

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.037

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.037

外周血嗜酸性粒细胞在哮喘和慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

李希¹ 综述 张家春¹, 骆书刚¹, 邓勇¹, 党傲¹, 马丽娟¹, 冯静¹, 胡瑞成² 审校

(1. 成都市第六人民医院内四科, 成都 610081; 2. 湖南省人民医院呼吸内科, 长沙 410016)

[摘要] 外周血嗜酸性粒细胞作为一个简便易得、入院必备检查项目, 可帮助评估哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者的病情及判断其预后。嗜酸性粒细胞在过敏性疾病和寄生虫感染中发挥重要作用, 但在人体免疫反应中的详尽机制尚未被充分研究。关于嗜酸性粒细胞在慢性呼吸系统疾病, 尤其是在哮喘和慢性阻塞性肺疾病中的作用其关注度越来越高。

[关键词] 嗜酸性粒细胞; 支气管哮喘; 慢性阻塞性肺疾病

Research progress of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

LI Xi¹, ZHANG Jiachun¹, LUO Shugang¹, DENG Yong¹, DANG Ao¹, MA Lijuan¹, FENG Jing¹, HU Ruicheng²

(1. Department of Respiratory Medicine, Six People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610081;

2. Department of Respiratory Medicine, People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410016, China)

Abstract Peripheral blood eosinophils, as a simple, accessible and necessary examination item in hospital, which can help to assess the condition and prognosis of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eosinophils play an important role in allergic diseases and parasitic infections, but the detailed mechanism has not been fully studied in human immune response. More and more attention has been paid to the role of eosinophils in chronic respiratory diseases, especially in asthma and COPD. This review focuses on the clinical evidence of eosinophils in asthma and COPD.

Keywords eosinophil; bronchial asthma; chronic obstructive pulmonary disease

众所周知, 嗜酸性粒细胞在慢性气道炎症反应中发挥重要作用, 尽管目前机制尚未明确。近年来, 嗜酸性粒细胞在支气管哮喘(简称哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者中的作用备受关注。嗜酸性粒细胞与COPD或哮喘患者肺功能下降、急性加重风险升高有关, 并可预测COPD患者对糖皮质激素

的治疗反应。

1 嗜酸性粒细胞的病理生理学特征

嗜酸性粒细胞是终末分化的粒细胞, 具有细胞毒性效应细胞的特性, 由Paul Ehrlich于1879年首次发现^[1]。嗜酸性粒细胞占白细胞的0.5%~5.0%,

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-29

通信作者 (Corresponding author): 胡瑞成, Email: huruicheng@hotmail.com

被认为在寄生虫疾病的先天免疫中具有天然作用, 它是由4种细胞毒性蛋白质组成的细胞质二级颗粒, 分别是主要碱性蛋白(major basic protein, MBP), 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP), 嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPO)和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(eosinophil-derived neurotoxin, EDN)^[2]。嗜酸性粒细胞被激活后释放其二级颗粒, 主要通过4种细胞毒性蛋白质对细胞膜和核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)的作用导致细胞损伤。活化的嗜酸性粒细胞也通过产生ROS来实现这种细胞毒性功能。此外, 嗜酸性粒细胞还通过分泌多种细胞因子、趋化因子、肽生长因子和脂质介质来调节免疫。上述这些因子大多数是促炎的, 仅在嗜酸性粒细胞活化时产生, 且在1型T辅助细胞(helper T cell 1, Th1)和2型T辅助细胞(helper T cell 2, Th2)免疫应答中起不同作用^[3]。综上可知, 嗜酸性粒细胞活化和可溶性介质(如IgE抗体的产生)是过敏性疾病的病理生理学中的关键特征^[4]。

2 支气管哮喘与嗜酸性粒细胞

2.1 支气管哮喘概述

支气管哮喘是最常见的慢性疾病之一, 据统计, 目前全球至少有3亿以上哮喘患者, 其中70%都为过敏性哮喘^[5]。《柳叶刀》于最近发表中国学者完成的大规模人群研究重要成果, 揭示我国哮喘的流行状况, 明确我国20岁及以上人群哮喘患病率4.2%, 患病人数达到4 570万^[6]。在中国, 哮喘已成为需要认真面对和解决的主要公共卫生与医疗保健问题之一。虽然当前哮喘防治取得了长足的进步, 但仍是世界公认的医学难题, 被世界卫生组织视为疾病中四大顽症之一。支气管哮喘在病因, 触发因素, 临床特征, 临床表型和对治疗的反应方面具有相当大的异质性。这种多样性反映了不同的炎症途径, 可以细分为临床上相似的类别, 称为表型。迄今为止, 某些目标疗法显示能改善患者肺功能, 缓解哮喘患者症状及降低重症哮喘患者的年度急性加重频率, 然而针对非2型哮喘的分子途径, 仍然需要进一步的研究^[7]。

