中图分类号：R969.4；R979.5　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)13－0093－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.13.019

尼达尼布联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关性间质性肺炎临床观察及疗效影响因素分析*

冯娅娆，杨金良，罗　寰，郭少英，任占芬，郑学军

（河北北方学院附属第一医院，河北 张家口　075000）

摘要：目的　探讨尼达尼布联合环磷酰胺治疗结缔组织病(CTD)相关性间质性肺炎的临床疗效，以及对患者转化生长因子－β(TGF－β)、单核细胞绝对值/淋巴细胞绝对值(MLR)水平的影响，并分析疗效的影响因素。**方法**　选取医院 2022 年 1 月至 2024 年 1 月收治的 CTD 相关性间质性肺炎患者 90 例，按随机数字表法分为研究组和对照组，各 45 例。两组患者均予环磷酰胺片，研究组患者在此基础上加用乙磺酸尼达尼布胶囊，两组患者均连续治疗 6 个月。以总有效患者作为治疗有效组(77 例)，以无效患者作为治疗无效组(13 例)，比较两组患者的性别、年龄、体质量指数、病程及治疗前的 TGF－β、MLR、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、肺一氧化碳弥散量(DLCO)，并进行 Logistic 多因素回归分析。**结果**　研究组的总有效率为 93.33%，显著高于对照组的 77.78%($P<0.05$)。治疗后，两组患者的临床症状咳嗽、肺底部罗音、气促、胸闷评分及总分均显著降低($P<0.05$)，且研究组均显著低于对照组($P<0.05$)；两组患者的 FVC，FEV_1，DLCO 均显著升高($P<0.05$)，且研究组均显著高于对照组($P<0.05$)，两组患者的 TGF－β 和 MLR 水平均显著降低($P<0.05$)，且研究组均显著低于对照组($P<0.05$)。Logistic 多因素回归分析结果显示，TGF－β，MLR，FVC，FEV_1，DLCO 均是 CTD 相关性间质性肺炎患者疗效的影响因素。**结论**　尼达尼布联合环磷酰胺治疗 CTD 相关性间质性肺炎的临床疗效良好，建议根据患者的 TGF－β，MLR，FVC，FEV_1，DLCO 水平及时调整治疗方案。

关键词：尼达尼布；环磷酰胺；结缔组织病相关性间质性肺炎；转化生长因子－β；单核细胞绝对值/淋巴细胞绝对值；临床疗效；影响因素

Clinical Observation and Factors Influencing the Efficacy of Nintedanib Combined with Cyclophosphamide in the Treatment of Connective Tissue Disease－Associated Interstitial Pneumonia

FENG Yarao, YANG Jinliang, LUO Huan, GUO Shaoying, REN Zhanfen, ZHENG Xuejun

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of nintedanib combined with cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease (CTD)－associated interstitial pneumonia and its effects on the levels of transforming growth factor－β (TGF－β) and monocyte absolute value/lymphocyte absolute value (MLR) in patients, and to analyze the factors affecting the efficacy. **Methods**　A total of 90 patients with CTD－associated interstitial pneumonia admitted to the hospital from January 2022 to January 2024 were selected and divided into the study group and the control group by the random number table method, with 45 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Cyclophosphamide Tablets, and the patients in the study group were additionally treated with Nintedanib Ethanesulfonate Capsules. Both groups were treated continuously for six months. With the total effective patients as the treatment－effective group (77 cases) and ineffective patients as the treatment－ineffective group (13 cases), the gender, age, body mass index, and disease duration of patients, and the TGF－β, MLR, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), and pulmonary diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) of patients before treatment between the two groups were compared, and Logistic multivariate regression analysis was conducted. **Results**　The total effective rate in the study group was 93.33%, which was significantly higher than 77.78% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the clinical symptoms of cough, lung basal rales, dyspnea, chest tightness scores, and total scores in the two groups significantly reduced ($P<0.05$), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The FVC, FEV_1, and DLCO in the two groups significantly increased ($P<0.05$), and those in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of TGF－β and MLR in the two groups significantly reduced ($P<0.05$), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The results of Logistic multivariate regression analysis showed that TGF－β, MLR, FVC, FEV_1, and DLCO were factors affecting the efficacy of patients with CTD－associated interstitial pneumonia. **Conclusion**　Nintedanib combined with cyclophosphamide has good clinical efficacy in the treatment of CTD－associated interstitial pneumonia. It is recommended to adjust the treatment plan in

