

modulating miR-106b/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171546.

[13] Lu J F, Pokharel D, Behawy M. MRP1 and its role in anticancer drug resistance [J]. *Drug Metab Rev*, 2015, 47(4): 406-419.

[14] Liu H T, Liu S, Liu L, *et al.* EGR1-mediated transcription of lncRNA-HNF1A-AS1 promotes cell-cycle progression in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5877-5890.

[15] Feng Z H, Wang B L. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 promotes cell viability and migration in human bladder cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4535-4540.

[16] Zhu W Y, Zhuang P P, Song W, *et al.* Knockdown of lncRNA HNF1A-AS1 inhibits oncogenic phenotypes in colorectal carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4694-4700.

[17] Papageorgiou S G, Kontos C K, Tsiakanikas P, *et al.* Elevated miR-20b-5p expression in peripheral blood mononuclear cells; a novel, independent molecular biomarker of favorable prognosis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 70(1): 1-7.

[18] Li Y F, Chen D Q, Jin L, *et al.* MicroRNA-20b-5p functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma by regulating cellular proliferation, migration and apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1895-1901.

[19] 余灵芝, 戴丹平, 项秀瑶. miR-20b 通过抑制 JAK/STAT3 信号通路逆转结肠癌细胞 5-FU 耐药性的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(9): 544-550.

中药防治新型冠状病毒肺炎（COVID-19）恢复期肺纤维化的作用

朱元章^{1,2}, 何志高², 张 明^{2*}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025; 2. 上海中医药大学附属龙华医院药学部, 上海 200032)

摘要: 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）会造成严重的肺损伤, 处于恢复期的患者肺部病灶吸收后会留有不同程度的纤维化改变。这类 COVID-19 恢复期伴纤维化的患者以正虚邪恋为主要特点, 当补气、养阴以扶正, 祛痰、活血以祛邪。收集归纳了部分用于 COVID-19 恢复期的方剂并对用药频次进行统计。针对其中出现频次较高的中药, 分别从补气、养阴、祛痰、活血四方面探讨其对 COVID-19 恢复期肺纤维化的作用, 以期 COVID-19 恢复期伴纤维化的治疗提供新的思路和理论依据。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 恢复期; 肺纤维化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)08-2224-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.045

自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019, COVID-19）在武汉被发现并以惊人的速度席卷全球。截止至 2021 年 2 月 2 日, 全球累计确诊 1 亿人, 累计治愈 7 389 万人, 死亡 224 万人, 疫情十分严峻。目前我国已累计确诊 101 039 例, 累计治愈 93 726 例, 死亡例 4 826 例, 还在治疗期间 2 487 例, 其中重症 72 例。

实验室研究表明, COVID-19 与 SARS-CoV（非典）同属于冠状病毒^[1], 具有 79.5% 的基因序列相似度, 根据 SARS 患者的预后经验及目前的相关报道^[2-4], 推测肺纤维化可能是 COVID-19 后遗症中发生概率较高的一种。已知的临床观察也证明, 恢复期患者可见肺部病灶吸收后会留有不同程度的肺间质纤维化^[5]。对于肺纤维化的治疗, 目前西医普遍采用糖皮质激素、抗酸制剂及免疫抑制剂进行治疗, 但疗效欠佳。而中医治疗肺纤维化的作用已经被大

量临床研究所证实^[6-7], 效果明确, 不良反应小, 在疗效、转归及预后上都有着一定的优势。因此及早采用中医药治疗, 对 COVID-19 恢复期伴有肺纤维化病人的肺功能的恢复和 COVID-19 的预后都具有重要的临床意义。

1 肺纤维化的中医理论基础

1.1 “肺痹”“肺痿” 有学者认为^[8], “肺痹”“肺痿”各代表了肺纤维化的不同阶段和（或）不同证候特点, 即肺纤维化患者表现出气阴两虚、虚热灼肺或肺气虚冷的证候特点则按照肺痿论治, 若表现为肺气痹阻之实证特点则按照“肺痹”论治。肺纤维化的干咳及后期出现咳吐涎沫的症状与肺痿相似, 正如《外台秘要》所云“肺气咳经久将成肺痿……唾白如雪, 细沫稠粘, 喘息气上, 乍寒乍热, 发作有时, 唇口喉舌干焦, 亦有时唾血者, 渐觉瘦悴”, 故可归为肺痿。肖小花等^[9]则根据肺纤维化与肺痿在症状、

