

# 治疗特发性肺纤维化新药尼达尼布的研究进展

邢洁\*, 张洁#(天津市海河医院/天津市呼吸病研究所, 天津 300350)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4174-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.51

**摘要** 目的:介绍尼达尼布在特发性肺纤维化(IPF)治疗中的研究进展,为其临床应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对尼达尼布应用于IPF的药理机制、临床研究、安全性评价等方面的资料进行归纳和总结。结果与结论:尼达尼布在IPF治疗中能够减缓肺纤维化的进展,延缓肺功能下降,降低轻/中度肺纤维化的急性加重发生率,提高患者的生存质量,且临床使用相对安全。

**关键词** 特发性肺纤维化;酪氨酸激酶抑制剂;生长因子拮抗药;尼达尼布

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明、以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱最终导致肺间质纤维化为特征的疾病,危害大,具有致命性威胁,生长因子是其发展过程中重要的治疗靶点。尼达尼布(Nintedanib)是由Vargatef公司开发的多受体酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗IPF和癌症,其在恶性肿瘤治疗的安全性和药动学数据,为该药物在IPF的临床应用奠定了基础。大量研究表明,尼达尼布可能成为治疗IPF的重要选择。2014年10月,美国食品与药物管理局(FDA)批准尼达尼布作为IPF的突破性治疗药物,目前正接受FDA和欧洲药品管理局的注册审核<sup>[1-2]</sup>。

## 1 IPF治疗现状

目前,临床主要是针对IPF合并症进行支持治疗,如吸氧、肺功能康复训练、新药临床试验、肺移植技术及防范胃食管返流可能减缓肺纤维化进展<sup>[3]</sup>。药物治疗包括抗凝治疗、秋水仙碱、环磷酰胺、内皮素受体拮抗药、干扰素 $\gamma$ -1b、甲氨蝶呤、环孢霉素、青霉胺、N-乙酰半胱氨酸及强的松/硫唑嘌呤/N-乙酰半胱氨酸的联合治疗。强的松/硫唑嘌呤/N-乙酰半胱氨酸被广泛应用于IPF的治疗,但其安全性和有效性仍然不确定。Raghu G等<sup>[4]</sup>的研究表明,该联合治疗会增加患者死亡率和住院风险,不建议使用。

IPF是成人无明显诱因、慢性、逐步进展的纤维间质性肺炎,治疗主要集中在减少炎症、减缓从炎症进展到肺纤维化。Lota HK等<sup>[5]</sup>和Swigris JJ等<sup>[6]</sup>的研究指出,IPF发病过程潜在的损伤可能更多由纤维化造成,而非炎症。这一理论也可以解释部分患者对抗炎治疗的反应效果不佳,预后不理想的现象。纤维化的过程是由无数个生长因子及其下游的胞内信号通路组成,生长因子有促进有丝分裂的作用,其抑制剂被用来减少血管生成和纤维化的生成,因此作用于多个细胞信号通路成为IPF治疗的潜在目标<sup>[2,5]</sup>。近年来,生长因子抑制剂伊马替尼、吡非尼酮应用于IPF的治疗取得了一定效果。伊马替尼是作用于血小板源性生长因子(Platelet-derived growth factor,

PDGF)的单一酪氨酸激酶抑制剂。吡非尼酮可抑制转化生长因子、PDGF、肿瘤坏死因子、结缔组织生长因子及其他炎症因子,具有抗肺纤维化和抗炎作用,是全球首个获得批准用于治疗IPF的药物<sup>[7]</sup>,于2014年1月在我国上市销售。

## 2 尼达尼布

### 2.1 药物信息及临床前研究

尼达尼布是三重酪氨酸激酶抑制剂及生长因子拮抗药,包括PDGF、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维母细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, b-FGF)。尼达尼布属于喹啉啉啉生物,研发代码为BIBF1120<sup>[8-9]</sup>,商品名为Ofev;化学名为(3Z)-[1-[4-[N-甲基-N-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰基]氨基]苯胺基]-1-苯亚基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-喹啉-6-羧酸甲酯;分子式为C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>;相对分子质量为539.6248;外观为黄色;纯度为99%。化学结构式见图1。

