



扫码阅读电子版

慢性阻塞性肺疾病急性加重预警研究进展

杨慧俐¹ 石新林² 王大新³ 徐兴祥⁴

¹大连医科大学内科学教研室 116044; ²扬州大学医学院呼吸内科 225001; ³苏北人民医院心血管内科, 扬州 225001; ⁴苏北人民医院呼吸内科, 扬州 225001

通信作者: 徐兴祥, Email: xuxx63@sina.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是我国乃至全世界的常见病之一, 是目前世界上第 4 大死亡原因之一, 其最主要原因是慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 反复发作, 导致住院率增加, 造成严重的社会问题和经济负担。但是, 目前 AECOPD 的诊断主要依据临床症状, 尚缺乏有效应用于临床的客观指标。本文主要对 AECOPD 的定义、危险因素及预警研究进展作一综述。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性, 急性加重; 定义; 危险因素; 预警

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.12.016

Advances in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Yang Huili¹, Shi Xinlin², Wang Daxin³, Xu Xingxiang⁴

¹Department of Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Department of Respiratory Medicine, Yangzhou University Medical School, Yangzhou 225001, China; ³Department of Cardiovascular Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China; ⁴Department of Respiratory Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Xu Xingxiang, Email: xuxx63@sina.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases in China and the world. It is one of the fourth leading causes of death in the world. The main cause is the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), which can increase in the rate of hospitalization and can result in serious social and economic burden. However, at present, the diagnosis of COPD acute exacerbation is based on clinical symptoms, and there is still a lack of effective clinical marker. This paper mainly describes the definition, risk factors and predict research progress of AECOPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive, acute exacerbation; Definition, Risk factors; Prediction

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.12.016

COPD 是一种常见的可预防和可治疗的疾病, 其特点是持续的呼吸道症状和气流受限, 通常是由有害颗粒或气体明显暴露致气道和或肺泡异常引起。全球疾病负担研究显示, 2015 年全世界有 1.74 亿成年人患有 COPD^[1], 如果包括肺活量测定定义的 COPD 患者, 疾病负担可能高达 3.84 亿, 2015 年全球估计有 330 万人死于 COPD^[2]。王辰等进行的中国肺健康研究显示, 2015 年我国 20 岁或以上的人群中有 8.6% (99.9 百万中国成年人) 的人患 COPD^[3]。2013 年在我国因 COPD 死亡人数超过 90 万人, 是我国第 3 大死因^[4]。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,

AECOPD) 在其疾病的自然发展过程中起着关键性作用, 加速肺功能下降, 加重潜在的合并症, 影响生活质量, 导致患者频繁到医院就诊甚至住院治疗, 增高发病率和病死率, 同时造成严重的经济和社会负担^[5]。

尽管越来越多的证据支持 AECOPD 在疾病负担及其对疾病自然进程中有重要的影响, 但许多医疗机构中仍然存在未报道和未治疗的 AECOPD 患者^[6]。目前 AECOPD 的诊断主要依赖于临床表现, COPD 患者大多因为症状加重前来就诊^[7], AECOPD 定义的选择决定了医护人员对该病的认识及 AECOPD 的发病率, 由于患者并不总是寻求医疗护理, 以致不能捕捉到所有的 AECOPD 患者, 低估了其

发病率。众所周知,未经报道的 AECOPD 会对患者本身的健康状况产生影响。AECOPD 的早期诊断有助于早期治疗,促进康复,提高生活质量,减少住院风险。因此,寻求有效的应用于临床的预警因子对 AECOPD 的管理有重要意义。

1 定义

1987年 Anthonisen 等首次提出了 AECOPD 的概念,此后欧、美等各国以 Anthonisen 等提出的概念作为基础对 AECOPD 进行了重新定义。2001年4月美国国立心、肺、血液研究所和世界卫生组织共同发表了《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(global initiative chronic obstructive lung disease, GOLD),将 AECOPD 定义为:气促加重为主要表现,常伴有喘息和胸部紧迫感、咳嗽和痰量增加,痰的颜色和黏度改变,可伴有发热。中华医学会呼吸病学分会于2002年制定了我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》,该指南将 AECOPD 定义为:在疾病过程中,患者短期内咳嗽、咳痰、气短和/或喘息加重、痰量增多、痰呈脓性或黏液脓性,可伴发热等炎症明显加重的表现。2017年 GOLD 将 AECOPD 定义为呼吸道症状的急性恶化导致需要额外的治疗。

