

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.026

吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸对特发性肺纤维化的临床疗效^{*}祖里培亚·艾拜都拉¹, 陈颖¹, 买买提·依斯热依力², 魏雪梅^{1△}

新疆维吾尔自治区人民医院:1. 呼吸与危重症医学中心;2. 医学研究与转化中心, 新疆乌鲁木齐 830001

摘要:目的 探讨吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化(IPF)的疗效及其对涎液化糖链抗原-6(KL-6)和炎症因子水平的影响。方法 选取2020年7月至2022年7月在该院就诊的67例IPF患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组(33例)和研究组(34例)。对照组在呼吸内科常规治疗基础上采用口服吡非尼酮胶囊治疗,研究组在对照组治疗的基础上采用口服乙酰半胱氨酸颗粒治疗,两组均连续治疗4个月。检测两组患者治疗前、后的肺功能相关指标[一氧化碳弥散量(DLCO)、功能残气量(FRC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)和用力肺活量(FVC)];收集IPF患者治疗前、后空腹静脉血和支气管肺泡灌洗液(BALF)标本,并采用酶联免疫吸附试验检测两组标本中KL-6水平及炎症因子指标[乳酸脱氢酶(LDH)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。结果 治疗前,两组FEV₁、FVC、FRC及DLCO比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组FEV₁、FVC、FRC及DLCO高于治疗前,且研究组FEV₁、FVC、FRC及DLCO高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组血清和BALF中KL-6水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清和BALF中KL-6水平低于治疗前,且研究组血清和BALF中KL-6水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组血清WBC、LDH、CRP、ESR、MCP-1、IL-6、TNF- α 水平及BALF中MCP-1、IL-6、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清WBC、LDH、CRP、ESR、MCP-1、IL-6、TNF- α 水平及BALF中MCP-1、IL-6、TNF- α 水平低于治疗前,且研究组血清WBC、LDH、CRP、ESR、MCP-1、IL-6、TNF- α 水平及BALF中MCP-1、IL-6、TNF- α 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,血清KL-6水平与FVC、DLCO呈负相关($r=-0.387$ 、 -0.406 , $P<0.05$),而与FEV₁呈正相关($r=0.375$, $P<0.05$)。结论 吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗IPF的疗效较好,能降低KL-6及炎症因子水平,改善肺功能,具有一定的临床推广价值。

关键词:特发性间质性肺炎; 吡非尼酮; 乙酰半胱氨酸; 涎液化糖链抗原-6; 炎症因子

中图法分类号:R563.9;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3561-06

Clinical efficacy of pirfenidone combined with acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis^{*}ZULIPEIYA Aibaidula¹, CHEN Ying¹, MAIMAITI Yisireyili², WEI Xuemei^{1△}

1. Respiratory and Critical Care Medical Center; 2. Medical Research and Transformation Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China.

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of pirfenidone combined with acetylcysteine on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and its impact on Krebs Von den Lungen-6 (KL-6) and inflammatory cytokine levels. **Methods** Totally 67 IPF patients who attended the hospital from July 2020 to July 2022 were selected and randomly divided into control group (33 cases) and study group (34 cases) by numerical table method. The control group was treated with oral pirfenidone capsule therapy on the basis of routine conventional treatment in the respiratory department, the study group was treated with oral acetylcysteine granules on the basis of the treatment in the control group, and both groups were treated continuously for 4 months. Lung function-related indexes [carbon monoxide diffusion capacity (DLCO), functional residual capacity (FRC), exertional expiratory volume in the first second (FEV₁) and exertional lung capacity (FVC)] were examined in the two groups before and after treatment; fasting venous blood and bronchoalveolar lavage

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20190422)。

作者简介:祖里培亚·艾拜都拉,女,副主任医师,主要从事肺间质纤维化、肺血管疾病临床诊治方向的研究。△ 通信作者, E-mail:

