

参考文献

[1] Ambekar R, Toussaint KC, Wagoner Johnson A. The effect of keratoconus on the structural, mechanical, and optical properties of the cornea[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2011, 4(3): 223-236.

[2] Tsubota K, Mashima Y, Murata H, et al. A piggyback contact lens for the correction of irregular astigmatism in keratoconus[J]. Ophthalmology, 1994, 101(1): 134-139.

[3] Rubinstein MP, Sud S. The use of hybrid lenses in management of the irregular cornea[J]. Cont Lens Anterior Eye, 1999, 22(3): 87-90.

[4] Bergmanson JP, Chu LW. Contact lens-induced corneal epithelial injury[J]. Am J Optom Physiol Opt, 1982, 59(6): 500-506.

[5] Rabinowitz YS. INTACS for keratoconus[J]. Int Ophthalmol Clin, 2006, 46(3): 91-103.

[6] Rabinowitz YS. Intacs for keratoconus[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2007, 18(4): 279-283.

[7] Beckingsale P, Mavrikakis I, Al-Yousuf N, et al. Penetrating keratoplasty: outcomes from a corneal unit compared to national data[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(6): 728-731.

[8] Tan DT, Anshu A, Mehta JS. Paradigm shifts in corneal transplantation[J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38(4): 332-338.

[9] Vail A, Gore SM, Bradley BA, et al. Conclusions of the corneal transplant follow up study. Collaborating Surgeons[J]. Br J Ophthalmol, 1997, 81(8): 631-636.

[10] Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series[J]. Ophthalmology, 2005, 112(9): 1541-1548.

[11] Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus[J]. Cornea, 2006, 25(4): 408-412.

[12] Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2007, 33(12): 2035-2040.

[13] Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results[J]. J Cataract Refract Surg, 2008, 34(5): 796-801.

[14] Wollensak G, Aurich H, Pham DT, et al. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A[J]. J Cataract Refract Surg, 2007, 33(3): 516-521.

(收稿日期: 2011-02-28)

特发性肺纤维化治疗研究进展

杨永红, 夏春生(重庆市巴南区第二人民医院 400054)

【关键词】 特发性肺纤维化; 免疫治疗; 抗纤维化治疗; 抗氧化治疗
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 16. 043 **文献标志码: A** **文章编号: 1672-9455(2011)16-1995-03**

特发性肺纤维化(IPF), 亦称隐源性纤维化肺泡炎或特发性间质性肺炎等^[1-2]。本病病因不明, 好发于 40~50 岁, 男性多于女性, 是遍及世界的疾病之一。近年来多数学者认为 IPF 为自身免疫性疾病, 可能与遗传因素相关, 多为隐匿性疾病。临床表现为呼吸困难逐渐加重, 伴有刺激性干咳, 偶有痰血、体力衰弱、食欲减退、体质量减轻、消瘦等症状。病情进一步发展, 最终因呼吸衰竭而死, 其预后不良。IPF 患者对传统治疗药物反应欠佳。随着对本病发病机制的不断深入研究和分子生物学技术的应用, 在治疗上有了新的进展, 现对 IPF 的治疗研究进展综述如下。

1 免疫制剂治疗

糖皮质激素类药物能减少 IPF 患者的肺泡炎症和纤维化, 改善患者的临床症状。郭丽泰和胡福定^[3]根据中国指南推荐的方法, 对 26 例 IPF 患者给予糖皮质激素治疗, 同时给予抗感染、吸氧治疗、对症、支持疗法。结果反应良好 25 例, 死亡 1 例, 临床缓解率为 96. 2%。认为糖皮质激素仍作为 IPF 首选的治疗药物。有不少学者提出用小剂量糖皮质激素联合硫唑嘌呤治疗 IPF 的联合方案, 以及采用雾化吸入的给药途径, 不仅可以提高其疗效, 而且还能减少不良反应^[4]。对于不能耐受激素的患者也可试用细胞毒性药物后联合免疫抑制剂, 如

