doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.11.025

单吸入器三联疗法治疗慢性阻塞性肺疾病的 Meta 分析*

罗海燕,江 兵,刘 沙△

(重庆医科大学附属永川医院,重庆 402160)

摘要:目的 系统评价单吸入器三联疗法治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的有效性与安全性。**方法** 利用计算机检索 PubMed,Embase,The Cochrane Library,以及中国知网、维普数据库、万方数据库,收集单吸入器三联疗法(试验组)、,以及各对照亚组[吸入性糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂(LABA)组、LABA/长效抗胆碱能药物组、开放三联组](对照组)治疗 COPD 的随机对照试验(RCT),采用 Cochrane 手册进行方法学评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 9 个 RCTs,共 20 236 例患者。与对照组比较,试验组的中重度年急性加重率显著降低[*OR*=0.62,95% *CI*(0.49,0.79),*P*<0.000 1],圣乔治医院呼吸调查问卷(SGRQ)评分显著降低[*MD*=－0.99,95% *CI*(－1.58,－0.40),*P*=0.001],第 1 秒用力呼气容积显著升高[*MD*=0.06,95% *CI*(0.03,0.08),*P*<0.000 01],不良反应发生率相当[*OR*=0.48,95% *CI*(0.24,0.98),*P*=0.04],肺炎发生率相当[*OR*=1.20,95% *CI*(0.98,1.47),*P*=0.07]。**结论** 单吸入器三联疗法治疗 COPD 疗效良好,可显著改善患者的肺功能,提高其生存质量和治疗依从性,间接减少了患者的经济负担,降低了用药错误率,且安全性较好。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;单吸入器;三联疗法;有效性;安全性;Meta 分析

中图分类号:R969.4;R974 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)11－0085－07**

Efficacy and Safety of Single－Inhaler Triple Therapy in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease:A Meta－Analysis

LUO Haiyan, JIANG Bing, LIU Sha

(*Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 402160*)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of single－inhaler triple therapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** PubMed,Embase,The Cochrane Library,CNKI,VIP and WanFang databases were searched to collect the randomized controlled trials(RCTs) related to the treatment of COPD, which were divided into the experimental group (single－inhaler triple therapy) and the control subgroups [inhaled glucocorticoid/long－acting β_2－agonists(LABA) group, LABA/long－acting anticholinergic drugs group, open triple group]. The methodology was evaluated by the Cochrane Handbook and Meta－analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 9 RCTs and 20 326 patients were included. Compared with those in the control groups, the annual acute exacerbation rate of moderate and severe in the experimental group was significantly lower [*OR*=

*基金项目:重庆市永川区 2019 年联合资助科技计划项目[Ycstc,2019nb0208]。

第一作者:罗海燕,女,在读硕士研究生,研究方向为慢性阻塞性肺疾病的诊治,(电子信箱)2399019248@qq.com。

△通信作者:刘沙,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与药物分析,(电子信箱)349585274@qq.com。

[13] 邬文景,郑珏如,沈俊晔,等. 中西医结合治疗对甲状腺功能亢进患者甲状腺上动脉血流动力学的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):213－216.

[14] LEO M, BARTALENA L, ROTONDO DOTTORE GR, et al. Effects of selenium on short－term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2017,40(3):281－287.

[15] 邹立军,孙昕侠,孙毓曼. 抑亢丸治疗甲亢 117 例疗效观察[J]. 中国地方病防治杂志,2003,18(2):116－117.

[16] 陈 静,张政超. 左甲状腺素钠对老年甲状腺功能减退症患者血清 FT3、FT4 及 TSH 水平的影响[J]. 中国急救医学,2017,37(z2):43－44.

[17] 吴 娜,孙丰源,李 佳,等. 甲状腺相关眼病患者血清 TRAb、TPOAb、TGAb 水平变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(30):59－60.

[18] DÍEZ JJ, HERNANZ A, MEDINA S, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor－alpha (TNF－α) and soluble TNF－α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function[J]. Clinical Endocrinology, 2002, 57(4): 515－521.

[19] ROBINSON MV, OBUT TA, MELNIKOVA EV, et al. Parameters of Cellular and Humoral Immunity in Experimental Hyperthyroidism and Its Correction[J]. Bulletin of Experimental Biology & Medicine, 2014, 156(4): 473－475.

[20] 区岛良,杨祚明. 甲巯咪唑治疗绝经前甲状腺功能亢进的临床研究及其对免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(12):1094－1097.

[21] 胡丹华,宁 静,陈亚丽. TGF－β 与 IL－6 水平在老年 2 型糖尿病伴甲状腺功能亢进患者的表达及临床意义研究[J]. 中国地方病防治杂志,2016,31(6):703－704.

