

抗纤维化药物治疗新冠肺炎后肺纤维化的研究进展

陈亚梅, 汪琳, 曾鸣*

重庆医科大学附属永川医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月11日

摘要

截至2023年5月5日, 世界卫生组织已宣布由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-19, COVID-19)不再构成国际关注的突发公共卫生事件, 但至今为止, 人类对于日趋出现的新冠肺炎呼吸道后遗症的诊治仍处于探索阶段。其中, 可能会发生造成永久性肺损伤的肺纤维化由于其在重症COVID-19幸存者中的高发生率引发关注。肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种慢性进行性肺部疾病, 通常会造成肺部的持续性结构破坏和呼吸衰竭。本文结合国内外最新文献, 对抗纤维化药物治疗新冠肺炎导致的PF进行综述, 旨在更好地指导相关治疗。

关键词

新型冠状病毒肺炎, 肺纤维化, 吡非尼酮, 尼达尼布

Research Progress of Antifibrotic Drugs in the Treatment of Pulmonary Fibrosis after Novel Coronavirus Pneumonia

Yamei Chen, Lin Wang, Ming Zeng*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 11th, 2025

Abstract

As of May 5, 2023, the World Health Organization has announced that coronavirus disease-19

*通讯作者。

文章引用: 陈亚梅, 汪琳, 曾鸣. 抗纤维化药物治疗新冠肺炎后肺纤维化的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1010-1016. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42271

(COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection will no longer constitute a public health emergency of international concern, but so far, the diagnosis and treatment of the respiratory sequelae of emerging COVID-19 are still in the exploratory stage. Among them, pulmonary fibrosis, which may cause permanent lung injury, has attracted attention due to its high incidence in survivors of severe COVID-19. Pulmonary Fibrosis (PF) is a chronic progressive lung disease, which usually causes persistent structural destruction of the lungs and respiratory failure. This article reviews the latest literature at home and abroad on the treatment of PF caused by COVID-19 with antifibrotic drugs, in order to better guide the related treatment.

Keywords

COVID-19, Pulmonary Fibrosis, Pirfenidone, Nintedanib

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. 前言

在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)结束大流行后,其导致的长期后遗症,依然在影响幸存者的生存和生活质量,并且给全球公共卫生治理带来持续的负担。肺部作为主要受累器官,早在疫情初期,一项关于病毒与间质性肺疾病(ILD)关系的研究就得出结论:与严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)等病毒一样,COVID-19 感染有产生和/或加剧 ILD 的风险[1],越来越多研究也证实新冠病毒肺炎后肺纤维化(post novel-coronavirus-pneumonia pulmonary fibrosis, PCPF)的存在,因此,早期识别新冠肺炎后肺纤维化患者并予以相应的治疗从而改善症状,延缓疾病进一步进展是非常有必要的。其中,借鉴于特发性肺纤维化(IPF)的诊治经验,抗纤维化药物在治疗新冠肺炎后肺纤维化的作用是如今研究的热点。本文将主要讨论当前常用的抗纤维化药物治疗 PCPF 的研究进展,以提供可供选择的策略。

