

网络出版时间:2024-04-29 16:32:34 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240429.1137.029

血嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺病中的临床研究进展

李梦蝶^{1,2}, 秦厚应^{1,2} 综述 赵 卉^{1,2} 审校

摘要 慢性阻塞性肺病(COPD)是全球的主要健康和经济负担之一。作为一种异质性疾病,COPD潜在的炎症模式与既往认为的中性粒细胞为主的炎症不同,嗜酸性炎症大约占据COPD的1/3。尽管与COPD患者的临床特征相关的嗜酸性粒细胞阈值尚未得到统一,但嗜酸性粒细胞计数仍可以作为一种内在表型标志物指导治疗,参与评估COPD急性加重风险,吸入用糖皮质激素的疗效以及临床转归。该文综述在描述嗜酸性粒细胞生物学特征的基础上,详细阐明其作为COPD临床生物标志物的研究进展。

关键词 嗜酸性粒细胞;慢性阻塞性肺病;生物标志物;吸入糖皮质激素;临床转归

中图分类号 R 563.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)05-0923-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.030

2024-02-28 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82270071);安徽省自然科学基金(编号:2108085MH251);安徽省临床医学研究转化项目(编号:202204295107020014)

作者单位:¹ 安徽医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科,合肥 230601

² 安徽医科大学第二附属医院呼吸病研究所,合肥 230601

作者简介:李梦蝶,女,博士研究生;

赵 卉,男,博士,博士生导师,责任作者,E-mail:efyzhao-hui@126.com

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)常伴随着肺功能持续下降和活动耐力的减低,目前认为其主要特征是持续、反复恶化的气流阻塞^[1]。COPD是全球死亡事件的重要病因之一。随着COPD症状和病情恶化的严重程度的增加,患者生活质量下降,医疗保健费用上升,显著增加了全球的医疗经济负担^[2]。炎症反应在COPD的发生发展过程中发挥着重要作用,除了持续关注的中性粒细胞浸润,近年来国内外研究表明部分稳定期COPD患者存在呼吸道嗜酸性炎症。在2017年全球慢性阻塞性肺病倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)中首次纳入一种新的生物标志物,用于指导COPD稳定期用药,即血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)。在2019年GOLD指南中再次建议将EOS作为评估吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)治疗COPD急性加重疗效的生物标志物,同时建议EOS的阈值设定为<100个/ μ l和 ≥ 300 个/ μ l^[3]。目前除类固醇激素的治疗外,针对嗜酸性气道炎症的单克隆抗体的治疗研究也在进行中,力求实现对COPD的个体化和精准化治疗。该文探讨EOS在COPD生物学标志物的研究进展,总结了EOS的生物学特征以及作为COPD标志物的潜在意义。

- [32] Koeth R A, Lam-Galvez B R, Kirsop J, et al. l-carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans [J]. J Clin Invest, 2018, 129(1): 373-87.
- [33] Wang Q, Guo M, Liu Y, et al. Bifidobacterium breve and bifidobacterium longum attenuate choline-induced plasma trimethylamine-N-oxide production by modulating gut microbiota in Mice [J]. Nutrients, 2022, 14(6): 1222.
- [34] Shih D M, Zhu W, Schugar R C, et al. Genetic deficiency of flavin-containing monooxygenase 3 (Fmo3) protects against thrombosis but has only a minor effect on plasma lipid levels—brief report [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(6): 1045-54.
- [35] Zhao H, Zhao J. Study on the role of naringin in attenuating trimethylamine-N-oxide-induced human umbilical vein endothelial cell inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction [J]. Chin J Physiol, 2022, 65(5): 217.
- [36] Wu W, Liu W, Wang H, et al. β -sitosterol inhibits trimethylamine production by regulating the gut microbiota and attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 986905.
- [37] Ma S R, Tong Q, Lin Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamin-like effect down-regulating choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 207.
- [38] 李梦杰, 张 蕾, 周明学, 等. 清血消脂方通过抑制CD36, SR-A表达干预氧化三甲胺促进泡沫细胞形成的作用机制研究 [J]. 环球中医药, 2018, 11(10): 1539-44.
- [39] 王 杰, 宋 囡, 陈 丝, 等. 基于肠道菌群调控TMAO/PERK/FoxO1途径探讨香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肝脏甘油三酯合成的影响及机制 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 286-91.
- [40] Yu H, Chai X, Geng W C, et al. Facile and label-free fluorescence strategy for evaluating the influence of bioactive ingredients on FMO3 activity via supramolecular host-guest reporter pair [J]. Biosens Bioelectron, 2021, 192: 113488.

