DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.07.024

# 从瘀论治特发性肺纤维化研究进展

刘勇明[1,2],吕晓东[1],庞立健[2],臧凝子[2],王靖宇[1],王佳然[1],梁元钰[1],邹吉宇[1],郑钰[2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

**摘要**:特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)是一种慢性纤维化致死性间质性肺疾病,目前除肺移植外尚无特效治疗方法。现代医学研究表明可从凝血-纤溶系统失衡、血小板活化、病理性血管新生等方面讨论IPF发病机制。中医理论认为"瘀"贯穿于IPF病程始终,故将活血化瘀法确立为治疗IPF的重要方法,结合益气、养阴、祛痰等治法。研究发现从瘀论治对IPF患者具有确切疗效,可有效缓解临床症状、延缓疾病进展;从瘀论治IPF主要通过改善凝血-纤溶系统失衡、干预血小板活化、减少血管新生等多重机制发挥抗肺纤维化作用。从中医学和对现代医学IPF之"瘀"的认识、从瘀论治IPF相关治法和现代生物学机制等方面进行综述,从而揭示从瘀论治IPF的科学内涵,同时为丰富中医治瘀方法提供新的理论依据。

**关键词**:特发性肺纤维化;血瘀;活血化瘀;生物学机制;研究进展
**中图分类号**:R256.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)07-0108-06

## Research Progress on Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Blood Stasis

LIU Yongming[1,2],LYU Xiaodong[1],PANG Lijian[2],ZANG Ningzi[2],WANG Jingyu[1],
WANG Jiaran[1],LIANG Yuanyu[1],ZOU Jiyu[1],ZHENG Yu[2]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China)

**Abstract**:Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) is a chronic and fibrotic lethal interstitial lung disease. There is no specific treatment except lung transplantation. Modern medical research shows that the pathogenesis of IPF can be discussed from the aspects of imbalance of coagulation-fibrinolysis system,platelet activation and pathological angiogenesis. According to the theory of traditional Chinese medicine(TCM),"blood stasis" runs through the course of IPF. Therefore,the method of promoting blood circulation for removing blood stasis is established as an important method for the treatment of IPF,and combined with the methods of benefiting Qi,nourishing Yin and dispelling phlegm,the research has found that the treatment of IPF from blood stasis has a definite therapeutic effect on IPF patients,which can effectively alleviate clinical symptoms and delay disease progression,and mainly plays an anti-pulmonary fibrosis role by improving the imbalance of coagulation-fibrinolysis system,intervening platelet activation,reducing angiogenesis and other multiple mechanisms. This article reviewed the understanding of "blood stasis" of IPF in TCM and modern medicine,the related treatment methods of IPF from blood stasis,and the modern biological mechanism of the treatment of IPF from blood stasis,so as to reveal the scientific connotation of the treatment of IPF from blood stasis and provide a new theoretical basis for enriching the TCM methods of treating blood stasis.

**Keywords**:idiopathic pulmonary fibrosis;blood stasis;promoting blood circulation for removing blood stasis;biological mechanism;research progress

---

**基金项目**:国家自然科学基金青年科学基金项目(82204993,82204787);国家自然科学基金面上项目(82274440);国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目(辽财指社〔2022〕304号);辽宁省科技厅中央引导地方科技发展资金项目(2023JH6/100100025);辽宁省自然科学基金联合基金面上资助计划项目(2023-MSLH-183);辽宁省科技厅创新能力提升联合基金项目(2022-NLTS-13-03);吕晓东辽宁省名中医传承工作室建设项目(辽中医药函〔2021〕1号);沈阳市科技创新平台专项绩效奖励项目-沈阳市中医肺病临床医学研究中心(233240);辽宁中医药大学自然科学类重点项目(2021LZY040)

**作者简介**:刘勇明(1991-),男,辽宁葫芦岛人,主治医师,博士在读,研究方向:中医药治疗肺系疾病基础和临床。
**通讯作者**:吕晓东(1966-),女,辽宁沈阳人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药治疗肺系疾病基础和临床。E-mail:deanoftcm@126.com。

