

成死亡的主要因素。NT - proBNP 是由于心脏压力或容量负荷增加导致心室壁张力升高,而由心室大量分泌产生的,具有利尿、利钠、扩张血管效应,同时可抑制醛固酮分泌及肾素的活性^[9,10]。

目前广泛应用于心力衰竭的诊断、左心室功能的评价、判断心力衰竭的预后、指导心力衰竭的治疗。本研究发现 CA125 的表达与 NT - proBNP 正相关,提示 CA125 可预测心力衰竭患者的严重程度及预后。本研究发现:心力衰竭患者 LVMI、LAVI、TNF - α 随着 CA125 水平的升高而逐渐上升,即心力衰竭患者血清 CA125 水平越高, TNF - α 、LVMI、LAVI 愈高。相关分析表明,CA125 的表达与 LVMI、TNF - α 呈正相关,提示 LVMI 增加与 TNF - α 及 CA125 水平的增高有关,表明 CHF 心室重构是 TNF - α 和 CA125 水平表达上调的结果。TNF - α 是心力衰竭过程中受心室壁张力负荷激活的主要细胞因子,故 CA125 可能协调其他细胞因子如 TNF - α 损害心肌活性和功能,促进心肌细胞水平重构、纤维化、凋亡和坏死,促进左心室进行性扩大,心功能不全不断加重^[11]。

因此,判断临床检验结果时,应结合其他检查全面考虑,不可盲目认为 CA125 升高即为恶性疾病。从本研究可以看出,CA125、NT - proBNP 的水平对 CHF 患者严重程度的评估均具有重要的临床指导意义,两者的联合检测较目前单一的 NT - proBNP 水平检测可能有更好的特异性,能提高对心力衰竭诊断的敏感性,可作为心力衰竭诊断的指标。

参考文献

- 1 D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, *et al.* Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to

- clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short - term prognosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41:1805 - 1811
- 2 Skórzynska H, Solski J, Gernand W, *et al.* Estimation of CA125 concentration in patients with congestive heart failure. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med], 2004, 59(1):261 - 264
- 3 Fox R. Elevated CA - 125 concentration associated with severe cardiac failure. J Obstet Gynaecol, 2004, 24(4):471
- 4 Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, *et al.* Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail, 2006, 8(3):270 - 274
- 5 Vizzardi E, Nodari S, D'Aloia A, *et al.* CA125 tumoral marker plasma levels relate to systolic and diastolic ventricular function and to the clinical status of patients with chronic heart failure. Echocardiography, 2008, 25(9):955 - 960
- 6 马寄晓,刘秀杰.实用临床核医学.北京:原子能出版社,2002:462
- 7 Hopman EH, Helmerhorst TJ, Bonfrer JM, *et al.* Highly elevated serum CA 125 levels in a patient with cardiac failure. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1993, 48(1):71 - 73
- 8 Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, *et al.* CA125 and its relation to cardiac function. Am Heart J, 1999, 137(6):1044 - 1049
- 9 Yoshihiko S, Akio O, Teruyo Y, *et al.* Application of NT - proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur J Heart Fail, 2004, 6:295 - 300
- 10 O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, *et al.* The biologic variability of B - type natriuretic peptide and N - terminal pro - B - type natriuretic peptide in stable heart failure patients. J Card Fail, 2007, 13(1):50 - 55
- 11 龚兰生,施仲伟,于金德.充血性心力衰竭.上海:上海科技出版社,2002:43 - 50

(收稿:2009 - 07 - 30)

