doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.014

沙丁胺醇、布地奈德不同雾化吸入联合头孢哌酮钠舒巴坦钠对 AECOPD 患者血气指标和肺功能的影响 *

周少珠[1] 叶旭军[1△] 杨 静[1] 刘 翀[2] 王 勤[2]

（1 武汉大学中南医院综合医疗科 湖北 武汉 430000；2 武汉大学中南医院神经内科 湖北 武汉 430000）

摘要 目的：探讨沙丁胺醇、布地奈德不同雾化吸入联合头孢哌酮钠舒巴坦钠对慢性阻塞性肺疾病急性加重期（AECOPD）患者血气指标和肺功能的影响。**方法：**选取本院 2015 年 1 月至 2018 年 10 月期间收治的 210 例 AECOPD 住院患者作为研究对象，随机分为对照组（头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗）、持续雾化组（沙丁胺醇、布地奈德持续雾化治疗 + 头孢哌酮钠舒巴坦钠）、先后雾化组（先给予沙丁胺醇雾化、后给予布地奈德雾化治疗 + 头孢哌酮钠舒巴坦钠），每组各 70 例，对比三组的临床疗效、血气指标、肺功能及不良反应。**结果：**先后雾化组总有效率为 91.43%，高于持续雾化组的 78.57%及对照组的 67.14%（$P<0.05$）。先后雾化组患者治疗 5 天后氧分压（PaO_2）、氧饱和度（SaO_2）高于持续雾化组及对照组，且持续雾化组高于对照组（$P<0.05$）；先后雾化组患者治疗 5 天后二氧化碳分压（$PaCO_2$）低于持续雾化组及对照组，且持续雾化组低于对照组（$P<0.05$）。先后雾化组患者第一秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、第一秒用力呼吸容积占用力肺活量的百分比（FEV_1/FVC%）、第一秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV_1%）高于持续雾化组及对照组，且持续雾化组高于对照组（$P<0.05$）。三组不良反应总发生率比较无统计学差异（$P>0.05$）。**结论：**沙丁胺醇、布地奈德先后雾化吸入联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗 AECOPD 患者疗效确切，可提高患者肺功能，改善血气相关指标。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；急性加重期；布地奈德；沙丁胺醇；肺功能；血气分析

中图分类号：R563 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2020）08-1468-05

Effects of Different Aerosol Inhalation of Salbutamol and Budesonide Combined with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium on blood Gas Index and Lung Function in Patients with AECOPD*

ZHOU Shao-zhu[1], YE Xu-jun[1△], YANG Jing[1], LIU Chong[2], WANG Qin[2]

(1 Department of General Medical, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430000, China;

2 Department of Internal Neurology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different aerosol inhalation of salbutamol and budesonide combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium on blood gas index and lung function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods:** 210 AECOPD inpatients who were admitted to our hospital from January 2015 to October 2018 were selected as the study subjects. They were randomly divided into control group (cefoperazone sodium sulbactam sodium treatment), continuous atomization group (salbutamol, budesonide continuous atomization treatment+cefoperazone sodium sulbactam sodium), and successive atomization group (salbutamol atomization, budesonide atomization treatment+cefoperazone sodium sulbactam sodium). 70 cases in each group. The clinical efficacy, blood gas index, lung function and adverse reactions of the three groups were compared. **Results:** The total effective rate of successive atomization group was 91.43%, which was higher than that of continuous atomization group (78.57%) and control group (67.14%) ($P<0.05$). The partial pressure of oxygen (PaO_2) and oxygen saturation (SaO_2) in the successive atomization group were higher than those in the continuous atomization group and the control group at 5 days after treatment, and that in the continuous atomization group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) in the successive atomization group at 5 days after treatment was lower than that in the continuous atomization group and the control group, and that in the continuous atomization group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The first second forced expiratory volume (FEV_1), forced vital capacity (FVC), the percentage of forced expiratory volume occupied by the first second forced expiratory volume (FEV_1/FVC), and the percentage of forced expiratory volume occupied by the first second forced expiratory volume (FEV_1%) in the successive atomization group were higher than those in the continuous atomization group and the control group. Those in the continuous atomization group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in

* 基金项目：湖北省自然科学基金面上项目（2016CFB680）

作者简介：周少珠（1981-），女，本科，主治医师，研究方向：内科学，E-mail：13711576573@139.com

△ 通讯作者：叶旭军（1971-），男，博士，主任医师，研究方向：慢性阻塞性肺疾病，E-mail：wdxjy@whu.edu.cn

(收稿日期：2019-10-22 接受日期：2019-11-18)

the total incidence of adverse reactions among the three groups (P>0.05). **Conclusion:** Salbutamol, budesonide atomization inhalation combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in the treatment of AECOPD patients is effective, it can improve the lung function of patients, improve blood gas related indicators.

