

超常规剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病疗效及安全性的系统评价

曾海萍¹⁾, 徐贵丽²⁾, 黄健¹⁾, 李珂佳¹⁾

(1) 昆明医科大学第二附属医院药学部, 云南昆明 650101; 2) 成都军区昆明总医院药学部, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 评价超常规剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效和安全性. **方法** 计算机检索 Cochrane Library、EMbase、PubMed、CBM、VIP、CNKI 和万方数字化期刊全文数据库, 纳入超常规剂量 (>120mg/d) 氨溴索对比常规治疗或常规剂量 (≤120 mg/d) 氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病的随机对照试验 (RCT), 对纳入的 RCT 进行方法学质量评价和 Meta 分析. **结果** 共纳入 15 篇随机对照试验, 合计 1 351 例患者. Meta 分析结果显示, 2 组治疗 COPD 症状体征有效率 [RR=1.23, 95%CI (1.15,1.31), $P<0.0001$]; 治疗后 2 组间血气分析指标中以治疗后氧分压为指标组 [RR=7.14, 95%CI (3.62,10.66), $P<0.0001$], 以治疗后二氧化碳分压为指标组 [RR=-5.25, 95%CI (-7.22,-3.27), $P<0.0001$]; 治疗后 2 组肺功能 [RR=2.35, 95%CI (1.09,3.60), $P=0.0002$]; 平均住院日 [RR = -3.63, 95%CI (-4.69,-2.57), $P<0.0001$]; 治疗后白细胞计数 [RR=0.10, 95%CI (-0.09,0.29), $P=0.32$], 治疗后中性粒细胞百分比 [RR = -3.03, 95%CI (-4.29,-1.77), $P<0.0001$]; 不良反应发生率 [RR = 3.61, 95%CI (1.21, 10.73), $P=0.02$]; 超常规剂量组均优于常规剂量组. **结论** 超常规剂量氨溴索治疗 COPD 具有较好的疗效, 虽未发现严重不良反应, 但在安全性方面仍然存在一定风险. 由于纳入的临床研究质量普遍较低, 仍需更多设计良好的多中心的随机双盲对照研究进行论证.

[关键词] 氨溴索; 慢性阻塞性肺疾病; 疗效; 安全性; 系统评价

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 01-0115-07

Efficacy and Safety of Very-high-dose Ambroxol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review

ZENG Hai-ping¹⁾, XU Gui-li²⁾, HUANG Jian¹⁾, LI Ke-jia¹⁾

(1) Dept. of Pharmaceutical Sciences, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 2) Dept. of Pharmaceutical Sciences, Kunming General Hospital of Chengdu Military Area Command of Chinese PLA, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of very-high-dose ambroxol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Randomized controlled trial (RCT) of very-high-dose ambroxol vs. placebo or conventional dose for COPD were retrieved from Cochrane library, PubMed, EMbase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database. Quality evaluation and Meta-analysis of included studies were conducted. **Results** 15 RCTs involving 1351 patients were included. There were statistical differences in symptom improvement [RR = 1.23, 95% CI (1.15, 1.31), $P<0.00001$] and arterial blood gas (ABG) analysis between the two groups. The differences of ABG parameters were as follows: group of partial pressure of oxygen [RR = 7.14, 95% CI (3.62, 10.66), $P<0.00001$], and group of carbon dioxide partial pressure [RR = -5.25, 95% CI (-7.22, -3.27), $P<0.00001$]. In addition, there were statistical differences in lung function [RR = 2.35, 95% CI (1.09, 3.6), $P<0.0002$], average length of stay [RR = -3.63, 95% CI (-4.69, -2.57), $P<0.00001$], percentage of neutrophile granulocyte (N%) [RR = -3.03, 95% CI (-4.29, -1.77), $P<0.00001$], and

[作者简介] 曾海萍 (1981~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作.

[通讯作者] 徐贵丽. E-mail:Kmxuguili@126.com

incidence of adverse drug reaction (ADR) [RR = 3.61, 95% CI (1.21, 10.73), $P = 0.02$] between the two groups. While there was no significant difference in white blood cell (WBC) [RR = 0.10, 95% CI (-0.09, 0.29), $P = 0.32$] between the two groups. **Conclusion** The efficacy of very-high-dose ambroxol in COPD patients is better than placebo or conventional dose. Although no serious adverse events have been found in any studies, the safety risk should not be neglected. Due to the low quality of published RCTs, it is necessary to conduct high-quality large-scale followed-up RCTs to provide a reliable reference.

