

乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究

侯丽丽

北部战区总医院和平分院 呼吸内科, 辽宁 沈阳 110003

摘要: **目的** 探讨乙酰半胱氨酸泡腾片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效。**方法** 选取2014年12月—2016年12月北部战区总医院和平分院收治的90例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者为研究对象,所有患者按照随机数字表法分为对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组给予沙美特罗替卡松粉吸入剂,1吸/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服乙酰半胱氨酸泡腾片,0.6 g/次,2次/d。两组患者连续治疗14 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的呼吸功能和炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.11%、91.11%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血氧分压(pO_2)、第一秒用力呼气量(FEV1)、肺活量(FVC)、最高呼气流速(PEF)显著升高,二氧化碳分压(pCO_2)显著降低,同组治疗比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组 pO_2 、FEV1、FVC、PEF显著高于对照组, pCO_2 显著低于对照组,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)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组CRP、IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组,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沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期能显著提高临床疗效,改善患者呼吸功能和炎症因子水平,且安全性良好,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;沙美特罗替卡松粉吸入剂;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;呼吸功能;炎症因子

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)03-0738-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.035

Clinical study on acetylcysteine combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

HOU Li-li

Department of Respiratory Medicine, Heping Branch of General Hospital of Northern War Zone, Shenyang 110003, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Acetylcysteine Effervescent Tablets combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Methods** Patients (90 cases) with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Heping Branch of General Hospital of Northern War Zone from December 2014 to December 2016 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were given Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for Inhalation, 1 suction/time, twice daily. Patients in the treatment group *po* administered with Acetylcysteine Effervescent Tablets on the basis of the control group, 0.6 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the respiratory function and inflammatory factor in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 71.11% and 91.11%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 , FEV1, FVC, and PEF in two groups were significantly increased, but pCO_2 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, pO_2 , FEV1, FVC, and PEF in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but pCO_2 were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6, and TNF- α in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with

收稿日期: 2019-01-22

作者简介: 侯丽丽,女,主治医师,研究方向为呼吸内科。E-mail: 13889268972@163.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Acetylcysteine Effervescent Tablets combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease can significantly improve the clinical efficacy, and improve the levels of respiratory function and inflammatory factors in patients, and the safety is good, which has a certain clinical application value.

Key words: Acetylcysteine Effervescent Tablets; Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Powder for inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; respiratory function; inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病是临床常见呼吸系统疾病,患者呼吸功能受损,肺泡长期处于低通气状态^[1]。当病情处于急性加重期时,容易出现低氧血症、高碳酸血症和酸中毒,甚至呼吸衰竭,严重影响患者身心健康和生活质量。乙酰半胱氨酸是一种黏液溶解剂,具有祛痰、抗氧化作用,同时能清除肺组织中的氧自由基,降低脂质过氧化物水平,有效改善肺部炎症,近年来开始应用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗^[2]。沙美特罗替卡松粉吸入剂是一种支气管扩张剂和吸入皮质激素的复方制剂,具有持久的扩张支气管的作用,同时能改善肺功能,预防病情加重^[3]。本研究选取北部战区总医院和平分院收治的90例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者为研究对象,探讨乙酰半胱氨酸泡腾片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂进行治疗,考察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年12月—2016年12月北部战区总医院和平分院收治的90例慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者为研究对象。其中男性53例,女性37例;年龄50~76岁,平均年龄(63.98 ± 7.56)岁;病程4~18年,平均病程(13.17 ± 2.06)年。患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》的诊断标准^[4]。

排除标准:严重意识障碍、精神疾病;合并心肝肾脑肾等严重原发性疾病者;运动功能障碍,不能耐受康复锻炼者;不能耐受无创呼吸机通气者。

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(45例)和治疗组(45例)。其中对照组男性28例,女性17例;年龄52~75岁,平均年龄(64.71 ± 8.75)岁;病程5~17年,平均病程(12.93 ± 2.19)年。治疗组男性25例,女性20例;年龄51~76岁,平均年龄(63.67 ± 8.42)岁;病程5~18年,平均病程(13.55 ± 2.34)年。两组性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均接受常规检查并给予吸氧、抗感染、

