

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210107.1043.002.html\(2021-01-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210107.1043.002.html(2021-01-09))

## 不同剂量茶碱联合吸入治疗对重度 COPD 的疗效研究\*

陈琳, 陈慧, 孙雪皎<sup>△</sup>, 袁焱, 刘琼霞

(广西壮族自治区柳州市人民医院呼吸内科 545006)

**[摘要]** **目的** 探讨不同剂量茶碱联合吸入治疗对重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效。**方法** 将 2018 年 7 月至 2019 年 5 月该院门诊就诊的 60 例重度稳定期 COPD 患者分为小剂量茶碱联合治疗组(20 例, 吸入沙美特罗替卡松 50/500  $\mu\text{g}$ +口服茶碱缓释片 0.1 g, 每日两次)、常规剂量茶碱联合治疗组(20 例, 吸入沙美特罗替卡松 50/500  $\mu\text{g}$ +口服茶碱缓释片 0.2 g, 每日两次)和沙美特罗替卡松组(20 例, 吸入沙美特罗替卡松 50/500  $\mu\text{g}$ )。比较治疗前及治疗后 1、3、6 个月外周血白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及肺功能、慢性阻塞性肺病自我评估测试(CAT)评分及药物不良反应发生情况。**结果** 各组治疗后 1、3、6 个月 IL-8、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前下降, 且治疗后 3、6 个月较治疗后 1 个月明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时, 小剂量茶碱联合治疗组和常规剂量茶碱联合治疗组较沙美特罗替卡松组降低更明显, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。小剂量茶碱联合治疗组和常规剂量茶碱联合治疗组治疗后 3、6 个月 MEF50% 及 MEF25% 预测值较治疗前升高, 且治疗后 6 个月较治疗后 1 个月明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1、3、6 个月各组 CAT 评分较治疗前降低, 且治疗后 6 个月较治疗后 1 个月明显降低( $P < 0.05$ )。各组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 小剂量茶碱联合吸入治疗对重度 COPD 可能有益。

**[关键词]** 茶碱; 肺疾病, 慢性阻塞性; 糖皮质激素类; 呼吸功能试验; 组蛋白脱乙酰基酶 2; 治疗结果

**[中图分类号]** R563.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0616-05

## Study on the effect of different doses of theophylline combined with salmeterol-fluticasone on severe COPD patients\*

CHEN Lin, CHEN Hui, SUN Xuejiao<sup>△</sup>, YUAN Yan, LIU Qiongxia

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the efficacy and safety of different doses of theophylline combined with salmeterol-fluticasone treatment for severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. **Methods** Recruited 60 patients with severe stable COPD from July 2018 to May 2019, and divided into the low dose theophylline combined treatment group ( $n=20$ , theophylline 0.1 g+Salmeterol-fluticasone 50/500  $\mu\text{g}$ , twice daily), the conventional dose theophylline combined treatment group ( $n=20$ , theophylline 0.2 g+Salmeterol-fluticasone 50/500  $\mu\text{g}$ , twice daily) and the salmeterol-fluticasone group ( $n=20$ , salmeterol-fluticasone 50/500  $\mu\text{g}$ , twice daily). The concentration of interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in peripheral blood, lung function, chronic obstructive pulmonary disease self-assessment test (CAT) score and the adverse effects before and after the treatment at 1 month, 3 months and 6 months were compared. **Results** The levels of IL-8 and TNF- $\alpha$  in each group decreased at 1, 3, and 6 months after treatment compared with those before treatment, while compared with 1 month after treatment, the levels at 3 and 6 months after treatment decreased more, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). At the same time, the low dose theophylline combined treatment group and the conventional dose theophylline combined treatment group had a more significant reduction than the salmeterol-fluticasone group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). MEF50% and MEF25% in the low dose theophylline combined treatment group and

\* 基金项目: 广西壮族自治区自筹经费课题(Z20180273); 广西壮族自治区柳州市科技计划项目(2018BJ10507)。 作者简介: 陈琳(1985—), 主治医师, 在读博士, 主要从事呼吸内科疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: jiao\_27@163.com。

the conventional dose theophylline combined treatment group increased at 3 and 6 months after treatment compared with before treatment, while compared with 1 month after treatment, the levels at 6 months after treatment increased more, the difference was statistical significant ( $P < 0.05$ ). CAT score of each group at 1, 3, and 6 months after treatment was lower than that before treatment, while compared with 1 month after treatment, the levels at 6 months after treatment decreased more ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Salmeterol-fluticasone combined with low-dose theophylline significantly improved the symptoms and general health of patients with stable COPD.

