

N-乙酰半胱氨酸泡腾片治疗尘肺的疗效观察^①

唐忠权¹, 蒋东方²

(1. 广西壮族自治区工人医院综合二科, 广西 南宁 530021 E-mail: tangzhongquang@126.com;
2. 广西壮族自治区工人医院粉尘与尘肺研究所, 广西 南宁 530021)

摘要: **目的** 探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)泡腾片对尘肺患者肺功能及血气分析的影响。**方法** 选取 69 例 I、II 期尘肺患者, 分为 NAC 治疗组、矽肺宁组与空白组, 口服药物治疗 1 年, 分析各组肺功能(VC、FEV₁%、TLC、DLco)、动脉血气分析, 观察 NAC 治疗尘肺的效果。**结果** 三组治疗前后肺功能(VC、FEV₁%、TLC)及血气分析结果显示差异无统计学意义, 矽肺宁组及空白组治疗前后 DLco 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。NAC 治疗组治疗前后 DLco 差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组治疗前后肺功能(VC、FEV₁%、TLC)及血气分析的差值两两比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NAC 能抑制肺纤维化进程, 改善尘肺患者肺功能及低氧血症, 并改善患者的生存状态, 缓解呼吸困难等症状。

关键词: 尘肺; N-乙酰半胱氨酸; 肺功能; 血气分析

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2014)03-0341-03
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.03.008

Efficacy of N-acetylcysteine effervescent tablets in treatment of patients with pneumoconiosis

Tang Zhongquan¹, Jiang Dongfang²

(1. The Second Comprehensive Unit, Guangxi Workers Hospital, Nanning 530021, Guangxi, China
E-mail: tangzhongquang@126.com; 2. Dust and Pneumoconiosis Research Institute, Guangxi
Workers Hospital, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of N-acetylcysteine (NAC) on lung function and blood gas analysis in patients with pneumoconiosis. **Methods** Sixty-nine patients with stage I and II pneumoconiosis were divided into NAC treated group, Xifeining treated group, control group and blank control group. Oral medication for one year, the patients' lung function indexes such as vital capacity (VC), forced expiratory volume in one second (FEV₁%), total lung capacity (TLC), diffusion capacity for carbon monoxide of the lung (DLco), and arterial blood gas analysis were comparatively analyzed. Observed the efficacy of NAC in treatment of pneumoconiosis. **Results** Before and after the treatment, pulmonary function (VC, FEV₁% and TLC) and blood gas analysis results in three groups showed no statistical difference. DLco levels in Xifeining group and blank control group, compared before treatment to after treatment in each group, there were statistically significant differences ($P < 0.05$), DLco in NAC treatment group, compared before treatment to after treatment, there was no statistical difference ($P > 0.05$). The difference pairwise comparison of lung function (VC and FEV₁%, TLC) and blood gas analysis among three groups was done, there were no statistical differences ($P > 0.05$). **Conclusion** NAC can inhibit process of pulmonary fibrosis, improve lung function in patients with pneumoconiosis, ameliorate hypoxemia, improve the patients life quality, and ease breathing difficulties and other symptoms.

Key words: pneumoconiosis; N-acetylcysteine; lung function; blood gas analysis

尘肺病是由于长期吸入生产性粉尘并在肺内滞留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的全身性疾病^[1]。目前, 尘肺病仍是我国最严重的职业病尘肺之一, N-乙酰半胱氨酸(N-*acetylcysteine*, NAC)已广泛用于特发性肺纤维化慢性阻塞性肺疾病等疾病的治疗, 能有效缓解患者病情^[2]。本研究选取 69 例 I、II 期尘肺患者, 分为 NAC 治疗组、矽肺宁组与空白组, 治疗 1 年, 前后对比分析各组肺功能: 肺活量(VC)、一秒用力呼气容积(FEV₁%)、肺总量(TLC)、肺一氧化碳弥散量(DLco)、

动脉血气分析: 氧分压(PO₂)、二氧化碳分压(PCO₂), 观察 NAC 治疗尘肺的效果。结果证实, NAC 能抑制肺纤维化进程, 改善尘肺患者肺功能及低氧血症, 并改善患者的生存状态, 缓解呼吸困难等症状。

