

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.021

波生坦联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关肺间质病临床研究*

罗 寰,赵 悦,陈苗苗,任占芬,杨金良,郑学军

(河北北方学院附属第一医院风湿免疫科,河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨波生坦联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关肺间质病(CTD-ILD)的临床疗效。方法 选取医院2019年6月至2020年4月收治的CTD-ILD患者160例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各80例。两组患者均给予注射用环磷酰胺静脉滴注,观察组患者加服波生坦片。两组患者均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为88.75%,显著高于对照组的76.25%($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的动脉血氧分压、血氧饱和度水平均显著高于对照组,动脉血二氧化碳分压水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的红细胞沉降率及肺表面活性蛋白A、肺表面活性蛋白D水平均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的高分辨率CT评分显著低于对照组,简明生活质量评价量表评分显著高于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(13.75%比7.50%, $P > 0.05$)。结论 波生坦联合环磷酰胺治疗CTD-ILD,能改善患者的血气指标,降低血清学指标水平,并显著改善CT影像学表现和生活质量。

关键词:结缔组织病相关肺间质病;波生坦;环磷酰胺;血气指标;血清学指标;临床疗效;生活质量

中图分类号:R969.4;R977

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0090-04

Clinical Study of Bosentan Combined with Cyclophosphamide in the Treatment of Connective Tissue Disease - Associated Interstitial Lung Disease

LUO Huan, ZHAO Yue, CHEN Miaomiao, REN Zhanfen, YANG Jinliang, ZHENG Xuejun

(Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bosentan combined with cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease - associated interstitial lung disease (CTD - ILD). **Methods** A total of 160 patients with CTD - ILD admitted to the hospital from June 2019 to April 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 80 cases in each group. The patients in the two groups were given Cyclophosphamide for Injection intravenously, on this basis, the patients in the observation group were given Bosentan Tablets. Both groups were treated continuously for four weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 88.75%, which was significantly higher than 76.25% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of arterial oxygen partial pressure (PaO_2) and arterial oxygen saturation (SaO_2) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The erythrocyte sedimentation rate (ESR), pulmonary surfactant protein A (SP - A) and pulmonary surfactant protein D (SP - D) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The high - resolution CT (HRCT) score in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the MOS 36 - Item Short - Form Health Survey (SF - 36) score in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.75% vs. 7.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** Bosentan combined with cyclophosphamide in the treatment of CTD - ILD can improve the blood gas index, reduce the level of serological indexes, and significantly improve the CT imaging performance and quality of life.

Key words: connective tissue disease - associated interstitial lung disease; bosentan; cyclophosphamide; blood gas indexes; serological indexes; clinical efficacy; quality of life

结缔组织病相关肺间质病(CTD-ILD)为结缔组织病变侵犯机体的肺间质所致^[1-2],基本病理改变为肺实质、肺泡炎症和间质纤维化,部分严重患者甚至出现呼吸功能衰竭而导致死亡,是结缔组织病预后不良造成死亡或内脏损害的主要并发症^[3-4]。临床治疗多采用糖皮质激素类药物,通过调节机体的免疫系统及发挥抗

炎作用,但疗效欠佳。环磷酰胺属广谱抗肿瘤药物,现发现其在CTD-ILD的治疗中也具有良好作用。波生坦可降低肺血管和全身血管阻力^[5],改善CTD-ILD患者的血气指标,有效干预低氧血症^[6-7]。本研究中探讨了波生坦联合环磷酰胺治疗CTD-ILD的临床疗效。现报道如下。

*基金项目:河北省2020年度医学科学研究课题[20200513]。

第一作者:罗寰,女,硕士,主治医师,研究方向为弥漫性结缔组织病的发病机制及治疗,(电子信箱)115127303901@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均符合《特发性肺间质纤维化诊断指南》中CTD-ILD的相关诊断标准^[8]并经CT及胸部X线摄片检查确诊;均在我院住院;年龄18~75岁;急性发病期;依从性良好,能配合治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号为K2020059),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:并发其他肺部疾病;严重肝、肾功能障碍;基础资料、临床检查资料缺失或不完整;精神障碍;妊娠期或哺乳期。

脱落/剔除标准:中途因各种原因需终止治疗和退出本研究;未严格按本研究治疗方案接受药物治疗。

病例选择与分组:选取医院2019年6月至2020年4月收治的CTD-ILD患者160例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各80例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 80$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 80$)

