

# 特发性肺纤维化药物治疗进展

洪 阳, 江德鹏\*

重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重医学科, 重庆

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月7日

## 摘 要

特发性肺纤维化(IPF)是一种原因不明的慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病,其特征是肺实质不断形成疤痕,导致生活质量下降和早期死亡,通常具有特征性影像学和组织学表现。特发性肺纤维化严重影响人体的呼吸功能,临床表现为进行性呼吸困难。IPF预后差,死亡率高,目前尚无根治药物出现。尽管如此,近年来对特发性肺纤维化的研究也有所增加。这篇综述系统地阐述了特发性纤维化的药物治疗进展,希望为后续的治疗方案提供一些参考。

## 关键词

特发性肺纤维化, 药物治疗, 研究进展

# Progress in Drug Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Yang Hong, Depeng Jiang\*

Department of Respiratory and Critical Care, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 6<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 29<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 7<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an unexplained, chronic, progressive, fibrotic interstitial lung disease characterized by progressive scarring of the lung parenchyma, leading to a reduced quality of life and early death, often with characteristic imaging and histological findings. Idiopathic pulmonary fibrosis severely affects human respiratory function, with clinical manifestations of progressive dyspnea. IPF has a poor prognosis and high mortality rate, and no curative drug has emerged yet. Nevertheless, research on idiopathic pulmonary fibrosis has increased in recent years. This review systematically describes the therapeutic progress of idiopathic fibrosis, hoping to provide some references for subsequent treatment options.

\*通讯作者。

## Keywords

### Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Drug Therapy, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺纤维化(ILD)是各种内外病原体引起的慢性疾病的常见结局,其病理过程是肺组织损伤修复失衡,导致大量细胞外基质重塑和过度沉积,最终导致肺组织结构改变和功能丧失,不利于肺泡换气,导致呼吸困难。特发性肺纤维化(IPF)是最常见的肺纤维化疾病,也是ILD最常见的类型之一,是一种严重的间质性肺疾病,导致肺功能进行性丧失,其特征是激活的肺成纤维细胞和肌成纤维细胞过度沉积细胞外基质(ECM)蛋白,导致气体交换减少和肺功能受损[1]。IPF也是一种毁灭性的、与年龄相关的、原因不明的肺部疾病,其中老龄化是一个重要的危险因素,因此IPF对全球老龄化人口具有重大影响,近年来IPF的发病率和死亡率越来越严重。目前,只有两种药物被FDA批准用于治疗IPF,即吡非尼酮和尼达尼布,但治疗效果有限,无法完全治愈,但可以缓解IPF的进展。本文就特发性肺纤维化的流行病学、诊断方法、发病机制和治疗策略,特别是改善肺纤维化的治疗研究进展作综述,以期对后续药物的发现有一定的参考意义。

## 2. 定义

间质性肺疾病家族的特征是细胞增殖、间质性炎症、纤维化或肺泡壁内非感染或癌症所致的此类表现的组合。最常见的特发性间质性肺炎是特发性肺纤维化(IPF),这是一种病因不明,慢性进行性纤维化性间质性肺疾病,病变局限在肺脏,好发于中老年男性人群,以呼吸困难和肺功能进行性恶化为特征,预后差,其肺组织学和胸部高分辨率CT(HRCT)表现为普通型间质性肺炎(UIP)[2]。其主要特征是受损组织的异常修复导致肺泡II型上皮细胞(AT2s)的急剧增殖,成纤维细胞和肌成纤维细胞的激活导致细胞外基质过度沉积,以及肺部结构的进行性破坏,导致生活质量下降和早期死亡[3]。目前,只有两种药物被FDA批准用于治疗IPF——吡非尼酮和尼达尼布,但治疗效果有限,无法完全治愈。

## 3. 流行病学

在全世界范围内,IPF的患病率似乎正在增加,尽管尚不清楚这是否反映了临床医生对这种疾病的认识增加或是发病率的真正增加。北美和欧洲的IPF发病率(3~9例/10万人年)似乎高于南美和东亚(不到4例/10万人年)。一项研究显示,在美国,IPF的患病率为494例/10万人。2011年,65岁以上成年人中的患病率是10年前的两倍。IPF导致的住院率和死亡率不断上升,也表明疾病负担不断增加。根据2009~2020年的数据,IPF的发病率和患病率分别为0.09~1.30和0.33~4.51/万人,以往的研究数据显示,IPF患者的患病率和存活率呈逐年上升趋势,特别是在发病率较高的美国、加拿大,而研究IPF流行病学的亚洲国家不多[1]。特发性肺纤维化在男性中更为常见,在50岁以下的人群中罕见(诊断时的中位年龄约为65岁)。