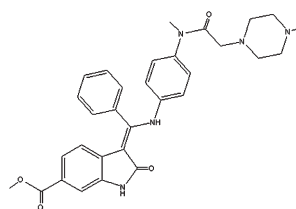


图1 尼达尼布化学结构式

尼达尼布临床前研究数据表明,其作用于PDGF受体 $\alpha$ 和 $\beta$ 的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为59 nmol/L和65 nmol/L,作用于VEGF受体(VEGFR)1、2和3的IC<sub>50</sub>为13~34 nmol/L,作用于成纤维细胞生长因子(FGF)受体1、2和3的IC<sub>50</sub>为137~108 nmol/L。尼达尼布通过与酪氨酸激酶受体三磷酸腺苷(ATP)位点竞争性结合,可能通过VEGFR2磷酸化对VEGFR抑制作用达32 h以上。学者们对血管生成在纤维化进程中的作用仍有争议,主要由促血管生成因子和血管生成抑制因子之间的不平衡造成,但Dimitroulis IA<sup>[9]</sup>的研究发现,在人类肺纤维化组织中促血管生成因子增多。同时,PDGF和FGF协同作用可诱导内皮细胞增殖,有助于血管壁的稳定。VEGFR2抑制剂可减缓博来霉素致肺纤维化小鼠的纤维化进程、微血管的形成以及支气管肺泡灌洗液中炎症细胞的计数。尼达尼布抑制新生血管的

\* 主管药师, 硕士。研究方向:呼吸临床药学。电话:022-58830140。E-mail:hhyxyj@126.com

# 主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:022-58830140。E-mail:hhyzj@126.com

形成是通过 VEGF、PDGF、FGF 介导的信号通路,从而抑制内皮细胞、血管平滑肌细胞、周皮细胞的增殖效应实现,其引起半数最大效应浓度(EC<sub>50</sub>)为 10~79 nmol/L<sup>[9]</sup>。

## 2.2 药理机制

尼达尼布作为抗肿瘤药得到广泛研究,尤其是对非小细胞肺癌作用的研究。Antoniou SA<sup>[10]</sup>和 Hostettler KE 等<sup>[11]</sup>的研究显示,尼达尼布对 IPF 有效。PDGF、VEGF 及 FGF 是纤维化形成中的重要介质,在纤维化过程中具有重要作用。尼达尼布作为三重酪氨酸激酶抑制剂,可减少成纤维因子的表达和胶原蛋白的合成。Hostettler KE 等<sup>[12]</sup>和 Günther A 等<sup>[13]</sup>的研究表明,生长因子多重抑制剂具有更好的抗肺纤维化作用,这可以解释使用单一血管生成抑制剂受体下调的问题。

尼达尼布通过肝细胞被迅速代谢为去甲基酯代谢产物 BIBF1202。Woodcock HV 等<sup>[14]</sup>的研究显示,健康人口服尼达尼布后吸收迅速,给药后 15 min 即可测到 BIBF1202,2.5 h 后可达血药峰浓度,其半衰期为 12~19 h。尼达尼布 93.4% 通过胆道系统随粪便排出,排出时间达 120 h;0.7% 经尿液排出,排出时间达 72 h。尼达尼布的药物代谢不依赖细胞色素 P<sub>450</sub> (CYP),其在肝细胞去甲基酯后,通过葡萄糖醛酸转移酶进行代谢,目前尚未发现有关尼达尼布药物相互作用的报道<sup>[8-9]</sup>。

## 2.3 临床研究

2.3.1 To Improve Pulmonary Fibrosis with BIBF1120 (TOMORROW) 研究<sup>[14]</sup> TOMORROW 研究是为期 12 个月、随机、对照的临床 II 期试验,评价尼达尼布 4 种剂量(50 mg, qd; 50 mg, q12 h; 100 mg, q12 h; 150 mg, q12 h)的安全性和有效性。受试者的选择为:年龄 > 40 岁, IPF 诊断 < 5 年,同时满足用力肺活量(FVC) ≥ 50%, 一氧化碳的弥散量(DLCO) 30% ~ 79%, 肺泡氧分压(PaO<sub>2</sub>) ≥ 55 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。主要研究终点为 FVC 年递减率,次要研究终点包括 FVC 基线改变、DLCO、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、肺活量、运动能力、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分、急性发作的频率和总体死亡率。结果显示,与对照组比较,高剂量组(150 mg, q12 h)对于延缓肺功能下降有最显著效果,可以使肺功能年下降百分比减少 68.4%, FVC 下降最多,SGRQ 评分与安慰剂组相比明显提高,对 DLCO、运动能力并未显示出明显改善。但是,治疗组与对照组死亡率无明显差异。

