

## • 肺病专题

老年慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制  
及药物治疗研究进展

黄小花

(南宁市社会福利医院老年内科, 广西 南宁 530003)

**摘要:** 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 属于一种不完全可逆性气流受限类呼吸系统疾病, 其多发于老年人, 临床表现为机体的气道腔因炎症反应、免疫应激反应等变得狭窄扭曲, 进而使气道腔出现气肿, 患者因呼吸道气流受阻, 出现咳嗽、咳痰、呼吸困难等症状。COPD 的病理进程与气道重塑有很大的关系, 而临床上对于老年 COPD 的治疗主要是通过止咳、抗炎等药物来抑制老年 COPD 患者的气道重塑, 改善患者的临床症状。现结合近年来的研究情况, 就老年 COPD 患者气道重塑机制及药物治疗现状作一综述, 以期临床治疗提供参考。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 气道重塑; 药物治疗

**中图分类号:** R563

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.08.0024.04

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 属于一种致死率与发病率均较高的呼吸系统疾病, 其主要是因为气候变化、呼吸道感染等因素所引起。临床常表现为呼吸困难、电解质紊乱等症状, 如若不及时治疗, 会导致较为严重的并发症, 进而对患者的生命健康和正常生活产生严重的影响。目前临床上对于老年 COPD 患者常采用抗炎药物、糖皮质激素、支气管扩张剂等进行治疗, 通过对患者的炎症反应和应激反应进行抑制, 增强患者的呼吸气流量和免疫能力, 进而改善患者的肺功能, 达到治疗的效果<sup>[1]</sup>。现对老年 COPD 的气道重塑致病机制及药物治疗的研究进展进行综述, 以期临床对于老年 COPD 的治疗提供参考。

### 1 老年 COPD 的气道重塑机制

COPD 的气道重塑是一个复杂的过程, 近年来研究表明, 其主要与机体内的炎性因子、机体外基质变化、机体上皮转化有关<sup>[2]</sup>, 其主要发生在直径 <2 mm 的小气道内, 小气道重塑的发生与炎性细胞的浸润存在紧密联系, COPD 气道重塑包括上皮下基膜纤维化、上皮杯状细胞增生, 以及气道平滑肌细胞的增生和肥大等。

**1.1 老年 COPD 气道重塑与机体内炎性因子的关系** 研究表明, COPD 的气道重塑与机体的炎症反应有重要的关系, 在有害颗粒进入到气道之后, 刺激气道上皮细胞, 使得机体内炎性因子大量分泌, 进而诱导肺部产生有毒性的细胞因子, 对气管造成炎症损伤<sup>[3]</sup>。此外, 在机体自行修复炎性损伤的过程中, 炎性因子又会使机体内的成纤维细胞增殖, 导致气管的平滑肌细胞肿大, 增厚平滑肌, 使气管的气道壁变厚, 影响机体的正常呼吸, 导致气流量受限, 进而损害肺功能, 进一步加重机体的炎症反应。

巨噬细胞、上皮细胞等均是产生炎性因子的主要炎症细胞, 其对于老年 COPD 患者气道的炎症反应所致的气道重塑具有重要的作用<sup>[4]</sup>。在患者吸入有害气体之后, 这些炎症细胞发生活化, 释放了大量的炎性因子, 对患者的肺部造成损伤。巨噬细胞刺激蛋白与其特异性受体酪氨酸激酶巨噬细胞刺激蛋白受体 (RON) 结合形成复合物, 导致氧自由基的产生, 相关细胞因子大量释放, 促进了核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 活化。COPD 患者中不吸烟者与吸烟者经过对比发现, 吸烟者肺泡巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 转录因子的转运能力较不吸烟者明显增强, 且由巨噬细胞刺激蛋白诱导的呼

**作者简介:** 黄小花, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 老年内科。

[13] 魏红侠, 黄艳丽. ICU 内呼吸机相关性肺炎发生危险因素分析 [J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(3): 358-359, 361.

