

· 临床研究 ·

大剂量乙酰半胱氨酸对高龄患者慢性阻塞性肺病合并肺间质纤维化急性加重期的干预作用及机制初探

梁 源 余德文 华丕虹 沈珠甫 苏 勇 王湘平

(成都军区昆明总医院干部病房 云南 昆明 650032)

摘要 目的 观察大剂量乙酰半胱氨酸(NAC)对高龄患者慢性阻塞性肺病(COPD)合并肺间质纤维化(PIF)急性加重期的干预作用,并对干预机制进行初步探讨。方法 年龄大于80岁 COPD 合并 PIF 患者 18 例,分为对照组(8 例)和观察组(10 例),对照组给予常规治疗,观察组在对照组治疗基础上给予口服乙酰半胱氨酸颗粒 600 mg/次,3 次/d,连用 30 天,观察两组治疗前后临床症状、肺功能指标(FVC、FEV1、FEV1/FVC)、动脉血氧分压(PaO₂)、血液中细胞因子(IL-2 和 TNF- α)和影像学的变化。结果 观察组治疗总有效率和细菌培养转阴率显著升高($P<0.05$),两组治疗后 FVC、FEV1、FEV1/FVC、PaO₂ 均较治疗前显著上升($P<0.05$),血液中 IL-2 和 TNF- α 较治疗前显著下降($P<0.05$),组间比较存在显著性差异($P<0.05$),观察组治疗后胸部 CT 见感染明显控制。结论 在常规治疗基础上合用大剂量 NAC 可以有效治疗急性加重期 COPD 合并 PIF 的老年患者,机制可能与抑制炎症因子表达、减少细菌在呼吸道内的附着有关。

关键词 慢性阻塞性肺病(COPD) 肺间质纤维化(PIF) 乙酰半胱氨酸(NAC)

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)19-3642-03

Effects of Large Doses of Acetylcysteine on Elderly Patients with COPD Combined with Pulmonary Fibrosis in Acute Exacerbation

LIANG Yuan, YU De-wen, HUA Pi-hong, SHEN Zhu-fu, SU Yong, WANG Xiang-ping

(Department of Geriatric Kunming General Hospital of Chengdu Military Command; Kunming 650032, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of large doses of acetylcysteine on elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with pulmonary fibrosis in acute exacerbation and its possible mechanism. **Methods:** 18 cases (ages ≥ 80) COPD with PIF were randomly divided into control group 8 cases (treated with conventional therapy only) and observation group 10 cases (treated with the conventional method and NAC 600 mg/per time, 3 times per-day orally for 30 days to observe the change of clinical symptoms, bacterial number and CT, and the levels of FVC, FEV1, FEV1/FVC, PaO₂, IL-2 and TNF- α). **Results:** The achievement rate of clinical symptoms, bacterial number after treatment were higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of FVC, FEV1, FEV1/FVC, PaO₂ after treatment were significantly higher than those before treatment in two groups ($P<0.05$), meanwhile IL-2 and TNF- α levels in blood were lower than those before treatment ($P<0.05$), and there was significant difference in two groups ($P<0.05$). And the CT changes in chest were much more significant. **Conclusion:** High dose NAC with conventional therapy has obviously effects on acute COPD with PIF of old patients, the effect may be ascribed to the reduction of inflammatory factor and bacteria adhesion partly.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Pulmonary fibrosis; Acetylcysteine

Chinese Library Classification(CLC): R563 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)19-3642-03

前言

一直以来慢性阻塞性肺病(COPD)与肺间质纤维化(PIF)被作为两种独立的疾病看待,但随着住院患者的逐渐高龄化,临床上两者并存愈来愈多见。高龄患者不能使用大部分的免疫抑制剂、细胞毒性药物和抗纤维化药物,乙酰半胱氨酸(NAC)作为一种黏液溶解剂及抗氧化剂在近 40 年的临床应用中,对多种疾病,尤其是肺部疾病的治疗显示出了较好的疗效^[1],且具备较高的安全性,是较适宜在我科这种高疗效、低副作用需求的特殊老年患者群中使用的药物。目前国内外的研究已证实,在传统治疗方案的基础上长期(3 月-2 年)服用大剂量(600mg/3

