

嗜酸性發炎在慢性阻塞性肺病的角色

姚重光 翁銘偉

國軍高雄總醫院左營分院 內科部胸腔內科

摘要

慢性阻塞性肺病已是國內造成嚴重呼吸急症及死亡的廣泛疾病。證據顯示，約三分之一的穩定慢性阻塞性肺病主要是由嗜酸性球引起發炎反應而造成氣道阻塞。雖然慢性阻塞性肺病在臨床治療上所需要的嗜酸性球閾值仍有爭議，但嗜酸性球數值依然保有可引導治療的指標潛力。特別的是，嗜酸性球的數量可以用來評估病人接受吸入性類固醇的效果，尤其在預防急性發作上更具效力。另外，許多針對嗜酸性發炎反應的治療都已經應用在臨床上或於研究進行中，包括標靶 IL-5、IL-5 接受器、IL-4 及 IL-13 的單株抗體。本篇綜論的目標旨在探討嗜酸性球的生物特性，還有它在慢性阻塞性肺病中對於急性發作和穩定疾病的角色，以及它作為輔助治療決策的臨床應用。

關鍵詞：慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease)

嗜酸性球 (Eosinophil)

嗜酸性球增多 (Eosinophilia)

嗜酸性發炎 (Eosinophilic inflammation)

介白素 -5 (Interleukin-5)

吸入性類固醇 (Inhaled corticosteroid)

肺炎 (Pneumonia)

前言

慢性阻塞性肺病是一個具有高併發症及高死亡率的疾病，而且它被預測於 2020 年將影響全球三分之一的死亡¹。隨著疾病嚴重度和急性發作次數的增加，其健康照護上的成本也隨之增加。慢性阻塞性肺病是一個慢性發炎、持續性且漸進性的氣道受限疾患，此一慢性發炎亦導致人類氣道和肺部永久性的結構變化。疾病生理變化包含了因內壁增厚和黏液阻塞所造成的氣道狹窄，以及肺部彈性喪失所造成的肺實質破壞¹。

慢性阻塞性肺病所造成的發炎機轉有許多的模式，大部分是由嗜中性球、細胞毒殺性 CD8+ (cluster of differentiation 8) T 淋巴球以及肺泡巨噬細胞所主導²。嗜酸性球所主導的發炎反應在部分慢性阻塞性肺病病人中也佔有重要的角色³。嗜酸性發炎反應通常被認為與氣喘有關，且過去在臨床上常被用來與慢性阻塞性肺病做區分⁴，然而，許多研究顯示大約三分之一的慢性阻塞性肺病病人具有痰液中嗜酸性球增多 (eosinophilia) 的現象⁵⁻⁷，其盛行率與所選擇的嗜酸性球閾值及特定的病人族群有關。另外，研究發現在一些急性發作的慢性阻塞性肺

病人中，嗜酸性球在痰液中的數量有明顯的增加⁸。更重要的，痰液或血液中嗜酸性球的增加在臨床上可能用以預測吸入性類固醇對於預防急性發作的反應^{7,9}，以及全身性類固醇對於治療急性發作的效果¹⁰。

此篇綜論目的在於描述嗜酸性球的生物特性，及其在慢性阻塞性肺病急性發作或穩定情形下之氣道發炎的角色，還有其潛在可作為輔助治療決策的指標能力；也會探討許多新興藥物針對嗜酸性慢性阻塞性肺病的潛在治療角色。

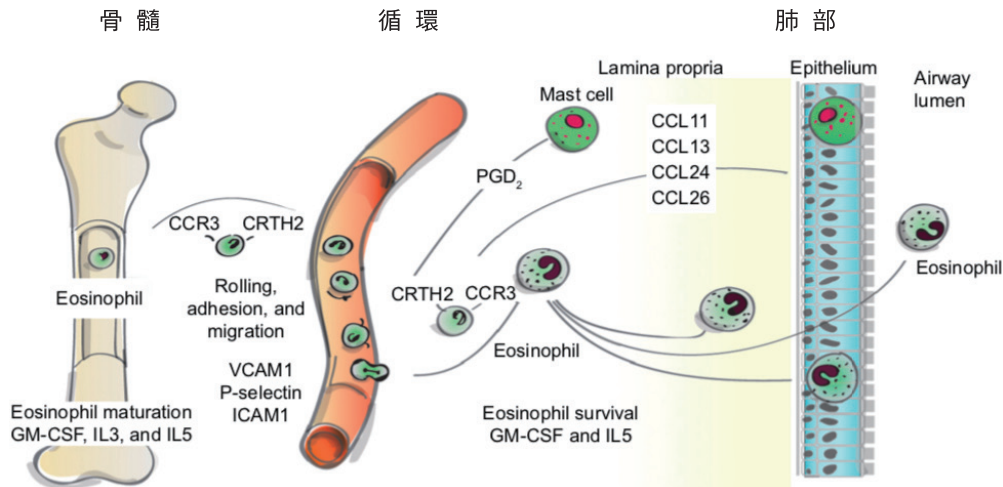
嗜酸性球的生物特性和定量方式

嗜酸性球源於顆粒性白血球，起始是由 Heinrich Caro 在 1874 年所發現、由 Paul Ehrlich 在 1879 年所描述¹¹，它佔了循環中白血球的 1~4%，在表型上可以其雙葉型的細胞核和較大的嗜酸性細胞質顆粒來辨認，是體內發生免疫效應和發炎反應的一個很重要的細胞，具有多方面的功能，包括維持身體生理動態的平衡，或是引起多重器官的疾病，而其中包含了肺部¹²。嗜酸性顆粒細胞來源於正常骨髓中的 CD34+ 前驅幹細胞所分化，成熟之後則被釋放於血液中¹³。分化的初期受 GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 和 IL-3

(Interleukin-3) 影響，分化後期則是受 IL-5 影響¹⁴。

成熟的嗜酸性球從骨髓被釋放到血液循環的過程，主要由 IL-5 所調控。在一般情形下，嗜酸性球在血液中維持在靜態活性；當暴露於 IL-3、IL-5、GM-CSF 等發炎介質，嗜酸性球便成為活化狀態 (圖一)，以便後續的游移¹⁵。這個起始作用並不會完全活化嗜酸性球，但可以增加它的生物趨化作用、降解作用和製造細胞激素¹⁶。IL-5 是主要參與和嗜酸性球相關之發炎反應，可促進嗜酸性球的分化、生存、移動、活化和功能效應^{17,18}。當嗜酸性球在血液中到達了支氣管的血管內皮，受趨化作用浸潤到呼吸道中，再藉由嗜酸性球膜蛋白和血管內皮沾黏受器之間的交互作用，如 P-selectin/P-selectin glycoprotein ligand-1、very late activation antigen/vascular cell adhesion molecule (VCAM-1 ligand)^{19,20}，進行沾黏作用 (adhesion) 和移行作用 (transmigration)，以跨越支氣管的血管內皮。IL-4 和 IL-13 被發現可以增強 VCAM-1 及 P-selectin 的表現^{21,22}。

嗜酸性球移動至肺部的遷徙作用是被許多專一性的趨化因子所調控的，例如 CCL5 (C-C motif ligand 5，亦稱作 RANTES)、CCL7 (亦稱作 MCP3)、CCL11 (亦稱作 eotaxin 1)、CCL13



嗜酸性球的作用主要發生在周邊組織。在許多趨化因子的影響下，成熟的嗜酸性球離開了骨髓，進入循環系統，再遷移至周邊組織中。嗜酸性球藉由沾黏作用 (adhesion) 和移行作用 (transmigration) 跨越支氣管血管之上皮，滲透至呼吸道中¹³。

