

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.11.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240506.1355.004\(2024-05-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240506.1355.004(2024-05-06))

茶碱类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的作用研究*

韩先凤,张俊鸿,李志芮,熊 玮[△]

(陆军军医大学第一附属医院老年医学与特勤医学科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨茶碱类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)中的作用。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2022 年 9 月该院收治的 401 例 AECOPD 患者的临床资料,根据是否使用茶碱类药物分为药物组($n=308$)和对照组($n=93$)。对照组予以常规治疗,药物组在常规治疗基础上加用茶碱类药物。比较两组患者住院时间、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血常规[WBC、中性粒细胞、血红蛋白、血细胞比容(HCT)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞]变化情况,对有差异的参数进行亚组分析,观察不同种类茶碱的影响。**结果** 治疗前,药物组和对照组的基线资料,氨茶碱组与多索茶碱组嗜碱性粒细胞比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,药物组与对照组 PCT、CRP、WBC、中性粒细胞、血红蛋白、HCT、PLR、NLR、嗜酸性粒细胞比较差异无统计学意义($P>0.05$);药物组住院时间较对照组短,嗜碱性粒细胞较对照组少,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,药物组亚组中氨茶碱组住院时间与多索茶碱组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但嗜碱性粒细胞较多索茶碱组少,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 茶碱类药物可明显缩短 AECOPD 患者的住院时间,减少嗜碱性粒细胞,氨茶碱与多索茶碱在缩短住院时间方面无明显差异,但氨茶碱对嗜碱性粒细胞的作用明显强于多索茶碱。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;茶碱;住院时间;血常规

[中图法分类号] R563.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)11-1621-05

Research on role of theophylline drugs in acute exacerbation stage of chronic obstructive pulmonary disease*

HAN Xianfeng, ZHANG Junhong, LI Zhirui, XIONG Wei[△]

(Department of Geriatrics and Special Service Medicine, First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of theophylline drugs in acute exacerbation stage of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** The clinical data of 401 patients with AECOPD admitted and treated in this hospital from January 2016 to September 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the drug group ($n=308$) and control group ($n=93$) according to whether or not using theophylline drugs. The control group was given the conventional treatment, and the drug group was given theophylline drugs on the basis of conventional treatment. The hospitalization duration, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), blood routine [WBC, neutrophil, hemoglobin, hematocrit (HCT), platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), eosinophils, basophil] changes were compared between the two groups, and the parameters with differences conducted the subgroup analysis to observe the effect of different types of theophylline. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference in the baseline data between the drug group and the control group, and the number of basophils between the aminophylline group and doxophylline group ($P>0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference in PCT, CRP, WBC, neutrophil, hemoglobin, HCT, PLR, NLR and eosinophil between the drug group and control group ($P>0.05$). The length of hospital stay in the drug group was shorter than that of the control group, and the basophils count was less than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, there was no statistically significant difference in the hospitalization duration in the aminophylline group and doxophylline group in the drug group subgroups ($P>0.05$), but

the basophils count was higher than that of the doxofylline group ($P < 0.05$). **Conclusion** Theophylline drugs could significantly shorten the hospitalization duration and reduce the basophils in the patients with AECOPD. There is no significant difference in shortening the hospitalization duration between aminophylline and doxophylline, but aminophylline's effect on basophils is significantly stronger than that of doxophylline.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; theophylline; hospitalization duration; blood routine

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球发病率及病死率最高的疾病之一,其死亡原因位于第三位,对人类的健康、家庭及社会经济都有巨大威胁^[1]。随着经济的发展、吸烟率的升高、人口老龄化的加剧, COPD 的患病率会进一步上升,其所产生的影响也日益显著。茶碱类药物作为支气管扩张剂在我国各级医院广泛应用,得到临床呼吸科医师的认可,但在慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)指南中却并未被推荐^[1]。因此,本文探讨茶碱类药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)中的作用,以期为临床使用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月至 2022 年 9 月本院收治的 401 例 AECOPD 患者的临床资料。根据是否使用茶碱类药物分为药物组($n = 308$)及对照组($n = 93$),药物组按使用茶碱类药物种类不同进行亚组分析。纳入标准:(1)经诊断入院符合 AECOPD 诊断标准^[1];(2)病历系统中有治疗前或/和治疗后血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等相关辅助检查资料;(3)治疗后好转出院。排除标准:(1)严重心律失常或心功能异常;(2)明显肝肾功能异常;(3)因其他原因停止使用茶碱类药物;(4)辅助检查及相关病程资料严重缺失。本研究经本院伦理委员会批准[(B)KY2021097]。

