

## 乙酰半胱氨酸联合氨溴索治疗老年慢性阻塞性肺病急性发作期的临床研究

顾联斌<sup>1</sup>, 朱 怡<sup>2</sup>

1. 上海市浦东新区南码头社区卫生服务中心, 上海 200125

2. 上海市浦东新区周浦社区卫生服务中心, 上海 201318

**摘要:** **目的** 探讨乙酰半胱氨酸泡腾片联合盐酸氨溴索注射液治疗老年慢性阻塞性肺病急性发作期的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 9 月—2016 年 12 月上海市浦东新区南码头社区卫生服务中心收治的老年慢性阻塞性肺病患者 84 例为研究对象, 所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组静脉滴注盐酸氨溴索注射液, 60 mg 加入到 5% 葡萄糖注射液 100 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服乙酰半胱氨酸泡腾片, 600 mg/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血气指标、肺功能和血清细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 76.19%、92.86%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血氧分压 ( $\text{PaO}_2$ )、1 秒用力呼气容积 ( $\text{FEV}_1$ ) 和  $\text{FEV}_1$ /用力肺活量 (FVC) 水平均显著升高, 而动脉血二氧化碳分压 ( $\text{PaCO}_2$ ) 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 乙酰半胱氨酸泡腾片联合盐酸氨溴索注射液治疗老年慢性阻塞性肺病急性发作期具有较好的临床疗效, 能改善肺功能, 减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 乙酰半胱氨酸泡腾片; 盐酸氨溴索注射液; 慢性阻塞性肺病急性发作期; 血气指标; 肺功能

**中图分类号:** R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)04 - 0636 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.019

## Clinical study on acetylcysteine combined with ambroxol in treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

GU Lian-bin<sup>1</sup>, ZHU Yi<sup>2</sup>

1. Shanghai Pudong New Area South Pier Community Health Service Center, Shanghai 200125, China

2. Shanghai Pudong New Area Zhoupu Community Health Service Center, Shanghai 201318, China

**Abstract: Objective** To investigate clinical effect of Acetylcysteine Effervescent Tablets combined with Ambroxol Hydrochloride Injection in treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (84 cases) with cerebral infarction in Shanghai Pudong New Area South Pier Community Health Service Center from September 2015 to December 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were iv administered with Ambroxol Hydrochloride Injection, 60 mg added into 5% glucose solution 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Acetylcysteine Effervescent Tablets on the basis of the control group, 600 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for two weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood gas indexes, pulmonary function, and serum cytokines in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.19% and 92.86%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{FEV}_1$ , and  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  in two groups were significantly increased, but the levels of  $\text{PaCO}_2$  in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CRP, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in two groups were significantly decreased, and the difference was

收稿日期: 2017-01-09

作者简介: 顾联斌 (1962—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为慢性阻塞性肺病。

statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Acetylcysteine Effervescent Tablets combined with Ambroxol Hydrochloride Injection has clinical curative effect in treatment of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, can improve pulmonary function, and reduce inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Acetylcysteine Effervescent Tablets; Ambroxol Hydrochloride Injection; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; blood gas index; pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病急性发作期可引起患者肺功能出现不可逆的降低, 药物治疗是临床治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期的主要手段, 临床治疗的原则为改善气道阻塞, 减轻气道炎症反应<sup>[1]</sup>。氨溴索为祛痰剂, 能促进肺表面活性物质的分泌和气道液体的分泌, 促进支气管纤毛运动, 使痰液更易于排出<sup>[2]</sup>。乙酰半胱氨酸是一种痰液溶解剂, 能降低痰液的黏度, 促进痰液排出, 适用于脓性痰引起的呼吸困难, 具有良好的抗氧化作用、抗炎作用<sup>[3]</sup>。氨溴索、乙酰半胱氨酸单独用于慢性阻塞性肺疾病急性发作期的临床治疗已有相关报道<sup>[4-5]</sup>。本研究对 42 例慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者采用乙酰半胱氨酸泡腾片联合盐酸氨溴索注射液治疗, 探讨其临床的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月—2016 年 12 月上海市浦东新区南码头社区卫生服务中心收治的老年慢性阻塞性肺病患者 84 例为研究对象。其中男 57 例, 女 27 例; 年龄 60~81 岁; 病程 3~28 年, 体质量指数 ( $18.95 \pm 6.40$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ , 全部患者为急性发作期。

纳入标准: 患者符合慢性阻塞性肺疾病的诊断标准<sup>[6]</sup>, 临床主要表现为慢性咳嗽、咳痰、气短、喘息; 伴有肺气肿、肺气相延长、呼吸音降低等征状; 肺功能检查显示有不完全可逆性气流受限; 全部患者处于急性发作期, 即短期内咳嗽、咳痰等主要症状明显加重, 痰液量限制增加, 且呈脓液状, 可伴有体温明显升高; 15 d 内未服用免疫抑制剂或激素。

