

特发性肺纤维化的发病机制及中医药治疗进展

李汶馨¹, 杨善军^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院肺病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月17日

摘要

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)作为一种起病隐匿缓慢的间质性肺炎, 近年来发病率呈上升趋势。关于IPF的病因和发病机制迄今仍不清楚, 而以尼达尼布和吡非尼酮等抗纤维化药物为主要治疗手段面临包括不良反应明显、价格昂贵在内的一系列弊端, 导致临床应用难度大, 实施范围小。随着中医中药事业的发展与推广, 在临床中, 祖国医学通过四诊合参、辨证论治, 对于IPF有其独特诊疗优势, 包括但不限于作用广泛、用药成本低、不良反应少等等, 因而受到患者青睐。本文结合当代中医临床医家诊疗IPF相关经验, 分析总结中医药治疗IPF的优势所在, 以期对临床工作有所裨益。

关键词

中医药, 特发性肺纤维化, 研究进展

The Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and the Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment

Wenxin Li¹, Shanjun Yang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Lung Disease, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), an interstitial pneumonia with slow onset, has been on the rise in recent years. The etiology and pathogenesis of IPF are still unclear, and nidanib, pirfenidone, and

*通讯作者。

文章引用: 李汶馨, 杨善军. 特发性肺纤维化的发病机制及中医药治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1070-1075.
DOI: 10.12677/acm.2025.1572093

other antifibrotic drugs, as the main treatment methods, face a series of drawbacks, including obvious adverse reactions and high prices, resulting in difficult clinical application and small scope of implementation. With the development and promotion of TCM industry, in clinical practice, Chinese medicine has its unique advantages in IPF diagnosis and treatment through four diagnoses and dialectical treatment, including but not limited to multi-component, multi-target, low drug cost, few side effects, and so on, so it is favored by patients. Combining the experience of contemporary TCM clinicians in IPF diagnosis and treatment, this paper analyzes and summarizes the advantages of TCM treatment of IPF in order to be beneficial to clinical work.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Research Progress

Copyright © 2025 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

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种起病缓慢的纤维化间质性肺炎,患者主要临床特征为呼吸困难和肺功能的进行性恶化[1],甚至急性加重引起呼吸衰竭。关于本病的病因和发病机制目前尚未得到完全阐释,病因提示危险因素包括吸烟与环境暴露,亦有相关报道与胃食管反流遗传易感性相关[2],越来越多的证据表明病毒感染可能也起重要作用,但至今仍未被证实。

2. 发病机制

2.1. 炎症反应

炎症反应在 IPF 的早期阶段发挥着主要作用,被认为是导致肺纤维化的触发因素,反复的炎症和肺组织损伤是 IPF 的早期表现。炎症细胞的异常修复导致了上皮细胞、细胞外基质和间质细胞之间的相互影响[3]。

2.2. 细胞外基质的过度沉积

细胞外基质积聚异常增多是肺纤维化组织重构混乱的标志[4],其过度积聚可使肺泡结构消失,进而形成或加重肺纤维化。

2.3. 氧化应激

氧化还原失衡和氧化应激能通过破坏细胞生物分子如脂质、蛋白质和 DNA,导致细胞凋亡、衰老和基因突变,从而介导纤维化疾病的发生[5]。

2.4. 上皮细胞间质转化

上皮细胞间质转化是指上皮细胞在特定生长因子激活后获得与间充质细胞相关的分子和细胞生理特征的过程。是肺纤维化发生、发展的重要机制,通过抑制 EMT 进展可以治疗 IPF [6]。

