

痰热清注射液联合盐酸氨溴索治疗老年退行性心脏病心力衰竭致肺部感染：随机，平行，对照，临床试验研究

赵光强(三亚市人民医院呼吸内科, 海南省三亚市 572000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1393

ORCID: 0000-0001-7800-1722(赵光强)

文章快速阅读:

老年退行性心脏病心力衰竭致肺部感染的联合用药治疗

盐酸氨溴索

痰热清注射液

老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者

病原菌？
疗效及安全性？

赵光强。三亚市人民医院呼吸内科, 海南省三亚市 572000

通讯作者: 赵光强。三亚市人民医院呼吸内科, 海南省三亚市 572000

文献标识码: B

稿件接受: 2019-04-29



文题释义:

盐酸氨溴索: 可促进呼吸道内部黏稠分泌物的排除及减少黏液的滞留, 具有促进排痰的功效, 临床上常用于治疗呼吸道感染。

痰热清注射液: 中国中医复方痰热清注射液的主要成分由黄芩、熊胆粉、金银花、山羊角和连翘组成, 具有清热、化痰和解毒的药理活性。

摘要

背景: 老年心脏病退行性变化和机体免疫功能的降低, 使老年心力衰竭患者容易受到病原菌的感染。中国传统复方中药痰热清注射液具有清热、化痰和解毒的作用, 可用于治疗肺部感染。

目的: 试验假设采用痰热清注射液联合黏痰溶解药物盐酸氨溴索治疗老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者, 可有效减轻肺部感染, 提高心功能。

方法: 方案设计为前瞻性、单中心、随机、平行、对照、临床研究。纳入三亚市人民医院老年退行性心脏病心力衰竭致肺部感染患者 320 例, 采用随机数字表法分为 2 组, 均进行常规抗心力衰竭治疗, 对照组 160 例(50%)加用盐酸氨溴索静脉滴注, 试验组 160 例(50%)加用盐酸氨溴索和痰热清注射液静脉滴注, 共治疗 7 d。试验对象招募和资料收集时间为 2019-07-01/2021-08-30, 结果分析时间为 2021-09-10/30, 试验完成时间为 2021-12-30。试验经中国海南省三亚市人民医院医学伦理委员会批准, 批准号: S2015-065-03 号, 批准时间: 2015 年 10 月。研究符合世界医学会制定的《赫尔辛基宣言》的要求; 参与者家属或本人均对试验方案和过程知情同意, 并签署知情同意书。

结果与结论: ①研究的主要结局指标为治疗后 7 d 临床总有效率; ②次要结局指标为治疗前、治疗后 7 d 左心室收缩末内径、左心室舒张末内径、左心室射血分数、左心室短轴缩短率、肺部感染病原菌数量、血清中降钙素原及 C-反应蛋白水平变化; 治疗后 7 d 不良反应发生率; ③课题组于前期(2016 年 5 月至 2017 年 10 月)已完成了老年心力衰竭患者 120 例小样本试验, 随机分为试验组和对照组各 60 例, 均占 50%, 结果发现, 老年心力衰竭患者肺部感染病原菌以革兰阳性菌为主, 对照组和试验组均为 53.7%, 治疗后试验组患者的病原菌数目明显低于对照组患者病原菌的数目(对照组: 试验组=17 株: 11 株); 与治疗前相比, 试验组和对照组患者治疗后左心室收缩末内径, 左心室舒张末内径及左心室射血分数均明显降低($P < 0.05$), 而左心室短轴缩短率水平明显升高($P < 0.05$), 血清降钙素原及 C-反应蛋白水平均明显降低($P < 0.05$), 且试验组上述指标变化更显著($P < 0.05$); ④试验希望证实, 痰热清注射液联合盐酸氨溴索可明显改善老年心力衰竭患者的心功能, 并能明显减轻病原菌致肺部感染, 在此明确由于心脏病退行性改变而发生的特征性药物不良反应。试验已在中国临床试验注册中心注册(注册号: ChiCTR1900022879), 注册时间: 2019-04-29, 方案版本号 1.0, 注册成功后开始纳入患者, 研究成果科在国内外相关会议报告, 可在国内外相关开放获取杂志发表。