Key words: Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Budesonide; Salbutamol; Lung function; Blood gas analysis

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

Article ID: 1673-6273(2020)08-1468-05

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎,是常见的慢性呼吸疾病之一,如伴随感染,且感染控制不佳,稳定期 COPD 因感染加重至慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,AECOPD),对于急性期患者,常因炎症渗出,肺组织弹性回缩力减小致小气道狭窄,出现呼吸困难等临床症状,若患者体内炎症反应加重,肺功能可急剧恶化,严重者危及生命[1,2]。目前对于 AECOPD 的治疗原则以扩张支气管,抑制炎症为主。目前各指南虽均支持 AECOPD 患者常规使用 β2 受体激动剂,且在无明显副反应条件下尽早使用糖皮质激素,沙丁胺醇作为短效 β 受体激动剂,是 COPD 患者急性期扩张支气管的首选药物,能在短期内改善患者症状,而布地奈德作为糖皮质激素类代表药物,对 AECOPD 疗效极佳,两者常联合使用,GOLD 2018 年指南虽对两者治疗剂量及疗程进行了临床指导推荐,但对于雾化吸入顺序尚无定论,本研究分析不同治疗方式对 AECOPD 患者血气指标和肺功能的影响,结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本院 2015 年 1 月至 2018 年 10 月期间收治的 AECOPD 住院患者 210 例作为研究对象,本院伦理委员会已批准本研究。纳入标准:(1)符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)中关于 AECOPD 的相关诊断标准[3];(2)患者及其家属均签署知情同意书;(3)住院后连续雾化吸入治疗 5 天以上者;(4)合并有肺部感染患者,出现咳嗽咳痰加重,黄色浓痰者。(5)未有头孢类抗生素过敏史。排除标准:(1)合并慢性支气管扩张、哮喘、肺结核等慢性肺病者;(2)合并有肺部肿瘤等恶性肿瘤者;(3)糖激素不耐受者;(4)合并自身免疫病者;(5)严重肝肾功能不全者。将入选患者随机分为 3 组,每组各 70 例。三组患者一般临床资料比较无差异(P>0.05),见表 1。

表 1 三组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data in three groups

Groups	n	Age (years)	Gender (male/female)	Body mass index (kg/m^2)	Diabetes mellitus (n)	Smoking (n)
Control group	70	61.35± 7.54	46/24	22.15± 3.16	26	61
Continuous atomization group	70	61.52± 5.42	50/20	22.25± 4.12	23	58
Successive atomization group	70	60.36± 7.64	49/21	22.14± 4.14	27	57
F/x^2		1.453	1.027	0.061	0.842	0.101
P		0.287	0.598	0.941	0.656	0.951

1.2 治疗方式

(1)对照组:给予常规治疗,包括止咳、平喘、吸氧、激素等,同时给予头孢哌酮钠舒巴坦钠(扬子江药业集团有限公司,国药准字:H20043551,规格:2 g/ 支)1.5 g,100 mL 0.9%氯化钠注射液配制。(2)持续雾化组:在对照组治疗的基础上给予配置好的硫酸沙丁胺醇溶液(万托林葛兰素史克集团公司规格,规格:10 mL:50 mg,注册证号:H20140029)5 mg、布地奈德混悬液(普米克令舒公司,规格 2 mL:1 mg,注册证号:H20140475)2 mg 与 0.9%氯化钠注射液 2 mL 混合稀释后进行持续雾化吸入,持续时间约 15 min,雾化吸入结束后,给予 2 L/min 流量吸氧,同时予拍背咳痰护理,每日两次,两次雾化间隔时间在 6 小时以上。(3)先后雾化组:在对照组治疗的基础上,将配置好的硫酸沙丁胺醇溶液 5 mg 与 0.9%氯化钠注射液 2 mL 混合稀释后给予患者雾化吸入,大约 10 min 后,再将配置好的布地奈德混悬液 2 mg 与 0.9%氯化钠注射液 2 mL 混合稀释后以上述方法雾化吸入。雾化吸入结束后,给予 2 L/min 流量吸氧,同时予拍背咳痰护理,每日两次,两次雾化间隔时间在 6 小时以上。三组均持续治疗 5 天。

