

# 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌及高级别上皮内瘤变的疗效分析

张海涵, 蒋建霞

(南京医科大学第一附属医院 消化内科, 江苏 南京, 210029)

**摘要:** **目的** 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗早期胃癌(EGC)及高级别上皮内瘤变(HGIN)的价值及影响其治愈性切除的因素。**方法** 回顾性分析2012年12月—2014年6月本院经ESD治疗的80例EGC及HGIN患者的临床病理资料,评估ESD治疗EGC及HGIN的效果,分析影响其治愈性切除的因素。**结果** 经ESD治疗的80例患者,整块切除率、完整切除率、治愈性切除率分别为100%、86.25%、86.25%。术后复发率为1.25%,3年生存率为98.75%。EGC组治愈性切除率为75.76%,显著低于HGIN组的93.6% ( $P < 0.05$ )。单因素分析显示,黏膜下层病变、病灶长径 $\geq 2$  cm、溃疡形成的患者非治愈性切除比例相对更高 ( $P < 0.05$ )。多因素分析结果显示,黏膜下层病变 ( $OR = 6.300$ , 95% CI: 0.516 ~ 12.658,  $P < 0.001$ )、病灶长径 $\geq 2$  cm ( $OR = 12.193$ , 95% CI: 1.323 ~ 112.347,  $P = 0.027$ )、溃疡形成 ( $OR = 5.679$ , 95% CI: 1.087 ~ 29.678,  $P = 0.040$ )是胃黏膜早期肿瘤内镜非治愈性切除的危险因素。**结论** ESD是治疗EGC及HGIN的有效方法。对于黏膜下层病变、病灶长径 $\geq 2$  cm、溃疡形成的患者术前需严格评估,综合考虑治疗方案,以期获得治愈性切除效果。

**关键词:** 早期胃癌; 胃黏膜高级别上皮内瘤变; 内镜黏膜下剥离术; 治愈性切除; 随访

**中图分类号:** R 735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2017)09-052-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.201709014

## Efficacy of endoscopic submucosal dissection in the treatment of early gastric cancer and high-grade intraepithelial neoplasia

ZHANG Haihan, JIANG Jianxia

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029)

**ABSTRACT:** **Objective** To investigate value of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer (EGC) and high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) using endoscopic submucosal dissection (ESD) and its risk factors influencing dissection. **Methods** The date of 80 patients who underwent ESD for EGC and HGIN in our hospital from December 2012 to June 2014 were retrospectively reviewed. The clinical manifestation, endoscopic appearance and histopathological information were collected and the risk factors influencing curative resection after ESD were analyzed. **Results** Among the enrolled 80 patients, the overall resection rate was 100%, the complete resection rate was 86.25% and the curative resection rate was 86.25%. The curative resection rate of the EGC group was significantly less than that of the HGIN group, (93.6% vs. 75.76%,  $P < 0.05$ ). Single factor analysis revealed that patients with the following criteria were more likely to have higher resection rate: a lesion size  $\geq 2$  cm, submucosa invasion and ulceration ( $P < 0.05$ ). Additional multivariate regression analysis demonstrated that submucosa invasion ( $OR = 6.300$ , 95% CI: 0.516-12.658,  $P < 0.001$ ), a lesion size  $\geq 2$  cm ( $OR = 12.193$ , 95% CI: 1.323 ~ 112.347,  $P = 0.027$ ) and ulceration ( $OR = 5.679$ , 95% CI: 1.087 ~ 29.678,  $P = 0.040$ ) were independent risk factors for resection. **Conclusion** ESD is effective method for EGC and HGIN patients. Strictly evaluation and

comprehensive treatment method are necessary for submucosa invasion , lesion size  $\geq 2\text{ cm}$  , and ulceration patients.

