limited airflow group ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis, COPD patients serum FIB, RDW, MDW and the expression of IL-6 level and FEV_1/FVC take up of the expected value, negatively correlated with both $FEV_1\%$

* 基金项目:陕西省卫生健康科研基金项目(2021E013)

作者简介:徐焕焕(1988-),女,本科,主管检验师,研究方向:检验科相关,E-mail:LiuJuan_1411@163.com

Δ 通讯作者:刘娟(1982-),女,本科,主管检验师,研究方向:检验科相关,E-mail:LiuJuan_1411@163.com

(收稿日期:2023-11-08 接受日期:2023-11-30)

Mr Pred ($P<0.05$). The ROC curve analysis, FIB, RDW, serum IL-6 MDW combined predictions COPD acute sensitivity of 66.35%, 90.42%, AUC is 0.912. **Conclusion:** COPD patients with different level of serum FIB, RDW, MDW differences and the expression of IL-6 level, serum FIB, RDW, MDW and IL-6 contact closely with the pulmonary function, combined with certain predictive value of acute attack.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Fibrinogen; Erythrocyte distribution width; Monocyte volume distribution width; Interleukin 6

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)12-2346-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为主要特征及伴随着不同程度呼吸困难且可防治的气道疾病,此病具有较高的发病率,治疗较为棘手,引起临床学者的高度重视^[1]。对于反复出现急性发作的 COPD 患者,其病情往往逐渐加重,并发一系列并发症,因肺功能衰竭而病死的风险逐渐增大^[2]。因此,早期准确地评估 COPD 病情,判断肺功能的转归情况,了解患者的气流受限程度,预测急性发作发生风险,有助于更好地制定诊治方案。一直以来,临床主要借助肺功能检测结果对 COPD 病情进行评估,然而该检查方法存在操作复杂和费用较大的缺点^[3]。与此同时,COPD 患者往往为中老年人,更需要操作简便、可靠的方法用于病情评估。相关研究表明,COPD 的发生、发展与机体存在慢性炎症反应有关,且血液高凝状态是导致患者病情进展的重要因素^[4,5]。纤维蛋白原(FIB)不仅是一种急性期反应蛋白,还有助于反映机体凝血功能;红细胞分布宽度(RDW)、单核细胞体积分布宽度(MDW)及白介素 6(IL-6)均与机体炎症反应水平有关^[6,7]。然而关于血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与 COPD 相关性研究目前少见,也未见血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 评估肺功能及急性发作风险的相关性研究。基于此,本研究目的在于分析不同程度慢性阻塞性肺疾病患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平及其与肺功能、急性发作的相关性,从而探讨血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 在此病中的可能作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院自 2021 年 4 月至 2023 年 4 月接诊的 148 例 COPD 患者纳入观察组,男 122 例、女 26 例;年龄 35-78 岁,平均(65.72±6.31)岁;以第一秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%pred$) $<50\%$ 作为判断重-极重度气流受限的标准^[8],根据气流受限严重程度分为轻-中度气流受限组(96 例)和重-极重度气流受限组(52 例);另选同期的 148 例健康体检者纳入对照组,男 120 例、女 28 例;年龄 30-75 岁,平均(64.13±5.89)岁;两组一般资料均衡,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 纳排标准

观察组纳入标准:(1)年龄 18-80 岁;(2)诊断依据为慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)^[9];(3)病情稳定,各项症状轻微,整体病情处于急性发作之前水平;(4)配合肺功能检查。对照组纳入标准:(1)年龄、性别与观察组相匹配;(2)没有 COPD 病史;(3)耐受肺功能检查。

