

小剂量茶碱短期治疗 对稳定期 COPD 患者炎症因子及细胞免疫功能的影响

刘钊¹, 姜红², 张俊斌³

- (1. 武汉市青山区红钢城街道卫生服务中心内科, 湖北 武汉 430000;
2. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院新生儿科, 湖北 武汉 430014;
3. 武汉科技大学附属医院 武汉市普仁医院呼吸科, 湖北 武汉 430081)

【摘要】 目的 观察小剂量茶碱短期治疗对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者炎症因子、细胞免疫功能的影响。方法 选取2016年1~10月期间就诊于武汉市普仁医院呼吸科的79例稳定期COPD患者为观察对象,按用药方案差异分为对照组(38例)和观察组(41例)。两组患者均接受常规对症治疗,观察组给予短期(3周)小剂量(200 mg/d)茶碱治疗。比较两组患者治疗前后肺功能、痰液炎症细胞因子、血清炎症细胞因子及免疫功能检测指标差异。结果 治疗后观察组与对照组比较,1 s用力呼气量(FEV1) [(58.34±6.70)% vs (51.33±5.68)%], 1s用力呼气量占预计值百分比(FEV1%) [(76.09±5.22)% vs (70.33±4.91)%], 1s用力呼气量占用力肺活量的百分比 FEV/FVC% [(66.17±8.14)% vs (60.49±8.17)%], 成熟T淋巴细胞表面标志 CD3⁺ [(193.08±26.84) ng/L vs (54.38±4.81) ng/L], 辅助性T淋巴细胞 CD4⁺ [(234.27±30.09) ng/L vs (36.65±3.94) ng/L], 抑制/杀伤性T淋巴细胞 CD4⁺/CD8⁺ [(168.31±22.84) ng/L vs (1.14±0.26) ng/L], 观察组均高于对照组($P<0.05$); 痰液白介素-6 (IL-6) [(151.66±23.51) ng/L vs (193.08±26.84) ng/L], 白介素-8 (IL-8) [(301.63±34.26) ng/L vs (433.77±35.53) ng/L], 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) [(128.57±20.87) μ g/L vs (168.31±22.84) μ g/L] 和血清 IL-6 [(157.48±22.47) ng/L vs (188.11±27.16) ng/L], IL-8 [(314.43±24.35) ng/L vs (387.64±27.21) ng/L], TNF- α [(139.15±26.51) μ g/L vs (171.19±29.82) μ g/L], 观察组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 小剂量茶碱短期治疗可有效提升稳定期 COPD 患者肺功能、炎症因子和细胞免疫功能水平,可作为稳定期 COPD 患者的辅助治疗方法。

【关键词】 茶碱;慢性阻塞性肺疾病;炎症因子;细胞免疫功能;肺功能

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)02-0174-04

Influence of short-term treatment of low-dose theophylline on the inflammatory factors and cellular immune function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. LIU Zhao¹, JIANG Hong², ZHANG Jun-bin³.

1. Department of Internal Medicine, Qingshan District Honggangcheng Street Health Service Center of Wuhan City, Wuhan 430000, Hubei, CHINA; 2. Department of Neonatology, the Central Hospital of Wuhan Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, CHINA; 3. Department of Respiratory, the Affiliated Hospital of Wuhan University of Science and Technology (Wuhan Puren Hospital), Wuhan 430081, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the influence of short-term treatment of low-dose theophylline on the inflammatory factors and cellular immune function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide reference for the clinical treatment of COPD. **Methods** From January 2016 to October 2016, 79 patients with stable COPD, who admitted to Department of Respiratory of Wuhan Puren Hospital, were enrolled in this study. Those patients were divided into the control group (38 cases) and observation group (41 cases) according to the random number method. Both groups received routine western medicine symptomatic treatment, but the observation group received short-term (3 weeks) treatment of small-dose theophylline (200 mg/d). The changes of pulmonary function, inflammatory cytokines, serum inflammatory cytokines and immune function were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced expiratory volume in 1 second percentage (FEV1%), ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV/FVC%), mature T-lymphocyte surface signs of CD3⁺, helper T lymphocytes of CD4⁺, and suppress / kill T lymphocytes of CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were (58.34±6.70)%, (76.09±5.22)%, (66.17±8.14)%, (193.08±26.84) ng/L, (234.27±30.09) ng/L, (168.31±22.84) ng/L, respectively, which were significantly higher than corresponding (51.33±5.68)%, (70.33±4.91)%, (60.49±8.17)%, (54.38±4.81) ng/L, (36.65±3.94) ng/L, (1.14±0.26) ng/L in the control group; the interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in sputum and serum were respectively (151.66±23.51) ng/L, (301.63±34.26) ng/L, (128.57±20.87) μ g/L and (157.48±22.47) ng/L, (314.43±24.35) ng/L, (139.15±26.51) ng/L in the observation group, which were significantly lower than corresponding (193.08±26.84) ng/L, (433.77±35.53) ng/L, (168.31±22.84) μ g/L and (188.11±27.16) ng/L, (387.64±27.21) ng/L, (171.19±29.82) μ g/L in the

