

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research西维来司他钠联合盐酸氨溴索雾化治疗
ARDS 患者的临床研究Clinical trial of sivelestat sodium combined with ambroxol hydrochloride
atomization in the treatment of patients with ARDS潘 赟, 王 鹏, 贺 阳,
刘敏星, 韩良富(苏州大学 附属第一医院 急诊科, 江苏 苏州
215006)PAN Yun, WANG Peng,
HE Yang, LIU Min-xing,
HAN Liang-fu(Department of Emergency, The First
Affiliated Hospital of Soochow University,
Suzhou 215006, Jiangsu Province,
China)作者简介: 潘赟(1987-), 男, 硕士研究生, 主治
医师, 主要从事急诊医学临床方面的
工作通信作者: 韩良富, 副主任医师
MP: 13584859497

E-mail: hangliangfu@suda.edu.cn

摘要:目的 观察注射用西维来司他钠联合盐酸氨溴索注射液雾化治疗急性呼吸窘迫综合征患者的临床疗效及安全性。方法 用区组随机化法, 将急性呼吸窘迫综合征患者均分为试验组和对照组。所有患者均实施经鼻高流量湿化氧疗。对照组在此基础上给予盐酸氨溴索注射液 15 mg。试验组在对照组治疗的基础上, 联合注射用西维来司他钠 $4.80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 治疗。2 组患者均持续治疗 7 d。比较 2 组患者的临床评分、呼吸功能、肺微血管阻力指标和 28 d 病死率, 并评价安全性。结果 试验组入组 47 例, 脱落 1 例, 最终有 46 例纳入统计分析; 对照组入组 48 例, 脱落 2 例, 最终有 46 例纳入统计分析。治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为 89.86% (40 例/46 例) 和 67.39% (31 例/46 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的急性生理学及慢性健康状况评分分别为 (12.38 ± 2.54) 和 (14.16 ± 2.79) 分, Murray 肺损伤评分分别为 (0.93 ± 0.22) 和 (1.06 ± 0.27) 分, 序贯器官衰竭评估评分分别为 (5.43 ± 1.22) 和 (6.14 ± 1.59) 分, 二氧化碳分压分别为 (37.43 ± 3.62) 和 $(39.51 \pm 4.11) \text{ mmHg}$, 呼吸频率分别为 (22.43 ± 2.72) 和 $(23.96 \pm 3.24) \text{ time} \cdot \text{min}^{-1}$, 血管外肺水指数分别为 (8.54 ± 1.62) 和 $(9.37 \pm 1.85) \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 肺毛细血管通透指数分别为 $(2.58 \pm 0.52)\%$ 和 $(2.86 \pm 0.54)\%$, 28 d 病死率分别为 10.87% (5 例/46 例) 和 28.26% (13 例/46 例)。试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的药物不良反应主要有肝功能异常、消化不良和胃部灼热。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为 8.70% (4 例/46 例) 和 10.87% (5 例/46 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 注射用西维来司他钠联合盐酸氨溴索注射液雾化治疗急性呼吸窘迫综合征患者的临床效果良好, 可以显著减轻患者的临床症状, 改善患者的呼吸功能, 降低 28 d 病死率, 且安全性较好。

关键词: 注射用西维来司他钠; 盐酸氨溴索注射液; 急性呼吸窘迫综合征; 高流量湿化氧疗; 呼吸功能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.001

中图分类号: R974 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1201-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of sivelestat sodium for injection combined with atomized ambroxol hydrochloride injection in the treatment of acute respiratory distress syndrome patients. **Methods** The patients with acute respiratory distress syndrome were divided into treatment group and control group by block randomization method. All patients received high-flow nasal cannula oxygen therapy. The control group was given ambroxol hydrochloride injection 15 mg on this basis. The treatment group was treated with

