

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.033

肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血气分析指标和 MMP-9/TIMP-1 失衡的影响*

崔宏福 邵春[△] 王谦 张杰 叶详东
(皖南医学院附属铜陵市人民医院急诊内科 安徽 铜陵 244000)

摘要 目的:探讨肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血气分析指标和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)/金属蛋白酶抑制物-1(TIM P-1)失衡的影响。**方法:**选取皖南医学院附属铜陵市人民医院2019年4月~2022年7月期间收治的AECOPD患者81例。按照随机数字表法,将患者分为对照组(40例,接受布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗)和研究组(41例,接受肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗)。对比两组临床症状改善情况、肺功能指标、MMP-9/TIMP-1相关指标、血气分析指标,观察两组不良反应发生率。**结果:**研究组的临床症状缓解时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗14d后,两组第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、 FEV_1/FVC 升高,且研究组较对照组更高($P<0.05$)。治疗14d后,两组血氧饱和度(SpO_2)、血氧分压(PO_2)升高,血二氧化碳分压(PCO_2)下降,且研究组变化较对照组幅度更大($P<0.05$)。治疗14d后,两组血清MMP-9、TIMP-1水平及MMP-9/TIMP-1均下降,且研究组较对照组更低($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合肺力咳胶囊治疗对AECOPD患者,有助于临床症状的缓解,改善肺功能和血气分析指标,调节MMP-9/TIMP-1失衡。

关键词:肺力咳胶囊;布地奈德福莫特罗粉吸入剂;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;血气分析指标;基质金属蛋白酶-9;金属蛋白酶抑制物-1

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)18-3568-04

Effect of Feilike Capsule Combined with Budesonide and Formoterol Powder Inhalation on Blood Gas Analysis Indexes and MMP-9/TIMP-1 Imbalance in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

CUI Hong-fu, TAI Chun[△], WANG Qian, ZHANG Jie, YE Xiang-dong

(Department of Emergency Medicine, Tongling People's Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Tongling, Anhui, 244000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of Feilike capsule combined with budesonide and formoterol powder inhalation on blood gas analysis indexes and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) imbalance in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** 81 patients with AECOPD who were admitted to Tongling People's Hospital affiliated with Wannan Medical College from April 2019 to July 2022 were selected. According to the method of random number table, the patients were divided into control group (40 cases, treated with budesonide and formoterol powder inhalation) and study group (41 cases, treated with Feilike capsule combined with budesonide and formoterol powder inhalation). The Clinical symptom improvement, lung function indicators, MMP-9/TIMP-1 related indicators, blood gas analysis indicators were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions between the two groups were observed. **Results:** The clinical symptom relief time of the study group was shorter than that of the control group ($P<0.05$). 14 d after treatment, the forced expiratory volume in the first second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC increased in the two groups, and the study group was higher than those in the control group ($P<0.05$). 14 d after treatment, the oxygen saturation (SpO_2), partial pressure of oxygen (PO_2) increased and partial pressure of carbon dioxide (PCO_2) decreased in the two groups, and the study group showed greater changes than those in the control group ($P<0.05$). 14 d after treatment, the levels of serum MMP-9, TIMP-1, and MMP-9/TIMP-1 decreased in the two groups, and the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Budesonide and formoterol powder inhalation combined with Feilike capsule in the treatment of patients with AECOPD can help alleviate clinical symptoms, improve lung function and blood gas analysis indexes, adjust MMP-9/TIMP-1 imbalance.

* 基金项目:安徽省第六批卫生健康适宜技术推广项目(SYJS202130)

作者简介:崔宏福(1980-),男,硕士,主治医师,研究方向:呼吸与急诊,E-mail: cuihfu12@163.com

[△] 通讯作者:邵春(1978-),女,硕士,主任医师,研究方向:急诊与重症,E-mail: 286460150@qq.com

(收稿日期:2023-03-03 接受日期:2023-03-26)

Key words: Feilike capsule; Budesonide and fomotrol powder inhalation; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Blood gas analysis indexes; Matrix metalloproteinase-9; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

