

# 多索茶碱联合双相气道正压治疗对老年慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子、脂质运载蛋白1及缺氧诱导因子1 $\alpha$ 的影响<sup>Δ</sup>

郑文旭\*,王彩静,张凤革,李怀远(首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院全科医疗科,北京 100200)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0158-04  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.008

**摘要** 目的:探讨多索茶碱联合双相气道正压(BiPAP)治疗对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者炎症因子、脂质运载蛋白1(LCN1)及缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的影响。方法:采用前瞻性研究,以2019—2020年该院诊治的80例老年COPD患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组40例。两组患者均采用多索茶碱治疗,治疗4周;观察组患者在此基础上联合BiPAP治疗。比较两组患者的治疗效果,肺功能、炎症指标和血清LCN1、HIF-1 $\alpha$ 水平,以及不良反应发生情况的差异。结果:总有效率方面,对照组患者为75.00%(30/40),观察组患者为92.50%(37/40),组间比较,差异有统计学意义( $U=2.152, P=0.032$ )。治疗后,两组患者的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)和第1秒用力呼气容积百分比(FEV<sub>1</sub>%)均较治疗前显著升高,且观察组患者的FVC( $t=2.858, P=0.005$ )、FEV<sub>1</sub>( $t=2.957, P=0.004$ )和FEV<sub>1</sub>%( $t=8.065, P=0.000$ )显著高于对照组,差异均有统计学意义。治疗后,两组患者白细胞介素(IL)1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和IL-6水平均较治疗前显著降低,且观察组患者IL-1 $\beta$ ( $t=13.457, P=0.000$ )、TNF- $\alpha$ ( $t=2.977, P=0.004$ )和IL-6( $t=2.002, P=0.049$ )水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。与治疗前相比,两组患者治疗后的LCN1水平显著升高,HIF-1 $\alpha$ 水平显著降低;且观察组患者的LCN1水平显著高于对照组( $t=2.903, P=0.005$ ),HIF-1 $\alpha$ 水平显著低于对照组( $t=88.588, P=0.000$ ),差异均有统计学意义。两组患者发热心悸、皮疹和腹泻恶心等不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:老年COPD患者采用多索茶碱联合BiPAP治疗,其LCN1水平显著升高,HIF-1 $\alpha$ 水平显著降低,炎症反应显著减轻,治疗效果显著。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病;多索茶碱;双相气道正压;肺功能;脂质运载蛋白1;缺氧诱导因子1 $\alpha$

## Effects of Doxofylline Combined with Bidirectional Positive Airway Pressure on Inflammatory Factors, Lipocalin-1 and Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease<sup>Δ</sup>

ZHENG Wenxu, WANG Caijing, ZHANG Fengge, LI Huaiyuan (Dept. of General Practice Medicine, Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100200, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects off doxofylline combined with bidirectional positive airway pressure(BiPAP) on inflammatory factors, lipocalin-1(LCN1) and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **METHODS:** This was a prospective study, totally 80 elderly patients with COPD diagnosed and treated in this hospital from 2019 to 2020 were study subjects, which were extracted to be divided into observation group and control group via the random number table, with 40 cases in each group. Patients in both groups were treated with doxorubicin for 4 weeks, and the observation group was given BiPAP on this basis. Differences in therapeutic effects, pulmonary function, inflammatory indicators, serum LCN1 and HIF-1 $\alpha$  levels, as well as the incidences of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** In terms of total effective rate, the control group was 75.00% (30/40), while in comparison, the observation group had a higher total effective rate of 92.50% (37/40), with statistically significant difference between two groups ( $U=2.152, P=0.032$ ). After treatment, the forced vital capacity(FVC), forced expiratory volume in one second(FEV<sub>1</sub>) and forced expiratory volume in one second percentage(FEV<sub>1</sub>%) of both groups were significantly higher than before treatment, and the FVC ( $t=2.858, P=0.005$ ), FEV<sub>1</sub>( $t=2.957, P=0.004$ ) and FEV<sub>1</sub>% ( $t=8.065, P=0.000$ ) in

<sup>Δ</sup> 基金项目:首都卫生发展科研专项资助项目(No. 首发2019-4014-06)

