

中药注射液治疗特发性间质性肺炎的网状 Meta 分析

马嘉琦¹, 徐才轩¹, 毛 果², 邓秀娟², 李仲普², 刘 雨², 黄 乐², 管 聘^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南省中西医结合医院, 湖南 长沙 410006

摘要: **目的** 基于网状 Meta 分析系统评价不同中药注射液治疗特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 的有效性及其安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Scopus、EMbase、Cochrane Library 数据库的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 时间限定为建库至 2024 年 1 月 31 日, 运用 Review Manager 5.3、Stata 15 进行数据分析。**结果** 最终纳入 52 项 RCTs, 涉及 17 种中药注射液, 共计 3 400 例患者, 其中试验组 1 728 例, 对照组 1 672 例。网状 Meta 分析显示: ①提高临床有效率方面, 累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 排名前 3 的干预措施为丹红注射液+西医常规、血必净注射液+西医常规、苦参碱注射液+西医常规; ②增加用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 方面, SUCRA 排名前 3 的干预措施为丹参川芎嗪注射液+西医常规、丹红注射液+西医常规、炎琥宁注射液+西医常规; ③提高第 1 秒用力呼气容积百分比 (percentage of force expiratory volume in the first second, FEV1%) 方面, SUCRA 排名前 3 的干预措施为丹参川芎嗪注射液+西医常规、丹红注射液+西医常规、苦参碱注射液+西医常规; ④提高一氧化碳弥散量百分比 (percentage of diffused carbon monoxide, DLCO%) 方面, SUCRA 排名前 3 的干预措施为参芎葡萄糖注射液+西医常规、川芎嗪注射液+西医常规、红景天注射液+西医常规; ⑤提高动脉氧分压 (PaO₂) 方面, SUCRA 排名前 3 的干预措施为红花黄色素氯化钠注射液+西医常规、红景天注射液+西医常规、丹红注射液+西医常规; ⑥提高 6 min 步行试验 (6 min walking test, 6MWT) 方面, SUCRA 排名前 3 的干预措施为丹红注射液+西医常规、痰热清注射液+西医常规、参麦注射液+西医常规; ⑦降低转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 方面, SUCRA 排名前 2 的干预措施为丹红注射液+西医常规、丹参川芎嗪注射液+西医常规; ⑧降低层黏连蛋白 (laminin, LN) 方面, SUCRA 排名前 2 的干预措施为丹红注射液+西医常规、川芎嗪注射液+西医常规。**结论** 中药注射液联合西医常规治疗能够提高临床有效率, 改善肺功能及动脉血气水平, 提高运动耐量, 改善肺纤维化。受纳入研究的研究质量限制, 仍需要更多的大样本、多中心、高质量的 RCT 加以验证。

关键词: 特发性间质性肺炎; 网状 Meta 分析; 黄芪注射液; 参附注射液; 参麦注射液; 参芎葡萄糖注射液; 川芎嗪注射液; 刺五加注射液; 红景天注射液; 丹参多酚注射液; 丹红注射液; 红花黄色素氯化钠注射液; 热毒宁注射液; 疏血通注射液; 苦参碱注射液; 丹参川芎嗪注射液; 痰热清注射液; 炎琥宁注射液; 血必净注射液

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)17-5938-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.020

Network Meta-analysis of traditional Chinese medicine injections in treatment of idiopathic interstitial pneumonia

MA Jiaqi¹, XU Caixuan¹, MAO Guo², DENG Xiujuan², LI Zhongpu², LIU Yu², HUANG Le², GUAN Pin²

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha 410006, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different traditional Chinese medicine injections (TCMIs) in the treatment of idiopathic interstitial pneumonitis (IIP) based on network Meta-analysis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) were retrieved from CNKI, Wanfang data, VIP, Chinese Biomedical Literature Database, PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, and Cochrane Library databases, with a time limit of database establishment until January 31, 2024. Data analysis was conducted using

收稿日期: 2024-03-20

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82004306)

作者简介: 马嘉琦, 女, 硕士研究生。E-mail: 1344115900@qq.com

*通信作者: 管 聘, 男, 研究方向为中医药防治肺病。E-mail: 592027074@qq.com

Review Manager 5.3 and Stata 15. **Results** A total of 52 RCTs were included, involving 17 kinds of TCMI, with a total sample size of 3 400 cases, including 1 728 cases in the experimental group and 1 672 cases in the control group. Network Meta-analysis revealed: ①In terms of improving clinical total effective rate, the top 3 interventions with surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) were Danhong Injection (丹红注射液) + western medicine routine, Xuebijing Injection (血必净注射液) + western medicine routine, and Kushenjian Injection (苦参碱注射液) + western medicine routine; ②In terms of increasing forceful lung capacity (FVC), the top three interventions with SUCRA were Danshen Chuanxiongqing Injection (丹参川芎嗪注射液) + western medicine routine, Danghong Injection + western medicine routine, and Yanhuning Injection (炎琥宁注射液) + western medicine routine; ③In terms of increasing the percentage of force expiratory volume in the first second (FEV1%), the top three interventions with SUCRA were Dashen Chuanxiongqing Injection + western medicine routine, Danhong Injection + western medicine routine, and Kushenjian Injection + western medicine routine; ④In terms of increasing the percentage of diffused carbon monoxide (DLCO%), the top three interventions with SUCRA were Shenxiong Glucose Injection (参芎葡萄糖注射液) + western medicine routine, Chuanxiongqin Injection + western medicine routine, Hongjingtian Injection (红景天注射液) + western medicine routine; ⑤In terms of increasing the partial pressure of arterial oxygen (PaO₂), the top three interventions with SUCRA were Safflower Yellow Pigment Sodium Chloride Injection (红花黄色素氯化钠注射液) + western medicine routine, Hongjingtian Injection (红景天注射液) + western medicine routine, and Danghong Injection + western medicine routine; ⑥In terms of increasing the 6 minute walking test (6MWT), the top three interventions with SUCRA were Danhong Injection + western medicine routine, Tanreqing Injection (痰热清注射液) + western medicine routine, and Shenmai Injection (参麦注射液) + western medicine routine; ⑦In terms of reducing transfer growth factor- β 1 (TGF- β 1), the top two interventions with SUCRA were Danhong Injection + western medicine routine, and Danshen Chuanxiongqin Injection + western medicine routine; ⑧In terms of reducing laminin (LN), the top two interventions with SUCRA were Danhong Injection + western medicine routine, and Chuanxiongqin Injection + western medicine routine. **Conclusion** TCMI combined with Western medicine routine treatment can increase clinical efficiency, improve lung function and arterial blood gas level, improve exercise tolerance, and improve pulmonary fibrosis. Due to the quality limitations of the included studies, more large-sample, multicenter, high-quality RCTs are still needed for validation.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia; network Meta-analysis; Huangqi Injection; Shenfu Injection; Shenmai Injection; Shenxiong Glucose Injection; Chuanxiongqin Injection; Ciwujia Injection; Hongjingtian Injection; Danshen Polyphenols Injection; Danhong Injection; Safflower Yellow Pigment Sodium Chloride Injection; Reduning Injection; Shuxuetong Injection; Kushenjian Injection; Danshen Chuanxiongqin Injection; Tanreqing Injection; Yanhuning Injection; Xuebijing Injection

特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 是一类病因不明以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱导致的肺纤维化为特征的间质性肺疾病, 每年男性发病率为 10.7/10 万, 女性发病率为 7.4/10 万。依据 2013 年美国胸科学会和欧洲呼吸学会关于 IIP 的分类, 分为主要的 IIP, 即慢性致纤维化性的间质性肺炎, 如特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 和非特异性间质性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP), 其中 IPF 是最常见的类型, 其特征是弥漫性肺泡炎症及肺实质结构的进行性重塑, 进而引起细胞外基质沉积和不可逆瘢痕形成, IPF 的发病率为 8/1 000 万~15/1 000 万, 占间质性肺疾病的 65%^[1], NSIP 是仅次于 IPF 的第 2 常见 IIP 类型, 占 IIP 病例的 25%, 组织学特征是均匀的炎症和肺泡壁的扩张并伴有纤维化^[2]。除了慢性纤维化性的 IIP, IIP 还包括另外 4 大类, 第 2 类为急性/亚急性的 IIP, 如隐源性机化

