

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.015

❖ 临床研究 ❖

# 呼吸康复治疗联合乙酰半胱氨酸治疗 COPD 急性加重期的临床观察

张媛媛<sup>1</sup>, 宫硕康<sup>2</sup>, 张新<sup>3</sup>, 赵子军<sup>4</sup>, 池菲<sup>1</sup>

(1. 河北省胸科医院急诊科; 2. 河北省儿童医院内镜室; 3. 河北省胸科医院呼吸科; 4. 河北省胸科医院麻醉科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】目的:** 探讨呼吸康复治疗联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床效果。**方法:** 选取 120 例 AECOPD 患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为研究组和对照组, 每组各 60 例。对照组患者给予乙酰半胱氨酸治疗; 研究组患者在对照组的基础上联合呼吸康复治疗, 疗程均为 7 d。比较两组患者治疗前后 BODE 指数评分、炎症因子 [白介素 8 (IL-8)、脂联素 (APN)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 及免疫细胞 (CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) 水平、无创呼吸机使用情况、急性加重次数、住院时间及住院费用。**结果:** 治疗前, 两组患者 BODE 评分、IL-8、APN 及 TNF- $\alpha$  水平、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较, 差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者 BODE 评分、IL-8、APN、TNF- $\alpha$ 、CD8<sup>+</sup> 水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且研究组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); APN、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。观察组患者使用无创呼吸机的占比、急性加重次数、住院时间及住院费用少于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 呼吸康复治疗联合乙酰半胱氨酸可有效缓解临床症状, 改善肺功能及免疫功能, 抑制机体炎症反应, 对促进 AECOPD 患者病情康复、降低急性加重风险具有积极意义。

**【关键词】** 呼吸康复治疗; 乙酰半胱氨酸; AECOPD; 肺功能; 炎症因子; 急性加重次数

**【中图分类号】** R563.9 **【文献标志码】** A

## Clinical observation of respiratory rehabilitation therapy combined with acetylcysteine in the treatment of acute exacerbation of COPD

ZHANG Yuan-yuan<sup>1</sup>, GONG Shuo-kang<sup>2</sup>, ZHANG Xin<sup>3</sup>, ZHAO Zi-jun<sup>4</sup>, CHI Fei<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency, Hebei Thoracic Hospital; 2. Endoscopy Room, Hebei Children's Hospital; 3. Department of Respiratory, Hebei Thoracic Hospital; 4. Department of Anesthesiology, Hebei Thoracic Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical observation of respiratory rehabilitation combined with acetylcysteine in the treatment of acute exacerbation COPD (AECOPD). **Methods:** 120 patients with AECOPD were divided into control group and research group according to different treatment methods, 60 cases in each group. Patients in the control group were given acetylcysteine treatment, and patients in the research group were given combined respiratory rehabilitation treatment on the basis of the control group. BODE index, changes of inflammatory factors [interleukin-8 (IL-8), adiponectin (APN), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], and immune cells (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), use of non-invasive ventilator, times of acute exacerbations, length of hospital stay and hospitalization expenses were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** Before treatment, there were no significant differences in BODE scores, levels of IL-8, APN, TNF- $\alpha$ , CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, BODE scores, the levels of IL-8, TNF- $\alpha$  and CD8<sup>+</sup> decreased in both groups, and the study group were lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of APN, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> increased in both groups, and the study group were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients using non-invasive ventilator, times of acute exacerbations, length of hospital stay and hospitalization cost in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Respiratory rehabilitation combined with acetylcysteine can effectively relieve clinical symptoms, improve lung function and immune function, inhibit the inflammatory response of the body, and has positive significance in promoting the recovery of PATIENTS with AECOPD and reducing the risk of acute exacerbation.

