

吡非尼酮治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的系统评价

朱晓燕¹, 徐晓涵², 翟所迪^{2*}

1. 北京水利医院 药剂科, 北京 100036; 2. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

【摘要】目的 系统评价吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的疗效与安全性, 为临床提供循证参考和用药建议。**方法** 检索中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库2020年4月30日前发表的吡非尼酮在中国治疗特发性肺纤维化的临床随机对照研究, 采用Cochrane偏倚评价量表进行质量评价, 对主要研究指标进行汇总分析。**结果** 共纳入6个临床随机对照研究, 涉及393例患者。与对照组患者相比, 观察组患者在接受吡非尼酮治疗后, 1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC、一氧化碳弥散量(DLco)、动脉氧分压(PaO₂)、最大呼气流量(PEF)等均有改善, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与治疗前相比, 观察组患者在接受吡非尼酮治疗后, 上述有效性指标均有改善, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组不良反应发生率为8.90%(35/393), 主要为胃肠道反应、过敏反应、转氨酶升高, 程度多为轻至中度, 患者均可耐受。**结论** 吡非尼酮在中国治疗特发性肺纤维化患者的疗效和安全性良好。

【关键词】 吡非尼酮; 特发性肺纤维化; 系统评价; 合理给药

【中图分类号】 R563.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0022-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.005

The effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis in Chinese patients: a systematic review

ZHU Xiao-yan¹, XU Xiao-han², ZHAI Suo-di^{2*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Water Conservancy Hospital, Beijing 100036, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective To evaluate systematically the efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in China, and to provide reference and medication advice for clinical practice. **Methods** Objective to search the China National Knowledge Infrastructure, Wanfang and China biomedical literature database for randomized controlled trials of pirfenidone in the treatment of Chinese IPF patients before April 30, 2020. The data of the studies meeting the inclusion and exclusion criteria were extracted, and the quality evaluation was conducted by using the Cochrane bias rating scale, and the main research indicators were summarized and analyzed. **Results** Six randomized controlled studies involving 393 patients were included. Compared with the control group, the outcomes of FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, DLco, PaO₂, PEF were improved in the experimental group after treatment. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before, the above outcomes were improved after treatment with pirfenidone in the experimental group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was 8.90% (35/393), mainly gastrointestinal reactions, allergic reactions and elevated transaminase, and the degree, mostly mild to moderate and could be tolerated by patients. **Conclusion** Pirfenidone has good efficacy and safety in treatment of Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

【Key words】 pirfenidone; idiopathic pulmonary fibrosis; systematic reviews; rational administration

*通信作者: 翟所迪, E-mail: zhaisuodi@163.com

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明、慢性进行性纤维化性间质性肺炎,病变局限于肺部,好发于中老年人^[1]。全球IPF年发病率为0.2/10万~93.7/10万,且随时间呈增长趋势^[2]。2000—2007年我国台湾地区IPF年发病率为2.8/10万~6.4/10万,75岁以上的男性发病率最高,大多患者在诊断为IPF后疾病进展迅速,生存时间短^[3]。IPF一旦形成很难逆转,早期诊断和治疗尤为重要。IPF既往治疗常使用激素和免疫抑制剂,目标为尽量减轻炎症,并延缓炎症向纤维化的进展。随着研究深入,发病机制从“炎症始动因素”向“肺泡上皮损伤修复中致纤维化”转化,药物治疗也随之由“抗炎”逐渐向“抗纤维化”转变,但目前仍没有一种可以完全治愈的药物。新型抗纤维药物似乎可以延缓疾病进展,被国内外指南推荐用于IPF的治疗^[4-5]。吡非尼酮和尼达尼布分别于2013年12月和2018年3月在我国获得批准使用。鉴于目前尼达尼布临床应用数据有限,本文就吡非尼酮在中国治疗特发性肺纤维化患者的疗效与安全性进行系统评价,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究纳入在中国吡非尼酮和其他药物比较治疗IPF疗效与安全性的随机对照研究文献。纳入标准:①研究对象为中国IPF患者,基线资料观察组与对照组比较差异无统计学意义;②观察组单独使用吡非尼酮治疗;③文献中报告的结局指标包含治疗前后的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)或1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁);④纳入文献类型为临床随机对照试验。排除标准:①非中国IPF患者的文献;②无法获得全文;③文献中报告的结局指标无治疗前后FEV₁或FVC;④干预措施不明确,无单独使用吡非尼酮组。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库2020年4月30日前发表的文献;检索主题词为吡非尼酮和特发性肺间质纤维化。

