

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.020

❖ 临床研究 ❖

乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液治疗 COPD 的临床疗效及其对血清炎性因子的影响

伏琼¹, 彭敏¹, 汤素琴¹, 伏俊²

(1. 泰州市中医院药剂科, 江苏 泰州 225300; 2. 泰兴市人民医院, 江苏 泰兴 225400)

【摘要】目的: 探讨乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效及其对血清炎性因子的影响。**方法:** 选取186例COPD急性加重期患者为研究对象,依据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各93例。对照组患者在常规治疗基础上给予特布他林雾化液治疗,观察组患者在对照组基础上给予口服乙酰半胱氨酸片治疗,疗程均为10d;比较两组患者疗效、不良反应、血清炎性因子、氧化应激因子及肺功能。**结果:** 观察组患者临床治疗总有效率高,住院时间短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素8(IL-8)、IL-10、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、丙二醛(MDA)及晚期蛋白氧化产物(AOPP)水平低于对照组($P < 0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)水平高于对照组($P < 0.05$);两组患者第1秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred)、呼气流量峰值(PEF)及第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液治疗COPD的疗效肯定,且可改善炎性因子及氧化应激指标,促进患者肺功能的恢复,有推广应用价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;乙酰半胱氨酸;特布他林雾化液;炎性因子;氧化应激;肺功能;临床疗效

【中图分类号】 R563.9 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of acetylcysteine combined with terbutaline nebulizer in treating COPD and its effect on serum inflammatory factors

FU Qiong¹, PENG Min¹, TANG Su-qin¹, FU Jun²

(1. Department of Pharmacy, Taizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou 225300; 2. Taixing People's Hospital, Taixing 225400, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of acetylcysteine combined with terbutaline nebulizer in the treatment of COPD and its influence on serum inflammatory factors. **Methods:** 186 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease were divided into observation group ($n = 93$) and control group ($n = 93$) according to different treatment methods. The control group was given terbutaline nebulizer liquid on the basis of conventional treatment, the observation group was treated with oral acetylcysteine tablets on the basis of the control group, the course of treatment was 10 days. The efficacy, adverse reactions, serum inflammatory factors, oxidative stress factors and lung function were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of clinical treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), the hospital stay in the observation group was shorter than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CRP, TNF- α , IL-8, IL-10, sTREM-1, MDA and AOPP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), the serum SOD in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the detection values of $FEV_1\%$ pred, PEF and FEV_1/FVC in the observation group increased significantly after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Acetylcysteine combined with terbutaline nebulizer has definite curative effect in the treatment of COPD, and can improve inflammatory factors and oxidative stress indicators, promote the recovery of lung function, which has the value of popularization and application.

【Key words】 COPD; Acetylcysteine; Terbutaline nebulizer; Inflammatory factors; Oxidative stress index; Lung function; Clinical efficacy

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续性气流受限为特征的

可预防、可治疗的肺部疾病,患者主要表现为咳嗽、喘息、咳痰、气促等^[1-2]。目前,COPD 的治疗主要通过延缓气道重塑,改善气流受限,进而避免病情加重为目的。近年有研究^[3-4]报道,炎性因子参与了 COPD 的发生进展过程;还有研究^[5]报道,抑制 COPD 患者的氧化应激反应,有利于遏制病情,改善肺功能,提高疗效。本研究旨在探讨乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液治疗 COPD 的临床疗效及其对血清炎症因子的影响,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月泰州市中医院收治的 186 例 COPD 急性加重期患者为研究对象,

