

外周血 miR-181a 对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 28 d 死亡的预测价值*

王慧¹ 杨淼¹ 任慧敏¹ 韩树池¹ 薛乾隆¹ 韩宝华¹

[摘要] **目的:** 研究外周血 miR-181a 对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者(AECOPD)28 d 死亡的预测价值。**方法:** 选择 2017 年 10 月—2019 年 12 月期间在我院住院治疗的 AECOPD 患者作为 AECOPD 组, 同期在门诊就诊的稳定期 COPD 患者作为稳定期 COPD 组、体检的健康者作为对照组。检测外周血 miR-181a 的表达水平及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-8 的含量。观察 AECOPD 患者的 28 d 死亡情况, 采用 ROC 曲线分析 miR-181a、TNF- α 、IL-6、IL-8 对 28 d 死亡的预测价值, 采用 Kaplan-Meier 曲线分析 miR-181a、TNF- α 、IL-6、IL-8 与 28 d 死亡的相关性, 采用 COX 回归分析 28 d 死亡的影响因素。**结果:** AECOPD 组患者外周血 miR-181a 的表达水平明显低于稳定期 COPD 组及对照组, 血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量明显高于稳定期 COPD 组及对照组($P < 0.05$)且 miR-181a 与 TNF- α 、IL-6、IL-8 具有负相关关系; 经 ROC 曲线分析, miR-181a、TNF- α 、IL-6 对 AECOPD 患者 28 d 死亡具有预测价值; 经 Kaplan-Meier 曲线分析, AECOPD 组中低 miR-181a 表达及高 TNF- α 、IL-6 含量患者的 28 d 累积死亡率较高; 经 COX 回归分析, miR-181a、TNF- α 是 AECOPD 患者 28 d 死亡的影响因素。**结论:** AECOPD 患者外周血 miR-181a 表达减少且与促炎因子释放及 28 d 累积死亡率增加有关, 对 28 d 死亡具有预测价值。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重; miR-181a; 促炎因子; 预后; 预测

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2021.11.010

[中图分类号] R563.9 **[文献标志码]** A

Predictive value of miR-181a in peripheral blood on 28 day death in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WANG Hui¹ YANG Miao¹ REN Huimin¹ HAN Shuchi¹ XUE Qianlong¹ HAN Baohua¹

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

Corresponding author: WANG Hui, E-mail: wangh011@163.com

Abstract Objective: To study the predictive value of miR-181a in peripheral blood on 28 day death in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods:** AECOPD patients hospitalized in our hospital from October 2017 to December 2019 were selected as AECOPD group, stable COPD patients in the outpatient department during the same period were selected as stable COPD group, and healthy people in physical examination were selected as control group. The expression of miR-181a in peripheral blood and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6) and interleukin-8(IL-8) were detected. The 28 day death of AECOPD patients was observed. ROC curve was used to analyze the predictive value of miR-181a, TNF- α , IL-6, IL-8 on 28 d death. Kaplan Meier curve was used to analyze the correlation between miR-181a, TNF- α , IL-6, IL-8 and 28 d death. COX regression was used to analyze the influencing factors of 28 d death. **Results:** The expression level of miR-181a in peripheral blood of AECOPD group was significantly lower than that of stable COPD group and control group, serum TNF- α , IL-6, IL-8 levels were significantly higher than those of stable COPD group and control group($P < 0.05$), and miR-181a was negatively correlated with TNF- α , IL-6 and IL-8; ROC curve analysis showed that, miR-181a, TNF- α , IL-6 had predictive value for 28 day death of AECOPD patients; Kaplan Meier analysis curve showed that 28 d cumulative mortality of AECOPD patients with low miR-181a expression and high TNF- α , IL-6 levels significantly increased; COX regression analysis showed that miR-181a and TNF- α were the influencing factors of 28 day death of AECOPD patients. **Conclusion:** the expression of miR-181a in peripheral blood of patients with AECOPD decreases, which relates to the increasing pro-inflammatory factors and t 28 day cumulative mortality, which also has predictive value for 28 day death.

