

N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期作用的 Meta 分析

王洪群, 王虎成, 陈曦, 王兴胜

(重庆市急救医疗中心、重庆市第四人民医院呼吸科, 400014)

【摘要】 目的 评价在常规治疗基础上加用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的临床症状及肺功能的作用。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、EBSCO host、中国知网和万方学术会议论文中关于在常规治疗基础上加用 NAC 治疗 AECOPD 中应用的随机对照试验(RCTs),检索时间为 2000 年 1 月至 2015 年 4 月。按照纳入与排除标准选择文献、评价文献质量,而后采用 RevMan 5.30 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇 RCT,其中有 7 个研究表明 NAC 可以显著提高 AECOPD 的症状改善率($RR = 1.21, 95\% CI: 1.08 \sim 1.36, P = 0.001$);有 6 个研究表明可以提高肺功能的第一秒钟用力呼气容积水平($WMD = 0.33, 95\% CI: 0.19 \sim 0.48, P < 0.01$);有 3 个研究表明可以提高患者肺功能的最大肺活量水平($WMD = 0.42, 95\% CI: 0.29 \sim 0.54, P < 0.01$);有 4 个研究表明可以提高患者动脉的血氧分压($WMD = 7.30, 95\% CI: 6.11 \sim 8.48, P < 0.01$)。**结论** N-乙酰半胱氨酸治疗后可提高 AECOPD 患者的临床症状改善率,改善患者的第一秒用力呼气量和最大肺活量水平,增加动脉血氧分压。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;乙酰半胱氨酸;Meta 分析

中图分类号:R563.9 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.03.008

Effects of N-acetylcysteine on AECOPD: a systematic review of Meta analysis Wang Hongqun, Wang Hucheng, Chen Xi, Wang Xingsheng (Department of Respiratory, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)
Corresponding author: Wang Xingsheng, Email: shengxu73@163.com

【Abstract】 Objective In order to further understand the effects of conventional treatment combined with N-acetylcysteine (NAC) in AECOPD on the clinical symptoms and the values of FEV_1 and FVC lung function. **Methods** The Cochrane library, PubMed, EMbase, EBSCO host, CNKI and Wanfang Data from January of 2000 to April of 2015 were searched to collect RCTs of conventional treatment combined with N-acetylcysteine in AECOPD. According to the inclusion and exclusion criteria, the quality of literature was evaluated, then the RevMan 5.30 software was used for Meta analysis for the standard RCTs. **Results** A total of eight RCTs were included, and seven studies showed that NAC could significantly increase the improvement rate ($RR = 1.21, 95\% CI: 1.08 - 1.36, P = 0.01$). Six RCTs indicated that NAC could improve the FEV_1 level of lung function ($WMD = 0.33, 95\% CI: 0.19 - 0.48, P < 0.01$). Three RCTs showed that NAC could improve the FVC level of lung function ($WMD = 0.42, 95\% CI: 0.29 - 0.54, P < 0.01$). Four RCTs showed that NAC could improve the patients of partial pressure of arterial oxygen ($WMD = 7.30, 95\% CI: 6.11 - 8.48, P < 0.01$). **Conclusion** The conventional treatment combined with NAC can significantly improve the symptoms of AECOPD, FEV_1 level of lung function, FVC level of lung Function and partial pressure of arterial oxygen of the patients with AECOPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acetylcysteine; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)最突出的特征是具有进行性发展的不完全可逆的气流受限,逐渐波及小

气道及大气道,使肺功能严重受损,当机体在某些致病因素如细菌或病毒感染,会使 COPD 急性加重,出现气促加重,咳嗽咳痰增加,进而发生呼吸衰竭使其住院率及死亡率增加^[1]。且近年来多个研究表明, COPD 的主要致病因素是机体氧化应激系统失衡有关^[2]。研究表明在 COPD 患者中行抗氧化治疗能改

基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目(20142081)

作者简介:王洪群,主治医师,Email:1206317829@qq.com

通信作者:王兴胜,博士,副主任医师,Email: shengxu73@163.com

善 COPD 患者的肺功能,甚至会缩短患者的病程^[3]。有研究表明 NAC 具有很好的抗氧化的特性,是一种抗氧化剂^[4]。NAC 通过抑制白介素(IL)-8 和人核转录因子 κ B (NF- κ B) 的活性,抑制大量中性粒细胞和巨噬细胞的聚集,减少其产生的代谢产物对双肺的损伤^[5]。COPD 患者中痰液的三维结构能被 NAC 中所含的巯基破坏,使其黏痰稀释易排出,还可刺激机体中胃-肺迷走神经,使其兴奋,能通过加强气道纤毛的摆动促进痰液排出体外^[3]。本文收集在常规治疗基础上加用 NAC 治疗 AECOPD 的相关研究文献,对其提高临床症状改善率、第一秒钟用力呼气容积(FEV_1)、最大肺活量(FVC)、动脉血氧分压(PaO_2)的结果作 Meta 分析,以期 NAC 治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重提供相关证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 处于慢性阻塞性肺疾病急性加重期的中国大陆地区患者。

