文章编号:1000-5404(2012)06-0551-04

论著

不同剂量糖皮质激素联合N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的研究

沈 叶,崔社怀 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科)

[摘要] **目的** 为探讨特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)的治疗新方案,比较静脉推注较大剂量糖皮质激素(80~120 mg/d)联合N-乙酰半胱氨酸与较小剂量糖皮质激素(<80 mg/d)联合N-乙酰半胱氨酸治疗IPF的临床疗效。**方法** 根据标准纳入35例受试者,分为治疗组与对照组。观察用药3个月后2组$p(O_2)$、$p(CO_2)$、FVC% pred、FEV1% pred、VC% pred、TLC% pred、DLCO/VA% pred、症状体征评分、HRCT上磨玻璃影、网格影、蜂窝影、小叶间隔增厚的变化情况及不良反应。**结果** 对比各组用药前后的变化,用药3个月后2组肺功能(FVC% pred、FEV1% pred、VC% pred、TLC% pred、DLCO/VA% pred)及$p(O_2)$较用药前升高,$p(CO_2)$较用药前降低,症状体征较用药前缓解,差异均具有统计学意义($P<0.05$);而HRCT用药前后变化无显著性差异($P>0.05$)。对比2组用药后的变化,治疗组用药后FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred改善优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 与较小剂量糖皮质激素联合N-乙酰半胱氨酸的治疗方案比较,静脉推注较大剂量糖皮质激素联合N-乙酰半胱氨酸短期治疗特发性肺纤维化更能改善FVC% pred、VC% pred及DLCO/VA% pred,缓解总体症状,且在短期内未表现出明显副作用。

[关键词] 糖皮质激素;N-乙酰半胱氨酸;特发性肺纤维化
[中图法分类号] R563.13;R977.11;R977.4 [文献标志码] A

Different doses of glucocorticoids combined with N-acetylcysteine in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Shen Ye, Cui Shehuai (Department of Respiratory Diseases, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore a new approach for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and to compare the clinical effect of intravenous injection of large doses of glucocorticoids (80 – 120 mg/d) combined with N-acetylcysteine with that of small doses of glucocorticoids (<80 mg/d) combined with N-acetylcysteine. **Methods** According to the inclusion criteria, 35 subjects were enrolled and divided into a treatment group (large doses of glucocorticoids) and a control group (small doses of glucocorticoids). The $p(O_2)$, $p(CO_2)$, FVC% pred, FEV1% pred, VC% pred, TLC% pred, DLCO/VA% pred, symptom scores, HRCT changes and adverse reactions of the two groups were observed after three-month treatment. **Results** After the treatment for three months, $p(O_2)$ and pulmonary function (FVC% pred, FEV1% pred, VC% pred, TLC% pred, and DLCO/VA% pred) of both groups increased, $p(CO_2)$ decreased, and symptom scores increased as compared with those before treatment. The differences were statistically significant ($P<0.05$). However, HRCT showed no significant difference before and after the treatment ($P>0.05$). As compared with those of the control group, FVC% pred, VC% pred and DLCO/VA% pred of the treatment group improved significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the small doses of glucocorticoid combined with N-acetylcysteine, intravenous injection of large doses glucocorticoid combined with N-acetylcysteine in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis can better improve FVC% pred, VC% pred and DLCO/VA% pred, and relieve general symptoms with no obvious side effects in a short term.

[**Key words**] glucocorticoid; N-acetylcysteine; idiopathic pulmonary fibrosis

Supported by the Foundation of Scientific Research of Third Military Medical University (2008XG181). Corresponding author: Cui Shehuai, Tel: 86-23-68757791, E-mail: dpcsh@tom.com

