

# 嗜酸性粒细胞计数指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者糖皮质激素吸入治疗的有效性研究<sup>△</sup>

向 葡<sup>1\*</sup>, 程 模<sup>1</sup>, 胡 容<sup>2</sup>, 洪 钰玲<sup>1</sup>, 黄 雯<sup>2</sup>, 何 霖<sup>1</sup>, 彭 杨<sup>1#</sup> (1. 重庆市垫江县人民医院药学部, 重庆 408300; 2. 重庆市垫江县人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆 408300)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)11-1345-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.014



**摘要** 目的:探讨嗜酸性粒细胞(EOS)计数指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者糖皮质激素吸入治疗的临床有效性。方法:选取2022年3月至2023年12月该院呼吸与危重症医学科收治的AECOPD患者195例,进行为期1年的出院后随访。根据入院24 h内测定的EOS计数绝对值分为A组(EOS计数 $\geq 300$ 个/ $\mu\text{L}$ )和B组(EOS计数 $< 300$ 个/ $\mu\text{L}$ ),每组再随机(随机数表法)分为两个亚组,其中A1组(40例)、B1组(53例)患者采用不吸入糖皮质激素的治疗;A2组(46例)、B2组(56例)患者采用含糖皮质激素布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(II)的治疗。所有患者均经系统治疗出院后随访1年,比较不同亚组患者入院24 h内和治疗7 d后的肺功能指标[第1秒用力呼气量( $\text{FEV}_1$ )占预计值百分比( $\text{FEV}_1\%$ )、 $\text{FEV}_1$ 占用力肺活量百分比( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ )], COPD患者自我评估测试(CAT)评分、血气分析、住院时间的差异,以及随访1年内急性加重次数、再住院次数和不良反应发生情况的差异。结果:(1)肺功能方面,治疗前后,患者组间及组内 $\text{FEV}_1\%$ 、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。 (2) CAT评分方面,治疗后,四组患者的CAT评分均较治疗前显著降低,且A2组患者低于A1组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。 (3)血气分析方面,治疗后,四组患者的动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )均较治疗前显著升高,A2、B1和B2组患者的动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )较治疗前显著降低;A2、B1组患者的 $\text{PaCO}_2$ 显著低于A1组,A2组患者的 $\text{PaO}_2$ 显著高于A1组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。 (4)临床预后方面,A2组患者的住院时间显著短于A1组,A2、B1组患者1年内急性加重及再住院次数少于A1组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。 (5)不良反应方面,四组患者肺炎、口腔念珠菌感染、声音嘶哑或喉部刺激发生率的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:血EOS计数可作为预测AECOPD患者对糖皮质激素吸入治疗反应性的重要生物学标志物,基线血EOS计数 $\geq 300$ 个/ $\mu\text{L}$ 的患者接受含糖皮质激素吸入治疗的方案后,在临床症状改善、急性加重和再住院次数减少等方面均表现出显著获益。

**关键词** 嗜酸性粒细胞;慢性阻塞性肺疾病急性加重;吸入性糖皮质激素

## Efficacy of Blood Eosinophil-Guided Inhaled Glucocorticoid Therapy in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease<sup>△</sup>

