

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)04-0100-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.024



罗氟司特联合噻托溴铵用于慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究*

肖卫兵¹, 张小燕^{1△}, 杨莹莹¹, 沈斌²

(1. 湖北省荆州市第三人民医院, 湖北 荆州 434000; 2. 湖北省第三人民医院, 湖北 武汉 430030)

摘要:目的 探讨罗氟司特联合噻托溴铵用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的临床疗效。方法 选取荆州市第三人民医院2022年1月至12月收治的COPD稳定期患者90例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各45例。两组患者均予噻托溴铵粉雾剂吸入治疗,观察组患者加用罗氟司特片口服。两组均连续治疗2个月。结果 观察组总有效率为93.33%,显著高于对照组的75.56%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/FVC均显著升高,6 min步行距离均显著延长,慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)问卷评分及肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素6、白三烯B₄、基质金属蛋白酶-2水平均显著降低,金属蛋白酶组织抑制因子-2水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组患者的改善幅度更显著($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率无显著差异(13.33%比11.11%, $P > 0.05$)。结论 罗氟司特联合噻托溴铵用于COPD稳定期,可有效改善患者的肺功能和临床症状,降低炎症因子和纤维化指标水平。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;稳定期;罗氟司特;噻托溴铵;肺功能;炎症因子

Clinical Study of Roflumilast Combined with Tiotropium Bromide for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease

XIAO Weibing¹, ZHANG Xiaoyan¹, YANG Yingying¹, SHEN Bin²

(1. The Third People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou, Hubei, China 434000; 2. The Third People's Hospital of Hubei, Wuhan, Hubei, China 430030)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of roflumilast combined with tiotropium bromide for the stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 90 patients with stable COPD admitted to the Third People's Hospital of Jingzhou from January to December 2022 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 45 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Tiotropium Bromide Powder for Inhalation, on this basis, the patients in the observation group were treated with Roflumilast Tablets orally. Both groups were treated continuously for two months. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.33%, which was

* 基金项目:湖北省自然科学基金[2017CFB308]。

第一作者:肖卫兵,男,大学本科,副主任医师,研究方向为呼吸介入、呼吸重症与感染的诊治,(电子信箱)2274449654@qq.com。

△通信作者:张小燕,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为呼吸重症的诊治,(电子信箱)1429028430@qq.com。

2020,36(6):754-759.

[11] 耿研,谢希,王昱,等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志,2022,61(1):1-8.
[12] 李兰亚,伍广,屠涛. 类风湿关节炎并发OP患者免疫球蛋白、淋巴细胞亚群、IL-27及IL-6水平的研究[J]. 国际免疫学杂志,2022,45(2):158-163.
[13] 苏萍,黄娟,曾明辉. 塞来昔布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 中国药业,2023,32(6):99-102.
[14] 姜敏,李晓明,任燕,等. 甲氨蝶呤联合免疫吸附治疗类风湿关节炎的疗效及对患者血清抗CCP抗体、抗MCV抗体和EOS水平的影响[J]. 海南医学,2022,33(7):833-836.
[15] 刘媛媛,李洪春. 血清LncRNA MEG3、miR-141表达在类风湿关节炎诊断评估中的价值及与IL-6、TNF- α 、RF、CRP的相关性[J]. 解放军医药杂志,2022,34(7):53-57.
[16] 姜一真,唐若余,潘娇娇,等. 泼尼松联合甲氨蝶呤或来氟米特治疗老年类风湿关节炎的疗效比较[J]. 中国老年学

杂志,2015,35(21):6199-6201.

[17] 张敏,谭震,马艳,等. 托珠单抗联合cDMARDs治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性评估[J]. 中华疾病控制杂志,2018,22(2):211-214.
[18] 万碧江,肖倩,许莹,等. 针刀松解术对类风湿关节炎肘关节僵硬患者关节液MMP-3、MMP-9、TIMP-1的影响[J]. 上海针灸杂志,2019,38(1):89-93.
[19] SPIGNA GD, ROSSI FW, MORMILE I, et al. Serum Metalloprotease 3 (MMP-3) biomarker of therapeutic efficacy during treatment of rheumatoid arthritis[J]. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2021, 35(3): 1041-1045.
[20] 耿玲玲,苗峰,周扬,等. 托珠单抗治疗难治性全身型幼年特发性关节炎16例中长期疗效及安全性观察[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(1):37-40.

