吡非尼酮和尼达尼布治疗特发性肺纤维化的间接Meta分析Δ

王　佳[1*]，李舒悦[2]，曲素欣[1]，王　皓[3]，葛卫红[3#]（1.青岛大学附属青岛妇女儿童医院药学部，山东 青岛　266011；2.山西省肿瘤医院药学部，太原　030000；3.南京大学医学院附属鼓楼医院药学部，南京　210008）

中图分类号　R974　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2901-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.16

摘　要　目的　系统评价吡非尼酮和尼达尼布治疗特发性肺纤维化的临床有效性和安全性。**方法**　在中国知网、万方、维普网、PubMed、Cochrane library等数据库对吡非尼酮和尼达尼布治疗特发性肺纤维化的中英文公开发表的随机对照研究进行检索，检索时间为2000年1月—2021年12月。用间接Meta分析的方法对已有研究进行合并，系统评价两种药物治疗特发性肺纤维化的有效性和安全性。**结果**　共纳入15项随机对照研究，其中吡非尼酮试验组1 026例、对照组845例，尼达尼布试验组1 864例、对照组1 848例，两对照组均为安慰剂。间接Meta分析结果显示，在病情急性加重率、用力肺活量比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率这两项疗效评价指标方面，两药表现相似（间接分析结果均$P>0.01$，差异无统计学意义）；在病情进展率方面，尼达尼布150 mg（bid）优于吡非尼酮800 mg（tid）（RR＝1.66，95%CI为1.06～2.63）。安全性方面，尼达尼布150 mg（bid）的腹泻发生率高于吡非尼酮800 mg（tid）（RR＝0.42，95%CI为0.33～0.53）。**结论**　尼达尼布与吡非尼酮相比，在控制疾病进展方面略占优势，但不良反应发生率也同时增加。

关键词　吡非尼酮；尼达尼布；特发性肺纤维化；疗效；安全性；间接Meta分析

Indirect meta-analysis of pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

WANG Jia[1], LI Shuyue[2], QU Suxin[1], WANG Hao[3], GE Weihong[3]（1. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Taiyuan 030000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. **METHODS** Randomised controlled trials on pirfenidone and nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis which were publicly published in Chinese and English were searched from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane library and other databases. The search time was set from January 2000 to December 2021. The existing studies were combined with indirect meta-analysis to systematically evaluate the efficacy and safety of the two drugs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. **RESULTS** A total of 15 randomized controlled trials were included, involving 1 026 cases in trial group of pirfenidone and 845 cases in control group of pirfenidone, 1 846 cases in trial group of nintedanib and 1 848 cases in control group of nintedanib. Both control groups were placebo. The results of indirect meta-analysis showed that the two drugs were similar in the evaluation indicators of therapeutic efficacy as acute exacerbation rate, the incidence of forced vital capacity (FVC)% decrease ≥10% from baseline or the incidence of absolute value decrease ≥0.2 L (*P* values of indirect analysis results were all > 0.01, and the difference was not statistically significant); but in terms of disease progression rate, nintedanib 150 mg (bid) was superior to pirfenidone 800 mg (tid) (RR=1.66, 95%CI=1.06-2.63); in terms of safety, the incidence of diarrhea induced by nintedanib 150 mg (bid) was higher than pirfenidone 800 mg (tid) (RR=0.42, 95%CI=0.33-0.53). **CONCLUSIONS** Compared with pirfenidone, nintedanib has slightly superior efficacy in terms of disease progression control, but the incidence of adverse reactions is also increased.

KEYWORDS　pirfenidone; nintedanib; idiopathic pulmonary fibrosis; efficacy; safety; indirect meta-analysis

特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）是一种慢性进展性纤维化肺部疾病，主要表现为干咳和呼吸困难，患者多因呼吸衰竭而死亡[1]。2018年，我国《第一批罕见病目录》将IPF收录其中[2]。近几年，IPF患病率逐年增加。作为一种慢性间质性肺病，IPF起病隐

Δ**基金项目**　江苏省精益化用药-石药专项科研基金资助项目（No. JY202042）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：合理用药。电话：0532-68661380。E-mail：wangjia212@126.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：医院药学。电话：025-83304616。E-mail：geyaoxue@163.com

匿，病情逐渐加重，诊断后的平均生存期仅2.8年，目前尚无可以完全治愈该疾病的药物[3]。有研究表明，持续的上皮细胞微损伤及肺纤维化是IPF的主要致病途径，因此使用抗纤维化药物可以显著改善患者生存情况[4]。

