

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220124.0853.002.html\(2022-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220124.0853.002.html(2022-01-25))

NLR、PLR 及 RCI 对慢性阻塞性肺疾病严重程度的预测价值

喻 瑞,黎友伦[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016)

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、红细胞指数(RCI)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)严重程度的预测价值。**方法** 收集该院 2019 年 11 月至 2020 年 12 月的稳定期 COPD 患者 140 例,依据 COPD 全球倡议(GOLD)分为轻-中度组(GOLD 1~2 级)和重-极重度组(GOLD 3~4 级)。通过皮尔逊相关系数分析 NLR、PLR、RCI 与第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价其对预测 COPD 疾病严重程度的价值。**结果** 重-极重度组的 NLR 值明显高于轻-中度组($P=0.013$)。NLR、PLR 与 FEV₁ 均呈负相关($r=-0.227$ 、 -0.207 , $P=0.007$ 、 0.014),FEV₁ 与 RCI 无相关性($r=-0.069$, $P=0.418$)。在预测 COPD 严重程度方面,3 个指标中 NLR 更具预测价值。在其截断值为 2.58,特异度和灵敏度分别为 59.00%、71.00%,曲线下面积(AUC)为 0.622(95%CI:0.528~0.717, $P=0.013$)。依据 NLR 截断值分组,与低 NLR 组(NLR<2.58)相比,高 NLR 组(NLR≥2.58)的 FEV₁、FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%pre)和用力肺活量(FVC)均降低($P<0.001$)。在非频繁加重 COPD 患者中,NLR 截断值为 2.79,特异度和灵敏度分别为 74.50%、65.80%,AUC 为 0.662(95%CI:0.545~0.779, $P=0.009$)。**结论** NLR 是比 PLR、RCI 更好的生物标志物,可用于评估 COPD 患者肺功能和疾病严重程度,尤其在非频繁加重的 COPD 患者中应用效果较好。

[关键词] 中性粒细胞/淋巴细胞比值;血小板/淋巴细胞比值;红细胞指数;慢性阻塞性肺疾病;预测价值**[中图分类号]** R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)11-1902-06

Predictive value of NLR, PLR and RCI for severity of chronic obstructive pulmonary disease

YU Rui, LI Youlun[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of the neutrophil/lymphocyte ratio(NLR), platelet/lymphocyte ratio(PLR) and red cell index(RCI) for the severity in the patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** One hundred and forty patients with stable stage of COPD in this hospital from November 2019 to December 2020 were collected and divided into the mild-to-moderate(GOLD type 1-2) group and severe-to-extremely severe(GOLD type 3-4) group according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease(GOLD). The Pearson correlation coefficient was used to analyze the relationship between NLR, PLR and RCI with forced expiratory volume at 1 second(FEV₁). The receiver operating characteristic(ROC) curve was adopted to evaluate the value of NLR, PLR and RCI in predicting the severity of COPD. **Results** The NLR value of the severe-to-extremely severe group was significantly higher than that of the mild-to-moderate group($P=0.013$). NLR($r=-0.227$, $P=0.007$) and PLR($r=-0.207$, $P=0.014$) were negatively correlated with FEV₁, and had no correlation with RCI. In the aspect of predicting the severity of COPD, NLR had more predictive value among 3 indicators. When the NLR cut-off value was 2.58, its sensitivity was 71.00% and specificity was 59.00%, and the area under the curve(AUC) was 0.622(95%CI:0.528-0.717, $P=0.013$). In grouping according to the NLR cut-off values, compared with the low NLR group(NLR<2.58), FEV₁, FEV₁ as percentage of predicted volume(FEV₁%pre) and forced vital capacity(FVC) in the high NLR group(NLR≥2.58) all were decreased($P<0.001$). In the patients with infrequently aggravated COPD, the NLR cut-off value was 2.79, its sensitivity was 65.80% and specificity

was 74.50%, and AUC was 0.662 (95%CI: 0.545–0.779, $P=0.009$). **Conclusion** NLR is a better biomarker than PLR and RCI, can be used to evaluate the lung function and severity in the patients with COPD, especially its application effect in the patients with infrequently aggravated COPD is better.

