

肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

张颖超¹, 单淑香^{1*}, 唐淑金¹, 王立婧¹, 管明秀²

1. 天津医科大学宝坻临床学院(天津市宝坻区人民医院) 呼吸与危重症医学科, 天津 301800

2. 天津医科大学宝坻临床学院(天津市宝坻区人民医院) 检验科, 天津 301800

摘要: **目的** 探讨肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床效果。**方法** 选取2018年10月—2020年9月天津医科大学宝坻临床学院收治的102例AECOPD患者,随机分为对照组(51例)和治疗组(51例)。对照组吸入布地奈德福莫特罗吸入剂,2吸/次,2次/d。治疗组口服肺力咳合剂,20 mL/次,3次/d。两组连续治疗2周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者肺部哮鸣音、呼吸症状缓解时间,肺功能参数第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV1/FVC)、深吸气量与肺总量比值(IC/TLC)、一氧化碳弥散量与肺泡通气量比值(DLCO/VA)和FEV1占预计值%,咳嗽的评估问卷(CASA-Q)总分,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和呼出气一氧化氮(FeNO)浓度及血清白细胞介素-17(IL-17)、淀粉样蛋白A(SAA)和肺表面活性蛋白D(SP-D)水平。**结果** 治疗后,治疗组临床有效率为96.1%,显著高于对照组的84.3% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组肺部哮鸣音和呼吸症状缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组肺功能参数FEV1/FVC、IC/TLC、DLCO/VA、FEV1占预计值%和CASA-Q总分均显著升高 ($P < 0.05$),并均以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者NLR和FeNO浓度及血清IL-17、SAA、SP-D水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组对NLR和FeNO浓度及血清IL-17、SAA、SP-D水平的降低作用较对照组更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗AECOPD的整体疗效确切,可安全、有效且迅速地缓解患者症状,改善气流受限,抑制体内炎症反应。

关键词: 布地奈德福莫特罗吸入剂; 肺力咳合剂; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 第1秒用力呼气容积; 一氧化碳弥散量; 呼出气一氧化氮; 肺表面活性蛋白D

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)11-2293-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.014

Clinical study on Feilike Mixture combined with budesonide formoterol in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Ying-chao¹, SHAN Shu-xiang¹, TANG Shu-jin¹, WANG Li-jing¹, GUAN Ming-xiu²

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University (Baodi District People's Hospital of Tianjin), Tianjin 301800, China

2. Department of Clinical Laboratory, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University (Baodi District People's Hospital of Tianjin), Tianjin 301800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Feilike Mixture combined with budesonide formoterol in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Patients (102 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Baodi Clinical Medical College of Tianjin Medical University from October 2018 to September 2020 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were inhalation administered with Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation, 2 press/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Feilike Mixture, 20 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the remission time of lung wheeze, respiratory symptoms, lung function parameters of FEV1/FVC,

收稿日期: 2021-05-20

基金项目: 天津医科大学科学基金资助项目(2019KYM08)

作者简介: 张颖超,女,副主任医师,研究方向为慢阻肺、哮喘、间质性肺病、呼吸危重症。E-mail: shy258963@sina.com

*通信作者: 单淑香,主任医师,博士,研究方向为慢性气道疾病、肺血管疾病,呼吸与危重症医学科。E-mail: shuxiangshan@126.com

IC/TLC, DLCO/VA and FEV1% of estimated value, and CASA-Q total scores, the concentration of NLR and FeNO, the levels of serum IL-17, SAA, and SP-D in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 96.1%, which was significantly higher than that of the control group (84.3%) ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of pulmonary wheezing and respiratory symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pulmonary function parameters FEV1/FVC, IC/TLC, DLCO/VA, FEV1% and the total score of CASA-Q in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). After treatment, the concentrations of NLR and FeNO and the levels of serum IL-17, SAA and SP-D in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were more significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The overall curative effect of Feilike Mixture combined with budesonide formoterol in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease is definite, which can safely, effectively and quickly relieve patients' symptoms, improve airflow limitation and inhibit inflammatory reaction *in vivo*.

