·综 述·

# 进展性肺纤维化抗纤维化治疗的临床研究新进展

曾艳艳[1]，彭思芊[1]，郑 岩[2]，于启航[2]，倪 娜[1]*，王俊龙[1]*
（1. 中国医药工业研究总院临床研究中心，上海 200437；2. 上海益临思医药开发有限公司，上海 200437）

**摘要：**2022 年美国胸科学会 / 欧洲呼吸学会 / 日本呼吸学会 / 拉丁美洲胸科学会联合发布的临床实践指南首次提出进展性肺纤维化（progressive pulmonary fibrosis，PPF）这一术语，用于统称除特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）外的其他类型间质性肺疾病进行性纤维化表型。此类疾病即使经过规范化治疗，仍可能呈现与 IPF 相似的临床病程特征及纤维化核心机制。目前，美国食品药品监督管理局批准的 2 种抗纤维化药物尼达尼布及吡非尼酮，仅能减缓 IPF 患者的肺功能下降，无法逆转纤维化。由于 PPF 患者群体异质性强、入组标准复杂，针对 PPF 的临床试验常因招募困难而终止。当前药物研发策略多选择以 IPF 为初始适应证，待验证有效性后逐步拓展至其他肺纤维化疾病。在研发管线中，多数候选药物尚处于临床早期阶段，仅少数进入Ⅱ / Ⅲ期临床试验并同步探索 PPF 适应证。值得注意的是，2024 年全球首款基于纯人工智能设计的抗纤维化药物 INS018-055 已成功推进至Ⅱ期临床试验，标志着人工智能技术在药物开发中的突破性应用。该文系统解析 PPF 的概念框架，涵盖其定义、疾病谱系、流行病学特征及分子机制，并基于抗纤维化治疗视角综述最新临床研究进展，旨在为新型靶点发现及转化研究提供理论依据。

**关键词：**特发性肺纤维化；进展性肺纤维化；肺纤维化；抗纤维化治疗；人工智能
**中图分类号：**R563.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)11-1181-007
**引用：**曾艳艳, 彭思芊, 郑岩, 等. 进展性肺纤维化抗纤维化治疗的临床研究新进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(11): 1181-1187.
DOI：10.13683/j.wph.2025.11.014

# Recent advances in clinical research of anti-fibrotic therapy for progressive pulmonary fibrosis

ZENG Yanyan[1], PENG Siqian[1], ZHENG Yan[2], YU Qihang[2], NI Na[1]*, Wang Junlong[1]*
(*1.Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
*2. Shanghai InnoClinic Pharmaceutical Development Co, Ltd., Shanghai 200437, China*)

**Abstract:** In 2022, the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Association jointly released a clinical practice guideline that introduced the term progressive pulmonary fibrosis(PPF) to collectively refer to the progressive fibrotic phenotypes of interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis(IPF). These diseases may exhibit clinical course characteristics and core mechanisms of fibrosis similar to those of IPF, even after standardized treatment. Currently, the two anti-fibrotic drugs nintedanib and pirfenidone approved by the U.S. Food and Drug Administration, can only slow the decline in lung function in patients with IPF, but cannot reverse fibrosis. Due to the significant heterogeneity of PPF patient population and complex enrollment criteria, clinical trials targeting PPF often terminate due to recruitment challenges. Consequently, current drug development strategies primarily select IPF as the initial indication and then gradually expand to other fibrotic lung

**收稿日期：**2025-03-24
**作者简介：**曾艳艳，硕士研究生，研究方向：临床药学及临床研究。
**通信作者：**倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

diseases after confirming effectiveness. In the research and development pipeline, most candidate drugs remain in the early stages of clinical development, with only a few advancing to phase Ⅱ/Ⅲ clinical studies and simultaneously exploring the PPF indication. Notably, in 2024, the world's first anti-fibrotic drug designed entirely using artificial intelligence (AI), INS018-055, successfully progressed to Phase Ⅱ clinical trials, marking a significant breakthrough application of AI technology in drug development. This article systematically dissected the conceptual framework of PPF, covering its definition, disease spectrum, epidemiological characteristics, and molecular mechanisms, while reviewed the latest clinical research advancements from the perspective of anti-fibrotic treatment, aiming to provide a theoretical foundation for the discovery of new targets and translational research.

