

细菌溶解产物胶囊分别联合氟替美维与布地格福治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[△]

张倩倩*, 张艳艳, 聂丽, 钱会, 蒋亚林# (亳州市人民医院南院呼吸科, 安徽亳州 236800)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)04-0443-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.013



摘要 目的:探讨细菌溶解产物胶囊分别联合氟替美维与布地格福治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效。方法:选取2022年10月至2023年5月于该院门急诊入院的老年AECOPD患者100例,采用随机数字表法分为氟替美维组和布地格福组,各50例。两组患者根据指南接受AECOPD常规治疗,同时服用细菌溶解产物胶囊10d;氟替美维组患者接受氟替美维治疗,布地格福组患者接受布地格福治疗,两组患者出院时继续接受氟替美维或布地格福治疗。治疗1个月时进行效果评价,评价指标包括血气分析、肺功能、炎症因子和不良反应。结果:治疗后,两组患者动脉血氧分压(PaO₂)、血氧饱和度(SaO₂)相比治疗前升高,二氧化碳分压(PaCO₂)相比治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者治疗后的PaO₂、PaCO₂和SaO₂比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者第1秒用力呼吸容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)和FEV₁/FVC水平相比治疗前升高,布地格福组患者的FEV₁、FVC和FEV₁/FVC水平高于氟替美维组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清C反应蛋白、白细胞介素6水平相比治疗前降低,布地格福组患者低于氟替美维组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肝功能异常、肺炎、头痛、皮疹和食管胃反流等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:细菌溶解产物胶囊联合氟替美维或布地格福治疗老年AECOPD患者,均能有效改善动脉血气,布地格福在改善肺功能和抗炎方面略有优势,且没有增加不良反应。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;细菌溶解产物胶囊;氟替美维;布地格福

Efficacy of Bacterial Lysate Capsules Combined with Futimeimei or Budigefu in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Elderly Patients[△]

ZHANG Qianqian, ZHANG Yanyan, NIE Li, QIAN Hui, JIANG Yalin (Dept. of Respiratory, South Hospital of Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Bacterial lysate capsules respectively combined Futimeimei and Budigefu in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in elderly patients. **METHODS:** A total of 100 elderly patients with AECOPD admitted to the outpatient emergency department from Oct. 2022 to May 2023 were selected to be randomly divided into Futimeimei group and Budigefu group via random number table method, with 50 cases in each group. Both groups received regular treatment for AECOPD according to the guidelines, while taking Bacterial lysate capsules for 10 d, the Futimeimei group was given Futimeimei and the Budigefu group was given Budigefu, both groups continued to receive either Futimeimei or Budigefu treatment when discharged from hospital, and the therapeutic effects were evaluated at 1 month of treatment. The evaluation indicators included blood gas analysis, lung function, inflammatory factors and adverse drug reactions. **RESULTS:** After treatment, the arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) and oxyhemoglobin saturation (SaO₂) of both groups were higher and the partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) of both groups was lower than those before treatment, with statistically significant difference ($P<0.05$); while the differences in PaO₂, PaCO₂ and SaO₂ between two groups after treatment were not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and FEV₁/FVC of both groups were higher than those before treatment, the increasing trends of FEV₁, FVC and FEV₁/FVC of Budigefu group were higher than those of Futimeimei group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the serum C reaction protein and interleukin 6 levels of both groups were lower than those before treatment, and those of Budigefu group was lower than the Futimeimei group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in incidences of adverse drug reactions including abnormal hepatic and renal function, pneumonia, headache, rash and gastroesophageal reflux between two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Bacterial lysate capsules combined with Futimeimei and Budigefu in the treatment of AECOPD in elderly patients can effectively improve arterial

△ 基金项目:2021年安徽省重点研究与开发计划项目(No. 202104j07020052)

* 主治医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊治。E-mail:gzxyzq2023@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的基础研究。E-mail:94613793@qq.com

blood gases, Budigefu has better effects in improving pulmonary function and anti-inflammatory, without increasing adverse drug reactions.

