

特发性肺纤维化药物治疗进展

刘传梅¹, 蔡后荣^{1, 2*}

(1. 南京医科大学鼓楼临床医学院, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科, 南京 210008)

【摘要】目的: 介绍治疗特发性肺纤维化的药物及进展。**方法:** 查询近几年国内外关于特发性肺纤维化药物治疗文献并进行分析。**结果和结论:** 治疗特发性肺纤维化的药物有糖皮质激素+*N*-乙酰半胱氨酸+硫唑嘌呤、单用*N*-乙酰半胱氨酸、抗凝药物等, 但均被随机临床对照试验(RCT)所否定, 近年出现的新药吡非尼酮、尼达尼布可以改善患者肺功能下降速度, 延缓疾病进展, 但仍不能阻止疾病进展。

【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】 R978.7; R512.62

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 03-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.001

Progress in treatment for idiopathic pulmonary fibrosis

LIU Chuan-mei¹, CAI Hou-rong^{1, 2*}

(1. Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2. Department of Respiration Medicine, Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Objective: To summarize the progress of drugs for idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) treatment. **Methods:** The data of drugs in the treatment of IPF domestically and internationally in recent years was collected and analyzed. **Results and conclusion:** Drugs for IPF including corticosteroid combined acetylcysteine and azathioprine, acetylcysteine monotherapy and Anticoagulation were all denied. Pirfenidone and nintedanib can slow down the decline in lung function, but can not stop disease progression.

【Keywords】 idiopathic pulmonary fibrosis; drug therapy; pirfenidone; nintedanib

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明、起病隐匿、局限于肺的进行性纤维化的间质性肺炎。IPF主要发生在老年人群, 其组织病理学和(或)放射学表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)^[1]。其发病率呈现增加趋势, 在美国, IPF的年患病率和年发病率分别是14~28人/10万人口和6.8~8.8人/10万人口^[2]。IPF预后较差, 平均生存时间仅2~5年。有关IPF的药物治疗也一直是医学界不断探讨的难题。近年来, 随着对IPF发病机制认识的不断加深及多项大规模的国际多中心随机对照临床试验(RCT)的完成, IPF的治疗药物有了新进展及出现了重要转折。

1 IPF的药物治疗历史回顾

糖皮质激素从1950年就开始用于IPF的治疗, 但是文献[3]报道的临床效果不一致。2000年, ATS和ERS发布的IPF诊断和治疗共识推荐小剂量糖皮质激素加免疫抑制剂治疗IPF, 但随后Richeldi和Davies等^[3-4]按循证医学原则对以往治疗IPF临床试验进行了系统综述, 指出糖皮质激素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素A等药物对IPF治疗无效。时隔10余年之后, 在2011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

[收稿日期] 2015-03-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81470253)

[作者简介] 刘传梅, 女, 硕士研究生, 研究方向: 特发性肺纤维化, E-mail:liuchuanmei1990@163.com

[通讯作者]* 蔡后荣, 男, 主任医师, 研究方向: 间质性肺疾病、特发性肺纤维化基础和临床研究, E-mail:caihourong2013@163.com

Association, ALAT) 联合发表了以循证医学为基础的《特发性肺纤维化诊断和治疗指南》(以下简称“新指南”)。新指南对 IPF 的循证治疗(表 1)^[5]做出的强弱推荐或不推荐建议(强推荐, 弱推荐, 强不推荐, 弱不推荐)。新指南指出, 目前尚无肯定有效的 IPF 治疗药物; 对症治疗、吸氧、康复锻炼、防治并发症是可用的策略。依据 2010 年 5 月 30 日前可用的证据, 新指南提出弱不推荐的 IPF 治疗药物包括①糖皮质激素 + *N*-乙酰半胱氨酸 + 硫唑嘌呤; ②单用 *N*-乙酰半胱氨酸; ③抗凝药物; ④吡非尼酮等。国内也有多篇文献介绍了 IPF 治疗药物和进展^[5-6]。但令人遗憾的是, 在新指南发表不久, 一些新的临床试验对其中弱不推荐的治疗 IPF 药物再次提出质疑, 甚至提供反对推荐使用的直接证据。