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

Article ID: 1673-6273(2023)18-3568-04

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种破坏性的肺部疾病,临床以持续性气流受限为主要特征^[1]。COPD急性加重期(AE-COPD)是COPD发展的急性发病过程,是指咳嗽、气喘、气促等呼吸系统症状急剧恶化,严重者可引起死亡^[2]。有报道显示基质金属蛋白酶-9(MMP-9)/金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)的平衡失调参与着细支气管管壁细胞外基质的降解和沉积,可能促进AECOPD病情进展^[3]。布地奈德福莫特罗吸入剂是AECOPD的常用药物,但长期大剂量应用抗生素易造成耐药,治疗效果一般^[4]。肺力咳胶囊具有止咳平喘、清热解毒、顺气祛痰的功效,临床常用于咳嗽痰多,呼吸不畅,慢性支气管炎^[5]。故本次研究通过探讨肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗吸入剂对AECOPD患者血气分析指标和MMP-9/TIMP-1失衡的影响,以期临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取皖南医学院附属铜陵市人民医院2019年4月~2022年7月期间收治的AECOPD患者81例。纳入标准:(1)AECOPD参考《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[6],结合危险因素暴露史、体征、症状及肺功能检查等综合确诊;(2)签署知情同意书。排除标准:(1)急需机械通气治疗者;(2)合并严重的脑血管、肝、心血管、肾系统疾病者;(3)对本次研究用药存在禁忌症者;(4)合并消化道出血、活动性肺结核及支气管扩张者;(5)妊娠或哺乳期妇女。按照随机数字表法,将患者分为对照组(40例,接受布地奈德福莫特罗吸入剂治疗)和研究组(41例,接受肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗),其中对照组年龄41~69岁,平均(58.43±4.17)岁;男27例,女13例;体质量指数19~29 kg/m²,平均(24.06±1.37) kg/m²;慢阻肺患者自我评估测试(CAT)评分平均(14.13±5.23)分。研究组年龄39~70岁,平均(58.06±3.99)岁;男26例,女15例;体质量指数20~28 kg/m²,平均(23.98±0.96) kg/m²;CAT评分平均(15.56±4.23)分。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经皖南医学院附属铜陵市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组均给予控制性氧疗、抗生素、支气管舒张剂、纠正电解质酸碱平衡紊乱等对症治疗。对照组在此基础上接受瑞典AstraZeneca AB公司生产的布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(I)[注册证号:H20140459,规格:每支60吸,每吸含布地奈德80 μg和富马酸福莫特罗4.5 μg]治疗,1~2吸/次,1日2次;而当症状出现时,可额外增加1吸,使用几分钟后,症状未能缓解,可再次1吸,每日总剂量不能超过8吸。当1日2次剂量可有效控制症状时,应逐渐减少剂量至最低有效剂量,甚至1日1次。研究组在对照组的基础上接受贵州健兴药业有限公司生产的肺力咳胶囊(国药准字Z20025240,规格:每粒装0.3 g)治疗,口服,1次3~4粒,1日3次。两组患者均连续治疗14 d。

1.3 考察指标

(1)对比两组患者临床症状缓解时间,包括喘息、咳嗽、气短、哮鸣音。(2)治疗前、治疗14 d后采用安徽电子科学研究所生产的PFT-B型肺功能测试仪检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁),并计算FEV₁/FVC比值。检查时指导患者平稳呼吸后快速、用力、深长吸气及呼气,测得FVC、FEV₁等参数值。(3)治疗前、治疗14 d后采用武汉明德生物科技股份有限公司生产的ST2000血气分析仪测量动脉血氧饱和度(SpO₂)、血氧分压(PO₂)、血二氧化碳分压(PCO₂)水平。(4)采集两组治疗前、治疗14 d后的清晨空腹肘静脉血5 mL,以离心半径10 cm,离心时间10 min,离心转速3200 r/min,取血清,保存于-80℃冰箱中待检,采用酶联免疫吸附法检测血清TIMP-1、MMP-9水平(试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司),并计算MMP-9/TIMP-1。(5)记录并比较两组不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

数据处理选用SPSS26.0软件进行,计数资料包括安全性评价情况、男女比例等以例或率表示,行卡方检验;计量资料包括临床症状改善情况、肺功能指标等经S-W检验,均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行t检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床症状改善情况

研究组的喘息、咳嗽、气短、咳嗽、哮鸣音临床症状缓解时间均短于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 临床症状改善情况($\bar{d}, \bar{x}\pm s$)

Table 1 Improvement of clinical symptoms ($\bar{d}, \bar{x}\pm s$)

Groups	Pant	Coughing	Shortness of breath	Phlegm	Wheezing rale
Control group(n=40)	5.62±0.48	6.84±0.96	4.32±0.65	3.59±0.67	3.87±0.47
Study group(n=41)	4.58±0.62	4.08±0.83	3.28±0.44	2.25±0.41	2.76±0.38
t	8.427	13.852	8.451	10.887	11.702
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 肺功能指标对比

治疗前,两组肺功能指标比较无差异($P>0.05$)。治疗 14 d

后,两组肺功能指标 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 升高,且研究组较对照组更高($P<0.05$),见表 2。

