



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.016

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.016>

· 临床诊治经验与教训 ·

N-乙酰半胱氨酸雾化吸入与口服辅助治疗老年肺结核的疗效及对炎症因子、氧化应激反应的影响

张焕 李江涛 刘会 王愿 王勇 刘锐 王显雷

[摘要] **目的** 探讨 N-乙酰半胱氨酸(NAC)雾化吸入与口服辅助治疗老年肺结核的疗效及对炎症因子、氧化应激反应的影响。**方法** 采用随机数表法将 260 例老年肺结核患者分为吸入组(105 例)、口服组(105 例)及对照组(50 例),3 组患者分别进行不同方案治疗 6 个月,比较其一般资料、临床疗效、痰液性质、痰菌转阴率、血清炎症因子及氧化应激指标水平、不良反应情况。**结果** 吸入组和口服组患者总有效率均高于对照组;治疗后 1 个月及 3 个月,吸入组、口服组、对照组患者同期痰菌转阴率均依次下降;治疗后 6 个月,吸入组痰菌转阴率均高于口服组和对照组;治疗后 3 组患者痰液干/湿重、黏度、血清炎症因子水平平均较同组治疗前降低,氧化应激指标水平平均较同组治疗前升高;吸入组、口服组、对照组患者同期痰液干/湿重、黏度、炎症因子水平平均依次升高,同期氧化应激指标水平平均依次降低($P < 0.05$)。**结论** 雾化吸入 NAC 治疗较口服和常规治疗更能改善病患临床症状,提高临床疗效,降低其炎症和氧化应激反应。

[关键词] N-乙酰半胱氨酸; 雾化吸入; 肺结核; 炎症因子; 氧化应激**[中图分类号]** R521**[文献标识码]** B

肺结核由结核杆菌感染引起,主要依靠呼吸传播,传染性较强,临床上伴乏力、盗汗和低热等症状^[1],老年人免疫力普遍低下,容易感染肺结核^[2]。异烟肼等药物可迅速进入机体肝肠循环,杀灭和抑制病菌,减轻临床症状,改善肺功能,但长期用药可能会引起结核杆菌的耐药性,影响疗效^[3]。目前一些平喘、祛痰药物控制病情发展作用有限,且疗效不佳,复发率较高。N-乙酰半胱氨酸(NAC)是临床常用的新型黏痰溶解剂,能有效治疗以浓稠黏液分泌为特征的呼吸系统疾病,黏液溶解作用较强。服用 NAC 可促进痰液的咳出,减轻氧化应激反应,抑制弹性蛋白活性,保护肺泡并改善肺换气功能^[4]。雾化吸入方式给药还能在气管上形成一层保护膜,减少微生物对气管黏膜的损伤,提高疗效^[5]。基于此,本研究通过探讨 NAC 雾化吸入与口服辅助治疗老年肺结核的疗效及对炎症因子、氧化应激反应的影响,以为老年肺结核患者的临床治疗提供参考数据。

对象与方法

1. 对象:前瞻性选取 2020 年 1 月~2022 年 1 月在本院确诊的老年肺结核患者 260 例,采用随机数表法将其分为吸入组(105 例)、口服组(105 例)及对照组(50 例)。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合肺结核诊断标准^[6],且入院痰培养结果阳性;(3)可配合本研究治疗;(4)细菌学检查结果显示肺部受感染;(5)无其他重要脏器受损;(6)临床资料完整。排除标准:(1)对本研究使用药物不耐受;(2)其他精神疾病和免疫系统疾病;(3)合并呼吸系统恶性肿瘤;(4)合并微生物感染。吸入组

