

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.018

强化药物方案对 COPD 患者肺功能及炎症因子的影响

顾慧玲,王海峰,倪红燕,杨文林

上海市第一人民医院宝山分院呼吸科,上海 200940

摘要:**目的** 研究强化药物方案对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能和血清炎症因子水平的影响。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 9 月该院收治的 80 例 COPD 患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 40 例。对照组给予布地奈德福莫特罗吸入剂治疗,观察组加用噻托溴铵吸入剂(强化药物方案)治疗。比较两组患者的肺功能、血气指标、血清炎症因子水平、6 min 步行试验(6MWT)结果等。**结果** 治疗后,观察组的第 1 秒用力呼气容积、用力肺活量和深吸气量明显高于对照组,氧分压和血氧饱和度高于对照组,二氧化碳分压低于对照组,血清 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者的 6MWT 结果、COPD 评估测试问卷(CAT)及改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)评分相近($P > 0.05$),治疗后观察组的 CAT 和 mMRC 得分低于对照组,6MWT 结果优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵可以明显改善 COPD 患者的肺功能和血气指标,提高运动耐力和生活质量,降低血清炎症因子水平,值得在临床推广应用。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 布地奈德福莫特罗; 噻托溴铵; 肺功能; 炎症因子

中图法分类号:R563.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)09-1209-04

Effect of intensive drug regimen on pulmonary function and inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease patients

GU Huiling, WANG Haifeng, NI Hongyan, YANG Wenlin

Department of Respiratory, Shanghai First People's Hospital Baoshan Branch, Shanghai 200940, China

Abstract:**Objective** To study the effect of intensive drug regimen on pulmonary function and inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. **Methods** A total of 80 COPD patients who treated in Shanghai First People's Hospital Baoshan Branch from January 2017 to September 2018 were randomly divided into control group ($n=40$) and observation group ($n=40$). Patients in control group were treated with budesonide formotello, while patients in observation group were treated with tiotropium bromide (intensive drug regimen) on the basis of the control group. The lung function, blood gas index, serum inflammatory factor level and 6MWT result were compared between the two groups. **Results** After accepting treatment, compared with the indicators of control group, the levels of FEV1, FVC and IC in the observation group were higher, the levels of PaCO_2 and SO_2 in the observation group were also higher, and PaCO_2 was lower, the levels of CRP, IL-6 and TNF- α in the observation group were lower ($P < 0.05$). Before treatment, the result of 6MWT, CAT and mMRC in the two groups were similar ($P > 0.05$), the scores of CAT and mMRC in the observation group were lower and the result of 6MWT was higher after accepting treatment compared with those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Budesonide formotello combined with tiotropium bromide could significantly improve the pulmonary function and blood gas index of COPD patients, improve exercise endurance and quality of life, reduce the level of serum inflammatory factors, which is worthy of clinical application.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; budesonide formotello; tiotropium bromide; lung function; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床症状主要为呼吸困难、咳嗽、运动耐力下降等,是一种慢性渐进性疾病,主要特征为气流受限和慢性炎症。COPD 具有反复发作、高发病率、高病死率的特点,可进展为肺源性心脏病、呼吸衰竭等^[1-2]。吸入型糖皮质激素和支气管扩张剂具有舒张支气管,改善通气的作用,在稳定