1.3 临床疗效判定[4]

(1)显效:患者临床症状如气促、咳嗽、呼吸困难等均有大幅改善;(2)有效:患者临床症状如气促、咳嗽、呼吸困难等均有所改善,停药后上述症状仍有发生;(3)无效:药物使用前后,患者气促、咳嗽、呼吸困难等症状无改善,或有加重的趋势。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4 血气分析指标

所有患者治疗前及治疗 5 天后非吸氧状态下行动脉穿刺抽血,血气自动分析仪(西门子 RAPIDPoint 500)行血气分析测定,记录氧分压(Partial pressure of oxygen,PaO_2)、二氧化碳分

压(Partial pressure of carbon dioxide,$PaCO_2$)、氧饱和度(Oxygen saturation,SaO_2)的变化情况。

1.5 肺功能指标

所有患者治疗前及治疗 5 天后,使用肺功能仪(德国耶格 BLF28masterscope 型)实行吹气检测,由同一操作者记录第一秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second,FEV_1)、用力肺活量(Forced vital capacity,FVC)、第一秒用力呼吸容积占用力肺活量的百分比(FEV_1/FVC%)、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1%)。

1.6 不良反应

记录三组患者不良反应情况,包括手抖、皮肤瘙痒、恶心、呕吐、心悸等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计数资料用%表示,行 x^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较行 t 检验,多组间对比采用单因素方差分析,检验水准为 α=0.05。

2 结果

2.1 临床疗效比较

先后雾化组总有效率较持续雾化组及对照组高(P<0.05),见表 2。

表 2 临床疗效比较【例(%)】

Table 2 Comparison of clinical effects[n(%)]

Groups	n	Significant effect	Valid	Invalid	Total effective rate
Control group	70	33(47.14)	14(20.00)	23(32.86)	47(67.14)[a]
Continuous atomization group	70	40(57.14)	15(21.43)	15(21.43)	55(78.57)[a]
Successive atomization group	70	47(67.14)	17(24.29)	6(8.57)	64(91.43)
x^2			12.478		
P			0.002		

Note: Compared with the successive atomization group after treatment, [a]P<0.05.

2.2 三组患者血气指标比较

三组治疗前 PaO_2、SaO_2、$PaCO_2$ 比较差异无统计学意义(P>0.05);三组治疗 5 天后 PaO_2、SaO_2 高于治疗前,$PaCO_2$ 低于治疗前(P<0.05);先后雾化组患者治疗 5 天后 PaO_2、SaO_2 高于持续雾化组及对照组,且持续雾化组高于对照组(P<0.05);先后雾化组患者治疗 5 天后 $PaCO_2$ 低于持续雾化组及对照组,且持续雾化组低于对照组(P<0.05),见表 3。

表 3 三组患者血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of blood gas index in three groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)	SaO_2(%)
Control group(n=70)	Before treatment	61.32± 2.41	51.44± 6.35	88.36± 0.34
	5 days after treatment	67.15± 5.52[abc]	47.25± 5.33[abc]	90.35± 2.52[abc]
Continuous atomization group(n=70)	Before treatment	62.63± 2.46	51.32± 5.36	89.25± 0.65
	5 days after treatment	73.25± 8.34[ac]	45.42± 5.36[ac]	92.42± 2.44[ac]
Successive atomization group(n=70)	Before treatment	61.74± 2.64	52.25± 4.77	88.27± 0.82
	5 days after treatment	84.15± 9.74[c]	39.52± 4.25[c]	95.22± 1.54[c]

Note: Compared with successive atomization group after treatment, [a]P<0.05; Compared with continuous atomization group after treatment, [b]P<0.05; Compared with before treatment, [c]P<0.05.

