DOI: 10.16016/j.1000-5404.201508138

论著

N-乙酰半胱氨酸对肺纤维化合并肺气肿综合征患者氧化应激和肺功能的影响

张 燕,黄 勇,李国庆,罗 懿 (400013 重庆,重庆市中山医院呼吸内科)

[摘要] **目的** 探讨乙酰半胱氨酸对肺纤维化合并肺气肿(combined pulmonary fibrosis and emphysema,CPFE)综合征患者氧化应激指标和肺功能的影响。**方法** 将112例CPFE综合征患者随机分为处理组与对照组,各56例,两组都给予西医常规抗炎、支气管扩张剂及氧疗等基本治疗,处理组除了给予基本治疗,还给予口服乙酰半胱氨酸治疗。抽取受试者早晨空腹静脉血,运用化学比色法测定两组患者治疗前后血MDA、GSH-Px和SOD含量,并且比较两组患者治疗前后FEV1、FVC、DLCOSB。**结果** 处理组治疗后与对照组治疗后比较MDA明显下降($P<0.01$),GSH-Px和SOD明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),处理组患者治疗后FEV1、FVC、DLCOSB的改善情况均优于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** N-乙酰半胱氨酸用于治疗CPFE综合征具有抗氧化、改善肺功能(尤其是肺的弥散功能)的作用。

[关键词] 肺纤维化合并肺气肿;氧化应激;肺功能;N-乙酰半胱氨酸
[中图法分类号] R563.9;R969.4;R974.1 [文献标志码] A

Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress and pulmonary function in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome

Zhang Yan, Huang Yong, Li Guoqing, Luo Yi (Department of Respiratory Diseases, Chongqing Zhongshan HosPital, Chongqing, 400013, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the influence of N-acetylcysteine (NAC) in the treatment of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome index of oxidative stress and pulmonary function. **Methods** Atotal of 112 case of CPFE syndrome admitted in our hospital from January 2013 to December 2014 were randomly divided into 2 groups: the treatment group and the control group, 56 cases in each. Two groups were given conventional anti-inflammatory, bronchodilator and oxygen therapies and other basic therapy, and the treatment group received oral NAC treatment in addition. The contents of malondialdialdehyde (MDA) glutathione peroxidase superoxide dismutase (GSH-Px) and (SOD) of 2 groups of patients before and after treatment were detected by chemical colorimetry, and forced expiratory volume 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), single breath diffusing capacity for carbon monoxide (DLCOSB) before and after treatment their were compared. **Results** The levels of MDA in blood plasma of the treatment group Significantly lower than the control group after treatment, SOD and GSH-Px levels were significantly higher, the improvement of FEV1, FVC and DLCOSB in treatment group was better than that in control group. **Conclusion** N-acetylcysteine treatment of CPFE syndrome patients can not only exert antioxidant effect, but also can improve the pulmonary function of patients, especially the pulmonary dispersion function.

[**Key words**] combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome; oxidative stress; pulmonary function; N-acetylcysteine

Support by the Project of Chongqing Municipal Health Bureau(2012-2-201). corresponding author: Zhang Yan, Tel: 023-63532982, E-mail: 2278821580@qq.com

[基金项目] 重庆市卫生局资助项目(2012-2-201)
[通信作者] 张 燕,电话:023(63532982),E-mail: 2278821580@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151111.1538.006.html

