

甘草干姜汤治疗类风湿关节炎相关 间质性肺疾病应用探讨*

李付文¹ 徐军建² 袁慧^{2**}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种严重的全身性免疫性疾病,高分辨率 CT 发现 80% 的 RA 患者存在肺异常,其中近 10% 的肺异常会发展成为类风湿相关间质性肺疾病(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD),目前 RA-ILD 病因未明,发病机制复杂,且无肯定显著有效的治疗药物。甘草干姜汤系张仲景治疗肺痿的经典名方,通过对甘草干姜汤防治 RA-ILD 的相关文献进行分析,结合其发病机制,归纳及总结甘草干姜汤在 RA-ILD 中的临床应用特点及其药理作用,结果表明甘草干姜汤各单味药及其复方均能多环节、多靶点的改善肺纤维化,这些对我们合理使用甘草干姜汤治疗 RA-ILD 提供了可靠的依据并对其深入研究提供参考。

关键词: 甘草干姜汤; 类风湿关节炎; 肺间质纤维化; 应用特点; 作用机制

中图分类号: R593. 22 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2022)06-0071-06

DOI: 10. 13424/j. cnki. jsctcm. 2022. 06. 014

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性和全身性炎症性疾病,影响全球 0. 5% ~ 1% 的人口,间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)是 RA 的一种严重肺部并发症,其死亡率为 10% ~ 20%,平均生存期为 5 ~ 8 年^[1]。RA-ILD 目前已成为世界各国日益关注并亟待解决的公共卫生问题。目前发病机制及治疗尚不明确,缺乏安全有效的治疗手段,且许多抗风湿药物(DMARDs)可能具有肺毒性,且对肺部疾病的疗效尚不明确,使得 RA-ILD 的治疗选择变得复杂^[1]。国家健康和护理卓越研究所(NICE)和西班牙风湿病学会推荐阿达和美罗华治疗类风湿相关间质性肺疾病(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)患者^[1],但由于药物局限性以及其副作用,导致难以长期使用。中医药具有价廉效优的临床特点,且在特发性肺纤维化、非典型肺炎、新型冠状病毒性肺炎等以间质损害为主的疾病中体现出明显优势,甘草干姜汤出自汉代·张仲景《伤寒杂病论》,为治疗肺痿的经典名方,结合

中医“五脏痹,五体痹”“肺痿系乃多种肺系疾病的慢性转归”等学术理论,课题组认为其可能为治疗 RA-ILD 的有效方剂,有学者^[2]也对其作用机制进行了研究。本文将结合 RA-ILD 的病机证治及相关文献全面系统探讨总结甘草干姜汤在 RA-ILD 中的应用,对合理使用甘草干姜汤防治 RA-ILD 提供依据,具体如下。

1 RA-ILD 的发病机制

1.1 中医病因与病机 中医古籍中虽无 RA-ILD 这一病名,但依据其临床表现可将其归入“咳嗽”“喘证”“肺胀”“肺痹”“肺痿”等范畴,尤以肺痿、肺痹为多。早在《内经》时期就认识到了肺痹与肢体痹的相关性,认为“五脏皆有所合,病久而不去者……内舍于肺”。后世医家亦多认同《内经》观点,均认为肺痹与肢体痹为同一疾病的不同阶段,这与现代医学对 RA 与 RA-ILD 的认识如出一辙。肺痿系多种肺系疾病的慢性转归,临床表现为“……息张口短气者,肺痿唾沫”,与 RA-ILD 中晚期出现呼吸困难、动则加重的症状尤为相似,且

* 基金项目:陕西中医药大学附属医院科研课题(2020QN011);陕西中医药大学学科创新团队建设项目(2019-YS04)

** 通讯作者:袁慧,主治医师。E-mail:727578576@qq. com

RA-ILD 疾病后期常伴有肺体积与肺密度的改变^[3]。因此我们认为:RA-ILD 由痹证日久,肺气虚损,复由外邪侵袭所致,肺痹、肺痿属于 RA-ILD 不同阶段的概括,肺痹为病之初,肺痿为肺痹之渐。

