

不同炎症表型慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的临床特征及预后分析

祝雅静, 刘娟, 秦艳, 王丽君

作者单位: 江苏省苏北人民医院呼吸内科呼吸综合功能室, 扬州 225002
第一作者: 祝雅静, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 呼吸综合功能的研究。E-mail: zhuyajing19892018@163.com

[摘要] **目的** 分析不同炎症表型慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的临床特征及预后。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 4 月苏北人民医院呼吸内科收治的 255 例 AECOPD 患者的临床资料。根据患者入院首次外周血细胞计数结果,将其分为嗜酸粒细胞(EOS)组(87 例)、中性粒细胞组(92 例)、混合粒细胞组(30 例)和粒细胞缺乏组(46 例)。比较四组患者的临床特征及出院后 1 年内急性加重再入院率。**结果** 四组患者白细胞计数(WBC)、EOS 百分比(EOS%)、EOS、中性粒细胞百分比(NE%)、中性粒细胞(NE)、淋巴细胞百分比(LY%)、淋巴细胞(LY)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白蛋白(ALB)水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中性粒细胞组 WBC、NE%、NE、NLR、CRP、PCT 水平高于 EOS 组,EOS%、EOS、LY%、LY、ALB 水平低于 EOS 组;混合粒细胞组 WBC、NE%、NE、NLR 水平高于 EOS 组,LY%、LY、ALB 水平低于 EOS 组,EOS%、EOS 水平高于中性粒细胞组;粒细胞缺乏组 WBC、NE%、NE、NLR、PCT 水平低于中性粒细胞组与混合粒细胞组,LY%、LY 水平高于中性粒细胞组与混合粒细胞组,EOS%、EOS 水平低于 EOS 组与混合粒细胞组,CRP 水平低于中性粒细胞组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。四组患者肺功能指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中性粒细胞组第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁% pred)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)水平低于 EOS 组;粒细胞缺乏组 FEV₁% pred、FEV₁/FVC 水平高于中性粒细胞组,FEV₁/FVC 水平高于混合粒细胞组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。四组患者住院天数、静脉激素及抗生素使用率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中性粒细胞组住院天数大于 EOS 组,静脉激素使用率高于 EOS 组,抗生素使用率高于 EOS 组和粒细胞缺乏组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,急性加重再入院率由高到低依次为中性粒细胞组(61.06%)、混合粒细胞组(54.78%)、粒细胞缺乏组(45.23%)和 EOS 组(42.89%),log-rank 检验显示四组差异有统计学意义($\chi^2 = 10.816, P = 0.013$)。**结论** 基于外周血细胞计数的四种不同炎症表型的 AECOPD 患者在炎症指标水平、营养状况、肺功能、住院天数、治疗效果及预后等方面存在明显差异。中性粒细胞型 AECOPD 相比于 EOS 型 AECOPD 表现出更严重的临床特征,且出院后 1 年内急性加重再入院率更高。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 炎症表型; 外周血细胞计数; 临床特征; 预后
[中图分类号] R 256.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)03-0289-07
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.03.09

Analysis on clinical features and prognosis of the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients with different inflammatory phenotypes ZHU Yajing, LIU Juan, QIN Yan, WANG Lijun. *Respiratory Comprehensive Function Room, Department of Respiratory Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225002, China*

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical features and prognosis of the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD) patients with different inflammatory phenotypes. **Methods** The clinical data of 255 patients with AECOPD who were admitted to the Department of Respiratory Medicine of Northern Jiangsu People's Hospital from January 2021 to April 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into eosinophil(EOS) group(87 cases), neutrophil group(92 cases), mixed granulocyte group(30 cases) and agranulocytosis group(46 cases) according to their initial peripheral blood cell count results at admission. The clinical features and the readmission rates of the patients admitted to hospital for AECOPD within one year after discharge were compared among the four groups.

