

不同剂量糜蛋白酶雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察

金 怡 徐中菊

【摘要】 目的 比较观察不同剂量糜蛋白酶雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效和安全性。方法 将 88 例老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者按随机数字表法均为 3 组,其中对照组 28 例给予吸氧、抗感染及对症等常规治疗,糜蛋白酶高剂量和低剂量组各 30 例,分别在对照组常规治疗的基础上,加用 α 糜蛋白酶 4 000 U 和 8 000 U,每日 2 次进行雾化吸入治疗,比较观察 3 组患者治疗前后的临床主要症状、体征、肺功能、临床疗效及不良反应的发生情况。结果 ①临床症状比较:糜蛋白酶组气促、喘息缓解、咳嗽和湿啰音消失时间均明显优于对照组 ($P < 0.05$),且高剂量组除湿啰音消失时间外,其他症状消失时间均优于低剂量组 ($P < 0.05$);②肺通气功能指标:糜蛋白酶组肺通气功能指标第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1), FEV_1 占预计值百分比 ($FEV_1\%$),用力肺活量 (FVC) 和呼气峰流速 (PEF) 改善情况均优于对照组 ($P < 0.05$),且高剂量组改善情况优于低剂量组 ($P < 0.05$);③显效率比较:高剂量组 (90%)、低剂量组 (77%) 与对照组 (39%) 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);且高剂量组与低剂量组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组在治疗过程中均未发现明显不良反应。结论 糜蛋白酶雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者均有一定疗效,且高剂量组的疗效优于低剂量组,在治疗过程中均未发现明显不良反应。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性; 糜蛋白酶; 雾化吸入

Clinical effect comparison between different dosages of chymotrypsin atomizing inhalation in treatment for elder patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation Jin Yi*, Xu Zhongju. * The Emergency Ward, Shanghai Puman Hospital, Shanghai 201300, China

【Abstract】 Objective To discuss the clinical effect of different dosages of chymotrypsin atomizing inhalation in treatment for elder patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation. **Methods** Eighty-eight elderly patients of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease were chosen and randomly divided into control group, small dosage ($n = 30$) and large dosage ($n = 30$) of chymotrypsin group. Twenty-eight cases in the control group were given oxygen, anti-infection and symptomatic and other conventional treatment. Small dosage and large dosage of chymotrypsin group were given alpha chymotrypsin 4 000 U and 8 000 U, twice a day for inhalation therapy based on routine treatment. Changes of the main clinical symptoms, pulmonary function, clinical curative effect and adverse reaction before and after treatment were recorded. **Results** On comparison of developments of individual symptoms of different dosages of chymotrypsin groups after treatment. ① The main symptoms disappear time (shortness of breath, wheezing relieving, sputum and wet rale) of chymotrypsin group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$), and except rale disappear time, the large dosage better than the small dosage group ($P < 0.05$). ② Pulmonary function parameters FEV_1 , $FEV_1\%$, FVC and PEF of chymotrypsin group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$), and the large dosage better than the small dosage group ($P < 0.05$). ③ The significant efficiency of large dosage chymotrypsin, small dosage chymotrypsin and control group were 90%, 77% and 39%, respectively. The large dosage chymotrypsin was obviously higher than the other two groups ($P < 0.05$). Each group in the course of treatment were not found obvious adverse reaction. **Conclusion** The chymotrypsin atomizing inhalation has significant clinical effect in treatment for elder patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation. There is a positive correlation between its dosage and clinical effect.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Chymotrypsin; Atomization inhalation

基金项目:上海市浦东新区传统中医临床示范学科建设(PDZYXK-3-2013005)

作者单位:201300 上海市浦南医院急诊病房(金怡),中医科(徐中菊)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以不完全可逆的气流受限为特征的慢性进行性肺部疾病。COPD 急性加重期(AECOPD)是由于患者支气管黏膜炎症水肿加剧,痰液阻塞支气管,导致肺功能持续下降,表现为反复咳嗽、咳痰、气促或呼吸困难,甚至出现肺源性心脏病、肺性脑病、呼吸衰竭等严重并发症,严重危害公众健康,是全球第 4 位死亡原因^[1]。糜蛋白酶是从牛胰脏中提取的一种蛋白分解酶,能使痰液中纤维蛋白和黏蛋白等水解为多肽或氨基酸,使黏稠痰液液化^[2]。目前,糜蛋白酶已成为临床治疗 AECOPD 的常用药物之一。老年患者代谢功能降低,糜蛋白酶在这一类特殊人群中的使用剂量及与肺功能相关性国内外少有相关的研究报道。因此,在本试验中,笔者尝试比较观察不同剂量糜蛋白酶治疗 AECOPD 的疗效和安全性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄 ≥ 50 岁;②有咳嗽、咳痰或伴有喘息及反复发作的慢性过程,并且 1 周内急性加重表现;③符合 AECOPD 诊断标准^[1]。排除标准:①支气管异物、急性大面积肺栓塞、肺结核、肺部肿瘤患者;②合并严重心、肝、肾等其他脏器损害患者;③有精神疾病,不能完成肺功能检查者。