收稿日期: 2021-01-08

作者简介: 朱元章 (1989—), 男, 博士, 主管中药师, 从事中药抗肿瘤研究。Tel: 15021112960, E-mail: bakerzyz@126.com

* 通信作者: 张 明 (1984—), 女, 硕士, 主管中药师, 从事中药临床药学、药物不良反应研究。Tel: 13818363785, E-mail: zhangming1984sh@163.com

病因、病理形态及预后的相似性得出了“肺痿”一名与“肺纤维化”最为相伴的结论。而葛阳涛等^[10]认为肺痹仅适用于某些继发性的肺纤维化，属于肺痿之下的一个分支，故其将肺纤维化以“肺痿”论治。

1.2 “肺痹”“肺痿”的中医证型分布 现有文献大致将其证型分为气阴两虚型、痰瘀互结型、痰热壅肺型、肺肾气虚型、脾肾阳虚型和阴阳两虚型^[11-12]。而处于新冠恢复期兼有肺纤维化后遗症的患者主要表现出纳差、乏力、咳嗽、胸闷、气短等气虚的症状^[13-14]，多为正虚邪恋的特点，且以气虚为核心病机，或脾肺气虚、或气阴两虚、或气虚兼痰浊、血瘀^[15]。

1.3 新冠肺炎恢复期（疫病恢复期）肺纤维化的中医临床特点 叶天士《温热论》提出“温邪上受，首先犯肺”，疫毒犯肺可致肺经热盛，湿邪内蕴，湿热、痰瘀互结，壅塞肺络，加重耗气伤阴^[16]。COVID-19 属于“疫病”的范畴，恢复期患者如若出现炎症吸收缓慢、CT 显示肺纤维化的情况，或正符合《温热论》中提到的疫毒犯肺后的表现。

国家卫健委颁布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》^[17]和《新型冠状病毒肺炎恢复期中医康复指导建议（试行）》^[18]均认为气虚为新冠肺炎恢复期的主证。对于 COVID-19 恢复期兼有肺纤维化后遗症的患者的中医治则当以扶正祛邪，标本同治为主，补肺健脾、益气养阴以补本虚；活血化痰、燥湿化痰以泻标实。基于以上

对新冠肺炎恢复期肺纤维化病因病机的探讨，本文拟归纳新冠肺炎恢复期的常用方剂并统计其中的用药频次，根据用药频次特点从补气、养阴、活血、祛痰 4 个方面探讨对新冠肺炎恢复期肺纤维化有作用的单味药以供临床参考。

2 新冠肺炎恢复期的常用方剂及中药频次统计

有研究表明中药可改善新冠肺炎患者恢复期的临床症状，对其肺部炎症、肺纤维化的吸收和消退有促进作用^[19]。据报道，用于 COVID-19 恢复期患者的常用方剂主要有以下几种：肺脾气虚者，用六君子汤、香砂六君子汤、参苓白术散以及二陈汤；肺胃阴虚者，用沙参麦冬汤；气阴两伤者，用清暑益气汤、竹叶石膏汤合生脉饮或沙参麦冬汤合五叶芦根汤；气阴两虚更甚者，用生脉散和复脉汤加减；气虚血瘀，肺络不畅者，用补阳还五汤合旋覆花汤、升降散、益气宣痹汤或用麻杏石甘汤、葶蒴大枣泻肺汤、宣白承气汤加减，重者抵挡汤亦可加入^[3,12,14-16,19-23]（表 1）。此外，《上海市新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案（试行第二版）》对恢复期的气阴两虚和肺脾气虚证均列出一剂推荐处方，并针对恢复期患者肺纤维化的治疗，推荐加入生地、女贞子、黄芪、黄精、桃仁、赤芍、三棱、丹参、橘络等药味，减少纤维化病灶，减轻肺功能损伤。以上方剂或补脾肺气以改善病人胸闷气短、乏力之症，或燥湿化痰、健脾和胃纠正病人纳差之疾，而在这其中，二陈汤^[24]、沙参麦冬汤^[25-26]、生脉散^[11]、复脉汤^[27]、补阳还五汤^[28]和益气宣痹汤^[3]对肺纤维化都有明确的疗效。

