

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.001

N-乙酰半胱氨酸的快速卫生技术评估*

李少强^{1,2}, 赵紫楠¹, 王其琼^{1,2}, 李可欣¹, 薛薇¹, 胡欣^{1△}

(1. 北京医院药学部·国家老年医学中心·药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室·北京医院临床试验研究中心, 北京 100730; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100083)

摘要:目的 采用快速卫生技术评估评价 N-乙酰半胱氨酸的有效性、安全性和经济性。方法 系统检索 PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, 万方, 维普和 HTA 相关的网站及数据库。由 2 名评价者独立地根据纳入和排除标准筛选文章, 提取数据, 评价文献质量并分析。结果 共纳入 17 篇系统评价/Meta 分析和 3 篇经济学评价。N-乙酰半胱氨酸对临床症状和急性加重频率有所改善, 但对动脉血气氧分压(PaO₂)、动脉血气二氧化碳分压(PaCO₂)、第 1 秒用力呼吸容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DL_{co})肺功能方面得出的结论不一致。结论 N-乙酰半胱氨酸在治疗慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和特发性肺间质纤维化方面具有良好的有效性和安全性, 可有效提高临床症状改善率和降低急性加重频率, 对于肺功能的改善因药物剂量和研究观察时限的差异, 暂未得出一致结论。N-乙酰半胱氨酸长期使用可减少慢性支气管炎发作人数和医疗成本, 且经济性良好。

关键词: N-乙酰半胱氨酸; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

中图分类号: R974

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)03-0001-04

Rapid Health Technology Assessment of N-Acetylcysteine

LI Shaoqiang^{1,2}, ZHAO Zinan¹, WANG Qiqiong^{1,2}, LI Kexin¹, XUE Wei¹, HU Xin¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Beijing Key Laboratory of Assessment for Clinical Risk and Individual Application of Drugs · Clinical Trial Center, Beijing Hospital, Beijing, China 100730; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing, China 100083)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy, safety and economy of N-acetylcysteine by rapid health technology assessment. **Methods** Systematic retrieval of PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, VIP and HTA related websites and databases was conducted. Two reviewers independently selected articles according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, evaluated literature quality and performed analysis. **Results** A total of 17 systematic/meta-analyses and 3 economic evaluations were included. N-acetylcysteine had improved the clinical symptoms and frequency of acute exacerbations, but the literatures had inconsistent conclusions on its effect on lung functions such as partial pressure of arterial oxygen (PaO₂), partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂), forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and diffusion lung capacity for carbon monoxide (DL_{co}). **Conclusion** N-acetylcysteine is effective and safe in the treatment of chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, which can effectively improve the clinical symptoms and reduce the frequency of acute exacerbations. No agreement has been reached on the improvement of lung functions due to differences in drug dosage and study observation time. Long-term use of N-acetylcysteine can reduce the number of chronic bronchitis attacks and medical costs and is quite economical.

Key words: N-acetylcysteine; effectiveness; safety; economy; rapid health technology assessment

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续气流受限为特征的可预防和治疗的常见疾病,气流受限多呈进行性发展,与气道和肺对有有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关^[1]。COPD的发病机制与肺部炎症反应、氧化应激、蛋白酶和抗蛋白酶失衡有关,氧化应激可能是COPD重要的炎症放大机制^[2]。慢性支气管炎是指除慢性咳嗽的其他已知病因后,患者每年咳嗽、咳痰3个月以上,并连续2年以上者,吸烟、感染、环境等均是重要的影响因素,其发病机制不仅受肺部炎症影响,还与氧化/抗氧化系统的失衡相关^[3]。特发性肺纤维化(IPF)是指原因不明并以普通型间质性肺炎为特征病理改

变的慢性炎症性间质性肺部疾病,主要表现为弥漫性肺泡炎、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化^[4]。IPF患者肺泡灌洗液中的抗氧化剂如谷胱甘肽显著低于正常值^[5]。

N-乙酰半胱氨酸(NAC)属体内氧自由基清除剂,为还原型谷胱甘肽(GSH)的前体,其分子中所含的巯基(-SH)可使痰液中糖蛋白多肽链的二硫键(-S-S-)断裂,且可通过分解核糖核酸酶,使脓性痰液中的DNA纤维断裂,不仅可溶解白色黏痰,还可溶解脓性痰。N-乙酰半胱氨酸在《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南》中推荐用于化痰和抗氧化治疗。其最早在1994于美国上市,美国及欧盟目前剂型有泡腾片、颗粒剂、吸入溶液剂

