

肺纤维化的临床药物治疗新进展[△]

赵晨宇^{1*}, 尹雯¹, 李志勇¹, 谢华², 朱丹^{1#}(1. 中央民族大学中国少数民族传统医学国家民委-教育部重点实验室, 北京 100081; 2. 沈阳军区总医院全军呼吸内科及变态反应疾病诊治中心, 沈阳 110016)

中图分类号 R974;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0928-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.24

摘要 目的:为肺纤维化(PF)的药物治疗提供参考。方法:针对PF的病理改变和发病机制,就目前国内外对该病的临床用药作一综述。结果与结论:不论是从现有临床药物中发掘,还是研发新的化学药物,亦或是基因治疗药物,都将为PF的治疗带来希望。从目前临床来看,西药治疗PF的疗效不甚理想,而中医药在防治PF方面有一定作用,具有毒副作用小,作用缓慢、持久的特点。但是使用中医药治疗的病例较少,且治疗尚不规范。因此,中医药如想在PF的治疗上被认可,需要建立科学规范的临床研究。

关键词 肺纤维化;药物治疗;临床用药

肺纤维化(Pulmonary fibrosis, PF)是在影像学和临床上使用的疾病名称,是由多种原因引起的严重肺间质慢性疾病。其发生的主要病理特点是早期以下呼吸道急性炎症反应为主,包括肺炎、间质性肺炎、肺泡上皮受损、巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润,并伴随着大量成纤维细胞病理性增生转型,导致后期某些细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)成分在肺泡和间质内沉积,纤维组织过度修复造成肺组织结构的紊乱取代正常的肺组织结构^[1],实质为肺泡损伤、胶原沉积,最终导致PF。根据病因可分为继发性肺纤维化(Second-

ary pulmonary fibrosis, SPF)和特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)。前者病因明确,代表性病种有尘肺、矽肺、石棉肺等;后者病因不明确,并且是目前最普遍的肺疾病,药物作用有限,目前临床唯一奏效的手段是肺移植,因此较许多癌症的预后更差^[2-4]。IPF的诊断是一个动态过程,需要胸腔科医师、放射学家和病理学家之间的协作,且需依据最清晰的计算机断层扫描(Computed tomography, CT)和组织病理学标准^[5-7]。近几年的研究对IPF进行了更精确的定义,即普通型间质性肺炎(Usual interstitial pneumonia, UIP),该定义是一个比

抗肿瘤药ADR多在用药后1d内出现,如恶心、呕吐、急性神经毒性等,由于症状明显,一般可得到及时有效的处理;但一些迟发型ADR如心力衰竭、肺间质纤维化等在停药后数月甚至数年才出现,提示医务人员应给予长期关注。

药物的理化性质、作用机制对ADR的临床表现有重要影响。大多数抗肿瘤药可抑制胃肠道上皮细胞,破坏黏膜保护层,引起恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。叶酸拮抗药甲氨蝶呤不仅能干扰肿瘤细胞的DNA合成,对造血细胞的核酸代谢也会产生较大影响,引起骨髓抑制。紫杉醇一度因严重的过敏反应、肝脏及神经功能损害引起争议,后研究发现其溶媒聚氧乙基蓖麻油才是罪魁祸首,提示除有效成分本身须符合质量标准外,制剂所用的辅料也应符合药用标准^[5-7]。

3.4 严重程度分级

新的和严重的ADR是监测工作的重点,发现新的有价值的ADR信号、避免严重ADR的反复发生,对合理用药具有重要意义。但是本次统计的新的ADR仅有23例,占4.86%,与世界卫生组织(WHO)制定的30%的标准相去甚远,警戒效能不强。原因可能是肿瘤病情较复杂,有时难与ADR的症状进

行区分,加上医护人员对ADR报告的重要性认识不足,为避免医患纠纷又不愿主动报告,导致抗肿瘤药的ADR报告总体质量不佳。因此,临床迫切需要药师进行干预,加强宣传教育,提升ADR监测工作的水平。

本研究通过回顾性分析ADR报告,全面评估了抗肿瘤药的ADR发生频率、严重程度、治疗与转归等情况,对监测工作中存在的问题提出了建议,为合理用药提供了科学指导。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:44.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1.
- [3] 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品评价中心.WHO药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2003:56.
- [4] 王安平,余祖新.陕西省15 903例恶性肿瘤住院病人资料分析[J].中国肿瘤,2006,15(5):307.
- [5] 张娟,熊永山,王登峰,等.武汉市2010年5 252例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(2):153.
- [6] 何伟珍,吴丽兰,应小飞,等.浙江丽水市2004年药品不良反应报告分析[J].中国药房,2005,16(10):774.
- [7] 陶维良,常小红,李静.呼吸系统药物评价[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(3):174.

