

N-乙酰半胱氨酸抗氧化作用在急性呼吸窘迫综合征治疗中的研究进展

赵毅 章守琴 张翔宇

同济大学附属第十人民医院重症医学科,上海 200072

通信作者:张翔宇, Email: xiangyu62@126.com

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种由肺内和(或)肺外原因导致的以低氧血症为显著特征的临床危重症,其发病机制与氧化应激失衡有关。N-乙酰半胱氨酸(NAC)作为抗氧化剂已广泛用于呼吸系统疾病的治疗,目前国内外关于NAC在抗氧化方面治疗ARDS是否有益存在争议。本文围绕NAC分子机制、动物实验及临床研究结果,对NAC抗氧化作用在治疗ARDS中的研究进展进行综述,以期NAC用于ARDS的治疗提供参考。

【关键词】 N-乙酰半胱氨酸; 急性呼吸窘迫综合征; 抗氧化作用

基金项目:上海市自然科学基金(15ZR1433100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200709-00503

Progress of the antioxidant effect of N-acetylcysteine in treatment of acute respiratory distress syndrome

Zhao Yi, Zhang Shouqin, Zhang Xiangyu

Department of Critical Care Medicine, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Zhang Xiangyu, Email: xiangyu62@126.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinically critical illness characterized by hypoxemia caused by intrapulmonary and (or) extrapulmonary reasons. Its pathogenesis is related to the imbalance of oxidative stress. N-acetylcysteine (NAC) has been widely used in the treatment of respiratory diseases as an antioxidant. At present, there is controversy about whether NAC is beneficial in the treatment of ARDS in terms of antioxidant in China and abroad. This review focuses on the molecular mechanism of NAC, animal experiments and clinical research results, and summarizes the research progress of NAC's antioxidant effect in the treatment of ARDS, in order to provide a reference for the treatment of NAC in ARDS.

【Key words】 N-acetylcysteine; Acute respiratory distress syndrome; Antioxidation

Fund program: Shanghai Municipal Natural Science Foundation of China (15ZR1433100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200709-00503

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种由肺内和(或)肺外原因导致的以低氧血症为显著特征的临床危重症,是重症患者死亡的常见原因之一,严重威胁患者健康。一项关于急性呼吸衰竭影响的大型观察性研究显示,全球50个国家医院重症监护病房(ICU)ARDS病死率约为40.4%^[1]。有证据表明ARDS与氧化应激有关,抗氧化剂对活性氧(ROS)的有效清除是治疗ARDS的策略之一^[2]。N-乙酰半胱氨酸(NAC)是一种常见的抗氧化剂,在治疗以氧化损伤为特征的疾病中起到显著作用,在呼吸系统疾病治疗中应用尤为广泛,可用于ARDS等的治疗^[3-4];此外,NAC还具有抗炎、抗生物膜、免疫调节等作用。现就分子机制及动物实验、临床研究角度对NAC的抗氧化作用进行综述,以期NAC在治疗ARDS方面提供临床思路。

1 NAC的药学特性

NAC是一种左旋半胱氨酸的天然衍生物,其分子式为C₃H₉NO₃S,相对分子质量为163.2,含有活性的游离还原性巯基(-SH)基团,可使痰液中黏蛋白的二硫键(-S-S)断裂,痰液的黏度和弹性降低;NAC还具有促进纤毛清除的作用,降

低分泌物的黏滞性,加快痰液排出^[5]。NAC的抗氧化作用通过两种途径实现:①NAC本身是抗氧化剂,能清除羟自由基、过氧化氢(H₂O₂)以及次氯酸;②NAC通过补充细胞内谷胱甘肽(GSH)水平增进GSH的抗氧化功能^[6]。

口服NAC吸收迅速,一次口服400 mg,0.5~2.0 h后达血药浓度峰值(0.35~4.00 mg/L),并呈剂量依赖性,半衰期为5~6 h,经小肠壁代谢,存在肝脏首过消除,生物利用度低(<10%),分布容积低(0.33~0.47 L/kg),以肝脏、肌肉、肾脏、肺脏的分布较高,血浆清除率为0.11 L·h⁻¹·kg⁻¹,原形代谢广泛。NAC静脉给药约30%经肾脏排出,主要代谢为无机硫酸盐,大部分随尿液排泄,未见积蓄现象。NAC雾化吸入与口服和静脉给药相比,药液直接作用于病变局部,起效快、局部浓度高,更有利于稀释痰液和发挥作用。

2 NAC抗氧化作用

2.1 氧化应激:氧化应激反映了生物系统对氧化剂的解毒能力和氧化剂造成的损伤与修复之间的不平衡。肺在呼吸过程中会产生氧化剂,可能来自肺内或肺外因素。这些内源性和外源性促氧化剂可触发机体细胞活化,释放促炎介质