性肺炎和急性间质性肺炎^[3]; 第 3 类为吸烟相关的 IIP, 如脱屑性间质性肺炎和呼吸性细支气管炎间质性肺病^[4]; 第 4 类为罕见的 IIP, 主要有淋巴细胞间质性肺炎^[5]; 第 5 类为不能分类的 IIP。由于小气道和肺实质发生的炎症和纤维增生, IIP 患者通常会出現呼吸困难、咳嗽、疲劳及活动耐量下降等症状, 严重影响患者的生活质量及平均生存期。由于 IIP 发病机制不明, 治疗方法有限, 患者在诊断后的平均生存周期较低、死亡率较高。

由于 IIP 病因未明确, 临床上采用对症治疗为主, 针对呼吸困难一般采用氧疗、机械通气、肺康复等方法, 在急性加重期可考虑使用糖皮质激素及免疫抑制剂。随着对 IIP 发病机制的研究, 出现了更多的新治疗方法, 如抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布, 经研究证明吡非尼酮和尼达尼布能够显著延缓 IPF 患者用力肺活量下降速度^[6], 但 2 种药物均有较多不良反应且对呼吸困难的治疗没有明显的

效果^[7]。

IIP 在中医学中属于“肺痹”“肺胀”“肺痿”的范畴,中医认为由于久病肺虚,六淫侵袭,导致痰浊、水饮、瘀血互结于肺,进而导致肺气胀满、不能敛降。中医药在 IIP 的防治领域积累了大量经验,具有多途径、多层次,多靶点的优势,既往研究表明中医药可以从减轻细胞凋亡、降低炎症反应、抑制肺成纤维细胞分化等方面发挥改善纤维化的作用^[8-9]。目前治疗 IIP 的中医药临床试验逐渐增多,治疗 IIP 的中药注射液种类较多,各类中药注射液的临床疗效缺少直接及间接比较。网状 Meta 分析可以综合现有的直接和间接比较证据,探究不同干预措施的疗效差异并进行排序,为临床用药的选择提供循证医学证据。本研究拟通过网状 Meta 分析的研究方法,研究不同中药注射液治疗 IIP 的临床疗效,为 IIP 的临床用药选择提供依据。

1 资料和方法

本研究方案已在 PROSPERO 平台进行注册,注册号 CRD42024505968。

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 符合IIP诊断标准的患者,西医诊断参考美国胸科学会和欧洲呼吸学会《IIP国际多学科分类》(2013)^[10]以及中华医学会发布的《间质性肺疾病多学科讨论规范中国专家共识》^[11]、《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》^[12],中医诊断参考《中医病证诊断疗效标准》^[13]。

1.1.3 干预措施 对照组为西医常规治疗,包括氧疗、止咳化痰、抗感染、抗炎、抗纤维化等治疗,试验组在对照组基础上加用中药注射液治疗。

1.1.4 结局指标 ①临床有效率;②用力肺活量 (forced vital capacity, FVC);③第1秒用力呼气容积百分比 (percentage of force expiratory volume in the first second, FEV1%);④一氧化碳弥散量百分比 (percentage of diffused carbon monoxide, DLCO%);⑤动脉氧分压 (PaO₂);⑥6 min步行试验 (6 min walking test, 6MWT);⑦转移生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1);⑧层黏连蛋白 (laminin, LN);⑨不良反应。

1.2 排除标准

综述;动物或细胞实验;原始数据缺失;重复

发表文献;Meta 分析;试验组的干预措施联合中药注射液及其他中医治疗;患者诊断不明确无法确定为 IIP。

1.3 检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Scopus、EMbase、Cochrane Library 数据库。中文文献采用主题、关键词、摘要、题名相结合检索策略,检索词为“特发性间质性肺炎”“特发性肺纤维化”“非特异性间质性肺炎”“隐源性组织性肺炎”“闭塞性细支气管炎组织性肺炎”“急性间质性肺炎”“脱屑性间质性肺炎”“间质性肺炎”“间质性肺疾病”“中药注射液”“临床研究”;英文文献采用主题词与自由词相结合的检索策略,检索词为“idiopathic interstitial pneumonia”“interstitial lung disease”“Idiopathic pulmonary fibrosis”“traditional chinese medicine injection”“TCM injection”“randomized controlled trials”“RCT”。检索时间为建库至 2024 年 1 月 31 日。

1.4 文献筛选及数据提取

由 2 位研究者根据纳入及排除标准独立筛选文献并提取数据,遇到分歧时与第 3 位研究人员协商一致。提取数据包括第一作者、发表时间、病例数量、干预措施、疗程、结局指标等。

1.5 文献质量评价

使用 Cochrane 风险评估工具对 RCT 进行评价,根据随机序列生成方法、有无分配隐藏、是否实施双盲、结局评估有无盲化、结局数据是否完整、有无选择性报告及其他偏倚进行文献的偏倚分析。

1.6 统计学处理

使用 Stata15 软件进行统计分析。以比值比 (odds ratio, OR) 作为计数资料的效应量,均数差 (mean difference, MD 作为计量资料的效应量。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。使用 Stata15 软件绘制证据网络图,每个节点代表 1 项干预措施,节点大小代表干预措施的样本量,节点间的实线代表 2 种干预措施间存在直接比较,实线的粗细代表直接比较证据的多少。采用累计概率排名曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 对各项干预措施的有效性进行排序,绘制两两比较的森林图及联赛表。使用 Review Manager 5.3 软件评价纳入文献质量,使用 Stata15 软件构建比较-校正漏斗图。

2 结果

2.1 文献检索

共检索文献 4 519 篇, 排除重复文献 3 107 篇, 浏览全文后根据纳排标准进行筛选, 最终纳入文献 52 篇。具体筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究基本信息

纳入文献 52 篇, 共计 3 400 例患者, 其中试验组 1 728 例, 对照组 1 672 例。纳入文献基本信息见表 1。纳入研究的试验组干预措施共计 17 种

中药注射液, 其中黄芪注射液 2 项^[14-15]、参附注射液 1 项^[16]、参麦注射液 1 项^[17]、参芎葡萄糖注射液 2 项^[18-19]、川芎嗪注射液 11 项^[20-30]、刺五加注射液 1 项^[31]、红景天注射液 1 项^[32]、丹参多酚注射液 1 项^[33]、丹红注射液 20 项^[34-53]、红花黄色素氯化钠注射液 1 项^[54]、热毒宁注射液 1 项^[55]、疏血通注射液 1 项^[56]、苦参碱注射液 2 项^[57-58]、丹参川芎嗪注射液 3 项^[59-61]、痰热清注射液 1 项^[62]、炎琥宁注射液 1 项^[63]、血必净注射液 2 项^[64-65], 见表 1。

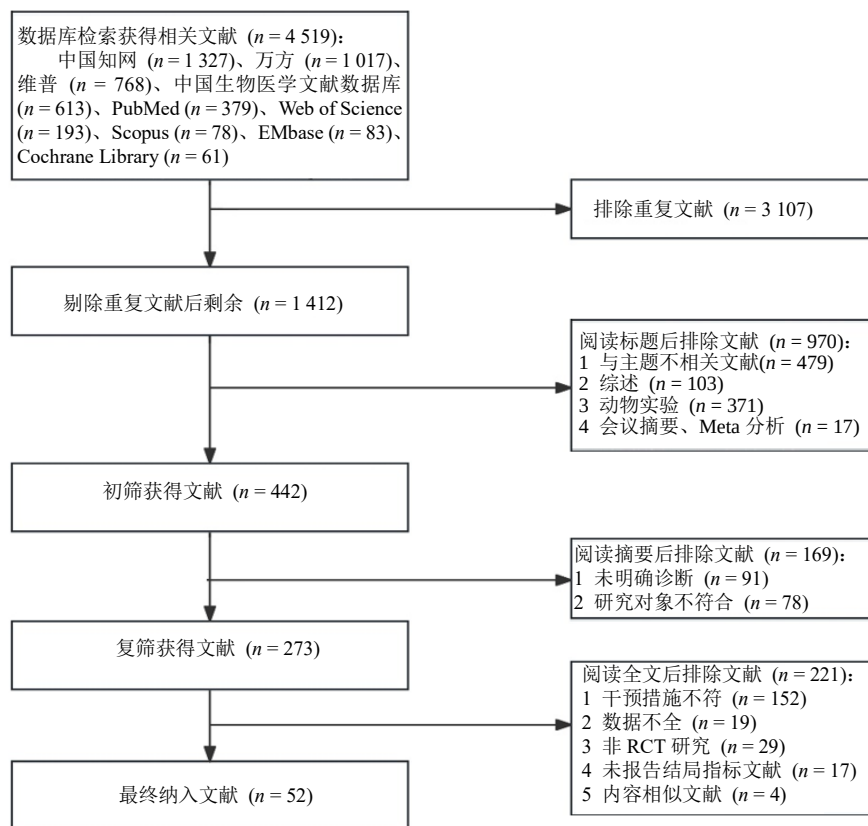


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literature

文献第一作者和年份	试验组干预措施	n/例		疗程/d	结局指标
		T	C		
袁晓梅2020 ^[14]	黄芪注射液+C	42	42	14	①
刘刚2012 ^[15]	黄芪注射液+C	23	23	90 (3个月)	①
杨美菊2011 ^[16]	参附注射液+C	15	15	14	⑨
曹振东2016 ^[17]	参麦注射液+C	31	30	14	①④
刘磊2011 ^[18]	参芎葡萄糖注射液+C	30	30	70	⑦
朱莉莉2011 ^[19]	参芎葡萄糖注射液+C	40	20	90 (3个月)	①②④
白数培2010 ^[20]	川芎嗪注射液+C	19	20	90 (3个月)	①
刘勇2015 ^[22]	川芎嗪注射液+C	35	35	90 (3个月)	①③④⑤⑨