2. 新冠肺炎后 PF 概述

SARS-CoV-2 与 SARS-CoV、MERS-CoV 同属冠状病毒家族,其引发的肺部病变均以间质性肺炎为特征,可能导致持续性肺实质损伤[2]。新冠肺炎早期在影像学上主要表现为胸膜下多种形态的磨玻璃影,随病情进展可合并实变、小叶间隔增厚(“铺路石”征)或纤维化病灶,部分患者治疗后病灶可吸收[3]。但有研究表明,部分患者可出现持续性肺纤维化影像改变、活动耐量下降和以弥散功能受损为主的肺功能受损的表现甚至恶化。一项对 83 例患有 COVID-19 后肺部并发症的患者进行回顾性分析的研究发现胸部影像学主要表现为组织性肺炎/磨玻璃样混浊、纤维化(分别占 88%和 55%) [4]。有队列研究报道,在随访 5 个月后,约三分之一新冠肺炎幸存者可以观察到肺部纤维化的逆转,而年龄较大、BMI 较高、病情重/危重、发热、病毒清除时间较长、合并既往疾病和住院时间长的患者更有可能发生持续性肺纤维化[5]。国外一项前瞻性研究,对新冠肺炎患者进行了为期一年的胸部 CT 随访,发现一年后只有不到一半的患者 CT 异常可完全消失,在多变量分析中,年龄 > 60 岁、病情严重程度、男性与 1 年随访中的持续 CT 异常相关[6]。RIBEIRO 等人对 237 名住院患者分别在 6~12 个月和 18~24 个月进行随访,发现在 18~24 个月时合并肺纤维化的患者增多,且在两次随访中,约 40%患者均表现出持续的肺功能损害,这些纤维化表现与住院时间、有创机械通气、患者年龄密切相关[7]。荟萃分析进一步证实肺纤维化的存在,并揭

示 COVID-19 相关肺纤维化的发生率及严重程度与急性期疾病严重程度显著相关,提示早期干预和长期监测对高危人群至关重要[8] [9]。

总的来说,虽然随着时间变化,在部分新冠肺炎幸存者中能看到肺纤维化现象的好转,但在长达 2 年后,仍能观察到新型冠状病毒肺炎后肺纤维化的持续存在,尤其是在高龄、重症患者、住院时间长、合并基础疾病、有创机械通气的患者中肺纤维化发生的概率更高,需积极进行随访和早期干预以减少后续肺疾病的发生。

3. 新冠后肺纤维化的药物治疗

3.1. 新冠后肺纤维化机制

肺纤维化以肺间质细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)在肺实质组织中的过度沉积为特征,致使肺实质结构被破坏,导致肺泡壁增厚,阻碍气体交换,引起呼吸困难和肺功能进行性丧失,其发病机制涉及多种免疫细胞和炎症因子[10] [11]。SARS-CoV-2 导致肺泡上皮反复损伤是 PCPF 的启动事件,同时在炎症因子的作用下,活化的炎性细胞和受损的上皮细胞导致基底膜剥脱,导致成纤维细胞的激活、迁移和增殖,并激活多种信号通路,相互作用促进胶原沉积和纤维化相关基因的表达,导致广泛的肺瘢痕形成和纤维化。目前相关研究表明,新冠肺炎对肺损伤主要是由细胞因子风暴造成的,细胞因子风暴是指机体受外界刺激后引起体液中多种细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6、IL-12、干扰素(IFN)- α 、IFN- β 、IFN- γ 、单核细胞趋化因子蛋白(MCP)-1 和 IL-8 等迅速大量产生的现象[12]。此外,有研究表明 SARS-CoV-2 可通过其表面的棘突糖蛋白 S 蛋白与人体呼吸道上皮细胞的血管紧张素转换酶 2 (ACE2)结合,这导致 ACE2 受体内化,从而增加促纤维化血管紧张素 1 和 2 信号传导,以及增强肺泡转化生长因子 β (TGF- β)信号表达和传导,这些信号传导可刺激纤维化途径,如纤连蛋白产生、胶原合成和成纤维细胞增殖[13]。

根据上述机制,抗纤维化药物,如吡非尼酮(Pirfenidone)和尼达尼布(Nintedanib),以及糖皮质激素、上述炎症因子相关靶向药物等已成为 COVID-19 后肺纤维化的潜在治疗选择[14] [15]。

