

不同气候条件下慢性阻塞性肺疾病的病原学和免疫学研究 *

徐德华¹ 夏家惠² 李娟³ 王丽¹ 杨群芳¹

(1 惠州市中医院 广东 惠州 516001 2 惠州市中心人民医院 广东 惠州 516001 ;

3 惠州市疾控中心 广东 惠州 516001)

摘要 目的 :探讨 COPD 患者不同气候条件下(雷暴、阴雨、台风)的病原学和免疫功能。 方法 :细菌鉴定采用 VITEK 全自动微生物鉴定系统 ,K-B 纸片扩散法测定药敏。 T 淋巴细胞亚群测定采用单克隆抗体免疫组化荧光染色法。血清免疫球蛋白 (IgG, IgA, IgM)用琼脂单向扩散法。结果 :台风、雷暴、阴雨、天气气候条件 60 例患者痰培养阳性率分别为 45%、40%、30% ,占革兰阴性菌前 2 位分别为肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌和肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希杆菌及流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌。革兰阳性菌中分别以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌为主及肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌为主和金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌为主。铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌对常用抗生素具有较高的耐药性。台风、雷暴、阴雨气候条件下 3 组 AECOPD 患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM 均明显低于健康对照组(P<0.05),CD8⁺ 高于健康对照组(P<0.05),而发作期和缓解期无显著差异(P>0.05)。三种气候条件下相互之间比较的细胞和体液免疫指标比较无显著差别(P>0.05)。结论 :雷暴、阴雨、台风条件下 AECOPD 的患者存在病原学分布差异 ,对常用抗生素具有较高的耐药性 ,细胞和体液免疫功能进一步下降。但三者相互之间的免疫功能比较无明显差异。

关键词 :雷暴 ;阴雨 ;台风 ;慢性阻塞性肺疾病 ;病原学 ;免疫

中图分类号 R563 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2011)20-3845-04

Etiology and Immunology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease under Different Climatic Conditions*

XU De-hua¹, XIA Jia-hui², LI Juan³, WANG Li¹, YANG Qun-fang¹

(1 HuiZhou Hospital of Traditional, HuiZhou 516001,China 2 HuiZhou Municipal Central Hospital, HuiZhou Guangdong 516001,

China 3 HuiZhou Centers for Disease Control and Prevention, HuiZhou Guangdong 516001,China)

ABSTRACT Objective: To explore the etiology and immune function of COPD patients under different climatic conditions (thunderstorms, rainy, typhoons). **Methods:** Bacteria were identified by VITEK automated microbial identification system. The drug sensitivity was examined by Kribry-Bauer (K-B)paper. The T lymphocyte subgroup determination used the monoclonal antibody immunity group fluorescence dyeing. Agar unidirectional diffusion process was applied to detect the seroimmunity globulin (IgG, IgA, IgM). **Results:** The positive rates of sputum culture were 45%, 40%, 30%, respectively in Typhoons, thunderstorms, and rainy conditions. The first two Gram-negative bacteria were Klebsiella pneumonia and Haemophilus influenza under Typhoons condition; Klebsiella pneumonia and Escherichia coli under thunderstorms; and Haemophilus influenza and Pseudomonas aeruginosa. Gram-positive bacteria were primarily Streptococcus pneumonia and Staphylococcus aureus in Typhoons, and Streptococcus pneumonia and Staphylococcus aureus in thunderstorms; and Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis in rain. Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenza had high resistance to commonly used antibiotics. Under the three weather conditions, among , the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ , IgG, IgA, and IgM were obviously lower in the three groups of AECOPD patients than in control group (P<0.05); but that of CD8⁺ was higher than control group (P<0.05); however, compared with episode and remission, there was no significant difference between the groups (P>0.05). The cells and humoral immune index comparison between three kinds of climate conditions showed no statistically significant difference (P>0.05). **Conclusion:** Under the three kinds of climatic conditions (thunderstorms, rainy, typhoons), AECOPD patients have difference in etiology distribution, high resistance to commonly used antibiotics, and decline of the cellular and humoral immunity function. However, there was no statistically significant difference in cells and humoral immune index between them.

