

中药治疗病毒后间质性肺纤维化的系统性评价和Meta分析

李亚玲¹, 李竹英^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年9月3日

摘要

目的: 研究通过Meta分析的方法, 对近年来运用中医药干预治疗病毒后间质性肺纤维化有效性以及安全性进行客观评价, 以期今后应用中医药治疗本病提供更多的循证依据。方法: 计算机检索中英文数据库, 时限均自建库起至2024年03月01日, 经文献筛选、数据提取后, 对纳入文献的结果及结论进行描述性分析, 采用PRISMA声明对纳入研究的文献质量进行评价, 应用AMSTAR 2量表对方法学质量进行评价, 运用RevMan5.4进行Meta分析。结果: 共纳入7篇文献, 包含8个随机对照研究, 包含临床治疗患者844例, 其中试验组437例, 对照组407例。与对照组相比, 试验组(中药/中药联合西医常规治疗)临床症状改善[OR = 3.22, 95% CI (2.20, 4.72), $P < 0.00001$] [MD = -0.79, 95% CI (-0.19, -0.48), $P < 0.00001$]; 肺部纤维化得到改善[MD = -2.74, 95% CI (-4.09, -1.38), $P < 0.00001$]。肺功能(DLCO)并没有改善, 差异无统计学意义[MD = 3.29, 95% CI (-0.67, 7.25), $P = 0.10$]。1个研究报告了不良反应, 主要症状为心悸、胃食管反流、口腔溃疡、腹泻, 可自行缓解或消失。结论: 当前证据显示, 中药不论是汤剂还是中成药亦或是中药制剂, 其治疗病毒后间质性肺纤维化, 能够有效改善患者呼吸困难、喘息、憋气等临床症状, 提高患者生活质量; 延缓肺部纤维化的进展; 暂未报告严重不良反应。但研究结论尚需更多标准严格、质量高、大样本的随机对照试验研究予以证实。

关键词

中药, 病毒, 间质性肺纤维化, Meta分析, 系统评价

*通讯作者。

Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Post-Viral Interstitial Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yaling Li¹, Zhuying Li²

¹The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 27th, 2024; accepted: Aug. 19th, 2024; published: Sep. 3rd, 2024

Abstract

Objective: To objectively evaluate the effectiveness and safety of the intervention of Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of post-viral interstitial pulmonary fibrosis using meta-analysis, with the aim of providing more evidence-based support for the future application of TCM in treating this condition. **Method:** A computerized search was conducted in both Chinese and English databases, with the time limit extending up to March 1, 2024. Following literature screening and data extraction, a descriptive analysis of the results and conclusions of the included studies was performed. The quality of the included studies was evaluated using the PRISMA statement, and the methodological quality was assessed using the AMSTAR 2 tool. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.4. **Results:** A total of 7 studies were included, comprising 8 randomized controlled trials with 844 clinical treatment patients, of which 437 were in the experimental group and 407 in the control group. Compared to the control group, the experimental group (TCM/TCM combined with conventional Western medicine treatment) showed significant improvement in clinical symptoms [$OR = 3.22$, 95%CI (2.20, 4.72), $P < 0.00001$] [$MD = -0.79$, 95% CI (-0.19, -0.48), $P < 0.00001$]; pulmonary fibrosis was also improved [$MD = -2.74$, 95% CI (-4.09, -1.38), $P < 0.00001$]. However, there was no significant improvement in lung function (DLCO), with no statistically significant difference [$MD = 3.29$, 95% CI (-0.67, 7.25), $P = 0.10$]. One study reported adverse reactions, mainly symptoms such as palpitations, gastro esophageal reflux, oral ulcers, and diarrhea, which could resolve on their own or disappear. **Conclusion:** Current evidence indicates that TCM, whether in the form of decoctions, patented medicines, or herbal preparations, can effectively improve clinical symptoms such as dyspnea, wheezing, and breathlessness in patients with post-viral interstitial pulmonary fibrosis, thereby enhancing their quality of life and delaying the progression of pulmonary fibrosis. No severe adverse reactions have been reported thus far. However, the conclusions of the study still require confirmation through more rigorous, high-quality, large-sample randomized controlled trials.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Virus, Interstitial Pulmonary Fibrosis, Meta-Analysis, Systematic Review