圖一：嗜酸性球由骨髓移行至呼吸道之趨化作用。

(亦稱作 MCP4)、CCL15、CCL24 和 CCL26，這些因子在組織間質中作用於輔助型 T 淋巴球 (T-helper 2 cells) 上的同源受器 CCR3 (C-C chemokine receptor type 3)，被啟動的 CCR3 再與輔助型 T 淋巴球上的 CRTH2 (chemoattractant receptor-homologous molecules expressed on RH2 cells, 亦稱作 prostaglandin D2 receptor 2) 受器、及其配體 PGD2 (prostaglandin D2) 共同作用，趨使嗜酸性球的移動 (圖一)^{13, 23, 24}。PGD2 則來自於被活化的肥大細胞 (mast cell)，其功能可視為嗜酸性球的趨化因子，亦可以增強 CCR3 的效能²⁵。

嗜酸性球一旦進入肺部，嗜酸性球便會釋放許多促發炎性介質，包含鹼性蛋白 (major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase, and eosinophil-derived neurotoxin)、細胞激素 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-25)、趨化因子 (CCL5, CCL11, CCL13) 以及許多細胞因子，如腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor [TNF])、轉化生長因子 (transforming growth factor [TGF] α/β) 等¹³，造成持續性的發炎和組織的破壞^{15, 26}。嗜酸性球有四種專一性的鹼性蛋白，major basic protein (MBP)、eosinophil cationic protein (ECP)、eosinophil peroxidase (EPO) 和 eosinophil derived neurotoxin (EDN)，儲存於胞質的次級顆粒。ECP 被發現可以黏附於細胞膜且改變膜滲透性，也能增加活性氧物種 (reactive oxygen species) 的產生²⁷。MBP 也被發現可以造成肺泡上皮細胞的裂解，導致吸入的抗原可直接穿透²⁸。結合這些顆粒的釋放，會造成細胞毒性、破壞肺上皮屏障的保護力，發生更進一步的發炎反應²⁹。此外，胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin)，一種類似 IL-7、與慢性呼吸道發炎疾病有關的促過敏性細胞激素，可作用在嗜酸性球，正向調控發炎性細胞激素的表現^{30, 31}。

血中嗜酸性球濃度是以絕對數量 (cells/ μ L) 或以佔白血球百分比 (%) 來呈現，研究顯示這兩個量化的方法是有一致性的^{8, 9}。為測量肺中嗜酸性球濃度，可利用被誘導的痰液、支氣管

肺泡沖洗液 (bronchoalveolar lavage fluid)，或直接計算肺切片組織上的嗜酸性球數量¹³。痰液和支氣管肺泡沖洗液的嗜酸性球測量值是以佔白血球百分比來呈現^{6, 32, 33}，而切片組織中，則用每單位面積的數量來呈現^{32, 34}。該注意的是，這些嗜酸性球數值僅反應整體水平，不代表嗜酸性球的活化情形。

在總人口數中，被報導出的血中嗜酸性球數值範圍很大^{35, 36}，而近期的研究已指出，一般大眾的血中嗜酸性球數值中位數為 2.4% (佔所有白血球)³⁷，而在健康人口中，血液嗜酸性球的絕對數值為 100~200 cells/ μ L^{38, 39}。針對被誘導出的痰液，健康非吸菸人口的嗜酸性球數值中位百分比被報導為 0.3~1.4%^{40, 41}。針對支氣管肺泡沖洗液，其嗜酸性球數值的平均比重在吸菸者與戒菸者中是差不多的 (0.2~0.6% vs 0.5%)，而在從未吸菸的健康人口中會普遍偏低，大部分的數值顯示落在 0.07~0.3%⁴⁰。針對慢性阻塞性肺病病人，被報導出的血中嗜酸性球數值中位數約在 2.41%~2.70%，或是 180~230 cell/ μ L^{37, 42}；被誘導出之痰液中嗜酸性球數平均百分比為 0.8~6.2%^{10, 43, 44}，而在支氣管肺泡沖洗液中的平均百分比約為 1.0%⁴⁵。研究中也發現，不管是在總人口或慢性阻塞性肺病病人中，男性的嗜酸性球數量水平比女性要高^{37, 46}。

一、高與低的嗜酸性球閾值

目前，定義嗜酸性慢性阻塞性肺病的嗜酸性球閾值仍未有共識，因為在穩定疾病、急性發作或追蹤治療中的病人，其嗜酸性球數量都會不一樣¹³，取決於每一個研究的設定和結果。此外，血中嗜酸性球數量在一天二十四小時中也都會波動^{47, 48}，因此，要決定一個可信賴的、可導引治療決策的閾值，是非常困難的。針對痰液，許多試驗已使用 1%⁴⁹、2%⁸ 及 3%^{7, 10, 50} 的嗜酸性球百分比作為阻塞性肺病病人具有嗜酸性球增多的閾值，同時，血中的嗜酸性球閾值則常使用 2%^{9, 10, 44, 51, 52}。在一個回溯性的 WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimizes Bronchodilator Management) 研

究中，分析了在不同的血中嗜酸性球閾值的病人，範圍落在 150~400 cells/ μ L 和 2%~6%，對於吸入性類固醇戒斷所造成之慢性阻塞性肺病急性發作的機率。分析結果顯示，造成最顯著之戒斷發作反應的閾值落在 ≥ 300 cells/ μ L 或 $\geq 4\%$ 的範圍⁵³。表一摘要了近期有關慢性阻塞性肺病的試驗，特別列出各項試驗所使用的嗜酸性球閾值和臨床發現^{8, 51, 53-57}。

二、血中與肺部嗜酸性球數值的一致性

血中嗜酸性球濃度被廣泛地認為，可以合理推測出呼吸道中嗜酸性球的數量。一些近期的慢性阻塞性肺病研究中，已經證實了血中和痰中嗜酸性球數量有中度到強度的關聯性，在使用血中嗜酸性球閾值分別為 2% 或 ≥ 300 cells/ μ L 的條件下，其陽性預測值為 0.85 (95% CI: 0.78~0.93) 或 0.76 (95% CI: 0.67~0.84)^{10, 42}。血中嗜酸性球百分比也和氣管黏膜嗜酸性球數