1.2.2 文献筛选和质量评价 2名研究者独立按纳入、排除标准进行文献筛选并交叉核对,若遇分歧,则通过讨论或咨询第三方协助判断。之后按设计好的资料提取表独立提取以下信息:研究基本信息(作者、研究年份、研究设计、研究对象的基本信息、样本量、治疗方案)、结局指标等,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。2名研究者采用Cochrane偏倚评价量表独立评价纳入研究的方法学质量^[6]。

1.3 统计学方法

使用Microsoft Office Excel 97-2003工作表录入和处理,采用描述性分析进行系统评价,。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

本次研究共检索获得317篇研究,除重后获取264篇研究,经阅读题目及摘要,对6篇研究进行全文复筛,按纳入排除标准最终纳入符合要求的文献6篇,全部为中文文献^[7-12]。6项研究共纳入393例IPF患者,其中观察组197例,对照组196例。纳入研究基本特征见表1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

4项研究描述了随机序列的产生,其中3项研究为低偏倚风险^[9-10,12],1项研究为高偏倚风险^[8]。6项研究^[7-12]描述了分配隐藏,所有研究对研究者和受试者施盲属低偏倚风险,所有研究详细叙述了结果数据的情况,所有研究的选择性报告偏倚和其他偏倚无法确定。

2.3 吡非尼酮治疗中国IPF患者的有效性

观察组和对照组共计393例患者,完成了4、6、9、12月临床观察,无脱落病例。治疗前,2组患者的FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PaO₂、PEF及血清炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组患者的FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PaO₂(mm Hg)、PEF及血清炎症因子水平均明显改善,且观察组的FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、血清炎症因子水平改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.1 1秒用力呼气容积 2个研究^[9,12]报道了患者接受治疗4个月FEV₁变化情况,患者FEV₁值均大于治疗前,且观察组大于对照组,差异均有统计学意义($P<$

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	组别	例数 (男/女)	年龄(岁)	治疗方案	结局指标	
					有效性	安全性
李云霞等 ^[7]	观察组	24(12/12)	61.8±6.1	吡非尼酮 600 mg/d,逐步加量至 1200 ~ 1800 mg/d+对症治疗,疗程 6 个月	FVC、FEV ₁ 、6 min 行走试验、FEV ₁ /FVC、PaO ₂ 、PaCO ₂ 、PaO ₂ /PaCO ₂	1 例严重胃肠道反应; 2 例轻度转氨酶升高
	对照组	24(14/10)	62.6±5.9	对症治疗		无
雷凯春等 ^[8]	观察组	20(17/3)	64.6±10.4	吡非尼酮 1200 mg/d+对症治疗,疗程 12 个月	FEV ₁ 、FVC、DLco	不良反应发生率为 65%,共 13 例:光敏反应、食欲减退、腹部不适等
	对照组	20(13/7)	71.4±10.2	对症治疗		无
史广超等 ^[9]	观察组	38(20/18)	53.6±4.2	吡非尼酮 600 mg/d	FEV ₁ 、FCV、FEV ₁ /FCV、PEF、PaO ₂ 、TNF-α、IL-1	无
	对照组	37(18/19)	53.7±3.9	泼尼松 0.5 mg/kg,治疗周期为 4 周,后药量减半,治疗周期为 8 周		
王粉利等 ^[10]	观察组	55(30/25)	57.9±11.8	吡非尼酮 1200 mg/d+对症治疗,疗程 9 个月	FEV ₁ 、FVC、DLco、MMEF、IL-6、IL-12、IL-18	不良反应发生率为 9.09%,依次为恶心、呕吐、厌食、皮疹等,均为轻微反应
	对照组	55(31/24)	59.8±12.5	甲泼尼松 0.4 mg/kg+对症治疗,治疗 8 周(4 周后减半)		
梁春联等 ^[11]	观察组	30(22/8)	63.0±5.7	吡非尼酮 1200 mg/d+对症治疗,疗程 6 个月	FEV ₁ 、FVC、DLco; KL-6、CCL18、miR-21	不良反应发生率 36.7%,6 例胃肠道反应 2 例皮疹光敏,3 例转氨酶升高。
	对照组	30(20/10)	65.4±4.9	对症治疗		无
张贞贞等 ^[12]	观察组	30(18/12)	60.1±2.4	吡非尼酮 600 mg/d(疗程 4 个月)+口服醋酸泼尼松 0.5 mg/kg(共 8 周,4 周后减半)	PEF、FEV ₁ 、FVC、PaO ₂ 、IL-6	3 例不良反应
	对照组	30(16/14)	61.3±1.4	口服醋酸泼尼松		2 例不良反应