[14] DOGAN P, OZKAN H, KOKSAL N, et al. Vitamin D deficiency and its effect on respiratory distress syndrome in premature infants: results from a prospective study in a tertiary care centre [J]. Afr Health Sci, 2020, 20(1): 437-443.

[15] 王玉, 姬静璐, 柏金秀, 等. 早产儿呼吸机相关性肺炎的危险因素分析及预防 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14): 3325-3327.

[16] 张莉, 郑肖瑾, 张耀. 晚期早产新生儿呼吸窘迫综合征患儿机械通气治疗期间呼吸机相关性肺炎发生情况及其影响因素研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(12): 27-30.

吸爆发,以及肺泡巨噬细胞细胞因子的大量释放较不吸烟者更加明显。肺泡巨噬细胞活化后可使基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶-12 (MMP-12)等大量分泌,从而导致老年 COPD 患者肺组织受损,弹力纤维断裂,最终导致肺气肿的发生。中性粒细胞受炎症刺激后可产生中性粒细胞弹性蛋白酶,从而使胶原蛋白和弹性纤维组织降解,扩张肺泡和气道;同时其还参与 COPD 肺部炎症细胞的聚集,使黏蛋白基因的表达增加,促进气道黏液的高度分泌,过度分泌黏液和炎性渗出物造成气道阻塞;此外,中性粒细胞弹性蛋白酶释放转化生长因子,促进平滑肌增生,可增加肺血管阻力,形成肺动脉高压;中性粒细胞弹性蛋白酶还可构建慢性支气管炎肺气肿动物模型,水解大部分非结缔组织,在 COPD 的发生与发展中起重要作用。CD8<sup>+</sup>T 细胞被激活后会使得肺组织遭到破坏,还可诱导 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 分泌白细胞介素-14 (IL-14),使单核细胞和巨噬细胞极化,被白细胞介素-4 (IL-4) 选择性激活;CD4<sup>+</sup>T 细胞主要有两种类型:17 型辅助性 T 细胞 (Th17) 和 1 型辅助性 T 细胞 (Th1)。其中,干扰素 (INF- $\gamma$ ) 由 Th1 细胞产生,白细胞介素-17A (IL-17A)、白细胞介素-17F (IL-17F) 由 Th17 细胞产生,均可对机体炎症反应进行调节<sup>[5]</sup>。此外,MMPs 释放的主要诱导因素可能是树突状细胞的增殖,MMPs 主要包括与 MMP-9 和 MMP-12。因此,基质金属蛋白酶 (MMPs) 与胶原蛋白、弹性纤维组织的降解失衡存在紧密的联系,在气道重塑中占有重要位置。

**1.2 老年 COPD 患者气道重塑与机体细胞外基质变化的关系** 在机体的肺部组织中,最主要的细胞外基质是胶原,胶原的类型主要有 I 型胶原和 II 型胶原。胶原具有维持肺脏的正常结构与功能的作用,故胶原变化对肺部气道的正常作用有直接影响。细胞外基质过度沉积会使得肺部气流阻塞,进而对患者的肺功能造成较为严重的影响。MMPs 及基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 可用于调节细胞外基质的降解和合成。TIMPs 可对所有活性形式的 MMPs 进行抑制,其中基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1) 有重要作用;TIMP-1 可与 MMP-9 酶结合,起到抑制膜型 MMPs 的作用;此外,TIMPs 还有助于成纤维细胞增殖和胶原蛋白的合成<sup>[6]</sup>。MMPs 属于一种调节细胞外基质代谢的限速酶,其来源主要包括结缔组织细胞、内皮细胞等。正常组织中 MMPs 的活性极低,在刺激因子的作用下,大部分 MMPs 可被迅速激活和动员。MMPs 的活化的关键是半胱氨酸和锌离子 (Zn<sup>2+</sup>) 解离,使活化的关键位点暴露。同时,MMPs 还可使肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和 TNF- $\alpha$  参与炎症因子的前体大量释放。老年 COPD 气道重塑中的小气道平滑肌细胞较为肥大,且数量