1.1.3 干预措施 试验组在其接受治疗的过程中,除了一般的常规治疗外,还加用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗。对照组仅接受常规治疗。

1.1.4 结局指标 AECOPD 患者的临床疗效(咳嗽症状、咳痰量及呼吸困难恢复程度、肺功能(FEV_1 、FVC)的改善情况、动脉血氧分压(PaO_2)。

1.2 文献检索 参考 Cochrane 协作网制定的检索策略,检索了发表在国内和国外公开发表的英文和中文随机对照试验(RCT)。以英文关键词“N-acetylcysteine”,“severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、EBSCO host、CBM 所收集的文献的语言限制为中文和英语;计算机检索以中文关键词“N-乙酰半胱氨酸”(NAC)、“慢性阻塞性肺疾病急性加重期”检索中国知网、维普和万方全文数据库,检索时间从 2000 年 1 月至 2015 年 4 月,并纳入相关文献的参考文献。

1.3 文献质量评价与资料提取 由 2 名相互独立的作者按照循证医学的规范化要求用统一标准的资料提取表格对纳入研究的 RCT 进行资料提取,若意见不一,则通过讨论并请教相关专家解决,并对纳入 RCT 的质量研究评价都统一按照 Jadad 制定的评分标准统一评价^[6]。

1.4 统计学处理 对所有纳入的 RCTs 均采用 Co-

chrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行数据处理和 Meta 分析,对单位相同的连续性资料(FEV_1 、FVC)可采用加权均数差(WMD)和 95% 可信区间(CI)进行评估;对二分类资料(临床症状改善情况)使用相对危险度(RR)进行评估,并计算 RD 值。在做异质性检验之前先通过 χ^2 检验确定各同类研究间具有同质性还是异质性。若多个同类研究具有同质性($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$),则应选择用固定效应模型对纳入的研究的数据进行 Meta 分析;对于多个同类研究间仅有统计学异质性($P < 0.05$, $I^2 \geq 50\%$),并且通过研究和分析各研究间需要进行合并时,可选择随机效应模型进行 Meta 分析;对于多个同类研究间的数据不能进行合并时,可对其进行选择描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果 通过计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、EBSCO host、中国知网、维普和万方全文数据库中共检出 52 篇文献,全部为中文文献,英文 0 篇。排除不符合纳入标准和重复发表的文献 40 篇,然后再阅读题目和摘要,排除临床非随机对照试验,最终纳入 8 篇 RCT。各纳入研究的基本情况见表 1。

2.2 方法学质量评价 按照 Jadad 制定的评分标准对 8 篇 RCT 进行质量评价,评估其偏倚发生的可能性。见表 2。

2.3 临床症状改善率 共纳入 7 个研究,这 7 个研究间存在异质性($I^2 = 66\%$, $P = 0.001$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示在常规治疗基础上加用 NAC 可显著提高 AECOPD 患者的临床症状改善率($RR = 1.21$, 95% CI: 1.08 ~ 1.36, $P = 0.001$)。见图 1。

2.4 FEV_1 值的变化 共纳入 6 个研究,这 6 个研究间存在异质性($I^2 = 91\%$, $P < 0.01$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示在常规治疗基础上加用 NAC 可显著提高 AECOPD 患者的 FEV_1 水平(WMD = 0.33, 95% CI: 0.19 ~ 0.48, $P < 0.01$)。见图 2。

