

分类号：
学 号：20162114025

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



外周血 EOS 与慢阻肺患者 1 年内急性加重风险、 病死率等相关性的研究

学 位 申 请 人	张 艺
指 导 教 师	许西琳
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	内科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2019 年 4 月

**Study on the correlation between Peripheral Blood eosinophil and
Acute exacerbation risk and Mortality rate in patients with chronic
obstructive Pulmonary Disease within one year**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Zhang Yi

Supervisor: Xu Xilin

May,2019

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：张尧

时间：2019年5月30日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：张尧

时间：2019年5月30日

导师签名：李桂林

时间：2019年5月30日

摘 要

目的：探讨外周血嗜酸性粒细胞（eosinophilia, EOS）水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD）患者未来 1 年内急性加重风险、1 年内病死率、住院早期治疗失败率、住院时间等的关系。

方法：回顾性分析 2015 年 10 月-2017 年 10 月于石河子大学医学院第一附属医院呼吸内科住院的 349 例 AECOPD 患者的病历资料, 另外收集同期 350 例健康体检志愿者作为对照组。分析 AECOPD 组、AECOPD 经治疗后进入稳定期的稳定组及对照组之间外周血嗜酸性粒细胞水平的差异。以入院时外周血嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 或 $< 2\%$ 分为两组, 比较两组间白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原 (PCT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、早期治疗失败率、住院天数、未来 1 年内急性加重住院次数和病死率的差异。使用 *logistic* 回归分析嗜酸性粒细胞百分比及计数对患者未来频繁急性加重的影响, 并根据 ROC 曲线选取嗜酸性粒细胞预测频繁急性加重的最佳截点。使用 *Pearson* 相关性分析外周血嗜酸性粒细胞与呼出气一氧化氮 (FeNO) 的相关性。

结果：AECOPD 组的外周血嗜酸性粒细胞百分比及计数均高于稳定期组及健康对照组 ($P < 0.05$)。外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 的患者较 $< 2\%$ 的患者, 具有较低的 WBC、CRP、PCT、NLR, 同时早期治疗失败率低、住院天数短、1 年内急性加重住院次数多 ($P < 0.05$); 但两组间 1 年内的病死率并没有差异 ($P = 0.685$)。随着外周血嗜酸性粒细胞计数、百分比的增高, 未来出现慢阻肺频繁急性加重的风险亦增加 ($P < 0.05$); 外周血嗜酸性粒细胞计数对慢阻肺频繁急性加重的预测价值优于百分比; 预测未来急性加重风险的外周血嗜酸性粒细胞计数的最佳截点为 180 个细胞/ μl (敏感度 61%、特异度 80%)。外周血嗜酸性粒细胞百分比及计数均与 FeNO 成正相关 (r 分别为 0.653、0.588, $P < 0.05$)。

结论：1. 外周血嗜酸性粒细胞的水平可以预测 AECOPD 患者未来 1 年出现频繁急性加重的风险, 但对死亡风险无影响。2. 外周血嗜酸性粒细胞的水平可以评估 AECOPD 患者的早期治疗失败率、住院时间长短, 以及细菌感染情况。3. 外周血嗜酸性粒细胞水平与 FeNO 在评价 AECOPD 患者嗜酸性气道炎症方面具有一定的一致性。

关键词：慢性阻塞性肺疾病; 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 嗜酸性粒细胞; 急性加重风险; 病死率; 早期治疗失败率;

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between peripheral blood eosinophil (EOS) level and risk of acute exacerbation within 1 year, mortality within 1 year, failure rate of early treatment, length of hospital stay and other related index, using data collected from patients with AECOPD (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease).

Methods: The clinical data of 349 patients with AECOPD hospitalized in the Department of Respiratory Medicine, the first affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University from October 2015 to October 2017 were analyzed retrospectively. In addition, 350 healthy volunteers were surveyed as the control group. To analyze the difference of peripheral blood eosinophil levels among AECOPD group, stable phase group and control group. The patients were divided into two groups according to their percentage of eosinophils in peripheral blood being either above 2% or below 2% at admission. The differences of white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), early treatment failure rate, hospitalization days, times of acute exacerbation in 1 year and mortality in 1 year between the two groups were compared. Logistic regression analysis was applied to analyze the effect of eosinophil percentage and count on frequent acute exacerbation, and the best cut-off point for predicting acute exacerbation was selected according to the ROC curve. Analysis of the correlation between peripheral blood eosinophil and exhaled nitric oxide (FeNO) was conducted using Pearson correlation.

Results: The percentage and count of peripheral blood eosinophils in AECOPD group were higher than those in stable stage group and healthy control group ($P < 0.05$). Patients with eosinophil $\geq 2\%$ in peripheral blood had lower WBC, CRP, PCT and NLR, lower failure rate of early treatment, shorter hospitalization days and more times of acute exacerbation within one year than those with eosinophil $< 2\%$ ($P < 0.05$). But there was no difference in mortality between the two groups within one year ($P \geq 0.685$). With the increase of peripheral blood eosinophil count and percentage, the risk of frequent acute exacerbation increased in the future ($P < 0.05$), and the predictive value of peripheral blood eosinophil count for acute exacerbation was better than that of percentage. The best cut-off point for predicting the risk of future acute exacerbation of peripheral blood eosinophil count was 180 cells/ul (sensitivity 61%, specificity 80%). The percentage and count of eosinophils in peripheral blood were positively correlated with FeNO ($r = 0.653, 0.588, P < 0.05$).

Conclusion: 1. Peripheral blood eosinophil level is a good predictor of the risk of frequent acute exacerbation in AECOPD patients in the next year, but malfunctions when identifying the risk of death. 2. The level of eosinophil in peripheral blood can be used to evaluate the failure rate of early treatment, the length of stay in hospital and bacterial infection of patients with AECOPD. 3. The level of eosinophil in peripheral blood was consistent with that of FeNO in the evaluation of eosinophilic airway inflammation in patients with AECOPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Eosinophil; Acute aggravated risk; Mortality rate; early treatment failure rate;

目录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	II
英文缩略词.....	IV
前 言.....	1
材料与方法.....	3
结 果.....	6
讨 论.....	10
结 论.....	16
参考文献.....	17
综述.....	21
参考文献.....	28
致谢.....	32
作者简介.....	33

英文缩略词

英文缩写	英文全称	中文全称
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
AECOPD	Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性阻塞性肺疾病急性加重期
EOS	Eosinophil	嗜酸性粒细胞
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入性糖皮质激素
FeNO	Fractional Concentration of Exhaled NO	呼出气一氧化氮
CRP	C-reaction protein	C-反应蛋白
PCT	Procalcitonin	降钙素原
WBC	White blood cell	白细胞计数
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio	中性粒细胞淋巴细胞比值
RDW	Red blood width	红细胞分布宽度
BMI	Body Mass Index	体质指数
FEV1	Forced expiratory volume in one second	一秒用力呼气容积
FVC	Forced vital capacity	用力肺活量

前 言

(Introduction)

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺), 是一种常见的、以持续存在的呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病^[1]。近年来, 慢阻肺的患病率有持续上升的趋势, 且病死率居高不下。全球范围的慢阻肺患病率据估计 >11%, 即约有 3.84 亿患者; 2018 年中国成人肺部健康研究调查显示我国 40 岁以上人群中慢阻肺的发病率为 13.7%, 全国有近一亿人口的慢阻肺患者^[2]; 就死亡率而言, 慢阻肺位居全世界范围死亡原因排位的第 3 名^[3], 仅次于缺血性心脏病与脑卒中。预计未来因慢阻肺死亡的人数将持续增加。因此, 深入研究慢阻肺的发病机制, 采取有效措施预防慢阻肺的发生, 早期诊治慢阻肺等对延缓慢阻肺病程进展有着重要的意义。我区地处西北方, 冬季严寒时间长, 慢阻肺发病率更高, 诊治管理形势将会愈发严峻。

慢阻肺病程分为急性加重期和稳定期。其中, 慢阻肺急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢阻肺患者呼吸道症状在短期内加重超过日常变化、导致需要增加用药的时期^[1]。慢阻肺患者常因慢阻肺急性加重而频繁入院, 这不仅会导致患者的肺功能急速下降, 而且会使患者生活质量进一步下降, 经济负担显著加重, 更是加速慢阻肺病情进展及死亡的重要原因。因此能否及时、合理、规范的诊疗慢阻肺急性加重, 将直接影响慢阻肺患者的预后及转归。慢阻肺急性加重发病因素为多源性, 包括病毒感染、细菌感染、空气污染等因素均可加重气道炎症^[4,5], 而这些致病因素会诱发产生多种细胞因子, 大量炎症因子的分泌在慢阻肺急性加重的发病过程发挥着重要的作用^[6], 各种炎症因子的水平与慢阻肺急性加重病情严重程度、住院天数、急性加重风险及预后密切相关^[7,8]。目前慢阻肺急性加重的诊断完全依赖于临床表现, 而缺乏可靠的生物标志物来识别慢阻肺急性加重的发生^[1], 通常被大家所熟知的一些炎症标志物如外周血白细胞 (WBC)、C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 等都未得到认可; 而单凭对咳、痰、喘等临床表现的主观判断, 对于部分患者可能缺乏准确性。因此, 发现并证实炎症反应的生物标志物将有助于识别慢阻肺急性加重、评估判断病情变化及预后^[9], 并对是否应用吸入性糖皮质激素 (ICS) 治疗慢阻肺提供识别, 为减缓急性加重期患者的病情、预防急性加重的再次发生奠定基础, 这与慢阻肺的治疗目标一致。

疾病的表型, 是一种可治疗特征, 也是一种无标签的、精确的医学方法, 可用于慢阻肺等慢性气道疾病的诊断和管理^[10]。慢阻肺的诊治管理中, 基于“表型”, 即通过识别慢阻肺的临床表现、生理学指标等的复杂性, 可以更准确识别慢阻肺的一些特征, 根据现有的靶向干预措施, 实现慢阻肺的分层、精准治疗^[11]。现已证实, 慢阻肺是一种异质性疾病, 有多种表型, 包括嗜酸性粒细胞表型、慢性支气管炎表型、频繁急性加重型

表型等等，由此患者的病理生理机制和临床症状等可表现为多样化^[1,12]，这可能会促使慢阻肺急性加重期的管理转向针对不同表型的特异性管理，并展开精准治疗。这也是未来慢阻肺的诊断治疗模式。

早在 1994 年就有研究发现，部分慢阻肺患者急性加重期气道粘膜活检中的嗜酸性粒细胞（eosinophil, EOS）含量较稳定期明显增加^[13]；随后又有研究发现部分慢阻肺患者急性加重时诱导痰中的嗜酸性粒细胞数量及嗜酸性粒细胞阳离子蛋白较稳定期明显增加^{[7][14, 15]}，由此表明存在嗜酸性粒细胞增加的慢性阻塞性肺疾病表型。近年来，国内外开展了诸多与慢阻肺表型相关的生物标志物研究，其中被广为关注的就是嗜酸性粒细胞^[16, 17]。而能很好地反应慢阻肺患者嗜酸性炎症的指标依次是支气管粘膜活检、支气管肺泡灌洗液、诱导痰、外周血中的嗜酸性粒细胞，但相比支气管粘膜活检、肺泡灌洗液、诱导痰而言，外周血嗜酸性粒细胞是临床工作中广泛应用、极易获取、相对安全便宜的指标。

