

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.21.005

文章编号: 1005-8982 (2020) 21-0024-05

## 乙酰半胱氨酸泡腾片对放射性肺炎患者 体液因子表达的影响\*

卢秀荣, 宋晓, 邹念东, 张志林, 原娜

(河北北方学院附属第一医院 放疗科, 河北 张家口 075000)

**摘要:** **目的** 研究乙酰半胱氨酸泡腾片对肺癌患者放疗后发生放射性肺炎时体液因子表达的影响。**方法** 选取2016年5月—2017年7月河北北方学院附属第一医院收治的放疗后发生放射性肺炎并需继续放疗的肺癌患者80例。采用简单随机化方法分为观察组和对照组, 每组40例。对照组给予单纯放射治疗, 观察组在对照组基础上给予乙酰半胱氨酸泡腾片口服治疗。观察两组患者的治疗有效率, 应用药物前后C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、表面活性物质结合蛋白(SP-A、SP-D)和谷胱甘肽(GSH)的表达情况。**结果** 治疗后, 观察组治疗有效率85.00%, 高于对照组(65.00%) ( $P < 0.05$ ); 观察组患者CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和IL-10水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者SP-A、SP-D和GSH水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 乙酰半胱氨酸泡腾片可提高放射性肺炎临床治疗总有效率, 降低炎症因子表达, 提高SP-A、SP-D及GSH水平, 值得临床推广。

**关键词:** 肺肿瘤; 放射性肺炎; 乙酰半胱氨酸泡腾片; 体液因子

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

## Effect of acetylcysteine effervescent on expression of humoral factors in patients with radiation pneumonia\*

Xiu-rong Lu, Xiao Song, Nian-dong Zou, Zhi-lin Zhang, Na Yuan

(Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of acetylcysteine effervescent tablets on the expression of humoral factors in patients with radiation pneumonia. **Methods** From May 2016 to July 2017, 80 patients with radiation pneumonia in our hospital were selected, and divided into observation group and control group by simple randomized, 40 patients in each group. Patients in control group were treated by pure radiation therapy, and patients in observation group were treated by acetylcysteine effervescent tablets on the base of radiation therapy. The efficacy rate, application of inflammatory factors (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and IL-10) before and after drug, TGF- $\beta$ , lung surface active substance (SP-A, SP-D) and expression of GSH were observed. **Results** After treatment, the efficacy rate of treatment in the observation group (85.00%) was significantly higher than that in the control group (65.00%) ( $P < 0.05$ ). The levels of CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and IL-10 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). SP-A, SP-D and GSH levels were significantly higher in the observation group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Acetylcysteine effervescent tablets may improve the clinical total efficacy rate in treating lung cancer, reduce inflammatory factor expression, and improve the alveolar surface

收稿日期: 2020-02-06

\* 基金项目: 2014年度科学技术研究与发展计划 (No: 1421151D)

active substance and glutathione expression level, which is worthy of clinical promotion.

**Keywords:** lung neoplasms; radiation pneumonitis; acetylcysteine effervescent tablets; humoral factors

肺癌是我国城市人群中发病率最高的恶性肿瘤,同时也是世界上病死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。我国每年新增肺癌患者达 70.2 万<sup>[2]</sup>, 约 2/3 的患者确诊时失去手术机会, 放疗成为晚期肺癌患者的首选<sup>[3]</sup>。放疗能杀伤肿瘤细胞, 但也能损伤放射野中的正常肺组织, 引起炎症。长期炎症刺激肺组织发生纤维化, 降低肺癌局部控制率, 降低肺泡通气量及换气量, 影响患者生命质量, 严重者危及生命。目前对放射性肺炎尚无有效治疗方法, 因此预防急性放射性肺炎的发生是防止肺纤维化的关键。目前主要采用激素联合抗生素<sup>[4]</sup>预防放射性肺炎, 但长期使用会降低机体免疫力, 增加二重感染率。有学者<sup>[5]</sup>主张使用乙酰半胱氨酸泡腾片预防放射性肺炎, 但国内对其疗效的研究较少。本研究通过观察肺癌患者应用乙酰半胱氨酸泡腾片前后 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、表面活性物质结合蛋白 (SP-A、SP-D) 和谷胱甘肽 (GSH) 的表达情况, 分析乙酰半胱氨酸泡腾片对放射性肺炎的预防作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2017 年 7 月河北北方学院附属第一医院收治的放疗后发生放射性肺炎肺癌患者 80 例。采用简单随机化方法分为观察组和对照组, 每组 40 例。纳入标准<sup>[6]</sup>: ①所有患者均经细胞学或病理学诊断为原发性肺癌, 且均已接受放疗并按《急性放射性肺炎诊断标准》诊断为放射性肺炎; ②年龄 35 ~ 70 岁, KPS 评分 >70 分, 预计生存期 >6 个月, 心脑肝肾等器官功能正常; ③无广泛转移者; ④对本研