Key words acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; miR-181a; proinflammatory factors; prognosis; prediction

* 基金名称: 2019 年度河北省医学科学研究课题计划 (No: 20190903)

¹ 河北北方学院附属第一医院急诊科 (河北张家口, 075000)

通信作者: 王慧, E-mail: wangh011@163.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease)是以不完全可逆性气流受限为特征的呼吸系统慢性疾病,COPD 急性加重(AECOPD)是 COPD 病情发展过程中造成患者住院及死亡的最常见原因。流行病学资料显示,住院治疗的 AECOPD 患者即使接受正规治疗,28 d 或 30 d 的死亡率仍达到 10%~21%^[1-2]。在临床实践中,在 AECOPD 发病的早期准确评估病情并预测预后能够为针对性地制定诊疗方案提供指导。

炎症反应级联放大激活在 AECOPD 的发生发展中起重要作用,TNF- α 、IL-6、IL-8 是重要的促炎细胞因子。微小 RNA(microRNA, miR)是一类在转录后水平调节基因表达的小分子 RNA,多种 miRs 参与气道炎症反应及促炎细胞因子的调控,多项临床研究将外周血 miRs 作为评价 COPD 病情的标志物^[3-5]。梁珍珍等^[6]的基础实验研究显示,在香烟提取物刺激大鼠肺泡巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-6、IL-8 等促炎因子的过程中 miR-181a 表达减少,过表达 miR-181a 起到抑炎作用、能够减少多种促炎因子的分泌;Xie 等^[7]的临床研究发现,稳定期 COPD 患者外周血 miR-181a 表达减少,但 miR-181a 在 AECOPD 发病过程中的变化及其对炎症反应及预后的影响尚不清楚。因此,本研究将观察外周血 miR-181a 与 AECOPD 患者炎症反应激活的相关性及其对 28 d 死亡的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 10 月—2019 年 12 月期间在我院住院治疗的 90 例 AECOPD 患者作为 AECOPD 组。另取同期在我院门诊复诊的 75 例稳定期 COPD 患者作为稳定期 COPD 组、体检的 75 例健康者作为对照组,稳定期 COPD 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[8]中的诊断标准。AECOPD 组中,男 54 例,女 36 例;年龄(67.11 \pm 14.24)岁。稳定期 COPD 组中,男 48 例,女 27 例;年龄(65.33 \pm 13.19)岁。对照组中,男 45 例,女 30 例;年龄(59.77 \pm 14.18)岁。3 组受试者均取得知情同意且 3 组间一般资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得医院伦理委员会的批准。

入组标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[8]中 COPD 的诊断标准及急性加重的诊断标准;②临床资料完整;③留取外周抗凝血样本及血清样本。

排除标准:①合并支气管哮喘、肺结核、气胸、肺栓塞等呼吸系统疾病;②急性心脑血管疾病、心力衰竭、自身免疫性疾病、恶性肿瘤;③合并其他感染性疾病。

1.2 外周血 miR-181a 表达的检测

在血常规管中采集 AECOPD 组患者、稳定期 COPD 组患者、对照组志愿者的肘静脉抗凝血 3~5 mL,采用 miR 提取分离试剂盒(北京天根公司)分离外周血中的 miR,而后采用 miR cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根公司)将外周血中提取得到的 miR 反转录为 cDNA,最后采用 miR 荧光定量检测试剂盒(北京天根公司)进行 PCR 反应,体系如下:cDNA 2 μ L、PreMix 10 μ L、10 μ mol/L 上游引物及试剂盒中通用下游引物各 0.4 μ L、去离子水补足至 20.0 μ L。在荧光定量 PCR 仪(Bio-rad 公司)进行 PCR 扩增,程序如下:95 $^{\circ}$ C 15 min 后 94 $^{\circ}$ C 20 s、60 $^{\circ}$ C 34 s、重复 40 个循环。扩增结束后生存循环曲线、得到循环阈值,以 U6 为内参、计算 miR-181a 的表达量。按照 miR-181a 表达量的中位数分为高表达和低表达的 AECOPD 患者。

1.3 血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的检测

在生化管内采集 AECOPD 组患者、稳定期 COPD 组患者、对照组志愿者肘静脉血 3~5 mL,静置 15~20 min 后 3000 r/min 离心 20 min,分离上层血清并采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海西唐公司)检测 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量。按照 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的中位数分为高含量和低含量的 AECOPD 患者。

