

· 临床研究 ·

γ-干扰素联合乙酰半胱氨酸治疗 IPF 患者的临床疗效观察

戈艳蕾¹, 李繁丽², 喻昌利¹, 李琳¹, 郭继芳¹, 王红阳^{1△}

(河北联合大学附属医院:1. 呼吸内科;2. 急诊科, 湖北唐山 063000)

摘要:目的 观察 γ-干扰素(IFN-γ)联合乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化(IPF)患者的疗效。方法 将 60 例 IPF 患者随机分为乙酰半胱氨酸组和 IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组,检测Ⅲ型胶原(Ⅲ-C)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)含量;并均进行肺功能、血气分析及 6 min 步行距离测定。比较两组患者治疗前后上述指标的变化。结果 两组患者治疗后血清Ⅲ-C、Ⅳ-C 水平下降及 6 min 步行距离延长($P < 0.05$),IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组患者治疗后上述指标改善优于单纯乙酰半胱氨酸组,肺功能一氧化碳弥散量(DLCO)亦显著改善($P < 0.05$)。结论 IPF 患者在给乙酰半胱氨酸基础上,加用 IFN-γ 治疗,可以更好地改善肺弥散功能及肺纤维化进程,提升患者运动能力。

关键词:干扰素Ⅱ型;乙酰半胱氨酸;特发性肺间质纤维化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)01-0047-02

The effect of Interferon-γ combined N-acetyl cysteine treatment in IPF patients

Ge Yanlei¹, Li Fanli², Yu Changli¹, Li Lin¹, Guo Jifang¹, Wang Hongyang^{1△}

(1. Department of Respiratory; 2. Department of Emergency, Hebei United University Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of IFN-γ combined N-acetyl cysteine treatment in idiopathic pulmonary fibrosis patients (IPF). Methods 60 patients with IPF were randomly divided into the N-acetyl cysteine therapy group and the IFN-γ combined N-acetyl cysteine therapy group, All the patients measured serum type Ⅲ collagen (Ⅲ-C), Ⅳ collagen(Ⅳ-C) and blood gas analysis, at the same time, they received lung function test and 6-minute walking test, comparing all the indexes before and after the therapy. Results Comparing with the N-acetyl cysteine therapy group, IFN-γ combined N-acetyl cysteine therapy group had advantages in decreasing the level of serum Ⅲ-C, Ⅳ-C and improving the distance of 6-minute walking test and pulmonary diffusion capacity($P < 0.05$). Conclusion IFN-γ combined N-acetyl cysteine therapy can improve the patients, pulmonary diffusion capacity and exercise capacity, and it's more effective than the N-acetyl cysteine therapy group.

Key words: interferon type Ⅱ; acetylcysteine idiopathic pulmonary fibrosis

特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一组发病机制不清的肺间质性疾,现阶段有研究表明 Th1/Th2 型细胞因子平衡在肺纤维化过程中发挥重要作用,在肺部损伤炎症反应修复过程中, Th1 型细胞因子可以抑制成纤维细胞活化、增生,改善肺纤维化^[1-3]。在 Th1 型细胞因子中, γ-干扰素(IFN-γ)最具有代表性,因此,给予 IFN-γ,补充机体 Th1 型细胞因子水平,对于 IPF 纤维化的治疗可能具有一定作用^[4-6]。本文旨在观察 IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸治疗 IPF 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 2002 年中华医学会呼吸病学分会制定的 IPF 诊断标准^[7],选择 2008 年 5 月至 2010 年 5 月于河北联合大学附属医院呼吸内科住院诊断为 IPF 的患者,同时除外有应用乙酰半胱氨酸及 IFN-γ 禁忌症者。IPF 入组患者共计 60 例,其中男 28 例,女 32 例,平均年龄(61.5±4.8)岁。两组患者在性别、年龄、治疗前病情严重程度及各项检查指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法 将符合入选标准的 60 例 IPF 患者随机分为乙酰半胱氨酸组与 IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组,入院后即开始给予相应治疗,每组各 30 例。其中,乙酰半胱氨酸组给予乙酰半胱氨酸泡腾片 0.6 g,3 次/日,治疗 3 个月。IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组在乙酰半胱氨酸泡腾片 0.6 g,3

次/日治疗基础上,皮下注射 IFN-γ,每次 200 万单位,每日 1 次,应用 IFN-γ 1 个月后停用,之后继续口服乙酰半胱氨酸泡腾片 0.6 g,3 次/日维持治疗 2 个月。所有患者治疗前及治疗 3 个月后进行采血,检测Ⅲ型胶原(Ⅲ-C)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)含量;并均进行肺功能、血气分析检查及 6 min 步行距离测定。比较两组患者治疗前、后血清Ⅲ-C、Ⅳ-C 含量变化、血气分析动脉血氧分压(PaO₂)的改变、肺功能肺总量(TLC)、肺活量(VC)与一氧化碳弥散量(DLCO)占预计值的百分比的改变及 6 min 步行距离变化,并进行统计学处理。