究涉及药物无过敏者。排除标准<sup>[7]</sup>: ①依从性差不能配合者; ②合并高血压、糖尿病、真菌感染者; ③有慢性支气管炎、肺气肿、肺心病等其他呼吸系统疾病者; ④难以耐受放疗者; ⑤有放疗禁忌者。两组患者的性别构成比、年龄、吸烟史、肿瘤分型、肺炎分级等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审核批准, 患者自愿参与并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组均采用同样的方式放疗 (经 CT 扫描定位后, 用常规分割放疗, 放疗剂量为 2 Gy/次, 1 次/d, 5 次/周, 共 30 ~ 35 次, 处方剂量 60 ~ 70 Gy, 脊髓剂量 <45 Gy, 肺 V20 为 20% ~ 30%)。对照组给予抗生素、吸氧、支气管扩张等常规治疗, 观察组在对照组治疗基础上给予乙酰半胱氨酸泡腾片 (国药准字: H20057334, 浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 600 mg  $\times$  6 片), 放疗第 1 天开始同时每天口服乙酰半胱氨酸泡腾片 600 mg/次, 3 次/d, 疗程至放疗结束后 3 个月。

### 1.3 观察指标

①两组患者治疗有效率; ②两组患者应用药物前、放疗结束后 3 个月 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 IL-10 的质量浓度; ③两组患者应用药物前、放疗结束后 3 个月 SP-A、SP-D 的质量浓度和 GSH 的体积浓度。

### 1.4 疗效判定标准及检测方法

疗效判定标准参照《急性放射性肺炎诊断标准》(GBZ110-2002)<sup>[8]</sup>制定, ①显效: 经治疗后, 临床症状消失, 患者无呼吸困难、咳嗽咳痰、胸闷、发热症状, 胸片未见斑片影; ②有效: 经治疗后, 患者临床症状改善, 轻度呼吸困难、咳嗽咳痰、胸闷、发热, 但不

表 1 两组患者一般资料比较 (n=40, 例)

组别	男/女/ 例	年龄		吸烟史	肿瘤分型		肺炎分级	
		≤ 45 岁	>45 岁		腺癌	鳞癌	II 级	III 级
对照组	28/12	21	19	27	21	19	23	17
观察组	25/15	18	22	29	24	16	27	13
$\chi^2$ 值	0.503	0.450		0.231	0.457		0.378	
P 值	0.478	0.502		0.623	0.499		0.671	

影响日常生活，胸片可见散在少量斑片影；③无效：经治疗后，患者临床症状无明显变化或恶化。总有效率 = 显效率 + 有效率。

放疗过程中每周复查血常规，每 2 周复查肝、肾功能，胸片，放疗结束后每 2 个月复查胸部 X 射线摄影，随访 12 个月。放疗前及放疗后取静脉血 5 ml，于 5℃ 恒温箱中静置 30 min，3 000 r/min 离心 10 min，分离上清液于 -30℃ 冰箱冷冻保存，用 ELISA 法测定血清中 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、TGF-β、SP-A、SP-D 的质量浓度及 GSH 的体积浓度（ELISA 试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司）。所有检测均严格按照试剂盒操作说明书进行检测。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，比较用 *t* 检验，计数资料以例或率 (%) 表示，比较用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗有效率比较