**Key words**: idiopathic pulmonary fibrosis; progressive pulmonary fibrosis; pulmonary fibrosis; antifibrotic therapy; artificial intelligence





肺纤维化是多种原因引起的弥漫性肺间质疾病的最终表现，其特征为肺泡上皮损伤、肌成纤维细胞形成及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积，导致肺组织结构异常重塑。多种肺部疾病及其他疾病的终末期均会出现肺纤维化。肺纤维化的原因多样，包括特发性、系统性自身免疫性疾病、药物或环境暴露及家族遗传等[1]。不同病因导致的肺纤维化疾病群临床统称为间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD），其中特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）最常见，占17%～37%[2]。除IPF外其他类型的ILD即使经过积极治疗，仍可能进展为进行性纤维化表型，其临床病程特点、病理机制类似于IPF[3]。自2018年起，相关临床研究中将这一类具有进行性肺纤维化表型的疾病通称为进行性纤维化性ILD（progressive fibrosing ILD，PF-ILD）[4]。《成人特发性肺纤维化（更新）和进展性肺纤维化：美国胸科学会/欧洲呼吸学会/日本呼吸学会/拉丁美洲胸科学会临床实践指南（2022版）》[5]（以下简称“2022版指南”）对除IPF外的纤维化进行性加重的ILD过程进行统一，首次提出进展性肺纤维化（progressive pulmonary fibrosis，PPF）这一临床术语，用于替代PF-ILD，同时明确诊断标准，并给予治疗建议[6]。

## 1 PPF的定义及分类

2022版指南[5]首次提出PPF的定义，即ILD患者（除IPF外）在过去1年发生3项标准（呼吸道症状恶化、疾病进展的放射学证据及生理证据）中的至少2项。PPF并非一个具体诊断，而是用于描述ILD纤维化逐渐加重这一动态过程，此过程同时涉及肺间质和肺实质。与PF-ILD仅描述疾病类型的宽泛定义不同，PPF统一了除IPF外的纤维化ILD的进展性表型，并强调纤维化进展的动态过程。多种类型的ILD均可能发展为PPF，包括但不限于特发性间质性肺炎、结缔组织病相关ILD、职业-环境暴露相关性ILD、弥漫性囊性病变和肺泡充填性病及纤维化性肺结节病等5大类[2]。

## 2 PPF的流行病学和疾病进展危险因素

日本首个关于非IPF型ILD进展为PPF的研究[7]显示，随访期内有41.7%的患者进展为PPF，12及24个月的累积发生率分别为24.9%和39.3%（中位随访时间为24.4个月）。荷兰学者WIJSENBEEK等[8]的研究进一步支持这一趋势。该研究结果显示，18%～32%的非IPF型ILD患者会进展为PPF；患者从症状出现到死亡仅61～80个月；从ILD确诊至PPF进展需11～15个月，PPF确诊后生存期仅30～45个月。高龄及男性是PPF进展的危险因素[7—9]。除患者相关因素外，ILD亚型、基线严重程度及治疗反应等疾病特征亦与PPF进展相关；此外，合并冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary heart disease）、胃食管反流

病（gastroesophageal reflux disease）、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease）和肺癌（lung cancer）等疾病的患者 PPF 发病率更高[7—11]。

在中国，IPF 及 PF-ILD 均被收录罕见病指南目录中。尽管近年来抗纤维化药物的引入将 IPF 患者中位生存时间提高到 5 年，但预后仍极差。当疾病进展和（或）普通型间质性肺炎存在时，PF-ILD 预后可能与 IPF 相似[12]。PPF 常与 PF-ILD 互换使用，但更强调纤维化进展的动态过程。临床中，PPF 与 PF-ILD 的区分可能因指南或研究背景而异，核心在于识别进展性纤维化表型以指导抗纤维化治疗。及时诊断并干预对改善预后至关重要。

## 3 发病机制

虽然 PPF 的病因存在异质性，但其发展为肺纤维化的病理生理学存在一定共性，主要包括：①肺泡上皮或血管内皮损伤与修复反复失衡。②成纤维细胞增殖、迁移、激活成肌成纤维细胞，并分泌大量 ECM，同时 ECM 降解减少，导致肺组织硬度增加、肺泡功能丧失。③巨噬细胞和淋巴细胞聚集到损伤部位并释放促纤维化介质。此外，肺组织硬度增加进一步激活并刺激成纤维细胞，以驱动进行性肺纤维化[13—14]。