表 1 COVID-19 恢复期常用方剂

序号	方剂	组成
1	六君子汤	陈皮、半夏、茯苓、甘草、人参、白术
2	香砂六君子汤	陈皮、半夏、茯苓、甘草、人参、白术、木香、砂仁
3	参苓白术散	莲子肉、薏苡仁、缩砂仁、桔梗、白扁豆、白茯苓、人参、甘草、白术、山药
4	二陈汤*	半夏、陈皮、茯苓、甘草
5	沙参麦冬汤*	沙参、玉竹、生甘草、冬桑叶、麦冬、生扁豆、花粉
6	清暑益气汤	西洋参、石斛、麦冬、黄连、竹叶、荷梗、知母、甘草、粳米、西瓜翠衣
7	生脉散*	麦冬、五味子、人参
8	复脉汤(炙甘草汤)*	甘草、生姜、人参、生地黄、桂枝、阿胶、麦门冬、麻仁、大枣
9	升降散	白僵蚕、蝉蜕、姜黄、川大黄
10	补阳还五汤*	黄芪、归尾、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁
11	益气宣痹汤*	黄芪、黄精、白术、甘草、地龙、鸡血藤、浙贝母、姜半夏、杏仁、桔梗、莱菔子、厚朴、赤芍
12	麻杏石甘汤	麻黄、杏仁、甘草、石膏
13	葶蒴大枣泻肺汤	葶蒴子、大枣
14	宣白承气汤	石膏、大黄、杏仁、瓜蒌
15	气阴两虚推荐方	南沙参、北沙参、麦冬、西洋参、五味子、生石膏、淡竹叶、桑叶、芦根、丹参、生甘草
16	肺脾气虚推荐方	法半夏、陈皮、党参、炙黄芪、炒白术、茯苓、藿香、砂仁、甘草

注：* 对肺纤维化有明确治疗作用的方剂。

对以上用于新冠恢复期的方剂中出现中药的频次进行统计（图 1），发现排在前列的有补气类的甘草、白术、人参、黄芪；养阴类的麦冬和沙参；祛痰类的陈皮、半夏、桔梗；活血类的川芎、丹参、当归、姜黄和红花，而此类高频次中药在现代应用和研究中也展现出了它们对肺纤维化的疗效。在一项对治疗肺纤维化的中药的数据挖掘中，补气、养阴、祛痰、活血类的中药在治疗肺纤维化的使用频次上占据前列^[29]。由此可见在新冠肺炎恢复期肺纤维化

的治疗中，这些中药有着明显的优势。

3 COVID-19 恢复期肺纤维化的单味中药治疗作用探讨

根据 COVID-19 恢复期方剂用药频次以及针对肺纤维化治疗的中药数据筛选^[6]，列举了部分在 COVID-19 恢复期常用方剂中出现频次较高的中药，并探讨其对于肺纤维化的治疗作用。