sivelestat sodium for injection $4.80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ on the basis of control group. Both groups were treated for 7 days. Clinical score, respiratory function, pulmonary microvascular resistance index and 28-day mortality were compared between the two groups, and the safety was evaluated. **Results** Treatment group was enrolled 47 cases, 1 case dropped out, and 46 cases were finally included in the analysis; control group was enrolled 48 cases, 2 cases dropped out, and 46 cases were finally included in the analysis. After treatment, the total effective rate of the treatment group and the control group was 89.86% (40 cases / 46 cases) and 67.39% (31 cases / 46 cases), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of acute physiology and chronic health evaluation II in the treatment group and control group were (12.38 ± 2.54) and (14.16 ± 2.79) points, respectively; the Murray lung injury scores were (0.93 ± 0.22) and (1.06 ± 0.27) points, respectively; the scores of sequential organ failure assessment were 5.43 ± 1.22 and 6.14 ± 1.59 , respectively; partial pressure of carbon dioxide values were (37.43 ± 3.62) and (39.51 ± 4.11) mmHg, respectively; respiratory rates were (22.43 ± 2.72) and (23.96 ± 3.24) $\text{time} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively; extra vascular lung water indexes were (8.54 ± 1.62) and (9.37 ± 1.85) $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively; pulmonary vascular permeability indexes were $(2.58 \pm 0.52)\%$ and $(2.86 \pm 0.54)\%$, respectively; the fatality rates at 28 days were 10.87% (5 cases/46 cases) and 28.26% (13 cases / 46 cases), respectively. In comparison to the control group, the aforementioned indicators in the treatment group demonstrated notable statistical differences (all $P < 0.05$). Abnormal liver function, indigestion and stomach burn were the main adverse reactions in treatment group and control group. The total incidence of adverse drug reactions in treatment group and control group were 8.70% (4 cases/46 cases) and 10.87% (5 cases/46 cases), respectively, with no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The use of sivelestat sodium for injection combined with atomized ambroxol hydrochloride injection in treating acute respiratory distress syndrome patients yields favorable clinical outcomes, alleviates patient symptoms, enhances respiratory function, lowers 28-day mortality rates, and is considered safe.

Key words: sivelestat sodium for injection; ambroxol hydrochloride injection; acute respiratory distress syndrome; high-flow nasal cannula oxygen therapy; respiratory function

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种急性、弥漫性肺损伤, 伴随炎症, 其起因多样, 包括肺炎、误吸、溺水等肺部因素, 以及脓毒症、急性重症胰腺炎、创伤等非肺部因素^[1]。该病的主要特征是患者持续出现低氧血症。经鼻高流量湿化氧疗作为一种新型无创呼吸支持手段, 通过非密封鼻导管为患者提供稳定温湿度的高流量空气混合气体, 能够迅速改善氧合, 降低二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2), 提高患者通气舒适度, 但治疗 ARDS 效果有限^[2]。研究发现, 西维来司他钠能够改善 ARDS 患者的肺功能, 减轻肺泡和血管内皮损伤^[3]。盐酸氨溴索能够显著降低痰液的黏稠程度, 缩短痰液滞留时间, 是常用的祛痰药物, 对肺部疾病有良好的临床疗效^[4]。本研究旨在观察西维来司他钠联合盐酸氨溴索雾化治疗对 ARDS 患者经鼻高流量湿化氧疗中的临床疗效和安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、单盲、随机、对照、单中心临床

试验研究方法设计。

2 病例选择

2021年2月至2024年2月以本院就诊的 ARDS 患者入选为研究对象。本研究经苏州大学附属第一医院伦理委员会批准 [伦理批号: (2020) 伦研批第 079 号]。所有患者及其家属均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《急性呼吸窘迫综合征: 柏林定义》^[5] 中关于 ARDS 的诊断标准。①年龄 ≥ 18 岁; ②氧合指数 $< 300 \text{ mmHg}$; ③入组前 3 个月内未接受过其他临床试验; ④依从性良好。

排除标准 ①急性心肌梗死、心力衰竭、心源性肺水肿者; ②伴有其他重大基础疾病或并发症者; ③重度肝功能或肾功能不全者; ④存在免疫缺陷或正在使用免疫抑制药者; ⑤有出血倾向或在近 1 个月内使用过抗凝药物者; ⑥妊娠或哺乳期妇女者; ⑦对本研究药物过敏者; ⑧预计生存时间 $\leq 12 \text{ h}$ 者。