组别	性别	年龄	体质指数	病程	基础疾病(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	($\bar{X} \pm s$,月)	高血压	高脂血症	糖尿病
观察组	45/35	52.37 ± 11.76	22.36 ± 2.87	9.27 ± 3.78	11	8	12
对照组	39/41	53.49 ± 12.39	22.09 ± 2.91	9.98 ± 3.97	9	12	7
χ^2/t 值	0.902	0.586	0.591	1.158	2.169		
P 值	0.342	0.558	0.555	0.248	0.338		

1.2 方法

两组患者均给予注射用环磷酰胺(山西普德药业股份有限公司,国药准字H14023686,规格为每支200 mg)15 mg/kg + 氯化钠注射液250 mL静脉滴注,每周1次。观察组患者加服波生坦片(加拿大Patheon Inc.公司,进口药品注册证号H20170013,规格为每片125 mg),每次1片,每日2次。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[9]

观察指标:1)血气指标,采用多功能血气分析仪监测动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。2)血清学指标,采集患者的空腹静脉血约3 mL,采用全自动血沉仪检测红细胞沉降率(ESR),采用酶联免疫吸附试验法、以全波段多功能酶标仪检测肺表面活性蛋白A(SP-A)、肺表面活性蛋白D(SP-D)水平,检测试剂盒均购自美国先灵葆雅公司,操作步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书要求进行。3)预后评分,采用国际通用的扫描积分法对患者的肺部征象进行高分辨率CT(HRCT)评分,主要征象包

括网格影、实变影、结节影等,按征象的严重程度分别记为0~4分,分值越高表明CT征象越严重;采用简明生活质量评价量表(SF-36)评估患者生活质量,包括36个小项,满分100分,分值越高表明生活质量越好。

疗效判定:呼吸功能恢复正常,血气指标显著改善,HRCT检查显示肺部病灶吸收>80%为显效,表现症状和血气指标有改善,HRCT检查显示肺部病灶吸收20%~80%为有效;症状指标无改善,HRCT检查显示肺部病灶吸收<20%为无效。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 80$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 80$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	45(56.25)	26(32.50)	9(11.25)	71(88.75)
对照组	39(48.75)	22(27.50)	19(23.75)	61(76.25)
χ^2 值				4.329
P 值				0.037

表3 两组患者血气指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 80$)

Tab. 3 Comparison of blood gas indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 80$)

组别	PaO ₂ (kPa)		SaO ₂ (%)		PaCO ₂ (kPa)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.09 ± 2.78	13.98 ± 3.65*	72.91 ± 7.23	91.67 ± 4.79*	6.23 ± 2.09	3.09 ± 1.19*
对照组	6.81 ± 2.65	11.54 ± 3.23*	72.09 ± 7.19	88.12 ± 4.53*	6.76 ± 2.76	4.23 ± 1.45*
t 值	0.625	4.478	0.719	4.816	1.369	5.436
P 值	0.515	0.000	0.473	0.000	0.173	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4及表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 80$)

Tab. 4 Comparison of serological indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 80$)

组别	ESR(mm/h)		SP-A(ng/L)		SP-D(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37.62 ± 5.12	15.23 ± 3.65*	122.31 ± 13.29	67.59 ± 7.89*	226.67 ± 23.09	92.78 ± 11.19*
对照组	38.41 ± 5.59	19.54 ± 3.93*	123.45 ± 14.12	74.21 ± 8.03*	229.89 ± 24.93	101.17 ± 12.10*
t 值	0.932	7.187	0.526	5.260	0.848	4.553
P 值	0.353	0.000	0.600	0.000	0.398	0.000

表5 两组患者预后评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 80$)

Tab. 5 Comparison of prognosis scores between the two groups
($\bar{X} \pm s$, point, $n = 80$)

组别	HRCT评分		SF-36评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.09 ± 0.78	0.98 ± 0.37*	53.97 ± 6.27	81.78 ± 7.87*
对照组	3.14 ± 0.85	1.36 ± 0.48*	55.09 ± 6.69	77.18 ± 7.62*
t值	0.388	5.608	1.093	3.756
P值	0.699	0.000	0.276	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 80$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between
the two groups [case (%), $n = 80$]

组别	头晕头痛	肝功能异常	消化道反应	骨髓抑制	合计
观察组	3(3.75)	3(3.75)	3(3.75)	2(2.50)	11(13.75)
对照组	2(2.50)	2(2.50)	2(2.50)	0(0)	6(7.50)
χ^2 值					1.645
P值					0.200