1 对象和方法

1.1 对象 2011 年 7 月~2013 年 12 月来我院住院以及门诊随访尘肺患者共 69 例, 均为男性, 随机分成 3 组, 其中 NAC 治疗组 24 例, 年龄 38~84 岁, 平均 60.72 岁, 其中尘肺 I 期 16

① 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2011269)

例, II 期 8 例;矽肺宁组 25 例,年龄 37~89 岁,平均 56.32 岁,其中尘肺 I 期 19 例, II 期 6 例;空白组 20 例,年龄 38~81 岁,平均 60.48 岁,其中尘肺 I 期 13 例, II 期 7 例;所有患者均按照尘肺病诊断标准(GBZ70-2009) 诊断,无肺部其他基础疾病以及其他肺疾病。所有研究对象均知晓本研究的意义并签署了知情同意书。年龄、尘肺级别差异无统计学意义。

1.2 方法 NAC(浙江金华康恩贝生物制药)治疗组每天口服 NAC 1~3 片(600 mg 口服 每天 1 次或每天 3 次),连续 1 年;矽肺宁组每天口服矽肺宁片 12 片(4 片口服,每天 3 次),连续服药 1 年;空白组不给上述药;建立病例观察记录档案,并要求患者出院带药回家后:①脱离粉尘作业;②注意预防肺部感染(有肺部感染,并住院治疗且剔除);③按时服药。半年随访 1 次,有病情变化及时随访。前后对比分析各组肺功能(VC、FEV₁%、TLC、DLco)及血气分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 14.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,三组比较用方差分析,两两比较采用 q 检验,三组差值比较用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗前后肺功能(VC、FEV₁%、TLC)及血气分析情况 矽肺宁组及空白组 DLco 治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。NAC 治疗组 DLco 治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 三组治疗前后肺功能(VC、TLC)及血气分析的差值对比情况 矽肺宁组与空白组 FEV₁%、DLco、NAC 组与空白组 FEV₁% 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),NAC 组与空白组 DLco 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 三组治疗前后肺功能(VC、FEV₁%、TLC)及血气分析(PCO₂、PO₂)对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VC (L)	FEV ₁ (%)	TLC (L)	DLco [mmol/(min·kPa)]	PCO ₂ (kPa)	PO ₂ (kPa)	
矽肺宁组	25	治疗前	3.60±0.53	81.97±8.79	5.35±0.91	7.81±0.83	5.10±0.51	10.42±1.33
		治疗后	3.46±0.57	79.58±10.27	5.28±0.92	7.01±0.96	5.13±0.49	10.49±1.15
<i>t</i>		0.877	0.885	0.276	3.134	-0.233	-0.184	
<i>P</i>		0.385	0.381	0.784	0.003	0.817	0.855	
NAC 组	24	治疗前	3.17±0.69	74.29±15.57	4.93±0.85	6.74±1.31	5.05±0.58	10.15±1.34
		治疗后	3.11±0.68	68.84±14.92	4.83±0.80	6.38±1.15	5.00±0.82	10.21±1.15
<i>t</i>		0.303	1.238	0.431	1.037	0.265	-0.185	
<i>P</i>		0.763	0.222	0.668	0.305	0.792	0.854	
空白组	20	治疗前	3.30±0.87	73.43±11.03	4.97±0.80	6.09±1.15	5.00±0.50	10.79±1.40
		治疗后	3.23±0.89	67.3. ±14.49	4.91±0.81	5.29±1.07	5.21±0.59	10.36±1.07
<i>t</i>		0.252	1.504	0.236	2.549	-1.177	1.072	
<i>P</i>		0.803	0.141	0.815	0.014	0.247	0.291	

