

缬沙坦联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化的临床观察^Δ

霍艳霞*,王志华,李爱敏,阮昕,宁学聪(邢台市人民医院呼吸内科,河北邢台 054000)

中图分类号 R531 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0734-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.05

摘要 目的:观察缬沙坦联合泼尼松对特发性肺间质纤维化的疗效和安全性。方法:50例特发性肺间质纤维化患者随机均分为对照组和观察组。对照组患者给予醋酸泼尼松片1~4周0.5 mg/(kg·d),5~12周0.25 mg/(kg·d),后以0.125 mg/(kg·d)维持治疗,每日2~3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予缬沙坦胶囊80 mg,口服,每日1次。两组患者疗程均为6个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后肺功能指标[用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEFR)、第一秒用力呼气容积(FEV₁)]、血清炎症因子指标[白细胞介素(IL)-13、IL-18、转化生长因子(TGF)-β₁]水平,基质金属蛋白酶(MMP)-9、MMP-2含量及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两者患者肺功能指标、血清炎症因子指标、MMP-9、MMP-2含量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者肺功能指标均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,血清炎症因子水平和MMP-9、MMP-2含量均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:缬沙坦联合泼尼松可显著改善特发性肺间质纤维化患者肺功能,降低血清炎症因子及基质金属蛋白酶的含量,疗效显著,安全性较好。

关键词 特发性肺间质纤维化;缬沙坦;泼尼松;炎症因子;基质金属蛋白酶;疗效;安全性

Clinical Observation of Valsartan Combined with Prednisone in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

HUO Yanxia, WANG Zhihua, LI Aimin, RUAN Xin, NING Xuecong (Dept. of Respiratory Medicine, Xingtai People's Hospital, Hebei Xingtai 054000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of valsartan combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. METHODS: 50 patients with idiopathic pulmonary fibrosis were randomly divided into control group and observation group. Control group was orally given 0.5 mg/(kg·d) Prednisone acetate tablet in 1-4 weeks, then maintained with 0.125 mg/(kg·d) in 5-12 weeks, 2-3 times a day; observation group was additionally given 80 mg Valsartan capsule, orally, once a day. The treatment course for both groups was 6 months. Pulmonary function indicators [forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow rate (PEFR), and forced expiratory volume in one second (FEV₁)], serum inflammatory factor indicators [interleukin-13 (IL-13), IL-18, transforming growth factor-β₁ (TGF-β₁)] level, matrix metalloproteinase -9 (MMP-9), MMP-2 contents and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in the pulmonary function indicators, serum inflammatory factor indicators, MMP-9 and MMP-2 contents between 2 groups ($P>0.05$); after treatment, pulmonary function indicators in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, MMP-9 and MMP-2 contents were significantly lower than before, and observation group was lower than control group ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Valsartan combined with prednisone can significantly improve the pulmonary function of patients with idiopathic pulmonary fibrosis, and reduce the contents of serum inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases, with good safety.

KEYWORDS Idiopathic pulmonary fibrosis; Valsartan; Prednisone; Inflammatory factor; Matrix metalloproteinase; Efficacy; Safety

特发性肺间质纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是指病因不明的间质性肺疾病,肺纤维化呈持续性发展,会造成呼吸困难、刺激性干咳等临床症状,患者的5年生存率不足50%,多数患者以发生继发性肺部感染以及呼吸功能衰竭而死亡^[1]。目前,临床上仍缺乏特效性的治疗药物,IPF的治疗目

标仍以控制病情进展、改善呼吸功能、延长患者生存时间为主。糖皮质激素是临床治疗IPF的常用药物,能够抑制免疫反应和炎症反应,进而控制肺纤维化的病情进展,但整体疗效并不理想^[2]。缬沙坦是一类血管紧张素Ⅱ受体拮抗药,能够阻断血管紧张素Ⅱ的生物效应并对肺纤维化的进程具有控制作用^[3]。为此,在本研究中笔者观察了缬沙坦联合泼尼松治疗IPF患者的疗效、安全性,以及对血清中炎症因子、基质金属蛋白酶的影响,以为临床提供参考。

本栏目协办

成都市术源文化传媒有限公司

地址:四川省成都市高新区天府大道北段28号茂业中心B座
电话:028-66562719 邮编:610000

Δ基金项目:邢台市科学技术研究与发展计划(No.2013ZC109)

