

新型冠状病毒感染后肺纤维化病变诊治进展

李安琪¹ 徐祎琳¹ 向天新^{1,2}

【摘要】新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起了全球出现大量急性新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者,随着病程演变,部分患者在急性期过后出现肺纤维化问题逐渐突显。目前学者们称之为新型冠状病毒感染后肺纤维化(PCPF)。由于SARS-CoV-2不断突变及全球医疗水平大相径庭,PCPF发生率及诊治亦存在差异。肺纤维化程度显著影响患者临床表现,患者症状迁延,需要大量医疗资源及长期的专业照护。目前PCPF诊断依靠临床结合CT及肺功能检查,治疗依靠既往其他肺纤维化疾病的治疗经验,缺乏统一、规范的处置方案。尽管许多学者为此开展研究,但仍没有十分有效的治疗方法。本文就PCPF发病及其机制进行概述,重点回顾相关诊断及治疗研究进展。

【关键词】新型冠状病毒感染后肺纤维化;肺纤维化;吡非尼酮;尼达尼布

Progress on diagnosis and treatment of post corona virus disease 2019 pulmonary fibrosis Li Anqi¹, Xu Yilin¹, Xiang Tianxin^{1,2}. ¹The First Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University-China-Japan Friendship Jiangxi Hospital, Nanchang 330000, China; ²Jiangxi Medical Center for Critical Public Health Events, Nanchang 330000, China

Corresponding author: Xiang Tianxin, Email: txxiangmed@163.com

【Abstract】 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused a large number of patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in the world, with the evolution of the disease, the problem of pulmonary fibrosis in some patients after the acute stage has become increasingly prominent. Currently, scholars call it post COVID-19 pulmonary fibrosis (PCPF). Due to the continuous mutation of the virus and different medical levels in different parts of the world, the incidence, diagnosis and treatment of PCPF vary slightly among different studies. The degree of fibrosis significantly affects the clinical manifestations of patients, prolonged symptoms of patients, the need for a large number of medical resources and long-term professional care. At present, the diagnosis of PCPF depends on clinical combination with CT and pulmonary function test (PFT), and the treatment depends on previous treatment experience of other pulmonary fibrosis diseases, and there is a lack of unified and standardized treatment plan. Although many scholars have carried out research for this, there is still no very effective treatment. During this review the pathogenesis and mechanism of PCPF are summarized, and the research progress of related diagnosis and treatment is reviewed.

【Key words】 Post corona virus disease 2019 pulmonary fibrosis; Pulmonary fibrosis; Pirfenidone; Nintedanib

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引发了新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)在世界范围大流行。随着该病毒的不断演变,COVID-19患者急性症状

过后的持续不适症状及长期并发症的诊治越来越引起重视。肺作为病毒攻击的主要脏器,可能会随着病情进展而出现纤维化,使患者出现长期、不同程度干咳甚至呼吸困难,这种情况被称作新型冠状病毒感染后肺纤维化(post COVID-19 pulmonary fibrosis, PCPF)^[1]。在现有的不同研究中,PCPF发生率相差较大,这种差异可能主要来自3方面因素:①SARS-CoV-2本身变异所致重症率改变;②可能与不同研究中纳入人种差异及所在医疗机构条件差异有关;③不同研究中对于PCPF判定方法不同。在我国以应用CT为判定依据的研究中,2020年PCPF发生率最高为77%,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.05.002

基金项目:南昌大学第一附属医院临床培育项目(No. YFYLCYJPY202001)

作者单位:330000 南昌市,南昌大学第一附属医院·中日友好医院江西医院¹;330000 南昌市,江西省重大公共卫生事件医学中心²

通信作者:向天新,Email: txxiangmed@163.com

最低为17.1%^[2]，而2022年的数据表明约10%的COVID-19患者在康复3周后甚至数月仍有肺纤维化损伤^[3]。当以肺功能检查(pulmonary function test, PFT)为判断依据时，其概率也存在差异：2021年一项SARS-CoV-2感染后患者的呼吸功能Meta分析提示15%患者出现限制性通气功能障碍，而有39%患者出现弥散功能障碍，而其纳入研究中弥散功能障碍发生率高者为84.2%，低者为24.2%^[4]。本文就PCPF的研究进展进行概述，着重探讨目前的诊断及治疗策略。

