

## N-乙酰半胱氨酸治疗 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果及对患者氧化应激的影响

王静, 苗姝

(大连大学附属新华医院呼吸内科, 辽宁 大连 116021)

**【摘要】** **目的** 观察 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的效果,并探讨其对患者氧化应激的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间大连大学附属新华医院呼吸内科收治的 AECOPD 患者 100 例,采用随机数表法分为观察组 51 例和对照组 49 例。对照组患者给予休息、控制性氧疗、抗感染、支气管扩张剂、糖皮质激素、营养、机械通气、祛痰及其他必要的对症支持治疗;观察组患者则在对照组常规对症治疗的基础上加用 N-乙酰半胱氨酸的临床药物治疗。2 周为一个疗程,连续治疗 2 个疗程后比较两组患者的临床疗效、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平、1 s 用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1)和 1 s 用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等指标。**结果** 观察组患者的临床治疗显效率为 70.59%,总有效率为 96.08%,明显高于对照组的 51.02%和 81.63%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后氧化应激指标 SOD 为(90.54 $\pm$ 10.02) IU/mL,明显高于对照组的(83.06 $\pm$ 9.37) IU/mL,而 MDA 为(3.47 $\pm$ 0.42) nmol/mL,明显低于对照组的(4.02 $\pm$ 0.50) nmol/mL,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后肺功能指标 FEV1 和 FEV1/FVC 分别为(64.97 $\pm$ 7.85)%和(58.78 $\pm$ 6.74)%,明显高于对照组的(59.23 $\pm$ 6.92)%和(53.06 $\pm$ 6.45)%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者治疗后炎症因子 IL-6 [(23.67 $\pm$ 3.44) ng/L]、IL-8 [(0.32 $\pm$ 0.03)  $\mu$ g/L]、TNF- $\alpha$  [(19.88 $\pm$ 2.65) ng/L]水平均明显低于对照组[(30.98 $\pm$ 4.82) ng/L、(0.41 $\pm$ 0.05)  $\mu$ g/L、(26.05 $\pm$ 3.74) ng/L],差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** N-乙酰半胱氨酸对 AECOPD 患者临床疗效的提升,氧化应激反应的缓解,肺功能及免疫功能的改善均呈现出积极的促进作用。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;N-乙酰半胱氨酸;氧化应激;疗效

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)08-1051-04

**Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its effect on oxidative stress for patients.** WANG Jing, MIAO Shu. Department of Respiratory Medicine, the Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116021, Liaoning, CHINA

**【Abstract】** **Objective** To observation the efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to probe into the effect on oxidative stress for patients. **Methods** From January 2015 to December 2016, 100 patients with AECOPD were selected from Department of Respiratory Medicine of the Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University. The patients were divided into the observation group (51 cases) and the control group (49 cases) by random number table method. The patients in the control group were treated with necessary symptomatic supportive treatment, including rest, controlled oxygen therapy, anti-infection, bronchodilator, glucocorticoid, nutrition, mechanical ventilation, and expectorant. The patients in the observation group were treated with N-acetylcysteine on the basis of routine symptomatic treatment in the control group. After continuous treatment of two courses, with two weeks for a course of treatment, the clinical treatment, changes of oxidative stress, superoxide dismutase [SOD] and malondialdehyde [MDA], changes of pulmonary function, (1 s forced expiratory volume as a percentage of predicted value [FEV1] and 1 s forced expiratory volume occupancy force vital capacity [FEV1/FVC]), changes of inflammatory factors (interleukin-6 [IL-6], interleukin-8 [IL-8], tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]) of the patients in two groups were compared and analyzed. **Results** For the patients in the observation group, the effective rate of clinical treatment and the total effective rate were respectively 70.59% and 96.08%, which were significantly higher than corresponding 51.02% and 81.63% in the control group ( $P<0.05$ ). After the treatment, the oxidation index of SOD in the observation group was (90.54 $\pm$ 10.02) IU/mL, which was significantly higher than (83.06 $\pm$ 9.37) IU/mL of the control group, and the MDA was (3.47 $\pm$ 0.42) nmol/mL, which was significantly lower than (4.02 $\pm$ 0.50) nmol/mL of the control group (all  $P<0.05$ ); the pulmonary function index of FEV1 and FEV1/FVC in the observation group were respectively (64.97 $\pm$ 7.85)% and (58.78 $\pm$ 6.74)%, which were significantly higher than corresponding (59.23 $\pm$ 6.92)% and (53.06 $\pm$ 6.45)% of the control group ( $P<0.05$ ); the inflammatory factors of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in

