

抗肺纤维化新药吡非尼酮

邵明香^{1,2}, 王维亭¹, 赵专友¹, 汤立达^{1,2*}

1. 天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

2. 天津医科大学, 天津 300080

摘要: 特发性肺纤维化是由不明原因引起的疾病, 目前还没有一种药物来有效治疗该疾病。吡非尼酮是一类吡啶类的小分子物质, 通过抑制转化生长因子- β , 改变胶原合成和累积, 抑制细胞外基质增殖和表达, 具有抗炎、抗氧化和抗纤维化的作用。在一系列的临床试验中, 显示了吡非尼酮是潜在治疗特发性纤维化的药物, 具有良好的应用前景。

关键词: 吡非尼酮; 特发性肺纤维化; 转化生长因子- β ; 抗纤维化

中图分类号: R91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0409-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.040

A new drug treating idiopathic pulmonary fibrosis: pirfenidone

SHAO Ming-xiang^{1,2}, WANG Wei-ting¹, ZHAO Zhuan-you¹, TANG Li-da^{1,2}

1. Tianjin Center for Drug Safety Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300080, China

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease caused by unknown reason. To date, there is no one drug to effectively treat the disease. Pirfenidone is an anti-inflammatory, anti-oxidant, and antifibrotic agent that inhibits transforming growth factor- β *in vitro* and changes collagen synthesis and accumulation, and inhibits proliferation and extracellular matrix expression. In a series of clinical trials, pirfenidone is a potential for the treatment of IPF.

Key words: pirfenidone; idiopathic pulmonary fibrosis; transforming growth factor- β ; anti-fibrosis

1 药物概况

名称: 吡非尼酮

别名: 派非尼酮

化学名: 5-甲基-1-苯基-2-(1*H*)-吡啶酮

CAS: 53179-13-8

分子式: $C_{12}H_{11}NO$

相对分子质量: 185.22

结构式: 见图 1

原研公司: 美国 Marnac 公司

药理分类: 广谱的抗纤维化药物

适应症: 特别适用于特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 也适用于肝纤维化、心脏组织纤维化和多发性硬化症

给药途径: 口服

研发阶段: III期临床

2 相关背景

IPF 是指由不明原因引起, 并以普通型间质性肺炎为特征性病理改变的一种慢性间质性肺疾病, 是特发性间质性肺炎中最常见的类型^[1]。IPF 多见于 40~70 岁, 该病的精确发病率目前尚无确切资料证实, 据估计每 10 万人中发病率约为 13~20 人, 且随着年龄增长发病率增高, 平均诊断年龄为 66 岁; 该疾病死亡率也随着年龄增加而升高, 且男性高于

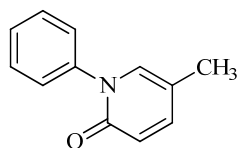


图 1 吡非尼酮结构式

Fig.1 Structure of pirfenidone

收稿日期: 2013-04-25

作者简介: 邵明香 (1988—), 硕士研究生, 研究方向为药理学。Tel: (022)84845255 E-mail: shaomingxiang1051@163.com

*通信作者 汤立达, 研究员, 博士生导师, E-mail: tangld@tjpr.com

女性^[2], 5 年存活率是 20%, 死亡率远远高于许多癌症^[3]。皮质类固醇和硫唑嘌呤以及 *N*-乙酰半胱氨酸合用, 可以用于治疗轻度至中度的肺纤维化, 但是此类研究较少, 且有许多副作用, 临床效能较低, 因此这类药物仍具有很大的限制性^[4]。最近研究证明, IPF 是由慢性的上皮细胞损伤, 纤维细胞异常活跃造成的^[5]。所以, 治疗 IPF 的措施已经从寻找皮质类固醇和免疫抑制剂转到抗纤维化药物。目前, 美国 FDA 尚没有批准任何一种药物来治疗 IPF。

