

布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者动脉血气指标、血清NSE水平的影响

胡媛春^{1*}, 蔡晓玉²(1. 成都市第三人民医院呼吸内科, 成都 610000; 2. 成都市第三人民医院呼吸与危重症医学科, 成都 610000)

中图分类号 R974;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1480-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.016



摘要 目的:探讨布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂联合噻托溴铵吸入粉雾剂对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者动脉血气指标、神经元烯醇化酶(NSE)水平的影响。方法:将2020年5月至2023年3月该院呼吸内科收治的COPD稳定期患者105例按随机数字表法分为噻托溴铵组($n=52$)与联合组($n=53$)。噻托溴铵组患者给予噻托溴铵吸入粉雾剂治疗,1次18 μg ,1日1次,持续14 d;联合组患者在噻托溴铵组的基础上加用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂治疗,早1次80 μg ,晚1次4.5 μg ,1日2次,持续14 d。对比两组患者治疗前后肺功能指标[平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉收缩压(PASP)和肺动脉舒张压(PADP)]、气道阻力[呼吸总阻抗(Z5)、气道总黏性阻力(R5)、近端气道黏性阻力(R20)和周边弹性阻力(X5)]、动脉血气指标[氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)]、诱导炎症指标[细胞间黏附因子(ICAM-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]及外周血相关指标[前白蛋白(PA)、纤维连接蛋白(FN)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)]水平变化,统计不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者的MPAP、PASP及PADP水平显著降低,Z5、R5、R20及X5显著降低,诱导炎ICAM-1、hs-CRP水平显著降低,且联合组患者显著低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的 PaO_2 显著升高, PaCO_2 显著降低;且联合组患者的 PaO_2 显著高于噻托溴铵组, PaCO_2 显著低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的PA、FN水平显著升高,NSE水平显著降低;且联合组患者的PA、FN水平显著高于噻托溴铵组,NSE水平显著低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合组、噻托溴铵组患者不良反应发生率比较[7.55%(4/53) vs. 3.85%(2/52)],差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂联合噻托溴铵吸入粉雾剂可有效恢复COPD稳定期患者的肺功能,改善血气指标,抑制炎症反应,促进机体恢复,且安全性高。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂;噻托溴铵吸入粉雾剂;肺功能

Effects of Budesonide and Formoterol Fumarate Combined with Tiotropium Bromide on Arterial Blood Gas Indicators and Serum Neuron-Specific Enolase Level in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Stable Phase

HU Yuanchun¹, CAI Xiaoyu²(1. Dept. of Respiratory Medicine, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of budesonide and formoterol fumarate powder for inhalation combined with tiotropium bromide powder for inhalation on arterial blood gas indicators and neuron-specific enolase (NSE) level in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable phase. **METHODS:** A total of 105 patients with COPD in stable phase admitted into the department of respiratory medicine in this hospital from May 2020 to Mar. 2023 were selected to be divided into the tiotropium bromide group (52 cases) and combined group (53 cases) *via* random number table method. The tiotropium bromide group was given tiotropium bromide powder for inhalation of 18 μg each time, once a day for 14 d; while the combined group received budesonide and formoterol fumarate powder for inhalation based on the tiotropium bromide group, with 80 μg each time in the morning and 4.5 μg each time in the evening, twice a day for 14 d. Changes of the pulmonary function indicators [mean pulmonary artery pressure (MPAP), pulmonary arterial systolic pressure (PASP) and pulmonary artery diastolic pressure (PADP)], airway resistance [total airway impedance (Z5), total airway viscous resistance (R5), proximal airway

