

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.007

中性粒细胞 / 淋巴细胞比值、血小板 / 淋巴细胞比值 对哮喘患者的诊断价值*

石虹^{1,2} 成思² 章杨杨² 石磊^{2Δ}

(1 上海中医药大学附属曙光医院呼吸科 上海 201203; 2 上海中医药大学附属曙光医院检验科 上海 201203)

摘要 目的: 探索哮喘患者中性粒细胞淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 的分布及其对疾病的诊断价值。**方法:** 选取上海中医药大学附属曙光医院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月的患者, 收集 87 例哮喘患者作为哮喘组, 收集 90 例体检健康人作为对照组。分析临床实验室检查指标, 采用 Pearson 相关分析 NLR、PLR 与 WBC、LY、EO 等炎性指标的相关性。利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 NLR、PLR 单独或联合应用对哮喘的诊断效能。**结果:** 与对照组相比, 哮喘组的 NLR ($P<0.001$)、PLR ($P<0.001$) 水平显著升高。Pearson 相关分析发现哮喘患者中, NLR、PLR 均与 LY 呈负相关 ($P<0.05$)、与 NE、WBC、RDW 呈正相关 ($P<0.05$)。NLR 诊断哮喘的 AUC 为 0.830 (95% CI 0.763-0.897), 当最佳临界值为 2.320, 灵敏度为 74.7%, 特异性为 87.8%; PLR 诊断哮喘的 AUC 为 0.582 (95% CI 0.495-0.669), 当最佳临界值为 171.615, 灵敏度为 34.5%, 特异性为 91.1%。在单个指标中, NLR 诊断哮喘的 ROC 最大即诊断效能最高。NLR+PLR+WBC+MPV+NE+MO+MCV+RDW 联合诊断哮喘的 AUC 高于其余指标。**结论:** NLR 和 PLR 在哮喘患者外周血中的水平升高。NLR 诊断哮喘的效能优于 PLR、WBC、MPV、NE、MO、MCV、RDW, NLR+PLR+WBC+MPV+NE+MO+MCV+RDW 联合诊断哮喘的效能最高。

关键词: 哮喘; 中性粒细胞淋巴细胞比值; 血小板淋巴细胞比值; 诊断; 受试者工作特征曲线

中图分类号: R562.25 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)23-4434-05

Diagnostic Value of Neutrophil/lymphocyte Ratio and Platelet/lymphocyte Ratio in Patients with Asthma*

SHI Hong^{1,2}, CHENG Si², ZHANG Yang-yang², SHI Lei^{2Δ}

(1 Department of Respiratory Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China; 2 Department of Clinical Laboratory, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China)

ABSTRACT Objective: To explore the distribution of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with asthma and their diagnostic value. **Methods:** Patients from Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine were selected from January 2020 to January 2021. 87 patients with asthma were collected as asthma group, and 90 healthy subjects as control group. The clinical laboratory examination indicators were analyzed, and the correlations between NLR, PLR and WBC, LY, EO and other inflammatory indicators were analyzed by Pearson correlation. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic efficacy of NLR and PLR alone or in combination for asthma. **Results:** Compared with the control group, the levels of NLR ($P<0.001$) and PLR ($P<0.001$) in the asthma group were significantly increased. Pearson correlation analysis found that in asthmatic patients, NLR and PLR were negatively correlated with LY ($P<0.05$), and positively correlated with NE, WBC and RDW ($P<0.05$). The AUC of NLR for diagnosing asthma was 0.830 (95% CI 0.763-0.897), when the optimal cut-off value was 2.320, the sensitivity was 74.7%, and the specificity was 87.8%; the AUC of PLR for diagnosing asthma was 0.582 (95% CI 0.495-0.669), when the optimal cut-off value is 171.615, the sensitivity is 34.5%, and the specificity is 91.1%. Among the individual indicators, NLR had the highest ROC for the diagnosis of asthma, that is, the highest diagnostic efficiency. The AUC of NLR+PLR+WBC+MPV+NE+MO+MCV+RDW combined diagnosis of asthma was higher than other indicators. **Conclusion:** The levels of NLR and PLR in peripheral blood of patients with asthma are increased. The effectiveness of NLR in diagnosing asthma was better than that of PLR, WBC, MPV, NE, MO, MCV, and RDW, and the combined efficacy of NLR+PLR+WBC+MPV+NE+MO+MCV+RDW is the highest.