尼达尼布（nintedanib，BIBF-1120）是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能够抑制血小板衍化生长因子受体α和β、血管内皮生长因子受体1～3及成纤维细胞生长因子受体1～3，阻断纤维化进程的信号通路，抑制成纤维细胞的扩散、转移和转变，从而减缓纤维化进程[5－7]。而另一个可以延缓IPF进程、延长患者生存期的临床常用药物是吡非尼酮（pirfenidone），但该药的作用机制尚不完全清楚。研究结果显示，吡非尼酮能抑制重要的促纤维化和促炎细胞因子，包括转化生长因子β和肿瘤坏死因子α，抑制成纤维细胞增殖和胶原沉积，具有抗纤维化和抗炎作用[8－9]。这两种药物均被认为可以延缓IPF进程，延长患者生存期[10]。

2014年10月，美国FDA批准吡非尼酮和尼达尼布作为治疗IPF的抗纤维化药物。2016年《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》指出吡非尼酮和尼达尼布为可以“酌情使用的药物”。但由于目前缺少两种药物的头对头随机对照试验（randomised controlled trial，RCT），尚不明确哪种药物在疗效和安全性上更具优势，因此在临床实践中医生对两种药物的选择缺乏依据。本研究采用间接Meta分析的方法，利用安慰剂作为参照，评价吡非尼酮和尼达尼布两种药物治疗IPF的有效性和安全性，以期为临床用药提供循证依据。

1　材料与方法

1.1　文献检索策略

系统检索中国知网、万方、维普网等中文数据库，PubMed、Cochrane library等英文数据库，以“尼达尼布”“吡非尼酮”“特发性肺纤维化”“nintedanib”“pirfenidone”“BIBF-1120”“idiopathic pulmonary fibrosis”“IPF”等作为主要关键词，检索时间设置为2000年1月－2021年12月。以PubMed数据库为例，检索策略式为：（pirfenidone [Title/Abstract] OR Esbriet [Title/Abstract]）OR（nintedanib [Title/Abstract] OR Ofev [Title/Abstract]）AND（idiopathic pulmonary fibrosis [Title/Abstract] OR lung fibrosis [Title/Abstract] OR pulmonary fibrosis [Title/Abstract] OR IPF [Title/Abstract]）。由两位研究者按照事先制定的文献检索方案独立完成文献检索。

1.2　文献纳入与排除标准

1.2.1　纳入标准　本研究纳入的研究类型为RCT；研究对象为IPF患者，患者均符合IPF的国际和国内诊断标准[11－12]；试验组患者予以尼达尼布或吡非尼酮治疗，对照组患者予以安慰剂治疗。文献至少包含以下1项观察指标：主要结局指标包括用力肺活量（forced vital capacity，FVC）变化值、FVC%比较基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率、终止研究的不良事件发生率；次要结局指标包括IPF急性加重率、病情进展率、肺对一氧化碳的扩散能力（diffusing capacity of the lung for carbon monoxide，DLCO）变化值，以及各种不良反应发生率等。

1.2.2　排除标准　本研究排除重复发表的研究、专家评述、书信、无法获取全文的文献、动物实验、系统综述、会议文献。

1.3　数据提取

预先制作数据提取表格，由两位研究者独立完成文献筛选和数据提取工作，数据提取完毕后进行交叉核对，确保两位研究者的数据提取结果一致。存在分歧时，则咨询第三方，由第三方来协助判断。提取的资料包括研究作者、发表年份、干预方案、结局指标、例数、年龄、随访时间等。

1.4　文献偏倚风险评价

由两名评价人员独立使用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价，包括6个方面：是否随机序列产生、分配隐藏、盲法、随访数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源，每个方面均分为高偏倚风险、低偏倚风险和不清楚。评价完成后进行交叉核对，确保两名评价人员的评价结果一致；存在分歧时，则咨询第三方，由第三方来协助判断。

1.5　统计学方法

本研究所采取的主要终点指标为有效性与安全性相关指标。纳入研究间的异质性检验采用χ^2检验，若各研究存在统计学异质性（$P\leqslant0.10$，$I^2\geqslant50\%$），则采用随机效应模型进行合并分析；反之，则采用固定效应模型进行合并分析。对结果度量单位相同的数值变量直接采用在研究中提取的变化值均数与标准差求得均数差（MD）来表示效应分析统计量，二分类变量采用相对危险度（RR）或比值比（OR）表示效应分析统计量，区间估计采用95%置信区间（95%CI）。由于缺乏尼达尼布与吡非尼酮直接对比的临床研究，所以本研究采用直接对比与间接对比相结合的方法来评价两药的有效性与安全性。两药分别与安慰剂的比较采用RevMan 5.3.5软件完成；两药以安慰剂作为桥梁，采用ITC（indirect treatment comparison）软件进行间接比较，分析尼达尼布与吡非尼酮的间接效应，同样用RR及95%CI表示。通过漏斗图和Egger’s检验识别发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