Key words: Feilike Mixture; Budesonide and Formoterol Fumarate Powder for inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; FEV1; DLCO; FeNO; SP-D

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是最常见的慢性气道疾病, 其起病隐匿, 病情呈缓慢渐进性进展, 多于中年以后发病, 秋冬季节症状明显, 临床主要表现为慢性咳嗽、咳痰及呼吸困难, 存在持续的气流受限, 并常有反复呼吸道感染和急性加重史。COPD 患者每年发生急性加重 0.5~3.5 次, 且实际次数受多种因素影响, 个体差异较大, 是 COPD 患者死亡的重要原因^[1]。COPD 急性加重期 (AECOPD) 指患者出现超出日常状况、需改变基础常规用药的病情恶化, 是 COPD 病程的重要组成部分, 对患者整体疾病严重程度影响较大, 加强对 AECOPD 的预防、早期发现和及时治疗对减轻 COPD 疾病负担至关重要。AECOPD 的治疗目标为最小化本次急性加重的影响, 并预防再次发生, 临床常用治疗药物包括支气管扩张剂、糖皮质激素、祛痰药、磷酸二酯酶抑制剂等。布地奈德福莫特罗是吸入性糖皮质激素 (ICS)-长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 的联合制剂, 同时具有抑制气道炎症反应和扩张支气管的双重作用^[2]。肺力咳合剂为中药制剂, 有清热解毒、祛痰止咳、降逆平喘的功效, 主治痰热犯肺所致的咳嗽痰黄等症^[3]。因此, 本研究采取肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗 AECOPD, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2018 年 10 月—2020 年 9 月天津医科大学宝坻临床学院收治的 102 例 AECOPD 患者, 其中男 60 例, 女 42 例; 年龄 40~73 岁, 平均年龄 (60.2±6.3) 岁; 病情严重程度: 中度 61 例, 重度 41 例; COPD 病程 2~22 年, 平均病程 (10.1±2.5) 年。

纳入标准: (1) 满足 AECOPD 诊断标准^[4]; (2) 入

组前无针对本次急性加重的额外治疗史; (3) 年龄 40~75 岁; (4) 临床分期为急性加重期; (5) 自愿签订知情同意书; (6) 急性加重至入院时间 < 3 d。

排除标准: (1) COPD 稳定期; (2) 合并肺炎、急性呼吸道感染、支气管哮喘或支气管扩张等其他呼吸道疾病者; (3) 对本研究药物成分过敏者; (4) 精神疾病者; (5) 合并肝、肾或心功能异常; (6) 伴有全身免疫性疾病或恶性肿瘤者; (7) 近 3 个月接受过全身或局部激素、免疫抑制剂等免疫调节药物治疗者。

1.2 药物

布地奈德福莫特罗吸入剂由 AstraZeneca AB 生产, 规格每吸含布地奈德 160 μg 、莫特罗 4.5 μg , 60 吸/支, 产品批号 20180205、20191022; 肺力咳合剂由贵州健兴药业有限公司生产, 规格每毫升相当于饮片 0.187 g, 产品批号 180410、200103。

1.3 分组及治疗方法

随机将 102 例患者分为对照组 (51 例) 和治疗组 (51 例)。其中对照组男 32 例, 女 19 例; 年龄 40~71 岁, 平均年龄 (59.9±6.4) 岁; 病情严重程度: 中度 29 例, 重度 22 例; COPD 病程 2~22 年, 平均病程 (10.2±2.1) 年。治疗组男 28 例, 女 23 例; 年龄 44~73 岁, 平均年龄 (60.3±6.0) 岁; 病情严重程度: 中度 32 例, 重度 19 例; COPD 病程 2~22 年, 平均病程 (9.8±2.8) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均采用相同的一般性措施, 即呼吸支持、解痉、平喘、抗感染、危险因素管理、并发症与合并症防治处理等。在此基础上, 对照组吸入布地奈德福莫特罗吸入剂, 2 吸/次, 2 次/d。治疗组口

服肺力咳合剂, 20 mL/次, 3 次/d。两组均连续治疗 2 周。

1.4 疗效判定标准^[5]

临床控制: 肺部哮鸣音及典型呼吸道症状(喘、咳、痰)与急性发作前状态; 减轻: 肺部哮鸣音及典型呼吸道症状好转, 但不及急性发作前状态; 无效: 肺部哮鸣音及典型呼吸道症状恢复至急性发作前状态的时间超过 1 个月。

总有效率 = (临床控制 + 减轻) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺部哮鸣音和呼吸症状缓解时间 记录两组典型表现(肺部哮鸣音、喘、咳、痰)的缓解时间。

1.5.2 肺功能参数 治疗前后分别记录所有受试者的第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 与用力肺活量 (FVC) 比值 (FEV₁/FVC)、深吸气量 (IC) 与肺总量 (TLC) 比值 (IC/TLC)、一氧化碳弥散量 (DLCO) 与肺泡通气量 (VA) 比值 (DLCO/VA)、FEV₁ 占预计值%。检查仪器为肺功能仪 (上海涵飞医疗, 型号 S-980AIII)。

