



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.009

• 论著 •

# 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化疗效的系统评价

连敏 田海军 曹俊娜 徐冬 隗玮 叶燕青

**【摘要】 目的** 系统评价吡非尼酮治疗特发性肺纤维化(IPF)患者的疗效及不良反应。**方法** 在中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普中文生物医学期刊数据库(CMJD)、PubMed、MEDLINE、CINAHL、Embase 中检索吡非尼酮治疗 IPF 患者的随机对照试验(RCT),并对其进行 Meta 分析,评估指标包括无进展生存(PFS)期、肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)及不良反应等。**结果** 共 8 篇文献符合纳入标准,包括 9 项 RCT,总样本量 1 824 例。Meta 分析结果显示,与对照组比较,吡非尼酮可延长 IPF 患者的 PFS 期( $HR = 0.65, 95\% CI 0.55 \sim 0.76, Z = 5.09, P < 0.001$ ),减缓 IPF 患者 VC( $SMD = 0.43, 95\% CI 0.21 \sim 0.66, Z = 3.76, P < 0.001$ )、FVC 的降低( $SMD = 0.31, 95\% CI 0.14 \sim 0.48, Z = 3.63, P < 0.001$ );敏感性分析显示结果可信。吡非尼酮的主要不良反应为胃肠道反应(恶心、腹泻)、光敏反应及皮疹,多为轻、中度,对原发疾病无明显影响。**结论** 吡非尼酮可能延长 IPF 患者的 PFS 期、改善肺功能,且安全性较高,但仍需更多高质量 RCT 提供循证医学证据。

**【关键词】** 吡非尼酮; 特发性肺纤维化; 无进展生存期; 肺功能; 不良反应; 系统评价

## Therapeutical effect of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review

Lian Min\*, Tian Haijun, Cao Junna, Xu Dong, Wei Wei, Ye Yanqing. \* Department of Geriatric, Hankou District of the General Hospital of Central Theater Command of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430012, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the therapeutical effect and adverse events of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) systematically. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) of pirfenidone in patients with IPF were searched in CNKI, Wanfang data, CMJD, PubMed, MEDLINE, CINAHL and Embase, and then to analyze their results. Progression-free survival (PFS) time, vital capacity (VC), the forced vital capacity (FVC) and adverse events were assessed. **Results** Eight papers including 9 RCTs ( $n = 1\ 824$ ) met the inclusion criteria. Results of Meta analysis showed that, compared with control group, pirfenidone could increase PFS time ( $HR = 0.65, 95\% CI 0.55-0.76, Z = 5.09, P < 0.001$ ), slow down VC and FVC decline ( $SMD = 0.43, 95\% CI 0.21-0.66, Z = 3.76, P < 0.001$ ;  $SMD = 0.31, 95\% CI 0.14-0.48, Z = 3.63, P < 0.001$  respectively). Results of sensitivity analysis showed the results were reliable. The major adverse events of pirfenidone included gastrointestinal events (nausea and diarrhoea), photosensitivity and rash, which were generally mild or moderate in severity and without any significant consequence to primary diseases. **Conclusion** Pirfenidone is safe, may increase PFS time and improve lung function in IPF patients, however, more high-quality RCTs are still required.

**【Key words】** Pirfenidone; Idiopathic pulmonary fibrosis; Progression-free survival time; Lung function; Adverse event; Systematic review

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因未明、呈慢性进行性致肺纤维化的间质性肺疾病,患者一旦确诊为 IPF,平均生存期为 3~5 年<sup>[1]</sup>,寻找治疗 IPF 的有效药物一直是临床的热点。吡非尼酮作为治疗 IPF 的一种新药,现有的临床对照试验并不多,虽然既往也有文献

对其进行评价,但随着临床研究的不断开展,研究结果存在一定的差异性。为了探讨吡非尼酮治疗 IPF 患者的疗效及不良反应,我们采用循证医学的方法,评价和分析吡非尼酮对 IPF 患者的改善情况及其安全性。

## 材料与方法

1. 文献检索方法:在中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普中文生物医学期刊数据库(CMJD)

作者单位:430012 武汉,中国人民解放军中部战区总医院汉口院区老年病科(连敏、田海军、曹俊娜、徐冬、隗玮);武汉大学中南医院呼吸与危重症医学科(叶燕青)

