

不同给药方案下糖皮质激素治疗老年特发性肺纤维化的临床疗效与安全性对比研究

王昕宇

370522*****0028

摘要：为对比不同糖皮质激素给药方案治疗老年特发性肺纤维化（IPF）的疗效与安全性，2023 年 1 月–2024 年 12 月 3 家三甲医院开展多中心随机对照试验，将 228 例 ≥ 65 岁 IPF 患者分 A 组（冲击疗法）、B 组（常规剂量递减疗法）、C 组（低剂量维持疗法）（各 76 例），均治疗 12 个月并予基础治疗，最终 216 例完成研究且三组基线均衡；结果显示，治疗 12 个月 B 组 FVC、DLco 下降幅度显著小于 A、C 组，6–12 个月 PaO_2 提升更明显，SGRQ 评分降低 ≥ 4 分、HRCT 纤维化无进展比例更高（均 $P < 0.05$ ），A、C 组无差异，安全性数据暂缺，故糖皮质激素常规剂量递减疗法治疗老年 IPF 疗效更优，可作为临床优先方案。

关键词：老年特发性肺纤维化；糖皮质激素；给药方案；临床疗效；肺功能

DOI：10.64216/3104-9656.25.02.017

1 研究方法

1.1 研究设计

本研究采用多中心、随机、平行对照试验设计，研究周期为 2023 年 1 月至 2024 年 12 月，研究中心涵盖 3 家三级甲等医院呼吸科，分别为北京大学人民医院呼吸与危重症医学科、首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科及中国医学科学院北京协和医院呼吸科。根据糖皮质激素给药方案差异，将符合标准的患者随机分为三组：A 组（冲击疗法组）、B 组（常规剂量递减疗法组）、C 组（低剂量维持疗法组）。研究已通过各中心伦理委员会审批，北京大学人民医院伦理批号为 2022-PH-015，北京朝阳医院伦理批号为 2022-CYH-009，北京协和医院伦理批号为 2022-PUMCH-021，所有患者均签署书面知情同意书，试验注册编号为 ChiCTR2300070123。

样本量估算参考既往研究数据^[1,2]，假设低剂量维持疗法组（C 组）临床有效率（治疗 12 个月时 FVC 较基线下降 $< 5\%$ 且 SGRQ 评分降低 ≥ 4 分）为 25%，常规剂量递减疗法组（B 组）为 45%，设定 $\alpha = 0.05$ （双侧）、 $\beta = 0.2$ （把握度 80%），使用 PASS 15.0 软件计算得每组至少需 68 例患者。考虑 10% 脱落率，最终每组纳入 76 例，总样本量 228 例。

1.2 样本选择与数据收集

1.2.1 纳入与排除标准

纳入标准：（1）符合 2022 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 特发性肺纤维化（IPF）诊断标准，经高分辨率 CT（HR

CT）确诊为普通型间质性肺炎（UIP）表现，或肺活检证实为 UIP 病理类型；（2）年龄 ≥ 65 岁（以身份证为准）；（3）GAP 分期 I–III 期，用力肺活量（FVC） $\geq 50\%$ 预计值、一氧化碳弥散量（DLco） $\geq 30\%$ 预计值（检测仪器：德国耶格 MasterScreen PFT，检测前静坐 15 分钟，重复 3 次取最佳值）；（4）入组前 1 个月未使用 $\geq 5\text{mg/d}$ 泼尼松等效剂量糖皮质激素或抗纤维化药物（吡非尼酮、尼达尼布）；（5）美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状况评分 0–2 分。

排除标准：（1）合并 IPF 急性加重（符合 2016 年诊断标准：近 30 天呼吸困难加重、HRCT 新出现磨玻璃影 / 实变影、氧合指数 $< 200\text{mmHg}$ ，排除感染等病因）；（2）活动性感染（肺炎：CT 炎症影 + 白细胞异常 + 体温 $> 38.5^\circ\text{C}$ ；活动性肺结核：痰抗酸染色阳性或结核菌素强阳性 + CT 征象；真菌感染：培养阳性或 G/GM 试验阳性）；（3）严重肝肾功能不全（Child-Pugh C 级，或 $\text{eGFR} < 30\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ ）；（4）糖皮质激素禁忌证（近 1 年消化道溃疡出血史、T 值 < -2.5 伴椎体骨折、空腹血糖 $\geq 8.3\text{mmol/L}$ 且糖化血红蛋白 $\geq 8.0\%$ ）；（5）合并近 5 年恶性肿瘤（皮肤基底细胞癌除外）、自身免疫病，或近 3 个月急性心梗、NYHA IV 级心衰；（6）预期生存期 < 6 个月。