[**Key words**] Ambroxol; Chronic obstructive pulmonary disease; Efficacy; Safety; Systematic review

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]. 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, 而痰液的增多和引流不畅是导致慢性阻塞性肺疾病急性发作病情加重的重要因素之一. 为了确保呼吸道通畅, 选择一种较为有效的祛痰剂是非常重要的. 氨溴索是一种痰液溶解剂, 为溴己新的活性代谢产物, 它能分解糖蛋白的多糖纤维部分, 使其断裂, 导致痰液黏稠度降低, 具有促进黏液排出的作用及溶解分泌物的特性. 超常规剂量氨溴索的应用在各临床科室均较普遍, 但其有效性和安全性未得到验证, 本研究应用系统评价的方法, 评价超常规剂量氨溴索治疗 COPD 的疗效和安全性, 为临床用药提供证据.

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验, 文献语种、发表年限不限.

1.1.2 研究对象 (1) 慢性阻塞性肺疾病患者, 年龄、种族不限; (2) 慢性阻塞性肺疾病的诊断符合目前国内外公认的标准^[4]; (3) 排除合并心、肝、肾、造血及神经系统等严重原发性疾病患者, 采用中医治疗或中西医结合治疗或伴有精神疾病患者; (4) 排除非全身给药途径治疗; (5) 未考虑给药频次.

1.1.3 干预措施 因 WHO 公布的氨溴索限定日剂量 (DDD) 为 120 mg, 故本研究划分试验组为超常规剂量 (> 120 mg/d) 氨溴索治疗, 对照组为空白对照或常规剂量 (≤ 120 mg/d) 氨溴索治疗. 试

验组与对照组基础治疗措施一致. 基础治疗措施包括氧疗、抗感染、支气管扩张剂、纠正酸碱失衡以及营养支持等.

1.1.4 结局指标 主要结局指标: (1) 有效率; (2) 血气分析 (主要指氧分压和二氧化碳分压); (3) 肺功能. 次要结局指标: (1) 平均住院时间; (2) 急性发作; (3) 血常规; (4) 住院费用. 安全性指标: 试验药物引起的药物不良反应 (由研究者根据症状、体征和实验室检查判定).

1.2 文献检索

1.2.1 数据库 Cochrane 图书馆、PubMed 数据库 (1978 ~ 2012.10)、EMbase 数据库 (1974 ~ 2012.10)、中国生物医学文献数据库 (CBM) (1978 ~ 2012.10)、万方数字化期刊全文数据库 (1998 ~ 2012.10)、中文科技期刊全文数据库 (VIP) (1989 ~ 2012.10) 和中国期刊全文数据库 (CNKI) (1978 ~ 2012.10).

1.2.2 检索策略 英文: Ambroxol、Bromussyl、Lasolvan、Chronic Obstructive Pulmonary Disease、COPD 等; 中文: 氨溴索、安步索、氨溴醇、伊诺舒、溴环己胺醇、慢性阻塞性肺疾病等.

1.3 文献筛选

根据纳入和排除标准对文献题目和摘要进行阅读, 排除不合格文献; 经初步筛选后的文献再进行逐篇全文阅读, 根据纳入和排除标准进行二次筛选; 在进行研究数据提取时, 对研究设计不规范、治疗措施对照不合理、研究结局无法进行数据提取等文献再次进行剔除.

1.4 资料提取与文献质量评价

1.4.1 资料提取 制定文献质量评价表格和研究数据提取表格, 由 2 名评价员独立进行操作, 然后对筛选结果进行核对, 如发生异议则协商解决或由第 3 名研究员协助解决. 提取项目包括: (1) 一般资料: 人口学特征 (平均年龄、年龄范围)、疾病特征 (诊断标准、疗效判定标准)、受试者特征 (纳入排除标准、例数)、基线情况; (2) 研究方法: 随机方法、分配隐藏、盲法实施、

选择性结果报道、数据缺失及其他可能偏倚情况；(3) 干预措施：药物名称、剂量、给药方法、干预频率等；(4) 结果数据：疗程 / 随访时间、数据丢失情况、分类资料应提取每组总人数及事件发生率、连续资料应收集每组研究人数、均数和标准差。

1.4.2 文献质量评价 对纳入的文献按 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版的文献质量评价方法进行评价。同时采用改良后 Jadad 评分量表^[9]对研究质量进行评价。Jadad 评分 1 分 ~ 3 分为低质量研究，4 分 ~ 7 分为高质量研究。