排除标准:(1)合并肺结核、肺癌、肺炎等呼吸道疾病者;(2)患有严重且病情处于进展期的基础性疾病者;(3)病情处于急性发作期者;(4)存在凝血功能障碍者。

1.3 检查方法

在观察组患者入组 24 h 内且在治疗前、对照组入选者入组 24 h 内,均完成清晨空腹静脉血的采集,使用 STAGO 全自动凝血分析仪通过凝固法检测 FIB,检测试剂盒来源于斯塔高诊断产品贸易有限公司;使用贝克曼库尔特 UniCel DxH 900 血细胞分析仪检测 RDW、MDW;使用罗氏 Roche 全自动生化分析仪 cobas6000 检测血清 IL-6 的表达水平,检测试剂盒来源于罗氏诊断产品(上海)有限公司;使用美国 ATS Piko-6 肺功能监测仪检测 [第一秒用力呼气容积与用力肺活量(FEV_1/FVC)占预计值百分比和第一秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%pred$)]。

1.4 观察指标及随访

比较对照组与观察组、重-极重度气流受限组与轻-中度气流受限组之间血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平,使用 Pearson 相关性分析血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与肺功能指标(FEV_1/FVC 占预计值百分比、 $FEV_1\%pred$)的关系;以电话联系结合每隔一个月回院复查的形式随访 6 个月,记录急性发作情况,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 对急性发作的预测效能。

1.5 数据处理

采用 SPSS23.0 软件对两组计量资料差异性分析使用 t 检验,两组 ROC 曲线下面积(AUC)差异性分析使用 Delong 检验;若 $P<0.05$,说明差异显著。

2 结果

2.1 两组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平比较

观察组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均高于对照组($P<0.05$);见表 1。

2.2 不同气流受限程度的 COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平比较

重-极重度气流受限组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均高于轻-中度气流受限组($P<0.05$);见表 2。

2.3 血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与肺功能指标的相关性分析

经 Pearson 相关性分析,COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平与 FEV_1/FVC 占预计值百分比、 $FEV_1\%pred$ 均呈负相关($P<0.05$);见表 3。

2.4 COPD 患者有无急性发作的血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平比较

在 148 例 COPD 患者中,随访 6 个月期间,发生急性发作 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均明显升高 ($P<0.05$);见 118 例,占 79.73%;有急性加重患者较无急性发作患者,血清 表 4。

表 1 两组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平比较

Table 1 Comparison of the expression levels of serum FIB, RDW, MDW and IL-6 between the two groups

| Groups | n | FIB(g/L) | RDW(%) | MDW(fl) | IL-6(pg/mL) |
|-------------------|-----|------------|-------------|-------------|-------------|
| Matched group | 148 | 2.85± 0.67 | 13.01± 1.26 | 16.52± 2.04 | 6.23± 1.07 |
| Observation group | 148 | 5.12± 1.39 | 14.95± 1.83 | 27.87± 4.61 | 28.74± 5.38 |
| t | | 5.632 | 6.328 | 27.390 | 49.923 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 2 不同气流受限程度的 COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平比较

Table 2 Comparison of serum expression levels of FIB, RDW, MDW and IL-6 in COPD patients with different degrees of airflow limitation

| The degree of airflow limitation | n | FIB(g/L) | RDW(%) | MDW(fl) | IL-6(pg/mL) |
|---|----|------------|-------------|-------------|-------------|
| Light-moderate airflow-limited group | 96 | 3.91± 0.95 | 13.89± 1.45 | 23.87± 3.45 | 18.76± 3.74 |
| Heavy-extremely severe airflow restricted group | 52 | 6.87± 1.82 | 16.01± 2.23 | 29.71± 6.74 | 30.54± 7.28 |
| t | | 6.325 | 7.514 | 6.980 | 13.019 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 3 mMRC 评分和 CAT 评分与肺功能的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of mMRC score and CAT score with lung function

| Index | FEV ₁ /FVC As a percentage of expected value | | FEV ₁ %pred | |
|-------|---|--------|------------------------|--------|
| | r | P | r | P |
| FIB | -0.462 | <0.001 | -0.562 | <0.001 |
| RDW | -0.521 | <0.001 | -0.497 | <0.001 |
| MDW | -0.423 | <0.001 | -0.483 | <0.001 |
| IL-6 | -0.489 | <0.001 | -0.514 | <0.001 |

