

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.013

文章编号: 1005-8982(2019)07-0066-06

新进展研究·论著

## 外周血嗜酸性粒细胞与哮喘-慢性阻塞性肺气肿重叠急性加重风险的相关研究\*

刘虎<sup>1</sup>, 陈一萍<sup>1</sup>, 祝贺<sup>2</sup>, 王晶<sup>2</sup>, 吴克<sup>2</sup>, 赵丽敏<sup>2</sup>

(1. 锦州医科大学 研究生学院, 辽宁 锦州 121001; 2. 河南省人民医院 呼吸与危重症学科, 河南 郑州 450003)

**摘要: 目的** 探讨外周血嗜酸性粒细胞(EOS)水平与哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)患者急性加重风险的关系。**方法** 回顾性分析2016年12月—2018年5月河南省人民医院呼吸与危重症学科住院的ACO患者52例,依据外周血EOS百分率将其分为两组:升高组(EOS百分率>2%)22例;正常组(EOS百分率≤2%)30例,对两组患者的基线资料、肺功能、血常规、C反应蛋白(CRP)、诱导痰EOS百分率、住院时间、急性加重频次及间隔时间进行比较。**结果** 升高组患者的外周血EOS计数、白细胞计数、CRP水平及诱导痰EOS百分率较正常组均高( $P<0.05$ );升高组患者的第1秒钟用力呼气容积占用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ )、第1秒钟用力呼气容积占预计值的百分比( $FEV_1\%$ )较正常组均降低( $P<0.05$ );与正常组比较,升高组患者的急性加重次数增多( $P<0.05$ ),急性加重的间隔时间缩短( $P<0.05$ ),住院时间延长( $P<0.05$ );外周血EOS百分率与急性加重频次呈正相关( $r=0.706, P=0.000$ ),与急性加重的间隔时间呈负相关( $r=-0.636, P=0.000$ );外周血EOS计数与急性加重频次呈正相关( $r=0.690, P=0.000$ ),与急性加重的间隔时间呈负相关( $r=-0.599, P=0.000$ )。**结论** 外周血EOS水平与ACO患者急性加重的风险有关,外周血EOS水平增高提示ACO患者急性加重的风险可能增加。

**关键词:** 哮喘;肺疾病,慢性阻塞性;嗜酸性粒细胞

**中图分类号:** R562

**文献标识码:** A

## Clinical significance of peripheral blood eosinophils on acute exacerbation in patients with asthma-COPD overlap\*

Hu Liu<sup>1</sup>, Yi-ping Chen<sup>1</sup>, He Zhu<sup>2</sup>, Jing Wang<sup>2</sup>, Ke Wu<sup>2</sup>, Li-min Zhao<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the level of eosinophils (EOS) in peripheral blood and the risk of acute exacerbation in patients with asthma-COPD overlap (ACO). **Methods** A total of 52 in-patients with ACO admitted in the Henan Provincial People's Hospital during December 2016 to September 2018 were retrospectively collected and analyzed. They were divided into two groups according to peripheral blood eosinophilic percentage (EOS%): elevated eosinophil group (EOS% > 2%,  $n = 22$ ), and normal eosinophil group (EOS% ≤ 2%,  $n = 30$ ). The baseline data, lung function, blood routine, C-reactive protein levels (CRP), induced sputum eosinophilic

收稿日期: 2018-10-28

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No: U1604161)

