

## 环孢素联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化的临床研究

王阿红<sup>1</sup>, 李娜<sup>1</sup>, 吴娟<sup>2</sup>, 席玉镜<sup>3</sup>, 吴玉华<sup>1</sup>

1. 喀什地区第二人民医院 呼吸内科, 新疆 喀什 844000

2. 喀什地区第二人民医院 检验科, 新疆 喀什 844000

3. 喀什地区第二人民医院 医务科, 新疆 喀什 844000

**摘要:** **目的** 探究环孢素联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化的临床疗效。**方法** 选取2017年1月—2018年1月喀什地区第二人民医院医治的特发性肺间质纤维化患者62例作为研究对象, 将患者按照随机数字表法均分为对照组( $n=31$ )和观察组( $n=31$ )。对照组的患者口服醋酸泼尼松龙片, 剂量为15 mg/d, 连续治疗2个月, 而后减量至5~10 mg/d, 连续治疗3个月。观察组患者在对照组治疗基础上静脉滴注环孢素注射液, 2.5 mg应用5%葡萄糖液稀释后缓慢静滴, 1次/d, 持续2周; 随后口服维持量5 g/d, 持续治疗3个月。两组疗程均为5个月。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后的肺功能指标、免疫功能指标、炎症因子、环瓜氨酸多肽(CCP)和C反应蛋白(CRP)水平。**结果** 治疗后, 观察组和对照组治疗有效率为96.77%和80.65%, 两组对比的差异存在统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)和FEV<sub>1</sub>/FVC水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC水平均显著高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患者CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>水平显著高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后, 两组患者白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、CCP和CRP水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、CCP和CRP水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 环孢素联合泼尼松对特发性肺间质纤维化具有较好的治疗效果, 能够改善患者的免疫功能和炎症指标, 降低患者CCP和CRP水平有关, 值得进行临床推广使用。

**关键词:** 环孢素; 泼尼松; 特发性肺间质纤维化; 肺功能; 免疫功能; 炎症因子; 环瓜氨酸多肽; C反应蛋白

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)11-2245-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.016

## Clinical study of ciclosporin combined with prednisone in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

WANG Ahong<sup>1</sup>, LI Na<sup>1</sup>, WU Juan<sup>2</sup>, XI Yujing<sup>3</sup>, WU Yuhua<sup>1</sup>

1. Department of Respiratory Medicine, Kashi Second People's Hospital, Kashgar 844000, China

2. Department of Inspection, Kashi Second People's Hospital, Kashgar 844000, China

3. Department of Medical, Kashi Second People's Hospital, Kashgar 844000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of ciclosporin combined with prednisone in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. **Methods** A total of 62 patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated in the Kashi Second People's Hospital from January 2017 to January 2018 were selected as the research objects, and the patients were divided into control group ( $n=31$  cases) and observation group ( $n=31$  cases) according to the random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Prednisolone Acetate Tablets at a dose of 15 mg/d for two consecutive months, and then reduced to 5 — 10 mg/d for three consecutive months. Patients in the observation group were *iv* administered with Ciclosporin Injection on the basis of control group, 2.5 mg was diluted with 5% glucose solution, once daily, lasting for two weeks. Then the oral maintenance dose was 5 g/d, and the treatment lasted for three months. Patients in two groups were treated for three months. The clinical efficacy in two groups was observed, and the levels of lung function, immune function, inflammatory factors, cyclic citrinine polypeptide (CCP) and C-reactive protein (CRP) between two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate in

收稿日期: 2020-01-20

基金项目: 喀什地区科学研究与技术开发计划项目(KS2018016)

第一作者: 王阿红(1984—), 女, 陕西礼泉人, 本科, 主治医师, 研究方向为肺间质疾病。E-mail: 18299678013@163.com

the observation group and control group was 96.77% and 80.65%, with statistically significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of FVC, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in two groups were significantly increased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of FVC, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup> in two groups were significantly increased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup> in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CCP, and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CCP, and CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ciclosporin combined with prednisone has a good therapeutic effect on idiopathic pulmonary fibrosis, can improve the immune function and inflammatory indicators of patients, and reduce the CCP and CRP levels in patients, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** ciclosporin; prednisone; idiopathic pulmonary fibrosis; lung function; immune function; inflammatory factors; CCP; CRP