关键词:

痰热清注射液; 盐酸氨溴索; 老年; 心力衰竭; 肺部感染; 病原菌; 心功能; 老年退行性心脏病

中图分类号: R453; R541

Tanreqing injection combined with ambroxol hydrochloride in treating heart failure and pulmonary infection caused by senile degenerative heart disease: a parallel, randomized, controlled clinical trial

Zhao Guangqiang (Department of Respiratory Medicine, Sanya People's Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China)

Zhao Guangqiang,
Department of Respiratory
Medicine, Sanya People's
Hospital, Sanya 572000,
Hainan Province, ChinaCorresponding author:
Zhao Guangqiang,
Department of Respiratory
Medicine, Sanya People's
Hospital, Sanya 572000,
Hainan Province, China

Abstract

BACKGROUND: The degenerative changes of heart disease in the elderly and the decrease of immune

function of the body make the elderly patients with heart failure vulnerable to the infection of pathogenic bacteria. *Tanreqing* injection, a traditional Chinese compound medicine, has the functions of clearing heat, eliminating phlegm and detoxifying, and can be used to treat pulmonary infection.

OBJECTIVE: To hypothesize that *Tanreqing* injection combined with ambroxol hydrochloride, a mucolytic drug, can effectively alleviate pulmonary infection and improve cardiac function in elderly patients with heart failure and pulmonary infection caused by degenerative heart disease.

METHODS: This prospective, single-center, parallel, randomized, controlled clinical trial will include 320 patients with heart failure combined with pulmonary infection induced by senile degenerative heart disease from Sanya People's Hospital, Sanya, China. All patients will receive conventional anti-heart failure treatment, and will be equally and randomly divided into a control group and a trial group. The patients in the control group will be treated with intravenous infusion of ambroxol hydrochloride. The patients in the trial group will be treated with intravenous infusion of ambroxol hydrochloride and *Tanreqing* injection. The treatment will be lasted for 7 days. Patient recruitment and data collection will begin on July 1, 2019 and end on August 30, 2021. Analysis of the results will be performed from September 10 to 30, 2021. This study will be scheduled to end on December 30, 2021. This study was approved by the Medical Ethics Committee of Sanya People's Hospital in October 2015 (approval No. S2015-065-03). This study will be performed in strict accordance with the *Declaration of Helsinki* formulated by the World Medical Association. Written informed consent regarding the study protocol and surgery procedure will be obtained from the participants' family members or the participants themselves.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The primary outcome measure is total effective rate 7 days after treatment. (2) The secondary outcome measures are left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, left ventricular ejection fraction, left ventricular fractional shortening, number of pathogenic bacteria in the lung, serum procalcitonin and C-reactive protein level changes before and 7 days after treatment, as well as incidence of adverse reactions 7 days after treatment. (3) Our pilot study involved 120 patients with senile heart failure from May 2016 to October 2017. These patients were randomly assigned to trial and control groups ($n=60$ per group). The results showed that Gram-positive bacteria were the main pathogens of pulmonary infection in senile patients with heart failure. The positive rate of Gram-positive bacteria was 53.7% in both control and trial groups. After treatment, the number of pathogenic bacteria in the trial group was remarkably lower than that in the control group (control group: trial group=17 strains: 11 strains). Compared with that before treatment, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter and left ventricular ejection fraction were significantly lower ($P < 0.05$), but left ventricular fractional shortening was significantly higher ($P < 0.05$), and serum procalcitonin and C-reactive protein levels were significantly decreased ($P < 0.05$) in both trial and control groups after treatment. Moreover, the changes of the above indicators were more significant in the trial group than in the control group ($P < 0.05$). (4) The results of the present study will confirm that *Tanreqing* injection combined with ambroxol hydrochloride can noticeably improve the cardiac function of senile patients with heart failure, and can obviously mitigate pulmonary infection caused by pathogenic bacteria. This study will identify adverse drug reactions due to degenerative heart disease. This study was registered with the Chinese Clinical Trial Registry (registration number: ChiCTR1900022879) on April 29, 2019. Protocol version: 1.0. Results will be disseminated through presentations at scientific meetings and/or by publication in a peer-reviewed journal.

