

• 综 述 •

新冠病毒感染后肺纤维化药物治疗新进展

李世琪, 彭 丽[△]

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400016)

[摘要] 新型冠状病毒(新冠)病毒感染是全球面临的公共卫生危机,大量临床研究发现,新冠病毒感染后肺纤维化(PCPF)是新冠病毒感染最重要的并发症之一,通常需较长的康复期。目前,针对 PCPF 的治疗策略尚未形成统一标准。该文就 PCPF 的病理生理机制和药物治疗的临床探索和进展进行了综述,旨在为临床医生努力改善 PCPF 患者预后提供参考依据。

[关键词] 新型冠状病毒; 感染; 肺纤维化; 药物治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.046

中图法分类号:R563

文章编号:1009-5519(2025)03-0783-06

文献标识码:A

Progress on the treatment of post-COVID-19 pulmonary fibrosis

LI Shiqi, PENG Li[△]

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] The SARS-CoV-2 infection was a global public health crisis, and numerous clinical studies have found that post-COVID-19 pulmonary fibrosis (PCPF) is one of the most significant complications of COVID-19, typically requiring a long recovery period. Currently, there is no unified standard for the treatment strategy of PCPF. This article reviewed the pathophysiological mechanisms, clinical explorations, and advancements in drug treatments for PCPF, aiming to provide a reference for clinical doctors to improve the prognosis of PCPF.

[Key words] SARS-CoV-2; Infection; Pulmonary fibrosis; Medication; Review

新型冠状病毒(新冠)病毒(SARS-CoV-2)感染疫情暴发以来,全球医疗卫生系统遭遇了前所未有的挑战。随着越来越多患者的康复, SARS-CoV-2 感染后遗症逐步受到重视。有研究发现, SARS-CoV-2 感染后胸部 CT 检查可出现持续性纤维化征象,包括磨玻璃影、小叶间隔增厚、网状混浊和胸膜下线^[1],称为 SARS-CoV-2 感染后肺纤维化(PCPF)。肺纤维化是一种间质性肺病,特征是肺组织损伤后异常修复导致纤维组织增生。PCPF 可导致肺功能下降,特别是肺弥散功能下降^[2],这种状况可能持续 1~2 年^[3]。主要表现为长期干咳及呼吸困难,严重影响其生活质量。PCPF 的治疗方法仍在积极探索中,现将现有的药物治疗进展概述如下,以期为临床医生努力改善此类患者的预后提供参考依据。

1 概述及诊断依据

由于不同研究诊断 PCPF 的方法、随访时间、纳入患者病情严重程度不同,发病率也存在较大差异。多数研究以临床症状结合胸部 CT 等辅助检查综合诊断 PCPF。MYALL 等^[4]将 SARS-CoV-2 感染恢复后仍存在长达 6 周持续症状的患者进行多学科讨论发

现, PCPF 发病率为 4.8%。WU 等^[1]以胸部 CT 检查异常为诊断依据时重症 SARS-CoV-2 感染患者 3 个月 PFPC 发病率高达 78%。值得注意的是,随着随访时间的延长, PCPF 是具有可逆性的。LI 等^[5]研究表明, 1 个月内肺纤维化发生率为 86.87%, 4 个月后有 31.74% 的纤维化发生了逆转。同样有研究表明, 7 个月随访时间中胸部 CT 检查中磨玻璃影、实变和气管造影可分别从 71%、46% 和 7% 减少至 12%、10% 和 0%^[6]。这些变化可能是由于急性炎症损伤后出现的成纤维细胞增生和(或)胶原沉积,通常可部分吸收或稳定。因此,一些研究结果可能夸大了 PCPF 发病率。有学者建议使用更具有特征性的表现描述纤维化,如牵引性支气管扩张、细支气管扩张或蜂窝状结构^[7]。总之,胸部 CT 检查在 PCPF 的诊断中具有关键作用,但目前缺乏支持这一诊断的病理依据。今后仍需更大样本量和更长随访时间进一步探索 PCPF 发病率和缓解率。

