

氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎疗效及安全性的系统评价

黄利民, 张 炜, 孙兆瑞, 杨志洲, 任 艺, 聂时南

【摘要】 目的 评价氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 *Cochrane Library*、*EMbase*、*PubMed*、中国生物医学文献数据库、维普中文期刊数据库、中国知网和万方数据, 纳入氨溴索雾化对比氨溴索常规治疗老年慢性支气管炎的随机对照试验(RCT), 对纳入的研究进行方法学质量评价和 Meta 分析。**结果** 共纳入 24 篇研究, 合计 3374 例患者。Meta 分析结果显示, 氨溴索雾化吸入组在治疗老年慢性支气管炎疾病的有效率[$OR=5.51, 95\%CI(4.35, 6.99)$]、治疗后咳嗽咳痰缓解时间[$MD=-2.30, 95\%CI(-2.47, -2.12)$]、体温恢复时间[$MD=-1.45, 95\%CI(-2.28, -0.61)$]、住院天数[$MD=-1.83, 95\%CI(-1.98, -1.69)$]均优于氨溴索常规治疗组, 差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** 氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎疗效较好, 但缺乏不良反应资料, 其应用的安全性存在一定风险, 仍需更多设计完善的多中心的随机双盲对照试验进行论证。

【关键词】 氨溴索; 雾化吸入; 老年慢性支气管炎; 系统评价

【中图分类号】 R452 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)02-0165-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.012

Systematic review of the efficacy and safety of aerosol inhalation of ambroxol in the treatment of chronic bronchitis in the elderly

HUANG Li-min, ZHANG Wei, SUN Zhao-rui, YANG Zhi-zhou, REN Yi, NIE Shi-nan

(Department of Emergency Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of aerosol inhalation of ambroxol in the treatment of chronic bronchitis in the elderly. **Methods** Cochrane Library, EMbase, PubMed, CBM, VIP, CNKI and Wanfang Data were searched to collect the randomized controlled trials (RCT) of ambroxol atomization versus ambroxol in the treatment of chronic bronchitis in the elderly. Methodological quality evaluation and meta-analysis were performed by trials. **Results** A total of 24 trials were included, involving 3374 patients. The results of meta-analysis showed that, the effective rate of treatment of chronic bronchitis in the elderly [$OR=5.51, 95\%CI(4.35, 6.99), P<0.001$], cough and cough relief time after treatment [$MD=-2.30, 95\%CI(-2.47, -2.12), P<0.001$], body temperature recovery time [$MD=-1.45, 95\%CI(-2.28, -0.61), P<0.001$] and hospitalization days [$MD=-1.83, 95\%CI(-1.98, -1.69), P<0.001$] of the ambroxol aerosol inhalation group was all superior to the ambroxol conventional treatment group.

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院(原南京军区南京总医院)急诊医学科(黄利民、张 炜、孙兆瑞、杨志洲、任 艺、聂时南)

通信作者: 聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com

Conclusion The efficacy of ambroxol aerosol inhalation in treating chronic bronchitis in the elderly is superior to ambroxol. Due to the lack of data of adverse reaction, there is a certain risk in the safety of its application. More randomized, double-blind and controlled trial of the center studies are needed.

[Key words] ambroxol; aerosol inhalation; elderly chronic bronchitis; system assesment