Key words: Asthma; Neutrophil-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio; Diagnosis; Receiver operating characteristic curve

* 基金项目: 上海市教委(自然科学类)项目(18TS0800); 上海中医药大学预算内项目(2021LK080)

作者简介: 石虹(1988-), 女, 本科, 主要研究方向: 呼吸道疾病, E-mail: 69254867@qq.com

Δ 通讯作者: 石磊, 女, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: 13818226306@139.com

(收稿日期: 2024-01-02 接受日期: 2024-02-28)

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4434-05

前言

支气管哮喘是常见的慢性肺部疾病之一,以气道高反应性和炎症引起的发作性喘息、咳嗽和呼吸困难为主要特征^[1]。在呼吸系统疾病中,哮喘是增长最快的疾病之一,影响其全球约三分之一的人口,每年有近2万患者因疾病严重恶化而死亡^[2]。在美国哮喘影响约8%的成年人,约2000万人^[3]。在一项全国横断面肺健康研究中,我国20岁及以上人群的哮喘发病率为4.2%,全国约有4570万人。哮喘患病率的增加造成巨大的全球健康和经济负担,因此哮喘的诊断和管理至关重要^[4]。目前,哮喘诊断仍然基于患者的临床表现、体征和肺功能测定法(即对儿童和成人人群进行支气管扩张剂可逆性检测)联合后进行综合分析^[5]。但肺功能测定法价格昂贵且灵敏度低,可能需要在多个时间点重复该测试^[6]。此外,由于哮喘疾病本身的特性以及患者的年龄大小、配合程度高低导致肺功能的测定存在假阴性的可能。因此,在哮喘的早期中需要价格低廉、操作简易且灵敏度高的方法用来辅助诊断。白细胞(WBC)、血小板的平均体积(MPV)、中性粒细胞(NE)等是血常规检验中的指标且与炎症相关,本研究回顾性分析上海中医药大学附属曙光医院哮喘患者的临床资料,评估NLR、PLR对哮喘患者的诊断价值并与其他血常规数据进行比较,旨在为哮喘提供一个新的方向,为哮喘的预防与早期诊断提供方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析上海中医药大学附属曙光医院2020年1月至2021年1月的87例哮喘患者及90例健康体检的临床资料。符合2019年全球哮喘防治倡议(GINA)对哮喘的诊断标准的患者纳入哮喘组。排除标准:病史资料、血液学检查资料不全者;有恶性肿瘤和免疫系统疾病;有明确的呼吸系统疾病;有严重血液系统疾病;肝肾功能障碍。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

血常规使用希森美康全自动血液分析仪进行检测,型号为XN-9000,试剂为仪器配套试剂。

1.3 方法

入院次日检测血常规。血常规检测标本采集使用EDTA-K2管抗凝的采血管,采血后静置10 min后上机检测。记录研究对象的姓名、性别、年龄、血WBC、中性粒细胞计数(NE)、中性粒细胞百分比(NE%)、淋巴细胞计数(LY)、嗜酸性粒细胞计数(EO)、嗜酸性粒细胞百分比(EO%)、血小板计数(PLT)等资料,根据NE和LY计算NLR,根据PLT和LY计算PLR,比较NLR、PLR和临床常用指标WBC、LY、EO等在对照组和哮喘组中的差异。

1.4 统计学处理

采用SPSS26.0统计软件对数据进行统计处理和分析。正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立

样本t检验;采用Pearson相关分析NLR、PLR与WBC、LY、EO等炎症指标的相关性;利用受试者工作特征(ROC)曲线评估NLR、PLR单独或联合应用对哮喘的诊断效能,将ROC曲线用于确定最佳临界值,并计算灵敏度和特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NLR、PLR在两组间的比较

与对照组相比,哮喘组的MPV($P<0.001$)、EO%($P=0.046$)、EO($P=0.034$)、NE%($P<0.001$)、NE($P<0.001$)、MO($P<0.001$)、WBC($P<0.001$)、MCV($P=0.009$)、RDW%($P=0.005$)、NLR($P<0.001$)、PLR($P<0.001$)水平显著升高,而HGB($P<0.001$)、PDW%($P<0.001$)、MCHC($P<0.001$)、HCT%($P<0.001$)、BA%($P<0.001$)、LY%($P<0.001$)、LY($P=0.001$)、MCH($P=0.001$)、PLT($P=0.003$)、RBC($P<0.001$)显著降低。见表1。

