

N-乙酰半胱氨酸联合抗结核四联用药方案治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺结核的效果分析

李春达, 潘古杰, 茹金城, 陈金强

绍兴市中心医院 感染科, 浙江 绍兴 312030

【摘要】目的 分析N-乙酰半胱氨酸联合抗结核四联用药(HRZE)方案治疗老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺结核患者的效果。**方法** 选取2018年6月至2020年6月在绍兴市中心医院诊治的老年COPD合并肺结核患者随机分为对照组和观察组。对照组采用HRZE方案治疗,观察组在此基础上加用N-乙酰半胱氨酸治疗。比较两组患者治疗前后病灶吸收、空洞缩小情况、肺功能、动脉血气指标、细胞因子水平,并对两组患者治疗期间出现的不良反应情况进行比较。**结果** 共纳入患者92例,对照组与观察组各46例。治疗后两组患者病灶吸收率、空洞缩小率及不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)平均值分别为 $(1.55\pm0.30)L$ 、 $(1.88\pm0.32)L$ 、 $(74.14\pm8.24)mmHg$ 及 $(40.74\pm5.35)mmHg$;对照组 FEV_1 、FVC、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 平均值分别为 $(1.40\pm0.28)L$ 、 $(1.71\pm0.36)L$ 、 $(68.35\pm7.52)mmHg$ 及 $(44.85\pm6.28)mmHg$;观察组患者TNF- α 、IL-8及干扰素- γ (IFN- γ)平均分别值为 $(52.73\pm15.38)ng/L$ 、 $(62.38\pm16.84)ng/L$ 及 $(16.34\pm4.52)ng/L$;对照组TNF- α 、IL-8及IFN- γ 平均值分别为 $(65.84\pm18.20)ng/L$ 、 $(75.38\pm20.44)ng/L$ 及 $(21.62\pm5.33)ng/L$ 。与治疗前相比,两组患者治疗后 FEV_1 、FVC、 PaO_2 水平明显升高($P<0.05$), $PaCO_2$ 、TNF- α 、IL-8及IFN- γ 水平明显降低($P<0.05$),且观察组上述指标改善明显优于对照组($P<0.05$)。**结论** N-乙酰半胱氨酸联合HRZE方案治疗老年COPD合并肺结核患者临床疗效显著,可有效控制患者病情,恢复肺功能正常状态,抑制机体炎症及免疫反应。

【关键词】 N-乙酰半胱氨酸;慢性阻塞性肺疾病;肺结核;老年

【中图分类号】 R974.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)03-0085-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.016

Effect analysis of N-acetylcysteine combined with antituberculosis quadruple drug regimen in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary tuberculosis

LI Chun-da, PAN Gu-jie, RU Jin-cheng, CHEN Jin-qiang

Department of Infection, Shaoxing Central Hospital, Zhejiang Shaoxing 312030, China

【Abstract】Objective To analyze the effect of N-acetylcysteine (NAC) combined with antituberculosis quadruple drug regimen(HRZE) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) combined with pulmonary tuberculosis. **Methods** The elderly patients with COPD combined with pulmonary tuberculosis diagnosed and treated in Shaoxing Central Hospital from June 2018 to June 2020 were randomly divided into control group and observation group. The control group received HRZE for therapy, and on this basis, the observation group received NAC for therapy. The lesion absorption, cavity reduction, pulmonary function, arterial blood gas index, cytokine level of the both groups were compared before and after therapy, and the adverse reactions during therapy were compared between the both groups. **Results** Totally 92 patients were included, including 46 patients in control group and 46 patients in observation group. There were no significant differences in

