

# 四联抗结核化疗联合 N-乙酰半胱氨酸 对慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者的影响

刘霞, 张洪森, 李洪芳, 陈倩倩, 高爱华, 张梅

**[摘要]** **目的** 探讨四联抗结核化疗联合 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl cysteine, NAC) 对慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 并肺结核 (pulmonary tuberculosis, PTB) 患者免疫功能、炎性细胞因子、肺功能及生活质量的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月我院收治的 180 例 COPD 并 PTB 患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 对照组采用四联抗结核化疗, 观察组采用四联抗结核化疗联合 NAC 治疗, 比较 2 组治疗前、治疗 6 个月后免疫功能、肺功能及炎性细胞因子水平, 采用圣乔治呼吸问卷 (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) 于治疗前、治疗 6 个月后评估患者生活质量。**结果** 治疗 6 个月后, 观察组痰菌转阴、病灶吸收、空洞闭合率分别为 97.78%、98.89%、97.78%, 均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组  $CD3^+$  T 细胞百分比、 $CD4^+$  T 细胞百分比、 $CD4^+/CD8^+$  明显高于治疗前, 对照组  $CD3^+$  T 细胞百分比、 $CD4^+/CD8^+$  明显高于治疗前, 2 组  $CD8^+$  T 细胞百分比、B 淋巴细胞百分比均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 观察组  $CD3^+$  T 细胞百分比、 $CD4^+$  T 细胞百分比、 $CD4^+/CD8^+$  的上升幅度及  $CD8^+$  T 细胞百分比、B 淋巴细胞百分比的下降幅度均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组与对照组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均明显低于治疗前, IL-10 水平均高于治疗前, 观察组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的下降幅度及 IL-10 水平的上升幅度均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组和对照组 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC、呼气峰流速 (peak expiratory flow rate, PEF)、平均最大呼气流量 (maximal mid-expiratory flow curve, MMEF) 均明显高于治疗前, 观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF、MMEF 的上升幅度均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组和对照组 SGRQ 症状、活动、日常生活评分均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 观察组 SGRQ 症状、活动、日常生活评分的下降幅度均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 四联抗结核化疗联合 NAC 可提高 COPD 并 PTB 患者抗肺结核疗效, 降低炎症反应, 提高免疫力和肺功能, 全面提高患者的生活质量。

**[关键词]** 抗结核化疗; N-乙酰半胱氨酸; 慢性阻塞性肺疾病; 肺结核; 细胞因子; 肺功能; 生活质量

**[中国图书资料分类号]** R521

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2021)06-0539-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.015

## Effect of quadruple anti-tuberculosis chemotherapy combined with N-acetylcysteine on patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis

LIU Xia\*, ZHANG Hong-sen, LI Hong-fang, CHEN Qian-qian, GAO Ai-hua, ZHANG mei

Department of Tuberculosis, Cangzhou Third Hospital, 061000, China

\*Corresponding author, E-mail: louling001@163.com

**[Abstract]** **Objective** To study the effects of quadruple anti-tuberculosis chemotherapy combined with N-acetylcysteine (NAC) on the immune function, inflammatory cytokines, lung function and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods** From January 2019 to December 2020, 180 patients with COPD and PTB in our hospital were selected as the research objects. They were divided into the control group and the observation group using a random number table. The control group received quadruple anti-tuberculosis chemotherapy, and the observation group received quadruple anti-tuberculosis chemotherapy combined with NAC treatment. The immune function, lung function and inflammatory cytokine levels of 2 groups were compared before treatment and at 6 months after treatment. The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was used to evaluate the patient's quality of life before treatment and at 6 months after treatment. **Results** After 6 months of treatment, the rates of sputum negative conversion, lesion absorption and cavity closure in the observation group were 97.78%, 98.89%, and 97.78%, respectively, which were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Percentage of  $CD3^+$  T cells and percentage of  $CD4^+$  T cells and  $CD4^+/CD8^+$  in the observation group were significantly higher than those before treatment, percentage of  $CD3^+$  T cells and  $CD4^+/CD8^+$  in the control group were significantly higher than those before treatment, and percentage of  $CD8^+$  T cells and percentage of B lymphocytes in 2 groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the increment of percentage of  $CD3^+$  T cells, percentage of  $CD4^+$  T cells,  $CD4^+/CD8^+$  and the decline of percentage of  $CD8^+$  T cells and percentage of B lymphocytes in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In the observation group and control group, TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were significantly lower than those before treatment, and the level of IL-10 was higher than that before treatment. The decline of TNF- $\alpha$  and IL-6 levels and the increment of IL-10 level in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In the observation group and control group, forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, peak expiratory flow rate (PEF), maximal mid-expiratory flow curve (MMEF) were significantly higher than