1 嗜酸性粒细胞的生物学特征

EOS 作为炎症细胞的一种,参与免疫应答,并在机体的多个组织器官的生物学行为中发挥重要作用。正常情况下,EOS 在外周血中保持稳定状态,而当暴露于促炎因子,如 IL-3、IL-5 等,EOS 被部分激活,可迁移到炎症部位^[4]。EOS 来源于骨髓中的造血干细胞,它们在成熟后被释放到血液中,然后随血液分布到胸腺、肠道等部位^[5]。通常情况下 EOS 并不存在于肺部组织,其在肺内聚集被认为是肺内的异常炎症反应^[6]。

COPD 的嗜酸性炎症的病因尚不清楚。IL-5 是 EOS 存活和成熟的专性细胞因子,它能够促进 EOS 的分化、存活、运输、激活和效应功能^[7]。EOS 向肺内迁移受到趋化因子调控,如 CCL5、CCL7 (MCP-1)、CCL11 (eotaxin 1) 等^[8]。当进入肺内,EOS 分泌促炎因子,包括碱性蛋白(嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、主要碱性蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶和嗜酸性粒细胞源性细胞毒素)、细胞因子(IL-2、IL-3、IL-5、IL-10、IL-12、IL-16、IL-25)、趋化因子(CCL5、CCL11、CCL13)、生长因子(肿瘤坏死因子 TNF- α 、转化生长因子 TGF α/β)^[9],从而引起炎症和组织损伤。此外,胸腺基质淋巴细胞生成素是一种 IL-17 样过敏前细胞因子,与慢性气道疾病炎症相关,可以作用于 EOS,上调炎症细胞因子的表达^[10]。

2 嗜酸性粒细胞的阈值与稳定性

肺内 EOS 的含量可以通过诱导痰、肺泡灌洗液、经皮肺穿刺组织等方式进行检测^[11-12]。这些 EOS 计数反映的是总体水平,并不代表活化的 EOS。研究^[13]表明,血液中的 EOS 计数通常被认为能够很好的预测气道中 EOS 含量。然而用于定义 COPD 嗜酸性炎症的阈值目前仍未统一。由于 COPD 稳定期、急性加重期、治疗后的 EOS 的数量不同,且外周血中 EOS 在同一个体中波动较大,因此,使用单一阈值指导所有治疗并不合理。既往研究^[14-16]表明,曾分别将痰中 EOS 的阈值设定在 1%~3% 来定义 COPD 嗜酸性炎症,而血中 EOS 的阈值多设定在 2%。然而,其中的部分阈值设定参考哮喘中 EOS 计数的设定,因此与 COPD 的最佳阈值可能不符。在 WISDOM 研究中,研究人员将血液中 EOS 阈值分别设定在 150~400 个/ μ l 和 2%~6%,对停用 ICS 对 COPD 急性加重率进行分析。结果表明,ICS 停用对急性加重风险影响最显著的 EOS 阈值为 $\geq 4\%$

