

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.023

布地奈德与福莫特罗同时用于哮喘控制和缓解治疗的 Meta 分析*

谢叶红¹, 路晓钦², 董志^{1△}

(1. 重庆医科大学药学院 400016; 2. 重庆市第九人民医院临床药学研究室 400700)

[摘要] **目的** 系统评估布地奈德(BUD)与福莫特罗(FORM)同时用于哮喘控制和缓解治疗的有效性及其安全性。**方法** 通过检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、维普(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献(CBM)、万方数据知识服务平台数据库,收集各数据库建库至 2017 年 5 月关于 BUD 与 FORM 同时用于哮喘控制和缓解治疗(观察组),BUD 与 FORM 用于哮喘控制、特布他林(TER)用于缓解治疗(对照组)的随机对照试验(RCT)。采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 个研究(6 个对照组)10 158 例患者。观察组在哮喘加重入院或急诊人次($OR=0.70, 95\%CI:0.59\sim0.85, P<0.01$)、严重不良事件发生率($OR=0.66, 95\%CI:0.52\sim0.82, P<0.01$)及各种原因致试验终止发生率($OR=0.84, 95\%CI:0.73\sim0.96, P=0.01$)低于对照组;与观察组比较,对照组治疗后夜间最大呼气峰流速(PEF)值及第 1 秒用力呼气量(FEV1)改善更明显($MD=6.04, 95\%CI:3.64\sim8.43, P<0.01$; $MD=0.04, 95\%CI:0.03\sim0.05, P<0.01$);两组患者治疗前后夜间觉醒减少次数及致死性不良事件发生率比较,差异无统计学意义($OR=1.25, 95\%CI:1.00\sim1.56, P=0.05$; $OR=1.01, 95\%CI:0.23\sim4.45, P=0.99$)。**结论** BUD 与 FORM 同时用于哮喘控制和缓解治疗,在减少哮喘急性发作及安全性方面有优势;BUD 与 FORM 用于哮喘控制、TER 用于缓解治疗,在改善肺功能方面效果更佳。

[关键词] 哮喘;布地奈德;福莫特罗;Meta 分析

[中图分类号] R977.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0512-04

Simultaneous use of budesonide and formoterol in asthma control and relieving therapy: a Meta analysis*

XIE Yehong¹, LU Xiaoqin², DONG Zhi^{1△}

(1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Research Room of Clinical Pharmacy, Chongqing Municipal Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To systematically assess the effectiveness and safety of simultaneously using budesonide(BUD) and formoterol(FORM) in asthma control and relieving therapy. **Methods** The databases including PubMed, Cochrane Library, EMbase, VIP, CNKI, CBM, Wanfang Data Knowledge Service Platform Database were retrieved by computer. The randomized controlled trials(RCTs) about BUD and FORM simultaneous use in asthma control and relieving therapy(observation group), BUD and FORM use in asthma control and terbutaline(TER) use in relieving therapy were collected in the various databases from their establishment to May 2017. The meta analysis was conducted by adopting the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 RCTs(6 control groups) involving 10158 patients were included. The observation group was lower than the control group in the aspects of asthma aggravation admission or emergency person-times($OR=0.70, 95\%CI:0.59-0.85, P<0.01$), occurrence rate of serious adverse events($OR=0.66, 95\%CI:0.52-0.82, P<0.01$), occurrence rate of experiment termination by various causes [$OR=0.84, 95\%CI:0.73-0.96, P=0.01$]; compared with the observation group, the improvement of night PEF value and FEV1 value after treatment in the control group was more significant($MD=4.05, 95\%CI:0.18-7.93, P=0.04$; $MD=0.04, 95\%CI:0.03-0.05, P<0.01$); the number of nocturnal awakening decrease times and occurrence rate of fatal adverse events had no statistically significant difference between the two groups [$OR=1.25, 95\%CI:1.00-1.56, P=0.05$; $OR=1.01, 95\%CI:0.23-4.45, P=0.99$]. **Conclusion** BUD and FORM simultaneous use in asthma control and relieving therapy has an advantage in the aspects of reducing asthma acute attack and safety; BUD and FORM is used in asthma control, while TER is used in relieving therapy and has better effect for improving the lung function.