2 危险因素

AECOPD 的主要原因是肺部(气囊)或气道(呼吸管)感染,肺通过炎症(刺激和肿胀)对感染做出反应,使气道狭窄,肌肉紧张导致阻塞,气道充满黏液致肿胀,急性加重可以很快发生,但找出导致恶化的原因可能是一个非常缓慢的过程^[6]。

肺部感染中,细菌感染的发病率为 26%~81%。在中国,三大常见病原体包括:铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌和流感嗜血杆菌^[8]。病毒性感染约占呼吸道感染的 34%。在亚洲最常见的病毒是流感病毒,其他相关病毒包括:呼吸道合胞病毒、冠状病毒、副流感病毒、腺病毒和人类偏肺病毒^[9]。

非感染性因素中,吸入环境中的刺激性物质(如重度空气污染或严重过敏),气象的变化,年龄>75岁,吸烟,体重指数<18.5 kg/m²,第1秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in one second as a percentage of expected value, FEV₁% pred)<50%,活动耐力下降,社会支持不够,长期氧疗利用不足,肺动脉与主动脉横截面的比例增加,胸部 CT 提示肺气肿或气道壁增厚,慢性支气管炎的存在以及临床合并症,包括心血管和脑血管疾病等也会导致急性加重^[6,10-11]。空气污染是非感染性因素中的主要诱因,随着空气污染的加重,AECOPD 的风险及住院率增加。室内污染主要包括接触二手烟及生物燃料的燃烧。

3 预警相关指标

所有 COPD 患者均可能发生急性加重,到目前为止,预测 AECOPD 的最佳预测指标是既往有急性加重病史和 FEV₁ 的下降,其他的预测指标包括抑郁症、胃食管反流病和生活质量,炎性生物标志物如 C-反应蛋白、纤维蛋白

原、白细胞计数与稳定期 COPD 患者急性加重的风险增加有关等^[12-13]。

3.1 生物标记物

3.1.1 嗜酸粒细胞 气道炎症在 COPD 的病理生理学及其急性加重起着重要作用,尽管中性粒细胞肺炎是 COPD 的标志,但嗜酸粒细胞也存在于 COPD 患者的痰液中。在 COPD 患者急性加重期间,可测定患者血液和痰液中嗜酸粒细胞(生物标志物)。Bafadhel 等证实了该疾病的异质性,将该病分为细菌、病毒、嗜酸粒细胞性,寡炎症反应 4 种主要表型群^[14]。在 COPD 中,血嗜酸粒细胞升高作为痰嗜酸粒细胞的良好生物标志物以及用于鉴定支气管黏膜下嗜酸粒细胞炎症的患者,血液和痰液中嗜酸粒细胞升高被认为是特异性 COPD 嗜酸粒细胞表型,与急性发作风险增加有关^[15-16]。

