

慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张治疗的研究进展

何婷¹, 贺莹¹, 杨媛¹, 王水利², 杜洁³

1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 西安医学院附属陕西省人民医院呼吸与危重症一科, 陕西 西安 710068;
3. 西安医学院附属陕西省人民医院体检中心, 陕西 西安 710068

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管扩张均为常见呼吸系统疾病,患病率、死亡率均逐年升高。高分辨率CT(HRCT)的普及致COPD患者合并细支气管扩张的检出率明显提高。合并支气管扩张者临床症状重,急性加重次数多,病情更易恶化。近几年来COPD合并支气管扩张发病率的增加引起国内外学者的重视并进行相应研究,对该病的治疗有了新的发现,为临床提供思路 and 方案。但目前尚缺乏与该病相关的确切指南,对于COPD合并支气管扩张仍需进一步研究。该文在一般管理、支气管扩张剂等药物以及手术对COPD合并支气管扩张的最新治疗进展进行系统综述,并重点回顾分析生物治疗对COPD并支气管扩张的最新研究进展。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 支气管扩张; 治疗

中图分类号: R563 R562.2⁺2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1128-05

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)以进行性发展的持续性气流受限为特征。近年来我国COPD患病率逐年攀升,2018年40岁及以上居民COPD患病率为13.7%,是世界第4大死亡原因,为医疗系统带来沉重负担^[1]。支气管扩张是慢性炎症和感染导致的气道解剖扭曲和扩张的最终结果。COPD可防可治,但其合并症的存在使COPD死亡率居高不下。支气管扩张是COPD较为常见的合并症,2014年GOLD指南首次将其作为COPD的一种临床表型,为临床对此类疾病的诊断和治疗提供新思路^[2]。现临床医师对COPD合并支气管扩张的重视仍不足,本文重点对COPD合并支气管扩张的治疗最新研究进展进行综述。

1 发病机制

研究表明,慢性炎症、上皮-间充质转化、表观遗传学改变和氧化应激导致的DNA修复过程受损等病理机制可能与COPD有关^[3]。外源性和内源性因素造成的氧化应激、自身抗体表达、蛋白酶活性失衡和促炎细胞因子的释放都会导致COPD患者的气道破坏、肺过度膨胀和空气滞留,损伤支气管壁平滑肌、弹力纤维和软骨等肺组织,反复的肺损伤最终导致气流受限,进一步减弱对有毒颗粒的清除,支气管黏膜上皮细胞的暴露水平增加,导致支气管扩张。

烟草烟雾暴露是COPD的主要诱因,由于香烟烟雾的诱变作用已被证实,目前认为获得性体细胞突变可能是COPD的分子发病机制。核因子-κB(NF-κB)和激活蛋白1(AP-1)信号在吸烟者和COPD患者的上皮细胞中表达上调,并介导炎症细胞因子和蛋白酶的表达,参与调控氧化应激^[4]。吸烟可

抑制患者免疫水平,并与烟雾暴露程度呈负相关^[5]。免疫水平降低使COPD患者更容易发生呼吸道的微生物定植和感染,导致气道上皮损伤和慢性炎症,并可诱发病情恶化^[6]。目前,不可分型流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他分枝杆菌和铜绿假单胞菌是与COPD明显相关的病原体。呼吸道内定植菌所致的反复感染导致支气管壁被破坏及气道阻塞,气道阻塞则进一步加重感染,二者形成恶性循环,加剧炎症反应及呼吸道受限,进一步破坏呼吸道结构,形成永久性支气管扩张。

2 治疗

2.1 一般管理

2.1.1 戒烟 吸烟是公认的致COPD的最主要环境因素,戒烟可减少需要住院治疗的COPD急性加重次数、改善夜间氧饱和度降低的吸烟COPD者的肺功能,是COPD合并支气管扩张治疗必不可少的环节^[7]。多数学者认为,药物辅助戒烟明显优于电子烟。研究表明,伐尼克兰可显著提高持续戒断率,在青年重度吸烟者中,伐尼克兰比尼古丁贴片的短期效果更好,对于吸烟COPD患者,伐尼克兰可作为辅助戒烟首选的药物治疗方法^[8-9]。电子烟使用者罹患COPD的几率更高,且可能导致急性嗜酸性粒细胞性肺炎、机化性肺炎、类脂性肺炎及弥漫性肺泡损伤的发生^[10-11]。同时由于电子烟及其所含化学物质的安全性尚未得到严格评估,用来辅助戒烟的安全性和有效性尚待考证,并不建议用于戒烟。