0 引言

近年来,随着人口老龄化社会进程加剧,环境污染加重,老年慢性支气管炎发病率明显上升。该病不仅严重危害着老年患者的生命安全,还使患者身体长期处于缺氧状态,从而影响到饮食、睡眠等,使患者的生活质量和生存质量下降。对于该病目前临床上多以肾上腺糖皮质激素为主要药物,但上述药物会对患者产生较大不良反应,增加了患者的痛苦和经济负担^[1]。氨溴索能够有效断裂黏性多糖纤维,使黏液的黏着力减弱,降低肺泡表面张力,减少肺不张,影响上皮绒毛内呼吸酶的活性,提高呼吸道黏膜的纤毛输送作用,提高支气管纤毛运动能力^[2]。雾化吸入氨溴索在镇咳祛痰对症治疗的基础上,还能有效缓解患者的临床症状,产生疾病治疗效果。但是,盐酸氨溴索雾化吸入剂型仅国外上市,国内并无相关剂型,雾化吸入的给药方式也并未列入药品说明书中,属于超说明书用药,其安全性仍需进一步证实。有证据表明大剂量氨溴索治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期具有良好的效果,但仍存在较大局限性^[3]。本研究应用系统评价的方法,评价氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎的疗效和安全性,为临床用药提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 Pubmed、EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、维普网、中国学术期刊全文数据库及万方数据库。以“氨溴索”“沐舒坦”“安布索”“雾化”“吸入”“超声雾化”“老年慢性支气管炎”“老慢支”等为检索词,检索中文数据库;以“ambroxol”“mucosolvan”“aerosol”“inhalation”“nebulization”“atomization”“Eldrly chronic bronchitis”“Senile Chronic Bronchitis”为主题词检索英文数据库,检索方式均为主题词+自由词模式。采用文献追溯法,检索相关研究的参考文献,以确保文献检索的全面性。检索时间

均为从建库至 2019 年 6 月。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①研究类型为随机对照研究或病例对照研究,文献语种、发表年限不限;②研究对象均符合《实用内科学》^[4]中慢性支气管炎临床诊断标准,国家、种族、性别不限;③研究干预措施为一组采用常规治疗,另一组在常规治疗的基础上,给予常规剂量氨溴索雾化吸入。排除标准:①描述为新生儿、青年,未明确研究人群年龄的研究;②诊断标准不明确、评价指标数据不完整,无法提取;③文献类型为动物实验、个案报道等。

1.3 数据提取 为保证数据提取过程客观可靠,必须由 2 人同时独立筛选,并对结果进行讨论分析。如果筛选结果意见有分歧,应讨论解决或咨询第 3 人意见,必要时联系作者获取更多信息。提取数据包括第一作者及发表时间、实验组/对照组人数、年龄、性别、干预措施、治疗疗程、评价指标等信息。

1.4 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对数据进行统计分析。对于结局指标为二分类变量(总有效率)资料,计算比值比(odds ratio, OR),区间估计采用 95% 可信区间(confidence intervals, CI)。对于结局指标为连续性变量(临床症状缓解时间、住院天数)资料,计算均数差(MD)。采用 χ^2 检验和 I^2 定量分析异质性大小,若各研究间无统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;反之则采用随机效应模型。敏感性分析采用排除权重最大的研究,以评价 Meta 分析的稳定性。通过 RevMan 5.3 软件提供的风险偏倚评估工具对各研究的发表偏倚进行评估。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征 根据纳入排除标准,检索到 109 篇文献;通过阅读标题和摘要,排除 59 篇;进一步阅读全文,最终纳入 24 篇文献^[5-28]。其中有 4 项研究的治疗疗程为 14 天,另外 20 篇疗程均为 7 天,见表 1。