2.2 作用机制、危险因素及与肺功能的相关性

急性发作期患者存在Th1/Th2细胞失衡, 以Th2细胞增高为主。Th2型相关性哮喘一直是研究的热点, 其具有以下特点: 过敏性、对糖皮质激素治疗效果好, 嗜酸性粒细胞炎症反应。嗜酸

性粒细胞作为气道炎症最主要的标志之一, 与哮喘存在直接因果关系。哮喘可能不仅是发生于肺部的疾病, 而且通过嗜酸性粒细胞对造血干细胞的调控, 最终介导了哮喘炎症。Zhang等^[8]的研究证实: 嗜酸性粒细胞在哮喘中不只是炎症效应细胞, 它在整个哮喘免疫机制网络中, 甚至对源头造血干细胞都起着重要的调控作用。该研究发现嗜酸性粒细胞的新功能, 首次证实这类炎症细胞通过其分泌的CCL-6发挥免疫调控作用, 为靶向治疗哮喘提供了更多可能性。其团队首次发现凋亡抑制蛋白bcl-2的抑制剂及其线粒体靶向型新药通过诱导炎症细胞凋亡, 从而缓解哮喘动物模型气道中的炎症细胞募集、黏液分泌和气道高反应性。这一发现将为激素治疗不佳的重症哮喘研发新型的、特异的潜在靶向药物带来希望。嗜酸性粒细胞与研究哮喘的病理生理学和发病机制息息相关。嗜酸粒细胞增多被认为与过敏性疾病有关, 可能预示哮喘恶化。然而, 关于高嗜酸性粒细胞计数(blood eosinophil counts, BECs)和哮喘事件的研究相关性仍然很少。研究^[9]报道: 高BEC是哮喘发作的危险因素, 特别是当BEC超过110个/ μL 时, 这表明具有高BEC的成年人更容易患哮喘。随访期间血液嗜酸性粒细胞的增加与成人哮喘的肺功能下降有关, 一项回顾性研究^[10]结果显示随着哮喘患者血液嗜酸性粒细胞计数增加, 肺功能呈下降的趋势。

2.3 IL-5 靶向疗法

嗜酸性粒细胞在哮喘发病过程中起十分重要的作用, 而嗜酸性粒细胞的激活和成熟离不开IL-5, 多个研究证实IL-5是理想的治疗靶点。抗IL-5治疗可明显降低哮喘患者骨髓中成熟嗜酸性粒细胞的数量, 也可以减少哮喘患者外周血以及支气管黏膜中嗜酸性粒细胞的数量。据文献^[11]报道: 将血液嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个/ μL 的728例患者纳入主要分析人群, 抗IL-5疗法显示在降低哮喘急性发作和改善肺功能方面有显著获益。目前有两种IL-5靶向疗法可用于嗜酸性粒细胞性哮喘的治疗, 即mepolizumab和reslizumab。这两种药物的主要终点是减少哮喘患者的急性加重次数及改善其生活质量。

2.4 IgE 及其药物与嗜酸性粒细胞、哮喘之间的关系

IgE是哮喘发生、发展的重要指标, 其是控制嗜酸性粒细胞性炎症的靶点, 目前亦有相应的单抗用于单独使用吸入性糖皮质激素(inhaled

corticosteroid, ICS)控制不佳的轻至重度哮喘患者。多项RCT研究^[12-13]显示:血液嗜酸性粒细胞计数可以预测mepolizumab的疗效,特别是对重度哮喘患者的疗效。这些研究还更好地了解哮喘患者血液中嗜酸性粒细胞计数与气道嗜酸性粒细胞计数之间的关系以及它们如何影响了药物的选择和疗效^[14]。抗IL-5在减轻中度至重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者的哮喘急性发作和改善肺功能方面具有显著疗效。两项研究^[11,15]显示:抗IL-5可安全、有效地治疗重度、难治性嗜酸粒细胞哮喘。其中一项研究结果验证了以IL-5 α 为靶点的疗法可降低重度、难治性哮喘患者的嗜酸粒细胞计数,减少哮喘发作,改善肺功能,缓解哮喘症状。在第2项研究中,与安慰剂组相比,4周和8周治疗方案均显著降低哮喘患者每年发作率。现有多个研究^[15-16]证实贝那利珠单抗是一种相对安全的药物,但长期使用应警惕不良事件。

