

基于中西医临床病证特点的肺纤维化动物模型分析

白明, 王赛, 谢逸轩, 张亚楠, 苗明三*
(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

[摘要] 基于肺纤维化的临床病证特点,通过查阅相关文献,整理分析并建立肺纤维化的西医诊断标准与中医诊断标准,总结肺纤维化动物模型的造模诱导剂、造模方式、造模对象、造模机制、模型优缺点。分析其与中西医临床病证特点的吻合度,总结发现博来霉素气管内注射法为最常用造模方法且中西医临床吻合度较高,耗时短、模型稳定重复性高、成本低,适用于药物的快速筛选;其次为百草枯腹腔注射法,除吻合度较高外还具有成本低、易成模、造模易操作的优点,与百草枯中毒引起的肺纤维化病因一致,适用于探究百草枯中毒机制的研究和解救药物的研制。现有肺纤维化动物模型与西医临床病证吻合度较高,中医辨证标准不够明确,动物模型没有中医病机的体现。建立与中医病因病机相关、诊断标准更加精准鲜明的肺纤维化中医证型辨证标准是当下之需,加强与中医证型相关的肺纤维化实验研究,是日后努力的方向,期待以中西医结合的方式对肺纤维化更加深入的研究。

[关键词] 肺纤维化(PF); 动物模型; 病证结合

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0244-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211204

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210423.1507.005.html>

[网络出版日期] 2021-4-23 16:02

Analysis of Pulmonary Fibrosis Animal Models Based on Clinical Characteristics in Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

BAI Ming, WANG Sai, XIE Yi-xuan, ZHANG Ya-nan, MIAO Ming-san*
(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] This paper collated the western medicine and traditional Chinese medicine (TCM) diagnostic criteria of pulmonary fibrosis (PF) based on its clinical characteristics and relevant literature reports and summarized the inductive agents, methods, objects, and mechanisms for replicating the PF animal models as well as their respective advantages and disadvantages. By analyzing the consistency of symptoms among successfully modeled animal models with the clinical characteristics in TCM and western medicine, we found that the intratracheal injection of bleomycin was the most frequently employed method for modeling, and the resulting outcomes were very similar to clinical characteristics in TCM and Western Medicine. Besides, considering the time-saving process, high stability, good repeatability, and low cost, such method was suitable for the rapid screening of drugs. The second preferred method was intraperitoneal injection of paraquat, which exhibited the advantages of high degree of consistency with clinical characteristics of PF caused by paraquat poisoning, low cost, high success rate, and easy operation, which allowed it to be suitable for exploring the mechanism of paraquat poisoning and developing the antidotes. The existing PF animal models shared a fairly high degree of consistency in symptoms with patients diagnosed as having PF in western medicine. However, the criteria for TCM syndrome differentiation remained unclear, and the animal models failed to reflect TCM

[收稿日期] 20210106(011)

[基金项目] 国家国际合作基地项目(2016-65);河南省杰出外籍科学家工作室项目(GZS2019006);中原学者项目(162101510003)

[第一作者] 白明, 硕士, 教授, 从事中药药理学教学与研究, E-mail: baiming666@126.com

[通信作者] * 苗明三, 博士, 教授, 从事中药药理学研究, Tel: 0371-65962546, E-mail: miaomingsan@163.com

pathogenesis. It is necessary to establish more accurate TCM diagnostic criteria that focus on syndrome differentiation and reveal TCM etiology and pathogenesis and carry out more experiments concerning TCM syndromes of PF in the future, so as to better treat PF with integrated TCM and Western Medicine.

[Key words] pulmonary fibrosis (PF); animal models; combination of disease with syndrome

肺纤维化(PF)是一种间质性肺疾病,以巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞在肺间质浸润、纤维母细胞增生及纤维结缔组织沉积于肺间质致使出现弥散性肺泡炎和肺泡结构紊乱^[1],并最终导致肺间质纤维化为特征,是一系列慢性肺部疾病的最终结局^[2]。在第五^[3]、六^[4]、七^[5]版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行)》诊断标准影像学的表现中均指出,新型冠状病毒肺炎早期可呈现多发的小斑片状炎症影及有间质的改变,以肺外带的炎症阴影较明显,继而发展为双肺多发的磨玻璃样阴影、浸润影,严重者可出现肺的实变阴影^[6],与PF病理表现一致。因为病变在肺部^[7],PF是可能新冠肺炎出现后后遗症中风险较高的一种^[8],病毒的感染、环境的污染、吸烟等因素使PF患病率不断上升。中医没有PF病名,根据其症状将其归为“肺痹”“肺痿”的范围^[9],本病以肺脾肾亏虚为本,瘀血痰浊为标,属于本虚标实之证,肺气亏虚、肺络瘀滞是其主要发病原因^[10]。本文通过总结PF中西医临床病证特点,拟定中西医诊断标准,对西医PF临床表现,X射线表现及其他症状进行总结并赋值,对中医不同证型的主证、次证进行总结并赋值,结合现有动物模型的造模方法、造模机制、优缺点等对照中西医临床诊断标准进行分析探讨,以期建立更符合临床病证特点的PF动物模型。

