



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.009

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.009>

· 论著 ·

# 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者外周血嗜酸性粒细胞表型及临床特征分析

张希春 刘晓芳 白澎 李然 姚秀娟 王玉红

**【摘要】 目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者外周血嗜酸性粒细胞(EOS)表型及其临床特征。**方法** 纳入 COPD 稳定期患者 227 例,根据外周血 EOS 计数将其分为高 EOS 组(EOS 计数  $\geq 300$  个/ $\mu\text{l}$ ) 37 例、中 EOS 组( $100$  个/ $\mu\text{l} \leq$  EOS 计数  $< 300$  个/ $\mu\text{l}$ ) 74 例及低 EOS 组(EOS 计数  $< 100$  个/ $\mu\text{l}$ ) 166 例。收集所有患者一般临床资料、实验室检查结果、血气分析结果、肺功能检查结果及呼出气一氧化氮( $\text{FeNO}$ )水平并分组进行比较。采用多元线性回归分析评估 COPD 稳定期患者 EOS 计数的相关因素。**结果** 高 EOS 组年龄、近 1 年内 COPD 急性加重次数、男性及 COPD C 组患者比例、 $\text{FeNO}$  水平均明显高于中 EOS 组和低 EOS 组,吸烟指数明显低于中 EOS 组和低 EOS 组;高 EOS 组及中 EOS 组过去 1 年规律使用吸入糖皮质激素(ICS)患者比例均明显高于低 EOS 组,D-二聚体、纤维蛋白原水平均明显低于低 EOS 组( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析结果显示,年龄、性别、吸烟指数、D-二聚体及  $\text{FeNO}$  与 COPD 稳定期 EOS 计数相关( $P < 0.05$ )。**结论** 高 EOS 型 COPD 稳定期患者男性占比高、年龄偏大、吸烟指数低,易发生急性加重,ICS 使用率高。 $\text{FeNO}$  作为反映 EOS 炎症水平的指标,对高 EOS 型 COPD 稳定期患者炎症水平监测具有一定意义。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 嗜酸性粒细胞; 表型; 呼出气一氧化氮; 临床特征

**【中图分类号】** R562.2

**【文献标识码】** A

**Analysis of phenotype and clinical characteristics of peripheral blood eosinophil in patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable stage** Zhang Xichun, Liu Xiaofang, Bai Peng, Li Ran, Yao Xiujuan, Wang Yuhong. Department of Respiratory and Critical Medicine, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To explore the phenotype of peripheral blood eosinophils (EOS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable stage and its clinical characteristics. **Methods** A total of 227 patients with COPD in stable stage were included. According to peripheral blood EOS count, they were divided into high EOS group (EOS count  $\geq 300/\mu\text{l}$ , 37 cases), medium EOS group ( $100/\mu\text{l} \leq$  EOS count  $< 300/\mu\text{l}$ , 74 cases) and low EOS group (EOS count  $< 100/\mu\text{l}$ , 166 cases). General clinical data, laboratory test results, blood gas analysis results, lung function test results and exhaled nitric oxide ( $\text{FeNO}$ ) level were collected and compared in groups. Multiple linear regression analysis was used to evaluate the factors associated with EOS count in patients with COPD in stable stage. **Results** In high EOS group, age, COPD acute exacerbation times in the past 1 year, proportion of patients with male and COPD C group and  $\text{FeNO}$  level were significantly higher than that in medium EOS group and low EOS group, and the smoking index were significantly lower than those in medium EOS group and low EOS group; In high EOS group and medium EOS group, the proportion of patients with regular use of inhaled corticosteroid (ICS) in the past 1 year were significantly higher than those in low EOS group, the levels of D-dimer and fibrinogen were significantly lower than those in low EOS group ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis results showed that age, sex, smoking index, D-dimer and  $\text{FeNO}$  were correlated with EOS count in patients with COPD in stable stage ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with high EOS and COPD in stable stage have a high proportion of men, older age, low smoking index, prone to acute exacerbation and high use rate of ICS.  $\text{FeNO}$  as an indicator of eosinophil inflammation has certain significance in monitoring the inflammatory level of patients with high EOS and COPD in stable stage.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease; Eosinophil; Phenotype; Fractional exhaled nitric oxide; Clinical characteristics

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7212018)

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:刘晓芳, E-mail: xliutrhos@163.com

