

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.23.010

养肺通络方辅助治疗新型冠状病毒感染后肺纤维化的回顾性分析

张梦云¹, 丁晓娟¹, 肖静静¹, 伍伟¹, 俞桥¹, 杨文超¹, 刘琳¹, 黄河颂¹, 江子汉², 张勇^{1✉}

1. 中部战区总医院, 湖北省武汉市武昌区武珞路627号, 430070; 2. 武汉科技大学

[摘要] **目的** 观察养肺通络方辅助治疗新型冠状病毒感染后肺纤维化(PCPF)的临床疗效,并探讨其可能作用机制。**方法** 回顾性收集2020年1月1日至4月1日中部战区总医院PCPF患者临床资料60例,依据治疗方式分为治疗组36例(常规西医治疗基础上加用养肺通络方)和对照组24例(常规西医治疗),均治疗4周。采集两组患者的一般资料,治疗前后肺部CT评分、6分钟步行试验(6MWT)相关数据[包括6分钟步行距离(6MWD),步数,步行前后的呼吸频率(RR)、心率(HR)、经皮血氧饱和度(SpO₂)],并对患者疲劳程度和呼吸困难程度进行评分,血清转化生长因子β1(TGF-β1)水平及信号转导蛋白2(Smad2)、信号转导蛋白3(Smad3)、信号转导蛋白7(Smad7)转录水平,以及治疗后Smad2、Smad3、Smad7蛋白表达水平。**结果** 两组患者治疗后肺部CT评分均较本组治疗前下降,治疗组治疗前后肺部CT评分差值改善优于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗组治疗后6MWD、步数增加,步行前后RR差值、HR差值、SpO₂差值减少;对照组治疗后6MWD增加,步行前后RR差值、SpO₂差值减少($P<0.05$)。治疗后治疗组较对照组6MWD增加,步行前后RR差值、SpO₂差值、疲劳程度评分差值、呼吸困难程度评分差值减少($P<0.05$)。治疗后两组患者血清TGF-β1表达水平均较本组治疗前下降,且治疗组低于对照组($P<0.05$);治疗组患者Smad2、Smad3转录及蛋白表达水平均低于对照组,Smad7转录及蛋白表达水平均高于对照组($P<0.05$)。**结论** 养肺通络方可改善PCPF患者肺纤维化程度、提升日常生活运动耐量,其作用机制可能与抑制TGF-β1/Smad信号通路有关。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;肺纤维化;养肺通络方;6分钟步行试验;转化生长因子β1;信号转导蛋白

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)是由新型冠状病毒感染引起的急性呼吸系统疾病,肺部病理表现(包括急性弥漫性肺泡损伤和纤维化,伴有蜂窝状重塑等)和呼吸困难程度逐步加重是患者病情发展到重症的重要标志^[1]。重症、危重症新冠肺炎患者出现新型冠状病毒感染后肺纤维化(post-COVID-19 pulmonary fibrosis, PCPF)的风险增加,可导致严重低氧血症乃至呼吸衰竭、死亡^[2]。肺纤维化亦被认为极可能是新冠肺炎患者恢复期主要的后遗症^[3]。鉴于PCPF具有死亡率高、预后差的特点,抑制肺纤维化进程不但是治疗新冠肺炎重症、

危重症患者的关键,更是改善新冠肺炎恢复期患者肺功能的重点^[4]。早期有效治疗并控制PCPF,对患者的病情恢复、预后转归、提高生存质量具有重要的意义。国际指南^[5]中肺纤维化的治疗药物主要包括吡非尼酮和尼达尼布,两者均具有一定副作用,且被认为不能停止或逆转纤维化^[6]。针对新冠肺炎肺纤维化急性加重期激素的使用尚未形成一致意见,其疗效和副作用更值得权衡^[7-8]。

新冠肺炎属于中医学“疫病”范畴,疫毒犯肺可致肺经热盛,湿邪内蕴,湿热、痰瘀互结,壅塞肺络,加重耗气伤阴。新冠肺炎恢复期患者出现炎症吸收缓慢、CT显示肺纤维化的情况,故PCPF患者病机为肺气亏虚、失于濡养,同时伴有痰、瘀等病理产物^[9]。中部战区总医院在新冠肺炎疫情中应