吡非尼酮是口服的吡啶类药物, 能调节许多细胞因子, 包括转化生长因子- β (transforming growth

factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α), 改变胶原表达合成和累积, 抑制细胞外基质增殖和表达^[6], 具有抗炎、抗氧化及抗纤维化的作用。

3 合成路线

2-氨基-5-甲基吡啶经重氮化、水解得到 5-甲基-2-(1*H*)-吡啶酮, 与溴苯按物质的量比 1:1.2 反应, 以 DMF 为溶剂, 溴化亚铜为催化剂, 加入 5% 的 1,10-菲罗啉作为配体, 在 90 °C 下反应 2 h, 得到吡非尼酮^[7-8]。

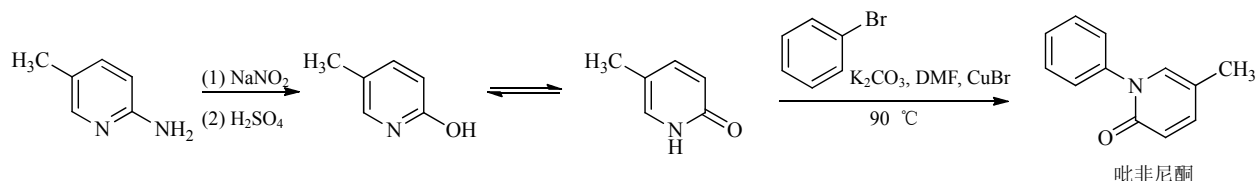


图 2 吡非尼酮合成路线

Fig. 2 Synthesis of pirfenidone

4 药理学研究

4.1 体外实验

Lin 等^[9]用不同浓度的吡非尼酮与人 Tenon 囊成纤维细胞 (HTFs) 相互作用。MTT 实验表明, 吡非尼酮在血清存在下能抑制 HTFs 增殖, 与对照组比较, 0.2 mg/mL 吡非尼酮与 HTFs 孵育 24 h, 细胞增殖明显变弱 ($P < 0.001$)。0.3、0.5、1 mg/mL 吡非尼酮与 HTFs 孵育 24、48、72 h, 细胞数量减少的更明显 ($P < 0.001$)。细胞刮伤迁移实验表明, 吡非尼酮能抑制 HTFs 的活动, 与对照组相比, 0.15、0.3 mg/mL 吡非尼酮抑制 HTFs 迁移距离分别是对照组的 72.48%、37.89%, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。RT-PCR 结果显示, 0.15、0.3 mg/mL 能显著降低 TGF- β 1、TGF- β 2 含量 ($P < 0.05$), 0.3 mg/mL 能明显降低 TGF- β 3 含量 ($P < 0.05$)。

Lee 等^[10]研究了吡非尼酮对子宫肌层细胞和平滑肌细胞的作用。吡非尼酮设 5 个不同剂量, 分别为 0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/mL, 氘标记胸腺嘧啶核苷渗入实验显示, 吡非尼酮以剂量相关的方式明显抑制子宫肌层细胞和平滑肌细胞的 DNA 合成 ($P < 0.001$, $P < 0.005$)。原位杂交分析表明, 吡非尼酮以剂量相关方式降低 I 型和 III 型胶原 mRNA 水平。0.01、0.1、0.3、1.0 mg/mL 吡非尼酮可降低子宫肌层细胞 I 型胶原 mRNA 到 (0.82 ± 0.11) 光密度单位 (arbitrary densitometric units, ADU) ($P <$

0.05)、 (0.66 ± 0.16) ADU ($P < 0.005$)、 (0.56 ± 0.21) ADU ($P < 0.005$) 及 (0.38 ± 0.14) ADU ($P < 0.005$), 降低平滑肌瘤细胞 I 型胶原 mRNA 分别到 (0.92 ± 0.1) ADU ($P = 0.08$)、 (0.67 ± 0.16) ADU ($P < 0.05$)、 (0.6 ± 0.15) ADU ($P < 0.005$)、 (0.38 ± 0.2) ADU ($P < 0.005$); 0.1、0.3、1.0 mg/mL 吡非尼酮分别降低子宫肌层细胞 III 型胶原 mRNA 水平到 (0.54 ± 0.22) ADU ($P < 0.05$)、 (0.46 ± 0.21) ADU ($P < 0.005$)、 (0.41 ± 0.20) ADU ($P < 0.005$)。在平滑肌瘤细胞中, 只有 1.0 mg/mL 的吡非尼酮能明显抑制 III 型胶原 mRNA 水平 (0.541 ± 0.3) ADU ($P < 0.05$)。该实验说明吡非尼酮可能是治疗子宫肌瘤的有效非甾体类化合物。