*基金项目：2024 年度河北省医学科学研究课题计划[20240801]。

第一作者：冯娅娆，女，硕士，主治医师，研究方向为风湿免疫学，(电子信箱)fenyrao88@163.com。

a timely manner based on the patients' TGF - β, MLR, FVC, FEV_1, and DLCO levels.

Key words: nintedanib; cyclophosphamide; connective tissue disease - associated interstitial pneumonia; transforming growth factor - β; monocyte absolute value / lymphocyte absolute value; clinical efficacy; influence factors

结缔组织病(CTD)相关性间质性肺炎是由结缔组织病引起的肺部疾病。CTD包括系统性红斑狼疮、硬皮病、干燥综合征等,会导致免疫系统异常活跃,攻击人体自身组织和器官,包括肺部。通常表现为呼吸困难、干咳、乏力等,但也可能无任何明显表现[1]。在对CTD相关性间质性肺炎患者的治疗中,常用免疫抑制剂环磷酰胺,但不良反应较多[2]。尼达尼布是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,已被用于治疗特发性肺纤维化、非小细胞肺癌等疾病[3]。临床试验表明,尼达尼布通过抑制受体酪氨酸激酶信号通路的活化,从而减少肺部纤维化和血管重构,对CTD相关性间质性肺炎也有一定疗效[4]。对患者的效果评价中,转化生长因子-β(TGF-β)、单核细胞绝对值/淋巴细胞绝对值(MLR)可反映对局部病灶肺部组织的炎性反应水平[5]。本研究中探讨了尼达尼布联合环磷酰胺治疗CTD相关性间质性肺炎的临床疗效,以及对患者TGF-β和MLR水平的影响,并分析疗效的影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会风湿病学分会《混合性结缔组织病诊治指南(草案)》中CTD诊断标准[6];临床表现至少存在咳嗽、肺底部罗音、气促、胸闷中的任意一项;肺功能检查示限制性功能障碍;肺活检示间质性肺炎,且为特发性肺纤维化;对本研究中所用药物无禁忌证。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(伦理审批号:K2023188),患者签署知情同意书。

排除标准:肺部手术史;合并其他肺部疾病;其他因素造成的间质性肺炎。

病例选择与分组:选取我院2022年1月至2024年1月收治的CTD相关性间质性肺炎患者90例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 45$)

组别	性别(女/男,例)	年龄($\overline{X} \pm s$,岁)	病程($\overline{X} \pm s$,月)	体质量指数($\overline{X} \pm s$,kg/m²)	肺纤维化评分($\overline{X} \pm s$,分)
研究组	25/20	45.22±1.51	4.88±1.89	24.54±2.42	2.57±0.59
对照组	24/21	45.36±1.89	4.69±1.58	24.49±2.39	2.61±0.41
χ^2/t值	0.045	0.388	0.517	0.099	0.373
P值	0.832	0.699	0.606	0.922	0.710

1.2 方法

两组患者均予环磷酰胺片(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22022673,规格为每片50 mg),每天1次,每次100 mg。在此基础上,研究组患者加用乙磺酸尼达尼布胶囊(Catalent Germany Eberbach GmbH,国药准字HJ20170355,规格为每粒按$C_{31}H_{33}N_5O_4$计150 mg),每天2次,每次150 mg。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肺功能。采用MasterScreen PFT System型肺功能仪(德国Jaeger公司)检测肺功能,包括用力肺活量(FVC)、肺一氧化碳弥散量(DLCO)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)。2)血清学指标。采血,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测TGF-β水平,采用AU 5800型全自动生化仪(美国Beckman Coulter公司)检测MLR水平。试剂盒购自美国Thermo Fisher公司,严格按试剂盒说明操作。3)治疗效果评分。采用Likert量表分别对咳嗽、肺底部罗音、气促、胸闷等症状进行评分,评分范围0~5分,评分越高,病情越严重。4)安全性。记录患者用药期间胃肠道反应、泌尿道反应等不良反应的发生情况。