3.1 补气类

3.1.1 甘草 甘草在 COVID-19 恢复期方剂用药频次中排

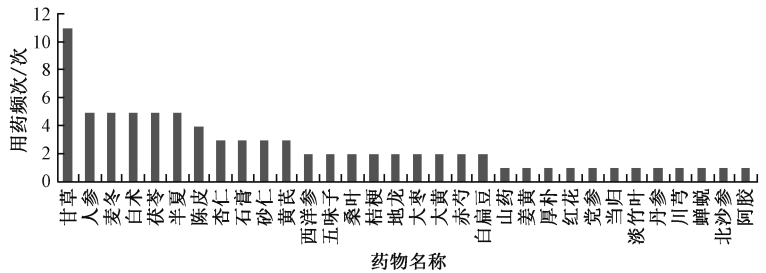


图 1 COVID-19 恢复期方剂用药频次

名第一，因其疗效温和，作用显著，成为防治肺纤维化的首选中药之一^[29]。血小板衍生生长因子（PDGF）和肿瘤坏死因子α（TNF-α）临床研究肺纤维化的 2 个重要指标，前者参与了肺纤维化的形成过程，而后者能够抑制肺组织的损伤修复过程。现代研究显示^[30]，甘草能够有效降低博来霉素（Bleomycin, BLM）诱导的小鼠肺纤维化模型中 PDGF 和 TNF-α 水平，从而减缓和改善肺纤维化的进程。甘草的主要成分为甘草甜素，是甘草次酸和葡萄糖醛酸结合生成的甘草酸的钾、钙盐。甘草甜素对肺纤维化具有较强的非特异性抗氧化能力，能够抑制肺成纤维细胞的增殖和分泌胶原，降低肺纤维化组织中转化因子的表达和白细胞介素 4（IL-4）水平，上调干扰素-γ（IFN-γ）的表达，从而减轻肺纤维化的程度。甘草查尔酮 A 是甘草的主要黄酮类成分之一，文献提示^[31]甘草查尔酮 A 能够通过减少一氧化氮酶的表达从而使得 NO 的合成降低，进而能够抑制部分炎症介质的释放，保护肺脏。

有学者采用网络药理学的方法收集分析了针对不同阶段 COVID-19 的中药处方规律发现^[32]，在 COVID-19 恢复期使用的核心中药以甘草为首，治以理气开胃、健脾益肺、养阴生津。甘草自古就有解百毒的说法，新冠恢复期的病人所具有的肺纤维化，就是因为新冠这个“疫毒”所产生的，因此用甘草来治疗肺纤维化也合乎了甘草解百毒这一理论。

3.1.2 黄芪 在针对肺纤维化治疗的中药数据筛选中，黄芪为单味药出现频次第一位^[6]。黄芪主要含有黄芪多糖、多种黄酮类和三萜皂苷类以及生物碱、葡萄糖醛酸和多种微量元素等成分。在临床的各种研究中，黄芪甲苷、黄芪黄酮、黄芪多糖、环黄芪醇、黄芪总皂苷、黄芪水提液等黄芪有效成分均表现出了一定的改善肺纤维化的作用^[33]。

在黄芪众多的活性成分和有效部位中，黄芪甲苷（AST）在治疗肺纤维化中最有潜力。AST 能够显著降低 BLM 诱导的肺纤维化大鼠模型中血管内皮生长因子（VEGF）和 VEGFR2 基因的表达，从而减少肺脏局部病理血管的生成，降低了其为成纤维细胞合成细胞外基质和胶原纤维提供营养物质的总量，从而抑制肺纤维化的发展^[34]。同时 AST 能够减轻肺组织的炎症反应，下调转化生长因子-β（TGF-β）表达的同时，通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制小鼠肺组织的自噬活性从而抑制上皮细胞-间充质转化（Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT）的

发生，达到抗纤维化的作用^[35]。此外，也有学者发现 AST 能够有效改善抗氧化酶活性，降低氧化应激损伤、减轻肺水肿、抑制细胞凋亡，可以抑制肺纤维化大鼠肺组织 CD34 和碱性成纤维细胞生长因子的表达，从而改善 BLM 诱导的大鼠肺纤维化的程度^[36-37]。黄芪糖蛋白（HQGP）是从黄芪的基源植物膜荚黄芪中提取的，能够减轻 BLM 诱导的小鼠肺纤维化的程度。这可能与其能够上调肺组织中超氧化物歧化酶（SOD）含量并降低脂质过氧化产物丙二醛（MDA）表达，使机体的氧化/抗氧化机制恢复平衡，修复受损细胞以增强机体的抗氧化能力，同时通过抑制肺组织中的 TGF-β1 的表达有关^[38-39]。除了 AST 与 HQGP 等比较明确的黄芪抗肝纤维化成分外，黄芪水提液、黄芪总皂苷被发现能够通过保护肺纤维化大鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞超微结构、调节 Th1/Th2 型细胞因子平衡及 TNF-α 水平达到抑制肺纤维化的目的^[40]。

