

痰嗜酸性粒细胞评估糖皮质激素治疗 AECOPD 的疗效价值

王莹莹^a, 郝兴亮^{b*}, 冯涛^b, 崔丽华^b, 王世寿^b, 苗伟伟^b

(胜利油田中心医院 a. 药学部; b. 呼吸内科, 山东 东营 257034)

【摘要】 目的:探讨痰嗜酸粒细胞增高与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者(AECOPD)糖皮质激素疗效的关系。**方法:**选取198例AECOPD患者作为此次研究的观察对象,分为痰嗜酸性粒细胞阳性激素治疗组(A组)、痰嗜酸性粒细胞阳性非激素治疗组(B组)、痰嗜酸性粒细胞阴性激素治疗组(C组)、痰嗜酸性粒细胞阴性非激素治疗组(D组)。4组患者分别在治疗前及治疗后7d、14d测FEV1、FEV1占预计值百分比(FEV1pre%)及呼吸困难量表(MMRC)评分,统计6个月内首次发生COPD急性发作时间和COPD急性加重发生率。**结果:**A组治疗后痰嗜酸性粒细胞计数逐渐降低,且病人MMRC评分逐渐降低;A组较B组痰嗜酸性粒细胞降低更明显,MMRC评分及肺功能改善A组均优于B组($P<0.05$);同为应用糖皮质激素治疗A组较C组MMRC评分及肺功能改善有差别($P<0.05$);A组6个月内首次发生急性加重间隔时间为 (110.23 ± 36.23) d,6月内发生急性加重发生率33.6%,与其余各组比较均差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**嗜酸粒细胞阳性AECOPD患者糖皮质激素治疗后能及早缓解临床症状和改善肺功能,预示痰嗜酸性粒细胞阳性是临床AECOPD患者使用糖皮质激素治疗的较好指标。

【关键词】痰嗜酸性粒细胞;慢性阻塞性肺疾病急性加重;糖皮质激素;肺功能

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0022-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.005

Value of sputum eosinophils to evaluate the effect of glucocorticoid treatment in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WANG Ying-ying^a, HAO Xing-liang^{b*}, FENG Tao^b, CUI Li-hua^b, WANG Shi-shou^b, MIAO Wei-wei^b

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Respiration Medicine, Central Hospital of Shengli Oil Field, Shandong Dongying 257034, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between sputum eosinophil increase and effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** A total of 198 admitted patients with AECOPD were selected for this study, and sputum or induced sputum examination was carried out for all the patients. The patients were divided into four groups: sputum eosinophil positive group with glucocorticoid therapy (group A), sputum eosinophil positive group without glucocorticoid therapy (group B), sputum eosinophil negative group with glucocorticoid therapy (group C), and sputum eosinophil negative group without glucocorticoid therapy (group D). The data of forced expiratory volume in one second (FEV1), FEV1pre%, and MMRC score were collected before, at the 7th and 14th day after treatment. The first onset time of acute exacerbation and acute exacerbation rate of COPD within 6 months were recorded. **Results:** The sputum eosinophils and MMRC score decreased gradually in group A; compared with group B, the sputum eosinophils decreased significantly, the MMRC score and pulmonary function of patients in group A improved significantly ($P<0.05$); compared with group C, the MMRC score and pulmonary function of patients in group A improved significantly ($P<0.05$); the first onset time of acute exacerbation in group A was (110.23 ± 36.23) d and the acute exacerbation rate of COPD was 33.6% within 6 months, which was significantly better than the other groups ($P<0.05$). **Conclusion:** After glucocorticoid treatment, the clinical symptoms and pulmonary function of sputum eosinophil positive patients with AECOPD improved early, which indicated that sputum eosinophil positivity is an ideal clinical index for efficacy evaluation of glucocorticoid therapy in patients with AECOPD.

【Key words】 sputum eosinophil; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; glucocorticoid; pulmonary function

[收稿日期] 2017-04-10

[作者简介] 王莹莹,女,硕士,主管药师;研究方向:抗感染药物研究;Tel: 18678669708;E-mail: nealy1981@163.com

[通讯作者] *郝兴亮,男,硕士,主治医师;研究方向:慢性阻塞性肺疾病;Tel: (0546)8770590;E-mail: haoxingliang1980@163.com