2.1.2 家庭氧疗 既往研究显示,患者预后与家庭氧疗时间呈正相关,现在更多的学者对这一看法提出质疑,认为氧疗时间可预测患者日常体力活动量水平,长时间的家庭氧疗可能

导致患者运动不足。研究表明与对照组相比,家庭氧疗受试者的步行时间及体育活动少,肺功能、外周肌肉力量、健康状况差,呼吸困难程度重^[12]。因此,长期家庭氧疗者更应进行肺康复训练以改善日常活动能力、肌肉力量及肺功能。

2.1.3 肺康复治疗 体力活动量少与不良结局有关,肺康复治疗可增加患者体力活动,其中最简单、有效的方法是步行训练。研究表明,步行训练者的生活质量、身体健康状况在6个月时均有所改善^[13]。在实际倾向匹配对照研究中,支气管扩张与 COPD 患者在肺康复完成率及肺康复后的运动和健康状况方面的改善类似,这支持了支气管扩张患者的常规肺康复治疗^[14]。患者教育、自我管理干预也是肺康复不可或缺的组成部分,可促进疾病管理和更好的预后。

2.1.4 疫苗 研究表明,接种流感和肺炎球菌疫苗 COPD 者在流感季节住院次数及死亡率均明显降低,并可减少相关医疗费用,但同时接种疫苗者可发生短暂的局部或全身反应,包括肌痛、疲劳、头痛和低烧,其中最严重并发症是吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome),但在临床中极其罕见^[15]。相较于不良反应,COPD 者接种疫苗获益更大,因此目前众多学者建议将肺炎球菌疫苗和流感疫苗用于年龄较大或病情较重的 COPD 患者,以降低患者急性加重次数及再住院率。

2.2 药物治疗

2.2.1 支气管扩张剂与吸入性糖皮质激素 常用的支气管扩张剂包括单用长效抗胆碱能药物(LAMA)、长效 β_2 受体激动剂(LABA)联合 LAMA、吸入性糖皮质激素(ICS)联合 LABA。现多项研究均表明 ICS/LABA/LAMA 三联药物治疗中、重度 COPD 或频繁急性加重者可改善预后,减少严重不良事件的发生。一项以中、重度 COPD 急性加重次数、肺炎发生风险、FEV1 为主要终点的荟萃分析结果表明,与 LABA/LAMA 二联治疗与长效支气管扩张剂单药治疗相比,ICS/LABA/LAMA 联合治疗在降低中重度 COPD 急性加重次数和改善肺功能、降低死亡率方面最有效,但同时发生肺炎风险升高^[16]。低血浆浓度(1~5 mg/L)的茶碱则可增强吸入性糖皮质激素对 COPD 的抗炎作用^[17]。嗜酸性粒细胞(EOS)计数水平高低与气道细菌负荷及 ICS 治疗后症状改善情况相关,LABA 或 LAMA 联合 ICS 可改善 EOS 增高患者的肺功能并减少急性加重次数,但可增加呼吸道感染风险,EOS 计数水平高低与 ICS 治疗后症状改善情况相关,且 EOS 计数降低与气道细菌负荷增加有关。因此,对于 COPD 合并支气管扩张患者使用 ICS 的剂量应将 EOS 计数水平考虑在内,以改善肺功能,减少急性加重次数及呼吸道感染风险^[18]。

2.2.2 磷酸二酯酶 4 抑制剂 磷酸二酯酶 4(phosphodiesterase, PDE4)已被证明是治疗各种疾病(如 COPD、哮喘、糖尿病等其他炎症性疾病)的通用药物靶点。由于 PDE4 抑制剂可抑制炎症细胞反应,常被用来治疗 COPD,可有效减少 COPD 急性加重风险。罗氟司特是本类别中唯一被批准用于治疗 COPD 的药物,并且在治疗中显示出显著效果,罗氟司特口服 500 mg/d 可减少患者急性加重次数、改善肺功能、缓解呼吸困难症状^[19]。截至目前,尚未见国际上有关于 PDE4 抑制剂治疗