1.5 统计学处理

对纳入研究效应量采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.1 软件进行合并分析。采用 χ^2 检验分析统计学异质性，如各研究间有统计学同质性 ($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$)，采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用均数差 (MD)，分类变量采用 Mantel-Haenszel 二分类法，并采用 RR 和 95% CI 表示疗效效应量。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略，检得到中文文献 1 021 篇，西文文献 271 篇（其中英语 264 篇，德语 2 篇，日语 2 篇，波兰语 2 篇，俄语 1 篇），依据纳入排除标准，阅读题录、摘要及全文后，最终纳入 15 个 RCT^[6-20]，对其疗效及安全性进行分析。

2.2 纳入研究特征

各个纳入研究中试验组与对照组基线相似性均较好，见表 1。

2.3 方法学质量评价

本研究纳入的 15 项^[6-20]RCT 中，质量等级评价仅 2 项研究质量等级为 B 级，其余均为 C 级，对报道治疗有效率的 14 项研究行漏斗图检验，提示绝大部分研究均落在漏斗图内，但小样本研究略偏向右侧，存在一定发表偏倚，见图 1。

2.4 超常规剂量氨溴索治疗 COPD 的疗效

2.4.1 治疗有效率 共有 14 个研究^[6-16, 18-20]涉及 1 309 例患者对有效率进行了报道，其中试验组（超常规剂量组）650 例，对照组 659 例，各研究间无统计学异质性 ($P = 0.03$, $I^2 = 46\%$)。Meta 分析结果显示，试验组治疗 COPD 患者的症状及体征有效率大于对照组，差异有统计学意义 [RR = 1.20, 95% CI (1.13, 1.26), $P < 0.000$]，见图 2；敏

感性分析结果一致。

2.4.2 血气分析 共有 8 个研究^[6-8, 11, 13, 16-18]涉及 489 例患者对血气分析进行了报道，其中试验组 244 例，对照组 245 例，以治疗后氧分压为指标组，异质性检验结果显示 $P < 0.000$, $I^2 = 89\%$ ，采用随机效应模型，结果显示，治疗后试验组患者的氧分压大于对照组，差异有统计学意义 [RR = 7.14, 95% CI (3.62, 10.66), $P < 0.000$]，见图 3；以治疗后二氧化碳分压为指标组，异质性检验结果显示 $P = 0.002$, $I^2 = 69\%$ ，采用随机效应模型，结果显示，治疗后试验组患者的二氧化碳分压小于对照组，差异有统计学意义 [RR = -5.25, 95% CI (-7.22, -3.27), $P < 0.000$]，见图 4；敏感性分析结果一致。

2.4.3 肺功能 共有 3 个研究^[7, 9, 14]涉及 208 例患者治疗后肺功能中 FEV1 占预计值的百分比 (FEV1%) 进行了报道，其中试验组 106 例，对照组 102 例，Meta 分析异质性检验结果显示， $P < 0.000$, $I^2 = 96\%$ ，采用随机效应模型，结果显示，试验组治疗后患者的 FEV1% 与对照组比较，差异无统计学意义 [RR = 5.95, 95% CI (-0.08, 11.98), $P = 0.05$]，见图 5。但因其 $P = 0.05$ ，处于统计学意义的边缘，故尚待扩大样本量后行进一步分析。

同时对上述结果进行敏感性分析，仅纳入另 2 个研究^[7, 14]涉及 128 例患者的 FEV1% 进行 Meta 分析，各研究间无统计学异质性 ($P = 0.46$, $I^2 = 0\%$)。Meta 分析结果显示，试验组治疗后患者的 FEV1% 与对照组比较，差异有统计学意义 [RR = 2.35, 95% CI (1.09, 3.60), $P = 0.0002$]，见图 6。

2.4.4 平均住院日 共有 4 个研究^[7, 10, 12, 17]涉及 302 例患者对平均住院日进行了报道，其中试验组 152 例，对照组 150 例，各研究间无统计学异质性 ($P = 0.35$, $I^2 = 8\%$)。Meta 分析结果显示，试验组患者平均住院日小于对照组，差异有统计学意义 [RR = -3.63, 95% CI (-4.69, -2.57), $P < 0.000$]，见图 7。

2.4.5 血常规 共有 2 个研究^[9, 10]涉及 140 例患者对血常规进行了报道，其中试验组 70 例，对照组 70 例，以治疗后白细胞计数为指标组，各研究间无统计学异质性 ($P = 0.8$, $I^2 = 0\%$)。Meta 分析结果显示，治疗后患者白细胞计数试验组与对照组比较，差异无统计学意义 [RR = 0.10, 95% CI (-0.09, 0.29), $P = 0.32$]，见图 8；以治疗后中性粒细胞百分比为指标组，异质性检验结果显示 $P = 0.04$, $I^2 = 77\%$ ，采用随机效应模型，结果显示，治疗后试验组患者的中性粒细胞百分比小于对照组，差异有统计学意义 [RR = -3.03, 95% CI (-4.