**KEY WORDS:** early gastric cancer; high-grade intraepithelial neoplasia of gastric mucosa; endoscopic submucosal dissection; curative resection; follow up

胃癌是起源于胃黏膜的恶性肿瘤,是危害人类健康的重大疾病之一。其预后与诊治时机密切相关,进展期胃癌的5年生存率不足30%<sup>[1]</sup>,而早期胃癌是指癌组织浸润仅限于黏膜层及黏膜下层者,其预后较好,内镜或手术切除后5年生存率可达95%以上<sup>[2]</sup>。高级别上皮内瘤变是指异型细胞占据上皮全层,但没有突破基底膜。作为胃癌的一种癌前病变,其癌变率63%~100%<sup>[3]</sup>,甚至很多高级别上皮内瘤变在发现时已存在癌变,治疗上亦首选内镜或手术切除<sup>[4]</sup>。因此,提高早期胃癌及癌前病变的诊治率是决定胃癌患者预后的关键。内镜治疗以其安全、高效、并发症少、生活影响小等优势目前成为治疗早期胃癌及癌前病变的重要手段。本研究分析影响早期胃癌及高级别上皮内瘤变内镜下治愈性切除的因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2012年12月—2014年6月本院内镜中心诊断为胃黏膜高级别上皮内瘤变(HGIN)或早期胃癌(EGC)并行内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗的患者的临床病理资料。排除标准:胃部手术病史;任何部位恶性肿瘤病史;临床资料不完整。最终筛选出80例患者为研究对象,其中EGC共33例,HGIN共47例。男65例,女15例,平均年龄 $(62.5 \pm 9.86)$ 岁。根据2012年制定的消化道黏膜病变ESD治疗专家共识中<sup>[5]</sup>,ESD治疗EGC的适应证包括以下几项:①不论病灶大小,无溃疡形成的分化型黏膜内癌;②有溃疡形成但肿瘤直径 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型黏膜内癌;③无溃疡形成且肿瘤直径 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型黏膜下癌;④无溃疡形成肿瘤直径 $\leq 20\text{ mm}$ 的未分化型黏膜内癌;⑤病灶直径 $> 20\text{ mm}$ 的高级别上皮内瘤变等。

1.2 研究方法

总结80例患者术前内镜下表现、术前病理、超声胃镜结果、影像学检查结果、术中情况及术后病理资料。其中内镜下表现包括病变部位、大小、

大体形态、黏膜外观、有无溃疡形成等;超声胃镜判断病变层次、大小等;影像学检查以排除淋巴结及远处转移。对相关数据进行统计学处理,评价ESD治疗EGC及HGIN的效果,分析影响其内镜下治愈性切除的因素。

1.3 治疗方法

治疗采用Olympus GIF-Q240Z胃镜、Olympus GIF-H260胃镜,患者全身静脉麻醉成功后,病灶表面喷洒0.4%靛胭脂进行染色确定病变范围。应用APC于病变边缘0.5~1.0 cm进行电凝标记,间隔2 mm。采用靛胭脂、肾上腺素和氯化钠混合液于病灶边缘多点注射,针形切开刀切开病变边缘,IT刀或Hook刀环周预切开,分离病灶。创面若有渗血,可予APC或热钳处理。切除病灶后,创面予止血夹夹闭。术后将标本固定于平板上,测量病变大小,甲醛液固定,送病理检查,以确定诊断并了解病灶切缘和基底有无病变累及。

1.4 疗效评价

整块切除:指病变在内镜下整块切除,获得单块标本;完整切除:指整块切除的标本病理观察边缘和基底无肿瘤侵犯;治愈切除:指病理观察病变切缘、基底部和淋巴血管无肿瘤侵犯<sup>[6]</sup>。

1.5 统计学方法

统计学分析采用SPSS 20.0软件对数据进行分析。计数资料的比较采用卡方检验,多因素分析采用Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

