

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.020

N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮治疗特发性肺间质纤维化的疗效研究

文建英, 谢 静, 邹路伟, 王 辉

(四川省眉山市妇幼保健院药剂科 620010)

摘要:目的 探讨 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮对特发性肺间质纤维化患者的疗效及细胞因子的影响。
方法 选取该院 2012 年 11 月至 2015 年 11 月收治的 86 例特发性肺间质纤维化患者为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 每组各 43 例。对照组给予吡非尼酮治疗, 观察组给予 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮治疗, 治疗 6 个月后比较两组患者临床疗效、肺功能改善情况、治疗前后细胞因子水平变化, 以及治疗期间不良反应的发生情况。
结果 观察组总有效率为 88.37%, 显著高于对照组 67.44% ($P < 0.05$)。治疗后两组患者第 1 秒用力呼气量、用力肺活量及弥散量水平均显著升高 ($P < 0.05$), 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后两组干扰素- γ (INF- γ)、INF- γ /白细胞介素 4 (IL-4) 水平均显著降低, IL-4 水平显著升高 ($P < 0.05$), 观察组显著优于对照组 ($P < 0.05$)。
结论 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮可改善特发性肺间质纤维化患者肺功能及细胞因子水平, 疗效显著, 且不良反应少, 值得临床推广。

关键词: 特发性肺间质纤维化; 吡非尼酮; N-乙酰半胱氨酸; 细胞因子

中图分类号: R563.1+3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)08-1079-04

**Study on curative effects of N-acetyl cysteine combined with Pirfenidone
 in treatment of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis**

WEN Jianying, XIE Jing, ZOU Luwei, WANG Hui

(Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Hospital of Meishan,
 Meishan, Sichuan 620010, China)

Abstract: Objective To explore the influence of N-acetyl cysteine combined with pirfenidone on effects and cytokines of patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis. **Methods** Eighty six cases of patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis treated in our hospital from Nov 2012 to Nov 2015 were selected as the objects and divided into observation group and control group randomly ($n=43$). The control group were given pirfenidone treatment, and the observation group were given N-acetyl cysteine combined with pirfenidone treatment. Compare the clinical efficacy, pulmonary function improvement and cytokine levels before and after treatment, and the adverse reactions in treatment of both groups after 6 months of treatment. **Results** The total effective rates in the observation group were 88.37%, significantly higher than that of 67.44% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FEV1, FVC and DLCO significantly increased in the two groups ($P < 0.05$), which of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of INF- γ , INF- γ /IL-4 significantly decreased, and IL-4 level significantly increased ($P < 0.05$), which of the observation group were better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** N-acetyl cysteine combined with pirfenidone can significantly improve pulmonary function and cytokine levels of patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, with obvious curative effect and less adverse reactions. It is worth to be popularized clinically.

Key words: idiopathic pulmonary interstitial fibrosis; pirfenidone; N-acetyl cysteine; cytokines

特发性肺间质纤维化是一种以普通型间质肺炎为主要病理改变的慢性炎症性肺疾病。该病发病率高, 且呈逐年上升趋势, 预后极差。据统计, 特发性肺间质纤维化患者存活率仅为 31%, 严重危及患者生命安全^[1]。临床上治疗特发性肺间质纤维化主要以抗

炎为主, 目前尚无特效药物。吡非尼酮属于抗纤维化小分子新药, 且已经获得美国食品药品监督管理局的批准。研究显示, 吡非尼酮不仅具有抗纤维化及抗炎的效果, 同时其在预防和治疗仓鼠博来霉素诱导的肺纤维化方面及其他脏器纤维化方面均具有显著的效