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)是一种慢性纤维化致死性间质性肺疾病,目前已影响全球约 300 万人,中位生存期约为 3.8 年,5 年生存率小于 30%,且发病率、病死率逐年增高,严重危害公众健康[1-2]。尽管 IPF 诊疗技术不断进步,但是治疗药物非常有限,尼达尼布和吡啡尼酮的批准上市在一定程度上挽救了治疗匮乏的局面,同时存在治疗费用昂贵、不良反应严重、无法改变 IPF 生存率等问题[3]。因此,寻找防治 IPF 更为有效的治疗药物以减缓肺纤维化发展进程,对于丰富 IPF 临床治疗途径具有重要意义和应用价值。项目组以中医络病理论为启发,以肺络构效失衡理论指导 IPF 病、机、证、效体系,创造性提出 IPF 核心病机在于“肺虚络瘀”,虚和瘀作为致病要素贯穿于 IPF 病程始终,应用益气养阴活血通治法干预 IPF 获效颇丰[4-5]。大量临床研究表明活血化瘀法治疗 IPF 疗效确切,可有效缓解临床症状、改善呼吸困难和肺部影像、提高血氧分压、肺功能和运动耐量、减少不良反应[6-7]。实验研究发现活血化瘀法干预 IPF 效应机制在于减少血管新生、改善细胞外基质(extracellular matrix,ECM)代谢、抗氧化应激、抑制上皮/内皮间质转化(epithelial mesenchymal transition/endothelial mesenchymal transition,EMT/EndMT)等方面[8-9]。由此可见,中医从瘀论治 IPF 进展显著,故本文从中医学和对现代医学 IPF 之“瘀”的认识、从瘀论治 IPF 相关治法和现代生物学机制进行综述,从而揭示从瘀论治 IPF 的科学内涵,同时为丰富中医治瘀方法提供新的理论依据。

## 1 中医学对 IPF 之“瘀”的认识

现代医家根据 IPF 临床特点多将其归属于“肺痿”“喘证”“肺痹”等范畴,“肺为血脏”易成瘀,肺生血乃肺瘀形成之物质基础,血瘀与 IPF 发病密切相关,古今医家对此进行广泛论述[10-11]。清代唐宗海《血证论》记载:“内有瘀血,气道阻塞,不得升降而喘”“瘀血乘肺,咳逆喘促,鼻起烟煤”,指出瘀而致喘咳。清代张锡纯《医学衷中参西录》记载:“肺脏有所损伤,其微丝血管及肺泡涵津液之处,其气化皆湮淤凝滞,致肺失其玲珑之体,则有碍于阖辟之机,呼吸即不能自如矣”,提示肺脏生理功能损伤与血液瘀滞密切相关。清代林佩琴《类证治裁》记载:“诸痹……良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭,正气为邪所阻而不能宣行,因而留滞,气血凝滞,久而成痹”,说明肺痹病机演变特征在于正气虚衰、气血凝滞。项目组认为 IPF 之瘀以肺络受损、瘀阻肺络为主,与微型癥瘕形成病理特征大致相似[12]。代瑜等[13]指出肺部血脉之络不畅、肺络瘀阻是 IPF 病机关键。胡梦娟等[14]将 IPF 病机要点概括为“肺失治节,因虚致瘀”,“肺肾气阴两虚”为本,“肺失治节、瘀阻肺络”为要,肺失治气、肺失治血、肺失治水相互影响、相互渗透,“虚”“实”兼夹,恶性循环。王凡等[15]采用单组率 Meta 分析发现我国 IPF 中医证候分布特征为气虚血瘀证、肺脾肾气虚证和痰浊壅肺证,且中纬度地区气虚血瘀证发生率较高。张南星等[16]基于数据挖掘发现 IPF 常见中医证候以痰瘀阻肺证最为多见。综观众多医家意见,瘀既是病理产物又是致病因素,病而致瘀,瘀而致病,血瘀这一关键病机贯穿病程始终。

## 2 现代医学对 IPF 之“瘀”发病机制的认识

根据中医血瘀理论,IPF 发病机制涉及凝血-纤溶系统失衡、血小板活化、病理性血管新生等多方面因素。现代医学研究认为血液高凝状态以及持续性纤维蛋白沉积是 IPF 形成的主要因素[17],相关证据表明血清 D-二聚体升高与发生 IPF 急性加重的风险相关[18-19],提示 IPF 发病过程中普遍存在凝血-纤溶系统失衡现象,凝血系统增强以及抗凝/纤溶系统抑制减少 ECM 降解,导致 IPF 慢性纤维化效应[20]。《Nature》杂志发表研究发现大量巨核细胞在肺内动态生产血小板的新观点,其数量约占血小板总产量的 50%[21],这一研究打破了人们以往对血小板生成部位的认识。血小板是来自髓质巨核细胞片段形成的无核元件,以非活化形式在机体中循环。当静息血小板受到刺激后将发生结构变化,由平滑的、无黏性状态迅速扩展转变为不规则的、黏性的树突型状态,并伸出伪足,释放多种生物活性物质,即血小板活化[22]。研究显示,IPF 发病机制与血小板活化及其活化后分泌的大量生物活性物质,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、血清素、P 选择素、血小板衍生生长因子(platele derived growth factor,PDGF)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β,TGF-β1)以及其他信号通路分子关系密切[23]。血小板活化能够通过成纤维细胞和肌成纤维细胞异常增殖、调控免疫细胞相互作用、激活 EMT 以及促进炎症因子分泌等多种途径参与 IPF 进程[24]。近年来,有学者认为 IPF 是一种微血管重塑紊乱的慢性进行性肺部疾病,病理性血管新生可能是促成 IPF 的重要启动环节之一[25]。研究发现 IPF 早期即可出现病理性血管新生,炎性细胞浸润造成肺组织缺氧状态,通过缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor,HIF)刺激血管过度新生,血管新生和炎性反应相互促进,推进 IPF 疾病进程[26-27]。IPF 发病过程中,VEGF、血管生成素、CXC 趋化因子、PDGF、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor,PEGF)、成纤维生长因子(fibroblast growth factor,FGF)、血栓素等细胞因子调控内皮细胞增殖、迁移、分化,引发病理性血管新生[28]。

