

思力华联合信必可治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺心病的效果观察

冯文萍¹, 宫志鹏¹, 姚雪婷¹, 赵茜茜², 李新鹏¹, 李有香¹

(河北省张家口市第一医院, 1. 呼吸与危重症医学二科, 2. 检验科, 河北 张家口, 075000)

摘要: **目的** 探讨噻托溴铵粉吸入剂(思力华)联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂(信必可)治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺心病的效果。**方法** 选取106例COPD合并肺心病患者,随机分为对照组和观察组,每组53例。对照组采用思力华治疗,观察组采用思力华联合信必可治疗。治疗3个疗程后,评估患者临床疗效、肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第1秒最大呼气量(FEV₁)、最大呼气流量(PEF)、肺总量(TLC)]、肺动脉压指标[肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉舒张压(PADP)、平均肺动脉压(MPAP)]、炎症因子[肺表面活性物质相关蛋白A(SP-A)、肺部活化调节趋化因子(PARC)、Toll样受体2(TLR2)]、治疗安全性。**结果** 观察组治疗总有效率为90.57%,高于对照组的73.58%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2组患者FVC、FEV₁、PEF、TLC水平均升高,且观察组FVC、FEV₁、PEF、TLC水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组PASP、PADP、MPAP水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,2组炎症因子水平均降低,且观察组SP-A、PARC、TLR2水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率分别为15.09%(8/53)和11.32%(6/53),差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 思力华联合信必可治疗COPD合并肺心病的疗效显著,可改善患者的肺功能,降低患者肺动脉压,抑制炎症因子表达,治疗安全性较好。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肺心病; 噻托溴铵粉吸入剂; 布地奈德福莫特罗吸入剂; 肺功能; 肺动脉压; 炎症因子

中图分类号: R 441.8; R 917 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)17-088-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231325

Effect of Spirva combined with Symbicort in treatment of chronic obstructive pulmonary disease patients complicated with pulmonary heart disease

FENG Wenping¹, GONG Zhipeng¹, YAO Xueting¹, ZHAO Qianqian²,
LI Xinpeng¹, LI Youxiang¹

(1. the Second Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2. Department of Laboratory, Zhangjiakou City First Hospital of Hebei Province, Zhangjiakou, Hebei, 075000)

Abstract: Objective To explore the efficacy of Tiotropium Bromide Powder Inhalant (Spirva) combined with Budesonide/Formoterol Powder Inhalant (Symbicort) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients complicated with pulmonary heart disease. **Methods** A total of 106 COPD patients complicated with pulmonary heart disease were selected and randomly divided into control group and observation group, with 53 cases in each group. The control group was treated with Spirva, while the observation group was treated with Spirva and Symbicort. After 3 courses of treatment, the clinical efficacy, pulmonary function indicators [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁), peak expiratory flow (PEF), total lung capacity (TLC)], pulmonary artery pressure indicators [pulmonary artery systolic pressure (PASP), pulmonary artery diastolic pressure (PADP), mean pulmonary artery pressure (MPAP)], inflammatory factors [pulmonary surfactant protein A (SP-A), pulmonary-activating regulated chemokine (PARC), Toll-like receptor 2 (TLR2)] and therapeutic safety of the patients were evaluated. **Results** The total effective rate was 90.57% in the observation group, which was significantly higher than 73.58% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, levels of FVC, FEV₁, PEF and TLC increased significantly

in both groups, and the levels of FVC, FEV₁, PEF and TLC in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of PASP, PADP and MPAP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors in both groups decreased significantly, and the levels of SP-A, PARC and TLR2 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group were 15.09% (8/53) and 11.32% (6/53) respectively, which showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Spiriva combined with Symbicort is effective in the treatment of COPD patients complicated with pulmonary heart disease, which can improve lung function, reduce pulmonary artery pressure, suppress the expression of inflammatory factors, and the safety is good.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary heart disease; Tiotropium Bromide Powder Inhalant; Budesonide/Formoterol Inhalant; lung function; pulmonary artery pressure; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是常见的呼吸系统功能疾病,发病期间因受到各种炎症性损伤的刺激而导致气道高应激反应,进而出现呼吸道通畅度降低及呼吸功能减退^[1]。COPD患者在这种气道炎症性反应的影响下出现了呼吸困难、咳嗽、憋闷、气促等症状,严重影响患者的生命健康和生活质量^[2]。COPD患者病情进展过程中因支气管、肺血管病变导致血管阻力增加,并引起肺动脉高压,导致肺心病的发生。COPD合并肺心病后会进一步加重患者的病情严重程度,可能诱发心力衰竭和休克,导致患者的致残率和致死率进一步增高^[3]。