29, -1.77), $P < 0.000$], 见图 9.

2.4.6 其余次要结局指标

COPD 患者急性发作次数及住院费用在试验组及对照组中的比较, 均只有 1 项 RCT 研究涉及讨论, Mario 等^[20]的研究中对超常规剂量氨溴索与空白对照在预防 COPD 患者急性发作方面进行了观察, 结果提示, 超常规剂量氨溴索组与空白对照组比较差异无统计学意义.

汪毅等^[12]的研究中对超常规剂量氨溴索与常规剂量对照在减少 COPD 患者住院费用方面进行了观察, 结果提示, 超常规剂量氨溴索组明显减少了患者的住院费用, 与对照组相比差异有统计学意义.

2.5 不良反应

共有 12 个研究^[6-11,13-16,18,20]涉及 1 067 例患者对不良反应情况进行了报道, 其中试验组 529 例, 对照组 538 例, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.74$, $I^2 = 0\%$). Meta 分析结果显示, 试验组患者不良反应发生例数多于对照组, 差异有统计学意义 [$RR = 3.61$, 95% CI (1.21, 10.73), $P = 0.02$], 见图 10.

将上述 12 个研究所报道的不良反应情况进行卡方检验, 由于其理论频数小于 5, 选用 Fisher 精确检验. 试验组 529 例与对照组 538 例在不良反应发生率方面, 差异有统计学意义 (χ^2 值为 6.434, P 值为 0.012). 再将上述 12 个研究所报道的不良反应情况进行分类统计, 结果见表 2.

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 The basic features of included studies

| 作者 | 样本量 | | 疗程 (d) | 干预措施 | | 结局指标 |
|----------------------------|-----|-----|--------|----------------------------|-------------------------|-------|
| | 试验组 | 对照组 | | 试验组 | 对照组 | |
| 邓清军 2012 ^[7] | 35 | 34 | 7 | 氨溴索 500 mg, ivgtt, 2 次/d | 氨溴索 30 mg, ivgtt, 2 次/d | ①②③ |
| 龚瑞莹 2011 ^[8] | 30 | 28 | 10 | 氨溴索 90 mg, ivgtt, 2 次/d | 基础治疗 | ①②③⑤⑧ |
| 李松明 2011 ^[9] | 40 | 40 | 10 | 氨溴索 150 mg, ivgtt, 1 次/d | 基础治疗 | ①②③ |
| 王叶平 2010 ^[10] | 40 | 40 | 7 | 氨溴索 90 mg, ivgtt, 2 次/d | 氨溴索 30 mg, ivgtt, 2 次/d | ①③④⑧ |
| 赵亚丽 2010 ^[11] | 40 | 40 | 7 | 氨溴索 270 mg/d, ivgtt | 氨溴索 30 mg/d, ivgtt | ①⑤⑧ |
| 黄山 2010 ^[12] | 30 | 30 | 7 | 氨溴索 90 mg, ivgtt, 2 次/d | 氨溴索 30 mg, ivgtt, 2 次/d | ①②④⑧ |
| 汪毅 2007 ^[13] | 61 | 61 | - | 氨溴索 150 mg, ivgtt, 1 次/d | 氨溴索 30 mg, ivgtt, 1 次/d | ①⑤⑥ |
| 朱莉英 2006 ^[14] | 24 | 30 | 5 | 氨溴索 20 mg/kg, ivgtt, 次 1/d | 氨溴索 ≤ 120 mg/d | ①②③ |
| 袁荣 2008 ^[15] | 36 | 34 | 10 | 氨溴索 120 mg, ivgtt, 2 次/d | 氨溴索 30 mg, ivgtt, 2 次/d | ①③⑧ |
| 曹爱国 2010 ^[16] | 75 | 81 | 7 | 氨溴索 45 mg, iv, 3 次/d | 氨溴索 30 mg, iv, 3 次/d | ①⑧ |
| 郭银燕 2008 ^[17] | 34 | 32 | 365 | 氨溴索 60 mg, po, 3 次/d | 基础治疗 | ①②③ |
| 温林海 2008 ^[18] | 21 | 21 | 3 | 氨溴索 90 mg, ivgtt, 2 次/d | 基础治疗 | ②⑤ |
| 余爱霞 2012 ^[19] | 30 | 30 | 10 | 氨溴索 150 mg, ivgtt, 1 次/d | 基础治疗 | ①②③ |
| 李灵芝 2012 ^[20] | 60 | 60 | 10 | 氨溴索 90 mg, ivgtt, 2 次/d | 基础治疗 | ① |
| Mario 2004 ^[21] | 115 | 119 | 365 | 氨溴索 75 mg, po, 2 次/d | 基础治疗 | ①⑦⑧ |

注: ①有效率; ②血气分析 (氧分压和二氧化碳分压); ③肺功能; ④血常规; ⑤平均住院时间; ⑥住院费用; ⑦急性发作; ⑧ADR.