基于国外众多研究，2017 年慢阻肺全球倡议组织（GOLD）首次提出外周血嗜酸性粒细胞计数可预测急性加重风险^[1]；2019 年 GOLD^[18]再次强调并明确指出外周血嗜酸性粒细胞计数可预测急性加重风险，同时建议，外周血 EOS>300 cells/ μ L 的慢阻肺患者可使用含吸入糖皮质激素（ICS）治疗方案；外周血 EOS>100 cells/ μ L 的且有频繁急性加重的慢阻肺患者，也可应用含 ICS 的治疗方案，而外周血 EOS<100 cells/ μ L 的慢阻肺患者，则不建议使用含 ICS 的治疗方案。对此，国内有学者提出，上述研究结论尚缺乏中国研究数据；对于外周血嗜酸性粒细胞在慢阻肺不同病程时期中的变化，对未来急性加重的风险和病死率的预测价值，以及外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重患者住院期间短期预后的关系等等，国内相关研究较少。为此，本研究就外周血嗜酸性粒细胞在慢阻肺急性加重、慢阻肺稳定期患者中的分布，与一年内急性加重风险、病死率，以及早期治疗失败率、住院天数、一些感染指标等的关系进行研究探讨，旨在为外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺的关系研究提供一点帮助。

材料与方法

(Materials and Methods)

一、研究对象

1.1 研究对象来源:

调阅 2015 年 10 月-2017 年 10 月期间石河子大学医学院第一附属医院呼吸内科收治住院的慢阻肺急性加重患者的病历资料,进行回顾性分析研究。共收集 349 例慢阻肺急性加重患者入院时、治疗后进入稳定期作为病例组;另随机抽取 2015 年 10 月-2017 年 10 月期间我院体检中心健康体检人员 350 例作为健康对照组,本研究指标在体检内容中均有涵盖,包括血常规、胸部影像、肺功能等,且其体检结果已证实为符合条件的健康人群,并符合以下标准。

1.2.1 研究对象的纳入标准:

(1)选取明确诊断为慢阻肺急性加重的患者,诊断标准符合中华医学会呼吸病学分会制定的我国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 修订版)》以及慢阻肺急性加重诊治专家组制定的《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)》诊断标准。

(2)选取既往无任何明确疾患的健康体检志愿者为对照组,对照组选择依据随机原则,且与慢阻肺急性加重的患者在一般资料上无显著性差异;

1.2.2 研究对象的排除标准:

病例组排除标准:(1)年龄小于 40 或大于 90 岁。(2)明确存在其他呼吸系统疾病(如:支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺癌、间质性肺疾病、肺脓肿、入院 24 小时内不能配合肺功能检查者、所需辅助检查资料不完善者和失访者等)。(3)既往有过敏性鼻炎等过敏性疾病;(4)合并有外周血嗜酸性粒细胞增高的其他疾病(如:血液系统疾病、肿瘤疾病、寄生虫疾病等);(5)病历记录患者入院前曾口服或静脉使用过糖皮质激素。

对照组排除标准:(1)年龄小于 40 或大于 90 岁。(2)主要体检指标结果异常,如:胸部影像、肺功能异常。

二、研究方法:

2.1 资料收集:

收集 2015 年 10 月-2017 年 10 月期间于石河子大学医学院第一附属医院住院的慢阻肺急性加重患者病历资料,重复住院患者仅收集第一次住院资料。收集内容包括:姓名、性别、年龄、BMI、吸烟史、慢阻肺病程、住院天数,入院当天以及出院时的 EOS, WBC、NLR、PCT、CRP、FeNO 等;仔细阅读病程记录,如患者住院第 10 天症状仍未

得到完全缓解，则定义为早期治疗效果失败；并电话随访患者出院后 1 年内的急性加重住院次数、是否死亡。失访的、资料不完善的、私自调整治疗或停药的患者被剔除，最终成功收集了 349 例患者资料。

2.2 研究工具：

全血细胞计数+五分类检查应用全自动血球分析仪（美国雅培-RUBY）测定，外周血嗜酸性粒细胞百分比正常值为 $0.5-5.0 \times 10^9/L$ ，外周血嗜酸性粒细胞计数正常值为 $0.02-0.2 \times 10^6/L$ ；降钙素原（procalcitonin, PCT）应用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪（美国雅培-MODULARE170）检测，正常值为 $<0.05 \text{ ng/ml}$ ；C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）水平采用全自动生化分析仪（深圳锦瑞公司 PA120）测定，正常值为 $\leq 10 \text{ mg/L}$ 。肺功能计量器（Ms-PFT; Jaeger: Analyzer, Unit）；FeNO 测定仪应用瑞典 NIOX 呼出气一氧化氮测定系统，正常值为 $<25 \text{ ppb}$ ，可测定范围为 $5-300 \text{ ppb}$ 。

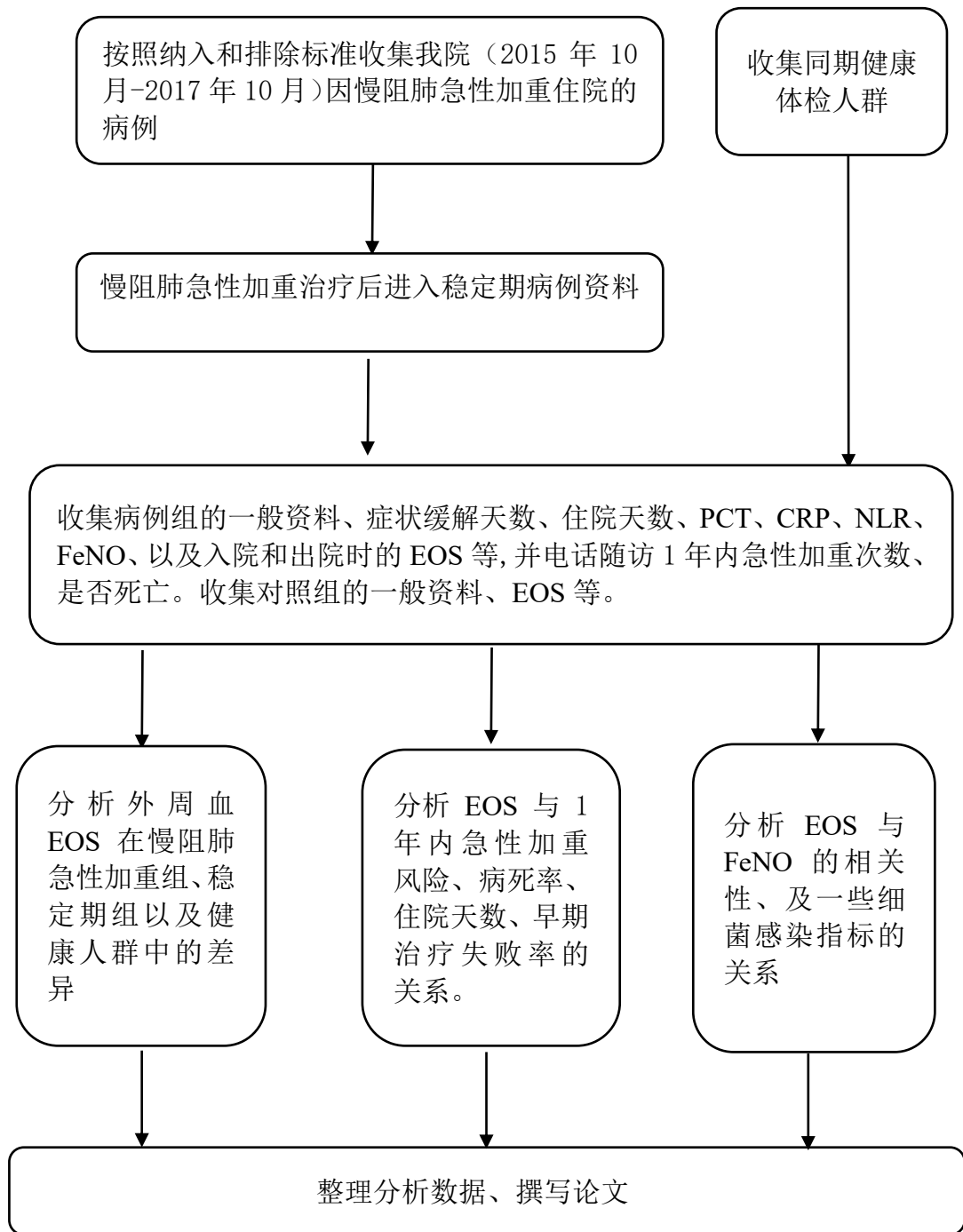
2.3 研究设计：

将慢阻肺急性加重组、慢阻肺急性加重进入稳定期的稳定组与健康对照组进行三组间的两两比较，比较其外周血嗜酸性粒细胞百分比及嗜酸性粒细胞计数之间的差异；另将慢阻肺急性加重组以外周血嗜酸性粒细胞百分比 2% 为界分为两组，即嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 组与 $<2\%$ 组，比较两组间在一般资料、相关感染指标、住院天数、早期治疗是否失败、1 年内急性加重再住院次数及病死率之间的差异。将出院后 1 年内 ≥ 2 次急性加重住院视为频繁加重， <2 次视为未频繁加重，使用二分类 Logistic 回归分析嗜酸性粒细胞水平与慢阻肺急性加重患者未来急性加重再住院风险的关系。使用 Pearson 相关性分析外周血嗜酸性粒细胞与呼出气一氧化氮（FeNO）的相关性。

2.4 统计学方法：

应用统计学软件 IBM SPSS 19.0 版本进行数据处理和分析。计量资料为正态分布时，采用均数±标准差（ $\bar{X} \pm s$ ）表示，两组间比较采用 t 检验，变量之间的相关性采用 Pearson 相关性分析。计量资料为非正态分布时，采用四分位间距描述，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用数值或者百分比（%）来表示，组间比较采用 χ^2 检验。使用二分类 logistic 回归分析频繁急性加重与嗜酸性粒细胞的关系。所有检验均为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5 技术路线



结 果

(Result)

3.1 慢阻肺急性加重组、稳定期组与对照组间的外周血 EOS 比较

本研究共入选 349 例慢阻肺急性加重患者作为慢阻肺急性加重组，并将其经治疗后病情稳定出院时视作慢阻肺急性加重进入稳定期，即稳定期组；选取同期同院健康体检人群 350 例作为对照组。其中病例组有男性 226 例、女 123 例，吸烟人数占 51%，年龄 71.35 ± 10.42 岁，BMI: 25.83 ± 5.76 ；对照组有男性 220 例、女 130 例，吸烟人数占 50%，年龄 70.02 ± 10.92 岁，BMI: 26.12 ± 6.01 ；组间一般资料及失访比例均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.1.1 慢阻肺急性加重组与对照组 EOS 比较

慢阻肺急性加重组患者的嗜酸性粒细胞百分比及计数均高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1: 慢阻肺急性加重组嗜酸性粒细胞百分比及计数与对照组的比较

	慢阻肺急性加重组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
EOS%	2.56±1.60	2.32±1.19	2.31	0.021*
EOS ($1 \times 10^9/L$)	0.21±0.14	0.18±0.09	3.52	0.001**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.1.2 慢阻肺急性加重组与稳定期组 EOS 比较

慢阻肺急性加重组患者的嗜酸性粒细胞百分比及计数均高于慢阻肺稳定期组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2: 慢阻肺急性加重组嗜酸性粒细胞百分比及计数与慢阻肺稳定期的比较

	慢阻肺急性加重组	稳定期组	<i>t</i>	<i>P</i>
EOS%	2.56±1.60	2.34±1.18	2.10	0.036*
EOS ($1 \times 10^9/L$)	0.21±0.14	0.18±0.09	3.35	0.001**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.1.3 稳定期组与对照组 EOS 比较