**【Key words】** Respiratory rehabilitation; Acetylcysteine; AECOPD; Lung function; Inflammatory factors; Number of acute exacerbations

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划 (20191015)

作者简介: 张媛媛 (1984 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: zhangyuanhb@163.com

通讯作者: 池菲。E-mail: chi\_fei@163.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的主要特征为持续性呼吸道症状和气流受限,死亡率位居各类疾病第 4 位,且呈逐年增长趋势<sup>[1]</sup>。COPD 急性加重期 (AECOPD) 主要为 COPD 从慢性期发展至急性加重期的表现,气促加重、痰多,伴喘息胸闷等,还可出现全身不适、精神紊乱等症状。目前临床上常采用支气管扩张剂、糖皮质激素类药物甚至机械通气来缓解临床症状,控制病情进展<sup>[2]</sup>。乙酰半胱氨酸在改善 AECOPD 的临床症状、肺功能及细胞因子方面作用显著<sup>[3]</sup>,但该病具有迁延不愈、易反复发作、肺功能持续减退的特点,仅给予药物治疗难以从根本上抑制肺功能减退、降低急性加重风险<sup>[4]</sup>。呼吸康复治疗属于一种非药物治疗手段,可通过机体免疫力、改善肺通气功能以更好的控制病情进展,尤其在改善呼吸障碍症状方面具有独特优势。本研究旨在探讨呼吸康复治疗与乙酰半胱氨酸联合应用的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 10 月至 2019 年 12 月河北省胸科医院收治的 120 例 AECOPD 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为研究组和对照组,每组各 60 例。对照组中,男性 35 例,女性 25 例;年龄 50~85 岁,平均 (67.78 ± 3.59) 岁;病程 2~12 年,平均 (7.43 ± 2.36) 年。研究组中,男性 37 例,女性 23 例;年龄 48~86 岁,平均 (67.79 ± 3.65) 岁;病程 2~13 年,平均 (7.55 ± 2.42) 年。本研究经院伦理委员会审核批准,患者知情同意。两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) 所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)》中 AECOPD 的诊断标准<sup>[5]</sup>;(2) 近期内出现咳嗽、咳痰、气短和 (或) 喘息加重,可伴有发热;(3) 患者意识清醒;(4) 临床资料完整。排除标准:(1) 近两周内服用激素类药物、营养补充剂、抗病毒类药物;(2) 合并其他消耗性疾病;(3) 苯酮酸尿毒症患者;(4) 严重呼吸道阻塞者;(5) 恶性肿瘤;(6) 对本研究药物过敏;(7) 精神疾病;(8) 沟通障碍;(9) 治疗依从性差及临床资料不全者。

### 1.2 方法

所有患者入院后均给予控制性氧疗、应用糖皮质激素、大环内酯类、 $\beta$  内酰胺类、支气管扩张剂等药物进行支持治疗,必要时应用无创呼吸机。对照组患者在此基础上口服乙酰半胱氨酸泡腾片 (浙江金华康恩贝生物制药有限公司,国药准字 H20057334,规格 0.6g\*6 片) 治疗,0.6 g/次,2 次/d。研究组患者在

对照组的基础上联合呼吸康复治疗:指导患者进行缩唇呼吸及腹式呼吸,缩唇呼吸闭口经鼻吸气,之后经口缩唇以口哨样缓慢呼气,每次 5 min,5 次/d;腹式呼吸时两手分别置于胸前及腹部,用手感受吸气时腹部鼓起,呼气时腹部下陷,呼气时间比吸气长 1~2 倍,每次 5 min,5 次/d。指导患者进行上肢绕圈运动,30 圈/min,5~20 min/次,1 次/d,同时指导患者进行下肢训练,每日下床步行 10 min,循序渐进增加步行时间,直至每日 20 min,具体训练时间以患者耐受为宜。两组患者疗程均为 7 d。