KEYWORDS Chronic obstructive pulmonary disease; Bacterial lysate capsules; Futimeimei; Budigefu

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是最常见的慢性气道疾病,老年人是主要患病人群,患病率为 21.2%~35.5%,病死率约 68/10 万^[1]。COPD 急性加重期 (AECOPD) 的治疗需个体化,抗感染、支气管扩张剂、吸入性激素 (ICS) 是核心治疗内容。细菌溶解产物是从呼吸道常见感染病原菌中提取和纯化的糖蛋白,因同时具有抗感染和免疫调节作用,在 COPD 治疗中被广泛使用,尤其适用于老年患者^[2]。长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 属于支气管扩张剂,是治疗 AECOPD 的一线药物,并且联合 ICS 在肺功能、症状改善方面获益更佳^[3-4]。有研究报告,在 ICS+LABA 治疗后获益的患者中,增加长效抗胆碱能药物 (LAMA) 的三联治疗仍能改善肺功能^[5]。因此,三联用药在 AECOPD 治疗中受到重视。氟替美维和布地格福均是由 ICS+LABA+LAMA 组成的三联吸入药物,两药作用机制相似,且已有大量研究证实其治疗 COPD 的效果^[6-7]。尽管前期研究相关三联治疗能提高 COPD 患者的获益,但是在国内始终没有采用三联治疗的建议,关于三联药物的选择迫切需要研究证实。基于以上背景,本研究在 AECOPD 抗菌治疗基础上进行氟替美维和布地格福的疗效比较,以探讨老年 AECOPD 的治疗方案优化。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2022 年 10 月至 2023 年 5 月于我院门急诊入院的 100 例

老年 AECOPD 患者作为研究对象。纳入标准:(1) COPD 的诊断符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》^[8] 中相关标准;(2) 急性加重入院,达到糖皮质激素使用指征;(3) 年龄 >65 岁;(4) 以往接受过 LAMA+ICS 的二联方案治疗;(5) 患者或法定代理人签署知情同意书。排除标准:(1) 患其他原发性呼吸系统疾病者;(2) 自身免疫缺陷者;(3) 入院前 1 周以任何方式接受过糖皮质激素治疗者;(4) 感染结核分枝杆菌者;(5) 肝、肾功能不全者;(6) 病毒感染或其他化学物质中毒导致的急性发作者;(7) 以往改良版英国医学研究委员会 (mMRC) 呼吸困难问卷评估为 4 级者;(8) 接受双肺移植或心肺移植者;(9) 合并严重肺动脉高压,影响通气治疗效果者;(10) 恶性肿瘤患者;(11) 严重呼吸衰竭不能配合肺功能检查者。剔除标准:(1) 没有完成治疗方案规定的研究访视者;(2) 治疗期间全因死亡者;(3) 对研究药物不耐受需停药者;(4) 任何原因不能完善肺功能检查者;(5) 转院治疗者。

采用随机数字表法将患者分为氟替美维组与布地格福组,均 50 例。本研究方案由我院医学伦理委员会批准实施 (伦理批号:毫医伦审 2023 第 249 号),研究符合《赫尔辛基宣言》原则。两组患者一般资料具有可比性,见表 1。

1.2 方法

AECOPD 的治疗方案严格遵循《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》中 AECOPD 的治疗路径执行。全部患者入院首先给予氧疗,药物治疗优先给予支气管舒张剂雾

表 1 两组患者一般资料比较

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	性别/例		病程/[$M(P_{25},P_{75})$,年]	过去 1 年内急性加重次数/例			入院时 COPD 全球倡议分级/例	
		男性	女性		0 次	1 次	≥ 2 次	3 级	4 级
氟替美维组 (n=50)	74.76 \pm 5.62	42	8	7.00(5.00,8.00)	7	30	13	41	9
布地格福组 (n=50)	76.26 \pm 5.58	37	13	8.00(6.00,9.00)	3	38	9	45	5
χ^2/Z	1.340	1.507		1.710	3.268			1.147	
P	0.183	0.220		0.087	0.195			0.252	
组别	入院前 mMRC 分级/例			入院前最后 1 次 COPD 患者自我评估测试评分/($\bar{x}\pm s$,分)	合并症/例				
	1 级	2 级	3 级		支气管扩张	心血管疾病	阻塞性睡眠呼吸暂停		
氟替美维组 (n=50)	11	27	12	16.52 \pm 4.24	9	26	12		
布地格福组 (n=50)	8	34	8	15.24 \pm 3.51	5	33	7		
χ^2/Z	0.166			1.645	1.329	2.026	1.624		
P	0.868			0.103	0.249	0.155	0.203		

