

还原型谷胱甘肽辅助治疗 D 级 AECOPD 临床研究

朱在勇¹, 朱 涛², 王导新^{2△} (1. 重庆市北部新区第一人民医院内科 401121; 2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 400010)

【摘要】 目的 探讨 D 级慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者还原型谷胱甘肽(GSH)辅助治疗前后外周血 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平的变化。**方法** 120 例 D 级 AECOPD 患者随机平均分为干预组(GSH 联合常规治疗)和对照组(常规治疗)。测定并比较治疗前和治疗 5 d 后动脉血气指标[pH 值、血氧分压(PO_2)和血二氧化碳分压(PCO_2)], 一秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量(FVC)比值(EFV1%)及血浆 CRP、PCT 和 TNF- α 水平。**结果** 与治疗前相比, 两组患者治疗 5 d 后动脉血气指标、EFV1% 及血浆 CRP、PCT、TNF- α 水平均明显改善; 治疗 5 d 后, 对照组与干预组动脉血气指标和 FEV1% 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但干预组血浆 CRP、PCT、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。干预组患者未出现与 GSH 相关的严重不良反应。**结论** GSH 通过降低 D 级 AECOPD 患者血浆 CRP、PCT 和 TNF- α 水平发挥辅助治疗作用。

【关键词】 还原型谷胱甘肽; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期, D 级; C 反应蛋白; 降钙素原; 肿瘤坏死因子 α

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)04-0457-02

Clinical application of reduced glutathione for the treatment of AECOPD grade D ZHU Zai-yong¹, ZHU Tao², WANG Dao-xin^{2△} (1. Department of Internal Medicine, First People's Hospital of New North Zone, Chongqing 400010, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of reduced glutathione (GSH) on peripheral blood levels of C reaction protein (CRP), procalcitonin (PCT) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD, grade D). **Methods** A total of 120 patients with AECOPD (grade D) were randomly divided into control group (regular treatment) and intervention group (GSH+regular treatment), 60 cases for each group. Arterial blood gas (ABG) indexes, ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity(FVE1%), plasma levels of CRP, PCT and TNF- α were measured before and 5 days after treatment. **Results** Five days after treatment, ABG indexes, FEV1%, plasma levels of CRP, PCT and TNF- α were all improved in both two groups ($P<0.05$). However, no differences of ABG indexes and FEV1% were found between the two groups ($P>0.05$). Nevertheless, plasma levels of CRP, PCT and TNF- α in intervention group were significantly lower than control group ($P<0.05$). Meanwhile, no severe side effect was found in intervention group. **Conclusion** GSH might be an effective drug for AECOPD treatment by inhibition of inflammatory process.

【Key words】 reduced glutathione; AECOPD (grade D); C reaction protein; procalcitonin; tumor necrosis factor α

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以持续进行性不完全可逆性气流受限为主要病理生理特征的全身炎症性疾病, 其发生、发展与接触有毒气体和颗粒密切相关, 是一种可以预防和治疗的慢性疾病^[1-2]。还原型谷胱甘肽(GSH)是由甘氨酸、半胱氨酸和谷氨酸构成的三肽样物质, 是人体内主要的非蛋白巯基来源。GSH 主要通过自行或经谷胱甘肽-S 转移酶催化过氧化氢和过氧化脂质, 在细胞解毒和抗损伤等过程中起重要作用^[2-4]。本研究通过比较 GSH 治疗前后慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能和炎症因子的变化, 旨在分析其对 AECOPD 的治疗效果, 结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2012 年 3 月至 2013 年 2 月收治的 D 级 AECOPD 患者 120 例, 均符合 COPD 全球倡议(GOLD)诊断

标准^[1]; 入院前 1 个月内均未接受糖皮质激素及营养支持治疗, 入院前 2 个月内无全身感染史; 排除合并糖尿病、肿瘤、结缔组织病、肝肾功能障碍等消耗性疾病的患者。将 120 例患者随机分为干预组(常规治疗+GSH)和对照组(常规治疗), 治疗组 60 例, 男 33 例、女 27 例, 年龄 67.9~85.3(74.4±13.7)岁; 对照组 60 例, 男 31 例、女 29 例, 年龄 68.4~84.2(75.2±12.7)岁。两组患者 COPD 病史均超过 15 年。两组患者在年龄、病程和病情等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 根据 GOLD 中提出的治疗方法, 对两组患者均给予抗感染、抗炎、吸氧及平喘等常规治疗。干预组在常规治疗基础上加用 GSH(重庆药友制药有限责任公司生产, 国

药准字 H20040434),即 2.4 g GSH 加入生理盐水 250 mL,静脉滴注,2 次/天。

1.2.2 指标检测 在治疗前及治疗 5 d 后对所有患者进行下列指标的检测。动脉血气分析指标:包括 pH 值、血氧分压(PO₂)和血二氧化碳分压(PCO₂)。一秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量(FVC)比值(EFV1%)测定:吸入 200 μg 沙丁胺醇 15 min 后测定 FEV1 占 FVC 的百分比。炎症因子检测:C 反应蛋白(CRP)检测采用散射比浊法,降钙素原(PCT)检测采用荧光增强发射法,肿瘤坏死因子 α(TNF-α)检

