



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.003

## · 综述与讲座 ·

## 间质性肺疾病的治疗进展

于娜 王玮

**[摘要]** 间质性肺疾病(ILD)是一大类具有独特特征的呼吸系统疾病,目前包括 200 多种不同亚型,其中常见的有特发性肺纤维化、过敏性肺炎、结缔组织病相关 ILD、结节病。越来越多的研究表明,各亚型 ILD 之间存在巨大的异质性,因此各自的治疗方法也不尽相同。结合近年来 ILD 治疗领域的研究进展,本文从药物治疗和非药物治疗两个角度来进行阐述。

**[关键词]** 间质性肺疾病; 治疗; 抗纤维化药物; 糖皮质激素; 免疫抑制剂

**[中图分类号]** R563

**[文献标识码]** A

自从 Hamman 和 Rich<sup>[1]</sup>于 1935 年首次描述弥漫性肺间质纤维化以来,间质性肺疾病(ILD)已经成为一大类具有独特特征的呼吸系统疾病,目前包括 200 多种不同亚型,其中常见的有特发性肺纤维化(IPF)、过敏性肺炎(HP)、结缔组织病相关 ILD(CTD-ILD)、结节病。越来越多的研究表明,各亚型 ILD 之间存在着巨大的异质性,包含不同的病因、病理、临床表现、治疗方法和预后,不同的 ILD 亚型之间又具有重叠的病理生理学和形态学特征,因此,如何将其进行合理的归纳分类、制定适合的治疗方案一直是临床面临的巨大挑战。本文结合近年来 ILD 治疗领域的研究进展进行相关探讨。

## 一、药物治疗

### 1. 抗纤维化药物

(1) 尼达尼布和吡非尼酮:1974 年,美国学者最先发现吡非尼酮能抑制肺纤维化动物模型中成纤维细胞的增殖和胶原合成。2014 年的临床研究结果显示,应用吡非尼酮 12 个月可延长 IPF 患者的无进展生存期,延缓用力肺活量(FVC)下降,降低死亡风险。酪氨酸激酶抑制剂尼达尼布可促进肺损伤和肺纤维化的恢复<sup>[2]</sup>。Richeldi 等<sup>[3]</sup>观察应用尼达尼布 24 周对不同程度 IPF 患者的影响,发现 FVC 下降率明显降低。来自真实世界的临床研究表明,吡非尼酮和尼达尼布治疗 IPF 的效果无明显差异<sup>[4]</sup>,目前指南推荐这两种药物用于 IPF 治疗。根据美国保险数据库信息进行的回顾性匹配队列研究表明,与未接受治疗的 IPF 患者比

较,使用吡非尼酮或尼达尼布的患者全因死亡率和全因住院风险均下降<sup>[5]</sup>。

Sugino 等<sup>[6]</sup>评估早期 IPF 患者应用尼达尼布和吡非尼酮的疗效,发现加用抗纤维化治疗的患者 6 个月内 FVC 占预计值百分比(FVC%)下降率显著降低,提示早期 IPF 患者应用抗纤维化药物同样获益。一项在匈牙利进行的小样本临床研究显示,即使是肺功能严重受损的 IPF 患者,尼达尼布治疗仍有效<sup>[7]</sup>。Durheim 等<sup>[8]</sup>将来自 4 个北欧国家的 IPF 患者纳入真实世界队列研究,发现 502 例 IPF 患者中进展性患者比例达 13%,与轻中度患者相比,应用抗纤维化药物治疗的进展性患者并未表现出更明显的 FVC 下降,但未进行肺移植患者的生存率仍较低,提示对重症 IPF 患者加用抗纤维化药物仍难以改善总体预后。为了评价吡非尼酮联合尼达尼布治疗 IPF 的安全性,一项多中心回顾性研究观察 16 家医院的 46 例 IPF 患者,发现二者联合治疗具有可控的安全性和耐受性<sup>[9]</sup>。尼达尼布对其他类型 ILD 是否有效值得探讨。纳入系统性硬化症相关 ILD 患者的临床研究表明,与安慰剂相比,应用尼达尼布 52 周减低了 FVC 下降率<sup>[10]</sup>,在其他非 IPF 进行性纤维化 ILD 如 HP、CTD-ILD 中,尼达尼布也显示出类似效果,明显减低 FVC 下降率<sup>[11-12]</sup>。