表 4 COPD 患者有无急性发作的血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平比较

Table 4 Comparison of the serum expression levels of FIB, RDW, MDW, and IL-6 in COPD patients with and without acute attacks

| Acute attack | n | FIB(g/L) | RDW(%) | MDW(fl) | IL-6(pg/mL) |
|--------------|-----|------------|-------------|-------------|-------------|
| No | 30 | 3.89± 0.94 | 14.02± 1.54 | 23.91± 3.36 | 19.06± 3.88 |
| Yes | 118 | 7.12± 1.96 | 16.87± 2.61 | 31.47± 7.45 | 32.34± 8.62 |
| t | | 8.757 | 5.724 | 5.409 | 8.213 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.5 血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 预测 COPD 急性发作的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,血清 FIB、RDW、MDW、IL-6 预测 COPD 急性发作的最佳截断值分别为 7.58 g/L、17.69%、34.57fl、36.42 pg/mL, AUC 分别为 0.667(95%CI:0.423-0.924)、0.597(95%CI:0.320-0.849)、0.708(95%CI:0.461-0.956)、0.685(95%CI:0.415-0.927), 四者联合预测 COPD 急性发作的敏感度为 66.35%, 特异度为 90.42%、AUC 为 0.912(95%CI:0.124-0.997), 大于单项指标的 AUC, 差异显著($P<0.05$);ROC

曲线见图 1。

3 讨论

近年来,我国的 COPD 病例越来越多,逐渐成为影响中老年生命健康的重要疾病,此病的防治形势较为严峻,引起临床学者的高度重视^[10]。在 COPD 的发生、发展过程中,肺功能降低被认为导致病情进展,甚至病死的重要原因,与气流受限加剧和急性发作频繁有关^[11]。与此同时,COPD 的疗效与及时予以规范治疗密切相关,前提是跟踪评估病情程度及发展趋势,准

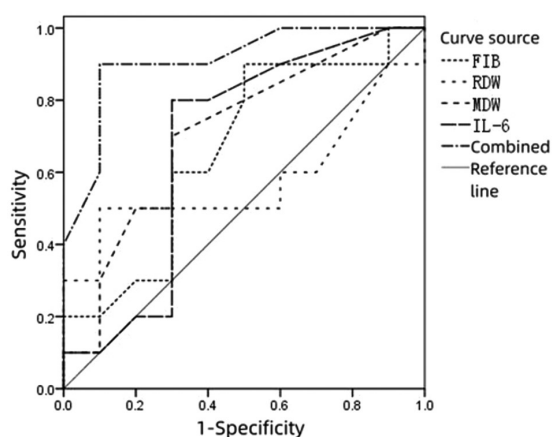


图1 血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 预测 COPD 急性发作的 ROC 曲线分析

Fig.1 The ROC curve analysis of serum FIB, RDW, MDW, and IL-6 for predicting the acute onset of COPD

确判断肺功能障碍程度,筛查中重度气流受限病例,具有重要的临床意义。尽管肺功能检测在 COPD 病情评估中的准确度较高,但此项检查的开展高度依赖患者的积极配合,部分中老年 COPD 患者并不耐受肺功能检测。对此,越来越多学者更倾向于寻找与 COPD 密切相关的血液学指标,以联合评估病情,提高对气流受限程度的判断水平,准确地预测急性发作的可能性,目的是甄别高危病例,给予高效治疗。FIB 是一种来源于肝细胞且可反映系统性炎症水平的急性时相蛋白,其水平升高可能与低氧引起肝脏功能受损、FIB 代谢减少有关^[12]。既往 RDW 主要用于血液系统疾病的诊断,近年来,相关研究表明,RDW 在呼吸系统疾病患者机体中呈现特异性改变^[13]。MDW 是一个反映单核细胞大小不均匀性的细胞测量参数,其可反映单核细胞活化程度^[14]。IL-6 归属于趋化因子家族,是一种介导免疫和炎症反应的细胞因子,而炎症反应可能是 COPD 的主要病理机制^[15]。本研究发现,观察组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均高于对照组,与 Liu^[16]等的研究结果相符,有理由认为 COPD 患者体内持续存在炎症反应。