Results There were statistically significant differences in white blood cell count(WBC), EOS percentage(EOS%), EOS, neutrophil(NE) percentage(NE%), NE, lymphocyte(LY) percentage(LY%), LY, neutrophil count to lymphocyte count ratio(NLR), C-reactive protein(CRP), procalcitonin(PCT) and albumin(ALB) levels among the patients in the four groups($P < 0.05$). The neutrophil group had higher WBC, NE%, NE, NLR, CRP and PCT levels, and lower EOS%, EOS, LY%, LY and ALB levels compared with the EOS group. The mixed granulocyte group had higher WBC, NE%, NE and NLR levels, and lower LY%, LY and ALB levels than the EOS group, and the mixed granulocyte group had higher EOS% and EOS levels than the neutrophil group. Compared with the neutrophil group and the mixed granulocyte group, the agranulocytosis group had lower WBC, NE%, NE, NLR and PCT levels, and higher LY% and LY levels. EOS% and EOS levels in the agranulocytosis group were lower than those in the EOS group and the mixed granulocyte group, while CRP level in the agranulocytosis group was lower than that in the neutrophil group. The differences were statistically significant($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the pulmonary function indexes among the patients in the four groups($P < 0.05$). The neutrophil group had lower forced expiratory volume in one second as a percentage of the predicted value($FEV_1\%$ pred) and forced expiratory volume in one second(FEV_1)/forced vital capacity(FVC) levels than the EOS group. $FEV_1\%$ pred and FEV_1 /FVC levels in the agranulocytosis group were higher than those in the neutrophil group, while FEV_1 /FVC level in the agranulocytosis group was higher than that in the mixed granulocyte group. The differences were statistically significant($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the hospitalized days, utilization rates of intravenous corticosteroids and antibiotics among the patients in the four groups($P < 0.05$). The neutrophil group had more hospitalized days and higher utilization rate of intravenous corticosteroids than the EOS group, and the neutrophil group had higher utilization rate of antibiotics than the EOS group and the agranulocytosis group. The differences were statistically significant($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curves showed that the readmission rates of the patients admitted to hospital for AECOPD were ranked from high to low in the neutrophil group(61.06%), the mixed granulocyte group(54.78%), the agranulocytosis group(45.23%) and the EOS group(42.89%), and the log-rank test showed statistically significant differences among the 4 groups($\chi^2 = 10.816$, $P = 0.013$). **Conclusion** There are significant differences in inflammatory indicators, nutritional status, pulmonary function, hospitalized days, therapeutic effect and prognosis among the AECOPD patients with four different inflammatory phenotypes based on peripheral blood cell count. The AECOPD patients with neutrophilic type show more severe clinical features and have a higher rate of readmission to hospital for AECOPD within one year after discharge than those with eosinophilic type.

[**Key words**] Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Inflammatory phenotype; Peripheral blood cell count; Clinical feature; Prognosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种异质性肺部疾病,以慢性呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰、急性加重)为特征^[1-2]。COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)是 COPD 患者病程中常见的临床事件, COPD 患者平均每年发生 0.5 ~ 3.5 次急性加重^[3]。AECOPD 发病的核心机制是慢性气道炎症,多数以中性粒细胞(neutrophil, NE)浸润为主,但也有研究显示 20% ~ 40% 患者气道存在嗜酸粒细胞(eosinophil, EOS)增多^[4]。根据诱导痰细胞学检查结果, AECOPD 气道炎症表型分为 EOS 型、中性粒细胞型、混合粒细胞型及粒细胞缺乏型^[5],但是诱导痰细胞学检查对操作者的技术水平要求高,需要受试者高度配合^[6],可能诱发 AECOPD 患者气道平滑肌收缩,导致呼吸困难加重。外周血细胞计数具有操作简便、患者配合度好、价格低廉等优势,且与痰液和气道炎症水平有一定相

关性^[7],在 AECOPD 中被作为生物标志物进行外周血粒细胞分型。然而,既往多数研究^[6,8-9]广泛地将 AECOPD 气道炎症表型分成 EOS 型和非 EOS 型两类,对急性加重风险及预后评估的研究有限。鉴于此,本研究依据外周血细胞计数进行分组,比较四种不同炎症表型 AECOPD 患者的临床特征及急性加重风险,以更好地指导临床个体化、精准化诊疗。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 4 月苏北人民医院呼吸内科收治的 255 例 AECOPD 患者的临床资料。其中男 211 例,女 44 例,年龄 49 ~ 90(71.31 ± 7.49)岁。纳入标准:(1)年龄 ≥ 40 岁。(2)符合慢性阻塞性肺疾病全球倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)^[10]中关于 COPD 的诊断标准,吸入支气管舒张剂后第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(forced expiratory volume

in one second/forced vital capacity,FEV₁/FVC) <0.7。
(3)处于急性加重期,符合 AECOPD 的诊断标准^[11]。
(4)能配合完成肺功能检查。排除标准:(1)伴有其他肺部疾病,包括支气管哮喘、支气管扩张、间质性肺疾病、肺炎、肺结核、肺癌等。(2)患有可能影响血液 EOS 的疾病,包括过敏性疾病、寄生虫感染、自身免疫性疾病、血液系统疾病等。(3)近 1 个月内使用过糖皮质激素(口服或静脉)、抗生素或免疫抑制剂等。(4)合并恶性肿瘤或严重脏器疾病者。本研究获苏北人民医院医学伦理委员会批准(批号:2023ky273-1)。