表 1 纳入研究基本信息表

纳入研究及组别	n	年龄(岁)	性别比例(m/f)	干预措施	治疗疗程(d)	评价指标
孙丹 ^[5] 2015						
对照组	89	64~75	42/47	常规治疗	7	
实验组	90	62~74	45/45	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①②③
安爱萍 ^[6] 2016						
对照组	100	65~77	52/48	常规治疗	7	
实验组	100	66~78	50/50	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①④
曹静 ^[7] 2015						
对照组	50	56~85	25/25	常规治疗	7	
实验组	50	56~85	26/24	氨溴索 15 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①③
陈永吉 ^[8] 2014						
对照组	62	60~76	35/27	常规治疗	7	
实验组	62	60~76	35/27	氨溴索 30 mg, 3 次/d+常规治疗	7	①
范克 ^[9] 2016						
对照组	60	60~74	38/22	常规治疗	7	
实验组	60	60~75	39/21	氨溴索 20 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①
何迪生 ^[10] 2013						
对照组	45	63~89	25/20	常规治疗	14	
实验组	45	61~86	28/17	氨溴索 20 mg, 2~4 次/d+常规治疗	14	①③
李迎军 ^[11] 2015						
对照组	86	66~81	45/41	常规治疗	7	
实验组	86	64~82	44/42	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①③
林彩云 ^[12] 2015						
对照组	60	61~80	31/29	常规治疗	7	
实验组	60	60~80	32/28	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①④
买买提 ^[13] 2015						
对照组	100	60~76	70/30	常规治疗	7	
实验组	100	60~75	50/50	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①②④
陶冠宇 ^[14] 2014						
对照组	100	46~75	60/40	常规治疗	7	
实验组	100	45~72	68/32	氨溴索 30 mg, 3 次/d+常规治疗	7	①②④
王国茗 ^[15] 2012						
对照组	62	51~72	39/23	常规治疗	7	
实验组	62	49~70	45/17	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①③
许君 ^[16] 2016						
对照组	56	52~74	32/24	常规治疗	7	
实验组	56	51~75	34/22	氨溴索 20 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①③
闫瑞东 ^[17] 2013						
对照组	80	59~73	40/40	常规治疗	7	
实验组	80	59~73	42/38	氨溴索 30 mg, 3 次/d+常规治疗	7	①
张剑 ^[18] 2016						
对照组	75	62~84	41/34	常规治疗	7	
实验组	75	60~85	40/35	氨溴索 20 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①③
张梅 ^[19] 2015						
对照组	60	63~85	33/27	常规治疗	14	
实验组	60	62~83	35/25	氨溴索 20 mg, 2~4 次/d+常规治疗	14	①②③
郑德清 ^[20] 2014						
对照组	60	56~75	28/32	常规治疗	7	
实验组	60	60~74	35/25	氨溴索 20 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①②④
钟桢桢 ^[21] 2015						
对照组	40	59~74	26/14	常规治疗	7	
实验组	40	58~73	25/15	氨溴索 30 mg, 3 次/d+常规治疗	7	①
周道峰 ^[22] 2015						
对照组	43	55~74	20/23	常规治疗	14	
实验组	46	57~76	24/22	氨溴索 30 mg, 2 次/d+常规治疗	14	①
周海燕 ^[23] 2013						
对照组	75	62~75	40/35	常规治疗	7	
实验组	75	61~73	38/37	氨溴索 30 mg, 3 次/d+常规治疗	7	①②④
董晖 ^[24] 2016						
对照组	200	61~75	150/50	常规治疗	7	
实验组	200	63~78	100/90	氨溴索 15 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①②③
张鑫 ^[25] 2017						
对照组	38	60~81	23/15	常规治疗	7	
实验组	38	60~85	25/13	氨溴索 15 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①②
宋亦 ^[26] 2019						
对照组	64	63~81	31/33	常规治疗	7	
实验组	64	60~84	34/30	氨溴索 15 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①
叶定慈 ^[27] 2016						
对照组	34	60~83	21/13	常规治疗	7	
实验组	34	61~84	22/12	氨溴索 15 mg, 2 次/d+常规治疗	7	①②③④
钱成永 ^[28] 2019						
对照组	46	65~80	26/20	常规治疗	14	
实验组	46	65~80	23/23	氨溴索 15 mg, 2 次/d+常规治疗	14	①②③

①总有效率;②咳嗽合并咳痰缓解时间;③体温恢复时间;④住院天数

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 治疗总有效率 共有 24 个研究对临床总有效率进行了详细阐述, 纳入研究病例数共 3374 例, 其中氨溴索雾化组共有 1689 例, 对照组共有 1685 例。各研究之间无统计学异质性 ($P = 0.37$, $I^2 = 7\%$), 采用固定效应模型, 实验组与对照组比较, 临床总有效率差异有统计学意义 [$OR = 5.51$, 95% CI

(4.35, 6.99), $P < 0.001$], 见图 1。

2.2.2 咳嗽合并咳痰缓解时间 共有 16 个研究提及咳嗽咳痰缓解时间, 包括 2394 例患者, 其中氨溴索雾化组有 1197 例, 对照组有 1197 例。各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 67\%$), 采用随机效应模型, 实验组与对照组之间有统计学差异 [$MD = -2.30$, 95% CI (-2.47, -2.12), $P < 0.001$], 见图 2。

