

噻托溴铵辅助支气管肺泡灌洗用于支气管扩张合并肺部感染的临床观察

黄有环*,王瑞光,李志良(解放军第187中心医院呼吸内科,海口 570100)

中图分类号 R562.2² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2813-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.22

摘要 目的:探讨噻托溴铵辅助支气管肺泡灌洗(BAL)对支气管扩张合并肺部感染患者近期疗效、生活质量及再住院率的影响。方法:选取我院2013年10月—2015年12月收治的支气管扩张合并肺部感染患者140例,按抽签法分为对照组和观察组,各70例。在对症干预治疗基础上,对照组患者给予BAL治疗;观察组患者在对照组基础上加用噻托溴铵粉吸入剂18 μg,每天睡前吸入1次。两组患者均治疗4周。比较两组患者的临床疗效,治疗前后肺通气功能指标和血气分析指标水平、BODE指数评分和生活质量指数量表(QLI)评分,以及再住院率和不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为91.43%,显著高于对照组的78.57%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的肺通气功能指标和血气分析指标水平、BODE指数评分和QLI评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的用力肺活量、一秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1占预计值百分比、氧分压、QLI评分均较治疗前显著升高,二氧化碳分压、BODE指数评分均较治疗前显著降低,且观察组各指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后3、6个月的再住院率均显著低于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:噻托溴铵辅助BAL用于支气管扩张合并肺部感染可有效缓解患者的症状体征,提高肺通气功能,改善日常生活质量,有助于降低再住院风险,且安全性高。

关键词 噻托溴铵;支气管肺泡灌洗;支气管扩张;肺部感染;肺功能;生活质量;再住院率

Clinical Observation of Tiotropium Bromide Assisted with Bronchoalveolar Lavage for Bronchiectasis Complicated with Lung Infection

HUANG Youhuan, WANG Ruiguang, LI Zhiliang (Dept. of Respiratory Medicine, No. 187 Central Hospital of PLA, Haikou 570100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of tiotropium bromide assisted with bronchoalveolar lavage (BAL) on short-term efficacy, quality of life and re-hospitalization rate of patients with bronchiectasis complicated with lung infection. **METHODS:** A total of 140 patients with bronchiectasis complicated with lung infection selected from our hospital during Oct. 2013-Dec. 2015 were divided into control group and observation group by lottery, with 70 cases in each group. Based on intervention therapy, control group received BAL. Observation group was additionally given Tiotropium bromide powder inhalation 18 μg, once a day before going to bed, on the basis of control group. Both groups were treated for 4 weeks. Clinical efficacy was compared between 2 group; pulmonary ventilation function indexes, blood gas analysis indexes, BODE index scores and QLI scores before and after treatment, re-hospitalization rate and the occurrence of ADR were also compared between 2 groups. **RESULTS:** The total response rate of observation group was 91.43%, which was significantly higher than that of control group (78.57%), with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in pulmonary ventilation function indexes, blood gas analysis indexes, BOED index scores or QLI scores between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, FVC, FEV1, FEV1%, $p(O_2)$ and QLI score of 2 groups were increased significantly, while $p(CO_2)$ and BODE index scores were decreased significantly, compared to before treatment; all indexes of the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The re-hospitalization rate of observation group 3, 6 months after treatment was significantly lower than

- [J]. 河北医学, 2014, 20(14): 2136-2138.
- [13] 李特, 万钢. 中西医治疗褥疮的研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2014, 12(4): 63-64.
- [14] 由建辉. 1例重度压疮引起脓毒症休克病人负压封闭引流的护理[J]. 全科护理, 2014, 12(18): 1726.
- [15] 周昌娥, 方志成. 血必净联合乌司他丁对脓毒血症患者免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(2): 131-132.
- [16] 刘鸿翔, 南勇, 诸俊欢, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的疗效分析[J]. 临床急诊杂志, 2013, 14(2): 56-58.
- [17] 张继翔. 血必净注射液急危重病临床应用进展[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(11): 89-91.
- [18] 吴江莹. 血必净注射液的抗炎作用机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(15): 2030-2032.

* 主治医师。研究方向: 无创呼吸机辅助呼吸。电话: 0898-65920111。E-mail: 3682733@qq.com

(收稿日期: 2016-10-11 修回日期: 2017-03-02)

(编辑: 胡晓霖)

that of control group, with statistical significance($P < 0.05$). No ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: For patients with bronchiectasis complicated with lung infection, tiotropium bromide assisted with BAL can effectively relieve the clinical symptoms and signs, improve lung ventilation function and the quality of daily life and can be helpful to reduce the risk of re-hospitalization with good safety.