(收稿日期:2013-12-03 修回日期:2014-01-05)

[△]基金项目:中央民族大学2012年度“学术工作坊项目”(No.201223)

* 硕士研究生。研究方向:心血管药理。电话:010-68933254。E-mail:dayu1221@163.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:心血管药理。电话:010-68933254。E-mail:zhudanredzzz@gmail.com

以前更精确的组织学和放射学形式,并且以多学科合作为前提,约1/3需要在外科肺活检的情况下实现最终诊断^[8]。美国国立卫生研究院(NIH)网站2012年6月公布的数据显示,美国IPF的发病人数为50万人,英国约为13.2万~20万人,而美国大约每年新增病例5万人,又有4万人死于该病。其他统计资料显示其5年生存率低于50%,10年生存率约30%^[9]。近几年,国内外对PF的临床治疗进行了广泛的研究,本文就药物在PF中的临床治疗作一综述。

1 糖皮质激素类药物

糖皮质激素,学名为“肾上腺皮质激素”,是由肾上腺皮质分泌的一类甾体激素,具有抗炎、免疫抑制和抗休克等作用。几十年来,在没有对照试验的情况下被认为是治疗IPF的关键药物,因此,临床上对糖皮质激素的治疗效果仍存在争议^[10-11],且多与其他的免疫抑制剂联合治疗。文献报道泼尼松(20 mg/d)和硫唑嘌呤(3 mg/kg,但不超过200 mg/d)持续1年的治疗能够使肺功能趋于稳定,但没有对死亡率进行评论^[12]。Kondoh K等^[13]用低剂量泼尼松和环磷酰胺对IPF和SPF的治疗效果进行了比较,在这项研究中,有IPF患者27例、SPF患者12例,所有患者均进行肺活检,采用间歇脉冲与甲基强的松龙治疗4周,之后给予环磷酰胺和低剂量的泼尼松联合治疗。根据肺功能检测结果,27例IPF患者中头4周治疗有4例改善、22例无改变、1例恶化,联合治疗1年后有4例改善、14例无改变、9例恶化;12例SPF患者中治疗1年后有8例有所改变、4例无改变、无恶化病例。本研究中发现IPF患者的平均生存时间为4.1年,明显低于SPF患者。可见,糖皮质激素的联合治疗对SPF患者的疗效好于IPF患者。

2 抗生素类药物

抗生素是一类用于治疗各种细菌感染或抑制致病微生物感染的药物。Shulgina L等^[14]将181例IPF患者随机分为复方新诺明组和安慰剂组,每日给药2次,持续12个月后,发现最大肺活量、一氧化碳弥散能力、6 min步行试验以及医学研究会呼吸评分结果均没有改变,说明该药物对IPF患者的肺功能无明显影响,但患者的生活质量有所提高,并且死亡率降低。

3 抗纤维化药物

3.1 吡非尼酮

吡非尼酮是2011年欧洲首次批准的可治疗IPF的药物。多国临床试验通过对轻度和中度IPF患者的使用,评估该药的疗效,数据表明吡非尼酮能够降低肺功能下降的速度,改变肺活量,并且使疾病进展风险显著降低30%,同时能够稳定已到终末期患者的肺功能,并有可接受的耐受性和安全性^[15-16]。Taniguchi H等^[17]报道的吡非尼酮安慰剂双盲对照临床Ⅲ期试验中,给予275例患者口服剂,揭盲前观察到安慰剂组和高剂量组的肺活量差异有统计学意义,并发现有轻微的光敏性副作用,仍需更多的研究来证实这一发现。其疗效可能与其抑制转化生长因子 β_1 (Transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)诱导的纤维母细胞的生长和胶原的合成,具有抗纤维化和抗炎特性有关,且该药已被证明可以显著减缓肺活量的下降,并增加无进展生存期^[18-21]。