1.2 分组标准 根据患者入院首次外周血细胞计数结果,并参照相关文献^[12]的分组标准,将研究对象分为 EOS 组[EOS 百分比(EOS%)>2%,87 例]、中性粒细胞组[白细胞计数(white blood cell count,WBC)>10×10⁹/L 或 NE 百分比(NE%)>70%,92 例]、混合粒细胞组(EOS%>2%且 WBC>10×10⁹/L 或 NE%>70%,30 例)、粒细胞缺乏组(不满足以上任意条件,46 例)。

1.3 资料收集 (1)通过医院电子病历系统收集患者的一般资料,包括性别、年龄、身高、体重、病程、吸烟情况以及基础疾病史(高血压、糖尿病、高脂血症)。体质指数(body mass index,BMI)=体重(kg)/身高(m)²;吸烟指数=每日吸烟支数×吸烟年数(支·年)。(2)患者入院 24 h 内采集肘静脉血,完善血细胞分析、凝血常规、炎症指标、营养指标等检查,记录血细胞计数,包括红细胞计数(red blood cell count,RBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、WBC、EOS%、EOS 计数、NE%、

NE 计数、淋巴细胞(lymphocyte,LY)百分比(LY%)、LY 计数、血小板(platelet,PLT)计数,计算中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(neutrophil count to lymphocyte count ratio,NLR),同时记录纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)、D-二聚体、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)、白蛋白(albumin,ALB),并在入院当日吸氧前采集动脉血进行血气分析,动脉血氧分压<60 mmHg 定义为呼吸衰竭。(3)患者入院病情稳定后尽早进行肺功能检查。采用德国耶格公司生产的 MASTER SCREEN 系列肺功能仪,重复测量 3 次,取最佳值,记录 FEV₁ 占预计值百分比(forced expiratory volume in one second as a percentage of the predicted value,FEV₁% pred)、FEV₁/FVC。再行支气管舒张试验,吸入沙丁胺醇气雾剂(英国葛兰素史克公司)400 μg,休息 15 min 后复查肺功能。(4)记录住院期间患者的临床特征,包括住院天数,呼吸衰竭发生率,吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids,ICS)、静脉激素及抗生素使用率。

1.4 综合治疗方法 患者入院后按照《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)》^[11]进行治疗,给予吸氧、止咳祛痰、解痉平喘,维持水、电解质平衡,抗感染,应用糖皮质激素等。患者经综合治疗后病情好转出院,住院期间无死亡病例。患者出院后均长期使用长效支气管舒张剂或联合使用 ICS 治疗,预防复发。四组 AECOPD 患者随访期间药物使用情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 四组 AECOPD 患者随访期间药物使用情况比较[n(%)]

组 别	例数	LAMA	LAMA + LABA	ICS + LABA	ICS + LABA + LAMA
EOS 组	87	19(21.84)	8(9.20)	35(40.23)	25(28.74)
中性粒细胞组	92	24(26.09)	10(10.87)	39(42.39)	19(20.65)
混合粒细胞组	30	7(23.34)	3(10.00)	10(33.33)	10(33.33)
粒细胞缺乏组	46	16(34.78)	9(19.57)	12(26.09)	9(19.57)
χ^2		2.745	3.411	3.986	3.426
P		0.433	0.333	0.263	0.330

注:LAMA 为长效抗胆碱能药物(long-acting antimuscarinic antagonists);LABA 为长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta 2-agonists)

1.5 随访方法 患者出院后均随访 1 年,通过电话、门诊等方式进行随访,每 3 个月至少随访 1 次,随访截止时间为 2023 年 4 月,以 1 年内发生急性加重而再次入院作为随访终点,以死亡、失访和随访结束仍无终点事件发生为删失数据。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差

($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。非正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2结果