1.3 统计学处理 本资料数据均采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,其中计数资料用 χ^2 检验,计量资料用配对样本 t 检验,独立样本 t 检验,等级资料用秩和检验。

2 结果

2.1 两组 IPF 患者治疗前后血清Ⅲ-C、Ⅳ-C、PaO₂ 变化比较 两组患者治疗后血清Ⅲ-C、Ⅳ-C 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组患者治疗后血清Ⅲ-C、Ⅳ-C 水平较单纯乙酰半胱氨酸组患者明显降低($P < 0.05$),IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗后血气分析 PaO₂ 有所好转,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组 IPF 患者治疗前、后肺功能 TLC、VC 与 DLCO 占预计值的百分比比较 IFN-γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组患者治疗后 TLC(%)及 VC(%)变化比较差异无统计学意义

△ 通讯作者, Tel:15383056835; E-mail: tsmwhy@163.com。

($P>0.05$), DLCO(%) 较乙酰半胱氨酸组患者有明显改善 ($P<0.05$); 乙酰半胱氨酸组治疗前、后自身比较 TLC(%)、VC(%) 及 DLCO(%) 有下降趋势, IFN- γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组患者自身治疗前、后 TLC(%)、VC(%) 及 DLCO(%) 有所改善, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 两组患者治疗前、后实验室指标改善情况比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	时间	血清Ⅲ-C (ng/mL)	血清Ⅳ-C (ng/mL)	PaO ₂ (mm Hg)
乙酰半胱氨酸组	治疗前	89.80±3.82	120.46±30.57	58.20±10.12
	治疗后	82.46±5.33*	68.54±16.23*	58.01±10.51
联合治疗组	治疗前	88.92±3.95	119.20±28.16	58.94±9.99
	治疗后	54.55±3.57**	63.81±15.91**	60.01±12.21

*: $P<0.05$, 与治疗前比较; #: $P<0.05$, 治疗后组间比较。

表 2 两组患者治疗前、后肺功能指标变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	时间	TLC(%)	VC(%)	DLCO(%)
乙酰半胱氨酸组	治疗前	60.41±10.12	62.31±15.75	45.96±10.13
	治疗后	59.16±8.33	60.54±15.23	43.83±9.86
联合治疗组	治疗前	61.02±8.95	61.98±18.16	46.10±9.12
	治疗后	62.16±9.57	62.81±15.91	48.86±8.10#

#: $P<0.05$, 与乙酰半胱氨酸组治疗后比较。

2.3 两组 IPF 患者治疗前、后 6 min 步行距离变化比较 两组患者治疗后 6 min 步行距离均有延长, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); IFN- γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组患者治疗后 6 min 步行距离较乙酰半胱氨酸组患者延长, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前、后 6 min 步行距离变化比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
乙酰半胱氨酸组	355.51±5.10	363.81±10.75*
联合治疗组	354.82±8.92	389.20±10.16*#

*: $P<0.05$, 与治疗前比较; #: $P<0.05$, 与乙酰半胱氨酸组治疗后比较。

3 讨论

IPF 是一组病因不明的肺间质性疾病, 临床表现为进行性发展的呼吸困难, 该病无特异性临床表现及特异性实验室检查指标, 一般确诊时多已发生明显肺纤维化^[8-9]。目前, 因 IPF 发病机制尚不明确, 遂在临床治疗上缺乏特异性抗纤维化治疗方法^[10]。近年来, 有作者研究发现应用大剂量乙酰半胱氨酸类药物治疗, 可以在一定程度上改善患者临床症状, 延缓疾病发展, 但在逆转肺纤维化上疗效并不令人满意^[11-12]。而 IPF 导致的肺间质纤维化, 最终会导致患者肺弥散功能降低, 从而发生呼吸衰竭, 致患者死亡, 这也带来沉重的经济及社会负担^[13]。因此, 寻求新的有效方法治疗 IPF 迫在眉睫。

有研究表明 Th1 型细胞因子和 Th2 型细胞因子免疫平衡失调是 IPF 发生肺间质纤维化的重要原因^[1-3, 14]。正常条件下, 两者相互影响, 相互作用, 形成细胞因子网络平衡, 一旦机体受到外界刺激, 使 Th1/Th2 细胞因子失衡, 则可诱发机体产

