

胸腺五肽联合布地格福治疗Ⅲ、Ⅳ级慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究

陈伟¹, 巴音桑¹, 蒋学林¹, 黄旭林^{2*}, 师帅³

1. 新疆医科大学第六附属医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830000

2. 新疆医科大学第八附属医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830000

3. 新疆医科大学第六附属医院 呼吸科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探讨胸腺五肽联合布地格福吸入气雾剂治疗Ⅲ、Ⅳ级慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的临床疗效。**方法** 选取新疆医科大学第六附属医院于2021年6月—2023年6月收治Ⅲ、Ⅳ级COPD稳定期患者150例,随机分为对照组(75例)和治疗组(75例)。对照组吸入布地格福吸入气雾剂,2吸/次,2次/d。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用胸腺五肽,10mg/次,2次/周。两组患者均治疗3个月。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者肺功能指标第1秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)、FEV1占预计值百分比(FEV1%)和残气容积/肺总量(RV/TLC)水平,免疫功能指标CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平,气道黏液高分泌指标痰液干/湿质量比和黏蛋白5AC(MUC5AC)水平,及预后情况。**结果** 治疗后,治疗组总有效率明显高于对照组(94.67% vs 82.67%, $P < 0.05$)。治疗后,两组患者FEV1/FVC、FEV1%、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比治疗前均明显升高,而RV/TLC、痰液干/湿质量比、MUC5AC水平明显降低($P < 0.05$),且治疗组这些肺功能、免疫功能和气道黏液高分泌指标明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组COPD急性加重次数及再住院率明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 胸腺五肽联合布地格福吸入气雾剂治疗Ⅲ、Ⅳ级COPD稳定期患者,可调节免疫功能,缓解气道黏液高分泌状态,改善肺功能,提高临床疗效,从而进一步改善预后。

关键词: 注射用胸腺五肽; 布地格福吸入气雾剂; 慢性阻塞性肺疾病; 肺功能; 免疫功能; 气道黏液高分泌

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3125-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.018

Clinical study on thymus pentapeptide combined with thymopentin in treatment of stable stage of grade III and IV chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Wei¹, BA Yinsang¹, JIANG Xuelin¹, HUANG Xulin², SHI Shuai³

1. Department of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

2. Department of Pharmacy, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

3. Department of Respiratory, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of thymus pentapeptide combined with thymopentin in treatment of stable stage of grade III and IV chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (150 cases) with stable stage of grade III and IV chronic obstructive pulmonary disease in the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from June 2021 to June 2023 were randomly divided into control (75 cases) and treatment (75 cases) group. Patients in the control group were inhaled with Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol, 2 puffs/time, twice daily. Patients in the treatment group were subcutaneous injection administered with Thymopentin for injection, 10 mg/time, twice weekly. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the levels of lung function indexes FEV1/FVC, FEV1% and RV/TLC, the levels of immune function indexes CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺, the levels of airway mucus hypersecretion indexes dry/wet density of sputum and MUC5AC, and the prognosis in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group (94.67% vs 82.67%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of FEV1/FVC, FEV1%, CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were significantly higher

收稿日期: 2024-06-12

基金项目: 新疆维吾尔自治区药学会科研基金项目(YXH2022002)

作者简介: 陈伟, 主要从事静配中心、临床药学方面的研究。E-mail: chen919470918@163.com

*通信作者: 黄旭林, 主要从事呼吸内科和结核病的药物治疗方面的研究。

than before treatment, while the levels of RV/TLC, dry/wet sputum specific gravity, and MUC5AC were significantly lower ($P < 0.05$). After treatment, these indicators of lung function, immune function and airway mucus hypersecretion in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the number of COPD exacerbations and the re-hospitalization rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymopentin combined with Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol can regulate immune function, relieve airway mucus hypersecretion, improve lung function, improve clinical efficacy, and further improve prognosis in stable COPD patients with grade III and IV.

