

低分子肝素联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎的临床研究

邵旭光¹, 马育霞², 孙 昕¹

1. 天津市海河医院 呼吸与危重症医学科/天津市呼吸疾病研究所, 天津 300350

2. 沧州市中心医院 老年内科, 河北 沧州 061001

摘要: **目的** 探讨低分子肝素联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎的临床疗效。**方法** 选取天津市海河医院 2014 年 10 月—2015 年 10 月收治的特发性间质性肺炎患者 60 例, 随机分为对照组 (30 例) 和治疗组 (30 例)。对照组患者口服环磷酰胺片, 25 mg/次, 1 次/d, 每周增加 25 mg, 最大量 150 mg/d, 每治疗 2 周休息 2 周; 治疗组治疗组在对照组的基础上皮下注射低分子肝素钙注射液, 5 000 U/次, 2 次/d, 每个月注射前两周, 两组均治疗 4 个月。治疗后, 观察两组临床 - 影像 - 生理评分 (CRP) 评分、动脉血氧分压 (pO_2) 和肺活量 (VC)、血浆白介素-6 (IL-6) 和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平以及治疗中不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 两组的临床评分和生理评分均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低的更为明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者 pO_2 和 VC 均有所提高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组的 pO_2 和 VC 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的 IL-6 和 TNF- α 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组降低更为明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组和对照组不良反应率分别为 3.33%、16.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 低分子肝素联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎患者临床效果显著, 且不良反应少, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 低分子肝素钙注射液; 环磷酰胺片; 特发性间质性肺炎; 临床 - 影像 - 生理评分; 动脉血氧分压; 肺活量; 血浆白介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2016)07 - 0978 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.012

Clinical study on low molecular heparin combined with cyclophosphamide in treatment of idiopathic interstitial pneumonia

SHAO Xu-guang¹, MA Yu-xia², SUN Xin¹

1. Department of Respiratory and Critical Medicine, Tianjin Haihe Hospital/Institute of Respiratory Disease, Tianjin 300350, China

2. Department of Geriatrics, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of low molecular heparin combined with cyclophosphamide in treatment of idiopathic interstitial pneumonia. **Methods** Patients (60 cases) with idiopathic interstitial pneumonia in Tianjin Haihe Hospital from October 2014 to October 2015 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (30 cases) groups. Patients in control group were *po* administrated with Cyclophosphamide Tablets, 25 mg/time, once daily, increasing 25 mg every week, and the maximum dosage was 150 mg/d. They were treated for 2 weeks and another 2 weeks for rest. Patients in the treatment group were *sc* administrated with Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection on the basis of control group, 5 000 U/time, twice daily, and injection in the first two weeks of each month. The patients in two groups were treated for 4 months. After treatment, CRP scores, pO_2 and VC, IL-6 and TNF- α , and adverse reaction between two groups were compared. **Results** After treatment, clinical and physiological scores in two groups were diminished more than those before treatment ($P < 0.05$), and the two scores in the treatment group decreased more obviously than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). pO_2 and VC in two groups were higher than those before treatment, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And pO_2 and VC in the treatment group were higher than those in control group with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observational indexes in the treatment group

收稿日期: 2016-03-09

作者简介: 邵旭光 (1979—), 女, 吉林磐石人, 硕士, 主治医师, 研究方向为呼吸。Tel: 13207523501 E-mail: sxg3501@163.com

decreased more obviously than those in the control group with significant difference ($P < 0.05$). The adverse reaction rates in the treatment and control groups were 3.33% and 16.67%, respectively, and there were significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Low molecular heparin combined with cyclophosphamide has a significant clinical effect in treatment of idiopathic interstitial pneumonia with little adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection; Cyclophosphamide Tablets; idiopathic interstitial pneumonia; CRP; pO_2 ; VC; IL-6; TNF- α

特发性间质性肺炎是非肿瘤性肺间质性炎性疾病的总称, 临床表现为阵发性咳嗽伴有进行性呼吸困难, 甚至呼吸衰竭, 其形态学特征主要为间质结缔组织弥散性增生, 并且伴有单核细胞浸润的弥漫性间质纤维化^[1]。病理结果显示肺泡出现炎症, 炎性细胞浸润, 破坏肺泡结构, 进而肺部出现纤维化。目前特发性间质性肺炎的具体发病机制尚不清楚, 其发病机制的观念已经从慢性炎症演变为组织损伤后的异常修复过程^[2], 临床常用药环磷酰胺可有效的减轻肺部纤维化, 改善患者肺功能^[3], 并且多联合用药治疗特发性间质性肺炎。低分子肝素具有良好的抗炎作用, 且能防止白细胞黏附、抑制中性粒细胞趋化和积聚、防止细胞过度增殖和抗纤维化^[4]。本研究采用低分子肝素联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎, 临床效果显著。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月—2015 年 12 月天津市海河医院收治的特发性间质性肺炎住院患者 60 例, 所有患者均满足 2002 年美国胸科协会/欧洲胸科协会 (ATS/ERS) 诊疗指南, 且签署知情同意书。其中男 36 例, 女 24 例; 年龄 40~72 岁, 平均年龄 (60.8±9.2) 岁; 平均体质量 (73.4±8.2) kg, 平均病程 (18.6±12.0) 个月, 身体质量指数 (27.4±2.1) /($kg \cdot m^{-2}$)。