[Key words] neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio; red cell index; chronic obstructive pulmonary disease; predictive value

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的慢性气道炎症性疾病,全球有超过3亿人患COPD^[1]。其主要发病机制是气道和(或)肺实质对环境刺激产生的慢性炎症反应,最终导致气道阻塞、气流受限^[2]。而反映炎症状态的生物标志物成为评估COPD疾病严重程度,预测疾病恶化和预后的潜在指标。近年较多研究提出,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)^[3-5]、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)^[6]在评估COPD疾病严重程度方面具有一定的价值。此外,考虑COPD患者常存在缺氧,机体中红细胞计数(red blood cell count, RBC)和血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平可代偿性升高,有研究者提出一个新的生物指标红细胞指数(red cell index, RCI)^[7-8]。因此,本研究旨在比较NLR、PLR、RCI与COPD患者肺功能、疾病严重程度的相关关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

依据2019年COPD全球倡议(GOLD)诊断标准,连续收集2019年11月至2020年12月在本院呼吸内科门诊就诊,完成了肺功能检测、血常规检查的稳定期COPD患者。排除标准:年龄小于40岁;合并哮喘、尘肺、肺结核、肺部恶性肿瘤、间质性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、消化道出血、肝硬化、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、血液系统疾病;临床资料不完整;处于疾病急性加重期。最终纳入140例稳定期COPD患者,其中男104例(74.29%),女36例(25.71%),平均年龄(66.39±10.03)岁。

1.2 方法

参照文献[9-10]的研究,收集和分析患者的一般资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、前1年急性加重史,完善呼吸困难问卷(modified medical research council, mMRC)、COPD自我评估测试(COPD assessment test, CAT),并进行综合症状评估^[2]。实验室指标包括:RBC、淋巴细胞(lymphocytes, LYM)绝对值、血小板计数(platelets, PLT)、中性粒细胞(neutrophil absolute count, NEUT)绝对值、Hb、嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)绝对值、嗜碱性粒细胞(basophils, BASO)绝对值、单核细胞(monocytes, MONO)绝对值等相关指标,同时计算COPD患者的NLR(NEUT/LYM)、PLR(PLT/LYM)、RCI(RBC×Hb/LYM×PLT)。

肺功能检测质控严格按照美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)和欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)推荐的操作指南及标准执行^[11],测定第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、FEV1占预计值百分比(FEV1 as percentage of predicted volume, FEV1%pred)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、PEF占预计值百分比(PEF%pred)等指标。依据GOLD诊断标准,将患者分为轻-中度组(GOLD 1~2级, $n=78$)和重-极重度组(GOLD 3~4级, $n=62$),比较两组患者的基本情况。通过皮尔逊相关性分析探讨NLR、PLR、RCI与肺功能的关系,根据受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析比较NLR、PLR、RCI在COPD疾病严重程度中的预测能力和价值。依据NLR截断值将140例患者,分为低NLR组($NLR<2.58$, $n=64$)和高NLR组($NLR\geq 2.58$, $n=76$),比较两组患者的肺功能指标。进一步在非频繁加重COPD患者(前1年急性加重史小于2次/年, $n=89$)中,通过绘制ROC曲线分析上述3个指标在非频繁加重的COPD患者中,对COPD疾病严重程度的预测价值。该研究方案通过本医院伦理审批。

1.3 统计学处理

采用SPSS25.0进行统计分析,并用GraphPad Prism 8.0绘图。连续变量进行正态性检验,服从正态分布的变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,服从非正态分布的采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用独立样本 t 检验、非参数检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用双变量Pearson进行相关性分析;利用ROC曲线及约登指数评价预测COPD疾病严重程度,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征及实验室相关指标比较

两组患者在性别、年龄、吸烟指数、前1年急性加重次数方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。轻-中度组患者的BMI明显高于重-极重度组,而mMRC等级和CAT评分明显低于重-极重度组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。重-极重度组的NEUT高于轻-中度组($P=0.019$);LYM低于轻-中度组,但差异无统计学意义($P=0.168$)。重-极重度组的NLR值明显高于轻-中度组($P=$

0.013);但两组患者 PLR、RCI 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 NLR、PLR 及 RCI 在全组 COPD 患者中的诊断价值

2.2.1 NLR、PLR 及 RCI 与 FEV₁ 的相关性分析

皮尔逊相关系数分析显示, NLR、PLR 与 FEV₁ 呈负相关($r=-0.227$ 、 -0.207 , $P=0.007$ 、 0.014), 而 RCI 与 FEV₁ 无相关性($r=-0.069$, $P=0.418$), 见图 1。