1.2 方法

两组患者结合实际病情进行吸氧、雾化、祛痰、止咳、抗感染、激素等常规治疗,药物组在常规治疗基础

上加用茶碱类药物(氨茶碱静脉滴注 0.25 g 每日 1 次/每日 2 次;多索茶碱静脉滴注 0.1 g 每日 1 次/每日 2 次,0.2 g 每日 1 次/每日 2 次,0.3 g 每日 1 次;茶碱缓释胶囊口服 0.1 g 每日 2 次,茶碱缓释片口服 0.2 g 每日 2 次;二羟丙茶碱静脉滴注 0.25 g/0.5 g 每日 1 次)。两组均持续治疗至好转出院。

1.3 观察指标

比较药物组和对照组患者住院时间、CRP、PCT、血常规[WBC、中性粒细胞、血红蛋白、血细胞比容(hematocrit, HCT)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil count to lymphocyte ratio, NLR)、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞]变化情况。对有差异的指标进行亚组分析,观察不同种类茶碱的影响。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

治疗前,药物组和对照组性别、年龄、激素使用情况、CRP、PCT、血常规比较差异无统计学意义($P > 0.05$),其中部分病例 CRP、PCT、血常规资料缺失,见表 1。药物组中采用氨茶碱 78 例,多索茶碱 172 例,氨茶碱+多索茶碱 11 例,二羟丙茶碱 34 例,茶碱缓释片/胶囊 13 例;氨茶碱组 $[0.02(0.01, 0.04) \times 10^9/L]$ 与多索茶碱组 $[0.03(0.01, 0.04) \times 10^9/L]$ 嗜碱性粒细胞比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般临床资料

项目	药物组($n = 308$)	对照组($n = 93$)	Z/t/ χ^2	P
性别[n(%)]			0.091	0.787
男	230(74.68)	68(73.12)		
女	78(25.32)	25(26.88)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	73.69 \pm 9.52	73.25 \pm 11.42	0.367	0.714
激素使用情况[n(%)]			2.058	0.198
是	40(12.99)	7(7.53)		

续表 1 两组一般临床资料

项目	药物组(n=308)	对照组(n=93)	Z/t/ χ^2	P
否	268(87.01)	86(92.47)		
PCT[M(Q ₁ ,Q ₃),ng/mL]	0.10(0.05,0.41)	0.09(0.05,0.26)	-0.716	0.474
CRP[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/L]	26.84(7.50,102.48)	30.27(13.05,74.80)	-0.615	0.539
WBC[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	7.82(5.92,10.43)	8.46(6.84,12.11)	-1.907	0.057
嗜碱性粒细胞[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	0.02(0.01,0.03)	0.02(0.01,0.03)	-1.116	0.265
嗜酸性粒细胞[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	0.07(0.02,0.17)	0.07(0.02,0.17)	-0.076	0.939
中性粒细胞[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	5.61(4.13,8.27)	6.62(4.65,9.62)	-1.840	0.066
NLR[M(Q ₁ ,Q ₃)]	5.31(3.16,9.84)	6.17(3.72,10.66)	-1.403	0.161
PLR[M(Q ₁ ,Q ₃)]	175.79(119.12,262.32)	191.86(142.15,333.76)	-1.913	0.056
HCT($\bar{x}\pm s$,%)	40.16 \pm 7.19	40.14 \pm 6.40	0.032	0.975
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	130.50 \pm 23.92	130.89 \pm 20.96	-0.138	0.890

