

# N-乙酰半胱氨酸对呼吸道病毒辅助治疗的研究进展和药学监护

李少强<sup>1,2</sup>, 吕俊玲<sup>1</sup>, 薛薇<sup>3</sup>, 李可欣<sup>3</sup>, 胡欣<sup>1\*</sup> (1. 北京医院药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京医院临床试验研究中心, 北京 100730)

**摘要** 目的: 采用文献检索的方法对N-乙酰半胱氨酸辅助治疗呼吸道病毒的研究进行汇总分析, 评价其有效性与安全性, 对现阶段临床辅助治疗新型冠状病毒肺炎提供理论依据和临床证据。方法: 以“乙酰半胱氨酸”“N-acetylcysteine”“流感病毒”为关键词, 系统检索CNKI、万方、维普、SinoMed、Pubmed数据库, 筛选文章, 提取数据, 进行分析。结果: 共纳入16篇研究论文, 包括动物试验、细胞试验以及案例报道, 病毒涉及流感病毒、呼吸道合胞病毒以及腺病毒。N-乙酰半胱氨酸主要通过抑制NF- $\kappa$ B向细胞核的移位和MAPK p38的磷酸化两条途径发挥其抗氧化作用, 进而抑制减轻肺组织炎症、肺水肿。结论: 相关的细胞研究与动物研究证明N-乙酰半胱氨酸对呼吸道病毒有一定的抑制作用, 能够减轻流感和流感样发作。并且由于其良好的祛痰作用, 对于新冠肺炎患者症状可能有较好的改善作用。

**关键词:** N-乙酰半胱氨酸; 呼吸道病毒; 新型冠状病毒

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)04-0387-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.04.003

## Research Progress of N-acetylcysteine in Adjuvant Therapy of Respiratory Viruses and Pharmaceutical Care

Li Shaoqiang<sup>1,2</sup>, Lv Junling<sup>1</sup>, Xue Wei<sup>3</sup>, Li Kexin<sup>3</sup>, Hu Xin<sup>1\*</sup> (1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Clinical Trial Research Center, Beijing 100730, China)

**Abstract Objective:** To summarize the research of N-acetylcysteine (NAC) adjuvant therapy for respiratory virus by literature search, evaluate its effectiveness and safety, and provide theoretical basis and clinical evidence for clinical adjuvant treatment of new type of coronavirus pneumonia. **Methods:** By using "acetylcysteine" or "N-acetylcysteine" and "influenza virus" as keywords, the CNKI, Wanfang, Weipu, SinoMed, and Pubmed databases were systematically searched, articles were filtered, and data were extracted for analysis. **Results:** A

基金项目: “国家重大新药创制”科技重大专项 (编号 2017zx09101001002002)

作者简介: 李少强, 硕士研究生在读; 研究方向: 临床药理学; Tel: (010) 15011479488; E-mail: 1811210147@pku.edu.cn

通信作者: 胡欣, 主任药师; 研究方向: 医院药理学; Tel: (010) 85133636; E-mail: huxinbjyy@126.com

total of 16 studies were included, including animal tests, cell tests and case reports. The virus involved influenza virus, respiratory syncytial virus and adenovirus. NAC exerted its antioxidative effect mainly by inhibiting the transfer of NF- $\kappa$ B to the nucleus and phosphorylation of MAPK p38, thereby inhibiting and alleviating inflammation and pulmonary edema of lung tissue. **Conclusion:** Related cell and animal studies have shown that NAC has a certain inhibitory effect on respiratory viruses and can reduce influenza and flu-like attacks. And because of its good expectorant effect, it may have a better effect on the symptoms of patients with coronavirus pneumonia.