*基金项目:国家专项科技课题“重大新药创制”[2017zx09101001-002-002]。

第一作者:李少强,男,在读硕士研究生,研究方向为临床药理学,(电子信箱)1811210147@pku.edu.cn。

△通信作者:胡欣,男,主任药师,研究方向为医院药理学,(电子信箱)huxinbjyy@126.com。

及注射剂4种,国外主流口服剂型为泡腾片,无普通片剂。1997年其在中国上市,现有泡腾片、普通片剂、颗粒剂、胶囊、吸入溶液、注射剂多种剂型。由于其自身的结构影响,NAC原料药呈酸性(pH约为2),使用时可能会对有胃溃疡病史的患者产生刺激。外加制剂类型如泡腾片因添加碱性发泡剂碳酸氢钠,调整其pH,解决了强酸对胃黏膜的刺激,相对片剂和胶囊而言,具有更好的稳定性和更低的不良反应发生率。作为COPD等慢性疾病长期用药,更需兼顾安全性及依从性,这可能也是国际上选择泡腾片作为主流口服剂型的原因。雷霆等^[6]的研究显示,NAC可显著改善COPD患者肺功能第1秒用力呼吸容积(FEV₁)水平,而也有研究表明^[7],NAC并不能改善FEV₁及其恶化的速度。

卫生技术评估(HTA)是指对卫生技术的内容、效果和(或)影响的系统性评价,是对卫生干预措施或卫生技术的社会、经济、组织和伦理问题的多学科交叉评价,主要目的是为政策决策提供建议。快速卫生技术评估作为一种快速决策工具,通过简化卫生技术评估/系统评价方法和流程,快速评估药物的有效性、安全性和经济性。基于目前NAC研究相互矛盾的结果,本研究中对NAC治疗COPD、慢性支气管炎和IPF的安全性,有效性和经济性开展快速卫生技术评估,以期为临床提供循证医学证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象均诊断为COPD、慢性支气管炎或IPF;干预措施为,干预组患者在服用NAC(600 mg,每日1次;1 200 mg,每日1次;1 800 mg,每日1次)的同时接受相应的常规治疗,对照组患者仅接受常规治疗或加用安慰剂;结局指标为临床症状改善率;急性加重频率;肺功能[动脉血气氧分压(PaO₂)、动脉血气二氧化碳分压(PaCO₂)、FEV₁、肺活量(VC),用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLco)];研究类型为HTA报告、系统评价(SR)/Meta分析、经济学评价;来自各个国家或地区的研究者发表的NAC的经济学研究。

排除标准:会议摘要。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed,Embase,the Cochrane Library,Web of Science等英文数据库,CNKI、万方和维普等中文数据库,同时检索国内外HTA机构官方网站及相关数据库。为全面获取有关研究,只用“乙酰半胱氨酸”“N-Acetylcysteine”作为关键词进行全文检索或主题检索。检索时限均从建库至2019年5月;同时,手工检索纳入研究的参考文献列表。

1.3 文献资料提取和质量评价

由2位评价者独立筛选文献并提取资料和数据,共

同决定纳入的文献,如遇分歧通过讨论或咨询第3位评价者解决。按预先设计的资料提取表提取资料和数据,内容包括纳入研究的基本特征及研究结果,如检索时间、纳入人群、样本量、干预措施、结局指标和结论等。评价研究质量时,对HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会(INAHTA)制订的HTA检查表;对SR/Meta分析采用多系统评价评估问卷(AMSTAR)量表;对经济学研究采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)量表。

1.4 证据的合成和分析

由于本研究为快速卫生技术评估,方法学上对纳入的HTA报告和SR/Meta分析这类二次研究及经济学研究进行描述性的评价和分析。在定性描述时主要呈现纳入研究的研究目的、主要研究方法,主要研究结果和研究结论。若现有研究不能覆盖此次评估的问题,则考虑进一步开展SR/Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

对数据库检索共纳入文献1 032篇,除重后阅读文献标题和摘要进行初筛,初筛得到795篇文献。进一步获取全文进行复筛,最终纳入20篇文献,其中系统评价/Meta分析17篇,经济学研究3篇。文献筛选流程及结果见图1。

