

Efficacy of N-Acetyl-L-cysteine and Budesonide/ Formoterol Combination for the Treatment of Chinese Patients with Bronchiectasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlab

Zeng Dewen* Li Dongmei He Sunping Wu Weiyong

Yuan Huiqing Liu Zhifeng Huang Jiang

Shaoguan First People's Hospital, Shaoguan

Abstract: Objective: The efficacy and safety of N-Acetyl-L-cysteine and budesonide/formoterol (B/F) combination in the management of bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlab (BCO) in Chinese patients were investigated in this study. Methods: Between June2018 and June2019,118 patients with BCO were included and divided into an intervention group and a control group, who were treated for12 weeks. Sixty patients in the intervention group underwent N-Acetyl-L-cysteine and B/F combination, while58 patients in the control group received budesonide/formoterol alone. Therapeutic effect indexes included severity of dyspnea on exertion (DOE), lung function measured by the forced expiratory volume in1 second (FEV1), quality of life measured by the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and adverse events during treatment. All outcomes were measured at the end of12-week treatment. Results: The clinical effective rate of the two

groups was more than 90% without significant difference, while the intervention group showed a significantly higher apparent efficiency rate ($p < 0.01$). The intervention group showed greater efficacy in DOE ($p < 0.01$), lung function ($p < 0.01$), and quality of life ($p < 0.01$), compared with control group at the end of 12-week treatment. In addition, adverse events in both groups were similar and tolerable. Conclusion: The results suggest that N-Acetyl-L-cysteine and B/F combination or B/F was effective, while the N-Acetyl-L-cysteine and B/F combination shows more effective for patients with BCO.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Bronchiectasis; over; Budesonide/formoterol; N-Acetyl-L-cysteine

Received:2020-04-01 ; Accepted:2020-04-13 ; Published:2020-04-30

N 乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗治疗慢性阻塞性肺病合 并支气管扩张的疗效观察

曾德文* 李冬梅 何顺平 吴伟英 袁会清 刘志锋 黄江

韶关市第一人民医院, 韶关

邮箱: 307745061@qq.com

摘要: 目的: 本研究评估 N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗在治疗慢性阻塞性肺病合并支气管扩张的临床疗效和安全性。方法: 在 2018 年 6 月至 2019 年 6 月期间, 纳入了 118 名符合条件的中国慢性阻塞性肺病合并支气管扩

张患者，治疗时间为12周。其中，干预组60名患者接受N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德/福莫特罗治疗，而对照组58名患者单独接受布地奈德/福莫特罗治疗。疗效观察指标包括运动时呼吸困难的严重程度（DOE）、肺功能、生活质量评价和不良反应。运动时呼吸困难的严重程度使用6分钟步行试验（6MWT）进行测量，肺功能为1秒内用力呼气量，George呼吸问卷测量生活质量并记录治疗过程中的所有不良反应。结果：经过12周的治疗后，两组临床有效率达90%以上，两组没有显著差异，但联合用药的干预组在临床显效率显著较高（ $p<0.01$ ）。与治疗前基准相比，两组患者的症状和生活质量有明显改善。其中，联合用药的干预组在DOE（ $p<0.01$ ）、肺功能（ $p<0.01$ ）和生活质量（ $p<0.01$ ）方面表现出更好的治疗效果。此外，两组的不良反应均在可接受范围，没有出现患者死亡。结论：N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德/福莫特罗可能为慢性阻塞性肺病合并支气管扩张患者提供安全且更为有效的治疗。

关键词：布地奈德/福莫特罗；慢性阻塞性肺病；支气管扩张；N-乙酰半胱氨酸

收稿日期：2020-04-01；录用日期：2020-04-13；发表日期：2020-04-30

Copyright ©2019 by author(s) and SciScan Publishing Limited

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



慢性阻塞性肺病（Bronchiectasis-chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一种具有高发病率和高死亡率的慢性炎症性气道疾病。COPD是一个世界性重要的公共卫生问题，目前，COPD是全球第三大死亡原因，且其病死率仍呈上升趋势。支气管扩张和COPD是不同的疾病，但两者具有许多相似特征，包括病

理生理学和临床表现, COPD 和支气管扩张可以同时存在, 即所谓的“COPD - 支气管扩张合并症”或者“支气管扩张 - COPD 合并症”(bronchiectasis-COPD overlap, BCO), 重度 COPD 中支气管扩张患者比例为 45.8% ~ 57.6%, 重度 COPD 患者合并支气管扩张的比例为 72.5%。