XIANG Pu<sup>1</sup>, CHENG Mo<sup>1</sup>, HU Rong<sup>2</sup>, HONG Yuling<sup>1</sup>, HUANG Wen<sup>2</sup>, HE Lin<sup>1</sup>, PENG Yang<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Dianjiang General Hospital, Chongqing 408300, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Dianjiang General Hospital, Chongqing 408300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To probe into the clinical efficacy of blood eosinophil (EOS) count-guided inhaled glucocorticoid therapy in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). METHODS: A total of 195 patients with AECOPD admitted into the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the hospital from Mar. 2022 to Dec. 2023 were enrolled for 1-year post-discharge follow-up visit. Those patients were divided into group A (EOS count  $\geq 300$  cells/ $\mu\text{L}$ ) and group B (EOS count  $< 300$  cells/ $\mu\text{L}$ ) based on the absolute value of EOS counts measured within 24 hours after admission, each group was further randomly (random number table method) divided into two subgroups, among which the group A1 (40 cases) and group B1 (53 cases) were given non-glucocorticoid inhalation treatment, group A2 (46 cases) and group B2 (56 cases) were given inhaled glucocorticoid of budesonide formoterol inhalation powder (II). All patients were followed up for 1 year after systematic treatment and discharge, the differences in pulmonary function indicators [percentage of forced expiratory volume in one second ( $\text{FEV}_1$ ) to its predicted value ( $\text{FEV}_1\%$ ), percentage of  $\text{FEV}_1$  to forced vital capacity ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ )], COPD patients self-assessment test (CAT) scores, blood gas analysis and length of stay were compared among different subgroups within 24 h of admission and after 7 d of treatment, the differences in the frequencies of acute exacerbation, re-admission times and incidences of adverse drug reactions with 1-year follow-up visit were

△ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No. 2022MSXM053)

\* 主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:676652124@qq.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:980463232@qq.com

analyzed. RESULTS: (1) In terms of pulmonary function, there were no statistical significance in differences of FEV<sub>1</sub>% and FEV<sub>1</sub>/FVC between or within groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). (2) In terms of CAT scores, the CAT scores of four groups were significant lower after treatment than those before treatment, and that of group A2 was lower than group A1, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). (3) In terms of blood gas analysis, after treatment, the PaO<sub>2</sub> of four groups were significantly higher than those before treatment, the PaCO<sub>2</sub> of group A2, B1 and B2 were significant lower than those before treatment, the PaCO<sub>2</sub> of group A2 and B1 was significantly lower than that of group A1, the PaO<sub>2</sub> of group A2 was significantly higher than that of group A1, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). (4) In terms of clinical outcomes, the length of stay of group A2 was significantly shorter than that of group A1, the annual frequencies of acute exacerbation and re-admission within one year of group A2 and B1 were less than those of A1, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). (5) In terms of adverse drug reactions, there were no statistical significance in differences of incidence of pneumonia, oral candidiasis, hoarseness or throat irritation among four groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Blood EOS count can serve as a significant biomarker for predicting the reactivity of inhaled glucocorticoid therapy in AECOPD patients, patients with baseline EOS count  $\geq 300$  cells/ $\mu$ L demonstrate significant clinical benefit in improvement of clinical symptom, decrease of acute exacerbation and re-admission when receiving inhaled glucocorticoid therapy.

**KEYWORDS** Blood eosinophils; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Inhaled glucocorticoid

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是具有显著异质性的呼吸系统疾病,其临床特征主要表现为持续性呼吸道症状,包括呼吸困难、咳嗽、咳痰和(或)反复急性加重。该病的病理学改变涉及气道系统(如支气管炎和细支气管炎)和(或)肺泡结构(如肺气肿)的异常改变,这些结构性病变共同导致不可逆且渐进性加重的气流受限<sup>[1]</sup>。COPD 现已成为全球三大死亡原因之一,其中 90% 的死亡发生在低收入和中等收入国家。随着全球人口老龄化和吸烟率的升高,COPD 的疾病负担预计将继续增加。COPD 患者每次急性加重都会使肺功能严重下降,影响患者的生活质量,加重患者的身体负担和经济负担。因此,减轻患者急性加重时的病情、预防急性加重再次发生是目前 COPD 急性加重期(AECOPD)的主要治疗目标<sup>[2]</sup>。