慢阻肺稳定期组患者的嗜酸性粒细胞百分比及计数略高于对照组，但差异无统计学意义 ($P = 0.788$, $P = 0.457$)。结果见表 3。

表 3: 慢阻肺临床稳定组嗜酸性粒细胞百分比及计数与对照组的比较

	稳定期组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
EOS%	2.34±1.18	2.32±1.19	0.34	0.734
EOS ($1 \times 10^9/L$)	0.18±0.09	0.18±0.09	0.32	0.75

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.2 慢阻肺急性加重组内外周血 EOS 百分比 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组间的比较

3.2.1 嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组间的一般资料比较

将 349 例慢阻肺急性加重患者以嗜酸性粒细胞百分比 2% 为界分为两组, 即嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组与嗜酸性粒细胞百分比 $< 2\%$ 组, 其中嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 的患者占总慢阻肺急性加重患者的 55%。两组间的年龄、性别、BMI、既往吸烟情况、慢阻肺病程、FEV1/FVC%、FEV1%pre 等, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果见表 4。

表 4: 嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组的一般资料的比较

	EOS% $< 2\%$ (n=158)	EOS% $\geq 2\%$ (n=191)	t/z	P
年龄 (岁)	71.36 \pm 9.93	71.02 \pm 10.18	0.32	0.753
性别 (男: 女)	97:60	129:63	1.11	0.293
吸烟情况 (%)	72 (45.6)	98 (51)	0.93	0.335
BMI (kg/m ²)	25.73 \pm 3.68	25.34 \pm 3.64	0.94	0.331
慢阻肺 病程 (年)	10(4-20)	8(3-15)	-0.97	0.333
FEV1 (%pre)	61.73 \pm 20.44	60.82 \pm 18.97	0.20	0.669
FEV1 / FVC%	58.78 \pm 9.31	57.48 \pm 9.47	0.98	0.197

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.2.2 嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组间的常规检验结果比较

嗜酸性粒细胞百分比 $< 2\%$ 组较 $\geq 2\%$ 组的 WBC、NLR、CRP、PCT 高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 RDW、Hb、PLT 在两组间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果见表 5。

表 5: 入院当天嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组的常规检验指标的比较

	EOS% $< 2\%$	EOS% $\geq 2\%$	t/z	P
WBC ($1 \times 10^9 / \mu\text{L}$)	7.76 \pm 2.39	7.21 \pm 1.81	2.43	0.016*
EOS ($1 \times 10^9 / \text{L}$)	0.08 \pm 0.05	0.24 \pm 0.09	-19.61	$< 0.001^{**}$
NLR (%)	2.80 (2.26-3.91)	1.85 (1.54-2.86)	-6.00	$< 0.001^{**}$
CRP (mg/L)	6.78(2.48-15.41)	5.18 (2.44-8.93)	-2.09	0.036*
PCT (ng/mL)	0.06 (0.04-0.11)	0.05 (0.03-0.07)	-3.62	$< 0.001^{**}$
RDW (%)	13.02 \pm 1.18	12.96 \pm 1.24	0.43	0.666
Hb (g/l)	135.64 \pm 16.09	137.97 \pm 18.63	-1.25	0.218
PLT ($1 \times 10^3 / \mu\text{L}$)	229.66 \pm 69.20	219.14 \pm 58.78	1.51	0.125

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.2.3 嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组间的住院时间、早期治疗失败率、1 年内的急性加重住院次数及病死率比较

入院时嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组较 $< 2\%$ 组的住院时间缩短、早期治疗失败率低; 入院时嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 组较 $< 2\%$ 组未来 1 年内的急性加重住院次数多, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而两组间 1 年内病死率相比, 差异均无统计学意义 ($P = 0.518$)。

表 6: 嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组组间住院天数、早期治疗失败率、急性加重住院次数、病死率的比较

预后	EOS% $< 2\%$ (n=158)	EOS% $\geq 2\%$ (n=191)	t/z	P
住院时间 (天)	12.97 \pm 4.05	10.30 \pm 3.28	6.83	$< 0.001^{**}$
早期治疗失败率 (%)	113 (44)	65 (127)	50.23	$< 0.001^{**}$
1 年急性加重次数	1 (0.00-2.00)	2 (1.00-2.00)	-6.50	$< 0.001^{**}$
1 年病死率 (%)	5 (3.1)	4 (2.1)	0.42	0.518

注: *P < 0.05 , **P < 0.01 。

3.3 外周血嗜酸性粒细胞与未来 1 年急性加重风险的关系

3.3.1 Logistic 回归分析不同分层的嗜酸性粒细胞百分比及计数水平与未来 1 年急性加重风险的关系

将出院后 1 年内是否发生频繁急性加重住院作为因变量进行二分类 Logistic 回归分析, 其中 ≥ 2 次急性加重住院视为频繁加重, < 2 次视为未频繁加重, 并将嗜酸性粒细胞计数以 0-100、100-200、200-300、 > 300 个细胞/ul 进行分层, 另将嗜酸性粒细胞百分比以 0-2%、2-3%、3-4%、 $> 4\%$ 进行分层, 比较不同分层下的患者未来 1 年发生频繁急性加重的风险。

外周血嗜酸性粒细胞百分比、计数均是频繁急性加重的危险因素, 且随着嗜酸性粒细胞百分比、计数的增加, 频繁急性加重的 OR 值也在增加。结果见表 7。

表 7: Logistic 分析嗜酸性粒细胞百分比及计数与急性加重的关系

界值	B	SE	X ²	P	OR(95%CI)
EOS 计数					
0-100 cells/ul					1
100-200 cells/ul	0.847	0.292	8.406	0.004 ^{**}	2.333(1.316-4.137)
200-300 cells/ul	2.180	0.347	39.556	$< 0.001^{**}$	8.842(4.483-17.439)
> 300 cells/ul	2.475	0.405	37.421	$< 0.001^{**}$	11.879(5.375-26.250)
EOS 百分比					
0-2%					1
2-3%	0.812	0.279	8.484	0.004 ^{**}	2.253(1.304-3.891)
3-4%	0.972	0.342	8.052	0.005 ^{**}	2.642(1.351-5.170)
$> 4\%$	2.067	0.373	30.666	$< 0.001^{**}$	7.900(3.801-16.417)

注: *P < 0.05 , **P < 0.01 。

3.3.2 ROC 曲线分析嗜酸性粒细胞计数及百分比诊断频繁急性加重的效能及最佳截点

外周血嗜酸性粒细胞计数的 ROC 曲线下面积为 0.755, 最佳截点为 180 个细胞/ul (敏感度 61%、特异度 80%), 见图 1; 外周血嗜酸性粒细胞百分比的 ROC 曲线下面积为 0.702, 最佳截点为 2.5% (敏感度 59%、特异度 73%), 见图 2。

图 1：外周血 EOS 计数对慢阻肺频繁急性加重的诊断效能

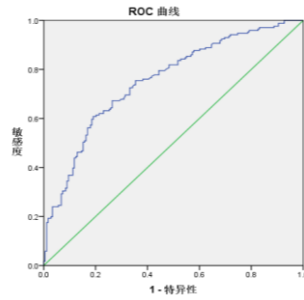
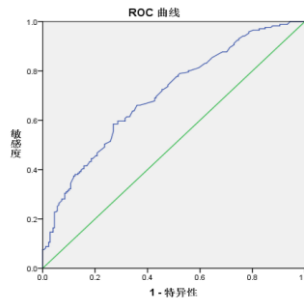


图 2：外周血 EOS 百分比对慢阻肺频繁急性加重的诊断效能



3.4 外周血嗜酸性粒细胞与未来 1 年死亡风险的关系

将出院后 1 年内是否死亡作为因变量进行 Logistic 回归分析，发现嗜酸性粒细胞百分比及计数均不是死亡风险的影响因素 ($P > 0.05$)。

表 8：Logistic 分析嗜酸性粒细胞百分比及计数与死亡风险的关系

	B	SE	X^2	P	OR (95%CI)
EOS 计数	-0.004	0.004	1.503	0.220	0.996 (0.989-1.003)
EOS 百分比	-0.469	0.284	2.722	0.099	0.626 (0.359-1.092)

注：* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.5 嗜酸性粒细胞与 FeNO

患者入院时嗜酸性粒细胞百分比偏高组较偏低组的 FeNO 明显偏高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 9；

表 9：嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 组与 $< 2\%$ 组预后指标的比较

	EOS% $< 2\%$ (n=158)	EOS% $\geq 2\%$ (n=191)	t	P
FeNO (ppb)	13.85 \pm 7.60	28.06 \pm 13.89	11.48	< 0.001

Pearson 相关性分析显示嗜酸性粒细胞百分比及计数均与 FeNO 成正相关，r 分别为 0.653、0.588， $P < 0.001$ 。

讨 论

(Discussion)

如前所述，慢阻肺是以持续呼吸道症状和气流受限为特征的异质性疾病，是多种因素参与的慢性气道炎症疾病，其中中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等多种炎症细胞^[19]参与了慢阻肺累及气道、肺实质及肺血管的慢性炎症。慢阻肺的发病与吸烟、大气污染，职业粉尘接触等有关。在慢阻肺的疾病进展中，慢阻肺急性加重起着不可忽视的作用，频繁急性加重的发生将导致疾病治疗负担增加、死亡率增加等一系列问题，而气道炎症便是促使慢阻肺急性加重发生的核心机制。

慢阻肺作为一种异质性疾病，包括多种炎症表型，为进一步评估不同炎症表型慢阻肺急性加重的病理生理特征、临床表现、转归等，临床也开展了诸多与慢阻肺表型相关生物标志物的研究^[11]。如前所述，其中被广为关注且证实的一个生物标志物就是嗜酸性粒细胞^[17]。2017 年慢阻肺全球倡议组织（GOLD）^[1]首次提出，外周血嗜酸性粒细胞的水平可以预测慢阻肺未来急性加重的风险，2019 年 GOLD^[18]对此给予进一步证实。

嗜酸性粒细胞（eosinophilia, EOS）作为白细胞的一员，是参与机体免疫反应和过敏反应中极为重要的细胞之一。在哮喘的气道炎症反应过程中，嗜酸性粒细胞是公认的主要参与免疫的效应细胞；而近年来的研究发现它在慢阻肺中同样也发挥着重要的作用^[20, 21]。目前，研究发现约有 10%-45% 稳定期慢阻肺患者存在嗜酸性粒细胞气道炎症^[22]。同时还发现，在部分慢阻肺患者的支气管粘膜活检、支气管肺泡灌洗液、诱导痰以及外周血中均有嗜酸性粒细胞水平升高，而嗜酸性粒细胞的升高又可以预测糖皮质激素治疗的临床反应。与那些嗜酸性粒细胞水平不高的慢阻肺患者相比，这些嗜酸性粒细胞增高的慢阻肺患者在应用糖皮质激素治疗后症状可得到明显的缓解，主要表现在住院时间短、病死率减低，未来急性加重住院次数减少等等^[23-25]，由此推测嗜酸性粒细胞在慢阻肺相关表型中可能扮演着一个重要角色。