注:矽肺宁组治疗前后的 DLco 比较, $P < 0.05$;空白组治疗前后的 DLco 比较, $P < 0.05$

表 2 三组治疗前后肺功能(VC、FEV₁%、TLC)及血气分析(PCO₂、PO₂)差值对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VC (L)	FEV ₁ (%)	TLC (L)	DLco [mmol/(min·kPa)]	PCO ₂ (kPa)	PO ₂ (kPa)
矽肺宁组	25	-0.14±0.26	-2.07±4.41	-0.14±1.07	-0.55±0.48	0.03±0.46	-0.08±1.16
NAC 组	24	-0.07±0.16	-1.96±2.35	-0.10±0.25	-0.32±0.57	-0.05±0.52	0.05±0.79
空白组	20	-0.07±0.19	-6.12±7.51	-0.05±0.22	-0.80±0.71	0.20±0.48	-0.41±1.07
<i>F</i>		1.007	3.014	0.697	8.378	2.012	1.624
<i>P</i>		0.370	0.222	0.501	0.015	0.141	0.204
<i>P</i>					0.011 ^a		

注:a 为 NAC 组与空白组 DLco 比较 P 值

3 讨论

尘肺是一种慢性进行性肺部纤维化疾病,目前还无法根治,治疗和预防的重点多以改善患者生存状况,提高免疫力、延缓尘肺进展,延长寿命为目的^[3]。近年来肺纤维化发病学的分子细胞生物学机制研究获得了长足进展,发现并确认了大量新的防治肺纤维化疾病的分子药物靶点。针对这些药靶研发的各种生物制剂和小分子化合物已经在临床前和临床研究中被证明可能逆转或部分逆转肺纤维化病变。抗氧化剂 NAC 就是该类药物中的一种。

尘肺的进展与噬尘巨噬细胞释放活性氧与细胞因子有密切关系。氧化抗氧化失衡参与了肺纤维化的形成:抗氧化剂 NAC 具有强大的抗氧化作用和细胞解毒作用,是抗氧化剂谷胱甘肽(GSH, glutathione)的前体物质,可明显增加肺组织缺失的 GSH 水平,抑制各种炎症因子生成,提高纤维化患者的肺功能^[4];临床实验 NAC 用于特发性间质纤维化治疗 1 年后,虽未见特发性间质纤维降低病死率,但能明显改善用力肺活量和 DLco^[5];动物实验发现能抑制染矽尘大鼠肺成纤维细胞及肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶 MMP2、MMP9 及转录因子

(mRNA)、转化生长因子- β (TGF- β)的升高^[6-7]。

目前矽肺治疗药物可以用来减轻患者症状,延缓病情进展,改善健康状况。但仍未找到能阻断或逆转矽肺病情进展药物和治疗方法,不能显著改善患者肺功能长期下降的趋势。

本实验证明,三组尘肺患者肺功能各指标均有下降趋势,予药物干预后,NAC组DLco下降幅度延缓,矽肺宁组及空白组DLco下降明显($P < 0.05$),且空白组与NAC组差值对比DLco下降明显($P < 0.05$)。血气分析提示:NAC组PCO₂、PO₂较前有好转,PCO₂减低,PO₂有提高。矽肺宁组及空白组PCO₂、PO₂较前均有下降趋势。

NAC可以改善尘肺患者肺功能及低氧血症,提高生活质量,延长患者生命。NAC不仅有强大的抗氧化作用,在气道炎症中也发挥着重要作用,可使痰液中黏蛋白水解促进痰液排出,还能加速纤毛摆动的速度,增加黏膜纤毛清除率^[8]。

本研究因样本量偏小,且尘肺患者纤维化进程较慢,随访时间长、难度大,血样及灌洗液标本保存、检测均有困难,课题还需要进一步完善。

参考文献:

- [1] 卫生部职业病诊断标准专业委员会. GBZ70 2009 尘肺病诊断标准[S]. 北京:人民卫生出版社,2009.
- [2] 陈志军,张健杰,李冬红. 大剂量乙酰半胱氨酸对矽肺患者血清中IL-6、TNF- α 及肺功能的影响[J]. 职业与健康

康,2012,28(11):1311-1313.

- [3] 李文芳,张艳. 矽肺患者肺功能状况调查分析[J]. 中国实用医药,2010,5(31):24-25.
- [4] Cu A, Ye Q, Sarria R, et al. N-acetylcysteine inhibits TNF- α , sTNFR, and TGF- β 1 release by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis in vitro [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2009, 26(2): 147-154.
- [5] Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(21): 2229-2242.
- [6] 王海涛,高俊玲,田艳霞,等. N-乙酰-L-半胱氨酸对二氧化硅致大鼠肺成纤维细胞基质金属蛋白酶表达升高的抑制[J]. 中华劳动职业病卫生杂志, 2006, 24(9): 514-517.
- [7] 刘婷,孙莹,柳明坤,等. N-乙酰半胱氨酸对大鼠肺纤维化模型中TGF- β 1表达影响的研究[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(11): 1508-1511.
- [8] 钱秀芬,袁民宇,卞涛. N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期炎症61例[J]. 中国药业, 2013, 22(5): 41-42.