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见、可预防和治疗的慢性气道疾病,其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状<sup>[1]</sup>。既往研究结果显示,COPD的气道炎症多以中性粒细胞和辅助性T细胞(Th)1型细胞升高为主<sup>[2]</sup>。而已有的研究结果显示,约30%~40%的COPD患者外周血、诱导痰液和肺泡灌洗液中均存在嗜酸性粒细胞(EOS)增多的现象<sup>[3]</sup>。根据EOS计数分型已成为COPD的一种特殊表型<sup>[4-5]</sup>。但目前国内外针对COPD EOS表型的研究主要集中于COPD急性加重期(AECOPD)的患者及其对糖皮质激素治疗的反应<sup>[6]</sup>,对于COPD稳定期患者的血EOS表型及其临床特征尚缺乏大规模的临床研究。

对象与方法

1. 对象:纳入2019年1月~2021年12月于我科门诊就诊的COPD稳定期患者277例,所有患者均符合COPD全球倡议(GOLD)2020的诊断标准<sup>[1]</sup>。排除标准:(1)合并其他需要干预的呼吸系统疾病(如哮喘、活动性肺结核、支气管扩张、尘肺、肺炎、间质性肺病等);(2)合并过敏性鼻炎等过敏性疾病或其他可导致外周血EOS计数增高的疾病;(3)入组前48 h内口服或静脉使用糖皮质激素;(4)存在严重智力或认知功能障碍。根据外周血EOS计数将277例患者分为高EOS组(EOS计数≥300个/μl)37例(13.36%)、中EOS组(100个/μl≤EOS计数<300个/μl)74例(26.71%)及低EOS组(EOS计数<100个/μl)166例(59.93%)。本研究经我院伦理委员会审核批准(TRECK2013-KS-37),所有患者均知情同意。
2. 方法:收集患者的一般临床资料[年龄、性别、BMI、吸烟指数、近1年内COPD急性加重次数、过去1年规律使用吸入糖皮质激素(ICS)、COPD评估测试(CAT)评分<sup>[7]</sup>、实验室检查结果[EOS计数、D-二聚

体、纤维蛋白原(FIB)、C反应蛋白(CRP)]、血气分析结果(PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>)、肺功能检查结果[第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>% pred)]。使用美国Master Screen肺功能仪对患者进行肺功能检查和支气管舒张试验(支气管舒张剂均为400 μg沙丁胺醇吸入气雾剂),并按照GOLD 2020分级标准对患者进行COPD分组(A、B、C、D组)。采用NIOX一氧化氮分析仪检测所有患者呼出气一氧化氮(FeNO)水平。

3. 统计学处理:应用SPSS 26.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 $q$ 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多元线性回归分析评估EOS计数的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

- 1.3组患者一般资料、实验室检查及肺功能检查结果比较:高EOS组年龄、近1年内COPD急性加重次数、男性及COPD C组患者比例、FeNO水平均明显高于中EOS组和低EOS组,吸烟指数明显低于中EOS组和低EOS组( $P < 0.05$ );高EOS组及中EOS组患者过去1年规律使用ICS比例均明显高于低EOS组,D-二聚体及FIB水平均明显低于低EOS组( $P < 0.05$ )。3组患者其余指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。
2. 多元线性回归分析结果:以EOS计数为因变量,以表1中有显著差异的因素为自变量,行多元线性回归分析,结果显示性别( $B = -45.506, P = 0.003$ )、年龄( $B = 5.348, P < 0.001$ )、吸烟指数( $B = -1.195, P = 0.013$ )、D-二聚体( $B = -15.506, P < 0.001$ )和FeNO( $B = 0.859, P = 0.003$ )与COPD稳定期患者EOS计数相关。

表1 3组患者一般资料、实验室检查及肺功能检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例,(%)]	吸烟指数 (包/年)	近1年内COPD急性 加重次数(次)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	过去1年规律使用 ICS[例,(%)]	COPD C组 [例,(%)]	CAT评分 (分)
低EOS组	166	75.65±7.39	104(62.7)	21.00±14.80	1.40±1.18	24.52±3.18	77(46.4)	41(24.7)	16.54±8.28
中EOS组	74	77.60±7.60	45(60.8)	22.01±16.70	1.51±0.97	22.01±3.45	45(60.8) <sup>a</sup>	22(29.7)	16.99±7.70
高EOS组	37	83.03±4.58 <sup>ab</sup>	30(81.1) <sup>ab</sup>	14.91±11.19 <sup>ab</sup>	2.16±0.93 <sup>ab</sup>	24.13±3.73	24(64.9) <sup>a</sup>	14(37.8) <sup>ab</sup>	15.60±7.87
$F/\chi^2$ 值		16.343	4.587	3.072	7.302	0.747	4.261	4.133	0.367
$P$ 值		<0.001	0.035	0.048	0.001	0.475	0.039	0.042	0.693

