

慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重生物标志物的研究进展

向竹艳¹, 梁民勇^{2*}, 周卫华³

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院呼吸内科, 湖南 吉首

³吉首大学第一附属医院产前诊断中心, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月13日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是一种常见的慢性气道炎症性疾病。其急性加重是病程中的重要事件, 可导致肺功能快速下降并增加死亡风险。越来越多的研究表明“频繁急性加重”表型的重要性, 该表型预示着更严重的气流受限、更明显的症状、更差的生活质量以及更高的死亡率。然而, 关于这一表型的识别及治疗仍缺乏共识, 本综述围绕该表型对其生物标志物进行探讨, 为临床工作者对该表型患者的识别及个体化治疗提供理论依据。

关键词

慢性阻塞性肺疾病急性加重, 慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重, 生物标志物

Research Progress on Biomarkers of Frequent Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Zhuyan Xiang¹, Minyong Liang^{2*}, Weihua Zhou³

¹Medical College, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

³Prenatal Diagnosis Center, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: Jul. 12th, 2025; accepted: Aug. 5th, 2025; published: Aug. 13th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 向竹艳, 梁民勇, 周卫华. 慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 833-841. DOI: 10.12677/acm.2025.1582305

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common chronic inflammatory disease of the airways. An exacerbation is an important event in the course of the disease and can lead to a rapid decline in lung function and an increased risk of death. A growing body of research has shown the importance of the “frequent acute exacerbations” phenotype, which predicts more severe airflow limitation, more pronounced symptoms, worse quality of life, and higher mortality. However, there is still a lack of consensus on the identification and treatment of this phenotype, and this review explores its (potential) biomarkers around this phenotype, so as to provide a theoretical basis for clinicians to identify and individualize the treatment of patients with this phenotype.

Keywords

Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Frequent Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Biomarkers

Copyright © 2025 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(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)简称慢阻肺,其特征是存在持续性呼吸道症状和气流受限,是一种可预防、可治疗的呼吸系统常见疾病,主要通过环境和遗传相关因素致病;该病是全球发病率和死亡率的主要原因,到2030年,慢阻肺将成为全球第三大死亡原因[1]。该病情容易反复,不仅严重影响患者的生活质量,更是为家庭及社会带来沉重负担[2][3];其病程中常伴随急性加重,根据急性加重频率分型的一种表型称为频繁急性加重表型[4],该表型是慢阻肺患者死亡的重要原因之一,该类患者肺功能下降迅速、住院风险更高、死亡率明显增加。因此,目前主张对慢阻肺患者的防控关键是减少其急性加重频率,本文将围绕近年来预测慢阻肺频繁急性加重的相关生物标志物的研究进展展开综述,梳理当前研究成果,探讨存在的问题与挑战,为后续研究及临床工作提供参考,帮助实现慢阻肺频繁急性加重的精准治疗。

2. 慢阻肺频繁急性加重

慢阻肺在临床表现、发病机制、影像学表现以及治疗反应等方面有明显的异质性,仅用症状加支气管舒张实验并不能充分反映其复杂性,对慢阻肺进行分型,形成具有临床意义的表型亚组,有助于患者理解疾病特征,并为医务人员制定个体化治疗方案提供依据[5]。表型的研究目前已成为慢阻肺的热点问题,涉及疾病的症状、影像学、生理学、病理学、分子生物学等多个领域[6]。一种研究透彻的慢阻肺表型能够将患者划分为更精细的亚组,并提供更有效的信息。有学者根据每年急性加重的频率提出了频繁急性加重表型。最开始是Hurst等经过一项包含2138例慢阻肺患者为期3年的大型观察性队列研究(ECLIPSE)报道了该表型的存在[4],其特征是无论患者肺功能如何,均易出现急性加重[7]。但是,可能由于研究人群及观察周期的不同,目前针对慢阻肺频繁急性加重表型的诊断标准尚未统一,不同临床研究中急性加重的界定阈值存在差异,急性加重次数的界定从1.6~3次/年不等,国内外研究较多使用2025年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)中的定义:急性

加重 ≥ 2 次/年为频繁急性加重, 急性加重 ≤ 1 次/年为非频繁急性加重, 且有以下情况之一才可以判定为 2 次急性加重: ① 如果患者经医疗干预, 则需距医疗结束时间 ≥ 4 周, ② 如果患者未接受治疗, 需距症状起始时间 ≥ 6 周[8]。一项针对 18,586 名慢阻肺患者的研究表明, 经历慢阻肺频繁急性加重会导致生活质量降低、肺功能下降速度更快、医疗成本进一步加大, 并且急性发作的次数与死亡率之间几乎呈线性相关[9]。也有报道显示, 约 14.7% 的慢阻肺患者存在持续性系统性炎症反应, 持续且有潜在加重趋势的炎症反应是慢阻肺频繁急性加重的主要特征之一[10]。慢阻肺频繁急性加重表型的提出对于慢阻肺患者的精准化治疗及改善其预后具有重大推动作用; 然而, 缺乏客观、精准的预测和评估工具, 使得临床难以早期识别频繁加重患者并实施个体化干预。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)工作组认为生物标志物具有可客观测量和评估的特性, 用于指示正常生物过程、病理过程或治疗干预的药理反应。因此, 部分生物标志物可作为早期诊断工具[6], 成为破解这一困境的潜在突破口。