注:FVC表示用力肺活量;FEV₁表示1秒用力呼气容积;FEV₁/FVC表示1秒用力呼气量占用力肺活量比值;DLco表示一氧化碳弥散量;PaO₂表示动脉氧分压;PEF表示最大呼气流量;PaCO₂表示动脉血二氧化碳分压;TNF-α表示肿瘤坏死因子α;IL-1表示白介素-1;MMEF表示最大呼气中期流量;IL-6表示白介素-6;IL-12表示白介素-12;IL-18表示白介素-18;KL-6表示血清标志物涎液化糖链抗原;CCL18表示趋化因子配体18;miR-21表示微小RNA-21

0.05);3个研究^[7-8,11]报道了患者接受治疗6个月FEV₁治疗前后变化情况,与对照组相比,3个研究均发现观察组能显著提高患者的FEV₁($P<0.05$);2个研究^[8,10]报道了患者接受治疗9个月FEV₁变化情况,与对照组相比,观察组FEV₁改善效果明显($P<0.05$);1

个研究^[8]报道了患者接受治疗12个月FEV₁变化情况,对照组FEV₁均低于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.2 用力肺活量 2个研究^[9,12]报道了患者接受治疗4个月时FVC变化情况,患者FVC均大于治疗

前,且观察组大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);3个研究^[7-8,11]报道了患者接受治疗6个月时,FVC治疗前后变化情况,与对照组相比,3个研究均发现观察组能显著提高患者的FVC,均优于对照组。2个研究^[8,10]报道了患者接受治疗9个月时,FVC变化情况,与对照组相比,观察组FVC改善效果更显著,能进一步提高患者肺功能。1个研究^[8]报道了患者接受治疗12个月时FVC变化情况,观察组FVC有所提高且高于对照组,这种效果在治疗24~72周之间较为明显。

2.3.3 1秒用力呼气容积/用力肺活量 1个研究^[9]报道了患者接受治疗4个月时,FEV₁/FVC变化情况,2组患者治疗前后FEV₁/FVC均有一定变化,观察组与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$)。1个研究^[7]报道了患者接受治疗6个月时,FEV₁/FVC治疗前后变化情况,与对照组相比,观察组能显著提高患者的FEV₁/FVC,优于对照组。

2.3.4 动脉氧分压 2个研究^[9,12]报道了患者接受治疗4个月时2组患者PaO₂高于治疗前,且观察组大于对照组($P<0.05$)。1个研究^[7]报道了患者接受治疗6个月时,2组治疗前后血气分析无明显变化,差异无统计学意义。

2.3.5 最大呼气流量 2个研究^[9,12]报道了患者接受治疗4个月时,2组患者PEF值均大于治疗前,且观察组大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.6 血清炎症因子水平 2个研究^[9,12]报道了患者接受治疗4个月时,观察组TNF- α 、IL-1、IL-6的表达均明显下降,治疗前后差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。1个研究^[11]报道了患者接受治疗6个月时血清炎症因子变化情况,治疗后,观察组的IL-6、IL-12、IL-18水平均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,治疗后观察组趋化因子配体(chemokine CC-motif ligand 18, CCL18)水平有降低趋势,且2组治疗前后CCL18差值比较,观察组较对照组明显减少,提示吡非尼酮对CCL18水平升高有一定抑制作用。1个研究^[10]报道了患者接受治疗9个月时血清炎症因子变化情况。治疗后,2组患者血清IL-6、IL-12、IL-18水平均改善,且观察组优于对照

