不同吸入药物用于中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的效果探究

宋瑞红，浦柳美，鲁立文
（上海交通大学附属第六人民医院南院（上海市奉贤区中心医院）呼吸内科，上海 201499）

摘要：目的 探索不同吸入药物对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）患者的疗效。**方法** 以2020年7月至2022年7月于我院进行治疗的180例中重度稳定期COPD患者为研究对象，随机分为A、B及C组，每组各60例。A组予以噻托溴铵，B组予以沙美特罗/替卡松，C组予以乌美溴铵/维兰特罗。比较3组患者治疗前后肺功能、血气情况、炎性因子水平及不良事件。**结果** 干预后，临床有效率A、B、C 3组依次递增，差异有统计学意义（$P<0.05$）；C组患者第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV_1）、FEV_1/用力肺活量和FEV_1占预计值百分比水平显著高于A、B组（$P<0.05$），3组患者呼气流量峰值水平无显著差异（$P>0.05$）；C组患者氧分压和血氧饱和度水平显著高于A、B组，二氧化碳分压水平显著低于A、B组（$P<0.05$）；C组患者白介素（interleukin，IL）-6、IL-8和肿瘤坏死因子-α水平均与B组相当（$P>0.05$），且显著低于A组（$P<0.05$）。干预期间，C组急性发作次数显著低于A、B组（$P<0.05$），3组间其他不良事件无统计学差异（$P>0.05$）。**结论** 乌美溴铵/维兰特罗可有效改善中重度稳定期COPD患者肺功能和血气指标，降低炎症反应及急性发作风险，且安全性良好。

关键词：中重度慢性阻塞性肺疾病；吸入药物；稳定期；疗效
中图分类号：R974；R563 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）01-0032-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.006

Study on the effect of different inhaled drugs on patients with moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease in stable phase

SONG Ruihong, PU Liumei, LU Liwen
(*Department of Respiratory Medicine, the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University (Fengxian District Central Hospital), Shanghai 201499, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical effect of different inhaled drugs on patients with moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable phase. ***Methods*** 180 patients with moderate or severe stable COPD treated in our hospital from July 2020 to July 2022 were randomly divided into three groups: A group, B group and C group, and 60 cases in each group. The patients in A group were given tiotropium bromide, the patients in B group were given salmeterol/ticasone, and the patients in C group were treated with umeclidinium bromide/vilanterol trifenatate. Pulmonary function index, blood gas index, level of inflammatory factors and adverse events during intervention were compared before and after treatment among the three groups. ***Results*** After intervention, the clinical effective rate of A, B and C group increased successively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of forced expiratory volume in one second (FEV_1), FEV_1%pred and FEV_1/forced vital capacity (FVC) in group C were significantly higher than those in A and B group ($P<0.05$), but there was no significant difference in the level of peak expiratory flow (PEF) among the three groups ($P>0.05$). The levels of PaO_2 and SaO_2 in group C were significantly higher than those in A and B group ($P<0.05$), while the level of $PaCO_2$ in C group was significantly lower than that in A and B group ($P<0.05$). The levels of IL-6, IL-8

收稿日期：2023-05-11
作者简介：宋瑞红，副主任医师，呼吸内科副主任，研究方向：慢性阻塞性肺疾病、慢性咳嗽等呼吸道疾病的临床治疗。
基金项目：奉贤区科委社会类科技发展基金项目（20191230）

and TNF-α in C group were similar to those in B group ($P>0.05$) and significantly lower than those in A group ($P<0.05$). During the intervention period, the number of acute attacks in C group was significantly lower than that in A and B group ($P<0.05$), but there was no significant difference in adverse events among the three groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Umeclidinium bromide/vilanterol trifenatate can effectively improve pulmonary function and blood gas indexes, reduce inflammatory reaction, reduce the risk of acute attack in patients with moderate or severe stable COPD, with good safety.

Key words: moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease; inhalation drugs; stable phase; curative effect

