



(OSID码)

· 论著 ·

入院时外周血嗜酸粒细胞百分比与慢性阻塞性肺疾病急性加重患者出院后短期内急性加重复发的关系研究

王景, 陈碧, 朱述阳

【摘要】 背景 外周血嗜酸粒细胞百分比 (EOS%) 是嗜酸性气道炎症的敏感生物学标志物, 但目前其与慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者急性加重的关系尚存在争议。目的 分析入院时外周血 EOS% 与慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 患者出院后短期内急性加重复发的关系。方法 选取 2017 年 7 月—2018 年 7 月徐州医科大学附属医院呼吸内科收治的 AECOPD 患者 197 例, 根据入院时外周血 EOS% 分为正常组 (EOS% < 2%, n=156) 和升高组 (EOS% ≥ 2%, n=41)。比较两组患者肺功能指标 [包括第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比 (FEV₁%pred) 及 GOLD 分级]、改良版英国医学研究会呼吸困难问卷 (mMRC) 分级、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分、出院后吸入性糖皮质激素 (ICS) 使用情况及出院后 90 d 内急性加重重复率。比较出院后 90 d 内有无急性加重复发患者一般资料、肺功能指标、mMRC 分级、CAT 评分、入院时外周血 EOS%、出院后 ICS 使用情况; 入院时外周血 EOS% 与 AECOPD 患者出院后 90 d 内急性加重复发的关系分析采用多因素 Logistic 回归分析。结果 (1) 两组患者 FEV₁%pred、GOLD 分级、mMRC 分级、CAT 评分及出院后使用 ICS 者所占比例比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 升高组患者 FEV₁/FVC、出院后 90 d 内急性加重重复率高于正常组 (P<0.05)。(2) 出院后 90 d 内有无急性加重复发患者性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟状况、糖尿病发生率、高血压发生率、FEV₁/FVC、mMRC 分级、CAT 评分及出院后使用 ICS 者所占比例比较, 差异无统计学意义 (P>0.05); 出院后 90 d 内有无急性加重复发患者入院前 1 年急性加重次数 ≥ 2 次者所占比例、FEV₁%pred、GOLD 分级及入院时外周血 EOS% 比较, 差异有统计学意义 (P<0.05)。(3) 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 入院时外周血 EOS% ≥ 2% 是 AECOPD 患者出院后 90 d 内急性加重复发的危险因素 [OR=4.199, 95%CI (1.665, 10.593), P<0.05]。结论 入院时外周血 EOS% ≥ 2% 是 AECOPD 患者出院后 90 d 内急性加重复发的危险因素, 其可作为预测 AECOPD 患者出院后短期内急性加重复发的潜在生物标志物。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 嗜酸粒细胞; 急性加重; 复发

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.009

王景, 陈碧, 朱述阳. 入院时外周血嗜酸粒细胞百分比与慢性阻塞性肺疾病急性加重患者出院后短期内急性加重复发的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (7): 46-50. [www.syxnf.net]

WANG J, CHEN B, ZHU S Y. Relationship between peripheral blood eosinophils percentage at admission and recurrence of acute exacerbation shortly after discharge in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (7): 46-50.

Relationship between Peripheral Blood Eosinophils Percentage at Admission and Recurrence of Acute Exacerbation Shortly after Discharge in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease WANG Jing, CHEN Bi, ZHU Shuyang

Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: ZHU Shuyang, E-mail: XYFYZSY@163.com

【Abstract】 **Background** Peripheral blood eosinophils percentage (EOS%) is a sensitive biomarker of eosinophilic airway inflammation, but its relation to acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is still controversial. **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood EOS% at admission and recurrence of acute exacerbation shortly after discharge in patients with acute exacerbations COPD (AECOPD). **Methods** From July 2017 to July 2018, a total of 197 AECOPD patients were selected in the Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, and they were divided into normal group (with peripheral blood EOS% < 2%, n=156) and elevated group (with peripheral blood EOS% ≥ 2%, n=41) according to the peripheral blood EOS% at admission. Index