N - 乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的对照研究

付英霞 王希柱 袁亚军 尹 辉 王丽娜

摘 要 目的 通过观察 N - 乙酰半胱氨酸(NAC)治疗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者稳定期血浆肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)、超敏 C - 反应蛋白(hs - CRP)、动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)与肺功能的影响,以评价 NAC 对 COPD 的治疗作用。**方法** 选择 COPD 患者 65 例,随机分为试验组和对照组,两组患者均接受 COPD 的常规药物治疗且所有药物均维持原剂量不变;试验组在对照组基础上加服 N - 乙酰半胱氨酸泡腾片(NAC)600mg, qd, 共治疗 8 周。分别测定两组治疗前及治疗后血浆 TNF - α 、hs - CRP 浓度及 PaO₂、PaCO₂ 水平和肺功能水平。**结果** NAC 治疗 8 周后,试验组血浆 TNF - α 、hs - CRP 浓度及 PaO₂ PaCO₂ 水平较对照组改善有统计学意义($P < 0.05$);试验组肺功能分级明显改善,较对照组肺功能改善有统计学意义

($P < 0.05$)。结论 NAC 治疗能降低 COPD 患者血浆 TNF- α 、hs-CRP 浓度;改善 PaO₂、PaCO₂ 水平及肺功能分级。

关键词 COPD;N-乙酰半胱氨酸;hs-CRP;TNF- α ;气道重塑;炎症因子

A Control Study of N-acetylcysteine Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Fu Yingxia, Wang Xizhu, Yuan Yajun, Yin Hui, Wang Lina. Respiratory Department, Tangshan People's Hospital, Hebei 063000, China

Abstract Objective NAC therapy was used to observe the effect of TNF- α , hs-CRP, PaO₂, PaCO₂ and lung function in patients with COPD, so as to evaluate the therapeutic effect. **Methods** 65 patients with COPD were recruited and the patients were randomly divided into 2 treatment groups: control group ($n = 31$) and experimental group ($n = 34$). Patients in the two groups received the conventional treatment of COPD in unchanged dosage for the duration of the study except stopping using antibiotic drug after infection was resolved. NAC tablets were taken orally at a dose of 600mg once a day in experimental group. After 8 weeks treatment, we appraised lung function and the plasma level of TNF- α , hs-CRP, PaO₂ and PaCO₂. **Results** Compared with normal controls, the plasma levels of TNF- α and hs-CRP increased significantly. The higher level of those, the higher lung function class was in 65 COPD patients, and there was significant effect ($P < 0.05$). The same improvement was seen at the level of PaO₂ and PaCO₂. **Conclusion** The treatment with NAC decreases the levels of plasma TNF- α , hs-CRP and PaO₂ and improves the levels of PaCO₂ in patients with COPD. NAC improves lung function in patients of COPD.

Key words COPD;N-acetylcysteine;hs-CRP;TNF- α ;Airway remodeling;Inflammatory factor

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种人类的主要慢性疾病和死亡病因。据预测在未来10年中COPD的发病率和致死率将进一步提高。因此有效地防治COPD是一项艰巨的任务^[1]。我们设计了此研究来进一步验证N-乙酰半胱氨酸(NAC)的疗效,为COPD的治疗提供依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取2007年1月~2009年2月间在唐山市人民医院确诊的COPD患者65例,平均年龄47~71岁,诊断标准及肺功能分级依据2007年中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的COPD诊治指南^[1]。按照随机、对照的原则将入选COPD患者随机分为两组:对照组($n = 31$)和试验组($n = 34$)。COPD组性别构成比(男性:女性为39:26),两组基本情况及性别构成比方面差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有良好的可比性,见表1。

表1 患者基本资料

因素	对照组($n = 31$)	试验组($n = 32$)	P
年龄(岁)	60.15 $\pm$ 7.60	61.21 $\pm$ 7.85	0.588
COPD病史(年)	27.15 $\pm$ 8.69	25.85 $\pm$ 7.56	0.528
BMI(kg/m ²)	23.26 $\pm$ 4.56	22.50 $\pm$ 4.78	0.521
心率(次/分)	78.82 $\pm$ 11.64	78.69 $\pm$ 12.33	0.774
性别(男性/女性)	19/12	18/14	0.685
吸烟者	20 (64.5)	19 (69.4)	0.675