表 2 肺功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of lung function indexes ($\bar{x}\pm s$)

Groups	FVC(L)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)	
	Before treatment	14 d after treatment	Before treatment	14 d after treatment	Before treatment	14 d after treatment
Control group (n=40)	2.04±0.29	2.38±0.26 ^a	1.31±0.26	1.87±0.28 ^a	64.22±4.34	78.57±4.28 ^a
Study group(n=41)	2.02±0.27	2.51±0.22 ^a	1.32±0.25	2.23±0.32 ^a	65.35±4.37	88.84±5.15 ^a
t	-0.482	-2.431	-0.529	-5.383	-1.167	-9.748
P	0.631	0.017	0.598	0.000	0.247	0.000

Note: Compared with before treatment in the same group, ^a $P<0.05$.

2.3 血气分析指标对比

治疗前,两组动脉血气分析指标比较无差异($P>0.05$)。治

疗 14 d 后,两组 SpO₂、PO₂ 升高,PCO₂ 下降,且研究组变化较对照组幅度更大($P<0.05$),见表 3。

表 3 血气分析指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of blood gas analysis indexes ($\bar{x}\pm s$)

Groups	SpO ₂ (%)		PO ₂ (mmHg)		PCO ₂	
	Before treatment	14 d after treatment	Before treatment	14 d after treatment	Before treatment	14 d after treatment
Control group (n=40)	83.94±5.38	89.91±7.08 ^a	58.75±5.52	67.17±7.26 ^a	49.42±6.47	42.12±7.32 ^a
Study group(n=41)	84.06±6.24	95.13±6.91 ^a	59.03±6.74	75.23±6.37 ^a	49.08±5.85	35.86±6.39 ^a
t	-0.093	-3.358	-0.204	-5.315	0.248	4.103
P	0.623	0.001	0.839	0.000	0.805	0.000

Note: Compared with before treatment in the same group, ^a $P<0.05$.

2.4 血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 对比

治疗前,两组血清 MMP-9、TIMP-1 水平比较,无统计学差异($P>0.05$)。治疗 14 d 后,两组血清 MMP-9、TIMP-1 水平

及 MMP-9/TIMP-1 均下降,且研究组较对照组更低($P<0.05$),见表 4。

表 4 血清 MMP-9、TIMP-1 水平及 MMP-9/TIMP-1 对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum MMP-9, TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ($\bar{x}\pm s$)

Groups	MMP-9(μg/L)		TIMP-1(μg/L)		MMP-9/TIMP-1	
	Before treatment	14 d after treatment	Before treatment	14 d after treatment	Before treatment	14 d after treatment
Control group (n=40)	9.82±1.65	6.58±1.51 ^a	3.08±0.48	2.38±0.31 ^a	3.19±0.36	2.76±0.27 ^a
Study group(n=41)	10.09±2.17	4.17±1.23 ^a	3.12±0.53	1.72±0.35 ^a	3.23±0.41	2.42±0.23 ^a
t	-0.629	7.885	-0.356	8.976	-0.466	6.106
P	0.531	0.000	0.723	0.000	0.642	0.000

Note: Compared with before treatment in the same group, ^a $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率对比

两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。见表 5。

要由布地奈德和福莫特罗组成,其中布地奈德具有抗炎作用,能够改善呼吸道内的炎症反应;福莫特罗能够舒张患者支气管平滑肌,改善患者呼吸困难等症状^[9]。考虑到 AECOPD 症状相对严重,对患者日常生活影响较大,故临床常尝试在布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗基础上辅助其他药物进行治疗。肺力咳胶囊主要由黄芩、百部、前胡等组成,有清热散风、祛湿解毒、止咳润肺的作用^[10]。有研究显示,应用肺力咳胶囊可有效改善 AECOPD 患者肺功能^[11]。因此,本研究探讨肺力咳胶囊联合布

3 讨论

AECOPD 在呼吸道的不同部位有多种细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、气道上皮细胞、肥大细胞、嗜酸性细胞等)参与该炎症反应,从而破坏肺的结构,导致肺功能进行性下降^[7,8]。布地奈德福莫特罗粉吸入剂是临床治疗 AECOPD 的常用药物,主

表 5 不良反应发生率对比【例(%)】
Table 5 Comparison of adverse reaction rates[n (%)]

Groups	Throat irritation	Erythra	Circumgyration	Nausea and vomiting	Total occurrence rate
Control group(n=40)	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	3(7.50)
Study group(n=41)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	4(9.76)
χ^2					0.001
<i>P</i>					0.972