依据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 93 例。本研究经医院伦理学委员会审批通过,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》^[6]中相关标准;排除标准:合并代谢综合征、支气管哮喘、胸腔积液、支气管扩张症、间质性肺疾病及对本研究药物过敏等病例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在抗感染、吸氧、纠正水电解质等常规治疗基础上,对照组给予硫酸特布他林雾化液(AstraZenecaAB)雾化吸入治疗,2 mL/次,3 次/d,15 min/次;观察组在对照组的基础上给予口服乙酰半胱氨酸胶囊(广东人人康药业)治疗,0.6 g/次,2 次/d;疗程均为 10 d。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	男/女(例)	体质指数(kg/m ²)	病程(年)	吸烟	饮酒	高血压	冠心病	糖尿病	慢性阻塞性肺疾病严重程度分级			
										I	II	III	IV
观察组(n=93)	54.72 ± 6.08	54/39	26.13 ± 2.14	3.72 ± 0.49	31(33.33)	44(47.31)	28(30.11)	27(29.03)	17(18.28)	29(31.18)	35(37.63)	15(16.13)	14(15.05)
对照组(n=93)	55.31 ± 5.47	47/46	25.94 ± 2.87	3.67 ± 0.54	29(31.18)	42(45.16)	32(34.41)	25(26.88)	19(20.43)	31(33.33)	34(36.56)	17(18.28)	11(11.83)
t/χ^2 值	0.696	1.062	0.512	0.661	0.098	0.087	0.394	0.112	0.138			0.566	
P 值	0.487	0.303	0.609	0.509	0.754	0.769	0.530	0.738	0.711			0.452	

1.2.2 血清学指标检测 入院第 2 天及治疗 10 d 后清晨,分别采集两组患者空腹静脉血 5 ~ 8 mL,分离血清,-80 ℃ 保存备用。(1)采用酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白(c-reactive protein,CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)、白细胞介素 8(interleukin 8,IL-8)、白细胞介素 10(interleukin 10,IL-10)、可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor-1 of myeloid cells,sTREM-1)及晚期蛋白氧化产物(advanced protein oxidation products,AOPP)水平,试剂盒均购于上海酶联生物公司,操作严格按说明书进行;(2)采用化学发光法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平;(3)采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,试剂盒购于南京森贝伽生物公司,操作严格按说明书进行。

1.2.3 肺功能检测 采用肺功能仪(德国康迅)测定两组患者第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in 1 second as a percentage of predicted value,FEV₁% pred),呼气流量峰值(peak expiratory flow,PEF),第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(percentage of forced expiratory volume in forced vital capacity in the first second,FEV₁/FVC),每个指标均测量 3 次,以平均值作为

检测结果。

1.3 观察指标

(1)疗效:治疗两周后评价。肺部啰音、咳嗽、咳痰等临床症状明显改善或消失为显效;肺部啰音、咳嗽、咳痰等临床症状有所改善为有效;肺部啰音、咳嗽、咳痰等临床症状无改善或加重为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%;(2)血清炎症因子水平:包括 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-10、sTREM-1;(3)氧化应激因子水平:包括 AOPPSOD、MDA;(4)肺功能指标:包括 FEV₁% pred、PEF、FEV₁/FVC;(5)不良反应发生率:胃肠道不适、心悸、胸痛、头痛、皮疹等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组患者临床治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$),住院时间短于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组疗效比较[$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效率	住院时间(d)
观察组($n=93$)	67(72.04)	21(22.58)	5(5.38)	88(94.62)	11.03±2.19
对照组($n=93$)	34(36.56)	42(45.16)	17(18.28)	76(81.72)	12.52±3.64
χ^2 值				6.238	3.383
P 值				0.013	0.001

2.2 两组患者血清炎性因子水平比较

治疗前,两组患者血清 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-10 及 sTREM-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-10 及 sTREM-1 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血清炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组($n=93$)	对照组($n=93$)	t 值	P 值
CRP(mg/L)			5.135	<0.001
治疗前	75.82±15.06	76.18±14.23		
治疗后	49.46±11.43	58.46±12.45		
t 值	13.446	9.038		
P 值	<0.001	<0.001		
TNF- α (ng/L)			13.610	<0.001
治疗前	41.63±5.71	40.29±3.98		
治疗后	20.52±2.76	27.46±4.07		
t 值	32.100	21.735		
P 值	<0.001	<0.001		
IL-8(ng/L)			7.122	<0.001
治疗前	143.27±13.46	142.35±11.64		
治疗后	108.42±19.38	125.27±12.04		
t 值	14.243	9.837		
P 值	<0.001	<0.001		
IL-10(ng/L)			14.829	<0.001
治疗前	36.71±9.14	35.56±6.27		
治疗后	11.48±4.53	16.40±5.81		
t 值	23.852	21.616		
P 值	<0.001	<0.001		
sTREM-1(ng/L)			5.642	<0.001
治疗前	114.37±34.25	115.17±31.64		
治疗后	88.45±13.43	102.34±19.58		
t 值	6.795	3.325		
P 值	<0.001	<0.001		