期 COPD 患者的临床治疗中具有重要作用^[3]。布地奈德福莫特罗吸入剂为布地奈德和富马酸福莫特罗组成的复方制剂,具有扩张支气管、抗炎的作用;噻托溴铵是抗胆碱能药物,具有扩张支气管的作用^[4-6]。本研究分析了布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵(强化药物方案)对 COPD 患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 9 月本院收治的 80 例 COPD 患者为研究对象。纳入标准：(1)符合稳定期 COPD 的诊断标准^[7]，且评估为 C 组或 D 组；(2)1 个月内未应用激素或 β_2 受体激动剂治疗；(3)年龄 ≥ 18 岁；(4)对试验药物无过敏史；(5)对本研究知情同意。排除标准：(1)合并免疫系统疾病，或 3 个月内使用过免疫调节剂；(2)合并肺部肿瘤、肺结核、肺脓肿等其他肺部疾病；(3)妊娠期、哺乳期女性；(4)存在精神疾病；(5)合并心脏、肝脏、肾脏、血液、内分泌等严重原发性疾病；(6)正处于 COPD 急性发作期。80 例患者按照随机数字表法分为对照组 ($n=40$) 和观察组 ($n=40$)，对照组中男 24 例，女 16 例，平均年龄 (65.93 ± 5.46) 岁，平均病程 (7.14 ± 1.82) 年；观察组中男 25 例，女 15 例，平均年龄 (65.84 ± 5.53) 岁，平均病程 (7.22 ± 1.78) 年。两组患者的一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法 对照组患者给予布地奈德福莫特罗吸入剂 (规格：每吸含布地奈德 160 μg 和富马酸福莫特罗 4.5 μg ；批准文号：H20140458；生产企业：AstraZeneca AB) 吸入治疗，每次 1 吸，每日 2 次。观察组患者应用强化药物方案治疗，在对照组患者治疗的基础上加用噻托溴铵吸入剂 (规格：18 μg ；批准文号：国药准字 H20060454；生产企业：正大天晴药业集团股份有限公司) 吸入治疗，每次 18 μg ，每日 1 次。两组患者均连续治疗 12 周。

1.3 观察指标 (1)采用肺功能检测仪检测患者的第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC) 和深吸气量 (IC)。(2)采用血气分析仪检测患者的氧分压 (PaO_2)、二氧化碳分压 (PaCO_2) 和血氧饱和度 (SaO_2) 等血气指标。(3)采用 ELISA 法检测患者的血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。(4)6 min 步行试验 (6MWT)：患者尽可能快地在无障碍物的平地上行走，记录 6 min 内行走距离。采用改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表 (mMRC) 进行呼吸困难程度评价，得分为 0~4 分，分数越高表示患者呼吸困难越严重。采用 COPD 评估测试问卷 (CAT) 评价患者的病情严重程度，得分为 0~40 分，分数越高表示患者的病情越重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺功能指标比较 两组治疗前的 FEV1、FVC 和 IC 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；两组治疗后的 FEV1、FVC 和 IC 均明显高于治疗前，差异

有统计学意义 ($P<0.05$)；治疗后，观察组的 FEV1、FVC 和 IC 明显高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, \text{L}$)					
组别	n	时间	FEV1	FVC	IC
对照组	40	治疗前	1.24 $\pm$ 0.22	2.01 $\pm$ 0.33	1.28 $\pm$ 0.14
		治疗后	1.48 $\pm$ 0.29 [*]	2.53 $\pm$ 0.39 [*]	1.52 $\pm$ 0.25 [*]
观察组	40	治疗前	1.22 $\pm$ 0.21	2.02 $\pm$ 0.34	1.29 $\pm$ 0.12
		治疗后	1.83 $\pm$ 0.35 ^{*#}	2.78 $\pm$ 0.43 ^{*#}	1.72 $\pm$ 0.31 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.2 两组血气指标比较 两组治疗前的 PaO_2 、 PaCO_2 、 SO_2 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；两组治疗后的 PaO_2 和 SO_2 高于治疗前， PaCO_2 低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；治疗后，观察组的 PaO_2 和 SO_2 高于对照组， PaCO_2 低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	时间	PaO_2 (mm Hg)	PaCO_2 (mm Hg)	SO_2 (%)
对照组	40	治疗前	63.82 $\pm$ 6.64	47.91 $\pm$ 5.75	86.59 $\pm$ 2.14
		治疗后	69.85 $\pm$ 7.13 [*]	44.49 $\pm$ 4.27 [*]	92.48 $\pm$ 2.86 [*]
观察组	40	治疗前	63.86 $\pm$ 6.59	47.95 $\pm$ 5.73	86.63 $\pm$ 2.12
		治疗后	74.02 $\pm$ 7.92 ^{*#}	40.81 $\pm$ 3.62 ^{*#}	96.51 $\pm$ 3.47 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.3 两组血清炎症因子水平比较 两组治疗前的 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；两组治疗后的 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平明显低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；治疗后，观察组的 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	时间	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	40	治疗前	5.13 $\pm$ 2.05	49.17 $\pm$ 14.29	39.16 $\pm$ 7.39
		治疗后	4.26 $\pm$ 1.64 [*]	17.35 $\pm$ 4.02 [*]	16.38 $\pm$ 3.95 [*]
观察组	40	治疗前	5.15 $\pm$ 2.04	49.21 $\pm$ 14.26	39.19 $\pm$ 7.35
		治疗后	3.21 $\pm$ 1.26 ^{*#}	10.23 $\pm$ 2.14 ^{*#}	10.05 $\pm$ 2.08 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.4 两组 6MWT、CAT 和 mMRC 结果比较 两组治疗前的 6MWT、CAT 和 mMRC 结果比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；两组治疗后的 6MWT 结果明显优于治疗前，CAT 和 mMRC 得分明显低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；治疗后，观察组的 6MWT 结果优于对照组，CAT 和 mMRC 得分低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组 6MWT、CAT 和 mMRC 结果比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	时间	6MWT(m)	CAT(分)	mMRC(分)
对照组	40	治疗前	274.17±19.83	22.36±3.62	2.59±0.48
		治疗后	327.92±26.14*	17.15±3.04*	2.13±0.35*
观察组	40	治疗前	275.73±20.01	22.41±3.57	2.62±0.46
		治疗后	362.54±31.27*#	14.48±2.73*#	1.67±0.28*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3 讨 论