**[基金名称]** 河北省医学科学研究重点课题计划 (20181539)

**[作者单位]** 061000, 沧州市第三医院结核科 (刘霞、张洪森、李洪芳、陈倩倩), 医务科 (高爱华), 肝病六科 (张梅)

**[通信作者]** 刘霞, E-mail: louling001@163.com

those before treatment, and the increment of FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, MMEF in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). SGRQ symptoms, activities and daily life scores in the observation group and control group were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decline of SGRQ symptoms, activities, and daily life scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Quadruple anti-tuberculosis chemotherapy combined with NAC can improve the anti-tuberculosis efficacy of COPD and PTB patients, reduce inflammatory response, improve immunity and lung function and comprehensively improve the patient's quality of life.

**[Key words]** anti-tuberculosis chemotherapy; N-acetylcysteine; chronic obstructive pulmonary disease; tuberculosis; cytokines; lung function; quality of life

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和肺结核 (pulmonary tuberculosis, PTB) 是临床常见的呼吸系统疾病, 两种疾病的发病率均较高, 其中多数 COPD 患者因长期糖皮质激素治疗, 免疫功能处于较低水平, 再加之细胞因子大量释放, 炎症反应过度激活, 易导致结核杆菌感染引发 PTB<sup>[1-2]</sup>。同样, 肺结核患者肺功能会受到不同程度的损害, 易引起 COPD。COPD 合并 PTB 患者较之单纯的 COPD 或 PTB 往往呼吸困难症状更重, 抗结核治疗效果更差。N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl cysteine, NAC) 是一种黏痰溶解剂, 近年来有研究发现其在化痰的同时还有抗炎、免疫调节等作用<sup>[3-5]</sup>。本研究拟在四联抗结核化疗的基础上给予 NAC 治疗, 对治疗前后患者免疫功能、

炎症细胞因子、肺功能及生活质量指标变化进行观察, 初步探讨治疗机制并为类似病例的治疗提供参考, 现报告如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月沧州市第三医院收治的 180 例 COPD 并 PTB 患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各 90 例, 对照组采用四联抗结核化疗, 观察组采用四联抗结核化疗联合 NAC 治疗。2 组患者平均年龄、性别、COPD 病程、肺结核初治/复治构成比例等方面相比差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。详见表 1。本研究经院医学伦理委员会批准, 患者知情同意治疗方案, 签署知情同意书。

表 1 2 组基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of baseline data of patients in 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别           | n  | 男/女 (例) | 肺结核 [初治/复治 (例)] | 平均年龄 (岁)           | COPD 病程 (年)        |
|--------------|----|---------|-----------------|--------------------|--------------------|
| 对照组          | 90 | 49/41   | 61/29           | 54.72±11.29        | 5.18±0.72          |
| 观察组          | 90 | 48/42   | 59/31           | 55.43±12.08        | 5.23±0.91          |
| $\chi^2/t$ 值 |    | 0.022   | 0.100           | 0.407 <sup>*</sup> | 0.409 <sup>*</sup> |
| P 值          |    | 0.881   | 0.752           | 0.684              | 0.683              |

注: \*.t 值

**1.2 纳入、排除、剔除标准** 纳入标准: ①符合 2018 年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》<sup>[6]</sup> 中肺结核相关诊断标准, 胸部 X 线提示肺部有空洞, 痰细菌培养结核杆菌阳性; ②符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》<sup>[7]</sup> 中 COPD 相关诊断标准, 且患者均为稳定期。排除标准: ①严重肝、肾功能障碍者; ②合并其他肺部感染; ③合并血液、内分泌及免疫系统疾病者; ④恶性肿瘤患者; ⑤对本次研究药物过敏或有过敏史者。剔除标准: ①未按时按量服药者; ②不遵医嘱按时复诊者; ③观察期间服用对本研究结果有影响的药物及失访患者。

