

干扰素- γ 、N-乙酰半胱氨酸及小剂量强的松联合治疗 特发性肺纤维化疗效分析*

龙启忠, 杜娟**, 张先明, 马文, 桂坤

(贵阳医学院附院 呼吸内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨干扰素- γ 、N-乙酰半胱氨酸及小剂量强的松联合治疗特发性肺纤维化的疗效。方法: 将31例特发性肺纤维化患者随机分成A、B、C三组, A组单用小剂量强的松治疗, B组给予干扰素- γ 加小剂量强的松治疗, C组给予干扰素- γ 、N-乙酰半胱氨酸及小剂量强的松联合治疗; 分别于治疗前, 治疗第4周、12周及24周测FVC、FEV₁/FVC、MVV、TLC及PaO₂, 并分析其变化。结果: 治疗前后FEV₁/FVC、MVV实测值/预计值在三组均没有统计学差异, FVC实测值/预计值、TLC实测值/预计值及PaO₂三组各组组长内比较, 在治疗前后A组没有统计学差异, B组和C组治疗后较治疗前有统计学差异($P < 0.05$), 尤其C组明显; C组与A、B组比较, FVC实测值/预计值、TLC实测值/预计值及PaO₂升高, 有明显统计学差异($P < 0.05$)。结论: 干扰素- γ 、N-乙酰半胱氨酸及小剂量强的松联合治疗特发性间质性肺炎能够在一定程度上改善患者肺功能。

[关键词] 干扰素- γ ; 肺纤维化; 糖皮质激素类

[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2011)05-0465-05

Curative Effect of Combination of Interferon- γ , N-acetylcysteine and Low Dose Prednisone on Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis*

LONG Qizhong, DU Juan**, ZHANG Xianming, MA Wen, GUI Kun

(Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the curative effect of combination of interferon- γ (IFN- γ), N-acetylcysteine and small dosage prednisone on idiopathic pulmonary interstitial fibrosis (IPF). **Methods:** Thirty one patients with IPF were randomly divided into three groups. Patients in groups A, B, C were treated with low dose prednisone only, low dose prednisone plus IFN- γ , and low dose prednisone plus IFN- γ and N-acetylcysteine respectively. Forced vital capacity (FVC), forced respiratory volume in one second/FVC (FEV₁/FVC), maximal vital volume (MVV), total lung capacity (TLC) and PaO₂ were detected before treatment and in 4, 12, and 24 weeks after treatment. The changes were analyzed. **Results:** No significant difference was found in FEV₁/FVC and measured value/predicting value of MVV before and after treatment in all the 3 groups. In group A, no significant difference was found in PaO₂, measured value/predicting value of FVC and TLC before and after treatment, but in group B and C, the differences were significant ($P < 0.05$) and more obvious changes were found in group C. PaO₂, measured value/predicting value of FVC and TLC were higher in group C than those in other two groups, and the differences were significant ($P < 0.05$). **Conclusions:** Combined use of IFN- γ , N-acetylcysteine and low dose prednisone in the treatment of IPF can ameliorate lung function of patients.

[Key words] interferon-gamma; pulmonary; glucocorticoids

特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 是弥漫性肺实质疾病 (diffuse pa-

renchymal lung disease, DPLD) 中的一组疾病, 它包括特发性肺纤维化 (IPF), 病理上表现为寻常型间

* [基金项目] 贵州省省长专项资金项目 [黔省专合字 (2008) 90 号]。

** 通讯作者 E-mail: dujuan08888@163.com.

质性肺炎(UIP)、非特异性间质性肺炎(NsIP)、隐源性机化性肺炎(COP)、急性间质性肺炎(AIP)、呼吸性细支气管炎并间质性肺疾病(RB-ILD)、脱屑性间质性肺炎(DIP)和淋巴细胞性间质性肺炎(LIP)^[1]。我国目前缺少 IIP 流行病学资料,美国的资料显示间质性肺疾病的总患病率为男性 80.9/10 万,女性 67.2/10 万。IIP 在儿童罕见,发病率随年龄增长而增加,临床上以 IPF/UIP 最为常见^[2],并且与其他类型 IIP 不同,IPF/UIP 对糖皮质激素治疗的反应效果较差。因此,目前对此病的研究重点主要集中于新疗法及新药物的应用^[3]。对 2008 年-2011 年 31 例 IPF/UIP 患者采用不同治疗方案治疗,比较治疗后半年内的肺功能监测指标,以期寻找更为有效的 IPF/UIP 临床治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

