

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1131

文章编号 1671-8852(2026)08-1110-07

乙酰半胱氨酸在急性呼吸窘迫综合征治疗中的作用

李小燕¹ 彭 卫¹ 陈倩倩¹ 孙佳乐¹ 柳 舟¹ 王 璐¹ 毛长书² 胡华刚³ 詹丽英¹ 李 光¹

¹武汉大学人民医院重症医学科 湖北 武汉 430060;

²麻城市人民医院重症医学科 湖北 黄冈 438300;

³通城县人民医院重症医学科 湖北 咸宁 437400

摘要 目的:分析乙酰半胱氨酸(NAC)在治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者中的作用。方法:采用单中心回顾性队列研究,选取2020年1月至2024年12月在武汉大学人民医院重症医学科住院的ARDS患者65例,其中39名使用了NAC治疗(NAC组),26名未使用(对照组)。比较两组患者在一般资料、重病监护病房(ICU)住院时间(采用同一病情下ICU累计住院时间,修正医保结算导致的非医疗性中转偏倚)、总住院时间、机械通气时间、连续肾脏替代治疗(CRRT)时间、凝血功能、血常规、降钙素原、肝肾功能及血气结果上的差异,运用卡方检验、独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、配对样本 t 检验等统计学方法,以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。结果:两组患者年龄有差异($P=0.003$),其余基线资料、ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间、CRRT时间无明显差异($P>0.05$)。与对照组相比,NAC组患者治疗后的乳酸水平显著降低($P=0.030$)。与基线相比,NAC组患者治疗后的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均延长(均 $P<0.05$),动脉二氧化碳分压升高($P=0.001$);对照组患者治疗后的APTT缩短($P=0.017$),乳酸明显增加($P=0.037$)。两组患者治疗后的红细胞、血红蛋白、血小板均较基线水平显著下降(均 $P<0.05$)。结论:乙酰半胱氨酸的使用可以显著降低ARDS患者动脉血中的乳酸水平,改善组织灌注和氧合状态。

关键词 急性呼吸窘迫综合征;乙酰半胱氨酸;临床疗效;乳酸;凝血功能

中图分类号 R563.8

文献标志码 A

Role of N-acetylcysteine in the treatment of acute respiratory distress syndrome

LI Xiaoyan¹, PENG Wei¹, CHEN Qianqian¹, SUN Jiale¹, LIU Zhou¹, WANG Lu¹, MAO Changshu²,
HU Huagang³, ZHAN Liying¹, LI Guang¹

¹Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;

²Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Macheng City, Huanggang 438300, Hubei, China;

³Department of Critical Care Medicine, Tongcheng County Hospital, Xianning 437400, Hubei, China

Abstract

Objective: To analyze the therapeutic efficacy of N-acetylcysteine (NAC) in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) through a retrospective study. **Methods:** A single-center retrospective cohort study consisted of 65 ARDS patients in the Department of Critical Care Medicine at Renmin Hospital of Wuhan University from January 2020 to December 2024, including 39 patients who received NAC treatment (NAC group) and 26 did not (control group). Differences in general conditions, ICU length of stay (using cumulative ICU length of stay for the same episode of illness to correct

课题来源:新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项(编号:2025ZD01902600);武汉大学人民医院交叉创新人才项目(编号:JCRCYG-2022-005);广东省二十一世纪教育基金会项目(编号:2023HX0074)。