(收稿日期:2020－07－24;修回日期:2020－10－31)

0.62, 95% *CI*(0.49, 0.79), *P* < 0.000 1], the SGRQ score in the experimental group was significantly lower[*MD* = −0.99, 95% *CI*(−1.58, −0.40), *P* = 0.001], the forced expiratory volume in one second(FEV_1) in the experimental group was significantly increased [*MD* = 0.06, 95% *CI*(0.03, 0.08), *P* < 0.000 01], the incidence of adverse reactions in the experimental group was similar[*OR* = 0.48, 95% *CI*(0.24, 0.98), *P* = 0.04], and the incidence of pneumonia in the experimental group was similar[*OR* = 1.20, 95% *CI*(0.98, 1.47), *P* = 0.07]. **Conclusion** Single-inhaler triple therapy is effective and safe in the treatment of patients with COPD, which can significantly improve patients' lung function, quality of life and treatment compliance, and indirectly reduce patients' economic burden and medication error rate.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; single-inhaler; triple therapy; efficacy; safety; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)[1]已成为全球第三大死亡原因,每年约有两三百万人死于该病[2-3]。2020 年版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(简称 GOLD)指出,COPD 分为急性加重期和稳定期,其中稳定期治疗按症状评分及急性加重可予单支气管扩张剂、双支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素(ICS),甚至使用三联吸入疗法,即双支气管扩张剂与 ICS 联用,并明确指出三联吸入疗法控制症状及减少急性加重次数的效果均优于双支气管扩张剂吸入或 ICS 加单支气管扩张剂吸入[4]。目前,三联吸入疗法多采用双吸入器(即分 2 个吸入装置吸入三联药物,下称开放三联),但操作烦琐,患者治疗依从性较差,吸入错误率较高,故研发出了单吸入器三联的新型定量吸入器(即 1 个吸入装置吸入三联药物,下称闭合三联)以改良上述缺陷,全球范围内已开展多个随机对照试验(RCT)。本研究中采用 Meta 分析,通过定量评价,对国内外相关 RCT 文献进行回顾,评价了闭合三联疗法治疗 COPD 稳定期的有效性与安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

研究类型:RCT 报道的结局指标至少有 1 个与本研究中纳入的结局指标有关。

研究对象:年龄不小于 40 岁,吸烟史在 10 年及以上,根据 2017 年版 GOLD[1]定义为 COPD 稳定期患者。

干预措施:试验组采用闭合三联吸入 ICS/长效 β_2 受体激动剂(LABA)/长效抗胆碱能药物(LAMA);对照组采用 ICS/LABA 或 LABA/LAMA,开放三联吸入 ICS/LABA + LAMA。

结局指标:①第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)较基线的变化;② FEV_1 应答率(较基线变化≥100 mL);③圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分较基线的变化(较基线下降≥4 分);④ SGRQ 应答率;⑤中重度年急性加重率;⑥总体不良反应发生率;⑦肺炎发生率。

1.2 文献排除标准

重复发表的文献;结局指标不一致;非中、英文文献;改良 Jadad 评分小于 4 分;哮喘、过敏性鼻炎或其他呼吸系统疾病,可能影响疗效或安全的不稳定性并发疾病。

1.3 文献检索策略

利用计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library,以及中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(WanFang);检索时限均为自建库至 2020 年 9 月 30 日。中文检索词为“慢性阻塞性肺疾病”“长效 β_2 受体激动剂”“维兰特罗”“福莫特罗”“长效抗胆碱能药物”“芜地溴铵”“格隆溴铵”“噻托溴铵”“糖皮质激素”“氟替卡松”“倍氯米松”“布地奈德”“环索奈德”,检索逻辑词采用“和”“或”;英文检索词为“COPD”“LABA”“LAMA”“ICS”,以及上述中文检索词对应的英文检索词,检索逻辑词采用“AND”“OR”。

1.4 文献筛选与数据提取

由 2 位研究者独立筛选文献,若有差异则由第三位研究者协商解决。

1.5 纳入试验的偏倚风险评价

文献质量评价采用 Cochrane 手册进行方法学评价,若有差异则由第三位研究者协商解决。

1.6 统计学处理

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(*MD*)及 95% 置信区间(*CI*)表示;二分类变量以比值比(*OR*)及 95% *CI* 表示。采用异质性检验(*Q* 检验)和 I^2 分析统计学异质性。若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,则采用固定效应模型;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,组间无异质性或差异无统计学意义则采用随机效应模型,组间异质性过大或无法找到异质性来源则采用描述性分析。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果与筛选流程

共检索到文献 1 168 篇,其中英文 796 篇,中文 372 篇,筛选后最终纳入 9 篇文献[5-13],共 20 236 例患者,纳入文献均为英文文献。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评价