和蛋白酶,以及宿主防御机制。人体抗氧化系统通过抗氧化酶和非酶系统对抗及调节整体 ROS 水平,维持生理上的稳态^[7]。当 ROS 或活性氮(RNS)的产生超出细胞的抗氧化能力时,细胞内就会发生氧化应激反应,导致细胞损伤和细胞死亡。

从氧化方面来看,生成 ROS 的位置、种类、内源性抗氧化剂的相对数量及其生成的速率常数和相对浓度,都是影响抗氧化成功与否的关键因素。自 20 世纪 80 年代以来,人们对 NAC 的治疗潜力越来越感兴趣,在一些疾病中(包括 ARDS^[8])氧化应激被视为驱动因素,而抗氧化作用可能会带来收益。从基因层面上看,机体的氧化应激主要由核因子 E2 相关因子介导,它的活化可以减轻 ARDS 的氧化应激反应^[9],有研究显示,该基因敲除组小鼠在大潮气量机械通气时氧化应激更严重,导致肺损伤更严重,而这组小鼠使用 NAC 治疗后肺损伤发生率降低^[10]。NAC 抗氧化作用是否与该因子活化有关尚不清楚。尽管 NAC 的抗氧化作用机制尚未完全明确,但目前研究普遍认为 NAC 具有直接抗氧化作用和间接抗氧化作用。

2.2 抗氧化作用机制

2.2.1 直接抗氧化作用: NAC 通过 -SH 的还原性与氧化剂相互作用,发挥直接抗氧化作用。内源性抗氧化防御机制包括清除 ROS 和 RNS 或其前体,结合参与催化 ROS 与 RNS 生成的氧化还原活性的金属离子,以及上调内源性抗氧化防御受体^[11]。-SH 与 ROS 包括超氧自由基($\cdot O_2^-$)、 H_2O_2 和羟基自由基($\cdot OH$)等反应,减轻对膜蛋白和脂质的损害。虽然 NAC 不直接与一氧化氮(NO)反应,但与它的还原形式硝基(HNO)反应。此外,理论上 NAC 对等离子体的抗氧化作用取决于 NAC 是否处于还原状态,而且血液是靶向 ROS 的主要来源,任何直接抗氧化作用可通过与金属离子螯合,能够介导芬顿反应形成羟基,从而间接补充发挥作用。NAC 通过巯基与 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 等过渡离子,也与 Cd^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Pb^{2+} 等重金属离子螯合产生络合物。这种螯合反应有助于清除体内金属离子从而发挥抗氧化作用^[12]。NAC 还可以作用于硫醇化蛋白,释放游离形态硫醇并还原蛋白,使蛋白质功能得以维持^[5]。巯基也可以通过调控氧化应激基因表达而发挥抗氧化作用。有研究显示, NAC 可以重建线粒体跨膜电位并且减轻氧化应激对肺泡基底上皮细胞的损伤^[13]。

2.2.2 间接抗氧化作用: NAC 作为 GSH 的前体从而发挥间接抗氧化作用。NAC 脱乙酰基变为半胱氨酸,半胱氨酸是 GSH 的前体, GSH 是细胞中重要的非酶类抗氧化剂,相比大多数抗氧化剂的最大优势之一在于细胞内通过谷胱甘肽还原酶的作用,能够从二硫化物再生还原形式。GSH 通过灭活 ROS,稳定细胞膜及胞内膜相关结构。NAC 可以增加支气管肺泡灌洗液中 GSH 水平,促使氧化型谷胱甘肽(GSSG)转变成还原型 GSH,提高 GSH/GSSG 比值,使氧化/抗氧化系统趋于平衡,减轻氧化物对肺的损伤。许多酶类抗氧化损伤机制也依赖 GSH 提供还原当量,如谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽转硫酶等。NAC 不仅能提高 GSH 水平和超氧化物

歧化酶(SOD)活性,还能抑制脂多糖(LPS)诱导的促氧化因子过氧化物酶、 H_2O_2 、丙二醛、NO 水平总体降低^[14]。也有学者提出 NAC 不能明显恢复氧化应激导致的 GSH 减少,其原因尚不明确^[15]。

