

中图分类号: R969.4; R974

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)21-0088-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.021



乙酰半胱氨酸联合布地奈德和沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究*

王 昆¹, 姚 涛², 平 洁³

(1. 湖北省武汉市第七医院, 湖北 武汉 430000; 2. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060; 3. 武汉大学医学院药理学系, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 探讨乙酰半胱氨酸联合布地奈德和沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)的临床疗效, 以及对患者血清和肽素、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平的影响。方法 选取湖北省武汉市第七医院2021年1月至2023年1月收治的AECOPD患者120例, 按随机数字表法分观察组和对照组, 各60例。两组患者均予常规治疗、布地奈德和硫酸沙丁胺醇, 观察组患者加用乙酰半胱氨酸, 均持续治疗14 d。结果 观察组的总有效率为96.67%, 显著高于对照组的86.67% ($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组患者治疗后的喘息、咳嗽、肺部哮鸣音等典型症状缓解时间均显著更短 ($P < 0.05$), 肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)/FVC、最大自主分钟通气量、深吸气量]、咳嗽和咳痰评估问卷(CASA-Q)评分、血清总抗氧化能力和GSH-Px水平均显著更高 ($P < 0.05$), COPD患者自我评估问卷(CAT)评分、血清和肽素和内皮素1水平均显著更低 ($P < 0.05$)。观察组和对照组不良反应发生率相当(28.33% vs. 20.00%, $P > 0.05$)。结论 乙酰半胱氨酸联合布地奈德和沙丁胺醇治疗AECOPD的临床疗效良好, 能有效改善患者的肺功能, 减轻炎症反应, 提升抗氧化水平, 且安全性好。

关键词: 乙酰半胱氨酸; 布地奈德; 沙丁胺醇; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 临床疗效

Clinical Study of Acetylcysteine Combined with Budesonide and Salbutamol in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Kun¹, YAO Tao², PING Jie³

(1. Wuhan No. 7 Hospital, Wuhan, Hubei, China 430000; 2. People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China 430060; 3. Department of Pharmacology, Wuhan University School of Medicine, Wuhan, Hubei, China 430060)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of acetylcysteine combined with budesonide and salbutamol in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and its effect on levels of serum copeptin and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in patients. **Methods** A total of 120 AECOPD patients admitted to the Wuhan No. 7 Hospital from January 2021 to January 2023 were selected and randomly divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with conventional therapy, budesonide, and salbutamol sulfate, on this basis, the patients in the observation group were treated with acetylcysteine. Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.67%, which was significantly higher than 86.67% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the relief time of typical symptoms such as wheezing, sputum, cough, and lung wheezing in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$); the lung function indexes [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1)/FVC, maximum autonomous minute ventilation, deep inspiratory volume], cough and sputum assessment questionnaire (CASA-Q) scores, serum total antioxidant capacity, and GSH-Px level in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the COPD Assessment Test (CAT) score, serum copeptide and endothelin 1 level in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was comparable (28.33% vs. 20.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Acetylcysteine combined with budesonide and salbutamol in the treatment of AECOPD has good clinical efficacy and safety, which can effectively improve patients' lung function, reduce inflammatory reactions, and enhance antioxidant levels.

Key words: acetylcysteine; budesonide; salbutamol; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床特征主要为持续性呼吸道症状、气流进出肺组织受限, 主要表现为慢性咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难等。若合并病毒或细菌感染, 会进一步加重病情, 导致严重缺氧及二氧化碳潴

*基金项目: 国家自然科学基金[81673215]。

第一作者: 王昆, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为急性心力衰竭或心律失常相关疾病, (电子信箱)greenwhong@163.com。

留,急性加重期会诱发心力衰竭^[1]。COPD急性加重期(AECOPD)可由环境改变、气管感染等因素诱发,会加速疾病进程,导致肺功能下降。目前,临床常用支气管舒张剂联合糖皮质激素、祛痰药物、抗氧化剂等治疗AECOPD^[2],以缓解恶化的呼吸症状及不良反应,降低发作频率。布地奈德为糖皮质激素,沙丁胺醇为 β_2 受体激动剂,能有效缓解机体气道水肿症状,减轻气道炎症;乙酰半胱氨酸为临床常用祛痰、抗氧化药物,可促使黏液溶解,减轻氧化应激和炎症反应,改善机体通气^[3-4]。本研究中探讨了乙酰半胱氨酸联合布地奈德和沙丁胺醇治疗AECOPD的临床疗效,以及对患者血清和尿素、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中AECOPD相关诊断标准^[5],且伴痰多、脓性痰、喘息、胸闷等急性加重期症状;年龄40~75岁;意识清楚,沟通顺畅。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(伦审编号:20200413),患者或家属签署知情同意书。