Key words: *Tanreqing* injection; ambroxol hydrochloride; senile; heart failure; pulmonary infection; pathogenic bacteria; cardiac function; degenerative heart disease in the elderly

0 引言 Introduction

老年人由于心脏病退行性改变可发生心力衰竭,随着人口老龄化的加剧其发病率有逐年升高的趋势^[1-6]。规范化治疗的慢性心功能不全患者急性加重的原因中多数为感染,其中以肺部感染为多。肺部感染和心衰两者互为因果关系,患者发生肺炎时,可以导致炎症因子的激活、血管张力的改变、肺-冠反射和凝血功能改变等。肺部感染给予抗炎、营养支持、吸氧、解痉及化痰等常规治疗。老年心力衰竭由于心脏组织细胞发生退行性变化及机体免疫功能的降低,容易受到多种病原菌的肺部感染,对患者的生存状态造成不利影响^[7-8]。血清降钙素原及C-反应蛋白为机体内的常见炎症因子,参与了多种心血管疾病的发病过程^[9-10]。因此需要寻找一种合理的药物治疗方案在提高老年退行性心脏病患者心功能的同时减轻肺部感染。

随着临床药理学发展,中西医结合在治疗慢性呼吸系统疾病上的优势逐渐凸显。目前研究表明,盐酸氨溴索可促进呼吸道内部黏稠分泌物的排除及减少黏液的滞留,具有促进排痰的功效,临床上常用于治疗呼吸道感染^[11-16]。中国中医复方痰热清注射液的主要成分由黄芩、熊胆粉、金银花、山羊角和连翘组成,具有清热、化痰和解毒的药理活性。以往的研究发现,采用头孢哌酮-舒巴坦与痰热清

注射液联用治疗老年老年退行性心脏病致慢性心力衰竭合并肺部感染疗效确切,可改善患者的感染症状^[17-18]。

试验目的是观察痰热清注射液联合盐酸氨溴索对老年心力衰竭患者肺部感染及心功能恢复的影响。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 试验设计 前瞻性、单中心、随机、平行、对照、临床研究。

1.2 试验完成地点 中国海南省三亚市人民医院。

1.3 研究者资质 试验中为老年退行性心脏病致心力衰竭肺部感染患者进行药物治疗、病原学检查及心功能评价的医生均接受过医学专业培训,具有5年以上呼吸内科临床工作经验。

1.4 受试者

1.4.1 招募方法 采用在中国海南省三亚市人民医院院内张贴公告板的形式招募对象,公告板写明研究内容及招募者获益情况,有意向参加试验的患者及家属直接电话联系招募人员报名参加试验,经过严格的入组筛选,签署知情同意书后方可纳入研究。

1.4.2 纳入标准

(1)所有患者均经过美国心脏病学会/美国心脏学会

(ACC/AHA)《成人慢性心力衰竭患者诊断和治疗指南》(2005年修订版);

- (2)心功能分级: 美国纽约心功能分级(NYHA) II-IV级;
- (3)年龄60-75岁, 性别不限;
- (4)伴有肺部感染者;
- (5)签署知情同意书者。

1.4.3 排除标准

- (1)严重的代谢系统疾病患者;
- (2)并发恶性肿瘤患者;
- (3)严重的认知功能障碍者;
- (4)严重的肾脏功能异常患者;
- (5)血管源性或瓣膜源性心衰者。