80例患者中,EGC共33例,HGIN共47例,见表1。胃上1/3部病变共26例(32.50%),胃中1/3部病变共11例(18.33%),胃下1/3部病变43例(53.75%);外观形态上,隆起型病变42例(52.50%),平坦型病变18例(22.50%),凹陷型病变20例(25.00%);病变层次方面,局限在黏膜层者58例(72.50%),侵及黏膜下者22例(27.50%);病变平均直径为 $(1.95 \pm$

1.32) cm, 其中 41 例(51.25%)患者的病变直径 <2 cm; 红斑 39 例(48.75%); 表面粗糙 38 例(47.50%); 有溃疡形成共 16 例(20.00%); 病变处血管丰富易出血的共 9 例(11.25%); 病灶抬举欠佳的共 20 例(25.00%)。

表 1 80 例患者的基本临床特征

| 临床特征     |       | 数据          |
|----------|-------|-------------|
| 男/女      |       | 65/15       |
| 平均年龄/岁   |       | 62.5        |
| 病变大小/cm  |       | 1.95 ± 1.32 |
| 病理诊断/例   | HGIN  | 47          |
|          | EGC   | 33          |
| 病变层次/例   | 黏膜层   | 58          |
|          | 黏膜下层  | 22          |
| 有无红斑/例   | 有     | 39          |
|          | 无     | 41          |
| 有无血供丰富/例 | 有     | 9           |
|          | 无     | 71          |
| 有无粗糙/例   | 有     | 38          |
|          | 无     | 42          |
| 病变部位/例   | 上 1/3 | 26          |
|          | 中 1/3 | 11          |
|          | 下 1/3 | 43          |
| 大体类型/例   | 隆起型   | 42          |
|          | 平坦型   | 18          |
|          | 凹陷型   | 20          |
| 超声层次/例   | 黏膜层   | 58          |
|          | 黏膜下层  | 22          |
| 溃疡/例     | 有     | 16          |
|          | 无     | 64          |

2.2 EGC 与 HGIN 的内镜治疗效果对比

研究结果显示, 80 例患者的整块切除率、完整切除率及治愈性切除率分别为 100%、86.25%、86.25%。其中, EGC 组的 33 例患者, 术后治愈性切除共 25 例(75.76%)。HGIN 组的 47 例患者, 术后治愈性切除共 44 例(93.60%)。对比 EGC 和 HGIN 两组患者 ESD 治疗效果显示, HGIN 组治愈性切除率高于 EGC 组, 差异有统计学意义( $P=0.022$ )。

2.3 影响 ESD 治疗 EGC 及 HGIN 效果的单因素分析

研究结果显示, 对于 EGC 及 HGIN 患者来说, 黏膜下层病变( $P=0.004$ )、病灶长径 $\geq 2$  cm ( $P=0.003$ )、表面溃疡形成( $P=0.002$ )的患者其 ESD 治愈性切除比例显著更低, 见表 2。其他研究因素如年龄、病变部位、病变形态、红斑、粗糙、血供情况等, 治愈性切除及非治愈性切除 2 组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 影响 EGC 及 HGIN 治愈性切除的因素分析

| 因素          | 总体<br>( <i>n</i> = 80) | 治愈性切除<br>( <i>n</i> = 69) | 非治愈性切除<br>( <i>n</i> = 11) | <i>P</i> |
|-------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| 年龄          |                        |                           |                            | 0.074    |
| <60 岁       | 26                     | 25                        | 1                          |          |
| $\geq 60$ 岁 | 54                     | 44                        | 10                         |          |
| 病变大小        |                        |                           |                            | 0.003    |
| <2 cm       | 41                     | 40                        | 1                          |          |
| $\geq 2$ cm | 39                     | 29                        | 10                         |          |
| 病变层次        |                        |                           |                            | 0.004    |
| 黏膜层         | 58                     | 54                        | 4                          |          |
| 黏膜下层        | 22                     | 15                        | 7                          |          |
| 红斑          |                        |                           |                            | 0.308    |
| 有           | 39                     | 32                        | 7                          |          |
| 无           | 41                     | 37                        | 4                          |          |
| 粗糙          |                        |                           |                            | 0.614    |
| 有           | 38                     | 32                        | 6                          |          |
| 无           | 42                     | 37                        | 5                          |          |
| 血供丰富        |                        |                           |                            | 0.070    |
| 是           | 9                      | 6                         | 3                          |          |
| 否           | 71                     | 63                        | 8                          |          |
| 溃疡          |                        |                           |                            | 0.002    |
| 有           | 16                     | 10                        | 6                          |          |
| 无           | 64                     | 59                        | 5                          |          |
| 抬举是否良好      |                        |                           |                            | 0.851    |
| 是           | 60                     | 52                        | 8                          |          |
| 否           | 20                     | 17                        | 3                          |          |