BMI、病程、吸烟史、吸烟指数、基础疾病比较差异无

2.1四组患者一般资料比较

四组患者的性别、年龄、统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 四组患者一般资料比较[$(\bar{x}\pm s)$, $M(P_{25},P_{75})$, $n(\%)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)
		男	女			
EOS组	87	73(83.91)	14(16.09)	71.32±6.74	23.41±3.48	5.00(3.00,10.00)
中性粒细胞组	92	76(82.61)	16(17.39)	71.12±7.00	23.30±3.74	6.00(3.00,11.00)
混合粒细胞组	30	26(86.67)	4(13.33)	73.77±8.32	23.60±2.98	8.00(4.75,10.00)
粒细胞缺乏组	46	36(78.26)	10(21.74)	70.07±8.98	22.16±3.20	5.00(1.75,9.25)
$F/H\chi^2$		1.055		1.527	1.629	4.118
P		0.788		0.208	0.183	0.249

组别	例数	吸烟史	吸烟指数 (支·年)	基础疾病		
				高血压	糖尿病	高脂血症
EOS组	87	56(64.37)	350.00(0.00,800.00)	32(36.78)	15(17.24)	27(31.03)
中性粒细胞组	92	59(64.13)	460.00(0.00,900.00)	36(39.13)	9(9.78)	30(32.61)
混合粒细胞组	30	21(70.00)	380.00(0.00,1250.00)	12(40.00)	3(10.00)	8(26.67)
粒细胞缺乏组	46	32(69.57)	400.00(0.00,740.00)	15(32.61)	4(8.70)	13(28.26)
$F/H\chi^2$		0.718	1.016	0.668	3.239	0.520
P		0.869	0.797	0.881	0.356	0.915

2.2四组患者临床资料比较

四组患者WBC、EOS%、EOS、NE%、NE、LY%、LY、NLR、CRP、PCT、ALB比较差异有统计学意义($P<0.05$)。中性粒细胞组WBC、NE%、NE、NLR、CRP、PCT水平高于EOS组，EOS%、EOS、LY%、LY、ALB水平低于EOS组。混合粒细胞组WBC、NE%、NE、NLR水平高于EOS组，LY%、LY、ALB水平低于EOS组，EOS%、EOS水平高于中性粒细胞组。粒细胞缺乏组WBC、NE%、NE、NLR、PCT水平低于中性粒细胞组与混合粒细胞组，LY%、LY水平高于中性粒细胞组与混合粒细胞组，EOS%、EOS水平低于EOS组与混合粒细胞组，CRP水平低于中性粒细胞组，差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 四组患者临床资料比较[$(\bar{x}\pm s)$, $M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	血细胞分析					
		RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	EOS%	EOS ($\times 10^9/L$)	NE%
EOS组	87	4.46±0.55	136.49±16.03	5.83(4.84,7.18)	3.90(2.80,6.70)	0.25(0.16,0.37)	61.30(57.30,64.40)
中性粒细胞组	92	4.51±0.53	138.37±15.67	8.14(6.28,11.53) ^a	0.65(0.20,1.28) ^a	0.05(0.02,0.10) ^a	79.05(74.45,83.45) ^a
混合粒细胞组	30	4.31±0.57	131.77±16.75	7.24(6.25,8.79) ^a	3.00(2.28,3.63) ^b	0.23(0.18,0.31) ^b	74.70(71.60,77.30) ^a
粒细胞缺乏组	46	4.49±0.50	139.04±15.08	6.08(5.05,7.27) ^{bc}	1.25(0.60,1.60) ^{ac}	0.06(0.04,0.09) ^{ac}	63.15(58.80,66.83) ^{bc}
F/H		1.091	1.608	48.349	194.678	162.862	188.542
P		0.351	0.188	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	血细胞分析			
		NE($\times 10^9/L$)	LY%	LY($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
EOS组	87	3.57(2.80,4.58)	25.90(21.30,30.50)	1.44(1.17,1.88)	181.00(142.00,230.00)
中性粒细胞组	92	6.61(4.78,9.04) ^a	13.90(9.10,17.58) ^a	1.13(0.76,1.43) ^a	186.50(150.00,230.75)
混合粒细胞组	30	5.47(4.73,6.62) ^a	15.25(12.75,17.48) ^a	1.05(0.87,1.38) ^a	202.50(156.75,258.75)
粒细胞缺乏组	46	3.79(3.11,4.45) ^{bc}	26.55(22.80,32.20) ^{bc}	1.60(1.30,2.07) ^{bc}	186.00(151.50,218.25)
F/H		108.116	156.278	45.875	2.379
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.498

