

# 沙利度胺治疗肺纤维化新进展

董笑影 综述,魏蔚 审校

(天津医科大学总医院风湿免疫科,天津 300052)

关键词 沙利度胺;肺纤维化;血管新生;风湿病;血管炎

中图分类号 R593.2

文献标志码 A

沙利度胺商品名为反应停,化学名称为 $\alpha$ 酞胺哌啶酮,是一种合成性谷氨酸衍生物。它的药理作用非常广泛,除了对神经系统具有镇静作用之外,还具有免疫调节和抗炎作用。近年发现,沙利度胺还具有强有力的抗血管生成作用,可用于治疗部分恶性肿瘤,例如肝癌、肺癌、骨肉瘤、前列腺癌等,美国FDA已经批准其用于多发性骨髓瘤的治疗<sup>[1-3]</sup>。越来越多的数据表明新生血管形成作用还参与多种病变的发生,如肉芽肿疾病、间质性肺炎、肺纤维化和血管炎等,这些病理改变参与了多种风湿性疾病的发病机制,因此沙利度胺在风湿病领域可能有更广泛的应用。本文针对其治疗肺纤维化方面的最新进展作一综述。

## 1 肺纤维化

1.1 病因 间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是由不同的病因构成的一大组疾病,是以弥漫性间质性肺炎、肺泡炎症和间质性肺纤维化(interstitial pulmonary fibrosis, IPF)为基本病理改变,IPF是ILD的重要病理过程和严重结局。IPF以混合型呼吸困难、咳嗽、弥漫性肺浸润、氧弥散功能障碍和低氧血症为主要临床表现。除特发性ILD和IPF之外,主要病因包括各种感染、粉尘吸入、心脏疾患、药物、肿瘤、辐射和风湿性疾病等。能够影响多个内脏器官的系统性结缔组织病是风湿病的最重要的组成部分,包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病、干燥综合征、系统性血管炎和皮肤炎等。这些风湿病的最主要的肺脏合并症初期均为间质性肺炎,随着疾病的发展,许多患者最终罹患IPF。因尚无有效治疗,大多数IPF患者在明确诊断后的3~5年内死亡。

1.2 发病机制 多种发病机制参与IPF发病,当成纤维细胞受到化学性或物理性损伤时,会分泌胶原蛋白进行肺间质组织的修补,进而造成IPF。除了粉尘造成的物理刺激外,各种原因导致的炎症和缺氧是IPF发病机制中的重要组成部分。近年来还发现新生血管形成在IPF发生过程中起到重要作用。炎症会导致肺泡气体与肺毛细血管血液之间进行气体交换的呼吸膜增厚,使肺泡中气体弥散功能障碍,从而引发组织缺氧。缺氧状态可以诱导许多血管新生的相关因子表达,促进新生血管生成。例如可激活缺氧诱导因子1(HIF-1)并使其表达增加,HIF-1 $\alpha$ 是其中的主要氧调节亚基,可直接或间接调控血管形成相关因子,如血管内皮细胞生长因子(VEGF)和脯氨酸-4-羟化酶等的表达,后者与胶原生成密切

相关;研究显示HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达水平与VEGF蛋白表达水平成正相关,可见缺氧促进新生血管形成和胶原蛋白合成过程<sup>[4]</sup>。这些新生血管还可引导成纤维细胞进入损坏的组织结构,在伤口愈合中起到重要作用,研究还表明,肺泡上皮细胞损伤愈合异常被认为是IPF重要发病机制之一<sup>[5]</sup>。

1.3 风湿病IPF相关机制 风湿病是一大类自身免疫性疾病,是T细胞和B细胞过度激活所致的临床综合征,对自身抗原的过度反应、异常表达的自身抗体和炎性细胞因子等免疫异常是风湿性疾病的共同特征。风湿病相关的IPF的发生与免疫反应异常和血管炎有关。血管炎被认为是许多风湿病的基础病理改变之一,新生血管形成也是血管炎最主要的病理改变。VEGF是形成新生血管的关键介质,研究显示,VEGF及VEGF受体通路在多种炎症相关疾病中参与血管炎反应的调控,VEGF可通过其受体介导的途径激活血管内皮细胞器的胞吐和炎症细胞的粘附,调节淋巴细胞和小板的激活和聚集,在血栓形成、炎症和凝血过程中起到关键作用<sup>[6]</sup>。

