

特发性肺纤维化治疗药物的研究进展

徐冰珠¹, 康建磊²

1. 清华大学医院, 北京 100084

2. 国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 特发性肺纤维化 (IPF) 是一种不可逆、进展性、致死性的慢性肺纤维化疾病, 其进展较快, 存活率较低, 缺乏有效诊疗手段和治疗药物。近年来随着对其发病机制的了解, IPF 治疗药物的开发也取得了一定进展。全球新批准并上市的治疗药物有吡非尼酮和尼达尼布, 处于研发 I、II 期的有 10 多种, 另外也有一些曾经有希望但已经不推荐用于 IPF 治疗的药物。

关键词: 特发性肺纤维化; 治疗药物; 吡非尼酮; 尼达尼布

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)07-0897-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.031

Research progress on drugs in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

XU Bing-zhu¹, KANG Jian-lei²

1. Tsinghua University Hospital, Beijing 100084, China

2. Center for Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038, China

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic pulmonary fibrosis disease with irreversible, progressive, and fatal phenomenon, characterized by rapid progression and high mortality. And there are lack of effective diagnostic methods and treatment drugs. Recently, with the understanding of its pathogenesis, IPF drug development have also made some progress. Pirfenidone and nintedanib are new drugs approved and listed, and there are more than ten IPF drugs under development. In addition, there are some hope for IPF treatment drugs, but now are not recommended.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; therapeutic drugs; pirfenidone; nintedanib

特发性肺纤维化 (IPF) 是一种不可逆、进展性、致死性的慢性肺纤维化疾病, 主要表现为弥漫性肺间质纤维化伴随轻度炎症、成纤维细胞灶的出现、细胞外基质的大量增生和沉积、蜂窝组织的形成^[1-2]。IPF 多见于老年人, 发病率男性略高于女性, 从诊断到死亡的中位生存期为 2~3 年, 其自然病程变异很大, 且无法预测。IPF 患者的肺功能在数年内逐渐恶化, 病情进展表现为呼吸道症状增加、肺功能检测结果恶化、高分辨力 CT (HRCT) 纤维化进展、急性呼吸衰竭或死亡^[3]。

IPF 对人体健康危害极大, 其进展较快, 存活率较低, 但目前对其发病机制和治疗靶点的认知仍处于探索研究中。最初有人提出慢性炎症假说, 认为不明致病因子引起的慢性炎症导致持续的肺损伤和肺纤维化^[4]。但随着研究的深入, 传统的炎症假说备受争议, 临床研究发现组织炎症程度与肺纤维

化的严重程度及预后无关, 长期使用强效抗炎和免疫抑制剂也并不能减轻病情和减缓病程, 因此, 炎症并非是 IPF 发病的根本原因^[5]。

Selman 等^[5]提出 IPF 可能是持续的上皮细胞损伤后异常修复的结果。反复的微小刺激损伤肺泡上皮细胞 (AECs), 活化的 AECs 分泌转化生长因子 β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 α 、血小板衍生因子等促纤维化因子, 促使上皮细胞间质转化, 促使成纤维细胞增殖、迁移、分化, 并最终导致肺纤维化^[6-7]。

成纤维细胞是 IPF 发病过程中的主要效应细胞, 能分化成多种细胞表型, 参与机体各种组织和器官的修复重建。成纤维细胞灶的出现是 IPF 发展进程中最显著的肺组织形态学特征, 是 IPF 发病的重要前兆, 之后就会表现出细胞外基质的异常积聚和肺组织的结构破坏^[8]。已有研究证实 IPF 患者循环中的纤维细胞水平明显升高, 该现象与疾病恶化程度有关^[9]。