组别	例数	凝血常规		炎症指标		营养指标
		FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	ALB(g/L)
EOS组	87	3.27(2.64,4.00)	0.34(0.22,0.60)	5.22(3.29,10.71)	0.06(0.05,0.09)	41.33±4.48
中性粒细胞组	92	3.69(2.86,4.95)	0.40(0.26,1.00)	14.20(7.00,59.11) ^a	0.09(0.06,0.16) ^a	39.15±4.50 ^a
混合粒细胞组	30	3.11(2.64,4.29)	0.34(0.22,0.62)	10.28(5.56,29.76)	0.08(0.06,0.12)	39.25±3.92 ^a
粒细胞缺乏组	46	3.21(2.62,4.31)	0.36(0.22,0.78)	2.37(1.83,2.90) ^{bc}	4.45(2.70,12.06) ^b	40.45±4.08
F/H		6.792	3.507	163.740	41.008	4.238
P		0.079	0.320	<0.001	<0.001	0.006

注:与EOS组比较,^a $P<0.05$;与中性粒细胞组比较,^b $P<0.05$;与混合粒细胞组比较,^c $P<0.05$

2.3 四组患者肺功能指标比较 四组患者肺功能指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中性粒细胞组 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1/FVC 水平低于 EOS 组。粒细胞缺乏组 $FEV_1\%$ pred、 FEV_1/FVC 水平高于中性粒细胞组, FEV_1/FVC 水平高于混合粒细胞组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 四组患者住院期间临床特征比较 四组患者住院天数、静脉激素及抗生素使用率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。中性粒细胞组住院天数大于 EOS 组,静脉激素使用率高于 EOS 组,抗生素使用率高于 EOS 组和粒细胞缺乏组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 四组患者住院期间临床特征比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]						
组 别	例数	住院天数(d)	呼吸衰竭发生率	ICS 使用率	静脉激素使用率	抗生素使用率
EOS 组	87	8.00(7.00,10.00)	9(10.34)	56(64.37)	25(28.74)	57(65.52)
中性粒细胞组	92	10.50(8.00,13.00) ^a	14(15.22)	63(68.48)	45(48.91) ^a	77(83.70) ^a
混合粒细胞组	30	9.00(7.75,11.00)	4(13.33)	16(53.33)	12(40.00)	22(73.33)
粒细胞缺乏组	46	8.50(8.00,10.25)	9(19.57)	27(58.70)	14(30.43)	28(60.87) ^b
H/χ^2		20.745	2.254	2.809	9.008	10.944
P		<0.001	0.521	0.422	0.029	0.012

注:与 EOS 组比较,^a $P < 0.05$;与中性粒细胞组比较,^b $P < 0.05$

2.5 四组患者急性加重再入院率比较 随访期间,失访 21 例(14 例死亡,7 例因电话号码改变、主观不愿意等原因失访),失访率为 8.24%。14 例死亡患者中,EOS 组、中性粒细胞组、混合粒细胞组和粒细胞缺乏组分别占 5 例、6 例、1 例和 2 例,四组死亡率分别为 5.75%、6.52%、3.33% 和 4.35%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.425$, $P = 0.979$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,急性加重再入院率由高到低依次为中性粒细胞组、混合粒细胞组、粒细胞缺乏组和 EOS 组,log-rank 检验显示四组差异有统计学意义($\chi^2 = 10.816$, $P = 0.013$),见图 1。

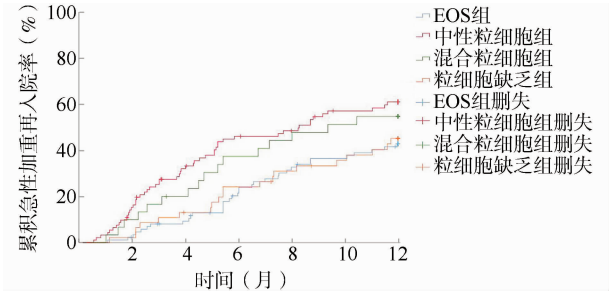


图 1 四组患者急性加重再入院率的 Kaplan-Meier 曲线图

3 讨论

3.1 COPD 是气道慢性炎症性疾病,评估气道炎症

表 4 四组患者肺功能指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]			
组 别	例数	$FEV_1\%$ pred(%)	FEV_1/FVC (%)
EOS 组	87	50.10(40.50,64.00)	52.43 $\pm$ 8.82
中性粒细胞组	92	43.35(37.35,53.10) ^a	48.60 $\pm$ 8.97 ^a
混合粒细胞组	30	45.50(33.80,53.95)	49.77 $\pm$ 8.90
粒细胞缺乏组	46	53.30(42.20,64.05) ^b	54.05 $\pm$ 8.49 ^{bc}
F/H		17.945	5.046
P		<0.001	0.002