(2) 潘瑞鲁单抗(Pamrevlumab):作为靶向抑制结缔组织生长因子的全人源化单克隆抗体,潘瑞鲁单抗于 2020 年 8 月在国内获批进行临床试验。Di Martino 等<sup>[13]</sup>检索截至 2020 年 3 月的 CENTRAL、PubMed、EMBASE、ClinicalTrials.gov 和 WHO 的注册数据库,采用随机效应模型对尼达尼布、吡非尼酮和潘瑞鲁单抗进行疗效评估,发现 3 种抗纤维化药物均明显改善 FVC 下降程度,相较于前两者,潘瑞鲁单抗的疗效更明显。

(3) 磷酸二酯酶 4B 抑制剂: 磷酸二酯酶 4B 抑制剂可阻断磷酸二酯酶 4, 防止环磷腺苷降解, 具有抗纤维化和免疫调节作用<sup>[14]</sup>。一项 II 期随机对照临床试验纳入 97 例 IPF 患者, 发现既往未使用抗纤维化治疗的患者加用磷酸二酯酶 4B 抑制剂治疗 12 周可明显增加 FVC, 抗纤维化治疗同时加用磷酸二酯酶 4B 抑制剂较安慰剂组仍然有效, 但获益较小<sup>[15]</sup>。

(4) 重组人穿透素 2 (rhPTX-2): rhPTX-2 为血清淀粉样物质 P 组分, 可抑制单核细胞向纤维细胞或巨噬细胞分化。在一项纳入 111 例 IPF 患者的 II 期随机对照研究中, 尽管大多数患者既往曾接受抗纤维化药物治疗, 静脉使用 rhPTX-2 治疗 24 周仍然使 FVC 下降速度减慢; 后续进行的 76 周开放性扩展研究显示, 安慰剂组患者后续应用 rhPTX-2 后, 肺功能和 6 分钟步行距离下降速率也减慢<sup>[16]</sup>。

## 2. 糖皮质激素和免疫抑制剂

一项评估 IPF 治疗有效性的研究发现, 与安慰剂相比, 使用强的松、硫唑嘌呤和 N-乙酰半胱氨酸使患者死亡率和住院率增加<sup>[17]</sup>, 对这些 IPF 患者外周血白细胞端粒长度测量结果显示, 端粒长度低于第 10 百分位与低生存率相关<sup>[18]</sup>, 在另外两个接受免疫抑制治疗的 IPF 队列中也有类似发现。上述结果表明, IPF 患者存在的短端粒和免疫抑制剂使用之间可能存在有害的相互作用。因此, 目前糖皮质激素和免疫抑制剂主要用于治疗 CTD-ILD、HP 和结节病。

(1) CTD-ILD: CTD-ILD 的治疗应同时考量 CTD 和 ILD 两种疾病表现形式的严重程度和进展情况, 以炎性渗出为主者, 建议积极给予糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗; 以纤维化为主者, 建议在糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗基础上加用抗纤维化药物。2021 年, 美国风湿病学会推出干燥综合征相关呼吸系统疾病诊疗共识, 提出根据患者呼吸系统临床表现、受累部位、病变性质以及肺功能损害程度进行综合评估, 中重度患者可口服中等量糖皮质激素或采用糖皮质激素联合免疫抑制剂(霉酚酸酯或硫唑嘌呤)治疗; 当 ILD 进展时, 病变性质如为炎性, 加用利妥昔单抗或环磷酰胺或钙调蛋白酶抑制剂, 如为进行性纤维化, 加用抗纤维化治疗。在系统性硬化症相关 ILD 治疗相关的前瞻性随机对照试验中, 免疫调节剂霉酚酸酯、环磷酰胺、硫唑嘌呤均取得良好疗效。SECSCIS 研究的亚组分析结果显示, 无论基线是否应用霉酚酸酯, 尼达尼布均可延缓系统性硬化症相关 ILD 患者 FVC 的下降<sup>[19]</sup>。甲氨蝶呤在类风湿关节炎相关 ILD 中应用较广泛, Juge 等<sup>[20]</sup>观察 1 083 例类风湿关节炎患者, 发现使用甲氨蝶呤组患者 ILD 发生时间更晚。Fujisawa 等<sup>[21]</sup>针对肌炎/

皮肤炎相关 ILD 患者进行的一项为期 52 周的多中心临床研究显示, 糖皮质激素联合他克莫司较糖皮质激素联合环孢素 A 治疗无疾病进展生存率略高, 但两组间比较差异无统计学意义。