增多。气道平滑肌细胞由收缩型变为分泌型,进而使多种细胞因子、趋化因子等大量产生。气道平滑肌细胞不仅参与气道炎症反应和重塑过程,还可以起到产生 MMPs 的作用,是 MMPs 的重要来源<sup>[7]</sup>。

**1.3 老年 COPD 患者气道重塑与机体上皮间质转化的关系** 上皮间质转化是指在胚胎发育、肿瘤转移和组织纤维化过程中发生的上皮细胞脱黏附,从而变成具有迁移能力的间质细胞的现象。上皮细胞的上皮间质转化,会使得上皮细胞的黏附性变强,且具有迁移的能力。上皮细胞的上皮间质转化现象主要是在上皮细胞接触到有害颗粒时,通过炎症因子的分泌所产生的。研究表明,吸烟可导致上皮间质产生,而 COPD 患者存在上皮间质转化现象,进而使 COPD 患者气道壁增厚,产生纤维化的现象,对机体气流的正常进入起到阻碍的作用,使得患者的肺功能受到损害<sup>[8]</sup>。上皮间质转化的发生过程包括上皮细胞失去细胞间黏着,上皮细胞标记物表达下调,间质细胞标记物上调,细胞获得迁移运动特性,上皮细胞转移到间质中,并分泌细胞外间质。因此,抑制或逆转上皮间质转化有可能成为治疗 COPD 气道重塑的新途径。

## 2 不同药物治疗老年 COPD

以上关于老年 COPD 的气道重塑机制的研究表明,老年 COPD 的致病机制主要与机体的炎症反应、氧化应激反应及机体细胞外基质变化等有主要关系。故对于老年 COPD 的治疗,主要从抑制机体的氧化应激反应、炎症反应及抑制机体细胞外基质变化等方面进行。

**2.1 抗炎类药物治疗老年 COPD** 老年 COPD 的发生会导致机体的肺部大量 T 淋巴细胞和中性粒细胞聚集,进而使机体产生炎症反应,若不及时给予治疗,会使患者病情恶化,同时严重影响患者肺功能,进而加重患者病情<sup>[9]</sup>。故需采用抗炎类药物进行治疗,临床上常用的抗炎类药物主要有糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、磷酸二酯酶-4 抑制剂等,现将主要抗炎药物治疗老年 COPD 的研究进展进行分析。

**2.1.1 糖皮质激素** 糖皮质激素可通过活化机体内的特异性组织蛋白,从而使机体内炎症因子的表达被抑制,起到减轻炎症反应的作用。吕美玲等<sup>[10]</sup>的研究中,糖皮质激素对于机体内主要的炎症因子白细胞介素-8 (IL-8)、C-反应蛋白 (CRP)、TNF- $\alpha$  等的分泌具有抑制的作用。此外,糖皮质激素不属于直接类的支气管扩张剂,单独使用该药物治疗老年 COPD 的临床治疗效果并不理想,故临床上常采用与其他药物联合进行治疗,以减轻炎症反应,提升治疗效果。

**2.1.2 白三烯受体拮抗剂** 白三烯受体拮抗剂通过阻断机体内巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞释放炎性介质,起

到抗炎的作用,目前临床上对于该类药物的使用处于研发阶段。临床上较为常见的白三烯受体拮抗剂是孟鲁司特钠,赵洪达等<sup>[11]</sup>通过研究发现,孟鲁司特钠与噻托溴铵联用,可显著降低老年 COPD 患者机体血清降钙素原(PCT)、超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)水平,不仅能够改善患者的肺功能与呼吸状况,还能够抑制炎症反应,临床效果显著。

