

阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入 治疗特发性肺间质纤维化临床疗效比较

刘丽娟,梅琳

(北京市第六医院二部综合内科,北京 100007)

【摘要】 目的 探讨阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入治疗特发性肺间质纤维化(IPF)的临床疗效。方法 选取2013年5月至2016年5月北京市第六医院呼吸科收治的IPF患者82例,按照随机数表法分为治疗组和对照组,各41例。对照组在常规治疗基础上采用布地奈德雾化吸入,治疗组在对照组基础上口服阿奇霉素片,疗程3个月。观察两组患者临床疗效、动脉血氧分压(PaO₂)、肺功能指标肺活量占预计值百分比(VC%pred)、1秒钟用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/VA%pred)和治疗期间发生肺感染情况。结果 对照组总有效率为73.2%,与观察组的87.8%比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组PaO₂为(78.47±9.07) mmHg,对照组为(68.43±8.40) mmHg,治疗组显著优于对照组($P<0.05$);治疗后对照组与治疗组肺功能参数比较,VC%pred [(64.67±9.87)% vs (70.43±10.38)%]、FEV1%pred [(62.87±10.32)% vs (66.19±13.58)%]、FVC%pred [(66.42±9.34)% vs (73.54±12.48)%]、DLCO/VA% pred [(72.90±9.74)% vs (80.47±12.46)%],两组差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗期间治疗组有48.8%的患者未发生肺部感染,而对照组为12.2% ($P<0.05$)。结论 阿奇霉素联合布地奈德能明显改善IPF患者气血分析指标、肺功能以及预防肺感染发生,临床疗效确切且不良反应轻。

【关键词】 特发性肺间质纤维化;阿奇霉素;布地奈德;大环内脂

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)19-3121-04

Clinical study of azithromycin combined with budesonide inhalation in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. LIU Li-juan, MEI Lin. Second Department of Internal Medicine, Beijing No.6 Hospital, Beijing 100007, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of azithromycin combined with budesonide inhalation in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** A total of 82 patients with IPF, who admitted to Department of Respiratory Medicine of Beijing No.6 Hospital from May 2013 to May 2016, were selected and divided into the treatment group and the control group according to random number tables, with 41 patients in each group. On the basis of routine treatment, the control group was treated with budesonide inhalation, and the treatment group was treated with azithromycin tablets combined with budesonide inhalation, for 3 months. The clinical efficacy, the ratio of arterial oxygen pressure (PaO₂), lung capacity to the predicted value (VC%pred), forced expiratory volume in 1 second as the expected percentage (FEV1%pred), forced vital capacity estimated percentage (FVC%pred), percent carbon monoxide depletion in unit alveolar volume as a percentage of predicted value (DLCO/VA%pred) and pulmonary infection during treatment were compared. **Results** For the total effective rate, no significant differences were observed: 73.2% in the control group versus 87.8% in the treatment group ($P=0.095$). After the treatment, PaO₂ in the treatment group was (78.47±9.07) mmHg versus (68.43±8.40) mmHg in the control group ($P=0.000$); the levels of VC% pred, FEV1%pred, FVC%pred, DLCO/VA%pred in the treatment group were (64.67±9.87)%, (62.87±10.32)%, (66.42±9.34)%, and (72.90±9.74)%, respectively, versus (70.43±10.38)%, (66.19±13.58)%, (73.54±12.48)%, (80.47±12.46)% in the control group (all $P<0.05$). During the treatment, the rate of none pulmonary infection in the control group was 12.2% ($n=5$), which was significantly lower than 48.8% ($n=20$) in the treatment group ($P=0.000$). **Conclusion** Azithromycin combined with budesonide significantly can improve the blood pressure analysis indicators, lung function and the incidence of pulmonary infection in patients with IPF, which has certain clinical efficacy and mild adverse reactions.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); Azithromycin; Budesonide; Macrolide

