尼达尼布治疗特发性肺纤维化的长期疗效及安全性：单中心参与INPULSIS及INPULSIS ON的系列病例分析

丁　旻[1,2▲]　李佳旻[1▲]　洪群英[1]　毛若琳[1]　崔　博[1]　马　圆[1]　陈智鸿[1△]

([1]复旦大学附属中山医院呼吸与危重医学科　上海　200032；[2]江西丰城人民医院呼吸与危重医学科　丰城　331100)

【摘要】 **目的**　探讨尼达尼布治疗特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis，IPF)的长期临床疗效及安全性。**方法**　本中心于2012年7月起参加全球尼达尼布治疗IPF的为期52周的随机双盲Ⅲ期临床试验(INPULSIS，INPULSIS ON)，共入组10例IPF患者。1年研究结束后，继续追踪随访至今，共约9年。经揭盲分析后发现，试验组(尼达尼布组)6例，对照组(安慰剂组)4例。记录治疗前后两组患者用力肺活量(FVC绝对值及FVC%pre)、一氧化碳弥散量(DLCO%pre)、SGRQ评分的变化及急性发作次数，持续记录患者的生存状况，并观察不良反应发生情况。**结果**　治疗前两组FVC和DLCO无显著差异，治疗后试验组FVC下降趋势相对较缓，FVC%pre年下降率为2%，对照组为4.9%。DLCO的年下降率及SGRQ评分变化两组无明显差异。随访期间8例患者病死，其中试验组4例(4/6)，对照组4例(4/4)。Kaplan-Meier生存曲线发现试验组有生存优势，但由于病例数少，未达到统计学差异。试验组不良反应发生率为50%(3/6)，多为腹泻、腹部不适。程度多为轻至中度。2例生存至今的受试者，1例服用尼达尼布至今，1例服用尼达尼布1.5年后因腹泻退出研究。这2例肺功能追踪发现，长期服用尼达尼布者FVC%pre更稳定，急性加重次数较少。而中途停药者8年时复查FVC%pre已下降24.8%，急性加重3次。**结论**　尼达尼布可能延缓IPF患者FVC的下降趋势及延长生存时间，减少急性加重，长期服用具有较好的耐受性。

【关键词】 特发性肺纤维化(IPF)；　尼达尼布；　长期疗效；　不良反应

【中图分类号】 R563　　【文献标志码】 A　　**doi**：10.3969/j.issn.1672-8467.2022.03.012

Long-term clinical efficacy and safety of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): case analysis of single center involved in INPULSIS and INPULSIS ON

DING Min[1,2▲], LI Jia-min[1▲], HONG Qun-ying[1], MAO Ruo-lin[1], CUI Bo[1], MA Yuan[1], CHEN Zhi-hong[1△]

([1]*Department of Pulmonary and Critical Care Medicine*, *Zhongshan Hospital*, *Fudan University*, *Shanghai* 200032, *China*; [2]*Department of Pulmonary and Critical Care Medicine*, *People's Hospital of Fengcheng*, *Fengcheng* 331100, *Jiangxi Province*, *China*)

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the long-term clinical efficacy and safety of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods**　Since July 2012, our center has participated in the global 52-week randomized, double-blind, phase Ⅲ clinical trial (INPULSIS, INPULSIS ON) of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and 10 patients with IPF were enrolled. At the end of the 1-year study, follow-up was continued up to now for about 9 years. After unblinding, 6 patients were in the experimental group (nintedanib group) and 4 patients in the control group (placebo

国家自然科学基金(81970023)；上海市卫健委课题(201840288)；上海市重中之重临床建设项目(2017ZZ02013)