2.4 影响 ESD 治疗 EGC 及 HGIN 效果的多因素 Logistic 回归分析

研究结果显示, 病变有溃疡形成( $OR=5.679$ , 95% CI: 1.087 ~ 29.678,  $P=0.040$ )、黏膜下层病变( $OR=6.300$ , 95% CI: 0.516 ~ 12.658,  $P<0.001$ )、病灶长径 $\geq 2$  cm ( $OR=12.193$ , 95% CI: 1.323 ~ 112.347,  $P=0.027$ )的胃黏膜早期肿瘤患者, 其内镜非治愈性切除的风险增加, 见表 3。溃疡形成、黏膜下层病变及病灶 $\geq 2$  cm 是胃黏膜早期肿瘤内镜非治愈性切除的危险因素。

表 3 Logistic 回归多因素分析

| 因素                           | OR     | 95% CI          | <i>P</i> |
|------------------------------|--------|-----------------|----------|
| 病变大小( $\leq 2$ cm 或 $>2$ cm) | 12.193 | 1.323 ~ 112.347 | 0.027    |
| 病变层次(黏膜层或黏膜下层)               | 6.300  | 0.516 ~ 12.658  | <0.001   |
| 溃疡(有或无)                      | 5.679  | 1.087 ~ 29.678  | 0.040    |

2.5 随访

截止 2016 年 12 月, 随访丢失 3 例(3.75%), 其余 77 例随访时间为 30 ~ 48 个月, 平均(38.93 ± 5.32)个月。共 1 例死亡, 3 年存活率为 98.75%, 无与 ESD 手术相关死亡发生。共 1 例患者复发, 总体复发率为 1.25%。EGC 组共 8 例

患者ESD术后病理提示切缘阳性,均于3个月内追加外科手术治疗,其中1例外科手术后确诊为进展期胃癌,并于随访10个月后死亡。EGC组的25例治愈性切除患者中,有1例于随访41个月后复发。HGIN组的3例患者术后病理提示水平切缘病变残留,其中2例于3个月内追加ESD治疗,并获得治愈性切除,另外1例追加外科手术治疗。除了失访的3例患者外,HGIN组所有患者随访期间均未出现复发。

3 讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,严重影响人类的健康,提高早期胃癌及癌前病变的诊治率是决定胃癌患者预后的关键。外科手术及内镜下切除是治疗EGC及HGIN的主要手段,而ESD以其高效、微创、并发症少等优势,目前广泛应用于临床。其主要的操作步骤包括:病灶周围标记-黏膜下注射-环形切开黏膜-黏膜下剥离-切除病灶-创面处理。文献<sup>[7-8]</sup>报道,ESD治疗早期胃癌的整块切除率为86.8%~100%,完全切除率79.9%~97.1%,复发率0.9%~5.1%。与外科手术治疗相比,ESD治疗早期胃癌及高级别上皮内瘤变具有手术时间短、并发症发生率低、住院时间短、术后生活治疗高等优势<sup>[9]</sup>。早期胃癌及胃黏膜高级别上皮内瘤变的总体疗效较好,但应根据早期胃癌的具体分期采取适当的治疗方式。ESD仅限于排除了淋巴结浸润及远处转移的早期肿瘤及癌前病变,并不能取代外科手术,内镜治疗及外科手术二者优势互补、相辅相成。因此,术前需完善CT、超声内镜及其他新型内镜技术检查,准确判断分期,尤其是肿瘤大小、浸润深度,以选择最佳治疗方法,获得最佳疗效。