Nakayama 等^[11]研究表明吡非尼酮能抑制热休克蛋白 47 (HSP47) 的表达。HSP47 是胶原结合剂, 参与细胞内原骨胶原的加工、折叠、组装和分泌。HSP47 阳性细胞特别是肌成纤维细胞被认为是胶原合成的主要来源, HSP47 的表达表示纤维化的进程。所以这些细胞在肺纤维化中细胞外基质合成、沉积和重塑起着重要的作用。

4.2 体内实验

雄性金丝熊仓鼠 (90~110 g) 随机分为 2 组: 生理盐水组 (saline, SA) 和博来霉素组 (Bleomycin, BL)。BL 组每只动物气管内注射 BL 1.5 units/(kg·mL), 复制肺纤维化模型, SA 组给予等体积同

剂量的 SA。SA 组分为两部分,一部分不给吡非尼酮 SA+CD 组,另外一部分给予 0.5%吡非尼酮 SA+PD 组。同理 BL 组也分为两部分,一部分不给吡非尼酮 BL+CD 组以及给予 0.5%吡非尼酮 BL+PD 组^[12-13]。在仓鼠注射 SA 或 BL 之后的第 3、7、10、14 和 21 天断头处死,取肺,冰冻包埋,放入液氮, -80 °C 保存^[14-15]。测定肺组织中丙二醛(MDA)和羟脯氨酸(Hyp)含量,结果显示:BL 能明显升高 MDA 水平,在第 10、14、21 天, BL+CD 组 MDA 含量分别是 SA+CD 组的 226%、376%、202%,经过吡非尼酮治疗后,能使其分别降到 81%、123%、111%。气管注射 BL 之后,4 组之间 Hyp 含量在第 3、7、10 天无明显区别。但是,在第 14、21 天, BL+CD 组与 SA+CD 组比较, Hyp 含量明显增加。给予吡非尼酮之后, BL+PD 组与 BL+CD 组比较,能明显降低 Hyp 含量,第 14、21 天, BL+PD 组分别是 (1 001±114) mg/肺、(941±42) mg/肺, BL+CD 组分别是 (1 405±37) mg/肺、(1 553±14) mg/肺^[14]。

随后, Iyer 等^[16]用了同样实验方法,在造模后第 1、3、5、7、14、21 天取肺泡灌洗液(BALF),测 BALF 中细胞和总蛋白含量。气管注射 BL 之后,与注射 SA 相比,能明显增加总细胞和总蛋白含量,中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞明显增加;使用吡非尼酮治疗之后,能明显降低 BALF 中各物质含量。在第 1、3、5、7、14、21 天, BL+CD 组 BALF 中 TGF- β 含量分别是 SA+CD 组的 267%、252%、395%、209%、171%、462%。在第 3、5、7 天, BL+PD 组 TGF- β 含量比 BL+CD 组降低了 34%、46%、55%。

此外, Van Erp 等^[17]用 8 月龄的 mdx 小鼠,使用吡非尼酮治疗 7 个月,降低 TGF- β 、mRNA 含量,提高心肌收缩力 ($P<0.05$),提高 mdx 小鼠的心脏功能,是潜在的治疗杜氏肌营养不良的药物。

