

吡非尼酮治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的系统评价

王红梅*, 杨佳丹, 蒙 龙, 宋 捷, 龙 锐, 邱 峰[#](重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

中图分类号 R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0345-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.20

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,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集吡非尼酮(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗特发性肺纤维化疗效与安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用改良的 Jadad 量表进行质量评价,采用 Rev Man 5.1.7 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 4 项 RCT,合计 1 153 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者的肺活量降低程度[WMD=0.39,95%CI(0.16,0.61), $P<0.001$]、用力肺活量占预计值百分比下降值[RR=0.68,95%CI(0.53,0.87), $P=0.002$]均低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者最低血氧饱和度比较差异无统计学意义[WMD=0.53,95%CI(-0.78,1.84), $P=0.43$],但亚组分析结果显示,使用 1 200 mg/d 吡非尼酮对患者最低血氧饱和度下降的缓解作用优于对照组,差异有统计学意义[WMD=1.72,95%CI(1.33,2.10), $P<0.001$],而使用 1 800 mg/d 时则两组差异无统计学意义;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.70,95%CI(0.46,6.31), $P=0.43$],但试验组患者的光敏反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=9.35,95%CI(4.23,20.67), $P<0.001$]。结论:吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的疗效较好,但使用过程中应注意光敏反应的发生。

关键词 吡非尼酮;特发性肺纤维化;系统评价;随机对照试验;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Pirfenidone in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review

WANG Hongmei, YANG Jiadan, MENG Long, SONG Jie, LONG Rui, QIU Feng (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CJFD, CBM, VIP Database and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of pirfenidone (test group) versus placebo (control group) in the treatment of IPF were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1.7 software after data extracting and quality evaluating by modified Jadad. RESULTS: Totally 4 RCTs were enrolled, involving 1 153 patients. Results of Meta-analysis showed the decrease value of lung capacity [WMD=0.39, 95%CI (0.16, 0.61), $P<0.001$] and decrease value of the percentage of forced vital capacity to expected value [RR=0.68, 95%CI (0.53, 0.87), $P=0.002$] in test group were lower than control group, there was significant difference between 2 groups; there was no significant difference in the lowest oxygen saturation [WMD=0.53, 95%CI (-0.78, 1.84), $P=0.43$] between 2 groups, however, the results of subgroup analysis showed the remission degree of 1 200 mg/d PFD for the decrease of lowest oxygen saturation was superior to placebo group, there was significant difference between 2 groups [WMD=1.72, 95%CI (1.33, 2.10), $P<0.001$], but there was no significant difference between the remission degree of 1800 mg/d and placebo; and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups [RR=1.70, 95%CI (0.46, 6.31), $P=0.43$], but the incidence of photosensitivity reactions in test group was significantly higher than that of control group, there was significant difference [RR=9.35, 95%CI (4.23, 20.67), $P<0.001$]. CONCLUSIONS: The efficacy of pirfenidone in the treatment of IPF is good, but the incidence of photosensitivity reactions should be noticed.

KEYWORDS Pirfenidone; Idiopathic pulmonary fibrosis; Systematic reviews; Randomized controlled trials; Efficacy; Safety

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是指原因不明并以普通型间质性肺炎(UIP)为特征性病理改变的一种慢性炎症性间质性肺疾病,病理表现为弥漫性肺泡炎、肺泡单位结构紊乱和肺纤维化,临床表现以呼吸困难和肺功能进行性下降为主。2011年,由美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会共同制定的《特发性肺纤维化诊治循证指南(草案)》^[1]指出,基于目前的临床证据,尚无

可强烈推荐的药物治疗 IPF。吡非尼酮(Pirfenidone, PFD)是一种新型广谱抗纤维化药物,为吡啶酮类似物,2011年被欧盟批准用于轻度至中度 IPF。多项临床试验考察了 PFD 治疗 IPF 的疗效与安全性,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用 Meta 分析方法,系统评价了 PFD 治疗 IPF 的疗效与安全性,以为临床提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入的患者均符合 IPF 的国际诊断标准^[2]或

* 药师, 硕士。研究方向:循证药学。电话:023-89012609。E-mail:wanghongmei225@126.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学与循证药学。电话:023-89012410。E-mail:qiufeng@gmail.com

中华医学会呼吸病学分会制定的《特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南》^[3]。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予PFD口服,对照组患者给予安慰剂治疗,两组患者均未服用其他免疫抑制剂等药物。