作者简介:李小燕,女,2000—,医学硕士生,主要从事急性呼吸窘迫综合征研究,E-mail:15629516739@163.com。

通信作者:李光,E-mail:9620594@qq.com。

bias from non-medical transfers attributable to medical insurance settlement policies), total length of hospital stay, mechanical ventilation time, continuous renal replacement therapy (CRRT) time as well as coagulation function, blood routine, inflammatory marker procalcitonin, liver function, renal function, and blood gas results between the two groups were compared by the Chi-square test, independent samples *t*-test, Mann-Whitney *U* test, and paired samples *t*-test. **Results:** Except for age ($P=0.003$), there was no significant difference in the other baseline indicators, ICU length of stay, total hospitalization time, mechanical ventilation time and CRRT time between the two groups ($P>0.05$). Relative to the control group, the NAC group exhibited a marked post-treatment reduction in lactic acid (Lac) levels ($P=0.030$). Compared with baseline, patients in the NAC group exhibited prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) (all $P<0.05$), along with elevated partial pressure of arterial carbon dioxide ($P=0.001$) following medication administration; whereas control group patients had shortened APTT ($P=0.017$) and significantly increased Lac levels after treatment ($P=0.037$). After medication, red blood cell, hemoglobin, and platelet levels in both groups decreased significantly compared to the baseline levels (all $P<0.05$). **Conclusion:** The administration of NAC can substantially lower arterial lactate levels and improve tissue perfusion and oxygenation status.

Key Words Acute Respiratory Distress Syndrome; N-Acetylcysteine; Therapeutic Efficacy; Lactic Acid; Coagulation Function

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种因肺炎、外伤、休克等危险因素引发的急性、弥漫性肺损伤^[1]。在全球范围内, ARDS 的发病率及死亡率均较高。研究^[2]表明, 重度 ARDS 患者的死亡率可达 46.1%。但受限于 ARDS 患者病理生理机制的高度异质性, 迄今为止, 尚未开发出经临床验证有效的特异性药物, 使得 ARDS 的治疗面临巨大挑战^[3]。

ARDS 的病理生理过程复杂, 核心机制涉及肺内和全身的过度炎症反应、内皮功能障碍及微血管血栓形成^[4-6]。疾病早期, 巨噬细胞通过介导中性粒细胞募集与活化, 触发活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、蛋白酶和炎症因子的释放, 引发细胞因子风暴, 最终导致多器官功能障碍, 而这与患者的不良预后密切相关^[7]。过量产生的 ROS 导致氧化应激, 对 DNA、蛋白质和脂质等细胞大分子造成直接损伤。机体主要依赖内源性抗氧化系统抵御此类损伤, 如高浓度存在的谷胱甘肽 (glutathione, GSH)。因此, 通过外源性补充抗氧化剂提升体内 GSH 水平, 被认为是干预 ARDS 的潜在治疗策略^[8]。

N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 是内源性氨基酸 L-半胱氨酸的合成衍生物, 可作为还原型 GSH 的前体, 有效补充 GSH 储备, 增强机体抗氧化防御能力。NAC 最初作为黏液溶解剂用于临床, 其分子中的巯基可破坏黏蛋白二硫键, 降低痰液黏度。随后的研究揭示其具有抗氧化与抗炎作用, 可

抑制炎症因子合成、减弱细胞黏附与趋化、改善氧合, 并减轻自由基损伤。此外, NAC 还能促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等血管活性介质的再生, 发挥微循环血管舒张作用, 并具备价格低廉、获取方便及安全性高等优势。本研究回顾性收集武汉大学人民医院重症医学科诊断为 ARDS 的患者临床资料, 旨在评估 NAC 在 ARDS 治疗中的效果。

1 资料与方法

1.1 资料来源 提取武汉大学人民医院重症医学科的 ARDS 数据库中 2020 年 1 月至 2024 年 12 月住院的 ARDS 患者, 再经医院信息系统 (HIS) 收集患者临床资料, 该研究伦理已获得伦理委员会批准。

1.2 纳入排除标准 纳入标准: (1) 临床诊断为 ARDS^[1] 或者呼吸衰竭且不同时患有心力衰竭的患者; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 仅使用静脉剂型 NAC 且连续使用时间 ≥ 3 d; (4) 重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的连续住院时间 ≥ 3 d。排除标准: (1) 使用口服剂型或吸入剂型 NAC 的患者; (2) 诊断为恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者/艾滋病; (3) 临床资料缺失较多者。

1.3 资料收集 收集的数据包括: ① 患者的人口统计学特征 (年龄、性别); ② 生命体征 (治疗前的心率、体温、呼吸频率); ③ 实验室检查结果, 包括凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体、白细胞计

