

嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺疾病相关性的研究进展

西热娜依·艾合麦提¹, 王海旭^{2*}

¹新疆医科大学第五临床学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性疾病。COPD在世界范围内具有较高的发病率和死亡率, 总体上具有较高的个人、社会和经济影响。但截至目前, 还没有血清生物标志物能够可靠地预测治疗反应, 在慢性阻塞性肺疾病(COPD)中, 血液嗜酸性粒细胞(EOS)作为生物标志物的位置存在相当大的争议。本文从嗜酸性粒细胞与COPD之间的可能作用机制进行综述, 为COPD的治疗提供新思路。

关键词

嗜酸性粒细胞(EOS), 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

Progress in the Association of Eosinophils with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xirenayi-Aihemaiti¹, Haixu Wang^{2*}

¹The Fifth Clinical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease. COPD has a high mor-
*通讯作者。

文章引用: 西热娜依·艾合麦提, 王海旭. 嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺疾病相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1808-1812. DOI: 10.12677/acm.2024.143911

idity and mortality worldwide and an overall high personal, social and economic impact. However, until now, no serum biomarkers can reliably predict treatment response, and the location of blood eosinophils (EOS) as biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is quite controversial. This review summarizes the possible mechanisms of action between eosinophils and COPD to provide new ideas for the treatment of COPD.

Keywords

Eosinophils (EOS), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

1.1. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制与严重机制

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 简称慢阻肺, 是一种以慢性炎症及不可逆气流受限为主要特征的疾病, 该病的发生、发展要经历一个长期的过程, 常因有害颗粒或气体暴露引起气道肺部炎症所致, 以持续存在的呼吸道症状及气流受限为主要特征, 常给患者的身心健康及日常生活造成严重的影响[1]。肺功能检查是判断气流受限的主要客观指标, 吸入支气管扩张剂后, 一秒钟用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC) < 70%, 可以确定存在不能完全可逆的气流受限, 一秒钟用力呼气容积占预计值的百分比(FEV 1% pred)用于 COPD 的严重程度分级。对于 COPD, 如可以早期的预防、识别、并且干预能明显改善患者的生存质量及预后[2]。慢性阻塞性肺疾病严重危害人类健康, 其发病率呈逐年上升趋势, 致残率和致死率均较高, 目前对其发病机制还是一知半解, 有研究显示截至 2060 年, 全世界将有 540 万以上的 COPD 及其相关的病症导致死亡[3]。目前 COPD 的治疗以支气管扩张剂、抗感染、祛痰药和糖皮质激素为主。国际指南对于 COPD 患者糖皮质激素的应用指征仍不明确, 且糖皮质激素使用剂量与住院并发肺炎的风险呈正相关[4]。

COPD 具有临床异质性, 大多数患者表现为中性粒细胞(neutrophils, NEU)炎症, 中性粒细胞也被认为是慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的主要炎症细胞, 但仍有少数患者表现为嗜酸性细胞(eosinophil, EOS)计数增高, 即嗜酸性表型慢性阻塞性肺疾病, 此类型对糖皮质激素有较强的应答作用, 并可能导致更频繁的恶化, 但具体机制尚不清楚。COPD 急性加重反复发作可明显增加患者的致残率和致死率, 严重影响了劳动能力和生活质量, 反复住院时间长、费用高等问题也加重了家庭经济和社会医疗负担[5]。

1.2. 嗜酸性粒细胞的生理病理学特性

嗜酸性粒细胞是来源于骨髓中祖细胞的多源性白细胞, 它可以启动和繁殖炎症反应, 并通过激活 T 细胞调节适应性免疫[6]。嗜酸性粒细胞占白细胞总数的 1%~4%, 主要储存在胃肠道和胸腺中, 在特定的条件下可以聚集到肺部, 大量的嗜酸性粒细胞驻留在胃肠道, 而肺不是它们的自然环境。因此, 肺中嗜酸性粒细胞的存在通常表明局部炎症反应异常。了解嗜酸性粒细胞的生物学是必要的, 以便了解目前可用的治疗可能影响嗜酸性炎症途径。由于嗜酸性粒细胞的病理活动主要发生在组织水平, 了解其招募的机制对针对嗜酸性粒细胞的的治疗的发展尤为重要。在被促炎细胞因子如白介素-3 (IL3)、IL5 和粒细胞 -

巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)激活后,嗜酸性粒细胞从骨髓招募进入循环,并在趋化因子如 CCL5 和 CCL11 和其他趋化因子的作用下迁移到炎症部位。向气道外渗是由嗜酸性粒细胞上的细胞表面整合素与血管内皮上的粘附分子的相互作用介导的,这使得通过支气管血管上皮进行转运。一旦进入气道,活化的嗜酸性粒细胞释放促炎介质,导致持续的炎症和组织损伤[7] [8] [9] [10] [11]。

2. 嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺疾病

2.1. COPD 预后与 EOS 的关系

近年来,血嗜酸性粒细胞到底能否作为炎症细胞的概念受到了许多质疑。因为嗜酸性粒细胞似乎人体上有着许多生理角色;在肠道中,它们参与 IgA 反应和粘液的产生,而在脂肪组织中,它们介导对胰岛素的敏感性或转化为棕色脂肪[12] [13] [14]。鉴于这种体内平衡的作用,嗜酸性粒细胞也被认为参与正常受试者的代谢调节和器官功能[15]。事实上,嗜酸性粒细胞在一些肺部疾病中扮演重要角色,包括嗜酸性肺炎和肉芽肿病、慢性鼻窦炎伴鼻息肉和哮喘。在 COPD 中,炎症通常与 T 辅助 1 淋巴细胞(Th1)介导的由中性粒细胞驱动的免疫有关,然而,与哮喘一样,COPD 表现为多种不同的临床表型,一部分患者,在稳定状态时存在一定程度的嗜酸性粒细胞性炎症。重要的是,血液嗜酸性粒细胞计数是选择可能对嗜酸性粒细胞生物治疗有反应的患者最广泛使用的生物标志物。

2.2. 嗜酸性粒细胞作为 COPD 患者 ICS 反应的预测因子

血液嗜酸性粒细胞计数升高在 COPD 患者中很常见,并被认为是预测 COPD 患者对 ICS 应的生物标志物[16] [17]。Siddiqui 等报道了当血液嗜酸性粒细胞计数为 $>280/\mu\text{L}$ [18]时,使用 ICS 维持治疗对 COPD 患者有临床益处。在 COPD 中,ICS 主要用于降低和治疗 COPD 加重的风险,对症状和肺功能的影响相对较小。许多研究表明,与单纯的 LABA 相比,高的嗜酸性粒细胞水平预测 LABA/ICS 的良好反应。在 COPD 中,高血嗜酸性粒细胞计数可能预示在 LABA/LAMA 基础上对 ICS 的良好反应,特别是在有频繁加重史的患者中,但在这种情况下,临床显著嗜酸性粒细胞的确切位置和定义需要进一步细化。事实上 2020 年的 GOLD 指南建议对嗜酸性粒细胞计数大于 300 细胞/ μL 的患者或有哮喘史或伴随哮喘的患者进行初始治疗。血液嗜酸性粒细胞计数是第一个被证明与吸入糖皮质激素(ICSs)在减少病情恶化方面的有益作用直接相关的生物标志物[19]。血嗜酸性粒细胞计数 >300 细胞/ μL 的阈值被建议作为一种生物标志物,以识别 ICS 治疗获益最大可能性的患者,目前不同的指南和文件都推荐这个阈值,因为它对实施该治疗有价值[20]。另一方面,血液嗜酸性粒细胞计数低于 100 细胞/ μL 表明对 ICSs 的反应相对较差,从而帮助临床医生做出知情的治疗决定[21]。确定患者具有以嗜酸性粒细胞为主的炎症表型对于适当的嗜酸性粒细胞靶向治疗是至关重要的。对气道疾病中嗜酸性粒细胞炎症程度最准确的评估是检查被招募到实际炎症部位的嗜酸性粒细胞。尽管技术上可行,但在组织水平例如支气管活检测量嗜酸性粒细胞是侵入性的,只能在专业环境中进行。外周血嗜酸性粒细胞计数是 COPD 中重要、可靠、易于测量和临床相关的生物标志物,它在预测针对 COPD 气道嗜酸性粒细胞性炎症的治疗的疗效方面具有可证明的价值。使用血液嗜酸性粒细胞来识别可能受益于靶向治疗的患者也有一定的潜力;然而,还需要进一步的数据来适当地定义这些患者。COPD 嗜酸性炎症、其动力学和加重风险之间的关系存在争议。很多研究者认为血液嗜酸性粒细胞水平在 COPD 整个病程中是可变的,并且基于单一测量很难进行表型。EOS 与 COPD 发生发展关系的深入机制探究,未来还需要开展多中心、大样本量研究给予进一步明确。