2.5. 信号通路的参与

多条通路参与肺纤维化形成,如最常见的 Smad 依赖信号通路,是影响肺纤维化的主要信号通路。有

非 Smad 依赖的信号通路亦有重要作用, 如 MAPK 通路被认为是肺纤维化最关键的信号通路, 主导了成纤维细胞的转化增殖[7]。

3. 西医治疗现状

目前认为病不可能完全治愈, 以避免危险因素、提高生活质量、延长生存时间为治疗目的, 相应治疗手段包括: 尼达尼布和吡非尼酮等抗纤维化药物治疗; 以肺康复训练为主的非药物治疗; 肺移植的最有效治疗; 高剂量激素的急性加重治疗等等。其中, 吡非尼酮、尼达尼布在 IPF 的药物治疗中获得较多支持, 但只能减缓肺纤维化进展, 只能对轻中度 IPF 起效, 对严重的 IPF 患者均无效[8]。研究表明, 通过计划的肺康复锻炼, 比如控制性深慢呼吸锻炼、缩唇-腹式呼吸锻炼、呼吸体操等, 可以提高 IPF 患者的运动耐受性, 减轻呼吸困难[9]。特发性肺纤维化急性加重(AE-IPF)是特发性肺纤维化患者死亡的主要原因, 病情发展迅速, 死亡率高, 主要以激素治疗为主, 但治疗效果存在不确定性[10]。相对而言, IPF 最有效的治疗手段有肺移植和药物治疗, 但肺移植面临着供体来源缺乏、移植费用昂贵、手术后易发感染、后期免疫排斥以及终身服药等问题, 从而限制了临床应用。虽然药物治疗能延缓 IPF 进程, 但对肺部炎症、持续性纤维化等均无显著作用[11]。而在中药治疗进展方面, 从临床及实验证实许多中药具有抗纤维化的潜能, 为治疗 IPF 提供了重要策略, 也表明了中医药在 IPF 治疗方面具有良好的疗效和前景[12]。

4. 中医对于 IPF 的认识

4.1. 肺脏的生理功能

肺主气司呼吸, “诸气者, 皆属于肺”肺脏吸收自然界清气, 排出体内浊气, 吐故纳新, 实现机体内外气体的交换, 又主全身之气, 生成宗气以助心行血, 卫气以护卫肌表, 调节着全身气机的升降出入; 主宣发宿降, 肺气的升宣和布散将水谷精微输注全身, 污浊之物排出体外; 肺主行水, 对体内水液的输布、运行和排泄起着疏通和调节的作用, 保持水液代谢稳态, 经三焦之运行、膀胱之气化, 参与通调水道过程; 肺朝百脉, “肺主气, 运行血液, 周流一身”全身血液向心运动, 回肺脏留于心, 血流经全身周而复始, 辅心行血, 从而完成朝百脉主治节的功能。

4.2. 病名

IPF 为现代医学名词, 中医古籍中没有 IPF 的相应文字记载, 目前就其中医病名也尚未达成共识, 但是根据 IPF 患者的发病特点和临床症状, 大部分医家将 IPF 归纳为“肺痿”“肺痹”等范畴。肺痿病名, 首见于东汉张仲景《金匱要略·肺痿肺咳嗽上气病脉证治》仲景认为, 肺痿因“重亡津液”得之, 病机总属“肺燥津伤”“肺气虚冷”两端, 肺燥津伤者, “寸口脉数, 其人咳, 口中反有浊唾涎沫”可予麦门冬汤滋阴润燥; 肺气虚冷者, “吐涎沫而不咳, 其人不渴、必遗尿、小便数”“必眩, 多涎唾”可与甘草干姜汤温肺复气。肺痹病名, 首载于《素问·痹论》, “风寒湿三气杂至, 合而为痹……肺痹者, 烦满喘而呕”。肺痹属外邪入侵犯肺, 影响肺之宣降功能, 加之因情志失宜, 劳欲过度等可导致脏腑功能受损, 本脏自虚, 气血阴阳失调, 痰瘀互结, 脉络痹阻而成肺痹。亦有医家表示“肺痿”与“肺痹”是 IPF 不同发展阶段的表现, 王书臣[13]认为起病之初, 外邪之气多在卫表, 少在肺络, 仅是肺气阻塞不畅, 肃降失调, 故此时当命名为“肺痹”, 而重症患者, 久病未愈, 外邪入里化热, 肺燥津伤, 邪气久留肺络, 导致肺叶痿弱不用, 肺气受损严重, 发展成“肺痿”。

4.3. 病机

各医家虽在本病中医病名归属方面存在争议, 但这与医家对其诸多病机认识的侧重点不同有关, 对

于本病的病机的认识大体集中于虚、实两个方面,虚主要为肺脾肾亏虚、气血阴阳虚损,而实为痰、瘀、热、毒等。李竹英[14]在治疗 IPF 的过程中,认为其病机不外乎“痰”“虚”“瘀”“毒”,其中以气虚、阴虚和痰瘀等论述最为多见。

