

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.08.019

甘露醇联合妥布霉素吸入治疗囊性纤维化肺感染及对肺功能的影响

温晋青,徐镜萍

(青海省心脑血管病专科医院呼吸科,西宁 810000)

摘要:目的 观察囊性纤维化(CF)铜绿假单胞菌肺感染患者雾化吸入妥布霉素和甘露醇的有效性和安全性。方法 对照组($n=15$)雾化吸入妥布霉素 150 mg,每天 2 次,观察组($n=21$)在对照组基础上加用甘露醇 200 mg,每天 2 次。28 d 为 1 个疗程,2 个疗程后观察呼吸功能指标肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)、25%肺活量最大呼气量(MEF₂₅)和 50%肺活量位的最大呼气流量(MEF₅₀)的变化,痰液铜绿假单胞菌最低抑菌浓度(MIC)变化。治疗期间观察记录两组不良反应。结果 对照组治疗 2 个疗程后肺功能显著改善,观察组治疗 1 个疗程后肺功能显著改善,治疗后两组托管妥布霉素对铜绿假单胞菌 MIC 累积分布 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均升高,但耐药菌发生率没有显著变化。观察组排痰性咳嗽和呼吸困难发生率均低于对照组。结论 CF 合并 PA 感染,应用妥布霉素联合甘露醇雾化吸入治疗可显著改善呼吸系统症状和肺功能,且耐受性良好。

关键词:囊性纤维化; 妥布霉素; 甘露醇; 肺感染; 铜绿假单胞菌

中图法分类号:R563

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)08-1115-03

Effect of mannitol combined with tobramycin inhalation on pulmonary infection in patients with cystic fibrosis and its effect on pulmonary function

WEN Jinqing, XU Jingping

(Department of Respiration, Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of aerosol inhalation of tobramycin and mannitol in patients with cystic fibrosis(CF) infection with Pseudomonas aeruginosa(PA). **Methods** On the basis of conventional therapy, the control group($n=15$) was inhaled with tobramycin 150 mg twice a day, the observation group was treated with tobramycin 150 mg and mannitol 200 mg, 2 times/d. Respiratory function index vital capacity(FVC), first second forced expiratory volume(FEV₁), maximum expiratory volume(MEF₂₅) and maximum expiratory volume of 50% lung function were measured after two courses of treatment. Changes in flow rate(MEF₅₀) were compared, minimal inhibitory concentration(MIC) of Pseudomonas aeruginosa in sputum were tested before and after treatment. **Results** The lung function was significantly improved in the control group after two courses of treatment, and the lung function was significantly improved after a course of treatment. The MIC distribution of MIC₅₀ and MIC₉₀ were increased in the two groups, but the incidence of drug-resistant bacteria did not change significantly. The incidence of expectoration cough and dyspnea in the observation group were significantly lower than those in the control group. **Conclusion** CF combined with PA infection, the application of tobramycin combined mannitol inhalation therapy can significantly improve respiratory symptoms and lung function, and well tolerated.

Key words: cystic fibrosis; tobramycin; mannitol; pulmonary infection; pseudomonas aeruginosa

囊性纤维化(CF)是一种遗传性外分泌腺疾病,主要影响胃肠道和呼吸系统,呼吸系统主要表现为反复支气管感染和气道阻塞^[1]。CF 患者肺部感染具有感染程度深、病程长、发作反复、预后差、病死率高的特点,是临床治疗的难点。CF 以铜绿假单胞菌感染居多,抗感染和稀释分泌液是治疗 CF 肺感染的常规疗

法,研究采用吸入方式给药可提高局部药物浓度,避免产生耐药性,效果优于口服给药^[2]。甘露醇是有效的呼吸道黏液溶解剂,可增加气道表面湿度,促进气道黏液排除,改善肺功能,与抗菌药物配合可提升抗菌药物敏感性,提升治疗效果。目前国内对此类研究报道较少,本研究采用妥布霉素联合甘露醇吸入治疗

CF 肺感染,对治疗肺感染与改善呼吸功能疗效明显,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月至 2016 年 12 月本院呼吸科收治的 CF 感染患者 42 例,其中临床资料不完整或缺乏确切诊断依据的 6 例不纳入分析,其余 36 例进行回顾分析,年龄 6~48 岁,患者之前均未接受妥布霉素治疗。将接受妥布霉素联合甘露醇雾化吸入治疗的 21 例患者作为观察组,其中男 13 例,女 8 例,平均年龄(24.2±3.7)岁;单纯接受妥布霉素治疗的患者 15 例作为对照组,其中男 9 例,女 6 例,平均年龄(25.1±3.9)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在常规抗感染、平喘祛痰治疗的基础上,对照组给予妥布霉素(江苏鹏鹞药业有限公司)雾化吸入治疗,方法:300 mg 妥布霉素用 10 mL 生理盐水稀释,分每日早晚 2 次雾化吸入;观察组在对照组基础上加用甘露醇(正大天晴药业集团股份有限公司)400 mg/d,分 2 次吸入;两组均以 28 d 为 1 个疗程,共进行 2 个疗程。