基金项目:辽宁省大连市科技项目(编号:2016-68)

通讯作者:苗姝。E-mail:qinxiaoyong18@sohu.com

the observation group were (23.67±3.44) ng/L, (0.32±0.03) μg/L and (19.88±2.65) ng/L, respectively, which were significantly lower than corresponding (30.98±4.82) ng/L, (0.41±0.05) μg/L and (26.05±3.74) ng/L in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** N-acetylcysteine has positive effect on the improvement of clinical efficacy, the alleviation of oxidative stress, the improvement of lung function and immune function in patients with AECOPD.

**【Key words】** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); N-acetylcysteine; Oxidative stress; Efficacy

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续存在气流受限为特征的临床常见病和多发病,尤其是随着气流受限的进行性发展,会逐步呈现出气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的进一步增加<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺疾病的发病机制较为复杂,其主要包括各种细胞因子、趋化因子的作用,及其介导的细胞凋亡、免疫应答等,除了会导致肺脏本身的损害以外还会造成一系列相关的肺外效应,其致残率和病死率均相对较高<sup>[2]</sup>。据权威机构数据统计,慢性阻塞性肺疾病位居全球死亡原因的第四位,且呈现攀升态势,预计未来排位会持续上升<sup>[3]</sup>。临床研究显示,慢性阻塞性肺疾病患者平均每年会出现 1~3 次慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD),而由其所产生的治疗费用占患者全年治疗费用的 1/2 以上<sup>[4]</sup>。相关资料研究表明,频繁的急性加重势必会给慢阻肺疾病患者带来多种严重的不良后果,患者住院死亡率高达 11%~24%,其出院后 1~2 年内的死亡率更是高达 22%~36%<sup>[5]</sup>。临床研究显示, AECOPD 发作次数是慢性阻塞性肺疾病患者的独立死亡因素,同时也是慢性阻塞性肺疾病患者整个自然病程中的一个重要事件,与致残率和致死率之间存在着十分密切的关系<sup>[6]</sup>。已有研究证实, N-乙酰半胱氨酸作为一种强效的化痰药而在慢性阻塞性肺疾病治疗中表现出一定的疗效<sup>[7]</sup>。本研究主要观察 N-乙酰半胱氨酸治疗 AECOPD 的临床效果,并探讨其对患者氧化应激的影响,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间连大学附属新华医院呼吸内科收治的 100 例 AECOPD 患者作为研究对象。纳入标准:①与中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组所制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的临床诊断标准相符合,且均出现呼吸困难、咳嗽加重、咳黏液脓性痰等症状;②依从性好,可以坚持完成治疗;③临床资料完整,能够判定疗效。排除标准:①合并有肺结核、肺栓塞、心律失常、心力衰竭、胸腔积液等疾病者;②存在恶性肿瘤及全身系统性疾病者;③对本研究中所用药物存在过敏史及禁忌证者;④中途退出治疗,临床资料不全,无法判定疗效者。采用随机数表法将入选患者分为观察组 51 例和对照组 49 例,观察组中男性 32 例,女性 19 例;年龄 50~77 岁,平均

