

大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的Meta-分析

李静静, 郭 庆*

鄂东医疗集团黄石市中心医院 老年科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价大剂量布地奈德治疗慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)的疗效和安全性, 为临床合理用药提供参考。方法 检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、万方数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和中国生物医学文献数据库(CBM)等专业数据库, 收集大剂量布地奈德(试验组)对比常规剂量布地奈德(对照组)治疗 AECOPD 的随机对照试验(RCT), 时间从建库到2019年5月。提取相关资料并评价文献质量, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入 12 项 RCTs, 878 例患者。Meta-分析结果显示, 试验组患者在改善临床症状评分 [MD=-1.00, 95%CI (-1.44, -0.56), $P<0.01$]、升高动脉血氧分压 (PaO_2) [MD=5.71, 95%CI (5.03, 6.38), $P<0.01$]、降低动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$) [MD=-5.75, 95%CI (-7.24, -4.26), $P<0.01$]、升高 1 s 用力呼气量 (FEV1) [MD=0.20, 95%CI (0.10, 0.30), $P<0.01$] 及 FEV1 占用力肺活量 (FVC) 的百分比 (FEV1/FVC) [MD=5.69, 95%CI (1.46, 9.91), $P<0.01$] 均显著优于对照组。但试验组患者口腔真菌发生率 [RR=3.18, 95%CI (1.18, 8.55), $P=0.02$] 也显著大于对照组。结论 大剂量布地奈德治疗 AECOPD 与常规剂量相比, 临床疗效更优, 但增加口腔真菌感染的风险。

关键词: 布地奈德; 大剂量; 慢性阻塞性肺病; 疗效; 口腔真菌发生率; Meta-分析

中图分类号: R974, R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 02-0327-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.028

Efficacy and safety of high-dose budesonide on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A Meta-analysis

LI Jingjing, GUO Qing

Department of Geriatrics, Huangshi Central Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of high-dose budesonide on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to provide a reference for the rational drug use. **Methods** Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, Wanfang, CNKI and CMB database from the inception to May 2019, randomized controlled trials (RCTs) about of high-dose budesonide (test group) compared with conventional-dose budesonide (control group) in the treatment of AECOPD was collected. After the data extraction and evaluation quality of RCTs, Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 12 RCTs were included, involving 878 patients. Meta-analysis showed that improving clinical symptom scores [MD=-1.00, 95%CI(-1.44, -0.56), $P<0.01$], elevated PaO_2 [MD=5.71, 95%CI(5.03, 6.38), $P<0.01$], lower $PaCO_2$ [MD=-5.75, 95%CI(-7.24, -4.26), $P<0.01$], increase FEV1 [MD=0.20, 95%CI(0.10, 0.30), $P<0.01$] and FEV1/FVC(%) [MD=5.69, 95%CI(1.46, 9.91), $P<0.01$] of test group were significantly better than that of the control group. But oral fungal infections rate of test group [RR=3.18, 95%CI(1.18, 8.55), $P=0.02$] were significantly higher than that of the control group. **Conclusion** High-dose budesonide has better clinical efficacy compared with conventional-dose of budesonide in the treatment of AECOPD. But increase the risk of oral fungal infections.

Key words: budesonide; high dose; COPD; efficacy; oral fungal incidence; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见的慢性呼吸系统疾病之一, 该病急性加重期(AECOPD)的患者极易出现咳嗽咳痰、呼吸困难等症状, 甚至发

生呼吸衰竭, 严重影响患者的生活质量并加重经济负担^[1]。AECOPD 的治疗目标为减轻急性加重的病情, 预防再次急性加重的发生。2017年版《慢性阻

收稿日期: 2019-10-03

第一作者: 李静静, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年常见病。Tel: 18772337034 E-mail: 641149222@qq.com

*通信作者: 郭 庆, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢阻肺临床治疗。Tel: 15072010502 E-mail: 278611782@qq.com