表 1 (续)

文献第一作者和年份	试验组干预措施	n/例		疗程/d	结局指标
		T	C		
于淼2016 ^[23]	川芎嗪注射液+C	25	24	28	①⑤
卢凤岐2003 ^[24]	川芎嗪注射液+C	26	26	14	①
郭春燕2017 ^[25]	川芎嗪注射液+C	21	21	60 (2个月)	⑧
刘合辰2009 ^[26]	川芎嗪注射液+C	33	33	90 (3个月)	①②
江振国2013 ^[27]	川芎嗪注射液+C	20	18	42	①④⑤⑨
杨秀芝2004 ^[30]	川芎嗪注射液+C	15	15	90 (3个月)	①
黄燕玲2010 ^[28]	川芎嗪注射液+C	30	30	90 (3个月)	①④⑤
王缙2013 ^[29]	川芎嗪注射液+C	16	16	15	①③⑤
周建西2013 ^[21]	川芎嗪注射液+C	52	50	56	①③⑤
李蓉2003 ^[31]	刺五加注射液+C	26	—	15	①③⑤
杨洁2014 ^[32]	红景天注射液+C	20	20	30	①④⑤
古兴宇2012 ^[33]	丹多酚注射液+C	32	33	14	④⑤
刘坚2016 ^[34]	丹红注射液+C	50	49	30	②⑥
牛莎2017 ^[35]	丹红注射液+C	55	55	30	②⑤⑥
毛洪莲2016 ^[36]	丹红注射液+C	58	59	14	①
霍卓娜2019 ^[37]	丹红注射液+C	50	50	120 (4个月)	③⑤⑥
戈艳蕾2012 ^[38]	丹红注射液+C	46	46	30	⑥
闫平2015 ^[39]	丹红注射液+C	34	34	90 (3个月)	①⑤⑦
周伟勇2022 ^[40]	丹红注射液+C	41	41	90 (3个月)	①②⑤⑦
孙芸2015 ^[41]	丹红注射液+C	35	32	30	①⑤⑦
王源2020 ^[42]	丹红注射液+C	60	60	84	②③④⑤⑦⑧
汪飞2016 ^[43]	丹红注射液+C	25	25	30	④⑤
吴宝平2018 ^[44]	丹红注射液+C	30	30	28	①⑤⑧⑨
陈平2014 ^[45]	丹红注射液+C	45	45	30	⑤⑦
陈永华2013 ^[46]	丹红注射液+C	38	38	30	④⑤⑦
任锋萍2012 ^[47]	丹红注射液+C	24	24	90 (3个月)	①④⑤
尹世琦2011 ^[48]	丹红注射液+C	41	41	48	①④⑤
林亚发2016 ^[49]	丹红注射液+C	35	35	84	⑤⑧
李红梅2012 ^[50]	丹红注射液+C	34	34	30	①④⑤
蔡绪明2015 ^[51]	丹红注射液+C	30	30	28	④⑤⑨
吴刚2021 ^[52]	丹红注射液+C	25	25	20	①⑤⑥
赵丽2016 ^[53]	丹红注射液+C	40	40	84	⑤⑦⑧
孙桂香2016 ^[54]	红花黄色素氯化钠注射液+C	35	35	84	④⑤⑧
厉启芳2011 ^[57]	苦参碱注射液+C	20	20	28	①②③
贾莉2011 ^[58]	苦参碱注射液+C	25	25	48	①
赵庆波2017 ^[55]	热毒宁注射液+C	14	16	10	①④⑤
霍艳霞2020 ^[60]	丹参川芎嗪注射液+C	44	44	30	①②⑤
遆丹阳2010 ^[59]	丹参川芎嗪注射液+C	43	43	84	①
邢琳琳2019 ^[61]	丹参川芎嗪注射液+C	49	49	28	②③⑤⑦
杨艳玲2012 ^[56]	疏血通注射液+C	20	15	15	①
杨红梅2016 ^[62]	痰热清注射液+C	30	30	28	④⑤⑥
王利民2015 ^[64]	血必净注射液+C	19	19	90 (3个月)	①
程瑞瑞2010 ^[65]	血必净注射液+C	32	32	28	①
叶青2013 ^[63]	炎琥宁注射液+C	50	50	7	②⑤

T-试验组; C-对照组; —未报道; ①临床有效率; ②用力肺活量; ③第 1 秒用力呼气容积百分比; ④一氧化碳弥散量百分比; ⑤动脉氧分压; ⑥ 6 min 步行试验; ⑦转移生长因子-β1; ⑧层黏连蛋白; ⑨不良反应。

T-experimental group; C-control group; — not reported; ①clinical effective rate; ②FVC; ③FEV1%; ④DLCO%; ⑤PaO₂; ⑥MWT; ⑦TGF-β1; ⑧LN; ⑨adverse reactions.

2.3 文献质量评价

随机序列产生方法方面, 7项^[17,27,40-41,44,57,61]RCT采用随机数字表法, 为低风险, 2项研究^[31,36]按照就诊时间分组, 为高风险, 1项研究^[54]按照入院顺序进行分组, 为高风险, 其余研究均未提及具体的随机方法。所有研究均未提及分配隐藏, 所有研究均未提及盲法。1项研究^[31]对照组存在结局数据缺失, 为高风险。其他偏倚不清楚。偏倚风险图见图2。

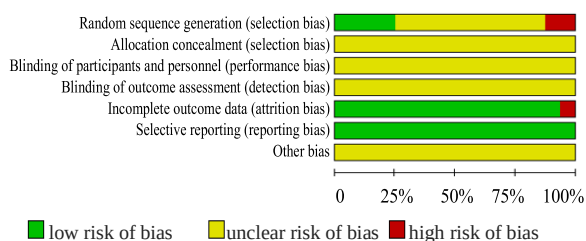


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占百分比

Fig. 2 Percentages of items of included literature that produced risks of bias

2.4 证据网络

29项研究报告了临床有效率, 形成11个直接比较; 6项研究报告了FVC, 形成4个直接比较; 9项研究报告了FEV1%, 形成4个直接比较; 12项研究报告了DLCO%, 形成8个直接比较; 31项研究报告了PaO₂, 形成9个直接比较; 7项研究报告了6MWT, 形成3个直接比较; 4项研究报告了TGF-β1, 形成2个直接比较; 5项研究报告了LN, 形成2个直接比较, 见图3。各项结局指标间未形成闭合环, 故不进行不一致性检验。