3.2 秋水仙碱

秋水仙碱已被报道具有能够抑制纤维化、减少肝脏胶原纤维的形成、减轻肝纤维化、改善肝功能的作用,并且可以防止肾

间质纤维化的发展^[22]。Addrizzo-Harris DJ等^[23]给予10例患者口服秋水仙碱0.6 mg,12周之后,进行高分辨率的CT扫描、肺功能检查和支气管肺泡灌洗液参数比较,发现患者呼吸困难指数下降,CT扫描结果显示改善,但是肺泡灌洗液参数、细胞因子、纤维粘连蛋白和羟脯氨酸差异无统计学意义,但是有8例患者支气管肺泡灌洗液中的羟脯氨酸含量下降。亦有研究报道秋水仙碱可与其他药物联用改善治疗疗效。Fiorucci E等^[24]观察了单独给予泼尼松、泼尼松联合环磷酰胺和泼尼松联合秋水仙碱,分析治疗反应、副作用及3年的存活率,发现泼尼松联合秋水仙碱的治疗方案是有效的,而且副作用小,可用于治疗PF。

3.3 内皮素受体拮抗药

IPF的特点在于通过成纤维细胞的形成和增生导致纤维化,其中内皮素1是通过内皮素A(Endothelin A, ETA)受体诱导肺成纤维细胞增生和收缩活动。安倍生坦是选择性ETA受体拮抗药,能够减缓IPF的发展。Raghu G等^[25]对40~80岁、在高分辨率计算机扫描无蜂窝状的IPF患者给予安倍生坦10 mg/d或等剂量安慰剂,安倍生坦组的患者中有55例出现肺功能下降而安慰剂组的患者中有19例;因呼吸系统问题住院的安倍生坦组有44例,安慰剂组有9例;安倍生坦组出现36例肺动脉高压以及26例死亡,安慰剂组有16例肺动脉高压和6例死亡;因此该试验被提前终止。Günther A等^[26]用波生坦,即双重内皮素拮抗药,给予患者12周,对该药的安全性和耐受性进行评估,发现并没有引起相关的气体交换异常。虽然ETA受体拮抗药能够降低IPF的发展率,但相关疾病的产生和因呼吸道疾病住院的风险将增加。

4 基因治疗药物

有研究发现IPF患者支气管肺泡灌洗液中血管紧张素转换酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)有所增加。Uh ST等^[27]评估了在IPF发展风险中核苷酸多态性位点的作用,在韩国选择了220名IPF患者和456名健康受试者,研究发现了新的与IPF相关的ACE核苷酸多态性位点,即ACE-5538T>C和-5508A>C。袁雅冬等^[28]为了探讨ACE和基质金属蛋白酶1(MMP-1)基因多态性与IPF的相关性,选取了中国河北省汉族人群进行研究,用聚合酶链反应(PCR)和聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)分别检测84例IPF患者和100名健康受试者的ACE基因插入或缺失多态性和MMP-1基因多态性,以及用放射免疫分析法和酶联免疫吸附分析IPF患者和健康受试者的血管紧张素Ⅱ、MMP-1、组织金属蛋白酶抑制物1(TIMP-1)水平。结果发现ACE插入或缺失多态性等位基因和基因型频率的分布在两组之间差异有统计学意义;IPF患者的DD基因型和D等位基因的频率分布均高于健康对照组;不同性别和年龄的ACE插入或缺失多态性基因型和等位基因频率分布以及两组基因型和等位基因频率分布的MMP-1的1G/2G多态性之间差异无统计学意义;IPF患者和健康对照组DD基因型的血管紧张素Ⅱ水平高,任意ACE插入或缺失多态性在IPF组基因型血管紧张素Ⅱ水平显著高于健康对照组,血清中血管紧张素Ⅱ水平、MMP-1和TIMP-1,以及在IPF组MMP-1/TIMP-1的比例均高于健康对照组。因此,ACE基因多态性可能与IPF有关;血清中血管紧张素Ⅱ水平不仅与ACE插入或缺失多态性有关,也与环境因子有关;此外,MMP-11G/2G多态性与IPF可能是弱相关。IPF相关基因多态性的发现为应用基因治疗药物带来应用前景。