表一：近期慢性阻塞性肺病臨床試驗中的嗜酸性球閾值與發現

試驗名稱	介入藥物	嗜酸性球閾值	臨床發現
ECLIPSE8	無	Blood $\geq 2\%$ of total leukocytes or ≥ 150 cells/ μ L; sputum $\geq 2\%$ of total leukocytes	Some evidence of clinical benefit in patients with blood eosinophil counts persistently $\geq 2\%$ vs $<2\%$ for blood and sputum counts.
TRISTAN51	Salmeterol 50 μ g BID vs fluticasone propionate 500 μ g, vs salmeterol 50 μ g + fluticasone propionate 500 μ g BID, vs placebo	Blood $\geq 2\%$ of total leukocytes	Greater reduction in moderate/severe exacerbation rates for patients who received ICS/LABA with $\geq 2\%$ eosinophils vs $<2\%$
ISOLDE56	Fluticasone propionate 500 μ g BID vs placebo	Blood $\geq 2\%$ of total leukocytes	Patients with $\geq 2\%$ eosinophils had slower rates of FEV1 decline.
FLAME57	Indacaterol 110 μ g + glycopyrronium 50 μ g QD vs salmeterol 50 μ g + fluticasone 500 μ g BID		Effect of indacaterol-glycopyrronium vs fluticasone-salmeterol on COPD exacerbations independent of baseline eosinophil count.
WISDOM53	Tiotropium 18 μ g QD, salmeterol 50 μ g BID + fluticasone propionate 500 μ g BID for 6 weeks, then patients were randomized to continued triple therapy or gradual withdrawal of fluticasone propionate over 12 weeks	Blood $\geq 2\%$, $\geq 4\%$, $\geq 5\%$ and $\geq 6\%$ of total leukocytes; ≥ 150 , ≥ 300 , and ≥ 400 cells/ μ L	Baseline blood eosinophil counts of $\geq 4\%$ or 300 cells/ μ L correlated with the most deleterious effect of ICS withdrawal on moderate or severe exacerbation rates in patients with severe-very severe COPD.
FORWARD55	Beclomethasone dipropionate (100 μ g)- formoterol fumarate (6 μ g) BID vs formoterol fumarate 12 μ g BID	Blood <100 , <182 , <280 , and ≥ 280 cells/ μ L	Pattern of increasing exacerbation frequency at the highest quartile (≥ 280 cells/ μ L) in patients treated with formoterol fumarate alone.
NCT0122727854	Benralizumab 100 mg SC injection Q4W for first 3 doses, then Q8W for next five doses	Blood <150 , ≥ 150 , <200 , ≥ 200 , <300 , and ≥ 300 cells/ μ L	Numerical but nonsignificant improvements in acute exacerbations, quality of life, and FEV1 noted in the ≥ 200 and ≥ 300 cells/ μ L groups.
NCT01009463 and NCT0101795286	Fluticasone furoate/vilanterol 50/25, 100/25, or 200/25 μ g (QD) or vilanterol 25 μ g alone (QD)	Blood 2.4% of total leukocytes	Linear relationship between eosinophil concentrations and treatment outcomes. Cluster-analysis algorithm separated the clusters close to the median percentage of blood eosinophils (2.6%).

縮寫說明：BID，一日兩次；FEV1，第一秒用力吐氣量；ICS，吸入性類固醇；LABA，長效乙二型交感神經刺激劑；Q4W，四週一次；Q8W，八週一次；QD，一天一次；SC，皮下給藥。

參考資料：Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 335-49¹¹³.

量具關聯性 ($r = 0.57$)⁵⁸。一個回溯性之 ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) 研究中，參與的 138 個慢性阻塞性肺病病人皆接受超過三次的血液及痰液採檢，其結果發現血中和痰液中的嗜酸性球數值是具有正相關性的⁸，然而，其相關係數 (correlation coefficient) 相對較低 ($0.24 \sim 0.40$)⁸。Hastie 和其研究小組發現，若使用血中嗜酸性球閾值大於 $250 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 的條件下，可以預測痰液嗜酸性球濃度會 $\geq 2\%$ ，其假陽性率為 50% ，兩者之間在統計上呈現有意義的正相關性⁵⁹。另外，近期的研究也顯示，病人若有慢性阻塞性肺病及高的血中嗜酸性球濃度 ($>250 \text{ cells}/\mu\text{L}$)，相較於低血中嗜酸性球濃度 ($<150 \text{ cells}/\mu\text{L}$) 的病人，會擁有明顯升高的痰液、氣管黏膜及支氣管肺泡沖洗液之嗜酸性球數量⁶⁰。此外，高血中嗜酸性球濃度病人之單位支氣管肺泡沖洗液，相較於低濃度的病人來說，前者表現出較多與氣道發炎和氣道重塑 (remodeling) 有關的生化指標⁶⁰。以上這些研究結果暗示血中嗜酸性球數可能是一個簡單、儘管數值容易波動的預測因子，可預測肺部中的嗜酸性球量。血液檢體比呼吸道檢體更容易取得，故臨床實務上，醫療人員會較喜歡使用血中嗜酸性球指數^{9, 42}。

相反地，在 Turato 和其研究團隊的分析卻發現，慢性阻塞性肺病病人肺組織切片中的嗜酸性球數和血中嗜酸性球數不具相關性⁶¹。有趣的是，這個作者也在文中表達，血中低嗜酸性球數量的慢性阻塞性肺病病人相較數量高的族群會有較差的預後，此一結果可歸因於嗜酸性球在宿主防禦機制上，具有正面調控的角色 (具有抵抗微生物感染的免疫反應)⁶²。

三、慢性阻塞性肺病嗜酸性球增多的持續性

在慢性阻塞性肺病病人的血液及痰液中，所偵測到升高的嗜酸性球濃度與嗜酸性球相關的致炎因子^{63, 64}，暗示嗜酸性球在這類病人中所引起的一系列發炎過程是非常活躍的。然而，證據顯示嗜酸性發炎可能不具有持續性。ECLIPSE 回溯性試驗發現，僅 37.4% 之慢性阻

塞性肺病病人具有持續性升高的血中嗜酸性球數量 ($\geq 2\%$ ，於第一、二、三年)，同時有 49% 之病人的數值為間歇性地升高⁸。在這個分析中，血中嗜酸性球數量會持續升高的族群其年紀較為年長，且較多的比例為男性，而相較其他族群有較少的抽煙者⁸。

在一個針對慢性阻塞性肺病病人為期八年的追蹤研究，與對照組作比較，在第六個月持續維持高嗜酸性球數量 ($\geq 340 \text{ cells}/\mu\text{L}$) 的病人佔 80% ，到第四年為 30% ，到第八年則降至 18% ⁶⁵。在整個追蹤期間，慢性阻塞性肺病病人之嗜酸性球數量的穩定性相較對照組而言，其統計上顯著較差；高嗜酸性球數量之病人相較低數量之病人，穩定性也明顯較差 (≥ 340 vs $<340 \text{ cells}/\mu\text{L}$)。作者推測慢性阻塞性肺病病人的嗜酸性球數量穩定度較低的原因，可能與疾病本身變化較大的穩定性 (急性發作) 或是藥物治療 (類固醇) 有關係，而這些因子並不會在對照組上見到⁶⁵。

在 AERIS (Acute Exacerbation and Respiratory Infections in COPD) 族群研究中，針對慢性阻塞性肺病嗜酸性發炎穩定性的次級分析發現，有 58% 的病人之血中嗜酸性球數量 $\geq 2\%$ ，並可維持穩定性超過一年，且可以預測急性發作時造成細菌感染的整體風險較低⁶⁶。此外，在 SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study) 研究中接受過支氣管鏡的次族群分析顯示，正在吸煙之慢性阻塞性肺病病人相較於曾吸煙的慢性阻塞性肺病、非慢性阻塞性肺病病人、或正在吸煙的非慢性阻塞性肺病病人來說，其支氣管肺泡沖洗液之嗜酸性球數量皆有顯著的升高⁶⁷。