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

肺纤维化是以上皮细胞受损, 正常的肺泡组织受损、成纤维细胞增殖活化、细胞外基质异常沉积为特点[1]。临床上肺纤维化的发展过程中常伴有干咳、咳白色泡沫样痰、消瘦乏力、进行性呼吸困难等, 晚期则可出现杵状指、发绀等症状, 部分患者可发展为肺心病, 最终因呼吸衰竭死亡[2]。多种病毒感染后均会遗留炎症后肺纤维化, 目前有报道可以引起肺部间质性改变的病毒有巨细胞病毒[3]、EB 病毒[4]-[6]、流感病毒[7]、禽流感病毒[8]、SARS-COV [9]、新型冠状病毒等。自从 2019 年 12 月以来, COVID-19 后出现间质性肺纤维化也通过多项研究得到证实, Huang [10]等在中国进行的目前最大的针对 COVID-19 1276 例幸存者的 1 年观察性随访发现随访 12 个月时危重患者中肺弥散损害的发生率高达 54%, 随访 12 个月时与随访 6 个月时相比, 肺部影像学异常逐渐恢复, 但在 12 个月时仍有部分患者存在肺间质改变。Huang 等[11]在出院 2 年后对 1119 例患者再次进行了随访, 出院 1 年时, 有 57 例(44.5%) COVID-19 幸存者肺部 CT 异常, 出院 2 年时有 17.5% (10/57)的患者完全恢复, 其余患者仍存在纤维化改变。目前病毒感染引起肺纤维化的机制尚不明确, 对其机制的理解多来自 SARS-COV 的机制研究, 反复病毒感染引起上皮损伤, 损伤导致异常和无效的修复反应和上皮功能障碍, 从而导致成纤维细胞和肌成纤维细胞的转分化、激活和扩张, 造成肌成纤维细胞过度产生和沉积 ECM 蛋白, 导致肺纤维化[12]。另一方面肺泡上皮的损伤释放多种可溶性介质、炎症细胞因子和促重塑因子, 如血小板上皮细胞源性生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、介素-6 (IL6)、TGF- β 等。导致肺泡腔中间质成纤维细胞迁移和增殖发生纤维化, 如图 1 所示。不论是 SARS-COV 还是新型冠状病毒还是其他流感病毒, 中医药在其治疗中都凸显其优势, 阻止病毒肺部纤维化的进程又或者促进后期病毒后纤维化的恢复。但目前缺乏大样本、多中心的临床随机对照实验研究, 为进一步明确中药治疗病毒后间质性肺纤维化的临床疗效以及中药在病毒后间质性肺炎不同时期的临床疗效, 采用 Mate 分析法分析相关文献数据并整理总结, 旨在为病毒后间质性肺纤维化的临床研究与治疗提供依据。

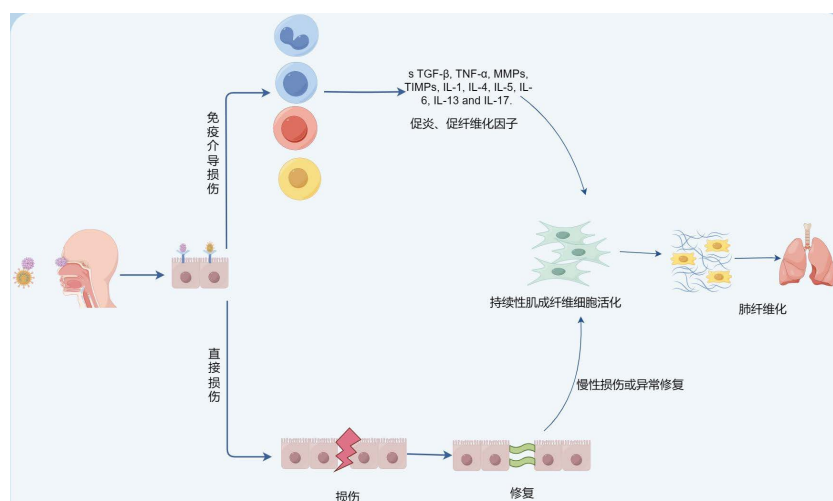


Figure 1. Mechanism of post-viral interstitial pulmonary fibrosis
图 1. 病毒后间质性肺纤维化的机制

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

由计算机辅助, 进行以下数据库的检索: 中国知网(CNKI)、万方数据库(WangFang)、维普数据库(VIP)、PubMed。检索截止时间为 2024 年 03 月 01 日, 中文检索词: “SARS 冠状病毒” “甲型流感病毒” “乙型流感病毒” “新型冠状病毒” “病毒” “间质性肺炎” “中西医” “中药” “中医药” “间质性肺纤维化”。英文检索词: “virus” “interstitial pneumonia” “Chinese medicine” “pulmonary fibrosis” “COVID-19” “pulmonary fibrosis” “SARS” “EB”, 应用主题词及自由词进行综合检索。