\* 主治医师。研究方向:呼吸内科。E-mail:superzwx@163.com

the observation group were significantly higher than the control group, with statistically significant differences. After treatment, the interleukin (IL) 1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-6 levels of both groups were significantly lower than before treatment, and the IL-1 $\beta$  ( $t = 13.457, P = 0.000$ ), TNF- $\alpha$  ( $t = 2.977, P = 0.004$ ) and IL-6 ( $t = 2.002, P = 0.049$ ) in the observation group were significantly lower than the control group, with statistically significant differences. Compared with before treatment, the LCN1 was significantly higher and HIF-1 $\alpha$  was significantly lower in both groups; LCN1 ( $t = 2.903, P = 0.005$ ) was significantly higher and HIF-1 $\alpha$  ( $t = 88.588, P = 0.000$ ) was significantly lower in the observation group than the control group, with statistically significant differences. The differences in incidences of adverse drug reactions such as fever, palpitations, rash, diarrhea and nausea between the two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Elderly patients with COPD treated with doxorubicin combined with BiPAP has significant increase in LCN1, significant decrease in HIF-1 $\alpha$ , and significant relief in inflammatory response, with remarkable effects.

**KEYWORDS** Chronic obstructive pulmonary disease; Doxofylline; BiPAP; Lung function; LCN1; HIF-1 $\alpha$

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 为临床常见的呼吸道疾病, 调查结果显示, 全世界 COPD 的发病率 >10%<sup>[1]</sup>。我国的流行病学调查结果显示, 我国 COPD 的发病率约为 3%<sup>[2]</sup>。目前认为 COPD 患者的疾病进展主要与气道的重构以及气道气流受限显著相关, 而在以上疾病进展中, 炎症反应贯穿其中。有研究结果显示, COPD 的疾病进展不仅与患者的呼吸道显著相关, 而且由心脏、大脑以及肾脏等多个器官共同参与<sup>[3]</sup>。血清脂质运载蛋白 1 (LCN1) 可通过对局部病灶代谢产物的显著转运作用, 调控机体的炎症反应。缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 可与缺氧适应基因相互结合, 进一步促进缺氧蛋白转录, 可以作为机体低氧适应和病理反应的生理基础<sup>[4]</sup>。本研究采用多索茶碱联合双相气道正压 (BiPAP) 治疗老年 COPD 患者, 探讨其对患者炎症因子、LCN1 及 HIF-1 $\alpha$  的影响, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采取前瞻性研究, 研究对象 2019—2020 年我院诊治的 80 例老年 COPD 患者。纳入标准: 符合 COPD 诊断标准<sup>[5]</sup>; 年龄 >60 岁; 肺功能为 II—III 级<sup>[6]</sup>。排除标准: 颅脑损伤以及胸骨损伤者; 精神异常无法沟通者; 昏迷者; 慢性低氧和二氧化碳潴留者。其中男性患者 39 例, 女性患者 41 例; 年龄 65~82 岁, 平均 (75.23 $\pm$ 3.39) 岁; 平均 COPD 病程为 (18.56 $\pm$ 2.27) 年; 平均体重指数为 (24.11 $\pm$ 2.33) kg/m<sup>2</sup>; 疾病严重程度: 轻度 34 例, 中度 22 例, 重度 24 例。所有患者均签署知情书, 本研究经伦理委员会论证。采用信封法, 将患者随机分为观察组和对照组, 每组 40 例。两组患者基础资料相似, 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者的基础资料比较

Tab 1 Comparison of basic information between two groups

组别	年龄/ ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	体重指数/ ( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	性别(男性/ 女性)/例	病程/ ( $\bar{x}\pm s$ , 年)	严重程度 (轻/中/重)/例
观察组 ( $n=40$ )	75.03 $\pm$ 1.31	24.15 $\pm$ 1.39	21/19	18.36 $\pm$ 2.55	15/10/15
对照组 ( $n=40$ )	75.43 $\pm$ 2.02	24.07 $\pm$ 1.06	18/22	18.76 $\pm$ 2.09	19/12/9
$\chi^2/t$	1.051	0.289	0.450	0.767	2.152
$P$	0.297	0.773	0.502	0.445	0.341

### 1.2 方法

两组患者均口服多索茶碱片 (规格: 0.2 g), 1 次 0.2~0.4 g, 1 日 2 次, 治疗 4 周。观察组患者在此基础上联合 BiPAP 治疗: 采用 Bilevel ST22 呼吸机 (德国万曼公司), 治疗中, 呼气相压力参数设定为 4 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa), 吸气相压力参数设定为 10~16 cm H<sub>2</sub>O, 呼吸频率设定为 12~20 次/min, 氧气浓度设定为 35%~45%, 患者的脉氧饱和度控制为 >92%; 持续性通气时间为 4 h, 1 日 3 次。