收稿日期: 2015-05-08

作者简介: 徐冰珠, 女, 药学硕士, 从事临床药学工作。Tel: (010)62782440 E-mail: xubingzhu7751@sohu.com

异常血管新生与纤维化的形成有关,在IPF患者中存在广泛的血管新生。研究显示,血管生成CXC趋化因子IL-8和血管生成抑制因子干扰素诱导蛋白-10(IP-10)的生成是失衡的,血管生成和血管生成抑制因子的失衡是IPF的发病机制之一^[10-11]。各种血管新生刺激因子如血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子1 α 、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血小板衍生因子(PDGF)、TGF- β 等均高度表达于IPF中,与IPF发病机制有密切联系。VEGF是最有力的促血管生成因子,具有强大的促内皮增殖、促血管生成作用。在博来霉素诱导的IPF模型中,纤维化肺组织中存在大量含VEGF的肺泡细胞和肌纤维母细胞,VEGF的水平升高可能会诱导巨噬细胞活化和肥大细胞的迁移和聚集,因此血管新生可能是抗纤维化的一种有效治疗手段^[10]。

2011年,由美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会(JRS)和拉丁美洲胸科学会(ALAT)共同制定的《特发性肺纤维化诊治循证指南》^[3]指出,除肺移植外,尚无确切疗效的IPF治疗手段和药物。近年来随着对发病机制的更多了解,IPF治疗药物的开发也取得了一定进展。全球新批准并上市的治疗IPF的药物有吡非尼酮和尼达尼布,处于研发I、II期有10多种,另外也有一些曾经有希望但已经不推荐用于IPF治疗的药物。

1 上市药物

1.1 吡非尼酮

吡非尼酮是一个抗纤维化、抗炎和抗氧化性能的化合物,其确切的作用机制尚未完全清楚,由美国Marnac公司和日本盐野义公司共同研发^[12]。其最初被鉴定为具有镇痛、抗炎和解热活性,然而后来意想不到地发现具有抗纤维化效果。随后的药理研究表明,吡非尼酮无论是在体外还是在肺纤维化的动物模型中,通过下调促纤维化生长因子,包括PDGF、TGF- β 发挥抗纤维化、抗炎和抗氧化作用;抑制炎性细胞因子的生产和释放;减少脂质过氧化和氧化应激。

2008年10月,吡非尼酮首次在日本获准上市,片剂规格200 mg,成人起始剂量每次200 mg,3次/d,根据患者的治疗状况,可每次渐增200 mg,最大可增至600 mg/次。

2011年3月,吡非尼酮胶囊剂获欧盟批准,规格267 mg。递增给药,成人1~7 d的起始剂量为1粒/次,3次/d;8~14 d,2粒/次,3次/d;15 d起,

维持剂量为3粒/次,3次/d。

美国FDA授予了吡非尼酮优先审批、孤儿药及突破性治疗药物的资格,2014年10月获准上市,剂型、规格、用法用量与欧盟一致。

针对IPF适应症,吡非尼酮完成了4个关键的III期随机对照试验。其中日本275例患者随机按2:1:2服用高、低(1 800、1 200 mg/d)剂量吡非尼酮和安慰剂。结果显示,从基线到52周的观察,发现吡非尼酮可以使肺活量下降速率降低。本研究后续开展了两个几乎相同的随机、双盲、安慰剂对照、多中心试验(PIPF-004和PIPF-006)^[13]。在PIPF-004研究中,435例患者按2:1:2给予吡非尼酮2 403、1 197 mg/d和安慰剂。在PIPF-006研究中,344例患者按1:1服用吡非尼酮2 403 mg/d和安慰剂。两项试验的疗效终点是从基线到72周,观察肺活量变化的百分比。PIPF-004研究中,平均每周肺活量变化,服用吡非尼酮2 403 mg/d(-8.0%)与安慰剂组(-12.4%)相比有显著疗效($P<0.05$)。PIPF-006研究中吡非尼酮和安慰剂组肺活量变化分别为是-9.0%、-9.6%。通过Cochrane系统评价和数据分析表明,吡非尼酮能显著降低肺功能下降的速率和疾病进展的风险。