3.2. 糖皮质激素

糖皮质激素能够抑制核因子 κ B (NF- κ B)和促炎细胞因子的转录以及抑制纤维细胞增生和减少胶原沉积,以至于控制弥漫性肺泡损伤(DAD),从而改善患者肺泡容积,缓解肺纤维化程度。而相关病理研究提示,DAD 是新冠肺炎的主要病理表现[16]。糖皮质激素在 COVID-19 康复后肺损伤的治疗中具有重要作用,根据专家共识,推荐剂量为 1~2 mg/kg 治疗 3~7 d,尤其适用于 COVID-19 后肺间质病变(如机化性肺炎、非特异性改变)进展性加重的患者[11]。虽然已有临床研究表明糖皮质激素治疗可以使患者的症状、放射学影像及肺功能得到显著改善,但激素治疗开始的时间点,治疗的剂量以及持续的时间对于发挥抗纤维化作用至关重要[17]-[19]。

3.3. 细胞因子相关治疗

鉴于转化生长因子- β (TGF- β)在肺组织中广泛参与促纤维化效应(如成纤维细胞活化、细胞外基质沉积及上皮-间质转化),靶向抑制 TGF- β 信号通路被视为潜在的抗纤维化治疗方法,具有阻断纤维化级联反应进程的临床转化潜力。SARS-CoV-2 通过结合宿主细胞表面的 CD147 受体介导病毒感染,而美珀珠单抗(Meplazumab)作为靶向 CD147 的单克隆抗体,可通过阻断该受体抑制 TGF- β 信号通路诱导的成纤维细胞增殖与分化,从而预防 COVID-19 相关肺纤维化的发生发展[20]。半乳糖素-3 (Gal-3)在肺纤维化中高表达,促进氧化应激(ROS)和成纤维细胞-肌成纤维细胞分化(FMD);而褪黑素可以下调 Gal-3 表达,减

弱 TGF- β 1 诱导 ROS 积累和 α -SMA (肌成纤维细胞标志物)生成,从而抑制 FMD,在相关动物实验中,褪黑素显著缓解博来霉素诱导的小鼠肺纤维化,验证其对于 PCPF 或许有潜在治疗效果[21]。最新的新冠肺炎诊疗方案建议可尝试对 IL-6 水平显著升高的重型/危重型 COVID-19 患者使用 IL-6 抑制剂[22],也有临床研究证实,托珠单抗(Tocilizumab)或沙利鲁单抗(Sarilumab)治疗可缩短 ICU 患者的器官支持治疗时间、降低死亡率、提高生存率,提示其在 COVID-19 相关肺损伤中的治疗价值[23]。研究证实,包括天然多糖、唑来膦酸盐、神经氨酸酶选择性抑制剂,以及靶向结缔组织生长因子的单克隆抗体(如 FG3149/FG3019)在内的多种药物均表现出显著抗纤维化活性,为肺纤维化疾病的临床治疗提供了潜在的干预新策略。

目前,较上述药物而言,抗纤维化药物在治疗 PCPF 的相关研究中应用最广,且确切观察到它们在一定程度上能减缓 PF 加重的趋势,但其确切的有效性和安全性仍在进一步研究中。

3.4. 抗纤维化药物

吡非尼酮和尼达尼布是目前 FDA 批准的两种抗肺纤维化(PF)药物,均被纳入 IPF 的更新治疗指南,并在近 10 年的相关研究中表现出有效减缓 IPF 患者肺功能下降的作用。其中,吡非尼酮是一种吡啶酮类化合物,具有多效抗纤维化、抗炎和抗氧化作用,能抑制成纤维细胞生长因子、TGF- β 和组织金属蛋白酶抑制剂的表达,抑制胶原合成,还可以显著降低血清和肺中 IL-6 的水平来抑制 SARS-CoV-2 感染后细胞因子风暴引起的肺损伤[24]。