纳入文献的基本特征见表 1。偏倚风险评估结果显示,分组方法均为随机双盲法,除文献[8,10]外,其他文献均有分配隐藏描述;所有文献的结果数据均完整,均无选择性报告,且其他偏倚情况均不清楚。

2.3 Meta 分析结果

FEV_1:有 8 项研究[5-12]报道。结果显示,FEV_1 较基

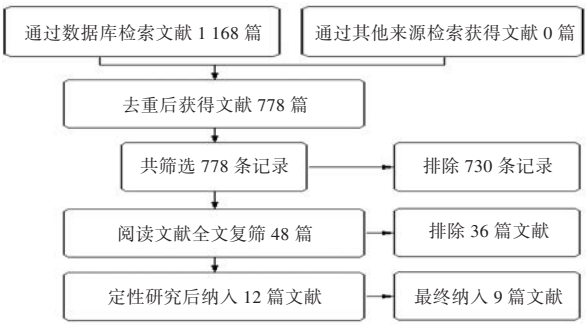


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

线增加方面，闭合三联组显著优于其他治疗组[*MD* = 0.06，95% *CI*(0.03，0.08)，*P* < 0.000 01]。亚组分析结果显示，闭合三联组与 ICS/LABA 组、LABA/LAMA 组、开放三联组比较，差异均有统计学意义（*P* < 0.05）。详见图 2。

SGRQ 评分：有 9 项研究[5-13]报道。结果显示，SGRQ 评分较基线降低方面，闭合三联组显著优于其他治疗组[*MD* = −0.99，95% *CI*(−1.58，−0.40)，*P* =0.001]。亚组分析结果显示，闭合三联组与 ICS/LABA 组、LABA/LAMA 组结果比较，差异均有统计学意义（*P*<0.05）；

表 1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included literature

文献来源	发表年份	试验类型	试验组			对照组			试验时间(周)	改良 Joded 评分(分)	主要结局指标
			用药情况	平均年龄(岁)	样本量	用药情况	平均年龄(岁)	样本量(例)			
SINGH 等[5]	2016 年	A	BDP/FOR/GB	63.3	687	BDP/FOR	63.8	681	52	7	①-⑦
LIPSON 等[6]	2017 年	A	FF/UMEC/VI	64.2	911	BUD/FOR	63.7	899	24	6	①-⑦
VESTBO 等[7]	2017 年	A	BDP/FOR/GB	63.4	1 078	BDP/FOR + TIO	62.6	538	52	7	①-⑦
BREMNER 等[8]	2018 年	A	FF/UMEC/VI	66.7	527	FF/VI + UMEC	65.9	528	24	5	①,③-⑦
FERGUSON 等[9]	2018 年	A	BUD/GB/FOR	64.9	640	GB/FOR	65.1	627	24	7	①,③,⑤-⑦
						BUD/FOR	65.2	316			
LIPSON 等[10]	2018 年	A	FF/UMEC/VI	65.3	4 151	FF/VI	65.3	4 134	52	5	①,③-⑦
						UMEC/VI	65.2	2 070			
PAPI 等[11]	2018 年	A	BDP/FOR/GB	64.4	764	IND/GB	64.5	768	52	7	①-⑦
FERGUSON 等[12]	2020 年	A	FF/UMEC/VI	65.4	363	BUD/FOR + TIO	64.9	365	12	7	①,③,⑥-⑦
			FF/UMEC/VI	65.5	366	BUD/FOR + TIO	65.1	366	12	7	
RABE 等[13]	2020 年	A	BUD/GB/FOR	64.6	2 157	GB/FOR	64.8	2 143	52	6	③-⑦
						BUD/FOR	64.6	2 151			

注：A 为随机双盲多中心试验；BDP 为丙酸倍氯米松，FOR 为富马酸福莫特罗，GB 为格隆溴铵，FF 为糠酸氟替卡松，UMEC 为芜地溴铵，VI为维兰特罗，BUD 为布地奈德，TIO 为噻托溴铵，IND 为茚达特罗。

Note：A is a randomized double blind multicenter test；BDP is beclomethasone propionate，FOR is fumottro fumarate，GB is glonbromonium，FF is fluticasone furoate，UMEC is umeclidinium bromide，VI is vilanterol，BUD is budinette，TIO is thiotropium，IND is indarterol.