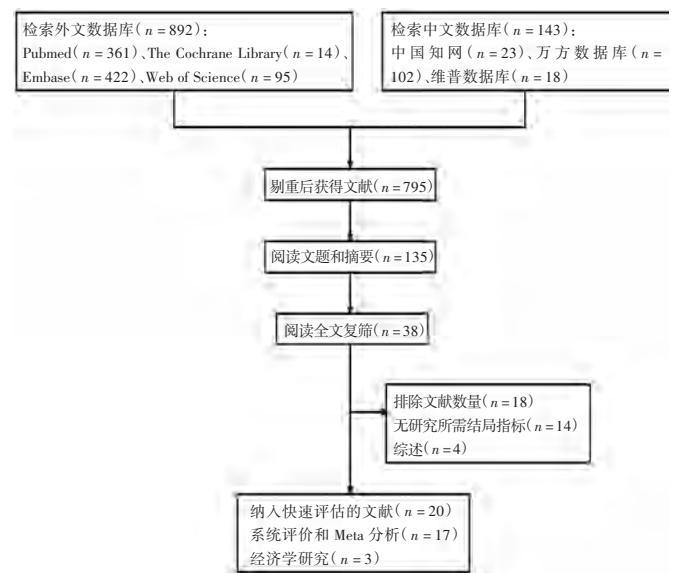


图1 快速HTA分析文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征及其质量评价

所有研究的基本特征见表1和表2。文献总体质量良好。

2.3 有效性评价

2.3.1 IPF

临床症状改善率:3篇Meta分析^[18,20-21]显示,与联用安慰剂相比,激素如泼尼松、环磷酰胺等联用NAC时可显著提高临床症状改善率。

DLco:3篇Meta分析^[18-19,21]显示,NAC与安慰剂相

表1 纳入 Meta 分析研究的基本特征

纳入研究	纳入研究数	患者数(例)	治疗方案		结局指标	适应证
			干预组	对照组		
雷霆 2010 ^[6]	4	364	NAC+其他药物	其他	症状改善率、FEV ₁ 值变化	COPD
张富勇 2016 ^[8]	11	1 815	NAC+常规药	安慰剂+常规药	急性加重频率、PaO ₂ , PaCO ₂ , FEV ₁ /FVC, 不良反应发生率	COPD
孙婷丽 2017 ^[9]	9	2 004	NAC(+常规药)*	安慰剂(+常规药)*	FEV ₁ , SGRQ	COPD
王洪群 2017 ^[10]	8	666	NAC+常规药	常规药	临床症状改善率、PaO ₂ , FEV ₁ , FVC	COPD
考沙尔 2016 ^[11]	12	1 796	NAC+常规药	常规药(+安慰剂)*	急性加重总人数、急性加重率、FEV ₁ , FVC, 深吸气量	COPD
SHEN 2014 ^[12]	11	2 587	NAC+常规药	安慰剂+常规药	急性加重总人数、急性加重率、肺功能、不良反应事件	COPD
FOWDAR 2017 ^[13]	12	2 691	NAC+常规药	常规药(+安慰剂)*	急性加重率、FEV ₁ , FVC, 深吸气量	COPD
马春兰 2011 ^[14]	7	404	NAC+常规药	常规药	PaO ₂ , PaCO ₂ , FEV ₁ , 临床改善情况、急性发作率	COPD
ETIENNE 1999 ^[15]	9	1 408	NAC(+常规药)*	安慰剂(+常规药)*	临床症状改善率、急性加重率、不良反应发生率	慢性支气管炎
STEY 2000 ^[16]	11	2 011	NAC	安慰剂/不治疗	临床症状改善率、急性加重率、FEV ₁	慢性支气管炎
陈博文 2017 ^[3]	10	1 521	NAC+常规药	常规药	总有效率、FVC, FEV ₁ , SGRQ 评分	慢性支气管炎
CAZZOLA 2015 ^[17]	13	4 155	NAC(+常规药)*	安慰剂(+常规药)*	急性加重率	慢性支气管炎、COPD
付晓巍 2014 ^[18]	13	713	NAC+其他药物	其他抗纤维药物	临床有效率、肺功能	特发性肺纤维化
王春彬 2018 ^[19]	9	666	NAC(+吡非尼酮)*	与试验组相似的其他干预措施	肺功能、不良反应发生率、病死率	特发性肺纤维化
刘丹 2017 ^[20]	10	742	NAC	安慰剂	死亡率、主要症状缓解率、呼吸困难评分	特发性肺纤维化
鞠善良 2013 ^[21]	7	264	NAC+泼尼松	泼尼松	PaO ₂ , DLco, 临床症状缓解情况	特发性肺纤维化
TONG 2016 ^[22]	5	564	NAC	安慰剂/不治疗	肺功能、肺活量、一氧化碳扩散能力、不良事件、死亡率	特发性肺纤维化