Key words: Thymopentin for injection; Budesonide, Glycopyrronium Bromide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol; chronic obstructive pulmonary disease; lung function; immune function; airway mucus hypersecretion

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是常见慢性呼吸系统疾病, 主要特征为持续呼吸道气流受限, 病情发展至 GOLD 分级 III、IV 级, 可严重影响患者生活质量, 预后较差^[1-2]。目前全球 COPD 患者约 3.84 亿, 且发病率呈逐年上升趋势^[3]。因此, 积极探讨 GOLD 分级 III、IV 级 COPD 患者的有效治疗手段具有重要临床意义。布地格福吸入气雾剂是由吸入糖皮质激素、长效 β_2 受体激动剂及长效毒蕈碱类抗胆碱能组成的三联复方制剂, 3 种活性成分发挥协同增效的作用, 在 COPD 临床治疗中取得良好疗效^[4]。免疫机制在 COPD 的发生发展的过程中发挥重要作用^[5]。研究表明, COPD 患者随 GOLD 分级增加, 肺功能损伤逐渐加重, 免疫功能逐渐降低^[6]。因此, GOLD 分级 III、IV 级 COPD 患者临床治疗中, 辅助加用免疫调节治疗有望进一步提高临床疗效。胸腺五肽是人工合成的免疫调节剂, 可诱导 T 细胞分化、增殖和成熟, 调节免疫系统功能, 在免疫缺陷性疾病、感染性疾病等治疗中得到广泛应用, 并取得良好疗效^[7-8]。基于此, 本研究尝试探讨胸腺五肽联合布地格福吸入气雾剂治疗 III、IV 级 COPD 患者的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取新疆医科大学第六附属医院 2021 年 6 月—2023 年 6 月收治 150 例 III、IV 级 COPD 稳定期患者为研究对象, 其中男 82 例, 女 68 例; 年龄 50~79 岁, 平均年龄 (61.59 ± 4.81) 岁; 身体质量指数 (BMI) $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(21.96 \pm 1.79) \text{ kg/m}^2$; 病程 3~30 年, 平均病程 (14.04 ± 4.49) 年; GOLD 分级: III 级 102 例, IV 级 47 例; 吸烟史 60 例, 家族遗传史 3 例; 基础病: 高血压 24 例, 糖尿病 13 例, 高脂血症 17 例。本研究经新疆医科大学第六附属医院伦理委员会审核批准 (审批号 2021-089)。

纳入标准: 均符合 COPD 诊断标准^[9]; GOLD

分级 III 级、IV 级; 治疗后可接受长期随访; 知情本研究, 签订同意书。

排除标准: 合并免疫系统疾病; 合并其他肺部疾病; 1 个月内使用糖皮质激素等药物治疗; 恶性肿瘤; 变态反应性疾病史 (风湿性疾病、过敏性鼻炎等); 妊娠期、哺乳期女性; 本研究药品用药禁忌。

1.2 药物

布地格福吸入气雾剂由 AstraZeneca Dunkerque Production 生产, 规格每瓶含布地奈德 $160 \mu\text{g}$ 、格隆铵 $7.2 \mu\text{g}$ 和富马酸福莫特罗 $4.8 \mu\text{g}$, 生产批号 6100278D00、6100360C00、6100993C00; 注射用胸腺五肽由海南中和药业股份有限公司生产, 规格 10 mg/支 , 生产批号 20210201、20220302、20230501。

1.3 分组及治疗方法

随机抽签法将患者分为对照组 (75 例) 和治疗组 (75 例), 对照组男 42 例, 女 33 例; 年龄 50~79 岁, 平均年龄 (61.74 ± 5.06) 岁; BMI $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(22.05 \pm 1.82) \text{ kg/m}^2$; 病程 3~30 年, 平均病程 (14.15 ± 4.87) 年; GOLD 分级: III 级 50 例, IV 级 25 例; 吸烟史 31 例, 家族遗传史 1 例; 高血压 13 例, 糖尿病 7 例, 高脂血症 9 例。治疗组男 40 例, 女 35 例; 年龄 51~79 岁, 平均年龄 (61.43 ± 4.59) 岁; BMI $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(21.87 \pm 1.74) \text{ kg/m}^2$; 病程 4~28 年, 平均病程 (13.92 ± 4.51) 年; GOLD 分级: III 级 52 例, IV 级 23 例; 吸烟史 29 例, 家族遗传史 2 例; 高血压 11 例, 糖尿病 6 例, 高脂血症 8 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组均给予祛痰、平喘、吸氧等基础治疗。对照组吸入布地格福吸入气雾剂, 2 吸/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用胸腺五肽, 10 mg/次 , 2 次/周。两组均治疗 3 个月。

