

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

崔雨佳, 刘忠

(锦州医科大学附属第一医院, 辽宁锦州 121000)

摘要: 目的 探讨外周血嗜酸性粒细胞(EOS)水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者临床预后的关系。方法 选取2016年9月~2018年12月于锦州医科大学附属第一医院住院治疗的AECOPD患者216例为研究对象,根据入院时血细胞检测中EOS百分比(EOS%)分为EOS正常组(EOS% \geq 2%)92例和EOS异常组(EOS% $<$ 2%)124例,对比分析两组患者的临床资料,并于出院后随访至少1年,以1年内再发急性加重为主要研究终点,以因COPD死亡为次要研究终点,采用Kaplan-Meier生存曲线法比较两组患者1年累积急性加重再发率及3年累积生存率。结果 EOS正常组入院时C反应蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、住院期间激素使用总量、机械通气使用率、住院时间及住院费用均显著低于EOS异常组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。EOS正常组1年累积急性加重再发率为68.0%,低于EOS异常组的84.1%,差异有统计学意义($\chi^2=19.566$, $P=0.000$);EOS正常组3年累积生存率为70.9%,高于EOS异常组的41.8%,差异有统计学意义($\chi^2=9.925$, $P=0.002$)。结论 外周血EOS水平对预测AECOPD患者的治疗效果及临床预后具有一定的参考价值。

关键词: 嗜酸性粒细胞;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;临床预后;生存分析

中图分类号: R563; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2020)03-129-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.035

Relationship between Peripheral Blood Eosinophil Level and the Prognosis of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CUI Yu-jia, LIU Zhong

(the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jingzhou 121000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between peripheral blood eosinophil (EOS) level and the prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 216 patients with AECOPD who treated in the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University were divided into two groups according to their admission eosinophil fractions (EOS%). Patients with EOS% \geq 2% were in the EOS normal group ($n=92$), while patients with EOS% $<$ 2% were in the EOS abnormal group ($n=124$). The clinical data of the two groups were compared. Patients in both groups were followed up for at least 1 year after discharge. The main end point was acute exacerbation of COPD within 1 year, and the secondary end point was death due to COPD. The 1 year acute exacerbation recurrence rate and 3 year survival rate between two groups were compared by Kaplan-meier survival curve method. **Results** Compared with EOS abnormal group, patients in EOS normal group had lower levels of C-reactive protein, white blood cell count, neutrophils count, total hormone use during hospitalization, rate of mechanical ventilation, length of hospitalization, and hospitalization cost (all $P<0.05$). The 1 year acute exacerbation recurrence rate in EOS normal group was lower than those of EOS abnormal group (68.0% vs 84.1%, $\chi^2=19.566$, $P=0.000$) and the 3 year survival rate in EOS normal group was higher than those of EOS abnormal group (70.9% vs 41.8%, $\chi^2=9.925$, $P=0.002$). **Conclusion** The peripheral blood EOS levels are useful in predicting the therapeutic effect and clinical prognosis of AECOPD patients.

Keywords: eosinophil; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; clinical prognosis; survival analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种与慢性炎症有关的以持续气流受限为特征性疾病,其气流受限不完全可逆^[1-2]。COPD具有反复急性加重的特点,调查表明中度COPD患者每年平均急性加重1.3次,重度

COPD患者每年平均急性加重2次^[3]。COPD急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的反复发作不仅严重影响了患者的身心健康、增加了病死率,还会给家庭及社会带来沉重的经济负担,因此寻找可预测

作者简介:崔雨佳(1994-),女,硕士研究生,医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊治, E-mail: cuiyj5180@126.com。

通讯作者:刘忠(1968-),女,硕士,主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊治, E-mail: sunnally@126.com。