lesion absorption, cavity reduction rate and incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the mean values of forced expiratory volume at the forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), partial oxygen pressure (PaO_2) and partial carbon dioxide pressure ($PaCO_2$) in observation group were (1.55 ± 0.30) L, (1.88 ± 0.32) L, (74.14 ± 8.24) mm Hg and (40.74 ± 5.35) mm Hg; while the mean values of FEV_1 , FVC, PaO_2 and $PaCO_2$ in the control group were (1.40 ± 0.28) L, (1.71 ± 0.36) L, (68.35 ± 7.52) mm Hg and (44.85 ± 6.28) mm Hg. After treatment, the mean values of $TNF-\alpha$, IL-8 and interferon- γ (IFN- γ) in observation group were (52.73 ± 15.38) ng/L, (62.38 ± 16.84) pg/mL, (16.34 ± 4.52) ng/L; While the mean values of $TNF-\alpha$, IL-8 and IFN- γ in the control group were (65.84 ± 18.20) ng/L, (75.38 ± 20.44) pg/mL and (21.62 ± 5.33) ng/L. Compared with treatment before, the levels of FEV_1 , FVC and PaO_2 in the two groups were significantly increased ($P<0.05$), while the levels of $PaCO_2$, $TNF-\alpha$, IL-8 and IFN- γ were significantly decreased ($P<0.05$), and the change range of the above indicators in the observation group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** NAC combined with HRZE has a significant clinical effect in the treatment of elderly COPD patients with pulmonary tuberculosis, which can effectively control the disease condition, restore normal pulmonary function, restrain the inflammation and immune response.

【Key words】 N-acetylcysteine; chronic obstructive pulmonary diseases; pulmonary tuberculosis; elderly

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)属于呼吸系统疾病,好发于老年群体,该病以持续的气流受限和慢性全身性炎症为特征^[1]。而老年COPD患者由于各器官、系统发生生理性退变,体质衰弱和抵抗力降低,同时若长期给予糖皮质激素药物治疗,可能会加重患者免疫功能损伤,增加结核分枝杆菌(myco-bacterium tuberculosis, MTB)感染率,进而引发肺结核^[2]。对于老年COPD合并肺结核患者,探究一种合理、疗效好的治疗方案以改善生活质量、促进早日康复是临床诊治中的重点研究内容。HRZE方案(H为异烟肼, R为利福平, Z为吡嗪酰胺, E为乙胺丁醇)为临床治疗COPD合并肺结核常用的抗结核治疗方案,但该方案中的药物对人体肝肾功能损伤较大,且部分患者会产生药物耐药性,治疗效果无法达到预期。因此,有必要进一步优化治疗措施以改善老年COPD合并肺结核患者预后。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)为临床常用化痰药物,可降低气道分泌物黏度并增加纤毛清除率,具有抗氧化及炎症调节作用,常用于多种肺部疾病的临床治疗^[3]。文建英等^[4]研究表明,特发性肺间质纤维化患者采用N-乙酰半胱氨酸辅助治疗后,患者肺功能和炎症反应均有所改善。目前,临床上关于N-乙酰半胱氨酸联合HRZE方案治疗COPD合并肺结核患者的研究相对较少。本研究采用N-乙酰半胱氨酸与HRZE方案联合治疗老年COPD合并肺结核患者,探讨适用于该类疾病患者的安全可靠方法,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2018年6月至2020年6月在绍兴市中心医院诊治的老年COPD合并肺结核的老年患者。诊断标准:①符合2018年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[5]中肺结核相关诊断标准,胸部X线提示肺部有空洞,痰细菌培养结核杆菌阳性;②符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[5]中COPD相关诊断标准。排除标准:①对本研究药物过敏者;②存在肺炎、肺气肿、肺栓塞等肺部疾病;③合并其他自身免疫病患者;④恶性肿瘤患者;⑤严重心肝肾等脏器功能不全者。本研究由绍兴市中心医院伦理委员会批准通过(审批号:2023伦审第012号),所有患者均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予氧疗、气管扩张、解痉平喘、抗炎化痰等药物治疗。在此基础上对照组采用HRZE方案治疗:前2个月口服异烟肼(生产厂家:河北恒利集团制药股份有限公司;批准文号:国药准字H13021959)300 mg/d,利福平(生产厂家:哈药集团制药总厂;批准文号:国药准字H23020933)0.45 g/d,吡嗪酰胺(生产厂家:苏州弘森药业有限公司;批准文号:国药准字H32024490)1.25 g/d,乙胺丁醇(生产厂家:特一药业集团股份有限公司;批准文