(收稿日期:2023-03-09;修回日期:2023-09-23)

significantly higher than 75.56% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1) and FEV_1 / FVC in the two groups were significantly higher, the 6 - minute walk distance (6MWD) was significantly longer, the COPD Assessment Test (CAT) score, tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin - 6 (IL - 6), leukotriene B4 (LTB4) and matrix metalloproteinase - 2 (MMP - 2) levels were significantly lower, tissue inhibitor of metalloproteinase - 2 (TIMP - 2) level was significantly higher ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.33% vs. 11.11%, $P > 0.05$). **Conclusion** Roflumilas combined with tiotropium bromide for stable COPD can effectively improve the lung function and clinical symptoms of patients, decrease the levels of inflammatory factors and fibrosis indexes.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; stable stage; roflumilas; tiotropium bromide; lung function; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以气道气流受限为主要特征,常伴有咳嗽、气喘等症状,若不及时干预,还会造成肺部结构发生改变和肺功能降低,严重影响患者的生活质量^[1]。COPD由有毒颗粒或气体诱使气道和/或肺泡异常所致,气道慢性炎症参与了疾病进展^[2]。目前,COPD治疗以使用吸入性药物为主。噻托溴铵是治疗COPD的常用药物,为抗胆碱能支气管扩张剂,能通过气道平滑肌细胞相应受体结合,有效改善气流受限、呼吸困难等症状,但对肺功能的改善作用有限^[3-4]。罗氟司特是磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂,能通过减少PDE-4的表达,抑制环磷酸腺苷(cAMP)的降解,从而发挥抗炎作用^[5]。罗氟司特能改善COPD患者的肺功能,控制肺功能恶化进展^[6]。本研究中探讨了罗氟司特联合噻托溴铵用于COPD稳定期的临床疗效,以及对患者肺功能和炎性因子的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合COPD的诊断标准^[7];COPD全球倡议肺功能分级为Ⅱ级或Ⅲ级;年龄40~80岁;无肺功能检查禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号:20211103),患者家属签署知情同意书。

排除标准:有呼吸道疾病手术史;合并严重心、肝、肾功能不全;存在影响肺通气功能的其他因素(如活动性肺结核、支气管哮喘、尘肺病);COPD急性加重期;肺功能重度损伤;合并呼吸道感染;伴全身性感染疾病;合并严重精神障碍性疾病;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取荆州市第三人民医院2022年1月至12月收治的患者90例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予噻托溴铵粉雾剂[正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20060454,规格为每粒18 μg (以噻托溴铵计)]吸入治疗,每次1粒,每日1次;观察组患者加用罗氟司特片(临购药,瑞士Nycomed Pharma GmbH,进口药品注册证号H20130202,规格为每片500 μg)口服,每次1片,每日1次。患者均连续治疗2个月。

表1 两组患者一般资料比较($n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m^2)	肺功能分级 (Ⅱ级/Ⅲ级,例)
观察组	25/20	62.43 \pm 10.25	9.14 \pm 2.35	23.68 \pm 2.45	34/11
对照组	27/18	61.89 \pm 11.37	8.84 \pm 2.17	23.44 \pm 2.37	32/13
χ^2/t 值	0.182	0.237	0.629	0.472	0.227
P 值	0.670	0.814	0.531	0.638	0.634