[通信作者] 赵丽敏, E-mail: zlm9898@126.com; Tel: 18538297806

作者简介: 刘虎现工作单位为河南省人民医院

percentage, duration of hospital stay, frequency and interval time of acute exacerbation were recorded. **Results** The eosinophil count, leukocyte count, CRP in peripheral blood and induced sputum eosinophilic percentage in elevated group were higher significantly than those in normal group ( $P < 0.05$ ). Compared with normal group, patients in elevated group experienced decreased levels of one second forced expiratory volume occupying force vital capacity ratio ( $FEV_1/FVC$ ) and one second forced expiratory volume as a percentage of the expected value ( $FEV_1\%$ ) ( $P < 0.05$ ). Frequency of onset of acute exacerbation and duration of hospital stay was increased while interval time of acute exacerbation was decreased significantly ( $P < 0.05$ ) in elevated group when compared with those in normal group. Peripheral blood percentage of eosinophilic and eosinophilic account was positively correlated with the frequency of acute exacerbation ( $r = 0.706, P = 0.000$ ) while negatively correlated with the interval time of acute exacerbation ( $r = -0.636, P = 0.000$ ). **Conclusions** The level of eosinophils in peripheral blood may be an independent risk factor of acute exacerbation in ACO.

**Keywords:** asthma; pulmonary disease, chronic obstructive; eosinophil

哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠 (asthma-COPD overlap, ACO) 是一种既有哮喘特点, 又有慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 特征的混合型疾病, 目前发病机制不清, 在 COPD 和哮喘中的发病率分别为 12% ~ 55%、16% ~ 61%, 且发病率、病死率持续上升<sup>[1-2]</sup>。与单纯 COPD 或哮喘患者相比, ACO 患者的症状更重, 生活质量更差, 且急性发作的次数更为频繁<sup>[3]</sup>。ACO 严重威胁患者的生命健康, 影响患者生活质量, 增加社会经济负担, 因此, 寻找能够评估 ACO 急性加重风险的生物标志物尤为重要。嗜酸性粒细胞 (Eosinophil, EOS) 在哮喘和 COPD 的发病过程中均有重要作用, EOS 增多的哮喘或 COPD 患者急性加重的风险均明显增加, 且 ACO 患者的 EOS 水平较单纯患 COPD 或哮喘患者更高<sup>[4-6]</sup>。但关于外周血 EOS 水平对 ACO 急性加重风险的研究, 国内未见报道。因此, 本研究拟通过观察不同外周血 EOS 水平的 ACO 患者急性加重的次数及间隔时间, 探讨 EOS 与 ACO 患者急性加重风险的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 12 月—2018 年 5 月河南省人民医院呼吸与危重症学科就诊的符合标准的 ACO 患者 52 例。根据入院当天血常规中 EOS 百分率是否  $> 2\%$ <sup>[7]</sup>, 将病例分为升高组 22 例 (EOS 百分率  $> 2\%$ ) 和正常组 30 例 (EOS 百分率  $\leq 2\%$ )。统计两组患者住院时的基线资料, 包括年龄、性别、吸烟指数、体重指数 (body mass index, BMI) 等, 以及住院时间。

### 1.2 ACO 诊断标准

符合 GOLD 指南<sup>[8]</sup>中 COPD 的诊断标准同时参

照 ACO 西班牙诊断标准<sup>[9]</sup>。ACO 西班牙诊断标准包括 3 个主要标准和 3 个次要标准。3 个主要标准: ①强的支气管舒张剂阳性反应, 即第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 ( $FEV_1\%$ ) 增加  $> 15\%$  且第 1 秒用力呼气容积 ( $FEV_1$ ) 超过基线  $> 400$  ml; ②痰 EOS 增高; ③个人哮喘史 (40 岁之前)。3 个次要标准: ①总免疫球蛋白 E 水平升高; ②个人过敏史; ③ 2 次以上支气管舒张剂阳性反应, 即  $FEV_1\%$  增加  $> 12\%$  且  $FEV_1$  超过基线值 200 ml 以上。满足 2 个主要标准或 1 条主要标准 + 2 个次要标准即可诊断 ACO。

### 1.3 纳入与排除标准

纳入标准: ①符合 ACO 的诊断标准; ②年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: ①临床资料不全; ②年龄  $< 18$  岁或孕妇; ③存在其他肺部疾病, 如支气管扩张、肺结核、肺癌、肺脓肿等; ④存在其他系统疾病, 如肿瘤、血液病、免疫系统疾病及终末期患者; ⑤寄生虫感染及结缔组织病; ⑥不同意参加本研究。所有受试者及家属均签署知情同意书, 并经河南省人民医院医学伦理委员会审查通过。