号:国药准字H44023635)0.75 g/d;后4个月继续口服异烟肼300 mg/d,利福平0.45 g/d,同时口服甘草酸二胺肠溶酸胶囊(生产厂家:正大天晴药业集团股份有限公司;批准文号:国药准字H20040628)150 mg/次,2次/d。在对照组基础上,观察组加用口服N-乙酰半胱氨酸(生产厂家:海南赞邦制药有限公司;批准文号:国药准字H20080326)600 mg/次,2次/d。两组患者均连续用药6个月。

1.2.2 观察指标 病灶吸收及空洞缩小情况:两组患者治疗后行胸部X线检查,观察肺病灶吸收及空洞缩小情况。评价标准^[6]:①病灶吸收,治疗后病灶面积减少 $\geq 50\%$ 为显著吸收;治疗后病灶面积有所减少,未达显著吸收标准为吸收;治疗后病灶面积未发生变化为不变;治疗后病灶面积增大为恶化。②空洞缩小,治疗后空洞出现闭合为闭合;治疗后空洞直径减少 $\geq 50\%$ 为缩小;治疗后空洞直径减少 $< 50\%$ 为不变;治疗后空洞直径增加为增大。病灶吸收率/空洞缩小率=(显著吸收/闭合+吸收/缩小)例数/总例数 $\times 100\%$ 。肺功能及动脉血气指标:分别于治疗前后,采用HI-801型肺功能仪检测第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC),采用ABL90型血气分析仪检测动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)水平,仪器均购自上海聚慕医疗器械有限公司。细胞因子水平:分别于治疗前后,抽取两组患者空腹静脉血3 mL,离心后取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测TNF- α 、IL-8及 γ 干扰素(IFN- γ)水平。不良反应:记录并比较两组患者治疗期间出现的不良反应情况,包括恶心呕吐、腹部不适及轻度肝功能损伤。

1.2.3 统计分析 使用SPSS 20.0进行统计分析,计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行比较,符合正态分析的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

共纳入患者92例,对照组和观察组各46例。两

组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	COPD病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	肺结核类型(例)	
		男	女			初治	复治
观察组	46	30	16	69.54 \pm 5.82	7.56 \pm 2.14	31	15
对照组	46	27	19	70.44 \pm 6.24	7.14 \pm 2.38	29	17
χ^2/t 值		0.415	-0.715		0.890	0.192	
P 值		0.519	0.476		0.376	0.662	

注:COPD表示慢性阻塞性肺疾病

2.2 两组治疗后患者病灶吸收率及空洞缩小率比较

观察组病灶吸收率为91.30%(42/46),空洞缩小率为93.48%(43/46);对照组病灶吸收率为86.69%(40/46),空洞缩小率为89.13%(41/46)。两组患者病灶吸收及空洞缩小率水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.503$)。

2.3 两组患者肺功能及动脉血气指标比较

治疗前,两组患者FEV₁、FVC、PaO₂及PaCO₂水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后FEV₁、FVC、PaO₂水平明显升高($P < 0.05$),PaCO₂水平明显降低($P < 0.05$),且观察组上述指标改善明显优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组患者细胞因子水平比较

治疗前,两组患者TNF- α 、IL-8及IFN- γ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后TNF- α 、IL-8及IFN- γ 水平明显降低($P < 0.05$),且观察组上述指标明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组不良反应发生率为23.91%(11/46),其中恶心呕吐5例、腹部不适3例、轻度肝功能损害3例;对照组不良反应发生率为17.39%(8/46),其中恶心呕吐4例、腹部不适2例、轻度肝功能损害2例;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.597, P = 0.440$)。