慢性阻塞性肺病的嗜酸性發炎

一、與急性發作的關聯性

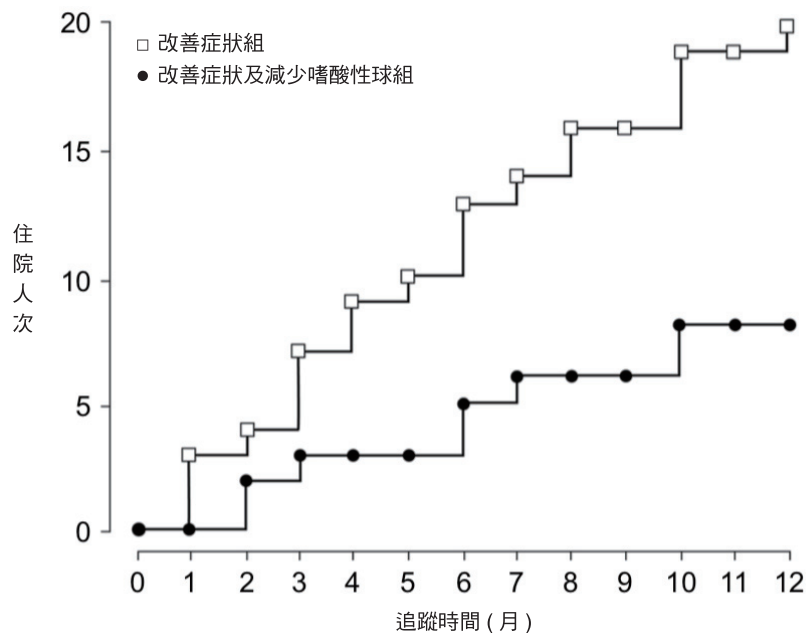
越來越多的證據支持高嗜酸性球濃度和慢性阻塞性肺病急性發作之間的關係^{3, 10, 37, 55, 68}。有些研究已經發現，急性發作時的嗜酸性球數量相較於穩定期間的數量還要高³，同時，其他研究也發現較高的嗜酸性球數量有較高的急性發作風險^{37, 55, 68}。在一個為期一年的觀察性

研究中，包含了 86 位病人、共經歷過 182 次急性發作，並將急性發作分成四種不同的族群：細菌性、病毒性、嗜酸性、非發炎性 (Pauci-inflammatory)¹⁰。整體來說，細菌性急性發作佔 55%，病毒性佔 29%，28% 的急性發作與痰液中嗜酸性球增多有關係 (非發炎性族群被定義為相關發炎指數無明顯變化)。這個研究中所設定的嗜酸性發炎相關之趨化因子包括痰液的 CCL17、CCL12、IL-5，及血漿的 CCL17、CXCL11、IL-5¹⁰。前文有提到，嗜酸性球遷徙到肺部是受到細胞激素 (特別是 IL-5) 和特定趨化因子 (例如 eotaxin 1 和 RANTES) 的影響，伴隨著 CRTH2 和 PGD2 的作用^{13, 23, 69} (圖一)。一旦進入到肺部，嗜酸性球所釋放的致炎介質，包括鹼性蛋白、細胞激素和細胞因子等，導致了持續性的發炎^{13, 15}，進而引起疾病的急性發作。病毒性和細菌性感染仍被發現是造成急性發作最常見的原因⁷⁰。

嗜酸性球數量在慢性阻塞性肺病穩定期和急性發作期之間有很大的起伏。Fujimoto 團隊

將健康非吸煙者、穩定慢性阻塞性肺病病人 (二至三年未急性發作) 和不穩定慢性阻塞性肺病病人 (追蹤期間發生大於一次急性發作) 的痰液分別進行檢驗。在不穩定慢性阻塞性肺病的病人當中，也分別檢驗了穩定期 (超過三個月穩定且無呼吸道感染症狀) 和急性發作期的痰液⁷¹。研究結果發現，相較健康非吸煙者族群，穩定與不穩定病人兩族群都有顯著增加的痰液嗜酸性球濃度。在不穩定病人的急性發作期，其痰液相較穩定期、穩定病人及健康非吸煙者群，擁有較高的嗜酸性球趨化因子的濃度⁷¹。在另外一個針對慢性阻塞性肺病急性發作病人的研究，發現那些具嗜酸性球增多者 ($\geq 2\%$ 或 ≥ 300 cells/ μ L)，相較於沒有嗜酸性球升高的病人，有明顯減少的住院天數 (5 日 vs 7 日) 以及較低的早期治療失敗率 (10.3% vs 27.4%)。然而，嗜酸性球增高的族群也有較高的機會發生疾病復發 (72% vs 42.2%)⁷²。

目前有關吸入性類固醇對於嗜酸性慢性阻塞性肺病病人的研究的確可支持嗜酸性球與急



改善症狀治療組的病人 (□; n= 11) 依照症狀的變化，接受短效乙二型交感神經刺激劑、長效抗膽鹼劑、長效乙二型交感神經刺激劑、茶鹼等，加上固定劑量的吸入性類固醇。改善症狀且減少嗜酸性球數量治療組的病人 (●; n= 12) 也依症狀接受了相同的治療藥物，然而他們接受了最低劑量的吸入性或口服類固醇以控制嗜酸性球數小於 3%，若嗜酸性球數大於 3%，則吸入性或口服類固醇將增加劑量⁷⁴。

圖二：Siva R. 團隊之臨床試驗分析，以線性圖比較慢性阻塞性肺病病人在接受「改善症狀治療組」與「改善症狀且減少嗜酸性球數量治療組」的住院次數分析結果。

性發作的關聯，然而，在許多研究結果之間仍有一些衝突。Chen 研究團隊在一個回溯性分析中發現，在 248 個慢性阻塞性肺病病人中，參與者皆接受了中或高劑量吸入性類固醇合併長效乙二型交感神經刺激劑的治療。分析中發現，在初始血中嗜酸性球數量 $\geq 3\%$ 的病人有較高的比例在納入試驗的前一年，即因急性發作而接受超過一次的住院治療 (27.1% vs 7.4%，相較於初始血中嗜酸性球數量 $< 3\%$ 的病人)⁷³。

一個針對 82 位慢性阻塞性肺病病人的觀察性研究中，Siva 及其團隊發現，治療病人的模式若是依據痰液中嗜酸性的數量以期減少嗜酸性呼吸道發炎 (以所選之嗜酸性球閾值為準去調整吸入性類固醇劑量)，同時也依據病人的症狀調整藥物，相較於只依據病人症狀的治療模式，有較高的機會減少嚴重的急性發作⁷⁴ (圖二)。相反地，Barnes 團隊的 ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) 研究中，針對中度至重度慢性阻塞性肺病接受吸入性類固醇的病人，發現在血中嗜酸性球數量 $< 2\%$ 的病人接受 fluticasone propionate 治療 (對照安慰劑)，相較於血中嗜酸性球數量 $\geq 2\%$ 的病人，會有較高的比例可以減少整體的急性發作率⁵⁶。這兩個迥異的研究結果，可能歸因於不同的研究方式：Siva 團隊的研究是依據痰液中嗜酸性球數量來調整抗發炎治療的劑量，而 Barnes 團隊則是用固定劑量的吸入性類固醇合併不定時的短效支氣管擴張劑治療。Kolsum 團隊近期的研究顯示出，在血中嗜酸性球濃度 > 250 cells/ μL 的二十位慢性阻塞性肺病病人，相較於血中嗜酸性球濃度 < 150 cells/ μL 的二十一位病人，擁有明顯不同的呼吸道發炎指標。雖然此研究參與的病人數較少，但研究內容亦提到，因慢性阻塞性肺病之發炎反應僅部分由嗜酸性球所趨動，而導致病人對於吸入性類固醇治療有不同的反應⁶⁰。

