

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.03.010

大剂量氨溴索对多发性骨髓瘤患者肺脏的保护作用

辛春雷¹ 陈桂林² 张 红³ 李光耀⁴

(¹ 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011; ² 嘉祥县人民医院, 山东 嘉祥 272400;

³ 泰山医学院附属医院, 山东 泰安 271000; ⁴ 聊城市人民医院, 山东 聊城 252000)

摘 要 **目的** 探讨大剂量氨溴索对多发性骨髓瘤患者化疗中的肺脏保护作用。**方法** 随机将明确诊断为多发性骨髓瘤的病例 40 例分为治疗组和对照组各 20 例, 两组均予以 MPT(马法兰 泼尼松 沙利度胺)化疗方案治疗, 治疗组于化疗同步予大剂量氨溴索静脉滴注 7d, 观察所有人选病例临床肺部感染症状、IL-6、TNF、IL-1、PCT 等指标改善情况。**结果** 两组治疗后实验室指标均明显改善, 而治疗组肺部感染率, 实验室指标改善等方面均明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 大剂量氨溴索静滴对化疗的多发性骨髓瘤患者具有明显的肺保护作用。

关键词 氨溴索; 多发性骨髓瘤; 肺脏保护

中图分类号: R557.4 **文献标识码**: B **文章编号**: 1000-9760(2012)06-193-03

氨溴索(ambroxol)为临床常用粘液溶解剂, 最早用于治疗新生儿呼吸窘迫综合征并取得良好的疗效^[1]。实验证实应用大剂量氨溴索对肺损伤具有较好临床疗效, 其独特的肺保护作用备受关注。我们应用大剂量氨溴索静脉输注对多发性骨髓瘤常规化疗的病人进行干预, 通过检测患者肺部感染的情况、血清 IL-6、TNF、IL-1、PCT 等指标的改变, 观察氨溴索对多发性骨髓瘤患者肺脏的保护作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

将我院 2010—2011 年收治的住院患者 40 例, 男 22 例, 女 18 例, 年龄(59 ± 15.4)岁, 随机分为两组, 两组患者在年龄、性别、病程、肺部均无急性感染症状, 具有可比性, 其中 5 例患者有 COPD 病史, 6 例有吸烟史, 2 例有冠心病史。

1.2 研究方法

两组患者均按常规给予马法兰: $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$, 口服, $1 \sim 7\text{d}$; 泼尼松: $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$, 口服, $1 \sim 7\text{d}$; 沙利度胺: $100\text{mg}/\text{d}$, 口服, $1 \sim 28\text{d}$ 等基础治疗。氨溴索组: 患者在上述化疗治疗的基础上同步予盐酸氨溴索(ambroxol, 勃林格殷格翰公司) 150mg 加生理盐水 100ml 静脉输注, 3 次/d, 持续用药 7d。对照组: 常规给予 MPT 化疗方案基础治疗。在试验期前检查 IL-6、TNF、IL-1、PCT 等指标, 化疗结束再次检查以上指标。

1.3 观察指标

观察用药后肺部感染率的发生、患者血清 IL-6、TNF、IL-1、PCT 等变化。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 14.0 统计软件进行统计分析。

2 结果

两组患者治疗前后 IL-6、TNF、IL-1、PCT 变化, 见表 1、2、3、4。

表 1 两组患者治疗前后 IL-6 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 IL-6 浓度(pg/ml)		t	P
		治疗前	治疗后		
氨溴索组	20	238.5 ± 49.2	56.4 ± 14.8	30.923	< 0.01
对照组	20	232.4 ± 48.5	67.2 ± 15.6	25.295	< 0.01
t		1.565	3.705		
P		> 0.05	< 0.05		

表 2 两组患者治疗前后 TNF 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 TNF 浓度(ng/ml)		t	P
		治疗前	治疗后		
氨溴索组	20	1.7 ± 0.51	0.65 ± 0.24	16.035	< 0.01
对照组	20	1.8 ± 0.54	0.84 ± 0.28	12.627	< 0.01
t		0.251	4.329		
P		> 0.05	< 0.01		

表 3 两组患者治疗前后 IL-1 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 IL-1 浓度(ng/ml)		t	P
		治疗前	治疗后		
氨溴索组	20	0.68 ± 0.093	0.46 ± 0.08	13.453	< 0.01
对照组	20	0.71 ± 0.097	0.57 ± 0.09	8.627	< 0.01
t		1.809	7.076		
P		> 0.05	< 0.01		

表4 两组患者治疗前后 PCT 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 PCT 浓度 ($\mu\text{g/l}$)		t	P
		治疗前	治疗后		
氨溴索组	20	0.78 $\pm$ 0.093	0.56 $\pm$ 0.07	10.193	<0.01
对照组	20	0.71 $\pm$ 0.097	3.84 $\pm$ 0.15	126.373	<0.01
t		0.903	144.219		
P		>0.05	<0.01		

