

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.03.021

吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的有效性与安全性系统评价*

刘颖, 蒋艾豆, 孙闻续, 吴斌, 吴逢波, 费小凡[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价吡非尼酮治疗特发性肺纤维化(IPF)的有效性与安全性。方法 计算机检索 Medline, EMBase, The Cochrane Library, 中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊全文数据库, 检索吡非尼酮治疗 IPF 的随机对照试验(RCT), 检索时限为自建库至 2019 年 1 月, 由 2 位研究人员独立进行文献筛选、数据提取和研究偏倚风险评价, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 个 RCT 研究。Meta 分析结果显示, 随访 24 周时, 吡非尼酮组患者用力肺活量(FVC)提高程度优于对照组[MD=0.10, 95% CI(0.04, 0.15), P=0.000 7], 随访 48 周时与对照组比较无显著差异[MD=0.08, 95% CI(0.00, 0.17), P=0.05]; 第 1 秒用力呼气容积(FVC₁)改善程度在 24 周时纳入文献仅有 1 篇, 故作描述性分析, 在 48 周时两组比较无显著差异[MD=0.05, 95% CI(-0.08, 0.18), P=0.43]; 吡非尼酮组在 24 周[MD=0.56, 95% CI(-0.02, 1.14), P=0.06]或 48 周[MD=0.71, 95% CI(0.01, 1.42), P=0.76]时的一氧化碳弥散量(DLCO)与对照组相比均无显著差异; 吡非尼酮组 FVC 较基线下降≥10% 例数[MD=0.63, 95% CI(0.47, 0.85), P=0.002]、6 min 步行距离(6MWD)较基线缩短≥50 m 例数[MD=0.73, 95% CI(0.63, 0.85), P<0.000 1]均优于对照组; 两组全因死亡率相比无显著差异[MD=0.71, 95% CI(0.47, 1.05), P=0.09]; 两组不良反应发生率相比无显著差异[MD=0.06, 95% CI(-0.02, 0.14), P=0.13]。结论 吡非尼酮治疗 IPF 疗效较好, 且安全性较高。

关键词: 吡非尼酮; 特发性肺纤维化; 有效性; 安全性; 系统评价

中图分类号: R969.4; R974

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)03-0069-06

Effectiveness and Safety of Pirfenidone in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

LIU Ying, JIANG Aidou, SUN Wenxu, WU Bin, WU Fengbo, FEI Xiaofan

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically review the effectiveness and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** The random clinical trials (RCTs) of pirfenidone in the treatment of IPF were searched in databases of Medline, EMBase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and VIP from the inception to January 2019. Two reviewers independently screened the literatures, extracted the data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 6 studies were included. The results of meta-analysis showed that at 24 weeks of the follow-up, the reduction of forced vital capacity (FVC) in the pirfenidone group was superior to the control group [MD=0.10, 95% CI (0.04, 0.15), P=0.000 7]; at 48 weeks of follow-up, no statistically significant difference was found between the pirfenidone group and the control group [MD=0.08, 95% CI (0.00, 0.17), P=0.05]; there was only one article included which described the improvement degree of FVC in the first second (FVC₁) at 24 weeks, so descriptive analysis was performed; at 48 weeks of follow-up, no statistically significant difference was found between the two group on the degree of improvement of FVC₁ [MD=0.05, 95% CI (-0.08, 0.18), P=0.43]; the diffusion capacity for carbon monoxide of the Lung (DLCO) in the pirfenidone group was not statistically significant at either 24 [MD=0.56, 95% CI (-0.02, 1.14), P=0.06] or 48 weeks [MD=0.71, 95% CI (0.01, 1.42), P=0.76] compared with the control group; the number of cases with FVC decreased by 10% compared with the baseline [MD=0.63, 95% CI (0.47, 0.85), P=0.002], and the number of cases with 6-minute walking distance shortened by 50 meters [MD=0.73, 95% CI (0.63, 0.85), P<0.000 1] compared with the baseline, and the pirfenidone group was superior to the control group; there was no significant difference in all-cause mortality between the two groups [MD=0.71, 95% CI (0.47, 1.05), P=0.09]; the incidence of adverse reactions was not statistically significant between the two groups [MD=0.06, 95% CI (-0.02, 0.14), P=0.13]. **Conclusion** Pirfenidone is effective and safe in the treatment of IPF.