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种较为严重的气流受限不完全可逆的呼吸道疾病，具有病程长、难治愈、反复发作的特点，以阻塞性通气功能障碍为主要表现，兼伴咳痰，以及逐渐加重的胸闷、气短[1—2]。COPD 急性发作后若得不到有效控制，会直接影响患者长期生存率，且需反复住院治疗，给患者造成严重的经济及心理负担[3]。因此对于 COPD 的治疗以维持稳定状态、改善患者肺功能、提高生活质量为主[4]。目前，稳定期 COPD 的治疗主要使用吸入性药物，其中长效抗胆碱能药物（long-acting muscarinic antagonist，LAMA）、长效 β_2 受体激动剂（long-acting β agonist，LABA）和长效糖皮质激素（inhaled glucocorticoids，ICS）是治疗中重度 COPD 的主要药物，已被多项指南推荐[5—7]。但由于治疗方案较多，且尚缺乏针对不同疗法的权威性建议，给临床用药造成一定困扰。本研究采用临床常用的噻托溴铵、沙美特罗/替卡松及乌美溴铵/维兰特罗方案，探究其有效性和安全性，旨在为中重度稳定期 COPD 的治疗及预后改善提供参考，现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本量估算：根据样本量估算公式 $n=1\,641.6\times\gamma/(\sin^{-1}\sqrt{P_{max}}-\sin^{-1}\sqrt{P_{min}})^2$ 设置双侧检验（$\alpha=0.05$），3 组病例数相等（1∶1∶1），$\beta=0.2$（检验效能 $1-\beta=0.8$），查表可得自由度 $\gamma=9.63$，根据临床经验估算药物治疗有效率约 50%～90%，带入公式计算可得每组最少 55 例患者。

以 2020 年 7 月至 2022 年 7 月于我院呼吸内科门诊治疗的 180 例中重度稳定期 COPD 患者为研究对象。纳入标准：①患者年龄 50～80 周岁。②COPD 稳定期诊断标准符合 2020 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议（global initiative for chronic obstructive lung disease，GOLD）[6]。③急性加重缓解后 1 个月以上。排除标准：①精神异常或沟通障碍者。②伴严重心、肝、肾等重要器官衰竭者。③对研究涉及药物存在过敏者。④近 3 个月内使用免疫抑制剂者。⑤合并其他部位感染者。⑥伴活动性结核、肺癌、肺纤维化、支气管哮喘及支气管扩张等其他肺部疾病者。所有患者及家属均知悉本次研究内容，并同意入组。本研究通过我院伦理委员会审批（2018-KY-2）。

1.2 研究药物

噻托溴铵吸入粉雾剂（18 μg×10 粒，德国勃林格殷格翰，301586A）；沙美特罗/替卡松粉吸入剂（50 μg/250 μg，英国葛兰素史克，LF2S-A）；乌美溴铵/维兰特罗吸入粉雾剂（62.5 μg/25 μg，英国葛兰素史克，H24H）。

1.3 分组及治疗方法

所有患者采用随机数字表法分为 A、B 及 C 组，每组各 60 例。所有患者均经历 10～14 d 的药物洗脱期，期间给予短效抗胆碱药物异丙托溴铵治疗。洗脱期结束后，A 组患者给予噻托溴铵治疗，一日 1 次，每次 18 μg；B 组患者给予沙美特罗/替卡松治疗，一日 2 次，每次 50 μg/250 μg；C 组患者给予乌美溴铵/维兰特罗，一日 1 次，每次 62.5 μg/25 μg。居家治疗期间，3 组患者均安排适量肺功能训练。持续干预并随访 6 个月后，比较各观察指标。

1.4 主要观察指标

以临床有效率为本研究主要观察指标。根据患

者治疗期间症状改善情况进行评价。显效：咳嗽、咳痰、气喘及呼吸困难等症状消失，且肺部听诊无啰音；有效：咳嗽、咳痰、喘息及呼吸困难等症状得到明显改善，肺部听诊基本无啰音；无效：治疗后各项临床症状无改变，甚至加重，啰音无明显变化。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总数 ×100%。

1.5 次要观察指标

1.5.1 肺功能指标

洗脱期结束后及干预结束后，由我院呼吸内科2名主治医师采用肺功能仪测定仪（上海耶格医疗器械有限公司，Masterscreen）对3组患者分别测定第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV_1）、FEV_1 占预计值百分比（FEV_1%pred）、FEV_1/ 用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、呼气流量峰值（peak expiratory flow，PEF），并进行比较。

1.5.2 血气指标

洗脱期结束后及干预结束后，抽取患者桡动脉血2 ml，以血气分析仪（雷度米特医疗有限公司，血气ALB700）测定患者血气状态，包括动脉血氧分压（PaO_2）、血氧饱和度（SaO_2）和动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$），并进行比较。

1.5.3 炎性因子水平

洗脱期结束后及干预结束后，清晨抽取患者静脉血5 ml，1 200 *g* 离心处理10 min后，取上层血清，采用酶联免疫吸附法检测患者血清炎性因子水平，包括（interleukin，IL）-6、IL-8及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α，并进行比较。

