

· 论著 ·

外周血嗜酸粒细胞与老年慢性阻塞性肺疾病急性加重患者临床特征及短期预后的关系研究

扫描二维码
查看更多

尹婧婧, 张巍, 张茗, 严之红, 王昱

【摘要】 目的 探讨外周血嗜酸粒细胞(EOS)与老年慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者临床特征及短期预后的关系。方法 选取2019—2020年航天中心医院收治的AECOPD患者143例。将外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 的患者作为阳性组($n=62$), $< 2\%$ 的患者作为阴性组($n=81$)。比较阳性组与阴性组一般资料、实验室检查指标、肺功能指标、慢性阻塞性肺疾病自我评估(CAT)评分、呼出气一氧化氮(FeNO)。记录患者出院后30 d内因急性加重再次入院情况,采用多因素Logistic回归分析探讨外周血EOS与老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的关系。结果 阳性组近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次者占比高于阴性组,住院时间及住院期间全身性糖皮质激素使用天数短于阴性组($P < 0.05$)。阳性组C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及FeNO高于阴性组($P < 0.05$)。31例患者出院后30 d内因急性加重再次入院,将其作为再入院组,其余患者作为非再入院组。再入院组近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次者占比、外周血EOS阳性者占比、FeNO高于非再入院组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次、外周血EOS阳性及FeNO升高是老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 的老年AECOPD患者急性加重次数更多,CRP、PCT、FeNO更高,但住院时间及住院期间全身性糖皮质激素使用时间较短,且外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 是老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的独立危险因素。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 嗜酸粒细胞; 短期预后; 急性加重

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.107

Relationship between Peripheral Blood Eosinophil and Clinical Features and Short-Term Prognosis in Elderly Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

YIN Jingjing, ZHANG Wei, ZHANG Ming, YAN Zhihong, WANG Yu

Second Department of Geriatrics, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Corresponding author: WANG Yu, E-mail: wangyu7878@126.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between peripheral blood eosinophils (EOS) and clinical features and short-term prognosis in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD).

Methods A total of 143 patients with AECOPD admitted to the Aerospace Center Hospital from 2019 to 2020 were selected. Patients with peripheral blood EOS percentage $\geq 2\%$ were included in the positive group ($n=62$) and patients with peripheral blood EOS percentage $< 2\%$ were included in the negative group ($n=81$). General data, laboratory examination indexes, pulmonary function indexes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) scores, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) were compared between the positive group and negative group. The readmission due to acute exacerbation within 30 days after discharge was recorded. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between peripheral blood EOS and readmission due to acute exacerbation in elderly patients with AECOPD within 30 days after discharge. **Results**

The proportion of patients with acute exacerbation ≥ 2 times in the past 12 months in positive group was higher than that in negative group, the length of hospitalization and days of systemic glucocorticoid use during hospitalization were shorter than those in negative group ($P < 0.05$). C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and FeNO in positive group were higher than those in negative group ($P < 0.05$). Thirty-one patients were readmitted to hospital due to acute exacerbation within 30 days after discharge and were classified as readmission group, while the rest patients were classified as non-readmission group. The proportion of patients with acute exacerbation ≥ 2 times in the past 12 months, the proportion of patients with positive EOS in peripheral blood and FeNO in the readmission group were higher than those in the non-readmission group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic

基金项目: 中国航天科工集团有限公司2019年医疗卫生科研项目(2019-LCYL-012)

作者单位: 100049北京市, 航天中心医院老年医学二科

通信作者: 王昱, E-mail: wangyu7878@126.com

regression analysis showed that acute exacerbation ≥ 2 times in the past 12 months, positive EOS in peripheral blood and elevated FeNO were independent risk factors for readmission due to acute exacerbation in elderly patients with AECOPD within 30 days after discharge ($P < 0.05$). **Conclusion** Elderly AECOPD patients with peripheral blood EOS percentage $\geq 2\%$ had more acute exacerbations, higher CRP, PCT and FeNO, but shorter hospital stay and systemic glucocorticoid use during hospitalization. In addition, peripheral blood EOS percentage $\geq 2\%$ is an independent risk factor for readmission due to acute exacerbation in elderly patients with AECOPD within 30 days after discharge.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Eosinophils; Short-term prognosis; Acute exacerbation