但 BCO 在临床上常常被忽视。与 COPD 患者相比, BCO 患者的临床症状更多, 如患者铜绿假单胞菌感染风险更高, 营养状态更差, 排痰量更多, 且气流受限更严重, COPD 急性加重发作更频繁, 全身及局部炎症指标更高, 且死亡率更高 [1]。

布地奈德 / 福莫特罗 (Budesonide/formoterol, B / F) 被用于 COPD 患者的维持治疗, 用以改善 COPD 的气流阻塞。N- 乙酰半胱氨酸作为溶解剂, 常用于急性和慢性支气管炎、支气管扩张等由于粘痰阻塞引起的呼吸困难 [2]。N- 乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗 (B / F) 在 COPD 急性加重期治疗有效 [3], 但对 BCO 患者治疗的有效性和安全性却鲜有报道。本研究评估了 N- 乙酰半胱氨酸联合布地奈德 / 福莫特罗 (B / F) 对 BCO 患者为其 3 个月治疗的临床疗效和不良反应。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月至 2019 年 6 月期间因 COPD 急性发作入院治疗的 118 例 BCO 患者, 其中男性 105 例, 女性 13 例。经过急性期治疗, 病情稳定后, 这些患者继续在家里接受药物治疗, 按照治疗方法的不同分为干预组和对照组。其中干预组 65 名, 对照组 58 名, 两组基本资料见表 1, 经统计两组基本情况和基准指标没有显著差异。

纳入标准: 所有患者均被确诊为 COPD 并符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中相关指征, 且符合《成人支气管扩张症诊治专家共识》中的相关标准。血、尿等常规检查无异常没有水肿的迹象, 能够自己走路。无严重的心血管疾病、肺结核、前列腺增生、苯丙酮酸尿毒症、肝肾功能衰竭、甲状腺功能障碍、肿瘤以及严重的精神障碍。所有患者对本研究药物不过敏, 且能自行行走。

表 1 患者基本情况和基准指标

项目	干预组	对照组	<i>t</i> (或 χ^2)	<i>p</i>
被试基本情况	60	58		
年龄	65.6 ± 7.4	67.3 ± 6.9	0.75	0.37
性别				
男性	55	50	0.9	0.35
女性	5	8	0.9	0.35
BMI	21.4 ± 3.5	21.8 ± 3.9	0.1	0.71
吸烟情况				
吸烟	51	48	0.11	0.84
不吸烟	9	10	0.11	0.84
6MWT 情况	4.5 ± 2.2	4.8 ± 2.5	2.30	0.35
肺功能				
FVC (L)	2.5	2.7	1.56	0.54
FEV1 (%) 预测	44.8 ± 16.7	46.3 ± 18.3	1.13	0.80

1.2 研究方法

两组患者每日吸入 2 次 B / F160/4.5mg，每日两次，总剂量为 320/9 mg。干预组患者也是另外口服 N-乙酰半胱氨酸 0.6 mg，2 次 / 日。患者持续使用 12 周后接受疗效评估。

1.3 观察指标

本研究评估治疗效果，评估标准如下：①无效：临床症状无明显改善，FEV₁ 较治疗前提高 <5%。②有效：临床症状明显改善，FEV₁ 提高 ≥ 5% 且 ≤ 10%。③显效：临床症状基本消失，FEV₁ 提高 >10%。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总病例 × 100%。

本研究使用呼吸困难程度、1 秒钟用力呼气量 (FEV₁) 作为肺功能评价指标。呼吸困难程度为 6 分钟步行试验 (6-minute walk test, 6MWT) 劳累时的呼吸困难程度，是本研究主要评价指标。使用的工具是一个改良的伯格分类比率标度 10 点评分，分数越高，呼吸困难程度越严重。FEV₁ 采用德国耶格公司生产的 RSF900 肺功能仪检测 1 秒钟的用力呼吸量。

生活质量评价指标使用乔治呼吸问卷 SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) 进行测量。此外记录与治疗相关的任何不良反应。所有

患者在急性治疗结束时对所有指标进行基准测定，12 周稳定期治疗结束时再次测量所有评定指标。

1.4 统计分析

所有计量数据使用均值 ± 标准差，使用 SPSS17.0 分析所有数据。分类数据使用 Pearson 卡方检验进行分析。连续数据使用 t 检验或 Mann-Whitney 秩和检验进行分析。