[基金项目] 第三军医大学科研基金(2008XG181)
[通信作者] 崔社怀,电话:(023)68757791,E-mail:dpcsh@tom.com

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是由多因素引起的慢性疾病,约占特发性间质性肺炎的2/3,50%以上患者的中位生存期3~5年[1-5]。它主要包括炎性细胞的渗出、浸润,以及成纤维细胞的聚集、细胞外基质沉积等,其病因尚不明确[6]。2011年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)、日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)和拉丁美洲胸科学会(Japanese Respiratory Society, ALAT)所发布的最新联合声明[7]表明,目前仍没有治疗IPF的确切方案,但既往研究中显示糖皮质激素、N-乙酰半胱氨酸等药物可作为IPF治疗的有效措施。研究表明,部分患者单用糖皮质激素能改善肺功能[8-12]。另外,N-乙酰半胱氨酸治疗12周能改善肺活量(vital capacity, VC)、肺弥散功能[用肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for CO of the lung, DLCO)反映]、血氧分压[$p(O_2)$][13],并且能减少CT上磨玻璃样影的范围[14]。两者联用能减轻患者症状体征,改善肺功能,故在临床治疗中应用较为广泛[15-16]。本研究以特发性肺纤维化者为受试者,通过对血气分析、肺功能、症状体征评分、HRCT变化情况以及不良反应进行监测,观察静脉推注糖皮质激素联合口服N-乙酰半胱氨酸对特发性肺纤维化的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 诊断和纳入标准

诊断:根据2000年ATS/ERS/JRS/ALAT发布的指南诊断为IPF者[4](2011年1-7月入选者采用2011年新标准诊断[7])。纳入标准:①2009年7月至2011年7月在我院门诊或住院部确诊为IPF者;②受试者充分被告知研究目的、方法及可能出现的不适症状,同意参加试验,并签署知情同意书;③年龄<70岁,性别不限。排除标准:①糖皮质激素、乙酰半胱氨酸有使用禁忌者;②合并有其他系统的严重疾病者,如严重或不稳定的缺血性心脏病、急性心律失常、充血性心力衰竭Ⅳ级,或肾功能不全,或ALT、AST、BUN超过正常上限1.5倍,Cr超过正常上限者;③妊娠、哺乳期妇女或不能采取有效避孕措施者;④研究者认为有任何不适合入选者,如肿瘤或活动性结核等传染性疾病。符合纳入标准的受试者35例依随机数字表分为治疗组与对照组。其中治疗组20例(男性/女性各为15/5例),对照组15例(男性/女性各为12/13例)。治疗组年龄(55.8±6.7)岁,对照组年龄(53.5±5.2)岁。2组一般资料无显著性差异,具有可比性。当试验期间患者症状急剧恶化、出现严重不良事件或IPF急性加重者,退出试验,并给予相应的治疗。

1.2 治疗用药

甲强龙针(比利时法玛西亚普强公司),规格:40 mg。甲泼尼龙片(法玛西亚普强有限公司,商品名:美卓乐),规格:4 mg。乙酰半胱氨酸片(海南赞邦制药有限公司,商品名:富露施),规格:600 mg。

1.3 治疗方法

治疗组静脉推注甲强龙(80~120 mg/d),研究者根据疗效判定标准[7]予以减半,直至减至口服甲泼尼龙片维持剂量20 mg/d。疗程3个月。

对照组静脉推注甲强龙(<80 mg/d),研究者根据疗效判定标准[7]予以减半,直至减至口服甲泼尼龙片维持剂量20 mg/d。疗程3个月。

2组均要口服乙酰半胱氨酸片,每次600 mg,每天3次。疗程3个月。

1.4 疗效观察指标

①测定受试者入组时及用药3个月后肺功能的情况:用力肺活量占预计值百分比(FVC% pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/VA% pred)、1 s用力呼气量占预计值百分比(FEV1% pred)、肺活量(VC)、肺总量(TLC);②抽取受试者入组时及用药3个月后的动脉血(在未吸氧的静息状态下)进行血气分析[$p(O_2)$、$p(CO_2)$];③受试者入组时及用药3个月后HRCT变化情况;④受试者入组时及用药3个月后症状体征变化情况[17];⑤受试者用药后的不良反应(骨质疏松、血糖升高等)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件软件。数据以$\bar{x}\pm s$表示。同一组用药前后显著性比较采用配对t检验。2组间用药前及用药后显著性比较采用独立样本t检验。HRCT用药前后影像学阳性人数变化采用χ^2检验。症状体征评分半定量数据采用秩和检验。