近年来,嗜酸性粒细胞(EOS)作为 COPD 的潜在生物标志物引起了广泛关注,血 EOS 计数与 AECOPD 发病、治疗反应以及预后密切相关。研究数据表明,AECOPD 发病时全身使用糖皮质激素可缩短恢复时间并改善肺功能<sup>[1]</sup>。然而,全身性糖皮质激素的长期使用可能导致一系列不良反应,包括骨质疏松、糖尿病、高血压、体重增加和免疫抑制等<sup>[3]</sup>。吸入性糖皮质激素(ICS)可能与全身性糖皮质激素在 AECOPD 中的疗效相似,但血 EOS 计数能否指导 AECOPD 患者在 ICS 治疗方案中获益最大仍有待进一步研究。因此,本研究旨在探讨血 EOS 计数指导 AECOPD 患者糖皮质激素吸入治疗的临床有效性,以期为 AECOPD 患者个体化的糖皮质激素治疗方案提供策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择 2022 年 3 月至 2023 年 12 月于我院呼吸与危重症医学科住院接受治疗的 AECOPD 患者 195 例作为研究对象,并进行为期 1 年的出院后随访。纳入标准:(1)根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2021 年修订版)诊断为 AECOPD;(2)年龄为 40~80 岁,性别不限;(3)语言沟通、交流无障碍;(4)患者明白研究目的及程序,签署知情同意书,自愿参与研究;(5)近 1 个月内未使用过糖皮质激素类药物。排除标准:(1)合并影响血 EOS 计数的其他疾病者,如支气管哮喘、支气管扩张、过敏性鼻炎、肺癌、其他自身免疫性疾病等;(2)合并其他系统恶性肿瘤者;(3)合并严重的心律失常和(或)心力衰竭等疾病者;(4)糖皮质激素使用禁忌证者;(5)病情严重需要使用全身糖皮质激素者。退出标准:(1)不配合研究(违背协议或失访等)或出于安全考虑退出;(2)因不良反应或严重并发症导致的研究中止;(3)出现其他可能影响的因素;达到以上标准中任何 1 项的患者将退出本研究。

将患者根据入院 24 h 内测定的血 EOS 计数绝对值分为 A 组(EOS 计数  $\geq 300$  个/ $\mu$ L)和 B 组(EOS 计数  $< 300$  个/ $\mu$ L),每组再随机(随机数表法)分为 2 个亚组,其中 A1 组 40 例,A2 组 46 例;B1 组 53 例,B2 组 56 例。四组患者年龄、性别分布、体重指数(BMI)、吸烟状况及饮酒状况等一般资料相似,具有可比性,见表 1。本研究经过我院医学伦理委员会审批通过(伦理批号:20210401)。

表 1 四组患者一般临床资料比较

项目	A1 组(n=40)	A2 组(n=46)	B1 组(n=53)	B2 组(n=56)	$\chi^2/F$	P
性别(男性/女性)/例	23/17	33/13	35/18	41/15	3.092	0.378
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	69.88 $\pm$ 6.50	72.02 $\pm$ 4.55	70.77 $\pm$ 8.15	69.98 $\pm$ 7.33	0.966	0.410
BMI/( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	20.72 $\pm$ 2.29	21.11 $\pm$ 1.17	21.16 $\pm$ 3.01	20.76 $\pm$ 2.66	0.437	0.727
吸烟史(无/有)/例	27/13	24/22	34/19	35/21	2.480	0.479
饮酒史(无/有)/例	31/9	31/15	41/12	41/15	1.619	0.655

### 1.2 方法

患者入院后立即收集相关资料,包括患者信息(人口学信息、生活习惯等)、疾病诊断(主诉、既往病史、现病史等)、药品

信息(目前用药情况、既往用药史、过敏史、接种史等)。所有患者采用常规抗感染(有病原学依据后根据结果进行针对性治疗)、支气管舒张、祛痰、吸氧等常规对症治疗。A1、B1 组患

者采用不吸入糖皮质激素的治疗;入院第2日开始加用格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂(规格:每罐120揆,每揆含格隆溴7.2 μg与富马酸福莫特罗5.0 μg),经口吸入给药,1次2揆,1日2次;A2、B2组患者采用含糖皮质激素吸入的治疗;入院第2日开始加用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(II)(规格:每支60吸,每吸含布地奈德320 μg和富马酸福莫特罗9.0 μg),经口吸入给药,1次1吸,1日2次。所有患者出院后继续按医嘱规律用药,并进行为期1年的出院后随访。