数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、降钙素原(PCT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、血清肌酐(Cr)、预估肾小球滤过率(eGFR)、动脉氧分压(PaO₂)、动脉二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、乳酸(Lac);④既往病史及现状,包括基础疾病史、是否合并肺部感染、脓毒血症、多器官功能障碍综合征(MODS)、其他感染、肝肾功不全,以及人血白蛋白输注量、ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间、连续肾脏替代治疗(CRRT)时间。

1.4 分组方法 本研究主要评价静脉剂型NAC对ARDS的疗效,根据患者入住ICU期间是否规律使用NAC分为NAC组与对照组。对照组接受标准治疗,包括但不限于使用抗生素、化痰平喘、呼吸支持、液体复苏等治疗。NAC组在标准治疗的基础上,参照我院用药规范,NAC给药方案为每日静脉滴注8 g(以250 mL 10%葡萄糖注射液稀释),疗程45 d。但因为患者ICU住院时间难以达到45 d,因此以ICU住院天数 ≥ 3 d为观察窗。

1.5 观察终点 本研究的主要结局是患者血气分析中的乳酸水平,次要结局为患者ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间、CRRT时间、凝血功能、血常规、PCT、肝肾功能及血气结果等指标的变化情况。在本研究中,基线数据选取患者进入ICU前的最后一次或进入ICU后的第一次抽血结果,而治疗后的临床检验结果,选取患者离开ICU前的最后一次抽血结果,若患者是因死亡出院,则选择该患者离院前1 d的抽血检验结果。

1.6 统计学方法 运用SPSS 25.0进行数据整理和分析。使用Shapiro-Wilk检验数据是否符合正态分布。符合正态分布的定量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组 t 检验进行组间比较;非正态分布的定量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行组间比较,治疗前后组内比较采用配对样本 t 检验;定性资料以例数和百分率表示,采用卡方检验进行组间比较。各组间、组内的比较采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般基线资料 根据入住ICU期间是否使用NAC将纳入的65例ARDS患者分为NAC组及对照组,NAC剂量参考前文,比较两组患者一般人口

学特征(年龄、性别)、治疗前的生命体征(心率、体温、呼吸频率)、凝血功能指标(PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体)、血常规指标(WBC、LYM、RBC、Hb、PLT)、PCT、肝肾功能指标(ALT、AST、ALB、TBil、Cr、eGFR)、人血白蛋白输注量及相关病史,发现两组患者在年龄上有差异($P=0.003$),其余指标组间差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间和CRRT时间 NAC组与对照组相比,患者在ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间和CRRT时间上均无明显差异($P>0.05$),见表2。

2.3 凝血指标 经过抗感染、清除诱因、呼吸支持、液体管理等基础治疗后,NAC组的PT和APTT均延长(分别为 $P=0.035$ 及 $P=0.001$),对照组患者的APTT缩短($P=0.017$)。两组治疗前后的D-二聚体无差异($P>0.05$),见表3及图1。

2.4 血常规指标及炎症指标 与基线相比,两组治疗后的RBC、Hb、PLT均降低(NAC组:RBC $P=0.008$,Hb $P=0.027$,PLT $P=0.004$;对照组:RBC $P=0.003$,Hb $P=0.003$,PLT $P=0.022$)。而上述指标组间比较及LYM、PCT组间、组内比较差异均无统计学差异($P>0.05$),具体见表3及图2~图4。

2.5 肝肾功能指标 两组患者治疗前后的ALT、AST、ALB、TBil、Cr、eGFR组间、组内比较均无差异($P>0.05$),具体见表3。

2.6 血气结果 治疗后,对照组Lac含量显著升高($P=0.037$),NAC组则下降,组间比较差异明显($P=0.030$)。两组患者治疗后PaCO₂均较基线升高,但仅NAC组治疗前后差异有统计学意义($P=0.001$)。两组患者治疗前后的SaO₂组内、组间比较均无差异($P>0.05$),具体见表3及图5。