化痰、解除支气管痉挛等。对照组给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(英国葛兰素史克有限公司生产,规格50 μ g/250 μ g/泡,产品批号1107325、110856、120546),1吸/次,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服乙酰半胱氨酸泡腾片(海南赞邦制药有限公司分包装,规格0.6 g/片,产品批号2015031306、2016051802、2016110903),0.6 g/次,2次/d。两组患者连续治疗14 d。

1.3 临床疗效标准^[5]

临床控制:咳嗽急促症状、肺部哮鸣音恢复到急性发作前水平;减轻:咳嗽急促症状、肺部哮鸣音有所改善,但未恢复到急性发作前水平;无效:咳嗽急促症状、肺部哮鸣音仍未恢复到发作前水平。

总有效率=(临床控制+减轻)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 呼吸功能 使用PL2200锐锋血气分析仪(南京普朗医疗设备有限公司)测定两组患者治疗前后血氧分压(pO_2)和二氧化碳分压(pCO_2);使用RSFJ800型肺功能检测仪(成都日升电气有限公司)测定两组患者治疗前后第一秒用力呼气量(FEV1)、肺活量(FVC)和最高呼气流速(PEF)。

1.4.2 炎症因子 采用免疫比浊法测定两组治疗前后血清C反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.5 不良反应观察

记录全部患者在治疗过程中出现的不良反应,如恶心、呕吐、皮疹、瘙痒等。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据分析,计数资料以例或百分比形式表示,采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制11例,减轻21例,无效13例,总有效率为71.11%;治疗组临床控制19例,减轻22例,无效4例,总有效率为91.11%,

两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组呼吸功能比较

治疗后, 两组 pO_2 、FEV1、FVC、PEF 显著升高, pCO_2 显著降低, 同组治疗比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 pO_2 、FEV1、FVC、PEF 显著高于对照组, pCO_2 显著低于对照组, 两组

比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子比较

治疗后, 两组患者 CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床控制/例	减轻/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	11	21	13	71.11
治疗	45	19	22	4	91.11*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 pO_2 、 pCO_2 、FEV1、FVC 和 PEF 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on pO_2 , pCO_2 , FEV1, FVC, and PEF between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	pO_2 /mmHg	pCO_2 /mmHg	FEV1/L	FVC/L	PEF/(L·s ⁻¹)
对照	治疗前	56.11 ± 5.03	64.06 ± 6.96	1.75 ± 0.36	1.65 ± 0.31	1.48 ± 0.29
	治疗后	61.31 ± 6.35*	57.89 ± 4.53*	2.07 ± 0.42*	2.07 ± 0.42*	2.31 ± 0.43*
治疗	治疗前	58.23 ± 5.56	65.22 ± 7.67	1.77 ± 0.31	1.62 ± 0.36	1.51 ± 0.31
	治疗后	68.87 ± 7.12*▲	51.03 ± 4.03*▲	2.53 ± 0.49*▲	2.55 ± 0.51*▲	3.06 ± 0.50*▲

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

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	113.89 ± 11.69	740.89 ± 81.76	243.62 ± 48.11
	治疗后	79.57 ± 8.89*	539.55 ± 77.53*	182.08 ± 38.53*
治疗	治疗前	115.67 ± 12.44	755.43 ± 83.78	251.33 ± 51.13
	治疗后	48.76 ± 5.76*▲	366.57 ± 71.22*▲	126.65 ± 25.43*▲

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者在接受治疗过程中均无严重的不良反应发生, 其中对照组出现恶心 1 例, 头晕 1 例, 不良反应发生率为 4.44%; 治疗组发生皮肤瘙痒 2 例, 恶心 1 例, 不良反应发生率为 6.67%, 两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者主要表现为气促显著、患者的运动耐力下降、耗氧量增加, 身心健康和生活质量受到严重影响^[6]。沙美特罗脂溶

