

高剂量盐酸氨溴索在创伤性湿肺治疗中的应用

王晓峰¹, 李宏伟², 郝智泉¹, 李小飞³, 高坤祥³

(1. 韩城矿务局总医院外科, 陕西 韩城 715400;

2. 汉中市人民医院心胸肿瘤外科, 陕西 汉中 723000;

3. 第四军医大学唐都医院胸腔外科, 陕西 西安 710038)

【摘要】 目的 观察高剂量盐酸氨溴索治疗创伤性湿肺的疗效。方法 选取本院 168 例创伤性湿肺患者, 按照随机数表法分为对照组 79 例(给予常规治疗)和治疗组 89 例(在常规治疗的基础上给予高剂量盐酸氨溴索 100 mg 静脉推注, 2 次/d, 持续 10 d)。监测两组患者肺部影像学、血气分析等生化指标以及机械通气情况, 评估两组患者肺功能恢复程度以及疾病转归。结果 肺部影像学结果显示治疗组有效率为 85.3%, 高于对照组的 70.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组治疗 10 d 后自主呼吸频率、血氧分压(PaO_2)值以及血乳酸水平等血气指标均优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组平均机械通气时间短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 高剂量盐酸氨溴索静脉注射可以改善创伤性湿肺引发的肺功能障碍, 可以作为创伤性湿肺常规治疗的辅助措施。

【关键词】 盐酸氨溴索; 创伤性湿肺; 肺功能; 血气分析; 机械通气

【中图分类号】 R655.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)04-0507-04

Clinical application of high-dose ambroxol hydrochloride on traumatic wet lung. WANG Xiao-feng¹, LI Hong-wei², HAO Zhi-quan¹, LI Xiao-fei³, GAO Kun-xiang³. 1. Department of Surgery, General Hospital of Hancheng Mining Bureau, Hancheng 715400, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Cardiothoracic and Oncological Surgery, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the protective role of high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of traumatic wet lung. **Methods** One hundred and sixty-eight patients with traumatic wet lung were randomly divided into the treatment group ($n=89$) and the control group ($n=79$). The control group received normal treatment, while the treatment group received additional high-dose ambroxol hydrochloride injection 100 mg twice per day for 10 days. X-ray, blood gas analysis and mechanical ventilation were detected during the procedure, which showed the functional recovery of lung and the prognosis of disease. **Results** The effective rate of the treatment group was 85.3%, significantly higher than 70.5% of the control group ($P < 0.05$). Ten days after treatment, the respiration frequency, PaO_2 and the concentration of blood lactate in the treatment group were all significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The mean time of mechanical ventilation of treatment group was shorter than the control group ($t=5.965$, $P < 0.05$). **Conclusion** High-dose ambroxol hydrochloride injection has protective effects on curing traumatic wet lung, which can be applied as an assisted treatment for normal treatment.

【Key words】 Ambroxol hydrochloride; Traumatic wet lung; Lung function; Blood gas analysis; Mechanical ventilation

创伤性湿肺(Traumatic wet lung, TWL)多发生于胸部受到钝性伤后,以微血管破裂出血继发肺水肿、炎性分泌物增多以及肺功能障碍为特点。TWL进展迅速,12~24 h最为严重,可继发急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭、多器官功能衰竭等严重并发症^[1-2]。TWL治疗以减轻肺部水肿、加强呼吸道护理为主。

