

## · 前沿进展 ·

## 嗜酸粒细胞与慢性阻塞性肺疾病患者激素治疗及预后关系的研究进展

付立娜<sup>1</sup>, 王珺<sup>2</sup>, 蔡成森<sup>2</sup>, 陈文靖<sup>2</sup>

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为主要特征的可预防、可治疗疾病。2017慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)指出, COPD是导致慢性病患病的主要原因,也是全球范围内四大死亡原因之一。近年研究表明,嗜酸粒细胞(EOS)可能在10%~40%的COPD患者中发挥着重要作用,但EOS是否可以指导COPD患者的激素治疗尚存在争议。本文主要综述了EOS与COPD患者激素治疗及预后的关系,以期为临床有效提高COPD患者治疗效果及改善患者预后提供参考。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;嗜酸粒细胞;嗜酸细胞趋化因子;激素治疗;预后;综述

**【中图分类号】** R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.002

付立娜, 王珺, 蔡成森, 等. 嗜酸粒细胞与慢性阻塞性肺疾病患者激素治疗及预后关系的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 5-7. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

FU L N, WANG J, CAI C S, et al. Progress on relations of eosinophils to hormonal therapy and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(6): 5-7.

### Progress on Relations of Eosinophils to Hormonal Therapy and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

FU Lina<sup>1</sup>, WANG Jun<sup>2</sup>, CAI Chengsen<sup>2</sup>, CHEN Wenjing<sup>2</sup>

1 Shandong Traditional Chinese Medicine University, Jinan 250014, China

2 Department of Pneumology, the Second Affiliated Hospital of Shandong Traditional Chinese Medicine University, Jinan 250001, China

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: [jnwj660606@163.com](mailto:jnwj660606@163.com)

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is mainly characterized by airflow limitation, but it is preventable and remediable. 2017 Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) pointed out that, COPD is the primary cause of chronic disease and one of the four leading causes of death all over the world. Recent studies showed that, eosinophil may play an important role in 10% to 40% patients with COPD, but role of eosinophil in guiding the hormonal therapy of COPD is still controversial. This paper mainly reviewed the relations of eosinophils to hormonal therapy and prognosis in patients with COPD, so as to provide a reference for improving the clinical therapeutic effect and prognosis in patients with COPD.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Eosinophils; Eosinophil chemotactic factors; Hormone therapy; Prognosis; Review

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的肺部疾病,气流受限不完全可逆且呈进行性发展,是目前全球范围内第四大死亡原因<sup>[1-2]</sup>。病理生理学研究表明, COPD稳定期主要以巨噬细胞、中性粒细胞浸润为主,近年来研究表明 COPD 患者炎症反应还与嗜酸粒细胞(eosinophil, EOS)有关<sup>[3]</sup>。

2018年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)明确指出,血EOS可作为指导COPD患者使用吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)的生物标志物<sup>[4]</sup>。笔者通过检索国内外相关文献主要综述了EOS与COPD患者激素治疗及预后的关系,旨在提高COPD患者治疗效果及改善患者预后。

#### 1 EOS的生理特性

EOS是由大量嗜酸性胞质颗粒组成的炎性白细胞,1879年EHRlich注意到这种粗颗粒对酸性染料如伊红等具有亲和性,因此称之为EOS<sup>[5]</sup>。EOS的核内物质主要包括碱性蛋白(basic protein, MBP)、形成基质的嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil basic protein, ECP)、嗜酸粒细胞过氧化物酶(eosinophil

基金项目:中国宋庆龄基金会呼吸疾病临床公益基金慢阻肺专项(2018MZFS-034);山东省中医药科技发展计划项目(2017-122)

1.250014 山东省济南市,山东中医药大学

2.250001 山东省济南市,山东中医药大学第二附属医院呼吸科

通信作者:王珺;E-mail: [jnwj660606@163.com](mailto:jnwj660606@163.com)

peroxidase, EPO) 及嗜酸粒细胞来源神经毒素 (eosinophil derived neurotoxin, EDN) 4 种蛋白颗粒, 这些颗粒对组织具有毒性, 在分泌过程中可引起组织损伤及功能障碍<sup>[6]</sup>。粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte/macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 和白介素 13 (IL-3)、白介素 5 (IL-5) 等细胞因子作为启动剂可将 EOS 从静止状态转变为超反应状态, 进而促进细胞因子生成、脱颗粒及趋化反应<sup>[7-8]</sup>。EOS 是白细胞家族成员, 是由骨髓 CD34<sup>+</sup> 祖细胞分化而来。哮喘等过敏性疾病发病过程中骨髓 CD34<sup>+</sup> 祖细胞 CC 趋化因子受体 3 (CC chemokine receptor 3, CCR3) 上调可引起 EOS 增多并向病灶内趋化<sup>[9]</sup>。

