

吡非尼酮治疗肺纤维化的疗效与安全性 meta 分析

陈钰清, 闫永吉, 仇美华, 叶俏*

(首都医科大学附属北京朝阳医院职业病与中毒医学科, 北京 100020)

【摘要】 目的: 系统评估吡非尼酮应用于肺纤维化患者的有效性和安全性。方法: 在中英文数据库检索 1999 年 1 月至 2015 年 12 月发表的吡非尼酮治疗肺纤维化患者的随机对照研究。筛选符合标准的文献, 对文献进行质量评价, 提取数据进行 meta 分析。结果: 与安慰剂组相比, 吡非尼酮组肺活量及用力肺活量 (FVC) 较基线下降减少, 且对于特发性肺纤维化 (IPF) 患者吡非尼酮组 FVC 减少 $\geq 10\%$ 、6 min 步行距离缩短 ≥ 50 米、全因死亡及 IPF 相关死亡的相对风险均显著降低, 无进展生存明显增加。吡非尼酮组胃肠道、皮肤、神经系统相关不良发生率较对照组增加。结论: 吡非尼酮能够延缓轻中度肺纤维化患者病情进展。大多数患者对吡非尼酮耐受良好, 常见胃肠道、皮肤相关轻度不良反应。

【关键词】 吡非尼酮; 肺纤维化; 随机对照试验; meta 分析

【中图分类号】 R563

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)04-0013-10

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.003

Efficacy and safety of pirfenidone for pulmonary fibrosis: A meta-analysis

CHEN Yu-qing, YAN Yong-ji, QIU Mei-hua, YE Qiao*

(Department of Occupational Medicine and Toxicology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective: To systematic review the efficacy and safety of pirfenidone in patient with pulmonary fibrosis. **Methods:** We search systematically for randomized controlled trials which compared pirfenidone with control therapies in pulmonary fibrosis patient published between January 1999 and December 2015. We selected the citations that met all eligibility criteria and assessed the quality of the included studies. The extracted data were analyzed using RevMan 5.3. **Results:** Pirfenidone, as compared with placebo, reduced decline in VC and predicted FVC% from baseline, and significantly reduced the risk of FVC decline $\geq 10\%$, 6 MWD decrease ≥ 50 m, all-cause mortality and IPF-related mortality in IPF patient. Above all, pirfenidone improved progression-free survival. The incidence rates of relevant adverse reactions in gastrointestinal, skin and nervous system increased in pirfenidone group compared to those of control group. **Conclusion:** Pirfenidone can delay the disease progress in patients with mild to moderate pulmonary fibrosis. Pirfenidone was generally well tolerated, and the gastrointestinal and skin-related mild adverse events were more common.

【Key words】 pirfenidone; pulmonary fibrosis; randomized controlled trial; meta-analysis

不同病因所致的肺纤维化是导致肺脏功能受损, 直至不可逆地发展为呼吸衰竭、死亡的重要原因之一。特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是临床上较为常见和具有代表性的一种慢性纤维化性肺疾病, 其病因不明, 以不断进

展的肺纤维化为特征, 组织病理类型为普通型间质性肺炎, 致残和致死率高, 中位生存时间仅为 3~5 年^[1]。Hermansky-Pudlak 综合征 (hermansky-pudlak syndrome, HPS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 已知有 8 个基因突变类型, 表现为眼皮肤白化

[收稿日期] 2016-03-04

[基金项目] 国家科技重大专项重大新药创制 (编号 2014ZX09J15104); 抗毒药物与毒理学国家重点实验室开放课题 (TMC201503); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划 (编号 2015-3-024)

[作者简介] 陈钰清, 女, 硕士研究生, 研究方向: 间质性肺疾病; Tel: (010)85231799; E-mail: luckykaye@163.com

[通讯作者] *叶俏, 女, 主任医师; 研究方向: 间质性肺疾病, 职业病与中毒医学科; Tel: (010)85231799; E-mail: yeqiao_chaoyang@sina.com

病、出血倾向、全身蜡样脂质脂褐素沉积,以及肺纤维化。HPS相关的肺纤维化胸部影像表现类似普通型间质性肺炎,组织学特征表现为以呼吸性细支气管为中心的肺纤维化伴淋巴细胞浸润、泡沫样变的II型肺泡上皮细胞增生^[2]。肺纤维化使HPS患者出现进行性呼吸困难,进展为呼吸功能障碍。用力肺活量(FVC)占预计值50%的患者,生存期仅有2年^[3]。

吡非尼酮是一种多效性的吡啶化合物,化学名称为5-甲基-1-苯基-2-(1氢)-吡啶酮,具有抗纤维化、抗炎和抗氧化作用。在体外和动物实验中,吡非尼酮能够抑制促纤维化和促炎细胞因子(包括转化生长因子- β 和肿瘤坏死因子- α),从而发挥抑制成纤维细胞增殖和胶原沉积的作用^[4-6]。研究表明,吡非尼酮对多种器官,包括肺脏、肝脏、心脏、肾脏、小肠、皮肤纤维化均具有抑制作用^[7-8]。

2002年吡非尼酮治疗HPS相关性肺纤维化的早期临床研究,初步显示其对FVC下降可能具有延缓作用^[3]。随后,吡非尼酮治疗肺纤维化的临床试验不断开展。鉴于HPS和IPF的较低的发病率和患病率,入选的样本量受到限制,并且不同研究患者的纳入和排除标准、吡非尼酮治疗剂量以及研究主要和次要终点指标的选择不同,因此研究结果之间存在差异^[3,9-13]。鉴于此,笔者拟采用meta分析的统计学方法,评价吡非尼酮治疗肺纤维化的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 文献检索

检索PubMed、Embase和Cochrane数据库自1999年1月至2015年12月发表的关于吡非尼酮治疗肺纤维化的随机对照研究(RCT),检索关键词为:“pirfenidone”、“pulmonary fibrosis”及“randomized controlled trial”。同时,在万方医学、中国知网、维普医学检索上述研究,检索关键词为:“吡非尼酮”、“肺纤维化”和“随机对照研究”。两位作者独立检索,筛选符合入选标准的全文,有分歧时通过讨论解决。