男 55 例、女 50 例,年龄 60~70 岁,平均年龄(64.42 ± 2.12)岁,平均 BMI(21.13 ± 1.24) kg/m^2 ;口服组男 57 例、女 48 例,年龄 60~70 岁,平均年龄(65.24 ± 2.19)岁,平均 BMI(21.23 ± 1.33) kg/m^2 ;对照组男 29 例、女 21 例,年龄 60~70 岁,平均年龄(65.46 ± 2.17)岁,平均 BMI(22.14 ± 1.13) kg/m^2 。三组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)治疗方案:对照组:常规治疗:空腹口服福平胶囊 0.6 g 每日 1 次(体重 ≥ 55 kg)或 0.45 g 每日 1 次(体重 < 55 kg);饭后口服异烟肼片(50 mg/片)每日 1 次、每次 6 片,吡嗪酰胺片 0.25 g 每日 1 次,盐酸乙胺丁醇片(0.25 g/片)每日 1 次、每次 4 片(体重 ≥ 55 kg)或 3 片(体重 < 55 kg)。口服组:在常规治疗基础上口服 NAC 片 0.6 g/次,每日 2 次。吸入组:在常规治疗基础上经雾化吸入 NAC 溶液方式给药,溶于 3 ml 生理盐水,将雾化器的进气管连接氧气装置,调整氧流量在 6~8 L/min 范围内,3 ml/次,每日 2 次。3 组患者均持续治疗 6 个月。

(2)观察指标:①临床疗效:治疗后参考文献[7]评估疗效。显效:呼吸困难、气促等症状消失,呼吸系统功能恢复正常,每日咳痰量 < 10 ml;有效:呼吸困难、气促等症状明显改善,偶有心悸和气促等不适症状,呼吸系统功能基本恢复正常,每日咳痰量 10~100 ml;无效:呼吸困难、气促等症状未缓解或无明显改善。总有效率(%)=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。②痰菌转阴率:治疗后 1、3 和 6 个月,依照《结核病诊断细菌学检验规程》^[8]诊断标准,使用痰液彭氏杯抗酸染色检查痰菌转阴率。③痰液性质:治疗前后检测痰液性质。痰液干/湿重:收集痰液

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20220944)

作者单位:050041 石家庄,河北省胸科医院结核科

通讯作者:王显雷, E-mail: kougds866@163.com

表 3 3 组患者痰液性质、血清炎症因子和氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	痰液性质		血清炎症因子			氧化应激指数			
		干/湿重	黏度	IFN- γ ($\mu\text{g/L}$)	PCT (ng/ml)	IL-4 ($\mu\text{g/L}$)	CAT (U/ml)	VC ($\mu\text{mol/L}$)	SOD ($\times 10^3 \text{ U/ml}$)	
吸入组	治疗前	105	0.53 \pm 0.11	5.21 \pm 1.31	33.54 \pm 6.96	5.23 \pm 1.01	3.78 \pm 0.76	248.32 \pm 59.63	45.46 \pm 11.32	1.89 \pm 0.14
	治疗后	105	0.37 \pm 0.12 ^{abc}	3.55 \pm 0.32 ^{abc}	18.75 \pm 6.01 ^{abc}	1.32 \pm 0.69 ^{abc}	1.39 \pm 0.73 ^{abc}	312.48 \pm 64.33 ^{abc}	66.78 \pm 13.47 ^{abc}	2.15 \pm 0.15 ^{abc}
口服组	治疗前	105	0.51 \pm 0.14	5.11 \pm 1.42	33.55 \pm 6.93	5.22 \pm 1.03	3.74 \pm 0.74	246.26 \pm 65.45	45.54 \pm 12.83	1.90 \pm 0.15
	治疗后	105	0.46 \pm 0.12 ^{ac}	4.53 \pm 0.23 ^{ac}	26.53 \pm 6.88 ^{ac}	3.09 \pm 0.99 ^{ac}	2.61 \pm 0.76 ^{ac}	293.86 \pm 65.21 ^{ac}	57.81 \pm 13.42 ^{ac}	2.05 \pm 0.16 ^{ac}
对照组	治疗前	50	0.52 \pm 0.09	5.13 \pm 1.25	34.26 \pm 6.58	5.19 \pm 1.02	3.66 \pm 0.73	247.58 \pm 61.32	44.95 \pm 10.27	1.87 \pm 0.16
	治疗后	50	0.48 \pm 0.10 ^c	4.68 \pm 0.26 ^c	28.31 \pm 5.87 ^c	3.48 \pm 0.71 ^c	2.68 \pm 0.74 ^c	288.35 \pm 63.84 ^c	52.19 \pm 12.38 ^c	2.01 \pm 0.15 ^c