次/日)NAC 制剂,可以明显改善患者的临床症状、恶化率、肺功能指标和影像学表现^[2],但在 COPD 合并 PIF 患者急性加重期继续使用大剂量 NAC 是否还有以上的治疗作用呢?本研究旨在探讨大剂量 NAC 对老年 COPD 合并 PIF 患者急性加重期的干预作用及简单机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2009.01.2010.09 我科检查资料较齐全的慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺间质纤维化(PIF)的男性患者,在急性加重期住院病例 18 例,年龄 80~85 岁(82.40 $\pm$ 1.949),家属均签字拒绝机械通气,随机分为对照组和观察组。

1.2 诊断标准

COPD 诊断符合 2001 年 4 月美国国立心、肺、血液研究所

作者简介 梁源(1977-),女,硕士,主治医师,主要研究方向:呼吸

衰竭,电话:0871-4774601 Email:liang0588@hotmail.com

(收稿日期:2011-02-18 接受日期:2011-03-12)

(NHLBI)和世界卫生组织共同发表的《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)^[3],在此基础上出现肺间质纤维化表现^[4],在病程中急性加重。诊断依据:①具有 COPD 的各项临床特点,同时合并 PF 特征,如 Velcro 罗音、杵状指(趾)等;②胸片有点状、结节状、网状、蜂窝状影,肺体积不缩小,CT 或 HRCT 同时具有 COPD 和 PF 改变;③肺功能:显示混合性或阻塞性通气功能障碍。④因肺部感染、胃食管返流等诱因出现急剧的呼吸困难、急性呼吸衰竭,床旁胸片出现新的肺部浸润病灶。

1.3 方法

对照组 8 例,给予吸氧、敏感抗生素抗感染、化痰、扩张支气管、降肺动脉压等常规治疗,因急性加重期多合并肺部感染,且我科均为高龄患者,给予低剂量糖皮质激素甲泼尼龙 4mg/次 2 次/d^[5],根据缺氧程度选择鼻导管吸氧、面罩吸氧或无创机械通气。观察组 10 例,在上述治疗基础上给予口服乙酰半胱氨酸颗粒(广东百澳药业生产,批号为:H20030732) 600 mg/次 3 次/d,连用 30 天。

1.4 观察指标

治疗前后临床症状、肺功能指标(FVC、FEV1、FEV1/FVC)、动脉血氧分压(PaO₂)、血液中细胞因子(IL-2 和 TNF-α)、影像学变化。

疗效判定标准 临床控制:无咳嗽,连续上 2 层楼无呼吸困难,无紫绀,未闻及爆裂性(Velcro)罗音。显效:偶咳嗽,安静时无明显呼吸困难,明显活动后咳嗽,活动后紫绀,但对日常工作

和生活无明显影响,偶闻及 Velcro 罗音。有效:阵发性咳嗽,不影响睡眠,安静时呼吸困难不显著,微活动后加重,稍微活动后紫绀,可闻及固定 Velcro 罗音。无效:频繁咳嗽,影响工作和睡眠,安静时呼吸困难显著,不能平卧,静息时即存在紫绀,双肺布满 Velcro 罗音。

采用 ELISA 法检测患者血液中 IL-2、TNF-α 含量。ELISA 试剂盒由北京环亚泰克生物技术有限公司提供,批号 0003178。

1.5 统计学方法

计量数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS11.0 统计软件处理。观察组和对照组间计量资料的比较采用成对 t 检验,组间率的比较采用四格表 2 检验。P<0.05 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 疗效比较

观察组临床控制 1 例,显效 3 例,有效 4 例,无效 2 例,总有效率 80%;对照组临床控制 1 例,显效 2 例,有效 2 例,无效 3 例,总有效率 62.5%。观察组疗效显著高于对照组(P<0.05)。