肺纤维化合并肺气肿(combined pulmonary fibrosisand emphysema,CPFE)综合征指同一患者影像学上有以上肺为主的肺气肿和以下肺、肺周边为主的肺纤维化表现,因其独特的影像学特征且常合并肺动脉高压,从而引起临床上的广泛关注和研究兴趣[1]。Cantin等首次证实了特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibosis, IPF)患者的支气管肺泡中炎性细胞释放H_2O_2能力明显增加,并且在支气管肺泡灌洗液(bronchus alveolus lavage fluid, BALF)中检测到髓过氧化物(myeloperoxidase, MPO)水平的升高,提示IPF中存在氧化应激和呼吸爆发,因而促使许多学者开始探索肺纤维化患者的氧化损伤。机体的氧化应激可通过氧化应激水平的几个标志物代表。其中丙二醛(MDA)、超氧化歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是目前研究较多的氧化应激标志物。N-乙酰半胱氨酸具有祛痰、促进肺表面活性物质的形成、抗氧化等多方面的作用,对肺气肿是慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、IPF、急性呼吸窘迫综合征及其他呼吸系统疾病有一定的疗效[2]。本研究用N-乙酰半胱氨酸片治疗CPFE综合征患者,观察其血中MDA、SOD、GSH-Px和肺功能改变的异质性,以期观察其治疗CPEE综合征的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月至2014年12月在重庆市中山医院呼吸内科门诊及住院的CPFE综合征患者112例,随机分为两组,处理组、对照组各56例。两组均以男性老年患者为主,多有吸烟史。处理组男51例,女5例,年龄65~78(67.5±7.8)岁;对照组男52例,女4例,年龄66~80(66.3±8.2)岁。两组患者在性别、年龄、吸烟指数、COPD病程方面,无统计学差异($P>0.05$),见表1。CPEE综合征患者诊断标准:所有病例符合国外文献诊断标准[3],具有肺气肿的各项临床特征,合并肺间质纤维化的部分特点,如湿性啰音、杵状指(趾)等;或临床上符合肺间质纤维化的诊断,但肺体积无明显缩小;影像学检查同时具有肺气肿和肺间质纤维化的改变[4]:①肺气肿:定义为边界清楚的低密度影,无壁或者薄壁(<1 mm),或者肺大泡(直径>1 cm),病变以上肺野为主;②肺纤维化:表现为肺外周和下肺野为主的网格影,蜂窝肺,肺组织结构破坏、牵张性支气管扩张;可以有局部、少量的磨玻璃影和(或)实变影。

1.2 治疗方法

对照组给予西医常规抗炎、扩张支气管及氧疗等基本治疗,处理组患者除了给予基本治疗,还给予乙酰半胱氨酸(海南赞邦制药有限公司,商品名:富露施)600 mg每日3次,两组患者疗程均为6个月。

表1 两组患者一般情况比较 ($n=56$)

组别	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	男/女(例)	吸烟指数($\bar{x}\pm s$)	COPD病程($\bar{x}\pm s$, 年)
处理组	67.5±7.8	51/5	29.4±6.5	21.4±6.2
对照组	66.3±7.4	52/4	32.3±7.6	20.2±6.5

1.3 主要试剂和仪器

1.3.1 仪器 酶标仪(美国Bio-Rad)、UV-7504紫外可见分光光度计(上海欣茂)、37 ℃恒温敷箱(上海一恒仪器有限公司)、恒温水浴锅(上海跃进医疗器械厂)、高速离心机(湖北湘仪实验室仪器开发有限公司)。

1.3.2 主要试剂 MDA、SOD、GSH-Px试剂盒(南京建成生物工程研究所)

1.3.3 观察指标

1.3.3.1 氧化应激指标检测 两组患者分别取早晨空腹肘静脉血6 mL,分装于两管,一管标本抗凝,一管标本不抗凝,后标本离心,取上清液,分别获得血浆,血清,装于EP管中,置-80 ℃冰箱保存备用。采用化学比色法观察两组患者血浆丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的变化情况。

1.3.3.2 肺功能检测 患者吸支气管扩张剂(硫酸沙丁胺醇)后应用德国JaegerMSDIFF+APS肺功能仪测肺功能,观察两组患者治疗前后第1秒用力呼吸容量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCOSB)等肺功能指标改善情况。

1.4 统计学方法

均采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,实验数据以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用t检验。

2 结果

2.1 患者治疗前后MDA、GSH-Px、SOD水平比较

处理组与对照组治疗前比较MDA、GSH-Px、SOD水平无显著性差异($P>0.05$)。处理组治疗后与治疗前比较MDA明显下降($P<0.01$),GSH-Px和SOD明

显升高($P<0.01$)。处理组治疗后与对照组治疗后比较MDA下降更为显著($P<0.01$),GSH-Px、SOD升高更为显著(P分别<0.05和0.01),见表2。

表2 处理组和对照组患者治疗前后MDA、GSH-Px、SOD水平比较($n=56, \bar{x}\pm s$)