1.2 文献选择

1.2.1 纳入标准 ① RCT,吡非尼酮单药口服治疗,安慰剂对照。②受试者均为肺纤维化患者,包括IPF、HPS、结缔组织病相关性肺纤维化,以及药

物、放射所致肺纤维化等。③结局指标包括:肺活量(vital capacity, VC)、FVC、死亡率、疾病无进展生存及不良反应等。④文献数据提供可计量资料,例如均数(MD)、标准差(SD)、相对危险度(RR)及风险比(HR)等。

1.2.2 排除标准 ①综述、经验总结等述评类文献。

②同一研究重复发表文献。

1.3 文献质量评价

根据Cochrane偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量^[14]。评价要点包括:是否采用并详细描述随机方法;是否很好地隐藏了随机化分配方案;是否采用并详细描述了盲法;是否详细地描述了失访和退出;是否有选择性报道。由两位研究者独立进行评分,有分歧时通过讨论解决。

1.4 文献资料提取

所有数据提取由两位研究者独立进行,提取资料包括:作者、发表时间、国家、受试者疾病、干预措施、患者例数、平均年龄及各项结局指标等资料。

1.5 统计学分析

使用RevMan5.3软件进行统计学分析。计数资料采用RR或HR及其95%CI(confidence interval, CI)表示,计量资料采用MD及其95%CI表示。采用 I^2 统计量和 χ^2 检验进行异质性检验, $I^2 \leq 50\%$ 表明异质性小,采用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$ 提示异质性较大,采用随机效应模型分析。 P 值 < 0.05 认为有统计学差异。发表偏倚采用漏斗图评估,如图形对称,则提示发表偏倚较小。采用随机效应模型和固定效应模型进行敏感性分析,如两次结果之间无明显差异,提示研究结果的可靠性较好。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库检索检出228篇文献,阅读文章标题、摘要及全文筛选后,共纳入6篇文献(7项RCT)。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究的基本特征见表1,各研究实验组与对照组基线相似性好。纳入研究的偏倚风险评价见表2,各研究的总体偏倚风险评价均为低偏倚,具有较高的方法学质量。所有纳入研究均为随机、双

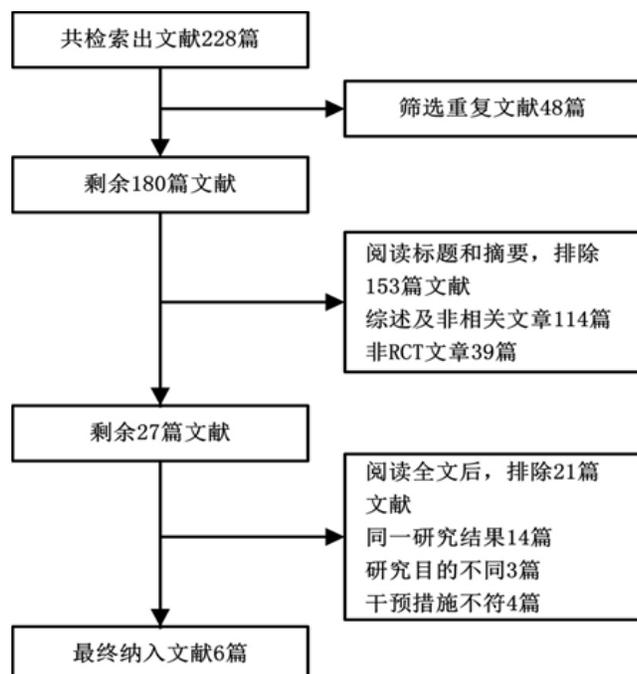


图1 吡非尼酮治疗肺纤维化的文献筛选流程图

表1 吡非尼酮治疗肺纤维化的纳入研究的基本特征

研究	国家	疾病	研究类型	药物干预 (mg/d)	人数	男性	年龄 (岁)
Gahl 2002 ^[3]	美国	HPS	RCT- II	2 400	11	5	41.5 ± 12.1
				安慰剂组	10	4	34.0 ± 9.2
Azuma 2005 ^[11]	日本	IPF	RCT- II	1 800	73	62	64.0 ± 7.1
				安慰剂组	36	33	64.3 ± 7.6
Taniguchi 2010 ^[12]	日本	IPF	RCT- III	1 800	109	85	65.4 ± 6.2
				安慰剂组	107	81	64.7 ± 7.3
O'Brien 2011 ^[13]	美国	HPS	RCT- II	2 403	23	8	39.2 ± 10.8
				安慰剂组	12	6	43.4 ± 7.7
CAPACITY 004 2011 ^[14]	多中心	IPF	RCT- III	2 403	171	123	66.8 ± 7.9
				安慰剂组	173	124	67.0 ± 7.8
CAPACITY 006 2011 ^[14]	多中心	IPF	RCT- III	2 403	174	118	65.7 ± 8.2
				安慰剂组	174	128	65.7 ± 8.2
ASCEND 2014 ^[15]	多中心	IPF	RCT- III	2 403	278	222	68.4 ± 6.7
				安慰剂组	277	213	67.8 ± 7.3

盲、安慰剂对照研究, 仅有3项研究未具体描述随机方案^[3,11-12], 2项研究未详细描述盲法^[3,11], 该项评价为不清楚, 其余各项评价均为低偏倚。

2.3 吡非尼酮疗效分析

2.3.1 肺活量绝对变化值分析 纳入两项研究, 累计吡非尼酮组176例, 安慰剂组138例。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.55$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $MD=0.08$, 95% $CI(0.03, 0.13)$, 合并效应量 $Z=3.41(P=0.0006)$ (图2)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组VC较基线下降的绝对值显著减少。