化吸入,并检测感染相关指标,评估抗菌治疗指征。重症患者行机械通气支持,血流动力学不稳定患者使用血管活性药物。

两组患者均采用细菌溶解产物胶囊 (规格:7.0 mg) 治疗,1 次口服 7 mg,1 日 1 次,连续服用 10 d。治疗期间动态监测电解质及酸碱平衡,间歇进行动脉血气分析、肝肾功能检查,评估和处理合并症。(1) 氟替美维组患者采用氟替美维吸入粉雾剂 (规格:每泡含糠酸氟替卡松 100 μ g、乌美溴铵 62.5 μ g 与三苯乙酸维兰特罗 25 μ g,递送剂量为糠酸氟替卡松 92 μ g、乌美溴铵 55 μ g 与三苯乙酸维兰特罗 22 μ g) 治疗,通过配套易纳器干粉吸入装置给药,1 次 1 吸,1 日 1 次。(2) 布地格福组患者采用布地格福吸入气雾剂 (规格:每瓶 120 揞,每揞含布地奈德 160 μ g、格隆溴铵 7.2 μ g 和富马酸福莫特罗 4.8 μ g) 治疗,1 次

2 吸,1 日 2 次。两组患者病情稳定出院后继续接受氟替美维或布地格福治疗,直至治疗 1 个月时进行效果评价。

1.3 观察指标

(1) 血气分析:检测项目包括血氧分压 (PaO₂)、二氧化碳分压 (PaCO₂) 和血氧饱和度 (SaO₂) 等。(2) 肺功能:主要测量项目包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC),并计算 FEV₁/FVC。(3) 炎症因子:采集患者外周血 3 mL,离心后获取血清,采用放射免疫法检测血清 C 反应蛋白 (CRP) 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素 (IL) 6 水平。(4) 不良反应:统计两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

研究数据采用双人核对形式录入,采用 SPSS 25.0 软件进

行统计学处理,计数资料采用率(%)表示,行 χ^2 检验;正态分布数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较进行独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验;偏态分布数据采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究访视结果

本研究纳入的 100 例 AECOPD 患者中,95%(95 例)的患者完成治疗方案规定的研究访视,剔除 5 例(氟替美维组 3 例和布地格福 2 例),包括严重呼吸衰竭不能完成肺功能检查、

表 2 两组患者治疗前后血气分析指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PaO ₂ /mm Hg		PaCO ₂ /mm Hg		SaO ₂ /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟替美维组(n=47)	61.26±5.30	85.26±6.14*	50.51±5.86	32.45±5.21*	83.81±3.14	90.26±3.23*
布地格福组(n=48)	60.25±6.63	83.15±5.52*	48.83±5.12	34.35±4.80*	85.13±3.37	91.44±3.05*
t	0.816	1.760	1.486	1.857	1.968	1.837
P	0.417	0.082	0.141	0.067	0.052	0.069

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa。

表 3 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FEV ₁ /L		FVC/L		(FEV ₁ /FVC)/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟替美维组(n=47)	0.82±0.16	1.66±0.25*	2.18±0.25	2.54±0.28*	36.45±8.03	64.41±5.73*
布地格福组(n=48)	0.86±0.18	1.82±0.28*	2.23±0.23	2.68±0.32*	38.14±8.82	68.12±6.35*
t	0.988	3.067	1.208	22.318	0.973	2.991
P	0.326	0.003	0.230	0.035	0.333	0.004

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者血气分析指标比较

对药物不耐受及法定代理人要求撤回知情同意书情况。

2.3 两组患者肺功能比较

治疗后,两组患者 PaO₂、SaO₂ 较治疗前升高,PaCO₂ 较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者治疗后 PaO₂、PaCO₂ 和 SaO₂ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗后,两组患者血清 CRP、IL-6 水平较治疗前降低,布地格福组患者低于氟替美维组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

治疗后,两组患者 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 水平较治疗前升高,布地格福组高于氟替美维组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP/(mg/L)		IL-6/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟替美维组(n=47)	26.54±4.25	10.53±2.12*	142.36±16.44	41.25±6.15*
布地格福组(n=48)	28.13±3.92	8.23±1.65*	138.15±15.53	33.57±6.82*
t	1.891	5.948	1.283	5.764
P	0.062	<0.001	0.203	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