Key words: pirfenidone; idiopathic pulmonary fibrosis; effectiveness; safety; Meta-analysis

特发性肺纤维化(IPF)为一类原因不明、进行性、局限于肺部的以纤维化伴蜂窝状改变为特征的疾病^[1], 临床主要表现为进展性呼吸困难和肺功能的不可逆下降, 主要病理表现为成纤维细胞灶、胶原沉积及少量的炎性细胞浸润, 提示抗纤维化药物可能延缓疾病的进展。吡

非尼酮(PFD)是一种多效性的吡啶化合物, 具有抗纤维化和抗炎的特性, 推荐用于 IPF 的治疗^[2-3]。虽然吡非尼酮治疗 IPF 有一定疗效, 但其价格相对较高, 限制了其临床应用^[4]。本研究中对已发表的 PFD 治疗 IPF 的有效性与安全性进行了系统评价和分析。现报道如下。

*基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ533]; 2019年四川省干部保健科研课题[川干研2019-117]。

第一作者: 刘颖, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)lysunstar@sina.com。

[△]通信作者: 费小凡, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为医院药学和药物制剂, (电子信箱)1145342867@qq.com。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为随机对照试验(RCT),语种限于中文和英文;研究对象均符合2011年美国胸外科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会、拉丁美洲胸科协会(ATS,ERS,JRS,ALAT)诊断标准^[2]或2016年中华医学协会呼吸病学会制订的《特发性肺纤维化诊断和治疗指南》^[5];试验组患者给予吡非尼酮治疗,对照组患者给予安慰剂或常规治疗;主要结局指标为用力肺活量(FVC),FVC较基线下降 $\geq 10\%$ 例数,一氧化碳弥散量(DLCO),第1秒用力呼气容积(FEV₁),6 min步行距离(6MWD)较基线缩短 ≥ 50 m例数,全因死亡率,药品不良反应。

排除标准:重复发表研究;专家述评、书信;无法获取全文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 EMBase, The Cochrane Library, Medline、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WangFang Data)和中文科技期刊全文数据库(VIP),同时手工检索纳入文献的参考文献。中文文献检索主题词为“吡非尼酮”“特发性肺纤维化”等;英文文献检索主题词为“pirfenidone”“Idiopathic pulmonary fibrosis”“randomized controlled trial”等。采用主题词和自由词相结合的方式。

1.3 资料提取与质量评价

根据已制订的数据提取表,由2位研究者对纳入研究进行数据提取,并交叉核对,必要时联系原文作者确定试验情况,如遇分歧,通过讨论或由第三方判定,缺乏的资料尽量联系文章作者补充。提取内容主要包括研究对象的基本信息、样本量、分组方法和过程、结局指标等。

1.4 纳入研究偏倚风险评估

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 对纳入 RCT 的偏倚风险进行评估,内容包括随机序列产生是否正确、是否做到分配隐藏、是否实施盲法(包括参与者、实施者、结果评估者)、致盲结果评估、是否存在不完整资料、是否存在选择性报道及是否存在其他偏倚风险。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3.5 软件进行 Meta 分析。纳入研究间的异质性检验采用 χ^2 检验,若各研究存在统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型分析;反之,则采用固定效应模型进行合并分析。对结果测量的度量单位相同的数值变量采用均数差(MD),二分类变量采用相对危险度(RR)或比值比(OR)表示效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(95% CI)。明显的临床异质性采用亚组分析

或敏感性分析,或只做描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略得到中文文献143篇,英文文献638篇,排除重复文献后,根据纳入标准和排除标准,最终纳入符合标准的文献共6篇。文献筛选流程及结果见图1。

