

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.09.007

论著 · 临床

丙卡特罗联合异丙托溴铵缓解哮喘患者小气道功能障碍的效果

南光日, 王曼蕊, 郑东阳, 朱春晓, 李玉柱

基金项目: 海南省卫生健康委员会基金项目(20A200510)

作者单位: 572000 三亚 解放军总医院海南医院呼吸内科

通信作者: 李玉柱, E-mail: baiyunlantian888@163.com



【摘要】 目的 观察丙卡特罗联合异丙托溴铵在缓解哮喘患者小气道功能障碍的效果。方法 选取 2021 年 4 月—2022 年 9 月解放军总医院海南医院呼吸内科诊治哮喘患者 98 例作为研究对象,按照随机数字表法以 1:1 比例分为观察组、对照组,各 49 例。对照组采用丙卡特罗治疗,观察组采用丙卡特罗联合异丙托溴铵治疗。治疗 2 周后比较 2 组疗效,治疗前后临床表现评分、肺功能[第 1 秒呼气流量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰值流速(PEF)]、小气道功能[用力呼吸 50% 肺活量(FEF50)、用力呼吸 75% 肺活量(FEF75)、最大呼气中期流量(MMEF75/25)]以及不良反应发生率。结果 治疗 2 周后,观察组总有效率显著高于对照组(93.88% vs. 79.59%, $\chi^2/P=4.346/0.037$);治疗 2 周后观察组各临床表现评分(胸闷、咳嗽、喘息、哮鸣音)均显著低于对照组($t/P=6.141/ <0.001, 3.940/ <0.001, 5.824/ <0.001, 3.957/ <0.001$),FEV₁、FVC、PEF、FEF50、FEF75、MMEF75/25 水平均高于对照组($t/P=2.703/ 0.008, 2.001/0.048, 4.810/ <0.001, 3.382/0.001, 5.260/ <0.001, 3.328/0.001$);2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2/P=0.178/0.674$)。结论 丙卡特罗联合异丙托溴铵治疗哮喘效果显著,可有效改善哮喘症状,对缓解小气道功能障碍、提高肺功能均有良好效果,安全性高。

【关键词】 哮喘;小气道功能障碍;丙卡特罗;异丙托溴铵;肺功能

【中图分类号】 R562.2⁺5 **【文献标识码】** A

The effect of combination of procaterol and ipratropium bromide on alleviating small airway dysfunction in asthma patients Nan Guangri, Wang Manrui, Zheng Dongyang, Zhu Chunxiao, Li Yuzhu. Department of Respiratory Medicine, Hainan Hospital, General Hospital of the People's Liberation Army Hainan Province, Sanya 572000, China

Corresponding author: Li Yuzhu, E-mail: baiyunlantian888@163.com

Funding program: Hainan Provincial Health Commission Fund Project(20A200510)

【Abstract】 Objective To observe the effect of combination of procaterol and ipratropium bromide on alleviating small airway dysfunction in asthma patients. Methods Ninety-eight asthma patients diagnosed and treated in the Respiratory Department of Hainan Hospital of the People's Liberation Army General Hospital from April 2021 to September 2022 were selected as the research subjects. They were randomly divided into an observation group and a control group in a 1:1 ratio using a random number table method, with 49 patients in each group. The control group was treated with procaterol, while the observation group was treated with procaterol combined with ipratropium bromide. After 2 weeks of treatment, the efficacy of the two groups was compared, including symptom scores, pulmonary function (FEV₁, FVC, PEF), small airway function (50% FEF50, 75% FEF75, MMEF75/25), and incidence of adverse reactions before and after treatment. Results After 2 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (93.88% vs. 79.59%, $\chi^2/P=4.346/0.037$). After treatment, the symptom scores (chest tightness, cough, wheezing, wheezing) of the observation group were lower than those of the control group ($t/P=6.141/ <0.001, 3.940/ <0.001, 5.824/ <0.001, 3.957/ <0.001$), and the levels of FEV₁, FVC, PEF, FEF50, FEF75, and MMEF75/25 were higher than those of the control group ($t/P=2.703/0.008, 2.001/0.048, 4.810/ <0.001, 3.382/0.001, 5.260/0.048, 3.328/0.001$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2/P=0.178/0.674$). Conclusion The combination of procaterol and ipratropium bromide has a significant therapeutic effect on asthma, effectively improving asthma symptoms, alleviating small airway dysfunction, and improving lung function, with high safety.