或 ≥ 300 个/ μ l。EOS 的截断值尚无明确定论,现有研究中多采用 2% (约 150 个/ μ l) 作为实验研究的截断值^[17]。

血液 EOS 计数的变化可能影响药物治疗决策。血液中 EOS 短期内较为稳定,但长期稳定性影响因素较多,如年龄、性别、吸烟、基线水平、类固醇激素使用情况等。据文献^[18]报道,在较高的 EOS 水平下,重复血液 EOS 计数的变异性更大,但 EOS 计数的稳定性尚未使用当前 GOLD 推荐的阈值进行评估。在一项持续 8 年的随访研究中将 EOS 阈值设定为 340 个/ μ l,对 39 824 例 COPD 患者外周血 EOS 稳定性进行分析,结果显示,随访 1 年的稳定性在 75%,但部分人群稳定性稍差,包括血 EOS ≥ 340 个/ μ l、男性、老年患者。当随访至 4 年和 8 年时,EOS 的稳定性分别下降到 30% 和 18%^[18]。而在一项 COPD 队列研究中对 EOS 稳定性进行了二次分析,结果显示当 EOS $\geq 2\%$ 时,发生急性加重和呼吸道感染事件的人群中,有 58% 的患者 EOS 超过 1 年的随访时间内保持稳定水平^[19]。而在一项多中心前瞻性研究中,将 EOS 的阈值分别设定在不同水平计算 EOS 的稳定性,随访 4 年后 EOS 不稳定性高达 44%~66%^[20],使用 ICS 患者的 EOS 不稳定性甚至高达 79%。另外在一项纳入 79 例 COPD 患者的基层回顾性研究中表明,EOS 的标准差达到 50%^[21],提示血 EOS 的高度可变,使得临床决策中 EOS 的指导意义引发争议。

3 血嗜酸性粒细胞与慢性阻塞性肺病急性加重风险

近年来多项研究支持高 EOS 与慢性阻塞性肺病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)之间存在相关性^[16, 22]。Vedel-Krogh et al^[22]指出,与稳定期相比,急性加重期的 COPD 患者 EOS 计数增加,而其他研究报告了 EOS 计数增加与病情加重风险增加之间的关联。在一项为期 1 年的观察性研究中,研究人员在对 86 例 COPD 患者共发生的 182 次急性加重事件进行统计分析,确定了 4 种急性加重表型:细菌、病毒、嗜酸性、少发性炎症,其中 EOS 增多占比 28%^[23],研究表明 EOS 在 AECOPD 中占据重要地位。

在 COPD Gene 研究^[22]中记录了 7 225 例 COPD 患者随访期的血 EOS 计数和急性加重频率,根据受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示,当血 EOS 阈值设定为 340 个/ μ l

时,EOS 对急性加重频率预测敏感度和特异度最佳,同时血 EOS ≥ 340 个/ μl 患者中重度急性加重风险增加。而当 EOS 的阈值设定在 2.0%、3.3% 时,预测结果并不理想。Yun et al^[24] 进一步对两项纵向队列研究[COPD Gene 研究($n=1\,553$)和 ECLIPSE 研究]进行分析,结果显示 COPD 加重的风险随着 EOS 计数的增加而增加,并且确定血 EOS ≥ 300 个/ μl 作为阈值能够预测急性加重频率,而且该阈值明确了 20% 的频繁加重患者可进行急性加重危险分层。为排除 ICS 对血 EOS 水平和急性加重频率的影响,Bafadhel et al^[25] 研究表明对 3 项随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)(NCT00206167、NCT00206154、NCT00419744)进行归总分析,结果表明接受福莫特罗治疗的患者,急性加重频率与血 EOS 水平呈非线性增长。

与上述结果不一致的是,一些研究报告提示血 EOS 与 COPD 加重之间缺乏相关性。Hastie et al^[26] 研究表明痰 EOS 升高与急性加重频率相关,而血 EOS 与急性加重频率无明显关联。一项针对法国队列研究的事后分析^[27] 结果表明,以 2% 作为阈值时,血 EOS 与 COPD 急性加重风险无关。