IPF 之“瘀”既是病理产物又是致病因素,IPF 病理特征主要表现为肺泡上皮细胞损伤、ECM 大量沉积、EMT、成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,上述病理特征与病理产物瘀滞的特点相一致。IPF 自噬表达不足能够激活 EMT 过程、加速成纤维细胞/肌成纤维细胞生成活化和 ECM 沉积、导致肺泡上皮细胞过度凋亡[29];IPF 病变过程中产生过量活性氧自由基可引发氧化应激,致使肺组织发生异常修复,促进成纤维细胞聚集与增殖,诱导 EMT 和成纤维细胞向肌成纤维细胞转化[30]。综上,IPF 之“瘀”的病理过程十分复杂,可涉及凝血-纤溶系统失衡、血小板活化、病理性血管新生、氧化应激、自噬不足等多个方面。

## 3 从瘀论治 IPF 研究进展

3.1 从益气化瘀论治 IPF 清代王清任《医林改错》记载:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而为瘀”,指出气血关系紊乱能够促进 IPF 发生发展,运用益气化瘀法进行治

疗，既针对发病之因气虚治疗，又利于瘀血之病理产物消散，延缓 IPF 病变进程[31]。项目组运用数据挖掘技术分析治疗 IPF 中药复方发现，益气活血通络是治疗 IPF 的代表治法之一[32]。益气活血法治疗 IPF 临床疗效和安全性 Meta 分析显示，益气活血中药临床疗效显著，在改善临床症状、提高生活质量和运动耐量方面优于单纯西药治疗，且安全性较高[33-34]。经典名方补阳还五汤是治疗气虚血瘀证的常用方剂，临床研究发现补阳还五汤联合吡非尼酮治疗气虚血瘀证 IPF 患者可明显改善临床症状和呼吸困难程度、提高 6 min 步行距离和生活质量，降低吡非尼酮不良反应[35]；补阳还五汤治疗 IPF 临床疗效 Meta 分析显示，补阳还五汤可提高临床总有效率和动脉血氧分压水平，且未增加不良事件发生率[36]。也有学者临床应用益气活血固本方对 IPF 患者进行治疗，发现可改善呼吸症状、增加运动耐量、延缓肺功能下降以及提高生活质量[37]。临床研究发现益气活血法配合无创呼吸机能够改善 IPF 患者动脉血气指标和肺功能指标，提高治疗效果[38]。基础研究证实，补阳还五汤可能从改善肺微循环的白细胞黏附、降低全血黏度、抗炎、抑制肺小动脉血管病变、增强肺功能、减少胶原蛋白合成、抗氧化应激、激活自噬、干预肺组织 EndMT、抗纤维化等方面发挥干预作用[39-42]。益气化瘀类方药如当归补血汤通过抑制炎症反应和血管新生减轻纤维化程度[43-44]，益气活血方通过抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化降低纤维化程度[45]，芪归方通过减少 ECM 沉积以抑制肺泡炎症和纤维化[46]。

3.2 从养阴化瘀论治 IPF 《灵枢·本神》记载："五脏主藏精者也，不可伤，伤则失守而阴虚，阴虚则无气，无气则死矣"，肺朝百脉，肺脏阴虚发热而痿，亦可导致血脉瘀滞，项目组认为阴虚证是 IPF 病情发展的转折点[47]，针对阴虚为主的 IPF 治疗运用养阴化瘀法配合补气药获效显著。临床应用中，养阴利咽、活血化瘀之肺纤方能够有效改善阴虚血瘀型 IPF 患者临床症状和体征、氧合功能以及肺部间质性浸润程度发挥治疗作用[48]；益气养阴、化瘀通络之络通纤溶饮治疗 IPF 疗效确切，在改善临床症状、提高生存质量方面效果卓然[49]。基础研究证实，益气养阴活血法之参七虫草方能够干预 IPF 大鼠肺纤维化进程，作用机制可能与抑制血管新生和炎症反应有关[50-51]；益气养阴活血法立方之抗纤合剂能够有效降低 IPF 大鼠肺组织炎症和肺纤维化程度，下调 TGF-β1 mRNA 表达[52]；益气养阴、活血化瘀之养阴益气合剂能够明显延缓 IPF 大鼠肺纤维化进程，其作用机制可能通过抑制 TGF-β/Sma 和 Mad 相关蛋白（Sma and Mad-related protein，Smad）信号通路介导 EMT[53]；益气养阴祛瘀方药能够有效减轻 IPF 大鼠肺纤维化程度，其作用机制可能与抗肺组织氧化损伤有关[54]。

