

药物治疗进展性纤维化性间质性肺疾病的新进展与思考

丁达庆¹, 孔晓梅^{2*}

(1. 山西医科大学第一临床医学院; 2. 山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科, 山西 太原 030001)

【摘要】进展性纤维化性间质性肺疾病 (PF-ILD) 与间质性肺疾病具有相似的临床表现, 其主要特征为进展性纤维化, 会导致患者肺功能障碍, 对患者生活质量造成严重影响, 甚至会导致患者早期死亡。目前, 临床对 PF-ILD 患者进行治疗往往使用激素、免疫抑制剂、生物制剂、抗纤维化药物等, 但这些治疗方法对患者是否有效仍有争议, 此外在 PF-ILD 患者中急性加重的患者占比较多, 因此临床针对患者病情实施有效的治疗干预措施对降低患者死亡率至关重要。本文对 PF-ILD 激素、免疫抑制剂、生物制剂、抗纤维化药物等药物治疗措施相关进展进行整理分析, 以便为临床选择治疗 PF-ILD 患者的有效方法提供参考依据。

【关键词】间质性肺疾病; 进展性; 纤维化性; 发病机制; 药物

【中图分类号】R563

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.21.0138.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.21.045

间质性肺疾病 (interstitial lung diseases, ILD) 是指一组累及肺泡腔、肺间质的肺部病变, 主要是由于肺实质发生炎症或纤维化, 损伤肺泡-毛细血管功能单位造成的。但部分 ILD 患者在经过常规的诊疗后仍会发生与特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 相似的进行性纤维化, IPF 属于特异性的、慢性进行性纤维化间质性肺炎的一种, 其发病机制为持续、反复的上皮细胞损伤、异常修复导致肺部纤维化^[1]。临床上将与 IPF 的病理机制及临床病程特点相似的这部分 ILD 患者定义为进展性纤维化性间质性肺疾病 (progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD), 主要表现为进行性呼吸困难、肺功能恶化、早期死亡, PF-ILD 还具有发病率高、预后差等相关不良表现^[2]。现阶段, 临床对 PF-ILD 患者使用的治疗措施较少, 仍缺乏有效的诊治方式, 且激素、免疫抑制剂、生物制剂、抗纤维化药物等药物治疗疗效尚不明确。基于此, 本文旨在对 PF-ILD 激素、免疫抑制剂、生物制剂、抗纤维化药物等药物治疗措施相关进展进行整理分析, 现综述如下。

1 PF-ILD 的介绍

1.1 PF-ILD 的定义及诊断标准 PF-ILD 在理论上是指以 IPF 为代表的一组慢性、进行性纤维化 ILD, 该病的基础是肺纤维化。但临床关于纤维化进展的诊断标准并没有一个统一的解释, 因此临床对 PF-ILD 诊断比较困难。PF-ILD 的概念是首次在 2018 年由 ELLS 等^[3]公开提出的, 用来囊括发生与 IPF 患者类似临床疾病的非 IPF 的

PF-ILD。2020 年 ILD 医师专家组在间质性肺疾病国际峰会上对 PF-ILD 的诊断达成共识, 提出接受治疗后的 24 个月内, 满足以下一条标准即可诊断为 PF-ILD: ①用力肺活量 (FVC) 下降 $\geq 10\%$; ② FVC 下降 $\geq 5\%$, 肺对一氧化碳的弥散能力 (DLCO) 下降 $\geq 15\%$; ③ FVC 下降 $\geq 5\%$, 高分辨率计算机断层扫描 (HRCT) 显示患者肺纤维化加重; ④ FVC 下降 $\geq 5\%$, 并伴有呼吸症状恶化; ⑤ HRCT 显示患者肺纤维化加重, 并伴有呼吸症状恶化^[4]。而在 2022 年的一项由欧洲呼吸学会、美国胸科学会、拉丁美洲协会和日本呼吸学会共同发表的指南中, 建议使用进行性肺纤维化 (progressive pulmonary fibrosis, PPF) 进行命名, 并对 PPF 的诊断标准进行了更新, 在过去 1 年内满足以下三条标准中至少两个即可诊断为 PF-ILD: ①呼吸道症状恶化; ②疾病进展的生理证据 (满足以下任意一条): a. 随访 1 年内 DLCO 绝对值下降 $\geq 10\%$; b. 随访 1 年内 FVC 绝对值下降 $>5\%$; ③疾病进展的放射学证据 (满足以下任意一条): a. 牵引性支气管扩张和细支气管扩张的范围或严重程度增加; b. 新的毛玻璃混浊伴牵引支气管扩张; c. 新的精细网状结构; d. 网状异常程度增加或粗糙度增加; e. 新发或增加的蜂窝影; f. 肺叶体积损失增加^[5]。