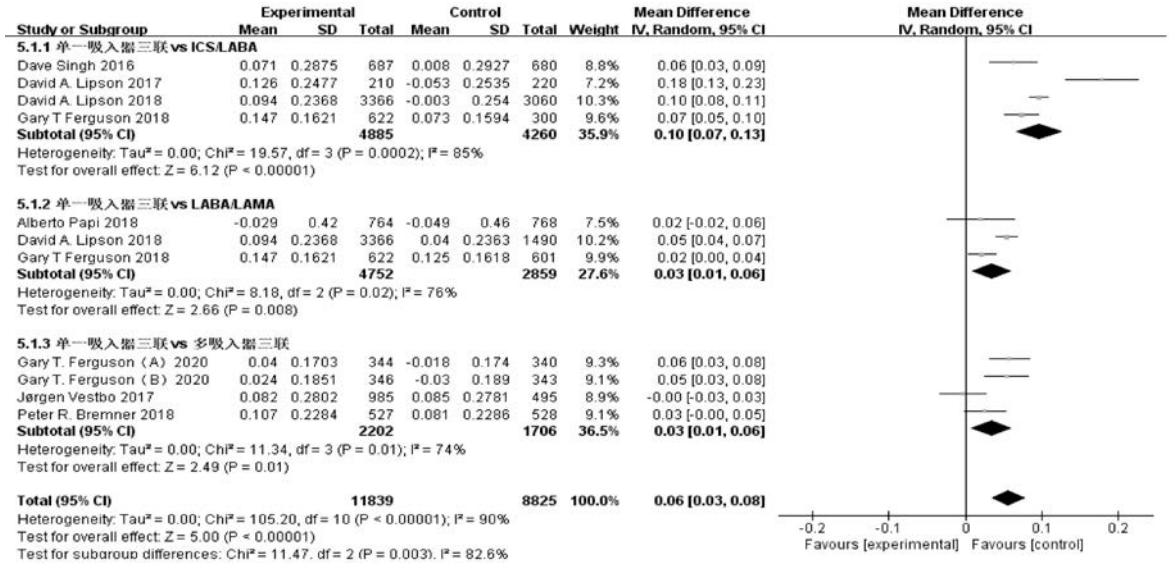


图 2 第 1 秒用力呼气容积较基线变化的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis：FEV_1 change from baseline

与开放三联组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。详见图3。

中重度年急性加重率：有8项研究[5-11,13]报道。结果显示，年急性加重率方面，闭合三联组显著低于其他治疗组[$OR=0.62$，95% $CI(0.49,0.79)$，$P<0.0001$]。亚组分析结果显示，闭合三联组与ICS/LABA组、LABA/LAMA组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；与开放三联组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。详见图4。

肺炎发生率：有9项研究[5-13]报道。结果显示，肺炎

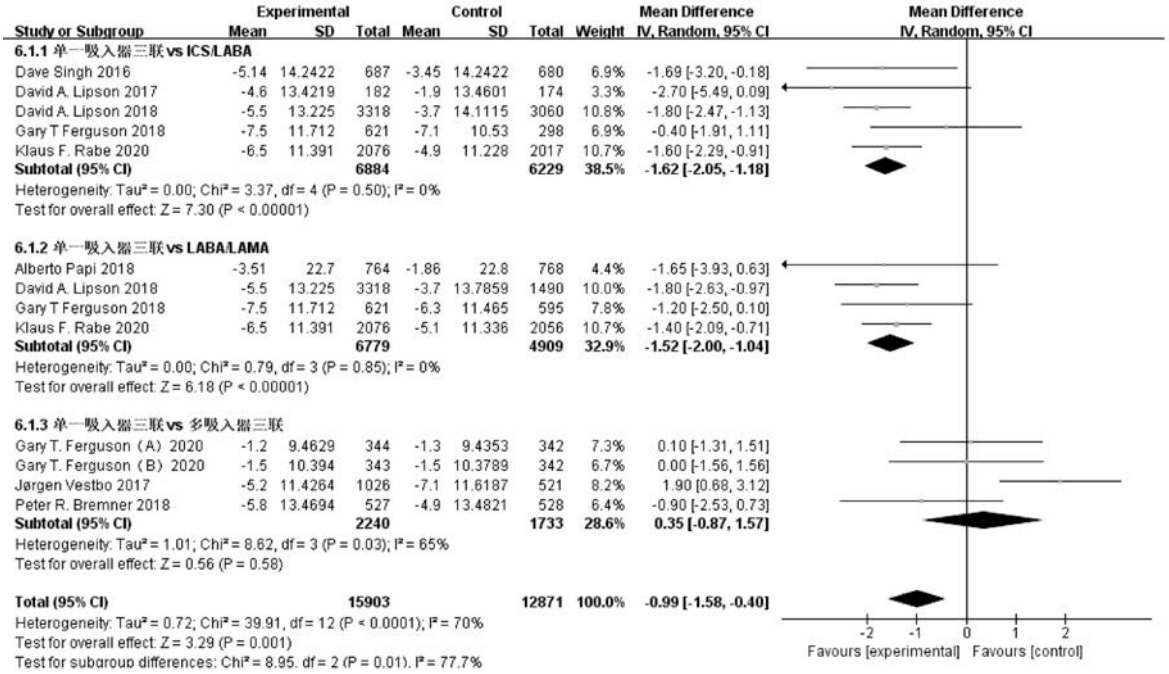


图3 圣乔治呼吸问卷评分较基线变化的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis: SGRQ change from baseline

