

## 还原型谷胱甘肽在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的作用

刘兆阳,刘蕴霞,刘玉侠

**[摘要]** **目的:**研究还原型谷胱甘肽在治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)中的作用。**方法:**70例AECOPD患者随机分为对照组及观察组,各35例。2组均于刚入院时测定8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF $_{2\alpha}$ )、C反应蛋白(CRP),并进行肺功能及血气分析检查;2组均常规抗感染、祛痰、平喘治疗1周,观察组在常规治疗基础上加用还原型谷胱甘肽。1周后复查2组血8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 、CRP、肺功能及血气分析等指标,并进行统计分析。**结果:**治疗1周后,2组血8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 及CRP均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ),且观察组2项指标均显著低于对照组( $P < 0.01$ );2组患者治疗后肺功能及血气分析各指标均较治疗前显著改善( $P < 0.01$ ),且观察组改善程度均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**还原型谷胱甘肽能够减轻AECOPD患者体内氧化应激反应,对AECOPD具有一定的辅助治疗价值。

**[关键词]** 肺疾病,阻塞性;氧化应激;还原型谷胱甘肽

**[中图分类号]** R 563.9

**[文献标志码]** A

**DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.03.014

## Effect of reduced glutathione on AECOPD therapy

LIU Zhao-yang, LIU Yun-xia, LIU Yu-xia

(Department of Respiration Medicine, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of reduced glutathione on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) therapy. **Methods:** Seventy AECOPD patients were randomly divided into the control group and observation group (35 cases each group). The levels of 8-iso-prostaglandin- $F_{2\alpha}$  (8-iso-PGF $_{2\alpha}$ ) and C reactive protein (CRP), pulmonary function and blood gas analysis in two groups were detected at the time of admission. Two groups were treated with conventional anti-inflammatory, expectorant and antiasthmatic for 1 week, the observation group were additionally treated with reduced glutathione for 1 week. The levels of 8-iso-prostaglandin- $F_{2\alpha}$  and CRP, pulmonary function and blood gas analysis in two groups were detected again after 1 week of treatment, and statistically analyzed. **Results:** Compared with pre-treatment, the levels of 8-iso-PGF $_{2\alpha}$  and CRP in two groups decreased significantly after 1 week of treatment ( $P < 0.01$ ), the levels of 8-iso-PGF $_{2\alpha}$  and CRP in observation group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Compared with pre-treatment, the indexes of pulmonary function and blood gas analysis in two groups were significantly improved after treatment, the improvement degree in observation group were significantly better than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Reduced glutathione can alleviate the oxidative stress response in patients with AECOPD, which has a certain adjuvant therapy value.

**[Key words]** pulmonary disease, obstruction; oxidative stress; reduced glutathione

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限常呈进行性发展,是呼吸系统常见病和多发病,其发病率和死亡率逐年增高,且常在受凉及呼吸道感染的诱因下反复加重,降低患者的生活质量,占用大量的医疗资源。预计2020年COPD将位列世界疾病经济负担的第5位。如何治疗COPD,延缓肺功能的降低,提高患者的生活质量,是目前全世界亟需解决的难题。氧化应激以及氧化应激与炎症反应的相互作用被认为是COPD重要的发病环节<sup>[1]</sup>,抗氧化应激作为一

种重要治疗手段,越来越受到中外学者们的重视。但是目前在抗自由基制剂的选择、剂量、疗程等方面仍没有统一的意见。还原型谷胱甘肽是临床常用的抗自由基制剂,本文就还原型谷胱甘肽在治疗COPD急性加重期(AECOPD)中的作用作一探讨。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2013年2月至2014年5月在我科住院AECOPD患者70例,随机分为对照组及观察组,各35例。2组间年龄、性别均具有可比性。所有患者均符合AECOPD的诊断标准<sup>[2]</sup>。所有患者均排除并存高血压、心肌病、动脉粥样硬化、冠心病、急慢性肾炎、肝脏疾病、糖尿病、恶性肿瘤等疾病,排除肺癌、肺结核、肺间质纤维化等其他肺部疾病。

1.2 方法 2组均于刚入院时测定8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$  (8-iso-prostaglandin- $F_{2\alpha}$ , 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ )、C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 采用北京方程生物科技有限公司生产的8-iso-PGF $_{2\alpha}$  ELISA试剂盒进行检测, CRP采用上海全自动生化分析仪进行检测, 并进行肺功能及血气分析检查。2组均采用常规抗炎、祛痰、平喘治疗1周; 观察组除采用常规治疗外, 加用还原型谷胱甘肽2.4 g/d, 静脉滴注治疗1周。1周后复查2组血8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 、CRP、肺功能及血气分析等指标, 并进行统计分析。AECOPD住院时间为10~14 d。

