

大剂量氨溴索治疗重症肺炎 / 呼吸综合窘迫症的循证评价

付林杰¹, 唐靖宇², 李海志¹

(1. 云南省阜外心血管病医院药剂科, 云南 昆明 650000;

2. 昆明医科大学药学院, 云南 昆明 650000)

摘要:目的 系统性评价大剂量盐酸氨溴索在临床应用中治疗重症肺炎/呼吸窘迫综合症的有效性和安全性, 为临床提供循证药学的参考。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、Medline、Cochrance Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、中国知网(CNKI)和万方数据库。收集实验组(成人: 1000 mg/d>日剂量>90 mg/d; 婴儿: 100 mg/kg>日剂量>30 mg/kg)与对照组(成人和婴儿日剂量均小于实验组最小值范围以下)治疗重症肺炎/呼吸综合窘迫症的安全性、有效性研究。检索时限从建库至 2021 年 9 月 16 日, 纳入指标包括: 白细胞介素(IL-6)、降钙素原(PCT)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)。用 EndNote 软件进行文献筛查及管理, 提取资料, 并按照 Jadad 量表评价文献质量, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析, 采用漏斗图进行偏倚分析。**结果** 共纳入 10 个 RCTs, 涉及 952 例患者, 其中实验组 480 例, 对照组 472 例, Jadad 评分评价文献质量有 3 篇为 4 分, 4 篇为 6 分, 3 篇为 1 分, 纳入的文献质量总体优良。Meta 分析显示, 实验组在降低 IL-6 ($MD=-0.38, 95\%CI: -0.44\sim-0.32, P<0.000\ 01$)、PCT ($MD=-0.47, 95\%CI: -0.79\sim-0.15, P=0.004$)和升高 PaO₂/FiO₂($MD=5.13, 95\%CI: 2.57\sim7.68, P<0.0001$)方面优于对照组。**结论** 大剂量氨溴索治疗重症肺炎/呼吸窘迫综合症可有效降低患者白细胞介素、降钙素原水平, 提升其氧合指数, 值得临床应用。

关键词: 盐酸氨溴索; 剂量; 重症肺炎; 呼吸综合窘迫症

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.005

文章编号: 1006-1959(2024)05-0033-05

Evidence-based Evaluation of High-dose Ambroxol for Severe Pneumonia/Respiratory Distress

FU Lin-jie¹, TANG Jing-yu², LI Hai-zhi¹

(1. Department of Pharmacy, Fuwai Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming 650000, Yunnan, China;

2. School of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of severe pneumonia/respiratory distress syndrome in clinical application, and to provide evidence-based pharmacy reference for clinical practice.**Methods** PubMed, EMbase, Medline, Cochrance Library, CBM, VIP, CNKI and Wanfang database were searched by computer. The literature on the safety and effectiveness of the experimental group (adult: 1000 mg/d>daily dose >90 mg/d; Infant: 100 mg/kg>daily dose>30 mg/kg) and the control group (adult and infant daily dose were lower than the experimental group) in the treatment of severe pneumonia/respiratory distress syndrome was collected. The retrieval time limit was from the establishment of the database to September 16, 2021. The included indicators included interleukin (IL-6), procalcitonin (PCT), oxygenation index (PaO₂/FiO₂). EndNote software was used for literature screening and management, data were extracted, and the quality of the literature was evaluated according to the jadad scale. RevMan5.3 software was used for Meta-analysis, and funnel plot was used for bias analysis.**Results** A total of 10 RCTs with 952 patients were included in this study, including 480 patients in the experimental group and 472 patients in the control group. After evaluation of literature quality using jadad score, 3 articles scored 4 scores, 4 articles scored 6 scores, and 3 articles scored 1 score. Therefore, the quality of the included literatures was generally good. Meta-analysis showed that the experimental group was superior to the control group in reducing IL-6 ($MD=-0.38, 95\%CI: -0.44\text{ to }-0.32, P<0.000\ 01$), PCT ($MD=-0.47, 95\%CI: -0.79\text{ to }-0.15, P=0.004$) and increasing PaO₂/FiO₂ ($MD=5.13, 95\%CI: 2.57\text{ to }7.68, P<0.0001$).**Conclusion** For patients with severe pneumonia/respiratory distress syndrome, high-dose ambroxol can effectively reduce the levels of interleukin and procalcitonin, improve oxygenation index, which is worthy of clinical application.