3.1.3 人参 统计 2010 年至 2016 年 CNKI 中药治疗肺纤维化的相关文章，人参属于补益类高频次中药，仅次于黄芪与甘草^[37]。在临床和实验研究中均有发现人参改善肺纤维化的证据。现代研究^[41]发现，人参总皂苷（TG）在 80 mg/kg 和 160 mg/kg 的给药剂量时，能够显著降低肺纤维化模型大鼠的肺系数，同时降低大鼠血清中髓过氧化物酶（MPO）活力、一氧化氮合酶（NOS）活力、羟自由基（·OH）水平，增加 SOD、总抗氧能力（T-AOC）水平。而 MPO 和 ·OH 正是肺纤维化的致病因素。在另一项 TG 对肺纤维化模型动物的肺纤维化改善作用的研究中，学者发现 TG 能够降低肺组织中的羟脯氨酸含量，调节胶原代谢，减少胶原在肺间质的积累，这也可能是人参防治肺纤维化的机制之一^[37]。

3.2 养阴类 麦冬与沙参同为补阴药，是临床常用的药对配伍，用以治疗气阴两虚。骨形态发生蛋白 4（BMP4）是 TGF-β 超家族的一员，能够通过减少促炎因子的表达，抑制 TGF-β1 的信号转导等多途径发挥抗肺间质纤维化的作用^[42]，而麦冬则被验证了可以提高 BMP4 的水平发挥抗肺纤维化的作用。此外麦冬还能够抑制肺纤维化大鼠肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 的合成与分泌，调节二者的比值达到抑制肺纤维化的作用^[43]。

在《上海市新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案（试行第二版）》针对恢复期的气阴两虚推荐方中就使用了南北沙参药对。文献^[44]报道的关于北沙参对 BLM 诱导的大鼠肺

纤维化作用的一系列研究表明北沙参能够下调 BLM 诱导的肺纤维化大鼠 TGF- β 1、TNF- α 、纤维连接素（FN）和层粘连蛋白（LN）水平，改善肺纤维化大鼠的肺部病理组织形态，显示了北沙参对肺纤维化防治的良好作用。此外，北沙参的石油醚部位^[45]也被证明了能够通过调控间质型标志蛋白 Col I，Vimentin 和 α -SMA 的表达从而有效抑制 TGF- β 1 诱导的肺泡上皮细胞发生上皮间质转化，是特发性肺纤维化的潜在治疗药物。

3.3 祛痰类 COVID-19 遗留的肺纤维化多是湿热蕴肺至肺宣发失司，痰瘀互结湿浊毒邪壅塞于肺所致。因此采用具有化痰功效的中药治疗 COVID-19 恢复期的肺纤维化具有理论和实践的依据。陈皮作为 COVID-19 恢复期采用的高频中药具有理气健脾、燥湿化痰的功效，是中医治痰要药。陈皮的主要成分有黄酮、挥发油、肌醇、维生素、对羟福林、柠檬烯、胡萝卜素、果胶和 *N*-甲基酪胺等^[46]。其中陈皮挥发油^[47]对由 BLM 诱导的大鼠肺纤维化有一定的防治作用，其机制可能是通过增长超氧化物歧化酶含量、降低丙二醛和 I 型胶原蛋白的含量，并抑制肺纤维化大鼠肺部结缔组织生长因子蛋白及其 mRNA 的表达。陈皮的乙醇提取物主要为其生物碱成分，其能够很好的抑制肺纤维化大鼠肺组织中 TGF- β 1 蛋白和 mRNA 的表达，尚能降低羟脯氨酸的含量从而减少胶原沉积，延缓肺纤维化病变的进程^[48]。

3.4 活血类

3.4.1 丹参 丹参的主要活性成分丹参酮 II A、丹酚酸 B、丹参素、隐丹参酮等具有广泛的药理活性。在肺纤维化的治疗中，与丹参相关的因子有 VEGF、TGF- β 、Hyp、ACE-2、ANG-（1-7）、TNF- α 和 IL-6 等^[49]。丹参被证明了能够抑制 BLM 诱导的肺纤维化大鼠肺组织中 VEGF、CTGF 和羟脯氨酸的表达，减少肺间质胶原的形成，发挥治疗肺纤维化的作用，同时丹参对于新冠恢复期所致肺纤维化的也具有潜在的成纤维生长因子受体（FGFR）靶点作用^[50-52]。丹参酮 II A 是丹参的代表成分之一，在丹参中的含量最高，能够多靶点发挥防治肺纤维化的作用。研究表明^[53]丹参酮 II A 能够下调 TGF- β 1 和 Smad-2 的表达，同时增强 Smad7 的表达发挥抗纤维化作用；丹参酮 II A 能够显著降低肺组织中丝氨酸蛋白酶抑制物超家族成员 PAI 的表达，调节其与尿激酶型纤溶酶原激活物（uPA）的平衡，促进细胞外基质的降解，从而干预肺纤维化的进展；丹参酮 II A 还能够干预一氧化氮合酶（iNOS）信号通路的激活，降低 iNOS 的表达，从而直接影响下游 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达阻止肺纤维化的形成。此外对于丹参酮 II A 抑制肺纤维化机制的研究还涉及了抑制 TGF- β 1/ALK5/Smad2/3 致纤维化信号通路和上调 ACE-2、ANG-（1-7）蛋白的表达等方面。此外丹参总酚酸、丹参酚酸 B、丹参素等成分在整体、细胞和分子水平上对肺纤维化也有一定的治疗作用。