### 1.3 观察指标

(1)分别在入院24 h内(治疗前)和治疗7 d后(治疗后)测定以下指标。①肺功能:检测各组患者第1秒用力呼气量占用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)、FEV<sub>1</sub>占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%)。②COPD患者自我评估测试(CAT)评分:采用COPD患者自我评估测试问卷进行评估,CAT评分为综合症状评分,分值范围为0~40分。其中,0~10分为轻度;11~20分为中度;21~30分为重度;31~40分为极重度。③血气分析指标:动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)。(2)患者住院时间。(3)出院后随访:记录患者1年内急性加重次数、再住院次数和不良反应发生情况(肺炎、口腔念珠菌感染、声音嘶哑或喉部刺激)。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。针对计量资料,首

先进行正态性检验,符合正态分布者采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布数据则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 呈现。对于组内治疗前后变化的比较,根据差值是否服从正态分布分别选用配对样本 $t$ 检验(正态分布)或Wilcoxon符号秩和检验(非正态分布)。对于组间比较,符合正态分布且方差齐性的数据,首先采用单因素方差分析(ANOVA)进行多组间整体比较,随后运用LSD- $t$ 检验进行两两比较;不满足正态性或方差齐性假设时,则选用非参数的Kruskal-Wallis  $H$ 检验进行整体分析,并以Nemenyi检验进行组间两两比较。计数资料用率(%)表示,组间差异分析采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺功能

治疗前后,四组患者组间及组内FEV<sub>1</sub>%、FEV<sub>1</sub>/FVC比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

### 2.2 CAT评分和血气分析

治疗前,四组患者的CAT评分、PaCO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,四组患者的CAT评分较本组治疗前显著降低,且A2组较A1组改善更显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A2组、B1组和B2组患者的PaCO<sub>2</sub>较本组治疗前降低,四组患者的PaO<sub>2</sub>较本组治疗前升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A2组较A1组、B1组较A1组PaCO<sub>2</sub>更低,A2组较A1组PaO<sub>2</sub>更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表2 四组患者治疗前后肺功能指标比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	FEV <sub>1</sub> %		Z	P	(FEV <sub>1</sub> /FVC)/%		Z	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
A1组(n=40)	56.500(48.8,62.3)	56.650(51.4,62.1)	0.733	0.464	55.455(51.8,60.9)	55.910(52.5,60.0)	0.393	0.694
A2组(n=46)	56.500(44.3,70.0)	56.090(45.1,69.4)	1.054	0.292	59.250(54.3,62.5)	59.260(54.3,62.5)	1.487	0.137
B1组(n=53)	59.000(46.0,73.0)	59.000(49.0,72.0)	0.965	0.334	58.000(51.8,62.0)	59.000(54.5,62.0)	1.627	0.104
B2组(n=56)	55.500(47.0,70.5)	59.000(47.8,73.8)	0.96	0.337	57.750(53.6,61.1)	58.500(54.8,60.2)	1.501	0.133
H	0.397	3.944			1.447	2.229		
P	0.941	0.268			0.695	0.526		

表3 四组患者治疗前后CAT评分和血气分析比较

组别	CAT评分/( $\bar{x}\pm s$ ,分)		PaCO <sub>2</sub> /[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm Hg]		PaO <sub>2</sub> /[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mm Hg]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A1组(n=40)	25.68±4.32	23.75±4.75 <sup>a</sup>	49.500(45.0,55.8)	45.500(37.3,59.8)	63.500(58.0,69.0)	81.500(77.3,90.0) <sup>a</sup>
A2组(n=46)	24.67±3.66	20.70±4.35 <sup>ab</sup>	49.000(45.0,54.0)	40.500(34.8,44.3) <sup>ab</sup>	66.500(59.0,72.0)	89.000(83.8,95.0) <sup>ab</sup>
B1组(n=53)	24.72±3.90	21.58±4.53 <sup>a</sup>	50.000(47.0,52.5)	42.000(37.0,44.0) <sup>ab</sup>	70.000(57.5,77.5)	87.000(81.5,91.0) <sup>a</sup>
B2组(n=56)	24.70±4.32	22.18±5.55 <sup>a</sup>	49.500(47.0,53.8)	45.000(38.0,53.8) <sup>a</sup>	68.000(58.5,81.0)	86.000(80.0,92.0) <sup>a</sup>
F/H	0.616	3.000	0.465	13.770	3.579	8.763
P	0.606	0.032	0.926	0.003	0.311	0.033