第4项研究是吡非尼酮对特发性肺纤维化(ASCEND)的安全和疗效评估的研究^[14]。555例IPF患者按1:1随机分配,分别服用吡非尼酮2 403 mg/d($n=278$)和安慰剂($n=277$)。主要观察终点是从基线到52周这段时间,利用协方差排名分析的方法预测用力肺活量(FVC)的百分比变化。结果吡非尼酮组显示了6 min步行距离(6MWD)的下降减少($P<0.05$)和改进的无进展生存期($P<0.001$)。研究汇总分析表明,吡非尼酮治疗的患者全因死亡率和52周的IPF相关死亡率都有所降低,安全性可接受,耐受性良好。胃肠道不适及皮疹光敏性是最常见的与治疗相关的不良反应,通常是轻度至中度并且可逆,无临床显著后遗症。

1.2 尼达尼布

尼达尼布是由勃林格殷格翰研发的一种细胞内抑制剂,针对多种酪氨酸激酶包括PDGF受体(PDGFR),血管内皮生长因子受体(VEGFR)-1、2,成纤维细胞生长因子受体(FGFR)-1、2、3。尼达尼布与这些受体的三磷酸腺苷(ATP)结合位点竞争性结合,阻断IPF病理机制中至关重要的成纤维细胞增殖、迁移和转化的细胞内信号。尼达尼布最初开发

用于治疗癌症的血管生成抑制因子,并已被批准用于肺癌患者的一线化疗药。随后尼达尼布显示出体外无论对人肺成纤维细胞还是啮齿动物体内博来霉素诱导的肺纤维化都有抗纤维化活动^[15]。

美国 FDA 同样授予了尼达尼布优先审批、孤儿药及突破性治疗药物的资格,与吡非尼酮一同获批上市,商品名为 Ofev[®],剂型为软胶囊,规格为 100、150 mg (以游离碱计),推荐剂量为 150 mg, 2 次/d,如不能耐受,可暂时降低剂量为 100 mg, 2 次/d 或终止用药。

欧盟于 2015 年 1 月批准尼达尼布软胶囊用于 IPF 的治疗,商品名、规格和用法用量与 FDA 批准内容一致。之前,欧盟还于 2014 年 11 月批准尼达尼布联合多西他赛用于一线化疗后局部晚期或转移性复发性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗,商品名 Vargatef[®]。

尼达尼布用于 IPF 的有效性和安全性主要根据 1 项 II 期临床试验(试验 1)和 2 项 III 期临床试验(试验 2 和 3)研究。在为期 12 个月,随机、双盲、安慰剂对照 IIb 期试验(试验 1)中,432 例 IPF 患

者接受治疗,采用尼达尼布 4 个增加剂量(50 mg, 1 次/d、50、100、150 mg, 2 次/d)和安慰剂 52 周。INPULSIS 试验是两个平行的时间为 52 周,随机、双盲、III 期研究(试验 2 和 3),通过安慰剂和尼达尼布(150 mg, 2 次/d)给药的 IPF 患者相比,进一步评估疗效和安全性。总共有 1 066 例患者被随机按 3:2 分配,接受尼达尼布或安慰剂治疗。

3 项试验均显示尼达尼布组患者的 FVC 年下降率显著低于安慰剂组;在试验 1、3 中,临床试验的 52 周内,尼达尼布组患者的首次急性 IPF 加重的风险显著低于安慰剂组,在试验 2 中,两组之间无明显差异。总体而言,尼达尼布显示出可接受的安全性。两项 III 期试验的尼达尼布组最常见的不良事件是腹泻,大多数患者能耐受全剂量。此外,这两个试验中患者报告的严重不良事件的比例尼达尼布组和安慰剂组相似。

2 在研药物

治疗 IPF 的药物处于研发 I、II 期的有 10 多种,包括 tralokinumab、FG-3019、TD139、STX-100、simtuzumab 和 SAR 156597 等,见表 2。

