

乙酰半胱氨酸联合莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

陈 丹, 孙蓉媛*, 张利华, 崔慧静

天津市第五中心医院(北京大学滨海医院) 急诊科, 天津 300450

摘 要: 目的 探讨乙酰半胱氨酸颗粒联合莫西沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床效果。方法 选取 2017 年 6 月—2020 年 6 月天津市第五中心医院(北京大学滨海医院)收治的 86 例 AECOPD 患者,使用随机数字表法分成对照组($n=43$)和治疗组($n=43$)。对照组静脉滴注盐酸莫西沙星注射液,每次将 0.4 g 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中充分稀释后给药,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服乙酰半胱氨酸颗粒,1 包/次,3 次/d。两组均连续治疗 14 d。观察两组临床疗效及患者典型呼吸道症状和体征的缓解时间。并比较治疗前后两组血清白三烯 B₄(LTB₄)、白细胞介素-8(IL-8)、8 异前列腺素 F_{2α}(8-iso-PGF_{2α})、前白蛋白(PA)、丙二醛(MDA)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为 95.3%,显著高于对照组 79.1%($P<0.05$)。治疗后,治疗组咳嗽、咳痰、喘息和肺部哮鸣音缓解时间均显著短于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组血清 LTB₄、IL-8、8-iso-PGF_{2α} 及 MDA 水平均较本组治疗前显著下降($P<0.05$),血清 PA 水平则均显著升高($P<0.05$);且治疗后,治疗组血清学指标改善优于对照组($P<0.05$)。**结论** 乙酰半胱氨酸颗粒联合莫西沙星对 AECOPD 患者具有确切的临床疗效,能安全有效且迅速地稳定患者病情,改善肺功能,并可显著减轻机体炎症反应、降低氧化应激损伤,值得临床推广应用。

关键词: 乙酰半胱氨酸颗粒; 盐酸莫西沙星氯化钠注射液; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 第 1 秒用力呼气容积; 用力肺活量; 血清白三烯 B₄

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)10-2078-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.016

Clinical study of acetylcysteine combined with moxifloxacin in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Dan, SUN Rong-yuan, ZHANG Li-hua, CUI Hui-jing

Department of Emergency, Tianjin Fifth Central Hospital (Peking University Binhai Hospital), Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Acetylcysteine Granules combined with moxifloxacin in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 86 AECOPD patients admitted to Tianjin Fifth Central Hospital (Peking University Binhai Hospital) from June 2017 to June 2020 were randomly divided into control group ($n=43$) and treatment group ($n=43$) by random number table method. Patients in the treatment group were iv administered with Moxifloxacin Hydrochloride and Sodium Chloride Injection, 0.4 g was added into 5% Glucose Injection 250 mL each time and fully diluted, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Acetylcysteine Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy and relief time of typical respiratory symptoms and signs were observed. Serum levels of LTB₄, IL-8, 8-iso-PGF_{2α}, PA, and MDA were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 95.3%, significantly higher than 79.1% of control group ($P<0.05$). After treatment, the relief time of cough, expectoration, wheezing and pulmonary wheezing in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of LTB₄, IL-8, 8-iso-PGF_{2α}, and MDA in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P<0.05$), but the level of serum PA was significantly increased ($P<0.05$). After treatment, the serological index of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Acetylcysteine Granules combined with moxifloxacin has a definite clinical effect on AECOPD

收稿日期: 2021-04-05

作者简介: 陈 丹, 研究方向是急诊急救。E-mail: ccdd0666@163.com

*通信作者: 孙蓉媛, 研究方向是肺炎的诊治。E-mail: ccdd0666@163.com

patients, and can safely, effectively and rapidly stabilize patients' condition, can improve lung function, and also can significantly reduce inflammatory response and oxidative stress injury, which is worthy of clinical application.

