

· 综 述 ·

特发性肺纤维化药物治疗推荐

付麟紫, 吴晓梅*

(哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸内科, 哈尔滨 150000)

【摘 要】 特发性肺纤维化(IPF)是一种原因不明的纤维化性间质性肺炎,生存率及预后极差,临床上 IPF 治疗药物十分有限。2011 年美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会共同发表的《IPF 诊治循证指南》为 IPF 药物治疗提供了建议。但随后的一些临床试验结果与 2011 年指南中治疗推荐相矛盾。2015 年该机构又发表了一个补充指南。本文对 2011 年以来指南中治疗 IPF 的药物进行了回顾,同时综述了 2015 年补充指南对各药物的推荐情况。

【关键词】 特发性肺纤维化;药物治疗;吡非尼酮;尼达尼布

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.054

Recommendations for drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

FU Lin-Zi, WU Xiao-Mei*

(Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an idiopathic interstitial pneumonia with poor survival and poor prognosis. But, there are very limited clinical treatments for the disease. In 2011, the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), the Japanese Respiratory Society (JRS) and the Latin American Thoracic Society (ALAT) published idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management, and provided treatment proposals. But afterwards, the results of some clinical trials were in conflict with the recommendations in the 2011 guideline. In 2015, the agency issued an update of the 2011 clinical practice guideline. In this paper, we reviewed the drugs for the treatment of IPF in the guidelines in 2011, and the recommendations for each drug in the 2015 update.

【Key words】 idiopathic pulmonary fibrosis; drug therapy; pirfenidone; nintedanib

Corresponding author: WU Xiao-Mei, E-mail: wuxiaomeihx@163.com

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种发病原因不明、预后不良的间质性肺炎,主要病理表现为弥漫性肺泡损伤和肺泡结构紊乱,临床表现为进行性呼吸困难及刺激性干咳等,其预后比许多癌症更差,中位生存期为诊断后 2.8~4.2 年,肺移植后约 4.5 年,5 年生存率约 20%。有效治疗 IPF 的药物一直是近年来不断研究和探讨的难题,随着近几年一些临床试验的开展及其数据结果的发表,一些药物被提出质疑,一些药物得到了推荐,综合已有的试验结果,2015 年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)、日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society, JRS)和拉丁美洲胸科学会(Latin American Thoracic Association, ALAT)共同发表了一个补充指南^[1],对 2011 年的诊疗指南^[2]进行了一

定更新。本文对治疗 IPF 的药物进行了回顾,同时综述了补充指南对各药物的推荐情况。

1 N-乙酰半胱氨酸

谷胱甘肽(glutathione, GSH)通过结合肺泡上皮细胞内多余的氧自由基来减少氧化损伤, N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是抗氧化 GSH 的前体,大量补充 NAC 以增加肺中 GSH 水平,从而增强抗氧化能力,降低因氧化损伤而导致的肺纤维化^[3]。Bando 等^[4]于 2010 年发表了一篇关于单药雾化吸入 NAC 的开放性研究,治疗组的生存曲线、肺活量及一氧化碳弥散(carbon monoxide diffusing capacity, DLCO)改变程度无明显获益。2011 年指南条件推荐反对 NAC 单药治疗 IPF。虽然 2012 年 Homma 等^[5]研究表明 IPF 治疗组给予单药 NAC

(2 次/d)雾化吸入后,其用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和 DLCO 的改善程度优于对照组,但随后 2014 年发表的 PANTHER-IPF 研究结果表明^[6],NAC 组与对照组患者的 FVC、DLCO、急性加重率和死亡率间差异均无统计学意义。因此,2015 年补充指南未更改对 NAC 的推荐内容。

2 糖皮质激素 + 硫唑嘌呤 + N - 乙酰半胱氨酸

2005 年 Demedts 等^[7]发表一项随机对照 (IFIGENIA) 研究,比较 NAC 与安慰剂分别联合泼尼松 + 硫唑嘌呤治疗 IPF 患者的疗效,结果表明联合 NAC 组患者的 FVC 和 DLCO 下降速度明显减慢,但死亡率和生活质量无明显获益。2011 年的诊疗指南中提出,条件推荐使用三联方案治疗 IPF。2012 年发表的 PANTHER-IPF 研究^[8],将 IPF 患者随机分配到三联治疗组与对照组,中期结果分析表明,治疗组的住院率及死亡率明显增加,且两组之间 FVC 的改善率、DLCO 下降程度或者生活质量无统计学差异,因此该研究被提前终止。2015 年补充指南修改了推荐,强烈推荐反对使用泼尼松 + 硫唑嘌呤 + NAC 治疗 IPF。