1.4.4 课题组专家共同认定的患者剔除标准

- (1)临床资料不完整者;
- (2)治疗过程中依从性差, 不能完全配合治疗者;
- (3)试验过程中发生严重不良事件不能继续进行后续试验者。

1.4.5 提供保险 参与本项临床试验的对象均要求有住院医疗保险, 住院时的医疗费用大部分由保险公司按医疗保险合同约定的比例支付。

1.5 治疗方法

对照组: ①抗心衰治疗: 常规抗心力衰竭治疗主要药物: 洋地黄强心、扩张冠状动脉、抗血小板聚集、血管紧张素转化酶抑制(ACEI)及β-受体阻滞剂等; ②抗肺部感染治疗: 盐酸氨溴索(沐舒坦; 上海勃林格殷格翰药业有限公司): 30 mg溶于50 mL的0.9%氯化钠注射液中, 静脉滴注, 30 mg, 每隔8 h给药1次, 治疗7 d)治疗。

试验组: ①抗心衰治疗: 常规抗心力衰竭治疗(同对照组); ②抗肺部感染治疗: 痰热清注射液(上海康宝药业股份有限公司, Z20030054): 0.5 mg/kg溶于体积分数5%的葡萄糖注射液中, 静脉滴注, 1次/d, 治疗7 d), 盐酸氨溴索(沐舒坦; 上海勃林格殷格翰药业有限公司): 30 mg溶于50 mL的0.9%氯化钠注射液中, 静脉滴注, 30 mg, 每隔8 h给药1次, 治疗7 d)治疗。

1.6 结局指标

1.6.1 主要结局指标 治疗后7 d临床总有效率: ①显效: 经治疗后, 临床主要症状及体征完全消失, 心功能改善2级以上, 实验室及X射线检查未见阴影; ②有效: 经治疗后, 临床主要症状及体征明显好转, 心功能改善1级以上, 实验室及肺部X射线检查阴影面积明显减少; ③无效: 经治疗后, 临床主要症状及体征无好转, 心功能无改善。④有效率=[(显效+有效)/总例数]×100%^[16]。

1.6.2 次要结局指标

(1)术前、治疗后7 d记录监测数据: 左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)及左心室短轴缩短率(FS)。

(2)术前、治疗后7 d肺部感染病原菌数量: 对两组患者

肺部进行分离培养鉴定: 细菌培养按照《全国临床检验操作规定》进行操作。分离获得的病原菌鉴定采用法国生物梅里埃公司生产的全自动微生物鉴定系统VITEK2 Compact进行鉴定与分型。计算每种病原菌的数量即构成比。

(3)术前、治疗后7 d血清中降钙素原和C-反应蛋白水平: 降钙素原常作为细菌、真菌及寄生虫感染以及脓毒症和多脏器功能衰竭的指标; C-反应蛋白是一种与肺炎链球菌非特异性菌体的多糖成分C-多糖发生凝集反应并于急性感染时出现的蛋白质, 因此微量的C-反应蛋白变化就可以提示人体生理状况改变。

(4)治疗后7 d不良反应发生率: 观察两组患者治疗后是否出现肝肾功能损伤, 心律失常、胃肠道反应及皮肤过敏的不良反应。不良反应发生率=(随访时出现不良反应患者例数/总患者例数)×100%。

1.6.3 试验的主要及次要观察指标及观察流程 见表1。

表1 试验项目及时间流程表

Table 1 Schedule for primary and outcome measures

指标	基线(治疗前)	术后 1 周
主要观察指标		
临床总有效率		○
症状改善		○
体征消失		○
心功能改善		○
实验室检查指标改善		○
X射线检查形态改善		○
次要观察指标		
左心室舒张末内径	○	○
左心室收缩末内径	○	○
左心室射血分数	○	○
左心室短轴缩短率	○	○
肺部感染病原菌数量	○	○
血清降钙素原水平	○	○
血清中 C-反应蛋白水平	○	○
不良反应发生率		○

1.7 样本量 根据课题组预试验结果及临床经验, 试验假设治疗后7 d, 对照组和试验组的临床总有效率分别为75%和90%, 采用PASS 11.0软件经Z test with pooled variance计算后显示, 在考虑了20%的脱落病例数后, 试验需要320例患者(两组分别160例, 各占50%)才能在α=0.05(双侧)的显著水平下获得90%的把握度(Power=1-β)可检测到两组的统计学差异。最终两组共纳入320例患者参加试验。