1 PF的病因病机

1.1 现代医学病因病机 PF是一大类疾病的总称,西医认为PF发病原因繁多,根据临床文献大致总结如下①环境因素,生活及生产环境中的有毒有害物质,例如,汽车尾气、石棉、工业废气、大气污染颗粒、农药等。②治疗产生的不良反应,例如,抗肿瘤药物的不良反应、氧疗导致的氧中毒、放疗射线等。③各种细菌、病毒和微生物导致的PF,新冠病毒导致的PF可归为此种病因。④其他系统疾病引起的PF。PF的发病机制尚不完全清楚,肺泡上皮细胞的损伤被认为是发病的起始因素,随后是成纤维细胞大量增殖活化^[11],导致胶原增生,细胞外基质沉积,导致肺部结构紊乱,最终重塑和破坏肺结构形成纤维化^[12]。

1.2 中医病因病机 大多数医家认为PF属中医

“肺痿”或“肺痹”的范畴^[13],《诸病源候论》^[14]认为外邪侵袭,肺脏失调为其病因:“肺主气,为五脏上盖,气主皮毛,故易伤于风邪,风邪伤于腑脏……不能宣通诸脏之气,因成肺痿”。《黄帝内经·素问·痹论》^[15]认为其病因房劳酒伤,肺肾亏虚所致,“凡痹之客五脏者,肺痹者烦满喘而呕……淫气喘息,痹聚在肺”。清朝叶天士《临证指南医案》认为情志内扰肺气受损也是其病因之一^[16]。张仲景在《金匮要略·肺痿肺痛咳嗽上气病脉证并治》中记载:“热在上焦者,因咳而为肺痿”^[17],即正气内虚,脏腑痿弱。综上所述PF中医病因病机主要为邪气入侵、肺肾亏虚、情志不振^[18]。结合当下新冠肺炎湿性浊毒入侵毒损肺络,使肺气受损形成瘀阻的发病特点,与“肺痹”“肺痿”邪气入侵使肺气亏损形成瘀阻的病因相同^[19]。肺痹本虚标实,本虚为肺肾气阴两虚、标实为痰瘀阻于肺络,实证以火热、痰湿、血瘀多见^[20],故中医常将其分为阴虚肺燥证、肺气虚证、肺肾气虚证、痰湿证、血瘀证。由于肺络瘀阻,导致气机痹塞不通,由实邪而致,肺痿以本虚为主,由于肺气虚、津液损,使肺失于濡养,导致肺叶枯萎不荣^[21]。PF早期具有呼吸困难、肺泡炎症、发热、咳嗽等以风、湿、痰、热等邪气痹阻的特点与肺痹相似,后期则以肺脾肾虚、气血闭阻,肺功能急剧下降的特点与肺痿相似^[22],邪气入侵导致肺痹,肺痹久延不愈脉络淤阻,致肺气不足,则肺叶枯槁而萎弱转为肺痿。

2 PF的西医诊断标准与中医辨证标准

2.1 西医诊断标准 西医诊断标准根据上海科学技术出版社高春芳、陆伦根主编的《纤维化疾病的基础和临床》^[23]和2018版郑心主编的《间质性肺病中西医结合论治》^[24],2013版李惠萍主编的《弥漫性肺疾病》^[25]拟定,见表1。

根据动物实际能表现的症状将其总结如下①呼吸困难,声音粗,两肺底可闻湿罗音;②紫绀;③体质量减轻,乏力、少动;④肺部见磨玻璃影、支气管血管束增厚,中后期多见实变、索条状影、结节、支气管扩张等;⑤炎症反应;⑥ECM成分升高。在分析动物模型与临床吻合度时每一项赋值16.7%。

2.2 中医辨证标准 中医辨证标准参照《特发性

表1 西医诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria for Western medicine