评价慢性阻塞性肺疾病患者嗜酸性粒细胞增多的方法较多，包括支气管粘膜活检、支气管肺泡灌洗液、诱导痰等中的嗜酸性粒细胞，都可以很好地评估慢阻肺患者的气道炎症，但因其操作复杂、重复性低、临床使用并不广泛。Mona Bafadhel 等人^[7]为了评价慢阻肺患者急性加重时气道的嗜酸性炎症，在寻找更便捷的替代指标时，发现最敏感和特异的指标是外周血嗜酸细胞百分比，以 2% 为界值，其敏感度为 90%，特异度为 60%。由此认为，在慢阻肺急性加重期，外周血嗜酸性粒细胞百分比可作为评价慢阻肺气道嗜酸性炎症的指标。而后续的研究^[26, 27]证实，在慢阻肺急性加重的患者中，外周血嗜酸性粒细胞百分比及计数，均与诱导痰嗜酸性粒细胞水平具有较好的相关性，可用于评估慢阻肺患者的嗜酸性炎症。

对于慢阻肺未来的急性加重风险的评估，外周血嗜酸性粒细胞是否是一个独立于既往急性加重史之外的另一个强有力的预测因素，近年来的研究在不断深入。Copenhagen 研究发现^[28]，发现随着外周血嗜酸性粒细胞的增多，急性加重风险亦增加；这在 Bafadhel

M^[23]、Jeong H. Yun^[24]等其他多项研究中也得到了证实；WISDOM 研究的事后分析^[29]发现，在撤用 ICS 之后，慢阻肺患者的急性加重风险与外周血嗜酸性粒细胞水平存在相关性。随后，通过对 WISDOM^[29]、SUNSET^[25]、OPTIMO^[30]等研究的事后分析，不仅发现外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重发生密切相关，更重要的还验证了吸入性糖皮质激素（ICS）可以通过降低外周血嗜酸性粒细胞来预防慢阻肺的急性加重发生；从而不仅给一部分外周血嗜酸性粒细胞增高的慢阻肺患者提供了针对性的治疗方案，而且也证实外周血嗜酸性粒细胞可以预测慢阻肺急性加重发生。基于这些相关研究，2017 年 GOLD 指南^[1]首次提出，嗜酸性粒细胞是预测慢阻肺未来急性加重的生物标志物；随着后续研究的深入，2019 年 GOLD^[18]进一步明确，嗜酸性粒细胞是预测慢阻肺未来急性加重的生物标志物，同时也是慢阻肺是否用含 ICS 治疗方案的依据之一，提示外周血嗜酸性粒细胞不光对预测未来慢阻肺急性加重有帮助，更为精准治疗提供依据。

一、嗜酸性粒细胞在慢阻肺不同时期的变化以及与健康人群的差异

慢阻肺病程分急性加重期和稳定期，关于外周血嗜酸性粒细胞水平在慢阻肺患者不同病程时期的变化及与健康人群差异的研究，目前国内外研究较少，结论尚有较大分歧。国外的 Oshagbemi 等人^[31]通过对 39824 名慢阻肺患者和 90772 名健康人群的研究发现，慢阻肺患者的嗜酸性粒细胞水平较健康人群偏高；但 Pascoe 等人^[20]研究发现慢阻肺患者急性加重期与稳定期的外周血嗜酸性粒细胞水平相比，并没有明显变化。国内蔡成森^[32]等人的研究亦发现外周血嗜酸性粒细胞在急性加重期、稳定期及健康人群间的差异无统计学意义。本研究将慢阻肺急性加重组、慢阻肺急性加重治疗进入稳定期组、对照组三组人群的外周血嗜酸性粒细胞进行比较，发现慢阻肺急性加重组的嗜酸性粒细胞百分比、计数均高于稳定期组和对照组；而慢阻肺稳定期组与健康对照组间无明显差异，由此推测，在慢阻肺患者急性加重时，有部分患者嗜酸性粒细胞较基线水平升高。基于 Mona Bafadhel 等的研究^[7]，此后很多研究以外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 为评价慢阻肺患者嗜酸性粒细胞增多的指标，并展开了后续的相关研究；发现对于慢阻肺患者外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 患者所占比例，各研究结果差异较大。其中，Dildar Duman 等人^[33]针对 1704 例慢阻肺急性加重住院患者的研究中，发现外周血 EOS 百分比 $\geq 2\%$ 的患者仅占 20%；哥本哈根研究^[28]发现慢阻肺稳定期患者外周血 EOS 百分比 $\geq 2\%$ 占 64%的；Adir Y 等人^[34]发现，无论是在 AECOPD 住院期间还是慢阻肺临床稳定期，均有大约 70%的慢阻肺患者外周血 EOS 百分比 $\geq 2\%$ ；国内蔡成森^[32]等人的研究发现，在慢阻肺急性加重期患者中外周血 EOS $\geq 2\%$ 的占 40.6%，稳定期患者中 $\geq 2\%$ 的占 38.8%，而在健康人群中 $\geq 2\%$ 的占 52.8%。本研究发现 349 例慢阻肺急性加重组中嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 的患者有 191 名，占总人数的 55%，而进入稳定期的患者与健康人群嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 的患者均占各自总人数的 57%。对于以上各研究结果的不一致性，分析可能是因为嗜酸性粒细胞受多种多因素干扰，其中吸烟、年龄、性别等都可能对其产生影响，加之慢阻肺本身就具有异质性，且部分慢阻肺患者急性加重时中性粒细胞增高，会影响一部分患者嗜酸性粒细胞的比列；另外，各研究对于是否排除哮喘病史患者、种族、纳入标准等影响因素

没有统一的标准,也可能是结果出现分歧的原因。对此,我们尚需要进一步大样本、多层次研究进行证实。

二、嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重风险的关系

为进一步明确外周血嗜酸性粒细胞百分比及计数水平对急性加重风险的影响, Jeong H. Yun 等人^[35]针对 COPDgene 研究及 Eclipse 研究进行了事后分析,将嗜酸性粒细胞计数及百分比分别以 100 个细胞/ul、200 个细胞/ul、300 个细胞/ul、340 个细胞/ul、400 个细胞/ul、2%、3%、4%、5% 进行分组,比较不同外周血嗜酸粒细胞水平分组与急性加重风险的关系,结果发现,嗜酸性粒细胞计数水平等增加与急性加重风险的增加呈一致的线性关系,但嗜酸性粒细胞百分比与急性加重风险的关系并不明显;而 WISDOM 研究的事后分析^[29],也发现继续保留长效 β_2 受体激动剂与长效抗胆碱能药物 (LABA+LAMA) 而完全撤用 ICS 之后,外周血嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 的患者伴有更高的急性加重发生率;然而外周血嗜酸性粒细胞 $< 2\%$ 的患者治疗组间的急性加重风险没有显著差异; Steven Pascoe 等人^[20]研究发现在嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 的患者中,与单独使用 LABA (维兰特罗) 相比, ICS+LABA (氟替卡松糠酸酯加维兰特罗) 治疗组的急性加重减少了 29% ($P < 0.01$); 将嗜酸细胞以 $< 2\%$ 、2-4%、4-6%、 $\geq 6\%$ 分组,发现随着嗜酸细胞水平的增加, ICS+LABA 较单独使用 LABA 可显著减少加重发生频次。本研究随访调查了慢阻肺急性加重患者出院后 1 年内因急性加重再次住院的情况, ≥ 2 次的急性加重住院视为频繁加重; 将嗜酸性粒细胞计数以 0-100、100-200、200-300、 > 300 cells/ul 进行分层,另将嗜酸性粒细胞百分比以 0-2%、2-3%、3-4%、 $> 4\%$ 进行分层,比较不同分层下的患者未来 1 年发生频繁急性加重的风险。结果发现,随着慢阻肺患者外周血嗜酸性粒细胞百分比及计数的增加,其未来 1 年出现频繁急性加重的风险也显著增加;其中,外周血嗜酸性粒细胞计数 > 200 cells/u 或百分比 $> 4\%$ 时,其频繁急性加重风险显著增加。而对于频繁急性加重的诊断效能,嗜酸性粒细胞计数的 ROC 曲线下面积 (0.755) 大于嗜酸性粒细胞百分比的 ROC 曲线下面积 (0.702),即嗜酸性粒细胞计数对于频繁急性加重的预测价值优于嗜酸性粒细胞百分比。同时, GOLD 指南也大力推荐使用外周血嗜酸性粒细胞计数,指导慢阻肺治疗方案是否加用 ICS。这可能是由于外周血嗜酸性粒细胞计数可以除外白细胞波动的干扰,从而较为准确的评估慢阻肺患者气道嗜酸细胞性炎症^[36]。

对于外周血嗜酸性粒细胞预测急性加重风险的最佳界定值,国内外研究尚没有达成一致。基于 2019 年 GOLD 指出外周血嗜酸性粒细胞计数大于 300 个细胞/ul 为应用含 ICS 治疗方案的依据之一,由此推测,外周血嗜酸性粒细胞预测慢性阻塞性肺病急性加重风险的截点值,也可能是 300 个细胞/ul,但此截点值仍存在争议。Jeong H. Yun 等人研究^[35]表明,以 300 个细胞/uL 为阈值时具有最高的敏感度和特异度; Zeiger RS 等人的研究^[37]对此进行了证实。另有研究发现^[28]外周血嗜酸性粒细胞计数 > 343 cells/ μ L (约相当于嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 3.3\%$) 时对于慢阻肺急性加重风险的评估较好。而 Mona Bafadhel 等人^[7]认为 2% 的外周血嗜酸性粒细胞百分比可作为预测慢性阻塞性肺病

急性加重风险的截点值，有研究对此表示赞同^[38]。本研究发现，对于诊断慢阻肺频繁急性加重，外周血嗜酸性粒细胞计数及百分比的最佳截点分别为 180cells/ μ L、2.5%，其中以 180 个细胞/ μ L 为最优截点（敏感度 61%、特异度 80%）。对于本研究与其他研究结果的不一致性，推测可能是本研究样本量较少所致，另外也可能混杂了种族、环境等因素的影响，对此尚需进一步扩大样本量，并进行分层研究验证并明确最佳截点。

三、嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重期间早期治疗失败率、住院天数、病死率的关系

关于外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重住院期间早期治疗失败率、住院天数以及病死率的关系，Jefery Ho^[24]等人研究发现，外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 和慢阻肺患者 1 年内的病死率之间无明显关联，而住院时间较嗜酸性粒细胞 $< 2\%$ 的患者短；而针对 CHAIN 队列及 BODE 队列的一项研究^[39]发现，外周血高嗜酸性粒细胞计数 (> 300 个细胞/ μ L) 患者的全因病死率明显低于嗜酸性粒细胞计数低的患者；Bafadhel M^[23]证实了外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 的患者住院时间短；同时 WISDOM 研究^[29]亦证实，在住院的慢阻肺急性加重患者中，嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 的患者具有较短的住院时间，且死亡风险降低。Hendrik J 研究表明慢阻肺急性加重患者入院时外周血嗜酸性粒细胞的增多与短期治疗失败率较低有关^[40]。本课题尝试以 2% 的外周血嗜酸性粒细胞百分比进行分组，对两组间的住院天数、早期治疗失败率、一年内的病死率等进行了比较，发现嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 的患者较嗜酸性粒细胞 $< 2\%$ 的患者住院时间缩短，早期治疗失败率低，而出院后 1 年内的病死率无明显区别。对各研究之间结果的差异性，究其原因，可能与研究人群的数量、随访时间的长短、医疗及经济水平、病情严重程度分层不同及入组时的病程时期不同有关。对于嗜酸性粒细胞增高的患者，推测其慢阻肺急性加重的发生为非细菌感染所致，对 ICS 治疗效果反应较好，出现早期治疗失败的患者较少，由此住院时间也相对缩短。也提示对于外周血嗜酸性粒细胞高的这一部分慢阻肺患者，规律应用 ICS 治疗是必须的，而且是收益的。