注:与 EOS 组比较,^a $P < 0.05$;与中性粒细胞组比较,^b $P < 0.05$;与混合粒细胞组比较,^c $P < 0.05$

的金标准是支气管黏膜活检和支气管肺泡灌洗,但两种方法都属于侵入性检查,存在一定创伤性和危险性。诱导痰细胞学检查可能诱发 AECOPD 患者病情加重。呼出气一氧化氮检测是无创检查,但是影响因素较多,且费用较高^[13]。考虑到外周血细胞计数属于常规检查,操作便捷、价格低廉,同时 GOLD 也明确提出外周血 EOS 可作为预测 AECOPD 的生物标志物,用于指导 ICS 的临床治疗,与痰 EOS 计数有良好的一致性^[1]。目前研究主要针对 EOS 型和非 EOS 型进行比较,关于混合粒细胞、粒细胞缺乏等分型的研究有限,故本研究以外周血细胞计数为分组依据,比较四种不同炎症表型 AECOPD 患者的临床特征和预后,为早期准确识别不同炎症表型并及时进行精准治疗提供理论依据,从而更有效地控制病情进展,改善预后。

3.2 AECOPD 患者以中性粒细胞气道炎症为主,也有 20%~40% 的患者存在 EOS 气道炎症^[4],本研究中,中性粒细胞型占比最高(36.08%),其次为 EOS 型(34.12%),与上述研究结论一致。AECOPD 最常见的诱因是呼吸道感染,其他诱因包括吸烟、空气污染、天气寒冷等,多种因素造成局部或全身炎症反应加重^[3]。临床常用炎症指标有 NLR、CRP、PCT。

NLR 计算简便,可反映中性粒细胞与淋巴细胞的动态平衡,与机体炎症水平呈正相关,可作为评估 AECOPD 病情严重程度及预后的炎症标志物^[8]。CRP 是由肝细胞合成的急性时相反应蛋白,其分泌主要受机体炎症刺激影响,不受激素、免疫抑制剂等药物影响^[14]。PCT 是由甲状腺 C 细胞分泌的降钙素前肽物质,健康人血液中含量极低,当机体发生细菌感染时,PCT 大量分泌,8~24 h 内迅速升高,对细菌感染有较高的敏感性,但在病毒感染及非特异性炎症中升高不明显^[3,15]。CRP 和 PCT 与 AECOPD 的发生密切相关,预测细菌感染的灵敏度和特异度较高,可为抗生素的使用提供指导^[9]。

3.3 AECOPD 主要特征为气道炎症反应增加,表现为 NE、EOS 在气道、肺实质、肺血管内浸润,导致黏液分泌增加、气道狭窄、肺功能下降,临床出现呼吸困难、咳嗽等症状^[16]。NE 可分泌多种蛋白酶,包括中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶和组织蛋白酶 G 等,降解肺组织中的弹性蛋白、细胞外基质和组织连接蛋白,促进炎症细胞因子聚集,诱导黏液高分泌,刺激气道纤维化^[17-19]。此外,中性粒细胞表型具有相对丰度较高的变形菌门,包括嗜血杆菌属、莫拉克菌属和假单胞菌属,此表型患者对这些呼吸道菌属的易感性增加,诱发感染恶化,导致气道炎症加重^[7]。研究发现中性粒细胞气道炎症与肺功能减退、生活质量下降和不良预后相关^[20]。因此中性粒细胞型 AECOPD 患者的气道阻塞更严重,肺功能恶化更明显,炎症指标水平升高更显著,抗菌药物的使用率更高。