1.8 随机方法 采用SAS 9.2统计软件(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)生成随机数字表, 入组患者编号设为1-320号, 先利用ranuni函数对每例对象产生一个0-1的随机数(试验组为1, 对照组为0), 然后用proc sort对随机数进行排序, 并按照1:1的比例进行平行分组, 随机将纳入的患者320例分为2组, 每组各160例, 各占50%。试验分组未采用分配隐藏。

1.9 盲法 研究中结果评估者对试验方案均不知晓。

1.10 统计学方法 试验采用SPSS 22.0软件(IBM,

Armonk, NY, USA)进行数据分析。计量资料采用均数、标准差、中位数、最小值和最大值、四分位数间距进行统计描述,计数资料采用例数和百分比进行统计描述。试验采用一般线性模型进行结果分析,将治疗前心功能指标及血清学指标作为协变量进行调整,若满足方协方差分析的条件,采用完全随机的协方差分析观察在排除治疗前各指标因素的干扰后,治疗后7 d两组心功能指标及血清学指标的差异,并计算各指标的调整均数及95%CI。若心功能指标及血清学指标数据为非正态分布资料,采用Mann-Whitney *U* 检验或配对Wilcoxon秩和检验比较组间差异。同组治疗前及治疗7 d后的病原菌数量构成比的比较采用McNemar's Test,两组间病原菌数量构成比及不良反应发生率的比较采用Pearson χ^2 检验。对影响老年退行性心脏病心力衰竭致肺部感染的疗效的因素(如基线资料、抗生素使用剂量和种类,心衰治疗的手段等因素)进行多因素Logistic分析,计算回归模型中两组校正前后的OR值、95%CI和*P* 值。检验水准(双侧) $\alpha=0.05$ 。研究的统计分析数据集采用符合方案集(Per-protocol Set, PPS)。

2 结果 Results

2.1 受试者流程 试验方案的干预流程图见图1。

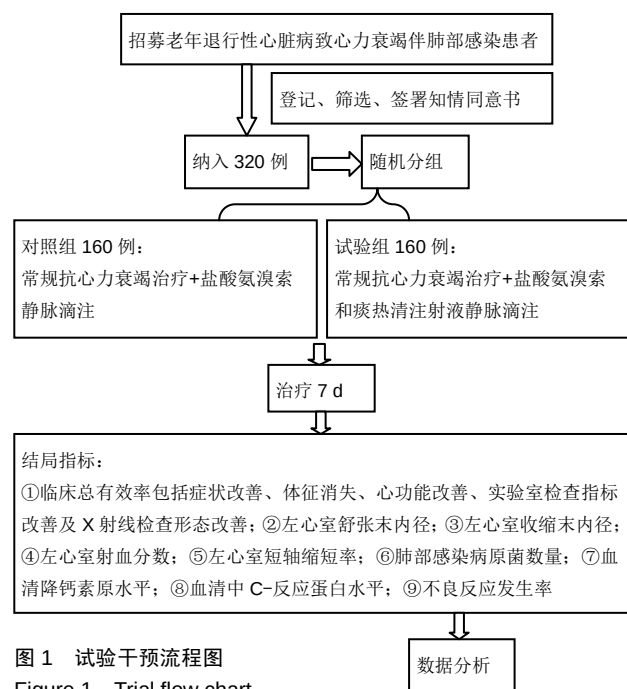


图 1 试验干预流程图

Figure 1 Trial flow chart

2.2 拟招募受试情况 根据本院以往的老年退行性心脏病患者的入院情况(每年约200例),预计到试验对象招募时间2019-07-01/2021-08-30至少可招募320例患者。

2.3 拟招募患者基线要求 在术前详细记录患者基线资料,主要包括年龄、性别、遗传史及家族史,合并疾病类型及心功能分级。

2.4 拟预期得到的结局指标 详细记录随访时的各项心功能指标、血清学指标,病原菌数量及不良反应发生情况。

2.5 预期可能的不良反应 试验主要观察的不良反应包括肝肾功能损伤、心律失常、胃肠道反应及皮肤过敏情况。

2.6 小样本试验研究结果 课题组于前期(2016年5月至2017年10月)已完成了老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者120例小样本试验。