1.1.4 结局指标 ①最低血氧饱和度(Lowest SpO₂)；②肺活量(VC)降低程度；③用力肺活量占预计值百分比(FVC%)下降值；④不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 排除会议文献或仅以摘要发表而无法获得全文的文献和纳入非IPF患者而无法单独提取IPF患者试验数据的文献。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2014年6月。中文检索词包括“吡非尼酮”“肺纤维化”;英文检索词包括“Pirfenidone”“Idiopathic pulmonary fibrosis”。

1.3 资料提取

根据检索结果,由两位研究者独立进行文献筛选。提取的数据资料包括:(1)文献一般信息,如题目、作者、来源国家、发表年份;(2)研究的特征,如试验的设计方案、方法学信息等;(3)试验对象及干预措施的情况,如样本量、平均年龄或年龄范围、性别比例、干预措施、剂量和疗程、退出/失访原因;(4)结局指标。

表1 纳入研究基本信息($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 General information of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	组别	n	年龄,岁	男性/女性,例	干预措施	随访时间,周	结局指标
Azuma A (2005) ^[4]	试验组	72	64.0±7.1	62/10	吡非尼酮1 800 mg/d	36	①②④
	对照组	35	64.3±7.6	32/3	安慰剂		
Taniguchi H(2010) ^[5]	试验组1	108	65.4±6.2	85/23	吡非尼酮1 800 mg/d	52	①②③④
	试验组2	55	63.9±7.5	47/8	吡非尼酮1 200 mg/d		
	对照组	104	64.7±7.3	81/23	安慰剂		
Noble PW(2011) ^[6]	004	87	68.0±7.6	65/22	吡非尼酮1 197 mg/d	72	③④
	试验组2	174	65.7±8.2	118/56	吡非尼酮2 403 mg/d		
	对照组	174	66.3±7.5	128/46	安慰剂		
006	试验组	171	66.8±7.9	123/48	吡非尼酮2 403 mg/d	72	③④
	对照组	173	67.0±7.8	124/49	安慰剂		

2.2 方法学质量评价结果

4项RCT均采用计算机随机法,均采用双盲法,均对失访与退出数量及理由进行了描述,分配隐藏均不清楚。结果,4项研究的改良后Jadad评分均为6分,属于高质量研究^[4-6]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 Lowest SpO₂ 2项研究(459例患者)报道了Lowest SpO₂^[4-5],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 98%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者Lowest SpO₂比较差异无统计学意义[WMD=0.53, 95%CI(-0.78, 1.84), $P = 0.43$]。根据试验组患者使用PFD剂量的不同进行亚组分析,1项研究报道使用1 200 mg/d^[5],2项研究报道使用1 800 mg/d^[4-5]。Meta分析结果显示,1 200 mg/d PFD对患者Lowest SpO₂下降的缓解作用优于对照组,差异有统计学意义[WMD=1.72, 95%CI(1.33, 2.10), $P < 0.001$];1 800 mg/d PFD组与对照组比较差异无统计学意义[WMD=-0.07, 95%CI(-0.91, 0.77), $P = 0.87$]。

2.3.2 VC降低程度 2项研究(314例患者)报道了VC降低程度^[4-5]。各研究间无统计学异质性($P = 0.63, I^2 = 0$),采用

1.4 质量评价

采用改良后Jadad量表对所有纳入的RCT进行质量评价。评价的项目包括:随机序列产生是否恰当,随机化隐藏是否恰当,盲法使用是否恰当,退出与失访是否描述理由。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。由两位评价者独立进行质量评价,意见不同时通过讨论或交由第三方裁定。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.1.7统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)为效应分析统计量;计量资料采用加权均数差(WMD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出相关文献928篇,其中英文675篇,中文253篇。通过去除重复、去除不符合纳入与排除标准的文献,最终纳入3篇(4项)RCT^[4-6],合计1 153例患者。其中,研究[6]报道了2项RCT:004与006。研究[6]与研究[7]、研究[5]与研究[8]、研究[4]与研究[9]均是同一RCT的不同报道,可在必要时互相参考以获取详细资料。纳入研究基本信息见表1。

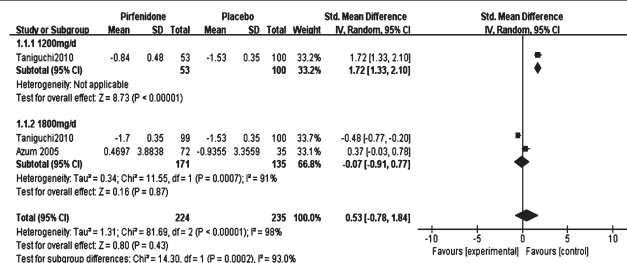


图1 两组患者Lowest SpO₂的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of Lowest SpO₂ in 2 groups

