

N-乙酰半胱氨酸联合大容量肺叶灌洗术对煤工尘肺合并慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察^{*}

重庆市第六人民医院 谭远容 徐红英 夏薇^{*}, 重庆 400060

摘要 目的:探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)联合大容量肺叶灌洗术对煤工尘肺合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床疗效。方法:将收治的 100 例煤工尘肺合并 COPD 患者随机分为观察组与对照组,每组 50 例。对照组采用大容量肺叶灌洗术治疗,观察组在对照组治疗的基础上联合 NAC 治疗,比较 2 组患者的临床疗效、肺功能指标、血气指标及炎症细胞因子水平[C 反应蛋白(CRP)、白介素 8(IL-8)]、6 min 步行距离(6MWT)、圣乔治呼吸问卷(SCRQ)。结果:观察组疗效总有效率显著高于对照组(98.0% vs 86.0%, $P < 0.05$);治疗后观察组患者肺功能及血气指标改善情况、6MWT 显著优于对照组(均 $P < 0.05$),血 CRP、IL-8、中性粒细胞百分比及 SCRQ 评分显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:采用 NAC 联合大容量肺叶灌洗术治疗煤工尘肺合并 COPD 患者疗效明显,可有效改善患者肺通气功能。

关键词 N-乙酰半胱氨酸;大容量肺叶灌洗术;煤工尘肺;慢性阻塞性肺疾病;活动耐量;炎症细胞因子

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200506

Clinical efficacy of N-acetylcysteine combined with large-volume lung lavage in patients with coal-worker's pneumoconiosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease TAN Yuan-rong, XU Hong-ying, XIA Wei^{*}. The Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400060, China

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of N-acetylcysteine (NAC) combined with large-volume lobular lavage in patients with coal-worker's pneumoconiosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods: One hundred cases of coal-worker's pneumoconiosis with COPD were randomly divided into observation group and control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with large-volume lobular lavage, and the observation group was given NAC treatment in combination with large-volume lobular lavage. The clinical efficacy, lung function indexes, blood gas analysis indexes and inflammatory cytokines [C reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8)], 6-min walking test (6MWT) and St George's Respiratory Questionnaire (SCRQ) were compared between the two groups. Results: The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group [98.0% vs 86.0%, $P < 0.05$]. After treatment, the lung function and blood gas analysis indexes and 6MWT were significantly improved in the observation group as compared with those in the control group (all $P < 0.05$); blood CRP and IL-8 levels, percentage of neutrophils and SCRQ score were significantly lower in the observation group than in the control group (all $P < 0.05$). Conclusion: The NAC combined with large-volume lobular lavage is effective in treating patients with coal-worker's pneumoconiosis complicated with COPD, and can effectively improve the lung ventilation function of patients.

Key words N-acetylcysteine; Large-volume lobular lavage; Coal-worker's pneumoconiosis; Chronic obstructive pulmonary disease; Activity tolerance; Inflammatory cytokines

煤工尘肺是由长期吸入煤尘导致的肺组织纤维化,系慢性渐进性不可逆转疾病,高发于采煤工、选煤工、煤炭装卸工等煤矿工人,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是其常见合并症之一^[1]。大容量肺叶灌洗术可通过清洁患者肺内大量炎症细胞因子、粉尘等环境起到改善肺功能,缓解临床症状的作用^[2],是目前临床治疗煤工尘肺合并 COPD 的常用方式。N-乙酰半胱氨酸

(N-acetylcysteine, NAC)为临床常用化痰药物,不仅具有较好的溶解痰液效果,还具有较好的抗炎、抗氧化、抗纤维化作用,适用于肺炎、肺结核、肺气肿等多种肺部疾病的临床治疗^[3]。本研究旨在探讨 NAC 联合大容量肺叶灌洗术对煤工尘肺合并 COPD 患者的临床疗效。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 1 月~12 月重庆市第六人民医院呼吸内科收治的 100 例煤工尘肺合并

^{*}基金项目:院内科研基金(No:201605)