1.1 *N*-乙酰半胱氨酸

2005 年 Demedts 等^[7]发表的多中心、双盲、对照研究 (IFIGENIA) 结果显示: 与安慰剂联合泼尼松和硫唑嘌呤组相比, *N*-乙酰半胱氨酸联合泼尼松和硫唑嘌呤组 IPF 患者用力肺活量 (FVC) 和一氧化碳弥散度 (DLCO) 的下降明显减缓 ($P < 0.05$)。该研究结果导致此后相当长时期内, *N*-乙酰半胱氨酸 + 糖皮质激素 + 硫唑嘌呤三联一直是 IPF 药物治疗的流行方案。该结果也因研究设计及病例数等

被质疑; 在 2011 年新指南中, 亦将三联药物治疗列入弱不推荐治疗药物之一。但近年来的一些研究报道了相反的结果。如在 PANTHER-IPF 研究^[8]中, 中期结果分析发现三联治疗组的 IPF 患者死亡率、住院率及药物副反应均比安慰剂组明显增加, 为此 PANTHER-IPF 研究中三联治疗组被迫提前终止。而 PANTHER-IPF 中, 单用乙酰半胱氨酸组与安慰剂组的临床试验继续进行, 并完成了试验, 但最终结果同样也是令人失望。在 2014 年 5 月发表^[9]的结果显示, 单用乙酰半胱氨酸组 (133 例) 和安慰剂组 (131 例), 两组的 FVC (-0.18 L vs -0.19 L; $P = 0.77$)、死亡率 (4.9% vs 2.5%, $P = 0.30$)、急性加重率 (每组 2.3%, $P > 0.99$) 都无显著差异。此结果证明, 单用乙酰半胱氨酸并不能改善轻中度肺功能损伤 IPF 患者的 FVC 下降。

1.2 抗凝药物

抗凝药物是 2011 年 IPF 诊治新指南弱不推荐治疗药物之一。2012 年发表的 ACE-IPF 研究结果, 研究目的是探讨华法令抗凝治疗对 IPF 死亡率、住院率和 FVC 下降的影响^[10]。该研究按照随机、双盲、安慰剂对照, 将 IPF 患者分为二组, 一组给予华法令 (维持 INR 2.0 ~ 3.0), 另一组给予安慰剂。原计划入组 256 例 IPF 患者, 但实际入组 145 (华法令组 72 例, 安慰剂组 73 例), 在中期数据分析时, 独立的数据和安全监测委员会发现华法令组患者的死亡人数明显高于安慰剂组 (14 名与 3 名, $P = 0.005$), 并且获益可能性低, ACE-IPF 研究因此被提前终止。

从以上临床试验结果, 新指南提出弱不推荐的 IPF 治疗药物除吡非尼酮外, 糖皮质激素 + *N*-乙酰半胱氨酸 + 硫唑嘌呤、单用 *N*-乙酰半胱氨酸、抗凝药物均未被近年来 RCT 所支持。新指南中有关 IPF 的药物治疗推荐需要更新。

2 IPF 药物治疗新进展

近年来多项大规模的国际多中心 RCT 陆续完成, 治疗 IPF 的新药研发及临床试验已有了很大的进步。2014 年 5 月在美国圣地亚哥召开的 ATS 国际会议及《N Engl J Med》杂志同时发布了一直引人关注的有关乙酰半胱氨酸 (PANTHER-IPF)、吡非尼酮 (ASCEND)、尼达尼布 (INPULSIS) 的临床试验结果。后两项临床试验结果令人鼓舞,

表 1 2011 年 IPF 指南循证治疗推荐

项目	循证治疗推荐
强烈推荐	长期氧疗 (静息状态下有低氧血症的患者) 肺移植 (适合的患者)
弱推荐	糖皮质激素治疗急性加重的患者 处理无症状胃食管反流 肺康复治疗
强烈不推荐	单用糖皮质激素 秋水仙碱 环孢素 A 糖皮质激素联合应用免疫抑制剂 干扰素 (IFN) - γ 波生坦 (bosentan) 依那西普 (etanercept)
弱不推荐	糖皮质激素 + <i>N</i> -乙酰半胱氨酸 + 硫唑嘌呤 单用 <i>N</i> -乙酰半胱氨酸 抗凝药物 吡非尼酮 肺动脉高压 (IPF 引起) 机械通气 (IPF 引起的呼吸衰竭)

也是2014年ATS会议的一个亮点。

2.1 吡非尼酮 (pirfenidone)