KEYWORDS Tiotropium bromide; Bronchoalveolar lavage; Bronchiectasis; Lung infection; Lung function; Quality of life; Re-hospitalization rate

支气管扩张症是由各种原因引起的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发生化脓性感染的气道慢性炎症,临床表现为持续或反复性咳嗽、咳痰,有时伴有咯血,进一步可导致呼吸功能障碍及慢性肺源性心脏病。其发生部位可呈双肺弥散性分布,亦可为局限性病灶。支气管扩张症可分为先天性与继发性两种,其中继发性支气管扩张症的发病基础多为支气管阻塞及气道感染。支气管扩张症患者常因感染导致急性加重,60%~80%稳定期支气管扩张症患者存在潜在致病菌的定植情况,最常分离出的致病菌是流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌;其他革兰氏阳性菌如肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌也可定植患者下呼吸道^[1-2]。目前对支气管扩张合并肺部感染的患者,临床推荐行支气管肺泡灌洗(Bronchoalveolar lavage, BAL)治疗,以有效清除定植病原菌、缓解气道阻塞症状。但部分临床报道显示,单纯应用BAL难以有效改善肺部气体交换功能,患者机体仍处于一定缺氧状态,在临床预后方面效果欠佳^[3]。本研究主要考察了噻托溴铵辅助BAL对支气管扩张合并肺部感染患者近期疗效、生活质量及再住院率等的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合继发性支气管扩张症的诊断标准^[4],发生部位为局限性病灶;②体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$,肺部闻及湿啰音;③痰病原菌培养(+);④年龄35~70岁;⑤患者或家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①支气管哮喘、弥漫性泛细支气管炎、肺间质纤维化及肺癌患者;②前列腺肥大者;③青光眼患者;④既往肺部切除手术史者;⑤既往鼻面部手术史者;⑥合并呼吸衰竭需给予机械通气者;⑦对本研究所用药物过敏者;⑧妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取我院2013年10月—2015年12月收治的支气管扩张合并肺部感染患者共140例,按抽签法随机分为对照组和观察组,各70例。两组患者的性别、年龄、支气管扩张病程、肺部感染病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均给予氧疗、祛痰、纠正水电解质平衡紊乱、抗感染及营养支持等对症干预。在此基础

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x} \pm s$),岁	支气管扩张病程($\bar{x} \pm s$),年	肺部感染病程($\bar{x} \pm s$),年
		男	女			
对照组	70	38	32	55.48 \pm 4.85	8.64 \pm 1.27	7.26 \pm 1.40
观察组	70	41	29	55.33 \pm 4.80	8.57 \pm 1.24	7.40 \pm 1.45
χ^2/t		1.17		0.70	0.56	0.33
P		0.64		0.37	0.51	0.69

上,对照组患者给予BAL治疗,即术前禁食禁饮8 h后于平卧位下经鼻插入BF-P260型电子支气管镜(日本奥林巴斯公司),观察会厌及声门活动情况后适时插入气管,并进入各亚段支气管,对支气管黏膜光滑程度、色泽及病变情况(出血、糜烂、溃疡、增生及新生物)仔细观察,如肉眼可见病灶则直接钳取活检及涂片,同时灌注8~10 mL 0.9%氯化钠溶液反复冲洗并抽吸痰液进行病原菌培养,最后给予注射用硫酸阿米卡星(苏州第壹制药有限公司,批准文号:国药准字H32021455,规格:0.4 g)0.2 g加入10 mL 0.9%氯化钠溶液对病变肺段进行再次灌洗,每周2次。观察组患者在对照组基础上加用噻托溴铵粉吸入剂(德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,注册证号:H20100195,规格:18 μg)18 μg ,每天睡前吸入1次。两组患者均治疗4周。

1.4 观察指标及疗效判定

①观察两组患者临床疗效。疗效判定标准^[4]——显效:临床症状明显缓解或消失,浓痰量 $< 10\text{ mL/d}$,胸部影像学提示病灶基本吸收;有效:临床症状有所缓解,浓痰量为10~20 mL/d,胸部影像学提示病灶缩小;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。②检测两组患者治疗前后肺通气功能指标和血气分析指标水平。采用ST-130型肺通气功能测定仪(日本福田产业株式会社)进行肺通气功能指标检测,包括用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV1)及FEV1占预计值百分比(FEV1%)。采用ABL80型血气分析仪(丹麦Radiometer公司)进行血气分析指标检测,包括氧分压 $[p(\text{O}_2)]$ 和二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 。③采用BODE指数评分和生活质量指数量表(QLI)评分对两组患者的生活质量进行评价^[5]。其中,BODE指数评分为FEV1%(0~2分)、呼吸困难(0~2分)、体质量指数(BMI)(0~1分)及6分钟步行试验(6MWT,0~2分)评分之和,分值越高提示生活质量越