1.4 AECOPD 患者 28 d 预后的评价

查阅 AECOPD 患者的病历资料,根据入院后 28 d 的生存情况评价预后,预后结局包括生存和死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件及 GraphPad Prism5.0 软件进行统计分析及绘图,3 组间计量资料的比较采用单因素方差分析、两两比较采用 LSD- t 检验;采用 ROC 曲线分析 miR-181a 及 TNF- α 、IL-6、IL-8 预测 28 d 死亡的价值;采用 Kaplan-Meier 曲线及 Log-rank 检验分析 28 d 累积死亡率的差异;采用 COX 回归模型分析 28 d 死亡的影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AECOPD 组、稳定期 COPD 组及对照组 miR-181a、TNF- α 、IL-6、IL-8 的比较

与对照组比较,AECOPD 组、稳定期 COPD 组患者外周血 miR-181a 的表达水平明显降低,血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);AECOPD 组患者外周血 miR-181a 的表达水平明显低于稳定期 COPD 组,血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量明显高于稳定期 COPD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间 miR-181a、TNF-α、IL-6、IL-8 的比较

组别	例数	miR-181a	TNF-α/(ng · mL ⁻¹)	IL-6/(ng · mL ⁻¹)	IL-8/(pg · mL ⁻¹)
对照组	75	0.94 ± 0.25	13.47 ± 2.99	45.61 ± 8.14	5.02 ± 0.84
稳定期 COPD 组	75	0.71 ± 0.18 ¹⁾	19.35 ± 3.32 ¹⁾	67.57 ± 15.47 ¹⁾	7.48 ± 1.99 ¹⁾
AECOPD 组	90	0.50 ± 0.20 ¹⁾²⁾	30.85 ± 4.18 ¹⁾²⁾	103.21 ± 19.09 ¹⁾²⁾	11.71 ± 2.51 ¹⁾²⁾

与对照组比较,¹⁾P<0.05;与稳定期 COPD 组患者比较,²⁾P<0.05。

2.2 AECOPD 组患者外周血 miR-181a 与血清 TNF-α、IL-6、IL-8 的相关性

经 Pearson 检验, AECOPD 组患者外周血 miR-181a 的表达水平与血清 TNF-α、IL-6、IL-8 含量呈负相关, 见图 1。

2.3 外周血 miR-181a 与血清 TNF-α、IL-6、IL-8 预测 AECOPD 组患者 28 d 死亡的 ROC 曲线分析

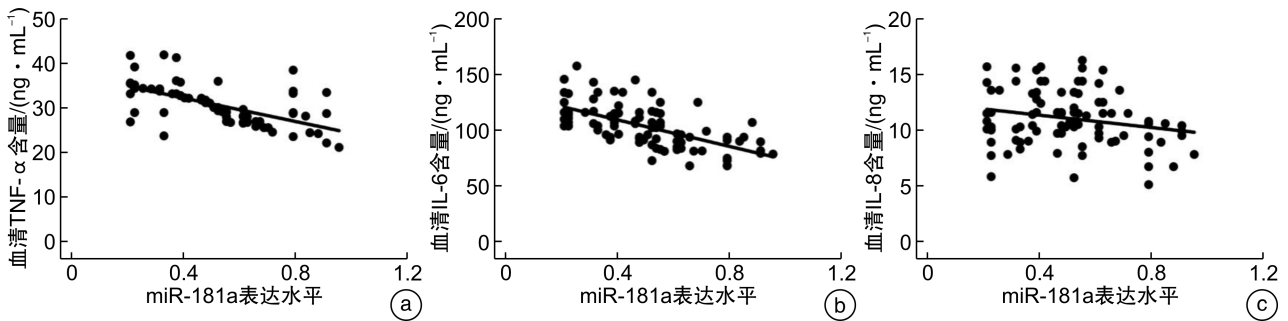
外周血 miR-181a 与血清 TNF-α、IL-6、IL-8 预测 AECOPD 组患者 28 d 死亡的 ROC 曲线下面积分别为 0.8248 (95% CI: 0.7284 ~ 0.9212, P = 0.000)、0.7203 (95% CI: 0.5978 ~ 0.8428, P = 0.004)、0.7272 (95% CI: 0.6189 ~ 0.8356, P = 0.003)、0.5748 (95% CI: 0.4235 ~ 0.7262, P = 0.3279)。见图 2。