**Keywords:** N-acetylcysteine; respiratory virus; corona virus disease 2019

新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019, COVID-2019）简称“新冠肺炎”，2020年1月31日，世界卫生组织突发事件委员会决定将新型冠状病毒感染的肺炎疫情确认为“国际关注的突发公共卫生事件”。2020年2月11日，世界卫生组织将新型冠状病毒感染的肺炎命名为“COVID-19”（Corona Virus Disease 2019）；国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为“SARS-CoV-2”（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2）。2020年3月11日，世界卫生组织（WHO）正式宣布新型冠状病毒的流行趋势为全球大流行。截至2020年4月1日24时，全国已累计确诊82724例<sup>[1]</sup>。疫情的发展与蔓延对全球人民的身心健康及国家经济发展造成了严重威胁。在最新发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》中首次增加了病理改变的描述，明确指出已有部分患者出现肺泡腔渗出物机化和肺间质纤维化<sup>[2]</sup>。2020年2月16日，刘良教授带领团队完成了首例新冠肺炎患者的法医学检查，报告<sup>[3]</sup>中指出该85岁患者肺部切开可见大量灰白色粘稠液体溢出，并可见纤维条索；气管腔内见白色泡沫状粘液，右肺支气管腔内可见胶冻状粘液附着；随后发现由于呼吸道杯状细胞粘液分泌亢进，而黏蛋白稀释及降解系统崩溃，大量痰栓形成易继发细菌感染<sup>[4]</sup>。由此可见，黏液痰栓的形成在新冠肺炎患者由重症转为危重症起到了举足轻重的作用，祛痰药的应用在新冠肺炎患者的辅助治疗中成为关键的一环。

针对新冠肺炎的治疗，现已有多种药物进入临床研究阶段。我国为了应对威胁国家公共卫生的紧急情况，制定了相关药物的特殊审批管理规定和拓展性临床试验（同情使用）申请规定。老药新用

成为新冠肺炎治疗的重要选择手段。

N-乙酰半胱氨酸-为L-半胱氨酸的乙酰化产物，是一种经典的化痰药物，最早应用于20世纪60年代。中国批准其用于祛痰、肝衰及眼病的治疗。美国还可用于对乙酰氨基酚中毒的解救。N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine, NAC）为还原性谷胱甘肽的前体，可清除体内氧自由基。由于其结构的特异性，分子中所含的巯基可使痰液中糖蛋白多肽链的二硫键断裂，且可通过分解核糖核酸酶，使脓性痰液中的DNA纤维断裂，不仅可溶解白色黏痰，还可溶解脓性痰<sup>[5]</sup>。并且，N-乙酰半胱氨酸可有效改善纤毛运动，增强纤毛清除功能，增加肺泡表面活性物质，还可影响黏液生成。同时，N-乙酰半胱氨酸在外周气道可以发挥清除氧自由基的作用，抑制细菌生物膜形成，破坏已形成生物膜，协同抗菌素有效抗菌<sup>[6]</sup>。现已有多名学者对N-乙酰半胱氨酸治疗甲型H5N1、H1N1、H7N9、H9N2流感病毒、乙型流感病毒、腺病毒等呼吸道相关病毒进行了研究报道。《针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议》明确提出N-乙酰半胱氨酸吸入雾化的治疗<sup>[6]</sup>。据中国临床试验注册中心的数据，截至2020年4月2日，全国共开展了513项有关新冠肺炎的临床研究，仅华中科技大学同济医学院附属协和医院进行了“吸入用乙酰半胱氨酸溶液治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）临床应用研究”<sup>[7]</sup>。本文对NAC治疗呼吸道病毒进行汇总分析，以期能够为临床抗击新冠肺炎疫情的药物治疗提供参考。

## 1 N-乙酰半胱氨酸治疗呼吸道病毒相关研究进展与作用机制探讨

### 1.1 研究进展

为全面获取N-乙酰半胱氨酸对呼吸道病毒

作用的相关研究,本文对CNKI、万方、维普、SinoMed、Pubmed数据库进行检索,利用“乙酰半胱氨酸”“N-Acetylcysteine”“流感病毒”“flu/virus”作为关键词进行全文检索或者主题检索。检索时限从建库至2020年3月。同时,手工检索纳入研究的参考文献列表。本文共纳入16篇研究论文,包括动物试验、细胞试验以及案例报道,包括甲型流感病毒(H1N1亚型、H5N1亚型、H9N2亚型)、乙型流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等研究。其相关研究与结果汇总于表1。

1.2 机制探讨

以病毒为主的感染性因素成为急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)最重要的原因之一,ALI的病理生理机制被认为与肺部炎症反应失控有关,TLR4可介导多种形式的ALI。一旦TLR4与其配体结合,它通过MyD88依赖的途径进一步激

