

· 论 著 ·

# N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病缓解期 TNF- $\alpha$ 含量及祛痰效果的影响

叶贤伟, 张湘燕, 冯端兴, 许 梅, 万自芬

(贵州省人民医院呼吸内科/贵州省呼吸疾病研究所, 贵阳 550002)

**摘要:**目的 探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)缓解期肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  含量及祛痰效果的影响。方法 将 93 例 COPD 缓解期患者随机分为对照组 44 例和 NAC 观察组 49 例。测定两组治疗前、后血 TNF- $\alpha$  含量以及对祛痰效果的影响。结果 观察组治疗前、后血 TNF- $\alpha$  含量分别为(54.48 $\pm$ 5.15)ng/L、(46.25 $\pm$ 4.96)ng/L,二者比较差异有统计学意义( $P$ <0.01);对照组治疗前、后血 TNF- $\alpha$  含量分别为(56.80 $\pm$ 6.73)ng/L、(54.24 $\pm$ 6.15)ng/L,二者比较差异无统计学意义( $P$ >0.05);观察组治疗后的痰量评分较治疗前下降( $P$ <0.05);对照组治疗前、后痰量评分比较差异无统计学意义( $P$ >0.05)。结论 NAC 有抗炎及抗黏液高分泌作用。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病;N-乙酰半胱氨酸;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;祛痰

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.008

中图分类号:R563.905

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)20-2717-02

## Effect on N-acetylcysteine on serum tumor necrosis factor- $\alpha$ and eliminating phlegm in patients with of chronic obstructive pulmonary disease in stable stage

YE Xian-wei, ZHANG Xiang-yan, FENG Duan-xing, et al.

(Guizhou Institute of Respiratory Diseases/Department of Respiratory Diseases,

Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of N-acetylcysteine(NAC) on tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) and eliminating phlegm in patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable stage. **Methods** 93 chronic obstructive pulmonary disease(COPD) patients were randomly divided into control group( $n=44$ ) and treatment group( $n=49$ ). It was additional NAC treatment in patients of treatment group. **Results** In the treatment group, the levels of TNF- $\alpha$  and the score of sputum quantity after treatment were decreased compared with that at the beginning of treatment by NAC( $P$ <0.01); In the control group, the levels of TNF- $\alpha$  and the score of sputum quantity after treatment were no significant difference compared with that at the beginning of treatment ( $P$ >0.05).

**Conclusion** NAC has functions of Anti-inflammatory and reducing airway mucus hypersecretion.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; N-acetylcysteine; tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ ; eliminating phlegm

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见、多发、高致残率和高致死率的慢性呼吸系统疾病,对人类生命和健康造成严重的威胁和沉重的医疗负担。据统计国内 COPD 发病率为 9.40%<sup>[1]</sup>。COPD 患者存在气道黏液高分泌。本研究旨在观察 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对 COPD 稳定期患者气道炎症的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择本院 2008 年 3 月至 2008 年 12 月确诊为 COPD 缓解期的患者 93 例,按不平衡指数最小的分配原则随机分为两组,观察组 49 例,男 39 例,女 10 例,年龄 46~76 岁,平均(61.4 $\pm$ 13.8)岁,病程 5~41 年,平均(24.4 $\pm$ 5.6)年;对照组 44 例,男 35 例,女 9 例,年龄 42~75 岁,平均(62.8 $\pm$ 14.2)岁,病程 3~45 年,平均(21.2 $\pm$ 7.0)年。所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准<sup>[2]</sup>。两组间性别构成、年龄及病程等方面比较差异均无统计学意义( $P$ >0.05),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组仅予常规治疗。观察组在常规治疗基础上加用 NAC 口服(商品名:富露施,海南赞邦制药有限公司产品),每次 600 mg,每日 2 次,疗程为 2 个月。