吡非尼酮RCT研究筛选结果：共检索到文献951篇；剔除重复文献、无关报道的文献；阅读标题、摘要并阅读原文排除患者小于10例及药物使用、研究对象、结局指标不符合要求的文献；阅读全文，排除无法提取数据的文章，最终纳入6篇文献。尼达尼布RCT研究筛选结果：共检索到文献793篇，经与吡非尼酮相同筛选流程，最终纳入9篇文献。经筛选，并无符合要求的尼达尼布与吡非尼酮直接对比的RCT研究。

2.2 纳入文献的特征及文献偏倚风险评价

本研究共纳入6项吡非尼酮治疗IPF的RCT，合计1 871例IPF患者，其中试验组（吡非尼酮治疗）1 026例，对照组（安慰剂治疗）845例；9项尼达尼布治疗IPF的RCT，合计3 712例IPF患者，其中试验组（尼达尼布治疗）1 864例，对照组（安慰剂治疗）1 848例。纳入文献的基本特征及偏倚风险评价结果见表1，文献偏倚风险评价见图1、图2。所有纳入的研究偏倚风险较低。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 FVC变化值 从两药单独与安慰剂对比分析的数据提取情况可知，尼达尼布治疗相关研究中统计的

表1 纳入文献基本特征及偏倚风险评价

纳入研究	干预方案	主要结局指标	次要结局指标	例数	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	随访时间/周	文献偏倚风险评价					
							是否随机序列产生	分配隐藏	盲法	随访数据的完整性	选择性报告	其他偏倚
李惠萍2015[13]	吡非尼酮1 200 mg	①③	⑥	43	61.9±6.0	48	是	不确定	双盲	较完整	否	无
	安慰剂			44	62.6±6.9	48						
Azuma 2005[14]	吡非尼酮1 800 mg	①③	④⑤⑥⑦	72	64.0±7.1	36	是	不确定	双盲	较完整	否	无
	安慰剂			35	64.3±7.6	36						
Huang 2015[15]	吡非尼酮1 800 mg	①③	④⑥⑦	38	59.0±5.9	48	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			38	61.6±6.4	48						
Noble 2011（004）[16]	吡非尼酮2 400 mg	②	⑤⑥	174	65.7±8.2	72	是	完全	双盲	完整	否	无
	吡非尼酮1 200 mg			87	68.0±7.6	72						
	安慰剂			174	66.3±7.5	72						
Noble 2011（006）[16]	吡非尼酮2 400 mg	②	④⑤⑥⑦	171	66.8±7.9	72	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			173	67.0±7.8	72						
King 2014[17]	吡非尼酮2 400 mg	①②	④⑤⑦	278	68.4±6.7	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			277	67.8±7.3	52						
Taniguchi 2010[18]	吡非尼酮1 800 mg	①③	④⑤⑦	108	65.4±6.2	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	吡非尼酮1 200 mg			55	63.9±7.5	52						
	安慰剂			104	64.7±7.3	52						
Flaherty 2019[19]	尼达尼布300 mg	①②③	④⑤⑦	332	65.2±9.7	52	是	不确定	双盲	完整	否	无
	安慰剂			331	66.3±9.8	52						
Maher 2019[20]	尼达尼布	①	④⑦	116	70.5±7.7	未报道	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			230	70.2±7.2	未报道						
Xu 2019[21]	尼达尼布300 mg	①③	④⑦	61	64.6±8.1	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			40	63.9±6.5	52						
Crestani 2019[22]	尼达尼布300 mg	①③	④	638	66.6±8.1	10.3±3.4	是	不确定	双盲	完整	否	无
	安慰剂			423	67.0±7.9	10.8±2.8						
Corte 2015[23]	尼达尼布300 mg	③	⑤⑦	638	66.6±8.1	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			423	67.0±7.9	52						
Ogura 2015[24]	尼达尼布100 mg	③	⑦	6	66.7±2.9	6	是	不确定	双盲	完整	否	无
	尼达尼布200 mg			8	67.5±7.4	6						
	尼达尼布300 mg			24	64.7±8.5	8						
	安慰剂			12	64.1±10.3	8						
Richeldi 2018[25]	尼达尼布300 mg	①	无	85	65.4±7.8	38.0±14.8	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			85	64.8±8.6	42.4±12.0						
Richeldi 2011[26]	尼达尼布50 mg	①②③	④⑤⑦	86	65.3±9.4	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	尼达尼布100 mg			86	64.9±8.5	52						
	尼达尼布200 mg			86	65.1±8.6	52						
	尼达尼布300 mg			85	65.4±7.8	52						
	安慰剂			85	64.8±8.6	52						
Richeldi 2014（INPULSIS-1）[5]	尼达尼布300 mg	①②③	④⑤⑦	309	66.9±8.4	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			204	66.9±8.2	52						
Richeldi 2014（INPULSIS-2）[5]	尼达尼布300 mg			329	66.4±7.9	52	是	完全	双盲	完整	否	无
	安慰剂			219	67.1±7.5	52						

