

# 肺纤维化合并慢阻肺急性加重期患者应用头孢唑肟与倍氯米松序贯治疗的临床研究

印希, 钱佳燕, 冒昕欣, 缪雨青, 史广林  
(上海大学附属南通医院呼吸科, 江苏 南通 226000)

**【摘要】目的:** 评估头孢唑肟与倍氯米松序贯治疗方案对肺纤维化 (PF) 合并慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期患者的临床价值。**方法:** 选取 120 例 PF 合并 COPD 急性加重期患者为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为常规组 (接受左氧氟沙星静脉抗感染治疗联合全身性糖皮质激素治疗) 和研究组 (在常规治疗基础上增加头孢唑肟与倍氯米松序贯治疗), 每组各 60 例, 比较两组患者临床疗效、氧合状态、炎症因子水平、生活质量及近远期预后。**结果:** 研究组患者临床总有效率 98.33%, 高于常规组的 85.00% ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者动脉血氧分压 ( $\text{PaO}_2$ ) 与氧合指数 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) 水平均升高, 且研究组高于常规组 ( $P < 0.05$ );  $\text{PaCO}_2$  均降低, 且研究组低于常规组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者炎症因子水平、COPD 评估测试 (CAT) 评分和改良呼吸困难量表 (mMRC) 评分均降低, 且研究组低于常规组 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应总发生率及近期复发率无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 研究组患者远期复发率为 6.67%, 显著低于常规组的 21.67% ( $P < 0.05$ )。**结论:** 头孢唑肟联合倍氯米松序贯治疗可显著提升 PF-COPD 急性加重期患者的综合疗效, 能有效控制感染与炎症、优化症状与生活质量, 有较高应用价值。

**【关键词】** 肺纤维化; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 头孢唑肟; 倍氯米松; 序贯治疗  
**【中图分类号】** R563.9 **【文献标志码】** A

## Clinical efficacy of cefazoxime and beclomethasone sequential therapy in patients with pulmonary fibrosis complicated by acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

YIN Xi, QIAN Jia-yan, MAO Xin-xin, MIAO Yu-qing, SHI Guang-lin  
(Department of Respiratory Medicine, Nantong Hospital Affiliated to Shanghai University, Nantong 226000, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective:** To assess the clinical value of cefazoxime and beclomethasone sequential therapy in patients with pulmonary fibrosis (PF) complicated by acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** A total of 120 patients with acute exacerbation of PF and COPD were divided into the conventional group (the patient received intravenous levofloxacin for anti-infection treatment in combination with systemic glucocorticoid therapy) and the study group (cefazoxime and beclomethasone sequential treatment on the basis of conventional treatment) according to different treatment methods, 60 cases in each group. The clinical efficacy, oxygenation status, inflammatory factor levels, quality of life, short-term and long-term prognosis were compared between the two groups. **Results:** The total clinical efficacy of the study group was 98.33%, which was higher than 85.00% of the conventional group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvements in arterial partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), and oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) increased in both groups, and the study group was higher than the conventional group ( $P < 0.05$ ). Partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) decreased in both groups, and the study group was lower than the conventional group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of inflammatory factors, COPD assessment test (CAT) score and modified dyspnea scale (mMRC) score in both groups decreased, and the study group was lower than the conventional group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions and recent recurrence rate between the study group and the conventional group ( $P > 0.05$ ). The long-term recurrence rate in the study group was 6.67%, which was lower than that of the conventional group (21.67%) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Cefazoxime combined with beclomethasone sequential therapy can significantly improve the comprehensive efficacy of patients with acute exacerbation of PF-COPD, which can effectively control infection and inflammation, optimize symptoms and quality of life, and has high application value.

