

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.001

◇综述◇

糖皮质激素治疗特发性肺纤维化急性加重的研究进展

熊旭东

作者单位:上海中医药大学附属曙光医院重症医学科,上海200021

基金项目:上海市科学技术委员会医学引导类科技支撑项目(16401930300)

摘要:糖皮质激素作用机制有基因组机制和非基因组机制两类,其快速而有效的抑制炎症作用主要依赖于非基因组机制。现今临床学者大多采用大剂量糖皮质激素进行冲击治疗,通过非基因组机制来使糖皮质激素快速发挥抗炎以及抗纤维化效应,但具体的“扳机点”仍处于摸索阶段。临床及病理研究提示,特发性肺纤维化急性加重(AE-IPF)的特征性病理表现为弥漫性肺泡损伤(DAD)。糖皮质激素能够抑制核因子受体和促炎细胞因子的转录以及抑制纤维细胞增生和减少胶原沉积,以致于控制DAD。但糖皮质激素在AE-IPF中具体剂量以及维持时间仍存在很多争议。

关键词:特发性肺纤维化; 糖皮质激素类; 铁蛋白质类; 巨噬细胞炎症蛋白质类; 白细胞介素类; 综述

Review on updates of glucocorticoids in treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

XIONG Xudong

Author Affiliation: Department of Intensive Medicine, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200201, China

Abstract: The mechanism of glucocorticoids involves genomic and non-genomic theory, and glucocorticoids exert rapid anti-inflammatory effect through non-genomic mechanism. The high-doses glucocorticoids pulse treatment are adopted by most clinicians nowadays, which has rapid non-genomic effect on anti-inflammation and anti-fibrosis. However, its specific "trigger point" is still under exploration. Clinical researches indicate that pathological changes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) is characterized by diffuse alveolar damage (DAD). Glucocorticoids are capable of inhibiting transcription of nuclear factor receptors and pro-inflammatory cytokines as well as inhibiting fibroblast proliferation and reducing collagen deposition so as to control DAD. However, there are still many controversies on the specific dose and duration of glucocorticoids in AE-IPF.

Key words: Idiopathic pulmonary fibrosis; Glucocorticoids; Ferritins; Macrophage inflammatory proteins; Interleukins; Review

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不清,局限在肺脏的慢性、进行性、纤维化、间质性肺疾病,其组织学和(或)胸部高分辨率CT(high-resolution computed tomography, HRCT)特征为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)^[1-2]。IPF自然病程可分为3种:长期稳定、缓慢进展以及快速进展。特发性肺纤维化急性加重(Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis, AE-IPF)是指IPF病人在自然病程中任一时间突发难以预测的急性呼吸衰竭,甚至死亡^[3]。新的AE-IPF定义主要依据组织病理特点,而非病因学。但是在临床实践中,AE-IPF很少能获得病理学诊断,重要的是临床表现及影像学特点是否符合弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD),故新的定义强调是否出现DAD,而不是强调有无明确原因^[4]。据报道AE-IPF年发病率在8.5%~14.2%之

间^[5-7];AE-IPF 1个月生存率为67.3%,半年生存率为41.5%,1年生存率为30.3%^[8]。AE-IPF诊断标准经多次修改,2016年的最新诊断标准为:①既往或当前诊断为IPF[美国胸科学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)标准];②1个月内出现典型急性恶化或进展的呼吸困难;③HRCT表现为UIP型的基础上,出现新的两肺磨玻璃影和(或)实变影;④恶化不能完全用心力衰竭或液体负荷过多来解释^[3]。新的诊断标准与以往的诊断标准不同点:①将时间窗定为典型急性加重30d内;②不强调推荐进行气管内吸取或肺支气管肺泡灌洗液(BALF)培养以排除感染导致的病情加重;③借鉴了柏林的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断标准。2016年以Collard HR领衔的专家们在对AE-IPF治疗指南中指出,大剂量糖皮质激素冲击治疗仍然存在争议,主要因为糖皮质激素治疗报道大多为单中心、小样本、非随机对照研究,其