基金项目: 江苏省青年医学重点人才培养项目 (QNRC2016798)

221000 江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院呼吸内科

通信作者: 朱述阳, E-mail: XYFYZSY@163.com

of pulmonary function (including (FEV₁/FVC%, FEV₁%pred and GOLD grades), mMRC grades, CAT score, usage of inhaled corticosteroids after discharge and recurrence rate of acute exacerbation within 90 days after discharge were compared between the two groups. General information, index of pulmonary function, mMRC grades, CAT score, peripheral blood EOS% at admission and usage of inhaled corticosteroids after discharge were compared in patients with acute exacerbation or not within 90 days after discharge; correlation between peripheral blood EOS% at admission and recurrence of acute exacerbation within 90 days after discharge in patients with AECOPD was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** (1) There was no statistically significant differences in FEV₁%pred, GOLD grades, mMRC grades, CAT score or proportion of patients using inhaled corticosteroids after discharge between the two groups ($P>0.05$), while FEV₁/FVC and recurrence rate of acute exacerbation within 90 days after discharge in elevated group were statistically significantly higher than those in normal group. (2) There was no statistically significant difference in gender, age, BMI, smoking status, incidence of diabetes or hypertension, FEV₁/FVC, mMRC grades, CAT score, or proportion of patients using inhaled corticosteroids after discharge in patients with recurrence acute exacerbation or not within 90 days after discharge ($P>0.05$), while there was statistically significantly difference in proportion of patients with 2 or more times of acute exacerbation within 1 year before admission, FEV₁%, GOLD grades and peripheral blood EOS% in patients with acute exacerbation or not within 90 days after discharge ($P<0.05$). (3) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, peripheral blood EOS% $\geq 2\%$ at admission was one of risk factors of recurrence of acute exacerbation within 90 days after discharge in patients with AECOPD [$OR=4.199$, 95%CI (1.665, 10.593), $P<0.05$]. **Conclusion** Peripheral blood EOS% $\geq 2\%$ at admission is one of risk factor of recurrence of acute exacerbation within 90 days after discharge in patients with AECOPD, which may be used as a potential biomarker to predict the recurrence of acute exacerbation shortly after discharge in patients with AECOPD.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Eosinophil; Acute exacerbation; Recurrence

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的慢性呼吸系统疾病, 可严重危害患者身心健康。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是导致 COPD 患者病情进展及预后不良的关键事件, 急性加重反复发作可使肺功能变差, 患者活动能力及生活质量降低, 病死率升高^[1-2]。COPD 的主要病理改变为气道、肺实质及肺血管慢性炎性反应, 其中巨噬细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞属于 COPD 特征性炎性细胞^[3]。近年研究表明, 部分 COPD 患者存在嗜酸性气道炎症^[4-6], 其中外周血嗜酸粒细胞百分比 (eosinophil percentage, EOS%) 与痰液 EOS% 是嗜酸性气道炎症的敏感生物学标志物^[7-8]。但目前外周血 EOS% 与 COPD 患者急性加重的关系尚存在争议。SPIROMICS 研究^[9]表明, 外周血 EOS% 与 COPD 急性加重频率呈负相关; COUILLARD 等^[10]及 VEDEL-KROGH 等^[11]研究均表明, 外周血 EOS% 升高导致 COPD 急性加重风险升高。但也有部分研究结果显示, 血 EOS% 与 AECOPD 无明显相关性^[12-13]。本研究旨在分析入院时外周血 EOS% 与 AECOPD 患者出院后短期内急性加重复发的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 7 月—2018 年 7 月徐州医科大学附属医院呼吸内科收治的 AECOPD 患者 197 例, 均符合《2017 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗与预防全球策略》^[14]中 AECOPD 的诊断标准。根据入院时外周血 EOS% 将所有患者分为正常组 (EOS% $<2\%$,