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种不可逆的, 以气道持续性气流受限为主要特点的呼吸系统疾病。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是COPD患者肺功能急剧恶化的一种表现, 多见于老年人群, 极易诱发呼吸衰竭, 是患者死亡的独立危险因素^[1]。有研究认为, 以中性粒细胞浸润为主的气道炎症是导致AECOPD发生的重要机制, 而高达40%的患者气道炎症表现为嗜酸粒细胞 (eosinophil, EOS) 浸润^[2]。研究表明, 以EOS浸润为表型的AECOPD患者发病主要与病毒感染有关, 而以非EOS浸润为表型的AECOPD患者发病则主要与细菌感染有关, 但前者激素治疗后的全身炎症反应症状更轻, 预后更佳^[3], 这进一步验证了EOS浸润诱发AECOPD的假说。目前关于外周血EOS水平与AECOPD发生风险及患者预后的关系仍存在一定争议。国内一项真实世界研究发现, 外周血EOS升高与COPD患者发生急性加重及其短期预后并无统计学相关性^[4]。本研究旨在探讨外周血EOS与AECOPD患者临床特征及短期预后的关系, 以期探索EOS在AECOPD患者早期诊断和个体化治疗方面的价值提供一定参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019—2020年航天中心医院收治的AECOPD患者143例。纳入标准: (1) 符合AECOPD的临床诊断标准, 即COPD患者呼吸困难、咳嗽和/或咳痰等症状或体征超过了日常变异范围, 同时排除心力衰竭、胸腔积液、肺栓塞及因药物治疗依从性差而导致原有COPD症状加重等^[5]; (2) 年龄 ≥ 65 岁; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并影响肺功能的其他疾病, 如支气管哮喘、肺结核、间质性肺炎及肺恶性肿瘤等; (2) 合并影响血EOS水平的其他疾病, 如寄生虫感染、过敏性疾病、血液病及嗜酸粒细胞增多症等; (3) 近1年内接受过肺部手术治疗者。本研究经航天中心医院医学伦理委员会批准同意〔编号HT (伦) 20181245〕, 所有患者签订知情同意书。

1.2 观察指标 (1) 一般资料。包括性别、年龄、BMI、吸烟指数 (每天吸烟支数与吸烟年数乘积)、COPD病程、近12个月内急性加重次数、合并高血压情况、合并糖尿病情况、住院时间和住院期间全身性糖

皮质激素使用天数。(2) 实验室检查指标。所有患者入院24 h内完成外周静脉血采样。采用核酸荧光染色技术, 使用F560型全自动血细胞分析仪 (迈克生物股份有限公司) 测定患者外周血EOS百分比。采用免疫法检测C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、肌酐 (creatinine, Cr)、ALT和AST, 检测仪器和检测试剂盒均由上海罗氏制药有限公司提供。参考WANG等^[6]研究方法, 将EOS百分比 $\geq 2\%$ 的患者作为阳性组 ($n=62$), $< 2\%$ 的患者作为阴性组 ($n=81$)。(3) 肺功能指标。使用HI-801型肺功能测试仪 (日本捷斯特公司) 测定患者肺功能, 记录患者第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、用力肺活量 (forced volume capacity, FVC), 并计算FEV₁/FVC。(4) 慢性阻塞性肺疾病自我评估 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test, CAT) 评分^[7]。由1名经过培训的医务人员于患者入院24 h内评估其CAT评分。该评分量表由咳嗽、咳痰、胸闷、情绪、睡眠和精力6个主观指标及运动耐力和日常运动2个客观指标组成, 共计8个指标, 每个指标评分范围为0~5分, 总分范围为0~40分, 分值越高代表COPD病情越严重。(5) 呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO)。采用化学发光法, 使用FeNO检测系统 (广州瑞普医疗科技有限公司) 测定患者入院24 h内气道FeNO。患者检查前2 h内禁食含咖啡因或含氮量高的食物, 检查时嘱患者取坐位, 使用鼻夹夹住鼻翼, 嘱其缓慢做呼气和吸气动作数次, 测定时嘱患者对准口器吸气至肺总量位, 再缓慢呼气, 时间控制在10 s以内, 并将气道流速控制在 (50 \pm 5) ml/s。测定结束后记录FeNO。(6) 记录患者出院后30 d内因急性加重再次入院情况。