【Key words】 Asthma; Small airway dysfunction; Procateterol; Ipratropium bromide; Lung function

哮喘为呼吸系统常见疾病,其发生与炎性气道病变、可逆性气流受限、变态反应有关,病情复杂、易反复发作,对患者日常生活产生严重影响^[1]。糖皮质激素为临床治疗哮喘的常用药物,抗炎效果较好,但部分患者经规范治疗后效果仍不理想^[2]。有研究指出,支气管舒张剂能在短时间内改善哮喘症状,降低激素药物带来的不良反应,丙卡特罗为β2受体激动剂,属于支气管扩张剂,能有效抑制过敏性物质释放,减轻支气管痉挛,从而改善哮喘症状,但长期使用效果并不理想。异丙托溴铵属于高选择性抗乙酰胆碱药物,同样具有缓解支气管痉挛、扩张支气管作用,尤其适用于β2受体激动药物作用效果欠佳患者^[3]。近年来研究指出,气道阻塞、可逆性气流受限为哮喘发病的机制之一,小气道为肺内气流传导重要组成部分,且小气道阻力超过总气道阻力的50%,因此小气道阻塞也参与了哮喘的发作^[4]。目前关于丙卡特罗联合异丙托溴铵治疗哮喘的效果如何相关报道较少,且对小气道功能障碍影响尚无定论。基于此,现观察哮喘患者采用丙卡特罗联合异丙托溴铵治疗的效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年4月—2022年9月解放军总医院海南医院呼吸内科诊治哮喘患者98例作为研究对象,按照随机数字表法以1:1比例分为观察组、对照组,各49例。2组临床资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。见表1。本研究经医院伦理委员会批准(202210324148),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均符合《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[5]诊断标准; ②均为轻、中度患者; ③依从性良好,可配合相应检查、治疗。(2) 排除标准: ①合并其他呼吸系统疾病; ②存在急性感染性疾病; ③妊娠或哺乳期女性; ④伴恶性肿瘤; ⑤重要脏器功能障碍; ⑥合并免疫、内分泌、血液系统疾病; ⑦对本研究涉及药物过敏。

1.3 治疗方法 所有患者均予以常规基础治疗,包括止咳、化痰、平喘、抗感染、维持水电解质平衡等。对照组:在常规治疗基础上加用丙卡特罗(安徽环球药业股份有限公司)50 μg/次睡前口服1次/d。观察组:在对照组基础上加用异丙托溴铵(上海勃林格殷格翰药业有限公司)吸入治疗40 μg/次3次/d。2组均治疗2周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床表现评分^[6]: 症状包括胸闷、咳嗽、喘息、哮鸣音,其中胸闷:重(3分)、中(2分)、轻(1分)、无(0分);咳嗽:严重咳嗽(3分)、明显咳嗽(2分)、轻微咳嗽(1分)、无明显咳嗽(0分);喘息:稍事活动后喘息(3分)、轻微喘息(2分)、偶发喘息(1分)、无喘息(0分);哮鸣音:弥散哮鸣音(3分)、散在哮鸣音(2分)、偶闻哮鸣音(1分)、无哮鸣音(0分)。

1.4.2 呼吸功能: 肺功能指标包括第1秒呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、最大呼气峰值流速(PEF);小气道功能指标包括用力呼吸50%肺活量(FEF50)、用力呼吸75%肺活量(FEF75)、最大呼气中期流量(MMEF75/25)。以肺功能测量仪(德国耶格 Master-Screen-PFT)测定,重复测量3次,选取最佳曲线。