地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗 AECOPD 的疗效以及对患者血气分析指标和 MMP-9/TIMP-1 失衡的影响,以期为临床治疗提供参考。

本文的研究结果显示,AECOPD 患者采用肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗,可缓解患者的临床症状,改善患者的血气分析指标和肺功能,促进病情好转。这可能是因为布地奈德福莫特罗粉吸入剂可通过降低患者炎症因子水平,减轻呼吸困难、咳嗽等临床症状^[12],且布地奈德福莫特罗粉吸入剂可改善支气管舒张,促进患者肺功能恢复^[13]。而肺力咳胶囊可抗菌、抑制炎症反应,进而改善患者血气分析指标及肺功能,还可降低呼吸中枢兴奋性,抑制咳嗽反射,改善患者的临床症状^[14]。气道炎症被认为是 AECOPD 的主要发病原因之一,基质金属蛋白酶(MMPs)是一组由基质降解蛋白酶组成的蛋白酶家族,其参与着机体炎症的发展过程^[15]。MMP-9 是 MMPs 中的一种,在炎症环境、激素刺激下表达下会增加^[16]。MMP-9 可通过破坏肺泡基质成分,并介导炎症细胞聚集和破坏上皮和(或)内皮结构,参与 AECOPD 的发病过程,导致气流阻塞^[17]。TIMP-1 是 MMP-9 的内源性抑制剂,MMP-9/TIMP-1 的动态平衡是维持 AECOPD 患者细支气管壁细胞外基质降解合成稳态的重要条件,AECOPD 患者的炎症反应可导致其失衡,而 MMP-9/TIMP-1 失衡又会引起呼吸道平滑肌增生,管腔狭窄纤维化,重塑发生^[18,19]。本次研究结果显示,肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对 AECOPD 患者,可有效调节 MMP-9/TIMP-1 失衡。提示肺力咳胶囊可能通过改善 MMP-9/TIMP-1 失衡来阻止 AECOPD 疾病进展。研究显示,MMP-9/TIMP-1 失衡与气道损伤密切相关^[20],而肺力咳胶囊具有抗菌消炎、止咳平喘等功效,其药理作用包括增加酚红排出量,有效祛痰,改善炎症病灶等,因此通过肺力咳胶囊药理作用可减轻机体的气道炎症来调节 MMP-9/TIMP-1 失衡^[21,22]。观察两组用药安全性可知,肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗 AECOPD 患者,不会增加不良反应发生率,安全性较好。

综上所述,肺力咳胶囊联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对 AECOPD 患者,可有效改善患者的肺功能和血气分析指标,调节 MMP-9/TIMP-1 失衡,促进临床症状改善。

参考文献(References)

- [1] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242
- [2] Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD[J]. Respirology, 2016, 21(7): 1152-1165
- [3] 江平飞,胡强,王利玲. COPD 急性加重期患者血清 miR-21 表达与

- MMP-9/TIMP-1 平衡的关系[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(7): 869-873
- [4] 崔可慧,林震宇,谷秀. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合噻托溴铵粉吸入剂在老年急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者中的应用效果观察[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1343-1347
- [5] 张玉慧. 肺力咳胶囊联合依替米星治疗慢性支气管炎急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 366-369
- [6] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264
- [7] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438
- [8] MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact[J]. Respirology, 2021, 26(6): 532-551
- [9] 陈珂,钱会,张孝飞,等. 布地奈德福莫特罗联合异丙托溴胺治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对 FeNO、cTnI 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 781-785
- [10] 刘玉山,闫红江,李春雨. 肺力咳胶囊联合阿莫西林治疗急性气管-支气管炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 735-738
- [11] 陈辅萍,彭琦. 肺力咳胶囊联合沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病疗效及对患者肺功能的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1228-1230
- [12] 黄泽松,赵仕玉,王心晓. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗老年 COPD 患者的临床疗效及对炎症因子和淀粉样蛋白 A 表达的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(1): 59-63
- [13] 王骥,程亚明,蔡荣. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂对老年 COPD 患者 PCT、CRP、通气功能、凝血指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3448-3451
- [14] 凡利敏,朱鹏飞,张意,等. 肺力咳胶囊结合多索茶碱对慢性阻塞性肺疾病急性加重期血气指标和炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 251-254
- [15] 王鸿伦,吕美玉,强丽霞,等. 基质金属蛋白酶与慢性阻塞性肺疾病的相关研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(4): 638-642
- [16] Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy [J]. J Neurochem, 2016, 61(139 Suppl 2): 91-114
- [17] Wells JM, Parker MM, Oster RA, et al. Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPDGene[J]. JCI Insight, 2018, 3(22): e123614
- [18] Caimi G, Hopps E, Montana M, et al. The function of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its tissue inhibitor (TIMP-1) in several clinical conditions: Results and analysis of our survey[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2021, 78(4): 401-416