▲DING Min and LI Jia-min contributed equally to this work

△Corresponding author　E-mail：chen.zhihong@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间：2022-05-06 12:13:23　　网络首发地址：https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20220430.1141.002.html

group). Changes of forced vital capacity (FVC absolute value and FVC% pre), diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO% pre), SGRQ score and the frequency of acute exacerbation in the two groups before and after treatment were recorded. The survival statuses of patients were continuously recorded, and the occurrence of adverse reaction was observed. **Results** There was no significant difference in FVC and DLCO between the two groups before treatment. After treatment, FVC decreased slowly in the experimental group and the FVC% pre annual decrease rate was 2% and 4.9% in the control group. The annual decrease rate of DLCO and the change of SGRQ score had no significant difference between the two groups. During the follow-up period, 8 patients died, including 4 cases in the experimental group (4/6) and 4 cases in the control group (4/4). Kaplan-Meier survival curve found that the experimental group had a survival advantage, but the difference did not reach statistical significance due to the small sample capacity. The incidence of adverse reactions in the experimental group was 50% (3/6), mostly were diarrhea and abdominal discomfort, and the degree was mostly mild to moderate. Among the two cases who were still survived, one has been taking nintedanib until now, and the other dropped out of the study due to diarrhea 1.5 years after taking nintedanib. The pulmonary function of these two patients showed that the FVC% pre was more stable and the frequency of acute exacerbation was less in those who took nintedanib for a long time. In patients who stopped taking nintedanib in the midway, FVC% pre decreased by 24.8% and experienced 3 times acute exacerbation in the 8th year. **Conclusion** Nintedanib may delay the downward trend of FVC and prolong the survival in patients with IPF, reduce acute exacerbation, and has good tolerance after long-term administration.

【Key words】 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF); nintedanib; long-term clinical efficacy; adverse reaction

*** This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81970023), the Program of Shanghai Municipal Health Commission (201840288), and Shanghai Municipal Top-Priority Clinical Key Disciplines Construction Project (2017ZZ02013).**

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一类病因不明,以进行性呼吸困难和肺功能恶化为特征的疾病。其临床特点是呼吸困难和肺功能进行性恶化,主要表现为限制性通气功能障碍和气体交换障碍,导致低氧血症甚至呼吸衰竭,其肺组织学和胸部高分辨率CT(high resolution computed tomography,HRCT)表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia,UIP),是一种临床病程多变、预后差的复杂疾病。回顾性研究提示,IPF从确诊到死亡的中位生存期为2~3年[1],5年生存率为20%~40%[2]。除了肺移植以外,IPF尚无有效的治疗方法,在目前国内供体稀缺及既往抗肺间质纤维化的药物疗效欠佳的情况下,我们希望找到更有效的药物治疗,使IPF患者获益。尼达尼布为近年来基于IPF新的发病机制研制的一种药物,它是一种小分子、多靶点的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),能够抑制血小板来源生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor,PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR),通过竞争性结合这些受体的ATP结合位点,干扰IPF患者肺成纤维细胞的增殖、迁移和分化,具有较好的治疗效果。根据2015年美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科协会(ATS/ERS/JRS/ALAT)特发性肺间质纤维化治疗指南更新,尼达尼布首次被有条件推荐使用[3]。美国FDA于2014年10月15日批准尼达尼布用于IPF治疗;欧盟EMA按照快速审批通道也于2015年1月15日批准了尼达尼布用于IPF适应证。2016版《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》将IPF治疗药物分为酌情推荐和不推荐使用两大类,尼达尼布为酌情推荐使用的药物,且指出尼达尼布能显著延缓用力肺活量(forced vital capacity,FVC)的下降速度,可能在一定程度上降低死亡率[4]。复旦大学附属中山医院于2012年7月起参加国际多中心尼达尼布治疗IPF的为期52周的随机双盲Ⅲ期临床试验(INPULSIS)及其后的延展期临床试验(INPULSIS ON),持续进行了为期9年的观察。随访后揭盲对比两组患者用力肺活量(FVC

绝对值及FVC%pre)、一氧化碳弥散量(DLCO%pre)、圣乔治评分(St George's Respiratory Questionnaire,SGRQ)的变化、急性加重次数、生存情况、不良反应等方面,以进一步验证尼达尼布治疗IPF的疗效和安全性。