3 药品、试剂与仪器

盐酸氨溴索注射液, 规格: 每支 $2 \text{ mL}/15 \text{ mg}$, 批号: C09694、C84211、E55833, 注册证号: 国药准字 HJ20150468, 西班牙 Boehringer Ingelheim Espana,

S. A. 生产;注射用西维来司他钠,规格:每瓶 0.1 g,批号:N82307102,批准文号:国药准字 H20203093,苏州二叶制药有限公司生产。内皮细胞特异性分子(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)试剂盒,均为上海雅吉生物科技有限公司生产;肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)抗体,英国 Abcam 公司生产。

300-G 床边血气分析仪,美国雅培公司产品;Multiskan FC 酶标仪,美国 ThermoFisher 公司产品;CytoFLEX 流式细胞仪,江苏捷诺生物科技有限公司产品。

4 分组与治疗方法

受试者入院后给予限制性液体管理、营养支持、抗感染、纠正水电解质紊乱等对症治疗,并实施经鼻高流量湿化氧疗[高流量湿化氧疗仪,加温湿化吸入 37℃,吸入氧浓度为 40%,流量为 50 L·min⁻¹,根据患者血氧饱和度(peripheral capillary oxygen saturation, SpO₂)适当调整吸氧浓度]。用区组随机化法将患者分为试验组和对照组。对照组在此基础上给予盐酸氨溴索雾化吸入,用 0.9% NaCl 4 mL 稀释盐酸氨溴索 15 mg。试验组在对照组治疗的基础上,联合西维来司他钠治疗,4.80 mg·kg⁻¹西维来司他钠用 0.9% NaCl 250 mL 稀释,24 h 持续静脉给药静脉泵入(0.20 mg·kg⁻¹·h⁻¹)。2 组患者均持续治疗 7 d。

5 观察指标与疗效判定

临床评分 于治疗前和治疗后,用急性生理学及慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)对 2 组患者进行评估:包括 3 部分,分别是急性生理、年龄及慢性健康,APACHE II 评分的分值大小反映病情严重程度。于治疗前和治疗后,用 Murray 肺损伤评分(Murray lung injury score, MLIS)对 2 组患者进行评估,包括胸部 X 线片、低氧血症评分、呼气末正压与静态顺应性 4 个项目,评分越高表示肺损伤越重。于治疗前和治疗后,用序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)^[6]对 2 组患者进行评估,包括凝血、神经、循环、呼吸、肝、肾 6 个方面,评分越高表示病情越严重。

呼吸功能 于治疗前和治疗后,抽取 2 组患者动脉血 1~2 mL,用床边血气分析仪检测 PaCO₂、氧合指数(partial pressure of oxygen/fraction of inspiration oxygen, P/F)和呼吸频率(respiratory rate, RR)。

肺微血管阻力指标 于治疗前和治疗后,用热稀释法测定 2 组患者的肺微血管阻力指标,包括血管外肺水指数(extra vascular lung water index, EVLWI)和肺毛细血管通透指数(pulmonary vascular permeability index, PVPI)。

炎症指标 于治疗前和治疗后,抽取 2 组患者空腹静脉血各 5 mL,以 4 000 r·min⁻¹离心 10 min。离心后取血清,用酶联免疫吸附试验法测定血清 ESM-1、suPAR 和 PCT 水平,用荧光免疫法检测 HBP 水平。

免疫指标 于治疗前和治疗后,用流式细胞术检测 2 组患者的 T 淋巴细胞亚群细胞毒性 T 淋巴细胞 3(cluster of differentiation 3, CD3⁺)、细胞毒性 T 淋巴细胞 4(cluster of differentiation 4, CD4⁺)、细胞毒性 T 淋巴细胞 8(cluster of differentiation 8, CD8⁺)水平。

临床疗效评价 按参考文献[7]的方法进行评价,分为显效、有效和无效。显效:患者经胸部 X 线片检查提示肺纹理清晰,动脉血气指标恢复正常,临床症状消失;有效:治疗后患者经胸部 X 线片检查提示肺异常阴影明显改善,动脉血气指标明显好转,呼吸急促、呻吟等临床症状消失;无效:不满足显效或有效标准或病情加重。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