肺肾为水液代谢之二源,肺为气之主,肾为气之根,共调畅气机与水液代谢,肺病久损及肾,二脏已虚,气血亏虚、痰瘀互结,痹阻肺窍,发为 IPF。故治当补益肺肾,晏军[15]在金水六君煎基础上自拟补肾益肺消癥方治疗 IPF 患者,可明显改善患者临床症状,增强抵抗力,提高其生活质量,减少疾病急性发作次数。

病久可损伤阳气,阳气亏虚出现咳嗽咳痰、痰白量多、畏寒肢冷、气短喘息等临床症状。在临床中不少医家治疗本病时,注重温阳法的应用,并取得良好临床疗效。肺属上焦,“治上焦如羽,非轻不举”故用药多选用“轻清透邪”之品,开宣肺气、温通阳气,补而不滞。洪广祥[16]“治肺不远温”,在温药治疗的基础上,酌情加入清热药物,温清并用,临床疗效十分明显。

血瘀阻络是 IPF 的重要发病机制,瘀血阻滞,日久进而损伤肺络,病势缠绵难愈应用化瘀通络法是关键治法之一。杨善君[17]等选取 70 例特发性肺纤维化患者,分为研究组和对照组,研究组在对照组用药基础上加用以补肺祛瘀自拟免煎颗粒,经过相应周期治疗后,在动脉血气,肺功能指标,中医症状评分三方面,研究组均明显优于对照组。刘德山[18]则抓住 IPF 呼吸困难、干咳的症状特点及间质纤维化的病理特征,并根据 IPF 疾病发展的不同阶段,提出“疏散通络”法作为治疗准则,临床用药中有选择性加减应用“气药”“散药”“通络药”,协同增效。

4.4. 证候与治则

IPF 常见证候包括实证与虚证,实证为痰湿证、血瘀证;虚证为阴虚肺燥证、肺气虚证、肺肾气虚证,以扶正祛邪为治疗原则,扶正宜补益肺气、补益肺肾、滋阴润燥等;祛邪宜清化痰热、燥湿化痰、活血化痰、消积散结[19]。

4.5. 治疗

4.5.1. 单味中药及其提取物

经现代临床观察及实验研究,部分中药及其有效成分具有抗纤维化的作用,从而给防治肺纤维化提供了很好的思路。

黄芪:性甘、微温,归肺、脾经,作为补虚药、补气药的代表,现代药理学实验研究表明,黄芪主要成分黄芪总皂苷、黄芪多糖、黄芪甲苷、黄芪黄酮等具有延缓细胞衰老、抑制癌细胞生长、抑制免疫反应、预防肺纤维化等作用[20]。而以包括黄芪在内的中药药对研究,也是中药抗 IPF 临床实验研究的新兴方向。

丹参:性苦、微寒,归心、肝,临床广泛应用于瘀血阻滞之月经带下病,胸壁心痛,症瘕积聚及跌打损伤络,而据现代药理学研究[21],丹参主要活性成分、丹参酮、迷迭香酸、丹酚酸等可能通过减少炎症反应和抑制胶原沉积、阻止成纤维细胞的分化、调节肺损伤,从而达到抑制早期肺纤维化的目的。

麦冬:源自于百合科植物麦冬的干燥块根,药性甘、微寒、微苦,归心、肺、胃经。在治疗呼吸系统的疾病中,具定肺气、润肺化痰之功,其化学成分为皂苷类,其中皂苷 D 是一种从中药麦冬根中分离得到的甾体皂苷,具有抗缺氧保护特性,从而提高机体的适应性,申萌萌等研究发现[22],大剂量麦冬的麦门冬汤可以明显改善肺纤维化大鼠肺功能,减少纤维化肺组织实变区内的胶原沉积,在延缓早期肺纤维化等方面,具有其优势作用。

