

尼达尼布治疗结缔组织相关性间质性肺炎临床疗效研究

向玉¹ 曾宪升² 姚香萍² 张帆¹

¹ 武汉科技大学医学部医学院, 湖北武汉 441021

² 襄阳市中心医院呼吸与危重症医学二科, 湖北襄阳 441021

摘要 目的: 评估尼达尼布联合常规治疗对结缔组织相关性间质性肺炎(CTD-ILD)的疗效。方法: 收集 102 例 CTD-ILD 患者作为研究对象, 根据临床治疗方案不同将其分为常规治疗组(50 例)和尼达尼布联合治疗组(52 例), 疗程 6 个月。比较 2 组患者治疗前、治疗 6 个月后临床症状、肺功能、肺部高分辨 CT 评分及血清细胞因子水平的变化。结果: 尼达尼布联合治疗组血清细胞因子、肺部高分辨 CT 评分较治疗前明显降低, 肺功能明显改善(P 均 < 0.05)。结论: 尼达尼布联合常规糖皮质激素抗炎治疗可降低 CTD-ILD 患者血清细胞因子水平, 减轻体内炎症反应, 改善肺功能, 有助于延缓 CTD-ILD 患者的肺纤维化进展。

关键词 结缔组织相关性间质性肺炎; 尼达尼布; 细胞因子

中图分类号 R563.1⁺2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz.20240505

Clinical efficacy of Nintedanib in the treatment of connective tissue-associated interstitial pneumonia XIANG Yu¹, ZENG Xian-sheng², YAO Xiang-ping², ZHANG Fan¹. ¹Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Hubei Wuhan 441021, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xiangyang Central Hospital, Hubei Xiangyang 441201, China

Corresponding author: ZENG Xian-sheng, E-mail: 310355055@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of Nintedanib combined with conventional treatment for connective tissue-associated interstitial pneumonia (CTD-ILD). Methods: A total of 102 patients with CTD-ILD were collected and divided into conventional treatment group (50 cases) and Nintedanib combined treatment group (52 cases) for 6 months according to different clinical treatment plans. The changes of clinical symptoms, lung functions, high resolution CT scores and serum cytokine levels were compared before and 6 months after treatment in 2 groups. Results: The serum cytokines and lung high resolution CT scores in Nintedanib combined treatment group were significantly lower than those before treatment, and the lung function was significantly improved (all $P < 0.05$). Conclusion: Nintedanib combined with conventional glucocorticoid anti-inflammatory therapy can reduce serum cytokine levels in CTD-ILD patients, reduce inflammation *in vivo*, improve lung function, and help delay the progression of pulmonary fibrosis in CTD-ILD patients.

Key words Connective tissue-associated interstitial pneumonia; Nintedanib; Cytokine

结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)包括类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征(Sjogren syndrome, SS)、系统性硬化症(systemic scleroderma, SSC)和混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)等疾病,间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)存在于约 40%~50% 的 CTD 患者中,是导致患者死亡的主要原因^[1]。对于进入肺纤维化阶段的结缔组织相关性间质性肺病(connective tissue-associated interstitial

pneumonia, CTD-ILD),常用临床治疗方案包括糖皮质激素、免疫抑制剂等,但并不能阻止病情进展。多种促炎促纤维化细胞因子如白介素(interleukin, IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)参与 CTD-ILD 的发生及疾病进展^[2,3]。

尼达尼布(Nintedanib)是多靶点的细胞内酪氨酸激酶抑制剂,作用于参与肺纤维化发生和进展的分子信号通路,尼达尼布在多个动物模型中显示出抗炎、抗纤维化和血管重构的作用^[4]。尼达尼布已获国家药监局批准用于治疗不同严重程度特发性肺

纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 有研究表明, 尼达尼布可减缓系统性硬化相关 ILD (systemic scleroderma-associated ILD, SSc-ILD) 肺功能下降, 临床用药可获得与治疗 IPF 相似的效果^[5]。但对于多发性肌炎/皮肌炎相关间质性肺疾病 (polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease, PM/DM-ILD)、RA 相关 ILD (RA-associated ILD, RA-ILD)、自身免疫特征的间质性肺炎 (interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF) 等其他类型 CTD-ILD 的临床研究不多。本研究观察尼达尼布联合常规激素抗炎、祛痰等治疗 CTD-ILD 患者的临床疗效及其对体内促炎促纤维化细胞因子的影响, 旨在为治疗 CTD-ILD 的药物研究提供借鉴。