特发性肺间质纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种难治性肺间质疾病,主要表现为原因不明导致弥漫性肺炎泡炎症和肺泡结构紊乱,最终导致肺间质纤维化的一种慢性疾病^[1]。IPF发病隐匿,进行性的影响患者呼吸功能,呼吸衰竭和肺感染是IPF常

见并发症之一。由于患者免疫力下降,肺功能衰退,加上长期使用激素类药物,容易导致肺感染缠绵难愈,预后不佳,处理不当容易导致IPF患者急性呼吸功能恶化,所以对IPF患者针对肺感染进行有效治疗和预防对于患者预后有着重要的意义^[2]。阿奇霉素可用于治疗IPF,起到抑制呼吸道炎症,预防感染的作用。

本研究采用口服阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入的方法治疗 IPF 合并肺感染, 观察对肺功能及感染的改善情况, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2016 年 5 月北京市第六医院呼吸科收治的 IPF 患者 82 例, 诊断符合 2015 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 特发性肺间质纤维化指南^[3], 中华医学会呼吸病分会《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案)》^[4]中的标准。将患者按随机数表法分为治疗组和对照组, 每组各 41 例, 本研究经医院伦理委员会审核, 所有患者均已知情并签署同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: ①双肺听诊可闻及吸气性爆破音(Velcro 音); ②限制性肺通气功能障碍和(或)气体交换障碍; ③高分辨率 CT(HRCT)可见两侧肺网状改变, 晚期患者出现蜂窝肺, 可伴有少量毛玻璃影; ④年龄 < 80 岁; 排除标准: ①对阿奇霉素或布地奈德严重过敏; ②合并严重心脑血管疾病及严重肝肾功能不全; ③急性呼吸功能恶化; ④罹患精神类疾病或神志不清, 药物依从性差患者; ⑤排除药物毒副作用、职业环境和疾病因素等已知原因的间质性肺病。

1.3 治疗方法 两组患者在一般支持治疗基础上对照组给予布地奈德混悬液(普米克令舒, AstraZeneca Pty Ltd, 1 mg/2 mL, 国药准字: H20090903)雾化吸入治疗, 1 mg/次, 3 次/d, 连用 4 周后剩余时间减为 2 次/d; 治疗组在对照组基础上口服阿奇霉素(江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂, 250 mg/片) 250 mg/d, 治疗 3 个月, 治疗结束后每 4~8 周进行电话或门诊随访。

1.4 观察指标 ①两组患者治疗效果; ②治疗前后动脉血氧分压(PaO₂); ③治疗前后肺功能变化, 包括包括肺活量(VC)、1 s 用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%pred)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、单位肺泡容积的一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO/VA%pred); ④治疗后两组患者肺部再感染情况; ⑤治疗期间进行常规血常规、肝肾功能检查, 记录治疗过程中不良反应。

1.5 疗效评定标准 按照文献^[5]制定疗效标准: 显效: 体征、肺啰音明显减轻, 干咳、喘等症状显著好转, 胸片卡间肺间质病变减轻, 肺功能改善, VC 增加 10%以上, PaO₂ ≥ 4 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 有效: 体征、肺啰音好转, 胸片间肺间质病变减轻或维持, VC 增加 5%, PaO₂ ≥ 4 mmHg; 无效: 体征、肺啰音改善或加重, 胸片可见肺间质病变加重, 有蜂窝肺或肺动脉高压征象, VC 增加 < 5% 或降低, PaO₂ < 4 mmHg 或比原来下降。总有效率=(显效病例+有效病例)/总病例数×100%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两独立样本比较采用 *t* 检验, 计数资料用率(%)表示, 组间

比较采用 χ^2 检验或精确概率 Fisher 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者在性别、病程、年龄等一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 具可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		平均年龄(岁)	平均病程(年)
		男	女		
对照组	41	24	17	60.09±11.87	1.12±0.53
治疗组	41	27	14	62.25±12.23	1.05±0.46
<i>t</i> / χ^2 值		0.467		0.812	0.639
<i>P</i> 值		0.494		0.42	0.525

