

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.010

❖ 临床研究 ❖

抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗支气管扩张伴感染的临床研究

李静¹, 纪伟², 刘喜³

(安徽理工大学附属淮南新华医院·淮南新华医疗集团新华医院, 1. 临床药理学室; 2. 呼吸与危重症医学科; 3. 药剂科, 安徽淮南 232052)

【摘要】目的: 探讨抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗支气管扩张伴感染的疗效。**方法:** 纳入 90 例支气管扩张伴感染患者作为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为对照组 ($n=45$) 和观察组 ($n=45$)。对照组予以常规抗生素治疗; 观察组予以抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗。比较两组患者临床疗效、症状改善时间及住院时间、治疗前后血气分析 [动脉血氧饱和度 (SaO_2)、动脉血氧分压 (PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2)]、肺功能指标 [第 1 秒用力呼气容积实测值与预测值百分比 (FEV1\% pred)、 FEV1 与用力肺活量比值 (FEV1/FVC)] 和血清炎症指标 [白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α ($\text{TNF-}\alpha$)]。**结果:** 观察组患者治疗显效率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者各症状改善时间及住院时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 SaO_2 、 PaO_2 均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); PaCO_2 均下降 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 FEV1\% pred 、 FEV1/FVC 均升高, 且观察组均高于对照组 ($P < 0.05$); 血清 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平均降低, 且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗可以更好地促进支气管扩张伴感染患者临床症状和体征消失, 改善血气和肺功能, 减轻气道炎症, 促进患者恢复健康。

【关键词】 支气管扩张; 感染; 抗生素降阶梯疗法; 盐酸溴己新; 肺功能; 炎症

【中图分类号】 R562.22 **【文献标志码】** A

Clinical study of antibiotic step-down therapy combined with bromhexine hydrochloride in the treatment of bronchiectasis with infection

LI Jing¹, JI Wei², LIU Xi³

(1. Department of Clinical Pharmacy; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 3. Department of Pharmaceutical Equipment, Xinhua Hospital of Huainan Xinhua Medical Group, Huainan Xinhua Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology, Huainan 232052, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the application effect of antibiotic step-down therapy combined with bromhexine hydrochloride treatment in patients with bronchiectasis and infection. **Methods:** 90 patients with bronchiectasis and infection were selected and divided into a control group and an observation group according to different treatment methods. The control group ($n=45$) received routine antibiotic treatment, while the observation group ($n=45$) received antibiotic step-down therapy combined with bromhexine hydrochloride treatment. The clinical efficacy, symptom improvement time, hospitalization time, blood gas analysis before and after treatment [arterial oxygen saturation (SaO_2), arterial oxygen partial pressure (PaO_2), arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO_2)], lung function indicators [percentage of measured and predicted value of forced expiratory volume at the first second (FEV1\% pred), the first second (FEV1\% pred)], and serum inflammation indicators [interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha ($\text{TNF-}\alpha$)] were compared between the two groups. **Results:** The efficacy of the treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The improvement and hospitalization duration in the observation group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups experienced an increase in SaO_2 and PaO_2 ($P < 0.05$), and a decrease in PaCO_2 ($P < 0.05$), with the observation group showing greater improvement in blood gas indices than the control group ($P < 0.05$). Post-treatment, FEV1\% pred and FEV1/FVC increased in both groups, with the observation group demonstrating higher values than the control group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6 and $\text{TNF-}\alpha$ decreased in both groups, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of antibiotic downgrading therapy and bromhexine hydrochloride treatment can better promote the disappearance of clinical symptoms and signs in patients with bronchiectasis and infection, improve blood gas and lung func-

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (2022e07020031)

作者简介: 李静 (1985 -), 女, 主管药师。E-mail: 13655610473@163.com

tion, alleviate airway inflammation, and promote patient health recovery.