基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会项目(编号:W2015MB099)

通讯作者:刘钊。E-mail:lz168168@163.com

control group ($P<0.05$). **Conclusion** The short-term treatment of low-dose theophylline can effectively improve the lung function, inflammatory factors and cellular immune function levels in patients with stable COPD, so it can be used as an effective adjuvant therapy for patients with stable COPD.

【Key words】 Theophylline; Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Inflammatory factor; Cellular immune function; Lung function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有慢性气流阻塞特征的肺部常见、多发疾病^[1]。近年来COPD患病率在我国呈现不断上升趋势,其总体患病率约为8.2%,男性多于女性,男女比约为2.5:1^[2]。当前临床并无特异性的COPD治愈方案,但可通常持续对症治疗让病情减轻并保持在稳定状态,即由急性加重期COPD转化为稳定期COPD^[3-4]。稳定期COPD患者免疫功能低下,易诱导下呼吸道感染、机体炎性反应,并可由稳定期转换为急性加重期^[5-6]。因此,提升免疫功能,降低炎性反应是稳定期COPD治疗的临床目标。近年来临床研究表明:小剂量茶碱具有抗炎和免疫调节作用^[7]。鉴于此,本研究观察小剂量茶碱短期对稳定期COPD患者炎性因子、细胞免疫功能的影响,为稳定期COPD临床治疗提供用药参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在经医院伦理委员会许可和病患及病患家属知情并签订同意书情况下,以武汉市普仁医院呼吸科2016年1~10月期间收治的79例COPD患者为观察对象。入选病例符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,2013年修订版)^[8]中COPD诊断标准。按以下标准排除了相关病例:①有支气管扩张症、支气管炎等气流阻塞病史者;②不能接受机械通气治疗的患者;③有合并糖尿病、免疫系统疾病、精神病的患者;④治疗前1个月内为COPD急性加重的患者;⑤治疗时间短于2个月的患者。按用药方案差异将79例COPD患者分为对照组(38例)和观察组(41例)。两组在性别、平均年龄、平均病程、肺功能指标、炎性指标、免疫功能指标等一般资料上比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

1.2 治疗方法 两组患者均接受COPD的常规对症西医治疗,包括氧疗、抗感染药物(阿昔洛韦:生产商:湖南迪诺制药;国药准字:H43020657)、支气管扩张剂(硫酸沙丁胺醇片,生产商:山东仁和堂药业;国药准字:H10983170)等药物治疗,但均避免了使用镇咳、祛痰药物以及免疫调节剂等对研究有影响的药物治疗。观察组在接受常规西医治疗2周后应用小剂量茶碱(生产商:广州迈特兴华制药;国药准字:H44023791)治疗,2次/d,每次100 mg,治疗时间为3周。

1.3 观察指标 以两组患者治疗前后肺功能检测指标、诱导痰液炎性因子、血清炎性因子以及T淋巴细胞亚群免疫功能作为观察指标。(1)肺功能检测指标。采用比利时麦迪肺功能分析仪对两组患者治疗前后用力呼气量(FEV1),1 s用力呼气量占肺活量预计值百分比

