

· 综述 ·

吡非尼酮抗纤维化作用的研究进展

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: 对吡非尼酮的抗纤维化作用和临床应用进行探讨。**方法:** 收集发表的相关文章, 对吡非尼酮的药物代谢动力学、药理作用、临床试验和真实世界研究进行分析总结。**结果:** 吡非尼酮是一种新型小分子化合物, 具有抗纤维化、抗炎和抗氧化作用。在动物实验中, 它能够抑制促纤维化因子包括转化生长因子- β 的表达, 减少成纤维细胞增殖和胶原沉积; 同时抑制多种炎性因子释放, 减轻炎症反应; 通过清除自由基、抑制脂质过氧化反应, 减轻氧化应激。临床试验和真实世界研究均表明, 吡非尼酮可以减少特发性肺纤维化 (IPF) 患者的肺功能下降、延缓疾病进展。**结论:** 吡非尼酮具有广谱抗纤维化作用, 轻中度 IPF 患者服用吡非尼酮能获益。

【关键词】 吡非尼酮; 抗纤维化; 临床试验

【中图分类号】 R563.1⁺³

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0001-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.001

Research progress on antifibrotic effect of Pirfenidone

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 review the antifibrotic action and clinical use of pirfenidone. **Methods:** we collected the latest research literatures related to pirfenidone, and summarized pharmacokinetics, pharmacological mechanism, clinical trials and studies of pirfenidone. **Results:** Pirfenidone is an active small molecule compound, and exhibits well antifibrotic, anti-inflammatory and antioxidant activities in vivo and vitro. In animal models, it can inhibit fibrosis factors including transforming growth factor - β , thereby inhibiting fibroblast proliferation and collagen deposition, and it also suppressed the release of a variety of inflammatory factors, moreover it can clear free radicals and inhibit lipid peroxidation accordingly reducing oxidative stress. A series of clinical trials showed that pirfenidone can reduce the decline of lung function and disease progression. **Conclusion:** Pirfenidone exhibits well antifibrotic activity in several organs, and mild-to-moderate IPF patients will benefit from pirfenidone treatment.

【Key words】 Pirfenidone; antifibrotic; clinical trial

纤维化是机体不同脏器慢性疾病常见的病理改变之一, 表现为异常的细胞外基质沉积, 导致正常组织结构破坏。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肺纤维化性疾病, 以不断进展的肺纤维化为特征, 病因不明, 中位生存时间仅 3~5 年^[1]。

吡非尼酮 (pirfenidone, PFD) 是一种新型口服小分子化合物, 化学名称是 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, PFD 能够抑制促纤维化和促炎细胞因子, 包括转化生长因子 (TGF)- β 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α , 发挥抑制成纤维细胞增殖

【收稿日期】 2016-06-06

【基金项目】 国家科技重大专项重大新药创制 (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项目 (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, 博士, 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

和胶原沉积的作用^[2]。临床试验表明, PFD具有广谱抗肺、心、肝、肾纤维化作用。PFD可以减少IPF患者的肺功能下降、一定程度地延缓疾病进展^[3-7]。2008年, PFD在日本被批准用于IPF的治疗, 目前获得多个国家和地区批准用于治疗IPF, 包括欧洲、加拿大、印度、中国、阿根廷及美国等。笔者拟从药物代谢动力学、药理作用、临床试验和真实世界研究对PFD的抗肺纤维化作用进行综述, 希望为抗纤维化药物PFD的临床应用提供参考。

1 药物代谢动力学

PFD口服吸收较为迅速, 生物利用率高, 分布广。小鼠静脉注射PFD, 剂量为 $40\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 药物迅速分布于体液和组织中, 以肾、肝、肺血流灌注丰富组织浓度更高^[8]。纳入48名健康中国志愿者的试验^[9]表明, 性别对PFD药物代谢无明显影响, 无需因性别调整剂量。PFD分次口服后的药代动力学参数与单剂量口服后相似, 支持1日3次 po PFD用于治疗特发性肺纤维化。单剂量 po PFD后吸收迅速($t_{\max}=0.33\sim 1\text{h}$), $t_{1/2}$ 为2~2.5 h。食物会影响PFD口服吸收, 使吸收速率减慢(t_{\max} 分别 $(1.5\pm 0.4)\text{h}$ 和 $(0.7\pm 0.2)\text{h}$, $P<0.001$), 其峰浓度同样下降 [C_{\max} 分别为 $(9.2\pm 2.9)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $(13.0\pm 1.8)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $P<0.001$]^[8]。不良反应分析显示PFD的胃肠道相关不良反应与其 C_{\max} 有关, 药物与食物同服时吸收减慢且 C_{\max} 减小, 提示该药与食物同服可以减轻某些相关不良反应^[10]。