纳入标准: 参考中华医学会呼吸病学分会制定的特发性肺间质纤维化诊断及治疗指南 (草案)^[5]。

排除标准: 排除结缔组织性疾病、伴有其他严重肺部疾病、弥漫性泛细支气管炎、弥漫性细支气管肺泡癌、肺部感染以及其他部位的肺部感染患者; 3 个月内使用过皮质类固醇和免疫抑制剂类药物者; 不签署知情同意书者。

1.2 药物

环磷酰胺片由通化茂祥制药有限公司提供, 规格 50 mg/片, 产品批号 120416; 低分子肝素钙注射液由深圳赛保尔生物药业有限公司提供, 规格 1.0 mL: 5 000 U, 产品批号 131102。

1.3 分组及给药方法

所有患者随机分为对照组 (30 例) 和治疗组 (30 例)。对照组男 16 例, 女 14 例; 年龄 40~71 岁, 平均年龄 (58.7±9.3) 岁; 病程 3 个月~3 年, 平均病程 (22.4±8.0) 个月。治疗组男 20 例, 女 10 例; 年龄 41~72 岁, 平均年龄 (58.4±10.2); 病程 3 个月~3 年, 平均病程 (23.6±9.6) 个月。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

对照组患者口服环磷酰胺片, 25 mg/次, 1 次/d, 每周增加 25 mg, 最大量 150 mg/d, 每治疗 2 周休息 2 周; 治疗组在对照组的基础上皮下注射低分子肝素钙注射液, 5 000 U/次, 2 次/d, 每个月注射前两周, 两组患者均治疗 4 个月。

1.4 观察指标及评价标准

参照 Watter's 等^[6]和郑心等^[7]的研究观察两组患者的临床-影像-生理 (CRP) 评分变化。临床评分包括症状及体征记分, 如呼吸困难程度、咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸频率、Velcro 啰音、紫绀、杵状指等, 最高 50 分。影像评分: 给患者拍常规后前位胸片, 观察肺实质浸润范围和程度、蜂窝肺表现及有无肺动脉高压的影像学表现, 最高 20 分。生理评分: 用肺功能仪测定肺总量 (TLC)、弥散量 (DLCO) 等指标。测定前静坐 10 min, 并在整个测定过程中保持坐位。输入患者信息。根据实测值占预计值百分比给分。或在患者平静、未吸氧状态下从桡动脉采取动脉血, 用血气分析仪测得动脉血氧分压 (pO_2), 最高 30 分。

采用肺功能仪测量肺活量 (VC); 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.5 不良反应

观察两组患者治疗期间恶心、呕吐等不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件对研究中得到的数据进行统计学分析。计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床 - 影像 - 生理评分比较

治疗前后两组患者影像评分无明显变化, 同组和组间比较差异均无统计学意义。治疗后, 两组的临床评分和生理评分均比治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组降低的更为明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 pO_2 和 VC 变化比较

治疗后, 两组患者 pO_2 和 VC 均有所提高, 同

组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且治疗后治疗组的 pO_2 和 VC 明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血浆 IL-6 和 TNF- α 比较

治疗后, 两组患者血浆 IL-6 和 TNF- α 均有所下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组血浆 IL-6 和 TNF- α 均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组 CRP 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 1 Comparison on CPR scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	临床评分/分	影像评分/分	生理评分/分
对照	治疗前	26.00 ± 1.97	15.00 ± 2.06	16.21 ± 1.98
	治疗后	20.67 ± 2.89*	14.54 ± 1.69	9.34 ± 1.36*
治疗	治疗前	25.89 ± 2.05	15.12 ± 2.12	15.30 ± 2.11
	治疗后	14.86 ± 3.25* [▲]	14.23 ± 1.37	6.21 ± 1.62* [▲]

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 2 两组 pO_2 和 VC 变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison on changes of pO_2 and VC between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	pO_2 /mmHg	VC/L
对照	治疗前	51.00 ± 12.96	2.40 ± 1.12
	治疗后	65.84 ± 15.40*	3.12 ± 1.00*
治疗	治疗前	50.86 ± 13.47	2.51 ± 0.93
	治疗后	74.36 ± 16.21* [▲]	3.98 ± 1.20* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ (1 mmHg = 133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 133 Pa)