4.3 药动学研究

吡非尼酮具有吸收快、分布广、生物利用度高等特点。用放射性研究方法证明,小鼠 ig 吡非尼酮之后,在肝脏、肾脏、心脏以及肺脏等组织中能观察到吡非尼酮。吡非尼酮的消除半衰期和吸收半衰期,最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 以及达 $C_{\max}$ 的时间 ($t_{\max}$) 与是否空腹以及抗酸剂有关^[18]。空腹老年人口服吡非尼酮 30 min, 血浆吡非尼酮 $C_{\max}$ 为 15.4 $\mu\text{g/mL}$, 消除半衰期是 2.54 h, 吸收半衰期是 0.375 h。和食

物一起服用,能延缓吡非尼酮的吸收,3.5 h 达 $C_{\max}$ (7.23 $\mu\text{g/mL}$), 吸收半衰期是 1.88 h。该结果说明在饱食状态下 $C_{\max}$ 降低可以减少吡非尼酮的副反应,对潜在的临床有重要意义。该实验也说明抗酸剂对吡非尼酮在体内的吸收和消除影响不大。

在人和动物体内,吡非尼酮主要被 CYP1A2 代谢,代谢的主要位置是吡啶酮的 5 位甲基,形成 5-羟甲基吡啶酮和 5-羧基代谢物(图 3), 5-羧基代谢物占 95%^[19], 主要通过尿排泄^[20]。

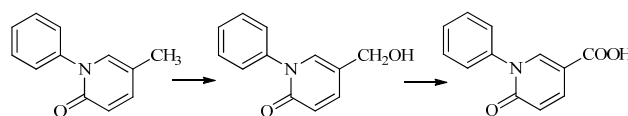


图3 吡非尼酮在体内的代谢过程

Fig. 3 *In vivo* metabolic pathway of pirfenidone

5 临床研究

5.1 Ⅱ期临床研究

5.1.1 前瞻性开放的Ⅱ期临床实验 前瞻性开放的Ⅱ期临床试验由 Raghu 等^[21]完成,由华盛顿大学医学中心诊断具有 IPF 的临床症状以及肺切片诊断是 IPF 的 20~80 岁的患者共 54 例。测量治疗前的用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC)、肺弥散量(DLCO)和血氧饱和度,采用非盲方法给药,15 d 为 1 个周期,口服吡非尼酮的量从 40 mg/(kg·d)增加到最大剂量 3.6 g/(kg·d),为期 52 周。主要研究终点是总生存数以及治疗 12 周后肺功能的变化。定义肺功能的提高为 FVC 或 TLC 升高 $\geq 10\%$ 、DLCO 至少升高 20%,或血氧饱和度升高 3%。

治疗 6 个月有 24%的患者 FVC 提高,29%患者 TLC 提高,以及有 23%患者 DLCO 有提高(表 1)。54 例完成了 6 个月实验,31 例完成了 12 个月实验。剩下患者或者死亡或者由于呼吸困难未完成测试。1 年生存率是 78%,2 年生存率 63%。

5.1.2 随机双盲安慰剂对照试验 在一项随机双盲安慰剂对照的Ⅱ期临床实验中,按照筛选条件:使用免疫抑制剂 6 个月症状减轻者;每天口服强的松 10 mg,连续 3 个月症状减轻者;先天性间质性肺炎等患者不符合条件,筛选出 107 个符合条件的患者。将 107 例患者随机分为吡非尼酮组(72 例)和安慰剂对照组(35 例)。主要研究终点是患者以 60 m/min 的速度在跑步机上步行 6 min,通过脉搏血氧计连续测量最低血氧饱和度(SO_2)变化,每 3 个月测量 1 次。次要研究终点是肺活量的改变值。对

表 1 肺功能的改变
Table 1 Changes of lung function

治疗时间	肺功能	稳定不变	提高	恶化	死亡率
6 个月	FVC	46%	24%	29%	11%
	TLC	42%	29%	29%	
	DLCO	58%	23%	19%	
1 年	FVC	48%	23%	29%	22%
	TLC	43%	22%	35%	
	DLCO	41%	33%	26%	

