

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2017)03-0221-03

## 乙酰半胱氨酸对 COPD 稳定期患者氧化应激及细胞因子的影响

王文俊

(南京市仙林鼓楼医院 内科 江苏 南京 210046)

**【摘要】**目的: 观察乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者氧化应激指标及外周血细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-8 指标的影响。方法: 选择我院门诊收治的 COPD 稳定期患者 60 例为研究对象。将患者随机分为对照组和治疗组, 每组 30 例。对照组患者给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上加予乙酰半胱氨酸口服, 疗程 12 个月。在治疗前及治疗后 6、12 个月, 检测两组患者氧化应激指标 SOD、MDA 及血清细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-8 水平的变化。结果: 在治疗前, 两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8、SOD、MDA 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在治疗后 6、12 个月, 治疗组患者细胞因子指标(TNF- $\alpha$ 、IL-8)以及氧化应激损伤标记物 MDA 水平均低于观察组( $P < 0.05$ ), SOD 水平较观察组上升( $P < 0.05$ )。结论: 乙酰半胱氨酸具有降低 COPD 患者氧化应激损伤的作用, 并能够抑制炎症因子, 对于 COPD 稳定期患者具有一定治疗作用。

**【关键词】**乙酰半胱氨酸;慢性阻塞性肺疾病;氧化应激;肿瘤坏死因子;白细胞介素-8

**【中图分类号】**R 563.9 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2017.03.006

## Effect of acetylcysteine on oxidative stress and serum cytokines in patients with stable COPD

WANG Wenjun

Department of Internal Medicine, Drum Tower Hospital, Nanjing 210046, China

**【Abstract】Objective:** To observe the effects of acetylcysteine on oxidative stress and serum cytokine levels in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Sixty patients with stable COPD, treated in our hospital on outpatient basis, were enrolled and equally randomized into control group and treatment group. The control group received conventional therapy, and the treatment group were given additional oral acetylcysteine besides conventional therapy regimen. The therapy course was 12 months. Levels of serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), TNF- $\alpha$  and IL-8 were measured in two groups before therapy and at the 6th and 12th month following medication. **Results:** Serum TNF- $\alpha$ , IL-8, MDA and SOD had no significant difference between groups before therapy ( $P > 0.05$ ), yet the treatment group had significantly lower levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-8 and MDA and higher SOD by the 6th and 12th month after medication, as compared to the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Acetylcysteine can reduce the oxidative level in patients with stable COPD, and inhibit the inflammation factors, suggesting that this agent may be critical role in the treatment of COPD at stable stage.

**【Key words】**acetylcysteine; chronic obstructive pulmonary disease; oxidative stress; TNF- $\alpha$ ; IL-8

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的慢性肺部疾病,好发于中老年人,致残率及病死率都较高,严重危害人类健康及生活质量。据研究,COPD在2020年将位居全球死亡原因的第3位<sup>[1]</sup>。COPD以气流受限不完全可逆为特点,临床上表现为慢性咳嗽、咳痰,进行性呼吸困难,其病因与患者的年龄、吸烟、空气中有害物质或粉尘的接触有关<sup>[2]</sup>。越来越多的研究表明,氧化应激是导致COPD发生和发展的重要机制,COPD患者普遍存在氧化/抗氧化失衡,氧化应激水平的显著升高,可加速患者肺功能的损害。同时,COPD还是由多种细胞因子参与的气道慢性炎症,

炎症细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素8(IL-8)过度分泌在COPD的发展过程中起着重要作用,因此,测定氧化应激指标MDA、SOD以及细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-8水平可间接反映COPD病情的严重程度,可作为监测病情、观察疗效的重要指标。N-乙酰半胱氨酸(NAC)在临床上是一种使用多年的黏液溶解剂,不仅可以溶解痰液,还具有很强的抗氧化损伤、抑制炎症反应及保护细胞的作用。本研究通过口服乙酰半胱氨酸治疗COPD稳定期患者,观察其对患者氧化应激水平及TNF- $\alpha$ 、IL-8等指标的影响,报道如下。