安全性评价与 28 d 病死率 记录 2 组患者治疗期间药物不良反应发生情况(肝功能异常、消化不良、鼻衄、胃部灼热)及 28 d 病死例数。

6 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料用率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 124 例,入组 95 例,其中,试验组 47 例、对照组 48 例。试验组因中途退出脱落 1 例,最终有 46 例纳入统计分析;对照组因自行停药脱落 1 例、转院脱落 1 例,最终有 46 例纳入统计分析。2 组患者的性别、年龄、体质量指数、ARDS 分级以及诱因方面的比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间有可比性,见表 1。

2 2 组患者临床评分的比较

治疗后,2 组患者的 APACHE II、MLIS 和 SOFA 评分均显著低于同组治疗前(均 $P < 0.001$);试验组

表1 2组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of general data between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=46$)	Treatment($n=46$)
Gender(male/female)	28/18	30/16
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	57.31 $\pm$ 10.62	56.19 $\pm$ 9.84
Body mass index($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	23.58 $\pm$ 3.46	23.72 $\pm$ 3.25
ARDS classification($n, \%$)		
Mild	19(41.30)	15(32.61)
Moderate	27(58.70)	31(67.39)
Inducement($n, \%$)		
Severe pneumonia	25(54.35)	23(50.00)
Severe pancreatitis	5(10.87)	4(8.70)
Others	16(34.78)	19(41.30)

Control group: Ambroxol hydrochloride injection 15 mg was administered on the basis of high-flow nasal cannula oxygen therapy; Treatment group: On the basis of the control group, 4.80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ sivelestat sodium for injection was given.

治疗后的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。结果见表2。

3 2组患者呼吸功能的比较

治疗前,2组患者的 PaCO_2 、P/F 和 RR 比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,2组患者的 P/F 值较治疗前均显著升高, PaCO_2 和 RR 值均较治疗前均显著降低(均 $P < 0.001$)。试验组治疗后的 PaCO_2 、RR 值均较对照组显著降低,而 P/F 值较对照组显著升高($P < 0.05, P < 0.01$),见表3。

表2 2组患者临床评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)Table 2 Comparison of clinical scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

Item	Control($n=46$)		Treatment($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
APACHE II	20.21 $\pm$ 3.84	14.16 $\pm$ 2.79 ***	19.96 $\pm$ 3.75	12.38 $\pm$ 2.54 ***##
MLIS	2.49 $\pm$ 0.36	1.06 $\pm$ 0.27 ***	2.58 $\pm$ 0.41	0.93 $\pm$ 0.22 ***##
SOFA	9.38 $\pm$ 1.87	6.14 $\pm$ 1.59 ***	9.51 $\pm$ 1.92	5.43 $\pm$ 1.22 ***##

APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II; MLIS: Murray lung injury score; SOFA: Sequential organ failure assessment; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

表3 2组患者呼吸功能和肺微血管阻力指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of respiratory function and pulmonary microvascular resistance indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=46$)		Treatment($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
PaCO_2 (mmHg)	45.69 $\pm$ 5.73	39.51 $\pm$ 4.11 ***	45.12 $\pm$ 5.58	37.43 $\pm$ 3.62 ***##
P/F(mmHg)	183.47 $\pm$ 28.65	274.53 $\pm$ 34.39 ***	179.83 $\pm$ 26.32	295.78 $\pm$ 37.24 ***##
RR(times $\cdot \text{min}^{-1}$)	31.84 $\pm$ 3.19	23.96 $\pm$ 3.24 ***	31.37 $\pm$ 3.08	22.43 $\pm$ 2.72 ***##
EVLWI($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)	17.84 $\pm$ 2.59	9.37 $\pm$ 1.85 ***	17.65 $\pm$ 2.13	8.54 $\pm$ 1.62 ***##
PVPI($\%$)	4.97 $\pm$ 0.86	2.86 $\pm$ 0.54 ***	4.83 $\pm$ 0.81	2.58 $\pm$ 0.52 ***##

