

盐酸氨溴索联合异丙托溴铵用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床观察

臧发荣^{1*}, 卢火佳¹, 陈飞¹, 林佳梅¹, 陈宇²(1.湖州市长兴县人民医院, 浙江长兴 313100; 2.杭州市第一人民医院, 杭州 310006)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4566-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.19

摘要 目的:观察盐酸氨溴索联合异丙托溴铵用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期的临床疗效和安全性。方法:选取132例COPD急性加重期患者随机均分为观察组和对照组。对照组患者予以休息、抗感染、低流量吸氧、祛痰及对症支持治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上加用盐酸氨溴索2 ml+异丙托溴铵2 ml+0.9%氯化钠注射液1 ml雾化吸入,3次/d。两组患者均连续治疗14 d。比较两组患者治疗后的临床疗效及治疗前后肺功能指标、血清内皮生长因子(VEGF)水平变化,并观察不良反应情况。结果:治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者肺功能指标、VEGF水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者肺功能指标均较治疗前显著升高,血清VEGF水平均较治疗前显著下降,且观察组患者改善程度优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:盐酸氨溴索联合异丙托溴铵用于COPD急性加重期有较好疗效,能有效降低患者血清VEGF水平,且安全性较好。

关键词 盐酸氨溴索;异丙托溴铵;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;内皮生长因子;疗效;安全性

Clinical Observation of Ambroxol Hydrochloride Combined with Ipratropium Bromide in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZANG Fa-rong¹, LU Huo-quan¹, CHEN Fei¹, LIN Jia-mei¹, CHEN Yu²(1.Changxing County People's Hospital of Huzhou City, Zhejiang Changxing 313100, China; 2.Hangzhou Municipal First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of ambroxol hydrochloride combined with ipratropium bromide in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: 132 patients with acute exacerbation of COPD were randomly divided into observation group and control group. The control group was given the treatment as having a rest, anti-infection, low-flow oxygen inhalation, eliminating phlegm and symptomatic and supportive treatment; while observation group was additionally given aerosol inhalation of Ambroxol hydrochloride 2 ml+ipratropium bromide 2 ml+0.9% Sodium chloride injection 1 ml on the basis of control group, 3 times a day. Both groups received treatment for consecutive 14 days. Clinical efficacies, lung function index and VEGF before and after treatment were compared between 2 groups, and the occurrence of ADR was observed. RESULTS: Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in lung function index and VEGF levels between 2 groups before treatment ($P>0.05$). The lung function indexes of 2 groups were increased significantly, while the levels of VEGF were decreased significantly after treatment; the improvement of observation group was better than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Ambroxol hydrochloride combined with ipratropium bromide shows good therapeutic efficacy and can decrease the serum level of VEGF with good safety.

KEYWORDS Ambroxol hydrochloride; Ipratropium bromide; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; VEGF; Therapeutic efficacy; Safety

- 国实用医药, 2009, 4(33):127.
- [6] 卢林帆. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗冠心病心律失常疗效分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(12):34.
- [7] 余春桥. 步长稳心颗粒联合美托洛尔治疗冠心病室性心律失常60例临床观察[J]. *Western Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 26(1):76.
- [8] 邱清华, 张丽洁. 稳心颗粒对冠心病患者QT间期离散度的影响及对心律失常的治疗作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4):405.
- [9] 谢日星. 步长稳心颗粒治疗心律失常临床疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(03):55.
- [10] 王廷涛, 张俊, 张效明, 等. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗冠心病室性心律失常疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(6):489.
- [11] 郭观华, 柯伟良, 郑云龙. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗室性期前收缩的临床观察[J]. 中国药房, 2011, 22(24):2389.

* 主治医师。研究方向:呼吸内科。电话:0572-6023641。E-mail:912747529@qq.com

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2014-10-29)