果,目前该药物已被广泛应用于临床治疗特发性肺间质纤维化中的治疗中^[2]。N-乙酰半胱氨酸可通过脱乙酰基形成半胱氨酸,促进谷胱甘肽的形成,进而清除自由基,增加机体抗氧化应激能力,减少炎症因子,降低机体炎性反应^[3]。为探究 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮治疗特发性肺间质纤维化的效果,本文选取 86 例患者进行研究,旨在为临床制订安全有效的治疗方案提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 11 月至 2015 年 11 月收治的 86 例特发性肺间质纤维化患者为研究对象,采用随机数字表法将其分为两组,对照组、观察组各 43 例。观察组男 23 例,女 20 例;年龄 38~71 岁,平均(56.24±10.24)岁;病程 1~6 年,平均(3.65±0.23)年;体质量 38~72 kg,平均(54.08±4.83)kg。对照组男 24 例,女 19 例;年龄 39~70 岁,平均(55.63±10.54)岁;病程 1~6 年,平均(3.72±0.27)年;体质量 38~71 kg,平均(51.63±5.42)kg。纳入标准:(1)两组患者均符合《特发性肺间质纤维化分类和诊断标准》中的相关诊断标准^[4];(2)病程≥3 个月,且无其他慢性心肺疾病或肝肾功能不全;(3)了解本研究,且自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他部位严重感染或严重并发症者;(2)近期内使用免疫抑制剂类或皮质类固醇药物者;(3)合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、肿瘤或其他肺部疾病者。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组患者给予吡非尼酮(生产厂家:北京康蒂尼药业有限公司;批准文号:国药准字 H20133375;规格:0.2 克/片)治疗,口服 2 片,每天 3 次,饭后服用,持续服用 6 个月。观察组在对照组治疗的基础上给予口服 N-乙酰半胱氨酸片(生产厂家:浙江金华康恩贝生物制药有限公司;批准文号:国药准字 H20057334;规格:600 毫克/片),600 毫克/次,3 次/天,持续服用 6 个月。

1.3 观察指标与评定标准 (1)观察两组患者临床疗效,疗效评定标准参照《特发性肺间质纤维化诊治

循证指南》^[5]。显效:咳嗽显著改善,活动后无呼吸苦难,发绀和双肺底无高调爆裂音;有效:阵发性咳嗽,安静状态下无呼吸困难,轻微活动后则有发绀出现;无效:治疗后临床症状未见明显改善甚至加重。总有效率为显效和有效所占比例之和。(2)观察两组患者治疗前后肺功能变化。治疗前后分别测定所有研究对象肺功能:第 1 秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)及弥散量(DLCO)。(3)观察两组患者治疗前后细胞因子水平变化情况,于治疗前后测定两组患者干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素 4(IL-4)水平。(4)观察两组患者治疗期间不良反应发生情况,计算不良反应发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料行秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 两组患者治疗效果比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组总有效率为 88.37%,显著高于对照组 67.44%($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

组别	<i>n</i>	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
观察组	43	21	17	5	88.37
对照组	43	16	13	14	67.44
Z/χ^2			4.251		4.261
<i>P</i>			0.026		0.017

2.2 肺功能比较 治疗前两组患者 FEV1、FVC、DLCO 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后上述指标均显著升高($P<0.05$),观察组显著高于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 细胞因子水平比较 治疗前两组 INF- γ 、IL-4、INF- γ /IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 INF- γ 、INF- γ /IL-4 水平均显著降低,IL-4 水平显著升高($P<0.05$),观察组显著优于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后肺功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FEV1(L)				DLCO(%)				FVC(L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	43	1.56±0.21	2.31±0.16	18.629	0.000	61.24±3.04	76.45±5.16	16.654	0.000	2.41±0.12	2.89±0.15	16.386	0.000
对照组	43	1.54±0.22	2.01±0.18	10.842	0.000	60.18±3.13	73.42±4.85	15.041	0.000	2.42±0.16	2.71±0.11	9.794	0.000
<i>t</i>		0.431	8.168	—	—	1.593	2.806	—	—	0.328	6.346	—	—
<i>P</i>		0.667	0.000	—	—	0.115	0.006	—	—	0.744	0.000	—	—

注: * $P<0.05$; — 为此项无数据

表 3 两组患者治疗前后细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	INF- γ (ng/L)		t	P	IL-4(ng/L)		t	P	INF- γ /IL-4		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	43	202.04±24.53	182.34±17.53	4.285	0.000	284.75±28.16	312.41±31.25	4.312	0.000	0.72±0.15	0.64±0.16	2.392	0.000
观察组	43	201.24±23.54	154.26±15.24	10.986	0.000	286.21±26.54	368.21±31.05	13.164	0.000	0.72±0.12	0.42±0.11	12.085	0.000
t		0.154	7.927	—	—	0.247	8.306	—	—	0.000	7.430	—	—
P		0.878	0.000	—	—	0.805	0.000	—	—	1.000	0.000	—	—