3. 慢阻肺频繁急性加重表型相关生物标志物

3.1. 炎症生物标志物

3.1.1. 嗜酸性粒细胞

慢阻肺中气道炎症主要以巨噬细胞、中性粒细胞为主, 近些年也发现有些慢阻肺患者排除哮喘后也有外周血嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)升高; 该细胞兼具效应细胞与炎症调节细胞双重功能, 通过释放特异性颗粒蛋白及细胞因子, 在维持免疫稳态、抗寄生虫防御中发挥核心作用。在生理状态下, 外周血嗜酸性粒细胞维持静息表型; 而在病理条件下, 炎症介质通过激活相关信号通路, 诱导 EOS 活化并迁移至肺组织[11]。活化 EOS 通过脱颗粒释放关键介质, 这些介质协同作用最终驱动气道高反应性、黏液过度分泌等, 构成慢性气道疾病的病理核心[12]。有证据表明, 28% 的急性加重与痰嗜酸性粒细胞增加有关[13]; 其中一项研究发现血液嗜酸性粒细胞(Blood Eosinophil Count, BEC)计数高的慢阻肺患者 1 年内急性加重更为频繁[14]; 一项纳入 2445 例患者的回顾性研究也证实, 血液嗜酸性粒细胞计数(BEC) ≥ 300 个/ μl 与慢阻肺患者 12 个月内再入院风险显著升高相关[15], 最近一项基于人群的研究也发现, 血嗜酸性粒细胞变异性高的一部分患者更频繁地出现急性加重[16]; 这些研究均表明, 嗜酸性粒细胞可用作慢阻肺频繁急性的生物标志物, 但是, 也有些研究表明, 只有入院时嗜酸性粒细胞持续升高的患者才有更高的中度至重度恶化风险, 而以高嗜酸性粒细胞入院但在出院时降低的患者没有表现出恶化的风险增加。

3.1.2. 白介素-6

白细胞介素是一组常见的细胞因子, 可调控炎症和免疫反应。在慢阻肺急性加重中, 白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6) 的角色尤为重要。该细胞是多效细胞因子, 生物学功能较多, 能刺激急性相关反应物的产生, 同时也有免疫调节作用[17]。Aslani 等研究发现, 慢阻肺的持续性炎症状态与患者不良预后相关, 常诱发急性加重, 鉴于 IL-6 在慢性炎症启动与维持中起关键作用, 其水平检测可用于预测慢阻肺急性加重风险[18]。也有研究进一步显示, IL-6 $> 14.030 \text{ pg/mL}$ 是次年急性加重频次增加的独立危险因素[19]。还有多项研究均表明, IL-6 水平联合慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT 评分)可更精准评估急性加重风险[20] [21], 慢阻肺急性发作频率与 IL-6 水平呈正相关[22]。以上研究均提示 IL-6 升高是慢阻肺预后不良的重要标志物。

3.1.3. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是一种简单且经济高效的生物标志物, 能反映外周血中性粒细胞与淋巴细胞间的动态平衡, 具有易获得、成本低等优势, 且能较好地反映系统性炎症反应。外周血 NLR 增加, 常提示慢阻肺患者症状更严重, 肺功能更差[23]。分析可能是因为中性粒细胞主要参与机体非特异性

免疫过程,尤其是在细菌感染引起的炎症中被激活,淋巴细胞是淋巴器官生成的一种体积很小的白细胞,主要反映淋巴系统的免疫能力,NLR 代表着机体两种重要反应间的平衡关系,NLR 升高则表明中性粒细胞增加,而淋巴细胞减少,此改变往往预示机体存在较严重的炎症反应,而慢阻肺患者肺功能较弱易受炎症侵袭,随炎症向肺组织蔓延相继出现气道损伤及肺实质破坏,使肺功能及免疫功能下降,长此以往,此类患者更易出现急性加重[24] [25],比单纯的中性粒细胞和淋巴细胞计数更能反映慢阻肺的严重程度。在关于慢性阻塞性肺疾病的研究中,一项回顾性队列研究证实,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是预测慢阻肺频繁急性加重患者预后的关键炎症标志物,可独立预警院内及长期全因死亡率、治疗失败(需升级呼吸支持)、多器官功能障碍综合征(MODS)及 15 个月内因慢阻肺急性加重再入院,也得出 $NLR \geq 4.43$ 是短期(1~3 个月)与中长期(12~15 个月)再入院的强预测因子[26]。上述研究都表明慢阻肺患者血 NLR 升高可能与频繁急性加重具有密切关系。