2008 年 1 月~2011 年 2 月门诊诊断的 IPF/UIP 患者 31 例,其中男 24 例,女 7 例,年龄 45~75 (44.8±16.8) 岁,病程均大于 3 个月。31 例病人均有不同程度呼吸困难,13 例有干咳,21 例有吸气末爆裂音。将患者随机分为 A、B、C 三组。A 组($n=11$)单用强的松,B 组($n=10$)用干扰素- γ + 强的松,C 组($n=10$)用干扰素- γ + 强的松 + N-乙酰半胱氨酸。IPF/UIP 诊断和排除标准参照中华医学会呼吸病学分会制定的特发性肺纤维化诊断标准^[4]。

1.2 方法

1.2.1 肺功能测定及 PaO₂ 测定 分别于治疗前及治疗后 4 周、12 周、24 周测定 PaO₂ 及肺功能,肺功能指标包括用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC)、最大通气量(MVV)、FEV₁/FVC。FVC 及 FEV₁ 均用最大值作为最佳曲线。因为多数肺功能指标受性别、年龄、身高等因素影响,为便于分析对比,本研究将所有肺功能测定值按百分比进行统计分析,即实测值/预计值×100%。

1.2.2 治疗方案 A 组患者予强的松 0.5 mg/(kg·d),一次性口服,口服四周后,逐渐减量维持 4~8 周,减量方案为每次减 5 mg,减至 20 mg/d 时改为每周每次减 2.5 mg,以 10 mg/d 剂量维持 1 年,如减量过程中病情复发加重,应再重新加大剂量控制病情;B 组予干扰素- γ 每周 3 次,每次 200 U 皮下注射,疗程为半年,强的松治疗方案同 A

组;C 组患者在 B 组基础上,口服 N-乙酰半胱氨酸(NAC)口服 600 mg/d,每周 3 次,疗程为 3 个月。

1.3 统计学方法

统计软件为 SPSS 13.0,显著性水准取 $\alpha=0.05$ (双侧),采用重复测量的方差分析。所有测量值均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,如存在交互效应,则采用 One-Way ANOVA 分析其简单效应,并根据方差齐性结果,采用 LSD 或 Games-Howell 法进行多重比较。

2 结果

A 组 11 例患者 1 例死亡,3 例未坚持治疗;B 组 10 例患者 3 例未坚持治疗;C 组 10 例患者 1 例未坚持治疗,1 例死亡。治疗前,三组患者肺功能表现为 FVC、TLC、MVV 的降低,FEV₁/FVC 正常或稍高。分别予重复测量方差分析可知,FEV₁/FVC 测定值/预计值百分比在不同治疗组间比较无统计学差异 ($F=1.495, P=0.226$),不同测量时间的效应差异无统计学意义 ($F=0.131, P=0.878$,不同治疗组与时间无交互作用。MVV 测定值/预计值百分比在不同治疗组比较差异无统计学意义 ($F=0.912, P=0.441$),不同测量时间的效应差异无统计学意义 ($F=0.380, P=0.669$),不同治疗组与时间无交互作用。见表 1 及表 2。

表 1 治疗前后及各时间点 FEV₁/FVC 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of FEV₁/FVC before treatment and in each time point after treatment

观测时间 (周)	分组		
	A($n=7$)	B($n=7$)	C($n=8$)
治疗前	86.51±5.98	83.56±2.87	86.69±5.74
治疗后 4 周	84.26±6.94	84.23±5.38	83.92±8.21
治疗后 12 周	79.42±5.80	85.91±5.06	80.71±7.35
治疗后 24 周	84.53±7.53	80.64±5.81	80.83±7.40

表 3 和表 4 显示,不同治疗组患者 FVC 及 TLC 测定值/预计值百分比具有统计学差异(FVC: $F=10.312, P=0.000$; TLC: $F=65.505, P=0.000$);不同观测时间 FVC 及 TLC 测定值/预计值百分比具有统计学差异(FVC: $F=87.163, P=0.000$; TLC: $F=100.864, P=0.000$);分组因素及观测时间因素存在交互效应。分别固定两因素进行 One-Way ANOVA 分析其简单效应见图 1 及图

表 2 治疗前后及各时间点 MVV
实测值/预计值比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of MVV measured values/
predicting value before treatment and in
each time point after treatment