收稿日期: 2016-11-10

作者简介: 王文俊(1986-),男,住院医师,(电话)13585173793,(电子信箱)592880445@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年12月~2015年6月我院门诊收治的60例COPD稳定期患者为研究对象,患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中慢性阻塞性肺疾病稳定期诊断标准<sup>[3]</sup>,肺功能分级处于II~III级。并排除慢性阻塞性肺疾病急性发作、合并重要脏器功能衰竭、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性心血管疾病等的患者,近期未予糖皮质激素以及免疫抑制剂等影响免疫功能的药物。将患者随机分为对照组和治疗组各30例,对照组男性患者19例,女性患者11例,年龄51~79岁,平均年龄(66.3±7.5)岁,平均病程(16.8±5.7)年;治疗组男性患者17例,女性13例,年龄49~78岁,平均年龄(67.2±7.1)岁,平均病程(14.9±5.2)年。治疗前两组患者性别、年龄、病程及肺功能等基础情况比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究通过院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组及治疗组患者均戒烟、脱离有害气体及粉尘,治疗方法参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》,给予长期家庭氧疗等常规治疗。治疗组患者在此基础上加用乙酰半胱氨酸片(海南赞邦制药有限公司,商品名:富露施),600mg/次,每天口服3次,总疗程12个月。

1.3 氧化应激指标以及细胞因子检测 两组患者分别取清晨空腹静脉血,标本离心后取上清液,根据试剂盒说明,采用化学比色法计算对照组及治疗组患者血清丙二醛(MDA)以及超氧化物歧化酶(SOD)的浓度。采用ELISA检测患者血清中TNF-α、IL-8水平(试剂盒来自上海博谷生物科技有限公司,检测灵敏度:最低检测浓度小于1.0ng/L),按照说明书进行检测。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0统计学软件对数据进行处理。氧化应激指标结果以及细胞因子检测结果数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内重复测量数据采用方差分析,组间均数比较采用t检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与治疗组患者治疗前,氧化应激指标MDA、SOD水平无明显差异(P>0.05)。治疗组治疗后与对照组比较MDA水平下降(P<0.05),SOD水平升高(P<0.05)。见表1。

2.2 两组患者细胞因子变化情况 治疗前两组患者血清TNF-α及IL-8水平比较无统计学意义(P>0.05);治疗后6、12个月,治疗组患者血清TNF-α及IL-8水平均低于对照组(P<0.05),差异具有统计学意义。见表1。

表1 两组COPD患者各指标变化情况比较

指标	组别	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	F	P
MDA/(nmol/L)	对照组	4.31±0.66	3.87±0.43	3.21±0.36	5.94	<0.05
	治疗组	4.25±0.61	3.38±0.32 <sup>a</sup>	2.79±0.26 <sup>b</sup>	6.41	<0.05
SOD/(U/mL)	对照组	51.34±7.26	65.75±7.69	71.38±8.09	7.03	<0.05
	治疗组	51.15±6.93	80.36±9.13 <sup>a</sup>	93.78±11.81 <sup>b</sup>	7.62	<0.05
IL-8/(ng/L)	对照组	63.6±7.1	61.5±6.3	58.9±6.2	8.17	<0.05
	治疗组	65.2±6.7	57.8±6.8 <sup>a</sup>	51.3±7.4 <sup>b</sup>	8.43	<0.05
TNF-α/(ng/L)	对照组	259.2±29.4	260.7±29.4	252.7±22.5	7.86	<0.05
	治疗组	260.6±29.6	239.6±27.5 <sup>a</sup>	215.6±18.7 <sup>b</sup>	8.15	<0.05

与对照组比较 aP<0.05 bP<0.01。

3 讨论

COPD是一类以气流受限不完全可逆为特征的慢性呼吸系统疾病,严重危害人类健康,目前该病的发病原因尚未完全明确,考虑与吸烟及空气污染有关,一般认为发生在气道的氧化应激及炎症反应是COPD发生、进展的重要机制。氧化及慢性炎症反应导致COPD气道管壁结构重塑,因此可以导致气道狭窄、肺功能逐渐减退<sup>[4]</sup>。COPD患者肺内主要的炎症细胞为T淋巴细胞、肺泡巨噬细胞以及中性粒

细胞,激活后释放以TNF-α、IL-8为主的多种炎症介质,这些炎症因子促进炎细胞释放多种活性氧和活性氧自由基,破坏肺泡II型上皮细胞,通过降低胶原蛋白和弹性蛋白的合成使肺组织支架断裂,还可以通过破坏α1-蛋白酶,造成肺泡弹力纤维分解,肺泡壁被破坏,形成肺气肿<sup>[5]</sup>。