差。QLI涵盖患者的活动能力、日常生活、健康感觉、亲友支持及生活认识,每项为0~2分,分值越高提示生活质量越佳。④随访记录两组患者治疗后3、6个月的再次住院例数,计算再住院率。⑤观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验,不符合正态分布的采用秩和检验;等级资料以例数或率表示,采用秩和检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为91.43%,显著高于对照组的78.57%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
对照组	70	25	30	15	78.57
观察组	70	34	30	6	91.43
Z					8.41
P					<0.001

2.2 两组患者治疗前后肺通气功能指标水平比较

治疗前,两组患者的FVC、FEV1和FEV1%比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者上述指标均较治疗前显著升高,且观察组指标均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后肺通气功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of lung ventilation function indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC,L		FEV1,L		FEV1%,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	2.24±0.38	2.88±0.67*	1.12±0.29	2.05±0.32*	51.39±9.46	68.15±11.55*
观察组	70	2.19±0.35	3.50±0.91*	1.07±0.26	2.64±0.55*	51.32±9.43	74.96±14.71*
t		0.92	2.47	0.79	2.39	0.88	2.61
P		0.23	<0.001	0.36	<0.001	0.29	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血气分析指标水平比较

治疗前,两组患者的 $p(O_2)$ 和 $p(CO_2)$ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 $p(O_2)$ 均较治疗前显著升高, $p(CO_2)$ 均较治疗前显著降低,且观察组均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者治疗前后BODE指数评分和QLI评分比较

治疗前,两组患者的BODE指数评分和QLI评分比

较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的BODE指数评分均较治疗前显著降低,QLI评分均较治疗前显著升高,且观察组评分均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表4 两组患者治疗前后血气分析指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 4 Comparison of blood gas analysis indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	n	$p(O_2)$		$p(CO_2)$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	71.10±8.03	77.47±12.91*	60.85±7.71	56.87±6.30*
观察组	70	70.35±7.92	84.35±14.86*	60.89±7.73	49.61±5.25*
t		0.53	2.97	0.84	2.84
P		0.58	<0.001	0.31	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

表5 两组患者治疗前后BODE指数评分和QLI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 5 Comparison of BODE index and QLI score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	BODE指数评分		QLI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	3.88±0.55	3.17±0.34*	5.17±1.07	7.40±1.38*
观察组	70	3.83±0.53	2.30±0.22*	5.23±1.09	8.56±1.61*
t		0.61	2.46	0.42	2.19
P		0.48	<0.001	0.61	0.02

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.5 两组患者再住院率比较

观察组患者治疗后3、6个月的再住院率均显著低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

表6 两组患者再住院率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of re-hospitalization rate between 2 groups[case(%)]

组别	n	治疗后3个月	治疗后6个月
对照组	70	12(17.14)	19(27.14)
观察组	70	3(4.29)	5(7.14)
χ^2		6.14	8.66
P		0.01	<0.001

2.6 不良反应

两组患者在治疗过程中均未见明显不良反应发生。

3 讨论

支气管管壁结构性改变是导致支气管扩张症发生的关键机制,即支气管肌层、软骨及弹性组织破坏后被纤维组织替代,支气管丧失消除分泌物的能力;而分泌物中存在的病原菌反复感染支气管及肺组织,导致气道管壁持续损伤、瘢痕形成及扭曲,进而加重呼吸道炎症反应和阻塞程度,最终形成恶性循环^[6]。支气管扩张合

并肺部感染患者主要的临床表现为反复咳嗽、咳脓性痰及咯血,其中咳痰多于晨起、傍晚及睡前出现。如何有效改善支气管扩张合并肺部感染患者的症状、体征,改善肺部通气功能及提高其生活质量已越来越受到人们的关注。

