

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.038

盐酸氨溴索联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化急性加重期临床研究*

沈莉¹, 张莉^{1△}, 徐昌华²

(1. 湖北医药学院附属随州医院, 湖北 随州 441300; 2. 湖北省武汉市中心医院, 湖北 武汉 430010)

摘要:目的 探讨盐酸氨溴索联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化(IPF)急性加重期的临床疗效。方法 选取医院2015年10月至2018年9月收治的IPF急性加重期患者76例,按随机数字表法分为联合组与对照组,各38例。两组患者均给予常规疗法及醋酸泼尼松片,联合组患者在此基础上加用盐酸氨溴索片,均治疗3个月。结果 治疗3个月后,两组患者最大通气量(MVV)、第1秒用力呼气容积/用力肺活量比值(FEV₁/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)、血氧分压(PaO₂)、血酸碱度(pH)、6 min步行距离(6MWD)水平均较治疗前显著升高,且联合组明显高于对照组同期($P < 0.05$);两组患者血二氧化碳分压(PaCO₂)水平及IPF患者报告临床结局(IPF-PRO)评分均较治疗前显著下降,且联合组明显低于对照组同期($P < 0.05$);治疗期间两组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 盐酸氨溴索联合泼尼松治疗IPF急性加重期疗效显著,可显著改善患者肺功能、动脉血气运动耐量及生活质量,且安全性良好。

关键词: 盐酸氨溴索;泼尼松;特发性肺间质纤维化;急性加重期;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R974

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)05-0143-03

Ambroxol Hydrochloride Combined with Prednisone in the Treatment of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

SHEN Li¹, ZHANG Li¹, XU Changhua²

(1. Suizhou Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Suizhou, Hubei, China 441300; 2. The Central Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China 430010)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of ambroxol hydrochloride combined with prednisone in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis(IPF). **Methods** A total of 76 patients with acute exacerbation of IPF in the hospital from October 2015 to September 2018 were selected and divided into the combined group and control group according to the random number table method, 38 cases in each group. The control group was given conventional therapy and prednisone acetate tablets, and the combined group was combined with ambroxol hydrochloride tablets on this basis. Both groups were treated for 3 months. **Results** After 3 months of treatment, the maximal voluntary ventilation(MVV), forced expiratory volume in 1s/forced vital capacity(FEV₁/FVC), diffusing capacity of carbon monoxide(DLCO), arterial blood gas indexes [partial pressure of blood oxygen(PaO₂), partial pressure of blood carbon dioxide(PaCO₂), blood pH(pH)], and 6 min walking distance(6MWD) in the two groups were significantly increased compared with those before treatment, and the indexes in the combined group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). The PaCO₂ levels and IPF patient reported outcome(IPF-PRO) scores in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, and the indexes in the combined group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). There were no significant differences in the adverse drug reactions rates between the two groups during the treatment($P > 0.05$). **Conclusion** Ambroxol hydrochloride combined with prednisone has prominent efficacy for acute exacerbation of IPF, which can significantly improve lung function, arterial blood gas exercise tolerance and quality of life, and has good safety.

Key words: ambroxol hydrochloride; prednisone; idiopathic pulmonary fibrosis; acute exacerbation; clinical efficacy; safety

特发性肺间质纤维化(IPF)与普通间质性肺炎具有相似的临床表现、组织病理学及影像学特征,好发于中老年人群,患者病情持续恶化,最终因触发呼吸衰竭而致死,其中位生存期为2.5~3.5年^[1]。IPF患者易出现反复急性加重,病情凶险,病死率急剧上升^[2],预后相对较差。目前,临床多将在排除感染的前提下应用大剂量糖皮质激素进行冲击治疗作为首选药物方案^[3]。糖皮质激素可充分调节免疫功能,并抑制炎症反应,但无法迅