表 2 在研的 IPF 治疗药物
Table 2 IPF drugs under development

药物名称	原研公司	靶标	作用机制	状态
tralokinumab	阿斯利康	白细胞介素-13	胶原沉积和抑制肌成纤维细胞分化	II
FG-3019	FibroGen	结缔组织生长因子(CTGF)	CTGF 抑制是调解人的重塑和纤维化	II
TD139	Galecto Biotech AB	半乳凝素-3 抑制剂	巨噬细胞活化的抑制和肌成纤维细胞聚集和激活	II
lebrikizumab	罗氏	白细胞介素-13	胶原沉积的抑制和肌成纤维细胞分化	II
SAR156597	赛诺菲-安万特集团	白细胞介素-4、13	纤维化的抑制作用;抑制胶原沉积和肌成纤维细胞	II
dectrekumab	诺华	白细胞介素-13	胶原沉积的抑制和肌成纤维细胞分化	II
CNTO-888	Janssen Biotech 公司	CCL2	CCL2 和血管新生抑制作用;免疫调节	II
STX-100	百健艾迪公司	整合 $\alpha v \beta 6$	TGF- β 活性的抑制	II
simtuzumab	吉利德科学公司	赖氨酰氧化酶样 2	交联型-I 胶原蛋白分子的抑制	II
BMS-986020	百时美施贵宝公司	溶血磷脂酸受体	抑制上皮细胞的凋亡、内皮细胞减少和成纤维细胞的积累	II

2.1 tralokinumab

tralokinumab 是由阿斯利康研发的重组人源 IgG4 的单抗,可选择性的中和人白介素 13(IL-13)。IL-13 是纤维原细胞增殖、细胞外基质合成的有力刺激物,可诱导多种促纤维化细胞因子,包括 TGF- β 、PDGF、IGF-1、基质金属蛋白酶-9 (、结缔组织生长因子胶原-1、纤维连接蛋白产物等^[16]。在大鼠肺纤维化模型中可观察到 IL-13 的过度表达,对 IL-13 进行免疫中和可减弱肺纤维化程度^[17]。

研究显示,在严重联合免疫缺陷病(SCID)大鼠肺纤维化模型中,tralokinumab 可减弱肺纤维化和细胞外基质沉积,显著改善组织(如减少肺泡壁的增厚、减少气道上皮细胞的厚度和减少基底膜的厚度)、循环(如血清 CC16)和肺(如降低 BAL caspase 3 活性)的一些相关指标,促进肺修复,重建肺上皮的完整性^[18]。tralokinumab 已进入 IPF 适应症的 II 期临床试验,针对哮喘适应症已进入 III 期临床试验。

IL-13 已成为 IPF 治疗药物研发的重要靶标,各

跨国药企均开发了针对 IL-13 的人源单抗, 如罗氏的 lebrikizumab、赛诺菲-安万特集团的 SAR156597、诺华的 dectrekumab 均已进入 IPF 的 II 期临床试验。

2.2 FG-3019

FG-3019 是 FibroGen 开发的结缔组织生长因子 (CTGF) 单抗。CTGF 是一种细胞基质蛋白, 可与各种细胞因子、生长因子、受体、基质蛋白等相互作用, 改变相关的信号传导通路。CTGF 是组织重建和纤维化的一个重要调节因子, 许多刺激可诱导 CTGF 的表达, 从而促进肌成纤维细胞的形成和活化, 促使细胞外基质沉积、组织重建和纤维化。研究显示, 通过抑制肝、心血管系统、肺的 CTGF, 有可能逆转组织重建和纤维化过程, 提示 CTGF 抑制剂可用于与组织重建相关的疾病研究, 如胰腺癌、肝纤维化、IPF^[19]。