特发性肺间质纤维化是指原因不明的弥漫性肺间质纤维化,在任何年龄均可发生,患者大多为中、老年,常见于40~60岁。临床特征表现为进行性呼吸困难,X线显示两肺弥漫性网状结节状阴影,早期病变表现为间质性肺炎,晚期病变表现为不同程度的蜂窝肺和间质纤维化。肺功能检查显示存在肺的顺应性降低、弥散功能障碍与限制性通气功能障碍。本病预后不佳,病死率甚高,平均生存期是5~6年,有少数在6个月内死亡的急性型病例进展急剧,患者的年龄愈小,病程愈短<sup>[1]</sup>。当前该病的发病机制尚未完全明确,缺乏有效的治疗手段,但近年来,特发性肺间质纤维化发病率及病死率逐年增加,因此越来越受到关注,研究发病机制对精准治疗裨益甚大,可进一步减轻家庭及社会疾病负担。泼尼松在临床上对肺间质纤维化疾病有较好的抑制作用,能使患者气道局部炎症和免疫应答被抑制,从而使得肺泡内的巨噬细胞减少,炎症因子的水平也会降低,提高疗效,但是一些研究证明这种效果不理想,患者症状依然在持续<sup>[2]</sup>。环孢素能抑制细胞介导的免疫反应,对进行性加重的肺间质纤维化患者有缓解症状,改善肺功能的作用<sup>[3]</sup>。本研究观察了环孢素联合泼尼松对特发性肺间质纤维化的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年1月喀什地区第二人民医院医治的特发性肺间质纤维化患者62例作为研究对象。其中男性33例,女性29例;年龄为45~67岁,平均年龄(52.74 $\pm$ 3.18)岁,病程3个月~3年,平均病程(1.38 $\pm$ 0.43)年。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)病历资料齐全;(2)经过调研经

医院伦理学会批准实施;(3)入组的对象均经临床诊断确诊为特发性肺间质纤维化<sup>[4]</sup>;(4)患者及其家属知情后同意并签订知情同意书;(5)意识清晰能够配合进行调研。

排除标准:(1)对调研应用药物过敏者;(2)合并精神疾患者;(3)合并结核、真菌感染、恶性肿瘤患者;(4)合并消化、泌尿、造血系统障碍者;(5)近1个月内接受免疫抑制药物或糖皮质激素治疗者;(6)依从性较差者。

### 1.3 分组和治疗方法

将患者按照随机数字表法均分为对照组( $n=31$ )和观察组( $n=31$ )。对照组男17例,女14例;年龄46~67岁,平均年龄(53.26 $\pm$ 3.21)岁;病程3个月~3年,平均病程(1.32 $\pm$ 0.53)年。观察组男16例,女15例;年龄45~66岁,平均年龄(52.98 $\pm$ 2.97)岁;病程4个月~3年,平均病程(1.21 $\pm$ 0.51)年。两组患者的一般资料经对比显示差异无统计学意义,存在可比性。

对照组患者口服醋酸泼尼松龙片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020771,规格5 mg/片,生产批号:20160901、20170908、20171107),应用剂量为15 mg/d,连续治疗2个月,后减量至5~10 mg/d,连续治疗3个月。观察组在对照组基础上静脉滴注环孢素注射液(Novartis Pharma Stein AG,批准文号:H20100673,规格250 mg/支,生产批号20161105、20171020)静脉滴注,2.5 mg应用5%葡萄糖液稀释,1次/d,持续2周;随后口服环孢素口服溶液(杭州中美华东制药有限公司,国药准字H10930130,规格50 mL:5 g,生产批号20160526、20170702)维持量5 g/d,持续治疗3个月。两组疗程均为5个月。

### 1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价<sup>[5]</sup> 参照《中医内科疾病诊疗

常规》的治疗标准,其中显效是经治疗患者干咳、呼吸困难、关节疼痛等临床症状得到明显改善或完全缓解,CT检查、肺功能指标等恢复正常;有效为患者治疗后临床症状得到改善,CT检查、肺功能指标等有明显好转,患者有一定的自理能力;无效是经治疗后,患者的各项临床症状没有得到改善甚至加重,肺功能指标、CT检查无好转,自理能力没有得到恢复。