## 1.3 方法

**1.3.1 对照组治疗方法** 对照组给予 2HRZE/4HR 四联标准抗结核化疗: 0.30 g 异烟肼 (上海信宜万象股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H51020877) (H) +0.45 g 利福平 (上海信宜万象

股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H31020036) (R) +30.00 mg/kg 吡嗪酰胺 (沈阳红旗制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H21022354) (Z) +25.00 mg/kg 盐酸乙胺丁醇 (沈阳红旗制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H21022349) (E) 口服, 前 2 个月为强化期, 1 次/d; 后 4 个月为巩固期, 0.30 g 异烟肼 +0.45 g 利福平, 1 次/d。化疗期间予甘草酸二胺肠溶胶囊 (正大天晴药业集团股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H20040628) 保肝治疗。**1.3.2 观察组治疗方法** 观察组给予对照组相同的 2HRZE/4HR 四联标准抗结核化疗, 并在此基础上予 NAC (海南赞邦制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20080326) 治疗, 60.00 mg/次, 2 次/d, 6 个月为 1 个疗程, 疗程结束后根据疗效决定是否继续治疗。

**1.4 观察指标** 患者每 2 个月门诊随访 1 次, 行胸部 X 线、痰涂片检查, 比较 2 组治疗 6 个月后痰菌转阴、空洞闭合及病灶吸收情况。治疗前、

治疗 6 个月后 2 组患者均检测以下指标。

①免疫功能：抽取外周血 5 ml，用 Attune NxT 流式细胞仪（美国 invitrogen 公司）检测 CD3<sup>+</sup> T 细胞百分比、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比、CD8<sup>+</sup> T 细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 淋巴细胞百分比。

②炎性细胞因子：采集空腹静脉血 5 ml，3000 r/min 离心 15 min，取上清液，采用 ELISA 法检测 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10，试剂盒购自上海通蔚实业生物有限公司。

③肺功能：使用 Spiro USB 肺功能仪（英国迈科公司）检测 1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in 1 second, FEV1）、用力肺活量（forced vital capacity, FVC）、FEV1/FVC、呼气峰流速（peak expiratory flow rate, PEF）、平均最大呼气流量（maximal mid-expiratory flow curve, MMEF）。

④生活质量：采用圣乔治呼吸问卷（St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ）评估患者生活质量。该问卷包括症状、活动、日常活动三项，每项评分范围 0 ~ 100 分，评分越高生活质量越低。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量数据呈正态分布，以  $\bar{x} \pm s$  表示，2 组间比较采用成组 *t* 检验或校正 *t'* 检验，组内治疗前后比较用自身配对 *t* 检验。计数资料以例（%）表示，2 组间比较用四格表  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 抗结核疗效比较** 治疗 6 个月后，观察组痰菌转阴、病灶吸收、空洞闭合率分别为 97.78%、98.89%、97.78%，均高于对照组（*P* 均 < 0.05）。详见表 2。

表 2 2 组抗结核疗效比较 [%（例）]

Table 2 Comparison of anti-tuberculosis treatment effects in the 2 groups [% (cases)]

| 组别         | <i>n</i> | 痰菌转阴      | 病灶吸收      | 空洞闭合      |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组        | 90       | 86.67(78) | 85.56(77) | 84.44(76) |
| 观察组        | 90       | 97.78(88) | 98.89(89) | 97.78(88) |
| $\chi^2$ 值 |          | 7.745     | 11.153    | 9.878     |
| <i>P</i> 值 |          | 0.005     | 0.001     | 0.002     |

**2.2 2 组免疫细胞因子比较** 2 组治疗前 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 淋巴细胞百分比及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）。治疗 6 个月后，观察组 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显高于治疗前，CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 淋巴细胞百分比明显低于治疗前（*P* 均 < 0.05）。对照组 CD3<sup>+</sup> T 细胞百分比、

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显高于治疗前，CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 淋巴细胞百分比明显低于治疗前（*P* 均 < 0.05），而 CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比与治疗前比较差异无统计学意义（*P* > 0.05）。观察组 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的上升幅度及 CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 淋巴细胞百分比的下降幅度均明显高于对照组（*P* 均 < 0.05）。详见表 3。