3.2. 营养与代谢相关生物标志物

3.2.1. 红细胞分布宽度/白蛋白(RAR)

红细胞分布宽度(RDW)作为一种反映红细胞体积变异性的血液指标,能够间接反映患者系统性炎症状态。既往研究表明,较高的 RDW 值与慢阻肺严重程度、急性加重事件的频率、长期预后及生存率有显著关联,这可能是由于 RDW 升高反映了红细胞生成和成熟过程中存在的多种病理生理因素,如慢性低氧血症、慢性炎症、氧化应激和营养不良等[27]。白蛋白作为主要的血浆蛋白,在维持胶体渗透压、抗氧化、防止组织水肿和运输多种物质方面发挥关键作用。一项荟萃分析结果观察到慢阻肺患者的血清白蛋白浓度显著低于非慢阻肺受试者[28],其中的机制可能是慢阻肺患者常伴有慢性炎症,涉及的炎症介质会引起蛋白质分解代谢增加和营养吸收障碍,从而造成蛋白质消耗和机体营养不良状态,导致血清白蛋白水平下降[29]。其中一项基于美国重症监护医学信息数据库中的 3398 例慢阻肺重症监护患者的回顾性队列研究结果显示,血清白蛋白水平与院内死亡率呈负相关[30]。单一的生物标志物在评估疾病严重程度和预测疾病进展方面的价值有限。因此,组合多个生物标志物可能更有效。红细胞分布宽度与白蛋白比值结合了两项重要信息,能够更全面地评估慢阻肺急性加重患者的健康状况和疾病负担,国内的一项研究也表明,红细胞分布宽度/白蛋白(RAR)是慢阻肺急性加重患者一年内再入院的独立危险因素[31],应特别关注 RAR 这一指标,以便更好地识别频繁加重患者,并采取相应的干预措施,可能有助于降低再入院率,改善患者的整体预后。

3.2.2. 肌肉减少指数(Sarcopenia Index, SI)

肌肉减少症是以老年人骨骼肌的质量、力量以及功能进行性下降为特征的一种综合征[32],其发生机制主要涉及运动缺乏、营养不良、系统性炎症及其他复杂病理生理因素的共同作用。一项针对慢阻肺与肌肉减少症的系统评价与荟萃分析显示,慢阻肺患者易患肌肉减少症,临床研究报道的患病率为 21.6%,而疗养院人群的患病率则高达 63.0%。中国慢阻肺患者的肌肉减少症患病率为 28.1% [33]。然而,由于成本高、辐射暴露和对高度专业化人员的要求,推荐用于肌肉减少症的传统筛查试验在临床实践中的应用有限,所以最近,肌肉减少指数被推荐作为肌肉减少症的新型筛查工具[34],其中肌酐为肌肉代谢产物,其水平直接与全身肌肉总量正相关,胱抑素 C 则可反映肾功能情况,肌肉减少指数的预测能力源于其对肌肉代谢产物的特异性量化,通过校正肾功能干扰,成为肌肉量的可靠血清标志物,且该指数为一种低成本且操作简便的指标,比单独使用血清肌酐或胱抑素 C 更有效地反映了慢阻肺患者的肌肉减少程度。有研究显示,基于血清肌酐和胱抑素 C 的 SI 可以预测慢阻肺急性加重患者的呼吸衰竭以及病情频繁或不频繁的恶化[35];一项前瞻性观察研究也进一步指出,SI 低于 0.71 的慢阻肺患者,其基础生理储备显著降低,且面临更高的严重急性加重风险[36]。上述证据表明,SI 作为一种简便、经济、可重复性强的血清学生物标志物,在评估慢阻肺急性加重风险中具有重要的临床潜力。