所有患者药物的使用剂量和时间表是：第 1、2 天，每天分 3 次口服吡非尼酮或者安慰剂，每次 200 mg；第 3、4 天，每天 3 次，每次 400 mg；第 5~7 天，每天 3 次，每次 600 mg。为了减少副反应，剂量逐步递减，即第 8~10 天，每天 3 次，每次 600 mg；第 11、12 天，每天 3 次，每次 400 mg；第 13、14 天，每天 3 次，每次 200 mg。14 d 为 1 个周期，为期 52 周^[22]。

实验结果显示 SO_2 的改变值，第 6 个月两组之间无明显差异 ($P=0.072\ 2$)。但是对于 6 min 步行测试 SO_2 大于 80% 的患者，服用吡非尼酮之后，最低 SO_2 有升高，且在第 6 个月 ($P=0.006\ 9$) 和第 9 个月 ($P=0.030\ 5$) 与安慰剂对照组皆有明显的差异。肺活量的改变值，第 9 个月，吡非尼酮组与安慰剂组有明显的差异 ($P=0.036\ 6$) 且安慰剂对照组在第 9 个月 IPF 明显加重 ($P=0.003\ 1$)。给药 9 个月，有 54% 患者能忍受高剂量的吡非尼酮 (1.8 g/d)，大概有 50% 例不能忍受高剂量但是能接受中剂量 (1.2 g/d)^[22]。实验预定 1 年，但是到第 9 个月，安慰剂对照组死亡率太高，实验被迫停止。总之，该实验能说明，服用吡非尼酮 9 个月，能提高 IPF 患者的肺活量，延缓 IPF 的加重。

5.2 III 期临床

共进行了 3 项 III 期临床试验，包括 Taniguchi 在日本开展的前瞻性双盲随机安慰剂对照试验、CAPACITY1 和 CAPACITY2。

5.2.1 前瞻性双盲随机安慰剂对照试验 Taniguchi 等^[23]在日本做了为期 52 周的前瞻性双盲随机安慰剂对照的 III 期临床试验 (2004—2006 年)，在 II 期临床的基础上，寻找吡非尼酮的有效剂量以及考察结果再现性。

患有 IPF 的 20~75 岁的合格患者必须满足：在静止时 SO_2 和最低的 SO_2 至少有 5% 差别，平时呼

吸时最低 SO_2 大于 85%。在日本 73 个中心 325 个患者中筛选出 275 个患者，按照 2:1:2 比例随机分为 3 组，分别给予高剂量吡非尼酮 1.8 g/d (108 例，平均年龄 65.4 岁)、低剂量吡非尼酮 1.2 g/d (55 例，平均年龄 63.9 岁) 和安慰剂对照组 0 g/d (104 例，平均年龄 64.7 岁)。主要的研究终点是肺活量的变化，次要的研究终点是无进展生存期 (PFS) 以及 6 min 步行测试中 SO_2 的变化。

使用全分析方法分析实验数据，表明用力肺活量占预计值的改变值 (ΔFVC)，高剂量 ($\Delta FVC=-0.09\ L$) 和安慰剂对照 ($\Delta FVC=-0.16\ L$) 有明显的差异 ($P=0.041\ 6$)。PFS 在高剂量和安慰剂组之间有较大差异 ($P=0.028\ 0$)，在低剂量与安慰剂组之间有较小差异 ($P=0.065\ 5$)， SO_2 的变化在 3 组之间没有统计学差异。实验结果表明，吡非尼酮对 IPF 有较好的耐受性，使用吡非尼酮能延缓肺活量的降低速率，给药 52 周能增加 PFS。

实验缺点是筛选的患者只有日本人，实验在揭盲之前主要的研究终点改变了，起初主要的研究终点是 6 min 步行测试中 SO_2 的变化 (和二期临床一样)，经过数据安全及监督委员会推荐，将主要的研究终点改为肺活量的变化。Azuma 等^[24]对实验数据进行探索性分析，得出：吡非尼酮对于这些肺活量占预计值百分比 $\geq 70\%$ 和 $SO_2 < 90\%$ 的患者有很大好处。基于 Taniguchi 做的 III 期临床加上 II 期临床的资料，2008 年，日本健康劳动福利部决定将吡非尼酮应用于 IPF。