通讯作者:叶燕青, E-mail: ye\_yanqing@163.com

中检索中文文献,检索词为“特发性肺纤维化”+“吡非尼酮”+“随机对照试验”。在 PubMed、MEDLINE、CINAHL、Embase 中检索英文文献,检索词为“idiopathic pulmonary fibrosis”+“pirfenidone”+“randomized controlled trial”。发表年限不限。检索语种限中、英文。

2. 文献纳入标准和排除标准:(1)纳入标准:①吡非尼酮治疗 IPF 患者的随机对照试验(RCT);②患者均符合 IPF 的诊断标准,试验组采用吡非尼酮治疗,其他临床治疗与对照组相同;对照组采用常规治疗方法(如止咳化痰等),使用安慰剂或空白对照,治疗时间最少 6 个月;③评估指标包括疾病无进展生存(PFS)期、肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、不良反应等。(2)排除标准:①重复发表;②使用糖皮质激素或其他抗肺纤维化药物;③未提供充分原始数据且索取无果;④只有摘要而缺乏全文。

3. 资料提取和质量评价:由 2 名研究人员根据文献纳入标准进行文献选择,若遇到分歧则通过共同讨论或请第三人决定的方法解决,最终达成一致。根据 Cochrane Reviewer Handbook 5.1 中 RCT 偏倚风险评价标准对纳入文献的质量进行评价。

4. 统计学处理:应用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。首先对各文献数据进行异质性检验,若  $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$  可认为多项同类研究具有同质性,采用固定

效应模型进行 Meta 分析;若  $P < 0.1$ ,  $I^2 \geq 50\%$ , 则认为各文献效应量存在异质性,先分析异质性来源,进行亚组分析、敏感性分析或采用随机效应模型;若  $P < 0.1$ , 且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用统计描述。根据 Parmar 等的方法<sup>[2]</sup> 计算各研究的效应量,并计算各项研究治疗组和对照组中合并效应量及合并后的权重和 95% CI。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 纳入文献情况:初次检索出相关文献 22 篇(英文 14 篇、中文 8 篇),剔除重复发表及不符合纳入标准的文献,经阅读文题和摘要后,最终纳入 8 篇文献(9 项研究),其英文 5 篇(包括 6 项研究)<sup>[3-7]</sup>,中文 3 篇<sup>[8-10]</sup>,所有报道病例的病情均处于稳定期,总患者例数 1 824 例,试验组 930 例,对照组 894 例。纳入研究的基本信息见表 1。

2. 纳入研究的质量评价:采用 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估工具,在纳入的 9 项研究中,7 项研究<sup>[3-8]</sup>的随机分组方案明确,按照随机数字表法或计算机随机排序法将患者进行随机化分组,1 项研究<sup>[9]</sup>随机方案不清楚,1 项研究<sup>[10]</sup>按照入院先后顺序将患者进行随机化分组;7 项研究<sup>[3-8]</sup>均采用隐蔽分组、对资