2.2 实验室指标比较

对照组和观察组治疗后 FVC、FEV1、FEV1/FVC、PaO₂ 均较治疗前显著上升(P<0.05),血液中 IL-2 和 TNF-α 较治疗前显著下降(P<0.05),组间比较存在显著性差异(P<0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The change of laboratory values before and after treatment in two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups		FVC(L)	FEV1(L)	FEV1/FVC(%)	PaO ₂ (KPa)	IL-2(ng/L)	TNF-α (ng/L)
Control	Before	2.50± 0.48	1.56± 0.19	53.77± 18.80	6.85± 1.09	41.33± 16.83	68.88± 34.23
	After	3.37± 0.76 ^{AB}	1.98± 0.45 ^{AB}	65.99± 20.26 ^{AB}	8.39± 1.20 ^{AB}	19.56± 8.98 ^{AB}	35.89± 20.27 ^{AB}
NAC	Before	2.47± 0.56	1.58± 0.23	52.67± 19.66	6.749.1± 0.93	40.46± 17.02	65.78± 36.67
	After	2.90± 0.89 ^A	1.76± 0.32 ^A	59.57± 12.80 ^A	7.72± 0.75 ^A	27.18± 9.57 ^A	48.12± 20.68 ^A

注:A 与同组治疗前比较, P<0.05; B 与对照组治疗后比较, P<0.05

Note: A P<0.05, as compared to before treatment in same group; B P<0.05, as compared to after treatment with control group

2.3 影像学变化

观察组治疗前 CT 除肺大泡等肺气肿、肺心病表现外,尚可见双肺下野斑片状分布之磨玻璃影、网状及蜂窝囊肿影,其间有小叶间隔增厚、细小蜂窝影、牵引性支气管和细支气管扩张。治疗 1 月后复查胸部 CT 见感染明显好转。见图 1 和图 2。

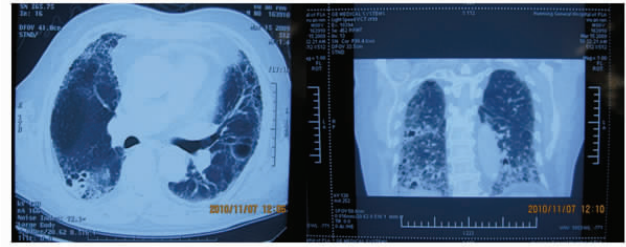


图 1 观察组治疗前 CT

Fig.1 CT before treatment in NAC-group

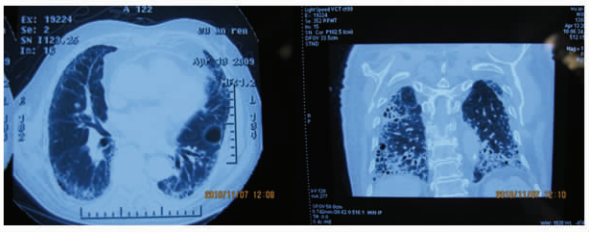


图 2 观察组治疗后 CT

Fig.2 CT after treatment in NAC-group

3 讨论

慢性阻塞性肺病(COPD)的特征是由于慢支炎或肺气肿所引起的进行性气流阻塞,病理改变是气道管腔扩大及肺弹性降低^[6],而肺间质纤维化(PF)是指慢性炎症性间质性肺疾病,主要病理表现为弥漫性肺泡炎、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化,引

起弥散障碍及肺泡扩张受限制^[7],是两种截然不同的疾病。但是近年来研究发现在 COPD 发展过程中肺纤维化是一种极为常见的病理改变,是病程进展的必然趋势^[8]。由于气管-肺反复感染引起的慢性炎症,以及吸烟、大气污染等有害物质的作用,在气道慢性损伤和修复过程中发生肺纤维化,肺纤维化进一步促进气道狭窄、气流受阻,加快了 COPD 的进程^[9]。大量的证据表明,COPD 合并 PIF 的病理生理改变是以氧化/抗氧化失衡、肺泡上皮衬液及炎症细胞中氧化负荷加重、谷胱甘肽(GSH)水平降低为特征^[10]。在急性加重期还伴随有炎症介质的释放^[11]。

