

中西医治疗肺纤维化的研究进展

史悦含, 王君怡, 欧阳倩兮, 叶政, 郭春荣*, 黄怡文

上海中医药大学, 上海

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月15日; 发布日期: 2023年2月23日

摘要

肺纤维化是间质性肺疾病的一种终末期病变, 严重危害人类的健康, 而且治疗效果欠佳, 预后较差。本文拟探究中西医在治疗肺纤维化疾病方面的作用, 以知网及全球学术快报为数据库, 对文献资料进行了归纳与总结, 更加全面地从多方面论述西药、单味中药及方剂治疗肺纤维化的研究进展, 结果显示中药的使用是治疗肺纤维化的较有效疗法。

关键词

肺纤维化, 中药, 疗效

Research Progress of Chinese and Western Medicine in the Treatment of Pulmonary Fibrosis

Yuehan Shi, Junyi Wang, Qianxi Ouyang, Zheng Ye, Chunrong Guo*,
Yiwen Hang

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 15th, 2023; published: Feb. 23rd, 2023

Abstract

Pulmonary fibrosis, an end-stage pulmonary pathology of interstitial lung disease, poses a great threat to human health and is currently poorly treated with a poor prognosis. This paper intends to investigate the role of Chinese and Western medicine in the treatment of pulmonary fibrosis disease, and summarizes the literature using the knowledge network and Global Academic Ex-

*通讯作者。

文章引用: 史悦含, 王君怡, 欧阳倩兮, 叶政, 郭春荣, 黄怡文. 中西医治疗肺纤维化的研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(2): 476-480. DOI: 10.12677/tcm.2023.122072

press as databases to more comprehensively discuss the research progress of Western medicine, single herbs and prescriptions in the treatment of pulmonary fibrosis from various aspects, and the result shows the use of Chinese medicine is an effective therapy for pulmonary fibrosis.

Keywords

Pulmonary Fibrosis, Chinese Medicine, Therapeutic Effect

Copyright © 2023 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

肺纤维化是指在缺乏明确病因的情况下出现肺部损伤,并渐进加重,最终导致呼吸衰竭甚至死亡的肺间质疾病[1]。临床上以干咳、进行性加重的呼吸困难为特征。肺纤维化是各种肺间质病变终末期的一个重要特征,其病因与肺纤维化的发病机制基本一致[2]。

2. 西医在肺纤维化研究中的进展

2.1. 西医药物治疗

1) 尼达尼布:尼达尼布可以抑制酪氨酸激酶受体,用于治疗肺纤维化。张秀[3]等通过研究发现,该药物可以抑制血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子等,从而达到治疗肺纤维化的作用,并能降低内皮素、血管紧张素,以提高治疗效果。

2) 吡非尼酮:吡非尼酮是一种细胞因子抑制剂。林峰[4]通过临床实践证实吡非尼酮通过抑制促炎细胞因子、促纤维化细胞因子及炎性介质来发挥抗纤维化、抗炎作用。

3) 糖皮质激素:张罗献[5]通过临床使用糖皮质激素验证了糖皮质激素仅在肺纤维化早期有效果,没有改变肺纤维化患者的生存时间的作用,且不良反应大,临床应用受限。

4) 雷尼替丁:雷尼替丁是临床上常用的抑酸药物,可有效缓解肺纤维化并发症胃食管反流。舒艳梅[6]等试验发现,雷尼替丁组造模后8天大鼠的肺泡炎症反应和纤维化程度均有下降趋势,说明抗酸治疗具有缓解大鼠的肺纤维化作用。