塞性肺疾病急性加重诊治专家共识》指出, AECOPD患者全身应用糖皮质激素可缩短康复时间, 改善肺功能, 降低早期反复和治疗失败的风险, 缩短住院时间, 口服与静脉应用激素的疗效相当^[1]。全身应用激素尽管疗效确切, 但存在发生糖耐量异常、血压升高、骨质疏松、胃肠道反应及二重感染等的风险^[2]。Jen等^[3]报道雾化吸入糖皮质激素具有较好的抗炎作用, 与静脉滴注和口服给药剂量相比, 较小的剂量即可发挥同等的药效, 且副作用较口服或静脉滴注小。

2015年GOLD慢性阻塞性肺疾病指南中指出对于AECOPD患者目前吸入布地奈德可以代替全身糖皮质激素的使用^[4]。韩冬等^[5]报道雾化吸入布地奈德在改善AECOPD患者呼吸困难评分、1s用力呼气量(FEV1)、动脉血氧分压(PaO_2)和动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)等方面与全身应用激素相当, 且其药物相关不良反应发生率较低。目前, 关于布地奈德雾化吸入的剂量目前尚无统一规定, 临床治疗中超量用药现象也比较普遍。大剂量使用布地奈德雾化吸入缺乏相关的指南依据, 给临床合理用药带来一定困扰。本研究采用Meta-分析法, 对大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对AECOPD的疗效和安全性进行统计学分析, 旨在对大剂量布地奈德雾化吸入的临床应用提供循证医学证据, 同时为临床合理用药及超说明书用药的政策评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型: 临床随机对照研究(RCT), 语种仅设定为中文和英文。(2)研究对象: 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2017年修订版)》中AECOPD诊断标准^[1]。(3)干预措施: 试验组在常规治疗的基础上雾化吸入大剂量布地奈德(剂量 ≥ 6 mg/d), 对照组在在常规治疗的基础上雾化吸入常规剂量布地奈德(剂量 ≤ 4 mg/d), 常规治疗的药物用法用量及疗程上两组保持一致。(4)结局指标: 治疗前后 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、FEV1及FEV1占用力肺活量(FVC)百分比(FEV1/FVC)的改善程度, 临床症状评分改善程度和口腔真菌发生率。

1.1.2 排除标准 (1)会议摘要、重复发表、综述及非RCT等;(2)纳入研究对象不符合;(3)布地奈德给药途径及给药剂量不符合;(4)对照组和试验组常规基础治疗及疗程不一致;(5)无有效数据提取的文献。

1.2 检索策略

检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库等专业数据库, 检索时限均为建库起止2019年5月。中文检索词为“大剂量”“不同剂量”“布地奈德”“雾化吸入”“慢性阻塞性肺疾病”, 英文检索词为“high dose”“different dose”“budesonide”“atomization”“Chronic obstructive pulmonary disease”“COPD”。同时手动检索符合本研究文献纳入标准的参考文献中的二次文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评估

由2位研究者严格按照本研究的文献纳入和排除标准独立进行筛选, 对于存在分歧的文献先由研究者讨论解决, 协商后仍存在争议则咨询专业统计学或循证医学专家。按照预设表格进行资料提取, 提取资料主要包括第一作者、发表年份、研究对象、患者例数、平均年龄、干预措施、结局指标等。对纳入的文献采用改良Jadad量表^[6]对纳入文献进行方法学质量评价, 具体包括: 随机序列的产生(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、盲法(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、撤出与失访(描述1分、未描述0分)。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件对研究进行异质性检验, 若研究间具有同质性($I^2 < 50\%$, $P > 0.10$), 选用固定效应模型进行Meta-分析; 若研究间有异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$), 选用随机效应模型进行分析。计量资料使用均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(95%CI)表示, 计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对于纳入文献数 ≥ 10 篇的评价指标绘制倒漏斗图, 以评价文献发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索得到212篇文献, 其中从数据库检索到208篇、手动检索到4篇, 去除重复发表文献15篇、阅读文题和摘要后剔除152篇、阅读全文后剔除33篇, 最终纳入12篇RCTs^[7-18], 均为中文文献。

2.2 文献基本特征及质量评价

12篇文献^[7-18]均为中文文献, 共878例AECOPD患者, 均使用随机化原则, 其中7篇文献^[8, 11-12, 14-16, 18]采用随机数字表法, 其余文献仅提到随机; 2篇文献^[11, 15]提到采用盲法, 并描述了具体的盲法方案, 2篇文献^[12, 14]仅提到单盲, 未明确具体的盲法; 4篇文