①：FVC变化值；②：FVC%比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率；③：终止研究的不良事件发生率；④：IPF急性加重率；⑤：病情进展率；⑥：DLCO（%）变化值；⑦：各种不良反应发生率

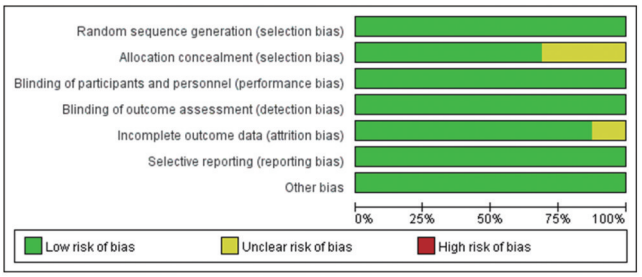


图1　纳入文献偏倚风险条图

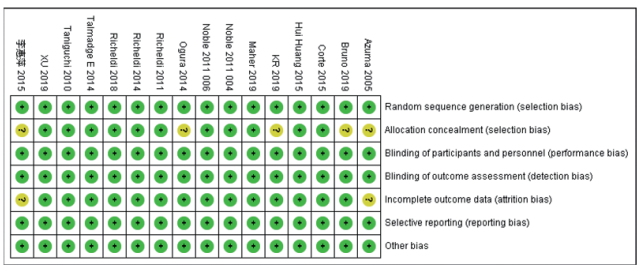


图2　纳入文献偏倚风险评价总图

FVC变化值统计时间为52周，而吡非尼酮为48周，故对两药相关治疗方案进行间接对比可能产生较大误差，所以放弃对两药相关治疗方案的FVC变化值进行间接对比。

2.3.2　FVC%比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率　直接Meta分析结果显示，与安慰剂相比，给予吡非尼酮或尼达尼布治疗后，在FVC%比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率方面降低（吡非尼酮RR=0.63，95%CI为0.47～0.85，I^2=53%，P=0.002；尼达尼布RR=0.74，95%CI为0.63～0.86，I^2=12%，P<0.01）。将吡非尼酮800 mg（tid）与尼达尼布150 mg（bid）进行间接对比，结果显示两药在FVC%比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率方面比较，差异无统计学意义（P=0.51），详见图3[图中，Pirfenidone[a]表示吡非尼酮400 mg（tid）；Pirfenidone[b]表示吡非尼酮600 mg（tid）；Pirfenidone[c]表示吡非尼酮800 mg（tid）；Pirfenidone[d]表示吡非尼酮剂量与频次不限；Nintenib[a]表示尼达尼布150 mg（bid），下图同]。

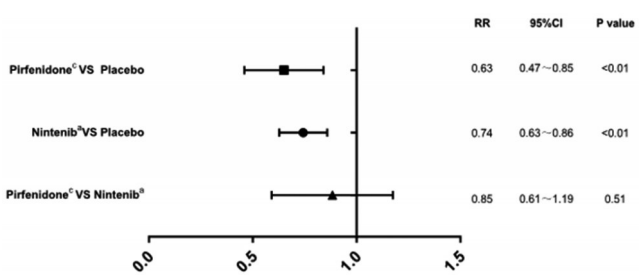


图3　FVC%比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率间接对比结果

2.3.3　终止研究的不良事件发生率　直接Meta分析结果显示，与安慰剂相比，选择尼达尼布治疗增加了终止研究的不良事件发生率（吡非尼酮RR=1.25，95%CI为0.88～1.79，I^2=0，P=0.22；尼达尼布RR=1.60，95%CI为1.30～1.96，I^2=26%，P<0.01）。将吡非尼酮400、600 mg（均为tid）分别与尼达尼布150 mg（bid）的治疗方案进行间接对比，结果提示，吡非尼酮各治疗方案与尼达尼布在终止研究的不良事件发生率方面比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。将吡非尼酮400、600 mg（均为tid）治疗方案的数据合并后与尼达尼布150 mg（bid）进行间接对比，结果两药在终止研究的不良事件发生率方面比较，差异无统计学意义（P=0.59），详见图4。