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与A1组相同时间点比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;1 mm Hg=0.133 kPa。

### 2.3 住院时间和预后

A2组患者较A1组住院时间更短,差异有统计学意义( $P<0.05$ );A2组较A1组、B1组较A1组、B2组较A1组患者1年内急性加重次数更少,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );A2组较A1组、B1组较A1组患者1年内再住院次数更少,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表4 四组患者住院时间和预后情况比较[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	住院时间/d	1年内急性加重次数	1年内再住院次数
A1组(n=40)	10.000(8.0,12.0)	2.000(1.0,2.0)	1.000(0.0,2.0)
A2组(n=46)	8.000(8.0,10.0) <sup>a</sup>	1.000(1.0,1.3) <sup>a</sup>	0.000(0.0,1.0) <sup>a</sup>
B1组(n=53)	9.000(8.0,10.0)	1.000(1.0,1.5) <sup>a</sup>	0.000(0.0,1.0) <sup>a</sup>
B2组(n=56)	9.000(8.0,12.0)	1.000(1.0,1.8) <sup>a</sup>	1.000(0.0,1.0)
H	12.139	35.830	13.603
P	0.007	0.000	0.003

注:与A1组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 不良反应发生情况

A2组、B2组患者1年内肺炎、口腔念珠菌感染、声音嘶哑或喉部刺激的发生率高于A1组和B1组,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

表5 四组患者1年内不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	肺炎	口腔念珠菌感染	声音嘶哑或喉部刺激
A1组(n=40)	4(10.00)	1(2.50)	0(0)
A2组(n=46)	7(15.22)	3(6.52)	2(4.35)
B1组(n=53)	5(9.43)	2(3.77)	2(3.77)
B2组(n=56)	10(17.86)	3(5.36)	5(8.93)
$\chi^2$	2.215	0.980	5.757
P	0.529	0.806	0.124

## 3 讨论

AECOPD表现为呼吸困难和(或)咳嗽、咳痰症状加重,且

在 14 d 内发生症状恶化,可能伴有呼吸急促和(或)心动过速<sup>[1]</sup>。AECOPD 作为 COPD 疾病进展的急性临床事件,在症状加重的同时也会加速肺功能恶化,增加心血管事件发生风险及死亡风险<sup>[4]</sup>。COPD 患者每年发生 0.5~3.5 次急性加重,频繁急性加重是 COPD 患者的首位死亡因素<sup>[2]</sup>。炎症是 COPD 发生和进展的核心机制,通常表现为气道壁中中性粒细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞增加,导致小气道狭窄和阻塞,进而引起气流受限<sup>[5]</sup>。然而,COPD 的炎症特征具有异质性,患者之间存在显著差异,存在多种炎症表型。传统观点认为,COPD 主要由中性粒细胞驱动的炎症主导,但越来越多的证据表明 EOS 炎症对 COPD 严重程度至关重要<sup>[6]</sup>。EOS 通过释放 EOS 阳离子蛋白、主要碱性蛋白和 EOS 衍生神经毒素等炎症介质,加剧炎症反应,促进气道重塑和气道高反应,还参与黏液过度分泌,加重 COPD 患者的气道阻塞,因而在 COPD 进展中发挥着重要作用<sup>[7-8]</sup>。文献报道,排除合并哮喘后,约 20%~40% 的 COPD 患者在疾病稳定期及急性加重期均出现气道 EOS 增多现象<sup>[9]</sup>。现有证据表明,外周血 EOS 计数与痰液及气道组织 EOS 水平有较好的相关性,提示其可作为评估 COPD 患者气道 EOS 增高的可靠生物学标志物<sup>[10]</sup>。