具体剂量及治疗时程仍然未知,尚需进一步临床试验数据进行支撑^[3]。

1 AE-IPF 与炎症反应、免疫失衡的关系

关于 AE-IPF 病理生理,我们至今仍知之甚少。但从现有研究知道,AE-IPF 的发生发展与炎症反应和免疫失调密切相关。

大量临床研究^[9-11]和实验研究^[12-13]证实,巨噬细胞(M1型和M2型)均参与IPF中反复损伤和修复机制,以及促肺纤维化形成。Schupp等研究者^[6]通过观察肺泡灌洗液中巨噬细胞类型变化发现,AE-IPF病人的M1型巨噬细胞中IL-8和趋化因子配体CX-CL1较IPF稳定病人明显增高。另一项关于肺移植的IPF病人研究同样显示,与稳定型IPF病人相比,快速进展的IPF病人肺中固有免疫细胞比例(中性粒细胞、巨噬细胞)以及获得性免疫细胞比例(CD4⁺细胞、CD8⁺细胞以及B淋巴细胞)较慢性进展性IPF病人明显增高,提示免疫与炎症反应可能在IPF恶化中起主要作用^[14]。Papiris等^[15]研究进一步证明,在AE-IPF病人中,促炎介质[白细胞介素(IL)-6和IL-8]明显增高而促纤维化作用的细胞因子[转化生长因子-β(TGF-β)、IL-10、IL-4和IL-13]并未增加,提示AE-IPF的发生发展是由于炎症反应,而非内在的纤维化过程加速而引发。铁蛋白的升高与炎症介质释放密切相关^[16]。每个铁蛋白的外壳由两种类型的24个亚基组成,即H亚基和L亚基。其中H-铁蛋白则由活化的巨噬细胞(M1-巨噬细胞)在炎症细胞因子的作用下产生,当M1型巨噬细胞被活化后,会释放大量促炎因子TNF-α,从而促进H-铁蛋白的产生,发挥促炎^[17]和免疫抑制活性^[18],而且血清铁蛋白水平与AE-IPF严重程度以及预后密切相关^[19]。M2型巨噬细胞同样也参与AE-IPF发生发展,有研究显示AE-IPF病人中M2型巨噬细胞被大量激活,其抗炎趋化因子配体2(CC-chemokine ligand 2, CCL2)、趋化因子配体17(CC-chemokine ligand 17, CCL17)、趋化因子配体18(CC-chemokine ligand 18, CCL18)以及IL-1ra明显高于稳定型IPF病人,这项研究还发现CCL18水平高低与AE-IPF的发生密切相关,并认为CCL18水平可以用来预测AE-IPF^[6]。

T淋巴细胞和Ⅱ型肺泡细胞同样与AE-IPF密切相关,Wei YR等^[20]研究显示AE-IPF大鼠肺泡灌洗液中的中性粒细胞数和Th17细胞数明显比稳定型IPF大鼠多,而且IL-17A、IL-6和TGF-β1水平也明显比稳定型IPF大鼠高。也有研究显示,当发生AE-IPF时,Ⅱ型肺泡细胞释放IL-38,而且IL-38水平高低与肺泡组织损伤程度以及DAD密切相关^[21]。

热休克蛋白47(HSP47)是一种人类胶原蛋白分子,参与早期生物合成和胶原蛋白分泌。研究显示AE-IPF病人的HSP47明显高于稳定型IPF病人,此外,HSP47高表达于DAD中的肺组织,而非UIP肺组织^[22]。HSP70是IPF中CD4⁺T细胞抗原,能够诱导淋巴细胞增殖和释放IL-4,普遍存在IPF肺组织中。有研究显示抗HSP70抗体能够刺激单核细胞增生和促进IL-8分泌,此外抗HSP70抗体阳性的IPF病人更易出现肺功能下降以及死亡率高于抗HSP抗体阴性病人3倍^[23]。

