

度洛西汀对小鼠急性毒性及遗传毒性的研究

刘旭^{1,2*}, 闫赋琴^{3#} (1. 中国人民解放军总医院第三医学中心药品保障室, 北京 100039; 2. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 3. 中国人民解放军总医院医疗保障中心采购办, 北京 100853)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0171-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.011

摘要 目的:探讨度洛西汀对成年雄性小鼠的急性毒性及遗传毒性。方法:采用小鼠急性毒性试验观察致死率及半数致死量(LD₅₀)。采用小鼠骨髓微核试验、小鼠精子畸变试验及生殖与淋巴器官重量指数检测方法,将小鼠均分为6组,即阴性对照组、阳性对照组,度洛西汀1、2、3和4组(分别给予度洛西汀5、10、20和40 mg/kg),观察度洛西汀不同剂量对小鼠精子畸变率、骨髓微核率及生殖与淋巴器官重量指数的影响。结果:度洛西汀急性毒性试验结果表明,灌胃给予度洛西汀的LD₅₀为188.3 mg/kg。微核试验与精子畸变试验结果表明,度洛西汀灌胃剂量为5、10和20 mg/kg时(度洛西汀1、2和3组)均未诱发小鼠精子畸变率和骨髓微核率的改变,与阴性对照组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$);度洛西汀4组小鼠的精子畸变率、骨髓微核率均高于阴性对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。度洛西汀1、2、3和4组小鼠的生殖与淋巴器官重量指数与阴性对照组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:灌胃给予度洛西汀的LD₅₀为188.3 mg/kg,安全性高。度洛西汀以5、10和20 mg/kg的剂量灌胃对小鼠无生殖与遗传毒性,当灌胃剂量达到40 mg/kg时对雄性小鼠有轻微的潜在遗传毒性。

关键词 度洛西汀;急性毒性试验;精子畸变;微核

Acute Toxicity and Genotoxicity of Duloxetine in Mice

LIU Xu^{1,2}, YAN Fuqin³ (1. Drug Support Room, Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Dept. of Purchase, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the acute toxicity and genotoxicity of duloxetine in adult male mice. **METHODS:** Acute toxicity test in mice was used to observe the fatality rate and the lethal dose 50(LD₅₀). According to bone marrow micronucleus test, sperm malformation test and reproductive and lymphatic organ mass index test, all mice were divided into 6 groups, including negative control group, positive control group, duloxetine group 1, 2, 3 and 4 (duloxetine 5, 10, 20 and 40 mg/kg were given respectively). The effects of different doses of duloxetine on sperm malformation rate, bone marrow micronucleus rate and reproductive and lymphatic organ mass index of mice. **RESULTS:** The results of acute toxicity test of duloxetine showed that the LD₅₀ of duloxetine administered intragastrically was 188.3 mg/kg. The results of micronucleus test and sperm malformation test showed that 5, 10 and 20 mg/kg of duloxetine administered intragastrically (duloxetine group 1, 2 and 3) did not induce the change of sperm malformation rate and bone marrow micronucleus rate, and there was no statistical significance compared with the negative control group ($P>0.05$). The sperm malformation rate and bone marrow micronucleus rate in duloxetine group 4 were higher than those in negative control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with the negative control group, there was no significant difference in reproductive and lymphatic organ mass indexes of duloxetine group 1, 2, 3 and 4 ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The LD₅₀ of duloxetine was 188.3 mg/kg by intragastric administration, which is highly safe. Duloxetine showed no reproductive and genotoxicity in mice administered at 5, 10 and 20 mg/kg, but had slight potential genetic toxicity in male mice when administered at 40 mg/kg.