* 住院医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的治疗。E-mail:wyx170804@163.com

viscous resistance (R20) and peripheral elastic resistance (X5)], arterial blood gas indicators [partial pressure of oxygen (PaO₂) and partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂)], induced sputum inflammatory indicators [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)] and peripheral blood related indicators [prealbumin (PA), fibronectin (FN), neuron-specific enolase (NSE)] were compared between two groups before and after treatment, and the incidences of adverse drug reactions were statistically analyzed. RESULTS: After treatment, the MPAP, PASP and PADP levels decreased significantly, the Z5, R5, R20 and X5 levels decreased significantly, the neuron-specific enolase ICAM-1 and hs-CRP decreased significantly in both groups, and those of the combined group were significantly lower than the tiotropium bromide group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, PaO₂ increased significantly and PaCO₂ decreased significantly in both groups; the PaO₂ was higher and the PaCO₂ was lower in the combined group than those in the tiotropium bromide group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the PA and FN level increased significantly, the NSE level decreased significantly in both groups; the PA and FN levels were significantly higher and the NSE level was significantly lower in the combined group than those in the tiotropium bromide group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The difference in the incidences of adverse drug reactions between combined group and tiotropium bromide group [7.55% (4/53) vs. 3.85% (2/52)] was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The combination of budesonide and formoterol fumarate powder for inhalation and tiotropium bromide powder for inhalation can effectively restore the pulmonary function in patients with COPD in stable phase, which can improve blood gas indicators, inhibit inflammatory reactions and promote physical recovery, with high safety.

KEYWORDS Chronic obstructive pulmonary disease; Budesonide and formoterol fumarate powder for inhalation; Tiotropium bromide powder for inhalation; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一类常见的、可预防 and 治疗的慢性肺部炎症,患者常表现出呼吸道气流受限及相应呼吸系统症状^[1]。近年来,我国成年 COPD 稳定期患者数量逼近 1 亿,且病死率也呈逐渐升高态势,给患者及其家庭乃至社会都带来了巨大的负担^[2]。临床常通过吸入类药物干预治疗 COPD,吸入类药物通常包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱能制剂及吸入性糖皮质激素(ICS)等^[3]。噻托溴铵作为一类长效抗胆碱能药物(LAMA),通过作用于支气管平滑肌,特异性结合毒蕈碱受体,可抑制神经信号乙酰胆碱的传递,进而缓解器官异常收缩,改善肺功能^[4]。研究显示,单纯 LAMA 用于治疗 COPD,在改善患者长期及短期目标方面的效果有限,相关指南建议可联合长效 β_2 受体激动剂(LABA)+ICS,以减少 COPD 急性加重发作频率及风险^[5]。布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂是 ICS 布地奈德联合 LABA 福莫特罗的复方制剂,其中布地奈德能抑制免疫反应和降低抗体合成,并减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放而减轻平滑肌的收缩反应;福莫特罗可通过作用于肺部与支气管平滑肌上的 β_2 受体,舒张平滑肌,扩张支气管,减少气道阻力,增加气流量^[6]。本研究将布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂联合噻托溴铵吸入粉雾剂用于 COPD 稳定期患者的治疗,分析其对患者动脉血气指标、血清神经元烯醇化酶(NSE)水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入 2020 年 5 月至 2023 年 3 月我院呼吸内科收治的 COPD 稳定期患者,共 105 例。纳入标准:符合《慢性阻塞性肺

疾病基层诊疗指南(2018 年)》^[7] 中的诊断标准,确诊为 COPD;具有药物耐受性;无长期使用糖皮质激素史;已签署知情者协议。排除标准:患过敏性疾病者;患有其他严重肺部疾病者;妊娠期或哺乳期妇女;患有支气管哮喘者;COPD 急性发作者;不配合治疗或精神异常者。

根据估算公式 $n_1 = [Z_{\alpha/2} \sqrt{p(1-p)(1+c)/c} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)/c}]^2/(p_1-p_2)^2$,其中检验标准 $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $Z_{\alpha/2}=1.96$, $Z_{\beta}=1.282$,经查阅相关文献^[8],设定噻托溴铵组 $p_1=0.92$,联合组 $p_2=0.65$, $p=(p_1+p_2)/2=0.785$, $c=n_2/n_1=1.0$,计算可得,噻托溴铵组与联合组各 47 例,考虑到样本遗失、剔除和脱落,为缩小误差,再将样本量扩大 10%~15%,最终计算出两组最少需要 52 例。本研究入选 105 例,符合最低样本量要求。将患者按随机数字表法分为噻托溴铵组($n=52$)与联合组($n=53$)。噻托溴铵组患者中,男性、女性分别为 25、27 例;年龄为 34~75 岁,平均(54.51±10.06)岁;病程为 1~7 年,平均(3.92±1.25)年;病情分级:Ⅰ级 15 例,Ⅱ级 30 例,Ⅲ级 7 例。联合组患者中,男性、女性分别为 28、25 例;年龄为 30~76 岁,平均(53.78±10.44)岁;病程为 2~8 年,平均(4.01±1.29)年;病情分级:Ⅰ级 12 例,Ⅱ级 32 例,Ⅲ级 9 例。两组患者性别、年龄、病程和病情分级等基本资料相似,均衡可比。本研究符合医院伦理委员会要求。