(1)基线资料:将120例患者随机分为2组:对照组[n=60,男32例,女28例,年龄63-73岁,平均年龄(73.7±10.2)岁]和试验组[n=60,男31例,女29例,年龄63-72岁,平均年龄(73.4±10.6)岁]。两组研究对象在性别比例、年龄分布等一般资料方面无显著性差异(*P* > 0.05)。

(2)老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者肺部感染病原菌分布分析:研究发现老年心力衰竭患者肺部感染病原菌以革兰阳性菌为主(对照组和试验组均为53.7%),治疗后试验组患者的病原菌数目明显低于对照组(对照组:试验组=17株:11株),见表2。

表 2 老年心力衰竭患者肺部感染病原菌分析

Table 2 Analysis of pathogenic bacteria in senile patients with heart failure combined with pulmonary infection

病原菌	对照组		试验组		对照组		试验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
革兰阳性菌	29	53.7	7	41.2	29	53.7	5	45.5
表皮葡萄球菌	8	14.8	3	17.6	8	14.8	2	18.2
F型溶血性链球菌	6	11.1	2	11.8	5	9.3	2	18.2
金黄色葡萄球菌	3	5.6	2	11.8	3	5.6	1	9.1
G型溶血性链球菌	3	5.6	0	0.0	4	7.4	0	0.0
化脓性链球菌	3	5.6	0	0.0	3	5.6	0	0.0
D型溶血性链球菌	3	5.6	0	0.0	3	5.6	0	0.0
腐生葡萄球菌	1	1.9	0	0.0	1	1.9	0	0.0
菌肺炎链球菌	1	1.9	0	0.0	1	1.9	0	0.0
粪肠球菌	1	1.9	0	0.0	1	1.9	0	0.0
革兰阴性菌	25	46.3	10	58.8	25	46.3	6	54.5
肺炎克雷伯菌	8	14.8	3	17.6	7	13.0	2	18.2
鲍氏不动杆菌	5	9.3	3	17.6	6	11.1	2	18.2
大肠埃希菌	5	9.3	3	17.6	5	9.3	1	9.1
淋病奈瑟菌	2	3.7	1	5.9	3	5.6	1	9.1
产气肠杆菌	2	3.7	0	0.0	1	1.9	0	0.0
脑膜炎奈瑟菌	2	3.7	0	0.0	2	3.7	0	0.0
铜绿假单胞菌	1	1.9	0	0.0	1	1.9	0	0.0
合计	54	100	17	100	54	100	11	100

(3)痰热清注射液联合盐酸氨溴索对老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者心功能的改善作用分析: 小样本试验发现试验组和对照组患者治疗后左心室舒张末内径、左心室收缩末内径及左心室射血分数均明显降低而左心室短轴缩短率水平明显升高($P < 0.05$), 且试验组的变化更明显($P < 0.05$), 见表3。

表3 痰热清注射液联合盐酸氨溴索对心力衰竭患者心功能的改善作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

Table 3 Effect of Tanreqing injection combined with ambroxol hydrochloride on the cardiac function of patients with heart failure

组别		左心室舒张末内径(mm)	左心室收缩末内径(mm)	左心室射血分数(%)	左心室短轴缩短率(%)
对照组	治疗前	69.54±10.08	59.76±8.43	35.46±5.43	9.44±1.54
	治疗后	56.87±6.99 ^a	46.34±6.98 ^a	45.28±7.13 ^a	23.09±2.99 ^a
试验组	治疗前	70.09±8.65	60.11±6.98	35.77±8.08	9.66±1.89
	治疗后	50.42±8.91 ^{ab}	36.54±6.87 ^{ab}	52.31±16.39 ^{ab}	28.25±5.88 ^{ab}

