

氨溴索对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症因子的影响

邹华兰¹ 谢才德² 王琼英¹ 张艺娟¹

(1 重庆市沙坪坝区青木关中心医院内一科 重庆 401334 2 重庆市第九人民医院呼吸内科 重庆 400700)

摘要 目的:系统评价氨溴索注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效及对患者血清炎症因子 CRP 及 TNF- α 的影响。方法:①按照诊断标准共纳入 60 例患者,按入院或就诊的先后顺序随机分成氨溴索治疗组和对照组,每组 30 例患者;另设 30 名 COPD 稳定期患者作为稳定期对照组。②治疗前后抽取静脉血,待测 CRP 及 TNF- α 水平。③对照组患者仅给予抗菌药物及解痉平喘药物等常规治疗,治疗组患者给予常规治疗外,还给予盐酸氨溴索注射液 30mg,每天分 2 次静滴,10 天为 1 疗程。④治疗 1 疗程后观察临床疗效及血清炎症因子水平的变化。结果:①两组患者在性别、年龄、病程、病情、合并疾病的分布等基线资料上无显著性差异, $P>0.05$;②AECOPD 患者机体炎症因子水平较 COPD 稳定期患者显著升高, $P<0.01$;氨溴索治疗组无论在临床疗效抑或降低血清炎症因子水平方面均要优于对照组, $P<0.05$ 。结论:盐酸氨溴索注射液辅助治疗可显著降低 AECOPD 患者血清炎症因子水平,提高临床疗效。

关键词 盐酸氨溴索;慢性阻塞性肺疾病;炎症因子;CRP;TNF- α

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)18-3541-03

The Effects of Ambroxol to the Inflammatory Factor of the Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZOU Hua-lan¹, XIE Cai-de², WANG Qiong-ying¹, ZHANG Yi-juan¹

(1 The Qingmuguan Central Hospital of Chongqing, Chongqing 401334, China;

2 Ninth People's Hospital of Chongqing Respiratory medicine, Chongqing 400700, China)

ABSTRACT Objective: Systematic evaluation the clinical efficacy of Ambroxol injection on chronic acute exacerbation of obstructive pulmonary disease (AECOPD) and the effects to patient serum CRP and inflammatory cytokines TNF- α . **Methods:** 60 COPD patients were randomly divided into ambroxol treatment group and control group, each group contained 30 patients; besides, the other 30 stable COPD patients as stable group. Control patients only received antibiotics and antispasmodic drugs and other conventional asthma therapy; treatment group were given conventional treatment, but also given Ambroxol Injection 30mg, 2 times a day intravenously for 10 days as a course of treatment. Before and after treatment, the serum levels of CRP and TNF- α were measured. **Results:** The baseline information, age, disease duration, patient's condition, concomitant diseases had no significant difference between the two groups, $P>0.05$. Compared with stable COPD patients, the levels of inflammatory cytokine in AECOPD patients were significantly increased, $P<0.01$. Ambroxol treatment could significantly improve the clinical efficacy and reduce of serum levels of inflammatory cytokines, compared with control group, $P<0.05$. **Conclusion:** Ambroxol treatment can significantly improve the clinical efficacy and reduction of serum levels of inflammatory cytokines.

Key words: Ambroxol; COPD; Inflammatory factor; CRP; TNF- α

Chinese Library Classification(CLC): R563 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)18-3541-03

前言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是气管长期慢性的炎症,导致细支气管的破坏、塌陷,最终出现以进行性和不完全可逆性气流受限为特征的慢性炎症性疾病,至今该病的发病机制仍未完全明确^[1,2]。COPD 是目前全球第二大慢性非传染性呼吸系统疾病,因肺功能进行性减退,严重影响 COPD 患者的劳动力和生活质量^[3]。慢性的 COPD 急性加重是导致 COPD 患者肺功能恶化和病情不断进展甚至死亡的一个重要因素^[1]。目前研究表明,气道炎症是 COPD 的

病理基础,肿瘤坏死因子(TNF- α)作为气道慢性炎症的重要因子在 COPD 的急性加重期起到关键的作用^[3]。C 反应白蛋白(CRP)是由肝细胞分泌的一种急性时相蛋白,是反映各种原因引起的炎症和组织损伤的灵敏指标,且在炎症反应中起调节作用^[4,5]。氨溴索是为溴己新的体内活性代谢物,是新一代黏痰溶解剂,临床上主要用于治疗急、慢性呼吸道疾患,特别是慢性支气管炎的祛痰治疗,可显著改善排痰和呼吸状况^[6-8]。目前研究表明,氨溴索还具有抗炎、抗氧化的作用^[6],对于 COPD 患者尤其是急性加重期有良好的作用,其治疗 AECOPD 的疗效与其抗炎作用是否相关,目前仍缺乏系统的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