### 1.3 观察指标

(1) 肺功能: 治疗前后检测患者的肺功能, 包括用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>) 和第 1 秒用力呼气容积百分比 (FEV<sub>1</sub>%)。 (2) 炎症因子水平: 于治疗前、治疗 4 周后对两组患者的白细胞介素 (IL) 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6 水平进行比较, 均采取酶联免疫吸附法进行检测。 (3) LCN1、HIF-1 $\alpha$  水平: 于治疗前、治疗 4 周后对两组患者进行静脉采血, 采用酶联免疫吸附法检测 LCN1、HIF-1 $\alpha$  水平。 (4) 不良反应: 采用世界卫生组织的不良事件评价标准, 分别对两组患者发热心悸、皮疹和腹泻恶心发生情况进行比较。

### 1.4 疗效评定标准

显效: 呼吸困难、咳嗽、咯痰以及发绀等临床症状显著好转, 血气指标恢复正常; 有效: 上述临床症状有所好转, 血气指标基本恢复正常; 无效: 上述临床症状未见好转, 血气指标不正常<sup>[6]</sup>。总有效率 = (显效病例数 + 有效病例数) / 总病例数  $\times$  100%。

### 1.5 统计学方法

数据均采用 SPSS 20.0 软件处理, 肺功能指标、炎症因子水平等计量数据采用  $\bar{x}\pm s$  表示, 治疗效果等计数资料采用率 (%) 表示, 分别实施  $t$ 、 $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗效果比较

治疗总有效率方面, 观察组、对照组患者分别为 92.50% (37/40)、75.00% (30/40), 前者明显更高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表2 两组患者治疗效果比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic effects between two group [cases (%) ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=40)	24 (60.00)	13 (32.50)	3 (7.50)	37 (92.50)
对照组(n=40)	16 (40.00)	14 (35.00)	10 (25.00)	30 (75.00)
$U/\chi^2$		2.152		5.581
P		0.032		0.018

## 2.2 两组患者治疗前后肺功能比较

治疗前,两组患者的FVC( $P=0.800$ )、FEV<sub>1</sub>( $P=0.723$ )和FEV<sub>1</sub>%( $P=0.968$ )之间的差异均无统计学意义;治疗后,两组

表3 两组患者治疗前后肺功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 3 Comparison of lung function between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	FEV/L		FEV <sub>1</sub> /L		FEV <sub>1</sub> %/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	2.25±0.47	2.82±0.41	1.02±0.11	1.28±0.22	25.22±3.32	41.35±4.42
对照组(n=40)	2.28±0.58	2.51±0.55	1.03±0.14	1.15±0.17	25.25±3.25	33.54±4.24
<i>t</i>	0.254	2.858	0.355	2.957	0.041	8.065
P	0.800	0.005	0.723	0.004	0.968	0.000

表4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 4 Comparison of inflammatory factors between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	IL-1β/(ng/L)		TNF-α/(ng/L)		IL-6/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	57.77±7.24	42.27±3.31	24.04±4.24	18.27±3.72	49.77±2.27	39.89±5.37
对照组(n=40)	57.57±7.94	52.17±3.27	24.07±4.17	20.75±3.73	49.51±2.27	42.39±5.79
<i>t</i>	0.118	13.457	0.032	2.977	0.512	2.002
P	0.907	0.000	0.975	0.004	0.610	0.049

## 2.4 两组患者治疗前后LCN1、HIF-1α水平比较

治疗前,两组患者LCN1( $P=0.689$ )、HIF-1α( $P=0.902$ )水平的差异均无统计学意义;治疗后,两组患者LCN1水平显著升高,HIF-1α水平显著降低,且观察组患者的LCN1水平显著高于对照组( $P=0.005$ ),HIF-1α水平显著低于对照组( $P=0.000$ ),差异均有统计学意义,见表5。

表5 两组患者治疗前后LCN1、HIF-1α水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 5 Comparison of LCN1 and HIF-1α levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LCN1/(mmol/L)		HIF-1α/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=40)	1.74±0.37	2.71±0.95	132.33±1.33	24.65±1.45
对照组(n=40)	1.70±0.51	2.09±0.96	132.37±1.57	52.21±1.33
<i>t</i>	0.402	2.903	0.123	88.588
P	0.689	0.005	0.902	0.000

## 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者发热心悸、皮疹和腹泻恶心等不良反应发生率的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表6。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of incidences of complications between two groups [cases (%) ]

组别	发热、心悸	皮疹	腹泻、恶心
观察组(n=40)	2 (5.00)	4 (10.00)	5 (12.50)
对照组(n=40)	5 (12.50)	7 (17.50)	3 (7.50)
$\chi^2$	0.632	0.952	0.562
P	0.429	0.330	0.456