由于 PF-ILD 病因多样, 因此对患者的治疗方案不同, 疗效及预后也不相同, PF-ILD 的定义会使很多学者对患者病因的诊断进行忽视, 不利于对发病机制的探究。

1.2 PF-ILD 的发病机制 PF-ILD 在肺纤维化发病的临床特征及机制方面均有一定的共性: 细胞会受到重复性

作者简介: 丁达庆, 2020 级在读硕士生, 研究方向: 肺间质疾病。

通信作者: 孔晓梅, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统常见病。E-mail: syyykxm8@163.com

慢性上皮或血管损伤导致的破坏,并不能正常修复,而纤维化与异常修复和持续损伤均有关^[6]。有研究表明,PF-ILD 患者和 IPF 患者机体中均存在促纤维化介质异常升高的表现,促纤维化介质包括:转化生长因子 β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、细胞外基质金属蛋白酶(MMP)等,其中起主要作用的效应细胞为成纤维细胞,来源不同的成纤维细胞大量增殖并迁移到损伤部位,并受到激活变为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞大量分泌细胞外基质,且因疾病机体基质降解减少,基质在肺组织中聚集进一步造成肺泡组织功能损伤,并增加组织纤维化程度^[7]。此外,淋巴细胞和巨噬细胞在损伤部位大量聚集,导致促纤维化介质大量释放,进一步加快活化成纤维细胞,从而导致肺功能受损,而患者肺容量随着纤维化程度提升而降低,易造成呼吸困难和气促,进一步使患者发展成呼吸衰竭。

1.3 PF-ILD 的危险因素 近年来,PF-ILD 发病率呈逐年上升趋势^[8],在赵铁梅等^[9]学者的一项前瞻性研究中,对 58 例纤维化性间质性肺病患者实施 1 年随访,58 例患者中,诊断为 IPF 的有 35 例(60.34%),诊断为结缔组织病相关间质性肺病的有 14 例(24.14%),诊断为其他原因所致的肺纤维化有 9 例(15.52%),发展为 PF-ILD 的患者有 12 例(20.69%),有 8 例(13.79%)患者死亡(其中死于纤维化急性加重的患者有 6 例),对所有患者进行单因素分析结果表明,诊断为 IPF、HRCT 网格影评分及蜂窝影评分高是发展为 PF-ILD 的风险因素,6 min 步行距离短、加利福尼亚大学圣地亚哥分校呼吸困难问卷(SOBQ)评分高是患者死亡的风险因素,且 6 min 步行距离<300 m 的患者死亡率更高,对其进行多因素分析结果显示,HRCT 网格影评分高是发展为 PF-ILD 的独立危险因素,而诊断为 IPF、HRCT 网格影评分及蜂窝影评分高的患者发展为 PF-ILD 的风险更高,6 min 步行距离<300 m、SOBQ 评分高的患者死亡风险更高。由此可见,PF-ILD 的发病率不仅高,且还具有较高的致死率,严重威胁患者的生命安全。

ILD 的发生发展与各种药物都有关系,相关研究显示,磺胺类、呋喃妥因等抗菌药,奥沙利铂、博来霉素等抗肿瘤药,胺碘酮心血管药物均能引起患者肺纤维化,引起患者病情发生发展;其中磺胺类、呋喃妥因等会引起患者慢性肺损害且具有不可逆的肺纤维化特征^[10]。目前,奥沙利铂、博来霉素等抗肿瘤药物在临床对肺纤维化动物模型进行诱导方面应用广泛,在陈佳音等^[11]学者的一项目为探究奥沙利铂相关性肺损伤的发生特点、临床治疗及转归等情况研究中显示,对收集到 29 篇文献的 32 例个案报道进行分析,患者发生肺损伤的中位时间为(7.5 \pm 4.5)个化疗

周期,呼吸困难、发热及咳嗽为患者主要临床症状,影像学特征表现为弥漫性浸润、磨玻璃影等,32 例均表现为间质性肺疾病,其中肺纤维化发生有 13 例,经治疗后得到缓解的有 19 例,死亡的有 13 例,占比为 40.6%,结果表明奥沙利铂的肺毒性罕见但致死率高。胺碘酮属于广谱抗心律失常药的一种,肺纤维化是该药的主要不良反应,该药会对细胞内磷脂的转运过程进行抑制,从而使磷脂大量聚集在细胞内,并通过免疫机制及细胞毒性引发患者肺纤维化^[12]。因此药物毒性也是肺纤维化进展的危险因素。