硫唑嘌呤、环磷酰胺等。另外, 红霉素、阿奇霉素等也具有抗炎、免疫调节的作用, 可以减轻肺泡炎症和纤维化^[5]。

2 抗纤维化疗法

IPF 的病理变化以肺泡壁细胞浸润、增厚、间质纤维化为特点。因此, 抗纤维化治疗是其关键。

2.1 秋水仙碱 研究证实, 秋水仙碱可以抑制制成纤维细胞增殖和胶原沉积, 减少肺泡巨噬细胞释放纤维细胞因子和纤维连接素^[5]。但临床研究结果却存在两种争议, 一是认为秋水仙碱有潜在的抗纤维化作用, 二是秋水仙碱不会对 IPF 起到治疗作用。说明秋水仙碱对于 IPF 的治疗疗效较不肯定, 仍需大量临床研究进一步证实。

2.2 γ 干扰素(IFN- γ) 干扰素具有抗增殖、免疫抑制及抗纤维化作用。对 IFN- γ 治疗 IPF 的疗效评估结果显示, 干扰素组有降低病死率的趋势, 但差异无统计学意义^[6]。而另有一些学者则认为 IFN- γ 在某些条件下, 可能诱发肺部炎症反应, 促进肺纤维化, 甚至诱发急性呼吸衰竭^[5]。总之, 在利用 IFN- γ 抗纤维化治疗 IPF 的同时, 必须考虑可能存在致纤维化的危险。

2.3 吡啡尼酮 吡啡尼酮能抑制成纤维细胞增殖、ECM 合成及血小板衍生生长因子有丝分裂原活性, 具有抗纤维化的效用。国内外研究报道认为, 吡啡尼酮可以延迟 IPF 患者肺活量

恶化速度,并减少急性加重事件的发生,在与激素和免疫抑制剂合用的情况下,可允许逐渐减少糖皮质激素和免疫制剂的用量,且其口服耐受性好,不良反应轻^[7-8]。

2.4 他汀类药物 如辛伐他汀、洛伐他汀等可诱导成纤维细胞程序性凋亡,并阻止肉芽组织形成。但国外有大量临床研究表明,他汀类药物对延长 IPF 患者生存期和预后改善没有作用。该类药物治疗 IPF 是否有治疗作用还有待于更多的临床实验证明^[6]。

3 抗氧化和自由基治疗

IPF 的病因与发病机制至今未明。肺炎时肺泡巨噬细胞及中性粒细胞在下呼吸道聚集,引起肺脏氧负荷过重,氧自由基释放,致肺内氧化、抗氧化物质失衡,引起上皮细胞损伤,从而促进肺纤维化发生。一项欧洲临床研究结果提示,氧化剂和抗氧化剂之间的平衡在肺纤维化的发展过程中能发挥重要作用^[9]。因此,调节细胞氧化、抗氧化平衡的药物成为治疗 IPF 的新方法。

3.1 富露施(NAC) NAC 可以改善肺脏的氧化还原状态,减轻氧自由基引起的肺损伤,干预肺纤维化。贾莉和孟红霞^[10]对 58 例 IPF 分成治疗组和对照组,两组除常规治疗外,治疗组加用 NAC 600 毫克/次,3 次/天,口服,治疗 6 个月。结果治疗组治愈 3 例,好转 26 例,总有效率达 96.67%,明显高于对照组。提示 NAC 是治疗 IPF 的一种新选择。

3.2 维生素 E 维生素 E 通过提供氢分子与脂类过氧化基结合,阻断氧自由基的连锁反应。在动物实验中发现维生素 E 能减轻小鼠肺纤维化程度。

3.3 氨溴索 氨溴索已被证实具有较好的抗氧化作用,它能清除氧自由基,减轻气道的高反应性,刺激细胞表面活性物质的产生,通过抑制细胞因子的产生及花生四烯酸的代谢而起到抗炎作用,且对肺组织有很高的亲和力。袁胜等^[11]在动物实验中得出,氨溴索可以增强肺局部抗氧化能力,减轻肺泡炎,从而阻止肺纤维化的形成。