李丹瑞等学者通过回顾性分析研究抗纤维化药物对 COVID-19 后肺纤维化(PCPF)的疗效,研究显示,使用吡非尼酮或尼达尼布的用药组相较于对照组,在治疗 1 个月后胸部 CT 半定量评分(CT-SS)、呼吸困难指数(mMRC)等指标显著改善[25],而其他进一步针对吡非尼酮和尼达尼布对于 PCPF 疗效的多项研究也展现出其在抑制促纤维化因子、改善患者的氧合、放射学检查及肺功能的作用[26]-[28]。Boshra 等人的研究则表明,在发生细胞因子风暴且入住重症监护室的患者中,吡非尼酮组患者出院且肺纤维化无进展率显著高于标准治疗组(21.3% vs 5.7%),但其有导致肝酶升高($P = 0.006$)和胃肠道反应($P = 0.01$)的风险[29]。联合治疗研究显示,吡非尼酮联合甲泼尼龙在 2 个月后显著提高 FEV1、FVC ($P < 0.05$)并降低 CT 纤维化受累率($P < 0.001$),还有助于减少甲泼尼龙治疗的剂量和/或停药,减少激素的依赖性[30]。此外,对于使用吡非尼酮缓释剂(PR-PFD)治疗 3 个月的新冠肺炎后纤维化患者,其肺功能、6MWT 及 CT 影像显著改善,即使腹泻、胃灼热等不良反应常见,但相对来说,并不需要调整药物剂量且安全性处于可控状态[31]。

而对于另一种药物尼达尼布,它是一种酪氨酸激酶抑制剂,可作用于多靶点,如血管内皮生长因子受体(VEGF-R)、成纤维细胞生长因子受体(FGF-R)和血小板衍生生长因子受体(PDGF-R),通过抑制促炎因子和促纤维化介质的释放、纤维细胞和成纤维细胞的迁移和分化及 ECM 的沉积,以达到抗纤维化作用[32]。日本一项干预性研究证实尼达尼布可显著缩短新冠肺炎患者机械通气时间、提高氧合指数,并减少 CT 高衰减区域比例,提示其可能减轻 COVID-19 相关肺损伤[33]。一项病例研究报道,三名中年肥胖患者(42~52 岁)在气管插管拔除后因肺功能恢复不良启动尼达尼布治疗,结果显示其全身炎症反应迅速消退并成功脱离 ECMO 支持,影像学及肺功能检测均证实肺部病变显著改善,且未出现显著药物不耐受事件。该案例提示,尼达尼布可能通过抑制纤维化进程及炎症反应,在重症 COVID-19 患者的急性肺损伤救治及远期肺功能预后改善中发挥积极作用,初步验证了其临床可行性[34]。另一项回顾性病例对照研究表明,尼达尼布组 SpO₂/FiO₂ 比值改善幅度显著高于对照组(144.38 ± 118.05 vs 55.67 ± 75.09 , $P = 0.006$),但氧气改善率(71.4% vs 66.7%)和 60 天死亡率(38.1% vs 23.8%)无显著差异,这或许与用药持续时间不长、用药时机不恰当以及样本量过小相关,另外此研究还发现肝炎和食欲减退是尼达尼布的常见不良事件[35]。

