

不同剂量氨溴索对老年慢性阻塞性肺疾病患者的疗效及肺功能的影响

白璐, 李莉红, 谭楠

西安市第一医院 老年呼吸科, 陕西 西安 710002

摘要: **目的** 探讨不同剂量氨溴索对老年慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的疗效及肺功能的影响。**方法** 选取 200 例 COPD 患者, 随机分为两组, 大剂量组 (102 例) 给予大剂量 (60 mg/次) 盐酸氨溴索静脉滴注, 小剂量组 (98 例) 给予小剂量 (30 mg/次) 盐酸氨溴索静脉滴注, 通过比较治疗后的疗效、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清超敏 C 反应蛋白 (CRP)、肺功能指标及治疗期间不良反应情况, 评价不同剂量氨溴索对老年慢性阻塞性肺疾病患者的疗效及肺功能的影响。**结果** 大剂量组有效率 89.2%, 小剂量组有效率 75.5%, 大剂量组的治疗有效率高于小剂量组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组 CRP 和 TNF- α 相比无统计学差异; 治疗后两组 CRP 和 TNF- α 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且大剂量组 CRP 和 TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组 FVC、FEV1 和 FEV1/FVC% 相比, 差异无统计学意义; 治疗后两组 FVC、FEV1 和 FEV1/FVC% 均明显升高 ($P < 0.05$), 且大剂量组上述肺功能指标明显高于小剂量组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 两组不良反应率无明显差异。**结论** 大剂量氨溴索对慢性阻塞性肺疾病用药安全有效, 可显著减小肺部炎症反应, 提高肺部通气量, 值得临床推广使用。

关键词: 氨溴索; 慢性阻塞性肺疾病; 炎症反应; 肺部通气量

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)04-0517-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.015

Effect of different doses of ambroxol on efficacy and lung function of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

BAI Lu, LI Li-hong, TAN Nan

Department of Respiration, Xi'an No.1 Hospital, Xi'an 710002, China

Abstract: Objective To investigate the effect of different doses of ambroxol on efficacy and lung function of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** 200 patients with COPD were selected. They were divided into two groups randomly. The high dose group (102 cases) were given ambroxol hydrochloride in high doses. The low dose group (98 cases) were given ambroxol hydrochloride in low doses. The effect of different doses of ambroxol on efficacy and lung function of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease was evaluated by the efficacy, TNF- α , CRP, pulmonary function indexes and adverse reaction during treatment. **Results** The effective rate was 89.2% in the high dose group and 75.5% in the low dose group. The effective rate of high dose group was higher than that of the low dose group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no statistical significance on CRP and TNF- α between two groups. After treatment, the CRP and TNF- α were decreased in two groups and lower in the high dose group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no statistical significance on FVC, FEV1 and FEV1/FVC% between two groups. After treatment, FVC, FEV1 and FEV1/FVC were increased and higher in the high dose group ($P < 0.05$). During treatment, there were no statistical significance on adverse reaction between two groups. **Conclusion** High dose of ambroxol was effective and safe for COPD. It could reduce inflammation and improve pulmonary ventilation with clinical use.

Key words: Ambroxol; COPD; inflammation; pulmonary ventilation.

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是目前全球第二大慢性非传染性呼吸系统疾病, 具有较高的致死率和病死率, 发病与患者肺功能进行性减退、有毒颗粒或气体对肺部刺激增强有关, 病发时表现为持续

性的慢性气道炎症以及有可逆的不完全的气道阻塞, 严重影响患者生活与工作^[1]。氨溴索是一种黏液溶解剂, 用于治疗 COPD 可以有效改善患者气道通气性, 降低气道炎症程度, 副作用小^[2-3]。为了探

收稿日期: 2017-01-03

作者简介: 白璐 (1981—), 女, 陕西西安人, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年呼吸病。Tel: 13572475639 E-mail: bailu_1981@medarticleonline.com

究大剂量氨溴索能否提高对 COPD 的疗效, 回顾性分析 200 例来西安市第一医院治疗的 COPD 患者。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2012 年 9 月—2014 年 9 月西安市第一医院收治的 200 例 COPD 患者, 纳入标准: (1) 符合 COPD 的诊断标准^[4]; (2) 患者年龄 > 60 岁; (3) 经本院伦理委员会同意, 治疗前患者签署书面知情同意书。排除标准: 入院前接受中医治疗或中西医结合治疗者、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、肝癌患者。按随机数字表法分为两组, 大剂量组 102 例, 其中男 58 例, 女 44 例, 年龄 60~79 岁, 平均 (68.8±10.2) 岁, 平均病程 (10.1±2.3) 年; 小剂量组 98 例, 其中男 48 例, 女 50 例, 年龄 61~78 岁, 平均 (67.2±8.7) 岁, 平均病程 (11.7±1.8) 年; 两组病例资料具有可比性。