1.2 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2014 年 6 月我院收治的符合纳入标准的 88 例 AECOPD 患者,采用随机数字表法随机分为 3 组。其中对照组 28 例,男性 12 例,女性 16 例,平均年龄(60 \pm 16)岁,平均病程(16 \pm 9)年。糜蛋白酶高剂量组 30 例,男性 14 例,女性 16 例,平均年龄(59 \pm 14)岁,平均病程(16 \pm 9)年。糜蛋白酶低剂量组 30 例,男性 13 例,女性 17 例,平均年龄(59 \pm 15)岁,平均病程(16 \pm 9)年。在性别、年龄、病程等方面 3 组患者间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 3 组患者治疗后主要临床症状消失时间比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 气促缓解时间 | 喘息缓解时间 | 咳痰消失时间 | 湿啰音消失时间 |
|----------|----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 糜蛋白酶高剂量组 | 30 | 1.3 \pm 0.5 ¹⁾²⁾ | 3.1 \pm 1.0 ¹⁾²⁾ | 4.2 \pm 0.8 ¹⁾²⁾ | 4.9 \pm 1.5 ¹⁾ |
| 糜蛋白酶低剂量组 | 30 | 1.6 \pm 0.6 ¹⁾ | 3.7 \pm 1.1 ¹⁾ | 4.6 \pm 0.8 ¹⁾ | 5.0 \pm 1.5 ¹⁾ |
| 对照组 | 28 | 3.2 \pm 0.8 | 4.8 \pm 1.4 | 6.9 \pm 1.0 | 6.6 \pm 1.6 |

1) 与对照组比较 $P < 0.05$ 。

2) 与低剂量组比较 $P < 0.05$ 。

2.2 肺功能改善状况比较:治疗前,3 组患者肺功能指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),经过治疗

1.3 治疗方法

对照组给予吸氧、抗感染及化痰平喘等常规治疗。糜蛋白酶高剂量组和低剂量组分别在对照组常规治疗的基础上加用 α 糜蛋白酶(上海第一生化药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H31022112。)4 000 U 和 8 000 U,每日 2 次,进行雾化吸入治疗,疗程为 5~7 d,3 组患者治疗时间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.4 观察指标

分别观察治疗前后临床疗效、肺功能及不良反应的发生情况。

1.4.1 疗效判定标准^[3]:显效:用药 5 d 内痰液由黏稠变为稀薄,咳嗽、气促、喘息明显减轻,肺部啰音及肺通气功能明显改善;有效:用药后 5~7 d 咳嗽、咳痰、气促、喘息、肺部啰音及肺通气功能有改善;无效:治疗 7 d 后以上症状、体征无缓解。总有效率=显效率+有效率。

1.4.2 肺功能指标:第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁%)、用力肺活量(FVC)和呼气峰流速(PEF)。

1.4.3 不良反应:观察用药期间是否出现与药物相关的肝、肾功能损害。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 主要临床症状消失时间比较:糜蛋白酶高剂量组和低剂量组气促、喘息缓解、咳痰和湿啰音消失时间均较对照组均明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);高剂量组气促、喘息缓解和咳痰消失时间优于低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但湿啰音消失时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

后,3 组患者的肺功能都有所改善,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);糜蛋白酶高剂

量和低剂量组治疗后 FEV₁, FEV₁%, FVC 和 PEF 较对照组明显改善 (P < 0.05), 且糜蛋白酶高剂量组优于低剂量组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 3 组患者治疗前后肺功能比较 (x̄ ± s)

| 组别 | 例数 | FEV ₁ (L) | | FEV ₁ (%) | | FVC(L) | | PEF(L/s) | |
|----------|----|----------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------|-----------------------------|-------------|-------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 糜蛋白酶高剂量组 | 30 | 1.40 ± 0.16 | 2.83 ± 0.21 ¹⁾²⁾³⁾ | 48 ± 5 | 71 ± 6 ¹⁾²⁾³⁾ | 2.3 ± 0.4 | 3.7 ± 0.5 ¹⁾²⁾³⁾ | 1.18 ± 0.21 | 3.76 ± 0.27 ¹⁾²⁾³⁾ |
| 糜蛋白酶低剂量组 | 30 | 1.38 ± 0.18 | 2.53 ± 0.19 ¹⁾²⁾ | 48 ± 6 | 66 ± 6 ¹⁾²⁾ | 2.4 ± 0.4 | 3.4 ± 0.5 ¹⁾²⁾ | 1.23 ± 0.28 | 3.48 ± 0.24 ¹⁾²⁾ |
| 对照组 | 28 | 1.41 ± 0.23 | 2.03 ± 0.25 ¹⁾ | 48 ± 5 | 62 ± 6 ¹⁾ | 2.4 ± 0.6 | 3.1 ± 0.4 ¹⁾ | 1.25 ± 0.25 | 3.01 ± 0.27 ¹⁾ |