### 1.3 观察指标

(1) 炎症因子水平:采用 ELISA 法检测<sup>[6]</sup>,试剂盒均购自上海研吉生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。(2) 免疫细胞水平:采用流式细胞仪检测 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞数<sup>[7]</sup>,试剂盒购自上海复星长征医学科学有限公司,计算 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 阳性细胞数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。(3) 临床指标:包括住院期间无创呼吸机使用情况、急性加重次数 (住院期间)、住院时间及住院费用及 BODE 指数评分,其中 BODE 指数评分包括患者体质指数 (BMI)、第 1 s 用力呼气量 (FEV1)、呼吸困难程度、运动能力 4 个变量<sup>[8]</sup>。BMI 采用国际标准方法和体质量计测量身高和体重, BMI > 21 kg/m<sup>2</sup> 记 0 分, BMI ≤ 21 kg/m<sup>2</sup> 记 1 分; FEV1 采用肺功能仪 (美国森迪思 VMAX 型号:229) 测定,并计算其占预计值的百分比 (FEV1% Pred), FEV1% Pred ≥ 65 记 0 分, 50 ≤ FEV1% Pred ≤ 64 记 1 分, 36 ≤ FEV1% Pred ≤ 49 记 2 分, FEV1% Pred ≤ 35 记 3 分;呼吸困难程度采用英国医学研究委员会呼吸困难量表 (MMRC)<sup>[9]</sup> 评估,分为 0~4 等级,级别越高,呼吸困难程度越重;0~1 级记 0 分,2 级记 1 分,3 级记 2 分,4 级记 3 分;运动能力按 6 min 步行距离 (6MWT)<sup>[8-9]</sup> 评价,距离 ≥ 350 m 记 0 分, 250 m ≤ 距离 ≤ 349 m 记 1 分, 150 m ≤ 距离 ≤ 249 m 记 2 分, 距离 ≤ 149 m 记 3 分。四个变量得分的总分即为 BODE 指数评分,总分 0~10 分;分为 4 级:1 级为 0~2 分,2 级为 3~4 分,3 级为 5~6 分,4 级为 7~10 分;级别越高,患者情况越差。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,  $t$  检验或秩和检验;计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者 IL-8、APN 及 TNF- $\alpha$  水平比

较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均降低( $P < 0.05$ ),且研究组对照组( $P < 0.05$ );APN 水平均升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-8 (ng/L)	APN (mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
研究组 ( $n = 60$ )			
治疗前	74.74 $\pm$ 9.15	0.26 $\pm$ 0.11	69.87 $\pm$ 7.35
治疗后	30.43 $\pm$ 6.18	0.45 $\pm$ 0.15	37.21 $\pm$ 5.43
$t$ 值	31.085	-7.912	27.735
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001
对照组 ( $n = 60$ )			
治疗前	74.65 $\pm$ 9.26	0.28 $\pm$ 0.12	70.15 $\pm$ 7.26
治疗后	51.47 $\pm$ 6.24	0.37 $\pm$ 0.14	49.33 $\pm$ 5.38
$t$ 值	16.080	-3.781	17.847
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001
$t_{\text{治疗后组间}}$ 值	-18.557	3.020	-12.282
$P_{\text{治疗后组间}}$ 值	<0.001	0.003	<0.001

## 2.2 两组患者免疫细胞水平比较

治疗前,两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均升高( $P < 0.05$ ),且研究组高于对照组( $P < 0.05$ );CD8<sup>+</sup> 水平均降低

( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各免疫细胞水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
研究组 ( $n = 60$ )			
治疗前	34.62 $\pm$ 3.21	29.03 $\pm$ 3.12	1.18 $\pm$ 0.12
治疗后	40.43 $\pm$ 3.65	24.57 $\pm$ 3.18	1.59 $\pm$ 0.16
$t$ 值	-9.259	7.755	-15.879
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001
对照组 ( $n = 60$ )			
治疗前	34.17 $\pm$ 3.18	29.08 $\pm$ 3.84	1.17 $\pm$ 0.15
治疗后	38.22 $\pm$ 3.06	26.05 $\pm$ 3.92	1.39 $\pm$ 0.14
$t$ 值	-7.109	4.277	-8.305
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001
$t_{\text{治疗后组间}}$ 值	3.594	-2.271	7.287
$P_{\text{治疗后组间}}$ 值	<0.001	0.025	<0.001