表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	年份	例数		治疗方法		结局指标	时间	结论
		试验组	对照组	试验组	对照组			
Azuma 等 <sup>[3]</sup>	2005 年	72	35	吡非尼酮 1 800 mg/d	安慰剂	6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub> 、VC	9 个月	吡非尼酮尚不能提高 6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub> ,可提高 IPF 患者的 VC
Taniguchi 等 <sup>[4]</sup>	2010 年	110	109	吡非尼酮 1 800 mg/d	安慰剂	VC、PFS 期	52 周	吡非尼酮可减缓 IPF 患者 VC 的下降,同时延长 PFS 期
CAPACITY 004 研究 <sup>[5]</sup>	2011 年	174	174	吡非尼酮 2 403 mg/d	安慰剂	FVC、PFS 期 6MWD、6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub>	72 周	吡非尼酮减缓 FVC 的下降,延长 PFS 期,但并未明显提高 6MWD 和 6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub>
CAPACITY 006 研究 <sup>[5]</sup>	2011 年	171	173	吡非尼酮 2 403 mg/d	安慰剂	FVC、PFS 期、 6MWD、6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub>	72 周	吡非尼酮未提高 FVC、PFS 期及 6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub> ,但吡非尼酮可减少 6MWD 的下降幅度
King 等 <sup>[6]</sup>	2014 年	278	277	吡非尼酮 1 800 mg/d	安慰剂	FVC、6MWD、 PFS 期	52 周	吡非尼酮可减缓 FVC、6MWD 的下降,明显延长 PFS 期
Huang 等 <sup>[7]</sup>	2015 年	38	38	吡非尼酮 1 800 mg/d + NAC	安慰剂	6MWD、FVC、 6MWT 中最 低 SpO <sub>2</sub> 、PFS 期	48 周	吡非尼酮组可明显延长 PFS 期,未明显延缓 FVC 的下降,未提高 6MWD 和 6MWT 中最低 SpO <sub>2</sub>
李慧萍等 <sup>[8]</sup>	2015 年	43	44	吡非尼酮 1 200 mg/d	安慰剂	FVC、6MWD	48 周	吡非尼酮可改善 FVC,可减缓 6MWD 的下降幅度
李云霞等 <sup>[9]</sup>	2016 年	24	24	吡非尼酮 1 200 ~ 1 800 mg/d	空白	FVC、6MWD	6 个月	吡非尼酮可改善 FVC、提高 6MWD
雷凯春等 <sup>[10]</sup>	2018 年	20	20	吡非尼酮 1 200 mg/d	空白	FVC	48 周	吡非尼酮可延缓 FVC 的下降

注:6MWT:6 min 步行试验;6MWD:6 min 步行距离;NAC:N-乙酰半胱氨酸

料收集和分析人员采用盲法,2 项研究<sup>[9-10]</sup>未采用隐蔽分组、未采用盲法;9 项研究<sup>[3-10]</sup>均报道了完整的数据结果、对选择性报道的描述均清楚;其中 1 项研究<sup>[4]</sup>因改变主要观察指标产生选择性报告偏倚,另外还存在其他偏倚来源,如提前终止观察时间<sup>[3]</sup>、实验中缺失值的处理<sup>[3-8]</sup>、药物剂量差异、研究患者例数较少等<sup>[8-10]</sup>。对于每项研究而言,7 项研究<sup>[3-8]</sup>均为低偏倚风险,2 项研究<sup>[9-10]</sup>为高偏倚风险。

3. 吡非尼酮对 IPF 患者 PFS 期的影响:4 篇文献<sup>[4-7]</sup>共 5 项 RCT 报道了吡非尼酮对 IPF 患者 PFS 期的影响。Meta 分析结果显示,各研究间存在异质性的可能性较小( $P=0.525, I^2=0\%$ ),选择固定效应模型。与对照组比较,吡非尼酮明显延长 IPF 患者的 PFS 期(合并效应量  $HR=0.65, 95\% CI 0.55 \sim 0.76, Z=5.09, P<0.001$ )。见图 1。虽然该 Meta 分析结果显示各研究间存在异质性的可能性较小,但由于 Taniguchi 等<sup>[4]</sup>的研究未直接给出  $HR$  和  $95\% CI$ ,联系作者未得到原始数据,采用 GetData 软件进行数据提取<sup>[11]</sup>,且纳入各研究的患者例数存在较大差异,需进行敏感性分析,结果显示,所纳入的 5 个研究均位于总体区间( $0.55 \sim 0.76$ )内,表明敏感性低,结论较为稳定可信。

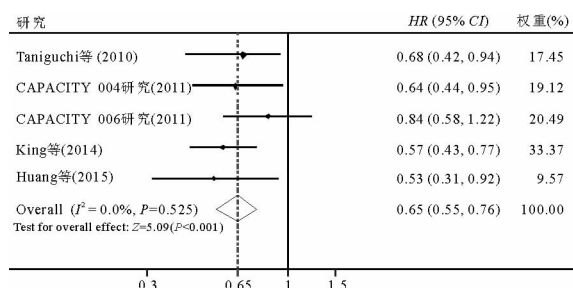


图1 吡非尼酮对 IPF 患者 PFS 期影响的森林图

4. 吡非尼酮对 IPF 患者 VC 的影响:2 项研究<sup>[3-4]</sup>报道了 IPF 患者 VC 的变化。Meta 分析结果显示,各研究间存在异质性的可能性小( $P=0.818, I^2=0\%$ ),选择固定效应模型。与对照组比较,吡非尼酮可减缓 IPF 患者 VC 下降幅度( $SMD=0.43, 95\% CI 0.21 \sim 0.66, Z=3.76, P<0.001$ ),见图 2。敏感性分析结果显示,纳入的 2 项研究均位于总体区间( $0.21 \sim 0.66$ )内,表明敏感性低,结论较为稳定可信。