表 2 超常规剂量氨溴索组与对照组不良反应发生率比较 (n)

Tab. 2 Comparison of the incidences of adverse drug reaction between the very-high-dose ambroxol group and control group (n)

| 不良反应 | 试验组 | | | 对照组 | | |
|--------|------|-----|---------|------|-----|---------|
| | 发生例数 | 总例数 | 发生率 (%) | 发生例数 | 总例数 | 发生率 (%) |
| 消化系统症状 | 8 | 529 | 1.51 | 2 | 538 | 0.37 |
| 肝酶影响 | 2 | 529 | 0.38 | 0 | 538 | 0.00 |
| 注射部位疼痛 | 2 | 529 | 0.38 | 0 | 538 | 0.00 |
| 头痛 | 1 | 529 | 0.19 | 1 | 538 | 0.19 |
| 合计 | 13 | 529 | 2.46 | 3 | 538 | 0.56 |

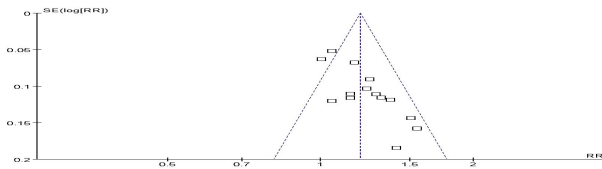


图 1 纳入 13 个研究比较临床症状体征改善有效率的漏斗图

Fig. 1 The funnel plot of effective rates of the clinical signs and symptoms improvement from 13 included studies

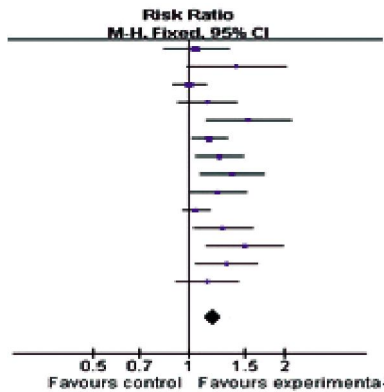


图 2 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者症状及体征治疗有效率的影响

Fig. 2 The influence of very-high-dose ambroxol on effective rates of the clinical signs and symptoms in COPD patients

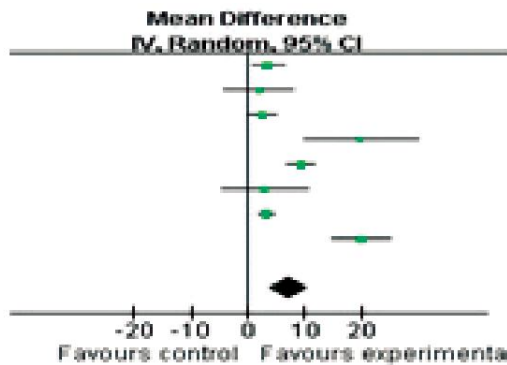


图 3 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者氧分压的影响

Fig. 3 The influence of very-high-dose ambroxol on the partial pressure of oxygen in COPD patients

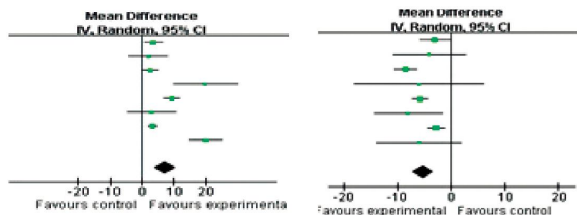


图 4 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者二氧化碳分压的影响

Fig. 4 The influence of very-high-dose ambroxol on the carbon dioxide partial pressure in COPD patients