5.2.2 CAPACITY 实验 为了确定吡非尼酮改善肺功能的效能，CAPACITY (clinical studies assessing pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: research of efficacy and safety outcomes) 组织了两个相似的由 110 个中心、32 个国家，随机双盲安慰剂对照的 III 期临床试验。

CAPACITY2 (004 试验) 临床试验注册号 NCT00287716, 435 个 IPF 患者按照比例 2:1:2 分别给予吡非尼酮 2.403 g/d ($n=174$)、吡非尼酮 1.197 g/d ($n=87$) 和安慰剂 ($n=173$), 3 次/d, 为期 72 周, 主要研究终点是 Δ FVC。72 周 Δ FVC 吡非尼酮 2.403 g/d 组平均降低 (8 ± 16.5)%, 安慰剂对照组降低 (12.4 ± 18.5)%, 吡非尼酮能明显降低 FVC ($P=0.001$)^[25]。

CAPACITY1 (006 实验) 临床试验注册号 NCT00287729, 344 个患者按照 1:1 比例分别给予吡非尼酮 2.403 g/d ($n=171$) 和安慰剂 ($n=173$), 3 次/d, 为期 72 周。主要研究终点是 72 周 Δ FVC。实验结果吡非尼酮 2.403 g/d 组 Δ FVC 平均变化 (-9.0 ± 19.6)%, 安慰剂对照组 Δ FVC 平均变化 (-9.6 ± 19.6)%, 组间没有显著区别 ($P=0.501$)^[25]。基于 004 实验和 Taniguchi 在日本做的 III 期临床试验, 欧洲药品管理局在 2011 年 3 月批准吡非尼酮用于治疗 IPF。但是吡非尼酮在改变 FVC 上缺乏效能以及生存效益, 未被 FDA 批准。

事后分析 006 实验, 安慰剂对照组有很大一部分患有阻塞性的气道疾病, 这与 Δ FVC 下降有关。由于这个缺陷, 需要开展另外的实验, 为期 52 周的 ASCEND 实验 (临床试验注册号 NCT01366209) 正在进行中, 排除了所有慢性阻塞性肺病患者, 主要研究终点是 Δ FVC^[26-27]。

6 安全性

虽然吡非尼酮是潜在治疗 IPF 的药物, 但是口服吡非尼酮能引起全身副反应, 如恶心、厌食、头晕、皮疹、肝功能紊乱以及光毒性等, 其中光毒性反应是主要的不良反应。在 CAPACITY1、2 试验中, 光毒性反应占 12%。通过降低剂量或者终止治疗可以控制吡非尼酮引起的光毒性反应。然而在 Taniguchi 做的 III 期临床实验中, 光毒性反应的发生率在高剂量组 (1.8 g/d) 和低剂量组 (1.2 g/d) 之间没有明显的区别, 分别是 51%、53%。

将吡非尼酮制成可吸入制剂吡非尼酮-RP 可以降低吡非尼酮的光毒性反应^[28]。吡非尼酮粉末和吡非尼酮-RP 具有光稳定性。SD 大鼠吸入含吡非尼酮 300 μ g/kg 的吡非尼酮-RP 可抑制抗原诱发的肺炎, 降低炎细胞和嗜中性粒细胞。将含吡非尼酮 300 μ g/kg 的吡非尼酮-RP 气管注射到 SD 大鼠中, 将吡非尼酮暴露在光暴露的组织中如皮肤和眼睛, 引起光毒性反应的比率比口服吡非尼酮光毒性剂量 160

mg/kg 低 90~130 倍。所以, 吡非尼酮-RP 有更好的安全范围, 能代替吡非尼酮治疗 IPF。

7 结语

吡非尼酮能调节许多与纤维化有关的生长因子和细胞因子的表达, 包括 TGF- β 、PDGF、TNF- α 等, 降低纤维原细胞的增殖, 调节细胞外基质沉积^[29]。吡非尼酮调节纤维增生的机制至今尚未清楚, 吡非尼酮的生物学活性可能是多靶点的。基于一些临床试验, 吡非尼酮已经在欧洲、日本、印度和中国作为临床应用于轻度和中度的 IPF^[29-32]。随着临床试验的深入进行, 吡非尼酮有望成为第 1 个治疗 IPF 的药物。

