

汉防己甲素片联合吡非尼酮治疗肺间质纤维化的临床研究

胡朝阳, 张小红*, 常瑞, 李凤芝, 黄晗, 刘倩倩

郑州大学附属郑州中心医院 呼吸与危重症医学科, 河南 郑州 450007

摘要: 目的 研究汉防己甲素片联合吡非尼酮胶囊治疗肺间质纤维化的疗效。方法 选取2017年8月—2019年8月来郑州大学附属郑州中心医院治疗的80例肺间质纤维化患者为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组患者口服吡非尼酮胶囊, 200 mg/次, 在两周时间内每次增加200 mg 最后达到每次维持剂量为600 mg/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服汉防己甲素片, 2片/次, 3次/d。两组患者持续治疗2个月。观察两组的临床疗效, 比较两组临床症状缓解时间、肺功能指标、血清转化生长因子- β (TGF- β 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素生长因子-I (IGF-I)、III型胶原(III-C)、IV型胶原(IV-C)、透明质酸(HA)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率95.00%, 显著高于对照组的77.50% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组胸憋、喘息、气短、咳嗽、咳痰等症状缓解时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)。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)水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者PEF、FVC、FEV1水平升高较多 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组TGF- β 1、VEGF、IGF-I水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组TGF- β 1、VEGF、IGF-I水平降低较多 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组III-C、IV-C、HA水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组III-C、IV-C、HA水平降低较多 ($P < 0.05$)。**结论** 汉防己甲素片联合吡非尼酮胶囊治疗肺间质纤维化具有较好的治疗效果, 能够改善患者肺功能, 缩短临床症状缓解时间, 调节血清炎症因子水平, 安全性较高, 值得在临床上推广应用。

关键词: 汉防己甲素片; 吡非尼酮胶囊; 肺间质纤维化; 临床症状缓解时间; 肺功能; 炎症因子

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0739-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.029

Clinical study on Tetrandrine Tablets combined with pirfenidone in treatment of pulmonary interstitial fibrosis

HU Chao-yang, ZHANG Xiao-hong, CHANG Rui, LI Feng-zhi, HUANG Han, LIU Qian-qian

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China

Abstract: Objective To study the efficacy of Tetrandrine Tablets combined with Pirfenidone Capsules in treatment of pulmonary interstitial fibrosis. **Methods** Patients (80 cases) with pulmonary interstitial fibrosis in Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from August 2017 to August 2019 were randomly divided into two groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were *po* administered with Pirfenidone Capsules, 200 mg/time, increased 200 mg each time in two weeks, and finally reached the maintenance dose of 600 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tetrandrine Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom relief time, pulmonary function, the levels of TGF- β 1, VEGF, IGF-I, III-C, IV-C, and HA in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95%, which was significantly higher than 77.50% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the remission times of chest holding, wheezing, shortness of breath, cough, expectoration and other symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PEF, FVC, and FEV1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the PEF, FVC, and FEV1 in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β 1, VEGF, and IGF-I in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the

收稿日期: 2020-01-12

作者简介: 胡朝阳 (1981—), 男, 河南南阳人, 主治医师, 硕士。E-mail: juanbd@163.com

*通信作者 张小红, 副主任医师, 擅长呼吸内科常见病的诊治及危重病抢救。E-mail: 1131808863@qq.com

same group ($P < 0.05$). And the levels of TGF- β_1 , VEGF and IGF-I in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of III-C, IV-C and HA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the levels of III-C, IV-C and HA in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tetradrine Tablets combined with Pirfenidone Capsules has clinical curative effect in treatment of pulmonary interstitial fibrosis, can improve the lung function, reduce the time of clinical symptom relief, and regulate the level of serum inflammatory factors, with good safety, which is worthy of clinical application.