Key word: Thunderstorms; Rainy; Typhoons; Chronic obstructive pulmonary disease; Immune

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

Article ID:1673-6273(2011)20-3845-04

前言

2008 年初中国南方数省遭遇了五十年一遇的冰冻雨雪极

* 基金项目 :惠州市科技局立项课题(2009Y055)

作者简介 徐德华 ,主治医师 ,医学硕士 ,手机 :13480560265

(收稿日期 2011-05-10 接受日期 2011-06-04)

端气候。所谓极端气候事件就是指某一地点从统计分布观点看处在极值处(发生概率很小,通常小于3%)的气候事件,特别是指严重的或非季节性天气。极端气候事件包括台风、暴雨、暴雪、寒潮、冰冻、霜冻、低温、大雾、龙卷风、大风、沙尘暴、高温、干旱、雷电、冰雹等天气气候事件。研究不同气候条件下(雷暴、阴雨、台风)常见呼吸系统疾病 COPD 急性加重期的呼吸道感染病原学的构成及耐药的差异、免疫功能状态,以及对与对照组的变化进行对照研究,为疾病预防及治疗提供理论依据,也为将来可能出现的极端气候下 COPD 的防治及免疫治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据天气预报及气象条件(台风、雷暴、阴雨)各选择入组病例 COPD 患者 60 例,均为住院病人, COPD 的诊断符合中华医学会制订的诊治规范^[1]。男 35 例,女 25 例,年龄 35~77 岁,平均年龄 57 岁。所有病例检测前均未用激素和免疫调节剂。对照组 60 例来自健康体检者,男 40 例,女 20 例,年龄 34~78 岁,平均年龄 56 岁。肝肾功能正常,心电图正常,既往无慢性病史。急性发作期(AECOPD)根据 Anthonise 等提出的症状进行分型,以气促加重、痰量增加、痰变脓性 3 个症状的出现情况来判断。如果 3 个症状全部出现为 1 型;仅有 2 个症状为 2 型;如仅有 1 个症状,伴有以下 5 项之一,可诊断(1)过去 5d 有上呼吸道感染;(2)无其他明确原因的发热;(3)喘息增加;(4)咳嗽增加;(5)呼吸频率或心率比基线值增加 >20%^[2]。

1.2 方法

采样方法:患者晨起漱口后用力深咳,取第二口痰留在无菌器皿 1 小时内送检 " 连续 3 天检测, 两次以上培养出相同菌确定为病原菌,细菌鉴定采用 VITEK 全自动微生物鉴定系统,按

仪器说明书操作。药敏测定采用国际标准用 K-B 纸片扩散法测定,按美国临床实验室标准化委员会(CLSI/NCCLS)标准判定。T 淋巴细胞亚群测定采用单克隆抗体免疫组化荧光染色法。血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)用琼脂单扩扩散法,由北京生物制品厂提供试剂。各数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数用 t 检验。

2 结果

2.1 病原学分布(见表 1)

60 例 AECOPD 患者中台风天气气候条件下培养出致病菌 27 株,阳性率 45%,培养结果中肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌占革兰阴性菌前 2 位,革兰阳性性菌中以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌为主。雷暴天气气候条件下培养出致病菌 24 株,阳性率 40%,肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希杆菌占革兰阴性菌前 2 位,革兰阳性性菌中以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌为主。阴雨天气气候条件下培养出致病菌 27 株,阳性率 30%,培养结果流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌占革兰阴性菌前 2 位,革兰阳性性菌中金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌为主。

2.2 培养菌对抗菌药物的敏感性耐药率

其中以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌对常用抗生素具有较高的耐药性。万古霉素对绝大多数革兰阳性球菌有较好的敏感性。肺炎链球菌对青霉素 G、头孢拉定的敏感性较低,而对其他大多数抗生素均较敏感。

2.3 细胞和体液免疫功能(见表 2,3)

台风、雷暴、阴雨气候条件下 3 组 AECOPD 患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM 均明显低于健康对照组(P<0.05),CD8⁺ 高于健康对照组(P<0.05),而发作期和缓解期无显著差异(P>0.05)。而台风、雷暴、阴雨气候条件下相互之间比较的细胞和体液免疫指标比较无显著差别(P>0.05)。

表 1 不同气候条件下 COPD 患者痰培养结果

Table 1 Sputum culture results of different climates patients with COPD			
	台风 Typhoons	雷暴 Thunderstorms	阴雨 Rainy
细菌名称 Bacteria name			
G ⁻ 菌 G ⁻ bacteria			
铜绿假单胞菌 Pseudomonas aeruginosa	2	1	2
肺炎克雷伯菌 Klebsiella pneumoniae	5	4	1
乙酸钙不动杆菌 Acinetobacter calcium acetate	2	1	1
阴沟肠杆菌 Sewers enterbacteriaceae	2	1	1
大肠埃希杆菌 Escherichia coli	1	3	0
其它假单胞菌 Other pseudomonas	2	0	1
流感嗜血杆菌 Haemophilus influenzae	5	3	3
嗜麦芽寡养单胞菌 Stenotrophomonas oligotrophic Aeromonas	0	0	1
G ⁺ 菌 G ⁺ bacteria			
肺炎链球菌 Streptococcus pneumoniae	2	4	2
金黄色葡萄球菌 Staphylococcus aureus	2	3	3
表皮葡萄球菌 Staphylococcus epidermidis	1	2	3
其它球菌 Other Coccus	2	2	2
真菌 Fungi	1	0	1

