doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.18.022

乙酰半胱氨酸联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病并支气管扩张临床评价*

冒长青[1],徐 丽[1],沈卫华[1△],沈美珠[1],周 敏[1],郭 澄[2],蔡美玲[3]

(1. 上海市第六人民医院金山分院,上海 201599; 2. 上海市第六人民医院,上海 200223; 3. 江苏省南通市中心血站如皋分站,江苏 如皋 226500)

摘要:目的 探讨乙酰半胱氨酸联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)并支气管扩张的临床疗效。**方法** 选取上海市第六人民医院金山分院 2019 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 COPD 并支气管扩张患者 164 例,随机分为试验组(81 例)和对照组(83 例)。两组患者均予噻托溴铵粉雾剂吸入治疗,试验组患者加服乙酰半胱氨酸胶囊,疗程均为 6 个月。**结果** 试验组患者治疗后咳痰困难、半年内再入院的发生率,咳痰量评分,以及外周血清白细胞介素 6、白细胞介素 8、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子－α、结缔组织生长因子、转化生长因子 β_1、内皮素 1 水平均较对照组有较大改善($P<0.05$)。**结论** 相较单用噻托溴铵,联用乙酰半胱氨酸治疗 COPD 并支气管扩张更易于控制炎性指标,减少患者再入院次数。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;支气管扩张;乙酰半胱氨酸;肺功能;炎性指标

中图分类号:R969.4;R974 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)18－0085－03

Clinical Evaluation of Acetylcysteine Combined with Tiotropium Bromide in the Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchiectasis

MAO Changqing[1], XU Li[1], SHEN Weihua[1], SHEN Meizhu[1], ZHOU Min[1], GUO Cheng[2], CAI Meiling[3]

(1. Jinshan Branch of the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai, China 201599; 2. The Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai, China 200233; 3. Rugao Branch of Nantong Central Blood Station, Rugao, Jiangsu, China 226500)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of acetylcysteine combined with tiotropium bromide in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and bronchiectasis. **Methods** A total of 164 patients with COPD and bronchiectasis admitted to the Jinshan Branch of the Sixth People's Hospital of Shanghai from January 2019 to January 2020 were selected and randomly divided into the experimental group(81 cases) and the control group(83 cases). The patients in the two groups were treated with Tiotropium Bromide Powder for Inhalation, on this basis, the patients in the experimental group were treated with Acetylcysteine Capsules. Both groups were treated for six months. **Results** Compared with those in the control group, the score of difficulty in expectoration, incidence of readmission within half a year, the score of expectoration volume, the levels of interleukin－6(IL－6), interleukin－8(IL－8), C－reactive protein(CRP), tumor necrosis factor－α(TNF－α), connective tissue growth factor(CTGF), transforming growth factor－β_1(TGF－β_1), endothelin－1(ET－1) in the experimental group were significantly improved after treatment. **Conclusion** Compared with tiotropium bromide alone, acetylcysteine combined with tiotropium bromide in the treatment of patients with COPD and bronchiectasis is easier to control the inflammatory indexes and reduces the patients' readmission times.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; bronchiectasia; acetylcysteine; pulmonary function; inflammatory indexes

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管扩张均可导致肺组织结构破坏、肺功能逐渐恶化。临床研究发现,随着病情进展,较多中重度 COPD 患者同时合并支气管扩张,提示 COPD 与支气管扩张关系密切,是导致支气管扩张发病的一个危险因素[1],气道黏液高分泌和纤毛功能失调是 COPD 和支气管扩张共有的重要病理生理学改变和临床特征[2],因此 COPD 并支气管扩张的患者多伴有咳嗽、咳痰[3]。气道黏液高分泌与一系列炎性因子水平的升高密切相关[4]。故 COPD 并支气管扩张患者应及早给予祛痰、抗炎干预[5]。目前,临床常用的祛痰类药物主要包括黏液溶解药、恶心性祛痰药、黏液润滑剂[6]。乙酰半胱氨酸作为黏液溶解剂,可裂解浓痰中黏蛋白的二硫键,且对浓痰的 DNA 纤维有裂解作用,并有一定的抗炎和抗黏液高分泌作用,效果优于另两类祛痰药[7]。本研究中探讨了乙酰半胱氨酸联合噻托溴铵治疗 COPD 并支气管扩张的临床疗效,现报道如下。

*基金项目:国家自然科学基金[81873042];上海市金山区卫生和健康促进委员会青年项目[JSKJ－KTQN－2018－06];上海市金山区卫生健康系统"优秀青年人才"培养计划[JSYQ201908]。

第一作者:冒长青,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学、社区药学,(电子信箱)mao_changqin@126.com。