分类	症状
临床表现	①呼吸困难、呼吸音粗糙;②紫绀;③两肺底可闻湿罗音;④杵状指;⑤体质量减轻;⑥并发呼吸道感染时会伴有发热、乏力、咳嗽
X射线表现	早期肺炎段于两肺下野呈毛玻璃样阴影,中期出现弥漫性网状索条状和斑点状阴影,晚期结节状阴影增粗,出现蜂窝肺
其他	①炎症反应;②细胞外基质(ECM)成分升高

PF中医证候诊断标准(2019版)》^[26]和张伟主编的《中医肺十病》^[27]拟定。见表2。

表2 中医辨证

Table 2 Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome

辨证分型	主证	次证
阴虚肺燥证	喘促,胸闷,气短,咳嗽,痰少,痰黏难咯,痰色黄,口干,咽干,口渴,苔少,苔黄,脉细,脉数	干咳,痰质稠,手足心热,盗汗,神疲,乏力,舌红,苔剥
肺气虚证	胸闷,气短,动则加重,咳嗽,神疲,乏力,自汗,易感冒,舌淡白,脉细	痰色白,痰少,身体困倦,少气懒言,恶风,苔薄,苔白,脉沉,脉弱
肺肾气虚证	喘促,胸闷,气短,动则加重,咳嗽,神疲,乏力,自汗,易感冒,腰膝酸软,头昏,夜尿多,咳时遗尿,舌淡白,苔白,脉沉,脉细	畏风寒,身体困倦,咯痰,痰质稀,泡沫痰,痰易咯出,耳鸣,小便频数,苔薄,脉弱
痰湿证	痰色白,痰易咯出,苔腻,脉滑	痰多,食少,纳呆,痞满,腹胀,苔白,脉弦
血瘀证	面色晦暗,口唇青紫,舌暗,舌青紫,舌有瘀斑或瘀点,舌下脉络迂曲	胸闷,气短,脉涩

根据动物实际能表现的症状将其总结如下
①喘促、气短;②咳嗽;③口舌四肢青紫;④少动、精神萎靡、身体困倦;⑤食少;⑥口干、尿多。因前4项在每一个证型中均有体现,在分析动物模型与临床吻合度时每一项赋值20%,后2项在肺肾气虚证、痰湿证中出现且并不是主要症状,符合一项为10%。

3 PF模型分析

PF模型最常检测指标及变化,羟脯氨酸(HYP)含量升高^[28],炎症因子(肿瘤坏死因子- α ,白细胞介素-6, IL-1 β 等)含量升高^[29],转化生长因子- β_1 升高^[30],肺苏木素-伊红(HE)染色,马松(Masson)染色进行病理检测^[31],HE染色可观察到肺组织结构破坏,炎性细胞浸润明显,肺泡腔缩小,胶原纤维和成纤维细胞大量增多,可见明显的肺间质纤维化^[32],Masson染色显示肺泡结构破坏,肺泡间隔增宽,间隔内见大量胶原沉积,则提示纤维化形成^[33]。

现有的PF动物模型常用诱导剂包括博来霉素、百草枯、二氧化硅(SiO₂)及放射线等,诱导方式主要分为气管内注射、静脉注射、腹腔注射、灌胃、雾化

等,造模对象主要为SD大鼠,C57BL/6小鼠,ICR小鼠。博来霉素是一种细胞毒性抗癌药物,具有致PF的不良反应^[31],能够诱导DNA链断裂、生成自由基并引起氧化应激,随后出现细胞坏死和凋亡、炎症、纤维化^[34],能够在较短的时间内诱导实验动物肺部的炎症反应和纤维化反应^[35]。百草枯致PF的机制主要为①百草枯的肺毒性作用使中性粒细胞、纤维母细胞增多,致炎细胞因子增加,引起炎症反应导致肺局部纤维组织增生^[36];②百草枯抑制超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活力,自由基增多,加重肺组织的损伤;③线粒体功能受阻,加速细胞凋亡^[37]。硅肺是由于长期吸入游离SiO₂粉尘所引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的全身性疾病^[38],以SiO₂为诱导剂造模可模拟矽肺形成病因,模拟矽尘所致肺部炎症反应和肺间质纤维化。辐射可使DNA损伤直接诱导I和II型肺泡上皮细胞死亡,肺泡巨噬细胞涌入到这些受损的区域,随后激活单核细胞,产生炎症因子、促纤维化细胞因子。具体分析见表3。

