

N-乙酰半胱氨酸在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效研究进展

时淑娟¹, 胡龙^{2*}, 张钰华¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湘西土家族苗族自治州人民医院, 湖南 吉首

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月11日

摘要

慢性阻塞性肺病是一种常见、可预防、可治疗的疾病, 但广泛的漏诊和误诊导致患者得不到治疗或治疗不正确。研究表明, 乙酰半胱氨酸是一种具有多重药理作用的黏液溶解剂, 有较好的黏痰溶解作用, 在辅助治疗COPD方面具有较好疗效。本文就N-乙酰半胱氨酸在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效研究进展作一综述。

关键词

N-乙酰半胱氨酸, COPD, 疗效

Research Progress on the Efficacy of N-Acetylcysteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Shujuan Shi¹, Long Hu^{2*}, Yuhua Zhang¹

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou Hunan

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 11th, 2024

Abstract

COPD is a common, preventable, and treatable disease, but widespread missed diagnosis and misdiagnosis result in patients being left untreated or treated incorrectly. Studies have shown that

*通讯作者。

acetylcysteine is a mucolytic agent with multiple pharmacological effects, which has a good phlegm dissolving effect and has a good effect in the adjuvant treatment of COPD. This article reviews the research progress of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Keywords

N-Acetylcysteine, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Curative Effect

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺, chronic obstructive pulmonary disease, COPD): 是一种常见的、可预防和治疗的慢性气道疾病, 其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰、病情加重)。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种患病率和死亡率很高的呼吸系统常见疾病[1], 于40岁以上人群多发。此种疾病发作反复, 呈现出较高的死亡率[2], COPD 可进行性发展, 诱发全身多器官损伤, 且其急性加重期可并发呼吸衰竭或肺源性心脏病等。近年来, 随着人口老龄化的加剧和全球环境污染的日益严重, 全球 COPD 的发病率有明显升高的趋势, 严重威胁患者的身体健康和生命安全[3]。目前, 没有治疗 COPD 的特效手段, 其治疗多集中在改善肺功能、控制临床症状和降低恶化风险等方面。

