

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

毛振兴

成都市中西医结合医院 呼吸内科, 四川 成都 610016

摘要: **目的** 观察吡非尼酮胶囊联合乙酰半胱氨酸颗粒治疗特发性肺间质纤维化的临床疗效。**方法** 选取2016年1月—2018年3月成都市中西医结合医院收治的特发性肺间质纤维化患者67例为研究对象,根据随机数字表法随机分为对照组(32例)和治疗组(35例)。对照组饭后口服乙酰半胱氨酸颗粒,0.2 g/次,3次/d。治疗组在对照组的基础上口服吡非尼酮胶囊,初始用量200 mg/次,两周后调整为400 mg/次,3周后调整为600 mg/次,3次/d。两组均持续治疗4个月。观察两组临床疗效,比较治疗前后高分辨率CT(HRCT)改变阳性率,肺功能指标和肺纤维化指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为71.88%、88.57%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组网格影阳性率显著降低,治疗组网格影、斑片影阳性率均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组网格影、斑片影阳性率显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者最大呼气流量(PEF)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气容积(FEV₁)水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后治疗组肺功能指标显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者III型胶原(III-C)、IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组肺功能指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 吡非尼酮胶囊联合乙酰半胱氨酸颗粒治疗特发性肺间质纤维化疗效显著,能明显改善肺功能和肺纤维化指标,安全性高,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 吡非尼酮胶囊; 乙酰半胱氨酸颗粒; 特发性肺间质纤维化; 高分辨率CT改变阳性率; 肺功能; 肺纤维化

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-1969-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.024

Clinical observation of pirfenidone combined with acetylcysteine in treatment of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis

MAO Zhen-xing

Department of Respiratory, Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu 610016, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Pirfenidone Capsules combined with Acetylcysteine Granules in treatment of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis. **Methods** Patients (67 cases) with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis in Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital from January 2016 to March 2018 were randomly divided into control (32 cases) and treatment (35 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Acetylcysteine Granules after meals, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Pirfenidone Capsules on the basis of the control group, starting dosage 200 mg /time, after treatment for 2 weeks, dosage changed to 400 mg/time, and after treatment for 3 weeks, dosage changed to 600 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of HRCT positive rate, lung function indexes, and lung fibrosis indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 71.88% and 88.57%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of grid shadow in the control group was significantly decreased, and the positive rate of grid and patchy shadows in the treatment group were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the changes of HRCT positive rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PEF, FVC, and FEV₁ in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And lung function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with

收稿日期: 2018-05-19

作者简介: 毛振兴(1981—),女,主治医师,硕士,从事呼吸内科工作。E-mail: 12386571@qq.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, III-C, IV-C, and HA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And lung fibrosis indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pirfenidone Capsules combined with Acetylcysteine Granules has clinical curative effect in treatment of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, and can significantly improve lung function and lung function indexes, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Pirfenidone Capsules; Acetylcysteine Granules; idiopathic pulmonary interstitial fibrosis; HRCT; pulmonary function; lung fibrosis

特发性肺间质纤维化是临床上一种常见的慢性间质性肺疾病,是指以普通型间质性肺炎为特征病理改变的一种慢性炎症性间质性肺疾病且原因不明,男性多发于女性,中老年人多发^[1]。本病是慢性非肿瘤性疾病中预后很差的一种,且其发病率呈逐年上升,随年龄增加,发病率和死亡率也增加^[2]。治疗上,除了肺移植外,糖皮质激素和免疫抑制剂疗法是目前临床常用的药物治疗方案,但由于糖皮质激素和免疫抑制剂不良反应大,临床应用选择需严格谨慎。研究发现乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化可缓解患者的主症状,改善肺间质纤维化程度,改善呼吸困难^[3-4]。吡非尼酮是一种新的具有广谱抗纤维化作用的吡啶酮类化合物,在本病的治疗方面可以减少肺功能下降,延缓病情^[6-7]。本研究采用吡非尼酮胶囊联合乙酰半胱氨酸颗粒治疗特发性肺间质纤维化,以探讨临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 3 月成都市中西医结合医院呼吸科收治的特发性肺间质纤维化患者 70 例为研究对象,其中 3 例患者因病情加重未能完成本研究,因此总完成研究病例 67 例。其中男 43 例,女 24 例;年龄 51~70 岁,平均年龄(58.62±13.99)岁;病程 3~35 个月,平均病程(14.79±4.31)个月。本研究经医院伦理委员会批准。

入选标准:符合中华医学会呼吸病学分会制订的《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)》^[8]诊断标准,确诊为特发性肺间质纤维化;年龄 50~70 岁,病程 3~36 个月;知情自愿参与研究。