表3 现有动物模型分析

Table 3 Analysis of existing animal models

动物模型	给药方法	建模方法	造模对象	表现	临床吻合度
博来霉素	气管内注射	将动物麻醉后仰卧固定头部和四肢,常规消毒,沿颈部正中中线切口,分离气管,朝向心端向气管软骨环间隙内缓慢注射博来霉素5 mg·kg ⁻¹ ,注射后迅速将小鼠直立旋转3~5 min,使药液均匀分布于两侧肺内,缝合皮肤,消毒,待清醒后常规饲养 ^[39]	SD大鼠, Wistar大鼠, C57bl/6小鼠, ICR小鼠	咳嗽及挠鼻等呼吸障碍表现,食欲活动明显减少,皮毛少光泽,精神萎靡	西医符合①③④⑤ ⑥,吻合度83.5%; 中医符合①②④⑤,吻合度70%

续表3

动物模型	给药方法	建模方法	造模对象	表现	临床吻合度
	静脉注射	单次剂量注射造模,博来霉素 100~200 mg·kg ⁻¹ (溶于生理盐水中)经尾静脉一次性注入 ^[40]	SD 大鼠, C57BL/6 小鼠, ICR 小鼠	活动能力下降及挠鼻现象,食欲下降,毛发枯燥,成堆蜷缩于角落,注射部位即鼠尾巴不同程度肿胀坏死	西医符合③④⑤⑥,吻合度 66.8%; 中医符合④⑤,吻合度 30%
		多次小剂量注射造模,经尾静脉等体积注射博来霉素 50 mg·kg ⁻¹ (溶于生理盐水中),每周1次连续注射 3~6 周,也有实验采用尾静脉注射 10 mg·kg ⁻¹ 博来霉素持续 14 d ^[41-42]	SD 大鼠, C57BL/6 小鼠, ICR 小鼠		
	腹腔注射 ^[43-44]	①1周2次腹腔注射博来霉素 35 mg·kg ⁻¹ ;②每日腹腔内注射 7.5~15 mg·kg ⁻¹ 博来霉素 10 d;③每周1次腹腔注射博来霉素 35 mg·kg ⁻¹ ,1次/周,注射8次	SD 大鼠, Wistar 大鼠, C57BL/6 小鼠, ICR 小鼠	咳嗽及挠鼻等呼吸障碍表现	西医符合③④⑤⑥,吻合度 66.8%; 中医符合②④⑤,吻合度 50%
	口咽吸入	将动物麻醉后,仰卧固定于实验台,开口器固定口腔或止血钳夹住鼻子,拉出舌头,用压舌板压舌腹,充分暴露出声门,在额镜直视下,趁动物吸气瞬间迅速行气管插管缓慢注入 2.5~5 mg·kg ⁻¹ 博来霉素,立即旋转动物,使药液在肺内均匀分,或通过移液器滴入博来霉素建立 PF 模型	SD 大鼠, Wistar 大鼠, C57BL/6 小鼠	背部毛发晦暗,颜色米黄,无光泽	西医符合③④⑤⑥,吻合度 66.8%; 中医符合④⑤,吻合度 30%
	气道喷雾	将光源直接照射于大鼠咽喉部皮肤表面,左手垫纱布向外向上提起舌头,可见会厌,将雾化器的喷雾头置于舌根与会厌的交界处,暴露声门,将喷雾头经声门裂轻轻插入气管内,立即雾化给药博来霉素 1~5 mg·kg ⁻¹ ,或使用雾化机,雾化吸入博来霉素(60 g·L ⁻¹) 30 min 连续 3 d	SD 雄性大鼠	行动迟缓,精神萎靡,毛色不佳	西医符合①③④⑤⑥,吻合度 83.5%; 中医符合①④⑤,吻合度 50%
百草枯	腹腔注射 ^[45-48]	多次小剂量造模,注射百草枯 10 mg·kg ⁻¹ ,3 d 1次,共 5次 ^[49]	C57BL/6J 小鼠, ICR 小鼠	静伏少动、精神萎靡、毛发松散、眯眼、拱背、口唇及四肢末端紫绀、行动迟缓、易抓取 ^[52]	西医符合②③④⑤⑥,吻合度 83.5%; 中医符合①③④⑤,吻合度 70%
		一次性注射造模,腹腔注射 10~100 mg·kg ⁻¹ 百草枯 ^[50-51]	SD 大鼠, C57BL/6J 小鼠, ICR 小鼠, 昆明种小鼠		
	灌胃 ^[53-54]	40~120 mg·kg ⁻¹ 一次性百草枯灌胃染毒	SD 大鼠, Wistar 大鼠, 昆明种小鼠	倦怠、嗜睡、步态蹒跚、呼吸急促	西医符合①③④⑤⑥,吻合度 83.5%; 中医符合①④⑤,吻合度 50%
SiO ₂ ^[55]	气管内注射	用生理盐水配制 40~50 g·L ⁻¹ 的 SiO ₂ 粉尘悬液。动物麻醉后,固定四肢,颈部脱毛,用解剖刀在喉头与胸骨之间沿着颈部正中中线切开约 1 cm 的切口,找出气管,用 1 mL 的注射器在气管软骨间穿刺,缓慢注入 1 mL 的 SiO ₂ 混悬液,然后立即将动物直立并左右摇晃,让 SiO ₂ 混悬液在左右肺分布均匀,然后将表皮缝合并消毒 ^[56]	SD 大鼠, Wistar 大鼠, C57BL/6 小鼠	饮水量少并厌食、喜静少动、神情呆滞、皮毛光泽晦暗、部分动物出现口唇紫绀和弓背等症 ^[57]	西医符合②③④⑤⑥,吻合度 83.5%; 中医符合③④⑤⑥,吻合度 60%
	吸入染尘	将 SiO ₂ 充分干燥研磨后高压灭菌,置于采用全身动式吸入染毒控制装置,进气流速 3.5 mL·min ⁻¹ ,给予质量浓度为 2 000 mg·m ⁻³ 的游离 SiO ₂ 粉尘,每日染尘 3 h ^[58]	SD 大鼠	精神萎靡、毛发粗糙无光泽、饮水摄食量均减少、体质量下降、张口呼吸	西医符合①③④⑤⑥,吻合度 83.5%; 中医符合①④⑤⑥,吻合度 60%
内毒素 ^[59-60]	腹腔注射	一次性腹腔注射 10 mg·kg ⁻¹ 的内毒素	SD 大鼠, 昆明种小鼠	精神萎靡、行动迟缓、体质量下降	西医符合③⑤⑥,吻合度 50.1%; 中医符合④⑤,吻合度 30%
辐射	辐射照射 ^[61]	用美国 XStrahl 小动物精准放疗辐射研究平台(SARRP),实施单次 12~20 Gy 双侧肺野照射	C57bl/6 小鼠	精神萎靡、活动迟缓、对刺激反应迟钝、身体消瘦、毛色无光泽	西医符合③④⑤⑥,吻合度 66.8%; 中医符合④⑤,吻合度 30%