治疗后，两组治疗总有效率比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.262, P=0.044$ )，观察组高于对照组。见表 2。

### 2.2 两组患者 CRP、TNF-α、IL-6、IL-8 和 IL-10 比较

治疗后，两组 CRP、TNF-α、IL-6、IL-8 和 IL-10 质量浓度比较，差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)，观察组低于对照组。见表 3。

### 2.3 两组患者 SP-A、SP-D 和 GSH 比较

治疗后，两组患者 SP-A、SP-D 和 GSH 比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。观察组高于对照组。见表 4。

表 2 两组患者治疗有效率比较 (n=40)

组别	显效 例 (%)	有效 例 (%)	无效 例 (%)	总有效率 %
对照组	18 (45.00)	8 (20.00)	14 (35.00)	65.00
观察组	27 (67.50)	7 (17.50)	6 (15.00)	85.00

表 3 两组患者 CRP、TNF-α、IL-6、IL-8 和 IL-10 质量浓度比较 (n=40,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	CRP/ (mg/L)				TNF-α/ (g/L)				IL-6/ (ng/ml)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	17.43 ± 4.22	19.92 ± 3.01	3.038	0.003	254.93 ± 28.79	263.01 ± 19.40	1.472	0.145	462.83 ± 16.27	472.11 ± 23.95	2.027	0.046
观察组	17.31 ± 4.16	13.20 ± 2.51	5.350	0.000	257.05 ± 16.82	228.94 ± 12.03	8.597	0.000	458.28 ± 14.06	420.19 ± 28.39	7.604	0.000
t 值	0.127	10.842			0.401	9.434			1.335	8.842		
P 值	0.895	0.000			0.685	0.000			0.181	0.000		

组别	IL-8/ (ng/ml)				IL-10/ (ng/ml)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	238.21 ± 17.94	251.98 ± 19.20	3.314	0.001	172.04 ± 11.93	184.72 ± 11.42	4.856	0.000
观察组	241.39 ± 19.03	211.84 ± 14.27	7.857	0.000	171.83 ± 13.04	126.97 ± 10.04	17.240	0.000
t 值	0.763	10.618			0.071	24.012		
P 值	0.445	0.000			0.947	0.000		

表 4 两组患者 SP-A、SP-D 和 GSH 比较 (n=40,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SP-A/ (ng/ml)				SP-D/ (ng/ml)				GSH/ (μmol/L)			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	127.21 ± 5.93	138.51 ± 9.25	6.504	0.000	46.21 ± 4.21	52.94 ± 9.03	4.272	0.000	5.79 ± 1.02	5.14 ± 1.25	2.548	0.013
观察组	126.57 ± 4.82	146.26 ± 12.30	9.426	0.000	47.67 ± 5.95	71.21 ± 10.71	12.152	0.000	5.37 ± 1.34	11.29 ± 2.10	15.030	0.000
t 值	0.521	3.183			1.263	8.243			1.572	15.917		
P 值	0.596	0.000			0.208	0.000			0.113	0.000		