(68.53±7.69)岁;病程 4~18 年,平均(11.52±2.04)年。对照组中男性 31 例,女性 18 例;年龄 51~78 岁,平均(68.60±7.74)岁;病程 4~17 年,平均(11.47±2.01)年。两组患者的性别、年龄、病程比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组患者给予休息、控制性氧疗、抗感染、支气管扩张剂、糖皮质激素、营养、机械通气、祛痰及其他必要的对症支持性治疗。观察组患者则在对照组常规对症治疗的基础之上加上 N-乙酰半胱氨酸的临床药物治疗,具体给药方法及剂量如下:N-乙酰半胱氨酸胶囊(生产厂家:广东人人康药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H20000519,规格:0.2 g/粒),剂量为 1 粒/次,3 次/d,于早、午、晚餐后半小时用温开水送服,2 周为一个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标与检测方法 比较两组患者的临床治疗情况,氧化应激指标变化,肺功能指标变化及炎症因子水平变化。分别于治疗前及治疗后采集患者清晨空腹肘静脉血,肝素钠抗凝,分离血浆,取上清液测定,采用化学比色法测定血清丙二醛(MDA)、超氧化物转化酶(SOD)水平;采用放射免疫法测定血清细胞因子白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)水平;采用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。分别于治疗前、后检测 1 s 用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)及 1 s 用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC%)。

1.4 疗效评定标准 显效:经治疗后患者发热、气促、咳嗽、肺部哮鸣音等临床症状及体征彻底消失,机体炎症症状及肺功能明显改善;有效:经治疗后患者发热、气促、咳嗽、肺部哮鸣音等临床症状和体征均改善,机体炎症症状和肺功能出现好转;无效:经治疗后患者临床症状、肺功能、炎症症状均未改善;显效与有效两者之和计为总有效率。

1.5 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量数据呈正态分布,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床治疗效果比较 观察组患者的临床治疗显效率和总有效率均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表1 两组患者的临床治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	51	3 (5.88)	13 (25.49)	2 (3.92)	96.08
对照组	49	25 (51.02)	15 (30.61)	9 (18.37)	81.63
$\chi^2$ 值		4.022	0.325	5.327	5.327
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者的氧化应激指标比较 观察组患者治疗后的氧化应激指标SOD水平明显高于对照组,而观察组MDA水平则明显低于对照组,差异有统计

表2 两组患者的氧化应激指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	SOD (IU/mL)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	MDA (nmol/mL)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	51	72.46±8.15	90.54±10.02	9.997	<0.05	7.63±0.84	3.47±0.42	31.633	<0.05
对照组	49	72.29±8.11	83.06±9.37	6.083	<0.05	7.61±0.82	4.02±0.50	26.166	<0.05
<i>t</i> 值		0.105	3.857			0.120	5.944		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表3 两组患者的肺功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	FEV1 (%)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FEV1/FVC (%)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	51	52.58±6.37	64.97±7.85	8.753	<0.05	48.46±5.72	58.78±6.74	8.337	<0.05
对照组	49	52.72±6.40	59.23±6.92	4.834	<0.05	48.33±5.69	53.06±6.45	3.850	<0.05
<i>t</i> 值		0.110	3.883			0.114	4.337		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表4 两组患者的炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	FEV1 (%)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	IL-8 (μg/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TNF-α (ng/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	51	41.35±5.02	23.67±3.44	20.748	<0.05	0.55±0.07	0.32±0.03	21.567	<0.05	33.72±4.54	19.88±2.65	18.802	<0.05
对照组	49	41.46±5.13	30.98±4.82	10.422	<0.05	0.56±0.08	0.41±0.05	11.130	<0.05	33.84±4.61	26.05±3.74	9.186	<0.05
<i>t</i> 值		0.108	8.699			0.664	10.861			0.131	9.485		
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