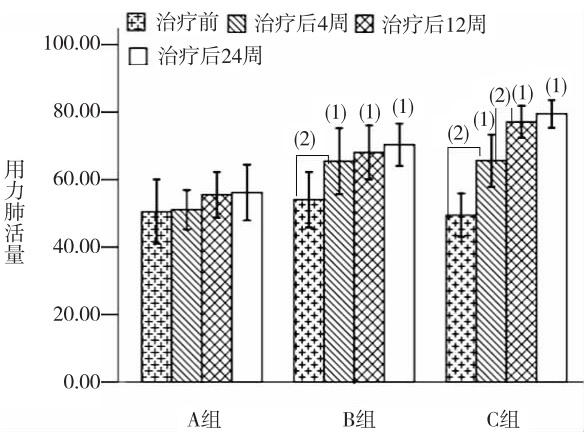
观测时间(周)	分组		
	A(n=7)	B(n=7)	C(n=8)
治疗前	71.88 \pm 5.51	72.22 \pm 4.96	70.36 \pm 3.96
4	74.51 \pm 6.33	72.65 \pm 7.09	70.84 \pm 5.48
12	73.63 \pm 6.83	71.06 \pm 7.92	72.82 \pm 3.88
24	68.68 \pm 9.13	71.92 \pm 3.52	69.01 \pm 9.45

2,FVC 及 TLC 实测值/预计值百分比具相同变化趋势。从表 3 及表 4 可以看出,(1)治疗前,三组 FVC 及 TLC 测定值/预计值百分比无统计学差异;(2)治疗后,A 组不同观测时间点 FVC 及 TLC 测定值/预计值无统计学差异($P>0.05$)。B 组不同观测时间点 FVC 及 TLC 实测值/预计值百分比具有统计学差异(FVC: $F=5.943,P=0.005$;TLC: $F=23.743,P=0.000$);进一步进行多重分析比较可知,治疗后 4 周 FVC 及 TLC 实测值/预计值百分比比较治疗前升高($P<0.05$),但与治疗后 12 及 24 周比较,两者无统计学差异($P>0.05$)。C 组不同观测时间点 FVC 及 TLC 实测值/预计值百分比具统计学差异(FVC: $F=42.968,P=0.000$;TLC: $F=66.130,P=0.000$);进一步进行多重分析可知:治疗后 4 周及 12 周 FVC 及 TLC 实测值/预计值百分比随观测时间的延长而逐渐升高,但与治疗后 24 周比较,两者无统计学差异($P>0.05$);(3)治疗后 4 周,B、C 两组各时点 FVC 及 TLC 测定值/预计值百分比虽高于 A 组,但 B、C 两组无差异;治疗后 12、24 周,各时点 FVC 及 TLC 测定值/预计值百分比为 C 组>B 组>A 组,且两两比较均具统计学差异($P<0.05$)。

表 3 治疗前后及各时间点 FVC 实测值/预计值比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of FVC measured values/predicting values before treatment and in each time point after treatment

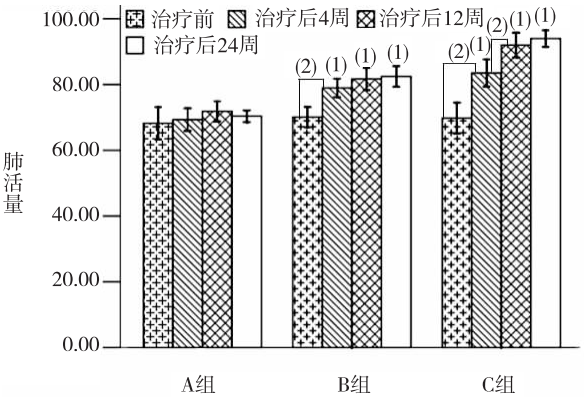
观测时间(周)	分组			合计	F/Welch	P 值
	A(n=7)	B(n=7)	C(n=8)			
治疗前	50.47 \pm 9.52	54.03 \pm 8.26	49.46 \pm 6.41	51.24 \pm 7.94	0.645	0.536
治疗后 4 周	51.08 \pm 5.85	65.44 \pm 9.77	65.62 \pm 7.73	60.94 \pm 10.23	7.928	0.003
治疗后 12 周	55.50 \pm 6.79	68.04 \pm 7.96	77.09 \pm 4.76	67.34 \pm 11.04	20.349	0.000
治疗后 24 周	56.15 \pm 8.28	70.34 \pm 6.30	79.49 \pm 4.06	69.15 \pm 11.57	25.396	0.000
合计	53.30 \pm 7.74	64.46 \pm 10.00	67.91 \pm 13.31		10.312 ⁽¹⁾	0.001 ⁽¹⁾
F/Welch	1.011	5.493	42.968	87.163 ⁽¹⁾	15.888 ⁽²⁾	0.000 ⁽²⁾
P 值	0.405	0.005	0.000	0.000 ⁽¹⁾		

注:(1)主效应,(2)交互效应。



注:(1)主效应,(2)交互效应。
图 1 三组不同观测时间肺功能用力肺活量
(测定值/预计值)百分比比较

Fig.1 Histogram of measured values/predicting value of forced vital capacity of the three groups in different time points