活NF-κB,最终刺激促炎症细胞因子的表达,如白细胞介素IL-1、IL-6、TNF-α,从而导致ALI的病理变化<sup>[8]</sup>。活性氧中间体(Reactive Oxygen Intermediates, ROI)是病毒感染所必需的介质,并参与呼吸道病毒诱导的宿主细胞的炎症反应,许多理化因素诱导的细胞凋亡都与之有关。氧化环境是流感病毒复制的必要条件<sup>[9]</sup>。

相关研究表明,NAC主要通过抑制NF-κB向细胞核的移位和MAPK p38的磷酸化两条途径发挥其抗氧化作用<sup>[9, 11, 15, 23]</sup>,进而抑制减轻肺组织炎症、肺水肿、抑制肺组织TLR4蛋白和TLR4mRNA的水平<sup>[8]</sup>、降低MPO活性并且升高SOD活性<sup>[19]</sup>、降低TNF-α、IL-6、IL-8、IL-1β和CXCL-10水平<sup>[8-9, 11, 19, 21-22]</sup>,减少ROI进而减少细胞凋亡。除此之外,还能够减低LPS调节的蛋白合成与释放<sup>[17]</sup>。作用机制如图1所示。

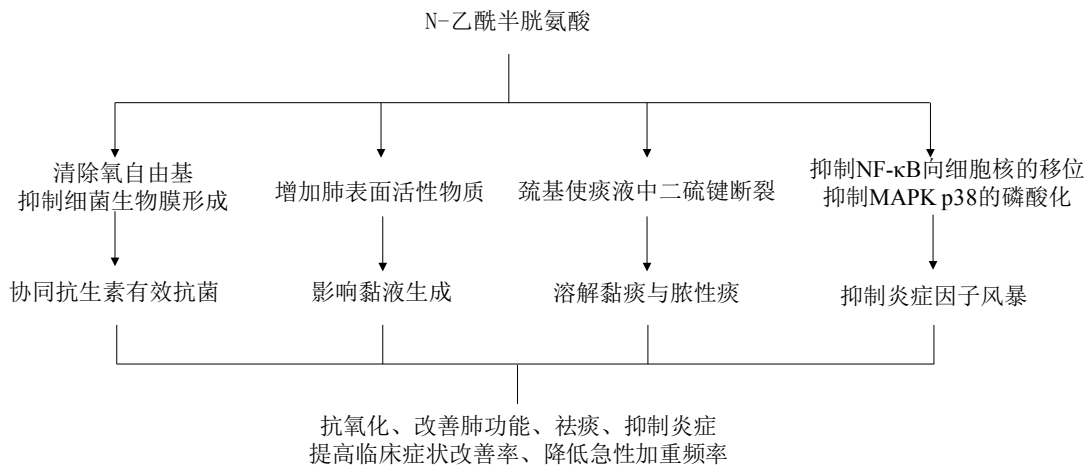


图1 NAC的药理作用机制

2 N-乙酰半胱氨酸的相关指南推荐及药学监护点

N-乙酰半胱氨酸基本信息如表2所示,呼吸系

统疾病的国内指南相关推荐(未纳入专家共识)如表3所示,药学监护点如表4所示。

表1 国内外N-乙酰半胱氨酸对呼吸道病毒的相关研究

作者	研究类型	试验对象	病毒类型	NAC剂量	研究结果
Rui-Hua Zhang <sup>[8]</sup>	动物试验	小鼠	甲型流感病毒(H9N2亚型)	200 mg · kg <sup>-1</sup>	NAC能减轻肺组织炎症、肺水肿、MPO活性,降低中性粒细胞、巨噬细胞、TNF-α、IL-6、IL-1β和CXCL-10水平。NAC显著抑制肺组织TLR4蛋白和TLR4mRNA的水平。
Manuel Mata <sup>[9]</sup>	细胞试验	A549细胞	甲型流感病毒、乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒	0.1~10 mM	NAC对MUC5AC、IL-8、IL-6和TNF-α有明显的诱导作用,在表达和释放水平上均有强烈的抑制作用。并且能够降低细胞内H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 浓度,恢复细胞内总巯基含量。作用机制包括抑制NF-κB向细胞核的移位和MAPK p38的磷酸化。NAC抑制了研究中的三种病毒的复制。