2.2 NLR、PLR与其他炎症指标的相关性分析

Pearson相关分析发现:在哮喘患者中,NLR、PLR均与LY呈负相关($P<0.05$)、与NE、WBC、RDW呈正相关($P<0.05$)。见表2。

2.3 NLR、PLR与其他炎症指标诊断哮喘效能比较

NLR和PLR对区分哮喘患者和健康受试者的诊断价值见表3和图1,2,3。NLR诊断哮喘的AUC为0.830(95%CI 0.763-0.897),当最佳最佳临界值为2.320,灵敏度为74.7%,特异性为87.8%;PLR诊断哮喘的AUC为0.582(95%CI 0.495-0.669),当最佳临界值为171.615,灵敏度为34.5%,特异性为91.1%。在单个指标中,NLR诊断哮喘的ROC最大即诊断效能最高。NLR+PLR+WBC+MPV+NE+MO+MCV+RDW联合诊断哮喘的AUC为0.935(95%CI 0.895-0.974),均高于其余指标。

3 讨论

哮喘是复杂的异质性疾病,由基因-环境相互作用的结果,其具有不同的临床表型、炎症和重塑^[7]。如果哮喘患者的病情不加以控制可引起诸多并发症,从而预后不良,严重危害人们的身心健康,导致生活质量下降^[8]。由于哮喘病因复杂、病情变化较快,目前我国哮喘的诊治比其他慢性疾病面临的挑战更大^[9]。因此,需要充分认识哮喘诊断和管理的极端重要性,并且寻找新的生物标志物以监测预警哮喘、健全完善哮喘诊断体系、精准指导哮喘治疗^[10]。在本研究中,我们试图评估哮喘中的重要指标NLR和PLR的水平,以确定它们是否可以作为早期诊断的有用生物标志物。众所周知,哮喘是一种复杂且异质的疾病,具有多种表型。目前没有诊断哮喘的金标准,现有的诊断方式是概率性的,并考虑到症状和可变的呼气气流受限,因而NLR和PLR成为非侵入性且安全的方法^[11,12]。此外,这种方法需要的血容量非常低,风险很小,测量简单,可以与传统临床工具一起用作哮喘评估和管理的生物标志物^[13]。

炎症在哮喘病理生理机制中发挥着重要作用。哮喘涉及多

表 1 对照组和哮喘组的临床实验室检查指标比较
Table 1 Comparison of clinical laboratory tests in control and asthma groups

	Control(n = 90)	Asthma (n = 87)	P
Sex (%)	55.56 %	47.13 %	0.262
Age(year)	20.30±6.95	60.37±12.91	<0.001
HGB (g/L)	147.64±13.29	130.69±15.93	<0.001
PDW (%)	16.33±0.63	13.89±2.65	<0.001
MCHC (g/L)	348.04±7.12	330.99±21.43	<0.001
HCT(%)	0.42±0.04	0.40±0.05	<0.001
BA (%)	0.54±0.17	0.40±0.32	<0.001
MPV(fl)	8.67±0.85	10.08±1.42	<0.001
LY(%)	32.76 ±4.49	20.32±10.66	<0.001
LY(×10 ⁹ /L)	2.02±0.47	1.66± 0.92	0.001
EO (%)	1.80±0.87	3.11±6.00	0.046
EO(×10 ⁹ /L)	0.11±0.06	0.27±0.67	0.034
MCH(pg)	31.03±1.10	30.02±2.59	0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	243.08±36.76	217.46±69.36	0.003
NE (%)	58.16± 4.50	69.79±14.51	<0.001
NE(×10 ⁹ /L)	3.6±0.74	6.79±3.96	<0.001
MO(×10 ⁹ /L)	0.42±0.11	0.56±0.28	<0.001
WBC(×10 ⁹ /L)	6.18±1.16	9.32±3.99	<0.001
RBC(×10 ¹² /L)	4.76±0.43	4.37±0.57	<0.001
MCV(fl)	89.17± 2.79	90.69±4.56	0.009
RDW(%)	12.87±0.62	13.26±1.14	0.005
NLR	1.83±0.43	5.90±6.24	<0.001
PLR	126.37±34.02	166.74±105.64	<0.001