**1.3 TNF- $\alpha$  含量检测** 采集空腹静脉血 5.0 mL,离心分离血清置-80℃冰箱中保存。采用 ELISA 检测,试剂盒购于武汉博士德公司,按试剂盒说明书由专人严格操作。

**1.4 痰量评分** 用于评价祛痰效果。无痰(0 分);昼夜咳痰

小于 10 mL;少量(1 分):昼夜咳痰 10~50 mL;中量(2 分):昼夜咳痰 51~100 mL;多量(3 分):昼夜咳痰大于 100 mL 以上。

**1.5 统计学方法** 应用 SPSS10.0 统计软件处理。数据均以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用配对  $t$  检验。

### 2 结 果

观察组与治疗前比较,治疗后 TNF- $\alpha$  含量显著升高,痰量评分降低,差异有统计学意义;对照组治疗前、后 TNF- $\alpha$  含量、痰量评分比较,差异均无统计学意义(表 1、2)。

表 1 治疗前、后两组血 TNF- $\alpha$  含量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	TNF- $\alpha$ (ng/L)	$t$	$P$
观察组	治疗前	54.48 $\pm$ 5.15	8.06	<0.01
	治疗后	46.25 $\pm$ 4.96		
对照组	治疗前	56.80 $\pm$ 6.73	1.86	>0.05
	治疗后	54.24 $\pm$ 6.15		

表 2 治疗前、后两组痰量评分比较

组别	$n$	痰液评分(分)			$\chi^2$	$P$
		1	2	3		
观察组	治疗前	12	17	20	10.35	<0.05
	治疗后	22	19	8		
对照组	治疗前	10	19	15	1.40	>0.05
	治疗后	12	22	10		

### 3 讨 论

COPD 是一种以气流受限为特征的疾病,其中央及外周气道、肺实质和肺的血管系统存在肺泡巨噬细胞、T 淋巴细胞(尤其是 CD8<sup>+</sup>)和中性粒细胞的增多<sup>[3]</sup>。激活的炎症细胞释放多种介质,包括白三烯 B<sub>4</sub>、IL-8、TNF- $\alpha$  和其他介质。TNF- $\alpha$  是一种由单核巨噬细胞引起的具有广泛生物学活性的可溶性蛋白质细胞因子<sup>[4]</sup>。正常情况下, TNF- $\alpha$  在机体内的浓度较低,若升高明显,提示机体内发生炎症反应,严重者出现器官的损害甚至多系统衰竭<sup>[5]</sup>。其机制可能是: TNF- $\alpha$  可促进中性粒细胞颗粒伴蛋白水解酶释放和呼吸爆发,能诱导血管内皮细胞表达黏附分子促进炎症细胞的浸润与活化,并可刺激炎症介质合成;同时可引起 IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子分泌增加,引起气道上皮细胞受损脱落,从而导致气道结构破坏;还可通过刺激 B 细胞的增殖和 IgG 分泌,增加微血管壁的通透性,诱导中性粒细胞趋化和局部浸润,激活中性粒细胞及内皮细胞表面黏附受体,致肺损伤<sup>[6]</sup>。

NAC 为含巯基化合物,容易进入细胞内,是谷胱甘肽(GSH)的前体<sup>[7]</sup>,可增加细胞内 GSH 的含量,补充细胞内防御缓冲体系中还原型巯基库,可通过减少 TNF- $\alpha$  而减轻炎症反应。有研究表明<sup>[8-9]</sup>, NAC 治疗能使血 GSH 显著升高,减少急性发作次数,缓解和(或)抑制 COPD 患者肺功能的下降,延缓疾病的发展。国内多组研究显示 TNF- $\alpha$  含量的测定可作为早期鉴别细菌性或非细菌感染的实验依据<sup>[10-11]</sup>。张德雄等<sup>[12]</sup>研究显示 TNF- $\alpha$  含量和机体感染时病情危重程度密切相关。常规治疗能使 COPD 患者 IL-2 明显升高, TNF- $\alpha$  明显降低,改善肺的通气功能,认为 TNF- $\alpha$  在 COPD 患者急性期的炎症反应过程中,是造成气道慢性炎症和导致肺功能下降的因素之一<sup>[13]</sup>。本研究结果显示观察组治疗后血清 TNF- $\alpha$  含量显著降低,而对照组治疗前、后血清 TNF- $\alpha$  含量的差异均无统计学意义,表明 NAC 能降低 COPD 缓解期患者 TNF- $\alpha$  含量,减轻气道的炎症反应。