2.5 网状Meta分析

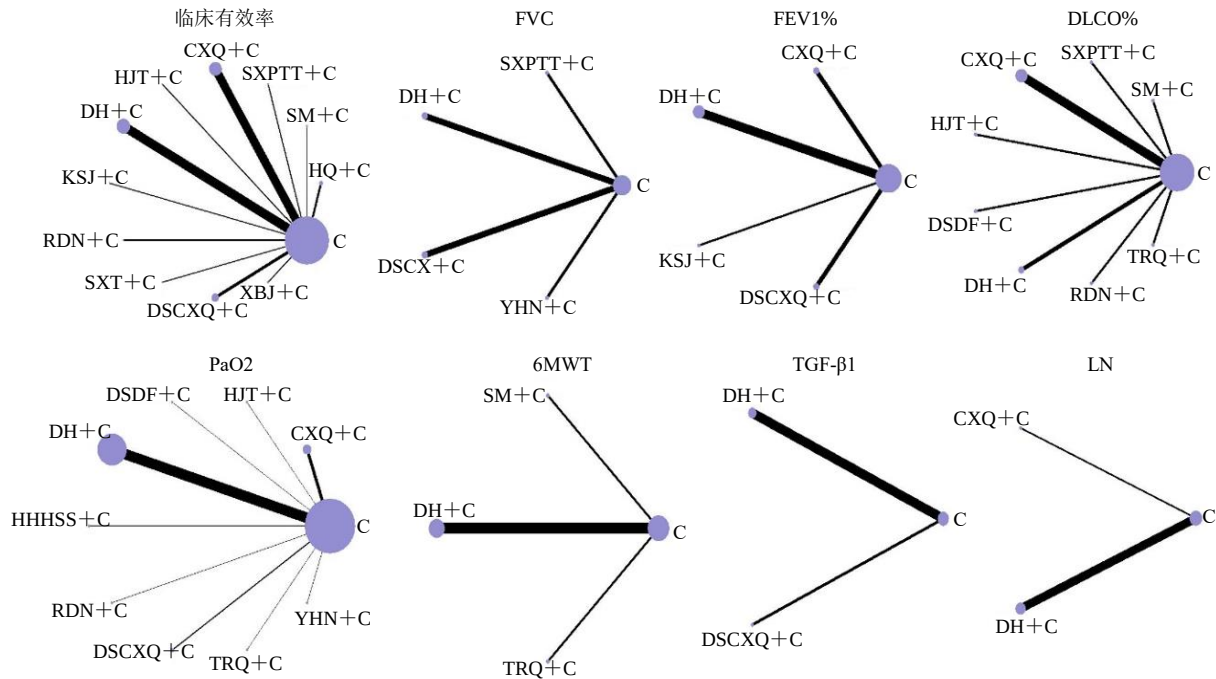
2.5.1 临床有效率 29项研究报告了临床有效率, 涉及12种干预措施, 包括11种中药注射液, 共1714例患者。网状Meta结果显示, 黄芪注射液(OR=3.40, 95%CI [2.56, 9.98])、川芎嗪注射液(OR=2.28, 95%CI [1.52, 3.43])、丹红注射液(OR=4.68, 95%CI [2.82, 7.78])、丹参川芎嗪注射液(OR=2.94, 95%CI [1.49, 5.79])、血必净注射液(OR=3.67, 95%CI [1.02, 13.14])分别联合西医常规治疗疗效优于单独西医常规治疗, 见表2。SUCRA排序显示, 临床有效率方面, 丹红注射液+常规治疗(SUCRA=82.8%)>血必净注射液+常规治疗(SUCRA=68.7%)>苦参碱注射液+常规治疗(SUCRA=68.3%)>黄芪注射液+常规治疗(SUCRA=

66.5%)>丹参川芎嗪注射液+常规治疗(SUCRA=59.5%)>川芎嗪注射液+常规治疗(SUCRA=45.9%)>红景天注射液+常规治疗(SUCRA=45.1%)>参麦注射液+常规治疗(SUCRA=43.4%)>热毒宁注射液+常规治疗(SUCRA=43.0%)>参芎葡萄糖注射液+常规治疗(SUCRA=34.4%)>疏血通注射液+常规治疗(SUCRA=31.7%)>常规治疗(SUCRA=10.9%), 丹红注射液+常规西医在提高临床总有效率方面效果最佳, 见图4。

2.5.2 FVC 6项研究报告了FVC, 涉及5种干预措施, 包括4种中药注射液, 共548例患者。网状Meta结果提示, 与西医常规治疗相比, 3种中药注射液联合西医常规治疗能够增加FVC, 丹参川芎嗪注射液(MD=0.80, 95%CI [0.66, 0.93])、丹红注射液(MD=0.45, 95%CI [0.30, 0.60])、炎琥宁注射液(MD=0.38, 95%CI [0.15, 0.61])分别联合西医常规治疗的FVC大于单独常规治疗, 见表3。SUCRA排序显示, 丹参川芎嗪注射液+常规治疗(SUCRA=99.9%)>丹红注射液+常规治疗(SUCRA=67.0%)>炎琥宁注射液+常规治疗(SUCRA=57.8%)>参芎葡萄糖注射液+常规治疗(SUCRA=17.1%)>常规治疗(SUCRA=8.1%), 丹参川芎嗪注射液+常规治疗可能是增加FVC的最优治疗方案, 见图4。

2.5.3 FEV1% 9项研究报告了FEV1%, 涉及5种干预措施, 包括4种中药注射液, 共823例患者。网状Meta结果提示, 与西医常规治疗相比, 2种中药注射液分别联合西医常规治疗能够增加FEV1%, 丹参川芎嗪注射液(MD=0.80, 95%CI [8.21, 25.74])、丹红注射液(MD=0.45, 95%CI [6.34, 18.68])分别联合西医常规治疗的FEV1%大于常规治疗, 见表4。SUCRA排序显示, 丹参川芎嗪注射液+常规治疗(SUCRA=90.4%)>丹红注射液+常规治疗(SUCRA=70.6%)>苦参碱注射液+常规治疗(SUCRA=43.6%)>川芎嗪注射液+常规治疗(SUCRA=37.7%)>常规治疗(SUCRA=7.7%), 丹参川芎嗪注射液+常规治疗可能是提高FEV1%的最优治疗方案, 见图4。

2.5.4 DLCO% 12项研究报告了DLCO%, 涉及9种干预措施, 包括8种中药注射液, 共712例患者。网状Meta结果提示, 与西医常规治疗相比, 5种中药注射液联合西医常规治疗能够增加DLCO%, 参芎



HQ-黄芪注射液; SF-参附注射液; SM-参麦注射液; SXPTT-参芎葡萄糖注射液; CXQ-川芎嗪注射液; CWJ-刺五加注射液; HJT-红景天注射液; DSDf-丹多酚注射液; DH-丹红注射液; HHHSS-红花黄色素氯化钠注射液; RDN-热毒宁注射液; SXT-疏血通注射液; KSJ-苦参碱注射液; DSCXQ-丹参川芎嗪注射液; TRQ-痰热清注射液; XBJ-血必净注射液; YHN-炎琥宁注射液; 下表和图 4、5 同。

HQ-Huangqi Injection; SF-Shenfu Injection; SM-Shenmai Injection; SXPTT-Shenxiong Glucose Injection; CXQ-Chuanxiongqin Injection; CWJ-Ciwujia Injection; HJT-Hongjingtian Injection; DSDf-Danshen Polyphenols Injection; DH-Danhong Injection; HHHSS-Safflower Yellow Pigment Sodium Chloride Injection; RDN-Reduning Injection; SXT-Shuxuetong Injection; KSJ-Kushenjian Injection; DSCXQ-Danshen Chuanxiongqin Injection; TRQ-Tanreqing Injection; XBJ-Xuebijing Injection; YHN-Yanhuning Injection; same as below tables and figs. 4 and 5.

图 3 各项结局指标的证据网络图

Fig. 3 Evidence network diagram of each outcome indicator

表 2 临床有效率的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of clinical effectiveness

干预措施	OR [95% CI]											
	HQ+C	SM+C	SXPTT+C	CXQ+C	HJT+C	DH+C	KSJ+C	RDN+C	SXT+C	DSCXQ+C	XBJ+C	C
HQ+C	0											
SM+C	1.64 [0.42, 0.644]											
SXPTT+C	2.04 [0.44, 1.25 [0.25, 6.20] 9.41]	0										
CXQ+C	1.49 [0.55, 0.91 [0.30, 2.75] 4.02]	0.73 [0.20, 2.67]	0									
HJT+C	1.58 [0.29, 0.96 [0.17, 5.61] 8.58]	0.77 [0.12, 5.11]	1.06 [0.24, 4.69]	0								
DH+C	0.73 [0.26, 0.44 [0.14, 1.40] 2.05]	0.36 [0.09, 1.35]	0.49 [0.25, 0.94]	0.46 [0.10, 2.10]	0							
KSJ+C	0.85 [0.12, 0.52 [0.07, 4.01] 6.19]	0.42 [0.05, 3.59]	0.57 [0.09, 3.50]	0.54 [0.06, 5.23]	1.17 [0.19, 0.7.35]							
RDN+C	1.83 [0.13, 1.12 [0.07, 16.95] 26.57]	0.90 [0.05, 14.78]	1.23 [0.53, 4.13]	1.16 [0.06, 20.96]	2.52 [0.19, 2.15 [0.10, 46.61] 32.83]	0						
SXT+C	2.40 [0.33, 1.47 [0.19, 11.28] 17.42]	1.18 [0.14, 10.10]	1.61 [0.26, 9.84]	1.52 [0.16, 14.71]	3.30 [0.53, 2.82 [0.23, 34.25] 20.68]	1.31 [0.06, 0.28.30]						
DSCXQ+C	1.16 [0.37, 0.71 [0.21, 2.42] 3.58]	0.57 [0.14, 2.31]	0.78 [0.35, 1.71]	0.73 [0.15, 3.56]	1.59 [0.68, 1.36 [0.21, 9.65] 3.71]	0.63 [0.05, 0.48 [0.07, 0.8.55]	0					
XBJ+C	0.93 [0.19, 0.57 [0.11, 2.92] 4.44]	0.45 [0.08, 2.68]	0.62 [0.16, 2.38]	0.59 [0.09, 3.99]	1.28 [0.32, 1.09 [0.12, 9.65] 5.04]	0.51 [0.03, 0.39 [0.04, 8.51]	0.80 [0.19, 0.3.40]	0				
C	3.40 [1.38, 2.08 [0.74, 5.81] 8.41]	1.67 [0.49, 5.71]	2.28 [1.52, 3.43]	2.15 [0.52, 9.00]	4.68 [2.82, 4.00 [0.68, 23.41] 7.78]	1.86 [0.15, 1.42 [0.24, 23.00]	2.94 [1.49, 8.26]	3.67 [1.02, 13.1]				