排除标准:心、脑、肝、肾等严重脏器异常;严重感染;精神、认知功能障碍;凝血功能异常;近期使用过激素或免疫抑制剂;对本研究中所用药物过敏或有禁忌证。

病例选择与分组:选取湖北省武汉市第七医院2021年1月至2023年1月收治的AECOPD患者120例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60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($n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	吸烟史[例(%)]	
					有	无
观察组	45/15	53.12 $\pm$ 10.41	21.36 $\pm$ 2.16	10.21 $\pm$ 3.41	35(58.33)	25(41.67)
对照组	42/18	52.15 $\pm$ 10.91	20.98 $\pm$ 2.56	10.91 $\pm$ 2.96	32(53.33)	28(46.67)
χ^2/t 值	0.376	0.498	0.879	1.201	0.304	
P 值	0.167	0.619	0.381	0.232	0.581	

1.2 方法

两组患者均予持续吸氧(氧流量为1~2 L/min)、积极排痰、抗炎等常规治疗,以及布地奈德吸入气雾剂[鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030987,规格为每瓶200 μ g,每瓶含布地奈德($C_{25}H_{34}O_6$)0.1 mg]200~800 μ g/d,每日2~4次;硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂(山东京卫制药有限公司,国药准字H20113348,规格为每

瓶按沙丁胺醇计100 μ g),每日2次,每次1瓶。观察组患者加用吸入用乙酰半胱氨酸溶液(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字H20223681,规格为每支3 mL:0.3 g),经403T型雾化器(广州四合医疗器械有限公司)雾化后吸入,每日1~2次,每次3 mL。两组患者均持续治疗14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)典型症状缓解时间。记录患者咳嗽、喘息、肺部哮鸣音、咳痰的缓解时间。2)肺功能指标。采用MSA100BT型肺功能检测仪(济南好来宝医疗器材有限公司)检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)/FVC、最大自主分钟通气量(MVV)、深吸气量(IC)。3)咳嗽和咳痰情况。采用咳嗽和咳痰评估问卷(CASA-Q)^[6]评估,共20项,每项1~5分,总分20~100分,评分越高表明气道黏液高分泌越轻。4)生活质量。采用COPD患者自我评估问卷(CAT)^[7]评估,共8项,每项1~5分,总分8~40分,评分越高表明患者生活质量越差。5)血清学指标。抽取患者治疗前后的空腹静脉血各5 mL,离心(转速为2 500 r/min)10 min,置-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存,备测。采用PT-3502型全自动酶标仪(江苏普均生物技术有限公司)以酶联免疫吸附试验法测定血清和尿素、内皮素-1(ET-1)水平;采用AA-3800型原子吸收分光光度计(上海元析仪器有限公司)以菲罗啉比色法测定总抗氧化能力(TAC),以改良Hafeman(DTNB)法测定GSH-Px水平。6)安全性。记录患者治疗期间口干、恶心呕吐、头痛、心悸等不良反应发生情况。

疗效判定^[8]:咳嗽等症状恢复至急性加重期发作前状态,为显效;咳嗽等症状有所缓解,为有效;咳嗽等症状无缓解,为无效。总有效=显效+有效。

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7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	35(58.33)	23(38.33)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	30(50.00)	22(36.67)	8(13.33)	52(86.67)
χ^2 值	3.927			
P 值	0.048			

表 3 两组患者典型症状缓解时间比较($\bar{X} \pm s, d, n = 60$)

Tab. 3 Comparison of typical symptom relief time between the two groups ($\bar{X} \pm s, d, n = 60$)

组别	喘息	咳痰	咳嗽	肺部哮鸣音
观察组	4.68 ± 1.19	4.75 ± 1.38	5.19 ± 1.75	7.84 ± 1.85
对照组	5.85 ± 1.35	6.52 ± 2.05	6.95 ± 2.14	9.12 ± 2.51
t 值	5.036	5.548	4.932	3.180
P 值	0.000	0.000	0.000	0.002

3 讨论

AECOPD 患者气道阻塞、急性期加重发生频率均与其气道黏液的高分泌呈正相关^[9],予祛痰、抗氧化治疗,

表 4 两组患者 CASA - Q 和 CAT 评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 60$)

Tab. 4 Comparison of CASA - Q and CAT scores between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 60$)

组别	CASA - Q 评分		CAT 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	33.85 ± 7.15	72.54 ± 9.21 ^a	29.85 ± 3.95	12.26 ± 2.98 ^a
对照组	34.05 ± 6.87	59.68 ± 8.65 ^a	30.12 ± 3.26	18.25 ± 3.19 ^a
t 值	0.156	7.884	0.408	10.629
P 值	0.876	0.000	0.684	0.000

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。表 5 和表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 6).