表2 两组患者肺功能及动脉血气指标比较

组别	例数	FEV ₁ (L)		FVC(L)		PaO ₂ (mm Hg)		PaCO ₂ (mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	1.18±0.25	1.55±0.30*	1.52±0.38	1.88±0.32*	59.45±6.52	74.14±8.24*	51.34±6.85	40.74±5.35*
对照组	46	1.12±0.30	1.40±0.28*	1.45±0.35	1.71±0.36*	60.38±7.04	68.35±7.52*	52.70±8.34	44.85±6.28*
t值		1.042	2.479	0.919	2.394	-0.657	3.520	-0.855	-3.379
P值		0.300	0.015	0.361	0.019	0.513	0.001	0.395	0.001

注:FEV₁表示第1秒用力呼气容积;FVC表示用力肺活量;PaO₂表示动脉血氧分压;PaCO₂表示动脉血二氧化碳分压;1 mm Hg=0.133 kPa;与同组治疗前比较,*P<0.05

表3 两组患者细胞因子水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α		IL-8		IFN- γ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46	85.74±20.45	52.73±15.38*	105.77±28.62	62.38±16.84*	30.46±7.25	16.34±4.52*
对照组	46	88.65±22.46	65.84±18.20*	110.34±26.74	75.38±20.44*	31.84±8.14	21.62±5.33*
t值		-0.650	-3.732	-0.791	-3.329	-0.859	-5.124
P值		0.518	0.000	0.431	0.001	0.393	0.000

注:IFN- γ 表示 γ 干扰素;与同组治疗前比较,*P<0.05

3 讨论

3.1 N-乙酰半胱氨酸联合HRZE方案治疗老年COPD合并肺结核患者,能有效改善患者肺功能

肺结核患者体内存在大量的分枝杆菌,而分枝杆菌感染小气道后会让其变窄,故气体无法顺利排出,从而形成空洞。此外,分枝杆菌细胞壁中含有的脂多糖成分可促进血管生成因子进行表达,使肺组织蛋白水解酶能力增强,毛细血管通透性增加,导致病灶进一步扩散。随着病情的发展,肺毛细血管床面积会不断减少,使正常肺组织发生代偿性肺气肿,从而影响机体肺功能^[7-8]。FEV₁、FVC是最为常用的肺部疾病检测指标,可反映机体肺功能状态^[9]。PaO₂、PaCO₂是临床常用的血气分析指标,二者水平高低可客观地反映肺通气情况^[10]。在本研究中,观察组在改善上述指标方面明显优于对照组,说明N-乙酰半胱氨酸联合HRZE方案治疗老年COPD合并肺结核患者,能有效改善患者肺功能和动脉血气指标水平。N-乙酰半胱氨酸可显著增强机体免疫功能,提高T淋巴细胞亚群吞噬结核杆菌的能力,有利于阻止分枝杆菌扩散,

从而促进病灶吸收和空洞周围组织的修复^[11]。此外,N-乙酰半胱氨酸还可增加呼吸道分泌、降低痰液黏稠度,防止气道痰栓形成,同时其能够加速黏液纤毛运动,提高清除能力,促进痰液咳出,增加小气道通畅度,进而改善肺通气功能^[12]。陶静等^[13]研究显示,N-乙酰半胱氨酸治疗组患者FEV₁、FVC水平较治疗前明显升高,与本研究结果一致。