S. De Flora <sup>[10]</sup>	随机对照试验	262名男女受试者	甲型流感病毒(H1N1亚型)	600 mg, 每日2次, 持续6个月	两组对A/H1N1新加坡6/86型流感病毒的血清转换频率相似,但在接受NAC治疗的病毒感染患者中只有25%出现症状,安慰剂组为79%。在老年高危人群中,服用NAC可以显著减轻流感样症状。细胞介导的免疫评估显示,在NAC治疗后,有明显的渐进性转变。
Janina Geiler <sup>[11]</sup>	细胞试验	A549细胞	甲型流感病毒(H5N1亚型)	5~15 mM	NAC在5~15 mM的浓度范围内可降低H5N1诱导的细胞病变效应、细胞凋亡和24小时病毒产量。NAC减少H5N1感染的A549细胞产生的CXCL-8、CXCL-10、CCL-5和IL-6,并减少单核细胞向H5N1感染的A549细胞上清液的迁移。可能机制为影响NF-κB与P38通路。
Hanzhi Wu <sup>[12]</sup>	细胞试验	A549细胞	甲型流感病毒(H1N1亚型)	0, 1, 10, 100 mM	NAC可减少细胞凋亡。病毒感染细胞阻滞于G0/G1期。10 mM NAC作用1d, G0/G1期细胞数最低。NAC作为探针可能影响H1N1病毒感染A549细胞的蛋白表达。NAC可能是细胞内防御病毒感染的启动子。
Mutien-Marie <sup>[13]</sup>	动物试验	小鼠	甲型流感病毒(H1N1亚型) A/Sine/Iowa/4/1976	体内: 100 mg · kg <sup>-1</sup> ; 体外: 0, 0.5, 1.5, 2.5 mg · kg <sup>-1</sup>	NAC不能改变小鼠接种灭活猪H1N1流感病毒引起的流感肺炎的病程。其在体外确实能够抑制猪病毒,但低于对其他毒株作用的报道。流感病毒对NAC的易感性可能与毒株有关,不能被认为是流感肺炎的通用疗法。
Martin Michaelis <sup>[14]</sup>	细胞试验	A549细胞	甲型流感病毒(H5N1亚型)	0, 1.25, 2.5, 5 mM	NAC抑制黄芩素和生物粘附素A诱导的ROS形成,可显著增强这两种化合物在A549细胞中的抗H5N1活性。