1.3 统计学方法 采用SPSS 28.0统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 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; 采用多因素Logistic回归分析探讨老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阳性组和阴性组一般资料比较 阳性组与阴性组性别、年龄、BMI、吸烟指数、COPD病程、合并高血

压者占比、合并糖尿病者占比比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 阳性组近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次者占比高于阴性组, 住院时间及住院期间全身性糖皮质激素使用天数短于阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表1。

表1 阳性组和阴性组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between positive group and negative group

项目	阳性组 (n=62)	阴性组 (n=81)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别 (男/女)	48/14	60/21	0.213	0.645
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	72.2 \pm 6.0	71.2 \pm 5.3	0.844 ^a	0.400
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.4 \pm 10.1	22.0 \pm 9.3	0.252 ^a	0.802
吸烟指数 ($\bar{x}\pm s$, 支年)	189.3 \pm 49.8	205.8 \pm 53.4	1.895 ^a	0.060
COPD病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	15.4 \pm 6.8	16.1 \pm 6.5	0.657 ^a	0.512
近12个月内急性加重次数 [n (%)]			4.278	0.039
≥ 2 次	16 (25.8)	10 (12.3)		
< 2 次	46 (74.2)	71 (87.7)		
合并高血压 [n (%)]	19 (30.6)	28 (34.6)	0.245	0.621
合并糖尿病 [n (%)]	21 (33.9)	25 (30.9)	0.146	0.703
住院时间 ($\bar{x}\pm s$, d)	9.3 \pm 4.1	12.6 \pm 4.6	4.471 ^a	<0.001
住院期间全身性糖皮质激素使用天数 ($\bar{x}\pm s$, d)	8.1 \pm 2.4	9.6 \pm 3.2	3.010 ^a	0.003

注: ^a表示t值; COPD=慢性阻塞性肺疾病

2.2 阳性组和阴性组实验室检查指标比较 阳性组与阴性组Cr、ALT、AST比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 阳性组CRP、PCT高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

表2 阳性组和阴性组实验室检查指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory examination indexes between positive group and negative group

组别	例数	CRP (mg/L)	PCT (μ g/L)	Cr (μ mol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
阴性组	81	15.5 \pm 4.2	0.62 \pm 0.29	90 \pm 29	45 \pm 10	40 \pm 11
阳性组	62	18.2 \pm 4.7	0.86 \pm 0.31	89 \pm 28	43 \pm 11	39 \pm 10
t值		3.579	4.760	0.254	1.027	0.723
P值		0.001	<0.001	0.800	0.306	0.471

注: CRP=C反应蛋白, PCT=降钙素原, Cr=肌酐

2.3 阳性组和阴性组肺功能指标、CAT评分及FeNO比较 阳性组与阴性组FEV₁、FEV₁/FVC、CAT评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 阳性组FeNO高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.4 老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再入院情况及单因素分析 143例患者中31例出院后30 d内因急性加重再次入院, 将其作为再入院组, 其余患者作为非再入院组。再入院组与非再入院组性别、年龄、BMI、吸烟指数、COPD病程、合并高血压者占

比、合并糖尿病者占比、住院时间、住院期间全身性糖皮质激素使用天数、CRP、PCT、Cr、ALT、AST、FEV₁、FEV₁/FVC、CAT评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 再入院组近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次者占比、外周血EOS阳性者占比、FeNO高于非再入院组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表4。

表3 阳性组和阴性组肺功能指标、CAT评分及FeNO比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of pulmonary function indexes, CAT score and FeNO between positive group and negative group

组别	例数	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)	CAT评分 (分)	FeNO (ppb)
阴性组	81	48.4 \pm 16.5	49.2 \pm 12.1	15.0 \pm 5.1	18.6 \pm 10.0
阳性组	62	45.7 \pm 18.2	47.3 \pm 11.3	14.6 \pm 4.8	24.0 \pm 9.9
t值		0.921	0.958	0.470	3.156
P值		0.359	0.340	0.639	0.002