一、概述及机制

SARS-CoV-2通过直接损伤或相关免疫反应导致肺部组织间接损伤^[5]。其损伤途径按组织病理分类包括上皮、内皮和气道损伤，通过刺激相关细胞，胶原过度沉积，最终出现肺纤维化^[6]。然而不是所有损伤都会演变为肺纤维化，当肺泡血管基底膜被破坏，持续的成纤维细胞激活累及细胞外基质，如果损伤无法被上皮化、内皮化修复，才会导致纤维化的建立，继而发生PCPF^[7]。此类患者通常本身基础情况较差(如老年、合并心血管和肺部基础疾病)，或感染SARS-CoV-2后急性期病情较危重(如需要高流量氧甚至机械通气、出现呼吸困难以及血液炎症水平较高等)^[8]。

二、诊断

PCPF与COVID-19急性期的重症患者多有类似。因此，为了及时干预，需要临床医生尽早甄别诊断。目前诊断PCPF主要依靠临床症状结合CT等辅助检查综合判断。

较无肺纤维化患者，PCPF患者在COVID-19急性期时更明显的临床症状为咳嗽、胸痛、发热和无痰。在COVID-19后期则更易表现为持续呼吸困难、咳嗽、胸痛、疲劳以及肌肉疼痛^[2]。提示对于临床干咳、呼吸困难且症状持续的患者，需要高度警惕肺纤维化的发生。

CT是诊断COVID-19的重要方法，也是判断PCPF的重要手段之一。COVID-19组织病理进展在CT中会有相应体现：急性感染期以磨玻璃为主；感染后期以结构变形、实质带牵拉为主，还可见细支气管扩张、网格和蜂窝样改变等^[9]。其急慢性病理改变过程往往并无明显分界。在PCPF患者中，仍然可见部分患者CT检查伴磨玻璃影^[5]；部分患者早期肺部病灶即可见细网格影，甚至出现双肺弥漫的条索、网格影或胸膜下线^[9]。CT中纤维化病灶的描述繁多，且进程重叠，因此有学者建议将COVID-19后肺部CT标准化定性为3类：①以磨玻璃为主，②磨玻璃与纤维化混合，③以纤维化为主^[10]。除了定性，定量CT在PCPF诊断中也非常重要。目前不同PCPF研究使用CT定量方法不同，如用于慢性间质性肺病的Warrick评分^[11]，用于急性肺间质病的Ichikado评分^[12]，以及新兴的人工智能相关的新技术^[13]。不论使用哪种方法，经组织病理验证分析，肺部CT定性和定量分析对COVID-19后的肺纤维化病理改变均具有高灵敏度^[14]。但在PCPF预测

判断中，CT仍具有一定局限性。一项6个月的随访研究比对了临床模型、CT评分模型和临床合并CT的模型来预测PCPF的发生，发现单用CT评分的模型预测效果最差，临床合并CT的模型预测效果最佳^[15]。这可能因为单次CT扫描中出现的一些纤维化病灶可能是病理演变的一部分，不一定反映组织病理的增殖性纤维化，这种宽泛的纤维化定义同时也可能造成一些研究中纤维化患病率虚高，而另一项随访研究也证实了这个观点，薄层胸部CT显示，397例COVID-19患者肺纤维化在发病120 d后约1/3可逆转^[16]。因此部分学者主张CT中的“纤维化”应该用于更具体的征象(如牵拉性支气管扩张或细支气管扩张、蜂窝等具体变化)更能指向PCPF^[10]。尽管PCPF是SARS-CoV-2感染者康复期的主要并发症，但目前关于PCPF患病率等数据尚不明确，尚需要时间更长、样本量更大的随访研究。

PFT在PCPF诊治中也具有非常重要的作用。多数PCPF患者都会出现弥散功能下降，部分会有限制性通气功能障碍^[8]。英国胸科学会(British Thoracic Society, BTS)建议所有重症COVID-19患者出院后3个月进行PFT^[17]。即使是年轻的、症状较轻的COVID-19患者，在发病后1~2个月也可能会出现肺功能下降^[18]，因此BTS建议轻度至中度疾病患者在放射检查异常时也进行PFT^[19]。有学者建议COVID-19患者应尽早进行PFT，以便预测未来是否会发生PCPF^[19]，但许多重症患者无法配合PFT检查，目前有研究提示外周血白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)水平可能作为COVID-19病情严重程度的预测因素^[20]，但对于PCPF的预测还需更多数据加以证实。因此，开发其他临床参数(如血液样本指标等)以协助诊断、提示治疗时机、评估预后更加迫在眉睫。