5 细胞因子

干扰素(Interferon, IFN)是由单核细胞和淋巴细胞产生的具有多种功能的活性蛋白质(主要是糖蛋白),是一种广谱抗病毒剂,它们在同种细胞上具有广谱的抗病毒、影响细胞生长以及分化、调节免疫功能等多种生物活性。Antoniou KM等^[29]通过每周3次皮下注射IFN- γ 1b比较其与秋水仙碱的临床效果,经过2年的治疗,IFN- γ 1b组的死亡率低于秋水仙碱组,且12个月后IFN- γ 1b组的症状较少,24个月后表现出较高的肺活量等;其他数据表明,IFN- γ 1b的长期治疗可改善轻度至中度IPF患者的生存期。亦有研究显示,IFN- γ 1b的副作用可以显著降低患者的生活质量^[30]。另外,IFN- α 在治疗丙型肝炎的同时可能会急性加重IPF^[31]。

在PF患者的肺部,常见T淋巴细胞浸润,并且对ECM积聚尤其是胶原聚集的作用不明确。Luzina IG等^[32]对肺T淋巴细胞表型和相关的纤维化和抗纤维化的机制进行分析,发现T淋巴细胞对肺部炎症和纤维化的调解取决于其表型。虽然目前没有临床药物报道,但较消除T淋巴细胞浸润,开发可以重塑T淋巴细胞表型的药物可作为改善PF的一种更有效的途径。

除此之外,TGF- β 被认为是在所有纤维化相关疾病中最重要的致纤维化因子^[33]。在肺泡上皮细胞受损时,处于非活性状态的TGF- β 活性升高且表达量增加,使肌成纤维细胞合成增加,同时抑制蛋白水解酶活性,使细胞外基质沉积进一步加重。Bergeron A等^[34]采用半定量逆转录-聚合酶链反应,比较来自于IPF患者和对照组的17个肺组织的信使核糖核酸(mRNA)编码的细胞因子表达,结果发现TGF- β 的mRNA含量增加,并通过免疫组化结果证实了蛋白水平。这些结果表明调制TGF- β 对类似PF这种致残疾病可能代表了潜在有用的治疗策略。

6 中药治疗

6.1 单味药

姜黄素是在中药姜黄中提取出的一种多酚类化合物,是中药姜黄发挥药理作用的主要成分^[35],且研究发现其抗纤维化的作用明显^[36-37]。任延波等^[38]在初步探讨姜黄素对百草枯患者肺纤维化的干预作用试验中,对61例患者进行观察,对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上同时给予姜黄素胶囊。测定结果证实治疗组患者血清中基质金属蛋白酶9(MMP-9)及TIMP-1水平降低,肺纤维化的程度减轻;两组患者的死亡率虽无明显差异,但姜黄素组患者生存时间明显长于对照组,说明姜黄素能够延缓患者病情,延长生存时间,但对预后无明显改善。同样的,在探讨姜黄素治疗急性百草枯口服中毒临床疗效的试验中,蒋丽^[39]观察了74例患者,在对照组和姜黄素组的基础上,增加了激素组,即给予地塞米松。比较结果显示,激素组和姜黄素组的存活率均明显比对照组高,但两组之间差异无统计学意义。试验证明,对急性百草枯口服中毒患者给予姜黄素治疗,其存活率和严重并发症发生率得到一定程度的改善,初步显示较好的疗效。

川芎嗪为中药川芎嗪的主要成分,研究表明,川芎嗪能改善肺泡及肺间质的血液循环,使肺弥散功能改善,减轻呼吸困难,提高生活质量。葛冬杰等^[40]观察了川芎嗪对肺间质纤维化患者的临床表现、运动心肺功能及血气改善情况,治疗2个月后治疗组肺功能、血气及运动心肺功能指标均较治疗前改善,

与对照组相比亦有改善,结果显示川芎嗪能显著改善肺间质纤维化患者的运动心肺功能和生活质量。

除此之外,槲皮素、苦杏仁苷、三七总皂苷、水蛭、沙参和虎杖,均能够减少博来霉素诱导的肺纤维化中肺组织的胶原或羟脯氨酸含量,有效抑制肺纤维化水平。虽然上述药物缺乏临床研究,但是在动物实验中已达到很好的疗效^[41-46]。