3.4.2 川芎 川芎为血中之气药。川芎水煎液能够提高肺纤维化模型大鼠血清中 SOD 和谷胱甘肽（GSH）水平，从

而减低 BLM 诱导的肺泡炎症和肺纤维化程度^[54]。川芎嗪作为川芎的主要有效成分，被大量研究证实了能够通过降低 MMP-2 的表达降解细胞外基质、降低 TGF- β 1 表达减少胶原合成从而改善和影响肺纤维化的程度和进展^[55-56]。此外，郑小芳^[57]发现川芎嗪能够抑制 Shh 信号通路，减少 Shh、Gli1 的表达，从而抑制 EMT，减轻 BLM 诱导的肺纤维化模型的肺泡炎症和肺纤维化程度。

3.4.3 当归 当归在防治肺纤维化的实验中展现出了以下的机制^[58]：①抑制纤维组织增生，改善肺组织病理学；②降低肺指数，改善肺功能；③下调 TGF- β 1/CTGF 的表达，间接抑制成纤维细胞增殖、分化，进而抑制肺纤维组织的增生；④改善肺内微循环，改善血液流变学，与激素配伍增效且减轻其不良反应，保护血管内皮细胞；⑤上调谷胱甘肽还原酶的活性，延缓肺间质纤维化的进程；增加肺组织 SOD 的活性，降低 MDA 水平，减轻氧自由基损伤；⑥抑制细胞外基质重塑；⑦下调 Hyp 水平从而减轻肺纤维化；⑧调控 TNF- α 的表达。以上 8 点基本涵盖了肺纤维化所有的致病机制，由此可见，当归对于防治肺纤维化有着全面而充分的作用，为临床选药提供了一定的理论和研究基础。但是当归的具体起效部位及分子机制尚不完全清楚，仍需要根据相应的中医理论依据进行深入的探索。

此外，补气药白术，祛痰药川贝、半夏，以及活血药姜黄、红花、三七和虎杖对于延缓肺纤维化的进展、治疗肺纤维化均有一定的研究基础和临床作用。在治疗 COVID-19 恢复期伴肺纤维化的病人时，这些药物也能够根据病人的实际情况临证加减使用。

4 结语

综上所述，根据最新的疫情数据，可以预见目前 COVID-19 在国内的防治重点已经从控制传染和救治重症逐渐演变为患者的恢复和预后。肺纤维化极有可能是 COVID-19 恢复主要的后遗症，应当是恢复期的关键病理环节，因此针对肺纤维化进行救治，对患者的病情恢复和预后转归、提高患者的生存质量具有重要的意义。

根据 COVID-19 恢复期病人正虚邪恋、本虚标实的特点，其表现出的肺纤维化无论是“肺痹”还是“肺痿”都是以正虚为根本。这与 COVID-19 恢复期的患者气虚血瘀，兼有余邪未尽的核心病机相吻合。因此补气养阴、活血化瘀应为 COVID-19 恢复期肺纤维化的核心治法，并兼以健脾祛痰、清热化湿灵活加减用药。归纳了 COVID-19 恢复期常用中医方剂以及高频次用药，并列举了部分对于 COVID-19 恢复期伴有肺纤维化具有潜在治疗作用的中药，为中医临床治疗用药的选择提供参考，以期为患者肺纤维化的逆转、肺功能的改善、生活质量的提高及寿命的延长提供帮助。

参考文献：

[1] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J].