2 危险因素

早期识别高危人群对及时治疗 PCPF 至关重要。一项研究纳入 90 例 SARS-CoV-2 感染患者并在 2 个

[△] 通信作者, E-mail: plil228@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1422.038\(2025-02-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1422.038(2025-02-21))

月时进行胸部 CT 随访发现,36% 的患者出现肺纤维化,吸烟、有合并疾病(高血压和糖尿病)、炎症标志物(C 反应蛋白和红细胞沉降率)水平升高、D-二聚体升高、骨髓受累均是其危险因素^[8]。LI 等^[5]对 289 例 SARS-CoV-2 感染患者进行 3 个月随访发现,纤维化发病率为 59.86%,与非纤维化组比较,纤维化组患者年龄更大,身体质量指数更高,疾病严重程度更重,更可能出现发热,病毒清除时间、住院时间更长。YU 等^[9]根据最后一次胸部 CT 检查结果将 32 例 SARS-CoV-2 感染(COVID-19)患者分为纤维化组和非纤维化组,结果显示,影像学检查出现间质增厚、不规则界面、粗网状影、实质带等均可能是肺纤维化的预测因素。MCGRODER 等^[10]进行了一项单中心前瞻性队列研究,对 76 例 SARS-CoV-2 感染幸存者随访 4 个月,结果显示,疾病严重程度、机械通气、乳酸脱氢酶升高、年龄调整后的白细胞端粒长度是肺纤维化的独立危险因素。总之,PCPF 的临床相关危险因素有合并疾病、高龄、吸烟、肥胖、疾病严重程度大、机械通气时间长、住院时间长等。实验室相关危险因素有 C 反应蛋白水平升高、红细胞沉降率升高、D-二聚体水平升高、乳酸脱氢酶水平升高、白细胞端粒长度缩短等。对存在上述特征的患者需进行密切随访,以便尽早识别 PCPF 患者并进行治疗。

3 预测因素

确定早期生物标志物以期尽早识别可能发展为肺纤维化的患者至关重要。涎液化糖链抗原-6 是一种由 II 型肺泡上皮细胞和细支气管上皮细胞分泌的糖蛋白。有研究发现,涎液化糖链抗原-6 在预测肺纤维化及其可逆性方面具有明显作用,其诊断阈值为 505 U/mL,可评估肺纤维化风险,674 U/mL 则用于区分可逆性与不可逆性肺纤维化^[11]。FOREL 等^[12]发现,III 型前胶原蛋白氨基端肽(NT-PCP-III)在肺泡中的水平与肺纤维增生明显相关,使用 9 $\mu\text{g/L}$ 作为肺泡 NT-PCP-III 的阈值诊断肺纤维增生的灵敏度为 89.5%,特异度为 92.3%。转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 作为影响细胞增殖和基质蛋白沉积的关键因子,可能与肺纤维化的发展有关。然而,FOREL 等^[13]研究表明,TGF- $\beta 1$ 在预测急性呼吸窘迫综合征患者早期肺纤维增生或预后方面的相关性并不显著。有效的生物标志物可帮助临床医生早期识别 PCPF,并对肺纤维化风险进行分层以指导临床治疗。目前,仍需多中心、大样本研究探索生物标志物的临床应用。

4 发生机制

4.1 上皮细胞损伤 SARS-CoV-2 通过直接损伤 II 型肺泡上皮细胞引发细胞凋亡并释放促纤维化细胞因子,如 TGF- β 和 γ 干扰素。TGF- β 共有 3 种亚型(TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 和 TGF- $\beta 3$),其中 TGF- $\beta 1$ 通过激活 SMAD 依赖性和非 SMAD 依赖性通路促进成纤维

