

- in the management of Phyllodes tumors of the breast: An international cross-sectional study among surgeons and oncologists[J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 199(2): 293-304.
- [14] LISSIDINI G, MULE A, SANTORO A, et al. Malignant Phyllodes tumor of the breast: A systematic review[J]. Pathologica, 2022, 114(2): 111-120.
- [15] SPITALERI G, TOESCA A, BOTTERI E, et al. Breast Phyllodes tumor: A review of literature and a single center retrospective series analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88(2): 427-436.
- [16] WEI J, TAN Y T, CAI Y C, et al. Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of Phyllodes tumors of the breast: A retrospective analysis of 192 cases at a single center[J]. Chin J Cancer, 2014, 33(10): 492-500.
- [17] VALENZA C, DE PAS T M, GAETA A, et al. Primary malignant Phyllodes tumors of the breast: A retrospective analysis from a referral center[J]. Eur J Cancer, 2024, 196: 113423.

收稿日期:2024-11-06

(本文编辑:孙海儿)

特发性肺纤维化患者吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素分析

余诚, 陈秀华

【关键词】 肺纤维化; 药物耐受性; 药物剂量; 影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.021

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)03-0295-04

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种慢性、进行性且致命的肺部疾病, 其病因不明, 会导致肺实质瘢痕形成和肺容量下降, 进而引发呼吸衰竭^[1]。吡非尼酮是一种新型抗纤维化的口服小分子化合物, 也是首个被批准用于治疗 IPF 的抗纤维化药物^[2-3]。标准的抗纤维化治疗对改善 IPF 患者预后具有重要意义。但越来越多研究发现, 接受吡非尼酮治疗后部分 IPF 患者因药物不耐受问题, 无法遵循推荐的标准剂量进行治疗, 甚至完全停止用药而导致疾病进展^[4-5]。目前, 关于吡非尼酮最佳用药剂量影响因素的研究较为缺乏, 因此本研究通过分析 IPF 患者维持吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素, 为临床提供相关参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2019 年 1 月至 2024 年 6 月金华康复医院与金华市中医医院接受吡非尼酮

治疗的 IPF 患者 120 例作为研究对象, 其中金华康复医院 56 例, 金华市中医医院 64 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁, (2) 经高分辨率 CT 或病理学检查首次确诊为 IPF^[6], (3) 吡非尼酮用药数据完整。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤, (2) 合并脑卒中、呼吸衰竭、急性冠脉综合征等其他急危重症, (3) 治疗、随访期间死亡者。本研究获得金华市中医医院伦理委员会批准, 所有患者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 吡非尼酮治疗方法及最佳耐受剂量判定

所有患者确诊后均接受吡非尼酮胶囊 (北京康蒂尼药业有限公司, 54 粒/瓶, 国药准字: H20133376) 治疗, 起始用药剂量为 200 mg/次, 3 次/d; 之后 2 周内按照每天 600 mg 的速度增加用药剂量, 直到将用药剂量维持在 1 800 mg/d。用药剂量递增过程中, 应密切留意患者药物耐受情况, 如果出现明显胃肠道症状、皮肤光敏反应、肝功能指标显著改变及体质量减轻等, 可根据临床症状减少用量或停止用药, 并采取必要对症干预措施。在症状减轻后再次尝试逐步增加用药剂量, 若患者仍无法耐受则根据其自身能够耐受的剂量用药。记录患者 3 个月的用药情况, 以药

作者单位: 321000 浙江省金华, 金华康复医院 (余诚); 金华市中医医院 (陈秀华)

通信作者: 余诚, Email: coldlightyc@sina.com

品说明书中推荐的维持剂量 1 800 mg/d 为最佳用药剂量,按照能否维持最佳用药剂量 ≥ 4 周分为用药剂量维持组与失败组。

1.2.2 临床资料收集 收集患者基线时性别、年龄、体质量指数(BMI)、体表面积、吸烟史、饮酒史、消化道疾病史(包含急、慢性胃炎,消化性溃疡,功能性肠病等)、肝功能检测结果、肺功能检测结果及药物联用情况。其中,体表面积根据文献[7]计算,本研究分为体表面积 $< 1.60 \text{ m}^2$ 组与 $\geq 1.60 \text{ m}^2$ 组^[8];肝功能检测结果包含丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT);肺功能检测结果包含用力肺活量(FVC)、FVC%、第1秒用力呼气容积(FEV1)/FVC以及FEV1%。