综上所述,血 EOS 升高的 COPD 患者具有较高的急性加重风险,存在频繁急性加重病史者为甚,但血 EOS 阈值的形式及数值选择仍待研究。

4 嗜酸性粒细胞对慢性阻塞性肺病 ICS 治疗的反应

规律使用 ICS,无论是单独使用还是与长效 β_2 激动剂(LABA)联合使用,均可降低发生 COPD 加重的风险^[13]。多项研究表明^[13, 25, 28],嗜酸性粒细胞浓度升高可以预测 COPD 患者对 ICS 的反应。研究表明^[13, 25, 28] 对 3 项为期 ≥ 1 年的研究进行事后分析,显示与长效毒蕈碱抑制剂(LAMA)或者安慰剂组相比,ICS/LABA 的使用与 COPD 急性加重率显著相关,而 EOS 比例低于 2% 时,组间无显著差异。此外,Watz et al^[13] 在 WISDOM 实验进行事后分析显示,血 EOS 计数与重度和极重度 COPD 患者完全停药后的加重率有关,对 ICS-LABA-LAMA 联合治疗中停用 ICS 的患者分析,血 EOS 计数高者更为敏感。继续接受 ICS 治疗的患者和停止 ICS 治疗的患者之间的加重率差异与血 EOS 阈值呈现同步增加^[13]。另一项汇总研究^[25] 以血 EOS ≥ 100 个/ μl 作为阈值,与单纯 LAMA 相比,79% 的受试者能够在使用 ICS/LABA 后减少急性加重频率。同时该研

究表明,在 COPD 患者群体中,只有 EOS 计数和吸烟状态是对 ICS 反应的独立预测因素,在血 EOS 计数高的吸烟者中,ICS 治疗受益最明显。

而在一项真实世界的研究^[29] 中,对治疗起始使用 ICS/LABA 或 LAMA 的患者随访 1 年,发现 2 组间急性加重频率无明显差异,而 ICS/LABA 组患者具有较高的肺炎发生率。进而分层分析,显示血 EOS $> 4\%$ 或 > 300 个/ μl 时,ICS/LABA 组的急性加重频率和肺炎发生率都有明显降低,且在频繁急性加重患者中更为明显。

相反,在 Wedzicha et al^[30] 进行的一项为期 52 周的大样本的 RCT 研究中显示 LAMA/LABA 组较 ICS/LABA 组急性加重风险低,而后在对 EOS 比例进行分层分析显示,设定 2% 作为血 EOS 阈值,EOS 的比例不影响两组疗效评估,LAMA/LABA 组的疗效均优于 ICS/LABA 组。而 Barnes et al^[31] 对 ISOLDE 结果进行事后分析,结果表明无论血 EOS 是否大于 2%,ICS/LABA 组急性加重率与安慰剂组无明显差异,也就是说血 EOS 对 ICS 受益影响不显著。另外,对 FLAME 研究进行事后分析^[32],在血 EOS 阈值分别设定在 2%、3%、5%、150 个/ μl 、300 个/ μl ,在所有亚组中,LABA/LAMA 疗效均不劣于 ICS/LABA。

目前多数学者认为血 EOS 高水平与 COPD 急性加重频率相关,ICS 的使用能够减少这类患者急性加重风险,且高 EOS 的 COPD 稳定期患者更可能从含有 ICS 的治疗中获益。

5 嗜酸性粒细胞对慢性阻塞性肺病患者的临床转归

COPD 急性加重与患者的预后密切相关,会引起患者肺功能下降、生活质量降低,进而增加死亡风险。上述研究表明,血 EOS 计数升高与急性加重风险增加相关。近年来多项研究^[32] 表明血 EOS 可以作为嗜酸性气道炎症的替代生物标志物,并作为稳定期 COPD 患者对吸入 ICS 反应的指标。