表1 两组患者治疗前临床资料比较

观察指标	对照组(n=38)	观察组(n=41)	χ^2/t 值	P值
性别			0.030	0.612
男	21	24		
女	17	19		
平均年龄(岁)	47.93±5.61	47.84±5.75	0.070	0.483
平均病程(年)	3.74±1.25	3.44±0.86	0.417	0.315
肺功能				
FEV1 (%)	41.17±4.56	41.38±4.74	0.200	0.419
FVC (%)	69.48±3.74	69.24±4.08	0.271	0.433
FEV1/FVC (%)	57.79±8.14	57.23±8.23	0.304	0.348
炎性细胞因子				
痰液IL-6 (ng/L)	133.89±22.71	134.47±21.54	0.116	0.491
痰液IL-8 (ng/L)	234.27±30.09	233.19±29.45	0.161	0.478
痰液TNF- α (μ g/L)	114.08±15.27	112.54±16.51	0.429	0.297
血清IL-6 (ng/L)	145.21±18.52	144.38±19.37	0.194	0.447
血清IL-8 (ng/L)	216.89±22.89	218.81±21.51	0.384	0.317
血清TNF- α (μ g/L)	120.91±21.38	121.38±20.67	0.099	0.418
血清hs-CRP (mg/L)	4.47±1.19	4.35±1.21	0.444	0.279
免疫功能				
CD3 ⁺ (%)	52.69±4.72	53.12±4.36	0.431	0.284
CD4 ⁺ (%)	38.21±3.86	37.86±3.72	0.387	0.314
CD8 ⁺ (%)	29.74±3.12	30.15±3.24	0.572	0.184
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.06±0.23	1.05±0.22	0.197	0.419

(FVC%),第1秒用力呼气量占用力肺活量的百分比(FEV/FVC%)进行测量。(2)炎性反应指标包括痰液白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血清TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP,运用ACH180化学免疫发光仪(生产商:德国贝尔公司)和RF40生化分析仪(生产商:TOSHIBA)检测。(3)免疫功能指标为T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺,运用Facscalibur流式细胞分析仪(生产商:美国BD公司)检测。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件对数据资料作统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小剂量茶碱短期治疗对患者肺功能的影响 治疗后观察组患者FEV1、FVC、FEV1/FVC三项肺功能检测指标均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 治疗后两组患者肺功能检测指标比较($\bar{x}\pm s$, %)

组别	例数	FEV1	FVC	FEV1/FVC
对照组	38	51.33±5.68	70.33±4.91	60.49±8.17
观察组	41	58.34±6.70	76.09±5.22	66.17±8.14
t 值		4.996	6.793	3.280
P值		0.008	0.004	0.012

2.2 小剂量茶碱短期治疗对患者痰液炎性细胞因子的影响 治疗后观察组患者痰液 IL-6、IL-8、TNF- α 三项炎性细胞因子检测指标均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 小剂量茶碱短期治疗对患者血清炎性细胞因子的影响 治疗后观察组患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、hs-CRP 四项炎性细胞因子或蛋白检测指标均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 小剂量茶碱短期治疗对患者细胞免疫功能的影响 治疗后观察组患者治疗后 T 淋巴细胞亚群

表 3 治疗后两组患者痰液炎性细胞因子检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	痰液 IL-6 (ng/L)	痰液 IL-8 (ng/L)	痰液 TNF- α (μ g/L)
对照组	38	193.08 \pm 26.84	433.77 \pm 35.53	168.31 \pm 22.84
观察组	41	151.66 \pm 23.51	301.63 \pm 34.26	128.57 \pm 20.87
<i>t</i> 值		7.309	16.826	8.081
<i>P</i> 值		0.008	0.003	0.006

CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 三项免疫功能检测指标均明显高于对照组, T 淋巴细胞亚群 CD8⁺ 免疫功能检测指标明显低于对照组患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 治疗后两组患者血清炎性细胞因子检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 IL-6 (ng/L)	血清 IL-8 (ng/L)	血清 TNF- α (μ g/L)	血清 hs-CRP (mg/L)
对照组	38	188.11 \pm 27.16	387.64 \pm 27.21	171.19 \pm 29.82	9.25 \pm 2.17
观察组	41	157.48 \pm 22.47	314.43 \pm 24.35	139.15 \pm 26.51	5.84 \pm 1.59
<i>t</i> 值		5.477	12.964	5.055	8.008
<i>P</i> 值		0.007	0.003	0.005	0.004

表 5 治疗后两组患者 T 淋巴细胞亚群检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	38	54.38 \pm 4.81	36.65 \pm 3.94	28.63 \pm 2.87	1.14 \pm 0.26
观察组	41	64.78 \pm 4.93	49.32 \pm 4.58	25.36 \pm 2.48	1.73 \pm 0.28
<i>t</i> 值		9.478	13.133	5.430	9.684
<i>P</i> 值		0.004	0.002	0.006	0.004