表 5 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 5 Comparison of serological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	和肽素(pmol / L)		TAC(U / mL)		GSH - Px(U / mL)		ET - 1(ng / L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.89 ± 2.81	5.19 ± 1.45 ^a	10.52 ± 3.21	18.21 ± 3.45 ^a	138.95 ± 31.56	195.14 ± 32.45 ^a	72.25 ± 13.56	47.98 ± 8.26 ^a
对照组	11.21 ± 3.01	6.12 ± 2.35 ^a	10.48 ± 3.45	15.11 ± 3.25 ^a	140.08 ± 32.24	162.52 ± 30.56 ^a	71.98 ± 14.58	56.25 ± 9.18 ^a
t 值	0.602	2.609	0.066	5.066	0.194	5.669	0.105	5.187
P 值	0.548	0.010	0.948	0.000	0.847	0.000	0.917	0.000

表 6 两组患者肺功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 6 Comparison of lung function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	FVC(L)		FEV ₁ / FVC(%)		MVV(L / min)		IC(L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.39 ± 0.32	3.21 ± 0.45 ^a	48.19 ± 9.12	61.05 ± 10.26 ^a	59.95 ± 10.45	75.65 ± 10.21 ^a	1.48 ± 0.32	1.95 ± 0.45 ^a
对照组	2.43 ± 0.25	2.71 ± 0.35 ^a	47.98 ± 9.26	54.26 ± 9.45 ^a	61.12 ± 9.54	66.95 ± 9.98 ^a	1.52 ± 0.21	1.69 ± 0.32 ^a
t 值	0.763	6.794	0.125	3.771	0.640	4.720	0.809	3.647
P 值	0.447	0.000	0.901	0.000	0.523	0.000	0.420	0.000

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	口干	恶心呕吐	头痛	心悸	合计
观察组	4(6.67)	5(8.33)	5(8.33)	3(5.00)	17(28.33)
对照组	3(5.00)	3(5.00)	4(6.67)	2(3.33)	12(20.00)
χ^2 值					1.137
P 值					0.286

可通畅气道,增强抗氧化能力,减轻氧化应激损伤^[10]。乙酰半胱氨酸中的巯基通过作用于痰液存在的二硫键,降低痰液的黏稠性,同时溶解痰液中的脱氧核糖核酸,刺激黏液腺发挥调节作用,促使痰液被稀释和排出,从而发挥祛痰作用;巯基、过氧化氢、羟自由基、次氯酸互相作用,清除氧自由基,与 GSH - Px 结合,阻碍过氧化物形成,从而发挥抗氧化作用^[11]。其抗氧化作用还可改善血液失衡环境,阻碍氧化应激对呼吸道、肺部的损伤,进而减轻炎性反应对肺功能的影响^[12-13]。布

地奈德、沙丁胺醇为 COPD 的常用药物,乙酰半胱氨酸与这 2 种药物联用有协同增效作用^[14]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);与对照组比较,观察组患者治疗后的典型症状缓解时间显著更短($P < 0.05$),肺功能各项指标和 CASA - Q 评分均显著更高($P < 0.05$),CAT 评分均显著更低($P < 0.05$)。可见,乙酰半胱氨酸联合布地奈德和沙丁胺醇可改善 AECOPD 患者的临床症状,减轻肺功能损伤,提高生活质量。分析原因,布地奈德能显著促进 β_2 受体合成,舒张支气管平滑肌;沙丁胺醇通过刺激糖皮质激素受体,加强受体的敏感性,进而增强其抗炎活性,还能保护呼吸道黏膜,减少炎症因子的释放与合成^[15]。

炎性反应与氧化应激是 AECOPD 发病的关键因素。炎性细胞过度释放炎症因子,诱导黏液高分泌、气道细胞化生,促使小气道重塑,进而导致不可逆的肺损伤;氧化应激通过炎症因子表达等作用,促进气道炎性反应,加强气道平滑肌收缩,进而导致肺损伤及肺功