$n=156$) 和升高组 (EOS% $\geq 2\%$, $n=41$)。两组患者性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟状况、糖尿病发生率、高血压发生率及入院前 1 年急性加重次数 ≥ 2 次者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 入院前 48 h 内未口服或静脉使用糖皮质激素治疗者; (2) 意识清楚, 能配合完成问卷及肺功能检查者。排除标准: (1) 合并支气管哮喘、支气管扩张症、间质性肺病、肺栓塞、肺炎等其他类型呼吸系统疾病者; (2) 合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、过敏性鼻炎者; (3) 合并重要脏器功能不全或衰竭者; (4) 非医嘱离院或院内死亡者; (5) 失访。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集两组患者一般资料, 包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟状况、糖尿病发生情况、高血压发生情况及入院前 1 年急性加重次数, 并计算 BMI; 吸烟状况分为不吸烟、吸烟 (吸烟量 ≥ 5 支/d 并连续或累计吸烟 ≥ 2 年) 及戒烟 (入院前停止吸烟 >6 个月^[15])。

1.3.2 肺功能指标 采用 MS Diffusion 肺功能仪 (德国耶格公司生产) 检测两组患者吸入沙丁胺醇 400 μg 后 15 min 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比 (FEV₁%pred)^[16]; 记录两组患者入院时 GOLD 分级^[14], 其中 1 级: 吸入支气管扩张剂后 FEV₁%pred $>80\%$; 2 级:

吸入支气管扩张剂后 $50\% \leq FEV_1\%pred \leq 80\%$; 3级: 吸入支气管扩张剂后 $30\% \leq FEV_1\%pred < 50\%$; 4级: 吸入支气管扩张剂后 $FEV_1\%pred < 30\%$ 。

1.3.3 改良版英国医学研究会呼吸困难问卷 (mMRC) 分级 入院当天采用 mMRC 评估两组患者呼吸困难严重程度^[14], 其中0级: 仅剧烈活动时感到呼吸困难; 1级: 快走或上缓坡时感到呼吸困难; 2级: 因呼吸困难较同龄人行走慢, 或以自己的速度在平地上行走时需要停下来呼吸; 3级: 在平地上步行 100 m 或数分钟需停下来呼吸; 4级: 因明显呼吸困难而不能离开房屋或换衣服时也感到气促。

1.3.4 慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分 入院当天采用 CAT^[14] 评估两组患者生活质量, CAT 评分越高提示患者生活质量越差。

1.3.5 外周血 EOS% 两组患者均于入院当日上午抽取静脉血 2 ml, 置于乙二胺四乙酸二钾盐 (EDTA-K2) 真空抗凝采血管中室温保存, 采用迈瑞 BC-5390CRP 全自动血液细胞分析仪检测外周血 EOS%。

1.4 随访 两组患者均于出院后第 1、3 个月进行门诊或电话随访, 记录患者出院后吸入性糖皮质激素 (ICS) 使用情况及出院后 90 d 内急性加重复发情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 服从正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 不服从正态分布的计量资料以 *M* (*QR*) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检

验; AECOPD 患者出院后 90 d 内急性加重复发的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能指标、mMRC 分级、CAT 评分、出院后 ICS 使用情况及出院后 90 d 内急性加重复发率 两组患者 $FEV_1\%pred$ 、GOLD 分级、mMRC 分级、CAT 评分及出院后使用 ICS 者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 升高组患者 FEV_1/FVC 、出院后 90 d 内急性加重复发率高于正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.2 单因素分析 出院后 90 d 内有无急性加重复发患者性别、年龄、BMI、吸烟状况、糖尿病发生率、高血压发生率、 FEV_1/FVC 、mMRC 分级、CAT 评分及出院后使用 ICS 者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 出院后 90 d 内有无急性加重复发患者入院前 1 年急性加重次数 ≥ 2 次者所占比例、 $FEV_1\%pred$ 、GOLD 分级及入院时外周血 EOS% 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 多因素分析 将出院后 90 d 内急性加重复发作为因变量, 将性别、年龄、入院前 1 年急性加重次数 ≥ 2 次、 $FEV_1\%pred$ 、GOLD 分级、mMRC 分级、入院时外周血 EOS% 作为自变量 (变量赋值见表 4) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 入院前 1 年急性加重次数 ≥ 2 次、入院时外周血 EOS% $\geq 2\%$ 是 AECOPD 患者出院后 90 d 内急性加重复发的危险因素 ($P < 0.05$, 见表 5)。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟状况 (例)			糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	入院前 1 年急性加重次数 ≥ 2 次 [<i>n</i> (%)]
					不吸烟	吸烟	戒烟			
正常组	156	116/40	73.6 \pm 5.7	22.6 \pm 3.9	58	75	23	17 (10.9)	42 (26.9)	111 (71.2)
升高组	41	34/7	73.8 \pm 5.9	22.0 \pm 3.2	10	23	8	3 (7.3)	15 (36.6)	25 (61.0)
<i>t</i> (χ^2) 值		1.312	0.219 ^a	-0.729 ^a		2.427		0.148	1.474	1.573
<i>P</i> 值		0.252	0.827	0.468		0.297		0.700	0.225	0.210