本研究中,两组患者发生的不良反应均为轻症,布地格福组 3 例肝肾功能异常表现为血清总胆红素、血肌酐轻微升高,氟替美维组 1 例肺炎为 CT 检查显示轻微炎症病变,均未行特殊处理。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

化,除去诱因外,仍需要额外治疗。三联治疗(ICS+LABA+LAMA)是 AECOPD 可选的方案之一,在改善肺功能、减轻呼吸道症状、降低住院病死率方面均有一定优势,是国内外研究的重点。

氟替美维吸入粉雾剂和布地格福吸入粉雾剂是近年来上市的三联复方制剂,氟替美维吸入粉雾剂由糠酸氟替卡松、乌美溴铵和三苯乙酸维兰特罗组成,布地格福吸入气雾剂由布地奈德、格隆溴铵和富马酸福莫特罗组成,均能降低 COPD 加重风险,并且能解决联合用药产生的药物相互作用。氟替美维和布地格福在药物组成方面相似,但在药学特性、药理作用及不良反应方面仍有差别,并且关于两药如何选择,国内外指南均未给出具体建议。本研究中,两组患者在血气分析指标改善程度方面的差异无统计学意义($P>0.05$),提示氟替美维和布地格福在纠正老年 COPD 急性发作低氧血症方面疗效相当,但布地格福组患者治疗后 FEV₁、FVC 和 FEV₁/FVC 水平略高于氟替美维组,提示布地格福在改善肺功能方面更有优势。

氟替美维和布地格福改善 COPD 患者的肺功能均是通过抗炎和支气管扩张实现的,两药中的布地奈德和糠酸氟替卡松均属于 ICS,能抑制炎症因子释放,缓解气道炎症反应。本研究中,治疗 5 d 时布地格福组患者炎症因子表达显著下调,提示布地奈德在抗炎方面优势突出。有研究结果证明,布地奈德与肺组织中的脂肪酸能发生可逆的酯化反应,这种独特的作用使其在气道中能长时间滞留,从而发挥长效抗炎作用^[10]。糠酸氟替卡松同样属于长效糖皮质激素,与糖皮质激素受体结合率为布地奈德的 3 倍,并且半衰期更长^[11]。尽管氟替卡松在改善呼吸道症状方面比布地奈德更有优势,但本研究结果提示,含布地奈德的三联吸入药物在老年 AECOPD 的抗炎治疗

表 5 两组患者不良反应发生情况比较(例)

组别	肝肾功能异常	肺炎	头痛	皮疹	胃食管反流
氟替美维组(n=47)	0	1	1	2	1
布地格福组(n=48)	3	0	2	1	1
χ^2	1.334	0.000	0.000	0.000	0.000
P	0.248	0.992	1.000	0.985	1.000

3 讨论

抗感染治疗在 AECOPD 是不可缺少的部分,细菌溶解产物胶囊是治疗呼吸道感染的常用药物,内含多种细菌的冻干溶解物,相比常规抗菌药物,其药物敏感性高,被欧美国家 COPD 防治指南推荐使用^[9]。但 AECOPD 是基线呼吸道症状的恶

中更具优势,考虑原因与其药理学特性有关。布地格福采用先进的共悬浮技术,雾化吸入时微粒粒径更优,药物分布均匀,在肺内沉积率高,使低氧血症患者吸气流速低时仍能保持良好的血药浓度^[12]。该特性导致 ICS 在肺组织内广泛分布,能充分发挥抗炎效应。

从支气管扩张剂方面比较,乌美溴铵和格隆溴铵均属于 LAMA。LAMA 通过抑制乙酰胆碱与呼吸道黏膜上 M3 受体结合,发挥扩张支气管平滑肌作用^[13]。有研究发现,格隆溴铵对 M1—M5 受体均有亲和力,而乌美溴铵对 M3 受体亲和力更强,并且具有高选择性^[14]。但 Anthonisen 等^[15]研究发现,LAMA 受体选择性的高低与 FEV₁ 的改善程度并不相关。提示乌美溴铵对 M3 受体的高选择性并不能促进 FEV₁ 改善。一项研究结果显示,环腺苷酸(cAMP)直接激活的交换蛋白 Epac 是调控呼吸道平滑肌的重要因子,cAMP-Epac 通路激活能够促进平滑肌信号传导,改善平滑肌舒张功能^[16]。维兰特罗和富马酸福莫特罗均属于 LABA,是通过激动呼吸道 β_2 受体,促使腺苷酸环化酶催化 ATP 转化为 cAMP,从而提高呼吸道 cAMP 浓度,达到扩张支气管作用^[17-18]。有研究结果表明,维兰特罗对 β_2 受体具有高选择性,但激动 β_2 受体后产生的 cAMP 含量却少于富马酸福莫特罗^[19]。有理由认为,富马酸福莫特罗在促进呼吸道平滑肌舒张方面更具优势。因此,布地格福在支气管扩张和抗炎方面强于氟替美维,布地格福通过强化抗炎和促进支气管扩张,能显著改善肺功能。