**2.3 2 组炎性细胞因子比较** 2 组治疗前 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  水平差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）。治疗 6 个月后，观察组与对照组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均明显低于治疗前，IL-10 水平均高于治疗前（*P* 均 < 0.05）。观察组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的下降幅度及 IL-10 水平的上升幅度均明显高于对照组（*P* 均 < 0.05）。详见表 4。

**2.4 2 组肺功能比较** 2 组治疗前 FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF、MMEF 差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）。治疗 6 个月后，观察组和对照组 FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF、MMEF 均明显高于治疗前（*P* 均 < 0.05）。观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF、MMEF 的上升幅度均明显高于对照组（*P* 均 < 0.05）。详见表 5。

**2.5 2 组 SGRQ 评分比较** 2 组治疗前 SGRQ 症状、活动、日常生活评分差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）。治疗 6 个月后，观察组和对照组 SGRQ 症状、活动、日常生活评分均明显低于治疗前（*P* 均 < 0.05）。观察组 SGRQ 症状、活动、日常生活评分的下降幅度均明显高于对照组（*P* 均 < 0.05）。详见表 6。

## 3 讨 论

COPD 是临床常见的呼吸系统疾病<sup>[8-11]</sup>，多数患者因长期行糖皮质激素治疗，免疫功能处于较低水平，再加之细胞因子大量释放，炎症反应过度激活，是结核分枝杆菌的易感人群。PTB 是 Th1 型、Th2 型细胞因子及 IL、IFN 等多种细胞因子参与并引起免疫反应导致的疾病<sup>[12]</sup>。COPD 合并 PTB 患者较之单纯的 COPD 或 PTB 患者往往呼吸困难症状更重，抗结核治疗效果更差。药物化疗是治疗 PTB 的主要方法，化疗的目的是促进患者病灶吸收和痰菌转阴。HRZE 四联标准抗结核化疗是抗结核治疗的常用方案，但从长期临床观察看，疗效存在较大的差异，而影响疗效的因素众多，如病灶中的结核杆菌代谢状态、免疫功能状态及细胞因子水平等。目前的现状是 COPD 合并 PTB 患者治愈率低、病死率和不良反应发生率高，因此寻找安全有效的药物进行联合治疗是临床研究的热点。

COPD 合并 PTB 会加重肺部的炎症程度，降

表 3 2 组治疗前、治疗后 6 个月免疫细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of immune cytokines between 2 groups of patients before treatment and at 6 months after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                                 | CD3 <sup>+</sup> T 细胞 (%) | CD4 <sup>+</sup> T 细胞 (%) | CD8 <sup>+</sup> T 细胞 (%) | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | B 淋巴细胞 (%)   |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------|
| 对照组 (n=90)                         |                           |                           |                           |                                    |              |
| 治疗前                                | 57.29±8.36                | 24.18±3.11                | 30.52±3.25                | 0.80±0.21                          | 16.34±3.06   |
| 治疗 6 个月后                           | 60.17±9.42                | 25.08±3.75                | 30.06±3.13                | 0.89±0.24                          | 15.09±2.84   |
| 差值 <i>d</i>                        | 2.88±10.77                | 0.90±6.86                 | -0.46±1.54                | 0.09±0.26                          | -1.25±3.46   |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 2.537, 0.013              | 1.245, 0.216              | 2.834, 0.006              | 3.284, 0.001                       | 3.427, 0.001 |
| 观察组 (n=90)                         |                           |                           |                           |                                    |              |
| 治疗前                                | 57.42±8.07                | 24.29±3.49                | 30.64±2.71                | 0.80±0.18                          | 16.51±3.28   |
| 治疗 6 个月后                           | 71.28±10.65               | 39.16±3.09                | 28.98±2.97                | 1.31±0.36                          | 14.13±2.63   |
| 差值 <i>d</i>                        | 13.86±4.89                | 14.87±5.69                | -1.66±3.71                | 0.51±0.24                          | -2.38±3.91   |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 26.889, 0.000             | 24.792, 0.000             | 4.245, 0.000              | 20.160, 0.000                      | 5.775, 0.000 |
| 2 组比较 (成组检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值) |                           |                           |                           |                                    |              |
| 治疗前                                | 0.106, 0.916              | 0.223, 0.824              | 0.269, 0.788              | 0.000, 1.000                       | 0.360, 0.719 |
| 差值 <i>d</i> 比较                     | 7.413, 0.000              | 9.861, 0.000              | 2.375, 0.019              | 4.062, 0.009                       | 2.353, 0.020 |