## 4. 发病机制

特发性肺纤维化现在通常被认为是多种相互作用的遗传和环境风险因素的结果[4],肺泡上皮功能障

碍被认为是 IPF 疾病发生的关键步骤, 尽管决定纤维化持续和进展的因素仍不清楚, 细胞内在因素以及局部微环境因素(如 ECM)都在积极研究中。老化肺泡上皮的重复性局部微损伤引发异常的上皮-成纤维细胞通讯, 诱导产生基质的肌成纤维细胞, 以及大量的细胞外基质积累和肺间质的重塑。肺泡 II 型上皮细胞(AT2s)是肺泡内主要的上皮祖细胞, 其主要作用是在肺泡上皮细胞中产生表面活性物质, 保持肺泡上皮细胞的完整性, 维持肺环境的稳定[5]。但当肺损伤时, 在内在因素(如衰老)和环境因素的刺激下, AT2 异常增殖和功能障碍, 导致肺泡上皮细胞缺陷, 出现疤痕和伤口异常愈合, 接下来受损的上皮细胞还分泌细胞因子、趋化因子、生长因子、黏附分子、蛋白酶和 ECM 成分, 促进纤维化的形成, 异常的 ECM 沉积本身可能会调节疾病行为, ECM 成分的改变和组织硬度的增加都可能导致细胞行为失调, 从而诱导正反馈循环自我维持纤维化。当上皮细胞和间质细胞之间的失衡可能触发纤维化的发生时, 肺泡上皮细胞的反复刺激和损伤是肺纤维化早期阶段的关键步骤[6]。最近一种新的条件性 p53 依赖性 AT2 衰老小鼠模型已被证明会出现自发性进行性肺纤维化。近年来, 对肺微生物组进行独立于培养的微生物学分析的研究表明, IPF 患者气道中肺微生物组负荷、多样性和组成的改变可能有助于疾病的发病机制和进展。

1) 年龄因素: 有研究报道 IPF 是一种老年性疾病。衰老的上皮细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞产生多种促炎和促纤维化介质, 从而促进了纤维化的进展。衰老在 IPF 的发生发展中起着至关重要的作用。端粒长度在疾病易感性中起主要作用。与年龄匹配的健康人相比, IPF 患者经常发现端粒长度较短, 而间质性肺异常与平均端粒长度减少有关。

2) 环境暴露: 颗粒物吸入与特发性肺纤维化的发病机制和进展有关。大多数患者的吸烟史与特发性肺纤维化的发展有关。然而, 多种其他环境暴露也与之相关, 包括金属和木屑、农业和耕作、病毒、石头和二氧化硅。

3) 遗传因素: 部分 IPF 是家族性遗传病, 有罕见的致病基因突变导致疾病的发生, 包括与表面活性剂功能障碍(SFTPC、SFTPA2)和端粒生物学(TERT、TERC、PARN、RTEL)相关的基因。全基因组关联研究已经确定了常见的遗传变异, 这些变异约占疾病发生风险的三分之一。尽管这些研究并未表明直接的因果关系, 但宿主防御(MUC5B、ATP11A、TOLLIP)、端粒维持(TERT、TERC、OBFC1)和上皮屏障功能(DSP、DPP9)改变的潜在重要性已被确定。转化生长因子  $\beta$ -1 (TGFB1)、人类白细胞抗原 DRB1\*1501、白介素 1 受体  $\alpha$  (IL1RN)和白介素 8 等基因的多态已被认为是 IPF 易感性的候选基因; 然而, 需要更大规模的研究来确定它们在疾病易感性中的确切作用[7]。

## 5. 诊断

临床表现及体征: 患者通常会出现劳力性呼吸困难的非特异性症状, 伴或不伴干咳; 体格检查: 双基底节区 Velcro 啰音, 大约 30% 的患者会出现杵状指; 辅助检查: 低 DLco+静息性低氧血症或劳力性低饱和度, 正常或低 FVC。

当病史和体格检查提示间质性肺疾病时, 应进行胸部高分辨率 CT 扫描, 以确定是否存在该疾病。胸部高分辨率 CT 能够对肺实质进行详细评估, 并彻底改变了疑似特发性肺纤维化的研究。网状混浊, 与牵拉性支气管扩张和胸膜下、类似直径(通常为 3~10 毫米)的囊性空腔簇相关, 呈蜂窝状, 主要分布在双侧、外周和基底, 是常见间质性肺炎模式的典型特征。当高分辨率 CT 特征无法诊断时, 建议进行外科肺活检, 但每位患者仍需要仔细考虑手术肺活检的风险是否超过诊断信息的潜在益处。

