

多索茶碱联合布地奈德对慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平的影响[△]

谢 轩*, 许圣慧, 王坤芳, 张永芳, 任亚莉, 吕侯强(石家庄市第二医院呼吸内科, 石家庄 050000)

中图分类号 R974;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)09-1085-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.012



摘要 目的:探讨多索茶碱联合布地奈德对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 CXC 趋化因子配体(CXCL)1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平的影响,为优化 COPD 的临床治疗策略提供新的理论依据和实验数据支持。方法:选取 2024 年 1 月至 2025 年 1 月于该院接受治疗的 COPD 患者 99 例,通过随机数字表法分为对照组(常规治疗+多索茶碱注射液, $n=50$)和研究组(常规治疗+多索茶碱注射液+布地奈德混悬液, $n=49$)。在治疗期间,详细记录两组患者的临床疗效,密切监测不良反应的发生情况。检测两组患者治疗前、治疗 1 周后的用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(MEF)、第 1 秒用力呼气量(FEV_1)、 FEV_1/FVC 比值、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、动脉血酸碱值(pH)、动脉血氧分压(PaO_2)、CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平变化。结果:研究组患者的治疗总有效率为 95.92%(47/49),明显高于对照组的 84.00%(42/50),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者所有观察指标的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,与对照组比较,研究组患者的 FVC、MEF、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 和 PaO_2 水平显著升高, $PaCO_2$ 、CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:多索茶碱联合布地奈德能够有效降低 COPD 患者血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平,且具有较好的临床疗效和较高的安全性。

关键词 多索茶碱;布地奈德;慢性阻塞性肺疾病;CXCL1;CXCL2;CXCL3;CXCL8

Effects of Doxophylline Combined with Budesonide on Serum CXCL1, CXCL2, CXCL3 and CXCL8 Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[△]

XIE Xuan, XU Shenghui, WANG Kunfang, ZHANG Yongfang, REN Yali, LYU Houqiang (Dept. of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of doxophylline combined with budesonide on the changes of serum chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 1, CXCL2, CXCL3, and CXCL8 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide new theoretical basis and experimental data support for optimizing the clinical treatment strategy of COPD. **METHODS:** Ninety-nine COPD patients admitted into the hospital from Jan. 2024 and Jan. 2025 were extracted to be divided into the control group (conventional treatment + doxophylline injection, $n=50$) and study group (conventional treatment + doxophylline injection + budesonide suspension, $n=49$) by random number table method. During the treatment, the clinical efficacy of two groups was recorded in detail, and the occurrence of adverse drug reactions was closely monitored. Forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow rate (MEF), first second expiratory volume with exertion (FEV_1), FEV_1/FVC ratio, arterial blood partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$), arterial blood pH, arterial blood partial pressure of oxygen (PaO_2), and the levels of CXCL1, CXCL2, CXCL3, and CXCL8 of two groups were detected before treatment and 1 weeks after treatment. **RESULTS:** The total effective in the study group was 95.92% (47/49), significantly higher than 84.00% (42/50) in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before the treatment, there was no statistically significant difference in all the observed indicators between two groups ($P>0.05$). After treatment, compared with the control group, the levels of FVC, MEF, FEV_1 , FEV_1/FVC and PaO_2 in the study group increased significantly, while the levels of $PaCO_2$, CXCL1, CXCL2, CXCL3 and CXCL8 decreased significantly, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Doxophylline combined with budesonide can effectively reduce serum CXCL1, CXCL2, CXCL3 and CXCL8 levels in patients with COPD, with better clinical efficacy and higher safety.