3 讨论

CTD-ILD的发病主要是由于机体的免疫功能损伤导致结缔组织受损,并累及全身多个脏器,当这种损伤侵袭肺部组织主要是肺间质区域时,其会导致患者的肺组织和功能受损,出现相关性肺间质病。患者发病后表现为典型的呼吸系统症状,包括呼吸困难、肺部阴影、低氧血症等,严重者可出现呼吸衰竭,是结缔组织疾病中病死率最高的一类呼吸系统脏器并发症^[10]。既往多以糖皮质激素为主的基础治疗方法治疗该病,但疗效欠佳。环磷酰胺属广谱氮芥类抗肿瘤药物,随着适应证的不断扩大,有研究表明其可改善或稳定CTD-ILD患者的肺功能,发挥免疫抑制作用^[11]。

本研究结果显示,观察组患者的临床疗效明显提升,表明加用波生坦能进一步提高疗效。波生坦可通过拮抗内皮素受体降低肺血管和全身血管阻力,从而降低肺动脉压力^[12]。同时,波生坦通过抑制内皮素受体,可减轻患者肺间质血管的内皮损伤,且可通过减少肺胶原沉积而减轻肺间质纤维化程度^[13]。环磷酰胺为强效的免疫抑制剂,能抑制各种炎性细胞的增殖,非特异性地杀伤抗原敏感性小淋巴细胞,限制其转化为免疫母细胞。环磷酰胺对B淋巴细胞的作用更显著,对于受抗原刺激进入分裂时的B淋巴细胞和T淋巴细胞有相同作用,对体液免疫和细胞免疫均有抑制作用^[14-15]。因此,两药联用治疗可有效抑制CTD-ILD患者机体的细胞免疫反应,进而改善各项临床症状、呼吸功能和肺功能。

本研究结果显示,治疗后观察组患者的PaO₂, SaO₂, PaCO₂水平均显著改善,表明两药联用可明显改善CTD-ILD患者的肺通气功能和低氧血症。在CTD-ILD疾病的进展过程中,各种炎性反应会引起血液中的纤

维蛋白原和免疫球蛋白成分增加等改变,进而导致ESR水平升高,而SP-A及SP-D均为肺表面复杂的活性脂蛋白,具有降低肺泡液气平面的张力、防止呼气末肺塌陷的作用,在CTD-ILD患者肺部呈高表达^[16]。治疗后观察组患者的ESR, SP-A, SP-D水平均低于对照组,从分子学角度证实了两药联用治疗可显著改善各项血清学标志物。观察组HRCT评分明显低于对照组, SF-36评分明显高于对照组,表明两药联用可改善患者的肺功能和呼吸功能,缓解呼吸困难症状,使肺部病灶逐渐吸收,患者的生活质量也随之改善,且观察组不良反应发生率未明显升高。

综上所述,波生坦联合环磷酰胺治疗CTD-ILD,能显著改善患者的血气指标,降低血清学指标水平,显著改善CT影像学表现和生活质量评分。

参考文献

[1] DONNELLY SC. Connective tissue diseases - associated interstitial lung disease (CTD-ILD) - where should we go from here?[J]. QJM, 2019, 112(2): 79-83.

[2] LYU D, CHAN KM. Lung Transplantation in Connective Tissue Disease - Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD)[J]. Current Pulmonology Reports, 2018, 29(12): 7-11.

[3] 高 粹, 孙 忻, 黄 警, 等. 血清抗中性粒细胞胞质抗体阳性肺间质病患者临床及预后分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 362-368.

[4] PARK JE, KIM SY, SONG JH, et al. Comparison of short-term outcomes for connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation[J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(3): 1538-1545.

[5] 张玉振, 李玉峰, 赵宏俊. 波生坦片联合西地那非治疗儿童左向右分流型先天性心脏病术后残留肺动脉高压31例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(5): 14-15.

[6] 左万里, 赵洁敏, 黄积雄, 等. 波生坦对肺间质纤维化的治疗作用[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(3): 591-593.

[7] 何 滨. 环磷酰胺治疗结缔组织病相关肺间质病变的效果与累积量的关系[J]. 中国社区医师, 2017, 37(33): 33.

[8] 罗凤鸣, 陈小波, 李时悦. 从2018国外特发性肺纤维化诊断指南看冷冻肺活检在间质性肺疾病中的应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(12): 921-922.

[9] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组, 国家风湿病数据中心. 2018中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2018, 37(8): 558-565.

[10] 刘 鸣, 朱 芸, 王明超, 等. 血清涎液化糖链抗原评估结缔组织病相关肺间质病变病情的临床价值[J]. 浙江医学, 2018, 40(22): 2477-2479.

[11] 王春彬, 张 爽, 李朋梅, 等. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺治疗结缔组织病相关性肺间质疾病疗效与安全性比较的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(11): 1524-1528.

[12] 谭安安, 邱茹洁. 多巴胺联合波生坦治疗肺动脉高压及对