^{*}通信作者:夏薇, E-mail:149014021@qq.com

COPD 患者。纳入标准:①符合《尘肺病综合治疗指南》^[4]中煤工尘肺诊断标准及《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[5]中 COPD 诊断标准;②年龄 20~80 岁。排除标准:①合并恶性肿瘤、器质性疾病、免疫系统及血液系统疾病;②精神障碍者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属知情并签署知情同意书。按分层随机法将其分为观察组与对照组,每组 50 例。观察组男 38 例,女 12 例,年龄 35~74 岁,平均(59.27±9.33)岁,病程(16.16±5.03)年,煤工尘肺 I 期 4 例,II 期 10 例,III 期 23 例,IV 期 13 例;对照组男 34 例,女 16 例,年龄 37~75 岁,平均(60.12±10.85)岁,病程(16.74±5.59)年,煤工尘肺 I 期 5 例,II 期 9 例,III 期 24 例,IV 期 12 例。2 组性别、年龄、病程、煤工尘肺分期等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

方法 2 组均给予常规止咳、化痰、吸氧等基础治疗。对照组采用大容量肺叶灌洗术治疗,灌洗液为生理盐水,将纤维支气管导管插入患者左肺,悬挂好灌洗溶液,将加温至 37℃ 的灌洗液灌入左肺,灌洗容量 100 mL/次,使用吸引器负压吸出,反复灌洗 8~12 次,单侧肺灌洗时间 30~40 min,术后给予抗感染治疗,间隔 5~7 d 后灌洗对侧肺。观察组联合 NAC 治疗,乙酰半胱氨酸泡腾片(意大利 ZAMBON 公司, H20090621, 规格: 600 mg/片), 1 片/次, 2 次/d。持续治疗 8 周。

疗效标准 参照任芳萍等^[6]研究成果制定疗效标准。临床控制:症状体征消失,客观检查指标基本正常;显效:症状体征显著改善,客观检查指标趋近正常;有效:症状体征及客观检查指标改善;无效:症状体征及客观检查指标均无改善。

观察指标 ①采用肺功能测定仪测定用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积

(forced expiratory volume in one second, FEV₁)。②采用血气分析仪测定血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、酸碱度(pH)水平。③采用酶联免疫吸附试验测定 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白介素 8(interleukin-8, IL-8)水平;采用全自动生化分析仪测定治疗前后中性粒细胞百分比。④采用 6 min 步行距离(6-min walk test, 6MWT)评价活动耐量,距离越远,活动耐量越好。⑤采用圣乔治呼吸问卷(St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)评价生活质量,满分 100 分,分数越低,生活质量越高。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验。计数资料以百分数(%)表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床疗效 观察组总有效率显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 1。

肺功能 治疗前 2 组患者肺功能指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后 2 组肺功能明显改善,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),且观察组优于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

血气分析 治疗前 2 组患者血气指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后 2 组 pH 值差异无统计学意义($P > 0.05$),但 PaO₂、PaCO₂ 明显改善(均 $P < 0.05$),且观察组 PaO₂ 高于对照组,PaCO₂ 低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

炎症细胞因子水平 治疗前 2 组炎症细胞因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组炎症细胞因子水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组,见表 4。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	例	临床控制 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 [例(%)]
观察组	50	24	12	13	1	49(98.00)*
对照组	50	13	17	13	7	43(86.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 2 组患者肺功能指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	FVC		FEV ₁	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	2.09±0.75	2.74±0.50 ^{△*}	1.13±0.55	1.86±0.59 ^{△*}
对照组	50	2.14±0.81	2.44±0.56 [△]	1.16±0.61	1.45±0.64 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

6MWD、SGRQ 评分 治疗前 2 组 6MWD、SGRQ 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组 6MWD、SGRQ 评分有改善(均 $P < 0.05$),且观察组 6MWD 高于对照组,SGRQ 评分低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

讨 论

当煤尘进入肺内,可被巨噬细胞吞噬排出体外,但仍有少部分经肺泡腔进入周围间质,并随淋巴管移行,阻塞淋巴管道,使煤尘在二级呼吸细支气管内滞留,导致灶内网状纤维增生,引发肺气肿、肺结核,威胁患者生命安全^[7]。COPD 以不完全可逆气流受阻为临床特征,而气流受阻进行性发展可加重有害气体或颗粒导致的异常炎症反应^[8]。