O'DWYER 等^[13]的研究中,对 68 例 IPF 患者肺泡灌洗液中的肺部微生物群进行检测,结果显示在 IPF 患者中,肺部细菌负荷情况可预测纤维化进展,微生物多样性和组成与肺泡促纤维化细胞因子增加相关,证明了肺部微生物群促进 IPF 的进展,由此可得,肺部细菌、病毒、真菌感染等均是肺纤维化进展的危险因素。此外国内研究表明,年龄越大,PF-ILD 发病率越高,生存率随着年龄的增大也越来越低,因此,年龄较大也是肺纤维化进展的危险因素^[14]。

2 PF-ILD 患者的药物治疗

2.1 免疫抑制剂治疗 现阶段,临床治疗过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia, HP)、结缔组织病相关性 ILD(connective tissue disease-associated interstitial lung disease, CTD-ILD)的一线药物为免疫抑制剂,免疫抑制剂能对 ILD 患者早期免疫炎性反应进行抑制,从而对患者病情发展进行控制,延缓患者疾病进入肺泡壁、气道和血管等发生不可逆纤维化进程。临床常用的免疫抑制剂有环磷酰胺(CYC)、硫唑嘌呤(AZA)、甲氨蝶呤(MTX)等,其中 CYC 属于氮芥类烷化剂的一种,能直接对机体内 B 细胞及 T 细胞的异常增殖起到抑制的作用,并能预防纤维化和减轻炎症,但使用 CYC 治疗时间过长,会导致患者发生中性粒细胞减少、血尿及白细胞减少等与免疫相关的不良反应;AZA 属于嘌呤拮抗剂的一种,能对 B 细胞及 T 细胞的异常增殖进行抑制,对 HP 患者的肺功能进行改善,但该药会导致患者发生转氨酶升高、感染等不良反应;MTX 是抗叶酸类抗肿瘤药物的一种,最初被用来治疗初期弥漫性系统性硬皮病,该药起效时间长,能对病情进展进行控制,并起到抗炎作用,但其在 PF-ILD 患者的治疗中疗效并不确定,且该药易引起患者发生恶心、消化不良、腹痛等胃肠道不良反应,还会导致患者肝酶升高,因此大部分患者具有较差的耐受性。

在 IPF 患者中使用免疫抑制剂进行治疗,患者的治疗效果并不总是很理想,且患者耐受性也较差^[15]。现阶段,关于免疫抑制剂治疗 PF-ILD 患者的临床疗效的论点只是来自少量观察性研究和回顾性数据,因此,在临床使用免

疫抑制剂对 IPF 患者进行治疗时应谨慎选择。

2.2 抗纤维化药物治疗 现阶段,临床常用的抗纤维化药物有吡非尼酮和尼达尼布,其均具有耐受性良好优势,且均能对 PF-ILD 患者的 FVC 进行改善,并对病情发展进程进行有效延缓。

其中吡非尼酮能对胶原沉积、胶原蛋白的合成进行阻断,并抑制 TGF- β 生成,从而起到抗氧化、抗纤维化、抗炎的作用。有研究证实,吡非尼酮抑制 TGF- β 诱导肺成纤维细胞胶原合成是通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路进行抑制实现的^[16]。而在梁春联等^[17]学者的研究中也对吡非尼酮对患者病情发展进程进行有效延缓这一观点进行了证实,研究中将 60 例 IPF 患者分为对照组(单纯使用常规治疗)和试验组(常规治疗的基础上加上吡非尼酮治疗),结果显示治疗后试验组患者 DLCO 降低,试验组患者用力肺活量占预计值的百分比(FVC% pred)、第 1 秒用力呼气量占预计值的百分比(FEV₁% pred)、重组人趋化因子配体 18 (CCL18) 治疗前后差值小于对照组,治疗后患者血清 21 号微小核糖核酸(miR-21)水平低于对照组,表明吡非尼酮能延缓 IPF 患者肺功能下降,降低血清 miR-21 水平。

尼达尼布对纤维细胞的增殖、迁移和成熟进行抑制的机制有两种,一种是通过机体肥大细胞的激活进行抑制,另一种是对 PDGF、血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)的下游信号通路进行抑制^[18]。此外在王旖然等^[19]学者的一项 Meta 分析中对尼达尼布能有效延缓患者病情发展进程进行了证实,此研究纳入了 4 项随机对照试验和 1 项队列研究,结果显示与安慰剂组相比,尼达尼布组 IPF 患者 FVC 年下降的绝对值减少平均 130 mL/年, FVC 占预计值百分比变化值较基线下降平均减少 3.84%,尼达尼布组发生首次急性加重风险显著降低 47%,表明尼达尼布能够延缓 IPF 患者病情进展,且大多数患者对尼达尼布耐受良好。吡非尼酮和尼达尼布在 ILD 的治疗中作用显著,但抗纤维化药物在使用过程中还会存在联合使用策略与潜在的药物相互作用、药物选择与药物疗程、药物干预的时机等问题,因此,临床在选择抗纤维化药物进行治疗时应结合患者具体情况选择用药。