**[Key words]** theophylline; pulmonary disease, chronic obstructive; glucocorticoids; respiratory function tests; histone deacetylase 2; treatment outcome

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种由多种炎性因子、炎性介质参与的慢性气道炎性疾病<sup>[1]</sup>。全世界每年有超过 300 万人死于 COPD<sup>[2]</sup>,我国 40 岁及以上人群中 COPD 的患病率为 13.7%<sup>[3]</sup>。COPD 因其高发病率及病死率已成为一个严重的全球卫生问题。GOLD 2018 推荐长期应用吸入性激素(ICS)+长效支气管扩张剂(LABA)治疗重度 COPD<sup>[4]</sup>,但部分患者存在糖皮质激素抵抗,且肺功能较差、病情较重者糖皮质激素抵抗程度更高<sup>[5-6]</sup>。低剂量茶碱可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K) $\delta$  恢复组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)活性而逆转糖皮质激素抵抗并增强其抗炎效果<sup>[5-7]</sup>。因此,给重度稳定期 COPD 患者常规吸入 ICS+LABA 并加入不同剂量茶碱,以了解添加茶碱能否降低炎症标志物、改善肺功能及临床症状,不同剂量茶碱疗效、不良反应有无差异,以期寻找更好的治疗重度稳定期 COPD 方案,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2019 年 5 月本院门诊就诊的 60 例重度稳定期 COPD 患者为研究对象。纳入标准:符合中华医学会呼吸分会 COPD 学组颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年修订版)诊断标准,(1)大于或等于 40 岁;(2)既往或现有 10 年以上吸烟史( $\geq 10$  包/年);(3)吸入支气管扩张剂后 1 s 用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC) $< 70\%$ ,支气管扩张试验阴性;(4)FEV1 $> 30\% \sim < 50\%$  预测值(GOLD3 级);(5)近 1 个月内无急性加重。排除标准:(1)其他呼吸系统疾病、心力衰竭、肿瘤、其他炎性疾病;(2)近 1 个月内使用茶碱、糖皮质激素、大环内酯类等抗炎药物;(3)不能耐受研究药物或依从性差、病情变化需更改治疗方案者。按照随机数字表法分为小剂量茶碱联合治疗组、常规剂量茶碱联合治疗组和沙美特罗替卡松组。小剂量茶碱联合治疗组每日两次吸入沙美特罗替卡松 50/500  $\mu\text{g}$ +口服茶碱缓释片 0.1 g,常规剂量茶碱联合治疗组每日两次吸入沙美特罗替卡松 50/500  $\mu\text{g}$ +口服茶碱缓释片 0.2 g 和

沙美特罗替卡松组只吸入沙美特罗替卡松 50/500  $\mu\text{g}$ 。本研究通过伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 药物及试剂

(1)茶碱缓释片(广州迈特兴华制药有限公司,0.1 克/片);(2)沙美特罗替卡松吸入剂[葛兰素史克(中国)投资有限公司,50/500  $\mu\text{g}$ ];(3)白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) ELISA 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

#### 1.2.2 监测指标

治疗前及治疗后 1、3、6 个月就诊并记录:(1)患者临床状况,包括 BMI、吸烟状况、用药情况、依从性及不良反应;(2)临床症状使用慢性阻塞性肺病自我评估测试(CAT)评分评估。病情恶化的定义是呼吸系统症状变化,需要抗生素和(或)全身糖皮质激素治疗,或需要住院治疗。随访期间出现病情恶化即退出研究,患者也可随时要求退出。研究人员观察到或患者报告的研究期间发生的所有不良事件,无论是否归因于研究药物,均记录在案;(3)评估肺功能;(4)每次返院复诊时 ELISA 检测血清 IL-8、TNF- $\alpha$  水平。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前各组一般情况比较

治疗前各组年龄、性别、BMI、吸烟情况、IL-8、TNF- $\alpha$  水平、肺功能、CAT 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 各组炎症因子、肺功能及 CAT 评分比较

各组治疗后 1、3、6 个月 IL-8、TNF- $\alpha$  水平均较治疗前下降,且治疗后 3、6 个月较治疗后 1 个月明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,小剂量茶碱联合治疗组和常规剂量茶碱联合治疗组较沙美特罗

替卡松组降低更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。小剂量茶碱联合治疗组和常规剂量茶碱联合治疗组治疗后 3、6 个月 MEF50% 及 MEF25% 预测值较治疗前升高,且治疗后 6 个月较治疗后 1 个月明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 1、3、6 个月各组 CAT 评分较治疗前降低,且治疗后 6 个月较治疗后 1 个月明显降低( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 各组不良反应发生情况比较