四、嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重期间细菌感染的关系

关于外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重患者的细菌感染之间的关系，经研究证实，外周血嗜酸性粒细胞百分比与慢阻肺急性加重患者的细菌感染程度呈负相关^[26]。慢阻肺急性加重发作可能由细菌感染、病毒感染等其他因素导致，识别不同原因所致的慢阻肺急性加重，将使治疗更加精确。外周血 WBC、CRP、PCT、中性粒细胞-淋巴细胞比率 (NLR) 等作为常见的炎性生物标志物，是判断慢阻肺急性加重与细菌感染相关性最合适的血清学生物标志物，并与慢阻肺急性加重的病情严重程度相关，但对治疗失败率、住院天数、病死率没有影响^[41, 42]，它们还是指导慢阻肺急性加重期应用抗生素并避免滥用抗生素的相关指标。有研究表明，当 CRP 浓度为 10mg/L 时敏感性为 60%、特异性为 70%^[43]；PCT 亦是众所周知的细菌感染的生物标志物，有研究表明 PCT 可以作为一种诊断慢阻肺急性加重的生物学标志物，且在特异度上较 CRP 和 WBC 更有优势^[44]。Umme Kolsum 等人的研究证实，NLR 在慢阻肺急性加重期较稳定期及健康人群明显升高，且 NLR 与 CRP 的变化趋势相似，同样也可以用来评估慢阻肺急性加重期患者的细

菌感染程度^[26]。根据 Mona Bafadhel^[23]的研究结论,本研究尝试以 2%外周血嗜酸性粒细胞百分比为界分为两组,比较两组间的细菌感染情况。发现嗜酸性粒细胞 $<2\%$ 的患者中 CRP、PCT、NLR 及 WBC 均较嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 的患者偏高,这提示我们嗜酸性粒细胞 $<2\%$ 的慢阻肺患者出现急性加重的诱因更可能是细菌感染。综上所述 WBC、CRP、PCT 及 NLR 作为反应慢阻肺患者机体炎症程度的指标,可以联合外周血嗜酸性粒细胞,在慢阻肺急性加重时确定慢阻肺急性加在患者的表型,从而为选择抗生素和/或需要糖皮质激素治疗提供一点依据,即对于嗜酸性粒细胞减少同时伴有感染指标增高的危重患者,可能需要加强抗感染治疗,而对于嗜酸性粒细胞偏高的患者,给予含 ICS 的治疗方案获益更大。

五、嗜酸性粒细胞与 FeNO 在慢阻肺急性加重期间的相关性

呼出气一氧化氮(FeNO)是通过测定产生于气道上皮细胞的 NO 来评估气道嗜酸性炎症的一项无创检查,这是由于在气道炎症状态下机体会激活一氧化氮合成酶从而产生大量的 NO。多项研究已证实,FeNO 可作为判断慢阻肺患者气道嗜酸性粒细胞炎症程度的生物标志物^[45]。Rio Ramirez 等人^[46]研究发现,尽管 FeNO 与外周血嗜酸性粒细胞似乎受不同炎症途径的调节,但在慢阻肺急性加重患者中 FeNO 和外周血嗜酸性粒细胞成正相关关系,说明两者在评价嗜酸性气道炎症方面具有一致性;同时还发现,在评估慢阻肺嗜酸性气道炎症方面,FeNO 并不比外周血嗜酸性粒细胞更具有优势。Yunus Colak 等人^[47]为探究联合 FeNO 和血液嗜酸性粒细胞是否对评估慢阻肺患者慢性气道炎症具有附加作用,进行了一项研究,亦发现两者具有正相关关系,提示联合两者检测对慢阻肺患者慢性气道炎症评估可能更全面。本研究亦发现,病例组 349 例慢阻肺急性加重患者外周血嗜酸性粒细胞百分比与 FeNO 成正相关关系。近年来,越来越多的学者也开始关注慢阻肺与 FeNO 的关系,随着研究的深入,相信外周血嗜酸性粒细胞和 FeNO 这两种生物标志物,在判断慢阻肺急性加重风险、选择稳定期治疗方案等方面,临床应用会越来越广。

六、研究不足与展望

外周血嗜酸性粒细胞本身易受多种因素干扰而引起波动,运动、吸烟、种族、温度、饥饿、精神紧张、昼夜交替等均可引起外周血嗜酸性粒细胞的波动,并且年龄、性别、吸烟等^[31]均会影响慢阻肺患者的基线血嗜酸性粒细胞水平。本研究由于样本量偏少,研究时间偏短,因而未对慢阻肺患者稳定期外周血嗜酸性粒细胞进行基线随访;也没有进行依据吸烟、性别、严重程度、以往急性加重史的分层研究;研究虽然排除了入院前口服及静脉使用糖皮质激素的患者,然而大约有 20%的患者使用了 ICS,可能对外周血嗜酸性粒细胞的还是有影响。因此,需要扩大样本量,进行多层次分层研究,相信随着 GOLD2019 的颁布,国内会有很多学者关注外周血嗜酸性粒细胞在慢阻肺中的变化。

综上所述,本研究观察分析了 349 例慢阻肺患者以及 350 例健康人的外周血嗜酸性粒细胞的分布情况及差异;并探讨了外周血嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重患者的早期治疗失败率、住院天数及 1 年内急性加重的发生次数、病死率的关系;还分析了慢阻肺

患者外周血嗜酸性粒细胞与 CRP、PCT、NLR、FENO 等的关系，初步表明了嗜酸性粒细胞可以影响慢阻肺急性加重的发生、预后等有预测价值。期待随着外周血嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者中的致病机制逐渐清晰，我们可以挖掘出更多的关于外周血嗜酸性粒细胞的临床意义。

结 论

(Conclusion)

1. 外周血嗜酸性粒细胞的水平可以预测 AECOPD 患者未来 1 年出现频繁急性加重的风险，但对死亡风险无影响。
2. 外周血嗜酸性粒细胞的水平可以评估 AECOPD 患者的早期治疗失败率、住院时间长短，以及细菌感染情况。
3. 外周血嗜酸性粒细胞水平与 FeNO 在评价 AECOPD 患者嗜酸性气道炎症方面具有一定的一致性。

参考文献

- [1] Vogelmeier CF,Criner GJ,Martinez FJ,et al.Global Strategy for the Diagnosis,Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report:GOLD Executive Summary[J].Respirology,2017,22(3):575-601.
- [2] Chen W,Xu J,Lan Y,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).
- [3] World Health Organization.The top 10 causes of death.<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.2018.
- [4] Celli BR,Macnee W.Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD:a summary of the ATS/ERS position paper[J].European Respiratory Journal,2004,23(6):932.
- [5] Mackay AJ,Hurst JR.COPD exacerbations:causes,prevention,and treatment[J].Medical Clinics of North America,2013,33(1):95-115.
- [6] 陈敏,朱慕云.慢性阻塞性肺疾病急性加重表型患者炎性标志物变化的临床研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2016,10(16):2479-2483.
- [7] Bafadhel M,Mckenna S,Terry S,et al.Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:identification of biologic clusters and their biomarkers[J].American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine,2011,184(6):662-671.
- [8] Bafadhel,Mona.The use of biomarkers to explore inflammation and phenotypes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.In:University of Leicester,2012.
- [9] Brightling CE.Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J].Ann Am Thorac Soc,2013,10:S214-219.
- [10] Garudadri S,Woodruff PG.Targeting Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes,Endotypes, and Biomarkers[J].Ann Am Thorac Soc,2018,15(4):S234-s238.
- [11] Zhou A,Zhou Z,Zhao Y,et al. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD[J].International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2017,12:1009.
- [12] Allen-Ramey FC,Gupta S,DiBonaventura MD. Patient characteristics,treatment patterns,and health outcomes among COPD phenotypes[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2012,7:779-787.
- [13] Hargreave FE,Dolovich J,Pizzichini E,et al.Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,1994,150(5):1646-1652.
- [14] Dahlen I,Janson C,Bjornsson E,et al.Changes in inflammatory markers following treatment of acute exacerbations of obstructive pulmonary disease[J]. Respiratory Medicine,2001,95(11):891-897.

- [15] McDonald CF. Eosinophil Biology in COPD[J]. *N Engl J Med*, 2017.
- [16] Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD[J]. *Respiratory Medicine*, 2018, 138: 21.
- [17] Tworek D, Antczak A. Eosinophilic COPD—a distinct phenotype of the disease[J]. *Advances in Respiratory Medicine*, 2017.
- [18] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019[J]. *Eur Respir J*, 2019.
- [19] O'Donnell R, Breen D, Wilson S, et al. Inflammatory cells in the airways in COPD[J]. *Thorax*, 2006, 61(5): 448.
- [20] Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2015, 3(6): 435-442.
- [21] Fernandes FLA. Eosinophils in COPD: why should I care?[J]. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 2016, 42(4): 237-238.
- [22] Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*, 2006, 1(1): 39-47.
- [23] Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD[J]. *Chest*, 2016, 150(2): 320-328.
- [24] Ho J, He W, Chan M, et al. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13451.
- [25] Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 198(3): 201803-200405 OC.
- [26] Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load[J]. *Respiratory Research*, 2017, 18(1): 88.
- [27] Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016, 11(1): 1495-1504.
- [28] Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in COPD: the Copenhagen general population study[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2015, 193(9).
- [29] Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis

- s of the WISDOM trial[J].Lancet Respiratory Medicine,2016,4(5):390-398.
- [30] Rossi A,Guerrero M,Corrado A.Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation:a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients(OPTIMO)[J].Respiratory Research,2014,15(1):77.
- [31] Oshagbemi OA,Burden AM,Braeken DC,et al.Stability of Blood Eosinophils in COPD and Controls and the Impact of Gender,Age,Smoking and Baseline Counts[J].American Journal of Respiratory&Critical Care Medicine,2017,195(10):201701-200009LE.
- [32] 蔡成森.慢性阻塞性肺病急性加重期与临床稳定期患者血清嗜酸性粒细胞水平及影响因素的分析.山东中医药大学,2017.
- [33] Dildar D,Emine A,Meltem Coban A,et al.The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia[J].International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2015,10(1):2469-2478.
- [34] Adir Y,Hakrush O,Shteinberg M,et al.Circulating eosinophil levels do not predict severe exacerbations in COPD:a retrospective study[J].ERJ Open Research,2018,4(3):00022-02018.
- [35] Yun JH,Lamb A,Chase R,et al.Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J].Journal of Allergy&Clinical Immunology,2018,141(6):S0091674918306225.
- [36] Hastie AT,Martinez FJ,Curtis JL,et al.Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity:an analysis of the SPIROMICS cohort[J].Lancet Respiratory Medicine,2017,5(12):S2213260017304320.
- [37] 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,2017,6(3):S2213219817307547.
- [38] Couillard S,Larivée P,Courteau J,et al.Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions[J].Chest,2017,151(2):366-373.
- [39] Casanova C,Celli BR,De-Torres JP,et al.Prevalence of persistent blood eosinophilia:relation to outcomes in patients with COPD[J].European Respiratory Journal,2017,50(5):1701162.
- [40] Prins HJ,Duijkers R,Lutter R,et al.Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD[J].Respiratory Medicine,2017,131:S0954611117302639.
- [41] Karadeniz,Gulistan,Polat,et al.C-Reactive Protein Measurements as a Marker of the Severity of Chronic;Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J].Inflammation,2013,36(4):948-953.
- [42] Wang JX,Zhang SM,Xiao-HuiLi,et al.Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment:a prospective randomized controlled trial[J].International Journal of Infectious Diseases Ijid Official Publication of the International Society for Infectious Diseases,2016,48(C):40-45.