组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 吡非尼酮治疗中国IPF患者的安全性

本次研究共纳入6篇文献^[7-12],涉及病例393例,其中5个研究涉及安全性数据^[7-8,10-12],有1篇未见不良反应相关报道^[9]。总不良反应发生率为8.90%(35/393)。最常见的不良反应以胃肠道反应为主,占总发生率的51.42%(18/35),例如恶心、呕吐、腹部不适、厌食;其次为皮肤过敏反应,发生率占28.57%(10/35),例如光敏反应、皮疹;转氨酶升高,发生率占14.28%(5/35);其他发生率占5.71%(2/35),例如倦怠、头晕。

3 讨论

吡非尼酮是一种多效性的吡啶化合物,通过抑制转化生长因子 β 刺激的胶原合成,减少细胞外基质,并能阻止成纤维细胞增殖达到抗纤维化、抗炎和抗氧化的作用^[13]。通过对中国患者临床随机对照研究进行系统评价发现,吡非尼酮治疗IPF的临床效果显著,可在12个月内显著延缓FVC下降速率,有效改善患者的肺功能,降低IL-6、IL-12、IL-18水平。

安全性方面,吡非尼酮在我国上市后患者使用过程中总不良反应发生率为8.90%,发生的不良反应多为轻至中度,均可耐受,无因不良反应而停止治疗的情况。截至目前,未见与药品相关的严重不良事件的报道。吡非尼酮最常见的不良反应是胃肠道反应、皮肤过敏反应、转氨酶升高等。而另一种IPF治疗药物尼达尼布常见的不良反应为腹泻、转氨酶升高、出血等,两者有不良反应部分症状相似^[14-15]。国外报道年龄>60岁及吡非尼酮用量大于1.2 g/d的患者发生不良反应概率高,而国内未见相关报道,因此我国患者使用高剂量吡非尼酮时应谨慎,还需要更多临床研究进一步探究在中国特殊IPF患者及吡非尼酮不同剂量的有效性和安全性。

吡非尼酮是目前治疗IPF的主要药物,本研究对其有效性和安全性系统评价结果与既往国外患者数据的系统评价结果基本一致^[16-17]。

【参考文献】

[1] 中华医学会呼吸病学分会.间质性肺疾病学组.特发性肺纤维化

- 诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.
- [2] Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2015, 46(3): 795-806.
- [3] Lai C C, Wang C Y, Lu H M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan—a population-based study[J]. Respir Med, 2012, 106(11): 1566-1574.
- [4] 冯娜, 李学任, 彭守春. 吡非尼酮及尼达尼布在间质性肺疾病治疗中的应用现状[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2018, 27(8): 710-713.
- [5] 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): 3-19.
- [6] Sterne J A C, Savović J, Page M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: l4898.
- [7] 李云霞, 李琼, 加慧, 等. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(11): 1365-1367.
- [8] 雷凯春, 岳红梅, 周婷婷. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床疗效及不良反应[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(3): 160-163.
- [9] 史广超, 刘鑫, 杨小静, 等. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化患者的临床疗效及对肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10): 1838-1841.
- [10] 王粉利, 付伟, 李健, 等. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(9): 32-34.
- [11] 梁春联, 章琳, 权晓娟, 等. 吡非尼酮对特发性肺纤维化患者肺功能及血清标志物水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1249-1253.
- [12] 张贞贞, 柳金德. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床效果观察[J]. 保健医学研究与实践, 2020, 17(2): 49-51, 60.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.
- [14] Richeldi L, Cottin V, Du B R M, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials[J]. Respir Med, 2016, 113: 74-79.
- [15] 赵艳艳, 冯建博, 彭净, 等. 尼达尼布上市后不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(16): 1655-1658.
- [16] Oltmanns U, Kahn 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.
- [17] 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.

收稿日期: 2020-05-08

本文编辑: 杨昕