2 结果

2.1 症状、体征比较

治疗组与对照组用药前症状体征均无显著差异,具有可比性。咳嗽、咳痰、呼吸困难、肺部Velcro音评分为0、1、2、3分的人数见表1。用药前后2组症状体征改善均明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而2组用药后比较,症状体征改善无显著性差异($P>0.05$)。

表1 治疗组与对照组用药前后症状/体征自评分数比较(例)

组别		咳嗽				咳痰				呼吸困难				肺部Velcro音			
		0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分	0分	1分	2分	3分
治疗组	用药前	5	8	6	1	4	7	5	4	2	9	7	2	1	7	10	2
	用药后	6[a]	11[a]	3[a]	0[a]	5[a]	10[a]	3[a]	2[a]	3[a]	11[a]	5[a]	1[a]	2[a]	10[a]	7[a]	1[a]
对照组	用药前	4	6	4	1	3	6	4	2	3	7	4	1	1	6	7	1
	用药后	5[a]	8[a]	2[a]	0[a]	4[a]	8[a]	2[a]	1[a]	4[a]	8[a]	3[a]	0[a]	2[a]	8[a]	4[a]	1[a]

a:$P<0.05$,与同组用药前比较

2.2 血气比较

治疗组与对照组用药前血气指标均无显著差异,具有可比性。用药前后 2 组 $p(O_2)$、$p(CO_2)$ 改善明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而分别比较 2 组用药后 $p(O_2)$ 及 $p(CO_2)$,均无显著性差异($P>0.05$)(表 2)。

表 2 治疗组与对照组用药前后血气比较(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别		n	$p(O_2)$	$p(CO_2)$
治疗组	用药前	20	53.65 ± 7.58	43.45 ± 4.72
	用药后	20	2069.25 ± 10.50[a]	37.95 ± 4.50[a]
对照组	用药前	15	56.20 ± 7.38	42.60 ± 6.46
	用药后	15	63.73 ± 6.82[a]	38.80 ± 5.14[a]

a:$P<0.05$,与用药前比较

2.3 肺功能比较

治疗组与对照组用药前肺功能指标均无显著性差异,具有可比性。2 组用药前后肺功能改善明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组用药后 FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred 改善明显优于对照组($P<0.05$)。而 2 组用药后 FEV1% pred、TLC% pred 改善无显著性差异($P>0.05$)(表 3)。

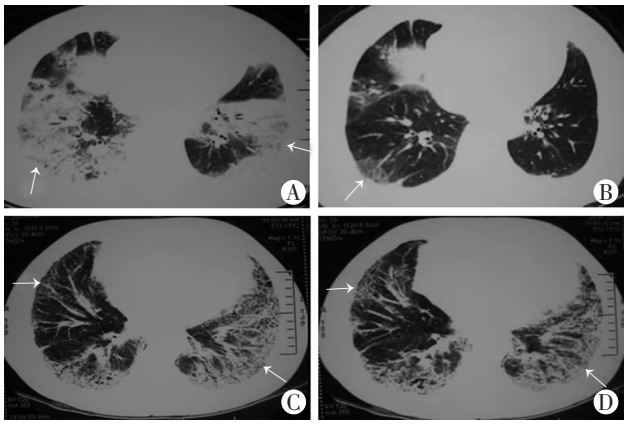
表 3 治疗组与对照组用药前后肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别		VC% pred	FEV1% pred	FVC% pred	TLC% pred	DLCO/VA% pred
治疗组	用药前	62.58 ± 12.61	61.38 ± 13.26	66.13 ± 11.79	66.82 ± 12.41	70.81 ± 9.62
(n=20)	用药后	72.03 ± 10.27[ab]	64.18 ± 13.30[a]	73.50 ± 9.78[ab]	70.62 ± 12.05[a]	80.73 ± 11.47[ab]
对照组	用药前	60.04 ± 10.46	58.17 ± 11.06	62.86 ± 8.93	64.18 ± 8.33	67.61 ± 6.35
(n=15)	用药后	64.88 ± 10.01[a]	61.87 ± 10.82[a]	66.56 ± 9.14[a]	68.15 ± 8.82[a]	72.90 ± 9.73[a]