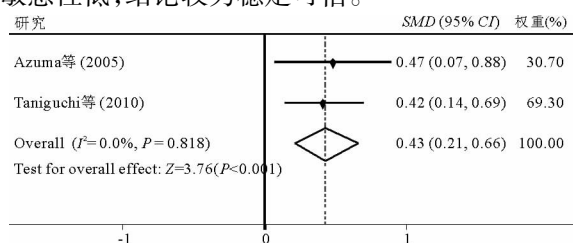


图2 吡非尼酮对 IPF 患者 VC 影响的森林图

5. 吡非尼酮对 IPF 患者 FVC 的影响:6 项研究<sup>[5-10]</sup>对 FVC 较基线值的变化进行了研究,Meta 分析结果显示,各研究间存在异质性( $P=0.003, I^2=72.6\%$ ),选择随机效应模型。与对照组比较,吡非尼酮可延缓 IPF 患者 FVC 下降幅度( $SMD=0.46, 95\% CI 0.21 \sim 0.71, Z=3.64, P<0.001$ )。敏感性分析发现,逐一剔除此 6 篇文献,合并效应量仍具有统计学意义,可认为该结论稳定可信,而当剔除李云霞等<sup>[9]</sup>的研究时,异质性明显变小( $P=0.130, I^2=43.8\%$ ),可能为该部份异质性的主要来源。由于随访时间不同,部分研究<sup>[7-8,10]</sup>报道了多个时间点(如 12 周、24 周、36 周、48 周等)数值变化,以既往研究<sup>[12]</sup>作为参考,将各研究以 24 周、48 周(包括 52 周)、72 周为时间界限进行分组。24 周时:纳入 4 项研究<sup>[7-10]</sup>,Meta 分析结果显示,各研究间存在异质性( $P=0.011, I^2=73.0\%$ ),选择随机效应模型;与对照组比较,24 周时吡非尼酮可改善 IPF 患者的 FVC( $SMD=0.87, 95\% CI 0.36 \sim 1.39, Z=3.31, P=0.001$ ),当剔除李云霞、雷凯春等<sup>[9-10]</sup>的两项研究时,异质性明显变小( $P=0.529, I^2=0\%$ ),可能为该部份异质性大的主要原因。48~72 周时:纳入 5 项研究<sup>[5-8,10]</sup>,Meta 分析结果显示,各研究间具有同质性( $I^2<50\%$ ),选择固定效应模型;与对照组比较,48~52 周、72 周时,吡非尼酮均减缓 IPF 患者 FVC 下降幅度( $SMD=0.40, 95\% CI 0.14 \sim 0.67, Z=2.96, P=0.003$ ;  $SMD=0.21, 95\% CI 0.06 \sim 0.36, Z=2.73, P=0.006$ ),见图 3。以上研究数量均  $<9$ ,未能进行发表偏移分析。