KEYWORDS Duloxetine; Acute toxicity test; Sperm malformation test; Micronucleus

抑郁症属于情感性精神障碍,其病理生理机制较为复杂,到目前为止还未得以完全阐明。抑郁症在临床上是以显著而持久的心境低落为主要特征的临床综合征,具有高病残率和自杀率,并且易复发,给家庭和社会带来了极大的危害,并且

随着我国老龄化日趋严重,老年抑郁症发病率明显升高^[1]。5-羟色胺(5-HT)/去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂度洛西汀,是继氟西汀之后美国礼来公司重点研究的治疗抑郁症药物。该药自2004年被美国食品药品监督管理局批准可用于治疗成人重症抑郁症以来,目前已经成为临床一线抗抑郁药^[2]。

根据药物的作用机制,度洛西汀主要是通过提高中枢神经系统中5-HT和NE的浓度,从而调控情感和对疼痛的敏感

*主管药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:413118755@qq.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:药学及药品采购。E-mail:yanfuqin2009@163.com

程度,达到改善抑郁症患者病情的目的,最终提高机体对疼痛的耐受力。度洛西汀口服后吸收迅速、完全,组织分布广且作用均衡。并且,度洛西汀抑制 5-HT 和 NE 的再摄取能力强,相比较选择性 5-HT 再摄取抑制剂而言,其对抑郁症治疗的有效率明显提高,不良反应远低于三环类抗抑郁药^[3]。总体而言,度洛西汀的应用广泛且前景较好,但是目前对度洛西汀的生殖和相关的遗传毒性研究却很少。因此,本研究采用小鼠的骨髓微核试验、急性毒性试验和精子畸变试验,探讨度洛西汀的急性毒性及遗传毒性,为抗抑郁药的进一步研究提供一定的数据支持^[4-9]。

1 材料

1.1 仪器

CX21 型正置显微镜(日本奥林巴斯株式会社);MEK-6318K 型自动血球计数仪(日本光电工业株式会社);BT1250 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

1.2 药品与试剂

度洛西汀购自美国 Sigma 公司;环磷酰胺购自浙江海正药业股份公司,生产批号为 13040225。

1.3 动物

ICR 小鼠,雄性,体重 18~20 g,购自斯贝福实验动物技术有限公司,合格证号为 SCXK(京)2016-0001。

2 方法

2.1 小鼠急性毒性试验

ICR 小鼠 60 只(SPF 级),随机分为 6 组,每组 10 只。进行试验前将小鼠禁食 12 h(不禁水)处理。度洛西汀的起始剂量根据前期研究的预试验结果确定为 150.5 mg/kg,所需浓度的溶液采用蒸馏水配制,给药容积为 30 ml/kg,各组小鼠单次灌胃给予不同剂量的受试药物,在给药结束后观察药物对小鼠的毒性反应及持续的时间(1 日 1 次,连续给药 14 d)。记录 ICR 小鼠的毒性反应及死亡情况,选用 Bliss 法计算度洛西汀对小鼠急性毒性的半数致死量(LD₅₀)及 95%置信区间(CI)。

2.2 小鼠骨髓微核试验

SPF 级雄性 ICR 小鼠 60 只,随机分为 6 组,即度洛西汀组(度洛西汀 1、2、3 和 4 组分别给予度洛西汀 5、10、20 和 40 mg/kg,灌胃给药,1 日 1 次,连续 5 d)、阴性对照组(蒸馏水 0.5 ml/20 g,灌胃给药,1 日 1 次,连续 5 d)和阳性对照组(环磷酰胺 40 mg/kg,每日腹腔注射 1 次,连续给药 5 d)。试验第 5 日给药 1 h 后,所有小鼠脱颈椎法处死,按文献^[4]方法解剖小鼠,取出小鼠的股骨,制备小鼠骨髓细胞悬液的涂片,经甲醛固定和吉姆萨染色后放置于显微镜下进行观察,计算每只小鼠的骨髓涂片在 10 000 个嗜多染红细胞出现的微核细胞数,并计算微核细胞率(%)。

2.3 小鼠精子畸变试验

SPF 级雄性 ICR 小鼠 48 只,随机分为 6 组,每组 10 只。分组与给药剂量及方法同“2.2”项,各组均连续给药 5 d。在给药的第 35 日,取出所有小鼠的双侧附睾,按张宏等^[5]的研究方法进行制片和伊红染色,并进行镜检。每只小鼠选用计数 10 000 个结构完整的精子为标准,记录精子的畸变数目(折尾、镰刀形、双尾、胖头和无钩等),并依据精子的畸变数目计