PFD在肝内被细胞色素P450酶代谢(主要是CYP1A2), 代谢的主要位置是吡啶酮的5位甲基, 形成5-羟甲基吡啶酮和5-羧基代谢物(后者占95%), 口服药量的80%从尿中排出^[11]。

2 药理作用

2.1 抗纤维化作用

PFD对肺、心、肝、肾均可以发挥抗纤维化作用。研究表明, TGF- β 是纤维化形成和发展的关键细胞因子, 可以诱导上皮-间质转化, 促进成纤维细胞增殖与转化, 促进细胞外基质沉积, 并且能够诱导其他纤维化因子表达^[12]。研究^[2]发现, TGF- β 、成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板衍生生长因子(platelet

derived growth factor, PDGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在器官纤维化过程中均有不同程度的表达, 促进纤维化形成。体内与体外实验中, PFD均能够减少促纤维化细胞炎症介质, 包括TGF- β 、bFGF、PDGF、CTGF和MMPs的表达和活性。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)47与胶原蛋白的合成和分泌有关, 在体内和体外实验中, PFD也通过抑制肺成纤维细胞HSP47的表达, 减少胶原合成, 减轻纤维化^[13-14]。

2.1.1 在肺纤维模型中的抗纤维化作用 Schelegle等^[15]通过给博来霉素诱导的肺纤维化仓鼠喂食含PFD的饲料, 发现PFD能够减少博来霉素导致的肺顺应性、肺总量、肺活量和深吸气量的降低, 显著减少羟脯氨酸的生成。Lyer等^[16]通过博来霉素诱导的肺纤维化仓鼠模型, 发现PFD能抑制脯氨酸羟化酶活性, 减少羟脯氨酸的生成, 下调博来霉素导致的I型和III型胶原基因的高表达, 减少胶原合成。

2.1.2 在心脏纤维化模型中的抗纤维化作用 Lee等^[17]用起搏诱导的犬心力衰竭模型证实, 应用PFD可减少心力衰竭诱导的左房纤维化, 减少房颤左房传导的异质性和敏感性。Nguyen等^[18]用缺血再灌注心肌梗死大鼠模型评估PFD作用, 发现与对照组比较, PFD组梗死面积减小, 左室纤维化减少约50%, 心功能得到改善。Yamazaki等^[19]证实PFD可以明显地抑制血管紧张素II诱导的小鼠左心室肥大, 减轻心脏纤维化, 保护心室的舒张功能。在不同的心脏损伤模型中, PFD可以减轻心房和心室纤维化, 改善心功能。

2.1.3 在肾纤维化模型抗纤维化作用 Takakura等^[20]切除5/6肾脏制得肾纤维化模型, 预防性应用PFD治疗, 能够显著地减少肾纤维化面积, 改善蛋白尿、肌酐和血尿素氮水平。Li等^[21]用单侧输尿管结扎制得大鼠肾纤维化模型证实, PFD能减少TGF- β 和III型胶原表达, 减轻肾小管损伤和肾纤维化。研究发现, PFD可以减轻肾纤维化动物肾脏胶原沉积, 改善肾功能。

2.1.4 肝纤维化模型 Montes等^[22]制备四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导的大鼠肝纤维

化模型,应用PFD治疗,发现治疗后肝纤维化减轻40%,I型胶原mRNA表达显著减少;与对照组比较,PFD组肝损害和氧化应激明显减轻。Garcia等^[23]同样用CCL₄诱导的肝纤维化大鼠模型,研究证实PFD显著降低丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶水平,明显地减少羟脯氨酸合成,抑制肝星形细胞活化。对于肝纤维化模型,PFD可以改善肝功能,抑制肝星形细胞活化及胶原合成,减轻肝纤维化。