相关研究表明,COPD 患者的病灶主要位于气道、肺部血管及实质,呈现不同程度的慢性炎症,其中 FIB 和 IL-6 均参与炎症过程^[17,18]。基于 FIB 是系统性炎症的特异标志物,可能在 COPD 病情进展中扮演着病情启动角色,并导致炎症持续存在、进展,因此可推测 FIB 与 COPD 病情进展有关^[19]。鉴于 CD⁺8 淋巴细胞和 CD⁺4 淋巴细胞均在 COPD 患者气道壁中增多,而 IL-6 具有趋化上述两种免疫细胞的作用,刺激两者在外周循环中的增殖效应,导致 COPD 病情进展^[20,21]。另外,随着 COPD 的病情恶化,致使肺组织的炎症损害程度增大,越来越多的红细胞和单核细胞因缺氧而发生特异性变化^[22,23]。在本研究中,重-极重度气流受限组血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均高于轻-中度气流受限组,Li^[24]等研究表明,在 COPD 患者病情进展的同时,其肺组织和肺泡壁损伤程度随之增大,与其病情密切相关的 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 表达水平升高幅度更大,亦佐证了本研究观点。与此同时,本研究的 Pearson 相关性分析显示:COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平与 FEV₁/FVC 占预计值百分比、FEV₁%pred 均呈负相关($P < 0.05$);进一步表明了 COPD 气流受限程度增大与

FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平上调有关。由此不难看出,FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平在 COPD 患者中的表达水平与其肺功能呈负性关联。

COPD 患者的预后与其急性发作的频繁关系密切,而患者的气流受限程度和肺功能下降速度均是决定其急性发作的重要因素^[25]。Biondino^[26]等研究表明,提高对 COPD 患者急性发作的预测水平,及时予以防治措施以减少急性发作发生,被认为延缓肺功能下降的关键所在。有研究表明,急性发作频繁较大的 COPD 患者,机体易存在低氧血症,可能进一步炎症持续存在,加剧,血清 FIB 及 IL-6 的表达水平更高^[27]。对于已发生中重度气流受限的 COPD 患者,意味着肺泡通气异常程度更大,导致红细胞和单核细胞存活时间缩短,凋亡数量增多,引起 RDW、MDW 增大。鉴于炎症反应爆发和缺氧程度加剧均是 COPD 急性发作期的重要病理特征,故推测 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 在预测 COPD 急性发作上具有协同效应。从本研究表 4 结果可知,有急性加重患者较无急性发作患者,血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平均明显升高;该结果对预测 COPD 急性发作具有一定提示性作用。本研究使用 ROC 曲线分析,结果显示:血清 FIB、RDW、MDW 联合 IL-6 预测 COPD 急性发作的敏感度为 66.35%,特异度为 90.42%、AUC 为 0.912,说明上述指标联合预测 COPD 急性发作的效能较好。值得注意的是,FIB、RDW、MDW 和 IL-6 的检测均较为简便,耗时短,花费少,这为临床甄别急性发作高危的 COPD 患者提供了有利依据。

综上所述,不同程度 COPD 患者血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 的表达水平存在差异,血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与其肺功能密切相关,联合对急性发作具有一定预测价值。本研究创新之处在于揭示了 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 与 COPD 的关系,为研究其发病机制及治疗药物开辟了新途径。但受限于本研究规模较小,未分析患者治疗前后血清 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 水平的变化,有待日后动态监测患者治疗期间及随访期间 FIB、RDW、MDW 及 IL-6 水平的情况,明确上述指标在 COPD 诊治及预后评估中应用价值。

参考文献(References)

- [1] 李然,刘晓芳,孙永昌,等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者十年死亡危险因素分析[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(11): 1134-1140.
- [2] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.
- [3] Alshamari AH, Deli F, Kadhum HI, et al. Assessment of thyroid function tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Med Life, 2022, 15(12): 1532-1535.
- [4] Zhu YQ, Ma SP, Dong WG, et al. Correlation between serum interleukin-38 and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary embolism [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(12): 929-933.
- [5] Lu Z, Van Eeckhoutte HP, Liu G, et al. Necroptosis Signaling Promotes Inflammation, Airway Remodeling, and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(6): 667-681.
- [6] 郝兴亮,王莹莹,张建,等. 血清基质金属蛋白酶-12、纤维蛋白原、Clara 细胞分泌蛋白-16 联合临床特征预测慢性阻塞性肺疾病急