细胞增殖和分化,增加细胞外基质和胶原蛋白沉积,导致肺纤维化^[14]。此外,SARS-CoV-2 的 S 蛋白与血管紧张素转化酶 2 (ACE-2) 的高亲和力可使 ACE-2 受体下调,使血管紧张素 II (Ang II) 增加^[15]。Ang II 是一种直接参与炎症和纤维化发展的强效血管收缩肽。Ang II 通过激活磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 通路,触发 TGF- $\beta 1$ 激活和磷酸化,导致成纤维细胞过度增殖和分化,加速肺纤维化发展^[16]。总之,TGF- β 在肺纤维化过程中具有关键作用,TGF- β 抑制剂从理论上讲是理想的治疗靶点,以期预防纤维化的进展。

4.2 免疫细胞的作用 SARS-CoV-2 感染后激活 CD4⁺T 淋巴细胞分化出辅助性 T 淋巴细胞(Th),根据其释放的细胞因子不同分为 Th1 和 Th2。Th1 释放 γ 干扰素和白细胞介素-1(IL-1),具有抑制纤维化的作用,Th2 释放 IL-4、IL-5 和 IL-13,具有促进纤维化的作用。有研究发现,COVID-19 患者 Th1 明显减少,活化 Th2 含量更高^[17]。SARS-CoV-2 感染引发的免疫失衡可能加剧炎症和纤维化,而通过平衡 Th1/Th2 有望改善 COVID-19 患者的预后。肺巨噬细胞在 PCPF 的发展中也具有关键作用,根据其极化状态不同分为 M1 型和 M2 型巨噬细胞。在感染早期以 M1 型巨噬细胞为主,负责初期的免疫防御。在感染中期 M1 型巨噬细胞逐渐向 M2 型巨噬细胞转变,M2 型巨噬细胞有助于清理凋亡细胞和组织修复,但过多的 M2 型巨噬细胞也可能导致不适当的炎症损伤和肺纤维化的形成。感染后期肺纤维化程度取决于 M1 和 M2 极化巨噬细胞的平衡^[18]。因此,平衡 M1/M2 型巨噬细胞的极化状态可能是治疗和预防肺部纤维化的重要策略。

4.3 细胞因子风暴 COVID-19 可通过免疫系统的过度激活和细胞因子的不受控制的释放引发细胞因子风暴^[19]。SARS-CoV-2 会导致大量促炎细胞因子,如 IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子- α 过度产生和释放。这些细胞因子的持续作用可能导致成纤维细胞和肌成纤维细胞异常活化和分化,引发上皮细胞的过度修复反应,最终导致肺部纤维化的发生。

5 治疗时机

人体感染 SARS-CoV-2 后临床分期分为病毒感染期、肺炎期和纤维化期。我国学者将 SARS-CoV-2 感染后胸部 CT 检查表现分为 3 个阶段,即早期、进展期、修复期^[20]。早期以单发或多发磨玻璃为主,进展期表现为病灶范围扩大、融合或出现新的病灶,修复期表现为病灶逐渐吸收,甚至出现纤维化。SARS-CoV-2 感染后胸部 CT 检查的征象可自行好转。有研究发现,出院后 2 周是自发好转的中位时间,推荐 2 周为早期放射学检查评估的最佳时间^[21]。对于抗纤维化药物使用时机多项研究结果并不一致。张青等^[22]发现,重型 COVID-19 患者在磨玻璃阶段口服吡

非尼酮可有效抑制炎症因子、改善肺功能和减轻呼吸困难。有研究发现, SARS-CoV-2 感染早期肺氧化还原失衡会导致肺纤维化的发生^[23], 然而, 对于抗氧化药物在早期阶段预防肺纤维化的有效性尚需进一步研究。绝大多数研究在抗纤维化药物使用方面相对保守。我国学者认为, 无法在 SARS-CoV-2 感染早期预测是否会发生肺纤维化, 推荐早期以抗病毒和支持治疗为主, 在修复期出现明确肺纤维化且进行性加重时才考虑使用抗纤维化药物^[20]。绝大多数研究往往在确诊 PCPF 后才开始使用, 但早期的病理机制已证实了后续肺纤维化的发生。目前, 仍需更多临床研究探索何时为使用抗纤维化药物的最适当时机。