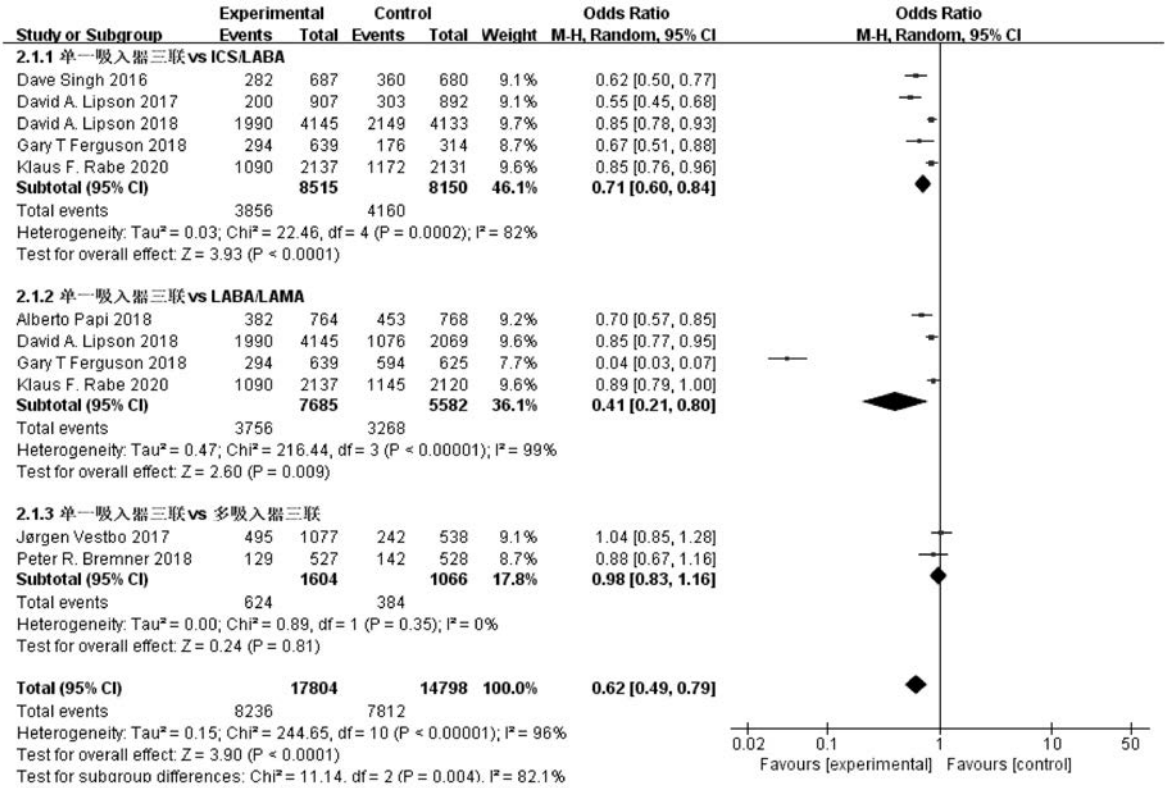


图4 慢性阻塞性肺疾病中重度年急性加重率的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis: Annual acute exacerbation rate of moderate and severe COPD