Key words: Acetylcysteine Granules; Moxifloxacin Hydrochloride and Sodium Chloride Injection; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; FEV1; FVC; LTB4

慢性阻塞性肺疾病(COPD)按病程可分为急性加重期与稳定期,该病是临床常见的以连续气流受阻为主要特征的呼吸系统疾病。COPD患者平均每年有1~3次的急性加重,其发病原因及机制均较为复杂,主要可能是因为遗传、环境、感染等诸多因素导致肺部炎症反应和氧化应激进一步加剧,促使多种趋化因子与细胞因子过度表达,从而加快肺部器官的破坏,并可引发多种肺外效应^[1]。COPD急性加重期(AECOPD)患者多表现为喘息加剧、咳嗽加重、气短、痰量增加且痰液为脓性,听诊时肺部可闻及干性或湿性啰音等,易出现酸中毒、低氧血症、呼吸衰竭等并发症,给患者生命安全造成严重威胁^[2]。当前药物治疗仍是临床处理AECOPD的重要手段,包括支气管扩张剂、抗菌药物及其他药物(如祛痰药、抗氧化剂等)^[3]。莫西沙星属于氟喹诺酮类药物,具有广谱强效的抗菌活性,且由于肺炎链球菌等呼吸道致病菌对莫西沙星高度敏感,因此莫西沙星是AECOPD抗感染治疗的一线抗菌药物^[4]。乙酰半胱氨酸颗粒是一种具有抗氧化和祛痰双重作用的药物,可对COPD发挥双重的即刻治疗作用,是AECOPD治疗常用药物^[5]。因此,本研究对AECOPD采取乙酰半胱氨酸颗粒联合莫西沙星进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月—2020年6月天津市第五中心医院(北京大学滨海医院)收治的86例AECOPD患者,其中男51例,女35例;年龄48~79岁,平均年龄(63.2±6.1)岁;COPD病程1~22年,平均病程(11.6±2.3)年。

纳入标准:(1)符合AECOPD诊断标准^[6];(2)无引起气流受阻的其他原因;(3)年龄40~80岁,性别不限;(4)自愿签订知情同意书;(5)入组前无针对本次呼吸症状急性加重的其他治疗史;(6)能积极配合肺功能检查。

排除标准:(1)对乙酰半胱氨酸颗粒或莫西沙星中任何成分过敏者;(2)既往有胸部手术史者;(3)有入住监护病房指征者;(4)合并重要脏器(心、

肝、肾等)功能明显异常者;(5)有严重呼吸功能不全、支气管哮喘及消化道溃疡等不宜使用乙酰半胱氨酸颗粒的情况者;(6)近期有手术、外伤史者。

1.2 药物

乙酰半胱氨酸颗粒由海南赞邦制药有限公司,规格3g:0.2g(以乙酰半胱氨酸计),产品批号20170407、20180810、20191209;盐酸莫西沙星注射液由Bayer Pharma AG生产,规格250mL:莫西沙星0.4g与氯化钠2.0g,产品批号BXHGJT7、BXH8BJ3、BXH6A81。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将86例患者随机分成对照组($n=43$)与治疗组($n=43$)。其中对照组男25例,女18例;年龄48~78岁,平均年龄(64.1±6.4)岁;病程1~22年,平均病程(11.3±2.5)年。治疗组男26例,女17例;年龄49~79岁,平均年龄(62.3±6.8)岁;病程1~21年,平均病程(11.7±2.2)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的基础治疗,包括保持电解质与液体平衡、扩张支气管、控制性氧疗、积极排痰等。对照组静脉滴注盐酸莫西沙星注射液,每次将0.4g加入5%葡萄糖注射液250mL中充分稀释后给药,1次/d。治疗组在对照组基础上口服乙酰半胱氨酸颗粒,1包/次,3次/d。两组连续治疗14d。

1.4 疗效判定标准^[7]

临床控制:咳嗽、咳痰、喘息与肺部哮鸣音恢复到急性加重期前水平。有效:咳嗽、咳痰、喘息与肺部哮鸣音有好转,但未恢复到急性加重期前。无效:咳嗽、咳痰、喘息与肺部哮鸣音1月内未恢复到急性加重期前水平。