注: FEV₁=第一秒用力呼气容积, FVC=用力肺活量, CAT=慢性阻塞性肺疾病自我评估, FeNO=呼气一氧化氮

表4 再入院组与非再入院组一般资料、实验室检查指标、肺功能指标、CAT评分及FeNO比较

Table 4 Comparison of general data, laboratory examination indexes, pulmonary function indexes, CAT score and FeNO between readmission group and non-readmission group

项目	再入院组 (n=31)	非再入院组 (n=112)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别 (男/女)	23/8	85/27	0.038	0.846
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	72.3 \pm 4.3	71.6 \pm 5.1	0.702 ^a	0.484
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.9 \pm 10.0	21.4 \pm 10.9	1.175 ^a	0.242
吸烟指数 ($\bar{x}\pm s$, 支年)	210.4 \pm 58.3	197.5 \pm 50.4	1.212 ^a	0.227
COPD病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	16.8 \pm 6.4	15.2 \pm 5.6	1.397 ^a	0.165
近12个月内急性加重次数 [n (%)]			5.272	0.022
≥ 2 次	10 (32.3)	16 (14.3)		
< 2 次	21 (67.7)	96 (85.7)		
合并高血压 [n (%)]	10 (32.3)	37 (33.0)	0.007	0.935
合并糖尿病 [n (%)]	11 (35.5)	35 (31.3)	0.199	0.655
住院时间 ($\bar{x}\pm s$, d)	11.0 \pm 4.1	11.7 \pm 4.9	0.751 ^a	0.453
住院期间全身性糖皮质激素使用天数 ($\bar{x}\pm s$, d)	9.0 \pm 3.1	10.0 \pm 4.3	1.143 ^a	0.255
外周血EOS [n (%)]			5.183	0.023
阳性	19 (61.3)	43 (38.4)		
阴性	12 (38.7)	69 (61.6)		
CRP ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	17.4 \pm 4.3	18.1 \pm 4.5	0.786 ^a	0.433
PCT ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	0.76 \pm 0.36	0.81 \pm 0.27	0.845 ^a	0.399
Cr ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	88 \pm 30	89 \pm 28	0.319 ^a	0.750
ALT ($\bar{x}\pm s$, U/L)	46 \pm 12	49 \pm 10	1.405 ^a	0.162
AST ($\bar{x}\pm s$, U/L)	40 \pm 11	41 \pm 12	0.703 ^a	0.483
FEV ₁ ($\bar{x}\pm s$, %)	47.4 \pm 17.5	44.6 \pm 16.9	0.791 ^a	0.430
FEV ₁ /FVC ($\bar{x}\pm s$, %)	48.6 \pm 10.9	48.0 \pm 11.3	0.250 ^a	0.803
CAT评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	15.0 \pm 6.1	14.2 \pm 4.9	0.829 ^a	0.408
FeNO ($\bar{x}\pm s$, ppb)	23.2 \pm 8.7	19.1 \pm 9.4	3.234 ^a	0.002

注: ^a表示t值; EOS=嗜酸粒细胞

2.5 老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院影响因素的多因素Logistic回归分析 以表4中 $P<0.05$ 的指标为自变量,以患者出院后30 d内是否因急性加重再次入院为因变量(赋值:是=1,否=0),进行多因素Logistic回归分析,结果显示,近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次、外周血EOS阳性及FeNO升高是老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的独立危险因素($P<0.05$),见表5。

表5 老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of readmission due to acute aggravation in elderly patients with AECOPD within 30 days after discharge

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
近12个月内急性加重次数	≥ 2 次=1, <2次=0	0.986	0.491	4.037	0.045	2.681	(1.025, 7.015)
外周血EOS	阳性=1, 阴性=0	0.933	0.433	4.637	0.031	2.541	(1.087, 5.938)
FeNO	实测值	0.053	0.024	4.874	0.027	1.054	(1.006, 1.104)