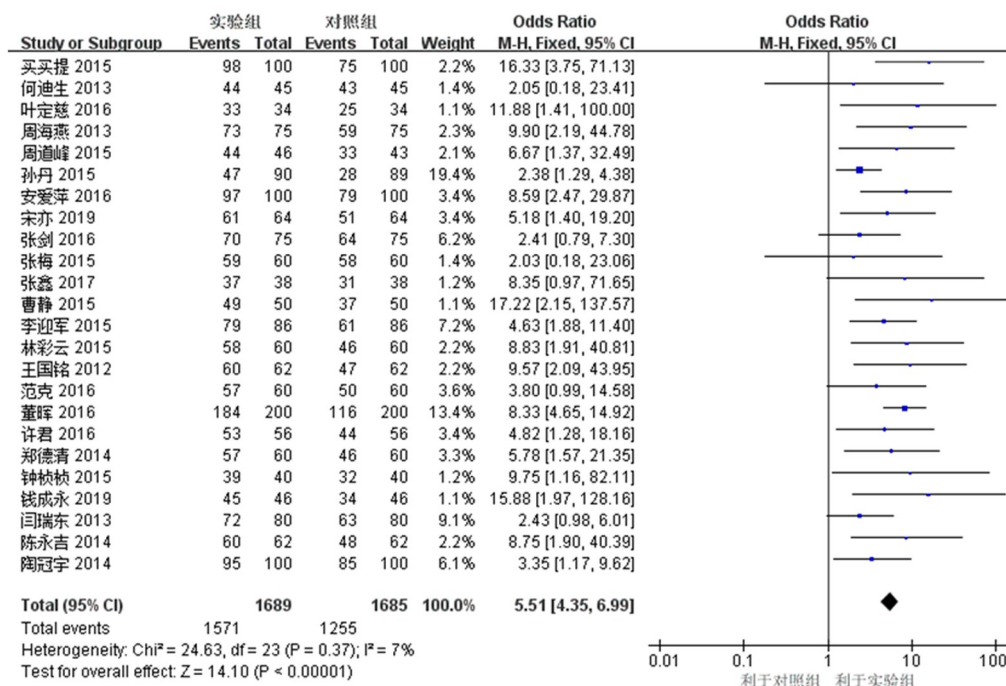


图 1 氨溴索雾化吸入对老年慢性支气管炎治疗有效率的影响

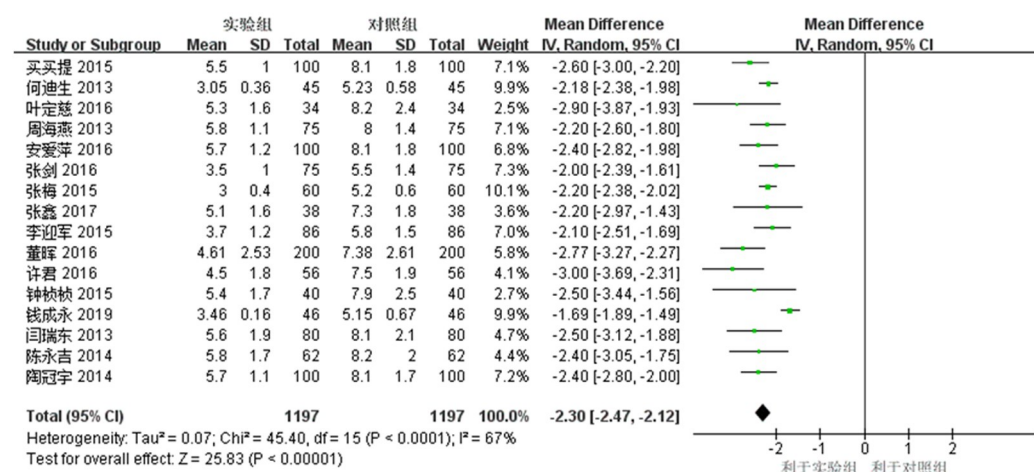


图 2 氨溴索雾化对老年慢性支气管炎患者咳嗽咳痰时间的影响

2.2.3 体温恢复时间 共 9 个研究对临床体温恢复时间进行了详细阐述,共纳入研究病例数 1368 例,其中氨溴索雾化组有 684 例,对照组有 684 例。根据疗程不同,对研究进行亚组分析,各研究之间有统计学异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 100\%$),故采用随机效应模型进行分析,实验组与对照组比较发热缓解时间差异有统计学意义 [$MD = -1.45$, 95% CI (-2.28, -0.61), $P < 0.001$],亚组分析中,疗程为 14 天的研究中实验组与对照组比较,差异无统计学意义 [$MD = -0.81$, 95% CI (-2.29, 0.66), $P = 0.28$]。见图 3。