表1 对照组与观察组哮喘患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group patients

| 项目 | 对照组(n=49) | 观察组(n=49) | t/χ^2 值 | P值 | |
|---|--------------|--------------|--------------|-------|-------|
| 性别(男/女) | 28/21 | 26/23 | 0.165 | 0.685 | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 44.28 ± 5.06 | 45.17 ± 4.87 | 0.887 | 0.377 | |
| 体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²) | 22.82 ± 1.47 | 22.71 ± 1.50 | 0.367 | 0.715 | |
| 病程($\bar{x} \pm s$,年) | 5.21 ± 1.37 | 5.02 ± 1.25 | 0.717 | 0.475 | |
| 吸烟史[例(%)] | 27(55.10) | 25(51.02) | 0.164 | 0.686 | |
| 病情程度[例(%)] | 轻度 | 22(44.90) | 20(40.82) | 0.167 | 0.683 |
| | 中度 | 27(55.10) | 29(59.18) | | |
| 发病诱因[例(%)] | 上呼吸道感染 | 24(78.98) | 23(46.94) | 0.229 | 0.973 |
| | 吸入变应原 | 12(24.49) | 11(22.45) | | |
| | 劳累 | 9(18.37) | 10(20.41) | | |
| | 吸入刺激性气体 | 4(8.16) | 5(10.20) | | |
| 家族史[例(%)] | 14(28.57) | 12(24.49) | 0.209 | 0.647 | |
| 基础病[例(%)] | 高血压 | 14(28.57) | 12(24.49) | 0.209 | 0.647 |
| | 冠心病 | 7(14.29) | 8(16.33) | | |
| | 糖尿病 | 6(12.24) | 5(10.20) | | |

1.4.3 不良反应发生率:记录患者不良反应发生情况,包括头晕、恶心、失眠、皮疹等。

1.5 疗效评估标准^[7] 喘息、咳嗽、呼吸增快、胸闷等症状明显改善或基本消失,肺功能恢复正常为显效;以上症状明显减轻,肺功能显著改善为有效;上述标准不达标为无效。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率(%)描述,比较采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,2组间比较采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗2周后,观察组总有效率为93.88%,高于对照组的79.59% ($P < 0.05$),见表2。

表2 对照组与观察组哮喘患者疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of therapeutic effects between the control group and the observation group for asthma patients

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|--------------|----|-------------|-----------|------------------|---------|
| 对照组 | 49 | 20(40.82) | 19(38.78) | 10(20.41) | 79.59 |
| 观察组 | 49 | 29(59.18) | 17(34.69) | 3(6.12) | 93.88 |
| U/χ^2 值 | | $U = 1.978$ | | $\chi^2 = 4.346$ | |
| P 值 | | 0.048 | | 0.037 | |

2.2 2组治疗前后临床表现评分比较 治疗前2组临床表现评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗2周后2组临床表现评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$),见表3。

2.3 2组治疗前后肺功能比较 治疗前2组 FEV_1 、 FVC 、 PEF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗2周后2组 FEV_1 、 FVC 、 PEF 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表4。

表3 对照组与观察组哮喘患者治疗前后临床表现评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of symptom scores between the control group and the observation group of asthma patients before and after treatment