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是以不可逆性气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病,以气道中性粒细胞 (PMN)、巨噬细胞和 CD_8^+ T 细胞浸润为特征,但部分患者表现为气道嗜酸性粒细胞 (EOS) 和 $CD4^+$ T 细胞炎症^[1-2]。有研究指出 EOS 和 COPD 的急性加重 (AECOPD) 有关,减少 EOS 可以减少和预防 AECOPD 的发生^[3]。糖皮质激素对大部分稳定期的 COPD 患者治疗无效,但对治疗 AECOPD 疗效显著,2015 年 GOLD 治疗指南中短期糖皮质激素治疗已被作为治疗 AECOPD 推荐方案^[4],本文就痰嗜酸粒细胞增高与糖皮质激素疗效方面进行观察,旨在探讨痰中 EOS 计数是否可以作为 AECOPD 患者应用激素治疗的评估指标,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2015 年 1 月至 2016 年 12 月在胜利油田中心医院住院的慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者。纳入标准:①符合 AECOPD 的诊断标准^[5],既往无支气管哮喘病史、心血管疾病、自身免疫性疾病、其他肺部疾病、严重肝肾疾病及全身性疾病者;②试验前 8 周内没有服用或吸入糖皮质激素治疗;③ 2 周内无急性发作史及应用抗生素史。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 所有病例均进行痰或诱导痰涂片检查,先根据痰涂片 EOS 比例是否大于 3% 分为痰嗜酸性粒细胞阳性组和阴性组,然后该两组随机分为激素治疗组、非激素治疗组,最终将纳入的研究对象分组为痰嗜酸性粒细胞阳性激素治疗组 (A 组)、痰嗜酸性粒细胞阳性非激素治疗组 (B 组)、痰嗜酸性粒细胞阴性激素治疗组 (C 组)、痰嗜酸性粒细胞阴性非激素治疗组 (D 组)。

1.2.2 治疗方法 B 组和 D 组进行常规治疗,包括:控制性氧疗,抗感染,化痰,止咳,应用支气管舒张剂等。A 组和 C 组进行上述常规治疗,同时给予糖皮质激素治疗,包括吸入糖皮质激素治疗及同步静脉甲基强的松龙 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 3 d,然后序贯口服泼尼松 $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,治疗 4 d,然后继续吸入糖皮质激素治疗。

1.2.3 痰液标本收集、阳性判断标准 所有患者均在治疗前测量并记录 FEV1 作为基础值。予凉开水漱

口后,咳深部痰,留取合格痰标本送检。无痰者,采用规范诱导痰方法收集痰液,痰细胞学检测诱导痰的收集和处理方法参考文献^[6]。受试对象吸入沙丁胺醇气雾剂 $200\text{ }\mu\text{g}$ 后,在室温下超声雾化 (雾化量为 $0.35\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,持续 5 min) 依次吸入 3%、4%、5% 高渗生理盐水,每次间隔 7 min,然后深咳 1 次,用带刻度的无菌干燥杯留取痰液约 5 mL 后,停止诱导痰液。在此过程中,每次吸入结束或有胸部发紧、呼吸困难时再测定 FEV1 值,若 FEV1 值比基础值下降大 20%,则停止以上操作。将收集的痰液进行镜检,痰标本活性细胞数 $>50\%$ 或立方上皮细胞 $>20\%$ 作为不合格痰,需重新诱导收集。活性细胞数 $<50\%$ 或立方上皮细胞 $<20\%$ 作为合格痰液。诱导痰中 $\text{EOS}\% \geq 3\%$ 作为气道内 EOS 计数阳性的标准。

1.2.4 评价标准 观察指标包括:治疗前及治疗后 7、14 d 测 FEV1、FEV1 占预计值百分比 (FEV1pre%),统计 6 个月内首次发生 COPD 严重急性发作时间和 COPD 急性加重发生率。严重急性发作定义为需住院治疗、急诊治疗或两者兼具。呼吸困难评分根据英国医学研究委员会的呼吸困难量表 (MMRC)^[7] 评价:0 级:无明显呼吸困难 (剧烈活动除外);1 级:快步或上缓坡时有气短;2 级:由于呼吸困难比同龄人步行的慢或以自己的速度在平地上行走时需要停下来呼吸;3 级:在平地上步行 100 m 或数分钟即需停下来呼吸;4 级:不能离开居室或穿脱衣服时出现气喘。0 级为 0 分,1 级为 1 分,2 级为 2 分,3 级为 3 分,4 级为 4 分。

1.2.5 统计学方法 以 SPSS 21.0 进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示并进行 t 检验;计数资料则进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察病例 198 例,其中男性 102 例,女性 96 例;年龄 53~72 岁,平均 (60.21 ± 7.53) 岁。A、B、C 各 50 例,D 组 48 例,其中 A、B、C 3 组男性患者均为 26 例 (占 52%),D 组 24 例 (占 50%),4 组患者性别构成差异无统计学意义 ($\chi^2=0.058$, $P > 0.05$);4 组患者在年龄、COPD 病程、和肺功能指标 4 组患者差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表1 AECOPD 患者一般情况比较