2.3 三组患者肺功能比较

三组患者中部分患者不耐受肺功能检测(对照组 5 例,持续雾化组 6 例,先后雾化组 3 例),去除上述患者后,三组患者治疗前 FEV_1/FVC%、FEV_1%、FEV_1、FVC 比较差异无统计学意义(P>0.05);三组治疗 5 天后 FEV_1/FVC%、FEV_1%、FEV_1、FVC 均高于治疗前(P<0.05);先后雾化组患者 FEV_1/FVC%、FEV_1%、FEV_1、FVC 高于持续雾化组及对照组,且持续雾化组高于对照组(P<0.05),见表 4。

2.4 不良反应发生率比较

三组不良反应总发生率比较无统计学差异(P>0.05),见表5。

3 讨论

COPD 是常见的肺部慢性疾病之一,其发病率呈逐年升高的趋势,且长期迁延不愈,严重影响患者生活质量,如控制不佳,则可能进展至 AECOPD,其治疗难度加大,且疗效较差[5-7]。COPD 主要病理改变是炎症细胞活化聚集,释放的弹性蛋白酶破坏肺实质,导致肺部器质性改变[8-10]。此时患者出现气道阻塞和气流受限,肺功能明显受限。COPD 气道阻力增加主要有以下原因:(1)慢性炎症时,小气道内炎症细胞浸润渗出,黏膜充

表 4 三组患者肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of lung function in three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	FEV_1/FVC%(%)	FEV_1%(%)	FEV_1(L)	FVC(L)
Control group(n=65)	Before treatment	49.70± 13.45	52.14± 9.44	0.83± 0.34	1.67± 0.31
	5 days after treatment	61.36± 10.52[abc]	61.25± 13.63[abc]	1.08± 0.42[abc]	1.76± 0.35[abc]
Continuous atomization group(n=64)	Before treatment	50.60± 12.46	51.52± 10.42	0.85± 0.45	1.68± 0.42
	5 days after treatment	71.79± 12.14[ac]	73.25± 13.36[a]	1.40± 0.46[a]	1.95± 0.53[a]
Successive atomization group(n=67)	Before treatment	49.40± 12.44	52.44± 9.77	0.82± 0.42	1.66± 0.44
	5 days after treatment	83.66± 6.24[c]	84.53± 7.25[c]	2.15± 0.74[c]	2.57± 0.82[c]

Note: Compared with successive atomization group after treatment, [a]$P<0.05$; Compared with continuous atomization group after treatment, [b]$P<0.05$; Compared with before treatment, [c]$P<0.05$.

表 5 不良反应发生率比较 例(%)

Table 5 Comparisons of adverse reactions n(%)

Groups	Nausea	Vomit	Skin itch	Tremor	Palpitation	Total incidence rate
Control group(n=70)	2(2.86)	2(2.86)	1(1.43)	0(0.00)	1(1.43)	6(8.57)
Continuous atomization group(n=70)	1(1.43)	1(1.43)	2(2.86)	1(1.43)	0(0.00)	5(7.14)
Successive atomization group(n=70)	1(1.43)	1(1.43)	1(1.43)	2(2.86)	2(2.86)	7(10.00)
x^2				0.365		
P				0.833		

血水肿，增多的分泌物导致小气道狭窄，增加气道阻力；(2)COPD 合并肺气肿时，肺组织弹性回缩力减小，肺通气功能受损，气流速度减慢；(3)COPD 时，肺组织弹性回缩力减小，对小气道牵拉力减小，在呼气相时，小气道易发生闭合，气道阻力增加[10-12]。目前，临床治疗 AECOPD 原则是扩张支气管、减小气道阻力、缓解气道阻塞、改善肺通气功能[13,14]。2018 年 GOLD 指南对 COPD 患者已强烈推荐常规使用支气管扩张剂，对于有急性加重风险的患者，如需住院治疗，一年内有多次急性发作的患者，建议常规治疗并联合使用糖皮质激素，且推荐雾化吸入给药，疗程至少持续 5 天，但同时也强调需个性化给药[15]。但目前国内外对于糖皮质激素的用量、给药方式、给药时间尚存争议，疗程跨度大，给药方式存在口服、雾化吸入或静脉给药等多种争议。且对于给药顺序的问题，一直未见相关指南提及，虽有部分文章报道，但尚欠大样本标本证实。

