

嗜酸性粒细胞及尿酸在频繁急性加重表型慢性阻塞性肺疾病患者中的表达特征

于易琼, 李 秀

(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院呼吸与危重症医学科,
安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨嗜酸性粒细胞及尿酸在频繁急性加重表型慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的表达特征。方法 选取 2020 年 4 月-2021 年 4 月我院收治的稳定期 COPD 患者 123 例,以过去 12 个月急性加重次数是否 ≥ 2 次分为频繁急性加重组与对照组。比较两组临床资料,并采用二元多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者频繁急性加重的危险因素。结果 两组性别、年龄、体重指数、吸烟史、白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比比较,差异无统计学意义($P>0.05$);频繁急性加重组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、FEV₁%pred、EOS%、尿酸水平均低于对照组,CAT 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);二元多因素 Logistic 回归分析显示,EOS%、尿酸、CAT 评分为 COPD 患者频繁急性加重的独立危险因素($P<0.05$)。结论 低水平 EOS%、低水平尿酸、高 CAT 评分是 COPD 患者频繁急性加重的独立危险因素,早期识别此类患者,并给予相关干预措施,可减少频繁急性加重事件的发生。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;肺功能;嗜酸性粒细胞

中图分类号:R562

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.02.002

文章编号:1006-1959(2022)02-0006-04

Expression Characteristics of Blood Eosinophils and Serum Uric Acid in Patients with Frequent Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

YU Yi-qiong, LI Xiu

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/
Hefei First People's Hospital, Hefei 230061, Anhui, China)

Abstract: Objective To investigate the expression characteristics of blood eosinophils and serum uric acid in patients with frequent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 123 patients with stable COPD admitted to our hospital from April 2020 to April 2021 were selected and divided into frequent acute addition and recombination group and control group according to whether the number of acute exacerbations in the past 12 months was ≥ 2 times. The clinical data of the two groups were compared, and the risk factors of frequent acute exacerbation of COPD were analyzed by binary multivariate Logistic regression. **Results** There was no significant difference in gender, age, body mass index, smoking history, white blood cell count, neutrophil count and neutrophil percentage between the two groups ($P>0.05$). The levels of FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEV₁% pred, EOS% and serum uric acid in the frequent acute addition group were lower than those in the control group, and the CAT score was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Binary multivariate Logistic regression analysis showed that EOS%, serum uric acid and CAT score were independent risk factors for frequent acute exacerbation of COPD patients ($P<0.05$). **Conclusion** Low level of serum EOS%, low level of serum uric acid and high CAT score are risk factors for frequent acute exacerbations of COPD, early identification of such patients and related interventions can reduce the occurrence of acute exacerbation.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Lung function; Eosinophil

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以呼吸道持续的气流限制为特征的疾病,与气道对有毒颗粒物或气体的慢性炎症反应增加有关^[1]。据报道^[2],我国 COPD 患病率为 8.6%,给患者造成了重大的经济和健康负担。COPD 患者对急性加重易感性不同,表现为急性加重频率的异质性^[3,4]。近年来研究发现^[5,6],嗜酸性粒细胞及尿酸与 COPD 的发病机制相关,但在频繁急性加重表型 COPD 患者中关于二者的研究较少,基于此,本研究结合 2020 年 4 月-2021 年 4 月我院收

治的 123 例稳定期 COPD 患者临床资料,探讨嗜酸性粒细胞及尿酸在频繁急性加重表型 COPD 患者中的表达特征,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月-2021 年 4 月安徽医科大学第三附属医院收治的稳定期 COPD 患者 123 例。纳入标准:①符合 COPD 诊断标准,且 4 周之内未发生急性加重;②临床资料完整。排除标准:①合并其他肺部疾病(肺炎、支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺癌、气胸、胸腔积液等);②合并过敏性疾病(过敏性鼻炎、荨麻疹等);③合并其他基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病、脑梗死)。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

作者简介:于易琼(1995.11-),女,安徽宿州人,硕士研究生,住院医师,主要从事慢性阻塞性肺疾病等慢性气道炎症疾病的诊治研究
通讯作者:李秀(1958.10-),女,安徽合肥人,本科,主任医师,硕士生导师,主要从事慢性阻塞性肺疾病等慢性气道炎症疾病的诊治研究