基金项目:湖北省卫生健康委员会中医药科研立项项目(ZY2021M020);武汉市科技计划项目(2020020601012243)

✉ 通讯作者:bjichangkong1002@163.com, (027)50772237

用养肺通络方以补气滋阴、化痰通络，联合西医常规疗法治疗 PCPF 患者。本研究回顾性分析养肺通络方辅助治疗 PCPF 的临床疗效，并探究其对介导肺纤维化的转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) /信号转导蛋白 (Smad) 信号通路的影响。本研究经中部战区总医院医学伦理委员会审核并批准 (审查号: [2020] 057-2)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[10]。1) 实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测新型冠状病毒核酸阳性; 2) 病毒基因测序, 与已知的新型冠状病毒高度同源; 3) 血清新型冠状病毒特异性 IgM 抗体和 IgG 抗体阳性; 4) 血清新型冠状病毒特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性或恢复期较急性期 4 倍以上升高。具备以上病原学或血清学证据之一, 可诊断新型冠状病毒感染; 确诊新型冠状病毒感染患者至少 1 次肺 CT 经两名副高级及以上职称影像学专家阅片判断存在肺纤维化改变, 排除由于其他病因导致肺纤维化者 (如特发性肺纤维化等) 即可诊断 PCPF。

中医诊断及辨证标准参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[10] 有关标准。1) 病情符合中医“疫病”范畴, 临床表现归于“肺痹”“肺痿”; 2) 主证为气虚, 可见肺脾气虚证 (症见气短、倦怠乏力, 纳差呕恶、痞满, 大便无力、便溏不爽, 舌淡胖, 苔白腻)、气阴两虚证 (症见乏力、气短, 口干、口渴, 心悸, 汗多, 纳差, 低热或不热, 干咳少痰, 舌干少津, 脉细或虚无力)。

1.2 纳入标准

1) 参照患者入院时国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》不同版本的诊断标准, 确诊新冠肺炎, 纳入本研究时对患者的病历资料统一参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[10] 的诊断标准进行复核, 符合上述诊断及辨证标准者; 2) 年龄 ≥ 18 岁; 3) 病历资料完整。

1.3 排除标准

1) 合并其他感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病者; 2) 合并心、肝、肾等器官严重损害者; 3) 合并使用其他指南中认为可能对肺纤维化有治疗作用的药物, 如吡非尼酮、尼达尼布等; 4) 哺乳期、妊娠期、备孕期妇女。

1.4 研究对象

回顾性收集 2020 年 1 月 1 日至 4 月 1 日在中部战区总医院住院治疗的 PCPF 患者 126 例, 其中使用西医常规治疗的患者 51 例, 西医常规治疗基础上加用养肺通络方治疗的患者 75 例。受经费限制选取其中 60 例, 对两组患者分别采用编号抽签法进行简单随机抽样, 西医常规治疗的 51 例患者中抽取 24 例为对照组, 西医常规治疗基础上加用养肺通络方的 75 例患者中抽取 36 例为治疗组。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者均参照入院期间国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》执行版本标准, 依据病情轻重程度进行相应常规治疗, 包括一般支持治疗、氧疗、抗病毒治疗等。治疗组患者在常规治疗的基础上加用养肺通络方口服, 组成: 黄芪 20 g, 虎杖 12 g, 桃仁 12 g, 红花 12 g, 太子参 20 g, 五味子 10 g, 川贝母 8 g, 地龙 10 g, 麦冬 15 g, 紫菀 10 g, 款冬花 10 g, 百部 10 g, 生晒参 10 g, 麸炒白术 30 g, 炙甘草 10 g。用法: 每日 1 剂, 冷水浸泡 30 min, 大火煎沸 10 min, 改用小火缓煎 20 min, 倒出煎液 150 ml, 药渣加水再次小火煎煮 20 min, 倒出煎液 150 ml, 混合两次药液, 早晚分两次温服。两组患者疗程均为 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 肺部 CT 评分 收集患者治疗前后肺部 CT 平扫检查结果, 至少由 2 名副高级及以上职称影像学专家分析 CT 图像并独立评分。通过计数出现肺纤维化改变的肺段以定量评估患者的肺纤维化程度^[11], 每个受累肺段计 1 分, 共 18 个肺段 (包括右肺 S1~S10, 左肺 S11~S18)^[12], 每位患者的 CT 评分范围为 0~18 分。