2.2 住院时间、PCT、CRP 及血常规变化情况

治疗后,药物组与对照组 PCT、CRP、WBC、中性粒细胞、血红蛋白、HCT、PLR、NLR、嗜酸性粒细胞比较差异无统计学意义($P>0.05$);药物组住院时间[11(8,14)d]较对照组[12(10,17)d]短,嗜碱性粒细胞[0.02(0.01,0.04) $\times 10^9/L$]较对照组[0.03(0.02,

0.04) $\times 10^9/L$]少,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。药物组亚组中氨茶碱组住院时间[11.00(8.00,13.25)d]与多索茶碱组[11.00(8.00,14.00)d]比较差异无统计学意义($P>0.05$),但嗜碱性粒细胞[0(0,0.01) $\times 10^9/L$]较多索茶碱组[0.03(0.02,0.05) $\times 10^9/L$]少,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组住院时间、PCT、CRP 及血常规变化情况

项目	药物组(n=308)	对照组(n=93)	Z/t	P
住院时间[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	11(8,14)	12(10,17)	-3.525	<0.001
PCT[M(Q ₁ ,Q ₃),ng/mL]	0.07(0.04,0.16)	0.06(0.04,0.32)	-0.172	0.864
CRP[M(Q ₁ ,Q ₃),mg/L]	15.70(4.05,43.23)	24.50(3.80,54.00)	-0.742	0.458
WBC[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	6.52(5.09,8.35)	6.33(5.04,8.37)	-0.427	0.669
嗜碱性粒细胞[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	0.02(0.01,0.04)	0.03(0.02,0.04)	-3.073	0.002
嗜酸性粒细胞[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	0.15(0.06,0.23)	0.15(0.06,0.23)	-0.949	0.343
中性粒细胞[M(Q ₁ ,Q ₃), $\times 10^9/L$]	4.35(3.27,6.03)	4.21(3.12,6.10)	-0.362	0.717
NLR[M(Q ₁ ,Q ₃)]	3.90(2.46,5.80)	3.65(2.52,6.72)	-0.022	0.983
PLR[M(Q ₁ ,Q ₃)]	169.86(112.26,239.59)	172.69(119.22,267.19)	-1.117	0.264
HCT($\bar{x}\pm s$,%)	36.84 \pm 6.70	37.75 \pm 5.56	-1.167	0.244
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	119.22 \pm 21.45	121.71 \pm 17.51	-1.003	0.317

3 讨 论

茶碱类药物作为一类廉价的支气管扩张剂具有兴奋中枢神经、增强心肌收缩力、轻度利尿的作用,因此在 COPD 的治疗中占据重要地位,但在 GOLD 指南中却并未被推荐^[1]。本研究通过分析使用茶碱类药物对住院时间、CRP、PCT 及血常规的影响,探讨茶碱类药物对 AECOPD 的作用。

本研究发现,药物组住院时间较对照组明显缩短,表明茶碱类药物可明显缩短 AECOPD 患者的住院时间,与文献[2-3]研究结果一致。在进一步的亚组分析中,因氨茶碱+多索茶碱组、二羟丙茶碱组、茶碱

缓释片/胶囊组病例数较少,故只对氨茶碱与多索茶碱进行亚组分析。结果显示,氨茶碱组与多索茶碱组在住院时间上无明显差异,与卢刚^[4]的一项 74 例的回顾性研究结果不相符,分析原因可能是其样本量较小,未对治疗前两组基线比较,且纳入及排除标准不详。需进一步加大样本量,严格控制标准,对可能影响住院时间的因素如抗生素、基础疾病、并发症等进行分析,进一步验证氨茶碱与多索茶碱对住院时间的影响是否存在不同。

