

噻托溴铵联合 N-乙酰半胱氨酸对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察

彭美华, 张媚霞, 孙志芬, 曲桂红, 孙树华

作者单位: 061001 河北, 沧州和平医院呼吸内科

作者简介: 彭美华(1979-), 女, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 呼吸内科疾病的诊治。E-mail: 1987299405@qq.com

[摘要] **目的** 观察噻托溴铵联合 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效和安全性。**方法** 选取已经确诊的 50 例 COPD 患者, 分为治疗组 26 例和对照组 24 例。治疗组用噻托溴铵联合 NAC 治疗, 对照组用常规治疗, 疗程 12 个月。观察治疗前后患者的肺功能、运动耐量、生活质量、急性加重次数。**结果** 治疗组肺功能、运动耐量、生活质量明显改善, 急性加重次数减少, 与对照组相比较各项指标改善更显著($P < 0.05$)。**结论** 应用噻托溴铵联合 NAC 可以更好地改善稳定期 COPD 患者的肺功能, 增强运动耐量, 提高生活质量, 减少急性加重次数。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 噻托溴铵; N-乙酰半胱氨酸

[中图分类号] R 563 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2016)12-1126-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.12.21

The curative effect of Tiotropium Bromide combined with N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease PENG Mei-hua, ZHANG Mei-xia, SUN Zhi-fen, et al. Department of Respiratory Medicine, Cangzhou Peace Hospital, Hebei 061001, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of tiotropium bromide combined with N-acetylcysteine(NAC) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) during the stable period. **Methods** Fifty COPD patients were divided into the treatment group($n = 26$) and the control group($n = 24$). The treatment group was treated with tiotropium bromide combined with NAC and the control group was given the routine treatment. The course of the treatment was 12 months for both of the two groups. The pulmonary function, exercise tolerance, quality of life, times of acute exacerbation were observed before and after the treatment. **Results** The lung function, exercise tolerance and quality of life in the treatment group were improved significantly better than those in the control group and the times of acute exacerbation were decreased more greatly in the treatment group. **Conclusion** Tiotropium bromide combined with NAC can improve the lung function and exercise tolerance in COPD patients during the stable period.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease(COPD); Tiotropium bromide; N-acetylcysteine(NAC)

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)在全球死亡原因中排在第四位, 是一个重要的公共卫生问题。COPD 的主要特征是持续气流受限, 是一种可以预防和治疗的疾病, 气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强可以导致气流受限进行性发展^[1]。肺实质破坏与这种慢性炎性反应密切相关。噻托溴铵能使支气管持续舒张, 改善呼气流量, 减少呼吸功, 改善通气能力, 从而减轻患者的呼吸困难和增强活动耐力。N-乙酰半胱

氨酸(N-acetylcysteine, NAC)具有清除氧自由基、抗炎、保护细胞内含巯基酶及蛋白的作用, 减少肺泡细胞凋亡, 从而阻断氧化应激和凋亡的恶性循环, 治疗及预防 COPD。本研究的目的是评估中重度 COPD 患者应用噻托溴铵联合 NAC 的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013-01 ~ 2014-12 我院收治的 50 例 COPD 患者, 其中男 27 例, 女 23 例, 年龄 60 ~ 82(69 ± 6.57)岁, 病程 5 ~ 30 年。纳入标准: 符合

2011年 GOLD 标准确诊 COPD 的中重度(Ⅱ~Ⅲ)稳定期病人,即应用支气管舒张剂后进行肺功能检测,30% ≤ 第一秒钟用力肺容积占预计值百分比(FEV1% Pred) < 80%,第一秒钟用力肺容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC) < 70%;一个月内病情相对稳定,没有应用抗生素和全身糖皮质激素。排除标准:支气管哮喘、充血性心力衰竭、支气管扩张症、肺结核、闭塞性细支气管炎、弥漫性泛细支气管炎等阻塞性通气功能障碍的患者及其他严重的各系统疾病患者。采用随机数字表法随机分为治疗组26例,对照组24例。治疗组男14例,女12例;年龄50~82(69 ± 7.5)岁,病程6~30(13.4 ± 8.6)年,吸烟史10~40(27.5 ± 11.2)年。对照组男13例,女11例;年龄51~78(71 ± 6.4)岁,病程5~28(13.7 ± 8.7)年,吸烟史12~39(25.5 ± 11.6)年。两组在性别、年龄、病程、吸烟史及治疗前各项观察指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组给予噻托溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20090276)18 μg,

1次/d,睡前吸入;NAC(意大利赞邦集团,进口药品注册证号 H20090620)0.6 g/次,2次/d。对照组仅给予常规治疗。疗程为12个月。所有患者在治疗期间除了常规应用化痰药物、氧疗外,部分患者按需吸入沙丁胺醇,不使用其他支气管扩张剂、糖皮质激素。

1.3 观察指标 (1)肺功能指标。采用德国耶格 Master Screen 肺功能仪测定治疗前后 FEV1、FEV1% Pred、FEV1/FVC%。(2)患者用药开始和结束进行圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分,测定6 min 步行距离(6MWD),计算1年内急性加重的次数。

1.4 统计学方法 应用 SAS9.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后各参数比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺功能比较 对照组肺功能治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组治疗后肺功能较治疗前明显改善,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1(L)		FEV1% pred		FEV1/FVC%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	26	1.63 ± 0.26	1.84 ± 0.31 [△]	44.39 ± 5.41	49.44 ± 6.50 [△]	59 ± 11	68 ± 10 [△]
对照组	24	1.64 ± 0.25	1.65 ± 0.24	43.98 ± 6.19	43.12 ± 5.22	60 ± 12	61 ± 10
t	-	0.138	2.409	0.250	3.771	0.308	2.473
P	-	0.891	0.020	0.815	0.000	0.760	0.017