3.2.3. 维生素 D

维生素 D 是一种脂溶性维生素,在肝脏经酶作用转化为 25(OH)D,随后在肾脏及其他组织中进一步转化为具有生物活性的 1,25(OH)₂D。该物质的缺乏可通过削弱呼吸道免疫防御、加剧气道炎症、损害肺组织修复及影响骨骼肌功能等机制,增加慢性阻塞性肺疾病急性加重风险。多数研究已经证实,维生素 D 的减少与慢阻肺患者呼吸道感染的频率增加有关[37]。且严重维生素 D 缺乏(<10 ng/mL)与慢阻肺患者近期频繁急性加重风险也显著相关[38]。Jolliffe 等的荟萃分析也显示,维生素 D 浓度低于 25 nmol/L 的患者,补充维生素 D 可使慢阻肺急性加重频率降低近 50% [39]。虽然多数研究表明既往急性加重史、嗜酸性粒细胞增多等是频繁急性加重明确风险因素,但对慢阻肺患者常规监测维生素 D 含量并进行干预,或可降低慢阻肺急性加重风险。未来需更多研究评估维生素 D 状态及补充干预在不同病情慢阻肺人群中的作用。

3.3. 肺损伤标志物

肺表面活性蛋白 D (SP-D)是一种由肺泡 II 型上皮细胞合成和分泌的亲水性蛋白,与肺表面活性蛋白 A (SP-A)同为 C 型胶原凝集素的家族成员[40]。它有助于肺表面活性剂稳态,并在肺先天免疫中起关键作用,是预测慢阻肺患者急性加重的一种很有前途的生物标志物,具有肺特异性,可以在血清中检测到。当肺部受到严重损伤后肺泡毛细血管膜破损,导致血清 SP-D 含量增加,故血清 SP-D 水平可有效反映肺损伤严重程度,有利于临床医师预测患者预后[41]。一项具有大样本量的研究证明,高水平血清 SP-D 慢阻肺患者病情加重的风险更大,血清 SP-D 水平可以作为慢阻肺急性加重风险的评估指标[42]; SP-D 是再入院的独立预测因子[43]。综上所述,SP-D 作为一种肺特异性蛋白,表达水平与慢阻肺的严重程度和病情恶化情况具有密切关联,将该标志物作为慢阻肺急性加重及严重程度的预测因子,将有助于了解慢阻肺的转归或延缓疾病进展,用来辅助指导慢阻肺的诊疗。

3.4. 新兴标志物

除了经典的血液生物标志物及组合标志物外,多种新型生物标志物正受到关注,其病理机制涉及慢阻肺急性加重的多通路交互作用,如血清内皮抑素、血清 CX3CL1、血清淀粉样蛋白 A、成纤维细胞生长因子 23、血清 SFRP1、PGRN 水平等[44] [45]。然而,患者对于频繁血液检查用于评估病情的接受度较低,因此,侵入性更小的尿液检测等替代方案,提供了简便、安全且可靠的监测选择。有研究证实,尿液生物标志物在区分慢阻肺急性加重期与稳定期方面具有应用潜力;该检测可实现居家操作,并能在慢阻肺急性加重临床诊断前 1 周检测到相关生物标志物的早期变化[46]。但是,这些发现还需要更大规模的、多中心、纵向、前瞻性的干预研究中验证。

4. 临床转化挑战

如今,生命科学在快速向前发展,医疗数据的数字化脚步也在明显加快。可穿戴设备的动态检测越来越普及,加上 AI 影像分析、基因测序等不少前沿技术的进步,各类数据正以指数形式增长,这为 AI 医疗的创新打下了底子。在慢阻肺频繁急性加重的研究工作中,现有的国际研究数据大多以欧美人群为基础,由于遗传信息、生活环境和疾病谱各有不同,这些数据很难完全满足中国患者的临床需求,所以进一步搭建中国人群独有的疾病数据库,有着十分重要的意义。建立这样的数据库,不只是呼吸医学研究能够自主发展的关键,也是探究本土患者发病机制、完善诊疗方案的核心所在。把临床诊疗、环境暴露等方面的数据整合起来,利用 AI 技术进行挖掘分析,寻找生物标志物,辨别频繁急性加重的关键分子靶点,为风险预测和早期干预提供科学的方向,让慢阻肺的防治从“经验诊疗”逐步走向“精准防控”。