4 凝血酶

凝血酶能够通过其蛋白水解活化受体(PAR-1)活化蛋白激酶(PKC) α 、PKC ϵ 和 RhoA。PKC ϵ 、RhoA 和 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)形成 PKC ϵ /RhoA/SMA 复合物,引起成纤维细胞表达 α -SMA 的明显增加,促进成纤维细胞向成肌纤维细胞表型的分化。活化的 PKC、RhoA 能够抑制 Fas 配体诱导的肌成细胞纤维凋亡,但 PKC α 并无此作用。最近研究发现,IPF 急性加重时,患者血浆 D-二聚体明显升高,急性加重是 IPF 患者死亡的一个重要原因^[12]。由于 D-二聚体是血管内凝血的标志,因此认为 IPF 患者凝血机制激活,血管内凝血与死亡有相关性。可见,肺组织微血管内外环境促凝与抗纤溶活性升高是 IPF 发病的重要环节之一,为抗凝治疗提供了理论依据。有研究显示激素合用抗凝剂治疗 IPF 能够改善患者的生存率,降低 IPF 急性加重期的病死率。另外,抗凝治疗可以消除激素引起的低纤溶状态,提高疗效。抗凝疗法对 IPF 具有一定的疗效,但需进一步进行基础和临床研究。

5 特异性抑制剂

特异性抑制剂治疗在肺纤维化发病过程中,多种细胞因子拮抗剂有抑制肺纤维化形成的作用。因此抑制促进肺纤维化的细胞因子,增强抑制肺纤维化的细胞因子是一种很有效的治疗方法。

5.1 转化生长因子- β (TGF- β) 肺泡上皮细胞在 TGF- β 的作

用下可以向肌成纤维细胞转化。他们将 TGF- β 作用于大鼠 II 型肺泡上皮细胞株 RLE-6TN 和大鼠肺标记物,如甲状腺转录因子 1、表面活性剂前体蛋白-B 等,以及间质细胞标记如 α -SMA 等进行检测,发现两种细胞上皮细胞标记物表达减少,间质细胞标记表达增加,并呈现成纤维细胞样形态学改变。

5.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 能够促进纤维细胞的活化、增殖和胶原沉积,此类药物有 TNF- α 相应的抗体、可溶性受体和受体等抑制剂。这种抗体对人安全可靠,是一种很有前途的治疗方法。

5.3 白细胞介素(IL) 新的观点认为,Th1 型细胞因子(IL-2、12、18、IFN- γ)可促进正常组织结构的修复,Th2 型细胞因子(IL-4、5、10、13)则有助于成纤维细胞增殖活化、细胞外基质蛋白沉积和纤维化。因此通过细胞因子和细胞因子拮抗剂治疗,恢复这两个体系的平衡,可以达到治疗肺纤维化的目标。目前对 IPF 有疗效的 IL 研究最多的是可溶性 IL-1 受体(sIL-1R)、IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)和 IL-4、10、12。

5.4 结缔组织生长因子(CTGF) CTGF 是一种成纤维细胞生长和趋化因子。临床 I 期研究表现,IPF 患者单次注射人源 CTGF 单克隆抗体是非常安全的。目前真正开展临床 II 期研究,进一步深入研究 CTGF 的细胞来源、表达调控,有助于探索新的抗纤维化治疗策略。