a:$P<0.05$,与用药前比较;b:$P<0.05$,与对照组用药后比较

2.4 胸部 HRCT

治疗组与对照组用药前 HRCT 的磨玻璃影、网格影、蜂窝影、小叶间隔增厚影像阳性人数均无显著差异,具有可比性。治疗组用药前后 HRCT 上磨玻璃影、网格影、蜂窝影、小叶间隔增厚分别为 9/5 例、14/9 例、7/4 例、16/11 例(图 1A、B)。对照组用药前后 HRCT 上磨玻璃影、网格影、蜂窝影、小叶间隔增厚分别为 7/4 例、10/7 例、6/4 例、11/6 例(图 1C、D)。2 组用药前后 HRCT 影像学的阳性人数经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组用药后 HRCT 也无显著性差异($P>0.05$)。



A:治疗组用药前;B:治疗组用药后;C:对照组用药前;D:对照组用药后　CT 显示不规则网状影,内有扩张的小支气管,还可见双下肺胸膜下网格影及蜂窝影(↑)

图 1 治疗组与对照组用药前后 HRCT 表现

2.5 治疗组与对照组副作用情况

用药期间治疗组和对照组各有 1 例受试者出现腰背部疼痛等骨质疏松症状,经服用钙剂后腰背部疼痛减轻。治疗组有 1 例受试者出现血糖升高,未服用降糖药物,糖皮质激素减量后血糖恢复正常范围。

3 讨论

IPF 是一种原因不明并以间质性肺炎为病理改变的慢性纤维性炎性肺疾病,其主要表现为肺泡炎、成纤维细胞增生并产生胶原蛋白,涉及免疫炎症损伤、氧化-抗氧化失衡等。由于 IPF 的发病率、病死率日趋上升,寻求有效的治疗方法仍是现今的一大难点。

IPF 的病理表现为弥散性肺泡炎及成纤维细胞的聚集,而成纤维细胞异常聚集造成细胞外基质沉积、结构重塑、肺泡-微血管功能单位破坏,加重肺纤维化[18]。糖皮质激素具有强大的抗炎作用,能对抗各种原因如物理、化学、生理、免疫等所引起的炎症。在炎症早期可减轻渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应;在后期可抑制毛细血管和纤维母细胞的增生,延缓肉芽组织生成,减轻后遗症。30% ~40% 患者单用糖皮质激素能改善肺功能[8-12]。由于糖皮质激素的作用机制,故其仍作为特发性肺纤维化的首选治疗方法。由于 IPF 患者氧化-抗氧化机制失衡,致使还原型谷胱甘肽分泌下降,抗氧化的防御功能也随之下降。乙酰半胱氨酸是一种溶粘蛋白剂,分解粘蛋白,降低痰的黏稠度。它还是一种抗氧化剂,能减轻炎症细胞释放氧自由基等对肺的损伤,也能抑制炎症反应。有研究表明单用乙酰半胱氨酸治疗 12 周能改善肺活量(VC)、肺弥散功能(DLCO)、血氧分压 $p(O_2)$[13],并且能减少 CT 上磨玻璃样影的范围[14]。多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 IFIGENIA 研究[19]对口服乙酰半胱氨酸的受试者进行为期 12 个月的观察,证实了乙酰半胱氨酸能减慢肺纤维化患者肺活量(VC)、肺弥散功能(DLCO)下降速度。这一结论也得到其他学者的证实[20]。

结合受试者临床用药情况观察,本研究通过不同剂量的糖皮质激素联合乙酰半胱氨酸的疗效对比,显示了用药 3 个月后治疗组与对照组总体症状体征均有所缓解,血气、肺功能及 HRCT 均较用药前好转。但短期内较大剂量糖皮质激素(80 ~ 120 mg/d)组对 FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred 的改善优于较小剂量糖皮质激素(< 80 mg/d)组,说明较大剂量糖皮质激素(80 ~120 mg/d)组在改善 FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred 方面具有一定优势。在副作用

