

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.028

噻托溴铵联合奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病患者的疗效及对免疫功能的影响 *

刘和俊¹ 李乾兵¹ 姚克晗¹ 徐裕丰¹ 童亚玲¹ 李文²

(1 广东医科大学附属安庆医院呼吸与危重症医学科 安徽 安庆 246004;

2 广东医科大学附属湛江医院呼吸与危重症医学科 广东 湛江 524000)

摘要 目的:探讨噻托溴铵联合奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的疗效及对免疫功能的影响。**方法:**选取我院于2018年10月到2019年10月期间接收的108例COPD患者,按照随机数字表法将患者分为噻托溴铵组($n=36$,噻托溴铵治疗)、奥达特罗组($n=36$,奥达特罗治疗)、联合组($n=36$,噻托溴铵联合奥达特罗治疗),比较三组患者疗效、肺功能、免疫功能及不良反应。**结果:**联合组治疗3个月后的临床总有效率、肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC、CD3⁺、CD4⁺、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)均高于奥达特罗组、噻托溴铵组($P<0.05$)。奥达特罗组、噻托溴铵组治疗3个月后的临床总有效率、FVC、FEV1、FEV1/FVC、CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgM比较差异无统计学意义($P>0.05$)。三组治疗期间不良反应发生率整体比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**噻托溴铵联合奥达特罗治疗COPD患者,疗效显著,可有效改善免疫功能及肺功能,且不增加不良反应发生率。

关键词:噻托溴铵;奥达特罗;慢性阻塞性肺疾病;疗效;免疫功能

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)14-2728-04

The Effect of Tiotropium Bromide Combined with Olodaterol in the Treatment of COPD in Stable Stage and Its Influence on Immune Function*

LIU He-jun¹, LI Qian-bing¹, YAO Ke-han¹, XU Yu-feng¹, TONG Ya-ling¹, LI Wen²

(1 Department of Respiratory and Critical Medicine, Anqing Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Anqing, Anhui, 246004, China; 2 Department of Respiratory and Critical Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of tiotropium bromide combined with olodaterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its influence on immune function. **Methods:** From October 2018 to October 2019, 108 patients with COPD were selected, they were randomly divided into tiotropium group ($n=36$, tiotropium bromide treatment), olodaterol group ($n=36$, olodaterol treatment), combined group ($n=36$, tiotropium bromide combined with olodaterol treatment). The efficacy, lung function, immune function and adverse reactions of the three groups were compared. **Results:** The clinical total effective rate, Vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), FEV1/FVC, CD3⁺, CD4⁺, immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM) of the combined group after 3 months of treatment were all higher than those of the olodaterol group and tiotropium group ($P<0.05$). There were no significant differences in the total clinical effective rate, FVC, FEV1, FEV1/FVC, CD3⁺, CD4⁺, IgG and IgM between the olodaterol group and tiotropium group ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the three groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Tiotropium bromide combined with olodaterol in the treatment of patients with COPD, the effect is significant, which can effectively improve the immune function and lung function, and does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Tiotropium bromide; Olodaterol; Chronic obstructive pulmonary disease; Efficacy; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)14-2728-04

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统的常见疾病,主要临床特征为持续性气流受限,且呈进行性发展^[1,2]。该病具有较高的致残率及病死率,且近

年来随着空气污染的加重,COPD的发病率呈逐年递增趋势,发病年龄也逐渐趋于年轻化,现已成为全球共同面对的严重公共卫生问题^[3,4]。根据COPD的病情严重程度,可将其分为稳定期和急性加重期,与急性加重期相比,稳定期患者的各项症状较为轻微,但仍存在明显气道阻力、顺应性下降的现象,需尽

* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(B20161465);广东医科大学校级联合科研基金(L2016025)

作者简介:刘和俊(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊治及个体化管理,E-mail: liuhejun2020@163.com

(收稿日期:2020-02-04 接受日期:2020-02-28)

