

引用本文:张雪,荣光生,钱晓君,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血嗜酸性粒细胞的临床应用价值[J].安徽医药,2021,25(7):1392-1395.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.030.



◇临床医学◇

慢性阻塞性肺疾病急性加重期血嗜酸性粒细胞的临床应用价值

张雪,荣光生,钱晓君,魏雪,朱代峰,严玉玲

作者单位:合肥市第三人民医院(安徽医科大学合肥第三临床学院)呼吸内科,安徽 合肥 230022

通信作者:荣光生,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为呼吸病学与变态反应学,Email:rhm2007.ok@163.com

基金项目:合肥市卫生计生委2016应用医学项目(hwk2016yb008)

摘要: **目的** 分析不同水平嗜酸性粒细胞(EOS)在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床特点,探讨血EOS的临床应用价值。**方法** 选取2018年1月1日至2019年5月31日合肥市第三人民医院住院诊断AECOPD的197例病人,以入院血常规中EOS百分比(EOS%)分为两组,EOS% $<$ 2%为阴性组(138例),EOS% \geq 2%为阳性组(59例)。对比分析两组病人临床特征、实验室检查结果、住院时间及糖皮质激素治疗反应性。**结果** 阳性组病人慢阻肺评估测试(CAT)分值、改良英国研究理事呼吸困难指数(mMRC)分值、C-反应蛋白(CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)水平低于阴性组,慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)Ⅱ级分布率40.7%(24/59)高于阴性组14.5%(20/138),住院时间10.9(5~38)d短于阴性组13.6(5~45)d($P=0.047$),糖皮质激素用量(181 ± 200)mg少于阴性组(351 ± 301)mg($P<0.001$),治疗第7天CAT分值较入院当天改善(Δ CAT) ≥ 2 者占96.6%(57/59),高于阴性组80.4%(111/138)($P=0.003$)。使用糖皮质激素治疗的病人阳性组 Δ CAT ≥ 2 者占95.9%(47/49),高于阴性组80.6%(104/129)($P=0.011$)。**结论** 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期血EOS水平对预测细菌感染水平、糖皮质激素的治疗反应具有参考价值。

关键词: 肺疾病,慢性阻塞性; 嗜酸性粒细胞; 呼吸困难; C反应蛋白; 糖皮质激素类; 急性加重

Clinical value of blood eosinophils in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Xue,RONG Guangsheng,QIAN Xiaojun,WEI Xue,ZHU Daifeng,YAN Yuling

Author Affiliation:Department of Respiratory Medicine, The Third People's Hospital of Hefei (The Third Clinical College of Hefei Affiliated to Anhui Medical University), Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristics of blood eosinophils (EOS) at different levels in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to explore the clinical application value of eosinophils.**Methods** A total of 197 hospitalized patients diagnosed as AECOPD in the Third People's Hospital of Hefei from January 1, 2018 to May 31, 2019 were selected. They were divided into two groups according to EOS% in blood routine, with EOS% less than 2% as negative group (138 cases), and EOS% more than 2% as positive group (59 cases). We retrospectively analyzed the clinical characteristics, laboratory examination results, hospitalization time and glucocorticoid therapy responsiveness.**Results** The levels of chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT), modified British Medical Research Council (mMRC), C-reactive protein (CRP) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in the positive group were lower than those in the negative group. In the positive group, the grade II distribution rate of global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) was 40.7% (24/59), which was higher than 14.5% (20/138) in the negative group. Hospitalization days in the positive group was 10.9 (5-38) days, which was shorter than 13.6 (5/45) days in the negative group ($P=0.047$). The level of glucocorticoids in the positive group is (181 ± 200) mg, less than (351 ± 301) mg in the negative group ($P<0.001$). In the positive group, patients with the CAT score on the 7th day of treatment better than that on the day of admission (Δ CAT) ≥ 2 accounted for 96.6% (57/59), which was higher than 80.4% (111/138) in the negative group ($P=0.003$). The patients with Δ CAT ≥ 2 after glucocorticoids treatment in the positive group accounted for 95.9% (47/49), which was higher than 80.6% (104/129) in the negative group ($P=0.011$).**Conclusion** Blood eosinophil levels in AECOPD can be used to predict the level of bacterial infection and the response of corticosteroids therapy.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Eosinophils; Dyspnea; C-Reactive protein; Glucocorticoids; Acute exacerbation