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统疾病中的常见病和多发病,患病率和病死率均居高不下,主要临床表现为慢性咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难等^[1],其基本特征是不完全可逆的气流受限。研究表明,气道重塑在其气流受限形成过程中起着重要作用^[2],而内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)与气道重塑的关系密切。本研究中,笔者拟就盐酸氨溴索联合异丙托溴铵用于COPD急性加重期的临床疗效、安全性及对肺功能指标和血清VEGF水平的影响进行观察,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年6月—2014年2月期间至湖州市长兴县人民医院呼吸科就诊的132例COPD患者。所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会制定的COPD诊治指南(2007年修订版)中的诊断标准^[3]:(1)临床症状主要表现为咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难等加重;(2)肺功能检查示1 s用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)<70%;(3)COPD处于急性加重期。同时,排除以下患者:(1)哮喘患者;(2)支气管扩张患者;(3)近期使用过免疫抑制剂的患者;(4)有免疫系统疾病的患者;(5)有严重心、肝、肺、肾等脏器病变及系统性疾病患者。采用随机数字表法将所有患者均分为两组。观察组男性46例,女性20例;年龄52~82岁,平均(69.38±8.79)岁;病程10.3~149.6个月,平均(60.18±6.33)个月。对照组男性43例,女性23例;年龄55~80岁,平均(68.12±7.53)岁;病程11.2~150.3个月,平均(58.32±6.76)月。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者予以综合治疗,包括休息、抗感染、低流量吸氧、祛痰及对症支持,具体为:(1)卧床休息,持续低流量吸氧;(2)对于吸烟患者建议戒烟;(3)对于合并感染者,可进行痰培养结合药敏试验结果选用抗菌药物;(4)吸入糖皮质激素和长效 β_2 受体激动药,常用氟替卡松/沙美特罗;(5)必要时可采用机械通气。观察组患者在对照组治疗的基础上加用盐酸氨溴索(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:100 ml:0.3 g)2 ml+异丙托溴铵(上海勃林格殷格翰药业有限公司,规格:20 ml:5 mg)2 ml+0.9%氯化钠注射液1 ml雾化吸入,3次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

1.3.1 临床疗效 结合中华医学会呼吸病学分会制定的“COPD诊治指南”(2007年修订版)制定相关疗效判定标准^[3]。显效:治疗后患者体温降至正常范围,无咳嗽、咳痰及其他症状,可闻及两肺清晰呼吸音,血氧饱和度>90%,多次痰培养

阴性,FEV1改善>20%。有效:治疗后患者体温降至正常范围,咳嗽及咳痰明显减轻,其他自觉症状也明显好转,血氧饱和度>85%且≤90%,多次痰培养阴性,FEV1改善>10%且≤20%。无效:治疗后患者仍有发热或体温恢复正常,咳嗽及咳痰加重或无明显改善,血氧饱和度进一步降低或无明显改善,痰培养阳性。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 肺功能测定 在患者用药前、用药14 d后用Micro Quark一体化肺测试仪(意大利科时迈公司)进行肺功能测定,包括FEV1、FEV1占预计值的百分比(FEV1%)和FEV1/FVC。

1.3.3 VEGF测定 采血2次,每次2 ml,第1次为患者入院24 h内或门诊患者就诊时,第2次为治疗14 d后,采血前均需空腹4 h以上。血样以3 000 r/min、离心半径16 cm离心5 min后取血清于一80℃冻存,统一采用酶联免疫吸附测定试剂盒(美国R&D公司)进行VEGF测定,具体操作按照试剂盒说明书操作步骤进行。

1.4 统计学方法

将所得数据经SPSS 14.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗后的总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	66	22(33.33)	17(25.76)	27(40.91)	59.09
观察组	66	32(48.48)	20(30.31)	14(21.21)	78.79

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标变化比较

治疗前两组患者肺功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者肺功能指标均较治疗前显著升高,且观察组患者改善程度优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清VEGF水平变化比较

治疗前两组患者VEGF水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者血清VEGF水平均较治疗前显著下降,且观察组患者改善程度优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),详见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

在治疗过程中,两组患者均未见明显的不良反应发生。

3 讨论

COPD是一种以气流受限为特征的慢性疾病,其气流受限为不完全可逆性,且呈进行性发展,目前的治疗无法改变其潜

表2 两组患者治疗前后肺功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of lung function index between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1, L		<i>t</i>	<i>P</i>	FEV1, %		<i>t</i>	<i>P</i>	FEV1/FVC, %		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	66	1.3±0.4	1.9±0.2	9.57	<0.01	43.2±10.1	65.5±13.8	6.593 8	<0.01	31.2±8.3	59.3±14.2	8.879 4	<0.01
对照组	66	1.2±0.3	1.7±0.3	8.83	<0.05	42.6±11.3	56.3±12.2	5.693	<0.05	32.2±9.1	45.2±12.3	4.902 6	<0.05
<i>t</i>		1.624 8	13.519 2			0.321 6	4.057 7			0.659 6	6.097 4		
<i>P</i>		>0.05	<0.01			>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

表3 两组患者治疗前后血清VEGF水平变化比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Comparison of serum VEGF level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF, ng/L		t	P
		治疗前	治疗后		
观察组	66	73.12 ± 19.82	43.56 ± 10.63	8.34	<0.01
对照组	66	72.36 ± 21.23	57.28 ± 13.85	4.32	<0.05
t		0.212 6	5.26		
P		>0.05	<0.05		