AECOPD 急性加重和临床预后的生物标志物对优化 COPD 的管理、合理利用医疗资源和改善患者预后均有重要的临床意义。以往研究证实嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophil EOS%), $\geq 2\%$ 的 AECOPD 患者对激素治疗敏感, 其住院时间和住院费用均较低^[4]。但有关血 EOS 水平与 AECOPD 患者出院后急性加重再发率和生存率等预后指标相关性的研究目前国内少见报道。本研究前瞻性对比分析不同血 EOS 水平 AECOPD 患者 1 年累积急性加重再发率及 3 年累积生存率, 探讨血 EOS 水平与 AECOPD 患者临床预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 9 月至 2018 年 12 月于锦州医科大学附属第一医院住院治疗的 AECOPD 患者 216 例为研究对象, 纳入标准: ①诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊疗指南 (2013 年修订版)》中 AECOPD 的诊断标准; ②年龄 ≥ 40 岁; ③ 1 周内未使用过抗生素或激素等药物治疗。排除标准: ①并发支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺恶性肿瘤的严重呼吸系统疾病者; ②过敏性疾病急性发作期、寄生虫感染或结缔组织病患者; ③并发严重心、肾、肝等脏器功能不全者; ④不愿参与本研究。入选患者根据入院 24h 内血细胞检测中 EOS% 为 EOS 正常组 (EOS% $\geq 2\%$) 92 例和 EOS 异常组 (EOS% $< 2\%$) 124 例, 本研究获得锦州医科大学附属第一医院伦理委员会审核并批准, 患者及家属术前均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 血细胞检测使用迈瑞 BC-5390CRP 全自动血细胞分析仪进行检测; 肺功能使用 MS diffusion 肺功能仪进行检测; 血气分析采用美国 GEM3000 血气分析仪进行检测。

1.3 研究方法 患者入院后由未参与本研究的呼吸科主治医师及以上职称的医师根据 AECOPD 治疗原则给予吸氧、抗感染、平喘、祛痰、维持水电解质平衡、糖皮质激素等综合治疗, 对并发呼吸衰竭者给予机械通气。收集两组患者的年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、并发症 (冠心病、高血压、糖尿病), 入院时血细胞检测、血气分析、肺功能、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、改良英国医学研究会呼吸困难问卷 (mMRC)、GOLD 分级等一般临床资料。同时统计两组患者住院期间静脉激素使用率, 静脉激素使用量、抗生素使用率、机械通气使用率、住院时间以及住院费用。其中血细胞检测记录白细胞 (white blood cell, WBC) 计数和中性粒细胞 (neutrophils, NEU) 计数。肺功能检测时于患者吸入沙丁胺醇 400 μ g 后 15min 检测第一秒用力呼气容积占预计

值百分比 (FEV1%pred) 和第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV1/FVC)。血气分析记录患者氧分压 (PO₂) 和二氧化碳分压 (PCO₂)。患者出院后嘱所有患者长期吸入布地奈德福莫特罗、沙美特罗替卡松粉等长效支气管舒张剂 - 吸入性糖皮质激素预防复发。出院后 1 年内每 3 个月随访 1 次, 1 年后每半年随访 1 次, 随访通过电话、门诊、微信等方式进行。以 1 年内再发急性加重为主要研究终点, 以因 COPD 死亡为次要研究终点, 随访截止时间为 2019 年 12 月, 以失访和随访结束仍无终点事件发生为删失数据。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析, 计数资料以百分比表示, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组一般临床资料比较采用两独立样本 *t* 检验、 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法统计两组患者 1 年累积急性加重再发率及生存率, 并绘制生存曲线, 采用 Log-rank 检验分析再发急性加重风险和生存率差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