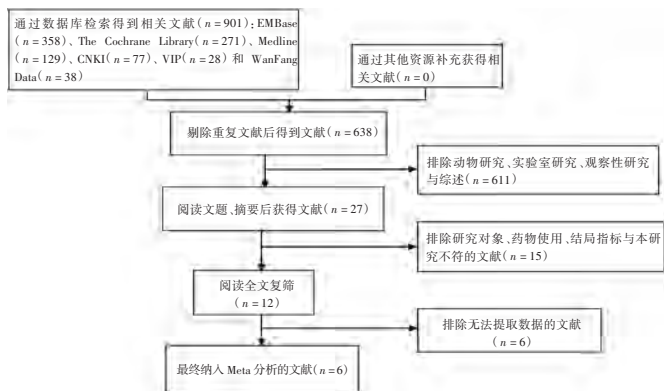


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究基本特征

6项研究共纳入1871例IPF患者,其中试验组1026例,对照组845例。各研究间基线可比。纳入研究基本特征见表1。

2.3 纳入研究偏倚风险评估

纳入的6个研究^[6-11]均为多中心试验,均对随机分配序列进行了描述:文献[7,9-10,12]均采用置换区组随机方法,文献[8]为偏币法,文献[11]为随机数字表法,且进行了分配隐藏(其余文献均未提及),均对受试者、研究者采用盲法;均无不完整资料偏倚、选择结果报告;其他偏倚不清楚。

2.4 有效性评价

FVC变化值:根据纳入文献结局指标的随访周期分亚组进行分析。24周时,有4个研究^[6-7,10-11]报道了FVC变化情况,各研究间无统计学异质性($P = 0.77$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,24周时,相对于对照组,试验组能提高患者的FVC[MD=0.10, 95% CI(0.04, 0.15), $P = 0.0007$]。48周时,有3个研究^[7,10-11]报道了FVC变化情况,各研究间无统计学异质性($P = 0.74$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,48周时,试验组提高患者FVC,但较对照组无显著差异[MD=0.08, 95% CI(0.00, 0.17), $P = 0.05$]。详见图2。

FVC较基线下降 $\geq 10\%$ 例数:3个研究^[8-9]报道了FVC较基线下降 $\geq 10\%$ 例数情况,各研究间存在统计学异质性($P = 0.12$, $I^2 = 53\%$),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,吡非尼酮组FVC较基线下降 $\geq 10\%$ 发生率显著低于对照组[MD=0.63, 95% CI

表1 纳入研究基本信息

纳入研究	组别	受试者例数(例)	试验周期(周)	试验药物	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	结局指标
AZUMA 2005 ^[6]	T	72	36	吡非尼酮 1 800 mg/d	62/10	64.0 ± 7.1	①③⑦
	C	35		安慰剂	33/2	64.3 ± 7.6	
TANIGUCH 2010 ^[7]	T ₁	108	52	吡非尼酮 1 800 mg/d	85/23	65.4 ± 6.2	①⑦
	T ₂	55		吡非尼酮 1 200 mg/d	47/8	63.9 ± 7.5	
	C	104		安慰剂	81/23	64.7 ± 7.3	
NOBLE 004 2011 ^[8]	T ₁	174	72	吡非尼酮 2 403 mg/d	118/56	65.7 ± 8.2	②⑤⑥⑦
	T ₂	87		吡非尼酮 1 197 mg/d	65/22	68.0 ± 7.6	
	C	174		安慰剂	128/46	66.3 ± 7.5	
NOBLE 006 2011 ^[8]	T	171	72	吡非尼酮 2 403 mg/d	123/48	66.8 ± 7.9	②⑤⑥⑦
	C	173		安慰剂	124/49	67.0 ± 7.8	
TALMADGE 2014 ^[9]	T	278	52	吡非尼酮 2 403 mg/d	222/56	68.4 ± 6.7	②⑤⑥⑦
	C	277		安慰剂	213/64	67.8 ± 7.3	
李慧萍 2015 ^[10]	T	43	48	吡非尼酮 1 200 mg/d	36/7	61.9 ± 6.0	①③④⑦
	C	44		安慰剂	39/5	62.6 ± 6.9	
HUIHUANG 2015 ^[11]	T	38	48	吡非尼酮 1 800 mg/d	33/5	59.03 ± 5.94	③④
	C	38		安慰剂	38/0	61.61 ± 6.39	

注:T为试验组,C为对照组;004,006均为试验编号;①FVC,②FVC较基线下降≥10%例数,③DLCO,④FEV₁,⑤6MWD较基线缩短≥50m例数,⑥全因死亡率,⑦不良反应。