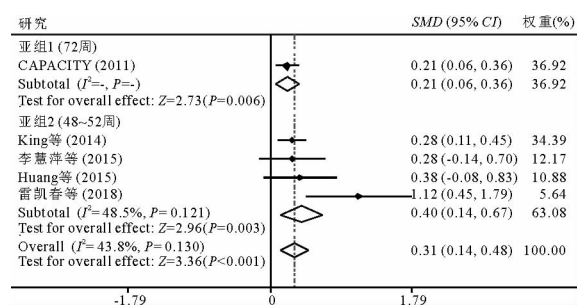


图3 吡非尼酮对 IPF 患者 FVC 影响的森林图

6. 吡非尼酮治疗 IPF 的安全性评价:纳入的文献均对吡非尼酮治疗 IPF 的不良反应进行了报道,因无法得到具体数据,剔除 King 等<sup>[6]</sup>、李云霞等<sup>[9]</sup>及雷凯春等<sup>[10]</sup>共 3 项研究。另 5 篇文献<sup>[3-5,7-8]</sup>的合并结果显示,各研究间存在较大异质性( $P<0.001, I^2=87.5\%$ ),因无法判断异质性来源,采用描述性整合。两组患者不良反应事件的发生率均较高,不良事件大多为轻中度,经减量或停药吡非尼酮及对症处理后症状可消失,试验组患者不良反应的发生率几乎均高于对照组,Azuma 等<sup>[3]</sup>、CAPACITY 研究<sup>[5]</sup>、Huang 等<sup>[7]</sup>、

雷凯春等<sup>[10]</sup>研究的结果差异有统计学意义, Taniguchi 等<sup>[4]</sup>、李慧萍等<sup>[8]</sup>研究的结果差异无统计学意义, 见表 2。在 Huang 等<sup>[7]</sup>、李慧萍等<sup>[8]</sup>、雷凯春等<sup>[9]</sup>、李云霞等<sup>[10]</sup>的研究中, 可能因为纳入患者数量较少、口服剂量小等原因, 未出现因严重不良事件中中断治疗情况。

表 2 不同研究中主要不良反应及导致中断治疗的主要不良反应发生情况

研究	主要不良反应	导致中断治疗的主要不良反应
Azuma 等 <sup>[3]</sup>	光敏反应(43.8%)、胃肠不适(30.1%)、厌食症(31.5%)	光敏反应(5例)、呕吐、发热、肝功能异常、眩晕、面瘫、肝细胞瘤(各1例)
Taniguchi 等 <sup>[4]</sup>	光敏反应(51.4%)、鼻咽炎(49.5%)、厌食(16.5%)	光敏反应(2.8%)、肺癌(1.8%)、发热(1.8%)、呼吸衰竭(1.8%)
CAPACITY 研究 <sup>[5]</sup>	恶心(36.0%)、皮疹(32.0%)	恶心(36.0%)、皮疹(28.1%)、头痛(25.9%)、咳嗽(25.2%)、腹泻(22.3%)
King 等 <sup>[6]</sup>	恶心(36.0%)、皮疹(28.1%)、头痛(25.9%)、咳嗽(25.2%)、腹泻(22.3%)	IPF 急性加重、肝酶升高、肺炎(均 1.1%)
Huang 等 <sup>[7]</sup>	皮疹(39.5%)、恶心(5.26%)、腹泻(7.89%)	无
李慧萍等 <sup>[8]</sup>	不详	无
李云霞等 <sup>[9]</sup>	胃肠道反应、肝功能异常	无
雷凯春等 <sup>[10]</sup>	光敏反应、食欲减退、倦怠	无

7. 吡非尼酮对 IPF 患者其他指标的影响: 4 篇文献共 5 项研究<sup>[3-5,7]</sup>报道了吡非尼酮对 6MWT 中最低 SpO<sub>2</sub> 的影响, 结果均提示吡非尼酮尚不能提高 6MWT 中最低 SpO<sub>2</sub> 水平。而吡非尼酮能否减缓 6MWD 的下降各研究间存在差异, CAPACITY 004 研究<sup>[5]</sup>的结果无明显统计学意义, 而 CAPACITY 006 研究<sup>[5]</sup>、King 等<sup>[6]</sup>的研究却得到了有统计学意义的结果。虽然 Huang 等<sup>[7]</sup>的研究结果也无明显统计学意义, 但试验组患者的下降趋势较对照组小。李慧萍等<sup>[8]</sup>的研究报道, 吡非尼酮组患者 24 周时 6MWD 较治疗前的变化量与对照组比较差异无统计学意义, 而两组患者 36、48 周时 6MWD 较治疗前的变化量比较差异均有统计学意义, 且 24 周起, 对照组患者 6MWD 明显缩短; 而李云霞等<sup>[9]</sup>的研究却得到相反结果。

## 讨 论

IPF 发病机制复杂, 目前尚未完全明确<sup>[1,13]</sup>。临床上治疗 IPF 的有效药物较少, 因此虽然该病的发病率较低, 但预后极差。多项研究证明, 吡非尼酮具有抗