表 1 COPD 患者的临床特征比较

项目	全组($n=140$)	轻-中度组($n=78$)	重-极重度组($n=62$)	$t/\chi^2/z$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.39±10.03	66.64±11.49	66.02±7.78	0.366	0.715
性别[$n(\%)$]				0.135	0.714
男	104(74.29)	57(54.81)	47(45.19)		
女	36(25.71)	21(58.33)	15(41.67)		
BMI[$M(P_{25}, P_{75})$]	22.76(20.31,24.97)	23.70(21.60,25.41)	21.78(19.87,23.31)	-3.371	0.001
吸烟指数	600(0~800.00)	400(0~881.25)	600(0~800.00)	-0.983	0.325
mMRC 等级[$n(\%)$]				7.656	0.006
≤2	108(77.14)	67(62.04)	41(37.96)		
>2	32(22.86)	11(34.38)	21(65.62)		
CAT 评分[$M(P_{25}, P_{75})$]	11(9,14)	11(8,12)	12(10,16)	-3.038	0.002
前 1 年急性加重次数[$n(\%)$]				0.250	0.617
<2 次	89(63.57)	51(57.30)	38(42.70)		
≥2 次	51(36.43)	27(52.94)	24(47.06)		

表 2 COPD 患者实验室相关指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	全组($n=140$)	轻-中度组($n=78$)	重-极重度组($n=62$)	Z	P
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.57(4.26,4.98)	4.53(4.15,4.92)	4.63(4.31,4.98)	-0.917	0.359
Hb(g/L)	142.00(129.00,154.00)	139.00(127.00,153.25)	143.00(131.75,155.25)	-0.797	0.425
PLT($\times 10^9/L$)	200.00(155.00,247.00)	201.00(155.75,239.00)	198.50(153.50,255.00)	-0.659	0.510
MONO($\times 10^9/L$)	0.49(0.39,0.64)	0.47(0.38,0.61)	0.53(0.40,0.66)	-1.337	0.181
NEUT($\times 10^9/L$)	4.47(3.38,5.50)	4.03(3.27,5.22)	4.83(3.89,6.09)	-2.341	0.019
EOS($\times 10^9/L$)	0.13(0.05,0.21)	0.12(0.06,0.20)	0.16(0.05,0.22)	-0.435	0.664
BASO($\times 10^9/L$)	0.02(0.01,0.04)	0.02(0.01,0.04)	0.03(0.01,0.04)	-0.273	0.785
LYM($\times 10^9/L$)	1.62(1.23,1.95)	1.73(1.31,1.97)	1.56(1.17,1.87)	-1.378	0.168
NLR	2.71(2.05,3.92)	2.44(1.79,3.38)	2.99(2.39,4.55)	-2.479	0.013
PLR	118.31(94.22,177.91)	110.36(92.36,151.03)	126.67(94.53,190.94)	-1.619	0.105
RCI	1.95(1.44,3.11)	1.94(1.39,3.13)	1.98(1.49,3.12)	-0.319	0.750