注:与治疗前比较,* P<0.05;—为此项无数据

2.4 不良反应发生情况 两组患者治疗期间均未有不适症状,均未发生皮肤黏膜出血等不良反应。

3 讨 论

特发性肺间质纤维化是特发性间质性肺炎中较为常用的一种分型,其主要病理特征表现为炎细胞浸润和成纤维细胞聚合。目前,随着对该病发病机制研究的不断深入,有研究表明细胞因子、生长因子及趋化因子等生物活性因子在特发性肺间质纤维化的发展过程中发挥重要作用^[6-7]。细胞抑制通过与其靶细胞表面相应受体相互作用将生物信号转导至细胞内启动胞内信号转导级联,进而对胞内基因表达进行调控^[8-9]。参与肺纤维化过程的细胞因子主要为 INF- γ 、IL-4,其中 INF- γ 为 Th1 细胞标志性细胞因子,而 IL-4 为 Th2 细胞重要的细胞因子。Th1/Th2 的平衡在特发性肺间质纤维化的发展过程中具有重要作用。而 INF- γ /IL-4 水平的高低直接反映 Th1/Th2 的平衡。因此,临床上检测 INF- γ 、IL-4、INF- γ /IL-4 水平对特发性肺间质纤维化预后转归,以及疗效评估具有重要作用。

吡非尼酮是第 1 个通过重复、随机及安慰剂对照的临床证明对特发性肺间质纤维化患者有一定作用的药物。相关研究显示,吡非尼酮不仅能够有效改善特发性肺间质纤维化患者的 FEV1 及 FVC,同时还能通过减少肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的生成,抑制血小板衍生生长因子 (PDGF) 及转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 的表达,从而达到减少细胞外基质沉积以及成纤维细胞增殖,降低胶原纤维表达而实现抗纤维化的作用^[10]。但是近期有学者提出,吡非尼酮联合 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化效果更加显著^[11]。

其中 N-乙酰半胱氨酸为一种抗氧化药物,可通过抑制 INF- γ 活性,从而阻断 NF- κ B 信号转导途径,抑制炎症反应^[12]。此外该药物可清除自由基,减少氧自由基并抑制炎症细胞释放活性氧,加强细胞在缺氧缺血状态下的抗氧化能力,从而减轻细胞损伤^[13]。最后该药物还具有抗白细胞聚集作用,白细胞聚集是引起全身炎症反应的关键环节,而 N-乙酰半胱氨酸可通过抑制体外循环血清白细胞聚集,从而减轻机体炎性反

应及对肺组织的损伤^[14]。相关研究表明,N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮治疗特发性肺间质纤维化后肺功能有明显改善,而血气分析指标与治疗前比较无明显变化,该结果说明 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮用药可有效改善患者肺功能指标^[15]。而本研究结果显示,观察组患者肺功能指标改善情况明显优于对照组,同时观察组患者 INF- γ 、IL-4、INF- γ /IL-4 炎症因子水平改善效果也明显优于对照组,此结果与上述相关研究结果一致。进一步表明 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮治疗特发性肺间质纤维化疗效更加显著。

综上所述,特发性肺间质纤维化发病机制与相关细胞因子水平密切相关,而采用 N-乙酰半胱氨酸联合吡非尼酮可显著改善患者临床症状,改善肺功能,调节相关细胞因子水平,不良反应少,使用高效、安全,在临床应用中具有借鉴意义和推广价值。

参考文献

- [1] 于静,林菁,赵本钰.老年特发性肺纤维化 11 例临床分析[J].中国医师杂志,2006,8(8):1078-1079.
- [2] 王红梅,杨佳丹,蒙龙,等.吡非尼酮治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的系统评价[J].中国药房,2016,27(3):345-348.
- [3] 王传海,李承红,孔彬.N-乙酰半胱氨酸辅助特发性肺纤维化的临床疗效观察[J].疑难病杂志,2015,14(2):129-131.
- [4] 易祥华,张容轩.特发性肺纤维化分类和诊断标准[J].医学综述,2002,8(3):148-149.
- [5] 美国胸科学会,欧洲呼吸学会,日本呼吸学会,等.特发性肺纤维化诊治循证指南(摘译本)[J].中华结核和呼吸杂志,2011,34(7):486-494.
- [6] 王恺京,陆英,赵倩,等.特发性肺纤维化的发病机制和临床治疗[J].中国医药导报,2015,12(12):32-35,39.
- [7] SKINNER G J, TULLOCH R M, TOMETZKI A J, et al. Atrial septal defect closure with an Amplatzer septal occluder fenestrated with a coronary stent in a child with pulmonary arterial hypertension[J]. Cardiol Young, 2013, 23(5):692-696.
- [8] 满红霞,肖培云,杨永寿,等.特发性肺纤维化的发病机制及药物治疗研究进展[J].中国现代应用药学,2015,32(8):1024-1028.

