

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.021

不同剂量沐舒坦对老年中重度 AECOPD 患者肺功能的影响*

刘长萍 张伟兵[△] 田晓彦 张 慧 赵春雨 李 响 张亚男

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨不同剂量沐舒坦对老年中重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能的影响。方法:将 200 例诊断为老年中重度 AECOPD 的患者采用随机数字表法分为 4 组,分别给予沐舒坦每次 30 mg、90 mg、330 mg、溴己新 4 mg 静脉滴注,3 次/d,观察第一天,第四天,第七天肺功能的变化。结果:330 mg 组在老年 AECOPD 治疗中对肺功能的改善程度明显优于其他三组,差异均有显著性,330 mg 组第四天与第七天,无明显差异。而 30 mg 组和 90 mg 与溴己新组该三组用药前与治疗后第四天比较无明显差异,用药后第七天优于用药前和用药后第四天,差异有显著性。结论:大剂量沐舒坦治疗老年中重度 AECOPD,安全性高,能明显快速改善患者肺功能,缩短住院时间,减轻患者经济负担。

关键词:沐舒坦;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺功能

中图分类号:R563.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)22-4287-03

The Influence of Different Doses of Mucosolvan to Lung Function of Senile Patients with Moderate to Severe AECOPD*

LIU Chang-ping, ZHANG Wei-bing[△], TIAN Xiao-yan, ZHANG Hui, ZHAO Chun-yu, LI Xiang, ZHANG Ya-nan

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: Explore the influence with different doses of Mucosolvan injection of the lung function of senile patients who have been in Moderate to severe AECOPD (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). **Methods:** Divide the 200 patients, who have been diagnosed as patients with Moderate to severe senile AECOPD by random number table method into four groups. And then inject different dose of Mucosolvan to each group patients once a day for a week. 30mg, 90 mg, and 330mg of Mucosolvan was injected respectively every day, and bromhexine 4 mg, 3 times/d. Then observe the changes of lung function of them, at the first day, the fourth day and the seventh day. **Results:** The result show that the best effect for improve lung function is the third group. And the third group changed rapidly between the first day and the fourth day, after the fourth day there was almost no improvement. However, the other three groups had almost no improvement before the fourth day, but after the seventh day they improved obviously. **Conclusions:** Large doses of Mucosolvan injection is good for cure Moderate to severe senile AECOPD, it safe and efficient, it also can shorten the patients' time in the hospital and reduce the patients' economic burden.

Key words: Mucosolvan; AECOPD; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R563.9 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4287-03

前言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见病,特点为不完全可逆的气流受限持续存在,病情进行性进展,与对有害物质的慢性炎症反应超敏有关,当在微生物感染、环境、理化因素改变等情况下出现以咳嗽、咳痰、呼吸困难症状加重为特征的临床事件,其症状、体征远远超出日常变化幅度以至于必须调整治疗方案时称为慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD),往往常因急性加重^[1,2]及其合并症而入院治疗^[3-7]。相关研究显示其病情与年龄在某种意义上呈正相关,由于 65 岁以上老年人机体抵抗力差、多脏器功能减退,中重度 AECOPD 已成为临床工作中常见的急危重病之一,严重威胁着这类特殊群体的生命安全,特点为起病急,病情重,发展迅速,常伴有呼吸肌无力,导

致痰液滞留,从而加快肺功能下降速率,通过肺功能检查可以确定气流受限的程度及其演变情况,为进一步治疗提供可靠依据。临床上,通常以第一秒用力呼气容积(FEV₁)和用力肺活量(FVC)的下降范围来确定气流受限的程度,目前 FEV₁/FVC 是诊断 COPD 最灵敏的指标,对于 FEV₁/FVC <70%,第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁ 预计值)<80% 的老年患者,有研究显示,如不能及时改善肺功能状况,会使急性加重次数明显增加^[8,9],导致疾病进行性恶化^[10],降低生活质量,加重经济负担,且病死率极高^[11]。因此应规范老年中重度 AECOPD 的治疗,迅速改善肺功能,全力降低本次急性加重的危害,最大强度的避免再次急性加重^[12],从而更有效地为患者解除病痛,降低病死率,减轻负担^[13],所以在现有治疗基础上探寻一个快速有效改善患者急性加重期肺功能、保持呼吸道自净、加快炎症吸

* 基金项目:哈尔滨市科技创新人才基金项目(2013RFXJ023)