收稿日期:2014-04-30;修回日期:2014-05-22

(上接第340页)

3 讨论

作为趋化因子,IL-8是一种主要由单核-巨噬T细胞和血管内皮细胞产生的二聚体糖蛋白,IL-8可以加强免疫反应,在多种恶性肿瘤组织中检测到IL-8高表达,并发现同乳腺癌生成、生长、转移与复发等密切相关^[6-9]。作为一种重要的免疫抗炎因子,IL-10也被称为人类细胞因子合成抑制因子,IL-10主要是单核细胞产生的,也可由淋巴细胞产生,IL-10在免疫调节和炎症反应中有多效性,既可以下调巨噬细胞表面的Th1类细胞因子,同时也可以增强B细胞的存活率,抑制肿瘤细胞的增殖,从而控制其生长。IL-10在为肿瘤细胞营造一个免疫耐受的微环境中发挥了不同的生物学功能。因此,血清中IL-8升高可以显示免疫反应的增加,而血清中IL-10的降低表明了抑制肿瘤细胞能力的减弱^[10],这可以从一方面显示是否存在乳腺癌。

分子生物学研究表明IL-8和IL-10基因的多态性可能与肿瘤遗传易感性的存在一定的关系^[11]。由于基因的多态性和民族种族、地域差异有一定的联系,因此,白细胞介素的基因多态性在桂西地区妇女乳腺癌的遗传中有一定的规律性,因此,在用酶联免疫吸附反应检测血清中IL-8和IL-10的基础上,进行的聚合酶链反应-限制性片段长度多态性PCR-RFLP方法检测的筛选出的桂西地区妇女乳腺癌易感基因有一定的代表性,可以揭示该地区遗传基因与乳腺癌的关系,能为该地区乳腺癌的发生、发展阐明一定的机制,值得进一步研究应用。

参考文献:

- [1] 唐志柳,白洁,顾丽娜,等. 2000~2010年我国前列腺癌和乳腺癌流行状况的系统性综述[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(4): 260-265.
- [2] Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N, et al. Combined

effects of IL-8 and CXCR2 gene polymorphisms on breast cancer susceptibility and aggressiveness [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 283.

- [3] Wang N, Zhou R, Wang C, et al. -251 T/A polymorphism of the interleukin-8 gene and cancer risk: a HuGE review and meta-analysis based on 42 case-control studies [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3): 2831-2841.
- [4] Howell WM, Rose-Zerilli MJ. Cytokine gene polymorphisms, cancer susceptibility, and prognosis [J]. J Nutr, 2007, 137(1 Suppl): 194s-199s.
- [5] Gerger A, Renner W, Langsenlehner T, et al. Association of interleukin-10 gene variation with breast cancer prognosis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(3): 701-705.
- [6] 孙晓明,罗南萍. IL-8在不同肿瘤患者血清中的表达[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(3): 245-247.
- [7] 张晓雷,毛立群,葛新,等. 白细胞介素-8在肿瘤中的作用研究现状[J]. 武警后勤学院学报, 2014, 23(1): 69-72.
- [8] 赵晓亮,孙志君. IL-8与乳腺癌的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(7): 817-818.
- [9] Farah H, Jayson W, Raida A, et al. The expression of IL-8 and IL-8 receptors in pancreatic adenocarcinomas and pancreatic neuroendocrine tumours [J]. Cytokine, 2010, 49(1): 134-140.
- [10] 王治伟,迟琼,万利. 乳腺癌患者血清IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 的水平变化及临床意义[J]. 广州医药, 2012, 43(3): 45-47.
- [11] 李美江. 白细胞介素基因多态性与乳腺癌遗传易感性的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2013, 35(3): 373-374.

收稿日期:2014-06-02;修回日期:2014-06-10