测采用酶联免疫吸附法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行数据分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;*P* < 0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血气分析和肺功能测定 两组患者在治疗 5 d 后动脉血 pH、PO₂ 和 PCO₂ 均有明显改善(*P* < 0.05);治疗 5 d 后,两组患者间动脉血 pH、PO₂、PCO₂ 和 EFV1% 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

表 1 动脉血气分析指标及时间肺活量比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	pH	PO ₂ (mm Hg)	PCO ₂ (mm Hg)	EFV1%(%)
干预组	治疗前	7.14±2.3	51.3±10.1	82.4±7.1	23.9±11.2
	治疗 5 d 后	7.34±1.5 [#]	62.7±7.4 [#]	47.5±3.3 [#]	66.9±14.1 [#]
对照组	治疗前	7.15±2.6	49.7±9.2	81.9±6.5	25.1±9.5
	治疗 5 d 后	7.32±1.7 [#]	64.3±6.8 [#]	46.3±2.9 [#]	68.2±13.4 [#]

注:与组内治疗前检测结果比较,[#] *P* < 0.05。

2.2 CRP、PCT 和 TNF-α 水平测定 两组患者治疗后血浆 CRP、PCT 和 TNF-α 水平均较治疗前明显下降(*P* < 0.05),且治疗 5 d 后,干预组患者血浆 CRP、PCT 和 TNF-α 水平低于对照组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 血浆 CRP、PCT、TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	CRP(mg/mL)	PCT(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)
干预组	治疗前	98.75±16.56	1.56±0.41	2.55±0.46 [*]
	治疗 5 d 后	26.48±10.87 ^{*#}	0.72±0.16 ^{*#}	1.32±0.28 ^{*#}
对照组	治疗前	100.42±17.07	1.61±0.46	2.39±0.51
	治疗 5 d 后	43.26±14.82	0.93±0.26	1.67±0.42

注:与对照组对应时间点检测结果比较,^{*} *P* < 0.05;与组内治疗前检测结果比较,[#] *P* < 0.05。

3 讨 论

COPD 是一种常见的以持续性不完全可逆性气流受限为主要病理生理特征的全身性疾病^[1-2],一般是指因慢性支气管炎和阻塞性肺气肿持续进展,患者出现不完全可逆性气流受限(吸入支气管舒张剂后 EFV1% < 70%)时的临床诊断。目前认为 COPD 的实质是以慢性非特异性气道炎症为主要表现的全身性疾病,并常伴有多种合并症和并发症^[1-2]。AECOPD 是指 COPD 患者症状短期内加重,且需要升级现行治疗方案才能达到病情控制的临床诊断。其中氧化/抗氧化系统失衡和炎症反应是 AECOPD 发作的重要原因^[1-2]。

GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸构成的三肽,是人体内主要的非蛋白巯基。GSH 通过自行或经谷胱甘肽-S 转移酶催化过氧化氢和过氧化脂质,在细胞解毒、抗损伤过程中起重要作用^[2-4]。GSH 是甘油醛磷酸脱氢酶的辅基,又是乙二醛酶和磷酸丙糖脱氢酶的辅酶,能够激活多种酶蛋白,促进糖类、脂肪及蛋白质的代谢,并能影响细胞的代谢过程。目前研究发现 GSH 可以减少多种炎症性疾病,如急性坏死性胰腺炎时炎症介质(包括白细胞介素 1、白细胞介素 6 和 TNF-α 等)的释放,改善疾病的临床过程^[3-4]。研究还发现 GSH 能够清除氧自由基,改善微循环障碍,抑制多种炎症相关的核转录因子的

活化,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性,在改善肿瘤、炎症和缺血再灌注损伤等方面发挥重要作用^[3-5]。本研究按照 GOLD 指南治疗 AECOPD 患者,结果发现治疗 5 d 后与治疗前相比较,两组患者动脉血 pH、PO₂、PCO₂ 和 FEV1% 较治疗前明显缓解(*P* < 0.05),但治疗 5 d 后干预组与对照组间各血气指标和 FEV1% 比较差异并无统计学意义(*P* > 0.05)。