献^[11,15-18]描述有失访或退出病例;所有文献均设对照组和试验组,且基线均具有可比性,Jadad评分5分的2篇^[11,14]、3分的4篇^[12,14,16,18]、其余均<3分。纳入文献的基本特征及文献的质量评价结果见表1。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床症状评分 6项研究^[12-13,15-18]比较了大剂

量和常规剂量布地奈德雾化吸入对咳嗽咳痰等临床症状评分的影响,各研究间有统计学异质性($P < 0.001$, $I^2 = 93\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组患者的临床症状评分下降幅度显著高于对照组[MD=-1.00, 95%CI(-1.44, -0.56), $P < 0.01$],见图1。

表1 纳入文献基本特征及Jadad评分

Table 1 Basic characteristics and Jadad score of included studies

第一作者,发表年	组别	n/例	布地奈德用量	疗程/d	结局指标	Jadad 评分
宋应健,2011 ^[7]	对照	29	3 mg/d	7	②③④	1
	试验	29	9 mg/d			
庄小娥,2017 ^[8]	对照	35	3 mg/d	7	②③④⑤	2
	试验	35	6 mg/d			
张立,2009 ^[9]	对照	20	3 mg/d	7	②③	1
	试验	20	6 mg/d			
房春花,2018 ^[10]	对照	40	3 mg/d	7	④⑤⑥	1
	试验	40	6 mg/d			
李典武,2014 ^[11]	对照	43	4 mg/d	7	②③④⑤⑥	5
	试验	42	8 mg/d			
杨泽辉,2019 ^[12]	对照	42	3 mg/d	7	①②③	3
	试验	42	6 mg/d			
潘建,2014 ^[13]	对照	31	3 mg/d	7	①②③④⑥	1
	试验	31	6 mg/d			
王敏慧,2015 ^[14]	对照	54	4 mg/d	14	②③④⑤	3
	试验	54	6 mg/d			
石志辉,2014 ^[15]	对照	40	4 mg/d	10	①④⑤⑥	5
	试验	41	8 mg/d			
钱朝霞,2014 ^[16]	对照	24	3 mg/d	10	①②③⑤⑥	3
	试验	25	6 mg/d			
陈海莹,2019 ^[17]	对照	37	4 mg/d	7	①②③④⑤⑥	1
	试验	37	6 mg/d			
高俊霞,2013 ^[18]	对照	43	3 mg/d	7	①②③⑥	3
	试验	44	6 mg/d			

①-临床症状评分,②- PaO_2 ,③- PaCO_2 ,④-FEV1,⑤-FEV1/FVC,⑥-口腔真菌发生率

①-clinical symptom scores, ②- PaO_2 , ③- PaCO_2 , ④-FEV1, ⑤-FEV1/FVC, ⑥-oral fungal infections rate

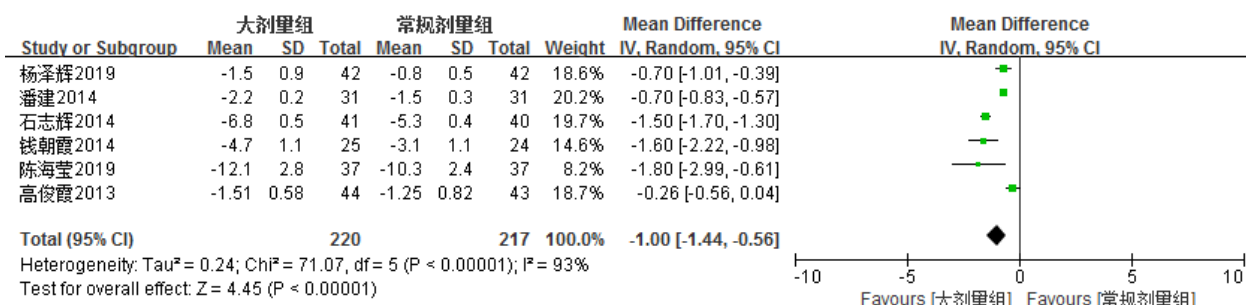


图1 两组患者临床症状评分的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in clinical symptom scores between two groups