2.2. 纳入标准

- (1) 纳入对象: 西医明确诊断为间质性肺纤维化, 且患者有明确的病毒感染病史, 病毒感染前患者并没有间质性肺炎的改变, 同时研究对象均为年龄已至 18 周岁病毒后间质性肺炎的病人。
- (2) 干预方案: 中药干预。
- (3) 对照方式: 西医常规。
- (4) 结局指标: 症状、胸部高分辨 CT (HRCT)、肺功能指标(用力肺活量(FVC)、肺活量(VC)、DLCO)、不良反应。
- (5) 研究类型: 随机对照实验。
- (6) 语言: 中文与英文。

2.3. 排除标准

- (1) 病人诊断标准不符, 或合并其他心肺疾病者, 如慢性阻塞性肺气肿、肺部肿瘤、支气管哮喘、支气管扩张、冠心病、心力衰竭等; 除外药物、环境、职业、遗传等因素引起的间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)除外特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF);
- (2) 干预措施联合其他治疗措施如针灸、穴位贴敷等;
- (3) 不设置对照组或仅以自身为对照;
- (4) 临床疗效标准不符, 或不能转换为二分类变量计算;
- (5) 文章类型不符, 如综述、个人经验总结、临床经验以及动物实验类文献;

2.4. 文献筛选和数据提取

文献筛选和资料提取由 2 位研究者配合完成, 当 2 位研究者出现意见分歧的时候会有第三位研究者介入到里面进行讨论。将收集到的文献纳入 Note express 进行去重, 并阅读文献的标题和摘要进行初筛, 然后阅读文献全文决定是否纳入。根据意见设计好的数据提取文献中的基本信息, 包括文章名、作者、发表年份、出处、治疗和对照组人数、年龄、干预措施、结局指标、治疗时期等建立数据提取表, 同时根据干预方案的编码来整理涉及到的研究。

2.5. 文献质量评价

由 2 位研究人员分别对文献的方法学质量进行评价, 当意见相左时通过与第 3 位研究人员讨论后再予以评定。运用 RevMan 5.4 进行“偏倚风险评估”, 评估指标包括“随机分配方法”“结果评价盲法”“受试者研究者盲法”“分配方案隐藏”“选择性报告”“数据准确度与完整性”“其他偏倚”7 个方面。最终对文献做出“偏倚风险低”“偏倚风险高”“偏倚风险不确定”3 种文献质量等级的判断。并根据 PRISMA 声明[13]和 AMSTAR 标准[14]进行文献质量以及方法学质量方面的评价。

2.6. 统计分析

采用统计软件 RevMan 5.4 进行分析, 二分类变量采用相对危险度(Relativerisk, OR), 计量资料采用均数差(Mean Difference, MD)作为合并效应指标, 两者均用效应值及其 95%置信区间(confidence interval, CI)描述。当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时, 认为研究间的异质性较小, 采用固定效应模型; 当 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 说明统计学异质性较大, 采用随机效应模型分析, 或结合亚组分析研究患者的年龄、疗程等可能成为异质性来源的信息。

3. 结果

3.1. 文献筛选流程

共检索到 80 篇文献, 对经 Note express 剔除重复后的 48 篇文献进行初步筛选, 全文阅读 25 篇, 去除非 RCT 类、动物研究类、个案报道类等, 最终纳入 7 篇符合标准的文献。筛选流程见图 2。