3 讨论

COPD 患者按照病程情况可分为加重期 COPD 和稳定期 COPD^[9]。Yao 等^[10]研究表明, 下呼吸道感染是患者由稳定期转化为加重期的高危因素。稳定期 COPD 患者的下呼吸道感染与患者免疫功能低下、高炎症反应水平密切相关^[11-12]。因此, 在稳定期 COPD 患者治疗中, 提升患者免疫功能, 抑制炎症因子的高表达显得尤为重要。

茶碱是一种甲基嘌呤类化合物, 在支气管哮喘、肺气肿、支气管炎、心脏性呼吸困难等病症治疗中具有强心、利尿、扩张冠状动脉、松弛支气管平滑肌和兴奋中枢神经系统等作用^[13]。但茶碱是一种毒性物质, 其毒性作用与血药浓度有关, 当血药浓度中在 10~20 μ g/mL 时可起到扩张支气管作用, 但当超过 20 μ g/mL 就可能引起毒性反应^[14-15]。近年来临床研究发现, 小剂量茶碱对机体具有抗炎和免疫调节作用, 在 COPD 治疗中, 可起到降低气道的炎症反应作用, 其作用机制与提升蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性, 抑制机体炎症因子高表达, 增强机体糖皮质激素敏感性等密切相关^[16-17]。

本研究基于此, 在对症西医治疗基础上应用小剂量茶碱治疗稳定期 COPD 患者, 以期观察其对稳定期 COPD 患者炎症因子及细胞免疫功能的影响。结果表明: 经小剂量茶碱治疗 3 周后, 对照组和观察组的肺功能三项检测指标均显著高于治疗前, 同时观察组治疗后的肺功能三项检测指标也均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示, 小剂量茶碱可提升患者的肺功能水平, 对患者病情也具备一定的疗效。另外, 两组患者治疗后的痰液和血清炎性因子均显著

低于治疗前, 同时观察组治疗后以上指标也均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示, 小剂量茶碱治疗可有效降低稳定期 COPD 患者痰液及血清的炎症水平, 与 Kazmierczak 等^[18]研究结果一致。其机制考虑与茶碱诱导痰中和血液中中性粒细胞百分比下降, 巨噬细胞比例上升有关^[19]。稳定期 COPD 患者机体内抗氧化剂的缺乏是导致免疫功能障碍的主要原因^[19]。经 3 周小剂量茶碱治疗后, 观察组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高, CD8⁺ 较治疗前降低。提示小剂量茶碱可降低 T 淋巴细胞活性, 改善患者免疫功能, 其机制考虑与抑制氧化物生成, 增加机体抗氧化能力, 调节氧化和抗氧化系统能趋于平衡有关^[20]。

总之, 稳定期 COPD 患者接受小剂量茶碱短期治疗, 可有效提升患者肺功能、炎症因子和细胞免疫功能水平, 降低患者机体炎症反应, 增强患者机体免疫功能, 小剂量茶碱短期治疗可作为稳定期 COPD 患者治疗中的一种有效的辅助治疗方法。

参考文献

- [1] WHO Media Centre: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2012 Nov [cited 2013 Jan]. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>.
- [2] 黄燕玲. 金水宝胶囊对慢性阻塞性肺疾病免疫球蛋白及肺功能的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 18(10): 1589-1605.
- [3] Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate 25 μ g/salmeterol 50 μ g combined in the discus inhaler for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chest J, 2003, 12(1): 834-843.
- [4] 王卫, 陈燕明. N-乙酰半胱氨酸联合沙美特罗氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(11): 813-818.
- [5] 庞军, 韦长为, 姚剑波. COPD 稳定期和加重期炎症因子的变化[J]. 广西医学, 2013, 33(10): 1267-1269.
- [6] Akutsu M, Ogura N, Ito K, et al. Effects of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α on macrophage inflammatory protein-3 α production in synovial fibroblast-like cells from human temporomandibular joints [J]. J Oral Pathol Med, 2013, 42(6): 491-498.
- [7] 钟南山, 徐军. 茶碱类药物在治疗哮喘及慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 12(2): 325-329.