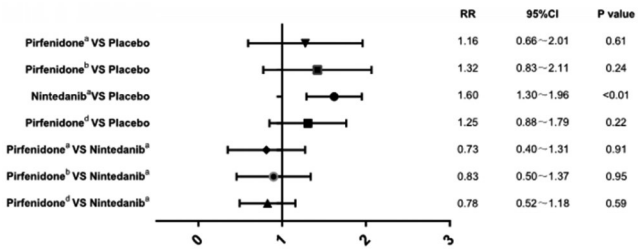


图4　终止研究的不良事件发生率间接对比结果

2.3.4　病情进展率　直接Meta分析结果显示，与安慰剂相比，吡非尼酮和尼达尼布均可以显著降低病情进展率（吡非尼酮RR=0.65，95%CI为0.50～0.86，I^2=0，P<0.01；尼达尼布RR=0.47，95%CI为0.34～0.65，I^2=0，P<0.01）。分别将吡非尼酮400、600、800 mg（均为tid）与尼达尼布150 mg（bid）的治疗方案进行间接对比，结果提示，两药在病情进展率方面差异无统计学意义（P>0.05），但是吡非尼酮800 mg（tid）的治疗方案在病情进展方面的风险是尼达尼布治疗方案的1.66倍，差异有统计学意义（P<0.01）。将吡非尼酮各治疗方案的数据合并后与尼达尼布150 mg（bid）进行间接对比，结果两药在病情进展率方面比较，差异无统计学意义（P=0.43），详见图5。

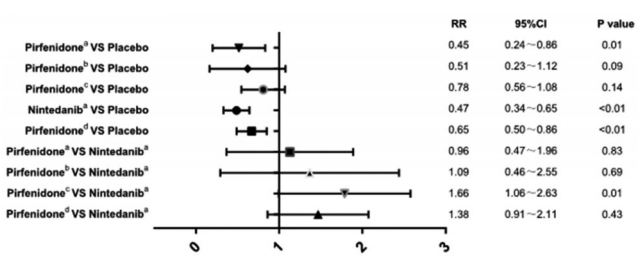


图5　病情进展率间接对比结果

2.3.5　IPF急性加重率　直接Meta分析结果显示，总体而言，与安慰剂相比，吡非尼酮或尼达尼布治疗并未显著降低IPF急性加重率（吡非尼酮RR=0.47，95%CI为0.23～0.99，I^2=20%，P=0.05；尼达尼布RR=0.65，95%CI为0.30～1.43，I^2=42%，P=0.29）。将吡非尼酮600、800 mg（均为tid）与尼达尼布150 mg（bid）进行间接对比，结果提示在IPF急性加重率方面比较，差异无统计学意义（P>0.05）。将吡非尼酮各治疗方案的数据合并后与尼达尼布150 mg（bid）进行间接对比，结果两药在

IPF急性加重率方面比较，差异无统计学意义（P=1.00），详见图6。

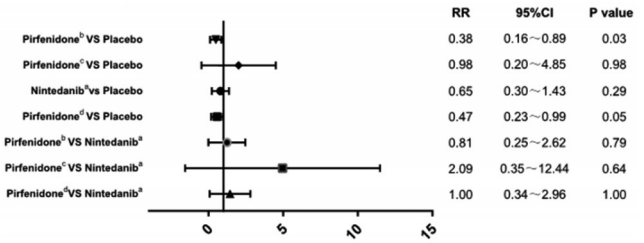
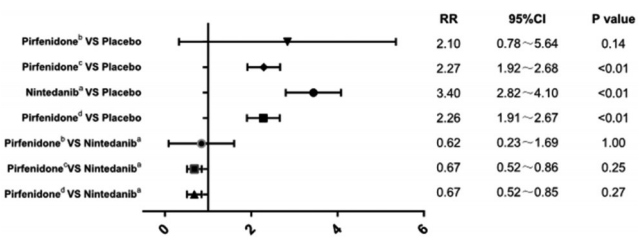