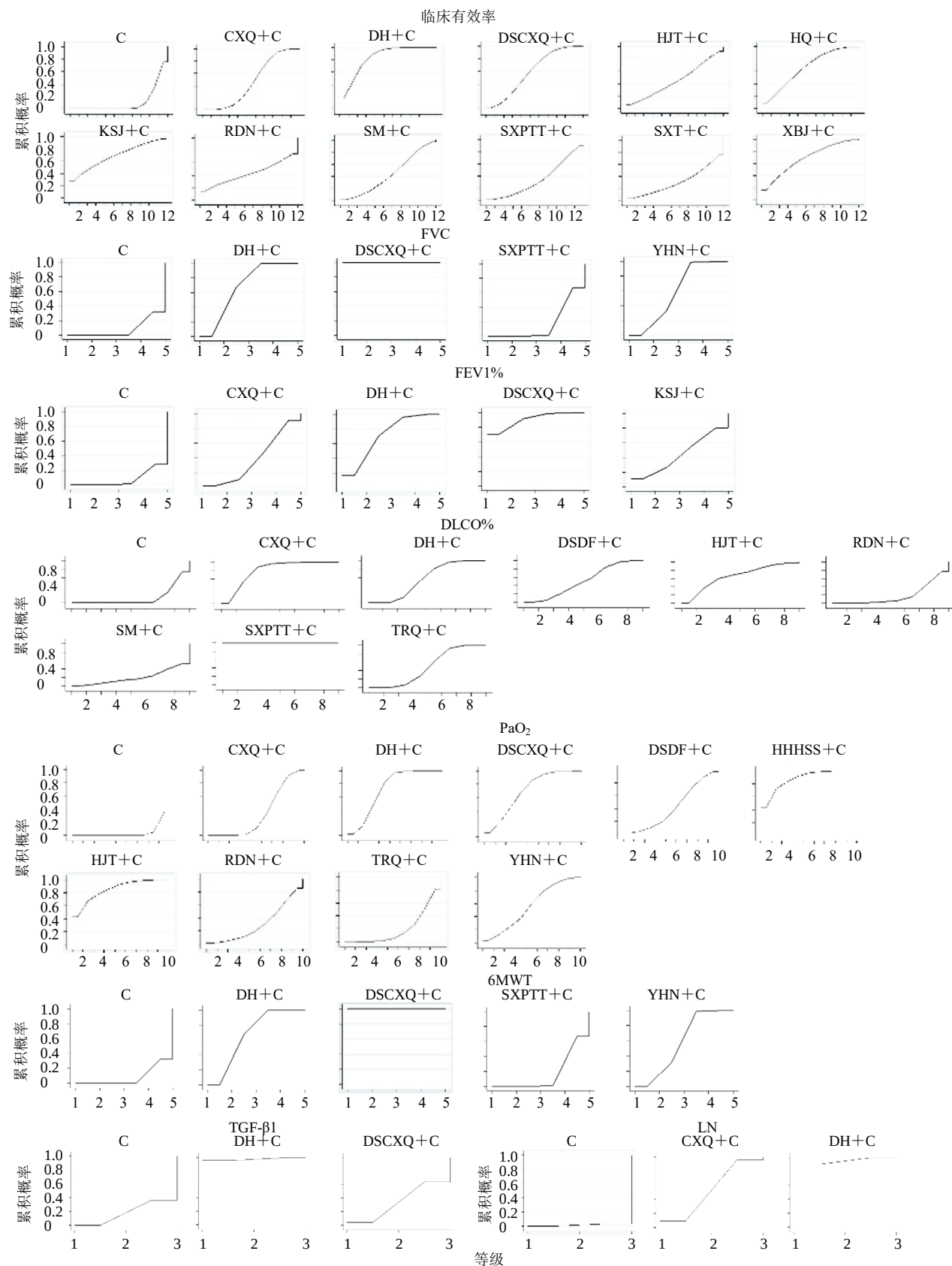


表 3 FVC 的网状 Meta 分析
Table 3 Network Meta-analysis of FVC

干预措施	MD [95% CI]				
	DSCXQ+C	DH+C	YHN+C	SXPTT+C	C
DSCXQ+C	0				
DH+C	0.35 [0.15, 0.55]	0			
YHN+C	0.42 [0, 14, 0.69]	0.07 [-0.21, 0.35]	0		
SXPTT+C	0.76 [0.54, 0.98]	0.41 [0.18, 0.64]	0.34 [0.05, 0.63]	0	
C	0.80 [0.66, 0.93]	0.45 [0.30, 0.60]	0.38 [0.15, 0.61]	0.04 [-0.13, 0.21]	0

表 4 FEV1%的网状 Meta 分析
Table 4 Network Meta-analysis of FEV1%

干预措施	MD [95%CI]				
	DSCXQ+C	DH+C	KSJ+C	CXQ+C	C
DSCXQ+C	0				
DH+C	4.47 [-6.25, 15.19]	0			
KSJ+C	0.42 [-8.09, 28.04]	5.51 [-11.45, 22.47]	0		
CXQ+C	0.76 [-1.40, 23.89]	6.78 [-4.23, 17.78]	1.27 [-16.97, 19.50]	0	
C	0.80 [8.21, 25.74]	0.45 [6.34, 18.68]	7.00 [-8.80, 22.80]	5.73 [-3.38, 14.85]	0

葡萄糖注射液 (MD=18.70, 95% CI [16.88, 20.52])、川芎嗪注射液 (MD=8.07, 95% CI [4.76, 11.37])、丹红注射液 (MD=5.01, 95% CI [3.81, 6.21])、丹参多酚注射液 (MD=4.65, 95% CI [0.68, 8.62])、痰热清注射液 (MD=4.59, 95% CI [3.47, 5.71]) 分别联合西医常规治疗的DLCO%大于单独西医常规治疗, 见表5。SUCRA排序显示, 参芎葡萄糖注射液+常规治疗 (SUCRA=99.9%) > 川芎嗪注射液+常规治疗 (SUCRA=79.6%) > 红景天注射液+常规治疗 (SUCRA=64.5%) > 丹红注射液+常规治疗

(SUCRA=55.5%) > 丹参多酚注射液+常规治疗 (SUCRA=50.7%) > 痰热清注射液+常规治疗 (SUCRA=48.8%) > 参麦注射液+常规治疗 (SUCRA=20.0%) > 热毒宁注射液+常规治疗 (SUCRA=18.5%) > 常规治疗 (SUCRA=12.4%), 参芎葡萄糖注射液+常规治疗可能是提高DLCO%的最优治疗方案, 见图4。