2.3 两组患者氧化应激因子水平比较

治疗前,两组患者血清 SOD、MAD、AOPP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 SOD 升高($P < 0.05$),且观察组高于对照

组($P < 0.05$); MDA 和 AOPP 降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组($n=93$)	对照组($n=93$)	t 值	P 值
SOD(U/mL)			13.438	<0.001
治疗前	67.29±5.62	65.93±6.14		
治疗后	119.46±17.51	92.38±8.43		
t 值	27.359	24.458		
P 值	<0.001	<0.001		
MDA(nmol/mL)			18.516	<0.001
治疗前	39.28±4.24	38.79±3.58		
治疗后	21.46±2.79	29.34±3.01		
t 值	33.858	19.484		
P 值	<0.001	<0.001		
AOPP(μ mol/L)			11.392	<0.001
治疗前	34.85±3.29	35.13±2.77		
治疗后	23.74±1.81	27.06±2.15		
t 值	28.533	22.194		
P 值	<0.001	<0.001		

2.4 两组患者肺功能比较

治疗前,两组患者 FEV₁% pred、PEF 及 FEV₁/FVC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 FEV₁% pred、PEF 及 FEV₁/FVC 升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组肺部功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组($n=93$)	对照组($n=93$)	t 值	P 值
FEV ₁ % pred			4.212	<0.001
治疗前	49.53±4.41	50.12±5.16		
治疗后	58.27±6.72	54.63±4.93		
t 值	10.486	6.094		
P 值	<0.001	<0.001		
PEF(L/s)			6.843	<0.001
治疗前	2.36±0.85	2.39±0.97		
治疗后	4.51±1.02	3.54±0.91		
t 值	15.616	8.338		
P 值	<0.001	<0.001		
FEV ₁ /FVC			7.376	<0.001
治疗前	48.36±5.15	49.05±4.86		
治疗后	62.53±8.46	54.17±6.92		
t 值	13.797	5.839		
P 值	<0.001	<0.001		

2.5 两组患者不良反应发生率比较

观察组中,发生胃肠道不适 2 例,心悸 2 例,胸

痛 1 例,头痛 1 例,皮疹 2 例;对照组中,发生胃肠道不适 2 例,心悸 1 例,头痛 2 例。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.744, P = 0.388$)。

3 讨论

临床研究^[7]表明,COPD 的发病与患者机体、外界环境、生活习惯等因素有关。当患者处于 COPD 急性加重期时,分泌痰量增多且粘稠,气道容易因痰液难以咳出而堵塞,可促使继发性感染,进而加重病情^[8]。乙酰半胱氨酸分子中所含的巯基能使痰液中糖蛋白多肽链中的二硫键断裂,黏痰溶解,痰液的黏滞性降低,痰液液化而易于咳出^[9]。本研究显示,观察组患者临床治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$),两组患者不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$),与已有研究^[10]结论一致,提示乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液可有效控制 COPD 病情进展,改善患者的临床症状,可能是因为痰液的排出,有利于患者呼吸功能及炎性因子的改善。

既往研究^[11]显示,炎性反应及氧化应激与 COPD 急性加重期患者的发病机制有关。氧化应激可导致肺脏受损,机体氧化及抗氧化功能失衡,转录因子被氧化应激反应物质激活,促使炎性因子释放而加剧炎症反应。本研究发现,观察组患者治疗后血清 CRP、TNF- α 、IL-8、IL-10 及 sTREM-1 水平低于对照组($P < 0.05$),与才让吉等^[12-13]的研究结果一致,提示乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液可减轻 COPD 患者的炎症反应。SOD 可反映氧化应激状态;MDA 可加剧膜的损伤,也可与氨基酸蛋白质共同作用增加血管基膜厚度;AOPP 是氧化链式反应的终末端产物,可反应蛋白氧化程度。本研究结果显示,观察组治疗后血清 SOD 水平高于对照组($P < 0.05$),而血清 MDA 和 AOPP 水平低于对照组($P < 0.05$),提示乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液可改善 COPD 患者的氧化应激状态,提高机体抗氧化能力。