Hospers et al^[33] 在一项长期的 SPIROMICS 队列研究中表明,外周血 EOS 计数与 30 年的全因病死率相关。Salturk et al^[34] 对重症监护室(ICU)的 COPD 急性加重患者进行回顾性观察性队列研究,显示血 EOS $\leq 2\%$ 的 COPD 加重组(非嗜酸性粒细胞组)入院时 APACHE II 评分较高,动脉血气评分较差,治疗初期使用无创机械通气(NIMV),且失效率更高、住院时间更长,脓毒性休克和耐药病原体感染

率显著更高,ICU 病死率仍有所增加。在另一项研究中,Prins et al^[35]在基于 CRP 水平 vs GOLD 指导策略的抗生素处方 RCT 的 Y 研究中,对 EOS 结果进行分析,显示 COPD 急性加重的患者入院时的嗜嗜 EOS 增多的患者,住院时间明显缩短,早期治疗成功率高。Bafadhel et al^[36]从两个中心纳入了 243 例 COPD 急性加重的患者进行前瞻性研究,将血 EOS 计数 ≥ 200 个/ μl 或 $\geq 2\%$ 定义为 EOS 升高型,结果表明 EOS 升高型患者通常住院时间更短,但长期病死率和再住院率并无明显差异。而后一项多中心前瞻性多中心观察性研究中表明血 EOS 水平较低的住院 COPD 患者在入院时病情更为严重,使用 ≥ 150 个/ μl 的患者的住院时间较短,30 d 病死率和 1 年总病死率较低。在 1 年的随访中,根据基线血 EOS,病情恶化或住院的风险没有差异。

对于 AECOPD 而言,有效的治疗方案能够显著改善患者的生活质量,随着对 COPD 预后研究深入,表明血 EOS 计数与 COPD 的治疗效果和预后部分相关,但对于血 EOS 与 AECOPD 患者长期病死率关系的现有研究仍然有限。

6 总结与展望

COPD 是常见的呼吸系统疾病,在病因、发生、发展机制、治疗等方面具有异质性,参与其中的生物学机制尚未完全揭示,近年来的多项研究表明,EOS 可以作为临床 COPD 患者嗜酸性气道炎症的一个血液指标,并且能用来指导 COPD 患者治疗过程中 ICS 的选择,尽可能增加患者的临床获益,同时血 EOS 作为 COPD 的内在表型标志物,能够对 COPD 急性加重风险、预后均有重要价值。但目前对于 EOS 的阈值设定存在争议,仍在不断的研究探索中,以期寻找适当的截断值。

EOS 是相当部分 COPD 患者的炎症介质。目前 COPD 患者嗜酸性炎症的 EOS 阈值存在争议,但研究表明高 EOS 计数与 COPD 患者升高的急性加重风险和下降的肺功能相关,而且改善的嗜酸性炎症与 COPD 急性加重频率减少有关。COPD 患者气道嗜酸性炎症的存在通常带来较好的 ICS 治疗效果。血液中 EOS 计数是气道 EOS 含量的一个相对可靠的预测指标,并可能作为 COPD 中 ICS 治疗反应的一个容易获得的生物标志物。

参考文献

[1] Hurst J R, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerba-

tion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1128–38.