N-乙酰半胱氨酸(NAC)针对急性发病机制的三个环节发挥作用:①抗氧化作用 NAC 进入体内后迅速脱去乙酰基变为半胱氨酸,半胱氨酸是还原型谷胱甘肽(GSH)的前体,而 GSH 是细胞内重要的非酶类抗氧化物,能灭活活性氧,稳定细胞膜及胞内膜结构,稳定胞内重要生命大分子如酶类及蛋白质的功能等,因此 NAC 能通过补充细胞内 GSH 水平而增进 GSH 的抗氧化功能^[12]。NAC 本身也是一种直接的抗氧化物,能清除羟自由基、过氧化氢以及次氯酸,从而保护肺组织免受氧化损伤^[13]。②抗炎作用:大剂量 NAC 通过阻止核因子(NF)- κ B 通路的激活而抑制 TGF- β 、TNF- α 、IL 等致纤维化因子从而抑制炎症反应^[14]。③降低细菌在呼吸道的附着:NAC 能减少 COPD 稳定期患者气管内的细菌数。体外研究显示,NAC 以剂量依赖的方式显著抑制流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及卡他莫拉菌在上呼吸道的附着^[15]。电子显微镜观察发现上皮细胞表面有一薄层颗粒状糖脂物质,这层糖脂可能是细菌附着所需的黏液或受体,NAC 治疗使这层糖脂消失,从而影响细菌的黏附及移生^[16]。在进展期,NAC 还能通过抑制 TGF- β 1,抑制人成纤维细胞的增生^[17]。

本研究表明,常规治疗+糖皮质激素可以改善 COPD 合并 PIF 急性加重期病人的临床症状、CT 表现、肺功能及动脉血氧分压,联合服用大剂量乙酰半胱氨酸可增加疗效。机制可能是降低 IL-2、TNF- α 等炎性因子表达,减少细菌在呼吸道内的附着,从而获得急性期的缓解。

参考文献(References)

- [1] Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis[J]. Respir Med, 2009,103(4):542-551
- [2] Stey C, Steurer J, Bachmann S, et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review [J]. Eur Respir, 2000,16:253-262
- [3] Iqbal A, Schloss S, George D. Worldwide guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of diagnosis and treatment recommendations[J]. Respir, 2002,7(3):233-239
- [4] Zeki AA, Schivo M, Chan AL. Geoepidemiology of COPD and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Autoimmun. 2010,34(3):327-338
- [5] Sposato B, Mariotta S, Palmiero G. Oral corticosteroids can improve nocturnal isolated hypoxemia in stable COPD patients with diurnal PaO₂ > 60 mmHg [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007,11(6):365-372
- [6] Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2010,38(1):1-7
- [7] Feng RE, Liu HR. A case of pulmonary interstitial fibrosis [J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2006,35(7):434-435
- [8] Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema [J]. Respir, 2010,15(2):265-271
- [9] Visser FJ, Ramlal S, Pelzer B, Dekhuijzen PN, et al. Random variation of inspiratory lung function parameters in patients with COPD: a diagnostic accuracy study. [J]. BMC Pulm Med. 2010,5(14):10-28
- [10] Park WH, You BR. Enhancement of gallic acid-induced human pulmonary fibroblast cell death by N-acetyl cysteine and L-buthionine sulfoximine[J]. Hum Exp Toxicol, 2010,12(4)
- [11] Roth M. Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008,12(4):375-380
- [12] Zhang F, Lau SS, Monks TJ. The Cytoprotective Effect of N-acetyl-L-cysteine against ROS-induced Cytotoxicity is Independent of its Ability to Enhance Glutathione Synthesis[J]. Toxicol Sci, 2010
- [13] Malmberg LP, Ryttilä P, Happonen P. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010,(5):257-262
- [14] Sugiura H, Ichikawa T, Liu X. N-acetyl-L-cysteine inhibits TGF-beta1-induced profibrotic responses in fibroblasts [J]. Pulm Pharmacol Ther. 2009,22(6):487-491
- [15] Zheng CH, Ahmed K, Rikitomi N, et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells [J]. Microbiol Immunol, 1999,43:107-113
- [16] Gerona G, Lopez D, Palmero M. Antioxidant N-acetyl-cysteine protects retinal pigmented epithelial cells from long-term hypoxia changes in gene expression [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010,26(4):309-314
- [17] Hu JM, Zhong NS. A preliminary study on the mechanisms of N-acetylcysteine in the inhibition of proliferation and collagen synthesis of human pulmonary fibroblasts[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2009,32(12):897-901