头孢哌酮钠舒巴坦钠作为复合抗生素，含有舒巴坦等广谱酶抑制剂，对金黄色葡萄菌及大部分革兰阴性杆菌具有良好疗效，即使是对产 β- 内酰胺酶的细菌也具有强大的杀伤作用[16-18]，对引起肺部感染的常见菌，如肺炎链球菌，肺炎克雷伯菌等均具有良好疗效[19]。沙丁胺醇是目前临床上常用的短效β- 受体激动剂，可在短期内舒展支气管平滑肌，扩张支气管，缓解患者气道梗阻，使 AECOPD 患者临床症状得到明显改善，是临床上治疗 AECOPD 的首选药物之一[20,21]。布地奈德作为糖皮质类激素之一，可明显抑制免疫炎症反应，抑制炎症细胞分泌，减轻气道炎症细胞浸润，并减少气道分泌物，缓解气道阻塞，而且其与沙丁胺醇存在协同作用，可增强细胞 β 受体的敏感性，降低 AECOPD 短期复发 [22,23]，是目前临床治疗 AECOPD 最有效的药物。两者联合使用，雾化吸入有以下优势，首先，经肺泡吸收，药物吸收面积大；其次，药物经肺泡吸收，弥散速度快，避过了肝脏的首关消除作用，药物利用率高[24-26]。最后，药物雾化后，药物颗粒小，药物利用率提高，与口服或静脉输注比较，存在利用率高、不良反应较少的突出优势[27,28]。

本研究结果显示，先后雾化组患者总有效率高于持续雾化组及对照组，三组不良反应总发生率比较差异无统计学意义，此外，治疗前后三组肺功能及血气指标均有好转，但先后雾化组肺功能及血气指标改善效果优于持续雾化组及对照组，可能是由于先后雾化组方法将硫酸沙丁胺醇先进行雾化吸入，储液瓶内液体较少，液体雾化微粒更微小，有药物在支气管深部更易沉积，药效更佳，且先后雾化的方式缩短了 AECOPD 患者一次性给药时间，分次给药的方式，可大大缓解 AECOPD 患者本就极度疲劳的呼吸肌，且先后雾化的给药方式，先单独使用的支气管扩张剂可使痉挛的支气管平滑肌迅速扩张，使缺氧和二氧化碳潴留对呼吸的兴奋作用得到改善，呼吸肌得到休息。此外，待气道完全舒张，后单独吸入糖皮质激素，储液瓶内液少，雾化颗粒更少，此时支气管扩张，药物更易到达支气管深部，疗效更佳，且糖皮质激素可有效抑制气道炎症，进一步缓解呼吸困难，有效排出痰液，症状得到明显减轻。目前已有部分研究表明先后雾化法临床疗效更佳，王伟镇[29]等采取先沙丁胺醇雾化、后布地奈德雾化治疗 AECOPD 患者结果显示，先后雾化吸入治疗可显著改善患者的临床症状及体征。蚁泽宜[30]等采取间歇雾化吸入法后，患者气促、喘息、咳嗽等临床症状明显改善。

综上所述，AECOPD 患者在头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗的基础上，先后雾化吸入沙丁胺醇、布地奈德较持续雾化吸入沙丁胺醇、布地奈德疗效更佳，并可改善患者血气指标及肺功能。

参 考 文 献(References)

[1] Mohan A, Arora S, Uniyal A, et al. Evaluation of plasma leptin, tumor necrosis factor-α, and prealbumin as prognostic biomarkers during clinical recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung India, 2017, 34(1): 3-8

[2] Antus, Balázs, Barta I. Relationship between exhaled nitric oxide and the frequency of severe acute exacerbation of COPD: 3-year follow-up[J]. Acta Physiol Hung, 2013, 100(4): 469-477

[3] 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, 2013, 36(4): 255-264

[4] 黄月娇, 沈阳. 氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病及干预措施分析[J].中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 230-231

[5] Haw TJ, Starkey MR, Nair PM, et al. A pathogenic role for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mucosal Immunol, 2015, 9(4): 859-872