疗效判定[7]:治疗后,治疗效果总分降低95%以上,肺间质性改变消失,安静状态下的血样饱和度增加超过20%,为显效;治疗后,治疗效果总分降低70%~95%,肺间质性改变部分消失,安静状态下的血样饱和度增加10%~20%,为有效;未达到以上标准,为无效。总有效=显效+有效。

1.4 疗效影响因素分析

单因素分析:以总有效患者作为治疗有效组,以无效患者作为治疗无效组,比较两组患者的性别、年龄、体质量指数、病程及治疗前的TGF-β,MLR,FVC,FEV_1,DLCO。

多因素分析:将以上单因素分析中存在统计学差异的指标纳入Logistic多因素回归分析,探讨造成疗效差异的影响因素。

1.5 统计学处理

采取SPSS 26.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以$\overline{X} \pm s$表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验或Fisher精确检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效与安全性比较

两组患者用药后均未出现严重胃肠道反应、泌尿

道反应等。其余结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),n = 45]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 45]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	40(88.89)	2(4.44)	3(6.67)	42(93.33)
对照组	28(62.22)	7(15.56)	10(22.22)	35(77.78)
χ^2值				4.412
P值				0.036

2.2 疗效影响因素分析

单因素分析：治疗有效组和治疗无效组患者的性别、年龄、病程、体质量指数均无显著差异($P > 0.05$)；治疗有效组患者的TGF－β和MLR水平均显著低于对照组($P < 0.05$)，FVC，FEV_1，DLCO均显著高于对照组($P < 0.05$)。详见表6。

多因素分析：TGF－β，MLR，FVC，FEV_1，DLCO均是CTD相关性间质性肺炎患者疗效的影响因素。详见表7。

表3 两组患者治疗效果评分比较($\overline{X} \pm s$，分，n = 45)

Tab. 3 Comparison of therapeutic effect scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, n = 45)

组别	咳嗽		肺底部罗音		气促		胸闷		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	3.61±1.45	0.98±0.13*	3.92±0.44	0.54±0.17*	3.17±1.59	0.50±0.11*	3.54±0.77	0.24±0.06*	13.36±3.99	3.63±1.16*
对照组	3.62±1.34	1.77±0.91*	3.89±0.92	1.95±0.91*	3.31±1.29	1.23±0.14*	3.61±0.98	1.49±0.57*	13.29±2.52	7.35±1.11*
t值	0.034	5.765	0.197	10.217	0.459	27.504	0.377	14.630	0.100	15.543
P值	0.973	0.000	0.844	0.000	0.648	0.000	0.707	0.000	0.921	0.000

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 – 5).

表4 两组患者肺功能指标比较($\overline{X} \pm s$，n = 45)

Tab. 4 Comparison of pulmonary function indexes between the two groups ($\overline{X} \pm s$, n = 45)

组别	FVC(L)		FEV_1(L)		DLCO[mmol/(min·kPa)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	1.33±0.28	1.92±0.31*	1.51±0.20	2.05±0.37*	11.46±1.04	13.67±1.15*
对照组	1.32±0.22	1.70±0.33*	1.53±0.19	1.84±0.36*	11.52±1.07	12.70±1.18*
t值	0.038	4.192	0.634	4.970	1.277	3.852
P值	0.970	0.017	0.528	0.009	0.205	0.031

表5 两组患者炎性因子表达水平比较($\overline{X} \pm s$，n = 45)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor expression levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, n = 45)

组别	MLR(%)		TGF－β(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	1.22±0.19	0.45±0.08*	499.65±1.76	197.13±4.56*
对照组	1.25±0.45	0.63±0.09*	499.59±1.04	339.64±3.48*
t值	0.412	10.028	0.197	166.658
P值	0.681	0.000	0.844	0.000

表6 结缔组织病相关性间质肺炎患者疗效影响因素的单因素分析结果

Tab. 6 Results of the univariate analysis of factors affecting the efficacy of patients with connective tissue disease – associated interstitial pneumonia

