

不同剂量糖皮质激素在中度至重度 COPD 患者急性加重期的应用

黄晓梅 贺云鹏 林宗钦 曾勉

【摘要】 目的 探讨糖皮质激素（激素）治疗中度至重度 COPD 急性加重期（AECOPD）患者的理想剂量。**方法** 选取 120 例 AECOPD 患者，按稳定期肺功能分为中度 AECOPD 组（A 组）和重度 AECOPD 组（B 组），再根据是否使用激素和激素治疗剂量各分为 3 个亚组，a1 组、b1 组为低剂量激素组（入院 3 d 内给予等效泼尼松 ≤ 80 mg/d）；a2 组、b2 组为高剂量激素组（入院 3 d 内给予等效泼尼松 > 80 mg/d）；a3 组、b3 组为未使用激素组（入院后未使用全身性激素）。对比各组第 1、3、7、10 日的血清 IL-6、IL-8 水平变化和 3 d 有效率及治疗失败率。**结果** A 组血清 IL-6、IL-8 水平低于 B 组（ $P < 0.05$ ）。A 组中，a1、a2 组血清 IL-6、IL-8 在第 3 日即出现下降，低于 a3 组（ P 均 < 0.05 ），a1、a2 组的 3 d 有效率均优于 a3 组（ P 均 < 0.017 ），a2 组的 IL-6、IL-8 水平较 a1 组下降快，但在病程第 10 日 2 组比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），且 2 组的 3 d 有效率比较差异无统计学意义（ $P > 0.017$ ）。B 组中，b2 组第 3、7、10 日的血清 IL-6、IL-8 水平均低于第 1 日以及同期的 b1 组及 b3 组（ P 均 < 0.05 ），且其 3 d 有效率、治疗失败率均优于 b3 组（ P 均 < 0.017 ），但其 3 d 有效性与 b1 组相近（ $P > 0.017$ ）。b1 组 IL-8 水平在第 7、10 日才低于第 1 日，而 IL-6 水平虽较 b3 组下降，但 2 组 IL-6 水平在第 10 日时比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），且 b1 组 3 d 有效率及治疗失败率与 b3 组相近。**结论** 对于中度至重度 COPD 患者出现急性加重，积极使用全身性激素能有效改善全身炎症反应，但中度 COPD 患者出现急性加重，与低剂量的激素相比，使用高剂量的激素可能并未获益，而重度 COPD 患者出现急性加重，早期使用高剂量的激素可更有效改善症状及控制全身炎症反应。

【关键词】 糖皮质激素；剂量；中度至重度 COPD；急性加重

Application of different doses of glucocorticoid in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients in acute exacerbation Huang Xiaomei, He Yunpeng, Lin Zhongqin, Zeng Mian. Department of Respiratory, Huiya Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Huizhou 516081, China
Corresponding author, Zeng Mian

【Abstract】 Objective To investigate the optimal dose of glucocorticoid (hormone) in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 120 AECOPD patients were selected and divided into the moderate (group A) and severe AECOPD groups (group B) according to the stable stage of lung function. Based upon the use and therapeutic dose of corticosteroid, patients were assigned into three subgroups. In a1 and b1 subgroups, a low dose of prednisone (≤ 80 mg/d) was administered within 3 d after admission. In a2 and b2 subgroups, a high dose of prednisone (> 80 mg/d) was delivered within 3 d after admission. In a3 and b3 subgroups, no systemic hormone was administered. The serum levels of IL-6 and IL-8, 3 d-effective rate and treatment failure rate were measured and compared at 1, 3, 7 and 10 d following corresponding treatment. **Results** The serum levels of IL-6 and IL-8 in group A were significantly lower than those in group B (both $P < 0.05$). In group A, the serum levels of IL-6 and IL-8 in a1 and a2 subgroups tended to decline at 3 d, significantly lower compared with those in a3 subgroup (all $P < 0.05$). The 3 d-effective rate in a1 and a2 subgroups was significantly higher than that in a3 subgroup (both P

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.03.006

基金项目：广东省惠州市科技计划项目（2015Y268）

作者单位：516081 惠州，惠州市中大惠亚医院呼吸内科（黄晓梅），麻醉科（贺云鹏），ICU（林宗钦）；510080 广州，中山大学附属第一医院 MICU（曾勉）