[6] Kargiannakis M,Fitzsimmons DA, Bentley CL, et al. Does Telehealth Monitoring Identify Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Reduce Hospitalisations An Analysis of System Data[J]. JMIR Med Inform, 2017, 5(1): e8

[7] Hendryx M, Luo J, Chojenta C, et al. Air pollution exposures from multiple point sources and risk of incident chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma[J]. Environ Res, 2019, 179(Pt A): 108783

[8] Kaszuba M, Śliwka A, Piliński R, et al. The Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Peripheral Artery Disease - A Systematic Review[J]. COPD, 2019, 16(3-4): 292-302

[9] Spilling CA, Jones PW, Dodd JW, et al. Disruption of white matter connectivity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223297

[10] Janson C, Benhaddi H, Törnblom M, et al. Real-world evidence effect of budesonide+formoterol Spiromax on patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Sweden[J]. Eur Clin Respir J, 2019, 6(1): 1660565

[11] 龙瀛, 胡建平, 何正光, 等. 盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能及炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3538-3541, 3567

[12] Han Y, Wu Z, Chen Y, et al. Factors associated with appendicular skeletal muscle mass among male Chinese patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A hospital-based cross-sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(40): e17361

[13] Jiang M, Tao S, Zhang S, et al. Type 2 innate lymphoid cells participate in IL-33-stimulated Th2-associated immune response in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4): 3109-3116

[14] Lanning E, Longstaff J, Jones T, et al. Modern Innovative Solutions in Improving Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (MISSION COPD): Mixed Methods Evaluation of a Novel Integrated Care Clinic[J]. Interact J Med Res, 2019, 8(4): e9637

[15] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(6): 532-555

[16] Su J, Guo Q, Li Y, et al. Comparison of empirical therapy with cefoperazone/sulbactam or a carbapenem for bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(11): 3176-3180

[17] Ponraj M, Dubashi B, Harish BH, et al. Cefepime vs. cefoperazone/sulbactam in combination with amikacin as empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(11): 3899-3908

[18] Hu HR. Fatal Vitamin K-Dependent Coagulopathy Associated with Cefoperazone/Sulbactam: A Case Report [J]. Drug Saf Case Rep, 2019, 6(1): 6

[19] 许越. 痰热清联合头孢呋辛治疗青壮年社区获得性肺炎的临床疗效评价[J].中国现代医学杂志, 2017, 27(4): 139-140

[20] 王尚, 苏国德. 沙丁胺醇联合布地奈德治疗小儿哮喘急性发作效果观察[J].河北医药, 2015, 24(7): 1029-1031

[21] 马丽苹, 李佳佳, 赵清涛, 等. 沙丁胺醇联合氨溴索雾化吸入治疗老老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察 [J]. 河北医药, 2018, 40(6): 845-848

[22] 侯艳, 李继东, 薛庆亮, 等. 布地奈德分别联合异丙托溴铵和沙丁胺醇两种吸入治疗方法对慢性阻塞性肺疾病的疗效及不良反应比较[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(2): 123-125

[23] 谢凡, 胡克. 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘疗效的Meta 分析[J].重庆医学, 2015, 44(3): 349-352

[24] 张维慧, 刘颖, 李彤彤, 等. 雾化吸入和全身用糖皮质激素治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 3902-3904

[25] 郑秀莲, 陈珺. 加温氧气雾化在慢性阻塞性肺疾病患者中的应用[J].国际护理学杂志, 2018, 37(5): 714-716

[26] Sun J, Zhao G. Clinical effects of lentinan combined with budesonide inhalation in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease under mechanical ventilation [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3): 1503-1508

[27] 贾晓佳. 莫西沙星溶液雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭的效果及对机体相关指标的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(7): 984-987

[28] Bryant MS, Bandi VD, Nguyen CK, et al. Telehealth Pulmonary Rehabilitation for Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Fed Pract, 2019, 36(9): 430-435

[29] 王伟镇, 林泽怀, 朱国炼. 不同氧气雾化吸入方法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效观察 [J]. 海南医学, 2017, 28(4): 639-641

[30] 蚁泽宜, 蔡晓东, 陈贤珊, 等. 间歇氧气雾化吸入在支气管哮喘急性发作中的应用[J].吉林医学, 2013, 34(17): 3373-3374