作者简介:刘长萍(1984-),女,硕士研究生,电话:15804625318, E-mail:lcp33693897@163.com

△ 通讯作者:张伟兵,电话:13009709601, E-mail:weibingzhang6688@163.com

(收稿日期:2013-12-10 接受日期:2014-01-09)

收的方法是临床医师关注的重点难点,相关研究发现沐舒坦(盐酸氨溴索注射液)具有保护肺功能、促排痰、抗炎、抗氧化、与抗生素协同作用且呈剂量依赖性,考虑到国内外一些研究尚仅局限于动物试验中,加之目前对于沐舒坦在治疗中的使用剂量问题国内外还没有统一的规定,因此我科通过将不同剂量沐舒坦用于老年中重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗观察对肺功能的影响,以期为临床治疗奠定基础,现将观察结果总结如下:

1 材料与方法

1.1 材料

便携式肺功能分析仪(型号:HI-101,产地:日本捷斯特),5%葡萄糖注射液(100 mL,石家庄四药有限公司)或0.9%氯化钠注射液(100 mL,青岛华仁药业股份有限公司),盐酸氨溴索注射液(沐舒坦,勃林格殷格翰国际公司,2 mL,15 mg),盐酸溴己新葡萄糖注射液(若通,江西科伦药业有限公司,100 mL,4 mg)。

1.2 一般资料

选择2011年12月~2013年06月在我科住院的老年中重度AECOPD患者200例作为观察对象。纳入标准:(1)所有病例均根据2011年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)诊断标准确诊为中重度COPD病例。(2)第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV_1 预计值) $<80\%$,第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)百分比 $<70\%$,且沙丁胺醇支气管扩张试验阴性。(3)临床分期急性加重期。(4)排除支气管哮喘、肿瘤、自身免疫性疾病及其他具有气流受限的支气管肺疾病。(5)1个月内未口服或吸入 β 受体激动剂及糖皮质激素,短效支气管扩张剂停用 >48 h;长效支气管扩张剂停用 >14 d。(6)年龄 ≥ 65 周岁。将入组的200例患者采用随机数字表法将其均分为4组。分别为A组沐舒坦30 mg、B组90 mg、C组330 mg、D组溴己新4 mg。其中A组男33例、女17例,年龄65-92(77.2 ± 8.27)岁,病

程20-40(30.12 ± 3.62)年;B组:男30例,女20例,年龄65-90(76.6 ± 9.68)岁,病程20-43(29.3 ± 3.44)年;C组:男40例,女10例,年龄66-89(77.36 ± 9.13)岁,病程22-39(29.69 ± 4.53)年;D组男35例,女15例,年龄67-89(76.95 ± 8.09)岁,病程21-38(28.27 ± 2.64)年。

1.3 治疗方法

四组患者根据病情均予以常规治疗,包括抗感染,解痉,吸氧,营养支持,稳定内环境,合理膳食,肌肉训练,呼吸生理治疗及增加机体免疫力等治疗。在此基础上,A组:加盐酸氨溴索30 mg/次。B组:加盐酸氨溴索90 mg/次。C组:加盐酸氨溴索330 mg/次。均加入100 mL 5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液中,D组:加溴己新(若通,江西科伦药业有限公司,100 mL,4 mg)4 mg/次。均为每日三次缓慢静滴。疗程为7天。

1.4 观察指标

观察四组治疗前后肺功能测定(FVC 、 FEV_1 、 FEV_1/FVC)。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0软件包对数据进行统计学分析,计量资料采用t检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,以百分率表示,组间比较采用t检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前 $FVC(L)$ 、 $FEV_1(L)$ 、 $FEV_1\%$ 四组间无明显差异。治疗第四天A、B、D三组间无明显差异,且与治疗前无明显差异,C组较A、B、D三组及治疗前明显升高, $P < 0.05$,差异有统计学意义。治疗第七天A、B、D三组间无明显差异,C组明显高于A、B、D三组, $P < 0.05$,差异有统计学意义。C组治疗第四天与第七天无明显差异。A、B、D三组治疗第七天明显优于第四天, $P < 0.05$,差异有统计学意义。A、B、C、D四组用药第七天均较用药前明显升高, $P < 0.05$,差异有统计学意义。详见下表1:

表1 四组肺功能变化比较

Table 1 Comparison of pulmonary function changes in four groups

Group	N	FVC(L)			FEV ₁ (L)			FEV ₁ %		
		1d	4d	7d	1d	4d	7d	1d	4d	7d
A	50	2.01 $\pm$ 0.3	2.06 $\pm$ 0.29	2.31 $\pm$ 0.26	1.27 $\pm$ 0.18	1.28 $\pm$ 0.17	1.41 $\pm$ 0.21	55.24 $\pm$ 13.57	56.29 $\pm$ 13.91	62.33 $\pm$ 11.47
B	50	2.02 $\pm$ 0.32	2.08 $\pm$ 0.30	2.35 $\pm$ 0.27	1.26 $\pm$ 0.19	1.29 $\pm$ 0.11	1.43 $\pm$ 0.19	55.21 $\pm$ 13.33	56.24 $\pm$ 13.4	63.79 $\pm$ 12.13
C	50	1.99 $\pm$ 0.33	2.59 $\pm$ 0.33 [△]	2.61 $\pm$ 0.31 ^{*△}	1.26 $\pm$ 0.20	1.63 $\pm$ 0.38 [△]	1.64 $\pm$ 0.23 [*]	55.39 $\pm$ 13.51	69.92 $\pm$ 10.85 [△]	70.01 $\pm$ 10.49 [*]
D	50	1.98 $\pm$ 0.31	2.04 $\pm$ 0.28	2.33 $\pm$ 0.27	1.28 $\pm$ 0.19	1.29 $\pm$ 0.13	1.41 $\pm$ 0.24	55.22 $\pm$ 13.41	56.16 $\pm$ 13.76	62.27 $\pm$ 11.01
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:1.[△]治疗第四天C组与其它三组比较 $P < 0.05$,2.^{*}治疗第七天C组与其它三组比较 $P < 0.05$,3.^{*}C组治疗第四天与治疗第七天比较 $P > 0.05$ 。

Note:1.[△]Comparison between C group and three other group at four days ($P < 0.05$), 2.^{*}Comparison between C group and three other group at seven days ($P < 0.05$), 3.^{*}Comparison between four days and seven days at C group ($P > 0.05$).

2.2 毒副作用

四组患者均未发现明显毒副作用。

3 讨论

根据国际统一标准,将65周岁以上者定为老年人,随着老年人口数量与日俱增,COPD患病率居高不下,因此老年人COPD值得关注。COPD确切的发病机制尚未完全清楚,目前被大多数学者公认的因素包括肺部炎症反应、有害物质刺激引

起肺内氧化应激、蛋白酶和抗蛋白酶失衡有关^[4]。常因气道慢性炎症刺激长期存在,引起腺体分泌增加,导致气道直径缩小,通气不足,肺功能进行性降低,病情逐渐恶化甚至窒息死亡。2011年在COPD全球防治倡议(GOLD)中强调必须遵循的治疗原则是预防急性加重,迅速缓解症状,提高生存质量,防治疾病进展,积极预防和治疗并发症,降低死亡率^[3]。通过研究沐舒坦药理作用发现,其能通过对腺细胞的影响来促进浆液分泌,抑制粘液分泌,从而使痰液稀薄,同时利于纤毛上皮的再生与

修复,进而改善黏液纤毛运输系统功能,有利于保持呼吸道自净,改善呼吸现状。另外,通过提升胆碱-磷脂酰转移酶活性来促进肺表面活性物质的合成,通过抑制巨噬细胞内磷脂酶A的活性来抑制肺表面活性物质的降解,使肺泡表面张力、液体粘着力下降,避免肺不张的发生^[15-20]。研究证实,沐舒坦与抗生素有协同作用,可提高其在呼吸道分泌物中的浓度,同时具有直接抗炎、抗氧化特性,以上作用呈剂量依赖性^[21-23]。

本文应用不同剂量沐舒坦治疗老年中重度 AECOPD 患者观察肺功能变化情况,结果发现 990 mg 组较其他三组能迅速改善患者肺功能,差异均有统计学意义,用药第四天与第七天无明显变化,差异无统计学意义。其他三组治疗第七天明显优于第四天,差异均有统计学意义,四组用药第七天均较用药前明显升高,差异均有统计学意义。这样能减少患者住院时间,间接减轻患者经济负担,减少因长期用药带来的不良反应,这与国外相关试验结果相一致^[24,25],国内对大剂量沐舒坦每日的给药总剂量基本上 600 mg 以内,多用来预防肺不张、急性肺损伤、新生儿胎粪吸入综合征、促进肺发育、急性呼吸窘迫综合征等治疗未见相关毒副作用报道,在国外研究中静脉给药剂量大多在 1000 mg/d 以上,报道的毒副作用有偶见皮疹及恶心、胃部不适、食欲缺乏、腹痛、腹泻等消化道症状。在此次实验研究中所有患者均未发现不良反应,考虑与个体差异有关,此次入选患者例数较少,有待于进一步研究证实。综上所述,对于老年中重度 AECOPD 患者给予 990 mg 沐舒坦治疗可以快速有效且安全的改善肺功能,对肝、肾、心脏、血压、血糖、血离子无明显毒副作用,可见 990 mg 是迅速改善老年中重度 AECOPD 患者肺功能的一种有效剂量,安全可靠值得推广使用。