1.2.2 检测项目及方法 肺功能检查:采用意大利 COSMED Pony FX 型便携式肺功能仪检测患者肺通气功能。根据文献进行操作,至少测定 2 次,误差不超过 5%,取最佳 1 次记录。检测指标:最大肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)、25%肺活量时的

最大呼气量(MEF₂₅)和 50%肺活量位的最大呼气流量(MEF₅₀),所有肺活量指标均标高为绝对值及其占预计值百分比(pred%)。

采用自然咳痰法收集患者呼吸道痰液,痰标本培养前先行涂片,满视野白细胞数大于 25 个,上皮细胞小于 10 个为合格标本,不合格者再次取样。标本接种血平板,根据菌落形态、革兰染色及氧化镁实验结果,分离出铜绿假单胞菌。对铜绿假单胞菌标本采用琼脂培养基进行培养,后采用肉汤稀释法测妥布霉素对铜绿假单胞菌的最低抑菌浓度(MIC)。对这些菌株的 MIC 值进行累积分布统计,计算各 MIC 值水平下菌株的累积分布率,使累计 50%的菌株受抑的 MIC 值水平表示为 MIC₅₀,累计使 90%的菌株(此例中正好 90 株菌)受抑的 MIC 值水平表示为 MIC₉₀。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验进行比较;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验进行比较;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肺功能参数比较 对照组在第 1 个疗程(28 d)后肺功能指标 FVC、FEV1、MEF₂₅、MEF₅₀ 都无显著改变,第 2 个疗程(58 d)结束后肺功能恢复,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组第 1 个疗程后肺功能出现显著好转($P<0.05$),肺功能恢复优于对照组($P<0.05$);2 个疗程后肺功能指标与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肺功能参数比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	时间	FVC	FEV1	MEF ₂₅	MEF ₅₀
对照组	15	治疗前	79.5±21.8	68.8±26.3	33.9±16.9	43.6±18.0
		治疗 28 d 后	81.4±22.4	70.4±27.2	34.7±16.7	47.5±24.8
		治疗 56 d 后	86.4±23.5*	75.9±25.6*	39.4±15.6*	58.0±22.3*
观察组	21	治疗前	79.9±19.3	69.4±24.2	32.4±16.7	47.4±18.3
		治疗 28 d 后	85.5±32.3*#	75.5±27.0*#	39.2±17.5*#	55.4±21.3*#
		治疗 56 d 后	91.1±22.0*#	81.4±24.4*#	45.6±15.6*#	63.0±21.3*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$,与同期对照组比较,# $P<0.05$

2.2 两组患者痰铜绿假单胞菌药敏性比较 2 个疗程治疗后两组间 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 都高于基线水平,但未影响疗效,细菌耐药率未发生明显变化,对照组与观察组 MIC₅₀、MIC₉₀ 和耐药率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 不良反应 治疗过程中无死亡病例,患者不良反应程度均较轻,经对症处理后均缓解,其中观察组排痰性咳嗽与呼吸困难的发生率显著低于对照组($P<0.05$),其他不良反应发生率两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后药敏性比较

组别	<i>n</i>	时间	分离菌株(<i>n</i>)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/L}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/L}$)	耐药率[n(%)]
基线	36		63	1	8	12(19.05)
对照组	15	治疗 28 d 后	28	2	16	3(10.71)
		治疗 56 d 后	31	4	64	4(12.90)
观察组	21	治疗 28 d 后	39	2	16	4(10.26)
		治疗 56 d 后	42	4	32	4(9.52)

表 3 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	排痰性咳嗽	咽喉炎	发热	头痛	呼吸困难	气喘	胸痛	疲劳	腹痛	咯血
对照组	15	5(33.3)	3(20.0)	2(13.3)	3(20.0)	4(26.7)	2(13.3)	2(13.3)	3(20.0)	2(13.5)	1(6.7)
观察组	21	4(19.0)	4(19.0)	2(9.5)	4(19.0)	3(14.3)	2(9.5)	3(14.3)	4(19.0)	1(4.8)	1(4.8)

3 讨 论

CF 是由囊性纤维化跨膜转到调节蛋白基因 (CFTR) 突变所引起的隐形遗传性疾病, 该病患者肺黏膜下腺功能失调, 外分泌腺分泌的大量黏液无法顺利排出, 结果损伤宿主呼吸道防御功能, 引发支气管反复感染, 持续慢性感染与炎症导致肺功能逐步损伤, 继而引发囊性肺纤维化^[3]。目前 CF 仍无法治愈, CF 肺感染是该病患者发病和死亡的主要原因, 治疗方法主要采用抗菌药物治疗, 同时采用扩张支气管和稀释放分泌液等方法改善症状^[4]。该病在白种人群中常见, 我国 CF 发病率较低, 对该病未引起足够重视, 对 CF 肺感染的治疗方法尚未进行系统性研究。