*副主任医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病。电话:0319-2268828。E-mail:2267304906@qq.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年5月—2015年9月期间我院收治的50例IPF患者,年龄35~72岁,病程3个月~11年。按随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组男性18例、女性7例,年龄(56.86±7.28)岁,病程(3.24±0.45)年;对照组男性17例、女性8例,年龄(57.12±6.95)岁,病程(3.22±0.42)年。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:均符合《特发性肺(间质)纤维化诊断与治疗指南(草案)》^[4-6]中的相关诊断标准,包括:(1)无明显原因的进行性呼吸困难时间≥3个月;(2)肺部闻及湿啰音;(3)肺部呈弥散性网状、结节状、斑点状、磨玻璃影;(4)肺功能呈限制性通气障碍或弥散性功能障碍;(5)运动血气显示低氧症。排除已知原因弥散性间质性肺疾病者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,规格:5 mg)1~4周0.5 mg/(kg·d),5~12周0.25 mg/(kg·d),后以0.125 mg/(kg·d)维持治疗,每日2~3;观察组患者在对照组治疗的基础上给予缙沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司,规格:80 mg/粒)80 mg,口服,每日1次。两组疗程均为6个月。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后肺功能指标[用力肺活量(FVC)、最大呼气峰流速(PEFR)、第一秒用力呼气容积(FEV₁)]、血清炎症因子指标[白细胞介素(IL)-13、IL-18、转化生长因子β₁(TGF-β₁)]水平,基质金属蛋白酶(MMP)-9、MMP-2含量及不良反应发生情况。肺功能指标采用日本美能AS-507型肺功能测定仪检测。采用酶联免疫吸附法检测炎症因子指标(试剂均购自北京晶美生物工程有限公司)。

1.5 疗效判断标准

显效:治疗后肺功能指标、血清炎症因子指标、MMP等指标至少有二项以上恢复正常,且稳定较长时间;有效:治疗后肺功能指标、血清炎症因子指标、MMP等指标至少有二项以上明显改善;无效:未达上述标准或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	25	16(64.00)	8(32.00)	1(4.00)	96.00*
对照组	25	12(48.00)	7(28.00)	6(24.00)	76.00

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后肺功能指标比较

治疗前,两者患者肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者肺功能均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of pulmonary function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	FVC, L	PEF, L/s	FEV ₁ , L
观察组	25	治疗前	1.73±0.22	3.12±0.35	1.68±0.20
		治疗后	2.89±0.33**	4.82±0.55**	2.71±0.29**
对照组	25	治疗前	1.71±0.19	3.08±0.40	1.66±0.16
		治疗后	2.18±0.25*	3.94±0.41*	1.89±0.21*

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两者患者血清炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清炎症因子水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Tab 3 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	时期	IL-13	IL-18	TGF-β ₁
观察组	25	治疗前	38.59±4.42	374.43±41.21	1225.24±136.23
		治疗后	12.91±1.42**	145.43±15.52**	304.43±35.25**
对照组	25	治疗前	39.12±3.94	371.89±38.42	1219.98±129.54
		治疗后	20.28±2.52*	213.82±24.23*	584.25±62.34*

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后MMP-2和MMP-9含量比较

治疗前,两者患者MMP-2和MMP-9含量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者MMP-2和MMP-9含量均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后MMP-2和MMP-9含量比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Tab 4 Comparison of MMP-2 and MMP-9 between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	n	时期	MMP-2	MMP-9
观察组	25	治疗前	313.43±35.25	452.15±53.42
		治疗后	105.56±12.64**	179.53±19.44**
对照组	25	治疗前	309.81±32.92	449.87±51.92
		治疗后	168.93±20.25*	244.25±29.43*

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, # $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者未见明显不良反应发生,不良反应发生率为0;对照组患者出现1例结核复发,2例血糖升高(经降血糖治疗后好转),不良反应发生率为12.00%;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

IPF是指原因不明的慢性炎症性和间质性肺疾病,病理表现为肺间质纤维化、弥散性肺泡内炎症、肺泡单位结构错乱^[6]。近年来研究认为,IPF的发生与免疫炎症应答异常有关,局部大量募集的炎症细胞会产生多种炎症因子,进而刺激肺

泡上皮和细支气管上皮,造成肺间质发生纤维化^[7-8]。IPF最基本的病理生理特点是进行性发展的通气功能和弥散功能障碍,临床表现为呼吸困难、刺激性干咳等症状^[9]。

泼尼松能够在一定程度上抑制肺间质纤维化的病理进程,主要作用机制为:抑制气道局部的炎症反应和免疫应答,减少肺泡内巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞的募集,降低IL-13、IL-18等炎症因子的含量^[10]。但也有研究证实,单独应用糖皮质激素治疗IPF的疗效并不理想,无法有效抑制肺间质纤维化的病理进程,部分患者的临床症状仍持续发展^[11]。

近年来关于IPF发病机制的研究认为,肺组织局部的内源性肾素-血管紧张素(RAS)系统激活与疾病的发生有关。血管紧张素原在多种酶的催化下生成血管紧张素Ⅱ并通过与相应受体结合来促进成纤维细胞增殖、增加胶原纤维合成,进而加速肺纤维化的病理进程。缬沙坦可减少肺间质内胶原纤维的合成、减轻肺间质纤维化的程度,进而改善IPF的病理进程^[12]。