资料和方法

纳入和排除标准　纳入标准:符合2011年ATS/ERS/JRS/ALAT诊断标准确诊为IPF并处于稳定期的患者,男女不限,患者肺功能满足用力肺活量占预计值百分比(FVC%pre)≥50%,一氧化碳弥散量占预计值百分比(DLCO%pre)为30%~79%。排除标准:(1)有明显肺部感染需抗感染治疗;(2)有严重其他系统疾病和脏器功能不全;(3)患有恶性肿瘤;(4)有明显肝、肾功能损害,丙氨酸转氨酶(ALT)/天冬氨酸转氨酶(AST)>1.5倍正常值上限。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会审核通过(Ⅲ期临床试验伦理批件号:2012-10;延展期临床试验伦理批件号:2013-31),所有入组患者均签署知情同意书。

研究对象及一般情况　纳入2012年7月—9月间在复旦大学附属中山医院呼吸科门诊就诊的8例IPF患者,和2013年9月由其他中心转入的2例IPF患者,共纳入10例IPF稳定期患者。其中男性8例、女性2例,年龄59~72岁,平均年龄(66.3±3.8)岁;病程0.5~5.0年,平均病程(2.9±1.8)年;10例患者均有气促症状,伴干咳7例,体重减轻6例;有合并症8例;有吸烟史4例;FVC平均值为(2.4±0.6)L;FVC%pre平均值(71.9±15.2)%;DLCO%pre平均值为(44.0±12.4)%;SGRQ评分平均值33.1±15.7。揭盲后提示10例患者按随机双盲原则分为试验组(6例)与对照组(4例)。两组患者性别、年龄、病程、吸烟情况、治疗前肺功能情况(FVC、FVC%pre、DLCO%pre)、SGRQ评分情况等组间差异均无显著意义(P>0.05,表1)。

表1　尼达尼布组和安慰剂组IPF患者基线资料比较

Tab 1　Baseline characteristics of IPF patients in nintedanib group and placebo group IPF patients

Characteristics	Nintedanib group (n=6)	Placebo group (n=4)	χ^2/t	P
Age (y)	65.8±4.2	67.0±3.6	0.45	0.66
Gender (male/female)	4/2	4/0	1.67	0.20
Smoking history (yes/no)	2/4	2/2	0.28	0.60
Disease course (y)	3.2±1.7	2.5±2.1	0.55	0.60
Symptom (n)				
Dry cough	4	3	0.08	0.78
Dyspnea	6	4	-	-
Loss of weight	4	2	0.28	0.60
Complication (cases, n)	6	2	3.75	0.05
Baseline FVC (L)	2.2±0.6	2.7±0.5	1.27	0.24
Baseline FVC%pre (%)	70.0±16.2	74.7±15.5	0.45	0.67
Baseline DLCO%pre (%)	43.0±14.7	45.4±10.0	0.28	0.79
Baseline SGRQ score	38.7±17.6	24.8±8.1	1.45	0.19

FVC: Forced vital capacity; FVC%pre: Percentage of predicted value of forced vital capacity; DLCO%pre: Percentage of predicted value of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; -: The statistics cannot be calculated.

治疗方法　在Ⅲ期临床试验中对照组给予安慰剂治疗,试验组给予尼达尼布胶囊(规格:每粒150 mg,餐后服用,每次1粒,每日2次)。若有急性加重则立即予加用对症治疗。患者在该研究阶段第2、4、6、10、12、16、24、36、52周到医院接受随访,观察患者症状体征变化,评估临床疗效,记录不良反应发生情况。主要评估指标为FVC、FVC%pre、DLCO%pre和SGRQ评分,观察治疗前后评估指标的变化,并统计两组患者急性加重及不良反应发生情况。同时进行实验室检查,包括血、尿常规,肝、肾功能,血糖,电解质等。完成52周治疗期和4周后随访访视的患者进入延展期临床试验,延展期对照组及试验组均给予尼达尼布(150 mg每日2次,在服药过程中,允许通过降低剂量至100 mg每日2次或者中断治疗来管理不良事件;并允许将剂量重新递增至150 mg每日2次)治疗,每隔半年面诊或者电话随访,记录患者肺功能、症状变化、急性加重次数及生存情况。