小剂量茶碱联合治疗组发生不良反应 1 例(5.0%),表现为心悸;常规剂量茶碱联合治疗组发生不良反应 2 例(10.0%),表现为恶心(1 例)和窦性心动过速(1 例);沙美特罗替卡松吸入治疗组发生不良反应 1 例(5.0%),表现为口腔黏膜白色念珠菌感染。各组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 治疗前各组一般情况比较( $n=20$ )

项目	小剂量茶碱联合治疗组	常规剂量茶碱联合治疗组	沙美特罗替卡松组
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	67.82 ± 9.34	68.07 ± 8.01	67.97 ± 8.56
男/女( $n/n$ )	2/18	1/19	2/18
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	20.71 ± 4.32	19.93 ± 2.57	21.13 ± 2.98
吸烟情况			
戒烟 1 年以上[ $n$ (%)]	14(70.00)	15(75.00)	15(75.00)
吸烟量( $\bar{x} \pm s$ , 包/年)	320.82 ± 29.63	310.22 ± 33.65	317.00 ± 32.36
炎性指标( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)			
IL-8	116.92 ± 16.56	118.73 ± 12.56	115.98 ± 17.01
TNF- $\alpha$	43.39 ± 13.34	42.96 ± 11.47	43.07 ± 10.31
肺功能( $\bar{x} \pm s$ )			
FEV1(L)	1.27 ± 0.34	1.26 ± 0.53	1.26 ± 0.38
FEV1% 预测值	42.66 ± 5.17	42.49 ± 5.21	42.51 ± 3.21
FEV1/FVC	45.66 ± 10.63	46.01 ± 8.62	45.49 ± 7.35
MEF75% 预测值	21.90 ± 10.21	22.02 ± 14.53	22.15 ± 11.28
MEF50% 预测值	19.17 ± 11.58	20.04 ± 9.87	19.53 ± 10.22
MEF25% 预测值	17.35 ± 10.23	17.56 ± 12.24	17.37 ± 11.40
CAT 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	20.82 ± 6.72	20.97 ± 6.64	19.54 ± 7.61

表 2 各组炎性因子、肺功能及 CAT 评分比较( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-8(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	FEV1(L)	FEV1% 预测值
小剂量茶碱联合治疗组				
治疗前	116.92 ± 16.56	43.39 ± 13.34	1.27 ± 0.34	42.66 ± 5.17
治疗后 1 个月	90.31 ± 8.44 <sup>ac</sup>	32.27 ± 10.71 <sup>ac</sup>	1.32 ± 0.21	43.13 ± 4.01
治疗后 3 个月	68.92 ± 14.37 <sup>abc</sup>	23.54 ± 9.64 <sup>abc</sup>	1.33 ± 0.17	44.17 ± 2.98
治疗后 6 个月	62.78 ± 15.21 <sup>abc</sup>	20.61 ± 10.83 <sup>abc</sup>	1.33 ± 0.29	43.92 ± 5.12
常规剂量茶碱联合治疗组				
治疗前	118.73 ± 12.56	42.96 ± 11.47	1.26 ± 0.53	42.49 ± 5.21
治疗后 1 个月	92.44 ± 11.29 <sup>ac</sup>	32.68 ± 12.11 <sup>ac</sup>	1.31 ± 0.13	43.00 ± 3.14
治疗后 3 个月	70.09 ± 8.84 <sup>abc</sup>	22.72 ± 10.03 <sup>abc</sup>	1.32 ± 0.26	43.50 ± 2.03
治疗后 6 个月	68.81 ± 13.72 <sup>abc</sup>	21.33 ± 9.47 <sup>abc</sup>	1.33 ± 0.41	43.87 ± 3.00
沙美特罗替卡松组				
治疗前	115.98 ± 17.01	43.07 ± 10.31	1.26 ± 0.38	42.51 ± 3.21
治疗后 1 个月	103.82 ± 14.74 <sup>a</sup>	37.14 ± 5.73 <sup>a</sup>	1.30 ± 0.30	43.10 ± 2.16
治疗后 3 个月	83.96 ± 15.87 <sup>ab</sup>	29.51 ± 11.80 <sup>ab</sup>	1.31 ± 0.12	43.17 ± 1.96
治疗后 6 个月	79.98 ± 12.64 <sup>ab</sup>	28.18 ± 12.07 <sup>ab</sup>	1.30 ± 0.23	43.64 ± 2.43