weixuemei@163.com。

(BALF) specimens of the IPF patients were collected before and after treatment, and KL-6 levels and inflammatory factor indexes [lactate dehydrogenase (LDH), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] levels in fasting venous blood and BALF in both groups were detected by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Before treatment, the FEV₁, FVC, FRC and DLCO between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$); after treatment, the FEV₁, FVC, FRC and DLCO were higher than those before treatment in the two groups, and the FEV₁, FVC, FRC and DLCO in the study group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Before treatment, the levels of KL-6 in serum and BALF between the two groups showed no statistically significant differences ($P > 0.05$); after treatment, the levels of KL-6 in serum and BALF of the two groups were lower than those before treatment, and the levels of KL-6 in serum and BALF of the study group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Before treatment, the serum WBC, LDH, CRP, ESR, MCP-1, IL-6 and TNF- α levels, as well as the levels of MCP-1, IL-6 and TNF- α in BALF between the two groups had no statistically significant differences ($P > 0.05$); after treatment, the serum WBC, LDH, CRP, ESR, MCP-1, IL-6 and TNF- α levels, as well as the levels of MCP-1, IL-6 and TNF- α in BALF in the two groups were lower than those before treatment, and serum WBC, LDH, CRP, ESR, MCP-1, IL-6 and TNF- α levels in the study group, as well as the levels of MCP-1, IL-6, and TNF- α in BALF, were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson's correlation analysis results showed that serum KL-6 level was negatively correlated with FVC and DLCO ($r = -0.387, -0.406, P < 0.05$), while positively correlated with FEV₁ ($r = 0.375, P < 0.05$). **Conclusion** Pirfenidone combined with acetylcysteine has better efficacy in the treatment of IPF, which can reduce the levels of KL-6 and inflammatory factors, and improve lung function, with certain clinical promotion value.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia; pirfenidone; acetylcysteine; Krebs Von den Lungen-6; inflammatory factor

特发性肺纤维化(IPF)是一种慢性进行性肺部疾病,其特征是进行性肺部瘢痕形成和间质性肺炎的组织学表现^[1]。它与咳嗽和呼吸困难增加及生活质量受损有关^[2-3]。有研究发现,涎液化糖链抗原-6(KL-6)主要表达于肺泡上皮细胞, KL-6 水平能反映肺泡损伤程度,且与 IPF 病变的发生、进展密切相关^[4]。根据近年来的临床试验结果,可以酌情使用相关药物(吡非尼酮、尼达尼布、抗酸药物、N-乙酰半胱氨酸)^[5]进行治疗。乙酰半胱氨酸药物能够有效调解肺泡细胞的氧化/抗氧化防御系统的平衡,抑制和清除活性氧自由基,阻断氧化物过量产生,从而有效抑制炎症反应和细胞凋亡^[6-7]。有研究发现,临床应用乙酰半胱氨酸能有效改善患者肺功能衰退及呼吸困难等症状的发生、发展^[8]。吡非尼酮是具有较强的抗氧化、抗炎及抗纤维化作用的药物,以显著抑制炎症因子和促纤维化因子的高表达,有效阻断肺泡上皮细胞成纤维细胞的增殖^[9-10]。故本研究通过探讨乙酰半胱氨酸和吡非尼酮联合应用对 IPF 患者血清和纤维支气管镜支气管肺泡灌洗液(BALF)中 KL-6 和炎症因子水平的影响,以及肺功能改善方面的作用,以期探讨临床效果,并为其合理诊治提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月在

本院就诊的 67 例 IPF 患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组(33 例)和研究组(34 例)。纳入标准:(1)年龄 18~78 岁;(2)参照文献[11]中关于 IPF 的临床实践指南,结合临床症状、病史、体格检查、高分辨率 CT、肺功能检查及肺活检等确诊为 IPF(静息或活动后气促、干咳、杵状指或 Velcro 啰音等 IPF 典型症状,且肺功能影像学检查显示限制性通气、弥散功能减低和肺换气功能障碍)。排除标准:(1)合并其他严重呼吸系统疾病;(2)合并严重心脑血管病变;(3)伴肝肾衰竭、不能接受药物治疗;(4)伴肺结核、过敏性肺炎或其他类型的弥漫性间质性肺疾病。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(批号:KY2020041022)。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程,以及吸烟史、IPF 典型症状杵状指和 Velcro 啰音患者比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。所有患者均知晓本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组在抗感染、氧疗、戒烟、肺康复治疗、解痉平喘、营养支持等常规治疗的基础上给予口服吡非尼酮胶囊治疗(北京康蒂尼药业有限公司,国药准字 H20133376),初始用量为每次 200 mg,2 周后调整为每次 400 mg,3 周后调整为每次 600 mg,每天 3 次;研究组在对照组治疗的基础上给予口

