·综 述·

嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病中的临床研究进展

史 莹，谷 伟*
（南京市第一医院，南京医科大学附属南京医院呼吸科，南京 210006）

摘要：慢性阻塞性肺疾病（COPD）的治疗近年来取得了很大的进展，如何筛选适合使用糖皮质激素的人群是临床面临的重要问题。糖皮质激素使嗜酸性粒细胞增多的 COPD 患者获益逐渐得到关注。本文综述相关研究进展，以期为临床诊疗提供参考。

关键词：慢性阻塞性肺疾病（COPD）；嗜酸性粒细胞；糖皮质激素
中图分类号：R563；R974 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)01-0006-03
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.002

Clinical research of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease

SHI Ying, GU Wei*
(*Department of Respiratory, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China*)

Abstract: The clinical treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has achieve a great progress in recent years. However, regarding to the use of glucocorticoids is still an important issue. Recent clinical studies on eosinophils in COPD have found that the COPD patients with eosinophilia can benefit from glucocorticoids. This review provides a reference for COPD's clinical diagnosis and its treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); eosinophils; glucocorticoid

慢性阻塞性肺疾病（COPD）已成为广泛影响我国居民健康的主要慢性疾病之一，具有较高的致病、致残及致死性。其患病人数多，40 岁及以上人群 COPD 患病率为 9.9%，造成沉重的社会经济负担[1-2]。COPD 稳定期的治疗对改善 COPD 患者生活质量及预防 COPD 急性加重具有重要作用，但目前 COPD 稳定期药物的使用仍存在一些问题。

嗜酸性粒细胞是外周血中一种多功能的白细胞，在外周血中比例高达 4%，可作为抗原提呈细胞调节免疫功能，能促进或抑制机体炎性细胞因子的表达[3]。近年来国际上针对嗜酸性粒细胞在 COPD 中的作用进行了临床研究，本文对相关研究进展作简要综述。

1 吸入型糖皮质激素（ICS）在慢性阻塞性肺疾病患者应用中的争议

COPD 确诊后应根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）指南对患者进行病情分级，继而制定相应的治疗方案。ICS ＋长效 β_2 受体激动剂（LABA）在过去被认为能减少 COPD 急性加重发生的次数，同时改善患者生活质量和肺功能，因此被广泛用于 COPD 患者稳定期的治疗。然而近年来，这一观点受到越来越多的质疑。

收稿日期：2017-09-22；**修回日期：**2017-12-12
作者简介：史 莹，主治医师，主要从事慢性气道炎症性疾病的研究。
通信作者：谷 伟，科主任，主任医师，主要从事慢性气道疾病及肺癌的研究。
基金项目：南京市医学科技发展项目（编号：JQX16028）。

近来发现 ICS 联合 LABA 治疗并不能减缓一秒钟用力呼气容积（FEV_1）的年下降率[4]。WISDOM 研究证实，对于重度和极重度 COPD 患者，撤除 ICS 治疗并没有增加其中至重度急性加重的风险，仅引起肺功能和健康相关生存质量稍下降[5]。还有研究认为，ICS/LABA 联合治疗 COPD 并不能减少重度急性加重的发生，甚至随着 ICS 使用剂量的增加，可能导致肺炎的发生风险增加[6]。因此通过何种方式选择能从 ICS 中获益的 COPD 患者是一个亟待解决的问题。

2　吸入型糖皮质激素对嗜酸性粒细胞增高的慢性阻塞性肺疾病患者的获益

嗜酸性粒细胞增高的 COPD 人群约占 COPD 患者总数的 5% ～ 15%，甚至更多。嗜酸性粒细胞气道炎症的存在表明了其病理生理机制与哮喘有相似之处。在既往有急性加重病史的中、重度 COPD 患者人群中，单用 LABA 的患者急性加重年发生率随基线血嗜酸性粒细胞计数的升高而增加。在血嗜酸性粒细胞计数≥ 2% 的患者中，ICS 联合 LABA 较单用 LABA 可使急性加重年发生率显著降低 29%。血嗜酸性粒细胞增多与嗜酸性粒细胞气道炎症存在相关性[7-8]。高血嗜酸性粒细胞计数（≥ 2%）COPD 患者使用糖皮质激素可显著延缓肺功能下降[9]。借助嗜酸性粒细胞计数对目标患者进行有针对性的 ICS 治疗，有望改善获益风险比。血嗜酸性粒细胞计数可作为预测 ICS 治疗应答的生物标记物。