- [2] Kaur D, Mehta R L, Jarrett H, et al. Phase III, two arm, multi-centre, open label, parallel-group randomised designed clinical investigation of the use of a personalised early warning decision support system to predict and prevent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: ‘Predict & Prevent AECOPD’-study protocol[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(3): e061050.
- [3] Singh D, Agusti A, Anzueto A, 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.
- [4] Palacionyte J, Januskevicius A, Vasyle E, et al. IL-5 and GM-CSF, but Not IL-3, promote the proliferative properties of inflammatory-like and lung resident-like eosinophils in the blood of asthma patients[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3804.
- [5] Xenakis J J, Howard E D, Smith K M, et al. Resident intestinal eosinophils constitutively express antigen presentation markers and include two phenotypically distinct subsets of eosinophils[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 298–308.
- [6] Yi S, Zhai J, Niu R, et al. Eosinophil recruitment is dynamically regulated by interplay among lung dendritic cell subsets after allergen challenge[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3879.
- [7] Pfeffer P E, Ali N, Murray R, et al. Comparative effectiveness of anti-IL5 and anti-IgE biologic classes in patients with severe asthma eligible for both[J]. *Allergy*, 2023, 78(7): 1934–48.
- [8] Asosingh K, Hanson J D, Cheng G, et al. Allergen-induced, eotaxin-rich, proangiogenic bone marrow progenitors: A blood-borne cellular envoy for lung eosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(4): 918–25.
- [9] Liu L Y, Mathur S K, Sedgwick J B, et al. Human airway and peripheral blood eosinophils enhance Th1 and Th2 cytokine secretion[J]. *Allergy*, 2006, 61(5): 589–97.
- [10] Ibrahim B, Achour D, Zerimech F, et al. Plasma thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in adults with non-severe asthma: The EGEA study[J]. *Thorax*, 2023, 78(2): 207–10.
- [11] Rutgers S R, Timens W, Kaufmann H F, et al. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(1): 109–15.
- [12] Meyer K C, Raghu G, Baughman R P, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(9): 1004–14.
- [13] Watz H, Tetzlaff K, Wouters E F, 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): 390–8.
- [14] Basanta M, Ibrahim B, Dockry R, et al. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: A cross-sectional study[J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 72.

- [15] Avdeev S N, Trushenko N V, Merzhoeva Z M, et al. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(10): 144–52.
- [16] Yang Z, Cui M, Zhang X, et al. Identification of symptom clusters and their influencing factors in subgroups of Chinese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2020, 60(3): 559–67.
- [17] Landis S, Suruki R, Maskell J, et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK clinical practice research datalink [J]. *COPD*, 2018, 15(2): 177–84.
- [18] Oshagbemi O A, Burden A M, Braeken D, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(10): 1402–4.
- [19] Kim V L, Coombs N A, Staples K J, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: Analysis of the AERIS cohort [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4): 1700853.
- [20] Schumann D M, Tamm M, Kostikas K, et al. Stability of the blood eosinophilic phenotype in stable and exacerbated COPD [J]. *Chest*, 2019, 156(3): 456–65.
- [21] Van Rossem I, Vandevoorde J, Hanon S, et al. The stability of blood eosinophils in stable chronic obstructive pulmonary disease; A retrospective study in Belgian primary care [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 200.
- [22] Vedel-Krogh S, Nielsen S F, 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*, 2016, 193(9): 965–74.
- [23] 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): 662–71.
- [24] Yun J H, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 2037–47.
- [25] Bafadhel M, Peterson S, De Blas M A, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease; A post-hoc analysis of three randomised trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(2): 117–26.
- [26] Hastie A T, Martinez F J, Curtis J L, 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): 956–67.
- [27] 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: 1819–24.
- [28] Bafadhel M, Rabe K F, Martinez F J, et al. Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on COPD exacerbations, lung function, symptoms, and quality of life across blood eosinophil ranges: A post-hoc analysis of data from ETHOS [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 3061–73.
- [29] Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: A population-based cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(11): 855–62.
- [30] Wedzicha J A, Banerji D, Chapman K R, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2222–34.
- [31] Barnes N C, 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): 1374–82.
- [32] Roche N, Chapman K R, Vogelmeier C F, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9): 1189–97.
- [33] Hoppers J J, Schouten J P, Weiss S T, et al. Eosinophilia is associated with increased all-cause mortality after a follow-up of 30 years in a general population sample [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(3): 261–8.
- [34] Salturk C, Karakurt Z, Adiguzel N, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1837–46.
- [35] Prins H J, Duijkers R, Lutter R, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD [J]. *Respir Med*, 2017, 131: 118–24.
- [36] Bafadhel M, Greening N J, Harvey-Dunstan T C, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD [J]. *Chest*, 2016, 150(2): 320–8.