近年来对 NLR、CRP、嗜碱性粒细胞等指标在 COPD 慢性炎症过程中的研究逐渐增多^[5-7],在 AE-

COPD 的病情评估中占有重要地位。WBC、中性粒细胞、CRP、PCT 均可反映机体感染情况,其中 CRP 不受个体差异等影响,能反映机体系统性炎症情况,在细菌、病毒、肿瘤等全身性或局限性感染均可导致其升高^[8-10]。PCT 较 CRP 能更早检测出,其检测效能更高,对 AECOPD 患者的肺功能及病情严重程度的评估更为有效^[11]。本研究显示,药物组和对照组 WBC、中性粒细胞、CRP、PCT 比较无明显差异,与 SUBRAMANIAN 等^[12]对 CRP 的研究结果相符,但目前关于茶碱类药物对 PCT 影响的研究较为缺乏,需要进一步研究证实。低血红蛋白血症与 COPD 患者机体炎症反应、死亡率增加相关,HCT 可反映缺氧及二氧化碳潴留情况,二者均可作为评估 AECOPD 患者预后的指标^[13-16]。本研究发现,药物组和对照组血红蛋白、HCT 比较无明显差异($P > 0.05$),而 TSANTES 等^[17]基于患者缺氧程度一致的研究得出茶碱可直接抑制红细胞生成,与本研究结果不相符。结合本研究纳入标准,患者缺氧程度未知,这可能是导致以上差异的原因。而茶碱类药物对 HCT 的影响,尚无更多研究,需进一步进行动物实验、随机对照试验等明确。PLR 及 NLR 可动态评估 AECOPD 患者炎症情况^[18-19],与病情严重程度呈正相关,与肺功能呈负相关,在急性炎症中 NLR 较 PLR 更为敏感有效,因其方便易得,可在各级医院广泛运用,尤其可为基层医院判断 AECOPD 患者病情严重程度提供重要依据。本研究显示,PLR 及 NLR 在药物组与对照组中无明显差异($P > 0.05$),目前尚无更多类似研究,可进行大样本量、多中心、随机对照试验研究证明。嗜酸性粒细胞可作为评估 COPD 严重程度的独立因素,其减少可导致不良预后,高水平的嗜酸性粒细胞可在激素使用中获益^[20-21]。USAMI 等^[22]的体外研究发现,常规治疗剂量茶碱可促进嗜酸性粒细胞凋亡,减少外周血中嗜酸性粒细胞,与本研究结果不相符。究其缘由,可能在于体外实验存在某些因素并不能真实反映体内情况,但也不能排除因回顾性研究存在其他混杂因素而影响试验结果,而本研究未进行配对处理,故需进一步行配对研究、大样本量的随机对照试验证明。嗜碱性粒细胞与 COPD 病情严重程度及肺功能呈正相关^[23-24],本研究发现治疗后药物组较对照组少,与 ESKANDARI 等^[25]体外研究结果相符,茶碱可通过抑制嗜碱性粒细胞的活性,减少其释放炎症因子,达到抗炎作用。在亚组分析中发现,氨茶碱组较多索茶碱组少,提示氨茶碱对嗜碱性粒细胞的作用较多索茶碱更明显,目前尚无两种茶碱对嗜碱性粒细胞作用差异的研究,需进一步试验明确。

综上所述,茶碱类药物可明显缩短 AECOPD 患者住院时间、减少嗜碱性粒细胞,对 PCT、CRP、

WBC、中性粒细胞、血红蛋白、HCT、PLR、NLR、嗜酸性粒细胞无明显影响。氨茶碱与多索茶碱在缩短住院时间方面无明显差异,但氨茶碱对嗜碱性粒细胞的作用明显强于多索茶碱。目前茶碱类药物对该类指标作用的研究较为缺乏,茶碱类药物通过何种机制起到降低嗜碱性粒细胞的作用,氨茶碱与多索茶碱产生差异的原因等有待进一步探究。