快给予有效治疗^[5,6]。现临床有关 COPD 的治疗尚无统一方案,奥达特罗、噻托溴铵均是临床治疗 COPD 的常用药物,其中奥达特罗是一种新型的长效 β_2 受体激动药,具有扩张支气管作用^[7,8]。噻托溴铵属于长效支气管扩张剂,可有效缓解患者呼吸困难^[9]。本研究通过对我院收治的部分 COPD 患者给予噻托溴铵联合奥达特罗治疗,取得了较好的疗效,现整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院于 2018 年 10 月到 2019 年 10 月期间接收的 108 例 COPD 患者,本次研究经医院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)诊断标准参考《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[10];(2)临床表现为气流受限,经胸部 X 线检查确诊,使用支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量之比(FEV1/FVC) $<80\%$;(3)患者及其家属知情本研究且签署了同意书;(4)对本次研究用药方案耐受者。(5)均为 COPD 稳定期患者。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)合并有肺结核、肺部疾病者;(3)合并精神疾患,无法配合本次研究者;(4)依从性较差,不配合治疗者;(5)半年内接受过糖皮质激素类药物者。按照随机数字表法将患者分为噻托溴铵组($n=36$)、奥达特罗组($n=36$)、联合组($n=36$),其中噻托溴铵组男 19 例,女 17 例,年龄 51~85 岁,平均(72.49 ± 3.29)岁;病程 5~9 年,平均(5.98 ± 0.87)年;体质指数 $20.60 \sim 27.10 \text{ kg/m}^2$,平均(23.45 ± 0.96) kg/m^2 。奥达特罗组男 20 例,女 16 例,年龄 52~89 岁,平均(71.98 ± 4.31)岁;病程 5~9 年,平均(5.94 ± 0.82)年;体质指数 $21.20 \sim 26.70 \text{ kg/m}^2$,平均(23.26 ± 0.82) kg/m^2 。联合组男 18 例,女 18 例,年龄 50~83 岁,平均(71.06 ± 4.88)岁;病程 5~8 年,平均(5.97 ± 0.79)年;体质指数 $21.50 \sim 26.90 \text{ kg/m}^2$,平均(22.78 ± 0.37) kg/m^2 。三组一般资料比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者入院后均给予常规治疗,包括化痰、吸氧、营养支持、止咳、抗感染、维持水电解质平衡等对症基础治疗。在此基础上,噻托溴铵组给予噻托溴铵[正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20060454,规格:18 μg (以噻托溴铵计)]治疗,雾化吸入,18 μg /次,1 次/d。奥达特罗组给予奥达特罗

[Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 注册证号: H20180058,规格:每瓶 60 喷,每喷含盐酸奥达特罗 2.7 μg (相当于 2.5 μg 奥达特罗),药液浓度含盐酸奥达特罗 0.248 mg/mL (相当于 0.226 mg/mL 奥达特罗)]治疗,雾化吸入,5 μg /次,1 次/d。联合组则给予噻托溴铵联合奥达特罗治疗,治疗方案分别同噻托溴铵组、奥达特罗组。三组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)记录三组患者治疗 3 个月后的临床总有效率。疗效判定标准如下^[11]:咳嗽、咳嗽、喘息、哮鸣等临床症状消失,肺功能正常,痰涂片检查及血清炎性因子均提示正常(痊愈);上述临床症状基本消失,肺功能减轻 2 级,痰涂片检查及血清炎性因子趋于正常值(显效);上述临床症状有所改善,肺功能减轻 1 级,痰涂片检查及血清炎性因子有所改善(有效);上述临床症状未见改善甚至加重(无效)。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。(2)记录三组不良反应发生情况。(3)于治疗前、治疗 3 个月后采用美国 SensorMedics 公司生产的 6200 型肺功能仪检测所有患者的肺活量(Forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in the first second, FEV1),计算 FEV1/FVC,均连测 3 次,取平均值。(4)于治疗前、治疗 3 个月后抽取患者清晨空腹静脉血 4 mL,3200 r/min 离心 12 min,离心半径 14 cm,分离上清液置于冰箱中待测。采用日立 7060 全自动生化分析仪检测免疫功能指标:CD3⁺、CD4⁺、免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M, IgM)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 进行数据分析。计数资料以例数及率的形式表示,行卡方检验。计量资料均为正态资料,以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,两组数据比较行 t 检验,多组数据比较行 F 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组疗效比较