二、與肺炎的關聯性

目前一些研究已經檢驗了慢性阻塞性肺病病人血中嗜酸性球的數量對於肺炎發生率的影響^{52, 73}。Chen 和 Lin 團隊發現，慢性阻塞性

肺病病人若有較高的血中嗜酸性球數 ($\geq 3\%$)，相較於較低的嗜酸性球數 ($< 3\%$)，前者對吸入性類固醇合併長效型支氣管擴張劑的治療反應比較好 (可改善第一秒用力吐氣量、生活品質及每年急性發作率)；但不論是高或低的嗜酸性球濃度，接受吸入性類固醇合併長效型支氣管擴張劑的病人發生肺炎的機會並沒有顯著差別⁷³。一個更大型的回溯性研究結果指出，不論慢性阻塞性肺病病人的藥物治療是否包含吸入性類固醇，血中嗜酸性球數量 $\geq 2\%$ 的病人 (相較於 $< 2\%$ 的病人) 擁有略低的肺炎機會⁵²。此一作者推測，基於嗜酸性球可抗菌的免疫角色，嗜酸性球數量 $\geq 2\%$ 的病人可能擁有較好的能力在肺炎發生之前，去清除肺部的感染病原。另一個臨床試驗亦觀察出和這個想法一致的結果，慢性阻塞性肺病病人在急性發作期間，細菌感染和嗜酸性球數呈現反比的關係。這個觀察結果進一步告訴我們，高嗜酸性球數量下所具有的吸入性類固醇治療反應可能會受細菌數所影響，也就是感染性細菌越少，吸入性類固醇反應才會好⁶⁰。確實，在一個近期的臨床研究中，觀察中度且穩定的慢性阻塞性肺病的族群，其初始的血中或痰液嗜酸性球數量偏低 ($\leq 2\%$)、且接受了吸入性類固醇合併長效型支氣管擴張劑，被發現其擁有較高的細菌負荷量。然而，在初始嗜酸性球數量偏高、接受相同治療的病人中，以及，不論初始嗜酸性球數量高低而僅接受長效型支氣管擴張劑的病人中，皆沒有觀察到細菌負荷量增加的情況⁷⁵。

三、與肺功能的關聯性

嗜酸性球發炎和慢性阻塞性肺病病人肺功能下降的關聯性，其確實原因仍不明瞭³。一個針對中度到重度慢性阻塞性肺病病人的小型臨床試驗 (n= 10) 中發現，較低的第一秒用力吐氣容量 (FEV1) 與痰液中較高的嗜酸性球及嗜酸性陽離子蛋白 (eosinophil cationic protein) 之濃度相關，這暗示了呼吸道嗜酸性球增多和氣流阻塞的潛在相關性⁷⁶。在另一個類似的研究，慢性阻塞性肺病及慢性支氣管炎 (定義為 FEV1 預測值小於 80% 合併慢性支氣管炎症狀) 病人與

無症狀之吸煙者相比較，發現前兩者大型氣道上皮內被活化的嗜酸性球數佔所有浸潤的嗜酸性球數之比例有明顯升高⁷⁷。相關研究也發現，針對慢性阻塞性肺病併有肺氣腫的病人，相較於沒有肺氣腫的抽菸者，前者之支氣管肺泡沖洗液中也觀察到含有較高的嗜酸性發炎指標 (eosinophil cation protein and exotoxin 1)⁷⁸。

在一個針對慢性阻塞性肺病合併肺氣腫病人的 FORTE (Feasibility Of Retinoid for the Treatment of Emphysema) 研究，其次族群分析中發現，支氣管肺泡沖洗液及血液中較高的 eotaxin 1 濃度 (>50 pg/mL 及 >1300 pg/mL) 可以用來預測未來六個月的肺功能會急速下降 (FEV1 預測值下降大於 10%)⁷⁹。在哥本哈根一個較大型的慢性阻塞性肺病世代追蹤研究中 (n= 7,225) 發現，血中嗜酸性球數較高的個體 (≥ 340 cells/ μ L，與急性發作率升高有關的閾值) 與數值較低的個體相比較，被觀察到有些微下降的 FEV1 預測值³⁷。這些血中嗜酸性球數較高的族群特色包括了：大多數為男性、過去有重度吸煙史、容易在感冒中發生喘鳴、痰液分泌增加超過三個月³⁷。

吸入性類固醇治療可能對慢性阻塞性肺病病人的肺功能帶來不同的影響，取決於嗜酸性球濃度是否正常或升高。一個 ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe) 回溯性分析中發現，接受吸入性類固醇治療 (fluticasone propionate) 的 751 位中重度慢性阻塞性肺病病人與接受安慰劑治療的病人相比較，血中嗜酸性球濃度較高的族群 ($\geq 2\%$) 比濃度不高的族群 (<2%) 擁有明顯較低的機會發生 FEV1 惡化的現象 ($p= 0.003$)⁵⁶。這些結果顯示，擁有高嗜酸性球病人之肺功能針對吸入性類固醇的治療較有反應。

慢性阻塞性肺病的吸入性類固醇治療

一、嗜酸性球與肺炎病史的角色

近期吸入性類固醇對於慢性阻塞性肺病治療的角色有了新的發展，部分歸因於有研究證實了吸入性類固醇針對某些病人會增加肺炎的

風險⁸⁰⁻⁸⁵，再加上也有研究證實，使用長效型乙二型交感神經刺激劑合併長效型抗膽鹼劑 (LABA-LAMA) 治療針對減少急性發作的治療效果相較於吸入性類固醇合併長效型乙二型交感神經刺激劑的治療 (ICS-LABA) 還要顯著⁵⁷。許多研究結果傾向於越高的嗜酸性球濃度可能擁有較好的吸入性類固醇治療效果，縱使很多臨床研究並未明確定義出可引導治療的嗜酸性球閾值，但 2019 年慢性阻塞性肺病治療指引 (GOLD guideline) 已建議首選吸入性類固醇合併長效型乙二型交感神經刺激劑 (ICS-LABA) 來治療血中嗜酸性球數量大於 300 cells/ μ L 的急性發作病人，以及血中嗜酸性球數量大於 100 cells/ μ L、同時每年超過兩次中度急性發作或至少一次嚴重急性發作需要住院的病人¹。然而，如果病人發生肺炎、最初選擇用藥的適應症不恰當，或是治療反應不彰，則須考慮將吸入性類固醇降階使用或停用¹。

二、嗜酸性球對於吸入性類固醇治療的影響

許多研究已顯示，升高的嗜酸性球濃度可以用來預測慢性阻塞性肺病接受吸入性類固醇的治療反應^{9, 55, 56, 86}。在血中嗜酸性球數量 $\geq 2\%$ 的慢性阻塞性肺病病人中，相較於安慰劑⁸⁷ 或 Tiotropium⁸⁸ 的治療，ICS-LABA 治療可明顯減少急性發作的機會 ($p < 0.001$, TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists [TRISTAN] study; $p= 0.006$, Investigating New Standards for Prophylaxis In Reducing Exacerbations [INSPIRE] study)^{87, 88}。相反的，在相同的試驗中，血中嗜酸性球數量 <2% 的病人中，治療反應上則無顯著的差異。此外，在 WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management study) 回溯性研究中顯示，擁有高嗜酸性球數的病人在 LABA-LAMA-ICS 合併治療時，對於 ICS 的戒斷比較敏感，即在 ICS 停用之後會增加急性發作的機會⁵³。此研究分析了使用吸入性類固醇持續治療的病人與停用吸入性類固醇的病人，兩者間急性發作率的差別隨著血中嗜酸性球閾值的增加而升高，當閾值為 4%、5%、300

cells/ μL 和 400 cells/ μL 時，這類治療介入與次族群的交互作用會特別顯著。研究作者認為，血中嗜酸性球閾值為 $\geq 4\%$ 或 ≥ 300 cells/ μL 的病人，接受 LABA-LAMA-ICS 治療後中斷吸入性類固醇可能是有害的⁵³。