3.3 从祛痰化瘀论治 IPF 《灵枢·百病始生》记载："凝血蕴里而不散，津液涩渗，著而不去而积成矣"，痰、瘀均属有形实邪，亦可相互转化，形成痰瘀互结病理变化。项目组认为 IPF 发病之果以及变证之因均在于痰、瘀、毒，最终导致 IPF 病情危笃之态[55]。针对痰瘀互结的 IPF 治疗运用祛痰化瘀法临床效果颇丰。临床应用中，自拟化痰逐瘀汤联合 N-乙酰半胱氨酸泡腾片可明显改善 IPF 痰瘀互结证患者临床症状、肺功能以及血氧饱和度指标[56]；培元祛瘀方化裁可明显改善痰瘀阻络型 IPF 患者临床症状和肺功能，减少病情急性加重，提升生活运动耐力和生活质量[57]。基础研究证实，祛痰化瘀之丹贝益肺汤能够抑制 IPF 大鼠内皮素-1、血小板假性生长因子含量、调控血管内皮细胞热休克蛋白 12B 表达发挥血管内皮保护功能[58]；益气养阴、化痰活血组方之中药化纤煎冻干粉溶液能够减少人胚肺成纤维细胞 ECM 分泌发挥抗纤维化作用，抑制炎症因子肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）分泌和核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）炎症信号通路活化从而发挥治疗作用[59]；从痰瘀理论立法之肺纤方能够通过抑制肺成纤维细胞增殖、分化，减少胶原沉积从而发挥干预作用，其机制可能与磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/AKT 信号通路有关[60]。

## 4 从瘀论治 IPF 现代生物学机制

4.1 改善凝血-纤溶系统失衡 凝血-纤溶系统失衡是推动 IPF 发生发展的要素之一，肺组织损伤则可激活凝血级联反应，导致肺内纤维蛋白沉积，肺纤维化进程加速。李晗等[61]研究发现，雾化吸入丹参有效成分能降低肺纤维化大鼠血浆活化凝血因子 7 复合物、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物、凝血因子 X（coagulation factor X，FX）含量，上调肺组织型纤溶酶原激活物蛋白表达，下调肺组织蛋白酶激活受体-2、纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）蛋白表达，提示其机制可能与改善凝血-纤溶系统异常有关。顾燕兰等[62]研究表明，莪术醇能降低肺纤维化大鼠肺组织中 PAI-1 表达，通过阻断凝血酶活化改善肺纤维化病变。李红等[63]研究发现，水蛭素能降低肺纤维化大鼠肺组织中 PAI-1 表达，进而减轻大鼠肺泡炎和肺纤维化程度。

4.2 干预血小板活化 血小板是 TGF-β 重要来源，而 TGF-β 是驱动各种组织纤维化发展的主要促纤维化细胞因子。血小板活化后引发的高凝状态和持续纤维蛋白沉积则可导致 IPF 发生发展，亦可直接或间接导致凝血功能障碍、凝血因子过度分泌，激活细胞因子网络效应，引发 IPF 进展。项目组研究发现，益气养阴活血通络之参龙煎剂能降低肺纤维化大鼠血浆 PAI、FⅨ、FⅦ、血小板因子 4 含量以及血小板 CD41、CD62P 表达水平，下调肺组织 CD40、CD40L 蛋白表达，提示其机制可能与抑制血小板活化和 CD40-CD40L 系统有关[64]。王如伟等[65]研究表明，银杏叶提取物制剂具有抗血小板聚集作用并能显著降低血小板活化因子含量。

4.3 减少血管新生 IPF 发病过程中导致肺泡-毛细血管屏障破坏，炎性细胞浸润和 ECM 沉积造成肺组织处于缺氧状态，HIF-1α 通过诱导 VEGF、PDGF、PEGF 表达，导致广泛病理性血管新生，从而加速 IPF 进程。鲁辰希等[66]研究表明，当归补血汤能升高 IPF 大鼠肺组织内皮抑素蛋白表达，降低肺组织 HIF-1α、CD34 蛋白表达，改善肺小动脉血管状态，通过增加肺部供氧、抑制血管新生，从而延缓 IPF 病理进程。张宁等[67]研究发现，扶正剔邪搜络方能降低肺纤维化大鼠肺组织

VEGF－A 及其受体 VEGFR－2 表达以及微血管密度，提示其机制可能与抑制异常血管新生活动有关。范锐等[68]研究发现，补阳还五汤能降低肺纤维化大鼠血浆中 VEGF、PDGF 水平，升高血浆中 PEDF 水平，进而减轻肺纤维化程度。陈炜等[50]研究表明，益气养阴活血立法之参七虫草方能降低 IPF 大鼠血清中 HIF－1α、PDGF 含量，升高血清中 PEDF、内皮生长抑制素表达，其机制可能与调节血管新生相关因子从而抑制血管新生有关。