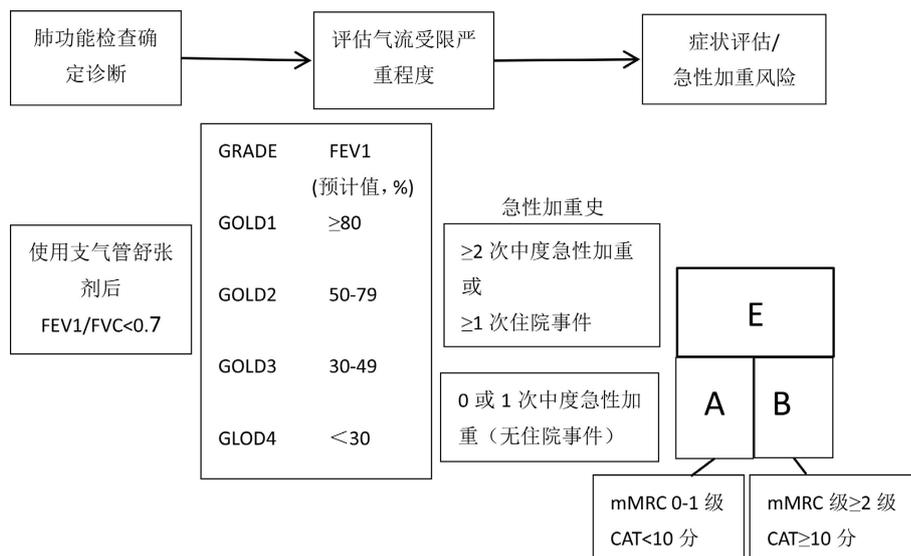
2. N-乙酰半胱氨酸在 COPD 治疗中的应用

COPD 作为慢性炎症性疾病, 其对患者各级肺泡、支气管与肺血管会造成严重影响, 在炎症损伤以及修复期间会导致血管以及气道发生重塑, 从而呈现出不完全可逆慢性气流受限现象[4] [5]。赵晓风、蓝英萍等[4] [5]研究表明 COPD 患者伴有局部气道及全身的炎症状态, 过量炎症因子及其导致的炎症级联反应均可导致 COPD 急性发作或者病情进展。多项研究结果显示, 通过对 COPD 患者抗炎治疗, 可使其炎症因子水平降低, 有利于肺功能改善, 监测肺功能指标明显升高, 提示患者的气流受限得到改善。COPD 发病机制尚未完全明确, 但临床研究认为, 变态免疫反应导致的气道、肺部慢性炎症反应与中性粒细胞聚集是引发 COPD 的急性加重主要原因[6] [7], COPD 急性加重多变现为咳嗽、气促加重, 最终可能导致呼吸困难。临床研究证实, 氧化/抗氧化失衡是 COPD 的重要发病机制之一[8]。有研究表明, 气道炎症反应会加重机体氧化负荷, 导致急性发作期 COPD 病情加重。因此对急性发作期 COPD 患者进行抗氧化治疗至关重要。应用 N-乙酰半胱氨酸药物能够获得抗氧化以及抗炎的效果, 其可作为氧自由基清除剂, 充分发挥抗氧化作用, 也可作为还原型谷胱甘肽前体, 对生物活性谷胱甘肽进行合成, 获得明显的抗氧化效果。N-乙酰半胱氨酸作为痰液溶解剂, 在降低痰液黏性的同时, 具有较好的抗氧化作用, 可抑制氧化物产生, 减轻氧化应激对肺部的损伤, 进而减少炎性介质释放, 降低炎症反应[9]。N-乙酰半胱氨酸可转化为半胱氨酸, 提升机体谷胱甘肽水平, 维持氧化还原平衡, 有利于调节免疫功能, 从而提高 T 细胞亚群指标水平[10] [11]。而通过将二者协同, 有效减轻患者炎症反应, 显著增强黏液纤毛清除能力, 有效促进痰液排出, 维持气道通畅, 改善肺通气功能, 显著减轻疾病进展期间氧化应激损伤, 有效抑制蛋白酶活动, 延缓蛋白酶活化导致的气道重塑[12] [13], N-乙酰半胱氨酸是一种抗氧化剂, 可抑制氧自由基生成, 减轻肺部损伤[14], N-乙酰半胱氨酸具有较强的抗氧化作用, 对减轻肺损伤具有重要[15], 从而达到辅助

治疗 COPD 的作用。

3. N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 的国内研究进展

COPD 依据症状表现主要划分为稳定期和急性发作期。GOLD2023 慢阻肺病情评估将高风险的 CD 组合并为急性加重 E 组，不再区分症状多少，由 ABCD 分组改为 ABE 分组(见图 1)。



注：mMRC：呼吸困难评级；CAT：慢阻肺评估量表。

Figure 1. Disease assessment group of GOLD2023

图 1. GOLD2023 病情评估分组

3.1. N-乙酰半胱氨酸在稳定期 COPD 的治疗研究

稳定期 COPD 管理目标主要基于症状和未来急性加重风险：1) 减轻当前症状：包括缓解呼吸系统症状、改善运动耐量和健康状况；2) 降低未来风险：包括防止疾病进展、防治急性加重及减少病死率。研究[16]发现，茚达特罗格隆溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗 COPD 可提高治疗效果，改善患者肺功能，缓解呼吸困难症状，提高生活质量，降低急性发病率，且不增加不良反应发生率。李雪艳等研究[17]中，应用乙酰半胱氨酸药物其可作为氧自由基清除剂，充分发挥抗氧化作用，也可作为还原型谷胱甘肽前体，对生物活性谷胱甘肽进行合成，获得明显的抗氧化效果。而通过将二者协同，有效减轻患者炎症反应，显著增强黏液纤毛清除能力，有效促进痰液排出，维持气道通畅，改善肺通气功能，显著减轻疾病进展期间氧化应激损伤，有效抑制蛋白酶活动，延缓蛋白酶活化导致的气道重塑，最终显著提高治疗效果，有效改善肺功能，充分证明乙酰半胱氨酸联合布地奈德福莫特罗在 COPD 稳定期治疗中的可行性，可显著增强疗效，降低炎症因子水平，提升肺功能，值得临床推广应用。研究[18]结果显示，噻托溴铵联合吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗 COPD 稳定期治疗后联合组 mMRC 评分低于单药组，6MWD 距离长于单药组，治疗后联合组 FEV1%pre、FEV1/FVC 水平高于单药组，差异有统计学意义(P < 0.05)，治疗后联合组 SOD 水平高于单药组，IL-8、TNF-α 水平低于单药组，该研究认为联合组肺功能优于单药组，机制可能与吸入用乙酰半胱氨酸溶液纠正 COPD 患者氧化/抗氧化失衡相关。综上，噻托溴铵联合吸入用乙酰半胱氨酸溶液治 COPD 稳定期可改善患者临床症状，提升运动耐力，改善肺功能，安全性高，值得应用与推广。研究[19]发现，乙酰半胱氨酸泡腾片联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗 3 个月后，观察组治疗总有效率、