总有效率=(临床控制+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 统计两组患者咳嗽、咳痰、喘息、肺部哮鸣音的缓解时间。

1.5.2 血清学指标 所有患者均于治疗前后各抽1次空腹肘静脉血,每次采集10mL,离心分离血清后冻存于-40℃冰箱中备用。以美国BioTek公司产

的 ELx800 型酶标仪及酶联免疫法 (试剂盒均购自上海古朵生物) 测定血清白三烯 B₄ (LTB₄)、白细胞介素-8 (IL-8) 及 8 异前列腺素 F_{2α} (8-iso-PGF_{2α})。运用日本日立公司产的 7180 型生化分析仪检测血清前白蛋白 (PA)、丙二醛 (MDA) 水平, 且分别采用免疫透射比浊法和硫代巴比妥酸法测定, 试剂盒均购自深圳迈瑞公司。操作按说明书执行。

1.6 不良反应观察

对所有患者用药期间可能出现的不良反应 (包括恶心、腹泻等) 进行详细记录。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 20.0 处理数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间、组内对比分别行独立样本 t 检验和配对样本 t 检验, 以百分比表示计数资料, 行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

在总有效率方面, 治疗组 95.3% 较对照组 79.1%

显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组典型呼吸道症状和体征缓解时间比较

治疗后, 治疗组咳嗽、咳痰、喘息和肺部哮鸣音缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 LTB₄、IL-8、8-iso-PGF_{2α} 及 MDA 水平较本组治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 血清 PA 水平则均显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

对照组发生恶心、腹泻各 1 例, 不良反应发生率是 4.7%; 治疗组则出现 2 例恶心, 1 例腹泻, 不良反应发生率是 7.0%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

2018 年中国成人肺部健康研究 (CPHS) 对国内 10 个省市 5 万多人进行调查, 结果发现 ≥ 20 岁和 > 40 岁成人患有 COPD 的比例分别高达 8.6%、

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	20	14	9	79.1
治疗	43	27	14	2	95.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组典型呼吸道症状和体征缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on remission time of typical respiratory symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	缓解时间/d			
		咳嗽	咳痰	喘息	肺部哮鸣音
对照	43	6.87 $\pm$ 1.98	6.94 $\pm$ 1.60	5.68 $\pm$ 1.35	8.65 $\pm$ 2.46
治疗	43	4.79 $\pm$ 1.45*	4.39 $\pm$ 1.26*	4.13 $\pm$ 1.01*	6.74 $\pm$ 1.89*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LTB ₄ /(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)	8-iso-PGF _{2α} /(μg·L ⁻¹)	PA/(mg·L ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	145.32 $\pm$ 20.71	57.09 $\pm$ 13.57	6.79 $\pm$ 1.48	209.13 $\pm$ 25.62	13.48 $\pm$ 2.52
		治疗后	58.46 $\pm$ 14.83*	38.60 $\pm$ 9.63*	5.35 $\pm$ 1.21*	254.50 $\pm$ 22.69*	9.32 $\pm$ 2.03*
治疗	40	治疗前	142.59 $\pm$ 22.85	56.28 $\pm$ 14.65	6.14 $\pm$ 1.23	203.85 $\pm$ 27.38	13.07 $\pm$ 2.34
		治疗后	45.87 $\pm$ 12.72*▲	30.04 $\pm$ 7.49*▲	4.22 $\pm$ 1.07*▲	273.87 $\pm$ 19.82*▲	6.86 $\pm$ 1.78*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