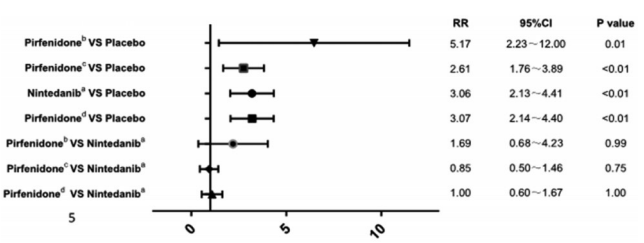
图6　IPF急性加重率间接对比结果

2.3.6　其他次要结局指标结果　直接Meta分析结果显示，与安慰剂相比，吡非尼酮治疗后，恶心呕吐（RR=2.26，95%CI为1.91～2.67，I^2=0，P<0.01）、食欲不振（RR=3.07，95%CI为2.14～4.40，I^2=0，P<0.01）、腹泻（RR=1.33，95%CI为1.09～1.64，I^2=0，P=0.01）发生率显著增加；尼达尼布治疗后，恶心呕吐（RR=3.40，95%CI为2.82～4.10，I^2=0，P<0.01）、食欲不振（RR=3.06，95%CI为2.13～4.41，I^2=0，P<0.01）、肝功能异常（RR=3.86，95%CI为2.76～5.41，I^2=0，P<0.01）、腹泻（RR=3.14，95%CI为2.75～3.58，I^2=0，P<0.01）、任何不良事件（RR=1.09，95%CI为1.06～1.12，I^2=44%，P<0.01）发生率显著增加。两药的心血管不良事件发生率均未显著增加。

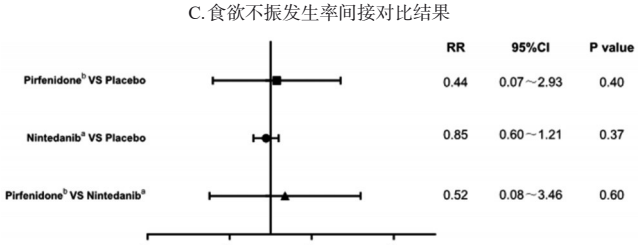
将吡非尼酮各治疗方案与尼达尼布治疗方案分别进行间接对比，结果提示，吡非尼酮800 mg（tid）腹泻发生率低于尼达尼布150 mg（bid）。将吡非尼酮各治疗方案的数据合并后与尼达尼布进行间接对比，结果同样为吡非尼酮腹泻发生率低于尼达尼布（P=0.01），详见图7[由于基线不平、研究时长不同，本文未对DLCO（%）变化值进行分析]。



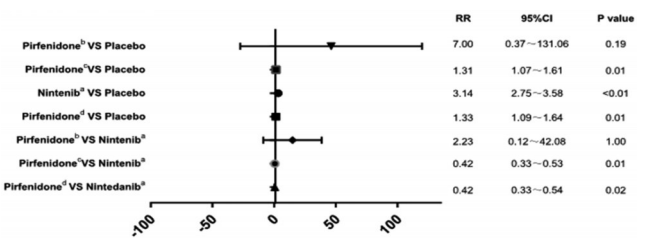
A. 恶心呕吐发生率间接对比结果



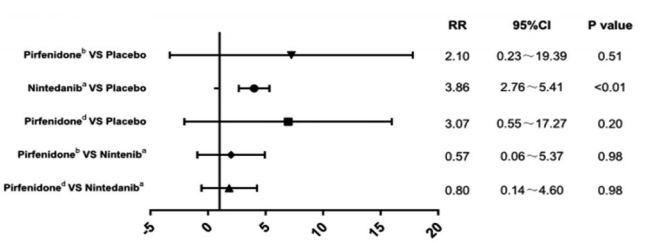
C. 食欲不振发生率间接对比结果



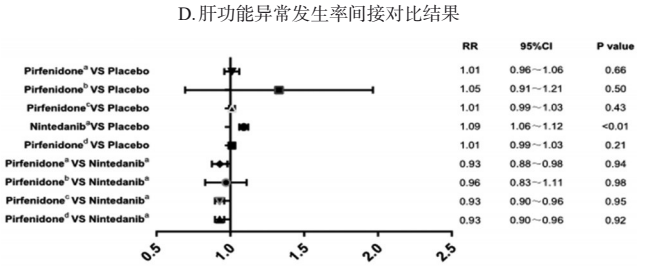
E. 心血管不良事件发生率间接对比结果



B. 腹泻发生率间接对比结果



D. 肝功能异常发生率间接对比结果



F. 任何不良事件发生率间接对比结果

图7　其他次要结局指标间接对比结果

2.4　异质性和发表偏倚分析

分别用漏斗图和Egger's检验和Begger试验进行发表偏倚分析，结果表明除了吡非尼酮的任何不良事件发生率外，不存在会对研究结局产生影响的发表偏倚。根据Egger's检验的结果（P=0.004<0.1），本研究采用修剪填充方法调整结果，调整前后P值分别为0.296和0.198，差异均无统计学意义，证明结果较稳定，真实性较好（具体图略）。