2.3.2 平行 III 期试验 TOMORROW 研究的积极性促使尼达尼布治疗 IPF 的两项平行、随机、双盲的 III 期临床试验<sup>[15]</sup>的开展,称为 INPULSIS I 和 INPULSIS II,为期 52 周,评价尼达尼布(150 mg, bid)的有效性和安全性,主要研究终点为 FVC 的年下降率,次要研究终点为首次急性加重的时间和 SGRQ 评分,每个研究均有 550 名受试者。两项研究均显示,尼达尼布可减少 FVC 的下降,可延缓 IPF 进展。两项研究的次要研究终点为,INPULSIS I 尼达尼布组与对照组首次急性加重的时间的差异无统计学意义( $P=0.67$ ); INPULSIS II 尼达尼布组的首次急性加重的时间和 SGRQ 评分显示出更大的优势,与对照组

比较差异有统计学意义( $P=0.005$ )。结果表明,目前研发的纤维化通路新抑制剂可能更有治疗效果,尼达尼布作为新型的抑制剂可选择性作用于纤维化通路的靶标,而不是影响免疫和炎症反应。

## 2.4 安全性评价

TOMORROW 研究显示,尼达尼布的不良反应有腹泻(27%)、恶心(14.5%)、呕吐(7.7%)。其中,腹泻病例多为轻/中度腹泻,12 名受试者因腹泻停药,严重程度具有剂量相关性,随尼达尼布剂量增长,消化道不良反应增加;9 名受试者肝酶升高到正常值 3 倍以上,2 名因肝脏毒性停药,尚未出现肝衰竭。出现肝酶升高的受试者剂量为尼达尼布 300 mg/d,通过减少剂量或停药,肝功能都恢复正常<sup>[11,13]</sup>。

IMPULSIS I 和 II 研究显示,尼达尼布最常见的不良反应为腹泻,其发生率为 61.5% vs. 63.2%,其他不良反应有恶心(22.7% vs. 26.1%)、呕吐(12.9% vs. 10.3%)、体质量下降(8.1% vs. 11.2%);肝酶升高 3 倍及以上的发生率为 4.9% vs. 5.2%,而安慰剂组发生率为 0.5% vs. 0.9%。上述不良反应均未影响受试者的整个治疗过程<sup>[16-17]</sup>。

## 3 结语

综上所述,研究数据均表明,针对 PDGF、VEGF、FGF 受体的抑制剂可以减缓肺纤维化的进展。口服高剂量尼达尼布能够减缓肺纤维化的进展,延缓肺功能下降,降低轻/中度肺纤维化的急性加重发生率,提高患者的生存质量,且临床使用相对安全。虽然目前尼达尼布对患者远期生存率的影响尚不明确,但是相信随着研究和临床资料的不断积累,临床对于尼达尼布用于治疗 IPF 将会有更深入的认识<sup>[13,18]</sup>。

## 参考文献

- [1] McCormack PL. Nintedanib: first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(1): 129.
- [2] Cottin V. Interstitial lung disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(127): 26.
- [3] Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(3): 377.
- [4] Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968.
- [5] Lota HK, Wells AU. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(1): 79.
- [6] Swigris JJ, Fairclough D. Patient-reported outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis research[J]. *Chest*, 2012, 142(2): 291.
- [7] Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1727.