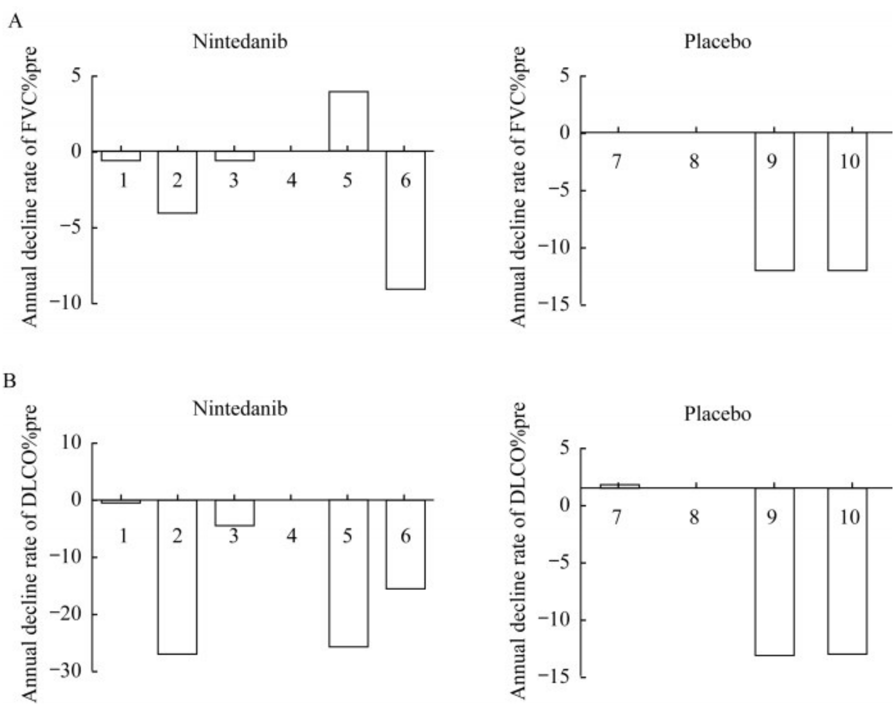
统计学方法　应用SPSS 19.0软件进行统计学

分析。正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,组间的比较采用t检验。计数资料的比较采用Fisher精确检验。生存分析采用Kaplan-Meier法,$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

临床结果　在第一阶段中,试验组有1例患者、对照组有2例患者在1年内退出试验,没有年度数据,但仍参与了生存访视。其余患者治疗后试验组FVC%pre年下降率为2.1%,对照组为4.9%;试验组FVC下降趋势相对较缓(图1A),DLCO%pre的年下降率(图1B)及SGRQ评分变化两组无明显差异。共发生6例急性加重,试验组3例,对照组3例。试验组不良反应发生率为50.0%(3/6),多为腹泻、腹部不适,程度多为轻至中度,未出现因不良反应导致停药或减量的情况(表2)。

随访情况　在为期9年的随访中,10例患者有8例死亡,其中试验组4例(4/6),对照组4例(4/4)。死亡原因包括IPF急性加重、肺腺癌、急性脑梗死、ANCA相关性血管炎。其中合并ANCA相关性血管炎患者在入组时ANCA检测阴性,当时诊断IPF入组该试验,但在后续随访中疾病进展时出现ANCA检测阳性,治疗中未使用免疫抑制剂。用Kaplan-Meier生存曲线分析发现试验组有生存优势(图2),但差异无统计学意义。



A: FVC% pre annual decrease rate of two groups (Nintedanib group n=6; placebo group n = 4); B: DLCO% pre annual decrease rate of two groups (Nintedanib group n=6; placebo group n = 4). Patients No.1-6 were in the Nintedanib group, patients No.7-10 were in the placebo group. Patients No.4, 7 and 8 had no annual data because they withdrew from the trial within one year.