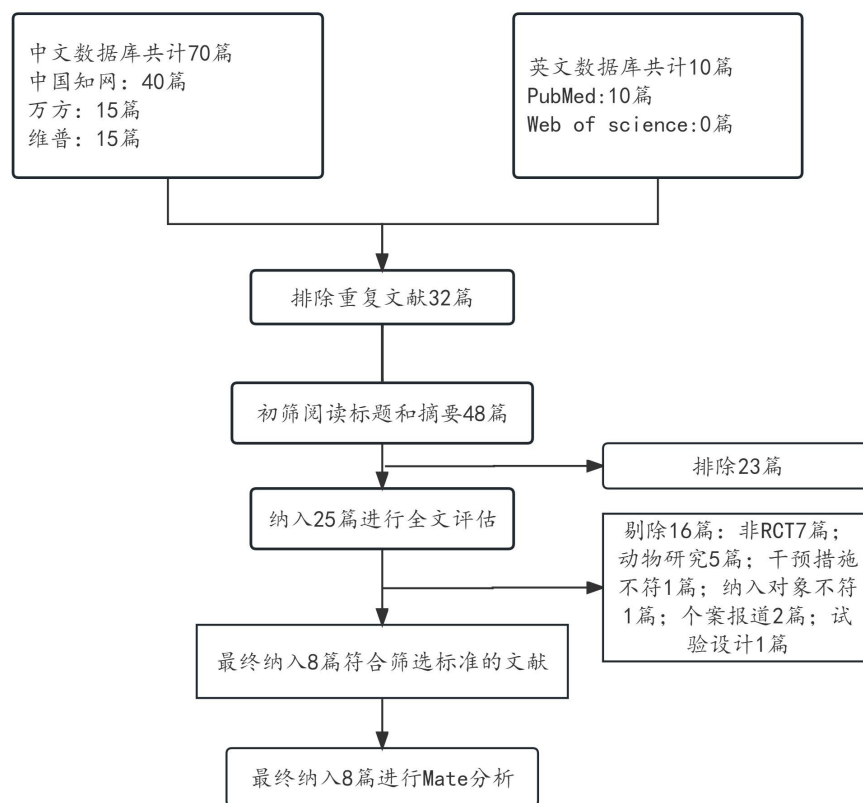


Figure 2. Literature screening flowchart

图 2. 文献筛选流程图

3.2. 纳入文献的基本特征

共纳入个 8 研究, 总样本量 844 例; 单篇最大样本量 200 例, 最小样本量 36 例; 实验组 437 例, 对照组 407 例; 实验组和对照组之间的基线可比性 5 项研究中有描述。见表 1。

3.3. 纳入文献质量评价

8 个研究均未对研究方案、样本量估算、盲法的实施情况和随机分配方案的隐藏情况进行报告。1

个研究[15]采用了随机数字表法, 1 个研究[16]采用了简单随机抽样法(抽签法), 6 个研究[17]-[22]仅提及“随机”二字, 并未说明实施随机的具体措施, 1 个研究[16]为回顾性分析。3 个研究报告通过伦理审查[16] [22], 3 个研究[19] [22]报告患者均已签署知情同意书。纳入研究的偏倚风险评估情况见图 3, 图 4。

Table 1. Basic characteristics of included studies
表 1. 中药治疗病毒后间质性肺纤维化的纳入研究基本特征

纳入研究	样本量/例		性别 (男/女)/ 例	年龄	干预措施		疗程	结局指 标
	T	C			治疗组	对照组		
何明 2005 [15]	22	10	T:9:13 C:4:6	T: 18~57 (38.56 ± 16.37) C: 18~57 (39.87 ± 19.55)	银杏叶胶囊	强的松	3 个月	①②③
张纾难 2003 [17]	32	29	T:15:17 C:18:11	T: 24~70 (46.38 ± 16.43) C: 19~78 (45.31 ± 14.56)	中药 SARS4 号方 + 西医	西医常规	-	①②
张丽霞 2004 [18]	19	17	T:- C:-	T: 17~71 C: 17~71	中药汤剂 + 西药	中药汤剂	3 个月	②③
凡进 2020 [19]	98	97	T:48:50 C:45:52	T: 14~65 (48.21 ± 5.22) C: 14~65 (49.63 ± 5.71)	宣肺宜痹汤 + 西医	西医常规	7 天	①②
张梦云 2022 [16]	36	24	T:33:3 C:21:3	T: ≥18 (43.67 ± 17.88) C: ≥18 (42.67 ± 24.95)	养阴通络方 + 西医	西医常规	1 个月	①②
陈中沛 2023 [20]	30	30	T:21:9 C:19:11	T: 62.23 ± 5.58 C: 60.6 ± 6.41	培元散结膏 + 西医	西医常规	6 个月	①②③ ④
Xuedong An 2021 [22]	100 100	100 100	T:- C:-	T: ≥18 C: ≥18	金水宝 参麦口服液	安慰剂	2 周	①

注: T 为试验组, C 为对照组。结局指标: ① 症状; ② 肺 CT; ③ 肺功能; ④ 不良反应。

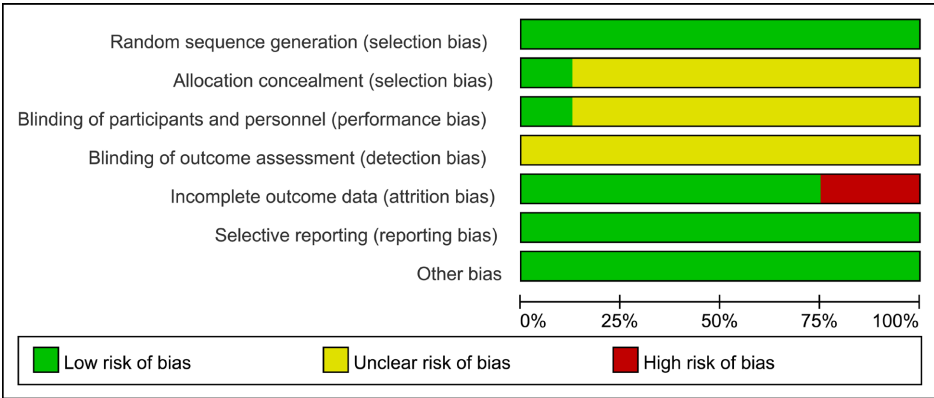


Figure 3. Bias risk of included studies on TCM treatment for post-viral interstitial pulmonary fibrosis
图 3. 中药治疗病毒后肺间质性纤维化纳入研究的偏倚风险