2.2 两组患者总体疗效比较 治疗后两组患者无脱落、死亡病例, 均完成治疗。其中治疗组总有效率为 87.8%, 对照组为 73.2%, 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.795, P=0.095 0$), 见表 2。

表 2 两组患者总体疗效(例)

组别	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	41	13	23	5	87.8
对照组	41	9	21	11	73.2

2.3 两组患者动脉氧分压比较 治疗前两组患者 PaO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后两组患者 PaO₂ 较治疗前均有改善, 治疗组改善效果显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后动脉氧分压比较($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	41	64.50±8.76	78.47±9.07	7.094	0.000
对照组	41	60.45±12.78	68.43±8.40	3.341	0.001
<i>t</i> 值		1.674	5.200		
<i>P</i> 值		0.098	0.000		

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

2.4 两组患者治疗前后肺功能参数比较 两组患者治疗前 VC%pred、FEV1%/pred、FVC%pred 和 DLCO/VA%pred 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 经过 3 个月治疗肺功能参数较治疗前有明显改善($P < 0.05$), 治疗后两组比较治疗组改善效果明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者治疗期间肺部感染情况比较 治疗期间对照组肺部感染 0 次 5 例, 1 次 20 例, 2 次 11 例, 3 次 5 例, 治疗组 0 次 20 例, 1 次 13 例, 2 次 6 例, 3 次 2 例, 对照组肺感染发生率显著高于治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.6 两组不良反应比较 对照组出现水肿 2 例, 血压升高 3 例, 血糖升高 1 例, 转氨酶升高 2 例, 不良反应发生率为 19.5%; 治疗组发生腹泻 1 例, 皮肤过敏 2 例, 血压升高 1 例, 血糖升高 2 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率为 17.0%, 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 两组患者治疗前后肺功能参数比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	例数	时间	VC%pred	FEV1%/pred	FVC%pred	DLCO/VA%pred
对照组	41	治疗前	63.33±12.34	59.28±12.16	62.83±9.36	69.71±8.35
		治疗后	64.67±9.87 ^a	62.87±10.32 ^a	66.42±9.34 ^a	72.90±9.74 ^a
		t值	0.543	1.441	1.738	1.592
		P值	0.589	0.153	0.086	0.115
治疗组	41	治疗前	62.54±12.59	60.33±12.16	65.36±11.12	70.62±9.59
		治疗后	70.43±10.38 ^a	66.19±13.58 ^a	73.54±12.48 ^a	80.47±12.46 ^a
		t值	3.096	0.043	3.134	4.011
		P值	0.003	2.058	0.002	0.000

注:与对照组治疗后比较,^aP<0.05。

3 讨论

IPF是肺间质性疾病中最常见的类型,占47%~71%,早期表现为肺泡、肺间质、肺小血管及气道炎症及损伤,在后期修复过程中纤维细胞发生过度增殖和细胞外基质过度沉积。IPF临床主要表现为进行性呼吸困难,咳嗽无痰等,呼吸循环衰竭和继发性感染是患者的主要死因^[6]。目前IPF发病机制未明,发病隐匿,预后差,西医以糖皮质激素、免疫抑制和抗纤维化治疗为主,但治疗效果有限,尚无一种确切有效的治疗方案。因此,对于IPF的有效治疗已成为呼吸疾病研究者需要面对的一个问题^[5-6]。