氧化应激是引起COPD慢性炎症的重要因素之一。吸烟是引起COPD发生、发展的一种重要病因<sup>[6]</sup>。香烟烟雾中的氧化物物质会引起体内氧化应激

反应,其机制在于香烟烟雾中的有害成分进入气道后,会迅速消耗机体内的抗氧化物如谷胱甘肽(GSH)等,甚至引起抗氧化物质的耗竭<sup>[7]</sup>。氧化应激能够直接损伤气道上皮,破坏呼吸系统的防御屏障,使抗蛋白酶失活,引起 COPD 急性加重。在 COPD 急性加重期肺部和全身有大量炎症因子释放,有研究发现,TNF- $\alpha$  等细胞因子会诱导气道中的氧化产物产生增多,机体的氧化应激反应明显增加,加重肺部氧化应激损伤。TNF- $\alpha$  主要由单核细胞以及巨噬细胞产生,许多实验表明,诱导产生 TNF- $\alpha$  最有效的物质就是内毒素<sup>[8]</sup>,机体经内毒素刺激后产生应激性反应,引起机体 TNF- $\alpha$  浓度明显增高。IL-8 是一种重要的白细胞趋化因子,有吸引中性粒细胞、嗜酸性粒细胞的作用,TNF- $\alpha$  诱导的中性粒细胞活化,主要是由受它们刺激而产生 IL-8 引起。长期大量分泌炎症因子会导致持续性炎症损伤<sup>[9]</sup>。现有研究证实,在 COPD 的发病过程中,TNF- $\alpha$  和 IL-8 在中性粒细胞介导的炎症反应中起到了非常重要的作用,两者水平与中性粒细胞数量相关,因此,选择对 COPD 患者进行 TNF- $\alpha$  和 IL-8 检测可以有效评估患者病情进展情况,有极高的临床价值。

乙酰半胱氨酸作为一种祛痰剂,可通过自身的巯基和羟自由基以及过氧化氢相互作用,清除体内氧自由基,因此具有很强的抗氧化特性,在治疗慢性阻塞性肺疾病方面发挥着重要的作用<sup>[10]</sup>。乙酰半胱氨酸可以通过抑制核因子 NF- $\kappa$ B,从而抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症因子,发挥抗氧化损伤的作用。

在本研究中,通过给予 30 例稳定期 COPD 患者口服乙酰半胱氨酸治疗,结果发现炎症指标 TNF- $\alpha$ 、IL-8 及氧化应激损伤指标 MDA 在治疗后与对照组比较,均有所下降( $P < 0.05$ ),治疗后,氧化应激损伤保护指标 SOD 较对照组有上升( $P < 0.05$ ),因此,我们考虑乙酰半胱氨酸作为一种强抗氧化剂,可能通

过抑制体内氧化应激反应,而减轻气道慢性炎症反应,改善 COPD 的预后;同时,患者在服用乙酰半胱氨酸时并未出现明显副作用,药物使用安全。综上所述,根据我们的初步研究,乙酰半胱氨酸在稳定期 COPD 患者的治疗中具有一定的作用,但研究样本量偏小,观察时间较短,今后可进一步通过更深入的研究探讨乙酰半胱氨酸治疗 COPD 稳定期患者的作用与机制。

#### 【参考文献】

- [1] 申永春 J, RGENVESTBO, SUZANNESHURD, 等. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2011 年修订版) 概述[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(14): 937-938.
- [2] 覃善芳, 张庆团, 张凯. 慢性阻塞性肺疾病发病相关危险因素 Logistic 回归分析[J]. 中华全科医学, 2013, 11(4): 597.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会 COPD 学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [4] AOSHIBA K. Roles of apoptosis, cell senescence and DNA damage in the pathogenetic mechanism of COPD [J]. Nihon Rinsho, 2011, 69(10): 1754-1757.
- [5] MOERMANS C, HEINEN V, NGUYEN M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cytokine, 2011, 56(2): 298-304.
- [6] MACNEE W. Oxidants/antioxidants and COPD [J]. Chest, 2000, 117(5Suppl): 303S-317S.
- [7] HIEMSTRA PS. The adaptive response of smokers to oxidative stress: moving from culture to tissue [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 635-636.
- [8] 冯毅. 噻托溴铵对 COPD 稳定期患者炎症因子和肺功能的影响 [J]. 临床和实验医学志, 2014, 14(8): 633-635.
- [9] 蔡蓉, 郭雪君. AECOPD 患者炎症相关指标检测及临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(11): 1948-1950.
- [10] 杨雪梅, 叶艳. N-乙酰半胱氨酸联合沙美特罗/氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效分析 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22): 3751-3753.