1.2 方法 收集患者临床资料,包括年龄、性别、体重指数、吸烟史(每天吸烟支数×吸烟年数)、咳嗽咳痰及气喘年限(病龄)、CAT 评分、实验室检测结果(血常规、尿酸及肺功能指标)。CAT 评分:由专业的医护人员对患者进行问卷评分,包括咳嗽、咳痰、胸闷、气喘、活动耐力、能否离家活动、睡眠质量、精力 8 项内容,每项分值为 0~5 分,共 40 分。所有患者于入院第 2 天早晨完善血常规、尿酸检测及肺功能检查,其中血常规检测:使用 EDTA-K2 常规管采集患者清晨静脉血,通过电阻法进行全血细胞分类、计数,收集白细胞数、中性粒细胞数、中性粒细胞百分比、EOS%;尿酸检测:使用促凝剂生化管采集患者清晨静脉血,使用酶比色法检测尿酸含量;肺功能检测:采用德国耶格肺功能仪器完善肺功能检查,以吸入支气管扩张剂(沙丁胺醇气雾剂 400 μg)后 1 秒用力呼气容量/用力肺活量<70%作为诊断标准,评估 1 秒用力呼气容量(forced expiratory volume in one second,FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁/FVC、FEV₁占预计值百分比(FEV₁% pred)。以过去 12 个月急性加重次数是否≥2 次分为频繁急性加重组与对照组。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,将定量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 方法进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以[M(Q₂₅, Q₇₅)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用二元多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者频繁急性加重的影响因素,以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组性别、年龄、体重指数、吸烟史、白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);频繁急性加重组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、FEV₁% pred、EOS%、尿酸水平均低于对照组,CAT 评分高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 COPD 患者频繁急性加重的危险因素分析 二元多因素 Logistic 回归分析显示,EOS%、尿酸、CAT 评分是 COPD 患者频繁急性加重的独立危险因素(*P*<0.05),见表 2。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s, M(Q_{25}, Q_{75})$]

变量	频繁急性加重组(<i>n</i> =68)	对照组(<i>n</i> =55)	统计值	<i>P</i>
性别[n(%)]			$\chi^2=1.965$	0.161
男	44(64.17)	42(76.36)		
女	24(35.29)	13(23.64)		
年龄(岁)	74.22±8.26	73.44±8.73	<i>t</i> =0.511	0.611
体重指数(kg/m ²)	22.37±3.47	23.02±2.97	<i>t</i> =-1.012	0.273
病程(年)	13.50(10.00, 30.00)	10.00(3.00, 20.00)	<i>Z</i> =-2.665	0.008
吸烟史(年/支)	550.00(0.00, 900.00)	400.00(0.00, 800.00)	<i>Z</i> =0.164	0.869
CAT 评分(分)	27.00(24.00, 29.00)	19.00(15.00, 25.00)	<i>Z</i> =-6.083	0.000
FEV ₁ (L)	1.87±0.66	2.31±0.68	<i>t</i> =-3.451	0.001
FVC(L)	0.86(0.60, 1.25)	1.28(0.91, 1.57)	<i>Z</i> =-4.011	0.000
FEV ₁ /FVC(%)	50.06±12.66	55.42±10.46	<i>t</i> =-2.382	0.019
FEV ₁ %pred	40.75(28.10, 52.15)	54.70(43.70, 68.40)	<i>Z</i> =-4.082	0.000
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.59(4.92, 8.49)	6.67(5.22, 9.08)	<i>Z</i> =-0.515	0.607
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)	4.81(3.42, 6.87)	4.87(3.35, 6.74)	<i>Z</i> =-0.294	0.769
中性粒细胞百分比(%)	75.60(61.80, 81.80)	70.90(61.70, 78.90)	<i>Z</i> =-1.384	0.166
EOS%(%)	0.20(0.10, 2.20)	1.40(0.38, 3.05)	<i>Z</i> =-2.274	0.023
尿酸(μmol/L)	246.00(213.00, 317.50)	297.50(225.82, 355.90)	<i>Z</i> =-2.303	0.021

表 2 二元多因素回归分析 COPD 患者频繁急性加重的危险因素

变量	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
CAT 评分	0.230	0.046	1.258	1.149~1.378	0.000
EOS%	-0.197	0.093	0.821	0.685~0.984	0.033
尿酸	-0.006	0.003	0.994	0.998~0.999	0.028
病程	0.010	0.020	1.010	0.971~1.050	0.624

表 2(续)

变量	B	S.E	OR	95% CI	P
FEV ₁	-0.505	0.941	0.603	0.095~3.816	0.591
FVC	1.430	1.524	4.180	0.211~82.811	0.348
FEV ₁ /FVC	-0.011	0.040	0.989	0.914~1.070	0.785
FEV ₁ %pred	-0.001	0.021	0.999	0.959~1.040	0.964