临床治疗支气管扩张合并肺部感染的关键点在于有效清除气道分泌物、控制感染病情进展及降低气道阻塞程度^[7]。BAL是目前被广泛应用的一种微创肺部炎症治疗方案,其通过0.9%氯化钠溶液灌注可有效清除患者呼吸道分泌物,提高气道通畅程度;同时,采用抗菌药物进行局部清洗亦有助于增强抑杀病原菌的效果,降低气道细菌定植水平。已有研究显示,BAL用于支气管扩张合并肺部感染具有以下优势^[8-9]:(1)支气管镜可直达病变部位,对支气管深部的炎症分泌物进行有效吸除;(2)抗菌药物局部灌注可增大病灶药物浓度,避免全身用药带来明显的不良反应;(3)液体灌注可刺激气道黏膜诱发咳嗽,有助于促进深部痰液及炎症物质排出,加快病灶消除吸收进程;(4)经支气管镜采集痰液受外界污染几率较低,故更适合用于病原菌和药物敏感性检查。

噻托溴铵是一种长效抗胆碱能支气管扩张药,其主要作用机制为选择性抑制气道平滑肌M1和M2受体,下调胆碱能神经张力,从而发挥持续支气管舒张作用^[10-11];并能够同时对中央和周围支气管腔发挥舒张作用,有助于减少静息气道阻力和改善肺通气功能^[12];此外,还具有抑制胆碱能神经支配腺体和杯状细胞黏液分泌、降低气道阻力及提高肺部顺应性等功能^[13]。噻托溴铵与BAL联合应用可在消除气道分泌物、提高肺通气方面发挥良好的协同作用。

本研究表明,观察组患者治疗后的临床疗效显著优于对照组,肺通气功能指标和血气分析指标水平均明显优于对照组和治疗前,提示噻托溴铵辅助BAL治疗支气管扩张合并肺部感染有助于减轻相关症状体征,促进肺通气功能恢复正常,改善机体缺氧状态。观察组患者的BODE指数和QLI评分均明显优于对照组和治疗前,说明噻托溴铵辅助BAL在缓解支气管扩张合并肺部感染患者呼吸困难程度、提高其运动耐力及生活质量方面优势明显。观察组患者治疗后3、6个月的再住院率明显低于对照组,说明支气管扩张合并肺部感染患者采用噻托溴铵辅助BAL治疗可有效降低再住院风险,改善临床预后。

综上所述,噻托溴铵辅助BAL用于支气管扩张合

并肺部感染可有效缓解患者的症状体征,提高肺通气功能,改善日常生活质量,有助于降低再住院风险,且安全性高。但鉴于受入选样本小、随访时间短及单一中心等因素制约,所得结论还有待更大规模随机对照研究证实。

参考文献

- [1] 陈昌远. 支气管肺泡灌洗在支气管扩张并感染治疗中的应用[J]. 中国医学创新, 2012, 9(29): 158-160.
- [2] Serisier DJ, Martin ML. Long-term, low-dose erythromycin in bronchiectasis subjects with recurrent infective exacerbations[J]. *Respir Med*, 2011, 105(6): 946-949.
- [3] 许立, 张锡林. 老年支气管扩张合并感染的常见病原菌及其耐药性调查[J]. 海南医学, 2011, 22(5): 163-165.
- [4] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492.
- [5] 马艳良, 何权瀛. 英国胸科协会非囊性纤维化支气管扩张指南简介[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(11): 812-815.
- [6] 郑连云, 顾学存. 可必特+沐舒坦雾化吸入在支气管扩张并感染的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10): 1790-1792.
- [7] 王东升, 黄昌河, 毛立群. 支气管肺泡灌洗治疗支气管扩张合并感染的临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(11): 2217-2219.
- [8] 王光明, 黄莉, 岳秀. 纤支镜支气管肺泡灌洗并局部抗生素治疗重症肺部感染[J]. 中国临床研究, 2012, 25(8): 750-751.
- [9] 林卫涵. 纤维支气管镜支气管肺泡灌洗并局部注药治疗支气管扩张合并感染的疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(6): 85-86.
- [10] 彭玉超, 张艳红, 孟海涛. 噻托溴铵粉雾剂联合阿奇霉素在支气管扩张中的应用[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(11): 61-62.
- [11] 翟见喜. 吸入噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及生活质量的影响[J]. 社区医学杂志, 2014, 13(4): 17-18.
- [12] 王淑玲, 刘向群, 张杰, 等. 噻托溴铵和沙美特罗/氟替卡松及二者联合吸入治疗慢性阻塞性肺疾病临床观察[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(1): 1-5.
- [13] 吴晓晖, 徐俭朴, 汝融会, 等. 噻托溴铵粉吸入剂治疗支气管扩张症的疗效观察[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(5): 534-537.

(收稿日期:2016-08-20 修回日期:2016-11-16)

(编辑:胡晓霖)