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肺功能指标。分别于治疗前后采用肺功能仪检测患者用力肺活量(FVC)和第1秒用力呼气容积(FEV_1),并计算 FEV_1 / FVC 。2)症状评分和运动耐力。分别于治疗前后采用慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)问卷^[7]对患者症状进行评分,包括咳嗽、胸闷、睡眠等8个项目,满分为40分,评分越高表明症状越严重;分别于治疗前后进行6 min步行试验,记录患者6 min步行距离(6MWD)。3)炎性因子及纤维化指标。分别于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血各8 mL,4 $^{\circ}\text{C}$ 下3 000 r/min(离心半径13.5 cm)离心10 min,分离血清。采用酶联免疫吸附法测定血清炎性因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白三烯B4(LTB4)]及纤维化指标[金属蛋白酶组织抑制因子2(TIMP-2)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)]水平。

疗效判定^[8]:显效,肺部湿罗音消失,呼吸困难、咳嗽、痰黏等临床症状改善;有效,肺部湿罗音改善(但仍存在),上述临床症状明显好转;无效,肺部湿罗音及上述临床症状均未改善。总有效=显效+有效。

安全性:观察患者治疗期间胃肠道反应、皮疹、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 45]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 45]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	23(51.11)	19(42.22)	3(6.67)	42(93.33)
对照组	16(35.56)	18(40.00)	11(24.44)	34(75.56)
χ^2 值				5.414
P值				0.020

表3 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$, n = 45)

Tab. 3 Comparison of lung function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 45)

组别	FEV ₁ (L)		FVC(L)		FEV ₁ /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.34 ± 0.21	1.85 ± 0.35 [*]	2.12 ± 0.25	2.91 ± 0.24 [*]	56.74 ± 6.58	66.48 ± 7.54 [*]
对照组	1.36 ± 0.19	1.62 ± 0.29 [*]	2.15 ± 0.31	2.63 ± 0.19 [*]	57.12 ± 7.23	62.73 ± 6.58 [*]
t值	0.474	3.394	0.505	6.136	0.261	2.514
P值	0.637	0.001	0.615	<0.001	0.795	0.014

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *P < 0.05 (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者CAT评分和6MWD比较($\bar{X} \pm s$, n = 45)

Tab. 4 Comparison of CAT score and 6MWD between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 45)

组别	CAT评分(分)		6MWD(m)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.48 ± 3.78	8.56 ± 2.31 [*]	230.47 ± 16.21	384.51 ± 20.45 [*]
对照组	16.15 ± 4.02	10.48 ± 2.74 [*]	226.14 ± 12.56	330.47 ± 18.41 [*]
t值	0.401	3.594	1.416	13.175
P值	0.689	0.001	0.160	<0.001

表5 两组患者血清炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, pg/mL, n = 45)

Tab. 5 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, pg/mL, n = 45)

组别	TNF- α		IL-6		LTB4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54.25 ± 12.36	33.14 ± 8.45 [*]	78.45 ± 12.36	25.69 ± 7.41 [*]	44.25 ± 8.24	26.23 ± 5.87 [*]
对照组	52.78 ± 11.46	41.56 ± 9.41 [*]	76.67 ± 11.42	38.41 ± 9.23 [*]	43.76 ± 7.95	32.46 ± 6.71 [*]
t值	0.585	4.466	0.710	7.209	0.287	4.688
P值	0.560	<0.001	0.480	<0.001	0.775	<0.001

表6 两组患者血清纤维化指标比较($\bar{X} \pm s$, n = 45)

Tab. 6 Comparison of serum fibrosis indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 45)

组别	MMP-2(ng/mL)		TIMP-2(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	85.41 ± 8.46	40.36 ± 5.23 [*]	3.25 ± 0.61	6.34 ± 1.31 [*]
对照组	83.65 ± 9.14	56.47 ± 6.14 [*]	3.14 ± 0.58	4.85 ± 1.24 [*]
t值	0.948	13.399	0.877	5.541
P值	0.346	<0.001	0.383	<0.001

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 45]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), n = 45]

组别	胃肠道反应	皮疹	头痛	合计
观察组	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	6(13.33)
对照组	3(6.67)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)
χ^2 值				0.104
P值				0.748