[Key words] asthma; budesonide; formoterol; Meta analysis

近年来关于布地奈德(BUD)与福莫特罗(FORM)同时用于哮喘控制及缓解治疗,在疗效及安全性上优于其他哮喘治疗方案的文献层出不穷^[1-2]。此外全球哮喘防治议程(GINA)在指南中也明确了该方案的可行性^[3]。有报道称长效 β 受体激动剂(LABA)会增加严重不良事件的发生率^[4],美国食品药品监督管理局(FDA)基于安全性的考量,甚至在含 LABA 的说明书中做了黑框警示,也并未批准任何吸入性糖皮质激素(ICS)与 LABA 的联合制剂作为哮喘缓解药物^[5]。BUD 与

FORM 同时用于哮喘控制及缓解治疗,势必会增加 LABA 的使用。因而有必要对该方案的疗效及安全性做进一步评估,以期为临床医生提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索主要中、英文医学数据库,包括 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、维普(VIP)、万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献(CBM)数据库。英文文献主要利用主题词与自由词相结合的检索方式,中文数据库主要

表 1 纳入研究基本特征

纳入文献	研究 周期	观察组/ 对照组(n)	年龄(岁)	观察组	对照组
ATIENZA 等 ^[7] 2013	52 周	1049/1042	45.7(≥16)	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 每天 2 次控制 160.00/4.50 μg bid 缓解	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 每天 2 次控制 TER 0.40 mg 缓解
KUNA 等 ^[8] 2007	24 周	1 107/1 105	38.0(≥12)	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 每天 2 次控制 BUD/FORM 按需使用缓解	BUD/FORM 320.00/9.00 μg 每天 2 次控制 TER as-need 缓解
O'BYRNE 等 ^[9] 2005	52 周	925/909	35.5(≥4)	BUD/FORM 80.00/4.50 μg 每天 2 次控制 BUD/FORM 按需使用缓解	BUD/FORM 80.00/4.50 μg 每天 2 次控制 TER 0.40 mg 缓解
RABE 等 ^[10] 2006	52 周	1 107/1 138	42.5(≥12)	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 每天 2 次控制 BUD/FORM 按需使用缓解	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 每天 2 次控制 TER 0.40 mg 缓解
STÄLLBERG 等 ^[11] 2008 1	52 周	887/433	43.0(≥12)	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 或 80.00/4.50 μg 每天 2 次控制 BUD/FORM 按需使用缓解	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 或 80.00/4.50 μg 每天 2 次控制 TER 0.25/0.50 mg 缓解
STÄLLBERG 等 ^[11] 2008 2	52 周	887/456	43.7(≥12)	BUD/FORM 160.00/4.50 μg 或 80.00/4.50 μg 每天 2 次控制 BUD/FORM 按需使用 缓解	BUD/FORM 100.00~400.00/4.50~9.00 μg 每天 2 次控制 TER 0.25/0.50 mg 缓解

表 2 纳入文献偏倚风险

纳入文献	随机序列	分配隐藏	盲法	结局数据的完整性	选择性报告研究结果	Jadad 评分
ATIENZA 等 ^[7] 2013	正确	不清楚	双盲	有失访	否	6
KUNA 等 ^[8] 2007	正确	不清楚	双盲	有失访	不清楚	6
O'BYRNE 等 ^[9] 2005	提及未详细描述	正确	双盲	有失访	不清楚	6
RABE 等 ^[10] 2006	正确	正确	双盲	有失访	不清楚	5
STÄLLBERG 等 ^[11] 2008 1	正确	正确	非盲	有失访	不清楚	5
STÄLLBERG 等 ^[11] 2008 2	正确	正确	非盲	有失访	不清楚	5