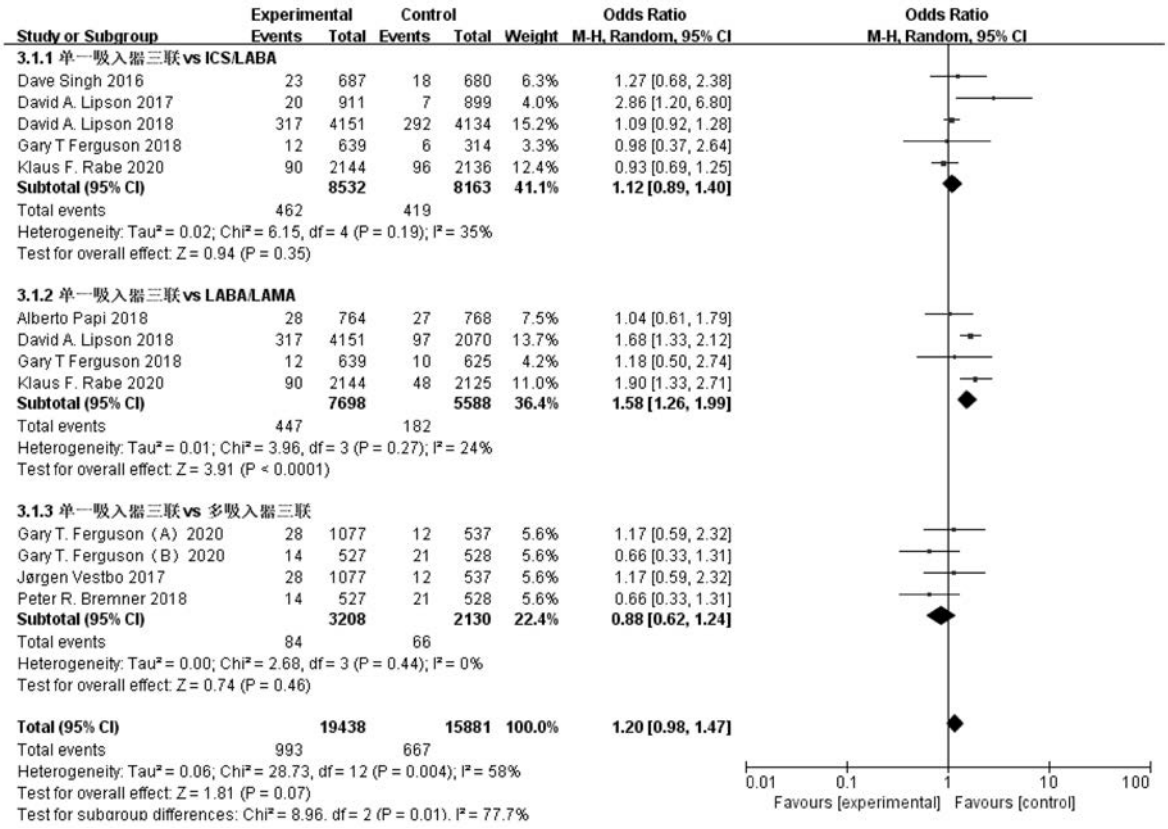


图 5 肺炎发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta – analysis: The incidence of pneumonia

发生率方面，各组间差异无统计学意义[*OR* = 1.20，95% *CI*(0.98，1.47)，*P* = 0.07]。亚组分析结果显示，闭合三联组与 LABA/LAMA 组比较，差异有统计学意义（*P* < 0.05）；与 ICS/LABA 组、开放三联组比较，差异均无统计学意义（*P* > 0.05），差异可能来自 ICS 的应用与否。详见图 5。

总体不良反应：有 9 项研究[5－13]报道。结果显示，总体不良反应发生率方面，各组间差异均无统计学意义[*OR* = 0.48，95% *CI*(0.24，0.98)，*P* = 0.04]。闭合三联组总体不良反应发生率均低于其余 3 组。亚组分析则提示，试验组与各对照组比较，组间差异均无统计学意义（*P* > 0.05）。详见图 6。

2.4 偏倚分析

试验组与各对照组肺炎发生率比较的倒漏斗图左右较对称，表明存在发表偏倚的可能性较小。详见图 7。

3 讨论

COPD 的发病率和死亡率均较高，是气道、肺泡和微血管的进行性炎性疾病，主要特征为气流的不可逆限制[14]，按疾病症状变化分为急性加重期和稳定期，有加重史的 COPD 患者未来病情加重的风险增加，生活质量降低、肺功能快速下降、死亡率增加的可能性均更大[15]。稳定期的主要治疗药物包括支气管扩张剂（短效 β_2 受体激动剂（SABA）、LABA、短效抗胆碱能药物（SAMA）、LAMA、ICS 和磷酸二酯酶－4 抑制剂[16]。2020 年版 GOLD 建议按症状评分及急性加重频率评估渐进升级治疗，以减少症状和未来恶化的风险，以及降低疾病死亡率[4]，首选 LAMA 或 ICS＋LABA，均可改善肺功能，缓解症状，降低病情恶化率[17－18]，但仍有部分患者病情恶化。英国的一项研究发现，46% 最初使用长效支气管扩张剂的患者和 39% 使用 ICS/LABA 或 ICS＋LAMA 的患者，2 年后进展为三联治疗[19]。美国的一项研究发现，接受过至少 1 种 LAMA，LABA，ICS 或磷酸二酯酶－4 抑制剂治疗的患者中，25.5% 在确诊后的 2 年内接受了三联疗法[20]。因此，对于使用双支气管扩张剂或 ICS/LABA 治疗仍有症状和/或继续恶化的患者，建议采用三联疗法（ICS＋LABA＋LAMA）[4]。