目前,COPD的常规治疗手段有抗感染、维持水电解质平衡、营养支持、降低肺动脉压、吸氧、控制心力衰竭等^[4]。噻托溴铵粉吸入剂(思力华)是一种新型的抗胆碱受体药物,通过与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合,抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱造成的气管收缩,是目前治疗COPD的常用药物^[5]。布地奈德福莫特罗粉吸入剂(信必可)是由布地奈德和福莫特罗组成的复方制剂,具有抗炎、扩张支气管、减轻气道阻力的作用,可显著改善COPD的各项症状^[6]。本研究给予COPD合并肺心病患者思力华联合信必可治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月—2022年10月张家口市第一医院收治的106例COPD合并肺心病患者,

随机分为对照组和观察组,每组53例。观察组男28例,女25例,年龄42~75岁,平均(59.87±10.06)岁;COPD病程1~6年,平均(4.38±1.03)年,肺心病病程1~8周,平均(5.48±1.27)周;合并症为高血压13例,糖尿病8例,高脂血症11例。对照组男26例,女27例,年龄40~78岁,平均(61.09±11.02)岁;COPD病程1~7年,平均(4.74±1.12)年,肺心病病程1~8周,平均(5.93±1.42)周;合并症为高血压15例,高脂血症7例,糖尿病11例。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:①诊断为COPD且符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》^[7]诊断标准的患者;②患者患病期间伴有肺心病,符合《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年)》^[8]中诊断标准;③患者对思力华、信必可等治疗药物无过敏反应;④患者知情且同意参与本研究;⑤本研究方案通过伦理学审查(编号:2023-lw-009)。排除标准:①合并呼吸系统或肺部器官其他病变的患者;②伴有其他类型的心脏病患者;③接受其他药物治疗的患者;④未完成治疗而中途退出的患者。

1.2 治疗方法

对照组给予噻托溴铵粉吸入剂(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,商品名为思力华,国药准字H20140933,规格为18 μg)吸入治疗,1次/d,每次应用HandiHaler(药粉吸入器)吸入装置吸入1粒胶囊,具体吸入操作方法严格按照药品说明书要求进行。观察组给予思力华联

合布地奈德福莫特罗粉吸入剂(AstraZeneca AB, 商品名为信必可,规格为每吸含布地奈德 80 μg 和富马酸福莫特罗 4.5 μg, 国药准字 H20140459)治疗,思力华用药剂量及用药方案同对照组;信必可吸入治疗,2次/d,视患者症状严重程度给予每次1~2吸。2组患者治疗期间均进行抗感染、维持水电解质平衡、营养支持、降低肺动脉压、吸氧、控制心力衰竭等基础疗法干预。所有患者以1个月为1个疗程,治疗3个疗程。

1.3 评价指标

1.3.1 临床治疗有效率:参照《中国县域慢性阻塞性肺疾病筛查专家共识(2020年)》^[9]评价疗效,分为显效、有效、无效。显效是指患者的腹胀、胸闷、喘息、气促、呼吸困难、心悸等症状基本消退,肺通气和肺动脉压恢复正常;有效是指症状显著减轻,肺通气功能、肺动脉压水平显著改善;无效是指患者症状、肺通气功能、肺动脉压指标均无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 肺功能指标:采用LUD-V3型肺功能测试仪(徐州品源医疗电子设备公司)检测患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV₁)、用力呼气峰流速(PEF)、肺总量(TLC)水平。

1.3.3 肺动脉压指标:采用DW-M9型多普勒超声仪(江苏大为医疗公司)检测患者肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉舒张压(PADP)、平均肺动脉压(MPAP),根据超声检测结果记录上述肺动脉数据。