用关键词检索技术,收集各数据库自建立至 2017 年 5 月公开发表的相关文献。中文检索词为:哮喘、支气管哮喘、布地奈德/福莫特罗、特布他林;英文检索主题词包括 Asthma/drug therapy、asthma、Budesonide Formoterol/therapeutic use、clinical trials as topic 等。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 (1)纳入标准。研究对象:儿童及成人轻中度哮喘患者,第 1 秒用力呼气量(FEV1)占正常预计值 50%以上,吸入速效 β 受体激动剂后,FEV1 增加 12%。干预措施:BUD 与 FORM 同时作为哮喘控制和缓解治疗(观察组);BUD 与 FORM 用于哮喘控制,特布他林(TER)用于缓解治疗(对照组)。结局指标:采用下列一项或多项结局指标的文献均被纳入,有效性指标为哮喘加重入院或急诊人次、治疗前后夜间觉醒减少次数、治疗前后夜间最大呼气峰流速(PEF)值改善、治疗前后 FEV1 改善;试验设计为随机对照试验;安全性指标为严重不良事件发生率、致死性不良事件发生率、各种原因致试验终止发生率。(2)排除标准:①哮喘诊断标准未明确指出;②重复发表的文献;③非中、英文文献。

1.2.2 文献筛选及资料提取 由两位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:纳入文献作者、发表年份、样本量、年龄分布、观察组与对照组治疗方案等。

1.2.3 文献偏倚风险评价 按照 Cochrane 系统评价员手册推荐的针对随机对照试验(RCT)的偏倚风险评估工具进行纳入研究偏倚风险评价^[6],并结合 Jadad 量表进行评分,1~3 分为低质量文献,4~7 分为高质量文献。

1.3 统计学处理 采用 RevMan 5.3 统计软件进行数据分析。计数资料选择比值比(odds ratio,OR)为效应指标;连续性变量选择均数差(mean difference,MD)为效应指标,各效应值

均给出点估计值及 95%CI。纳入研究间的异质性采用 χ² 检验进行分析,同时联合 I² 定量判断异质性大小。各研究间无异质性(P>0.1, I² ≤50%)采用固定效应模型进行 Meta 分析;各研究存在异质性(P<0.1, I² ≥50%),进一步分析了异质性来源,排除临床异质性后采用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 共检索相关文献 957 篇,去除重复文献 157 篇,通过阅读文献及标题排除 765 篇,阅读全文后排除 30 篇,最终有 5 篇(6 个对比组)纳入分析,共 10 158 例患者,均为英文文献。纳入研究基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价 共纳入 5 个 RCT(共 6 个对照组),均为英文文献。经 Cochrane 质量评价及 Jadad 评分后,均为高质量文献。纳入文献偏倚风险见表 2。

2.3 两组患者疗效性指标比较 3 个研究^[7-10]报道了哮喘加重入院或急诊人次,各研究间异质性低(P=0.20, I² =38%),固定效应模型显示观察组低于对照组,差异有统计学意义(OR=0.70,95%CI:0.59~0.85,P<0.01),见图 1。4 个研究^[7-10]报道了治疗前后夜间觉醒减少次数,各研究间异质性低(P=0.64, I² =0%),固定效应模型显示观察组与对照组比较,差异无统计学意义(OR=1.25,95%CI:1.00~1.56,P=0.05),见图 2。3 个研究^[7-10]报道了治疗前后夜间 PEF 值改善,各研究间异质性高(P=0.02, I² =73%),采用敏感性分析,排除 1 篇文献^[8]后各研究间异质性异低(P=0.81, I² =0%),固定效应模型显示对照组优于观察组,差异有统计学意义(MD=6.04,95%CI:3.64~8.43,P<0.01),见图 3。4 个研究^[7-10]报道了治疗前后 FEV1 改善。各研究间异质性高(P=0.03, I² =67%),采用敏感性分析,排除 1 篇文献^[9]后各研究间异质性异低(P=0.29, I² =20%),固定模型显示对照组优于观察组,差异有统计学意义(MD=0.04,95%CI:0.03~0.05,P<0.01),见图 4。