随着我国人口老龄化社会的推进和居住环境的改变,COPD的发病率呈上升的趋势。稳定期 COPD 患者的临床症状虽有很大程度的缓解,但是 COPD 呈进行性发展,而且具有反复发作的特点,因此,会造成患者肺功能受损,可能导致呼吸衰竭、肺源性心脏病等并发症,威胁患者的生命健康^[8]。

本研究中,治疗后观察组的 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$),表明布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵可以明显降低 COPD 患者的血清炎症因子水平。COPD 的发病机制尚不明确,目前普遍认为慢性炎症是其主要发病机制,气道被巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润,炎症细胞会促进炎症反应的级联放大,产生 TNF- α 、IL-8 等细胞趋化因子,而炎症因子又会促进气道炎症的发展^[9]。CRP 为炎症因子介导的时相蛋白,在炎症的早期作出强烈而快速的应答;TNF- α 是炎症反应和免疫反应的重要介质,能够激活中性粒细胞,促进前列腺素、白三烯、IL-8 等合成释放,在启动炎症反应、组织纤维化和血管生成等方面起到了重要作用,引起气道炎症和气道高反应性;IL-6 主要由活化单核细胞和巨噬细胞产生,具有促炎作用,可引起免疫性组织病理损伤。血清炎症因子水平可作为反映 COPD 患者病情严重程度的指标,为监测患者病情、判断预后提供依据^[10-11]。

治疗后,观察组的 FEV1、FVC 和 IC 也高于对照组,PaO₂ 和 SO₂ 高于对照组,PaCO₂ 低于对照组($P<0.05$),表明布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵可以明显改善 COPD 患者的肺功能和血气指标。治疗前两组患者的 6MWT、CAT 和 mMRC 结果相近($P>0.05$),治疗后观察组的 6MWT 结果优于对照组,CAT 和 mMRC 得分低于对照组($P<0.05$),表明布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵可以明显提高 COPD 患者的运动耐力和生活质量。福莫特罗是一种选择性长效 β_2 受体激动药物,对 β_2 受体有较高的选择性,可以提高环腺苷酸水平,降低细胞内钙离子含量,有效扩张支气管平滑肌,改善患者的气流受限状态,且持续时间较长^[12-13]。布地奈德属于糖皮质激素,具有局部抗炎作用,可以抑制炎症细胞的活化和炎症细胞因子的生成,减轻支气管的收缩反应,改善