2 糖皮质激素治疗AE-IPF研究

近年临床及病理研究显示,AE-IPF的特征性病理表现为DAD。糖皮质激素能够抑制核因子受体和其他促炎细胞因子^[24]的调控转录,减少炎症介质释放以及抑制纤维细胞增生、减少胶原沉积^[25],从而控制DAD病情发展。

糖皮质激素作用机制有基因组机制和非基因组机制^[26]两类,其快速而有效的抑制炎症作用主要依赖于非基因组机制^[27]。因其不参与转录过程,可直接通过受体或细胞膜发挥效应,而激素浓度水平是导致非基因组机制参与的前提^[28]。因而为了激素达到一定浓度,现今临床学者大多采用大剂量糖皮质激素进行冲击治疗,通过非基因组机制来使糖皮质激素快速发挥抗炎以及抗纤维化效应,但具体的“扳机点”仍处于摸索阶段^[29]。

2011年Song JW等^[7]回顾性调查研究显示,单用大剂量糖皮质激素治疗AE-IPF病人65例,住院生存率为55.39%。而冲击剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂使用,AE-IPF病人的临床结局优于单用大剂量糖皮质激素治疗,然而这些研究仅为临床个案报道^[31]和回顾性研究^[2,32-33]。糖皮质激素冲击剂量联合免疫抑制剂治疗AE-IPF的研究尚需进一步临床试验进行证实。见表1。

(1)糖皮质激素冲击剂量联合他克莫司:Horita等^[34]回顾性观察冲击剂量糖皮质激素联合他克莫司治疗AE-IPF,能够减轻AE-IPF病人症状,防止急性加重再复发以及生存时间较单用冲击剂量糖皮质激素治疗组明显改善。(2)糖皮质激素冲击剂量联合环磷酰胺:Morawiec等^[35]冲击剂量糖皮质激素治疗后再用递增剂量的环磷酰胺治疗18例AE-IPF,发现联合应用环磷酰胺的3个月生存率55%,半年生存率为48%,1年生存率为33%。最近一项来自Novelli L等^[32]的回顾性研究显示冲击剂量甲基泼尼松龙治疗后,再用环磷酰胺进行治疗,发现3个月生存率73%,6个月63%,1年55%。(3)糖皮质激素

表1 单用糖皮质激素和糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗特发性肺纤维化急性加重回顾性研究列表

药物	第一作者	回顾性研究(治疗疗程和剂量)	病人	结果
单用糖皮质激素	Song JW ^[7] (2011)	冲击剂量MP 500 mg/d×3 d, ① (13例)3 d后MP≥0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , PN维持; ② (46例)3 d后PN(≥0.5 mg/kgPN)维持; ③ (6例)3 d后PN(≤0.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)维持	65例	住院生存率55.39%
糖皮质激素联合他克莫司	Horita N ^[34] (2011)	A组(10例):冲击剂量MP 1 000 mg/d×3 d, 500 mg/d×2 d, 250 mg/d×2 d, 125 mg/d×2 d, 80 mg/d×2 d, 随后口服PN 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ×3 d, 每周减20%; B组(5例):在A组的基础上联合TAC 5~14 d	15例	A组 vs. B组: 1个月生存率60% vs. 80%; 3个月生存率20% vs. 80%; 平均生存时间38 d vs. > 90 d
糖皮质激素联合环磷酰胺	Morawiec E ^[35] (2011)	冲击剂量MP 1 000 mg/d×3 d, 第4天改用CTX 500 mg, 每两周增加200 mg, 直至1 500 mg	11例	3个月生存率55%; 6个月生存率48%; 12个月生存率33%
	Novelli L ^[32] (2016)	冲击剂量MP 1 000 mg/d×3 d, 第4天改为CTX(最大1 g)联合PN (0.5 mg/kg之后减量)	11例	3个月生存率73%; 6个月生存率63%; 12个月生存率55%; 2年生存率27%
糖皮质激素联合环孢霉素A	Sakamoto S ^[33] (2010)	A组(11例):MP 1 000 mg/d×3 d, 4周内减量到0.5~1.0 mg/kg; B组(11例):在A组的基础上,联合CsA 100~150 mg/d	22例	A组 vs. B组: 1个月生存率82% vs. 91%; 3个月生存率55% vs. 80%