表 2 不同气候条件下 COPD 患者 T 淋巴细胞亚群测定结果($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Tlymphocyte subgroup determination result of COPD under different climatic conditions ($\bar{x} \pm s$)

组别 n=60	Category n=60	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
正常健康对照组	Normal healthy control group	64.7± 5.3	43.5± 4.5	23.8± 2.7	1.9± 0.3
台风天气 / 发作期	Typhoon weather/Attack	52.7± 3.2①	36.6± 2.3①	26.5± 1.0①	1.4± 0.1①
台风天气 / 缓解期	Typhoon weather/ remission	56.8± 3.7②	39.6± 3.7 ②	25.5± 1.2②	1.5± 0.2②
阴雨天气 / 发作期	Rainy weather/Attack	52.3± 2.4③	37.15± 2.0③	26.7± 1.1③	1.4± 0.3③
阴雨天气 / 缓解期	Rainy weather/ remission	57.1± 3.2④	38.8± 3.9 ③	24.8± 1.1③	1.5± 0.4③
雷暴天气 / 发作期	Thunderstorms weatherr/Attack	53.1± 2.7⑤	36.9± 2.6⑤	27.0± 1.0⑤	1.4± 0.2⑤
雷暴天气 / 缓解期	Thunderstorms weatherr/remissio	57.5± 3.4⑥	38.6± 3.9 ⑥	24.9± 1.3⑥	1.5± 0.3⑥

注: ①③⑤与对照组比较 P<0.05, ②④⑥与发作期比较 P>0.05
note: ①③⑤Compared with the control group (P<0.05), ②④⑥compared with the attack (P>0.05)

表 3 不同气候条件下 COPD 患者免疫球蛋白测定结果($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Immunoglobulin determination result of COPD under different climatic conditions($\bar{x} \pm s$)

组别 n=60	Category n=60	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
正常健康对照组	Normal healthy control group	11.3± 2.2	2.6± 0.8	1.9± 1.3
台风天气 / 发作期	Typhoon weather/Attack	8.9± 2.4①	1.4± 0.7①	1.3± 0.6①
台风天气 / 缓解期	Typhoon weather/ remission	10.2± 2.3②	1.8± 0.7②	1.1± 0.4②
阴雨天气 / 发作期	Rainy weather/Attack	9.0± 2.1③	1.4± 0.9 ③	1.3± 0.2③
阴雨天气 / 缓解期	Rainy weather/ remission	10.4± 2.5④	1.6± 0.6④	1.4± 0.5④
雷暴天气 / 发作期	Thunderstorms weatherr/Attack	8.7± 1.7⑤	1.5± 0.4 ⑤	1.2± 0.7⑤
雷暴天气 / 缓解期	Thunderstorms weatherr/remission	9.9± 2.1⑥	1.6± 0.8⑥	1.5± 0.2⑥

注:①③⑤与对照组比较 P<0.05, ②④⑥与发作期比较 P>0.05
note: :①③⑤Compared with the control group (P<0.05), ②④⑥compared with the attack (P>0.05)

3 讨论

许多研究认为 50% ~70% 左右的 AECOPD 病例可归因于细菌感染^[3],了解 AECOPD 常见病原菌的种类和选择合理的抗生素已经成为指导临床工作的重要内容。

从统计结果可以看出,台风、雷暴、阴雨气候条件下 AE-COPD 的患者致病菌是不同的,说明气候条件对致病菌的分布有一定影响。培养结果以革兰阴性杆菌为主,其中铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、不动杆菌等为主,革兰阳性菌中以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等为主,研究结果与国内有些学者相似^[4]。根据本次药敏 AECOPD 呼吸道致病菌耐药状况堪忧。其中以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌对常用抗生素具有较高的耐药性。万古霉素对绝大多数革兰阳性球菌有较好的敏感性。肺炎链球菌对青霉素 G、头孢拉定的敏感性较低,根据药敏经验性选用头孢他定、喹诺酮类、β-内酰胺类酶抑制剂及氨基糖苷类抗生素可较好的覆盖革兰阴性杆菌属的致病菌。