1.2 方法

所有患者入院后均给予抗感染、止咳清热、低流量吸氧等常规治疗,同时停止其他给药。噻托溴铵组患者在此基础上给予噻托溴铵吸入粉雾剂(规格:18 μ g)治疗,每日清晨给药,1 次 18 μ g,1 日 1 次,持续 14 d。联合组患者在噻托溴铵组的

基础上加用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(I)(规格:每支 60 吸,每吸含布地奈德 80 μg 和富马酸福莫特罗 4.5 μg) 治疗,每日清晨与晚上给药,日间剂量 80 μg,夜间剂量 4.5 μg, 1 日 2 次,持续 14 d。

1.3 观察指标

(1) 肺功能指标:治疗前后,采用彩色多普勒超声诊断仪检测患者的平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉收缩压(PASP)及肺动脉舒张压(PADP)。(2) 气道阻力:治疗前后,采用脉冲震荡肺功能仪检测患者的呼吸总阻抗(Z5)、气道总黏性阻力(R5)、近端气道黏性阻力(R20)和周边弹性阻力(X5)。(3) 动脉血气指标:治疗前后,在患者空腹状态且停止吸氧 1 h 后采集动脉血液 1 mL,采用血气电解质分析仪检测动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。(4) 诱导痰炎症指标:治疗前后,获取患者诱导痰上清液,采用酶联免疫吸附试验检测细胞间黏附因子(ICAM-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。(5) 外周血相关指标:治疗前后,在患者空腹状态下采集静脉血液 5 mL,采用酶联免疫吸附试验检测血

清前白蛋白(PA)、血浆纤维连接蛋白(FN)与NSE水平。(6) 不良反应:统计治疗期间患者不良反应发生情况,计算不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件处理数据,性别比例、不良反应发生率等计数资料计为例或率(%),进行 χ^2 检验;年龄、病程、临床指标等计量资料计为 $\bar{x}\pm s$,进行 LSD-*t* 检验或者配对 *t* 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能指标

治疗后,两组患者的 MPAP、PASP 及 PADP 较本组治疗前显著降低,且联合组患者显著低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 气道阻力

治疗后,两组患者的 Z5、R5、R20 及 X5 较本组治疗前显著降低,且联合组患者显著低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	MPAP		PASP		PADP	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =53)	42.63±9.35	31.31±4.25 *	70.14±10.25	55.91±7.69 *	30.93±6.55	25.34±3.13 *
噻托溴铵组(<i>n</i> =52)	42.74±9.31	37.21±6.32 *	69.97±10.26	62.34±8.46 *	30.72±6.45	27.39±3.37 *
<i>t</i>	0.060	5.603	0.085	4.073	0.166	3.23
<i>P</i>	0.952	<0.001	0.932	<0.001	0.869	0.002

注:与治疗前比较,**P*<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa。

表 2 两组患者治疗前后气道阻力比较[$\bar{x}\pm s$,kPa/(L·s)]

组别	Z5		R5		R20		X5	
	疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =53)	0.42±0.12	0.31±0.09 *	0.40±0.13	0.29±0.09 *	0.48±0.12	0.31±0.06 *	1.18±0.22	0.84±0.15 *
噻托溴铵组(<i>n</i> =52)	0.43±0.13	0.38±0.10 *	0.41±0.12	0.35±0.08 *	0.47±0.14	0.36±0.10 *	1.19±0.20	1.02±0.17 *
<i>t</i>	0.410	3.772	0.409	3.608	0.393	3.114	0.244	5.756
<i>P</i>	0.683	<0.001	0.683	<0.001	0.695	0.002	0.808	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.3 动脉血气指标