续表1

作者	研究类型	试验对象	病毒类型	NAC剂量	研究结果
Kousei Kujime <sup>[15]</sup>	细胞试验	支气管上皮细胞	流感病毒	10 mM	NAC不影响流感病毒感染诱导的MAP激酶磷酸化的增加, 而NAC使RANTES的产生减少了18.2%, 表明活性氧可能是通过p38 MAP激酶和JNK非依赖的途径产生RANTES的第二信使。
Kang Yiu Lai <sup>[16]</sup>	案例报道	48岁, 女性患者	甲型流感病毒 (H1N1亚型)	奥司他韦150 mg, 每日2次; NAC 100 mg · kg <sup>-1</sup> 持续输注, 连续三天	在大剂量NAC输注3天后, 患者病情迅速好转, 氧需求量降低, 肺野浸润消退, CRP水平降低。CRP的产生受到IL-6的直接影响。人类急性流感感染的症状和发烧与IL-6的释放有关。在大剂量NAC治疗期间, CRP浓度的降低与患者的临床病程密切相关。
Paola Checconi <sup>[17]</sup>	细胞试验	A549细胞 <sup>a</sup>	流感病毒	10 mM	LPS与流感病毒的A549 <sup>9</sup> 细胞均可刺激释放PRDX1、PRDX2和TXN1。巯基抗氧化剂和抗炎药可以调节LPS诱导的蛋白质的释放。
Dale Kalamasz <sup>[18]</sup>	细胞试验	外周血单核细胞	流感病毒	10 mM	在不降低细胞功能的情况下, 加入NAC可显著促进人外周血单个核细胞T细胞的扩增。NAC可提高T细胞分裂率, 减少细胞凋亡, 增加抗原特异性记忆T细胞的百分率。
张瑞华 <sup>[19]</sup>	动物试验	小鼠	甲型流感病毒 (H9N2亚型)	10 mg · kg <sup>-1</sup>	NAC能降低小鼠死亡率, 延长存活时间, 降低肺组织的病理学变化和肺水肿程度, 并能降低炎症细胞的数量, 同时降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 和MDA的含量, 抑制MPO的活性以及升高SOD活性。
林雨馨 <sup>[20]</sup>	细胞试验	MDCK细胞	甲型流感病毒 (H1N1亚型)	2, 5, 10 mg · kg <sup>-1</sup>	NAC在MDCK细胞上的最大无毒剂量是6.25 mg · kg <sup>-1</sup> , 其在体外明显抑制流感病毒H1N1神经氨酸酶活性, 并对病毒体结构有破坏作用。
卢文宣 <sup>[21]</sup>	队列研究	队列研究	甲型流感病毒	无明确提及	治疗组SOD水平明显高于对照组, MDA、IL-8水平明显低于对照组, 治疗组BDI <sup>b</sup> 高于对照组, NAC可以调节机体的氧化与抗氧化失衡。
郭园园 <sup>[22]</sup>	细胞试验	A549细胞	腺病毒	30 mmol · L <sup>-1</sup>	与TNF- $\alpha$ 作用组相比, DXM和NAC预作用细胞可差异降低TNF- $\alpha$ 诱导下IL-8的高表达。
陈娟 <sup>[23]</sup>	细胞试验	大鼠肺泡上皮细胞	腺病毒	30 mmol · L <sup>-1</sup>	腺病毒E1A蛋白持续表达可引起细胞内核因子- $\kappa$ B的过度活化, 抗氧化物质NAC能明显拮抗E1A蛋白上调核因子- $\kappa$ B活化的作用, 推测其机制可能与氧化应激有关。

注: a. A549 细胞为腺癌人类肺泡基底上皮细胞; b. BDI 呼吸困难评分。

表2 NAC 基本信息

基本信息	相关内容
分子式	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S
用法用量	口服一次 600 mg, 一日 1~2 次; 或一次 200 mg, 一日 3 次。 雾化一次 300 mg, 一日 1~2 次, 持续 5~10 日。
适应症	(1) 用于分泌大量粘稠痰液的慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、肺气肿等慢性呼吸系统感染的祛痰治疗。 (2) 在综合治疗的基础上, 静脉滴注本药可用于肝衰竭早期的治疗。 (3) 滴眼液用于眼病治疗。
禁忌症	对本药过敏者。本药泡腾片含阿司帕坦, 苯丙酮尿症患者禁用。
药效学	本药为黏痰溶解药, 具有较强的黏液溶解作用。作为氧自由基清除剂, 可通过改善血流动力学和氧输送能力扩张微循环而发挥肝脏保护作用。
药动学	本药口服经小肠迅速吸收, 1~2 小时达到血药峰浓度, 口服生物利用度为 6%~10%, 呈剂量依赖性升高。主要代谢产物为半胱氨酸和无机硫酸盐。分布容积为 0.33~0.47 L·Kg <sup>-1</sup> , 血浆蛋白结合率约为 50%。30% 经肾脏清除, 3% 以药物原形随粪便排泄。本药静脉注射后分布迅速、广泛, 其中以肝脏、肌肉、肾脏、肺脏分布较高。

表3 N-乙酰半胱氨酸治疗呼吸系统疾病国内相关指南

指南名称	适应症	文献推荐剂量/证据级别	备注
儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南 <sup>[24]</sup>	祛痰	仅依据专家意见中度建议	—
急性气管支气管炎基层诊疗指南 <sup>[25]</sup>	祛痰	每次600 mg口服, 每日2次	—
咳嗽的诊断与治疗指南(2009版) <sup>[26]</sup>	祛痰	每次200 mg, 每日2~3次	2015版无明确推荐剂量
咳嗽基层诊疗指南(2018年) <sup>[27]</sup>	祛痰	每次600 mg口服, 1~2次·d <sup>-1</sup>	颗粒剂, 每次200 mg, 3次·d <sup>-1</sup>
慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年) <sup>[28]</sup>	祛痰、抗氧化	每次600 mg口服, 每日2次	2007版/2013版无明确推荐剂量