1.2.2 分组方法

采用区组随机化，以 3 个中心为分层因素，区组长 6（每区组含 2 例 A/B/C 组患者）。随机序列由北京大学公共卫生学院统计教研室独立统计师用 SPSS 26.0

生成,密封信封隐藏分配。医护人员按入组顺序拆封分配患者,实现患者、检测者、分析者盲法。

1.2.3 给药方案实施

A 组(冲击疗法):辉瑞甲泼尼龙琥珀酸钠(40mg / 支)500mg/d,加入北京双鹤 0.9%氯化钠注射液(100ml / 瓶)静脉滴注 30-60 分钟,连续 3 天;后改为天津力生泼尼松片(5mg / 片)40mg/d 口服(早餐后顿服),每周递减 5mg 至 10mg/d,维持至 12 个月。

B 组(常规剂量递减疗法):天津力生泼尼松片 0.5mg·kg⁻¹·d⁻¹口服(最大 40mg/d),连续 4 周;每周递减 5mg 至 10mg/d,维持至 12 个月。

C 组(低剂量维持疗法):天津力生泼尼松片 10mg /d 口服(早餐后顿服),连续 12 个月。

三组均予基础治疗:北京康远碳酸钙 D3 片(600mg / 片)600mg/d + 青岛双鲸维生素 D3 滴剂(400IU / 滴)800IU/d 预防骨质疏松;合并高血压 / 糖尿病患者继续原药,每周监测血压(目标 < 140/90mmHg)/血糖(目标 < 7.0mmol/L),必要时调整剂量。

1.2.4 数据收集与指标定义

基线数据:入组当天收集(1)一般资料:年龄(岁)、性别、吸烟史(≥100 支年为有)、基础疾病;(2)GAP 分期(0-3 分 I 期、4-5 分 II 期、6-8 分 III 期);(3)肺功能:FVC(L, %预计值)、DLco (mmol·min⁻¹·kPa⁻¹, %预计值);(4)血气:PaO₂ (mmHg)、SpO₂ (%) (美国 IL GEM Premier 3000,桡动脉采血 30 分钟内检测);(5)实验室指标:ALT (7-40U/L)、AST (13-35U/L)、Scr (男 53-106 μmol/L, 女 44-97 μmol/L) (日立 7600 生化仪),空腹血糖 (3.9-6.1mmol/L, 葡萄糖氧化酶法);(6)骨密度:腰椎 L1-L4 (g/cm²) 及 T 值 (美国 GE Lunar Prodigy);(7)HRCT:西门子 SOMATOM Force 128 排 (120kV、100-150mA、1mm 层厚),2 名呼吸科主任医师视觉评分纤维化范围 (0%-100%),差异 > 5% 时第三方复核。

疗效指标:(1)主要:治疗 12 个月 FVC/DLco 较基线变化率((治疗后 - 基线) / 基线 × 100%);(2)次要:治疗 6/12 个月 PaO₂变化值,12 个月 SGRQ 评分降低 ≥ 4 分比例(50 条目,0-100 分),12 个月 HRCT 纤维化无进展(增加 < 5%)比例。

安全性指标:(1)不良反应发生率:每 2 周随访记录感染(肺部 / 泌尿系统)、高血糖(空腹 ≥ 7.0

或随机 ≥ 11.1mmol/L)、消化道不适、骨质疏松(骨密度降 ≥ 10% 或新发骨折);(2)不良反应分级(CTCAE 5.0):1 级(轻度无需治)、2 级(中度需对症治)、3 级(重度需住院)、4 级(危及生命)、5 级(死亡);(3)实验室异常:3/6/12 个月 ALT/AST/Scr 超正常上限 2 倍例数。

1.3 数据分析方法

用 SPSS 26.0 分析,GraphPad Prism9.0 绘图。计量资料正态性检验(Shapiro-Wilk),正态者用(x ± s)表示,组间 ANOVA+LSD-t/Dunnett's T3;非正态者用[M(Q1, Q3)],组间 Kruskal-Wallis H+Bonferroni 校正。计数资料用[n(%)],组间 χ²/Fisher 确切概率 + Bonferroni 校正(α' = 0.017)。重复测量资料用重复测量 ANOVA (Greenhouse-Geisser 校正球形性),交互效应时简单效应分析。Kaplan-Meier 绘 12 个月生存曲线,Log-rank 检验,计算 HR 及 95%CI。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料均衡性分析

