

乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入对老年 COPD 伴呼吸衰竭患者气道重塑、HMGB1 及 CAP1 含量的影响

韩路阳¹, 刘胜利², 陈志涛¹

(新密市第一人民医院 1.呼吸内科; 2.神经内科, 河南 新密 452370)

摘要: **目的** 探究乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入在老年慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 伴呼吸衰竭患者中的应用价值。**方法** 选取新密市第一人民医院 2021 年 10 月至 2023 年 7 月 104 例老年 COPD 伴呼吸衰竭患者作为研究对象, 依照治疗药物分为口服组和雾化组。两组均采取常规治疗, 口服组 52 例采取 N-乙酰半胱氨酸, 雾化组 52 例在口服组基础上联合特布他林雾化吸入, 对比两组患者血气指标、气道重塑指标、血清相关因子水平以及不良反应。**结果** 两组治疗 2 周后血氧饱和度 (SaO₂)、氧合指数 (OI) 水平较治疗前升高, 且雾化组高于口服组 ($P<0.05$); 动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 水平较治疗前降低, 且雾化组低于口服组 ($P<0.05$)。两组治疗 2 周后转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血管紧张素 II (Ang- II) 水平较治疗前降低, 且雾化组低于口服组 ($P<0.05$); 血管紧张素 I (Ang-I) 水平较治疗前升高, 且雾化组高于口服组 ($P<0.05$)。两组治疗 2 周后高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平较治疗前降低, 且雾化组低于口服组 ($P<0.05$); 腺苷酸环化酶相关蛋白 1 (CAP1) 水平较治疗前升高, 且雾化组高于口服组 ($P<0.05$)。经 Fisher 确切概率法检验, 雾化组不良反应发生率为 7.69% (4/52), 与口服组 [3.85% (2/52)] 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入可调节老年 COPD 伴呼吸衰竭患者血清相关因子水平, 调控气道重塑指标, 改善血气指标, 安全性良好。

关键词: 乙酰半胱氨酸; 特布他林; 慢性阻塞性肺疾病; 气道重塑

中图分类号: R563.9

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种常见的慢性呼吸系统疾病。它主要是由于长期的烟雾、粉尘或其他有害气体对呼吸道的刺激, 导致气道和肺部发生慢性炎症反应, 从而引起气道阻塞和肺功能下降。这种疾病通常呈进行性发展, 严重影响患者的生活质量和寿命^[1]。且 COPD 由于气道阻塞和肺功能下降, 可能导致缺氧和二氧化碳潴留, 进而引发呼吸衰竭。N-乙酰半胱氨酸常被临床应用于肺功能的改善, 有关研究指出, 其可调节血气指标^[2], 但单一用药作用效果较为有限。研究表明, 特布他林可调节 COPD 患者的肺通气水平, 改善其预后^[3]。本研究应用乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入, 探究联合方案在老年 COPD 伴呼吸衰竭患者中的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取新密市第一人民医院 2021 年 10 月至 2023 年 7 月收治的 104 例老年 COPD 伴呼吸衰竭

患者作为研究对象, 依照治疗药物分为口服组和雾化组。口服组 52 例, 男 35 例, 女 17 例; 年龄 60~79 岁, 平均 (69.23 ± 5.85) 岁; 病程 7~20 年, 平均 (13.77 ± 4.45) 年。雾化组 52 例, 男 33 例, 女 19 例; 年龄 60~79 岁, 平均 (69.31 ± 6.27) 岁; 病程 7~20 年, 平均 (13.85 ± 4.18) 年。两组老年 COPD 伴呼吸衰竭患者基线资料经比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