Key words: Tetradrine Tablets; Pirfenidone Capsules; pulmonary interstitial fibrosis; clinical symptom relief time; pulmonary function; inflammatory factor

肺间质纤维化主要是由多种病因引起的一种肺间质炎性疾病,病变部位主要在肺间质,也能够累及肺血管、肺泡上皮细胞,主要临床表现为进行性呼吸困难、干咳等症状,严重影响患者生命健康^[1-2]。目前临床上主要通过免疫抑制剂、细胞因子抑制剂、糖皮质激素等药物进行治疗肺间质纤维化,具有较好的临床疗效^[3]。吡非尼酮是一种细胞因子抑制剂,能够通过抑制或调节某些细胞因子从而抑制成纤维细胞的活性,能够减少基质胶原、细胞增殖的合成,并且吡非尼酮还能够减少脂质过氧化、抑制炎性介质的分泌等,发挥抗氧化和抗炎作用^[4-5]。汉防己甲素片用于单纯硅肺 I、II、III 期及各期煤硅肺,同时能够抑制细胞因子的致纤维化作用,在临床上常用于治疗肺间质纤维化^[6-7]。本研究选取来郑州大学附属郑州中心医院治疗的 80 例肺间质纤维化患者为研究对象,探讨汉防己甲素片联合吡非尼酮胶囊治疗肺间质纤维化的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月—2019 年 8 月来郑州大学附属郑州中心医院治疗的 80 例肺间质纤维化患者为研究对象,其中男性 47 例,女性 33 例,年龄为 41~75 岁,平均年龄为 (62.59 ± 5.75) 岁,平均病程为 (15.78 ± 4.75) 个月。

纳入标准:所有患者均符合肺间质纤维化的诊断标准^[8],患者均签订知情同意书。

排除标准:伴有肺癌、严重感染、免疫系统疾病等疾病患者;伴有精神疾病,患者不能配合治疗;对本研究所用药物过敏者。

1.2 药物

吡非尼酮胶囊由北京康蒂尼药业有限公司生产,规格 0.1 g/粒,产品批号 160723、180118;汉防己甲素片由浙江金华康恩贝生物制药有限公司生产,规格 200 mg/片,产品批号 170219、180122。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。对照组男性 23 例,女性 27 例,年龄为 41~75 岁,平均 (62.65 ± 5.78) 岁,平均病程为 (15.84 ± 4.78) 个月。治疗组男性 24 例,女性 16 例,年龄为 41~75 岁,平均年龄为 (62.53 ± 5.72) 岁,平均病程为 (15.72 ± 4.72) 个月。两组患者的一般资料无显著差异,具有临床可比性。

两组患者入院后均给予戒烟、吸氧、抗感染等治疗。对照组患者口服吡非尼酮胶囊,200 mg/次,在两周时间内每次增加 200 mg 最后达到每次维持剂量为 600 mg/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服汉防己甲素片,2 片/次,3 次/d。两组患者持续治疗 2 个月。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

治愈:症状、体征消失,肺功能正常,X 线胸片正常。好转:症状减轻,活动能力增强,X 线胸片或高分辨率 CT (HRCT) 异常影像减少,肺功能表现肺总量 (TLC)、肺活量 (VC)、一氧化碳弥散量 (DLCO)、动脉血氧分压 (pO_2) 较长时间保持稳定:(1) TLC 或 VC 增加 $\geq 10\%$,或至少增加 ≥ 200 mL;(2) DLCO 增加 $\geq 15\%$ 或至少增加 3 mL/(min mmHg) (1mmHg=133 Pa);(3) 血氧饱和度 (SaO_2) $> 4\%$;心肺运动实验中 pO_2 增加 ≥ 4 mmHg (具有 2 项或 2 项以上者认为肺生理功能改善)。无效:未达到以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总有效数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解时间 对比两组患者治疗后胸憋、喘息、气短、咳嗽、咳痰等症状缓解时间。

1.5.2 肺功能指标 治疗前后使用肺功能测定仪测定最大呼气流量 (PEF)、一秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC) 水平。

1.5.3 血清炎性因子 采用酶联免疫吸附法测定

血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血管内皮生长因子 (VEGF)、胰岛素生长因子-I (IGF-I) 水平; 采用酶联免疫吸附法测定血清III型胶原 (III-C)、透明质酸 (HA)、IV型胶原 (IV-C) 水平, 试剂盒均购于上海信帆生物科技有限公司, 使用上海赛默飞世尔仪器有限公司 Multiskan Mk3 型全自动酶标仪。