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)是全球范围内发病率和死亡率最高的疾病之一,其急性加重发生频率与病人的生活质量相关。有研究^[1-2]表明,约40%的慢阻肺病人气道存在嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)性炎症,这是一种可治疗性特质。血液和痰液EOS之间存在相关性^[1,3],国外报道在对血EOS的研究中使用EOS% 2%作为临界值(cut-off point)时预测慢阻肺稳定期和急性加重期病人的临床指标及痰嗜酸性粒细胞增多的敏感性及特异性很高,使用血EOS占白细胞总数的百分比或绝对值(cells/ μ L)这两种定量方法的结果一致^[4-7]。由于血标本更易获得,因此在临床实践中血EOS水平常作为气道嗜酸性粒细胞的替代标志物^[8]。

现回顾性分析合肥市第三人民医院不同血EOS水平慢阻肺急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)病人的临床特征、实验室检查结果、住院时间及糖皮质激素治疗反应性,探讨血EOS在AECOPD的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月1日至2019年5月31日合肥市第三人民医院呼吸内科住院诊断为AECOPD的197例病人为研究对象。纳入标准:符合2018年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)发布的诊断标准^[9]。排除标准:(1)神志不清、无法正常沟通或需机械通气者;(2)合并支气管哮喘、哮喘-慢阻肺重叠综合征、过敏性鼻炎等过敏性疾病及有外周嗜酸性粒细胞增高的其它疾病;(3)其它严重呼吸系统疾病如活动性肺结核、间质性肺病、肺脓肿等;(4)严重的心功能不全者;(5)自动出院者;(6)入院前48 h内曾口服或静脉使用糖皮质激素者。

将符合条件的病人根据嗜酸性粒细胞百分比(EOS%)分为两组:阴性组, EOS% < 2%; 阳性组, EOS% \geq 2%。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 观察指标与方法 此研究为回顾性研究,诊疗方案均依据病人病情和GOLD指南^[9],与血EOS水平无关。对病人的基本情况、GOLD分级(根据入院前3个月内稳定期肺功能或住院期间治疗好转后肺功能检查结果)、合并症、入院当天和治疗第7天(住院时间少于7 d者记录出院当天)慢阻肺评估测试(CAT)分值及改良英国研究理事会呼吸困难指数(mMRC)分值、入院24 h内血常规中EOS%及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体水平、住院时间(d)及住院期间糖皮质激素

用量进行资料统计。激素包括雾化吸入用布地奈德混悬剂、口服强的松以及静脉甲泼尼龙琥珀酸钠针,激素用量用静脉甲泼尼龙琥珀酸钠针等效剂量表示,按照8 mg雾化吸入用布地奈德^[10]或50 mg口服强的松等效于40 mg静脉甲泼尼龙进行换算。对比使用糖皮质激素病人组间、组内治疗反应差异,治疗反应性以治疗第7天CAT分值较入院当天改善(Δ CAT) \geq 2分为最小临床重要差异值(Minimum Clinically Important Difference, MCID)^[11],同时住院时间(d)亦为评估指标。肺功能检测采用德国耶格公司生产的Master Screen系列肺功能仪,血常规指标检测采用迈瑞BC-6900全自动血常规检测仪,血CRP检测采用西门子全自动生化分析仪ADVIA2400, D-二聚体检测采用Sysmex CA7000全自动凝血分析仪。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0软件和GraphPad PRISM 5软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料采用例(%)表示。计量资料的组间差异比较采用 t 检验,方差不齐以及非正态分布数据采用Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料的组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人临床特征比较 共纳入病人197例,两组病人在年龄、性别、病程、吸烟史、吸烟指数及常见合并症(心血管疾病、脑部相关疾病、糖尿病、肺癌)等方面的比较差异无统计学意义。与阴性组比较,阳性组入院CAT、入院第7天CAT、入院mMRC更低, GOLD II级病人分布更多, III级者更少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 实验室检查结果比较 两组病人的血EOS%、CRP、NLR水平差异有统计学意义,阳性组CRP、NLR水平更低($P < 0.001$), D-二聚体水平差异无统计学意义。见表2、图1。