表2 吡非尼酮治疗肺纤维化的纳入研究的偏倚风险评价

研究	随机序列的产生	分配隐藏	盲法	撤出与退出	选择性报道
Gahl 2002 ^[3]	不清楚	低偏倚	不清楚	低偏倚	低偏倚
Azuma 2005 ^[11]	不清楚	低偏倚	不清楚	低偏倚	低偏倚
Taniguchi 2010 ^[12]	不清楚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
O'Brien 2011 ^[13]	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
CAPACITY 004 ^[14]	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
CAPACITY 006 ^[14]	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
ASCEND 2014 ^[15]	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚

2.3.2 FVC占预计值百分比变化值分析 纳入3项研究, 累计吡非尼酮组368例, 安慰剂组359例。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.38$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $MD=2.52$, 95% $CI(0.07, 4.98)$, 合并效应量 $Z=2.01(P=0.04)$ (图3)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组FVC占预计值百分比比较基线的变化值显著减少。

2.3.3 FVC较基线下降 $\geq 10\%$ 例数分析 纳入3个研究, 累计吡非尼酮组共623例, 安慰剂组624例。异质性检验 $I^2=53\%$, $P=0.12$, 异质性较大, 采用随机效应模型分析。合并后 $RR=0.63$, 95% $CI(0.47, 0.85)$, 合并效应量 $Z=3.08(P=0.002)$ (图4)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组FVC下降 $\geq 10\%$ 的例数显著地减少, 吡非尼酮组FVC较基线下降 $\geq 10\%$ 的相对风险降低37%。

2.3.4 6分钟步行距离(6MWD)较基线缩短 ≥ 50 米例数分析 纳入3个研究, 累计吡非尼酮组617例, 安慰剂组615例。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.87$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $RR=0.73$, 95% $CI(0.63, 0.85)$, 合并效应量 $Z=4.05(P<0.0001)$ (图5)。吡非尼酮组6MWD较基线缩短 ≥ 50 米的例数显著地低于安慰剂组。与安慰剂组相比, 在1年内, 吡非尼酮组6MWD较基线缩短 ≥ 50 米的相对风险降低27%。

2.3.5 全因死亡率分析 纳入3项研究, 其中CAPACITY 004和CAPACITY 006在此分析中合并为CAPACITY 2011。累计吡非尼酮组623例, 安慰剂组624例。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.87$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $RR=0.52$, 95% $CI(0.32, 0.87)$, 合并效应量 $Z=2.51(P=0.01)$ (图6)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组在1年内全因死亡相对风险降低48%。