2. 方法:(1)仪器和设备:使用英国迈科 MicroLoop & MicroLab 肺功能仪;TNF- α 采用放射免疫法(试剂盒购自上海泛柯生物科技有限公司)在中国科技大学中佳公司生产的GC-2012型 γ 放射免疫计数器上检测;hs-CRP采用超敏乳胶增强散射比浊法(试剂盒购自法国 Orion 公司)多点定标后在

日本生产的 OLYMPUS AU400 全自动生化分析仪上测定。PaO₂及PaCO₂测定采用瑞士 AVL 公司生产的 AVL945 血气分析仪测定,两点定标后注射器进样;采用专门的一次性血气分析采血针(泰尔茂医疗产品杭州有限公司生产,型号 PRE-ZA-PAK II)。(2)检测方法:采血前患者至少仰卧30min,空腹12h以上,于治疗前和治疗后8周分别使用标准静脉穿刺技术采集清晨肘前静脉血5ml,其中2ml注入含10% EDTA 二钠30 μ l和抑肽酶20 μ l的试管中,混匀,在室温下静置1h使血样凝结、析出血清,然后在4 $^{\circ}$ C、3500r/min、离心10min,置-20 $^{\circ}$ C冰箱保存待测 TNF- α 、hs-CRP。应用一次性血气分析采血针采取桡动脉血,待注射器内芯随动脉血进入注射器而自动上升,取1~2ml全血即可。拔针后,稍外推针芯,使血液充满针尖空隙,并排出第1滴血弃之,让空气排尽,将塑料嘴封住针头隔绝空气,来回搓滚注射器,混匀抗凝血,立即送检 PaO₂、PaCO₂。所有样本在实验室一次检测。肺功能测定前让患者休息15min,待其心率小于120次/分后进行测量;根据ATS 2000年的肺功能测量推荐标准中用力肺活量测量方法测量 FEV₁(1秒量)、FVC(用力肺活量);计算 FEV₁%及 FEV₁/FVC。(3)治疗方法:对照组($n = 31$)接受 COPD 常规药物治疗:口服氨溴索片(商品名:沐舒坦,上海勃林格殷格翰制药有限公司)60mg, bid;且研究过程中用药剂量维持不变;试验组($n = 34$)在对照组基础上加服 N-乙酰半胱氨酸泡腾片(NAC)(富露施,海南赞帮制药有限公司生产)600mg, qd, 共治疗8周。(4)统计学处理:用 Excel 2003 建库。采用 SPSS11.5 版统计软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料比较及两组间治疗效果比较采用 t 检验和单因素方差分析(one-way ANOVA)法,计数资料用卡方检验($Chi-square$)。多个样本均数的两两比较用 LSD- t 检验,两两间的关联性分析采用线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前后血浆 TNF-α、hs-CRP 浓度的变化: 治疗前, 试验组和对照组的血浆 TNF-α、hs-CRP 浓

度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后, 试验组血浆 TNF-α、hs-CRP 浓度较对照组低且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前、后血浆 TNF-α、hs-CRP 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	TNF-α (ng/ml)		hs-CRP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 31$)	27.87 ± 7.23	24.49 ± 6.86	5.68 ± 2.46	4.64 ± 2.46
试验组 ($n = 32$)	30.35 ± 6.77	21.26 ± 5.88	6.58 ± 3.32	3.38 ± 1.89
t	1.40	2.09	1.23	2.28
P	0.165	0.040	0.223	0.026

2. 治疗前后 PaO₂ 与 PaCO₂ 水平的比较: 治疗前, 试验组和对照组间血气分析中 PaO₂ 与 PaCO₂ 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。治疗后 8 周, 试验组 PaO₂ 水平较治疗前升高、PaCO₂ 水平较前降低 ($P < 0.05$)。对照组 PaO₂、PaCO₂ 水平较治疗前改善均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3、表 4)。