气道的高反应性^[14-15]。长效 β_2 受体激动剂和吸入型糖皮质激素联合应用可以有效改善 COPD 患者的肺功能,布地奈德可以促进肺组织细胞膜上 β_2 受体转录和呼吸道黏膜上 β_2 受体蛋白合成,增加 β_2 受体的敏感性;而福莫特罗可促进细胞质中激素受体向细胞核移位,从而提高布地奈德的抗炎作用,二者合用具有增效作用^[16]。噻托溴铵是长效特异抗胆碱能药物,能够与支气管平滑肌上的 M₃ 受体结合,扩张支气管^[17-18]。而且噻托溴铵对 M₃ 受体解离时间长达 30 h,有效时间较长,可以保持 24 h 气道开放,明显改善早、晚峰值呼气流速,避免气道局部出现塌陷及开放,减轻气道炎症反应^[19-20]。

综上所述,布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵可以明显改善 COPD 患者的肺功能和血气指标,提高运动耐力和生活质量,降低血清炎症因子水平,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] SAITO T,TAKEDA A,HASHIMOTO K A,et al. Triple therapy with salmeterol/fluticasone propionate 50/250 plus tiotropium bromide improve lung function versus individual treatments in moderate-to-severe Japanese COPD patients;a randomized controlled trial;Evaluation of Airway sGaw after treatment with triple[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2015,10:2393-2404.

[2] VOGELMEIER C F,ASIJE G M,KUPAS K,et al. Tiotropium and salmeterol in COPD patients at risk of exacerbations:a post Hoc analysis from POET-COPD (R)[J]. Adv Ther,2015,32(6):537-547.

[3] 赵德军,张晓燕,汤军华,等. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对肺癌合并慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26(6):451-454.

[4] 高景蓬,钱娟娟,莫伟强. 布地奈德/福莫特罗吸入治疗成人哮喘合并 COPD 的临床效果观察[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(2):29-31.

[5] 韩利,张筠,张铁栓. 长期小剂量阿奇霉素联合布地奈德/福莫特罗治疗Ⅲ、Ⅳ级 COPD 稳定期患者的疗效[J]. 实用医学杂志,2016,32(17):2918-2920.

[6] MASELLI D J,PETERS J I. Review;in COPD,tiotropium improves lung function and reduces adverse events compared with ipratropium bromide[J]. Ann Intern Med, 2016,164(2):JC6.

[7] 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/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2014,36(2):67-79.

[8] 许迎辉,李响,韩玉英. 噻托溴铵联合沙美特罗/丙酸氟替卡松吸入治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(3):146-149.

[9] 朱艳玲,罗治海,周复. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗老年中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病的研究[J]. 实用老年医学,2018,32(7):669-672. (下转第 1214 页)

认为 AdV 发病率无明显季节性变化,这可能与研究地区特殊的气候环境相关。

综上所述,本研究分析了揭阳地区腹泻婴幼儿 RV、AdV 的感染情况和流行现状,在流行季节常规对高危人群进行 RV、AdV 抗原检测,可有效地避免 RV、AdV 感染的漏诊、误诊,防止抗菌药物的滥用;对 RV、AdV 感染的婴幼儿采取必要的隔离措施,可有效地防止 RV、AdV 的暴发流行;同时本地区应做好 RV 疫苗的推广接种工作,可有效地防止 RV 的感染。

参考文献

- [1] 胡亚美.实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2010:1321.
- [2] GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(9):909-948.
- [3] 金玉.儿童病毒性腹泻临床特点及变化趋势[J].中国实用儿科杂志,2012,27(8):578-581.
- [4] 何磊,余亮,孙荷.婴幼儿病毒性腹泻病的临床研究进展[J].国际病毒学杂志,2015,22(2):140-143.
- [5] NAJAFI A, NAJAFI S, VAHDAT K, et al. Importance of viral pathogens in children with acute gastroenteritis in the south of Iran[J]. Ann Saudi Med, 2013, 33(2):124-129.
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:1321.
- [7] 龚四堂.提高对儿童急性感染性腹泻病的认识[J].中华儿科杂志,2016,54(7):481-482.
- [8] 张平,张静.我国 2014—2015 年其他感染性腹泻监测现

状分析[J].中华流行病学杂志,2017,38(4):424-430.