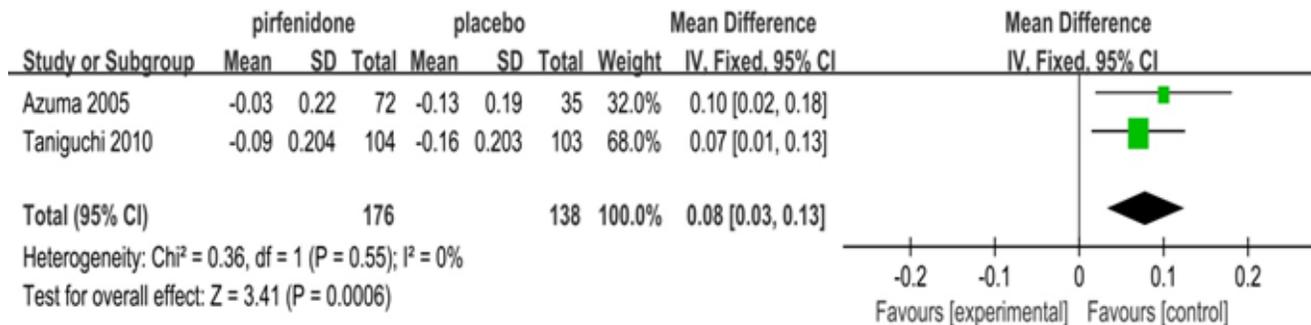


图2 肺活量绝对变化值分析森林图

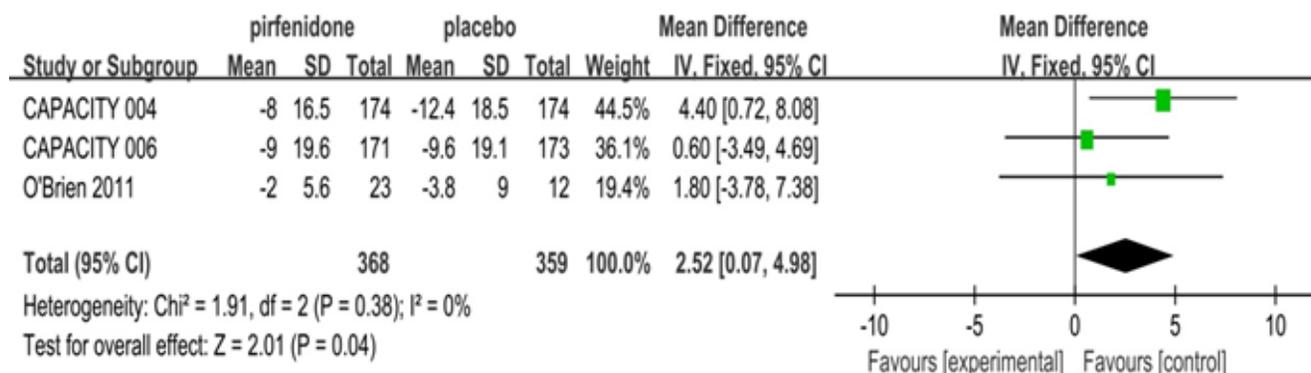


图3 用力肺活量占预计值百分比变化值分析森林图



图4 用力肺活量较基线下降 ≥ 10% 例数分析森林图

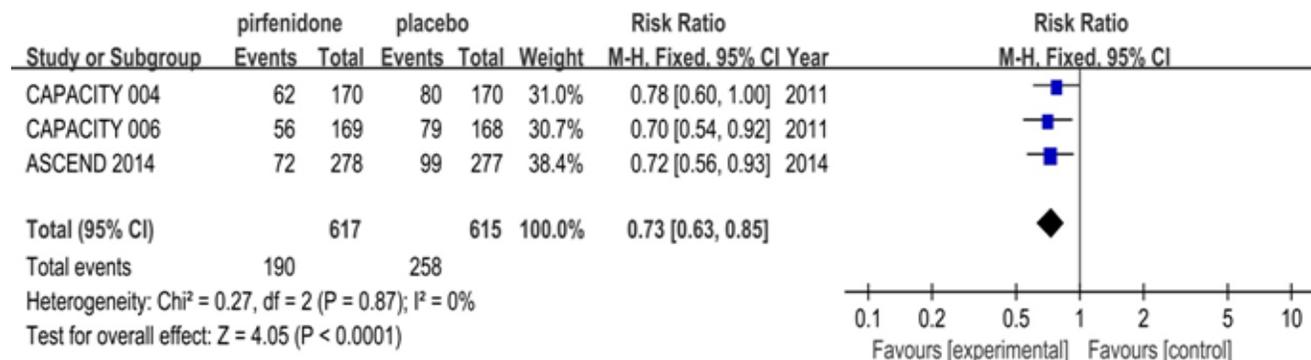


图5 6 min 步行试验距离较基线缩短 ≥ 50 米例数分析森林图

2.3.6 IPF 相关死亡率分析 纳入 3 项研究, 其中 CAPACITY 004 和 CAPACITY 006 在此分析中合并为 CAPACITY 2011。累计吡非尼酮组 623 例, 安慰剂组 624 例。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.60$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $RR = 0.52$, $95\%CI (0.32, 0.74)$, 合并效应量 $Z=2.66 (P=0.008)$ (图 7)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组在 1 年内 IPF 相关死亡相对风险降低 68%。

2.3.7 疾病无进展生存分析 纳入 4 项研究, 异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.45$, 异质性小, 采用固定效应模

型分析。合并后 $HR=0.65$, $95\%CI (0.55, 0.78)$, 合并效应量 $Z=4.71 (P<0.000 01)$ (图 8)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组在 1 年内疾病进展和死亡的相对风险降低 35%。

2.4 吡非尼酮安全性分析

2.4.1 胃肠道不良反应 所有 7 项研究均发现胃肠道不良反应, 包括腹部不适、恶心、呕吐、消化不良、腹泻、厌食等。异质性检验 $I^2=56\%$, $P=0.06$, 异质性大, 采用随机效应模型分析。合并后 $RR=2.11$, $95\% CI (1.70, 2.62)$, 合并效应量 $Z=6.76 (P<0.000 01)$ (图 9)。