2 结果

在 12 周治疗结束时，单独使用 B / F 的临床显效 20 例，有效 35 例，无效 3 例，总有效率为 94.8%；N- 乙酰半胱氨酸联合 B / F 的临床显效 34 例，有效 24 例，无效 2 例，总有效率为 96.70%。两组用药均临床有效，但 N- 乙酰半胱氨酸联合布 B / F 用药临床显效率显著较高。

表 2 临床治疗疗效统计

项目	显效	有效	无效	总有效率
干预组	34	24	2	96.7%
对照组	20	35	3	94.8%
χ^2	5.85	4.85	0.14	1.80
<i>p</i>	0.01 *	0.022 *	0.65	0.79

注：*表示 $p < 0.05$ ，**表示 $p < 0.01$ ，下同。

在改善患者的 6 分钟步行试验测量劳累时的呼吸困难及肺功能上表现出更大的疗效 ($p < 0.01$, 表 2)。SGRQ 量表数据显示，经过 12 周药物治疗之后，与治疗前相比两组患者的生活质量均有所改善，但接受 N- 乙酰半胱氨酸联合 B / F 治疗的患者生活质量得到更大改善 ($p < 0.01$, 表 3)。

表 3 12 周治疗后肺功能与生活质量评价

项目	干预组	对照组	<i>t</i>	<i>p</i>
肺功能				
呼吸困难程度	-4.2 ± 1.8	-1.9 ± 1.4	5.06	<0.01 *
FVC (L)	0.18 ± 0.07	0.07 ± 0.04	4.78	<0.01 *
FEV1 (%)	3.4 ± 1.7	1.2 ± 0.8	5.32	<0.01 *

续表

项目	干预组	对照组	<i>t</i>	<i>p</i>
生活质量评价 (SGRQ 量表)				
SGRQ 总分	-14.9 ± 6.7	-6.1 ± 3.3	7.75	<0.01 *
症状	-22.6 ± 8.1	-10.3 ± 7.9	8.11	<0.01 *
活动	-13.3 ± 7.1	-4.2 ± 3.1	5.79	<0.01 *
影响	-12.8 ± 6.1	-4.7 ± 3.3	5.31	<0.01 *

注: 指标变化的计算 = 治疗后数值 - 基准数值。6MWT 分数越高, 运动疲劳呼吸越困难。FVC 越大, 肺活量越高, 肺功能越好。FEV1 越大, 1 秒肺活量, 肺功能越好。SGRQ 评分越高, 生活质量越差。

在两组患者中均出现一些不良事件 (表 4), 主要包括胃肠道反应、鼻咽炎, 咳嗽增加, 肌痛、肺炎和心悸。在 12 周的治疗中, 干预组胃肠道和鼻咽炎不良反应的发生人次较多, 但两组患者的不良事件没有显著差异, 且均没有发生死亡。

表 4 两组的不良反应 (发生人次)

项目	干预组 <i>N</i> =60	对照组 <i>N</i> =58	χ^2	<i>p</i>
胃肠道反应	6	3	0.41	0.38
鼻咽炎	7	3	0.88	0.26
咳嗽增加	4	7	1.02	0.11
肌痛	2	1	0.01	0.85
肺炎	2	2	0.22	0.58
心悸	3	4	0.01	0.85

3 讨论

本研究评估了 N-乙酰半胱氨酸联合 B/F 治疗 COPD 合并支气管扩张患者的疗效和安全性。结果显示 N-乙酰半胱氨酸联合 B/F 比单独使用 B/F 对 COPD 合并支气管扩张患者具有更好的疗效。在 12 周治疗结束时, 对照组的呼吸困难评分明显高于干预组, 干预组患者的肺功能指标以及生活质量评分均有较高的改善, 表明 N-乙酰半胱氨酸联合 B/F 对于 BCO 患者有较好的治疗及应用前景。此外, 对照组和干预组的不良反应无显著差异, 死亡报告为零, 表明 B/F 以及 N-乙酰半胱氨酸联合 B/F 可以安全用于 BCO 患者的治疗, 在稳定 COPD 病情和改善肺功能上均具有较好临床疗效, 但 N-乙酰半胱氨酸联合 B/F