本研究结果表明，与 ICS/LABA 或 LABA/LAMA 二联疗法比较，闭合三联疗法明显减少了 COPD 患者的中重度年急性加重率，降低了 SGRQ 评分，增加了 FEV_1，表明闭合三联疗法可明显改善 COPD 患者的症状、肺功能、生活质量等；与开放三联组比较，闭合三联组上述指标无显著差异，闭合三联疗法的优点在于可减少用药错误造成的风险，并有助于患者接受 3 种药物治疗。

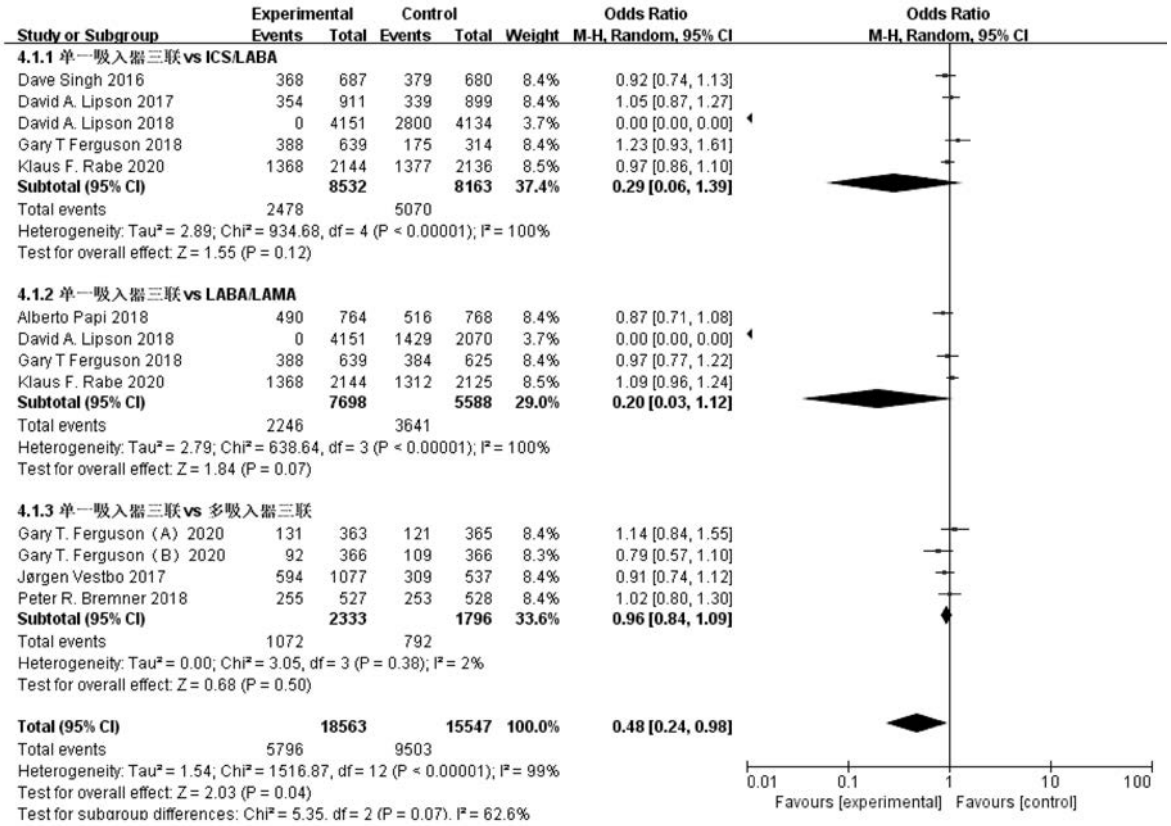


图6 总体不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis: The overall incidence of ADR

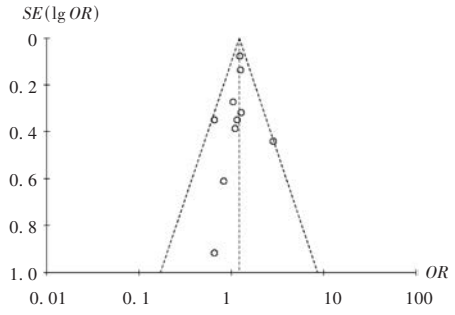


图7 肺炎发生率偏倚分析倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel plot for bias analysis of pneumonia incidence