算畸变率(%)。

2.4 小鼠生殖与淋巴器官重量指数检测

经过微核试验与精子畸变试验后,分别摘取上述受试小鼠生殖系统的睾丸与附睾、胸腺与脾四部分器官,用滤纸处理后准确称重,计算器官重量指数。

2.5 统计学方法

数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 GraphPadPrism 5.0 软件进行统计分析,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA);多重比较(Post hoc test)采用 Dunnett's t-test 进行统计分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 度洛西汀对小鼠的致死率和 LD₅₀ 的影响

本研究采用不同剂量的度洛西汀灌胃给药,采用 Bliss 法求得小鼠经口急性毒性给药的 LD₅₀ 和 95%CI,结果见表 1。度洛西汀灌胃给药的 LD₅₀ 为 188.3 mg/kg,95%CI 为 148.0~202.9 mg/kg。

表 1 度洛西汀对小鼠的致死率和 LD₅₀ 的影响($n=10$)

in mice ($n=10$)			
用药剂量/(mg/kg)	致死率/%	LD ₅₀ /(mg/kg)	95%CI/(mg/kg)
335.8	100	188.3	148.0~202.9
286.6	90		
230.3	90		
200.0	60		
170.0	40		
143.5	10		

3.2 度洛西汀对小鼠骨髓微核细胞率的影响

不同剂量(5~40 mg/kg)度洛西汀灌胃给药 5 d 后对小鼠骨髓微核细胞率的影响结果见表 2。度洛西汀给药剂量达到 40 mg/kg 时,小鼠骨髓微核细胞率明显升高(20.45±3.22)%,与阴性对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.001$);度洛西汀灌胃剂量在 5~20 mg/kg 范围内时,并没有引起小鼠骨髓微核细胞率升高,与阴性对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);而阳性对照组小鼠的骨髓微核细胞率明显高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

表 2 度洛西汀对小鼠骨髓微核细胞率的影响

Tab 2 Effects of duloxetine on sperm micronucleus rate

of mice				
组别	用药剂量	小鼠骨髓		
		嗜多染红细胞/个	微核数/个	微核率/个($\bar{x} \pm s$, %)
度洛西汀 1 组($n=10$)	度洛西汀 5 mg/kg	10 000	336	3.36±1.21
度洛西汀 2 组($n=10$)	度洛西汀 10 mg/kg	10 000	488	4.88±0.32
度洛西汀 3 组($n=10$)	度洛西汀 20 mg/kg	10 000	504	5.04±0.87
度洛西汀 4 组($n=10$)	度洛西汀 40 mg/kg	10 000	2 045	20.45±3.22 *
阴性对照组($n=10$)	蒸馏水	10 000	344	3.44±0.21
阳性对照组($n=10$)	环磷酰胺 40 mg/kg	10 000	2 750	27.50±1.35 *

注:与阴性对照组比较, * $P < 0.001$

Note: vs. the negative control group, * $P < 0.001$

3.3 度洛西汀对小鼠精子畸变率的影响

度洛西汀 1、2 和 3 组小鼠精子畸变率与阴性对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);度洛西汀 4 组(度洛西汀 40 mg/kg)小鼠的精子畸变率与阴性对照组相比明显升高,差

异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

3.4 度洛西汀对小鼠生殖器官睾丸、附睾、胸腺及脾脏重量指数的影响

ICR 小鼠灌胃给药第6日,度洛西汀组小鼠睾丸、附睾、胸腺及脾脏重量指数均未受影响,与阴性对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$);阳性对照组小鼠各器官重量指数与阴性对照组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。灌胃第35日,度洛西汀组小鼠各器官重量指数均未受影响,与阴性对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$);阳性对照组小鼠各器官重量指数均低于阴性对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表4 不同剂量度洛西汀对 ICR 小鼠灌胃给药后第6日小鼠器官重量指数的影响 ($\bar{x}\pm s$,mg/g)