## 2 EOS 趋化因子 Eotaxin

趋化因子是近年发现的一类结构高度同源并具有多种生物活性的小分子蛋白, 分子量为 8~10 kD, 对白细胞具有趋化和激活作用。根据分子结构不同可将趋化因子分为 CXC、CC、C 及 CX3C 4 个亚家族, 其中 C 代表半胱氨酸、X 代表其他任一氨基酸。Eotaxin 是 CC 趋化因子家族成员, 首先从致敏豚鼠支气管肺泡灌洗液中分离获得, 包括 Eotaxin-1 (CCL-11)、Eotaxin-2 (CCL-16)、Eotaxin-3 (CCL-24) 3 个亚型<sup>[10]</sup>。Eotaxin 主要由气道上皮细胞产生, 此外平滑肌细胞、肺泡上皮细胞等多种肺组织细胞也可产生<sup>[11]</sup>。目前, 有关 EOS 与 COPD 患者 Eotaxin 相关性的研究报道较少, 张晓军<sup>[12]</sup>研究表明, COPD 患者血浆及诱导痰中 Eotaxin 水平升高, 提示 Eotaxin 可能参与 COPD 的发生, 但该研究未明确 Eotaxin 与 EOS 的关系。徐东<sup>[13]</sup>研究结果显示, COPD 患者诱导痰中 EOS 百分比高于健康对照者, 但两组患者 Eotaxin 水平间无统计学差异, 分析其原因可能为 COPD 患者入组前未洗脱期, Eotaxin 水平受到患者所用药物干扰。江荣林<sup>[14]</sup>研究表明, 哮喘患者 Eotaxin 可与 IL-5 结合, 且二者均可介导 EOS 从骨髓 EOS 池释放到外周血和气管的过程。Eotaxin 与 EOS 表面 CCR3 结合后促进 EOS 在组织中局限性聚集并释放 ECP 和 EPO, 进而造成组织损伤<sup>[15]</sup>。但 Eotaxin 在 COPD 中的作用机制是否与哮喘相似尚有待基础研究证实。

## 3 EOS 与 COPD 患者激素治疗的关系

既往研究表明, 激素在 EOS 上扩散并进入细胞质, 与细胞核上的激素受体结合后导致激素-受体复合物快速转运到细胞核内, 通过改变目标基因转录过程而抑制促炎蛋白的合成<sup>[1]</sup>。

3.1 痰 EOS 与 COPD 患者激素治疗的关系 王莹莹等<sup>[16]</sup>将诱导痰涂片 EOS 百分比  $\geq 3\%$  作为 EOS 阳性标准, 然后将 198 例慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 患者分为痰 EOS 阳性激素治疗组 (A 组)、痰 EOS 阳性非激素治疗组 (B 组)、痰 EOS 阴性激素治疗组 (C 组)、痰 EOS 阴性非激素治疗组 (D 组), 结果表明, 痰 EOS 阳性患者采用激素治疗最受益。糖皮质激素可通过抑制炎症细胞聚集而防止炎症细胞活化, 进而减轻炎症反应, 而诱导痰 EOS 可对 COPD 患者进行简单分层并指导患者激素治疗<sup>[17]</sup>。李振华等<sup>[18]</sup>也是将痰 EOS 百分比  $\geq 3\%$  作为截点将 COPD 患者分为 A 组 (EOS 百分比  $\geq 3\%$ ) 和 B 组 (EOS 百分比  $< 3\%$ ), 结果显示, 采用激素治疗后两组患者 EOS 计数间无统计学差异, 治疗后 A 组患者

呼呼气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 低于治疗前, 第一秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV<sub>1</sub>%) 高于治疗前; 但 B 组患者治疗后 FeNO 和 FEV<sub>1</sub>% 与治疗前比较无统计学差异, 提示痰 EOS 百分比  $\geq 3\%$  的 COPD 患者激素治疗效果确切, 究其原因可能如下: EOS 参与炎症反应及气道阻塞过程, 而糖皮质激素能导致 EOS 凋亡, 降低痰 EOS 百分比, 进一步减轻 EOS 所致的炎症反应、气道阻塞。同时也提示 FeNO 可作为评估 EOS 百分比升高的 COPD 患者激素治疗效果的临床指标<sup>[19]</sup>。