2014 年 5 月 FibroGen 公布了 FG-3019 用于 IPF 适应症的 IIa 期临床试验结果。33 例患者经 FG-3019 治疗 48 周, HRCT 检测显示 14 例患者的肺纤维化程度得到改善或稳定, FVC 增加 50 mL, 而安慰剂组 FVC 下降 240 mL; 6、12 个月时的圣乔治问卷 (SGRQ) 评分显示, IPF 患者的生活质量得到改善。在后续扩展研究中, 患者的肺功能得到进一步的改善。此外, FibroGen 还开展了 FG-3019 用于糖尿病肾病、肝纤维化、胰腺癌的 II 期临床试验。

2.3 其他

TD139 是丹麦 Galecto Biotech AB 开发的半乳糖凝集素-3 小分子抑制剂, 剂型为吸入剂, 已进入 II 期

临床试验 (NCT02257177); CNTO-888 是一种针对 CCL2 的单抗, 也正进行 II 期临床试验 (NCT00786201); STX-100 是一种由百健艾迪公司开发的人源 $\alpha\beta 6$ 单抗, 正进行 IPF 的 II 期临床试验 (NCT01371035); simtuzumab 是一种由吉利德科学公司开发的针对赖氨酰氧化酶相关蛋白 2 (LOXL2) 的单抗, 在博来霉素诱导的肺纤维化模型中, simtuzumab 可减弱 LOXL2 的上调, 并观察到纤维状胶原蛋白、活化成纤维细胞以及炎症细胞因子 (如 TGF- $\beta 1$) 的减少, 先已进入 IPF 的 II 期临床研究 (NCT01759511)。

3 临床试验不推荐的药物

随着近期一系列设计严谨的 II、III 期临床试验结果的公布, 一些曾经有希望的治疗药物已经证明不推荐用于 IPF 的治疗。见表 3。

3.1 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 是内源性抗氧化谷胱甘肽 (GSH) 的前体, 基于氧化剂-抗氧化剂不平衡在疾病发病机制中作用的假设, 已应用于 IPF 中。初步观察, 大剂量口服 NAC, 增加肺中谷胱甘肽的水平和改善纤维性肺泡炎患者的肺功能。双盲、随机、安慰剂对照的多中心研究 (PANTHER-IPF) 中, IPF 患者被随机按 1:1:1 分配到 NAC+泼尼松+硫唑嘌呤 (三联疗法)、NAC 单独、安慰剂 3 组, 观察治疗后患者的 60 周肺活量变化。结果三联疗法与安慰剂组相比, 未表现出积极治疗的差异, 并且在各种原因的死亡率统计方面, 住院率和治疗相关的严重不良事件显著增加, 一种可能性是免疫抑制

表 3 临床试验不推荐的 IPF 治疗药物

Table 3 Nonrecommended IPF drugs in clinical trials

药物名称	作用机制	临床结果
硫唑嘌呤+强的松+免疫抑制剂+消炎+抗氧化 N-乙酰半胱氨酸 (NAC)		由于死亡和住院率增加, 三联疗法 III 期临床提前终止, 没有显示生理或临床好转; NAC 对减少肺活量下降无影响
安贝生坦	内皮素受体拮抗剂	因疾病进展和住院率风险增加, 早期停止
波生坦	双重内皮素受体拮抗剂	12 个月运动能力变化没有显示优于安慰剂; IPF 恶化进展与安慰剂组没有显著差异
华法林	抗凝	华法林组死亡率增加
西地那非	磷酸二酯酶 5 抑制剂或肺的血管扩张剂	6MWD 治疗组和安慰剂组之间无显著差异
干扰素 γ -1b	抗炎、抗纤维化和 Pro-Th1	结果显示与安慰剂相比没有显著好处, III 期临床在第二中期分析中止
依维莫司	mTOR 抑制剂和增殖信号抑制剂	与增加疾病的进展和更高不良事件的频率相关
马西替坦	双重内皮素因子拮抗剂	FVC 的变化、病情进展与安慰剂之间无显著差异
伊马替尼	PDGFR- α 和 β 抑制剂	伊马替尼对生存或肺部无影响
复方新诺明	抗生素	对肺功能无影响

