DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2020.05.009

·论著:呼吸系统疾病·

N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素对AECOPD患者的疗效及机制

张 维*,胡 晟
(湖北省第三人民医院呼吸内科,湖北 武汉 430033)

摘 要: 观察N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素对慢性阻塞性肺疾病急性发作期(AECOPD)患者的治疗效果及其抗氧化机制。将AECOPD患者分为观察组和对照组。对照组给予糖皮质激素和抗感染、止咳化痰、解痉平喘等治疗;观察组在对照组的治疗方案基础上加用N-乙酰半胱氨酸。结果显示,与对照组比较,观察组患者治疗有效率显著增高,肺功能显著提高,氧化应激水平显著降低。两组患者炎症因子指标无差异。结果表明,N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗AECOPD效果显著的机制可能与减轻患者氧化应激水平有关。

关键词: N-乙酰半胱氨酸; 糖皮质激素; AECOPD; 抗氧化; 疗效
中图分类号:R563.9 **文献标识码:**A

Curative effect of N-acetylcysteine combined with glucocorticoid on AECOPD patients and its mechanism

ZHANG Wei, HU Sheng
(*Department of Respiratory*, *Hubei Third People's Hospital*, *Wuhan* 430033, *Hubei*, *China*)

Abstract: To observe the curative effect of N-acetylcysteine combined with glucocorticoid on patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and its antioxidant mechanism. Patients with AECOPD were divided into observation group and control group. The control group was treated with glucocorticoid and anti-inflammatory therapy, while the observation group was added with N-acetylcysteine on the basis of therapeutic schedule of the control group. The results showed, compared to the control group, the effective rate and pulmonary function of the observation group was significantly higher, and the level of oxidative stress was significantly lower. There was no significant difference in inflammatory factors between the two groups. Results indicated that the curative effect of N-acetylcysteine combined with glucocorticoid therapy is related to reducing oxidative stress in AECOPD patients.

Key words: N-acetylcysteine; glucocorticoid; AECOPD; antioxidant; curative effect

慢性阻塞性肺疾病急性发作期(Acute exacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease,AECOPD)是我国发病率最高的慢性呼吸系统疾病之一。AECOPD治疗周期长,预后差,甚至出现呼吸衰竭、危及患者生命[1]。目前,对于AECOPD的治疗主要是依靠对症治疗消除患者症状、减少发作次数,以支气管扩张剂、糖皮质激素和抗感染药物为主[2]。近年来,有研究表明,氧化-抗氧化失衡是导致AECOPD发生和发展的机制之一[3]。通过对患者机体氧化失衡状态进行干预可能是治疗AECOPD的途径之一[4]。因此,本研究通过采用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗AECOPD患者,取得了显著效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经本院伦理学委员会同意,选取本院收治的110例AECOPD患者,男67例,女43例;平均年龄为(61.4±3.7)岁。采用数字表法随机分为观察组和对照组,每组55例。其中观察组男性33例,女性22例,年龄(60.9±4.1)岁,病程(11.2±7.9)年,吸

收稿日期:2020-07-16;**修回日期:**2020-08-25
基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WZ16Z07).
*通信作者,E-mail:929775728@qq.com.

烟 40 例;对照组男性 34 例,女性 21 例,年龄(61.9±2.8)岁,病程(11.6±7.0)年,吸烟 37 例。患者纳入标准:(1)年龄≥40 岁;(2)符合慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)中 AECOPD 的诊断标准[5];(3)无其它器官严重疾病。两组一般资料无统计学差异(P>0.05)。

1.2 治疗方法

两组患者均给予基础护理、氧气吸入和抗感染治疗。在此基础上,对照组给予甲泼尼龙 40 mg 静脉滴注,1 日 1 次,治疗 7 天后改为口服 20 mg,1 日 1 次,7 天后停用,治疗周期 14 天;观察组在对照组的基础上加用 N-乙酰半胱氨酸泡腾片冲服,600 mg/次,一日两次。治疗周期 14 天。

1.3 观察指标及测定方法

(1)肺功能:残气容积(Residual volume, RV)、1 s 用力呼气容积(forced expiratory volume, FEV)占预计值的百分比(FEV1/Pred)和 1s 用力呼气容积/用力肺活量(Forced vital capacity, FVC);

(2)炎症指标:在入院后 1 天和出院前 1 天分别取静脉血 10 mL 测定肿瘤生长因子(Tumor growth factor-β, TGF-β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。

(3)氧化应激指标:丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)。

TGF-β、VEGF、MDA 和 GSH-Px 采用 ELISA 试剂盒(上海生工生物)进行测定。SOD 采用 WST-8 法试剂盒(Solarbio)进行测定。

1.4 判断疗效标准

参照慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)作为判断标准,分为显效、有效和无效[5]。显效:呼吸困难完全消失或显著好转,血氧浓度≥95,肺功能指标改善≥10%;有效:呼吸困难明显改善,血氧浓度≥90,肺功能指标改善≥5%;无效:呼吸困难无改善或改善不明显,血氧浓度无法保持 90 以上,肺功能指标改善<5%,总有效=显效+有效。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料用均数±标准差描述,进行 t 检验,计数资料用百分率(%)表示,进行 χ^2 检验,等级资料采用秩合检验,0.05 为阈值。以 P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗效果