联合组治疗 3 个月后的临床总有效率高于奥达特罗组、噻托溴铵组($P<0.05$);奥达特罗组、噻托溴铵组两组的临床总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);详见表 1。

表 1 三组疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of the three groups n(%)

Groups	Cure	Markedly effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Tiotropium group($n=36$)	6(16.67)	10(27.78)	6(16.67)	14(38.89)	22(61.11) [*]
Olodaterol group($n=36$)	7(19.44)	9(25.00)	7(19.44)	13(36.11)	23(63.89) [*]
Combined group($n=36$)	9(25.00)	14(38.89)	8(22.22)	5(13.89)	31(86.11)
χ^2					6.482
P					0.039

Note: compared with combined group, ^{*} $P<0.05$.

2.2 三组肺功能指标比较

三组患者治疗前 FVC、FEV1、FEV1/FVC 比较无差异($P>0.05$);三组患者治疗 3 个月后 FVC、FEV1、FEV1/FVC 均较治疗前升高($P<0.05$);联合组治疗 3 个月后的 FVC、FEV1、

FEV1/FVC 高于奥达特罗组、噻托溴铵组($P<0.05$);奥达特罗组、噻托溴铵组治疗 3 个月后的 FVC、FEV1、FEV1/FVC 比较差异无统计学意义($P>0.05$);详见表 2。

表 2 三组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of lung function indexes of three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	FVC(L)		FEV1(L)		FEV1/FVC(%)	
	Before treatment	After 3 months of treatment	Before treatment	After 3 months of treatment	Before treatment	After 3 months of treatment
Tiotropium group(n=36)	2.00± 0.37	2.71± 0.33**	1.56± 0.39	2.36± 0.32**	0.78± 0.01	0.87± 0.02**
Olodaterol group(n=36)	2.06± 0.38	2.74± 0.41**	1.61± 0.35	2.39± 0.35**	0.78± 0.05	0.87± 0.05**
Combined group(n=36)	1.92± 0.24	3.17± 0.35*	1.52± 0.31	3.02± 0.39*	0.79± 0.03	0.95± 0.03*
F	1.517	17.905	0.592	15.437	0.308	30.316
P	0.212	0.000	0.555	0.000	0.736	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$; compared with combined group, ** $P<0.05$.

2.3 三组免疫功能指标比较

三组患者治疗前 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgM 比较无差异($P>0.05$);三组患者治疗 3 个月后 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgM 均较治疗前升高($P<0.05$);联合组治疗 3 个月后的 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgM

高于奥达特罗组、噻托溴铵组($P<0.05$);奥达特罗组、噻托溴铵组治疗 3 个月后的 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgM 比较差异无统计学意义($P>0.05$);详见表 3。

表 3 三组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of immune function indexes of three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		IgG(g/L)		IgM(g/L)	
	Before treatment	After 3 months of treatment	Before treatment	After 3 months of treatment	Before treatment	After 3 months of treatment	Before treatment	After 3 months of treatment
Tiotropium group(n=36)	62.98± 3.32	71.28± 5.16**	34.16± 4.24	38.94± 4.37**	8.06± 1.26	12.98± 1.36**	0.54± 0.05	2.07± 0.09**
Olodaterol group(n=36)	62.65± 3.48	71.67± 6.23**	34.29± 5.33	38.97± 4.23**	8.13± 1.23	13.31± 1.57**	0.53± 0.02	2.05± 0.07**
Combined group(n=36)	62.53± 3.15	82.09± 1.07*	34.67± 4.73	45.63± 5.42*	8.09± 1.84	18.32± 1.75*	0.53± 0.06	2.46± 0.02*
F	0.105	39.517	0.268	19.871	0.354	22.594	0.554	43.657
P	0.901	0.000	0.816	0.000	0.762	0.000	0.576	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$; compared with combined group, ** $P<0.05$.