3 讨论

ARDS是一种因多种肺内外原因诱发的以弥漫性肺损伤和水肿为基础,以严重低氧血性呼吸衰竭为临床特征的高异质性的临床综合征。研究^[9]显示,ARDS患者的院内死亡率仍超过30%。且至今仍未找到能显著降低ARDS死亡率的有效药物^[4,9]。因此,针对ARDS发病机制的药物研发是当前危重症领域的重点。本研究纳入了65例ARDS患者,通过分析两组患者的一般情况、ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间、CRRT时间以及治疗前后凝血功能、血常规、炎症指标PCT、肝肾功能及血气结果,探究NAC在ARDS患者中的疗效。

表 1 两组患者的基线资料比较				[例(%); $M(P_{25},P_{75})$; $\bar{x}\pm s$]	
项目		对照组($n=26$)	NAC 组($n=39$)	$t/z/\chi^2$	P
年龄/岁		61.50(53.75,73.75)	50.00(45.00,59.00)	-2.961	0.003
性别	男	20.00(76.90)	31.00(79.50)	0.061	0.805
	女	6.00(23.10)	8.00(20.50)		
生命体征	心率/次 $\cdot\text{min}^{-1}$	100.20 $\pm$ 5.16	98.56 $\pm$ 3.11	0.289	0.773
	体温/ $^{\circ}\text{C}$	36.65(36.30,37.00)	36.80(36.50,37.00)	-1.170	0.242
	呼吸频率/次 $\cdot\text{min}^{-1}$	20.00(16.75,26.25)	18.00(16.00,26.00)	-0.565	0.572
实验室检查	PT/s	12.35(11.20,13.50)	12.30(11.50,14.10)	-0.087	0.931
	APTT/s	31.20(27.00,37.78)	28.30(25.80,32.40)	-1.928	0.054
	TT/s	15.40(14.48,16.85)	15.10(14.20,16.30)	-0.402	0.688
	FIB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	3.85(3.23,7.01)	5.08(2.65,6.80)	-0.301	0.763
	D-二聚体/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	2.26(1.50,9.23)	5.70(1.76,11.78)	-1.071	0.284
	白细胞计数/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	10.95(6.68,12.51)	12.09(8.76,14.83)	-1.527	0.127
	淋巴细胞计数/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	0.57(0.31,0.77)	0.66(0.48,1.09)	-1.225	0.220
	红细胞计数/ $10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$	3.78 $\pm$ 0.20	3.72 $\pm$ 0.17	0.222	0.825
	血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	116.46 $\pm$ 6.74	109.05 $\pm$ 4.51	0.951	0.345
	血小板计数/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	171.50(106.50,228.50)	189.00(138.00,277.00)	-1.473	0.141
	PCT/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	1.43(0.26,7.05)	0.90(0.36,4.02)	-0.141	0.888
	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	27.00(14.50,65.50)	31.00(20.00,44.00)	-0.054	0.957
	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	40.50(24.90,67.25)	45.00(21.00,72.00)	-0.007	0.995
	ALB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	31.13 $\pm$ 0.86	33.64 $\pm$ 0.90	-1.909	0.061
	TBil/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18.31(12.77,26.44)	14.80(8.53,22.00)	-0.777	0.437
	Cr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	80.50(58.00,117.72)	71.00(48.00,148.38)	-0.743	0.457
	eGFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	88.07(41.47,105.33)	101.12(36.68,114.64)	-1.219	0.223
	人血白蛋白输注量/g	90.00(60.00,165.00)	70.00(30.00,120.00)	-1.794	0.073
既往史	高血压	13(50.00)	12(30.80)	2.438	0.118
	糖尿病	6(23.10)	5(12.80)	0.552	0.458
	冠心病	8(30.80)	8(20.50)	0.884	0.347
	慢性肺病	2(7.70)	7(17.90)	0.650	0.420
合并情况	肺部感染	21(80.80)	36(92.30)	1.004	0.316
	脓毒血症	12(46.20)	13(33.30)	1.083	0.298
	MODS	7(26.90)	6(15.40)	1.298	0.255
	其他感染*	4(15.40)	8(20.50)	0.038	0.845
	肝功能不全	12(46.20)	17(43.60)	0.042	0.839
	肾功能不全	11(42.30)	14(35.90)	0.271	0.603