2.3 住院时间及治疗反应性比较 两组病人的住院时间、急性加重时糖皮质激素用量及 Δ CAT的差异有统计学意义,与阴性组相比,阳性组病人住院天数短($P < 0.05$),见图2。激素用量少, Δ CAT \geq 2分者多($P = 0.003$)。见表3。两组中使用激素的病人共178例,阴性组129例,阳性组49例,激素治疗后 Δ CAT \geq 2分者阴性组(104例)大于阳性组(47例)($\chi^2 = 6.459$, $P = 0.011$),住院时间差异有统计学意义。

3 讨论

慢阻肺是一种异质性疾病,不同病人具有不同的临床和病理生理特征,可以对病人进行表型鉴定从而采取相应的靶向治疗策略。近年来EOS作为慢阻肺的生物标志物备受关注,其对于稳定期治疗

表1 慢阻肺急性加重期病人197例一般资料比较

临床特征	阴性组 (n=138)	阳性组 (n=59)	$t(\chi^2)$ [U_c]值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	75.0 \pm 7.5	77.0 \pm 7.2	1.705	0.090
男性/例(%)	115(83.3)	49(83.0)	(0.002)	0.961
病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	15.2 \pm 10.7	14.4 \pm 9.7	-0.325	0.745
吸烟史/例(%)	112(81.2)	44(89.8)	(1.087)	0.297
吸烟指数/(包/年, $\bar{x} \pm s$)	33.7 \pm 25.0	31.9 \pm 28.2	0.808	0.419
入院CAT/ $\bar{x} \pm s$	25.0 \pm 4.0	21.0 \pm 5.0	5.445	0.000
入院第7天CAT/ $\bar{x} \pm s$	22.0 \pm 5.0	16.0 \pm 6.0	6.890	0.000
入院mMRC/M(P_{25}, P_{75})	3(1, 4)	3(1, 4)	[2.170]	0.030
GOLD分级/例(%)			(17.087)	0.001
I	1(0.7)	1(1.7)		
II	20(14.5)	24(40.7)		
III	61(44.2)	17(28.8)		
IV	56(40.6)	17(28.8)		
合并症/例(%)				
心血管疾病	67(48.6)	37(62.7)	(3.326)	0.068
脑部相关疾病	35(25.4)	23(39.0)	(3.691)	0.055
糖尿病	10(7.25)	6(10.2)	(0.473)	0.491
肺癌	9(6.52)	1(1.69)	(1.998)	0.157

注: CAT为慢性阻塞性肺病评估测试, mMRC为改良呼吸困难指数, GOLD分级为评价慢性阻塞性肺病的分级标准。

表2 慢阻肺急性加重期病人197例实验室检验结果比较/M(P_{25}, P_{75})

组别	例数	EOS/%	CRP/(mg/L)	NLR/%	D-二聚体/ (mg/L)
阴性组	138	0.36(0.00, 1.90)	78.89(0.35, 799.16)	9.56(1.28, 62.18)	0.59(0.07, 4.41)
阳性组	59	3.80(2.00, 13.30)	25.63(0.34, 467.66)	3.99(1.05, 13.41)	0.92(0.05, 5.58)
U_c 值		11.274	4.851	6.546	1.584
P值		0.000	0.000	0.000	0.113