符合《内科学 (第 9 版)》中 COPD 和呼吸衰竭的诊断标准^[4]。

1.3 纳入排除标准

纳入标准: ①符合上述关于 COPD 和呼吸衰竭的相关诊断; ②患者神志清晰, 可自主呼吸; ③有排痰能力; ④均为老年患者; ⑤患者与其家属均签署知情同意书。

排除标准: ①肝肾心等器质性病变; ②严重感染; ③恶性肿瘤; ④对本研究所用药物过敏; ⑤严重鼻咽部异常、胃肠胀气。

1.4 方法

两组均采用抗感染、平喘、解痉等常规治疗。

1.4.1 口服组 采取 N-乙酰半胱氨酸。予乙酰半胱氨酸片（海南赞邦制药有限公司，国药准字 H20080325，规格：0.2 g/片）口服治疗，1 片/次，3 次/d。

1.4.2 雾化组 在口服组基础上联合特布他林雾化吸入。予 2 mL 硫酸特布他林雾化吸入用溶液（石家庄四药有限公司，国药准字 H20213254，规格：2 mL：5 mg）雾化吸入，10 min/次，2 次/d。

两组持续治疗 2 周。

1.5 观察指标

血气指标：比较两组治疗前、治疗 2 周后血气指标。GEM5000 型血气分析仪〔继圣（上海）医疗器械有限公司〕测定氧合指数（OI）、血氧饱和度（SaO₂）、动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）水平。

气道重塑指标：比较两组治疗前、治疗 2 周后气道重塑指标。抽取患者清晨空腹肘静脉血 3 mL，3 400 r/min 离心 15 min，取适量上清液，双抗夹心酶联免疫吸附法测定血管紧张素 I（Ang-I）、血管

紧张素 II（Ang- II）、转化生长因子 β1（TGF-β1）水平。

血清相关因子水平：于其治疗前、治疗 2 周后晨起空腹时，取安静状态下 2 mL 肘静脉血，2 700 r/min 离心 14 min，酶联免疫吸附法测定高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）、腺苷酸环化酶相关蛋白 1（CAP1）水平。

不良反应：比较两组治疗 2 周期间不良反应情况，例如咽部不适、恶心、呕吐等。

1.6 统计学方法

数据分析应用 SPSS 26.0 统计学软件。计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 *t* 检验；计数资料以百分率（%）表示，采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血气指标比较

两组治疗 2 周后 SaO₂、OI 水平较治疗前升高，且雾化组高于口服组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；PaCO₂ 水平较治疗前降低，且雾化组低于口服组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 1。

表 1 两组患者血气指标比较（*n*=52, $\bar{x} \pm s$ ）

组别	SaO ₂ /%		OI/mmHg		PaCO ₂ /mmHg	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
口服组	80.24±4.86	85.04±5.32 [†]	209.26±28.21	275.42±29.67 [†]	71.08±6.03	53.24±5.72 [†]
雾化组	79.83±4.91	93.02±6.47 [†]	208.72±28.93	310.81±31.42 [†]	70.92±6.11	40.31±4.38 [†]
<i>t</i>	0.428	6.870	0.096	5.905	0.134	12.942
<i>P</i>	0.670	<0.001	0.923	<0.001	0.893	<0.001

注：1 mmHg=0.133 kPa；[†]与同组治疗前比较，*P*<0.05。

2.2 两组患者气道重塑指标比较

两组治疗 2 周后 TGF-β1、Ang-II 水平较治疗前降低，且雾化组低于口服组，差异有统计学意

义（*P*<0.05）；Ang-I 水平较治疗前升高，且雾化组高于口服组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 2。

表 2 两组患者气道重塑指标比较（*n*=52, $\bar{x} \pm s$, ng/L）

组别	TGF-β1		Ang- II		Ang- I	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
口服组	697.32±62.54	583.71±56.87 [†]	70.86±8.13	56.48±5.23 [†]	15.79±3.67	24.03±4.05 [†]
雾化组	701.06±61.91	481.63±46.11 [†]	71.03±8.08	34.17±4.16 [†]	15.82±3.75	42.16±4.62 [†]
<i>t</i>	0.307	10.054	0.107	24.074	0.041	21.279
<i>P</i>	0.760	<0.001	0.915	<0.001	0.967	<0.001

注：[†]与同组治疗前比较，*P*<0.05。

2.3 两组患者血清相关因子水平比较

两组治疗 2 周后 HMGB1 水平较治疗前降

低，且雾化组低于口服组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；CAP1 水平较治疗前升高，且雾化组高