3.2 N-乙酰半胱氨酸联合HRZE方案治疗老年COPD合并肺结核患者具有一定安全性,且可减轻机体炎症及免疫反应

COPD是一种慢性炎症疾病,机体长期处于炎症状态,同时受MTB感染后,致使机体免疫功能紊乱,可加重机体炎症反应,进一步加剧疾病进展。TNF- α 是机体重要的炎症因子,在炎症及免疫反应中发挥重要的作用;IL-8是一种炎症细胞因子,能够由巨噬细胞、上皮细胞等细胞分泌合成,可激活中性粒细胞,诱导炎症反应产生;IFN- γ 主要由I型辅助性T细胞分泌合成,具有调节免疫反应的作用。本研究结果发现,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,治疗后TNF- α 、IL-8及IFN- γ 水平明显降低,且观察组明显低于对照组,说明N-乙酰半胱氨酸联合HRZE方案治疗老年COPD合并肺结核患者具有一定

安全性,且可减轻机体炎症及免疫反应。N-乙酰半胱氨酸可抑制核因子激活,进一步抑制炎症因子的合成与分泌。此外,N-乙酰半胱氨酸进入人体后可转化为半胱氨酸,对弹性蛋白酶的释放过程具有抑制作用,达到清除肺组织中氧自由基的作用,减少脂质过氧化物的生成,进一步减轻患者的炎症反应^[14]。程海^[15]研究提示,N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 合并肺结核患者能有效降低 IFN- γ 水平,使机体炎症反应也随之缓解。

综上所述,N-乙酰半胱氨酸联合 HRZE 方案治疗老年 COPD 合并肺结核患者具有显著疗效,可有效控制患者病情,改善患者肺功能,减轻机体炎症及免疫反应,且安全性较好。

【参考文献】

- [1] Lee EG, Rhee CK. The clinical efficacy of AG NPP709 (Synatura®) in patients with chronic bronchitis type stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(5): 2435-2442.
- [2] 张敏波,卢伟力,郑晓燕,等. COPD 合并肺结核患者免疫功能与细胞因子变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 503-507.
- [3] 刘长利,南琴,石海平. 莫西沙星联合 HRZE 方案治疗初治肺结核临床疗效及安全性分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(1): 20-24.
- [4] 文建英,谢静,邹路伟,等. N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮治疗特发性肺间质纤维化的疗效研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1079-1081, 1085.
- [5] 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(2013 修订版)[J]. 中国医学前治杂志(电子版), 2014, 6(2): 67-79.
- [6] 陈永宏,向江琳,肖江峰,等. 环丝氨酸联合胸腺肽治疗耐多药肺结核的效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2643-2647.
- [7] 郭苗,范传奇,李涛,等. 455 例活动性肺结核患者空洞形成的影响因素[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020(2): 97-102.
- [8] 宋巍峰. 内消瘰癧丸配合 CT 引导下经皮肺穿刺给药治疗耐多药空洞型肺结核疗效及其机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(27): 3024-3028.
- [9] 刘洁静,冯京帅,李霞,等. 清肺化痰汤合金苇茎汤加减对支气管扩张患者 FEV₁、FVC 及 PEF 水平的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1221-1224.
- [10] 谢梦莹. N-乙酰半胱氨酸治疗老年 COPD 患者的疗效及对免疫功能及祛痰效果的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(24): 3781-3783, 3787.
- [11] 刘颜岗,王倩,索文莉,等. 银翘温胆汤联合头孢曲松钠、万古霉素治疗急性重症肺炎的临床疗效及对炎症因子和血气分析指标的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2285-2288.
- [12] 王静,苗姝. N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的效果及对患者氧化应激的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(8): 1051-1054.
- [13] 陶静,孙秋雁,周铭,等. N-乙酰半胱氨酸联合抗结核药治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者的相关指标分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7): 728-731, 744.
- [14] 王波太. 噻托溴铵雾化剂联合 N-乙酰半胱氨酸泡腾片对慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(20): 108-111.
- [15] 程海. N-乙酰半胱氨酸联合抗结核药方案对肺结核患者临床疗效、免疫功能及 TGF- β 、IFN- γ 、IL-4 水平的影响[J]. 江西医药, 2022, 57(1): 64-66.

收稿日期: 2022-06-21 本文编辑: 杨昕