2.4 AECOPD 组患者 miR-181a、TNF-α、IL-6、IL-8 与 28 d 死亡的相关性

绘制 AECOPD 组患者 28 d 死亡的 Kaplan-Meier 曲线, 经 Log-rank 检验可知: 与 miR-181a 低表达患者比较, miR-181a 高表达患者的 28 d 累积死亡率明显降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 与 TNF-α、IL-6 低含量患者比较, TNF-α、IL-6 高含量患者的 28 d 累积死亡率明显增加, 差异有统计学意义 (P < 0.05); IL-8 低含量与高含量患者 28 d 累积死亡率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见图 3。

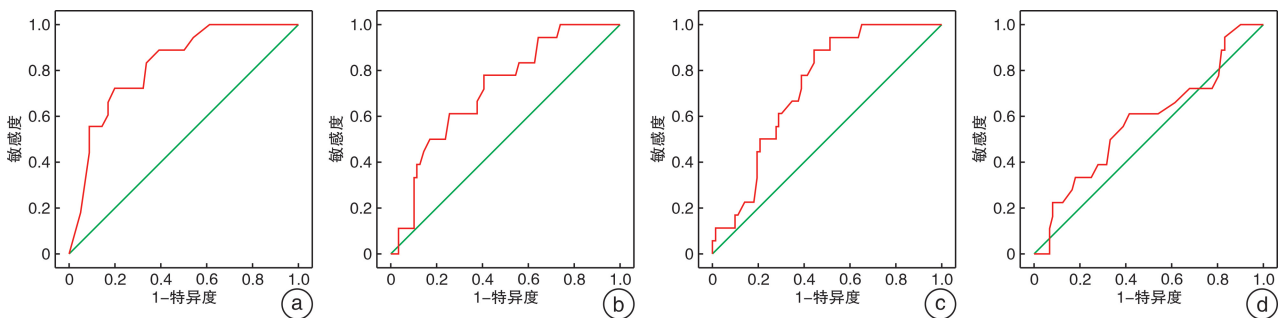
2.5 AECOPD 组患者 28 d 死亡的 COX 回归分析

以 AECOPD 组患者 28 d 预后作为因变量, 以 Kaplan-Meier 曲线分析有统计学差异的 miR-181a、TNF-α、IL-6 作为自变量, 在 COX 回归模型中进行分析可知: miR-181a、TNF-α 是 AECOPD 组患者 28 d 死亡的影响因素。见表 2。



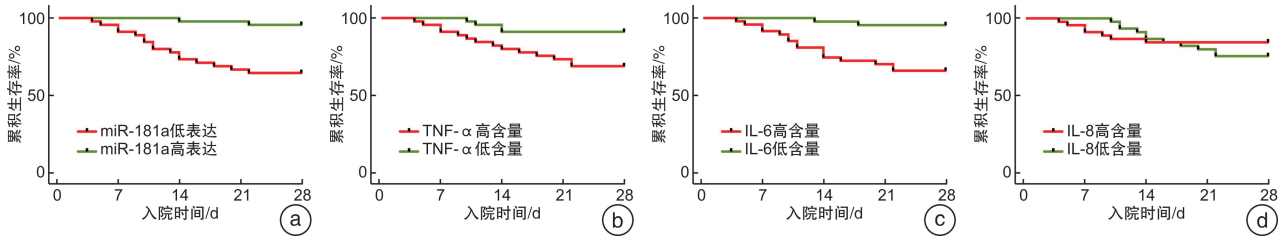
a. 外周血 miR-181a 与血清 TNF-α 的相关性; b. 外周血 miR-181a 与血清 IL-6 的相关性; c. 外周血 miR-181a 与血清 IL-8 的相关性

图 1 AECOPD 组患者外周血 miR-181a 与血清 TNF-α、IL-6、IL-8 的相关性



a. miR-181a 预测 AECOPD 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线; b. TNF-α 预测 AECOPD 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线; c. IL-6 预测 AECOPD 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线; d. IL-8 预测 AECOPD 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

图 2 miR-181a、TNF-α、IL-6、IL-8 预测 AECOPD 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线



a: miR-181a 表达与 28 d 死亡的相关性; b: TNF- α 含量与 28 d 死亡的相关性; c: IL-6 含量与 28 d 死亡的相关性; d: IL-8 含量与 28 d 死亡的相关性