5. 总结

Table 1. Table of comparative analysis of some biomarker studies

表 1. 部分生物标志物研究对比分析表

生物标志物	研究标题	研究设计	研究对象	临界值	主要结论	局限性
嗜酸性粒细胞	Blood Eosinophil Count and Hospital Readmission in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	回顾性观察性队列研究	2011 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日 ≥ 40 岁且 ≥ 1 慢阻肺急性加重住院的患者	血液嗜酸性粒细胞计数(BEC) ≥ 300 个/ μ l	慢阻肺的嗜酸性粒细胞表型不仅与 90 天及 12 个月时的再入院风险增加相关, 还与 30 天至 12 个月期间所有评估时间点的慢阻肺相关再入院风险升高存在关联。基于此, 对慢阻肺住院患者进行嗜酸性粒细胞水平检测或可作为评估其再入院风险的有用生物标志物	1) OCS 使用可能干扰嗜酸性粒细胞计数与再入院的关联 2) 纳入合并哮喘二次诊断的患者, 可能影响结果特异性 3) 慢阻肺诊断存在不确定性或引入混杂因素
中性粒细胞/淋巴细胞比值	Association of Blood Inflammatory Biomarkers with Clinical Outcomes in Patients with AECOPD: An 8-Year Retrospective Study in Beijing	单中心回顾性研究	2013 年 4 月 4 日至 2021 年 6 月 30 日入住北京朝阳医院的 AECOPD 患者	NLR 的适当临界值为 4.43	NLR 是预测慢阻肺急性加重患者院内死亡率、长期死亡率、治疗失败、器官衰竭及 15 个月内慢阻肺急性加重首次再入院的最佳清单——炎症生物标志物	1) 单中心回顾性观察研究存在固有偏倚 2) 稳定期慢阻肺患者数据未在 EMRD 中记录 3) 缺乏外部验证
白介素 6	Interleukin-6 Is a Strong Predictor of the Frequency of COPD Exacerbation within 1 Year	回顾性研究	2016 年 1 月至 2017 年 12 月期间到惠州市中心医院呼吸科就诊的 95 名稳定慢阻肺患者的数据。	IL-6 测量值为 14.030 pg/mL	IL-6 水平 ≥ 14.030 pg/mL 是未来 1 年发生 ≥ 2 次慢阻肺急性加重的危险因素	1) 单中心 2) 样本量不足 3) 研究人群仅局限于中国惠州市
红细胞分布宽度/白蛋白	红细胞分布宽度与白蛋白比值对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者出院后 1 年内再入院的预测价值	回顾性研究	2020 年 10 月 1 日~2021 年 10 月 1 日以第一诊断为慢阻肺急性加重入住兰州大学第一医院呼吸与危重症医学科的 295 例患者	RAR 预测慢阻肺急性加重患者一年内再入院最佳截断值为 4.3, 以最佳 RAR 截断值分为低水平 RAR 组($n = 186$)和高水平 RAR 组 ($n = 109$)	RAR 是慢阻肺急性加重患者一年内再入院的独立危险因素	1) 本研究为回顾性设计, 可能存在选择偏倚 2) 研究样本量有限 3) 研究人群仅局限于中国甘肃省
维生素 D	The Role of Severe Vitamin D Deficiency in Predicting the Risk of Severe Exacerbation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	前瞻性观察研究	2021 年 1 月至 2022 年 12 月因慢阻肺恶化而在华西医院收治的患者	维生素 D 缺乏症 (<10 ng/mL)	严重维生素 D 缺乏是慢阻肺严重恶化的重要预测因素	1) 研究对象为近期恶化慢阻肺患者, 对稳定期外推性受限 2) 维生素 D 检测未对患者施盲, 或因自行补充引入偏倚 3) 未纳入随访波动, 或影响准确性
肺表面活性蛋白 D	The Relationship between Serum Levels of Surfactant Protein D in COPD Exacerbation Severity and Mortality	前瞻性研究	2016 年 1 月至 2017 年 1 月期间在国外一家医院因病情恶化就诊的 50 名符合纳入标准的患者	SP-D-AE 中位数 87.1 ng/mL	血清 SP-D 是预测慢阻肺患者紧急入院风险有价值生物标志物	1) 样本量较小 2) 基于早期和晚期死亡率的评估不适用于本研究

