

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.12.030

## 妥布霉素雾化吸入联合氨溴索维持治疗 稳定期支气管扩张症临床观察

高莹, 宋迪, 李丽, 马壮<sup>△</sup>

(中国人民解放军沈阳军区总医院呼吸与重症医学科, 辽宁 沈阳 110840)

**摘要:**目的 探讨妥布霉素雾化吸入联合氨溴索维持治疗稳定期支气管扩张症的临床疗效。方法 选取医院2015年7月至2017年7月收治的支气管扩张症患者98例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各49例。两组患者均予硫酸妥布霉素注射液雾化吸入,观察组患者加服盐酸氨溴索口服液,两组均维持治疗6个月。结果 治疗1个月后,两组患者痰量均显著减少,且观察组减少更明显( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );痰培养阳性率均显著降低( $P < 0.01$ );随着维持治疗时间的延长,观察组痰量持续减少,痰培养阳性率也逐渐降低,对照组无明显变化;两组患者急性加重次数均显著减少,且观察组减少更明显( $P < 0.01$ );治疗后,两组患者圣乔治呼吸调查量表(SGRQ)评分均明显下降,且观察组下降更明显( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)及FEV<sub>1</sub>/用力肺活量(FVC)水平均明显升高,且观察组升高更明显( $P < 0.05$ );维持治疗期间,两组均未出现严重肝肾毒性等不良反应。结论 妥布霉素雾化吸入联合盐酸氨溴索维持治疗稳定期支气管扩张症疗效确切,能有效降低痰培养阳性率,改善肺功能,减少急性加重次数。

**关键词:**支气管扩张症;稳定期;妥布霉素;雾化吸入;氨溴索;维持治疗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0089-03

## Clinical Observation on Tobramycin Combined with Ambroxol in the Maintenance Treatment of Bronchiectasis at Stable Stage

GAO Ying, SONG Di, LI Li, MA Zhuang

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Shenyang Military Region of PLA, Shenyang, Liaoning, China 110840)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of aerosol inhalation of tobramycin combined with ambroxol in the maintenance treatment of bronchiectasis at stable stage. **Methods** Totally 98 patients with bronchiectasis admitted to our hospital from July 2015 to July 2017 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 49 cases in each group. The patients in the two groups were given aerosol inhalation of Tobramycin Sulfate Injection, on this basis, the patients in the observation group were given Ambroxol Hydrochloride Oral Solution. Both groups were given maintenance treatment for 6 months. **Results** After 1 month of treatment, the sputum volume of the two groups was significantly decreased, especially in the observation group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), the positive rate of sputum culture in the two groups was significantly decreased ( $P < 0.01$ ). With the extension of maintenance treatment period, the sputum volume continued to decrease, the positive rate of sputum culture gradually decreased in the observation group, but there was no significant change in the control group. The frequency of acute exacerbation in the two groups was significantly decreased, and the decrease in the observation group was more obvious ( $P < 0.01$ ). After treatment, the SGRQ scores in the two groups

第一作者:高莹,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为慢性阻塞性肺疾病及支气管扩张的诊治,(电话)024-28897559(电子信箱)hb20182019@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:马壮,男,博士研究生,主任医师,研究方向为气管镜介入治疗,(电子信箱)ma\_tianyi@163.com。

- [5] 柯发军,谢丹,翁志勇,等. 胰岛素联合纳米银和湿润烧伤膏治疗中度烧伤创面感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016,31(7):1088-1092.
- [6] 张映华,蔡玲,杨亚红,等. 烧伤患者创面感染病原菌耐药性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(18):4198-4201.
- [7] 蔡海军,孙韬. 慷舒灵凝胶在治疗Ⅱ度烧伤创面和防治感染中的作用[J]. 中国药房,2016,27(5):673-675.
- [8] 李杰,傅浩,余琼,等. 炎性因子、CD64与烧伤感染的相关性[J]. 实用医学杂志,2016,32(16):2699-2701.
- [9] 刘敏,刘子雯,陈玉洁. 联合检测C反应蛋白和中性粒细胞在烧伤感染患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(22):3277-3278.
- [10] 任忠亮,薛佳杰,郭雷,等. 外周血中性粒细胞CD64与C反应蛋白诊断烧伤感染的临床价值[J]. 临床误诊误治, 2017,30(5):78-81.
- [11] 杨磊,高兴新,庞远翔,等. 烧伤患者感染与CD64+中性粒细胞相关性的初步研究[J]. 医学研究生学报,2016,29(3):268-271.
- [12] 张涛,唐公杰,王新波. 莫匹罗星软膏治疗中小面积烧伤患者创面金黄色葡萄球菌感染的临床疗效[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(12):2755-2757.
- [13] 练慧斌,赵伟,王亚丽,等. 湿润烧伤膏联合莫匹罗星治疗烧伤残余创面的疗效观察[J]. 中成药,2016,38(7):1658-1660.