另外对于大剂量沐舒坦是否可以减少患者的急性加重次数以及是否可以在应用 990 mg/d 连用四天后改为常规剂量甚至停用,对肺功能变化是否产生不利影响有待于进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012,7: 7653-7661
- [2] Chabot F, Gomez E, Guillaumot A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Presse Med*, 2009, 38 (3): 485-495
- [3] Park TY, Kim KH, Koo HK, et al. Prognosis in patients having chronic obstructive pulmonary disease with significant coronary artery lesion angina[J]. *Korean J Intern Med*, 2012,27 (2): 189-196
- [4] Laurin C, Moullec G, Bacon SL, et al. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012,185 (9): 918-923
- [5] Regvat J, žmítek A, Vegnuti M, et al. Anxiety and depression during hospital treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*, 2011,39 (3): 1028-1038
- [6] Alcázar B, García-Polo C, Herrejón A, et al. Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Bronconeumol*, 2012,48 (3): 70-76
- [7] Lou P, Zhu Y, Chen P, et al. Prevalence and correlations with depression, anxiety, and other features in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional case control study[J]. *BMC Pulm Med*, 2012,1253-1253
- [8] Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD (78/90)[J]. *Eur Respir J*, 2013,42(4): 946-955
- [9] Adams S, Fan V, Nguyen H, et al. Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Are Associated With Perception of Dyspnea More Than Exacerbation Risk or Disease Severity Measured by Lung Function[J]. *Chest*, 2012,142 (4-MeetingAbstracts): 676
- [10] Chenna PR, Mannino DM. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010,31 (3): 286-294
- [11] Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012,7:571-576
- [12] Roche N, Aguilaniu B, Burgel PR, et al. Prevention of COPD exacerbation: a fundamental challenge [J]. *Rev Mal Respir*, 2012,29 (6): 756-774
- [13] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Revised 2011)[S]. [2012-11-16]
- [14] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013,36 (4):255-264
- [15] Respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease study group of the Chinese Medical Association. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines (2013 Edition) [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2013, 36(4):255-264
- [15] Teramoto S, Suzuki M, Ohga E. et al. Effects of ambroxol on spontaneous or stimulated generation of reactive oxygen species by bronchoalveolar lavage cells harvested from patients with or without chronic obstructive pulmonary diseases [J]. *Pharmacology*, 1999, 59 (3): 135-141
- [16] Nemcekova E, Nosalova G, Franova S. Ambroxol and protective reflexes of the respiratory tract [J]. *Bratisl Lek Listy*, 1998,99 (3): 111-115
- [17] Tyrakowski T, Greczko I, Sedlaczek A, et al. Electrophysiological investigation of the effects of ambroxol on the transepithelial Na⁺ ion transport pathway in airways[J]. *Pol Pharmacol*, 1998,50(1): 31-38
- [18] Pairet M, Engelmann P, Von Nicolai H, et al. Ambroxol improves the broncho spasmolytic activity of clenbuterol in the guinea pig [J]. *Pharm Pharmacol*, 1997,49(2):184-186
- [19] Nowak D. Antioxidative features of ambroxol-usefulness in COPD[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2001,69(9-10):590-593
- [20] Paleari D, Rossi GA, Nicolini G, et al. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2011,6(11):1203-1214
- [21] Li Q, Yao G, Zhu X. High-dose ambroxol reduces pulmonary complications in patients with acute cervical spinal cord injury after surgery [J]. *Neurocrit Care*, 2012,16(2):267-272
- [22] Gao X, Huang Y, Han Y, et al. The protective effects of Ambroxol in *Pseudomonas aeruginosa*-induced pneumonia in rats [J]. *Arch Med Sci*, 2011,7(3):405-413
- [23] Li F, Wang W, Hu L, et al. Effect of ambroxol on pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an endotracheal intubation rat model[J]. *Chemotherapy*, 2011,57(2):173-180
- [24] Zhi QM, Yang LT, Sun HC. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Intern Med*, 2011,50 (18):1879-87
- [25] Ulas MM, Hizarci M, Kunt A, et al. Protective effect of ambroxol on pulmonary function after cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008,52 (6): 518-523