组别	性别(男/女，例)	年龄($\overline{X} \pm s$，岁)	病程($\overline{X} \pm s$，月)	体质量指数($\overline{X} \pm s$，kg/m²)	FVC($\overline{X} \pm s$，L)	FEV_1($\overline{X} \pm s$，L)	DLCO[$\overline{X} \pm s$，mmol/(min·kPa)]	MLR($\overline{X} \pm s$，%)	TGF－β($\overline{X} \pm s$，ng/L)
治疗有效组(n = 77)	37/40	45.22±2.72	4.51±13.03	24.52±2.71	1.52±0.19	1.66±0.24	11.89±1.26	1.04±0.16	485.29±10.71
治疗无效组(n = 13)	4/9	45.35±3.5	4.16±1.53	24.59±3.52	1.13±0.57	1.39±0.17	10.71±1.01	1.33±0.24	502.07±13.86
χ^2/t值	1.341	0.128	0.227	0.068	2.444	3.579	3.610	4.202	4.160
P值	0.247	0.899	0.821	0.946	0.017	0.001	0.001	0.000	0.000

表7 多因素分析结果

Tab. 7 Results of the multivariate analysis

因素	β	SE	$Wald$	OR 95%CI	P值
TGF－β	1.018	2.361	1.322	1.019(1.009,1.926)	0.001
MLR	1.062	3.269	1.333	1.632(1.331,2.320)	0.002
FVC	0.369	4.139	1.691	0.541(0.002,0.665)	0.000
FEV_1	1.020	2.361	1.321	0.564(0.006,0.930)	0.000
DLCO	1.302	2.541	1.025	0.256(0.001,0.568)	0.000

3 讨论

CTD相关性间质性肺炎主要表现为肺部纤维化和气体交换功能障碍，主要影响中年女性，尤其是40岁以上女性[8]。虽然男性也可能患上该类肺部纤维化疾病，但女性的发病率比男性约高出2倍。除遗传因素、免疫异常等内在因素外，与吸入毒物有关的职业暴露是引起CTD相关性间质性肺炎的另一个重要因素，如长期接触木材、粉尘、石棉、硅尘等有害物质的工人更易患上该疾病[9－10]。肺部纤维化是一种慢性进行性肺部疾

病，目前尚无特效药物，类固醇、免疫抑制剂、抗氧化剂等是目前常用治疗药物。激素类药物是CTD相关性间质性肺炎的首选治疗方法，通过抑制免疫系统中的过度活跃反应来减轻肺部纤维化、气体交换功能障碍等临床表现[11]，常用泼尼松等口服剂量较大的激素类药物，但易引发骨质流失、高血压、感染等不良反应。通过抑制氧化应激和纤维化过程来减轻肺部纤维化、气体交换功能障碍等临床表现，通过抑制成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成[12-13]及免疫系统中T细胞、B细胞等过度活跃反应[14]来减轻肺部纤维化和其他临床表现，从而用于治疗CTD相关性间质性肺炎。

本研究结果显示，研究组患者的TGF-β和MLR水平均显著低于对照组（$P<0.05$）。由于TGF-β在CTD相关性间质性肺炎的发生和发展过程中扮演重要角色[15]，故抑制或减少其活性可能成为治疗该病的重要策略。研究表明，通过抑制TGF-β活性，可减轻肺部纤维化和其他临床表现。TGF-β还可诱导免疫反应，并加剧肺部损伤[16]。因此，在CTD相关性间质性肺炎的治疗中，抑制或减少其活性也可减少免疫反应，并缓解临床表现。MLR可促进T淋巴细胞增殖，并释放大量促纤维化因子，从而引起肺部纤维化。因此，通过抑制MLR活性，可减轻肺部纤维化和其他临床表现[17]。除促进纤维化过程外，MLR还可诱导自身免疫反应，并导致免疫系统异常活跃[18]。本研究结果显示，TGF-β，MLR，FVC，FEV_1，DLCO均是影响CTD相关性间质性肺炎患者疗效的影响因素。可根据患者治疗前的相关指标，综合患者的情况，优化治疗方案，从而提升疗效。