(收稿日期:2018-09-27)

were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the decrease in the observation group was more obvious ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC) in the two groups were significantly increased, and the increase in the observation group was more obvious ( $P < 0.05$ ). During the maintenance treatment, there were no serious adverse reactions such as hepatic and renal toxicity in the two groups. **Conclusion** Aerosol inhalation of tobramycin combined with ambroxol hydrochloride is effective in the maintenance treatment of bronchiectasis at stable stage, which can effectively reduce the positive rate of sputum culture, improve lung function and reduce the frequency of acute exacerbation.

**Key words:** bronchiectasis; stable stage; tobramycin; inhalation; ambroxol; maintenance treatment; clinical effect

我国支气管扩张症的患病率随年龄增长而升高<sup>[1]</sup>。既往研究多关注患者急性加重期症状的改善,但 60% ~ 80% 的稳定期支气管扩张症患者气道内有潜在致病微生物定植<sup>[2]</sup>,且稳定期和急性加重期阳性细菌种类构成比无明显差异<sup>[3]</sup>,提示稳定期的维持治疗十分关键。支气管扩张症的发病基础多为支气管阻塞及支气管感染,两者相互影响,并形成恶性循环<sup>[4]</sup>。妥布霉素为广谱、高效氨基苷类抗菌药物,对支气管扩张症常见定植菌如铜绿假单胞菌等敏感性较高<sup>[5-7]</sup>。氨溴索是目前临床应用最广泛的黏液动力药,能有效清除气道痰液,保持气道通畅<sup>[4]</sup>。本研究中采用妥布霉素雾化吸入联合氨溴索维持治疗稳定期支气管扩张症,临床效果及安全性均良好。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《成人支气管扩张症诊治专家共识》<sup>[2]</sup>诊断标准且处于稳定期,过去 1 年内曾发生过急性加重;年龄超过 18 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重肝、肾功能异常;对氨基苷类药物过敏;支气管扩张症急性加重期;依从性差。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 7 月至 2017 年 7 月收治的支气管扩张症患者 98 例。按随机数字表法分为对照组和观察组,各 49 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $n = 49$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 病程<br>( $\bar{X} \pm s$ ,年) | FEV <sub>1</sub><br>(L) | FEV <sub>1</sub> /FVC<br>(%) |
|--------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 对照组          | 27/22         | 51.87 ± 8.64                | 8.06 ± 1.33                 | 1.21 ± 0.35             | 54.76 ± 9.43                 |
| 观察组          | 25/24         | 51.53 ± 8.91                | 8.12 ± 1.40                 | 1.18 ± 0.38             | 55.18 ± 10.25                |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.164         | 0.192                       | 0.218                       | 0.407                   | 0.211                        |
| $P$ 值        | 0.686         | 0.848                       | 0.828                       | 0.685                   | 0.833                        |

注:FEV<sub>1</sub> 为第 1 秒用力呼气容积,FVC 为用力肺活量。

表 2 两组患者痰量及痰培养情况比较 ( $n = 49$ )

| 组别  | 痰培养阳性[例(%)] |            |            |            | 痰量( $\bar{X} \pm s$ ,mL/d) |                 |                 |                |
|-----|-------------|------------|------------|------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|     | 治疗前         | 治疗 1 个月    | 治疗 3 个月    | 治疗 6 个月    | 治疗前                        | 治疗 1 个月         | 治疗 3 个月         | 治疗 6 个月        |
| 对照组 | 35(71.12)   | 18(36.73)* | 15(30.61)* | 14(28.57)* | 31.56 ± 3.06               | 22.02 ± 2.59*   | 14.15 ± 2.12*   | 13.46 ± 1.65*  |
| 观察组 | 36(73.46)   | 12(24.48)* | 6(12.24)** | 5(10.20)** | 32.35 ± 3.38               | 18.85 ± 2.29*** | 11.18 ± 1.68*** | 8.08 ± 1.08*** |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗同时点比较,\*\* $P < 0.05$ ,\*\*\* $P < 0.01$ 。