2.5.5 PaO₂ 31项研究报告了PaO₂, 涉及10种干预措施, 包括9种中药注射液, 共2 221例患者。网状Meta结果提示, 与西医常规治疗相比, 6种中药注射

表 5 DLCO%的网状 Meta 分析
Table 5 Network Meta-analysis of DLCO%

干预措施	MD [95%CI]								
	SXPTT+C	CXQ+C	HJT+C	DH+C	DSDF+C	TRQ+C	SM+C	RDN+C	C
SXPTT+C	0								
CXQ+C	10.63 [6.86, 14.40]	0							
HJT+C	12.00 [4.03, 19.97]	1.37 [-7.06, 9.80]	0						
DH+C	13.69 [11.51, 15.87]	3.06 [-0.46, 6.57]	1.69 [-6.16, 9.54]	0					
DSDF+C	14.05 [9.68, 18.42]	3.42 [-1.75, 8.58]	2.05 [-6.67, 10.77]	0.36 [-3.79, 4.51]	0				
TRQ+C	14.11 [11.97, 16.25]	3.48 [-0.01, 6.97]	2.11 [-5.73, 9.95]	0.42 [-1.23, 2.06]	0.06 [-4.07, 4.19]	0			
SM+C	19.06 [8.79, 29.33]	8.43 [-2.21, 19.06]	7.06 [-5.68, 19.80]	5.37 [-4.81, 15.55]	5.01 [-5.85, 15.87]	4.95 [-5.22, 15.12]	0		
RDN+C	18.12 [12.95, 23.29]	7.49 [1.63, 13.35]	6.12 [-3.02, 15.26]	4.43 [-0.56, 9.42]	4.07 [-2.19, 10.33]	4.01 [-0.96, 8.98]	-0.94 [-12.15, 10.27]	0	
C	18.70 [16.88, 20.52]	8.07 [4.76, 11.37]	6.70 [-1.06, 14.46]	5.01 [3.81, 6.21]	4.65 [0.68, 8.62]	4.59 [3.47, 5.71]	-0.36 [-10.47, 9.75]	0.58 [-4.26, 5.42]	0

液联合西医常规治疗能够升高PaO₂，红花黄色素氯化钠注射液（MD=15.56, 95% CI [7.97, 23.33]）、红景天注射液（MD=15.44, 95% CI [6.32, 24.56]）、丹红注射液（MD=11.99, 95% CI [10.17, 13.81]）、丹参川芎嗪注射液（MD=11.79, 95% CI [6.60, 16.98]）、炎琥宁注射液（MD=9.64, 95% CI [2.29, 16.99]）、川芎嗪注射液（MD=6.17, 95% CI [2.39, 9.95]）分别联合西医常规治疗的PaO₂大于西医常规治疗，见表6。SUCRA排序显示，红花黄色素氯化钠注射液注射液+常规治疗（SUCRA=87.3%）>红

景天注射液+常规治疗（SUCRA=84.7%）>丹红注射液+常规治疗（SUCRA=71.9%）>丹参川芎嗪注射液+常规治疗（SUCRA=69.7%）>炎琥宁注射液+常规治疗（SUCRA=56.0%）>丹参多酚注射液+常规治疗（SUCRA=41.7%）>川芎嗪注射液+常规治疗（SUCRA=33.9%）>热毒宁注射液+常规治疗（SUCRA=30.1%）>痰热清注射液+常规治疗（SUCRA=20.2%）>常规治疗（SUCRA=4.5%），红花黄色素氯化钠注射液注射液+常规治疗有可能是提高PaO₂的最优治疗方案，见图4。

表 6 PaO₂ 的网状 Meta 分析
Table 6 Network Meta-analysis of PaO₂

干预措施	MD [95% CI]									
	HHSS+C	HJT+C	DH+C	DSCXQ+C	YHN+C	DSDF+C	CXQ+C	RDN+C	TRQ+C	C
HHSS+C	0									
HJT+C	0.21 [-11.71, 12.13]	0								
DH+C	3.66 [-4.23, 11.55]	3.45 [-5.85, 12.75]	0							
DSCXQ+C	3.86 [-5.41, 13.13]	3.65 [-6.84, 14.15]	0.20 [-5.30, 5.70]	0						
YHN+C	6.01 [-4.62, 16.64]	5.80 [-5.92, 17.52]	-2.35 [-5.22, 9.93]	2.15 [-6.85, 11.15]	0					
DSDF+C	8.46 [-2.42, 19.34]	8.25 [-3.69, 20.19]	4.80 [-3.12, 12.72]	4.60 [-4.69, 13.89]	2.45 [-8.20, 13.10]	0				
CXQ+C	9.48 [0.92, 18.04]	9.27 [-0.61, 19.14]	5.82 [1.62, 10.02]	5.62 [-0.80, 12.04]	3.47 [-4.80, 11.74]	1.02 [-7.57, 9.60]	0			
RDN+C	10.85 [-1.48, 23.18]	10.64 [-2.64, 23.92]	7.19 [-2.63, 17.01]	6.99 [-3.97, 17.94]	4.84 [-7.29, 16.97]	2.39 [-9.96, 14.74]	1.37 [-8.99, 11.73]	0		
TRQ+C	12.57 [1.98, 23.16]	12.36 [0.68, 24.04]	8.91 [1.40, 16.42]	8.71 [-0.24, 17.66]	6.56 [-3.79, 16.91]	4.11 [-6.50, 14.72]	3.09 [-5.12, 11.30]	1.72 [-10.37, 13.81]	0	
C	15.56 [7.97, 23.33]	15.44 [6.32, 24.56]	11.99 [10.17, 13.81]	11.79 [6.60, 16.98]	9.64 [2.29, 16.99]	7.19 [-0.52, 14.90]	6.17 [2.39, 9.95]	4.80 [-4.85, 14.45]	3.08 [-4.21, 10.37]	0

2.5.6 6MWT 7项研究报告了6MWT，涉及4种干预措施，包括3种中药注射液，共572例患者。网状Meta结果提示，与西医常规治疗相比，2种中药注射液联合西医常规治疗能够增加6MWT，丹红注射液（MD=48.06, 95% CI [40.33, 55.80]）、痰热清注射液（MD=30.49, 95% CI [11.74, 49.24]）分别联合西医常

规治疗的6MWT大于单独西医常规治疗，见表7。SUCRA排序显示，丹红注射液+常规治疗（SUCRA=96.9%）>痰热清注射液+常规治疗（SUCRA=60.9%）>参麦注射液+常规治疗（SUCRA=32.4%）>常规治疗（SUCRA=9.8%），丹红注射液+常规治疗有可能是增加6MWT的最优治疗方案，见图4。

表 7 6MWT 的网状 Meta 分析
Table 7 Network Meta-analysis of 6MWT

干预措施	MD [95% CI]			
	DH+C	TRQ+C	SM+C	C
DH+C	0			
TRQ+C	17.57 [-2.71, 37.68]	0		
SM+C	36.31 [-6.92, 79.55]	18.74 [-27.75, 65.23]	0	
C	48.06 [40.33, 55.80]	30.49 [11.74, 49.24]	11.75 [-30.79, 54.29]	0

2.5.7 TGF-β1 4项研究报告了TGF-β1，涉及3种干预措施，包括2种中药注射液，共338例患者。网状Meta结果提示，与西医常规治疗相比，1种中药注射液联合西医常规治疗能够降低TGF-β1，丹红注射液

（MD=-1.40, 95% CI [-2.04, -0.76]）联合西医常规治疗TGF-β1的小于单独西医常规治疗，见表8。SUCRA排序显示，丹红注射液+常规治疗（SUCRA=98.0%）>丹参川芎嗪注射液+常规治疗

表 8 TGF-β1 的网状 Meta 分析
Table 8 Network Meta-analysis of TGF-β1

干预措施	MD [95%CI]		
	DH+C	DSCXQ+C	C
DH+C	0		
DSCXQ+C	-1.19 [-2.52, 0.13]	0	
C	-1.40 [-2.04, -0.76]	-0.21 [-1.37, 0.95]	0

(SUCRA=34.0%)>常规治疗 (SUCRA=18.0%), 丹红注射液+常规治疗有可能是降低TGF-β1的最优治疗方案, 见图4。

2.5.8 LN 5项研究报告了TGF-β1, 涉及3种干预措施, 包括2种中药注射液, 共372例患者。网状Meta结果提示, 与西医常规治疗相比, 1种中药注射液联合西医常规治疗能够降低LN, 丹红注射液 (MD=-32.68, 95% CI [-44.02, -21.33]) 联合西医常规治疗LN的小于西医常规治疗, 见表9。SUCRA排序显示, 丹红注射液+常规治疗 (SUCRA=95.1%)>川芎嗪注射液+常规治疗 (SUCRA=53.1%)>常规治疗 (SUCRA=1.7%), 丹红注射液+常规治疗有可能是降低LN的最优治疗方案, 见图4。

2.6 不良反应

5 项研究报道了不良反应, 由于各项研究不良反应的纳入标准不同, 故只做描述性分析, 见表 10。试验组的不良反应主要表现为消化道症状。

表 9 LN 的网状 Meta 分析
Table 9 Network Meta-analysis of LN

干预措施	MD [95% CI]		
	DH+C	CXQ+C	C
DH+C	0		
CXQ+C	-15.12 [-37.62, 7.38]	0	
C	-32.68 [-44.02, -21.33]	-17.56 [-36.99, 1.87]	0