PaCO_2 : Partial pressure of carbon dioxide; P/F: Partial pressure of oxygen/fraction of inspiration oxygen; RR: Respiratory rate; EVLWI: Extra vascular lung water index; PVPI: Pulmonary vascular permeability index; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

4 2组患者肺微血管阻力指标的比较

治疗后,2组患者的 EVLWI 和 PVPI 值均较治疗前显著下降(均 $P < 0.001$)。试验组治疗后的 EVLWI、PVPI 值与对照组比较,均显著降低(均 $P < 0.05$),见表3。

5 2组患者炎症指标的比较

治疗后,2组患者的 ESM-1、suPAR、PCT 和 HBP 水平较治疗前均显著下降(均 $P < 0.001$)。试验组治疗后的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),见表4。

6 2组患者免疫指标的比较

治疗后,2组患者的 CD3^+ 和 CD4^+ 细胞水平均较治疗前显著上升, CD8^+ 细胞水平均较治疗前显著下降(均 $P < 0.001$)。试验组治疗后的 CD3^+ 和 CD4^+ 细胞水平与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2组患者治疗后的 CD8^+ 细胞水平比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

7 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率(89.86%)显著高于对照组(67.39%),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

8 安全性评价与28 d病死率

对照组发生消化不良3例、胃部灼热2例,总药物不良反应发生率为10.87%(5例/46例);试验组发

表 4 2 组患者炎症指标的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)Table 4 Comparison of inflammation indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)

Item	Control($n=46$)		Treatment($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
ESM-1	3.48 ± 0.52	$2.06 \pm 0.38^{***}$	3.43 ± 0.49	$1.85 \pm 0.31^{***\#}$
suPAR	17.96 ± 3.14	$13.07 \pm 2.63^{***}$	17.65 ± 2.98	$11.72 \pm 2.41^{***\#}$
PCT	4.36 ± 0.82	$1.21 \pm 0.28^{***}$	4.11 ± 0.79	$1.07 \pm 0.22^{***\#}$
HBP	94.36 ± 17.24	$18.02 \pm 3.75^{***}$	91.73 ± 15.89	$15.84 \pm 3.17^{***\#}$

ESM-1: Endothelial cell specific molecule-1; suPAR: Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; PCT: Procalcitonin; HBP: Heparin-binding protein; Compared with before treatment in the same group, $^{***}P < 0.001$; Compared with control group at the same time, $^{\#}P < 0.05$, $^{##}P < 0.01$.

表 5 2 组患者免疫指标的比较($\bar{x} \pm s, \%$)Table 5 Comparison of immune indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s, \%$)

Item	Control($n=46$)		Treatment($n=46$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD3 ⁺	52.84 ± 7.63	$61.27 \pm 6.95^{***}$	53.59 ± 8.27	$64.23 \pm 6.18^{***\#}$
CD4 ⁺	25.14 ± 4.72	$33.85 \pm 3.61^{***}$	24.78 ± 4.43	$35.67 \pm 3.83^{***\#}$
CD8 ⁺	23.16 ± 3.11	$19.32 \pm 2.96^{***}$	23.47 ± 3.52	$18.41 \pm 2.59^{***}$

CD3⁺: Cluster of differentiation 3; CD4⁺: Cluster of differentiation 4; CD8⁺: Cluster of differentiation 8; Compared with before treatment in the same group, $^{***}P < 0.001$; Compared with control group at same time, $^{\#}P < 0.05$.

表 6 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)Table 6 Comparison of clinical efficacy between the two groups ($n, \%$)

Item	Control($n=46$)	Treatment($n=46$)
Excellent	13(28.26)	16(34.78)
Effective	18(39.13)	24(52.17)
Invalid	15(32.61)	6(13.04)
Total effective rate	31(67.39)	40(89.86) [#]

Compared with the control group, $^{\#}P < 0.05$.