2.3 激素治疗 早在 20 世纪中叶,临床治疗 IPF 患者就开始使用糖皮质激素,往往单独使用或联合免疫抑制剂使用,并在 2000 年的一次 IPF 国际专家共识上,成为 IPF 治疗的推荐药物。但随着临床研究不断深入,发现糖皮质激素、硫唑嘌呤加 N-乙酰半胱氨酸的三联治疗会加重患者病情,因此在 2015 年的 IPF 指南中强烈不推荐使用糖皮质激素单药及含有糖皮质激素的三联疗法。此外,国内研究证实,对非纤维化型 HP 患者使用糖皮质激素治疗,

能对患者肺功能进行一定改善,而对纤维化型的患者治疗效果并不理想;此外,患者长期使用糖皮质激素治疗还会增加患者心血管事件、骨质疏松症、白内障、糖尿病、体重增加等情况发生的风险^[20]。且近几年,并没有与糖皮质激素治疗 PF-ILD 患者的相关研究,因此,临床在对患者使用糖皮质激素治疗时,应针对患者病情及身体状况选择性的使用。

2.4 生物制剂治疗 目前,临床治疗 ILD 患者常用的生物制剂包括托西珠单抗(TCZ)和利妥昔单抗(RTX),两种药物均可能会对患者病情发展进行干预,但临床对其具体疗效均无相关研究明确说明。

TCZ 属于白细胞介素 6(IL-6)受体拮抗剂的一种,具有抗炎和免疫抑制作用。单核细胞及血管内皮细胞均能分泌 IL-6,当患者机体中血清 IL-6 水平异常升高时,会直接损伤血管内皮细胞,促进炎症反应加剧,导致血管内皮细胞损伤加重,最终导致患者肺部发生纤维化。现阶段,TCZ 联合阿扎胞苷(AZA)治疗类风湿关节炎肺间质病变(rheumatoid arthritis pulmonary interstitial disease, RA-ILD)患者应用广泛,不仅具有较高的安全性,且在稳定患者肺功能方面具有一定效果,但患者仍有进展性纤维化性恶化的风险,这与国外学者 YAMAKAWA 等^[21]研究结论相一致。TCZ 虽能对病情进展起到延缓,但对 PF-ILD 的疗效还需深入研究。

RTX 抑制纤维细胞向肌成纤维细胞的转化及胶原蛋白的产生,是通过清除 B 淋巴细胞介导抗体依赖细胞的细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用实现的,B 淋巴细胞表面的跨膜蛋白 CD20 是 RTX 的靶向目标。在临床对 RA-ILD 患者的治疗中,RTX 能起到改善和稳定患者肺功能作用,且对于非 IPF 的 ILD 患者,其也具有一定的效果,但对 RTX 治疗 PF-ILD 效果还未有研究明确其结果。

3 非药物治疗

临床除了对 ILD 患者进行药物治疗,还往往使用非药物方式对患者进行治疗,其中被认为是治愈 ILD 包括 PF-ILD 患者的唯一方法就是肺移植。对于病情迅速恶化、肺功能严重受损、现有药物治疗效果较差、日常生活较为困难、且预期寿命只有 1~2 年,而无其他重要脏器衰竭的 IPF 患者,可考虑进行肺移植。临床研究已经证实,肺移植在改善患者生活质量及延长 IPF 患者生存时间方面作用显著,且患者经肺移植治疗后 5 年生存率在 40% 左右^[22]。但患者需符合下列标准才能进行:① 6 个月内 FVC 下降 >10%;② 6 min 步行测验中患者的血氧饱和度下降最低可达至 88% 以下;③ 肺一氧化碳弥散量 <39%;④ 胸部 HRCT 存有蜂窝状改变(纤维指数 >2)。此外,进行肺移植具有

BMI 限制、供体来源困难等各种问题,其中糖皮质激素治疗受患者 BMI 的影响,这是由于激素治疗会导致患者发生肥胖,且患者在肺移植之前使用激素治疗会使患者发生明显的不良反应。因此,临床在对患者选择合适治疗方式时应考虑各方面存在的问题,谨慎选择。