治疗后,两组患者的 PaO₂ 较本组治疗前显著升高,PaCO₂ 较本组治疗前显著降低;且联合组患者治疗后的 PaO₂ 高于噻托溴铵组,PaCO₂ 低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后动脉血气指标比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	PaO ₂		PaCO ₂	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =53)	53.63±5.57	63.59±7.61 *	77.12±8.43	60.23±4.44 *
噻托溴铵组(<i>n</i> =52)	53.37±5.46	58.31±6.08 *	76.89±8.34	66.16±4.73 *
<i>t</i>	0.241	3.923	0.141	6.625
<i>P</i>	0.810	<0.001	0.889	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.4 诱导痰炎症指标

治疗后,两组患者诱导痰中 ICAM-1、hs-CRP 水平较本组治疗前显著降低,且联合组患者显著低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.5 外周血相关指标

治疗后,两组患者的 PA、FN 水平较本组治疗前显著升高,

表 4 两组患者治疗前后诱导痰炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ICAM-1/(μg/L)		hs-CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组(<i>n</i> =53)	224.74±12.43	147.42±10.43 *	16.42±1.53	7.33±0.87 *
噻托溴铵组(<i>n</i> =52)	224.59±13.26	184.30±10.78 *	16.38±1.66	10.22±0.93 *
<i>t</i>	0.060	17.817	0.128	16.447
<i>P</i>	0.952	<0.001	0.898	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

NSE 水平较本组治疗前显著降低;且联合组患者的 PA、FN 水平高于噻托溴铵组,NSE 水平低于噻托溴铵组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

2.6 不良反应发生情况

联合组、噻托溴铵组患者的不良反应发生率分别为 7.55%、3.85%,差异无统计学意义($\chi^2=0.667$,*P*=0.414),见表 6。

3 讨论

COPD 的发病机制可以概括为 4 个方面:(1) COPD 患者的气道、肺部病变后机体发生炎症反应,对支气管黏膜与肺部细胞逐渐侵蚀损伤,从而加重咳嗽症状;(2) 肺部炎症细胞通

表 5 两组患者治疗前后外周血相关指标比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	PA/(mg/L)		FN/(mg/L)		NSE/(IU/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组($n=53$)	155.34±14.51	243.43±18.68 *	231.31±10.05	253.21±8.64 *	17.85±2.26	10.86±1.20 *
噻托溴铵组($n=52$)	154.61±13.47	201.67±16.96 *	231.43±10.04	246.43±8.31 *	17.78±2.32	13.32±1.46 *
t	0.267	11.986	0.061	4.097	0.157	9.440
P	0.790	<0.001	0.951	<0.001	0.876	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]				
组别	低血糖	皮疹	胃肠道不适	合计
联合组($n=53$)	1(1.89)	2(3.77)	1(1.89)	4(7.55)
噻托溴铵组($n=52$)	1(1.92)	1(1.92)	0(0)	2(3.85)

过释放大量蛋白水解酶对肺部组织造成损伤、破坏,使患者出现肺气肿;(3)由于代谢系统发生异常,机体会诱发氧化应激并产生大量活性氧,对肺部细胞组织造成破坏与损伤;(4)由于患者神经功能失调、营养不良等因素间接引起疾病加重,增加死亡风险^[9-12]。临床针对 COPD 不同发病机制研发了诸多特效药物。研究结果表明,噻托溴铵单独使用治疗 COPD 的疗效有限,可联合布地奈德/福莫特罗,以改善 COPD 患者的肺功能、运动能力和生活质量^[13]。本研究采用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂与噻托溴铵吸入粉雾剂联合治疗 COPD 稳定期患者,效果显著,证实了联合用药的有效性。