3 内皮素受体拮抗剂

有研究发现^[9],IPF 患者的内皮素受体 A (endothelin receptor A, ET-A) 及 ET-B1 水平明显升高,可通过内皮素受体拮抗剂 (endothelin receptor antagonists, ERAs) 来控制 ET-A 及 ET-B1 的水平,从而延缓 IPF 的病程进展。

3.1 选择性 ET-A 拮抗剂

安倍生坦用于治疗肺动脉高压,是选择性 ET-A 拮抗剂的代表药物。一项随机对照研究^[10]将 492 例 IPF 患者随机分配到治疗组与对照组,中期结果分析时,两组患者的 FVC、DLCO、6 min 步行距离 (6 minutes walk distance, 6MWD) 和疾病进展并没有显著差异。2011 年指南未对选择性 ERAs 做出推荐,2015 年更新指南强烈推荐不使用选择性 ERAs 治疗 IPF。

3.2 双重 ERAs

波生坦和马西替坦均为双重 ERAs,同时作用于 ET-A 和 ET-B。一项随机对照研究 (BUILD-1)^[11]将 158 例 IPF 患者随机分配到波生坦组与对照组,12 个月后结果分析示,虽然治疗组的治疗效果 (如生活质量或疾病进展) 存在获益,但 6MWD、死亡率与对照组无明显差异。随后开展的 BUILD-3 研究结果表明^[12],波生坦组与对照组在治疗效果、死亡

率和 6MWD 上均无统计学差异。2011 年指南强烈推荐不使用双重 ERAs 治疗 IPF。2013 年发表的关于 IPF 患者使用马西替坦的治疗效果研究表明^[13],治疗组与对照组在疾病进展、死亡率和 FVC 改变程度上无明显差异。2015 年补充指南综合了已有的临床研究数据^[11-13],条件推荐不使用 ERAs 治疗 IPF。补充指南认为虽然双重 ERAs 对 IPF 患者死亡率无明显获益,但对 IPF 疾病进展和生活治疗可能存在更大获益,虽然并未提出更有力的临床依据。

4 抗凝剂

有研究发现^[14],IPF 患者肺泡灌洗液中可激活内外源凝血途径的组织因子异常升高,提示可通过抗凝来进行抗纤维化治疗。一项开放性研究^[15]将 56 名 IPF 患者随机分配为口服华法林 + 泼尼松治疗组与单纯口服泼尼松治疗组,结果显示华法林组 IPF 患者的死亡率和住院率明显下降,但该研究缺乏安慰剂对照组,因而不能明确治疗效果是华法林单独作用还是华法林泼尼松联合作用结果。2011 年 IPF 诊疗指南条件推荐不使用抗凝剂治疗 IPF。为了进一步证实抗凝对 IPF 的治疗效果,2012 年的 ACE-IPF 研究^[16]将 145 名 IPF 患者随机分配到口服华法林组 [国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 2.0 ~ 3.0] 与对照组,在中期数据分析时,华法林组无明显获益,其 FVC 改变程度与对照组无明显差异,且华法林组的死亡人数明显高于对照组,因此该研究在 28 周时被终止。2015 年补充指南强烈推荐不使用抗凝剂治疗 IPF,但前提是口服华法林 INR 在 2.0 ~ 3.0 之间,且除外其他疾病使用抗凝剂。如患者存在静脉栓塞、房颤等需要抗凝治疗的疾病,应按相应疾病 (栓塞、房颤) 指南治疗,暂不考虑 IPF。

5 磷酸二酯酶抑制剂

一氧化氮 (NO) 有舒张血管的作用,有研究发现 IPF 患者 NO 水平下降。西地那非为磷酸二酯酶 - 5 抑制剂,可通过调节环磷酸鸟苷的降解调节 NO 水平^[17]。STEP-IPF 研究^[18]将 180 例 DLCO < 35% 预测值的 IPF 患者随机分配到西地那非组和对照组,结果显示在随访的 12 周中,西地那非组与对照组的 6MWD 改善情况无明显差异;12 周结束时,西地那非组在改善 DLCO、动脉血氧饱和度和生活质量等方面获益很小,两组在急性不良事件发生率上差异无统计学意义。2011 年指南并未对西地那非做出