KEYWORDS Doxophylline; Budesonide; Chronic obstructive pulmonary disease; CXCL1; CXCL2; CXCL3; CXCL8

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,

COPD)是高发的慢性呼吸系统疾病,患者常表现为不同程度的呼吸困难、咳痰、胸闷、咳嗽等症状^[1]。若未能及时采取有效干预措施,随着病情进展,患者可能发展为呼吸衰竭或肺源性心脏病等严重并发症,严重影响患者生活质量^[2]。目前,

△ 基金项目:河北省 2024 年度医学科学研究课题(No. 20241350)

* 副主任医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病。E-mail:

18630131820@163.com

COPD 的治疗主要依赖于支气管扩张剂(如 β_2 受体激动剂和茶碱类药物)、抗炎药物(如糖皮质激素)以及其他辅助药物(如祛痰药)^[3]。其中,多索茶碱作为茶碱类支气管扩张剂,能够有效缓解哮喘症状,松弛支气管平滑肌,改善呼吸肌功能,是临床上广泛使用的 COPD 治疗药物之一^[4]。布地奈德为糖皮质激素类药物,具有显著的抗炎作用,可通过抑制气道重塑和减轻气道水肿来改善 COPD 患者的症状^[5]。然而,单一药物治疗常难以达到理想的临床效果。因此,多索茶碱与布地奈德联合应用对于提高 COPD 患者的治疗效果具有重要意义。

CXC 趋化因子(CXCL)是一类具有重要生物学功能的低分子量信号蛋白,在机体内承担着多重关键生理功能,包括介导免疫细胞的定向迁移、调控炎症反应进程以及参与血管生成等生理过程^[6]。近年来,在 COPD 的研究领域中,CXCL13、CXCL9 等趋化因子已受到广泛关注,其分子机制和临床意义已在基础研究和临床实践中得到深入探讨^[7-8]。相比之下,尽管 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 同属 CXC 趋化因子家族,且具有相似的生物学功能,但其在 COPD 中的临床价值仍未得到充分阐明,相关研究仍处于相对初期的探索阶段。因此,本研究旨在探讨多索茶碱联合布地奈德对 COPD 患者血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平的影响,旨在评估该联合治疗方案对 COPD 患者炎症反应的调控作用,为优化 COPD 的临床治疗策略提供新的理论依据和实验数据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究选取 2024 年 1 月至 2025 年 1 月我院收治的 COPD 患者 99 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合 COPD 的诊断标准^[9];(2)年龄 <80 岁;(3)出现呼吸困难加剧、发热、咳嗽、咳痰等临床症状。排除标准:(1)对本研究中所用药物存在过敏反应者;(2)伴有精神障碍者;(3)患有风湿免疫性疾病者;(4)合并肿瘤、肝肾功能不全或心力衰竭者;(5)有呼吸系统手术史者;(6)诊断为气胸、肺栓塞、肺炎或其他相关疾病者;(7)存在肺功能检查禁忌证者。本研究方案已获得我院医学伦理委员会的审查和批准(伦理批号:SEY-KYLL-2023034),所有参与者均签署了书面知情同意书。通过随机数字表法将患者分为对照组($n=50$)和研究组($n=49$)。对照组患者中,男性 25 例,女性 25 例;年龄为 52~80 岁,平均(66.68 \pm 8.38)岁;病程为 6~14 年,平均(9.80 \pm 2.41)年。研究组患者中,男性 21 例,女性 28 例;年龄为 54~79 岁,平均(64.06 \pm 6.29)岁;病程为 5~15 年,平均(7.26 \pm 3.82)年。两组患者在性别、年龄和病程方面具有可比性。

1.2 方法

入院后,所有患者均首先接受包括吸氧和抗感染在内的常规治疗。在此基础上,对照组患者给予注射用多索茶碱(规格:0.2 g)0.2 g,溶解于 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中,静脉滴注,1 日 2 次,治疗周期为 1 周。研究组患者在对照组的基础上加用吸入用布地奈德混悬液(规格:2 mL:1 mg)2 mg,溶解于 0.9%氯化钠注射液 2 mL 中,雾化吸入,每次吸入持续 20 min,1 日 2 次,同样持续治疗 1 周^[10]。