### 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病的病程主要分为稳定期和急性加重期,AECOPD往往是指慢性阻塞性肺疾病自然病程中所出现的一类急性事件,以咳嗽或咳痰加重、气短和/或喘息加重为主要特征<sup>[8]</sup>。临床研究显示,氧化/抗氧化失衡已被认为是慢性阻塞性肺疾病的发病机制之一,故采用抗氧化治疗,可能会缩短病程,有望成为慢性阻塞性肺疾病的全新治疗途径<sup>[9]</sup>。

N-乙酰半胱氨酸属于一种强效的化痰类药物,其能够增加呼吸道分泌、稀释痰液,裂解痰液黏性成分,影响气道痰栓的发生和发展,同时还能够全面改善黏液纤毛清除功能,有利于促进痰液的咳出,并能够有效保持小气的道通畅状态,以改善肺的通气功能<sup>[10]</sup>。近来研究发现,N-乙酰半胱氨酸还具有直接和间接的抗氧化作用、减轻炎症反应作用及免疫调节作用等<sup>[11]</sup>。已有研究表明,N-乙酰半胱氨酸能够有效清除机体内的氧自由基,并能增加患者肺组织中的含量而充分发挥其抗氧化作用,有助于活性氧的清除,并降低脂质过氧化

学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组患者的肺功能指标比较 观察组患者治疗后肺功能指标FEV1和FEV1/FVC水平明显高于对照组FEV1和FEV1/FVC,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 两组患者的炎症因子水平比较 观察组患者治疗后炎症因子IL-6、IL-8、TNF-α水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

物的大量生成。此外,N-乙酰半胱氨酸还表现出细胞内保护作用,尤其是对于活性代谢产物所导致的肺损害保护作用更为明显<sup>[12]</sup>。本研究通过对应用N-乙酰半胱氨酸治疗的AECOPD患者肺功能指标变化情况及临床治疗情况的统计后发现,该组患者治疗后FEV1%和FEV1/FVC%水平则明显提高,临床治疗的显效率和总有效率均明显提高,而无效率则明显降低,这与买尼沙木·亚生<sup>[13]</sup>的研究报道相一致,表明N-乙酰半胱氨酸能够从根本上全面提升AECOPD患者的临床治疗效果,同时有助于患者肺功能的进一步改善。

研究证实,氧化应激在慢性阻塞性肺疾病的发生和发展中具有重要作用,积极予以抗氧化治疗,及时纠正氧化应激对于有效预防和治疗慢性阻塞性肺疾病具有十分重要的价值<sup>[14]</sup>。SOD作为机体正常能量代谢过程中超氧阴离子自由基的清除剂,可以有效清除体内氧自由基,避免生物细胞的损伤和凋亡,其水平的高低能够全面反映机体的抗氧化能力<sup>[15]</sup>。MDA属于体内脂质过氧化降解产物之一,其含量的高低能



够反映出机体内的氧化损伤水平。研究显示,慢性阻塞性肺疾病患者血清MDA升高,而SOD水平降低,则表明机体处于氧化/抗氧化失衡状态<sup>[16]</sup>。本研究通过对采用N-乙酰半胱氨酸治疗的AECOPD患者氧化应激指标变化情况的统计后发现,该组患者治疗后SOD水平明显提高,MDA水平则明显降低,这与孙科远等<sup>[17]</sup>的临床研究相符合,说明N-乙酰半胱氨酸能够通过调节体内氧化与抗氧化平衡系统,对改善AECOPD患者的氧化应激起一定的治疗作用。

研究显示,氧化/抗氧化失衡所导致的机体氧化应激往往与肺部炎症反应之间具有一定的相关性<sup>[18]</sup>。由于IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等细胞炎症因子能够促使中性粒细胞向炎症局部聚集,造成蛋白酶分泌的进一步增加;同时,由其所产生的大量氧化中间产物,会导致抗氧化物水平的大幅度降低,极易引发氧化应激,造成细胞及组织不同程度的损伤,致使炎症反应的进一步加重<sup>[19]</sup>。本研究通过对实施N-乙酰半胱氨酸治疗的AECOPD患者炎症因子水平变化情况的研究后发现,该组患者治疗后炎症因子IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平均明显降低,这与肖伟峰等<sup>[20]</sup>的研究报道相符合,表明N-乙酰半胱氨酸能够通过抑制AECOPD患者多种炎症细胞的激活或炎症介质释放而发挥其抗炎作用。