组别	例数	D-二聚体 (mg/L)	FIB (g/L)	CRP (mg/L)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	FEV1% pred (%)	FeNO (ppb)
低EOS组	166	2.00±1.45	2.94±0.65	24.02±14.43	46.14±12.11	79.51±20.12	59.27±14.07	55.13±18.24	31.49±24.88
中EOS组	74	0.87±0.71 <sup>a</sup>	2.61±0.64 <sup>a</sup>	10.57±6.00	44.28±8.49	78.95±23.58	55.70±16.03	52.12±15.25	33.41±19.35
高EOS组	37	0.73±0.52 <sup>a</sup>	2.53±0.59 <sup>a</sup>	10.56±6.99	44.08±10.37	81.97±19.85	54.61±15.36	49.22±18.08	53.38±39.46 <sup>ab</sup>
$F/\chi^2$ 值		5.255	10.529	1.361	1.011	0.270	2.421	2.066	10.879
$P$ 值		0.006	<0.001	0.258	0.365	0.764	0.091	0.129	<0.001

注:与低EOS组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中EOS组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

已有的研究显示, COPD 是一种异质性疾病, 存在多种表型, 不同表型的 COPD 治疗及预后不同, 根据 EOS 计数分型是目前研究的热点<sup>[5]</sup>。高 EOS 型 COPD 患者具有更高的急性加重风险, 并能从 ICS 治疗中获益<sup>[8]</sup>。目前尚缺乏统一 EOS 分层标准, 常用诱导痰 EOS 百分比(%)、外周血 EOS%、外周血 EOS 绝对值计数等标准分组, 研究证明外周血 EOS 稳定性优于诱导痰 EOS<sup>[9]</sup>。在分层标准的选择方面, 欧洲呼吸学会(ERS)强烈推荐外周血 EOS  $\geq 300$  个/ $\mu\text{l}$  的患者持续使用 ICS<sup>[8]</sup>。GOLD 2020 年提出外周血 EOS 计数  $< 100$  个/ $\mu\text{l}$  时, ICS 治疗几乎无效; 在  $100 \sim 300$  个/ $\mu\text{l}$  之间时, ICS 治疗效果随 EOS 计数升高而增强; 高于  $300$  个/ $\mu\text{l}$  时, ICS 治疗效果不再继续增加<sup>[11]</sup>。基于上述研究结果, 本研究选择了将外周血 EOS 绝对值计数  $100$  个/ $\mu\text{l}$  和  $300$  个/ $\mu\text{l}$  作为分层标准, 将 COPD 稳定期患者分为高、中、低 EOS 组, 并对其人口学及临床特征进行分析。

在人口学特征方面, 本研究中高 EOS 组患者年龄和男性比例均高于中、低 EOS 组。在 ECLIPSE 队列研究中, 以外周血 EOS 2% 为界值, 发现 EOS 增多组年长和男性患者所占比例高<sup>[10]</sup>。而 SPIROMICS 研究以外周血 EOS 计数  $200$  个/ $\mu\text{l}$  为界值, 显示出同样特征<sup>[11]</sup>。高 EOS COPD 患者这种年龄和性别特征的原因可能与 EOS 水平及 COPD 疾病进程有关, 但具体原因尚需更大样本量的研究结合其他相关指标综合分析。

COPD 急性加重与肺功能受损、生活质量下降及医疗经济负担增加密切相关<sup>[12]</sup>。在 COPD 慢病管理中, 发现可预测 AECOPD 的生物学标志物具有重要意义。外周血 EOS 是便于检测的生物标志物, 有助于发现患者 EOS 性炎症<sup>[13]</sup>。国内外研究均显示, 约 10%~40% AECOPD 患者外周血 EOS 计数增高, 糖皮质激素治疗(局部吸入、口服及静脉全身应用)对此类患者具有良好效果<sup>[6,14-15]</sup>。而对于 COPD 稳定期患者再发急性加重风险的预测, Copenhagen<sup>[16]</sup>、WISDOM<sup>[17]</sup> 及 TRISTAT<sup>[18]</sup> 研究结果均显示急性加重与高 EOS 有关, 高 EOS 组在更短时间内再次发生急性加重的发病率更高。本研究显示, 高 EOS 组近 1 年内 COPD 急性加重次数明显高于中、低 EOS 组, 与上述研究结果一致。在本研究中 COPD 分组方面, 代表既往急性加重更多的 COPD C 组在高 EOS 组中占比显著高于中、低 EOS 组。上述研究结果均说明, 高 EOS 表型 COPD 患者急性加重风险大, 在临床中应注意识别及加强管理。