3.4 EOS 主要来源于骨髓中的 CD34⁺ 细胞,细胞质中包含嗜酸性颗粒、主要碱性蛋白、EOS 阳离子蛋白、过氧化物酶和衍生神经毒素等^[6,21]。EOS 在趋化因子的介导下迁移至肺组织,释放毒性递质和炎症因子,导致持续性气道炎症和组织损伤^[21],引起气道高反应性,促进肺功能下降和急性加重事件的发生^[6]。EOS 作为辅助性 T 细胞 2 介导的免疫应答的重要组成部分,具有免疫防御能力,通过释放线粒体 DNA 和颗粒蛋白,建立物理屏障,抵御细菌入侵,降低气道细菌感染的发生风险^[9]。研究发现 EOS 型 AECOPD 患者多数由非感染性因素引起^[8],呼吸困难症状通常较轻,住院时间较短,抗生素使用率较低,对激素的敏感性高,更易从治疗中获益^[3]。对此类患者给予激素治疗,可以促进 EOS 凋亡,发挥免疫抑制作用,从而改善临床症状,缩短住院时间,降低早期反复住院风险^[3,8]。

3.5 本研究发现,中性粒细胞组 NLR、CRP、PCT 水

平及抗生素使用率均高于 EOS 组和粒细胞缺乏组,而 FEV₁% pred、FEV₁/FVC 水平均低于上述两组,中性粒细胞组住院天数长于 EOS 组,静脉激素使用率高于 EOS 组,混合粒细胞组 NLR 水平高于 EOS 组,EOS 组 ALB 水平高于中性粒细胞组和混合粒细胞组。上述多项结果表明,中性粒细胞组和混合粒细胞组的临床表现更严重,炎症指标水平更高,营养状况更差,尤其是中性粒细胞组的肺功能下降最明显,住院时间最长,住院期间抗生素和静脉激素使用率最高,提示此类患者病情最严重,且伴有严重的细菌感染,对抗菌药物的需求高,对激素治疗不敏感,气道反应性差。EOS 组炎症指标水平较低,营养状况最好,住院时间最短,静脉激素使用率最低,提示 EOS 型多数与非感染性因素有关,临床症状较轻。静脉激素使用率低,考虑可能由于高水平 EOS 对 ICS 治疗更敏感,治疗效果更好,无需再进行静脉激素治疗,住院天数也相应缩短,提示 EOS 型对激素敏感性高,与上述研究^[3,7-8,20]结论一致。

3.6 AECOPD 患者出院后可能再发急性加重而反复入院,有报道称 6 个月内有 44% 的患者再入院^[22],1 年内有 60.4% 的患者再入院^[23]。AECOPD 是异质性疾病,不同炎症表型的患者临床预后存在明显差异^[5]。本研究中,中性粒细胞组急性加重再入院率最高,混合粒细胞组次之,粒细胞缺乏组和 EOS 组均较低,与既往研究结果基本一致^[12],提示中性粒细胞型和混合粒细胞型较粒细胞缺乏型和 EOS 型的临床预后更差,临床上要重视这两种炎症表型的患者,增加随访频率,加强健康管理。然而,关于 EOS 型对再发急性加重风险的预测价值仍存在争议。刘土轩等^[24]研究表明,血 EOS% >2% 的 AECOPD 患者出院后 1 年内因病情加重而再次住院的概率更低,临床预后更好。Couillard 等^[25]研究显示,血 EOS% ≥2% 和(或)血 EOS 计数 ≥200 个/μL 的 AECOPD 患者出院后 1 年内 COPD 相关的再入院风险是 EOS 低者的 3.59 倍。Yu 等^[26]研究发现,AECOPD 患者的血 EOS 计数与出院后 1 年内急性加重风险无关。上述研究结果的差异考虑可能与入种、样本量、患者年龄、纳入与排除标准、血 EOS 阈值选择及分类方式等因素有关。

3.7 本研究考虑到外周血细胞可能受到某些疾病及激素、抗生素等药物的影响,为了尽可能减少对血细胞计数结果的影响,在排除标准方面进行了严格控制,但是仍存在一定局限性,比如样本量较少,随访时间不足,部分患者无法配合完成肺功能检查导致未能入组,基于外周血细胞计数的分组标准尚未