1.4 评估标准 血气分析、肺功能检查和肺薄层CT是评价IPF程度的临床常用的客观指标,主观评估标准较少。IPF最突出的症状之一是慢性干咳,研究表明,这种咳嗽会影响到80%的IPF患者,是疾病进展和死亡的独立预测因素。这种咳嗽除与炎症刺激有关外,还可能与病人的呼吸道内的神经生长因子诱导的感觉神经纤维的功能上调有关。咳嗽特异性生活质量问卷(CQLQ)可以有效评估咳嗽患者的生活质量,也可以用来衡量IPF治疗试验的结果,其可靠性和有效性已经得到证实<sup>[6]</sup>。

## 2 IPF的治疗

IPF发生的病因不同,治疗也不尽相同,主要为抗感染、抗肿瘤、避免有害药物和放射线、治疗原发的心肺疾病和风湿病等。根据其共同机制,相似的治疗包括抗炎、改善缺氧、抗氧化应激(N-乙酰半胱氨酸等)、抗纤维化(吡非尼酮等)和抗血管生成(如波生坦、安立生坦)等。目前应用最多的抗炎药物是糖皮质激素,其迅速的抗炎作用和便宜的价格使其成为治疗IPF的最常用方法。在急性期应用,糖皮质激素可以有效减轻呼吸膜水肿,增加氧弥散功能,但是慢性期效果不佳。长期应用此类药物很可能会出现高血压、糖尿病、库兴综合征、感染增加、精神障碍、骨质疏松甚至股骨头坏死等严重合并症。本世纪以来,内皮抑素的出现带来了治疗新机遇,它是一种内源性血管生成抑制剂,可以抑制血管内皮细胞增殖、迁移并诱导其凋亡,从而达到抑制血管生成的作用。内皮

作者简介 董笑影(1972-),女,副主任医师,硕士,研究方向:风湿免疫专业;通信作者:魏蔚,E-mail:tjweawei2003@163.com。

抑素和抗纤维化药物价格非常高昂,在发展中国家不能广泛地推广应用,也有一些研究中心显示因其副作用不能到达研究终点。而免疫抑制剂(如环磷酰胺等)治疗效果不显著且药物毒副作用大,如骨髓抑制、性腺抑制、感染增加、脱发、胃肠道反应等副作用较常发生,造成患者不能耐受而放弃治疗。

## 2.1 沙利度胺治疗肺纤维化

### 2.1.1 沙利度胺药理作用

2.1.1.1 免疫调节和抗炎作用:沙利度胺及其衍生物对细胞因子的激活和细胞介导的免疫反应有强大的调节作用。沙利度胺可以通过影响T淋巴细胞的早期凋亡、增殖以及控制CD28、CD152、TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-10 mRNA的表达发挥作用<sup>[7]</sup>。其对TNF- $\alpha$ 的mRNA的插入抑制作用是其中重要一环,通过对TNF- $\alpha$ 的作用抑制了其他细胞因子(如COX-2、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 和IL-6等)的级联反应<sup>[8]</sup>。基因结合核因子(NF- $\kappa$ B)是一种重要的转录因子,被激活后进入细胞核可造成炎症基因转录,诱发细胞因子过度表达。NF- $\kappa$ B受I- $\kappa$ B激酶调节控制,沙利度胺则可能通过抑制I- $\kappa$ B激酶的磷酸化进程,使NF- $\kappa$ B无法释放激活从而起到抑制炎症作用<sup>[9]</sup>。

2.1.1.2 抗血管新生作用:沙利度胺具有强大的抗新生血管形成作用。研究发现,在体外用不同浓度沙利度胺与人血管内皮细胞株共同孵育,内皮细胞VEGF的分泌、细胞黏附胶原能力和细胞迁移功能等均受到抑制,从而新的毛细血管生成也减少,这一现象可能与沙利度胺下调VEGF受体水平有关<sup>[10-11]</sup>。还有研究显示,沙利度胺能够抑制一氧化氮诱导的血管生成和内皮细胞迁移;泛素介导的蛋白质降解和肢芽细胞凋亡诱导的血管生成也受到沙利度胺影响,这可能与下调Wnt( $\beta$ -连环蛋白)、蛋白激酶Akt活性和凋亡抵抗有关<sup>[12]</sup>。沙利度胺这种阻碍血管新生的作用,也是其致畸的重要原因。病理的新生血管形成还可参与引发许多疾病,例如恶性肿瘤、淀粉样变性、类风湿关节炎、皮肤型狼疮和白塞病等<sup>[13-18]</sup>,临床上应用沙利度胺治疗这些疾病也都有一定的疗效。