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 2024 [EB/OL]. [2024-05-08]. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
- [2] 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.
- [3] SHIH Y N, CHEN Y T, CHU H, et al. Association of pre-hospital theophylline use and mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with sepsis [J]. *Respir Med*, 2017, 125: 33-38.
- [4] 卢刚. 氨茶碱与多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病的效果 [J]. *中国继续医学教育*, 2021, 13 (27): 153-156.
- [5] RAMYA P A, MOHAPATRA M M, SAKA V K, et al. Haematological and inflammatory biomarkers among stable COPD and acute exacerbations of COPD patients [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2023, 23 (2): 239-244.
- [6] ELLINGSEN J, JANSON C, BRÖMS K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, blood eosinophils and COPD exacerbations: a cohort study [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7 (4): 00471-2021.
- [7] JOGDAND P, SIDDHURAJ P, MORI M, et al. Eosinophils, basophils and type 2 immune microenvironments in COPD-affected lung tissue [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (5): 1900110.
- [8] HOULT G, GILLESPIE D, WILKINSON T M A, et al. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22 (1): 194.

- [9] TANG J H,GAO D P,ZOU P F. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms; a systematic review and meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*,2018,51(7):1-8.
- [10] 陈菲,虞敏,钟永红,等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用[J]. *浙江大学学报(医学版)*,2021,50(1):123-130.
- [11] 关佳灏,党小军,马娟,等. HNL 与 SAA 和 PCT 及 CRP 联合检测对细菌与病毒感染的应用[J]. *中华预防医学杂志*,2023,57(12):2153-2158.
- [12] 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):OC10-3.
- [13] XU Y,HU T,DING H Z,et al. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Respir Med*,2020,14(12):1267-1277.
- [14] CHAMBELLAN A,CHAILLEUD E,SIMILOWSKI T,et al. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy[J]. *Chest*,2005,128(3):1201-1208.
- [15] PADBERG I,SCHNEIDER A,ROHMANN J L,et al. Impact of COPD and anemia on motor and cognitive performance in the general older population:results from the English longitudinal study of ageing[J]. *Respir Res*,2020,21(1):40.
- [16] KOÇ Ç,ŞAHİN F. What are the most effective factors in determining future exacerbations, morbidity weight, and mortality in patients with COPD attack? [J]. *Medicina (Kaunas)*,2022,58(2):163.
- [17] TSANTES A E,TASSIOPOULOS S T,PAPADHIMITRIOU S I,et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2003,59(5/6):379-383.
- [18] GUTTA L,SHANKARAPPA M,AHMED T. NLR and PLR ratios;accessible and affordable predictors of disease severity in COPD[J]. *J Assoc Physicians India*,2022,70(4):11-12.
- [19] EL-GAZZAR A G,KAMEL M H,ELBAHNASY O K M,et al. Prognostic value of platelet and neutrophil to lymphocyte ratio in COPD patients[J]. *Expert Rev Respir Med*,2020,14(1):111-116.
- [20] KO F W S,CHAN K P,NGAI J,et al. Blood eosinophil count as a predictor of hospital length of stay in COPD exacerbations [J]. *Respirology*,2020,25(3):259-266.
- [21] MARTÍNEZ-GESTOSO S,GARCÍA-SANZ M T,CALVO-ÁLVAREZ U,et al. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations[J]. *Ann Med*,2021,53(1):1152-1158.
- [22] USAMI A,UEKI S,ITO W,et al. Theophylline and dexamethasone induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in human eosinophils[J]. *Pharmacology*,2006,77(1):33-37.
- [23] POTO R,LOFFREDO S,MARONE G,et al. Basophils beyond allergic and parasitic diseases [J]. *Front Immunol*,2023,14:1190034.
- [24] WINTER N A,GIBSON P G,MCDONALD V M,et al. Sputum gene expression reveals dysregulation of mast cells and basophils in eosinophilic COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2021,16:2165-2179.
- [25] ESKANDARI N,WICKRAMASINQHE T,PEACHELL P T. Effects of phosphodiesterase inhibitors on interleukin-4 and interleukin-13 generation from human basophils[J]. *Br J Pharmacol*,2004,142(8):1265-1272.

(收稿日期:2023-11-18 修回日期:2024-02-21)

(编辑:唐 璞)