4 小结与展望

现阶段,临床研究中还未发现能安全有效的治疗 PF-ILD 患者的靶向药物或可行性方式。PF-ILD 在临床特征及肺纤维化发病的机制方面与 IPF 共性较高,因此,临床治疗 PF-ILD 患者的方式仍借鉴 IPF 治疗方案。免疫抑制剂、抗纤维化药物、糖皮质激素、生物制剂均能对 ILD 患者病情发展进程进行抑制,但有相关研究表明只有抗纤维化药物能抑制 PF-ILD 患者 FVC 降低,另外几种药物对治疗 PF-ILD 患者的有效性及安全性仍未明确,需要进一步研究。因此临床成功治疗 PF-ILD 的关键可能是抗纤维化药物。此外肺移植被认为是治愈 ILD 包括 PF-ILD 患者的唯一方法,但需要面临 BMI 限制、供体来源困难等问题也较多。

临床现阶段仍通过对 IPF 的了解和管理经验来治疗 PF-ILD 疾病,未来还应对 PF-ILD 发病机制及早期危险因素进行更深入研究,并以早期抗纤维化或抗炎、抗纤维化联合治疗为侧重点,对能抗纤维化药物及能预测纤维化进展的生物标志物进行详细探究。

参考文献

- [1] 丁丽丽,刘轩绮,孙晓林,等. 系统性硬化症相关间质性肺病、特发性肺纤维化与转化生长因子- β 诱导的肺纤维化模型重叠基因的相关性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(14): 7-13.
- [2] 吴聪,刘建,郭亚丽,等. 进展性纤维化型间质性肺疾病药物治疗的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(11): 2151-2156.
- [3] WELLS A U, BROWN K K, FLAHERTY K R, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same[J]. Eur Respir, 2018, 51(5): 1-12.
- [4] GEORGE P M, SPAGNOLO P, KREUTER M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: Clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(9): 925-934.
- [5] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): 18-47.
- [6] HOFFMANN-VOLD A M, WEIGT S S, SAGGER R, et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. EBioMedicine, 2019, 50(1): 379-386.

- [7] DISTEFANO G, FANZONE L, PALERMO M, et al. HRCT patterns of drug-induced interstitial lung diseases: a review[J]. Diagnostics, 2020, 10(4): 244.
- [8] 赵大伟,房学梅,付维林. 高分辨率 CT 在特发性肺纤维化诊断中的研究进展[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 1044-1048.
- [9] 赵铁梅,刘凯迪,段智梅,等. 纤维化性间质性肺疾病预后因素的前瞻性队列研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(6): 414-418.
- [10] 李秀业,杨霖,赵惠敏. 药物相关性间质性肺疾病四例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(6): 5-9.
- [11] 陈佳音,马洁,童刚领,等. 奥沙利铂相关性肺损伤的文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(10): 1059-1063.
- [12] 刘艳鑫,董长江,邹剑,等. 基于 FAERS 数据库的胺碘酮相关呼吸系统不良事件信号挖掘研究[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(2): 128-137.
- [13] O'DWYER D N, ASHLEY S L, GURCZYNSKI S J, et al. Lung microbiota contribute to pulmonary inflammation and disease progression in pulmonary fibrosis[J]. Respir Crit Care Med, 2019, 199(9): 1127-1138.
- [14] 唐子琦,易婷,王聘,等. 我国川东北地区多发性肌炎/皮肌炎合并间质性肺疾病患者的临床特征及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(16): 1960-1965.
- [15] GIBSON C D, KUGLER M C, DESHWAL H, et al. Advances in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. Lung, 2020, 198(4): 597-608.
- [16] 周俊平,陈德文,郑艳,等. 吡非尼酮抑制转化生长因子 $\beta 1$ 诱导肺成纤维细胞胶原合成的实验研究[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(5): 410-417.
- [17] 梁春联,章琳,权晓娟,等. 吡非尼酮对特发性肺纤维化患者肺功能及血清标志物水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1249-1253.
- [18] 甘文华,黄凯,吕紫薇,等. 吡非尼酮和尼达尼布体外抗肺纤维化作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1370-1375.
- [19] 王旖然,叶俏. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化的疗效与安全性 Meta 分析[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(8): 698-704.
- [20] 李海霞,赵秋霞,王立和. 糖皮质激素短期疗法联合阿奇霉素对肺炎支原体感染大叶性肺炎患儿症状改善及炎症反应的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(22): 3800-3801.
- [21] YAMAKAWA H, OGURA T, KAMEDA H, et al. Decision-making strategy for the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD)[J]. Clin Med, 2021, 10(17): 3806.
- [22] 赵文清,郑敏宇. 特发性肺纤维化的中西医治疗进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 402-405.