Key words: Ambroxol hydrochloride; Dose; Severe pneumonia; Respiratory distress syndrome

重症肺炎(severe pneumonia)是指呼吸道感染引起的肺部炎症严重程度较高的一种疾病。呼吸综合窘迫症(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种严重的急性肺损伤,通常与其他疾病

(如重症肺炎)相关。重症肺炎和 ARDS 属于严重的呼吸系统疾病。患者通常表现为呼吸困难、低氧血症、肺部炎症等症状。严重者可导致患者发生严重的呼吸衰竭,并可能引发多器官功能障碍综合征(mul-

基金项目: 云南省心血管系统疾病临床医学研究中心 - 重大心血管疾病诊治新技术研发项目(编号: 202102AA310002)

作者简介: 付林杰(1991.7-), 女, 云南保山人, 本科, 主管药师, 主要从事医院药学研究

通讯作者: 李海志(1992.10-), 男, 云南玉溪人, 本科, 主管药师, 主要从事抗感染临床药学研究

multiple organ failure, MOF)。盐酸氨溴索作为一种临床上常见的化痰药物,具有降低肺部炎症反应和减轻黏液分泌的作用,能够改善重症患者或 ARDS 患者的病情。它可以促进肺部排痰、降低肺水肿和支气管痉挛,从而改善呼吸功能。临床上的医生在长期的临床实践中积累了丰富的经验,他们发现在某些特定情况下,使用大剂量氨溴索能够更好地改善患者的病情。李杨等^[1]研究指出,常规剂量盐酸氨溴索可帮助患者排痰,但是在缺氧、缺血条件下,药物到达病灶局部的浓度受限,无法达到最佳治疗效果。刘虎军等^[2]研究指出,肺炎患者病情进展存在差异,应用不同剂量氨溴索的药效亦存在差异。但现有研究只局限于相关病历的研究,却缺乏大剂量盐酸氨溴索针对重症患者或者 ARDS 的循证评价^[3,4]。故本研究将国内外不同剂量氨溴索用于治疗重症肺炎/ARDS 的 RCT 文献进行系统性评价,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 PubMed、EMbase、CochranceLibrary、CBM、Medline、维普(VIP)、万方(Wangfang data)、中国知网(CNKI),检索时限均为建库至 2021 年 9 月 16 日。中文检索词为“盐酸氨溴索”“不同剂量”“重症肺炎”“呼吸窘迫综合症”。英文检索策略为“ambroxol hydrochloride”or “mucosolvin” and “different dose”or “different volume”or “high does” and “disease of respiratory system”or “severe pneumonia”or “ARDS” or “respiratory distress syndrome”。

1.2 文献纳入及排除标准 纳入标准:①研究对象:临床诊断为重症肺炎/呼吸综合窘迫症的患者,包含婴儿(呼吸综合窘迫症)和成年(重症肺炎)患者^[5-7];②研究为 RCT;③需有有效性指标:白细胞介素、C-反应蛋白、氧合指数。排除标准:①非随机对照试验;②重复发表的中英文文献;③个案描述、综述及动物实验;④治疗前后有数据缺失或存在无效数据和无法提取数据的随机对照研究。

1.3 文献筛选及数据提取 利用 EndNote 软件进行文献初筛,再由 2 名研究者通过阅读全文并按照纳入和排除标准对文献进行筛选,如遇分歧则由第 3 位研究员进一步对文献的内容评判,最终确定文献。采用自制表格,对文献中的有效数据进行提取。