吡非尼酮和尼达尼布两种抗纤维化药物都具有抗炎、抗氧化及抗纤维化作用，但为特定的患者选择一种药物而不是另一种药物的标准尚不清楚，且这两种药的适用阶段及疗效差异似乎也存在不同：尼达尼布可能更适合纤维化阶段的治疗，而吡非尼酮在早期预防阶段表现更好；同时尼达尼布在改善肺纤维化方面较后者更具优势，但也需要注意它的副作用。在博来霉素诱导的不同给药时间和时长的小鼠肺纤维化模型中，吡非尼酮和尼达尼布都表达出抗炎、抗氧化及抗肺纤维化作用，值得注意的是尼达尼布的抗纤维化作用更明显，并且尼达尼布在早期、晚期和全程治疗模型中作用效果更好，吡非尼酮在预防给药模型中作用效果更好[36]。有研究对比了尼达尼布与吡非尼酮治疗 COVID-19 后肺纤维化的疗效及安全性差异，将新冠肺炎患者分为类固醇组、类固醇联合吡非尼酮组以及类固醇联合尼达尼布组，三组基线时的平均 CT-SS 评分无显著差异，基线时三组平均 CT-SS 评分无统计学差异。经规范化治疗 6 周及 12 周后，联合尼达尼布组的肺纤维化改善显著优于其他两组[37]。另一项单中心干预性研究也发现，两药都能改善放射学评分、肺功能测试(PFT)参数、6MWT 及血氧饱和度，尼达尼布在提高运动能力和血氧饱和度方面效果更显著，但它在腹泻、恶心等不良反应相比吡非尼酮也更常见[38]。因此，尽管现有抗纤维化药物尚无法实现肺纤维化的病理逆转，但临床证据已支持其对 PCPF 具有明确的治疗效应，然而，针对其最佳给药时机、最佳给药剂量、疗程周期及安全性参数(如不良反应发生率)等关键问题，仍需通过大规模、长周期的临床研究进一步明确。

4. 结语

肺纤维化或许会成为新冠肺炎后期致残、致死的主要原因，严重威胁患者健康，在肺纤维化的早期甚至更早时候及时进行干预，对于防止病情恶化具有相当重要的意义，特别对于 COVID-19 重症及危重症患者，多数存在肺间质纤维化的现象，早期予以有效治疗或许会对患者的生存和生活质量产生积极影响。目前抗纤维化是肺纤维化的主要治疗策略之一，但其有效性和安全性尚未有统一论，因此，应积极随访新冠肺炎康复患者的症状、胸部影像学及肺功能，评估 PCPF 进展变化，开展更大规模样本的涉及最佳用药时机、用药方案、药物剂量、副作用等多方面的随机对照研究，从而帮助制定安全有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Atabati1, E., Dehghani-Samani, A. and Gholamreza, S. (2020) Association of COVID-19 and Other Viral Infections with Interstitial Lung Diseases, Pulmonary Fibrosis, and Pulmonary Hypertension: A Narrative Review. *Canadian Journal of Respiratory Therapy*, **56**, 70-78. <https://doi.org/10.29390/cjrt-2020-021>
- [2] Huntley, C.C., Patel, K., Bil Bushra, S., Mobeen, F., Armitage, M.N., Pye, A., *et al.* (2022) Pulmonary Function Test and Computed Tomography Features during Follow-Up after SARS, MERS and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ERJ Open Research*, **8**, 00056-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00056-2022>
- [3] 管汉雄, 熊颖, 申楠茜, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床影像学特征[J]. 放射学实践, 2020(2): 125-130.
- [4] Iqbal, N., Khanum, I., Kazi, M.A.I., Riaz, S.U., Khawaja, U.A., Awan, S., *et al.* (2022) Post COVID-19 Sequelae of the Respiratory System. A Single Center Experience Reporting the Compromise of the Airway, Alveolar and Vascular Components. *Monaldi Archives for Chest Disease*, **93**. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2022.2412>
- [5] Li, X., Shen, C., Wang, L., Majumder, S., Zhang, D., Deen, M.J., *et al.* (2021) Pulmonary Fibrosis and Its Related Factors in Discharged Patients with New Corona Virus Pneumonia: A Cohort Study. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6>
- [6] Luger, A.K., Sonnweber, T., Gruber, L., Schwabl, C., Cima, K., Tymoszyk, P., *et al.* (2022) Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The COVID Study. *Radiology*, **304**, 462-470. <https://doi.org/10.1148/radiol.211670>
- [7] Ribeiro Carvalho, C.R., Lamas, C.D.A., Visani de Luna, L.A., Chate, R.C., Salge, J.M., Yamada Sawamura, M.V., *et al.* (2024) Post-COVID-19 Respiratory Sequelae Two Years after Hospitalization: An Ambidirectional Study. *The Lancet Regional Health—Americas*, **33**, Article 100733. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100733>
- [8] Babar, M., Jamil, H., Mehta, N., Moutwakil, A. and Duong, T.Q. (2024) Short and Long-Term Chest-CT Findings after