### 3 讨论

目前普遍认为<sup>[9]</sup>,放射性肺损伤的发生与肺泡Ⅱ型细胞损伤致表面活性物质减少、炎症反应、氧化应激反应密切相关。TGF的含量与肺损伤的程度呈正相关<sup>[10]</sup>。肺泡表面活性物质由肺泡Ⅱ型细胞分泌,分布于肺内部液体层表面,主要成分为二棕榈酰卵磷脂和SP,具有降低肺泡表面张力,提高肺泡顺应性,维持大小肺泡的稳定性,防止肺水肿发生的作用,肺炎、肺栓塞患者肺泡Ⅱ型细胞受损,导致肺表面活性物质分泌减少,肺组织损伤加重。SP-A主要反映亲水性SP的质量浓度,SP-D主要反映疏水性SP的质量浓度,检测SP-A、SP-D的质量浓度可反映肺泡Ⅱ型细胞的功能状态<sup>[11]</sup>,与肺炎程度密切相关。TNF- $\alpha$ 是巨噬细胞分泌的一种炎症因子,通过损伤血管内皮细胞,启动凝血途径,促进血管平滑肌增殖使肺组织纤维化,与肺组织损伤程度相关。TGF- $\beta$ 在肺组织纤维化中起重要作用,生理条件下,外周血中TGF- $\beta$ 水平很低,当肺组织受损,肺泡膜及血管内皮细胞通透性升高,TGF- $\beta$ 进入血液循环,促进细胞合成基质蛋白,导致肺组织纤维化。有研究<sup>[12]</sup>显示放射性肺炎患者体内TGF- $\beta$ 质量浓度与肺纤维化程度呈正相关,其浓度可反映肺组织炎症程度。白细胞介素是由淋巴细胞、成纤维细胞和单核细胞合成的一种炎症因子,放射性肺炎患者机体内IL-6、IL-8、IL-10的质量浓度较正常人升高,有研究<sup>[13]</sup>证明,IL-6能反映炎症严重程度,IL-8是一种趋化因子,在支气管炎症和肺泡纤维化中起关键作用。IL-6、IL-8、IL-10可作为放射性肺炎的预测因子,血清中IL-6、IL-8、IL-10的质量浓度可以反映肺组织炎症反应程度。CRP在机体组织损伤,发生急、慢性感染时升高,病情控制后恢复至正常水平,不受血压、心率等急性反应指标及抗炎药的影响,临床广泛用于反映机体炎症程度。GSH通过自身二硫键与体内自由基结合,抑制组织细胞氧化应激反应,减轻组织的损伤,同时减少氧化应激产物对肺泡Ⅱ型细胞的损伤,保持机体SP-A、SP-D水平,维持肺泡表面张力,防止肺泡塌陷、水肿。

乙酰半胱氨酸泡腾片<sup>[14]</sup>的主要成分为N-乙酰半胱氨酸,N-乙酰半胱氨酸是合成GSH的前体。GSH是一种强效抗氧化剂,通过裂解黏蛋白分子中二硫键降低痰液黏滞性,使痰液易于咯出。GSH作为一种抗氧化剂,在正常肺组织中的浓度高于血浆水平,有研究显示<sup>[15]</sup>,肺纤维化患者体内GSH浓度下降,因此检测

GSH的浓度能预测放射性肺炎的发生。N-乙酰半胱氨酸改善肺炎的作用机制与其抗氧化作用和抗炎作用相关,氧化物的增加和肺炎发生、发展密切相关,N-乙酰半胱氨酸可以减少巨噬细胞超氧阴离子、外周血多形核白细胞过氧化氢的释放<sup>[16-17]</sup>,并通过清除体内氧自由基等强氧化作用物质,抑制氧化应激反应,减少细胞因子的合成与释放,降低机体炎症反应,提高机体对扩血管物质一氧化氮的生物利用度,扩张支气管微循环,纠正组织细胞缺氧状态,改善肺炎患者通气功能,能有效预防肺组织因长期炎症反应所致的肺组织损伤。放射线可以激活核因子- $\kappa$ B为主的炎症通道,诱导淋巴细胞、巨噬细胞产生大量细胞因子<sup>[18]</sup>,N-乙酰半胱氨酸可以抑制核因子- $\kappa$ B的激活及IL-8、巨噬细胞炎症蛋白-2等上调,从而抑制炎症反应。此外,N-乙酰半胱氨酸还能通过减少呼吸道细菌附着、保护细胞、抑制tBu-OOH引发的人支气管环收缩,从而在保护肺组织、维持肺部结构和功能方面发挥一定作用。SADOWSKA等<sup>[19]</sup>研究发现,N-乙酰半胱氨酸治疗后慢性阻塞性肺疾病总恶化率降低40%。

本研究结果显示,治疗后,观察组治疗有效率高于对照组;观察组患者CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和IL-10水平均低于对照组;观察组患者应用药物后的SP-A、SP-D和GSH水平高于对照组。本结果与张松等学者<sup>[20]</sup>研究结果相符。