盐酸氨溴索是近年来临床运用较广的痰溶解剂之一,可直接静脉注射发挥作用,毒副反应较小,其作用机制可能为抑制呼吸道黏液腺的分泌以及痰液中的黏多糖纤维生成,降低痰液黏度和浓度,使痰液易于咳出^[3-4]。本文着重研究高剂量盐酸氨溴索在创伤性湿肺治疗过程中的有效性以及相关作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我科 2010 年 1 月至 2012 年 12 月期间收治的 168 例胸部闭合性损伤患者。临床表现为 TWL 的常见症状,如胸痛、胸闷、呼吸困难、咳嗽咯血、昏迷。入选标准^[5]:(1)急性创伤病史;(2)胸片检查提示创伤性湿肺;(3)血钾浓度 ≥ 3.5 mmol/L 且无恶性心律失常发生;(4)动脉血氧饱和度(PaO₂) $\geq 85\%$ 。排除标准:对盐酸氨溴索药物过敏,既往有心肺急慢性疾病者以及高血压、糖尿病、甲亢等慢性病以及其他威胁生命的专科急症患者。按照随机数表法将 168 例患者分为两组,对照组 79 例,其中男性 57 例,女性 22 例,平均年龄(33.1±12.45)岁;治疗组 89 例,其中男性 62 例,女性 27 例;平均年龄(31.6±11.68)岁。入院前按照 TWL 病情轻重不同,X 线表现为间质型 56 例、节段实变型 28 例、弥漫实变型 21 例和云雾型 63 例。患者入院时根据病情发展情况,及时进行呼吸机机械通气等辅助呼吸,治疗效果良好,无死亡病例。两组患者在性别、年龄、临床表现、机械通气比例、X 线程度等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1 和图 1。

表 1 患者治疗前一般情况比较(例)

组别	胸腔积液	气胸	创伤性窒息	辅助呼吸情况	胸腔闭式引流
对照组	35	27	4	50	65
治疗组	42	31	3	56	70

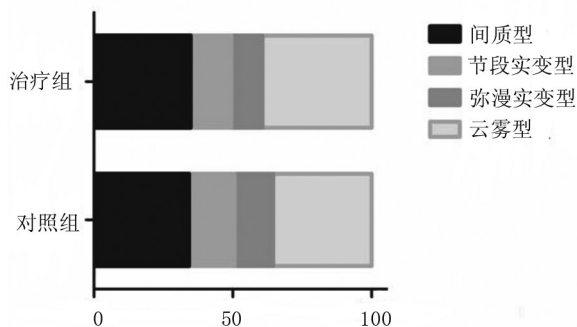


图 1 患者治疗前 X 线影像表型分布图

1.3 治疗方法 对照组患者入院后采用常规护理半卧位,给予充分氧疗,综合运用激素、抗生素、胶体、利尿剂、抗休克、纠正酸碱失衡、纠正电解质紊乱、镇痛、镇静等治疗措施,逐步改善患者一般状况。对于合并有其他部位损伤的患者,请其他专科予以协助处理,确保患者生命体征平稳以便于接受后续治疗^[6]。治疗组在对照组基础上,加用高剂量盐酸氨溴索注射液(常州第四制药厂,批号 20090818) 100 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注,2 次/d,中间间隔大于 4 h,疗程 10 d,观察其疗效及不良反应。

1.4 观察指标

1.4.1 影像学 X 线是诊断和动态观察 TWL 转归的有效方法^[7],在入院之初和入院 10 d 后分别进行常规胸部扫描。根据胸片所见以及模糊的血管影吸收情况确定治疗效果,有效:胸部阴影完全消失或者基本消失;无效:胸部阴影吸收面积不大或者无变化,甚至恶化。肺影像学检查结果以住院 10 d 后复查 X 线片结果为准,按照双盲标准,由 2 名副主任以上职称的放射科医师共同判定。

1.4.2 血气分析 用美国 Premier 3000 型血气生化分析仪监测患者在治疗前和治疗 10 d 后的自主呼吸频率、血氧饱和度(SaO₂)、氧分压(PaO₂)值、二氧化碳分压(PaCO₂)值、乳酸水平,记录相关数据,观察肺功能和各项指标的改善情况^[8]。机械通气:严格根据肺保护性通气策略进行辅助通气治疗以及操作呼吸机[潮气量:6~8 ml/kg。高 PEEP,平台压 < 30~35 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa)],根据 2005 年第六届《关于机械通气撤离共识的国际会议》标准,拔管后 48 h 无需再次机械通气可认为脱机成功,记录脱机成功率及其机械通气支持时间^[9]。