2.3.2 PaO_2 10项研究^[7-9,11-14,16-18]比较大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对治疗前后 PaO_2 的影响,各研究之间无统计学异质性($P=0.28$, $I^2=17\%$),故采用固定效应模型进行分析。结果显示试验组患者的 PaO_2 上升幅度显著高于对照组[MD=5.71, 95%CI(5.03, 6.38), $P<0.01$],见图2。

2.3.3 PaCO_2 10项研究^[7-9,11-14,16-18]比较大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对治疗前后 PaCO_2 的影响,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=79\%$),

故采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组患者的 PaCO_2 下降幅度显著高于对照组[MD=-5.75, 95%CI(-7.24, -4.26), $P<0.01$],见图3。

2.3.4 FEV1 7项研究^[7-8,10-11,13,15,17]比较大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对治疗前后FEV1的影响,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=88\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组患者的FEV1上升幅度显著高于对照组[MD=0.20, 95%CI(0.10, 0.30), $P<0.01$],见图4。

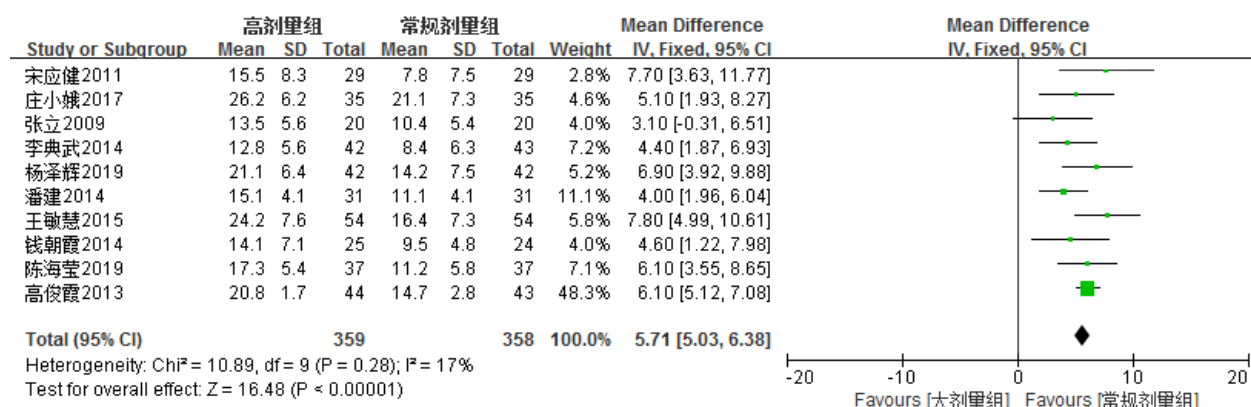


图2 两组患者 PaO_2 的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in PaO_2 between two groups

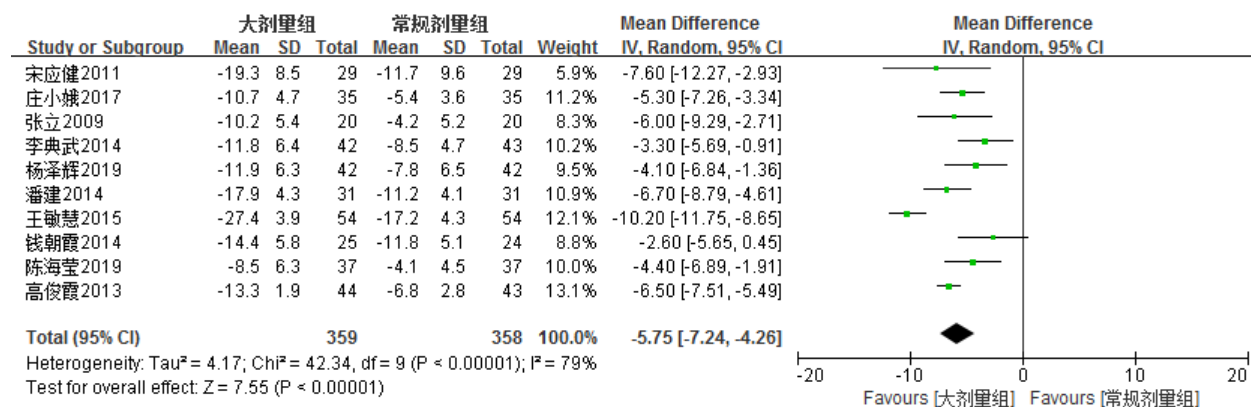


图3 两组患者 PaCO_2 的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in PaCO_2 between two groups