1.4 文献偏倚风险及质量评价 对纳入文献的质量

用 Jadad 量表评价。评价内容为:①是否随机方法,是且具体描述 2 分,不描述 1 分;②是否盲法:是且详细描述 2 分,未描述 1 分;③失访或退出:有交代 1 分。以上 3 项未做描述各 0 分。评分 1~2 分判定为高质量,3~5 分判定为低质量。

1.5 统计学方法 统计分析采用 RevMan5.3 软件进行,连续性变量采用加权均数差(MD)描述,95%(CI)置信区间则用来进行区间估计分析。采用 I^2 进行异质性分析,当各研究间统计学异质性 $P < 50\%$ 时认为异质性可以忽略,则采用固定效应模型合并效应量;当各研究间统计学异质性 $P > 50\%$ 时则认为不宜忽略异质性,采用随机效应模型进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。漏斗图绘制采用 RevMan5.3 软件,判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息 检索中英文数据库,初步得到文献 357 篇,其中英文 251 篇,中文 106 篇。利用 EndNote 软件去重,再通过对文献题目和摘要的阅读以及排除动物性研究实验和非随机对照实验后,剩余 41 篇。最后通过阅读全文进行复筛,其中有 17 篇指标不符合纳入标准,14 篇无法下载原文。最终纳入 6 篇英文文献和 4 篇中文文献,共计 10 篇,总计患者 952 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价 10 篇文献均为随机对照实验,其质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 IL-6 5 篇文献^[1,2,8,9,14]报道了使用不同剂量盐酸氨溴索对 IL-6 水平的影响。异质性检验结果($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 94\%$)表明各组间数据存在异质性,故采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,实验组降低 IL-6 水平的效果优于对照组($MD = -0.38$, $95\% CI: -0.44 \sim -0.32$, $P < 0.000\ 01$),见图 1。

2.3.2 PCT 4 篇文献^[1,8,10,11]报道了使用不同剂量盐酸氨溴索对 PCT 水平的影响。Meta 分析结果显示,实验组降低 PCT 水平的效果优于对照组($MD = -0.47$, $95\% CI: -0.79 \sim -0.15$, $P = 0.004$),见图 2。

2.3.3 PaO₂/FiO₂ 5 篇文献^[3,5,8,9,13]报道了使用不同剂量盐酸氨溴索对 PaO₂/FiO₂ 水平是影响。Meta 分析结果显示,实验组升高 PaO₂/FiO₂ 水平的效果优于对照组($MD = 5.13$, $95\% CI: 2.57 \sim 7.68$, $P < 0.0001$),见图 3。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者及年份	n(实验组/对照组)	介入措施(实验组 vs 对照组)	指标
李 杨 2020 ^[1]	40/40	300 mg/d vs. 15 mg/d	①②③⑤
刘虎军 2017 ^[2]	31/31	330 mg/d vs. 90 mg/d	①
吴 胜 2015 ^[3]	48/48	35 mg/kg vs. 7.5 mg/kg	④
张明虎 2014 ^[5]	51/51	150 mg/d vs. 30 mg/d	④
Wang D 2019 ^[8]	90/90	95 mg/d vs. 15 mg/d	①②③④⑤
Baranwal AK 2015 ^[9]	32/32	40 mg/kg vs. 7.5 mg/kg	①④⑤
Schmalisch G 2000 ^[10]	44/36	35 mg/kg vs. 7.5 mg/kg	②
Xiang J 2019 ^[11]	50/50	100 mg/kg vs. 30 mg/kg	②
Wauer RR 1992 ^[13]	74/74	38 mg/kg vs. 7.5 mg/kg	③
Romanini BM 1986 ^[14]	20/20	120 mg/d vs. 30 mg/d	①