1.2 治疗方法

入院后, 两组患者均给予吸氧、祛痰、抗炎、平喘等常规治疗, 小剂量组静脉滴注盐酸氨溴索注射液 (浙江康恩贝制药股份有限公司, 规格 4 mL : 30 mg, 批号 120934) 30 mg/次, 2 次/d, 连续给药 10 d; 大剂量组静脉滴注盐酸氨溴索注射液 60 mg/次, 2 次/d, 连续给药 10 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定 显效: 患者咳嗽、咳痰以及气短等症状消失, 痰量明显减少或消失; 有效: 患者咳嗽、咳痰以及气短等症状明显改善, 痰量稍有减少, 用力咳嗽可以排出; 无效: 患者咳嗽、咳痰以及气短等症状无改善, 痰量水平无改善或增多。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.3.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 及血清超敏 C 反应蛋白 (CRP) 取两组患者空腹外周静脉血, 1 000 r/min 离心 15 min, 取上清, -20 °C 冻存。ELISA 法测定 TNF- α , 全自动生化分析仪测定血清 CRP 水平。

1.3.3 肺功能 肺功能仪测定两组患者用力肺活量

(FVC), 1 秒钟用力呼气容积 (FEV₁) 和 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV₁/FVC%)。

1.4 不良反应

治疗期间观察两组不良反应发生情况。

1.5 统计方法

所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 将调查统计的内容作为变量, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效对比

大剂量组有效率 89.2%, 小剂量组有效率 75.5%, 大剂量组的治疗有效率高于小剂量组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组疗效对比

Table 1 Comparison on curative effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
小剂量	98	47	27	24	75.5
大剂量	102	66	25	11	89.2*

与小剂量组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs low dose group

2.2 CRP、TNF- α 水平变化

治疗前, 两组 CRP 和 TNF- α 相比无统计学差异; 治疗后两组 CRP 和 TNF- α 水平均明显降低, 且大剂量组 CRP 和 TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 肺功能指标变化

治疗前, 两组 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 相比无统计学差异; 治疗后两组 FVC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 均明显升高 ($P < 0.05$), 且大剂量组上述肺功能指标明显高于小剂量组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应情况

治疗期间, 大剂量组患者发生 3 例胃肠道反应, 1 例注射部位疼痛, 1 例皮疹, 不良反应率 4.9%, 小剂量组 1 例胃肠道反应, 1 例注射部位疼痛, 不良反应率 2.0%, 两组不良反应率无明显差异。

表 2 两组 CRP、TNF- α 水平比较

Table 2 Comparison on CRP and TNF- levels between two groups

组别	n/例	CRP/ (mg·L ⁻¹)		TNF- α / (ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量	98	53.34±7.35	36.52±6.93*	12.96±2.76	9.32±1.43*
大剂量	102	54.71±7.82	28.63±5.41*#	13.15±2.83	6.57±1.22*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与小剂量组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs low dose group after treatment

表3 两组肺功能变化对比

Table 3 Comparison on pulmonary function between two groups

组别	n/例	FVC/L		FEV1/L		FEV1/FVC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量	98	1.83±0.39	2.16±0.93*	1.36±0.42	1.86±0.43*	72.25±8.19	78.18±12.36*
大剂量	102	1.78±0.42	2.63±0.41*#	1.34±0.45	2.34±0.22*#	71.78±8.23	85.67±10.45*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与小剂量组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs low dose group after treatment

3 讨论

COPD 是呼吸系统常见疾病, 发病机制较为复杂, 但已有研究发现外部因素对 COPD 的影响较为明显^[5-6]。随着周遭空气质量不断恶化, 尤其是全国各地秋冬季雾霾天气的大量出现, 使得 COPD 患者在该时段大量增加。COPD 一般发病周期较长, 中晚期 COPD 具有较高的致死率和病死率, 应引起足够重视, 尽早进行治疗^[7-8]。