与对照组比较,观察组治疗有效率显著增高(P<0.05,表 1)。提示加用 N-乙酰半胱氨酸辅助治疗对 AECOPD 患者的临床治疗效果更优,几乎所有患者均得到一定程度的改善。

表 1 两组患者疗效比较 (例)

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	11	31	13	42
观察组	16	35	4	51
Z	7.31			5.63
P	<0.05			<0.05

(n=55)

2.2 肺功能

治疗后,与对照组比较,观察组肺功能显著提高(P<0.05,表 2)。提示 N-乙酰半胱氨酸辅助激素治疗 AECOPD,可以有效提高患者的肺功能,其效果优于单纯的激素治疗。

表 2 两组患者肺功能比较

组别	FEV_1/FVO		FEV_1/Pred		RV(L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50.9±4.3	51.3±4.8	48.1±5.4	49.3±5.6	3.91±0.72	3.66±0.76
观察组	51.4±4.6	68.7±5.2	47.7±5.3	62.1±6.8	3.75±0.63	3.61±0.75
t	0.51	15.86	0.34	9.33	0.22	0.42
P	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

(n=55)

2.3 炎症因子水平

如表 3 所示,与治疗前比较,两组患者经治疗后,血中炎症因子浓度显著降低,但两组间差异无统计学意义(P>0.05)。提示使用激素治疗可以有效改善 COPD 患者的炎症反应,而加用 N-乙酰半胱氨酸辅助治疗对患者的炎症反应消除不会产生影响。

表3 两组患者炎症因子水平比较

组别	TGF-β(ng/L)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.51±0.07	0.31±0.05[a]	425.84±51.03	277.01±40.52[a]
观察组	0.50±0.09	0.32±0.05[a]	423.33±49.20	273.51±34.64[a]
t	0.13	0.18	0.29	0.83
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

与治疗前比较,[a]P<0.05,(n=55)

2.4 氧化应激指标

治疗后,与对照组比较,观察组氧化应激水平显著低于(P<0.05,表4),观察组患者治疗后氧化应激水平优于对照组可能是N-乙酰半胱氨酸改善COPD患者临床疗效的作用机制。提示氧化应激是导致COPD肺功能的损伤机制之一。

表4 两组患者氧化应激指标比较

组别	SOD(U/mL)		GSH-Px(U/mL)		MDA(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59.81±9.49	76.72±10.48	112.44±12.65	124.90±11.73	9.88±1.45	7.79±1.44
观察组	58.50±11.58	93.46±12.28	113.83±11.80	149.59±12.24	9.76±1.38	6.08±1.15
t	0.65	7.69	0.60	10.80	0.44	5.88
P	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

(n=55)

3 讨 论

AECOPD患者支气管上皮细胞变性、坏死,导致气道炎症和病理性阻力增加,使得肺通气功能障碍和残气量增加,导致通气量下降和二氧化碳潴留[6]。AECOPD患者的临床表现主要包括呼吸困难,临床治疗过程中以降低气道阻力和恢复正常通气功能为主要原则[7]。支气管扩张药物和糖皮质激素是治疗AECOPD的常见药物,可以有效解除患者气道痉挛改善呼吸功能[8]。然而,使用糖皮质激素治疗AECOPD虽然可以即时改善患者的炎症状态,但也存在炎症容易反复的情况。有研究表明,氧化/抗氧化失衡可能是AECOPD患者持续性慢性炎症反应反复的重要原因[9]。因此,推测抑制AECOPD患者的氧化应激可能有助于改善患者的治疗效果。

N-乙酰半胱氨酸是一种抗氧化剂,已有研究报道称其对呼吸系统疾病患者的氧化应激状态具有较好的干预效果[10]。因此,本研究拟观察N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素对AECOPD患者的治疗效果。

本研究证实,使用N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗AECOPD,可以提高疗效。提示,使用N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗AECOPD可以直接改善患者临床症状,解除患者呼吸受限状态。与对照组比较,观察组肺功能显著提高(P<0.05)。提示,N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗对患者的肺功能产生良好的保护作用,其原因可能是该治疗方式可以改善患者的气道痉挛和通气障碍,从而减轻肺部负担,恢复患者肺功能。值得注意的是,与治疗前比较,治疗后,两组患者TGF-β和VEGF水平均降低,治疗后,两组TGF-β和VEGF水平差异无统计学意义。也就是说,N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗方案对患者的炎症因子干预效果与单纯激素治疗相似,表明N-乙酰半胱氨酸并不直接影响患者的炎症水平。另外,本研究显示,治疗后观察组患者的氧化应激水平显著低于对照组患者(P<0.05)。提示,N-乙酰半胱氨酸通过加强了糖皮质激素抑制氧化应激水平,从而减轻患者气道痉挛,恢复患者肺功能。

综上所述,N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗可有效减轻AECOPD患者氧化应激水平,从而改善肺功能。

参考文献:

[1] LAHOUSSE L, SEYS LJM, JOOS GF, et al. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2017, 50(2):1602470.