引起的毒性(如最初的高剂量泼尼松+硫唑嘌呤),因此联合治疗被提前终止^[20]。NAC与安慰剂组比较,对FVC的变化率没有显著性差异,同样,任何亚组的分析也没有显著的组间差异。

3.2 安贝生坦与波生坦

安贝生坦是选择性内皮素(ETA)受体拮抗剂,被批准用于治疗肺动脉高压。动物研究表明,内皮素系统是有利于若干纤维化的病理生物学病症,包括IPF。因此开展492例随机、安慰剂对照研究评估安贝生坦对IPF的有效性和安全性,以确定安贝生坦是否会降低疾病进展率(死亡、呼吸住院或肺功能下降),该研究早期终止,中期分析表明安贝生坦有增加疾病的进展和呼吸住院的风险^[21]。

波生坦是双ET受体拮抗剂(ETA和ETB),在由博莱霉素诱导的肺纤维化的小鼠模型中,已经显示减少沉积在肺中胶原的疗效。在BUILD-1研究中,158例IPF患者被随机分配接受口服波生坦(62.5 mg, 2次/d,连续4周,此后至125 mg, 2次/d)和安慰剂。该项研究未能达到其主要终点(在12个月6MWD的变化),但是观察到经历了外科肺活检的患者治疗效果(如延迟时间、生活质量或疾病进展和改善)有利于波生坦组。然而,在BUILD-3研究中,具体患者在组织学上诊断,并用HRCT发现其不符合的主要目的(肺活量下降10%、弥散下降15%或IPF急性发作)^[22-23]。因此,波生坦不是IPF一种可行的治疗选择。

3.3 华法林

在56个日本IPF患者随机分配接受强的松或强的松+抗凝治疗(如口服华法林或低分子量肝素)的开放研究中,显示死亡率与安慰剂相比有显著降低。然而,这项研究有局限性,包括缺少盲组;抗凝治疗组的退出率非常高(26%)。

新的一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验(ACE-IPF)研究华法林治疗IPF的疗效^[24]。145名患者进行治疗后,华法林、安慰剂组分别有72、73名被终止,原因是华法林组的死亡率高于安慰剂组。

3.4 西地那非

西地那非是一种磷酸二酯酶5抑制剂,是一氧化氮,环磷酸鸟苷的第二信使,能导致肺血管扩张。一项开放性研究显示,西地那非显著改善IPF患者的6MWD。在特发性肺纤维化运动性能(STEP-IPF)的研究中入选180例患者,随机服用西地那非(20 mg, 3次/d)或安慰剂12周,并在随后的12周开

放阶段所有患者接受活性药物^[25]。主要成果并没有达到统计学意义,10%的西地那非组和7%安慰剂组在6MWD有大于20 m的改善。

3.5 干扰素 γ -1b

干扰素 γ -1b(IFN- γ -1b)是一种内源产生的细胞因子,具有抗纤维化、抗增殖和免疫调节作用。18例激素难治性IPF患者早期研究表明,皮下应用IFN- γ -1b(200 mg, 3次/周),加上每日泼尼松龙与单独使用泼尼松龙,肺总量和动脉氧局部压力都得到显著的改善。但是在之后的研究中,330名IPF患者随机分配到IFN- γ -1b组($n=162$)和安慰剂组($n=168$)。两组的主要疗效目标无进展生存期(由疾病进展或死亡的时间决定)没有显著性差异。然而,事后分析数据表明对于那些不太严重的肺功能损害患者,IFN- γ -1b有一定的治疗效果。之后一个更大的随机对照试验(INSPIRE-IPF)评估表明IFN- γ -1b对IPF患者的生存时间有轻至中度功能障碍。中期分析显示,IFN- γ -1b治疗的患者的死亡率超过预定的终止边界,所以此研究终止。因此,IFN- γ -1b治疗IPF患者也不是一个好的治疗选择^[26]。