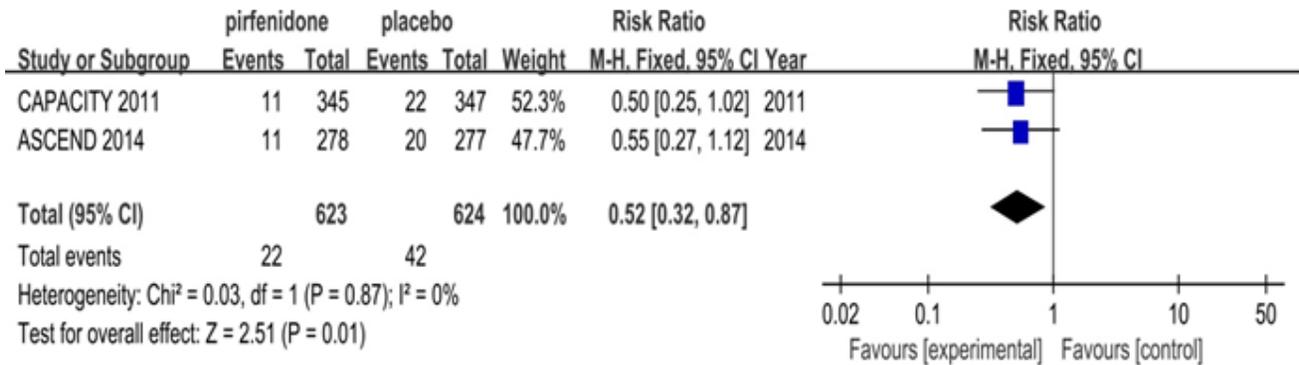


图 6 全因死亡率分析森林图



图 7 特发性肺纤维化相关死亡率分析森林图

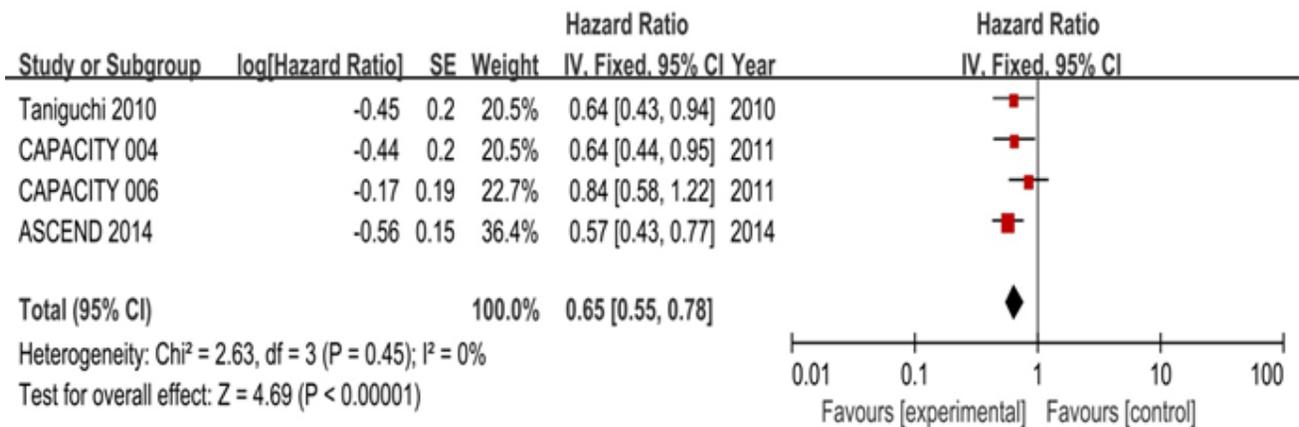


图 8 疾病无进展生存分析森林图

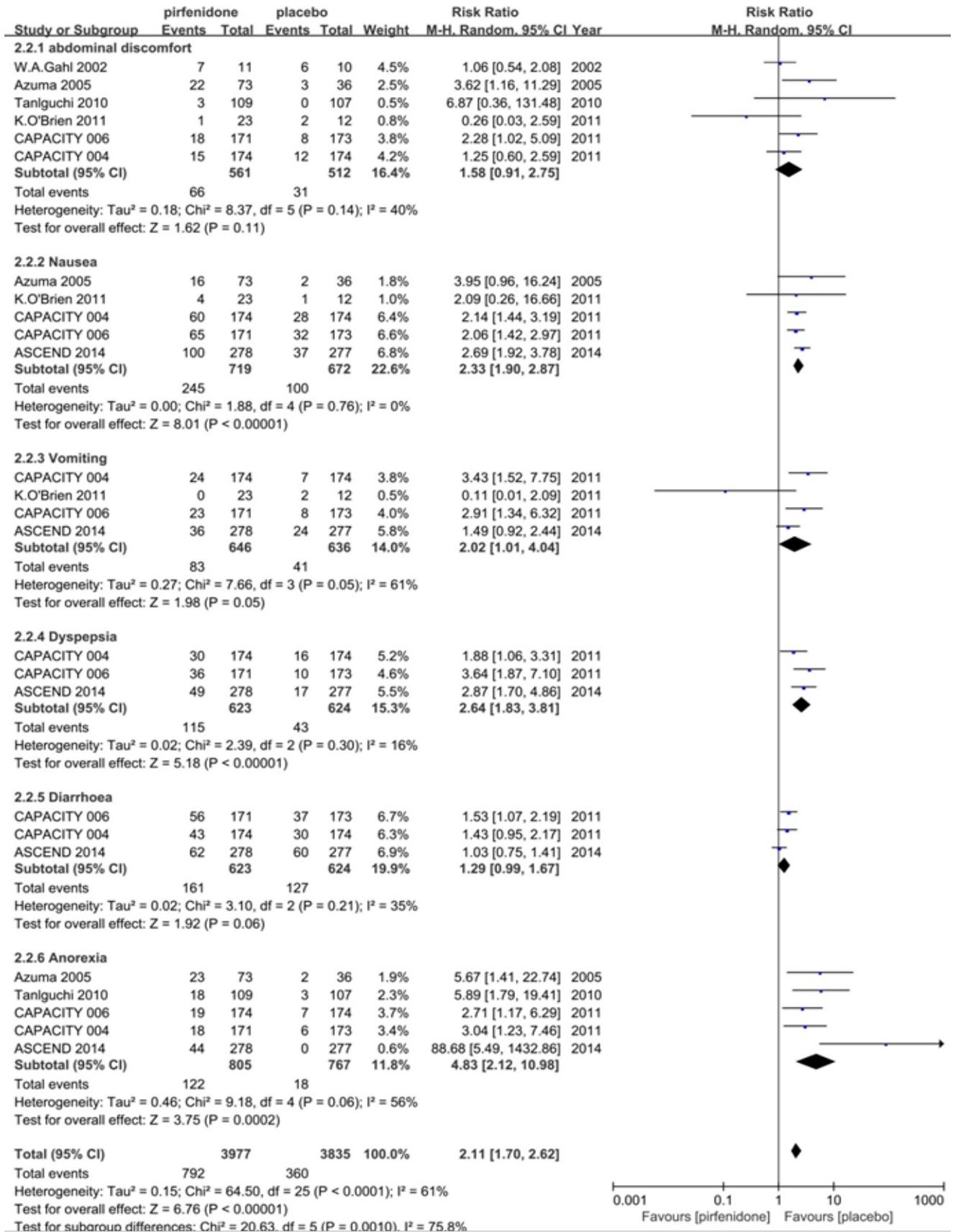


图9 胃肠道不良反应（腹部不适、恶心、呕吐、消化不良、腹泻、纳差）分析森林图

吡非尼酮组较安慰剂组胃肠道相关不良反应发生率显著增加。

2.4.2 皮肤不良反应 所有 7 项研究均有皮肤不良反应报道, 多为光敏感和皮疹。异质性检验 $I^2=34%$, $P=0.14$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $RR = 3.18$, $95\%CI (2.58, 3.91)$, 合并效应量 $Z=10.82 (P<0.000 01)$ (图 10)。与安慰剂组相比, 吡非尼酮组皮肤相关不良反应发生率 (包括光敏感、皮疹、瘙痒等) 显著增加。

2.4.3 神经系统不良反应 所有 7 项研究均有神经系统不良反应报道, 包括头晕、乏力、失眠、嗜睡等。异质性检验 $I^2=0%$, $P=0.78$, 异质性小, 采用固定效应模型分析。合并后 $RR = 1.55$, $95\%CI (1.33, 1.80)$, 合并效应量 $Z=5.69 (P<0.000 01)$ (图

11)。吡非尼酮组较安慰剂组神经系统相关不良反应发生率显著增加。

3 讨论

3.1 吡非尼酮治疗肺纤维化的疗效

2002 年吡非尼酮治疗 HPS 相关肺纤维化的 RCT 研究, 纳入 21 例 HPS 相关肺纤维化患者, 其中 11 例接受吡非尼酮治疗, 观察 44 个月^[3]。研究显示, 吡非尼酮组 FVC 每年下降率为 5% (约 400 mL), 显著低于安慰剂组 ($P=0.001$), 提示吡非尼酮能延缓非重度 HPS 相关肺纤维化患者肺功能的下降^[3]。此后 O'Brien 等^[13]开展另一个 RCT 研究, 入选 HPS 的 1 和 4 型相关肺纤维化患者 35 例, 其中 23 例接受吡非尼酮治疗, 观察 12 月。与既往研