作者简介:邹华兰(1972-),女,主治医师,主要从事内科临床工作。

E-mail: hualanzhou@yahoo.com

(收稿日期:2011-12-06 接受日期:2011-12-30)

所有病例均为 2009 年 12 月至 2011 年 4 月间于我院住院的患者,诊断标准依照中华医学会呼吸病学分会 2007 年《慢性阻塞性肺疾病诊断指南》^[9]确诊为 COPD 急性加重期并排除合并有心血管、肝、肾、糖尿病等严重原发疾病的病例。60 例 AE-COPD 患者随机分为 2 组,对照组和氨溴索治疗组,对照组男 29 例,女 11 例,平均年龄(67.4± 13.6)岁,病程(15.7± 4.2)年。氨溴索治疗组男 27 例,女 13 例,平均年龄(68.6± 12.8)岁,病程(13.9± 2.9)年。此外,我们招募 30 例稳定期 COPD 患者作为对照。

1.2 方法

对照组:主要使用抗感染、解痉平喘等药物,氨溴索治疗组:在抗感染解痉平喘等治疗的基础上,患者应用盐酸氨溴索针 60 mg 加入 0.9%生理盐水 100mL 中静滴,每日 2 次,两组患者均以 10 天为 1 疗程。

1.3 观察指标

所有患者在治疗前及治疗 1 疗程后抽取肘静脉血,离心后分离血清于 -20℃ 储存。以 ELISA 法在酶标仪上测定血清 TNF-α 浓度。试剂盒购于深圳晶美公司。血清 CRP 水平则在全自动生化分析仪上进行检测。

1.4 临床疗效评定

疗效标准:① 显效:患者在治疗 1 疗程后咳嗽、气喘等症状明显减轻或消失,无明显的呼吸困难,痰量明显减少,变稀薄或消失;肺部啰音明显减少或消失;X 线胸片检查显示肺部炎症大部吸收,白细胞计数正常或较前明显下降;② 有效:患者在经过 10 天的治疗后,咳嗽、气喘、呼吸困难等症状有所减轻;痰量有所减少,用力咳嗽能排出,听诊两肺部啰音减少或仅呼吸音粗;X 线胸片检查显示肺部炎症有所吸收,白细胞计数有所下降;③ 无效:患者在经过 10 天的治疗后咳嗽、咳痰、气喘、呼吸困难等症状无明显减轻,肺部体征及 X 线胸片检查,血白细胞计数均无变化,甚或加重。

1.5 统计方法

统计学处理:采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般基线资料比较

从表 1 的统计结果可知,三组患者在性别构成,平均年龄,病程等方面无显著性差异, P>0.05,具有可比性。

表 1 三组患者一般基线资料比较
Table 1 The baseline information of the three groups

GROUPS/Items	Gender		Mean age (years)	Course of disease (years)
	Male	Female		
Treatment	19	11	68.6± 12.8 [#]	13.9± 2.9 [#]
Coontrol	20	10	67.4± 13.6	15.7± 4.2
COPD	20	10	66.9± 12.6 [#]	14.6± 5.1 [#]

注:与对照组比较 [#]P>0.05。

2.2 治疗前后两组患者血清 C 反应蛋白的变化

血清 CRP 是急性时相蛋白,是反映各种原因引起的炎症和组织损伤的灵敏指标,我们发现两组患者治疗前 C- 反应蛋

白水平较 COPD 患者显著升高, P<0.05 或 P<0.01,经治疗后均显著降低,与治疗前相比, P<0.01,治疗组与对照组比较, P<0.01。

表 2 治疗前后两组患者血清 C 反应蛋白的变化
Table 2 The levels of CRP before and after treatment

GROUPS	N	CRP(mg/L)	
		Before treatment	After treatment
Treatment	30	55.98± 10.65**	29.68± 6.59△△ [#]
Control	30	54.36± 9.88**	34.71± 8.95△△
COPD	30	21.36± 6.88	

Note: Compared with the stable COPD group, **P<0.01, compared with before treatment, △△P<0.01; compared with control group, [#]P<0.05.