4 讨论

中医认为六淫是引起邪气的诱因,六淫致除包括气候因素外,还包括生物(细菌、病毒等)、物理、化学等因素^[62],从PF的中西医病因病机及诊断标准来看,西医病因中的环境因素,治疗产生的不良反应,细菌、病毒和微生物导致的PF与中医病因中的邪气入侵相同,现代医学中其他系统疾病引起的PF与中医中由于其他疾病使得正气亏虚,肺肾亏虚的致病机制相同。由此可见中西医病因病机其实是一致的。

在现有PF动物模型中,以博来霉素为诱导剂的造模方法最为常用,博来霉素气管内注射法与临床吻合度较高、耗时短、模型稳定重复性高、成本低,适用于药物的快速筛选,但死亡率高、药物分布不均匀、受实验者操作影响较大。博来霉素静脉注射法与临床吻合度一般,单次静脉注射法死亡率低、方法简便,但缺少典型寻常型间质性肺炎特征、造模程度较轻。博来霉素多次小剂量静脉注射造模法建模耗时较短,重复率高,实验条件易控,但引起动物尾巴水肿糜烂。博来霉素腹腔注射法造模与临床吻合度一般,操作较容易、动物死亡率低,但注射次数多药物使用量多、耗时长。博来霉素口咽吸入法与临床吻合度一般造模给药次数少、剂量小、制模时间短,但动物死亡率较高,操作复杂,病灶分布不均,适用于药物的快速筛选。博来霉素气道喷雾法与临床吻合度较高肺部损伤程度一致,病理变化稳定,但是用药量大,可用于机制研究。百草枯腹腔注射法与临床吻合度高、灌胃法与临床吻合度较高,都具有成本低、易成模、造模易操作的优点,与百草枯中毒引起的PF病因一致,适用于治疗百草枯中毒机制的研究,但百草枯剂量需要严格控制,过大易引起动物死亡,过小不会形成PF。 SiO_2 造模与临床吻合度较高, SiO_2 不容易从肺中清除,气管内注射法与雾化吸入的方式相比更高效简便,吸入染尘实验需要专门设备,且形成纤维化需要较长时间,成本高, SiO_2 造模表现为持久性纤维化,与人类硅肺的病因更接近,但纤维化无纤维细胞灶、时间异质性不明显、无上皮细胞增生^[63],可用于硅肺的机制研究和药效研究。内毒素造模法与临床吻合度低,内毒素价格低廉,易于获得,但治愈快有可能不会形成纤维化^[64],内毒素的造模方法能否形成PF存在争议,有研究表明并未见明显的PF症状,只能引起肺损伤^[65],故使用内毒素为诱导剂的造模方法,其造模方式、剂量的大小、造模周期的长短都有