完全统一等,后续需要设计多中心、大样本、随访时间更长的前瞻性研究作进一步分析论证,观察患者的临床特征及远期预后。

综上所述,基于外周血细胞计数的四种不同炎症表型的 AECOPD 患者在炎症指标水平、营养状况、肺功能、住院天数、治疗效果及预后等方面存在差异。外周血细胞计数对评估 AECOPD 临床特征和预后、指导激素及抗生素治疗具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report) [EB/OL]. [2023-08-25]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [2] 黄颖骏,秦斌斌,沈斌,等. 血清炎症因子联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情评估中的临床应用价值[J]. 中国医药,2022,17(3):399-402.
- [3] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志,2023,43(2):132-149.
- [4] Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits[J]. Thorax, 2020,75(6):520-527.
- [5] 于春歌,华毛. AECOPD 患者炎症表型及炎症标志物研究进展[J]. 临床肺科杂志,2018,23(10):1887-1890.
- [6] 杨艳珍,庞敏. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病病情评估和治疗中的指导价值研究进展[J]. 安徽医药,2022,26(12):2345-2349.
- [7] Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD[J]. Respir Res, 2020,21(1):166.
- [8] 陈泽霖,焦瑞,武思羽,等. 不同炎症表型 AECOPD 及 ACO 患者临床特征和糖皮质激素治疗反应比较[J]. 中国全科医学,2022,25(14):1730-1735.
- [9] 胡梅叶,孟晓皓,潘殿柱. 不同外周血嗜酸性粒细胞水平的中、重度 AECOPD 患者的临床疗效观察[J]. 广西医科大学学报,2022,39(11):1761-1765.
- [10] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report) [EB/OL]. [2023-08-25]. <https://goldcopd.org/archived-reports/>.
- [11] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 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)[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [12] 龙波,李娜,蒋幼凡. 基于外周血嗜酸粒细胞及中性粒细胞比较不同表型 AECOPD 临床特征及恶化风险[J]. 国际呼吸杂志,2023,43(2):187-194.
- [13] 李静雯,胡系伟,董敏,等. 呼出气一氧化氮在慢性阻塞性肺病中的应用进展[J]. 贵州医药,2019,43(2):210-213.
- [14] 刁鑫,贾艳云,潘双,等. 吸烟慢性阻塞性肺疾病患者 EOS、CRP、MUC5AC 水平变化与肺功能的关系[J]. 疑难病杂志,2022,21(4):377-382.
- [15] 黄茂晟,张红梅,陆海燕,等. CC-16 及炎症因子水平用于 AECOPD 预后评估的价值研究[J]. 国际呼吸杂志,2022,42(2):126-131.
- [16] Chen PK, Hsiao YH, Pan SW, et al. Independent factors associate with hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring intensive care unit admission: focusing on the eosinophil-to-neutrophil ratio[J]. PLoS One, 2019,14(7):e0218932.
- [17] Krotova K, Khodayari N, Oshins R, et al. Neutrophil elastase promotes macrophage cell adhesion and cytokine production through the integrin-Src kinases pathway[J]. Sci Rep, 2020,10(1):15874.
- [18] Hao W, Li M, Zhang Y, et al. Severity of chronic obstructive pulmonary disease with 'exacerbator with emphysema phenotype' is associated with potential biomarkers[J]. Postgrad Med J, 2020,96(1131):28-32.
- [19] 李果,陈小兵,李刚,等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与基质金属蛋白酶 9 在不同时期 COPD 患者外周血中的表达变化及意义[J]. 中国临床新医学,2021,14(7):685-690.
- [20] 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.
- [21] George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2016,7(1):34-51.
- [22] 王明航,毕丽婵,赵欢欢,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重再入院影响因素[J]. 中国老年学杂志,2022,42(13):3354-3356.
- [23] 徐秀娟,徐陈庭,邱凯莎. 慢性阻塞性肺疾病患者一年再入院的临床预测模型构建[J]. 临床肺科杂志,2022,27(8):1197-1202.
- [24] 刘士轩,彭敏,刘旺,等. 外周血嗜酸性粒细胞计数与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼出气一氧化氮及预后的相关性[J]. 中国老年学杂志,2023,43(4):817-821.
- [25] Couillard S, Larivée P, Courteau J, et al. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions[J]. Chest, 2017,151(2):366-373.
- [26] Yu S, Zhang J, Fang Q, et al. Blood eosinophil levels and prognosis of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Med Sci, 2021,362(1):56-62.

[收稿日期 2023-09-15][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

祝雅静,刘娟,秦艳,等. 不同炎症表型慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的临床特征及预后分析[J]. 中国临床新医学,2024,17(3):289-295.