2.3 治疗前后两组患者血清 TNF-α 的变化

TNF-α 是 COPD 气道慢性炎症的重要炎症因子,在 AE-COPD 的发生中起关键的作用。我们发现两组患者治疗前 TNF-α 水平较稳定期 COPD 患者显著升高,经治疗后显著降

低,与治疗前相比, P<0.01 或 P<0.05;治疗组与对照组比较, P<0.05。说明氨溴索辅助治疗 AECOPD 可更有效地降低血清 CRP 水平。

表 3 治疗前后两组患者血清 TNF-α 的变化
Table 3 The levels of TNF-α before and after treatment

GROUPS	N	TNF-α (ng/L)	
		Before treatment	After treatment
Treatment	30	13.18± 2.65**	6.68± 1.89△△##
Control	30	14.06± 2.88**	9.71± 1.95△△
COPD	30	5.42± 1.36	

Note: Compared with the stable COPD group, **P<0.01; compared with before treatment, △△P<0.01; compared with control group, ##P<0.01.

2.4 氨溴索辅助治疗 AECOPD 对临床疗效的影响

治疗组显效 22 例,有效 6 例,无效 2 例,总有效率为 93.3% ,对照组显效 16 例 ,有效 8 例 ,无效 6 例 ,总有效率 80%。

两组间的临床疗效比较 ,差异显著 ,P<0.05 ,说明氨溴索辅助治疗 AECOPD 要优于单纯的抗感染、解痉平喘的治疗。

表 4 两组患者临床疗效比较
Table 4 The clinical efficacy of the two groups

GROUPS	N	Effective	Valid	Ineffective	Total effective rate
Treatment	30	22	6	2	93.3%#
Control	30	22	6	2	80.0%

Note: Compared with the control group #P<0.05.

3 小结与讨论

目前研究已证实 ,COPD 是一种慢性炎症性疾病。众多的炎症因子例如 TNF-α、IL-6、IL-17、IL-1β 等参与了这一病理过程^[1,3,10-13]。因此 ,近年来 ,关于炎症介质在 COPD 的发病过程中的作用越来越受到重视 ,许多研究证实 ,COPD 患者的痰液、血液、支气管肺泡灌洗液中 TNF-α 的水平均明显升高 ,Aaron 等在对 14 例 AECOPD 的患者进行研究中发现 TNF-α 的水平显著升高 ,经治疗后又可降低至未加重前水平^[3]。此外 ,有研究证实 TNF -α 的过度表达导致了炎症反应的慢性化及肺组织损伤加重。因此目前认为 ,TNF-α 在 COPD 的发生、发展过程中起着重要的作用。我们在本研究中也发现 ,AECOPD 患者血清 TNF-α 水平较 COPD 稳定期患者显著升高。

CRP 是有肝脏细胞分泌的一种急性时相蛋白 ,是反映各种原因引起的炎症和组织损伤的灵敏指标。有研究报导认为 CRP 升高不仅可以提示 COPD 的急性加重 ,极度升高又提示 COPD 患者病情严重并且可能预后不良。我们的研究表明 ,AECOPD 患者的 CRP 水平显著高于稳定期 COPD 患者 ,经治疗后 CRP 的水平明显下降 ,说明 CRP 在 AECOPD 是一个良好的观察指标 ,可及时反映抗生素的疗效 ,比白细胞计数及血液沉降率等指标更为迅速和敏感^[4,5]。

在急性加重期 ,由于感染等因素的影响 ,气道炎症反应明显加重 ,痰液增多。慢性阻塞性肺疾病的治疗原则主要为平喘、解痉、抗感染。但有时常规疗法效果并不佳 ,有必要结合其他治疗方式辅助治疗。临床上进行抗感染、扩张支气管、吸氧等治疗的同时,积极给予祛痰药物 ,保持呼吸道通畅十分重要。氨溴索是溴己新的体内有效代谢产物 ,是目前常用的祛痰剂。目前研究证实氨溴索具有 :有较高肺组织亲和力 ,可提高抗生素在支气管分泌物和肺组织中的浓度 ;清除过氧化物 ,对抗自由基的

破坏作用 ;减少气道的高反应性 ,保护肺组织 ;抗炎 ,防止组织的损伤 ,加快炎症的控制等作用^[6,14,15]。我们的研究发现 ,AE-COPD 患者在常规治疗的基础上配合使用氨溴索可显著提高临床疗效。

4 结论

我们的观察结果表明 ,AECOPD 患者体内炎症水平显著升高 ,在常规抗感染、解痉平喘的基础上给予氨溴索辅助治疗 ,可显著降低患者血清炎症因子水平 ,提高临床疗效 ,值得临床推广。

参 考 文 献(References)