通讯作者：曾勉

<0.017). The serum levels of IL-6 and IL-8 in a2 subgroup decreased faster than those in a1 subgroup, whereas no statistical significance was observed at 10 d between two subgroups (both $P>0.05$). No statistical significance was noted in terms of the 3 d-effective rate between two subgroups ($P>0.017$). In group B, the serum levels of IL-6 and IL-8 in b2 subgroup at 3, 7 and 10 d were significantly lower compared with those at 1 d, equally lower than those in b1 and b3 subgroups at the same time points (all $P<0.05$). The 3 d-effective rate and treatment failure rate in b2 subgroup were significantly superior to those in b3 subgroup (both $P<0.017$), whereas the 3 d-effective rate was almost similar to that in b1 subgroup ($P>0.017$). The IL-8 level at 7 and 10 d was lower than that at 1 d in b1 subgroup. However, the IL-6 level in b1 subgroup was lower compared with that in b3 subgroup, whereas no statistical significance was observed regarding the IL-6 level at 10 d between two subgroups ($P>0.05$). The 3 d-effective rate and treatment failure rate in b1 subgroup at 3 d resembled those in b3 subgroup. **Conclusions** For patients with moderate-to-severe AECOPD, systemic hormone therapy is highly recommended to effectively mitigate systemic inflammatory response. For moderate AE-COPD patients, use of high dose of hormone fails to yield higher clinical efficacy compared with usage of low-dose hormone. For severe AECOPD counterparts, early administration of high-dose hormone can more effectively alleviate relevant symptoms and control systemic inflammatory responses compared with a low dose of hormone use.

【Key words】 Glucocorticoid; Dose; Moderate-to-severe COPD; Acute aggravation

COPD 是一种以气流持续受限为特征的慢性呼吸系统疾病,与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎性反应有关。我国流行病学调查显示,40 岁以上人群的 COPD 患病率为 8.2%^[1]。炎症存在于 COPD 的各阶段, COPD 炎症程度与病情严重程度相关。糖皮质激素(激素)具有广泛的抗炎作用,其通过结合靶细胞胞质内的激素受体,导致受体结构改变,结合物进入靶细胞的细胞核并结合 DNA,改变转录的速率,造成了特定炎症基因的诱导和阻遏,这为激素在 COPD 急性加重期(AECOPD)中的治疗奠定了理论基础。但至今激素应用于 AECOPD 的研究有限,其应用的剂量、疗程等尚存在许多争议^[2-5]。本研究通过对中度至重度 AECOPD 患者在常规治疗的基础上使用不同剂量的等效泼尼松,观察血清炎症因子 IL-6、IL-8 的变化,比较各组患者的病情改善率及治疗失败率,探讨临床上中度至重度 AECOPD 患者治疗中激素的理想剂量,旨在为激素在不同基础肺功能 AE-COPD 患者中的应用提供理论依据和临床参考。

对象与方法

一、研究对象

选取 2013 年 5 月至 2015 年 5 月在中山大学附属第一医院惠亚医院呼吸内科住院的 120 例 AE-COPD 患者,其稳定期肺功能为中度或重度,均符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》相关诊断标准^[6]。排除确诊为支气管哮喘、支气管扩张、近 30 d 全身使用激素者,

排除合并肺炎、急性肺梗死者,排除合并心力衰竭、肝肾功能不全等其他脏器严重疾病者,排除有精神病、严重糖尿病并伴血糖控制差、消化性溃疡活动期等激素禁忌证者。本研究经中山大学附属第一医院惠亚医院伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

二、方 法

1. 分 组

120 例患者先按稳定期肺功能分为中度 AE-COPD 组 69 例(FEV₁ 实测值占预计值的 50%~79%, A 组)和重度 AECOPD 组 51 例(FEV₁ 实测值占预计值的 30%~49%, B 组)。所有患者在入组前 6 个月内均曾行基础肺功能检查,当该 120 例患者出现咳嗽、咳痰,气促较基础状态加重,需住院治疗即进入研究周期。根据是否使用激素和入院 3 d 内使用的激素治疗剂量分组(A 组:a1、a2、a3 亚组;B 组:b1、b2、b3 亚组),其中 a1、b1 组为低剂量激素组(入院 3 d 内给予标准剂量等效泼尼松 ≤ 80 mg/d);a2、b2 为高剂量激素组(入院 3 d 内给予等效泼尼松 > 80 mg/d)^[7];a3、b3 为对照组(入院后未使用全身性激素)。A 组中 a1 组、a2 组、a3 组各 23 例。B 组中 b1 组、b2 组各 18 例, b3 组 15 例。