图 3 AECOPD 组患者 28 d 死亡的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 AECOPD 组患者 28d 死亡的 COX 回归分析

因素	B	RR	95%CI	Wald	P
miR-181a	-0.424	0.723	0.502~0.942	5.855	0.004
TNF- α	0.558	1.441	1.048~2.948	4.747	0.018
IL-6	0.271	1.284	0.838~2.328	1.093	0.284

3 讨论

AECOPD 是 COPD 呼吸症状急性恶化、导致需要额外治疗的危重症,病情重、预后差,流行病学资料显示 AECOPD 患者 28 d 或 30 d 的院内死亡率为 10%~21%^[1-2]。AECOPD 的病理生理机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及自噬等多个生物学环节,相关的基础研究和临床研究发现促炎因子、抗氧化物、凋亡基因、自噬基因的变化与 AECOPD 有关^[9-11],但具体的机制尚不十分明确,再加以肺功能检测不适用于 AECOPD 患者,临床评估 AECOPD 的病情及预后存在一定局限性。因此,探究在 AECOPD 发病中起关键的生物学分子不仅能够阐明 AECOPD 的病理生理机制提供参考,也能为发现 AECOPD 新的病情及预后评价标志物提供思路。

感染是目前公认 AECOPD 最常见的诱因,炎症反应激活在 AECOPD 的发生及发展中起关键作用。TNF- α 、IL-6、IL-8 是重要的促炎因子,能够促进炎症细胞的活化、募集、浸润并导致炎症反应的级联放大激活。既往国内外多项临床研究的结果^[12-13]及本研究的结果均发现稳定期 COPD 患者及 AECOPD 患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量明显升高,且 AECOPD 患者血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量的升高较稳定期 COPD 患者更显著,表明炎症反应的激活贯穿 COPD 发病的各个环节,在 AECOPD 的发生过程中存在炎症反应的过度激活。

miR 是近些年呼吸系统疾病研究的热点分子,通过识别靶基因 mRNA 的 3'UTR 来下调基于表达,进而参与炎症、凋亡、自噬等环节的调控^[14-16]。梁珍珍等^[6]的基础实验研究发现 miR-181a 是气道上皮炎症反应的上游调控分子,对香烟提取物刺激的 TNF- α 、IL-6、IL-8 分泌具有抑制作用。Xie

等^[4]的临床研究及本研究均发现稳定期 COPD 患者外周血 miR-181a 的表达水平明显降低;本研究还观察到 AECOPD 患者外周血 miR-181a 的表达水平较稳定期 COPD 患者进一步降低,表明 miR-181a 的低表达与 AECOPD 的发生有关,与之相关的分子机制可能是 miR-181a 表达降低引起了抑炎作用减弱并导致炎症反应激活。本研究中相关性分析的结果证实 AECOPD 患者外周血 miR-181a 表达水平与血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的含量呈负相关,结合既往细胞实验报道的 miR-181a 抑制 TNF- α 、IL-6、IL-8 释放进行分析,AECOPD 发病过程中 miR-181a 表达降低能够使其抑制促炎因子释放的作用减弱,进而造成促炎因子大量释放、导致炎症反应级联放大激活。

目前关于 AECOPD 院内死亡的研究认为,年龄、ALB、多重耐药、APACHE II 评分是 AECOPD 患者院内死亡的影响因素^[16-19],但不同研究间关于影响因素的研究结果存在一定差异,目前尚缺乏能够预测 AECOPD 预后的标志物。有研究报道,Delta 中性粒细胞指数、CD64 等炎症指标对 AECOPD 患者的预后具有预测价值^[20-21]。本研究首先观察了 miR-181a 以及受其调控的 TNF- α 、IL-6、IL-8 与 AECOPD 患者 28 d 死亡的关系,经 ROC 曲线分析,miR-181a 及 TNF- α 、IL-6 对 AECOPD 患者 28 d 死亡具有预测价值;经 Kaplan-Meier 曲线分析,随着 miR-181a 表达降低以及 TNF- α 、IL-6 含量增加,AECOPD 患者的 28 d 累积死亡率明显增加。以上结果提示 miR-181a 的低表达以及 TNF- α 、IL-6 的增多可能与 AECOPD 患者 28 d 死亡有关。进一步在 COX 回归模型中分析 AECOPD 患者 28 d 死亡的影响因素可知:miR-181a 及 TNF- α 是影响因素。由此证实 miR-181a 低表达与 AECOPD 患者 28 d 死亡密切相关,检测 miR-

