

慢性阻塞性肺病急性加重期患者血嗜酸性粒细胞水平与 NLR、CRP、FEV₁ 的相关性研究

玛日耶姆·阿卜杜瓦伊提¹ 阿斯木古丽·沙依浪¹ 齐曼古力·吾守尔^{2*}

(1.新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学第二附属医院呼吸科 乌鲁木齐 830054)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)具有明显的疾病异质性,嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)表型作为其中之一,受到广泛的关注。NLR、CRP 为评估慢阻肺严重程度及预后的炎症指标;FEV₁ 为肺功能的重要指标,对慢性阻的诊断、严重程度评估、疾病的进展、预后及治疗反应等均有重要意义。有研究证实慢阻肺急性加重患者中,NLR、CRP、FEV₁ 与血 EOS 水平有关,可通过血 EOS、NLR、CRP 指标联合预测慢阻肺急性加重患者病情,指导抗生素治疗,对慢阻肺急性加重患者的个体化治疗提供参考。本文将着重对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血 EOS 水平与 NLR、CRP、FEV₁ 的关系的研究进展进行综述。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病急性加重; 嗜酸性粒细胞; NLR; CRP; FEV₁

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD),简称慢阻肺,是一种异质性肺部疾病,其特征是由于气道异常(支气管炎、毛细支气管炎)和/或肺泡异常(肺气肿)引起的慢性呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰),通常导致持续的、进行性的气流阻塞^[1]。慢阻肺是常见的慢性呼吸系统疾病,是全球范围内发病率和死亡率的主要原因,造成了巨大的经济和社会负担,而且还在不断增加。随着人口快速老龄化、吸烟率高和空气污染严重,我国慢阻肺的负担在继续增加,2018 年王辰等人的“中国肺部健康研究”显示我国慢阻肺总体患病率为 8.6%,40 岁以上人群患病率高达 13.7%,患病率及患病人数较前有所上升^[2]。在慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease,GOLD)指出,慢阻肺急性加重(acute-exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD),是呼吸困难和/或咳嗽和咳痰在 14 天内加重的急性事件,可伴有呼吸急促和/或心动过速,常与感染、污染或其他气道损伤引起的局部和全身炎症增加有关^[3],是慢阻肺自然病程中常常发生的临床事件,与患者的生活质量降低、经济负担加重、死亡风险提高息息相关^[4],是一项尚未得到解决的重大的全球卫生需求。

一、嗜酸性粒细胞增多型的慢阻肺急性加重

慢阻肺具有明显的疾病异质性,国外早有学者提出了表型的概念,即描述慢阻肺患者个体差异的一种或几种疾病特征,它们与预后(症状、病情恶化、治疗反应、疾病进展)相关,指导治疗、判断预后的生物标志物是表型研究的重点^[5]。Bafadhel 等人为了进一步了解疾病机制,判断预后和指导治疗策略,根据诱导痰液病原学比例的差异,确定了慢阻肺急性加重的四种表型及占比分别为:细菌型(占 55%)、病毒性(占 29%)、嗜酸性粒细胞型(占 28%)和少炎性细胞表型^[6]。GAO 等人根据诱导痰液炎症细胞比例的差异,将慢阻肺急性加重分为中性粒细胞型(占 43%)、嗜酸性粒细胞型(占 12%)、混合型(占 6%)、粒细胞缺乏型(占 39%)^[7]。目前多项研究将嗜

酸性粒细胞(eosinophil, EOS)表型的 AECOPD 称为 EOS 型 AECOPD,其特征为气道存在嗜酸性粒细胞炎症反应,表现为外周血和(或)痰嗜酸性粒细胞计数升高^[8]。诱导痰技术是目前评估气道炎症的最常用及可靠的方法,但在实际临床应用中,有很多局限性,需要专业技术人员进行检测,部分医院不具备检测条件,而且由于血常规可操作性强,临床常以血 EOS 作为判断慢阻肺急性加重气道嗜酸性粒细胞炎症的指标。有研究证实 AECOPD 患者的血 EOS 计数能较好地预测痰 EOS 水平,可关于 EOS 型 AECOPD 的定义尚无统一意见,参考国内外研究结果, AECOPD 外周血 EOS $\geq 2\%$ 的界值和痰液 EOS $\geq 3\%$ 相关性最敏感(敏感性 90%)^{[9][10]}。故目前大部分研究都以血 EOS 2%为界值,根据患者血 EOS 水平将 AECOPD 患者分为 EOS $\geq 2\%$ (EOS 组/型)和血 EOS $< 2\%$ (非 EOS 组/型)或者 EOS $\geq 2\%$ (EOS 增多型)和血 EOS $< 2\%$ (非 EOS 增多型)进行血 EOS 与 AECOPD 的相关性研究。