表现出更佳的治疗效果。

目前,对BCO临床治疗的药物目前主要有磷酸二酯酶4抑制剂、支气管舒张剂与吸入性糖皮质激素、抗生素、他汀类药物、促进排痰他汀类药物及粘液溶解剂[4][5]。B/F粉吸入剂是一种复方制剂。布地奈德/福莫特罗两种药物的组合常用于COPD的治疗,且观察到较好的协同疗效[5][6]。布地奈德作为糖皮质激素具有抑制气道炎症的作用,福莫特罗时长效 β 2激动剂具有持久的支气管扩张作用。COPD的病理特征是非特异性炎症,其发病过程中有多种炎细胞的募集,布地奈德可能通过减轻气道炎症程度等具有治疗效果[7]。也有研究显示,福莫特罗能够迅速恢复肺部功能,而布地奈德以其良好的抗炎的作用,与福莫特罗相互协同,改善支气管扩张患者支气管炎症发生具有良好效果[8]。COPD合并支气管扩张患者可能仍然具有较高的气道炎症,B/F协同作用不但改善肺功能而且帮助抑制患者的气道炎症,对COPD合并支气管扩张患者表现出良好的临床治疗效果。

N-乙酰半胱氨酸分子中所含的巯基具有很强的还原性,可使痰糖蛋白中二硫键断裂,主要作为粘液溶解剂降低痰液粘性,痰液易咳出[9][10],在急性慢性支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病都能疾病引起的痰液粘稠、咯痰困难、痰阻气管疗效明显。临床证据证明N-乙酰半胱氨酸可以改善COPD患者、COPD合并支气管扩张患者的临床症状以及生活质量。陆育钿等研究表明,N-乙酰半胱氨酸与B/F吸入剂的联合显著提高COPD急性加重期患者中具有治疗效果[11]。也有研究认为,乙酰半胱氨酸也能通过抑制致病菌黏附、减少细胞外多糖蛋白产生,破坏已经生成的生物细胞被膜达到抑菌作用;另外也能促进肺表面活性物质和气道内液体的分泌,促进纤毛运动。本研究中,N-乙酰半胱氨酸联合B/F应用于COPD合并支气管患者治疗中,可能通过溶解气道粘液,抑菌抗菌,保持气道良好通气;另一方面有效抑制呼吸道的炎症,改善肺功能,两者联合用药表现出显著协同效应,比单独使用B/F吸入剂具有更好的临床治疗效果。

基金项目

韶关市卫生计生科研项目（2018Y8115）。

参考文献

- [1] Jin J, Yu W, Li S, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate–severe chronic obstructive pulmonary disease [J] . *Medicine*, 2016, 95 (29) : e4219. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004219>
- [2] Ferguson G T, Tashkin D P, Skärby T, et al. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered–dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: the6–month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study [J] . *Respir Med*, 2017, 132: 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.002>
- [3] Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: A pair–wise and network meta–analysis [J] . *COPD*, 2017, 14: 552–563. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918>
- [4] Polverino E, Goeminne P C, McDonnell M J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis [J] . *Eur. Respir. J.* , 2017, 50: 1700629. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629–2017>
- [5] Su V Y, Perng D W, Chou T C, et al. Use is Associated with a Lower Risk of Acute Exacerbations in Patients with Bronchiectasis–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap [J] . *J. Clin. Med.* 2018, 7: 517. <https://doi.org/10.3390/jcm7120517>
- [6] Won K S, Kook R C, Jin K Y, et al. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N–acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J] . *Resp Res*, 2016, 17: 63. <https://doi.org/10.1186/s12931–016–0380–1>

- [7] 陈畅, 侯冬青. 长期吸入噻托溴铵联合小剂量罗红霉素口服治疗支气管扩张症临床疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2016, 6 (32): 808-810.
- [8] 张建, 任文华. 两种吸入剂对支气管哮喘患者肾上腺皮质功能、糖脂代谢的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19 (11): 1982-1986.
- [9] 陆育钿, 张展渠, 陈文翰, 等. N-乙酰半胱氨酸联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床疗效研究 [J]. 吉林医学, 2019, 40 (4): 800-801.
- [10] Martinez F J, Rabe K F, Ferguson G T, et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using cosuspension delivery technology in patients with COPD [J]. Chest, 2017, 151: 340-357. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.001>
- [11] 刘剑. 乙酰半胱氨酸联合噻托溴铵治疗 COPD 合并支气管扩张疗效观察 [J]. 淮海医药, 2019, 37 (3): 287-290.