181a 对 AECOPD 患者 28 d 死亡具有预测价值。

综上所述, AECOPD 患者外周血 miR-181a 表达减少且与促炎因子释放及 28 d 累积死亡率增加有关, 检测 miR-181a 的表达水平对 AECOPD 患者 28 d 死亡具有预测价值。本研究的上述结果为今后在临床工作中评价 AECOPD 患者的预后、早期筛查预后不良高风险的 AECOPD 患者并进行干预提供了依据, 也为今后研究 AECOPD 的发病机制、发现 AECOPD 的治疗靶点提供了思路, 可以设计 COPD 相关的动物和细胞实验来验证过表达 miR-181a 对 COPD 病情的改善作用。

参考文献

- [1] Lindvig KP, Brøchner AC, Lassen AT, et al. Prehospital prognosis is difficult in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2017, 25(1): 106.
- [2] Hu WP, Lhamo T, Liu D, et al. Development of a Nomogram to Predict the Risk of 30-Day Re-Exacerbation for Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *COPD*, 2019, 16(2): 160-167.
- [3] Duan R, Niu H, Yu T, et al. Identification and Bioinformatic Analysis of Circular RNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 16(15): 1391-1401.
- [4] Liu X, Qu J, Xue W, et al. Bioinformatics-based identification of potential microRNA biomarkers in frequent and non-frequent exacerbators of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 16(13): 1217-1228.
- [5] Wang R, Xu J, Liu H, et al. Peripheral leukocyte microRNAs as novel biomarkers for COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 6(12): 1101-1112.
- [6] 梁珍珍, 吕燕平, 张艳莉, 等. miR-181a 参与调控香烟提取物诱导的 NR8383 肺泡巨噬细胞自噬紊乱与促炎因子的生成 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(4): 710-717.
- [7] Xie L, Wu M, Lin H, et al. An increased ratio of serum miR-21 to miR-181a levels is associated with the early pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease in asymptomatic heavy smokers [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(5): 1072-1081.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [9] Son ES, Park JW, Kim YJ, et al. Effects of antioxidants on oxidative stress and inflammatory responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter and cigarette smoke extract [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 67: 104883.
- [10] Shukla SD, Walters EH, Simpson JL, et al. Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2020, 25(1): 53-63.
- [11] He B, Chen Q, Zhou D, et al. Role of reciprocal interaction between autophagy and endoplasmic reticulum stress in apoptosis of human bronchial epithelial cells induced by cigarette smoke extract [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(1): 66-80.
- [12] Zhang J, Bai C. The Significance of Serum Interleukin-8 in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Tanaffos*, 2018, 17(1): 13-21.
- [13] 梁杨丽, 毛兵. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血浆及诱导痰中炎性因子水平变化 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(11): 1087-1090.
- [14] Huang X, Zhu Z, Guo X, et al. The roles of microRNAs in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 335-347.
- [15] Tan BWQ, Sim WL, Cheong JK, et al. MicroRNAs in chronic airway diseases; Clinical correlation and translational applications [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 23(160): 105045.
- [16] Akhter S, Warraich UA, Ghazal S, et al. Assessment and comparison of APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score and CURB 65 (Confusion; Urea; Respiratory Rate; Blood Pressure), for prediction of inpatient death in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(2): 211-215.
- [17] 李娇, 王宋平. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12): 2907-2910.
- [18] 施继红, 蒲爱华. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期预后的影响因素分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(11): 853-855.
- [19] 赵佳, 赵雅静, 安艳春, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 30d 内不同预后的临床数据分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(1): 65-69.
- [20] Park S, Lee SJ, Shin B, et al. The association of delta neutrophil index with the prognosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 47.
- [21] 倪晓辉, 朱萍, 刘云杰, 等. 中性粒细胞 CD64 指数在预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后中的临床价值 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44(19): 3636-3639, 3644.

(收稿日期: 2021-08-26)