## 2.3 两组患者临床指标比较

研究组患者使用无创呼吸机的占比、急性加重次数、住院时间及住院费用少于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者 BODE 指数评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 BODE 指数评分均降低( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 临床指标比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	使用无创呼吸机	急性加重次数(次)	住院时间(d)	住院费用(元)	BODE 指数评分(分)	
					治疗前	治疗后
研究组 ( $n = 60$ )	2(3.33)	1.76 $\pm$ 0.38	12.83 $\pm$ 2.54	5175.74 $\pm$ 426.83	5.91 $\pm$ 1.78	3.29 $\pm$ 1.46*
对照组 ( $n = 60$ )	10(16.67)	3.54 $\pm$ 0.65	16.57 $\pm$ 2.78	7539.36 $\pm$ 632.57	5.97 $\pm$ 1.89	4.72 $\pm$ 1.73*
$\chi^2/t$ 值	5.926	-18.312	-7.693	-23.992	0.179	-4.893
$P$ 值	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	0.858	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与治疗前比较。

## 3 讨论

AECOPD 发生机制主要与病原菌感染、吸入有害物质后使肺部炎症反应增强有关,但仍有约 30% 的患者无法确定病因,给临床治疗增加难度<sup>[10]</sup>。目前临床主要根据其发病机制及诱发因素进行对症治疗,主要包括抗感染、营养支持、增强免疫、改善骨骼肌功能等。乙酰半胱氨酸可降低痰液粘度、弹性,改善粘液纤毛功能,迅速、有效的缓解管腔狭窄,还可改善内源性抗氧化防御,抑制炎症因子的表达,具有良好的抗炎效果,同时还可降低远端气道阻力,改善肺功能<sup>[11]</sup>。另外乙酰半胱氨酸极易通过细胞膜,因其分子结构及性质的特殊性还可脱去乙酰基,促进谷胱甘肽的形成,而谷胱甘肽不仅可清除氧自由基,促进有害毒物排出体外,促使氧化/抗氧化系统趋于平衡,保护肺组织,还可维持免疫系统的正常功能,

发挥调节免疫作用<sup>[12]</sup>。另有研究<sup>[13]</sup>证明,其阻断氧化应激,提高肌肉运动耐力,改善骨骼肌功能障碍有效,可降低 COPD 急性加重次数。

AECOPD 患者气促症状明显,活动量较少,常会导致机体免疫力降低,进而增加急性加重频率,而呼吸康复治疗有助于提升患者的运动耐力,通过直接或间接的锻炼呼吸肌而增加其收缩力,从而改善肺功能,另外还可促进呼吸道分泌物排出,提高机体免疫力,从而降低急性加重风险,有效弥补药物治疗的不足<sup>[14-15]</sup>。本研究中,治疗后患者 BODE 指数评分改善( $P < 0.05$ ),提示患者全身状况有所缓解,原因是呼吸康复治疗可有效改善患者的通气功能,提高运动耐力,增加肺泡通气量,有效缓解呼吸困难程度,而乙酰半胱氨酸可有效缓解气流受限,促进排痰,保护肺组织,两者联合应用可充分发挥各自优势,协同性的控制病情进展<sup>[16-17]</sup>。APN 与氧化应

激过程呈正相关, 不仅可抑制 TNF- $\alpha$  产生, 还可降低巨噬细胞活性, 抑制单核细胞与内皮细胞黏附, 控制炎症反应, IL-8 作为一种促炎细胞因子, TNF- $\alpha$  作为前炎性细胞因子, 可促进中性粒细胞与巨噬细胞相互作用, 增加上皮细胞通透性, 引发炎症反应<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 治疗后炎症因子水平降低 ( $P < 0.05$ ), 原因是乙酰半胱氨酸进入机体后可有效清除氧自由基尤其是活性氧, 同时可形成还原性谷胱甘肽的合成底物提高肺部内含量而加强抗氧化效果, 还可抑制炎症因子的表达, 进而有效抑制氧化应激反应及炎症因子水平, 同时还可调节免疫。而呼吸康复治疗则可有效提高患者的运动耐力, 增强机体巨噬细胞吞噬能力及免疫功能, 两者联合应用后可协同性的提高机体免疫功能, 促进炎症吸收。结果还表明, 研究组患者使用无创呼吸机的占比、急性加重次数、住院时间及住院费用少于对照组 ( $P < 0.05$ ), 原因是呼吸康复治疗可增加肺泡通气量, 促进呼吸及机体运动的平衡, 改善患者的运动耐力及心肺功能, 联合乙酰半胱氨酸可协同性的缓解临床症状, 促进病情快速康复, 降低急性加重风险。