[1] Ward NS, Dushay KM. Clinical concise review: Mechanical ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Crit Care Med, 2008, 36:1614-1619

[2] 邱川 ,李明才 ,武燕 ,等.慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196-199

Qiu Chuan, Li Ming-cai, Wu Yan, et al. The research of Chronic obstructive pulmonary disease airway inflammation[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011,10(2):196-199

[3] 杨晓巍.慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗菌治疗的新思维[J].医学综述, 2006 ,12(4): 237-238

Yang Xiao-wei. New Thought of Antibiotic Treatment on Acute Em-bittering Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Medical Recapit-ulate, 2006 ,12(4): 237-238

[4] Aaron S, Angel JB, Lunau M, et al .Granulocyte Inflammatory Mark-ers and Airway Infection during Acute Exacerbation of Chronic Ob-structive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit, Care Med, 2001, 163(2): 349-355

[5] 李清云.CRP 在 AECOPD 的意义 [J]. 临床肺科杂志 ,2008 ,13(7): 869-870

(下转第 3534 页)

- [11] 顾继英,杜联芳,李凡,等.超声造影对肾脏恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 中国超声医学杂志,2008,24(11):1017-1020
Gu Ji-ying, Du Lian-fang, Li Fan, et al. The Differential Diagnosis Value of Benign and Malignant Renal Masses with Contrast-enhanced Ultra sound [J]. Chinese J Ultrasound Med, 2008,24 (11): 1017-1020
- [12] 牛海燕,简文豪.声学造影在肾脏疾病诊断中的应用及进展[J]. 中华超声影像学杂志,2001,10(1):61-62
Liu Hai-yan, Jian Wen-hao. The application and progress of Ultrasonics radiography in diagnosis of kidney disease [J]. Chinese Journal of Uitrasonography, 2001,10(1):61-62(In Chinese)
- [13] 刘干,李国宏,谭步巧,等.多普勒彩超检测慢性肾功能不全肾脏血流动力学变化的临床意义[J]. 中国医药导,2010,8(16):114-115
Liu Gan, Li Guo-hong, Tan Bu-qiao, et al. Clinical significance of color doppler ultrasound for hemodynamic changes of chronic renal insufficiency[J]. China Medical Herald, 2010,8(16):114-115
- [14] 沈国兵. 彩超检查肾脏恶性肿瘤 48 例 [J]. 右江医学,2004,32(1): 53-54
Shen Guo-bing. The color ultrasound diagnosis of renal malignant tumor of 48 cases[J]. Youjiang Medical Journal, 2004,32(1):53-54
- [15] 王红春,贾长山.彩超对肾脏囊性病变的鉴别诊断价值[J]. 中国医药导报,2008,5(24):120-121
Wang Hong-chun, Jia Chang-shan. Evaluation of color doppler ultrasonography in differential diagnosis of renal cystic disease [J]. China Medical Herald, 2008,5(24):120-121

(上接第 3543 页)

- Li Qingyun. Clinical value of CRP in acute exacerbation period patients with COPD [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2008, 13(7): 869-870
- [6] 熊曙光 陈余思. CRP 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的应用评价 [J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(6): 608-610
Xiong Shuguang, Chen Yusi. Evaluation of C-reactive protein in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2007,12(6): 608-610
- [7] Jahnz-Rozyk K, Kucharczyk A, Chcialowski A, et al. The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Pol Merkur Lekarski, 2001,11:239-243
- [8] 刘海东,刘国祥.沐舒坦药理作用机制[J]. 中国医学丛刊, 2004, 4(10): 34-36
Liu Hai-dong, Liu Guo-xiang. The pharmacological mechanism of ambroxol[J]. China medicine bulletin, 2004,4(10): 34-36
- [9] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 15
Chinese Society of Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment guidelines [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007,30(1):15
- [10] Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma[J]. Respir Res, 2010, 11(1): 78
- [11] Zeng M, Wen Y, Liu LY, et al. Role of TNF-alpha, sTNF-R55 and sTNF-R75 in Inflammation of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Respiration, 2009, 78:399-403
- [12] Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, et al. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection?[J]. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6:638-647
- [13] Cazzola M, Ciapriani C, Page CP, et al. Targeting systemic inflammation: novel therapies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Opin Ther Targets, 2007, 11:1273-1286
- [14] Poole Phillippa J. Black PeterN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review[J]. British Medical Association, 2001, 322 (7297) : 1271
- [15] Rogers DF. Mucus hyper secretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Novartis Found Symp, 2001, 234: 65-72