**2.1.3 磷酸二酯酶-4 抑制剂** 罗氟司特属于临床上较为常见的一种磷酸二酯酶-4 抑制剂,其属于近年来较为新型的一种药物,其通过抑制机体内的炎性因子水平而起到抗炎的作用。徐琳琳等<sup>[12]</sup>研究显示,罗氟司特片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂不仅可有效缓解中/重度 COPD 患者的临床症状,还改善患者的肺功能,且不增加不良反应的发生。

**2.2 抗氧化类药物治疗老年 COPD** 老年患者发生 COPD 会导致机体内的氧化物增加,进而使得机体出现氧化应激反应,从而对机体造成损伤。氧化应激反应对于老年 COPD 患者的不利之处主要在于其可损伤患者气管的肺泡上皮细胞,还可以导致机体内的炎症反应增加,且对于机体内的蛋白酶水平有严重影响,进而加重患者的病情<sup>[13-14]</sup>。临床上常用的抗氧化类抗氧化类药物主要有核因子相关因子-2(Nrf2)诱导剂、小分子抗氧化剂等。

**2.2.1 Nrf2 诱导剂** Nrf2 诱导剂主要分为化学合成类诱导剂和天然的诱导剂,其主要是通过上调机体内 Nrf2 的表达水平,进而激活机体内抗氧化反应的信号通路活性,起到抗氧化的作用;同时其还可以对机体的炎性因子释放起到抑制作用,减轻机体的炎症反应<sup>[15]</sup>。天然的 Nrf2 诱导剂属于一种非黄酮类的多酚化合物,应用于 COPD 的治疗中可起到抗炎、抗氧化的作用。有研究表明,天然的 Nrf2 诱导剂可上调 Nrf2 在机体内的表达量,从而促进血红素氧合酶 1(HO-1)的表达,发挥抗氧化的作用,并且进一步提高抗氧化蛋白酶的转录和表达能力,提升机体的抗氧化作用<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 小分子抗氧化剂** 临床上较为常见的小分子抗氧化剂有氨溴索、N-乙酰半胱氨酸。其中,盐酸氨溴索通过自身较强的抗氧化作用来抑制机体的氧化应激反应及脂质的过氧化作用,从而起到改善患者临床症状的作用<sup>[17]</sup>。N-乙酰半胱氨酸属于一种小分子含巯基的抗氧化剂,其在机体通过对活性氧(ROS)进行作用来发挥抗氧化作用;此外,其还可以与机体内的抗氧化物质作用,合成半胱氨酸来提高机体抗氧化能力,进而抑制机体内的氧化应激反应<sup>[18]</sup>。涂晶等<sup>[19]</sup>研究表明,与常规治疗相比,N-乙酰半胱氨酸联合常规治疗应用于 COPD 合并肺气肿,可有效降低患者血清炎性因子水平,减轻肺部炎症反应,从而改

善肺功能,疗效确切。

**2.3 支气管扩张剂治疗老年 COPD** 支气管扩张剂是临床上治疗老年 COPD 较为常用的药物,其通过对患者的气管壁进行扩张,增大患者呼吸时气流的流量,减轻患者呼吸气流受限的症状,进而起到治疗的作用<sup>[20]</sup>。临床上较为常见的支气管扩张剂主要有  $\beta_2$  受体激动剂,茶碱类药物以及抗胆碱能药物等。

**2.3.1  $\beta_2$  受体激动剂**  $\beta_2$  受体激动剂通过对机体气道内的  $\beta_2$  受体进行刺激,使气管平滑肌松弛,扩大气道的空气流量,进而使得患者的肺功能得到改善,达到治疗的目的<sup>[21]</sup>。 $\beta_2$  受体剂主要分为两种,其中短效的  $\beta_2$  受体剂主要有特布他林、沙丁胺醇等,该药物起效较快,但其对于疾病的治疗时效性较短,一般这类短效的  $\beta_2$  受体激动剂用于 COPD 急性发作期可取得较好的治疗效果;沙美特罗、福莫特罗等属于长效  $\beta_2$  受体激动剂,其通过减少患者疾病急性发作的次数,改善患者的临床症状,作用时间较长,相较于短效  $\beta_2$  受体抑制剂治疗的效果更好。刘炜等<sup>[22]</sup>的研究中,将吸入用布地奈德福莫特罗应用于 COPD 的治疗中,结果显示,患者肺功能指标明显改善,可增强机体肺功能状况。但患者如果长期使用  $\beta_2$  受体激动剂治疗,会导致不良反应的发生,如心律失常、骨骼肌震颤等。故临床上对于其的使用应谨遵医嘱,适当减少用药剂量。