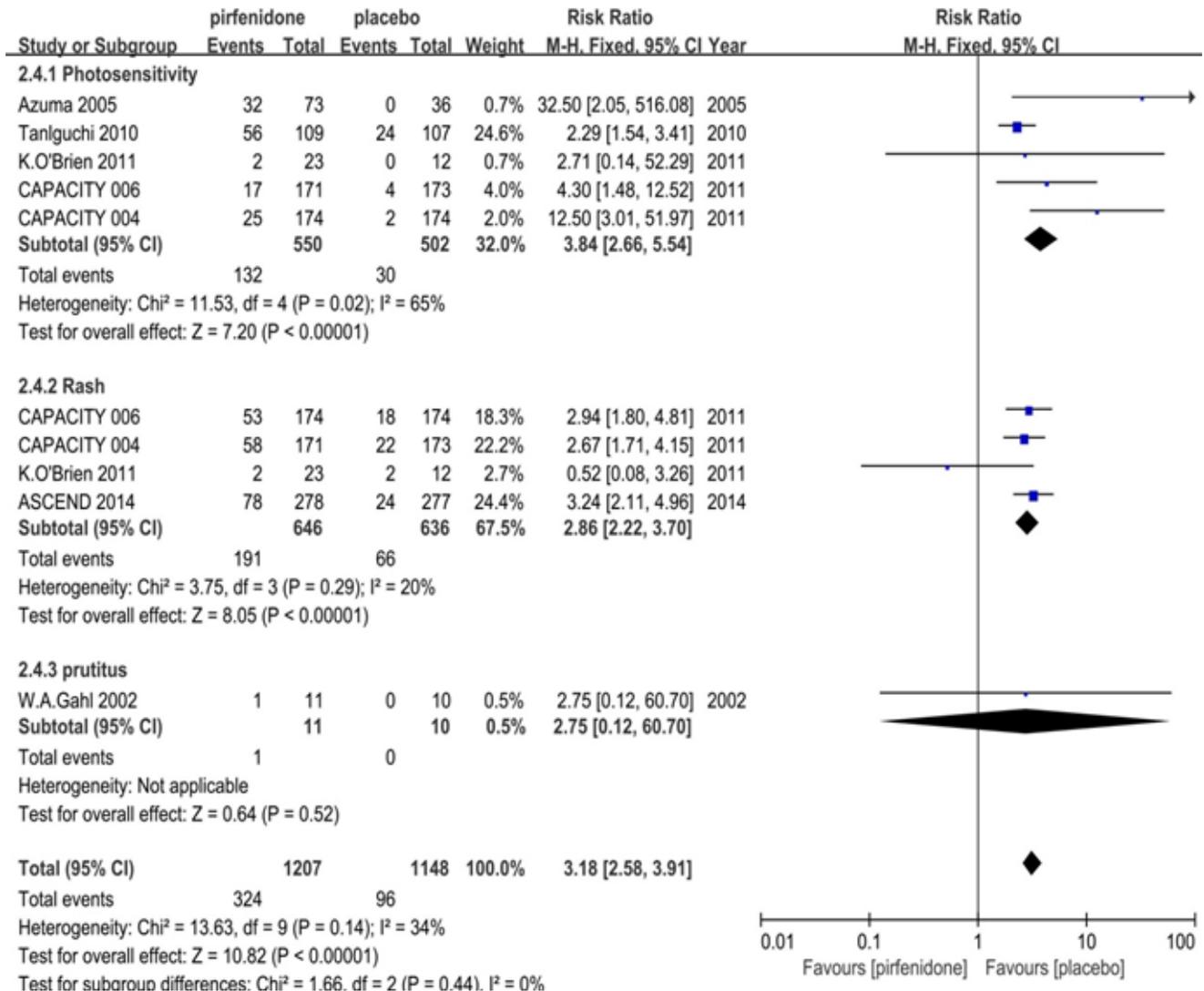


图 10 皮肤不良反应 (光敏感、皮疹、瘙痒) 分析森林图

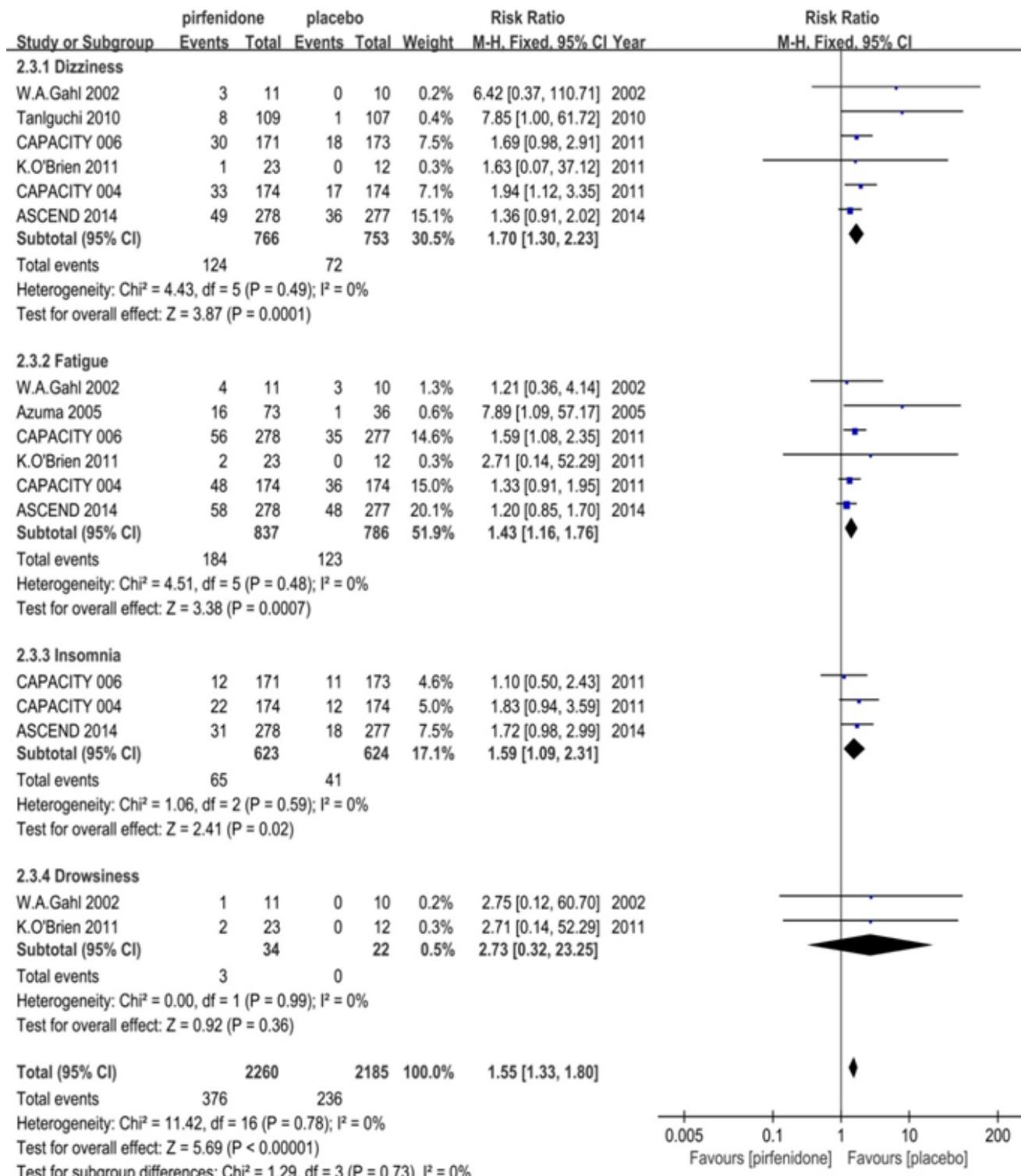


图 11 神经系统不良反应（头晕、乏力、失眠、嗜睡）分析森林图

究结果不同，两组 FVC 较基线的变化值无统计学差异 ($P=0.48$)，并且两组 FVC 的变化率也无统计学差 ($P=0.80$)。提示吡非尼酮不能延缓 HPS-1 和 4 型相关肺纤维化的进展^[11]。

吡非尼酮治疗 IPF 的 5 项 RCT 研究共纳入 IPF 患者 1 710 例。最早，日本学者 Azuma 等^[9]进行了 II 期临床研究，入选 107 例 IPF 患者，其中 72 例接受吡非尼酮治疗。在 IPF 患者接受吡非尼酮

治疗 9 个月后, VC 下降幅度显著低于安慰剂组 ($P=0.0366$), 急性加重事件显著地低于安慰剂组 ($P=0.0031$), 该结果给 IPF 的治疗带来了希望。此后, 日本学者 Taniguchi 等^[10] 入选 267 名 IPF 患者进行了 III 期临床研究。经过 52 周的治疗, 与安慰剂组相比, 吡非尼酮组 IPF 患者 FVC 的下降明显减少 ($P=0.04$), 而该组患者无进展生存也显著地优于安慰剂组 ($P=0.03$)。

在美国进行了两项吡非尼酮 III 临床期研究 (CAPACITY 004 和 006), 分别入选了 435 和 344 名轻中度 IPF 患者, 治疗 72 周^[12]。