表4 N-乙酰半胱氨酸治疗肺部疾病的药学监护点

药学监护点	药学监护内容
安全性	<p>(1) NAC在使用期间可能会出现恶心、呕吐、上腹部不适、咳嗽等副作用。但其具有很好的耐受性, 且不良反应无剂量依赖性<sup>[29]</sup>。NAC于市场上可见吸入剂、胶囊、颗粒剂、泡腾片、滴眼液等剂型。吸入剂与泡腾片较为常用, 泡腾片剂型合理, 临床证据较多。</p> <p>(2) 在使用吸入剂型时, 由于COVID-19为传染性较强的疾病, 雾化吸入疗法的雾粒可形成气溶胶, 为降低其污染风险, 使用时可选择DPI或者MDI+储物罐, 机械通气的患者首选振动筛孔雾化器。由于NAC与橡胶、铁、铜等发生反应, 所以本品做喷雾吸入治疗时应采用塑胶和玻璃制喷雾器。开始用喷雾剂治疗时可液化支气管内的分泌物, 并刺激分泌物量增加。如果病人不能适当排痰, 应做体位引流或通过支气管内吸痰方式将分泌物排出, 以避免分泌物滞留阻塞气道。雾化吸入过程中, 患者可出现口干、恶心等不良反应, 其可能与药物自身有关, 也可能与过度通气有关, 应注意鉴别, 加以防护处理。</p> <p>(3) NAC原料药为酸性(pH约为2), 泡腾片因添加碱性发泡剂碳酸氢钠, 解决了强酸对胃粘膜的刺激, 相比胶囊与颗粒剂具有更好的稳定性。泡腾片服用时应以温开水冲服(≤40℃), 避免与酸性较强的药物合用, 避免活性降低。</p> <p>(4) 若出现全身过敏反应, 请立即停用NAC的给药。</p>

续表4

药学监护点	药学监护内容
有效性	N-乙酰半胱氨酸虽对肺功能指标的改善如动脉血气氧分压、动脉血气二氧化碳分压、用力肺活量、一氧化碳弥散量、第1秒用力呼气容积等方面由于给药剂量和观察时限的差异尚未得出一致的结论,但对于慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎和特发性肺纤维化等慢性疾病,其能够改善提高临床症状改善率,降低急性加重频率 <sup>[5]</sup> 。
经济性	乙酰半胱氨酸与氨溴索均为临床常用的祛痰药。雾化吸入N-乙酰半胱氨酸较静滴氨溴索能更好的改善支气管扩张伴感染患者的咳嗽、咯痰及呼吸困难的症状,改善患者的生活质量,安全性较高,不良反应少 <sup>[30]</sup> 。NAC在冬季使用可降低慢性支气管炎发作的例数、降低患病天数和住院率,改善生活质量,减少医疗成本 <sup>[5]</sup> 。

### 3 讨论

综上所述,相关的细胞研究与动物研究均已证明NAC对甲型流感病毒(H1N1亚型、H5N1亚型、H9N2亚型)、乙型流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒等有一定的抑制作用。临床研究方面,S. De Flora等<sup>[9]</sup>开展的随机对照试验,结果表明服用N-乙酰半胱氨酸似乎可以显著减轻流感和流感样发作,并且细胞介导的免疫评价显示,在NAC治疗后,免疫细胞从无能到正常能有明显的渐进性转变;Kang Yiu Lai对48岁感染甲型流感的女性患者进行了个案报道,在奥司他韦150 mg每日两次的基础上,使用100 mg·kg<sup>-1</sup>的NAC输注3天后,患者病情好转,氧需量降低,肺野浸润消退,CRP水平降低。在最初停止大剂量NAC后,患者又出现了发热和低氧的症状,吸入气中氧浓度分数从0.35升至0.85升;恢复大剂量NAC后患者症状再次迅速改善,需氧量与CRP水平快速降低<sup>[15]</sup>。两项人体的体内试验均已显示出NAC对甲型流感病毒(H1N1亚型)有效。