排除标准:合并严重心肝肾功能障碍等全身疾病的患者;合并严重内分泌疾病、血液病患者;用药依从性低及对治疗药物过敏或发生严重不良反应的患者;已知原因的间质性肺炎。

1.2 药物

乙酰半胱氨酸颗粒由广东百澳药业有限公司生产,规格 0.2 g/袋,产品批号 151201、160801、

170501;吡非尼酮胶囊由北京康蒂尼药业有限公司生产,规格 100 mg/粒,产品批号 151001、160901、170801。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将患者分为对照组(32 例)和治疗组(35 例)。对照组男 21 例,女 11 例;年龄 52~70 岁,平均(58.18±8.97)岁;病程 4~35 个月,平均(14.83±4.22)个月。治疗组男 22 例,女 13 例;年龄 51~70 岁,平均(59.84±13.37)岁;病程 3~33 个月,平均(14.73±4.65)个月。两组一般资料情况比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均予吸氧、戒烟,同时根据患者病情,给予常规的抗感染、解痉、平喘等治疗。对照组饭后口服乙酰半胱氨酸颗粒,0.2 g/次,3 次/d。治疗组在对照组的基础上饭后口服吡非尼酮胶囊,初始用量 200 mg/次,两周后调整为 400 mg/次,3 周后调整为 600 mg/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 4 个月。如果患者病情急性加重或患者出现严重不良反应,则停用相应药物并进行对症处理,停药时间不超过 1 周可以继续参加本研究。

1.4 临床疗效判定标准

参考《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)》^[8]和临床医师意见制定疗效判定标准。显效:症状明显减轻,活动能力明显增强;X 线胸片或高分辨率 CT(HRCT)异常影像明显减少;肺功能表现薄层色谱分析(TLC)、肺活量(VC)、一氧化碳弥散量(DLCO)、氧分压(pO_2)较长时间保持稳定。有效:症状略有减轻,活动能力略有增强;X 线胸片或 HRCT 异常影像略有减少;肺功能表现 TLC、VC、DLCO、 pO_2 一定时间保持稳定。无效:症状加重,特别是呼吸困难和咳嗽;X 线胸片或 HRCT 上异常影像增多,特别是出现了蜂窝肺或肺动脉高压迹象;肺功能恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 HRCT 阳性率 检查胸部 HRCT,观察网格

影、斑片影及毛玻璃影等影像学改变阳性率。

1.5.2 肺功能指标 采用肺功能测定仪检测肺功能指标最大呼气流量 (PEF), 用力肺活量 (FVC), 一秒用力呼气容积 (FEV₁)。

1.5.3 肺纤维化指标 采用 ELISA 法检测血清中 III型胶原 (III-C)、IV 型胶原 (IV-C) 及透明质酸 (HA) 水平。

1.6 不良反应观察

记录两组治疗后恶心、呕吐、胃炎、光过敏、咯血等不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理, 计量数据采用配对资料 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 9 例, 有效 13 例, 无

效 10 例, 临床总有效率为 71.88%; 治疗组患者显效 16 例, 有效 15 例, 无效 4 例, 临床总有效率为 88.57%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 HRCT 阳性率比较

治疗后, 对照组网格影阳性率显著降低, 治疗组网格影、斑片影阳性率均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组网格影、斑片影阳性率显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肺功能指标比较

治疗后, 两组患者 PEF、FVC、FEV₁ 均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组肺功能指标显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 32 | 9 | 13 | 10 | 71.88 |
| 治疗 | 35 | 16 | 15 | 4 | 88.57* |

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HRCT 阳性率比较

Table 2 Comparison on the positive rate of HRCT between two groups

| 组别 | n/例 | 观察时间 | 网格影 | | 斑片影 | | 毛玻璃影 | |
|----|-----|------|-----|---------------------|-----|---------------------|------|-------|
| | | | n/例 | 阳性率/% | n/例 | 阳性率/% | n/例 | 阳性率/% |
| 对照 | 32 | 治疗前 | 27 | 84.38 | 18 | 56.25 | 10 | 31.25 |
| | | 治疗后 | 20 | 62.50* | 16 | 50.00 | 9 | 28.13 |
| 治疗 | 35 | 治疗前 | 30 | 85.71 | 19 | 54.29 | 11 | 31.43 |
| | | 治疗后 | 13 | 37.14* [▲] | 9 | 25.71* [▲] | 8 | 22.86 |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on lung function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | PEF/(L·s ⁻¹) | | FVC/L | | FEV ₁ /L | |
|----|-----|--------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 32 | 3.12 ± 0.64 | 3.82 ± 0.53* | 1.76 ± 0.51 | 2.24 ± 0.44* | 1.61 ± 0.42 | 1.91 ± 0.37* |
| 治疗 | 35 | 3.11 ± 0.87 | 4.63 ± 0.43* [▲] | 1.77 ± 0.48 | 2.82 ± 0.40* [▲] | 1.59 ± 0.49 | 2.72 ± 0.32* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组纤维化程度指标比较

治疗后, 两组患者的III-C、IV-C、HA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$); 且治疗组纤维化程度指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组肺纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on lung fibrosis indexes indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | III-C($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | IV-C($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | HA($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) |
|----|-----|------|--|---|---------------------------------------|
| 对照 | 32 | 治疗前 | 102.95 \pm 34.17 | 139.52 \pm 41.79 | 166.11 \pm 42.75 |
| | | 治疗后 | 82.66 \pm 19.81* | 108.19 \pm 34.37* | 119.43 \pm 31.46* |
| 治疗 | 35 | 治疗前 | 103.08 \pm 33.56 | 138.15 \pm 44.24 | 165.29 \pm 43.08 |
| | | 治疗后 | 69.63 \pm 18.99* [▲] | 88.01 \pm 32.53* [▲] | 94.27 \pm 25.97* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应发生率的比较