2.1.5 在肠纤维化模型中的抗纤维化作用 Remo等^[24]利用异位移植小肠制成纤维化小鼠模型评估PFD的作用,结果显示,与对照组相比较,PFD组移植物的胶原层厚度显著减少,且TGF- β 1和MMP-9蛋白表达明显降低,表明PFD可以抑制TGF- β 1的表达,减少胶原沉积,减轻肠纤维化。

2.2 抗炎作用

炎症因子在肺内过度表达可能加剧炎症反应,使得肺泡壁增厚,肺泡功能降低,导致纤维化。PFD通过抑制多种炎性因子的释放、降低血管通透性、减少炎症细胞的聚集,发挥抗炎作用,进而阻止或减缓脏器组织的纤维化程度。Nakazato等^[25]利用内毒素诱导小鼠休克模型,发现PFD能够强有力地抑制TNF- α 、白细胞介素(Interleukin, IL)-6炎性因子的合成。Hirano等^[26]用气道致敏小鼠模型观察到,PFD能够阻止嗜酸粒细胞和淋巴细胞在气道的聚集,显著地降低支气管肺泡灌洗液中IL-4,IL-5和IL-13水平,发挥抗炎作用。Oku等^[27]在博来霉素诱导小鼠肺纤维化评估PFD和泼尼松的抗炎作用,显示二者均抑制了博来霉素诱导的IL-1 β 、IL-6、IL-12p40和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的增加。

2.3 抗氧化作用

氧自由基(包括超氧阴离子和羟基自由基等)可以引起脂质过氧化反应,使肺泡毛细血管床功能减退,造成细胞损伤,进一步导致细胞膜完整性被破坏、肺水肿增加以及气体交换功能下降^[28-30]。PFD能够清除自由基、抑制脂质过氧化和减轻氧化应激,发挥抗氧化作用^[31]。Misra等^[32]探讨PFD减轻氧化反应的机制,发现PFD可以清除羟基自由基,抑制羊肝微粒体中NADPH依赖的脂质过氧化反应。Mitani等^[33]评估PFD和PFD-铁复合物

清除超氧化物活性,发现PFD-铁复合物可减少超氧化物释放,提示PFD可能通过PFD-铁复合物的超氧化物清除能力来发挥抗氧化活性。Salazar等^[34]研究发现,PFD可以使肝硬变模型中超氧化物歧化酶和过氧化氢酶表达下降,抑制超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性。

3 吡非尼酮治疗肺纤维化的临床试验

3.1 治疗 IPF

2005年,日本学者Azuma等^[3]进行了Ⅱ期临床研究,入选107例IPF患者,按照2:1的比例随机分为PFD组和安慰剂组。在IPF患者接受PFD治疗(600 mg tid)6个月后,两组6 min步行试验中最低经皮血氧饱和度(oxygen saturation by pulse oximetry, SpO₂)无明显差异($P=0.0722$),对其中SpO₂>80%的患者进行亚组分析,发现接受治疗6个月和9个月后,PFD组6 min步行试验中最低SpO₂显著地高于安慰剂组($P=0.0069$ 和 $P=0.0305$)。而次要终点分析发现,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PFD治疗IPF带来了希望。

此后,日本学者Taniguchi等^[4]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,PFD组(1800 mg·d⁻¹)IPF患者用力呼气肺活量(FVC)的下降明显减少($P=0.0416$),而该组患者无进展生存也显著地优于安慰剂组($P=0.0280$)。进一步按疾病严重程度进行亚组分析,提示PFD在轻度IPF患者效果较好^[35]。