推荐。2013 年的一个关于西地那非对存在右心功能障碍和右心室肥大的 IPF 患者是否存在益处的研究表明^[19],西地那非对右心功能障碍合并 IPF 患者的 6MWD 明显改善。综合已有临床证据,西地那非对 IPF 患者的死亡率和急性加重没有明显获益,但能轻微改善患者生活质量。2015 年补充指南条件推荐不使用西地那非治疗 IPF,但该推荐应除外右心功能障碍和肺动脉高压患者。

6 酪氨酸激酶抑制剂

血小板源性的生长因子受体 (platelet derived growth factor receptor, PDGFR)、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等均属于受体型酪氨酸蛋白激酶,磷酸化后可促发一系列生物效应,如细胞增殖分裂分化,异常表达时可导致细胞癌变及纤维化。酪氨酸激酶抑制剂可作用于受体型酪氨酸激酶,阻断纤维细胞增殖的细胞内信号,延缓纤维化的进程。

6.1 伊马替尼

伊马替尼是仅有 1 个靶点的酪氨酸激酶抑制剂,通过作用于 PDGFR 和转化生长因子受体,抑制肺成纤维细胞分化增殖为肌成纤维细胞。一项随机对照研究^[20]将 119 例 IPF 患者分配到伊马替尼组与对照组,随访 96 周后,两组的死亡率没有显著差异,治疗组在疾病进展比率上没有明显获益,且治疗组发生不良事件的比率明显增加。2011 年指南并未对伊马替尼提出治疗推荐,2015 年补充指南综合已有研究结果,强烈推荐不使用伊马替尼治疗 IPF。

6.2 尼达尼布

尼达尼布是 3 个靶点的酪氨酸激酶抑制剂,它能同时作用于 VEGFR、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 和 PDGFR,阻止肺纤维化病程进展。Ⅱ期临床试验是对不同剂量尼达尼布的安全性及有效性的研究,结果表明^[21],各剂量尼达尼布组与对照组的死亡率没有明显差异,各剂量尼达尼布组在 IPF 急性加重发生率上明显减低,最高剂量尼达尼布组的 FVC 下降 > 10% 者明显减少。对高剂量尼达尼布安全性和有效性进行研究的 Ⅲ期临床试验 (INPULSIS-1 和 INPULSIS-2) 结果表明^[22],两项试验中尼达尼布组与对照组的死亡率和急性加重发生率没有明显差异,尼达尼布组患者的 FVC 下降 > 10% 者较对照组明显减少,但与对照组相比,尼达尼布组腹泻与恶心发生率明显增加。2011 年指南未对尼达尼布提出治疗推

荐。综合Ⅱ期和Ⅲ期临床试验结果,FDA 于 2014 年 10 月 15 日批准尼达尼布用于 IPF 治疗。欧盟也于 2015 年 1 月 15 日批准了尼达尼布上市。2015 年补充指南条件推荐使用尼达尼布治疗 IPF。

7 吡非尼酮

吡非尼酮具有抗炎、抗氧化、抗纤维化的作用,其通过调控促转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 PDGF 的表达^[23],抑制成纤维细胞增殖及胶原合成,从而达到抗纤维化作用。Azuma 等^[24]发表了一项关于吡非尼酮的随机对照研究,该研究因对照组急性加重率明显高于治疗组而提前停止,但治疗组 IPF 患者的肺活量及 6MWD 存在明显获益。随后进行了两项关于吡非尼酮安全性及有效性的临床试验研究 (CAPACITY)^[25]: 第 1 项研究 (PIPF-004) 将 435 例 IPF 患者随机分配到吡非尼酮高剂量组、吡非尼酮低剂量组和对照组,治疗 72 周时,吡非尼酮组平均 FVC 下降幅度显著小于对照组;第 2 项研究 (PIPF-006) 将 344 例 IPF 患者随机分配到吡非尼酮高剂量组与对照组,治疗 72 周时,吡非尼酮组在 FVC 改善程度上并没有明显获益,且大剂量吡非尼酮组的副作用 (恶心、消化不良、呕吐、厌食、光敏性和皮疹等) 明显增加。2011 年指南条件推荐不使用吡非尼酮治疗 IPF。2014 年发表的 ASCEND 试验^[26] 容纳了 555 例 IPF 患者 (1s 用力呼吸容积/FVC < 0.8), 随机分配为高剂量吡非尼酮组和对照组,52 周时,吡非尼酮组 FVC 下降 > 10% 者的比率、6MWD 和无进展生存时间明显获益,且吡非尼酮组与对照组出现了类似的不良反应。综合以上试验结果^[23-26],考虑吡非尼酮对患者最重要的结局存在获益 (减少死亡率和 FVC 下降比率),因此,2015 年补充指南条件推荐使用吡非尼酮治疗 IPF。