COVID-2019与SARS-CoV均为β属的冠状病毒,两者基因序列相似性约为79%,并且,COVID-19和SARS-CoV在3CLpro编码上有着96%的显著序列同源性,两种病毒之间差异氨基酸残基主要显示在蛋白表面上<sup>[31]</sup>。金远林等<sup>[32]</sup>人对8例SARS患者进行了给予NAC 200 mg,每日三次的临床观察,结果发现在经NAC治疗后,3例在两周内肺部阴影完全吸收,5例大部吸收,肺部病变残留5%~15%的阴影。由此推测NAC对COVID-2019患者可能有一定的治疗作用。然而,Mutien-Marie<sup>[13]</sup>的研究显示病毒对NAC的易感性可能与毒株有关,

其不能被认为是流感肺炎的通用疗法。并且NAC抗病毒在人体试验病例数较少,仍需大规模的临床随机对照试验进行验证。但NAC独特的作用机制,具有较好的祛痰作用,兼有抗氧化作用,作为老药新用,华中科技大学同济医学院附属协和医院进行的新冠肺炎试验结果值得期待。

近期颁布的《湖北省新型冠状病毒肺炎临床用药指引(第一版)》已明确提及将NAC纳入新冠肺炎的治疗方案中。使用泡腾片服用时应以温开水冲服(≤40℃),避免与酸性较强的药物合用,避免活性降低。在使用雾化剂时选择DPI或者MDI+储物罐,机械通气的患者首选振动筛孔雾化器,以避免新冠病毒通过气溶胶传播,降低其污染风险。

#### 参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至4月1日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-04-01) [2020-0403]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202004/be27dc3c4a9544b081e2233537e762c3.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-23) [2020-03-29]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [3] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 1-3.
- [4] 方三高, 魏建国. 新型冠状病毒肺炎临床病理研究进展[EB/OL]. (2020-03-25) [2020-04-02]. <http://mp.sohu.com/profile?xpt=c29odW1wMTA0OTZtQHNvaHUuY29t>.