CRP 是一种急性时相蛋白,主要由肝细胞合成与分泌,在创伤、应激反应和炎症状态下明显升高^[6]。目前发现 CRP 的升高与 AECOPD 患者病情严重程度呈正相关,是反映 AECO-PD 患者病情严重程度的良好指标^[6-7]。TNF-α 是炎症反应的重要参与者,在炎症反应中发挥着多种生物学效应,且 TNF-α 被认为是 COPD 最重要的促炎因子,对多种炎症细胞有趋化和激活的作用,并可诱导血管内皮细胞黏附分子的表达,促进炎症反应^[7-10]。PCT 是一种糖蛋白,为降钙素的前体,由 116 个氨基酸组成,相对分子质量约为 13 000,血清中半衰期为 25~30 h。生理状态下 PCT 由甲状腺 C 细胞产生,外周血中浓度极低(< 0.1 ng/mL)。当出现细菌感染或脓毒症等时,甲状腺以外的组织即可产生并分泌 PCT,导致外周血 PCT 浓度显著升高。PCT 是判断 AECOPD 患者是否需采用抗菌药物治疗的辅助指标,一般认为 PCT ≥ 0.25 ng/mL 时即可使用抗菌药物治疗^[11]。本研究结果显示,治疗 5 d 后两组患者血浆 CRP、PCT 和 TNF-α 水平均较治疗前明显下降(*P* < 0.05),且干预组患者治疗 5 d 后血浆 CRP、PCT 和 TNF-α 水平均低于对照组患者(*P* < 0.05),表明 GSH 可以有效地抑制 AECOPD 导致的 CRP、PCT、TNF-α 表达和释放,对炎症反应有抑制作用。

治疗 5 d 后两组患者间临床指标并未出现明显差异,但干预组患者炎症反应明显减轻,表明 COPD 的发生、发展机制较为复杂,除炎症反应外,可能还涉及其他作用机制,也有可能与本研究采用的观察时间过短有关,需更进一步的研究。值得注意的是:本研究过程中干预组患者未出现与 GSH 相关的严重不良反应。

综上所述,本研究为 GSH 应用于 AECOPD(下转第 462 页)

normal and abnormal pregnancies [J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 83(5):661-664.

- [17] Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(14):955-961.
- [18] Cuckle H, Wald N, Stone R, et al. Maternal serum thyroid antibodies in early pregnancy and fetal Down's syndrome [J]. *Prenat Diagn*, 1988, 8(6):439-445.
- [19] Torfs CP, Van den Berg BJ, Oechsli FW, et al. Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies[J]. *Am J Hum Genet*, 1990, 47(4):727-734.
- [20] Gustafsson J, Anneren G, Ericsson UB, et al. Thyroid antibodies are not a risk factor for pregnancies with Down syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 1995, 15(5):451-454.
- [21] Banerjee S, Smallwood A, Chambers AE, et al. A link between high serum levels of human chorionic gonadotrophin and chorionic expression of its mature functional receptor (LHCGR) in Down's syndrome pregnancies[J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005-06-21 [2013-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1190215/>.
- [22] Weinans MJN, Pratt JJ, de Wolf BTHM, et al. First-trimester maternal serum human thyroid-stimulating hormone in chromosomally normal and Down syndrome pregnancies[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(9):723-725.
- [23] Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, et al. Maternal thy-

roid function at 11-13 weeks of gestation[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 27(3):156-163.

- [24] Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin[J]. *Thyroid*, 1995, 5(5):425-434.
- [25] Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1997, 40(1):32-44.
- [26] Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1990, 42(6):1123-1126.
- [27] Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(2):276-287.
- [28] Alexander E, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(3):241-249.
- [29] Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(8):532-536.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2013-11-22)

(上接第 458 页)

的治疗奠定了基础。但本研究入组样本量较少、观察时间较短,因此尚需大规模、多中心、随机临床观察以进一步证实其在 AECOPD 治疗中的价值。

参考文献

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) [EB/OL]. 2012-01-11 [2013-08-01]. <http://www.goldcopd.com>.
- [2] Akpinar EE, Akpinar S, Ertek S, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients [J]. *Tuberk Toraks*, 2012, 60(3):230-237.
- [3] Jafari B, Ouyang B, Li LF, et al. Intracellular glutathione in stretch-induced cytokine release from alveolar type-2 like cells[J]. *Respirology*, 2004, 9(1):43-53.
- [4] Yoshida H, Okano K, Tamano T, et al. Bile flow in a mutant Sprague-Dawley rat with defective biliary excretion of glutathione[J]. *J Gastroenterol*, 1994, 29(4):439-442.
- [5] Suarez M, Belogui O, Ferren JV, et al. Glutathione depletion in chronic hepatitis C [J]. *Int Hepatol Commun*, 1993, 1(4):215-221.
- [6] Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory bio-

nary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(10):982-988.

- [7] Serapinas D, Sitkauskienė B, Sakalauskas R. Inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease patients with different $\alpha 1$ antitrypsin genotypes [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(6):1053-1058.
- [8] Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, et al. IL-6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation; a case-control study [J/OL]. *BMC Med Genet*, 2009-03-09 [2013-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19272152>.
- [9] Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(3):1747-1754.
- [10] Zhu T, Wang DX, Zhang W, et al. Andrographolide Protects against LPS-Induced Acute Lung Injury by Inactivation of NF- κ B [J/OL]. *PLoS One*, 2013-02-21 [2013-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23437127>.
- [11] Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6:157-169.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-09-28)