Tab 4 Effects of different dosages of duloxetine on organ index of ICR mice on the 6th day after intragastric administration ($\bar{x}\pm s$,mg/g)					
组别	剂量/(mg/kg)	睾丸重量指数	附睾重量指数	胸腺重量指数	脾脏重量指数
度洛西汀1组($n=10$)	度洛西汀5 mg/kg	4.33±1.02	1.15±0.33	1.63±0.55	4.26±1.50
度洛西汀2组($n=10$)	度洛西汀10 mg/kg	4.69±0.34	1.36±0.52	1.38±0.32	5.54±0.52
度洛西汀3组($n=10$)	度洛西汀20 mg/kg	5.40±1.61	1.22±0.15	1.60±0.66	4.89±0.44
度洛西汀4组($n=10$)	度洛西汀40 mg/kg	5.13±0.96	1.54±0.54	1.65±0.33	4.99±0.43
阴性对照组($n=10$)	蒸馏水	4.15±1.02	1.56±0.85	1.79±0.77	4.77±0.42
阳性对照组($n=10$)	环磷酰胺40 mg/kg	5.16±0.98	1.23±0.61	1.84±0.81	4.76±0.31

表5 度洛西汀对小鼠用药后第35日小鼠器官重量指数的影响 ($\bar{x}\pm s$,mg/g)

Tab 5 Effects of duloxetine on organ index of mice on the 35th day after administration ($\bar{x}\pm s$,mg/g)					
组别	剂量/(mg/kg)	睾丸重量指数	附睾重量指数	胸腺重量指数	脾脏重量指数
度洛西汀1组($n=10$)	度洛西汀5 mg/kg	7.36±1.66	3.25±0.22	2.02±0.32	4.56±0.26
度洛西汀2组($n=10$)	度洛西汀10 mg/kg	7.99±2.32	3.89±0.22	2.01±0.12	3.98±0.25
度洛西汀3组($n=10$)	度洛西汀20 mg/kg	8.36±0.11	4.36±0.33	1.84±0.22	3.75±0.24
度洛西汀4组($n=10$)	度洛西汀40 mg/kg	8.87±0.66	3.84±0.32	1.95±0.17	4.32±0.63
阴性对照组($n=10$)	蒸馏水	8.03±0.42	3.891±0.25	1.88±0.22	4.99±0.47
阳性对照组($n=10$)	环磷酰胺40 mg/kg	6.81±0.77*	1.55±0.24*	1.06±0.11*	3.21±0.37*

注:与阴性对照组比较,* $P<0.05$
Note: vs. the negative control group, * $P<0.05$

4 讨论

度洛西汀作为经典的5-HT/NE再摄取抑制剂,其具有疗效好、不良反应少等优点,市场占有率较高。抗抑郁药的用药时间较长,因此,其生殖及遗传毒性的研究显得更为重要。在女性患者使用抗抑郁药时,患者与医师特别注重其妊娠期用药的安全。而男性患者使用抗抑郁药时,药物对男性生殖功能的影响特别是对精子活性和质量的影响值得关注^[10]。本研究采用啮齿类动物细胞遗传物质损伤的经典方法微核试验与精子畸变试验^[8,11],评估度洛西汀的急性毒性及遗传毒性。结果显示,度洛西汀在剂量≤40 mg/kg时,未对小鼠表现出潜在的遗传毒性作用^[12],不会引起小鼠骨髓微核细胞率与精子畸变率升高;当用药剂量≥40 mg/kg时,小鼠微核细胞率和精子畸变率均显著升高,提示高剂量度洛西汀对小鼠有较轻微的潜在遗传毒性^[13]。此外,本研究检测了小鼠脾脏、胸腺和生殖系统的睾丸、附睾等器官重量指数,结果显示,各剂量度洛西汀对上述重量指数均无显著影响,提示在此剂量(≤40 mg/kg)范围内度洛西汀未对小鼠生殖器官产生影响。急性毒性试验是药物安全评价的重要部分。本研究中,度洛西汀对小鼠的急性毒性试验结果显示,LD₅₀为188.3 mg/kg,95%CI为148.0~202.9 mg/kg。以上结果表