表 3 两组血浆 IL-6 和 TNF- α 变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison on changes of plasma IL-6 and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照组	治疗前	64.2 ± 10.4	23.4 ± 4.1
	治疗后	57.5 ± 6.7*	16.1 ± 2.7*
治疗组	治疗前	63.8 ± 9.4	24.0 ± 3.8
	治疗后	40.7 ± 5.2* [▲]	11.6 ± 3.0* [▲]

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 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者均未发生严重的不良反应。对照组出现恶心、呕吐等胃肠道反应 4 例, 白细胞减少 1 例, 不良反应发生率为 16.67%; 治疗组出现胃肠道反应 1 例, 不良反应发生率为 3.33%,

明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

特发性间质性肺炎早期出现胸闷、心率加快、口唇紫绀、刺激性干咳, 临床症状不明显, 若不及

时治疗, 患者末期出现蜂窝肺、呼吸衰竭等情况, 进而导致死亡, 其发病机制尚不清楚, 临床特征多为肺实质性炎症、肺纤维化, 病理特征为最初出现肺泡炎症、炎性细胞浸润、肺泡结构破坏, 疾病后期出现弥漫性肺间质纤维化。确诊方法主要是支气管肺活检、核磁共振和 CT 等的综合应用。特发性间质性肺炎的治疗方法大体分为两种: 抗炎治疗, 传统治疗药物为肾上腺糖皮质激素, 其可有效的减少炎性细胞的浸润作用; 免疫抑制剂, 能够抑制免疫细胞增殖, 降低患者机体免疫反应的发生^[8]。

免疫抑制剂环磷酰胺是一种双功能烷化剂和细胞周期非特异性药物, 其活性代谢产物能够与细胞内蛋白质和核酸等大分子发生烷化作用, 引起 DNA 链内和链间的交叉连接, 干扰转录和复制, 最终导致细胞凋亡^[9], 具有免疫抑制和免疫亢进双重作用^[10]。特发性肺间质纤维化患者存在血液高凝状态^[11], 低分子肝素具有抗凝血、抗血栓和免疫调节的功能, 对于病灶具有良好的抗炎作用, 研究发现低分子肝素还具有防止白细胞黏附、抑制中性粒细胞趋化和积聚、防止细胞过度增殖和抗纤维化的作用^[4]。许多研究认为 TNF- α 与间质性肺炎和肺纤维化关系密切, 静脉注射 TNF- α 会导致机体发生弥漫性肺泡损伤, 严重损伤内皮细胞和肺泡上皮细胞^[12]。IL-6 可以调节机体细胞的生长分化、免疫应答和急性期反应, 在机体抗感染反应中具有重要作用^[13]。IL-6 水平的变化可清楚的反应患者病情的变化。

本研究结果显示, 治疗后, 治疗组临床评分和生理评分明显低于对照组; 两组患者 pO_2 和 VC 均有所改善, 并且治疗组改善程度明显优于对照组; 两组患者血浆 IL-6、TNF- α 水平均比治疗前有所降低, 与对照组相比治疗组降低更显著。同时, 从不良反应来看, 治疗组不良反应率为 3.33%, 明显低于对照组 (16.67%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 低分子肝素联合环磷酰胺治疗特发性间质性肺炎患者具有显著的临床效果, 还能降低患者

不良反应的发生, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李海潮. 特发性间质性肺炎概念和分类的演变 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(9): 645-646.
- [2] 刘建, 张心远, 王玉光. 特发性肺纤维化发病机制研究的变迁和现状 [J]. 医学综述, 2015, 21(2): 207-210.
- [3] 徐冰珠, 康健磊. 特发性肺纤维化治疗药物的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(7): 897-902.
- [4] 刘章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 573-578.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺间质纤维化诊断及治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8): 453-460.
- [6] Watter's L C, King T E, Schwarz M I, *et al.* A clinical, radiographic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133(1): 97-103.
- [7] 郑心, 张兴彩. 间质流膏对特发性肺间质纤维化患者 CRP 评分的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(6): 497-499.
- [8] 班健. 特发性肺纤维化的治疗进展 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(9): 1432-1434.
- [9] 刘苗苗, 黄威峰, 彭奔, 等. 环磷酰胺致 DNA 损伤及其防治机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(23): 4585-4587, 4596.
- [10] 张俊, Shin Y S, 胡安君, 等. 环磷酰胺致大鼠免疫抑制和免疫亢进模型的建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(4): 395-400.
- [11] 邢芳远. 特发性肺间质纤维化高凝状态的临床观察 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [12] Caccaro R, Savarino E, D'Inca R, *et al.* Noninfectious interstitial lung disease during infliximab therapy: case report and literature review [J]. *World J Gastroentero*, 2013, 19(32): 5377-5380.
- [13] Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, *et al.* IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1): 115-119.