△**通信作者:**沈卫华,女,大学本科,副主任中药师,研究方向为医院药学、社区药学,(电子信箱)swh1294@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：年龄大于40岁；符合中华医学会呼吸病学分会COPD诊断标准，并经影像学检查确诊为支气管扩张[8]；治疗后处于稳定期且噻托溴铵为基线治疗药物。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：影响肺功能测定的骨骼、肌肉疾病或因严重耳聋、精神障碍等原因不能配合肺功能检查；严重心、肝、肾功能不全，血液系统恶性疾病及各系统晚期肿瘤；有传染性疾病或严重感染性疾病；1个月内出现过心肌梗死，有心胸及腹部外科手术史，眼底出血、脑卒中等；妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组：选取上海市第六人民医院金山分院呼吸内科2019年1月至2020年1月收治的COPD并支气管扩张患者176例，按随机数字表法分为试验组和对照组，各88例，其中有12例中断研究，最终试验组纳入81例，对照组纳入83例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄（岁）		病程（年）		吸烟	肺功能分级（例）	
	（男/女，例）	范围	$\bar{X}\pm s$	范围	$\bar{X}\pm s$	（是/否，例）	C级	D级
试验组	62/19	48～84	64.50±7.35	3～22	10.47±2.14	35/46	55	26
对照组	67/16	46～83	63.70±7.18	3～21	10.68±1.93	40/43	58	25

1.2 方法

两组患者均予噻托溴铵粉雾剂（正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20000519，批号为191018602，规格为每粒18 μg）吸入治疗，每晚1次，每次1粒；试验组患者加服乙酰半胱氨酸胶囊（广东人人康药业有限公司，批号为28004619，规格为每粒0.2 g），每日3次，每次1粒。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

观察患者的临床症状，包括呼吸困难、咳痰困难、急性发作次数及再入院次数，详细记载喘息、咳嗽、胸闷、肺部哮鸣音等临床指标。统计咳痰量并评分：3分，严重，>101 mL/d；2分，大量，51～100 mL/d；1分，较多，11～50 mL/d；0分，正常，0～10 mL/d[9]。采用肺功能仪检测第1秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、两者比值（FEV_1/FVC）3次中至少2次最佳值的测定误差<5%，且保持流量-容积曲线无异常。测定患者外周血清中白细胞介素6（IL-6）、白细胞介素8（IL-8）、C反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、结缔组织生长因子（CTGF）、转化生长因子β_1（TGF-β_1）及内皮素1（ET-1）水平[10]。观察患者治疗期间及停药后3个月不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。停药后3个月内，患者均未出现严重不良反应。试验组有2例出现恶心症状、1例出现轻微过敏反应，对照组有1例出现恶心症状、无过敏反应，两组不良反应发生率相当（$P>0.05$）。

3 讨论

COPD并支气管扩张患者的咳嗽、咳痰症状较一般COPD患者更明显[11]。本研究结果显示，COPD并支气管扩张患者在长期使用噻托溴铵治疗的同时联用乙酰半胱氨酸，可显著减少咳嗽、咳痰的频次，COPD急性发作次数及再入院次数，还能减轻患者的呼吸困难程度，对疾病控制和转归有一定促进作用。同时发现，乙酰半胱氨酸对COPD并支气管扩张患者的咳痰量评分有较大改善作用，利于患者咳出痰液，减少体内痰液的蓄积，加强对肺部微环境和肺功能的保护。

大部分COPD并支气管扩张患者肺功能（C级）较一般COPD患者更差，预后更不乐观[12]。本研究结果显示，在长期联用噻托溴铵及乙酰半胱氨酸后，患者的肺功能未见明显改善，故相关药物的开发有待后期跟进。

COPD并支气管扩张患者肺功能的降低、疾病的进展常与痰液蓄积、炎性因子的持续高表达密不可分，而

表2 两组患者临床症状分布比较[例（%）]

Tab. 2 Comparison of clinical symptom distribution between the two groups[case(%)]

组别	呼吸困难		咳痰困难		急性发作		半年内再入院	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（$n=81$）	53(65.43)	37(45.68)	57(70.37)	34(41.98)*	62(76.54)	42(51.85)	75(92.59)	51(62.96)*
对照组（$n=83$）	55(66.27)	49(59.04)	56(67.47)	48(57.83)	59(71.08)	53(63.86)	73(87.95)	67(80.72)
χ^2值	0.013	2.933	0.161	4.123	0.631	2.424	1.003	6.407
P值	0.910	0.087	0.688	0.042	0.427	0.120	0.317	0.011

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。下表同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as the following tables.