生异常的免疫应答。在 IPF 患者就表现为 Th1 型细胞因子减少, 从而导致肺间质纤维化的发生。IFN- γ 是特征性 Th1 型细胞因子, 因此给予 IFN- γ , 提高患者 Th1 型细胞因子水平, 恢复机体 Th1/Th2 细胞因子平衡, 对于 IPF 纤维化的治疗可能具有一定疗效^[15-16]。

本研究发现, IFN- γ 联合乙酰半胱氨酸联合治疗组患者治疗 3 个月后血清Ⅲ-C、Ⅳ-C 水平较单纯乙酰半胱氨酸组患者明显降低, DLCO(%) 及 6 min 步行距离明显改善 ($P<0.05$), 同时, PO₂ 有所好转 ($P>0.05$), 这表明 IFN- γ 联合乙酰半胱氨酸治疗在降低肺间质纤维化程度, 改善 IPF 患者肺弥散功能, 提高患者运动能力上优于常规乙酰半胱氨酸治疗。

综上, IFN- γ 联合乙酰半胱氨酸治疗 IPF 具有一定临床效果, 但长期疗效需进一步观察。

参考文献:

- [1] 谷秀, 刘宏博, 张晓晔, 等. Th1/Th2 细胞因子的平衡与实验性肺间质纤维化[J]. 山东医药, 2010, 50(1): 43-44.
- [2] Sharma R, Guleria R, Pande JN. Idiopathic pulmonary fibrosis: newer concepts and management strategies[J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2003, 45(1): 31-49.
- [3] Shunji T, Masashi B, Shoji O, et al. ST2 gene induced by type 2 helper T cell (Th2) and proinflammatory cytokine stimuli may modulate lung injury and fibrosis[J]. Exp Lung Res, 2007, 30(2): 81-97.
- [4] 宋康, 杨璐超, 陈君峰, 等. 补肺汤对肺纤维化大鼠血清 INF- γ 、IL-4 表达水平影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 456-458.
- [5] Strieter, Robert M, Keane MP. Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis[J]. Clin Invest, 2004, 114(2): 165-168.
- [6] Tsou PG, Gourgoulis KI. Cytokine levels in the sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Med, 2006, 100(5): 938-945.
- [7] 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]. 中华呼吸结核杂志, 2002, 25(1): 11-18.
- [8] Pardo A, Selma M. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2002, 34(12): 1534-1538.
- [9] Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary Fibrosis[J]. N Engl J Med, 2001, 345(4): 517-525.
- [10] 陈云凤, 扈晓宇. 特发性肺间质纤维化的诊断及中西医结合治疗进展[J]. 现代临床医学, 2006, 32(4): 314-316.
- [11] Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 1994, 7(3): 431-436.
- [12] Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 2229-2242.
- [13] Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit, 1998, 157(10): 1301-1315.
- [14] 刘永琦, 李金田, 李娟, 黄茂对肺纤维化大鼠 Th1/Th2 型细胞因子平衡及自由基代谢的影响[J]. 免疫学杂志, 2009, 25(3): 290-292.

活动正常,术后出现声音嘶哑,喉镜见声带麻痹者为喉返神经损伤。确定为喉返神经损伤者 3 个月后观察发音情况并复查喉镜观察声带活动情况,声带活动恢复者即为喉返神经(RLN)损伤完全恢复,否则为永久性损伤^[6]。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,采用 SPSS11.0 统计学软件分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

A 组术后 7 d 内 17 例出现轻微声音嘶哑,其中 15 例于出院时恢复,2 例出院后 3 个月内恢复,术后 3 个月随访,复查电子喉镜,声带活动正常。B 组术后 7 d 内 2 例出现轻微声音嘶哑,出院时恢复,术后 3 个月随访,复查电子喉镜,声带活动正常。B 组喉返神经损伤发生率显著低于 A 组 ($P < 0.05$),解剖喉返神经所需时间、出血量及损伤恢复时间均显著低于 A 组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者术中、术后情况比较

组别	<i>n</i>	喉返神经 损伤人数(<i>n</i>)	解剖时间 (min)	出血量 (mL)	损伤恢复 时间(d)
A 组	91	17	13.4 ± 3.5	52.8 ± 10.4	8 ± 2
B 组	104	2	7.5 ± 2.3*	22.6 ± 8.1*	5 ± 1*

*: $P < 0.05$,与 A 组比较。

3 讨 论

喉返神经损伤后果严重。甲状腺手术时喉返神经发生损伤的概率约 0.3%~9.4%^[7-8],一侧喉返神经切断引起声音嘶哑,喉镜下可见一侧声带麻痹,双侧损伤可引起患者呼吸困难,甚至窒息^[9]。甲状腺良性病变行腺叶切除多为单侧手术,所以,术后一侧喉返神经损伤较为常见,表现为术后声嘶。其中一部分患者声嘶症状可在 3 个月内恢复,原因为喉返神经刺激,或部分神经纤维损伤。张海添等^[10]收集国内多个数据库符合入选标准的 19 个对照临床研究,对 9 269 例患者中的喉返神经损伤资料进行 Meta 分析,认为甲状腺手术中显露喉返神经可以预防喉返神经损伤,但显露方式不同导致术后声嘶症状出现概率有明显差异^[11]。