3.1.2 痰巨噬细胞中的含铁血黄素 铁过载可能在呼吸道感染中起作用,因为几乎所有的病原体都需要持续供应铁以维持感染,并且微生物毒力随着其从宿主获得生长必需铁的能力而增加。呼吸道中的绝大多数铁,包括过量积累的铁,储存在肺泡巨噬细胞和气道上皮细胞中,形成一种不溶性的含铁血黄素的复合物,以限制氧化损伤。铁通过产生有毒的羟自由基和促进细胞内细菌生长,在介导氧化性肺损伤和 COPD 的发病机制中起重要作用^[17]。铁的有效性主要受铁调素的控制,IL-6 在炎症刺激反应中触发铁调素释放,其螯合细胞内隔室中的铁并限制微生物接触游离铁,IL-6 可以在血清和痰液中测量,痰液中 IL-6 水平被认为更能代表局部炎症反应^[18]。Mohan 等对 54 例患者进行了一项回顾性观察性研究,对 AECOPD 患者进行了痰液检查,包括评估肺泡巨噬细胞中的含铁血黄素,结果表明:肺泡巨噬细胞中含铁血黄素阳性(含铁血黄素指数)的百分比,与前两年感染性加重的频率显著相关,含铁血黄素指数是感染性加重的独立预测因子。在 COPD 急性加重时测定的痰液肺泡巨噬细胞含铁血黄素指数可能与由感染导致的 AECOPD 发作频率有关,铁血黄素指数作为 COPD 频繁感染性加重的生物标志物。另外,他们还发现在具有含铁血黄素的 AMS 的患者中,痰中 IL-6 水平较高,这表明慢性炎症可能在铁过载中起作用,IL-6 及其对铁代谢的影响可能与频繁急性加重表型有关,血清和肺泡灌洗液中 IL-6 水平的增加与肺功能下降和频繁发生 AECOPD 有关^[19]。

3.1.3 肾上腺髓质中段肽(middle of the human adrenal medulla peptide, MR-proADM) MR-proADM 是肾上腺髓质素(adrenal medulla, ADM)激素原的无生物活性的中间区域片段^[20],ADM 可以通过缺氧、炎症、细菌产物和剪切应力而上调,并且在肺组织如内皮细胞(包括 2 型肺细胞)、平滑肌细胞,神经元和免疫细胞等中广泛表达,其中 ADM 水平升高通常可以见于如 COPD 和肺炎等(末期)肺部疾病,ADM 有潜在的抗血管、利尿剂、抗炎、抗微生物等综合作用,在临床前和动物模型中已显示,ADM 可以减少低氧性肺血管重构,抑制支气管收缩,并下调促炎因

子, ADM的上调应被解释为对当时疾病的潜在严重性的补偿/调节效应^[21-24]。ADM迅速从循环中清除,因此很难测量,较稳定的ADM前体MR-proADM可以确切反映活性ADM的水平^[25]。MR-proADM升高与脓毒症、心力衰竭、心肌梗死等不同疾病的临床预后较差有关,而在COPD稳定期患者中,MR-proADM升高与AECOPD的严重程度、运动性低氧血症和病死率有关,在稳定状态下测量的MR-proADM是预测COPD患者病死率的一个强有力的预测因子^[24,26-27]。Citgez等对欧洲2项大型前瞻性COPD队列研究(COMIC研究和the PROMISE-COPD研究)中1 285例患者的数据进行了综合分析,发现高水平的MR-proADM稳定期COPD患者急性加重的风险显著高于低水平的MR-proADM稳定期COPD患者,从而得出COPD患者稳定期测得的血浆MR-ProADM水平与未来AECOPD的严重程度相关^[28]。

3.1.4 红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) COPD患者贫血患病率达10%~30%,并导致病死率升高。RDW是鉴别诊断微小细胞性贫血的一项实验室指标。近年来,RDW升高成为各种急慢性疾病(如心血管疾病、静脉血栓栓塞症、癌症、糖尿病、社区获得性肺炎、肾功能衰竭)的不良预后因素,RDW升高与COPD的严重程度有关,与病死率相关^[29-31]。机制如下:(1)在COPD急性发作期往往合并低氧血症,低氧血症导致促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)分泌增加。EPO调节骨髓生成,红细胞成熟和存活,是RDW的主要决定因素之一。EPO通过肾皮质分泌到循环中以代偿低氧,尽管慢性和严重的低氧血症很容易通过紫绀或氧饱和度降低等方法诊断,但间歇性低氧血症可以逃避常规的临床检查,间歇性低氧血症可引起组织缺血,引起各种代偿反应,并作为预后不良的标志,这些不常见的EPO脉冲对诸如血红蛋白和血细胞比容的测量仅具有适度的定量影响,RDW可以作为这种间歇性缺氧的生物标志物^[32-33]。(2)一些研究表明RDW增加与右心室功能障碍和肺动脉高压之间存在相关性,AECOPD可能导致未被认识到的心脏功能急剧恶化,RDW增加是稳定期COPD患者右心室功能障碍和心血管疾病的独立预测因子^[34]。Epstein等^[35]对2011~2013年间因AECOPD住院的患者进行了随访研究,记录了临床和实验室参数、AECOPD再入院率、因任何原因再入院率、60 d后再入院或病死率,总共539例患者纳入研究,发现RDW增高是AECOPD患者住院后不良预后的独立预测指标,并可以预测早期再入院率。