总体不良反应发生率方面，闭合三联组与二联组、开放三联组比较，均无显著差异，表明闭合三联疗法具有较好的安全性。通常，吸入ICS的患者较吸入单药或二联患者的肺炎发生率更高。研究发现，闭合三联组与LABA/LAMA组比较，差异有统计学意义，而与ICS/LABA组、开放三联组比较，差异均无统计学意义，提示ICS有导致COPD患者发生肺炎的风险，只有LABA/LAMA组未使用ICS，肺炎风险较低，严重COPD患者使用ICS治疗的肺炎发生风险更高，尤其是老年、体质量指数小于25 kg/m^2、有肺炎史的患者[21]。然而，肺炎风险可能因使用特定的ICS而不同[22]，使用ICS时，口腔念珠菌病、声音嘶哑和皮肤擦伤患者患病率较高[23]。因此，需权衡通过向LABA和LAMA中添加ICS来减少加重的潜在益处与肺炎发生的潜在风险。

本研究中纳入患者几乎都属连续吸烟或有至少10年吸烟史的患者，并排除了哮喘。而2020年版GOLD[4]不再提出哮喘-COPD重叠的概念，强调哮喘和COPD是2个截然不同的疾病，尽管它们都有嗜酸性粒细胞增多，具有一定程度的通气功能可逆性等特点，相关研究亦未进行此方面的亚组研究，且尚不清楚三联疗法对生物燃料吸入、其他环境暴露或具有上述特点的COPD患者的有效程度，需要更多试验加以印证。

本研究存在以下不足：1）仅纳入9项RCTs，总样本量偏小；2）Meta分析过程中发现纳入研究虽有共同点，但也存在异质性，如试验组与对照组之间同类型的具体药物各不相同，各个亚组的剂量、频次、随访时间、终点报告等均有差异；3）数据来源于欧美，目前国内虽有相关随机试验，但样本量较少，需要更多的大样本、多中心随机对照试验确定闭合三联疗法治疗我国COPD患者的有效性与安全性。

参考文献

[1] 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].

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017, 195(5): 557 – 582.

[2] GBD 2015 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national life expectancy, all – cause mortality, and cause – specific mortality for 249 causes of death, 1980 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1459 – 1544.

[3] RABE KF, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1931 – 1940.

[4] GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020 report[EB/OL]. (2019 – 12 – 03) [2021 – 10 – 05]. https://goldcopd.org/wp – content/uploads/2019/12/GOLD – 2020 – FINAL – ver1.2 – 03Dec19_WMV.pdf.

[5] SINGH D, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long – acting β_2 – agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double – blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10048): 963 – 973.

[6] LIPSON DA, BARNACLE H, BIRK R, et al. FULFIL Trial: Once – Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017, 196(4): 438 – 446.

[7] VESTBO J, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long – acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double – blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1919 – 1929.

[8] BREMNER PR, BIRK R, BREALEY N, et al. Single – inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non – inferiority study[J]. Respiratory Research, 2018, 19(1): 19.

[9] FERGUSON GT, RABE KF, MARTINEZ FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co – suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double – blind, parallel – group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2018, 6(10): 747 – 758.

[10] LIPSON DA, BARNHART F, BREALEY N, et al. Once – Daily Single – Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD[J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(18): 1671 – 1680.

[11] PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double – blind, parallel group, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1076 – 1084.

[12] FERGUSON GT, BROWN N, COMPTON C, et al. Once – daily single – inhaler versus twice – daily multiple – inhaler triple therapy in patients with COPD: lung function and health status results from two replicate randomized controlled trials[J]. Respiratory Research, 2020, 21(1): 131.

[13] RABE KF, MARTINEZ FJ, FERGUSON GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate – to – Very – Severe COPD[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(1): 35 – 48.

[14] O'DONNELL DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2006, 3(2): 180 – 184.

[15] MÜLLEROVÁ H, SHUKLA A, HAWKINS A, et al. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study[J]. BMJ Open, 2014, 4(12): e006171.

[16] SINGH D, CORRADI M, SPINOLA M, et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017, 12: 2917 – 2928.

[17] CALVERLEY PM, ANDERSON JA, CELLI B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2007, 356(8): 775 – 789.

[18] TASHKIN DP, CELLI B, SENN S, et al. A 4 – year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2008, 359(15): 1543 – 1554.

[19] WURST KE, PUNEKAR YS, SHUKLA A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e105296.

[20] SIMEONE JC, LUTHRA R, KAILA S, et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017, 12: 73 – 83.

[21] CRIM C, DRANSFIELD MT, BOURBEAU J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD[J]. Annals of the American Thoracic Society, 2015, 12(1): 27 – 34.

[22] TASHKIN DP, STRANGE C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy?[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018, 13: 2587 – 2601.

[23] YANG IA, CLARKE MS, SIM EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease[J/CD]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(7): CD002991.

(收稿日期: 2020 – 11 – 03)