**【Key words】** Pulmonary fibrosis; Acute exacerbation of COPD; Cefazoxime; Beclomethasone; Sequential therapy

肺纤维化(PF)与慢性阻塞性肺疾病(COPD)是两种具有不同病理特征但均可导致进行性肺功能损害的呼吸系统疾病<sup>[1-2]</sup>。流行病学研究<sup>[3]</sup>显示,PF与COPD的共存率约为8%~17%,此类患者因肺功能储备双重受损,急性加重频率及病死率显著高于单一疾病患者,其1年内再住院率高达40%~60%。急性加重期多由呼吸道感染诱发,临床表现呼吸困难急剧恶化、痰量增加及炎症标志物升高,是导致住院率和死亡率升高的关键因素<sup>[4]</sup>。由于PF与COPD的病理机制差异导致治疗矛盾突出,急性加重期的治疗策略仍缺乏统一共识,尽管《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD指南)<sup>[5]</sup>推荐全身糖皮质激素(如甲泼尼龙)联合支气管扩张剂作为COPD急性加重的核心方案,但PF患者长期使用全身激素可能加速PF进程并增加感染风险。序贯治疗通过“静脉-吸入”给药转换,旨在快速控制急性期炎症的同时减少全身药物暴露,在呼吸系统疾病中逐渐显现优势<sup>[6]</sup>。头孢唑肟作为第三代头孢菌素,对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等常见呼吸道病原菌具有强效覆盖能力,且耐药率较低<sup>[7]</sup>;而吸入性糖皮质激素(如倍氯米松)可靶向抑制气道炎症,避免全身副作用<sup>[8]</sup>。现有研究多聚焦于单一疾病,而PF与COPD的病理交互作用可能影响治疗效果,需进一步临床证据支持。基于此,本研究以PF合并COPD急性加重期患者为研究对象,探讨头孢唑肟与倍氯米松序贯治疗的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月至2024年6月上海大学附属南通医院收治的120例PF合并COPD急性加重期患者为研究对象,按照治疗方式不同将患者分为常规组和研究组,每组各60例。本研究严格遵循《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》及国际伦理准则,经批准后实施。

两组患者一般资料无统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。纳入标准:(1)符合《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》<sup>[9]</sup>中对PF的判定标准,《慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍》<sup>[10]</sup>中COPD的判定标准,确诊为PF合并COPD急性加重期患者;(2)年龄40~80岁;(3)痰培养阳性或血清降钙素原(PCT) $\geq 0.5$  ng/mL;(4)患者或家属对本研究内容了解充分,自愿参与,并签署知情协议书者;(5)未吸氧状态下动脉血气分析示PaO<sub>2</sub> $\geq 55$  mmHg;(6)临床病史资料齐全者。排除标准:(1)合并肝肾等重要脏器功能不全者;(2)合并免疫缺陷性疾病(如HIV感

染、长期使用免疫抑制剂)者;(3)合并未控制的心力衰竭或急性心肌梗死病史;(4)对本研究使用药物有严重过敏反应者;(5)近4周内使用过其他全身性糖皮质激素或抗生素治疗;(6)合并活动性肺结核、肺癌、支气管扩张症或哮喘者;(7)精神疾病或依从性差,无法配合治疗及随访;(8)入组前72 h内已接受其他临床试验干预。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

资料	常规组( $n=60$ )	研究组( $n=60$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	68.23 $\pm$ 8.51	67.61 $\pm$ 7.92	0.413	0.680
性别			0.036	0.849
男	38(63.33)	39(65.00)		
女	22(36.67)	21(35.00)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.61 $\pm$ 3.15	24.05 $\pm$ 3.36	0.740	0.461
高血压	28(46.67)	31(51.67)	0.300	0.583
肺动脉高压	17(28.33)	15(25.00)	0.170	0.680
冠心病	11(18.33)	9(15.00)	0.240	0.624
FEV1% 预计值(%)	48.36 $\pm$ 6.23	47.91 $\pm$ 5.16	0.431	0.667
FVC(L)	2.13 $\pm$ 0.52	2.06 $\pm$ 0.55	0.716	0.475
DLCO 占预计值(%)	42.16 $\pm$ 7.33	40.81 $\pm$ 6.88	1.040	0.300
过去1年急性加重次数			0.144	0.705
$\geq 2$ 次	37(61.67)	39(65.00)		
$<2$ 次	23(38.33)	21(35.00)		
HRCT 纤维化范围 $\geq 50\%$	32(53.33)	31(51.67)	0.033	0.855