(2) HP: 除了脱离致敏源外, 目前建议使用糖皮质激素, 以最低剂量和最短疗程为原则。此外, 约一半的慢性 HP 患者找不到明确的致敏源, 此类患者肺部影像学检查显示纤维化明显, 预后较差, 因此建议应用免疫抑制剂。Morisset 等<sup>[22]</sup>的回顾性分析发现, 慢性 HP 患者用药前 FVC、一氧化碳弥散量 (DLCO) 以每个月 0.12% 和 0.10% 的平均速度下降, 应用霉酚酸酯或硫唑嘌呤治疗 1 年后, 虽然 FVC 改善不明显, 但 DLCO 显著升高。

(3) 肺结节病: 2019 ~ 2021 年我国、美国及欧洲陆续推出结节病临床诊疗专家共识<sup>[23-26]</sup>, 建议: ①评估肺结节病肺功能损害程度, 如存在肺功能受损, 建议加用糖皮质激素治疗, 起始剂量建议泼尼松龙 20 ~ 40mg/d; ②如肺结节病反复复发、糖皮质激素控制不佳或出现严重不良反应, 建议加用免疫抑制剂治疗, 如甲氨蝶呤; ③如糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗效果欠佳, 可加用英夫利昔单抗治疗。

## 3. 抑酸药物

既往多项研究表明, IPF 患者常伴有胃食管反流, 且胃食管反流是 IPF 急性加重的危险因素。对 15 项应用质子泵抑制剂或 H<sub>2</sub>受体拮抗剂治疗 IPF 的临床研究进行分析, 发现无论是否伴有胃食管反流, 加用抑酸药物对患者预后、急性加重、肺功能等指标无明显影响<sup>[14]</sup>。因此, 基于最新循证医学建议, 不推荐以改善 IPF 患者预后、预防疾病进展为目的加用抑酸药物<sup>[27]</sup>。

## 4. 潜在治疗药物

整合素在 IPF 发病中起重要作用, 其介导转化生长因子 (TGF)- $\beta$  和骨膜素调控 Smad3 活性的信号传导<sup>[28]</sup>。在能够阻断骨膜和 TGF- $\beta$  信号相互作用的新型抑制剂中, 复合物 CP4715 减弱了博来霉素诱导的肺纤维化, 这揭示了肺纤维化的新型可治疗靶点。

中性粒细胞胞外网状陷阱 (NETs) 的过度释放被认为是纤维化形成的重要环节, 肽精氨酸脱亚胺酶 4 (PAD4) 是 NETs 形成的重要调节因子。PAD4 缺乏减少了博来霉素诱导小鼠肺中的 NETs 形成和纤维化, PAD4 抑制剂氯脒可抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化, PAD4 基因敲除导致博来霉素诱导的肺纤维化减少<sup>[29]</sup>, 上述结果表明抑制 PAD4 可改善肺纤维化。

前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 具有抗纤维化作用, 由于来自肺纤维化患者的成纤维细胞对 PGE<sub>2</sub> 具有耐药性, 所以前列环素受体可能是一个潜在的靶向治疗选择<sup>[30]</sup>。

## 二、非药物治疗

1. 肺康复:有 16 项研究评估不同病因 ILD 患者肺康复治疗效果,发现短期肺康复治疗可减少呼吸困难,改善 6 分钟步行距离;长期治疗 6~12 个月,患者的运动能力、与健康相关生活质量指标仍有明显改善<sup>[31]</sup>。

2. 氧疗:由于 ILD 主要引起低氧血症和 I 型呼吸衰竭,而夜间低氧血症又是 ILD 患者潜在的不良预后因素<sup>[32]</sup>。因此,氧疗尤其是夜间氧疗常用于 ILD 患者。既往的系统评价发现氧疗对 ILD 运动期间的呼吸困难没有影响,但患者的运动能力明显增加。

3. 肺移植:针对晚期或急性进展性 ILD 患者,可考虑进行肺移植。一项研究比较了系统性硬化症和其他 ILD 患者肺移植后的生存情况,发现二者短期和中期生存率相似<sup>[33]</sup>。

近年来的数据表明,ILD 的发病率和死亡率不断升高。2000~2017 年,美国 IPF 所致死亡率增加 9.85% (从 18.81/10 万人增加至 20.66/10 万人),男性和高龄人群死亡率更高<sup>[34-35]</sup>,HP 的相关死亡率从 1988 年的 0.12/100 万人增加至 2016 年的 0.68/100 万人<sup>[36]</sup>。因此,期待更多精准、有效的药物问世,以改善 ILD 患者的预后。