组别		MDA(nmol/L)	GSH-Px(μmol/L)	SOD(U/mL)
处理组	治疗前	3.45±0.67	112.16±17.85	51.40±5.05
	治疗后	2.36±0.18[ac]	164.65±29.26[ab]	85.13±9.90[ac]
对照组	治疗前	3.61±0.81	103.01±28.80	53.17±7.01
	治疗后	2.94±0.32	136.33±27.22	64.02±8.36

a: $P<0.01$,与治疗前比较,b: $P<0.05$, c: $P<0.01$,与对照组比较

2.2 患者治疗前后肺功能比较

处理组与对照组治疗前比较FEV1、FVC、DLCOSB值无显著性差异($P>0.05$)。处理组患者治疗后的肺功能指标FEV1、FVC、DLCOSB均较治疗前明显改善($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,处理组患者治疗后FEV1、FVC显著改善($P<0.05$); DLCOSB增加更为显著($P<0.01$),见表3。

表3 两组患者肺功能相关指标改善情况比较($n=56, \bar{x}\pm s$)

组别		FEV1(L)	FVC(L)	DLCOSB [mL/(mmHg·min)]
处理组	治疗前	1.56±0.37	2.38±0.46	1.61±0.39
	治疗后	2.01±0.45[ab]	3.51±0.42[ab]	3.09±0.57[ac]
对照组	治疗前	1.57±0.34	2.42±0.51	1.63±0.42
	治疗后	1.73±0.39	2.94±0.52	1.98±0.43

a: $P<0.05$,与治疗前比较,b: $P<0.05$, c: $P<0.01$ 与对照组比较

3 讨论

COPD在组织病理方面的表现,指终末细支气管远端发生持久性异常的气腔扩大,肺泡壁破坏而无明显纤维化。传统的观点曾认为肺纤维化和肺气肿是两种相互独立的、不能并存的疾病类型,它们的临床特征,病理改变,治疗和预后都不相同。近年研究表明,在COPD肺气肿发展的过程中发现,肺纤维化是一种比较常见的病理改变,也是病变随病程向肺组织纵深发展的必然趋势[5]。肺气肿的内在变化逐渐被纤维化的病理改变所取代,而双重的病理改变加重了肺组织结构的破坏,导致严重的缺氧和通气/弥散功能失调,加速COPD病情的恶化[6]。

正常人体肺组织存在着氧化、抗氧化的平衡,可对抗吸入的或炎症细胞释放的氧活性物质。纤维化性肺泡炎时,产生了大量的氧代谢活性产物,使氧化、抗氧化物质失衡,导致肺组织的氧化损伤,使肺纤维化的发生加剧[7]。氧化应激是机体在遭遇种种刺激时,机体高活性分子如活性氧族(ROS)和活性氮自由基(RNS)产生过量。促氧化-抗氧化平衡紊乱往往会引起机体一系列生理生化过程的异常。氧化剂通过各种途径刺激了肺内炎症反应,使肺内中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞增加和活化,而这些炎症细胞活化后又可释放多种内源性氧化剂,加重氧化应激及炎症反应。氧化应激增加是肺纤维化、COPD发病的重要组成部分[8]。MDA是生物膜中多不饱和脂肪酸被氧自由基攻击形成的脂质过氧化产物之一,它的含量可间接反映体内氧化损伤的水平;GSH-Px能特异性催化谷胱甘肽(GSH)对H_2O_2的还原反应,从而清除H_2O_2和脂质过氧化产物;SOD是机体清除超氧阴离子的重要抗氧化酶。机体MDA增高和抗氧化SOD、GSH-Px的减少反映机体氧化应激程度。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetysteine, NAC)是一种黏液溶解剂,随着对N-乙酰半胱氨酸药理作用的深入研究,发现它除了有溶解痰液作用,还拥有较强的抗氧化和细胞保护作用。NAC可通过形成中心自由基及其后的继发反应,能有效清除自由基,从而保护体内高分子ROS损害细胞。同时NAC是一种含巯基化合物,通过在细胞内被去乙酰化后生成半胱氨酸,来提供合成细胞内重要的非酶类抗氧化物质GSH的底物,从而维持细胞内GSH水平,稳定细胞膜,保护细胞活性。因此NAC发挥抗氧化作用主要通过两种机制:第一种机制是直接抗氧化即通过自身-SH氧化还原生物大分子中二硫键,来保护生物大分子活性,起到清除体内自由基的作用[9]。第二种机制通过施展GSH的前体即半胱氨酸的功效来达到间接抗氧化的作用。