注: BMI= 体质指数; ^a 为 *t* 值

表 2 两组患者肺功能指标、mMRC 分级、CAT 评分、出院后 ICS 使用情况及出院后 90 d 内急性加重复发率比较

Table 2 Comparison of index of pulmonary function, mMRC grades, CAT score, usage of inhaled corticosteroids after discharge and recurrence rate of acute exacerbation within 90 days after discharge between the two groups

组别	例数	FEV_1/FVC (%)	$FEV_1\%pred$ [<i>M</i> (<i>QR</i>), %]	GOLD 分级 (例)		mMRC 分级 (例)		CAT 评分 (例)		出院后使用 ICS [<i>n</i> (%)]	出院后 90 d 内急性加重复发 [<i>n</i> (%)]
				1~2 级	3~4 级	1 级	≥ 2 级	<10 分	≥ 10 分		
正常组	156	49.36 \pm 10.23	48.05 (24.70)	70	86	23	133	28	128	98 (62.8)	20 (12.8)
升高组	41	54.78 \pm 12.02	53.00 (28.40)	22	19	11	30	13	28	21 (51.2)	12 (29.3)
检验统计量值		2.728 ^a	-1.839 ^b	3.102		3.321		3.792		1.827	6.456
<i>P</i> 值		0.007	0.066	0.376		0.068		0.053		>0.05	<0.05

注: FEV_1/FVC = 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值, $FEV_1\%pred$ = 第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比, mMRC= 改良版英国医学研究会呼吸困难问卷, CAT= 慢性阻塞性肺疾病评估测试; ^a 为 *t* 值, ^b 为 *u* 值, 余检验统计量值为 χ^2 值

表3 AECOPD患者出院后90 d内急性加重复发影响因素的单因素分析

Table 3 Univariate analysis on influencing factors of recurrence of acute exacerbation within 90 days after discharge in patients with AECOPD

出院后90 d内急性加重复发	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟状况(例)			糖尿病 [n(%)]	高血压 [n(%)]	入院前1年急性加重 次数 ≥ 2 次[n(%)]
					不吸烟	吸烟	戒烟			
有	32	25/7	73.9 \pm 5.6	21.07 \pm 3.64	9	17	6	4(12.5)	12(37.5)	29(90.6)
无	165	125/40	73.6 \pm 5.7	22.75 \pm 3.72	59	81	25	16(9.7)	45(27.3)	107(64.8)
检验统计量值		0.083	0.305 ^a	-1.777 ^a		0.761		0.231	1.363	8.331
P值		0.774	0.760	0.078		0.684		0.631	0.243	0.004