1.5.3 咳嗽和咳痰的评估问卷 (CASA-Q)^[6] 共涉及 4 个方面 (即咳嗽、咳痰症状及各自的影响), 包含 20 个问题, 每个问题按其严重程度计 0~4 分, 经汇总换算后, CASA-Q 总分范围为 0~100 分, 得分越高则被调查者气道黏液高分泌越轻。

1.5.4 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 根据每位患者的血常规检验报告单数据计算其 NLR。检查仪器为血细胞分析仪 (深圳迈瑞, 型号 BC-6800Plus)。

1.5.5 呼出气一氧化氮 (FeNO) 患者在充分准备的条件下, 于治疗前后接受 FeNO 浓度检测, 受检者取坐位, 以平稳气流呼气 10 s。仪器为 FeNO 测定系统 (瑞典 AstraZeneca AB, 型号 NIOX MINO)。

1.5.6 白细胞介素-17 (IL-17)、淀粉样蛋白 A (SAA) 及肺表面活性蛋白 D (SP-D) 水平 所有受试者于治疗前后各采集 1 次肘静脉血 5 mL, 室温静置 1 h

后, 离心分离血清, 将上清液冻存于 -20 °C 冰箱中保存待测。血清 IL-17、SAA 及 SP-D 水平均以酶标仪 (瑞士帝肯, 型号 Freedom EVOlyzer2150) 和酶联免疫法 (试剂盒均购自上海拜力生物) 检测, 操作均按说明书进行。

1.6 不良反应

观察汇总所有对象治疗期间出现的不良反应。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 24.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床有效率为 96.1%, 较对照组的 84.3% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肺部哮鸣音和呼吸症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组肺部哮鸣音及呼吸症状 (肺部哮鸣音、喘息、咳嗽、咳痰) 缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能参数和 CASA-Q 总分比较

与本组治疗前相比, 两组治疗后肺功能参数 FEV₁/FVC、IC/TLC、DLCO/VA、FEV₁ 占预计值% 及 CASA-Q 总分均显著升高 ($P < 0.05$), 且以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 NLR 和 FeNO 浓度和血清 IL-17、SAA、SP-D 水平比较

治疗后, 两组 NLR 和 FeNO 浓度及血清 IL-17、SAA、SP-D 水平均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 但治疗后, 治疗组 NLR 和 FeNO 浓度及血清 IL-17、SAA、SP-D 水平的降低程度较对照组更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组出现头痛、震颤各 1 例; 治疗组出现头痛 2 例, 声嘶 1 例。两组不良反应发生率分别为 5.9%、3.9%, 差异比较无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	减轻/例	无效/例	总有效率/%
对照	51	28	15	8	84.3
治疗	51	35	14	2	96.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肺部哮鸣音和呼吸症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on remission time of lung wheeze and respiratory symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肺部哮鸣音缓解时间/d	喘息缓解时间/d	咳嗽缓解时间/d	咳痰缓解时间/d
对照	51	8.95 ± 2.33	6.17 ± 1.76	6.34 ± 1.85	6.10 ± 1.72
治疗	51	7.49 ± 1.98*	5.03 ± 1.27*	4.88 ± 1.19*	4.39 ± 1.17*

与对照组比较: *P<0.05
*P < 0.05 vs control group

表 3 两组肺功能参数和 CASA-Q 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on lung function parameters and CASA-Q total scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1/FVC	IC/TLC	DLCO/VA	FEV1 占预计值%	CASA-Q 总分
对照	51	治疗前	47.10 ± 6.89	43.52 ± 7.86	3.52 ± 0.78	40.25 ± 6.29	59.86 ± 8.99
		治疗后	57.22 ± 8.23*	52.30 ± 7.77*	4.12 ± 0.76*	50.06 ± 7.80*	70.21 ± 8.83*
治疗	51	治疗前	46.95 ± 7.14	45.50 ± 8.12	3.49 ± 0.80	41.77 ± 6.18	61.05 ± 9.47
		治疗后	62.29 ± 7.86*▲	58.61 ± 8.06*▲	4.55 ± 0.86*▲	55.62 ± 8.13*▲	78.86 ± 9.11*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05
*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 4 两组 NLR 和 FeNO 浓度和血清 IL-17、SAA、SP-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on NLR and FeNO concentrations and serum IL-17, SAA, SP-D levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NLR	FeNO/(10 ⁻⁹ mol·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	SAA/(mg·L ⁻¹)	SP-D/(mg·L ⁻¹)
对照	51	治疗前	6.38 ± 1.23	42.21 ± 8.12	38.85 ± 7.24	88.92 ± 18.39	61.59 ± 12.61
		治疗后	4.27 ± 1.08*	27.30 ± 7.02*	26.44 ± 5.04*	23.65 ± 5.37*	48.88 ± 10.51*
治疗	51	治疗前	6.40 ± 1.35	40.05 ± 7.96	39.90 ± 7.68	90.15 ± 20.03	59.64 ± 13.06
		治疗后	3.39 ± 0.84*▲	21.58 ± 5.90*▲	18.86 ± 4.37*▲	14.88 ± 3.94*▲	37.24 ± 8.97*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05
*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

