

乙酰半胱氨酸泡腾片对慢性阻塞性肺疾病患者炎性反应及氧化/抗氧化失衡的影响研究

周 洋, 张家洪, 黄 河, 马经平(华中科技大学附属荆州中心医院呼吸内科, 湖北荆州 434020)

【摘要】 目的 探讨乙酰半胱氨酸泡腾片对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者炎性反应及氧化/抗氧化失衡的影响。**方法** 选择 2012 年 1~6 月华中科技大学附属荆州中心医院呼吸内科住院的 60 例 COPD 患者作为研究对象, 60 例患者随机分为对照组及试验组。对照组予以常规对症支持治疗, 试验组在对照组的基础上加用乙酰半胱氨酸泡腾片(金康速力, 600 mg, 2 次/天), 疗程 2 个月。观察两组治疗前后谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白细胞介素-12(IL-12)、C 反应蛋白(CRP)的差异。**结果** 两组患者治疗后氧化/抗氧化失衡均较治疗前明显改善($P<0.05$), 且两组患者治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$); 试验组治疗后 IL-12 明显升高, CRP 明显降低, 与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$), 但对照组 IL-12 和 CRP 水平变化不明显, 治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乙酰半胱氨酸可减轻患者的炎性反应, 纠正氧化/抗氧化失衡, 为 COPD 的治疗发挥作用。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 氧化/抗氧化; 乙酰半胱氨酸泡腾片

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 05. 041 文章标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0668-02

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是老年呼吸系统的常见病, 其患病率和病死率呈逐年升高的趋势, 严重影响了患者的生存质量^[1]。目前 COPD 的发病机制尚不完全清楚, 已比较明确的发病机制包括吸烟、职业粉尘化学物质、空气污染、感染因素、蛋白酶-抗蛋白酶失衡等^[2]。近年研究表明氧化应激、氧化/抗氧化失衡在 COPD 患者发病及进展过程中具有重要的作用, 且与炎性反应密不可分^[3]。本研究旨在探讨乙酰半胱氨酸泡腾片对 COPD 患者谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白细胞介素-12(IL-12)、C 反应蛋白(CRP)的影响, 以期观察其治疗 COPD 的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1~6 月本院呼吸内科 60 例 COPD 住院患者为研究对象, 所以患者均符合 2007 年 1 月中华医学会呼吸分会关于 COPD 诊治指南的诊断标准^[4]。将 60 例 COPD 患者随机分为试验组及对照组。试验组 30 例, 其中男 19 例, 女 11 例; 年龄 50~77 岁, 平均(61.6±10.2)岁; 病程平均(18.5±8.4)年。对照组 30 例, 其中男 18 例, 女 12 例, 年龄 50~76 岁, 平均(60.6±9.4)岁, 病程平均(17.2±8.7)年。两组患者均排除恶性肿瘤, 严重心血管疾病等, 其一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组根据病情给予 β_2 受体激动剂、止

咳、平喘、抗感染等治疗, 同时予常规健康教育。试验组在对照组的基础上加服浙江金华康恩贝生物制药有限公司生产的金康速力(通用名: 乙酰半胱氨酸泡腾片, 温水冲服 600 mg, 2 次/天)。两组患者均避免使用镇咳、祛痰药, 均治疗 2 个月。

1.3 检测方法 观察治疗前后反映机体炎性状态和氧化/抗氧化失衡的指标, 包括 CRP、IL-12、GPX、SOD 和 MDA。对照组和试验组患者均在开始治疗前及治疗 2 个月后分别采集清晨空腹静脉血, 3 000 r/min 及时分离血清。血清 GPX、SOD、MDA 检测均采用分光光度法, 试剂盒为南京建成生物工程研究所生产, CRP 采用免疫比浊法在 Olympus AU5400 全自动生化分析仪上检测, 血清 IL-12 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 试剂盒为北京万泰生物药业有限公司生产, 所有操作或检测过程严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析, 计数资料进行描述性统计分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组患者治疗效果比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后氧化应激指标的比较 两组患者治疗 2 个月后, GPX、SOD 较治疗前均明显增高($P<0.05$), MDA 均明显降低($P<0.05$), 且试验组治疗 2 个月后 GPX、SOD 及 MDA 与对照组治疗后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 具体结果见表 1。