2.5 FVC 值的变化 共纳入 3 个研究,这 3 个研究间不存在异质性($I^2 = 0\%$, $P < 0.01$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示在常规治疗基础上加用 NAC 可显著提高 AECOPD 患者的 FVC 水平(WMD = 0.42, 95% CI: 0.29 ~ 0.54, $P < 0.01$)。见图 3。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	例数		干预措施		NAC 治疗 时间	结局指标
	NAC 治疗组	对照组	NAC 治疗组	对照组		
王晓霞 2008 ^[7]	62	60	口服 NAC600 mg 1 次/天, + 常规治疗	常规治疗	15 d	C 反应蛋白 (CRP) 正常率、临床 疗效、FEV ₁ 、FVC、PaO ₂ 、PaCO ₂
王业建 2010 ^[8]	42	44	口服 NAC200 mg 3 次/天, + 常规治疗	常规治疗	14 d	临床疗效、FEV ₁ 、PaO ₂ 、PaCO ₂
周娇姝 2008 ^[9]	34	34	口服 NAC200mg 3 次/天, + 常规治疗	常规治疗	14 d	临床疗效、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC%、 FEV ₁ /预计值% FEV ₁ 、FVC、临 床 效 果、 FEV ₁ /FVC%、PEF、MDA、SOD、 GSH、ET-1
苏俊权 2012 ^[10]	35	35	口服 NAC200 mg 3 次/天, + 常规治疗	常规治疗	10 d	临床疗效、FEV ₁ 、FVC、PEF、 PaO ₂ 、PaCO ₂
孙立平 2013 ^[11]	33	33	口服 NAC200 mg 3 次/天, + 常规治疗	常规治疗	14 d	临床疗效、FEV ₁ 、FVC、PEF、 PaO ₂ 、PaCO ₂
王 雯 2015 ^[12]	44	42	NAC 雾化吸入 300 mg 2 次/天, + 常规治疗	常规治疗	14 d	临床疗效、FEV ₁ 、PaO ₂ 、PaCO ₂
买尼沙木· 亚生 2014 ^[13]	50	50	口服 NAC200 mg 3 次/天, + 常规治疗	常规治疗	14 d	临床疗效、FEV ₁ 、FEV ₁ /预 计 值%、FEV ₁ /FVC/%、GSH-ST 活 力、血清抑制羟自由基能力、血 清抗超氧阴离子自由基能力
田 红 2003 ^[14]	36	32	口服 NAC200 mg 3 次/天, + 常规治疗	常规治疗	14 d	临床疗效

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出和失访解释	选择性报告结果	其他偏倚	JADAD 评分
王晓霞 2008 ^[7]	是	不清楚	无	是	否	无	3 分
王业建 2010 ^[8]	是	不清楚	无	是	否	无	3 分
周娇姝 2008 ^[9]	是	不清楚	无	无	否	无	2 分
苏俊权 2012 ^[10]	是	不清楚	无	无	否	无	2 分
孙立平 2013 ^[11]	是	不清楚	无	无	否	无	2 分
王 雯 2015 ^[12]	是	不清楚	无	无	否	无	2 分
买尼沙木·亚生 2014 ^[13]	是	不清楚	无	无	否	无	2 分
田 红 2003 ^[14]	是	不清楚	无	无	否	无	2 分

2.6 动脉血 PaO₂ 值的变化 共纳入 4 个研究,这 4 个研究间不存在异质性($I^2=4\%$, $P<0.01$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示在常规治疗基础上加用 NAC 可显著提高 AECOPD 患者的 PaO₂ 水平(WMD=7.30,95%CI:6.11~8.48, $P<0.01$)。见图 4。

3 讨论

COPD 是以气道的慢性炎症性改变为主,伴随有肺血管及肺实质的炎性渗出反应,病情逐渐进展使气道和血管重塑,从而引起阻塞性通气功能障碍。有研究表明气道和肺部炎症、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、氧化-抗氧化失衡是 COPD 的主要发生机制,在某些致病微生物及有害烟雾颗粒的刺激下会出现气

道高反应,氧化-抗氧化失衡,从而使 COPD 急性加重。研究发现 NAC 在体内降解为半胱氨酸,可抑制炎症细胞因子的产生及炎症介质的活性,具有抗氧化化的特性,是一种有效的抗氧化剂^[15]。对于长期应用 N-乙酰半胱氨酸治疗 AECOPD 能溶解气道内的黏痰,减少黏液的黏度和提高黏液纤毛清除的功能。NAC 已被证明能减少 COPD 急性加重的频率^[16]。本研究显示,AECOPD 患者在常规治疗基础之上加用 NAC 治疗 14 d 后与对照组仅使用常规治疗相比,能够明显提高 AECOPD 患者的咳嗽、咳痰及呼吸困难症状平均改善率,使肺功能(FEV₁、FVC)显著改善,增加患者的动脉血氧分压,从而提高患者的