注:(1)主效应,(2)交互效应。
图 2 三组不同观测时间肺功能肺总量
(测定值/预计值)百分比比较

Fig.2 Histogram of measured values/predicting value of total lung capacity of the three groups in different time points

表 4 治疗前后及各时间点 TLC 实测值/预计值比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Comparison of TLC measured values/predicting value before treatment
and in each time point after treatment

观测	分组			合计	F/Welch	P 值
	A(<i>n</i> = 7)	B(<i>n</i> = 7)	C(<i>n</i> = 8)			
治疗前	68.20 ± 4.89	70.09 ± 3.01	69.78 ± 4.69	69.38 ± 4.18	0.393	0.681
治疗后 4 周	69.33 ± 3.42	78.98 ± 2.77	83.51 ± 4.10	77.56 ± 6.92	31.340	0.000
治疗后 12 周	71.85 ± 30.1	81.71 ± 3.36	92.03 ± 3.72	82.32 ± 9.11	66.145	0.000
治疗后 24 周	70.39 ± 1.79	82.45 ± 3.16	93.98 ± 2.45	82.81 ± 10.23	162.877	0.000
合计	69.95 ± 3.54	78.31 ± 5.79	84.83 ± 10.35		65.505 ⁽¹⁾	0.000 ⁽¹⁾
F/Welch	1.415	23.74	66.130	100.864 ⁽¹⁾	22.965 ⁽²⁾	0.000 ⁽²⁾
P 值	2.263	0.000	0.000	0.000 ⁽¹⁾		

注: ⁽¹⁾ 主效应, ⁽²⁾ 交互效应。

由表 5 可知: (1) 治疗后, A 组不同观测时间点 PaO₂ 无统计学差异 ($P > 0.05$); B 组不同观测时间点 FVC 及 TLC 实测值/预计值百分比具有统计学差异 ($P = 0.000$); 进一步进行多重分析比较可知: 治疗后 4 周 PaO₂ 较治疗前升高 ($P < 0.05$), 明显高于治疗后 12 周及 24 周 ($P < 0.05$); 治疗后 12 及 24 周无统计学差异 ($P > 0.05$), 与治疗前比, 无统计学差异。C 组不同观测时间点 PaO₂ 具统计学差异 ($P = 0.000$), 进一步进行多重分析可知, 治

疗后 4 周、12 周及 24 周 PaO₂ 明显高于治疗前, 且三者两两相比无统计学差异。(2) 治疗前, 三组 PaO₂ 比较无统计学差异。治疗后 4 周 B 组较 A 组升高, 且有统计学差异 ($P < 0.05$), 但在治疗后 12 周及 24 周与 A 组比较无统计学差异; C 组在治疗后均较 A 组升高, 两组比较有统计学差异 ($P < 0.05$); 治疗后 4 周, B、C 两组比较无统计学差异, 在治疗后 12、24 周, C 组较 B 组明显升高, 两组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。

表 5 治疗前后及各时间点 PaO₂ 比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.5 Comparison of PaO₂ before treatment and in each time point after treatment

观测时间	分组			合计	F/Welch	P 值
	A(<i>n</i> = 7)	B(<i>n</i> = 7)	C(<i>n</i> = 8)			
治疗前	66.71 ± 4.11	65.86 ± 3.72	65.50 ± 3.63	66.00 ± 3.66	0.196	0.823
治疗后 4 周	64.92 ± 4.34	80.84 ± 1.60	85.31 ± 2.15	77.40 ± 9.35	60.572	0.000
治疗后 12 周	67.70 ± 3.10	69.80 ± 3.05	81.41 ± 1.72	73.35 ± 6.78	58.917	0.000
治疗后 24 周	66.81 ± 4.30	70.84 ± 2.66	80.35 ± 1.58	73.01 ± 6.56	40.853	0.000
合计	66.53 ± 3.90	71.83 ± 6.24	78.14 ± 7.98		76.050 ⁽¹⁾	0.000 ⁽¹⁾
F/Welch	0.597	34.752	54.914	53.018 ⁽¹⁾	23.687 ⁽²⁾	0.000 ⁽²⁾
P 值	0.623	0.000	0.000	0.000 ⁽¹⁾		

注: ⁽¹⁾ 主效应, ⁽²⁾ 交互效应。

3 讨论

IPF 是一种病因未明, 并以肺泡内炎症细胞堆积、肺泡壁及肺间质纤维化为特征的疾病, 属弥漫性肺间质疾病之一。目前特发性肺间质纤维化仅仅特指 UIP, 其临床症状主要表现为干咳、运动性