支气管扩张患者的研究报道。

2.2.3 抗菌药物 大环内酯类抗菌药物使患有多种炎症性气道疾病的患者受益,可减少 COPD 急性加重的频率并改善 COPD 和支气管扩张患者的生活质量,长期使用大环内酯类抗菌药物可有效预防 COPD、支气管扩张病情恶化。除抗菌作用外,大环内酯类药物还可减少气道感染引起的黏蛋白产生和气道炎症,减少杯状细胞增生,改善纤毛运动功能。这些生物学效应可使大环内酯类药物在 COPD 患者治疗中获益。在中、重度 COPD 稳定患者中,预防性抗生素的使用可有效预防 COPD 加重并改善生活质量,其中阿奇霉素、红霉素最有效。COPD 患者口服阿奇霉素 500 mg,每天 1 次,持续 3 d,随后维持剂量 250 mg,每 2 天 1 次,持续 3 个月,可有效降低急性加重次数^[20]。荟萃分析结果显示,对于支气管扩张者,服用阿奇霉素者的 COPD 急性加重次数明显低于红霉素、罗红霉素,在预防急性加重方面效果更好^[21]。临床上 COPD 合并支气管扩张者多为老年患者,多发生反复感染,常对大环内酯类抗菌药物产生耐药性,因此对于此类患者可联用广谱抗菌药物以控制感染,如头孢哌酮钠他唑巴坦钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠等。

2.2.4 黏液溶解剂/抗氧化剂 2020 GOLD 指南指出黏液溶解剂可降低 COPD 合并支气管扩张者的急性加重风险,并改善健康状况^[22]。临床上逐渐将黏液溶解剂作为常规排痰药物,主要包括羧甲司坦、厄多司坦,2020 年 GOLD 指南将 N-乙酰半胱氨酸也推荐在内。这些药物可改善患者症状,如减少痰液及改善生活质量,并减少 COPD 合并支气管扩张急性加重频率。有学者将厄多司坦 600 mg/d,羧甲司坦 1 500 mg/d 和 N-乙酰半胱氨酸 1 200 mg/d 这三种黏液溶解剂做对比,结果表明三者均可有效降低 COPD 合并支气管扩张患者急性加重风险,提高生活质量,且厄多司坦的总体疗效及安全性均优于另外两种药物^[23]。

2.2.5 维生素 D 维生素 D 在调节人体钙水平方面起着关键作用,对骨骼和肌肉健康至关重要,补充维生素 D 可以降低急性呼吸道感染风险。多数 COPD 患者常缺乏维生素 D,研究发现,口服维生素 D 2.5 mg/月或 3 mg/2 月或 30 μ g/d 可减少 25-羟基维生素 D 水平<25 nmol/L 的 COPD 患者急性加重次数,对于水平较高者则无明显作用^[24]。因此,可根据患者血清 25-羟基维生素 D 水平指导临床上 COPD 患者的个体化维生素 D 治疗,以改善预后,降低疾病恶化风险。

2.2.6 生物治疗 现有的治疗方法旨在减轻症状和减少恶化频率,但不改变病程。许多 COPD 患者尽管接受了标准治疗,但症状仍有加重。COPD 治疗的新方法集中于靶向治疗气道炎症、气道阻塞、重塑和肺破坏的分子机制。尽管众所周知中性粒细胞气道炎症是 COPD 中最主要的类型,但也可由嗜酸性炎症引起。据估计,高达 40% 的 COPD 患者存在嗜酸性炎症,且 EOS 浓度增加与 COPD 急性加重相关^[25]。

近年来,单克隆抗体已被用于治疗各种严重疾病,如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化症、癌症感染等。这类药物具有免疫调节作用,可以对抗特定的细胞因子并抑制

特定的酶或信号分子。现在 60 多种单克隆抗体已被批准用于临床治疗^[26]。多数患者对单克隆抗体耐受性良好,但由于单克隆抗体抑制免疫系统,可能会诱发结核病、乙型肝炎等处于潜伏期疾病的再燃。在肺部疾病的治疗中,单克隆抗体已初步用于哮喘且效果显著^[27]。在现有研究阶段,最有前景的生物治疗是阻断 IL-5 或其受体的药物,主要包括美泊利单抗和贝那利珠单抗。

抗 IgE 和抗 IL-5 抗体现已成为重症哮喘常规治疗的一部分,抗 IL-5 抗体已被证明对重症嗜酸性哮喘非常有效^[28]。这些发现使得一些国际学者产生假设,即这些抗体在血液中 EOS 计数较高的 COPD 患者中也可能有效。此后,两种抗 IL-5 的单克隆抗体(美泊利单抗和贝那利珠单抗)在 EOS 表型的 COPD 患者中进行试验。