糖皮质激素通过抑制炎症反应,在 AECOPD 治疗中可缩短症状恢复时间、改善肺功能和氧合,降低早期治疗失败风险及缩短住院时间<sup>[11]</sup>。但合并高血压、糖尿病等疾病的患者,糖皮质激素治疗可能会加重并发症;合并感染的患者,糖皮质激素治疗可能会诱发感染加重,还可能发生骨质疏松、肥胖等不良反<sup>[3]</sup>。因此,寻找合适的生物标志物指导糖皮质激素的合理使用具有十分重要的临床意义。研究表明,在 COPD 急性加重时,与标准治疗相比,基于血 EOS 计数的泼尼松龙治疗在减少治疗失败率方面表现出非劣效性,表明血 EOS 计数指导的治疗可以安全地减少系统性糖皮质激素的使用<sup>[11]</sup>。相较于全身性糖皮质激素治疗,ICS 在疗效相当的同时具有更好的安全性,可作为其替代或补充治疗方案<sup>[12-14]</sup>。血 EOS 计数可作为 ICS 在常规支气管扩张剂治疗基础上预测 AECOPD 疗效的生物标志物,COPD 全球倡议建议使用血 EOS 计数来指导 ICS 的使用,但需要对相关治疗方案进行更多试验<sup>[1]</sup>。

本研究结果显示,四组患者治疗前后肺功能指标( $FEV_1\%$ 、 $FEV_1/FVC$ )比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,四组患者的 CAT 评分较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明 ICS 的使用虽然可以在短期内改善患者的呼吸道症状、生活质量,但并不能在短期内显著改善 AECOPD 患者的肺功能。高帆等<sup>[15]</sup>的研究显示,接受含糖皮质激素三联疗法的患者与接受不含糖皮质激素二联疗法的患者相比,治疗前后肺功能指标改善的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),且上述结果不受患者基线血 EOS% 水平的影响。可能由于 COPD 是进展性疾病,随着病情的变化发生不可逆的气道阻塞和气道重构。气流受限的可逆性程度不能预测对支气管舒张剂或糖皮质激素长期治疗的反应性<sup>[16]</sup>。本研究中,治疗后,A2 组较 A1 组患者 CAT 评分更低,而 B1 组与 B2 组患者 CAT 评分的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示血 EOS 计数 $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$  患者的症状和生活质量改善更能获益于 ICS 治疗。在血气分析方面,治疗后,A2 组较 A1 组、B1 组较 A1 组患者  $\text{PaCO}_2$  更低,A2 组、B1 组和 B2 组患者的  $\text{PaCO}_2$  较本组治疗前显著降低;四