Cheng Zhongpei2023	Fan Jin2020	He Ming2005	XuedongAn2021	XuedongAn2 2021	Zhang Lixia2004	Zhang Mengyun2022	Zhang Shunan2003
+	+	+	+	+	+	+	+
?	?	?	+	?	?	?	?
?	?	?	+	?	?	?	?
?	?	?	?	?	?	?	?
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+
Random sequence generation (selection bias)							
Allocation concealment (selection bias)							
Blinding of participants and personnel (performance bias)							
Blinding of outcome assessment (detection bias)							
Incomplete outcome data (attrition bias)							
Selective reporting (reporting bias)							
Other bias							

Figure 4. Assessment of bias in the inclusion of studies of herbal medicine for the treatment of post-viral interstitial lung fibrosis
图 4. 中药治疗病毒后肺间质性纤维化纳入研究的偏倚评估

3.4. Mate 分析

3.4.1. 症状

共有个 7 研究[15]-[17] [19]-[21]报告了临床症状情况, 其中 4 项研究[17] [19] [21]描述了治疗前后症状改善例数, 异质性检验结果显示各项研究之间无明显异质性($P = 0.13$ 、 $I^2 = 47\%$)。固定效应模型 Meta 分析结果表明与对照组相比, 试验组的症状改善率更高[OR = 3.22, 95% CI (2.20, 4.72), $P < 0.00001$]。如图 5 所示。3 项研究[15] [16] [21]以症状积分来描述患者症状改善情况, 异质性检验结果显示($P < 0.00001$ 、 $I^2 = 82\%$)纳入的研究未存在明显异质性。采用随机效应模型 Meta 分析, 结果显示试验组优于对照组, 差异有统计学意义。[MD = -0.79, 95% CI (-1.09, -0.48), $P < 0.00001$]。如图 6 所示。

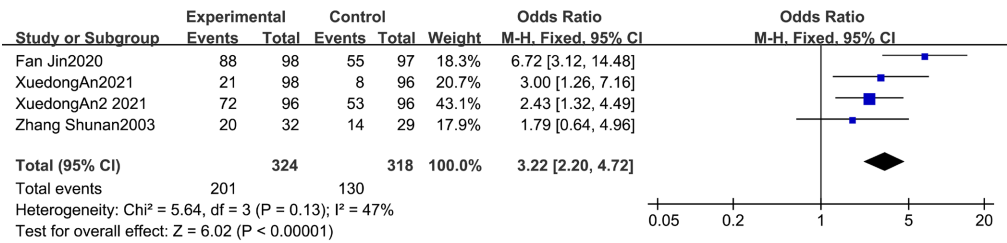


Figure 5. Meta-analysis of symptoms of interstitial fibrosis after herbal treatment of viral
图 5. 中药治疗病毒后肺间质纤维化的症状 Meta 分析

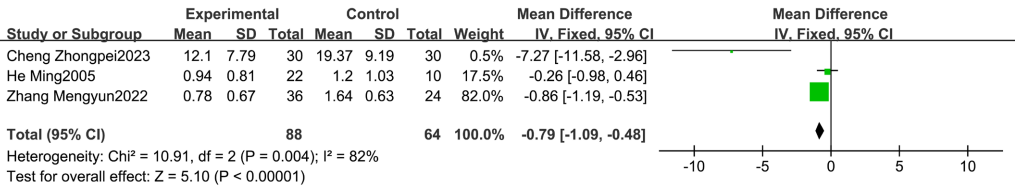


Figure 6. Meta-analysis of symptom scores of interstitial fibrosis after herbal treatment of viral
图 6. 中药治疗病毒后肺间质纤维化的症状积分 Meta 分析

3.4.2. 胸部 CT

5 个研究[15] [16] [17] [18] [21]报告了影像改变, 其中 2 项研究[15] [18]描述了治疗前后症状改善例数, 异质性检验结果显示各项研究之间无明显异质性($P = 0.99$, $I^2 = 0$)。固定效应模型 Meta 分析结果表明, 试验组的胸部 CT 改善情况与对照组相比无统计学差[OR = 1.21, 95% CI (0.43, 3.41), $P = 0.72$],