注:PT. 凝血酶原时间;APTT. 活化部分凝血活酶时间;TT. 凝血酶时间;FIB. 纤维蛋白原;PCT. 降钙素原;ALT. 丙氨酸氨基转移酶;AST. 天冬氨酸氨基转移酶;ALB. 白蛋白;TBil. 总胆红素;Cr. 血清肌酐;eGFR. 预估肾小球滤过率;*合并其他感染指除了肺部感染以外身体其他部位的感染和除了常见细菌、病毒等感染外的结核感染。

表 2 两组患者 ICU 住院时间、总住院时间、机械通气时间及 CRRT 时间的比较					$[M(P_{25},P_{75})]$	
时间	对照组($n=26$)	NAC 组($n=39$)	z	P		
ICU 住院/d	8.00(6.00,13.00)	6.00(4.00,10.00)	-1.850	0.064		
总住院/d	12.50(6.75,16.00)	8.00(4.00,13.00)	-1.778	0.075		
机械通气/h	147.25(32.63, 229.84)	116.63(68.75, 192.00)	-0.549	0.583		
CRRT*/h	6.00(0.00,46.50)	0.00(0.00,12.00)	-1.639	0.101		

注:*CRRT 时间呈偏态分布,NAC 组有 25 例(64.1%)未接受 CRRT 治疗,导致该组 CRRT 时间的中位数和 P_{25} 均为 0。

本研究结果显示,在常规基础治疗后,对照组患者 Lac 水平明显升高,而 NAC 组降低,组间比较差异明显。动脉血乳酸升高是组织灌注不足和缺氧的标志^[10],提示 NAC 可有效改善 ARDS 患者的组织氧合状态,为病情缓解提供关键支撑。从机制而言,NAC 作为 GSH 前体,可补充细胞内 GSH 储备、清除过量 ROS 发挥抗氧化作用;同时通过调控 Nrf2 表达、抑制 NLRP3 炎症小体及核因子- κ B(NF- κ B)等通路减轻肺部及全身炎症反应^[11]。上述效应

表 3 两组患者治疗前后的凝血功能、血常规、降钙素原、肝肾功能、血气结果比较 [M(P₂₅,P₇₅); $\bar{x}\pm s$]