表 4 2 组治疗前、治疗 6 个月后炎性细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of inflammatory cytokines between 2 groups of patients before treatment and at 6 months after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                                 | IL-6 (ng/L)   | IL-10 (pg/L)  | TNF- $\alpha$ (ng/L) |
|------------------------------------|---------------|---------------|----------------------|
| 对照组 (n=90)                         |               |               |                      |
| 治疗前                                | 69.85±11.43   | 9.46±1.73     | 89.93±14.51          |
| 治疗 6 个月后                           | 59.26±8.60    | 11.72±4.22    | 76.05±12.38          |
| 差值 <i>d</i>                        | -10.59±11.30  | 2.26±4.26     | -13.88±24.71         |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 8.891, 0.000  | 5.033, 0.000  | 5.329, 0.000         |
| 观察组 (n=90)                         |               |               |                      |
| 治疗前                                | 70.16±10.86   | 9.91±2.07     | 90.27±15.29          |
| 治疗 6 个月后                           | 46.38±5.28    | 13.59±3.07    | 52.83±9.38           |
| 差值 <i>d</i>                        | -23.78±15.37  | 3.68±1.41     | -37.44±27.89         |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 14.678, 0.000 | 24.760, 0.000 | 12.735, 0.000        |
| 2 组比较 (成组检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值) |               |               |                      |
| 治疗前                                | 0.187, 0.852  | 1.582, 0.115  | 0.153, 0.879         |
| 差值 <i>d</i> 比较                     | 12.108, 0.000 | 3.376, 0.010  | 18.746, 0.000        |

表 5 2 组治疗前、治疗 6 个月后肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of lung function indexes between 2 groups of patients before treatment and at 6 months after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                                 | FEV1(L)       | FVC(%)        | FEV1/FVC(%)   | PEF(L/s)      | MMEF(L/s)     |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照组 (n=90)                         |               |               |               |               |               |
| 治疗前                                | 1.12±0.21     | 1.53±0.33     | 47.68±8.70    | 2.51±0.32     | 0.54±0.05     |
| 治疗 6 个月                            | 1.29±0.22     | 1.92±0.40     | 53.57±10.53   | 3.04±0.48     | 0.71±0.06     |
| 差值 <i>d</i>                        | 0.17±0.08     | 0.39±0.68     | 5.89±13.34    | 0.53±0.49     | 0.17±0.09     |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 20.160, 0.000 | 5.441, 0.000  | 4.189, 0.000  | 10.261, 0.000 | 17.920, 0.000 |
| 观察组 (n=90)                         |               |               |               |               |               |
| 治疗前                                | 1.13±0.19     | 1.51±0.35     | 47.19±7.93    | 2.49±0.34     | 0.55±0.07     |
| 治疗 6 个月后                           | 1.38±0.04     | 2.28±0.53     | 58.29±11.72   | 3.76±0.51     | 0.96±0.11     |
| 差值 <i>d</i>                        | 0.25±0.20     | 0.77±0.51     | 11.10±6.29    | 1.27±0.90     | 0.41±0.06     |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 26.859, 0.000 | 14.323, 0.000 | 16.741, 0.000 | 13.387, 0.000 | 64.827, 0.000 |
| 2 组比较 (成组检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值) |               |               |               |               |               |
| 治疗前                                | 0.335, 0.738  | 0.394, 0.694  | 0.395, 0.693  | 0.406, 0.685  | 1.103, 0.272  |
| 差值 <i>d</i> 比较                     | 3.818, 0.007  | 5.143, 0.000  | 2.842, 0.014  | 9.753, 0.000  | 18.928, 0.000 |

低患者肺功能及生活质量。结核分枝杆菌是否致病及对肺损害的严重程度与吸入数量、毒力强弱及机体免疫功能有密切的关系。有研究显示, 部分疾病的易感性与机体谷胱甘肽水平较低有关<sup>[13]</sup>, 当内源性谷胱甘肽过度消耗时, 补充外源性硫醇基可增加谷胱甘肽的合成。本研究发现,