治疗过程中, 对照组发生恶心 2 例, 呕吐 3 例, 胃炎 2 例, 不良反应发生率为 21.88%; 治疗组发生恶心 3 例, 呕吐 4 例, 光过敏 4 例, 咯血 1 例, 不良反应发生率为 34.29%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

特发性肺间质纤维化是特发性间质性肺炎中最常见的一型, 其表现为慢性进展性, 由于除了肺移植目前尚无有效性较高的治疗方法, 因此减缓肺功能进一步下降, 改善肺纤维化, 谨防呼吸困难加重, 延缓病情为药物治疗的首要目的。肺移植因为供体有限, 且存在感染和排斥等风险, 尚未成为主流治疗手段; 过去常用的糖皮质激素联合免疫抑制剂疗法, 由于治疗效果差, 副作用明显, 也已逐渐不推荐使用。联合用药一方面可以减小单一大剂量用药带来的不良作用, 另一方面又可以兼顾疾病的多种影响因素和并发症, 已逐渐成为特发性肺间质纤维化的药物治疗的研究热点。

乙酰半胱氨酸可以改善肺组织中的氧化-抗氧化失衡, 其作为一种黏液溶解剂, 能够清除蛋白质自由基, 保护肺泡上皮细胞不受氧自由基的损害, 能够减少氧化物产生, 增加抗氧化物的水平, 起到抗凋亡的作用。临床研究亦证实乙酰半胱氨酸能辅助改善特发性肺间质纤维化的症状, 延缓肺功能下降^[9]。付晓巍等^[10]更是通过对 713 例患者的临床研究进行 Meta 分析, 得出乙酰半胱氨酸长期使用可以改善特发性肺间质纤维化患者的临床情况及肺功能, 且不良反应少。2016 年颁布的《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》^[11]根据近年来临床试

验结果将吡非尼酮作为特发性肺间质纤维化的酌情推荐治疗药物, 认为其有抗纤维化、抗氧化、抗炎的作用。其主要是通过抑制促纤维化和促炎症因子, 抑制成纤维细胞增殖, 减少细胞和组织的纤维化, 从而改善肺功能。临床研究试验均证实吡非尼酮治疗特发性肺间质纤维化临床疗效良好, 且耐受性较好^[12-13]。吡非尼酮胶囊和乙酰半胱氨酸颗粒联合治疗特发性肺间质纤维化, 可以从多方面抗肺组织和肺细胞纤维化、缓减肺功能的下降, 同时降低单药大剂量使用带来的药物毒副作用。通过对本研究的结果进行观察, 治疗组总有效率显著高于对照组, 提示治疗组的临床疗效高; 治疗组治疗后的阳性率低于对照组, 其中网格影、斑片影阳性率显著低于对照组, 提示影像学改善佳; 治疗组治疗后 PEF、FVC、FEV₁ 水平显著高于对照组, 肺功能改善良好, 治疗组 III-C、IV-C、HA 水平显著低于对照组, 提示纤维化改善良好; 且两组不良反应均不高。

综上所述, 吡非尼酮胶囊联合乙酰半胱氨酸颗粒治疗特发性肺间质纤维化疗效显著, 能明显改善肺功能和肺纤维化指标, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王海霞, 李红, 谢海彬, 等. 特发性肺间质纤维化的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 9-12.
- [2] 宋宁, 段林, 贺文舒. 特发性肺间质纤维化的全球发病率和病死率 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(7): 744.
- [3] 仇美华, 陈钰清, 叶俏. 特发性肺间质纤维化的治疗进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(9): 711-714.
- [4] 刘丹, 张伶俐, 蒋学华, 等. N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化疗效的系统评价 [J]. 中国药房, 2017,

- 28(27): 3820-3823.
- [5] 刘国田, 蔡善花, 崔 蓉, 等. N-乙酰半胱氨酸对特发性肺间质纤维化患者 PDGF、TGF- β 和 VCAM-1 水平及肺纤维化程度的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(22): 2232-2234.
- [6] 陈钰清, 闫永吉, 仇美华, 等. 吡非尼酮抗纤维化作用的研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(5): 1-7.
- [7] 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.
- [8] 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]. 中华内科杂志, 2002, 41(7): 498-500.
- [9] 王传海, 李承红, 孔 彬. N-乙酰半胱氨酸辅治特发性肺纤维化的临床疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2015, 14(2): 129-131,136.
- [10] 付晓巍, 童 翔, 刘思彤, 等. 乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4): 449-455.
- [11] 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.
- [12] 李惠萍, 王思勤, 周建英, 等. 国产吡非尼酮治疗特发性肺纤维化 II 期临床研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 229-235.
- [13] 雷凯春, 岳红梅, 周婷婷. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床疗效及不良反应 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(3): 160-163.