表注: 与治疗前相比, ^a $P < 0.05$ (配对样本 t 检验)。与对照组相比, ^b $P < 0.05$ (两样本 t 检验)。

(4)痰热清注射液联合盐酸氨溴索对患者血清降钙素原及C-反应蛋白水平的影响: 试验组和对照组患者治疗后血清降钙素原及C-反应蛋白水平均明显降低($P < 0.05$), 且试验组患者的降低更明显($P < 0.05$), 见表4。

表4 痰热清注射液联合盐酸氨溴索对患者血清降钙素原及C-反应蛋白相对光密度比值的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$, 相对光密度值)

Table 4 Effect of Tanreqing injection combined with ambroxol hydrochloride on the relative absorbance value of C-reactive protein in patients

组别		降钙素原	C-反应蛋白
对照组	治疗前	0.48±0.10	0.50±0.13
	治疗后	0.45±0.09 ^a	0.45±0.11 ^a
试验组	治疗前	0.49±0.08	0.51±0.12
	治疗后	0.37±0.07 ^{ab}	0.35±0.08 ^{ab}

表注: 与治疗前相比, ^a $P < 0.05$ (配对样本 t 检验)。与对照组相比, ^b $P < 0.05$ (两样本 t 检验)。

2.7 不良事件及危害 研究者需对患者随访时出现的不良反应做记录。随访过程中要详细记录严重不良反应发生的时间、类型及当时的处理方法, 并在24 h内详细报知研究负责人和伦理审查委员会。小样本试验中两组在治疗7 d期间均未出现任何不良事件。

3 讨论 Discussion

3.1 局限性 研究结果指标不够丰富, 分组未能实现分配隐藏和盲法评估, 分组没有痰热清注射液组, 缺乏长时间随访资料, 这些会对结果的准确性产生影响, 将在未来的深入临床研究中不断完善。

3.2 可推广性 试验为小样本试验基础上的扩大样本量研究, 分析老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者肺部感染病原菌分布情况及经痰热清注射液联合盐酸氨溴索治疗的效果及安全性, 为临床老年退行性心脏病致心力

衰竭伴肺部感染患者的治疗提供参考。

3.3 解释 此次小样本试验在分析痰热清注射液联合盐酸氨溴索治疗老年退行性心脏病心力衰竭伴肺部感染的效果时发现患者肺部感染病原菌以革兰阳性菌为主, 治疗后试验组患者的病原菌数目明显降低; 试验组和对照组患者治疗后左心室舒张末内径, 左心室收缩末内径及左心室射血分数均明显降低而左心室短轴缩短率水平明显升高, 血清降钙素原及C-反应蛋白水平明显降低, 且试验组患者的上述指标变化更明显, 提示痰热清注射液联合盐酸氨溴索可明显改善老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者的心功能和明显降低肺病原菌的感染。

因此, 在前期取得小样本试验阶段性结果的基础上, 试验拟采用随机、平行、对照、扩大样本量的临床试验研究进一步观察痰热清注射液联合盐酸氨溴索治疗老年退行性心脏病心力衰竭致肺部感染可行性。

4 数据真实性的管理 Data authenticity management

4.1 数据收集 采用微信、电话随访或回院复查的方法收集老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者相关资料, 建立患者病历资料表(CRF), 随访中需严格保障数据质量。对中途退出者或失访者, 需及时补充病例继续进行试验。

4.2 数据管理 收集的老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者试验数据需采用双人录入、双人审核的方法, 输入计算机, 设密码存档保存。

4.3 数据质量控制 临床试验过程中申办方派监查员将定期到研究中心进行定期监查访视, 对老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者原始资料进行检查以确保病例报告表填写内容真实、完整和正确。

4.4 研究方案的修改 试验过程中未经研究负责人允许, 其他参与研究人员不得修改研究方案内容。

4.5 稽查 在老年心力衰竭患者入组过程中必须保持定期的监查, 确保老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者的入组符合入排标准、试验操作严格按照方案执行、相关数据完整。