性较高, 能持续缓解平滑肌功能障碍, 从而缓解支气管痉挛, 舒张支气管, 显著改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的肺功能。研究显示^[7], 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者使用沙美特罗替卡松粉吸入剂能有效改善患者的呼吸功能, 缓解患者的气流受限症状, 从而提高慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的生活质量。沙美特罗替卡松虽然在治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期中有显著疗效, 然而单独用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者时难以达到满意的效果, 因此如何联合用药从而提高疗效是

当前临床研究的重点。乙酰半胱氨酸是一种黏液溶解剂,具有祛痰作用和抗氧化作用,其代谢产物半胱氨酸能清除肺组织中的氧自由基,并降低脂质过氧化物水平^[8]。本研究探索乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效,结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组,表明乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期能够显著提高临床疗效。

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者胸廓收缩力降低,呼吸急促,肺泡气体难以有效排出,表现为 $p\text{CO}_2$ 升高, $p\text{O}_2$ 、FEV1、FVC、PEF降低^[9]。本研究结果显示,治疗后治疗组 $p\text{O}_2$ 、FEV1、FVC、PEF显著高于对照组, $p\text{CO}_2$ 显著低于对照组,表明乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期可有效改善患者呼吸功能,显著改善患者自主通气功能障碍,肺内气体交换增加, CO_2 潴留情况和肺功能得到改善^[10]。

慢性阻塞性肺疾病患者反复急性加重,导致体内氧化和抗氧化失衡,导致炎性细胞浸润,加重气道和肺组织的损伤,当炎症因子水平显著升高时进一步产生剧烈应激反应^[11]。CRP可作为评估机体炎症水平的敏感性指标;TNF- α 能够刺激机体淋巴细胞、巨噬细胞分泌大量炎症因子,并可介导IL-6的合成^[12]。本研究结果显示,治疗后治疗组CRP、IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组,提示联合乙酰半胱氨酸治疗可有效改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症因子水平。推测其机制在于N-乙酰半胱氨酸具有抑制核转录因子活性的作用,从而降低白细胞介素类炎症因子,降低气道和肺组织的炎症因子水平。此外,两组患者的不良反应发生率相比无显著差异,均无严重不良反应的发生。

综上所述,乙酰半胱氨酸泡腾片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者能显著提高临床疗效,改善患者呼吸功能和炎症因子水平,且安全性良好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh M A, *et al.* Pulmonary microvascular blood flow in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The MESA COPD Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(5): 570-580.
- [2] 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.
- [3] 隋玉玲, 李学堂, 刘玉才, 等. 沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(11): 966-969.
- [4] 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.
- [5] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 144-145.
- [6] Chen C W, Chen Y Y, Lu C L, *et al.* Severe hypoalbuminemia is a strong independent risk factor for acute respiratory failure in COPD: a nationwide cohort study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 17(10): 1147-1154.
- [7] 钱 源, 鲁保龙, 宋福莲. 沙美特罗替卡松粉剂吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效观察 [J]. *中国医药导报*, 2010, 7(34): 38-39.
- [8] 赵晓风. N-乙酰半胱氨酸辅助治疗对稳定期 COPD 患者气道炎症、重塑等的调节作用 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(12): 1250-1253.
- [9] Gupta D, Agarwal R, Aggarwal A N, *et al.* Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations [J]. *Lung India*, 2013, 30(3): 228-267.
- [10] Kosanovic D, Dahal B K, Peters D M, *et al.* Histological characterization of mast cell chymase in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(1): 128-136.
- [11] 冯 磊. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 IL-6、TNF- α 表达变化及意义 [J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(7): 1124-1125.
- [12] 杨锐灵. NT-ProBNP、CRP 水平变化对 AECOPD 的诊断价值及其临床意义研究 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2018, 15(4): 145-147.