3 NAC 在 ARDS 治疗中的应用

3.1 动物实验: 在 NAC 治疗 ARDS 方面,国内学者通过体外实验得出结论,NAC 可有效减轻 ARDS 中氧自由基对肺组织的氧化损伤,并抑制肺纤维化水平^[16]。在通过内毒素诱导的大鼠模型中,NAC 治疗能有效抑制肺通透性的增加^[17]。Papaiahgari 等^[10]研究发现, NAC 治疗可对肺损伤小鼠起保护作用,不过试验剂量是临床治疗剂量的 3 倍,其中可能会有一些未证实的非特异效应,比如自氧化。赵智刚等^[18]通过 LPS 诱导大鼠急性肺损伤(ALI)模型研究发现,应用 NAC 进行干预可使肺组织中水通道蛋白 1(AQP-1)呈高表达,对损伤的肺组织有重要作用。Fan 等^[19]发现, NAC 治疗能减少 ARDS 大鼠跨肺清蛋白的流出,但只有脂质体包被的 NAC 才能提供长期的保护效应。这些实验中 NAC 剂量都较高,极高浓度的抗氧化剂至少在理论上有可能产生促氧化效应,这种作用在体内的重要性尚不清楚,但血浆中很可能存在 NAC 的最佳浓度,因此在体内情况下需要慎重考虑^[11]。

3.2 临床试验: van der Hoeven 等^[20]通过一项随机对照研究发现,雾化吸入 NAC 和支气管扩张药能显著缩短 ICU 患者机械通气时间。随后, van Meenen 等^[21]将 7 家 ICU 机械通气患者分为两组,一组按需吸入 NAC,另一组常规吸入 NAC,结果显示,两组在机械通气时间上差异无统计学意义,但更建议按需吸入。Sharafkhan 等^[22]的一项随机双盲试验中,将 60 例机械通气患者随机分成两组,试验组口服 NAC 600 mg,对照组口服安慰剂,结果显示 NAC 可以有效预防和改善呼吸机相关性肺炎的发生。Suter 等^[23]对中到重度 ALI 患者的研究发现, NAC 治疗 72 h 能改善氧合,降低机械通气需要,但 ARDS 的发生率及病死率无改善。

此外, Masoompour 等^[24]通过随机对照研究发现,雾化吸入 NAC 与常规雾化吸入生理盐水两组机械通气患者的痰液栓密度差异无统计学意义。有学者通过回顾性研究发现,对于成人烟雾吸入导致的 ARDS 来讲,吸入合并肝素、NAC 和沙丁胺醇的治疗方案并没有改善患者预后,反而增加了肺炎的发生^[25]。在日本 ARDS 临床指南(2017 年版)中并不推荐使用 NAC^[26]。

4 展望

NAC 在临床已应用数十年,其安全性已被普遍证实。ARDS 发病机制复杂, NAC 在临床治疗 ARDS 中的作用尚待进一步研究验证,仍缺乏降低患者病死率、改善长期预后的充分证据支持。ARDS 药物研究本身受多种因素影响,单一控制药物变量很难对 ARDS 患者临床结局产生影响,很多临床前研究显示有效的药物在临床实验中结果并不理想^[27]。而且 NAC 的疗程和剂量都有可能对疗效产生影响,联合用药或预防用药可能会成为 ARDS 药物治疗的热点和方向。