3 讨论

盐酸氨溴索是一种新的黏痰溶解药,对肺组织有较高的特异性,广泛用于呼吸疾病的治疗和预防。近年来的研究进一步拓展了氨溴索的临床治疗新领域,除祛痰外,还具有多种生物效应:能清除自由基和游离铁螯合,明显提高全血 SOD,明显降低血浆 LPO 的水平,同时也减少中性粒细胞和巨噬细胞氧化物的释放,使细胞膜和细胞器膜的损伤减轻,对于肺脂质具有很好的保护作用;氨溴索抑制白细胞和肺泡巨噬细胞释放组胺、白三烯等炎症因子的释放。减轻过度炎症反应所引起的肺破坏作用,但上述的作用机制仅在大剂量使用时才显现,并且存在剂量依赖性^[2];增加抗菌药物的疗效,明显提高抗菌药物在痰液中的浓度^[3],且抗菌药物作用持续时间长,充分发挥抗生素效力,缩短了抗生素治疗时间,减少了抗生素附加损害耐药的发生,有利于炎症尽早吸收,缩短病程,改善预后。

多发性骨髓瘤(MM)是一种比较常见的浆细胞恶性增殖的肿瘤性疾病,多发于中老年人,患者易出现反复感染。在骨髓瘤患者中 IL-6 水平显著高于正常,有实验证明 IL-6 可促进 BCL-XL 表达,抑制瘤细胞凋亡。多发性骨髓瘤患者中的溶骨性病变是 MM 的重要特征之一,目前认为溶骨性病变是由瘤细胞分泌一些因子如 IL-1、TNF 以及破骨细胞激活因子(OAF)激活破骨细胞所致^[4]。有研究显示氨溴索可以抑制单核细胞合成和释放 TNF 及 IL-1,同时它还能够以剂量依赖方式抑制支气管肺泡灌洗细胞释放 IL-6、TNF^[5]。

在氨溴索组化疗前后测定 TNF、IL-6 等水平,化疗后水平明显下降,经统计学处理显示有统计学意义,因此氨溴索应用于多发性骨髓瘤患者,配合化疗,可协同化疗降低血中 IL-1、TNF、IL-6、PCT 等水平,可加速瘤细胞凋亡,间接抑制破骨细胞活性,减轻了溶骨性病变。因溶骨性病变出现的疼痛症状可以缓解,胸痛减轻可使患者易于咳出痰液,坠积性肺炎发生减低。同时也能减少应用皮质激素所致的感染机率。对照组化疗前后检测 TNF、

IL-6、IL-1、PCT 等水平,显示同样有统计学意义。但氨溴索组同对照组化疗后 TNF、IL-6、IL-1 等水平比较,氨溴索组降低明显,有统计学意义。不可否认两组中 TNF、IL-6、IL-1 等水平的降低是由化疗药物对骨髓瘤细胞的直接细胞毒性引起细胞凋亡,瘤细胞数量减少,从而上述细胞因子分泌减少。氨溴索虽然对骨髓瘤细胞没有细胞毒性,但氨溴索可以抑制单核细胞合成和释放 IL-1、IL-6 及 TNF,但不是直接抑制瘤细胞合成和释放上述因子,细胞因子的降低对间接加速瘤细胞凋亡,抑制破骨细胞活性是有积极作用的。由于多发性骨髓瘤好发于中老年,许多患者合并有多种心肺方面的疾患,COPD 是最为常见的一种类型,再加上某些患者有长期吸烟史,患者在接受化疗过程中较年轻患者更容易出现各种并发症,化疗相关死亡率比较高。有研究证实氨溴索对 COPD 患者的气道纤毛有修复和保护作用^[3]。盐酸氨溴索对于肺脂质具有很好的保护作用^[2]。在我们的实验组中患者 PCT 水平低,波动小,临床上无一例出现肺部感染事件。而对照组有 2 例患者出现发热,PCT 水平明显升高,有统计学意义,临床肺部感染症状明显,肺部 CT 支持肺部感染。氨溴索对各种原因所致肺损伤有保护作用,能改善结构性肺损伤和降低肺湿重的发生,如肺癌放疗引起的放射性肺炎、肺纤维等^[6]。大剂量氨溴索有助于控制胸腹部恶性肿瘤术后肺炎,改善肺功能,缩短临床治疗时间,减少治疗费用^[7]。在 MPT 方案中使用长期美法仑可能诱发肺纤维化,而氨溴索对预防和治理肺纤维化有肯定作用。这与使用本保护剂的思路不谋而合,有珠联璧合之妙。同样氨溴索抑制单核细胞合成和释放 IL-1、IL-6 及 TNF,清除氧自由基及保护纤毛等的综合效应,不仅可加速瘤细胞的凋亡,在一定程度上氨溴索和细胞毒性药物有并驾齐驱之功;同时氨溴索保护了肺功能,患者可以耐受大剂量化疗,提高了生活质量,减少了住院时间,降低了医疗费用。实验证明大剂量氨溴索配合化疗静脉输注安全可靠,几乎无副作用,患者耐受性好。从病人的病情、经济负担、药源供应、医疗条件等多方面的因素,都有趋利避害的异曲同工之妙。临床病例中有 2 例冠心病患者,新近报告提示 IL-6、高血压和 CRP 水平等是炎症前的一个心血管疾病的危险因素。IL-6 水平的降低使该病人发生心血管疾病的危险度减低,可以取得双赢互利的效果。