三、治疗

1. 抗纤维化药物：目前国内外常用的抗肺纤维化药物有吡非尼酮和尼达尼布。吡非尼酮是一种口服抗纤维化小分子药物，主要机制包括抗炎、抗氧化和抗纤维化3个方面，因此有学者推断吡非尼酮可以在一定程度上治疗PCPF^[21]。尽管有报道吡非尼酮在PCPF患者中的良好疗效^[22-23]，但现有临床试验结果并不理想。来自中国人群的一项临床试验显示，COVID-19患者使用吡非尼酮后，King间质性肺病评分(King's Brief Interstitial Lung Disease, K-BILD)、治疗4周CT图像得分以及其他评价指标(临床症状改善时间和氧疗持续时间等)与安慰剂对照组差异并无统计学意义。但该研究不足之处是仅进行了4周随访，评价指标中缺乏PFT指标^[24]。因此，关于吡非尼酮在PCPF中的确切作用还需要参照其他临床研究结果。目前已有许多相关临床试验正在或即将开展，比如中日友好医院开展的3期、双盲、多中心，以安慰剂为对照的临床试验(试验登记号：NCT05713292)，国外(印度)吡非尼酮和尼达尼布疗效

对比的临床试验(试验登记号: NCT04856111)。

尼达尼布是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,其抗纤维化作用与血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等有关,通过抑制促纤维化信号转导,尼达尼布能够抑制成纤维细胞的增殖、迁移、分化以及细胞外基质成分分泌,现多用于特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)治疗,因此有学者建议使用尼达尼布治疗^[25]。研究表明,尼达尼布能有效减缓IPF纤维化进展,但其不良反应诸如腹泻、恶心呕吐也非常明显^[26]。这类不良反应类似于COVID-19症状,一定程度上也会妨碍早期诊断并导致临床表现恶化,因此,在临床治疗PCPF患者时需注意甄别。目前尼达尼布在PCPF治疗中的应用多为病案报道^[27],患者在尼达尼布治疗后肺部纤维化病变逐渐改善,CT病灶和PFT指标在治疗约1个月时明显好转^[28]。目前部分COVID-19患者的尼达尼布临床试验还在进行中,并无明确结论。

国内专家建议在一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO) < 50%时使用吡非尼酮或尼达尼布^[29],但较多COVID-19患者无法配合PFT,因此还需要研究其他临床指标以指导药物临床使用的指征与时机。此外,在已开展的吡非尼酮临床试验中,对接受人工肺通气患者通过鼻胃管给药,但尼达尼布药物说明书提及“不得咀嚼或碾碎服用,需温水送服整粒胶囊,并与食物同服”,一定程度限制了其临床适用范围。

2. 糖皮质激素:糖皮质激素在COVID-19急性期及纤维化期治疗中均扮演重要角色。研究表明口服泼尼松治疗(最大初始剂量为0.5 mg/kg泼尼松龙,平均起始总剂量为26.6 mg)的PCPF患者在治疗前后肺功能发生了明显改变^[30]。尽管在急性炎期使用大剂量激素并不影响生存时间,但在纤维化期使用大剂量激素(≥ 150 mg/d)的患者生存时间明显缩短^[31]。针对PCPF,激素治疗不仅需要适时适量,还需持续使用。有病例报道了患者最开始仅在COVID-19急性期间使用了激素,出院后即出现了呼吸困难,CT提示肺纤维化进展,随后持续服用强的松(> 2个月),肺纤维化情况方才改善^[32]。目前国内专家推荐在PCPF中激素20~30 mg/d使用2周,2周后减量至10~15 mg/d维持4周,持续时间不超过6周^[29]。

3. 抗氧化药物: N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)能通过谷胱甘肽代谢发挥直接和间接的抗氧化、抗炎作用^[33],基于NAC的作用机制及在其他肺纤维化疾病中的应用效果,有学者提出NAC可能在PCPF治疗中发挥一定作用^[33]。目前关于NAC在肺纤维化中的研究多集中于IPF患