注: * Meta 分析中, 仅部分研究使用了括号中药物。

表2 纳入经济学研究的基本特征

纳入研究	国家	角度	患者人群	货币	年限(年)	治疗方案	
						干预组	对照组
DECRAMER ^[23]	欧洲	社会	中至重度 COPD	欧元	3	NAC	安慰剂
DECRAMER ^[7]	欧洲	社会	COPD 患者	欧元	4	NAC	安慰剂
GRANDJEANA ^[24]	瑞士	医保	慢性支气管炎患者	法郎	0.6	NAC	安慰剂

比, 激素联用 NAC 和吡非尼酮联用 NAC 均存在显著差异; 其中 1 篇^[22]显示, 联用 NAC 与联用其他类药物相比无显著差异。

VC: 3 篇 Meta 分析^[18-19, 22]显示, 治疗后 NAC 组 IPF 患者 VC 高于对照组, 其差异有统计学意义。

2.3.2 COPD 与慢性支气管炎

临床症状改善率: 5 篇 Meta 分析^[6, 10, 14, 16-17]显示, 与联用安慰剂相比, β 受体激动剂、激素及氨溴索、孟鲁司特等联用 NAC 时可显著提高临床症状改善率。

急性加重频率: 7 篇 Meta 分析^[8, 11-13, 15-17]显示, 治疗后 NAC 组 COPD 患者急性加重频率低于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

FEV₁: 4 篇 Meta 分析^[3, 6, 10, 14]显示, NAC 与安慰剂相比, NAC 可显著改善 FEV₁ 水平; 另有 4 篇^[9, 11-13]显示, 联用 NAC 与联用安慰剂相比无显著差异。

PaCO₂: 1 篇 Meta 分析^[8]显示, NAC 与安慰剂相比, NAC 可显著改善 PaCO₂ 水平; 另有 1 篇^[14]显示, 联用 NAC 与联用安慰剂相比无显著差异。

PaO₂: 2 篇 Meta 分析^[8, 10]显示, NAC 与安慰剂相比, NAC 可显著改善 PaO₂ 水平; 另有 1 篇^[14]显示, 联用

NAC 与联用安慰剂相比无显著差异。

FVC: 2 篇 Meta 分析^[3, 10]显示, NAC 与安慰剂相比, NAC 可显著改善 PaO₂ 水平; 另有 2 篇^[11, 13]显示, 联用 NAC 与联用安慰剂相比无显著差异。

2.4 安全性评价

NAC 常见的不良反应为胃肠紊乱、皮肤病、口干、关节疼痛。纳入的 20 篇文献均未显示出 NAC 和对照组存在显著性差异。针对泡腾片是否会比其他剂型对胃部刺激更强或不良反应更多, 尚未检索到相关的 SR/Meta 分析。《欧洲药典》通则中已明确阐明口服片剂可代指泡腾片^[25]。暂可认为 NAC 的泡腾片不良反应治疗时与常规剂型相比无明显差异。NAC 有很好的耐受性, 且其不良反应无剂量依赖性^[17]。

2.5 经济性评价

GRANDJEANA 等^[24]的研究表明, NAC 在冬季使用能显著降低慢性支气管炎发作的例数、降低患病天数和住院率。直接成本: 未 NAC 的为 869 瑞士法郎, NAC 的为 700 瑞士法郎; 间接成本: 未 NAC 的为 1 324 瑞士法郎, NAC 的为 779 瑞士法郎。有报道指出, 600 mg NAC 每日 1 次, 对于肺功能 FEV₁ 及 VC 无明显改善, 但使用 1 200 mg 或 1 800 mg NAC 后可能会减少肺气肿的发生, 从而改善生活质量, 减少医疗成本^[7, 23]。NAC 长期使用是获益的。SUN 等^[26]发现静脉注射或肠内注射可能比口服给药成本效益更佳。

3 讨论

由于本研究为快速 HTA, 对纳入的研究仅作定性

分析,且纳入的文献数量较少,结果具有一定的局限性。有条件时仍需系统检索随机对照研究进行 Meta 分析对乙酰半胱氨酸进行全面的卫生技术评估。

分析上述结论所产生的差异。首先,由于文献质量参差不齐,导致得出的结论有一定误差;其次,纳入文献给予 NAC 的剂量有差别,分 600 mg 每日 1 次和 1 200 mg 每日 1 次不等,纳入文献中的低剂量为 ≤ 600 mg,大剂量为 ≥ 600 mg;再次,由于观察时限的差异导致结果的出入,雷霆等^[6]纳入的研究观察时限只有 15 d,而 SHEN 等^[12]纳入的研究时间为 4 个月至 3 年,2 项研究最后针对 NAC 的使用是否能显著改善 FEV₁ 的水平有差异。