待进一步的研究,暂不建议使用此模型研究PF。辐射造模法与临床吻合度一般,成模后持续时间长,但成模时间长、成本高、需要专门的仪器,适用于机制研究和药效研究,但在实验研究中并不常用。

与其他动物模型相比PF动物模型的中医吻合度较高,这是否就能判定现有造模方法真的符合中医临床病证特点呢?对比中西医诊断标准可发现,除舌脉外中医的诊断标准与西医的临床表现几乎一致,缺少像西医影像学 and 指标检测这样的决定性诊断标准,而舌脉在动物身上又无体现,再看PF的中医病因病机,邪气入侵、肺肾亏虚、情志不振、本虚标实在诊断标准中并无特别体现,除血瘀证会出现口唇发紫之外,其他证型诊断标准过于相似。在知网现有的PF动物研究中,几乎没有关于中医证型的PF研究,故在复制动物模型时应当考虑加入中医致病因素,如通过游泳、潮湿垫料、昼夜颠倒、饮食不规律等使动物疲劳烦躁抑郁模拟人类的情志不振,通过气候箱模拟潮湿环境等气候因素与中医的邪气入侵相照应等。通过博来霉素或 SiO_2 气管内注射法复制与西医吻合度较高的PF动物模型,再加以中医邪气入侵、情志不振致病因素的干预制备更完善、更符合中西医病因病机的PF动物模型。通过对比不同的中医证型可发现,阴虚肺燥证与其他证型相比有痰少、痰黄、口干的特点,此为肺阴虚的典型特点,在用药上注重使用养阴清肺类药物;肺气虚与肺肾气虚相似,但肺气虚会神疲,乏力,自汗的症状,肺肾气虚由于兼并肾气虚会出现腰膝酸软、尿多、遗尿的特殊症状,因此治疗肺肾气虚时除使用补肺气的药物外还合并使用补肾类药物;痰湿证与其他证型相比有痰色白、食少、纳呆的特点,此与脾胃虚弱、运化水湿功能障碍有关,因此治疗此证兼顾调理脾胃;血瘀证有面色晦暗、口唇青紫、瘀斑的特点,治疗时重活血化瘀。不同证型的用药特点亦是区分不同证型的PF动物模型的特点,在建立和区分中医证候模型时可作为重要参考。建立与中医病因病机相关、诊断标准更加精准鲜明的PF中医证型辨证标准,是当下之需,加强与中医证型相关的PF实验研究,是日后努力的方向。

PF发病原因及机制尚未完全阐明,但随着人口的老齡化、环境的污染、病毒的爆发等诸多原因,PF发病率逐年上升^[66]。中医药是我国的瑰宝,中药治疗具有多靶点、多途径,价格低廉的优点,现代医学的诊断更加直观,中西医结合相辅相成、扬长避短,期待以中西医结合的方式对PF更加深入的研究。

[参考文献]