者。但单独使用NAC并不会改善IPF患者的肺部纤维化病变^[34],因此NAC会与其他药物联用,比如在强的松和硫唑嘌呤基础上加用600 mg/次、3次/d NAC治疗能更好地保留IPF患者的肺活量和弥散功能^[35]。然而,研究发现NAC与吡非尼酮联用于治疗IPF时,NAC的加入虽然不明显影响吡非尼酮的安全性,但也并未对治疗更有效^[36],甚至经过48周随访发现,联合治疗的IPF患者肺功能更差^[37]。因此,还需更多研究以探索NAC在PCPF中的治疗方案及其疗效。

4. 天然化合物:许多天然化合物同样具备抗氧化、抗炎、抗纤维化。汉方己甲素(Tetrandrine, TET)能通过核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号转导通路等发挥抗氧化、抗炎作用,还能通过阻断双孔通道蛋白-2(two-pore channel 2, TPC2)抑制SARS-CoV-2从内溶酶体系统释放,从而发挥抗病毒作用^[38]。上海市肺科医院将TET用于治疗矽肺肺纤维化,使用TET后,患者肺功能恶化更加缓慢,这提示TET能延缓肺纤维化进展^[39]。国内学者还将TET用于COVID-19治疗,发现服用TET后第7天的咳嗽和疲劳累积改善率显著高于未服用组^[40]。此外,国内开展了TET用于COVID-19患者的IV期临床试验,纳入了18~75岁轻度和重度肺炎症状的COVID-19患者,主要终点是病死率,但目前暂无公开结果(试验登记号: NCT04308317)。因此,TET在PCPF中的具体疗效尚无直接证据,尚需要更多的临床研究结果支持。

5. 中成药:除了中草药提取的天然化合物,许多研究也开展了中草药方剂相关临床试验以探索其对PCPF的作用。如用于治疗肝纤维化的扶正化瘀片和安络化纤丸。曙光医院开展的关于扶正化瘀片的一项多中心、双盲、随机对照试验于2020年4月开始,纳入18~65岁接受标准COVID-19治疗后肺纤维化患者,主要评估终点包括PFT指标:用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、DLCO, 6分钟步行试验(6-minute walking test, 6MWT)和CT;次要终点是血氧饱和度(oxygen saturation of blood, SpO₂)改变以及症状改变、生活质量等(试验登记号: NCT04279197)。北京大学第一医院也在同期开展了关于安络化纤丸的一项多中心、开放、随机对照试验,旨在评估其对于PCPF患者康复中的有效性和安全性,纳入患者包括确诊为COVID-19且CT支持的肺纤维化诊断的患者,主要临床疗效终点为使用CT变化和6MWT;次要终点包括生理指标的变化、圣乔治呼吸问卷(St Georges respiratory questionnaire, SGRQ)、呼吸困难评估量表(modified British medical research council, mMRC)评分和肺活量测试(试验登记号: NCT04334265)。

6. 氧疗:高流量给氧是COVID-19后出现肺纤维化的重要危险因素之一,高氧的氧毒性主要通过影响线粒体氧化代谢,产生过量活性氧(reactive oxygen species, ROS),

继而经多途径引起细胞死亡^[41]。然而PCPF患者大多需要长期氧疗。因此,进行适时适量的氧疗是PCPF患者肺康复治疗中非常重要的一环。2015年BTS指南指出,当间质性肺病患者静息 $\text{PaO}_2 \leq 7.3 \text{ kPa}$,存在外周水肿、红细胞增多症(血细胞比容 $> 55\%$);存在肺动脉高压证据的患者静息 $\text{PaO}_2 \leq 8 \text{ kPa}$ 时建议长期家庭氧疗(long-term oxygen therapy, LTOT)^[42]。国内专家推荐当PCPF患者 $\text{SpO}_2 < 93\%$ 时应进行氧疗^[29]。美国胸科协会(American Thoracic Society, ATS)指出对于患有严重慢性静息性低氧血症的肺间质病患者每天应至少进行15 h氧疗^[43]。

7. 干细胞治疗: PCPF还有一些新的治疗方式仍在探索中,如干细胞治疗。美国在2020年3月启动的GARM-COVID-19临床试验是以静脉注射基于源自脂肪组织的间充质干细胞(cellular stromal vascular fraction, cSVF)以修复病毒引起的肺部不可逆损伤,该试验纳入了经高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)证实其肺部损伤的COVID-19康复患者,主要终点是不良事件发生率,次要终点是肺部HRCT和6MWT测量的运动耐力(试验登记号NCT04326036)。我国在COVID-19干细胞治疗方面也走在世界前沿,中国人民解放军总医院使用人脐带来源的间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)治疗重症COVID-19, I期及II期临床试验结果表明,与对照组相比,UC-MSCs组患者CT扫描显示肺总病变体积和实体成分病变体积的比例显著降低,来自6MWT数据发现提示UC-MSCs组患者的有氧运动能力可得到明显改善^[44-45]。