- [8] Roth GJ, Binder R, Colbatzky F, *et al.* Nintedanib: from discovery to the clinic[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(3): 1 053.
- [9] Dimitroulis IA. Nintedanib: a novel therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Care*, 2014, 59(9): 1 450.
- [10] Antoniu SA. Nintedanib (BIBF1120) for IPF: a tomorrow therapy?[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2012, 7(1): 41.
- [11] Hostettler KE, Papakonstantinou E, Klagas I, *et al.* Anti-fibrotic effects of nintedanib (BIBF1120) in primary human lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and from nonfibrotic controls[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187: 3 374.
- [12] Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, *et al.* Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 157.
- [13] Günther A, Korfei M, Mahavadi P, *et al.* Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(124): 152.
- [14] Woodcock HV, Molyneaux PL, Maher TM. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 503.
- [15] Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, *et al.* Design of the INPULSIS trials: Two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2014, 108(7): 1 023.
- [16] Richeldi L, du Bois RM, Raqhu G, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2 071.
- [17] Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, *et al.* Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2014, 45(5): 1 382.
- [18] Collard HR, Yow E, Richeldi L, *et al.* Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials[J]. *Respir Res*, 2013, 14: 73.

(收稿日期:2015-02-11 修回日期:2015-03-27)

(编辑:陶婷婷)

## 中英卫生政策对话在伦敦举行

**本刊讯** 2015年9月17日,中英卫生政策对话在英国伦敦皇家外科学院举行。国务院副总理刘延东、世界卫生组织总干事陈冯富珍、英国卫生大臣亨特作主旨演讲,国家卫生计生委主任李斌主持对话开幕式。

刘延东在讲话中回顾了中英两国的卫生合作情况,感谢英方多年来对中国卫生发展的支持,并重点介绍了我国深化医药卫生体制改革的举措和进展。她指出,中英双方加强卫生领域合作,不仅事关两国人民的健康,更具有全球意义。为此,她提出了三点合作建议:

第一,提升卫生合作水平,打造人文交流新亮点。中英双方都在开展卫生体制改革,合作基础良好,优势互补,下一步希望在卫生政策制定和人才培养等方面进一步开展深度交流。中国目前正在致力于建立分级诊疗制度,希望借鉴英国的成熟经验。建议中国与英国、世卫组织成立三方专项小组,共同推进分级诊疗在中国实现。

第二,加强科研联合攻关,推动经济社会发展。健康已成为经济发展的新的增长点,生命科学、生物技术已成为重要的战略产业。应加强医学科研,扩大知识创新和产业升级,为医疗服务和疾病防控提供技术储备。

第三,开展全球卫生合作,共同应对全球健康的新挑战。当前,全球化进程加快,任何一个区域公共卫生问题都可能演变成全球性的危机。中国愿同英国深化在世卫组织等多边机构中的合作,支持发展中国家卫生发展的新举措和新倡议,开展公共卫生合作,提升全球卫生应急能力,使中英合作成果惠

及更多发展中国家。

陈冯富珍感谢中国多年来支持非洲等发展中国家的卫生事业,对禽流感、中东呼吸综合征等重大传染病及时作出开放、透明的应急处置。同时感谢英国长期履行发展援助义务,在资金和技术上积极支持发展中国家的卫生发展。她指出,中英两国应该发挥全球卫生发展领域的各自优势,继续加强医学科研合作,共同应对复杂的全球卫生挑战。在可持续发展目标实施、慢病防控、抗生素耐药等领域推动多边合作。

亨特赞同刘延东副总理提出的合作倡议,强调双方应进一步加强合作,共同支持非洲等地区发展中国家公共卫生事业发展,以及应对抗生素耐药的严峻威胁。

开幕式之后,由英国卫生部首席医官莎莉(Sally Davis)主持,英国商务大臣、英国抗生素耐药独立经济学评估委员会主席奥尼尔(Jim O'Neill)、伦敦卫生与热带病学院院长皮奥特(Peter Piot)、国家卫生计生委医政医管局局长张宗久等中英双方知名专家举行了卫生政策专题讨论会,围绕卫生政策、卫生改革与发展等议题进行了深入讨论。会议认为,中英两国面临新发再发传染病、抗生素耐药等重大公共卫生挑战,在初级卫生保健、分级诊疗、医疗技术评估、医疗质量与安全等领域合作潜力巨大,鼓励继续推进合作,不断提升合作水平。

本次对话由中国国家卫生计生委与英国卫生部、外交部共同举办。中英双方政府机构、医院、医药企业、大学等代表约300人出席了会议。