1.3 统计学方法 采用 $t$ 检验。

## 2 结果

对照组和观察组治疗前8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 、CRP差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 和CRP均显著低于治疗前( $P < 0.01$ ), 且观察组2项指标均显著低于对照组( $P < 0.01$ ) (见表1)。治疗后, 2组患者肺功能1秒用力呼气量(FEV1)及

FEV1/用力肺活量(FEV1/FVC)比值及血气分析氧分压( $PO_2$ )和二氧化碳分压( $PCO_2$ )各指标均较治疗前显著改善( $P < 0.01$ ), 且观察组各项指标改善程度均显著优于对照组( $P < 0.01$ ) (见表2)。

表1 2组治疗前后8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 和CRP变化比较

分组	$n$	8-iso-PGF $_{2\alpha}$ /(ng/mL)	CRP/(mg/L)
治疗前( $\bar{x} \pm s$ )			
对照组	35	17.81 $\pm$ 5.35	34.50 $\pm$ 15.70
观察组	35	16.98 $\pm$ 6.34	30.36 $\pm$ 16.68
$t$	—	0.59	1.07
$P$	—	>0.05	>0.05
治疗后( $\bar{d} \pm s_d$ )			
对照组	35	-7.63 $\pm$ 0.93 **	-24.31 $\pm$ 2.68 **
观察组	35	-8.74 $\pm$ 1.08 **	-27.12 $\pm$ 2.87 **
$t$	—	4.61	4.53
$P$	—	<0.01	<0.01

组内配对 $t$ 检验: \*\*  $P < 0.01$

表2 2组患者治疗前后肺功能及血气分析比较

分组	$n$	FEV1/L	FEV1/FVC 比值	$PO_2$ /mmHg	$PCO_2$ /mmHg
治疗前( $\bar{x} \pm s$ )					
对照组	35	1.57 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.10	62.92 $\pm$ 7.13	56.22 $\pm$ 8.34
观察组	35	1.52 $\pm$ 0.23	0.51 $\pm$ 0.11	63.87 $\pm$ 9.42	55.54 $\pm$ 6.58
$t$	—	0.95	0.80	0.48	0.38
$P$	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后( $\bar{d} \pm s_d$ )					
对照组	35	0.44 $\pm$ 0.04 **	0.13 $\pm$ 0.03 **	11.23 $\pm$ 1.60 **	-15.96 $\pm$ 2.09 **
观察组	35	0.37 $\pm$ 0.05 **	0.09 $\pm$ 0.03 **	5.59 $\pm$ 2.03 **	-10.19 $\pm$ 1.65 **
$t$	—	6.47	5.58	12.91	12.82
$P$	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 $t$ 检验: \*\*  $P < 0.01$

## 3 讨论

COPD是以不完全可逆的持续的气流受限为特征的疾病, 其发病机制复杂, 氧化应激作为其发生发展的重要环节之一, 近年来越来越引起学者们的重视。尤其在AECOPD期, 氧化应激反应水平显著增高, 产生大量的氧自由基, 过多的氧自由基导致呼吸道肺组织细胞膜、核酸、蛋白质的损害, 细胞的变性坏死, 加重肺部的炎症反应<sup>[3]</sup>。WIEGMAN等<sup>[4]</sup>研究发现氧化应激可以导致线粒体功能失调, 从而导致气道炎症及气道平滑肌的重构。氧化应激可以导致肺功能急剧下降, 病情加重<sup>[5]</sup>。谷胱甘肽系统是

体内调控氧化应激水平的重要体系之一, 分为还原型谷胱甘肽和氧化型谷胱甘肽, 其中还原型谷胱甘肽约占95%, 是主要的活性状态, 它在清除自由基过程中被大量消耗<sup>[6]</sup>, 补充适量的还原型谷胱甘肽, 有利于降低氧化应激水平, 减轻体内炎症反应。

8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 是细胞膜上的酯化花生四烯酸受到氧自由基攻击后裂解而形成的产物, 随着氧化应激的水平增高而增高, 随着氧化应激的水平降低而降低, 一定程度上反映了氧化应激的水平, 被公认为是评价氧化应激水平高低的可靠指标<sup>[7-9]</sup>。CRP是反映急性炎症的经典指标, 体内发生急性炎症时, CRP

(下转第328页)