注: EOS为嗜酸性粒细胞, CRP为C-反应蛋白, NLR为中性粒细胞/淋巴细胞比值。

药物选择的指导价值已被纳入最新GOLD指南^[12]。我们的研究主要涉及血EOS对AECOPD病人细菌

感染水平和激素治疗反应的预测。

通过分析入组病人的数据发现, 血EOS \geq 2% 白细胞计数的病人比例占29.9%, 低于国外研究报道结果^[1], 这还需要更大规模人群来进行验证。血EOS \geq 2%的病人入院当天和第7 dCAT评分、mMRC评分低, GOLD分级II级者分布更多, 两组病人的性别、年龄、吸烟指数、病程及合并症等临床特征差异无显著性, 这与国外报道结果^[1]一致, 血EOS 2%的病人病情相对较轻, FEV1更高、SGRQ和mMRC评分更低。阳性组感染相关指标(CRP、NLR^[13])更低, 激素用量更少, 经治疗后 Δ CAT \geq 2分者更多, 症状改善更明显, 住院时间更短, 两组中使用激素治疗的病人进行比较, 阳性组症状改善仍更明显, 这表明慢阻肺急性加重EOS表型的病人细菌感染水平更低, 对糖皮质激素治疗的反应性更好。阴性组病人感染相关指标更高, 可能主要是细菌感染诱发急性加重。

慢阻肺病情恶化通常与中性粒细胞增多和气道EOS炎症有关, 不同个体对糖皮质激素的治疗反应存在异质性, 不是所有急性加重病人都能通过糖皮质激素治疗获益。不当使用糖皮质激素可导致并发症(如皮质功能亢进综合征、诱发或加重感染、高血压、糖尿病、骨质疏松等)发生风险增加, 尤其是对于老年病人。血EOS计数可以预测慢阻肺病人糖皮质激素的治疗反应, 还可作为住院时间的独立预测因子^[14-15]。Umme Kolsum等^[16]对痰进行定量聚合酶链反应来检测潜在致病微生物, 结果发现细菌感染与EOS计数呈负相关, EOS计数较低的个体有较高水平的细菌感染, 伴有相关的气道中性粒细胞性炎症^[17], 可能会对糖皮质激素的治疗反应不佳^[18-19]。不规范的使用激素有可能诱发或加重感染, 疗效差, 住院时间延长, 但在我们的研究中两组中使用激素病人的住院时间差异无统计学意义, 这可能还需要更大样本进行长期前瞻性的研究。