FEV1、FEV1/FVC 高于对照组, 观察组 IL-6、CRP、PCT 水平低于对照组, 提示乙酰半胱氨酸泡腾片联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗 COPD 稳定期患者疗效显著, 可改善肺功能, 可减轻炎症反应。研究[20]结果显示, 在常规组的基础上加用 NAC 治疗后 NAC 组患者 DLCO 和 DLCO/VA 水平高于常规组, 而 NAC 组患者 RV、TLC 水平低于常规组, 表明 NAC 能够有效改善慢阻肺患者的肺功能, 改善患者 O₂ 和 CO₂ 的交换功能, 从而保证相关组织不会因血氧不足从而导致氧化损伤, 也避免了酸中毒等并发症的发生; 治疗后 NAC 组患者血清 GSH-PX、SOD 水平高于常规组, 血清 MDA 水平低于常规组, 表明 NAC 能够增强 COPD 患者机体的抗氧化能力, 从而减轻肺损伤。研究[21]显示, 噻托溴铵雾剂联合 NAC 泡腾片疗程结束后 2 组治疗后 FEV1、FEV1/FVC、PEF、VC 水平均提升, 其中观察组治疗后上述指标均高于对照组, 提示 2 组治疗后肺功能均有所改善, 但观察组肺功能好转程度优于对照组, 观察组 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平低于对照组, 提示噻托溴铵雾剂联合 NAC 泡腾片可更有效降低 COPD 患者血清 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平, 减轻机体炎症反应, 改善其肺功能。结合上述学者的研究表明, 在基础治疗上加用 N-乙酰半胱氨酸对 COPD 稳定期的治疗有改善其肺功能、减轻机体炎症反应、提高治疗效果及提升运动耐力, 值得临床推广。

3.2. N-乙酰半胱氨酸在急性发作期 COPD 的治疗研究

急性发作期 COPD 是指患者呼吸道症状急性恶化, 导致需要额外治疗。COPD 急性发作的严重程度受到患者的基础疾病情况、合并症等因素共同影响, 通常轻度 COPD 急性发作患者则只需继续单独使用短效支气管舒张剂治疗; 中度 COPD 急性发作患者则需使用短效支气管舒张剂联合抗菌药物, 加用或不加口服糖皮质激素解痉平喘; 重度 COPD 急性发作患者则可能需要住院或急诊、重症监护病房(ICU)治疗。多数急性加重患者可在门诊接受支气管舒张剂、糖皮质激素及抗菌药物等治疗; 病情较重者, 应住院治疗; 若病情危及生命需尽快收住 ICU [22]。急诊处理时, 应首先治疗低氧血症, 并尽快评估本次加重是否危及生命而决定后续治疗场所。通常情况下, 中重度急性发作 COPD 患者则需要住院进行综合治疗。COPD 急性加重合并肺炎的抗菌治疗参考中国成人肺炎指南[23]; 住院继发感染的治疗参考“中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)” [24]。急性发作期 COPD 是慢阻肺病程的重要组成部分, 预防、早期发现和及时治疗急性加重对于减轻疾病负担至关重要。急性发作期 COPD 的治疗目标是 minimized 本次急性加重的影响, 预防再次急性加重的发生。研究[25]示: N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德治疗急性发作期 COPD 的研究组治疗总有效率为 96.72% (59/61), 高于对照组的 81.97% (50/61), 治疗后研究组 FEV1、FEV1/FVC、CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平均高于对照组, 治疗后研究组 MDA 水平低于对照组, SOD、GSH-Px 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。分析原因为布地奈德对嗜酸性粒细胞具有抑制作用, 可减轻气道炎症。N-乙酰半胱氨酸可抑制核因子- κ B 的活性, 减轻炎性细胞浸润, 抑制弹性蛋白酶释放, 从而延缓气道重塑。因此联合用药可提高治疗效果, 改善肺功能[26]。故 N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德治疗 AECOPD 患者可提高治疗总有效率、肺功能指标水平和 T 细胞亚群指标水平, 改善氧化应激指标水平, 效果优于单纯布地奈德治疗。研究[27]示: 观察组总有效率为 94.00%, 显著高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组患者的临床症状缓解时间均显著缩短($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的肺功能指标用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、最大自主通气量(MVV)及 FEV1/FVC 均显著升高($P < 0.05$), 且观察组均显著高于对照组($P < 0.05$); 两组患者的改良英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)和圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分均显著降低($P < 0.05$), 且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$); 两组患者的炎性因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 6、C 反应蛋白水平均显著降低($P < 0.05$), 且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组和对照组不良反应发生率相当(22.00%比 20.00%, $P > 0.05$)。