## 3 讨论

COPD主要以炎症细胞介导的呼吸道结构重置以及黏液

患者的FVC、FEV<sub>1</sub>和FEV<sub>1</sub>%均显著升高,且观察组患者的FVC( $P=0.005$ )、FEV<sub>1</sub>( $P=0.004$ )和FEV<sub>1</sub>%( $P=0.000$ )显著高于对照组,差异均有统计学意义,见表3。

## 2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组患者IL-1β( $P=0.907$ )、TNF-α( $P=0.975$ )和IL-6( $P=0.610$ )之间的差异均无统计学意义;治疗后,两组患者IL-1β、TNF-α和IL-6水平均显著降低,且观察组患者的IL-1β( $P=0.000$ )、TNF-α( $P=0.004$ )和IL-6( $P=0.049$ )水平显著低于对照组,差异均有统计学意义,见表4。

分泌增加为主要病理特征,患者表现为长期的肺泡缺氧,同时继发红细胞增多以及高黏滞综合征,在局部的肺部微循环中形成血栓,进一步影响病灶部位的血液空气交换<sup>[7-8]</sup>。研究结果指出,血清的炎症反应程度与疾病的急性期发作显著相关<sup>[9]</sup>。但是仅通过分析炎症反应程度,并不能对患者的疾病进展进行综合评价<sup>[10]</sup>。

通过BiPAP的辅助性通气治疗,可使COPD患者在呼气中保持较低的呼气末正压,与患者的内源性正压形成显著的对抗,对于改善患者的通气功能、克服气道阻力、降低局部氧气消耗量和改善呼吸肌肉的疲惫程度意义显著<sup>[11-12]</sup>。BiPAP通过对患者的气道以及肺泡内的压力进行调节,进而纠正患者的低氧血症<sup>[13]</sup>;在吸气的训练过程中,强化患者的自主呼吸功能,进而改善患者的临床症状。对本研究患者的血清学指标进行分析,分析LCN1、HIF-1α水平显著改善,提示患者的自主呼吸功能得到显著改善。有研究结果指出,LCN1与病灶部位的炎症反应显著相关<sup>[14-15]</sup>。在COPD疾病进展中,肺泡上皮细胞的凋亡显著增多,局部淋巴结增生显著<sup>[16]</sup>,而肺泡上皮细胞凋亡在代谢过程中会造成患者的缺氧状态<sup>[17]</sup>。随着缺氧状态的进展,毛细血管的HIF-1α水平呈现升高趋势,HIF-1α与肺泡细胞的结合能力显著降低,血清HIF-1α水平显著升高。随着患者肺功能的显著改善,血清HIF-1α水平显著降低<sup>[18]</sup>。邢江和杨亚萍<sup>[19]</sup>通过对患者的HIF-1α与肺功能进行分析,认为患者的HIF-1α与肺功能呈现显著相关性,与本研究结果相互印证。另外,通过观察患者的不良

反应发生情况,发现观察组、对照组患者的不良反应发生率相近,提示本研究方法的安全性较好。

综上所述,老年 COPD 患者采用多索茶碱联合 BiPAP 治疗,血清 LCN1 水平明显升高,HIF-1 $\alpha$  水平明显降低,炎症反应减轻,治疗效果显著。

## 参考文献

[1] 童佳兵,王心恒,杨程,等.基于新安医学固本补气法综合干预 COPD 稳定期肺肾气虚证的临床观察研究[J].时珍国医国药,2018,29(6):1372-1374.

[2] 李圣,金巍,李跃飞,等.辽宁地区 65 岁及以上慢性阻塞性肺疾病流行病学调查分析[J].公共卫生与预防医学,2021,32(4):84-87.

[3] 郑辉才,李镇.噻托溴铵联合多索茶碱治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效[J].中国老年学杂志,2018,38(1):149-150.

[4] 冯力,苏然. COPD 患者血清 8-isoprostane、HIF-1 $\alpha$ 、SP-D 水平与肺功能及生活质量的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(2):214-217,221.

[5] 王桦,吴晓玲,葛亮,等.慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊断、处理和预防全球策略(2011、2013 年修订版)指南解析[J].医学新知杂志,2014,24(1):46-50.

[6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.常规肺功能检查基层指南(2018 年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(6):511-518.

[7] AKHTER N, RIZVI N A. Application of BiPAP through endotracheal tube in comatose patients with COPD exacerbation[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(6): 1444-1448.