3 讨论

COPD是老年人群常见的呼吸系统疾病,而环境污染、吸烟及细菌或病毒感染均可导致COPD急性发作^[8]。EOS是白细胞的一种,虽然在外周血白细胞中占比不足5%,但其是人体重要的炎症细胞和免疫效应细胞,具有杀伤细菌和寄生虫的作用,在机体的炎症反应过程中和免疫调节等方面具有重要作用。正常情况下,人体肺部组织并不存在EOS,但既往研究发现,COPD患者气道中通常伴有高水平EOS^[9-10],提示COPD患者在肺部炎症等病理情况下可大量募集EOS,从而促进气道炎症反应,并进一步诱发AECOPD。国外有研究发现,COPD稳定期和急性发作期患者气道EOS均呈高水平,但急性发作期升高更为明显^[11]。由此可见,由EOS浸润引起的气道炎症不仅可能导致COPD的发生,同时还是COPD患者急性加重的重要诱因。然而,肺组织中EOS水平相较于外周血常更难检测,目前多数研究主要探讨外周血EOS与COPD患者表型的关系。因此,本研究采用外周血EOS反映患者肺组织中EOS浸润程度。但外周血EOS预测气道EOS浸润程度的最佳诊断阈值仍然存在一定争议,有研究发现,当外周血EOS百分比临界值为2%时,其预测气道内EOS浸润的灵敏度和特异度分别为90%和60%^[12]。因此,本研究采用2%作为COPD患者EOS阳性和阴性的诊断标准。

已有研究表明,EOS水平升高不仅是COPD患者急性发作的独立危险因素,还与AECOPD的严重程度分级和预后密切相关^[13]。本研究结果显示,阳性组近12个月内急性加重次数 ≥ 2 次者占比、CRP、PCT、FeNO高于阴性组,提示EOS水平升高可能增加了COPD患者急

性发作风险,导致COPD患者病情加重,进而使全身炎症指标CRP和PCT及气道炎症指标FeNO升高,进而增加患者临床治疗难度。EOS水平与AECOPD患者严重程度密切相关,分析原因可能与EOS加重局部肺组织和全身炎症反应有关。本研究采用常用的肺通气功能指标FEV₁和FEV₁/FVC评价患者病情严重程度,但阳性组和阴性组上述指标比较无统计学差异,说明AECOPD患者肺功能与气道炎症反应可能无关,这与既往的多数研究结果^[14-16]一致,提示AECOPD患者肺功能并不能客观地反映其气道炎症情况。

糖皮质激素是治疗AECOPD的重要药物之一,可明显抑制气道炎症反应,从而降低气道高反应性,有效控制患者症状,达到治疗AECOPD的效果。高水平EOS虽然促进了AECOPD的发生,但本研究结果显示,阳性组住院天数及住院期间全身性糖皮质激素使用天数短于阴性组,提示伴有高水平EOS的AECOPD患者对激素治疗的反应更好。多数研究表明,检测外周血EOS有助于预测糖皮质激素治疗AECOPD的临床效果^[17-19]。郑凡等^[20]研究发现,在外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 的AECOPD患者中,使用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗的总有效率为96.67%,明显高于外周血EOS百分比 $< 2\%$ 的患者。目前,《2022年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略》已经建议将外周血EOS作为指导糖皮质激素治疗AECOPD的生物标志物^[21]。由此可见,EOS检测在AECOPD患者糖皮质激素治疗中发挥了重要的指导作用,对于优化糖皮质激素给药方案具有指导意义。目前,已有研究表明,外周血EOS与COPD患者长期预后无统计学相关性,但可能影响患者短期内急性加重次数^[22-23]。本研究多因素Logistic回归分析结果显示,外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 是老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的独立危险因素,提示外周血EOS升高可能是老年AECOPD患者出院后再次急性加重的重要诱因。

综上所述,外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 的老年AECOPD患者急性加重次数更多,CRP、PCT、FeNO更高,但住院时间及住院期间全身性糖皮质激素使用时间较短,且外周血EOS百分比 $\geq 2\%$ 是老年AECOPD患者出院后30 d内因急性加重再次入院的独立危险因素。但本研究为小样本量、单中心研究,未来需要大样本量、多中心研究进一步验证本研究结论。