SAP 的预后。

参考文献

[1] 浙江省医学会重症医学分会. 浙江省重症急性胰腺炎诊治专家共识[J]. 浙江医学, 2017, 39(14): 1131-1150.

[2] 杨星, 郭克建, 宋少伟, 等. 中重症急性胰腺炎 1271 例分析[J]. 腹部外科, 2016, 29(6): 412-415.

[3] 彭卫军. 螺旋 CT 在急性胰腺炎诊断及病情分级中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(2): 17-19.

[4] 吴咏梅, 黄财军, 刘昱, 等. 急性胰腺炎累及腹膜后间隙的多层螺旋 CT 表现及在预后评估中的价值[J]. 贵州医药, 2016, 40(1): 86-88.

[5] 朱虹, 汤金海. 血必净注射液联合益生菌对重症急性胰腺炎患者炎症反应及微循环的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(2): 153-156.

[6] 虎青梅, 牛春燕. D-二聚体, 纤维蛋白原, 外周血白细胞计数联合检测对急性胰腺炎严重程度的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1522-1526.

[7] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111.

[8] 钱洪波, 吴高远, 殷骏. 脑外伤后患者的血浆凝血及纤溶指标的变化及临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(8): 98-100.

[9] 王健, 郁毅刚, 林庆斌. 改良 CT 严重指数和 CT 严重指数对急性胰腺炎严重程度和预后的预测价值[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(1): 21-25.

[10] 郝一鸣, 王士琪, 冯全新, 等. 脂肪肝诊断联合 APACHE-II 评分提高预测重症急性胰腺炎的能力[J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(1): 23-26.

[11] PAPANICOLAOU G I, MUDDANA V, YADAV D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(2): 435-441.

[12] 张生彬, 张阳德, 周永升. APACHE II, Ranson 和 BalthazarCT 评分系统对急性胰腺炎严重程度评估的比较[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(4): 479-481.

[13] 沙盈盈, 梁超, 朱晓明, 等. 活血清解汤早期干预对重症急性胰腺炎患者血液流变学及 D-二聚体, 血栓素 A2, 前列环素 I2 的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 678-681.

[14] RADENKOVIC D, BAJEC D, IVANCEVIC N, et al. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure[J]. Pancreas, 2009, 38(6): 655-660.

[15] SALOMONE T, TOSI P, PALARETI G, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer[J]. Pancreas, 2003, 26(2): 111-116.

[16] GÜRLEYİK G, EMİR S, KILIÇOĞLU G, et al. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis[J]. JOP, 2005, 6(6): 562-567.

[17] 刘海平. 急性胰腺炎患者胰腺 CT 表现与血浆 D-二聚体水平的相关性分析[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(10): 109-112.

[18] 孙元龙, 沈金根, 张希成, 等. 急性胰腺炎患者血浆 D-二聚体与胰腺 CT 表现的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(11): 806-808.

(收稿日期: 2018-09-18 修回日期: 2018-12-22)

(上接第 1081 页)

[9] SHERBINI N, FETEIH M N, WALI S O, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Saudi Arabia: Demographic, clinical, and survival data from two tertiary care hospitals[J]. Ann Thorac Med, 2014, 9(3): 168-172.

[10] BEHR J, BENDSTRUP E, CRESTANI B, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(6): 445-453.

[11] 李珊, 黄慧. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化患者的最新 3 期临床试验的结果[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 582-582.

[12] ROGLIANI P, CALZETTA L, CAVALLI F, et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treat-

ment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 40(1): 95-103.

[13] 孙英坤, 赵琦, 邵玉霞. N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(5): 465-467.

[14] SELVAGGIO A S, NOBLE P W. Pirfenidone initiates a new era in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Ann Rev Med, 2016, 67(1): 487-495.

[15] 李云霞, 李琼, 加慧, 等. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(11): 1365-1367.

(收稿日期: 2018-08-15 修回日期: 2018-12-18)