临床常通过肺功能检查来诊断 COPD 稳定期症状,肺压力检查、支气管阻力检测及血气分压结果均能够直观反映患者病情及恢复情况^[14]。本研究结果显示,治疗后,两组患者的肺功能指标、气道阻力均显著降低,且联合组患者显著低于噻托溴铵组;治疗后,联合组患者的 PaO₂ 显著高于噻托溴铵组,而 PaCO₂ 显著低于噻托溴铵组,说明布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂联合噻托溴铵吸入粉雾剂可有效缓解患者的气道阻塞,加强肺功能,改善气体循环。分析可知,噻托溴铵作为一类 LAMA,可通过 M1-M5 型毒蕈碱受体特异亲和性,强效结合于支气管平滑肌上的毒蕈碱受体,进而抑制副交感神经末端传输神经信号乙酰胆碱,缓解气管异常收缩,有效遏制病情,改善患者肺功能^[15]。布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂中的福莫特罗为 LABA,可以长效作用于支气管平滑肌上的 β_2 受体,激活 G 蛋白的同时活化腺苷酸环化酶,并催化环磷酸腺苷介导的蛋白激酶途径调控平滑肌松弛,有助于气道平滑肌舒张,从而扩大气道面积,缓解气道阻塞;布地奈德可改善内皮及平滑肌细胞稳定性,维持溶酶体膜稳态,减缓平滑肌收缩^[16]。因此,LAMA+LABA+ICS 三者共同作用,可强化平滑肌舒张作用,改善患者肺通气功能,与 Jiang 等^[17]的研究结果一致。

气道炎症反应是 COPD 的主要表现之一,当患者气道组织遭遇炎症反应破坏后,机体会产生大量炎症因子如 ICAM-1、hs-CRP 等,以促进白细胞转移与免疫细胞募集等,用于清除损伤细胞与组织,因此,COPD 患者体内炎症因子水平存在升高情况^[18]。此外,患者肺功能遭受破坏后,体内会出现负氮平衡现象,导致蛋白质丢失,从而使得 PA、FN 等水平显著下调^[19];而缺氧反应会导致神经元细胞在强烈刺激作用下释放 NSE,导

致血液中 NSE 含量增加^[20]。本研究结果显示,治疗后两组患者诱导痰中 ICAM-1、hs-CRP 以及外周血 NSE 水平均显著降低,外周血 PA、FN 水平显著升高,且联合组患者改善更为明显,说明布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂联合噻托溴铵吸入粉雾剂可有效改善患者的炎症反应,促进机体恢复。分析可知,布地奈德可有效加强内皮细胞、平滑肌细胞及溶酶体膜的稳定性,有效改善支气管组织细胞遭受的异常损伤,使机体免疫炎症反应得到缓解,抗体合成效率大大降低,从而减少 ICAM-1、hs-CRP 的合成与释放。研究发现,PA 和 FN 也可参与机体炎症反应,且其被作为一类急性营养不良标志物^[21]。当药物发挥作用后,机体炎症反应减弱,氧耗量得以降低,蛋白质分解速率对应减缓,由蛋白质缺乏引起的负氮平衡及营养不良得以改善,因此,PA 和 FN 水平显著降低。除此之外,在两类药物长效干预下,患者肺功能得到改善,由缺氧引起的高碳酸血症得以缓解,中枢神经系统不再受到强烈刺激,因此,被机体释放用于应对氧应激的 NSE 水平显著降低^[22]。本研究结果显示,两组方案的安全性较高,且两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),说明布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂与噻托溴铵吸入粉雾剂联合应用安全、有效。布地奈德为 ICS 类药物,发挥作用需要通过机体基因转录,正常剂量不易引发不良反应;福莫特罗与噻托溴铵等支气管舒张类药物缓解 COPD 稳定期患者的气管收缩压力有显著效果,在合适剂量下也不会出现心悸、心律失常及肌肉震颤等不良反应^[23]。因此,本研究用药整体安全性较高。

综上所述,布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂联合噻托溴铵吸入粉雾剂可有效恢复 COPD 稳定期患者的肺功能,改善血气指标,抑制炎症反应,促进机体恢复,安全性高。

参考文献

[1] CHRISTENSON S A, SMITH B M, BAFADHEL M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.

[2] 慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范专家组. 慢性阻塞性肺疾病临床诊治实施规范[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(6): 401-409.

[3] 中国医学装备协会呼吸病学装备技术专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 广东省药学会. 稳定期慢性阻塞性肺疾病医药共管专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(10): 980-987.

[4] 梁蔚繁. 盐酸氨溴索联合噻托溴铵治疗急性期老年慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 864-868.

(下转第 1489 页)