[8] 刘杨,陆佳,朴阳.慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症细胞因子与肺功能的相关性[J].中国卫生标准管理,2021,12(2):38-40.

[9] RONG B X, LIU Y F, LI M, et al. Correlation of serum levels of HIF-1 $\alpha$  and IL-19 with the disease progression of COPD: a retro-

spective study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3791-3803.

[10] 沈景昊.布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病的效果及对炎性标志物的影响[J].中国社区医师,2021,37(17):51-52.

[11] KUKLISOVA Z, TKACOVA R, JOPPA P, et al. Severity of nocturnal hypoxia and daytime hypercapnia predicts CPAP failure in patients with COPD and obstructive sleep apnea overlap syndrome[J]. Sleep Med,2017;139-145.

[12] MOGA A M, DE MARCHIE M, SAEY D, et al. Bi-level Positive Airway Pressure (BiPAP) with Standard Exhalation Valve Does Not Improve Maximum Exercise Capacity in Patients with COPD[J]. COPD,2015,12(1):46-54.

[13] SCHLOSSER K A, MALONEY S R, PRASAD T, et al. Too big to breathe: predictors of respiratory failure and insufficiency after open ventral hernia repair[J]. Surg Endosc,2020,34(9):4131-4139.

[14] 梁新,李荣凯,胡晨阳. COPD 患者不同时期血清 LCN 1、LCN 2 表达水平及临床意义[J].热带医学杂志,2020,20(2):217-221.

[15] 王玉梅,李凌艳,高海玲,等. COPD 患者血清脂质转运蛋白 1、2 水平变化及意义[J].山东医药,2019,59(13):43-46.

[16] 顾超,肖琴锋,应樱,等. SIRT1/p53 和 SIRT1/FoxO3a 信号通路在 COPD 患者 II 型肺泡上皮细胞衰老中的作用研究[J].浙江临床医学,2020,22(6):787-790.

[17] 徐冬川,何蝉伊,林琦,等. CSE 诱导支气管上皮细胞分泌外泌体 miR-186 促进肺成纤维细胞增殖[J].海南医学院学报,2021,27(11):814-819.

[18] 周雨田,李小惠,陈果,等. HIF-1 $\alpha$  在老龄 COPD 患者发病中的研究[J].四川医学,2018,39(5):570-572.

[19] 邢江,杨亚萍. COPD 患者血清 microRNA-210、HIF-1 $\alpha$  水平与心率变异性及肺功能的相关性[J].中国现代医学杂志,2020,30(10):96-101.

(收稿日期:2021-07-24 修回日期:2021-12-23)

(上接第 157 页)

[10] FEHNEL S, FIEDOREK F T, NELSON L, et al. Development and psychometric evaluation of the diabetic gastroparesis symptom severity diary[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2019, 12: 93-103.

[11] 孟娜,石志敏.隔药灸“翻胃”穴治疗糖尿病胃轻瘫及对血浆胃动素、血清胃泌素的影响[J].中国针灸,2020,40(4):361-364.

[12] 张利红,毛培军,徐永妮,等.前列地尔联合  $\alpha$ -硫辛酸对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及氧化应激的影响[J].中国临床保健杂志,2020,23(3):373-376.

[13] 张金华,牛洁,佟爱华,等.高压氧联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变[J].实用医药杂志,2020,37(1):21-22,28.

[14] 郭玉强,袁玉飞,徐亚光,等.  $\alpha$ -硫辛酸辅助治疗对糖尿病肾病患者肾功能及血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平的影响[J].中国实用医刊,2020,47(3):94-97.

[15] 张鸿秋,朱虹霞.血塞通胶囊联合  $\alpha$ -硫辛酸治疗气虚血瘀证 2 型糖尿病周围神经病变疗效及对血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  的影响[J].安徽医药,2020,24(7):1448-1452.

[16] Omeprazole in duodenal ulceration: acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. Cooperative study[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1984, 289(6444): 525-528.

[17] 尤薇.维生素 E 联合二甲双胍治疗胰岛素抵抗型 PCOS 的抗炎抗氧化作用[J].临床医学,2019,21(8):1095-1097.

[18] ÖNCÜ Ş, GELAL A, ASLAN Ö, et al. Use of omeprazole in patients hospitalized in a university hospital and treated with digoxin: data analysis between 2011-2015[J]. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2018, 32(1): 1-8.

[19] 杜战国.舒胃愈胆胶囊联合奥美拉唑治疗慢性浅表性胃炎肝胃不和证的疗效观察[J].中国现代应用药理学,2018,35(3):419-421.

(收稿日期:2020-12-31 修回日期:2021-10-20)