注:与同期对照组比较,^a $P < 0.05$;与同期口服组比较,^b $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^c $P < 0.05$

并称重,用滤纸吸干水分再称重,记录二者之比。痰液黏度:在高切变率 100/s 的条件下使用数字式黏度计测定。④血清炎症因子:测定治疗前后血清干扰素(IFN)- γ 、降钙素原(PCT)和 IL-4 水平。⑤氧化应激指标:测定患者治疗前后血液中过氧化氢酶(CAT)、抗坏血酸(VC)和超氧化物歧化酶(SOD)水平。⑥不良反应情况:观察并记录 3 组患者的不良反应发生情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者临床疗效比较:3 组患者总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.073, P = 0.004$)。吸入组($\chi^2 = 8.836$)和口服组($\chi^2 = 4.189$)患者总有效率均高于对照组($P < 0.05$)。吸入组和口服组患者总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.135, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者临床疗效比较[例, (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
吸入组	105	62(59.05)	33(31.43)	10(9.52)	90.48
口服组	105	38(36.19)	52(49.52)	15(14.29)	85.71
对照组	50	19(38.00)	17(34.00)	14(28.00)	72.00

2.3 组患者痰菌转阴率比较:治疗后 1、3 个月,吸入组、口服组、对照组同期痰菌转阴率均依次下降;治疗后 6 个月,吸入组痰菌转阴率均高于口服组和对照组($P < 0.05$),而口服组和对照组痰菌转阴率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者痰菌转阴率比较[例, (%)]

组别	例数	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
吸入组	105	86(81.90) ^{ab}	94(89.52) ^{ab}	100(95.24) ^{ab}
口服组	105	69(65.71) ^a	77(73.33) ^a	90(85.71)
对照组	50	24(48.00)	28(56.00)	40(80.00)
χ^2 值		18.959	22.206	5.526
P 值		< 0.001	< 0.001	0.019

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与口服组比较,^b $P < 0.05$

3.3 组患者痰液性质、血清炎症因子和氧化应激指标水平比较:治疗后 3 组痰液干/湿重、黏度、血清炎症因子水平均较同组治疗前降低,氧化应激指标水平均较同组治疗前升高;吸入组、口服组、对照组同期痰液干/湿重、黏度、炎症因子水平均依次升高,同期氧化应激指标水平均依次降低($P < 0.05$)。见

表 3。

4.3 组患者不良反应发生情况比较:3 组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.156, P = 0.925$)。见表 4。

表 4 3 组患者不良反应发生情况比较[例, (%)]

组别	例数	出血	发热	心律失常	头痛	总不良反应发生情况
吸入组	105	0(0)	3(2.86)	1(0.95)	3(2.86)	7(6.67)
口服组	105	2(1.90)	1(0.95)	3(2.86)	2(1.90)	8(7.62)
对照组	50	1(2.00)	1(2.00)	0(0)	1(2.00)	3(6.00)

讨 论

结核病可发生于身体各个器官和组织,肺结核分为原发性和继发性两类^[9],肺结核继发肺部感染的患者中 80% 为细菌感染,其中革兰氏阴性菌感染比例居多^[10]。NAC 效果良好且安全性高,是一种新型黏液溶解剂,能溶解分裂黏蛋白中的二硫键,降低痰液黏度,促进痰液咳出和肺组织对抗生素的吸收,提升局部药物浓度,并调节免疫系统,促进合成和分泌补体与免疫球蛋白,抑制炎症因子产生,缓解临床症状等^[11]。雾化治疗利用气体射流原理通过雾化装置让药物形成微小雾滴或颗粒,患者将其吸入呼吸道或肺部,达到呼吸道局部治疗的目的。这种方式相较于传统的口服方式起效更快、局部药物浓度更高、用量更少、应用更方便,全身不良反应更少^[12]。

