

负重呼吸操联合百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察

杜舒婷 邢彬 张静 丁连明 郁明旭 王春霞 武娟娟 蒋延龄 苍艳
冀海峰 朱磊 刘娜静

【摘要】 目的 观察负重呼吸操联合百令胶囊以及负重呼吸操联合噻托溴铵、舒利迭治疗中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的疗效, 并对 2 种治疗方案疗效进行对比。**方法** 采用随机数字表法将 63 例中重度稳定期 COPD 患者分为观察组及对照组。2 组患者均采用负重呼吸操作为肺康复训练手段, 观察组同时辅以百令胶囊口服, 对照组则辅以噻托溴铵、舒利迭吸入。于治疗 1 d (T1)、治疗 4 W±2 d (T2)、治疗 8 W±2 d (T3) 时测试并记录 2 组患者 6 min 步行试验 (6MWT) 距离、COPD 评分表问卷 (CAT) 评分, 同时于上述时间点检测、对比 2 组患者血清中白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 及肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平。**结果** T1 时期 2 组患者 6MWT、CAT 评分、IL-6、IL-8 及 TNF-α 浓度组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。T2 时期 2 组患者 CAT 评分均较治疗前显著降低 ($P<0.05$), 6MWT 结果均较治疗前有改善趋势, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 此时 2 组患者 CAT 评分及 6MWT 结果组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组 IL-6、IL-8 及 TNF-α 含量均较治疗前无明显变化 ($P>0.05$), 对照组 IL-8、TNF-α 含量均较治疗前显著下降 ($P<0.05$), 并且该时段对照组 IL-8 含量亦显著低于同期观察组水平 ($P<0.05$)。T3 时期 2 组患者 CAT 评分均较治疗前显著下降 ($P<0.05$), 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组 6MWT 结果较治疗前及同期对照组显著提高 ($P<0.05$), 对照组则提高不显著 ($P>0.05$)。该时段对照组 IL-6、IL-8 及 TNF-α 含量均较治疗前及观察组显著下降 ($P<0.05$), 观察组 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平与同组治疗前差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 与指南推荐的负重呼吸操联合噻托溴铵、舒利迭治疗比较, 负重呼吸操联合百令胶囊训练能更有效改善 COPD 患者呼吸困难症状, 提高运动耐力, 但在控制气道炎症及气道高反应性方面不及三联吸入制剂联合负重呼吸操治疗有效。

【关键词】 百令胶囊; 噻托溴铵; 舒利迭; 肺康复训练; 慢性阻塞性肺疾病

基金项目: 河北省高等学校科学技术研究青年基金项目 (QN2014221)

The effect of exercise combined with bailing capsules on chronic stationary obstructive pulmonary disease

Du Shuting*, Xing Bin, Zhang Jing, Ding Lianming, Yu Mingxu, Wang Chunxia, Wu Juanjuan, Jiang Yanling, Cang Yan, Ji Haifeng, Zhu Lei, Liu Najing. * Department of Pathophysiology, Medical College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Du Shuting, Email: 18931311685@163.com

【Abstract】 Objective To observe and compare the effect of Cordyceps sinensis (bailing) capsules combined with weight-bearing breathing exercises, and weight-bearing breathing exercises combined with tiotropium bromide and seretide, on patients with stable but moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Sixty-three patients with moderate-to-severe COPD were randomly divided into an observation group and a control group. Both groups performed weight-bearing breathing exercises, supplemented in the observation group with the oral administration of bailing capsules. The control group instead inhaled tiotropium bromide and seretide. Six-minute walking distance, the COPD assessment test (CAT scores) and concentrations of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were observed after 1 (T1), 30 (T2) and 58 (T3) days of the treatments. **Results** At T1 there were no significant differences between the two groups in any of the measurements ($P\leq 0.05$). At T2, there were still no significant differences except that a significant decrease in IL-8 and TNF-α

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.10.009

作者单位: 075000 张家口, 河北北方学院基础医学院病理生理学教研室 (杜舒婷); 解放军第 251 医院呼吸内科 (邢彬、丁连明、王春霞、武娟娟、蒋延龄、苍艳、冀海峰), 麻醉科 (张静), 康复理疗科 (朱磊); 解放军 71352 部队 (郁明旭); 安国市医院 (刘娜静)