肺痿这一病名首先见于《金匮要略》,该书对肺痿的主症特征、病因、病机及辨证论治均做了较为系统的介绍,《金匮要略·肺痿肺病咳嗽上气病脉证治》曰:“热在上焦者,因咳为肺痿。肺痿之病,何从得之?师曰:或从汗出,或从呕吐,或从消渴,小便利数,或从便难,又被快药下利,重亡津液,故得之。曰:寸口脉数,其人咳,口中反有浊唾涎沫者何?师曰:为肺痿之病。”其病因主要有外感毒邪、情志所伤、房劳酒伤或体质易感等,病机错综复杂,大多数医家对此有独到的见解。如何焕荣等^[4]、蔡宛如等^[5]认为肺痿为本虚标实之证,以肺、脾、肾、气、血、阴阳为本虚;以痰瘀互结为标实。曲妮妮等^[6]认为瘀血贯穿肺痿发生发展的始终,主张在补益正气的同时,配以活血化瘀之药,达到正进邪退的目的。邓岳潼等^[7]从肺络生理病理理论治,认为“肺虚络瘀”是本病的基本病机,其中“肺虚”以肺阴亏虚为本,络虚不荣为枢:“络瘀”以痰瘀伏络为本,痰热毒瘀互结为要。课题组遵周慎斋先生理论“凡人生病处,皆为阴为火,总因阳气不到,阳气所到之处,断无生病之理”,结合《玉机微义》“五脏相胜虚实之邪,若脾气虚冷即不能相生,而肺家生气不足则风邪易感,故患肺寒者皆脾虚得之”。认为:胃阳虚导致水湿不化,水湿系阴寒之邪,阴寒之邪上客于肺,日久致使肺虚有寒,气不化津,津液失于温摄,反为涎沫,肺失濡养,肺叶渐痿不用,此即《金匮要略》所谓的“肺中冷”。

1.2 西医病因与发病机制 RA-ILD 目前病因未明,但普遍认为遗传和环境因素均对其有一定的影响,一项临床荟萃表明^[8],年龄、关节受累数、抗 CCP 抗体及风湿因子高滴度阳性是 RA 合并 ILD 的独立危险因素。目前 RA-ILD 的发病机制尚未明确,更倾向于可能有多方面的病理反应参与,大多数研究者认同 RA 发生的慢性免疫激活和炎症反应是促进异常的纤维增生的主要机制。类风湿

关节炎所致的炎症先影响关节局部,然后由某种途径到达肺脏,使肺部纤维细胞活化而致肺组织纤维化。关于某种关节局部炎症到达肺脏的途径目前尚不清楚,有学者猜测是通过血液循环到达肺脏^[9],也有学者猜测某种途径是纤维细胞的迁移^[10]。白细胞介素激活肥大细胞并促进炎症介质的分泌(如血管内皮生长因子等),肥大细胞于炎症介质使肺成纤维细胞增生和以胶原为主的细胞外基质大量增加,胶原在肺间质积聚而形成肺纤维化,且新生的血管为增生的成纤维细胞提供养分,进一步加重了 ILD 的形成^[11]。在这一过程中,转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血小板衍生长因子(PDGF)、白细胞介素(如 IL-4、IL-22、IL-33)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子等被认为是纤维化的关键介质。基因突变也是目前的研究热点之一,尤其是 MUC5B 启动子的突变,MUC5B 是一个进化上保守的基因,负责编码黏液糖蛋白,研究发现 MUC5B 启动子变异与 RA-ILD 有关,尤其是 UIP,但机制尚不明确。此外,人类白细胞抗原(HLA)等位基因,男性,吸烟等均可增加 RA-ILD 的风险,但确切的发病机制尚不清楚^[12-13]。

2 甘草干姜汤防治 RA-ILD 的临床应用特点

甘草干姜汤为治疗肺痿——“肺中冷”经典名方,出自《金匮要略》与《伤寒论》,由甘草(炙)四两、干姜(炮)二两组成。方中甘草应用炙甘草,干姜应取炮姜,甘草两倍于干姜。陈恭溥有云:“甘草干姜汤,温脾土而生阴津之方也。”重用炙甘草以温中气、益津液,炮干姜苦温,温复脾肺,二药共奏守中复阳之功,甘草与干姜相配,可培土生金,脾中暖肺,紧扣 RA-ILD 的病机,用于临床,效果显著。