【Key words】 Bronchiectasis; Infection; Antibiotic ladder lowering therapy; Bromhexine hydrochloride; Lung function; Inflammation

支气管扩张为呼吸科常见病,不同国家支气管扩张发病率也不同。调查^[1]显示,我国支气管扩张发病率在 2017 年已达到 174.5/100 000,而 2013 年该病发病率为 75.5/100 000,可见支气管扩张发病率增长快速。在疾病初期,患者常无明显表现,随着病情发展,患者可出现咳嗽、咳痰、咯血等症状,且在呼吸道感染发生后,这些症状会明显加重,患者甚至有呼吸困难表现,生命安全受到威胁^[1-3]。对于支气管扩张伴感染患者,通常给予扩管和抗生素抗感染治疗,虽然有一定效果,但由于病原菌耐药性增强,治疗敏感度也下降,治疗效果并不理想,且因支气管扩张伴感染患者呼吸道分泌物较多,引流不畅,加之支气管纤毛受损,致使病情迁延不愈,容易反复发作^[4-5]。抗生素降阶梯疗法是根据细菌流行病学、个体感染情况及临床症状对患者进行治疗的经验性疗法,在重症肺炎、慢阻肺合并肺部感染、脓毒症等患者中均有应用报道^[6-8]。盐酸溴己新是一种祛痰药物,可以降低痰液粘度,促使痰液变稀而容易排出^[9]。目前未见抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新在支气管扩张伴感染患者中的应用报道,其联合应用能否有效提升患者疗效还未可知。因此,本研究探讨抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗在支气管扩张伴感染患者中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 11 月安徽理工大学附属淮南新华医院收治的 90 例支气管扩张伴感染患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合支气管扩张诊断标准^[10],且经临床症状、体征和病原学检查显示有肺部感染;(2)年龄 ≥ 40 岁;(3)对本次研究知情同意。排除标准:(1)合并其他呼吸系统疾病;(2)存在全身炎症感染;(3)合并自身免疫性疾病或内分泌疾病;(4)合并血液系统疾病;(5)合并过敏性疾病;(6)合并精神或神经系统疾病;(7)存在心、肝、肾功能不全;(8)正在参与其他临床研究。本研究经本院医学伦理委员会审批,按照治疗方式不同将患者分为对照组($n = 45$)与观察组($n = 45$),两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组患者均给予氧疗、支气管扩张和水、电解质平衡的纠正治疗等对症治疗。

对照组患者予以常规抗生素治疗,注射用头孢他啶 1 g + 0.9% 氯化钠溶液 250 mL,于每日 8 点、16 点和 24 点静脉滴注,治疗 3 d 后未见好转则换另一种广谱抗生素,共治疗 7 d。观察组患者予以抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗,抗生素降阶梯疗法:第一阶段对患者予以广谱抗生素治疗,注射用头孢他啶 1 g + 0.9% 氯化钠溶液 250 mL,于每日 8 点、16 点和 24 点静脉滴注,治疗 3 d;留取患者痰液和血液样本,进行病原体培养,以确定致病菌,明确病原菌后根据药敏试验结果进行第二阶段的降阶梯治疗,即应用疗效确切的窄谱抗生素治疗,如左氧氟沙星,静脉滴注,1 次/d,治疗 4 d。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病程(年)
观察组($n = 45$)	68.51 \pm 10.64	23.38 \pm 2.42	8.61 \pm 2.35
对照组($n = 45$)	67.31 \pm 12.33	23.57 \pm 2.61	7.96 \pm 2.04
<i>t</i> 值	0.494	0.358	1.401
<i>P</i> 值	0.622	0.721	0.165

1.3 观察指标

(1)症状改善时间及住院时间,记录两组患者症状(咳嗽、咳痰、肺啰音)消失时间、呼吸困难改善时间和住院时间。(2)血气指标检测,采用深圳康立 Vitagas 5 系列血气分析仪测定两组患者治疗前后动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)水平,观察并记录检测血气分析结果。(3)肺功能指标检测,患者取坐位,夹住鼻子,尽可能长时间地吹气并持续 6 s,记录并计算第 1 秒用力呼气容积(FEV1)实测值与预测值百分比(FEV1% pred)、FEV1 与用力肺活量比值(FEV1/FVC),检查仪器为德国 Ganshorn Power-Cube-body 肺功能检测仪。各个患者均至少呼气 3 次,取 3 次检测平均值。(4)血清炎症指标检测,两组患者治疗前后均通过北京热景全自动化学发光免疫分析仪 CP-2000 进行白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平检测,采集血清标本,采用化学发光法检测血清 IL-6、TNF- α 水平。

1.4 疗效评估

于治疗 7 d 后进行疗效评估^[10],痊愈:症状消失,听诊无肺啰音,胸片检查病灶消失;显效:症状基本消失,听诊肺啰音明显减弱,胸片趋于正常;有效:症状缓解,听诊肺啰音减弱,胸片检查病灶未完全消退;无效:未达到上述效果。显效率 = (痊愈 + 显效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

使用 SPSS20.0 软件对数据进行处理与分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者治疗显效率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者症状改善时间及住院时间比较