2.2.2 6 分钟步行试验 (6MWT) 收集患者治疗前后 6MWT 结果, 包括 6 分钟步行距离 (6MWD)、步数, 步行前后的呼吸频率 (RR)、心率 (HR)、经皮血氧饱和度 (SpO_2), 并采用博格评分 (Borg scale)^[13] 评估患者疲劳程度和呼吸困难程度。

2.2.3 血清 TGF- $\beta 1$ 水平及信号转导蛋白 2 (Smad2)、信号转导蛋白 3 (Smad3)、信号转导蛋白 7 (Smad7) 水平 收集患者治疗前后的 TGF- $\beta 1$ 水平, Smad2、Smad3、Smad7 转录水平, 以及治疗后 Smad2、Smad3、Smad7 蛋白表达水平检测结果。患者治疗前后各进行一次空腹外周静脉血检查, 留取上清,

酶联免疫吸附测定法检测 TGF- β 1 水平, 人淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞, 提取 RNA 及蛋白, 实时荧光定量聚合酶链反应检测的 Smad2、Smad3、Smad7 转录水平, 蛋白质印迹法检测的 Smad2、Smad3、Smad7 蛋白表达水平。

2.2.4 安全性指标 收集患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能指标, 以及治疗过程中发生的不良反应。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件分析数据, 计量资料均为正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者一般资料比较

表 1 示, 两组患者年龄、性别、病程、临床分型以及合并基础疾病情况比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 具有可比性。

表 1 两组新型冠状病毒感染后肺纤维化患者一般资料比较

项目	治疗组(36例)	对照组(24例)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	43.67 $\pm$ 17.88	42.67 $\pm$ 24.95	0.181	0.857
病程/天, $\bar{x}\pm s$	29.23 $\pm$ 14.35	26.73 $\pm$ 13.78	0.673	0.504
性别/例(%)			0.278	0.598
男性	33(91.67)	21(87.50)		
女性	3(8.33)	3(12.50)		
临床分型/例(%)			0.684	0.710
轻型	0	0		
普通型	1(2.78)	0		
重型	28(77.78)	19(79.17)		
危重型	7(19.44)	5(20.83)		
合并基础疾病/例(%)				
高血压病	12(33.33)	7(29.17)	0.116	0.734
糖尿病	10(27.78)	6(25.00)	0.057	0.812
冠心病	6(16.67)	5(20.83)	0.167	0.683

3.2 两组患者治疗前后肺部 CT 评分比较

表 2 示, 治疗前后两组患者肺 CT 评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组 ($t=5.479$, $P=0.000$) 和对照组 ($t=2.501$, $P=0.019$) 肺 CT 评分治疗后均较本组治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗前后肺 CT 评分差值比较, 治疗组改善优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 两组新型冠状病毒感染后肺纤维化患者

治疗前后肺 CT 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗前后差值
治疗组	36	12.33 $\pm$ 2.65	6.22 $\pm$ 2.05 ^{a)}	-6.11 $\pm$ 1.76
对照组	24	11.64 $\pm$ 3.50	8.43 $\pm$ 3.30 ^{a)}	-3.21 $\pm$ 3.29
t 值		0.505	15.589	-2.417
P 值		0.619	0.088	0.025