(下转第 197 页)

道 EV71 阳性率为 61.76%, CA16 阳性率为 11.76% 基本相符。我院手足口病患者 EV 单阳性的占 11.51%, 说明还有相当一部分其它肠道病毒引起的感染。3 项全阴的占 14.81%, 首先排除假阴性, 然后考虑非肠道病毒感染。没有发现 EV71 和 CA16 合并感染的患者。

手足口病的发病有明显的季节性^[9], 表 2 说明济宁市手足口病的发病季节高峰是 4~8 月份。3 到 7 月份及全年相比 EV71 阳性率增加, 有明显的差异, 说明以 EV71 感染者为主, 而且有增加趋势。需要进一步研究证实, 以便预测手足口病的流行趋势和特征, 有针对性调整防控措施。

用 PCR 荧光探针法检测患者大便标本^[10] 进行实验室诊断是快速的, 敏感度和特异性高, 有助于帮助临床诊断和鉴别诊断, 从而有针对性早治疗, 早预防。济宁市是手足口病的高发区, 希望本文有助于手足口病的防治, 进一步加强手足口病流行病学与临床关系的研究。

参考文献:

- [1] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 778-790.
- [2] Huang ML, Ho MS, Lee MS. Enterovirus 71 Vaccine: When Will it be Available[J]? Journal of the Formosan Medical As-

sociation, 2011, 110(7): 425-427.

- [3] Zhen Zhu, Wen-Bo XU, Ai-Qiang Xu, et al. Molecular epidemiological analysis of echovirus 19 isolated from an outbreak associated with hand, foot, and mouth disease (HFMD) in Shandong province of China[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2007, 20(4): 321-328.
- [4] Yong Zhang, Xiao-Juan Tan, Hai-Yan Wang, et al. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with sub-genotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China [J]. Journal of Clinical Virology, 2009, 44(4): 262-267.
- [5] 侯仰秀, 王秋红, 马敬仓, 等. 菏泽市 2009 年手足口病流行病学分析[J]. 中外医学研究, 2010, 8(18): 135-136.
- [6] Yan Zhang, Zhen Zhu, Weizhong Yang, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of Hand Foot and Mouth Disease in Fuyang city of China[J]. Virol J, 2010, 7: 9.
- [7] 颜丙新, 姜文国, 孔祥锦. 2009 年济宁市手足口病流行特征及病原检测分析[J]. 地方病通报, 2010, (4): 7-9.
- [8] 段世彬, 谷貽光, 周光荣, 等. 2009 年济宁市城区托幼机构手足口病疫情分析[J]. 预防医学论坛, 2010, 16(2): 184-185.
- [9] Yien Ling Hii, Joacim Rocklöv, Nawi Ng. Short Term Effects of Weather on Hand, Foot and Mouth Disease[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16796.
- [10] Pei-Wen Chung, Yhu-Chering Huang, Luan-Yin Chang, et al. Duration of enterovirus shedding in stool[J]. Journal of Microbiology Immunology and Infection, 2001, 34(3): 167-170.

(收稿日期 2012-03-25)

(上接第 194 页)

总之, 在血液肿瘤恶性疾病诸如白血病、淋巴瘤等放化疗中, 大剂量氨溴索配合化疗药物, 对肺部感染的预防, 减少感染率及抗生素使用, 避免抗生素附加损害具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations inpatients with COPD. Double-blind, randomize, multicenter placebo-controlled study (the METHIST Trial) [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2004, 17(1): 27.
- [2] Zhao SP, Guo QL, Ai YH, et al. Prophylactic effect of ambroxol on acute hydrochloric acid aspiration-induced lung injury [J]. Zhong guo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2005, 17: 364-

366.

- [3] 朱科明, 邓小明. 氨溴索对呼吸系统的保护作用及机制[J]. 上海医学, 2000, 23(10): 637-639.
- [4] 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹, 等. 邓家栋临床血液学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 1085.
- [5] 张国清, 朱光发. 大剂量沐舒坦防治急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2003, 23(2): 76-77.
- [6] 乔文波, 赵彦辉, 赵艳滨, 等. 氨溴索在肺癌放疗时对放射性肺损伤保护作用的观察[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(13): 735-737.
- [7] YANG Yang, WANG Dong-hao et al. The clinical effect of high doses ambroxol on pneumonia in patients with abdomen or thorax malignant neoplasms in postoperative period[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2009, 15(2): 271-273.

(收稿日期 2012-05-05)