13.7%，并首次明确我国将近 1 亿人患有 COPD^[8]。COPD 本身具有明显的异质性，其急性加重的诱因也复杂多样，包括感染、维持治疗中断、吸烟、吸入过敏原、肺内外合并症或并发症等，其中 50%~70% 是由感染引起，而呼吸道细菌感染是导致 AECOPD 的重要诱因。研究显示 AECOPD 下呼吸道分离菌中约 15% 主要是以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为代表的革兰阳性菌，78.8% 主要是以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及流感嗜血杆菌为代表的革兰阳性菌^[9]。而这些呼吸道致病菌绝大多数是临床常见耐药菌，对各类抗菌药物耐药率较高，因此 AECOPD 患者在实施经验性抗感染治疗时合理选择抗菌药物对稳定其病情意义重大。莫西沙星是一种氟喹诺酮类抗菌药，主要是通过抑制病原体脱氧核糖核酸（DNA）拓扑异构酶 IV 和 DNA 螺旋酶，来阻断其 DNA 的合成，从而发挥其广谱强效的抗菌活性。本品的优势在于其广谱抗菌活性能有效覆盖肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌等呼吸道致病菌，且具有较低水平的细菌耐药性^[10]。Ye 等^[9]研究发现从 AECOPD 患者中分离的肺炎链球菌对莫西沙星的敏感度高达 100.0%，流感嗜血杆菌对氟喹诺酮类抗菌药亦高度敏感，敏感度 >95%。可见，AECOPD 患者经验性抗感染治疗选择莫西沙星是较为合理的。

气道黏液高分泌与 AECOPD 密切相关。同时氧化应激可能是 COPD 重要的炎症放大机制。AECOPD 患者体内氧化应激进一步加重，导致机体炎症反应被进一步放大，而参与机体炎症反应的嗜酸粒细胞、中性粒细胞等炎症细胞是重要的内源性氧化剂来源，这些炎症细胞不仅会加剧肺部的炎症反应，还可释放大量的活性氧，使得肺部的氧化/抗氧化失衡进一步加重，从而形成恶性循环。因此祛痰与抗氧化治疗对稳定 AECOPD 患者病情具有重要作用。乙酰半胱氨酸是一种祛痰/抗氧化药，既能直接促进排痰，有利于气道引流通畅，亦可通过增强机体抗氧化能力，来降低体内氧化负荷，从而减少氧化应激损伤，最终对 AECOPD 患者发挥双重的即刻治疗作用。此外乙酰半胱氨酸还可降低中性粒细胞的趋化活性，同时能抑制由核转录因子 κB 介导的肺内炎症反应，并可降低免疫炎症反应对肺组织的进一步损伤；另外乙酰半胱氨酸还能降低呼吸道致病菌对口咽上皮细胞的黏着力，对呼吸道病原微生物在患者气道内的定植生长起到有效抑制效

果^[11]。黎建良^[12]研究表明老年 COPD 急性发作期采取乙酰半胱氨酸颗粒+盐酸氨溴索治疗较单用盐酸氨溴索治疗的效果更为显著，更有助于改善患者肺功能、提高其生活质量。本研究显示莫西沙星单药治疗组和乙酰半胱氨酸颗粒联合治疗组均能有效保护 AECOPD 患者肺功能，但联合用药组能更迅速地稳定患者病情，且对患者肺功能的改善作用更显著，总体疗效更为确切。同时所有患者均无严重不良反应发生，提示乙酰半胱氨酸颗粒联合莫西沙星治疗 AECOPD 具有较高的有效性和安全性。