1.5 统计学方法 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各指标经 Levene 检验方差齐性,具有可比性。计量资料比较采用配对 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,所有数据经 SPSS18.0 统计软件完成。

2 结果

2.1 影像学检查 两组患者在治疗期间均未出现明显不良反应。治疗组有效 76 例,无效 13 例,有效率为 85.3%;对照组有效 56 例,无效 23 例,总有效率为 70.5%,治疗组总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=0.154, P < 0.05$)。

2.2 血气分析 两组患者治疗后的血气分析指标均有所改善,与治疗前的血气指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明经过积极治疗,患者生命体征逐渐恢复稳定,尤其是肺通气换气功能有了很大程度的提升。治疗 10 d 后,治疗组的自主呼吸频率,动脉血氧浓度以及血乳酸含量等指标均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后的血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组		治疗组	
	治疗前	10 d 后	治疗前	10 d 后
呼吸频率(次/min)	33.00±9.87	22.00±6.35	32.00±9.46	18.00±5.67 ^a
SaO ₂ (%)	78.45±16.59	92.28±19.53	81.46±14.85	93.22±18.87 ^a
PaO ₂ (mmHg)	59.47±12.67	82.62±13.57	61.24±11.29	92.31±12.36 ^a
PaCO ₂ (mmHg)	29.64±4.84	32.37±5.92	28.35±5.56	35.57±4.38
乳酸(mmol/L)	2.47±0.37	1.92±0.23	2.34±0.29	1.31±0.36 ^a

注:^a为治疗 10 d 后两组间血气分析指标比较, $P_{HR}=0.014, P_{SaO_2}=0.017, P_{PaO_2}=0.008, P_{乳酸}=0.005$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

2.3 机械通气情况 对入院时症状较重的患者,积极给予机械通气辅助呼吸,待低血压症和呼吸衰竭病情稳定后,根据实际情况决定是否停止使用呼吸机。经统计两组患者的平均机械通气时间和脱机成功率,可以发现,治疗 10 d 后对照组成功脱机 48 例,平均机械通气时间为(134.5±19.63) h,治疗组成功脱机 54 例,平均机械通气时间为(95.3±14.56) h,两组短期脱机成功率分别为 60.3%和 61.8%,差异无统计学意义($t=1.722, P=0.263$),而治疗组平均机械通气时间均明显短于对照组,差异具有统计学意义($t=5.965, P=0.015$)。

3 讨论

TWL 最早是由 Burford 等于 1945 年首先报道并命名^[10],主要病理改变表现为创伤导致的微小血管出血以及肺血间质性水肿^[11]。病理表现为肺毛细血管损伤以及淋巴引流障碍导致支气管-肺泡阻塞,局部肺循环障碍以及缺血缺氧^[12]。TWL 可在短期内发生肺部微观环境改变,肺功能下降,若处理不当极有可能引起急性呼吸窘迫综合征,系统性炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征等严重并发症^[13]。因此,尽早减少肺间质水肿,对于提高创伤性湿肺抢救成功率,具有重大的临床意义。

氨溴索是近年来临床运用较广的痰溶解剂之一,其主要作用机制是通过增加肺泡细胞表面活性物质合成,保持肺泡张力和韧性,促进萎缩和充血性肺泡的复张^[14]。氨溴索可提高支气管黏膜上皮细胞的活性,促进纤毛定向摆动,提高浆液和黏液系统的清除能力,减少痰液在体内滞留时间,促进痰液尽快排出。氨溴索还可减轻自由基对自身机体组织的损害,降低炎症反应对肺部的损伤^[15]。若联合抗感染药物治疗,可使抗菌药物尽可能的渗入到支气管的分泌物中,增强杀菌效果,降低呼吸道感染的概率,缩短疾病病程^[7]。此外,氨溴索还可抑制气道平滑肌收缩,扩张细微支气管,具有解痉平喘的效果。