吡非尼酮又名甲苯吡啶酮,化学名甲苯吡啶酮[5-甲基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮],是一种小分子化合物,它能够抑制胶原的合成,减少多种细胞因子的产生,如转化生长因子 β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α),具有抗纤维化、抗炎、抗氧化等作用。但吡非尼酮治疗IPF临床试验颇费周折,最终在美国获得上市,历时10余年。1999年,Raghu等^[11]首次报道了吡非尼酮可以延缓IPF患者肺功能下降,减少糖皮质激素的用量。Azuma等^[12]进行一项随机双盲对照研究,结果表明:与安慰剂组相比,吡非尼酮治疗组明显改善IPF患者的肺活量及6 min步行距离中的最低氧饱和度。但该研究因安慰剂组IPF急性加重发作显著高于吡非尼酮治疗组而被提前终止。随后,在日本,Taniguchi等^[13]开展的随机、双盲3期临床试验中,267例患者被随机分到高剂量治疗组1 800 mg·d⁻¹、低剂量治疗组1 200 mg·d⁻¹和安慰剂组。试验结果显示在肺活量和疾病无进展生存时间方面,吡非尼酮组比安慰剂组有明显优势。基于此研究,2008年吡非尼酮被批准在日本上市。其后,在美国进行了名为CAPACITY的2项3期临床试验,但临床结果并不一致^[14]。CAPACITY 2临床试验中,与安慰剂组比较,吡非尼酮组的主要研究终点用力肺活量占预计值百分比变化,次要研究终点无进展生存期及用力肺活量占预计值百分比分类变量的变化均具有统计学意义。但CAPACITY 1试验在主要研究终点没有获得统计学差异。在2010年,美国食品药品监督管理局(FDA)因缺乏进一步的临床试验证据而拒绝批准吡非尼酮在美国上市。在新指南中,仅将吡非尼酮列为弱不推荐治疗药物。在此次发表的ASCEND研究中,研究者随机分配555例特发性肺纤维化患者口服吡非尼酮(2 403 mg·d⁻¹)或安慰剂52周。主要终点是52周时FVC的变化或死亡,次级终点是6 min步行距离、无进展生存期、呼吸困难、全因死亡或特发性肺纤维化引起的死亡。研究^[15]结果显示,与安慰剂组相比,吡非尼酮组在预测FVC的绝对下降幅度 $\geq 10\%$ 或者死亡患者中相对减少47.9%,而FVC没有降低的患者相对增加132.5%($P < 0.01$);吡非尼酮可以降低6 min步行距离($P = 0.04$),提高无进展生

存期($P < 0.01$)。而呼吸困难评分($P = 0.16$)、全因死亡率($P = 0.10$)或特发性肺纤维化死亡率($P = 0.23$)在两组中没有显著差异。但是,合并分析ASCEND和CAPACITY两个试验数据,吡非尼酮在全因死亡率($P = 0.01$)和特发性肺纤维化死亡率($P = 0.006$)与安慰剂比较有明显的差异^[13-15]。吡非尼酮的副作用主要为胃肠道及皮肤反应:厌食和(或)恶心、光过敏等。先后有多项临床试验均证明了吡非尼酮可以降低FVC的年下降率和6 min步行距离。另有文献^[16]指出:在789例患者中进行试验,长期服用(平均时间2.6年,1周至7.7年)吡非尼酮是安全可靠的,且大部分患者可以耐受,很少会因副反应而停止服药。基于以上临床试验证据,2015年初,FDA授予了吡非尼酮快速通道审评、优先审评、孤儿药及突破性治疗药物资格;2014年10月15日,FDA批准吡非尼酮用于特发性肺纤维化治疗。

2.2 尼达尼布 (nintedanib, BIBF1120)

尼达尼布是口服的三联小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。该药物的靶点是生长因子受体,如血管内皮生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)。这些受体参与肺纤维化的形成,尼达尼布通过阻断这些受体抑制纤维化的形成。2期临床试验发现,与安慰剂组比较,口服尼达尼布组(150 mg bid),IPF患者的肺活量(FVC)下降和急性加重发生率有下降趋势^[17]。为此,在全球又进行了为期52周的两项随机、双盲的关于尼达尼布治疗IPF有效性和安全性的3期临床试验^[18](INPULSIS-1、INPULSIS-2)。实验显示:在INPULSIS-1中,尼达尼布组调整后的年用力肺活量(FVC)变化率是-114.7 mL,安慰剂组是-239.9 mL(相差125.3 mL,95%CI 77.7-172.8, $P < 0.01$);尼达尼布组和安慰剂组的首次急性加重时间没有明显差异(风险比1.15,95%CI 0.54-2.24, $P = 0.67$);在INPULSIS-2中,尼达尼布组调整后的年用力肺活量(FVC)变化率是-113.6 mL,安慰剂组的是-207.3 mL(相差93.7 mL,95%CI 44.8-142.7, $P < 0.001$)。使用尼达尼布较安慰剂明显获益(风险比0.38,95%CI 0.19-0.77, $P = 0.005$)。在副反应方面,最常见的是腹泻,导致5%的患者退出研究。INPULSIS研究结论:尼达尼布可降低IPF患者的FVC下降速度,减缓疾