## 参 考 文 献

- [1] Hamman L, Rich AR. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 1935, 51: 154-163.
- [2] Savary G, Dewaeles E, Diazzi S, et al. The long noncoding RNA DNM3OS is a reservoir of FibromiRs with major functions in lung fibroblast response to TGF- $\beta$  and pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 184-198.
- [3] Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 3.
- [4] Cerri S, Monari M, Guerrieri A, et al. Real-life comparison of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A 24-month assessment[J]. Respir Med, 2019, 159: 105803.
- [5] Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, et al. Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 168-174.
- [6] Sugino K, Ono H, Watanabe N, et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 218.
- [7] Barczy E, Starobinski L, Kolonics-Farkas A, et al. Long-term effects and adverse events of nintedanib therapy in idiopathic pulmonary fibrosis patients with functionally advanced disease[J]. Adv Ther, 2019, 36(5): 1221-1232.
- [8] Durheim MT, Bendstrup E, Carlson L, et al. Outcomes of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib or pirfenidone in a real-world multicentre cohort[J]. Respirology, 2021, 26(10): 982-988.
- [9] Hisata S, Bando M, Homma S, et al. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan[J]. Respir Investig, 2021, 59(6): 819-826.
- [10] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease[J]. N Engl J Med, 2019, 380(26): 2518-2528.
- [11] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1718-1727.
- [12] Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with

progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5): 453-460.

- [13] Di Martino E, Provenzano A, Vitulo P, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Nintedanib, and Pamrevlumab for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(6): 723-731.
- [14] Dutta P, Funston W, Mossop H, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Thorax, 2019, 74(4): 346-353.
- [15] Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, et al. Antacid therapy and disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who received pirfenidone[J]. Respiration, 2017, 93(6): 415-423.
- [16] Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(5): 381-389.
- [17] Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(21): 1968-1977.
- [18] Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(3): 336-347.
- [19] Highland KB, Distler O, Kuwana M, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSIS trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(1): 96-106.
- [20] Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease[J]. Eur Respir J, 2021, 57(2): 2000337.
- [21] Fujisawa T, Hozumi H, Kamiya Y, et al. Prednisolone and tacrolimus versus prednisolone and cyclosporin A to treat polymyositis/dermatomyositis-associated ILD: A randomized, open-label trial[J]. Respirology, 2021, 26(4): 370-377.
- [22] Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis[J]. Chest, 2017, 151(3): 619-625.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 中国肺结节病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(9): 685-693.
- [24] Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American thoracic society clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(8): e26-e51.
- [25] Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS clinical statement on pulmonary sarcoidosis[J]. Thorax, 2021, 76(1): 4-20.
- [26] Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis[J]. Eur Respir J, 2021, 58(6): 2004079.
- [27] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.
- [28] Nanri Y, Nunomura S, Terasaki Y, et al. Cross-Talk between Transforming Growth Factor- $\beta$  and Periostin Can Be Targeted for Pulmonary Fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(2): 204-216.
- [29] Suzuki M, Ikari J, Anazawa R, et al. PAD4 deficiency improves bleomycin-induced neutrophil extracellular traps and fibrosis in mouse lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(6): 806-818.
- [30] Huang SK. "Yap"-ing about the antifibrotic benefits of prostacyclin[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(5): 499-500.
- [31] Dowman L, Hill CJ, May A, et al. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 2(2): CD006322.
- [32] Khor YH, Ng Y, Sweeney D, et al. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: a systematic review[J]. Thorax, 2021, 76(12): 1200-1208.
- [33] Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review[J]. Respir Med, 2013, 107(12): 2081-2087.
- [34] Dove EP, Olson AL, Glassberg MK. Trends in idiopathic pulmonary fibrosis-related mortality in the United States: 2000-2017[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7): 929-931.
- [35] Navaratnam V, Hubbard RB. The mortality burden of idiopathic pulmonary fibrosis in the United Kingdom[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 256-258.
- [36] Fernández Pérez ER, Sprunger DB, Ratanawatkul P, et al. Increasing hypersensitivity pneumonitis-related mortality in the United States from 1988 to 2016[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(10): 1284-1287.

(收稿日期:2022-08-12)

(本文编辑:周三凤)