3 讨论

COPD病程长,治疗困难,可由于感染等因素诱发疾病急性加重,严重时可能危及患者生命,稳定期是该病治疗的关键时期^[9]。气道黏液高分泌是稳定期COPD的重要病理特征,与慢性炎症密切相关^[10]。在炎症反应、氧化应激等诸多因素刺激下,患者气道黏液大量分泌,进而引起咳嗽、咳痰等症状,尤其在气温骤变、感染刺激时表现更严重。气道黏液高分泌是导致COPD患者气道阻塞的关键因素,且与肺功能下降及不良预后密切相关^[11]。对症予以祛痰治疗有助于缓解患者气道狭窄,改善呼吸困难,并控制肺功能恶化进程^[12]。噻托溴铵是治疗COPD的常用药物,作为一种长效支气管舒张剂,能有效改善黏液动力学,促进痰液的清除^[13],但对患者肺功能的改善有限^[14]。

罗氟司特是一种PDE-4抑制剂,能通过减少PDE-4表达,抑制cAMP降解,促使cAMP表达上调,进而抑制单核细胞、肥大细胞等炎性介质和炎性因子释放^[15];还可通过减少嗜酸性粒细胞趋化因子、TNF- α 释放,抑制中性粒细胞的趋化反应,从而改善呼吸道阻塞症状^[16]。研究发现,罗氟司特能抑制模型大鼠气道平滑肌的收缩,对呼吸道疾病所致的肺损伤有保护作用^[17]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组总有效率提高,患者治疗后的FEV₁, FVC, FEV₁/FVC更高,6MWD更长, CAT评分更低。提示联合用药用于COPD稳定期可更好地改善患者的肺功能,缓解呼吸困难症状,增强运动耐力,提高临床疗效。研究显示,罗氟司特联合吸入性药物治疗COPD可提高治疗效果,改善患者的临床症状和肺功能^[18],与本研究结果一致。

在COPD病程中,多种炎性因子参与了气道慢性炎症反应过程,可引起气道黏液高分泌,诱发支气管及肺组织结构异常改变,造成气道阻塞,引起肺实质破坏,从而促进病情进展^[19]。TNF- α 是COPD炎症反应中重要的炎性因子,其表达升高可促进肺部炎症损伤^[20]。IL-6能刺激B淋巴细胞增殖分化,引起肺血管细胞损伤,加重COPD病情^[21]。LTB4是中性粒细胞趋化因子,能引起中性粒细胞活化,促使炎性病灶局部聚集,导致局部炎症反应扩大,其高表达能反映COPD患者肺损伤的严重程度^[22]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清

TNF- α , IL-6, LTB₄水平均显著低于对照组,提示联合用药能进一步减轻COPD稳定期患者的慢性炎症反应,有助于减少气道黏液生成,减轻肺实质炎性损伤,改善气道阻塞。

MMP-2是基质金属蛋白酶家族的重要成员,在气道细胞外基质代谢中发挥重要作用。MMP-2表达升高可促进IL-6等炎症因子在细支气管壁的浸润,引起细胞外基质降解和表达失衡,造成基质沉积,进而导致气道重塑^[23]。TIMP-2是调控MMP-2代谢的重要因子,可抑制MMP-2的活性,引起弹性蛋白堆积^[24]。有研究表明,MMP-2和TIMP-2的动态平衡与基质的降解和合成紧密相关,是COPD稳定期病情进展的重要因素,二者表达平衡时能预防纤维化,减轻气道重塑,进而控制病情^[25]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清MMP-2水平较对照组显著降低,TIMP-2水平较对照组显著升高,表明联合用药更能进一步下调COPD稳定期患者的血清纤维化指标,改善气道重塑。且观察组不良反应发生率与对照组比较未显著升高。不足之处,本研究作为单中心研究,样本量较小,结论的权威性受限,故需大样本量研究以进一步验证。