肺泡上皮细胞损伤、异常的伤口愈合反应和成纤维细胞活化失调是涉及纤维化级联反应的关键细胞事件，基于此治疗药物的作用靶点主要从以下机制出发：①减轻肺泡上皮细胞老化和损伤，减少其分泌促炎、促纤维化介质。②减轻炎症反应，减少免疫细胞分泌细胞因子。③抑制成纤维细胞转化为肌成纤维细胞，减少 ECM 产生和沉积，减慢甚至阻止肺纤维化发生，延缓肺功能下降[15—16]。

## 4 PPF 的抗纤维化治疗

PPF 发生、发展的过程错综复杂。即使一个致病环节被阻断，仍可通过其他途径传递信号，故机体对药物可能产生疗效应答不确切或不持久。目前 PPF 治疗方法主要包括药物、氧疗、机械通气及肺康复等综合疗法。传统治疗药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂及抗酸药物等。但这些疗法均未实现明显疗效，更多在于改善早期症状或延缓急性发作，无法真正实现肺纤维化的有效解除或逆转。肺移植是晚期 PPF 患者的唯一疗法，但合适的供体有限且费用高昂。因此，PPF 患者亟待有效治疗药物的问世，而这需要通过驱动性更佳的靶点、更好的临床试验设计来实现。抗纤维化药物的出现为减缓肺功能下降提供了替代疗法[17]，未来的治疗策略可能是针对肺纤维化不同部位、不同靶点 / 机制采用多药联合应用的方案。

### 4.1 上市药物

2022 版指南[5]基于循证证据推荐尼达尼布（nintedanib）和吡非尼酮（pirfenidone）这两款已上市药物用于治疗 PPF，但同时建议开展更多临床试验来进一步验证治疗特定相关非 IPF 型 ILD 患者的有效性及安全性。

尼达尼布是一种小分子多靶点酪氨酸酶抑制剂，具有抗纤维化及抗炎活性，能靶向多个受体，阻断成纤维细胞的增殖、迁移和转化，减缓 IPF 进展。尼达尼布首先于 2014 年获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）、欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）批准上市，2015 年在日本获批，2017 年在中国上市。尼达尼布在各国获批主要基于 TOMORROW、INPULSIS-1 和 INPULSIS-2 研究。2022 版指南[5]推荐尼达尼布治疗 PPF 的依据为 SENSCIS（NCT02597933）及 INBUILD（NCT02999178）研究及其事后分析结果[18]。基于 SENSCIS 及 INBUILD 研究结果，2019 年 9 月，美国 FDA 批准尼达尼布用于延缓系统性硬化（systemic scleredema）相关肺间质疾病所致的肺功能下降。目前国家药品监督管理局也已接受相应适应证的上市申请。

吡非尼酮是一种小分子吡啶酮类化合物，具有抗炎、抗氧化及抗纤维化作用。其主要通过降

低转化生长因子 -β 等促纤维化生长因子发挥抗纤维化作用，同时抑制炎性细胞因子的生产及释放，减少脂质过氧化和氧化应激，从而协同抗炎与抗氧化作用。吡非尼酮首先于 2008 年在日本获批上市，后于 2011 年获 EMA 批准用于轻至中度 IPF 成年患者的治疗，2013 年及 2014 年分别在美国和中国上市。吡非尼酮获批用于 IPF 治疗的主要依据是 CAPACITY004、CAPACITY006 及 ASCEND 研究。2022 版指南 [5] 关于吡非尼酮的推荐依据源于 u-ILD（NCT03099187）和 RELIEF（DRKS00009822）这两项研究 [19]。

总的来说，尼达尼布及吡非尼酮在抗纤维化治疗中均表现出延缓肺功能下降的作用，在临床治疗中具有较高应用价值，虽然目前缺乏直接的头对头研究比较这两种药物的疗效，但根据现有证据，尼达尼布在适应证范围、疗效持续性以及减低急性加重风险方面可能更具优势。然而，具体选择哪种药物治疗需综合考虑患者的疾病严重程度、合并症、个体化需求及经济因素，并在医生指导下进行。同时，尼达尼布和吡非尼酮也在进行其他不同适应证的临床研究，为罕见病患者提供更多治疗选择。