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.3 两组患者治疗前后 6MWT 各指标比较

表 3 示, 1) 治疗前两组患者组间比较: 6MWT 各指标差异均无统计学意义 (6MWD: $t=0.320$, $P=0.315$; 步数: $t=-0.044$, $P=0.966$; 步行前后 RR 差值: $t=-0.037$, $P=0.971$; HR 差值: $t=-0.199$, $P=0.844$; SpO₂ 差值: $t=-0.095$, $P=0.925$; 疲劳程度评分差值: $t=0.309$, $P=0.760$; 呼吸困难程度评分差值: $t=-0.419$, $P=0.679$)。

2) 治疗组患者治疗前后 6MWT 各指标比较: 治疗后较治疗前 6MWD ($t=-3.553$, $P=0.003$)、步数 ($t=-2.688$, $P=0.016$) 增加; 步行前后 RR 差值 ($t=7.230$, $P<0.001$)、HR 差值 ($t=3.278$, $P=0.005$)、SpO₂ 差值 ($t=-3.686$, $P=0.002$) 减少, 差异具有统计学意义; 步行前后疲劳程度评分差值 ($t=-0.571$, $P=0.576$)、呼吸困难程度评分差值 ($t=-1.838$, $P=0.085$) 比较差异无统计学意义。

3) 对照组患者治疗前后 6MWT 各指标比较: 治疗后较治疗前 6MWD ($t=-2.153$, $P=0.041$) 增加; 步行前后 RR 差值 ($t=5.073$, $P<0.001$)、SpO₂ 差值 ($t=-2.349$, $P=0.027$) 减少, 差异有统计学意义; 步数 ($t=-1.876$, $P=0.072$)、步行前后 HR 差值 ($t=2.006$, $P=0.055$)、疲劳程度评分差值 ($t=-1.883$, $P=0.071$)、呼吸困难程度评分差值 ($t=-1.919$, $P=0.066$) 比较差异无统计学意义。

4) 治疗后两组间比较, 治疗组较对照组 6MWD ($t=2.406$, $P=0.025$) 增加; 步行前后 RR 差值 ($t=-2.868$, $P=0.009$)、SpO₂ 差值 ($t=3.566$, $P=0.002$)、疲劳程度评分差值 ($t=-2.641$, $P=0.015$)、呼吸困难程度评分差值 ($t=-3.133$, $P=0.005$) 减少, 差异有统计学意义; 步数 ($t=1.125$, $P=0.273$)、步行前后 HR 差值 ($t=-0.991$, $P=0.333$) 比较差异无统计学意义。

3.4 两组患者治疗前后血清 TGF- β 1 水平及信号 Smad2、Smad3、Smad7 转录水平比较

表 4 示, 治疗前两组患者 TGF- β 1 水平比较差

表 3 两组新型冠状病毒感染后肺纤维化患者治疗前后 6MWT 指标比较 (x̄±s)

组别	时间	例数	6MWD/米	步数/步	RR/次·分 ⁻¹		
					步行前	步行后	步行前后差值
治疗组	治疗前	36	345.56±31.27	463.44±49.79	18.33±1.41	29.67±2.78	11.33±1.58
	治疗后	36	388.89±19.00 ^{a) b)}	521.56±41.54 ^{a)}	17.00±1.22	23.67±0.71	6.67±1.12 ^{a) b)}
对照组	治疗前	24	341.43±29.57	464.36±48.60	18.79±1.76	30.14±2.07	11.35±1.45
	治疗后	24	364.29±26.52 ^{a)}	499.14±49.53	17.43±1.22	25.86±2.21	8.43±1.60 ^{a)}

组别	时间	例数	HR/次·分 ⁻¹			SpO ₂ /%		
			步行前	步行后	步行前后差值	步行前	步行后	步行前后差值
治疗组	治疗前	36	79.00±3.97	130.55±5.32	51.56±4.77	94.33±1.50	87.22±1.64	7.11±2.57
	治疗后	36	73.78±4.29	118.56±1.88	44.78±3.96 ^{a)}	97.22±1.09	93.56±1.59	3.67±1.12 ^{a) b)}
对照组	治疗前	24	79.36±4.73	131.36±5.34	52.00±5.51	93.50±1.56	86.50±2.98	7.00±2.83
	治疗后	24	74.64±5.76	121.93±5.81	47.29±6.86	96.07±2.02	90.93±1.90	5.14±0.86 ^{a)}