### 1.2 方法

常规组患者接受左氧氟沙星静脉抗感染治疗联合全身性糖皮质激素治疗,具体包括:(1)氧疗:经鼻导管或面罩吸氧,维持SpO<sub>2</sub> $\geq 90\%$ ;(2)支气管扩张剂:硫酸沙丁胺醇雾化吸入液(2.5 mg/次)+异丙托溴铵雾化液(500  $\mu$ g/次),3次/d;(3)祛痰治疗:盐酸氨溴索注射液(30 mg 静脉滴注,2次/d);(4)抗感染治疗:左氧氟沙星注射液500 mg,加入0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注( $\geq 60$  min),1次/d,疗程7 d;(5)全身糖皮质激素:甲泼尼龙注射液(40 mg/d 静脉滴注,疗程7 d);(6)对症支持:维持水电解质平衡,必要时无创通气。

研究组患者在常规组治疗的基础上增加以下干预:(1)抗感染治疗:注射用头孢唑肟钠(1.5 g/次,加入0.9%氯化钠注射液100 mL中静脉滴注,2次/d,疗程7 d);(2)糖皮质激素序贯治疗:急性期(前3天):甲泼尼龙注射液(40 mg/d 静脉滴注);(3)过渡期(第4天起):停用静脉激素,改为吸入用丙酸倍氯米松混悬液(400  $\mu$ g/次,通过空气压缩泵雾化吸入,2次/d),总疗程14 d。

两组患者均连续治疗14 d。

### 1.3 观察指标

(1)两组临床疗效比较。参照Yang等<sup>[11]</sup>判定

标准,制定以下四级疗效标准:①显效:呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状在治疗后 5 d 内显著缓解,体温恢复正常(≤37.3℃)并维持 48 h 以上,痰液由脓性转为白色黏痰,痰量减少≥80%;氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )≥300 mmHg; $\text{PaO}_2$ ≥75 mmHg(或较基线上升≥15%), $\text{PaCO}_2$ ≤45 mmHg,炎症标志物(CRP、IL-6)水平较治疗前下降≥70%,FEV1/FVC 较治疗前提高≥15%,或绝对值≥60%预计值,高分辨率 CT 示肺部渗出性病变吸收≥50%;②有效:呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状在治疗后 7 d 内部分缓解,体温波动于 37.3~38.0℃,痰量减少 30%~79%;血清 CRP、IL-6 水平较治疗前下降 30%~69%; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 较基线改善 10%~20%; $\text{PaO}_2$ 较基线上升 5%~14%, $\text{PaCO}_2$ ≤50 mmHg;FEV1/FVC 较治疗前提高 5%~14%,或绝对值≥50%预计值;③无效:治疗后 7 d 内症状无改善或加重(症状评分下降<30%或升高);体温持续≥38.0℃,痰量减少<30%或转为脓性,需升级抗生素、机械通气或转入 ICU;血清 CRP、IL-6 水平下降<30%或升高; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 无改善或降低, $\text{PaO}_2$ 无改善或下降, $\text{PaCO}_2$ >50 mmHg;FEV1/FVC 较治疗前无变化或恶化(变化幅度<5%)。总有疗效=(显效+有效)例数/总例数×100%。

(2)两组氧合状态改善情况比较。分别统计两组患者动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )。

(3)两组炎症因子水平比较。于治疗前后采集患者晨起空腹静脉血 5 mL,采用 ELISA 检测患者血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素 6(IL-6)水平。