观察组患者各症状改善时间及住院时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血气指标比较

治疗后,两组患者 SaO_2 、 PaO_2 均升高,且观察组

高于对照组 ($P < 0.05$); PaCO_2 均下降,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	痊愈	显效	有效	无效	显效 (%)
观察组 ($n=45$)	17	19	7	2	36(80.00)
对照组 ($n=45$)	12	14	12	7	26(57.78)
χ^2 值					5.184
P 值					0.023

表 3 两组患者症状改善时间及住院时间比较 $(\bar{x} \pm s, d)$

组别	咳嗽消失时间	咳痰消失时间	肺啰音消失时间	呼吸困难改善时间	住院时间
观察组 ($n=45$)	8.16 ± 1.35	7.29 ± 1.18	8.13 ± 1.29	5.74 ± 1.01	8.49 ± 1.46
对照组 ($n=45$)	9.42 ± 1.67	8.48 ± 1.36	9.55 ± 1.44	6.81 ± 1.28	10.64 ± 2.76
t 值	3.936	4.434	4.927	4.402	4.619
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组患者血气指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	SaO_2 (%)		PaO_2 (mmHg)		PaCO_2 (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=45$)	96.08 ± 1.13	98.81 ± 0.55*	49.35 ± 4.62	71.25 ± 4.19*	45.96 ± 4.03	34.36 ± 3.75*
对照组 ($n=45$)	95.81 ± 1.04	98.24 ± 0.72*	48.27 ± 4.83	67.93 ± 5.08*	47.11 ± 4.26	38.27 ± 4.05*
t 值	1.179	4.220	1.084	3.382	1.316	4.752
P 值	0.241	<0.001	0.281	0.001	0.192	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者肺功能指标比较

治疗后,两组患者 FEV1\% pred 、 FEV1/FVC 均升高,且均观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者肺功能指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	$\text{FEV1\% pred}(\%)$		FEV1/FVC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=45$)	40.75 ± 5.03	50.72 ± 5.48*	45.38 ± 4.57	50.33 ± 4.99*
对照组 ($n=45$)	39.29 ± 4.65	46.91 ± 5.12*	44.14 ± 4.93	47.58 ± 5.20*
t 值	1.430	3.408	1.237	2.560
P 值	0.156	0.001	0.219	0.012

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者血清炎症指标比较

治疗后,两组患者血清 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 水平均降低,且观察组均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者血清炎症指标比较 $(\bar{x} \pm s, \text{pg/mL})$

组别	IL-6		$\text{TNF-}\alpha$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=45$)	32.96 ± 11.47	6.77 ± 1.88*	16.37 ± 4.82	5.12 ± 1.60*
对照组 ($n=45$)	34.38 ± 9.65	9.91 ± 2.42*	17.86 ± 5.13	7.54 ± 2.21*
t 值	0.635	6.874	1.420	5.950
P 值	0.527	<0.001	0.159	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨论

支气管扩张会影响患者呼吸功能,而感染是造成支气管扩张发生及进展的重要因素之一,因此对此类患者合理应用抗生素进行抗感染治疗是改善其预后的关键。

以往抗生素治疗肺部感染通常是采用“升阶梯疗法”,但往往效果不佳,需在同类抗生素中反复换药(例如头孢三代循环治疗),而这不利于患者病情控制,容易造成细菌交叉耐药。因此开始通过“降阶梯疗法”来对患者进行治疗,即在感染初期通过广谱抗生素抑制病情发展,以避免病情恶化而导致脏器功能衰竭,在控制患者病情后采集样本进行细菌培养,根据病原菌培养结果和药敏试验选择合适的抗生素进行后续治疗,从广谱抗菌转向窄谱抗菌,对症治疗转向对因治疗,可以控制患者病情发展,减少抗生素耐药情况发生,治疗针对性更强^[11-13]。痰液黏附在呼吸道也是支气管扩张伴感染的重要临床表现,患者痰液粘稠较难咳出,长期黏附于气管上,不仅影响通气,还易导致病原菌繁殖,加重感染^[14-15]。因此祛痰治疗对支气管扩张伴感染患者也有积极作用。盐酸溴己新在临床上主要用于化