服乙酰半胱氨酸颗粒(海南赞邦制药有限公司,国药准字 H20000471)治疗,每次 0.2 g,每天 3 次。两组均连续治疗 4 个月。

1.2.2 肺功能检测 采用德国耶格大型肺功能仪

PFT System 检测并详细记录治疗前、后 IPF 患者的肺功能指标,包括一氧化碳弥散量(DLCO)、功能残气量(FRC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)和用力肺活量(FVC)。

表 1 两组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟史	病程(年)	杵状指	Velcro 啰音
		男	女						
对照组	33	18(54.55)	15(45.45)	59.04±10.11	25.87±4.13	14(42.42)	3.66±1.21	5(15.15)	11(33.33)
研究组	34	22(64.71)	12(35.29)	61.20±9.89	26.45±3.53	18(52.94)	4.02±1.03	9(26.47)	17(50.00)
χ^2/t		0.719		0.869	0.605	0.742	1.319	1.298	1.912
P		0.397		0.388	0.547	0.389	0.192	0.255	0.167

1.2.3 血液标本收集 患者入院后次日及治疗后出院前 1 天抽取空腹静脉血 3 mL,并置入乙二胺四乙酸抗凝采血管备用。2 h 内以 1 500 r/min 离心 10 min,分离并收集血清,置于一80℃环境中冻存待测。

1.2.4 BALF 收集 入院次日及出院前 1 天以 100 mL 生理盐水缓慢注入患者的 B4 或 B5 右肺中叶或左肺舌叶,回收至回收容器中;收集的 BALF 注入离心管内(需过滤),在 4℃条件下以 1 500 r/min 离心 10 min 后注入无菌透析袋浓缩,24 h 后加入生理盐水,取浓缩液,置于一80℃环境中保存待测。

1.2.5 血清和 BALF 中 KL-6 以及促炎性细胞因子水平检测 运用富士瑞必欧株式会社生产的全自动免疫分析仪(LUMI PULSE G1200)检测血清 KL-6 水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清及 BALF 中 KL-6 水平和促炎性细胞因子[单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]水平,KL-6 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司,促炎性细胞因子试剂盒均购自北京百奥莱博科技有限公司,所有步骤严格按照使用说明书和操作指南用进行操作。

1.2.6 其他炎症因子水平检测 通过稀释血液、盖片及显微镜计数法收集所有患者临床检测的外周白细胞计数(WBC);利用在标本中加入细胞裂解液,并混匀。将细胞培养板取出并用多孔板离心机离心,然后取各孔的上清液。配制 INT 溶液和乳酸脱氢酶(LDH)检测工作液,最后测定吸光度。测定并收集患

者 LDH 水平;采用颗粒增强免疫比浊法通过与已知浓度的标准品进行比较,确定标本中 C 反应蛋白(CRP)水平;将离体抗凝血液置于特制刻度测定管内,垂直立于室温中,测定 1 h 内红细胞层下沉的距离,以收集所有患者红细胞沉降率(ESR)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。计量资料进行正态性检测,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。双变量正态分布资料的相关性采用 Pearson 相关进行分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后肺功能相关指标比较 治疗前,两组 FEV₁、FVC、FRC 及 DLCO 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组 FEV₁、FVC、FRC 及 DLCO 高于治疗前,且研究组 FEV₁、FVC、FRC 及 DLCO 高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 两组治疗前后血清和 BALF 中 KL-6 水平比较 治疗前,两组血清和 BALF 中 KL-6 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组血清和 BALF 中 KL-6 水平低于治疗前,且研究组血清和 BALF 中 KL-6 水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 两组治疗前后肺功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV ₁ (L)				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>
研究组	34	1.61±0.11	2.86±0.13	—42.801	<0.001	2.09±0.43	2.95±0.50	—7.604	<0.001
对照组	33	1.67±0.17	2.17±0.14	—13.042	<0.001	2.11±0.47	2.59±0.49	—4.061	<0.001
<i>t</i>		—1.713	20.913			—0.182	2.976		
<i>P</i>		0.092	<0.001			0.856	0.004		

续表 2 两组治疗前后肺功能相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FRC (L)				DLCO(mL/min·mmHg)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	34	1.47±0.37	2.69±0.61	−9.971	<0.001	12.16±2.11	19.32±3.22	−10.845	<0.001
对照组	33	1.52±0.32	2.03±0.46	−5.228	<0.001	11.83±2.65	15.03±2.34	−5.200	<0.001
<i>t</i>		−0.591	4.989			0.565	6.223		
<i>P</i>		0.557	<0.001			0.574	<0.001		