6 治疗药物

6.1 抗病毒药物 在 COVID-19 患者的早期病程中及时使用抗病毒药物可阻断 SARS-CoV-2 的感染和复制, 缩短病毒持续时间, 降低后续肺纤维化发生率^[24]。然而, 当病情进展到严重或重症阶段时抗病毒药物可能无法完全避免因长时间的病毒感染和炎症引起的组织损伤和肺纤维化。目前, 抗病毒药物主要包括奈玛特韦片/利托那韦、阿兹夫定、莫诺拉韦等。这些药物的作用机制和疗效各有不同, 尚不清楚其在预防 PCPF 方面是否存在差异。另外, SARS-CoV-2 的快速变异可能影响抗病毒药物疗效。同时, 这些药物对肝、肾功能具有不同程度的损害, 仍需进一步的临床研究探讨不同抗病毒药物在预防 PCPF 的有效性。

6.2 糖皮质激素 糖皮质激素通过增加 ACE2 和降低 IL-6 抑制纤维化。ACE2 在肺部具有保护作用。有研究发现, 当小鼠 ACE2 被敲除时, 由于 SARS-CoV-2 的 S 蛋白感染, 这些小鼠会发生急性呼吸窘迫综合征^[25]。此外, 重症 COVID-19 患者可观察到 IL-6 水平明显升高, 导致细胞因子风暴。糖皮质激素既是一种 ACE2 激动剂, 可增加 ACE2 的表达, 还可明显降低 IL-6 水平, 从而减少肺部炎症的发生, 降低纤维化风险。在对 COVID-19 的诊疗中 SARS-CoV-2 感染诊疗方案(试行第十版)推荐对氧合指标恶化、影像学检查进展迅速, 以及机体炎症反应过度的重型和危重型患者可短期内(不超过 10 d)使用糖皮质激素(如地塞米松 5 mg/d 或甲泼尼龙 40 mg/d)^[26]。对严重的晚期病程(如急性纤维蛋白性机化性肺炎)患者推荐使用激素冲击治疗(1 g 甲泼尼龙连续应用 3 d), 然后逐渐减量^[27]。在疗效方面, 糖皮质激素不仅能改善主观症状、改善肺功能(肺活量、总肺容量、残气量、肺一氧化碳弥散能力均明显升高)^[27], 还能促进胸片上磨玻璃密度影和实变的吸收, 但并不能明显减少蜂窝状纤维化、牵引性支气管扩张和结构的扭曲^[28]。在疗程方面, 一项观察性研究结果显示, 对持续性 COVID-19 后间质性肺病患者采用泼尼松治疗(起

始剂量为 0.5 mg/kg, 平均 26.6 mg)并在 3 周内根据患者症状逐步减量能明显改善临床症状、肺功能及影像学检查表现^[4]。对有呼吸困难或需无创通气患者可能需长达 2 个月的全身激素治疗^[28]。也有学者指出, 当 COVID-19 患者胸部 CT 检查提示继发性机化性肺炎或急性纤维蛋白性机化性肺炎时需要更高剂量(约 40 mg)的泼尼松及更长时间(约 6 个月)的治疗^[29]。在剂量方面, DHOORIA 等^[30]研究了不同剂量泼尼松龙对 COVID-19 后弥漫性肺实质异常患者的效果, 其将 130 例患者随机分为不同高剂量组(40 mg/d, 1 周; 30 mg/d, 1 周; 20 mg/d, 2 周; 10 mg/d, 2 周)和低剂量组(10 mg/d, 6 周)。2 组患者氧饱和度和 6 min 步行距离均有明显改善, 但 2 组患者胸部 CT、用力肺活量、静息氧饱和度、呼吸困难改善方面并无明显差异, 值得注意的是, 即使低剂量组患者中仍有 29%、22% 的患者出现高血糖和高血压^[30]。该研究未设立安慰剂对照组, 无法评估纤维化改善是糖皮质激素治疗的效果还是疾病的自发好转。另外, 需注意糖皮质激素引起的并发症, 包括病毒清除延缓、类固醇糖尿病、继发感染、消化性溃疡、胃肠道出血、血压升高、钠水潴留等^[31]。总之, 目前, 糖皮质激素的使用时机、疗程、剂量、减量规律及可能的联合疗法仍在探索中, 需更多的多中心、大样本研究指导个体化治疗。