- [43] Mona B,Susan MK,Sarah T,et al.Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J].American Journal of Respiratory&Critical Care Medicine,2011,184(6):662.
- [44] Mathioudakis AG,Chatzimavridougrigoriadou V,Corlățeanu A,et al.Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations:a meta-analysis[J].European Respiratory Review An Official Journal of the European Respiratory Society,2017,26(143):16073.
- [45] Gao J,Zhang M,Zhou L,et al.Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD[J].International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,2017,12:1287-1293.
- [46] Rio Ramirez MT,Juretschke Moragues MA,Fernandez Gonzalez R,et al.Value of Exhaled Nitric Oxide(FeNO)And Eosinophilia During the Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Hospital Admission[J].COPD,2018,15(4):369-376.
- [47] Çolak Y,Afzal S,Nordestgaard BG,et al.Combined value of exhaled nitric oxide and blood eosinophils in chronic airway disease:the Copenhagen General Population Study[J].European Respiratory Journal,2018,52(2):1800616.

综述

嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

【摘要】: 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease , COPD, 简称慢阻肺) 具有很高的发病率和死亡率, 严重影响患者生活质量、增加经济负担、更加重社会医疗资源的紧缺。嗜酸性粒细胞可以预测慢阻肺患者使用激素的治疗效果以及未来的急性加重风险等, 成为近些年研究的热点。本文结合国内外研究进展, 就嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者治疗及预后中的临床价值、嗜酸性粒细胞的重复性等方面进行综述。

【关键词】: 嗜酸性粒细胞、慢性阻塞性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病急性加重、重叠综合征。

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称慢阻肺) 是一种常见的、以持续存在的呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病, 有很高的发病率和死亡率。由于该疾病气道结构改变的可逆性较差, 慢阻肺患者即使在开始常规治疗后仍常反复出现呼吸道症状急性加重的情况, 即慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease , AECOPD)^[1]。慢阻肺患者常因病情加重而频繁入院, 不仅会导致患者的肺功能急速下降, 而且会使患者生活质量进一步下降、经济负担显著加重、社会医疗资源紧缺, 是加速慢阻肺病情进展及增加死亡率的重要因素。结合我国目前慢性气道炎症疾病负担较重、控烟差、空粉尘污染重以及人口老龄化等问题, 积极采取有效措施预防患者病情急性加重、延缓病情进展、规范用药、个性化疾病管理等是我们迫切需要解决的问题。

慢性阻塞性肺疾病在临床表现、病理生理机制, 炎症表型、肺外效应和对治疗的反应等方面是具有异质性的, 这增加了我们对各种表型分组诊断和治疗的难度。既往人们普遍认为, 慢阻肺患者的疾病进展大多是因为气道的中性粒细胞性炎症导致了肺组织破坏和肺大泡扩大^[2], 但随着慢阻肺异质性的逐渐了解, 发现在一部分慢阻肺患者的气道中存在着嗜酸性粒细胞炎症。目前, AECOPD 的诊断是完全依赖于临床表现的临床除外诊断, 并没有可靠的客观生物标志物^[1]。由此, 发现与慢阻肺不同表型相关的生物标志物, 可以提供比目前广谱的治疗方法更为精确的治疗方案, 这是慢阻肺诊治管理中极为重要的任务。为此, 国内外近年来正如火如荼地开展与慢阻肺表型相关的生物标志物研究, 其中嗜酸性粒细胞凭借对慢阻肺急性加重风险及糖皮质激素治疗反应的预测得到了广泛的关注, 并于 2017 年首次获得慢性阻塞性肺病全球倡议 (GOLD) 的认可^[1]。

嗜酸性粒细胞 (Eosinophil, EOS) 是白细胞家族中数量相对较少、但至关重要的一员, 同时也是参与免疫反应和过敏反应中极为重要的细胞之一。嗜酸性粒细胞是公认的在哮喘炎症反应过程中发挥主要免疫效应的细胞, 而近年来的研究发现它在慢阻肺中也发挥着重要的作用^[3,4]。早在 20 世纪 90 年代, 就出现了气道嗜酸性炎症的概念, Saetta 等人^[5]发现, 在患有慢性支气管炎的患者痰和支气管活检组织中存在明显增多的嗜酸性粒细胞。进一步的研究表明, 嗜酸性粒细胞向气道的流入与病毒感染所致的急性加重相

关，而在细菌感染期间，血液和痰液中的嗜酸性粒细胞减少^[6,7]。约有 10%-45%^[8-11]的慢阻肺患者中存在嗜酸性粒细胞气道炎症，而他们不具有嗜酸性粒细胞增高的任何特性。同时，研究还发现慢阻肺患者支气管活检、支气管肺泡灌洗液、诱导痰以及外周血中嗜酸性粒细胞水平的升高均可以预测激素治疗的临床反应与未来出现急性加重的风险，由此可以推测，嗜酸性粒细胞在慢阻肺相关表型中可能扮演一个重要角色并与哮喘炎症特征有共同之处，然而其病理机制还不明确。随着后续越来越多的研究证据表明，嗜酸性粒细胞型慢阻肺是慢阻肺的独特表型。嗜酸性粒细胞型慢性阻塞性肺疾病的概念一经提出，受到了全世界范围的广泛关注，但尚未有统一明确的定义。

一、嗜酸性粒细胞与慢阻肺

嗜酸性粒细胞是公认的在哮喘炎症反应过程中发挥主要免疫效应的细胞，然而，近年来的研究发现有一部分慢阻肺患者不论在稳定期还是急性加重期都存在有嗜酸性粒细胞性气道炎症^[5]。尽管慢性阻塞性肺疾病与支气管哮喘是两种不同的疾病，但研究发现这两种疾病却有着某些相似甚至相同的临床表现，其病理机制不尽相同。对于同一个病人同时出现哮喘、慢阻肺这两种疾病的特征时，我们称为慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征^[12]，即一种共享哮喘和慢阻肺的病理生理学和临床特征的病症。同时，一部分表现为痰嗜酸性粒细胞增多和 FENO 检测值增高的慢阻肺患者，他们对支气管扩张剂和皮质类固醇的治疗反映效果较好^[13]，但是这一特点通常出现于支气管哮喘患者中。Balzano 等人比较了临床稳定的慢阻肺患者、轻度哮喘患者和健康人群之间的痰细胞成分和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（ECP）水平，发现与健康对照组相比，慢阻肺和哮喘患者的痰嗜酸性粒细胞百分比及痰液 ECP 水平增加，证实稳定期慢阻肺患者气道中存在嗜酸性粒细胞增多^[14]。由于多个临床研究使用了不同的嗜酸性粒细胞测量方法和评判标准，目前对于嗜酸性粒细胞型慢阻肺的确切发病率尚不清楚。

嗜酸性粒细胞炎症被认为是过敏性哮喘的一个经典特征，哮喘患者外周血嗜酸性粒细胞计数与哮喘加重有关^[15]，而嗜酸性哮喘患者和嗜酸性慢阻肺患者的血液嗜酸性粒细胞计数与频繁恶化之间有着相似的关系。据此，推测嗜酸性慢阻肺与哮喘可能存在潜在的病理共享机制^[16]，后续有研究证实，在无哮喘病史的嗜酸性慢性阻塞性肺疾病患者中存在类似哮喘患者的气道重塑和炎症^[17]。然而 COPDgene 研究发现嗜酸性慢阻肺与 ACO 之间并没有显著的相关性^[18]，由于目前对于哮喘-慢阻肺重叠综合征（ACO）没有金标准的定义，嗜酸性慢阻肺和哮喘之间的有限一致性可能是由于 ACO 的定义不完整。ACO 可以包括有固定气流阻塞的哮喘患者或吸烟的慢阻肺患者，以及有哮喘的特征或可独立于哮喘发展的 TH2 免疫反应^[19]。

嗜酸性粒细胞型慢阻肺与慢性阻塞性肺疾病-哮喘重叠综合征的定义尚不精确，但无论是慢阻肺与哮喘交叉重叠，还是完全独立于哮喘的一种嗜酸性粒细胞表型，都反应了慢阻肺患者中由嗜酸性粒细胞致病机制的存在。关于慢阻肺患者气道中嗜酸性粒细胞浸润发生机制的研究较少，嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者中的致病机制尚不明确。呼吸道病毒感染、大气污染以及各种理化刺激等因素所产生的多种趋化因子，可能参与了嗜酸性

气道炎症的产生。其中，鉴于 IL-5 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）对于维持肺部嗜酸性粒细胞存活和 CCL5（RANTES）以及趋化嗜酸性粒细胞非常重要，推测这两种因子在慢阻肺患者气道的增加可能导致了嗜酸性粒细胞性炎症^[20]。另外，气道上皮细胞分泌的 IL-33 是过去几年在过敏性哮喘中广泛研究的因子，推测可能也参与了嗜酸性粒细胞性慢阻肺的发病机制。IL-33 可以趋化 Th2 和 ILC2 细胞^[21,22]，对嗜酸性粒细胞分化、成熟、活化和存活至关重要^[23]。已有研究表明，在痰嗜酸性粒细胞计数 > 3% 的慢阻肺患者中，血清和痰液 IL-33 浓度显著升高，且 IL-33 在血清和痰液中的水平与痰嗜酸性粒细胞百分比呈正相关^[22]。然而，这些研究尚不能解释为什么只有少数慢阻肺患者有明显的嗜酸性粒细胞增多症。

二、嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重风险等预后的关系

慢性阻塞性肺病全球倡议（GOLD）已明确提出，预测慢阻肺患者未来急性加重风险的最重要因素是其既往急性加重病史^[1]，所以国内外开展了众多有关预测慢阻肺患者急性加重因素的研究，其中被广为关注的是嗜酸性粒细胞水平。其中，SPIROMICS 作为一项多中心的前瞻性研究，通过调查慢阻肺患者痰和血液中的嗜酸性粒细胞水平，发现血和痰嗜酸性粒细胞可以识别出有急性加重高风险的患者群体，痰嗜酸性粒细胞是比血液嗜酸性粒细胞计数更好的生物标志物，但是单独的血液嗜酸性粒细胞不是慢阻肺严重程度或恶化或痰嗜酸性粒细胞的可靠生物标志物^[24]。Mona Bafadhel^[25]通过对使用布的奈德福莫特罗的三个随机对照试验数据的后续分析，发现高嗜酸性粒细胞计数与未来病情恶化的风险增加有关，ICS 可以使基线外周血嗜酸性粒细胞计数较高的患者比基线血嗜酸性粒细胞计数低的患者的急性加重风险降低更多。在哥本哈根普通人群研究中^[26]，基线的较高的嗜酸性粒细胞计数可以预测在 3 年随访期间急性加重发生率的增加。丹麦哥本哈根普通人群研究^[26]（n=7225）发现外周血嗜酸性粒细胞 > 343 cells/ μ L（约为 $\geq 3.3\%$ ）的慢阻肺患者面临着升高的急性加重风险（风险值约 1.76 倍），约占全部慢阻肺患者中的 14.1%。WISDOM、Copenhagen 等进一步的研究^[27,28]，亦发现血液嗜酸性粒细胞计数升高与慢阻肺急性加重的风险增加密切相关。另有研究发现，嗜酸性粒细胞型慢阻肺患者和既往患有支气管哮喘的慢阻肺患者有着更高的急性加重频率^{57,58}，但此结论尚需进一步研究证实。关于血液中嗜酸性粒细胞与 AECOPD 发作的频率和病情严重程度是否有关，尚存在争议，基于 CHAIN 和 BODE 两个队列的研究表明^[29]，血嗜酸性粒细胞持续升高（> 300 个细胞/L）的患者并没有增加急性加重风险。