表 3 两组治疗前后血清和 BALF 中 KL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$, U/mL)

组别	<i>n</i>	血清 KL-6				BALF 中 KL-6			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	34	1 030.20±118.46	531.38±29.77	24.253	<0.001	1 286.38±163.18	533.23±23.86	26.379	<0.001
对照组	33	1 074.84±80.14	758.30±58.76	15.052	<0.001	1 276.09±141.08	701.03±44.62	23.953	<0.001
<i>t</i>		−1.108	−20.028			0.272	−19.271		
<i>P</i>		0.076	<0.001			0.787	<0.001		

2.3 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前,两组血清 WBC、LDH、CRP、ESR、MCP-1、IL-6、TNF-α 水平及 BALF 中 MCP-1、IL-6、TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清 WBC、LDH、CRP、ESR、MCP-1、IL-6、TNF-α 水平及 BALF 中 MCP-1、IL-6、TNF-α 水平低于治疗前,且研究组血清 WBC、LDH、CRP、ESR、MCP-1、IL-6、TNF-

α 水平及 BALF 中 MCP-1、IL-6、TNF-α 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4、5。
2.4 相关性分析 双变量 Pearson 相关性分析结果显示,血清和 BALF 中 KL-6 水平均与 FVC、DLCO 呈负相关($P<0.05$),而与 FEV₁ 呈正相关($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC (×10 ⁹ /L)				LDH(U/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>
研究组	34	11.58±2.24	9.61±1.96	4.270	<0.001	257.50±31.56	216.70±20.16	4.037	<0.001
对照组	33	12.36±1.85	10.57±1.62	4.220	<0.001	254.09±32.63	239.09±22.17	2.393	0.023
<i>t</i>		−1.540	−2.171			0.435	−4.327		
<i>P</i>		0.128	0.034			0.665	<0.001		

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)				ESR(mm/h)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	34	19.85±4.80	8.17±1.81	11.486	<0.001	33.38±5.30	18.91±3.62	8.886	<0.001
对照组	33	20.78±3.50	16.69±3.03	5.738	<0.001	34.21±4.31	25.09±2.87	9.785	<0.001
<i>t</i>		−0.907	−10.481			−0.701	−7.708		
<i>P</i>		0.368	<0.001			0.486	<0.001		

组别	<i>n</i>	MCP-1 (pg/mL)				IL-6 (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	34	45.23±5.49	29.47±5.08	10.512	<0.001	51.64±6.29	35.79±6.25	8.804	<0.001
对照组	33	46.30±3.87	34.39±4.46	11.816	<0.001	52.60±6.00	40.39±5.62	8.098	<0.001
<i>t</i>		−0.917	−4.208			−0.638	−3.162		
<i>P</i>		0.363	<0.001			0.526	0.002		

组别	<i>n</i>	TNF-α (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组	34	56.76±8.10	38.20±6.60	10.442	<0.001
对照组	33	55.42±6.94	41.42±4.54	10.224	<0.001
<i>t</i>		0.726	−2.317		
<i>P</i>		0.470	0.024		

表 5 两组治疗前后 BALF 中炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MCP-1 (pg/mL)				IL-6 (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
研究组	34	38.35±4.48	25.66±3.63	11.557	<0.001	42.20±4.68	28.66±3.01	14.427	<0.001
对照组	33	39.25±2.52	32.06±3.83	11.889	<0.001	44.75±6.49	34.53±5.20	7.396	<0.001
t		—1.404	—7.117			—1.850	—5.673		
P		0.165	<0.001			0.069	<0.001		

组别	n	TNF-α (pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P
研究组	34	51.08±6.51	32.47±3.11	15.854	<0.001
对照组	33	52.27±5.95	42.20±4.66	7.076	<0.001
t		—0.776	—10.066		
P		0.441	<0.001		

3 讨 论

IPF 是主要的特发性间质性肺炎中最为重要的一种类型^[12]。IPF 患者肺常常出现缓慢的纤维化,最终发展为呼吸功能衰竭。IPF 作为一种进行性加重的弥漫性肺间质纤维化的疾病,使患者肺功能逐步恶化,且目前其发生、发展机制仍未明确,因此临床上各种治疗疗效欠佳。当 IPF 进行性加重时,病情及肺功能出现急剧恶化,最终导致呼吸衰竭甚至死亡。