1.3.4 炎症因子:采集患者空腹静脉血3 mL,以TXD-10R型高速离心机(江苏安信仪器厂)离心分离15 min以获得血清学标本,以酶联免疫吸

附试验法检测患者炎症因子[肺表面活性物质相关蛋白A(SP-A)、肺部活化调节趋化因子(PARC)、Toll样受体2(TLR2)]水平,检测仪器为Aurora-600型全自动酶标仪(北京创誉科技有限公司),试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,实验操作方法按照仪器及试剂盒说明书要求进行。

1.3.5 不良反应发生率:比较2组头晕恶心、面部潮红、皮疹瘙痒、心动过速等不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0处理数据,计量数据均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内治疗前后比较采用配对样本t检验,计数数据以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床治疗有效率比较

观察组总有效率为90.57%,高于对照组的73.58%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组临床有效率比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	53	28(52.83)	20(37.74)	5(9.43)	48(90.57) [*]
对照组	53	21(39.62)	18(33.96)	14(26.42)	39(73.58)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2组肺功能指标水平比较

治疗前,2组肺功能指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组患者FVC、FEV₁、PEF、TLC水平均升高,且观察组FVC、FEV₁、PEF、TLC水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	FVC/L	FEV ₁ /L	PEF/(L/s)	TLC/L
观察组(n=53)	治疗前	2.43 ± 0.49	2.09 ± 0.43	3.02 ± 0.69	3.23 ± 0.61
	治疗后	3.29 ± 0.58 ^{*#}	3.05 ± 0.54 ^{*#}	4.55 ± 0.97 ^{*#}	4.78 ± 0.83 ^{*#}
对照组(n=53)	治疗前	2.48 ± 0.47	2.13 ± 0.45	3.10 ± 0.72	3.29 ± 0.64
	治疗后	2.89 ± 0.52 [*]	2.68 ± 0.51 [*]	3.96 ± 0.84 [*]	4.21 ± 0.75 [*]

FVC:用力肺活量;FEV₁:第1秒用力呼气量;PEF:用力呼气峰流速;TLC:肺总量。

与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2组肺动脉压指标水平比较

治疗前,2组肺动脉压指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组PASP、PADP、MPAP水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 2组炎症因子水平比较

治疗前,2组炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2组炎症因子水平均降低,且观察组SP-A、PARC、TLR2水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表 3 2 组肺动脉压指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

mmHg

组别	时点	PASP	PADP	MPAP
观察组($n=53$)	治疗前	73.10 ± 8.92	45.28 ± 5.95	31.09 ± 4.94
	治疗后	43.17 ± 5.91*#	27.47 ± 4.78*#	19.24 ± 3.97*#
对照组($n=53$)	治疗前	72.62 ± 8.69	44.39 ± 5.83	30.26 ± 4.89
	治疗后	52.34 ± 6.35*	33.23 ± 5.29*	23.46 ± 4.15*

PASP: 肺动脉收缩压; PADP: 肺动脉舒张压; MPAP: 平均肺动脉压。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 2 组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

ng/mL

组别	时点	SP-A	PARC	TLR2
观察组($n=53$)	治疗前	89.20 ± 11.05	132.33 ± 16.19	43.22 ± 5.98
	治疗后	52.17 ± 6.91*#	78.83 ± 9.08*#	20.16 ± 4.11*#
对照组($n=53$)	治疗前	88.36 ± 10.96	131.07 ± 15.28	42.28 ± 5.89
	治疗后	60.96 ± 7.89*	89.96 ± 10.04*	27.10 ± 5.09*

SP-A: 肺表面活性物质相关蛋白 A; PARC: 肺部活化调节趋化因子; TLR2: Toll 样受体 2。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.5 2 组不良反应发生率比较

15.09% (8/53) 和 11.32% (6/53), 差异无统计

学意义($P > 0.05$)。见表 5。

观察组与对照组不良反应发生率分别为

表 5 2 组不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	n	头晕恶心	面部潮红	皮疹瘙痒	心动过速	合计
观察组	53	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	8(15.09)
对照组	53	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	6(11.32)