图1　尼达尼布组和安慰剂组IPF患者FVC% pre和DLCO% pre年下降率

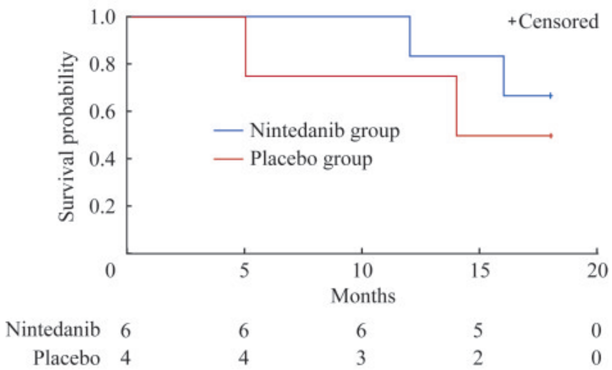
Fig 1　FVC% pre annual decrease rate and DLCO% pre annual decrease rate of nintedanib group and placebo group

表2　尼达尼布组和安慰剂组IPF患者临床结局比较

Tab 2　The clinical outcome of IPF patients in nintedanib group and placebo group IPF patients

Parameter	Nintedanib group[a]	Placebo group[a]
FVC% pre annual decrease rate [%(95%CI)]	−2.1 (−0.5, 4.8)	−4.9 (−4, −8.2)
DLco% pre annual decrease rate [%(95%CI)]	−8.46 (−0.5, −14.8)	−8.65 (−8.2, −8.7)
SGRQ score annual increase (95%CI)	4.1 (−17.0, 46.0)	6.9 (−2.7, 48.7)
Cases of acute exacerbation (n)	3 (3/6)	3 (3/4)
Cases of 8 years survival (n)	2 (2/6)	0 (0/4)

[a]During the trial, 1 case dropped in nintedanib group and 2 cases dropped in placebo group.



The nintedanib group had a survival advantage during 18 months follow-up, but the difference did not reach statistical significance.

图2　尼达尼布组和安慰剂组IPF患者Kaplan-Meier生存分析

Fig 2　Kaplan-Meier survival analysis of IPF patients in the nintedanib group and placebo group

有2例长期生存的受试者（表3），均为试验组患者，且均为女性。1例服用尼达尼布至今，1例服用尼达尼布1.5年后因腹泻退出研究。长期追踪2例患者的肺功能发现，长期服用尼达尼布者FVC及FVC%pre更稳定，1例患者第8年时复查FVC%pre下降程度达到25.2%（图3）。停药患者在随访过程中出现5次急性加重，住院治疗1次，目前只能居家活动，24 h持续吸氧。而坚持服用尼达尼布的患者未发生急性加重，日常生活能力正常。且该患者对尼达尼布耐受良好，未出现需要药物减量或停药的不良反应。

讨　　论

IPF是一种复杂的多因素所致的疾病，患者肺部随着时间的推移出现瘢痕性改变，实质为上皮细胞损伤和成纤维细胞活化所致的炎症反应等共同作用的结果，它导致肺功能不可逆持续性下降，主要表现为限制性通气功能障碍，肺活量减少。IPF患者一旦出现急性加重，会显著增加死亡风险。IPF的发病机制迄今为止仍不明确，且治疗措施有限，为目前的医疗难题之一，我国也缺乏相关的创新性研究。国外关于IPF的临床研究主要以FVC为主要观察指标，提示FVC绝对值或FVC%pre的下降率与IPF急性加重、死亡率、更多的医疗资源使用有关，如果能缓解FVC%pre的下降率，将改善IPF的预后。在本研究中，入选患者FVC%pre为52%～85%，根据澳洲及新西兰胸科学会推荐，FVC%pre＞50%者为“轻-中度IPF”[5]。本研究中使用尼达尼布治疗后试验组FVC下降较对照组减少，FVC%pre年下降率试验组低于对照组，提示尼达尼布有延缓IPF患者FVC下降的作用，这与2014

表3　2例长期生存的IPF患者基本情况比较

Tab 3　Comparison of two long-term survival IPF subjects

Serial number/Enroll-ment number	Age at enroll-ment	Course of disease at enroll-ment	Symptom	Complication	Base-line FVC (L)	Base-line FVC%pre	Base-line DLCO%pre	SGRQ score	Course of treat-ment	Deline of FVC%pre (8 y)	Deline of DLCO%pre (8 y)	Acute Epi-sodes (8 y)	Present health condition
1 (52 881)	65 y	5 y	Dyspnea after activity, dry cough	Hyperlipidemia, hypertension, neurological deafness, osteoporosis, chronic gastritis	1.5	70.2%	54.4%	29.3	1.5	25.2%	24.4%	5	Limited at home; oxygen therapy for 24 h; SpO_2: 85%–90% (at rest without oxygen therapy)
3 (52 885)	59 y	4 y and 2 mo	Dyspnea after activity	Hypertension, chronic nephritis (restrictive segmental glomerulonephritis)	2.0	79.0%	67.2%	12.0	8	1.0%	2.9%	0	Good health status, be able to do social and household activities

The two patients are all females and in Nintedanib group.