固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者VC降低程度显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=0.39, 95%CI(0.16, 0.61), $P < 0.001$]。

2.3.3 FVC%下降值 3项研究(904例患者)报道了FVC%下降值^[5-7]。各研究间无统计学异质性($P = 0.23, I^2 = 32%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者FVC%下降值显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.68, 95%CI(0.53, 0.87), $P = 0.002$]。

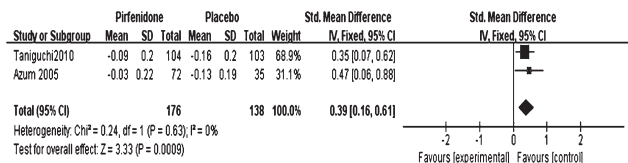


图2 两组患者VC降低程度的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of VC decrease degree in 2 groups

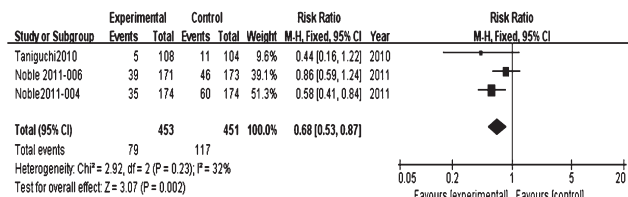


图3 两组患者FVC%下降值的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FVC% decrease

2.3.4 不良反应发生率 4项研究(1 066例患者)均报道了不良反应发生率^[4-6](但Nobel PW等的研究004对用药剂量为1 197 mg的试验组只进行了描述性分析),不良反应以恶心、呕吐、厌食、味觉障碍、皮疹、发烧、头晕、头痛、胃溃疡、肌肉疼痛、乏力、心动过缓、面瘫、呼吸衰竭、嗜睡及肝功能异常为主。各研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.70, 95%CI (0.46, 6.31), $P=0.43$]。另外,除研究004试验组1之外均报道了光敏反应发生率^[4-6]。各研究间无统计学异质性($P=0.54, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的光敏反应发生率(13.62%)显著高于对照组(1.23%),差异有统计学意义[RR=9.35, 95%CI (4.23, 20.67), $P<0.001$]。

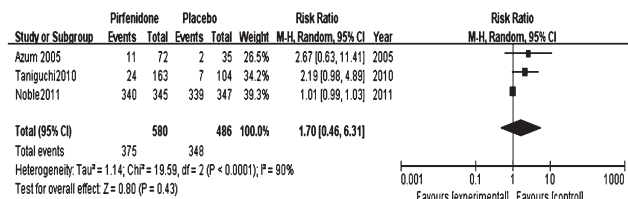


图4 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse reactions in 2 groups

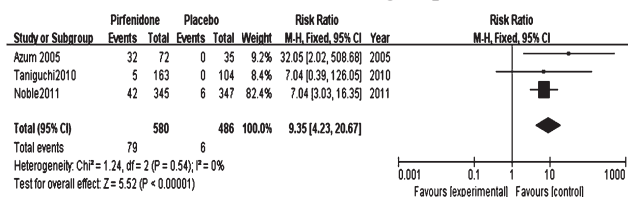


图5 两组患者光敏反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of photosensitivity reactions in 2 groups

3 讨论

多项临床试验对波生坦片、伊马替尼、依那西普和干扰素 γ -1b以及泼尼松、硫唑嘌呤与N-乙酰半胱氨酸三联疗法治疗IPF的疗效进行了考察,但研究表明,各药物治疗IPF的疗效均较差^[9-10],寻找有效治疗IPF的药物始终是该研究领域的热点之一。PFD是一种广谱抗纤维化药物,具有抗纤维化、抗

炎、抗氧化活性。但其治疗IPF的机制尚未完全明确,可能与调节生长因子相关^[11-12]。现有指南推荐PFD用于治疗轻度和中度IPF,且已在欧洲、日本、韩国、加拿大等地用于临床治疗^[13-14]。

本系统评价共纳入4项研究,合计1 153例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的VC降低程度、FVC%下降值均低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者Lowest SpO₂比较差异无统计学意义,但亚组分析结果显示,1 200 mg/d PFD对患者Lowest SpO₂下降的缓解作用优于对照组,差异有统计学意义,而使用1 800 mg/d则两组差异无统计学意义;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,但试验组患者的光敏反应发生率显著高于对照组,提示临床使用时应特别注意。