表 10 不良反应发生情况
Table 10 Occurrence of adverse reactions

干预措施	研究数量	分组	样本量	不良反应
SM+C vs C	1	T	31	无
		C	30	血糖升高8例、白细胞升高7例
CXQ+C vs C	1	T	20	无
		C	18	无
HJT+C vs C	1	T	20	无
		C	20	无
DH+C vs C	2	T	60	胃部不适3例
		C	60	胃部不适3例

2.7 发表偏倚

纳入研究大于 10 项时, 使用 Stata 15 软件绘制纳入的各项结局指标的比较-校正漏斗图, 漏斗图对称度欠佳, 提示纳入的研究间存在发表偏倚或小样本效应, 见图 5。

3 讨论

IIP 是一组病因不明的间质性肺疾病, 以炎症与纤维化为特征, IIP 的发病过程中, 一些关键细胞因子介导炎症与纤维化的交替发生, 如 TGF-β1 是一种促纤维化细胞因子, 在 IPF 肺纤维化灶中高度表达, 是肌成纤维细胞分化和存活的关键中介, TGF-β1 在促进纤维化的同时会导致炎症反应的抑制^[66]。不同亚型的 IIP 中炎症反应与纤维化的程度不相同, 根据诊断时炎症和纤维化的不同严重程度可以判断治疗的敏感性及预后^[67]。IPF 是最常见的 IIP 亚型, 是一种进行性、不可逆的致命性疾病, 其特征是累及肺部大面积的异常纤维化反应。IIP 的诊断需要临床-放射学-组织病理学的多学科合作, 治疗 IIP 的关键在于抑制免疫、炎症反应及抗纤维化, 目前常规对症治疗疗效欠佳。IIP 在中医学中属于“肺痹”“肺胀”“肺痿”的范畴, 病理特点以本虚标实为主, 肺、脾、肾气阴不足, 同时痰浊、水饮、瘀血互结于肺, 进而导致肺气胀满、不能敛降, 治疗需要补益肺肾、活血化瘀、化痰解毒相结合。目前研究证实, 中药注射液联合西医常规治疗疗效确切, 但中药注射液种类繁多, 如何选择合适的中药注射液需要进行更多的探讨。

本项研究综合 52 项 RCT, 纳入 17 种中药注射液, 分析 8 项结局指标, 对纳入的中药注射液进行直接与间接比较, 结果表明, 中药注射液联合西医常规治疗疗效理想。网状 Meta 分析提示, 在提高临床有效率方面, 丹红注射液+西医常规治疗效果最佳; 在增加 FVC 方面, 丹参川芎嗪注射液+西医常规治疗效果显著; 在提高 FEV1%方面, 丹参川芎嗪注射液+西医常规治疗效果显著; 在提高 DLCO%方面, 参芎葡萄糖注射液+西医常规治疗效果显著; 在提高 PaO₂ 方面, 红花黄色素氯化钠注射液+西医常规治疗效果显著; 在增加 6MWT 方面, 丹红注射液+西医常规治疗效果显著; 在降低 TGF-β1 方面, 丹红注射液+西医常规治疗效果显著; 在降低 LN 方面, 丹红注射液+西医常规治疗效果显著。

本研究存在一定的局限性: ①纳入研究的质量一般, 所有文献均未提及分配隐藏及盲法; ②纳入

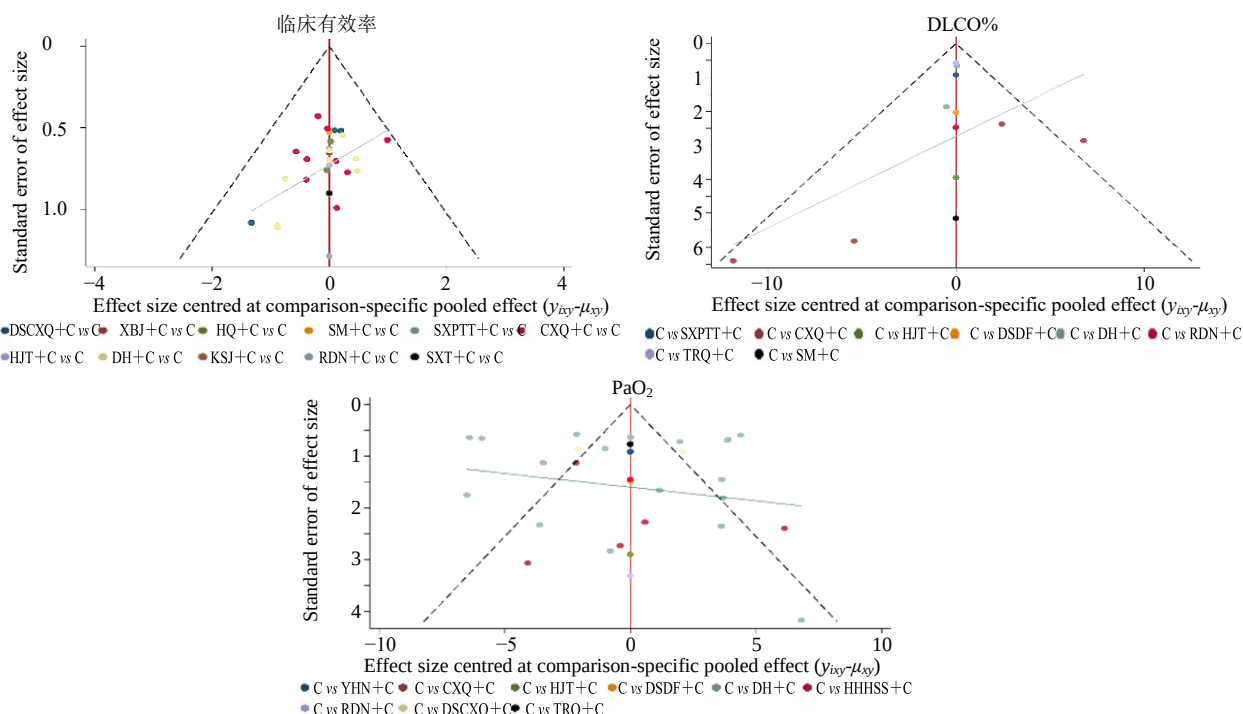


图 5 各结局指标的漏斗图

Fig. 5 Funnel plots of each outcome indicators

研究间的异质性较高，各项研究的疗程、平均病程等不相同；③不同种类的中药注射液之间缺乏直接比较证据，所有中成药间的比较均为间接比较；④不同种类中药注射液的研究数量不相同，有几类中药注射液的研究数量较小，可能出现小样本效应；⑤不同研究对临床有效率的定义有差异，可能导致纳入研究间的异质性较高。

4 结论

中药注射液联合西医常规治疗能够提高 IIP 的综合疗效。丹红注射液+西医常规治疗能够显著提高临床有效率；丹参川芎嗪注射液+西医常规治疗能够显著增加 FVC、FEV1%，改善肺功能；参芎葡萄糖注射液+西医常规治疗能够显著提高 DLCO%，提高肺弥散功能；红花黄色素氯化钠注射液+西医常规治疗能够显著提高 PaO₂；丹红注射液+西医常规治疗增加 6MWT 效果较好，能够改善患者运动功能、提高生活质量；丹红注射液+西医常规治疗降低 TGF-β1 水平效果较佳；丹红注射液+西医常规治疗降低 LN 水平效果显著，能够发挥抗纤维化的作用。本研究结论需要更多的大样本、多中心、高质量的随机对照研究加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fernández Pérez E R, Daniels C E, Schroeder D R, *et al.* Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: A population-based study [J]. *Chest*, 2010, 137(1): 129-137.
- [2] Travis W D, Hunninghake G, King T E Jr, *et al.* Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1338-1347.
- [3] Ichikado K. High-resolution computed tomography findings of acute respiratory distress syndrome, acute interstitial pneumonia, and acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2014, 35(1): 39-46.
- [4] 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.
- [5] Hanafiah M, Johari B, Abdul Kadir R F, *et al.* Lymphocytic interstitial pneumonia with tiny cysts of peribronchovascular distribution on CT [J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(12): 3565-3566.
- [6] Behr J, Prasse A, Kreuter M, *et al.* Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other