有效率=(显效+有效)/总例数

**1.4.2 肺功能指标** 于治疗前后对两组患者肺功能指标第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>/FVC进行评估,选择仪器为德国耶格公司生产的Master Screen Body肺功能检测仪,每个指标检测2次,取平均值作为最终值。

**1.4.3 免疫功能指标** 分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血5 mL,采用流式细胞检测仪对T淋巴细胞中的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平进行检测。

**1.4.4 炎性指标** 采集两组患者治疗前后的空腹静脉血,使用酶联免疫吸附法对其血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)水平进行检测后行对比分析。

**1.4.5 环瓜氨酸多肽(CCP)和C反应蛋白(CRP)水平** 采集两组患者干预前后空腹静脉血5 mL,离心后留血清备用,选择抗环瓜氨酸检测试剂盒(胶乳增强免疫比浊法)对血清中CCP水平进行检测分析,试剂盒由武汉中美生物科技有限公司提供;采用免疫比浊法检测CRP水平,试剂购买于上海劲马生物科技公司。

## 1.5 统计学方法

使用SPSS 16.0软件对收集的数据进行分析,以百分比的形式表示计数资料,用χ<sup>2</sup>检验,以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示计量资料,用t检验。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗有效率比较

治疗后,观察组治疗有效率为96.77%,对照组治疗有效率为80.65%,两组对比的差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组肺功能指标比较

治疗后,两组患者的FVC、FEV<sub>1</sub>和FEV<sub>1</sub>/FVC水平均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC水平显著均高于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组免疫功能指标对比

治疗后,两组患者CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>水平均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患者CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>水平显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组炎性因子水平对比

治疗后,两组患者的IL-1β、TNF-α水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组的IL-1β、TNF-α水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表4。

### 2.5 两组CCP和CRP水平对比

治疗后,两组CCP和CRP水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组CCP和CRP显著低于较对照组( $P < 0.05$ ),见表5。

表1 两组治疗有效率对比

Table 1 Comparison of treatment efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	31	15	10	6	80.65
观察	31	20	10	1	96.77*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组肺功能指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of lung function indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	FEV <sub>1</sub> /L		FVC/L		FEV <sub>1</sub> /FVC/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	1.56±0.29	1.72±0.44*	2.63±0.43	2.94±0.64*	51.98±5.63	59.86±2.55*
观察	31	1.59±0.32	1.99±0.35**	2.62±0.55	3.29±0.71**	52.63±5.12	63.98±6.51**

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 两组免疫功能指标对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of immune function indicators between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	CD3 <sup>+</sup> /%		CD4 <sup>+</sup> /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	53.19±5.43	59.86±4.63 <sup>*</sup>	29.65±2.99	32.65±2.56 <sup>*</sup>
观察	31	53.26±5.12	62.98±5.65 <sup>*#</sup>	30.56±3.21	35.98±5.65 <sup>*#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P<0.05$

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表4 两组炎症因子水平对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 4 Comparison of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		IL-1 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	22.51±4.26	17.98±3.26 <sup>*</sup>	18.68±5.62	13.65±3.65 <sup>*</sup>
观察	31	22.95±4.36	15.03±2.11 <sup>*#</sup>	18.96±5.16	10.16±3.26 <sup>*#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P<0.05$

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

表5 两组CCP和CRP水平对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 5 Comparison of CCP and CRP levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n/例	CCP/(RU·mL <sup>-1</sup> )		CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	31	43.06±4.16	31.65±2.98 <sup>*</sup>	50.49±4.16	34.16±2.65 <sup>*</sup>
观察	31	43.26±3.36	20.63±2.65 <sup>*#</sup>	51.26±3.65	20.16±3.65 <sup>*#</sup>

与同组治疗前比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较:<sup>#</sup> $P<0.05$

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs control group after treatment