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] Rafii R, Juarez M M, Albertson T E, *et al.* A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(1): 48-73.
- [3] Adamali H I, Maher T M. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2012(6): 261-271.
- [4] Bando M, Hosono T, Mato N, *et al.* Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int Med*, 2010, 49(21): 2289-2296.
- [5] Kisseleva T, Brenner D A. Mechanisms of fibrogenesis [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2008, 233(2): 109-122.
- [6] Chan A L, Rafii R, Louie S, *et al.* Therapeutic update in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(1): 65-74.
- [7] 李发, 王平. 吡非尼酮的合成新工艺 [J]. *安徽化工*, 2012, 38(4): 27, 31.
- [8] 马臻, 王尊元, 沈正荣. 吡非尼酮的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(6): 372-373.
- [9] Lin X, Yu M, Wu K, *et al.* Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8): 3763-3770.
- [10] Lee B S, Margolin S B, Nowak R A. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(1): 219-223.
- [11] Nakayama S, Mukae H, Sakamoto N, *et al.* Pirfenidone inhibits the expression of HSP47 in TGF-beta1-stimulated

- human lung fibroblasts [J]. *Life Sci*, 2008, 82(3/4): 210-217.
- [12] Iyer S N, Wild J S, Schiedt M J, *et al.* Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters [J]. *J Lab Clin Med*, 1995, 125(6): 779-785.
- [13] Gurujeyalakshmi G, Hollinger M A, Giri S N. Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(2 Pt 1): L311-L318.
- [14] Iyer S N, Gurujeyalakshmi G, Giri S N. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1): 211-218.
- [15] Iyer S N, Margolin S B, Hyde D M, *et al.* Lung fibrosis is ameliorated by pirfenidone fed in diet after the second dose in a three-dose bleomycin-hamster model [J]. *Exp Lung Res*, 1998, 24(1): 119-132.
- [16] Iyer S N, Hyde D M, Giri S N. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation [J]. *Inflammation*, 2000, 24(5): 477-491.
- [17] van Erp C, Irwin N G, Hoey A J. Long-term administration of pirfenidone improves cardiac function in mdx mice [J]. *Muscle Nerve*, 2006, 34(3): 327-334.
- [18] Rubino C M, Bhavnani S M, Ambrose P G, *et al.* Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(4): 279-285.
- [19] Chen J, Lu M M, Liu B, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of 5-substituent-2(1H)-pyridone derivatives as anti-fibrosis agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(6): 2300-2302.
- [20] Azuma A. Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2010, 4(3): 301-310.
- [21] Raghu G, Johnson W C, Lockhart D, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4 Pt 1): 1061-1069.
- [22] 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.
- [23] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 821-829.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2012, 6(2): 107-114.
- [27] Cottin V. Interstitial lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(127): 26-32.
- [28] Onoue S, Seto Y, Kato M, *et al.* Inhalable powder formulation of pirfenidone with reduced phototoxic risk for treatment of pulmonary fibrosis [J]. *Pharm Res*, 2013, doi: 10.1007/s11095-013-0997-4.
- [29] Schaefer C J, Ruhmund D W, Pan L, *et al.* Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(120): 85-97.
- [30] Jenkins G. Pirfenidone should be prescribed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Thorax*, 2013, doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201268.
- [31] Hilberg O, Simonsen U, du Bois R, *et al.* Pirfenidone: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Clin Respir J*, 2012, 6(3): 131-143.
- [32] Richeldi L, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pirfenidone [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7): 489-490.