### 1.4 研究方法

1.4.1 肺功能检测 采用德国耶格公司 Master-screen PET 肺功能检测仪给所有入选患者进行常规肺功能检测, 吸入沙丁胺醇气雾剂  $400 \mu g$ , 20 min 后记录第 1 秒钟用力呼气容积占用力肺活量比值 ( $FEV_1/FVC$ )、第 1 秒钟用力呼气容积占预计值的百分比 ( $FEV_1\%$ )。检测前停用支气管扩张剂  $> 24$  h。

1.4.2 血液样本的检测 患者入院时取清晨空腹静脉血 2 ml, 放置于乙二胺四乙酸二钾的真空抗凝管中, 1 h 内送医院检验科行血常规及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 检查。

**1.4.3 诱导痰的处理** 受试者吸入沙丁胺醇气雾剂 200  $\mu\text{g}$ , 20 min 后清水漱口, 以 3% 的高渗盐水进行超声雾化。收集下呼吸道的痰液, 加入足量 0.1% 二硫苏糖醇, 37 $^{\circ}\text{C}$  水浴、震荡共 15 min, 充分裂解痰液。300 目尼龙网过滤, 1 000 r/min 离心 10 min, 涂片、瑞式-吉姆萨染色。显微镜下观察共 400 个细胞, 记录 EOS 的百分率。

**1.4.4 急性加重的记录** ACO 的急性加重主要依据临床症状的变化, 痰量增加、出现脓痰、呼吸困难加重等症状超过日常水平, 导致治疗方案的改变视为发生急性加重<sup>[10]</sup>。记录既往 12 个月急性加重的次数及急性加重的间隔时间。

## 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 相关分析采用 Pearson 法, 计数资料以比值和例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者的性别、年龄、吸烟指数及 BMI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

### 2.2 实验室检查的比较

升高组患者的外周血 EOS 计数、白细胞计数、CRP 水平及诱导痰 EOS 百分率较正常组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及单核细胞计数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 肺功能指标、急性加重情况及住院时间比较

升高组患者的 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>% 低于正常组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 既往 12 个月升高组患者发生急性加重的次数高于正常组, 急性加重的间隔时间低于正常组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与正常组患者比较, 升高组患者的住院时间较长, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组一般资料的比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟指数/(年支, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )
升高组	22	11/11	57.68 $\pm$ 16.23	244.01 $\pm$ 424.38	23.84 $\pm$ 3.80
正常组	30	16/14	62.40 $\pm$ 15.33	380.00 $\pm$ 716.87	24.24 $\pm$ 2.25
$\chi^2/t$ 值		0.056	1.070	0.792	0.445
<i>P</i> 值		0.812	0.290	0.432	0.660

表 2 两组外周血常规、CRP 及诱导痰嗜酸性粒细胞百分率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	血 EOS 计数/ ( $\times 10^9$ 个/L)	血白细胞计数/ ( $\times 10^9$ 个/L)	血中性粒细胞计 数/( $\times 10^9$ 个/L)	血淋巴细胞计数/ ( $\times 10^9$ 个/L)	血单核细胞计数/ ( $\times 10^9$ 个/L)	血 CRP/ (mg/L)	诱导痰 EOS 百分率/%
升高组	22	0.47 $\pm$ 0.45	9.26 $\pm$ 1.65	5.07 $\pm$ 1.14	2.14 $\pm$ 0.54	0.45 $\pm$ 0.23	7.78 $\pm$ 1.60	10.71 $\pm$ 4.23
正常组	30	0.05 $\pm$ 0.04	6.52 $\pm$ 1.73	4.30 $\pm$ 1.71	1.89 $\pm$ 0.86	0.44 $\pm$ 0.27	3.03 $\pm$ 2.73	3.65 $\pm$ 2.18
<i>t</i> 值		4.272	5.752	1.949	1.184	0.034	2.830	7.160
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.057	0.242	0.973	0.009	0.000