4.4 其他机制 除上述机制外，从瘀论治 IPF 尚可通过激活细胞自噬、抑制 EMT/EndMT、改善 ECM 代谢、抗氧化应激等机制发挥抗 IPF 作用。ECM 大量沉积并使肺组织硬度增加是 IPF 形成的重要标志。α－平滑肌肌动蛋白（α－smooth muscle actin，α－SMA）作为细胞骨架蛋白，乃促纤维化关键因子，通过产生纤维连接蛋白（fibronectin，FN）、胶原蛋白、层粘连蛋白（laminin，LN）等基质成分致使肺组织结构破坏[69]。林凌桑等[70]研究发现，化瘀理肺方能降低肺纤维化大鼠肺组织 α－SMA 蛋白与提高肺组织 miR－27a 表达，双荧光素酶报告基因证实 miR－27a 与 ACTA2 基因（α－SMA 蛋白编码基因）存在结合位点，提示化瘀理肺方可通过减少胶原沉积发挥防治作用，其机制可能与促进 miR－27a 表达有关。周世琴等[71]研究表明，益气养阴活血方能降低 IPF 大鼠肺组织 FN、LN、基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9，MMP）、TGF－β1、Smad3 表达，升高肺组织基质金属蛋白酶抑制剂 1（tissue inhibitor of metalloproteinase 1，TIMP1）表达，调节 MMP－9/TIMP－1 平衡，改善 ECM 沉积，延缓肺纤维化发展。EMT/EndMT 乃 IPF 发病中心环节之一，肺泡上皮细胞和血管内皮细胞因持续刺激而导致细胞完整性遭到破坏，介导细胞表型向成纤维细胞转变。宋思雨等[72]研究表明，补阳还五汤能降低 TGF－β1 诱导肺泡上皮细胞蛋白Ⅰ型胶原 A1、锌指蛋白、波形蛋白转录因子水平，提示补阳还五汤通过抑制 EMT 延缓肺纤维化进展。渠景连等[73]研究发现，补阳还五汤能升高 TGF－β1 诱导人肺动脉内皮细胞和 IPF 大鼠肺组织中血管内皮细胞钙黏蛋白、血小板内皮细胞黏附分子 1 水平，降低成纤维细胞特异性蛋白 1、α－SMA 水平，说明补阳还五汤通过抑制 EndMT 减轻肺纤维化程度。氧化应激是 IPF 主要病理机制之一，过量蓄积的活性氧能够诱导促纤维化因子分泌，导致肺组织损伤和影响纤维化进程[42,44]。张喆等[41]研究发现，补阳还五汤能降低 IPF 大鼠肺组织和血清中丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量，升高肺组织和血清中超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH－Px）、过氧化氢酶（catalase，CAT）活性，提示补阳还五汤通过启动 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶－1 信号通路介导抗氧化效应，延缓 IPF 病理进程。刘娜等[74]研究表明，当归补血汤能升高 IPF 大鼠血清中 SOD、CAT、GSH－Px 活性，降低血清中 MDA 含量，提示当归补血汤通过调节蛋白激酶 D1/NF－κB/锰超氧化物歧化酶线粒体核抗氧化通路，提高机体抗氧化能力，减轻肺纤维化程度。细胞自噬是机体适应不同环境的有效内部调节机制，肺组织自噬水平不足促进 IPF 发生发展，激活自噬通过改善上皮细胞衰老、促进成纤维细胞凋亡、抑制 EMT 等多种途径延缓肺纤维化进程。孙春斌等[75]研究发现，三七总皂苷能上调肺纤维化小鼠肺组织中自噬标志蛋白 LC3B、Beclin－1 表达，下调肺纤维化小鼠肺组织中自噬标志蛋白 p62 表达，降低肺组织 PI3K、AKT、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）磷酸化水平，提示三七总皂苷可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活细胞自噬从而缓解肺纤维化进程。潘怡等[76]研究表明，补阳还五汤能降低肺纤维化小鼠肺组织核糖体 S6 水平，升高肺组织 LC3－Ⅱ水平及自噬小体数量，下调肺组织 mTOR 表达，提示补阳还五汤可能通过下调介导细胞自噬 mTOR 蛋白表达激活自噬，进而发挥抗肺纤维化作用。