8. 肺移植: 对于因COVID-19而导致严重肺损伤的患者来说,肺移植可能是挽救生命的最终选择。一项多国多中心研究分析了12例COVID-19后接受肺移植的患者,入组患者的移植肺病理均显示广泛而持续的肺损伤以及肺纤维化特征,12例患者在肺移植后短期随访提示移植后效果好^[46]。一项美国单中心研究观察了30例2022年1月至2021年9月接受肺移植的COVID-19患者,截止2021年底存活率为100%^[47],但其长期效果仍需继续观察。

四、总结

由于SARS-CoV-2仍持续存在并不断突变,PCPF患者也持续增多,但其诊治仍缺乏全球统一规范,此外,纤维化本身是动态复杂过程,再加上个体差异,患者的临床表现及疗效也各不相同。临床医生需对高危人群及时鉴别,并对考虑出现PCPF患者及时干预。目前COVID-19后康复期的患者动态血液生物标志物改变还需要深入探索,不仅能解决临床重症COVID-19患者使用大型仪器(CT和PFT)检查的不便利,还可能提供新的治疗靶点。当前PCPF的治疗主要依靠以往类似疾病的治疗经验指导,因此抗纤维化药物(吡非尼酮和尼达尼布)以及传统抗炎药物(糖

皮质激素)等为PCPF目前的首选治疗方案。中药在国内COVID-19急性期疗效有目共睹,故亦有许多学者将中药方剂或其提取的有效成分应用于PCPF治疗。但因大多试验开展时间较短,仍缺乏强有力的数据以支持其在PCPF中的疗效;故希望上述药物研究中能发现应对PCPF的良方,也相信未来会有更多研究投入到对PCPF的探索中。

参 考 文 献

- [1] George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy[J]. *Lancet Respir Med*,2020,8(8):807-815.
- [2] Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a Meta-analysis study[J]. *Ann Med Surg (Lond)*,2022,77:103590.
- [3] Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study[J]. *Lancet Respir Med*,2021,9(7):747-754.
- [4] Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Pulmonology*,2021,27(4):328-337.
- [5] Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review[J]. *Expert Rev Respir Med*,2021,15(6):791-803.
- [6] Saifi MA, Bansod S, Godugu C. COVID-19 and fibrosis: Mechanisms, clinical relevance, and future perspectives[J]. *Drug Discov Today*, 2022,27(11):103345.
- [7] Lee JH, Koh J, Jeon YK, et al. An integrated radiologic-pathologic understanding of COVID-19 pneumonia[J]. *Radiology*,2023,306(2):e222600.
- [8] Kostopanagiotou K, Schuurmans MM, Inci I, et al. COVID-19-related end stage lung disease: two distinct phenotypes[J]. *Ann Med*,2022,54(1):588-590.
- [9] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会,北京中西医结合学会呼吸病分会. 新型冠状病毒感染引起的肺间质病变诊断和治疗专家建议[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2020,43(10):827-833.
- [10] Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19[J]. *Radiology*,2021,301(2):e383-e395.
- [11] Doğan S, Güldiken GS, Alpaslan B, et al. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography[J]. *Eur Radiol*,2023,33(7):4758-4766.
- [12] McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length[J]. *Thorax*,2021,76(12):1242-1245.
- [13] Liu M, Lv F, Huang Y, et al. Follow-up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery[J]. *Front Med (Lausanne)*,2021,8:636298.
- [14] Ball L, Barisione E, Mastracci L, et al. Extension of collagen deposition in COVID-19 post mortem lung samples and computed tomography analysis findings[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(14):7498.
- [15] Caruso D, Guido G, Zerunian M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: six-month chest CT follow-up[J]. *Radiology*, 2021,301(2):e396-e405.