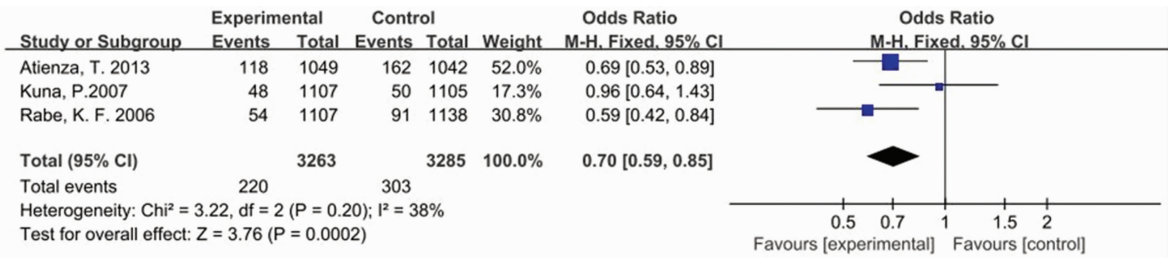


图 1 两组患者哮喘加重入院和急诊发生人次比较

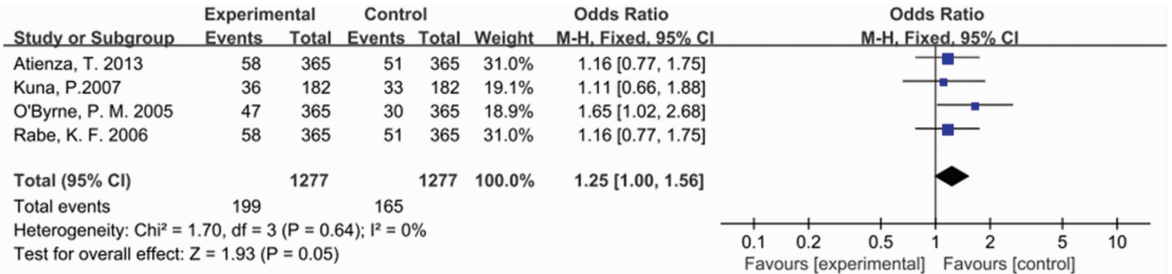


图 2 两组患者因哮喘加重夜间觉醒减少次数比较

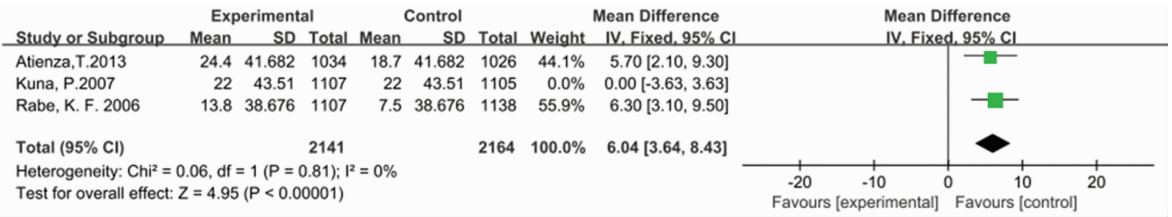


图 3 两组患者夜间 PEF 值改善比较

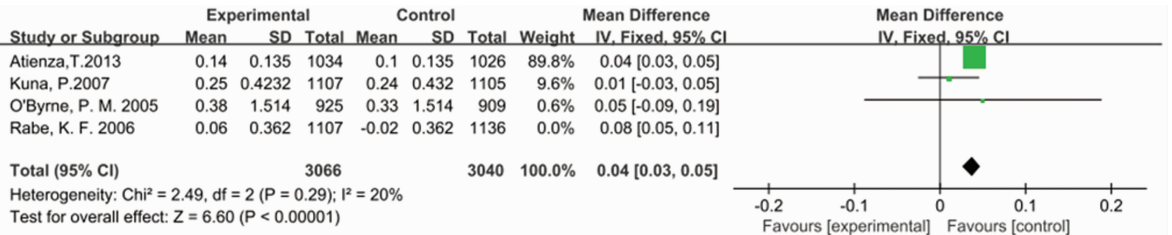


图 4 两组患者 FEV1 改善情况比较

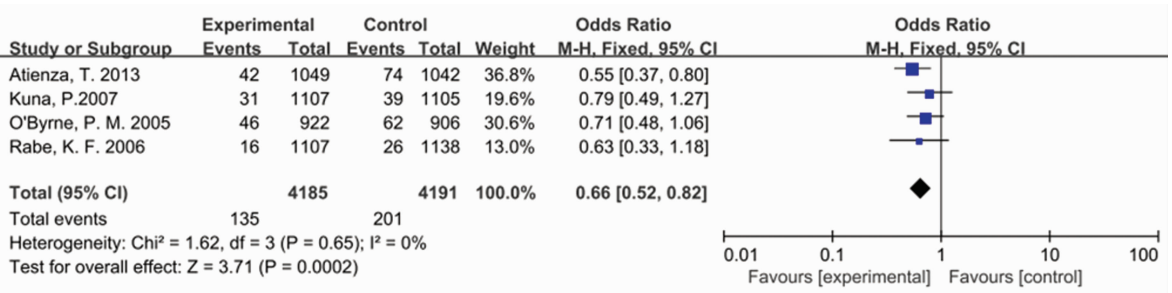


图 5 两组患者严重不良事件发生率比较

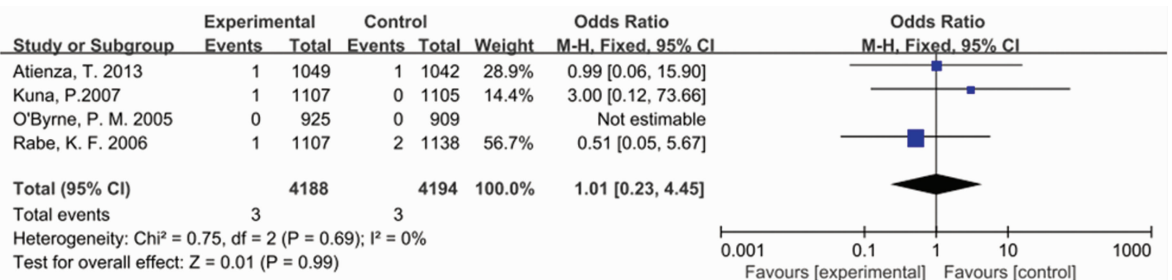


图 6 两组患者致死性不良事件发生率比较

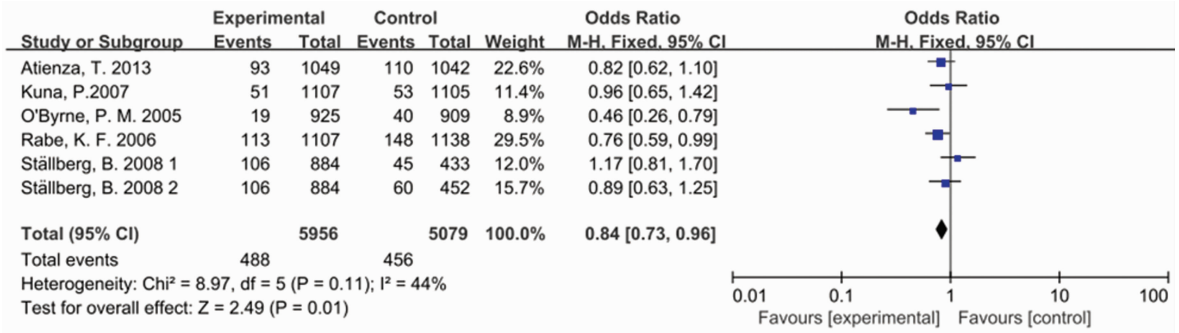


图 7 两组患者因各种原因导致试验终止发生率比较

2.4 安全性指标 4 个研究^[7-10]报道了严重不良事件发生率,各研究间异质性小($P=0.65, I^2=0\%$),固定模式显示观察组低于对照组,其差异有统计学意义($OR=0.66, 95\%CI:0.52\sim 0.82, P<0.01$),见图 5。