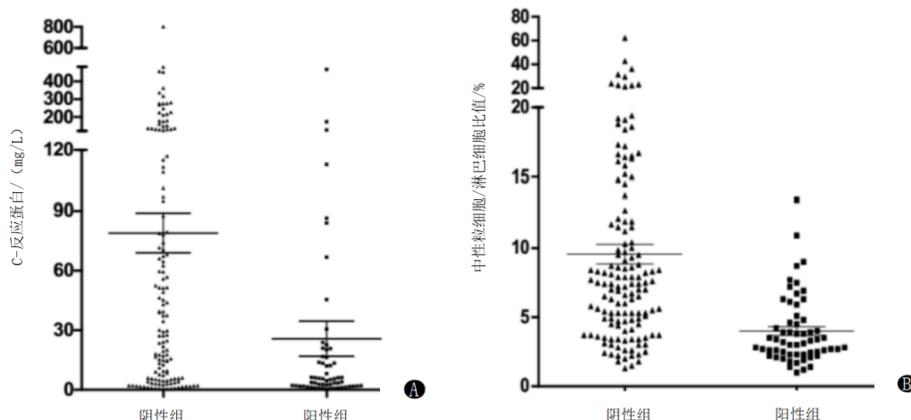


图1 慢阻肺急性加重期病人197例血C-反应蛋白(A)与中性粒细胞/淋巴细胞比值(B)水平比较

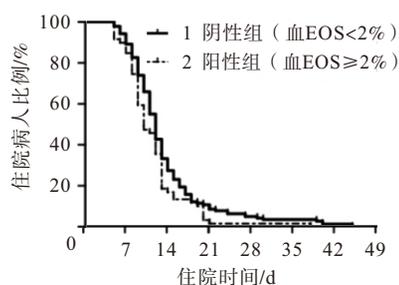


图2 慢阻肺急性加重期病人197例住院天数比较

表3 慢阻肺急性加重期病人住院时间及治疗反应性的比较

组别	例数	住院时间/[d, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	激素用量/ (mg, $\bar{x} \pm s$)	Δ CAT ≥ 2 分/例(%)
阴性组	138	13.6(5, 45)	351 \pm 301	111(80.4)
阳性组	59	10.9(5, 38)	181 \pm 200	57(96.6)
<i>t</i> (<i>Uc</i>) [χ^2]值		(1.982)	4.661	[8.614]
<i>P</i> 值		0.047	0.000	0.003

注： Δ CAT为治疗第7天CAT分值较入院当天改善差异值。

由于部分病人出院时间不满1年,随访时间不长,死亡事件发生少,暂未对再住院率及病死率进行统计分析,后期可设计合理的相关研究来探讨慢阻肺急性加重EOS表型的临床转归及潜在机制。

综上所述,慢阻肺急性加重EOS表型疾病严重程度相对较轻,细菌感染水平较低,对糖皮质激素治疗的反应性更好,住院时间更短。在慢阻肺急性加重期可以通过嗜酸性粒细胞水平预测细菌感染水平及糖皮质激素的治疗反应,针对EOS表型进行靶向皮质类固醇治疗有可能减少药物的不当使用,增大治疗获益风险比。

参考文献

- [1] SINGH D, KOLSUM U, BRIGHTLING CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics [J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1697-1700.
- [2] HASEGAWA K, CAMARGO CA JR. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD [J]. Respirology, 2016, 21(4): 761-764.
- [3] KIM VL, COOMBS NA, STAPLES KJ, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort [J/OL]. Eur Respir J, 2017, 50(4): 13993003. DOI: 10.1183/13993003.00853-2017.
- [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 Respir Med, 2015, 3(6): 435-442.
- [5] PAVORD ID, LETTIS S, LOCANTORE N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD [J]. Thorax, 2016, 71(2): 118-125.
- [6] 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 Respir Med, 2016, 4(9): 731-741.
- [7] TASHKIN DP, WECHSLER ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 335-349.
- [8] NEGEWO NA, MCDONALD VM, BAINES KJ, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 1495-1504.
- [9] GOLD executive committee, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 REPORT) [EB/OL]. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
- [10] SUN X, HE Z, ZHANG J, et al. Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 31: 111-116.
- [11] KON SS, CANAVAN JL, JONES SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(3): 195-203.
- [12] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [EB/OL]. [2019-11-7]. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
- [13] ILIAZ S, ILIAZ R, ORTAKOYLU G, et al. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis [J]. Ann Thorac Med, 2014, 9(4): 232-235.
- [14] 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.
- [15] SERAFINO-AGRUSA L, SCICILIONE N, SPATAFORA M, et al. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 37: 89-94.
- [16] KOLSUM U, DONALDSON GC, SINGH R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 88.
- [17] BAFADHEL M, HALDAR K, BARKER B, et al. Airway bacteria measured by quantitative polymerase chain reaction and culture in patients with stable COPD: relationship with neutrophilic airway inflammation, exacerbation frequency, and lung function [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1075-1083.
- [18] SINGH D, SIEW L, CHRISTENSEN J, et al. Oral and inhaled p38 MAPK inhibitors: effects on inhaled LPS challenge in healthy subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(10): 1175-1184.
- [19] WANG M, GAO P, WU X, et al. Impaired anti-inflammatory action of glucocorticoid in neutrophil from patients with steroid-resistant asthma [J]. Respir Res, 2016, 17(1): 153.

(收稿日期:2019-09-23,修回日期:2019-11-10)