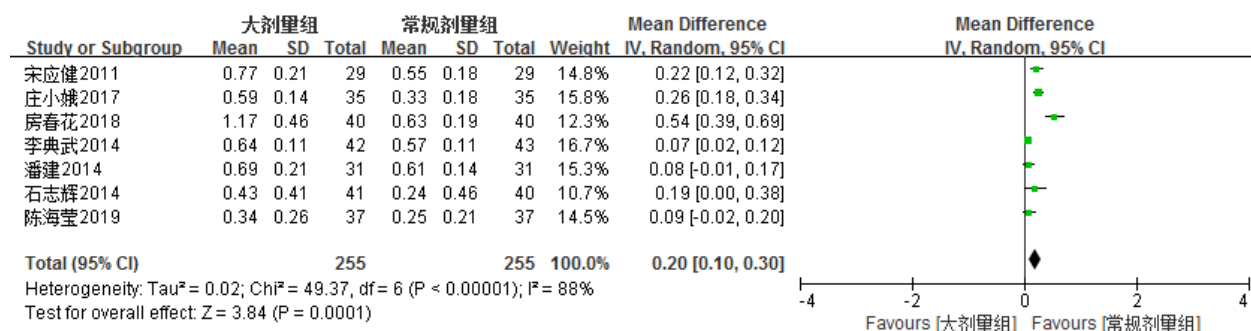


图4 两组患者FEV1的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in FEV1 between two groups

2.3.5 FEV1/FVC 6项研究^[8,10-11,14,16-17]比较大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对治疗前后FEV1/FVC的影响,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=97\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示试验组患者的FEV1/FVC上升幅度显著高于对照组[MD=5.69,95%CI(1.46,9.91), $P<0.01$],见图5。

2.3.6 口腔真菌感染率 7项研究^[10-11,13,15-18]比较大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对口腔真菌感染率的影响,大剂量组和常规剂量组的口腔真菌感染率分别为5.38%(14/260)和1.16%(3/258),各研究间无统计学异质性($P=1.00$, $I^2=0$),故采用固定效应模型进行分析。结果显示两组患者口腔真菌感染率存在显著性差异[RR=3.18,95%CI(1.18,8.55), $P=0.02$],见图6。

2.4 发表偏倚性分析

分别以纳入研究中的动脉血氧分压和动脉血二氧化碳分压指标绘制倒漏斗图,见图7、8。结果显示各数据点基本均匀对称分布在坐标轴的两侧,且大部分位于倒漏斗图的顶端,提示偏倚性较小。

3 讨论

3.1 布地奈德雾化吸入治疗AECOPD的特点

布地奈德是具有强效局部抗炎作用的糖皮质

激素,临床上惟一被批准的吸入性糖皮质激素,化学结构式中的第16位侧链增加了其与组织及激素受体的亲和力,使得局部抗炎活性增强;第9位去卤代化,其更易降解,故全身不良反应减少^[19]。布地奈德兼有强效糖皮质激素活性及弱盐皮质激素活性,能够有效缓解充血、减低毛细管的通透性、阻止炎症细胞向炎症部位发生转移、抑制激肽类及组胺类炎性介质的产生,并且能够抑制吞噬细胞的功能、抑制补体等所参与的免疫抑制作用,促使呼吸道平滑肌 β_2 受体的功能重建作用并且增强其对于 β_2 受体激动剂的敏感性^[12]。