## 5 总结与展望

综上所述，中医学与现代医学均可从凝血－纤溶系统失衡、血小板活化、病理性血管新生等方面讨论 IPF 发病机制，且中医学理论研究明确表明“瘀”贯穿于 IPF 病程始终。针对 IPF“瘀”之核心病机，以活血化瘀法为基本治法，并辅以益气、养阴、祛痰等其他治法，益气化瘀法在临床应用与基础研究方面论述较为详细，可作为主要治法进行拓广；基于基础实验和临床验证，滋阴养阴类单味药或养阴化瘀类中药复方防治 IPF 疗效显著，但与现代医学理论联系有待进一步深入研究；祛痰化瘀法可有效延缓 IPF 病理过程，与抗炎症反应、抗氧化应激、抗 ECM 沉积等病理机制联系密切。从瘀论治 IPF 临床运用上对 IPF 患者效果显著，可有效缓解临床症状、延缓疾病进展；基础研究证实从瘀论治 IPF 主要通过改善凝血－纤溶系统失衡、干预血小板活化、减少血管新生、激活细胞自噬、抑制 EMT/EndMT、改善 ECM 代谢、抗氧化应激等多重机制发挥抗肺纤维化作用。

目前从瘀论治 IPF 研究取得较大进展，但仍然存在很多不足之处。古代经典名方研究多以基础实验为主阐明防治机制；现代名医自拟方研究则以临床疗效为关注点，但在临床评价方面存在一定主观影响，且缺乏基于人体血液和肺泡灌洗液等生物标本的实验研究。因此，充分挖掘古籍文献信息，借助现代多学科研究技术，详细阐发从瘀论治 IPF 的物质基础及作用机制，使从瘀论治 IPF 在“理、法、方、药”层面达到统一，以期更为系统地揭示从瘀论治 IPF 的科学内涵，同时为丰富中医治瘀方法提供新的理论依据。

## 参考文献

[1] PEREZ－FAVILA A，GARZA－VELOZ I，DEL SOCORRO HERNANDEZ－MARQUEZ L，et al. Antifibrotic drugs against idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis induced by COVID－19：therapeutic approaches and potential diagnostic biomarkers[J]. Int J Mol Sci，2024，25(3)：1562.

[2] RAGHU G，REMY－JARDIN M，RICHELDI L，et al. Idiopathic pulmonary fibrosis（an update）and progressive pulmonary fibrosis in adults：an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline

[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18 - e47.
[3] PITRE T, MAH J, HELMECZI W, et al. Medical treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta - analysis[J]. Thorax, 2022, 77(12): 1243 - 1250.
[4] 刘妍彤, 吕晓东, 庞立健, 等. 通络补络法扭转特发性肺纤维化肺虚络瘀病机的现代医学基础[J]. 中医杂志, 2017, 58(16): 1381 - 1384.
[5] 郑钰, 吕晓东, 庞立健, 等. 特发性肺纤维化肺虚络瘀证病证结合生物标志物[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1314 - 1317.
[6] 杨红梅, 赵清鸿, 玉结珍. 活血化瘀法在特发性肺纤维化的应用概况[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(12): 2401 - 2406.
[7] 闫蔷薇, 王至婉. 活血化瘀方治疗特发性肺纤维化的有效性和安全性 Meta 分析[J]. 中医研究, 2017, 30(9): 51 - 55.
[8] 郭楠楠, 张彭, 谢洋. 活血化瘀法治疗特发性肺纤维化的研究与思考[J]. 世界中医药, 2021, 16(13): 1998 - 2000, 2004.
[9] 安丽萍, 杜全宇, 杨晗, 等. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的机制研究进展[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2023, 25(6): 2122 - 2131.
[10] 黄丽娜, 张伟. 从"肺为血脏"探讨血瘀与肺间质纤维化关系[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3859 - 3861.
[11] 梁元钰, 吕晓东, 庞立健, 等. 基于"金水相生"理论探讨"肺生血"与特发性肺纤维化的效应机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10): 4645 - 4649.
[12] 于睿智, 庞立健, 王天娇, 等. 从虚、毒、痰、瘀辨治特发性肺纤维化[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5815 - 5818.
[13] 代瑜, 肖书熠, 齐凤军. 从中医瘀病角度辨治特发性肺纤维化[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(5): 572 - 577.
[14] 胡梦娟, 陈炜. 特发性肺纤维化"肺失治节, 因虚致瘀"病机研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(2): 29 - 31.
[15] 王凡, 李培. 特发性肺纤维化中医证候分布频率的 Meta 分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(26): 83 - 89.
[16] 张南星, 王至婉. 特发性肺纤维化中医证候规律研究[J]. 新中医, 2018, 50(12): 31 - 35.
[17] ISHIKAWA G, ACQUAH S O, SALVATORE M, et al. Elevated serum D - dimer level is associated with an increased risk of acute exacerbation in interstitial lung disease[J]. Respir Med, 2017, 128: 78 - 84.
[18] JIANG Q, LIU C L, LIU S Y, et al. Dysregulation of BMP9/BMPR2/SMAD signalling pathway contributes to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension induced by bleomycin in rats[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(1): 203 - 216.
[19] 孙莹, 余勤. 凝血纤溶系统失衡与特发性肺间质纤维化发病机制及治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(6): 689 - 695.
[20] 王佳然, 刘勇明, 庞立健, 等. 基于"肺生血"理论探讨特发性肺纤维化的效应机制[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2987 - 2989.
[21] LEFRANÇAIS E, ORTIZ - MUÑOZ G, CAUDRILLIER A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. Nature, 2017, 544(7648): 105 - 109.
[22] RUBENSTEIN D A, YIN W. Platelet - activation mechanisms and vascular remodeling[J]. Compr Physiol, 2018, 8(3): 1117 - 1156.
[23] 朱凌云, 吕晓东, 高嘉营. 基于肺虚络瘀理论探究肺间质纤维化的凝血机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(3): 392 - 394.
[24] LINDBERG U, SVENSSON L, HELLMARK T, et al. Increased platelet activation occurs in cystic fibrosis patients and correlates to clinical status[J]. Thromb Res, 2018, 162: 32 - 37.
[25] BARUAH J, WARY K K. Exosomes in the regulation of vascular endothelial cell regeneration[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 7: 353.
[26] 陈炜, 胡梦娟. 中医药干预特发性肺纤维化血管新生相关通路研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(10): 19 - 22.
[27] YANAGIHARA T, TSUBOUCHI K, ZHOU Q, et al. Vascular - parenchymal cross - talk promotes lung fibrosis through BMPR2 signaling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(11): 1498 - 1514.
[28] 吴妍, 张军, 郑金旭. 血管生成与肺纤维化的发生发展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(2): 197 - 202.
[29] 刘妍彤, 吕晓东, 庞立健, 等. "肺虚络瘀"病机观与细胞自噬在特发性肺纤维化发病过程中相关性探讨[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6437 - 6440.
[30] 郭春玉, 张诗晨, 方军. 特发性肺纤维化中氧化应激调控机制的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(6): 999 - 1002.
[31] 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.
[32] 吕晓东, 刘创, 庞立健, 等. 基于数据挖掘的特发性肺纤维化中医治法方药研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2510 - 2514.
[33] 吴孝政, 黄高, 李文, 等. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的临床疗效和安全性的系统评价及 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2): 218 - 223.
[34] 王艳梅, 董浩然, 孟泳, 等. 基于益气活血法治疗气虚血瘀型特发性肺纤维化疗效 Meta 分析[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2020, 22(9): 3110 - 3115.
[35] 苏健. 基于益气活血法应用补阳还五汤治疗特发性肺纤维化的临床研究及对其机制的实验探讨[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
[36] 韩烁, 孟昭阳, 刘骅漫, 等. 基于网络药理学和 Meta 分析探讨补阳还五汤治疗特发性肺纤维化作用机制[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(2): 161 - 170.
[37] 任璐瑶, 孟泳, 贺启萌. 益气活血固本方治疗特发性肺纤维化的临床观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(11): 29 - 32.
[38] 张辰慧, 宋洋, 侯维维, 等. 益气活血法配合无创呼吸机对特发性肺纤维化患者肺功能影响的临床观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28(12): 2178 - 2181.
[39] 刘必旺, 赵焕. 补阳还五汤对特发性肺纤维化模型大鼠的改善作用机制[J]. 中国药房, 2023, 34(14): 1671 - 1675.
[40] 韩云鹏, 田津, 刘立石, 等. 从微观血瘀角度探讨补阳还五汤