2017 年,Pavord 等^[29]进行两项随机、安慰剂对照、双盲、平行组试验(METREX 和 METREO)。METREX 共纳入 835 例患者,并将其分为 2 组:(1)入组时血液 EOS 计数>150 个/ μ l,或过去 1 年内血液 EOS 计数>300 个/ μ l;(2)入组时血液 EOS 计数<150 个/ μ l,或在过去 1 年中无证据显示血液 EOS 计数>300 个/ μ l。对于 EOS 表型(>150/ mm^3)的 COPD 患者,分别给予 100 mg(METREX 试验)和 100 或 300 mg(METREO 试验)。两项试验的主要终点都是中度或重度恶化。研究表明,与接受安慰剂治疗的患者相比,在接受美泊利单抗 100 mg 治疗的患者中,重度 COPD 者或严重恶化的比率降低 23%^[25]。在 METREX 研究中,美泊利单抗可降低 EOS,增加 COPD 患者的年加重率,但在总体人群中没有观察到比安慰剂有显著的益处^[25]。研究结果显示,与安慰剂相比,100 mg 剂量的美泊利单抗与较低年恶化速率有关。此外,还有研究显示,在血液中 EOS 计数较高的患者中效果最好。

2019 年,Fernandez Romero 等^[30]回顾了有关美泊利单抗治疗嗜酸性 COPD 患者的临床疗效、安全性和副作用的文献,并得出结论,在三项试验中,只有一项研究表明美泊利单抗对 COPD 患者每年的病情恶化有显著影响。此外,Condreay 等^[31]更详细地分析 METREX 和 METREO 研究的结果,以确定与美泊利单抗疗效相关的遗传变异,这项事后分析未能确定遗传对美泊利单抗治疗反应的影响。

近年有研究显示,另一种单克隆抗体,贝那利珠单抗可用于预防 COPD 急性加重^[32-33]。贝那利珠单抗可以直接结合 EOS 的 IL-5 受体 α 亚基,并吸引自然杀伤细胞(NK cell),通过细胞凋亡诱导 EOS 的快速耗竭。然而两项三期研究(GALATHEA 和 TERRANOVA 研究)对 EOS 表型的 COPD (>220/ mm^3)的患者进行贝那利珠单抗试验,研究显示,在 56 周时,与安慰剂相比,任何剂量贝那利珠单抗均未显著减少 COPD 急性加重率^[25]。

现有研究对于抗 IL-5 单抗药物对 COPD 患者治疗并没有显示出一致的结果,因此有学者认为基于血液中 EOS 数量的治疗可能是错误的假设,因为没有强有力的证据表明它们反映了肺组织中 EOS 的数量和功能。TNF 抑制剂被证明可减少一小部分严重哮喘患者的住院率,尽管这类药物治疗 COPD

合并类风湿性关节炎患者可表现出同样的效果,但对不合并类风湿性关节炎的 COPD 患者无效^[34]。目前临床上关于 COPD 的单克隆抗体治疗的研究很少,由于 COPD 在细胞和分子水平上的发病机制极其复杂,抗 IL-5 或 TNF- α 的疗效存在争议^[3]。单一的单克隆抗体不可能对所有途径都有效,这可能反映出任何单一的细胞因子或趋化因子在慢性阻塞性肺疾病中均不起主导作用^[35]。在细胞、分子、遗传和免疫水平上更好地了解 COPD 的发病机制可能会在特定表型的 COPD 患者群体中更有针对性地使用单克隆抗体。未来的研究需要对入选的患者群体的纳入标准进行更严格的限制,以明确单克隆抗体对特定表型的 COPD 治疗的有效性。

2.3 手术治疗 研究表明,肺移植手术是晚期 COPD 患者的最佳治疗方式^[36]。临床上可选择的术式包括双肺移植、单侧肺移植及心肺移植,对于拟行肺移植手术的患者,BODE 评分可以预测患者手术的预后及生存率^[37]。对于 2 型呼吸衰竭的 COPD 患者,ECMO 可为晚期 COPD 患者提供更长的时间来为手术进行充分的术前准备^[38]。对于等待肺源和不具备肺移植手术条件的患者,肺减容手术(LVRS)可延长生存率,并为肺移植手术提供过渡时间。LVRS 通过切除膨胀、破坏、无功能的肺组织来治疗 COPD,可提高经药物基础治疗的 COPD 患者存活率,改善患者肺功能及整体生活质量^[39]。但近年来因其严重的并发症,临床上很少对 COPD 患者进行 LVRS 手术。支气管镜肺减容术(BLVR)是指在靶肺叶的支气管内放置单向活瓣等装置,以此达到肺减容效果,与 LVRS 相比,BLVR 可增加患者的 FEV1 及肺总量,提高生活质量,且并发症少,死亡率低,逐渐在临床上应用^[40]。