- Recovery from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*, **14**, Article 621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060621>
- [9] Cha, M.J., Solomon, J.J., Lee, J.E., Choi, H., Chae, K.J., Lee, K.S., *et al.* (2024) Chronic Lung Injury after COVID-19 Pneumonia: Clinical, Radiologic, and Histopathologic Perspectives. *Radiology*, **310**, e231643. <https://doi.org/10.1148/radiol.231643>
 - [10] Shen, H., Zhang, N., Liu, Y., Yang, X., He, Y., Li, Q., *et al.* (2022) The Interaction between Pulmonary Fibrosis and COVID-19 and the Application of Related Anti-Fibrotic Drugs. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 805535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.805535>
 - [11] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会, 北京中西医结合学会呼吸病分会. 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.
 - [12] 裴飞, 吴健锋. 重症肺炎与炎症风暴: 共识与争议[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(3): 182-185.
 - [13] Morganstein, T., Haidar, Z., Trivlidis, J., Azuelos, I., Huang, M.J., Eidelman, D.H., *et al.* (2021) Involvement of the ACE2/Ang-(1-7)/MasR Axis in Pulmonary Fibrosis: Implications for COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12955. <https://doi.org/10.3390/ijms222312955>
 - [14] 赵亚萍, 马辉, 曹洁. 新型冠状病毒肺炎潜在的发病机制及间充质干细胞治疗作用的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(10): 920-924.
 - [15] Mohammadi, A., Balan, I., Yadav, S., Matos, W.F., Kharawala, A., Gaddam, M., *et al.* (2022) Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus*, **14**, e22770. <https://doi.org/10.7759/cureus.22770>
 - [16] Li, Y., Wu, J., Wang, S., Li, X., Zhou, J., Huang, B., *et al.* (2020) Progression to Fibrosing Diffuse Alveolar Damage in a Series of 30 Minimally Invasive Autopsies with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Histopathology*, **78**, 542-555. <https://doi.org/10.1111/his.14249>
 - [17] Myall, K.J., Mukherjee, B., Castanheira, A.M., Lam, J.L., Benedetti, G., Mak, S.M., *et al.* (2021) Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. an Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Annals of the American Thoracic Society*, **18**, 799-806. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202008-1002oc>
 - [18] Mizera, J., Genzor, S., Sova, M., Stanke, L., Burget, R., Jakubec, P., *et al.* (2024) The Effectiveness of Glucocorticoid Treatment in Post-COVID-19 Pulmonary Involvement. *Pneumonia*, **16**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s41479-023-00123-7>
 - [19] Gül, S., Demirkol, B., Eren, R., Nuri Baydili, K., Babaoğlu Elkhathroushi, B., Ulsan, Ş.N., *et al.* (2023) The Role of Immunosuppressive Therapy in Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. *European Respiratory Journal*, **62**, PA4591. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.pa4591>
 - [20] Wu, J., Chen, L., Qin, C., Huo, F., Liang, X., Yang, X., *et al.* (2022) CD147 Contributes to SARS-CoV-2-Induced Pulmonary Fibrosis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 382. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01230-5>
 - [21] Lan, Y., Cheng, M., Ji, H., Bi, Y., Han, Y., Yang, C., *et al.* (2022) Melatonin Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Activating NRF2 and Inhibiting Galectin-3 Expression. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 1029-1037. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01018-x>
 - [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅、中医药局综合司. 关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[EB/OL]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/content_5735343.htm, 2023-01-05.
 - [23] Gordon, A.C., Angus, D.C. and Derde, L.P.G. (2021) Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19 Reply. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1147-1149.
 - [24] 王杰, 吴雪丰, 徐强. 新型冠状病毒肺炎所致肺纤维化: 从发生机制到药物治疗[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 622-626.
 - [25] 李丹瑞. 抗纤维化药物对新冠肺炎后肺纤维化的作用观察[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
 - [26] 芮艳, 黄礼年, 刘霞, 等. 吡非尼酮对新冠后肺纤维化患者的抗纤维化作用研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(19): 1818-1821.
 - [27] 程炜炜, 王妮妮, 张青, 等. 吡非尼酮对重型新型冠状病毒肺炎患者肺纤维化的治疗作用[J]. 浙江临床医学, 2024, 26(4): 509-511.
 - [28] Kerget, B., Cil, G., Araz, O., Alper, F. and Akgun, M. (2022) When and How Important Is Anti-Fibrotic Therapy in the Post-COVID-19 Period? *Bratislava Medical Journal*, **123**, 653-6958. https://doi.org/10.4149/bll_2022_105
 - [29] Boshra, M.S., Abou Warda, A.E., Sayed, M.A., Elkomy, M.H., Alotaibi, N.H., Mohsen, M., *et al.* (2022) Effect of Pirfenidone on Risk of Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Patients Experiencing Cytokine Storm. *Healthcare*, **10**, Article 2387. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122387>
 - [30] Acat, M., Yildiz Gulhan, P., Oner, S. and Turan, M.K. (2021) Comparison of Pirfenidone and Corticosteroid Treatments