4 个研究^[7-10]报道了致死性不良事件发生率,各研究间异质性小($P=0.69, I^2=0\%$),固定效应模式显示,两组患者致死性不良事件发生率比较,差异无统计学意义($OR=1.01, 95\%CI:0.23\sim 4.45, P=0.99$),见图 6。5 个研究^[7-11](6 个对照组)报道了各种原因致试验终止发生率,各研究间异质性小($P=0.11, I^2=44\%$),固定效应模式显示观察组低于对照组,差异有统计学意义($OR=0.84, 95\%CI:0.73\sim 0.96, P=0.01$),见图 7。

3 讨 论

哮喘是呼吸系统最常见的气道慢性炎症性疾病,近年流行病学显示哮喘发病率明显上升,给家庭及社会带来严重负担^[12]。目前哮喘主要以药物治疗为主,根据治疗时机不同分为控制药物和缓解药物,其中控制药物每天使用,缓解药物根据症状按需使用。轻中度哮喘,一线治疗方案为吸入性糖皮质激素联合或不联合 LABA 为控制药物,速效 β 受体激动剂为缓解药物^[13]。传统治疗方案控制药物与缓解药物不同,治疗方案复杂患者依从性低,哮喘控制率低。

FORM 是长效速效 β 受体激动剂,吸收后 3~5 min 迅速起效,并提供持久的支气管扩张,与糖皮质激素联合后同时具备扩张支气管和抗炎作用。我国 2016 年哮喘防治指南中,首次提出将 BUD 与 FORM 作为哮喘控制及缓解药物^[13],但该方案的有效性和安全性仍有争论。