表3 度洛西汀对小鼠精子畸变率的影响

Tab 3 Effects of duloxetine on sperm malformation rate in mice

组别	用药剂量	精子指标		
		精子数/个	畸变数/个	畸变率/($\bar{x}\pm s$,%)
度洛西汀1组($n=10$)	度洛西汀5 mg/kg	10 000	353	3.53±0.87
度洛西汀2组($n=10$)	度洛西汀10 mg/kg	10 000	469	4.69±0.99
度洛西汀3组($n=10$)	度洛西汀20 mg/kg	10 000	435	4.35±2.33
度洛西汀4组($n=10$)	度洛西汀40 mg/kg	10 000	1 533	15.33±3.51*
阴性对照组($n=10$)	蒸馏水	10 000	322	3.22±0.24
阳性对照组($n=10$)	环磷酰胺40 mg/kg	10 000	1 933	19.33±2.56*

注:与阴性对照组比较,* $P<0.01$
Note: vs. the negative control group, * $P<0.01$

明,度洛西汀在有效剂量范围内未出现不良反应,安全窗较宽。但当度洛西汀剂量≥40 mg/kg时,虽然短期给药和长期给药对小鼠无明显的器官毒性,但是高剂量度洛西汀对微核细胞率和精子畸变率的影响有轻微改变。因此,当临床上需要长期大量应用度洛西汀时,该药的遗传毒性应引起足够重视^[14]。本研究结果可为抗抑郁药的应用提供思路和数据参考,也可作为开展其他药物遗传性生殖安全性评价研究的数据基础。

参考文献

[1] De Donatis D, Florio V, Porcelli S, et al. Duloxetine plasma level and antidepressant response [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 92: 127-132.

[2] Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, et al. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed[J]. Affect Disord. 2016, 15; 196:225-233.

[3] Muscatello MRA, Zoccali RA, Pandolfo G, et al. Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 772.

[4] 胡建平,刘春芳,林娜.现代实验技术在中药遗传毒理学研究中的应用[J].中国实验方剂学[J].2006,12(8):66-70.

[5] 张宏,李啸红,黄代荣,等.罗汉果对雄性小鼠骨髓微核和精子形态的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(28):5249-5252.

[6] 秦保健,李琳.度洛西汀与帕罗西汀治疗以躯体疼痛为主诉的老年抑郁症患者的对照研究[J].国际医药卫生导报,2017,23(17):2749-2751.

[7] 朱建峰,金卫东,孙峰俐.度洛西汀治疗抑郁症临床疗效及安全性国内研究的 meta 分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(9):858-864.

[8] 刘茂生,张宏,李啸红,等.罗汉果甜甙对雄性小鼠的遗传毒性研究[J].中国优生与遗传杂志,2013,21(10):140-142.

[9] 范瑞泉,魏青,丘钦英,等.小鼠精子畸形试验改良法与传统法效果比较[J].华南预防医学,2004,30(2):51-52.

[10] 彭树新,李啸红.桑寄生的遗传毒理学研究[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(12):46-48.

[11] Sommer S,Buraczewska I,Kruszewski M. Micronucleus? Assay: The State of Art, and Future Directions[J]. Int J Mol Sci,2020,21(4):1534.

[12] De Vries C,Gadzhanova S,Sykes MJ,et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Considering the Risk for Congenital Heart Defects of Antidepressant Classes and Individual Antidepressants [J]. Drug Saf,2021,44(3):291-312.

[13] 李明奇,郑言.盐酸度洛西汀的生殖毒性试验研究[J].哈尔滨医药,2010,30(3):3-4.

[14] 薛瑞,徐晓丹,李诺敏,等.度洛西汀抗抑郁活性评价及毒性研究[J].中国药理学通报,2010,26(11):1471-1475.

