维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)03－0444－03

N－乙酰半胱氨酸注射剂雾化吸入在急慢性呼吸道感染溶痰治疗中的疗效与安全性评价

郭述良, 吴亚梅, 徐 玲, 陈 涛, 唐小葵, 罗永艾

(重庆医科大学临床学院呼吸内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:验证 N－乙酰半胱氨酸(NAC)注射剂雾化吸入对痰液黏稠和排痰困难患者祛痰的临床疗效和安全性。方法:征集 40 例痰量多、黏稠及排痰困难的急慢性呼吸道感染患者,随机分入 NAC 试验组(18 例)和盐酸溴已新对照组(22 例),分别给予 NAC 注射液 300mg/3ml 加生理盐水 5ml 雾化吸入,每日 2 次和盐酸溴已新注射液 6mg/3ml 加生理盐水 5ml 雾化吸入,每日 2 次进行治疗和比较,疗程 6 天。结果:两组病人用药后,咳嗽、痰量、痰性状评分均逐渐下降,但两组之间每天评分比较均无显著性差异($P>0.05$)。试验组有效率 66.67%(PP 集),对照组有效率 61.11%(PP 集),两组疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。不良反应发生率试验组为 6.25%,对照组 4.55%,差异亦无统计学意义($P>0.05$)。结论:临床试验结果显示,NAC 注射剂雾化吸入具有改善患者咳嗽咳痰和排痰困难临床症状的作用,安全性和耐受性良好。

【关键词】N－乙酰半胱氨酸;溶痰药物;吸入疗法;临床试验

【中国图书分类法分类号】R452 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－11－05

Study on the efficacy and safety of N－acetyl－L－cysteine injection in mucolytic treatment of respiratory tract infection administered by inhalation route

GUO Shuliang, et al

(*Department of Respiratory Diseases, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the clinical efficacy and safety of N－acetyl－L－cysteine (NAC) injection in mucolytic treatment of patients with thick, viscous sputum. *Methods*: 40 patients entered the parallel, randomized clinical trial, 18 in study group were treated with NAC injection of 300mg/3ml and 22 in control group with bromhexine injection of 6mg/3ml, b. i. d, for 6 days. Both were given by inhalation route. *Results*: After treatment reduction in sputum quantity, viscosity and cough severity were shown in both of the two groups. The effective rate of NAC group was 66.67% and that of bromhexine was 61.11%. The adverse events rates of the two groups were 6.25% and 4.55%, respectively. There were no significant differences between these two groups in effective rates, daily mark(scores) of clinical parameters and adverse effect rates ($P>0.05$). *Conclusion*: NAC injection is an effective and well－tolerated mucolytic agent as administered by inhalation route for patients with thick, viscid sputum.

【Key words】N－Acetyl－L－Cysteine; Mucolytic agents; Inhalation therapy; Clinical trial

N－乙酰半胱氨酸(N－Acetyl－L－Cysteine, NAC)系黏液溶解剂,具有迅速强力溶解黏液的作用,其口服制剂已在国内外上市应用多年。经国家食品药品监督管理局批准(批准文号:2003L01112),重庆医科大学临床学院等 4 所医院对 NAC 注射剂(商品名富露施,意大得赞邦集团生产,海南赞邦制药公司代理进口注册)雾化吸入在急慢性呼吸道感染溶痰治疗中的有效性与安全性进行Ⅱ期临床试验。从 2003 年 9 月至 2004 年 8 月止,重庆医科大学临床学院如期完成 40 例受试者的临床研究,现总结报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

纳入与排除标准:年龄 18～70 岁,痰液黏稠、排痰困难的急慢性呼吸道感染住院患者,入选前 3 天内未用其他祛痰药物,依从性好,自愿受试并签署知情同意书。支气管哮喘、咳痰无力、预计 2 周内不能存活者,以及孕妇、哺乳期妇女不

作者介绍:郭述良(1967－),男,副教授,博士,
主要研究方向:感染性肺部疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