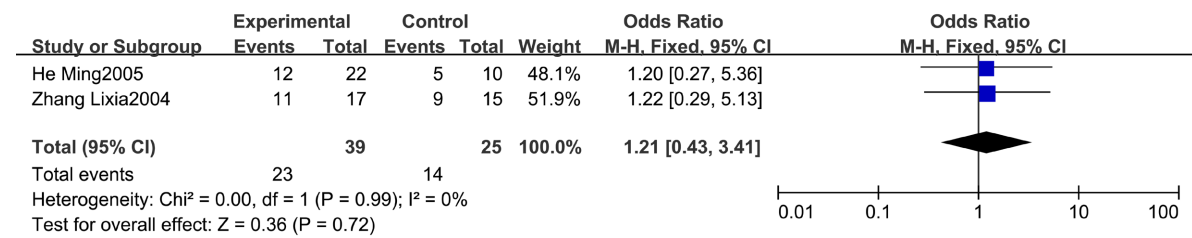


Figure 7. Meta-analysis of chest CT of interstitial fibrosis after herbal treatment of virus
图 7. 中药治疗病毒后肺间质纤维化的胸部 CT 的 Meta 分析

如图 7 所示。2 项研究[16] [20]运用 CT 积分来描述胸部 CT 的改善情况, 异质性检验结果显示($P = 0.08$, $I^2 = 66\%$), 纳入研究未存在明显的异质性, 采用随机效应 Mate 分析, 结果显示试验组优于对照组, 差异有统计学意义, [MD = -2.74, 95% CI (-4.09, -1.38), $P < 0.00001$]。如图 8 所示。1 项研究[17]只报道了胸部 X 线片, 且缺少治疗前后对比, 故不采用。

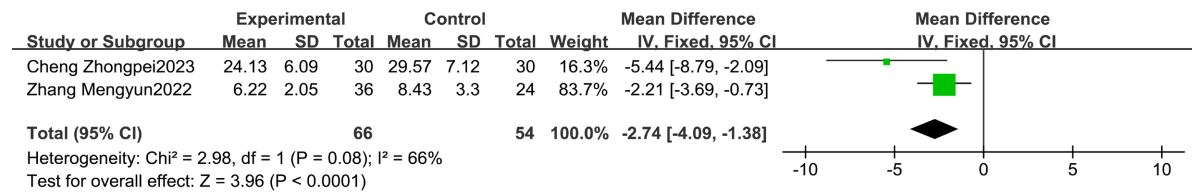


Figure 8. Meta-analysis of chest CT scores in interstitial fibrosis after herbal treatment of viral
图 8. 中药治疗病毒后肺间质纤维化的胸部 CT 积分的 Meta 分析

3.4.3. DLCO

在纳入的所有研究中, 共有 2 个研究[15] [20]报告了 DLCO, 异质性检验结果显示($P = 0.15$, $I^2 = 51\%$), 纳入研究未存在明显的异质性, 采用随机效应 Mate 分析, 结果显示试验组的 DLCO 改善情况与对照组相比无统计学差异[MD = 3.29, 95% CI (-0.67, 7.25), $P = 0.10$], 如图 9 所示。

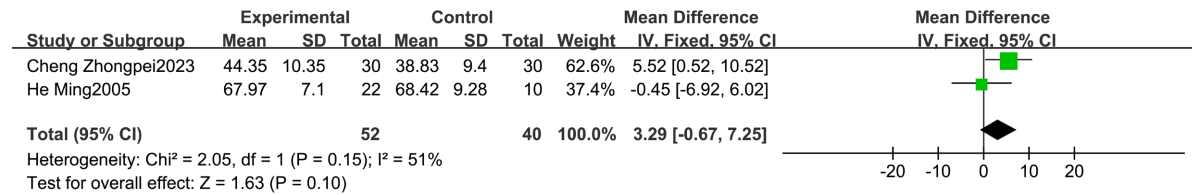


Figure 9. Meta-analysis of DLCO in interstitial fibrosis after herbal treatment of virus
图 9. 中药治疗病毒后肺间质纤维化的 DLCO 的 Meta 分析