1.5.4 不良事件

记录3组患者干预期间不良事件发生情况，包括干预期间急性发作情况、肺炎、鼻咽炎及头痛等。

1.6 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行数据分析，所有计量资料均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，干预前后同组比较采用配对 *t* 检验，组间比较采用单因素方差分析，有差异两两比较采用LSD检验；计数资料以 *n*（%）描述，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

3组患者年龄、性别、体质量、GOLD分期及合并症等一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。

2.2 临床有效率

干预后，临床有效率A、B以及C组依次递增，差异有统计学意义（$P<0.05$），详见表2。

2.3 肺功能指标

干预前，3组患者各项肺功能指标比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。干预后，C组患者 FEV_1、FEV_1/FVC 和 FEV_1%pred 水平显著高于A、B组（$P<0.05$），3组患者PEF水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），详见表3。

表1 3组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics among the three groups

项目		A组（*n*=60）	B组（*n*=60）	C组（*n*=60）	F/χ^2值	*P*值
性别（男/女）/*n*（%）		42（70.00）/18（30.00）	37（61.67）/23（38.33）	44（73.33）/16（26.67）	2.003	0.367
年龄/岁		68.11±7.36	68.42±6.65	70.62±6.05	2.483	0.086
体质量/kg		64.37±6.62	65.02±6.44	65.13±6.19	0.246	0.782
病程/年		14.37±3.73	14.51±3.55	14.77±3.84	0.180	0.836
GOLD分级/*n*（%）	2级	34（56.67）	38（63.33）	35（58.33）	0.599	0.741
	3级	26（43.33）	22（26.67）	25（41.67）		
高血压/*n*（%）		18（30.00）	20（33.33）	21（35.00）	0.350	0.838
糖尿病/*n*（%）		11（18.33）	14（23.33）	13（21.67）	0.467	0.792
吸烟史/*n*（%）		28（46.67）	25（41.67）	29（48.33）	0.582	0.747

表 2 3 组患者临床有效率比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy rates among the three groups

组别	显效/n(%)	有效/n(%)	总有效/n(%)
A组(n=60)	26(43.33)	19(31.67)	45(75.00)
B组(n=60)	34(56.67)	17(28.33)	51(85.00)
C组(n=60)	38(63.33)	19(28.33)	55(91.67)
χ^2值			6.248
P值			0.044

2.4 3 组患者血气指标比较

干预前，3 组患者血气各指标比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。干预后，C 组患者 PaO_2 和 SaO_2 水平显著高于 A、B 组，$PaCO_2$ 水平显著低于 A、B 组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 4。

2.5 3 组患者炎症因子水平比较

干预前，3 组患者各炎症因子水平比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。干预后，C 组患者 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平低于 A 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），与 B 组比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 5。

2.6 不良事件

干预期间，C 组急性发作次数少于 A、B 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；3 组间不良事件比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 6。

3 讨论

当前 COPD 已成为全球第 3 大死亡原因，仅次于缺血性心脏病和脑卒中，随着我国老龄化问题的加重，中老年人群的 COPD 问题也越发凸显 [8]。COPD 尚无法被完全治愈，但可通过肺功能训练和药物干预等方式有效控制其进展，改善患者生活质量。噻托溴铵、沙美特罗 / 替卡松以及乌美溴铵 / 维兰特罗是 3 种临床常用于中重度稳定期 COPD 的治疗药物，分别属于 LAMA、LABA/ICS 和 LAMA/

表 3 3 组患者肺功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of pulmonary function indexes among the three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	FEV_1/L		FEV_1%pred/%		FEV_1/FVC/%		PEF	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
A组(n=60)	0.91±0.24	1.02±0.24*#	41.91±11.24	45.26±11.15*	51.24±6.75	53.95±6.97*	37.96±11.72	41.71±11.53*
B组(n=60)	0.98±0.22	1.10±0.23*	41.93±10.72	47.51±10.24*	53.38±9.44	56.44±9.12*	40.71±13.40	45.31±12.85*
C组(n=60)	0.96±0.26	1.23±0.29*#	42.31±11.89	51.81±12.96*#	53.61±9.30	59.42±8.48*#	39.23±11.51	46.46±12.39*
F值	1.177	10.252	0.024	5.003	1.385	6.632	0.761	2.373
P值	0.311	<0.001	0.976	0.007	0.253	0.002	0.469	0.096

注：与干预前相比，*$P < 0.05$；与 B 组相比，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before intervention, *$P < 0.05$; *vs* B group, #$P < 0.05$.