速改善气道环境^[4],病情改善程度有限。本研究探讨了盐酸氨溴索联合糖皮质激素治疗IPF急性加重期的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:临床症状与影像学征象均符合IPF相关诊断标准^[5];近30 d内出现无法解释的呼吸困难持续加重,肺功能急剧恶化;气道分泌物及支气管肺泡灌洗

*基金项目:湖北省自然科学基金[2015CBD0183]。

第一作者:沈莉,女,大学本科,主管护师,主要从事急诊护理工作,(电子信箱)liefuyanhaosi@163.com。

△通信作者:张莉,女,大学本科,主管护师,主要从事神经内科护理工作,(电子信箱)57017997@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=38$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,个月)	急性发作时间 ($\bar{X} \pm s$,d)	症状(例)			
					湿啰音	桶状胸	肺动脉高压	杵状指/趾
联合组	24/14	64.17 ± 9.38	7.29 ± 2.04	4.53 ± 1.27	25	20	11	6
对照组	26/12	63.25 ± 9.10	7.06 ± 1.89	4.47 ± 1.22	23	17	10	5
t/χ^2 值	0.234	0.434	0.510	0.210	0.226	0.474	0.066	0.106
P 值	0.629	0.666	0.612	0.834	0.634	0.491	0.798	0.744

液病原学检测阴性;年龄 18~80 岁;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书。

排除标准:诊断为自身免疫性疾病引起的肺间质纤维化;怀疑左心功能衰竭、肺血栓栓塞症及其他原因引起的急性肺损伤;伴有支气管扩张、肺结核或肺癌;合并骨质疏松症、脑血管疾病、甲状腺疾病、消化性溃疡或凝血、肝肾功能异常;对本研究中拟用药物有过敏史或近 3 个月内有相关药物应用史;存在认知、沟通障碍而无法确保治疗依从性。

病例选择与分组:选取医院 2015 年 10 月至 2018 年 9 月收治的 IPF 急性加重期患者 76 例,按随机数字表法分为联合组和对照组,各 38 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。

1.2 方法

两组患者入院后均接受常规机械通气、输氧、抗凝血、纠正水电解质等基础干预措施,并给予醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207,规格为每片 5 mg)0.5 mg/(kg·d),分多次服用,每次剂量不超过 10 mg,持续服用 1 个月后减至 0.25 mg/(kg·d),再服用 1 个月后减至 0.125 mg/(kg·d),并维持 1 个月。联合组患者在此基础上加用盐酸氨溴索片(北京太洋药业有限公司,国药准字 H20010483,规格为每片 30 mg),每次 30 mg,每日 3 次。两组均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

治疗前后采用肺功能测试仪(PMD Healthcare),测量患者肺功能指标[最大通气量(MVV)、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)];穿刺并采集患者桡动脉血样,采用全自动血气分析仪(MEDICA 公司)测量动脉血气指标[血氧分压(PaO₂)、血二氧化碳分压(PaCO₂)、血酸碱度(pH)];在平直路面实施 6 min 步行试验,准确把握胸痛、下肢痉挛、不能耐受的呼吸困难等试验终止指征,记录患者 6 min 步行距离(6MWD);参照 IPF 患者报告临床结局(IPF-PRO)评估患者生活质量^[6],分别从咳嗽、咳痰、呼吸短促、肺外表现、活动评分、影响评分等 38 个条目进行评价,多数条目判断有无出现计为 0~1 分,部分条目根据严重程度计为 0~2 分或 0~3 分,量表最高总分

为 48 分,分数越高提示生活质量越差。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,组间比较根据理论频数所处范围选用 Pearson χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验;计量资料经由 Shapiro-Wilk 正态性检验确认近似服从正态分布,以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间同期比较采用独立样本 t 检验,组内不同时间比较采用配对样本 t 检验。双侧检验以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。治疗期间,两组不良反应均较轻微,消化性溃疡与肺部感染给予对症药物干预后均消除,其余不良反应未予任何处理均自行缓解,两组不良反应发生率相当($P>0.05$)。