2. 药物干预

低剂量激素组在入院 3 d 内给予等效泼尼松 ≤ 80 mg/d,高剂量激素组为入院 3 d 内给予等效泼尼松 > 80 mg/d,3 d 后减半量,疗程 7 d。激素的给药途径主要包括静脉滴注甲泼尼龙或口服泼尼松

或甲泼尼龙,按 4 mg 甲泼尼龙 = 5 mg 泼尼松换算激素剂量。所有入选病例均不加用吸入性激素,使用 β_2 受体激动剂及抗胆碱药、茶碱类药物及全身性抗感染治疗。

3. 观察指标

包括:①记录入组患者的一般资料;②血清 IL-8、IL-6 水平,分别在患者入组后的第 1 日(未使用激素前)及第 3、7、10 日采用 ELISA 法检测血清 IL-8、IL-6 水平;③临床疗效,观察 3 d 病情改善率(由 3 名主治医师对患者咳嗽、咳痰及气促症状好转及体征改善情况进行评估)、治疗失败率(需要应用无创或有创机械通气、或因病情加重需入住 ICU,死亡、或 10 d 后需要加用全身性激素、或出院 30 d 内因病情反复需再次入院治疗者)。

三、统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件处理数据,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;同一亚组不同时间点间比较采用单组重复测量资料方差分析;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。总体比较以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;计量资料的同一亚组内后一时间点与前一时间点比较及计数资料的多组比较采用 Bonferroni 法校正检验水准,均以 $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组 AECOPD 患者的血清 IL-6、IL-8 水平比较

治疗前,A 组血清 IL-6、IL-8 水平分别为 (172.46 ± 21.06) ng/L 和 (7.50 ± 0.73) ng/L,低于 B 组的 (349.36 ± 43.53) ng/L 和 (11.52 ± 1.63) ng/L (t 分别为 28.796、16.436, P 均 < 0.001)。A、B 组的组内 3 亚组组间血清 IL-6 及 IL-8 比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),符合实验要求,具有可比性,见表 1、2。

与治疗前相比,A 组的 a1 组和 a2 组的血清 IL-6、IL-8 水平在第 3 日已降低 (P 均 < 0.05),且在观察期第 10 日均低于 a3 组 (P 均 < 0.05)。在治疗第 3、7 日,a2 组血清 IL-6、IL-8 水平均低于 a1 组 (P 均 < 0.05),但在病程第 10 日,2 组血清 IL-6、IL-8 水平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),其中在病程第 7 日,2 组间血清 IL-8 水平比较差异已无统计学意义 ($P > 0.05$)。

与治疗前相比,B 组的 b2 亚组血清 IL-8 水平在第 7、10 日降低,而 IL-6 水平在第 3、7 日虽低于 b3 组 (P 均 < 0.05),但在第 10 日组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。b2 组血清 IL-6、IL-8 水平在第 3 日已经低于 b3 组,在观察期第 10 日仍低于 b3 组 (P 均 < 0.05),且 b2 组在治疗第 3、7 日,IL-6、IL-8 水平均低于 b1 组 (P 均 < 0.05),在病程第 10 日,两者相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1、表 2。

二、各组 AECOPD 患者的临床疗效比较

本研究共纳入 120 例患者,无出现死亡病例。治疗期间,A 组无出现病情加重需使用有创通气及入住 ICU 病例,a3 组有 2 例患者在病程第 10 日因气促改善欠佳需加用全身性激素,30 d 内有 2 例患者再次因急性加重入院。B 组中,b1 组有 3 例在病程第 1、5 日因病情变化需使用无创通气,3 例患者 30 d 内因病情反复需返院治疗;b3 组有 2 例因 CO_2 潴留需使用无创通气并在 10 d 后需加用激素,有 2 例患者 30 d 内因急性加重再住院。

a1 组、a2 组 3 d 有效率均优于 a3 组 (P 均 < 0.017),但 3 个亚组的治疗失败率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。b2 组治疗失败率方面优于 b2 组及 b3 组,但其 3 d 有效率与 b2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.017$)。b1 组的 3 d 有效率及治疗失败率与 b3 组比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.017),见表 3。