与对照组比较, 观察组临床总有效率显著升高, 临床症状缓解时间显著缩短, 肺功能指标显著升高, mMRC 和 SGRQ 评分均显著降低, 表明布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年 AECOPD 的临床疗效良好, 可有效改善患者的临床症状、肺功能和呼吸困难程度, 提高生活质量, 与文献[28] [29]的研究结论相符。研究[30]结果显示, 使用乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松粉吸入粉剂观察组治疗后炎症介质水平及肺功能指标均优于对照组, 且两组治疗过程中均无严重不良反应发生, 表明乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松粉吸入粉剂可快速控制 COPD 急性加重期病情, 加快炎症消退, 减轻肺部炎症损伤, 促进肺功能恢复。乙酰半胱氨酸能促使痰液内黏蛋白水解, 降低痰液黏稠度, 减轻肺泡弹性蛋白酶损伤, 增强肺通气能力, 改善患者的肺功能。研究[31]结果示, 对 COPD 急性加重期患者行乙酰半胱氨酸溶液治疗的观察组治疗总有效率 97.14% 高于对照组的 71.43%, 观察组 SOD (79.55 ± 6.03) nU/ml 高于对照组的 (69.43 ± 5.98) nU/ml, MDA (5.10 ± 0.43) nmol/ml 低于对照组的 (6.66 ± 0.54) nmol/ml, 观察组 FEV₁、FVC 分别为 (2.50 ± 0.50)、(1.70 ± 0.28) 高于对照组的 (2.09 ± 0.45)、(1.57 ± 0.25), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 治疗后。这证实了该药物的辅助应用效果, 使患者的肺功能以及治疗总体效果均得到显著提高, 提示了该药物的有效性。综上, 对 COPD 急性加重期患者行乙酰半胱氨酸溶液治疗可显著提高治疗效果, 患者的氧化应激指标得以显著改善, 肺功能有所提高, 临床应用价值显著。

4. 结语

通过学者们的大量研究证实, N-乙酰半胱氨酸联合基础治疗在稳定期 COPD 和急性发作期 COPD 的治疗中, 可以改善患者的临床症状、肺功能、呼吸困难程度、减轻机体炎症反应、提高治疗效果和生活质量, 值得临床推广。

