

嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病中的临床研究进展

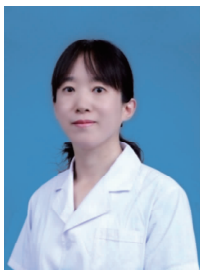
黄可, 杨汀

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划培育项目(编号:91643115)

作者单位: 100029 北京,中日友好医院呼吸与危重症医学科,国家呼吸疾病临床医学研究中心

作者简介: 黄可(1991-),男,医学博士,住院医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊治。E-mail:huangke@pku.edu.cn

通讯作者: 杨汀(1968-),女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊治及呼吸康复。E-mail:dryangting@qq.com



杨汀,女,汉族,临床医学博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师。现任中日医院呼吸中心临床诊察部主任兼呼吸与危重症医学科三部副主任。中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病专业组委员,中华预防医学会慢病预防与控制分会青年委员会委员,北京医学会临床流行病学和循证医学分会委员,中国残疾人康复协会肺康复专业委员会委员,中国基层呼吸疾病防治联盟秘书长。受邀任《BMJ·中文版》、《国际呼吸》、《内科理论与实践》、《中国医刊》、《中国临床医生》、《中国医药》等杂志编委。承担国家自然科学基金重大研究计划1项,作为第一完成人承担国际合作和北京市科委、首发基金、北京市优秀人才等省部级课题4项,作为骨干参加国家“十一五”、“十二五”,卫生部行业科研专项等国家和省部级课题8项。发表论文30余篇,获得发明专利2项。擅长慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、慢性气道性疾病、间质性肺疾病等诊疗。研究方向为慢性阻塞性肺疾病及呼吸康复。

[摘要] 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)患者中的作用近年来备受关注。研究发现在部分慢阻肺稳定期和急性加重期患者的循环血、气道、肺组织中均可发现嗜酸性粒细胞增高。近期的研究显示嗜酸性粒细胞与慢阻肺患者急性加重风险升高、病死率升高、肺功能下降有关,并可预测慢阻肺患者对糖皮质激素的治疗反应。该文主要综述嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者中作为生物标志物的研究进展。

[关键词] 嗜酸性粒细胞; 慢性阻塞性肺疾病; 糖皮质激素

[中图分类号] R 563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0018-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.05

Clinical research progress of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease HUANG Ke, YANG Ting.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100029, China

[Abstract] The role of eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) has attracted much attention in recent years. Researchers have found that eosinophils are elevated in blood, airway and lung tissues in both stable and acute exacerbated COPD patients. Recent studies have showed that eosinophils are associated with the risk of acute exacerbation, mortality and lung function decline, and that eosinophils can predict the therapeutic response to glucocorticoids in patients with COPD. This review focuses on the research progress of eosinophils as a biomarker in COPD.

[Key words] Eosinophil; Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Glucocorticoids

嗜酸性粒细胞是骨髓产生的一种固有免疫细胞,通过循环血迁移到全身脏器发挥作用。健康人体中含嗜酸性粒细胞较多的组织主要为胃肠道和胸

腺,在疾病状态下,嗜酸性粒细胞可聚集在组织中,通过分泌细胞因子、趋化因子和脱颗粒反应参与到炎症反应过程中。通常认为嗜酸性粒细胞在过敏性

疾病和寄生虫感染中发挥重要作用,但嗜酸性粒细胞性炎症在人体免疫反应中的详尽机制尚未被充分研究。既往认为慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是一种以中性粒细胞性炎症为主的慢性气道炎症性疾病,但近年研究发现部分慢阻肺患者循环血嗜酸性粒细胞升高,且与慢阻肺急性加重期和稳定期患者对糖皮质激素的治疗反应有关,因此关于嗜酸性粒细胞在慢性呼吸疾病,尤其是在慢阻肺中的作用备受关注。本综述主要关注嗜酸性粒细胞在慢阻肺中的临床研究证据。