针对 EOS 增多型 COPD 对糖皮质激素治疗的反

应, 国内外已开展多项研究。Pizzichin 等<sup>[19]</sup> 发现 COPD 诱导痰 EOS 增多的 COPD 患者短期口服强的松治疗后, 其健康状态改善比安慰剂效果更明显。Brightling 等<sup>[20]</sup> 以相同剂量及疗程治疗的研究再次证实 Pizzichin 等<sup>[19]</sup> 的观点, 且出现往返步行距离增加, 运动耐受性改善。另一项针对有吸烟史的中重度 COPD 稳定期患者的研究显示, 在每日大剂量吸入布地奈德  $1\,600\,\mu\text{g}$  治疗 28 日后, EOS 增多组较安慰剂组慢性呼吸系统疾病调查问卷(CRQ)总分及呼吸方面的评分均有明显改善, 而 EOS 未增多的患者并未出现改善效果<sup>[21]</sup>。本研究中, 高 EOS 组和中 EOS 组患者过去 1 年规律使用 ICS 比例均明显高于低 EOS 组。在临床实际工作中, 医生对于 ICS 的使用一般是基于患者的具体症状。本研究中 3 组患者在 CAT 评分方面比较差异无统计学意义, 也在一定程度上说明, 长期使用 ICS 治疗有助于改善 EOS 增高的 COPD 稳定期患者的临床症状, 提高其生活质量。

实验室检查方面, 3 组患者 CRP 水平、血气分析指标( $\text{PaCO}_2$  和  $\text{PaO}_2$ ) 比较差异均无统计学意义, 分析其原因, 考虑与本研究纳入对象均为 COPD 稳定期患者有关。D-二聚体和 FIB 是反映血液高凝状态及继发性纤溶亢进的主要指标。相关研究结果显示, COPD 患者 D-二聚体和 FIB 水平较健康体检者明显升高, 说明 COPD 患者体内存在高凝状态和纤溶亢进, 易合并血栓性疾病<sup>[22]</sup>。杨艳珍等<sup>[23]</sup> 的研究显示, 非 EOS 增多型 AECOPD 患者 D-二聚体和 FIB 水平较 EOS 增多型患者明显增高, 提示低 EOS 的 AECOPD 患者血液高凝状态更为严重, 血栓发生率进一步升高。本研究中, 低 EOS 组患者血浆 D-二聚体和 FIB 水平明显高于中、高 EOS 组, 与上述研究结果一致, 说明低 EOS 的 COPD 稳定期患者同样存在血液高凝状态更加严重的趋势。分析其原因, 可能是低 EOS 型 COPD 患者无论处于稳定期还是急性加重期, 均处在以中性粒细胞性炎症为主的状态, 可能相对更易导致患者的高凝状态<sup>[24]</sup>。

FeNO 是一种易于检测的无创性生物标志物, 其水平可反映气道炎症水平, 尤其是气道 EOS 性炎症。2011 年美国胸外科学会(ATS)指南推荐 FeNO 为气道 EOS 性炎症的标志物, 即 FeNO 水平的高低直接反映 EOS 的炎症水平<sup>[25]</sup>。既往研究结果均显示, FeNO 对于判断 COPD 患者是否处于急性期及指导糖皮质激素治疗均有一定意义, 而关于 COPD 稳定期患者的 FeNO 水平高低目前尚存在争议<sup>[26]</sup>。本研究均为 COPD 稳定期患者, 高 EOS 组患者 FeNO 水平显著高于中、低 EOS 组, 说明对于 COPD 稳定期患者, FeNO 水平可在一定程度上反映患者 EOS 性炎症的水平和程度。吸

烟对 COPD 患者 FeNO 水平的影响尚有争议。Beg 等<sup>[27]</sup>的研究认为吸烟可降低 COPD 患者 FeNO 水平; Kharitonov 等<sup>[28]</sup>的研究也提示吸烟不仅可降低 COPD 患者的 FeNO 水平,且吸烟量越大,FeNO 水平越低。Lehouck 等<sup>[29]</sup>的研究显示,当前吸烟量是影响 COPD 患者 FeNO 水平最有价值的变量。本研究中,吸烟指数最低的高 EOS 组患者 FeNO 水平最高,从另一个角度证实上述研究结论。

