

噻托溴铵联合N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察

乔进*, 施忠, 窦志华#, 尚云飞, 陈倩(南通市第三人民医院, 江苏南通 226006)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0757-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.14

摘要 目的:观察噻托溴铵联合N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效及安全性。方法:将90例COPD患者随机均分为对照组与观察组,对照组患者采用基础治疗并单用噻托溴铵粉雾剂吸入治疗(18 μg/次, qd),观察组患者在对照组治疗的基础上加用NAC泡腾片口服(600 mg/次, qd),两组患者疗程均为4周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的血气指标、肺功能指标,以及不良反应和复发情况。结果:观察组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者动脉血氧分压 $p(O_2)$ 、血氧饱和度(SpO_2)和对照组患者 $p(O_2)$ 均显著高于本组治疗前,两组患者动脉血二氧化碳分压 $p(CO_2)$ 均显著低于本组治疗前,且观察组患者 $p(O_2)$ 、 SpO_2 均显著高于对照组, $p(CO_2)$ 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者1 s用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及1 s用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)和对照组患者FEV1及FEV1/FVC均显著高于本组治疗前,且观察组患者FEV1、FVC及FEV1/FVC均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而对照组患者复发率显著高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:相比单用噻托溴铵,噻托溴铵联合NAC治疗COPD临床疗效更显著,改善患者肺功能效果更显著,复发率更低,而安全性相当。

关键词 噻托溴铵; N-乙酰半胱氨酸; 慢性阻塞性肺疾病; 肺功能

Clinical Observation of Tiotropium Bromide Combined with N-acetylcysteine in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

QIAO Jin, SHI Zhong, DOU Zhi-hua, SHANG Yun-fei, CHEN Qian(The Third People's Hospital of Nantong, Jiangsu Nantong 226006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and security of tiotropium bromide combined with N-acetylcysteine (NAC) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: 90 cases of COPD were randomly divided into control group and observation group. Control group was given basic treatment and inhalation treatment of tiotropium bromide (18 μg/times, qd), while observation group was accepted tiotropium bromide combined with NAC effervescent tablets orally (600 mg/times, qd), the course lasted for 4 weeks. Clinical efficacy, indicators of blood gas and pulmonary function before and after treatment, adverse reactions and recurrence were observed. RESULTS: Clinical efficacy in observation group was significantly higher than control group, there was significant difference ($P < 0.05$). After treatment, $p(O_2)$ and SpO_2 in observation group and $p(O_2)$ in control group were significantly higher than before treatment, the $p(CO_2)$ in 2 groups were significantly lower than before treatment, and $p(O_2)$ and SpO_2 in observation group were significantly higher than control group, $p(CO_2)$ was significantly lower than control group. There were significant differences ($P < 0.05$). The FEV1, FVC, FEV1/FVC in observation group and FEV1, FEV1/FVC in control group were significantly higher than before, The FEV1, FVC and FEV1/FVC in observation group were significantly higher than control group. There were significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P > 0.05$); and recurrence in control group was significantly higher than observation group, there was significant difference ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Compared with using tiotropium bromide alone, tiotropium bromide combined with NAC has significant clinical efficiency for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and improvement of lung function. There are lower recurrence and fairly security.

KEYWORDS Tiotropium bromide; N-acetylcysteine; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征,以肺顺应性下降及小气道破坏引起通气功能障碍为主的肺部病变^[1]。COPD的发病

* 主管药师,硕士。研究方向:心血管药理及临床药学。E-mail: felix_jo@163.com

通信作者:主任中药师,硕士生导师,博士。研究方向:中药药效物质基础及创新中药。E-mail: zhihuadou@163.com

机制主要包括气道和肺部慢性炎症、氧化-抗氧化失衡、蛋白酶-抗蛋白酶失衡等。噻托溴铵是长效支气管扩张药。姜建平^[2]研究发现,噻托溴铵能够持续改善COPD患者的肺功能。N-乙酰半胱氨酸(NAC)具有明显的抗氧化作用,有助于COPD的抗氧化治疗。王美华^[3]研究发现,NAC可通过抑制氧自由基的产生、清除氧自由基及脂质过氧化物来减轻肺间质纤维化大鼠的肺损伤。本研究中,笔者对COPD患者应用噻托溴铵