CAPACITY 004 结果显示, 与安慰剂组比较, 吡非尼酮组 FVC 占预计值百分比的下降减少 ($P=0.001$); 而 CAPACITY 006 结果显示, 与安慰剂组相比, 吡非尼酮组 FVC 占预计值百分比的变化值无统计学意义 ($P=0.501$), 未达到研究主要终点^[12]。由于这两项研究结果存在差异, 为进一步明确吡非尼酮治疗 IPF 的有效性和安全性, 进行了 ASCEND 研究。该研究入选 555 例 IPF 患者, 观察 52 周, 研究显示与安慰剂组相比, 吡非尼酮能够显著地延缓 FVC 下降 ($P<0.001$)、减少 6MWD 缩短 ($P=0.04$) 以及增加疾病无进展生存 ($P<0.001$)^[13]。

Meta 分析结果显示, 在 1 年内, 吡非尼酮对 HPS 相关性肺纤维化和轻中度 IPF 患者 VC 及 FVC 较基线的下降有一定延缓作用。吡非尼酮组 IPF 患者 FVC 下降 $\geq 10\%$ 、6MWD 缩短 ≥ 50 米、全因死亡、IPF 相关死亡的相对风险均比安慰剂组显著降低, 无进展生存明显增加。

鉴于上述研究结果, 2015 年更新的 IPF 治疗循证医学指南, 有条件地推荐轻到中度肺功能障碍的 IPF 患者口服吡非尼酮治疗^[15]。而近期的真实世界研究表明, 重度 IPF 患者服用吡非尼酮有助于减轻咳嗽症状, 改善生活质量^[16]。但重度肺功能障碍的 IPF 患者服用吡非尼酮能否延缓肺功能进展、延长无进展生存期、降低死亡率需要进一步阐明。

3.2 吡非尼酮的安全性

在 CAPACITY 研究中, 比安慰剂组相比, 吡非尼酮组 (2 403 mg/d) 更易因不良事件中断治疗, 发生率分别为 15% 和 9%^[12]。在 ASCEND 研究中, 吡非尼酮组和安慰剂组分别有 40 例 (14.4%) 和 30 例 (10.8%) 患者由于不良反应而提前终止研究^[15]。