3.2 氧化应激 氧化应激在COPD的病理生理学机制中起着核心作用,氧化剂的毒性与细胞内和细胞外抗氧化防御系统的保护功能之间存在着微妙的平衡,这对于维持正常的肺功能至关重要。氧化应激与抗氧化剂之间的不平衡导致有害的损伤,氧化应激增强了影响细胞内信号通路的炎症反应,从而促进了炎症介质的释放,损害了凋亡细胞的吞噬功能,削弱了糖皮质激素抑制炎症基因表达的能力。炎症、脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤导致了组织

损伤,从而使蛋白功能和基因表达改变,细胞外基质和黏液分泌重塑^[36]。

3.2.1 脂质过氧化物 脂质过氧化物是氧化应激的主要后果,也是氧化损伤的原因,其中丙二醛(malondialdehyde, MDA)是最常用的氧化损伤指标之一。通过高效液相色谱法,用紫外分光光度检测器在波长为254 nm处测量游离MDA,与健康对照组相比,COPD加重期和治疗后,MDA显著增加^[37]。

3.2.2 蛋白质氧化产物 蛋白质氧化损伤最丰富的副产物是蛋白质羰基化,因此蛋白质中羰基的存在是活性氧介导的蛋白质氧化的最常用标记,测定羰基含量的最常用、最可靠的方法是羰基与2,4-二硝基苯肼的反应,生成稳定的二硝基苯腙产物,然后在370 nm处进行分光光度法检测和定量,或用抗二硝基苯腙特异性抗体进行免疫化学测定,通过这种方法,有学者发现COPD患者血浆中蛋白质羰基含量显著增加,通过用三氢化硼标记蛋白质羰基,发现血浆羰基的增加与COPD的病程进展密切相关^[38-39]。

3.2.3 抗氧化系统 由于持续暴露于内源性和外源性的氧化应激,肺脏已形成有效的抗氧化防御系统,主要由抗氧化酶类和非酶类抗氧化物组成。当遭受氧化应激攻击,机体释放大量抗氧化酶,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化物酶等。非酶类物质如谷胱甘肽(GSH)、黏蛋白、清蛋白、维生素C、维生素E以及尿酸、半胱氨酸、巯基蛋白也可保护肺免受氧化应激损伤。有研究表明,在AECOPD患者中,红细胞超氧化物歧化酶活性与 γ -谷氨酰转移酶活性显著增加,维生素A、C和E明显减少,蛋白质硫醇的含量显著减少,谷胱甘肽/氧化谷胱甘肽比值明显降低,红细胞还原型谷胱甘肽的下降水平及全血中谷胱甘肽的增加与COPD的病情进展有关^[36,40-41]。

4 DECAF评分 (extended MRC dyspnea score, eosinopenia, consolidation, academia and atrial fibrillation score)

DECAF评分来源于连续住院的AECOPD患者的大型队列研究,使用入院时常规可用的指标预测住院病死率,包括改良版医学委员会呼吸困难评分、嗜酸粒细胞减少、实变、酸中毒和心房颤动5个方面,适用于床边,用于准确预测病死率和风险分层,以决定对患者的护理^[42]。

Echevarria等^[43]对6家医院从2012年2月至2014年4月收住的1 725例AECOPD患者进行了数据分析,得出DECAF评分是病死率的一个强有力的预测指标,DECAF的优越性对于每个评分被视为低风险(得分0~1分)的患者尤为重要,这些患者可以被认为适合家庭治疗。

5 呼吸音计算机分析 (computerised analysis of respiratory sounds, CARS)