3 讨论

COPD 发病机制复杂, 目前医学界多认为与气道氧化应激、炎症反应、自身免疫调控、蛋白酶/抗蛋白酶失衡及肺发育不良等因素相关, 进而引起气流受限、气体陷闭、气道上皮功能障碍、黏液高分泌等病理生理改变^[7]。2018 年中国成人肺部健康研究调查显示, 我国 40 岁以上人群 COPD 患病率高达 13.7%, COPD 患者总人数近 1 亿^[8]。据统计, 在我国该疾病于 2016、2017 年分别为第 5 大死亡原因和第 3 大伤残调整寿命年的重要原因^[9-10]。随着人口老龄化加剧和发展中国家吸烟率升高, 至 2060 年 COPD 患病人数每年预计将超过 540 万人^[11]。需要指出的是, AECOPD 支出实际上占 COPD 患者医疗费用的主要部分, AECOPD 对疾病进程、患者的生活质量及社会经济负担有着关键的影响。目前认为 AECOPD 的诱因(包括呼吸道感染、吸烟、心力衰竭、外科手术、空气污染、吸入过敏原、肺栓塞

等)为多源性, 控制本次病情及预防未来急性加重风险, 均为治疗的重要目标^[12]。ICS 和 LABA 为临床治疗 COPD 的 2 大基石, 二者联用较各自单用在改善临床症状、降低急性加重风险方面获益更佳。布地奈德福莫特罗是布地奈德联合福莫特罗相混合的固定剂量复方吸入剂, 较口服药物的不良反应小, 其中前者能与气道中糖皮质激素受体结合, 影响基因转录, 抑制多种炎性介质生成, 并可减少支气管收缩物质合成, 缓解平滑肌收缩反应; 后者则主要通过磷酸化作用机制, 使紧张的气道平滑肌得以放松, 进而减轻支气管痉挛, 缓解气流受限。同时布地奈德可促进 β₂ 受体基因表达, 间接增强其作用, 福莫特罗亦能增强激素受体兴奋性, 并增强激素受体的敏感性, 布地奈德、福莫特罗二者分别于气道炎症和支气管痉挛的不同环节发挥作用, 且具有协同效果, 是目前 AECOPD 治疗的一线药物^[13]。

AECOPD 属中医“肺胀”“喘证”等范畴, 以痰

热壅肺、痰瘀阻肺为主要证型，发病多因肺感外邪或素有痰湿、淤血，郁久化热，痰热瘀结阻碍肺气，肺失宣降所致，肺气上逆则为咳嗽、喘息。因此，治宜宣肺泄热、止咳化痰。肺力咳合剂是以苗族植物药和相关传统中药配伍而成的新型镇咳祛痰药，由黄芩、前胡、红花龙胆、白花蛇舌草等7味药材组成，具有降气化痰、清热解毒、润肺止咳等功效，这与AECOPD中医病机要点相契合。药理学研究表明，肺力咳合剂具有抗组胺、乙酰胆碱作用，可松弛气管平滑肌，舒张支气管，增强呼吸功能；还能减少痰液分泌，降低咳嗽反射，并能溶解痰液，增强支气管纤毛运动，利于痰液排出；同时具有抗炎、抗过敏效果，可对抗呼吸道感染^[14]。本研究结果中，治疗组总有效率较对照组显著提高，典型表现缓解时间及肺功能相关参数、CASA-Q评分的改善程度也均显著优于对照组，且两组不良反应均少而轻微；提示肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗AECOPD是安全有效的，能迅速改善患者临床表现和肺功能。