(4)两组生活质量水平比较。分别在治疗前后采用 COPD 评估测试(CAT 评分)和改良呼吸困难量表(mMRC 评分)评估患者生活质量。其中①CAT 评分<sup>[12]</sup>:通过咳嗽频率、痰量、胸闷感、爬坡或上楼梯时的呼吸困难、日常活动受限程度、外出活动的信心、睡眠质量、精力水平 8 个维度对患者病况进行评估。按照 6 级评分法,0~10 分:轻微影响,COPD 对生活影响较小;11~20 分:中度影响,日常生活受

限;21~30 分:严重影响,活动能力显著下降;31~40 分:极度严重,生活质量极差。CAT 评分≥10 分即提示需启动规范化治疗。②mMRC 评分<sup>[13]</sup>:0 级:仅在剧烈活动时出现呼吸困难;1 级:平地快步行走或爬缓坡时气短;2 级:因呼吸困难比同龄人步行慢,或需中途停下休息;3 级:平地步行 100 m 或数分钟后需停下呼吸;4 级:因严重呼吸困难无法离开家门,或穿衣时即感气促。

(5)两组不良反应发生情况比较。记录治疗期间药物相关不良反应,包括胃肠道反应、肝肾功能异常、口腔念珠菌感染、声音嘶哑等。

(6)两组近远期预后比较。对两组患者进行 6 个月的随访,统计近 3 个月、近 6 个月患者复发率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件数据进行分析处理。连续变量用  $K-S$  作正态分布检验,符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用配对样本  $t$  检验,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者临床总有疗效分别为 85.00%、98.33%,研究组高于常规组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[ $n(\%)$ ]					
组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
常规组( $n=60$ )	23(38.33)	17(28.33)	11(18.33)	9(15.00)	51(85.00)
研究组( $n=60$ )	37(61.67)	13(21.67)	9(15.00)	1(1.67)	59(98.33)
$\chi^2$ 值					5.345
$P$ 值					0.021

2.2 两组患者氧合状态改善情况比较

治疗后,两组患者动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )与氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )水平均升高,且研究组高于常规组( $P<0.05$ ); $\text{PaCO}_2$ 均降低,且研究组低于常规组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者氧合状态改善情况比较( $\bar{x} \pm s$ )						
组别	$\text{PaO}_2$ (mmHg)		$\text{PaCO}_2$ (mmHg)		$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组( $n=60$ )	62.58±8.35	68.25±9.15 <sup>①</sup>	54.65±6.20	50.35±5.54 <sup>①</sup>	235.60±35.55	275.34±40.13 <sup>①</sup>
研究组( $n=60$ )	63.13±7.93	76.88±8.55 <sup>①</sup>	53.85±5.85	46.24±4.91 <sup>①</sup>	240.50±32.05	320.70±38.58 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.370	5.338	0.727	4.301	0.793	6.312
$P$ 值	0.712	<0.001	0.469	<0.001	0.429	<0.001

① $P<0.05$ ,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗后,两组患者血清 CRP、PCT、IL-6 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ),且研究组低于常规组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP (mg/L)		PCT (ng/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组 ( $n=60$ )	25.61 $\pm$ 5.14	5.54 $\pm$ 1.67 <sup>①</sup>	0.48 $\pm$ 0.15	0.35 $\pm$ 0.10 <sup>①</sup>	35.63 $\pm$ 8.34	15.79 $\pm$ 3.17 <sup>①</sup>
研究组 ( $n=60$ )	24.85 $\pm$ 4.76	3.23 $\pm$ 1.71 <sup>①</sup>	0.45 $\pm$ 0.12	0.18 $\pm$ 0.09 <sup>①</sup>	34.23 $\pm$ 6.69	9.68 $\pm$ 2.34 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.840	7.486	1.210	9.788	1.014	12.012
$P$ 值	0.402	<0.001	0.229	<0.001	0.313	<0.001