临床上氨溴索常规应用剂量在 60~100 mg/d。有研究证实其对慢性支气管炎,重症颅脑损伤等疾病有一定的改善作用^[16-17]。研究发现,高剂量盐酸氨溴索(200 mg 以上)序贯性治疗对改善 ARDS 等重症具有良好的效果,具有冲击效应。静脉滴注盐酸氨溴索,一方面药物直接进入血液循环,能够在最短的时间内达到最大血药浓度,直接到达终末支气管并沉降,可以发挥出快速、高效的效果,另一方面是利用盐酸氨溴索抑制炎症反应的作用,改善肺局部呼吸和循环障碍^[18]。

本研究发现,对照组和治疗组均采用常规的去除

病因、抗感染、氧疗、营养支持、防治重要器官功能衰竭等治疗措施^[12],取得了较好的治疗效果($P<0.05$)。但经过高剂量氨溴索干预的治疗组患者胸部 X 线片以及血气分析指标均较对照组有明显改善($P<0.05$),证实静脉注射高剂量盐酸氨溴索注射液后可以促进肺部炎症的消退和肺功能的恢复,通过与抗生素的协同作用,有助于控制感染及缩短患者机械通气时间,与肺部影像学检查结果一致。这主要得益于盐酸氨溴索痰液水解、炎症抑制等作用,改善了气道环境。

本文所选部分病例除了肺功能障碍还合并其他系统并发症,此时患者全身免疫力下降,易发生肺部感染以及全身感染,部分患者需要接受机械通气治疗,确保基本生命体征的稳定^[19]。经过积极治疗,治疗组的脱机成功率略高于对照组,但差异无统计学意义,原因可能是由于入选病例病情严重合并有机机械通气损伤导致^[20]。因此,使用高剂量盐酸氨溴索对 TWL 的转归以及尽早脱机未起到决定性作用^[21],说明常规治疗以及机械通气才是整个创伤性湿肺治疗过程的关键^[22]。

本研究由于存在病例样本数的局限,对盐酸氨溴索与肺功能之间的量效关系并未明确,仍需更大规模的临床病例试验来验证。

综上所述,高剂量盐酸氨溴索在 TWL 治疗中发挥了重要作用,方法安全、简便,效果明确,无明显不良反应,值得在临床工作中进一步推广应用。

参考文献

- [1] Wang S, Huang D, Ma Q, et al. Does ambroxol confer a protective effect on the lungs in patients undergoing cardiac surgery or having lung resection? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(6): 830-834.
- [2] Chenot J F, Weber P, Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis [J]. *BMC Fam Pract*, 2014, 15(1): 45-47.
- [3] 马卫星, 向辉, 薛骅, 等. 盐酸氨溴索序贯治疗创伤性急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. *浙江创伤外科*, 2013, 18(3): 313-315.
- [4] 康英利. 盐酸氨溴索在辅助治疗小儿支气管肺炎中的应用研究 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(3): 500-501.
- [5] Huang J, Xu J, Tian L, et al. A thioredoxin reductase and/or thioredoxin system-based mechanism for antioxidant effects of ambroxol [J]. *Biochimie*, 2014, 97: 92-103.
- [6] Peroni DG, Moser S, Gallo G, et al. Ambroxol inhibits neutrophil respiratory burst activated by alpha chain integrin adhesion [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(4): 883-887.
- [7] Muralidharan S, Kumar JR, Dhanara SA. Development and validation of an high-performance liquid chromatographic, and a ultraviolet spectrophotometric method for determination of Ambroxol hydrochloride in pharmaceutical preparations [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2013, 4(1): 65-68.

[8] Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM, et al. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(7): 529-536.

[9] Jiang K, Wang X, Mao X, et al. Ambroxol alleviates hepatic ischemia reperfusion injury by antioxidant and antiapoptotic pathways [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6): 2439-2445.