能异常^[16]。和肽素通过神经垂体分泌,当机体处于缺氧或酸中毒状态时,其神经垂体后叶分泌和释放到血液中,进而调控渗透压及中枢神经系统,其水平变化与AECOPD患者病情发展联系密切^[17]。TAC可反映机体的抗氧化状态,当AECOPD患者体内抗氧化物质大量消耗时,其水平随之降低;GSH-Px能有效抵御炎症因子对肺的损伤,且对其气道上皮组织有保护作用;ET-1属内源性血管收缩因子,当AECOPD患者出现缺氧、氧化应激损伤及炎症反应时,ET-1水平会显著升高,导致气管、支气管、肺部血管强烈收缩,气道阻碍增加^[18-19]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的炎症因子和氧化应激指标水平的良性调控作用均显著优于对照组($P < 0.05$)。分析原因,乙酰半胱氨酸有抗氧化作用,可中和自由基和氧化应激物质,减轻氧化损伤和炎症反应;布地奈德有抗炎作用,可减少炎症因子的活性和释放;沙丁胺醇为短效 β_2 受体激动剂,能扩张支气管平滑肌,增加气道通畅性,减少炎症反应引起的气道狭窄。3种药物联用,不仅能显著改善患者体内的炎症反应及氧化应激损伤,还能维持其血管内皮功能稳定^[20]。另外,两组患者不良反应发生率相当($P > 0.05$),表明联用方案的安全性好,这与王官桥等^[21]的研究结果一致。

综上所述,乙酰半胱氨酸联合布地奈德和沙丁胺醇治疗AECOPD的临床疗效良好,能有效改善患者的肺功能,减轻炎症反应,提升抗氧化水平,且安全性好。

参考文献

- [1] 刁盛博,郑亚妹,邓国民. 茚达特罗格隆溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及血清炎症因子的影响[J]. 中国药业,2023,32(17):97-100.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [3] 唐今尧,张慧娟,唐光钰. 清肺祛痰汤联合信必可都保治疗对支气管哮喘患者血清IgE、肺功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(3):19-23.
- [4] 吴伟,张倩,李勤. 茚达特罗格隆溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国老年学杂志,2022,42(7):1623-1626.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] CRAWFORD B, MONZ B, HOHLFELD J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. *Respir Med*,2008,102(11):1545-1555.
- [7] 张勃,白吉明,王少飞,等. 戒烟对COPD患者肺功能、CAT评分和急性发作的影响[J]. 重庆医学,2019,48(9):1527-1530.
- [8] 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(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(1):1-11.
- [9] 陈泽霖,焦瑞,武思羽,等. 不同炎症表型AECOPD及ACO患者临床特征和糖皮质激素治疗反应比较[J]. 中国全科医学,2022,25(14):1730-1735.
- [10] 任慧敏,韩树池,杨森,等. 基于诱导型一氧化氮合酶过表达及敲除小鼠研究阿托伐他汀改善慢性阻塞性肺疾病气道功能的作用及机制[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(5):340-346.
- [11] 冒长青,徐丽,沈卫华,等. 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[J]. 中国药业,2021,30(18):85-87.
- [12] 杨中澜,王敏,周莉莉,等. 乙酰半胱氨酸的药理作用与临床应用[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(14):1932-1936.
- [13] BUENDÍA JA, GUERRERO PATIÑO D, TALAMONI HL. Cost - utility of as - needed combination low - dose budesonide - formoterol in adolescents mild asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*,2021,56(12):3699-3705.
- [14] 陶静,孙秋雁,周铭,等. N-乙酰半胱氨酸联合抗结核药治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者的相关指标分析[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(7):728-744.
- [15] DORINSKY P, DEPETRILLO P, DEANGELIS K, et al. Relative Bioavailability of Budesonide / Glycopyrrolate / Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Administered with and Without a Spacer: Results of a Phase I, Randomized, Crossover Trial in Healthy Adults[J]. *Clin Ther*,2020,42(4):634-648.
- [16] TIEW PY, KO FWS, NARAYANA JK, et al. "High - Risk" Clinical and Inflammatory Clusters in COPD of Chinese Descent[J]. *Chest*,2020,158(1):145-156.
- [17] 钊丽波,王丹,陈国兵,等. BiPAP呼吸机联合坎地沙坦酯对肺心病急性期合并呼吸衰竭老年患者心肺功能及血清内皮素-1、Clara细胞蛋白和Copeptin水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(1):1-4.
- [18] JAGDEV K, TANINI D, LOWNES JW, et al. Glutathione peroxidase mimics based on conformationally - restricted, peri - like, 4, 5 - disubstituted fluorene dichalcogenides [J]. *Org Biomol Chem*,2021,19(48):10565-10569.
- [19] 陈锴,张蓝熙,田燕歌,等. 慢性阻塞性肺疾病氧化应激机制及中医药治疗进展[J]. 中国老年学杂志,2022,42(19):4881-4885.
- [20] 陈欣,孙蓉媛,张柏文,等. 乙酰半胱氨酸溶液联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(12):2611-2616.
- [21] 王官桥,马腾媛,姚义勇,等. N-乙酰半胱氨酸雾化剂对67例AECOPD患者疗效的分析[J]. 东南大学学报(医学版),2021,40(5):622-626.

(收稿日期:2023-12-19;修回日期:2024-06-25)