通信作者: 杜舒婷, Email: 18931311685@163.com

levels was observed in the control group. At T3 the average CAT scores had decreased significantly in both groups compared to before the treatment but there was no significant difference between the two groups. In the observation group, the average 6MWT distance had increased significantly compared to before the treatment and compared to the control group, where there was no significant improvement. The average IL-6, IL-8 and TNF- α readings of the control group were significantly lower than those of the observation group at T3 and compared to before the treatment. No significant changes in those indicators were observed in the observation group at T3. **Conclusions** Bailing capsules combined with weight-breathing exercises are more effective for relieving dyspnea symptoms and improving exercise capacity than weight-breathing exercises combined with tiotropium bromide and seretide. However, in controlling airway inflammation and airway hyper-responsiveness, the triple inhalation combined with weight-bearing breathing exercises is more effective.

【Key words】 Bailing capsules; Tiotropium bromide; Seretide; Pulmonary rehabilitation training; Chronic obstructive pulmonary disease

Fund program: Hebei Provincial Department of Education Institution for Scientific Research Projects in Universities (grant QN2014221)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是用于描述肺气肿及慢性支气管炎等肺部疾病的统称,是一种常见的呼吸道疾病,其病理特点是患者气道重塑,导致不可逆气流受限状态^[1]。COPD 的高发病率及高死亡率造成严重的经济与社会负担,目前已成为世界范围内主要死亡原因之一,预计到 2020 年将升至第 3 位^[1]。我国 COPD 总死亡人数占全球 COPD 死亡人数的 31.1%^[3]。COPD 急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是慢阻肺临床过程中的重要事件,也是 COPD 患者死亡的前提因素^[2],因此早期预防 AECOPD 发生,维持 COPD 患者处于稳定期,避免病情急性加重具有重要的临床及社会意义。2018 版 COPD 全球倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)^[4]指出,肺康复训练(pulmonary rehabilitation, PR)在 COPD 稳定期治疗中处于核心地位,同时推荐吸入长效 β 受体激动剂、抗胆碱能药物、长效激素等控制病情,但上述药物不仅价格昂贵,而且长期使用不良反应明显。百令胶囊作为人工培育冬虫夏草的提取物,具有抗炎、调节免疫、益气养阴等功效,但目前鲜见采用百令胶囊联合 PR 治疗稳定期中重度 COPD 患者的相关报道。基于此,本研究联合采用 PR 及百令胶囊治疗中重度稳定期 COPD 患者,并与 PR 联合吸入噻托溴铵及舒利迭(沙美特罗替卡松粉吸入剂)对比疗效,现报道如下。

对象与方法

一、对象与分组

募集河北省张家口市 COPD 稳定期患者 196 例,均符合 COPD 临床诊断标准^[4],从中筛选出 125 例中重度 COPD 患者,其一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)介于 30%~80% 范围,剔除依从性差、不能良好沟通者 12 例,其它纳入标准

还包括近 10 年无吸烟史,能进行步行测试,无糖尿病及严重心血管和神经系统、精神疾患及严重系统性疾病。符合上述条件者共计 79 例,对本研究均知情同意并签署相关文件,采用随机数字表法将其分为观察组(39 例)及对照组(40 例),治疗期间 2 组共有 16 例患者因病情变化或未按要求坚持治疗而从本研究中剔除,最终观察组、对照组分别有 31 例、32 例患者数据纳入最终统计分析。入组时 2 组患者性别、年龄、体重指数、病程及病情分级等一般资料情况详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体重指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)
		男	女		
对照组	32	27	5	63.9 \pm 3.7	24.98 \pm 3.92
观察组	31	25	6	64.7 \pm 3.7	26.15 \pm 4.47

组别	例数	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	病情分级(例)	
			中度	重度
对照组	32	10.3 \pm 3.1	28	4
观察组	31	10.8 \pm 3.6	28	5