排除标准: 其他慢性肺疾病、肾脏病变、心脑血管疾病、糖尿病患者; 消化道溃疡、炎症性肠病、神经系统疾病、血液疾病、肿瘤等疾病患者; 半年内外伤或手术治疗史; 对本研究药物过敏者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组男 29 例, 女 13 例; 年龄

61~80 岁, 平均年龄 ( $68.47 \pm 4.85$ ) 岁; 体质量指数 ( $18.93 \pm 6.30$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 病程 ( $15.40 \pm 5.24$ ) 年。治疗组男 28 例, 女 14 例; 年龄 60~81 岁, 平均年龄 ( $68.53 \pm 4.92$ ) 岁; 体质量指数 ( $19.02 \pm 6.27$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 病程 ( $15.32 \pm 5.19$ ) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

全部患者给予常规对症治疗, 包括抗感染、止咳平喘、吸氧等。对照组静脉滴注盐酸氨溴索注射液 (天津药物研究院药业有限责任公司生产, 规格 4 mL:30 mg, 产品批号 20150109), 60 mg 加入到 5% 葡萄糖注射液 100 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服乙酰半胱氨酸泡腾片 (赞邦制药有限公司生产, 规格 600 mg/片, 产品批号 20150712), 600 mg/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显效: 咳嗽、咳痰等主要临床症状全部消失, 两肺湿啰音消失, X 线片显示炎症完全或大部分吸收, 血清细胞因子水平恢复正常; 有效: 临床主要症状明显改善, 肺湿啰音减轻, X 线片显示炎症部分吸收, 血清细胞因子水平明显改善; 无效: 临床主要症状均无改善, 甚至病情加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

于治疗前后采用德国豪迈 2000 型半自动生化仪检测患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 水平; 采用德国耶格 PFT 便携式肺功能仪检测肺功能指标 1 秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>/用力肺活量 (FVC); 采用 GEM3500 型血气分析仪检测血气指标血氧分压 (PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 变化。

### 1.5 不良反应观察

观察治疗过程中两组患者不良反应发生情况。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行数据处理, 计数资料采用率表示, 组间对比行  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$

表示, 组内比较行配对 *t* 检验, 组间比较行独立样本 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 11 例, 总有效率为 76.19%; 治疗组显效 25 例, 有效 14 例, 总有效率为 92.86%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组血气指标和肺功能比较

治疗后, 两组 PaO<sub>2</sub>、FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 水平

均显著升高, 而 PaCO<sub>2</sub> 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组 CRP、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	21	11	10	76.19
治疗	42	25	14	3	92.86*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血气指标和肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 42$ )

Table 2 Comparison on blood gas indexes and pulmonary function between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 42$ )

组别	观察时间	PaO <sub>2</sub> /mmHg	PaCO <sub>2</sub> /mmHg	FEV <sub>1</sub> /L	FEV <sub>1</sub> /FVC/%
对照	治疗前	51.24 ± 8.92	58.74 ± 9.31	1.33 ± 0.28	41.36 ± 5.81
	治疗后	67.81 ± 10.35*	41.56 ± 9.04*	1.56 ± 0.32*	58.93 ± 6.14*
治疗	治疗前	50.97 ± 8.76	59.42 ± 9.15	1.31 ± 0.29	40.98 ± 5.75
	治疗后	82.53 ± 12.41* <sup>▲</sup>	34.16 ± 8.20* <sup>▲</sup>	1.80 ± 0.43* <sup>▲</sup>	65.28 ± 7.36* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$  (1 mmHg = 133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 3 两组血清细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 42$ )

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 42$ )

组别	观察时间	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )	IFN- $\gamma$ /(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	56.83 ± 14.01	1.78 ± 0.30	198.97 ± 37.03
	治疗后	31.29 ± 9.32*	1.57 ± 0.24*	158.43 ± 32.41*
治疗	治疗前	57.45 ± 13.18	1.82 ± 0.26	201.75 ± 36.14
	治疗后	23.76 ± 6.05* <sup>▲</sup>	1.29 ± 0.18* <sup>▲</sup>	143.26 ± 29.57* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组均无明显不良反应发生。

## 3 讨论

慢性阻塞性肺疾病是一种可防可治的病变, 但由于临床治疗方法有限, 尤其是慢性阻塞性肺疾病急性发作期, 临床常采用抗感染、吸氧、止咳祛痰等对症治疗, 临床治疗效果不尽人意。目前慢性阻