台风、雷暴、阴雨气候条件下 COPD 患者的细胞免疫和体液免疫有不同程度的改变。T 淋巴细胞不仅细胞免疫的效应细胞,而且还是重要免疫调节细胞,其中辅助性 T 淋巴细 CD4 和抑制性 T 淋巴细胞 CD8 对机的细胞免疫和体液免疫发挥重要调节用。机体维持正常的免疫功能状态,有于各 T 细胞亚群维持一定的比例,尤 CD4CD8 比值相对稳定。Syrijala^[5]究表明,CD4CD8 比值降低是疾病免疫功能下降的重要标志,下降程度与

疾严重程度和预后不良密切相关。CD3 下降,表明外周血中成熟 T 细胞总数下降,它是由于 CD4 细胞下降所致。CD4 细胞减少,产生淋巴因子,协助 B 细胞产生抗体和辅助其它淋巴细胞的功能减弱,提示机体免疫功能低下。CD4⁺与 CD8⁺T 细胞的数量和适当的比例是免疫调节的关键,CD4⁺与 CD8⁺T 细胞彼此相互调节是免疫系统的核心^[6]。COPD 的发病过程中,T 淋巴细胞在气道炎症过程及气道阻塞中发挥重要作用。COPD 患者既存在免疫功能的降低,又存在 T 细胞亚群相互制约的平衡失调,机体免疫功能紊乱,易发生肺部感染,致 AECOPD 反复发作^[7-8]。感染与免疫互为因果,感染后机体的免疫功能减弱,加重 T 细胞受损^[9]。微生物感染激活炎性细胞,趋化炎性细胞到气道,产生炎性介质,如蛋白酶、TNF、IL-8 活性氧等,破坏肺部结构,暴露自身抗原,启动自身免疫损伤^[10]。

COPD 患者 CD8⁺T 淋巴细胞免疫反应增强,CD8⁺在 COPD 患者气道炎症和重构,肺气肿的形成及由此导致的气流受限,肺血管炎症和重构中均起非常重要的作用^[11-13]。

免疫球蛋白由血浆蛋白形成,免疫球蛋白的定量测定可以提供有关体液免疫状态的重要信息。其中与抗菌免疫密切相关的抗体主要有 IgM、IgG、IgA。在感染早期形成的是 IgM 类抗体,接着是 IgG 以及 IgA 抗体。IgA 是呼吸道黏膜的主要防御机制。COPD 患者血清和痰中 IgG 水平均降低,故易发生感染^[14]。分泌型 IgA(SIgA)是呼吸道外分泌的主要免疫球蛋白,在粘膜局部抗感染免疫中起重要作用。SIgA 在呼吸道局部产生过

程中必需在 T 细胞参与下才能与上皮细胞产生的分泌片结合成完整的 SIgA,故细胞免疫与呼吸道体液免疫密切相关。本研究可见,在台风、雷暴、阴雨气候条件下 COPD 患者在急性发作期,外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD4CD8、IgM、IgG、IgA 均下降,而 CD8 升高,与正常对照组相比有显著性差异 ($P<0.05$) 表明 COPD 患者细胞免疫和体液免疫功能均有低下。免疫功能减退使 COPD 患者反复出现呼吸道感染使病情进展,最终导致肺心病的发生。而台风、雷暴、阴雨气候条件下相互之间比较的细胞和体液免疫指标比较无显著差别 ($P>0.05$)。说明这三种气候条件下的免疫功能并无显著差别。检测 T 淋巴细胞亚群、细胞因子,能对病情监测、疗效观察和预后判断有重要的价值^[15]。

以细菌溶解产物为代表的免疫调节剂是刺激机体产生特异和非特异性免疫的强有力的刺激剂,纠正 T 抑制 / 辅助细胞的失衡、提高 T 细胞因子干扰素的生成释放、上调 IgA、IgG、IgM 水平,增强了呼吸道局部对抗细菌等病原微生物感染的能力。慢性阻塞性肺病全球防治倡议 (Global Initiative Disease, GOLD) 推荐使用免疫调节剂预防 COPD 急性加重^[16]。有关细菌溶解产物的第一个随机安慰剂对照临床试验发表于 1990 年,该研究结果显示免疫调节剂能够显著降低感染事件以及抗生素的使用^[17]。Orcel 等于 1994 年发表了免疫调节剂 OM-85 对老年慢性支气管炎患者急性加重的疗效,结果显示总的呼吸道感染事件降低了 28%,抗生素使用显著降低了 28%,显著减少合并用药如粘液溶解药、皮质类固醇^[18]。Collet 研究提示了免疫调节剂对 COPD 的有益作用,能够降低因严重呼吸系统事件所致的住院^[19]。因此在综合治疗 COPD 患者同时,应积极改善 COPD 患者的免疫功能,有利于缓解疾病进展和改善预后。