6.3 吡非尼酮 吡非尼酮是一种新型抗纤维化药物, 通过降低 IL-6 等细胞因子水平发挥抗炎作用; 通过抑制 TGF- β 1 诱导的纤连蛋白合成, 并上调 G 蛋白调节蛋白 2 而发挥抗纤维化作用; 通过中和活性氧、抑制脂质过氧化, 并上调抗氧化酶, 发挥抗氧化作用。此外, 吡非尼酮还可调节 ACE 受体表达, 通过抑制血管紧张素 II 受体 1/p38 丝裂原活化蛋白激酶(AT1R/p38 MAPK)通路, 降低 ACE、Ang II 及 I 型受体达到抗纤维化和降低 SARS-CoV-2 入侵风险的作用^[32]。总之, 其在早期过度炎症阶段具有抗炎抗氧化, 在晚期可发挥抗肺纤维化作用。对轻、中型 COVID-19 患者一般不建议使用抗肺纤维化药物, 可随访监测病情。对重症/危重症 COVID-19 患者起病后第 1~3 个月可能是使用这类药物的最佳时机^[33]。与单独使用甲泼尼龙治疗比较, 吡非尼酮结合甲泼尼龙治疗能更明显改善患者肺功能指标和影像学检查结果^[34]。一项回顾性观察性研究发现, 仅有 2% 的 SARS-CoV-2 感染出院患者接受了抗纤维化药物治疗, 大多数在出院后 26 d 内开始用药, 其中仅 10% 的患者使用了吡非尼酮的全剂量(2 400 mg/d), 而 63% 的患者日剂量为 600~1 200 mg^[35]。1 例 66 岁女性患者在 COVID-19 康复后发展为肺纤维化, 在接受了 96 周的吡非尼酮治疗后呼吸困难程度、6 min 步行测试距离、用力肺活量及一氧化碳弥散能力均明显改

善,胸部 CT 检查显示也发生了纤维化逆转^[36]。BOSHRA 等^[19]探讨了吡非尼酮对 COVID-19 患者细胞因子风暴后肺纤维化风险的作用,结果显示,吡非尼酮组患者肺纤维化发病率与标准治疗组无明显差异,但吡非尼酮组患者中有更多的患者出院时肺纤维化未恶化,分别占 21.3% 和 5.7%。认为吡非尼酮不能预防急性疾病期间肺纤维化的发展,但可减缓纤维化病变的进展^[19]。然而,吡非尼酮治疗需注意其不良反应,最常见者包括胃肠道不适和肝毒性^[19],尤其是在多药治疗患者中,需密切监测药物相互作用对吡非尼酮代谢的影响^[37]。