组别	时间	例数	疲劳程度评分/分			呼吸困难程度评分/分		
			步行前	步行后	步行前后差值	步行前	步行后	步行前后差值
治疗组	治疗前	36	1.22±0.83	2.33±0.50	1.11±1.05	1.00±0.71	1.89±0.78	0.89±1.17
	治疗后	36	0.33±0.50	1.11±0.60	0.78±0.67 ^{b)}	0.00±0.00	0.78±0.67	0.78±0.67 ^{b)}
对照组	治疗前	24	1.29±0.47	2.29±0.73	1.00±0.68	0.93±0.62	2.00±0.68	1.07±0.92
	治疗后	24	0.36±0.50	1.79±0.70	1.43±0.51	0.07±0.27	1.71±0.73	1.64±0.63

注：6MWT，6分钟步行试验；6MWD，6分钟步行距离；RR，呼吸频率；HR，心率；SpO₂，经皮血氧饱和度。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组同时间比较， $P<0.05$ 。

异无统计学意义 ($t=0.235$, $P=0.818$)。治疗后两组患者 TGF-β1 水平均较治疗前下降 ($t_{\text{治疗组}}=7.300$, $P_{\text{治疗组}}=0.000$; $t_{\text{对照组}}=4.478$, $P_{\text{对照组}}<0.001$)，且治疗组低于对照组，差异有统计学意义 ($t=-4.433$, $P=0.000$)。治疗前两组患者 Smad2 ($t=-1.212$, $P=0.241$)、Smad3 ($t=-0.342$, $P=0.736$)、Smad7 ($t=-1.219$, $P=0.239$) 转录水平比较差异无统计学意义。治疗后，治疗组患者 Smad2 ($t=15.18$, $P=0.000$)、Smad3 ($t=6.562$, $P<0.001$) 转录水平均较治疗前下降，Smad7 表达水平升高 ($t=-4.908$, $P<0.001$)；而对照组治疗前后 Smad2 ($t=1.640$, $P=0.122$)、Smad3 ($t=1.273$, $P=0.222$)、Smad7 转录水平 ($t=-2.087$, $P=0.054$) 比较差异均无统计学意义。治疗后，治疗组 Smad2 ($t=-7.121$, $P<0.001$)、Smad3 ($t=-2.759$, $P=0.012$) 表达水平低于对照组，Smad7 ($t=2.365$, $P=0.028$) 表达水平高于对照组。

表 4 两组新型冠状病毒感染后肺纤维化患者治疗前后血清 TGF-β1 水平及 Smad2、Smad3、Smad7 转录水平比较 (x̄±s)

组别	时间	例数	TGF-β1/pg·ml ⁻¹	Smad2	Smad3	Smad7
治疗组	治疗前	36	2696.86±243.71	0.109±0.022	0.100±0.050	0.090±0.049
	治疗后	36	1928.63±223.71 ^{a) b)}	0.015±0.004 ^{a) b)}	0.005±0.003 ^{a) b)}	0.620±0.371 ^{a) b)}
对照组	治疗前	24	2669.72±204.41	0.205±0.278	0.104±0.061	0.118±0.051
	治疗后	24	2273.09±201.29 ^{a)}	0.054±0.019	0.061±0.075	0.291±0.229

注：TGF-β1，转化生长因子β1；Smad2，信号转导蛋白2；Smad3，信号转导蛋白3；Smad7，信号转导蛋白7。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗后比较， $P<0.05$ 。

3.5 两组患者治疗后 Smad2、Smad3、Smad7 蛋白表达水平比较

表 5 示，治疗后治疗组患者 Smad2、Smad3 蛋白表达水平低于对照组，Smad7 蛋白表达水平高于对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 5 两组新型冠状病毒感染后肺纤维化患者治疗后 Smad2、Smad3、Smad7 蛋白表达水平比较 (x̄±s)