炎症反应是 AECOPD 重要的病理生理过程，炎症细胞随着体内炎症反应的不断放大而持续过量释放 LTB₄、IL-8 等多种炎性介质，参与肺内及肺外组织损伤。其中 LTB₄ 是体内重要的炎症介质，亦是较强的趋化因子，主要由巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及肥大细胞等多类炎性细胞释放，可刺激中性粒细胞激活、增强中性粒细胞和气道细胞的互相反应，从而在 AECOPD 的发生发展中发挥巨大作用^[13]。IL-8 是趋化因子的一员，不仅可使中性粒细胞聚集在炎症局部，并可加快中性粒细胞介导的炎症反应，促进蛋白酶分泌，从而扩大机体炎症过程，还能提高 T 淋巴细胞的游走趋化能力，诱导氧化应激，造成肺内及肺外组织与细胞的严重破坏，继而加重机体炎症损伤^[14]。8-iso-PGF₂ α 是脂质过氧化的特异性标志物，可参与气道炎症反应，加重血管内皮损伤，还能对大脑供血功能产生负性影响，导致认知能力下降^[15]。PA 是一种主要由肝脏合成的血浆转运蛋白，临床上常作为反映患者机体营养状况的敏感指标，同时该转运蛋白又称为机体感染状态下的负急性时相蛋白，能有效清除感染过程中体内释放的有毒代谢产物，且机体炎症反应越严重，体内 PA 消耗越多，致使血中 PA 越低^[16]。MDA 是氧化应激产物，其表达水平高低能客观反映 AECOPD 患者体内自由基含量与脂质过氧化程度，其可通过损坏生物膜结构与交联酶类、脂类、核酸等途径诱发组织细胞凋亡^[17]。本研究显示治疗后，治疗组血清 LTB₄、IL-8、8-iso-PGF₂ α 、MDA 水平均显著低于对照组，血清 PA 水平则显著高于对照组；提示乙酰半胱氨酸颗粒联合莫西沙星可进一步下调 AECOPD 患者体内相关炎症介质水平，减轻氧化应激损伤。

综上所述，乙酰半胱氨酸颗粒联合莫西沙星治疗 AECOPD 具有确切疗效，能安全有效且迅速地稳定患者病情，改善肺功能，并可显著减轻机体炎症反

应,降低氧化应激损伤,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖建,杜春玲.慢性阻塞性肺疾病病因及发病机制研究进展[J].中国老年学杂志,2014,34(11):3191-3194.
- [2] 陈亚红.慢性阻塞性肺疾病急性加重临床表现的异质性[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(4):244-246.
- [3] 周新.慢性阻塞性肺病急性加重的诊断与药物治疗进展[J].临床肺科杂志,2007,12(4):319-320.
- [4] 王晶.莫西沙星的药理特性及应用进展[J].科学与财富,2019,26(11):125.
- [5] 樊金伟,刘亚男.乙酰半胱氨酸药理作用及其临床应用综述[J].中国新技术新产品,2011(2):18.
- [6] 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.
- [7] 吴少祯,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:北京中医药出版社,1999:142-145.
- [8] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [9] Ye F, He LX, Cai BQ, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from

patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(12): 2207-2214.

- [10] 黄晓慧.莫西沙星药理特征与用药反应[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(100):97-100.
- [11] 平芬,马国强,牛占丛,等.*N*-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].国际呼吸杂志,2013,33(19):1491-1494.
- [12] 黎建良.乙酰半胱氨酸颗粒联合盐酸氨溴索治疗老年COPD急性发作期的效果分析[J].现代诊断与治疗,2019,30(9):1414-1416.
- [13] 陶晶,谢田刚,栾桂红.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清ChE、LTB₄、BNP水平变化及临床意义[J].山东医药,2019,59(22):8-11.
- [14] 欧云亭.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清IL-8水平检测及临床意义[J].中国实用医刊,2006,33(6):13-14.
- [15] 戈艳蕾,刘聪辉,余华丽,等.白介素-17与8-异前列腺素F_{2α}水平对于慢阻肺患者急性加重风险的诊断效能评价[J].临床肺科杂志,2019,24(4):641-645.
- [16] 徐俊.慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清C-反应蛋白、前白蛋白的变化及意义[J].实用妇科内分泌杂志,2017,4(30):104-105.
- [17] 秦兴国,肖平,陈风华,等.慢性阻塞性肺疾病急性发作期血清白介素-8、超氧化物歧化酶和丙二醛的测定[J].中华实用诊断与治疗杂志,2001,15(1):1-2.

〔责任编辑 金玉洁〕