1.3 观察指标

(1)症状缓解、不良反应发生情况:治疗期间,详细记录两

组患者的典型呼吸系统症状(如喘息、咳嗽和咳痰)缓解时间,并密切监测不良反应的发生情况。(2)肺功能指标:使用 BK-LFT-I 型肺功能检测仪(山东博晟生物技术有限公司)分别在治疗前和治疗 1 周后检测两组患者的肺功能指标,包括用力肺活量(FVC)、最大呼气流量(MEF)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)以及 FEV₁/FVC 比值。(3)血气指标:采用 PT1000 型血气分析仪[企晟(上海)医疗器械有限公司]分别在治疗前和治疗 1 周后检测两组患者的血气指标,包括动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血酸碱值(pH)和动脉血氧分压(PaO₂)。(4)血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平:分别于治疗前和治疗 1 周后抽取两组患者空腹静脉血 3~5 mL,高速离心并分离血浆和血清标本。根据制造商的说明,采用酶联免疫吸附试验检测血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8(试剂盒货号:LBK-H03546、LBK-H04167、LBK-H04168 和 LBK-H03548,江西联博生物科技有限公司)表达水平。

1.4 疗效评定标准

治疗结束后,评估治疗效果:无效,各项指标与治疗前相比无明显改善,喘息、咳嗽、咳痰等症状未缓解甚至加重;有效,各项指标较治疗前有所改善,喘息、咳嗽、咳痰等症状得到部分缓解;显效,各项指标恢复正常,喘息、咳嗽、咳痰等症状完全消失;总有效率(%)=(有效病例数+显效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ ^[11]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料如肺功能指标、血气指标水平等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料如治疗效果、不良反应等以率(%)表示,使用 χ^2 检验进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

研究组患者治疗总有效率为 95.92%(47/49),明显高于对照组的 84.00%(42/50),差异有统计学意义($\chi^2=3.871, P=0.049$),见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较[例(%)]

| 组别 | 无效 | 有效 | 显效 | 总有效 |
|---------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 研究组($n=49$) | 2(4.08) | 18(36.73) | 29(59.18) | 47(95.92) |
| 对照组($n=50$) | 8(16.00) | 22(44.00) | 20(40.00) | 42(84.00) |

2.2 两组患者不良反应发生情况比较

研究组患者不良反应总发生率为 8.16%,与对照组(16.00%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.427, P=0.232$),见表 2。

表 2 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

| 组别 | 恶心 | 心悸 | 头痛 | 失眠 | 兴奋 | 合计 |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 研究组($n=49$) | 1(2.04) | 1(2.04) | 1(2.04) | 0(0) | 1(2.04) | 4(8.16) |
| 对照组($n=50$) | 2(4.00) | 1(2.00) | 1(2.00) | 2(4.00) | 2(4.00) | 8(16.00) |

2.3 两组患者治疗前后肺功能指标水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的 FVC、MEF、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 水平明显升高,且研究组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血气指标水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的 PaO₂ 水平明显升高,且研究组患者明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的 PaCO₂ 水平明显降

表3 两组患者治疗前后肺功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 指标 | FVC/L | | MEF/(L/s) | | FEV ₁ /L | | (FEV ₁ /FVC)/% | |
|-----------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 研究组(n=49) | 2.58±0.25 | 3.25±0.69 ^{ab} | 3.45±1.04 | 5.98±1.06 ^{ab} | 1.05±0.06 | 2.12±0.54 ^{ab} | 40.70±5.69 | 65.23±12.47 ^{ab} |
| 对照组(n=50) | 2.54±0.31 | 2.51±0.65 ^a | 3.44±0.98 | 4.58±1.23 ^a | 1.04±0.05 | 1.45±0.24 ^a | 40.94±6.05 | 57.77±9.85 ^a |
| t | 0.706 | 5.494 | 0.049 | 6.061 | 0.902 | 8.004 | 0.203 | 3.307 |
| P | 0.482 | <0.001 | 0.961 | <0.001 | 0.369 | <0.001 | 0.839 | 0.001 |