指标	A 组	B 组	C 组	D 组	χ^2/F 值	P 值
年龄 (岁)	59.71 ± 8.25	58.42 ± 7.17	61.62 ± 7.86	61.93 ± 8.64	2.12	0.098
COPD 病程 (d)	12.72 ± 3.63	10.96 ± 3.11	11.68 ± 3.92	11.45 ± 3.56	2.16	0.094
FEV1/FVC (%)	1.02 ± 0.12	1.04 ± 0.11	0.99 ± 0.10	1.03 ± 0.12	1.83	0.143
FEV1 预计值 (%)	46.12 ± 6.42	44.71 ± 5.97	45.34 ± 6.28	45.87 ± 6.21	0.5	0.681

2.2 治疗前后痰检 EOS 及 MMRC 评分变化

治疗后 A 组痰检 EOS 计数逐渐降低, 且病人 MMRC 评分逐渐降低, 临床症状逐渐好转; A 组与 B 组比较, 经糖皮质激素治疗 7 d 及 14 d 后, EOS 降低更明显, MMRC 评估 A 组优于 B 组 ($P < 0.05$); 同为应用糖皮质激素治疗, A 组较 C 组 MMRC 评估差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C 组与 D 组比较 MMRC 评估差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

2.3 治疗前后肺功能变化情况

经过治疗 A、B 组肺功能比较, A 组肺功能改

善明显高于 B 组; A、C 组虽然同时给予糖皮质激素治疗, 但 A 组肺功能改善明显高于 C 组; C 组与 D 组之间比较, 肺功能无差别 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 治疗 6 个月内急性加重发生率及急性发作时间

A 组经过先后静脉序贯口服及吸入糖皮质激素治疗, 观察治疗后 6 个月内首次发生急性、加重间隔时间为 (110.23 ± 36.23) d, 明显长于其余各组 ($P < 0.05$); 且 A 组 6 个月内发生急性加重发生率明显低于其余各组 ($P < 0.05$)。C 组发生急性发作间隔时间高于 B、D 组, 其急性加重发生率也低于 B、D 组 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表2 各组治疗前后痰检 EOS 及 MMRC 评分变化

受试组	治疗前		治疗第 7 天		治疗第 14 天	
	EOS(%)	MMRC	EOS(%)	MMRC	EOS(%)	MMRC
A 组	8.6 ± 3.3	3.25 ± 0.81	3.8 ± 1.6 [#]	1.78 ± 0.76 ^{#*}	1.6 ± 0.9 [#]	1.05 ± 0.49 ^{#*}
B 组	8.1 ± 3.6	3.34 ± 0.87	5.3 ± 2.1	2.29 ± 0.81	2.3 ± 1.4	1.60 ± 0.65
C 组	1.8 ± 1.1	3.15 ± 0.82	1.6 ± 0.8	2.10 ± 0.79	1.5 ± 0.9	1.36 ± 0.51
D 组	1.6 ± 1.2	3.30 ± 0.80	1.5 ± 0.9	2.18 ± 0.77	1.6 ± 1.0	1.53 ± 0.56

注: [#] 治疗后 A 组与 B 组比较 $P < 0.05$; ^{*} 治疗后 A 组与 C 组比较 $P < 0.05$

表3 各组治疗前后痰检 EOS 及 MMRC 评分变化

受试组	治疗前		治疗第 7 天		治疗第 14 天	
	FEV1(L)	FEV1 预计值 (%)	FEV1(L)	FEV1 预计值 (%)	FEV1(L)	FEV1 预计值 (%)
A 组	1.02 ± 0.12	46.12 ± 6.42	1.31 ± 0.22 ^{#*}	56.78 ± 6.71 ^{#*}	1.52 ± 0.24 ^{#*}	67.81 ± 7.12 ^{#*}
B 组	1.04 ± 0.11	44.71 ± 5.97	1.18 ± 0.13	50.16 ± 5.87	1.34 ± 0.19	58.86 ± 6.56
C 组	0.99 ± 0.10	45.34 ± 6.28	1.21 ± 0.16	51.45 ± 6.14	1.38 ± 0.20	60.17 ± 6.61
D 组	1.03 ± 0.12	45.87 ± 6.21	1.16 ± 0.14	49.79 ± 5.95	1.33 ± 0.17	59.23 ± 6.58

注: [#] 治疗后 A 组与 B 组比较 $P < 0.05$; ^{*} 治疗后 A 组与 C 组比较 $P < 0.05$

表4 各组治疗 6 个月内急性加重发生率及急性发作时间比较

受试组	治疗后首次急性发作时间 (d)	治疗后急性加重发生率 (%)
A 组	110.23 ± 36.23 [#]	34.0 [#]
B 组	72.56 ± 30.34	46.0
C 组	82.12 ± 31.37 [*]	44.0 [*]
D 组	69.45 ± 29.67	47.9