1 嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者中的稳定性

生物标志物是指能够预测或影响疾病的发生或预后,并能够从机体或其产物中被检测到的物质、结构或理化过程。生物标志物检测必须具有可重复性。循环血嗜酸性粒细胞和诱导痰嗜酸性粒细胞均可作为慢阻肺的生物标志物。研究发现诱导痰嗜酸性粒细胞计数的可重复性不高,在2周内组内相关系数为0.63,而在12周内组内相关系数为0.49^[1,2]。循环血嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者中的稳定性研究较少。ECLIPSE研究将慢阻肺患者循环血嗜酸性粒细胞比例以2%分为两组,在3年期间每年进行1次循环血嗜酸性粒细胞检测,发现仅51%患者在3次检测中持续保持在2%以上或持续保持在2%以下^[3]。在另外一项前瞻性队列研究Leicester MRC慢阻肺研究中,在3个月内循环血嗜酸性粒细胞检测的组内相关系数为0.79,约65%的慢阻肺患者循环血嗜酸性粒细胞水平持续在400/ μl 左右^[4,5]。这提示循环血嗜酸性粒细胞稳定性优于诱导痰嗜酸性粒细胞。目前研究虽然证实循环血嗜酸性粒细胞水平能够作为慢阻肺的生物标志物,但是多项研究所采用的嗜酸性粒细胞切值均在实验室检查正常参考范围内。这是由于实验室检测正常值是从健康人群中获得的,而研究显示在多达40%的健康人中存在特异性的证据^[6]。另一项研究发现在健康成人中循环血嗜酸性粒细胞平均值(95%上限)为190(420)/ μl ,而在另一群排除了特异性体质(自我报告或IgE升高)的人群中,循环血嗜酸性粒细胞水平为150(270)/ μl ^[7]。这提示虽然研究发现有价值的嗜酸性粒细胞水平可能在正常范围内,但如果排除特异性参考人群后,可能会超过正常上限。在特异性人群和非特异性人群中分别建立嗜酸性粒细胞正常参考水平,有助于在将来将嗜酸性粒细胞更好地应用到慢阻肺患者的诊疗评价中。

2 循环血嗜酸性粒细胞与慢阻肺的临床预后

慢阻肺患者在疾病自然病程中,其气流受限和肺功能下降呈进行性发展,间断发生的急性加重事件导致肺功能进一步恶化和患者临床死亡。多项临床研究探讨了循环血嗜酸性粒细胞水平与慢阻肺患者临床预后的关系。在一项历时最久的大规模研究中,Hospers等^[8-10]发现循环血嗜酸性粒细胞增加($\geq 275/\mu\text{l}$)是全因死亡率增加的独立危险因素,与心血管疾病病死率增加相关,且慢阻肺特异性病死率亦升高。针对哥本哈根的人群研究发现,循环血嗜酸性粒细胞水平超过340/ μl 患者发生急性加重风险升高,且发生严重急性加重的风险升高近2倍^[11]。ISOLDE研究是一项在慢阻肺患者中比较氟替卡松吸入治疗与安慰剂在延缓肺功能下降有效性的随机对照临床实验,研究结果虽然未发现两组慢阻肺患者肺功能下降有差异,但在入组时循环血嗜酸性粒细胞水平达到或超过2%的慢阻肺患者中,吸入糖皮质激素较安慰剂更能够延缓肺功能下降^[12]。在一项回顾性研究中发现,循环血嗜酸性粒细胞水平达到或超过2%的慢阻肺患者,与循环血嗜酸性粒细胞水平 $< 2\%$ 慢阻肺患者相比,其肺功能呈加速下降^[13]。