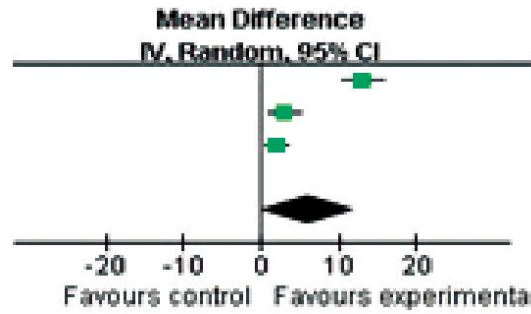


图 5 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者 FEV1 (%) 的影响

Fig. 5 The influence of very-high-dose ambroxol on FEV1 (%) in COPD patients

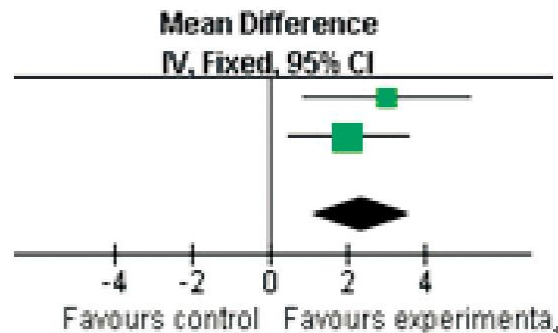


图 6 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者 FEV1 (%) 影响的敏感性分析

Fig. 6 The sensitivity analysis of very-high-dose ambroxol on FEV1 (%) in COPD patients

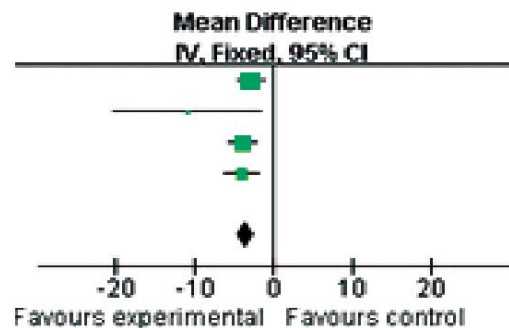


图 7 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者平均住院日的影响

Fig. 7 The influence of very-high-dose ambroxol on average length of stay in COPD patients

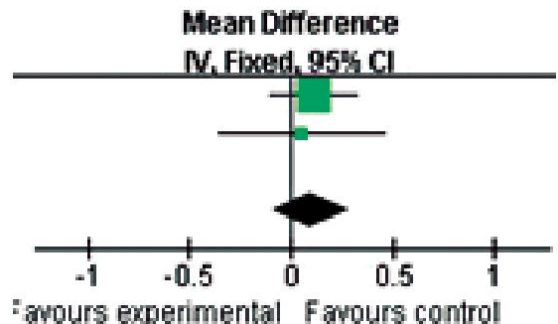


图 8 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者白细胞计数的影响

Fig. 8 The influence of very-high-dose ambroxol on white blood cell count in COPD patients

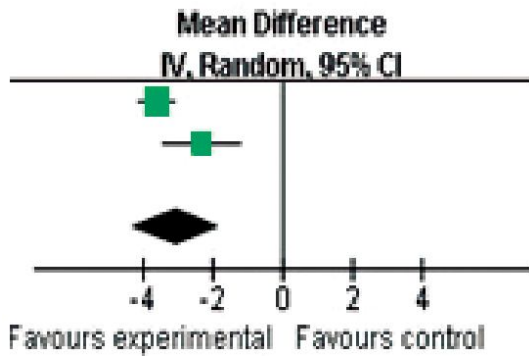


图 9 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者中性粒细胞百分比的影响

Fig. 9 The influence of very-high-dose ambroxol on the percentage of neutrophil granulocyte in COPD patients

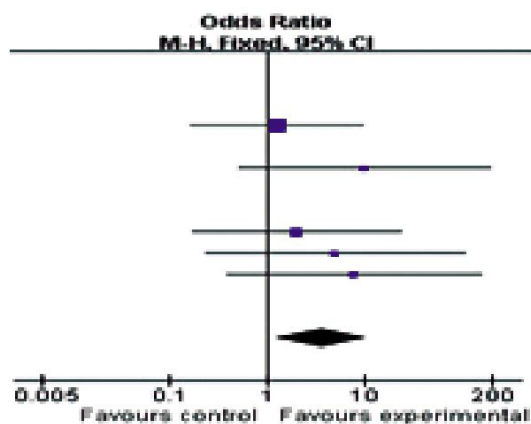


图 10 超常规剂量氨溴索对 COPD 患者不良反应发生例数的影响

Fig. 10 The influence of very-high-dose ambroxol on the incidence of adverse drug reaction in COPD patients