3.2 血 EOS 与 COPD 患者激素治疗的关系 金晓晴等<sup>[20]</sup>研究表明, 外周血 EOS 百分比  $> 2\%$  的 AECOPD 患者对激素反应良好, 且能降低患者肺炎发生率。VEDEL-KROGH 等<sup>[21]</sup>研究表明, 血 EOS 计数与 COPD 患者病情恶化率及对皮质类固醇的反应有关, 其中 EOS 计数  $\geq 0.34 \times 10^9/L$  的 COPD 患者肺炎发生风险更高。曹娟<sup>[22]</sup>研究结果显示, 血 EOS 百分比  $\geq 2\%$  的 AECOPD 患者综合治疗 5 d 后动脉血气分析指标 [动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>)] 改善更明显, 与吴艳等<sup>[23]</sup>研究结果相一致。另一项研究通过对 ISOLDE 研究事后分析发现, 血 EOS 百分比  $\geq 2\%$  的 COPD 患者采用 ICS 治疗后第一秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>) 下降速度减慢<sup>[24]</sup>。

综上所述, 大多数研究者倾向于以痰 EOS 百分比为 3% 及血 EOS 百分比为 2% 作为截点来指导 COPD 患者进行激素治疗, 但其具体效果尚存在争议, 仍有待进一步研究证实。

## 4 EOS 与 COPD 患者预后的关系

尚晓霞等<sup>[25]</sup>研究表明, 血 EOS 百分比  $\leq 2\%$  的 AECOPD 患者中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 较低、住院时间较短、出院后 1 年病死率较低, 提示血 EOS 百分比升高预示 COPD 患者存在急性加重风险, 而外周血 EOS 百分比可作为判断 COPD 患者预后的临床指标。刘志刚<sup>[26]</sup>研究结果显示, 血清 EOS 百分比  $\leq 2\%$  的 AECOPD 患者 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 水平和住院期间病死率低于血清 EOS 百分比  $> 2\%$  患者, 住院时间短于血清 EOS 百分比  $> 2\%$  患者, 与郑春明等<sup>[27]</sup>研究结果相一致。ZENG 等<sup>[28]</sup>分别将外周血 EOS 百分比  $\geq 2\%$  或  $\geq 3\%$  作为嗜酸粒细胞增多症判定标准, 结果显示, 无论哪种判定标准, 嗜酸粒细胞增多症与非嗜酸粒细胞增多症患者 GOLD 分级、肺功能指标、改良版英国医学研究会呼吸困难量表 (mMRC) 评分、抗生素使用率、全身炎症反应、住院时间及总住院费用间均无统计学差异, 但嗜酸粒细胞增多症患者白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数及超敏 C 反应蛋白水平均低于非嗜酸粒细胞增多症患者。

## 5 小结

EOS 趋化因子 Eotaxin 在过敏性哮喘及 COPD 炎症反应过程中发挥着重要作用, EOS 增加与 COPD 患者肺功能下降和急性加重发生风险升高有关<sup>[29-30]</sup>, 但目前有关 EOS 增多的定义及 EOS 作为生物标志物的最佳截断值尚未达成一致认识。此外, EOS 炎症反应在 COPD 发生发展机制中的作用仍不清楚, 未来仍需要对 EOS 增加的 COPD 患者进行大规模、前瞻性研