3.4.4. 不良反应

7 项研究中只有一项研究[20]报道了不良反应, 报道了两组患者出现了心悸、胃食管反流、口腔溃疡、腹泻的不良反应, 对照组 2 例, 治疗组 2 例。

4. 讨论

肺纤维化是新型冠状病毒感染的主要后遗症之一[22],目前治疗纤维化的药物如吡非尼酮、尼达尼布,学界仅建议二者可能是潜在治疗药物,尚无二者介入的时间点推荐及相关临床研究证明其干预的有效性[23]。且另有一项研究表明[24]因为吡非尼酮和尼达尼布的普及率并不高,这可能与其费用较高有关,而中药在治疗纤维化过程中可延缓患者肺纤维化的进程。有研究表明[25]中药可能通过晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体信号通路、白细胞介素-17 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、流体剪切力与动脉粥样硬化信号通路干预新型冠状病毒感染后遗症肺纤维化。在另一项动物研究中[26],在气管内滴注 BLM 法诱导小鼠肺纤维化模型中表明宣肺败毒汤通过抑制 IL-6/STAT3 的激活及相关巨噬细胞的浸润来减少博莱霉素诱导的肺纤维化。

本研究对纳入的 7 篇中药治疗病毒后间质性肺纤维化文献进行 Meta 分析,当前证据显示,中药不论是汤剂还是中成药亦或是中药制剂,其治疗病毒后间质性肺纤维化,能够有效改善患者呼吸困难、喘息、憋气等临床症状,提高患者生活质量;改善患者肺部纤维化以及延缓进展;在改善患者肺功能(DLCO)方面,并没有表现出较明显的优势,此结果可能是纳入研究的样本量较少造成无统计学意义,所以,还需要大样本量的、标准严格的随机对照试验以及远期随访评价肺功能(DLCO)。在不良反应方面,只有 1 项研究报告了心悸、胃食管反流、口腔溃疡、腹泻的不良反应,且上述不良反应可以根据临床对症处理后缓解或消失,因此其安全性良好。

AMSTAR 2 量表评价所纳文献的方法学质量偏低,关键条目未进行充分的报告,主要有以下几点影响方法学质量的因素:① 未有报告研究方案,样本量估算情况;② 纳入的 8 个研究虽都提到了“随机”2 个字,但是并没有明确具体的随机方法;③ 8 项研究中仅有一篇文献提及到盲法,存在偏倚风险;④ 患者及研究者的依从性并没有报告;⑤ 存在有选择性报告结果的情况;⑥ 部分研究的样本量较少,可能导致检验效能偏低;⑦ 纳入研究的外文文献只有一篇可能会降低系统评价结果的普适性。

本研究的局限性:① 未检索纸质杂志、灰色文献,存在一定的选择偏倚;② 未检索中、英文之外的其他文献,其他国家符合纳入标准的文献可能未检索到;③ 只检索到 SARS-COV 和 COVID-COV2 相关的随机对照研究,并未检索到其他病毒后肺间质纤维化的随机对照研究;④ 纳入文献的样本量不是很足,对于一些结局指标的统计可能存在一定的偏差;⑤ 因量表评价具有主观性,可能会产生偏倚。

基于本研究的结果,中药治疗病毒后间质性肺纤维化的疗效显著,能改善呼吸困难、憋气、喘息等临床症状以及延缓肺部纤维化的进程。提示临床治疗病毒后间质性肺纤维化疾病时,有必要基于常规治疗辩证加入相应中药,以尽快缓解临床症状,延缓肺纤维化进程,提高患者生存质量。因纳入研究的总体质量偏低,可能影响本研究结果的可靠性,临床医生应结合实际情况考量,综合决策。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论仍需要更多严格、标准、质量高、样本量大的临床研究加以验证。

5. 结论

中药治疗病毒后间质性肺纤维化,能够有效改善患者呼吸困难、喘息、憋气等临床症状,提高患者生活质量,延缓肺部纤维化的进展;但由于研究的局限性,中药改善患者肺功能并没有表现出明显的优势。