注:①:白细胞介素(IL-6);②:降钙素原(PCT);③:C反应蛋白(CRP);④:氧合指数(PaO₂/FiO₂);⑤:住院时间

表 2 纳入文献质量评价

第一作者及年份	失访/退出	盲法	随机方法	数据完整性	Jadad 评分(分)
李 杨 2020 ^[1]	0	0	1	1	2
刘虎军 2017 ^[2]	0	0	1	1	2
吴 胜 2015 ^[3]	0	0	2	1	3
张明虎 2014 ^[5]	0	0	2	1	3
Wang D 2019 ^[8]	0	0	1	1	2
Baranwal AK 2015 ^[9]	1	2	1	1	2
Schmalisch G 2000 ^[10]	0	2	1	1	4
Xiang J 2019 ^[11]	0	0	2	1	3
Wauer RR 1992 ^[13]	0	2	2	1	5
Romanini BM 1986 ^[14]	0	1	1	1	3

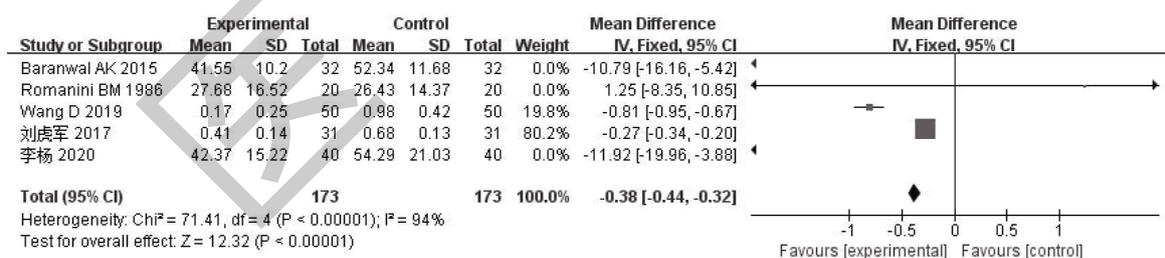


图 1 两组降低 IL-6 水平的森林图

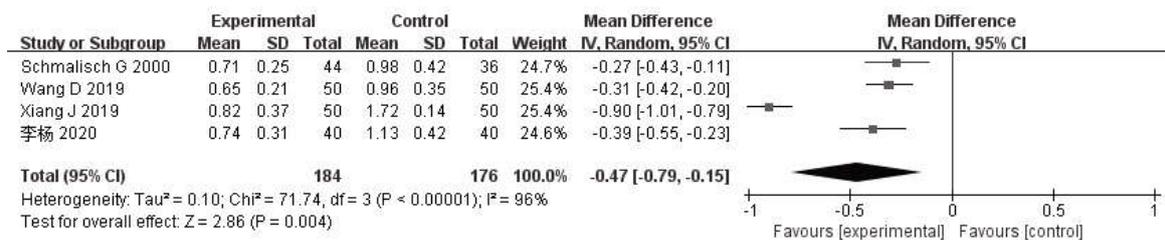


图 2 两组降低 PCT 水平的森林图

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Baranwal AK 2015	301.28	37.69	32	253.82	26.26	32	20.4%	1.44 [0.89, 2.00]	
Wang D 2019	369.03	8.94	50	278.94	9.52	50	19.3%	9.68 [8.26, 11.10]	
Wauer RR 1992	374.36	20.32	52	263.33	22.15	50	20.1%	5.19 [4.37, 6.01]	
吴胜 2015	234.5	30.04	48	183.46	25.69	48	20.4%	1.81 [1.33, 2.29]	
张明虎 2014	319.62	4.78	51	271.32	7.21	51	19.7%	7.84 [6.67, 9.00]	
Total (95% CI)	233			231			100.0%	5.13 [2.57, 7.68]	

Heterogeneity: Tau² = 8.28; Chi² = 232.18, df = 4 (P < 0.00001); I² = 98%
Test for overall effect: Z = 3.93 (P < 0.0001)