病进展,但会导致腹泻等不良反应。

INPULSIS是在IPF临床试验中,发现某种药物在获得2期临床试验结果的支持之后,又在其后的两项大规模3期临床试验中首次一致性达到了主要终点的IPF试验药物。基于尼达尼布2期、3期临床试验良好的结果,FDA很快于2014年10月15日批准尼达尼布与吡非尼酮两种新的口服药物用于特发性肺纤维化治疗。欧盟EMA按照快速审批通道也于2015年1月15日批准了尼达尼布用于IPF适应证在欧盟上市。尼达尼布在美国及欧盟被批准上市,为IPF患者提供了全新的分子靶向治疗药物。

3 IPF的药物治疗问题及展望

从发现IPF至今已有80多年,历尽60年探索,IPF终于有了有RCT支持的两种口服药物用于IPF治疗。这无疑是IPF治疗历史上的重大突破,也为IPF患者治疗带来了希望。但在实际临床使用中仍然有诸多问题,需要临床医师注意。

3.1 临床适用范围

吡非尼酮和尼达尼布治疗IPF临床试验结果是来自轻-中度肺功能损害的IPF患者,对严重的疾病(FVC预测值<50%)或疾病急性加重患者疗效不清楚;1年以上或更长时间用药治疗效果是否能维持?吡非尼酮和尼达尼布联合使用时效果如何?是否可以用于其他间质性肺疾病患者的肺纤维化治疗?这些问题有待在今后临床使用过程中观察。

3.2 临床试验伦理问题

在现在吡非尼酮和尼达尼布批准上市背景下,今后的IPF临床试验可能将面临新的伦理及研究设计问题。此前的临床试验中使用安慰剂对照已被伦理接受,但今后IPF临床试验是否被伦理接受,或许会要求以吡非尼酮或尼达尼布作为新药试验的对照,这会明显增加新药研究成本;在临床试验中,由于吡非尼酮或尼达尼布药物本身副作用而增加患者退出率,增加了临床试验需要控制的不确定因素。

3.3 临床疗效问题

从现有临床试验结果看,吡非尼酮或尼达尼布仅是延缓肺功能下降速度,并不能阻止疾病进展,更不能逆转疾病。吡非尼酮或尼达尼布的临床效果与IPF患者和临床医师的期望还有相当距离。

总体而言,IPF的治疗药物选择有限,目前IPF的治疗面临困难还很多,但我们相信,随着对IPF发病机制研究深入,新的理解定会带来新的希望。

【参考文献】

- [1] Raghu G, Collard H R, Egan J J, 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] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature[J]. Eur Respir Rev, 2012, 21(126):355-361.
- [3] Richeldi L, Davies H R, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3):CD002880.
- [4] Davies H R, Richeldi L, Walters E H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(3):CD003134.
- [5] 蔡后荣. 2011 特发性肺纤维化诊断及治疗指南解读 [J]. 中华呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(4):313-316.
- [6] 黄慧, 李红杰, 徐作军. 特发性肺纤维化的药物治疗 [J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(6):40-44.
- [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.
- [8] Raghu G, Anstrom K J, King T E Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(21):1968-1977.
- [9] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez F J, de Andrade J A, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22):2093-2101.
- [10] Noth I, Anstrom K J, Calvert S B, 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.
- [11] Raghu G, Johnson W C, Lockhart D, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(4 Pt1):1061-1069.
- [12] 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.
- [13] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(4):821-829.
- [14] Noble P W, Albera C, Bradford W Z, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials [J]. Lancet, 2011, 377(9779):1760-1769.
- [15] King T E, Bradford W Z, 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.
- [16] Valeyre D, Albera C, Bradford W Z, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiriology, 2014, 19(5):740-747.
- [17] 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.
- [18] Richeldi L, du Bois R M, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(22):2071-2082.