参考文献

- [1] Duffy, S.P. and Criner, G.J. (2019) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Medical Clinics of North America*, **103**, 453-461. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.005>
- [2] 王双利. 乙酰半胱氨酸泡腾片联合沙美特罗替卡松气雾剂对 COPD 稳定期患者症状改善及肺功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(11): 1708-1709.
- [3] Sato, A., Kamimura, M., Yorimoto, K., Kato, T., Yamashita, S., Mouri, A., Tanigawa, M., Arimoto, Y., Fujita, J., Yogi, K.N., Karki, K.B. and Hayashi, S. (2020) Evaluation of a Chest Rehabilitation Project in Nepal Using the St. George's Respiratory Questionnaire and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Journal of Physical Therapy Science*, **32**, 795-799. <https://doi.org/10.1589/jpts.32.795>
- [4] 蓝英萍, 董敬军, 戴广标. COPD 稳定期患者联合应用阿奇霉素与 N-乙酰半胱氨酸治疗的临床效果[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(2): 301-303.
- [5] 赵晓凤. 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.
- [6] Cole, J.L. and Smith, S. (2020) Provider Perceptions on Steroid Dosing in AECOPD: Laying the Groundwork for Steroid Stewardship. *The Clinical Respiratory Journal*, **14**, 1105-1108. <https://doi.org/10.1111/crj.13247>
- [7] Xiao, W., Du, L.Y., Mao, B., Miao, T.W. and Fu, J.J. (2019) Endotype-Driven Prediction of Acute Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EndAECOPD): Protocol for a Prospective Cohort Study. *BMJ Open*, **9**, e034592. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034592>
- [8] 武秀亭, 赵博. 慢性阻塞性肺疾病患者的氧化应激改变与诊疗研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(15): 126-128, 132.
- [9] 胡贵芳, 王治国, 樊莉莉. 乙酰半胱氨酸泡腾片辅助治疗稳定期 COPD 患者心肺功能、气道重塑的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9): 1195-1198, 1202.
- [10] 俞昌赫, 甘甜, 宋红磊. N-乙酰半胱氨酸联合硫酸特布他林片辅助常规治疗老年 COPD 并呼吸衰竭对功能康复及 β_2 -MG、CHE 血清水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1385-1389.
- [11] 陈欣, 孙蓉媛, 张柏文, 等. 乙酰半胱氨酸溶液联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(12): 2611-2616.

- [12] 张青山. 乙酰半胱氨酸泡腾片联合布地奈德雾化吸入治疗 COPD 稳定期患者的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(4): 686-687.
- [13] 张学玉, 袁成凤. 乙酰半胱氨酸联合布地奈德福莫特罗治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(24): 51-52.
- [14] 张鹏, 刘莉, 刘保山. N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德对老年 AECOPD 患者的疗效及对气道高反应性的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(5): 730-732, 736.
- [15] 郑合军. 氨茶碱联合无创呼吸机治疗慢性肺心病伴呼吸衰竭患者的临床研究[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(19): 14-17.
- [16] 吴伟, 张倩, 李勤. 茛达特罗格隆溴铵联合乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1623-1626.
- [17] 李雪艳. 乙酰半胱氨酸联合布地奈德福莫特罗治疗 COPD 稳定期的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(11): 5-8.
- [18] 叶发展, 彭旭, 刘国文. 噻托溴铵联合吸入用乙酰半胱氨酸溶液对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(10): 144-147.
- [19] 徐媛媛. 乙酰半胱氨酸泡腾片联合布地奈德福莫特罗吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效评价[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(7): 743-744.
- [20] 沈敏, 唐安珏, 刘一鹏. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及血清氧化应激指标的影响[J]. 现代医学与健康研究(电子版), 2021, 5(10): 11-13.
- [21] 王波太. 噻托溴铵雾剂联合 N-乙酰半胱氨酸泡腾片对慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(20): 108-111.
- [22] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2017)更新要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(11): 50.
- [23] 曹季平. 基于《社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 版)》对医院成人 CAP 患者抗菌药物使用的相关因素分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(3): 323-327.
- [24] 于翠香, 王西艳. 《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》解读[J]. 中国医刊, 2021, 56(9): 951-953.
- [25] 王迪. N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(24): 39-42.
- [26] 王红梅, 王永, 杨义春. 乙酰半胱氨酸雾化吸入联合沙美特罗氟替卡松对 AECOPD 患者的疗效分析[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(8): 703-706.
- [27] 代海云, 耿立惠. 布地格福联合乙酰半胱氨酸治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国药业, 2023, 32(23): 122-125.
- [28] 邝向东, 蔡林再, 谢景臣, 等. 乙酰半胱氨酸联合噻托溴铵吸入治疗急性加重期 COPD 疗效及对氧化应激因子和炎症因子的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(8): 1399-1405.
- [29] 李静静, 郭庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 327-333.
- [30] 吉信宾. 乙酰半胱氨酸辅助治疗 COPD 急性加重期的疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(17): 73-74.
- [31] 潘微微. 乙酰半胱氨酸溶液治疗 COPD 急性加重期的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(23): 92-95.