于口服组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 3。

表 3 两组患者血清相关因子水平比较（ $n=52, \bar{x} \pm s$ ）

组别	HMGB1/($\mu\text{g/L}$)		CAP1/(ng/L)	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
口服组	4.71 $\pm$ 0.24	4.11 $\pm$ 0.20 [†]	417.51 $\pm$ 52.64	772.16 $\pm$ 80.56 [†]
雾化组	4.68 $\pm$ 0.22	3.68 $\pm$ 0.17 [†]	418.03 $\pm$ 51.91	1021.85 $\pm$ 120.63 [†]
<i>t</i>	0.665	11.813	0.051	12.413
<i>P</i>	0.508	<0.001	0.960	<0.001

注：†与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

2.4 不良反应

口服组恶心 1 例、呕吐 1 例；雾化组咽部不适 1 例、恶心 1 例、呕吐 2 例。经 Fisher 确切概率法检验，雾化组不良反应发生率为 7.69%（4/52），与口服组 [3.85%（2/52）] 比较差异无统计学意义（双侧 $P=0.678$ ）。

3 讨论

临床上，慢阻肺患者咳嗽通常为早晨较重，咳痰则为白色黏液或浆液泡沫性痰。随着病情的加重，患者可能出现气短或喘息，活动后尤为明显。如果不及时治疗，慢阻肺伴呼吸衰竭患者的病情可能会进一步恶化，出现严重的缺氧和二氧化碳潴留，导致生命危险。此外，长期的缺氧和二氧化碳潴留还可能引起一系列严重的并发症，如肺心病、肺性脑病、肝肾衰竭等。因此，对于慢阻肺伴呼吸衰竭的患者，及时治疗至关重要。N-乙酰半胱氨酸常被应用于 COPD 的临床治疗，可调节肺通气功能，但远期效果尚不明显^[5]。相关研究证实，特布他林可调控 COPD 患者的气道重塑水平，利于肺功能的改善^[6]。

COPD 患者的肺功能下降，通气换气功能障碍，可能导致缺氧。缺氧状态下，患者的血氧饱和度降低，且通气功能障碍可能导致二氧化碳潴留，使血液中二氧化碳分压升高，血气指标异常。N-乙酰半胱氨酸经口服，可被降解为半胱氨酸，促使肺组织内的半胱氨酸与还原型谷胱甘肽水平得以提高，促进体内氧自由基的清除，降低致炎因子的释放，减轻炎症物质对呼吸道黏膜的刺激，可一定程度改善血气指标^[7]。而特布他林为选择性 β_2 肾上腺素受体激动剂的一种，可促使平滑肌松弛，对致炎因子的释放具有抑制作用，从而利于血管通透性的降低，使得呼吸道黏膜的充血水

肿状态得以缓解，便于其呼吸功能的改善，促使机体得到充足氧供，利于低氧血症的缓解，推动肺内二氧化碳的排出，进而有效调节血气指标^[8]。研究显示两组治疗 2 周后 SaO_2 、OI 水平较治疗前升高，雾化组高于口服组； PaCO_2 水平较治疗前降低，雾化组低于口服组，表明乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入可调节老年 COPD 伴呼吸衰竭患者血气指标。

COPD 的主要特征是慢性炎症，长期的炎症刺激可能导致气道壁的损伤和修复过程，进而引发气道重塑。结果显示两组治疗 2 周后 $\text{TGF-}\beta_1$ 、 Ang-II 水平较治疗前降低，雾化组低于口服组； Ang-I 水平较治疗前升高，雾化组高于口服组，表明乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入可调节老年 COPD 伴呼吸衰竭患者气道重塑指标。N-乙酰半胱氨酸可促使肺组织弹性蛋白酶活性度降低，对气道重塑具有一定调节效果^[9]。硫酸特布他林可高度选择 β_2 受体，利用其起效时间短的特点，可迅速被吸收，利于舒张呼吸道平滑肌，对内源性致痉物的产生具有抑制作用，加快清除气道分泌物，便于肺通气、换气功能的改善，且对致炎物质的释放发挥抑制作用，从而促使气道炎症得以减轻，与 N-乙酰半胱氨酸联合应用，对气道狭窄和阻塞的改善起到协同增效的作用^[10]。