出院后90 d内急性加重复发	FEV ₁ /FVC ($\bar{x} \pm s$, %)	FEV ₁ %pred [M(QR), %]	GOLD分级(例)		mMRC分级(例)		CAT评分(例)		入院时外周血EOS%(例)		出院后使用 ICS[n(%)]
			1~2级	3~4级	1级	≥ 2 级	<10分	≥ 10 分	<2%	$\geq 2\%$	
有	48.51 \pm 14.32	37.85(24.15)	9	23	5	5	3	29	20	12	21(65.6)
无	50.70 \pm 10.02	50.10(26.60)	83	82	35	35	31	134	136	20	88(53.3)
检验统计量值	-0.804 ^a	-2.398 ^b		9.402		0.517		1.663		6.456	1.638
P值	0.427	0.016		0.024		0.472		0.197		0.011	0.201

注: EOS%=嗜酸粒细胞百分比, ICS=吸入性糖皮质激素; ^a为t值, ^b为u值, 余检验统计量值为 χ^2 值

表4 变量赋值
Table 4 Variable assignment

变量	赋值
出院后90 d内急性加重复发	无=0, 有=1
性别	男=0, 女=1
年龄	实测值
入院前1年急性加重次数 ≥ 2 次	否=0, 是=1
FEV ₁ %pred	实测值
GOLD分级	1~2级=0, 3~4级=1
mMRC分级	1级=0, ≥ 2 级=1
入院时外周血EOS%	<2%=0, $\geq 2\%$ =1

表5 AECOPD患者出院后90 d内急性加重复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of recurrence of acute exacerbation within 90 days after discharge in patients with AECOPD

变量	β	SE	Wald χ^2 值	OR(95%CI)	P值
性别	-0.230	0.504	0.209	0.794(0.296, 2.132)	0.648
年龄	0.013	0.036	0.135	1.013(0.944, 1.089)	0.713
入院前1年急性加重次数 ≥ 2 次	1.608	0.710	5.133	4.992(1.242, 20.063)	0.023
FEV ₁ %pred	-0.009	0.023	0.149	0.991(0.948, 1.036)	0.699
GOLD分级	0.184	0.765	0.058	1.202(0.268, 5.385)	0.810
mMRC分级	0.944	0.693	1.859	2.571(0.661, 9.994)	0.173
入院时外周血EOS%	1.435	0.472	9.239	4.199(1.665, 10.593)	0.002

3 讨论

基于急性加重的微生物群可将AECOPD分为细菌主导型、病毒主导型、嗜酸粒细胞(EOS)主导型及炎性细胞缺乏型^[6], 其中28%的AECOPD患者存在嗜酸性气道炎症。目前, 诱导痰细胞学检查是判断嗜酸性气道炎症的重要检查手段, 但其在临床应用受限。外周血EOS%是痰液EOS%的敏感替代物, 既往研究显示, 外周血EOS% $\geq 2\%$ 诊断嗜酸性气道炎症的灵敏度高达90%^[6]。但目前入院时外周血EOS%与AECOPD患者急性加重复发风险的关系尚存在争议, 分析国外两项研究^[10, 12]结果不同的原因可能与是否排除入组前使用全身用糖皮质激素患者有关。既往研究表明, 糖皮质激素全身给药后4 h内EOS%下降50%以上, 24 h内恢复到基线水平^[17], 提示全身用糖皮质激素可能影响EOS对COPD患者急性加重风险的预测价值。因此, 本研究排除了入院前48 h内口服或静脉使用糖皮质激素患者。

本研究结果显示, 升高组患者出院后90 d内急性加重复发率高于正常组, 提示入院时外周血EOS% $\geq 2\%$ 可能与AECOPD患者出院后90 d内急性加重复发有关。本研究结果还显示, 出院后90 d内有无急性加重复发患者入院时外周血EOS%比较差异有统计学意义, 进一步行多因素Logistic回归分析结果显示, 入院时外周血EOS% $\geq 2\%$ 的AECOPD患者出院后90 d内急性加重复发风险是入院时外周血EOS% $<2\%$ 的AECOPD患者的4.199倍。目前, EOS参与COPD患者急性加重的具体机制尚未完全明确, 可能与下列因素有关: (1) COPD患者上皮细胞受损后释放的白介素33(IL-33)增多, 而IL-33在病毒感染诱发急性加重时可招募或激活EOS^[18]; (2) EOS趋化因子1可参与EOS的活化^[19]; (3) COPD患者气道中分泌型免疫球蛋白A(sIgA)和分泌小体增多, 二者均可激活EOS^[20], 而EOS激活又