1.4 疗效评价标准

参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[10]。显

效：症状显著改善，第 1 秒用力呼气容积（FEV₁）/用力肺活量（FVC）≥70%，FEV₁ 占预计值百分比（FEV₁%）≥80%；有效：症状明显改善，60%≤FEV₁/FVC<70%，50%≤FEV₁%<80%；无效：未达到上述标准。

总有效率 = （显效例数 + 有效例数）/ 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肺功能指标 采用上海名元实业有效公司 MSA99 肺功能仪测定 FEV₁/FVC、FEV₁%、残气容积/肺总量（RV/TLC）。

1.5.2 免疫功能 取空腹静脉血 3 mL，3 500 r/min 离心 15 min（半径 10 cm）取血清，采用 Beckman Coulter 公司 CYTOM ICS FC500 流式细胞仪测定 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平。

1.5.3 气道黏液高分分泌指标 晨起过氧化氢漱口后，用离心管收集深部痰液，加入等体积 0.1% 二硫苏糖醇，3 000 r/min 离心 10 min，取上清液，以酶联免疫吸附法检测黏蛋白 5AC（MUC5AC）。痰液干/湿质量比：痰液称重后，以滤纸蘸吸其水分，再次称重，二者之比即痰液干/湿质量比。

1.6 不良反应观察

观察比较两组患者的不良反应。治疗后随访 3 个月，统计 COPD 急性加重次数、再住院率。

1.7 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据，计数资料以例数描述，采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述，行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率明显高于对照组（94.67% vs 82.67%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组肺功能指标比较

相较于治疗前，治疗后两组患者 FEV₁/FVC、FEV₁% 均明显升高，而 RV/TLC 明显降低（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组的肺功能指标明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组免疫功能指标比较

相较于治疗前，治疗后两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组升高更显著（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	30	32	13	82.67
治疗	75	34	37	4	94.67*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组肺功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on lung function indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	FEV ₁ /FVC		FEV ₁ %		RV/TLC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	48.56 ± 4.71	55.41 ± 4.96*	49.25 ± 5.17	54.32 ± 5.29*	60.71 ± 5.24	49.51 ± 4.58*
治疗	75	48.91 ± 4.52	60.83 ± 5.09*▲	48.89 ± 5.06	60.74 ± 5.89*▲	60.48 ± 4.82	44.39 ± 4.26*▲

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 3 两组免疫功能指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on immune function indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	CD3 ⁺ /%		CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	54.08 ± 3.72	58.63 ± 4.09*	31.92 ± 4.06	35.84 ± 4.15*	0.85 ± 0.17	1.05 ± 0.22*
治疗	75	54.29 ± 3.58	64.15 ± 4.26*▲	31.68 ± 3.95	43.19 ± 4.37*▲	0.83 ± 0.15	1.36 ± 0.29*▲

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.

2.4 两组气道黏液高分泌指标比较

相较于治疗前, 治疗后两组痰液干/湿质量比、

MUC5AC 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组气道黏液高分泌指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on airway mucus hypersecretion indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	痰液干/湿质量比		MUC5AC/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	75	0.80 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.06*	41.35 $\pm$ 4.24	36.72 $\pm$ 4.18*
治疗	75	0.79 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.04* [▲]	41.18 $\pm$ 4.09	33.08 $\pm$ 3.87* [▲]

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.