项 目	EOS 正常组 ($n=92$)	EOS 异常组 ($n=124$)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄 (岁)	67.5 \pm 7.2	66.1 \pm 6.3	1.519	0.135
性别 (男)	70(76.1)	82(66.1)	2.512	0.113
BMI (kg/m ²)	21.6 \pm 4.1	22.4 \pm 4.6	1.323	0.189
吸烟史	57(62.0)	90(72.6)	2.742	0.098
糖尿病	11(12.0)	20(16.1)	0.784	0.387
高血压	38(41.3)	59(47.6)	0.841	0.359
冠心病	34(37.0)	51(41.1)	0.385	0.535
WBC ($\times 10^9/L$)	6.8 \pm 3.1	8.4 \pm 4.7	2.838	0.005
NEU ($\times 10^9/L$)	4.8 \pm 2.6	5.9 \pm 2.7	3.008	0.003
PO ₂ (mmHg)	67.8 \pm 18.2	70.4 \pm 19.6	0.994	0.323
PCO ₂ (mmHg)	55.3 \pm 12.8	53.6 \pm 11.7	1.014	0.314
FEV1 %pred (%)	42.4 \pm 18.3	38.6 \pm 17.2	1.562	0.123
FEV1/FVC (%)	48.4 \pm 10.7	50.2 \pm 11.3	1.184	0.242
CRP (mg/L)	8.7 \pm 6.4	16.1 \pm 8.5	7.005	0.000
mMRC 分级 0~1 级	14(15.2)	30(24.2)	2.623	0.105
≥ 2 级	78(84.8)	94(75.8)		
GOLD 分级 1~2 级	49(53.3)	55(44.4)	1.678	0.195
3~4 级	43(46.7)	69(55.6)		
激素使用率	84(91.3)	110(88.7)	0.389	0.533
激素使用总量 (mg)	40.3 \pm 21.5	47.5 \pm 22.4	2.376	0.018
抗生素使用率	59(64.1)	91(73.4)	2.133	0.144
机械通气使用率	10(10.9)	31(25.0)	6.857	0.009
住院时间 (天)	10.1 \pm 5.3	14.5 \pm 8.7	4.294	0.000
住院费用 (元)	8362.8 \pm 1142.7	9245.5 \pm 1283.4	5.234	0.000

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 见表 1。216 例

患者经综合治疗后均病情好转出院,住院期间无死亡病例,其中年龄、性别、BMI,并发症、入院时血压、心率、 PO_2 , PCO_2 , FEV1%pred, FEV1/FVC, mMRC 分级、GOLD 分级、住院期间激素使用率、抗生素使用率在两组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), EOS 正常组入院时 CRP, WBC 计数、NEU 计数、住院期间静脉激素使用量、机械通气使用率、住院时间及住院费用均低于 EOS 异常组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 两组患者1年内急性加重再发率比较 见图1。216例患者随访1年内失访5例,失访率2.3%,其中EOS正常组1例, EOS异常组4例,1年内再发急性加重患者164例, EOS正常组62例, EOS异常组102例, EOS正常组1年累积急性加重再发

率为68.0%, EOS异常组1年累积急性加重再发率为84.1%,经Log-rank检验显示两组1年累积急性加重再发率间比较差异具有统计学意义($\chi^2=19.566$, $P=0.000$)。

2.3 两组患者生存率比较 见图2。216例患者共随访12~38个月,平均 24.3 ± 8.1 个月,随访期间失访22例,失访率10.2%,其中EOS正常组失访9例, EOS异常组失访13例,随访期间共因COPD死亡49例患者,其中EOS正常组11例, EOS异常组38例, EOS正常组3年累积生存率为70.9%, EOS异常组3年累积生存率为41.8%,经Log-rank检验显示两组3年累积生存率间比较差异具有统计学意义($\chi^2=9.925$, $P=0.002$)。