2.4 三组不良反应发生情况比较

三组治疗期间不良反应发生率整体比较差异无统计学意义

($P>0.05$);详见表 4。

表 4 三组不良反应发生情况比较例(%)
Table 4 Comparison of adverse reactions in three groups n(%)

Groups	Insomnia	Gastrointestinal discomfort	Headache	Nausea	Total effective rate
Tiotropium group(n=36)	2(5.56)	1(2.78)	2(5.56)	1(2.78)	6(16.67)
Olodaterol group(n=36)	3(8.33)	0(0.00)	1(2.78)	1(2.78)	5(13.89)
Combined group(n=36)	3(8.33)	1(2.78)	2(5.56)	1(2.78)	7(19.44)
χ^2					0.402
P					0.819

3 讨论

据统计^[12],全球每年约有 500 万人因 COPD 致残,约有 100 万人因 COPD 死亡,其严重威胁着人类生命健康。现临床有关 COPD 的具体发病机制尚不十分明确,目前研究认为

COPD 的发病原因通常和气道或者肺脏等对毒性气体、颗粒等产生的慢性异常炎症反应不断增强相关^[13,14]。现临床有关 COPD 的治疗尚无统一方案,既往多采用化痰、吸氧、营养支持、止咳、抗感染等对症药物治疗^[15]。噻托溴铵在气道内可以抑制支气管平滑肌收缩并扩张支气管,但治疗效果仍难以达到预

期^[16,17]。奥达特罗可抑制中性粒细胞的活化和聚集,同时可以减弱气道高反应,但若长期使用奥达特罗治疗,会造成患者气道中 B2 受体含量降低,进而降低药物敏感性^[18]。现临床有关这两种药物联合治疗能否提高治疗效果尚需进一步的实验以证实,本研究就此展开探讨。

本次研究结果表明,联合治疗的患者总有效率高于单用奥达特罗或噻托溴铵的患者,提示噻托溴铵联合奥达特罗治疗 COPD 患者,可进一步提高治疗效果。分析其原因,奥达特罗可阻止因吸入应激原诱导的早期与迟发相反应,进而减弱气道高反应^[19]。噻托溴铵进入人体后可对平滑肌中的 M3 胆碱受体产生抑制作用,继而扩张支气管,同时噻托溴铵可降低患者痰液分泌,促进患者咳嗽、咳痰症状改善^[20,21]。且奥达特罗、噻托溴铵起效的持续时间均较长,对于夜间的支气管收缩现象同样具有改善效果,充分发挥了协同增效作用,进一步提高治疗效果。由于 COPD 患者的临床症状与实际的气道状况可能存在一定的偏差,因此,可通过检查患者肺功能以更为具体的反映患者恢复程度。COPD 患者体内存在明显的免疫功能紊乱,机体免疫功能的下降更易诱发感染而加重病情^[22,23]。机体免疫功能分为体液免疫和细胞免疫,T 淋巴细胞亚群可用于评估机体细胞免疫功能,其中 CD3⁺、CD4⁺ 均对细胞免疫功能起促进作用;IgG、IgM 可用于评估机体体液免疫功能,IgG、IgM 均是免疫应答中最先出现的抗体应答^[24,25]。本次研究结果中,相比于单用奥达特罗或噻托溴铵治疗的患者,噻托溴铵联合奥达特罗治疗的患者肺功能、免疫功能改善效果更为显著。以往研究证实^[26,27],奥达特罗具有一定程度的抗炎效果,可通过抑制炎症介质的正常释放、气道中平滑肌细胞自身增殖活动以及中性粒细胞的激活,产生抗炎及提高机体免疫的效果。噻托溴铵可促进支气管扩张,重塑气道,有利于呼吸道功能、肺功能的恢复,另外噻托溴铵还可有效改善细胞因子微环境及微循环,缓解血管痉挛,降低机体负荷^[28-30]。另三组治疗期间不良反应发生率整体比较无差异,可见噻托溴铵联合奥达特罗治疗具备安全可靠。此外,本次研究尚存在一些不足,如样本量偏少、未能考察不同剂量用药的效果等,后续将采取扩大样本量、设置不同用药剂量分组的措施进一步的深入分析报道,以期获取更为精确的结果。

综上所述,噻托溴铵联合奥达特罗治疗 COPD 患者,疗效显著,可有效改善免疫功能及肺功能,且不增加不良反应发生率。

参考文献(References)