1.3 统计方法 采用SPSS 26.0软件处理数据,计数资料行 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较行两独立样本 t 检验或Wilcoxon秩和检验;采用多因素二元Logistic回归模型分析IPF患者维持吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素,并基于模型绘制Nomogram图预测患者能否维持吡非尼酮最佳用药剂量。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及吡非尼酮药物耐受情况 120例中男70例,女50例;年龄50~73岁,平均(64.2 \pm 8.3)岁;BMI 17.95~27.90 kg/m²,平均(23.86 \pm 3.23)kg/m²;体表面积 $< 1.60 \text{ m}^2$ 33例, $\geq 1.60 \text{ m}^2$ 87例。接受吡非尼酮治疗过程中,能耐受最佳用药剂量71例(维持组,59.17%),无法耐受最佳用药剂量49例(失败组,40.83%)。其中因食欲不振、恶心、消化不良、光过敏症、皮疹、AST和(或)ALT水平增高至正常上限的3倍内等不良反应且无法改善将用药剂量减少至1 200 mg/d者34例;因光过敏症、呼吸困难、ALT和(或)AST水平增高至正常上限的3~5倍将用药剂量减少至600 mg/d者12例;因ALT和(或)AST水平增高至正常上限的5倍以上并伴有高胆红素血症而停药者3例。

2.2 两组临床资料比较 两组性别、体表面积、吸烟史及消化道疾病史差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.3 维持吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素 以能否

维持吡非尼酮最佳用药剂量为因变量($< 1 800 \text{ mg/d}$ 赋值为1,1 800 mg/d赋值为0),将表1中有统计学意义的指标纳入多因素二元Logistic回归模型,调整混杂因素后结果发现男性、体表面积 $\geq 1.60 \text{ m}^2$ 为维持吡非尼酮最佳用药剂量的保护因素(均 $P < 0.05$);消化道疾病史为维持吡非尼酮最佳用药剂量的独立危险因素($P < 0.05$),见表2。基于模型绘制Nomogram图,见图1;校准度 Hosmer-Lemeshow $\chi^2=7.49, P > 0.05$;绘制受试者工作特征曲线,其曲线下面积为0.758(95%CI:0.706~0.842),见图2。

3 讨论

临床中为了减少药物相关不良反应以及降低停药风险,减少吡非尼酮用药剂量是一种很常见的操作^[9]。Kang等^[10]报道70.6%的IPF患者在研究期间至少减少了一次剂量。而Zhao等^[11]除了报道因药物不良反应等原因减少用药剂量外,该研究IPF患者吡非尼酮停药率高达32.68%。本研究结果也显示,接受吡非尼酮治疗过程中,能耐受最佳用药剂量的患者占59.17%,无法耐受最佳用药剂量的患者占40.83%,所涉及的药物不良反应均为药品说明书中所提及。可见,无法按照说明书标准剂量治疗在临床中十分常见,研究导致吡非尼酮剂量减少的影响因素对后续开展治疗具有重要意义。

国外动物试验研究表明,不同性别的动物药代动力学和药效学特征存在特异性差异,而且在服用相同剂量药物情况下女性发生不良反应的概率更高^[12]。本研究结果发现,维持组男性占比高于失败组,男性为维持吡非尼酮最佳用药剂量的保护因素($P < 0.05$)。原因可能为男性和女性在生理(如铁水平和体温)、形态(如体质量和脂肪量)、心脏特征(如心率变异性)等方面存在许多差异,这些差异可能与药物如何被身体吸收和清除有关^[12],但其具体机制尚需严谨的科学试验证实。

本研究结果显示,维持组体表面积 $\geq 1.60 \text{ m}^2$ 占比高于失败组,体表面积 $\geq 1.60 \text{ m}^2$ 为维持吡非尼酮最佳用药剂量的保护因素($P < 0.05$)。提示体表面积越高的IPF患者吡非尼酮治疗过程中减少用药剂量的概率越低,这可以用吡非尼酮的治疗指数窄和高蛋白结合来解释。由于吡非尼酮治疗指数窄,稍

微改变吡非尼酮剂量就可能影响疗效或者增加不良反应的发生风险^[13]。体表面积较大 IPF 患者身体代谢和分布容积相对较大,在接受吡非尼酮治疗过程中,药物在体内的分布相对更分散,在使用相对较高剂量(1 800 mg/d)时,药物能在体内有更合适的分

布,血药浓度更稳定,所以不容易因为药物过量产生毒副作用而减少剂量^[14]。吡非尼酮是高蛋白结合药物,它在血液中和血浆蛋白大量结合。体表面积大的患者,体内的血浆蛋白含量通常也相对较多,使游离的药物浓度能保持在一个相对稳定的范围。因