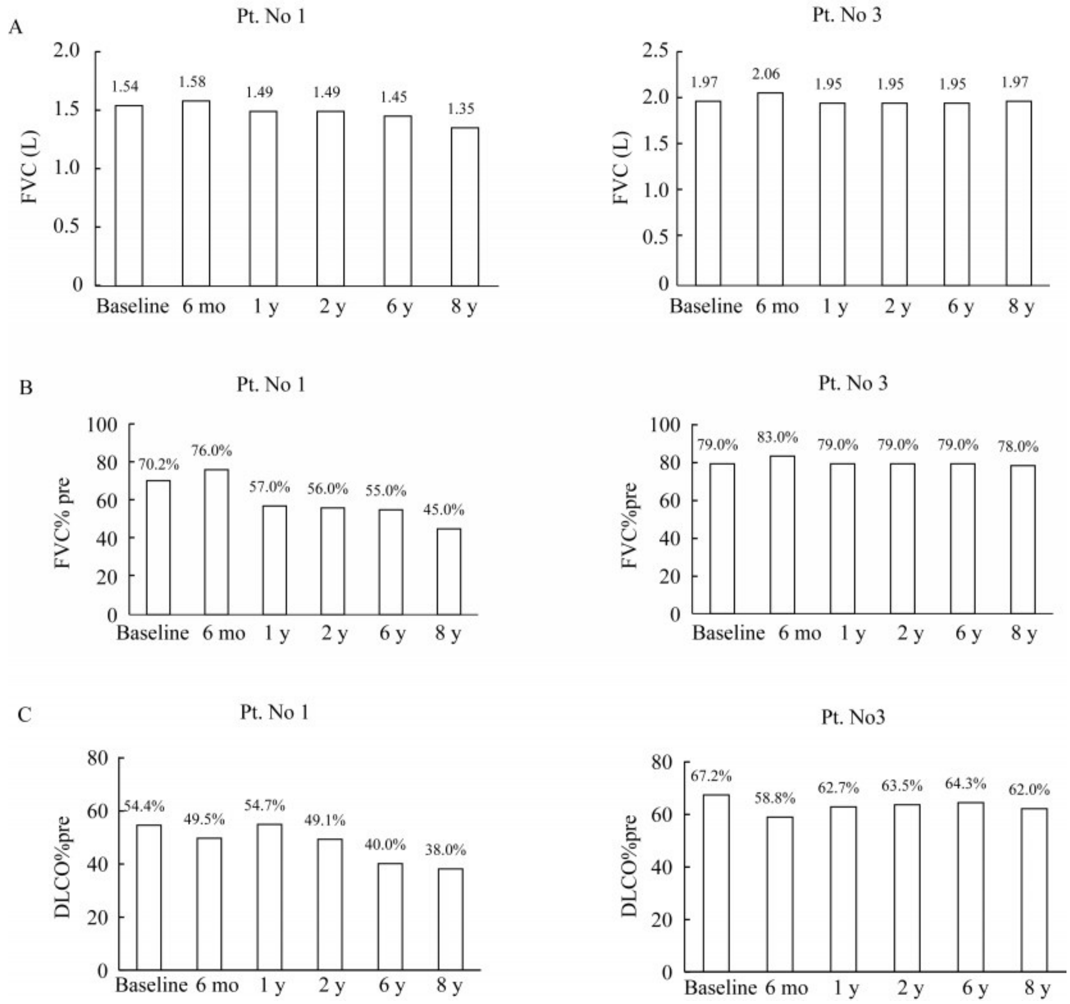


图3 2例长期生存的IPF患者8年间肺功能变化

Fig 3 Changes of pulmonary function in 8 years of two long-term survival IPF subjects