3 讨论

超常规剂量氨溴索组与常规治疗或常规剂量氨溴索组相比较, 在治疗 COPD 患者症状及体征有效率方面, 在常规剂量时仅具有化痰、排痰作用, 加大剂量达到一定血药浓度后 (50 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$) 即表现出抗炎、抗氧化、促进肺泡表面活性物质生成等特殊功能^[21], 本研究 14 个随机对照试验合并结果证实超常规剂量组对治疗患者的临床症状及体征优于常规治疗或常规剂量氨溴索组, 差异有统计学意义. 动脉血气分析是判断患者是否存在呼吸衰竭的重要指标, 有文献报道大剂量氨溴索能够加强呼吸道上皮的恢复, 促进呼吸道纤毛上皮运动, 降低粘度对呼吸道壁的粘附^[8], 且氨溴索能裂解痰中粘性成分之一的酸性粘多糖, 使痰液稀薄, 并减少纤毛与粘液之间的粘合吸附, 有利于痰液咳出^[22]; 大剂量氨溴索能使患者粘液分

泌恢复到正常状况, 咳嗽及痰量通常显著减少^[23], 本研究有 8 个随机对照试验合并结果证实治疗后超常规剂量氨溴索组患者的氧分压大于对照组, 且治疗后超常规剂量氨溴索组患者的二氧化碳分压小于对照组, 差异有统计学意义. 肺功能是诊断 COPD 的金标准, 同时也可以用来衡量患者疾病的严重程度, 大剂量氨溴索具有减少多种炎症细胞及炎症介质释放, 减轻过度炎症反应所引起的肺破坏作用, 从而抑制肺泡上皮细胞的损伤, 维护上皮细胞的完整, 减少液体渗出和水肿的程度^[24], 本研究有 2 个随机对照试验合并结果证实超常规剂量氨溴索组对患者肺功能中 FEV1 占预计值的百分比大于常规治疗或常规剂量氨溴索组, 差异有统计学意义. 另外, 国内于 2003 年就有文献报道证明大剂量盐酸氨溴索 (20 mg/(kg·d)) 对患者的肺功能有明显的保护作用^[25,26], 可明显改善患者的肺损伤程度, 减少肺部并发症, 促进肺功能恢复.

本研究中, 2 个随机对照试验合并结果显示治疗后患者白细胞计数超常规剂量氨溴索组与对照组比较, 差异无统计学意义, 而治疗后超常规剂量氨溴索组患者的中性粒细胞百分比值小于对照组, 差异有统计学意义. 此结果与文献中报道氨溴索与抗生素联合使用可以明显提高抗生素在肺组织的浓度, 增强其抗菌能力相一致^[27]. 本研究结果提示超常规剂量氨溴索对中性粒细胞的降低影响较大, 但对整个白细胞计数影响不明显.

经过上述综合因素治疗后, 可以明显缩短患者因急性发作的住院时间, 与本研究 4 个随机对照试验合并结果显示超常规剂量氨溴索组患者的平均住院日明显短于常规治疗或常规剂量氨溴索组, 差异有统计学意义结果相一致.

氨溴索临床常见不良反应主要表现为恶心、消化不良、转氨酶升高、注射部位疼痛等, 停药后均自行恢复正常. 2012 年 9 月 3 日, 国家食品药品监督管理局《药品不良反应信息通报 (第 49 期)》中发布提醒关注盐酸氨溴索注射剂引起严重过敏反应的问题, 建议临床医生在使用盐酸氨溴索注射剂时, 需注意用药剂量和特殊人群, 避免超适应证用药, 对有过敏史、高敏状态如支气管哮喘等气道高反应患者慎用. 本研究在安全性方面, 12 个随机对照试验合并结果以及不良反应发生率汇总计算结果均为超常规剂量氨溴索组患者不良反应发生例数多于常规治疗或常规剂量氨溴索组, 差异有统计学意义. 按不良反应累及系统分别计算发生率, 两个试验组观察总例数不变, 但不良反应发生例数减少, 两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义.

;且两组均未发生严重不良反应,与国内报道的结果相似^[28-30]。由于本研究结果提示所发现的不良反应主要发生在超常规剂量组,近年来亦有注射常规剂量氨溴索后出现过敏性休克甚至死亡的严重不良反应个案报道^[31],故提示临床应用超常规剂量氨溴索时应高度重视不良反应的发生。

综上所述,在改善患者症状体征、纠正呼吸衰竭、改善肺功能和缩短平均住院日方面,COPD患者在基础治疗的同时,全身使用超常规剂量氨溴索能够收到更好的临床效果,虽未发生严重不良反应,但在安全性方面仍然存在一定风险。尚需要大样本、多中心、前瞻性的随机对照研究,进一步验证其临床疗效,为临床氨溴索合理使用提供充分的依据。