目前,关于布地奈德雾化吸入治疗AECOPD的用药剂量尚无统一推荐。吸入用布地奈德混悬液说明书推荐成人剂量为1~2 mg/次,2次/d,即2~4 mg/d。Morice等^[20]报道雾化吸入4 mg布地奈德与口服30 mg泼尼松龙对AECOPD的疗效和安全性均相似。Mirici等^[21]报道雾化吸入8 mg布地奈德与口服40 mg泼尼松龙对AECOPD的FEV1和血气分析等疗效指标无显著性差异。Gunen等^[22]报道雾化吸入6 mg布地奈德治疗AECOPD的疗效明显优于口服40 mg泼尼松龙,患者复发率和再住院率减少,糖皮质激素不良反应明显减少。布地奈德雾化吸入超说明

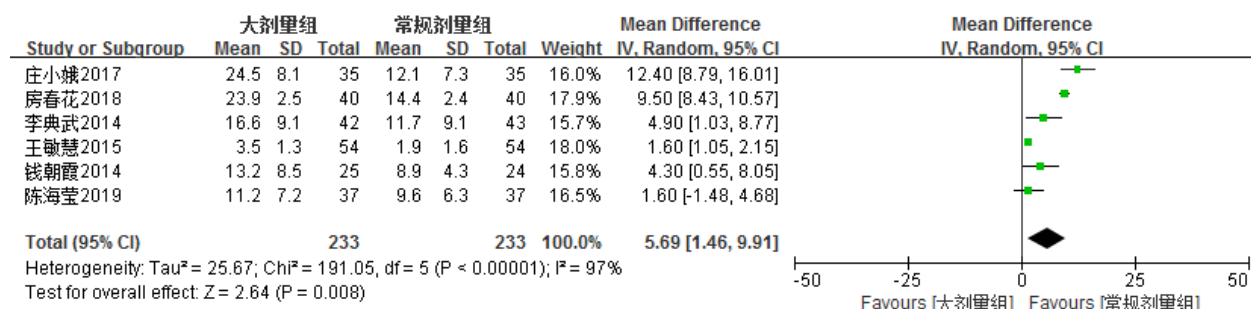


图5 两组患者FEV1/FVC的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in FEV1/FVC between two groups

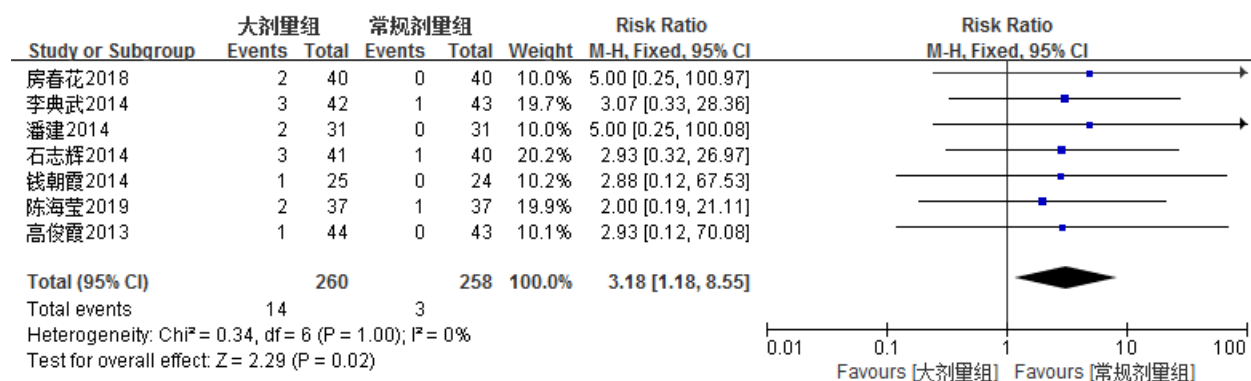


图6 两组患者口腔真菌感染率的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in oral fungal infections rate between two groups