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组治疗后比较,^bP<0.05。

表4 两组患者治疗前、后血气指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | PaCO ₂ /mm Hg | | pH | | PaO ₂ /mm Hg | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-------------------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 研究组(n=49) | 56.74±5.47 | 45.69±9.65 ^{ab} | 7.31±1.25 | 7.38±0.69 | 55.87±12.36 | 74.69±12.58 ^{ab} |
| 对照组(n=50) | 56.85±6.32 | 50.25±7.25 ^a | 7.30±1.36 | 7.35±0.54 | 55.75±11.47 | 65.69±12.47 ^a |
| t | 0.093 | 2.662 | 0.038 | 0.241 | 0.050 | 3.575 |
| P | 0.926 | 0.009 | 0.970 | 0.810 | 0.960 | 0.001 |

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组治疗后比较,^bP<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa。

表5 两组患者治疗前、后血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | CXCL1/(ng/L) | | CXCL2/(pg/mL) | | CXCL3/(pg/mL) | | CXCL8/(pg/L) | |
|-----------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 研究组(n=49) | 107.85±25.45 | 11.58±0.47 ^{ab} | 32.58±12.12 | 25.47±5.89 ^{ab} | 33.69±6.47 | 26.87±4.78 ^{ab} | 121.36±23.47 | 70.25±15.25 ^{ab} |
| 对照组(n=50) | 107.56±25.14 | 25.74±2.36 ^a | 31.48±11.69 | 29.68±6.84 ^a | 32.58±6.48 | 28.69±5.47 ^a | 120.58±21.47 | 89.65±12.69 ^a |
| t | 0.057 | 41.203 | 0.460 | 3.279 | 0.853 | 6.164 | 0.173 | 6.883 |
| P | 0.955 | <0.001 | 0.647 | 0.001 | 0.396 | <0.001 | 0.863 | <0.001 |

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组治疗后比较,^bP<0.05。

低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者治疗前后血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

3 讨论

COPD 是全球范围内致残和致死的主要原因之一,主要以气流受限为显著临床特征,且这种受限通常不完全可逆^[12]。COPD 不仅对肺部造成损害,还可能累及循环系统,严重时显著增加患者的发病和死亡风险^[13]。目前,COPD 治疗的主要目标是缓解由气流受限引起的症状(如呼吸困难),主要通过药物治疗、氧疗和康复治疗来实现^[14]。然而,目前尚无有效方法能够完全阻止疾病的进展。药物治疗主要包括支气管扩张剂(如 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药和茶碱类药物)以及糖皮质激素^[15]。然而,这些药物均可能引发一定的不良反应。例如, β_2 受体激动剂的常见不良反应包括心悸、肌肉震颤和代谢紊乱^[16]。因此,及时采取安全、有效的治疗措施对 COPD 患者至关重要。

多索茶碱为甲基黄嘌呤衍生物,其主要作用机制是通过抑制平滑肌细胞中的磷酸二酯酶活性来松弛支气管平滑肌,从而缓解咳嗽并改善气道通气功能^[17-18]。与传统呼吸兴奋剂相比,多索茶碱的不良反应更少,且对神经系统、胃肠道和心血管系统的影响显著降低^[19]。布地奈德能够显著改善患者的肺功能,对缓解 COPD 呼吸道症状具有重要的临床意义^[20]。研究表明,多索茶碱与布地奈德联合应用可通过药物协同作用显著提升 COPD 治疗效果^[21]。侯双燕^[22]通过对比研究揭示,在 COPD 患者的治疗中,多索茶碱联合布地奈德治疗组患者的总有效率显著高于布地奈德单一治疗组(98.0% vs. 86.0%),两