- [4] Szemitzko M, Golubinska-Szemitzko E, Sienko J, et al. Complications Following Irinotecan-Loaded Microsphere Chemoembolization of Colorectal Metastatic Liver Lesions Associated with Hepatic-Artery Branch Temporary Stasis[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2296-2307
- [5] Zhang X, Qian H, Qu X, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab/carrelizumab, alone or in combination with chemotherapy in treatment of patients with non-small cell lung cancer: A protocol for evidence-based systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(29): e26672
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(6): 324
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90, 111
- [8] Khan I, Vasudevan V, Nallagatla S, et al. Acute lung injury following transcatheter hepatic arterial chemoembolization of doxorubicin-loaded LC beads in a patient with hepatocellular carcinoma [J]. *Lung India*, 2012, 29(2): 169-172
- [9] Chen M, Xu X, Shu G, et al. Multifunctional Microspheres Dual-Loaded with Doxorubicin and Sodium Bicarbonate Nanoparticles to Introduce Synergistic Trimodal Interventional Therapy[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(4): 3476-3489
- [10] 龙利, 石荣书, 胡天刚, 等. TACE 术联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗原发性肝癌并发门静脉癌栓的疗效及对免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5): 923-926
- [11] Gupta S, Wright KC, Ensor J, et al. Hepatic arterial embolization with doxorubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres in a rabbit liver tumor model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(5): 1021-1030
- [12] Lee KH, Liapi EA, Cornell C, et al. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(3): 576-582
- [13] Verret V, Namur J, Ghegediban SH, et al. Toxicity of doxorubicin on pig liver after chemoembolization with doxorubicin-loaded microspheres: a pilot DNA- microarrays and histology study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1): 204-212
- [14] Park W, Cho S, Ji J, et al. Development and Validation of Sorafenib-eluting Microspheres to Enhance Therapeutic Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization in a Rat Model of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2021, 3(1): e200006
- [15] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314
- [16] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-label, Phase II Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011
- [17] Liu L, Zhang X, Zhou L, et al. Carrelizumab combined with anlotinib in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(35): e27138
- [18] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842
- [19] 任珊, 李伟, 潘智玲, 等. 老年丙肝相关肝癌组织中 GS、GPC3 蛋白和血清 AFP 联合检测的临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(9): 1620-1624
- [20] 邱亮, 丁兢, 赵晓飞. 血清 AFP、PIVKA-II、GGT 及 GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(3): 270-273
- [21] 程书平, 李明, 谭诗云. 血清 AFP、PIVKA-II、GGT、GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *山东医药*, 2021, 26(1): 61-65
- [22] 邓宜南, 汪国营, 王建丰, 等. 卡瑞利珠单抗挽救性治疗移植肝组织 PD-L1 阴性肝外复发性肝癌 [J]. *中华器官移植杂志*, 2022, 43(5): 276-280
- [23] 张伟明, 臧超然, 覃岭, 等. 原发性肝癌患者血浆中可溶性免疫检查点水平及其在肝癌预后中的意义[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2022, 42(7): 549-555
- [24] 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识 (2021 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(12): 1241-1258
- [25] 刘金, 曹刚, 张根山, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 D-TACE 后进展的中晚期肝癌的初步疗效及安全性分析[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(29): 2304-2309
- [26] 徐金发, 宋文灿, 郑中显, 等. 国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(26): 3258-3262
- [27] 杨秋雨, 魏宁, 徐浩, 等. TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌短期疗效及疗效相关性分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(7): 1212-1219

(上接第 3571 页)

- [19] 郭贵州, 宋文龙, 甘桃梅, 等. 基于 MMP-9/TIMP-1 失衡研究补益宗气方干预慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4678-4680
- [20] Uysal P, Uzun H. Relationship Between Circulating Serpina3g, Matrix Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 62
- [21] 尹志洋. 肺力咳胶囊联合羧甲司坦治疗慢性阻塞性肺疾病肺气肿表型研究[J]. *天津药学*, 2022, 34(2): 32-35
- [21] 李曼, 张露蓉, 金顺琪, 等. 白花蛇舌草抗炎机制的网络药理学分析及实验研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(18): 2535-2540
- [22] 郭慧芳. 肺力咳联合乙酰半胱氨酸片对 CB 咳嗽患儿的疗效观察 [J]. *西南国防医药*, 2019, 29(1): 57-59