2.1.2 沙利度胺治疗IPF的可行性研究 虽然沙利度胺曾经因致畸作用而被停用,但是近年来,发现其具有强效的免疫调节、抗炎、抗血管新生作用。这些特性表明,它可能是一个潜在的治疗IPF的有效药物<sup>[19]</sup>。国内一项实验对沙利度胺治疗IPF的可能机制进行了研究。在体外,培养人胚肺成纤维细胞(HFL-F),以转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)诱导HFL-F向肌成纤维细胞(MF)转化,观察沙利度胺(50  $\mu$ g/L)对HFL-F向MF转化的过程及已分化MF的影响,结果沙利度胺可抑制这一过程中 $\alpha$ -SMA蛋白与胶原合成。在体内,每只雌性C3H模型小鼠,每日皮下注射博来霉素(BLM),持续8周,开始注射1周之前进行沙利度胺胃灌注,在第4周,沙利度胺减少了BLM处理的小鼠肺组织中的HPY合成,减少了 $\alpha$ -SMA阳性细胞的数目。最终结果显示无论在体外或体内,沙利度胺均能有效减少HYP蛋白含量、Ⅲ型胶原mRNA的表达,显示沙利度胺能抑制胶原合成过程,这对IPF治疗具有重要意义<sup>[20]</sup>。台湾学者在一项体外实验中得到了相同的结论<sup>[21]</sup>。

Celgene公司资助了一项在美国进行的、为期24周的随机对照临床试验,试验招募了98名患有IPF或者活检确诊

寻常型ILD患者,所有患者均有慢性咳嗽症状,并排除了胶原性疾病、尘肺等疾患。结果显示:沙利度胺治疗组CQLQ评分显著改善;沙利度胺也显著提高咳嗽直观模拟标度尺(visual analogue scale, VAS)评分;沙利度胺治疗组与安慰剂组相比,总SGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire)评分、SGRQ的症状评分,SGRQ的影响因素评分均得到改善。研究结论表明,沙利度胺可以改善IPF患者的咳嗽和呼吸生活质量<sup>[6]</sup>。国内学者进行的一项临床研究中,包括30例IPF患者和28例风湿病患者(原发性干燥综合征9例、系统性硬化症7例、类风湿关节炎6例、系统性红斑狼疮6例),研究显示,沙利度胺联合强的松治疗组临床总有效率、胸部CT病变吸收率、肺功能相关指标等均明显优于强的松治疗组<sup>[22]</sup>。但如上两个临床研究,都是单中心研究,今后则需要更大样本的、多中心研究来证实沙利度胺治疗IPF的效果。

综上所述,沙利度胺具有强效的免疫调节、抗炎、抗血管新生和抑制胶原合成作用,药物副作用轻微,临床上治疗IPF已显示出一定的成效。风湿性疾病相关的IPF与免疫反应异常、炎症、血管炎、新生血管生成和胶原过度合成等发生机制密切相关。沙利度胺已经在风湿病领域得到应用,例如治疗各种关节炎、结节性红斑、白塞病等,能否有效治疗风湿病相关的IPF,有待进一步地研究和探讨。

### 参考文献:

- [1] Vande Broek I, Jacobs P. Continuous treatment in multiple myeloma: The future[J]. Transfus Apher Sci, 2013,49(2):147
- [2] Feng Y M, Feng C W, Chen S C. Unexpected remission of hepatocellular carcinoma (HCC) with lung metastasis to the combination therapy of Thalidomide and cyproheptadine: report of two cases and a preliminary HCC cell line study[J]. BMJ Case Rep, 2012, 12(9):1136
- [3] Lee S M, Hackshaw A. A potential new enriching trial design for selecting non-small-cell lung cancer patients with no predictive biomarker for trials based on both histology and early tumor response: further analysis of a Thalidomide trial[J]. Cancer Med, 2013, 2(3):360
- [4] Liang C, Guo S, Yang L. Effects of all trans retinoic acid on VEGF and HIF-1 $\alpha$  expression in glioma cells under normoxia and hypoxia and its anti angiogenic effect in an intracerebral glioma model[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5):2713
- [5] Zielonka T M. Angiogenesis in interstitial lung diseases[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2009, 77(1):52
- [6] Lechtzin N, Hilliard M E, Horton M R. Validation of the cough Quality-of-Life questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2013, 143(6):1745
- [7] Dredge K, Marriott J B, Todryk S M, et al. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory Thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity[J]. J Immunol, 2002, 168(10):4914
- [8] Leiba M, Avigdor A. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone versus bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy prior to ASCT in multiple myeloma - response to Moreau et al[J]. Br J Haematol, 2014, 24(4):131
- [9] 李冬,徐丽艳,常子娟,等.沙利度胺对百草枯诱导小鼠急性肺