5) 联合用药:王素娥[7]将乙酰半胱氨酸、吡非尼酮联合泼尼松应用于肺纤维化病人的治疗,结果表明,二者结合,能提高临床疗效,并具有一定的临床应用价值。

2.2. 手术治疗

肺移植是可以显著提高肺纤维化患者的生存率,肺移植手术方法有单肺移植、序贯式双肺移植、心肺联合移植、减容肺移植术四种方式。对于60岁以下的肺纤维化病人,若病情严重且药物疗效不佳,可以考虑进行肺移植[8]。数据表明,单肺移植5年存活率在50%左右,10年生存率在6%左右,可以有效地改善远期生存率[9]。徐鑫[10]等对20患者进行肺移植,其中3例死亡,1例术后1个月内因原发性移植肺功能衰竭而死亡,1例放弃治疗,全部于出院1周内死亡,其余17例顺利出院。目前,肺移植存在着器官捐献不足、术后免疫排斥等问题,同时考虑到肺移植对人体健康的影响,在对一个病人进行双侧肺移植或是单侧肺移植的问题上,仍需要进一步的临床试验。

3. 中医在肺纤维化研究中的进展

3.1. 单味中药治疗

随着研究的深入, 中医药治疗肺纤维化也日益受到关注, 研究发现某些中药单体具有抗肺纤维化的功效。张锐等[11]通过实验得出, 黄芩苷可通过阻断 Wnt3a/ β -catenin 信号通路及 EMT 相关蛋白激活, 达到对肺纤维化小鼠的保护作用。徐华[12]等人认为, 丹参碱的主要有效成份丹参酮 IIA 可通过调节炎症因子的释放而达到减轻肺纤维化的作用。田淑霞等[13]也证实了丹参酮对大鼠肺纤维化的防治作用。邓日强等[14]发现, 高浓度大黄素可明显增加肺组织 IFN- γ 含量, 调节 Th1/Th2 水平而起到治疗肺纤维化的作用。肖清萍[15]等的调查结果显示: 葛根素能显著改善大鼠肺组织 SOD 活性, 减少 MDA 含量, 以减轻大鼠肺纤维化。而甘草可通过抑制 TGF- β_1 所致 A549 细胞 EMT 进程、肾上腺皮质激素样作用等方面, 预防和治疗肺纤维化[16] [17]。治疗肺纤维化的相关中药主要集中在补益、活血、清热、化痰类中药[18], 对于其他方面中药的研究较少, 单味中药治疗仍有较大的研究空间。

3.2. 中药复方治疗

在中医药传统理论中, 并没有与肺纤维化相关的术语。中医将其归为“肺痹”、“肺痿”的病证范畴, 临床可以采用益气养阴、活血化瘀等类复方进行治疗, 取得了较好的治疗效果。

肺痹汤主要成分是生黄芪、金银花、当归等。董明忠[19]的研究表明, 肺痹汤可以明显改善肺纤维化病人的咳嗽状况, 并提出其治疗肺纤维化效果良好。血府逐瘀汤是由桃仁、红花、甘草等组成的, 王祺[20]等对大鼠肺纤维化程度、肺系数、MMP-7 和 Smad3 蛋白的表达进行了观察, 运用血府逐瘀汤治疗后, 以上指标均有一定程度的改善, 推测血府逐瘀汤的治疗作用可能与抑制相关蛋白的表达有关。补阳还五汤是由黄芪、归尾、赤芍等药物组合而成, 具有活血化瘀、通络的作用。研究表明, 补阳还五汤的作用机制主要体现在调控信号通路及抗炎等方面[21]。五味子汤出自《圣济总录》, 具有益气养阴、止咳平喘、活血化瘀之效, 是中医治疗肺纤维化的经典方剂。本方由五味子, 党参, 紫菀, 紫苏子, 麻黄, 半夏, 细辛, 黄芩, 当归, 甘草组成, 临床可随证加减。研究表明五味子汤加人参可以提高患者的免疫能力、下调 IL-6、IL-8、IL-17 及 TNF- α 的水平、提高肺通气能力, 对肺纤维化起到一定的防治作用[22]。