- [16] Li X, Shen C, Wang L, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):203-214.
- [17] Cheng D, Calderwood C, Skjellberg E, et al. Clinical characteristics and outcomes of adult patients admitted with COVID-19 in East London: a retrospective cohort analysis[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2021, 8(1):e000813.
- [18] Trinkmann F, Müller M, Reif A, et al. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(2):2003002.
- [19] Mylvaganam RJ, Bailey JJ, Sznajder JJ, et al. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(162):210194.
- [20] 廖宝林, 施海燕, 刘艳霞, 等. 新型冠状病毒肺炎患者早期外周血淋巴细胞亚群及细胞因子特征[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(3):182-188.
- [21] Al-Kuraishy HM, Batiha GE, Faidah H, et al. Pirfenidone and post-COVID-19 pulmonary fibrosis: invoked again for realistic goals[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(6):2017-2026.
- [22] Sakızcı Uyar B, Ensarioğlu K, Kurt E B, et al. Anti-fibrotic treatment for pulmonary fibrosis induced by COVID-19: A case presentation[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2022, 50(3):228-231.
- [23] Zhou X, Yang D, Kong X, et al. Case report: pirfenidone in the treatment of post-COVID-19 pulmonary fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:925703.
- [24] Zhang F, Wei Y, He L, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135(3):368-370.
- [25] Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1434-1445.
- [26] Lamb YN. Nintedanib: A review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. *Drugs*, 2021, 81(5):575-586.
- [27] Ogata H, Nakagawa T, Sakoda S, et al. Nintedanib treatment for pulmonary fibrosis after coronavirus disease 2019[J]. *Respirol Case Rep*, 2021, 9(5):e00744.
- [28] Bussolari C, Palumbo D, Fominsky E, et al. Case report: Nintedanib may accelerate lung recovery in critical coronavirus disease 2019[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:766486.
- [29] 牟向东, 赵景全. 北京清华长庚呼吸中心重型新冠病毒肺炎简明诊治建议(第一版)[EB/OL]. 2022-12-19. http://www.btch.edu.cn/ksdh/nkb/hxywzzyx/ksdt_hxywzzyx/83991.htm.
- [30] Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(5):799-806.
- [31] Chen Q, Yang Q, Fang Y, et al. Potential benefits of precise corticosteroid therapy for critical COVID-19[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2022, 297:103813.
- [32] Kostorz-Nosal S, Jastrzębski D, Chyra M, et al. A prolonged steroid therapy may be beneficial in some patients after the COVID-19 pneumonia[J]. *Eur Clin Respir J*, 2021, 8(1):1945186.
- [33] Micheletto C, Izquierdo JL, Avdeev SN, et al. N-acetylcysteine as a therapeutic approach to post-COVID-19 pulmonary fibrosis adjunctive treatment[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(13):4872-4880.
- [34] Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22):2093-2101.
- [35] Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(21):2229-2242.
- [36] Shi H, Yin D, Bonella F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of combined pirfenidone and N-acetylcysteine therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):128-136.
- [37] Sakamoto S, Kataoka K, Kondoh Y, et al. Pirfenidone plus inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised trial[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1):2000348.
- [38] Heister PM, Poston RN. Pharmacological hypothesis: TPC2 antagonist tetrandrine as a potential therapeutic agent for COVID-19[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2020, 8(5):e00653.
- [39] Wu WH, Feng YH, Min CY, et al. Clinical efficacy of tetrandrine in artificial stone-associated silicosis: A retrospective cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1107967.
- [40] Chen S, Liu Y, Ge J, et al. Tetrandrine treatment may improve clinical outcome in patients with COVID-19[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(9):1194.
- [41] Alva R, Mirza M, Baiton A, et al. Oxygen toxicity: cellular mechanisms in normobaric hyperoxia[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1):111-143.
- [42] Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults[J]. *Thorax*, 2015, 70(Suppl 1):i1-i43.
- [43] Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. an official american thoracic society clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(10):e121-e141.
- [44] Meng F, Xu R, Wang S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):172-178.
- [45] Shi L, Huang H, Lu X, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):58-66.
- [46] Bharat A, Machuca TN, Querrey M, et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5):487-497.
- [47] Kurihara C, Manerikar A, Querrey M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome who underwent lung transplant[J]. *JAMA*, 2022, 327(7):652-661.

(收稿日期: 2023-05-08)

(本文编辑: 孙荣华)

李安琪, 徐祎琳, 向天新. 新型冠状病毒感染后肺纤维化病变诊治进展 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2023, 17(5):294-298.