3 讨论

目前,病因学领域并不能准确阐释 IPF 的发病机

表2 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=38$)

组别	MVV(L/min)		FEV ₁ /FVC(%)		DLCO[mL/(mmHg·min)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	62.14 ± 10.22	76.85 ± 13.79*	56.37 ± 8.12	78.02 ± 10.84*	10.68 ± 3.07	17.91 ± 4.25*
对照组	63.25 ± 10.37	69.04 ± 12.83*	56.74 ± 8.26	72.17 ± 9.93*	11.21 ± 3.15	15.50 ± 3.89*
t 值	0.470	2.556	0.197	2.453	0.743	2.579
P 值	0.640	0.013	0.844	0.017	0.460	0.012

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表3及表4同。

表3 两组患者血气指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=38$)

组别	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		pH	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	53.28 ± 12.39	71.35 ± 16.84*	47.90 ± 9.53	33.58 ± 7.61*	7.14 ± 0.09	7.36 ± 0.08*
对照组	54.73 ± 12.87	62.09 ± 15.13*	48.36 ± 9.27	38.94 ± 8.38*	7.16 ± 0.09	7.31 ± 0.07*
t 值	0.500	2.521	0.209	2.919	0.969	2.899
P 值	0.618	0.014	0.835	0.005	0.336	0.005

表4 两组患者 6MWD 及 IPF-PRO 评分比较($\bar{X} \pm s$, $n=38$)

组别	6MWD(m)		IPF-PRO(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	327.28 ± 84.29	453.74 ± 106.33*	34.16 ± 9.50	21.60 ± 5.18*
对照组	341.95 ± 86.10	406.58 ± 97.16*	35.28 ± 9.13	24.95 ± 5.64*
t 值	0.751	2.019	0.524	2.697
P 值	0.455	0.047	0.602	0.009

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=38]

组别	恶心呕吐	腹痛腹泻	消化性溃疡	皮疹	肺部感染
联合组	4(10.53)	2(5.26)	1(2.63)	2(5.26)	1(2.63)
对照组	1(2.63)	1(2.63)	0(0)	0(0)	3(7.89)
χ^2 值	0.856	0.000		0.514	0.264
P 值	0.355	1.000	1.000 [#]	0.474	0.607

注:[#]为 Fisher 精确概率检验,无对应 χ^2 值。

制,但多认为是炎症反应、不正常损伤修复作用及细胞因子、细胞功能调控失衡等因素共同导致^[7],且由于早期缺乏典型特征,一经确诊往往纤维化程度已较高,除开展肺移植术外,病情基本不可逆转^[8]。CHRISTIAN 等^[9]报道,IPF 急性加重期患者 M2 巨噬细胞表面 CD206⁺ 标志物表达量显著增多,外周血自然杀伤(NK)细胞占比也明显高于其他类型间质性肺炎患者,固有免疫调控失衡机制对增强表达白细胞介素具有重要意义。蔡清等^[10]研究指出,糖皮质激素能借以纠正辅助性 T 细胞(Th)分化异常,减低 Th2 及调节性 T 细胞(Treg)占比,从而充分抑制炎症反应损害间质结构,但大剂量冲击治疗往往抗炎持续时间较短,改善患者中远期预后仍需结合其他药物治疗。本研究结果显示,两组患者治疗后的 MVV,FEV₁/FVC,DLCO 水平均显著升高,且联合组明显高于对照组,表明泼尼松能通过调节 IPF 急性加重期患者的机体免疫功能,减少炎症因子合成与聚集损伤,有助于延缓肺泡、肺间质炎性渗出导致增殖性纤维化的病理生理过程,促进肺功能恢复。