在美国进行的两项PFDⅢ临床期研究^[5](CAPACITY 004和006),分别入选了435和344名轻中度IPF患者,治疗72周。CAPACITY 004结果显示,治疗72周,PFD组(2403 mg·d⁻¹)FVC减少的平均值为-8.0%(SD 16.5),安慰剂组为12.4%(SD 18.5),PFD能减少FVC的下降($P=0.001$),而且能使疾病进展或死亡风险降低36%(HR 0.64, 95%CI: 0.44, 0.95, $P=0.023$)。而CAPACITY 006结果显示,与安慰剂组相比,PFD组FVC占预计值%的变化值无统计学意义($P=0.501$),未达到研究主要终点,无进展生存分析也无统计学意义($HR=0.84$, 95%CI: 0.58, 1.22, $P=0.355$)。基于上述研究结果,2011年,PFD成为第一个在欧洲被批准用于治疗IPF的药物。

由于上述两项研究结果存在差异,为进一步明确PFD治疗IPF的有效性和安全性,进行了ASCEND研究^[6]。该研究入选555例IPF患者,观察52周。与安慰剂相比,PFD能够显著地延缓FVC下降(平均值分别为428 mL和235 mL, $P<0.001$)、减少6 min步行距离缩短($P=0.04$)以及增加患者无进展生存 $HR=0.57$, 95% CI : 0.43, 0.77, $P<0.001$)。2014年,PFD在美国被批准用于IPF的治疗。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PFD治疗^[1]。

基于上述临床试验以及新的IPF治疗指南,在中国开展了一个改良Ⅱ期RCT研究^[36],入选76例IPF患者,随机分为PFD(1 800 mg·d⁻¹)联合N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)(1 800 mg·d⁻¹)组或安慰剂联合NAC(1 800 mg·d⁻¹)组,观察48周。结果显示,与安慰剂联合NAC组比较,24周时PFD联合NAC组FVC和6 min步行试验 SpO_2 降低显著减少[分别为 $(-0.08 \pm 0.20)L$ 和 $(-0.22 \pm 0.29)L$, $P=0.02$; $(-3.44\% \pm 4.51\%)$ 和 $(-6.29\% \pm 6.06\%)$, $P=0.03$],但48周时两组相比无显著性差异(分别为 $(-0.15 \pm 0.25)L$ 和 $(-0.25 \pm 0.28)L$, $P=0.11$; $(-4.25\% \pm 7.27\%)$ 和 $(-5.31\% \pm 5.49\%)$, $P=0.51$)。未达到主要终点。次要终点分析显示,PFD可延长IPF患者无进展生存($HR=1.88$, 95% CI : 1.092, 3.242, $P=0.02$)。但因高剂量NAC作为基础治疗,未设置单独PFD和安慰剂治疗组,不能除外NAC的作用,且纳入例数仅76例,样本量小,所以需要更大样本更长时间的研究进一步明确PFD治疗中国IPF患者的疗效^[36]。

3.2 治疗HPS相关肺纤维化

2002年PFD治疗HPS相关肺纤维化的RCT研究^[37],纳入21例HPS相关肺纤维化患者,其中11例接受PFD(800 mg tid)治疗,观察期为44个月。研究显示,PFD组FVC每年下降率为5%(约400 mL),显著低于安慰剂组($P=0.001$)。对其中FVC>50%的入选患者进行亚组分析,PFD组FVC每年下降率为8%,也显著地低于安慰剂组($P<0.022$)。研究结果提示PFD能延缓非重度HPS相关肺纤维化患者肺功能的下降。

另一个RCT研究^[38],入选HPS-1和4型相

关肺纤维化患者35例,其中23例接受PFD治疗($2\ 403\ mg \cdot d^{-1}$),观察期为12个月。与既往研究^[38]结果不同,两组FVC较基线的变化值无统计学差异(分别为 (-2.0 ± 5.6) 和 (-3.8 ± 9.0) , $P=0.48$),并且两组FVC的变化率也无统计学差异(分别为 (-2.0 ± 10.2) 和 (-2.8 ± 5.0) , $P=0.80$)。提示PFD不能延缓HPS-1和4型相关肺纤维化的进展。