2.2.4 住院天数 共有 8 个研究对临床住院天数时间进行了分析,共纳入研究病例数 1170 例,其中氨溴索雾化组共有 585 例,对照组共有 585 例。各研究之间无统计学异质性 ($P = 0.21$, $I^2 = 28\%$),采用固定效应模型进行分析,实验组与对照组比较

[$MD = -1.83$, 95% CI (-1.98, -1.69), $P < 0.001$],结果提示差异有统计学意义。见图 4。

2.3 不良反应 疗效的安全性也是评价治疗方法的重要标准,不过由于纳入的文献研究质量不高,只有 2 篇研究报道了不良反应,其中林彩云^[12]研究表明,实验组和对照组比较均无消化不良、腹泻、呼吸困难以及过敏反应等严重不良反应出现,研究组有 2 例患者出现治疗后恶心呕吐的反应,2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。钱成永^[28]的研究表明,实验组和对照组均有出现胸闷、心跳加快、咽部不适的不良反应,2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其余研究无相关不良反应的具体报道,所以氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎的安全性仍然缺乏相关证据。

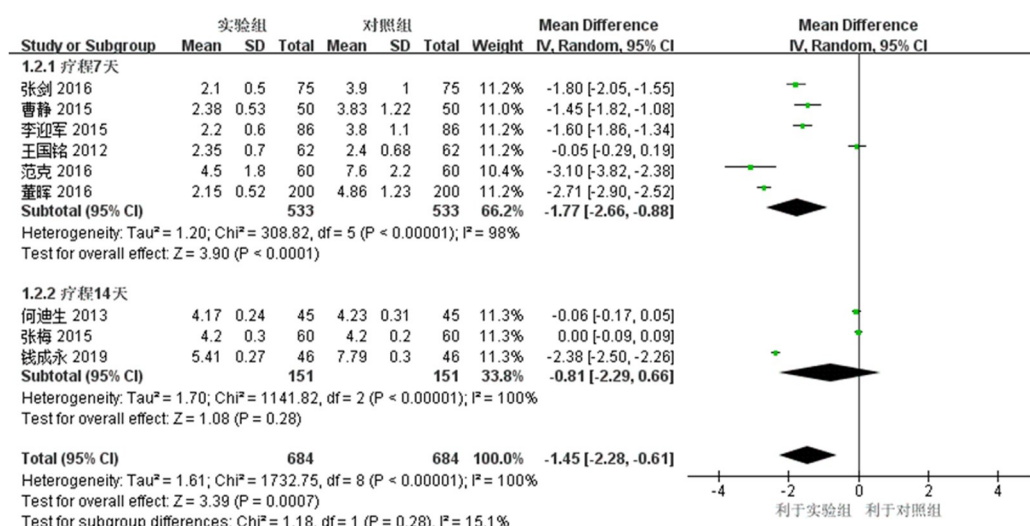


图 3 氨溴索雾化对老年慢性支气管炎患者体温恢复时间的影响

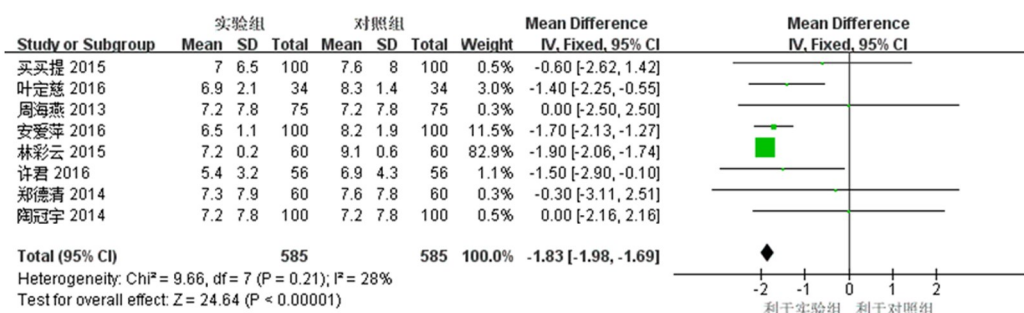


图 4 氨溴索雾化对老年慢性支气管炎患者住院天数的影响

3 讨 论

盐酸氨溴索(ambroxol hydrochloride AMB)化学名为反-4-[2-氨基-3,5-二溴苯甲基]氨基]环己醇盐酸盐,又名盐酸溴环己胺醇,为溴己新的活性代谢物,毒性低,是一种新的粘痰溶解药^[29]。可促进呼吸道纤毛运动,对呼吸道黏膜液具有强大的清除力,稀释黏痰使痰液易于咳出。同时氨溴索还能产生抗氧化、抗炎症反应的作用,可消除因病灶感染引起的炎症反应,让患者的临床症状得到迅速改善。国内对于雾化吸入的临床应用研究开展也较早,有研究表明布地奈德雾化吸入治疗急性喉炎的疗效优于常规超声雾化吸入^[30]。还有研究表明氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期与安慰剂对比可明显改善患者的临床症状和通气参数^[31]。