### 3 讨论

特发性肺间质纤维化是一类病因不明以普通型间质性肺炎为特征性病理改变的慢性纤维化间质性肺疾病,该病病理特征为弥漫型肺泡炎、肺泡单位结构紊乱及肺纤维化,病灶局限于肺部,常引起弥漫型的肺纤维化,对肺功能产生较大的影响<sup>[6]</sup>。特发性肺间质纤维化患者临床表现包括呼吸困难、气短、哮喘、刺激性干咳等,如患者未得到及时治疗干预,病情多呈进行性发展,绝大多数患者在终末期会出现紫绀、呼吸衰竭、肺心病等,最终因呼吸功能衰竭而死亡。工作环境、药物干预、感染、自身免疫力、吸烟等因素均与特发性肺间质纤维化相关。近些年的研究指出,肺泡细胞、毛细血管细胞等在受到损伤后,可通过分泌一些炎症因子来促进纤维细胞的聚集、分化和增生,促进肺间质纤维化进程<sup>[7]</sup>。

特发性肺间质纤维化的治疗原则为控制和改善临床症状,提高患者生活质量,常规西药的治疗主要为抗纤维化、抗炎和抗氧化,但疗效有限,糖皮

质激素是治疗免疫系统疾病首选药物。泼尼松作为一种糖皮质激素,是治疗特发性肺间质纤维化的常用药物,主要是抑制炎症反应,进而减慢患者的肺纤维化进展,改善患者肺功能,但是单独治疗疗效并不理想,且长期使用会使患者产生不良反应<sup>[8]</sup>。

本研究发现,观察组治疗后的治疗有效率为96.77%,远远比单纯应用糖皮质激素治疗的对照组的80.65%高;且经过治疗后,观察组患者FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC等肺功能指标均优于对照组,说明观察组患者联合应用环孢素后治疗效果优于对照组患者。本研究中,观察组患者治疗后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>等T淋巴细胞优于对照组,说明环孢素的应用对调节T淋巴细胞介导的免疫应答过程具有积极意义,能够加快患者免疫功能的自我修复,缓解了肺纤维化进程,同时研究结果提示治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等指标均出现下降,也印证了对免疫功能的调节有利于缓解患者炎症状态的观点<sup>[9]</sup>。CCP是风湿自身抗体的一种,主要用于类风湿性关节炎诊断,通过近几年临床观察,发现一部分肺间质纤维化检测CCP

阳性但排除类风湿性关节炎诊断,考虑特发性肺间质纤维化与CCP可能有相关性<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,观察组患者CCP和CRP水平降低幅度要明显大于对照组患者。

综上所述,环孢素联合泼尼松对特发性肺间质纤维化具有较好的治疗效果,能够改善患者的免疫功能 and 炎性指标,降低患者CCP和CRP水平有关,值得进行临床推广使用。

#### 参考文献

- [1] Martinez F J, Chisholm A, Collard H R, et al. The diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: current and future approaches [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1): 61-71.
- [2] 刘 顺. *N*-乙酰半胱氨酸联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化的临床观察 [J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(5): 728-730.
- [3] 陈达明. 环孢素联合泼尼松治疗肺间质纤维化的疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2009, 2(14): 46-47.
- [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]. *中华内科杂志*, 2002, 41(7): 498-500.
- [5] 朱文锋. 中医内科疾病诊疗常规 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1999: 453-455.
- [6] 石雪迎, 廖松林. 特发性肺间质纤维化的病理诊断 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2003, 19(6): 646-649.
- [7] 孔 琪, 秦 川. 肺纤维化的发病机制及关键靶点 [J]. *国外医学: 呼吸系统分册*, 2005, 25(5): 331-333, 336.
- [8] 谭文秀, 吕秀其. 糖皮质激素治疗特发性肺间质纤维化的临床疗效分析 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2004, 6(2): 204-205.
- [9] 侯 杰, 戴令娟, 褚宏伟, 等. 特发性肺间质纤维化病人肺组织的免疫组化研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1993, 16(3): 144-146.
- [10] 邓 琳, 唐友国, 朱红斌, 等. 类风湿关节炎患者特异性标记物与肺间质病变的关系 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(30): 3364-3366.