表 1 两组患者临床资料比较

指标		维持组(n=71)	失败组(n=49)	$\chi^2(t)$ [Z]值	P 值
性别[例(%)]	男	51(71.83)	19(38.78)	13.03	< 0.05
	女	20(28.17)	30(61.22)		
年龄(岁)		63.8±7.7	64.7±8.2	(0.62)	> 0.05
BMI(kg/m ²)		23.80±2.99	23.95±3.05	(0.27)	> 0.05
体表面积[例(%)]	< 1.60 m ²	6(8.45)	27(55.10)	31.65	< 0.05
	≥1.60 m ²	65(91.55)	22(44.90)		
吸烟史[例(%)]	有	23(32.39)	25(51.02)	4.19	< 0.05
	无	48(67.61)	24(48.98)		
饮酒史[例(%)]	有	21(29.58)	17(34.69)	0.35	> 0.05
	无	50(70.42)	32(65.31)		
消化道疾病史[例(%)]	有	5(7.04)	11(22.45)	5.96	< 0.05
	无	66(92.96)	38(77.55)		
ALT(U/L)		19.50(8.46, 34.10)	20.08(9.26, 35.79)	[0.91]	> 0.05
AST(U/L)		23.08(14.39, 40.12)	22.79(13.80, 43.55)	[0.54]	> 0.05
GGT(U/L)		27.92(10.04, 50.39)	28.31(9.12, 48.49)	[0.62]	> 0.05
FVC(L)		2.35±0.70	2.26±0.60	(0.73)	> 0.05
FVC%		63.27±19.52	60.89±17.49	(0.69)	> 0.05
FEV1/FVC(%)		69.03±10.72	68.70±8.98	(0.18)	> 0.05
FEV1%		64.95±11.33	64.30±13.08	(0.29)	> 0.05
药物联用情况[例(%)]	降压药	25(35.21)	15(30.61)	0.28	> 0.05
	降血糖药	10(14.08)	6(12.24)	0.09	> 0.05
	抗血小板药	7(9.86)	3(6.12)	0.53	> 0.05
	左甲状腺素	5(7.04)	3(6.12)	0.04	> 0.05
	支气管扩张剂	6(8.45)	6(12.24)	0.46	> 0.05

注: BMI 为体质量指数, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天冬氨酸氨基转移酶, GGT 为γ-谷氨酰基转移酶, FVC 为用力肺活量, FVC% 为 FVC 占预计值的百分比, FEV1 为第 1 秒用力呼气容积, FEV1% 为 FEV1 占预计值的百分比。部分患者未联用其他药物

表 2 维持吡非尼酮最佳用药剂量的影响因素

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
男性	-0.603	0.122	7.02	< 0.05	0.547(0.431 ~ 0.694)
体表面积≥1.60 m ²	-0.718	0.186	9.38	< 0.05	0.488(0.339 ~ 0.701)
吸烟史	0.705	0.439	0.76	> 0.05	2.024(0.856 ~ 4.764)
消化道疾病史	1.030	0.317	4.93	< 0.05	2.801(1.504 ~ 5.197)

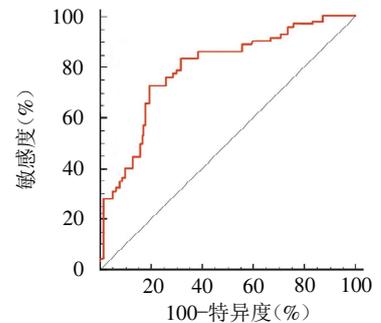
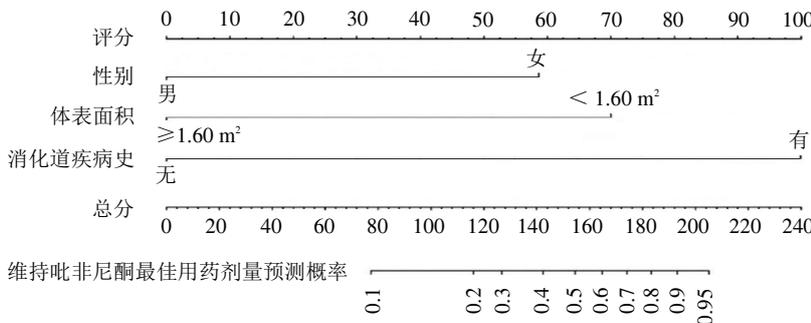