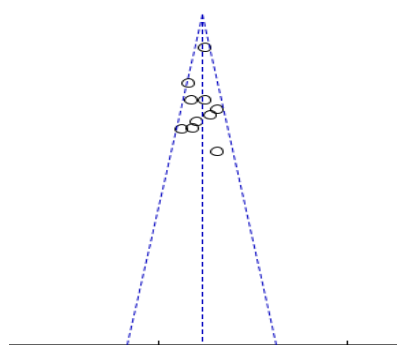


图7 动脉血氧分压的倒漏斗图

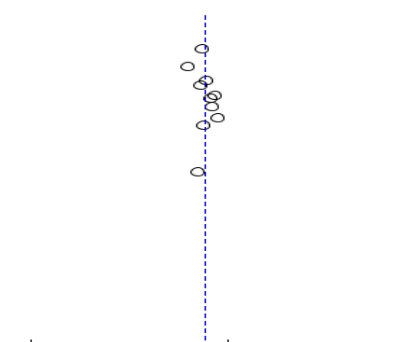
Fig. 7 Inverted funnel of PaO_2 

图8 动脉血二氧化碳分压的倒漏斗图

Fig. 8 Inverted funnel of $PaCO_2$

书推荐剂量在我国应用较短,目前大剂量布地奈德雾化吸入治疗 AECOPD 的疗效和安全性缺乏大规模临床研究和循证医学证据,因此,本文对大剂量和常规剂量布地奈德雾化吸入对 AECOPD 的疗效和安全性进行统计学分析。

3.2 本研究纳入文献基本特点

本文共纳入12篇文献,878例AECOPD患者,1篇文献布地奈德剂量为9 mg/d^[7],2篇文献为8 mg/d^[11,15],其余均为6 mg/d。1篇文献^[14]用药疗程为14 d,2篇文献^[15-16]为10 d,其余均为7 d。关于糖皮质激素雾化吸入用药疗程目前尚无统一推荐,目前的指南建议口服糖皮质激素用药疗程一般为10~14 d^[1],糖皮质激素累积用药≥14 d会增加真菌感染的风险,本研究纳入文献用药疗程大部分在7 d,小于口服糖皮质激素用药疗程。指南推荐单独应用布地奈德雾化吸入不能快速缓解气流受限^[1],因此雾化吸入布地奈德不宜单独用于治疗 AECOPD,需联合应用短效支气管扩张剂吸入。本研究纳入文献中,只有1篇文献^[7]采用布地奈德联用沙丁胺醇,其余均为布地奈德联用复方异丙托溴铵溶液。纳入文献质量是 Meta-分析结果准确可信的关键,本研究纳入12篇文献中,6篇^[11-12,14-16,18]为高质量文献(Jadad 评分≥3分)。

3.3 Meta-分析结果

本研究结果显示,相对于常规剂量,大剂量布地奈德雾化吸入在改善 AECOPD 患者咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状,升高 PaO_2 、降低 $PaCO_2$,升高 FEV1、FEV1/FVC 等方面均有显著优势。感染是引起 AECOPD 的主要诱因,主要表现为白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)等炎症因子的显著升高。研究发现,IL-8 在 COPD 患者体内的浓度与 FEV1/FVC、FEF50%、FEF25% 呈负相关,与痰中的细菌数呈正相关^[23]。李典武^[11]报道大剂量布地奈德在改善炎症因子(IL-8、TNF- α)上明显优于常规剂量。吴文英等^[24]报道相对于低剂量,高剂量布地奈德提高患者免疫功能更显著。雾化吸入治疗可引起口腔酸碱度变化,导致患者口腔酸碱度下降,呈酸性环境,有利于微生物繁殖,因而雾化吸入治疗较容易导致真菌感染,因此口腔真菌感染是糖皮质激素雾化吸入常见的不良反应之一。本研究结果显示,大剂量布地奈德雾化吸入可增加口腔真菌感染的风险。朱模寿等^[25]报道糖皮质激素雾化吸入后采用碳酸氢钠溶液进行口腔护理,可有效降低口腔真菌感染发生率,还可降低口腔黏膜白斑和溃疡的发生率。其他血糖升高、高血压、骨质疏松等不良反应,由于大部分文献的用药疗程较短(<14 d),因此两组差异性无统计学差异。

3.4 本研究局限性

本研究也存在一定局限性,如纳入大部分结局评价指标的文献间存在异质性,这可能与不同研究者对同一评价指标检测方法或检测试剂差异有关,也可能与不同人群间个体差异有关;其次,纳入文献样本量普遍较少、文献质量不高;再次,本研究未检索到相关外文文献,可能与种族有关,国外普遍采用大剂量布地奈德雾化吸入。因此,需要进行更多严格设计、高质量、大样本、多中心的随机对照试验进一步验证大剂量布地奈德雾化吸入的疗效和安全性。