表 2 哮喘组 NLR、PLR 与其他炎性指标的相关性分析
Table 2 Correlation analysis of NLR, PLR and other inflammatory indicators in asthma group

Index	NLR		PLR	
	r	P	r	P
NLR	-	-	0.790**	<0.001
PLR	0.790**	<0.001	-	-
HGB	-.285**	0.007	-0.16	0.138
PDW	-0.107	0.323	-.258*	0.016
HCT	-.239*	0.026	-0.11	0.312
LY	-.537**	<0.001	-.626**	<0.001
EO	-0.188	0.08	-.228*	0.034
PLT	0.121	0.266	.342**	0.001
NE	.813**	<0.001	.493**	<0.001
WBC	.648**	<0.001	.300**	0.005
BA	-.251*	0.019	-0.201	0.061
RDW	.274*	0.01	.239*	0.026

Note: ** Significant correlation at the 0.01 level, * Significant correlation at the 0.05 level; - indicates no data.

表 3 NLR、PLR 及其他炎性指标诊断哮喘的效能比较

Table 3 Comparison of the efficacy of NLR, PLR and other inflammatory markers in the diagnosis of asthma

Index	CV	Sensibility(%)	Specificity(%)	AUC(95% CI)
NLR	2.320	74.7	87.8	0.830(0.763-0.897)
PLR	171.615	34.5	91.1	0.582 (0.495-0.669)
WBC	8.780	51.7	98.9	0.757 (0.682-0.833)
MPV	9.15	80.5	75.6	0.811(0.744-0.879)
NE	4.25	72.4	87.8	0.796 (0.723-0.868)
MO	0.505	57.5	87.8	0.655 (0.566-0.743)
MCV	92.65	34.5	90.0	0.631 (0.547-0.716)
RDW	13.75	21.8	95.6	0.583 (0.498-0.667)
NLR+ PLR+ WBC+ MPV + NE+MO+ MCV+ RDW	—	86.2	94.4	0.935 (0.895-0.974)