综上所述,乙酰半胱氨酸泡腾片治疗放射性肺炎可提高临床治疗总有效率,降低炎症因子表达,提高表面活性物质结合蛋白及GSH浓度,值得临床推广。

#### 参 考 文 献:

- [1] 李超,陈桂明,彭冰,等.还原型谷胱甘肽对肺癌放疗患者急性放射性肺炎及相关细胞因子水平的影响[J].广东医学,2016,37(17):2597-2600.
- [2] 李波,赵永利,李开艳,等.放疗致肺癌患者发生放射性肺炎的影响因素研究[J].中国全科医学,2015,18(14):1659-1662.
- [3] 韦嵩,蒙如闯,张发恩.肺癌放射治疗致放射性肺炎的相关因素分析[J].癌症进展,2016,14(3):269-271.
- [4] 刘爱华,万云鹏,贾玉峰.非小细胞肺癌低分割放疗后放射性肺炎的影响因素分析[J].癌症进展,2017,15(6):685-687.
- [5] HU G F, WANG Z G, FAN L L, et al. The effect of N-acetylcysteine effervescent tablets adjuvant therapy on pulmonary function and airway remodeling of patients with stable COPD[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(9): 39-42.
- [6] 董绍安,韩文洁,崔翔宇,等.NAC预处理对胰岛素抵抗肺损伤大鼠HIF-1 $\alpha$ 表达影响[J].青岛大学学报(医学版),2017,53(4):451-453.

- [7] 洪炳, 段凤英. 盐酸氨溴索预防放射性肺炎疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(17): 2057-2061.
- [8] HU G F, WANG Z G, FAN L L. The effect of adjuvant N-acetylcysteine effervescent tablets therapy on cardiopulmonary function and airway remodeling in patients with stable COPD[J]. 海南医科大学学报 (英文版), 2017, 23(9): 1209-1212.
- [9] 贾洪菊, 张瑜, 宋波, 等. 氨溴索雾化吸入对放射性肺炎患者血清炎症因子的影响 [J]. 现代医学, 2016, 48(9): 1172-1175.
- [10] 赵永利, 李波, 杨萍, 等. 肺癌放射治疗所致急性放射性肺炎的临床治疗分析 [J]. 中国医药导刊, 2015, 16(6): 575-577.
- [11] van ZANDWIJK N, DALESIO O, PASTORINO U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2000, 92(12): 977-986.
- [12] JONES A L, BANGASH I H, BOUCHIER I A, et al. Portal and systemic haemodynamic action of N-acetylcysteine in patients with stable cirrhosis[J]. Gut, 1994, 35(9): 1290-1293.
- [13] MAASILTA P, HOLSTI L R, BLOMQUIST P, et al. N-acetylcysteine in combination with radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer: a feasibility study[J]. Radiotherapy & Oncology, 1992, 25(3): 192-195.
- [14] 李继奎. 汉防己甲素联合乙酰半胱氨酸泡腾片治疗矽肺的疗效观察 [J]. 职业与健康, 2016, 32(19): 2627-2630.
- [15] 马志敏, 李晓玲, 魏会强, 等. 还原型谷胱甘肽对大鼠肺纤维化的干预作用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 36(4): 401-405.
- [16] 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.
- [17] 杨青茹, 武焱旻, 李若然. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者氧化应激的影响 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(10): 121-124.
- [18] KAWAJIRI H, TAKASHIMA T, ONODA N, et al. Interstitial pneumonia associated with neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Molecular and Clinical Oncology, 2013, 1(3): 433-436.
- [19] SADOWSKA A M, MANUEL-Y-KEENOY B, de BACKER W A. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2007, 20(1): 9-22.
- [20] 张松, 白桦, 单国用, 等. 乙酰半胱氨酸泡腾片预防非小细胞肺癌放射性肺炎的疗效观察 [J]. 临床内科杂志, 2013, 30(5): 309-311.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 卢秀荣, 宋晓, 邹念东, 等. 乙酰半胱氨酸泡腾片对放射性肺炎患者体液因子表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(21): 24-28.