对于不同的给药剂量,6 篇 Meta 分析^[8,11-13,15,17]显示,高剂量对于急性加重率的控制和临床症状缓解率的改善都强于低剂量组,且 NAC 的不良反无剂量依赖性。故针对 COPD 可使用 1 200 mg 每日 1 次进行治疗与维持,对于慢性支气管炎可以给予 NAC 600 mg^[17]。

综上所述,根据本研究的评估,NAC 具有良好的有效性,虽然胃肠道不良反应发生率较高,但仍认为具有较好的安全性,在我国应用具有良好的经济性。

参考文献:

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.
- [2] DOMEJ W, OETLL K, RENNER W. Oxidative stress and free radicals in COPD—implications and relevance for treatment[J]. INT J CHRONIC OBSTR:1207.
- [3] 陈博文,陈森,张鑫,等.N-乙酰半胱氨酸对慢性支气管炎临床疗效的 Meta 分析[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(5):481-487.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会.特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)[J].现代实用医学,2003,15(2):129-131.
- [5] HUNNINGHAKE, GARY W. Antioxidant Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 353(21):2285-2287.
- [6] 雷霆,卢智会,王石生,等.乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的作用:Meta 分析[J].中国全科医学,2010,13(16):1805-1807.
- [7] DECRAMER M, RUTTENVAN M, LKEN M, DEKHUIJZEN PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease(Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial[J]. Respiratory Medicine Copd Update, 2005, 1(2):66.
- [8] 张富勇,黄毅岚,叶云,等.大剂量乙酰半胱氨酸治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效和安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(9):1234-1238.
- [9] 孙婷丽.不同剂量 N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重影响的荟萃分析[D].沈阳:中国医科大学,2017.
- [10] 王洪群,王虎成,陈曦,等.N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期作用的 Meta 分析[J].中国临床保健杂志,2017,20(3):253-257.
- [11] 考沙尔.N-乙酰半胱氨酸对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效:Meta 分析[D].南宁:广西医科大学,2017.
- [12] SHEN Y, CAI W, LEI S, et al. Effect of High/Low Dose N-Acetylcysteine on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2013, 11(3):351-358.
- [13] FOWDAR K, CHEN H, HE Z, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review[J]. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care, 2017, 46(2):120-128.
- [14] 马春兰,陈红,梁斌苗,等.N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病稳定期作用的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(10):1156-1160.
- [15] GRANDJEAN EM, BERTHET P, RUFFMANN R, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: A meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials[J]. Clinical Therapeutics, 2000, 22(2):209-221.
- [16] STEY C, STEURER J, BACHMANN S, et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: A quantitative systematic review[J]. European Respiratory Journal, 2000, 16(2):253-262.
- [17] CAZZOLA M, CALZETTA L, PAGE C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis[J]. European Respiratory Review, 2015, 24(137):451-461.
- [18] 付晓巍,童翔,刘思彤,等.乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2014,14(4):449-455.
- [19] 王春彬,张询研,李朋梅,等.N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的 Meta 分析[J].中国药理学杂志,2018,53(11):931-937.
- [20] 刘丹,张伶俐,蒋学华,等.N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化疗效的系统评价[J].中国药房,2017,28(27):3820-3823.
- [21] 鞠善良,李超,王在义.N-乙酰半胱氨酸联合小剂量糖皮质激素治疗特发性肺间质纤维化疗效的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2013,13(6):717-722.
- [22] SUN T, LIU J, ZHAO DW. Efficacy of N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Medicine, 2016, 95(19):3629.
- [23] DECRAMER M, DEKHUIJZEN PNR, TROOSTERS T, et al. The bronchitis randomised on NAC cost-utility study (BRONCUS): hypothesis and design[J]. European Respiratory Journal, 2001, 17(3):329.
- [24] GRANDJEAN EM, BERTHET PH, RUFFMANN R, et al. Cost-effectiveness analysis of oral n-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis[J]. Pharmacological Research, 2000, 42(1):39-50.
- [25] European Pharmacopoeia. EP 5.5[M]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2006: 4166-4168.
- [26] SUN Z, FU Q, CAO L, et al. Intravenous N-Acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials[J]. PLOS ONE, 2013, 8(1):e5124.

(收稿日期:2019-07-25)