本文 Meta 分析共纳入 5 篇文献(6 个对照组),在轻中度哮喘患者中比较 BUD 与 FORM 同时用于哮喘控制和缓解治疗,与 BUD 与 FORM 用于哮喘控制,TER 用于缓解治疗的有效性和安全性。纳入临床研究经 Jadad 质量评估提示均为高质量研究,此外各研究间经敏感性分析后,异质性低($P>0.10, I^2\leq 50\%$),均采用固定模式得出相应结论,结果稳定性好,一定程度上提高了此次 Meta 分析结果的可信度。

本研究发现在减少哮喘急性发作和安全性方面观察组优于对照组,前者可能的原因为观察组简化治疗方案患者依从性高;无论患者处于哮喘缓解或控制阶段,慢性气道炎症和气道高反应性同时存在,观察组治疗期间能同时兼顾两个发病机制。安全性并未出现 CHOWDHURY 等^[4]的担心,可能的原因:(1)FDA 对含 LABA 的药物进行了黑框警告,确凿证据主要是来源对沙美特罗的担忧^[5],而本文纳入研究主要为 BUD 与 FORM。(2)在针对使用和未使用 LABA 纳入多达 110 项的 Meta 分析中,认为 4~11 岁患儿是增加严重不良事件的高危人群^[5],该研究仅有 O'BYRNE 等^[9]纳入该年龄范围人群。在肺功能改善方面对照组明显优于观察组,可能与纳入文献