3. 结论与展望

目前,需要考虑的一个问题是,血液嗜酸性粒细胞计数是否可以作为社区在早期发现气道疾病中“发

展为慢性气道疾病的预测因子”，这将允许有意义的干预，即可以预防或减缓慢性阻塞性肺病的发展。在有吸烟史的健康青年到中年人群中，能否将外周血嗜酸性粒细胞计数是作为如同肺活量一样慢性阻塞性肺病筛查的一部分？这对疾病发展和进展的风险能否有帮助？在存在阻塞性肺疾病时，即使在没有症状或没有加重史的情况下，血液中嗜酸性粒细胞计数的升高是否应该提示开始考虑使用 ICS？因此是否可以减缓肺功能的进一步下降？虽然后者没有强有力的证据，但 PARK 等人[22]目前的研究以及 BARNES 等人[23]先前的研究都支持这一方法。虽然将嗜酸性粒细胞计数作为 COPD 预测因子以促进老年人的早期发现和干预是个值得称赞的想法与目标，但它是有问题且不切实际的。因为目前可用的肺功能监测工具与肺活量测定方法，主要反映较大气道的变化。因此，在 FEV₁ 可检测到变化之前，相当大的疾病可能随着时间的推移在肺小气道中积累错过了真正早期预防干预的机会。

最后，显然我们对这个“复杂细胞”还有很多不了解的地方。关于嗜酸性粒细胞参与的机制，支持无可辩驳的流行病学和临床数据尚不清楚。历史上，这些细胞与过敏性疾病和哮喘有关，关于嗜酸性粒细胞是否是 COPD 的标记物或效应物，仍有许多基本问题有待解决。需要生物标记物来确定哪些患者可能从气道疾病的治疗中受益，这是非常重要的，以便达成知情的治疗决定，使患者获得最大的利益。这将有希望为慢性阻塞性肺病的诊断、预后和治疗提供更精确的方法。