COPD 临床表现为患者短期内出现咳嗽、咳痰以及气短等症状, 上述症状发生多与其肺功能进行性减退、有毒颗粒或气体对肺部刺激增强有关^[9-11]。该疾病症状严重时, 患者呼吸道分泌大量黏液, 进而使痰量增多且呈脓性或黏液状态, 易阻塞呼吸道, 导致低氧血症及二氧化碳潴留。因此临床治疗 COPD 时, 除了降低患者咳嗽频率、减少炎性介质分泌, 还应注意保持患者呼吸道通畅^[12-13]。氨溴索是一种黏液溶解剂, 临床常用于治疗 COPD, 其药理作用机制如下: (1) 增强呼吸道的纤毛运动, 加快黏液的排出; (2) 促进黏附在呼吸道的黏液溶解, 减少滞留时间; (3) 刺激肺泡 II 型细胞的合成, 该种细胞具有降低肺泡表面张力, 稳定肺泡大小的作用; (4) 阻碍炎性介质释放的作用, 松弛呼吸道平滑肌; (5) 具有抗超敏反应、抗病毒、铜绿假单胞菌的作用。此外, 氨溴索还用于外科术后肺损伤、小儿咳嗽变异性哮喘、呼吸窘迫综合征的治疗, 均取得较良好的治疗效果, 副作用极小^[14-16]。

本研究中, 大剂量组有效率 89.2%, 小剂量组有效率 75.5%, 大剂量组的治疗有效率高于小剂量组 ($P < 0.05$), 说明大剂量氨溴索可以对 COPD 可起到较好治疗效果。治疗前, 两组 CRP 和 TNF- α 相比无统计学差异, 治疗后两组 CRP 和 TNF- α 水平均明显降低, 且大剂量组 CRP 和 TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 说明提高氨溴索使用剂量, 可以有效降低肺部炎症症状, 这与氨溴索具有阻碍炎性介质释放有关。治疗后两组 FVC、FEV1

和 FEV1/FVC 均明显升高且大剂量组上述肺功能指标高于小剂量组。氨溴索给药剂量提高, 有主提高肺部纤毛运动, 加快痰液排出。此外, 还能有效降低肺部降低毛细血管通透性及血管外肺水、减轻肺水肿, 改善肺部氧合功能。故治疗后, 大剂量组的气道通气性改善较明显。治疗期间, 两组均有少量不良反应发生, 症状轻微, 患者均可耐受, 进一步论证了氨溴索的用药安全性。

综上所述, 大剂量氨溴索用药安全有效, 可显著减小肺部炎症反应, 提高肺部通气量, 值得临床推广使用。

参考文献

- [1] Pichavant M, Sharan R, Le Rouzic O, et al. IL-22 defect during streptococcus pneumoniae infection triggers exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. EBio Medicine, 2015, 2(11): 1686-1696.
- [2] Stone I S, Barnes N C, James W Y, et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. a randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(7): 717-726.
- [3] 李祖媛. 不同剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效观察 [J]. 吉林医学, 2013, 34(9): 1659.
- [4] 龙仁贵. 盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病疗效及对患者肺功能与免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(9): 1193-1195.
- [5] Weingartner V, Scheve C, Gerdes V, et al. Characteristics of episodic breathlessness as reported by patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: Results of a descriptive cohort study [J]. Palliat Med, 2015, 29(5): 420-428.
- [6] Slatk A, Taube C. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma [J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(1): 57-71.
- [7] Stoller J K, Aboussouan L S, Kanner R E, et al. Characteristics of alpha-1 antitrypsin-deficient individuals

- in the long-term oxygen treatment trial and comparison with other subjects with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(12): 1796-1804.
- [8] Cheng C, Du L, Yu J, et al. Ciprofloxacin plus erythromycin or ambroxol ameliorates endotracheal tube-associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in a rat model [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(12): 982-988.
- [9] Baranwal A K, Murthy A S, Singhi S C. High-dose oral ambroxol for early treatment of pulmonary acute respiratory distress syndrome: an exploratory, randomized, controlled pilot trial [J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(5): 339-350.
- [10] 何洪, 何凯. 氨溴索对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及肺功能的影响 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(7): 24-25.
- [11] 李源, 房卿, 周庆元. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发真菌性肺炎的危险因素研究 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(3): 317-319.
- [12] 刘新艳. 注射用盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响 [J]. *河北中医*, 2013, 35(7): 1103-1105.
- [13] 任春利, 阮军, 缪李丽. 大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(18): 2986-2990.
- [14] Ricciardolo F L, Sorbello V, Benedetto S, et al. Effect of ambroxol and beclomethasone on lipopolysaccharide-induced nitrosative stress in bronchial epithelial cells [J]. *Respiration*, 2015, 89(6): 572-582.
- [15] 王叶平. 大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床对照研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 23(9): 1791-1792.
- [16] Varelogianni G, Hussain R, Strid H, et al. The effect of ambroxol on chloride transport, CFTR and ENaC in cystic fibrosis airway epithelial cells [J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(11): 1149-1156.