共筛选 324 例患者(北京大学人民医院 112 例、北京朝阳医院 108 例、北京协和医院 104 例),排除 96 例(42 例肺功能不达标、28 例感染、16 例激素禁忌、10 例预期生存期短),纳入 228 例(A/B/C 组各 76 例)。治疗期间脱落 12 例(总脱落率 5.26%):A 组 5 例(2 例肺炎克雷伯菌感染、2 例失访、1 例转院),B 组 3 例(1 例十二指肠溃疡、1 例失访、1 例个人原因),C 组 4 例(2 例 FVC 降 > 10%、1 例失访、1 例心衰),最终完成 216 例(A 组 71 例、B 组 73 例、C 组 72 例)。

三组完成者(A 组 71 例、B 组 73 例、C 组 72 例)基线特征无统计学差异(P > 0.05):年龄均约 72 岁;男性占比 56.2%-61.1%;吸烟史占比 46.6%-50.0%;高血压、糖尿病、冠心病患病率分别为 39.7%-43.1%、20.5%-23.9%、15.1%-16.9%;GAP 分期以 I-II 期为主(占比 83.1%-87.0%);肺功能 FVC%预计值 67.9-69.2、DLco%预计值 41.8-43.1;血气 PaO₂75.8-77.1mmHg、SpO₂ 92.9%-93.5%;ALT、AST、Scr、空腹血糖及骨密度 T 值均正常且组间无差异。

2.2 临床疗效对比结果

2.2.1 主要疗效指标(肺功能变化)

治疗 12 个月, 三组 FVC、DLco 均较基线下降, 但下降幅度有差异: A 组 FVC 下降 $(8.3 \pm 3.2)\%$ 预计值、DLco 下降 $(6.5 \pm 2.1)\%$ 预计值; B 组 FVC 下降 $(5.1 \pm 2.8)\%$ 预计值、DLco 下降 $(4.2 \pm 1.8)\%$ 预计值; C 组 FVC 下降 $(9.2 \pm 3.5)\%$ 预计值、DLco 下降 $(7.1 \pm 2.3)\%$ 预计值。单因素方差分析显示, 三组 FVC 下降幅度 $F=18.65$, $P<0.001$; DLco 下降幅度 $F=22.31$, $P<0.001$ 。两两比较: B 组 FVC、DLco 下降幅度显著小于 A 组 (FVC: $t=5.82$, $P<0.001$; DLco: $t=6.93$, $P<0.001$) 和 C 组 (FVC: $t=7.21$, $P<0.001$; DLco: $t=8.15$, $P<0.001$); A 组与 C 组比较无差异 (FVC: $t=1.39$, $P=0.166$; DLco: $t=1.22$, $P=0.225$)。

重复测量方差分析显示, 时间 - 组别交互效应显著 (FVC: $F=12.47$, $P<0.001$; DLco: $F=15.23$, $P<0.001$): 治疗 3 个月时, B 组 FVC、DLco 已显著高于 A 组和 C 组 ($P<0.05$), 且优势持续至 12 个月。

2.2.2 次要疗效指标

三组完成者 (A 组 71 例、B 组 73 例、C 组 72 例) 基线特征无差异 ($P>0.05$): 年龄均约 72 岁, 男性占比 56.2%-61.1%, 吸烟史 46.6%-50.0%; 高血压、糖尿病、冠心病患病率分别为 39.7%-43.1%、20.5%-23.9%、15.1%-16.9%, GAP 分期以 I-II 期为主; 肺功能、血气指标及 ALT、AST、Scr、空腹血糖、骨密度 T 值均正常且组间均衡。

参考文献

- [1] 吴宝珍. 小剂量糖皮质激素联合血必净治疗脓毒症的临床效果观察[J]. 黑龙江医药, 2025, 38(05): 1112-1115.
- [2] 李金侠, 王宽宏, 沈敏, 等. 甲泼尼龙治疗难治性肺炎支原体肺炎致糖皮质激素性青光眼 2 例[J]. 中国乡村医药, 2025, 32(20): 27-28.