支气管扩张患者若反复抗感染后未得到有效控制或合并大咯血时应及时给予肺叶切除/段切除/肺切除手术治疗。研究表明,接受手术治疗的儿童支气管扩张患者 BMI z 分数提高,每年静脉注射抗生素用量减少,BMI 指数、每年加重频率、口服抗生素用量和肺功能则无明显变化^[41]。手术治疗对于有适应征的 COPD 和支气管扩张患者均有益处,临床上对于 COPD 合并支气管扩张的患者,应据病情严重程度、主要症状及预后决定术式,但目前尚无 COPD 合并支气管扩张手术治疗的相关研究及指南。

2.4 机械通气支持技术 临床上给予 COPD 稳定期的患者长期使用家庭无创机械通气(S/T 模式,潮气量 8~10 ml/kg)可改善呼吸衰竭、心力衰竭症状,改善氧合,减少二氧化碳潴留,从而减少急性加重次数及住院率^[42]。COPD 急性加重者合并呼吸衰竭时应积极给予机械通气,无创正压机械通气无需气管插管,可减少患者创伤。研究表明,长期应用无创正压机械通气可降低 COPD 稳定期、急性加重期合并呼吸衰竭者的病死率^[43]。无创正压机械通气协助有创通气撤机可减少撤机困难、呼吸机依赖以及呼吸机相关性肺炎。有创-无创机械通气序贯疗法可有效缓解呼吸肌疲劳,降低呼吸机相关性肺炎发生率,改善肺功能。相较于传统治疗,序贯治疗的呼吸机相关性肺炎发生率、再次插管率明显下降^[43]。

临床上对于 COPD 患者的治疗多采用支气管扩张剂、抗

菌药物、排痰、改善营养状况及生命支持等治疗,对于合并支气管扩张者的研究则仍存不足。目前对于 COPD 患者的治疗出现新进展,对于特定类型的 COPD 患者可采用生物制剂(单克隆抗体等)、手术治疗,但仍缺少在合并支气管扩张者应用的研究,因此仍需进一步研究 COPD 合并支气管扩张者的生物治疗、手术治疗的适应征、具体用量及疗效。为患者提供合理的治疗方案及干预措施,以提高患者生存率及生活质量,改善症状及预后,并为临床上治疗 COPD 合并支气管扩张提供有力、确切的理论支持。

参考文献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China [the China Pulmonary Health (CPH) study]: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5): 557-582.
- [3] Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: common pathways for pathogenesis [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 17): S2155-S2172.
- [4] Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 17): S2129-S2140.
- [5] Wang J, Linxweiler M, Yang W, et al. Immunomodulatory and immunotherapeutic implications of tobacco smoking in squamous cell carcinomas and normal airway epithelium [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(39): 3835-3839.
- [6] Chalela R, Gea J, Barreiro E. Immune phenotypes in lung cancer patients with COPD: potential implications for immunotherapy [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 18): S2186-S2189.
- [7] Pezzuto A, Carico E. Effectiveness of smoking cessation in smokers with COPD and nocturnal oxygen desaturation: functional analysis [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(1): 29-34.
- [8] Le Mao R, Tromeur C, Paleiron N, et al. Effect of early initiation of varenicline on smoking cessation in COPD patients admitted for exacerbation: the save randomized clinical trial [J]. *COPD*, 2020, 17(1): 7-14.
- [9] Tuisku A, Salmela M, Nieminen P, et al. Varenicline and nicotine patch therapies in young adults motivated to quit smoking: a randomized, placebo-controlled, prospective study [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(1): 78-84.
- [10] Perez MF, Atuegwu NC, Mead EL, et al. Adult E-cigarettes use associated with a self-reported diagnosis of COPD [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(20): 3938.
- [11] Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vaping-associated lung disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(15): 1486-1487.
- [12] Cani KC, Matte DL, Silva IJCS, et al. Impact of home oxygen therapy on the level of physical activities in daily life in subjects with COPD [J]. *Respir Care*, 2019, 64(11): 1392-1400.
- [13] Nguyen HQ, Moy ML, Liu IA, et al. Effect of physical activity coaching on acute care and survival among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pragmatic randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e199657.
- [14] Patel S, Cole AD, Nolan CM, et al. Pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: a propensity-matched study [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801264.
- [15] Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6: CD002733.
- [16] Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(6): 1801586.
- [17] Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(15): 1548-1559.
- [18] Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4): 1700451.
- [19] Parikh N, Chakraborti AK. Phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors in the treatment of COPD: promising drug candidates and future directions [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(2): 129-141.
- [20] Montón C, Prina E, Pomares X, et al. Nebulized colistin and continuous cyclic azithromycin in severe COPD patients with chronic bronchial infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective cohort study [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2019, 14: 2365-2373.
- [21] Li W, Qin Z, Gao J, et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: a systematic review and adjusted indirect treatment comparison [J]. *Chron Respir Dis*, 2019, 16: 147997231879026.
- [22] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 Report) [EB/OL]. [2021-01-10]. <https://goldcopd.org>.
- [23] Rogliani P, Matera MG, Page C, et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 104.
- [24] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. *Thorax*, 2019, 74(4): 337-345.
- [25] Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2019, 14: 1045-1051.
- [26] Bayer V. An overview of monoclonal antibodies [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(5): 150927.
- [27] Bel EH, Ten Brinke A. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait! [J]. *Chest*, 2017, 152(6): 1276-1282.
- [28] Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the south-eastern mediterranean