图 3 两组升高 PaO₂/FiO₂ 水平的森林图

2.3.4 发表偏倚 在纳入的文献中数据中，利用 RevMan5.3 统计学软件针对 IL-6 进行漏斗图的绘制，结果显示漏斗图两侧分布不对称，且各研究散点

没有全部分散在漏斗图内，提示本研究可能存在一定的发表偏倚，见图 4。

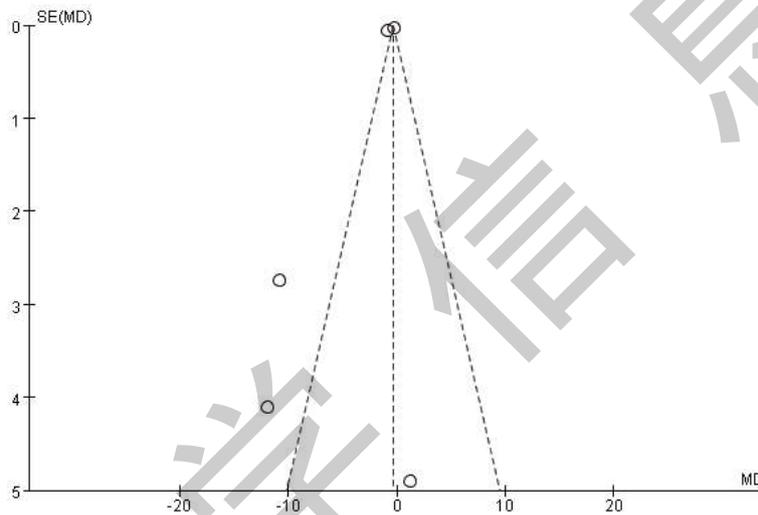


图 4 IL-6 的漏斗图

3 讨论

氨溴索是临床较为常用的黏液溶解剂，具有稀释呼吸道黏液以及浆液性分泌的功效，应用后可以抑制呼吸道黏液腺以及杯状细胞酸性粘多糖合成，并进一步刺激肺表面活性物质的分泌，使其分泌量增加，进而提升清除能力，有效顺利排出痰液^[6,7]。另外氨溴索的应用可以提升在呼吸道分泌激素的浓度，有效提升抗炎疗效，进而改善患者气道通气状态^[12,15,16]。且氨溴索具有较强的抗氧化能力，可抑制由自由基对气道黏膜的损伤^[17]。但是常规剂量氨溴索对重症肺炎患者疗效不理想，且氨溴索作为一类动力型祛痰药，功效已得到肯定，但在使用剂量及使用方式上仍存有争议^[18]。支气管镜肺泡灌洗联合大剂量氨溴索在改善重症肺炎患者呼吸功能及炎症反应方面的效果更佳^[9]。与常规盐酸氨溴索剂量相比，

大剂量盐酸氨溴索临床疗效更佳，提高免疫功能，抑制炎症反应效果更为显著，且不增加不良反应发生率^[20]。但国内外均无有关大剂量氨溴索治疗重症肺炎/呼吸综合窘迫症的循证分析和评价。

本研究收集了有关大剂量的氨溴索治疗重症肺炎/呼吸综合窘迫症的相关研究，采用 RevMan5.3 软件对 IL-6、PCT、PaO₂/FiO₂ 这 3 个指标进行系统评价。在纳入的 14 个 RCT 中，统计结果表明在重症肺炎/急性呼吸窘迫综合征患者中，大剂量氨溴索治疗会改善患者的 IL-6、PCT、PaO₂/FiO₂ 水平。说明大剂量盐酸氨溴索在治疗重症肺炎/呼吸综合窘迫症上具有显著的疗效。目前说明书中也提及用药过量尚未发现中毒现象，偶有短时间坐立不安及腹泻的报道。

但本次研究也存在局限性，如本次分析中包含

的试验样本量较小,这可能降低了统计能力。由于本研究的方法学限制,需要更多设计良好、样本量更大的随机对照试验来评估大剂量盐酸氨溴索的有效性和安全性。

综上所述,大剂量氨溴索治疗重症肺炎/呼吸窘迫综合征可有效降低患者白细胞介素、降钙素原水平,提升其氧合指数,值得临床应用。

参考文献:

- [1]李杨,杨倩.盐酸氨溴索不同剂量及给药方式对呼吸机相关性肺炎患者 CPIS 评分及炎症因子表达影响 [J]. 中外医学研究,2020,18(17):28-30.
- [2]刘虎军,高丽萍.不同剂量盐酸氨溴索注射液治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者对炎症细胞因子的影响 [J]. 昆明医科大学学报,2017,38(9):119-123.
- [3]吴胜,陆毅.不同剂量盐酸氨溴索治疗 NRDS 的疗效及其对患者血气指标的影响 [J]. 海南医学,2015,26(2):232-234.
- [4]岳茂奎,刘芙蓉,赵蕾,等.集束化治疗中/重度急性呼吸窘迫综合征的多中心临床研究 [J]. 中华危重病急救医学,2015(7):601-605.
- [5]张明虎.不同剂量沐舒坦在急性加重期 COPD 高龄患者中应用价值的对比研究 [J]. 安徽医药,2014,18(10):1968-1970.
- [6]王倩,黄江民.不同剂量氨溴索注射液对 COPD 伴肺部感染患者的疗效 [J]. 辽宁医学杂志,2019,33(6):67-69.
- [7]Liu Z,Chi J,Feng Z.Observation of curative effect of nasal continuous positive airway pressure combined with high-dose ambroxol for neonatal respiratory failure [J]. Pak J Pharm Sci, 2018,31(4):1663-1666.
- [8]Wang D,Sun S,Hu S.The therapeutic efficacy of high-dose ambroxol and the nursing effects in the treatment of severe pneumonia [J]. Pak J Pharm Sci,2019,32(3):1409-1413.
- [9]Baranwal AK,Murthy AS,Singhi SC.High-dose Oral Ambroxol for Early Treatment of Pulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome: an Exploratory, Randomized, Controlled Pilot Trial [J]. J Trop Pediatr,2015,61(5):339-350.
- [10]Schmalisch G,Wauer RR,Böhme B.Effect of early ambroxol

treatment on lung functions in mechanically ventilated preterm newborns who subsequently developed a bronchopulmonary dysplasia (BPD) [J]. Respir Med,2000,94(4):378-384.

- [11]Xiang J,Wang P.Efficacy of pulmonary surfactant combined with high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Exp Ther Med,2019,18(1):654-658.
- [12]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.
- [13]Wauer RR,Schmalisch G,Böhme B,et al.Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome [J]. Eur J Pediatr,1992,151(5):357-363.
- [14]Romanini BM,Sandri MG,Tosi M,et al.Ambroxol for prophylaxis and treatment of bronchopulmonary complications after chest surgery [J]. Int J Clin Pharmacol Res,1986,6(2):123-127.
- [15]陈浩.大剂量盐酸氨溴索联合纤维支气管镜灌洗治疗老年重症肺炎的疗效和安全性分析 [J]. 黑龙江医学,2015,39(3):243-244.
- [16]王婷婷,陈钰清,江炳源,等.大剂量盐酸氨溴索联合纤维支气管镜灌洗对老年重症肺炎疗效及肺功能分析 [J]. 中外医学研究,2020,18(21):42-44.
- [17]陈绵聪,陈伟,林秀山,等.大剂量盐酸氨溴索联合纤支镜灌洗对老年重症肺炎患者氧合指数血清 CRP、PCT 水平的影响 [J]. 河北医学,2020,26(9):1434-1438.
- [18]吴忠焕,林亚发,吴清松,等.不同剂量的盐酸氨溴索对成人重症肺炎的影响及对患者血清 CD40L、FPG 水平的作用 [J]. 中华保健医学杂志,2023,25(3):342-343.
- [19]陆鹏,张凡,周中标,等.支气管镜肺泡灌洗联合不同剂量氨溴索注射液对重症肺炎患者呼吸功能、炎症因子、血管内皮功能的影响 [J]. 解放军医药杂志,2022,34(1):65-68.
- [20]周利华,洪海玲,童童.不同剂量氨溴索联合阿奇霉素对肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和血清促炎因子水平的影响 [J]. 中国妇幼保健,2023,38(4):657-660.

收稿日期:2023-07-31;修回日期:2023-08-17

编辑/成森