讨 论

近年研究认为,COPD 不仅是气道炎症,而且伴随全身炎症反应,特别是 AECOPD,可能存在除感染外的复杂炎症过程。COPD 患者每年约发生 0.5 ~ 3.5 次急性加重^[8]。AECOPD 的频繁发生,增加了患者住院次数和住院时间,加重了患者的医疗负担,且成为患者肺功能不可逆下降的重要原因,这些都严重影响患者的生活质量。

激素具有广泛抗炎作用,但 COPD 毕竟有别于哮喘,尽管 COPD 全球倡议 (GOLD) 及相关指南对 AECOPD 的激素应用作了较明确的推荐,但针对激素治疗 AECOPD 的指征、剂量、疗程尚有较多争议^[9-10]。

Drost 等^[11]发现,重度 AECOPD 患者气道分泌的 IL-8 水平较稳定期增高,提示在 AECOPD 期,炎症反应增强。激活的炎症细胞释放 IL-6、IL-8 等多种炎症介质,破坏肺的结构和(或)促进中性

表 1		不同时间点各组 AECOPD 患者的血清 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)						ng/L
组 别	例数	第 1 日	第 3 日	第 7 日	第 10 日	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	
A 组	a1 组	23	168.71 ± 20.50	148.59 ± 23.61 ^{bc}	104.90 ± 27.50 ^{bc}	85.51 ± 19.47 ^{bc}	67.975	<0.001
	a2 组	23	179.56 ± 19.03	132.83 ± 15.92 ^{abc}	87.52 ± 18.30 ^{abc}	78.83 ± 16.53 ^{bc}	75.976	<0.001
	a3 组	23	165.85 ± 22.50	155.61 ± 23.18	118.60 ± 27.48 ^c	109.43 ± 28.15	45.758	<0.001
<i>F</i> 值		2.801	6.965	11.674	9.276			
<i>P</i> 值		0.068	0.002	<0.001	<0.001			
B 组	b1 组	18	354.61 ± 39.37	232.73 ± 35.50 ^{bc}	187.41 ± 27.59 ^{bc}	190.86 ± 35.74	93.368	<0.001
	b2 组	18	327.65 ± 41.45	170.43 ± 37.50 ^{abc}	138.75 ± 30.48 ^{abc}	88.71 ± 19.38 ^{abc}	103.705	<0.001
	b3 组	15	353.71 ± 53.30	368.56 ± 40.80	276.68 ± 50.63 ^c	218.43 ± 50.25	87.964	<0.001
<i>F</i> 值		2.069	36.685	75.864	67.976			
<i>P</i> 值		0.137	<0.001	<0.001	<0.001			

注：同一时间点 A 组或 B 组内 1、2 亚组比较，^a*P* < 0.05；同一时间点 A 组或 B 组内 1、2 亚组与 3 亚组比较，^b*P* < 0.05；同一亚组内后一时间点与前一时间点比较，^c*P* < 0.017

表 2		不同时间点各组 AECOPD 患者的血清 IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)						ng/L
组 别	例数	第 1 日	第 3 日	第 7 日	第 10 日	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	
A 组	a1 组	23	6.87 ± 0.83	4.65 ± 0.80 ^{bc}	1.89 ± 0.05 ^{bc}	0.13 ± 0.06 ^{bc}	34.633	<0.001
	a2 组	23	7.53 ± 0.93	3.83 ± 0.62 ^{abc}	1.62 ± 0.03 ^{bc}	0.09 ± 0.03 ^{bc}	54.754	<0.001
	a3 组	23	7.82 ± 0.50	6.71 ± 0.91	2.60 ± 0.10 ^c	0.93 ± 0.09 ^c	31.546	<0.001
<i>F</i> 值		1.133	13.265	11.745	9.645			
<i>P</i> 值		0.328	<0.001	<0.001	<0.001			
B 组	b1 组	18	10.80 ± 1.42	9.73 ± 1.02	3.31 ± 0.43 ^{bc}	2.36 ± 0.21 ^{bc}	21.758	<0.001
	b2 组	18	11.65 ± 1.95	7.53 ± 0.50 ^{abc}	3.85 ± 0.54 ^{abc}	0.71 ± 0.07 ^{abc}	76.758	<0.001
	b3 组	15	12.01 ± 1.60	11.56 ± 1.17	7.48 ± 1.03	5.73 ± 0.25 ^c	10.794	<0.001
<i>F</i> 值		2.320	12.643	32.754	65.765			
<i>P</i> 值		0.109	<0.001	<0.001	<0.001			