二、治疗方法

所有患者入组第 1 周均为洗脱期,洗脱期内不给予任何药物,1 周后进入为期 8 周的研究期,该期间对照组患者每日中午吸入 1 粒噻托溴铵(18 μg /粒,江苏正大天晴药业股份有限公司出品),每日早、晚各吸入 1 次舒利迭(每泡含 50 μg 沙美特罗和 250 μg 丙酸氟替卡松,葛兰素史克药业公司出品);观察组患者口服百令胶囊(0.5 g/粒,杭州中美华东制药有限公司出品),每次 2 粒,每日 3 次。研究期内若患者喘憋可临时应用硫酸沙丁胺醇气雾剂喉头喷雾,有细菌性炎症可服用抗生素,排痰不畅可服用羧甲司坦,需使用其它药物或需住院患者则从本研究中剔除。2 组患者均按下述方法进行肺康复训练,有氧疗指征者可长期辅

家庭氧疗。

因纳入 COPD 患者病情为中重度,且以老年患者为主,其活动耐力受限,因此本研究设计了一套简便易行的室内训练方法,称之为负重呼吸操,每周训练 5 d,休息 2 d。在正式进行肺康复训练前,首先对患者进行理论知识宣教,介绍训练方法、动作要领、可能出现的意外情况、注意事项及训练意义等,然后由康复科医师示范教导。由于老年人容易疲劳,故每一节需重复练习的次数及哑铃重量需根据患者靶心率[靶心率(次/分)=(220-年龄)×0.6]情况进行个体化调整,以运动后心率不超过靶心率为宜。每完成一节呼吸操训练后休息 3~5 min,待心率恢复至静息水平时再进行下一节训练。患者训练前先准备 0.5~1.0 kg 哑铃,整个负重呼吸操共分为 6 节。第 1 节为手臂环绕训练,训练时患者平静呼吸,双脚开立与肩同宽,双手前平举,两手腕关节始终靠拢、屈肘,由上至下缓慢转动手腕,以肘关节及腕关节有轻松舒适感为宜,持续训练 30 s。第 2 节为负重举臂吸气、复原缩唇呼气训练,训练时患者体位保持不变,双脚开立与肩同宽,收紧腹部,双手各持 0.5~1.0 kg 哑铃,垂臂将哑铃贴于身体两侧,掌心向上,吸气时屈肘,将哑铃弯举至胸前,掌心朝向自己,略作停顿,随后旋转手腕,掌心朝前,同时将哑铃由胸前停顿状态转为向上推举,整个过程保持经鼻吸气。呼气时口唇呈“O”型,似吹笛状,气流从口唇缓缓吹出,呼气时沿上举运动轨迹缓慢复原哑铃位置,至胸前略作停顿再归位于身体两侧,共练习 4~6 组。第 3 节为侧平举腹式呼吸训练,患者自然站立,双手握哑铃置于身体两侧,肩部下沉、勿耸肩,吸气时尽可能扩张腹部使腹部隆起,在舒适前提下尽量深吸气,在吸气同时双上肢侧平举哑铃,举至肘关节与双肩同高,略作停顿后再返回,返回过程中收缩腹部、呼气,同时注意掌心始终向下,身体不要前后摆动,连续训练 4~6 组。第 4 节为俯身臂屈伸训练,患者两脚稍分开,自然站立,上半身呈俯身状(尽量使上半身与地面接近平行),屈肘双手对握哑铃,身体两侧上臂夹紧,伸直肘关节提起哑铃时吸气,屈肘放下哑铃时呼气,持续训练 30 s。第 5 节为有氧踏板训练,利用 10~15 cm 高度踏板进行下肢肌力训练,训练时患者站在踏板前方中心处,吸气时左脚上板,右脚跟上,呼气时左脚下板,右脚跟上,反复练习 30 次。第 6 节为抱头吸气、转体呼气训练,患者吸气时双手环抱头部,呼气时双手压腹,交替向两侧转体,持续训练 30 s。研究期间 2 组患者均发放记录本,详细记录其用药及训练情况,每周电话随访 1 次,以督导其按要求完成训练。

三、疗效评定标准

于治疗 1 d(T1)、治疗 4 W(T2)及治疗 8 W(T3)