IPF的一大特征是呼吸道持续炎症,近年来研究发现以阿奇霉素为代表的大环内酯类抗生素,除了具有抗菌作用还具有免疫调节和对抗呼吸道炎症的作用,体内外研究证明可用于治疗IPF^[7]。赵鹏^[8]对60例IPF患者随机分组分别服用阿奇霉素和泼尼松,3个月治疗后接受阿奇霉素治疗的疗效与接受泼尼松治疗无差异,且阿奇霉素治疗患者的副作用更少、更轻。陈朝凤等^[9]对阿奇霉素对IPF患者肺功能影响进行Meta分析,在7个随机对照试验共516个病例中,阿奇霉素单用能有效改善IPF患者肺弥散功能,而与强的松联用则能明显有效地提高患者FEV1%及FVC%,改善肺弥散功能更显著。Kawamura等^[10]对比了阿奇霉素与氟喹诺酮联合大剂量糖皮质激素治疗急性加重IPF的治疗效果,结果短期疗效阿奇霉素组死亡率显著低于对照组,且无严重副作用发生。在一项日本的研究中,复方新诺明和大环内脂类联合糖皮质激素同时用于治疗IPF呼吸迅速恶化的患者,结果发现服用大环内脂类药物的频率与生存率相关,且服用大环内酯类药物可改善预后^[11]。目前阿奇霉素治疗IPF的确切机制尚未解析,一般认为与抑制炎症细胞活化,减少炎症浸润,调节炎症相关因子产生,减轻肺组织的炎症损伤,同时通过转化生长因子途径影响细胞外基质的胶原代谢,调节相关酶活性促进胶原降解,减少胶原堆积,从而延缓纤维化过程^[12-13]。

在本研究中,治疗组与对照组临床总有效率差异无统计学意义(P>0.05),这可能与本研究观察时间短有关。据文献报道阿奇霉素治疗效果主要体现在改

善预后及死亡率方面,在本研究3个月疗程内未体现出阿奇霉素治疗的优势^[14-15]。但是从结果分析阿奇霉素联合布地奈德改善了患者的呼吸功能和肺功能,治疗后患者动脉气血分析治疗及肺功能指标改善效果均优于对照组(P>0.05),且最明显的优势在于预防患者肺感染方面,治疗期间治疗组有48.8%的患者未发生肺部感染,而对照组为12.2%。从结果分析,采用布地奈德吸入的疗法较好地改善了IPF临床症状,且吸入给药避免了副作用的发生。阿奇霉素在改善IPF症状方面不及糖皮质激素,但与布地奈德联用后除了可改善IPF症状,其改善肺功能效果显著,与布地奈德联用具有协同作用,而且还可有效预防患者发生肺部感染,避免肺功能进一步恶化。

综上所述,口服阿奇霉素联合布地奈德雾化吸入治疗IPF可改善患者临床症状,动脉气血分析指标和肺功能,防止患者发生肺部感染,且不会增加不良反应发生率,值得在临床推广。

参考文献

- 王鑫,曹孟淑,蔡后荣.特发性肺纤维化急性加重及感染的诊治[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(2):217-222.
- 李振华,彭守春,康健,等.糖皮质激素治疗对特发性肺纤维化患者预后的影响[J].中华医学杂志,2010,90(12):804-807.
- 宋宁,段林.2015 ATS/ERS/JRS/ALAT 特发性肺间质纤维化指南解读[J].临床荟萃,2015,30(9):1073-1080.
- 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)[S].中华结核和呼吸杂志,2002,25(7):498-500.
- 王钧,任瑞华,高勇,等.肺部感染评分、降钙素原及C反应蛋白对特发性肺纤维化并发感染的诊断意义[J].河北医科大学学报,2016,37(7):780-783.
- 余巍巍,曾锦荣,陈峰,等.糖皮质激素对特发性肺纤维化预后的作用利弊探讨[J].实用医学杂志,2010,26(8):1417-1419.
- Kuse N, Abe S, Hayashi H, et al. Long-term efficacy of macrolide treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2016, 33(3): 242-246.
- 赵鹏.阿奇霉素对特发性肺间质纤维化干预作用的临床研究[J].黑龙江医药,2016,29(1):71-73.
- 陈朝凤,吴亚利,郑玉琼.阿奇霉素对特发性肺间质纤维化患者肺功能影响的系统评价及Meta分析[J].中国医师杂志,2015,15(s2):16-19.
- Kawamura K, Ichikado K, Suga M, et al. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls

双侧钢板内固定治疗股骨远端骨折患者的疗效及其对血清 ACTH、IL-10、hs-CRP 水平的影响

刘建敏¹, 吕建萌², 李全义³, 党星波¹

(陕西省人民医院急诊外科¹、神经内二科²、骨科³, 陕西 西安 710068)