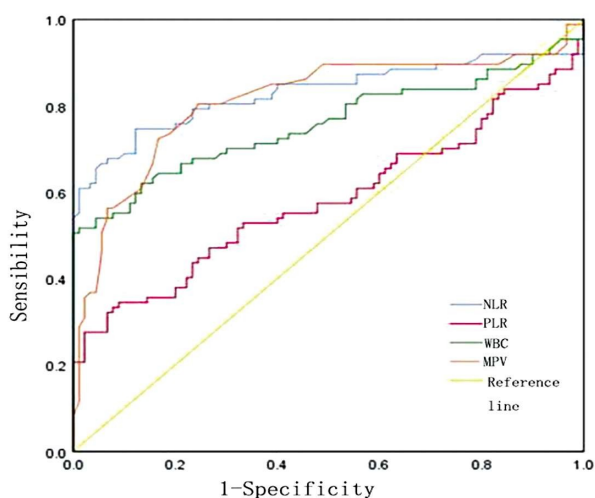


图 1 NLR、PLR、WBC 及 MPV 诊断哮喘 ROC 曲线图

Fig.1 Diagnostic asthma ROC curves for NLR, PLR, WBC and MPV

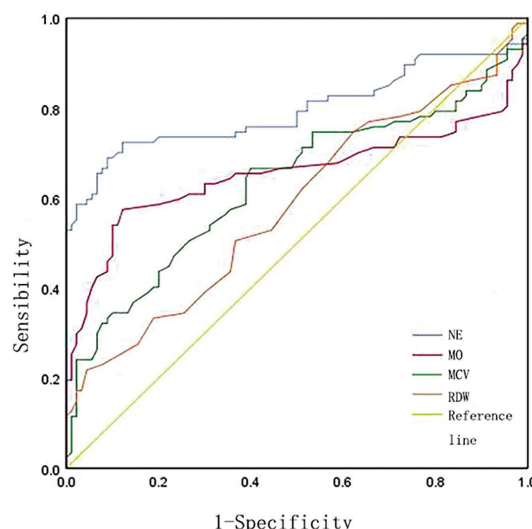


图 2 NE、MO、MCV 及 RDW 诊断哮喘 ROC 曲线图

Fig.2 Diagnostic asthma ROC curves for NE, MO, MCV and RDW

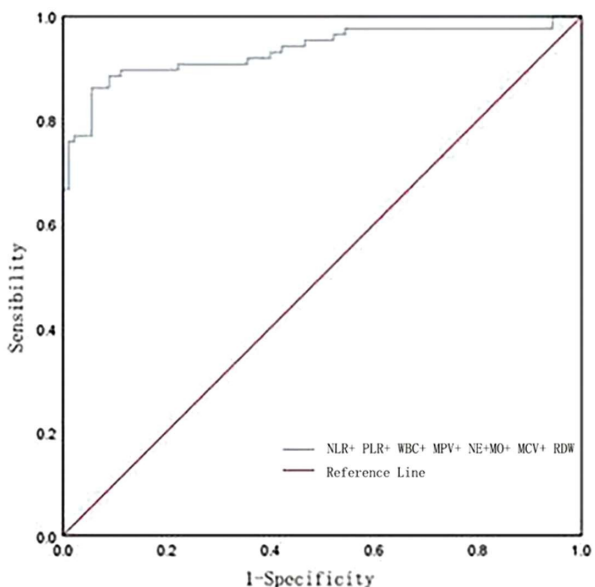


图 3 NLR+ PLR+ WBC+ MPV+ NE+MO+ MCV+ RDW 联合诊断哮喘 ROC 曲线图

Fig.3 Combined NLR+ PLR+ WBC+ MPV+ NE+MO+ MCV+ RDW diagnosis of asthma ROC curve

种免疫细胞,由肥大细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞、T 淋巴细胞及嗜酸性粒细胞等多种细胞和细胞组分参与哮喘发病机制^[4,15]。在抗原刺激后或哮喘急性发作期间,参与正常和哮喘气道粘膜的 T 淋巴细胞被激活并产生高水平的细胞因子,从而控制炎症细胞(例如中性粒细胞)^[16]。此外,哮喘急性发作期间痰中的中性粒细胞计数可能较高^[17]。通常我们认为气道炎症细胞浸润是以嗜酸性粒细胞为主,然而中性粒细胞也浸润其中,并且一些学者将其描述为中性粒细胞哮喘^[15,18]。最近,有研究指出白细胞、中性粒细胞、单核细胞的计数与较高的哮喘患病率显著相关^[12]。此外,Junhua Ke^[19]等人指出中性粒细胞和单核细胞与呼吸道疾病死亡率较高的风险显著相关。格达尔^[20]等人发现哮喘患者血浆中白细胞总数与肺功能呈负相关。与临床缓解的患者相比,持续性哮喘患者年龄较大,血液中性粒细胞水平较高^[21]。有研究表明,血小板除了参与止血和动脉血栓形成,还参与哮喘的生理和病理生理过程。血小板参与炎症反应,并在血小板依赖性白细胞募集中发挥重要作用^[22,23]。哮喘患者的临床研究表明血小板在过敏性哮喘中被激活并募集到肺部,通过与 DC 相互作用介导过敏原致敏,并通过与嗜酸性粒细胞和中性粒细胞相互作用影响肺部募集^[24,25];此外,建造的动物模型也

发现血小板在白细胞募集级联、组织完整性和肺功能期间起重要作用^[26,27]。因此,NLR,PLR 在作为哮喘评估和管理的生物标志物方面有巨大的潜力。

本研究结果显示,哮喘组的 MPV ($P<0.001$)、NE($P<0.001$)、MO($P<0.001$)、WBC($P<0.001$)、MCV($P=0.009$)、RDW%($P=0.005$)、NLR($P<0.001$)、PLR($P<0.001$)水平均高于对照组,有统计意义。PLT($P=0.003$)水平低于对照组,有统计意义。Pearson 相关分析发现,在哮喘患者中,NLR、PLR 均与 LY 呈负相关($P<0.05$)、与 NE、WBC、RDW 呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线显示,与 NLR、PLR、WBC 等单个指标相比,NLR+ PLR+WBC+ MPV+ NE+MO+ MCV+ RDW 联合诊断哮喘的 AUC 值更高。