图 1 预测患者能否维持吡非尼酮最佳用药剂量的 Nomogram 图

图 2 评估 Nomogram 图区分度的受试者工作特征曲线

此可以减少因为游离药物浓度过高导致的毒性反应,或者过低导致的无效治疗^[14]。根据体表面积来计算药物剂量在既往临床中较为常见,今后亦可制定根据体表面积调整吡非尼酮剂量的相应标准,确保体表面积较小的IPF患者能够在吡非尼酮治疗中获益最大化。

胃肠道不良事件在吡非尼酮治疗期间十分常见,是造成吡非尼酮减量甚至停药的一个重要因素^[15]。本研究结果显示,维持组无消化道疾病史占比高于失败组,有消化道疾病史为维持吡非尼酮最佳用药剂量的独立危险因素($P < 0.05$)。这说明有消化道疾病史的IPF患者吡非尼酮治疗过程中更容易减少用药剂量,建议有消化道疾病史者初始治疗期间更缓慢地增加吡非尼酮用药剂量,随餐或大量进餐后服药等方法以减少用药剂量降低风险,必要时亦可改用另一种抗纤维化药物(如尼达尼布)。

本研究还基于多因素二元 Logistic 回归模型绘制了 Nomogram 图,结果显示其用于预测患者能否维持吡非尼酮最佳用药剂量的校准度与区分度均较高。这提示将性别、体表面积以及消化道疾病史3项临床中易获取的指标联用后,有助于早期识别无法按照吡非尼酮药品说明书中推荐维持剂量进行治疗的高风险IPF患者,可将其作为治疗计划制定过程中的一项参考依据。

综上所述,并非所有IPF患者均能耐受非尼酮最佳用药剂量,女性、体表面积较小、有消化道疾病史的IPF患者对吡非尼酮的耐受性更差,应加强上述类型患者用药期间管理以及不良反应监测,亦可考虑使用另一种抗纤维化药物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 李智慧,余学庆,杨曙光,等.特发性肺纤维化实验模型研究进展[J].中国实验动物学报,2024,32(1):118-127.
[2] 白子娜,李幸彬.吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的研究进展[J].中

国新药与临床杂志,2023,42(9):560-565.

- [3] 张明蕊,黄歆梅,曹孟淑.特发性肺纤维化药物治疗研究进展[J].国际呼吸杂志,2023,43(11):1357-1364.
[4] ZHAO R M, XIE B B, WANG X, et al. The tolerability and efficacy of antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a real-world study[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2024, 84: 102287.
[5] LEE J, SONG J U. Safety and tolerability of combination treatment with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(11): 5913-5921.
[6] 王美华,康区欧,王志强,等.2022版成人特发性肺纤维化和进展性肺纤维化临床实践指南解读[J].中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(6):381-385.
[7] 赵延洁,王秋霞,张进华.基于体表面积的碘对比剂个性化方案在冠状动脉CT血管造影增强效能中的应用[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2024,45(3):283-290.
[8] YU C Y, LIN C H, YANG Y H. Human body surface area database and estimation formula[J]. Burns, 2010, 36(5): 616-629.
[9] 孙思敏,金艺凤.吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(3):226-229.
[10] KANG J, CHUNG M P, PARK M S, et al. Clinical outcomes of dose modification during pirfenidone treatment for IPF: A nationwide post-marketing surveillance study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1025947.
[11] ZHAO R M, XIE B B, WANG X, et al. The tolerability and efficacy of antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a real-world study[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2024, 84: 102287.
[12] WILSON L A B, ZAJITSCHKEK S R K, LAGISZ M, et al. Sex differences in allometry for phenotypic traits in mice indicate that females are not scaled males[J]. Nat Commun, 2022, 13: 7502.
[13] NATHAN S D, LANCASTER L H, ALBERA C, et al. Dose modification and dose intensity during treatment with pirfenidone: Analysis of pooled data from three multinational phase III trials[J]. BMJ Open Respir Res, 2018, 5(1): e000323.
[14] BROOKSBANK J A, GREENE S J, HARRIS H M, et al. Beta-blocker and ACE-inhibitor dosing as a function of body surface area: From the HF-ACTION trial[J]. Am Heart J, 2021, 233: 1-4.
[15] 吴柳清,李宽.基于FAERS数据库的吡非尼酮不良事件信号挖掘[J].实用药物与临床,2023,26(2):104-108.

收稿日期:2024-11-01

(本文编辑:吴迪汉)