目前,术前评估主要通过CT和EUS进行,其对肿瘤浸润深度判断的准确性分别为86.4%和90.1%<sup>[10]</sup>。除此之外,临床上常用的染色方法是靛胭脂或美兰染色,通过正常组织染色剂沉积与病变组织不着色的形成对比从而有助于我们发现早期肿瘤和其病变范围<sup>[11]</sup>。另外醋酸靛胭脂双重染色(A-I)对诊断早期胃癌也有重要意义<sup>[12]</sup>。放大内镜窄波成像技术(ME-NBI)可以清楚地显示出不同黏膜层次内毛细血管和细微腺体形态图像,在诊断早期胃癌方面有较高敏感性和特异性<sup>[13]</sup>。另有报道<sup>[14]</sup>称,应用ME-NBI技术在判断病灶边缘方面有重要作用。术前应用ME-NBI技

术能准确诊断胃癌病灶边界,对避免术后病灶切缘阳性方面有重要意义。因此,ESD术前及术中应用新型内镜技术辅助早期肿瘤的诊断及判断病变边缘有着重要意义。

本研究结果显示,ESD治疗胃黏膜早期肿瘤的整块切除率、治愈性切除率分别为100.0%和86.25%,ESD复发率为1.25%,3年存活率为98.75%。这与其他研究<sup>[15-16]</sup>报道的整块切除率86.8%~99.0%和治愈性切除率79.9%~97.1%结果相符。Kosaka等<sup>[17]</sup>研究ESD治疗EGC的局部复发率为1.1%,5年生存率为83.1%。上述结果表明,ESD是EGC和HGIN安全有效的治疗方法。研究发现,黏膜下层病变、病灶长径≥2 cm、表面溃疡形成是胃黏膜早期肿瘤ESD术后非治愈性切除的危险因素。而其他研究因素如年龄、病变部位、病变形态、红斑、粗糙、血供情况等,治愈性切除及非治愈性切除两组之间比较差异无统计学意义。肿瘤浸润深度、大小、表面溃疡形成这3个因素均可在术前进行较好地评测,具有较大的临床意义及实用价值。李小毅等<sup>[18]</sup>研究显示,对于胃癌患者,当肿瘤浸润至黏膜下层时,淋巴结转移率明显高于黏膜内癌。因此,肿瘤的浸润深度常常是决定治疗的重要依据。Fu等<sup>[19]</sup>研究显示,病灶大小是早期胃癌ESD术后切缘阳性的独立危险因素。

参考文献

[1] Ajani J A, Bentrem D J, Besh S, et al. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer Version 2. 2013; featured updates to the NCCN Guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11 (5): 531-546.

[2] Suzuki H, Oda I, Abe S, et al. High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1): 198-205.

[3] Min Y W, Min B H, Lee J H, et al. Endoscopic treatment for early gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (16): 4566-73.

[4] Stolte M. The new "Vienna Classification" for epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract. Pros or cons [J]. Pathologie, 2001, 22(1): 4-12.

[5] 周平红,蔡明琰,姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见 [J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(5): 531-535.

[6] 廖专,孙涛,吴浩,等. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月长沙) [J]. 胃肠病学, 2014, 7: 408-427.