8 结 语

关于肺动脉高压、抗生素、抗酸、单肺或双肺移植等治疗推荐将于下一版指南中更新。现今为止,IPF 的发病机制仍未明确^[27],这也为 IPF 的治疗带来了一定的困难,虽然吡非尼酮和尼达尼布为抗纤维化治疗带来了一定的福音,但是还不能从根本上阻止和逆转肺纤维化的进程。随着对 IPF 发病机制研究的不断深入,我们相信在未来一定会出现治疗 IPF 的有效药物。

【参考文献】

- [1] Raghu G, Rochwerf 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.
- [2] Raghu G, Collard 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. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [3] Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 8. DOI: 10.1186/1750-1172-3-8.
- [4] Bando M, Hosono T, Mato N, *et al.* Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Intern Med*, 2010, 49(21): 2289 – 2296. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.4011.
- [5] Homma S, Azuma A, Taniguchi H, *et al.* Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2012, 17(3): 467 – 477. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x.
- [6] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, *et al.* Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2093 – 2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
- [7] Demedts M, Behr J, Buhl R, *et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(21): 2229 – 2242. DOI: 10.1056/NEJMoa042976.
- [8] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, *et al.* Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968 – 1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
- [9] Park SH, Saleh D, Giaid A, *et al.* Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(2 Pt 1): 600 – 608. DOI: 10.1164/ajrcm.156.2.9607123.
- [10] Raghu G, Behr J, Brown KK, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(9): 641 – 649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
- [11] King TE Jr, Behr J, Brown KK, *et al.* BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1): 75 – 81. DOI: 10.1164/rccm.200705-732OC.
- [12] King TE Jr, Brown KK, Raghu G, *et al.* BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(1): 92 – 99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
- [13] Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, *et al.* Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(6): 1622 – 1632. DOI: 10.1183/09031936.00104612.
- [14] Günther A, Mosavi P, Ruppert C, *et al.* Enhanced tissue factor pathway activity and fibrin turnover in the alveolar compartment of patients with interstitial lung disease [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(6): 853 – 860.
- [15] Kubo H, Nakayama K, Yanai M, *et al.* Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2005, 128(3): 1475 – 1482. DOI: 10.1378/chest.128.3.1475.
- [16] Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, *et al.* A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1): 88 – 95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
- [17] 朱荣申, 杨素封. 噻奈普汀合并西地那非治疗抑郁伴性功能障碍[J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(2): 119 – 122. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2006.02.011.
Zhu RS, Yang SF. Tianeptine in combination with sildenafil for treatment of depression accompanied with sexual dysfunction[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2006, 25(2): 119 – 122. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2006.02.011.
- [18] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, *et al.* A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 620 – 628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
- [19] Han MK, Bach DS, Hagan PG, *et al.* Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction [J]. *Chest*, 2013, 143(6): 1699 – 1708. DOI: 10.1378/chest.12-1594.
- [20] Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, *et al.* Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(6): 604 – 610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
- [21] Richeldi L, Costabel U, Selman M, *et al.* Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1079 – 1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
- [22] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
- [23] Nakazato H, Oku H, Yamane S, *et al.* A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α at the translational level [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 446(1-3): 177 – 185. DOI: 10.1016/S0273-7075(02)00185-1.
- [24] Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(9): 1040 – 1047. DOI: 10.1164/rccm.200404-571OC.
- [25] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, *et al.* Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1760 – 1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- [26] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, *et al.* A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2083 – 2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- [27] 李璐, 吴晓梅. 肺纤维化合并肺气肿的临床研究进展 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(1): 77 – 80. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.019.
Li L, Wu XM. Advances in the clinical research of combined pulmonary fibrosis and emphysema [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(1): 77 – 80. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.019.