组别	例数	Smad2	Smad3	Smad7
治疗组	36	0.61±0.24	0.75±0.20	0.71±0.19
对照组	24	0.98±0.35	0.95±0.29	0.52±0.19
<i>t</i> 值		-3.412	-2.318	2.700
<i>P</i> 值		0.002	0.028	0.012

注：Smad2，信号转导蛋白 2；Smad3，信号转导蛋白 3；Smad7，信号转导蛋白 7。

3.6 两组患者安全性指标比较

治疗过程中，肝功能、肾功能指标异常者治疗组 2 例 (5.56%)、对照组 1 例 (4.17%)。治疗组 1 例

为痛风患者,停用非甾体抗炎药后肝功能恢复正常,期间未停用养肺通络方治疗,考虑非甾体抗炎药导致肝功能异常可能;另 2 例(治疗组及对照组各 1 例)为重症新冠肺炎患者,经保肝及抗病毒治疗后肝功能好转,后续随访肝功能正常,期间未停用养肺通络方治疗。其余指标未见异常,两组患者安全性各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

PCPF 患者临床表现为咳喘,动则尤甚,伴胸闷、乏力,多数医家根据其临床特点将其归于“肺痹”“肺痿”^[14]范畴,并认为由于肺气亏虚,失于濡养,以致肺叶枯槁,肺叶痿弱不用,病程日久迁延累及脾肾可造成肺、脾、肾三脏皆虚^[15]。新冠肺炎恢复期患者以气虚为主证^[16],而 PCPF 患者有疫戾湿毒未尽的特点,故中医治则当以扶正祛邪、标本同治为主,补肺健脾、益气养阴以补本虚,活血化瘀、燥湿化痰以泻标实^[17]。养肺通络方中重用黄芪补中益气,生晒参、太子参与黄芪合用,增强补中益气之功,共为君药;虎杖、桃仁、红花、地龙化瘀通络,川贝母、紫菀、款冬花、百部止咳化痰,共为臣药;麦冬滋阴益气,五味子敛肺生津,白术健脾化湿,为佐药;甘草调和寒温宣降,益气和中,为使药。全方合用,共奏补气滋阴、化痰通络之功效。临床实际工作中针对不同患者辨证施治,对养肺通络方进行加减。如湿邪较重者,加用苍术、薏苡仁、陈皮、藿香、佩兰等;腹胀腹泻者,重用白术,加用茯苓、山药;发热者,加用生石膏、柴胡、知母等;咳嗽痰多者,重用川贝母、紫菀、款冬花、百部等;胸闷者,加用瓜蒌、枳壳等。本研究结果显示,治疗 4 周后,治疗组患者肺 CT 评分治疗前后差值、6MWD、步行前后 RR 和 SpO_2 差值、疲劳程度评分及呼吸困难程度评分均较对照组明显改善,提示在西医常规治疗基础上应用养肺通络方可显著改善 PCPF 患者肺纤维化程度及肺功能,疗效优于单纯西医治疗。

目前已知新型冠状病毒可能通过多种途径导致肺纤维化,包括激活炎症通路、损伤肺泡上皮和血管等^[18]。在新冠肺炎重症患者外周血中肺纤维化相关细胞因子 TGF- $\beta 1$ 等水平明显升高^[19]。由于病毒感染引起的炎症反应通过全身循环中的细胞因子扩散, TGF- $\beta 1$ 释放导致促进纤维化的基因表达上调^[20],胶原蛋白表达增加并在肺中的沉积和发生肺纤维化^[21]。与关键因子 TGF- $\beta 1$ 相关联的是,