综上所述，尼达尼布联合环磷酰胺治疗CTD相关性间质性肺炎的临床疗效良好，建议根据患者的TGF-β，MLR，FVC，FEV_1，DLCO水平及时调整治疗方案。

参考文献

[1] 罗　寰，赵　悦，陈苗苗，等. 波生坦联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关肺间质病临床研究[J]. 中国药业，2022，31(10)：90-93.
[2] 岳欢欢，黎　联. KL-6和Th1/Th2细胞因子在结缔组织病相关性间质性肺炎中的表达及临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志：电子版，2020，13(1)：18-22.
[3] SILVÉRIO-ANTÓNIO M，MARTINS-MARTINHO J，MELO AT，et al. Predictors of Interstitial Lung Disease in Mixed Connective Tissue Disease[J]. J Clin Med，2023，12(23)：7481.
[4] WANG PF，ZHANG L，GUO Q，et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide plus in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease：Efficacy and safety analysis[J]. Open Med(Wars)，2023，18(1)：20230838.
[5] ZOU M，HU X，SONG W，et al. Plasma LTBP2 as a potential biomarker in differential diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis：A pilot study[J]. Clinical and Experimental Medicine，2023，23(8)：4809-4816.
[6] 中华医学会风湿病学分会. 混合性结缔组织病诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志，2004，8(6)：374-377.
[7] LEE JK，AHN Y，NOH HN，et al. Clinical effect of progressive pulmonary fibrosis on patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease：A single center retrospective cohort study[J]. Clinical and Experimental Medicine，2023，23(8)：4797-4807.
[8] QIN SN，JIAO BX，KANG B，et al. Non-contrast computed tomography-based radiomics for staging of connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Frontiers in Immunology，2023，141：1213008.
[9] INBAN P，CHANDRASEKARAN SH. Autoimmune hepatitis in a patient with interstitial lung disease secondary to mixed connective tissue disease[J]. Chest，2023，164(4)：A3251-A3252.
[10] LEE J，KIM K，JO YS. Comparison of the diagnostic criteria for progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease related interstitial lung disease[J]. Respir Med，2023，212：107242.
[11] KIM K，LEE J，JO YS. Factors for progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-related interstitial lung disease[J]. Ther Adv Respir Dis，2023，17(1)：1-11.
[12] MA CX，MENG KF，SHI SY，et al. Clinical significance of interleukin-6，total bilirubin，CD_3^+ CD_4^+ T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease：a cross-sectional study[J]. European Journal of Medical Research，2023，28(1)：393.
[13] VELAZQUEZ GUEVARA BA，ABUD MENDOZA C，DE JESÚS AVILÉS RAMÍREZLR，et al. Utilidad del ultrasonido para el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial en enfermedades difusas del tejido conectivo[J]. Reumatología Clínica，2023，19(8)：455-462.
[14] 敖　翔. HRCT对结缔组织病相关间质性肺炎的诊断价值及肺功能相关性研究[D]. 荆州：长江大学，2022.
[15] 左艳华，刘　靓，许化恒，等. NLR、MLR、PLR在结缔组织病相关性间质性肺炎诊治中变化情况及临床意义[J]. 临床军医杂志，2022，50(3)：286-288.
[16] 左艳华，刘　靓，许化恒，等. 结缔组织病相关性间质性肺炎患者涎液化糖链抗原与T细胞亚群水平变化及其临床意义[J]. 临床军医杂志，2021，49(3)：336-337.
[17] 汪俊剑，刘　静，曾　妮，等. 结缔组织病相关性间质性肺炎患者合并EB病毒感染炎症因子及DNA载量分析[J]. 中华医院感染学杂志，2021，31(3)：365-369.
[18] 郭冬梅，张红卫，罗绮雯. 结缔组织病相关间质性肺炎患者血清KL-6与LDH水平变化及其临床意义[J]. 重庆医学，2020，49(22)：3733-3738.

（收稿日期：2024-05-17；修回日期：2025-02-09）