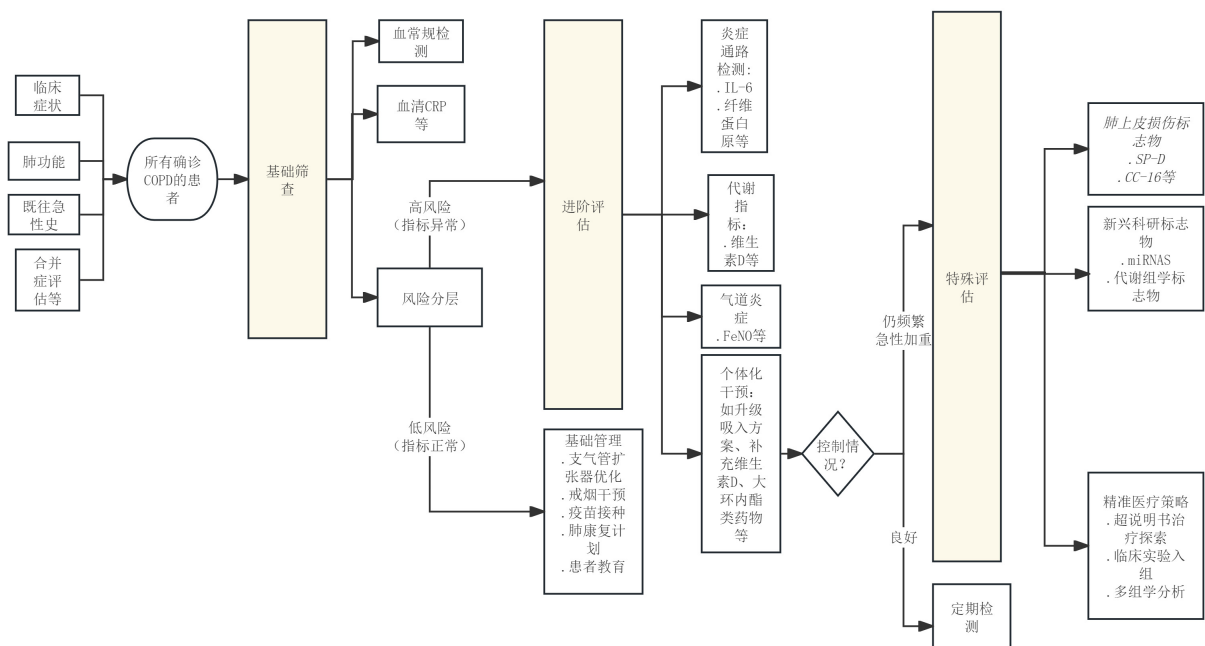


Figure 1. Flowchart of clinical assessment and management recommendations of COPD biomarkers

图 1. COPD 生物标志物临床评估与管理建议流程图

慢阻肺具有多维度临床异质性特征，表型的提出有助于了解及治疗该疾病。当前慢阻肺及其急性加重的定义已逐步实现客观化与全面化，但诊疗实践中该疾病病情的评估仍主要依赖临床症状及肺功能检测，在预测频繁急性加重风险方面有一定的局限性。特别是当患者处于急性加重期时，往往难以获得稳定的肺功能数据，使得临床决策缺乏可靠依据，生物标志物的研究或可成为破解这一困境的潜在突破点。本综述以上研究证实(见表 1)生物标志物对慢阻肺急性加重频率预测具有重要价值，但面对众多新兴标志物，临床医师常面临选择困惑和成本效益考量。因此，建立一个基于循证医学的分级筛查路径至关重要(见图 1)，该路径需结合风险分层、成本效益、动态监测及临床信息多种因素；其中相关阈值的设定尚未完全统一，需了解当前最佳证据。未来还需大型前瞻性研究、新标志物验证及检测成本下降，帮助构建多维风险预测模型，最终目标是实现慢阻肺频繁急性加重的精准预测、预防与管理。

参考文献

- [1] Wu, C., Li, G., Huang, C., Cheng, Y., Chen, C., Chien, J., *et al.* (2021) Acute Exacerbation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prediction System Using Wearable Device Data, Machine Learning, and Deep Learning: Development and Cohort Study. *JMIR mHealth and uHealth*, **9**, e22591. <https://doi.org/10.2196/22591>
- [2] 李若瞳, 饶蓁蓁, 傅晏红, 等. 2030 年中国慢性阻塞性肺疾病的疾病负担预测与危险因素控制效果模拟[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(2): 201-206.
- [3] Agusti, A., Böhm, M., Celli, B., Criner, G.J., Garcia-Alvarez, A., Martinez, F., *et al.* (2023) Gold COPD Document 2023: A Brief Update for Practicing Cardiologists. *Clinical Research in Cardiology*, **113**, 195-204. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02217-0>
- [4] Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A., Locantore, N., Müllerova, H., Tal-Singer, R., *et al.* (2010) Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1128-1138. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909883>
- [5] Lim, J.U., Kim, E.K., Lim, S.Y., Lee, J.H., Lee, J.S., Lee, S., *et al.* (2019) Mixed Phenotype of Emphysema and Airway Wall Thickening Is Associated with Frequent Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *International*

- Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 3035-3042. <https://doi.org/10.2147/copd.s227377>
- [6] 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>
- [7] Zhu, D., Dai, H., Zhu, H., Fang, Y., Zhou, H., Yang, Z., *et al.* (2023) Identification of Frequent Acute Exacerbations Phenotype in COPD Patients Based on Imaging and Clinical Characteristics. *Respiratory Medicine*, **209**, Article ID: 107150. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107150>
- [8] Langefeld, K., Agusti, A.G. and Vogelmeier, C. (2025) 2025 GOLD Report-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD 2025. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
- [9] Larsson, K., Janson, C., Lisspers, K., Stållberg, B., Johansson, G., Gutzwiller, F.S., *et al.* (2021) The Impact of Exacerbation Frequency on Clinical and Economic Outcomes in Swedish COPD Patients: The ARCTIC Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 701-713. <https://doi.org/10.2147/copd.s297943>
- [10] 蒋雪莲, 胡旭, 钟萍, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者持续性系统性炎症的前瞻性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(6): 536-542.
- [11] 李晓彤, 穆林. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究进展[J]. 长治医学院学报, 2023, 37(5): 397-400.
- [12] Weller, P.F. and Spencer, L.A. (2017) Functions of Tissue-Resident Eosinophils. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 746-760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>
- [13] Bafadhel, M., Pavord, I.D. and Russell, R.E.K. (2017) Eosinophils in COPD: Just Another Biomarker? *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 747-759. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30217-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30217-5)
- [14] Zeiger, R.S., Tran, T.N., Butler, R.K., Schatz, M., Li, Q., Khatry, D.B., *et al.* (2018) Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **6**, 944-954.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.004>
- [15] Hegewald, M.J., Horne, B.D., Trudo, F., Kreindler, J.L., Chung, Y., Rea, S., *et al.* (2020) Blood Eosinophil Count and Hospital Readmission in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 2629-2641. <https://doi.org/10.2147/copd.s251115>
- [16] Miravittles, M., Monteagudo, M., Solntseva, I. and Alcázar, B. (2021) Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Archivos de Bronconeumología*, **57**, 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.015>
- [17] 韩瑛莹. 血常规指标对慢性阻塞性肺疾病急性加重的预测和诊断分析[J]. 中国医药指南, 2022, 20(34): 116-118.
- [18] Aslani, M., Amani, M., Moghadas, F. and Ghobadi, H. (2022) Adipolin and IL-6 Serum Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Respiratory Medicine*, **90**, 391-398. <https://doi.org/10.3390/arm90050049>
- [19] Huang, H., Huang, X., Zeng, K., Deng, F., Lin, C. and Huang, W. (2021) Interleukin-6 Is a Strong Predictor of the Frequency of COPD Exacerbation within 1 Year. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 2945-2951. <https://doi.org/10.2147/copd.s332505>
- [20] 刘鸿飞, 侯文权. C 反应蛋白与白介素 6 联合血常规检验在 COPD 患者中的治疗效果观察[J]. 当代医学, 2019, 25(34): 167-168.
- [21] Bi, W., Sun, Y., Ma, L. and Wu, C. (2020) Predictive Role of Interleukin-6 and CAT Score in Mechanical Ventilation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the Acute Exacerbation Stage in the Emergency Department. *World Journal of Emergency Medicine*, **11**, 93-96. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.005>
- [22] Nakamoto, K., Watanabe, M., Sada, M., Inui, T., Nakamura, M., Honda, K., *et al.* (2019) *Pseudomonas aeruginosa*-Derived Flagellin Stimulates IL-6 and IL-8 Production in Human Bronchial Epithelial Cells: A Potential Mechanism for Progression and Exacerbation of COPD. *Experimental Lung Research*, **45**, 255-266. <https://doi.org/10.1080/01902148.2019.1665147>
- [23] 赵展, 李准, 曲慧. 慢性阻塞性肺疾病患者调节性 T 细胞、树突状细胞水平和中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值与症状严重程度及肺功能的关系[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 833-835.
- [24] Kienes, I., Johnston, E.L., Bitto, N.J., Kaparakis-Liaskos, M. and Kufer, T.A. (2022) Bacterial Subversion of NLR-Mediated Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 930882. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930882>
- [25] 王月平, 袁开芬, 王应琼, 等. 外周血 SAA, NLR 及 BNP 对 COPD 合并肺部感染患者预后的评估价值[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(5): 579-583, 599.
- [26] Shao, S., Zhang, Z., Feng, L., Liang, L. and Tong, Z. (2023) Association of Blood Inflammatory Biomarkers with Clinical Outcomes in Patients with AECOPD: An 8-Year Retrospective Study in Beijing. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 1783-1802. <https://doi.org/10.2147/copd.s416869>
- [27] Liu, S., Zhang, H., Zhu, P., Chen, S. and Lan, Z. (2024) Predictive Role of Red Blood Cell Distribution Width and Hemoglobin-To-Red Blood Cell Distribution Width Ratio for Mortality in Patients with COPD: Evidence from NHANES 1999-2018. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 413. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03229-v>