治疗 6 个月后, 观察组 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显高于治疗前, 对照组 CD3<sup>+</sup> T 细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显高于治疗前, 2 组 CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 淋巴细胞百分比均明显低于治疗前, 观察组 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的上升幅度及 CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 淋

表 6 2 组治疗前、治疗后 6 个月 SGRQ 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of SGRQ scores between 2 groups of patients before treatment and at 6 months after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                                 | 症状 (分)        | 活动 (分)        | 日常生活 (分)      |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照组 (n=90)                         |               |               |               |
| 治疗前                                | 67.08±10.48   | 74.80±13.52   | 63.17±9.63    |
| 治疗 6 个月后                           | 60.72±8.61    | 68.57±10.53   | 54.37±8.19    |
| 差值                                 | -6.36±10.12   | -6.23±25.60   | -8.80±11.32   |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 5.962, 0.000  | 2.309, 0.023  | 7.375, 0.000  |
| 观察组 (n=90)                         |               |               |               |
| 治疗前                                | 67.46±11.51   | 75.14±14.28   | 62.84±9.87    |
| 治疗 6 个月后                           | 48.25±6.27    | 60.23±11.35   | 45.80±7.27    |
| 差值                                 | -19.21±15.31  | -14.91±4.28   | -17.04±5.43   |
| 自身配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值       | 11.903, 0.000 | 33.049, 0.000 | 29.771, 0.000 |
| 2 组比较 (成组检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值) |               |               |               |
| 治疗前                                | 0.232, 0.817  | 0.164, 0.870  | 0.227, 0.821  |
| 差值比较                               | 11.107, 0.000 | 7.286, 0.000  | 12.424, 0.000 |

巴细胞百分比的下降幅度均明显高于对照组。提示四联抗结核化疗联合 NAC 能改善 COPD 合并 PTB 的免疫功能。NAC 分子量为 163.2, 分子式为 C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 是还原型谷胱甘肽和 L-半胱氨酸的前体, 本身具有抗氧化和还原性能, 所有 NAC 一方面可直接作用于活化氧, 并将其清除; 另一方面 NAC 口服后可快速代谢为半胱氨酸, 增加细胞内谷胱甘肽的浓度而发挥抗氧化作用。因此, NAC 对于氧化应激相关的疾病有较好的治疗作用<sup>[14]</sup>, 但补充 NAC 提高 COPD 并 PTB 患者免疫功能的具体机制尚不明确, 有待进一步研究。

TNF- $\alpha$  由活化的单核-巨噬细胞及其他细胞产生的一种细胞因子, 其水平升高可导致组织和系统水平的细胞毒性效应, COPD 合并 PTB 患者 TNF- $\alpha$  水平过高会加速肺组织变性、坏死, 并加重病情。IL-6 是多种细胞的前炎症因子, 可促进于免疫细胞的增值和分化<sup>[15]</sup>。徐东波等<sup>[16]</sup>比较了健康人群、COPD 患者、PTB 患者及 COPD 合并 PTB 患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平, 结果显示, 4 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平由高到低排序分别为 COPD 合并 PTB 组、PTB 组、COPD 组、健康对照组, 各组间两两比较差异均有统计学意义。说明 COPD 合并 PTB 患者肺组织炎症反应和病变更严重。IL-10 是公认的炎症与免疫抑制因子, 由 Th2 细胞分泌, 可抑制 IL-2 和 IFN- $\gamma$  的合成。本研究结果显示, 治疗 6 个月后, 2 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 明显低于治疗前, IL-10 明显高于治疗前, 观察组治疗 6 个月后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的下降幅度及 IL-10 水平的上升幅度均明显高于对照组。说明四联抗结核化疗联合 NAC 可进一步减轻炎症反应。研究显示, 许多促炎基因受肺细胞氧化还原依赖性信号机制的调节, 所以在炎症条件下, 促炎基因的表达水平与细胞内谷胱甘肽水平密切相关<sup>[17-18]</sup>。而 NAC 可能是通过增加细胞内谷胱甘肽水平来激活肺细胞氧