Nature, 2020, 579(7798): 270-273.

[2] 何 丽, 魏茂提, 韩 赓, 等. SARS 患者后遗症与 HLA-A 基因相关性的研究[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(9): 825-828.

[3] 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.

[4] 张思依, 向 阳, 高清华, 等. 新冠康复颗粒对于新型冠状病毒肺炎痊愈后肺纤维化保护机制的网络药理研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(5): 16-21.

[5] 梁 琪. 新型冠状病毒肺炎影像学检查、诊断及医院内感染预防与控制: 湖南省放射学专家共识[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(3): 221-228.

[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] 潘嘉祥, 吕晓东, 庞立健, 等. 基于肺络病理理论探讨补肺通络法治疗特发性肺纤维化的效应原理[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 86-89.

[8] 魏 媛, 郭思佳, 宋雅琳, 等. 肺痿、肺痹与肺间质纤维化证候认识[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 28-32.

[9] 肖小花, 李 戎, 梁繁荣, 等. 论中医“肺痿”一名与“肺纤维化”最为相俦[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6): 1045-1047.

[10] 葛阳涛, 胡海霞, 王雪京. 肺间质纤维化与肺痿[J]. 世界中医药, 2014, 9(8): 994-997.

[11] 田 野, 李瑞明, 任红微, 等. 生脉散用于新型冠状病毒肺炎恢复期治疗的可行性探讨[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 378-383.

[12] 王雪涛, 刘丽华. 中草药抗肺纤维化作用机制的研究[J]. 职业与健康, 2010, 26(1): 84-85.

[13] 赵维洪, 韩官君, 王晓燕, 等. 轻型普通型新冠肺炎中期恢复期中医证治体会[J]. 山西中医, 2020, 36(4): 36-37.

[14] 杨先照, 杜宏波, 赫伟丽, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期的中医药干预策略[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(5): 363-367.

[15] 赵四林, 柳玉佳, 范伏元, 等. 新型冠状病毒肺炎重症、危重症恢复期患者的中医药治疗策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(4): 387-391.

[16] 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.

[17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 801-805.

[18] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒肺炎恢复期中医康复指导建议(试行)[EB/OL]. (2020-2-22)[2020-3-2]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/24/content_5482544.html.

[19] 丛晓东, 曹 庆, 何 沂, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期肺纤维化的治疗思路与方法[J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1583-1586.

[20] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎各地诊疗方案综合分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.

[21] 刘城鑫, 卢以茜, 洪森楷, 等. 解读《新型冠状病毒肺炎恢复期中医药综合干预方案专家指导意见(草案)》[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(9): 1261-1264.

[22] 张 佳, 李晓东. 基于数据挖掘的各地区新冠肺炎恢复期中医药组方用药规律研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 117-121.

[23] 张 炜, 吴银根, 张惠勇, 等. 《上海市新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行)》解读[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(3): 1-4.

[24] 吕代雄. 华盖散合二陈汤加减治疗肺纤维化疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(23): 145-146.

[25] 于 龙. 麦门冬汤治疗特发性肺纤维化 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(6): 55-56.

[26] 韩颖萍, 黄 霞, 刘惠霞, 等. 沙参麦冬汤对肺间质纤维化大鼠氧自由基损伤及细胞外基质代谢的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2169-2171.

[27] 宗晨钟. 真武汤与炙甘草汤对肺纤维化新模型的疗效对比实验[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[28] 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[2021-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20201211.1741.042.html>.

[29] 王明新. 甘草防治肺纤维化的研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(23): 3503-3504.

[30] 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.

[31] 赵 虹, 蒋江涛, 郑秋生. 甘草查耳酮 A 药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3814-3818.

[32] 张鹏葛, 王一瑞, 舒占钧, 等. 基于数据挖掘分析治疗新型冠状病毒肺炎不同阶段中药处方用药规律[J]. 中国医药, 2020, 15(8): 1164-1169.

[33] 崔国宁, 刘喜平, 曾庆涛, 等. 黄芪联合湿生扁蕾抗肺纤维化的研究分析[J]. 今日药学, 2020, 30(8): 521-524; 537.