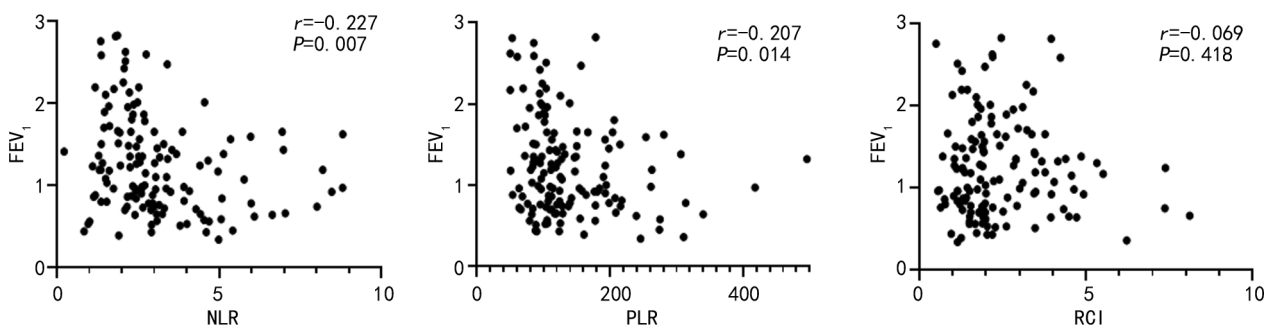


图 1 NLR、PLR 和 RCI 与 FEV₁ 的相关性分析

2.2.2 ROC 曲线分析

绘制 ROC 曲线评价 NLR、PLR、RCI 对 COPD

疾病严重程度的预测价值,见图2。结果显示,在NLR截断值为2.58时,其预测疾病严重程度的特异度和灵敏度分别为59.00%、71.00%,AUC为0.622(95%CI:0.528~0.717, $P=0.013$)。PLR、RCI的AUC分别为0.580(95%CI:0.484~0.676, $P=0.105$)、0.516(95%CI:0.419~0.613, $P=0.750$),见表3。

表3 NLR、PLR、RCI预测COPD疾病严重程度的诊断价值

指标	截断值	AUC	P	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
NLR	2.58	0.622	0.013	0.528~0.717	71.00	59.00
PLR	157.20	0.580	0.105	0.484~0.676	38.70	79.50
RCI	3.73	0.516	0.750	0.419~0.613	21.00	87.20

2.2.3 低、高NLR组患者的肺功能相关指标比较

表4 全组及低、高NLR组患者的肺功能相关指标比较[M(P_{25} , P_{75})]

项目	全组(n=140)	低NLR组(n=64)	高NLR组(n=76)	Z	P
FEV1	1.13(0.76,1.58)	1.36(0.94,1.96)	0.94(0.70,1.34)	-4.22	<0.001
FEV1%pred	52.50(37.00,70.00)	59.50(47.25,80.93)	45.00(34.25,62.00)	-3.76	<0.001
FVC	2.42(1.92,3.13)	2.85(2.19,3.37)	2.20(1.74,2.73)	-3.68	<0.001
FVC%pred	88.00(69.50,102.75)	96.50(82.25,107.00)	82.00(66.00,96.00)	-3.65	<0.001
FEV1/FVC	46.72(38.66,57.92)	49.79(40.41,65.09)	44.09(37.22,52.90)	-2.48	0.013
PEF	3.06(2.07,4.37)	3.92(2.53,5.28)	2.53(1.75,3.60)	-4.00	<0.001
PEF%pred	47.05(30.90,69.35)	54.65(38.90,87.20)	39.45(28.50,53.60)	-3.79	<0.001

2.3 NLR、PLR及RCI在非频繁加重的稳定期COPD患者中的诊断价值

在非频繁加重COPD患者(n=89)中,NLR在诊断COPD疾病严重程度时,其截断值为2.79,特异度和灵敏度分别为74.50%、65.80%,AUC值为0.662(95%CI:0.545~0.779, $P=0.009$);PLR和RCI诊断价值不明显($P>0.05$),见图3、表5。

与高NLR组患者比较,低NLR组COPD患者的FEV1、FEV1%pre、FVC、FEV1/FVC等指标均较高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

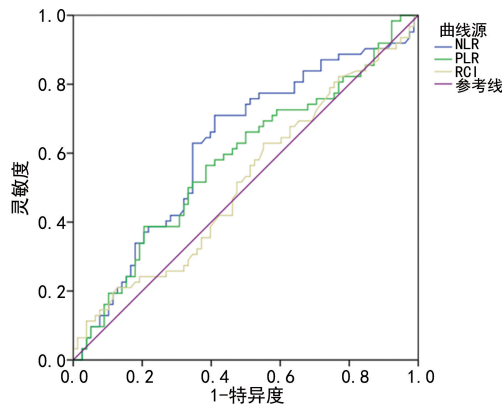


图2 NLR、PLR、RCI预测COPD疾病严重程度的ROC曲线

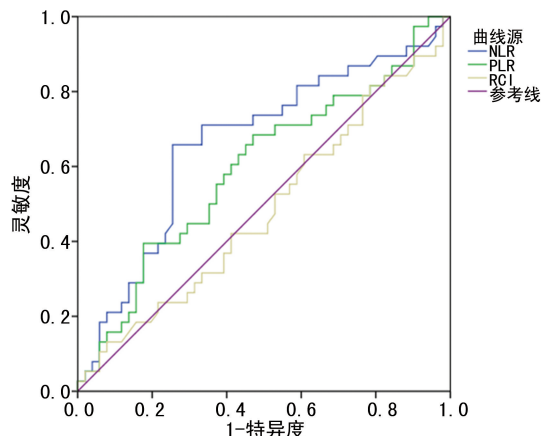


图3 非频繁加重COPD患者NLR、PLR、RCI的ROC曲线

表5 NLR、PLR、RCI在非频繁加重COPD患者疾病严重程度诊断中的价值

指标	截断值	AUC	P	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
NLR	2.79	0.662	0.009	0.545~0.779	65.80	74.50
PLR	157.00	0.595	0.127	0.474~0.716	39.50	82.40
RCI	4.44	0.483	0.791	0.361~0.606	13.20	92.20