川芎:辛、温,归肝、胆、心包经,上行头目而祛风,下入血海以调经,临床广泛应用于血虚气滞之

疾病, 另有研究表明, 其有效成分川芎嗪在抑制人肺血管平滑肌细胞黏着斑激酶(FAK)中的表达, 进而抑制肺血管结构重构, 以改善 IPF [23]。

当归: 性甘、辛、温, 归肝、心、脾经, 被誉为“血中圣药”, 具有调血补血之功力, 当归中有效成分, 当归多糖通过下调 lncRNA DANCER 的表达抑制肺纤维化。并且研究发现 DANCER 通过与 AUF1 结合的方式上调 FOXO3 蛋白水平, 介导当归多糖对上皮细胞间充质转化及肺纤维化的抑制[24]。

4.5.2. 中药复方

中医多组合用药, 以中药复方辨证施治, 许多经典方剂经验证亦具有抗纤维化作用。

补肺汤作为补益肺气的代表方, 自古以来就受到医家的广泛关注, 经各代医家的加减化裁而成。王鹏等[25]应用补肺汤加减(丹参、黄芪、党参、补骨脂、桑白皮、百部)治疗 BLM 诱导 PF 小鼠, 发现补肺汤能改善炎症浸润、组织病理学表现, 减少纤维化相关蛋白 Smad 和回调自噬相关标志蛋白 ATG5 和 p62 的表达, 从而减轻 IPF。

血府逐瘀汤出自《医林改错》, 由桃仁、红花、当归、生地、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、甘草等组成, 活血与行气相伍, 祛瘀与养血同施, 为治疗胸中血瘀证的代表方, 通过研究发现, 血府逐瘀汤可以通过降低血清透明质酸(HA)、肺组织 HYP、胶原蛋白含量及提高弹性纤维含量, 改善 ECM 代谢, 减轻肺纤维化的程度[26]。

当归补血汤出自《内外伤辨惑论》, 由黄芪、当归两味药组成, 配伍精当, 治疗血虚发热指证, 为补气生血之常用方, 曰补血者, 取有形之血不能自生, 生于无形之气之意。而根据现代药理学发现, 当归补血汤对抗 IPF 亦有作用。刘娜等[27]通过研究发现, 当归补血汤能显著降低肺组织蛋白激酶 D1 (PKD1)、核转录因子 κ B (NF- κ B)、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)的表达, 从而提高机体抗氧化能力, 从而发挥抑制肺纤维化的作用。

4.6. 未病先防

临床中仍然重治疗轻预防, 对中医“治未病”的思想重视不够。《素问·四气调神大论》提出“夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬犹渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎。”对于预防放射性肺纤维化的发生是至关重要的[28]; 肺属金、五色主白色, 莲子、川贝母、银耳、百合均是养肺之佳品, 而中药熏洗、贴敷、中药香囊、足浴等外治法可以提高身体免疫力, 针刺、推拿、艾灸特定穴位和部位达到疏通气血、调和阴阳的目的。可通过练习有氧运动包括太极拳、八段锦、气功等中国传统体育项目, 改善呼吸功能。日常要做到慎起居, 视气候随时增减衣物, 时邪流行时, 减少外出, 避免接触患者。坚持长期调治, 饮食清淡, 适当进补, 增强抗病能力。

5. 结论

IPF 发病缓慢, 难以治愈, 给社会带来巨大的经济负担, 对人类健康事业带来了巨大挑战, 重视 IPF 的防治刻不容缓。临床经验证实, 祖国医学历史悠久, 其独有的理论体系, 在缓解 IPF 患者临床症状, 降低 IPF 急性加重风险, 提高 IPF 患者生活质量等方面有巨大潜力, 已经为医学界所重点关注。本文通过列举总结 IPF 的相关临床经验及用药规律, 来为治疗思路的拓宽以及临床疗效的提高提供更好的思路。

参考文献

- [1] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., et al. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official IATS/ERS/JRS/ALATC Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, e18-e47.
- [2] Wakwaya, Y., Ramdurai, D. and Swigris, J.J. (2021) Managing Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, **160**,