6.4 尼达尼布 尼达尼布是一种酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断多种生长因子受体包括血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子,减少炎症介质的释放,限制成纤维细胞的增殖和迁移,以及降低胶原蛋白沉积,从而减缓肺组织的异常修复过程^[38]。此外,尼达尼布还可能通过影响细胞凋亡和抗血管生成途径抑制纤维化进程^[38]。UMEMURA 等^[39]纳入 60 例需机械通气的 COVID-19 患者进行了相关研究,结果显示,与未接受尼达尼布治疗组比较,尼达尼布治疗(每天 150 mg 持续至机械通气解除或 28 d)组患者在减少机械通气时间和增加无通气时间方面表现更佳,脱离机械通气时的肺部损伤更少,但 2 组患者 28 d 病死率无差异。ACAT 等^[34]对比了尼达尼布和吡非尼酮的疗效,共纳入 30 例 PCPF 患者,随机采用吡非尼酮或尼达尼布治疗 12 周,结果显示,两种药物均能改善患者肺功能和氧饱和度,尼达尼布在提升运动耐量和氧饱和度方面效果更明显,但可能导致更多的消化系统不良反应,可通过减少剂量、停止治疗及使用洛哌丁胺进行对症治疗。需注意的是,COVID-19 患者由于凝血和纤溶的不平衡易出现高凝状态,增加静脉血栓形成风险^[40]。对正在使用抗凝药物的患者需谨慎考虑是否同时使用尼达尼布治疗。尼达尼布是一种血管内皮生长因子受体抑制剂,与抗凝药联用会增加患者出血的风险。总之,尼达尼布在 PCPF 治疗中具有潜在疗效,但需评估其风险与益处,并考虑个体化治疗方案。

6.5 螺内酯 螺内酯是一种盐皮质激素受体拮抗剂和雄激素抑制剂,通过拮抗盐皮质激素受体发挥利尿、保钾作用;通过抑制跨膜丝氨酸蛋白酶 2 基因表达干扰 SARS-CoV-2 侵入和复制;通过降低促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1 的表达调节炎症反应;通过上调腺苷 A2A 受体抑制内皮-间充质转化,减少组织纤维化;通过抗氧化作用抑制自由基产生,减轻氧化应激引起的细胞损伤^[41]。这些作用使螺内酯在治疗 COVID-19 患者相关并发症方面显示出潜在的治疗价值。从机制层面看螺内酯不仅可对抗早期病毒复制,也可具有抗晚期肺纤维化的

作用。但目前仍缺乏探讨螺内酯治疗 PCPF 的临床研究。

6.6 其他 IL-6 是一种关键的促炎细胞因子,通过激活免疫细胞(如巨噬细胞和淋巴细胞)促进炎症反应;具有刺激肺泡上皮细胞和成纤维细胞的增殖,促进细胞外基质的合成和沉积的作用。IL-6 或其受体抑制剂包括托珠单抗和沙利鲁单抗。托珠单抗易导致患者肝脏损伤,严重时可发生急性肝衰竭、暴发性肝炎和肝坏死。另外,IL-6 的过度抑制可能会干扰正常免疫反应和炎症调节,需平衡其剂量和治疗持续时间,以达到最佳平衡状态^[42]。免疫抑制剂在 PCPF 中能减轻过度的炎症反应,从而减缓纤维化进程。在 PCPF 的治疗中有使用他克莫司^[43]和吗替麦考酚酯^[44]的病例报道。他克莫司能改善在急性期 COVID-19 后间质性肺疾病呼吸状况,但并不能阻止晚期肺纤维化的进展^[43]。有文献报道了 2 例 COVID-19 后机化性肺炎患者对糖皮质激素反应不佳,通过加用吗替麦考酚酯治疗后症状得到改善,但其中 1 例患者因药物相关结肠炎而停药^[44]。肺移植在 PCPF 中作为终极治疗手段,适用于对药物治疗无效且生活质量严重受损者。然而,面临着供体器官短缺、手术风险及术后需终身免疫抑制治疗等挑战。此外,新药的临床试验(如沙拉卡替尼、西罗莫司、白藜芦醇等)也在进行中^[45],旨在通过靶向特定的信号通路和细胞因子调节肺部炎症和纤维化的复杂网络,为 PCPF 的治疗提供了新策略。

7 小结与展望

SARS-CoV-2 引发的 COVID-19 明显增加了肺纤维化的风险,但全球尚无有关 PCPF 的治疗规范。目前的治疗主要包括糖皮质激素和抗纤维化药物(如吡非尼酮和尼达尼布),但其最佳用药时机、剂量及疗程仍需进一步研究。临床医生需根据个体化评估来采取综合治疗策略,减少不良反应。另外,目前也在深入研究 PCPF 的发生机制及新药,以期寻找潜在的靶向治疗药物。今后仍需通过大规模、多中心及长期随访研究完善和规范 PCPF 的治疗方案。

参考文献

- [1] WU X J, LIU X F, ZHOU Y L, 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.
- [2] BELLAN M, BARICICH A, PATRUCCO F, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22666.
- [3] HUANG L X, LI X, GU X Y, et al. Health outcomes in People 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(9): 863-876.