上述 3 个时段分别检测每位患者下列项目,以 T1 时段所测数据为 2 组训练前基线水平,用以组内训练前、后对比。

1. 6 min 步行试验(6-minute walk test, 6MWT):该试验主要考察患者运动耐力,参照 2002 年美国胸科协会制订的标准^[5]:要求患者在一段 30 m 长的封闭走廊中尽快行走,记录其 6 min 步行最长距离。

2. COPD 评分表问卷(COPD assessment test, CAT):该问卷主要反映 COPD 患者临床症状严重程度,其调查项目涵盖咳嗽、痰量、胸闷程度、爬坡与登楼梯能力、居家活动的 ability、能否外出、睡眠状况、精力旺盛程度 8 个方面,每个项目分值范围 0~5 分,总分 40 分,按总分情况进行分级评估,其中 0~10 分表示轻度影响,11~20 分表示中度影响,21~30 分表示重度影响,31~40 分表示极重度影响。CAT 量表问卷由患者本人独自打分并当场收回,评定过程中旁人不予任何提示^[6]。

3. 炎症因子检测:分别于 T1、T2、T3 三个时段来访当日上午,使用依地酸试管抽取患者空腹静脉血,检测其白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,各项指标数据均符合正态分布,组内治疗前、后比较采用配对样本 *t* 检验,组间同期比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后 2 组患者 6MWT、CAT 评分结果比较
治疗前 2 组患者 6MWT 以及 CAT 评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 W \pm 2 d 时,2 组患者 CAT 评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),此时 CAT 评分组间差异仍无统计学意义($P > 0.05$);该时段 2 组患者 6MWT 均较治疗前有增加趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),组间差异也无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 W \pm 2 d 时,2 组患者 CAT 评分均较治疗前进一步降低($P < 0.05$),此时 CAT 评分组间差异仍不显著($P > 0.05$);该时段对照组患者 6MWT 较治疗前增加仍不显著($P > 0.05$),而观察组 6MWT 较治疗前明显增加($P < 0.05$),并且此时观察组患者 6MWT 亦显著优于对照组水平,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

二、治疗前、后 2 组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- α 检测结果比较

治疗前 2 组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 4 W \pm 2 d 及治疗 8 W \pm 2 d 时, 观察组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平与同组治疗前差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 4 W \pm 2 d 时对照组 IL-8 及 TNF- α 水平均较治疗前显著下降 ($P<0.05$), IL-6 含量较治疗前有下降趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 此时段对照组患者 IL-8 含量显著低于同期观察组水平 ($P<0.05$), IL-6 及 TNF- α 含量与同期观察组比较, 组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 8 W \pm 2 d 时, 对照组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平均较治疗前进一步下降 ($P<0.05$), 与同期观察组比较, 该时段对照组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- α 三项指标水平更低, 组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。具体数据见表 3。

讨 论

COPD 是一种渐进性疾病, 患者生活质量及运动耐受性均普遍下降, 如低于常人运动水平即能诱发呼吸困难, 降低患者健康相关生活质量, 并导致较高的死亡率^[7]。对于 COPD 患者而言, 预防病情急性加重远较治疗更有益。2018 版 GOLD 全球策略指出, 预防中重度 COPD 患者病情急性加重推荐吸入三联药物(如噻托溴铵联合沙美特罗、丙酸氟替卡松), 并推荐采用家庭肺康复替代门诊肺康复^[4]。国内、外相关研究均证实, 吸入三联药物联合 PR 能有效改善 COPD 患者肺功能、运动耐力及生活质量^[8-11]; 但同时发现该方案也存在多种缺陷, 首先吸入制剂往往价格昂贵, 三联吸入药物每月花费在数百到上千元, 国内多数患者普遍感到负担很大; 其次三联吸入药物副作用相对较多, 如激素导致口咽部真菌感染、肺部感染几率增加、骨矿物质密度降低、肾上腺功能抑制、血糖升高等^[12-14]; β 受体激动剂可导致震颤、头痛、心律失常等^[15]; 另外吸入制剂与传统口服药物相比, 其操作相对复杂, 不少患者虽使用吸入药物很久, 却因操作方法不当无法获