妥布霉素为氨基糖苷类抗菌药物, 主要通过抑制细菌蛋白质合成达到抗菌目的, 其不良反应较弱, 抗菌谱广, 是治疗呼吸道感染的优选药物。传统的妥布霉素口服给药无法在肺部达到有效的抗菌浓度, 而且 CF 患者由于呼吸道微环境及长期慢性感染影响, 细菌容易产生生物膜, 抵抗药物作用, 使治疗失败^[5]。近年来研究发现, 吸入妥布霉素治疗 CF 肺感染可以使药物不通过气液屏障, 减少了药物的首过效应, 不仅使药物剂量降低, 且提高了药物肺内浓度, 减少了全身不良反应^[6]。KONSTAN 等^[7]对采用妥布霉素干粉吸入治疗的 CF 患者进行了 7 个疗程为期 1 年的治疗观察, 结果未出现耐药情况, 对肺功能的改善及铜绿假单胞菌的抑制作用一直持续到疗程结束。MAZUREK 等^[8]对 300 mg/4 mL 的妥布霉素雾化吸入治疗方案的长期安全性进行了研究, 结果患者在 48 周内最大呼气量得到显著改善, 痰也明显减少, 且无明显不良反应出现, 体现了良好的耐受性。PROESMANS 等^[9]对比了两种治疗 CF 未成年患者铜绿假单胞菌感染的方案, 发现吸入妥布霉素 28 d 的效果与吸入多黏菌素联合口服环丙沙星 3 个月的效果相当。妥布霉素雾化的药效也与雾化时间及呼吸模式相关, VAN VELZEN 等^[10]研究表明深慢的呼吸频率和较短的雾化时间有利于药物在肺中的分布。

甘露醇一方面可湿润呼吸道, 改善肺功能, 另一方面可通过抑制铜绿假单胞菌生成生物膜提高抗菌药物敏感性。本研究中, 观察组患者采用妥布霉素与甘露醇联合的治疗方案, 在第 1 个疗程后便迅速起效, 呼吸功能显著改善, FVC、FEV₁、MEF₂₅、MEF₅₀等肺功能参数优于对照组。对照组 1 个疗程后肺功能指标无显著好转, 到第 2 个疗程肺功能才有所恢复。治疗后两组间铜绿假单胞菌 MIC 值累积分布均值

MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 有所上升, 但两组耐药菌发生率未发生显著变化, 表明妥布霉素对铜绿假单胞菌具有较好杀伤作用, 患者对妥布霉素耐受性良好。治疗期间未发生死亡病例, 观察组排痰性咳嗽与呼吸困难发生率均显著低于对照组, 表明甘露醇具有较好的改善肺炎体征的作用。

综上所述, 妥布霉素联合甘露醇雾化吸入治疗 CF 肺感染安全、有效, 可显著抑制 CF 肺部铜绿假单胞菌感染, 患者呼吸症状得到较快改善, 且不易产生耐药, 值得在临床进行推广。

参考文献

[1] ERNST C W, BASTEN I A, ILSSEN B, et al. Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels[J]. Radiology, 2014, 273 (2): 597-605.

[2] SHTEINBERG M, ELBORN J S. Use of inhaled tobramycin in cystic fibrosis[J]. Adv Ther, 2015, 32(1): 1-9.

[3] 曾晓露, 熊鸿燕, 叶诗洋, 等. 囊性纤维化对呼吸系统影响的队列研究系统评价[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(4): 12-16.

[4] 宋亚亚, 高宝安. 囊性纤维化的治疗新进展[J]. 海南医学, 2015, 26(17): 2572-2575.

[5] ASPEREN PV, 申昆玲, 徐保平. 儿童囊性纤维化的相关问题[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(4): 241-244.

[6] 赵文丽. Orkambi 复方治疗囊性纤维化[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(5): 653-653.

[7] KONSTAN M W, FLUME PA, GALEVA I, et al. One-year safety and efficacy of tobramycin powder for inhalation in patients with cystic fibrosis[J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51(4): 372-378.

[8] MAZUREK H, CHIRON R, KUCEROVA T, et al. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300 mg/4 ml in cystic fibrosis[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49 (11): 1076-1089.

[9] PROESMANS M, VERMEULEN F, BOULANGER L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2013, 12(1): 29-34.

[10] VAN VELZEN A J, UGES J W, LE BRUN P P, et al. The influence of breathing mode on tobramycin serum levels using the I-neb AAD system in adults with cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2015, 14(6): 748-754.