本研究结果显示,3 组患者治疗总有效率相当,但治疗后 1、3 个月时,吸入组、口服组、对照组同期痰菌转阴率、痰液干/湿重、黏度、炎症因子水平均依次下降,同期氧化应激指标水平依次上升,提示吸入组治疗效果更明显,患者体内炎症因子水平有所降低,氧化应激反应有所缓和,抗氧化因子损耗较少,故肺功能改善,痰菌转阴率更高。这可能由于雾化吸入方式是将 NAC 液滴减小,增大 NAC 颗粒表面积,相较于口服方式,同样时间内的药物发挥作用的程度越彻底。研究表明,黏度越低,痰液越容易从呼吸道清除,由于 NAC 治疗可有效清除痰液,使得痰液黏度降低,进而降低痰液干/湿重,痰液中的抗炎因子水平升高,进而缓解呼吸道症状,促进痰菌转阴^[13],本研究结果与之相符。本研究结果显示,治疗后 3 组患者总不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明 3 种治疗方式所引起的不良反应无太大差异。本研究尚有不足之处,并未进行体外和毒理学试验,不能明确该药物的慢性、亚慢性或蓄积毒性情况,后期将进行深入探讨。

综上所述,雾化吸入 NAC 治疗较口服和常规治疗更能改



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.017

· 病例报告 ·

可能的大脑淀粉样血管病相关短暂性局灶性神经系统症状发作一例

吴敏 康小翠 魏珍玉 钟萍

[关键词] 大脑淀粉样血管病; 短暂性局灶性神经系统症状发作; 短暂性脑缺血发作

[中图分类号] R742

[文献标识码] B

患者,女,85岁,因“发作性左侧肢体麻木不适1周”于2022年7月1日收入我院。患者入院前1周内反复出现左侧肢体麻木不适,每次发作均为阵发性,且呈放射性,从左手放射至左上肢,或自左足放射至左小腿,休息10 min后自行完全缓解。发病过程中意识清楚,无头痛、恶心、呕吐、视觉先兆、肢体抽搐、肢体乏力等。既往曾有美尼尔症病史。否认高血压病、糖尿病、心脏病等病史。否认抽烟饮酒史及家族遗传史。体格检查:心率70次/分,血压120/75 mmHg,双肺呼吸音粗,心脏听诊律不齐。神志清楚,对答切题,颅神经阴性,四肢肌张力腱反射正常,四肢肌力V级,双侧深浅感觉对称存在,双侧共济正常,双侧病理征阴性,脑膜刺激征阴性。辅助检查结果:肌酐:98 $\mu\text{mol/L}$,尿酸:381.0 $\mu\text{mol/L}$,血常规、大小便常规、血糖、电解质、血脂、肝功能、甲状腺功能、肿瘤标志物均未见明显异常。头颅MRI弥散加权像(DWI)序列:右侧顶叶多发微梗死灶(图1A)。头颅MRI*T2液体衰减反转恢复(FLAIR)序列可见两侧放射冠、额顶叶、双侧侧脑室周围白质病变(Fazekas 3级,图1B)。MRI血管成像(MRA)未见明显异常。肌电图、脑电图

均正常。心电图:异位心律,心房颤动(AF),完全性右束支传导阻滞,T波改变(II、III、aVF、V3、V4、V5、V6)。动态心电图示:1. AF心律,其中心率 ≤ 40 次/分共约1分8秒。R-R长间距共24次,时限2.0~2.6秒。2. 完全性右束支传导阻滞。3. T波改变。4. QRS碎裂波。初步诊断为可能的大脑淀粉样血管病(CAA)相关短暂性局灶性神经系统症状发作(TFNE)。入院后予阿司匹林抗血小板、他汀降脂及活血化瘀等治疗后仍有反复发作性左侧肢体麻木,症状与入院前相似。追问病史近期有记忆力减退,完善简易精神状态检查量表(MMSE)评分:18分(受教育程度:小学);蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分:21分。2022年7月5日复查头颅CT示右侧顶叶脑沟异常高信号(图2)。完善磁敏感加权成像(SWI)序列示顶叶脑沟内低信号(图3)。予停用抗血小板及活血药物,改为加巴喷丁后症状明显改善且未再发,2022年7月18日出院,随访1年未再发。