3　讨论

研究最终纳入6项吡非尼酮治疗IPF的RCT和9项尼达尼布治疗IPF的RCT，所有纳入的研究质量较高，具有参考意义。由于吡非尼酮在不同试验中存在不同的治疗剂量，因此本研究将吡非尼酮400、600、800 mg及合并后的吡非尼酮组分别进行了统计，进一步探索了不同剂量的吡非尼酮有效性和安全性的差异。

吡非尼酮和尼达尼布作为抗纤维化的有效治疗药物，近几年被大量用于IPF的治疗中。两种药物均被证实在与安慰剂的对照试验中表现出明显优势[5,19]。本研究合并各临床试验中吡非尼酮对比安慰剂及尼达尼布对比安慰剂的数据后，也证实了两种药物相较于安慰剂

的有效性。直接Meta分析结果显示，与安慰剂相比，吡非尼酮和尼达尼布均可以显著降低IPF病情进展率，降低FVC%比基线下降≥10%或绝对值下降≥0.2 L发生率，具有显著的治疗作用。同时，在吡非尼酮和尼达尼布治疗后，不良反应的发生率也显著增加，主要表现为恶心呕吐、腹泻、食欲不振等。另外，尼达尼布在肝功能异常、终止研究的不良事件及任何不良事件的发生这3个结局中相较于安慰剂表现出较高的发生率。

间接Meta分析是一种通过比较干预措施A与B、A与C的效果，从而间接得到B与C的效果的分析方法。由于在IPF治疗中，吡非尼酮和尼达尼布两种药物没有相应的优先推荐证据，且缺乏直接比较的RCT，故本研究以安慰剂作为桥梁，对吡非尼酮和尼达尼布进行间接Meta分析，比较了两药治疗IPF的安全性和有效性。间接Meta分析的结果显示，吡非尼酮800 mg（tid）治疗的病情进展率显著高于尼达尼布150 mg（bid），说明尼达尼布150 mg（bid）在这一指标上优于吡非尼酮800 mg（tid）。在不良反应方面，吡非尼酮800 mg（tid）治疗的腹泻发生率低于尼达尼布150 mg（bid），且合并剂量后的吡非尼酮治疗腹泻发生率仍低于尼达尼布。这一结果与Di Martino等[27]研究结果一致。

间接比较后发现，两种药物仅在病情进展率和腹泻发生率这两项指标上有差异，表现为尼达尼布疗效和不良反应发生率同时增加。考虑到临床使用的依从性，吡非尼酮治疗需要多次调整用药方案，且用药方案为tid，而尼达尼布为bid，因此尼达尼布可以更好地提高患者的顺应性。此外，有研究通过成本-效果分析比较了吡非尼酮和尼达尼布在药物经济学上的差异，结果显示与尼达尼布相较于吡非尼酮更具有经济学优势[28—29]。以上结果可为临床提供参考。

同时，由于吡非尼酮和尼达尼布抗IPF治疗靶点不同，其联合治疗是否具有协同作用，已经成为IPF新的药物研究方向。已有临床试验结果显示尼达尼布联合吡非尼酮在IPF患者中具有可控的安全性和耐受性[30]，这提示研究者可以进一步探索性应用尼达尼布联合吡非尼酮治疗IPF。

本研究存在一些局限性，结论可能受到某些偏倚的影响，如吡非尼酮按照治疗剂量分组后，导致每个组的研究和样本量相对减少，Meta分析偏倚较大，而合并后的分析结果又有可能受到剂量不同的影响。此外纳入的文献中部分试验样本量较少（小于50例），且各研究随访时间不完全相同，可能会影响分析的准确性。吡非尼酮和尼达尼布作为IPF相关指南推荐的仅有的两个抗纤维化药物在未来将会有更大的发展空间，但也需要更多的研究数据指导两种药物的临床应用。因此本研究结论有待于在今后的临床研究中进一步验证。

综上所述，吡非尼酮和尼达尼布的间接Meta分析结果显示，尼达尼布在治疗IPF时，与吡非尼酮相比疗效略占优势，但不良反应发生率也同时增加。尚有待于高质量的大样本RCT进行两药的直接比较，以获得更多的循证证据。

参考文献

[1] RAGHU G，COLLARD H R，EGAN J J，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] 国家卫生健康委，医政医管局.关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. [2022-08-10]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/index.shtml.

[3] BEHR J，GÜNTHER A，BONELLA F，et al. S2K guideline for diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiration，2021，100（3）：238-271.

[4] LUPPI F，KALLURI M，FAVERIO P，et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung：understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management[J]. Respir Res，2021，22（1）：109.