| 组别 | 时间 | 胸闷 | 咳嗽 | 喘息 | 哮鸣音 |
|--------------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 对照组 | 治疗前 | 1.82 ± 0.29 | 1.79 ± 0.40 | 1.57 ± 0.35 | 1.61 ± 0.42 |
| (n=49) | 治疗后 | 0.96 ± 0.15 | 1.13 ± 0.22 | 1.06 ± 0.21 | 0.93 ± 0.24 |
| 观察组 | 治疗前 | 1.75 ± 0.23 | 1.86 ± 0.32 | 1.66 ± 0.28 | 1.68 ± 0.38 |
| (n=49) | 治疗后 | 0.78 ± 0.14 | 0.97 ± 0.18 | 0.85 ± 0.14 | 0.77 ± 0.15 |
| t/P 对照组内值 | | 18.438 / <0.001 | 10.120 / <0.001 | 8.746 / <0.001 | 9.840 / <0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 25.217 / <0.001 | 16.969 / <0.001 | 18.112 / <0.001 | 15.592 / <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 6.141 / <0.001 | 3.940 / <0.001 | 5.824 / <0.001 | 3.957 / <0.001 |

表4 对照组与观察组哮喘患者治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of lung function between control group and observation group asthma patients before and after treatment

| 组别 | 时间 | FEV_1 (L) | FVC (L) | PEF (L/s) |
|--------------|-----|----------------|----------------|----------------|
| 对照组 | 治疗前 | 1.28 ± 0.35 | 2.20 ± 0.71 | 4.51 ± 0.78 |
| (n=49) | 治疗后 | 1.89 ± 0.55 | 2.66 ± 0.55 | 5.15 ± 1.08 |
| 观察组 | 治疗前 | 1.33 ± 0.32 | 2.26 ± 0.60 | 4.68 ± 0.69 |
| (n=49) | 治疗后 | 2.21 ± 0.62 | 2.91 ± 0.68 | 6.28 ± 1.24 |
| t/P 对照组内值 | | 6.550 / <0.001 | 3.585 / <0.001 | 3.363 / 0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 8.829 / <0.001 | 5.017 / <0.001 | 7.893 / <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 2.703 / 0.008 | 2.001 / 0.048 | 4.810 / <0.001 |

2.4 2组治疗前后小气道功能比较 治疗前2组 $FEF50$ 、 $FEF75$ 、 $MMEF75/25$ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗2周后2组 $FEF50$ 、 $FEF75$ 、 $MMEF75/25$ 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$),见表5。

表5 对照组与观察组哮喘患者治疗前后小气道功能比较 ($\bar{x} \pm s, L$)

Tab. 5 Comparison of small airway function between the control group and the observation group of asthma patients before and after treatment

| 组别 | 时间 | $FEF50$ | $FEF75$ | $MMEF75/25$ |
|--------------|-----|-----------------|----------------|----------------|
| 对照组 | 治疗前 | 1.87 ± 0.35 | 0.87 ± 0.20 | 1.56 ± 0.41 |
| (n=49) | 治疗后 | 2.38 ± 0.36 | 1.03 ± 0.19 | 1.93 ± 0.45 |
| 观察组 | 治疗前 | 1.91 ± 0.26 | 0.91 ± 0.18 | 1.61 ± 0.35 |
| (n=49) | 治疗后 | 2.64 ± 0.40 | 1.26 ± 0.24 | 2.21 ± 0.38 |
| t/P 对照组内值 | | 7.110 / <0.001 | 4.060 / <0.001 | 4.255 / <0.001 |
| t/P 观察组内值 | | 10.711 / <0.001 | 8.167 / <0.001 | 8.130 / <0.001 |
| t/P 治疗后组间值 | | 3.382 / 0.001 | 5.260 / <0.001 | 3.328 / 0.001 |

2.5 2组不良反应发生率比较 对照组患者出现头晕、恶心各1例,不良反应总发生率为4.08%(2/49);观察组出现头晕2例,失眠、皮疹各1例,不良反应总发生率为8.16%(4/49)。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2/P = 0.178/0.674$)。

3 讨论

哮喘是由多种炎性细胞及其分泌的细胞因子共同参与的气道高反应性疾病,可导致气道重塑,从而出现不可逆气道阻塞症状。临床尚无根治哮喘的治疗方案,因此采取有效干预措施,缓解哮喘症状、控制病情进展、减少急性发作、改善肺通气状态为治疗关键。