KUNA 等^[8]对照组控制药物剂量为观察组 2 倍(160/4.5 μg vs. 320/9 μg)有关。

该研究仍然有局限性:(1)纳入人群均为 4 岁以上儿童及成人哮喘患者,4 岁以下患者并无相关高质量原始研究,因而该结论不适合这部分患者。(2)纳入文献均为英文文献,仅 RABE 等^[10]的多中心研究包含中国人群,由于该种治疗方案在国内提出时间较短,缺乏可纳入高质量文献,因而该结论是否仍然适用于中国人需进一步验证。

综上所述,BUD 与 FORM 同时用于哮喘控制和缓解治疗,与 BUD 与 FORM 用于哮喘控制、TER 用于缓解治疗相比,在减少哮喘急性发作及安全性方面有优势,在改善肺功能方面后者更佳。

参考文献

- [1] QUIRCE S, BARCINA C, PLAZA V, et al. A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice in asthma management in Spain[J]. J Asthma, 2011, 48(8): 839-847.
- [2] PATEL M, PILCHER J, PRITCHARD A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(1): 32-42.
- [3] HORAK F, DOBERER D, EBER E, et al. Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines[J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128(15/16): 541-554.
- [4] CHOWDHURY B A, SEYMOUR S M, LEVENSON M S. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(26): 2473-2475.
- [5] DEMOY P, LOUIS R, SOES-PETERSEN U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice[J]. Respir Med, 2009, 103(11): 1623.
- [6] Higgins J, Green S E. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0. The Cochrane Collaboration, 2011[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Für Experimentelle, 2011, 2011(14): S38.
- [7] ATIENZA T, AQUINO T, FERNANDEZ M, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy via Turbuhaler versus fixed-dose budesonide/formoterol plus terbutaline in patients with asthma: Phase III study results[J]. Respirology, 2013, 18(2): 354-363.

2.7 刊载中国作者论文情况 通过 Web of Science 数据库对 66 种康复医学期刊近 10 年(2007—2016)的载文总量及刊载中国作者论文数量进行统计,共计有 60 种(90.91%)期刊刊载中国论文,刊载中国论文比例 5% 以上的期刊共计 9 种,比例最高的是新加坡出版的 Hong Kong Journal of Occupational Therapy(45.45%),见表 2。

3 讨 论

有关康复医学主题的外文论文在选刊投稿时,需要重点关注上述结果指标,因部分指标存在更新的情况,所以需要掌握获取各来源指标的方法;因康复医学属交叉学科性质,选刊投稿时还需要关注 SCI-E 收录的部分交叉学科期刊,最终根据论文的质量及中心主题锁定外投期刊。

3.1 掌握 Thomson ISI 网站、Web of Science 数据库等的使用方法 向 SCI-E 期刊投稿的第一步是熟悉掌握如何通过 Thomson ISI 网站,结合 FMJS 获取 66 种康复医学期刊及交叉学科期刊的出版国别、语种、刊载主题;通过 Web of Science 自带的分析功能获取载文量及刊载中国论文量;通过 JCR 查询期刊 IF 等。由于 SCI-E 收录期刊每年略有不同程度更新,因此需作者随时关注汤森路透官网,并掌握如何查询最新版的康复医学及交叉学科来源期刊。

3.2 根据论文内容精心选择适合的拟投期刊 关伟杰等^[8]建议根据论文涉及的关键词或学科查找候选期刊,充分了解杂志的出版情况、审稿情况,并将拟投论文与期刊刊载论文进行对比,找出创新点、闪光点及缺点,列出杂志拟投的先后顺序供作投稿参考。杨华等^[9]提到大多数期刊所属学科存在一定的交叉性,应根据论文的主要内容选择恰当的期刊,从而增加投稿论文的命中率。杨华等^[10]对 SCI 收录的超声医学期刊进行了计量分析,认为载文量、出版频率、文献类型、出版国和语种是选择投稿期刊的重要因素。有学者分别对 SCI-E 收录的护理学和皮肤病学期刊进行了文献计量分析,认为选刊投稿应合理参考出版国、语种、期刊刊载主题、载中国论文的比例等期刊内容特征信息^[11-12]。作者结合上述观点,基于康复医学论文多属于交叉学科领域的性质,认为可将 SCI-E 收录的与论文主题相关的交叉学科期刊一并列为主要拟投期刊,根据论文内容选择性关注治疗学、病理学、神经病学与精神病学、骨科学、运动医学等专科类期刊,为提高论文命中率,选定的拟投期刊最好曾刊载过与拟投论文主题类似的文章,并综合评估分析拟投期刊的出版国别与语种、IF 等上述指标后进行投稿。