- [28] Zinellu, E., Fois, A.G., Sotgiu, E., Mellino, S., Mangoni, A.A., Carru, C., *et al.* (2021) Serum Albumin Concentrations in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 269. <https://doi.org/10.3390/jcm10020269>
- [29] Li, L., Feng, Q. and Yang, C. (2024) The D-Dimer to Albumin Ratio Could Predict Hospital Readmission within One Year in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **19**, 2587-2597. <https://doi.org/10.2147/copd.s481483>
- [30] Ma, L., Li, H.Y., Chen, S.L., Li, H.M., Di, Z.Y., Wang, S.C., *et al.* (2023) Relationship between Human Serum Albumin and In-Hospital Mortality in Critical Care Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1109910. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1109910>
- [31] 陈明明, 昌淑婷, 朱磊, 等. 红细胞分布宽度与白蛋白比值对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者出院后1年内再入院的预测价值[J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(5): 732-738.
- [32] Cruz-Jentoft, A.J., Baeyens, J.P., Bauer, J.M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., *et al.* (2010) Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, **39**, 412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- [33] Benz, E., Trajanoska, K., Lahousse, L., Schoufour, J.D., Terzikhan, N., De Roos, E., *et al.* (2019) Sarcopenia in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190049. <https://doi.org/10.1183/16000617.0049-2019>
- [34] Lu, Y., Tsai, Y., Chou, R., Kuo, C., Chang, C., Huang, P., *et al.* (2021) Serum Creatinine to Cystatin C Ratio Is Associated with Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Obstructive Coronary Artery Disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **31**, 1509-1515. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.024>
- [35] Zhao, X., Su, R., Hu, R., Chen, Y., Xu, X., Yuan, Y., *et al.* (2023) Sarcopenia Index as a Predictor of Clinical Outcomes among Older Adult Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *BMC Geriatrics*, **23**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03784-7>
- [36] Hirai, K., Tanaka, A., Homma, T., Goto, Y., Akimoto, K., Uno, T., *et al.* (2021) Serum Creatinine/Cystatin C Ratio as a Surrogate Marker for Sarcopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Nutrition*, **40**, 1274-1280. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.010>
- [37] Jorde, I., Stegemann-Koniszewski, S., Papra, K., Föllner, S., Lux, A., Schreiber, J., *et al.* (2021) Association of Serum Vitamin D Levels with Disease Severity, Systemic Inflammation, Prior Lung Function Loss and Exacerbations in a Cohort of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 3597-3609. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3221>
- [38] Zhou, L., Han, C. and Zhou, Y. (2025) The Role of Severe Vitamin D Deficiency in Predicting the Risk of Severe Exacerbation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 171-179. <https://doi.org/10.2147/copd.s489650>
- [39] Jolliffe, D.A., Greenberg, L., Hooper, R.L., Mathysen, C., Rafiq, R., de Jongh, R.T., *et al.* (2019) Vitamin D to Prevent Exacerbations of COPD: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Thorax*, **74**, 337-345. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212092>
- [40] Kishore, U., Greenhough, T.J., Waters, P., Shrive, A.K., Ghai, R., Kamran, M.F., *et al.* (2006) Surfactant Proteins SP-A and SP-D: Structure, Function and Receptors. *Molecular Immunology*, **43**, 1293-1315. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.08.004>
- [41] Peukert, K., Seeliger, B., Fox, M., Feuerborn, C., Sauer, A., Schuss, P., *et al.* (2021) SP-D Serum Levels Reveal Distinct Epithelial Damage in Direct Human Ards. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 737. <https://doi.org/10.3390/jcm10040737>
- [42] Lomas, D.A., Silverman, E.K., Edwards, L.D., Locantore, N.W., Miller, B.E., Horstman, D.H., *et al.* (2009) Serum Surfactant Protein D Is Steroid Sensitive and Associated with Exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*, **34**, 95-102. <https://doi.org/10.1183/09031936.00156508>
- [43] Günaydin, F.E., Kalkan, N., Günlüoğlu, G., Aktepe, E.N., Demirkol, B. and Altin, S. (2019) The Relationship between Serum Levels of Surfactant Protein D in COPD Exacerbation Severity and Mortality. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 888-893. <https://doi.org/10.3906/sag-1809-6>
- [44] Zhao, D., Abbasi, A., Rossiter, H.B., Su, X., Liu, H., Pi, Y., *et al.* (2020) Serum Amyloid a in Stable COPD Patients Is Associated with the Frequent Exacerbator Phenotype. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 2379-2388. <https://doi.org/10.2147/copd.s266844>
- [45] Lin, Y., Sang, L., Wang, J., *et al.* (2023) Analysis of Airway Thickening and Serum Cytokines in COPD Patients with Frequent Exacerbations: A Heart of the Matter. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 2353-2364. <https://doi.org/10.2147/COPD.S430650>
- [46] Yousuf, A.J., Parekh, G., Farrow, M., Ball, G., Graziadio, S., Wilson, K., *et al.* (2024) Artificial Neural Network Risk Prediction of COPD Exacerbations Using Urine Biomarkers. *ERJ Open Research*, **11**, Article ID: 00797-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00797-2024>