- [1] Suzuki N, Matsuki E, Araumi A, et al. Association among chronic kidney disease, airflow limitation, and mortality in a community-based population: The Yamagata (Takahata) study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5570
- [2] Szylińska A, Kotfis K, Listewnik M, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in open heart surgery-a retrospective cohort analysis of postoperative complications: STROBE compliant[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(13): e19675
- [3] Plusa T. zithromycin in the treatment of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2020, 48(283): 65-68
- [4] Duan PN, Hung NN, Nhu PT, et al. Saprochaete Capitata Infection in an 80-Year Old Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patient: A Case Report [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(24): 4329-4332
- [5] Sharman A, Zhussupov B, Sharman D, et al. Evaluating Mobile Apps and Biosensing Devices to Monitor Physical Activity and Respiratory Function in Smokers With and Without Respiratory Symptoms or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Protocol for a Proof-of-Concept, Open-Label, Feasibility Study [J]. *JMIR Res Protoc*, 2020, 9(3): e16461
- [6] Kuzubova NA, Lebedeva ES, Titova ON, et al. Dilatation Reserve of Pulmonary Arteries at Stages of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model[J]. *Turk Thorac J*, 2020, 21(2): 105-109
- [7] 万子琳, 钟志容, 叶云, 等. 奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病疗效和安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2018, 29(14): 1977-1982
- [8] 白春学, 汤彦, 辛建保, 等. 噻托溴铵 / 奥达特罗治疗中国慢性阻塞性肺疾病患者的有效性和安全性分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(11): 838-844
- [9] Kamei T, Nakamura H Dr, Nanki N Dr, et al. Clinical benefit of two-times-per-day aclidinium bromide compared with once-a-day tiotropium bromide hydrate in COPD: a multicentre, open-label, randomised study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e024114
- [10] 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]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(2): 67-79, 80
- [11] 任英杰, 王起, 陈秋生. 黄芪汤加减治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病疗效研究[J]. *陕西中医*, 2020, 41(1): 57-59
- [12] 蔡慧, 黄嘉楠, 金美玲. 慢性阻塞性肺疾病的生命组学研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(1): 45-49
- [13] Sakai T, Hara J, Yamamura K, et al. Histopathological Type of Lung Cancer and Underlying Driver Mutations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) versus Patients with Asthma and COPD Overlap: A Single-Center Retrospective Study [J]. *Turk Thorac J*, 2020, 21(2): 75-79
- [14] Gülşen A. Pulmonary Function Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients According to Smoking Status [J]. *Turk Thorac J*, 2020, 21(2): 80-86
- [15] 张玉龙, 孙颖, 胡丽娜, 等. 百令胶囊联合信必可对中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(12): 2369-2372, 2383
- [16] Xu H, Lu X. Inhaled Glucocorticoid with or without Tiotropium Bromide for Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(3): 249-252
- [17] Spila-Alegiani S, Trotta F, Da Cas R, et al. Comparative Effectiveness of Two Tiotropium Formulations: A Retrospective Cohort Study [J]. *COPD*, 2018, 15(5): 418-423
- [18] 唐黎. 噻托溴铵联合奥达特罗对 COPD 稳定期患者血清炎症因子水平及肺功能的影响[J]. *中国药房*, 2018, 29(14): 1973-1976
- [19] 田苗, 解学星, 马璐, 等. 新一代吸入型长效 β_2 受体激动剂奥达特罗[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(2): 227-231
- [20] Driessen MT, Whalen J, Buguth BS, et al. Correction to: Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bromide/vilanterol 62.5/25 mcg versus tiotropium/olodaterol 5/5 mcg in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish National Healthcare System perspective[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 18 (下转第 2667 页)