实验室检查	NAC组				对照组				<i>t/z</i> ¹	<i>P</i> ¹
	基线	治疗后	<i>t/z</i>	<i>P</i>	基线	治疗后	<i>t/z</i>	<i>P</i>		
PT/s	12.30(11.50, 14.10)	12.40(11.40, 15.40)	-2.184	0.035	12.35(11.20, 13.50)	13.65(11.58, 16.08)	-1.862	0.074	-0.877	0.380
APTT/s	28.30(25.80, 32.40)	30.90(27.70, 35.00)	-3.451	0.001	31.20(27.00, 37.78)	30.95(28.45, 49.95)	-2.569	0.017	-0.984	0.325
D-二聚体/mg·L ⁻¹	5.70(1.76, 11.78)	6.87(2.71, 15.89)	-0.722	0.475	2.26(1.50, 9.23)	4.71(2.23, 8.09)	-0.470	0.642	-1.078	0.281
RBC/10 ¹² ·L ⁻¹	3.72±0.17	3.41±0.12	2.798	0.008	3.78±0.20	3.16±0.16	3.338	0.003	-1.264	0.211
LYM/10 ¹² ·L ⁻¹	0.66(0.48, 1.09)	0.58(0.31, 1.13)	0.141	0.888	0.57(0.31, 0.77)	0.69(0.38, 1.11)	0.270	0.789	-0.208	0.836
Hb/g·L ⁻¹	110.00(87.00, 132.00)	99.00(89.00, 111.00)	2.306	0.027	119.00(97.75, 136.75)	88.50(77.75, 122.00)	3.304	0.003	-0.891	0.373
PLT/10 ⁹ ·L ⁻¹	189.00(138.00, 277.00)	161.00(105.00, 245.00)	3.100	0.004	171.50(106.50, 228.50)	95.50(58.50, 178.25)	2.443	0.022	-1.574	0.116
PCT/ng·mL ⁻¹	0.90(0.36, 4.02)	1.10(0.43, 4.87)	0.596	0.554	1.43(0.26, 7.05)	1.93(0.23, 14.81)	-1.043	0.307	-0.629	0.529
ALT/U·L ⁻¹	31.00(20.00, 44.00)	28.00(14.00, 55.70)	-1.301	0.201	27.00(14.50, 65.50)	30.00(15.57, 50.50)	0.797	0.433	-0.154	0.878
AST/U·L ⁻¹	45.00(21.00, 72.00)	37.00(18.00, 80.00)	-1.528	0.135	40.50(24.90, 67.25)	45.00(32.92, 58.25)	-0.837	0.411	-0.891	0.373
ALB/g·L ⁻¹	33.90(29.40, 38.30)	32.60(30.60, 35.60)	-0.561	0.578	31.00(27.80, 34.18)	31.12(28.78, 34.66)	-0.436	0.667	-1.239	0.215
TBil /μmol·L ⁻¹	14.80(8.53, 22.00)	9.80(7.36, 24.59)	-0.867	0.391	18.31(12.77, 26.44)	15.55(10.38, 27.50)	-0.536	0.597	-1.647	0.100
Cr/μmol·L ⁻¹	71.00(48.00, 148.38)	75.00(45.00, 205.00)	-0.488	0.628	80.50(58.00, 117.72)	79.00(53, 226.25)	-0.020	0.984	-0.556	0.578
eGFR /mL·min ⁻¹	101.12(36.68, 114.64)	95.04(31.56, 116.80)	0.799	0.429	88.07(41.47, 105.33)	83.24(26.36, 106.31)	1.018	0.319	-1.192	0.233
PaCO ₂ /mmHg	36.00(30.00, 45.00)	44.00(35.00, 56.00)	-3.518	0.001	35.85(30.38, 46.95)	41.70(37.88, 53.58)	-1.221	0.233	0.000	1.000
SaO ₂ /%	97.00(93.00, 99.00)	97.00(93.00, 99.00)	0.404	0.688	96.00(94.00, 99.00)	95.00(88.75, 98.15)	1.170	0.253	-1.681	0.093
Lac/mmol·L ⁻¹	1.50(1.00, 2.40)	1.40(0.90, 2.30)	-0.127	0.899	1.65(1.04, 2.80)	2.08(1.28, 4.37)	-2.208	0.037	-2.171	0.030

注:¹*t/z*、*P*是两组患者经过相应治疗后,部分实验室指标组间比较的统计结果。PT.凝血酶原时间;APTT.活化部分凝血活酶时间;RBC.红细胞计数;LYM.淋巴细胞计数;Hb.血红蛋白;PLT.血小板计数;PCT.降钙素原;ALT.丙氨酸氨基转移酶;AST.天冬氨酸氨基转移酶;ALB.白蛋白;TBil.总胆红素;eGFR.估算肾小球滤过率;PaCO₂.动脉血二氧化碳分压;SaO₂.动脉血氧饱和度。