表 3 两组治疗前后 PaO₂ (mmHg) 水平改变的组内比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t	P
试验组 ($n = 32$)	63.34 ± 9.54	69.09 ± 9.90	2.37	0.021
对照组 ($n = 31$)	63.76 ± 8.67	67.91 ± 8.12	1.95	0.056

表 4 两组治疗前后 PaCO₂ (mmHg) 水平改变的组内比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t	P
试验组 ($n = 32$)	66.00 ± 12.21	59.50 ± 11.11	2.23	0.030
对照组 ($n = 31$)	68.18 ± 9.87	63.52 ± 8.85	1.96	0.055

1 mmHg = 0.133 kPa

3. 肺功能的变化: 治疗前, 肺功能分级在试验组和对照组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 经过 8 周的治疗, 试验组 FEV₁% 较治疗前改善, 对照组 FEV₁% 较治疗前改善不明显。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 治疗前后肺功能分级的组间比较

FEV ₁ %	对照组 ($n = 31$)	试验组 ($n = 32$)	P
治疗前	45.70 ± 14.53	45.25 ± 16.79	0.911
治疗后	51.91 ± 12.33	59.92 ± 15.31	0.026

4. NAC 治疗对 TNF-α、hs-CRP 和肺功能的影响的相关性分析: NAC 治疗后, COPD 患者血浆 TNF-α、hs-CRP 浓度的改变与 FEV₁% 提高之间呈正相

关, 见表 6。NAC 治疗能降低 COPD 患者血浆 hs-CRP、TNF-α 及 PaO₂ 与 PaCO₂ 水平; NAC 治疗 COPD, 能提高 FEV₁%, 改善肺功能分级。

表 6 试验组 TNF-α、hs-CRP 浓度改变与 FEV₁% 提高间的相关性分析

项目	FEV ₁ %	
	相关系数 r	P
TNF-α	0.637	0.000
hs-CRP	0.523	0.002

讨 论

COPD 的基本病理机制是肺气道内的慢性炎症。核转录因子-κB (NF-κB) 是炎症因子作用的重要环节。大量实验观察到, 几乎所有刺激因素引起的 NF-κB 活化, 均可被 NAC 所抑制^[2]。本研究结果显示, 8 周的 NAC 治疗可以显著地降低 hs-CRP 水平, NAC 治疗后 COPD 患者 FEV₁% 的提高与血浆 hs-CRP 浓度的下降呈正相关, 这表明 NAC 改善肺功能, 部分是通过调节炎症状态实现的。NAC 为抗氧化剂, 其抗氧化机制包括补充肝细胞中的谷胱甘肽池、清除具有组织损伤能力的羟自由基和脂肪酰羟基过氧化物、参与氧化应激基因表达的调控、清除自由基等^[3,4]。有研究证实 NAC 参与转化生长因子-β (TGF-β) 信号传导的负面调节^[5], 可影响基质金属蛋白酶 (MMP) 的转录及蛋白合成酶活化的多个环节, 降低 MMP 对支气管组织 ECM 的降解和破坏作用, 减轻气道壁细胞外基质重构^[6], 从而抑制气道重塑。多年来的研究证实, COPD 反复发作可损害患者氧合能力, 降低发作次数及缩短发作持续时间可预防 COPD 疾病的进展^[1], NAC 的抗氧化作用恰能为 COPD 患者提供这样一种治疗手段。本研究结果显示, NAC 短期治疗使 COPD 患者血浆 TNF-α 水平明

显降低,且 $\text{TNF} - \alpha$ 水平降低与肺功能改善呈正相关;试验组患者 PaCO_2 、 PaO_2 的水平明显改善,可能与 NAC 的抗炎、抗氧化及抑制气道重塑等机制有关。

参考文献

- 1 The Chronic Obstructive Pulmonary Disease group of the Respiratory Branch of Chinese Medical Association. Guideline on Diagnosis and Treatment about the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2007 revised edition). Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2007, 30(1): 8 - 17
- 2 Eid AA, Ionescu AA, Nixon IS, *et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(8Pt1): 1414 - 1418
- 3 Frost FJ, Petersen H, Tollesrup K, *et al.* Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose - dependent effects of statins. Chest,