临床治疗 IPF 的最佳治疗方案还是早诊断、早发现及早治疗,因此临床诊断该病除了应用肺 CT、肺功能、支气管镜及肺活检等辅助诊断方法之外,寻找与 IPF 的发生、发展和转归有关的有效生物标志物已成为热门研究领域。研究发现,KL-6 蛋白表达于肺泡上皮细胞,且能有效反映肺泡上皮细胞损伤程度,并与 IPF 的发生、进展及预后均密切相关,将能成为有潜力诊断 IPF 的血清学指标,具有非常重要的诊断预测参考价值^[13-14]。丁玉洁^[15]研究发现,KL-6 在老年间质性肺炎中水平较高,与患者的肺功能密切相关。郭利利等^[16]研究发现,233 例 IPF 患者和 166 例结缔组织病继发间质性肺炎组(CTD-SIP)患者外周血浆中 KL-6 水平显著升高,可能是 IPF 的特异性生物标志物。本研究纳入 67 例 IPF 患者的血清和纤维支气管镜 BALF 标本中检测发现,两组治疗后 KL-6 在血清和 BALF 中的水平显著低于治疗前($P<0.05$),且研究组治疗后显著低于对照组($P<0.05$);血清 KL-6 水平与 IIP 患者肺功能指标 FVC、DLCO 同时呈负相关,与 FEV₁ 呈正相关($P<0.05$)。

高水平的 KL-6 参与机体免疫应答反应,在肺部病变的机制主要有促进肺泡上皮细胞成纤维细胞的增殖和迁徙,促进细胞凋亡,加重肺炎症和纤维化发展^[17]。KASHIWABARA 等^[18]在一项加入 KL-6 孵育的肺成纤维细胞系实验中发现,KL-6 为剂量依赖性的诱导细胞纤维化因子高表达,以及促进成纤维细胞的增殖和迁徙。XU 等^[19]在一项体外实验中亦发

现,KL-6 以剂量依赖性的升高人胚成纤维细胞表达 I 型和Ⅲ型胶原蛋白及炎症因子表达。患者血清和 BALF 中 KL-6 升高可能和辅助 T 淋巴细胞 1(Th1)/Th2 失衡有关,使 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 的水平上升,有助于促进炎症损伤和纤维化病变^[20]。本研究中 IPF 患者血清及 BALF 中炎症相关指标(CRP、LDH、ESR、MCP-1、IL-6、TNF-α 等)水平均明显上升,而吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗后能显著降低其水平,提示该联合治疗能够有效抑制炎症反应。

综上所述,IPF 的相关病理、生理机制尚不明,仍需进一步探索。目前,国内关于应用吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗 IPF 的疗效及其对 KL-6 和炎症因子的作用方面少见有文献报道。本研究结果显示,该联合治疗在改善患者肺功能,降低 KL-6 和炎症因子水平等方面的短期疗效显著,具有进一步临床应用价值。由于本研究纳入病例数较少,可能存在选择性偏倚,仍需更多的研究来探究 IPF 的临床诊治及其相关发病机制。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.

[2] 于娜, 周家为, 李霞, 等. 成人特发性肺纤维化(更新)和进行性肺纤维化临床实践指南(2022 版)解读[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 1-8.

[3] GLASS D S, GROSSFELD D, RENNA H A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment [J]. Clin Respir J, 2022, 16(2): 84-96.

[4] FURINI F, CARNEVALE A, CASONI G L, et al. The role of the multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: systematic literature review of the current evidence and future perspectives[J]. Front Med (Lausanne), 2019, 31, 6: 246.

[5] 王静,苗姝,佟金平,等. KL-6 评估特发性肺纤维化病变程度的临床价值[J]. 西部医学,2023,38(1):130-134.

[6] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Annu Rev Pathol,2022,17:515-546.

[7] LIU G Y, BUDINGER G R S, DEMATTE J E. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis[Z],2022:e066354.

[8] 孙天寿,余巍巍,龙成凤,等. 吸入用乙酰半胱氨酸联合抗生素治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并下呼吸道感染的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(5):63-65.

[9] 毛振兴. 吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2018,33(8):1969-1973.

