

# 嗜酸性粒细胞： ARDS 患者的“守护神”

▲ 浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科 朱忱 翁庆宇 周灵仁



EOS 长久以来都被当成是过敏性疾病或者寄生虫感染中的效应细胞，少有发现 EOS 在其他感染中的作用。日前，浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科沈华浩教授、李雯教授与陈志华教授团队在《欧洲呼吸杂志》发表研究，通过不断探索，他们发现，看似与 ARDS 无关的 EOS，在 ARDS 中居然是一个“守护神”（Eur Respir J. 6 月 11 日在线版）。

## EOS：被忽视的 ALI/ARDS 肺部炎症“守护神”

浙江大学医学院附属第二医院朱忱、翁庆宇和周灵仁为论文的共同第一作者。ALI/ARDS 致死和肺部炎症失控密不可分，而中性粒细胞是炎症反应的“排头兵”和“主力军”。在大部分炎症中，中性粒细胞很快聚集在炎症部位，杀伤病原的同时，也带来炎症反应。

在构建脂多糖（LPS）“诱导的”小鼠 ALI 模型时，研究团队发现，在中性粒细胞急匆匆的跑到肺里之前，

已经有一股“敢死队” EOS 率先冲到了受损的肺部。在 ALI 中，EOS 比中性粒细胞反应更迅速？它们来究竟发挥什么作用？

通过对比，陈志华教授指出，“EOS 的存在对于 ALI 是一个保护性因素，它们的存在可能是阻碍 ALI 炎症暴发进而危及生命的关键。”团队初步研究结果发现，EOS 是机体抵抗 ALI/ARDS 的“战友”。

团队还发现，哮喘环境或者说过敏环境中的 EOS，和非过敏环境中的

EOS，并不一样：哮喘小鼠肺部 EOS 往往高表达 CD101 分子，而非哮喘小鼠肺部 EOS 基本都不表达 CD101 分子。换句话说，CD101 是辨别 EOS 是“忠”（CD101 阴性）是“奸”（CD101 阳性）的一个重要标志。通过分离筛选这两种 EOS，然后回输给 PHIL 小鼠，他们发现回输 CD101 阴性 EOS 时，LPS 诱导肺部炎症明显降低，而回输 CD101 阳性 EOS，肺部炎症就会万劫不复。

## EOS 功能谱：内有乾坤

CD101 阴性 EOS 究竟怎样发挥的作用？在高通量手段的帮助下，研究者发现这种 EOS 可以通过生成一种名叫 Protectin D1 的抗炎脂质物质，进而抑制 LPS 造成的肺部炎症及 ALI。而且他们发现，即便 EOS 数量不多，但其合成 Protectin D1 的关键基因 Alox15 的表达量远高于中性粒细胞在内的其他细胞，这也提示了 EOS 本身可以是 Protectin D1 的主要来源。

至此，结果明了，ALI 初始时，CD101 阴性的 EOS 在中性粒细胞之前率先赶到，通过 Alox15

介导分泌 Protectin D1 发挥了抗击肺部炎症及 ALI 的作用。沈华浩教授总结说，“EOS 是一类，而非一种免疫调控细胞，而且不仅仅是简单的一类炎症细胞。它可以以不同的形式存在，每种形式的作用可能不尽相同。这个课题发现了 EOS 在 ALI 中保护作用，但真正用于 ALI/ARDS 预后的评价还有一些工作要做。希望我们的研究能让呼吸学界引起重视，也希望更多、更深入的研究早日推进，造福这些罹患 ALI/ARDS 的重症患者。”

**研究者说**

**沈华浩教授：**

综合我们团队 EOS 与 ALI/ARDS 的机制与临床研究数据，以及张旻教授团队发现 EOS 与新冠肺炎的诊断与病情转归密切相关，且可以作为病情监测的良好指标的多项研究结果，对于一直存有争议的糖皮质激素用于 ARDS 和新冠肺炎治疗的适应证问题，是否可以再次让学界讨论激素应用的利弊？EOS 若在 ARDS 及新冠肺炎发病中起到“保护作用”，过早使用激素会快速抑制 EOS 的增殖、分化、迁移和对疾病的“保护作用”。