总之,康复医学工作者可根据自身研究领域和论文的主题

方向,在评估论文本身质量的基础上,结合上述对 66 种康复医学期刊内容特征的分析,有侧重地选择下述某一项指标后进行投稿:刊载中国论文比例 5% 以上、审稿时间较短、投稿较容易、出版周期较短、近 5 年 IF 稳步上升或 IF 变动不大。与此同时,可根据论文内容有针对性地关注治疗学、神经病学与精神病学、骨科学、运动医学等交叉学科的 SCI-E 来源期刊,从而提高命中率。

参考文献

- [1] 吴进琼. Science Citation Index Expanded(SCI-E)及其检索技巧[J]. 农业图书情报学刊,2012,24(11):155-158.
- [2] 陈立新. 中文版与英文版科技期刊影响力的对比研究[J]. 科技管理研究,2014,34(5):231-235.
- [3] 高强. 康复医学基础[M]. 西安:第四军医大学出版社,2015:2.
- [4] 杨华,王斌. 2000 至 2004 年《中华物理医学与康复杂志》载文被引分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2006,28(1):49-52.
- [5] 林晓华,钟伶,林丹红. JCR 和 PubMed 收录的康复医学期刊分析[J]. 情报探索,2013(10):21-24.
- [6] 张云,李文林,曾莉. 我国康复医学研究的文献计量分析[J]. 中国中医药图书情报杂志,2013,37(3):4-7,12.
- [7] 欧禹萍,李宁,何成奇. 2000—2008 年四川大学康复医学期刊论文状况的文献计量分析与评价[J]. 华西医学,2009,24(8):1909-1912.
- [8] 关伟杰,郑劲平,谢燕清,等. SCI 期刊审稿流程及医学类杂志投稿的选择[J]. 中国科技期刊研究,2013,24(4):753-756.
- [9] 杨华,赵悦阳. 利用图书馆学科优势做好 SCI 投稿服务[J]. 医学信息学杂志,2009,30(1):65-67.
- [10] 杨华,徐昕. SCI-E 收录超声医学期刊分析[J]. 中国超声医学杂志,2011,27(6):574-576.
- [11] 田杰,罗志宏,徐川平,等. SCI-E 收录护理学期刊近 5 年计量分析及投稿策略[J]. 重庆医学,2013,42(20):2387-2389.
- [12] 姚海燕,田杰,罗志宏. SCI-E 收录皮肤病学期刊计量分析及选刊投稿建议[J]. 重庆医学,2015,44(16):2239-2241.
- [13] STÄLLBERG B, EKSTRÖM T, NEIJ F, et al. A real-life cost-effectiveness evaluation of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma[J]. Respir Med,2008,102(10):1360-1370.
- [14] 苏楠,林江涛,刘国梁,等. 我国 8 省市支气管哮喘患者控制水平的流行病学调查[J]. 中华内科杂志,2014,53(8):601-606.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9):675-697.

(收稿日期:2017-07-17 修回日期:2017-09-26)

(收稿日期:2017-07-13 修回日期:2017-09-22)

(上接第 515 页)

- [8] KUNA P, PETERS M J, MANJRA A I, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations[J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(5):725-736.
- [9] O'BYRNE P M, BISGAARD H, GODARD P P, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(2):129-136.
- [10] RABE K F, ATIENZA T, MAGYAR P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations; a randomised controlled, double-blind study[J]. Lancet, 2006, 368(9537):744-753.