资料与方法

1. 研究对象及分组: 筛选 2021 年 12 月至 2023 年 1 月襄阳市中心医院呼吸内科住院的 CTD-ILD 患者 102 例, 随机分为常规治疗组 (50 例) 和尼达尼布联合治疗组 (52 例)。所有患者均符合各类 CTD 诊断标准, 且伴有咳嗽、胸闷等 ILD 的临床症状, 肺功能表现为限制性通气障碍、弥散功能减退, 肺部高分辨 CT (high resolution CT, HRCT) 显示肺部间质性改变。排除标准: 排除遗传、环境、职业等引起的 ILD, 患有其他肺部疾病、肺部感染、心、脑、肝、肾等严重基础疾病者。本研究经医院伦理委员会批准 (2023-045), 患者或家属均签署知情同意书。
2. 治疗方法: 常规治疗组给予糖皮质激素抗炎、祛痰、吸氧等常规治疗; 尼达尼布治疗组在常规治疗基础上加用尼达尼布 (生产厂家: Catalent Germany Eberbach GmbH, 150 mg × 30 粒) 口服, 150 mg/次 bid, 疗程 6 个月。
3. 观察指标
- (1) 血清细胞因子水平: 分别抽取 2 组患者空腹静脉血 5 mL; 采用干式免疫荧光法检测血清细胞因子水平, 检测仪器为西门子 I10 000, 试剂盒均为西门子原装试剂, 检测 2 组患者治疗前、治疗 6 个月后血清细胞因子水平。
- (2) 肺功能检测: 由专业医师使用肺功能检测仪器 (型号: MasterScreen, 生产地址: Leibnizstrasse 7, 97204 Hoechberg, Germany) 检测患者肺通气功能指标: 用力肺活量占预计值百分比 (forced vital capacity as a percentage of expected value, FVC%); 弥散功能指标: 一氧化碳弥散量占预计值百分比 (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO%)。

- (3) HRCT 影像学评分: 采用 Goldin 等^[6] CT 评分方法, 按照肺间质性改变占肺叶面积百分比进行评分。将肺叶划分为上叶、中叶、下叶, 按肺部病变范围占各肺叶面积范围进行评分: 0 分: 无肺间质性改变, 1 分: 肺间质性改变 < 25%, 2 分: 肺间质性改变 25% ~ 50%, 3 分: 肺间质性改变 > 50%。
- (4) 临床疗效评估: 结合圣乔治呼吸问卷总评分^[7]评价疗效。显效: 血清细胞因子水平、HRCT 评分明显降低, 肺功能明显改善; 有效: 血清细胞因子水平、HRCT 评分降低, 肺功能改善; 无效: 血清细胞因子水平、HRCT 评分未降低, 肺功能无改善。
4. 统计学分析: 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。分类计数资料采用例数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本临床资料: 102 例 CTD-ILD 患者中, PM/DM-ILD 43 例, RA-ILD 33 例, SSc-ILD 14 例, SS 相关 ILD 10 例, SLE 相关 ILD 2 例。常规治疗组和尼达尼布联合治疗组在疾病类型构成、性别、年龄、吸烟史等方面比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	常规治疗组 ($n = 50$)	尼达尼布组 ($n = 52$)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	61.5 ± 9.4	62.3 ± 9.2
男性 (例)	11	12
吸烟史 (例)	4	5
疾病构成 (例)		
PM	22	21
RA	15	18
SSc	8	6
SS	4	6
SLE	1	1

2. 血清细胞因子水平比较: 治疗前, 2 组患者血清白介素 (interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 水平比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后 2 组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平明显降低, 且尼达尼布联合治疗组明显低于常规治疗组 (P 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后血清细胞因子水平比较 [pg/mL, *M*(*P*25, *P*75)]