纤维化、抗氧化及抗炎等作用, 主要通过抑制转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  及血小板源生长因子(PDGF)等的生成发挥抗纤维化作用<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示, 与对照组比较, 吡非尼酮使 IPF 进展或死亡风险降低 35% ( $HR=0.65$ , 95%  $CI$  0.55 ~ 0.76), 同时可明显改善肺功能, 主要包括延缓 VC 和 FVC 的下降幅度。虽然几乎所有患者均出现了不同程度的不良反应, 主要包括胃肠道反应(恶心、腹泻)、光敏反应及皮疹, 但多为轻中度, 经药物减量、停用及对症处理后症状可消失。虽然肿瘤、肝功能异常、呼吸衰竭等严重不良反应也有发生, 但较少见。因此, 吡非尼酮可有效改善 IPF 患者的生活质量, 减少患者痛苦, 安全性高。

本系统评价存在一定的局限性, 在所纳入的 8 篇文献中, 大多数研究具有科学严谨的试验设计, 患者的依从性高, 失访率低, 为较高质量研究, 但李云霞等<sup>[9]</sup>和雷凯春等<sup>[10]</sup>的研究在试验设计方面有不同程度的问题, 包括未报道具体随机分配方法、随机方法不正确、未采用隐藏分配方案、未实施双盲等。上述因素是这两项研究为高风险偏倚的主要原因, 也可能为结果异质性较大的重要原因。由于纳入文献较少, 本研究未评估发表偏倚。临床上需根据病情及时调整用药, 且李慧萍等<sup>[8]</sup>和雷凯春等<sup>[10]</sup>的研究在纳入 IPF 患者时, 将入选前 1 个月内使用 NAC 患者作为排除标准, 而 Huang 等<sup>[7]</sup>的研究在试验组和安慰剂组中均给予 NAC 治疗, 虽然目前认为 NAC 对 IPF 无明显治疗作用<sup>[16]</sup>, 但会产生选择偏倚。

在对 PFS 期、VC、FVC 的 Meta 分析中, 结论均尚稳定, 除了 FVC 的结果存在异质性外, 其余两项的同质性较好。然而, 在 PFS 期的 Meta 分析中, 采用 GetData 软件对 Taniguchi 等<sup>[4]</sup>的研究进行了数据提取, 虽然该软件在生存分析曲线图中获取数据准确率高达 95% 以上<sup>[11]</sup>, 但仍会产生数据提取偏倚。纳入 VC 的文献较少, 虽然二者的随访时间不同, 但未产生较大异质性, 然而, 由于 Azuma 等<sup>[3]</sup>的研究因安慰剂组患者病情急性加重, 预定观察期为 1 年而被迫于 9 个月时提前终止, 还需更多高质量 RCT 使结论更加有说服力。根据随访时间的不同, 对 FVC 进行了 48 ~ 52 周和 72 周的亚组分析, 然而在 1 年的亚组中,  $I^2(48.5\%)$  较合并效应量(43.8%)并未降低, 可能上述不同的随访时间对结论未产生明显影响。此外, Taniguchi 等<sup>[4]</sup>的研究改变了主要终点指标, 对数据的可信度和完整度会造成一定影响。

虽然我们对纳入的研究进行了敏感性分析, 认为结果稳定可信, 但仍存在以下不足: (1) 纳入的研究可

能因为语种的原因漏检 RCT; (2) 临床试验中缺失值的处理、尚未正式发表的临床数据等也会影响结论的可信度和稳定度。

综上所述,吡非尼酮可能延长 IPF 患者的 PFS 期、改善肺功能,且安全性较高,其推荐等级也不断上升,但临床医生仍需根据患者病情合理选择。随着医学的发展,仍需规模更大、设计更科学的 RCT 来验证吡非尼酮在 IPF 患者中的治疗作用,为临床提供更可靠的循证医学证据。