[10] PITRE T, MAH J, HELMECZI W, et al. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis [J]. Thorax, 2022, 77 (12):1243-1250.

[11] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med,2018,198(5):e44-e68.

[12] 谢文慧,张卓莉. 混合性结缔组织病相关间质性肺病的临床特点[J]. 临床肺科杂志,2019,24(6):1128-1132.

[13] BONELLA F, LONG X P, OHSHIMO S, et al. MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis[J]. Orphanet J Rare Dis,2016,11:48.

[14] ISHII H, KUSHIMA H, KINOSHITA Y, et al. The ser-

um KL-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis can naturally decline in association with disease progression[J]. Clin Respir J,2018,12(9):2411-2418.

[15] 丁玉洁. KL-6 在老年间质性肺炎中的表达及意义[J]. 安徽医药,2018,22(8):1553-1556.

[16] 郭利利,曹孟淑,王鑫,等. 特发性与结缔组织病继发性间质性肺炎患者外周血浆 KL-6 表达及意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(2):128-133.

[17] HU C J, WU C Y, YANG E H, et al. Serum KL-6 is associated with the severity of interstitial lung disease in Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis [J]. Clin Rheumatol,2019,38(8):2181-2187.

[18] KASHIWABARA K, SEMBA H, FUJII S, et al. The ratio KL-6 to SLX in serum for prediction of the occurrence of drug-induced interstitial lung disease in lung cancer patients with idiopathic interstitial pneumonias receiving chemotherapy[J]. Cancer Invest,2015,33(10):516-521.

[19] XU L, BIAN W, GU X H, et al. Differing expression of cytokines and tumor markers in combined pulmonary fibrosis and emphysema compared to emphysema and pulmonary fibrosis[J]. COPD,2017,14(2):245-250.

[20] VOLKMANN E R, TASHKIN D P, KUWANA M, et al. Progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis; the importance of pneumoproteins krebs von den lung- en 6 and CCL18[J]. Arthritis Rheumatol,2019,71(12):2059-2067.

(收稿日期:2024-04-22 修回日期:2024-06-27)

(上接第 3560 页)

[11] SHEFLER I, SALAMON P, ZITMAN-GAL T, et al. Tumor-derived extracellular vesicles induce CCL18 production by mast cells; a possible link to angiogenesis[J]. Cells,2022,11(3):353.

[12] DAI W, GUO C, WANG Y, et al. Identification of hub genes and pathways in lung metastatic colorectal cancer [J]. BMC Cancer,2023,23(1):323.

[13] YUE T, LIU X, ZUO S, et al. BCL2A1 and CCL18 are predictive biomarkers of cisplatin chemotherapy and immunotherapy in colon cancer patients[J]. Front Cell Dev Biol,2022,9:799278.

[14] SUN Z, DU C, XU P, et al. Surgical trauma-induced CCL18 promotes recruitment of regulatory T cells and colon cancer progression[J]. J Cell Physiol,2019,234(4):4608-4616.

[15] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma [J]. Anal Cell Pathol (Amst),2019,2019:9423907.

[16] KASSASSIR H, PAPIEWSKA-PAJAK I, KRYCZKA J,

et al. Platelet-derived microparticles stimulate the invasiveness of colorectal cancer cells via the p38MAPK-MMP-2/MMP-9 axis[J]. Cell Commun Signal,2023,21 (1):51.

[17] YU J, HE Z, HE X, et al. Comprehensive analysis of the expression and prognosis for MMPs in human colorectal cancer[J]. Front Oncol,2021,11:771099.

[18] WU S, MA C, SHAN S, et al. High expression of matrix metalloproteinases 16 is associated with the aggressive malignant behavior and poor survival outcome in colorectal carcinoma[J]. Sci Rep,2017,7:46531.

[19] LI W, SONG Z, JIA N, et al. MicroRNA-4429-5p suppresses the malignant development of colon cancer by targeting matrix metalloproteinase 16 [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim,2021,57(7):715-725.

[20] 韩克松,张帆,李翠玲,等. 腹腔镜 CRC 根治术后血清趋化因子配体 5, 循环肿瘤细胞 CK20 表达与肿瘤复发、转移的关系研究[J]. 中国中西医结合外科杂志,2021,27 (3):472-476.

(收稿日期:2024-02-28 修回日期:2024-07-01)