AECOPD的显著特点是气道阻塞和黏液产生显著增加,像喘息、干啰音这样的异常呼吸音是AECOPD的病理生理学有关的主要症状,听诊是临床诊断呼吸道疾病的一种广泛使用的方法,电子听诊器和CARS技术的提供,为COPD等呼吸系统疾病的诊断提供了一个机会,Fernandez-

Granero 等^[44]对 16 例配备呼吸声音传感器的 COPD 患者进行了为期 6 个月的研究发现, 75.8% 的急性发作可以早期就诊, 远程监测呼吸音可与症状日记一起使用, 以建立一种有助于预测 AECOPD 的综合测量方法。

综上所述, 近年来许多研究都致力于寻找能够预警 AECOPD 的相关生物学标记物, Keene 等对来自 SPIROMICS 和 COPDGene 两个大型队列研究的超过 2 000 例患者进行了 90 个生物学标记物的研究, 未寻找到一个能预警急性加重的指标, 预示着目前能预警 AECOPD 风险的指标仍然以临床参数为主, 尚缺乏能有效应用于临床的指标及科学的 AECOPD 风险预警系统。以生物学标记物、临床参数及电子科技的应用为基础, 建立科学的 AECOPD 风险预警系统, 早期识别 AECOPD, 早期治疗, 从而减轻患者生理、心理及疾病负担, 降低不良预后风险, 改善患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and National incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10053): 1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [2] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and National Life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10053): 1459-1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [3] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a National cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [4] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10015): 251-272. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00551-6.
- [5] Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (3): 1600791-1600806. DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.
- [6] Lareau S, Moseson E, Slatore CG. Exacerbation of COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (6): P11-P12. DOI: 10.1164/rccm.1896P11.
- [7] 陈亚红. 慢性阻塞性肺疾病急性加重临床表现的异质性 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37 (4): 244-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.04.002.
- [8] Ye F, He L, Cai B, et al. Spectrum and antimicrobial

resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China [J]. *Chin Med J, (English Edition)*, 2013, 126 (12): 2207-2214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122974.

- [9] Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review [J]. *Respirology*, 2010, 15 (3): 536-542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
- [10] Quintana J, Esteban C, Unzuurruga A. Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments [J]. *BMC Med*, 2014, 12 (1): 66-76. DOI: 10.1186/1741-7015-12-66.
- [11] Wells J, Washko G, Han M, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (10): 913-921. DOI: 10.1056/NEJMoa1203830.
- [12] Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *JAMA*, 2013, 309 (22): 2353-2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.
- [13] Hurst JR, Vestbo JR, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (12): 1128-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- [14] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (6): 662-671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
- [15] Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the Copenhagen general population study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (9): 965-974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
- [16] Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6 (3): 944-954. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.004.
- [17] Rahman I, Macnee W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary diseases [J]. *Thorax*, 1996, 51 (4): 348-350. DOI: 10.1136/thx.51.4.348.
- [18] Winter W, Bazyldo LA, Harris N. The molecular biology of human Iron metabolism [J]. *Lab Med*, 2014, 45 (2): 92-102. DOI: 10.1309/LMF28S2GIMXNWHMM.
- [19] Mohan S, Ho T, Kjarsgaard M, et al. Hemosiderin in sputum macrophages May predict infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective observational study [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17 (1): 1-6. DOI: 10.1186/s12890-017-0408-4.
- [20] Schuetz P, Marlowe RJ, Mueller B. The prognostic blood biomarker proadrenomedullin for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD):