联合NAC进行治疗,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2010年1月—2012年6月在我院诊断并入院治疗的90例COPD急性加重期患者,病程1.5~12年不等,采用随机数字表法均分为对照组和观察组。其中,对照组男性29例、女性16例,年龄45~75岁,平均(56.9±5.7)岁;观察组男性32例、女性13例,年龄46~72岁,平均(57.2±6.5)岁。所有患者均符合中华医学会呼吸病学分会关于COPD的诊断标准^[4]。受试前所有患者均完善三大常规、肝肾功、肿瘤血清学、心电图、胸片等检查,排除其他慢性肺部疾病、心血管疾病、糖尿病、消化道溃疡、各型肝炎等疾病。两组患者性别、年龄、病程、病情等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者在基础治疗(抗感染、止咳、化痰)的同时,单独采用噻托溴铵粉雾剂(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:每粒含18 μg噻托溴铵)吸入,18 μg/次,qd;观察组患者在对照组治疗的基础上,加用NAC泡腾片(浙江金华康恩贝生物制药有限公司,规格:每粒含600 mg NAC)口服,600 mg/次,qd。两组患者疗程均为4周。

1.3 观察指标

采用GEM3000血气分析仪分别测定两组患者治疗前后的血气指标,包括动脉血氧分压 $[p(O_2)]$ 、血氧饱和度 (SpO_2) 和动脉血二氧化碳分压 $[p(CO_2)]$;采用HI-101肺功能检测仪分别测定两组患者治疗前后的肺功能指标,包括1 s用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及1 s用力呼气容积/用力肺活量(FEV1/FVC)。

1.4 临床疗效评价^[4]

显效:咳嗽次数明显减少,痰量明显减少且变稀薄、易咳出,呼吸困难消失,肺部啰音明显减少或消失;好转:咳嗽次数减少,痰量稍减少,用力咳嗽能排出,呼吸困难减轻,肺部啰音减少;无效:咳嗽次数未减少或反而增多,痰量增多且更加黏稠、用力咳嗽仍不能排出,呼吸困难加重,肺部啰音增多。总有效率=(显效例数+好转例数)/总例数×100%。

1.5 不良反应及复发情况评价

治疗期间,观察两组患者的不良反应发生率。疗程结束后进行6~18个月的随访,观察两组患者的复发情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据统计、分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用LSD- t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者临床总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后血气指标比较

治疗前,两组患者 $p(O_2)$ 、 SpO_2 和 $p(CO_2)$ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者 $p(O_2)$ 、 SpO_2 和对照组患者 $p(O_2)$ 均显著高于本组治疗前,两组患者 $p(CO_2)$ 均显著低

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison on the clinical curative effect of patients in 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	好转	无效	总有效
观察组	45	28(62.2)	13(28.9)	4(8.89)	41(91.1)
对照组	45	18(40.0)	14(31.1)	13(28.9)	32(71.1)

于本组治疗前,且观察组患者 $p(O_2)$ 、 SpO_2 均显著高于对照组, $p(CO_2)$ 显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2(1 mm Hg=0.133 kPa)。

表2 两组患者治疗前后血气指标比较($\bar{x}±s$)

Tab 2 Comparison on the blood gas indicators of patients in 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

组别	n	时间	$p(O_2)$, mm Hg	SpO_2 , %	$p(CO_2)$, mm Hg
观察组	45	治疗前	60.5±5.9	87.1±6.8	61.8±4.6
		治疗后	80.8±6.6**	94.3±5.5**	35.4±2.1**
对照组	45	治疗前	61.3±4.9	85.4±6.1	62.3±3.9
		治疗后	67.5±5.1*	88.9±6.7	46.7±5.2*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control groups: # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前,两组患者FEV1、FVC及FEV1/FVC比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者FEV1、FVC及FEV1/FVC和对照组患者FEV1及FEV1/FVC均显著高于本组治疗前,且观察组患者FEV1、FVC及FEV1/FVC均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}±s$)