参考文献

- [1] 陈灏珠.内科学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,1998:7-94.
- [2] 中华医学会呼吸病学会.特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案).中华内科杂志,2002,41(7):498-500.
- [3] 郭丽泰,胡福定.临床诊断的特发性肺纤维化 31 例临床分析[J].云南医药,2008,29(4):360.
- [4] 余巍巍,杨新官.糖皮质激素治疗与特发性肺纤维化患者生存期的相关性[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3173-3174.
- [5] 柏媛,柴燕玲,张涛.特发性肺纤维化的治疗进展[J].临床肺科杂志,2009,14(11):1507.
- [6] Antoniou KM, Alexandrakis MG, Sfiridaki K, et al. Th1 cytokine pattern (IL-12 and IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) before and after treatment with interferon gamma-1b (IFN-gamma-1b) or colchicine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP) [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2004, 21(2):105-110.
- [7] Papiris SA, Kollintza A, Kitsanta P, et al. Relationship of BAL and lung tissue CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, and their ratio in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2005, 128(4):2971-2976.
- [8] 陈骥,梁标.特发性肺纤维化治疗进展[J].国际呼吸杂志,2007,27(4):287-291.
- [9] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(9):1040-1047.
- [10] 贾莉,孟红霞.富露施联全强的松治疗特发性肺纤维化临床观察[J].医学信息(中旬刊),2010,(7):1890-1891.

- [11] 袁胜,徐启勇,叶燕青,等. 氢溴索对实验性肺纤维化的干预作用[J]. 武汉大学学报:医学版,2005,26(2):165-167.
- [12] 曾琢. 特发性肺间质纤维化患者血清 D-二聚体测定的临

床意义[J]. 临床肺科杂志,2009,14(12):1603-1604.

(收稿日期:2011-02-22)

B 型脑钠肽的临床应用价值

庞 莉 综述,姚 诚 审校(新疆维吾尔自治区克州人民医院,阿图什 845350)

【关键词】 脑钠肽; 心血管疾病; 肺部疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.16.044 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)16-1997-02

B 型钠尿肽又名脑钠肽(BNP)主要在心室表达,同时亦存在于脑组织,具有扩张血管、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抑制交感神经活性等作用^[1],从而起到利钠、利尿及降低血压的作用。BNP 具有抑制成纤维细胞增生的作用,且在心肌重构中发挥局部作用。另外在心室功能不全时,BNP 由心肌扩张而快速合成,并且释放入血,因此其是判断心力衰竭及其严重程度的理想预测标志物。BNP 不仅已被广泛用于心力衰竭的诊断、鉴别诊断及预后评估,而且在心力衰竭的治疗方面也具有巨大的潜力。

1 BNP 在疾病诊断中的应用价值

BNP 是一个较可靠的心力衰竭的诊断指标,其阴性预测值很高。若 BNP 水平正常则可以排除心力衰竭的存在,有资料显示当 BNP 浓度在 50 mg/L 以下时,心力衰竭的阴性预测值为 95%^[2]。

1.1 心力衰竭的诊断 虽然心力衰竭时患者有多种指标升高,但是 Groenning 等^[3]研究表明,BNP 是反应左室舒张末期容积、左室收缩末期容积和左室射血分数最强的独立指标。之前 BNP 检测广泛用于各类心力衰竭的诊断。

1.1.1 BNP 对老年舒张性心力衰竭的诊断价值 BNP 能反应老年舒张性心力衰竭(DHF)的严重程度,可作为诊断早期 DHF 的参考指标。近期国内研究表明,DHF 患者 BNP 与醛固酮(ALD)浓度高于对照组($P<0.01$)^[4]。

1.1.2 2 型糖尿病舒张性心功能不全的诊断 BNP 是诊断 2 型糖尿病心脏舒张功能不全的良好生物化学指标。Klinge 等^[5]在研究中发现,BNP 血浆浓度增加的绝对值虽然较小,但其百分率增加较高,进一步说明血浆 BNP 作为心力衰竭标志物较心房钠尿肽灵敏。