在IPF的病情发展过程中,最突出的病理改变是肺间质纤维化、弥散性肺泡内炎症、肺泡单位结构错乱,并在此基础上引起的气道结构重塑、肺脏弹性降低,表现为小气道阻塞和功能损伤^[13]。本研究结果显示,治疗后,两组患者肺功能指标均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。提示缬沙坦联合泼尼松可有效地改善肺功能,与相关文献报道一致^[14-15]。

肺纤维化的病理过程涉及复杂的炎症反应,多种炎症因子参与肺泡上皮的损伤、间质细胞的增殖、胶原的产生以及细胞外基质成分比例的改变^[16]。已有研究证实,IL-13和IL-18是参与肺纤维化重要的炎症因子,能够造成肺泡上皮细胞发生炎症性损伤;TGF- β_1 是一类能够增加胶原合成、抑制胶原降解的炎症因子^[17]。此外,MMP-2和MMP-9能够降解细胞外基质,进而参与气道重塑的过程,也是造成肺纤维化病情发展的重要因素。本研究结果显示,治疗后,两组患者血清炎症因子水平、MMP-2和MMP-9含量均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。提示缬沙坦联合泼尼松可减少炎症因子和基质金属蛋白酶的生成。观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。提示缬沙坦联合泼尼松治疗IPF疗效显著。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。提示缬沙坦联合泼尼松的安全性较好。

综上所述,缬沙坦联合泼尼松可显著改善IPF患者肺功能,降低血清炎症因子及基质金属蛋白酶的含量,疗效显著,安全性较好。本研究的局限性在于纳入的样本量较少,且缺乏对肺功能、炎症因子、基质金属蛋白的动态分析,可能会影响到结果的准确性,还有待于多中心、扩大样本开展进一步的研究。

参考文献

[1] 佟晓娜,何瑾.N-乙酰半胱氨酸在特发性肺间质纤维化治疗中的研究进展[J].中国药房,2012,23(9):851.
[2] Strâmbu I, Belaconi I, Stoicescu I, et al. Interstitial lung diseases: an observational study in patients admitted in "Marius Nasta" Institute of Pulmonology Bucharest, Romania, in 2011[J]. *Pneumologia*, 2013, 62(4):206.
[3] 吴键锋,刘云,张晨光,等.缬沙坦联合泼尼松治疗特发性

肺间质纤维化对高分辨率CT半定量评分的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(10):2741.

[4] 中华医学会呼吸病学分会.特发性肺(间质)纤维化诊断与治疗指南:草案[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(7):20.
[5] 仇毅洲.替米沙坦联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化的临床研究[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(7):1127.
[6] 王莉芳,孙铁英.血管紧张素转化酶2在特发性肺间质纤维化治疗中的作用[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(8):614.
[7] Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival[J]. *BMC Pulm Med*, 2015(22):15.
[8] 王美华,孙亚萍.N-乙酰半胱氨酸对肺间质纤维化大鼠肺损伤及外周血单核细胞DNA损伤的保护作用[J].中国新药与临床杂志,2011,30(5):369.
[9] 颜晓霞,袁帆,郑访江.补阳还五汤联合N-乙酰半胱氨酸胶囊治疗特发性肺纤维化患者的效果评价[J].内科,2015,10(4):468.
[10] 鞠善良,李超,王在义.N-乙酰半胱氨酸联合小剂量糖皮质激素治疗特发性肺间质纤维化疗效的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2013,13(6):717.
[11] 孙燕妮,刘淑清,吴晓艳,等.转化生长因子 β_1 对大鼠肺成纤维细胞内皮素受体类型的影响[J].中国临床医学,2015,22(3):302.
[12] 汤春荣,王洁,林栩,等.贝那普利联合缬沙坦对老年糖尿病肾病患者血压和肾功能指标的影响[J].中国药房,2014,25(36):3404.
[13] Moua T, Maldonado F, Decker PA, et al. Frequency and implication of autoimmune serologies in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(3):319.
[14] 史可云,谢婧,蒋建中,等.泼尼松、N-乙酰半胱氨酸联合小剂量罗红霉素治疗特发性肺间质纤维化的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2013,6(35):1.
[15] Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12(2):P105.
[16] Radomska-Leśniewska DM, Skopińska-Rózewska E, Janowska-Steifer E, et al. N-acetylcysteine inhibits IL-8 and MMP-9 release and ICAM-1 expression by bronchoalveolar cells from interstitial lung disease patients[J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(1):131.
[17] 梁宇,蒋令修,秦文婧,等.特发性肺间质纤维化患者血清IL-13、TGF- β_1 、IL-8水平及与肺功能的相关性[J].中国现代医生,2015,53(11):1.

(收稿日期:2015-10-21 修回日期:2015-12-21)

(编辑:陈宏)