入选。剔除标准:不符合入选标准误纳入、依从性差、未遵守研究方案治疗与复查的患者从已入选者中剔除。

1.2 研究方法

平行随机对照临床试验。40 例受试者随机分入 NAC 试验组(18 例)和盐酸溴已新对照组(22 例)。NAC 注射剂规格:每安瓿 3ml,300mg;批号:02D05/01;用法:300mg/3ml 加生理盐水 5ml 雾化吸入,bid。盐酸溴己新注射剂由上海旭东海普药业有限公司生产,规格:每安瓶 2ml,4mg;批号:030402;用法:6mg/3ml 加生理盐水 5ml 雾化吸入,bid。两组疗程均为 6 天。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状与评分标准 咳嗽:无,0 分;轻度(间断,不影响生活和工作),1 分;中度(介于轻、重度之间),2 分;重度(昼夜咳嗽频繁,严重影响工作和睡眠),3 分。痰量(24h):<10ml,0 分;10~50ml,1 分;51~100ml,2 分;>100ml,3 分。痰性状:无痰,0 分;浆液或泡沫样痰,2 分;黏液痰,上挑不起丝,4 分;胶胨状黏稠痰,上挑起丝,6 分。每日观察记录。

1.3.2 实验室检查 包括血、尿常规及肝肾功,于治疗前和治疗结束后第 1 天各查 1 次。

1.4 疗效及不良反应评价

疗效评价 以咳嗽、痰量、痰性状三个指标积分计。临床控制:积分降至 0 分;显效:积分下降≥5 分;进步:积分下降<5 分;无效:积分无改善或增加。临床控制加显效合计为有效率。不良反应评价包括化验值异常,按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关五级标准评价与所试药物的关系。前三项计为不良反应。

1.5 临床资料的收集和统计学处理

所有的资料分别按全分析集(FAS 集)、有效病例分析集(PP 集)和安全性分析集三个分析集,由四川大学生物统计教研室进行统计学分析。

2 结 果

2.1 病例纳入与完成情况

试验组入组 18 例,因不符合纳入标准剔除 2 例,退出 1 例,实际完成 15 例。对照组入组 22 例,因各种原因退出 4 例,实际完成 18 例。

2.2 两组一般资料及治疗前症状评分可比性分析

两组间年龄构成、年龄均值、性别构成、合并用药构成、治疗前咳嗽、痰量、痰性状评分的差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组资料具有可比性。

2.3 有效性分析

随着用药时间的推进,试验组和对照组咳嗽、痰量、痰性状均有逐步改善的趋势。采用广义估计方程建模,综合评价两组间每天咳嗽、痰量、痰性状评分差别无统计学意义($P>0.05$),见表 1 和表 2。试验组有效率 62.50%(FAS 集)、66.67%(PP 集),对照组有效率为 50.00%(FAS 集)、61.11%(PP 集),两组之间疗效差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组治疗前后各指标评分段患者分布例数比较(FAS 集)

组别	例数	疗程(天)	咳嗽评分					痰量评分					痰性状评分				
			0	1	2	3		0	1	2	3		0	2	4	6	
试验组	16	0	0	2	7	7	*	0	3	9	4	+	0	1	11	4	#
		6	0	10	5	1		6	6	3	1		6	7	2	1	
对照组	22	0	0	0	18	4		0	9	7	6		0	1	13	8	
		6	3	13	5	1		3	11	6	2		4	14	3	1	

注:与对照组比较,综合评价 $^{*}P=0.4018$,$^{+}P=0.4162$,$^{\#}P=0.3647$

表 2 两组治疗前后各指标评分段患者分布例数比较(PP 集)

组别	例数	疗程(天)	咳嗽评分					痰量评分					痰性状评分				
			0	1	2	3		0	1	2	3		0	2	4	6	
试验组	15	0	0	2	6	7	*	0	3	8	4	+	0	1	10	4	#
		6	0	10	4	1		6	6	2	1		6	6	2	1	
对照组	18	0	0	0	15	3		0	7	6	5		0	1	12	5	
		6	3	12	3	0		3	11	3	1		4	13	1	0	

注:与对照组比较,综合评价 $^{*}P=0.2068$,$^{+}P=0.6611$,$^{\#}P=0.9573$

表 3 NAC 与溴己新雾化吸入治疗痰粘稠患者临床疗效比较

	组别	临床控制	显效	好转	无效	合计	有效率%	P 值
FAS 集	试验组	0	10	5	1	16	62.50	0.8968
	对照组	3	8	10	1	22	50.00	
PP 集	试验组	0	10	4	1	15	66.67	0.6714
	对照组	3	8	7	0	18	61.11	