综上所述,罗氟司特联合噻托溴铵用于COPD稳定期,可有效改善患者的肺功能和临床症状,降低炎症因子和纤维化指标水平。

参考文献

- [1] LINDVIG KP, BRØCHNER AC, LASSEN AT, et al. Prehospital prognosis is difficult in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2017, 25 (1): 106.
- [2] 郑 焱, 胡雪峰. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41 (2): 304 - 311.
- [3] 张传涛, 黄青松, 高培阳, 等. 生金理肺方联合噻托溴铵喷雾吸入治疗脾肺气虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期临床疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36 (3): 1757 - 1760.
- [4] 史东明, 赵德军, 王 霞, 等. 噻托溴铵吸入剂联合沙美特罗替卡松吸入剂对慢性阻塞性肺疾病患者炎症因子水平的影响[J]. *中国临床药学杂志*, 2020, 29 (6): 410 - 414.
- [5] PIRES N, PINTO P, MARÇAL N, et al. Pharmacological treatment of COPD - New evidence [J]. *Pulmonology*, 2019, 25 (2): 90 - 96.
- [6] SHEN LF, LV XD, CHEN WY, et al. Effect of roflumilast on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187 (3): 731 - 738.
- [7] JONES PW, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34 (3): 648 - 654.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (3): 177 - 205.
- [9] 李海玲, 李 凡. GOLD 2017 更新要点解读及其对中国慢性阻塞性肺疾病分级诊疗的启示[J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (18): 2171 - 2175.
- [10] 李 华, 李 洁, 丁 琦, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌表观遗传学机制[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42 (8): 607 - 612.
- [11] 付潇潇, 韩校鹏, 刘剑波. 气道黏液高分泌对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后及炎症因子的影响[J]. *中国临床研究*, 2019, 4 (3): 321 - 323.
- [12] 邝向东, 蔡林再, 许振浪, 等. 羧甲司坦联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. *中国药业*, 2022, 31 (3): 104 - 107.
- [13] 赵瑞婧, 王丽娜, 李娜苗, 等. 噻托溴铵吸入剂联合N-乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病疗效的Meta分析[J]. *安徽医药*, 2021, 25 (3): 425 - 430.
- [14] 姜秀春, 王德军, 尹照萍. 疏风解毒胶囊联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作临床观察[J]. *中国中医急症*, 2022, 31 (6): 1045 - 1048.
- [15] KAWAMATAWONG T. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (4): 1144 - 1154.
- [16] 刘志群, 王国茗, 于 贺. 罗氟司特治疗慢性非阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[J]. *西南国防医药*, 2019, 29 (2): 155 - 158.
- [17] 郑绪阳, 宋顺德, 洪燕云, 等. 罗氟司特和齐留通对哮喘大鼠气道平滑肌收缩功能的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36 (3): 269 - 273.
- [18] 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.
- [19] BRIGHTLING C, GREENING N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54 (2): 1900651.
- [20] VITENBERGA Z, PILMANE M, BABJONISEVA A. The evaluation of inflammatory, anti-inflammatory and regulatory factors contributing to the pathogenesis of COPD in airways [J]. *Pathology, Research and Practice*, 2018, 215 (1): 97 - 105.
- [21] KEIR HR, CHALMERS JD. IL-6 trans-signalling: how *Haemophilus* surfs the NET to amplify inflammation in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58 (4): 2102143.
- [22] 李 霞, 荣庆娜, 江丽娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者IL-8, LTB₄, PGE₂水平及与肺功能受损严重程度的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30 (18): 18 - 21.
- [23] 凌 婵, 蒋 之, 裴 异. miR-29 b / MMP2 轴参与慢性阻塞性肺疾病的作用机制研究[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26 (9): 1332 - 1338.
- [24] 余维巍, 黄晓燕, 张 艳, 等. 黄芪多糖对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织内基质金属蛋白酶-9, 金属基质蛋白酶抑制剂-1表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2012, 9 (2): 25 - 27.
- [25] 卢 鹏, 张 雷, 孙 艳, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者痰液PPAR γ , MMP-2和TIMP-2水平变化及其与肺功能的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60 (7): 83 - 85.

(收稿日期: 2023-06-01; 修回日期: 2023-09-29)