## 参 考 文 献

- [1] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): 44-68.
- [2] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. Stat Med, 1998, 17(24): 2815-2834.
- [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, Knodol Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(4): 821-829.
- [5] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. Lancet, 2011, 377(9779): 1760-1769.
- [6] King TE Jr, 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.
- [7] Huang H, Dai HP, Kang J, et al. Double-Blind Randomized Trial of Pirfenidone in Chinese Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(42): e1600.
- [8] 李慧萍,王思勤,周建英,等. 国产吡非尼酮治疗特发性肺纤维化 II 期临床研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 229-235.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 王媛媛,秦刚,汪徐林,等. GetData Graph Digitizer 软件在生存分析中的应用[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(2): 339-342.
- [12] Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Thorax, 2016, 71(5): 429-435.
- [13] 陈茂庆,刘晓秋. Thy-1 在肺纤维化形成中的作用[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(11): 791-792.
- [14] Molina-Molina M, Machahua-Huamani C, Vicens-Zygmunt V, et al. Anti-fibrotic effects of pirfenidone and rapamycin in primary IPF fibroblasts and human alveolar epithelial cells[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 63.
- [15] Yu W, Guo F, Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models[J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 450-455.
- [16] Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2093-2101.

(收稿日期:2019-12-12)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2020 年 7 期《临床内科杂志》综述与讲座——“心力衰竭的诊治进展”栏目导读

心力衰竭是由多种原因造成心脏结构和(或)功能异常,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引发的一组复杂临床综合征,是各种心脏疾病的终末阶段,其患病率、死亡率和再住院率居高不下,严重危害人类健康。继 2012 年欧洲心脏病学会(ESC)和 2013 年美国心脏病学会(ACC)指南提出以左心室射血分数(LVEF)作为心力衰竭分类指标,2016 年 ESC 指南将心衰分为射血分数减低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)及射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)。其中,HFpEF 是指射血分数正常或接近正常( $\geq 50\%$ )但有症状和(或)体征的心力衰竭。由于预期寿命延长和人口老龄化、合并心房颤动、糖尿病、肥胖、代谢综合征等多种合并症及临床对 HFpEF 的认识增加等原因,其患病率正逐年增加。GWTG-HF 研究结果显示,到目前为止,HFpEF 在心力衰竭患者中所占比例可达 50%。在过去的 30 年里,HFpEF 已从心力衰竭研究的一个角落逐渐转移至较为核心的位置。与 HFrEF 比较,HFpEF 表型众多,存在更明显的异质性,且 HFpEF 诊断常存在困难,容易漏诊,给临床实践带来了挑战。因此有必要对 HFpEF 进行表型分类,不断完善诊断标准和流程,深入探讨其病理生理机制、治疗方案,以指导临床实践。本期“综述与讲座”栏目特别邀请中国医学科学院北京协和医院心内科方理刚教授为“心力衰竭的诊治进展”专栏组稿,并邀请该领域的知名专家撰稿。方理刚教授撰写的《射血分数保留的心力衰竭的分类及诊断》首先对目前 HFpEF 的两种分类方法进行阐述,包括 Shah 的 HFpEF 临床表现特征分类(分为 3 类)和葛均波的新表型分类(分为 5 类),然后对 HFpEF 的诊断方法进行全面阐述,强调 HFpEF 的诊断需要综合患者的流行病学特征、症状、体征、利钠肽水平、心电图、超声心动图检查结果等进行初步判断,必要时可进行负荷超声心动图和(或)心导管血流动力学检查以进一步诊断,并应用多种检查手段明确 HFpEF 的病因。因 HFpEF 具有不同于 HFrEF 独立的病理生理机制,解放军总医院第一医学中心心血管内科董蔚教授的《射血分数保留的心力衰竭的机制》主要探讨 HFpEF 的病理生理机制,对 HFpEF 的个体化治疗及预后的改善具有重要意义。首都医科大学附属北京朝阳医院心内科陈牧雷教授撰写的《射血分数保留的心力衰竭治疗进展》主要对 HFpEF 的药物治疗和其他非药物治疗的研究进展进行综述。近半个多世纪以来, HFrEF 的药物治疗从“强心、利尿、扩血管”的血液动力学治疗策略已经转变为神经内分泌拮抗策略。近年来,随着新型药物的不断研发,新研究结果的不断揭晓,疾病的治疗理念也在不断更新,新型药物为心衰的治疗带来了新的希望,北京医院心血管内科王华和杨杰孚教授的《射血分数减低的心力衰竭的药物治疗进展》对近期 HFrEF 药物治疗研究进展进行综述,为改善 HFrEF 患者的预后带来新希望。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!