**4.2** 在研药物

由于 PPF 的病因、分类和发病机制复杂，患病人群不断增加，且疾病进展不可逆，常规预后改善不佳，临床有效治疗手段缺乏一直是难题。现已获批 IPF 适应证的两种抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布，均只能延缓肺功能下降，无法改善生存率，且对于缓解症状、提高生活质量的证据也极其有限，临床治疗需求仍未被满足。但直接以 PPF 为适应证进行相关临床研究常因入组困难而终止，故现阶段药物开发多先以 IPF 为适应证，而后进一步拓展到其他肺间质纤维化类疾病。在研发管线中，多数候选药物尚处于临床早期阶段，仅少数（如 BI 101550、BMS-986278 及 ENV-101 等）进入Ⅱ/Ⅲ期临床试验并同步探索 PPF 适应证。值得注意的是，2024 年全球首款基于纯人工智能（artificial intelligence，AI）设计的抗纤维化药物 INS018-055 已成功推进至Ⅱ期临床试验，标志着 AI 技术在药物研发中的突破性应用。

BI 1015550 是一种口服磷酸二酯酶（phosphodiesterase，PDE）4 抑制剂，可优先抑制 PDE4B 亚型。PDE4 抑制剂通过抑制促炎介质释放及炎症细胞募集来发挥抗炎作用。抑制 PDE4 也与减弱纤维化重构有关。研究 [20] 表明，BI 1015550 在肺纤维化模型中具有抗炎和抗纤维化作用，并证实其与尼达尼对成纤维细胞增殖具有潜在的协同作用。一项纳入 147 例 IPF 患者的Ⅱ期临床试验 [21]（NCT04419506）显示，在无抗纤维化治疗背景的患者中，BI 101550 组中位用力肺活量（forced vital capacity，FVC）较安慰剂组明显改善（5.7 mL vs. −81.7mL）；在有抗纤维化药物治疗背景的患者中，BI 101550 组中位 FVC 亦较安慰剂组明显改善（2.7 mL vs. −59.2 mL）。虽然该研究持续时间较短、相对样本量较小，但其结果提示 BI 1015550 可预防 IPF 患者 12 周内的肺功能下降，值得进一步研究。BI 1015550 已在全球开展多项Ⅲ期临床试验（NCT05321082、NCT05321069 和 NCT06238622），以评估其在 IPF 及 PPF 患者中的疗效。

BMS-986278 是一种口服小分子，可阻断溶血性磷脂酸受体（lysophosphatidic acid receptor，LPA）1 的作用。LPA1 是一种与肺纤维化进展相关的蛋白质，阻断 LPA1 可能有助于改善肺纤维化及肺损伤。作为第二代 LPA1 拮抗剂，与 BMS-986020 不同，BMS-986278 不能抑制肝外排转运体，特别是胆盐输出蛋白和多药耐药，其已完成的体内研究和Ⅰ期临床试验，并未发现直接肝毒性 [22]。一项全球Ⅲ期临床试验（NCT04308681）为 FDA 授予 BMS-986278 突破性疗法认定提供了临床依据，其结果在美国胸科学会 2023 年国际会议上公布，但尚未见文献报道。Ⅱ期临床试验 [23] 结果

显示，与安慰剂相比，60 mg 组患者 FVC 预计值百分比（percentage of predicted FVC，ppFVC）相对降低 69%。该结果提示，BMS-986278 对肺纤维化具有治疗潜力。

ENV-101 是 Endeavor 公司研发的一种小分子化合物，可通过抑制过度激活的 Hedgehog 信号通路来提高患者肺功能并逆转 IPF 和 PPF 所致的肺纤维化。Hedgehog 信号通路与伤口愈合相关，当其异常活跃时，会导致肺部形成瘢痕组织。现有疗法仅能略微减缓肺功能下降，但并无法解决疾病根源，且由于耐受性问题，大多数患者难以长期接受同一治疗。ENV-101 或可提供一种新方法，以中止甚至逆转肺纤维化进程。一项随机双盲安慰剂对照的 II a 期临床试验 [24]（NCT04968574）评估 ENV-101 对 IPF 的安全性及有效性。结果显示，在 12 周内，接受 ENV-101 干预的患者肺功能显著改善，ppFVC 较基线平均改善 1.9%，而安慰剂组患者的 ppFVC 平均下降 1.3%（$P = 0.035$）；ENV-101 组患者总肺活量较基线增加 200 mL，而安慰剂组患者下降 56 mL（$P = 0.005$）。在接受 ENV-101 干预的患者中，未有与治疗相关的严重不良事件报告，常见不良反应包括味觉障碍（57%）、脱发（52%）和肌肉痉挛（43%），均为轻至中度。根据 II a 期临床试验结果，Endeavor 公司计划启动 II 期临床试验。该试验预计将包括一项针对 IPF 患者的全球队列研究以及一项针对 PPF 患者平行队列研究。