- 1774-1782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.071>
- [3] Hewlett, J.C., Kropski, J.A. and Blackwell, T.S. (2018) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epithelial-Mesenchymal Interactions and Emerging Therapeutic Targets. *Matrix Biology*, **71**, 112-127. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.021>
 - [4] 潘中良, 张念志, 吕园园, 等. 参七虫草胶囊对肺纤维化大鼠肺组织基质金属蛋白酶-9 及基质金属蛋白酶抑制剂-1 表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2): 70-73.
 - [5] Otoupalova, E., Smith, S., Cheng, G. and Thannickal, V.J. (2020) Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. *Comprehensive Physiology*, **10**, 509-547. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2020.tb00120.x>
 - [6] 高风丽, 孙丽丽, 李竹英. 中药对肺纤维化相关机制调控的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(9): 91-95.
 - [7] 王加豪. 益气温阳活血法治疗特发性肺纤维化的临床效应及其调控 miR-210-3P 表达的实验研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
 - [8] Fang, Y., Tian, J., Fan, Y. and Cao, P. (2020) Latest Progress on the Molecular Mechanisms of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Molecular Biology Reports*, **47**, 9811-9820. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06000-6>
 - [9] 倡庆帅, 李国勤. 特发性肺纤维化的非药物姑息疗法[J]. 环球中医药, 2013, 6(4): 301-304.
 - [10] 薛洪刚, 李尔然. 使用药物治疗特发性肺纤维化急性加重的进展[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(15): 188-189.
 - [11] Vancheri, C., Kreuter, M., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Valeyre, D., Grutters, J.C., et al. (2018) Nintedanib with Add-On Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 356-363. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1301oc>
 - [12] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中医药治疗研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 240-247.
 - [13] 杨玉霞, 王书臣. 王书臣教授治疗肺间质纤维化的学术经验[J]. 医学综述, 2020, 26(4): 758-761.
 - [14] 刘琪, 田春燕. 李竹英教授从虚痰瘀郁辨治特发性肺纤维化经验总结[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(3): 392-395.
 - [15] 杨颖溪. 补肾益肺消癥方治疗特发性肺纤维化的实验研究及临床经验总结[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
 - [16] 莫丽莎, 肖晨晓, 朱卫娜, 等. 刘良倚“全程温法治疗肺纤维化”思想在系统性硬化症相关间质性肺病中的应用[J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(2): 21-25.
 - [17] 杨善军, 祝鹏宇, 王玥, 等. 补肺祛瘀法治疗特发性肺纤维化的有效性观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(84): 201, 209.
 - [18] 怀宝康, 姚鹏宇, 梁景乾, 等. 刘德山教授基于“疏散通络”法治疗特发性肺纤维化经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(6): 825-829.
 - [19] 李建生. 特发性肺纤维化中医辨证治疗概要[J]. 中医学报, 2017, 32(6): 929-931.
 - [20] 王佳俊, 向世嫫, 谢治深, 等. 黄芪化学成分抗纤维化作用及分子机制研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(12): 1799-1805.
 - [21] 张人子, 李晟, 王导新. 隐丹参酮减轻 LPS 诱导的 ARDS 小鼠早期肺纤维化及机制研究[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(18): 1819-1825, 1834.
 - [22] 申萌萌, 南亚楠, 唐磊, 等. 麦门冬汤对肺纤维化大鼠肺功能及内质网应激作用的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1): 37-43.
 - [23] 白数培. 川芎辅助治疗 36 例慢性特发性肺纤维化的临床观察[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(4): 26+9.
 - [24] Qian, W.B., Cai, X.R., Qian, Q.H., Wang, D.L. and Zhang, L. (2020) Angelica Sinensis Polysaccharide Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis via a DANCER/AUF-1/FOXO3 Regulatory Axis. *Aging and disease*, **11**, 17-30. <https://doi.org/10.14336/ad.2019.0512>
 - [25] 万安霞. 加减补肺汤对博来霉素诱导小鼠肺纤维化干预作用的实验研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
 - [26] 黄霞, 刘惠霞, 刘超, 等. 血府逐瘀汤对肺间质纤维化动物氧化应激及细胞外基质代谢的干预作用[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(11): 752-756.
 - [27] 刘娜, 王杰鹏, 鲁辰希, 等. 当归补血汤对博来霉素致肺纤维化大鼠 PKD1/NF- κ B/MnSOD 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 66-72.
 - [28] 董广通, 祁鑫, 李铮, 等. 中医药防治放射性肺纤维化的临床及实验研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 733-735, 739.