- at the COVID-19 Pneumonia with the Guide of Artificial Intelligence Supported Thoracic Computed Tomography. *International Journal of Clinical Practice*, **75**. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14961>
- [31] Sansores, R.H., Ramírez-Venegas, A., Montiel-Lopez, F., Domínguez-Arellano, S., Alva-Lopez, L.F., Falfán-Valencia, R., *et al.* (2023) Prolonged-release Pirfenidone in Patients with Pulmonary Fibrosis as a Phenotype of Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia. Safety and Efficacy. *Respiratory Medicine*, **217**, Article 107362. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107362>
- [32] Wollin, L., Wex, E., Pautsch, A., Schnapp, G., Hostettler, K.E., Stowasser, S., *et al.* (2015) Mode of Action of Nintedanib in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **45**, 1434-1445. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174914>
- [33] Umemura, Y., Mitsuyama, Y., Minami, K., Nishida, T., Watanabe, A., Okada, N., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Nintedanib for Pulmonary Fibrosis in Severe Pneumonia Induced by COVID-19: An Interventional Study. *International Journal of Infectious Diseases*, **108**, 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.055>
- [34] Bussolari, C., Palumbo, D., Fominsky, E., Nardelli, P., De Lorenzo, R., Vitali, G., *et al.* (2021) Case Report: Nintedanib May Accelerate Lung Recovery in Critical Coronavirus Disease 2019. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 766486. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.766486>
- [35] Saiphoklang, N., Patanayindee, P. and Ruchiwit, P. (2022) The Effect of Nintedanib in Post-COVID-19 Lung Fibrosis: An Observational Study. *Critical Care Research and Practice*, **2022**, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2022/9972846>
- [36] 吕紫薇, 黄凯, 甘文华, 等. 吡非尼酮和尼达尼布抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化药效比较[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(1): 112-118.
- [37] Singh, P., Behera, D., Gupta, S., Deep, A., Priyadarshini, S. and Padhan, P. (2022) Nintedanib vs Pirfenidone in the Management of COVID-19 Lung Fibrosis: A Single-Centre Study. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, **52**, 100-104. <https://doi.org/10.1177/14782715221103402>
- [38] Kerget, B., Çil, G., Araz, Ö., Alper, F. and Akgün, M. (2023) Comparison of Two Antifibrotic Treatments for Lung Fibrosis in Post-COVID-19 Syndrome: A Randomized, Prospective Study. *Medicina Clínica*, **160**, 525-530. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.12.021>