3 COPD 与嗜酸性粒细胞

3.1 COPD 概述

COPD包括肺气肿和慢性支气管炎,其特征是呼吸困难、气流限制、咳嗽和其他症状^[17]。COPD是一种异质性疾病。目前,越来越多的学者开始对COPD的生物标志物——外周血嗜酸性粒细胞及个体化治疗进行探索。

在临床上,几乎每位患者均行血常规检测,且不受医院级别的限制。血嗜酸性粒细胞较其他生物标志物更稳定,有较好的重复性。2017年慢性阻塞性肺病全球倡议(The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)首次提出嗜酸性粒细胞可以作为预测COPD急性加重风险的生物标志物^[18]。据统计,尽管有ICS治疗,20%~40%的COPD患者嗜酸性粒细胞升高。2019年GOLD指南强调研究^[17]嗜酸性粒细胞与急性加重期慢性阻塞性肺疾病(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的关系有重要的意义。炎症反应是COPD进展的核心机制,中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等均在其中发挥重要作用。嗜酸性粒细胞增高的患者对激素有较好的治疗反应,嗜酸性粒细胞可以指导COPD稳定期吸入糖皮质激素的个体化治疗及用于预测急性加重风险。

3.2 血嗜酸性粒细胞计数与急性加重风险相关性

既往多个研究^[19-21]已证实:COPD患者血嗜酸

性粒细胞计数与急性加重的风险相关。在普通人群中的COPD患者,血嗜酸性粒细胞计数如果升高至 0.34×10^9 个/L,其COPD急性加重的风险相应增加1.76倍^[19]。国外研究一致认为血嗜酸粒细胞计数可预测COPD急性加重风险,对于嗜酸性粒细胞水平较高的患者使用糖皮质激素可以改善氧合及肺功能,减少急性加重发作^[22]。另一项来自欧洲的研究^[23]以重度COPD患者为研究对象,在FEV₁低于50%预计值的COPD个体中,血嗜酸性粒细胞计数为 0.34×10^9 个/L或更高,与肺炎住院风险高有关,这提示在临床治疗中应关注不同严重程度分级的COPD患者中嗜酸粒细胞计数与肺炎住院风险的相关性。研究^[24]报道:对于重度COPD和有COPD急性加重史的患者,在停止吸入性ICS治疗后,血液嗜酸性粒细胞计数可预测疾病复发的可能性。血嗜酸性粒细胞与COPD患者病死率和急性加重风险相关,而在急性加重期患者中,外周血嗜酸性粒细胞升高提示预后不良,能够预测再次入院、平均住院日、对全身糖皮质激素治疗反应和病死率^[25]。

3.3 血嗜酸性粒细胞对糖皮质激素治疗的反应性

血嗜酸性粒细胞作为生物标志物可用于评估COPD对糖皮质激素治疗的敏感性,并且可能成为COPD潜在的治疗靶点。血液嗜酸性粒细胞可预测COPD患者中ICS的反应,其中ICS被推荐用于高危症状的患者。研究^[23]指出,血嗜酸性粒细胞计数的分布在急性加重频发的COPD患者中存在差异,并建议在COPD急性加重患者中使用ICS。也有不同的声音指出:嗜酸性粒细胞增多的患者因放弃使用ICS而导致中度和/或严重COPD急性加重或全因死亡的风险增加^[26]。

关于使用血液嗜酸性粒细胞水平作为恶化风险和患者对吸入皮质类固醇(ICS)的反应性的生物标志物的观点存在争议。Bafadhel等^[20]的研究显示:布地奈德在不同嗜酸性粒细胞水平的COPD急性加重预防作用明显不同。布地奈德在血嗜酸粒细胞计数 >100 个/ μ L时,具有显著预防COPD急性加重的作用。有学者^[27-28]指出:血液嗜酸性粒细胞水平在整个COPD过程中呈现出显著的变异性。因此,单次测量可能不能可靠ICS反应,临床医生在做决策时也需考虑吸入糖皮质激素的不良反应。