- [7] Toyonaga T, Man-I M, East J E, et al. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum; complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc*, 2013, 27(3): 1000–8.
- [8] Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(2): 122–7.
- [9] Zhao S, Zhang X, Wang J, et al. Endoscopic resection versus surgery for early gastric cancer and precancerous lesions; a meta-analysis[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 678–681.
- [10] Mandai K, Yasuda K. Accuracy of endoscopic ultrasonography for determining the treatment method for early gastric cancer[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 20(12): 245–249.
- [11] 胡立华, 陈鹏, 张继晔, 等. 醋酸联合靛胭脂染色诊断早期胃癌及癌前病变[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(3): 288–290.
- [12] Yep-Gamarra V, Díaz-Vélez C, Araujo I, et al. Usefulness of systematic chromoendoscopy with a double dye staining technique for the detection of dysplasia in patients with premalignant gastric lesions[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016, 39(2): 49–54.
- [13] Zhang J, Guo S B, Duan Z J. Application of magnifying narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of early gastric cancer and precancerous lesion[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 135–138.
- [14] Kiyotoki S, Nishikawa J, Satake M, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining gastric tumor margin[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(10): 1636–41.
- [15] Toyonaga T, Man-I M, East J E, et al. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum; complication rates and long-term outcomes[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(3): 1000–8.
- [16] Choi M K, Kim G H, Park-do Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer; a single-center experience[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(11): 4250–4258.
- [17] Kosaka T, Endo M, Toya Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer; a single-center retrospective study[J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(2): 183–191.
- [18] 李小毅, 王常珺, 钟定荣, 等. 166 例早期胃癌的诊治分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2011(3): 325–329.
- [19] Fu Q Y, Cui Y, Li X B, et al. Relevant risk factors for positive lateral margin after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric adenocarcinoma[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(4): 244–51.

## (上接第 41 面)

- [8] Klompas M, Magill S, Robicsek A, et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia[J]. *Critical care medicine*, 2012, 40(12): 3154–3161.
- [9] 秦玉玲, 郭义娟, 黄立强, 等. 清金逐瘀方离子导人治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. *河北中医*, 2015, 37(9): 1337, 1339.
- [10] 徐兴婷, 吴倩, 段琼, 等. 慢阻肺急性加重期肺功能与血气分析、炎症指标相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(5): 860–862.
- [11] 张阳, 冯喜英, 刘洪千, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者预后影响因素研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2015, 8(2): 248–251.
- [12] 周东花, 谢玉华, 汤红梅, 等. 中医药防治肾虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(13): 1472, 1475.
- [13] 李小莹, 薛盼, 张志达. 定喘汤合清气化痰丸加减治疗慢阻肺急性加重期痰热蕴肺证疗效观察[J]. *陕西中医*, 2015, 36(12): 1581–1583.
- [14] 乔建群. 老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭 36 例临床疗效观察[J]. *陕西医学杂志*, 2012, 12(10): 1635–1636.
- [15] 黄方, 文秀芳, 沈庆. 麻杏石甘汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(31): 2955–2957.
- [16] 黄怀焕, 林坚耿, 伍胜孟, 等. 慢阻肺急性加重期患者预后的影响因素分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1): 104–107.
- [17] 湛晓莉, 黄雅菊, 肖庆龄, 等. 热毒宁注射液治疗慢性阻塞性肺病急性加重(痰热蕴肺型)疗效评价[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(3): 450–451.
- [18] 狐贵荣, 刘良丽. 益气活血化痰法联合无创辅助通气治疗慢阻肺急性加重期呼吸衰竭[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 20(8): 303–306.
- [19] 赵新国, 张洪明, 陈季北. 复方异丙托溴铵溶液联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗 D 组慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(9): 98–100.
- [20] 史鹏, 安东善. 布地奈德混悬液和异丙托溴铵溶液雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. *吉林医学*, 2012, 33(31): 6740–6741.
- [21] 滕箭, 赵炜, 王建华, 等. 吸入用布地奈德混悬液和吸入用异丙托溴铵溶液雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2013, 15(4): 18–21.
- [22] 孙永昌. 莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重最新临床试验(MAESTRAL 研究)结果解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2012(3): 239–240.