Tab 3 Comparison on the lung function indicators of patients in 2 groups before and after treatment($\bar{x}±s$)

组别	n	时间	FEV1, L	FVC, L	FEV1/FVC, %
观察组	45	治疗前	1.2±0.1	2.1±0.2	57±9
		治疗后	1.9±0.2**	2.4±0.1**	79±6**
对照组	45	治疗前	1.2±0.2	2.0±0.1	60±7
		治疗后	1.5±0.1*	2.1±0.2	71±5*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control groups,# $P<0.05$

2.4 两组患者不良反应及复发情况比较

观察组患者1例出现轻度失眠,3 d后自行缓解,不良反应发生率为2.2%;对照组患者2例出现失眠,2例出现头痛,不良反应发生率为8.9%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

两组患者均进行了6~18个月随访,无失访患者。观察组患者复发率为11.1%(5/45),对照组患者复发率为40.0%(18/45),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

作为一种可防、可治的常见疾病,COPD是一种以气流受限为特征的疾病,气流受限呈进行性发展,急性加重时影响患者整体疾病的严重程度。近年来,由于环境污染和工业化进程的加快,导致环境的污染加重并恶化,COPD的发病率和病死率呈逐年升高的趋势,根据世界卫生组织(WHO)预测,到2020年COPD将成为全球疾病经济负担最重的前5位疾病之一^[6]。而在我国,COPD的发病情况也不容乐观,已成为最常见的呼吸系统疾病之一,并造成严重的经济和社会负担。

抗胆碱能药物作为COPD治疗的一线药物,在临床应用较

为广泛的有异丙托溴铵。该药物可通过拮抗 M_1 、 M_3 受体而发挥药效,能够促进支气管的扩张,解除痉挛,改善呼吸道的通气功能^[7]。但其半衰期较短,需每日多次给药,临床应用相对不便。噻托溴铵是具有特异选择性的一种抗胆碱能药物,近年来逐渐成为临床治疗 COPD 的有效药物,其对毒蕈碱受体亚型 $M_1 \sim M_3$ 有着类似的亲和力,通过对平滑肌 M_3 受体的抑制作用而使支气管扩张。临床研究表明,噻托溴铵对乙酰甲胆碱引起的支气管收缩的阻位点作用较为专一,且呈剂量依赖性,药效可维持时间 >24 h^[8]。

在多元化的发病机制中,体内氧化/抗氧化环境失衡是 COPD 主要的发病原因之一^[9-10],因此通过增强患者体内的抗氧化能力,能有效改善患者的肺功能,提高生活质量,对临床有重要意义。NAC 不仅具有溶解痰液作用,还具有较强的细胞保护作用和抗氧化作用。NAC 抗氧化作用的主要机制有:(1)间接抗氧化作用^[11]:这是 NAC 发挥抗氧化作用的主要机制。NAC 进入体内后迅速脱去乙酰基生成半胱氨酸,半胱氨酸是还原型谷胱甘肽(GSH)的前体,可提供合成细胞内重要的非酶类抗氧化物 GSH 的底物,可以补充血浆、细胞内和支气管肺泡灌洗液中的 GSH 水平,提高 GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)比值,增进 GSH 的抗氧化能力,纠正氧化还原失衡。NAC 提高体内 GSH 含量的作用可以解释其在多种疾病过程中对机体的保护作用。(2)直接抗氧化作用:NAC 本身也是一种直接的抗氧化物质,通过自身-SH 的还原性,可作为体内重要的还原剂,保护体内蛋白质或者酶分子中巯基免遭氧化,使蛋白质或酶处在活性状态。李敬会等^[12]研究显示,COPD 患者体内血丙二醛(MDA)升高,超氧化物歧化酶(SOD)活性下降,而应用 NAC 治疗后 MDA 下降、SOD 活性升高,观察组患者 MDA、SOD 的改善显著优于对照组,提示机体抗氧化能力增强,氧化/抗氧化失衡得以改善,NAC 对改善 COPD 患者氧化应激具有一定作用。(3)改善肺功能:激活抗蛋白酶,抑制多形核白细胞(PMN)释放的弹性酶对肺弹性蛋白酶的破坏作用,从而保护肺弹性、改善肺换气功能。同时,降低白细胞弹性蛋白酶活性,保护 α_1 -抗胰蛋白酶免受 H_2O_2 和 HClO 的灭活,从而使蛋白酶/抗蛋白酶系统趋于平衡。另外,通过减少转化生长因子(TGF)- β_1 的表达而改善气道重塑,改善肺功能^[13]。国内最新研究结果显示,使用高剂量 NAC(600 mg)、bid 治疗 COPD 患者 1 年,可显著改善患者小气道功能,减少急性加重频率^[14]。(4)强力祛痰作用:NAC 分子内具有游离巯基,能使痰液中黏蛋白的二硫键断裂,使黏蛋白水解、痰液易于咳出。此外,NAC 还具有抑菌、免疫保护作用等。由于 NAC 所具有的以上广泛作用,故在 COPD 的治疗中可发挥重要作用^[15]。