注：同一时间点 A 组或 B 组内 1、2 亚组比较，^a*P* < 0.05；同一时间点 A 组或 B 组内 1、2 亚组与 3 亚组比较，^b*P* < 0.05；同一亚组内后一时间点与前一时间点比较，^c*P* < 0.017

表 3		各组 AECOPD 患者的 3 d 有效率及治疗失败率比较					例（%）
项 目	A 组			B 组			
	a1 组（23 例）	a2 组（23 例）	a3 组（23 例）	b1 组（18 例）	b2 组（18 例）	b3 组（15 例）	
3 d 有效	20（87） ^a	22（96） ^a	12（52）	10（56）	16（89） ^b	3（20）	
治疗失败	0（0）	0（0）	4（17）	4（22）	0（0） ^{bc}	4（27）	

注：a1 组、a2 组与 a3 组比较，^a*P* < 0.017；b2 组与 b3 组比较，^b*P* < 0.017；b2 组与 b1 组比较，^c*P* < 0.017

粒细胞炎症反应，并可引起全身炎症反应^[12]。IL-6 由气道巨噬细胞产生，是炎症细胞分化的主要调节因子，可促进激活的巨噬细胞分化和浸润，并上调黏附分子和其他细胞因子的表达，使中性粒细胞在炎症部位数量增多，炎症呈持续状态。研究显

示，IL-6 增高时可导致内皮血管损伤，促进免疫黏附和微血栓形成，并抑制内皮修复，加剧微血管受损，导致肺组织损伤，加重病情^[13]。IL-8 促进中性粒细胞在肺内聚集，激活中性粒细胞中还原型辅酶Ⅱ（NADPH）和磷脂酶 A2 水解酶、自由基等，

引起呼吸爆发反应和介质释放。IL-8 还抑制中性粒细胞凋亡, 导致炎症反应的放大和持续存在, 加重肺损伤^[14]。不同基础肺功能状态的 COPD 患者出现急性加重时, 其全身炎症反应水平程度直接关系到应用激素治疗的指征及剂量。本研究发现, 中度 AECOPD 患者第 1 日血清 IL-6、IL-8 水平低于重度 AECOPD 患者, 表明重度 AECOPD 患者全身性炎症反应较剧烈, 提示 COPD 炎症程度与病情严重程度相关, COPD 炎症细胞增加与基础肺功能恶化、FEV₁ 快速下降有关。对于基础肺功能差的患者, 可能需要更强有效的全身性抗炎治疗。

为此, 本研究对中度至重度 AECOPD 患者分别使用不同剂量的激素, 发现使用激素者 (a1 组、a2 组、b1 组、b2 组) 血清 IL-6、IL-8 水平均出现不同程度下降。且使用激素者在 3 d 有效率、治疗失败率方面优于未使用激素组, 提示对于中度至重度 COPD 患者出现急性加重, 积极使用全身性激素能有效降低血清炎症因子水平, 减轻全身炎症反应。Cheng 等^[3]研究也发现在 AECOPD 使用全身性皮质激素能有效降低治疗失败率和改善肺功能。