续表 2 各组炎症因子、肺功能及 CAT 评分比较 ( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	FEV1/FVC	MEF75%预测值	MEF50%预测值	MEF25%预测值	CAT 评分(分)
小剂量茶碱联合治疗组					
治疗前	45.66±10.63	21.90±10.21	19.17±11.58	17.35±10.23	20.82±6.72
治疗后 1 个月	46.66±8.17	22.07±9.89	20.23±10.22	18.31±8.34	15.38±3.01 <sup>a</sup>
治疗后 3 个月	47.03±6.39	22.25±7.37	23.11±14.98 <sup>a</sup>	22.02±15.53 <sup>a</sup>	12.95±2.87 <sup>a</sup>
治疗后 6 个月	47.11±3.55	23.19±8.34	24.27±7.22 <sup>ab</sup>	24.70±14.27 <sup>ab</sup>	9.39±2.43 <sup>ab</sup>
常规剂量茶碱联合治疗组					
治疗前	46.01±8.62	22.02±14.53	20.04±9.87	17.56±12.24	20.97±6.64
治疗后 1 个月	46.64±6.57	22.11±10.03	21.87±11.23	19.01±9.07	14.82±4.53 <sup>a</sup>
治疗后 3 个月	47.02±8.03	22.57±7.97	24.73±15.87 <sup>a</sup>	21.56±16.00 <sup>a</sup>	12.03±4.34 <sup>a</sup>
治疗后 6 个月	46.96±7.84	23.24±11.67	25.01±8.17 <sup>ab</sup>	23.77±8.99 <sup>ab</sup>	9.27±5.36 <sup>ab</sup>
沙美特罗替卡松组					
治疗前	45.49±7.35	22.15±11.28	19.53±10.22	17.37±11.40	19.54±7.61
治疗后 1 个月	45.99±5.32	22.59±12.01	19.94±11.07	17.77±10.05	15.79±3.49 <sup>a</sup>
治疗后 3 个月	45.84±7.90	22.77±9.82	20.28±9.92	18.06±9.93	13.01±3.11 <sup>a</sup>
治疗后 6 个月	46.23±4.91	23.10±8.87	21.06±8.95	18.94±12.01	10.34±5.22 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗 1 个月比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与同时沙美特罗替卡松组比较。

### 3 讨 论

2018 年 GOLD 指南<sup>[4]</sup> 建议重度稳定期 COPD 联合 ICS+LABA, 以降低恶化率、改善症状。虽然糖皮质激素是有效的抗炎药物, 但目前研究认为 COPD 因 HDAC2 功能受吸烟和氧化应激的损害, 对糖皮质激素反应明显降低<sup>[5-7]</sup>, 即使加大 ICS 剂量或使用全身糖皮质激素, 亦不能完全抑制气道炎症, 症状仍持续恶化。

茶碱作为支气管扩张剂的血浆浓度为 10~20 mg/L<sup>[7]</sup>, 同时伴随较多不良反应。随不良反应小的支气管扩张剂的出现及广泛使用, 茶碱使用逐渐减少。然而, 最近研究发现低剂量茶碱(血浆浓度 1~5 mg/L)有抗炎作用<sup>[7]</sup>, 能逆转上皮细胞、巨噬细胞的糖皮质激素抵抗并协同增强其抗炎作用<sup>[5,7]</sup>。低剂量茶碱的抗炎作用引起了较多的关注<sup>[7-12]</sup>, 部分研究发现其能提高 COPD 患者的肺功能、改善小气道功能及生活质量, 减少恶化率和住院率<sup>[7-9]</sup>。但另一些研究却发现, 茶碱非但不能降低 COPD 炎症因子及恶化次数<sup>[10-11]</sup>, 反而明显增加了整体恶化、加重的风险<sup>[11-12]</sup>。

虽然目前国内外已经有较多评价茶碱临床作用的研究, 但这些研究均使用相同剂量的茶碱, 未对茶碱进行不同剂量间效应的比较, 且大部分仅单独对比临床结果或炎症指标, 未结合肺功能、临床症状等进行全面研究。因此, 本研究将重度稳定期 COPD 患者分为不同剂量茶碱联合治疗组、单独沙美特罗替卡松组, 通过治疗前后炎症因子(IL-8 及 TNF- $\alpha$ , 其水平在 COPD 患者中明显增高, 且与 COPD 严重程度呈正相关)<sup>[13]</sup>、肺功能、CAT 评分等以进一步评价茶碱联合