参考文献 (References)

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):308-17
Chronic obstructive pulmonary disease groups of breathing epidemiology branch of Chinese medical association. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines (vised edition 2007)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2007, 30(1): 308-17
- [2] Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, et al. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(7):595-599
- [3] Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. Chest, 2000, 117 (5 suppl2):380s-385s
- [4] 周庆涛, 姚婉贞, 陈亚红, 等. 慢性呼吸道疾病并发社区获得性下呼吸道感染住院患者的病原菌调查 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(2):28-78
Zhou Qing Tao, Yao Wan Zhen, Chen Ya Gong, et al. The pathogen Investigation of hospitalized patients with chronic respiratory disease concurrent community-acquired lower respiratory infections[J]. China breathing and critical care magazine, 2007, 6(2):28-78
- [5] Syrjala H, Svrcekl H, Ikonen J, Low CD4/CD8 T Lymphocyte ratio in acute myocardial infarction[J]. Clin Exp Immunol, 1991, 83:326
- [6] 马霞, 刘卓拉, 刘双. 慢性肺源性心脏病患者细胞免疫功能的测定[J]. 临床医药实践杂志, 2008, 17(6):427-429
Ma Xia, Liu Zhuo la, Liu Shuang. Determination of cellular immune function with patients of chronic cor pulmonale [J]. Journal of clinical

medical practice, 2008, 17(6):427-429

- [7] 陈瑾, 王浩彦, 刘羽翔, 等. 老年慢性阻塞性肺病患者急性加重期 T 细胞免疫状况与免疫干预 [J]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(6): 434-437
Chen Jin, Wang Hao Yan, Liu Yu Xiang, et al. T cellular immune status and immune intervention in elderly patients with acute exacerbations period of chronic obstructive pulmonary disease[J]. The journal of geriatric medicine, 2006, 25 (6): 434-437
- [8] Cosio MG, Majo J, Cosio MG. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells[J]. Chest, 2002, 122(Suppl): 160 S2-65S
- [9] 董文琴, 赖国祥. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期免疫紊乱状况[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(2): 223-225
Tong Wen Qin, Lai Guo Xiang. Chronic obstructive pulmonary disease immune disorders in acute exacerbations period [J]. Journal of modern integration of traditional and western medicine, 2009, 18(2): 223-225
- [10] Snider GL. Understanding inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (8): 1045-1046
- [11] 郭韶梅, 王爱平. CD8+T 细胞在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(3):188-190
Guo Shao Mei, Wang Ai Ping. The role in pathogenesis of CD8 + T cells in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of international Respiratory disease, 2007, 27 (3): 188-190
- [12] 黄春平, 施焕中. T 细胞与慢性阻塞性肺疾病 [J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(2):137-139
Huang Chun Ping, Shi Huan Zhong. T cells and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of international Respiratory disease, 2007, 27 (2): 137-139
- [13] 杨晶, 邵杰敏, 张爱丽, 等. 炎症因子与慢性阻塞性肺疾病[J]. 临床荟萃, 2007, 22(12):911-912
Yang Jing, Shao Jie Min, Zhang Ai Li, etc. Inflammatory factor and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clinical assemble, 2007, 22 (12):911-912
- [14] 崔祥, 王鸣歧, 萨腾三. 实用肺脏病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社出版 1991, 59
Cui Xiang, Wang Ming Qi, Sa Teng San. Practical pneumopathy study[M]. Shanghai science and technology publishing, 1991, 59
- [15] Rubin LA, Nelson DL. The soluble Interleukin-2 receptor: biology function and clinical application [J]. Ann Intern Med, 1990, 7(113):619
- [16] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary disease (GOLD) workshop summary. Updated 2009
- [17] Debbas N, Derenne JP. Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly[J]. Lung, 1990, 168(Suppl):737-740
- [18] Orcel B, Delclaux B, Baud M, et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis[J]. Eur Respir J, 1994, 7:446-452
- [19] Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156:1719-1724