针对哮喘的治疗主要通过解除支气管痉挛、减轻气道黏膜水肿从而改善患者给通气功能,糖皮质激素为常用药物,能有效控制病情进展,缓解临床症状,但单药使用治疗周期较长,不良反应较多,效果有限^[8]。研究指出,在糖皮质激素的基础上予以支气管扩张剂可提高治疗效果,缓解临床症状^[9]。丙卡特罗为常用支气管扩张剂,其属于 β_2 受体激动剂,可使腺苷环化酶激活,促使环磷酸腺苷生成,从而发挥扩张支气管、松弛支气管平滑肌等作用,已被证实在哮喘的治疗中具有积极作用^[10]。但长期使用不良反应较多,会反射性加快心率,还易产生药物依赖性,甚至耐药性,影响治疗效果^[11]。因此临床仍需寻找更为有效的治疗方案,提升疗效。研究发现,胆碱能神经可通过胆碱受体介导支气管黏液分泌、收缩,胆碱能神经张力增加为哮喘气流受限的可逆原因^[12]。因此抗胆碱药物对改善哮喘患者气流受限具有积极作用。异丙托溴铵属于抗胆碱药物,可选择性作用于支气管平滑肌 M 受体,从而松弛支气管平滑肌,促使支气管黏膜纤毛运动,有助于痰液排出,减轻呼吸道分泌物损害,目前已广泛应用于多种肺部疾病的治疗^[13-44]。且朱乔波等^[15]对哮喘患儿加用异丙托溴铵治疗后发现疗效显著提升,可有效改善肺功能,缓解临床症状。基于此,本研究在丙卡特罗的基础上联合异丙托溴铵对哮喘患者进行治疗发现效果显著,可有效改善哮喘症状,提高肺功能。分析原因在于,异丙托溴铵是一种高选择性抗胆碱药物,能选择性对支气管平滑肌 M 受体发挥作用,降低乙酰胆碱、气道分泌物产生,抑制迷走神经张力产生,减少肺内活性物质产生,从而减轻气道炎症反应,减轻气道损伤,改善气道阻塞;同时异丙托溴铵还可上调细胞表面 β_2 受体表达,增加平滑肌对丙卡特罗药物的敏感性,因此二者联合具有协同效应,从而进一步提升治疗效果^[16-47]。此外,采用异丙托溴铵治疗并未明显增加药物不良反应,可见用药安全性有保障。

研究指出,哮喘的发病机制存在可逆性气流受限及气道阻塞,而小气道作为肺内气流传导的重要组成,小气道阻力超过总气道阻力的 50%,是气道阻塞的重要组成部分,因此小气道阻塞参与了哮喘的发作^[18]。有数据指出,多数哮喘患者存在小气道功能障碍,而小

气道功能障碍更是与哮喘反复发作、治疗效果不佳等有关^[19]。因此,改善哮喘患者小气道功能障碍对提高哮喘的治疗效果具有重要作用。FEF50、FEF75、MMEF75/25 为评估小气道功能的常用指标,其水平越低,表明小气道功能越差^[20]。本研究数据显示,治疗后观察组 FEF50、FEF75、MMEF75/25 水平较对照组高,可见丙卡特罗联合异丙托溴铵可改善小气道功能障碍,减轻气道阻塞,这可能是观察组疗效显著的原因之一。但具体相关作用机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,丙卡特罗联合异丙托溴铵治疗哮喘效果显著,可有效改善哮喘症状,对缓解小气道功能障碍、提高肺功能均有良好效果,且安全性高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