- [4] MYALL K J, MUKHERJEE B, CASTANHEIRA A M, 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.
- [5] LI X H, SHEN C G, WANG L F, 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.
- [6] LIU M Q, LV F J, 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.
- [7] SOLOMON J J, HEYMAN B, KO J P, et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19 [J]. *Radiology*, 2021, 301(2): E383-E395.
- [8] MARVISI M, FERROZZI F, BALZARINI L, et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 99: 485-488.
- [9] YU M H, LIU Y, XU D, et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia [J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(6): 746-755.
- [10] MCGRODER C F, ZHANG D, CHOUDHURY M A, 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.
- [11] XUE M S, ZHANG T, CHEN H, et al. Krebs Von den Lungen-6 as a predictive indicator for the risk of secondary pulmonary fibrosis and its reversibility in COVID-19 patients [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(6): 1565-1573.
- [12] FOREL J M, GUERVILLY C, HRAIECH S, et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1): 1-11.
- [13] FOREL J M, GUERVILLY C, FARNARIER C, et al. Transforming growth factor- β 1 in predicting early lung fibroproliferation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206105.
- [14] ROBERTS A B, PIEK E, BÖTTINGER E P, et al. Is Smad3 a major player in signal transduction pathways leading to fibrogenesis? [J]. *Chest*, 2001, 120(Suppl 1): S43-S47.
- [15] YUKI K, FUJIOGI M, KOUTSOGIANNAKI S. COVID-19 pathophysiology: a review [J]. *Clin Immunol*, 2020, 215: 108427.
- [16] HE R F, ZHANG J, LUO D, et al. Upregulation of transient receptor potential canonical type 3 Channel via AT1R/TGF- β 1/Smad2/3 induces atrial fibrosis in aging and spontaneously hypertensive rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4025496.
- [17] GIL-ETAYO F J, SUÀREZ-FERNÁNDEZ P, CABRERA-MARANTE O, et al. T-helper cell subset response is a determining factor in COVID-19 progression [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 624483.
- [18] KOSYREVA A, DZHALILOVA D, LOKHONINA A, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated acute respiratory distress syndrome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682871.
- [19] BOSHRA M S, ABOU WARDA A E, SAYED M A, et al. Effect of pirfenidone on risk of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients experiencing cytokine storm [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(12): 2387.
- [20] 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.
- [21] LIU D H, ZHANG W S, PAN F, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 125.
- [22] 张青, 李玉, 刘明, 等. 吡非尼酮对重型新冠肺炎患者肺纤维化的预防作用研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(1): 53-58.
- [23] YANG C, TAN Y Y, LI Z H, et al. Pulmonary redox imbalance drives early fibroproliferative response in moderate/severe coronavirus disease-19 acute respiratory distress syndrome and impacts long-term lung abnormalities [J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 72.
- [24] SHEN H, ZHANG N, LIU Y Q, et al. The interaction between pulmonary fibrosis and COVID-19 and the application of related anti-fibrotic drugs [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 805535.
- [25] IMAI Y, KUBA K, PENNINGER J M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5): 543-548.
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2023, 16(1): 1-9.
- [27] MIZERA J, GENZOR S, SOVA M, et al. The effectiveness of glucocorticoid treatment in post-COVID-19 pulmonary involvement [J]. *Pneumonia (Nathan)*, 2024, 16(1): 2.
- [28] KOSTORZ N S, JASTRZEBSKI 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.
- [29] KORY P, KANNE J P. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?' [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7(1): e000724.
- [30] DHOORIA S, CHAUDHARY S, SEHGAL I S, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COL-

DSTER trial[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(2):2102930.