**2.3.2 茶碱类药物** 茶碱类药物主要是通过对机体的磷酸二酯酶进行抑制,来起到扩张气管的作用,除此之外,其对于机体的免疫调节和抗炎反应具有重要的促进作用,临床上较为常见的茶碱类药物主要有氨茶碱、多索茶碱。陆小华等<sup>[23]</sup>研究结果显示,将多索茶碱与氨茶碱应用于老年 COPD 患者的治疗中,结果显示,与氨茶碱相比,多索茶碱可更有效地改善患者肺功能,抑制气道重塑,疗效显著,但此类药物对于患者的要求较高,如若患者的血药浓度偏高,会导致患者出现不良反应,如心律不齐,临床上应适当减少用药剂量。

**2.3.3 抗胆碱能药物** 抗胆碱能药物主要是与机体内的特异性受体进行结合,来降低支气管平滑肌的张力,进而使得机体的支气管扩张,增加患者的通气流量,对患者的肺功能进行改善。临床上治疗效果较好的抗胆碱能药物主要有噻托溴铵,张永庆等<sup>[24]</sup>的研究中,肯定了布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵治疗中重度稳定期 COPD 患者的疗效,其优于单纯应用布地奈德福莫特罗,可使疾病得到良好控制,值得临床大力推广。近年来研究表明,新研制出的抗胆碱能类药物还有阿地溴铵,其可以减少 COPD 患者的急性发作次数,且耐受性较好,不良反应在停药之后即可消失<sup>[25]</sup>,但与其他抗胆碱能药物相比,其潜在优势

还有待进一步研究。

### 3 小结与展望

本研究主要从老年 COPD 患者的气道重塑机制及药物治疗进行综述,其中气道重塑机制主要包括了 COPD 与机体内炎症因子、机体细胞外基质变化、机体上皮转化转化的关系。由此可知, COPD 是一个较为复杂的病理过程,其发病的主要原因是气流受限和慢性炎症所引起的气短、喘息、呼吸困难等,临床上对于其治疗主要是抑制机体的炎症反应、氧化应激反应、改善肺功能。支气管扩张剂在临床治疗中是首选药物,其可以通过增大呼吸时的气流量,减轻机体的炎症反应来起到治疗效果,并且抑制病情的进展;而抗氧化剂主要是对机体的氧化应激反应进行抑制,使机体的炎症反应降低,改善肺功能,且不良反应较少,临床可将其作为治疗 COPD 的抗氧化药物。天然 Nrf2 诱导剂的种类多种多样,且来源较广,因此其可作为 COPD 治疗药物开发的一个新方向。

### 参考文献

[1] YOON C M, NAM M, OH Y M, et al. Mitochondrial regulation of inflammasome activation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Innate Immun*, 2016, 8(2): 121-128.

[2] 朱洁, 马啸, 李泽庚, 等. COPD 气道重塑与炎症作用机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(3): 546-548.

[3] JOBST B J, WEINHEIMER O, BUSCHULTE T, et al. Longitudinal airway remodeling in active and past smokers in a lung cancer screening population[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6): 2968-2980.

[4] 庞才双, 曾妮, 申永春. 慢性阻塞性肺疾病气道重塑机制及其研究进展 [J]. *西部医学*, 2017, 29(1): 135-140.

[5] 钱菁, 周盛, 刘翱. 慢性阻塞性肺部疾病气道炎症与气道重塑机制的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1): 160-163.