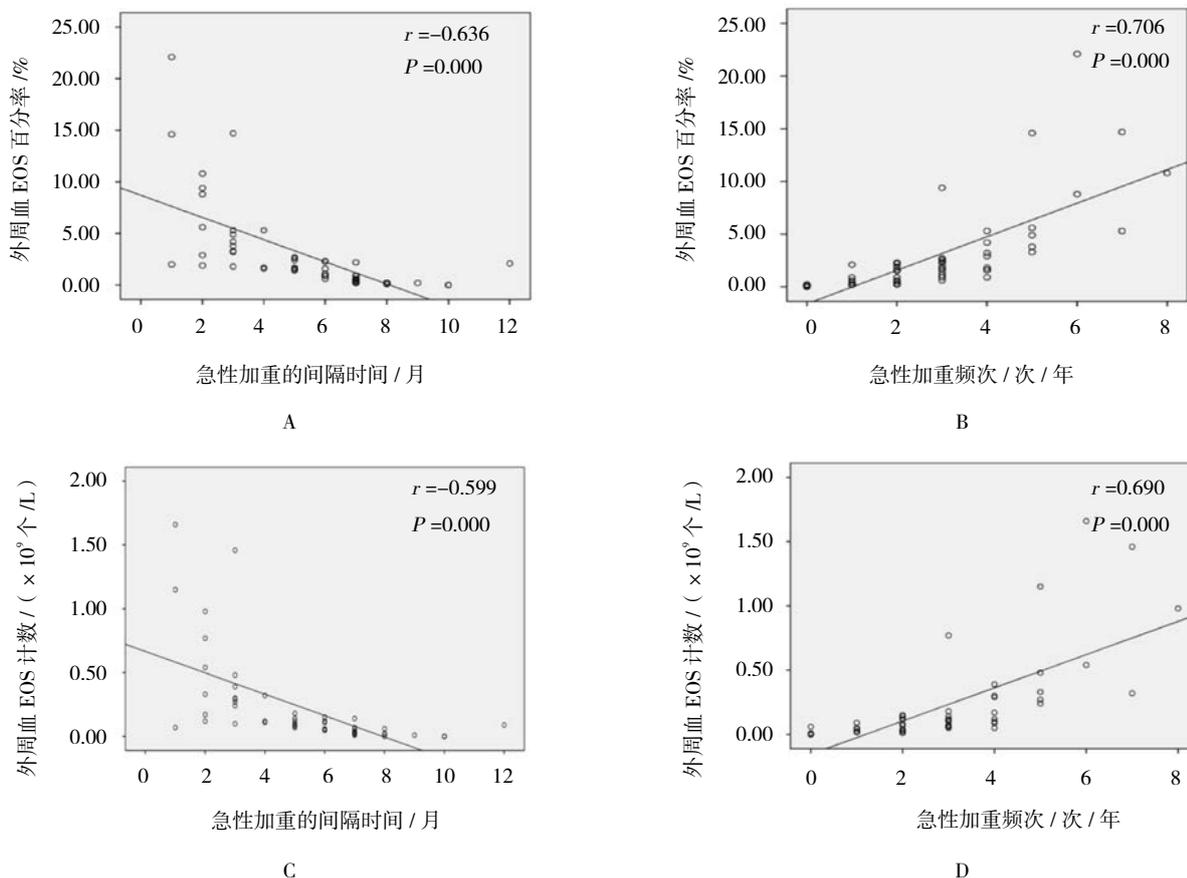
表 3 两组肺功能(吸入支气管扩张剂后)、急性加重情况及住院时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FEV <sub>1</sub> /FVC/%	FEV <sub>1</sub> %	急性加重频次/(次/年)	急性加重间隔时间/月	住院时间/d
升高组	22	51.62 $\pm$ 7.66	54.36 $\pm$ 10.81	4.32 $\pm$ 1.78	3.77 $\pm$ 2.47	7.23 $\pm$ 3.32
正常组	30	57.23 $\pm$ 8.89	62.73 $\pm$ 12.51	1.96 $\pm$ 1.30	6.27 $\pm$ 2.08	5.03 $\pm$ 1.67
<i>t</i> 值		2.378	2.523	5.506	3.944	2.844
<i>P</i> 值		0.021	0.015	0.000	0.000	0.008

