

(上接第14版)

特发性肺纤维化：进入新药治疗时代

▲南京鼓楼医院呼吸内科 曹孟淑

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因和发病机制尚不明的慢性进行疤痕性疾病，由于尚无有效的治疗方法，诊断后中位生存期仅2~3年。因此对于发病机制以及药物治疗的研究，成为IPF研究的热点问题。

尼达尼布(以前称为BIBF1120分子)是一种

细胞内多个酪氨酸激酶的抑制剂，以包括血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和PDGF的多种生长因子受体为靶点。

2011年和2014年，《新英格兰医学杂志》连续发表了有关尼达尼布治疗IPF患者的全球多中心临床研究结果，得出了几乎可以

改变IPF治疗时代的结论。基于该项研究，同年10月美国FDA正式批准尼达尼布和吡非尼酮可以治疗IPF。2015年7月，欧洲呼吸学会/美国胸科学会也正式将这两种药物治疗IPF写进了国际指南，建议临床医生可以使用尼达尼布治疗IPF患者。

二阶段临床研究

2011年发表的有关尼达尼布治疗肺功能轻度至中度肺损害的IPF患者的安全性及有效性的二阶段临床研究，探索4种不同剂量的尼达尼布(50 mg, Qd、100 mg, Qd、150 mg, Qd 和 150 mg,

Bid)与安慰剂组进行对比。结果发现，各组之间的死亡率没有显著差异。同安慰剂组相比，在12个月的随访期间，最高剂量的尼达尼布组患者用力肺活量(FVC)下降10%以上的患者比例明显减

少，差异具有显著性。

同对照组相比，服用任何剂量尼达尼布的IPF患者，急性加重的次数均显著降低。虽然尼达尼布组患者发生更多的不良事件和严重不良事件；但差异均无统计学意义。

三阶段临床研究

2014年发表了全球多中心RCT的三阶段临床研究，INPULSIS-1(IPF患者接受高剂量BIBF1120

的安全性和有效性I研究)和INPULSIS-2(IPF患者接受高剂量BIBF1120的安全性和有效性II研究)，纳入

1066例患者，并以3:2的比例随机分组，分为150 mg, Bid尼达尼布组和安慰剂对照组，随访均为52周。

FVC绝对下降超过10%的患者获益明显

如果将这些研究作为一个整体来看，接受尼达尼布的患者在死亡率或IPF急性加重的获益与对照组相比没有显著差异；但发现在尼达尼布组FVC绝对下降10%以上的患者较对照组显著更少。调整后的FVC年变化率，尼达尼布组为114.7 ml，在安慰剂组为239.9 ml。虽然尼达尼布组患者报告了更多的不良事件，如腹泻和恶心显著

增多，但严重不良事件的发生率则不显著。

综合分析这3个临床试验发现，接受尼达尼布的患者，在FVC绝对下降超过10%的患者数量这一指标上明显获益。虽然尼达尼布治疗的患者报告了更多的不良事件，但没有严重不良事件发生。

2015年，欧洲呼吸学会/美国胸科学会在推荐尼达尼布治疗IPF患者时，高度重视以患者的结

局为重带来的获益，例如通过FVC的下降率和死亡率来评估疾病进展；而在潜在的显著不良事件以及预期的治疗费用方面重视程度较低。如果过分关注当前的治疗费用，可能会限制其使用。尼达尼布治疗中不良反应的报道多于对照组，特别是腹泻，但严重不良反应事件并未增多，所以患者在决定接受治疗时，必须知情同意。

相关研究尚存局限

虽然尼达尼布治疗IPF的全球多中心RCT研究，设计方案严谨，但仍然存在一定的局限性。

首先，入组该研究的患者均为肺功能轻度至中度肺损害的IPF患者，所以对于更严重肺功能损害或者其他合并症患者的治疗获益是否有区别，都不得而知。

其次，正如前面提到的，尼达尼布的使用并未

使严重不良事件增多，因继发的严重不良反应而停用研究药物的患者相对较少。此外，该研究对治疗

的最佳持续时间没有提出建议，并且药物的疗效在治疗的过程中可以持续多久也不清楚。



运用“Sepsis 3.0” 早期诊治危重症：杜渐防萌

▲苏州大学附属第一医院重症监护室 郭强

《黄帝内经》中说：“不治已病治未病，不治已乱治未乱”。可见“杜渐防萌”在危重症诊治中极其重要。如何早期识别“病象”或“乱象”？除了特异性疾病的特征性症状之外，早期识别Sepsis(脓毒症)是早期干预病情加重患者的关键。

“Sepsis 3.0”：脓毒症的新标准

Sepsis最早可以追溯到古希腊人记载的“腐败”和“变质”，这个名词的出现远远早于“微生物”和“宿主免疫反应”。几个世纪以来，其定义虽然几经修订，仍存在一定挑战。经过复杂多变临床特征的甄别筛选、成功和失败病例的经验总结，以及对Sepsis病理生理、管理和流行病学认识的不断深入，犹如软件版本的不断升级，Sepsis在2016年迎来了由欧洲危重病医学学会/美国危重病医学学会的19位相关专家

修订完成的3.0版本。现认为，Sepsis是由一些尚未阐明机制的病理生理现象组成的综合征，并非一个特殊的疾病；是多种病原体感染产生的多层次并被内源性因子放大的宿主反应。Sepsis的严重阶段为Sepsis休克，其病死率>40%，本质为Sepsis引起的循环和细胞代谢障碍，病死机率急剧升高的状态；临床诊断依据为：Sepsis合并持续低血压(需要血管活性药物维持MAP≥65 mmHg)，血乳酸>2 mmol/L(18

mg/dl)(尽管给予充分的液体复苏)。

Sepsis是感染(特别是诊治不及时的患者)死亡的原发因素。Sepsis导致的器官衰竭可能比较隐匿，因此，Sepsis在有潜在感染可能的患者中也需要考虑。原因不明的器官衰竭需要高度怀疑其存在潜在感染。脓毒症的临床特征取决于其诱发因素、基础疾病和已经给予的治疗。特异性感染往往局限在相应器官的功能衰竭，而很少引起全身宿主功能失调继发多器官衰竭。

快速筛选出可能发生Sepsis患者的方法

系列(或脓毒症相关)器官衰竭评分(SOFA评分)由于其相对复杂不适用于ICU外患者。Sepsis 3.0推荐了更加简便的quick SOFA(qSOFA)(呼吸急促≥22次/

min、低血压≤100 mmHg和意识改变)。尽管qSOFA在全面性上较SOFA评分≥2略显单薄，但是其无需实验室检查、快速和可重复性值得推荐。由于Sepsis强调：

(1)问题的严重性和需要紧急并强有力的干预的指征和时机；(2)宿主反应的针对性快速治疗是器官功能恢复的关键。目前尚不适合用“重症感染”等名词来替代。

“Sepsis 3.0”：危重患者管理的进步

尽管Sepsis 3.0还存在主观意见偏多、特异性疾病适用有限、SOFA/qSOFA评分偏重病死率预测、对感染的特异性评估弱于Sepsis 2.0、非正式指南

发布等局限性。但其意义和ARDS、AKI定义的变迁一样，都是危重患者管理的进步。就像重症监护本身不治疗疾病，管理模式的进步将不断推动危

重患者生存率的提高。

Sepsis 3.0判断的快速性和可重复性、器官支持方法的早期干预等也是中国传统医学“治未病”的思想传承。