此外,本研究结果还显示,两组患者治疗后 FEV₁% pred、PEF 及 FEV₁/FVC 均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$),提示乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液治疗可有效改善 COPD 患者的肺功能指标,提升呼吸功能,促进肺部通气,与既往研究^[14-15]结论一致。

综上所述,乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化液治

疗 COPD 的疗效肯定,且可改善炎性因子及氧化应激指标,促进患者肺功能的恢复,有推广应用价值。

参考文献

- [1] Tengvall S, Ohlsson C, Bygdell M, et al. Pubertal-onset overweight and COPD in men: a cohort study[J]. ERJ Open Research, 2020, 6(1): 326-329.
- [2] 李春达,陶学芳.慢性阻塞性肺疾病伴肺结核患者炎症因子变化及其与结核病变的关系[J].国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(2): 122-125.
- [3] Polverino F, Kheradmand F. COVID-19 and AECOPD: is SARS-CoV2 the ultimate cause of COPD exacerbation? [J]. Frontiers in Medicine, 2020, 11(5): 406-408.
- [4] Cao Y, Xing ZZ, Long HY, et al. Predictors of Mortality in COPD Exacerbation Cases Presenting to the Respiratory Intensive Care Unit[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 77.
- [5] 王曦,苑群,黄莎,等.氧化应激失衡在慢性阻塞性肺疾病急性加重期中的作用及其机制研究[J].实用心脑血管病杂志, 2020, 28(12): 69-75.
- [6] 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].全科医学临床与教育, 2013, 36(5): 484-491.
- [7] Vries FD, Lalmohamed A. Benefits of beta blockers in COPD patients and immortal / immeasurable time bias[J]. BMJ, 2021, 25(12): 25-26.
- [8] Ali MA. Detection of B Lines in Patients Presenting with COPD Exacerbation[J]. The Medical Journal of Cairo University, 2021, 89(3): 237-241.
- [9] Kuzmenko N, Iaremenko O, Dobrianskiy D, et al. The efficacy and safety of inhaled acetylcysteine in comparison with oral acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized single-center study[J]. Polish Annals of Medicine, 2020, 3(34): 55-56.
- [10] Gumeniuk G, Kuzmenko N, Iaremenko O, et al. Oral and inhalation usage of acetylcysteine in patients with COPD [C]. ERS International Congress 2019 abstracts, 2019, 34(3): 738-741.
- [11] 林繁海,张慧,谭彩梅,等.慢性阻塞性肺疾病中弹性蛋白肽相关的炎症反应[J].中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 495-497.
- [12] 才让吉,包八月,才让卓玛,等.乙酰半胱氨酸泡腾片联合硫酸沙丁胺醇气雾剂对 COPD 患者稳定期肺功能及血清可溶性髓样细胞触发受体-1 的影响[J].河北医学, 2019, 25(5): 716-722.
- [13] 付伟,辛丽云,陈乾华.乙酰半胱氨酸溶液雾化吸入对 COPD 患者免疫功能及肺功能的影响[J].实用药物与临床, 2019, 8(6): 597-600.
- [14] 于海涛,王鑫,孙音音.补肺活血胶囊联合吸入用乙酰半胱氨酸治疗肺尘埃沉着病合并 COPD 的临床观察[J].中国医药指南, 2019, 9(16): 1024-1025.
- [15] 赵会芳.乙酰半胱氨酸泡腾片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗老年 COPD 稳定期患者的临床效果[J].河南医学研究, 2019, 11(15): 510-511.

(收稿日期:2021-02-12

修回日期:2021-03-09)