关于嗜酸性粒细胞与治疗失败率、疾病转归、死亡率等的相关性研究亦有较大争议。有研究发现，气道嗜酸性粒细胞增多的慢阻肺患者经全身糖皮质激素治疗后，肺功能及临床症状都得到了很好的改善，其临床转归亦较好，主要表现在住院天数短、发生肺炎的风险低、急性加重频率以及病死率低等^[9,30-35]。Bafadhel 等^[36]的报告表明，嗜酸性粒细胞增高的慢阻肺患者出现急性加重入院时具有较短的住院时间。另外，嗜酸性粒细胞计数 < $0.05 \times 10^9/L$ 似乎与败血症的风险增加、转归较差相关联^[37]，且会增加患者出现肺炎的风险^[38]。推测这些可能与嗜酸性粒细胞的减少意味着出现了致死性的细菌感染有关，

即嗜酸性粒细胞越少患者的预后就越差。WISDOM 研究发现血嗜酸性粒细胞百分比 $> 2\%$ 的急性加重患者具有较低的死亡风险，而另一项研究亦表明高嗜酸性粒细胞计数 ($> 300\text{cells/uL}$) 患者的全因死亡率低于嗜酸性粒细胞计数低的患者^[29]。另外，有研究表明慢阻肺加重期全身使用激素可以快速恢复肺功能，其机制可能与激素可以清除气道的 EOS 炎症有关。ECLIPSE 研究^[39]发现嗜酸性粒细胞持续大于 2% 的慢阻肺患者与其他慢阻肺组相比，年龄稍大，男性比例、FEV1% 预测值和无脂质量指数更高，吸烟者人数更少，SGRQ 评分、mMRC 评分和 BODE 指数更低。

关于血嗜酸粒细胞判断预后的截点值，各大研究结果未达成一致。有研究认为在外周血嗜酸性粒细胞水平界定值 2% 时，对 AECOPD 的临床指标具有较佳的敏感性，且嗜酸性粒细胞水平高的 AECOPD 患者住院时间更短、更易获得较好的预后^[40]，同时， 2% 嗜酸性粒细胞百分比是目前国内的大多数研究选择的分界点。但 Jeong H. Yun 等人^[41]通过对为期三年的 COPDgene 和 eclipse 研究的随访数据分析，发现嗜酸性粒细胞计数阈值大于等于 300 个/mL 是最佳预测急性加重风险的界值，嗜酸性粒细胞计数对病情加重风险的评估优于嗜酸性粒细胞百分比。我国相关研究较少且规模较小，尚需进一步研究来明确。各大研究对存在分歧的原因，可能是由于血液嗜酸性粒细胞的不稳定性导致了截点值的移动；同时，对于不同的研究目的，如降低急性加重风险、改善肺功能、缓解症状等，外周血嗜酸性粒细胞的界值可能各不相同。

三、嗜酸性粒细胞与慢阻肺患者的治疗

慢阻肺作为一种异质性疾病，包括多种炎症表型，由此患者的临床症状和病理生理特征等可表现为多样化，不同的表型亦对应着各自针对性的治疗策略。2017 慢性阻塞性肺病全球倡议 (GOLD) 首次提出嗜酸性粒细胞可以作为预测慢阻肺急性加重风险的生物标志物，可以指导慢阻肺稳定期吸入糖皮质激素的个体化治疗^[1]，同时强调，预防和治疗慢阻肺急性加重应成为管理的关键目标。

人们对慢阻肺患者中血液或痰嗜酸性粒细胞的增多是否可以预测吸入糖皮质激素 (ICS) 的疗效怀有相当大的兴趣。研究证实，随着 ICS 治疗剂量的增加，痰嗜酸性粒细胞增多的慢阻肺患者亦减少了急性加重的风险^[42]。另有研究发现^[43] ^[44]，外周血中的嗜酸性粒细胞可能会识别出一组慢阻肺患者，在给这些患者使用 ICS 时，可以更敏感的降低急性加重的风险，从而避免了广泛使用 ICS 所带来的肺炎风险增加。Steven Pascoe 等人^[4]通过对两项随访期长达一年的随机、双盲试验研究进行了事后分析，发现外周血嗜酸性粒细胞的增加虽然在改善肺功能或症状方面没有明显效果，但与 ICS 减少急性加重风险和减少疾病进展有关；使用 ICS 组与不使用 ICS 组相比，嗜酸性粒细胞大于等于 2% 的患者的急性发作减少了 29% ，且随着血嗜酸性粒细胞水平的增加，使用 ICS 对急性加重发作的改善更加显著。同时，WISDOM 的事后分析研究^[45]发现血液嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 的患者在撤用 ICS 治疗后，急性加重发生率高于接受 ICS 治疗的患者，且该效应主要受到血液嗜酸性粒细胞百分比大于等于 4% 的亚组人群驱动；然而，在患者血嗜酸细胞小于 2% 的治疗组间的急性加重风险并没有显著差异。Bafadhel 等报道在中到重度

的 AECOPD 患者中，外周血嗜酸性粒细胞比率（EOS%）大于 2 % 的患者比小于 2 % 患者对系统激素治疗有更好的反应性且恢复更快^[40]。丹麦哥本哈根普通人群研究^[26]亦证实嗜酸性粒细胞升高与较好的 ICS 治疗反应以及预后相关。然而，这些研究尚未证实嗜酸性粒细胞增多在单独使用 LABA 与 LABA+LAMA 的治疗效果是否有差异^[46]。不幸的是，尽管吸入类固醇治疗可以降低高嗜酸性粒细胞计数的慢阻肺患者的恶化率，但它增加了出现肺炎的风险。这种现象首先在 TORCH 研究中报告^[47]，在单独接受丙酸氟替卡松或与沙美特罗联合使用的慢阻肺患者中，每日使用氟替卡松等效剂量 $>1000\ \mu\text{g}$ 的患者可以看到肺炎的最大风险^[48]。与未接受吸入糖皮质激素治疗的患者相比，血液嗜酸性粒细胞计数大于 2% 的慢阻肺患者患肺炎的可能性略低^[38]。由此，尚需进一步研究嗜酸性粒细胞最优截点，以求降低肺炎发生的风险。有研究指出，无论强效的支气管扩张剂效果如何，高嗜酸性粒细胞计数和频繁发作史的患者应该维持 ICS 治疗并且不能戒断，而对于持续性嗜酸性粒细胞减少症的慢阻肺患者应谨慎使用 ICS，如果给予 ICS，应仔细监测其是否存在肺炎风险增加^[43]。

目前，已经研发出许多用于治疗嗜酸性粒细胞性哮喘的单克隆抗体，某些被认为在治疗嗜酸性粒细胞型慢阻肺中也具有治疗潜力，且可能不会具有糖皮质激素增加肺炎风险的类似弊端。研究证实，嗜酸性粒细胞型慢阻肺（痰嗜酸性粒细胞 $>3\%$ ）经 Mepolizumab（抗 IL-5 单克隆抗体）治疗 6 个月后痰和血液嗜酸性粒细胞计数显著减少，这是在安慰剂治疗的患者中未见的效果。另有研究表明，对基线血液嗜酸性粒细胞计数 >300 个细胞/ μL 的患者使用 Mepolizumab 的靶向抗嗜酸性粒细胞疗法更有效^[49]。与此同时，关于使用 Benalizumab 的一项研究中表明，嗜酸性粒细胞型慢阻肺患者（痰嗜酸性粒细胞 $>3\%$ ）经治疗后并没有降低急性加重频率、改善肺功能，但基线血嗜酸性粒细胞数大于 200 cells/l 的患者，经治疗后急性加重风险降低且肺功能得到了改善。由于单克隆抗体较为昂贵，所以这些研究的参与者较少，这存在着很大的局限性。因此，基于这种有限的的数据得出最终结论还为时过早，尚需要进一步的研究来评估抗嗜酸性粒细胞疗法对急性加重风险等其他预后的影响，以及确定靶向干预的外周血嗜酸性粒细胞阈值。除抗 IL-5 疗法外，抵抗其他对嗜酸性粒细胞分化、成熟、活化和存活至关重要的细胞因子的生物制剂，亦有可能对嗜酸性粒细胞型慢阻肺产生积极的治疗效果。例如，抗 IL-33 的生物制剂也可能改善嗜酸性粒细胞表型慢阻肺患者治疗结果。

越来越多的证据表明嗜酸性粒细胞性慢阻肺是该疾病的独立表型，简单的外周血嗜酸性粒细胞检测即可识别出该表型。血液和/或气道嗜酸性粒细胞增多的慢阻肺患者急性加重风险增高，但对糖皮质激素治疗的效果较好。嗜酸性粒细胞可以帮助我们对 AECOPD 的患者进行分层治疗，从而明确哪些患者最有可能受益于 ICS 治疗。在精准医疗的时代，单克隆抗体等生物制剂的出现可能会改善嗜酸性粒细胞型慢阻肺的预后，从而促进慢阻肺的个性化管理。由于各项研究的研究设计、纳入标准等各不相同，这可能解释了研究结果之间的一些差异，仍需要进一步探索嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者中的致病机制。另外，关于嗜酸性粒细胞型慢性阻塞性肺疾病，尚无形成统一明确的定义。

我们迫切需要将其定义同质化，因为这种独特表型的患病率对治疗决策具有显著影响，并且可能影响疾病结局或改变临床试验中治疗干预的统计学意义。

四、外周血嗜酸性粒细胞的稳定性

外周血嗜酸性粒细胞本身易受多种因素干扰引起波动，运动、吸烟、种族、温度、饥饿、精神紧张、昼夜交替等均可引起嗜酸性粒细胞的波动。进一步的研究发现，外周血嗜酸性粒细胞在慢阻肺的病程中亦存在着波动性。其中，在 CHAIN 队列、BODE 队列中分别仅有 15.8% 和 12.3% 的患者在三次就诊时有持续升高的嗜酸性粒细胞（ < 300 个细胞/L），而其余的人嗜酸性粒细胞持续在低水平或在截点值上下波动^[29]。COSYCO-NET 队列研究是一项多中心、纵向、前瞻性、观察性的研究，Timm Greulich 等人^[50]从中挑选了 334 名急性加重频率高的患者，并对其长达 18 月的随访数据进行分析，发现 28% 的患者在三个观察期中至少有一次血嗜酸性粒细胞计数持续大于 300 个细胞/L，而持续升高的患者仅占 5%。ECLIPSE 研究^[39]通过对 1483 名患者长达 3 年的随访，为评估嗜酸性粒细胞慢阻肺表型的稳定性提供了可贵的临床资料，发现 37.4% 的患者嗜酸性粒细胞持续大于 2%，13.6% 的患者嗜酸性粒细胞持续小于 2%，49% 的受患者嗜酸性粒细胞一直在波动。