益^[16]。针对上述缺陷, 本研究在药物选择上采用百令胶囊替代三联吸入药物; 在肺康复方案选择方面, 国内、外学者多采用太极拳、瑜伽、呼吸体操、健步走等有氧运动疗法, 这些方法虽然较安全, 但对患者上、下肢及呼吸肌的锻炼作用较弱, 而上、下肢以及呼吸肌群的肌力强度又与 COPD 患者预后、生活质量、运动耐力等具有正相关性^[17], 因此本研究在传统呼吸体操基础上加入现代健身器械哑铃及踏板, 并引入目标靶心率监测指标, 根据目标靶心率调整个体化运动强度、频率, 以保证患者训练安全、有效。

IL-6、IL-8 及 TNF- α 是介导机体炎性反应的重要细胞因子, 与 COPD 等多种气道炎性疾病密切相关, 其含量异常增高可导致气道高反应性, 加重炎症损伤程度及气流阻塞程度^[18]。本研究采用上述 3 个指标用以反映 2 种不同治疗方案对 COPD 患者气道炎症及气道高反应性的影响。6 min 步行试验是美国胸科医师学会于 2002 年发布, 以受试者在 6 min 内的步行距离反映其运动耐力受限程度。CAT 量表问卷由患者本人独自打分并当场收回, 其分值水平能反映 COPD 患者临床症状严重程度。本研究结果显示, 观察组采用负重呼吸操联合百令胶囊与对照组采用负重呼吸操联合噻托溴铵、舒利迭这两种方法均能显著降低稳定期中重度 COPD 患者 CAT 评分, 改善患者呼吸困难症状, 并且这两种方法疗效无明显差异 ($P>0.05$)。通过观察分析 2 组患者 6MWT 结果, 在治疗 8 周时发现观察组患者步行距离、运动耐力改善程度均优于对照组水平; 通过对 2 组患者炎性因子水平进行比较, 发现治疗后对照组患者 IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量均显著低于观察组。由此可见, 与指南推荐的负重呼吸操联合噻托溴铵、舒利迭训练比较, 负重呼吸操联合百令胶囊训练能更有效改善 COPD 患者呼吸困难症状, 提高运动耐力, 但在控制气道炎症及气道高反应性方面, 以三联吸入制剂联合负重呼吸操的疗效更显著。

表 2 治疗前、后 2 组患者 6MWT 及 CAT 评分结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	6MWT (m)			CAT 评分(分)		
		治疗前	治疗 4 W \pm 2 d 时	治疗 8 W \pm 2 d 时	治疗前	治疗 4 W \pm 2 d 时	治疗 8 W \pm 2 d 时
观察组	31	298.55 \pm 9.87	300.06 \pm 13.28	304.63 \pm 11.60 ^{ab}	29.97 \pm 3.23	27.94 \pm 2.80 ^a	25.68 \pm 3.82 ^a
对照组	32	297.85 \pm 9.06	298.13 \pm 9.87	299.28 \pm 11.97	29.22 \pm 3.09	27.31 \pm 3.60 ^a	26.47 \pm 3.69 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P<0.05$

表 3 治疗前、后 2 组患者炎性细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/ml)			IL-8 (pg/ml)			TNF- α (pg/ml)		
		治疗前	治疗 4 W \pm 2 d 时	治疗 8 W \pm 2 d 时	治疗前	治疗 4 W \pm 2 d 时	治疗 8 W \pm 2 d 时	治疗前	治疗 4 W \pm 2 d 时	治疗 8 W \pm 2 d 时
观察组	31	278.8 \pm 88.07	269.23 \pm 70.38	275.61 \pm 53.10	158.58 \pm 24.57	156.81 \pm 22.73	160.16 \pm 21.91	169.90 \pm 24.89	162.68 \pm 23.04	165.58 \pm 25.74
对照组	32	268.72 \pm 78.43	255.78 \pm 57.06	227.53 \pm 55.69 ^{ab}	156.22 \pm 19.72	146.22 \pm 19.07 ^{ab}	135.41 \pm 24.90 ^{ab}	178.72 \pm 22.34	162.91 \pm 20.85 ^a	151.50 \pm 26.22 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P<0.05$