生消化不良 2 例、肝功能异常 1 例、胃部灼热 1 例,总药物不良反应发生率为 8.70% (4 例/46 例),2 组患者的总药物不良反应发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组的 28 d 病死率为 28.26% (13 例/46 例),试验组为 10.87% (5 例/46 例),试验组的 28 d 病死率显著低于对照组($P < 0.05$)。

讨 论

ARDS 是临床常见的急危重症,具有起病急、进展快、预后差等特点,以顽固性的低氧血症为典型临床表现。据统计,我国 ARDS 的发病率达到 8.1%,而在中重度 ARDS 患者中,重症监护病房(intensive care unit, ICU)内的病死率为 32.7%,住院期间的病死率则高达 60.0%^[8]。目前,ARDS 的治疗仍以呼吸支

持、体外生命支持、药物治疗等为主,积极探寻有效治疗方法并最终改善患者预后是临床研究的方向及目标。盐酸氨溴索是一种支气管舒张药,可以通过扩张支气管平滑肌来减轻呼吸困难症状,同时促进痰液及呼吸道黏稠分泌物的排出,从而改善患者呼吸功能,但改善效果相对有限。陈蓓蓓等^[8]研究发现,奥曲肽联合盐酸氨溴索可以显著减轻老年 ARDS 患者的病情,进而改善患者的心脏功能和肺功能。西维来司他钠可以通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性,减少炎症细胞的浸润和激活,是治疗 ARDS 的有效药物。有研究发现,西维来司他钠治疗化学性肺炎致 ARDS 患者的临床疗效良好,且安全性较高^[9]。本研究中,试验组治疗后的总有效率显著高于对照组,而 ARDS 患者病情严重程度和预后情况 APACHE II、MLIS、SOFA 评分均显著低于对照组,提示联合用药可以有效缓解患者症状、减轻肺损伤,具有一定的临床应用价值。此外,有研究认为,与有创正压通气相比,无创呼吸支持手段能够显著降低 ARDS 患者的医院死亡率和缩短住院时间,在 ARDS 的通气策略中,经鼻高流量湿化氧疗适用于轻度 ARDS 患者,亦可用于 ARDS 早期拔管后的序贯治疗。另一项研究显示,应用西维来司他钠不仅可以降低肾病综合征出血患儿体内的炎症因子水平,还可以明显缩短呼吸机辅助通气及连续肾替代时间。本研究发现,相较于用经鼻高流量湿化氧疗与盐酸氨溴索雾化治疗,联合西维

来司他钠能够降低 ARDS 患者的 28 d 病死率,且不会增加药物不良反应发生率,提示联合用药的安全性良好。

肺泡萎陷导致平静呼气末肺内残存的气体体积减小是 ARDS 患者的基本呼吸力学改变,肺泡萎陷进而导致低氧血症的发生。钱露露等^[10]研究发现,体外膜肺氧合治疗能够提高 ARDS 患者的氧分压、血氧饱和度,降低 PaCO₂,进而改善患者血气指标。胡军军等^[11]研究发现,苯磺顺阿曲库铵辅助俯卧位机械通气可以提高中重度 ARDS 患者的氧分压和 P/F。王知兵等^[12]研究发现,加味宣白承气汤辅助治疗重症创伤呼吸机可以提高患者的 P/F 值,延长患者 28 天无机械通气时间。周峰等^[13]研究发现,脓毒症致 ARDS 患者血清 EVLWI 升高,且其水平与病情程度加重、预后不良相关。本研究中,试验组治疗后的 P/F 值显著高于对照组,PaCO₂、RR、EVLWI 和 PVPI 值均显著低于对照组,提示西维来司他钠联合盐酸氨溴索雾化治疗能够清除 CO₂,改善 ARDS 患者的通气和氧合状态,进而改善患者的呼吸功能和肺微血管阻力,起到一定的肺保护作用。