关于慢阻肺患者中嗜酸性粒细胞的长期稳定性以及性别，年龄，吸烟对基线嗜酸性粒细胞计数的影响知之甚少，这给以嗜酸性粒细胞分组进行的一系列研究结果带来了许多不确定性。此外，仍然不知道血液嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者和健康人群之间的轨迹是否相同。Olorunfemi 等人^[51]通过对 39824 名慢阻肺患者和 90772 健康人群进行的大规模研究，发现慢阻肺患者外周血嗜酸性粒细胞计数较嗜酸性粒细胞百分比的稳定性更好，慢阻肺患者的外周血嗜酸性粒细胞增多的患病率较健康人群高，由此可推测慢阻肺患者气道增多的嗜酸性粒细胞与疾病的病理机制相关。慢阻肺患者外周血嗜酸性粒细胞计数的长期稳定性显著低于健康人群对照组，慢阻肺患者随访 6 个月时嗜酸性粒细胞计数的稳定性约为 85%，随访 2 年时稳定性为 62%，之后随时间逐渐下降。这种稳定性的降低可能与疾病本身稳定性的波动或随访期间使用的药物有关，在健康人群对照组中并不存在这种稳定性的波动。然而有研究表明^[11]，ICS 对外周血嗜酸性粒细胞计数的影响有限，但糖皮质激素口服疗程的影响目前尚不清楚。其次，该研究还发现，基线计数小于 0.34×10^9 个细胞/L 的慢阻肺患者血液嗜酸性粒细胞计数的稳定性更高，考虑这可能与嗜酸性粒细胞计数较高的患者有更多的急性加重频率^[28]有关，即较高的嗜酸性粒细胞反复出现急性加重从而使气道的嗜酸性粒细胞水平处于波动状态。此外还发现，年龄在 40-59 岁的慢阻肺患者嗜酸性粒细胞的稳定性中最高，稳定性随着年龄的增加而降低；不论是慢阻肺患者还是健康人群，女性的嗜酸性粒细胞计数的稳定性均显著高于男性；尽管有研究表明，吸烟者的嗜酸性粒细胞百分比相对较低^[11]，但吸烟并没有影响慢阻肺患者嗜酸性粒细胞计数的稳定性，而非吸烟者健康人群的嗜酸性粒细胞稳定性高于吸烟的健康人群。由于血液嗜酸性粒细胞随时间的重复性差^[52]，尚不能明确嗜酸性粒细胞能否作为指导慢阻肺患者管理的生物标志物。

综上所述，外周血嗜酸性粒细胞是预测慢阻肺急性加重的一种生物标记物，且可以用来预测 ICS 的治疗反应，这提示我们慢阻肺急性加重期亦具有异质性，即可以针对急性加重表型的特性采取相应的治疗和预防。期待随着嗜酸性粒细胞稳定性的评估、致病机制的明确，嗜酸性粒细胞潜在的价值可以得到深入挖掘。

参考文献

- [1] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary[J]. *Respirology*, 2017, 22(3): 575-601.
- [2] Huang G, Xu XC, Zhou JS, et al. Neutrophilic Inflammation in the Immune Responses of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Lessons from Animal Models[J]. 2017, 2017: 7915975.
- [3] Fernandes FLA. Eosinophils in COPD: why should I care?[J]. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 2016, 42(4): 237-238.
- [4] Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2015, 3(6): 435-442.
- [5] Hargreave FE, Dolovich J, Pizzichini E, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150(5): 1646-1652.
- [6] Rohde G, Gevaert P, Holtappels G, et al. Soluble interleukin-5 receptor alpha is increased in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *International Archives of Allergy & Immunology*, 2004, 135(1): 54-61.
- [7] Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load[J]. *Respiratory Research*, 2017, 18(1): 88.
- [8] Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis[J]. *European Respiratory Journal*, 2014, 44(3): 789.
- [9] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of COPD: A Randomized Placebo Controlled Trial[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2012, 186(1): 48.
- [10] Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10: S214-S219.
- [11] Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics[J]. *European Respiratory Journal*, 2014, 44(6): 1697-1700.
- [12] Bateman ED, Reddel HK, Zyl-Smit RNV, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases?[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2015, 3(9): 719-728.
- [13] Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(5): 1773-1777.
- [14] Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 1999, 160(5Pt1): 1486.

- [15] Vedel-Krogh S, Fallgaard NS, Lange P, et al. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study[J]. *Clinical Chemistry*, 2017, 63(4): clinchem.2016.267450.
- [16] George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2016, 7(1): 34.
- [17] Kolsum U, Damera G, Pham TH, et al. Pulmonary Inflammation in COPD Patients with Higher Blood Eosinophil Counts[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2017.
- [18] Megan H, Michael C, Merry-Lynn MD, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome[J]. *European Respiratory Journal*, 2014, 44(2): 341-350.
- [19] Woodruff PG, van den Berge M, Boucher RC, et al. American Thoracic Society/National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Workshop Report[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 375-381.
- [20] Bafadhel M, Saha S, Siva R, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD[J]. *Respiration*, 2009, 78(3): 256-262.
- [21] Ying S, O'Connor B, J, Meng Q, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Immunology*, 2005, 115(2): S9-S9.
- [22] Tworek D, Majewski S, Szewczyk K, et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD[J]. *Respiratory Research*, 2018, 19(1): 108.
- [23] Mitchell PD, O'Byrne PM. Biologics and the lung: TSLP and other epithelial cell-derived cytokines in asthma[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 169: S0163725816300997.
- [24] Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2017, 5(12): S2213260017304320.
- [25] Bafadhel M, Peterson S, Blas MAD, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2018, 6(2): S2213260018300067.
- [26] Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in COPD: the Copenhagen general population study[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2015, 193(9).
- [27] Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4(5): 390-398.
- [28] Vedelkrogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2014, 193(9): 965.

- [29] Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD[J]. *European Respiratory Journal*, 2017, 50(5):1701162.
- [30] Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1(1):39-47.
- [31] Bafadhel M, Mckenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2011, 184(6):662-671.
- [32] Brightling CE, Mckenna SB, Birring S, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2005, 60(3):193.
- [33] Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9240):1480-1485.
- [34] Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment[J]. *European Respiratory Journal*, 2006, 27(5):964.
- [35] Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 1998, 158(5Pt1):1511.
- [36] Bafadhel M, Greening NJ, Harveydunstan TC, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalised exacerbations of COPD[J]. *Chest*, 2016, 150(2):320.
- [37] Shaaban H, Daniel S, Sison R, et al. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?[J]. *Journal of Critical Care*, 2010, 25(4):570-575.
- [38] Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4(9):731-741.
- [39] Dave S, Umme K, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics[J]. *European Respiratory Journal*, 2014, 44(6):1697-1700.
- [40] Mona B, Susan MK, Sarah T, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2011, 184(6):662.
- [41] Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2018, 141(6):S0091674918306225.
- [42] Eleftherios Z, Konstantinos S, Mina G, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons[J]. *Current Drug Targets*, 2013, 14(2).
- [43] Rabe KF, Beghã©B, Fabbri LM. Peripheral eosinophil count as a biomarker for the managemen

- nt of COPD: not there yet[J]. *European Respiratory Journal*, 2017, 50(5): 1702-1705.
- [44] Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? [J]. *Lancet Respir Med*, 2017; S2213-2600/17302175.
- [45] Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial [J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2016, 4(5): 390-398.
- [46] Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9): 1189-1197.
- [47] Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2008, 177(1): 19-26.
- [48] Pierre E, Gonzalez AV, Paul B, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia [J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2007, 176(2): 162-166.
- [49] Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1613-1629.
- [50] Greulich T, Mager S, Lucke T, et al. Longitudinal stability of blood eosinophil count strata in the COPD COSYCONET cohort [J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.
- [51] Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DC, et al. Stability of Blood Eosinophils in COPD and Controls and the Impact of Gender, Age, Smoking and Baseline Counts [J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2017, 195(10): 201701-200009LE.
- [52] Casanova C, Celli BR, De-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD [J]. *European Respiratory Journal*, 2017, 50(5): 1701-1705.

致谢

最后一个字符的落定，我如释重负却又怅然若失，三年的研究生生涯犹如白驹过隙，转眼之间即将结束，回首往昔，心中感慨万千，二十余年的寒窗苦读，在这一刻就将悄然落幕，那些成功的喜悦、挫败的沮丧、打击中的不屈，那些太多的人太多的事将会使我铭记于心。

首先，感谢我的导师许西琳教授三年来对我的谆谆教诲，从研一选题开始，到研二开题、收集资料、分析数据、投稿、写大论文等，每一个环节都凝聚着导师辛勤的汗水，在这个过程中我也收获很多，并影响着我今后学习生活。导师在科研上严谨的态度，精益求精的精神都是我们学习的榜样。每当在学习上遇到困难向导师求助时，都能够给予细致、耐心的讲解，生活中更是平易近人，对学生总是无微不至的关心和帮助，鼓励我包容我的缺点与不足。总之，导师渊博的知识、严谨的工作态度、勇于探索的科研精神，这些都将是今后前行的动力。千言万语汇成一句话，感谢恩师，您辛苦了。

衷心的感谢石河子大学医学院第一附属医院呼吸科各位老师给予我学术上的帮助，感谢辛雯艳、何小双等师兄师姐在我收集病例资料时对我的帮助及对研究生科研工作的肯定，一附院各位临床一线工作的带教老师们给予我临床工作的指导，这都将是我人生中重要的财富。

感谢我的师兄师姐们在学习及生活上对我无私的关心，包容，遇到挫折时对我的安慰、鼓励。感谢所有的研究生同学及我的舍友对关心和鼓励，点点滴滴我都铭记于心。

感谢这一路有你们的陪伴，我在学习、生活、科研的路上才不那么坎坷，你们让我成长，你们的陪伴让我觉得即使再苦再难也都不会轻言放弃，你们让我不在孤单，我也一定不会辜负你们的期望，在今后的人生中会更加努力。

作者简介

张艺，女性，生于 1992 年 4 月，籍贯山东。2014 年毕业于潍坊医学院临床医学专业，获医学学士学位。2016 年 9 月起在石河子大学医学院内科学专业学习，攻读硕士研究生学位。

研究生期间主要参与的研究项目


主要参与课题《外周血 EOS 与慢阻肺患者 1 年内急性加重风险、病死率等相关性的研究》的研究。

在校期间发表的文章

张艺，许西琳，辛雯艳，何小双 外周血嗜酸性粒细胞对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情及预后的指导价值[J]，吉林医学，2019，40（4）：693-696

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	张艺	学制	3 年
专业	内科学	研究方向	呼吸系统疾病
<p>学术评语:</p> <p>该生课题为《外周血 EOS 与慢阻肺患者 1 年内急性加重风险、病死率等相关性的研究》，本课题通过回顾性分析的方法收集 2015 年 10 月至 2017 年 10 月于我院住院的 349 例 AECOPD 患者的病历资料，另外收集同期 350 例健康体检志愿者作为对照组。应用统计学方法分析 AECOPD 组、AECOPD 经治疗后进入稳定期的稳定组及对照组之间外周血嗜酸性粒细胞水平的差异；分析外周血嗜酸性粒细胞百分比 $\geq 2\%$ 与 $< 2\%$ 的两组间 WBC、CRP、PCT、NLR、早期治疗失败率、住院天数、未来 1 年内急性加重住院次数和病死率的差异；分层分析嗜酸性粒细胞百分比及计数对患者未来频繁急性加重的影响，并根据 ROC 曲线选取嗜酸性粒细胞预测频繁急性加重的最佳截点。分析外周血嗜酸性粒细胞与 FeNO 的相关性。为临床医师评估慢阻肺患者未来的急性加重风险、病死率等提供了一点帮助。</p> <p>本研究立意新颖，构思严谨，实验设计科学，研究方法得当，技术路线清晰，数据真实，结果合理、可信，论文写作规范，文字表达清晰。该研究生具备严肃的科学态度和严谨求实的科研作风，科研动手能力强，勤奋钻研，善于思考。学位论文撰写观点明确，论据充分，条理性和逻辑性强，已达到硕士学位论文水平。</p> <p>同意该生提交硕士学位论文，并进行学位论文答辩。</p>			
指导教师签字:  2019 年 5 月 30 日			