4.6 保密 临床试验机构和研究者应保证所有老年退行性心脏病致心力衰竭伴肺部感染患者试验数据的真实性和保密性。

作者贡献: 文章全部作者参与试验设计并对文章内容负责。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程, 没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道, 不存在利益冲突。

机构伦理问题: 临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和中国海南省三亚市人民医院对人体研究的相关伦理要求, 批准号: S2015-065-03号, 批准时间: 2015年10月。

写作指南: 稿件写作遵守《随机对照临床试验研究报告指南》

(CONSORT 2010)声明的要求。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 试验方案已经中国海南省三亚市人民医院生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

数据共享声明: 试验会共享以下数据包括: 文章中报告结果部分的去标识个体基础数据,包括正文、表、图及附件。文章出版后即刻获取数据,无终止日期。研究结果将在同行评议期刊或以会议报告形式发表,出版数据将公开发布于同行评议期刊及www.figshare.com。获取共享数据的途径: 无限期获取。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其他任何合法用途。

5 参考文献 References

- [1] Gastelurrutia P, Lupón J, Moliner P, et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018;2(2):176-185.
- [2] Wu JR, Song EK, Moser DK, et al. Dietary vitamin c deficiency is associated with health-related quality of life and cardiac event-free survival in adults with heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2019;34(1):29-35.
- [3] Di Mauro M, Petroni R, Clemente D, et al. Clinical profile of patients with heart failure can predict rehospitalization and quality of life. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(3):98-104.
- [4] Cherian TS, Shrader P, Fonarow GC, et al. Effect of atrial fibrillation on mortality, stroke risk, and quality-of-life scores in patients with heart failure (from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation [ORBIT-AF]). *Am J Cardiol*. 2017;119(11):1763-1769.
- [5] Cosentino ER, Landolfo M, Bentivenga C, et al. Morbidity and mortality in a population of patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):20.
- [6] Zhao Q, Wang L, Kurlansky PA, et al. Cardiovascular outcomes among elderly patients with heart failure and coronary artery disease and without atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):19.
- [7] Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SA, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):906-913.
- [8] Kokhan EP, Aleksandrov AS, Shandurenko IN, et al. Postoperative wound complications in cardiosurgery. *Angiol Sosud Khir*. 2014;20(1):148-153.
- [9] Teng X, Wang Y, Lin N, et al. Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):667-671.
- [10] Li YM, Liu XY. Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2015;352(1-2):68-73.
- [11] Clinical Research Coordination Group of Guaifenesin Compound Pseudoephedrine Hydrochloride Oral Solution, Lu Q. A prospective multicenter randomized controlled clinical study on the efficacy and safety of Guaifenesin compound pseudoephedrine hydrochloride oral solution. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2010;48(3):204-207.
- [12] Dai HS. Effect of large volume lavage of ambroxol hydrochloride on patients with pneumoconiosis combined with chronic bronchitis. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2007;25(9):565-566.
- [13] Wang X, Wang L, Wang H, et al. Perioperative lung protection provided by high-dose ambroxol in patients with lung cancer. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):281-284.
- [14] Gao Y, Cheng Y, Dong S, et al. Effect of perioperative treatment with ambroxol on lung cancer patients after video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;39(8):849-854.
- [15] Li Q, Yao G, Zhu X. High-dose ambroxol reduces pulmonary complications in patients with acute cervical spinal cord injury after surgery. *Neurocrit Care*. 2012;16(2):267-72.
- [16] 余吉西,陈荣兴,李伟兴.痰热清注射液治疗心力衰竭患者合并肺部感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志, 2013,23(18):4386-4388.
- [17] 孙润锋,陈云,杨华,等.痰热清注射液对心力衰竭伴肺部感染患者血清胆碱酯酶及免疫功能的影响研究[J].中华医院感染学杂志, 2017,27(22):5087-5090.
- [18] 吴秀峰.头孢哌酮-舒巴坦与痰热清注射液联用对老年慢性心力衰竭患者合并肺部感染的临床疗效评价[J].抗感染药学, 2018,15(7):1221-1223.