3.5 结论

对于 AECOPD 患者,大剂量布地奈德雾化吸入的临床疗效显著优于常规剂量组,但也增加口腔真菌感染的风险。在临床实践中可以尝试短期内使用大剂量布地奈德雾化吸入治疗 AECOPD,同时积极做好口腔真菌感染的预防和治疗措施。

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]. 国际呼吸病杂志, 2017, 37 (14): 1041-1057.
- [2] Walsh L J, Wong C A, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease [J]. Thorax, 2001, 56(4): 279-284.
- [3] Jen R, Rennard S I, Sin D D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7(7): 587.
- [4] 陈亚红, 王 辰. 2015 年更新版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防的全球策略简介 [J]. 中国医学前沿杂志, 2015, 7(2): 34-39.
- [5] 韩 冬, 王贵佐, 谢新明, 等. 布地奈德雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11): 975-977.
- [6] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [7] 宋应健, 洪永青, 孟自力, 等. 不同剂量布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的对比研究 [J]. 医学研究生学报, 2011, 24(11): 1226-1228.
- [8] 庄小娥. 不同剂量糖皮质激素与复方异丙托溴铵联合雾化吸入治疗老年 AECOPD 的疗效观察 [J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(11): 1254-1256.
- [9] 张 立, 林 勇. 雾化吸入布地奈德混悬液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效分析 [J]. 现代医学, 2009, 37 (5): 357-360.
- [10] 房春花, 钟京梅, 罗育琴, 等. 不同剂量布地奈德雾化吸入治疗急性加重期 COPD 患者的护理分析 [J]. 中国现代医生, 2018, 56(18): 148-151.
- [11] 李典武. 吸入不同剂量布地奈德与静脉应用甲泼尼龙对 AECOPD 疗效的对比研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [12] 杨泽辉, 陈晓东, 张 强, 等. 雾化吸入不同浓度布地奈德联合复方异丙托溴铵溶液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3392-3393.
- [13] 潘 建, 李海平, 徐秀华, 等. 不同剂量布地奈德雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察 [J]. 中国药业, 2014, 23(7): 63-64.
- [14] 王敏慧. 雾化吸入不同剂量糖皮质激素联合复方异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2015, 22(21): 3323-3325.
- [15] 石志辉. 吸入不同剂量布地奈德治疗 COPD 急性加重的疗效研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [16] 钱朝霞, 何 艳, 方 陈, 等. 不同剂量布地奈德雾化吸入和泼尼松龙静脉用药治疗 AECOPD 的对比研究 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(4): 488-450.
- [17] 陈海莹, 贺 磊. 不同剂量布地奈德与静脉应用甲泼尼龙治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果及药物安全性 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(19): 50-51.
- [18] 高俊霞, 周秀梅. 不同剂量布地奈德联合异丙托溴铵雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. 心肺血管病杂志, 2013, 32(5): 573-575.
- [19] 郑 岩, 谢 华. 不同剂量布地奈德混悬液吸入治疗 AECOPD 165 例疗效观察 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41 (5): 535-538.
- [20] Morice A H, Morris D, Lawson-Matthew P. A comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of exacerbations of obstructive pulmonary disease [J]. Clin Pharmacol Ther, 1996, 60(6): 675-678.
- [21] Mirici A, Meral M, Akgun M. Comparison of the efficacy of nebulised budesonide with parenteral corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Drug Investig, 2003, 23(1): 55-62.
- [22] Gunen H, Hacievliyagil S S, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD [J]. Eur Respir J, 2007, 29(4): 660-667.
- [23] Patel I S, Seemungal T A, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations [J]. Thorax, 2002, 57(9): 759-764.
- [24] 吴文英, 曾霞蔚, 吴煜坚. 不同剂量布地奈德联合孟鲁司特对儿童哮喘患者肺功能及免疫功能的影响 [J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(1): 37-39.
- [25] 朱模寿, 谢刘娟, 陈晓丽, 等. 碳酸氢钠溶液用于雾化吸入后口腔护理预防真菌感染的效果观察 [J]. 吉林医学, 2019, 40(1): 182-184.