当 ARDS 发生、病情进展时,患者机体促炎系统和抗炎系统失衡状态加剧,大量中性粒细胞在肺内活化。与此同时,ARDS 患者免疫功能降低,共同导致炎症反应的进一步加重,由此形成恶性循环,最终造成患者病情加重,甚至死亡。ESM-1 是一种由内皮细胞产生的可溶性蛋白多糖,当内皮细胞经历活化状态、炎症反应或功能出现障碍时,会导致 ESM-1 的大量释放。suPAR 水平与脓毒症患者病情严重程度、并发 ARDS 有关^[14]。PCT 可以反映患者的内皮功能及感染程度,HRP 对中性粒细胞、T 淋巴细胞和单核细胞均具有较强的趋化活性,可以增加血管通透性,参与 ARDS 重要病理过程的发生发展,急性呼吸道感染、肺炎等患者 PCT、HBP 水平升高,与炎症损伤的加重正相关^[15]。病毒感染及炎症反应可导致机体产生应激保护,促进免疫细胞生长、增殖,激活免疫应答,清除致病性微生物,T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)均为临床常见细胞免疫相关因子。本研究中,试验组治疗后的 ESM-1、suPAR、PCT 和 HBP 水平均显著低于对照组,CD3⁺和 CD4⁺细胞水平均显著高于对照组,说明西维来司他钠联合盐酸氨溴索雾化治疗能够减轻患者炎症反应,调节免疫功能。

本研究提示:注射用西维来司他钠联合盐酸氨溴索注射液雾化治疗 ARDS 患者的临床效果良好,可减

轻患者临床症状,改善患者呼吸功能,降低 28 d 病死率且安全性良好。

参考文献:

- [1] 孙丽娜,白红艳,牛宗格,等. 基于 SH 构建及评价预测 ARDS 住院死亡率的在线临床风险模型[J]. 山东大学学报(医学版),2024,62(7):10—20.
- [2] 叶巧灵,吴金香,范春霞,等. 经鼻高流量湿化氧疗联合俯卧位通气在急性呼吸窘迫综合征患者改善通气中的应用效果[J]. 中国防痨杂志,2024,46(S1):141—143.
- [3] 杨波,金肇权. 西维来司他钠联合乌司他丁治疗脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. 实用医学杂志,2024,40(5):621—626.
- [4] 赵海霞,张葵,王立娟,等. 硫酸特布他林联合盐酸氨溴索对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效观察[J]. 药物评价研究,2024,47(5):1086—1092.
- [5] THE ARDS DEFINITION TASK FORCE. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526—2533.
- [6] 赖芳,曾瑞峰,任阳,等. 急性呼吸窘迫综合征高危患者中医辨证要素与预后的相关性研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2020,22(7):2436—2446.
- [7] 张荣媛,王旭,李守军,等. 肺表面活性物质治疗低龄危重先天性心脏病患儿术后急性呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(6):421—424.
- [8] 陈蓓蓓,丁玉洁,谢琴,等. 奥曲肽联合盐酸氨溴索治疗老年 ARDS 的临床疗效及对 T 淋巴细胞功能和细胞因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(2):298—301.
- [9] 静亮,彭希,祝伟. 西维来司他钠治疗硝酸和氢氟酸吸入致急性呼吸窘迫综合征 1 例并文献复习[J]. 华中科技大学学报(医学版),2022,51(4):553—555.
- [10] 钱露露,乔力,曹洋洋,等. 体外膜肺氧合治疗重症急性呼吸窘迫综合征疗效及对患者预后的影响[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(2):248—251.
- [11] 胡军军,黄建东,卢周晓,等. 苯磺顺阿曲库铵辅助中重度 ARDS 患者俯卧位机械通气的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(6):792—796.
- [12] 王知兵,于克静,刘倩倩,等. 加味宣白承气汤辅助治疗重症创伤呼吸机相关性肺炎痰热壅肺证患者 30 例临床观察[J]. 中医杂志,2023,64(3):269—274.
- [13] 周峰,尹其翔,魏法星,等. 血清水道蛋白 1 水平联合血管外肺水指数对脓毒症致急性呼吸窘迫综合征的价值[J]. 实用医学杂志,2024,40(17):2483—2488.
- [14] 闫晓笑,刘楨干,李燕,等. 血清 MIF、MCP-1、suPAR 水平与脓毒症严重程度及合并 ARDS 风险的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2024,23(5):469—473.
- [15] 张春玲,杨远见,刘畅,等. 血清降钙素原、肝素结合蛋白、白细胞介素-6 联合序贯器官衰竭评分对重症肺炎患者预后评估的意义[J]. 实用医学杂志,2022,38(2):168—172.

(收稿日期 2024-12-10)