3 讨论

COPD 的气道炎症以中性粒细胞为主,但现有研究表明^[9],大约 1/3 的稳定期患者有嗜酸性粒细胞炎症。嗜酸性粒细胞可促进气道炎症,也可预测患者对糖皮质激素的反应。COPD 的发病机制目前尚不明确,但氧化-抗氧化水平失衡在其发病及病情进展中起着重要的作用。COPD 患者气道中活性氧增多,抗氧化剂则可以保护气道上皮细胞免受自由基损害^[7,8]。人体内抗氧化剂包括尿酸、维生素 C、谷胱甘肽等,其中尿酸是嘌呤代谢的终产物,其在呼吸道上皮中处于高浓度,提示尿酸可能在气道保护方面处于一线抗氧化作用^[9]。研究表明^[10,11],COPD 患者频繁急性加重对预后有独立的负面影响,死亡率随着急性加重频率的增加而增加,且上一年急性加重次数 ≥ 2 次的患者,其在下一年发生急性加重的可能性较大。因此,及早识别 COPD 频繁急性加重的危险因素,及早做出预防及保护措施,可以改善患者预后,减少入院率及死亡率^[12]。

Bafadhel M 等^[13]研究发现,COPD 急性加重期有四大表型,其中嗜酸性粒细胞型占 17%。近年来众多研究者以 2% 为界,分析高水平嗜酸性粒细胞及低水平嗜酸性粒细胞在 COPD 中的作用。徐婷婷等^[14]纳入因 COPD 急性加重期住院治疗的患者 246 例作为研究对象,以 2% 为界值,将患者分为两组进行分析,结果发现 $\text{EOS} \leq 2\%$ 的患者病情较重,并发呼吸衰竭比例大、静脉使用糖皮质激素多且病死率较高,提示监测嗜酸性粒细胞计数可用于评估患者病情严重程度、预测治疗结局,从而指导治疗方案。也有许多研究者以 100 个/ μl 和 300 个/ μl 为界进行嗜酸性粒细胞的作用分析。费凡等^[15]研究表明,与 EOS 小于 100 个/ μl 的患者相比,嗜酸性粒细胞大于 100 个/ μl 的患者住院时间较短、病情严重程度较轻。以上研究阐明嗜酸性粒细胞在 COPD 患者中具有重要保护作用,这可能是与高水平嗜酸性粒细胞患者对糖皮质激素反应较好有关^[16]。本研究结果显示,频繁急性加重组 $\text{EOS}\%$ 低于对照组 ($P < 0.05$),提示频繁急性加重表型患者在稳定期状态下外周血 $\text{EOS}\%$ 较低,这可能预示着低水平 $\text{EOS}\%$ 患者未来发生急性加重的风险升高。但 Zeiger RS 等^[17]对 7245

例 COPD 患者进行为期 1 年的随访发现,嗜酸性粒细胞大于 300 个/ μl 的患者在 1 年内发生急性加重事件的可能性较大。因此,嗜酸性粒细胞在 COPD 中的作用仍需要深入研究。

尿酸在体内具有双重作用,一方面作为抗氧化剂,其是自由基清除剂和过渡金属离子的螯合剂,可保护组织完整性;另一方面作为促氧化剂,其与心血管疾病及肾脏疾病的进展息息相关^[18-21]。尿酸在体内发挥的作用是由具体微环境决定的^[22]。一项纳入 500 名吸烟者的研究发现^[23],肺功能越差,尿酸水平越低,这表明尿酸可以部分抵消香烟烟雾产生的氧化剂的影响。卫红等^[24]研究表明,高水平血尿酸的 COPD 急性加重期患者死亡风险较高,预后较差。本研究纳入的是 COPD 稳定期患者,结果发现频繁急性加重组血尿酸水平低于对照组 ($P < 0.05$),表明频繁急性加重表型 COPD 患者抗氧化功能受损,而高水平尿酸可作为一种保护介质,对抗自由基对气道的损伤。

CAT 评分是一种简单、通俗易懂的评估工具,患者可以在几分钟内完成测试,其分数越高,代表疾病对生活质量的负面影响越大。该评分广泛用于评估 COPD 患者的症状和生活质量,同时可以促进患者与医护人员之间的沟通。有研究表明^[25,26],CAT 评分可预测 COPD 急性加重期事件的发生、健康状况的恶化、抑郁和死亡率。本研究结果显示,频繁急性加重组 CAT 评分高于对照组 ($P < 0.05$),提示频繁急性加重表型 COPD 患者症状较重,病情控制较差。二元多因素回归分析显示, $\text{EOS}\%$ 、血尿酸、CAT 评分是 COPD 患者频繁急性加重的独立危险因素 ($P < 0.05$),提示低水平 $\text{EOS}\%$ 及低水平血尿酸可作为频繁急性加重表型 COPD 患者的血清生物标志物。

综上所述,频繁急性加重表型 COPD 患者血 $\text{EOS}\%$ 及血尿酸水平较低、CAT 评分较高,这可能预示着此类患者未来发生急性加重事件的风险升高。故对于此类患者,应及早评估、及早干预,以期降低再入院率,改善生活质量。

参考文献:

- [1] Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2012, 379(9823): 1341-1351.