对特发性肺纤维化大鼠的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 887 - 894.
[41] 张喆, 赵舒, 韩云鹏, 等. 补阳还五汤对特发性肺纤维化大鼠 Keap1/Nrf2/HO - 1 抗氧化信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 9 - 16.
[42] 杨邯捷, 赵惠亮, 渠景连, 等. 补阳还五汤对特发性肺纤维化模型大鼠肺组织内皮间质转化的影响及其机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(20): 2757 - 2762.
[43] 王杰鹏. 基于 TLR4/NLRP3 信号通路研究 IPF 气虚血瘀状态物质基础及当归补血汤干预机制[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2020.
[44] 鲁辰希. 基于气虚血瘀 - 血管新生相关性的当归补血汤干预实验性特发性肺纤维化机制研究[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2020.
[45] 赵彩萍. 益气活血法抑制 CDK1/Src/Erk 通路抗肺纤维化的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
[46] 彭艳芳. 基于 TGF - β/smad/miRNA 信号通路探讨芪归方对特发性肺纤维化的临床和实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
[47] 任延毅, 吕晓东, 庞立健, 等. 基于病证结合与证素理论分析阴虚证特发性肺纤维化患者的呼吸功能及预后[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1957 - 1960.
[48] 王琦. 肺纤方治疗阴虚血瘀肺纤维化临床疗效的回顾性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
[49] 方朝义, 王玉栋, 陈分乔, 等. 络通纤溶饮治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2019, 34(3): 8 - 11.
[50] 陈炜, 张念志, 胡梦娟. 益气养阴活血法对特发性肺纤维化大鼠血管新生的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(9): 14 - 18.
[51] 何程. MMPs、CCL2 在气阴两虚兼瘀证 IPF 患者血清中的水平及益气养阴活血法对 IPF 模型大鼠 src/STAT3 信号的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
[52] 姚岚, 马欣, 孟庆一, 等. RT - PCR 方法分析益气养阴活血法对肺纤维化大鼠肺组织 TGF - β1 mRNA 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 21 - 24.
[53] 孟丽红. 特发性肺纤维化中医证候观察及养阴益气合剂抗肺纤维化实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
[54] 支政, 邱刚, 赵静, 等. 益气养阴祛瘀方药对特发性肺纤维化大鼠氧化损伤的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(12): 6 - 10.
[55] 刘妍彤, 吕晓东, 庞立健, 等. 肺络构效异常与特发性肺纤维化病理机制相关性探微[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 109 - 112.
[56] 王娟. 自拟化痰逐瘀汤治疗特发性肺间质纤维化痰瘀互结证的临床疗效观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
[57] 段晨霞, 戴勇, 曾崎冈, 等. 培元祛瘀方辨治痰瘀阻络型特发性肺纤维化的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(13): 124 - 127, 139.
[58] 马越. 丹贝益肺汤对肺纤维化大鼠血管内皮细胞 HSPA12B 表达的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019.
[59] 薛鸿浩. 化纤煎治疗气阴两虚、痰瘀互结型特发性肺纤维化的临床及实验研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
[60] 顾潇枫. 从痰瘀出发探讨肺纤方对 VEGFR2 介导的肺成纤维细胞活化增殖等研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
[61] 李晗, 高云航, 宋玲, 等. 雾化吸入丹参有效成分对肺纤维化模型大鼠凝血纤溶系统的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1298 - 1301.
[62] 顾燕兰, 张雅琴, 孙钢. 莪术醇对大鼠肺纤维化模型的干预作用及对 TGF - $\beta_1$ 和 PAI - 1 表达的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(10): 27 - 31.
[63] 李红, 谢海彬, 刘敏, 等. 水蛭素对特发性肺间质纤维化大鼠肺组织中纤溶酶原抑制剂 - 1(PAI - 1)mRNA 及蛋白表达的干预研究[J]. 中医临床研究, 2019, 11(5): 1 - 6.
[64] 刘勇明, 李斯宇, 庞立健, 等. 益气养阴活血通络方对特发性肺纤维化模型大鼠血小板活化及肺组织 CD40 - CD40L 系统的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(5): 504 - 511.
[65] 王如伟, 吕燊, 黄黎, 等. 银杏叶提取物制剂、阿司匹林及氯吡格雷抗血小板聚集作用比较及对血小板活化因子含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(9): 998 - 1001.
[66] 鲁辰希, 王杰鹏, 刘娜, 等. 当归补血汤对特发性肺纤维化大鼠血管新生因子 HIF - 1α 和 endostatin 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1683 - 1687.
[67] 张宁, 郑丰杰, 吴华阳, 等. 扶正剔邪搜络方对肺纤维化大鼠血管新生活动的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(5): 376 - 382.
[68] 范锐, 张伟, 阎小燕. 补阳还五汤中黄芪不同剂量对肺纤维化大鼠 TGF - β1、VEGF、PEDF 等的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 537 - 541.
[69] SAITO A, HORIE M, NAGASE T. TGF - β signaling in lung health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2460.
[70] 林凌桑, 陈洁, 李思广, 等. 化瘀理肺方对肺纤维化大鼠肺组织 miR - 27a 与 α - SMA 表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(22): 1689 - 1695.
[71] 周世琴, 骆亚莉, 张秋菊, 等. 益气养阴活血方对肺纤维化大鼠 TGF - β1、Smad3、MMP9 及 TIMP1 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(6): 100 - 105.
[72] 宋思雨, 丁露, 李雅馨, 等. 基于网络药理学探讨补阳还五汤治疗特发性肺纤维化的生物学机制[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2988 - 2994.
[73] 渠景连, 赵惠亮, 杨邯捷, 等. 补阳还五汤含药血清对 TGF - $\beta_1$ 诱导的人肺动脉内皮细胞 Dll4/Notch4 信号的调控作用[J]. 江苏中医药, 2021, 53(1): 73 - 77.
[74] 刘娜, 王杰鹏, 鲁辰希, 等. 当归补血汤对博莱霉素致肺纤维化大鼠 PKD1/NF - κB/MnSOD 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 66 - 72.
[75] 孙春斌, 应艺, 侯迥, 等. 三七总皂苷抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活自噬缓解小鼠肺纤维化的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2872 - 2876.
[76] 潘怡, 王振兴, 郭静, 等. 补阳还五汤对肺纤维化小鼠中介导细胞自噬的 mTOR 蛋白的调控机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 23 - 31.