4. 肺纤维化治疗发展趋势

肺纤维化威胁着人们的生命健康, 因此如何更快更好地减缓甚至逆转其进程成为大家努力的目标。近年来, 抑制特定的分子靶点成为研究热点。TGF- β 是一种促纤维化因子, 所介导的信号通路对肺纤维化的发生发展起着重要作用。有研究报道 TGF- β 受体抑制剂可以对抗博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型[23]。TNF- α 是一种重要的细胞免疫保护因子, 它是由巨噬细胞和肺泡上皮细胞产生的, 但可以激活 NF- κ B 信号系统, 对肺纤维化的发生具有一定的影响。因此 TNF- α 相关治疗为肺纤维化的治疗提供了可能的思路[24]。NF- κ B 作为转录因子, 可以参与肺纤维化的信号传导途径[25]。邢等发现干扰素 IFN- γ 通过参与肺纤维化早期的炎症反应、拮抗成纤维细胞的胶原蛋白、抑制 Th2 型细胞反应发挥抗纤维化作用[26]。NLRP3 炎症小体由于在炎症激活中的重要作用而成为目前研究的热点, 对肺纤维化的进程也有较大的作用[27]。因此, NLRP3 炎症小体是否能开发出新型药物将会是肺纤维化的一个新的治疗目标。黄贵川[28]发现, miR-483-5p 的表达抑制对博来霉素诱发的肺纤维化程度有一定的减轻作用, 也为基因治疗增加了一种方法。除此之外, 干细胞疗法可能通过分泌可溶性分泌组调节炎症和免疫反应促进受损细胞修复和再生。因此利用干细胞的分泌成分进行肺纤维化治疗, 不但能取得良好的临床效果, 而且能有效地解决其潜在的安全性问题[29]。GOTO 等[30]研究结果显示, 外源性 SP-A 或 SP-D 可通过调节相应基

因缺陷小鼠体内巨噬细胞活性和促纤维化因子的表达而起到抗炎和抗纤维化的作用,这提示外源性 SP-A 或 SP-D 可能是一种有效的抗纤维化疗法。Van HEEKE 等[31]则认为,利用纳米抗体进行靶向疗法可以成为肺纤维化的一种新疗法。肺纤维化是一种发病机制复杂、涉及因素众多的疾病,因此,深入地研究肺纤维化的发病机理和作用靶点,对新药物靶标的发现有着积极作用,新的治疗药物相对于传统方法的靶向作用更直接,为肺纤维化的治疗提供了新的思路。

5. 结语

中西医在治疗肺纤维化方面都具有自己的一套理论,肺纤维化始终是医学领域的难题,其危害之大,疗法之难,预后之差让该疾病的攻克显得困难重重却又势在必行。中华文化博大精深,源远流长,中医药体系作为中华文化的瑰宝,几千年来都在不断地为人类的健康鞠躬尽瘁。在全球化高速发展的今天,这一古老的宝藏仍在向中国乃至世界发挥着其独特的光辉。