- [14] 万凌峰,郭鹏,王响林,等.超声辅助下椎管内麻醉穿刺在肥胖患者中的应用[J].浙江创伤外科,2018,23(2): 411-412
- [15] 尹橙,王前,王天龙.超声引导椎管内麻醉穿刺在剖宫产术中的应用[J].北京医学,2016,38(3):226-229
- [16] 夏明,朱光明,童建华,等.吸氧对椎管内麻醉下剖宫产术后疼痛的影响[J].现代生物医学进展,2014,14(33): 6473-6475
- [17] 车向明,徐铭军.产科椎管内麻醉常见并发症--硬脊膜穿破后头痛[J].中国医刊,2018,53(12): 1305-1308
- [18] 刘琴,林玉仙.对接受剖宫产手术的产妇进行实时超声引导下椎管内麻醉穿刺的效果[J].当代医药论丛,2019,17(5): 98-99
- [19] 万凌峰,郭鹏,王响林,等.超声辅助下椎管内麻醉穿刺在肥胖患者中的应用[J].浙江创伤外科,2018,23(2): 411-412
- [20] 谭霞玲,车龙通,郑水泉.对不同产妇进行椎管内麻醉辅助气管内插管全身麻醉的效果对比[J].中国实用医药,2019,14(11): 105-107
- [21] 张庆梅,夏晓琼,查显忠.不同体位穿刺腰硬联合麻醉在肥胖产妇剖宫产手术中的比较[J].安徽医科大学学报,2014,49(1): 110-112
- [22] Vitberg YM, Tseng P, Kessler DO. The Sonographic Appearance of Spinal Fluid at Clinically Selected Interspaces in Sitting Versus Lateral Positions[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2018, 34(5): 334-338
- [23] Obasuyi BI, Fyeneface-Ogan S, Mato CN. A comparison of the haemodynamic effects of lateral and sitting positions during induction of spinal anaesthesia for caesarean section [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2013, 22(2): 124-128
- [24] Vega-Anzuers LA, Carrillo-Torres O, Velázquez-Cortés MI. Randomised comparison of haemodynamics in spinal block with hyperbaric bupivacaine in sitting versus lateral decubitus position for transurethral prostatectomy [J]. *Revista Médica Del Hospital General De México*, 2016, 79(3): 117-123
- [25] 谢奇志,吴晓东,曹振刚.对不同产妇进行椎管内麻醉辅助气管内插管全身麻醉的效果对比[J].当代医药论丛,2017,15(16): 147-148
- [26] 庞超,戴泽平.超声辅助定位可以提高肥胖产妇蛛网膜下腔麻醉穿刺成功率[J].沈阳医学院学报,2017,19(5): 392-394
- [27] 刘开敏,陈春.超声定位在肥胖产妇硬膜外穿刺置管术中的应用[J].长江大学学报(自科版),2017,14(20): 38-40
- [28] 王国清. 对比分析肥胖产妇剖宫产手术采用不同体位穿刺腰硬联合麻醉的效果[J].心理医生,2016,22(27): 85-86
- [29] Alobaidly S, Alibrahim A, Saleh N, et al. Third trimester ultrasound accuracy and delivery outcome in obese and morbid obese pregnant women[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017(1): 1-111
- [30] 常立功. 超声引导在极重度肥胖产妇剖宫产硬膜外穿刺中的应用[J].河北医药,2017,39(16): 2472-2474

(上接第 2731 页)

- [21] Zhao D, Ling C, Guo Q, et al. Efficacy and safety of tiotropium bromide combined with budesonide/formoterol in the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4578-4584
- [22] Satia I, Cusack R, Greene JM, et al. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228544
- [23] Long GH, Southworth T, Kolsum U, et al. The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 15
- [24] McKay GJ, McCarter RV, Hogg RE, et al. Simple non-mydratic retinal photography is feasible and demonstrates retinal microvascular dilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227175
- [25] Hartley BF, Barnes NC, Lettis S, et al. Risk factors for exacerbations and pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 5
- [26] Blair HA. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD [J]. *Drugs*, 2019, 79(9): 997-1008
- [27] Xiong XF, Fan LL, Wu HX, et al. Effects of Tiotropium Combined with Theophylline on Stable COPD Patients of Group B, D and its Impact on Small Airway Function: A Randomized Controlled Trial [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(12): 2201-2213
- [28] Hara J, Kasahara K, Ohkura N, et al. A Single Institution Retrospective Study of the Clinical Efficacy of Tiotropium Respimat in Never-Smoking Elderly Asthmatics with Irreversible Airflow Limitation [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2019, 69(4): 211-217
- [29] Han MK, Ray R, Foo J, et al. Systematic literature review and meta-analysis of US-approved LAMA/LABA therapies versus tiotropium in moderate-to-severe COPD [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2018, 28(1): 32
- [30] Liou JT, Lin CW, Tsai CL, et al. Risk of Severe Cardiovascular Events From Add-On Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1462-1473