[6] 陈平. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症和重塑的中医药干预研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(13): 1474-1476.

[7] ZHANG Z, WANG J, ZHENG Z G, et al. A protective polymorphism in MMP16, improved blood gas levels, and chronic obstructive pulmonary diseases: Family and two population-based studies[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(7): 1280-1297.

[8] 张森, 刘华. 慢性阻塞性肺疾病危险因素研究进展 [J]. *甘肃科技纵横*, 2021, 50(9): 69-71, 87.

[9] YAMASHITA Y, TANAKA K I, YAMANKAWA N, et al. Chemical modification-mediated optimisation of bronchodilatory activity of mepenzolate, a muscarinic receptor antagonist with anti-inflammatory activity[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2019, 27(15): 3339-3346.

[10] 吕美玲, 程婷婷, 任珍, 等. 黏液溶解剂辅助糖皮质激素 / 长效支气管扩张剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺通气功能

及炎症因子水平的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(22): 3054-3057.

[11] 赵洪达, 许群, 刘澄英. 噻托溴铵孟鲁司特钠与布地奈德福莫特罗吸入剂联合治疗对老年慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效及血清降钙素原和高敏-C 反应蛋白的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(21): 2638-2640.

[12] 徐琳琳, 周瑞清. 罗氟司特片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗中 / 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*, 2021, 37(11): 1318-1321.

[13] 嘉婷, 蔡剑, 翟梅, 等. 抗氧化剂治疗对慢性阻塞性肺病患者的营养和抗氧化状态的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(11): 2009-2013.

[14] 李宝福. 药物治疗慢性阻塞性肺疾病患者的临床进展 [J]. *医疗装备*, 2017, 30(16): 203-204.

[15] 徐海燕, 贾维. Nrf2 在中医药治疗慢性阻塞性肺疾病作用机制中的研究进展 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(5): 122-125.

[16] 陈隆望, 罗以楠, 蔡文超, 等. 组蛋白去乙酰化酶 2 调节 Nrf2 乙酰化水平在脂多糖诱导 II 型肺泡上皮细胞损伤中的抗氧化作用机制 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(3): 328-334.

[17] 王辉, 张庆军, 李小丽. 盐酸氨溴索联合康复训练对慢阻肺的临床疗效及其对患者肺功能的影响研究 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(5): 351-354.

[18] 肖佛义, 张庆. N-乙酰半胱氨酸对慢阻肺患者血清 CRP、PCT 表达及肺功能指标的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(21): 1881-1884.

[19] 涂晶, 苗润丰, 邹晓东, 等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿患者血清炎症因子及肺功能的影响分析 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(12): 1221-1224.

[20] 边可陶, 金川. 治疗慢性阻塞性肺疾病的支气管扩张剂的临床应用进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(6): 4-6.

[21] 刘媛媛, 克丽别娜·吐尔逊, 迪丽努尔, 等. 类固醇激素联合  $\beta_2$  受体激动剂对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的短期疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(15): 2439-2442.

[22] 刘炜, 纪小平, 潘泽斌. 吸入糖皮质激素联合长效  $\beta_2$ -受体激动剂对慢性阻塞性肺疾病的疗效 [J/CD]. *临床检验杂志 (电子版)*, 2016, 5(4): 217-219.

[23] 陆小华, 张学会, 沈静妍, 等. 氨茶碱与多索茶碱对老年慢性阻塞性肺疾病患者气道重塑及血清激活素 A、转化生长因子  $\beta_1$  水平影响的对比研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(7): 70-73.

[24] 张永庆, 苗毅, 尚立群, 等. 布地奈德福莫特罗联合噻托溴铵治疗中重度慢阻肺稳定期疗效观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(4): 494-495.

[25] 夏玲红, 孙黎, 金冠钦, 等. 治疗慢性阻塞性肺病新药阿地溴铵 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(5): 499-501, 508.