组患者的不良反应发生率相近(6.0% vs. 8.0%),表明联合治疗方案在提升疗效的同时并未增加不良反应发生风险,这一研究结果进一步支持了多索茶碱联合布地奈德在 COPD 治疗中的临床应用价值。吴豪智等^[23]通过对比研究发现,在 COPD 患者的治疗过程中,无论是采用布地奈德福莫特罗单药治疗的对照组,还是采用布地奈德福莫特罗联合多索茶碱治疗的观察组,其肺功能指标(包括 FVC、MEF、FEV₁/FVC)和血气指标(包括 PaO₂、PaCO₂)均较治疗前显著改善,且观察组患者的各项指标改善程度均显著优于对照组。上述研究结果均表明,布地奈德联合多索茶碱的治疗方案在改善 COPD 患者肺功能和血气指标方面较单一药物治疗方案具有更显著的临床疗效。本研究结果表明,研究组(联合治疗)患者的总有效率显著高于对照组(单一治疗)(95.92% vs. 84.00%);在安全性方面,研究组患者的不良反应总发生率为 8.16%,与对照组(16.00%)相比虽呈现下降趋势,但组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合治疗方案在显著提升临床疗效的同时,并未显著增加不良反应的发生风险。

吸入有害气体或颗粒会导致肺实质和呼吸道炎症。各种炎症因子可导致组织破坏进而发生肺气肿,损害呼吸道的防御和修复功能,最终导致小气道纤维化和进行性不可逆气流阻塞^[24]。研究表明,人类基因组中共编码 45 种趋化因子,这些分子根据其保守的半胱氨酸残基的排列模式被系统性地划分为 CC、CXC、CX3C 和 XC 等 4 个主要家族^[25]。其中,CXC 家族趋化因子在炎症反应中尤为重要,其通过特异性识别并激活中性粒细胞表面的趋化因子受体,从而调控炎症反应的进程^[26]。CXC 家族包含 17 个已鉴定的配体分子,按照国际命名规范被依次命名为 CXCL1—CXCL17。从结构特征来看,CXC 家族趋化因子可进一步细分为 2 个亚类,其中一类是 N 端含有特征性 ELR 基序(Glu-Leu-Arg 三肽序列)的成员,包括 CXCL1—CXCL3、CXCL5—CXCL8 等 7 个成员,这类趋化因子在血管生

成和急性炎症反应中发挥重要作用^[27-28]。一项基础研究发现,与野生型空白对照组小鼠相比,野生型 COPD 小鼠的 CXCL1 和 CXCL2 水平明显升高,提示 CXCL1 和 CXCL2 可能在 COPD 的病理过程中发挥了重要作用,尤其是在炎症反应和中性粒细胞的招募方面^[29]。黎艳聪等^[30]研究发现, COPD 急性加重期(AECOPD)患者的血清 CXCL1 水平较治疗前显著降低,且 CXCL1 水平变化与患者炎症反应的严重程度呈显著正相关,表明 CXCL1 可作为评估 COPD 患者炎症状态和病情严重程度的潜在生物标志物,为临床早期诊断和监测 AECOPD 提供了新的实验室检测依据。尚立芝等^[31]研究发现,与治疗前比较,采用西药联合二陈汤加味治疗的 AECOPD 患者治疗后外周血单个核细胞中 CXCL8 蛋白的表达水平显著降低,表明西药与二陈汤加味的联合治疗可能通过调节炎症相关因子的表达而发挥抗炎作用,从而改善患者的临床症状和预后。此外,多项研究表明, CXCL3 作为有效的中性粒细胞趋化因子,能够协调白细胞的招募和迁移,并诱导炎症反应,是肿瘤微环境和炎症性疾病中的关键参与者^[32]。然而,目前尚缺乏 COPD 患者中 CXCL3 水平变化的相关研究。本研究结果表明,两组患者治疗后的血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平均较治疗前显著降低,且研究组患者明显低于对照组,提示密切监测这些趋化因子的表达水平,有助于评估 COPD 的病情变化,并为调整治疗策略提供科学依据。