1.1.3 儿童肺炎心力衰竭的诊断价值 BNP 可作为儿童肺炎心力衰竭的客观而可靠的指标。徐强等^[6]将 65 例肺炎伴有呼吸困难的患儿分为 3 组,轻型肺炎组(20 例)、重症肺炎无器质性心脏病组(20 例)和重症肺炎合并器质性心脏病组(25 例)。分别设 15 例健康门诊患儿作对照,并采用酶联免疫吸附法测定血清 BNP 水平,结果 4 组对象的 BNP 水平差异有统计学意义($P<0.05$),血清 BNP 水平可反映肺炎患儿心功能变化。

1.1.4 老年患者重症监护病房(ICU)综合征合并急性心功能不全的诊断价值 血浆 BNP 水平对老年患者 ICU 综合征合并急性心力衰竭有着重要的诊断价值。刘泽等^[7]对 187 例 ICU 的老年患者分组研究结果显示,ICU 综合征合并急性心力衰竭组老年患者的血浆 BNP 水平,与对照组及单纯 ICU 综合征组相比明显增高($P<0.01$)。

1.1.5 BNP 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并不同心功能不全的诊断价值 血浆 BNP 检测有助于诊断 COPD 患者是否合并心功能不全,且血浆 BNP 值增高程度与心功能不全的类型有关^[8]。

1.2 急性冠状动脉综合征(ACS)的诊断 21 世纪以来,许多临床试验证明了 BNP 能为房间隔缺损患者提供重要的预后信息,目前 BNP 检测已被临床广泛用于 ACS 的风险分层和预后评估。马晶茹等将 80 例 ACS 患者分为急性心肌梗死组和不稳定性心绞痛组,分别测定症状发作 0.5、2、6、24 h 后的血 BNP 浓度,与健康对照组比较,发现血浆 BNP 水平与 ACS 呈显著正相关^[9]。

1.3 心率失常的诊断 肺心病患者血浆 BNP 升高水平与心率失常发生率呈正相关。国内资料表明窦性心动过速患者血 BNP 水平与心率呈正相关($r=0.772, P<0.05$)^[10]。其机制可能和 BNP 的生理特性相关。

1.4 原发性高血压的诊断 血清 BNP 水平变化可作为高血压及左室肥厚监测的重要指标。张述萍等^[11]研究表明,原发性高血压患者血清 BNP 水平与平均动脉压、左室射血分数、E/A 均呈显著正相关($P<0.05$),且高血压伴左室肥厚的患者血清 BNP 明显高于无肥厚者($P<0.01$)。

1.5 COPD 的诊断价值 梁剑等^[12]通过对 112 例住院的 COPD 患者研究发现,COPD 合并肺心病急性加重期患者血浆 BNP 水平显著高于未合并肺心病者($P<0.01$),且 COPD 急性发作期患者,血浆 BNP 含量显著高于临床缓解期患者($P<0.01$),二者血浆 BNP 水平显著高于健康对照人群($P<0.01$)。

1.6 急性肺栓塞的诊断 血浆 BNP 检测可用于急性肺栓塞的早期诊断。临床资料显示,BNP 和 D-二聚体联合检测,对急性肺栓塞患者能够有效的缩短确诊时间,改善临床症状,降低病死率^[13]。此外,血 BNP 水平变化,在急性脑梗死、甲状腺功能亢进及急性前壁心肌梗死的早期诊断中也具有一定的临床参考价值。

2 BNP 在疾病鉴别诊断中的价值

在临床血 BNP 快速检测不仅可用于心源性和肺源性呼吸困难的鉴别诊断,而且可以用于急性胸痛的鉴别诊断。

2.1 BNP 对心源性呼吸困难和肺源性呼吸困难的鉴别诊断价值 汤旭惠等^[14]研究结果表明,心源性呼吸困难组 BNP 浓度(798 ± 364)ng/L 明显高于肺源性呼吸困难组(56 ± 23)ng/L ($P<0.01$)。所以血浆 BNP 浓度测定在鉴别心源性和肺源性呼吸困难方面,提供了快捷、准确的判断依据。

2.2 BNP 对急性胸痛的鉴别诊断价值 血浆 BNP 水平测定