塞性肺疾病的发病机制尚未完全明了, 有研究报道表明, 氧化 - 抗氧化失衡、慢性炎症反应在慢性阻塞性肺疾病急性发作期的发病过程中发挥了核心的作用<sup>[8]</sup>。过度的氧化应激反应会造成支气管内皮细胞损伤, 加重肺炎反应, 急性发作时引起支气管痉挛, 气道黏液分泌明显提高, 导致氧化 - 抗氧化严重失衡, 产生大量脂类、蛋白、DNA 氧化损伤产

物,进一步加剧气道炎症反应,加重肺组织损伤,导致患者肺功能呈进行性下降<sup>[9]</sup>。有研究表明,慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血清炎症因子的水平显著高于稳定期患者,病情随着病情加重,炎症因子的水平也随着增加<sup>[10]</sup>。

TNF- $\alpha$ 是由巨噬细胞、单核细胞分泌细胞因子,具有多种生物特性,能促进其他炎症介质的释放,促进中性粒细胞的浸润、聚集、黏附,参与炎症反应的发生、发展的整个进程,其水平与炎症反应的程度呈正相关<sup>[11]</sup>。IFN- $\gamma$ 主要是由辅助性T细胞1(Th1)分泌的细胞因子,能促进巨噬细胞、单核细胞分泌细胞因子,促进炎症细胞浸润,活化中性粒细胞,促进炎症介质释放,参与并介导细胞免疫<sup>[12]</sup>。有研究表明,慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血清IFN- $\gamma$ 显著高于健康对照组<sup>[13]</sup>。CRP是由肝脏分泌的急性时相蛋白,并由TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子诱导产生,其血清的水平与炎症反应的程度呈正相关,能有效反映机体的感染程度<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,两组治疗后CRP、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平均显著降低。结果提示氨溴索能减轻慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者的炎症反应,此结果与高静珍等<sup>[15]</sup>报道结果相似。本研究结果还显示,治疗组CRP、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 降低程度显著高于对照组。结果提示,乙酰半胱氨酸能进一步减轻慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者的炎症反应,其可能的作用机制为乙酰半胱氨酸与氨溴索发挥了协同作用。本研究结果显示,两组治疗后FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>的水平显著改善,而治疗组改善的程度显著优于对照组。结果提示,乙酰半胱氨酸能进一步改善慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者的肺功能,其主要的的作用机制与乙酰半胱氨酸能显著减轻肺炎症反应有关<sup>[16]</sup>。

综上所述,乙酰半胱氨酸泡腾片联合盐酸氨溴索注射液治疗老年慢性阻塞性肺病急性发作期具有较好的临床疗效,能改善肺功能,减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] 房建珍,毕丽岩.慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊治新进展[J].医学与哲学,2013,34(16):57-59.

[2] 任春利,阮军,缪李丽.大剂量氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效与安全性的Meta分析[J].实用医学杂志,2014,30(18):2986-2990.

[3] 初巍巍,霍阳,王莉,等.N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中氧化相关物质的影响[J].解放军医药杂志,2014,26(1):40-42.

[4] 洪克付,王士国,邓爱华.乙酰半胱氨酸片辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果和作用机制[J].贵阳医学院学报,2015,40(3):301-303.

[5] 李光才,胡克.氨溴索对慢性阻塞性肺疾病急性发作患者呼吸功能及炎性应激的影响[J].海南医学院学报,2014,20(4):480-482.

[6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组.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.

[7] 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(2007年修订版)[J].中华内科杂志,2007,46(3):254-261.

[8] 张洋.炎症及氧化应激反应在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展[J].昆明医科大学学报,2015,36(1):162-164.

[9] 冯鑫,王荣丽.慢性阻塞性肺疾病中氧化应激及抗氧化治疗的研究进展[J].临床肺科杂志,2016,12(1):136-139.

[10] 张梨沙.慢性阻塞性肺疾病的炎症因子[J].贵州医药,2016,40(6):660-662.

[11] 程艳慧,张勇,何东初.COPD患者血清IL-4、IL-8、TNF- $\alpha$ 、CC16水平变化与气道炎症损伤的探讨[J].临床肺科杂志,2010,15(5):661-663.

[12] 张杰,张颖,余其贵,等.老年慢性阻塞性肺疾病急性发作患者血清中血管内皮因子变化及其意义[J].安徽医药,2014,18(1):109-112.

[13] 李敬萍,凌敏.血清IL-16、IFN-r在慢性阻塞性肺疾病患者中的检测价值[J].吉林医学,2015(13):2736-2738.

[14] 廖茜.TNF- $\alpha$ 、sTREM-1、IL-6、PCT在慢性阻塞性肺疾病伴肺炎诊断中的应用[J].临床肺科杂志,2015,20(3):530-532.

[15] 高静珍,陈宝元.盐酸氨溴索不同持续使用时间对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗效果[J].中华老年医学杂志,2014,33(3):294-296.

[16] 杨青茹,武焱旻,李若然.N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者氧化应激的影响[J].中国医药导刊,2016,18(10):1042-1043.