本研究分析了多索茶碱联合布地奈德对 COPD 患者血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平的影响,并通过对患者进行多项指标分析,为 COPD 的临床治疗提供了参考依据。然而,本研究仍存在一些局限性:(1)样本量较小,可能导致结果出现偏差;(2)多索茶碱联合布地奈德可能通过多种机制改善 COPD 预后,其具体作用机制尚需在动物和细胞模型中进一步研究。

综上所述,多索茶碱联合布地奈德能够有效降低 COPD 患者血清 CXCL1、CXCL2、CXCL3 和 CXCL8 水平,且具有较好的临床疗效和较高的安全性。

参考文献

- [1] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, Pucha N. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10342): 2227-2242.
- [2] GOKULAN K, JOSHI M, KHARE S, et al. Lung microbiome, gut-lung axis and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(2): 134-138.
- [3] AREZINA R, CHEN T, WANG D L. Conventional, complementary and alternative medicines: mechanistic insights into therapeutic landscape of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 447-457.
- [4] CAZZOLA M, CALZETTA L, ROGLIANI P, et al. Impact of doxofylline in COPD: a pairwise meta-analysis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 51: 1-9.
- [5] LODISE T P, LI J Y, GANDHI H N, et al. Intra-class difference in pneumonia risk with fluticasone and budesonide in COPD: a systematic review of evidence from Direct-Comparison studies[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 2889-2900.
- [6] GHAFOURI-FARD S, SHAHIR M, TAHERI M, et al. A review

- on the role of chemokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Cytokine*, 2021, 146: 155640.
- [7] YANG X, ZHOU N, CAO J. Role of small airway Epithelial-Mesenchymal transition and CXCL13 in pulmonary lymphoid follicle formation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 2559-2569.
- [8] PENG J N, YU Q, FAN S L, et al. High blood eosinophil and YKL-40 levels, as well as low CXCL9 levels, are associated with increased readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 795-806.
- [9] 柳涛,蔡柏嵩.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍[J].*中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11(1): 1-12.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 36.
- [11] 肖鹏云,李艳平,辛大永.江氏豁痰丸联合耳穴贴压对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的疗效分析[J].*辽宁中医杂志*, 2020, 47(12): 154-157.
- [12] NAFEEES A A, FATMI Z, KADIR M M, et al. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among textile workers in Karachi, Pakistan [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(5): 384-389.
- [13] LI H, SHI K H, ZHAO Y, et al. TIMP-1 and MMP-9 expressions in COPD patients complicated with spontaneous pneumothorax and their correlations with treatment outcomes [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2): 192-197.
- [14] SHUTE J K, CALZETTA L, CARDACI V, et al. Inhaled nebulised unfractionated heparin improves lung function in moderate to very severe COPD: a pilot study[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 48: 88-96.
- [15] LAMY E, MAHJOUBI A, SALVATOR H, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantification of corticosteroids, β_2 -adrenoreceptor agonists and anticholinergics in human hair[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 190: 113530.
- [16] BILLINGTON C K, PENN R B, HALL I P. β_2 agonists [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 237: 23-40.
- [17] MATERA M G, PAGE C, CAZZOLA M. Doxofylline is not just another theophylline! [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3487-3493.
- [18] CAZZOLA M, MATERA M G. The effect of doxofylline in asthma and COPD[J]. *Respir Med*, 2020, 164: 105904.
- [19] LAL D, MANOCHA S, RAY A, et al. Comparative study of the efficacy and safety of theophylline and doxofylline in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2015, 26(5): 443-451.
- [20] LI Y, YANG W, WU X, et al. Effect of bronchofiberscopic lavage with budesonide suspension on refractory mycoplasma pneumoniae pneumoniae[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(4Part-II): 922-927.
- [21] CRINER G, DUFFY S. Reducing and managing chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with tiotropium + olodaterol [J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(2): 275-284.

(下转第 1093 页)