[5] RICHELDI L，DU BOIS R M，RAGHU G，et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med，2014，370（22）：2071-2082.

[6] WOLLIN L，MAILLET I，QUESNIAUX V，et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis[J]. J Pharmacol Exp Ther，2014，349（2）：209-220.

[7] WOLLIN L，WEX E，PAUTSCH A，et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J，2015，45（5）：1434-1445.

[8] LV Q，WANG J J，XU C Q，et al. Pirfenidone alleviates pulmonary fibrosis *in vitro* and *in vivo* through regulating Wnt/GSK-3β/β-catenin and TGF-β_1/Smad2/3 signaling pathways[J]. Mol Med，2020，26（1）：49.

[9] RUWANPURA S M，THOMAS B J，BARDIN P G. Pirfenidone：molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol，2020，62（4）：413-422.

[10] SGALLA G，IOVENE B，CALVELLO M，et al. Idiopathic pulmonary fibrosis：pathogenesis and management [J]. Respir Res，2018，19（1）：32.

[11] LYNCH D A，SVERZELLATI N，TRAVIS W D，et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis：a Fleischner Society White Paper[J]. Lancet Respir Med，2018，6（2）：138-153.

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

[13] 李惠萍，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.
[14] 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.
[15] HUANG H，DAI H P，KANG J，et al. Double-blind randomized trial of pirfenidone in Chinese idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. Medicine（Baltimore），2015，94(42)：e1600.
[16] NOBLE P W，ALBERA C，BRADFORD W Z，et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis（CAPACITY）：two randomised trials[J]. Lancet，2011，377(9779)：1760-1769.
[17] KING T E Jr，JR B，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.
[18] TANIGUCHI H，EBINA M，KONDOH Y，et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J，2010，35(4)：821-829.
[19] FLAHERTY K R，WELLS A U，COTTIN V，et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases[J]. N Engl J Med，2019，381(18)：1718-1727.
[20] MAHER T M，STOWASSER S，NISHIOKA Y，et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib（INMARK study）：a randomised，placebo-controlled study[J]. Lancet Respir Med，2019，7(9)：771-779.
[21] XU Z J，LI H P，WEN F Q，et al. Subgroup analysis for Chinese patients included in the INPULSIS® trials on nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Adv Ther，2019，36(3)：621-631.
[22] CRESTANI B，HUGGINS J T，KAYE M，et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis：results from the open-label extension study，INPULSIS-ON[J]. Lancet Respir Med，2019，7(1)：60-68.
[23] CORTE T，BONELLA F，CRESTANI B，et al. Safety，tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res，2015，16：116.
[24] OGURA T，TANIGUCHI H，AZUMA A，et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J，2015，45(5)：1382-1392.
[25] RICHELDI L，KREUTER M，SELMAN M，et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib：results from the TOMORROW trial and its open-label extension[J]. Thorax，2018，73(6)：581-583.
[26] 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.
[27] DI MARTINO E，PROVENZANI 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.
[28] 吴小凤.吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的药物经济学评价[J].中国药物经济学，2021，16(9)：17-19.
[29] 马艺蕾，伏振，段彦然，等.吡非尼酮与尼达尼布治疗特发性肺纤维化的成本-效果分析[J].医药导报，2020，39(11)：1552-1557.
[30] VANCHERI C，KREUTER M，RICHELDI L，et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis：results of the INJOURNEY trial[J]. Am J Respir Crit Care Med，2018，197(3)：356-363.

（收稿日期：2022-05-22　修回日期：2022-09-20）
（编辑：刘明伟）

（上接第2894页）

[17] MACGOWAN A P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections[J]. J Antimicrob Chemother，2003，51(Suppl 2)：ii17-ii25.
[18] WICHA S G，FREY O R，ROEHR A C，et al. Linezolid in liver failure：exploring the value of the maximal liver function capacity（LiMAx）test in a pharmacokinetic pilot study[J]. Int J Antimicrob Agents，2017，50(4)：557-563.
[19] SASAKI T，TAKANE H，OGAWA K，et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect，thrombocytopenia，in Japanese patients[J]. Antimicrob Agents Chemother，2011，55(5)：1867-1873.
[20] ZHANG S H，ZHU Z Y，CHEN Z，et al. Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in patients with liver dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother，2020，64(6)：e00133-e00120.
[21] 陈建丽.肝炎肝硬化患者的肝功能检测结果分析及其临床指导价值[J].吉林医学，2022，43(3)：808-810.

（收稿日期：2022-06-17　修回日期：2022-10-10）
（编辑：舒安琴）