方面,治疗组与对照组各有1例受试者出现腰背部疼痛等骨质疏松症状,治疗组有1例受试者出现血糖升高,考虑可能与糖皮质激素引起的副作用有关,经口服钙剂后腰背部疼痛有所减轻,血糖升高在糖皮质激素减量后逐渐恢复正常。

在用药过程中,本研究筛选35例IPF患者,通过对比较大剂量糖皮质激素(80~120 mg/d)联合乙酰半胱氨酸组与较小剂量糖皮质激素(<80 mg/d)联合乙酰半胱氨酸组,观察到两研究组用药3个月后临床症状体征较前确有缓解,有显著性差异($P<0.05$)。同时$p(O_2)$、$p(CO_2)$、肺功能较用药前明显改善,具有统计学意义($P<0.05$),与文献[21-23]一致。胸部HRCT用药前后改善无显著性差异,提示两研究组短期用药后均能改善临床症状、$p(O_2)$、$p(CO_2)$及肺功能;2组胸部HRCT用药前后改善虽无统计学意义,但2组综合评估相当,说明2组在影像学上有改变但不明显。而治疗组用药后FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred的改善优于对照组,差异具有显著性($P<0.05$)。提示在短期改善FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred方面,较大剂量糖皮质激素(80~120 mg/d)联合乙酰半胱氨酸组优于较小剂量糖皮质激素(<80 mg/d)联合乙酰半胱氨酸组。本研究中较大剂量糖皮质激素联合乙酰半胱氨酸短期治疗IPF对总体症状体征、血气、肺功能、HRCT均有一定疗效,尤其在FVC% pred、VC% pred、DLCO/VA% pred上。但由于观察时间较短仍可能存在局限性,故需要更多相关的临床研究及长期随访观察证实。

参考文献:

[1] Katzenstein A L, Myers J L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(4 Pt 1): 1301-1315.

[2] Bjoraker J A, Ryu J H, Edwin M K, *et al*. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(1): 199-203.

[3] Nicholson A G, Colby T V, Du-Bois R M, *et al*. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6): 2213-2217.

[4] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1): 646-664.

[5] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(2): 277-304.

[6] Gross T J, Hunninghake G W. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2001, 345(7): 517-525.

[7] Raghu G, Collard H R, Egan J J, *et al*. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.

[8] Davies H R, Richeldi L, Walters E H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (3): CD003134.

[9] Richeldi L, Davies H R, Ferrara G, *et al*. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (3): CD002880.

[10] Gay S E, Kazerooni E A, Toews G B, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(4 Pt 1): 1063-1072.

[11] Flaherty K R, Toews G B, Lynch J P 3rd, *et al*. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival[J]. Am J Med, 2001, 110(4): 278-282.

[12] Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, *et al*. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF[J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1999, 16(2): 209-214.

[13] Willis B C, DuBois R M, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung[J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(4): 377-382.

[14] Behr J, Maier K, Degenkolb B, *et al*. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(6): 1897-1901.

[15] 贾军, 陈勃江, 蒲青, 等. 环磷酰胺、大剂量N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(6): 833-835.

[16] 王斌. 大剂量富露施(N-乙酰半胱氨酸)治疗特发性肺间质纤维化的疗效分析[D]. 长春: 吉林大学, 2009: 1-49.

[17] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则汇编[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部药政局,1993: 52-53.

[18] Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, *et al*. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respirology, 2005, 10(4): 449-455.

[19] Demedts M, Behr J, Buhl R, *et al*. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(21): 2229-2242.

[20] 周顺延, 崔红香, 赵树忠, 等. 特发性肺间质纤维化35例诊治体会[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2010, 18(5): 648.

[21] 左孟华, 于斌, 于振香. 大剂量N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化的疗效分析[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1): 109-110.

[22] 白露, 吴晓梅. 大剂量富露施对特发性肺间质纤维化患者肺功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(7): 618-619.

[23] 贾莉, 孟红霞. 富露施联合强的松治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 医学信息, 2010(7): 1890-1891.

(**收稿**:2011-11-20;**修回**:2012-01-08)

(编辑 邓强庭)