### 1.2 方法

两组患者均予硫酸妥布霉素注射液(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字 H31022096,规格为每支 2 mL:80 mg)80 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 10 mL,雾化吸入,1 次/日,观察组患者加服盐酸氨溴索口服液(全福化学股份有限公司,医药产品注册证号 HC20040026)10 mg,2 次/日。两组均维持治疗 6 个月。

### 1.3 观察指标

分别于治疗前及维持治疗 1,3,6 个月后收集患者通过有效咳嗽咳出的肺深部痰液,记录 24 h 排痰量,行痰培养并记录阳性率;于患者入组时及维持治疗 6 个月采用肺功能仪(德国 Jaeger 公司)检测肺功能[包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>) 及用力肺活量 (FVC)],采用圣乔治呼吸调查问卷表 (SGRQ) 评估患者生活质量,评估内容及评分计算方法参考文献[7];询问患者入组前 6 个月内发生急性加重的次数,急性加重评估标准依据《成人支气管扩张症诊治专家共识》<sup>[2]</sup>,统计患者维持治疗 6 个月内急性加重的次数及不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验;计数资料以率 (%) 表示,行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组出现发热、皮疹各 2 例,恶心 1 例,不良反应发生率为 10.20% (5/49);对照组出现发热 2 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 6.12% (3/49)。均为一过性反应,未影响治疗,且两组均未出现严重肝肾毒性等不良反应。

## 3 讨论

反复感染、细菌定植的继发气道炎症是促使支气管扩张症患者病情进展和影响预后的最主要因素,60% ~ 80% 的稳定期支气管扩张症患者气道内有潜在致病微

表3 两组患者急性加重次数及生活质量评分比较( $\bar{X} \pm s, n=49$ )

| 组别  | 急性加重次数(次) |           |        |        | 生活质量评分(分)  |            |        |        |
|-----|-----------|-----------|--------|--------|------------|------------|--------|--------|
|     | 治疗前       | 治疗期间      | t值     | P值     | 治疗前        | 治疗后        | t值     | P值     |
| 对照组 | 1.75±0.47 | 1.24±0.41 | 5.724  | <0.001 | 54.17±3.65 | 48.99±3.43 | 7.239  | <0.001 |
| 观察组 | 1.71±0.42 | 0.82±0.36 | 11.260 | <0.001 | 54.35±3.93 | 43.51±3.02 | 15.310 | <0.001 |
| t值  | 0.444 2   | 5.388     |        |        | 0.234 9    | 8.394      |        |        |
| P值  | 0.657 9   | <0.001    |        |        | 0.814 8    | <0.001     |        |        |

表4 两组患者肺功能比较( $\bar{X} \pm s, n=49$ )

| 组别  | FEV <sub>1</sub> (L) |           |       |        | FEV <sub>1</sub> /FVC(%) |             |       |        |
|-----|----------------------|-----------|-------|--------|--------------------------|-------------|-------|--------|
|     | 治疗前                  | 治疗后       | t值    | P值     | 治疗前                      | 治疗后         | t值    | P值     |
| 对照组 | 1.21±0.35            | 1.41±0.43 | 2.525 | 0.013  | 54.76±9.43               | 62.85±11.37 | 3.834 | 0.000  |
| 观察组 | 1.18±0.38            | 1.62±0.45 | 5.229 | <0.001 | 55.18±10.25              | 70.42±11.49 | 6.928 | <0.001 |
| t值  | 0.407                | 2.362     |       |        | 0.211                    | 3.278       |       |        |
| P值  | 0.685                | 0.020     |       |        | 0.833                    | 0.002       |       |        |

生物定植,其中以铜绿假单胞菌最常见<sup>[2]</sup>。焦瑞等<sup>[8]</sup>研究发现,铜绿假单胞菌定植是支气管扩张症急性加重的主要危险因素;同时,55.7%的支气管扩张症患者出院后1年内发生急性加重,且随着病情的加重,急性加重次数也增加<sup>[8]</sup>。因此稳定期抗菌药物维持治疗可延缓病情进展。