Smad2 和 Smad3 作为两个主要下游调节因子可促进 TGF- $\beta 1$ 介导的组织纤维化,而 Smad7 作为 TGF- $\beta 1$ /Smad 通路的负反馈调节因子,起到阻断 TGF- $\beta 1$ 介导的纤维化的作用^[22]。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组患者 TGF- $\beta 1$ 水平, Smad2、Smad3 转录及蛋白表达水平均显著降低, Smad7 水平显著升高,推测养肺通络方可能通过下调促肺纤维化因子 TGF- $\beta 1$ 、Smad2、Smad3 表达,上调肺纤维化负反馈调节因子 Smad7 从而抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路,从而在 PCPF 患者治疗中发挥一定抗肺纤维化作用。值得注意的是,虽然治疗组治疗前后肺 CT 评分差值绝对值较对照组更大,差异具有统计学意义,但仅比较治疗后两组患者肺 CT 评分,则差异无统计学意义,这一现象可能与患者治疗效果个体差异较大、且样本量较少有关。部分早期、小范围的轻度肺纤维化治疗后可较快恢复,而晚期、较大范围的重度肺纤维化则较难恢复,故在纳入患者例数有限的情况下单个患者治疗前后肺部 CT 评分差值比较意义大于整体患者治疗后平均肺部 CT 评分比较。基于 6MWT 研究目的以及上述肺部 CT 评分所体现的个体治疗效果差异考虑,在进行 6MWT 指标分析时,我们也选择对单个个体自身治疗前后差值进行比较,而不是单纯比较治疗后指标。另外,在治疗过程中发现 3 例患者肝功能异常,其中治疗组 2 例、对照组 1 例,两组比较差异无统计学意义。目前认为新冠肺炎患者合并肝损伤相对常见^[23],且重症患者肝损伤发生率更高^[24]。而本研究中 2 例重症患者出现肝功能损伤,提示 PCPF 重症患者的肝功能异常与新型冠状病毒感染相关可能性大。

综上,养肺通络方可改善 PCPF 患者肺纤维化程度、提升日常生活运动耐量,推测其机制可能通过下调血清 TGF- $\beta 1$ 、Smad2、Smad3 水平,提升 Smad7 水平,从而抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路有关。在后续研究中,若能进一步检测 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路更多靶点变化,针对养肺通络方各组分的作用特点及组分间的配伍规律、相互作用机制开展系列研究,将有利于为 PCPF 的治疗提供基础。但本研究存在一定局限性:首先,肺部 CT 评分、6WMT、博格评分具有一定主观性,无法取得与 CT 影像 AI 识别图形分析、肺功能检查等同样的精准度。其次,作为回顾性研究,可能还存在一些混杂因素未被发现。最后,所有患者均来自单一中心,研究结果也有一定局限性。

参考文献

- [1] SCHWENSEN H, BORRESCHMIDT L, STORGAARD M, et al. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case[J]. J Clin Pathol, 2021, 74(6): 400-402.
- [2] AMBARDAR SR, HIGHTOWER SL, HUPRIKAR NA, et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: novel sequelae of the current pandemic[J]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2452-2464.
- [3] 朱元章, 何志高, 张明. 中药防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)恢复期肺纤维化的作用[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2224-2229.
- [4] GEORGE PM, WELLS AU, JENKINS RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(8): 807-815.
- [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] LANCASTER L, CRESTANI B, HERNANDEZ P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials [J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000397.
- [7] JIANG C, HUANG H, LIU J, et al. Adverse events of pirfenidone for the treatment of pulmonary fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47024.
- [8] DEQUIN PF, HEMING N, MEZIANI F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 324(13): 1298-1306.
- [9] 刘智霖, 史利卿, 马建岭, 等. 新型冠状病毒肺炎肺脾相关病机及证治探讨[J]. 天津中医药, 2020, 37(4): 377-382.
- [10] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04) [2021-03-01]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [11] SHIN SM, KIM WS, CHEON JE, et al. Bronchopulmonary dysplasia: new high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(2): 350-360.
- [12] 刘树伟. 人体断层解剖学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2006: 210-216.
- [13] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-117.
- [14] 魏媛, 郭思佳, 宋雅琳, 等. 肺痿、肺痹与肺间质纤维化证候认识[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 28-32.
- [15] 汪官玉, 杨珺超, 王真. 特发性间质性肺炎的中医治疗研究进展[J]. 新中医, 2018, 50(5): 215-218.
- [16] 李晓东, 刘保延, 王宜, 等. 关于《新型冠状病毒肺炎恢复期中医康复指导建议(试行)》的解读[J]. 中医杂志, 2020, 61(11): 928-934.
- [17] 丛晓东, 曹庆, 何沂, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期肺纤维化的治疗思路与方法[J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1583-1586.
- [18] MCDONALD LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(2): L257-L265.
- [19] ZHANG C, WU Z, LI JW, et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19 [J]. J Med Virol, 2021, 93(3): 1378-1386.
- [20] TATLER AL, JENKINS G. TGF-beta activation and lung fibrosis[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(3): 130-136.
- [21] MOORE B, MOORE T. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 11(2): 186-192.
- [22] 杨萍芬, 牛艳芬. TGF-β1/Smad 信号通路在组织纤维化中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(10): 738-744.
- [23] 幸鹭, 邢枫, 刘成海. 新型冠状病毒肺炎肝损伤的主要原因与临床特点[J]. 肝脏, 2020, 25(4): 346-350.
- [24] 于海涛, 邢媛, 孙青刚, 等. 462 例新型冠状病毒肺炎合并肝损伤患者临床特征及与重症关系分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(12): 1571-1574.