3.4 个体化治疗

多个专家强调临床工作中需要重视COPD的异质性。研究^[29]认为:对于嗜酸性粒细胞表型的COPD患者,100 mg的美泊利单抗可以降低患者中

重度COPD急性加重率,同时研究证实嗜酸粒细胞气管炎可导致COPD恶化。有学者^[24]指出:对于重度COPD和有COPD急性加重史的患者,在停止吸入性糖皮质激素治疗后,血液嗜酸性粒细胞计数可预测疾病复发的可能性。应当重视COPD患者的个体化治疗,应积极寻求其他易于检测和靶向干预治疗的生物标志物。

4 结语

综上,临床工作中需要更多数据支持使用血液嗜酸性粒细胞计数作为生物标志物来指导吸入ICS的治疗。与嗜酸性粒细胞有关的支气管哮喘和COPD相关病理机制尚未得到完全、充分的认识,此类患者的嗜酸性粒细胞计数升高与ICS的使用密不可分,嗜酸性粒细胞在指导患者治疗、预后及病情评估等方面具有一定的相关性。未来我们需要进一步的前瞻性数据来评估血液嗜酸性粒细胞作为生物标志物的治疗建议。

参考文献

- Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der granulierenden Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocyten[J]. Arch Anat Physiol, 1879(3): 166-169.
- Weller PF. Human eosinophils[J]. Allergy Clin Immunol, 1997, 100(3): 283-287.
- Berair R, Pavord ID. Rationale and clinical results of inhibiting interleukin-5 for the treatment of severe asthma[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2013, 13(5): 469-476.
- Manti S, Brown P, Perez MK, et al. The role of neurotrophins in inflammation and allergy[J]. Vitam Horm, 2017, 104: 313-341.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008 Jan;31(1):143-78.
- Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.
- Santus P, Saad M, Damiani G, et al. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers[J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104296.
- Zhang C, Yi W, Li F, et al. Eosinophil-derived CCL-6 impairs hematopoietic stem cell homeostasis[J]. Cell Res, 2018, 28(3): 323-335.
- Bai C, Jiang D, Wang L, et al. A high blood eosinophil count may be a risk factor for incident asthma in population at risk[J]. Respir Med, 2019, 151: 59-65.
- Graff S, Demarche S, Henket M, et al. Increase in blood eosinophils during follow-up is associated with lung function decline in adult asthma[J]. Respir Med, 2019, 152: 60-66.
- Khorasanizadeh M, Eskian M, Assa'ad AH, et al. Efficacy and safety of benralizumab, a monoclonal antibody against IL-5R α , in uncontrolled eosinophilic asthma[J]. Int Rev Immunol, 2016, 35(4): 294-311.
- Bernstein JA, Panettieri R Jr. Treatment of severe, uncontrolled eosinophilic asthma: Where we are heading[J]. J Asthma, 2019, 56(5): 459-472.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1189-1197.
- Sridhar S, Liu H, Pham TH, et al. Modulation of blood inflammatory markers by benralizumab in patients with eosinophilic airway diseases[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 14.
- Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(22): e15868.
- Nixon J, Newbold P, Mustelin T, et al. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation[J]. Pharmacol Ther, 2017, 169: 57-77.
- Singh D1, Agusti A2, Anzueto A3, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1900164.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 193(9): 965-974.
- 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.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(6): 435-442.
- Roche N, Zysman M, Burgel PR. Blood eosinophil counts as a guide for COPD treatment strategies[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(2): 78-80.

23. Vedel-Krogh S, Nordestgaard BG, 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. 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 post-hoc analysis of the WISDOM trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(5): 390-398.
25. 黄可, 杨汀. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺疾病中的临床研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(1): 18-21.
HUANG Ke, YANG Ting. Clinical research progress of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2019, 12(1): 18-21.
26. Oshagbemi OA, Franssen FME, van Kraaij S, et al. Blood eosinophil counts, withdrawal of inhaled corticosteroids and risk of COPD exacerbations and mortality in the clinical practice research datalink (CPRD)[J]. *COPD*, 2019, 16(2): 152-159.
27. MacDonald MI, Osadnik 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.
28. Schumann DM, Tamm M, Kostikas K, et al. Stability of the blood eosinophilic phenotype in stable and exacerbated COPD[J]. *Chest*, 2019, 156(3): 456-465.
29. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1613-1629.

本文引用: 李希, 张家春, 骆书刚, 邓勇, 党傲, 马丽娟, 冯静, 胡瑞成. 外周血嗜酸性粒细胞在哮喘和慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1556-1560. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.037

Cite this article as: LI Xi, ZHANG Jiachun, LUO Shugang, DENG Yong, DANG Ao, MA Lijuan, FENG Jing, HU Ruicheng. Research progress of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1556-1560. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.037