3 嗜酸性粒细胞与慢阻肺稳定期吸入性糖皮质激素治疗

早期研究显示,气道嗜酸性粒细胞增加与慢性支气管炎患者对糖皮质激素治疗反应有关,随后的研究也证实血嗜酸性粒细胞增加或有嗜酸性粒细胞性痰栓的患者在使用糖皮质激素治疗时,其肺功能、症状、活动耐力方面获益更多^[14]。同样的研究结果在诱导痰嗜酸性粒细胞超过3%的慢阻肺患者中也反复被证实^[15-17]。在另外一项研究中,研究使用大剂量吸入糖皮质激素使慢阻肺患者诱导痰嗜酸性粒细胞水平恢复正常,并与接受普通剂量吸入药物的慢阻肺患者对比,发现其严重急性加重风险显著降低^[18]。目前在世界范围内,吸入糖皮质激素已经被广泛用于改善慢阻肺患者的预后,并且有许多研究探讨了吸入糖皮质激素对于延缓肺功能下降,减少急性加重事件,降低病死率的影响^[19-27]。这其中部分研究未发现吸入糖皮质激素能够改善其主要研究结局,如ISOLDE研究^[24]、INSPIRE研究^[25]、TORCH研究^[26]和SUMMIT研究^[27]。还有部分研究发现慢阻肺患者接受吸入糖皮质激素治疗后升高了其肺炎发生率,而严重肺炎的发生风险升高69%^[28-30]。为了降低长期使用吸入糖皮质激素的风险,研究者在事后分析(post-hoc analysis)中希望能够寻找到预

测对吸入糖皮质激素有较好疗效的指标,最后发现将循环血嗜酸性粒细胞切值设为 2% 或 300/μl 时患者能够从吸入糖皮质激素治疗中获益^[31~34]。这些回顾性分析所获的结果尚需要经过前瞻性临床研究验证,并且选择嗜酸性粒细胞相对水平还是绝对水平更能够识别出可能从吸入糖皮质激素治疗中获益的慢阻肺患者尚无统一共识。但是这些研究均提示循环血嗜酸性粒细胞升高的慢阻肺患者急性加重风险高,吸入糖皮质激素可降低急性加重风险,且随着嗜酸性粒细胞水平升高,接受吸入糖皮质激素治疗者获益越多。

4 嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重期全身糖皮质激素治疗

目前慢阻肺急性加重定义以症状学为主要标准^[35],但慢阻肺急性加重事件具有异质性,急性加重患者气道炎症可能以 Th2 型免疫反应炎症为主,也可能以 Th1 型免疫反应炎症为主^[5]。这导致了以症状为标准的急性加重定义并不能将不同炎症反应类型的急性加重事件区分开来,从而限制了急性加重事件特异性生物标志物的寻找。在 Th2 型免疫反应为主的气道炎症中,气道白细胞介素-5 (IL-5) 水平升高,导致循环血和气道中嗜酸性粒细胞增加,这与临床研究发现部分急性加重患者的痰和肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞增加相符^[36,37]。一项前瞻性研究评估了循环血嗜酸性粒细胞水平(2%)对口服糖皮质激素治疗慢阻肺急性加重效果的影响,结果发现嗜酸性粒细胞升高的患者症状恢复更快,治疗失败率更低^[4]。在一项荟萃分析中发现,嗜酸性粒细胞升高的慢阻肺急性加重患者不使用口服泼尼松治疗与口服泼尼松治疗者相比,前者治疗失败率更高(66% vs 11%)^[38]。因急性加重入院时循环血嗜酸性粒细胞水平超过 2% 的患者,其全因死亡率、慢阻肺相关再入院率、平均住院日均显著升高^[39,40]。

5 嗜酸性粒细胞与慢阻肺治疗的临床实践

以上的研究显示了在稳定期患者中,循环血嗜酸性粒细胞与慢阻肺患者病死率和急性加重风险相关,而在急性加重患者中,循环血嗜酸性粒细胞升高提示预后不良,能够预测再次入院、平均住院日、对全身糖皮质激素治疗反应和病死率。但由于慢阻肺患者异质性较强,单一指标如嗜酸性粒细胞无法准确预测所有患者的所有预后指标,因此将嗜酸性粒细胞水平、症状评估、肺功能评估、急性加重风险评估等指标综合应用可能是以后的研究方向。另外,尚需要开展大规模前瞻性临床研究来确认嗜酸性粒

细胞指导慢阻肺治疗的价值。在临床实践中,尚有几个因素限制了嗜酸性粒细胞在慢阻肺患者治疗中的应用。首先,关于选择嗜酸性粒细胞相对水平或绝对水平,尚无统一共识。其次,由于部分患者血嗜酸性粒细胞水平呈波动性,如何安排嗜酸性粒细胞检查的次数或时间间隔也无明确证据。对于嗜酸性粒细胞水平波动较大的患者,其临床特征和预后也缺乏深入的研究。最后,与临床治疗或预后相关最强的嗜酸性粒细胞切值水平也尚未确定。