4 结语

除肺移植外,现有的药物和治疗手段仅是缓解IPF的症状或延缓病情的进展,不能从根本上逆转病情和治愈。目前各国药品监管机构和研发机构均对IPF治疗药物的研发给予很高的关注和鼓励,但是目前的进展有限。从体外研究和动物模型发现,特定酪氨酸激酶参与肺纤维化的发病机制。最新的临床试验表明,对于IPF患者抑制酪氨酸激酶信号通路具有延缓疾病进展的潜在价值,因此吡非尼酮和尼达尼布III期临床显示出确定的阳性结果并获批上市,而其他曾经使用的ET受体拮抗剂和抗凝治疗等则通过最新的III期临床结果确认不是治疗选择。随着对IPF发病机制的进一步研究和认知,IL-13和CTGF已成为IPF治疗药物研发的重要靶标,未来可能在此基础上开发更加有效、靶向的治疗药物,改善生存质量,延长生存期,并最终实现治愈IPF的目标。

参考文献

- [1] Pardo A, Selman M. Role of matrix metalloproteases in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl 1): S9.
- [2] Sakai N, Tager A M. Fibrosis of two: epithelial cell-fibroblast interactions in pulmonary fibrosis [J]. *Biochim*

- Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 911-921.
- [3] 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.
- [4] Keogh B A, Crystal R G. Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders [J]. *Thorax*, 1982, 37(1): 1-10.
- [5] Selman M, King T E, Pardo A, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134 (2): 136-151.
- [6] Hyde D M, King T E Jr, McDermott T, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Quantitative assessment of lung pathology. Comparison of a semiquantitative and a morphometric histopathologic scoring system [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146(4): 1042-1047.
- [7] Wu Z, Yang L, Cai L, *et al.* Detection of epithelial to mesenchymal transition in airways of a bleomycin induced pulmonary fibrosis model derived from an alpha-smooth muscle actin-Cre transgenic mouse [J]. *Respir Res*, 2007, 8: 1.
- [8] King T E Jr, Schwarz M I, Brown K, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(6): 1025-1032.
- [9] Moeller A, Gilpin S E, Ask K, *et al.* Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(7): 588-594.
- [10] Hanumegowda C, Farkas L, Kolb M. Angiogenesis in pulmonary fibrosis: too much or not enough? [J] *Chest*, 2012, 142(1): 200-207.
- [11] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 821-829.
- [12] 邵明香, 王维亭, 赵专友, 等. 抗肺纤维化新药吡非尼酮 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3): 409-414.
- [13] 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.
- [14] King T E Jr, Bradford W Z, 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.
- [15] Woodcock H V, Molyneaux P L, Maher T M. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 503-510.
- [16] Phipps S, Ying S, Wangoo A, *et al.* The relationship between allergen-induced tissue eosinophilia and markers of repair and remodelling in human atopic skin [J]. *J Immunol*, 2002, 169(8): 4604-4612.
- [17] Belperio J A, Dy M, Burdick M D, *et al.* Interaction of IL-13 and C10 in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27(4): 419-427.
- [18] Murray L A, Zhang H, Oak S R, *et al.* Targeting interleukin-13 with tralokinumab attenuates lung fibrosis and epithelial damage in a humanized SCID idiopathic pulmonary fibrosis model [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(5): 985-994.
- [19] Lipson K E, Wong C, Teng Y, *et al.* CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl 1): S24.
- [20] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez F J, de Andrade J A, *et al.* Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370, 2093-2101.
- [21] Raghu G, Behr J, Brown K K, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(9), 641-649.
- [22] King T E Jr, Brown K K, Raghu G, *et al.* BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(1): 92-99.
- [23] Corte T J, Keir G J, Dimopoulos K, *et al.* Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(2): 208-217.
- [24] Noth I, Anstrom K J, Calvert S B, *et al.* A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1): 88-95.
- [25] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman D A, Schwarz M, *et al.* A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7), 620-628.
- [26] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6), 733-748.