从理论层面分析上述结果的原因,首先已有多项研究证实 PR(如本实验选用的负重呼吸操)能提高 COPD 患者运动耐力,减轻临床症状,控制 COPD 病情急性加重^[10,17-18],而本研究中 2 组患者均采用了肺康复训练,因此治疗后 2 组患者 6MWT、CAT 评分及炎性因子方面均较组内治疗前有不同程度改善,而 2 组患者疗效差异主要与所使用药物各自特性不同有关。百令胶囊为发酵冬虫夏草菌粉,含有多种活性成分,如 D2 甘露醇、虫草多糖、虫草酸、19 种氨基酸、载体生物碱、多种维生素及微量元素等。相关研究表明,百令胶囊具有补肺肾、益精气、增强免疫力、舒张支气管平滑肌、补充微量元素等功效^[19],能帮助患者提高生活质量、减轻临床症状、增强体质,因此在 6MWT 及 CAT 评分方面以观察组疗效更佳;而三联吸入制剂主要成分为长效激素(氟替卡松)、长效 β 受体激动剂(沙美特罗)及长效抗胆碱药物(噻托溴铵),三者联用不能调节机体免疫力,也不具有增强体质及营养调节功能,但在抗炎方面作用较强,因此对照组患者炎性细胞因子水平较观察组下降更显著。

综上所述,本研究结果表明,采用 PR 联合百令胶囊干预能明显提高稳定期中重度 COPD 患者运动耐力,控制症状,且较指南推荐的 PR 联合三联吸入制剂治疗更经济,值得在广大发展中国家推广、应用。值得注意的是,本研究观察周期仅为 8 周,相较 COPD 的漫长进程还远远不够,还需更长时间的研究、观察以及更大的样本量以减小实验偏差。

参 考 文 献

- [1] Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 473-481. DOI: 10.1164/rccm.201607-13300C.
- [2] Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 157-163. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001.
- [3] Yin P, Wang H, Vos T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1269-1280. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1474.
- [4] 崔亚楠, 陈平, 陈燕. 2018 年版慢性阻塞性肺疾病全球倡议诊断及处理和预防策略解读 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018(3): 236-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.019.
- [5] Laboratories ATSCOPSFCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

- [6] Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, et al. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013, 5: 235-245. DOI: 10.2147/CEOR.S34321.
- [7] Kokturk N, Gurgun A, Sen E, et al. The view of the Turkish Thoracic Society on the report of the GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD [J]. *Turk Thorac J*, 2017, 18(2): 57-64. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.060417.
- [8] Cole JM, Sheehan AH, Jordan JK. Concomitant use of ipratropium and tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(12): 1717-1721. DOI: 10.1345/aph.1R283.
- [9] Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia [J]. *Thorax*, 2013, 68(11): 1029-1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
- [10] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 177(1): 19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-9730C.
- [11] 杜舒婷, 邢彬, 丁连明, 等. 呼吸操及肌力训练联合支气管舒张药治疗中重度慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(2): 115-119. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.02.009.
- [12] Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3: Cd010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- [13] O'byrne PM, Rennard S, Gerstein H, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids [J]. *Respir Med*, 2012, 106(11): 1487-1493. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.011.
- [14] Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression [J]. *Am J Med*, 2010, 123(11): 1001-1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
- [15] Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2222-2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
- [16] Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(10): 1333-1343. DOI: 10.1164/rccm.201604-0733OC.
- [17] Barreiro E, Jaitovich A. Skeletal muscle dysfunction in COPD: relevance of nutritional support and pulmonary rehabilitation [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(S12): S1330-1331. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.114.
- [18] De Boer WI. Cytokines and therapy in COPD: a promising combination [J]. *Chest*, 2002, 121(5S): 209-218. DOI: 10.1378/chest.121.5_suppl.209S.
- [19] 茅蓉. 百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(4): 362-363. DOI: 10.3321/j.issn.1003-5370.2009.04.022.

(修回日期: 2018-08-23)

(本文编辑: 易 浩)