- "real-life" experience [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(1): 77-82.
- [29] Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1613-1629.
- [30] Fernandez Romero GA, Beros J, Criner G. Mepolizumab for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(2): 125-132.
- [31] Condreay LD, Gao C, Bradford E, et al. No genetic associations with mepolizumab efficacy in COPD with peripheral blood eosinophilia [J]. *Respir Med*, 2019, 155: 26-28.
- [32] Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1023-1034.
- [33] Lan SH, Lai CC, Chang SP, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020.
- [34] Ma Y, Tong H, Zhang X, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 144.
- [35] Matera MG, Page C, Rogliani P, et al. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Drugs*, 2016, 76(13): 1257-1270.
- [36] Inci I. Lung transplantation for emphysema [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1473.
- [37] Li CL, Lin MH, Chen PS, et al. Using the BODE index and comorbidities to predict health utilization resources in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2020, 15: 389-395.
- [38] Hashimoto K, Hoetzenecker K, Yeung JC, et al. Intraoperative extracorporeal support during lung transplantation in patients bridged with venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(12): 1418-1424.
- [39] Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y, et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: an update [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(11): 6274-6284.
- [40] Whittaker HR, Connell O, Campbell J, et al. Eligibility for lung volume reduction surgery in patients with COPD identified in a UK primary care setting [J]. *Chest*, 2020, 157(2): 276-285.
- [41] Emiralioğlu N, Dogru D, Yalcin S, et al. Impact of surgery on growth, pulmonary functions, and acute pulmonary exacerbations in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(1): 58-66.
- [42] 张建强, 党建桥, 赵建华, 等. COPD患者家庭机械通气联合呼吸功能锻炼的效果分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2016, 34(3): 320-322.
- [43] Liao H, Pei W, Li H, et al. Efficacy of long-term noninvasive positive pressure ventilation in stable hypercapnic COPD patients with respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2977-2985.

收稿日期: 2021-01-10 修回日期: 2021-02-06 编辑: 王宇

(上接第 1127 页)

- [35] Lang Y, Fu F, Sun D, et al. Labetalol prevents intestinal dysfunction induced by traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133215.
- [36] Zhang X, Jiang X. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(1): 114-123.
- [37] 朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 等. 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(2): 117-124.
- [38] Cheng JP, Leary JB, Sembhi A, et al. 5-hydroxytryptamine1A (5-HT1A) receptor agonists: a decade of empirical evidence supports their use as an efficacious therapeutic strategy for brain trauma [J]. *Brain Res*, 2016, 1640(Pt A): 5-14.
- [39] Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, et al. The gut in trauma [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(4): 339-346.
- [40] Li H, Sun J, Du J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(5): e13260.
- [41] Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: theoretical and practical implications [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(8): 857-865.

收稿日期: 2021-01-19 修回日期: 2021-02-06 编辑: 王国品