二、NLR、CRP 对慢阻肺急性加重的临床价值

与病情稳定的慢阻肺患者相比,慢阻肺急性加重的患者气道和全身性炎症更为严重,且外周血中各类炎症标志物显著升高。研究发现,中性粒细胞-淋巴细胞比率(the neutrophil-tolymphocyte ratio, NLR)是全身炎症的可靠标志,也是一种常规检测(全血细胞计数),因为它快速、易于检测、可用且成本效益高,对评估 AECOPD 严重程度及预后等均具有一定价值^[11];关于 NLR 和 AECOPD 的关系,研究表明 NLR 和 AECOPD 病情严重程度正相关^[12]。

C-反应蛋白(C-reactive protein)是一种炎症细胞因子,有研究表明在 AECOPD 患者中,它是细菌感染的最佳的血清生物学标志物^[13],它对判断 AECOPD 表型、指导用药、预后情况也有一定的预测价值。研究指出,在慢阻肺患者中,较高的 CRP、NLR 和再次入院是对生存率产生负面影响的因素^[14]。

三、FEV₁、NLR、CRP 与血 EOS 水平的关系的研究现状

第 1 秒用力呼气容积(Forced Expiratory Volume in One Second, FEV₁)是肺功能的重要指标,对慢性阻塞性肺疾病患者的诊断、严

重程度的分级、预后及治疗效果评估等均有重要的临床意义。2022年 GOLD 中提出^[15],在血 EOS 计数较高的轻度至中度慢阻肺患者中观察到 FEV₁下降幅度更大,强调了血 EOS 计数可用作肺功能下降的预后生物标志物。目前也有部分研究提出,AECOPD 中 EOS 水平与 FEV₁的负相关性,但也有其他研究并未发现其相关性。

近年来越来越多的研究已证实 NLR、CRP 对判断慢阻肺急性加重期、评估其严重程度及预后等均具有较大的临床价值,但在不同浓度 EOS 的慢阻肺急性加重期患者的 CRP、NLR 的差异的研究较少。国内外多项研究在研究血 EOS 水平对 AECOPD 激素治疗反应的预测价值时发现,AECOPD 患者中炎症标志物 NLR、CRP 与 EOS% 水平有关,CRP 和 NLR 在非 EOS 增多(非 EOS 型)AECOPD 中更可能升高,提示感染较重,对指导抗生素应用有一定的价值。

以下就 AECOPD 患者不同血 EOS%水平与 FEV₁、NLR、CRP 的相关性的国内外研究进展分别进行综述:

(一) FEV₁、FEV₁%pred

实测 FEV₁值与计算量所得的 FEV₁的比例(FEV₁%pred),是气流受限严重程度的肺功能分级的重要指标,FEV₁%pred 值越低,气流受限越严重。在不同的国内外研究中,发现嗜酸性粒细胞与 FEV₁的关系有差异。在 ECLIPSE 研究中,血 EOS \geq 2%的慢阻肺患者的 FEV₁%pred 明显高于血 EOS <2% 的患者^[16]。而有一项研究观察到血 EOS 增多型(\geq 300 个/ μ l)的慢阻肺患者气流受限更严重,但用药后与非 EOS 增多型(<300 个/ μ l)的患者差异无统计学意义^[17]。在一项 meta 分析中显示,与非 EOS 增高组(EOS <2%)相比,EOS 增多组 AECOPD 患者的 FEV₁ 更高,即提示非 EOS 增多组的慢阻肺急性加重患者的气流受限更严重^[18]。而其他研究中,并未发现血 EOS 与 FEV₁、FEV₁%pred 显著性相关性^{[19][20]}。

(二) NLR、CRP

目前越来越多的研究显示,在炎症指标方面,血 EOS \geq 2%(EOS 组)的慢阻肺急性加重期患者的外周血 NLR、CRP 明显低于血 EOS <2%(非 EOS 组)的患者^{[21][22][23][24]}。Kolsum 等人提出,血液嗜酸性粒细胞水平与细菌载量呈负相关,以上研究结果也支持 Kolsum 等人提出的 AECOPD 嗜酸性粒细胞表型多与非感染性因素相关的结论^[25]。当 EOS 较低时感染相关指标更高,可能主要是细菌感染诱发急性加重,这也提示该类 AECOPD 患者可考虑加强抗生素的抗感染治疗。