2.5 两组不良反应比较

对照组发生上呼吸道感染 3 例, 口干 2 例, 咳嗽 1 例, 不良反应发生率是 8.00%; 治疗组发生呼吸道感染 1 例, 口干 1 例, 头痛 1 例, 咳嗽 1 例, 不良反应发生率是 5.33%, 两组比较差异无统计学意义。

2.6 两组预后情况比较

治疗后, 治疗组 COPD 急性加重次数及再住院率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组预后情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on the prognosis between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	COPD 急性加重次数	再住院率/%
对照	75	2.09 $\pm$ 0.55	16.00
治疗	75	0.96 $\pm$ 0.37*	2.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

3 讨论

目前, CDPD 发病机制尚未完全明确, 主要包括炎症机制、氧化应激机制、免疫机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制等。III、IV 级 CDPD 患者是病情迁延不愈、渐进加重的结果, 病情严重, 预后较差。因此, 积极探讨有效治疗方案尤为重要。

现阶段, 临床治疗 COPD 主要采用吸入性糖皮质激素及支气管舒张剂 (β_2 受体激动剂、茶碱类药物、M 胆碱受体拮抗剂)。布地格福是三联复方制剂, 由 1 种糖皮质激素 (布地奈德) 及 2 种支气管舒张剂 (格隆溴铵、富马酸福莫特罗) 组成。III 期 ETHOS 临床试验表明, 布地格福三联疗法可降低中、重度 COPD 患者急性加重次数, 改善患者肺功能^[11]。章邱东等^[12]研究显示, 中、重度 COPD 患者采用布地格福吸入气雾剂治疗, 可更有效地改善肺

功能、血气指标, 且安全性高。多项研究报道, COPD 患者存在细胞免疫功能降低, 且与炎症刺激相互交织, 进一步加重肺部炎症损害^[13-14]。COPD 患者免疫功能减退, 导致呼吸道防御功能减弱, 导致反复呼吸道感染, COPD 反复急性加重、再入院, 进一步加重疾病恶化。钱建德等^[15]研究显示, GOLD 分级 III 级、IV 级 CDPD 患者免疫功能异常更为严重, 并进一步加重机体炎症反应和病情严重程度。因此, 本研究创新性辅助加用免疫调节治疗, 结果显示, 治疗组总有效率较对照组高, 治疗后治疗组 FEV1/FVC、FEV1%、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较对照组高, RV/TLC 较对照组低, 提示联合治疗可调节 III、IV 级 COPD 患者免疫功能, 改善肺功能, 提升疗效。胸腺五肽是胸腺生成素 II 的免疫活性中心, 由天门冬氨酸、精氨酸、酪氨酸、缬氨酸、赖氨酸等组成, 可诱导 T 细胞分化、成熟, 调节 T 细胞亚群比例, 并可刺激 NK 细胞增殖、分化, 增强巨噬细胞吞噬功能, 调节 COPD 患者机体免疫功能, 减轻肺部炎症损害^[16]。马震等^[17]研究显示, 胸腺五肽辅助治疗 COPD 急性加重期患者, 可控制疾病进展, 缩短住院时间, 加快疾病恢复; 王晋红等^[18]研究表明, COPD 患者采用免疫调节剂联合布地格福治疗, 可提升免疫功能, 减轻临床症状, 改善肺功能。均支持本研究结论。

气道黏液高分泌是 COPD 重要病理特征, 表现为痰量与性状改变。研究发现, COPD 患者痰液理化性质异常随病情进展呈进行性加重^[19]。因此, III、IV 级 COPD 患者临床治疗中, 改善痰液理化性质对病情控制具有重要意义。痰液干/湿质量比可反映黏液浓度; MUC5AC 被认为是气道上皮细胞最主要分泌型黏蛋白, 其分泌增加可引起黏液大量分泌, 并增加痰液黏稠度, 导致痰液不易排出, 进而增加气