临床医生面临的主要挑战是排除其他特发性间质性肺炎和间质性肺病的已知原因, 例如家庭和职业暴露、结缔组织病和药物毒性。这种排除尤为重要, 因为常见的间质性肺炎模式并不只限于特发性肺纤维化, 还可能与其他疾病有关, 包括慢性过敏性肺炎、石棉肺、结缔组织疾病和药物毒性。许多患者有

环境暴露史、药物史和症状史, 需要临床医生对病因的相关性做出判断。

**临床基因检测:** 对于具有提示家族性间质性肺炎的间质性肺病家族史的个体, 在咨询后可能适合进行基因检测, 因为它可以帮助病程预测和肺移植风险分层。家族性间质性肺炎被认为是常染色体显性遗传, 外显率降低; 然而, 个体疾病相关基因的疾病外显率仍不清楚, 因此家庭成员的风险可能难以量化。不建议对散发性特发性肺纤维化进行基因检测, 除非患者有与端粒病相关的肺外特征的个人史或家族史, 例如如再生障碍性贫血、隐源性肝硬化或过早白发。如果确定有此类病史, 可考虑进行临床外周血单核细胞端粒长度检测, 如果端粒长度短(年龄 < 10%), 则检查端粒酶相关基因应该进行突变[8]。

## 6. 治疗

### 6.1. 非药物治疗

包括戒烟、氧疗、机械通气、肺康复、肺移植等。

### 6.2. 药物治疗

吡非尼酮和尼达尼布这两种药物已被证明在治疗 IPF 方面是安全有效的, 两种药物都被推荐用于 IPF 患者, 两种药物均可延缓用力呼气肺活量下降速率, 显示出一定的疗效减少严重呼吸系统事件, 如急性加重和呼吸系统事件住院治疗[9]。虽然只有吡非尼酮和尼达尼布被批准用于治疗 IPF, 但许多化合物和抗体已进入临床阶段。

1) 吡非尼酮(PFD): 吡非尼酮是一种多效性的吡啶化合物, 具有抗炎、抗纤维化和抗氧化特性, 包括抑制胶原蛋白合成、下调 TGF- $\beta$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 以及减少成纤维细胞增殖[10]。吡非尼酮必须与食物一起服用, 并且可以长期使用。常见的副作用有厌食、恶心和呕吐[11], 也可能发生光敏性皮炎。使用过程中应定期监测肝功能。推荐轻到中度肺功能障碍的 IPF 患者应用吡非尼酮治疗。

2) 尼达尼布: 是一种多靶点络氨酸激酶抑制剂, 靶向生长因子通路, 包括血管内皮生长因子受体 1、2 和 3、成纤维细胞生长因子受体 1、2 和 3 以及血小板源性生长因子受体下游的通路。推荐轻到中度肺功能障碍的 IPF 患者应用尼达尼布治疗。近年来, 临床试验(NCT01335464、NCT01335477 和 NCT02802345) 已经证明, 晚期 IPF 患者在使用尼达尼布后具有类似的疗效, 为此类患者的使用提供了支持数据。尼达尼布最常见的不良反应是腹泻, 大多数病情不严重; 由于尼达尼布会轻微增加出血风险, 因此在接受全剂量抗凝治疗的患者中使用尼达尼布应非常谨慎; 尼达尼布也有导致包括心肌梗死在内的动脉粥样硬化事件的报道, 在治疗有心血管危险因素的患者(包括患有冠状动脉疾病的患者)时应谨慎[12]。

3) 抗酸药物: 尽管目前的指南建议使用抗酸疗法来治疗 IPF, 但没有临床试验数据支持这一建议。IPF 合并高发的胃食管反流病, 慢性微吸入包括胃食管反流是继发性气道和肺脏炎症的危险因素, 可能引起或加重 IPF, 抗酸治疗的有效性和安全性以及与抗纤维化治疗药物的相互作用需要进一步研究。最近的数据表明, 抗酸剂治疗可能会增加 IPF 患者呼吸道感染的风险。而目前国外指南不推荐 IPF 患者为了改善呼吸结果而服用抗酸药物, 也不推荐转介 IPF 患者进行抗反流手术[13] [14]。

4) N-乙酰半胱氨酸: N-乙酰半胱氨酸能够打破黏蛋白的二硫键, 降低黏液的黏稠度; 高剂量(1800 mg/d)时, N-乙酰半胱氨酸在 IPF 患者体内可以转化为谷胱甘肽前体, 间接提高肺脏上皮细胞衬液中谷胱甘肽水平, 起到抗氧化作用。N-乙酰半胱氨酸单药治疗可以改善 IPF 患者的咳痰症状, 长期服用安全性好。IPF 的治疗指南强烈建议不要将泼尼松与硫唑嘌呤和口服 N-乙酰半胱氨酸联合使用, 与安慰剂相比, 这种治疗方案会使死亡率增加 9 倍[15]。