- [1] 黄云鉴, 龚婕宁. 中医治疗肺纤维化方药规律的文章分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 206-210.
- [2] 刘理静, 钱红, 张平. 大黄素对肺纤维化大鼠的保护作用及部分机制研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 266-272.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 26(3): 1-3.
- [4] 罗乃莹. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》印发[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(4): 136.
- [5] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(2): 100-105.
- [6] 马林纳, 王瑞, 苗明三. 基于数据挖掘的治疗肺纤维化中药用药规律分析[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1406-1411.
- [7] 田森, 余思邈, 王仲霞, 等. COVID-19继发肺纤维化的病因病机及治则治法探讨[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(5): 822-825.
- [8] 魏耕树, 朱恩林, 王欣, 等. 益气宣痹汤治疗新冠肺炎后肺纤维化倾向可行性探讨[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(5): 7-10, 21.
- [9] 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, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20201216.001.
- [10] 赵惠亮, 渠景连. 补阳还五汤在特发性肺纤维化中的应用探讨[J/OL]. 辽宁中医杂志: 1-8[2021-01-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20201211.1741.042.html>.
- [11] WONGKARNJANA A, SCALLAN C, KOLB M R J. Progressive fibrosing interstitial lung disease: treatable traits and therapeutic strategies[J]. Curr Opin Pulm Med, 2020, 26(5): 436-442.
- [12] 孙晴波, 林炳静, 徐寒梅, 等. 肺纤维化的发病机制及其治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(11): 868-873.
- [13] 于国强, 吕晓东. 吕晓东主任医师治疗肺纤维化经验[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(2): 20.
- [14] 刘冠汝, 李亚, 田燕歌. 肺纤维化的中医研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(6): 116-119.
- [15] 毕伟博, 弓雪峰, 刘圣康, 等. 肺风痹病三痹论[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3563-3568.
- [16] 田丽, 刘学, 张伟. 从气虚血瘀论治肺纤维化[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(6): 1217-1219.
- [17] 黄云鉴, 龚婕宁. 肺纤维化中医病名、病机及证治规律探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 98-100.
- [18] 毛文丽, 李竹英. 刘建秋教授治疗特发性肺纤维化经验[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3182-3184.
- [19] 王赛, 白明, 苗明三. 基于数据挖掘的《瘟疫论》《广瘟疫论》用药规律分析[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 28-32.
- [20] 马洁, 赵世同, 张立山. 咳与喘不同主症肺纤维化患者证候规律研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(5): 561-564, 668.
- [21] 杨滢, 张先元, 曹梈, 等. 特发性肺纤维化与肺痹、肺萎关系浅析[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 52-53.
- [22] 黄云鉴, 龚婕宁. 论肺痹肺痿与肺纤维化的证治规律[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1439-1441.
- [23] 高春芳, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 439-473.
- [24] 郑心. 间质性肺病中西医结合论治[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2018: 52-64.
- [25] 李惠萍. 弥漫性肺疾病[M]. 上海: 同济大学出版社, 2013: 14-15.
- [26] 李建生, 王至婉, 春柳, 等. 特发性肺纤维化中医证候诊断标准(2019版)[J]. 中医杂志, 2020, 61(18): 1653-1656.
- [27] 张伟. 中医肺十病[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2017: 154-190.
- [28] 全尚琨, 贺笑笑, 江天, 等. 帕比司他对小鼠矽肺纤维化的干预作用[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(7): 616-620.
- [29] 陈华, 张柏盛, 龙小平. 吴茱萸次碱对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的影响[J]. 中药材, 2020, 43(12): 3024-3028.
- [30] 林咏梅, 肖勇洪. 中医药治疗特发性肺纤维化研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(21): 3348-3350.
- [31] 李莉, 危蕾, 王众福, 等. 蜂毒素抑制博来霉素诱导小鼠肺纤维化的机制研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 608-614.
- [32] 李咪咪, 汉京霞, 孙涛, 等. 含笑内酯衍生物 ACT001 对肺纤维化的治疗作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(12): 1665-1673.
- [33] 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.
- [34] 李燕飞, 胡长平, 李峰. 肺纤维化动物模型研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(2): 211-215.
- [35] 彭艳芳, 张莹雯, 张亚兵, 等. 紫檀芪对博来霉素诱导的肺纤维化大鼠上皮间质转化的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(18): 2690-2695.
- [36] 杨珣, 饶珊珊, 张湘燕. 百草枯引起大鼠肺纤维化研