表 1 两组患者治疗前后各血清指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GPX(U/mL)	SOD(μ U/mL)	MDA(μ mol/L)	IL-12(ng/L)	CRP(mg/L)
试验组						
治疗前	30	134.56±23.95	49.53±8.43	7.53±1.47	47.9±12.1	28.56±3.75
治疗后	30	169.35±21.46 ^{ab}	72.25±9.42 ^{ab}	3.82±0.79 ^{ab}	63.9±8.3 ^{ab}	8.37±5.13 ^{ab}
对照组						
治疗前	30	129.53±18.47	47.32±7.87	7.22±0.98	46.2±14.9	26.96±5.42
治疗后	30	147.83±14.43 ^a	60.51±7.49 ^a	5.02±1.12 ^a	50.7±13.2 ^a	22.46±4.73 ^a

注:与本组治疗前比较, ^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^b $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后炎性反应指标的比较 试验组治疗后 血清 IL-12 水平明显升高($P<0.05$), CRP 明显下降($P<$

0.05),对照组 IL-12、CRP 变化不明显($P>0.05$),两组治疗后 IL-12 及 CRP 比较差异有统计学意义($P<0.05$),具体结果见表 1。

3 讨 论

COPD 是一种以气流受限为特征的疾病,常表现为气流受限不完全可逆,且呈进行性进展,目前临床对于 COPD 尚无根治方法,主要以预防和减缓疾病进展为主要治疗目的^[5-6]。许多研究表明 COPD 的急性发作与感染密切相关,常导致 T 细胞亚群 TH1 与 TH2 细胞失去平衡,控制和预防感染是治疗 COPD 的常规手段之一。TH 细胞包括 TH1 和 TH2 两大类,TH1 细胞是 TH0 细胞在 IL-12 等细胞因子的作用下分化而成,其主要分泌 IL-2、干扰素- γ (IFN- γ)及肿瘤坏死因子(TNF)等,IFN- γ 反过来又可增强 IL-12 的作用,加强 TH1 的应答反应,其主要功能是调节细胞免疫,增强巨噬细胞介导的抗感染免疫。TH2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 及 IL-13 等,从而活肥大细胞,加重机体的炎症反应^[7-8]。增强患者的免疫力,改变患者的免疫状态可作为治疗 COPD 的辅助手段,其关键是刺激 TH1 细胞分泌、抑制 TH2 细胞分泌炎性介质从而调节整个细胞因子网络,促使患者 TH1/TH2 的优势状态发生变化,使之趋于平衡^[9]。COPD 的另一发病机制是氧化/抗氧化系统失衡^[10-11]。正常情况下,机体的 T 细胞亚群及氧化/抗氧化系统呈动态平衡,一旦平衡遭到破坏,即可导致该疾病的发生。

GPX 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 增高及抗氧化物质 GPX 及 SOD 的减少反映了机体氧化/抗氧化失衡的程度^[12-13]。本研究显示,积极治疗 2 个月后,COPD 患者 GPX、SOD 较治疗前均明显增高($P<0.05$),MDA 均明显降低($P<0.05$),但试验组血清 GPX、SOD 及 MDA 升高或降低的程度均明显好于治疗前,且与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 COPD 患者机体处于氧化/抗氧化失衡状态,其抗氧化能力较弱,而氧化反应能力较强,常规治疗的基础上辅以乙酰半胱氨酸泡腾片治疗能更好地改善患者的氧化/抗氧化失衡状态。