盐酸氨溴索为溴环己胺醇的盐酸盐,属呼吸科临床常用祛痰剂,能明显增强患者支气管黏膜纤毛运动能力^[11],促使其分泌物排出体外,维持气道通畅。有研究表明,氨溴索能通过强化肺泡表面活性物质表达活性,对上皮黏膜产生保护机制^[12];协同抗感染与抗氧化药物,抑制炎症反应及清除自由基效果更佳,且还能更有效抑制病原体定植与增殖作用^[13]。本研究结果显示,联合组患者应用泼尼松基础上加服盐酸氨溴索后能增强其改善动脉血气指标作用,提示盐酸氨溴索能协同糖皮质激素,可减轻 IPF 急性加重期患者气道水肿、狭窄与痉挛,迅速清除痰液,肺泡复张效果良好,从而优化气体交换效率,对于防治高碳酸血症及呼吸衰竭有积极意义。

杨再兴等^[14]研究表明,盐酸氨溴索可通过提高慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者痰液糖蛋白纤维降解活性,产生强效稀释作用,减低其黏附能力,加之患者肺部炎症反应受到抑制后痰液生成减少,可形成抗炎-排痰-气体交换的良性循环,促进肺功能转归及日常生活活动能力改善。本研究结果显示,两组患者治疗后的运动耐力及生活质量均得到显著改善,联合组改善效果更理想,且并未增加不良反应发生风险,表明安全性良好。同

时,GUPTA^[15]认为,盐酸氨溴索可通过抑制脂质过氧化反应活性,降低谷胱甘肽损耗机制,而有助于增强糖皮质激素药理作用,但仍需大量临床试验加以验证。

综上所述,盐酸氨溴索联合泼尼松治疗 IPF 急性加重期疗效显著,可显著改善患者的肺功能、动脉血气、运动耐力及生活质量,且安全性良好。

参考文献:

- [1] 江洪艳,赵 勇. 特发性肺间质纤维化治疗研究进展[J]. 临床肺科杂志,2016,21(5):910-912.
- [2] 刘雪娇. 糖皮质激素联合 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化 58 例[J]. 中国药业,2016,25(1):99-101.
- [3] 杜昀泽,赵 辉. 特发性肺间质纤维化急性加重治疗新进展[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(15):1192-1196.
- [4] 李 娜,邵玉霞. 特发性肺间质纤维化的治疗进展研究[J]. 临床肺科杂志,2016,21(5):917-920.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):427-432.
- [6] 梁丽娟,梁立荣,代华平. 特发性肺间质纤维化患者生活质量评价量表研制[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(6):668-673.
- [7] 刘 建,张心远,王玉光. 特发性肺纤维化发病机制研究的变迁和现状[J]. 医学综述,2015,21(2):207-210.
- [8] 满红霞,肖培云,杨永寿,等. 特发性肺纤维化的发病机制及药物治疗研究进展[J]. 中国现代应用药学,2015,32(8):1024-1028.
- [9] CHRISTIAN SJ, HARALD B, BENEDIKT J, et al. Macrophage Activation in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. PLoS One,2015,10(1):e0116775.
- [10] 蔡 清,倪春辉. Treg 与 Th17 细胞在肺炎与肺纤维化中作用的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2014,32(1):75-78.
- [11] 王彤兵,陈书文,郑有光. 盐酸氨溴索治疗对 COPD 患者细胞因子和肺功能的影响[J]. 江苏医药,2014,40(14):1673-1675.
- [12] WANG X, WANG L, WANG H, et al. Perioperative Lung Protection Provided by High-Dose Ambroxol in Patients with Lung Cancer[J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2015, 73(2):281-284.
- [13] 吕绍翔,霍敏琴. 盐酸氨溴索支气管肺泡灌洗对慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染的疗效[J]. 广东医学,2016,37(s2):228-229.
- [14] 杨再兴,熊 玮. 盐酸氨溴索辅助治疗对 AECOPD 合并呼吸衰竭患者血气指标与肺功能的影响[J]. 山西医药杂志,2018,47(4):428-431.
- [15] GUPTA PR. Ambroxol hydrochloride in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical trials are the need of the hour[J]. Lung India,2014,31(1):43-46.

(收稿日期:2019-07-25)