ISM001-055 是一款“全球首创”小分子抑制剂，由生成式 AI 驱动药物发现及设计过程，靶向丝氨酸 / 苏氨酸激酶 TNIK（TRAF2 和 NCK 互作蛋白激酶），用于治疗 IPF。传统的药物靶点发现方法较局限，耗时、耗资巨大，而 AI 技术为发现新的药物靶点提供了新的可能。

英矽智能公司通过 PandaOmics 这一商用靶点发现平台，利用包括生成预训练转换器在内的多种 AI 引擎，结合多组学数据和文本分析，进行肺纤维化治疗靶点识别；利用 Chemistry42 平台，基于 TNIK 的晶体结构设计并优化 INS018-055。在体内外多种细胞及动物模型中验证其抗纤维化效果。 I 期临床试验 [25]（NCT05154240 及 CTR20221542）显示，健康受试者单次 / 多次给药后耐受良好，药代动力学参数呈剂量依赖性，无严重不良反应。

ISM001-055 从发现靶点到临床前候选提名仅耗时 18 个月，凸显生成式 AI 在药物研发中的效率优势。INS018-055 为多器官纤维化提供新策略，目前关于 ISM001-055 治疗 IPF 的两项随机双盲安慰剂对照的 II a 期临床试验（NCT05975983、NCT05938920）正在中美两地同步开展中，旨在评估药物的安全性、耐受性、药代动力学特征，并评估其针对 IPF 患者肺功能的初步疗效。

**4.3** 其他抗纤维化治疗策略

随着干细胞技术的发展和深入研究，干细胞疗法已成为除药物及肺移植外另一抗纤维化治疗手段。干细胞由于其多能性、低免疫原性及旁分泌作用，已被广泛应用于包含肺部疾病在内的多种疾病 [26]。用于治疗肺纤维化的干细胞包括内源性干细胞 / 祖细胞、胚胎干细胞、诱导多能干细胞和间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）。目前，国内外均有多项干细胞治疗 IPF 的临床研究。AVERYANOV 等 [27] 在快速进展性中重度 IPF 患者中评估高累计剂量骨髓 MSC 的有效性、耐受性及安全性。结果显示，MSC 治疗组 12 个月的 FVC 较基线增加 7.8%，而安慰剂组下降 5.9%。对于 IPF 和肺功能快速下降的患者，高剂量同种异体 MSC 治疗是一种安全且能有效减缓疾病进展的方法。

基因治疗利用基因工程技术，通过增强、沉默或抑制表达 3 种策略在治疗肺纤维化的应用方面取得较大进展 [28]。同时，也极大促进高效递送系统领域的研发 [29]。初步研究在肺纤维化等疾病的治疗方面取得一些积极成果，但其在临床中的广泛应用仍有待于实现，还需进一步研究。

## 5 结语

PPF是近年被提出的新概念，其与IPF在病理生理机制及预后上的共性，引起广大研究者的兴趣。PPF囊括多数ILD罕见病种，但相关临床研究均存在研究对象入组这一困难，且对临床医生是否能够及时并准确诊断、鉴别各病种有较高要求。基于两种已上市药品吡非尼酮及尼达尼布的研发思路，未来抗纤维化新药开发及临床试验可考虑设计多种组合，将IPF以及其他肺间质类疾病，尤其是具有进展性纤维化表型的肺间质疾病单独和（或）联合进行临床评价，加速新药研发，扩大可能受益的患者群体。此外，更需要进一步探索抗纤维化药物与其他临床治疗药物如免疫抑制剂、糖皮质激素及抗酸药物等是否可联用，以及联用时机、先后顺序和不良反应等多方面的因素；药物联用是否会产生“1＋1＞2”的效益以及如何评估疗效等，上述问题均有待科学家们进一步研究。

## 参考文献：

[1] CARROLL MB, FELS ELLIOTT DR, KANNE JP, *et al*. Update on pulmonary fibrosis[J]. Adv Clin Radiol, 2024, 6(1): 253-267.

[2] LIU GY, BUDINGER GRS, DEMATTE JE. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis[J]. Br Med J, 2022, 377: e066354.