制调控宫颈癌细胞的恶性行为,参与宫颈癌的发生发展,有待于进一步深入研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] DUENAS-GONZALEZ A, SERRANO-OLVERA A, CETINA L, *et al.* New molecular targets against cervical cancer [J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6:1023.
- [2] WANG Y, CUI M, SUN BD, *et al.* MiR-506 suppresses proliferation of hepatoma cells through targeting YAP mRNA 3'UTR [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(9):1207.
- [3] LIU G, SUN Y, JI P, *et al.* MiR-506 suppresses proliferation and induces senescence by directly targeting the CDK4/6-FOXMI axis in ovarian cancer [J]. *J Pathol*, 2014, 233(3):308.
- [4] ARORA H, QURESHI R, PARK WY. miR-506 regulates epithelial mesenchymal transition in breast cancer cell lines [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64273.
- [5] TONG JL, ZHANG CP, NIE F, *et al.* MicroRNA 506 regulates expression of PPAR  $\alpha$  in hydroxycamptothecin-resistant human colon cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(22):3560.
- [6] XIE H, LEE L, SCICLUNA P, *et al.* Novel functions and targets of miR-944 in human cervical cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2015,

136(5):230.

- [7] CHEN XP, CHEN YG, LAN JY, *et al.* MicroRNA-370 suppresses proliferation and promotes endometrioid ovarian cancer chemosensitivity to cDDP by negatively regulating ENG [J]. *Cancer Lett*, 2014, 353(2):201.
- [8] LIU W, GAO G, HU X, *et al.* Activation of miR-9 by human papillomavirus in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22):11620.
- [9] ZENG T, PENG L, CHAO C, *et al.* miR-451 inhibits invasion and proliferation of bladder cancer by regulating EMT [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):7653.
- [10] IWASAK H, NAKANO K, SHINKAI K, *et al.* Hedgehog Gli3 activator signal augments tumorigenicity of colorectal cancer via upregulation of adherence-related genes [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(3):328.
- [11] WEN SY, LIN Y, Yu YQ, *et al.* miR-506 acts as a tumor suppressor by directly targeting the hedgehog pathway transcription factor Gli3 in human cervical cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(6):717.

( 本文编辑 马启 )

( 上接第 324 页 )

显著增高,炎症消退后,CRP 显著降低。本研究显示,治疗 1 周后,GSSH 治疗组及对照组 8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  和 CRP 均显著低于治疗前 ( $P < 0.01$ ),且 GSSH 治疗组 8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  及 CRP 均较对照组降低更明显 ( $P < 0.01$ )。肺功能及血气分析是判断病情、评估疗效的重要的临床指标,广泛应用于临床,能够准确地反映 AECOPD 病情的严重程度。本研究发现 2 组患者在治疗后肺功能及血气分析均有明显好转,且加用还原型谷胱甘肽治疗的观察组 FEV1、FEV1/FVC、PO<sub>2</sub> 和 PCO<sub>2</sub> 等指标均较对照组改善更加显著 ( $P < 0.01$ )。氧自由基和其他氧化因子引起的氧化应激是炎症反应的重要部分<sup>[10]</sup>,本研究提示表明,使用还原型谷胱甘肽治疗 AECOPD,可以起到清除氧自由基、降低氧化应激水平、减轻支气管肺组织炎症反应的作用,对 AECOPD 具有重要的辅助治疗价值。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] GAN G, HU R, DAI A, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in emphysema results from cigarette smoke exposure [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(4):725.
- [2] 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 (2007 修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8.
- [3] 朱迎伟, 刘晓菊, 包海荣, 等. 慢性阻塞性肺病患者氧化应

激及 DNA 损伤的动态研究 [J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(10):840.

- [4] WIEGMAN CH, MICHAELOUDES C, HAJI G, *et al.* Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3):769.
- [5] 陈燕, 李桂英. 慢性阻塞性肺疾病氧化应激与肺功能的相关性 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(11):1991.
- [6] 王大慧, 卫功元. 谷胱甘肽的应用前景及生产研究现状 [J]. *化学与生物工程*, 2004(3):10.
- [7] MORROW JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(2):279.
- [8] HE H, TAO Y, CHEN X, *et al.* High levels of interleukin-6 and 8-iso-prostaglandin in the exhaled breath condensate and serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease related pulmonary hypertension [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(9):1608.
- [9] HOCKENBERRY MJ, TAYLOR OA, GUNDY PM, *et al.* F2-isoprostanes: a measure of oxidative stress in children receiving treatment for leukemia [J]. *Biol Res Nurs*, 2014, 16(3):303.
- [10] STOLK J, SEERSHOLM N, KALSHEKER N.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006, 1(2):151.

( 本文编辑 刘梦楠 )