痰,其能够抑制气管及支气管腺体分泌黏性成分,减少呼吸道分泌物,降低呼吸道分泌物粘稠度,继而促进痰液稀释;此外,盐酸溴己新还能够促使呼吸道黏膜纤毛蠕动,推动痰液排出^[16-18]。本研究将抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新应用于支气管扩张伴感染患者,结果显示,观察组患者疗效更显著($P < 0.05$),各症状改善时间及住院时间均短于对照组($P < 0.05$),血气分析和肺功能指标改善效果也较对照组明显($P < 0.05$),而在气道炎症方面,观察组患者血清 IL-6、TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.05$),表明抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗可以更好地促进支气管扩张伴感染患者临床症状和体征减弱,改善血气和肺功能,对减轻患者气道炎症具有明显作用。分析其可能原因,抗生素降阶梯疗法可更好地抑制病原菌,减轻气道炎症反应,控制肺部感染发展,改善临床症状和体征。而盐酸溴己新又起到了祛痰作用,有助于痰液排出,改善患者通气功能,调节血气指标。两者联合使用起到了协同效应,有利于临床疗效提升。

综上,对支气管扩张伴感染患者予以抗生素降阶梯疗法联合盐酸溴己新治疗,能够更好地促进患者咳嗽、咳痰等临床症状和肺啰音体征消失,改善血气和肺功能,减轻炎症反应,促进患者恢复健康。

参考文献

- [1] 曾璞,张明强,武华旭,等. 支气管扩张症病原感染特点与精准诊断及抗感染治疗进展[J]. 中国综合临床,2023,39(6):429-435.
- [2] Bedi P, Ziegler K, Whitfield PD, et al. Dysregulation of prostaglandins, leukotrienes and lipoxin A4 in bronchiectasis[J]. Thorax, 2022,77(10):960-967.
- [3] Vidaillac C, Chotirmall SH. Pseudomonas aeruginosa in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies[J]. Expert Review of Respiratory Medicine, 2021,15(5):649-662.
- [4] 任红伟,曹国芸,李梦云,等. 清肺化痰解毒汤联合西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志,2022,30(5):84-88.
- [5] 世界中医药学会联合会呼吸病专业委员会. 支气管扩张症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医杂志,2022,63(22):2196-2200.
- [6] 赵艳,杨妮,刘春峰. 脓毒症抗菌药物降阶梯治疗的应用现状及其对结局的影响[J]. 中华儿科杂志,2022,60(3):203-208.
- [7] 樊新涛,许东风,卢立军,等. 抗菌药物降阶梯治疗对老年COPD合并肺部感染患者气道炎症和肺功能与TLR4及NF- κ B水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2023,9(11):1627-1631.
- [8] 陈耀武,陈一峰,白成剑,等. 动态监测血清降钙素原水平在老年重症肺炎患者抗生素降阶梯治疗中的应用效果[J]. 广西医学,2023,45(3):355-357,361.
- [9] 邢吴敏,陈与知. 二陈汤合三子养亲汤联合盐酸溴己新治疗慢性阻塞性肺疾病疗效及对气道重塑的影响[J]. 安徽医药,2021,25(6):1251-1255.
- [10] 蔡柏嵩,何权瀛,高占成,等. 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.
- [11] 沈亚青,余仙娟,何飞. 支气管镜下肺泡灌洗对支气管扩张并感染者的疗效及对感染指标的影响[J]. 实用医学杂志,2021,37(11):1414-1417.
- [12] 江丹,张志,杨忠林. 痰热清注射液联合抗生素降阶梯治疗耐药菌感染重症肺炎的临床观察[J]. 中国中医急症,2022,31(6):1065-1067.
- [13] 徐佳月,朱晓东. 抗生素降阶梯治疗在临床应用的再探讨[J]. 中国小儿急救医学,2022,29(4):255-259.
- [14] Hull RC, Huang JTJ, Barton AK, et al. Sputum proteomics in non-tuberculous mycobacterial lung disease[J]. Chest,2022,161(5):1180-1191.
- [15] Deretic V, Timmins GS. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology,2019,15(3):213-218.
- [16] Rele RV, Tiwatane PP. A validated non-aqueous potentiometric titration method for quantitative determination of bromhexine hydrochloride from pharmaceutical preparation[J]. Asian Journal of Research in Chemistry,2020,13(4):249.
- [17] Strózik M, Strzebońska M, Skiba K, et al. Development and validation of the analytical methods for determination of bromhexine hydrochloride and related impurities in novel orodispersible tablets[J]. Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research,2022,79(4):455-464.
- [18] 唐云丽,康丽,邹登,等. 雾化吸入布地奈德联合溴己新治疗小儿重症肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(2):160-163.

(收稿日期:2024-03-10

修回日期:2024-05-14)