表 3 两组患者肺功能及咳痰量评分比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of pulmonary function and sputum volume score between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	FEV_1(L)		FVC(L)		FEV_1/FVC(%)		咳痰量评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组(n=81)	1.20±0.35	1.29±0.35	1.44±0.26	1.65±0.28	53.21±4.62	55.62±5.03	1.76±0.26	1.45±0.19*
对照组(n=83)	1.15±0.33	1.19±0.28	1.47±0.31	1.56±0.19	52.95±5.12	53.10±4.69	1.73±0.24	1.78±0.21
t 值	0.052	0.165	0.210	0.532	0.094	0.337	0.108	4.957
P 值	0.935	0.897	0.863	0.425	0.946	0.768	0.916	0.038

表 4 两组患者外周血清炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of peripheral serum inflammatory factors levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		IL-8(pg/mL)		TNF-α(pg/mL)		CTGF(pg/mL)		TGF-β_1(μg/mg)		ET-1(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组(n=81)	49.53±6.41	38.22±4.97*	42.95±6.21	32.78±5.82	79.98±8.22	60.06±6.92*	52.58±4.69	40.18±3.77*	217.10±29.35	165.16±14.28	1 306.04±115.27	1 007.01±102.50*	75.04±12.31	51.83±8.59*
对照组(n=83)	54.22±7.65	51.31±7.02	49.62±8.06	42.53±6.97	79.91±10.08	74.03±9.13	56.67±5.31	54.09±4.22	187.72±26.51	182.62±29.33	1 384.29±135.21	1 351.22±120.18	76.92±13.18	74.24±11.93
t 值	0.675	2.946	1.338	2.565	0.223	2.503	0.206	2.748	0.024	2.172	0.298	3.505	0.293	3.536
P 值	0.731	0.007	0.183	0.011	0.824	0.037	0.837	0.007	0.981	0.061	0.766	0.001	0.770	0.001

炎性指标的长期高表达会加速痰液生成、肺功能下降等[13]。故对 COPD 并支气管扩张的患者而言，长期使用黏液溶解药在减轻患者咳嗽、咳痰困难的同时，对机体炎性指标也有一定改善[14]。

乙酰半胱氨酸为还原性谷胱甘肽(GSH)的前体物，抗氧化作用是其降低炎性指标的主要机制[15]。本研究中，乙酰半胱氨酸能显著降低 COPD 并支气管扩张患者的炎性指标水平，对于疾病的治疗和控制均有很好的促进作用。可见，乙酰半胱氨酸的止咳化痰、抗氧化应激、抗炎等作用均可有效控制 COPD 并支气管扩张患者的常见临床症状，在患者使用吸入制剂维持治疗的基础上使用乙酰半胱氨酸，不仅能减轻症状，改善预后，还能从根本上减少炎性反应的发生、发展，从而减少患者急性发作的次数，提高疗效。

本研究中，患者长期使用乙酰半胱氨酸未见明显不良反应，其主要不良反应均较轻微且常见，相对安全，故乙酰半胱氨酸适合该类患者长期口服。但本研究因时间和经费原因，未延长患者用药时间，因此更为长期的用药安全仍需进一步观察和研究。

综上所述，相较单用噻托溴铵，联用乙酰半胱氨酸治疗 COPD 并支气管扩张更易于控制炎性指标，减少患者再入院次数。

参考文献

[1] NOLAN CM, LONGWORTH L, LORD J, et al. The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference[J]. Thorax, 2016, 71(6): 493-500.

[2] 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编写组. 慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10): 723-729.

[3] 文富强, 申永春. 重新认识祛痰治疗在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 243-245.

[4] HOGG JC, CHU F, UTOKAPARCH S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(26): 2645-2653.

[5] ZHANG L, HUANG GY, JIN L, et al. Therapeutic Effects of a Long-Acting Cholinergic Receptor Blocker, Tiotropium Bromide, on Asthma[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 944-950.

[6] 梁盛华, 许志威. 镇咳、祛痰药物研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3578-3580.

[7] 邓 磊, 李 依. 大剂量泵注盐酸氨溴索对呼吸机相关性肺炎患者感染控制及预后的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(3): 341-344.

[8] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492.

[9] 胡艳平, 胡艳芳, 翟成凯. 上呼吸道感染后咳嗽的治疗分析[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(8): 1170.

[10] 陈 鹏, 庞健健, 付 慧, 等. 重症肺炎患者血清氧化应激指标和炎症因子的表达及其与肺部感染评分的关系[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(9): 1778-1781.

[11] 陈 勇, 刘 双, 焦 瑞, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张患者的临床特点分析[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(4): 275-278.

[12] MALMBERG LP, RYTILÄ P, HAPPONEN P, et al. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age andgender rather than severity matters[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010, 5: 257-262.

[13] IANNELLA H, LUNA C, WATERER G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review[J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(3): 235-255.

[14] 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): 1139-1141.

[15] 叶胜兰, 李承红. 乙酰半胱氨酸泡腾片联合双水平无创正压通气呼吸机治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(1): 50-54.

(收稿日期：2021-03-02；修回日期：2021-05-11)