- a qualitative clinical review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(4):521-539. DOI:10.1515/cclm-2014-0748.
- [21] Vizza C, Letizia C, Sciomer S, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin, a vasoactive peptide, in patients with end-stage pulmonary disease[J]. *Regul Pept*, 2005, 124(1):187-193. DOI:10.1016/j.regpep.2004.07.021.
- [22] Stolz D, Kostikas K, Blasi F, et al. Adrenomedullin refines mortality prediction by the BODE index in COPD: the "BODE-A" index [J]. *Eur Respir J*, 2014, 143(2):397-408. DOI:10.1183/09031936.00058713.
- [23] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Proadrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397] [J]. *Crit Care*, 2006, 10(3):R96. DOI:10.1186/cc4955.
- [24] Sto D, Christ-Crain M, Morgenthaler N, et al. Plasma proadrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD[J]. *Chest*, 2008, 134(2):263-272. DOI:10.1378/chest.08-0047.
- [25] Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay [J]. *Clin Chem*, 2005, 151(10):1823-1829. DOI:10.1373/clinchem.2005.051110.
- [26] Zuur-Telgen MC, Brusse-Keizer M, Vandervalk P, et al. Stable-State Midrange-Proadrenomedullin level is a strong predictor of mortality in patients with COPD [J]. *Chest*, 2014, 145(3):534-541. DOI:10.1378/chest.13-1063.
- [27] Brusse-Keizer M, Zuur-Telgen M, van der Palen J, et al. Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients[J]. *Respir Med*, 2015, 109(6):734-742. DOI:10.1016/j.rmed.2015.02.013.
- [28] Citgez E, Zuur-Telgen M, Van Der Palen J, et al. Stable-State midrange proadrenomedullin is associated with severe exacerbations in COPD[J]. *Chest*, 2018, 154(1):51-57. DOI:10.1016/j.chest.2018.02.006.
- [29] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(2):86-105. DOI:10.3109/10408363.2014.992064.
- [30] Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, et al. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *COPD*, 2013, 10(4):416-424. DOI:10.3109/15412555.2012.758697.
- [31] Tertemiz KC, Ozgen-Alpaydin A, Sevinc C, et al. Could "red cell distribution width" predict COPD severity? [J]. *Rev Port Pneumol*, 2016, 22(4):196-201. DOI:10.1016/j.rppnen.2015.11.006.
- [32] Yçasa JW, Horrowb JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448:107. DOI:10.1016/j.cca.2015.05.021.
- [33] George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(11):1304-1309. DOI:10.1001/archinte.165.11.1304.
- [34] Ozgula G, Seyhanb EC, Özgül MA, et al. Amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en sujetos sanos[J]. *Archivos de Bronconeumologia*, 2017, 53(3):107-113. DOI:10.1016/j.arbres.2016.05.021.
- [35] Epstein D, Nasser R, Mashlach T, et al. Increased red cell distribution width: A novel predictor of adverse outcome in patients hospitalized due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2018, 136:1-7. DOI:10.1016/j.rmed.2018.01.011.
- [36] Zinellu E, Zinellu A, Fois AG, et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):150. DOI:10.1186/s12931-016-0471-z.
- [37] Tug T, Karatas F, Terzi SM. Antioxidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Invest Med*, 2004, 27(3):123-128. DOI:10.1038/sj.cgt.7700723.
- [38] Torres-Ramos YD, Guzman-Grenfell AM, Montoya-Estrada A, et al. RBC membrane damage and decreased band 3 phospho-tyrosine phosphatase activity are markers of COPD progression[J]. *Front Biosci*, 2010, 2(4):1385-1393. DOI:10.2741/e199.
- [39] Torres-Ramos YD, Garcia-Guillen ML, Olivares-Corichi IM, et al. Correlation of plasma protein carbonyls and C-reactive protein with GOLD stage progression in COPD Patients[J]. *Open Respir Med J*, 2009, 3(1):61-66. DOI:10.2174/1874306400903010061.
- [40] Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(8):1104-1109. DOI:10.5588/ijtld.12.0512.
- [41] Nicks ME, O'Brien MM, Bowler RP. Plasma antioxidants are associated with impaired lung function and COPD exacerbations in smokers [J]. *COPD*, 2011, 8:264-269. DOI:10.3109/15412555.2011.579202.
- [42] Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2012, 67(11):970-976. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
- [43] Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD [J]. *Thorax*, 2016, 71(2):133-140. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207775.
- [44] Fernandez-Granero M, Sanchez-Morillo D, Leon-Jimenez A. Computerised analysis of telemonitored respiratory sounds for predicting acute exacerbations of COPD [J]. *Sensors (Basel)*, 2015, 15(10):26978-26996. DOI:10.3390/s151026978.