2.1 滋阴复阳益津液 肺痿的本质为阴阳两虚,虽有虚热、虚寒之分,但总不离肺阳痿弱不振,肺气痿弱,气不布津,聚为痰涎,故见吐涎沫、多涎唾;肺胃阴虚,胃气失于和降,则见咽燥口渴、干呕欲吐。甘草干姜汤处方短小精悍,从药物的性味归经来看,甘草味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,蜜炙后甘温可滋阴养血、益气温阳;干姜味辛,性热,归肺、胃、心、肾经,温中散寒、消痰化饮,炮制后辛

苦性温,守而不走,可缓和干姜峻烈之性,防辛热劫阴之弊,顾护阴液。二药配合使用,即可散寒复阳,又能益气生津。该方虽短小精悍却配伍精妙,甘草与干姜二药相配,可复阳温肺而振痿、滋阴增液而润肺,使阳气渐盛、津液得以布散,津液布散正常又可滋养肺脏,遂诸症得愈,刘渡舟谓“此方即可扶阳而又能摄阴”。

2.2 培土生金补肺气 脾在五行属土,肺在五行属金,土能生金,脾所化生的水谷精气,上传至肺,肺的功能运行得以顺畅,即脾为肺之母,肺为脾之子,二者在生理病理上密切相关。在津液运化方面,脾主运化水液,肺主行水,脾气运化,散精于肺,人体的水液由脾气上输于肺,通过肺气的宣发肃降而布散周身及下输肾与膀胱,脾肺两脏协调配合,相互为用,共同调节津液的输布与排泄。若脾失健运,则水液不化,聚湿成痰,影响及肺,可见痰嗽喘咳等症,肺病日久,失其宣降,不能通调水道,水湿内聚困脾可影响脾之运化,致脾肺两虚。故在治疗肺部疾病时,常兼顾补脾,培土生金,脾肺双补。甘草干姜汤守中复阳;此方以甘草为主,扶阳守中,干姜炮用为佐,合甘草又能守中以复阳。仲景又以此汤治肺痿,更为神妙。甘草与干姜相配,可培土生金,补脾温中以暖肺。

3 甘草干姜汤各单味药对 RA-ILD 的防治作用

现代药理研究表明,甘草干姜汤及其拆方具有抗炎、调节免疫、改善局部血液循环及神经保护等广泛的药理活性^[14],其作用机制涉及调节氧化/抗氧化平衡、抑制 TGF- β 1 因子活化等。众所周知:氧化应激、炎症因子均是 RA 发病过程中的重要环节。

3.1 甘草 甘草是豆科多年生草本植物,是临床经常使用、不可或缺的中药材之一。现代药理研究表明,甘草中含有甘草总黄酮、甘草酸、甘草次酸、三萜类、甘草苷等化学成分,这些化学成分具有抗炎、调节免疫、抗氧化、抗溃疡、解毒抗癌、抗纤维化等多方面的作用^[15]。在 RA-ILD 的防治中,甘草及其有效成分均显示了多通道、多靶点的药理作用:

3.1.1 抗炎调节免疫 大量研究表明,RA-ILD 与炎症以及固有免疫和适应性免疫应答的改变有

关^[16],炎症介质的分泌会导致肺成纤维细胞增生,促进肺纤维化形成。有实验研究发现^[17],炎症细胞因子(如 TNF- α , IL-1 α 以及 IL-6 等)会通过启动并维持肺组织损伤中的炎症反应来参与肺组织纤维化的进展。有研究证明^[18],甘草总黄酮能够降低一些炎症因子(如氧化氮合酶、白细胞介素 6、环加氧酶 2 等)的水平,来抑制丝裂原活化蛋白激酶中的细胞外信号调节激酶(ERK) 信号通路,并上调 PPAR γ mRNA 的表达,而达到抗炎效果。研究表明^[19],在免疫系统调节中,甘草及其有效成分能够发挥出良好的双向调节作用,在一般情况下,甘草次酸能够增强免疫反应,而在炎症反应的情况下,则能够易致过激的炎症反应。