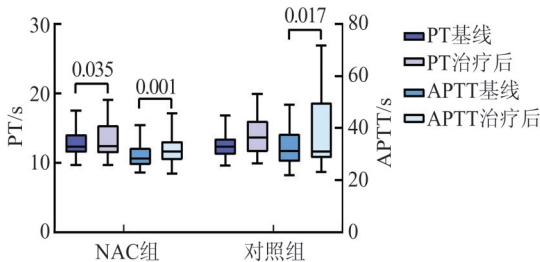


图 1 两组患者治疗前后凝血功能指标比较

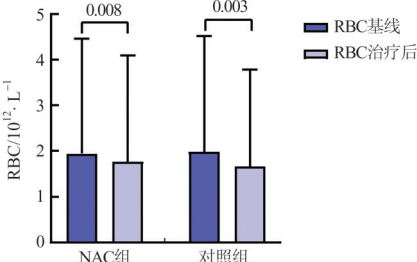


图 2 两组患者治疗前后 RBC 比较

可改善肺微循环与细胞氧利用率,纠正组织缺氧,减少乳酸蓄积。本研究中乳酸水平的改善,正是该机制的临床体现。值得注意的是,本研究中两组患者炎症指标(WBC、LYM、PCT)差异无统计学意义,可能与三方面因素相关:①NAC抗炎效应可能存在时间依赖性,本研究检测时间点或未覆盖炎症因子的关键变化窗口;②其抗炎作用可能被糖皮质激素、抗感染等联合治疗掩盖;③ARDS患者个体异

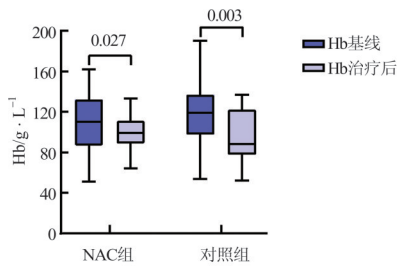


图3 两组患者治疗前后 Hb 比较

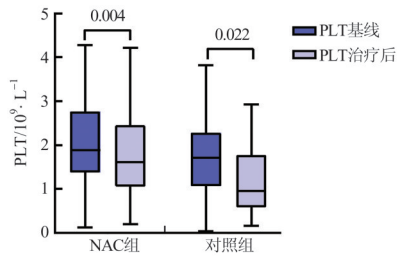


图4 两组患者治疗前后 PLT 比较

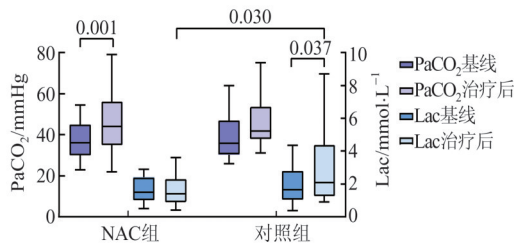


图5 两组患者治疗前后 PaCO₂及 Lac 指标变化

质性削弱了统计差异显著性。

ICU 住院时间分析中,初始统计显示 NAC 组单次住院时间较对照组缩短,与既往研究一致^[12]。但进一步的病例核查发现,年底医保结算导致部分患者非医疗性短期出院再入院,造成统计偏倚。重新统计同一发病周期累计 ICU 住院时间后,两组患者的 ICU 住院时长、总住院时长均无统计学差异。这提示回顾性研究中,医保结算等非医疗因素可干扰住院时间统计准确性,而累计住院时长更能客观反映重症患者的实际治疗周期。

尽管 NAC 组未体现累计住院时间优势,但其改善组织氧合的核心获益已明确。累计住院时长无差异可能与医保政策偏倚及重症患者转归复杂性相关——并发症控制、呼吸机参数调整、家属治疗选择等未纳入的混杂因素均可能产生影响。后续研究需扩大样本量,纳入上述混杂因素分层分析,以精准评估 NAC 对重症患者住院时间的影响。

同时,两组患者治疗后的红细胞计数、血红蛋白含量均下降,但组间无显著差异。两组患者 PaCO₂ 均升高,但仅 NAC 组治疗前后差异有统计学

意义。上述现象可能与 ARDS 发生时红细胞、液体及蛋白质的渗漏增多密切相关:渗漏量增加会导致富含蛋白质的水肿液在肺泡内蓄积,从而影响气体交换^[12]。两组患者治疗后的血小板计数均下降,或与氧化应激介导的血小板活化、黏附有关。在凝血功能方面,治疗后对照组 APTT 缩短,而 NAC 组 PT 和 APTT 延长,提示 NAC 可能通过改善内皮功能抑制微血栓形成,降低血栓风险,改善预后^[10-11]。