组患者的  $\text{PaO}_2$  较本组治疗前显著升高,A2 组较 A1 组的  $\text{PaO}_2$  更高。表明在血 EOS 计数 $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$  患者中,肺泡通气改善更依赖于 ICS,ICS 可有效增强机体氧合功能、改善缺氧状况和肺泡通气情况;而对于血 EOS 计数 $<300$  个/ $\mu\text{L}$  的患者,机体氧合状态和通气功能的改善与 ICS 治疗无显著相关性。EOS 计数低的 AECOPD 患者通常表现为中性粒细胞性气道炎症,其炎症反应由白细胞介素(IL)8、肿瘤坏死因子 $\alpha$  等介导的 Th1/Th17 通路驱动,而非激素敏感的 Th2 型炎症(IL-5/IL-13 通路),因此糖皮质激素对中性粒细胞炎症的抑制作用较弱<sup>[17]</sup>。Pascoe 等<sup>[18]</sup>研究发现,含 ICS 的治疗方案对中重度 COPD 患者急性加重率的降低效果呈现显著的 EOS 计数依赖性,获益程度随 EOS 计数增加而增加。本研究中,分析四组患者的住院时间和随访情况发现,与 A1 组相比,A2 组患者在住院时间缩短、急性加重和再住院次数减少方面均表现出显著优势,而 B1 组、B2 组在急性加重和再住院次数方面亦有改善。提示对于血 EOS 计数 $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$  的 AECOPD 患者,含 ICS 的治疗方案对降低急性加重频率、提升生活质量和健康水平的效果更为显著,ICS 可能是影响该类患者预后的关键因素之一;对于血 EOS 水平较低(血 EOS 计数 $<300$  个/ $\mu\text{L}$ )的 AECOPD 患者,ICS 的疗效相对较差。在安全性方面,虽然 A2 组和 B2 组患者 1 年内肺炎、口腔念珠菌感染、声音嘶哑或喉部刺激发生率高于 A1 组和 B1 组,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。ICS 增加 COPD 患者肺炎等不良反应的发生风险已被证实,而本研究无显著性差异的主要原因可能是研究样本量相对较小导致统计效能不足,难以检测到组间差异,且随访时间较短,可能不足以充分评估 ICS 的长期不良反应。

本研究的不足之处:(1)受内源性节律、治疗及外部因素共同影响,COPD 患者的血 EOS 水平具有动态变化特征,EOS 的波动性可能影响对 ICS 的疗效评估,因此,临床实践中需通过重复检测和综合评估来优化个体化治疗决策。(2)研究样本仅来源于单中心特定时间段的住院患者队列,样本量较少,且为期 1 年的随访周期可能无法充分评估长期疗效和安全性结局。因此,未来研究应着重优化研究设计,以提高结论的外部效度和临床适用性。

综上所述,血 EOS 计数可作为预测 AECOPD 患者对 ICS 治疗反应性的重要生物学标志物。基线血 EOS 计数 $\geq 300$  个/ $\mu\text{L}$  的患者接受含 ICS 的治疗方案后,在临床症状改善、急性加重和再住院次数减少等方面均表现出显著获益。这一发现为基于血 EOS 计数的精准治疗策略提供了理论依据,支持将血 EOS 水平作为指导 AECOPD 患者 ICS 分层治疗的关键指标。然而,本研究作为一项探索性研究,其结论尚需通过更大样本量、多中心、前瞻性临床试验加以验证,以进一步明确血 EOS 计数在 COPD 个体化治疗决策中的临床价值和应用阈值。未来研究应着重探讨不同 EOS 水平阈值对治疗反应的预测效能,以及与其他生物标志物的联合应用价值。

## 参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report [EB/OL]. [2024-11-11]. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急

- 性加重诊治中国专家共识(2023年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(2): 132-149.
- [3] FUHLBRIGGE A L, SZEFLER S J. Systemic corticosteroids: the importance of limiting their use in asthma [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2025, 13(2): 308-309.
- [4] SWART K M A, BAAK B N, LEMMENS L, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO data network in the Netherlands [J]. Respir Res, 2023, 24(1): 293.
- [5] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary [J]. Eur Respir J, 2023, 61(4): 2300239.
- [6] ALBANNA A, ALMUYIDI F M, BEITAR N F, et al. Clinical characteristics and outcome related to blood eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients [J]. Cureus, 2022, 14(8): e27998.
- [7] LI A, CHAN H P, GAN P X L, et al. Eosinophilic endotype of chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences from asthma [J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(6): 1305-1319.
- [8] YAN F R, GAO H Z, ZHAO H, et al. Roles of airway smooth muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 262.
- [9] MATHIOUDAKIS A G, JANSSENS W, SIVAPALAN P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits [J]. Thorax, 2020, 75(6): 520-527.
- [10] DOĞAN N Ö, VAROL Y, KÖKTÜRK N, et al. 2021 guideline for the management of COPD exacerbations: emergency medicine association of Turkey (EMAT) / Turkish thoracic society (TTS) clinical practice guideline task force [J]. Turk J Emerg Med, 2021, 21(4): 137-176.
- [11] RAMAKRISHNAN S, JEFFERS H, LANGFORD-WILEY B, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial [J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(1): 67-77.
- [12] DING Z, LI X, LU Y J, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Med, 2016, 121: 39-47.
- [13] PLEASANTS R A, WANG T S, XU X H, et al. Nebulized corticosteroids in the treatment of COPD exacerbations: systematic review, meta-analysis, and clinical perspective [J]. Respir Care, 2018, 63(10): 1302-1310.
- [14] STOLZ D, HIRSCH H H, SCHILTER D, et al. Intensified therapy with inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists at the onset of upper respiratory tract infection to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(9): 1136-1146.
- [15] 高帆. 嗜酸性粒细胞在中重度慢阻肺患者吸入糖皮质激素治疗中的指导作用研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2022: 8-10.
- [16] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024年) [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(6): 578-602.
- [17] BARNES P J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(7): 454-466.
- [18] PASCOE S, BARNES N, BRUSSELLE G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(9): 745-756.