化还原依赖性信号机制, 从而阻止巨噬细胞、上皮细胞等释放炎症介质, 达到减轻炎症反应和保护组织细胞的目的。另外 NAC 可阻止因细菌刺激气道造成的黏蛋白、黏液过度分泌, 抑制 NF- $\kappa$ B 活性和细胞的氧化还原状态来减低炎症反应。

研究显示, 各种肺疾病所引起的炎症吸收主要靠清除凋亡细胞, 从而避免造成肺组织持久性损伤, 如果凋亡的中性粒细胞未得到清除会出现继发性坏死, 可导致促炎级联反应, 并阻碍肺泡完整性的修复<sup>[19]</sup>, 因此凋亡是炎症部位中性粒细胞清除的主要机制。本研究结果显示, 观察组治疗 6 个月后痰菌转阴、病灶吸收、空洞闭合率均高于对照组, 原因可能是 NAC 可减少炎症细胞聚集、肺泡上皮细胞凋亡及胶原沉积, 促进凋亡细胞清除, 从根本上减轻细胞氧化损伤, 对病灶吸收、空洞闭合有一定的促进作用。同时随着观察组患者免疫功能的增强, 痰菌转阴、病灶吸收、空洞闭合率均较对照组明显提高。2 组免疫功能、肺功能及生活质量相关指标比较结果显示, 观察组治疗 6 个月后免疫功能、肺功能较治疗前明显提高, SGRQ 症状、活动、日常生活评分的下降幅度明显高于对照组。说明 NAC 不仅能提高 COPD 并 PTB 患者的免疫功能, 改善肺功能, 还可提高四联抗结核化疗药物的疗效。NAC 内含游离巯基, 具有一定的溶解黏液特性, 可将黏蛋白复合物中的二硫键 (S-S) 降解为巯基键, 打断黏蛋白分子的集聚, 使其不再交联, 从而降低黏蛋白、黏液的黏度和弹性, 利于肺部和气道内分泌物的清除<sup>[20]</sup>。因此观察组患者肺功能明显改善, 呼吸困难等症状明显缓解, 患者的生活质量得到全面提高。但本研究由于时间短, 样本量较少, 随访时间较短, 因此结果有待进一步扩大样本证实。

综上所述, 四联抗结核化疗联合 NAC 可提高 COPD 并 PTB 患者抗肺结核疗效, 降低炎症反应,

提高免疫力和肺功能,全面提高患者的生活质量。

# 【参考文献】

- [1] 郝珍, 颜育祥. 氨溴索联合噻托溴铵对 COPD 合并肺结核患者免疫功能及预后的影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(2):231-233.
- [2] Chang W, Sun T, Liu C, *et al.* Research progress of pulmo-nary tumbling dishase [J]. J Chin Phys, 2020, 22(10):1445-1448.
- [3] 江颖仪, 李德宪, 劳穗华, 等. 血清淀粉样蛋白 A、降钙素原、超敏 C 反应蛋白检测对肺结核合并肺炎的诊断价值 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(3):453-458.
- [4] 张文, 陈长旦, 甘玉燕, 等. 血清抗结核抗体 IgG 联合 TB-RNA 检测对肺结核的诊断价值 [J]. 重庆医学, 2021, 50(14):2481-2484.
- [5] 杨硕, 段国辰, 闫江泓, 等. 肺结核与肺炎支原体肺炎患儿外周血炎症反应指标及淋巴细胞亚群比例对比观察 [J]. 山东医药, 2021, 61(18):72-75.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 [J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11):856-870.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) (一) [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5):484-491.
- [8] 王洪敏, 骆利敏, 饶桂荣, 等. 结核病发病学研究进展及对当前结核病防控的意义 [J]. 传染病信息, 2021, 34(4):361-364.
- [9] 王云霞, 郑娟娟, 张娟娟, 等. 2011—2018 年宝安区肺结核患者耐多药的影响因素分析 [J]. 预防医学, 2021, 33(7):701-703.
- [10] 刘莉, 李晋, 马云, 等. 肺结核 348 例耐药情况调查及影响因素分析 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(5):626-629, 633.
- [11] 相洁, 袁益坤, 王忠, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在诊断 COPD 伴肺结核中的临床意义 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2015, 47(6):90-92.