Retrospective Analysis of *Yangfei Tongluo Formula* (养肺通络方) in the Adjuvant Treatment of Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis

ZHANG Mengyun¹, DING Xiaojuan¹, XIAO Jingjing¹, WU Wei¹, YU Qiao¹, YANG Wenchao¹, LIU Lin¹, HUANG Hesong¹, JIANG Zihan², ZHANG Yong¹

1. PLA General Hospital of Central Theatre Command, Wuhan, 430070; 2. Wuhan University of Science and Technology

ABSTRACT Objective To investigate the clinical efficacy of *Yangfei Tongluo Formula* (养肺通络方) in adjuvant

treatment of post-COVID-19 pulmonary fibrosis (PCPF), and to explore the possible mechanism. **Methods** Data of sixty patients hospitalized in the PLA General Hospital of Central Theatre Command from January 1st to April 1st, 2020 were retrospectively collected, and were divided into a control group (24 cases) with conventional western medicine, and an observation group (36 cases) with additional *Yangfei Tongluo Formula*, both for four weeks. The general data of both groups were collected, and lung CT score before and after treatment was assessed; 6-minute walk test (6MWT) was applied to collect data on 6-minute walk distance (6MWD), number of steps, respiratory rate (RR), heart rate (HR) and transcutaneous oxygen saturation (SpO_2) before and after walking, patient fatigue and dyspnea score. Serum transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) level and signal transduction protein 2 (Smad2), signal transduction protein 3 (Smad3), signal transduction protein 7 (Smad7) transcription levels, and Smad2, Smad3, Smad7 protein expression level after treatment were evaluated. **Results** After treatment, the lung CT scores of both groups decreased, and more changes were found in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, 6MWD and number of steps increased after treatment, and the difference of RR, HR and SpO_2 before and after walking decreased; in the control group, 6MWD increased after treatment, and the difference of RR and SpO_2 changes before and after walking decreased ($P < 0.05$). Compared to those in the control group, 6MWD in the observation group increased, while difference of RR, SpO_2 , fatigue and dyspnea score were reduced ($P < 0.05$). The level of TGF- $\beta 1$ decreased after treatment in both groups, and more change was found in the observation group ($P < 0.05$). The transcription and protein expression levels of Smad2 and Smad3 were significantly lower in the observation group than those in the control group, while the Smad7 transcription and protein expression level were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** *Yangfei Tongluo Formula* can improve the pulmonary fibrosis degree, and increase exercise tolerance in daily life in PCPF patients, and the mechanism may be related to the inhibition of the TGF- $\beta 1$ /Smad signaling pathway.

Keywords COVID-19; pulmonary fibrosis; *Yangfei Tongluo Formula* (养肺通络方); 6-minute walk test; transforming growth factor beta 1; signal transduction protein

(收稿日期: 2022-01-17; 修回日期: 2022-06-30)

[编辑: 叶晨]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊)由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办,是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊,现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨,国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版),2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助,2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助,自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录,是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊,是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究,思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主,覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号,邮政编码: 100700。