随着医学科技的不断发展,希望NAC可在未来的临床研究和实践中发挥更大作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [2] Zhang Y, Ding S, Li C, et al. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (4): 2863–2868. DOI: 10.3892/etm.2017.4891.
- [3] 张可祥, 周岐龙, 刘超. 急性呼吸窘迫综合征药物治疗的研究进展[J]. *中国基层医药*, 2019, 26 (21): 2685–2688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.21.029.
Zhang KX, Zhou QL, Liu C. Advances in pharmacological treatment for acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Prim Med Pharm*, 2019, 26 (21): 2685–2688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2019.21.029.
- [4] Warren B, Royall N, Smith H, et al. Novel treatment of acute respiratory distress syndrome after chlorine gas inhalation injury [J]. *Am Surg*, 2016, 82 (8): e219–220.
- [5] Aldini G, Altomare A, Baron G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52 (7): 751–762. DOI: 10.1080/10715762.2018.1468564.
- [6] 徐凌, 蔡柏菁. N-乙酰半胱氨酸在肺部疾病中的应用进展[J]. *国外医学呼吸系统分册*, 2004, 24 (6): 413–416. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2004.06.019.
Xu L, Cai BQ. Application progress of N-acetylcysteine in lung diseases [J]. *Sect Respir Sys Foreign Med Sci*, 2004, 24 (6): 413–416. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2004.06.019.
- [7] Santus P, Corsico A, Solidoro P, et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine [J]. *COPD*, 2014, 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
- [8] 李小茜, 杨爱东. 急性肺损伤发病机制及中医辨证治疗的思考[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (1): 9–14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.003.
Li XQ, Yang AD. Study on pathogenesis and traditional Chinese medicine syndrome differentiation of acute lung injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2018, 25 (1): 9–14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.003.
- [9] 陈冠楠, 魏娟, 吕欣. Nrf2 在 ALI 中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (3): 270–274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.016.
Chen GN, Wei J, Lyu X. Research progress of nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 in acute lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (3): 270–274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.016.
- [10] Papaiahgari S, Yerrapureddy A, Reddy SR, et al. Genetic and pharmacologic evidence links oxidative stress to ventilator-induced lung injury in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (12): 1222–1235. DOI: 10.1164/rccm.200701-0600C.
- [11] Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 41 (2): 150–159. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
- [12] Joshi D, Mittal DK, Shrivastava S, et al. Protective role of thiol chelators against dimethylmercury induced toxicity in male rats [J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2010, 84 (5): 613–617. DOI: 10.1007/s00128-010-9982-3.
- [13] Tobwala S, Fan W, Stoeger T, et al. N-acetylcysteine amide, a thiol antioxidant, prevents bleomycin-induced toxicity in human alveolar basal epithelial cells (A549) [J]. *Free Radic Res*, 2013, 47 (9): 740–749. DOI: 10.3109/10715762.2013.819974.
- [14] Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, et al. Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation [J]. *Respir Res*, 2017, 18 (1): 26. DOI: 10.1186/s12931-016-0500-y.
- [15] Steven HJ, Gibbs JE, Cock HR. The antioxidant N-acetyl-L-cysteine does not prevent hippocampal glutathione loss or mitochondrial dysfunction associated with status epilepticus [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 69 (2): 165–169. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.01.006.
- [16] 李晓峰, 欧阳彬, 吴健锋, 等. N-乙酰半胱氨酸对急性呼吸窘迫综合征肺纤维化的抑制作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (10): 599–601. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.10.009.
Li XF, Ouyang B, Wu JF, et al. N-acetylcysteine (NAC) inhibited pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Chin Crit Care Med*, 2011, 23 (10): 599–601. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.10.009.
- [17] Kao SJ, Wang D, Lin HI, et al. N-acetylcysteine abrogates acute lung injury induced by endotoxin [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33 (1–2): 33–40. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04320.x.
- [18] 赵智刚, 唐志忠, 张端莲, 等. N-乙酰半胱氨酸对急性肺损伤大鼠肺组织水通道蛋白-1 表达的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2009, 25 (6): 871–874. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2009.06.011.
Zhao ZG, Tang ZZ, Zhang DL, et al. The impact of N-acetylcysteine on the expression of AQP-1 in the lung tissues in rats with acute lung injury [J]. *J Pract Med*, 2009, 25 (6): 871–874. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2009.06.011.
- [19] Fan J, Shek PN, Suntutres ZE, et al. Liposomal antioxidants provide prolonged protection against acute respiratory distress syndrome [J]. *Surgery*, 2000, 128 (2): 332–338. DOI: 10.1067/msy.2000.108060.
- [20] van der Hoeven SM, Binnekade JM, de Borgie CA, et al. Preventive nebulization of mucolytic agents and bronchodilating drugs in invasively ventilated intensive care unit patients (NEBULAE): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 389. DOI: 10.1186/s13063-015-0865-0.
- [21] van Meenen DMP, van der Hoeven SM, Binnekade JM, et al. Effect of on-demand vs routine Nebulization of acetylcysteine with salbutamol on ventilator-free days in intensive care unit patients receiving invasive ventilation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319 (10): 993–1001. DOI: 10.1001/jama.2018.0949.
- [22] Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Zarinfar N, et al. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Med Gas Res*, 2018, 8 (1): 19–23. DOI: 10.4103/2045-9912.229599.
- [23] Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [J]. *Chest*, 1994, 105 (1): 190–194. DOI: 10.1378/chest.105.1.190.
- [24] Masoompour SM, Anushiravani A, Tafaraj Norouz A. Evaluation of the effect of nebulized N-acetylcysteine on respiratory secretions in mechanically ventilated patients: randomized clinical trial [J]. *Iran J Med Sci*, 2015, 40 (4): 309–315.
- [25] Kashefi NS, Nathan JI, Dissanaikie S. Does a nebulized heparin/N-acetylcysteine protocol improve outcomes in adult smoke inhalation? [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2014, 2 (6): e165. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000121.
- [26] Hashimoto S, Sanui M, Egi M, et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan [J]. *J Intensive Care*, 2017, 5: 50. DOI: 10.1186/s40560-017-0222-3.
- [27] 周奎奎, 张发明. 急性呼吸窘迫综合征的发病机制及临床前药物研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 378–381. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00111.
Zhou LL, Zhang XM. A review of studies on the pathogenesis and preclinical drug therapy of acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (3): 378–381. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00111.

(收稿日期: 2020-07-09)