1.6 不良反应观察

对比两组患者的不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料比较选用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经过治疗后, 对照组 18 例治愈, 13 例好转, 治疗总有效率为 77.50%; 治疗组 20 例痊愈, 18 例显著进步, 治疗总有效率为 95.00%, 治疗组总有效率显著较高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组胸憋、喘息、气短、咳嗽、咳

痰等症状缓解时间明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能比较

治疗后, 两组患者 PEF、FVC、FEV1 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 PEF、FVC、FEV1 水平升高较多 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 TGF- $\beta 1$ 、VEGF、IGF-I 水平比较

治疗后, 两组 TGF- $\beta 1$ 、VEGF、IGF-I 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组 TGF- $\beta 1$ 、VEGF、IGF-I 水平降低较多 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组肺纤维化指标比较

治疗后, 两组 III-C、IV-C、HA 水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组 III-C、IV-C、HA 水平降低较多 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗中, 对照组发生 1 例恶心、呕吐, 1 例晕眩, 1 例肝功能异常, 不良反应发生率为 7.50%; 治疗组发生 1 例恶心、呕吐, 2 例晕眩, 1 例面部色素沉着, 不良反应发生率为 10.00%; 两组不良反应发生率无差异。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	18	13	9	77.50
治疗	40	20	18	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison on clinical symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	胸憋缓解时间/d	喘息缓解时间/d	气短缓解时间/d	咳嗽、咳痰缓解时间/d
对照	35.78 \pm 5.87	34.96 \pm 4.84	39.59 \pm 5.48	32.85 \pm 3.46
治疗	28.59 \pm 4.14*	26.48 \pm 4.26*	31.18 \pm 4.57*	26.51 \pm 2.82*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 PEF、FEV1 和 FVC 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison on levels of PEF, FEV1, and FVC between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	PEF/(L s ⁻¹)		FEV1/L		FVC/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	3.56 \pm 0.32	4.13 \pm 0.39*	1.51 \pm 0.15	1.98 \pm 0.21*	1.69 \pm 0.22	2.14 \pm 0.25*
治疗	3.58 \pm 0.33	4.62 \pm 0.43* [▲]	1.53 \pm 0.17	2.53 \pm 0.27* [▲]	1.72 \pm 0.21	2.65 \pm 0.29* [▲]

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 4 两组 TGF- β_1 、VEGF、IGF-I 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 4 Comparison on levels of TGF- β_1 , VEGF, and IGF-I between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	TGF- β_1 /(pg mL ⁻¹)		VEGF/(pg mL ⁻¹)		IGF-I/(pg mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	151.74 ± 17.66	136.86 ± 15.14*	468.52 ± 46.89	435.56 ± 39.49*	185.81 ± 24.94	158.45 ± 17.87*
治疗	151.65 ± 17.61	127.95 ± 12.15* [▲]	469.67 ± 46.85	401.74 ± 36.30* [▲]	185.75 ± 24.89	126.86 ± 15.56* [▲]

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 5 两组 III-C、IV-C、HA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 5 Comparison on levels of III-C, IV-C, and HA between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	III-C/($\mu\text{g L}^{-1}$)		HA/($\mu\text{g L}^{-1}$)		IV-C/($\mu\text{g L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	108.58 ± 13.95	84.96 ± 8.82*	165.59 ± 15.48	113.85 ± 11.46*	146.74 ± 16.64	107.69 ± 12.43*
治疗	108.75 ± 13.99	61.49 ± 7.12* [▲]	165.53 ± 15.55	91.55 ± 8.75* [▲]	146.86 ± 16.59	85.69 ± 7.95* [▲]

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

3 讨论

肺间质纤维化的进展较为缓慢,目前临床上除了肺移植外没有有效的根治方法,所以改善肺纤维化、缓解肺功能发生下降是治疗的首要目的^[10]。临床上常用免疫抑制剂联用糖皮质激素进行治疗,但是由于副作用较大,治疗效果较差,目前已不推荐使用^[11]。