【摘要】目的 研究双侧钢板内固定治疗股骨远端骨折患者的疗效,探讨其对血清促肾上腺皮质激素(ACTH)、白介素-10(IL-10)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。**方法** 选取2014年1月至2015年1月我院收治的136例股骨远端骨折患者资料作为研究对象,按照不同术式分为对照组($n=62$)和观察组($n=74$),对照组行单侧钢板内固定治疗,观察组行双侧钢板内固定治疗,比较两组手术的相关指标、临床疗效,并观察两组患者血清治疗前后的ACTH、IL-10、hs-CRP水平的变化。**结果** 观察组手术时间比对照组长,但骨折愈合时间少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗优良率为97.30%,明显高于对照组的79.03%,并发症发生率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与术前比较,两组术后BI指数评分均降低,但观察组降低的幅度较对照组更大,差异均有统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者血清ACTH、IL-10、hs-CRP水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗1个月末,观察组患者血清ACTH、IL-10、hs-CRP水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 股骨远端骨折患者行双侧钢板内固定治疗效果显著,并发症少,且可降低血清ACTH、IL-10、hs-CRP水平。

【关键词】 双侧钢板内固定;股骨远端骨折;促肾上腺皮质激素;白介素-10;超敏C反应蛋白

【中图分类号】 R683.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)19-3124-04

Clinical effect of double plate internal fixation for fractures of distal femur and its significant influence on serum ACTH, IL-10 and hs-CRP. LIU Jian-min¹, LV Jian-meng², LI Quan-yi³, DANG Xing-bo¹. Department of Emergency Surgery¹, Department of Neurology², Department of Orthopedics³, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To study the clinical effect of double plate internal fixation for fractures of distal femur and its significant influence on serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH), interleukin 10 (IL-10) and c-reactive protein (hs-CRP). **Methods** A total of 136 cases of fractures of distal femur, who admitted to our hospital from January 2014 to January 2015, were selected and divided into the control group ($n=62$) and the observation group ($n=74$). The control group and the observation group were respectively treated with single plate and double plates. The surgical-related indicators and clinical efficacy of the two groups were compared, and the changes in serum hs-CRP, IL-10 and ACTH were also observed. **Results** The operation time of the observation group was significantly higher than that of the control group, but the fracture healing time was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The excellent and good rate of the observation group was 97.30%, which was significantly higher than 79.03% of the control group ($P<0.05$). Compared with preoperative, the BI index score of the two groups decreased, but the amplitude of the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference between the two groups in the serum levels of ACTH, IL-10 and hs-CRP ($P>0.05$). After one month of treatment, the levels of serum ACTH, IL-10 and hs-CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Double plate internal fixation has the advantages of remarkable effect and less complications in the treatment of patients with distal femoral fracture, which can effectively reduce the levels of serum ACTH, IL-10 and hs-CRP.

【Key words】 Double plate internal fixation; Distal femoral fracture; Adrenocorticotrophic hormone (ACTH); Interleukin 10 (IL-10); C-reactive protein (hs-CRP)

基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(编号:2009K17-01)

通讯作者:党星波。E-mail:710728537@163.com

- [J]. Respiration; International Review of Thoracic Diseases, 2014, 87 (6): 478-84.
- [11] Oda K, Yatera K, Fujino Y, et al. Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 91.
- [12] 胡丽, 何振华, 陈林. 大环内酯类抗生素抗肺纤维化机制的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(17): 3248-3250.
- [13] Kim R, Meyer K C. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future [J]. Ther Adv Respir Dis, 2008, 2(5): 319-38.
- [14] 申严, 卓宋明, 庄虹, 等. 小剂量阿奇霉素联合吸入布地奈德和N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(5): 905-908.
- [15] 吕丽波. 雾化吸入布地奈德治疗特发性肺纤维化的临床应用与观察[J]. 中国急救医学, 2015, 35(s1): 56-57.

(收稿日期:2017-03-28)