治疗对患者全身炎症、肺功能、生活质量的影响, 并比较不同剂量茶碱疗效有无差异。本研究结果表明: 联合治疗组治疗后炎症因子较治疗前明显下降, FEV1%预测值无明显变化, 但 MEF50%及 MEF25%预测值明显升高, CAT 评分降低, 且小剂量茶碱联合治疗组与常规剂量茶碱联合治疗组之间疗效无明显差异, 但均较沙美特罗替卡松组疗效更明显。由此说明, 沙美特罗替卡松联合茶碱能明显减轻 COPD 患者的全身炎症反应、改善小气道功能、并提高患者生活质量, 且小剂量与常规剂量茶碱的作用相同, 不良反应小。

COSÍO 等<sup>[10]</sup>对重度 COPD 患者口服茶碱[血浆浓度(3.96±0.35) mg/L] 治疗后发现茶碱有导致 COPD 急性加重的趋势, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。DEVEREUX 等<sup>[11]</sup>根据吸烟、体重给予 COPD 患者不同剂量茶碱治疗(保持血浆浓度 1~5 mg/L), 发现低剂量茶碱不能减少 COPD 恶化次数。但该研究纳入的患者 FEV1 平均为 51.7%预测值, 提示大部分为轻中度患者, 笔者在对 COPD 进行亚组分析后进一步发现, 低剂量茶碱确实减少了严重 COPD 患者需要住院治疗的风险, 且在经常住院的 COPD 患者中更明显, 但因重度 COPD 患者数量较少, 可能存在偏差。WILAIRAT 等<sup>[12]</sup>认为茶碱增加了整体恶化的风险。本研究选取稳定期 COPD 患者为研究对象, 因此未对症状恶化及急性加重风险、住院风险等进行评估, 也未对不同程度的 COPD 患者的疗效进行评估。因此, 茶碱作为辅助治疗 COPD 的临床疗效, 仍需大样本量、更详细分组及更长时间的随访研究。

COPD 除累及肺、心等重要脏器外,还存在骨骼肌萎缩及功能障碍,严重损害了患者的运动能力、降低了生活质量,且是 COPD 死亡率的独立预测因子,而炎症的增加与骨骼肌萎缩和功能障碍有关<sup>[14-15]</sup>。还有研究表明茶碱(体内 13 mg/kg,体外  $10^{-6}$  mol/L)可通过上调 HDAC2、降低核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)而降低骨骼肌局部 IL-8、TNF- $\alpha$  水平,从而发挥局部抗炎作用<sup>[14]</sup>。茶碱还可增加主要吸气呼吸肌的收缩力<sup>[7,15]</sup>。因此,茶碱在一定程度上还可通过提高呼吸肌动力、改善骨骼肌功能,而提高患者生活质量。

综上所述,联合治疗能够明显减轻重度稳定期 COPD 患者的全身炎症、改善小气道功能、提高生活质量,且小剂量与常规剂量茶碱的作用相同,不良反应小,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] RABE K F, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940.
- [3] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [4] MIRZA S, CLAY R D, KOSLOW M A, et al. COPD guidelines: a review of the 2018 GOLD report [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1488-1502.
- [5] SUN X J, LI Z H, ZHANG Y, et al. Theophylline and dexamethasone in combination reduce inflammation and prevent the decrease in HDAC2 expression seen in monocytes exposed to cigarette smoke extract [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(5): 3425-3431.
- [6] BHATT S P, ANDERSON J A, BROOK R D, et al. Cigarette smoking and response to inhaled corticosteroids in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(1): 1701393.
- [7] BARNES P J. Theophylline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(8): 901-906.
- [8] XIONG X F, FAN L L, WU H X, et al. Effects of tiotropium combined with theophylline on stable COPD patients of group B, D and its impact on small airway function: a randomized controlled trial [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(12): 2201-2213.
- [9] SUBRAMANIAN, RAGULAN, JINDAL A, et al. The study of efficacy, tolerability and safety of theophylline given along with formoterol plus budesonide in COPD [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(2): OC10-13.
- [10] COSÍO B G, SHAFIEK H, IGLESIAS A, et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial [J]. *Chest*, 2016, 150(1): 123-130.
- [11] DEVEREUX G, COTTON S, FIELDING S, et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(15): 1548-1559.
- [12] WILAIRAT P, KENGKLA K, THAYAWIW AT C, et al. Clinical outcomes of theophylline use as add-on therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis [J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 1479973118815694.
- [13] HUANG A X, LU L W, LIU W J, et al. Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$  levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2800-2808.
- [14] BIN Y, XIAO Y, HUANG D, et al. Theophylline inhibits cigarette smoke-induced inflammation in skeletal muscle by upregulating HDAC2 expression and decreasing NF- $\kappa$ B activation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L197-L205.
- [15] SUNEY JAGERS J V, JI M, ROTHWELL B, et al. Aminophylline increases parasternal muscle action in awake canines [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 1-7.