6.2 中成药

丹参、红花、黄芪、银杏叶、赤芍、川芎、当归等活血化瘀类中药能够对PF的程度起到明显减轻的作用。任锋萍等^[47]将2009年9月-2011年6月杭州市第一医院收治的48例IPF患者随机分为常规治疗组和试验组(即丹红注射液治疗组),试验组是在常规治疗的基础上给予丹红注射液,之后分别对两组的血氧分压和一氧化碳弥散量各指标进行了检测,发现试验组的总有效率明显高于常规治疗组,说明该药物辅助治疗对IPF具有较好的疗效。刘俊英^[48]采用布地奈德混悬液雾化吸入联合静脉输注丹红注射液对44例IPF患者进行治疗观察,发现患者治疗后反应良好,治疗过程中均未出现不良反应,临床效果满意。另有布地奈德混悬液雾化吸入联合静脉滴注黄芪注射液治疗IPF患者3个月后,常规对照组有效率为65.22%,治疗组有效率为86.96%,且均未出现明显不良反应,临床效果显著^[49]。井玉红等^[50]采用阿奇霉素、银杏叶提取物(即舒血宁注射液)二者联合给予PF患者,发现在有效减轻肺泡、肺小血管或未梢气道的炎症损伤的基础上,又明显改善了肺组织微循环的血液供应,促进了炎症损伤修复,明显改善了慢性肺纤维化的症状及胸CT征象,很大程度减轻了患者病情,提高了患者生活质量。张卫等^[51]选取51例百草枯中毒致PF患者,在常规治疗基础上使用血必净,并与46例常规治疗患者进行比较,2周后发现治疗组肺部CT渗出改变明显较对照组轻,观察2个月后生存率明显高于对照组,证明了联合使用血必净,能有效减轻肺纤维化形成,提高患者存活率。

冬虫夏草、西洋参、淫羊藿等滋补类中药对治疗PF也有较好的疗效。付文华等^[52]在百令胶囊(发酵虫菌粉制成的纯中药制剂)预防肿瘤病人出现放射性肺炎及PF的临床疗效观察中比较对照组和治疗组患者的放射性肺炎及PF的发生率,发现近期放射性肺炎发生率差异无统计学意义,但远期放射性肺纤维化发生率差异有统计学意义,证明了该药可有效预防肿瘤患者放疗后PF的发生,并有效降低放射性肺炎的临床症状,可以作为肿瘤放射性肺炎及肺纤维化预防的有效治疗药物。

6.3 复方

中药复方在PF的治疗上发挥了独特的优势。参七虫草胶囊,由西洋参、三七、冬虫夏草组成,有研究表明^[53-54],口服该药与糖皮质激素类药对照,发现在临床总疗效、肺功能方面,治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$),治疗组骨桥蛋白表达低于对照组($P < 0.05$),说明参七虫草胶囊对治疗PF有较好的疗效。此外,可以通过使用抗氧化剂改善PF患者的肺功能,保元胶囊(黄芪、冬虫夏草、丹参、山茱萸、女贞子、益母草、山楂、墨旱莲、桑寄生、陈皮、生地黄、茯苓、泽泻等)能够通过调整氧化/抗氧化的失衡,提高机体抗氧化水平,改善患者动脉血氧分压,从而防治PF^[55-56]。樊茂蓉等^[57]用肺纤通方(旋复花、红景天、威灵仙、海浮石、三棱、莪术、生黄芪、生地黄、甘草)治疗PF患者,发现X线记分、中医单项症状疗效积分、肺功能中一氧化碳弥散量、6 min步行试验均有改善,在提高患者生活质量、增加活

动耐力等方面均有显著疗效。周森等^[58]采用益气活血化痰方(桃仁、红花、川芎、丹参、黄芪、栝楼、法半夏、大贝母、党参等)配合西药治疗PF 30例,结果总有效率为90%。刘文锋等^[59]将44例IPF气阴两虚症病例按疗程分为A、B两组,给予中药自拟益气养阴方(黄芪、白芍、炙甘草、南沙参、北沙参、白茅根、党参、浙贝母、芦根、玄参、大枣、杏仁、炙百部、丹参、当归尾)治疗,与短疗程益气养阴方治疗相比,长疗程治疗气阴两虚型IPF对改善呼吸困难症状、降低Ⅱ型肺泡细胞表面抗原6有一定临床意义。玉屏风散加减(黄芪、防风、防己、桔梗、金银花、薄荷、五味子等)联合激素治疗放射性肺纤维化疗效优于单用激素治疗,且患者肺功能状况、生活质量得到改善^[60]。