表 4 3 组患者血气指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of blood gas indicators among three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	PaO_2/mmHg		SaO_2/%		$PaCO_2$/mmHg	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
A组(n=60)	53.45±8.35	62.11±10.32*#	60.35±9.65	71.64±10.54*	74.54±7.84	53.51±6.24*#
B组(n=60)	54.05±8.55	67.74±11.14*	61.25±9.25	74.44±10.24*	75.33±8.24	50.81±5.90*
C组(n=60)	53.85±8.95	74.53±11.91*#	62.14±9.45	80.35±11.31*#	76.13±8.06	45.44±5.64*#
F值	0.074	18.713	0.481	10.639	0.595	29.269
P值	0.928	<0.001	0.619	<0.001	0.553	<0.001

注：与干预前相比，*$P < 0.05$；与 B 组相比，#$P < 0.05$。

Note: *vs* before intervention, *$P < 0.05$; *vs* B group, #$P < 0.05$.

表 5 3 组患者炎症因子比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of inflammatory factors among the three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	TNF-α/μg·L^{-1}		IL-6/ng·L^{-1}		IL-8/ng·L^{-1}	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
A组（n=60）	74.46±11.33	69.27±10.48*#	316.65±38.84	270.72±31.17*#	802.45±117.32	397.54±68.85*#
B组（n=60）	75.53±11.46	60.21±8.77*	312.58±40.21	170.73±24.45*	810.58±121.17	285.66±41.83*
C组（n=60）	74.88±12.01	61.53±8.85*	318.71±38.62	179.52±26.25*	800.66±122.53	300.43±43.26*
F值	0.130	16.268	0.379	243.276	0.127	79.528
P值	0.879	＜0.001	0.685	＜0.001	0.881	＜0.001

注：与干预前相比，*P ＜ 0.05；与 B 组相比，#P ＜ 0.05。

Note: *vs* before intervention, *P ＜ 0.05; *vs* B group, #P ＜ 0.05.

表 6 3 组患者不良事件情况比较

Table 6 Comparison of adverse events among the three groups

组别	急性发作次数/次	肺炎/n(%)	鼻/咽炎/n(%)	头痛/n(%)	心悸/n(%)
A组（n=60）	2.88±0.74#	3(5.00)	2(3.33)	3(5.00)	3(5.00)
B组（n=60）	2.42±0.62	5(8.33)	8(13.33)	3(5.00)	2(3.33)
C组（n=60）	1.66±0.57#	2(3.33)	3(5.00)	4(6.66)	4(6.66)
F/χ^2值	54.362	1.482	5.14	0.212	0.702
P值	＜0.001	0.477	0.077	0.990	0.704

注：与B组相比，#P＜0.05。

Note: *vs* B group, #P＜0.05.

LABA，其中乌美溴铵 / 维兰特罗 2018 年 3 月在国内上市，其临床研究相对较少，与现有方案的优劣仍有待进一步探究。本研究综合探究以上 3 种药物的临床有效性及安全性差异，旨在为临床用药提供循证医学证据。

患者肺功能和血气指标可直接反映药物的临床疗效。本次研究中 A、B 及 C 组临床有效率依次递增，C 组 FEV_1、FEV_1/FVC、FEV_1%pred、PaO_2 和 SaO_2 水平均显著高于 A、B 组，$PaCO_2$ 水平和急性发作次数显著低于 A、B 组，提示乌美溴铵 / 维兰特罗可有效改善中重度 COPD 患者肺功能和血气水平，与 Hsieh 等 [9] 和盛伟利等 [10] 研究结果一致。分析可能的原因是：乌美溴铵作为一种 LAMA，可选择性抑制呼吸道乙酰胆碱 M1、M3 受体，进而抑制支气管平滑肌的收缩 [11]，改善呼吸道痉挛症状，从而改善患者肺通气功能；维兰特罗是一种新型 LABA，可选择性激动呼吸道 β_2 受体，同时能抑制中性粒细胞、肥大细胞的活化，减少炎症因子释放，且对支气管平滑肌有明显扩张作用，改善支气管痉挛 [12]。二者均可直接作用于平滑肌，联用可发挥协同效应，进而提高临床疗效，降低急性发作风险。而 A 组和 B 组均仅有 1 种成分可直接作用于支气管平滑肌，效果相对较弱。次外，本次研究显示，由于沙美特罗 / 替卡松是一日 2 次使用，部分患者存在漏用情况，用药依从性较差，可能也是导致 B 组患者整体疗效弱于 C 组的原因之一。