在甲状腺侧叶背面寻找解剖喉返神经时,由于甲状腺侧方除中静脉以外还有较多小静脉,特别是喉返神经入喉处,钝性分离时极易出血,严重影响视野,在见到喉返神经以前,有时需要钳夹止血。盲目钳夹又容易误伤神经。另外,甲状腺下动脉与喉返神经关系变异较多^[12],术中偶见喉返神经 2 支穿过甲状腺下动脉,再合为一支^[13]。此时如见到其中一支喉返神经而结扎切断甲状腺下动脉极易切断喉返神经另一部分神经纤维,从而引起术后轻微声音嘶哑。此方式显露喉返神经程序复杂而又风险较大。

在甲状腺腺体下方气管食管沟寻找解剖喉返神经是近年来出现的一种新方法,但目前关于此方法的报道甚少。本研究

发现在甲状腺腺体下方气管食管沟寻找解剖喉返神经组,喉返神经损伤发生率、解剖喉返神经所需时间、出血量及损伤恢复时间均显著低于从腺叶侧背面寻找解剖喉返神经组。在甲状腺腺体下方气管食管沟寻找解剖喉返神经组,该区域结缔组织疏松,血管少,且喉返神经位置相对固定,未发现分支情况,极易寻找。且在确认神经前无需结扎任何组织,不存在钳夹喉返神经风险。一旦确认喉返神经,即可自下向上解剖,避开神经放心结扎切断侧方组织(含甲状腺下动脉及中静脉)及甲状腺下极,几乎无出血,神经入喉前即便有分支也一目了然,损伤风险低。总之,在甲状腺腺体下方气管食管沟寻找解剖喉返神经是更安全、简便的方法,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 赵铭,孟昭忠. 甲状腺肿瘤手术喉返神经损伤的研究[J]. 普外临床,1997,12(3):176-177.
- [2] Jatzko GR, Lisborg GH, Muller MG, et al. Recurrent nerve palsy after thyroid operation: principal nerve identification and a literature review[J]. Surgery, 1994, 115(2): 139-144.
- [3] 徐长青,叶丽. 甲状腺手术显露喉返神经的意义[J]. 中国实用医药, 2010, 27(1): 44-45.
- [4] 叶刚,李远平. 甲状腺手术中常规解剖喉返神经的临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 7(3): 304-305.
- [5] 陈敬洪,陈家阳,徐达元,等. 甲状腺手术中常规显露喉返神经的意义[J]. 中国实用医药, 2010, 24(1): 118-119.
- [6] 曾景龙,张战辉,刘绍华,等. 选择性显露喉返神经在甲状腺手术中的应用[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(1): 55-56.
- [7] 李建强,刘奇华,唐自强. 甲状腺切除手术中显露喉返神经的意义[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 8(2): 210-213.
- [8] Aburahma AF, Choueiri MA. Carnial and cervical nerve injuries after repeat carotid endarterectomy [J]. J Vasc Surg, 2000, 32(4): 649-654.
- [9] Famdom JR. Thyroid surgery from ofle millennium to the nex[J]. Asian J Surgery, 2001, 24(2): 79-81.
- [10] 张海添,陆云飞,廖清华,等. 甲状腺手术中显露喉返神经价值的 Meta 分析[J]. 中华普通外科杂志, 2005, 20(4): 204-206.
- [11] 白波,姜林山. 甲状腺手术 195 例喉返神经显露方法总结[J]. 临床军医杂志, 2009, 37(5): 938-939.
- [12] 王辉. 喉返神经在颈部手术中的应用解剖[J]. 山东医药, 2010, 50(1): 48-49.
- [13] 方阳,罗定存,倪耀忠,等. 喉返神经变异及损伤的预防[J]. 临床医学, 2007, 27(8): 968-970.

(收稿日期:2011-06-09 修回日期:2011-07-14)

(上接第 48 页)

- [15] 林琳,张燕萍,王书臣. 肺纤通及其拆方对肺间质纤维化模型大鼠 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. 江苏中医药, 2008, 40(1): 78-79.
- [16] Vasakova M, Striz I, Slavec A, et al. Th1/Th2 cytokine

gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Tissue Antigens, 2006, 67(3): 229-232.

(收稿日期:2011-06-26 修回日期:2011-08-15)