2007, 13(1): 1006 - 1012

- 4 Oberto F, Ceconi C, Curello S, *et al.* Oxygen Free Radicals and myocardial Damage: Protective Role of Thiol - Containing Agent. A J M, 1991, 91 (Suppl. 3C): 93S - 95S
- 5 Boer WI, van Schadewijk A, Sont JK, *et al.* Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(6): 1951 - 1957
- 6 Hongmei LI, Dejian CUI, Xin Tong, *et al.* The effect of N - acetylcysteine and other agents on the role of matrix metalloproteinases in airway remodeling of COPD rat models. Med J Chin PLA, 2002, 27(7): 593 - 596

(收稿:2009 - 12 - 17)

68 例极低出生体重儿呼吸道疾病疗效分析

李志博 刘 静

摘 要 目的 分析极低出生体重儿(VLBWI)主要并发症和死亡原因,提高存活率。**方法** 总结 68 例极低出生体重儿(VLBWI)呼吸道疾病治疗体会,分析我院住院 VLBWI 中呼吸疾病分布情况及治疗方法。**结果** 68 例 VLBWI 呼吸道疾病患儿中 51 例临床治愈出院,9 例死亡。**结论** 呼吸道疾病是 VLBWI 的主要并发症和死亡原因。入住 NICU 早期药物干预、加强呼吸道管理,可以明显减少和减轻 VLBWI 其他系统合并症,提高存活率。

关键词 极低出生体重儿 呼吸道疾病 存活率

The Evaluation of Treatment Effect of Respiratory Disease for 68 Cases of VLBWI. Li Zhibo, Liu Jing. Department of Newborn ICU, Kaifeng Children's Hospital, Henan 475000, China

Abstract Objective To discuss the main complication and death cause of VLBWI, and enhance survival rate. **Methods** We summarized our experience and analyzed distribution of respiratory disease diseases of 68 cases of VLBWI. **Results** 51 cases were cured and 9 cases were died. **Conclusion** The respiratory disease was the main complication and death cause of VLBWI. The survival rate of VLBWI could be improved by being in NICU, intervening early with medicine and strengthening management of respiratory tract.

Key words VLBWI; Respiratory disease; Survival rate

极低出生体重儿(very low birth weight infants, VLBWI)是指出生体重小于 1500g 的新生儿^[1]。由于其全身脏器发育不成熟,免疫功能存在缺陷,易导致多种并发症^[1,2]。有报道呼吸道疾病是 VLBWI 的主要并发症和死亡原因^[2]。2004 年 1 月~2007 年 9 月我院共收治 VLBWI 93 例,其中 68 例合并呼吸道疾病,现就其治疗方法及疗效报告如下,旨在进一步提

高 VLBWI 的存活率和生存质量。

资料与方法

1. 一般资料:68 例 VLBWI 中,男性 37 例、女性 31 例;胎龄 26~28 周 14 例、<30 周 25 例、<32 周 17 例、<34 周 12 例;年龄 0.5h~3 天 40 例、4~7 天 12 例、8~17 天 16 例;出生体重 1000~1250g 27 例、1251~1499g 41 例。

2. 方法:68 例 VLBWI 均入住新生儿重症监护室(NICU),常规置远红外辐射台或暖箱,定期吸痰。应用氨茶碱防治呼吸暂停,频发呼吸暂停给予鼻塞式持续正压通气(CPAP);呼吸窘迫综合征(RDS)患儿应用肺泡表面活性物质(PS)+鼻塞式 CPAP,严重患儿给予气管插管、机械通气,维持血气分析在可耐受范围内或者经皮测血氧饱和度(TcSO_2)90%~93%;

基金项目:河南省科技厅项目(094300510044),开封市科委项目(200046)

作者单位:475000 河南省开封市儿童医院新生儿科(李志博);475000 开封,河南大学淮河医院(刘静)