本Meta分析存在一定的局限性,如所有纳入的RCT均为多中心的随机双盲对照试验,但纳入研究的文献均为已发表的中文或英文期刊文献,缺乏未发表的研究或正在进行的试验,因此可能会漏掉一些重要研究而产生发表偏倚。另外,研究未详细报道PFD是否能降低IPF患者的死亡率,提高其生存质量。因此,需要更多大样本、高质量RCT来进一步证实PFD对IPF的疗效和安全性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161(2 Pt 1): 646.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南: 草案[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25(7): 387.
- [4] 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): 1 040.
- [5] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35: 821.
- [6] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. *The Lancet*, 2011, 377(9 779): 1 760.
- [7] Richeldi L, du Bois RM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: the CAPACITY program[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2011, 5(4): 473.
- [8] Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, et al. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial[J]. *Respir Res*, 2011, 12: 93.
- [9] Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, et al. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment[J]. *Respir Res*, 2011, 12: 143.

人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的系统评价

周树珊*, 杨敏, 张奕珍, 郭海华, 程国华[#](暨南大学药学院, 广州 510000)

中图分类号 R730.53 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0348-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.21

摘要 目的:系统评价人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、EMBase、Web of Science,收集人参多糖注射液联合放化疗(试验组)对比单纯放化疗(对照组)治疗恶性肿瘤的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计567例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[OR=1.99,95%CI(1.27,3.14), $P=0.003$]、生存质量改善率[OR=2.95,95%CI(1.75,4.97), $P<0.001$]均显著高于对照组,白细胞异常率[OR=0.26,95%CI(0.16,0.41), $P<0.001$]显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者均未见明显不良反应发生。结论:人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性较好。

关键词 人参多糖注射液;恶性肿瘤;Meta分析;疗效;安全性

Systematic Review of Ginseng Polysaccharide Injection Combined with Radiotherapy or Chemotherapy in the Treatment of Malignancies

ZHOU Shushan, YANG Min, ZHANG Yizhen, GUO Haihua, CHENG Guohua (School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Ginseng polysaccharide injection combined with radiotherapy or chemotherapy in the treatment of malignancies, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database PubMed, EMBase, Web of Science, randomized controlled trials (RCT) about Ginseng polysaccharide injection combined with radiotherapy or chemotherapy (test group) versus radiotherapy or chemotherapy alone (control group) in the treatment of malignancies were collected. Meta-analysis was performed by using RevMan5.3 software after data extract and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 7 RCTs were enrolled, involving 567 patients. Results of Meta-analysis showed, the effective rate [OR=1.99,95%CI(1.27,3.14), $P=0.003$] and improvement rate of life quality [OR=2.95,95%CI(1.75,4.97), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group, cell abnormal rate [OR=0.26,95%CI(0.16,0.41), $P<0.001$] was lower than control group, the differences were statistically significant. There were no obvious adverse reaction in 2 groups. CONCLUSIONS: Ginseng polysaccharide injection combined with radiotherapy or chemotherapy is effective in the treatment of malignancies.

KEYWORDS Ginseng polysaccharide injection; Malignancies; Meta-analysis; Efficacy; Safety

人参的主要活性成分是人参皂苷、人参多糖、挥发油、氨基糖及微量元素等^[1]。大量研究表明,人参多糖具有广泛的药理活性,主要表现在抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、降血糖等方面^[2]。据报道,人参多糖注射液用于肿瘤患者放化疗的辅助治疗,能有效提高患者的生存质量,减轻患者放化疗引起的副作用,达

到增效减毒的目的^[3]。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了人参多糖注射液联合放化疗用于恶性肿瘤的疗效和安全性,以为临床提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- [10] Izumi S, Iikura M, Hirann S. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 1 968.
- [11] Conte E, Gili E, Fagone E, et al. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-beta-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014(58): 13.
- [12] Behr J. Evidence-based treatment strategies in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22 (128) :

- 163.
- [13] Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR) Research Group on Diffuse Pulmonary Diseases [J]. *Arch Bronconeumol*, 2013, 49(8): 343.
- [14] King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 825.

(收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-10-22)

(编辑:刘明伟)

* 硕士研究生。研究方向:药物临床试验管理。E-mail:290815079@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:抗肿瘤药物靶向新剂型。E-mail:ghcheng661203@126.com