3　血嗜酸性粒细胞计数在慢性阻塞性肺疾病患者中的稳定性研究

血嗜酸性粒细胞水平受多种因素影响，如昼夜变化、运动及应用糖皮质激素等[10-11]。之前已有研究报道了 ICS 和口服糖皮质激素对 COPD 患者血嗜酸性粒细胞影响的数据。ICS 对外周血嗜酸性粒细胞水平有轻微的影响，这种影响似乎并不影响根据临界（cut-off）值将患者进行分层的结果。口服糖皮质激素可降低外周血嗜酸性粒细胞水平，但停药后嗜酸性粒细胞水平很快恢复到基线水平。研究发现在 COPD 稳定期进行单次嗜酸性粒细胞计数即足以将患者分类[12]。然而，应该注意的是，对于嗜酸性粒细胞计数均值特别接近阈值的患者，建议对嗜酸性粒细胞进行第二次测量，且两次测量需间隔至少 14 d，二次测量将显著提高正确分类的概率。

4　血嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺疾病患者细菌负荷的关系

细菌感染将导致 COPD 患者肺内存在中性粒细胞炎症[13-14]，这种炎症对糖皮质激素反应差[15-16]。通过对 COPD 患者稳定期及急性加重期的痰液检测潜在病原微生物（PPM，包括流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎支原体）发现，在稳定期时，与 PPM 阴性样本相比，PPM 阳性患者痰中嗜酸性粒细胞百分比显著降低，血液中嗜酸性粒细胞计数无显著差别。加重期间 PPM 阳性的患者血液嗜酸性粒细胞计数显著降低，而 PPM 阴性患者血液嗜酸性粒细胞没有变化。COPD 患者痰液细菌负荷量和嗜酸性粒细胞计数之间存在负相关关系。细菌感染可能通过改变中性粒细胞和嗜酸性粒细胞炎症的状况而影响患者对皮质激素的反应，嗜酸性粒细胞增高的患者对糖皮质激素反应性好可能是与其细菌感染水平低有关[17]。

5　慢性阻塞性肺疾病急性加重患者痰中嗜酸性粒细胞与呼出气一氧化氮的关系

气道嗜酸性粒细胞炎症可以通过呼出气一氧化氮（FeNO）来测定，在 COPD 急性加重期患者中，痰中嗜酸性粒细胞增多（≥ 2.5%）的患者具有较高的 FeNO 水平和较高的血嗜酸性粒细胞百分比。FeNO ≥ 32 ppb 的患者，痰中嗜酸性粒细胞百分比较高。诱导痰中的嗜酸性粒细胞与 FeNO 水平和血嗜酸性粒细胞百分比呈正相关。患者 FeNO 水平和血嗜酸性粒细胞百分比之间没有关系。通过血嗜酸性粒细胞百分比预测 COPD 急性加重期患者痰嗜酸性粒细胞增多的 cut-off 值为 0.65%。通过 FeNO 水平预测 COPD 急性加重期患者痰嗜酸性粒细胞增

多的 cut-off 值为 17.5 ppb。提示，FeNO 水平和血嗜酸性粒细胞百分比可用于诊断嗜酸性粒细胞性的 COPD 急性加重患者[18]。

6 小结

目前现有的多项研究结果提示，血嗜酸性粒细胞可指导 COPD 患者合理选用 ICS 治疗，可使 COPD 患者获得更佳的临床预后。深入了解嗜酸性粒细胞在 COPD 病程中的作用、及时跟踪临床研究进展有助于为临床展开 COPD 的精准治疗提供更多依据。

参考文献：

[1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.

[2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e442-e442.

[3] Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation[J]. Clin Exp Allergy, 2000, 30(Suppl 1): S22-S27.

[4] Yang IA, Shaw JG, Goddard JR, *et al*. Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy[J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10(3): 339-350.

[5] Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, *et al*. WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD[J]. N Engl J Med, 2014, 371(14): 1285-1294.

[6] Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, *et al*. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(1): 27-34.

[7] Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, *et al*. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(4): 523-525.

[8] Brusselle GG, Bracke K, Lahousse L. Targeted therapy with inhaled corticosteroids in COPD according to blood eosinophil counts[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(6): 416-417.

[9] Barnes NC, Sharma R, Lettis S, *et al*. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD[J]. Eur Respir J, 2016, 47(5): 1374-1382.

[10] Winkel P, Statland BE, Saunders AM, *et al*. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers[J]. Am J Clin Pathol, 1981, 75(5): 693-700.

[11] Szefler SJ, Wenzel S, Brown R, *et al*. Asthma outcomes: biomarkers[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(3 Suppl): S9-S23.

[12] Kreindler JL, Watkins ML, Lettis S, *et al*. Effect of inhaled corticosteroids on blood eosinophil count in steroid-naïve patients with COPD[J]. Br Med J Open Respir Res, 2016, 3(1): e000151-e000151.

[13] Soler N, Ewig S, Torres A, *et al*. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 1999, 14(5): 1015-1022.

[14] 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.

[15] Boorsma M, Lutter R, van de Pol MA, *et al*. Long-term effects of budesonide on inflammatory status in COPD[J]. COPD, 2008, 5(2): 97-104.

[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): 88-88.

[17] Donohue JF, Herje N, Crater G, *et al*. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9(7): 745-751.

[18] Gao J, Zhang M, Zhou L, *et al*. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12(4): 1287-1293.

（责任编辑：王 佳）