这次新冠肺炎各种指南，尤其是我国最早几个版本的指南，对激素使用均非常严格，这是非常正确的。有一些研究提出使用激素会延缓病毒的清除，换个思考，EOS 对病毒有直接清除作用吗？有太多的未知值得去探索。

## 抗新冠 外周血嗜酸性粒细胞有大用 与新冠肺炎病情密切相关

▲ 上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科 谢国钢 丁凤鸣 韩蕾

新冠肺炎暴发后，疫情以星火燎原之势席卷全球，已经成为严重的全球公共卫生危机事件。新冠肺炎的重症率约 10%，致死率 3.4% 左右，大约是 H1N1 流感的 10 倍。关于新冠肺炎的防治策略，一是如何做到早诊断，二是如何早期识别疾病的重症倾向，将治疗端口前移，从而降低疾病死亡率。

上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科张旻教授与上海市公共卫生临床中心卢洪洲教授团队在诊治新冠肺炎的过程中，发现小身材的外周血 EOS 有着大能量，与新冠肺炎的诊断与病情转归密切相关，且可以作为病情监测的良好指标（Allergy. 6 月 20 日在线版）。

## EOS 对于新冠肺炎有重要的辅助确诊意义

上海市第一人民医院呼吸与危重症医学科谢国钢博士、丁凤鸣博士及 2019 级硕士研究生韩蕾为论文的共同第一作者。

今年 2 月时，在新冠肺炎的患者中是否用激素一直争议较大，由于外周血 EOS 是慢阻肺中是否用激素的重要标志物，于是张旻教授就与正在上海市公共卫生临床中心参与诊治新冠肺炎的谢国钢博士联系，让他注意一下患者的外周血 EOS 计数。

谢国钢发现，即使是普通型和轻症的新冠肺炎患者大部分也会出现外周血 EOS 的降低，而重症和危重症患者甚至低于检测值下限。

但有趣的是，如果患者的 EOS 慢慢上升，往往预示着患者的病情恢复。该研究共收集了 85 例轻症患者与 12 例重症患者的临床资料，与同期在上海市第一人民医院发热门诊诊治的其他肺炎患者的临床资料进行对比分析，发现了 EOS 在新冠肺炎诊断和

病情监测中的与众不同。发热门肺炎患者中，41.7% 的新冠肺炎确诊患者外周血 EOS 计数低于正常范围，发生率明显高于新冠肺炎疑似患者、流感肺炎患者的 13.3% 以及其他类型肺炎患者的 22.7%。预示着 EOS 对于新冠肺炎有重要的辅助确诊意义。

事实上，张旻教授后来也发现了这些输入性病例在白细胞和淋巴细胞正常的情况下、均普遍出现了外周血 EOS 的明显下降。

## 外周血 EOS 的降低对于重症具有提示作用

住院新冠肺炎患者中，入院时 71.1% 的患者 EOS 计数低于正常范围，45.4% 患者 EOS 计数低于检测值下限，而所有的重

症患者 EOS 计数均低于检测值下限。入院时 EOS 计数低的患者比正常 EOS 计数的患者更容易出现发热、疲劳和呼吸急促等症状，胸部 CT 提示病灶更多且肺部病灶出现进展的风险更高，患者住院时间和总病程更长。这些结果说明了外周血 EOS 的降低对于重症具有提示作用。

有意思的是，外周血 EOS 水平随患者病情改善逐渐恢复，并与胸部 CT 的改善同步（12 d 与 13 d），比体温恢复延迟（12 d 与 10 d），但早于核酸转阴（12 d 与 17 d）。与淋巴细胞计数相比，EOS 计数与新冠肺炎患者病情的趋同性更好。

轻症患者外周血 EOS 计数平均于起病第 4 天降

至最低，随后开始回升；而重症患者平均第 11 天才出现回升。

这些结果提示，血嗜酸性粒细胞数量也许是监测新冠肺炎患者病情变化的良好指标，对于发病一周内外周血嗜酸性粒细胞数量没有恢复趋势的患者，高度提示患者有重症化倾向，需要给予高度重视并采取更为积极的治疗措施。这一现象也被科室去武汉雷神山的医疗队应用在了新冠肺炎的患者管理中。

由此可见，外周 EOS 作为一种快捷、简便、价廉的检测方法，在新冠肺炎中的诊断、重症预测及预后中具有重要价值，对于医疗资源有限的区域更具有实用价值。