在使用激素剂量对比方面, 目前多数研究多推荐采用低剂量全身性皮质激素^[15]。Ceviker 等^[16]发现口服甲泼尼龙 32 mg/d, 疗程共 7 d, 治疗后 AECOPD 住院患者的肺通气功能、氧合情况及临床症状均得到改善。本研究发现, 在中度 AECOPD 组, 使用高剂量激素者 (a2 组) 在治疗初期 (第 3 日), 血清 IL-6、IL-8 水平虽低于使用低剂量激素者 (a1 组), 但在病程第 10 日两者比较差异无统计学意义。其中在病程第 7 日起, 两者 IL-8 水平比较差异无统计学意义。在 3 d 有效率、治疗失败率方面, 使用低剂量激素者与高剂量激素者相近, 表明使用低剂量激素已可有效降低中度 AECOPD 患者全身炎症反应, 而使用高剂量的激素并未获益。但在治疗失败率方面使用激素者与未使用激素者比较差异无统计学意义, 考虑本研究评价治疗失败率仅从是否需要应用无创或有创机械通气、或因病情加重需入住 ICU, 死亡, 或 10 d 后需要加用全身性皮质激素, 出院 30 d 内因病情反复需再次入院治疗者考虑, 评价治疗失败率可能应该需要更多的量化指标。

在重度 AECOPD 患者中, 使用高剂量激素者在治疗第 3、7、10 日的 IL-6、IL-8 水平较使用低剂量者下降快且呈持续降低, 在病程第 10 日, 两者比较差异有统计学意义, 且其治疗失败率方面

均优于使用低剂量激素者及未使用激素者, 表明对于重度 COPD 患者出现急性加重, 早期使用高剂量激素可更有效控制症状及全身炎症反应, 更有助于改善病情及预后。使用低剂量激素者 IL-8 水平在第 7、10 日才出现下降, IL-6 水平在第 3、7 日虽较未使用激素者下降, 但在第 10 日比较差异无统计学意义, 且使用低剂量激素者的 3 d 有效率及治疗失败率与未使用激素者相近, 考虑低剂量的激素在基础肺功能差、病情较重时不能有效且持续减低全身炎症反应及改善预后。

本研究通过对中度至重度 AECOPD 患者在常规治疗的基础上使用不同剂量的等效泼尼松, 观察血清炎症因子 IL-6、IL-8 的变化和患者临床症状改善及预后, 发现 COPD 炎症程度与病情严重程度相关。对于中度至重度 COPD 患者出现急性加重, 积极使用全身性激素能有效改善全身炎症反应; 但与低剂量的激素相比, 中度 COPD 患者出现急性加重使用高剂量的激素可能并未获益; 而重度 COPD 患者出现急性加重, 早期使用高剂量的激素可更有效控制症状及全身炎症反应。

参 考 文 献

- [1] 张荣荣, 徐晓玲. 慢性阻塞性肺疾病急性加重糖皮质激素的治疗. 国际呼吸杂志, 2014, 34 (7): 545-547.
- [2] Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA, 2010, 303(23): 2359-2367.
- [3] Cheng T, Gong Y, Guo Y, Cheng Q, Zhou M, Shi G, Wan H. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Respir J, 2013, 7 (4): 305-318.
- [4] Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med, 1999, 340 (25): 1941-1947.
- [5] Schuetz P, Leuppi JD, Tamm M, Briel M, Bingisser R, Düring U, Müller B, Schindler C, Viatte S, Rutishauser J. Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease-the "REDUCE" trial. Swiss Med Wkly, 2010, 140: w13109.
- [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). 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (4): 255-264.
- [7] Vondracek SF, Hemstreet BA. Retrospective evaluation of systemic corticosteroids for the management of acute exacerbations of

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63 (7): 645-652.
- [8] 李文娟, 周宇麒. COPD 急性加重患者再入院的现状与研究进展. *新医学*, 2015, 46 (8): 493-497.
- [9] Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 421-430.
- [10] Aggarwal P, Wig N, Bhoi S. Efficacy of two corticosteroid regimens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15 (5): 687-692.
- [11] Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, MacNee W. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*, 2005, 60 (4): 293-300.
- [12] He Z, Chen Y, Chen P, Wu G, Cai S. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD. *Respirology*, 2010, 15 (3): 478-484.
- [13] Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*, 2006, 130 (2): 326-333.
- [14] Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*, 2001, 34: 50s-59s.
- [15] Kiser TH, Vandivier RW. Severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; does the dosage of corticosteroids and type of antibiotic matter? *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21 (2): 142-148.
- [16] Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27 (2): 179-183.

(收稿日期: 2016-06-20)

(本文编辑: 林燕薇)