IL-12 是 TH1 型细胞分泌的生物活性介质,具有多种免疫活性,能诱导 TH0 向 TH1 分化、抑制向 TH2 分化。TH2 型细胞因子分泌的 IL-4、IL-6、TNF 等是构成 COPD 气道炎性的细胞因子。IL-12 的增加能间接抑制炎性细胞因子,调节 TH1 与 TH2 细胞的平衡^[14-15]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,在炎性和急性损伤时明显升高,当炎性控制和组织修复后可迅速恢复,常与病情变化同步。本研究结果显示,试验组治疗后血清 IL-12 水平明显升高($P<0.05$),CRP 明显下降($P<0.05$),对照组 IL-12、CRP 变化不明显($P>0.05$),试验组与对照组治疗后 IL-12 及 CRP 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 COPD 患者机体处于炎症反应状态且存在 TH1 与 TH2 细胞失衡,常规治疗的基础上辅以乙酰半胱氨酸泡腾片治疗能明显改善气道炎性反应状态和调节机体的免疫功能。

综上所述,在 COPD 患者的治疗过程中辅以乙酰半胱氨酸能明显改善患者的气道炎性反应程度并能更好地纠正机体氧化/抗氧化失衡状态,从而达到更好地治疗和预防 COPD 的发展,可作为 COPD 治疗的辅助用药。

参考文献

[1] 周洋,马经平,张家洪,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗老年 COPD

患者的疗效及其对细胞免疫功能的影响[J].实用医学杂志,2012,28(22):3820-3822.

[2] 沈瑜,朱建伟,刘旺.百令胶囊对老年慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期的肺功能及 T 细胞免疫影响[J].全科医学临床与教育,2011,9(4):378-380.

[3] Loukides S,Bakakos P,Kostikas K.Oxidativestress in patients with COPD[J].Curr Drug Targets,2011,12(4):469-477.

[4] 中华医学会呼吸分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J].中华内科杂志,2007,30(3):254-261.

[5] 孙菁,周进祝.内科学[M].7 版.北京:科学出版社,2003:62.

[6] Freeman CM,Han MK,Martinez FJ,et al.Cytotoxic potential of lung CD8(+)T cells increases with chronic obstructive pulmonary disease severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15[J].J Immunol,2010,184(11):6504-6513.

[7] 周洋,马经平,张涵,等.COPD 患者血浆 IL-12 的变化及吸入糖皮质激素对其影响[J].实用医学杂志,2011,27(16):2955-2957.

[8] 李志斌,邹霞英,陈小容,等.慢性阻塞性肺疾病患者氧自由基代谢对肺血流动力学的影响[J].中华内科杂志,2003,42(2):123-124.

[9] Stanojkovic I,Kotur-Stevuljevic J,Milenkovic B,et al.Pulmonary function,oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation[J].Respir Med,2011,105(Suppl 1):S31-S37.

[10] Folli C,Chiappori A,Pellegrini M,et al.COPD treatment:real Life and experimental effects on peripheral NK cells,their receptors expression and their IFN- γ secretion[J].Pulm Pharmacol Ther,2012,25(5):371-376.

[11] 徐升,魏姗姗,张念志,等.黄芪建中汤对慢性阻塞性肺疾病稳定期大鼠呼吸肌疲劳影响的实验研究[J].安徽中医学院学报,2013,32(5):65-69.

[12] 田雨,李杨.慢性阻塞性肺疾病急性加重期应用多索茶碱的临床效果分析[J].实用药物与临床,2013,16(10):974-976.

[13] 罗红艳,毕逢辰,张彬,等.血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ 微球蛋白在老年慢性阻塞性肺疾病诊断早期肾损害中应用[J].中华保健医学杂志,2013,15(2):106-109.

[14] 王卓,王滨,洪侃,等.老年 COPD 患者血清 SP-D、NE、IL-8 和 α -HBD 水平的变化与病情进展的关系[J].放射免疫学杂志,2013,26(5):552-555.

[15] 董桃花,邱清华,余清萍.长托宁和阿托品作为慢性阻塞性肺疾病患者麻醉前用药的疗效比较[J].江西医药,2013,48(7):615-616.

(收稿日期:2013-08-16 修回日期:2013-10-12)