项目	尼达尼布组 (<i>n</i> = 52)	常规治疗组 (<i>n</i> = 50)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6				
治疗前	54.00 (44.25, 62.75)	51.40 (40.00, 59.25)	-0.750	0.453
治疗后	18.00 (13.25, 36.75)	25.50 (19.00, 57.00)	-2.525	0.012
<i>Z</i> 值	-4.978	-3.553	-	-
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	-	-
IL-8				
治疗前	137.50 (82.95, 168.00)	122.00 (75.00, 160.00)	-1.152	0.250
治疗后	35.50 (17.50, 79.00)	68.50 (37.50, 94.75)	-2.330	0.020
<i>Z</i> 值	-5.556	-4.499	-	-
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	-	-
TNF-α				
治疗前	64.00 (49.00, 80.75)	59.50 (44.00, 80.25)	-0.660	0.510
治疗后	22.50 (15.00, 50.50)	37.00 (22.50, 56.25)	-2.314	0.021
<i>Z</i> 值	-5.222	-3.447	-	-
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	-	-

3. 肺功能及 CT 评分比较:治疗前,2 组患者 HRCT 评分、肺功能比较,差异无统计学意义(*P* 均 >0.05);治疗后,2 组 HRCT 评分明显低于治疗前,肺功能较治疗前明显改善,且尼达尼布联合治疗组上述指标较常规治疗组改善更明显(*P* 均 <0.05),见表 3。

表 3 2 组患者肺功能及 HRCT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	尼达尼布组 (<i>n</i> = 52)	常规治疗组 (<i>n</i> = 50)
FVC%		
治疗前	64.50 ± 2.47	64.27 ± 2.94
治疗后	70.60 ± 4.45 ^{*#}	67.21 ± 5.70 [*]
DLCO%		
治疗前	56.51 ± 4.18	56.00 ± 2.56
治疗后	62.56 ± 6.03 ^{*#}	59.22 ± 4.63 [*]
HRCT 评分(分)		
治疗前	3.1 ± 0.7	3.2 ± 0.7
治疗后	2.7 ± 4.9 ^{*#}	2.9 ± 1.4 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*}*P* <0.05;与常规治疗组治疗后比较,[#]*P* <0.05

讨 论

CTD-ILD 的临床预后较差,部分患者肺纤维化进展迅速,在治疗 CTD 的基础上进行抗纤维化治疗,可显著改善患者临床症状及肺功能^[8]。因此,延缓肺纤维化进展是目前 CTD-ILD 治疗的主要目的。常规治疗方案包括糖皮质激素和各类免疫抑制剂,糖皮质激素具有抗炎和抑制免疫作用,是治疗肺纤维化的基础用药^[9],激素通常与免疫抑制剂联用,可保持肺功能的稳定。尽管有临床试验证明免

疫抑制剂在治疗 CTD-ILD 后患者短期内肺功能有改善,但毒副作用较多^[10]。本研究中,治疗 6 个月后 2 组患者体内促炎因子 IL-6、IL-8、TNF 水平、HRCT 评分均显著低于治疗前,肺功能指标 FVC%、DLCO% 均较治疗前改善,且尼达尼布联合治疗组治疗后上述指标较常规治疗组改善更明显,表明常规治疗可降低体内炎症反应,降低促炎因子水平,维持肺功能稳定,但联合尼达尼布治疗 CTD-ILD 具有更好的临床疗效^[11,12]。

尼达尼布作为一种新型抗纤维化药物,在多种器官中均具有良好的抗纤维化作用。目前 INBUILD 试验、TRIL 1 试验和 SENSICIS 试验中均表明抗纤维化药物可显著减缓 FVC 年下降率^[13,14],在 III 期临床试验中,针对进行性表型的 ILD,尼达尼布可缓解 ILD 进展,对不同类型 CTD 引起的 ILD 具有相同的疗效^[15],建议在 CTD-ILD 患者治疗中使用抗纤维化药物^[16]。目前抗纤维化药物虽然不能改变 ILD 的终点,但可延缓 IPF 纤维化,有效减缓疾病进展,且耐受性较好^[17-19]。

参 考 文 献

1 Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management [J]. Eur J Radiol Open, 2020, 8: 100311.

2 Tezcan D, Sivrikaya A, Ergün D, et al. Evaluation of serum interleukin-6 (IL-6) IL-13 and IL-17 levels and computed tomography finding in interstitial lung disease associated with connective tissue disease patients [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(11): 4713-4724.