- [9] GBD 2016 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(11):1211-1228.
- [10] 张海琼,莫胜福,蒋渝采,等.腹泻患儿轮状病毒与腺病毒抗原检测结果分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(11):2602-2603.
- [11] 王淑云,朱效茹,李政,等.山东省腹泻儿童轮状病毒与腺病毒抗原检测分析[J].中国卫生检验杂志,2018,28(6):654-656.
- [12] 龙聪,祝成亮,杨章元,等.腹泻患儿轮状病毒感染分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(7):1771-1773.
- [13] 骆婷婷,丁爱娟,郭红梅.2009 年—2013 年婴幼儿腹泻轮状病毒抗原检测分析[J].中国卫生检验杂志,2015,25(11):1834-1836.
- [14] 戴木根,刘思宇,丁文杰,等.丽水地区腹泻患儿粪便轮状病毒及腺病毒流行病学分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(6):936-938.
- [15] 张改梅,魏文进,付作申.人轮状病毒疫苗的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2015,31(6):583-588.
- [16] 卢象对,王丽,彭建明.中山地区病毒性腹泻患儿病原体感染情况及流行病学特点分析[J].检验医学与临床,2019,16(12):1662-1664.
- [17] 焦洋,齐啸,高艳,等.2011—2017 年北京市朝阳区 5 岁以下儿童病毒性腹泻病原学研究[J].中国病毒病杂志,2018,8(4):275-281.

(收稿日期:2019-09-11 修回日期:2020-01-12)

(上接第 1211 页)

- [10] 邢春蕊,陈应奇,李乐雯.噻托溴铵联合沙美特罗及丙酸氟替卡松对老年稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平的影响[J].中国药业,2018,27(8):36-39.
- [11] 孙静,许亮.噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对中重度稳定期 COPD 患者 T 淋巴细胞炎症因子的影响[J].河北医学,2017,23(11):1772-1776.
- [12] 庄英鸿,尚东,巫瑞.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的临床疗效研究[J].药物评价研究,2017,40(11):1626-1630.
- [13] 谭经福,叶永青,杨龙峰,等.噻托溴铵粉联合布地奈德福莫特罗吸入治疗支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的短期疗效[J].临床荟萃,2016,31(8):886-888.
- [14] 郝文东,王国芳,张彩莲.百令胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效及机制[J].临床肺科杂志,2016,21(9):1603-1606.
- [15] 公维涛,孙杰,郭永忠.布地奈德福莫特罗单药与联合噻托溴铵治疗 D 组 COPD 对患者肺功能及生活质量的影响比较[J].贵州医药,2018,42(7):812-813.
- [16] 姜轶飞,葛祥,杨猛.大剂量与常规剂量布地奈德/福莫特罗粉吸入剂治疗 COPD 稳定期的疗效对比[J].中国生化

药物杂志,2017,37(4):226-228.

- [17] KAI Y, TOMODA K, YONEYAMA H, et al. RNA interference targeting carbohydrate sulfotransferase 3 diminishes macrophage accumulation, inhibits MMP-9 expression and promotes lung recovery in murine pulmonary emphysema[J]. Respir Res, 2015, 16:146.
- [18] CALVERLEY P M, KÖNEN-BERGMANN M, RICHARD F, et al. Tiotropium Respimat® versus HandiHaler®: comparison of bronchodilator efficacy of various doses in clinical trials[J]. Adv Ther, 2016, 33(5):786-793.
- [19] MEDIC G, LINDNER L, VAN DER WEIJDEN M A. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus tiotropium in COPD: results of an indirect treatment comparison[J]. Adv Ther, 2016, 33(3):379-399.
- [20] 阚晓美,许红阳.噻托溴铵粉吸入剂对稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病老年患者日常活动能力,呼吸困难程度及不良事件的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(22):5655-5657.

(收稿日期:2019-08-29 修回日期:2019-12-12)