3 讨论

COPD 合并肺心病的出现预示着 COPD 患者病情进展到危重阶段, 此时患者的呼吸系统症状进一步加重, 会诱发心力衰竭和休克等^[10]。目前, 对于该病的治疗主要以缓解呼吸系统症状、抗感染、控制呼吸衰竭、控制心力衰竭及预防并发症等手段为主^[11]。COPD 合并肺心病患者通常病情程度严重, 单一用药效果较为一般, 需要给予多种不同作用机制的药物联合治疗以提高效果。

思力华(噻托溴铵吸入剂)和信必可(布地奈德福莫特罗)是临床治疗呼吸系统疾病的常用药物, 在 COPD、支气管哮喘、支气管肺炎等疾病治疗中效果良好^[12]。本研究中, 观察组采用思力华联合信必可治疗, 治疗总有效率显著提高, 表明该联合治疗方案对于 COPD 合并肺心病患者疗效显著。思力华能够对多个胆碱能受体产生较强的抑制作用, 通过特异性地作用于患者气管支气管处平滑肌的 M1 胆碱受体和 M3 胆碱受体, 进而抑制副交感神经末端释放乙酰胆碱所造成的气管收缩过程^[13]。噻托溴铵与受体均有较高的亲和力, 并且与胆碱能 M1、M3 受体结合后解离过程较为缓慢, 因此能够在较长时间内发挥阻滞 M1、M3 胆

碱能神经介导的支气管平滑肌收缩过程, 产生较为长时间的扩张支气管平滑肌的效应, 改善 COPD 合并肺心病患者的气道阻塞, 增加患者的肺通气顺畅性^[14]。

信必可是布地奈德和福莫特罗组成的复方制剂, 其中布地奈德为强效糖皮质激素, 有较强的抗炎作用, 可抑制巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性细胞的释放, 减轻患者的气道炎性反应^[15]。福莫特罗为长效 β_2 受体激动剂, 通过激动气管支气管平滑肌上的 β_2 受体, 激活腺苷酸环化酶, 扩张支气管管而降低患者气道通气阻力^[16]。思力华和信必可联合应用分别从不同的药理作用机制发挥协同增效的效果, 进一步提升 COPD 合并肺心病患者的症状缓解效果。本研究中, 观察组患者治疗后的 FVC、FEV₁、PEF、TLC 均高于对照组, 表明思力华联合信必可可能改善患者的肺功能。

COPD 合并肺心病患者发病期间因肺动脉血管病变导致非血管阻力增加, 引起肺动脉高压, 肺动脉高压也成为肺心病的主要病理特征, 促进肺心病的病情进展^[17]。本研究中, 观察组治疗后的 PASP、PADP、MPAP 均低于对照组, 表明思力华联合信必可可能降低患者的肺动脉血压, 这是因为信必可可能降低气道炎症反应, 缓解支气管的痉挛

状态,降低气道阻力,信必可中的福莫特罗可作用于支气管平滑肌的 β_2 受体,扩张支气管,促进肺通气,进而降低患者的肺动脉高压^[18]。COPD 合并肺心病病情进展过程中伴有多种炎症因子异常表达,SP-A 是存在于肺泡上皮细胞上的小分子脂蛋白,具有降低气液界面表面张力的特性,能预防呼气末肺泡塌陷,可参与免疫调节,对气道宿主防御和稳定起重要作用,在 COPD 患者中呈高表达^[19]。PARC 是趋化调节因子家族的重要一员,对肿瘤坏死因子、C 反应蛋白、白细胞介素等炎症因子的合成、分泌和释放有促进作用,能刺激炎症细胞发生聚集与黏附,加剧患者的肺部炎症性损伤^[20]。TLR2 能参与机体的多种细胞反应过程,在促炎症反应发生和调控机体免疫反应方面发挥作用^[21]。本研究中,观察组治疗后的 SP-A、PARC、TLR2 水平低于对照组,表明思力华联合信必可可能降低患者的炎症反应水平,主要原因是信必可中的布地奈德作为强效糖皮质激素,具有强大的抗炎作用,可抑制炎症因子的表达,同时信必可还能对炎症细胞渗出反应和上皮细胞增生产生抑制作用,能有效修复受损上皮细胞^[22]。观察组以思力华联合信必可治疗,不良反应未显著增加,表明该治疗方案安全性较好。