- 性加重期患者预后的风险[J].实用医学杂志, 2021, 37(4): 458-462.
- [7] Aslani MR, Amani M, Moghadas F, et al. Adipolin and IL-6 Serum Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Adv Respir Med*, 2022, 90(5): 391-398.
- [8] Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 453-461.
- [9] 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.
- [10] Chen J, Yin Y, Zhang Y, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence and Associated Risk Factors in Adults Aged 40 Years and Older in Southeast China: A Cross-Sectional Study During 2019-2020 [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17 (4): 2317-2328.
- [11] 杨晓芸, 李涛, 任英杰. 中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者 C 反应蛋白与肺功能急性加重次数的相关性研究 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(3): 326-328.
- [12] Sin DD. Blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: is there a life beyond plasma fibrinogen [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(9): 963-964.
- [13] Bai Y, Tao XN. Mean platelet volume combined red cell distribution width as biomarker of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary heart disease[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(12): 1122-1130.
- [14] 杨军, 袁开芬, 张婷玉, 等. 单核细胞 / 大血小板比率对慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺栓塞的诊断价值[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(9): 957-962.
- [15] Aslani MR, Abdollahi N, Matin S, et al. Effect of crocin of *Crocus sativus* L. on serum inflammatory markers (IL-6 and TNF- α) in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Br J Nutr*, 2023, 130(3): 446-453.
- [16] Liu F, Zhang X, Du W, et al. Diagnosis values of IL-6 and IL-8 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Investig Med*, 2021, 69(7): 1344-1349.
- [17] 毛森丽, 王晓霞, 李子红. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血炎症指标、脑钠肽、纤维蛋白原及 D-二聚体水平的检测及临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(11): 1348-1350.
- [18] 李书锐. 高敏 C 反应蛋白与白介素 -6 水平变化在慢性阻塞性肺疾病急性加重早期诊断中的价值[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5): 401-403.
- [19] Manon-Jensen T, Langholm LL, Rønnow SR, et al. End-product of fibrinogen is elevated in emphysematous chronic obstructive pulmonary disease and is predictive of mortality in the ECLIPSE cohort[J]. *Respir Med*, 2019, 160(10): 105814.
- [20] Sanchez-Azofra A, Gu W, Masso-Silva JA, et al. Inflammation biomarkers in OSA, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic obstructive pulmonary disease/OSA overlap syndrome [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(8): 1447-1456.
- [21] Aslani MR, Amani M, Moghadas F, et al. Adipolin and IL-6 Serum Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Adv Respir Med*, 2022, 90(5): 391-398.
- [22] 李若倩, 刘云, 李若然. 外周血红细胞分布宽度和超敏 C-反应蛋白水平检测在慢性阻塞性肺疾病诊断中的价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(3): 123-125, 137.
- [23] 孙霞, 张志鹏, 温煦, 等. 慢性阻塞性肺病患者外周血单个核细胞自噬与疾病状态的相关性研究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(3): 238-244.
- [24] Li FJ, Suroli R, Singh P, et al. Fibrinogen mediates cadmium-induced macrophage activation and serves as a predictor of cadmium exposure in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(4): 593-606.
- [25] Copcuoglu Z, Oruc OA. Diagnostic Accuracy of Optic Nerve Sheath Diameter Measured With Ocular Ultrasonography in Acute Attack of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *J Ultrasound Med*, 2023, 42(5): 989-995.
- [26] Biondino D, De Luca M, Gioia M, et al. Comment on: Diagnostic Accuracy of Optic Nerve Sheath Diameter Measured With Ocular Ultrasonography in Acute Attack of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *J Ultrasound Med*, 2023, 42(8): 1899.
- [27] Gao S, Duan Y, Chen J, et al. Evaluation of Blood Markers at Admission for Predicting Community Acquired Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *COPD*, 2021, 18 (5): 557-566.