7 结语

随着现代医学的不断发展,在PF这一难治性疾病得到更多关注的同时,也将出现更多的治疗药物。不论是从现有临床药物中发掘,还是研发新的化学药物,亦或是基因治疗药物,都将为PF的治疗带来希望。从目前临床来看,西药治疗PF的疗效不甚理想,而中医药在防治PF方面有一定作用,具有毒副作用小,作用缓慢、持久的特点。但是使用中医药治疗的病例较少,且治疗尚不规范。因此,中医药如想在PF的治疗上被认可,需要建立科学规范的临床研究。

参考文献

[1] Wang XM, Zhang Y, Kim HP, et al. Caveolin-1: a critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(13): 2 895.

[2] Olson AL, Swigris JJ, Brown KK. Clinical trials and tribulations: lessons from pulmonary fibrosis [J]. *QJM*, 2012, 105(11): 1 043.

[3] Gogali A, Wells AU. New pharmacological strategies for the treatment of pulmonary fibrosis[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2010, 4(6): 353.

[4] du Bois R, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis 5: the NSIP/UIP debate[J]. *Thorax*, 2007, 62(11): 1 008.

[5] Raghu G, Nicholson AG, Lynch DA. The classification, natural history and radiological histological appearance of idiopathic pulmonary fibrosis and the other idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Eur Respir Rev*, 2008, 17(109): 108.

[6] Valeyre D. Towards a better diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(120): 108.

[7] Best AC, Meng JF, Lynch AM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality[J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 935.

[8] Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 43.

[9] du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, et al. Noble. Idiopathic pulmonary fibrosis lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9 807): 1 949.

[10] Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Cochrane Database*

Syst Rev, 2003(3): CD002 880.

[11] Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(4): 693.

[12] Khalil N, O' Connor R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment[J]. *CMAJ*, 2004, 171(2): 153.

[13] Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(3): 528.

[14] Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial[J]. *Thorax*, 2013, 68(2): 155.

[15] Cottin V. Changing the idiopathic pulmonary fibrosis treatment approach and improving patient outcomes[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(124): 161.

[16] Costabel U. Emerging potential treatments: new hope for idiopathic pulmonary fibrosis patients?[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(121): 201.

[17] Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 821.

[18] Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Drugs Today: Barc*, 2010, 46(7): 473.

[19] Crestani B. A first step against idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(121): 130.

[20] Margaritopoulos GA, Romagnoli M, Poletti V, et al. Recent advances in the pathogenesis and clinical evaluation of pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(123): 48.

[21] du Bois RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: present understanding and future options[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(121): 132.

[22] Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, et al. Does colchicine have an antifibrotic effect on development of interstitial fibrosis in renal allografts of recipients with familial Mediterranean fever?[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(2): 473.

[23] Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, Tchou-Wong KM, et al. Mechanisms of colchicine effect in the treatment of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2002, 180(2): 61.

[24] Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12(2): 105.

[25] Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(9): 641.