中药祛痰救肺汤联合针灸治疗 预防COPD稳定期患者急性复发的价值

冯超

(海南省中医院呼吸科,海南 海口 570203)

【摘要】 目的 探讨中药祛痰救肺汤联合针灸治疗预防慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者急性复发的临床效果。**方法** 选取2014年6月至2015年6月海南省中医院收治的COPD稳定期患者120例,按随机数表法分为对照组和观察组各60例。对照组患者给予西医常规的祛痰、平喘治疗,而观察组则在对照组患者治疗的基础上给予中药祛痰救肺汤联合针灸治疗。于治疗前和治疗3个月后分别比较两组患者中医症状积分,并评估两组患者的临床疗效。比较两组患者治疗前后肺功能变化情况、步行6 min距离和生活质量。随访1年,观察并记录患者急性加重的次数。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为91.67%,明显高于对照组的78.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的步行6 min距离为(425.34±84.53) m,明显高于对照组的(375.46±96.12) m,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的SGRQ评分和中医症状积分分别为(27.46±8.13)分和(7.06±2.12)分,均明显低于对照组的(36.08±10.93)分和(9.98±2.23)分,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的FVC、FEV1和PEF分别为(2.73±0.42) L、(2.64±0.53) L和(4.38±0.81) L/s,均明显高于对照组的(2.12±0.38) L、(1.85±0.55) L和(3.76±0.58) L/s,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者急性加重的次数为(0.62±0.13)次,明显低于对照组的(1.72±0.45)次,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 稳定期COPD患者应用中药祛痰救肺汤联合针灸治疗,能有效改善临床症状和肺功能,同时降低急性复发的次数,提高患者的生活质量。

【关键词】 祛痰救肺汤;针灸;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;临床疗效

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2018)02—0177—04

Value of Qutanjiufeitang decoction combined with acupuncture in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable stage. FENG Chao. Department of Respiration, Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570203, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To discuss the application value of Qutanjiufeitang decoction and acupuncture in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of stable stage. **Methods** A total of 120 patients with COPD of stable stage in our hospital from June 2014 to June 2015 were selected and divided into two

基金项目:海南省卫生和计划生育委员会科研基金项目(编号:琼卫2011-85)

通讯作者:冯超。E-mail:54fengchao@sina.com

[8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[M].中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 12(11): 120-121.

[9] 洪克付, 刘杨, 姚春勇. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者呼吸道细菌定植与炎性细胞关系的研究[J]. 疑难病杂志, 2013, 19(10): 12-13.

[10] Yao L, Kan EM, Lu J, et al. Toll-like receptor 4 mediates microglial activation and production of inflammatory mediators in neonatal rat brain following hypoxia: role of TLR4 in hypoxic microglia [J]. J Neuroinflammation, 2013, 2(6): 10-23.

[11] 杨兴慧, 王浩彦. 慢性阻塞性肺疾病下呼吸道细菌定植的动态变化与肺功能和痰细胞因子的关系[J]. 中国全科医学, 2014, 14(2): 392-395.

[12] Mayer AM, Hall ML, Holland M, et al. Vibrio vulnificus MO6-24/O lipopolysaccharide stimulates superoxide anion, thromboxane B, matrix metalloproteinase-9, cytokine and chemokine release by rat brain microglia in vitro [J]. Mar Drugs, 2014, 12(4): 1732-1756.

[13] 谭磊. 多索茶碱与氨茶碱治疗支气管哮喘临床疗效的对比观察[J]. 当代医学, 2012, 12(2): 159-163.

[14] 蒋旭红, 吴嫦秋, 刘展眉. 茶碱分子印迹聚合物微球的合成及其性能研究[J]. 中草药, 2013, 22(4): 158-164.

[15] Remels AH, Gosker HR, Langen RC, et al. Classical NF-κB activation impairs skeletal muscle oxidative phenotype by reducing IKK-α expression [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 182(2): 175-185.

[16] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.

[17] 赵斌, 解学超, 王振华, 等. 茶碱类平喘药不良反应文献的回顾性分析[J]. 中国现代应用药学, 2014, 34(11): 289-294.

[18] Kazmierczak M, Ciebiada M, P kala-Wojciechowska A, et al. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases [J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(6): 290-297.

[19] 余国辉, 李其皓. 细菌感染在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的诊治进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 30(1): 41-44.

[20] Tafti SF, Cheraghvandi A, Mokri B, et al. Validity and specificity of the Persian version of the Saint George Respiratory Questionnaire [J]. J Asthma, 2013, 48(6): 589-592.

(收稿日期:2017-06-08)