基金项目

上海中医药大学第十四期大学生创新创业项目资助(202110268209);上海市卫计委资助项目(2014JQ028A)。

参考文献

- [1] Spagnolo, P., Molyneaux, P.L., Bernardinello, N., *et al.* (2019) The Role of the Lung's Microbiome in the Pathogenesis and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 5618. <https://doi.org/10.3390/ijms20225618>
- [2] 丁大力,沈学彬,姚佳慧,喻丽珍,周梦娟,年四辉. 中药治疗肺纤维化的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(22): 7006-7024.
- [3] 张秀,杨三春. 尼达尼布对肺纤维化患者内皮素-1、血管紧张素的影响[J]. 临床输血与检验. 2020, 22(1): 68-71.
- [4] 林峰. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床效果探究[J]. 中国实用医药. 2020, 15(2): 121-123.
- [5] 张罗献. 泼尼松治疗特发性肺纤维化患者的预后分析[J]. 医药论坛杂志. 2010, 31(13): 48-50.
- [6] 舒艳梅,杨兴娜,王金梁. 抑酸治疗对肺纤维化大鼠的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志. 2019, 27(9): 45-49.
- [7] 王素娥. 乙酰半胱氨酸及吡非尼酮联合泼尼松治疗特发性肺纤维化的效果[J]. 实用医药杂志. 2021, 38(8): 677-679.
- [8] 孙振峰,许凝. 肺移植 50 年[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008(31): 6093-6096.
- [9] 聂利平,刘桂桃. 特发性肺纤维化的治疗新进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 734-735.
- [10] 徐鑫,彭桂林,韦兵,巨春荣,肖东,郭敏章,等. 20 例肺移植的早期临床经验总结[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(8): 455-458.
- [11] 张锐,沈雅芳,安肖霞,林双. 黄芩苷对博来霉素诱导肺纤维化小鼠的保护作用及其机制[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2020, 13(1): 49-54.
- [12] 徐华,夏彬,欧阳玉珍,陈莉,曾美群,李芳,谢小艳. 丹参酮 II A 通过 iNOS 缓解小鼠肺纤维化[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(8): 1113-1117.
- [13] 田淑霞,陈珺明,韩永龙,肖铁钢. 丹参酮对肺纤维化大鼠的干预作用及其机制研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(12): 1647-1650.
- [14] 邓日强,程江涛,张宏华,杨印楼. 大黄素对肺纤维化大鼠 Th1/Th2 型细胞因子平衡的影响[J]. 赣南医学院学报, 2016, 36(3): 350-354.
- [15] 肖清萍,孙坚. 葛根素对大鼠肺纤维化的干预研究[J]. 江西医药, 2015, 50(9): 883-886.
- [16] 蔡凤林,王梅芳,程雪琴,袁乐永,何金娟,胡雯雯,唐以军. 异甘草素对体外肺纤维化模型的作用及其机制[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 167-174.
- [17] 王明新. 甘草防治肺纤维化的研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(23): 3503-3504.

- [18] 姜梦笔, 赵梦雅, 黄高, 刘杨, 陈蕾蕾. 从痰论治特发性肺纤维化研究进展[J]. 中医学报, 2022, 50(2): 98-102.
- [19] 董明忠. 肺痹汤治疗间质纤维化的疗效研究[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(8): 1190-1191.
- [20] 王祺, 于雪峰, 齐越, 刘小虎. 血府逐瘀汤干预肺纤维化大鼠作用机制研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(6): 580-584.
- [21] 杨昆, 龚新月, 王飞. 补阳还五汤治疗肺纤维化作用机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(7): 1034-1036+1040.
- [22] 彭研献, 周娅微, 董晓斐. 人参五味子汤加减治疗小儿哮喘缓解期效果及对免疫功能的影响[J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 97-99.
- [23] Nolte, M. and Margadan, C. (2020) Controlling Immunity and Inflammation through Integrin-Dependent Regulation of TGF-beta. *Trends in Cell Biology*, **30**, 49-59. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.10.002>
- [24] Hou, J., Ma, T., Cao, H., Chen, Y., *et al.* (2018) TNF-alpha-Induced NF-kappaB Activation Promotes Myofibroblast Differentiation of LR-MSCs and Exacerbates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 2409-2419. <https://doi.org/10.1002/jcp.26112>
- [25] 胡永斌, 曾庆富. 肺纤维化中转录因子激活及其信号转导途径[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002(5): 540-542.
- [26] 邢晨, 张振玲. 肺纤维化分子治疗概况[J]. 职业与健康, 2021(16): 2285-2288.
- [27] 贺今, 刘光峰, 李建业, 等. NLRP3 炎症小体在尘肺病肺纤维化中作用[J]. 中国职业医学, 2019, 46(1): 126-128, 132.
- [28] 黄贵川. miR-483-5p 负调控 RhoGDI1 基因介导 EMT 在肺纤维化中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [29] 周凯笑, 唐益庭, 曹建平. 间充质干细胞分泌组在肺纤维化治疗中的研究进展[J]. 生命科学, 2022(1): 107-112.
- [30] Goto, H., Ledford, J.G., Mukherjee, S., *et al.* (2010) The Role of Surfactant Protein A in Bleomycin-Induced Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **181**, 1336-1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1002OC>
- [31] Van Heeke, G., Allosery, K., De Brabandere, V., *et al.* (2017) Nanobodies as Inhaled Biotherapeutics for Lung Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **169**, 47-56. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.012>