究以明确其发病机制,以便更好地指导临床用药及改善患者预后。

#### 参考文献

- [1] BARNES P J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118 (11): 3546-3556. DOI: 10.1172/JCI36130.
- [2] 朱茂治. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者近期预后的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (6): 42-44.
- [3] 杨锐富, 张敏. 慢性阻塞性肺疾病与嗜酸性粒细胞相关性研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 42 (2): 341-345. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.02.037.
- [4] 崔亚楠, 陈平, 陈燕, 等. 2018年版慢性阻塞性肺疾病全球倡议诊断及处理和预防策略解读 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (3): 236-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.019.
- [5] KAY A B. The early history of the eosinophil [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45 (3): 575-582. DOI: 10.1111/cea.12480.
- [6] MOQBEL R. Eosinophils, cytokines, and allergic inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 725 (1): 223-233. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb39805.x.
- [7] SANDERSON C J. Interleukin-5, eosinophils, and disease [J]. *Blood*, 1992, 79 (12): 3101-3109.
- [8] LUIJK B, LINDEMANS C A, KANTERS D, et al. Gradual increase in priming of human eosinophils during extravasation from peripheral blood to the airways in response to allergen challenge [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115 (5): 997-1003. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.002.
- [9] 李小波. 哮喘小鼠 CD34<sup>+</sup> 祖细胞和嗜酸性粒细胞的动态变化及与 eotaxin-CCR3 表达的关系 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [10] 高贵民, 吴健民. 嗜酸性粒细胞活化趋化因子与支气管哮喘的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2006, 29 (2): 93-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2006.02.008.
- [11] KAMPEN G T, STAFFORD S, ADACHI T, et al. Eotaxin induces degranulation and chemotaxis of eosinophils through the activation of ERK2 and p38 mitogen-activated protein kinases [J]. *Blood*, 2000, 95 (6): 1911-1917.
- [12] 张晓军. 慢性阻塞性肺疾病类糜蛋白酶活性、类胰蛋白酶、嗜酸性粒细胞趋化因子水平的相关性研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2004.
- [13] 徐东. 支气管哮喘、慢性阻塞性肺病患者诱导痰液中 Eotaxin、IL-8 与气道炎症关系的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2005.
- [14] 江荣林. 抗 IL-5 抗体和 Eotaxin 对哮喘小鼠嗜酸性粒细胞迁移的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2002.
- [15] 贡素琴. Eotaxin-CCR3 径路与哮喘小鼠骨髓 CD34<sup>+</sup> 造血干细胞迁移与分化的关系 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [16] 王莹莹, 郝兴亮, 冯涛, 等. 痰嗜酸性粒细胞评估糖皮质激素治疗 AECOPD 的疗效价值 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15 (7): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.005.
- [17] 方利洲, 张剑青. 痰嗜酸性粒细胞检测与 AECOPD 全身激素使用关系 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2016, 35 (7): 1623-1628. DOI: 10.13417/j.gab.035.001623.
- [18] 李振华, 张华. 痰嗜酸性粒细胞计数与呼出气一氧化氮浓度在慢性阻塞性肺疾病中的应用 [J]. *临床医药实践*, 2018, 27 (7): 498-501. DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2018.07.005.
- [19] 陈洁. 呼出气一氧化氮测定在 AECOPD 患者中的意义 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [20] 金晓晴, 陈波, 王颖, 等. 外周血嗜酸粒细胞对重症慢阻肺急性加重期患者疗效及预后评价的研究 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2017, 38 (3): 475-478. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.03.028.
- [21] VEDEL-KROGH S, NORDESTGAARD B G, LANGE P, et al. Blood eosinophil count and risk of pneumonia hospitalisations in individuals with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (5): 1800120. DOI: 10.1183/13993003.00120-2018.
- [22] 曹娟. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院治疗中的作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23 (6): 1115-1117. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.06.037.
- [23] 吴艳, 赵寅滢, 范晓东, 等. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者分层治疗中的临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21 (11): 1941-1943. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.11.001.
- [24] BARNES N C, 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. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
- [25] 尚晓霞, 刘金丽, 李佳, 等. 外周血嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺疾病的诊疗及预后相关性分析 [J]. *当代医学*, 2018, 24 (31): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.31.009.
- [26] 刘志刚. 探讨血清嗜酸性粒细胞计数与慢性阻塞性肺疾病急性加重期的关系 [J]. *中国医学工程*, 2017, 25 (3): 46-48. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2017.03.013.
- [27] 郑春明, 李论, 黄克武. 外周血嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院患者临床转归的相关性分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44 (10): 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.10.014.
- [28] ZENG Q L, WANG X M, LI S N, et al. Prevalence and clinical characteristics of blood eosinophilia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97 (40): 3166-3170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.40.010.
- [29] 金雪文, 谢于鹏, 陈坤伦, 等. 外周血嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者分层治疗中的指导价值 [J]. *现代实用医学*, 2017, 29 (7): 881-883. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.07.021.
- [30] 傅晶, 米东辉, 靳蓉晖, 等. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22 (1): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.01.021.

(收稿日期: 2019-01-26; 修回日期: 2019-06-11)

(本文编辑: 谢武英)