大容量肺叶灌洗术向患者肺内灌入无菌生理盐水,利用负压抽吸清洗肺泡内粉尘等有害物质,可有效延缓煤工尘肺病变进展,同时还可清除患者气道炎症分泌物及粉尘刺激产生的复合物,抑制肺部炎症反应,改善患者通气功能,提高生活质量,被广泛用于临床治疗煤工尘肺。NAC 最早被作为黏液溶液剂在临床应用,可促进呼吸道分泌,稀释痰液,分解黏蛋白,从而降低痰液黏性,避免形成痰栓,同时还可以提高黏液纤毛清除功能,促进痰液咳出,维持

患者呼吸通畅,从而改善肺通气功能。近年来,深入研究发现 NAC 不仅具有较好的化痰作用,还可通过增加细胞内谷胱甘肽浓度,抑制炎症因子活性及炎症介质分泌,从而起到抗炎、抗氧化及免疫调节作用。黄德珍等^[9]研究发现,NAC 进入人体内可迅速脱去乙酰基转为半胱氨酸,羟基组转为二硫化物,从而发挥抗氧化作用,有效清除体内氧自由基,抑制脂质过氧化物生成,且半胱氨酸还具有较好的细胞保护作用,可有效减轻活性代谢物质导致的肺部损害。本研究中,观察组疗效总有效率及治疗后肺功能及血气指标改善情况显著优于对照组,提示 NAC 联合大容量肺叶灌洗术治疗可显著改善患者肺通气与换气功能,减轻气道阻塞症状,提高动脉血氧分压,疗效确切。气道炎症释放的大量细胞因子可破坏肺组织结构,加重组织缺氧损伤。血 CRP 水平上升提示气道炎症加重,可反映机体炎症反应与组织损伤。IL-8 是重要的炎症细胞因子,可通过调节中性粒细胞及 T 淋巴细胞聚集活化,参与机体炎症反应。本研究观察到 NAC 联合大容量肺叶灌洗术治疗可显著抑制炎症细胞因子释放与聚集,从而减轻气道炎症反应及氧化自由基损伤,促进肺部功能恢复,并且可以显著提高患者活动耐量及生活质量,与涂晶等^[10]近年研究基本一致。

表 3 2 组患者血气指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		pH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	64.21 ± 6.75	86.41 ± 5.76 ^{△*}	51.83 ± 3.29	39.37 ± 3.14 ^{△*}	7.37 ± 0.06	7.36 ± 0.10
对照组	50	63.69 ± 6.31	80.35 ± 5.15 [△]	52.15 ± 3.57	42.06 ± 2.67 [△]	7.39 ± 0.09	7.37 ± 0.08

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

表 4 2 组炎症细胞因子水平的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CRP (mg/L)		IL-8 (ng/L)		中性粒细胞百分比 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	62.47 ± 25.43	18.91 ± 8.78 ^{△*}	25.67 ± 4.27	17.18 ± 3.36 ^{△*}	78.12 ± 9.41	61.15 ± 6.57 ^{△*}
对照组	50	60.30 ± 26.09	25.43 ± 12.05 [△]	26.13 ± 4.03	20.24 ± 4.25 [△]	79.26 ± 8.74	65.82 ± 6.21 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

表 5 2 组 6MWD、SGRQ 评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	6MWD (m)		SGRQ 评分 (分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	258.91 ± 47.10	321.32 ± 58.97 ^{△*}	80.42 ± 10.71	53.82 ± 6.78 ^{△*}
对照组	50	261.15 ± 45.18	290.91 ± 56.45 [△]	78.19 ± 10.50	62.34 ± 7.10 [△]

注:与本组治疗前比较,[△] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$

参考文献

- 1 刘月红,潘宝忠,相葵,等. 194 例煤工尘肺患者肺功能检测结果分析[J]. 中国工业医学杂志,2014,15(1):65-65.
- 2 吴海洪,李冀,吴海弟,等. 经支气管镜肺减容术微创治疗慢性阻塞性肺疾病及其相关并发症的现状与展望[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(4):338-341.
- 3 王传海,李承红,孔彬. N-乙酰半胱氨酸辅治特发性肺纤维化的临床疗效观察[J]. 疑难病杂志,2015,14(2):129-131.
- 4 张建芳. 尘肺病综合治疗指南[M]. 煤炭工业出版社,2013:64-66.
- 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 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- 6 任芳萍,蒋延文. 雾化吸入 N-乙酰半胱氨酸在老年慢性阻塞性肺

疾病急性加重患者治疗中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019,45(5):1141-1145.