可激活导致气道损伤的递质, 包括主要碱性蛋白(破坏上皮屏障, 允许吸入性抗原穿过)、嗜酸性阳离子蛋白(导致气道上皮细胞凋亡)、嗜酸粒细胞过氧化物酶(引起组织损伤)及细胞因子(有助于维持炎症反应^[21]); (4) COPD 患者 EOS 吞噬功能损伤可能与 COPD 急性加重严重程度及频率^[21]有关。

综上所述, 入院时外周血 EOS% $\geq 2\%$ 是 AECOPD 患者出院后 90 d 内急性加重复发的危险因素, 且外周血 EOS% 检测方法简单、方便, 有利于临床推广使用, 故其可作为预测 AECOPD 患者出院后短期内急性加重复发的潜在生物学标志物。但本研究仍存在以下局限:

(1) 本研究仅检测入院时外周血 EOS%, 未考虑外周血 EOS% 波动^[13]; (2) 本研究为单中心研究且样本量较小, 结果结论尚需多中心、大样本量研究进一步证实。

作者贡献: 王景进行文章的构思与设计, 数据收集、整理、分析, 结果分析与解释, 负责撰写论文; 陈碧进行研究的实施与可行性分析, 论文的修订; 朱述阳负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WEDZICHA J A, SEEMUNGAL T A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention [J]. *Lancet*, 2007, 370(9589): 786-796. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.

[2] SEEMUNGAL T A, DONALDSON G C, PAUL E A, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(5 Pt 1): 1418-1422.

[3] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.

[4] GEORGE L, BRIGHTLING C E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(1): 34-51. DOI: 10.1177/2040622315609251.

[5] BRIGHTLING C E. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(Suppl): S214-219. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201302-023AW.

[6] 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. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.

[7] SINGH D, KOLSUM U, BRIGHTLING C E, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1697-1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.

[8] NEGEWO N A, MCDONALD V M, BAINES K J, 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. DOI: 10.2147/COPD.S100338.

[9] HAN M K, QUIBRERA P M, CARRETTA E E, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 619-626. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.

[10] COUILLARD S, LARIVÉE P, COURTEAU J, et al. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions [J]. *Chest*, 2017, 151(2): 366-373. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.003.

[11] VEDEL-KROGH S, NIELSEN S F, 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. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.

[12] BAFADHEL M, GREENING N J, HARVEY-DUNSTAN T C, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD [J]. *Chest*, 2016, 150(2): 320-328. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.026.

[13] CASANOVA C, CELLI B R, DE-TORRES J P, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(5): 1701162. DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.

[14] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [EB/OL]. (2016-11-16) [2019-02-15]. <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.

[15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国临床戒烟指南(2015版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 4.

[16] American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for nasal nitric oxide, 2005 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 912-930.

[17] ALTMAN L C, HILL J S, HAIRFIELD W M, et al. Effects of corticosteroids on eosinophil chemotaxis and adherence [J]. *J Clin Invest*, 1981, 67(1): 28-36. DOI: 10.1172/JCI110024.

[18] KUMAR R K, HERBERT C. IL-33-dependent type 2 inflammation in asthma exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2): 237-238. DOI: 10.1164/rccm.201411-2042LE.

[19] D' ARMIENTO J M, SCHARF S M, ROTH M D, et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients [J]. *Respir Res*, 2009, 10: 113. DOI: 10.1186/1465-9921-10-113.

[20] PRINS H J, DUIJKERS R, LUTTER R, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD [J]. *Respir Med*, 2017, 131: 118-124. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.07.064.

[21] BRUSSELLE G, PAVORD I D, LANDIS S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD [J]. *Respir Med*, 2018, 138: 21-31. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.016.

(收稿日期: 2019-02-25; 修回日期: 2019-07-10)

(本文编辑: 谢武英)