## 2.4 外周血 EOS 与 ACO 急性加重的频次和间隔时间的相关性

两组患者外周血 EOS 百分率与急性加重频次呈正相关 ( $r=0.706$ ,  $P=0.000$ ), 与急性加重的间隔

时间呈负相关 ( $r=-0.636$ ,  $P=0.000$ ); 两组患者外周血 EOS 计数与急性加重频次呈正相关 ( $r=0.690$ ,  $P=0.000$ ), 与急性加重的间隔时间呈负相关 ( $r=-0.599$ ,  $P=0.000$ )。见图 1。



A: 外周血 EOS 百分率与急性加重的间隔时间的相关性散点图; B: 外周血 EOS 百分率与急性加重频次的相关性散点图; C: 外周血 EOS 计数与急性加重的间隔时间的相关性散点图; D: 外周血 EOS 计数与急性加重频次的相关性散点图;

图 1 外周血 EOS 与 ACO 急性加重相关性散点图

## 3 讨论

ACO 的临床表型及其发病机制目前仍不清楚, 对呼吸道炎症的评估通常被认为是预测哮喘和 COPD 临床控制情况及急性加重风险的一个重要方面。已有大量研究表明<sup>[11]</sup>, 哮喘和 COPD 都与嗜酸性炎症有关。外周血 EOS 水平可以用于反应局部和全身的嗜酸性炎症及炎症的强烈程度, 且较诱导痰及呼出一氧化氮等检测方法有较多优势。本研究发现外周血 EOS 水平增高的 ACO 患者急性加重风险增加。

EOS 具有多种的功能, 在疾病中扮演着不同的角色, 尤其在肺部, 由过敏反应和 Th2 淋巴细胞介导的嗜酸性炎症是哮喘的特征表现<sup>[12]</sup>。虽然 COPD 主要表现为中性粒细胞为主的炎症, 但在亚组分析中, 有

近 40% 的 COPD 患者以 EOS 气道炎症为特征<sup>[13]</sup>。血 EOS 水平与痰中 EOS 水平密切相关, 且在反应嗜酸性炎症的精确度方面并无差异<sup>[14]</sup>, 因为血中 EOS 更易检测, 所以血 EOS 与哮喘、COPD 的关系被广泛研究。关于血 EOS% 的临界值, 目前意见仍不统一, 在 COPD 患者急性加重风险的相关研究中多以血 EOS 百分率 2% 作为临界值, 且结果表现明显的临床意义; 而以血 EOS 百分率 3% 作为临界值的研究, 大多用于观察哮喘患者对抗白细胞介素治疗的反应性和疗效评价<sup>[15]</sup>。此外, 以血 EOS 百分率 2% 作为临界值判断痰 EOS 百分率  $\geq 3\%$  的阳性预测值为 91%, 虽然以血 EOS 百分率 3% 作为临界值预测痰 EOS 百分率  $\geq 3\%$  时, 特异性会稍高, 但阳性预测值下降<sup>[15-17]</sup>。且在血