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.4 安全性分析

2.4.1 不良事件 试验组和对照组发生不良事件各 1 人次,表现为不良反应,发生率分别为 6.25%(1/16)和 4.55%(1/22),差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组不良反应为恶心,中度,随用药次数增多,逐渐减轻。对照组为咽痛,轻度,持续 4 天后自行消失。两组均无严重良事件发生。

2.4.2 实验室检查 试验组中实验室指标(WBC、ALT、AST、BUN、CR、尿蛋白)疗前正常/疗后异常有临床意义者共 3 人次,对照组 6 人次。其中仅对照组 1 例 AST 轻微升高与对照药可能有关,其余与试验药物或对照药物可能无关。

3 讨 论

NAC 是半胱氨酸 N-乙酰化的衍生物,通过分子中所含巯基使大分子糖蛋白多肽链中的二硫键(-S-S)断裂,解聚黏液蛋白和黏液凝胶网中的 DNA 复合物,使黏液液化,痰液变得稀薄而易于咳出[1]。与口服制剂相比,NAC 注射剂可雾化吸入,作用直接,起效快,给药剂量低。我们采用随机平行对照试验对 NAC 注射剂雾化吸入溶痰治疗的临床疗效和安全性进行了研究。结果显示,治疗后,患者咳嗽、痰量、痰性状评分均呈逐渐下降趋势,治疗有效率为 62.50%(FAS 集)、66.67%(PP 集),疗效与溴己新注射液相似。

与溴己新不同的是,除溶痰作用外,NAC 还具有强的抗氧化能力。通过刺激谷胱甘肽(GSH)合成及增强 GSH-S-转移酶活性,NAC 具有清除氧自由基、对抗弹性蛋白酶、抗细胞凋亡和促进肝脏解毒等诸多作用,在乙酰氨基酚中毒、多脏器功能衰竭、帕金森病、氧化应激性肺损伤(如 ARDS 及吸烟、炎症相关性肺气肿)和抗衰老中对脏器具有保护和治疗作用[2~5],因而理论上较溴己新有更广的应用前景。此外,同期多中心共计 200 例受试者的研究总报告显示,试验组有效率为 74.0%(FAS 集)、80.7%(PP 集),对照组有效率为 44%(FAS 集)、48.9%(PP 集),两组之间临床疗效的差异有统计学意义($P<0.0001$),试验组疗显著优于对照组(资料未发表)。造成本中心试验结果与总报告不尽相同的原因,除样本量不同外,可能还与雾化器具有关。由于试验方案未作规定,本中心采用的是氧气作动力的射流雾化,而据报告,氧气可与 NAC 结合,使其疗效降低或失效[6]。

两种药物不良反应发生率均低,无严重不良事件发生,安全性均好。试验组为恶心,估计与 NAC 所含巯基(-SH,硫化氢臭味)有关[6],但可耐受。对照组表现为咽痛,分析与药液刺激有关,另有 1 例患者用药后 AST 轻微升高。同期多中心研究总报告显示,试验组不良反应发生率为 13.5%,表现为恶心、呕吐、支气管痉挛、呛咳。对照组不良反应发生率为 6.0%,表现为支气管痉挛、咳嗽加重(资料未发表)。本中心与总报告不良反应发生率存在一定差异,原因可能与人群抽样误差以及受试人群耐受阈不同有关。气道反应多为药物及气雾刺激所引起[6],提示气道高反应性者应慎用,或与支气管扩张剂合用。

研究结果显示,NAC 注射剂雾化吸入具有改善患者咳嗽咳痰和排痰困难临床症状的作用,安全性及耐受性良好。

参 考 文 献

[1] Millar AB, Pavia D, Agnew JE, et al. Effect of oral N-acetylcysteine on mucus clearance[J]. Br J Dis Chest, 1985; 79: 262-266.

[2] Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic[J]. Biomed Pharmacother, 1998; 42: 513-520.

[3] 吴 刚,郭树华. N-乙酰半胱氨酸在肝病治疗中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2004; 12(3): 185.

[4] Pannu N, Manns B, Lee H, et al. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy[J]. Kidney Int, 2004; 65(4): 1366-1374.

[5] Dekhuijzen PN. Antioxidant properties of N-acetysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2004; 23(4): 629-636.

[6] 国家药典委员会编制. 中华人民共和国药典[M]. 2000 年版,二部,北京:化学工业出版社, 2000; 6.