此外, 导致吡非尼酮组至少 1% 患者提前终止研究的不良反应还包括转氨酶升高、肺炎、皮疹和体重减轻^[13]。

meta 分析结果显示, 吡非尼酮组胃肠道、皮肤和神经系统相关不良反应发生率增加。但研究发现大多数 HPS 相关性肺纤维化和 IPF 患者对吡非尼酮耐受良好, 常见胃肠道、皮肤相关不良反应, 通常为轻到中度, 并且可逆, 不会引起严重的后遗症^[17-19]。为减轻吡非尼酮的不良反应, 建议初始治疗采取阶梯性加量的方法, 剂量逐渐增加至有效剂量, 在餐中服用药物, 做好皮肤防晒, 避免强烈的日光暴露^[19]。

3.3 Meta 分析的局限性

入选的 RCT 研究中纳入的肺纤维化患者仅限于 HPS 相关性肺纤维化和 IPF, 缺乏其他类型的肺纤维化应用吡非尼酮治疗的 RCT。根据 Clinicaltrial 网站登记注册的信息, 慢性过敏性肺炎、结缔组织病相关性肺纤维化、放射性肺纤维化应用吡非尼酮治疗的研究正在开展。其次, 由于间质性肺疾病是一组异质性疾病, 各种不同病因所致的肺纤维化的病理生理、发病机制和治疗反应均存在较大的差异。同时, 间质性肺疾病病种多, 每种疾病的发病率和患病率低, 客观上限制了 RCT 的开展, 使抗肺纤维化药物的疗效和安全性评价受到一定的限制。另外, 吡非尼酮治疗肺纤维化的疗效与安全性是一个近年来受关注的问题, 与国外发表的 meta 分析相比, 我们的检索范围不仅限于 IPF, 包括所有肺纤维化疾病, 并且纳入了最新的 RCT 研究, 结果发现吡非尼酮的疗效和安全性与以往 meta 分析结果相似^[20-21]。

有关吡非尼酮治疗肺纤维化的 RCT 研究主要终点指标设置问题。虽然肺纤维化药物有效性评价主要研究终点仍然有争议, 但多数研究选择将 FVC 绝对值或占预计值百分比较基线的变化值作为主要终点指标。既往研究显示, FVC 占预计值较基线的下降 $\geq 10\%$ 或一氧化碳总弥散量占预计值百分比较基线下降 $\geq 15\%$, 提示病情进展, 与 IPF 预后密切相关^[22-24]。根据疾病的自然病程, 以 IPF 为例, 如果将死亡作为主要终点事件, RCT 研究将至少需要观察 3 年, 并且入选更大的样本量^[25]。鉴于 IPF 较低的发病率和患病率, 难以短时间募集大量的患

者,限制了治疗肺纤维化 RCT 研究的开展。

依据目前的 RCT 研究,尚不能得出吡非尼酮对 HPS 相关性肺纤维化或 IPF 患者的死亡率有直接作用,也无法就其对肺纤维化急性加重的作用得出分析结果。这些 RCT 研究中, HPS 相关肺纤维化由于入选病例数有限,无法根据病情严重程度进行分层分析,而 IPF 入选受试者为轻到中度的 IPF 患者。因此,结果有多大程度上可以应用于晚期患者尚不清楚。

4 结论

鉴于 HPS 相关性肺纤维化或 IPF 是一类进行性恶化的纤维化性肺疾病,因此轻到中度的患者服用吡非尼酮有可能因延缓肺纤维化进展而获益。重度肺功能受损的患者服用吡非尼酮能否获益,以及其他不同病因所致肺纤维化应用吡非尼酮治疗的有效性,需要进一步研究。大多数 HPS 相关性肺纤维化和 IPF 患者对吡非尼酮耐受良好,最常见的不良反应是胃肠道、皮肤和神经系统相关轻度不良反应。

【参考文献】

- [1] Raghu G, Collard H R, Egan J J, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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] 朱翀, 冯瑞娥, 黄慧, 等. Hermansky-Pudlak 综合征致间质性肺炎一例 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10): 783-784.
- [3] Gahl W A, Mark B, James T, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 76(3): 234-242.
- [4] Nakazato H, Oku H, Yamane S, et al. A novel antifibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α at the translational level[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 446(1-3): 177-185.
- [5] Iyer S N, Gurujeyalakshmi G, Giri S N. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1): 211-218.
- [6] Misra H P, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals[J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 204(1-2): 119-126.
- [7] Schaefer C J, Ruhmund D W, Pan L, et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models[J]. *Eur Respir J*, 2011, 20(120): 85-97.
- [8] Meier R, Lutz C, Cosin-Roger J, et al. Decreased fibrogenesis after treatment with pirfenidone in a newly developed mouse model of interstitial fibrosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(3): 569-582.
- [9] 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.
- [10] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 821-829.
- [11] O'Brien K, Troendle J, Gochoico B R, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(2): 128-134.
- [12] Noble P W, Albera C, Bradford W Z, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. *The Lancet*, 2011, 377(9779): 1760-1769.
- [13] 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.
- [14] 曾宪涛, 包翠萍. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4 (3): 183-184.
- [15] 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.
- [16] Ogura T, Azuma A, Inoue Y. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Investig*, 2015, 53(5): 232-241.
- [17] Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events[J]. *Adr Ther*, 2014, 31(4): 375-391.
- [18] 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.
- [19] 刘传梅, 蔡后荣. 特发性肺纤维化药物治疗进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(3): 1-4.
- [20] Aravena C, Labarca G, Venegas C, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136160.
- [21] Jiang C, Huang H, Liu J, et al. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47024.
- [22] Zappala C J, Latsi P I, Nicholson A G, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4):830-836.
- [23] Richeldi L, Ryerson C J, Lee J S, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thorax*, 2012, 67(5), 407-411.
- [24] Reichmann W M, Yu Y F, Macaulay D, et al. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 29, 15(1): 167.
- [25] King T E, Albera C, Bradford W Z, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 825-831.