An 等<sup>[14]</sup>研究显示 TNF- $\alpha$  可诱导气道黏液细胞化生和分泌过多,破坏气道清除功能(杯状细胞代替纤毛细胞),出现气道黏液高分泌。本实验结果显示观察组治疗后的痰量评分较治疗前显著下降,提示 NAC 可通过降低 TNF- $\alpha$  含量而减轻 COPD 患者气道炎症反应及气道高分泌状态;慢性右心功能不全时,血 TNF- $\alpha$  含量增高, NAC 可以改善心功能<sup>[15]</sup>,考虑与 NAC 抑制 TNF- $\alpha$  等炎症介质分泌而减轻对心肌的影响有关。对照组治疗后 TNF- $\alpha$  含量及痰液评分也较治疗前有一定程度下降,考虑为常规治疗,如吸氧、支气管扩张药物等改善了 COPD 患者的缺氧状态,而缺氧改善可致巨噬细胞系产生 TNF- $\alpha$  减少。

#### 参考文献:

[1] 刘升明,王小平,王大礼,等. 广东部分地区慢性阻塞性肺

(上接第 2716 页)

45(5):1435.

[9] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 988.

疾病发病状况调查[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(11): 747.

[2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8.

[3] MacNee W. Oxidants and COPD[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(6):627.

[4] 孙昕,段力,单丽丽. 乳癌患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平观察及临床意义[J]. *安徽医药*, 2001, 5(2):118.

[5] Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1999, 10(1):27.

[6] Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumoniae*[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(7):3649.

[7] 代心平. N-乙酰半胱氨酸药理与保健作用研究[J]. *海南医学*, 2004, 15(10):121.

[8] Isik B, Isik RS, Ceylan A, et al. Trace elements and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Saudi Med J*, 2005, 26(12):1882.

[9] De Benedetto F, Aceto A, Dragani B, et al. Long-term oral N-acetylcysteine reduces exhaled hydrogen peroxide in stable COPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(1):41.

[10] 张鹏,宋学茹. 肺炎患儿 TNF- $\alpha$ 、G-CSF 和 sIL-2R 检测及临床意义[J]. *天津医药*, 1998, 26(5):271.

[11] 宋福玲,杨年. 肺炎患儿血清肿瘤坏死因子测定[J]. *实用儿科临床杂志*, 1996, 11(2):100.

[12] 张德雄,邱术桐,林东龙,等. 小儿肺炎及合并心力衰竭血清 TNF- $\alpha$  水平测定[J]. *中国初级卫生保健*, 2005, 19(8): 85.

[13] 李琛,唐小飞,赵洪茹. 老年慢阻肺患者治疗前后细胞因子及肺功能变化的观察[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(9): 70.

[14] An S, Hishikawa Y, Liu J, et al. Lung injury after ischemia-reperfusion of small intestine in rats involves apoptosis of type II alveolar epithelial cells mediated by TNF- $\alpha$  and activation of Bid pathway[J]. *Apoptosis*, 2007, 12(11):1989.

[15] 马利,杨艳,姚尚龙,等. 乙酰半胱氨酸对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. *重庆医学*, 2007, 36(1): 50.

(收稿日期:2010-05-02 修回日期:2010-06-11)

[10] Mandal P, Pettegrew JW, McKeag DW, et al. Alzheimer's disease: halothane induces A $\beta$  peptide to oligomeric form—solution NMR studies [J]. *Neurochem Res*, 2006, 31(7):883.

(收稿日期:2010-01-18 修回日期:2010-03-09)