4 吡非尼酮真实世界应用

4.1 轻中度IPF

一项观察性研究纳入自2011年5月至2013年6月开始应用PFD($2\ 403\ mg \cdot d^{-1}$)治疗的63例轻中度IPF患者,随访时间>3个月,若VC下降 $\geq 10\%$ 和/或一氧化碳总弥散量(DLCO)下降 $\geq 15\%$ 定义为疾病进展^[39]。结果显示其中17例(28%)患者应用PFD治疗后咳嗽症状减轻。观察期结束,62%患者病情平稳。与治疗前肺功能相比,治疗后FVC%下降有减少趋势,但无统计学差异(分别为 $(0.7 \pm 10.9)\%$ 和 $(6.6 \pm 6.7)\%$, $P=0.098$)。其中52例(85%)患者出现不良反应,且36例患者(59%)有两种及以上不良反应,胃肠道相关不良反应和疲劳发生率最高(分别为59%和54%),但是药物不良反应多为轻度,可以控制,药物依从性高达89%。

荷兰学者Wijsenbeek等^[40]对3个中心共63例口服PFD($2\ 403\ mg \cdot d^{-1}$)的轻中度IPF患者进行回顾性研究,其中肺功能可供分析的32例患者,治疗前6个月到治疗开始时FVC%平均下降4.8%($P=0.002$),而治疗6个月FVC%较基线值下降0.8%($P=0.516$),FVC下降明显减少($P=0.082$),DLCO下降同样减少。治疗12个月后,FVC下降 $\geq 10\%$ 的患者4例,死亡6例(9.5%)。食欲不振和恶心是最常见的胃肠道不良反应。

4.2 重度IPF

Raghu等^[41]美国学者进行前瞻性非盲Ⅱ期研究,纳入54例重度IPF患者,口服PFD治疗($40\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$),大部分患者随访时间超过两年。结果显示:随访6个月时,29例患者FVC保持稳定或改善,12例患者恶化,6例患者死亡。1年时,22例患者FVC保持稳定或改善,9例患者恶化,12例患者死亡。1年和2年生存率分别为78%和

63%。胃肠道相关不良反应发生率 44%，仅 2 例患者因为严重不良反应用药，大多数患者应用抗酸药物后症状缓解。其余不良反应包括光过敏和疲劳等，较轻微且无后遗症。提示 PFD 可能用于治疗重度 IPF 患者。

日本的一项研究回顾性分析 18 例口服 PFD 治疗 ($1\ 200\sim 1\ 800\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 的重度 IPF 患者，根据治疗 6 月后，FVC 较基线值下降分为病情进展 (FVC 减少 $\geq 10\%$) 和病情稳定 (FVC 减少 $<10\%$)，比较两组间差异，同时比较 PFD 单药治疗与联合吸入 NAC 治疗的疗效^[42]。结果显示：8 例 (44%) 患者病情稳定，病情稳定与进展两组间 FVC 平均变化量分别为 $+120\text{ mL}$ 和 -590 mL ($P=0.02$)，开始服药后平均生存时间为 672 d 和 244 d ($P=0.002$)。联合治疗与单药治疗两组间 FVC 的平均改变量分别为 0 mL 和 -290 mL ($P=0.04$)，平均生存时间为 475 d 和 196 d ($P=0.03$)。不良反应包括轻到中度光过敏和胃肠道不良反应。提示 PFD 能减慢重度 IPF 患者 FVC 下降速率且耐受良好，联合 NAC 可能有更多获益。

Sakamoto 等^[43]为进一步评估 PFD 联合吸入 NAC 治疗重度 IPF 的效果，再次纳入 27 例 IPF 患者进行病例对照研究，其中联合治疗组 17 例，PFD 单药治疗组 10 例。随访 12 个月，若患者 FVC 减少 $\geq 10\%$ 认为无效，反之 FVC 减少 $<10\%$ 为有效。结果显示，联合用药组 8 例 (47%) 有效，而 PFD 单药治疗组 2 例 (20%) 有效。联合治疗组 FVC 年变化值为 -610 mL ，单药治疗组 FVC 年变化值为 $-1\ 320\text{ mL}$ ($P<0.01$)。联合治疗组疾病无进展生存期较单药治疗组显著延长 (分别为 304 d 和 168 d, $P=0.016$)。提示联合治疗可以减少重度 IPF 患者 FVC 年下降量，延长无进展生存期。