- [12] Yang LH, Ni QF, Xu LC, *et al.* Clinical significance of serum cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary tuberculosis [J]. J Appl Cardio-Cerebra Pulm Dis, 2019, 27(1):117-119.
- [13] 刘叶玲, 董瑞祥. N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 合并肺结核临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(12):1274-1277.
- [14] 马权. 14-乙酰半胱氨酸联合沙美特罗替卡松对 COPD 合并肺结核患者 15-T 淋巴细胞亚群、炎症介质和凝血功能的影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(4):473, 475.
- [15] Jin J, Li S, Yu W, *et al.* Emphysema and bronchiectasis in COPD parties with previous pulmonary tuberculosis: computed tomography features and clinical implications [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13:375-384.
- [16] 徐东波, 邬波, 张忠华, 等. 慢阻肺合并肺结核患者血清细胞因子水平变化及意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(4):363-365.
- [17] Chen ZY, Li Q, Lou SY, *et al.* The clinical value of N/med tuberculosis bacilli-IGRAs combined NK cells and inflammatory factors measurement in the diagnosis and prognosis of pulmo-nary tuberculosis [J]. J Immunol, 2019, 35(10):916-920.
- [18] 李宁, 秦立志, 牛艳慧, 等. APACHE II 对重症肺结核并 COPD 机械通气患者预后评估的价值 [J]. 西南国防医药, 2013, 23(3):258-259.
- [19] Liu PP, Huang YR, Tian LQ, *et al.* Copd amalgamative tuberculosis clinical characteristics analysis and early diagnosis and treatment [J]. J Clin Long, 2017, 22(9):1647-1651.
- [20] 陶静, 孙秋雁, 周铭, 等. N-乙酰半胱氨酸联合抗结核药治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺结核患者的相关指标分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7):728-731, 744.

(2021-09-08 收稿 2021-11-11 修回)

(本文编辑 揣征然)

(上接第 510 页)

- [6] Ngamika O, Munsaka S, Lidenge SJ, *et al.* Antiretroviral therapy for HIV-associated cutaneous Kaposi's sarcoma: clinical, HIV-related, and sociodemographic predictors of outcome [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2021, 37(5):368-372.
- [7] Lima CT, Araujo PSR, Teixeira HM, *et al.* Clinical and laboratory characteristics, staging, and outcomes of individuals with AIDS-associated Kaposi's sarcoma at a university hospital [J]. An Bras Dermatol, 2017, 92(2):172-176.
- [8] Mamimandjiami AI, Mouinga-Ondeme A, Ramassamy JL, *et al.* Epidemiology and genetic variability of HHV-8/KSHV among rural populations and Kaposi's sarcoma patients in Gabon, Central Africa. Review of the geographical distribution of HHV-8 K1 genotypes in Africa [J]. Viruses, 2021, 13(2). DOI: 10.3390/v13020175.
- [9] Berretta M, Francia RD, Stanzione B, *et al.* New treatment strategies for HIV-positive cancer patients undergoing antitubercular chemotherapy [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(18):2391-2403.
- [10] Resende N, Miranda S, Ceccato M, *et al.* Assessment of factors associated with potential drug-drug interactions in patients with

tuberculosis and HIV/AIDS [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2021, 54(2). DOI: 10.1590/0037-8682-0103-2021.

- [11] 孙娜, 郜桂菊, 梁洪远, 等. AIDS 患者肝功能异常的原因及预后分析 [J]. 传染病信息, 2021, 34(1):71-74.
- [12] Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases [J]. N Engl J Med, 2018, 378(11):1029-1041.
- [13] Reid E, Suneja G, Ambinder RF, *et al.* AIDS-related Kaposi sarcoma, version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(2):171-189.
- [14] 曾妍茗, 欧阳净, 何小庆, 等. 艾滋病相关性卡波西肉瘤诊治的研究进展 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(12):837-840.
- [15] Wong CS, Richards ES, Pei L, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infection: taking the bad with the good [J]. Oral Dis, 2017, 23(7):822-827.
- [16] Fernández-Sánchez M, Iglesias MC, Ablanedo-Terrazas Y, *et al.* Steroids are a risk factor for Kaposi's sarcoma-immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality in HIV infection [J]. AIDS, 2016, 30(6):909-914.

(2021-09-13 收稿 2021-11-12 修回)

(本文编辑 赵雅琳)