注:与组内治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 SGRQ 评分及 6MWD 比较 对照组各指标治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组治疗后 SGRQ 评分明显下降,6MWD 明显提高,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.3 两组在治疗和随访期间急性加重次数比较 对照组治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组治疗后急性发作次数明显下降,与治疗前及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组治疗前后 SGRQ 评分、6MWD 及急性加重次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SGRQ 评分		6MWD(m)		急性加重次数(次/年)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	26	44.91 ± 5.41	36.22 ± 4.56 [△]	274.33 ± 13.66	400.25 ± 15.29 [△]	1.59 ± 0.34	0.86 ± 0.35 [△]
对照组	24	45.21 ± 5.68	43.49 ± 4.42	280.11 ± 14.65	280.23 ± 14.65	1.57 ± 0.33	1.58 ± 0.36
t	-	0.191	5.716	1.444	28.291	0.211	7.168
P	-	0.849	0.000	0.155	0.000	0.834	0.000

注:与组内治疗前比较, $^{\Delta}P < 0.01$

2.4 不良反应 治疗组出现恶心2例,口干3例,尿潴留1例。对照组出现心悸1例,手抖2例。两

组患者均无严重心血管系统和神经系统的不良反应,两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 COPD 最基本的病理生理改变是呼气相气流受限和过度充气。这两种病变是患者呼吸困难、活动受限以及生活质量下降主要原因。COPD 急性加重可以增加患者 FEV1 年降低率和恶化健康状况,频繁急性加重还是患者心脑血管疾病患病率升高原因之一,因此预防急性加重对于 COPD 的预后意义重大。

3.2 气流受限是 COPD 的主要疾病特征,胆碱能神经张力升高、氧化应激以及抗蛋白酶失衡具有重要作用。由于支气管壁增厚及纤维化,因此 COPD 气流受限不完全可逆,但是黏膜组织水肿、黏液高分泌和平滑肌收缩等相对可逆,药物治疗可改善此类可逆因素。噻托溴铵可与 M3 受体高选择性结合,从而有效缓解气道平滑肌收缩,增加气道口径,进而改善气促的症状;噻托溴铵对支气管黏液高分泌有抑制作用,且能够促进痰液排出、减少急性加重的风险。UPLIF 研究中噻托溴铵明显改善肺功能,提高生活质量,减少急性加重风险,并且有效降低不良时间发生的风险^[2]。经 Dal Negro 等^[3]研究发现,噻托溴铵 18 μg/d,在 COPD 患者早期阶段单药治疗 24 个月,有减慢 COPD 肺功能下降和病情进展的作用。噻托溴铵是吸入型药物,具有局部选择性,仅作用于局部气道,却无全身抗胆碱的作用^[4]。吸入支气管舒张剂不仅是预防或减少 COPD 症状按需治疗的基石,也是常规治疗的基石,是 COPD 患者症状治疗的核心,噻托溴铵应为 COPD 患者一线治疗方案。

3.3 COPD 是以持续性气流受限为特征的炎症性疾病,除炎症之外,氧化与抗氧化在 COPD 患者病变发展过程中是一个十分重要的环节^[5]。氧化应激带来的损伤可能是呼吸道结构的重塑和功能退行性恶化的原因。NAC 以往作为痰液溶解剂,用来降低痰液黏滞性。近年来研究发现 NAC 具有良好的抗

氧化作用,通过减少氧化物的产生,增加抗氧化水平使氧化/抗氧化系统趋于平衡,减少氧化物对肺造成的损伤^[6]。研究^[7]表明大剂量 NAC(1 200 mg/d)可降低急性加重频率,延长下一次急性加重的发生时间。马春兰等^[8]通过 Meta 分析发现其能够显著改善患者肺功能、临床症状、减轻 COPD 急性加重频率。NAC 是一种具有潜在前景的治疗 COPD 的药物。

综上所述,噻托溴铵联合 NAC 能够更好改善肺功能,延缓肺功能下降,使呼吸困难症状减轻,运动耐量增加,急性加重次数减少,安全性良好,能提高患者生活质量,具有较高的治疗价值。

参考文献

- 1 金哲,王广发.慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2014 更新版)解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):94-97.
- 2 Tashkin DP,Celli B, Senn S, et al. 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(8):1543-1554.
- 3 Dal Negro RW, Bonadiman L, Micheletto C, et al. Changes of clinical outcomes and health care resources in moderate and in severe COPD treated uniquely with tiotropium 18 mcg od for twenty-four months[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(4):373-376.
- 4 李小伟,薛见珍,刘 栩.噻托溴铵联合信必可都保治疗稳定期 COPD 的疗效观察[J].中国临床新医学,2015,8(11):1050-1051.
- 5 Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(3):256-265.
- 6 平 芬,马国强,牛占春,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.
- 7 Jin P, Fu QW, Chun XB, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease(PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. Lan Res Med, 2014, 2(3):187-194.
- 8 马春兰,陈 红,梁斌苗,等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病稳定期作用的 Meta[J].中国循证医学杂志,2011,11(10):1156-1160.

[收稿日期 2016-01-07][本文编辑 蓝斯琪]

参考文献中英文作者姓名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核实时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:“名”可以有 1 个、2 个或 3 个,但“姓”只有一个。姓是不可以简写的;“名”可以缩写,第一个字母大写,不用缩写点。

例如:John Quincy Public 写为 Public JQ