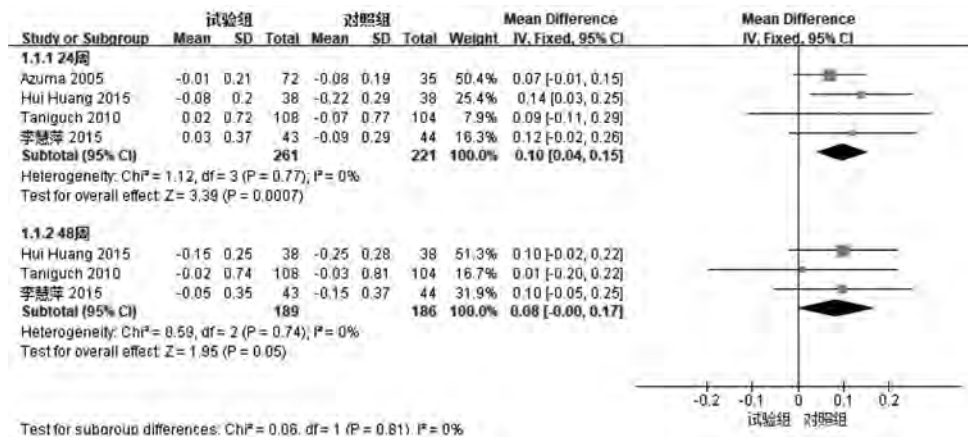


图2 试验组与对照组FVC变化值比较 Meta分析森林图

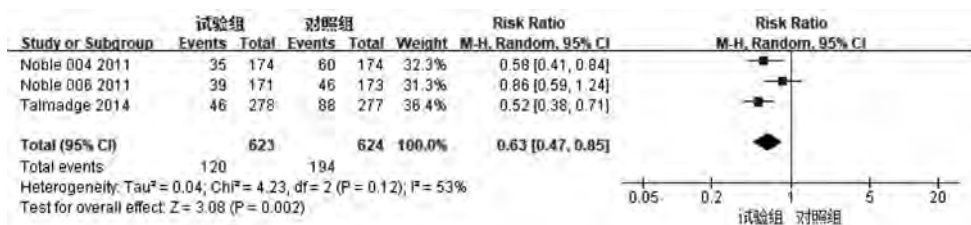


图3 吡非尼酮组与对照组FVC较基线下降≥10% Meta分析森林图

(0.47, 0.85), $P = 0.002$ 。详见图3。

FEV₁变化值:根据纳入文献结局指标的随访周期分亚组进行分析。仅1篇文献^[10]报道了随访24周时FEV₁的变化情况,故只做描述性分析,试验组与对照组FEV₁的变化值比较,试验组下降值低于对照组($P < 0.05$)。48周时,有2个研究^[10-11]报道了FEV₁变化情况,各研究间存在统计学异质性($P = 0.08$, $I^2 = 68\%$),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显

示,48周时,试验组提高了患者FEV₁的程度,但与对照组相比,差异无统计学意义[$MD = 0.05$, 95% $CI(-0.08, 0.18)$, $P = 0.43$]。详见图4。

DLCO变化值:根据纳入文献结局指标的随访周期分亚组进行分析。随访24周时,有2个研究^[6,10]报道了DLCO的变化情况,各研究间存在统计学异质性($P = 0.48$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,Meta分析结果显示,24周时,吡非尼酮组与对照组比