- [5] 李少强, 赵紫楠, 王其琼, 等. N-乙酰半胱氨酸的快速卫生技术评估[J]. 中国药业, 2020, 29 (3): 1-4.
- [6] 倪忠, 罗凤鸣, 王吉梅, 等. 针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议[J/OL]. (2020-03-02) [2020-03-17]. [http://www.kepuchina.cn/health/drug/jzyy/202003/t20200302\\_1204689.shtml](http://www.kepuchina.cn/health/drug/jzyy/202003/t20200302_1204689.shtml).
- [7] 中国临床试验注册中心. 新型冠状病毒肺炎临床研究索引(更新至北京时间2020年4月02日03时00分)[EB/OL]. (2020-03-27) [2020-04-01]. <http://www.chictr.org.cn/index.aspx>.
- [8] Zhang Rui-Hua, Li Chun-Hong, Wang Cun-Lian, et al. N-acetyl-l-cysteine (NAC) Protects against H9N2 Swine Influenza Virus-induced Acute Lung Injury[J]. International Immunopharmacology, 2014, 22 (1): 1-8.
- [9] Mata M, Morcillo E, Gimeno C, et al. N-acetyl-l-cysteine (NAC) Inhibit Mucin Synthesis and Pro-inflammatory Mediators in Alveolar Type II Epithelial Cells Infected with Influenza Virus A and B and with Respiratory Syncytial Virus (RSV)[J]. Biochemical Pharmacology, 2011, 82 (5): 548-555.
- [10] De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of Influenza-like Symptomatology and Improvement of Cell-mediated Immunity with Long-term N-acetylcysteine Treatment[J]. The European Respiratory Journal, 1997, 10 (7): 1535-1541.
- [11] Geiler J, Michaelis M, Nacz P, et al. N-acetyl-l-cysteine (NAC) Inhibits Virus Replication and Expression of Pro-inflammatory Molecules in A549 Cells Infected with Highly Pathogenic H5N1 Influenza A Virus[J]. Biochemical Pharmacology, 2010, 79 (3): 413-420.
- [12] Wu H, Song W, Gao X, et al. Proteomics Study of N-acetylcysteine Response in H1N1-infected Cells by Using Mass Spectrometry[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2014, 28 (7): 741-749.
- [13] Garigliany M M O, Desmecht D J. N-acetylcysteine Lacks Universal Inhibitory Activity against Influenza A Viruses[J]. Journal of Negative Results in Biomedicine, 2011, 10 (1): 1-4.
- [14] Michaelis Martin, Sithisarn Patchima, Cinatl Jindrich. Effects of Flavonoid-induced Oxidative Stress on Anti-H5N1 Influenza a Virus Activity Exerted by Baicalein and Biochanin A[J]. BMC Research Notes, 2014, 7 (1): 1-6.
- [15] Kujime K, Hashimoto S, Gon Y, et al. p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and c-Jun-NH2-Terminal Kinase Regulate RANTES Production by Influenza Virus-Infected Human Bronchial Epithelial Cells[J]. Journal of Immunology, 2000, 164 (6): 3222-3228.
- [16] Lai, Yiu K. High-Dose N-Acetylcysteine Therapy for Novel H1N1 Influenza Pneumonia[J]. Annals of Internal Medicine, 2010, 152 (10): 687.
- [17] Checconi P, Salzano S, Bowler L, et al. Redox Proteomics of the Inflammatory Secretome Identifies a Common Set of Redoxins and Other Glutathionylated Proteins Released in Inflammation, Influenza Virus Infection and Oxidative Stress[J]. Plos One, 2015, 10: 1-21.
- [18] Kalamasz Dale, Long S A, Taniguchi Ruth, et al. Optimization of Human T-cell Expansion ex vivo Using Magnetic Beads Conjugated with Anti-CD3 and Anti-CD28 Antibodies[J]. Journal of Immunotherapy, 2004, 27 (5): 405-418.
- [19] 张瑞华, 王存连, 徐彤, 等. N-乙酰半胱氨酸对H9N2猪流感病毒所致急性肺损伤小鼠的保护作用[J]. 中国药理生理杂志, 2014, 30 (4): 698-705.
- [20] 林雨馨, 王兆雪, 杨喆东, 等, 郑丛龙. N-乙酰半胱氨酸体外对流感病毒H1N1的抑制作用[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26 (2): 151-156.
- [21] 卢文宣. 甲型流感病毒感染致AECOPD的氧化应激机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2013.
- [22] 郭园园, 冉丕鑫, 张锦, 等. 糖皮质激素及NAC对腺病毒E1A蛋白上调IL-8及ICAM-1的抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2012, 28 (2): 235-240.
- [23] 陈娟, 李冰, 冉丕鑫. 腺病毒E1A蛋白对核因子- $\kappa$ B活化的影响及N-乙酰半胱氨酸的干预作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33 (1): 51-55.
- [24] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华医学信息导报, 2008, 23 (23): 20-22.
- [25] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性气管-支气管炎基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18 (4): 314-317.
- [26] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013,



- (22): 1-7.
- [27] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 咳嗽基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(3): 207-219.
- [28] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870.
- [29] Gazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of  $N$ ,  $N$ -acetylcysteine on Chronic Bronchitis or COPD Exacerbations: a Meta-analysis[J]. European Respiratory Review, 2015, 24(137): 451-461.
- [30] 胡玲, 杨炜, 余阆, 等. 雾化吸入  $N$ -乙酰半胱氨酸与静滴氨溴索治疗支气管扩张症的疗效比较[J]. 中国医药指南, 2018, 16(30): 21-22.
- [31] 朱愿超, 谭玲, 刘蕾, 等. 新型冠状病毒肺炎与传染性非典型肺炎特点及药物治疗的对比分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 15-23.
- [32] 金远林, 成仲, 严志刚, 等. 乙酰半胱氨酸对SARS肺部影像吸收缓慢的治疗作用[J]. 中华实用医学, 2005, (4): 78.

(收稿日期 2020年3月27日 编辑 范玉明)