- than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 476-486.
- [7] Richeldi L, du Bois R M, Raghu G, *et al*. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2071-2082.
- [8] 林珊珊, 马宁怡, 何慧慧, 等. 保肺化纤方调控 FGF2/FGFRs 信号通路对 BLM/PM_{2.5} 诱导的 IPF 大鼠肺成纤维细胞分化的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(11): 5220-5226.
- [9] 张可, 丁岩, 施斌, 等. 养阴清肺饮对大鼠肺泡上皮细胞纤维化影响的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(12): 2896-2898.
- [10] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, *et al*. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733-748.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会. 间质性肺疾病多学科讨论规范中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(12): 1176-1188.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6): 427-432.
- [13] 《中医病证诊断疗效标准》 [J]. *湖北中医杂志*, 2002, 24(2): 57.
- [14] 袁晓梅, 高新愿, 杨小花. 黄芪注射液治疗特发性肺纤维化的疗效 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2020, 30(6): 35-36.
- [15] 刘刚. 布地奈德混悬液雾化吸入联合静脉滴注黄芪注射液治疗特发性肺纤维化的临床观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(23): 44-45.
- [16] 杨美菊, 朱红军. 参附注射液对特发性肺纤维化的治疗作用 [J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(15): 169-170.
- [17] 曹振东, 主父瑶. 参麦注射液配合西药治疗特发性肺间质纤维化气阴两虚证疗效观察 [J]. *山西中医*, 2016, 32(9): 26-27.
- [18] 刘磊, 刘彬, 朱莉莉, 等. 参芎葡萄糖注射液对特发性肺间质纤维化患者气道重塑的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(22): 4301-4302.
- [19] 朱莉莉, 李玉梅, 梁蕊, 等. 参芎葡萄糖注射液治疗特发性肺间质纤维化的疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(10): 1492-1493.
- [20] 白数培. 川芎辅助治疗 36 例慢性特发性肺纤维化的临床观察 [J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(4): 26.
- [21] 周建西. 氨溴索联合川芎嗪治疗特发性肺纤维化 52 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(1): 85-86.
- [22] 刘勇. 川芎嗪联合雾化吸入布地奈德治疗特发性肺纤维化疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(23): 2536-2538.
- [23] 于淼. 川芎嗪治疗特发性肺间质纤维化 25 例 [J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2016, 28(4): 47-49.
- [24] 卢凤岐, 赵连君, 王礼霞, 等. 川芎嗪治疗特发性肺纤维化 26 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2003, 8(4): 335.
- [25] 郭春燕. 川芎嗪注射液对肺间质纤维化患者纤维化血清指标表达的影响研究 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(23): 147.
- [26] 刘合辰. 川芎嗪注射液治疗肺间质纤维化临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2009, 18(7): 1032.
- [27] 江振国. 川芎嗪注射液治疗肺间质纤维化临床观察 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(9): 78-79.
- [28] 黄燕玲. 川芎嗪注射液治疗特发性肺纤维化 30 例临床观察 [J]. *河北中医*, 2010, 32(9): 1395-1396.
- [29] 王缙. 川芎嗪注射液治疗特发性肺纤维化患者的疗效观察 [J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(12): 25-26.
- [30] 杨秀芝. 盐酸氨溴索联合川芎嗪治疗特发性肺纤维化 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2004, 18(5): 408-409.
- [31] 李蓉. 刺五加注射液治疗特发性肺纤维化 26 例 [J]. *吉林中医药*, 2003, 23(10): 14-15.
- [32] 杨洁. 大株红景天注射液治疗特发性肺纤维化的临床研究 [J]. *中医临床研究*, 2014, 6(17): 8-9.
- [33] 古兴宇, 田林娟, 吴允萍, 等. 丹参多酚酸盐治疗特发性肺纤维化的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(23): 5276-5277.
- [34] 刘坚. 丹红加乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎的疗效评价 [J]. *药品评价*, 2016, 13(24): 40-42.
- [35] 牛莎. 丹红联合乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎的疗效评价 [J]. *上海医药*, 2017, 38(9): 21-23.
- [36] 毛洪莲, 李晶, 徐桂秋. 丹红联合乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎的效果分析 [J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(8): 129-130.
- [37] 霍卓娜. 丹红联合乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎疗效分析 [J]. *首都食品与医药*, 2019, 26(17): 70-71.
- [38] 戈艳蕾, 李建, 王红阳, 等. 丹红联合乙酰半胱氨酸治疗特发性间质性肺炎疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(12): 2172-2173.
- [39] 闫平. 丹红注射液对特发性肺纤维化的疗效分析 [J]. *中国现代医生*, 2015, 53(22): 123-125.
- [40] 周伟勇, 吴升. 丹红注射液联合泼尼松龙用于特发性肺纤维化患者的临床治疗效果 [J]. *黑龙江医药*, 2022, 35(1): 17-20.
- [41] 孙芸, 李娅青, 吕晓东. 丹红注射液联合依达拉奉治疗特发性肺纤维化患者的临床疗效及对血清 TNF- α 和 TGF- β 1 水平的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(10): 38-40.
- [42] 王源, 李万成. 丹红注射液联合乙酰半胱氨酸治疗特

- 发性肺纤维化疗效评价 [J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(1): 30-35.
- [43] 汪飞, 卢佩颖, 娄国忠, 等. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化 50 例 [J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(5): 389.
- [44] 吴宝平. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的疗效及安全性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 60-61.
- [45] 陈平. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的临床疗效及药理作用探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 319-321.
- [46] 陈永华, 郭慧. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的临床效果观察 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(19): 115-116.
- [47] 任锋萍, 王利民. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化的药理作用及安全性分析 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(11): 140-141.
- [48] 尹世琦, 桑玉兰. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化患者的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 116-117.
- [49] 林亚发, 程宏宁. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化患者的临床分析 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(1): 88-90.
- [50] 李红梅. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化疗效观察 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(8): 56-57.
- [51] 蔡绪明, 张军城, 曹利平. 丹红注射液治疗特发性肺纤维化临床观察 [J]. 陕西中医, 2015, 36(11): 1456-1458.
- [52] 吴刚, 张文娟, 张娟. 特发性间质性肺炎应用丹红联合乙酰半胱氨酸方案的疾病转归情况分析 [J]. 系统医学, 2021, 6(17): 11-14.
- [53] 赵丽, 武忠. 乙酰半胱氨酸联合丹红注射液对 IPF 患者肺功能及血清 TNF- α 、TGF- β 1 的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(23): 2811-2813.
- [54] 孙桂香. 红花黄色素氯化钠注射液联合甲基泼尼龙治疗特发性肺纤维化的疗效及安全性 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 46-49.
- [55] 赵庆波, 迟铁汉, 庞立健, 等. 热毒宁注射液治疗特发性肺纤维化急性加重临床疗效回顾性观察 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 680-682.
- [56] 杨艳玲. 疏血通注射液治疗肺间质纤维化 20 例临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(1): 49-50.
- [57] 厉启芳. 苦参碱干预特发性肺纤维化临床研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(1): 40-41.
- [58] 贾莉. 苦参碱联合强的松治疗特发性肺纤维化临床观察 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(3): 1067-1068.
- [59] 遆丹阳, 韩云丽, 杨冠英, 等. 丹参川芎嗪治疗特发性肺间质纤维化 86 例疗效分析 [J]. 黑龙江医药, 2010, 23(1): 102-103.
- [60] 霍艳霞. 沙美特罗替卡松粉吸入剂联合丹参川芎嗪注射液治疗肺间质纤维化的疗效 [J]. 名医, 2020(17): 179-180.
- [61] 邢琳琳, 国建飞, 阮昕, 等. 沙美特罗替卡松粉吸入剂联合丹参川芎嗪注射液治疗肺间质纤维化的疗效及对患者生活质量的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(5): 582-584.
- [62] 杨红梅, 杨进, 陈斯宁, 等. 痰热清注射液治疗痰热阻肺型特发性肺纤维化合并感染的疗效观察 [J]. 中医药通报, 2016, 15(4): 49-51.
- [63] 叶青, 邝军, 朱建勇, 等. 炎琥宁注射液联合阿奇霉素治疗特发性肺间质纤维化的疗效观察 [J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(4): 41-42.
- [64] 王利民, 叶健, 王娇莉, 等. 血必净联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化急性加重的临床观察 [J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(3): 280-282.
- [65] 程瑞瑞, 王俊平, 刘绍霞, 等. 血必净治疗特发性肺间质纤维化的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2010, 12(5): 802-803.
- [66] Thannickal V J, Lee D Y, White E S, *et al.* Myofibroblast differentiation by transforming growth factor-beta1 is dependent on cell adhesion and integrin signaling via focal adhesion kinase [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(14): 12384-12389.
- [67] Steele M P, Speer M C, Loyd J E, *et al.* Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(9): 1146-1152.

[责任编辑 潘明佳]