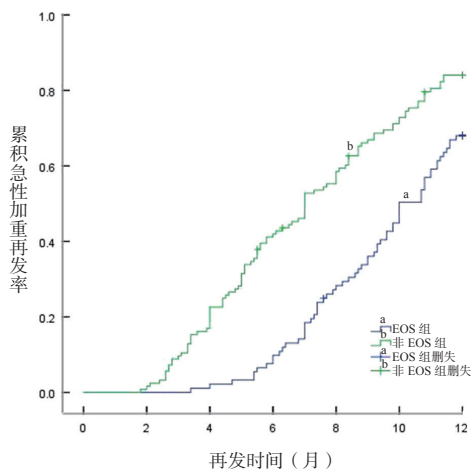


图1 两组患者急性加重再发曲线

3 讨论

AECOPD 定义为 COPD 患者呼吸症状迅速恶化,超出日常变异,需要调整药物治疗的急性发作。以往认为 AECOPD 的发病机制与气道中性粒细胞性炎症有关,但近年来研究发现约 20%~40% 的 AECOPD 患者中存在 EOS 气道炎症,且 EOS 在 AECOPD 的发病中发挥着重要作用^[5]。EOS 活化后可释放多种炎症介质,产生肺部嗜酸性炎症反应,造成气道上皮细胞损伤,同时 EOS 还可以分泌促纤维化细胞因子 TGF- β ,后者能促进成纤维细胞增殖,胶原蛋白合成,引起气道纤维化和气道重塑^[6-8]。以往大量研究均证实,高 EOS 水平的 AECOPD 患者对糖皮质激素治疗有较好的敏感性,表现为病情恢复快,激素用量少,住院费用低^[9]。分析原因可能与激素能有效抑制气道黏膜 EOS 的激活、趋化、聚集和炎症介质的释放,进而减轻气道上皮损伤和气道重塑有关。本研究结果也显示外周血 EOS% $\geq 2\%$ 的患者住院期间激素使用量、机械通气使用率、住院时间及住院费用均显著低于血 EOS% $< 2\%$ 的患者,与以往研究结果一致。但有关

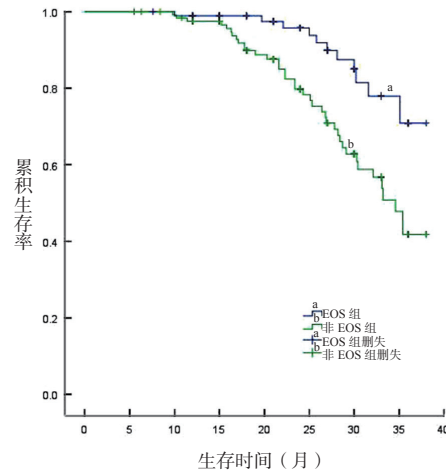


图2 两组患者生存曲线

血 EOS 水平与 AECOPD 患者出院后再发急性加重风险和生存率等预后指标相关性的研究目前国内少见报道。

近年来国外有少量关于血 EOS 水平对 AECOPD 患者出院后再发急性加重风险影响的研究,但结论并不一致。CUKIC 等^[10-11]研究认为血 EOS 百分比升高预示 AECOPD 患者存在较高的再发急性加重风险。而 CHEN 等^[12-13]则认为高 EOS 水平与 AECOPD 患者再发急性加重呈负相关,高 EOS 水平的 AECOPD 患者比低 EOS 水平患者预后更佳。分析上述研究结论不一致的原因,可能与上述研究中 COPD 患者稳定期治疗方案不同有关。本研究患者在出院后的稳定期均长期应用长效支气管舒张剂-吸入性糖皮质激素治疗,结果显示 EOS 正常组患者1年累积急性加重再发率显著低于 EOS 异常组患者,差异有统计学意义,说明血 EOS% $\geq 2\%$ 的 AECOPD 患者稳定期长期应用长效支气管舒张剂-吸入性糖皮质激素治疗能有效控制气道慢性炎症,降低再发急性加重风险。PASCOE 等^[14]研究也认为血 EOS 水平较高的 AECOPD 患者使用吸入性糖皮