吡非尼酮是一种细胞因子抑制剂,能够抑制 TGF- β_1 、VEGF、IGF-I 等促进成纤维细胞增殖、生长以及与纤维化疾病相关因子的合成;能够不同程度地抑制炎性介质从而起到抗炎作用;通过减轻氧化应激、抑制脂质过氧化、清除自由基的方式来起到抗氧化效应^[12-13]。汉防己甲素片能够通过作用于肺血管的平滑肌细胞从而缓解血管痉挛状态,增加肺组织灌流,降低血管阻力,并且能够促进微管结构消散、肺胶原纤维降解,从而抑制前胶原的转化,起到改善患者肺功能的作用^[14-15]。本研究采用汉防己甲素片联合吡非尼酮治疗肺间质纤维化,治疗后治疗组的总有效率明显较高 ($P < 0.05$);治疗组胸憋、喘息、气短、咳嗽、咳痰等症状缓解时间明显短于对照组 ($P < 0.05$);两组患者 PEF、FVC、FEV1 水平显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组的肺功能指标升高较多 ($P < 0.05$)。

TGF- β_1 、VEGF、IGF-I 水平与纤维化疾病有关,可增加基质胶原的合成、促进成纤维细胞的增殖和生长,在肺纤维化过程中出现不同程度的表达^[16]。本研究中,治疗后两组血清 TGF- β_1 、VEGF、IGF-I

水平显著降低 ($P < 0.05$);且治疗组血清因子水平降低较多 ($P < 0.05$)。III-C、IV-C、HA 水平在肺间质纤维化时均明显升高,通过监测 III-C、IV-C、HA 水平能够判定疾病进展情况^[17-18]。本研究中,治疗后两组 III-C、IV-C、HA 水平显著降低 ($P < 0.05$);且治疗组肺纤维化指标降低较多 ($P < 0.05$)。

综上所述,汉防己甲素片联合吡非尼酮胶囊治疗肺间质纤维化具有较好的治疗效果,能够改善患者肺功能,缩短临床症状缓解时间,调节血清炎性因子水平,安全性较高,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 鲁文强,岳红梅.特发性肺间质纤维化病因及诊断研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(22): 1719-1722.
- [2] 焦扬,周平安.肺间质纤维化的病因病机和辨证论治述要 [J]. 北京中医, 2007, 26(10): 651-652.
- [3] 李玲.肺间质纤维化的治疗及进展 [J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(5): 317-320.
- [4] 王红梅,杨佳丹,蒙龙,等.吡非尼酮治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2016, 27(3): 345-348.
- [5] 张甲翠,刘姝娆,刘华,等.吡非尼酮对特发性肺纤维化疗效的 Meta 分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(6): 569-576.
- [6] 郑瑞娟,刘绍霞.汉防己甲素治疗特发性肺间质纤维化的临床研究 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(6): 391-393.
- [7] 宋占帅,张娟,张蓉,等.补阳还五汤联合汉防己甲素片改善矽肺肺纤维化效果观察 [J]. 山东医药,

- 2017, 57(42): 51-53.
- [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] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 138.
- [10] 姜良铎, 张晓梅, 肖培新. 特发性肺间质纤维化的病因病机探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 984-986.
- [11] 梁 群. 肺间质纤维化的中医药治疗进展 [J]. 中医药信息, 2004, 21(3): 13-15.
- [12] 孙宇新, 黄 慧. 尼达尼布联合吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的 INJOURNEY 研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(5): 339.
- [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.
- [14] 徐 婕, 周中华. 汉防己甲素治疗矽肺抗肺纤维化作用的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 4(9): 1658-1661.
- [15] 李 玉, 陈 苗, 韩李周. 汉防己甲素辅助治疗结缔组织病相关间质性肺疾病疗效研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(8): 1447-1450.
- [16] 秦文婧, 梁 宇, 齐红松. 肺间质纤维化合并肺气肿患者血清 VEGF、TGF- β 1、IGF-I 水平及临床意义 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(4): 18-20.
- [17] 马德佳, 何新发, 李燕妮, 等. HA、PC-III、IV-C 及 LN 对肝纤维化的诊断价值 [J]. 广西医学, 2011, 33(3): 312-314.
- [18] 彭渝成, 赵 蓉. 特发性肺间质纤维化患者血清 III 型前胶原、IV 型胶原及透明质酸的检测及临床意义 [J]. 华西医学, 2002, 17(1): 81-83.