研究认为，炎症反应是COPD发生、发展的核心因素，AECOPD气道炎症的持续存在、气道重塑及肺功能和肺组织结构的破坏均与多种炎症细胞及其释放的细胞因子有关^[15]。AECOPD患者受炎症反应刺激，导致循环细胞数量发生变化，分泌炎症介质调节多种炎症细胞活化的中性粒细胞数量增多，而在机体免疫调节和免疫应答中发挥核心作用的淋巴细胞则相对减少，NLR作为2种不同且互补的免疫途径的比率指标，反映了机体免疫炎症平衡状态，是一种简单、理想的炎症评价指标，易于评估，无需额外辅助工作^[16]。FeNO是近年来开展的无创、便捷、能直接量化气道炎症的生物标志物，由于气道炎症反应可诱导一氧化氮合酶(NOS)表达增加，并催化一氧化氮生成，FeNO浓度与特异性反应、气道高反应性密切相关，通过对其动态监测进行急性期病情变化和治疗效果评估已得到广泛应用^[17]。IL-17是呼吸道炎症主要病理检测指标，其作为一种前炎症细胞因子，可通过诱导IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等多种可调控、趋化中性粒细胞的炎性因子的释放，促使后者激活并聚集于气道内，从而参与气道炎症的发生发展过程^[18]。SAA属于急性时相蛋白，可在炎症或感染急性期迅速升高，其水平高低可反映疾病病情变化；SAA本身具有天然的免疫调理作用，能清除机体病原菌，但在清除大

量病原菌过程中，中性粒细胞、巨噬细胞等过量炎症细胞加速聚集，最终引起体内炎症水平上升，反而加重气道炎性损伤^[19]。SP-D为肺源性的胶原凝集素，具有抗病毒、抗感染、免疫调节等功能，近年来研究发现，SP-D水平检测有助于AECOPD的预测、诊断及临床评估，这可能是由于急性加重期患者常伴有细菌、病毒感染，肺局部组织SP-D表达增加，且加重期无氧代谢的增加、肺内炎症引起的肺泡毛细血管通透性增加等，均可促进SP-D由肺向血清转运^[20]。本研究结果显示，两组治疗后NLR和FeNO浓度及血清IL-17、SAA、SP-D水平虽均有所下降，但治疗组的降低作用更显著，说明将肺力咳合剂和布地奈德福莫特罗联合应用于AECOPD能增强抗炎效果，在缓解气道和机体炎症反应上效果更为突出。

综上所述，AECOPD采用肺力咳合剂联合布地奈德福莫特罗治疗的总体效果确切，能安全有效且快速地控制患者症状，改善气流受限，减轻体内炎症反应，值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 34(14): 1041-1057.
- [2] 刘继兵, 张建勇. 布地奈德/福莫特罗在哮喘和慢性阻塞性肺疾病中的应用进展[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(6): 183-185.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家中成药标准汇编, 中成药地方标准上升国家标准部分(口腔肿瘤儿科分册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 5-8.
- [4] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870.
- [5] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 142-145.
- [6] Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire[J]. *Respir Med*, 2008, 102(11): 1545-1555.
- [7] 郑焱, 胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. 中国细胞生物学报, 2019, 41(2): 304-311.
- [8] 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.

- [9] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age - sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [10] Zhou M, Wang H, Zeng X, *et al*. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 94(10204): 1145-1158.
- [11] 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): 170-205.
- [12] 王少冰, 赖嘉豪, 张高华, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者住院时间的相关因素分析 [J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(3): 228-230.
- [13] 陈亚红, 姚婉贞, 赵鸣武. 联合吸入糖皮质激素和长效 β_2 -受体激动剂治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(12): 928-930.
- [14] 何 廷. 新型镇咳祛痰药—肺力咳合剂 [J]. *中南药学*, 2009, 17(7): 554-556.
- [15] 周 复, 罗治海. 慢性阻塞性肺疾病炎症机制研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(18): 2787-2790.
- [16] 刘于嵩, 岑宜静, 彭端亮, 等. NLR 和 PLR 对 AECOPD 的诊断价值分析 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(11): 1796-1798.
- [17] 王 珍, 屠春林, 王文韬, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者 FeNO 值测定的临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(9): 1644-1647.
- [18] 夏 婧, 周影娜, 张湘燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中 IL-17、MMP-9 水平的变化及意义 [J]. *贵州医药*, 2011, 35(8): 691-694.
- [19] 肖学平, 周世新, 谭 金, 等. 血清淀粉样蛋白 A 水平在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的变化及其意义 [J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(2): 23-26.
- [20] 孙丽华, 谭 焰, 孙 静. 慢性阻塞性肺疾病患者血清中肺泡表面活性蛋白 D 水平变化的研究 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(5): 71-73.

[责任编辑 金玉洁]