质激素治疗可以降低其急性加重发生率。

本研究对216例AECOPD患者出院后进行了13~38个月随访,经Kaplan-Meier生存分析显示EOS正常组患者3年累积生存率为70.9%,显著高于EOS异常组的41.8%,差异有统计学意义,说明血EOS% \geq 2%的AECOPD患者生存预后优于血EOS% $<$ 2%的患者。分析原因可能与以下几方面有关:①COPD患者急性加重反复发作可使其肺功能加速下降,生活质量严重受限,病死率升高^[15],本研究中EOS正常组患者在稳定期应用长效支气管舒张剂-吸入性糖皮质激素治疗显著降低了再发急性加重风险,因此其病死率也随之降低;②血EOS减少是致死性细菌感染的标志,低血EOS水平的患者往往存在严重的气道损伤,易于细菌定植,进而反复发生细菌感染,导致预后不佳^[16],而高EOS水平患者的急性加重多与外界过敏刺激等非感染因素相关,生存预后优于低血EOS水平的患者。

综上所述,入院时外周血EOS% \geq 2%的AECOPD患者对糖皮质激素治疗敏感,出院1年内再发急性加重的风险较低,远期生存预后较好,外周血EOS水平对预测AECOPD患者的治疗效果及临床预后具有一定的参考价值。本研究为单中心研究且纳入样本量较小,结论尚需多中心、大样本量研究进一步证实。

参考文献:

- [1] 李军民,白晓,孟茜,等. COPD患者血清降钙素原水平与肺功能的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018,33(1):148-150.
LI Junmin, BAI Xiao, MENG Qian, et al. Relationship study on serum levels of procalcitonin and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(1):148-150.
- [2] 邱淑佳. 慢性阻塞性肺疾病患者血清LCN1和LCN2的表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(6):67-70,73.
QIU Shujia. Expression levels of serum LCN1 and LCN2 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(6):67-70,73.
- [3] BORIAK V P, SHUT S V, TRYBRAT T A, et al. Condition of hemodynamics in the pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd) concurrent with metabolic syndrome with hypertrophy and atrophy of the myocardium [J]. Wiad Lek, 2019,72(8):1491-1493.
- [4] 赵新成,史家欣,梁程程,等. 嗜酸性粒细胞作为生物标志物在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018,17(6):624-628.
ZHAO Xincheng, SHI Jiaxin, LIANG Chengcheng, et al. Advances in eosinophil as a biomarker in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018,17(6):624-628.
- [5] CELLI B R, CRINER G J. Using the peripheral blood eosinophil count to manage patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2019,16(3):301-303.
- [6] 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.
JIN Xiaoqing, CHEN Bo, WANG Ying, et al. Relationship between blood eosinophils and prognosis or treatment outcomes of severe AECOPD [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2017,38(3):475-478.
- [7] 费海涛,胡蓉,朱述阳,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者嗜酸性粒细胞百分比与预后关系研究[J]. 临床军医杂志, 2019,47(12):1340-1341.
FEI Haitao, HU Rong, ZHU Shuyang, et al. Relationship between percentage of eosinophil and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2019,47(12):1340-1341.
- [8] 杨宏宽,张艳,张佳颖,等. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠患者中痰髓过氧化物酶,嗜酸粒细胞阳离子蛋白与临床特征的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38 (10) : 1215-1221.
Yang Hongkuan, ZHANG Yan, ZHANG Jiaying, et al. Correlation between expressions of myeloperoxidase and eosinophil cationic protein in sputum and clinical features of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap [J]. Journal of Southern Medical University, 2018, 38(10):1215-1221.
- [9] 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.
FU Lina, WANG Jun, CAI Chengsen, 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.
- [10] CUKIC V. Blood count of eosinophil polymorphonuclear leucocytes and bronchial hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Med Arch, 2017,71(5):347-350.
- [11] ZEIGER R S, TRAN T N, BUTLER R K, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018,6(3):944-954.
- [12] CHEN Peiku, HSIAO Y H, PAN Shengwei, 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.

(下转164页)