3 讨论

COPD病程发展的不同与全身炎症水平相关,反映疾病严重程度的生物标志物越来越受到关注。近年来,有研究发现,NLR、PLR、RCI与COPD患者疾病严重程度、恶化、死亡相关。其主要机制可能是NEUT在气道聚集活化,释放炎症细胞因子和蛋白水解酶,使蛋白酶-抗蛋白酶系统失衡,破坏肺泡组织^[4,12-14]。此外,LYM降低与多种疾病预后不良相关,是病死率增加的重要预测因素。COPD患者频繁加重使LYM过度凋亡,同时COPD患者年龄、营养不良也与LYM减少相关^[15]。而血小板在炎症和免疫介导的反应中发挥重要的调节作用,可明显增加白

细胞中弹性蛋白酶的活性,导致肺弹性蛋白水平下降,肺弹性丧失,同样促进了肺气肿的形态学改变^[6,16]。同时 COPD 患者常合并缺氧,进而 RBC、Hb 可代偿性增加^[7-8]。虽现已有较多研究发现上述生物标志物在 COPD 中的诊断价值,但在本研究中,通过对这 140 例稳定期 COPD 患者的相关资料进行分析,直接比较了 NLR、PLR、RCI 3 个指标与肺功能的相关关系,探讨了上述指标作为预测 COPD 疾病严重程度的应用价值。

有研究表明,NLR 与 COPD 疾病状态相关,急性加重期 COPD 患者 NLR 水平高于稳定期 COPD 患者,而稳定期 COPD 患者高于健康对照组^[5-6,10,17]。而在本研究中,进一步以稳定期 COPD 患者为研究对象,依据 GOLD 指南进行分组。结果发现,轻-中度 COPD 患者的 NLR 值明显低于重-极重度 COPD 患者(2.44 vs. 2.99, $P=0.013$),但 PLR、RCI 水平在两组之间无差异。进一步行相关性分析发现 NLR、PLR 与 FEV1 均呈显著负相关($r=-0.227$ 、 -0.207 , $P=0.007$ 、 0.014),但 RCI 与 FEV1 未见明显相关性。同样,在 GAO 等^[18]的纵向队列研究中发现 NLR 每增加 1 个单位,FEV1 平均值下降 0.021($P<0.001$)^[9]。但在 HUANG 等^[7]的研究结果中发现,RCI 与 FEV1%pred 呈明显负相关($r=-0.302$, $P=0.004$),而 NLR、PLR 与 FEV1%pred 未见相关性。

本研究中 COPD 患者疾病严重程度的 ROC 曲线结果显示,较高的 NLR 水平与更差的肺功能、重-极重度 COPD 相关($AUC=0.622$, $P=0.013$),且在非频繁加重的 COPD 患者中诊断价值更明显($AUC=0.662$, $P=0.009$)。相反,PLR 和 RCI 诊断价值并不明显。但在 HUANG 等^[7]的研究中,发现 RCI ($AUC=0.729$, $P=0.001$)对于 COPD 疾病严重程度的预测价值明显高于 NLR ($AUC=0.654$, $P=0.020$)和 PLR ($AUC=0.611$, $P=0.095$)。RCI 是影响 COPD 患者肺功能的独立因素($OR=4.27$, $P=0.004$)。两项研究结果不一致可能归因于人群地区、采血时间、血液分析及肺功能检测仪器不同。且现关于 RCI 的研究较少,仍需前瞻性研究进一步去验证 RCI 预测 COPD 疾病严重程度的价值。