和2016年发表的INPULSIS-1和INPULSIS-2两项Ⅲ期研究结果相一致[6-7]。2011年发表的TOMORROW研究显示,使用任何尼达尼布治疗剂量的IPF患者,急性加重的次数均较低[8],而在本研究中,长期生存患者坚持服用尼达尼布者急性加重次数显著减少。来自Ⅱ期TOMORROW研究和两项Ⅲ期INPULSIS研究联合数据汇总分析显示:与安慰剂组相比,接受尼达尼布治疗的患者全因死亡风险下降30%[9],在本研究的随访中,试验组更有生存优势。另外在本研究中,两组患者DLCO及SGRQ问卷评分治疗前后变化无显著差异,可能与入组人数偏少有关,也反映FVC的下降率是临床预后更为有效、可行的判断指标。

在安全性方面,尼达尼布在消化系统常见的不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、胃肠功能紊乱及肝脏酶学增高,相关研究发现试验组与对照组在消化系统的不良反应发生率会增加,尤其是腹泻,但大多轻度、可逆[10]。本研究中试验组患者出现的不良反应与已发布的INPULSIS研究中报告的类似,多为轻至中度,患者多可耐受,未出现需要药物减量或停药的不良反应,提示尼达尼布在IPF患者中耐受性良好。且到目前为止,尚无实验或临床证据发现尼达尼布耐药的发生[11],因此长期使用尼达尼布治疗IPF是可以接受的。

综上所述,目前常规治疗对IPF效果欠佳,而尼达尼布在减缓IPF患者疾病进展和预防急性加重方面具有有益的作用,安全性可接受,在轻-中度IPF患者的早期治疗将带来更多的好处和更好的预后,是治疗IPF安全有效的药物,值得临床推荐。当然,从现有临床试验结果看,尼达尼布仅延缓肺功能下降速度,并不能完全阻止疾病进展,更不能逆转疾病,且尼达尼布对严重的疾病(FVC%pre<50%)或

疾病急性加重患者的疗效尚不清楚。

本研究入组的小样本试验组有延缓IPF患者FVC下降的结果与两项国际多中心Ⅲ期研究结果相一致。我们的长期追踪观察发现IPF作为一种不可逆的罕见病，预后仍然很差，但女性患者具有一定生存优势，尼达尼布长期口服耐受性较好。本单中心所揭示的数据尽管没有统计学差异，但与IMPLUSIS研究总体人群结果的趋势均一致，提示我们在罕见病研究中可以先设计一些小样本试验，得到一些有启示效应的结果，为将来开展大规模临床研究提供思路和方向，因此对罕见病而言仍不能忽视单中心的力量。

作者贡献声明　丁旻，李佳旻　数据整理和分析，论文撰写和修订。毛若琳，崔博，马圆　数据收集。洪群英，陈智鸿　研究设计，数据收集，论文修订。

利益冲突声明　所有作者均声明不存在利益冲突。

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): 788-824.

[2] VANCHERI C, DU BOIS RM. A progression-free end-point for idiopathic pulmonary fibrosis trials: lessons from cancer[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(2): 262-269.

[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-e19.

[4] 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(2016版)[J].中华结核和呼吸杂志，2016，39(6)：427-432.

[5] HEJO, TROY LK, KEIR G, *et al*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia[J]. *Respirology*, 2017, 22(7): 1436-1458.

[6] 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): 1023-1030.

[7] TANIGUCHI H, XU Z, AZUMA A, *et al*. Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2016, 21(8): 1425-1430.

[8] RICHELDI L, COSTABEL U, SELMAN M, *et al*. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1079-1087.

[9] 杨厚宇，梁宗安.尼达尼布治疗特发性肺间质纤维化的研究进展[J].西部医学，2017，29(4)：578-581.

[10] 杨厚宇，梁宗安.尼达尼布治疗特发性肺间质纤维化安全性Meta分析[J].医学综述，2017，23(17)：3503-3510.

[11] KOLB M, RICHELDI L, BEHR J, *et al*. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume[J]. *Thorax*, 2017, 72(4): 340-346.

(收稿日期：2021-07-26；编辑：张秀峰)