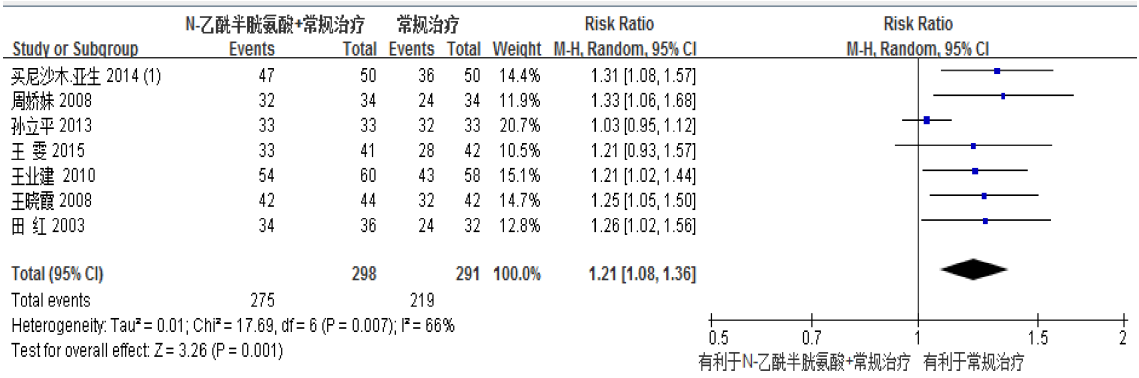


图 1 NAC 对 AECOPD 临床症状改善率影响的森林图

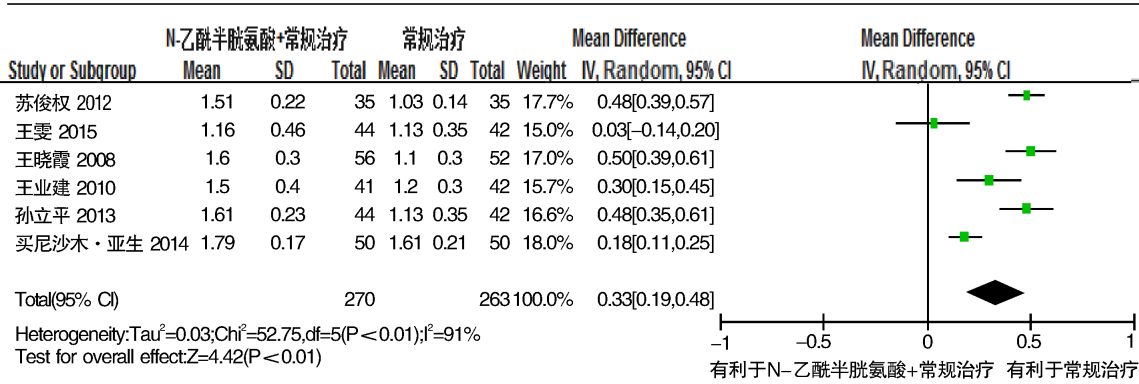


图 2 NAC 对 AECOPD 的 FEV₁ 水平影响的森林图

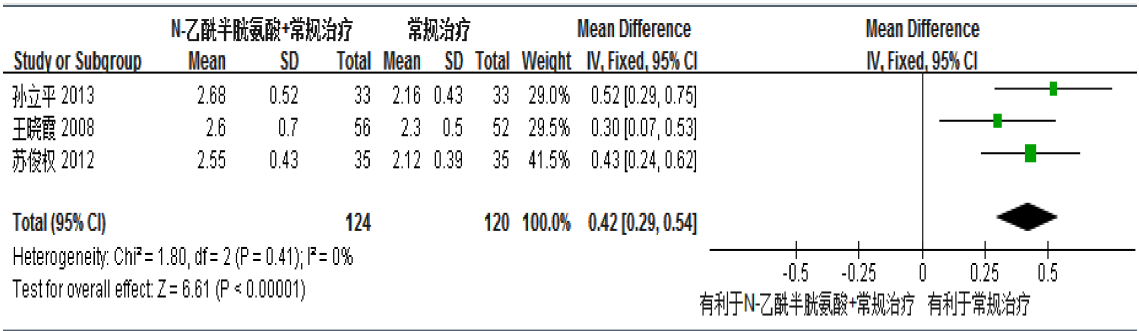


图 3 NAC 对 AECOPD 的 FVC 水平影响的森林图

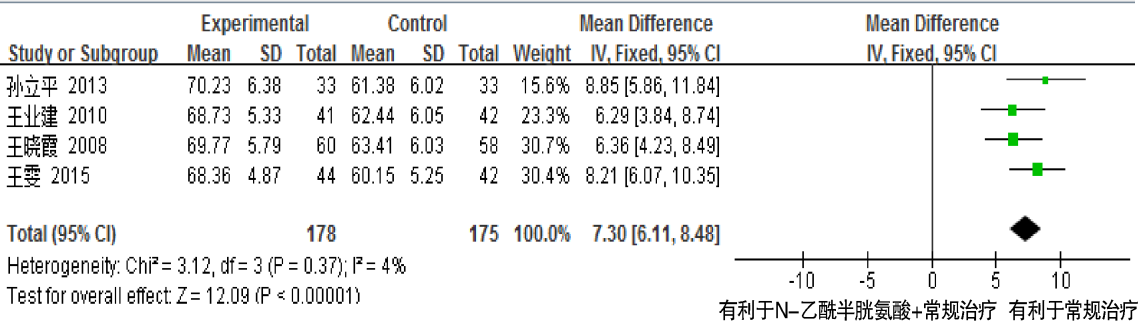


图 4 NAC 对 AECOPD 的 PaO₂ 水平影响的森林图

氧饱和度,使患者的生存质量提高。但国外的一项随机对照试验表面 NAC 在治疗 COPD 急性加重期患者的治疗疗程在 7 d 左右时对改善呼吸困难、第一秒用力呼气量和血氧饱和度没有明显作用,也没有明显缩短住院时间^[17]。

另外,本系统评价仍存在一定的不足:首先,在入选文献的常规治疗中对糖皮质激素、祛痰药、支气管舒张药物、支气管解痉药的使用存在一定差异性,这些差异性可能对本次研究的结果产生一定的偏倚。其次,AECOPD 的患者病情比较复杂,患者本身的营养状况、机体的免疫力,有无其他严重并发症、感染的控制情况、气道高反应控制等情况都可对 AECOPD 患者的临床症状和肺功能改善情况产生一定的影响,这些影响可能会使 Meta 分析结果发生一定的偏移;另外,在 FEV₁、临床症状改善率的数据合并过程中,存在比较明显的异质性差异,这可能与测量的环境、测量的方法、仪器设备的精密程度和受测试者的一些基本情况(营养状况、机体的免疫力、有无其他严重并发症、感染的控制情况、气道高反应控制状况、基础肺功能)有一定的联系,这可能会使结果产生偏倚。最后,所选源篇文献均未采用盲法及安慰剂作对照,也会使结果产生一定的偏倚。

总结本次研究结果显示,在常规治疗基础之上加用 NAC 治疗 AECOPD 两周可显著提高 AECOPD 患者的临床症状改善率,明显改善患者的 FEV₁ 和 FVC 水平,增加 PaO₂ 水平。

参考文献

- [1] 吴彦民,杨聪. 氧驱雾化吸入疗法治疗慢性阻塞性肺疾病效果观察[J]. 解放军医药杂志,2013,25(1):21-22,25.
- [2] SANTUS P, CORSICO A, SOLIDORO P, et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine[J]. COPD, 2014, 11(6): 705-717.
- [3] ROGERS DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases[J]. Respir Care, 2007, 52(9): 1176-1193.
- [4] RODRIGUES SD, FRANÇA KC, DALLIN FT, et al. N-acetylcysteine as a potential strategy to attenuate the oxidative stress induced by uremic serum in the vascular system[J]. Life Sci, 2015, 121: 110-116.
- [5] ANTONICELLI F, PARMENTIER M, DROST EM, et al. Nacystelyn inhibits oxidant-mediated interleukin-8 expression and NF-kappaB nuclear binding in alveolar epithelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 32(6): 492-502.