5) Pamrevlumab (FG-3019)是一种针对结缔组织生长因子(CTGF)的全人重组单克隆抗体, 结缔组织生长因子(CTGF)是一种分泌型糖蛋白, 在纤维化过程中发挥核心作用。药物的 2 期试验结果显示与安慰剂

相比, Pamrevlumab 在 48 周内减缓了 FVC 的下降[16]。Pamrevlumab 可减轻特发性肺纤维化的进展, 且耐受性良好, 目前正处于 3 期开发阶段, 有望成为一种新型、安全且有效的特发性肺纤维化治疗方法。

6) PBI4050 是一种口服小分子, 具有抗炎、抗纤维化特性, 可靶向多种促纤维化细胞因子并改变成纤维细胞功能, 与尼达尼布联合用药时可改善 FVC [10]。

7) TD139 是一种吸入干粉半乳糖凝集素-3 抑制剂。半乳糖凝集素-3 是一种  $\beta$ -半乳糖苷结合凝集素, 调节 AEC 表面 TGF- $\beta$  受体的表达, 是 TGF- $\beta$  诱导的肺纤维化的介质。IPF 患者的 BALF 和血清中半乳糖凝集素-3 水平升高。TD139 已被证明可以减少 TGF- $\beta$ 1 诱导的  $\beta$ -连环蛋白易位至细胞核, 还降低 IPF 患者 BALF 巨噬细胞中 galactin-3 的表达[17]。

8) PRM151 是一种静脉注射重组形式的人 pentraxin 2。Pentraxin 2 是一种血浆蛋白, 也称为血清淀粉样蛋白 P (SAP)或 PTX2, 是单核细胞/巨噬细胞分化成纤维细胞的有效抑制剂。最常见的不良事件是咳嗽、疲劳和头痛, 这些不良事件与剂量无关。与安慰剂相比, 用 PRM-151 治疗的患者的 FVC%预测值和 6 分钟步行距离显示有改善的趋势, 并且表面活性剂蛋白 D 和 VEGF 的血浆水平往往较低[18]。

9) BMS-986278 是一种口服溶血磷脂酸受体 1 (LPA1)拮抗剂。LPA 促进上皮细胞的凋亡以及成纤维细胞的存活、迁移、向肌成纤维细胞的转化和胶原沉积[19]。它的活性在 IPF 中上调, 在临床前研究中, 抑制 LPA 已被证明具有抗纤维化作用。最近的一项第二阶段随机双盲研究(NCT04308681)显示在减缓 IPF 疾病下降方面取得了积极成果[20]。

10) GLPG1690 是另一种针对 LPA 的口服自分泌运动因子(ATX)抑制剂药物。ATX 是一种主要负责细胞外 LPA 产生的酶, 在 IPF 患者的肺部中发现 ATX 浓度增加[21]。

11) 吸入脂质纳米粒。吸入脂质纳米粒可减轻已形成的肺纤维化, 已有报道二甲双胍和尼达尼布的可吸入脂质体被开发用于肺纤维化的治疗。具有合适的聚乙二醇屏蔽性的中性脂质体被发现是二甲双胍和尼达尼布的理想载体, 其在肺内的滞留时间显著延长; 反复无创雾化给药可通过促进成纤维细胞失活和细胞凋亡, 抑制转化生长因子-1 (TGF1)的作用, 抑制胶原形成, 诱导成脂分化, 有效地减轻肺纤维化的发展, 改善肺功能[22]。

12) 目前正在各种其他研究, 例如 TETON-1 和 TETON-2 第三阶段随机双盲研究, 该研究正在探索吸入前列环素模拟物曲前列尼尔在肺纤维化中的益处。这些研究建立在一项肺动脉高压 ILD 试验的次要终点数据的基础上, 在这项试验中, 在一组患者中发现曲前列尼尔可以改善 FVC。