[34] 栾智华, 张东坡, 刘必旺, 等. 黄芪甲苷对肺纤维化小鼠 VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1611-1613.

[35] 黄霖晗, 韩 佳, 徐昌君, 等. 黄芪甲苷对肺纤维化小鼠 α -SMA、I 型和 III 型胶原表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 47-50.

[36] 范沐霞, 赵塔娜, 刘伟伟, 等. 黄芪甲苷抗纤维化的机制研究[J]. 微量元素与健康研究, 2019, 36(4): 72-74.

[37] 庞宇涵, 王 彤, 李瑞丽. 8 种中药有效成分治疗肺纤维化研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(9): 952-954; 965.

[38] 杨 军. 黄芪对博来霉素肺纤维化大鼠肺组织 SOD、MDA 含量表达的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(8): 67-69.

[39]

栾智华, 柴 智, 任晋宏, 等. 黄芪糖蛋白对博莱霉素诱导小鼠肺纤维化的干预作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1411-1413.

[40]

栾增强, 曹文富. 黄芪防治肺纤维化的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 275-277.

[41]

杨 露, 陈盼盼, 罗 敏, 等. 人参总皂苷抑制肺纤维化大鼠血清氧化水平的研究 (英文) [J]. 遵义医学院学报, 2019, 42(2): 121-127.

[42]

张心月, 张 丹, 李 慧, 等. 丹参、人参、连翘、麦冬对肺纤维化模型大鼠肺组织中 BMP-4 表达的影响 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1062-1066; 1074.

[43]

张心月, 李 慧, 尹亚慧, 等. 连翘、麦冬对肺纤维化大鼠 TIMP-1 表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(2): 175-180.

[44]

王丽芹. 养阴类中药对博莱霉素致肺纤维化大鼠的干预作用及机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.

[45]

李雅群, 相美容, 容 蓉, 等. 北沙参石油醚部位抑制 TGF- β 1 诱导的 A549 细胞上皮间质转化 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1736-1741.

[46]

文高艳, 周贤梅. 陈皮有效成分在呼吸系统中的作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(3): 385-386.

[47]

周贤梅, 赵 阳, 何翠翠, 等. 陈皮挥发油对大鼠肺纤维化的干预作用 (英文) [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(2): 200-209.

[48]

肖 娜, 周贤梅, 李建新. 陈皮碱性提取物抗肺纤维化活性成分筛选研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(92): 44-45; 49.

[49]

王 鹤, 田 蓓, 孙青青, 等. 丹参在肺纤维化治疗中的研究进展 [J]. 人人健康, 2020(11): 264.

[50]

宫金艳. 丹参对大鼠肺纤维化的影响研究 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(2): 122-123.

[51]

边亚倩, 马 婧, 任 越, 等. 基于 VEGFR, FGFR 探讨中药方剂对 COVID-19 后遗症肺纤维化的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1481-1487.

[52]

燕小宁, 张 娜. 丹参下调早中期肺间质纤维化模型大鼠肺组织中 VEGF 的表达 [J]. 临床医药实践, 2015, 24(6): 438-441.

[53]

葛春蕾, 张兴彩, 李珂珂. 单味中药及其提取物在肺纤维化治疗中的研究进展 [J]. 中医药学报, 2020, 48(6): 67-72.

[54]

阎小燕, 韩 佳, 朱 雪, 等. 活血药对肺纤维化模型大鼠肺组织超氧化物歧化酶和谷胱甘肽表达的影响 [J]. 山东中医杂志, 2015, 34(12): 941-943.

[55]

王增欣. 川芎嗪对博莱霉素致肺间质纤维化大鼠 MMPs 表达的影响 [D]. 保定: 河北大学, 2011.

[56]

朱 哲, 叶 涛, 孙 嘉, 等. 地塞米松联合川芎嗪对肺纤维化大鼠肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 含量及肺纤维化程度的影响 [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2015, 10(2): 107-112.

[57]

郑小芳, 胡慧佳, 李 跃, 等. 川芎嗪减轻博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化的作用机制研究 [J]. 浙江医学, 2019, 41(14): 1468-1472; 1454.

[58]

任春贞, 骆亚莉, 刘永琦, 等. 当归防治肺纤维化的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 199-201.