MDA是一种脂质过氧化产物,是反映体内脂质过氧化严重程度的一个客观指标。SOD在体内能清除生物氧化产生的自由基,保护细胞遭受损伤。本实验研究结果表明,在常规治疗基础上,加用了N-乙酰半胱氨酸治疗后,血浆中MDA明显下降($P<0.01$),GSH-Px和SOD明显升高($P<0.01$)。表明NAC可以改善患者的氧化应激。处理组MDA、GSH-Px、SOD的改善明显优于对照组,治疗后两组的MDA、GSH-Px、SOD的比较有显著性差异。可见NAC能显著改善机

体内氧化-抗氧化平衡系统,控制 CPFE 综合征患者机体内氧化应激,提高患者的抗氧化能力。

肺纤维化合并肺气肿时,不仅有局限性纤维化,同时存在肺气肿的病理变化,使局部的"气-血"屏障结构破坏,通气/血流比例失调;而肺泡外膜纤维样增厚,使肺的顺应性下降,主要表现为阻塞性伴限制性通气障碍、正常或降低的肺容积而无明显的肺过度膨胀,而肺的弥散能力明显降低[10]。本研究观察了 N-乙酰半胱氨酸对 CPFE 综合征患者肺功能的影响,结果显示,处理组患者治疗后的肺功能指标 FEV1、FVC、DLCOSB 均较治疗前明显改善($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,处理组患者治疗后 FEV1、FVC 显著改善($P<0.05$);DLCOSB 增加更为显著($P<0.01$)。说明 NAC 对 CPFE 综合征患者改善氧化应激的同时,减轻了气道的炎症反应,改善了气道重塑,从而减轻了气流受限的程度,改善了肺功能,特别是肺的弥散功能。

CPFE 综合征的治疗仍以综合治疗为主,包括戒烟、抗感染、解痉祛痰、抗炎、抗氧化、通气支持、肺康复治疗、心理治疗及社会支持治疗、肺移植等。其中糖皮质激素、免疫调节剂、抗氧化制剂受关注较多,也发现了中药及中成药制剂的一些积极作用,但确切的作用机制少见文献报道。本研究结果显示 N-乙酰半胱氨酸对 CPFE 综合征患者具有抗炎抗氧化的作用,能明显改善患者氧化/抗氧化失衡,而且能显著改善患者的肺功能,此研究为我们临床上长期使用 N-乙酰半胱氨酸治疗 CPFE 综合征患者提供了有力的依据。

参考文献:

[1] Hanaoka M, Ito M, Droma Y, *et al*. Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2012, 5(1): 17.

[2] Rabe K F, Wedzicha J A. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2011, 378(9795): 1038-1047.

[3] 陆芳, 葛娓俊, 滑炎卿. 肺纤维化合并肺气肿的临床和影像学研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(14): 6618-6620.

[4] 彭 敏, 施举红, 蔡柏蔷. 肺纤维化合并肺气肿综合征: 呼吸内科临床的"新问题"[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(8): 744-747.

[5] 胡安邦, 李卫青. 慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化的中西医研究进展[J]. 山西中药, 2012, 28(6): 57-58, 62.

[6] Jankowich M D, Rounds S I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review[J]. Chest, 2012, 141(1): 222-231.

[7] 赵阳,周贤梅. 肺纤维化发病机制研究概况[J]. 吉林中医药, 2010, 30(3): 274-276.

[8] Biswas S K, Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione[J]. Mol Aspects Med, 2009, 30(1/2): 60-76.

[9] 孙英坤, 赵琦, 邵玉霞. N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(5): 465-467.

[10] 赵宁生. 老年肺间质纤维化合并肺气肿病例45例临床分析[J]. 中外医疗,2015(4): 12-13.

(**收稿**:2015-08-30;**修回**:2015-09-08)

(编辑 邓强庭)