1) 与本组治疗前比较 P < 0.05。

2) 与对照组比较 P < 0.05。

3) 与糜蛋白酶低剂量组比较 P < 0.05。

2.3 临床疗效比较: 糜蛋白酶高剂量组、糜蛋白酶低剂量组有效率与对照组比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05); 糜蛋白酶高剂量组显效率与低剂量组比较, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 3 组患者治疗后临床疗效比较

| 组别 | 例数 | 显效 | | 有效 | | 无效 | | 总有效率 | |
|----------|----|----|--------------------|----|-------------------|----|-----------------|------|------------------|
| | | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 糜蛋白酶高剂量组 | 30 | 27 | 90 ¹⁾²⁾ | 2 | 7 ¹⁾²⁾ | 1 | 3 ¹⁾ | 29 | 97 ¹⁾ |
| 糜蛋白酶低剂量组 | 30 | 23 | 77 ¹⁾ | 6 | 20 ¹⁾ | 1 | 3 ¹⁾ | 29 | 97 ¹⁾ |
| 对照组 | 28 | 11 | 39 | 14 | 50 | 3 | 11 | 25 | 89 |

1) 与对照组比较 P < 0.05。

2) 与糜蛋白酶低剂量组比较 P < 0.05。

3 讨 论

COPD 是一种以气道炎症和气流受限为特征的慢性疾病, 是一种严重危害人类健康的常见病、多发病^[4]。常因呼吸道感染引起急性发作或加重, AECOPD 是 COPD 患者死亡的重要因素。随着病情进展, 患者肺通气功能呈加速下降趋势, 甚至导致患者病情加重和窒息死亡^[5]。因此, 探索治疗慢性支气管炎的有效治疗方法是减缓或阻止 COPD 患者气道通气功能的下降, 降低病死率是当前医护人员面临的难题。

糜蛋白酶是胰腺分泌的一种蛋白分解酶, 可将蛋白质大分子的肽链切断, 成为相对分子质量较小的肽, 分解变性蛋白质, 通过此作用能使痰中纤维蛋白和黏蛋白等水解为多肽或氨基酸, 使黏稠痰液液化, 便于咳出^[6]。糜蛋白酶能使呼吸道分泌物变稀, 痰液排出, 用作雾化可湿润呼吸道黏膜, 改善呼吸功能进而改善缺氧症状^[7]。目前临床应用也较为广泛, 由于老年人器官功能已发生不同程度的衰退, 代谢水平下调, 吸入剂量多少合适, 目前尚无相关文献报道。因此, 本研究通过给予患者雾化吸入不同剂量的糜蛋白酶, 并单独设对照组, 对其临床症状、体征、肺功能指标和临床疗效进行观察。

研究结果显示, 高剂量糜蛋白酶对气促、喘息缓解和咳痰消失时间、肺功能指标 FEV₁, FEV₁%, FVC 和 PEF 及显效率明显高于其他低

剂量组 (P < 0.05)。说明糜蛋白酶的化痰作用与剂量呈相关性, 高剂量的糜蛋白酶更能使黏稠痰液液化, 改善肺功能, 从而使得临床疗效更加显著。需注意的是, 文献^[8]报道 α-糜蛋白酶可致过敏反应, 要慎用于过敏性体质的患者。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组. 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.
- [2] 王建雄, 谢言秋, 高红云, 等. 糜蛋白酶联合氨溴索雾化吸入治疗 80 例慢性支气管炎急性发作的临床观察[J]. 上海医药, 2013, 34(5): 26-28.
- [3] 叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 15-27.
- [4] Mortaz E, Barnes PJ, Heidarnazhad H, et al. Immunological features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by indoor pollution and cigarette smoke[J]. Tanaffos, 2012, 11(4): 6-17.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J/CD]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(1): 1-13.
- [6] 刘晓艳. 糜蛋白酶和氨溴索雾化吸入治疗小儿重症肺炎的临床疗效对比[J]. 临床合理用药, 2012, 5(10B): 23-24.
- [7] 张艺川. 糜蛋白酶临床应用进展[J]. 亚太传统医药, 2007, 3(7): 94-97.
- [8] 梁永宏, 韦云昌. 雾化吸入糜蛋白酶致过敏性哮喘一例[J]. 右江医学, 2009, 37(2): 137.

(收稿日期: 2014-09-16)