- [6] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [7] 王晓霞,殷俊,练详忠,等. N-乙酰半胱氨酸在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的疗效观察[J]. 华西医学, 2008, 23(3): 517-518.
- [8] 王业建,郁春雷,杨晓霞,等. N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期的临床观察[J]. 临床荟萃, 2010, 25(6): 517-519.
- [9] 周娇妹,张晔. N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效分析[J]. 中国全科医学, 2008, 11(11): 946-947, 950.
- [10] 苏俊权. NAC 对急性加重期慢性阻塞性肺病患者影响的临床观察[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(7): 780-782.
- [11] 孙立平,张淑萍. N-乙酰半胱氨酸治疗 AECOPD 患者的临床疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(7): 992-993.
- [12] 王雯. N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 急性加重期临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(8): 40-41.
- [13] 买尼沙木·亚生. 乙酰半胱氨酸辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及其对氧化应激、肺功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 47-51.
- [14] 田红. N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 急性加重期的疗效观察[J]. 临床医学, 2003, 23(10): 37-38.
- [15] STEY C, STEURER J, BACHMANN S, et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review[J]. Eur Respir J, 2000, 16(2): 253-262.
- [16] DECRAMER M, RUTTEN-VAN MM, DEKHUIJZEN PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2005, 365(9470): 1552-1560.
- [17] BLACK PN, MORGAN-DAY A, MCMILLAN TE, et al. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [ISRCTN21676344] [J]. BMC Pulm Med, 2004, 4(1): 13.

(收稿日期:2016-10-12)