[10] Luan Z, Li L, Higaki K, et al. The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice [J]. *Brain Dev*, 2013, 35(4): 317-322.

[11] Watanabe N, Nakagawa T, Makino S. Notes on syrups and dry syrups of ambroxol hydrochloride and L-carbocysteine [J]. *Aerugi*, 2012, 61(5): 659-661.

[12] Chen XQ, Wu SH, Guo XR, et al. Effects of antenatal application of ambroxol and glucocorticoid on lung morphometry and signal transduction of bone morphogenetic protein in the fetal rat [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(1): 63-68.

[13] Zhi QM, Yang LT, Sun HC. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Intern Med*, 2011, 50(18): 1879-1887.

[14] Palcari D, Rossi GA, Nicolini G, et al. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2011, 6(11): 1203-1214.

[15] Dong X, Ding L, Cao X, et al. A sensitive LC-MS/MS method for the simultaneous determination of amoxicillin and ambroxol in human plasma with segmental monitoring [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(4): 520-526.

[16] Yamaya M, Nishimura H, Nadine L K, et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(4): 520-529.

[17] Cataldi M, Sblendorio V, Leo A, et al. Biofilm-dependent airway infections: A role for ambroxol? [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 28(2): 98-108.

[18] Bendikov-Bar I, Maor G, Filocamo M, et al. Ambroxol as a pharmacological chaperone for mutant glucocerebrosidase [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(2): 141-145.

[19] 甘霖, 陈莉莉, 关国琼. 早期无创正压通气对重型创伤性湿肺的疗效分析[J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(12): 830-831.

[20] 吴茂铸, 倪淑红, 应琦, 等. 创伤性湿肺的影像表现和临床动态观察[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(11): 137-141.

[21] 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.

[22] Abdelwahab NS. Determination of ambroxol hydrochloride, guaifenesin, and theophylline in ternary mixtures and in the presence of excipients in different pharmaceutical dosage forms [J]. *J AOAC Int*, 2012, 95(6): 1629-1638.

(收稿日期:2014-06-17)

·医药资讯·

二甲双胍或可降低糖尿病非吸烟者患肺癌风险

根据发表在 *Cancer Prevention Research* 杂志上的一项新研究证实:在患有糖尿病的非吸烟者中,那些服用糖尿病药物二甲双胍的人患肺癌的风险减少。

Sakoda 博士和他的同事进行了一项回顾性队列研究,年龄均在 40 岁以上的 47351 名糖尿病患者(54%为男性),他们完成了 1994 年和 1996 年之间的健康相关调查,研究者从电子药房记录收集他们的糖尿病药物信息。在 15 年的随访研究中,747 例患者被诊断出肺癌。二甲双胍的使用与总体肺癌风险较低无关,但是,从不吸烟的糖尿病患者患肺癌的风险降低 43%,并且假如二甲双胍更长使用,风险似乎降低更多。使用二甲双胍五年或更长时间的吸烟者肺癌风险降低 52%。二甲双胍服用五年或更多年,肺腺癌风险下降 31%。肺腺癌是在非吸烟者中最常见的诊断类型,而小细胞肺癌的风险增加 82%,小细胞肺癌是在吸烟者中最常见的诊断类型。Sakoda 说,虽然二甲双胍的使用与肺癌风险无相关性,然而我们的研究表明,肺癌风险的差异可能是由吸烟史不同导致的,二甲双胍的服用会减少非吸烟者的风险,增加吸烟者的风险。不过还需要额外的大型、精心设计的研究,以阐明二甲双胍是否可用于预防肺癌或其他癌症,特别是在特定的亚群如吸烟者中。

参考资料

[1] Sakoda LC, Ferrara A, Achacoso NS, et al. Metformin Use and Lung Cancer Risk in Patients with Diabetes [J]. 2015, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0291

(林加凡)