4.3 不同程度 IPF

Okuda 等^[44]的回顾性研究，纳入该中心共 76 例口服 PFD ($1\ 800\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 的轻到重度 IPF 患者，评估 PFD 治疗 IPF 的有效性和安全性。结果显示，PFD 治疗开始时 FVC 较 6 个月前减少 188 mL ，而治疗后 6 个月 FVC 较治疗开始时仅减少 19 mL ，而且 PFD 还能够显著延缓 DLCO 的下降。PFD 对轻到重度 IPF 患者有效且耐受良好。

意大利的一项回顾性分析入选 128 例 IPF 患者，包括轻度 48 例、中度 64 例、重度 8 例，观察 PFD

治疗 ($2\ 403\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 1 年后肺功能较基线的变化^[45]。结果显示，与治疗前相比，PFD 对 FVC 下降有延缓趋势，但是没有达到统计学差异 ($P=0.065$)，不能延缓 DLCO 的下降 ($P=0.355$)。按 FVC 占预计值 $\% >75\%$ 和 $\leq 75\%$ 分为轻度和重度进行亚组分析，PFD 显著地延缓重度 IPF 患者 FVC 的下降 ($P=0.002$)，提示 PFD 可能对疾病程度较重的 IPF 患者有效。

日本学者 Ogura 等^[46]纳入 1 371 例 IPF 患者进行前瞻观察性研究，评估 PFD 治疗 ($1\ 800\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) IPF 的有效性和安全性，随访超过 12 个月。入选 IPF 分期为 I-IV 期的患者分别为 19.3%、12.8%、27.4% 和 40%。结果显示，治疗时间至少 6 个月，观察 12 个月时咳嗽症状，与基线相比，568 例患者中 14.8% 咳嗽减轻，65.7% 稳定，19.5% 加重。12 个月随访中，IPF 急性加重发生率 12.8% (170/1332 例)，死亡率 22.3% (306/1372 例)。VC 水平低或 IPF 期别高与高急性加重率或高死亡率具有显著的相关性 ($P<0.001$)。研究表明，PFD 可以稳定或改善大多数 IPF 患者 (70~80%) 的症状和 VC 下降，患者耐受性良好。

5 总结

临床研究和真实世界应用均证实，轻中度 IPF 患者应用 PFD 治疗能延缓疾病进展且耐受良好。真实世界研究提示 PFD 能够改善 IPF 患者咳嗽和呼吸困难症状，并可能对重度 IPF 患者有效。但鉴于样本量小和证据不充分，需要更多、更大样本量及科学设计的研究证明其在重度患者的有效性。而其他不同病因所致肺纤维化和其他器官纤维化应用 PFD 治疗的效果，有待临床研究提供证据。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Schaefer C J, Ruhrmund D W, Pan L, et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models[J]. Eur Respir J, 2011, 20(120): 85-97.
- [3] 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.
- [4] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(4): 821-829.

- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Giri S N, Wang Q, Xie Y, et al. Pharmacokinetics and metabolism of a novel antifibrotic drug pirfenidone, in mice following intravenous administration[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2002, 23(5): 203-211.
- [9] Shi S, Wu J, Chen H, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pirfenidone, an antifibrotic agent, in healthy chinese volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(10): 1268-1276.
- [10] Rubino C M, Bhavnani S M, Ambrose P G, et al. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(4): 279-285.
- [11] Azuma A. Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2010, 4(3): 301-310.
- [12] Boehme S A, Franz-Bacon K, DiTirro DN, et al. MAP3K19 is a novel regulator of TGF- β signaling that impacts bleomycin-induced lung injury and pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154874.
- [13] Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(1):57-65.
- [14] Xiang X H, Jiang T P, Zhang S, et al. Pirfenidone inhibits proliferation, arrests the cell cycle, and downregulates heat shock protein-47 and collagen type I in rat hepatic stellate cells in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 309-314.
- [15] Schelegle E S, Mansoor J K, Giri S. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced changes in pulmonary functions in hamsters[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1997, 216(3): 392 -397.
- [16] 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.
- [17] Lee K W, Everett T H, Rahmutula D, et al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure[J]. *Circulation*, 2006, 114(16): 1703-1712.
- [18] Nguyen D T, Ding C, Wilson E, et al. Pirfenidone mitigates left ventricular fibrosis and dysfunction after myocardial infarction and reduces arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10): 1438-1445.
- [19] Yamazaki T, Yamashita N, Izumi Y, et al. The antifibrotic agent pirfenidone inhibits angiotensin II -induced cardiac hypertrophy in mice. [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(1):34-40.
- [20] Takakura K, Fujimori A, Chikanishi T, et al. Renoprotective properties of pirfenidone in subtotalnephrectomizedrats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 629(1-3): 118-124.
- [21] Li Z, Liu X, Wang B, et al. Pirfenidone suppresses MAPK signaling pathway to reverse epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis[J]. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jun 1. doi: 10.1111/nep.12831. [Epub ahead of print] .
- [22] Salazar-Montes A, Ruiz-Corro L, Lopez-Reyes A, et al. Potent antioxidant role of pirfenidone in experimental cirrhosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 595(1-3): 69-77.
- [23] Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, et al. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6): 797-805.
- [24] Meier R, Lutz C, Cosin-Roger J, et al. Decreased fibrogenesis after treatment with pirfenidone in a newly developed mouse model of intestinal fibrosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*. 2016, 22(3):569-582.
- [25] 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.
- [26] Hirano A, Kanehiro A, Ono K, et al. Pirfenidone modulates airway responsiveness, inflammation and remodeling after repeated challenge[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(3): 366-377.
- [27] Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 590(1-3): 400-408.
- [28] Tampo Y, Tsukamoto M, Yonaha M. Superoxide production from paraquat evoked by exogenous NADPH in pulmonary endothelial cells[J]. *Free Radic. Biol Med*, 1999, 27(5-6): 588-595.
- [29] Zhang H, Slutsky A S, Vincent J L. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction[J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(4): 474-476.
- [30] Yang C, Moriuchi H, Takase J, et al. Oxidative stress in early stage of acute lung injury induced with oleic acid in guinea pigs[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(4): 424-428.
- [31] Maher T M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Drugs Today(Barc)*, 2010, 46(7): 473-482.
- [32] 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.
- [33] Mitani Y, Sato K, Muramoto Y, et al. Superoxide scavenging activity of pirfenidone-iron complex[J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2008, 372(1): 19-23.
- [34] Salazar-Montes A, Ruiz-Corro L, López-Reyes A, et al. Potent antioxidant role of Pirfenidone in experimental cirrhosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 595(1-3): 69-77.
- [35] Taguchi Y, Ebina M, Hashimoto S, et al. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan[J]. *RespirInvestig*, 2015, 53(6): 279-287.
- [36] Huang H, Dai H P, Kang J, et al. Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients[J]. *Medicine*, 2015, 94(42): e1600.
- [37] 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.
- [38] O'Brien K, Troendle J, Gochuico B R, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(2): 128-134.
- [39] Olthmans U, Khan N, Palmowski K, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a German tertiary referral center for interstitial lung diseases[J]. *Respiration*, 2014, 88(3): 199-207.
- [40] Wijsenbeek M S, Grutters J C, Wuyts W A. Early Experience of Pirfenidone in Daily Clinical Practice in Belgium and The Netherlands: a Retrospective Cohort Analysis[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(7): 691-704.
- [41] 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 Pt 1): 1061-1069.
- [42] Sakamoto S, Itoh T, Muramatsu Y, et al. Efficacy of Pirfenidone in Patients with Advanced-stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Intern Med*, 2013, 52(22): 2495-2501.
- [43] Sakamoto S, Muramatsu Y, Satoh K, et al. Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis[J] A case-control study[J]. *Respirology*, 2015, 20(3): 445-452.
- [44] Okuda R, Hagiwara E, Baba T, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice[J]. *Respir Med*, 2013, 107(9): 1431-1437.
- [45] Harari S, Caminati A, Albera C, et al. Efficacy of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: An Italian real life study[J]. *Respir Med*, 2015, 109(7): 904-913.
- [46] Ogura T, Azuma A, Inoue Y, et al. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Investig*, 2015, 53(5): 232-241.