(收稿日期:2020-11-26)

(上接第 170 页)

麻杏石甘汤可治疗邪热壅肺证,有辛凉宣肺、清热平喘之效,为解表剂;千金苇茎汤可用于治疗热毒壅滞、肺痈、痰瘀互结证,有清肺化痰、清脏腑热和逐瘀排脓的功效,为清热剂^[15];麻杏石甘汤合千金苇茎汤具有清肺化热、宣肺止咳之效。配方中,石膏性寒,味辛,入肺胃经,可清热解肌、达热出表;麻黄性温,味辛、微苦,可宣肺平喘^[16];两者共为君药,配伍即可泄热又能宣肺。黄芩和鱼腥草有抑制病原菌的作用,通过影响细胞膜通透性,抑制蛋白质合成来实现对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等的抑制作用^[17]。石膏与黄芩、鱼腥草配伍可清泻肺热。杏仁可降肺气、止咳平喘,在方中可佐麻黄泄肺热,助石膏沉降下行^[18]。全方配伍,共奏辛凉宣泄、清肺平喘、化痰行水之效。

本研究结果显示,研究组患者治疗后的 FVC 和 FEV₁/FVC 明显高于对照组,血清 PCT 和 hs-CRP 水平、mMRC 评分明显低于对照组,总有效率较对照组明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,麻杏石甘汤合千金苇茎汤联合噻托溴铵可有效治疗痰热壅肺型 AECOPD,可缓解患者呼吸困难的症状,改善患者肺通气功能,降低血清 hs-CRP 和 PCT 水平。

参考文献

[1] 高林虎,孙健.影响 COPD 急性加重期患者预后的相关因素分析[J].临床医学研究与实践,2018,3(33):126-127.

[2] 王海宇,王胜.中医药治疗慢性阻塞性肺疾病研究进展[J].中医药临床杂志,2018,30(2):201-204.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.

[4] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J].中医杂志,2012,53(1):80-84.

[5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京中国医药科技出版社,2002:54-58.

[6] 王蕾,杨汀,王辰.2017 年版慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预

防全球策略解读[J].中国临床医生杂志,2017,45(1):104-108.

[7] 易方莲,易松涛.慢性阻塞性肺疾病流行病学调查和防控措施研究[J].解放军预防医学杂志,2018,36(2):171-173,180.

[8] 包鹤龄,丛舒,王宁,等.2014 年中国慢性阻塞性肺疾病高危人群现状调查与分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(5):580-585.

[9] 周忠敬,魏岳斌.麻杏石甘汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对炎症因子的影响[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(12):1628-1630.

[10] 杨振英,王亚坤,周礼清,等.糖皮质激素类联合肾上腺素能 β 激动剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效分析[J].安徽医药,2018,22(1):151-155.

[11] 费凡,吴贞珍,朱曼旎,等.聚类分析探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床表型[J].中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(4):309-313.

[12] 杨栓柱,王文,李猛,等.千金苇茎汤合瓜蒌薤白杏仁汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J].陕西中医,2019,40(5):600-603.

[13] 郭昉,郭源慧,冯淬灵,等.清肺化痰汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证的临床研究[J].北京中医药大学学报,2019,42(5):430-435.

[14] 赵娜,乔惠萍,张玉龙.分型辨治慢性阻塞性肺疾病急性加重期[J].实用中医内科杂志,2019,33(2):16-18.

[15] 赵成欣,张晓丽.麻杏石甘汤合千金苇茎汤治疗肺炎热邪壅肺证的临床疗效及安全性观察[J].中医临床研究,2019,11(3):63-65.

[16] 任晓婷,徐炎,孙丽平.麻杏石甘汤现代研究进展及展望[J].吉林中医药,2020,40(8):1106-1109.

[17] 程玉峰,何蕊,魏姗姗,等.麻杏石甘汤合千金苇茎汤加减治疗风温肺热病痰热壅肺证 35 例[J].河南中医,2017,37(1):102-104.

[18] 李峰.麻杏石甘汤合千金苇茎汤加减治疗风温痰热壅肺证 31 例[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(23):164.

(收稿日期:2020-03-26)