HMGB1 是一种炎症因子，参与了多种炎症和免疫反应。在慢阻肺疾病中，HMGB1 水平升高，可能促进炎症反应和气道重塑，进而加重疾病。CAP1 可于细胞质中大量存在，其对细胞运动具有调节作用，于重塑胞外基质与炎症反应中占据重要作用。N-乙酰半胱氨酸可促使白细胞介素-8 水平以及核转录因子活性度得以降低，对气道与肺组织聚集白细胞具有抑制作用，对血清相关因子水平有一定调节效果^[11]。特布他林为速效高度选择剂，可快速作用于病变部位，促使支气管黏膜纤毛清除异物的能力得以增强；可调节免疫反应，抑制过度激活的免疫细胞活性；且可激活气道平滑肌细胞膜上的 β_2 受体，从而抑制炎症介质的释放，减轻气道炎症反应，这种抗炎作用可以减少 HMGB1 等炎症因子的释放，进而有效调节血清相关因子水平^[12]。结果发现经 Fisher 确切概率法检验，雾化组不良反应发生率与口服组经统计学分析无差异；两组治疗 2 周后 HMGB1 水平较治疗前降低，雾化组低于口服组；CAP1 水平较治疗前升高，雾化组高于口服组，表明两种方式对老年

COPD 伴呼吸衰竭患者均有良好安全性, 且乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入可更有效调节血清相关因子水平。

综上所述, 乙酰半胱氨酸联合特布他林雾化吸入可调节老年 COPD 伴呼吸衰竭患者血气指标, 改善血清相关因子水平, 调控气道重塑指标, 有良好安全性, 疗效优于单一乙酰半胱氨酸治疗, 为 COPD 患者的临床治疗及预后提供有效的指导。

参 考 文 献

[1] 陈军, 彭亚, 毛锦娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者继发呼吸衰竭的危险因素的系统评价[J]. 华西医学, 2021, 36(11): 1563-1569.

[2] 吴文婷, 梅益枝, 胡小芳. 无创呼吸机通气联合乙酰半胱氨酸溶液吸入治疗老年呼吸衰竭合并高碳酸血症的效果及安全性[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(9): 29-33.

[3] 徐琳琳, 周瑞清, 郑法德, 等. 糖皮质激素联合特布他林雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的临床疗效及其对肺功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(7): 18-23.

[4] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 19, 135.

[5] 李春达, 潘古杰, 茹金城, 等. 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[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(3): 85-89.

[6] 赖运明. 多索茶碱联合硫酸特布他林雾化液、布地奈德混悬液对慢性阻塞性肺疾病患者气道重构及肺功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(18): 81-84.

[7] 殷晓娜, 杨万春. 乙酰半胱氨酸联合盐酸氨溴索支气管肺泡灌洗对 AECOPD 的疗效[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(6): 389-392.

[8] 谢波, 李宁. 特布他林雾化吸入联合有创-无创序贯机械通气治疗重症哮喘合并呼吸衰竭患者的临床疗效[J]. 医学临床研究, 2023, 40(4): 500-503, 507.

[9] 刘娜, 赵然然. 乙酰半胱氨酸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(2): 174-178.

[10] 杨会荣, 刘建华, 张培红, 等. 自拟平喘汤联合特布他林雾化吸入治疗急性发作期儿童支气管哮喘的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 38-43.

[11] 李鹏飞, 张建华, 李浩闯, 等. N-乙酰半胱氨酸对气道 NO 的影响及其在慢阻肺患者中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(3): 472-475, 482.

[12] 李钦浩, 巩晓娜. 布地奈德和特布他林联合无创机械通气治疗老年慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者的效果[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(8): 1092-1096.

(张咏 编辑)