其次,本研究观察到 NAC 组与对照组患者的基线年龄存在差异,为控制这一潜在混杂因素,按全体患者年龄中位数(54 岁)分为低龄组(<54 岁)与高龄组(≥54 岁)进行分层分析。低龄组分析显示,NAC 组与对照组患者治疗后的血小板数量均下降,但仅 NAC 组治疗前后差异具有统计学意义($P=0.016$),且 NAC 组患者治疗后的血小板数量高于对照组($P=0.043$),具体见表 4,NAC 一方面清除 ROS、减轻内皮损伤以减少血小板消耗,另一方面抑制炎症因子释放、阻遏凝血系统过度激活,最终实现对血小板数量的保护效应^[11]。高龄组结果显示,NAC 组患者的总住院时间显著短于对照组($P=0.016$),具体见表 5。ISPOR 2022 年针对新冠相关 ARDS 患者的成本-效果分析显示,NAC 缩短 ICU 住院时长的效应源于“综合治疗+NAC”方案,且受患者基础病情影响^[13];而高龄 ARDS 患者器官功能储备差、并发症发生率高,住院时长更易受病情进展等不可控因素干扰,其短期住院时间缩短难以直接归因于 NAC 的治疗获益^[14]。

表 4 低龄组(<54 岁)中两组患者治疗前后血小板数量比较
[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	PLT/ $10^9 \cdot L^{-1}$		z	P
	基线	治疗后		
对照组($n=6$)	136.50(58.00, 203.25)	87.00(64.75, 136.00)	0.868	0.425
NAC 组($n=24$)	187.50(166.75, 251.75)	162.50(107.00, 246.50)	2.597	0.016
z	-1.789	-2.023		
P	0.074	0.043		

表 5 高龄组(≥54 岁)中两组患者住院时间的比较

[$M(P_{25}, P_{75})$; $\bar{x} \pm s$]				
项目	NAC 组($n=15$)	对照组($n=20$)	t/z	P
ICU 住院时间/d	5.00(3.00, 9.00)	8.50(6.25, 13.00)	-1.860	0.063
总住院时间/d	8.13±1.11	13.30±1.56	2.530	0.016

最后,本研究仍存在一定局限性:该研究为单中心回顾性队列研究,样本量有限,且未针对 ARDS

异质性进行深入亚组分析,结论尚需大样本前瞻性研究验证。综上所述,NAC可能通过降低乳酸水平、改善微循环,成为ARDS患者可观的治疗选择。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] MATTHAY M A, ARABI Y, ARROLIGA A C, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209 (1): 37-47.
- [2] BELLANI G, LAFFEY J G, 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.
- [3] BEITLER J R, THOMPSON B T, BARON R M, et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10 (1): 107-120.
- [4] THOMPSON B T, CHAMBERS R C, LIU K D. Acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 562-572.
- [5] YANG S C, TSAI Y F, PAN Y L, et al. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomed J*, 2021, 44(4): 439-446.
- [6] JOFFRE J, HELLMAN J, INCE C, et al. Endothelial responses in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370.
- [7] BOS L D J, WARE L B. Acute respiratory distress syndrome: Causes, pathophysiology, and phenotypes [J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1145-1156.
- [8] RAGHU G, BERK M, CAMPOCHIARO P A, et al. The multifaceted therapeutic role of N-Acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2021, 19(8): 1202-1224.
- [9] MEYER N J, GATTINONI L, CALFEE C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10300): 622-637.
- [10] LIAU L L, RUSZYMAH B H I, NG M H, et al. Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells [J]. *Curr Res Transl Med*, 2020, 68(1): 5-16.
- [11] MOKRA D, PORVAZNIK I, MOKRY J. N-Acetylcysteine in the treatment of acute lung injury: Perspectives and limitations [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6): 2657.
- [12] JOFFRE J, HELLMAN J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(15): 1291-1307.
- [13] ISPOR. Cost-effectiveness analysis of the use of N-acetyl cysteine as part of the treatment to ARDS on the COVID-19 scenario[C]. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual Meeting, 2022.
- [14] SCHLOSS J, LEACH M, BROWN D, et al. The effects of N-acetyl cysteine on acute viral respiratory infections in humans: A rapid review [J]. *Adv Integr Med*, 2020, 7(4): 232-239.

(2025-09-30 收稿)

编辑 孙孝云