- [2]Patel AR,Patel AR,Singh S,et al.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made [J].Cureus, 2019,11(6):e4985.
- [3]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[J].Lancet Respir Med,2018,6(6):421-430.
- [4]Zhu B,Wang Y,Ming J,et al.Disease burden of COPD in China: a systematic review[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018(13):1353-1364.
- [5]Tashkin DP,Wechsler ME.Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease [J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2018(13):335-349.
- [6]Hwang JJ,Oh YM,Rhee CK,et al.Hyperuricemia Is Not Predictive of Long-Term Outcome in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].J Korean Med Sci,2020,35(8): e58.
- [7]Singh S,Verma SK,Kumar S,et al.Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Scand J Immunol,2017,85(2):130-137.
- [8]Pirabassi E,Shahar S,Manaf ZA,et al.Efficacy of Ascorbic Acid (Vitamin C) and/N-Acetylcysteine (NAC) Supplementation on Nutritional and Antioxidant Status of Male Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients [J].J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo),2016,62(1):54-61.
- [9]Aggarwal T,Wadhwa R,Rohil V,et al.Biomarkers of oxidative stress and protein-protein interaction in chronic obstructive pulmonary disease [J].Arch Physiol Biochem,2018,124 (3):226-231.
- [10]Xie S,Wang K,Zhang W,et al.Immunodeficiency in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Inflammation,2018,41(5):1582-1589.
- [11]Hurst JR,Vestbo J,Anzueto A,et al.Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J].N Engl J Med, 2010,363(12):1128-1138.
- [12]Sorge R,Deblieux P.Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Primer for Emergency Physicians [J].J Emerg Med,2020,59(5):643-659.
- [13]Bafadhel M,Mckenna S,Terry S,et al.Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J].Am J Respir Crit Care Med,2011,184(6):662-671.
- [14]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关系[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(2):203-206.
- [15]费凡,吴楨珍,朱曼旒,等.嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺病急性加重中的临床意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019,18(5):418-422.
- [16]Barnes NC,Sharma R,Lettis S,et al.Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD [J].Eur Respir J,2016,47(5):1374-1382.
- [17]Zeiger RS,Tran TN,Butler RK,et al.Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J].J Allergy Clin Immunol Pract,2018,6(3): 944-954.e5.
- [18]陈环宇,辛雯艳,许西琳,等.血清胆红素、尿酸、C-反应蛋白水平与慢性阻塞性肺病急性加重及其综合评估的相关性研究[J].吉林医学,2021,42(2):273-276.
- [19]Kathrin K,Peter A,Tobias W,et al.Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach [J].Respiratory Research, 2018,19(1):110.
- [20]Kir E,Atici GA,Güllü YT,et al.The relationship between serum uric acid level and uric acid/creatinine ratio with chronic obstructive pulmonary disease severity (stable or acute exacerbation) and the development of cor pulmonale [J].Int J Clin Pract, 2021,75(8):e14303.
- [21]Kocak ND,Sasak G,Akturk UA,et al.Serum Uric Acid Levels and Uric Acid/Creatinine Ratios in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Are These Parameters Efficient Predictors of Patients at Risk for Exacerbation and/or Severity of Disease? [J].Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research,2016,22 (Suppl 60):4169.
- [22]Rumora L,Hlapić I,Popović-Grle S,et al.Uric acid and uric acid to creatinine ratio in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Potential biomarkers in multicomponent models comprising IL-1β[J].PLoS One,2020,15(6):e234363.
- [23]Nicks ME,O'Brien MM,Bowler RP.Plasma Antioxidants Are Associated with Impaired Lung Function and COPD Exacerbations in Smokers[J].COPD,2011,8(4):264-269.
- [24]卫红,张泓,翁云龙,等.尿酸和红细胞分布宽度变化对AECOPD患者预后的评估价值[J].中国急救医学,2019,39(6): 546-550.
- [25]Karloh M,Fleig Mayer A,Maurici R,et al.The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far? [J].Chest,2016,149 (2):413-425.
- [26]Mcshane PJ,Aksamit TR.Repurposing the COPD Assessment Test: Another Step Forward for Bronchiectasis [J].Chest, 2020,157(4):749-750.

收稿日期:2021-06-03;修回日期:2021-06-29

编辑/杜帆