然而,我们的研究也有几项局限。首先,这是一项回顾性研究,单中心,研究样本量不够大,其次缺乏其他炎症指标的研究譬如肥大细胞、嗜碱性粒细胞等,需要在今后的研究中加以完善。

综上所述,NLR+ PLR+ WBC+ MPV+ NE+MO+ MCV+ RDW 联合对哮喘评估和管理能起到很大的辅助诊断作用。该方法具有仅需微量的血,风险小,且测量简单等多种优点。此外,精准医疗在临床实践中的实施需要鉴定生物中可测量的表型特异性标记物,从而进行个性化预防。

参考文献(References)

- [1] Scott HA, Ng SH, McLoughlin RF, et al. Effect of obesity on airway and systemic inflammation in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2023, 78(10): 957-965.
- [2] Mincham KT, Bruno N, Singanayagam A, et al. Our evolving view of neutrophils in defining the pathology of chronic lung disease [J]. *Immunology*, 2021, 164(4): 701-721.
- [3] Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 435-452.
- [4] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [5] Mi J, Guo Y. Analysis of changes in the expression levels of peripheral blood immunoregulatory T Lymphocytes in children with bronchial asthma accompanied by recurrent infection [J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(6): 1520-1525.
- [6] De Ferrari L, Riccio AM, Braido F. Moderate asthma: burden, mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2024, 24(1): 32-36.
- [7] Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. A Current Perspective of Allergic Asthma: From Mechanisms to Management [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 268: 69-93.
- [8] Nawaz SF, Ravindran M, Kuruvilla ME. Asthma diagnosis using patient-reported outcome measures and objective diagnostic tests: now and into the future[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(3): 251-257.
- [9] Liu W, Chen H, Zhang D, et al. A retrospective study of clinical features of cough variant asthma in Chinese adults[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 3.
- [10] Niespodziana K, Borochova K, Pazderova P, et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1529-1534.
- [11] Cag Y, Pacal Y, Gunduz M, et al. The effect of peripheral blood eosinophilia on inflammatory markers in asthmatic patients with lower respiratory tract infections [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(6): 2452-2460.
- [12] Arwas N, Shvartzman SU, Goldbart A, et al. Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Severe Asthma Exacerbation in Children[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(9): 3312.
- [13] Li M, Yang T, He R, et al. The Value of Inflammatory Biomarkers in Differentiating Asthma-COPD Overlap from COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 3025-3037.
- [14] Xu M, Zhou L, Zhang J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in pediatric patients with asthmatic exacerbation and community-acquired pneumonia[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 640.
- [15] Pan R, Ren Y, Li Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratios in blood to distinguish children with asthma exacerbation from healthy subjects [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37: 3946320221149849.
- [16] Zhang X, Xu Z, Wen X, et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma [J]. *Immunol Cell Biol*, 2022, 100(3): 144-159.
- [17] Nair P, Prabhavalkar KS. Neutrophilic Asthma and Potentially Related Target Therapies [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(4): 374-388.
- [18] Poto R, Shamji M, Marone G, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Asthma: Friends or Foes?[J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3521.
- [19] Ke J, Qiu F, Fan W, et al. Associations of complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers with asthma and mortality in adults: a population-based study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1205687.
- [20] Girdhar A, Kumar V, Singh A, et al. Systemic inflammation and its response to treatment in patients with asthma [J]. *Respir Care*, 2011, 56(6): 800-805.
- [21] Esmaeilzadeh H, Nouri F, Nabavizadeh SH, et al. Can eosinophilia and neutrophil-lymphocyte ratio predict hospitalization in asthma exacerbation?[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1): 16.
- [22] Coskun O, Ercan N, Bostanci I. The peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children[J]. *J Asthma*, 2021, 58(3): 299-306.
- [23] Munoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero Santiago A, et al. Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1338.
- [24] Yue M, Hu M, Fu F, et al. Emerging Roles of Platelets in Allergic Asthma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 846055.
- [25] Luo L, Zhang J, Lee J, et al. Platelets, Not an Insignificant Player in Development of Allergic Asthma[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2038.
- [26] Pitchford S, Cleary S, Arkless K, et al. Pharmacological strategies for targeting platelet activation in asthma[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 46: 55-64.
- [27] Lee HY, Hur J, Kim IK, et al. Effect of nintedanib on airway inflammation and remodeling in a murine chronic asthma model[J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(4-5): 187-196.