由于老年患者基础疾病较多,抵抗力差,免疫力减弱,病程一般较长,有些老年人本身就存在病灶感染,这些高危因素均会导致老年患者呼吸道黏膜存在不同程度的上皮细胞变性、增生和坏死,所以单纯应用抗生素静脉给药、解痉平喘、止咳化痰法,并不能很好的控制临床症状。目前氨溴索雾化吸入属于超说明书用药,临床上也有关于氨溴索的其他超说明书用药情况,并且有研究支持^[32]。通过氨溴索雾化吸入直接作用于呼吸道,能够以最快的速度稀释呼吸道黏膜黏稠痰液,使痰液较易咳出,改善呼吸道黏膜的炎症症状,改善临床症状,同时还能松弛平滑肌,很多患者由于呼吸道受损时间过长,很多都有平滑肌痉挛的情况,此时应用氨溴索雾化吸入可以使呼吸困难、气促、痰液排出不畅等症状得到迅速的改善^[25]。另外雾化吸入疗法与口服、肌注、静脉滴注等给药途径相比,由于气溶胶微粒有一个十分有利的表面积与容量比例,进入患者气道后有十分广泛的接触面,可随着患者的呼吸作用而使药物有效成分迅速扩散到各个呼吸道,使药物深入病灶,增加患处药物浓度,从而提高了临床疗效。本研究实验组患者采用上述方法治疗后,大部分患者在治疗后咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状即得到了明显缓解,对老年患者的康复是十分有利的,这对于体质较差、肝肾功能受损、基础疾病较多的老年患者十分适宜。

本次系统评价,共纳入 24 项研究,合计 3374 例

患者,当涉及的结局指标疗程不同时,采用亚组分层分析,以减少研究偏倚,减小误差,保证结果的准确性。纳入的研究大部分都是按照氨溴索 30mg/次,2 次/d 给药,也有研究是按照氨溴索 20mg/次或 15mg/次,疗程也大致相同,小部分给药量相差较大,氨溴索给药量不同可能会存在临床异质性。本次研究结果表明在常规抗感染、解痉平喘、止咳化痰治疗的基础上加用盐酸氨溴索雾化吸入进行治疗的实验组患者治疗的总有效率明显高于只进行常规药物治疗的对照组患者,患者用药后体温恢复、咳嗽咳痰症状得到缓解的用时以及住院天数均明显短于对照组患者,可降低老年患者并发症,对疾病预后具有重要价值。同时为临床上氨溴索的超说明书用药提供一定的证据。但由于纳入的文献均为低质量研究,24 项研究均是国内报道,并未充分反映种族、地域、治疗习惯等差异。因此,要谨慎对待本 Meta 分析所得结论对临床的指导意义。