EOS 与 ACO 的相关研究中,多以血 EOS 百分率的临界值为 2%。所以综合考虑,本研究以血 EOS 百分率的临界值为 2%。约有 60% 的 COPD 患者的外周血 EOS 百分率  $\geq 2\%$ ,且与急性加重的风险有关<sup>[18]</sup>,另有研究表明,外周血 EOS 计数增高是哮喘患者未来急性发作的危险因素<sup>[19]</sup>。但关于血 EOS 与 ACO 急性加重风险的研究,未见明确报道。本研究中外周血 EOS 水平增高的 ACO 患者急性加重的次数增加,发作的间隔时间缩短,住院时间延长,并且血 EOS 与 ACO 急性加重的频次及间隔时间呈现出明显的相关性,与以上研究结果一致。但部分研究<sup>[20-21]</sup>显示,外周血 EOS 与 COPD 急性加重风险无关,一方面可能是由于种族及地区的差异;另一方面,可能是由于 ACO 与 COPD 的发病机制及临床特点有所差异,EOS 在 ACO 中的作用可能更为强烈,所以导致结果不同。

EOS 有 4 种特定的基本蛋白质,包括主要碱性蛋白,嗜酸性粒细胞阳离子蛋白,EOS 过氧化物酶和嗜酸性细胞衍生神经毒素,被储存在次级颗粒中。这些具有细胞毒性的颗粒可以破坏具有保护作用的肺上皮屏障,从而导致后续的气道高反应性和炎症反应的发生<sup>[11]</sup>。此外,EOS 可以合成和分泌大量促炎因子、趋化因子和生长因子,进一步导致持续的气道炎症,引起肺功能减低和急性加重<sup>[22]</sup>。另有研究显示,EOS 增高可以增加 COPD 患者因肺炎住院的风险,且与吸入激素引起的肺炎发生风险增加无关,但其机制仍不清楚,可能与 EOS 引起的气道感染有关,而感染是 COPD 急性加重的常见原因<sup>[23-24]</sup>。该研究都提示 EOS 引起的炎症反应是 COPD 或哮喘患者急性加重的关键因素。本研究结果显示 EOS 升高组炎症反应更严重,这可能是其急性加重风险增加的一个重要的原因。

EOS 增高还是导致哮喘或 COPD 患者气流受限的一个重要因素。一方面,EOS 可以通过 TGF- $\beta$  激活纤维母细胞释放基质蛋白,增加细胞外基质沉积;同时通过促进气道平滑肌细胞的增殖,使气道平滑肌增厚,最终引起气道重塑<sup>[11]</sup>。而气道重塑是气流受限的决定性因素,一旦反生,极难逆转。另一方面,EOS 是变态反应最终的效应细胞,释放的多种炎症介质和细胞因子可使上皮细胞脱落、黏膜通透性增加、粘液分泌增加,引起气道高反应性,导致肺通气功能的减低<sup>[25]</sup>。SCHLEICH 等<sup>[26]</sup>的研究也证实外周血 EOS 增高的哮喘患者,肺功能下降更显著,症状更难控制。另一项关于 COPD 患者的研究<sup>[27]</sup>也表明,EOS 的百

分比与 COPD 患者的 FEV<sub>1</sub> 呈负相关,且 EOS 越高的 COPD 患者,气道反应性也越高。但未有研究证实,不同 EOS 水平的 ACO 患者的肺功能之间也有差异。本实验结果显示 EOS 升高组气流受限更显著,这可能是 ACO 患者急性加重风险增加的另一个重要原因。

综上所述,外周血 EOS 水平与 ACO 患者急性加重的风险有关,外周血 EOS 水平增高提示 ACO 患者急性加重的风险可能增加。但考虑到本研究对象数量偏少、炎症指标较少,且无连续采集患者不同时期的 EOS 水平,故未来仍需大样本、多炎症指标及多中心的临床试验,进一步探索 EOS 对 ACO 急性加重的作用。