YE 等^[19]研究发现,NLR 可能是 COPD 患者病情恶化的独立预测因子,在 COPD 患者中,高 NLR 可能与较高的病死率相关。NLR 预测急性加重期 COPD 患者住院期间病死率的临界值分别为 6.90^[4]、5.92^[3]、8.13^[20]、6.24^[21]。虽然上述结果并不相近,但上述研究中,NLR 对住院 COPD 患者的病死率预测是准确的。对于 PLR,在 YAO 等^[21]的研究中发现,在其截断值为 182.68 时,预测住院期间死亡风险具有较高的灵敏度(64.86%)和特异度(58.27%)。但有研究发现,PLR 与急性加重期 COPD 患者住院病死率增加无明显相关性,同时在预测住院期间病死

率方面价值较差^[4]。样本量大小、采血时间、地区差异可能导致结果不同,仍需进一步加大样本量对 PLR 预测 COPD 住院期间病死率价值的研究。

以往的研究主要依据疾病状态进行分组,比较急性加重期与稳定期 COPD 患者的上述指标的关系。而在本研究中,依据 GOLD 指南进行分组,进一步细化分析稳定期 COPD 患者的 NLR、PLR、RCI 与肺功能、疾病严重程度的关系。本研究结果进一步证明,在 COPD 患者的任何疾病状态下,NLR 在评估肺功能、疾病严重程度方面均有一定的价值。且目前临床主要依据动脉血气分析结果评估疾病严重程度,但动脉穿刺操作困难,可能导致穿刺部位血肿、动脉血栓形成等,且稳定期 COPD 患者多拒绝行动脉穿刺术。基于血常规结果提出的新指标更具有方便、易行等优点。

本研究是单中心回顾性研究,仅纳入中国重庆地区门诊随访的稳定期 COPD 患者,有其固有限制。COPD 是一种异质性疾病,男、女性患者之间,在疾病严重程度、并发症和预后方面有明显差异。本研究中样本量较小,且纳入的 COPD 患者以男性(74.29%)居多。可能影响上述生物标志物作为女性 COPD 患者疾病严重程度指标的有效性。现需要开展多中心前瞻性队列研究,进一步比较 NLR、PLR、RCI 在 COPD 患者中的预测价值差异。

综上所述,NLR 在诊断 COPD 疾病严重程度方面优于 PLR、RCI,具有较好的价值、灵敏度和特异度。NLR 因其方便、易行的特性,值得在临床被广泛应用。

参考文献

- [1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] EMAMI A M, ALAVI-NAEINI N. Evaluation of the relationship of neutrophil-to lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with in-

- hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(4):382-388.
- [5] GUO R, LI J, MA X, et al. The predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(9):929-936.
- [6] ZINELLU A, PALIOGIANNIS P, SOTGIU E, et al. Platelet count and platelet indices in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *COPD*, 2021, 18(2):231-245.
- [7] HUANG Y, WANG J, SHEN J, et al. Relationship of red cell index with the severity of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:825-834.
- [8] GUANG Y, JIE Z, FENG D, et al. Surrogate scale for evaluating respiratory function based on complete blood count parameters[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(5):e22385.
- [9] LEE H, UM S J, KIM Y S, et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0156511.
- [10] LEE S J, LEE H R, LEE T W, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(5):891-898.
- [11] American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies: American thoracic society[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144(5):1202-1218.
- [12] GRAY R D, IMRIE M, BOYD A C, et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation[J]. *J Cyst Fibros*, 2010, 9(3):193-198.
- [13] 陈杰, 孙耕耘. 慢性阻塞性肺疾病频繁加重的多因素分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(3):341-344.
- [14] SØRENSEN A K, HOLMGAARD D B, MYGIND L H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality—a cohort study[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12:20.
- [15] KARADENIZ G, AKTOGU S, ERER O F, et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(7):701-710.
- [16] MALLAH H, BALL S, SEKHON J, et al. Platelets in chronic obstructive pulmonary disease: an update on pathophysiology and implications for antiplatelet therapy[J]. *Respir Med*, 2020, 171:106098.
- [17] PALIOGIANNIS P, FOIS A G, SOTGIA S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(8):e12984.
- [18] GAO X, COULL B, LIN X, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with pulmonary function in a 30-Year longitudinal study of US veterans[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e2010350.
- [19] YE Z, AI X, LIAO Z, et al. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(28):e16371.
- [20] TENG F, YE H, XUE T. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0204377.
- [21] YAO C Y, LIU X L, TANG Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:2285-2290.