注:MP为甲基泼尼松龙;PN为泼尼松;TAC为他克莫司;CTX为环磷酰胺;CsA为环孢霉素A

冲击剂量联合环孢霉素A:Sakamoto等^[33]研究显示糖皮质激素冲击剂量再联合环孢霉素A的生存率明显比单用冲击剂量糖皮质激素高。

ATS、ERS、日本呼吸学会(JRS)、拉丁美洲胸科学会(ALAT)有关AE-IPF的诊治指南对糖皮质激素的应用原则为强推荐:(1)长期氧疗,肺移植;(2)糖皮质激素;(3)秋水仙碱;(4)环孢霉素A;(5)激素+免疫抑制剂,弱推荐:(1)肺康复训练;(2)治疗无症状的食管反流;(3)单用N-乙酰半胱氨酸;(4)吡非尼酮;(5)治疗IPF合并肺动脉高压。

目前关于糖皮质激素在AE-IPF中的治疗剂量,大多数学者均推荐冲击剂量糖皮质激素治疗3 d^[36],但糖皮质激素冲击剂量后的用量及剂型仍不明确。关于冲击剂量后激素用量,可借鉴特发性间质性肺炎(IIP)的研究:Arai T等^[37]研究报道显示冲击剂量甲基泼尼松龙(1 000 mg)后,甲基泼尼松龙减量为≥0.6 mg/kg能够明显改善AE-IIP预后。单用小剂量糖皮质激素治疗方案与冲击剂量糖皮质激素+小剂量糖皮质激素方案相比,以及单用小剂量糖皮质激素治疗方案与冲击剂量糖皮质激素+小剂量糖皮质激素+免疫抑制剂治疗方案相比,都是后者的疗效明显优于前者治疗方案^[33-34],但仍需进一步研究证实。

3 糖皮质激素治疗AE-IPF的争议

糖皮质激素在AE-IPF中具体剂量以及维持时间仍存在很多争议,笔者认为何时使用或减量更为关键,同时应当区分AE-IPF病因,究竟是由于感染还是不明原因所致,而这也正是指南为了规范AE-IPF的研究而提出的建议。除了感染因素以外,还

需排除其他原因,所以新修订的定义和诊断标准加了“恶化不能完全用心力衰竭或液体负荷过多解释”。虽然上述冲击剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂研究显示能够提高病人生存率,降低死亡率,但是大剂量全身糖皮质激素和免疫抑制剂治疗诱发感染风险需要引起重视。总之,AE-IPF是由多种机制(包括炎症反应、免疫失调以及上皮细胞损伤等)所致的纤维化疾病急性恶化,因而应当采取综合治疗措施来遏制或缓解其进展。

参考文献

- [1] RAGHU G, COUARD HR, EGAN JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.
- [2] RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(2): e3-e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- [3] COLLARD HR, RYERSON CJ, CORTE TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3): 265-275.
- [4] RYERSON CJ, COTTIN V, BROWN KK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm [J]. Eur Respir J, 2015, 46(2): 512-520.
- [5] OHSHIMO S, ISHIKAWA N, HORIMASU Y, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Med, 2014, 108(7): 1031-1039.
- [6] SCHUPP JC, BINDER H, JAGER B, et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. PLoS