[2] BOULET LP, HERNANDEZ P, DEVLIN H, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease guideline implementation: lessons learned on recruitment of primary care physicians to a knowledge translation study[J]. Can Respir J, 2016, 20(4): 275-80.

(下转第512页)

604-7.

[3] 孙辉,刘晓莉. 甲状腺癌规范化诊治理念更新及其意义[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(1):72-5.

[4] 张玉,吴秋良,云径平. 2017 年第四版世界卫生组织甲状腺肿瘤病理新分类解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(9):718-20.

[5] YEO SH, KIM GR, LEE SH, et al. Comparison of ultrasound elastography and color doppler ultrasonograghy for distinguishing small triple-negative breast cancer from fibroadenoma[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(9): 2135-46.

[6] LEVY-BLITCHTEIN S, PLASENCIA-REBATA S, MORALES LUNA D, et al. Coexistence of papillary thyroid microcarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a context of Hashimoto's thyroiditis[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(8): 789-91.

[7] AHMED S, JOHNSON PT, HORTON KM, et al. Prevalence of unsuspected thyroid nodules in adults on contrast enhanced 16-and 64-MDCT of the chest[J]. World J Radiol, 2012, 4(7): 311-7.

[8] 楼军,雷志锴,孔凡雷,等. 超声造影增强模式对 TI-RADS4 类甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值[J]. 全科医学临床与教育,2018,25(2):217-9.

[9] 冯蕾,陈方满. 甲状腺癌的影像诊断研究现状[J]. 国际老年医学杂志,2015,36(2):86-9.

[10] 沈颖,娄小嫣,谭谆. 超声造影诊断甲状腺微小肿瘤的敏感度及特异度观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(5):389-92.

[11] 马云海,程若川. 甲状腺癌的超声管理——外科医生的基本功[J]. 中国普通外科杂志,2017,26(5):551-5.

[12] 韩本谊,顾立军,赵亚娥,等. 甲状腺癌多排螺旋 CT 诊断及鉴别诊断[J]. 中国医学影像学杂志,2011,19(10):749-52.

[13] 贠新泉,王萍,张惠萍,等. $^{99}Tc^{m}O_4^-$ 甲状腺静态显像及 SPECT/CT 同机融合显像对甲状腺"冷结节"良恶性鉴别的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(5):506-9.

[14] 冯欣宇,张晓鸽,李鹤群,等. 甲状腺癌的声像图表现规律及高频超声在甲状腺癌诊断和鉴别诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志,2018,33(5):855 -7.

[15] 陈丹丹,何辉,苏玲. 高频彩色多普勒超声联合超声弹性成像在甲状腺癌诊断中的价值[J]. 解放军预防医学杂志,2016,34(4):574-5.

[16] 段天鹏,尹建军. 甲状腺癌患者的超声及 CT 影像学表现及诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2017,15(2):42-4.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 483 页)

[3] BIAŁAS AJ, SITAREK P, MIŁKOWSKA-DYMANOWSKA J, et al. The role of mitochondria and oxidative/antioxidative imbalance in pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016(5): 7808576.

[4] MILEVOJ KOPčINOVIć L, DOMIJAN AM, POSAVAC K, et al. Systemic redox imbalance in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Biomarkers, 2016, 21(8): 692-8.

[5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(1): 8-17.

[6] O'DONNELL DE, AARON S, BOURBEAU J, et al. Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2003[J]. Can Respir J, 2003, 10(6): 11A-65A.

[7] CHAN KY, LI X, CHEN W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010[J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020704.

[8] VAN D PJ, KLEIN JJ, KERKHOFF AH, et al. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 1995, 50(11): 1183-7.

[9] BAJPAI J, PRAKASH V, KANT S, et al. Study of oxidative stress biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease and their correlation with disease severity in north Indian population cohort[J]. Lung India, 2017, 34(4): 324-9.

[10] 韩晶, 毛锦娟. N-乙酰半胱氨酸对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及细胞因子的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(6): 1139-41.

[11] 翟梅,薛华,亢锴,等. COPD 合并肺动脉高压患者的氧化应激状况及 VEGF、MMP-9 表达分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5):129-32.

[12] 鲁标,屠苏. 甲状腺功能、C-反应蛋白及 D-二聚体水平与慢性阻塞性肺疾病的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2019,16(3):88-92.

[13] 卢翠莲,窦立冬,纪红. 血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床诊断的意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(8):1294-7.

[14] 邹长进,孙承谋. 慢性阻塞性肺疾病患者血清淀粉样蛋白 A 与 D-二聚体、甘胆酸水平分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(12):1523-5.

[15] 傅虹,肖林林,彭攸,等. 高敏肌钙蛋白Ⅰ、同型半胱氨酸、炎症因子在急性加重期慢性阻塞性肺疾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(4):392-4.

(本文编辑:秦旭平)