在的病理状况,但能减慢病情发展,减轻症状,降低病死率^[4]。COPD急性加重期的主要病理特点是气道重塑,主要发生在小气道(内径<2 mm),早期出现上皮细胞、黏液腺增生,亦有上皮鳞状细胞化生,纤毛上皮细胞异常。随着病变发展,逐渐出现杯状细胞增多、管腔黏液分泌增加、小气管壁结缔组织成分沉积、管壁平滑肌增厚、血管增生,最终形成纤维化和闭塞,出现显著的小气道阻力增高和气流受限^[5]。

盐酸氨溴索可以清除氧自由基,降低气道的高反应性,抑制肥大细胞及白细胞释放白三烯及组胺,从而降低嗜碱性粒细胞释放的炎性细胞因子数量,防止气道平滑肌收缩,进而保护肺功能。林红^[6]研究显示,氨溴索能够显著提高COPD患者临床治疗效果,同时能够很好地改善患者的肺功能。异丙托溴铵有抗胆碱能的作用,能阻断胆碱能受体,使支气管扩张,进而缓解支气管痉挛,雾化吸入后能够均匀分布在气道中以迅速到达受体所在部位发挥作用。徐健等^[7]研究显示,异丙托溴铵用于治疗老年COPD可明显改善其肺功能,降低炎症反应,疗效显著。肺功能测定是诊断和评估COPD患者病情严重程度的主要手段。本研究中治疗14 d后,观察组患者的肺功能指标与对照组相比显著改善,说明盐酸氨溴索联合异丙托溴铵可以有效地开放气道,改善COPD急性加重期患者气流受限的程度,从而达到缓解症状、改善肺通气功能的目的。

VEGF早期又称血管通透分子,其可以促进内皮细胞发生一系列反应,进而导致内皮细胞增殖、血管再生和通透性增高,增加细胞外基质的沉积,进而促进气道重构^[8]。Salud S等^[9]研究显示,肺功能正常的吸烟者和中度COPD患者的肺动脉VEGF表达均增高,且平滑肌细胞中VEGF表达的程度与血管壁增厚程度密切相关。本研究中,治疗后观察组患者VEGF水平显著低于对照组,说明盐酸氨溴索联合异丙托溴铵可降低血清VEGF水平,对于改善气道重塑、遏制气道壁增厚可能有一定作用^[10]。

治疗过程中,两组患者均未见明显不良反应发生,表明盐酸氨溴索联合异丙托溴铵治疗COPD急性加重期患者的安全性良好。

综上所述,盐酸氨溴索联合异丙托溴铵用于COPD急性加重期有较好疗效,能有效降低患者血清VEGF水平,且安全性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 陈光媛.两种雾化方法对COPD急性发作期患者的疗效比较[J].实用临床医学,2010,11(10):32.
- [2] 张海文,董娇,姜淑娟.联合雾化吸入治疗在AECOPD中的临床疗效观察[C]//中华医学会呼吸病学年会-2011(第十二次全国呼吸病学学术会议)论文汇编,2011:770-771.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.COPD诊治指南:2007年修订版[J].中华内科杂志,2007,46(3):254.
- [4] 胡荣芳,李薇.氨溴索与沙丁胺醇联合吸入治疗COPD的临床研究[J].临床肺科杂志,2013,18(4):627.
- [5] Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005,2(4):347.
- [6] 林红.氨溴索注射液对COPD患者临床疗效及其对肺功能的影响[J].实用药物与临床,2012,15(9):567.
- [7] 徐健,孙沁莹,董宇.沙美特罗替卡松联合异丙托溴铵吸入剂治疗老年阻塞性肺病的临床疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(24):6116.
- [8] 曹廷容,杨慧,雷琴.哮喘患儿血清VEGF和Ang-2的变化及临床意义[J].海南医学院学报,2013,19(8):1132.
- [9] Salud S, Victor I, Peinado J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003,167(9):1250.
- [10] 龙仕居,陈忠仁.不同药物对慢性阻塞性肺疾病气道重塑患者血清VEGF、NGF、b-FGF的影响[J].山东医药,2011,51(49):43.

(收稿日期:2014-08-20 修回日期:2014-11-10)

《中国药房》杂志自2015年1月起改为旬刊出版

为了实施期刊精品战略,提高期刊的整体质量,打造期刊的核心竞争力,降低期刊的运营成本,促进期刊的健康、可持续发展,使期刊在激烈的竞争中立于不败之地,经《中国药房》杂志第一主办单位中国医院协会同意,并经重庆市文化委员会批准,决定自2015年1月起,将《中国药房》杂志由周刊改为

旬刊出版,即上旬刊为“药房与药事”、中旬刊为“药房与临床”、下旬刊为“药房与基本药物”,每期页码由96页增至144页,每期定价为15元、全年价540元。邮发代号:78-33。

本刊社