本研究通过对噻托溴铵联合 NAC 治疗 COPD 进行临床观察发现,治疗后观察组患者临床总有效率显著高于对照组, $p(O_2)$ 、 SpO_2 均显著高于对照组, $p(CO_2)$ 显著低于对照组,FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 均显著高于对照组,复发率显著低于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,可能与受样本量限制有关。

综上所述,相比单用噻托溴铵,噻托溴铵联合 NAC 治疗 COPD 临床疗效更显著,改善患者肺功能效果更显著,复发率更低,而安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] 胡国平,冉丕鑫.慢性阻塞性肺疾病发病机制研究进展

[J].中华医学杂志,2008,88(30):2158.

- [2] 姜建平,唐凯,齐福权.噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能昼夜变化节律的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(3):204.
- [3] 王美华,孙亚萍.N-乙酰半胱氨酸对肺间质纤维化大鼠肺损伤及外周血单核细胞 DNA 损伤的保护作用[J].中国新药与临床杂志,2011,30(5):369.
- [4] 殷凯生,张德平,施毅,等.国产噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的多中心临床研究[J].中华结核和呼吸杂志,2010,44(7):519.
- [5] 朱元珩,陈元彬.呼吸病学[M].北京:人民卫生出版社,2003:877.
- [6] 顾岩,李国华,贺岚,等.噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(34):3804.
- [7] 樊再雯,高和,张波,等.噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性及安全性[J].临床肺科杂志,2011,16(8):1157.
- [8] 黄玉民,陶玉坚,丁寿来,等.沙美特罗替卡松联合噻托溴铵吸入治疗中重度 COPD 40 例疗效观察[J].临床肺科杂志,2011,16(7):1009.
- [9] Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and observation adherence [J]. *Clin Ther*, 2010,32(7):1320.
- [10] Brashier B. Tiotropium administered by a pressurized metered dose inhaler (pMDI) and spacer produces a similar bronchodilator response as that administered by a rotahaler in adult subjects with stable moderate-to-severe COPD [J]. *Respir Med*, 2007,101(12):2464.
- [11] 平芬,牛占丛,马国强,等.N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者氧化应激的影响[J].河北医药,2013,35(9):1285.
- [12] 李敬会,何慧,余武,等.N-乙酰半胱氨酸对老年 COPD 患者氧化应激及肺功能的影响[J].邵阳医学院学报,2008(3):247.
- [13] LI HM, CUI DJ. The effect of NAC and other agents on the role of matrix metalloproteinases in airway remodeling of COPD rat models[J]. *Med J Chin PLA*, 2002,27(7):593.
- [14] 谢海南.N-乙酰半胱氨酸对小气道功能的作用[J].中国实用内科杂志,2013,33(Suppl 1):22.
- [15] 杨雪梅,叶艳.N-乙酰半胱氨酸联合沙美特罗/氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效分析[J].实用医学杂志,2013,29(22):3751.

(收稿日期:2014-05-09 修回日期:2015-01-10)

(编辑:周 箐)