本研究均为老年患者,老年人肾功能退化性病变,对药物的代谢能力下降,联合用药的安全性不可忽视。本研究中,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),但布地格福组发生 3 例肾功能异常,值得临床关注。布地格福中布地奈德、富马酸福莫特罗经肝代谢,格隆溴铵经肾代谢,并且半衰期分别长达 5、15 和 10 h,1 日 2 次给药会加重老年患者肝肾负担。连玉菲等^[20]的研究中也强调布地格福对肝肾功能的影响,并且建议肝肾疾病患者禁用。结合本研究结果,笔者建议老年患者在使用布地格福时需进行肝肾功能监测。

综上所述,细菌溶解产物胶囊分别联合氟替美维或布地格福治疗老年 AECOPD,在改善血气分析指标方面的疗效相当,布地格福在抗炎和改善肺功能方面略有优势,并且两药不良反应相似,均未影响治疗进程。但在使用布地格福时,建议对老年患者进行肝肾功能监测,建议高龄、有慢性肝肾疾病患者禁用布地格福,可选择氟替美维治疗。

参考文献

- [1] WANG C, XU J Y, 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.
- [2] 曾敦煌, 黄杰凤, 王碧瑛, 等. 细菌溶解产物治疗老年人慢性阻塞性肺疾病的临床疗效[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(7): 717-721.
- [3] VESTBO J, LEATHER D, DIAR BAKERLY N, et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1253-1260.
- [4] NANNINI L J, POOLE P, MILAN S J, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta (2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease

- [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(8): CD006826.
- [5] 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.
- [6] ISMAILA A S, HAEUSSLER K, CZIRA A, et al. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 3957-3978.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 赵一波, 邢述, 付学奇. 细菌溶解产物联合常规对症治疗对 COPD 急性加重患者气道功能、炎症反应及免疫应答的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(8): 852-855.
- [10] TASHKIN D P, LIPWORTH B, BRATTSAND R. Benefit: risk profile of budesonide in obstructive airways disease[J]. *Drugs*, 2019, 79(16): 1757-1775.
- [11] DALEY-YATES P, BREALEY N, THOMAS S, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: a dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 483-493.
- [12] USMANI O, ROCHE N, WAHAB E, et al. A scintigraphy study of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in patients with moderate-to-very severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 261.
- [13] 朱予津, 高维, 胡红. 抗胆碱能药物对慢阻肺患者睡眠质量的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(7): 1106-1109.
- [14] ESPADINHA M, LOURENÇO N M T, SOBRAL L, et al. A more sustainable process for preparation of the muscarinic acetylcholine antagonist umeclidinium bromide[J]. *ChemMedChem*, 2018, 13(19): 2053-2056.
- [15] ANTHONISEN N R, CONNETT J E, KILEY J P, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study[J]. *JAMA*, 1994, 272(19): 1497-1505.
- [16] 陈毅斐, 杨炯, 高亚东. cAMP-Epac 信号通路在支气管哮喘气道平滑肌细胞中的功能调控[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(19): 1498-1503.
- [17] 李嘉琪, 张海霞, 陈杏凯, 等. 糠酸氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗三联粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的 meta 分析[J]. *中南药学*, 2020, 18(12): 2054-2059.
- [18] 杨轶, 雷璐, 郑红. 布地奈德/福莫特罗吸入联合辛伐他汀治疗老年慢性阻塞性肺疾病的效果观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(1): 139-142.
- [19] SLACK R J, BARRETT V J, MORRISON V S, et al. *In vitro* pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(1): 218-230.
- [20] 连玉菲, 刘洪涛, 邱学佳, 等. 卫生技术评估在布地格福与氟替美维快速遴选中的应用与实践[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(1): 74-80, 92.

(收稿日期:2023-07-24 修回日期:2024-01-17)