6 结语

近年的研究显示嗜酸性粒细胞可能在慢阻肺炎症反应中发挥重要作用,尽管目前尚不清楚其具体机制,但是已有较多临床研究观察到嗜酸性粒细胞与慢阻肺急性加重风险升高有关,并能够预测糖皮质激素治疗的反应。但是,仍然需要前瞻性临床研究来明确嗜酸性粒细胞在指导慢阻肺治疗中的确切作用。

参考文献

- 1 Beeh KM, Beier J, Kornmann O, et al. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD[J]. Chest, 2003,123(3):778-783.
- 2 Brightling CE, Monterio W, Green RH, et al. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability[J]. Respir Med, 2001,95(12):999-1002.
- 3 Singh D, Kolsam U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics[J]. Eur Respir J, 2014,44(6):1697-1700.
- 4 Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,186(1):48-55.
- 5 Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,184(6):662-671.
- 6 Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre[J]. Eur Respir J, 1994,7(5):881-887.
- 7 Anand A, Ahmed O, Pavord ID, et al. Blood eosinophil counts in normal controls with no history of allergic disease[J]. Thorax, 2015, 70:A111.
- 8 Hoppers JJ, Rijcken P, Schouten JP, et al. Eosinophilia and positive skin tests predict cardiovascular mortality in a general population sample followed for 30 years[J]. Am J Epidemiol, 1999,150(5):482-491.
- 9 Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, et al. Eosinophilia is associated with increased all-cause mortality after a follow-up of 30 years in a general population sample[J]. Epidemiology, 2000,11(3):261-268.
- 10 Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample[J]. Am J Respir Crit Care

- Med, 1999,160(6):1869-1874.
- 11 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.
 - 12 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.
 - 13 Rogliani P, Puxeddu E, Ciapriani C, et al. The Time Course of Pulmonary Function Tests in COPD Patients with Different Levels of Blood Eosinophils [J]. *Biomed Res Int*, 2016,2016:4547953.
 - 14 Shim C, Stover DE, Williams MH Jr. Response to corticosteroids in chronic bronchitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1978,62(6):363-367.
 - 15 Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment [J]. *Eur Respir J*, 2006,27(5):964-971.
 - 16 Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998,158(5 Pt 1):1511-1517.
 - 17 Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2005,60(3):193-198.
 - 18 Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2007,29(5):906-913.
 - 19 Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016,388(10048):963-973.
 - 20 Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2003,22(6):912-919.
 - 21 Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2003,361(9356):449-456.
 - 22 Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2013,1(3):210-223.
 - 23 Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations [J]. *Respir Med*, 2014,108(8):1153-1162.
 - 24 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial [J]. *BMJ*, 2000,320(7245):1297-1303.
 - 25 Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008,177(1):19-26.
 - 26 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2007,356(8):775-789.
 - 27 Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016,387(10030):1817-1826.
 - 28 Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias [J]. *Thorax*, 2013,68(6):540-543.
 - 29 Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS) [J]. *BMJ*, 2013,346:f3306.
 - 30 Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia [J]. *Thorax*, 2013,68(11):1029-1036.
 - 31 Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2014,371(14):1285-1294.
 - 32 Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015,10:1015-1026.
 - 33 Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study [J]. *Lancet Respir Med*, 2013,1(1):51-60.
 - 34 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD [J]. *N Engl J Med*, 2016,374(23):2222-2234.
 - 35 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]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,195(5):557-582.
 - 36 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994,150(6 Pt 1):1646-1652.
 - 37 Bathoorn E, Liesker JJW, Postma DS, et al. Change in inflammation in out-patient COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009,4:101-109.
 - 38 Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis [J]. *Eur Respir J*, 2014,44(3):789-791.
 - 39 Couillard S, Larivée P, Courteau J, et al. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions [J]. *Chest*, 2017,151(2):366-373.
 - 40 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.