妥布霉素为广谱高效氨基苷类抗菌药物,对铜绿假单胞菌敏感性较高<sup>[5-6,9]</sup>。研究发现,吸入性抗菌药物治疗支气管扩张疗效确切。孙杰等<sup>[10]</sup>比较了妥布霉素吸入与注射给药后在大鼠体内的分布,发现雾化吸入给药能维持较高的肺内药物浓度,同时能显著降低药物在肝肾组织中的分布,降低了药物毒性。临床研究也证实,吸入妥布霉素可有效清除气道菌群,改善肺功能,且患者耐受性较好<sup>[11-13]</sup>。但吸入给药的最大缺点为痰拮抗作用,且妥布霉素还可能增加痰液的分泌,堵塞气道,导致吸入药物不能进入气道囊腔与定植菌充分接触,可能影响妥布霉素的生物利用度,而且痰中的黏蛋白与药物结合能影响妥布霉素的抗菌活性<sup>[14]</sup>,故联合抗感染和祛痰类药物可增加疗效。

氨溴索是目前临床应用最广泛的黏液动力药,可刺激呼吸道表面活性剂的形成及调节浆液性与黏液性液体的分泌,改善呼吸道纤毛区与无纤毛区的黏液清除作用,降低痰液及纤毛的黏着力,使痰容易咳出<sup>[4,15]</sup>。对于合并肺部感染的患者,氨溴索与抗菌药物具有协同作用<sup>[4]</sup>,能提高抗菌药物对肺组织的穿透性。

本研究结果显示,治疗1个月后,两组患者痰量均显著减少,且观察组减少更明显( $P<0.05$ );痰培养阳性率均显著降低( $P<0.05$ );随着治疗时间的延长,观察组痰量持续减少,痰培养阳性率也逐渐降低,但对照组无明显变化;两组患者治疗期间急性加重次数均显著减少,且观察组减少更明显( $P<0.05$ );治疗后,两组患

者SGRQ评分均明显下降,且观察组下降更显著( $P<0.05$ );治疗后,两组患者FEV<sub>1</sub>及FEV<sub>1</sub>/FVC水平均明显升高,且观察组升高更显著( $P<0.05$ );维持治疗期间,两组均未出现严重肝肾毒性等不良反应。

综上所述,妥布霉素雾化吸入联合氨溴索维持治疗稳定期支气管扩张症疗效确切,能有效降低痰培养阳性率,改善肺功能,降低支气管扩张症急性加重次数。

#### 参考文献:

- [1] 周玉民,王辰,姚婉贞,等.我国7省市城区40岁及以上居民支气管扩张症的患病情况及危险因素调查[J].中华内科杂志,2013,52(5):379-382.
- [2] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组.成人支气管扩张症诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(7):485-492.
- [3] 姜明明.支气管扩张稳定期及急性加重期病原学特点及与气道炎症的关系[J].中国医药导报,2016,13(23):33-37.
- [4] 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编写组.慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(10):723-729.
- [5] 彭红星,曾玉兰,冯伏先,等.支气管扩张合并感染患者纤维支气管镜下支气管分泌物病原菌培养及耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(2):140-143.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(1):9-15.
- [7] 陈旭,杨晓芸,刘淑敏,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者生活质量调查及干预对策[J].中国全科医学,2017,20(27):3431-3436.
- [8] 焦瑞,刘双.支气管扩张症急性加重的危险因素及意义[J].中华医学杂志,2015,95(4):273-276.
- [9] 蔺兴娟,魏春华,王寒,等.支气管扩张症合并支气管哮喘患者支气管肺泡灌洗液病原菌培养及药敏状况研究[J].中华哮喘杂志:电子版,2013,33(3):503-507.
- [10] 孙杰,石劲敏,翁琳琳,等.妥布霉素吸入与注射给药后在大鼠体内的分布[J].中国医药工业杂志,2015,46(8):871-875.
- [11] 邓治平,杨莹,吴小玲,等.80例支气管扩张伴绿脓杆菌感染疗效分析[J].临床肺科杂志,2014,19(2):308-310.
- [12] 邓治平,周玲,杨莹,等.吸入西林/他唑巴坦静脉滴注联合妥布霉素雾化吸入治疗肺部铜绿假单胞菌感染[J].中国基层医药,2014,21(10):1510-1512.
- [13] 荣恒漠,杨炯.雾化吸入抗生素治疗稳定期支气管扩张症患者的Meta分析[J].医学新知,2015,25(4):253-257.
- [14] NIEDERMAN MS, CHASTRE J, CORKERY K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia[J]. Intensive Care Medicine, 2012, 38(2):263-271.
- [15] 韦庆,邓庭军,邓霞.支气管肺泡灌洗氨溴索治疗支气管扩张感染的效果分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(2):377-378.

(收稿日期:2018-08-30)