然而，在 FLAME 研究中，比較了 Indacaterol-Glycopyrronium (LABA-LAMA) 與 Fluticasone-Salmeterol (ICS-LABA) 對於慢性阻塞性肺病急性發作的療效，其結果發現 ICS 的治療效果與起始嗜酸性球的濃度並無關係⁵⁷。這個研究中發現在 LABA-LAMA 族群的年度急性發作率比 ICS-LABA 族群還要低，這樣的結果和起始嗜酸性球濃度高低並不相關 ($<2\%$ vs $\geq 2\%$)⁵⁷。而其次分析的結果也顯示，兩族群間急性發作率如此明顯的差異與較高的起始嗜酸性球閾值無關 ($\geq 3\%$, $\geq 5\%$, 或 ≥ 300 cells/ μL)⁸⁹。去探究經常性發作表現型 (一年內大約兩次中度或重度發作、或一年內大於一次重度發作需住院) 的病人，在高嗜酸性球水平下接受不同治療的成效差異，在臨床上是較有意義的。FLAME 研究針對嗜酸性球閾值的分析，其納入的是所有的急性發作、或是合併所有中度和重度發作的病人，因此治療差異並沒有顯現出來。若把兩種族群分開來分析，可能會有更有意義的結果。

2019 年慢性阻塞性肺病治療指引 (GOLD guideline) 中已清楚指示，臨床上被認定為急性發作的病人在接受治療時，可依照嗜酸性球的數量決定升階、降階或停用吸入性類固醇治療。原本接受 LABA-LAMA 的病人，建議在發作時升階成 LABA-LAMA-ICS 治療，若血中嗜酸性球 >100 cells/ μL ，增加了 ICS 可預期會有良好的治療反應，嗜酸性球越高則治療的反應會越好；若血中嗜酸性球 <100 cells/ μL ，則考慮加上 Roflumilast 或 Azithromycin。原本接受 LABA-LAMA-ICS 的病人發生急性發作時，可考慮加上 Roflumilast 或 Azithromycin；若病人發生肺炎等副作用、或是治療效果不彰，可考慮停用 ICS。然而，血中嗜酸性球數 ≥ 300 cells/ μL 的病人有很大的可能因 ICS 戒斷產生更頻繁的急性發作，這類病人需要密切地臨床追蹤¹。

針對嗜酸性發炎性慢性阻塞性肺病的新興治療

許多以嗜酸性球為標靶的藥物正蓬勃發展當中 (表二)^{54, 90-94}。如前文所提到的，IL-5 是主要調節嗜酸性球的細胞激素，它能促進嗜酸性球的分化、生存和活化^{17, 18}。以 IL-5 發炎機制為標靶、抑制嗜酸性球發炎的抗氣喘藥物如今已很成功，現在則進展到慢性阻塞性肺病的治療。

Mepolizumab 為一種人源化的單株抗體，以 IL-5 為目標去抑制嗜酸性球 IL-5 受器為起始的發炎路徑。Mepolizumab 於 2015 年受美國食品藥物署 (FDA) 獲准為嚴重氣喘和嗜酸性球發炎病人的輔助治療，其在氣喘病人的臨床效益包括了降低急性發作次數、緩解氣喘症狀、改善 FEV1 及降低口服類固醇的使用⁹⁵⁻⁹⁷。雖然在起始的試驗研究中，發現 Mepolizumab 僅降低了痰液中嗜酸性球數量，而並沒有顯著改善慢性阻塞性肺病的肺功能和急性發作次數⁹³。但是，後來的兩篇第三階試驗發現，嗜酸性表現型的慢性阻塞性肺病病人在接受治療後可改善急性發作次數⁹¹ (表二)。這兩篇第三階試驗所納入的個案，皆為慢性阻塞性肺病接受 ICS-LABA-LAMA 治療的病人發生了中度和重度的急性發作，兩篇的主要試驗終點皆為每年中度 (導致全身性類固醇或抗生素的投予) 或重度 (造成住院或死亡) 之急性發作機會。在 METREX 試驗⁹¹，參與者被分成嗜酸性表現型病人 (起始嗜酸性球數 ≥ 150 cells/ μL 、或數值在前一年的任何時期 ≥ 300 cells/ μL) 和非嗜酸性表現型病人 (起始嗜酸性球數 <150 cells/ μL 且前一年的任何時期皆無 ≥ 300 cells/ μL 之證據) 兩個族群。其結果顯示，嗜酸性表現型族群接受 Mepolizumab 100mg 治療相較於安慰劑治療組，其年度急性發作率明顯較低 (1.4 vs 1.7 per year, adjusted $p=0.04$)。而對整體族群而言，Mepolizumab 治療與安慰劑相比並沒有顯著的好處。在 METREO 試驗⁹¹，所有受試者皆為嗜酸性表現型的病人，治療群則分為 Mepolizumab 100mg 和 300mg 與安慰劑組做比較，結果發現

表二：近期針對慢性阻塞性肺病病人的嗜酸性球單株抗體標靶治療臨床試驗

藥物名稱 / 試驗名稱	藥物劑量 / 給藥頻率	研究設計 / 追蹤時間 / 個體數	試驗結果
Mepolizumab (anti-IL5)			
Dasgupta et al. NCT01463644 A pilot phase II	750 mg monthly IV	Single center, Randomized, double blind, placebo controlled; 24 weeks; 18 patients	Primary: Mepolizumab reduced sputum eosinophil counts from 11% to 0.5% at 6 months vs placebo 7% to 2%. ($p<0.05$) Blood eosinophils decreased from $0.7+0.5$ cells/ μL to $0.03+0.05$ cells/ μL . ($p<0.05$) Secondary: No significant difference in the lung function parameters, exacerbation rates, sputum markers of remodeling, health-related quality of life scores.
Pavord et al. NCT02105948 (METREX), Phase III Pavord et al. NCT02105961 (METREO), Phase III	100 mg SC Q4W; 300 mg SC Q4W	Multicenter Randomized, double blind, placebo controlled; 52 weeks; 1,510 patients	Primary: Significant reduction in the annual exacerbation rate vs placebo for patients with eosinophilic phenotype (patients with blood eosinophil counts 150 cells/ μL at screening or ≥ 300 cell/ μL within the previous (1.40 versus 1.71; $n=462$; $p=0.04$); difference was not significant in the overall population. Secondary: Significant reduction in time to first moderate/severe exacerbation in the eosinophilic population (192 versus 141 days; $p=0.04$); no statistically significant differences in any other endpoints between groups. Primary: Rate ratios for exacerbations were 0.80 ($p=0.07$) and 0.86 ($p=0.14$) versus placebo for 100mg and 300mg dosages of mepolizumab, respectively. Secondary: No statistical significance in any endpoints versus placebo in either group.
Benralizumab (anti-IL5R α receptor)			
Brightling et al. NCT01227278 Phase IIa	100 mg SC Q4W;	Single center randomized, double blind, placebo controlled; 56 weeks; 101 patients	Primary: Annualized rate of acute exacerbations of COPD: Benralizumab 0.95, placebo 0.92 (no significant difference). Secondary: Significant increase in pre-bronchodilator FEV1 versus placebo (0.13 L versus -0.06 L; $p=0.014$); no significant differences between groups in change from baseline for mean SGRQ-C, CRQ-SAS, BODE scores; no difference in treatment-emergent adverse events between treatment groups.
Criner et al. NCT02138916 (GALATHEA) Phase III Celli et al. NCT02155660 (TERRANOVA) Phase III	Undisclosed dosage	Multicenter Randomized, double blind, placebo controlled 56–60 weeks	Results are not yet released, preliminary data revealed no difference in primary outcome in decreasing exacerbations in patients with COPD.
Lebrikizumab anti-IL13			
NCT02546700 (VALETA) Phase II	125 mg SC Q4W;	Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled	Study completed, but results not yet available; absolute change from baseline in prebronchodilator FEV1 at week 12.
Tralokinumab anti-IL13			
		No documented studies in COPD	
Dupilumab anti-IL4			
		No documented studies in COPD	

縮寫說明：FEV¹，第一秒用力吐氣量；IV，靜脈給藥；Q4W，四週一次；Q8W，八週一次；SC，皮下給藥。

參考資料：1. Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1045-51⁹⁴.

2. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 335-49¹¹³.

族群間的年度急性發作率並沒有顯著差異 (1.19, 1.27, 1.49 per year; 與對照組之 p 值分別為 0.07, 0.14)。兩者研究顯示了嗜酸性球數量在慢性阻塞性肺病的治療上具關鍵角色，但仍需要更多研究去了解其治療上的機轉。在 2018 年 5 月，FDA 並沒有通過 Mepolizumab 對於慢性阻塞性肺病治療的申請，並表示治療效果的證據仍未足夠，而研究中可能納入了氣喘與慢性阻塞性肺病症候群 (asthma-COPD overlap syndrome) 的病人，或許導致了針對慢性阻塞性肺病的藥物療效被高估。因此，未來 Mepolizumab 的研究將納入這些觀點作調整⁹⁴。

Reslizumab 也是一個抗 IL-5 的人源化單株抗體⁹⁸，在 2016 年被 FDA 核准用於嗜酸性表現型的氣喘輔助治療，在第三階試驗中發現，針對嗜酸性氣喘 (嗜酸性球數 ≥ 400 cells/ μ L) 病人，可以降低急性發作並改善 FEV1⁹⁹。但至今仍未針對慢性阻塞性肺病治療做臨床試驗。

Benralizumab 為一個人源性、醣基結構改造後的單株抗體，以 IL-5 受體的 alpha 鏈為標靶¹⁰⁰。Benralizumab 可以結合並活化自然殺手細胞，啟動直接又快速的細胞毒殺作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)，造成嗜酸性球與嗜鹼性球的凋亡¹⁰¹。第三階研究試驗中，針對嚴重的嗜酸性氣喘 (血中嗜酸性球數 ≥ 300 cells/ μ L，或 ≥ 150 且 < 300 cells/ μ L)，可以有效降低急性發作¹⁰⁰、改善 FEV1^{100, 102}、緩解氣喘症狀^{100, 102} 及減少口服類固醇的使用¹⁰³。Benralizumab 是最早被提出針對慢性阻塞性肺病進行臨床試驗的 anti-IL5 藥物，在 Brightling 團隊的一個二階段雙盲隨機分配試驗中，納入了痰液中嗜酸性球濃度 $\geq 3\%$ 的慢性阻塞性肺病病人，發現 Benralizumab 治療雖然不能顯著地降低中度或重度的慢性阻塞性肺病急性發作，然而，在治療組分析中發現 FEV1 有明顯改善⁵⁴。此外，在研究的次族群分析中發現，起始血中嗜酸性球數 ≥ 200 cells/ μ L 的病人在接受治療後 (相較安慰劑組) 可降低 31% 的急性發作機會⁵⁴，且有明顯改善的 FEV1 ($p = 0.035$)⁵⁴。然而，在兩個第三階段雙盲隨機分配試驗中 (GALATHEA and TERRANOVA

研究)，納入了接受雙重 (dual therapy) 或三重 (triple therapy) 吸入劑治療仍發生經常性發作中、重度慢性阻塞性肺病病人，比較其嗜酸性球數 ≥ 220 cells/ μ L 與 < 220 cells/ μ L 兩個族群接受 Benralizumab 及安慰劑治療的急性發作機會。其中在 Benralizumab 10mg、30mg、100mg 治療群的結果，與對照組相比，皆無法達到有效降低急性發作率的成果⁹⁴ (表二)。

雖然 IL-13 對於嗜酸性球發炎的趨化角色不如 IL-5，但它也是調節嗜酸性球集結到肺部的主要細胞激素之一¹⁰⁴。針對抗 IL-13 的單株抗體如 Lebrikizumab 及 Tralokinumab，在氣喘病人中已有初步試驗結果¹⁰⁵⁻¹⁰⁷，而 Lebrikizumab 在慢性阻塞性肺病的臨床試驗也仍在進行中¹⁰⁸ (表二)。

同時拮抗 IL-4 和 IL-13 路徑的單株抗體，Dupilimab，也已經被證實可改善重度氣喘病人的肺功能及急性發作率，研究顯示嗜酸性球濃度越高的病人治療效益越好¹⁰⁹。基於生理機轉與藥理基礎，還有許多潛在可能針對嗜酸性慢性阻塞性肺病有療效的新興標靶藥物紛紛被發明，如 Dupilimab、CRTH2 拮抗劑 (例如 OC000459^{110, 111}、Fevipriprant¹¹²) 等，但仍尚未在慢性阻塞性肺病病人進行研究，需要後續更多的臨床試驗及謹慎樂觀的態度去等待結果。

結論

嗜酸性球在許多慢性阻塞性肺病病人的呼吸道中，具有調節發炎反應的重要角色。針對嗜酸性慢性阻塞性肺病之定義，至今可被廣泛接受的嗜酸性球閾值仍尚未被確立，但研究已顯示，升高的嗜酸性球數與肺功能的惡化及急性發作風險的增加有關，而受抑制的嗜酸性發炎也與較低的急性發作機會相關。慢性阻塞性肺病病人若被證實具有嗜酸性發炎，整體上對吸入性類固醇的治療會有較好的反應。血中升高的嗜酸性球數可能會是一個替代呼吸道嗜酸性球數、取得方便且利於評估吸入性類固醇療效的生化指標。針對嗜酸性球與其趨化因子的新興標靶治療，包括標靶 IL-5、IL-5 接受器、IL-4 及 IL-13 的單株抗體等，已在氣喘病病人中

經過充分的試驗與臨床應用，而部分的標靶藥物正針對慢性阻塞性肺病進行臨床試驗，且其將可能被證實具有顯著的療效，臨床醫師需以謹慎而樂觀的態度等待結果。

說明

感謝內科學誌給予本次綜論一個發表的機會，本文稿由第一作者搜集資料及撰寫，並經由責任作者指導修正，期間沒有接受任何營利單位資助或撰寫。本文稿並未同時投稿至其他刊物。

參考文獻

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Bethesda (MD): GOLD; 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019.
2. Kim V, Rogers TJ, Criner GJ. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 478-85.
3. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 39-47.
4. Cukic V, Lovre V, Dragisic D, et al. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Differences and Similarities. *Mater Sociomed* 2012; 24: 100-5.
5. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 112.
6. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1511-7.
7. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 964-71.
8. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014; 44: 1697-700.
9. 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. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435-42.
10. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662-71.
11. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 575-82.
12. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, et al. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* 2012; 120: 3882-90.
13. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 34-51.
14. Denburg JA. The origins of basophils and eosinophils in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S74-6.
15. Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol* 2014; 5: 570.
16. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 117-29.
17. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 709-50.
18. Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, et al. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 712-37.
19. Symon FA, Lawrence MB, Williamson ML, et al. Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. *J Immunol* 1996; 157: 1711-9.
20. Fukuda T, Fukushima Y, Numao T, et al. Role of interleukin-4 and vascular cell adhesion molecule-1 in selective eosinophil migration into the airways in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 84-94.
21. Patel KD. Eosinophil tethering to interleukin-4-activated endothelial cells requires both P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Blood* 1998; 92: 3904-11.
22. Woltmann G, McNulty CA, Dewson G, et al. Interleukin-13 induces PSGL-1/P-selectin-dependent adhesion of eosinophils, but not neutrophils, to human umbilical vein endothelial cells under flow. *Blood* 2000; 95: 3146-52.
23. Smit JJ, Lukacs NW. A closer look at chemokines and their role in asthmatic responses. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 277-88.
24. Motalithas K, Guillen C, Day C, et al. CRTH2 expression on T cells in asthma. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 34-40.
25. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001; 193: 255-61.
26. Moqbel R, Levi-Schaffer F, Kay AB. Cytokine generation by eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1183-8.
27. Navarro S, Aleu J, Jimenez M, et al. The cytotoxicity of eosinophil cationic protein/ribonuclease 3 on eukaryotic cell lines takes place through its aggregation on the cell membrane. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 324-37.
28. Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ, et al. Eosinophil- and eosinophil granule-mediated pneumocyte injury. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 595-604.
29. Frigas E, Motojima S, Gleich GJ. The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma. *Eur Respir J Suppl* 1991; 13: 123s-35s.

30. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol* 2013; 66: 129-55.
31. Redhu NS, Gounni AS. Function and mechanisms of TSLP/TSLPR complex in asthma and COPD. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 994-1005.
32. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, et al. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000; 15: 109-15.
33. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
34. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1699-705.
35. Winkel P, Statland BE, Saunders AM, et al. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 693-700.
36. Zacharski LR, Elveback LR, Kinman JW. Leukocyte counts in healthy adults. *Am J Clin Pathol* 1971; 56: 148-50.
37. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 965-74.
38. Chisale MR, Kumwenda P, Ngwira M, et al. A pilot study to determine the normal haematological indices for young Malawian adults in Blantyre, Malawi. *Malawi Med J* 2015; 27: 96-100.
39. Wang B, Yan L, Yao Z, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of Benralizumab in healthy volunteers and patients with asthma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6: 249-57.
40. Balbi B, Pignatti P, Corradi M, et al. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults. *Eur Respir J* 2007; 30: 769-81.
41. Davidson WJ, The S, Leigh R. Establishing a normal range for induced sputum cell counts in Western Canada. *Can Respir J* 2013; 20: 424-5.
42. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1495-504.
43. Roy K, Smith J, Kolsum U, et al. COPD phenotype description using principal components analysis. *Respir Res* 2009; 10: 41.
44. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48-55.
45. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 537-48.
46. Amini M, Bashirova D, Prins BP, et al. Eosinophil count is a common factor for complex metabolic and pulmonary traits and diseases: The LifeLines cohort study. *PLoS One* 2016; 11:e0168480.
47. Sennels HP, Jorgensen HL, Hansen AL, et al. Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71: 532-41.
48. Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for "eosinophilic asthma?". *J Asthma* 2012; 49: 807-10.
49. Basanta M, Ibrahim B, Dockry R, et al. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Res* 2012; 13: 72.
50. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 193-8.
51. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71: 118-25.
52. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 731-41.
53. 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. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390-8.
54. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Jr., et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891-901.
55. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 523-5.
56. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016; 47: 1374-82.
57. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34.
58. Eltboli O, Mistry V, Barker B, et al. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 667-70.
59. Hastie AT, Alexis NE, Doerschuk C, et al. Blood eosinophils poorly correlate with sputum eosinophils, and have few associations with spirometry, clinical and quantitated computed tomography measures compared to sputum eosinophils in the SPIROMICS Cohort. C97. COPD: EPIDEMIOLOGY,

- RISK FACTORS, AND BIOMARKERS. American Thoracic Society International Conference 2016; A6168-A68.
60. Kolsum U, Damera G, Pham TH, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1181-84.e7.
 61. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, et al. Blood eosinophilia neither reflects tissue eosinophils nor worsens clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1216-19.
 62. Ravin KA, Loy M. The Eosinophil in Infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50: 214-27.
 63. Moermans C, Bonnet C, Willems E, et al. Sputum cytokine levels in patients undergoing hematopoietic SCT and comparison with healthy subjects and COPD: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 1382-8.
 64. Moermans C, Heinen V, Nguyen M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokine* 2011; 56: 298-304.
 65. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1402-04.
 66. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur Respir J* 2017; 50.
 67. Martinez CH, Li SX, Hirzel AJ, et al. Alveolar eosinophilia in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease in the SPIROMICS cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 429-32.
 68. Price D, Rigazio A, Postma D, et al. Blood eosinophilia and the number of exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 4416.
 69. Conroy DM, Williams TJ. Eotaxin and the attraction of eosinophils to the asthmatic lung. *Respir Res* 2001; 2: 150-6.
 70. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114-21.
 71. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25: 640-6.
 72. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2017; 131: 118-24.
 73. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2341-48.
 74. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906-13.
 75. Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J* 2017; 50.
 76. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1486-92.
 77. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, et al. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 512-6.
 78. Miller M, Ramsdell J, Friedman PJ, et al. Computed tomographic scan-diagnosed chronic obstructive pulmonary disease-emphysema: eotaxin-1 is associated with bronchodilator response and extent of emphysema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1118-25.
 79. D'Armiento JM, Scharf SM, Roth MD, et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res* 2009; 10: 113.
 80. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346: f3306.
 81. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd010115.
 82. Morjaria JB, Rigby A, Morice AH. Inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia and COPD exacerbations in the UPLIFT Study. *Lung* 2017; 195: 281-88.
 83. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 118-22.
 84. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-36.
 85. Wang CY, Lai CC, Yang WC, et al. The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2775-83.
 86. Hinds DR, DiSantostefano RL, Le HV, et al. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis. *BMJ open*. 2016; 6: e010099.
 87. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
 88. Seemungal T, Stockley R, Calverley P, et al. Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations—the INSPIRE study methodology. *COPD* 2007; 4: 177-83.
 89. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1189-97.
 90. Mkorombindo T, Dransfield MT. Mepolizumab in the treatment of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1779-87.
 91. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for

- Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1613-29.
92. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, et al. Mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis: A randomized clinical trial. *Eur Respir J* 2016; 48: PA305.
 93. Dasgupta A, Kjarsgaard M, Capaldi D, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2017; 49.
 94. Narendra DK, Hanaia NA. Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1045-51.
 95. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
 96. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
 97. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-9.
 98. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125-32.
 99. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355-66.
 100. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.
 101. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1344-53.e2.
 102. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
 103. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
 104. Pope SM, Brandt EB, Mishra A, et al. IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 594-601.
 105. Corren J, Lemanske RF, Hanaia NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-98.
 106. Hanaia NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 781-96.
 107. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692-701.
 108. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, et al. Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther* 2017; 169: 57-77.
 109. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
 110. Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM, et al. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. *Allergy* 2014; 69: 1223-32.
 111. Singh D, Cadden P, Hunter M, et al. Inhibition of the asthmatic allergen challenge response by the CRTH2 antagonist OC000459. *Eur Respir J* 2013; 41: 46-52.
 112. Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 699-707.
 113. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 335-49.

The Eosinophilic Inflammation in COPD

Chung-Kuang Yao, and Ming-Wei Weng

*Division of Thoracic Medicine, Department of Internal Medicine,
Zuoying Branch of Kaohsiung Armed-Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a significant cause of domestic morbidity and mortality. Approximately a third of stable COPD patients have evidence of eosinophilic inflammation. Although the eosinophil threshold associated with clinical relevance in COPD patients is currently a subject to debate, eosinophil count holds potential as a biomarker to guide therapy. In particular, eosinophil count may be useful in assessing which patients may benefit from inhaled corticosteroid therapy, particularly regarding exacerbation prevention. In addition, several therapies targeting eosinophilic inflammation are available or in development, including monoclonal antibodies targeting the IL-5 ligand, the IL-5 receptor, IL-4, and IL-13. The goal of this review is to describe the biologic characteristics of eosinophils, their role in COPD during exacerbations and stable disease, and their use as biomarkers to aid treatment decisions. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 67-82)