3.1.2 调节氧化/抗氧化平衡 有研究认为,氧化应激是间质性肺疾病的重要方面,肺纤维化的重要发病机制之一就是氧化/抗氧化失衡所致的结构细胞的氧化损伤。氧化/抗氧化的失衡会导致细胞因子的释放,从而引发一系列反应导致肺纤维化的形成^[20],肺纤维化病人的肺组织存在氧化/抗氧化失衡。Nrf2(核因子 E2 相关因子 2)、ARE(抗氧化反应元件)是人体内重要的氧化系统,Nrf2 与 ARE 在体内发生结合后,使 SOD(超氧化物歧化酶)、GHS-Px(谷胱甘肽过氧化物酶)及 HO-1(血红素氧化酶-1)的含量增加,从而增加细胞的抗氧化能力。有实验证明^[21],甘草苷可有效增高小鼠肺组织中 SOD 的水平含量,有效清除机体中的过量自由基,提高机体内抗氧化酶的含量,减轻氧化损伤而抗氧化。

3.1.3 抗纤维化 TGF- β 1 能够引发很多细胞发生潜在纤维化,TGF- β 1 在类风湿关节炎患者滑膜中有表达并在弥漫性实质性肺病(DPLDs)患者的支气管肺泡灌洗液中明显升高^[22],TGF- β 1 是目前公认的致纤维化作用最强的一个细胞因子,在肺纤维化形成中起着关键的作用。TGF- β 1 可激活 Smads 蛋白(Smad2/3)磷酸化,Smads 蛋白磷酸化后可与介质 Smad4 蛋白结合形成三聚体进入细胞核内,调控一系列基因表达,从而促进肺成纤维细胞发生转化。有实验表明^[23-24],甘草及其有效成分如甘草查而酮 A、甘草次酸衍生物 TY501 等可明显抑制 TGF- β 诱导的成纤维细胞活化,从而减

轻肺纤维化的症状。

3.2 干姜 干姜为姜科植物姜的干燥根茎,性味辛苦而温,具有温中散寒、回阳通脉、温肺化饮的功效,其主要化学活性成分为挥发油和姜辣素等,具有解热镇痛、抗炎、抑菌、改善血液循环、保护胃黏膜、抗溃疡、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用^[25]。作为一味常用的温里药,干姜及其炮制品经常被用于 RA-ILD 的治疗,支开叶^[26]采用肺纤方(五味子、干姜、黄芩、柴胡、党参、半夏、炙甘草、天花粉、桔梗、桂枝、瓜蒌仁等)加减联合西药治疗肺纤维化,结果表明肺纤方可有效改善患者的临床症状、提高患者的生活质量。李友林^[27]运用“温润辛金培本系列疗法”治疗间质性肺疾病,临证时多注重培元固本、扶正祛邪,常用于姜温脾阳、化痰湿。可见干姜对于治疗 RA-ILD 有一定的作用,但目前关于该药防治 RA-ILD 的相关研究不多,值得我们进一步研究。

4 甘草干姜汤对 RA-ILD 的防治作用

甘草干姜汤不仅各单味药对 RA-ILD 有效,其复方及其加减方在 RA-ILD 的治疗中也取得了较为满意的效果。研究表明甘草干姜汤可增加抗氧化防御系统、减轻炎症,调控 TGF- β 、SIRT1 蛋白的表达,低异常增生的微血管密度、保护非纤维化区肺泡结构和改善气体交换功能,从而改善博来霉素所致肺纤维化模型大鼠的肺纤维化程度^[28-29]。目前甘草干姜汤亦被用于防治新型冠状病毒肺炎此类以肺间质病变损害为主的疾病^[30],但甘草干姜汤防治 RA-ILD 的鲜有报道,值得深入研究。

5 病案举例

李某某,女,54 岁,因“间断全身多关节肿痛 16 年,反复咳嗽、气短 10 余年”初诊。患者 2005 年确诊为类风湿关节炎,开始使用甲氨喋呤 10 mg/周 + 叶酸 5 mg/周 + 羟氯喹 0.2 g,2 次/日治疗;2009 年因咳嗽、气短诊断为间质性肺病,具体诊疗不详;1 年前因关节症状控制不佳,换用益赛普 25 mg,2 次/周 + 甲氨喋呤 10 mg/周 + 叶酸 5 mg/周;近 6 月来咳嗽、气短频发,活动后加重,上楼时咳嗽喘息,呼吸不畅,咳白痰,怕冷明显,舌淡苔白,脉沉。辅助检查:胸部 CT 提示:肺间质改变,考虑:普通型间质性肺炎(图 1),肺功能提示:

中度限制性通气障碍。建议患者使用吡非尼酮治疗,患者因经济原因要求中医诊疗。中医诊断为肺痿,辨证为肺气虚冷证。处方以干姜 15 g,炙甘草 30 g,人参 10 g,同时嘱患者低流量吸氧。1 月后复诊,服药后气短、咳嗽较前明显改善,上楼仍有喘气咳嗽,调整处方为干姜 30 g,炙甘草 60 g;3 月后复查症状明显改善,现上楼后气短较前减轻,基本不咳。复查胸部 CT 与既往相比,双肺间质性病变较前减轻(图 2),肺功能提示:限制性通气障碍,继续据此方加减,目前规律随访中。



图 1



图 2

按语:类风湿关节炎相关性间质性肺疾病属于继发性间质性肺病的范畴,普通型间质性肺炎(UIP)是其最常见的一种类型,目前仍缺乏有效的治疗药物,吡非尼酮作为新型抗纤维化药物,对特发性肺间质纤维化具有一定治疗作用,目前也被用于 RA-ILD 的治疗,但因价格昂贵,导致难以长期服用,相比之下,中医药在长期治疗的过程中具有一定的优势。

患者 2005 年诊断为痹症,根据“痹症日久,内合于脏”的理论,日久影响到肺脏,表现为咳嗽、气短,咳嗽日久耗气伤阳,肺气虚冷,不能温化津液,以致肺失濡养,渐致肺叶枯萎不用而成肺痿,肺气虚则见气短、呼吸不畅等症,脾阳不足,运化失常,水液在体内停聚故见咳白痰,患者平素怕冷,舌淡苔白,脉沉皆为阳虚寒证,故予甘草干姜汤温肺暖脾,加用人参补脾益肺之功更佳。2 诊时诉服药有效,人参味甘性温,久服恐生内热,故上方去人参并增加甘草、干姜剂量,因症状改善明显一直守方加减 3 月余,复查胸部 CT 与既往相比,双肺间质性病变较前减轻(图 2)。现代药理研究表明:甘草干姜汤各单味药对肺间质纤维化有效^[31-32],该病人从症状及影像学证据的改善均很好的证明了这一点。

6 结语

80% 的类风湿关节炎患者存在肺异常,其中大约 10% 的肺异常会发展成为类风湿关节炎相关间质性肺疾病,老年 RA 患者更易并发间质性肺疾病,该病早期的临床表现不甚明显,易被忽视,但随着疾病的进展,后期常易并发呼吸衰竭,是引发类风湿关节炎患者的主要死亡因素之一^[33]。目前西医对 RA-ILD 的发病机制及治疗方面尚未完全明确,临床上可尝试使用新型的抗纤维化药物(如吡非尼酮、尼达尼布)来治疗 RA-ILD,但仍缺乏多中心、大样本的临床研究试验来证实,且药物价格昂贵,多数患者难以坚持长期服用。

甘草干姜汤可守中复阳、脾中暖肺,完美契合了肺痿“肺中冷”的病机,且相关药理研究表明,甘草干姜汤各单味药及其复方均能多环节、多靶点的改善肺纤维化。这对我们合理使用甘草干姜汤治疗 RA-ILD 提供了可靠的依据,但目前的研究多集中在单药作用机制上,对于甘草干姜汤复方防治 RA-ILD 的试验研究及临床研究相对较少,有待进一步优化,故广大研究者可进一步开展甘草干姜汤复方治疗类风湿关节炎相关间质性肺病的实验性及临床研究,从而为其推广应用提供更多依据。

参考文献

[1] Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of rheu-

matoid arthritis-associated interstitial lung disease: lights and shadows [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9 (4):1082.

[2] 陆国辉,李艳茹,高健美.甘草干姜汤对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化 SIRT1 和 TGF- β 1 蛋白表达的影响[J].中药药理与临床,2014,30(6):25-28.

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

[4] 章懿婷,何煥荣.何煥荣教授治疗类风湿关节炎相关间质性肺病的经验[J].风湿病与关节炎,2020,9(7):36-37,48.