- 损伤的干预[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013,31(3):178
- [10] Buckstein R, Kerbel R, Cheung M, et al. Lenalidomide and metronomic melphalan for CMML and higher risk MDS: A phase 2 clinical study with biomarkers of angiogenesis[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(7):756
- [11] Tan H, Chen H, Xu C, et al. Role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis: an interventional study with thalidomide[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2012,27(6):1094
- [12] Knobloch J, Jungeck D, Koch A. Apoptosis induction by thalidomide: critical for limb teratogenicity but therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2011,4(1):26
- [13] Lee S M, Hackshaw A. A potential new enriching trial design for selecting non-small-cell lung cancer patients with no predictive biomarker for trials based on both histology and early tumor response: further analysis of a thalidomide trial [J]. *Cancer Med*, 2013, 2(3):360
- [14] Liu Y, He S, Ding Y, et al. The efficacy and safety of thalidomide-based therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014,18(1):39
- [15] Zahran M A, Abdin Y G, Osman A M. Synthesis and evaluation of thalidomide and phthalimide esters as antitumor agents [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2014,347(9):642
- [16] Lei W, Zhou K S, Li Y F. Application of lenalidomide in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22(2):565
- [17] Frankel H, Sharon V, vleugels R A, et al. lower-dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythematosus but is limited by neuropathic toxicity[J]. *Int J Dermatol*, 2013,52(11):1407
- [18] Rigante D, La Torre F, Calcagno G A. Clinical response to thalidomide and colchicine in two siblings with Behcet's disease carrying a single mutated MEFV allele[J]. *Rheumatol Int*, 2012,32(6):1859
- [19] Druhorton M R, Hallowell. Revisiting thalidomide:fighting with caution against idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2012,48(10):661
- [20] Zhao L, Xiao K, Wang H, et al. Thalidomide has a therapeutic effect on interstitial lung fibrosis:evidence from in vitro and in vivo studies [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009,157(2):310
- [21] Tseng C M, Hsiao Y H, Su V Y. The suppression effects of thalidomide on human lung fibroblasts:cell proliferation,vascular endothelial growth factor release,and collagen production[J]. *Lung*, 2013, 191(4):361
- [22] 杨渭临, 章琳, 张王刚, 等. 沙利度胺治疗老年肺间质纤维化 38 例分析[J]. *陕西医学杂志*, 2011,40(1):91

(2014-09-12 收稿)

+++++

(上接第 268 页)

index, IPI), 李庆等<sup>[15]</sup>认为, IPI 不同的非霍奇金淋巴瘤患者, 其生存率具有明显差异。

## 参考文献:

- [1] Kumar R, Khosla D, Kumar N, et al. Survival and failure outcomes in primary thyroid lymphoma: a single centre experience of combined modality approach[J]. *J Thyroid Res*, 2013, 2013: 269034
- [2] Ha C S, Shadle K M, Medeiros L J, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland[J]. *Cancer*, 2001, 91(4): 629
- [3] Yeshvanth S K, Lakshminarayana K P, Upadhyaya V S, et al. Primary thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology [J]. *J Cancer Res Ther*, 2012, 8(1): 159
- [4] Motoi N, Ozawa Y. Malignant T-cell lymphoma of the thyroid gland associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Pathol Int*, 2005, 55(7): 425
- [5] Stein S A, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3131
- [6] Graff-Baker A, Roman S A, Thomas D C, et al. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1 408 cases[J]. *Surgery*, 2009, 146(6): 1105
- [7] Hwang Y C, Kim T Y, Kim W B, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans[J]. *Endocr J*, 2009, 56(3): 399
- [8] Vigliar E, Caleo A, Vitale M, et al. Early cytological diagnosis of extranodal stage I, primary thyroid Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients. Report of two cases and review of the literature[J]. *BMC Surg*, 2013, 13( Suppl 2): S49
- [9] Basu S, Li G, Bural G, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and PET/computed tomography imaging characteristics of thyroid lymphoma and their potential clinical utility[J]. *Acta radiol*, 2009, 50(2): 201
- [10] 张毅, 梁刚. 原发性甲状腺淋巴瘤的诊断与治疗—附 9 例报告 [J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(6): 104
- [11] Dibiase S J, Grigsby P C, Guo C, et al. Outcome analysis for stage IE and IIE thyroid lymphoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2004, 27(2): 178
- [12] Sakorafas G H, Kokkoris P, Farley D R. Primary thyroid lymphoma (correction of lymphoma): diagnostic and therapeutic dilemmas[J]. *Surg Oncol*, 2010, 19(4): e124
- [13] Niitsu N, Okamoto M, Nakamura N, et al. Clinicopathologic correlations of stage IE/IIE primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(7): 1203
- [14] Onal C, Li Y X, Miller R C, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a Rare Cancer Network study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 156
- [15] 李庆, 李里香. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的研究进展[J]. *江西医学院学报*, 2009(11): 117

(2014-11-22 收稿)