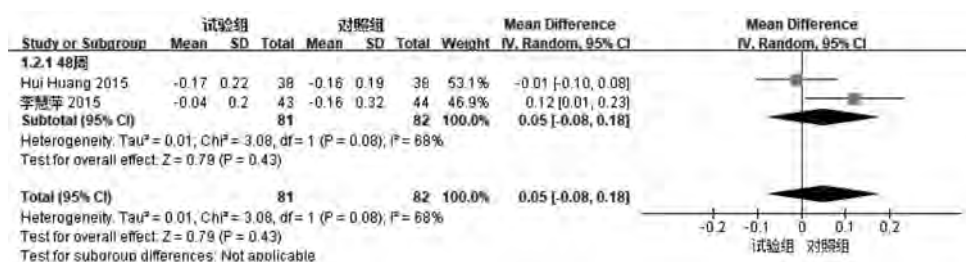


图4 试验组与对照组 FEV₁ 变化值比较 Meta 分析森林图

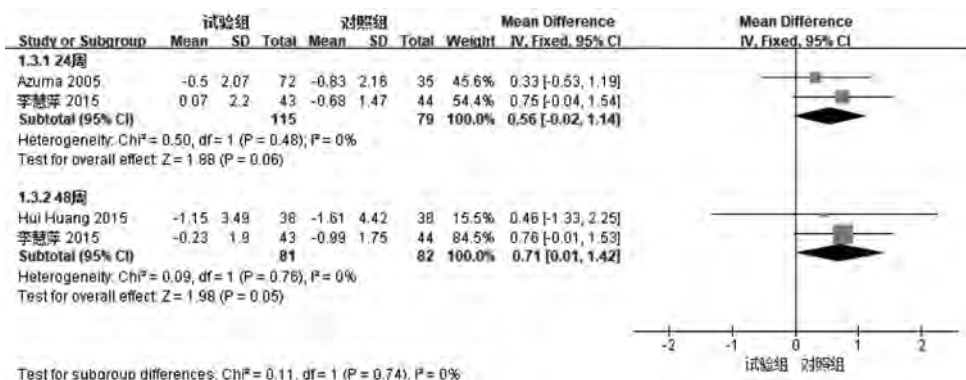


图5 吡非尼酮组与对照组 DLCO 变化值比较 Meta 分析森林图



图6 吡非尼酮组与对照组 6MWD 较基线缩短 ≥ 50 m 例数比较 Meta 分析森林图

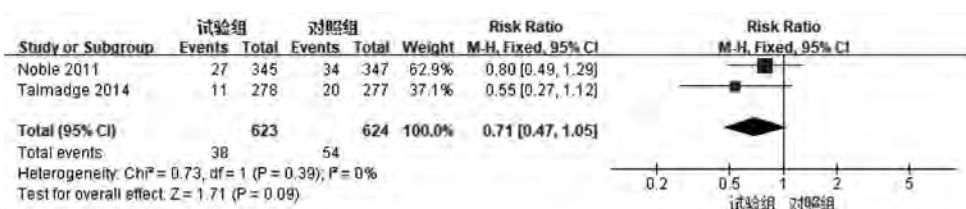


图7 吡非尼酮组与对照组全因死亡率比较 Meta 分析森林图

较,无统计学意义[MD = 0.56, 95% CI(-0.02, 1.14), P = 0.06]。随访48周时,有2个研究^[11-12]报道了DLCO的情况,各研究间无统计学异质性(P = 0.76, I² = 0),采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,48周时,吡非尼酮组与对照组比较,差异无统计学意义[MD = 0.71, 95% CI(0.01, 1.42), P = 0.76]。详见图5。

6MWD较基线缩短 ≥ 50 m 例数:有3个研究^[8-9]报道,各研究间无统计学异质性(P = 0.87, I² = 0),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,相较于对照组,吡非尼酮组6MWD较基线缩短 ≥ 50 m 的例数显著较少[MD = 0.73, 95% CI(0.63, 0.85), P < 0.0001]。详见图6。

2.5 全因死亡率

研究 NOBLE 004^[8]和 NOBLE 006^[8]因在同一文中进行介绍,以下合并称为研究 NOBLE 2011。2个研究^[8-9]报道全因死亡率情况,各研究间存在统计学异质性(P = 0.39, I² = 0),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,吡非尼酮组与对照组比较,差异无统计学意义[MD = 0.71, 95% CI(0.47, 1.05), P = 0.09]。详见图7。

2.6 安全性评价

4项研究^[6-8,10]报道了不良反应发生例数。各研究间存在统计学异质性(P = 0.008, I² = 75%),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,在不良