讨 论

CAA是指脑血管 β -淀粉样蛋白病理性沉积^[1],主要影响皮质和软脑膜小动脉和微动脉的一种疾病^[2]。CAA的临床表现以脑出血、认知功能下降和TFNE为突出表现^[3]。14.5% CAA患者表现为TFNE,在无脑出血可能的CAA患者中,TFNE的发生率高达45%^[4-5]。CAA相关TFNE诊断为短暂性脑缺血发作(TIA)予抗血小板药物可致脑叶出血甚至死亡等严重后果,识别并深刻认识CAA相关TFNE具有重要临床意义。

基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题(202040408、20204Y0022)

作者单位:200433 上海市杨浦区东医院神经内科

通讯作者:钟萍,E-mail:zphgl@163.com

善病患临床症状,提高临床疗效,降低炎症和氧化应激反应。

参 考 文 献

- [1] 韩伟,潘艳艳,李秀芳,等.干扰素 γ 、白细胞介素-32及涎液化糖链抗原6水平检测在肺结核治疗转归中的评估作用[J].临床内科杂志,2023,40(2):92-95.
- [1] 张灿有,陈卉,张慧,等.2011~2020年全国65岁及以上老年人肺结核报告发病情况分析[J].中华疾病控制杂志,2022,26(11):1252-1258.
- [3] 马清艳,党萍,侯莉莉,等.肺结核耐药高危人群对异烟肼耐药的危险因素分析[J].中国医药,2022,17(11):1643-1646.
- [4] Choi SM, Lee PH, An MH, et al. N-acetylcysteine decreases lung inflammation and fibrosis by modulating ROS and Nrf2 in mice model exposed to particulate matter[J]. Immunopharmacol. Immunotoxicol, 2022, 44(6):832-837.
- [5] Panahi Y, Ghanei M, Rahimi M, et al. Evaluation the efficacy and safety of N-acetylcysteine inhalation spray in controlling the symptoms of patients with COVID-19: An open-label randomized controlled clinical trial[J]. J Med Virol, 2023, 95(1):e28393.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.肺结核基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(8):709-717.
- [7] 陈倩倩,张洪森,杨永生,等.溴己新联合标准化疗方案治疗老年肺

- 结核临床疗效及对患者近期生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(18):4432-4435.
- [8] 方木通,杨倩婷,王仲元,等.病理组织中的病原学检查对结核病的诊断价值[J].中华传染病杂志,2021,39(2):92-96.
 - [9] 奚堂唐,军乔瑞,孙孙峰,等.249例老年肺结核患者耐药状况及产生耐多药的危险因素分析[J].中国防痨杂志,2021,43(6):636-641.
 - [10] 陈红梅,余艳艳,方喆,等.中性粒细胞白细胞分化抗原64指数联合可溶性髓样细胞触发受体1对肺结核合并肺部细菌感染患者的诊断价值[J].中国医药,2021,16(10):1539-1542.
 - [11] 戴勇,曾崎冈,段晨霞,等.小剂量糖皮质激素、N-乙酰半胱氨酸联合有氧抗阻康复疗法治疗特发性肺纤维化的临床疗效及对相关炎症介质表达的影响[J].实用医学杂志,2020,36(20):2856-2860.
 - [12] 刘英彦,张民,崔剑,等.雾化吸入NAC溶液联合振动机械排痰治疗重型颅脑损伤后坠积性肺炎效果观察[J].山东医药,2020,60(11):62-64.
 - [13] Npiktel E, Wnorowska U, Depciuch J, et al. N-acetyl-cysteine increases activity of peanut-shaped gold nanoparticles against biofilms formed by clinical strains of isolated from sputum of cystic fibrosis patients[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:851-871.

(收稿日期:2023-07-10)

(本文编辑:余晓曼)