南光日:设计研究方案,实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写,课题设计;王曼蕊、郑东阳、朱春晓、李玉柱:实施研究过程,提出研究思路,分析试验数据,资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma[J]. *Allergy* 2019, 74(9): 1649-1659. DOI: 10.1111/all.13771.
- [2] Jiao J, Wu J, Wang J, et al. Ma Huang Tang ameliorates bronchial asthma symptoms through the TLR9 pathway[J]. *Pharm Biol* 2018, 56(1): 580-593. DOI: 10.1080/13880209.2018.1517184.
- [3] 田野. 布地奈德联合异丙托溴铵雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作的临床研究[J]. *实用临床医药杂志* 2017, 21(11): 162-163. DOI: 10.7619/jemp.201711055.
Tian Y. Clinical study of Budesonide combined with ipratropium bromide in the treatment of acute attack of bronchial asthma[J]. *Journal of Practical Clinical Medicine* 2017, 21(11): 162-163. DOI: 10.7619/jemp.201711055.
- [4] 张会娟, 刘毅, 钱效森, 等. 支气管哮喘患者小气道功能障碍预测因素分析[J]. *医学综述* 2022, 28(9): 1852-1856. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.09.033.
Zhang HJ, Liu Y, Qian XS, et al. Analysis of predictive factors of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma [J]. *Medical Review* 2022, 28(9): 1852-1856. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.09.033.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志* 2020, 43(12): 1023-1048. DOI: 10.3760/ema.j.cn112147-20200618-00721.
Asthmatic Group, Chinese Society of Respiratory Medicine. Guidelines for the prevention and treatment of bronchial asthma (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory* 2019, 43(12): 1023-1048. DOI: 10.3760/ema.j.cn112147-20200618-00721.
- [6] Park HK, Song WJ. Sex and treatable traits in severe asthma[J]. *Al-*