[3] 郑小兵, 金琳羚, 黄文, 等. 进展性纤维化性间质性肺疾病与抗纤维化治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(6): 569-573.

[4] COPELAND CR, LANCASTER LH. Management of progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILD)[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 743977.

[5] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, *et al*. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.

[6] 毛萌萌, 郭炳鹏, 韩茜. 《成人特发性肺纤维化(更新)和进展性肺纤维化：ATS/ERS/JRS/ALAT临床实践指南(2022版)》解读(一)：进展性肺纤维化识别与治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(11): 1245-1250.

[7] KONDOH Y, ITO T, SAITO K, *et al*. Progressive pulmonary fibrosis (PPF): Estimation of incidence and treatment rates in Japan using a claims database[J]. Respir Investig, 2024, 62(4): 702-709.

[8] WIJSENBEEK M, KREUTER M, OLSON A, *et al*. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(11): 2015-2024.

[9] GEORGE PM, SPAGNOLO P, KREUTER M, *et al*. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(9): 925-934.

[10] HAMBLY N, FAROOQI MM, DVORKIN-GHEVA A, *et al*. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry[J]. Eur Respir J, 2022, 60(4): 2102571.

[11] NAQVI M, HANNAH J, LAWRENCE A, *et al*. Antifibrotic therapy in progressive pulmonary fibrosis: a review of recent advances[J]. Expert Rev Respir Med, 2024, 18(6): 397-407.

[12] HILBERG O, HOFFMANN-VOLD AM, SMITH V, *et al*. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries[J]. ERJ Open Res, 2022, 8(1): 00597-2021.

[13] 王苑颖, 叶俏. 进展性纤维化性间质性肺疾病概况[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(6): 562-565.

[14] WONG AW, RYERSON CJ, GULER SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 32.

[15] 李怡华, 叶俏. 特发性肺纤维化治疗药物临床试验进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 256-262.

[16] LIBRA A, SCIACCA E, MUSCATO G, *et al*. Highlights on future treatments of IPF: clues and pitfalls[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8392.

[17] CHONG WH, AGRAWAL D, TAN ZY, *et al*. A systematic review and meta-analysis of the clinical benefits and adverse reactions of anti-fibrotics in non-IPF progressive fibrosing ILD[J]. Heart Lung, 2024, 68: 242-253.

[18] LAMB YN. Nintedanib: A review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. Drugs, 2021, 81(5): 575-586.

[19] AMATI F, STAINER A, POLELLI V, *et al*. Efficacy of

pirfenidone and nintedanib in interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 7849.

[20] MAHER TM, ASSASSI S, AZUMA A, *et al*. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with progressive pulmonary fibrosis(FIBRONEER-ILD)[J]. Br Med J Open Resp Res, 2023, 10(1): e001580.

[21] RICHELDI L, AZUMA A, COTTIN V, *et al*. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(23): 2178-2187.

[22] CORTE TJ, LANCASTER L, SWIGRIS JJ, *et al*. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1(LPA1) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease(PF-ILD)[J]. Br Med J Open Resp Res, 2021, 8(1): e001026.

[23] CORTE TJ, BEHR J, COTTIN V, *et al*. Efficacy and safety of admilparant, an LPA1 antagonist, in pulmonary fibrosis: a phase 2 randomized clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2025, 211(2): 230-238.

[24] MAHER TM, GOLDIN JG, HOOD J, *et al*. Taladegib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis(ENV-IPF-101): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(11): 1001-1010.

[25] REN F, ALIPER A, CHEN J, *et al*. A small-molecule TNIK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models[J]. Nat Biotechnol, 2025, 43(1): 63-75.

[26] CHENG W, ZENG Y, WANG D. Stem cell-based therapy for pulmonary fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 492.

[27] AVERYANOV A, KOROLEVA I, KONOPLYANNIKOV M, *et al*. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline[J]. Stem Cells Transl Med, 2020, 9(1): 6-16.

[28] RUIGROK MJR, FRIJLINK HW, MELGERT BN, *et al*. Gene therapy strategies for idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances, current challenges, and future directions[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2021, 20: 483-496.

[29] WANG Y, TANG Y, ZHAO XM, *et al*. A multifunctional non-viral vector for the delivery of MTH1-targeted CRISPR/Cas9 system for non-small cell lung cancer therapy[J]. Acta Biomater, 2022, 153: 481-493.

（编辑：王　佳）