- 究进展[J]. 贵州医药, 2020, 44(5): 700-702.
- [37] SANDERS L H, PAUL K C, HOWLETT E H, et al. Editor's highlight: base excision repair variants and pesticide exposure increase Parkinson's disease risk [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 158(1): 188-198.
- [38] 周倩, 张兆强, 林立. 大鼠矽肺纤维化进程中肺巨噬细胞 IL-1 β 、IL-17、CTGF mRNA 表达的研究[J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(2): 174-180.
- [39] 孟婕, 彭张哲, 陶立坚. 小剂量多次尾静脉注射与气管内滴注博来霉素致小鼠肺纤维化模型的比较研究[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(12): 1228-1232.
- [40] 肖强, 郑晓滨, 刘香, 等. 静脉注射不同剂量博来霉素诱导小鼠肺纤维化的比较研究[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(2): 251-256.
- [41] 王鹤, 张广平, 侯红平, 等. 博来霉素不同给药方式致大鼠肺纤维化模型探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 73-79.
- [42] 涂常力, 刘香, 郑晓滨, 等. 静脉注射博来霉素诱导肺纤维化模型小鼠的稳定性评价[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(40): 6436-6443.
- [43] 刘新民, 黄晶, 刘晓刚, 等. 甘草对大鼠肺纤维化 PDGF 和 TNF- α 影响的研究[J]. *光明中医*, 2020, 35(16): 2467-2469.
- [44] 程雪, 方泓, 张运克, 等. 肺痹方干预肺纤维化模型小鼠细胞外基质转化的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(31): 5038-5043.
- [45] 张慧利, 柳远飞, 罗序睿, 等. 氢气饱和生理盐水对百草枯中毒大鼠肺组织的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(7): 708-711.
- [46] 刘贲, 李旭梅, 戴曦, 等. GRP78, Derlin-1 在肺纤维化大鼠模型中的表达研究[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(4): 503-508.
- [47] 张志坚, 董瑶瑶, 吴灿, 等. 百草枯致大鼠肺纤维化肺组织内质网相关凋亡基因 Caspase-12 的表达[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2014, 13(3): 268-272.
- [48] 唐艳, 杨蓉佳, 陈红纲, 等. 姜黄素对百草枯中毒致肺纤维化大鼠肺功能及 TGF- β_1 、NF- κ B 表达的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(4): 392-395.
- [49] 杨珊珊, 贾晓民, 赵杰, 等. 三个品系小鼠百草枯肺纤维化模型的比较[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(6): 456-459, 547.
- [50] 王萍, 李铁刚. 百草枯中毒致小鼠肺纤维化模型的建立[J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(10): 886-889.
- [51] 朱茂治, 祝禾辰, 陈传国, 等. KL-6 粘糖蛋白在百草枯中毒致肺纤维化大鼠中的表达及意义[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(11): 1835-1838, 1999.
- [52] 刘丰进, 孙斌, 马士鹏, 等. 盐酸法舒地尔联合甲泼尼龙琥珀酸钠干预百草枯中毒致大鼠肺纤维化的效果[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(20): 2775-2779.
- [53] 徐玉辉, 何旭, 罗雅娟. 低分子肝素对大鼠百草枯中毒致肺纤维化的作用研究[J]. *毒理学杂志*, 2015, 29(5): 331-333.
- [54] 陈宏, 张伟, 郭建波, 等. 地龙提取物对百草枯诱导的肺纤维化模型小鼠炎症因子的影响[J]. *中医药信息*, 2020, 37(4): 19-22.
- [55] 吴丽娟, 何晓艳, 梁静涛, 等. 大黄廑虫丸经 p38 MAPK/NF- κ B/TGF- β_1 通路抑制小鼠硅肺纤维化的机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211190.
- [56] 李浩宇, 史珍珍, 舒立峰, 等. 白及多糖抗矽肺大鼠肺纤维化活性研究[J]. *中药材*, 2016, 39(7): 1638-1642.
- [57] 陆青兰, 黄世稳, 韦雪平, 等. 黄根多糖对大鼠矽肺纤维化的作用[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 1031-1036.
- [58] 王爽, 赵晓坤, 朱嘉莉, 等. 岩盐气溶胶对大鼠矽肺预防作用[J]. *中国职业医学*, 2020, 47(2): 147-153.
- [59] 贾先红, 吴瑕, 吕俊秀, 等. 补肺通络方不同时期给药对内毒素小鼠肺纤维化的治疗作用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(1): 28-31.
- [60] 张娟娟, 胡仕祥, 李华, 等. 川芎嗪对内毒素诱导的急性肺损伤大鼠肺纤维化和炎症反应的调节作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(3): 259-264.
- [61] 何文涓, 吴小瑜, 袁志坚, 等. 博来霉素和内毒素诱导两种品系小鼠肺纤维化模型的比较研究[J]. *实验动物科学*, 2019, 36(6): 39-43.
- [62] 马哈迪, 叶燕青, 李艳丽. 内毒素与博来霉素所致肺损伤及纤维化的病理改变[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2009, 30(3): 326-329.
- [63] 陆如凤, 张卓一, 徐伶俐, 等. 基质金属蛋白酶及其抑制剂对肺纤维化大鼠 MMP-2 和 TIMP-1 表达的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(19): 2750-2753, 2771.
- [64] 陈孟毅, 孟爱民. 肺纤维化动物模型及研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(6): 88-93.
- [65] 陆忠华, 万美珍, 马燕, 等. 小鼠放射性肺损伤模型的建立与鉴定[J]. *江苏医药*, 2013, 39(7): 761-763, 869.
- [66] 张浩洋, 吕晓东, 庞立健, 等. 中药注射液治疗特发性肺纤维化的有效性及安全性系统评价[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(1): 129-134.

[责任编辑 周冰冰]