- [26] Günther A, Enke B, Markart P, *et al.* Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(4): 713.
- [27] Uh ST, Kim TH, Shim EY, *et al.* Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms are associated with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2013, 191(4): 345.
- [28] 袁雅冬, 张颖, 孙长虹. 血管紧张素转化酶及基质金属蛋白酶-1基因多态性与特发性肺纤维化的相关性[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(1): 38.
- [29] Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, *et al.* Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(3): 496.
- [30] Prasse A, Müller KM, Kurz C, *et al.* Does interferon-gamma improve pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis?[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6): 906.
- [31] Ling VY, Mortimore M, Serisier DJ. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with interferon alpha therapy for hepatitis C: case report [J]. *Springerplus*, 2013, 2(1): 101.
- [32] Luzina IG, Todd NW, Iacono AT, *et al.* Roles of T lymphocytes in pulmonary fibrosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(2): 237.
- [33] Willis BC, Borok Z. TGF- β -induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(3): 525.
- [34] Bergeron A, Soler P, Kambouchner M, *et al.* Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF- β and IL-10[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(1): 69.
- [35] 方诗容, 李明伟, 覃仕鹤, 等. 姜黄素抗肺纤维化作用及机制研究进展[J]. *临床医学工程*, 2012, 19(12): 2 271.
- [36] Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(2): 169.
- [37] Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Protective effects of curcumin against amiodarone-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 139(7): 1 342.
- [38] 任延波, 杨薇. 姜黄素对百草枯致肺纤维化的临床研究[J]. *临床急诊杂志*, 2012, 13(2): 97.
- [39] 蒋丽. 姜黄素治疗急性百草枯中毒的临床研究[J]. *临床急诊杂志*, 2012, 13(3): 169.
- [40] 葛冬杰, 鲍永霞, 王晶, 等. 注射用川芎嗪对肺间质纤维化患者运动心肺功能的影响[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2012, 46(1): 75.
- [41] 杜丽娜, 单进军, 汪受传. 槲皮素在呼吸系统疾病中的应用研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2012, 46(8): 93.
- [42] 吕建珍, 邓家刚. 苦杏仁苷的药理作用研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2012, 27(5): 530.
- [43] 刘辰, 郑惠珍. 三七总皂苷的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(16): 71.
- [44] 盛丽, 姚岚, 王丽, 等. 水蛭、地龙抗实验性小鼠肺纤维化作用的研究[J]. *中医研究*, 2006, 19(2): 15.
- [45] 姚岚, 盛丽, 李东书, 等. 中药沙参对肺纤维化大鼠肺组织 TGF- β 1 及 TNF- α 蛋白表达的影响[J]. *中医研究*, 2007, 20(4): 20.
- [46] 夏永良, 骆仙芳, 宋康, 等. 虎杖对肺纤维化大鼠 TNF- α 、PDGF 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2009, 16(6): 450.
- [47] 任锋萍, 王利民. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的药理作用及安全性分析[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(11): 140.
- [48] 刘俊英. 特发性肺纤维化 44 例治疗分析[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(5): 27.
- [49] 刘刚. 布地奈德混悬液雾化吸入联合静脉滴注黄芪注射液治疗特发性肺纤维化的临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(23): 44.
- [50] 井玉红, 谢五民, 张凤娥. 阿奇霉素联合舒血宁治疗慢性肺纤维化 26 例疗效观察与分析[J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2012, 14(22): 90.
- [51] 张卫, 付金孝. 血必净治疗百草枯中毒的临床观察: 附 51 例分析[J]. *吉林医学*, 2012, 33(6): 1 199.
- [52] 付文华, 田洁, 张媛, 等. 百令胶囊预防放射性肺炎及肺纤维化临床观察[J]. *中国医学工程*, 2012, 20(10): 174.
- [53] 陈炜, 张念志, 王前程. 参七虫草胶囊治疗肺纤维化临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2012, 24(4): 303.
- [54] 陈炜, 张念志, 陈婷. 参七虫草胶囊对肺纤维化患者骨桥蛋白表达的影响[J]. *安徽医学*, 2012, 33(6): 710.
- [55] 杨露梅, 孙艳林, 刘新艳, 等. 保元胶囊对肺间质纤维化患者抗氧化水平的影响[J]. *河北中医*, 2012, 34(12): 1 771.
- [56] 邢筱华. 保元胶囊对特发性肺纤维化患者肺功能的影响[J]. *陕西中医*, 2012, 33(12): 1 571.
- [57] 樊茂蓉, 苗青, 罗海丽, 等. 肺纤通方治疗气阴两虚、肺络闭阻型特发性肺纤维化疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(9): 1 377.
- [58] 周森, 张璞麟. 血府逐瘀汤治疗肺间质纤维化的临床研究[J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2012, 14(14): 252.
- [59] 刘文锋, 史利卿. 益气养阴方治疗特发性肺纤维化气阴两虚证的临床研究[J]. *北京中医药大学学报: 中医临床版*, 2012, 19(2): 31.
- [60] 杨莹, 李静, 康静波. 玉屏风散加减联合激素治疗放射性肺纤维化的疗效观察[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(7): 35.

(收稿日期: 2013-07-29 修回日期: 2013-09-04)