【参考文献】

- [1] 艾 民,何 爽.老年慢性支气管炎的治疗进展[J].中国老年学杂志,2012,32(16):3616-3617.
- [2] Bossi R, Braga PC, Allegra L. Ambroxol and mucociliary transport [J]. Arch Monaldi, 1984, 39(3):227-233.
- [3] 任春利,阮 军,缪李丽.大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效与安全性的 Meta 分析[J].实用医学杂志,2014,30(18):2986-2990.
- [4] 陈灏珠.实用内科学[M].11 版.北京:人民卫生出版社,2001:1549-1550.
- [5] 孙 丹,杨 硕,吴 瑕,等.盐酸氨溴索雾化吸入疗法治疗老年慢性支气管炎临床疗效的研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(2):86-88.
- [6] 安爱萍.沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作临床效果评价[J].医药前沿,2016,6(1):120-121.
- [7] 曹 静.老年慢性支气管炎临床治疗观察[J].中外医学研究,2015,13(27):131-133.
- [8] 陈永吉.沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作疗效观察[J].临床与实践,2014,18(8):1026-1027.
- [9] 范 克,周 捷.沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作 60 例疗效观察[J].吉林医学,2014,35(6):1199.
- [10] 何迪生.沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作效果观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(29):3235-3237.
- [11] 李迎军.氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作疗效观察[J].河南医学高等专科学校学报,2015,27(1):39-40.

- [12] 林彩云. 沐舒坦雾化吸入治疗慢性支气管炎急性发作临床效果及安全性分析[J]. 安徽医药, 2015, 19(11): 2215-2216.
- [13] 买买提吐尔孙·努尔买买提. 沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作临床观察[J]. 临床研究, 2015, 23(12): 35-36.
- [14] 陶冠宇. 沐舒坦雾化吸入用于治疗老年慢性支气管炎急性发作的临床效果[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(14): 1863-1864.
- [15] 王国茗. 氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2012, 5(12C): 47.
- [16] 许 君. 盐酸氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作的临床效果观察[J]. 临床合理用药, 2016, 9(1): 53-54.
- [17] 闫瑞冬. 沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作临床疗效分析[J]. 临床与实践, 2013, 17(6): 46-47.
- [18] 张 剑. 溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作 75 例临床观察[J]. 临床研究, 2016, 4(15): 15.
- [19] 张 梅, 史 洁. 沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作临床效果探讨[J]. 中外医疗, 2015, 16(19): 134-135.
- [20] 郑德清. 沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎临床观察[J]. 北方药学, 2014, 11(7): 34-35.
- [21] 钟祯祯, 柯耀奇. 盐酸氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作期的临床疗效[J]. 疗效评价, 2014, 13(5): 73.
- [22] 周道锋. 用盐酸氨溴索治疗老年慢性支气管炎的效果分析[J]. 临床医学, 2015, 13(20): 266-267.
- [23] 周海燕. 沐舒坦雾化吸入治疗老年慢性支气管炎急性发作临床观察[J]. 临床论坛, 2013, 15(9): 59.
- [24] 董 晖, 甄根深. 盐酸氨溴索雾化吸入疗法治疗老年慢性支气管炎的临床效果[J]. 中国处方药, 2016, 14(4): 64-65.
- [25] 张 鑫, 蔺芳芳. 氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎的临床疗效研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 45.
- [26] 宋 亦, 王 勇, 王中伟. 盐酸氨溴索雾化吸入疗法治疗老年慢性支气管炎的疗效[J]. 当代医学, 2019, 25(7): 124-126.
- [27] 叶定慈, 姜 琴. 盐酸氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎的效果及对症状消失时间的影响研究[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(2): 242-243.
- [28] 钱成永. 盐酸氨溴索雾化吸入疗法治疗老年慢性支气管炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(18): 65-66.
- [29] 芮建中, 孔戴艳, 李金恒, 等. NONMEM 法评价盐酸氨溴索片的生物等效性[J]. 东南国防医药, 2003, 5(4): 246-250.
- [30] 汤 健, 李泽卿, 李 阳, 等. 布地奈德雾化吸入治疗急性喉炎疗效观察[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(11): 1008-1010.
- [31] Jahnz-Rózyk K, Kucharczyk A, Chciałowski A, *et al.* The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2001, 11(63): 239-243.
- [32] 曾海萍, 徐贵丽, 黄 健, 等. 超常规剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病疗效及安全性的系统评价[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 115-121.

(收稿日期: 2019-09-23; 修回日期: 2019-10-23)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 吕镗烽)