基金项目

黑龙江省第二批省级名中医传承工作室(黑中医科教函【2021】24 号)。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J.L., Richeldi, L., Ryerson, C.J., Lederer, D.J., *et al.* (2018) Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255st>
 - [3] Balthesen, M., Messerle, M. and Reddehase, M.J. (1993) Lungs Are a Major Organ Site of Cytomegalovirus Latency and Recurrence. *Journal of Virology*, **67**, 5360-5366. <https://doi.org/10.1128/jvi.67.9.5360-5366.1993>
 - [4] Ankermann, T., Claviez, A., Wagner, H., Krams, M. and Riedel, F. (2003) Chronic Interstitial Lung Disease with Lung Fibrosis in a Girl: Uncommon Sequelae of Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatric Pulmonology*, **35**, 234-238. <https://doi.org/10.1002/ppul.10244>
 - [5] Sides, M.D., Klingsberg, R.C., Shan, B., Gordon, K.A., Nguyen, H.T., Lin, Z., *et al.* (2011) The Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein 1 and Transforming Growth Factor- β 1 Synergistically Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Epithelial Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **44**, 852-862. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0232oc>
 - [6] 徐艳菊, 张翊玲, 路苹, 等. EB 病毒感染对结缔组织病相关性间质性肺炎的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(18): 2254-2258, 2265.
 - [7] Saha, A., Vaidya, P.J., Chavhan, V.B., *et al.* (2018) Combined Pirfenidone, Azithromycin and Prednisolone in Post-H1N1 ARDS Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, **35**, 85-90.
 - [8] Lu, P.X., Wang, Y.X., Zhou, B.P., *et al.* (2010) Radiological Features of Lung Changes Caused by Avian Influenza Subtype A H5N1 Virus: Report of Two Severe Adult Cases with Regular Follow-Up. *Chinese Medical Journal*, **123**, 100-104.
 - [9] 解立新, 刘又宁, 郝凤英, 等. 258 例严重急性呼吸综合征康复期患者肺功能与影像学动态随访与分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004(3): 6-9.
 - [10] Huang, L., Yao, Q., Gu, X., Wang, Q., Ren, L., Wang, Y., *et al.* (2021) 1-year Outcomes in Hospital Survivors with COVID-19: A Longitudinal Cohort Study. *The Lancet*, **398**, 747-758. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4)
 - [11] Huang, L., Li, X., Gu, X., Zhang, H., Ren, L., Guo, L., *et al.* (2022) Health Outcomes in People 2 Years after Surviving Hospitalisation with COVID-19: A Longitudinal Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 863-876. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00126-6)
 - [12] 邵池, 蒋捍东, 张惠兰, 等. 新型冠状病毒感染引起的肺间质病变诊断和治疗专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(10): 827-833
 - [13] Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., *et al.* (2011) GRADE Guidelines: 3. Rating the Quality of Evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, **64**, 401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
 - [14] Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E.A., Alonso-Coello, P., *et al.* (2011) GRADE Guidelines: 9. Rating up the Quality of Evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, **64**, 1311-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
 - [15] 何明, 张晓梅, 苑惠青, 等. 银杏叶提取物治疗 SARS 后肺间质纤维化的疗效与机理研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(12): 752-753.
 - [16] 张梦云, 丁晓娟, 肖静静, 等. 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[J]. 中医杂志, 2022, 63(23): 2252-2258.
 - [17] 张纾难, 段军, 张志远, 等. 中西医结合治疗 SARS 所致肺纤维化 61 例疗效分析[J]. 中国医药学报, 2003, 18(10): 609-610.
 - [18] 张丽霞, 张淑文. SARS 恢复期肺纤维化中西医结合诊治的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(5): 268-270.
 - [19] 凡进, 张静. 研究西医联合益气宣痹汤治疗新冠肺炎后肺纤维化倾向可行性[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(73): 166-167.
 - [20] 陈中沛, 李洁, 陈阳, 等. 培元通闭散结中药治疗新型冠状病毒肺炎恢复期肺纤维化的临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(1): 380-386.
 - [21] An, X., Duan, L., Zhang, Y.H., Jin, D., Zhao, S., Zhou, R.R., *et al.* (2021) The Three Syndromes and Six Chinese Patent Medicine Study during the Recovery Phase of COVID-19. *Chinese Medicine*, **16**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00454-x>
 - [22] George, P.M., Wells, A.U. and Jenkins, R.G. (2020) Pulmonary Fibrosis and COVID-19: The Potential Role for Anti-fibrotic Therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 807-815. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30225-3)

-
- [23] Zhang, C., Wu, Z., Li, J., Tan, K., Yang, W., Zhao, H., *et al.* (2020) Discharge May Not Be the End of Treatment: Pay Attention to Pulmonary Fibrosis Caused by Severe Covid-19. *Journal of Medical Virology*, **93**, 1378-1386. <https://doi.org/10.1002/jmv.26634>
- [24] Dempsey, T.M., Payne, S., Sangaralingham, L., Yao, X., Shah, N.D. and Limper, A.H. (2021) Adoption of the Antifibrotic Medications Pirfenidone and Nintedanib for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*, **18**, 1121-1128. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202007-901oc>
- [25] 卫博凯, 胡静. 基于中医传承辅助平台与网络药理学探析中药干预新型冠状病毒感染后遗症肺纤维化的作用机制[J]. *中草药*, 2024, 55(1): 190-204.
- [26] Wang, Y., Sang, X., Shao, R., Qin, H., Chen, X., Xue, Z., *et al.* (2022) Xuanfei Baidu Decoction Protects against Macrophages Induced Inflammation and Pulmonary Fibrosis via Inhibiting IL-6/STAT3 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **283**, Article ID: 114701. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114701>