- One, 2015, 10(1): e0116775. DOI: 10.1371/journal.pone.0116775.
- [7] SONG JW, HONG SB, LIM CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(2): 356-363.
- [8] YAMAZOE M, TOMIOKA H. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis over a 9-year period in a community teaching hospital in Japan [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: A1664. https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A1664.
- [9] GAN H, MCKENZIE R, HAO Q, et al. Protein kinase D is increased and activated in lung epithelial cells and macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101983. DOI: 10.1371/journal.pone.0101983.
- [10] STAHL M, SCHUPP J, JEGER B, et al. Lung collagens perpetuate pulmonary fibrosis via CD204 and M2 macrophage activation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81382. DOI: 10.1371/journal.pone.0081382.
- [11] MARINARI S, DE IULIIS V, DADORANTE V, et al. Cytokine modulation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing treatment with steroids, immunosuppressants, and IFN- γ 1b [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(1): 59-69.
- [12] RICHARDS CD. Innate immune cytokines, fibroblast phenotypes, and regulation of extracellular matrix in lung [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(2): 52-61.
- [13] JOSHI S, SINGH AR, WONG SS, et al. Rac2 is required for alternative macrophage activation and bleomycin induced pulmonary fibrosis; a macrophage autonomous phenotype [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182851. DOI: 10.1371/journal.pone.0182851.
- [14] BALESTRO E, CALABRESE F, TURATO G, et al. Immune inflammation and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2006, 11(5): e0154516. DOI: 10.1371/journal.pone.0154516.
- [15] PAPIRIS SA, TOMOS IP, KARAKATSANI A, et al. High levels of IL-6 and IL-8 characterize early-on Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations [J]. *Cytokine*, 2018, 102: 168-172.
- [16] CASTILLO L, CARCILLO J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome / multiorgan dysfunction syndrome / macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10(3): 387-392.
- [17] RUDDELL RG, HOANG-LE D, BARWOOD JM, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 887-900.
- [18] RECALCATI S, INVERNIZZI P, AROSIO P, et al. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity [J]. *J Autoimmun*, 2008, 30(1/2): 84-89.
- [19] ENOMOTO N, OYAMA Y, ENOMOTO Y, et al. Prognostic evaluation of serum ferritin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(8): 2378-2389.
- [20] WEI YR, QIU H, WU Q, et al. Establishment of the mouse model of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(2): 75-86.
- [21] TOMINAGA M, OKAMOTO M, KAWAYAMA T, et al. Overexpression of IL-38 protein in anticancer drug-induced lung injury and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Investig*, 2017, 55(5): 293-299.
- [22] KAKUGAWA T, YOKOTA S, ISHIMATSU Y, et al. Serum heat shock protein 47 levels are elevated in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2013, 18(5): 581-90.
- [23] KAHLOON RA, XUE J, BHARGAVA A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7): 768-775.
- [24] STRAUB RH, CUTOLO M. Glucocorticoids and chronic inflammation [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(suppl 2): ii6-ii14.
- [25] SONG LC, CHEN XX, MENG JG, et al. Effects of different corticosteroid doses and durations on smoke inhalation-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in the rat [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 392-403.
- [26] LÖSEL R, WEHLING M. Nongenomic actions of steroid hormones [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(1): 46-56.
- [27] LONG F, WANG YX, LIU L, et al. Rapid nongenomic inhibitory effects of glucocorticoids on phagocytosis and superoxide anion production by macrophages [J]. *Steroids*, 2005, 70(1): 55-61.
- [28] LIPWORTH BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity [J]. *Lancet*, 2000, 356(9224): 87-89.
- [29] GANESH RAGHU, HAROLD R Collard, Jim J Egan, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- [30] SWEENEY RM, MCAULEY DF. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388(10058): 2416-2430.
- [31] FIDLER L, SHAPER S. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Can Respir J*, 2015, 22(6): 308.
- [32] NOVELLI L, RUGGIERO R, GIACOMI FD, et al. Corticosteroid and cyclophosphamide in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience and literature review [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 33(4): 385-391.
- [33] SAKAMOTO S, HOMMA S, MIYAMOTO A, et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Intern Med*, 2010, 49(2): 109-115.
- [34] HORITA N, AKAHANE M, OKADA Y, et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Intern Med*, 2011, 50(3): 189-195.
- [35] MORAWIEC E, TILLIE-LEBLOND I, PANSINI V, et al. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(6): 1487-1489.
- [36] AGARWAL R, JINDAL SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review [J]. *Eur J Intern Med*, 2008, 19(4): 227-235.
- [37] ARAI T, TACHIBANA K, SUGIMOTO C, et al. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Respir*, 2017, 22(7): 1363-1370.