四、总结

慢阻肺的患病率在未来 40 年将继续上升,慢阻肺 COPD 的发病机制非常复杂,其潜在的细胞和分子机制尚不清楚,它的异质性带来了疾病诊断、预后及管理方面的挑战,故在临床上寻找一些易于检测且靠谱的生物标志物,对慢阻肺患者急性加重的预测、治疗及预后有一定价值。目前有多项研究发现不同水平嗜酸性粒细胞在慢阻肺急性加重患者有不同水平的 NLR、CRP 及中性粒细胞等炎症

指标,根据既往大部分研究结果,血 EOS 增多类型 AECOPD 患者 NLR、CRP 偏低,提示感染较轻,抗生素慎用。相反,非血 EOS 增多型 AECOPD 患者 NLR、CRP 偏高,提示感染较重,病情相对较重,考虑加用抗生素。以上提示在 AECOPD 患者中,血 EOS 与 NLR、CRP 有关,这三项指标联合可有助于判别慢阻肺急性加重患者的分型、指导用药,为慢阻肺急性加重期患者的个体化治疗方案提供一定的参考。针对 AECOPD 患者嗜酸性粒细胞水平与 FEV₁、FEV₁%pred 的相关性,上述有研究表明,EOS 增多组的 FEV₁、FEV₁%pred 更高,即提示非 EOS 增多组的慢阻肺急性加重患者的气流受限更严重,这提示血 EOS 水平有可能成为评估 AECOPD 肺功能下降的有效预测指标。但对于 AECOPD 患者血 EOS 与 FEV₁的相关性存在争议,仍需更多大样本的前瞻性研究。

参考文献:

- [1]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [2]Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1706-1717
- [3]MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis,treatment,prevention and disease impact. *Respirology*. 2021 Jun;26(6):532-551
- [4]Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD.*Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):598-604.
- [5]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
- [6]GAO P, ZHANG J, HE X, et al. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J] . *PLoS One*, 2013, 8 (5): e57678.
- [7]Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019 Jul;74(7):1249-1256
- [8]Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, et al. Blood Eosinophils and Outcomes in Severe Hospitalized Exacerbations of COPD. *Chest*. 2016Aug;150(2):320-8.
- [9]Ruiying W, Zhaoyun, Jianying X. Clinical features and three-year prognosis of AECOPD patients with different levels of blood eosinophils. *Heart Lung*. 2022 Nov-Dec;56:29-39
- [10]PASCUAL-GONZALEZ Y, LOPEZ-SANCHEZ M, DORCA J, et al. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a

systematic literature review [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis , 2018 , 13 : 3651-3662

[11]段榆琳,王宋平.探讨AECOPD患者血清ACE2和NLR水平与CAT评分的相关性[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(7):997-999

[12]DUMAN D, AKSOY E, AGCA M C, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis , 2015 , 10 : 2469-2478.

[13]Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. <https://goldcopd.org/2022-gold-report-2/>

[14]Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R;ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1697-700.

[15]郑丹蕾,王红梅,刘耘充等.慢性阻塞性肺病患者嗜酸粒细胞分布及临床特征[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):218-224.

[16]You Y, Shi GC. Blood Eosinophils and Clinical Outcome of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A

Systematic Review and Meta-Analysis. Respiration. 2021;100(3):228-237. doi: 10.1159/000510516.

[17]薛瑾,崔亚楠,陈平等.嗜酸粒细胞对慢性阻塞性肺疾病急性加重期激素治疗反应性和再入院的预测价值[J].中华结核和呼吸杂志,2019(06):426-431

[18]郭蓉,凌敏.血清嗜酸粒细胞水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床研究[J].国际呼吸杂志,2020,40(14):1073-1077.

[19]徐婷婷,宋伟伟,承璐潇等.嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺病急性加重严重程度的关系[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(02):203-206+211

[20]杨艳珍,庞敏.外周嗜酸粒细胞水平与AECOPD临床特征及预后的相关分析[J].国际呼吸杂志,2020,40(23):1771-1776

[21]Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load[J].Respir Res, 2017, 18(1): 88

通讯作者:齐曼古力·吾守尔,1958年5月,职务:呼吸与危重症医学科名誉主任,学位:博士,研究方向:呼吸科, Email:1281349370@qq.com