- sensus report from the pulmonary council of the ISHLT[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(5):483-492.
- 8 Sato M,Hwang DM,Waddell TK,et al. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant,2013,32(1):23-30.
- 9 Dubbeldam A,Barthels C,Coolen J,et al. Restrictive allograft syndrome after lung transplantation:new radiological insights[J]. Eur Radiol,2017,27(7):2810-2817.
- 10 吴媛媛,黄宏. 支气管肺泡灌洗液二代测序在检测肺部感染病原体中的应用[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(4):280-285.
- 11 Todd JL,Neely ML,Finlen Copeland CA,et al. Prognostic significance of early pulmonary function changes after onset of chronic lung allograft dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(2):184-193.
- 12 郭晖. 移植肺病理学诊断标准及其进展[J]. 器官移植,2022,13(1):19-31.
- 13 Li D,Duan Q,Weinkauff J,et al. Azithromycin prophylaxis after lung transplantation is associated with improved overall survival[J]. J Heart Lung Transplant,2020,39(12):1426-1434.
- 14 Van Herck A,Frick AE,Schaevers V,et al. Azithromycin and early allograft function after lung transplantation;a randomized controlled trial[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(3):252-259.
- 15 Vos R,Eynde RV,Ruttens D,et al. Montelukast in chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation[J]. J Heart Lung Transplant,2019,38(5):516-527.
- 16 Ruttens D,Verleden SE,Demeyer H,et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation;a randomized controlled trial[J]. PLoS One,2018,13(4):e0193564.
- 17 Bos S,De Sadeleer LJ,Vanstapel A,et al. Antifibrotic drugs in lung transplantation and chronic lung allograft dysfunction;a review[J]. Eur Respir Rev,2021,30(160):210050.
- 18 Dawodu G,Gulati S,Bugacov H,et al. Worth a double take an in-depth review of lung retransplantation[J]. J Clin Med,2023,12(23):7418.

(2022-10-07 收稿 2024-07-08 修回)

(上接第 406 页)

- 3 Ma C,Meng K,Shi S,et al. Clinical significance of interleukin-6,total bilirubin,CD3⁺CD4⁺T cells counts in the acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease:a cross-sectional study[J]. Eur J Med Res,2023,28(1):393.
- 4 李怡华,叶俏. 抗纤维化药物尼达尼布和吡非尼酮临床试验进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2020,38(1):62-65.
- 5 Lamb YN. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. Drugs,2021,1(5):575-586.
- 6 Goldin JG,Lynch DA,Strollo DC,et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease[J]. Chest,2008,34(2):358-367.
- 7 Richeldi L,Cottin V,du Bois RM,et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials[J]. Respir Med,2016,113:74-79.
- 8 鞠伟威,江涛. 抗纤维化药物治疗结缔组织病相关间质性肺病临床研究进展[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(4):152-156.
- 9 艾学才. 小剂量糖皮质激素与 N-乙酰半胱氨酸联用对特发性肺纤维化的有效性和安全性[J]. 中国药业,2016,25(13):19-21.
- 10 Jee AS,Corte TJ. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease (CTD-ILD)[J]. Drugs,2019,79(14):1511-1528.
- 11 丁旻,李佳旻,洪群英,等. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化的长期疗效及安全性:单中心参与 INPULSIS 及 INPULSIS ON 的系列病例分析[J]. 复旦学报(医学版),2022,49(3):395-401.
- 12 孙宇新,黄慧. 尼达尼布治疗进展性纤维化间质性肺疾病 INBUILD 试验的亚组分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(6):552.
- 13 邓泽,戴新平. 吡非尼酮联合尼达尼布治疗特发性肺纤维化患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(11):1174-1176.
- 14 Richeldi L,du Bois RM,Raghu G,et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med,2014,370(22):2071-2082.
- 15 Higuero Sevilla JP,Memon A,Hinchcliff M. Learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Arthritis Res Ther,2023,25(1):118.
- 16 Boutel M,Boutou A,Pitsiou G,et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with connective tissue disease-interstitial lung disease:a real-world single center experience[J]. Diagnostics (Basel),2023,13(7):1221.
- 17 黄慧,李惠萍,文富强,等. 尼达尼布在特发性肺纤维化患者中的长期安全性和有效性:INPULSIS-ON 研究中国亚组分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2023,46(3):245-250.
- 18 Spagnolo P,Distler O,Ryerson CJ,et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs)[J]. Ann Rheum Dis,2021,80(2):143-150.
- 19 陈海红,杨军,陈召慧,等. 抗肺纤维化药物尼达尼布的研究进展[J]. 中国新药杂志,2020,29(10):1131-1135.

(2023-12-26 收稿 2024-01-17 修回)