① $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者生活质量水平比较

治疗后,两组患者 CAT 评分、mMRC 评分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ),且研究组低于常规组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者生活质量水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	CAT 评分		mMRC 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组 ( $n=60$ )	28.55 $\pm$ 3.83	22.62 $\pm$ 2.74 <sup>①</sup>	2.46 $\pm$ 0.59	1.91 $\pm$ 0.31 <sup>①</sup>
研究组 ( $n=60$ )	28.23 $\pm$ 3.47	16.45 $\pm$ 2.61 <sup>①</sup>	2.53 $\pm$ 0.54	1.21 $\pm$ 0.28 <sup>①</sup>
$t$ 值	0.480	12.630	0.678	12.980
$P$ 值	0.632	<0.001	0.499	<0.001

① $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生资料比较

研究组与常规组总体不良反应发生率分别为 11.67% 和 15.00%,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	胃肠道反应	肝肾功能异常	口腔念珠菌感染	声音嘶哑	合计
常规组 ( $n=60$ )	5(8.33)	1(1.67)	0(0.00)	4(6.67)	10(16.67)
研究组 ( $n=60$ )	2(3.33)	0(0.00)	3(5.00)	2(3.33)	7(11.67)
$\chi^2$ 值					0.617
$P$ 值					0.432

2.6 两组患者近远期预后比较

研究组患者近期复发率为 1.67%,与常规组 (8.33%) 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );研究组患者远期复发率为 6.67%,显著低于常规组的 21.67% ( $P < 0.05$ )。见表 7。

表 7 两组近远期预后比较[ $n(\%)$ ]

组别	近期(近 3 个月)	远期(近 6 个月)
常规组 ( $n=60$ )	5(8.33)	13(21.67)
研究组 ( $n=60$ )	1(1.67)	4(6.67)
$\chi^2$ 值	1.579	4.386
$P$ 值	0.209	0.036

3 讨论

PF 以肺间质纤维化、弥散功能障碍为特征,COPD 则以气道阻塞和持续性炎症为核心,PF 和 COPD 为进展性呼吸系统疾病,相关研究<sup>[14]</sup>显示,二者共存时病理机制相互叠加,导致病情复杂且凶险,急性加重常由感染、空气污染或治疗中断诱发,表现为呼吸困难骤增、低氧血症及高碳酸血症,易引发呼吸衰竭、多器官功能损伤甚至死亡。及时治疗是改善预后的关键<sup>[15]</sup>:(1)遏制病情进展:早期应用抗生素(如头孢唑肟)控制感染源,联合糖皮质激素(如倍氯米松序贯疗法)快速抑制炎症,可阻断肺实质与气道的进一步损伤;(2)延长生存时间:通过氧疗、无创通气纠正低氧血症,支气管扩张剂改善通气效率,避免呼吸衰竭及插管风险;(3)改善长期预后:及时干预可延缓肺功能衰退,减少急性加重频率,提升患者生存质量。

本研究结果显示,研究组临床总有效率达 98.33%,显著高于常规组 (85.00%),可能是由于头孢唑肟与倍氯米松的协同作用,头孢唑肟作为第三代头孢菌素,对革兰阴性菌及部分革兰阳性菌具有广谱抗菌活性,可迅速穿透组织屏障,抑制 NF- $\kappa$ B 等炎症通路,快速清除急性加重期的病原体,降低血清炎症标志物水平,如本研究发现,治疗后,研究组患者血清 CRP、PCT、IL-6 水平显著低于常规组,进一步佐证了抗感染治疗是控制 COPD 急性加重的基石。在抗感染的基础上,联合应用倍氯米松的序贯应用(静脉 $\rightarrow$ 吸入)进一步优化了抗炎策略,急性期静脉滴注甲泼尼龙,能快速抑制全身炎症反应,而过渡期吸入倍氯米松,通过局部高浓度药物持续减轻气道炎症,减少黏液分泌及支气管痉挛,从而改善氧合 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \uparrow$ ) 及通气功能 ( $\text{PaCO}_2 \downarrow$ )<sup>[16-17]</sup>。这种“降阶梯”激素疗法不仅避免长期静脉激素导致的代谢紊乱、免疫抑制及感染风险,且能直接作用于气道黏膜,持续抑制气道炎症细胞浸润及黏液分泌,同时减少对下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 的