(收稿日期:2025-06-30 修回日期:2025-08-11)

(上接第1344页)

以来,大众形成“一分钱一分货”的固有认知,难免对集采药品的价格与质量矛盾产生疑虑。本研究不仅可为临床医师遴选药品提供“接地气”的证据支撑,也可以用真实世界数据改变大众对“质优价廉”的认可,推动集采药品的遴选和合理应用,为国家药品集采政策和临床决策提供理论依据和数据支撑。

(利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突)

## 参考文献

- [1] 吴禹蒙, 宋佳, 刘利龙, 等. 黑龙江省调脂药物的临床综合评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(3): 55-61, 67.
- [2] 陈朋军, 王舒, 董名扬, 等. 降血脂药品的临床综合评价方法 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(3): 310-317.
- [3] 山东省医院协会药物经济学专业委员会. 集中带量采购政策下山东省调脂药物临床综合评价专家共识 [J]. 中国药房, 2022, 33(15): 1793-1798.
- [4] 张慧娥, 肖梦丽, 谭琴, 等. 真实世界研究与药品临床综合评价: 思考与应用 [J]. 临床合理用药, 2025, 18(10): 164-166, 175.
- [5] 李洪, 魏来, 郭晓蕙, 等. 真实世界研究伦理审查初探 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1198-1202.
- [6] 孙哲, 杨文娟, 王瑞麟, 等. 基于回顾性队列的阿托伐他汀钙仿制药与原研药安全性和经济性评价及危险因素评估 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(14): 1447-1451.
- [7] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- [8] 刘喜霞, 宋秀玲. 仿制药阿托伐他汀治疗老年冠心病并高脂血症对脂代谢及不良反应的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(3): 94-95.
- [9] 吕淑贤, 梁笑笑, 杨蕊, 等. 阿托伐他汀仿制药与原研药的有效性和安全性系统评价 [J]. 中国药房, 2022, 33(3): 358-365.
- [10] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020 [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 1-299.
- [11] 弓晓皎, 吴鑫舜, 夏延哲, 等. 亚胺培南西司他丁钠仿制药及其原研药在社区获得性肺炎治疗中的有效性、安全性和经济性评价 [J]. 今日药学, 2021, 31(3): 235-240.
- [12] 董艳珍. 基于多中心真实世界数据的集采与非集采注射用头孢曲松钠临床综合评价 [D]. 大理: 大理大学, 2023.
- [13] 谢欠, 李娜, 龚敏, 等. 阿托伐他汀钙片仿制药与原研药治疗高脂血症的疗效与经济学评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(1): 34-37.
- [14] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(1): 1-6.
- [15] 程瑶瑶. 基于多中心真实世界数据的集采与非集采注射用头孢他啶的临床综合评价 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2024.

(收稿日期:2025-07-09 修回日期:2025-08-30)