- lergy Asthma Immunol Res 2021 ,13(2) : 167-170. DOI: 10. 4168/ aair. 2021. 13. 2. 167.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013 ,36(5) : 331-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 05. 007.
- Asthma Group of the Respiratory Disease Branch of the Chinese Medical Association ,Chinese Medical Association General Medicine Branch. Guidelines for the prevention and treatment of bronchial asthma in China (primary version) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases ,2013 ,36(5) : 331-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2013. 05. 007.
- [8] 姚萍丽,嵇利芳,孟鲁司特钠联合复方异丙托溴铵治疗老年支气管哮喘急性发作患者的疗效及对肺功能和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2020 ,40(11) : 2314-2316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 11. 023.
- Yao PL ,Ji LF. Effect of Montelukast sodium combined with compound ipratropium bromide on pulmonary function and inflammatory factors in elderly patients with acute attack of bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Gerontology 2020 ,40(11) : 2314-2316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 11. 023.
- [9] 辛月. 多索茶碱联合异丙托溴铵雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作疗效及对肺功能和 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J]. 解放军医药杂志,2018 ,30(10) : 73-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2018. 10. 019.
- Xin Y. Effect of Doxofylline combined with ipratropium bromide aerosol inhalation in the treatment of acute attack of bronchial asthma and its effect on lung function and Th1/Th2 cytokines [J]. Chinese Journal of PLA Medicine 2018 ,30(10) : 73-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2018. 10. 019.
- [10] Agache I ,Eguiluz-Gracia I ,Cojanu C ,et al. Advances and highlights in asthma in 2021 [J]. Allergy 2021 ,76(11) : 3390-3407. DOI: 10. 1111/all. 15054.
- [11] 蒋伟,毛娅. 布地奈德联合复方异丙托溴铵治疗支气管哮喘急性发作的临床效果[J]. 临床误诊误治 2019 ,32(12) : 33-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2019. 12. 008.
- Jiang W ,Mao Y. Budesonide combined compound isopropyl Joe bromide treatment of bronchial asthma acute attack clinical effect [J]. Journal of Clinical Disease 2019 ,32(12) : 33-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2019. 12. 008.
- [12] 唐甦. 支气管舒张剂联合抗胆碱药治疗慢阻肺的临床效果分析[J]. 陕西医学杂志,2017 ,46(4) : 490-491. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2017. 04. 036.
- Tang S. Joint bronchi relaxation resistance of choline medicine in the treatment of copd effect analysis [J]. Journal of Shanxi Medical Journal ,2017 ,46(4) : 490-491. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7377. 2017. 04. 036.
- [13] 孙姝玲,严静琪,郭利涛,等. 重症哮喘患者血清白介素-36 γ 、骨膜蛋白水平与无创正压通气效果的相关性[J]. 疑难病杂志,2021 ,20(7) : 685-689. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 07. 009.
- [14] 陈倩. 沙丁胺醇、异丙托溴铵联合硫酸镁治疗儿童支气管哮喘急性发作疗效观察[J]. 儿科药学杂志,2020 ,26(7) : 31-34. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 07. 010.
- Chen Q. Curative effect of salbutamol ,ipratropium bromide combined with magnesium sulfate on acute attack of bronchial asthma in children [J]. Journal of Pediatric Pharmacy 2020 ,26(7) : 31-34. DOI: 10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 07. 010.
- [15] 朱乔波,吴春红,肖佳荔,等. 加用异丙托溴铵对哮喘患儿肺功能、炎症因子及 VEGF 表达的影响[J]. 实用药物与临床,2019 ,22(6) : 625-628. DOI: 10. 14053/j. cnki. pper. 201906016.
- [16] 张玉,布拉力·热西提,许珺,等. 血清 IL-10、IL-22 水平对老年重症支气管哮喘患者气道重构程度预测价值[J]. 疑难病杂志,2021 ,20(12) : 1197-1200. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 003.
- [17] 董淑红,刘艳薇,魏锋,等. 布地奈德联合不同药物雾化吸入疗法在儿童哮喘急性发作期的疗效评价[J]. 中国妇幼保健,2019 ,34(3) : 571-574. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2019. 03. 29.
- [18] Hopp RJ ,Wilson MC ,Pasha MA. Small airway disease in pediatric asthma: the Who ,What ,When ,Where ,Why and How to Remediate [J]. Clin Rev Allergy Immunol ,2022 ,62(1) : 145-159. DOI: 10. 1007/ s12016-020-08818-1.
- [19] Postma DS ,Brightling C ,Baldi S ,et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS) : Baseline data from a prospective cohort study [J]. Lancet Respir Med 2019 ,7(5) : 402-416. DOI: 10. 1016/S2213-2600(19) 30049-9.
- [20] 李爽. 儿童肺炎支原体肺炎的临床特点及小气道功能研究[D]. 大连:大连医科大学,2018.

(收稿日期: 2023 - 05 - 23)

(上接 923 页)

- [21] Tang M ,Wang Q ,Wang K ,et al. Mesenchymal stem cells-originated exosomal microRNA-452 impairs proliferation ,invasion and migration of thyroid carcinoma cells by interacting with DPP4 [J]. J Endocrinol Invest ,2020 ,43(12) : 1787-1796. DOI: 10. 1007/s40618-020-01406-2.
- [22] Xie Y ,Zhu S ,Song X ,et al. The tumor suppressor p53 limits ferroptosis by blocking DPP4 activity [J]. Cell Rep ,2017 ,20(7) : 1692-1704. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2017. 07. 055.
- [23] Du J ,Fu L ,Ji F ,et al. FosB recruits KAT5 to potentiate the growth and metastasis of papillary thyroid cancer in a DPP4-dependent manner [J]. Life Sci 2020 ,259(6) : 118374-118382. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2020. 118374.
- [24] Elmansi AM ,Awad ME ,Eisa NH ,et al. What doesn't kill you makes you stranger: Dipeptidyl peptidase-4 (CD26) proteolysis differentially modulates the activity of many peptide hormones and cytokines generating novel cryptic bioactive ligands [J]. Pharmacol Ther 2019 ,198(7) : 90-108. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2019. 02. 005.

(收稿日期: 2023 - 04 - 09)