## 7. 结论

特发性肺纤维化是一种进行性间质性肺疾病, 总体预后较差, 诊断后的中位生存时间为 2~4 年, 许多患者死于进行性慢性低氧性呼吸衰竭, 肺移植是 IPF 患者的唯一治疗方法, 但由于年龄和合并症, 这仅对少数患者来说是一种现实的治疗选择。IPF 致病过程的复杂性意味着最终联合治疗可能提供最有效的治疗。体外和体内探索的机制发现对于为最有可能有效的组合提供指导至关重要, 但只有通过精心设计的临床试验才能确定组合疗法的有效性和安全性。随着对 IPF 发病机制认识的不断深入, 确定了许多潜在治疗干预的靶点, 因此出现了新的药物治疗方法, 尽管目前 3 期试验没有显示出显著的改善, 但正在进行的研究针对纤维化级联中的不同途径, 为未来的治疗带来了希望。未来肺纤维化研究最有可能取得成效的途径包括了解潜在的分子机制、改进早期诊断和开发靶向治疗。

## 参考文献

- [1] Yu, D., Xiang, Y., Gou, T., et al. (2023) New Therapeutic Approaches against Pulmonary Fibrosis. *Bioorganic Chemistry*, 138, Article ID: 106592. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106592>
- [2] 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.

- [3] Kim, H.J., Perlman, D. and Tomic, R. (2015) Natural History of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*, **109**, 661-670. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.02.002>
- [4] Richeldi, L., Collard, H.R. and Jones, M.G. (2017) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet*, **389**, 1941-1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
- [5] Spagnolo, P., Kropski, J.A., Jones, M.G., et al. (2021) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Disease Mechanisms and Drug Development. *Pharmacology & Therapeutics*, **222**, Article ID: 107798. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107798>
- [6] Koudstaal, T., Funke-Chambour, M., Kreuter, M., et al. (2023) Pulmonary Fibrosis: From Pathogenesis to Clinical Decision-Making. *Trends in Molecular Medicine*, **29**, 1076-1087. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.08.010>
- [7] Karampitsakos, T., Juan-Guardela, B.M., Tzouveleakis, A., et al. (2023) Precision Medicine Advances in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *EBioMedicine*, **95**, Article ID: 104766. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104766>
- [8] Newton, C.A., Oldham, J.M., Applegate, C., et al. (2022) The Role of Genetic Testing in Pulmonary Fibrosis: A Perspective from the Pulmonary Fibrosis Foundation Genetic Testing Work Group. *Chest*, **162**, 394-405. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.03.023>
- [9] Lederer, D.J. and Martinez, F.J. (2018) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- [10] Kolb, M., Bonella, F. and Wollin, L. (2017) Therapeutic Targets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine*, **131**, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.062>
- [11] King, T.J., Bradford, W.Z., Castro-Bernardini, S., et al. (2014) A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
- [12] Richeldi, L., Du Bois, R.M., Raghu, G., et al. (2014) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 2071-2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
- [13] Tzilas, V., Tzouveleakis, A., Ryu, J.H., et al. (2022) 2022 Update on Clinical Practice Guidelines for Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis. *Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 729-731. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00223-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00223-5)
- [14] Kreuter, M., Wuyts, W., Renzoni, E., et al. (2016) Antacid Therapy and Disease Outcomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Pooled Analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 381-389. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00067-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00067-9)
- [15] Raghu, G., Anstrom, K.J., King, T.E., et al. (2012) Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1968-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- [16] Richeldi, L., Costabel, U., Albera, C., et al. (2020) Pamrevlumab, an Anti-Connective Tissue Growth Factor Therapy, for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (PRAISE): A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 25-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30262-0)
- [17] Mackinnon, A.C., Gibbons, M.A., Farnworth, S.L., et al. (2012) Regulation of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1-Driven Lung Fibrosis by Galectin-3. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 537-546. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-0965OC>
- [18] Raghu, G., Van Den Blink, B., Hamblin, M.J., et al. (2018) Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **319**, 2299-2307. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6129>
- [19] Hemmings, D.G. and Brindley, D.N. (2020) Signalling by Lysophosphatidate and Its Health Implications. *Essays in Biochemistry*, **64**, 547-563. <https://doi.org/10.1042/EBC20190088>
- [20] Cheng, P., Kaltenbach, R.F., Zhang, H., et al. (2021) Discovery of an Oxycyclohexyl Acid Lysophosphatidic Acid Receptor 1 (LPA(1)) Antagonist BMS-986278 for the Treatment of Pulmonary Fibrotic Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 15549-15581. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01256>
- [21] Oikonomou, N., Mouratis, M.A., Tzouveleakis, A., et al. (2012) Pulmonary Autotaxin Expression Contributes to the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **47**, 566-574. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0004OC>
- [22] Li, D., Zhao, A., Zhu, J., et al. (2023) Inhaled Lipid Nanoparticles Alleviate Established Pulmonary Fibrosis. *Small*, **19**, E2300545. <https://doi.org/10.1002/smll.202300545>