本研究的不足:①对于患者预后生活质量的影响尚未进行随访观察;②本研究的客观局限性体现在国内外相关研究较多,且市场上已陆续涌现了多种三联药物,如氟替美维、布地格福等,这也为今后的临床研究工作提供了新的思路。

综上所述,思力华联合信必可治疗 COPD 合并肺心病的疗效显著,可改善患者的肺功能,降低患者肺动脉压,抑制炎症因子表达,治疗安全性较好。

参考文献

- [1] CHOI S I, BIN KIM J. Altered brain networks in chronic obstructive pulmonary disease: an electroencephalography analysis[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2022, 53(2): 160-164.
- [2] 赵创艺,袁空军,杨媛,等.基于ARIMA与NNAR模型的中国慢性阻塞性肺疾病疾病负担预测研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(16): 1942-1949.
- [3] BOIKO O, RODIONOVA V. MO082: predictors of decreased renal function in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, 28(3): 183-189.
- [4] HAMADA S Y, HOSH Y M, HOSH Y M, et al. Study of Pulmonary Hypertension and Its Predictors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *European Heart Journal Supplements*, 2021, 29(11): 212-217.
- [5] 刘艳,叶锋,马龙,等.噻托溴铵联合呼吸训练对 COPD 患者肺功能及血清 CC16、sE-SLT 和 SAA 的影响[J]. *河北医药*, 2021, 43(14): 2146-2149.
- [6] CHEN C C, LIN C H, HAO W R, et al. Influenza vaccination and the risk of ventricular arrhythmias in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease: a population-based longitudinal study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 731844.
- [7] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 856-870.
- [8] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(12): 959-965.
- [9] 中国县域慢性阻塞性肺疾病筛查专家共识编写专家组,中国医师协会呼吸医师分会基层工作委员会.中国县域慢性阻塞性肺疾病筛查专家共识(2020年)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(14): 989-994.
- [10] HUANG M, JIN J, HONGYING M A. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease caused by acrolein[J]. *Chemistry of Life*, 2022, 42(3): 424-429.
- [11] CHEN D S, GREGORY A D, LI X Y, et al. RIP3-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(12): e144689.
- [12] DHUNGANA R R, KARKI K B, BISTA B, et al. Prevalence, pattern and determinants of chronic disease multimorbidity in Nepal: secondary analysis of a national survey[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(7): e047665.
- [13] POLITIS J, EASTMAN P, LE B, et al. Managing severe chronic breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease is challenging for general practitioners[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2021, 38(5): 472-479.
- [14] 周衍香,梅波,刘中洋.噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征疗效 Meta 分析[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(1): 111-116.
- [15] THOMAS C A, LEE J, BERNARDO R J, et al. Prescription patterns for pulmonary vasodilators in the treatment of pulmonary hypertension associated with chronic lung diseases: insights from a clinician survey[J]. *Front Med*, 2021, 8: 764815.
- [16] LI H, SONG S A, KONG Z B, et al. Regulatory effects of andrographolide on lung tissue inflammation and Th17/treg in rats with chronic obstructive pulmonary disease induced by smoking and lipopolysaccharide[J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2021, 11(3): 513-519.
- [17] 赵梦娇,任卫东.二维斑点追踪成像技术评价慢性肺源性心脏病并发肺动脉高压患者右心室收缩功能[J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(2): 174-178.
- [18] 郭瑞娟.信必可都保联合无创呼吸机治疗慢阻肺的效果和对患者肺功能的影响观察[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(21): 117-119.
- [19] MARTINEZ F J, RABE K F, FERGUSON G T, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(5): 553-564.
- [20] NEUMANN J T, WEIMANN J, SÖRENSEN N A, et al. A biomarker model to distinguish types of myocardial infarction and injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(8): 781-790.
- [21] LESHCHENKO I V, MESHCHERYAKOVA A S. Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PULMONOLOGY*, 2021, 31(1): 75-87.
- [22] 张德振,史册,韦安猛.高压氧联合沙美特罗替卡松粉吸入剂对慢性阻塞性肺病稳定期患者肺功能及血清 COX-2、MMP-9 水平的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2021, 28(3): 326-329.