[参考文献]

- [1] WARD N S, DUSHAY K M. Clinical concise review: Mechanical ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1 614 - 1 619.
- [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.
- [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].中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196 - 199.
- [4] 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(2007年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8 - 17.
- [5] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1 - 12.
- [6] 邓清军.大剂量盐酸氨溴索治疗AECOPD并呼吸衰竭的临床研究[J].临床肺科杂志,2012,17(4):719 - 720.
- [7] 龚瑞莹,庞永诚,何少平,等.盐酸氨溴索治疗急性发作期慢性阻塞性肺疾病临床疗效观察[J].中国医药,2011,6(7):788 - 789.
- [8] 李松明,张继先,汪毅,等.盐酸氨溴索(沐舒坦)在AECOPD合并呼吸衰竭者的临床观察[J].临床肺科杂志,2011,16(1):55 - 56.
- [9] 王叶平.大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床对照研究[J].临床和实验医学杂志,2010,9(23):1 791 - 1 792.
- [10] 赵亚丽,郭娇贤.大剂量盐酸氨溴索注射液治疗COPD急性发作临床观察[J].中国当代医药,2010,17(15):41 - 42.
- [11] 黄山.大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床分析[J].临床肺科杂志,2010,15(5):710 - 711.
- [12] 汪毅,张继先,缪胜菊,等.大剂量盐酸氨溴索治疗老年慢性阻塞性肺疾病[J].实用老年医学,2007,21(2):140 - 141.
- [13] 朱莉英.大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期54例[J].中国煤炭工业医学杂志,2006,9(8):864 - 865.
- [14] 袁荣,张贻秋,向志.大剂量盐酸氨溴索在AECOPD治疗中的临床疗效观察[J].中国现代医学杂志,2008,18(16):2 404 - 2 408.
- [15] 曹爱国.不同剂量沐舒坦对慢性阻塞性肺疾病急性加重期化痰疗效的观察[J].湘南学院学报(医学版),2010,12(3):35 - 36.
- [16] 郭银燕,刘茜,陈凡,等.沐舒坦片治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J].中国民康医学,2008,20(19):2 271.
- [17] 温林海,赵雄飞.盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺功能的保护作用[J].中国社区医师·医学专业,2008,10(15):41.
- [18] 余爱霞.盐酸氨溴索治疗AECOPD合并呼吸衰竭的临床观察[J].临床肺科杂志,2011,17(11):2 086 - 2 087.
- [19] 李灵芝.盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J].求医问药,2012,10(8):448.
- [20] MARIO MALERBA, ANTONIO PONTICIRILLO, ALESSANDRO RADELI, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) [J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2004, 17(1): 27 - 34.
- [21] GILLISSEN A, NOWAK D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy [J]. Respir Med, 1998, 92(4):609.
- [22] BEEH K M, BEIER J, ESPERSTER A, et al. Anti-inflammatory properties of ambroxol [J]. Eur J Med Res, 2008, 13(12):557 - 562.
- [23] 生公略.氨溴索止咳化痰疗效观察[J].临床肺科杂志,2009,14(9):1 175.
- [24] 王嘉漫,包红,陈小东,等.氨溴索对COPD患者血清细胞因子和肺功能的影响[J].临床肺科杂志,2010,15(2):194.
- [25] 张国清,朱光发.大剂量沐舒坦防治呼吸窘迫综合征的研究进展[J].国外医学呼吸系统分册,2003,23(2):76.
- [26] 张清,袁世炎,姚尚龙.大剂量盐酸氨溴索对急性呼吸窘迫综合征患者呼吸功能的影响[J].华中医学杂志,2003,27(4):174.
- [27] 马利军,吴纪珍,牛红丽,等.氨溴索对头孢哌酮/舒巴坦肺转运作用的临床研究[J].中国新药杂志,2003,12(1):61 - 63.
- [28] 赵磊,文爱东,吴昌归,等.注射用盐酸氨溴索祛痰作用的疗效和安全性评价[J].第四军医大学学报,2004,25(2):189 - 192.
- [29] 施毅,肖永营,苏欣,等.注射用盐酸氨溴索粘痰溶解与祛痰作用的多中心临床随机对照研究[J].临床内科杂志,2005,22(9):598 - 600.
- [30] 夏仲尼,应茵,孙云峰,等.盐酸氨溴索制剂不良反应文献的回顾分析[J].中国新药杂志,2012,21(7):819 - 822.
- [31] 晏黎,田静.氨溴索致过敏性休克1例[J].中国药物与临床,2007,7(1):26.

(2014-11-03 收稿)