- 7 张洪文. 大容量肺灌洗治疗尘肺并发慢性阻塞性肺疾病的效果[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2013,31(7):536-537.
- 8 李书锐. 高敏 C 反应蛋白与白介素-6 水平变化在慢性阻塞性肺疾病急性加重早期诊断中的价值[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(5):401-403.
- 9 黄德珍,曾玉兰. N-乙酰半胱氨酸对老年慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能及细胞因子的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(7):1186-1188.
- 10 涂晶,苗润丰,邹晓东,等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿患者血清炎症因子及肺功能的影响分析[J]. 疑难病杂志,2017,16(12):1221-1224.

(2018-10-15 收稿 2020-01-20 修回)

(上接第 371 页)

患者,其 IgG 抗体强表达的阳性率也可能会更高,表现出明显的个体差异。本文推测,这可能与如下因素有关:①SARS-CoV-2 可能具有高应答能力,即使体液免疫功能减退的患者,也能诱发一定水平的免疫反应;②年龄偏大的患者病程更易迁延。

1 例患者经过治疗后达到连续 2 次核酸阴性,其病程已超过 4 周,肺部 CT 部分好转,伴有部分实变及纤维化,其 IgM/IgG 抗体仍连续阳性,后反复复查咽拭子核酸检测显示阳性,经过继续抗病毒及中医药支持治疗 10 d 余,复查肺泡灌洗液核酸阴性,CT 显著好转,IgM 阴性,IgG 阳性。这提示,对于 COVID-19 肺炎患者,咽拭子核酸阳性与否不能作为评估疾病活动与否的主要标准,加查 IgM/IgG 不失为一种可行的选择。对于连续核酸阴性、CT 部分好转的患者,若 IgM/IgG 持续阳性,提示该患者可能仍然处于病毒活动期,不排除疾病会继续进展。由于病例数量有限,支气管镜下肺泡灌洗液核酸检测的结果与抗体表达之间的关系还无法明确,需要进一步研究。

目前,COVID-19 仍然是一种发病机制不甚明确的疾病,其血清学特点有助于临床诊断与治疗,有助于出院标准的再拟定再优化,这也决定了迫切需要进一步开发可靠的抗体定量检测技术来应用于临床。

参考文献

- 1 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected

with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.

- 2 Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis[J], 2020, 27[Online ahead of print].
- 3 梁颖,曾斯敏,刘玉亭,等. 病毒特异性抗体检测在新型冠状病毒肺炎诊断中的应用价值[J]. 武汉大学学报(医学版). 2020. DOI: 10.14188/j.16718852.2020.0167.
- 4 罗效梅,王静,张娅,等. 全血 SARS-CoV-2 特异性抗体检测对 2019-冠状病毒病的临床应用价值分析[J/OL]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(3):30-34.
- 5 唐鹏,赵自武,刘颖娟,等. 化学发光和胶体金法检测新型冠状病毒特异性抗体比较及其临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(4):517-520.
- 6 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/yzygi/s7653p/202003/46c9294a7dfc4ce80dc7f5912eb1989.shtml>.
- 7 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-19). <http://www.nhc.gov.cn/yzygi/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2>.
- 8 李泉,刘钉宾,乔正荣,等. SARS-CoV-2 IgM/IgG 抗体检测在新型冠状病毒肺炎诊断中的价值[J] 国际检验医学杂志. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20200304.1041.006.html>.
- 9 Liu T, Hu J, Kang M, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.91978>.
- 10 武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组. 重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1):1-5.

(2020-04-17 收稿 2020-07-16 修回)