注: [#] A 组与其余 3 组比较 $P < 0.05$; ^{*} C 组与 B 组、D 组比较 $P < 0.05$

3 讨论

COPD 的病理特征是气道炎症, 以中性粒细胞、巨噬细胞浸润为主, 研究发现 COPD 患者诱导痰中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP) 和髓过氧化物酶 (EPO) 水平是增高的, 提示 EOS 的存在。盛秀梅^[8]通过诱导痰发现 COPD 患者嗜酸性粒细胞增多, 何浪涛^[9]等研究发现嗜酸性粒细胞可成为评

估 AECOPD 患者预后的一种简易标志物。本研究结果显示: AECOPD 部分患者痰液 EOS 明显升高, 经过治疗后 EOS 逐渐降低, 且 MMRC 评分逐渐降低, 病人临床症状得到改善, 说明 EOS 可能参与 AECOPD 患者气道炎症反应过程, 与上述研究结果相一致。嗜酸性粒细胞可产生并释放 LTS、PAF 等多种炎性介质, 并可释放碱性蛋白等物质, 造成气道上皮损伤、脱落、修复等多种病理改变, 参与 AECOPD 的气道炎症反应。

糖皮质激素可以抑制气道黏膜中的炎症细胞, 包括肥大细胞、EOS、巨噬细胞等的趋化和聚集, 抑制炎症细胞的活化和炎症介质的释放, 以减少气道上皮细胞损伤^[10]。Brightling 等^[11]研究表明 EOS 增高 COPD 患者可以预计口服或吸入激素会有很好的疗效。李威^[12]等通过观察支气管舒张试验阳性的 AECOPD 患者糖皮质激素治疗前后诱导痰中 EOS 和 ECP 变化, 发现吸入糖皮质激素的局部抗炎作用可以有效地降低 AECOPD 患者气道和肺组织局部炎症介质的水平, 能够达到较好的治疗效果。本研究发现 A 组与 C 组 AECOPD 患者糖皮质激素治疗后较 B 组、D 组临床症状及肺功能改善快; A 组与 C 组相比较痰 EOS 阳性 AECOPD 患者较痰 EOS 阴性患者肺功能、呼吸困难等改善更明显, 且 A 组经过糖皮质激素序贯治疗首次发生 COPD 严重急性发作时间远远长于其余各组, 6 月内 COPD 急性加重发生率明显低于其余各组。痰检 EOS 阳性 AECOPD 患者糖皮质激素治疗不但迅速控制症状、改善肺功能, 而且能延长再次 COPD 发作时间, 减少再次急性加重频率。在 COPD 急性加重期使用激素有效其机制可能与激素清除气道嗜酸细胞炎症有关。

综上, AECOPD 患者治疗前进行痰涂片或诱导痰涂片检查, 对 EOS 增高的患者在抗感染、平喘的基础上联合应用糖皮质激素治疗, 能够使患者肺

功能迅速改善, 及早控制临床症状, 从而缩短住院天数, 之后序贯吸入糖皮质激素治疗, 能延长急性加重发作时间间隔, 减少再次发生 AECOPD 发生率, 有较好的临床推广应用价值。

【参考文献】

- [1] 罗炜, 赖克方, 陈如冲, 等. 诱导痰细胞学检查在慢性咳嗽病因诊断中的应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(3):280-283.
- [2] 曾勉, 刘凌云, 张式鸿, 等. 各期慢性阻塞性肺疾病患者诱导痰细胞成分与肺功能的关系 [J]. 中山大学学报: (医学科学版), 2007, 28(4):422-425.
- [3] Siva R, Green R H. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of copd: a randomised controlled trial [J]. European Respiratory Journal, 2007(29):906-913.
- [4] 路明, 姚婉贞. 慢性阻塞性肺疾病防治全球倡议 (2015 年更新版) 解读 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(22):1715-1718.
- [5] 中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2014, 6(2):67-80.
- [6] 曾勉, 吴健锋, 谢灿茂, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者规范化痰诱导安全性的初步研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(4):238-241.
- [7] Celli B R, Macnee W, Force A E T. Standards for the diagnosis and treatment patients With COPD: a summary of the ATS/ESR position paper [J]. The European Respiratory Journal, 2004, 23(6):932-946.
- [8] 盛秀梅, 王镇山, 赵成燕. 慢性阻塞性肺疾病住院患者诱导痰细胞计数与肺功能的相关性 [J]. 大连医科大学学报, 2014, 36(2):164-167.
- [9] 何浪涛, 何奕涛. 嗜酸性粒细胞对 AECOPD 预后的评估价值 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6):1015-1017.
- [10] 赵洪达, 江莲, 谢净. 糖皮质激素对痰嗜酸性粒细胞阳 COPD 患者的疗效评价 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(5):638-639.
- [11] Brightling C E, Mc Kenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2005, 60(3):193-198.
- [12] 李威, 李国玲, 石明, 等. 糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者诱导痰炎症标志物影响的探讨 [J]. 中国医师杂志, 2011, 13(12):1738-1710.