[5] 郑继生,钱景莉,蔡宛如.蔡宛如辨治间质性肺病临床经验述要[J].浙江中医杂志,2020,55(9):641-642.

[6] 杨睿,曲妮妮.从探讨特发性肺间质纤维化中医病因病机[J].亚太传统医药,2019,15(5):188-189.

[7] 邓岳潼,吕晓东,庞立健,等.特发性肺间质纤维化肺虚络瘀病机理论与氧化应激发病机制[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(7):122-125.

[8] 齐春华,王伟钢.类风湿关节炎合并间质性肺病血清学的研究进展[J].风湿病与关节炎,2017,6(1):71-74.

[9] Leslie KO. Pathology of interstitial lung disease [J]. Clinics in Chest Medicine, 2004, 25(4):657-703, vi.

[10] Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(3):438-446.

[11] 刘渡舟,傅士垣.伤寒论诠释[M].天津:天津科学技术出版社,1983.

[12] Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease [J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 379 (23):2209-2219.

[13] Urakawa K, Mihara M, Suzuki T, et al. Polyglutamation of antifolates is not required for induction of extracellular release of adenosine or expression of their anti-inflammatory effects [J]. Immunopharmacology, 2000, 48(2):137-144.

[14] 王明新.甘草干姜汤的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(21):152-154.

[15] 李想,李冀.甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J].江苏中医药,2019,51(5):81-86.

[16] Hadjicharalambous MR, Lindsay MA. Idiopathic pulmona-

- ry fibrosis: pathogenesis and the emerging role of long non-coding RNAs[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(2): 524.
- [17] Mora AL, Woods CR, Garcia A, et al. Lung infection with gamma-herpesvirus induces progressive pulmonary fibrosis in Th2-biased mice[J]. American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, 2005, 289(5): L711-L721.
- [18] 杨晓露, 刘朵, 卞卡, 等. 甘草总黄酮及其成分体外抗炎活性及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 99-104.
- [19] 方鉴. 甘草及其有效成分对免疫系统调节作用探究[J]. 海峡药学, 2017, 29(8): 28-30.
- [20] 霍艳霞, 李爱敏, 王志华, 等. 氧化应激与特发性肺纤维化研究进展[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(34): 8344-8345.
- [21] 陈千, 熊富良, 张雪琼, 等. 甘草苷对感染后咳嗽(肺阴虚证)小鼠的止咳作用机制及抗氧化作用的研究[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2020, 54(5): 841-848, 873.
- [22] Ji YX, Huang JA, Zong JP, et al. The serum levels of cytokines in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease and their clinical significance[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2008, 31(4): 264-267.
- [23] 付钰, 吴瑕, 陈随清. 甘草查尔酮 A 通过调节 TGF- β /Smad 信号通路抑制小鼠肺纤维化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 94-100.
- [24] 耿艳艳, 于冰, 周植星, 等. 甘草次酸衍生物 TY501 抗肺纤维化作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 210-215.
- [25] 亓雪, 张颖颖. 干姜的化学、药理研究进展[J]. 山东化工, 2018, 47(14): 41-42.
- [26] 支开叶. 肺纤方治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 山西中医, 2011, 27(12): 23-24, 26.
- [27] 刘桂廷, 史琦, 阎玥, 等. 运用温润辛金培本系列疗法治疗间质性肺疾病经验[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(4): 114-117.
- [28] 陆国辉, 李艳茹, 高健美. 甘草干姜汤对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化 SIRT1 和 TGF- β 1 蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 25-28.
- [29] 康获. 肺痿论治肺纤维化的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [30] 黄煌, 姚一中, 刘金洪, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)经方防治推荐方案(国际第 1 版)[J]. 江苏中医药, 2020, 52(6): 1-7.
- [31] 付钰, 吴瑕, 陈随清. 甘草查尔酮 A 通过调节 TGF- β /Smad 信号通路抑制小鼠肺纤维化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 94-100.
- [32] 亓雪, 张颖颖. 干姜的化学、药理研究进展[J]. 山东化工, 2018, 47(14): 41-42.
- [33] 陈志磊, 张奉春. 结缔组织病相关间质性肺疾病: 必须重视的疾病[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(3): 193-196.
- (修回日期: 2021-07-05 编辑: 巩振东)