作者贡献:尹婧婧进行文章的构思与设计、资料整理、论文撰写/修订、统计学处理;严之红进行研究的实施与可行性分析;尹婧婧、张巍、张茗进行资料收集;王昱负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] YU X, ZHU G P, CAI T F, et al. Establishment of risk prediction model and risk score for in-hospital mortality in patients with AECOPD [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14 (11): 1090-1098. DOI: 10.1111/crj.13246.
- [2] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41 (3): 421-438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
- [3] DAI G M, RAN Y J, WANG J J, et al. Clinical differences between eosinophilic and noneosinophilic acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter cross-sectional study [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1059079. DOI: 10.1155/2020/1059079.
- [4] CUI Y N, ZHAN Z J, ZENG Z H, et al. Blood eosinophils and clinical outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis of real-world data in China [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 653777. DOI: 10.3389/fmed.2021.653777.
- [5] VESTBO J, HURD S S, AGUSTÍ A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (4): 347-365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [6] WANG R Y, XU J Y. Clinical features and three-year prognosis of AECOPD patients with different levels of blood eosinophils [J]. *Heart Lung*, 2022, 56: 29-39. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.05.012.
- [7] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34 (3): 648-654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- [8] LI X C, CAO X P, GUO M Z, et al. Trends and risk factors of mortality and disability adjusted life years for chronic respiratory diseases from 1990 to 2017: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *BMJ*, 2020, 368: m234. DOI: 10.1136/bmj.m234.
- [9] QI Y J, SUN X J, WANG Z, et al. Richness of sputum microbiome in acute exacerbations of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (5): 542-551. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000677.
- [10] WANG Z, LOCANTORE N, HALDAR K, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203 (12): 1488-1502. DOI: 10.1164/rccm.202009-34480C.
- [11] ELTBOLI O, MISTRY V, BARKER B, et al. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2015, 20 (4): 667-670. DOI: 10.1111/resp.12475.
- [12] 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.201104-05970C.
- [13] 崔雨佳, 刘忠. 外周血嗜酸性粒细胞水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床预后的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35 (3): 129-132, 164. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.035.
- [14] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.009.
- [15] MARTÍNEZ-GESTOSO S, GARCÍA-SANZ M T, CALVO-ÁLVAREZ U, et al. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations [J]. *Ann Med*, 2021, 53 (1): 1152-1158. DOI: 10.1080/07853890.2021.1949489.
- [16] MIRAVITLLES M, MONTEAGUDO M, SOLNTSEVA I, et al. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study [J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2021, 57 (1): 13-20. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.015.
- [17] XUE J, CUI Y N, CHEN P, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to glucocorticoids and increased readmissions in severe hospitalized exacerbations of COPD [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2019, 42 (6): 426-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.06.005.
- [18] SAITO Z, YOSHIDA M, KOJIMA A, et al. Benefits and risks of inhaled corticosteroid treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease classified by blood eosinophil counts [J]. *Lung*, 2020, 198 (6): 925-931. DOI: 10.1007/s00408-020-00397-4.
- [19] BRADBURY T, DI TANNA G L, SCARIA A, et al. Blood eosinophils in Chinese COPD participants and response to treatment with combination low-dose theophylline and prednisone: a post-hoc analysis of the TASCs trial [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 273-282. DOI: 10.2147/COPD.S339889.
- [20] 郑凡, 邵梦莉, 吴灯香, 等. 嗜酸性粒细胞阳性AECOPD患者使用糖皮质激素的临床观察 [J]. *江西医药*, 2020, 55 (7): 857-859. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.07.019.
- [21] 陈亚红. 2022年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (11): 1294-1304, 1308. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.01.302.
- [22] YU S S, ZHANG J, FANG Q H, 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. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.02.013.
- [23] YOON J K, LEE J K, LEE C H, et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2061-2070. DOI: 10.2147/COPD.S258353.

(收稿日期: 2022-12-14; 修回日期: 2023-02-07)

(本文编辑: 张浩)