道阻力^[20]。研究表明,痰液干/湿质量比与痰液MUC5AC含量高度相关^[21]。本研究显示,相较于治疗前,治疗后两组痰液干/湿质量比、MUC5AC水平均降低,且研究组降低更显著,提示胸腺五肽联合布地格福吸入气雾剂可抑制III、IV级COPD患者气道黏液高分泌。原因可能为:布地格福气雾剂可松弛支气管平滑肌,增强支气管黏膜纤毛运动,进而促进呼吸道痰液清除;胸腺五肽可激发细胞免疫活性,抑制炎症因子生成,进而抑制气道重塑,改善黏液高分泌状态,二者联合协同增效。本研究还显示,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示联合用药安全性高,符合临床安全用药原则。随访可知,治疗组COPD急性加重次数及再住院率均低于对照组,提示免疫调节治疗对COPD患者预后改善具有积极意义,与既往研究^[22-23]一致。

综上可知,胸腺五肽联合布地格福吸入气雾剂治疗III、IV级COPD患者,可调节免疫功能,缓解气道黏液高分泌状态,改善肺功能,提高临床疗效,从而进一步改善预后,且用药安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stolz D, Mkorombindo T, Schumann D M, *et al.* Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: A Lancet Commission [J]. *Lancet*, 2022, 400(10356): 921-972.
- [2] 孙娟, 王立新. 慢性阻塞性肺疾病频繁急性加重影响因素的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(4): 623-629.
- [3] Slebos D J, Shah P L, Herth F J F, *et al.* Safety and adverse events after targeted lung denervation for symptomatic moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW). A multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(12): 1477-1486.
- [4] 卢忠彪, 敖青. 布地格福联合多索茶碱对急性加重期中重度慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应指标及单核细胞趋化蛋白-1、血清淀粉样蛋白A水平的影响 [J]. *中国医师进修杂志*, 2024, 47(2): 172-176.
- [5] 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(24): 2947-2959.
- [6] 曹玉雪, 吴金峰, 李秋平, 等. T淋巴细胞介导的免疫失衡在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用 [J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(1): 151-154.
- [7] 周肖英, 张金伟, 张阳, 等. 胸腺五肽联合阿奇霉素治疗支原体属感染性盆腔炎患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(3): 195-198.
- [8] 王薇, 田蓉, 王真, 等. 胸腺五肽辅助比阿培南对老年重症肺炎患者肺功能及血清SP-A及SP-D水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(18): 3874-3877.
- [9] 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.
- [10] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 24-27.
- [11] Rabe K F, Martinez F J, Ferguson G T, *et al.* Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate- to-very-severe COPD [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1): 35-48.
- [12] 章邱东, 梅晓冬. 布地格福吸入气雾剂治疗中、重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(3): 203-206.
- [13] Szalontai K, Gémes N, Furák J, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2889.
- [14] Celli B R, Fabbri L M, Aaron S D, *et al.* An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The Rome proposal [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(11): 1251-1258.
- [15] 钱建德, 宦才娟. 不同分级慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能、炎症因子水平及其与肺功能的关系分析 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(13): 1435-1438.
- [16] 钟燕, 陈兵阳, 黄文辉, 等. 乌司他丁联合胸腺五肽对重症肺炎细胞免疫、体液免疫及应激反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(20): 1795-1798.
- [17] 马震. 胸腺五肽辅助治疗对AECOPD患者炎症因子的影响及临床疗效分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [18] 王晋红, 赵海, 冯涛, 等. 基于气道黏液高分泌性探讨免疫调节剂联合布地格福治疗慢性阻塞性肺疾病效果及机制 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(2): 119-123.
- [19] 付潇潇, 韩校鹏, 刘剑波. 气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后及炎症因子的影响 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(3): 321-323.
- [20] 唐欣, 万南生, 杨夏, 等. 慢性气道黏液高分泌与慢性阻塞性肺疾病的研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(6): 574-578.
- [21] 李洪晓, 吴细英, 吴灯香, 等. 肥胖哮喘患者痰液MUC1、Muc5ac表达及与气道炎症的关系 [J]. *广东医学*, 2019, 40(24): 3433-3436.
- [22] 吴忠焕, 张运涛, 吴清松, 等. 胸腺肽联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺部感染的随机对照研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(12): 1891-1895.
- [23] 胡丹妮. 胸腺肽对稳定期COPD患者细胞免疫的影响研究 [D]. 杭州: 杭州师范大学, 2018.

【责任编辑 金玉洁】