综上所述,N-乙酰半胱氨酸对于AECOPD患者临床疗效的提升,氧化应激反应的缓解,肺功能及免疫功能的改善均呈现出积极的促进作用。

#### 参考文献

- [1] Suzuki M, Sze MA, Campbell JD, et al. The cellular and molecular determinants of emphysematous destruction in COPD [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9562-9564.
- [2] Leong P, Tran A, Rangaswamy J, et al. Expiratory central airway collapse in stable COPD and during exacerbations [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 163-165.
- [3] Briend E, Ferguson GJ, Mori M, et al. IL-18 associated with lung lymphoid aggregates drives IFN $\gamma$  production in severe COPD [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 159-162.
- [4] Zhao X, Wang H, Song D, et al. Study on effect of Combivent combined with glucocorticoids in the treatment of patients with AECOPD [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(6): 2199-2205.
- [5] Jia Z, Feng Z, Tian R, et al. Thymosin  $\alpha$ 1 plus routine treatment inhibit inflammatory reaction and improve the quality of life in AECOPD patients [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(4): 388-392.
- [6] Turner AM, Lim WS, Rodrigo C, et al. A care-bundles approach to improving standard of care in AECOPD admissions: results of a national project [J]. *Thorax*, 2015, 70(10): 992-994.
- [7] Wood J. The use of positive expiratory pressure therapy does not appear to be effective in people hospitalised with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) [J]. *J Physiother*, 2015, 61(1): 43-46.
- [8] Proboszcz M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, et al. A comparative study of sTREM-1, IL-6 and IL-13 concentration in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and COPD: A preliminary study [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2): 231-236.
- [9] Hoas H, Morseth B, Holland AE, et al. Are Physical activity and benefits maintained after long-term telerehabilitation in COPD? [J]. *Int J Telerehabil*, 2016, 8(2): 39-48.
- [10] 张小柏, 钱骏. 应用N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(34): 24-25.
- [11] Salve VT, Atram JS. N-Acetylcysteine Combined with home based physical activity: effect on health related quality of life in stable COPD patients-a randomised controlled trial [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(12): 16-19.
- [12] Pirabassi E, Shahar S, Manaf ZA, et al. Efficacy of ascorbic acid (Vitamin C) and/N-acetylcysteine (NAC) supplementation on nutritional and antioxidant status of Male chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2016, 62(1): 54-61.
- [13] 买尼沙木·亚生. 乙酰半胱氨酸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及其对氧化应激、肺功能的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(17): 47-51.
- [14] Choudhury G, MacNee W. Role of Inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions [J]. *COPD*, 2017, 14(1): 122-135.
- [15] Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, et al. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(13): 1039-1050.
- [16] Malic Z, Topic A, Francuski D, et al. Oxidative stress and genetic variants of xenobiotic-metabolising enzymes associated with COPD development and severity in serbian adults [J]. *COPD*, 2017, 14(1): 95-104.
- [17] 孙科远, 李聪, 吴晗, 等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清氧化物质水平的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(1): 141-143.
- [18] Moy ML, Teylan M, Weston NA, et al. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD [J]. *Chest*, 2014, 145(3): 542-550.
- [19] 钟兴峰. N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效[J]. *临床合理用药*, 2017, 10(5): 48-49.
- [20] 肖伟峰, 苗虎, 范元, 等. 不同剂量N-乙酰半胱氨酸对不同病期慢性阻塞性肺疾病患者氧化应激及炎症反应介质和免疫功能的影响[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(13): 17-21.

(收稿日期:2017-09-10)