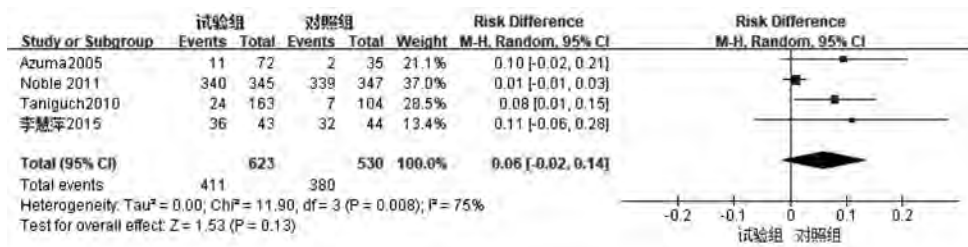


图8 试验组与对照组安全性比较 Meta 分析森林图

反应发生率方面,吡非尼酮组与对照组比较,差异无统计学意义 [$MD = 0.06, 95\% CI (-0.02, 0.14), P = 0.13$]。详见图8。

3 讨论

吡非尼酮为一种具有抗纤维化、抗炎和抗氧化作用的口服药物,治疗 IPF 的机制尚未完全明确,目前考虑其抗纤维的作用为通过抑制转化生长因子- β_1 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的生成和下游活化信号的活化,抑制其参与前胶原的加工、分泌,减少平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原蛋白的表达,抑制致纤维化血小板源性生长因子和碱性纤维母细胞生长因子的表达和活性。其抗炎作用是通过抑制血清 TNF- α 和白细胞介素 12 (IL-12) 的表达,增加抗炎性细胞因子 IL-10 水平^[12-13]。2008 年,吡非尼酮于日本上市,成为全球首个获批准用于治疗 IPF 的药物;后基于 NQBLE 等^[8]研究结果,2012 年在欧盟批准上市;随着 2014 年 KING 等^[9]研究数据的公布,吡非尼酮在美国上市。

本研究结果显示,随访时间为 24 周时,吡非尼酮组 FVC 提高程度优于对照组;随访 48 周时,两组 FVC 降低程度无显著差异。随访 24 周时,FVC₁ 改善仅有 1 篇文献^[9]做了相关报道,指出试验组与对照组的 FEV₁ 变化值比较,试验组下降值低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);随访 48 周时,两组比较,无显著差异。FVC 较基线下降 $\geq 10\%$ 例数、6MWD 较基线缩短 ≥ 50 m 例数,试验组均优于对照组。两组 DLCO 无论在 24 周或 48 周相比,均无显著差异。两组全因死亡率相比,也无显著差异。吡非尼酮组不良反应发生率与对照组比较,无显著差异,表明吡非尼酮在临床应用中具有一定的安全性。在纳入的临床研究中指出,吡非尼酮常见不良反应为皮肤光敏性、消化系统反应、疲劳和体质量下降等,其中消化系统不良反应,在大剂量、多次服用 PFD 时尤为常见,多表现为恶心、呕吐、腹泻,减少剂量或与食物同服可减轻。其余不良反应多轻微,停药后多可恢复,无明显后遗症^[14-15]。

本研究经过全面检索,纳入 6 篇 RCT 研究,样本量达 1 871 例,所有研究基线可比。但本研究中亦存在一定局限性,纳入研究很少报道分配隐藏,可能存在选择性偏倚;纳入研究的语种限制为中文、英文,可能漏掉了

其他语种的研究;纳入研究均为 RCT,有严格的纳入、排除标准,限制了研究结果的外推性和适用性。纳入研究多为国外 RCT 研究,是否符合我国患者的疾病特点仍需进一步研究。希望以后的研究能提高临床试验设计和报道质量,为临床参考和二次研究提供更好的数据支持。

综上所述,吡非尼酮治疗 IPF 具有较好的疗效和一定的安全性。由于纳入研究数量较少,质量相对不高,此结论仍需要大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

参考文献:

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学[M]. 第 14 版. 北京:人民卫生出版社,2013:1775-1782.
- [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.
- [3] 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):e3-19.
- [4] LOVEMAN E, COPLEY VR, COLQUITT JL, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation[J]. BMC Pharmacology and Toxicology, 2014, 15(1):63.
- [5] 蔡蜀菁,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.
- [6] 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.
- [7] TANIGUCHI H, EBINA M, KONDOH Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(4):821-829.
- [8] NOBLE PW, ALBERA C, BRADFORD WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. The Lancet, 2011, 377(9779):1760-1769.
- [9] KING TE, 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.
- [10] 李惠萍,王思勤,周建英,等. 国产吡非尼酮治疗特发性肺