COPD 患者肺部往往伴随高炎症反应，中性粒细胞、肥大细胞和淋巴细胞的过度活化导致炎症反应，造成气道分泌物增加和反应性提升，呼吸功能减弱，因而减轻炎症反应对控制 COPD 进展意义重大。本研究中 C 组患者 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平均与 B 组相当（P ＞ 0.05），且显著低于 A 组，该研究结果与薛洪刚等 [13] 一致。分析可能的原因：C 组采用 LABA 和 LAMA 双支气管扩张剂，二者均具有一定的抗炎作用；B 组采用 LABA 和 ICS，替卡松作为糖皮质激素有强大的消炎作用，而沙美特罗除本

身具有抗炎活性外，还可促进糖皮质激素向细胞内转移[14]，强化其抗炎作用，故B、C两组的抗炎效果强于A组。

本次研究中3组患者整体不良反应无显著差异，但值得注意的是，B组患者肺炎、鼻/咽炎发生率略高于A组和C组，与其他研究报道一致[15—16]，可能由于沙美特罗/替卡松中的替卡松属于糖皮质激素，长时期应用可能造成一定程度的免疫抑制[17]，加之COPD患者通常为中老年人群，可能导致感染这一不良反应的发生风险上升，因此在临床应用沙美特罗/替卡松治疗COPD患者时应充分评估感染风险，必要时需联用抗感染药物。

本次研究仍存在以下不足：由于患者主要是居家治疗，患者的个人因素及家庭因素对于研究结果造成一定偏倚，本研究未能消除此类影响。本研究采用方案均为市售成品药物，并不涉及多药联用，结果存在一定局限性。

4 结论

综上所述，乌美溴铵/维兰特罗应用于中重度稳定期COPD患者效果较好，可有效改善患者肺功能和血气指标，降低炎症反应，减少急性发作风险，且安全性良好。

参考文献：

[1] 杨春琦, 吴崇昊, 黄攀杰, 等. 中西医结合肺康复疗法应用于慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的临床效果[J]. 中国医药, 2023, 18(3): 350-354.

[2] Riley CM, Sciurba FC. Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. J Am Med Assoc, 2019, 321(8): 786-797.

[3] 朱益敏. 老年慢性阻塞性肺疾病的中医认识及治疗进展[J]. 实用老年医学, 2023, 37(2): 112-115.

[4] Terry PD, Dhand R. Inhalation therapy for stable COPD: 20 years of GOLD reports[J]. Adv Ther, 2020, 37(5): 1812-1828.

[5] 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.

[6] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(2021 report)[EB/OL]. (2020-11-20)[2021-07-15]. https://goldcopd.org/2021-gold-reports/.

[7] 中国康复医学会循证康复医学工作委员会, 中国康复研究中心/中国康复科学所康复信息研究所, 兰州大学循证医学中心, 等. 慢性阻塞性肺疾病临床康复循证实践指南[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(1): 15-26.

[8] 龙政, 刘威, 齐金蕾, 等. 1990—2019年中国慢性呼吸系统疾病死亡情况及变化趋势[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(1): 14-21.

[9] Hsieh MJ, Chen NH, Cheng SL, *et al*. Comparing clinical outcomes of tiotropium/olodaterol, umeclidinium/vilanterol, and indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a multicenter cohort study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 967-976.

[10] 盛伟利, 刘雪娇, 何宁, 等. 中重度COPD患者吸入LAMA＋LABA及ICS＋LABA临床治疗效果的随机对照研究[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(14): 1041-1046.

[11] Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, *et al*. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 183.

[12] Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, *et al*. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies[J]. Expert Rev Respir Med, 2021, 15(1): 143-152.

[13] 薛洪刚, 柴景伟, 李丹, 等. LABA/LAMA/ICS三联疗法对中重度COPD患者肺功能和相关炎性因子的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(10): 1967-1973.

[14] 杨燕, 蒋幼凡, 江德鹏. FeNO联合嗜酸性粒细胞计数对COPD患者ICS治疗的应用价值研究[J]. 四川医学, 2022, 43(2): 139-144.

[15] Amegadzie JE, Gamble JM, Farrell J, *et al*. Risk of all-cause mortality or hospitalization for pneumonia associated with inhaled β_2-agonists in patients with asthma, COPD or asthma-COPD overlap[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 364.

[16] Suissa S, Patenaude V, Lapi F, *et al*. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia[J]. Thorax, 2013, 68(11): 1029-1036.

[17] 王韶, 曾玉琴, 宋庆, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者初始药物治疗现状分析[J]. 医学临床研究, 2022, 39(10): 1441-1444.

（编辑：王 佳）