参考文献

- [1] Labki, W.W. and Rosenber, S.R. (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*, **173**, ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC202008040>
- [2] Bafadhel, M., Davies, L., Calverley, P.M., Aaron, S.D., Brightling, C.E. and Pavord, I.D. (2014) Blood Eosinophil Guided Prednisolone Therapy for Exacerbations of COPD: A Further Analysis. *European Respiratory Journal*, **44**, 789-791. <https://doi.org/10.1183/09031936.00062614>
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [4] Barnes, P.J. (2019) Inflammatory Endotypes in COPD. *Allergy*, **74**, 1249-1256. <https://doi.org/10.1111/all.13760>
- [5] 张扬, 辛璐. 急性心肌梗死合并多支血管病变病人首次 PCI 术后未干预病变斑块进展的危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10): 1718.
- [6] Hogan, S.P., Rosenberg, H.F., Moqbel, R., Phipps, S., Foster, P.S., Lacy, P., et al. (2008) Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical & Experimental Allergy*, **38**, 709-750. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x>
- [7] George, L. and Brightling, C.E. (2016) Eosinophilic Airway Inflammation: Role in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **7**, 34-51. <https://doi.org/10.1177/2040622315609251>
- [8] Woodruff, P.G., Modrek, B., Choy, D.F., et al. (2009) T-Helper Type 2-Driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 388-395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>
- [9] Robinson, D., Humbert, M., Buhl, R., et al. (2017) Revisiting Type 2-High and Type 2-Low Airway Inflammation in Asthma: Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Clinical & Experimental Allergy*, **47**, 161-175. <https://doi.org/10.1111/cea.12880>
- [10] Barnes, P.J. (2016) Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
- [11] Tashkin, D.P. and Wechsler, M.E. (2018) Role of Eosinophils in Airway Inflammation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 335-349. <https://doi.org/10.2147/COPD.S152291>
- [12] Sugawara, R., Lee, E.J., Jang, M.S., Jeun, E.J., Hong, C.P., Kim, J.H., et al. (2016) Small Intestinal Eosinophils Regulate Th17 Cells by Producing IL-1 Receptor Antagonist. *Journal of Experimental Medicine*, **213**, 555-567. <https://doi.org/10.1084/jem.20141388>
- [13] Berek, C. (2016) Eosinophils: Important Players in Humoral Immunity. *Clinical and Experimental Immunology*, **183**, 57-64. <https://doi.org/10.1111/cei.12695>
- [14] Marichal, T., Mesnil, C. and Bureau, F. (2017) Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Frontiers in*

-
- Medicine (Lausanne)*, **4**, Article No. 101. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00101>
- [15] Wechsler, M.E., Munitz, A., Ackerman, S.J., Drake, M.G., Jackson, D.J., Wardlaw, A.J., *et al.* (2021) Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clinic Proceedings*, **96**, 2694-2707. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025>
- [16] Hoppers, J.J., Schouten, J.P., Weiss, S.T., *et al.* (1999) Asthma Attacks with Eosinophilia Predict Mortality from Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a General Population Sample. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **160**, 1869-1874. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9811041>
- [17] Bafadhel, M., McKenna, S., Terry, S., *et al.* (2012) Blood Eosinophils to Direct Corticosteroid Treatment of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 48-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
- [18] Siddiqui, S.H., Guasconi, A., Vestbo, J., Jones, P., Agustí, A., Paggiaro, P., Wedzicha, J.A. and Singh, D. (2015) Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **192**, 523-525. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0235LE>
- [19] Lipson, D.A., Barnhart, F., Brealey, N., Brooks, J., Criner, G.J., Day, N.C., *et al.* (2018) Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1671-1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>
- [20] Miravitlles, M., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Gomez, J.T., Trigueros, J.A., *et al.* (2022) Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Archivos de Bronconeumología*, **58**, 69-81. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>
- [21] Singh, D., Agustí, A., Martínez, F.J., Papi, A., Pavord, I.D., Wedzicha, J.A., *et al.* (2022) Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 17-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0209PP>
- [22] Park, H.Y., Chang, Y., Kang, D., *et al.* (2021) Blood Eosinophil Counts and the Development of Obstructive Lung Disease: The Kangbuk Samsung Health Study. *European Respiratory Journal*, **58**, Article ID: 2003823. <https://doi.org/10.1183/13993003.03823-2020>
- [23] Barnes, N.C., Sharma, R., Lettis, S., *et al.* (2016) Blood Eosinophils as a Marker of Response to Inhaled Corticosteroids in COPD. *European Respiratory Journal*, **47**, 1374-1382. <https://doi.org/10.1183/13993003.01370-2015>