呼吸困难、吸气末爆裂音, 胸片显示弥漫性肺实质浸润阴影, HRCT 上表现为蜂窝样改变, 肺功能测定为限制性通气功能障碍及弥散功能障碍。IPF 确诊有赖于肺活检, 但经支气管镜肺活检由于所取标本量小且局限并有组织挤压, 故阳性率低, 开胸肺活检虽然阳性率相对较高, 但对于大多数患者来说创伤大, 费用高, 因而难以接受, 故目前诊断主要

依靠临床表现。IPF 目前仍然还没有有效的治疗手段,治疗效果差,预后不良,病死率高。UIP 对激素的反应较其他类型差,由于单用激素治疗差,且激素副作用相当常见且严重,单用免疫抑制剂硫唑嘌呤或环磷酰胺也可取得满意疗效,目前常用的小剂量强的松联合硫唑嘌呤或环磷酰胺的传统治疗方案虽取得一定疗效,但也仅有 20%~30% 的 IPF 患者疗效满意^[5]。由于本病最终导致肺纤维化,故目前又提出抗纤维化的主要治疗措施^[6],干扰素- γ 具有抗纤维化作用,因而其也被应用到 IPF 的治疗中,其作用机制可能是抑制成纤维细胞的增殖,减少组织肌成纤维细胞的数量,促进成纤维细胞凋亡,抑制胶原的合成,增加胶原酶的表达,促进肺泡上皮细胞的再生。然而单用干扰素- γ 也没有明确满意的疗效,且副作用大,甚至会导致肺泡损伤,Karla 等^[7]证明 IFN- γ 治疗 IPF 无效。新近研究表明,体内氧化或抗氧化的失衡可能是 IPF 的发病机制之一。N-乙酰半胱氨酸具有抗氧化作用,其针对 IPF 发病的 3 个环节,即通过抗氧化作用、抗炎作用、抑制胶原的合成而发挥作用,因此, N-乙酰半胱氨酸也成为临床上治疗 IPF 的一个新选择,然而治疗 3 个月后患者肺功能没有明显变化。近年来在欧洲进行的一项临床试验中,采用泼尼松加硫唑嘌呤再联合口服大剂量乙酰半胱氨酸进行治疗,结果显示患者用力肺活量和肺弥散量的下降幅度均明显减少,且有统计学差异^[8]。因而采用联合治疗比单纯的采用传统标准治疗及单用药物治疗效果好,能够保持患者的肺活量及弥散量。近年来在进行的 IFN- γ 联用小剂量泼尼松治疗 IPF 的研究中,给予 IFN- γ -1b,结果显示,患者肺总容量、动脉血氧分压等有不同程度提高,但新近的研究中未能证实其治疗效果^[9],但在本研究中强的松加 IFN- γ 治疗后患者 TLC、FVC 及动脉血气均较单纯用强的松治疗有明显改善,而 MVV 及 FEV₁/FVC 没有明显变化。在采用强的松加 IFN- γ 再联合 N-乙酰半胱氨酸的治疗方案后和单纯采用强的松及 IFN- γ 联用小剂量泼尼松治疗比较,三种药物联合治疗对患者 FVC 及 TLC 以及动脉氧分压均有明显

改善,在治疗后 12 周及 24 周后 FVC、TLC 及动脉氧分压均有改善,并具有统计学意义,而 MVV 及 FEV₁/FVC 没有明显变化。通常认为,经过治疗后患者 FVC、TLC 以及动脉血气改善就可以认为治疗有效,因而本研究对 IPF 的治疗方案可以为 IPF 的临床治疗提供一个新思路及可行性依据。

4 参考文献

- [1] Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features [J]. *Eur Respir J*, 2006(27):143-150.
- [2] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002(165):277-304.
- [3] Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment options in pursuit of evidence-based approaches [J]. *Eur Respir J*, 2006(28):463-465.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺间质纤维化诊断和治疗指南(草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002(25):387-389.
- [5] Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future [J]. *Chest*, 1996(4):1 058-1 067.
- [6] Selman M, Thannickal VJ, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic approaches [J]. *Drugs*, 2004(4):405-430.
- [7] Karla S, Utz JP, Ryu JH. Interferon-gamma 1B in the treatment of advanced idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2001(Suppl):S184.
- [8] Demedts M, Behr J. Idiopathic pulmonary fibrosis international group exploring N-acetylcysteine I annual [J]. *New Engl J Med*, 2005(353):2229-2242.
- [9] Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2006(28):496-504.

(2011-06-24 收稿, 2011-07-07 修回)