#### 参 考 文 献:

- [1] CAZZOLA M, ROGLIANI P. Do we really need asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 977-983.
- [2] CAILLAUD D, CHANEZ P, ESCAMILLA R, et al. Asthma-copd overlap syndrome (acos) vs 'pure' copd: a distinct phenotype[J]. *Allergy*, 2017, 72(1): 137-145.
- [3] LANGE P, COLAK Y, INGEBRIGTSEN T S, et al. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the copenhagen city heart study: a prospective population-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(6): 454-462.
- [4] MALINOVSKI A, FONSECA J A, JACINTO T, et al. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in national health and nutrition examination survey subjects[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 821-827.
- [5] SIVA R, GREEN R H, BRIGHTLING C E, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of copd: a randomised controlled trial[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(5): 906-913.
- [6] DUONG-QUY S, TRAN-VAN H, VO-THI-KIM A, et al. Clinical and functional characteristics of subjects with asthma, copd, and asthma-copd overlap: a multicentre study in vietnam[J]. *Can Respir J*, 2018, 1732946. DOI:10.1155/2018/1732946.
- [7] TASHKIN D P, WECHSLER M E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 335-349.
- [8] VOGELMEIER C F, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[M]. Seattle: Createspace Independent Publishing Platform, 2016: 9-30.
- [9] SOLER-CATALUNA J J, COSIO B, IZQUIERDO J L, et al. Consensus document on the overlap phenotype copd-asthma in copd[J]. *Arch Bronconeumol*, 2012, 48(9): 331-337.
- [10] BAI J W, MAO B, YANG W L, et al. Asthma-copd overlap syndrome showed more exacerbations however lower mortality

- than copd[J]. QJM, 2017, 110(7): 431-436.
- [11] 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.
- [12] ELTBOLI O, BRIGHTLING C E. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(1): 33-42.
- [13] ELTBOLI O, BAFADHEL M, HOLLINS F, et al. Copd exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils[J]. BMC Pulm Med, 2014(14): 112-122.
- [14] WAGENER A H, de NIJS S B, LUTTER R, et al. External validation of blood eosinophils, feno and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma[J]. Thorax, 2015, 70(2): 115-120.
- [15] PATALANO F, KOSTIKAS K, BRINDICCI C. Blood eosinophils as biomarkers to drive treatment choices in asthma and copd [J]. Current Drug Targets, 2018, 19(16): 1882-1896.
- [16] BAFADHEL M, MCKENNA S, TERRY S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(1): 48-55.
- [17] ZHANG X Y, SIMPSON J L, POWELL H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(9): 1137-1145.
- [18] WATZ H, TETZLAFF K, WOUTERS E F, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the wisdom trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(5): 390-398.
- [19] ZEIGER R S, SCHATZ M, LI Q, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(6): 741-750.
- [20] CUKIC V. Blood count of eosinophil polymorphonuclear leucocytes and bronchial hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Med Arch, 2017, 71(5): 347-350.
- [21] ZYSMAN M, DESLEE G, CAILLAUD D, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with copd[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017(12): 1819-1824.
- [22] DAVOINE F, LACY P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity[J]. Front Immunol, 2014(5): 570-588.
- [23] VEDEL-KROGH S, NORDESTGAARD B G, LANGE P, et al. Blood eosinophil count and risk of pneumonia hospitalisations in individuals with copd[J]. Eur Respir J, 2018, 51(5): 1800120.
- [24] PAPI A, BELLETTATO C M, BRACCIONI F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(10): 1114-1121.
- [25] LI L, LIN J T. Development of an eosinophilic bronchitis mouse model and the effects of eosinophil activation on airway hyperresponsiveness in eosinophilic bronchitis mice[J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(16): 1259-1264.
- [26] SCHLEICH F N, CHEVREMONT A, PAULUS V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma [J]. Eur Respir J, 2014, 44(1): 97-108.
- [27] QUEIROZ C F, LEMOS A C, BASTOS M L, et al. Inflammatory and immunological profiles in patients with copd: relationship with fev1 reversibility[J]. J Bras Pneumol, 2016, 42(4): 241-247.

(王荣兵 编辑)