综上所述, 呼吸康复治疗简单易学, 不仅有助于提高机体免疫力及运动耐力, 短期内可改善患者通气功能, 降低急性加重风险, 节约患者的治疗成本, 长期可改善患者生活质量、提高活动耐力、延长生存时间, 对促进 AECOPD 患者病情康复具有积极意义, 尤其适合在基层医院推广。但值得说明的是, AECOPD 患者以老年人居多, 耐受性较差, 具体还需根据个人情况合理制定呼吸康复锻炼项目、时间及强度, 确保患者自身安全, 已达到良好的康复效果。

#### 参考文献

[1] Marchioni A, Castaniere I, Tonelli R, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation [J]. *Critical Care*, 2018, 22(1): 109.

[2] Skopas V, Papadopoulos D, Trakas N, et al. Lactate dehydrogenase isoenzymes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An exploratory cross-sectional study [J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2019, 30(3): 457-462.

[3] Vaughan A, Stevanovic S, Jafari M, et al. The effect of diesel emission exposure on primary human bronchial epithelial cells from a COPD cohort: N-acetylcysteine as a potential protective intervention [J]. *Environmental Research*, 2019, 170: 194-202.

[4] 樊聪慧, 赵庆忠, 张黔, 等. N-乙酰半胱氨酸联合维生素 E 对 COPD 急性加重期患者炎症指标, 血气水平及呼吸困难量表评分的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 328(24): 58-61.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205.

[6] 何牡丹, 张旻, 张玉兰, 等. 脂联素与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症标志物, 营养状态及后期重度急性加重次数的相关性研究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43(11): 1000-1004.

[7] 马红萍, 杨晶, 孙黎明, 等. 特布他林联合 N-乙酰半胱氨酸治疗 AECOPD 的疗效及对患者免疫功能的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 161(3): 94-98.

[8] 庞晶琳, 于继云, 张欢欢, 等. 噻托溴铵干粉剂吸入对急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染 BODE 指数的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(10): 897-900.

[9] Yasui H, Inui N, Karayama M, et al. Correlation of the modified Medical Research Council dyspnea scale with airway structure assessed by three-dimensional CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiratory Medicine*, 2019, 36(6): 759-763.

[10] Hao W, Li M, Zhang Y, et al. Comparative Study of Cytokine Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate AECOPD Patients [J]. *Lung*, 2019, 197(5): 565-572.

[11] Mansour A, Breton HL, Auffret V. Letter by Mansour et al Regarding Article, "Early Use of N-Acetylcysteine With Nitrate Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Reduces Myocardial Infarct Size [J]. *Circulation*, 2018, 137(13): 1420-1421.

[12] Walayat S, Shoaib H, Asghar M, et al. S1000 Is N-Acetylcysteine the Holy Grail in Non-Acetaminophen Related Acute Liver Failure: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2020, 115(1): S509.

[13] Rogliani P, Ora J, Calzetta L, et al. Pharmacological characterization of the anti-oxidant activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation [J]. *European Respiratory Journal*, 2016, 48(60): PA5062.

[14] 丛舒, 王宁, 樊静, 等. 2014-2015 年中国 40 岁及以上慢性阻塞性肺疾病患者呼吸康复治疗情况 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(7): 1014-1020.

[15] Xiong C, Li Y, Zhuang G, et al. Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine versus placebo for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2021, 59(10053): 102691.

[16] 张林, 范晓东, 许红阳. 乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和血清炎症因子及抗氧化指标水平的影响 [J]. *中国医药*, 2018, 13(7): 1016-1020.

[17] Vaughan A, Stevanovic S, Jafari M, et al. The effect of diesel emission exposure on primary human bronchial epithelial cells from a COPD cohort: N-acetylcysteine as a potential protective intervention [J]. *Environmental Research*, 2018, 34(3): 429-434.

[18] 黄斐斐, 陈丽华, 张雯, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者开展早期肺康复干预的效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(32): 129-133.

(收稿日期: 2021-09-11)

修回日期: 2021-09-30)