将外周血 EOS 绝对值计数超过 100 个/ $\mu\text{l}$  的患者以 300 个/ $\mu\text{l}$  为界值,进一步分为高 EOS 组和中 EOS 组,是本研究以 GOLD 2020 中阐述的 ICS 作用效果为依据,作出的尝试性研究。本研究结果显示,高 EOS 组与中 EOS 组患者在年龄、吸烟指数、近 1 年内 COPD 急性加重次数和 FeNO 水平比较确实存在显著性差异,但基于样本量有限,这些差异目前仅能为今后研究工作提供一些线索,可为接下来更大样本量研究提供方向。

高 EOS 已被公认为 COPD 的特殊临床表型。由本研究结果可见,高 EOS 型 COPD 稳定期患者男性占比高、年龄偏大、吸烟指数低,易发生急性加重且 ICS 使用率高。FeNO 作为反映 EOS 炎症水平的指标,对于高 EOS 型患者,分别以 100 个/ $\mu\text{l}$  和 300 个/ $\mu\text{l}$  为界值,将 EOS 表型进一步细化,得出的结论更能准确反映不同 EOS 表型 COPD 稳定期患者的临床特征。但本研究为回顾性研究,样本量有限,且是首次将 EOS 计数 $\geq 100$  个/ $\mu\text{l}$  的患者进一步分为中 EOS 组和高 EOS 组,这种分组方式是否合适及 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。

## 参 考 文 献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease 2020 report [EB/OL]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020.
- [2] Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10 Suppl: S214-S219.
- [3] Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(5): 660-671.
- [4] 刁鑫, 贾艳云, 潘双, 等. 吸烟慢性阻塞性肺疾病患者 EOS、CRP、MUC5AC 水平变化与肺功能的关系 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 377-382.
- [5] 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.
- [6] Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 3.
- [7] Camp J, Cane JL, Bafadhel M. Shall we focus on the eosinophil to guide treatment with systemic corticosteroids during acute exacerbations of COPD? PRO [J]. Med Sci (Basel), 2018, 6(3): 74.
- [8] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.
- [9] Chalmers JD, Laska IF, Franssen F, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline [J]. Eur Respir J, 2020, 55(6): 2000351.
- [10] MacDonald MI, Osadink CR, Bulfin L, et al. Low and high blood eosinophil counts as biomarkers in hospitalized acute exacerbations of COPD [J]. Chest, 2019, 156(1): 92-100.
- [11] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(1): 48-55.
- [12] Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(12): 956-967.
- [13] Crisafulli E, Ielpo A, Barbeta E, et al. Clinical variables predicting the risk of a hospital stay for longer than 7 days in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 261.
- [14] 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.
- [15] Oshagbemi OA, Franssen FME, Braeken DCW, et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality [J]. Pharmacoeconomics Drug Saf, 2018, 27(11): 1191-1199.
- [16] Shin SH, Park HY, Kang D, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 134.
- [17] Vedel Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in COPD: the Copenhagen general population study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(9): 965-974.
- [18] Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a posthoc analysis of the WISDOM trial [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(5): 390-398.
- [19] Pavord ID, Letis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long acting  $\beta_2$  agonist efficacy in COPD [J]. Thorax, 2015, 71: 118-125.
- [20] Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis [J]. A J Respir Crit Care Med, 1998, 158(5 Pt 1): 1511-1517.
- [21] Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2000, 356(9240): 1480-1485.
- [22] Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment [J]. Eur Respir J, 2006, 27(5): 964-971.
- [23] 陈峻, 胡必成, 崔天益. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原及纤维蛋白(原)降解产物检测的临床意义 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(25): 5-6.
- [24] 杨艳珍, 庞敏. 外周血嗜酸粒细胞水平与 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.
- [25] 陈实, 李承红. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15): 2239-2240, 2244.
- [26] Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, et al. Biomarker based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 9(10): 2169-2176.
- [27] Arif AA, Mitchell C. Use of Exhaled Nitric Oxide as a Biomarker in Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. J Prim Care Community Health, 2016, 7(2): 102-106.
- [28] Beg MF, Alzoghbi MA, Abba AA, et al. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Thorac Med, 2009, 4(2): 65-70.
- [29] Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide [J]. Am J Respir Crit Care, 1995, 152(2): 609-612.
- [30] Lehouck A, Carremans C, De Benk K, et al. Alveolar and bronchial exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Med, 2010, 104(7): 1020-1026.

(收稿日期: 2022-06-09)

(本文编辑: 周三凤)