[31] 黄慧. 关于新型冠状病毒肺炎患者中系统性糖皮质激素使用的几点想法[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(5): 521-524.

[32] SEIFIRAD S. Pirfenidone; a novel hypothetical treatment for COVID-19[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 144:110005.

[33] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会, 徐作军. 新型冠状病毒感染背景下间质性肺病患者临床管理中国专家共识(2023 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(12):1204-1218.

[34] ACAT M, YILDIZ GULHAN P, ONER S, et al. Comparison of pirfenidone and corticosteroid treatments at the COVID-19 pneumonia with the guide of artificial intelligence supported thoracic computed tomography[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(12):e14961.

[35] DHOORIA S, MATURU V N, TALWAR D, et al. A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities[J]. *Lung India*, 2022, 39(3):254-260.

[36] ZHOU X, YANG D, KONG X, et al. Pirfenidone in the treatment of post-COVID-19 pulmonary fibrosis [J]. *Front Med(Lausanne)*, 2022, 9:925703.

[37] SERRA LÓPEZ-MATENCIO J M, GÓMEZ M, VICENTE-RABANEDA E F, et al. Pharmacological interactions of nintedanib and pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in times of COVID-19 pandemic[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2021, 14(8):819.

[38] 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.

[39] UMEMURA Y, MITSUYAMA Y, MINAMI K S E, et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19; an interventional study[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 108:454-460.

[40] OBI A T, BARNES G D, NAPOLITANO L M, et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2021, 9(1):23-35.

[41] KOTFIS K, LECHOWICZ K, DROŹDŻAL S, et al. COVID-19-the potential beneficial therapeutic effects of spironolactone during SARS-CoV-2 infection [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(1):71.

[42] JOHN A E, JOSEPH C, JENKINS G, et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: a potential role for lung epithelial cells and fibroblasts[J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1):228-240.

[43] OHGUSHI M, OGO N, YANAGIHARA T, et al. Tacrolimus treatment for post-COVID-19 interstitial lung disease[J]. *Intern Med*, 2022, 61(4):585-589.

[44] TAN H X, WONG C K, YIK W F, et al. Post COVID-19 organizing pneumonia treated with mycophenolate mofetil [J]. *Respirol Case Rep*, 2022, 10(11):e01042.

[45] COJOCARU E, COJOCARU T, PÍNZARIU G M, et al. Perspectives on post-COVID-19 pulmonary fibrosis treatment[J]. *J Pers Med*, 2023, 14(1):51.

(收稿日期:2024-08-14 修回日期:2024-12-20)

(上接第 782 页)

[29] LI X Y, JING X, YU Z Q, et al. Diverse antibacterial treatments beyond antibiotics for diabetic foot ulcer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23):e2300375.

[30] GE Q Y, ZHOU Y, LIU Z M. Analysis of pre-hospital delay in Chinese patients with diabetic foot ulcers: based on 46 cases[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(7):2657-2663.

[31] GARCIA-KLEPZIG J L, SÁNCHEZ-RÍOS J P, MANU C, et al. Perception of diabetic foot ulcers among general practitioners in four European countries: knowledge, skills and urgency[J]. *J Wound Care*, 2018, 27(5):310-319.

[32] 褚海琳, 任永霞. 糖尿病视网膜病变患者就诊延迟情况及就诊时间的影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(12):1470-1474.

[33] XU H W, WU C, XIANG S X, et al. Psychosocial markers of pre-hospital delay in patients with diabetic foot: a cross-sectional survey [J]. *Nurs Open*, 2024, 11(1):e2088.

[34] 张玉杰, 雷善言, 杨芳. 我国糖尿病足患者就诊延迟率的 Meta 分析[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(17):3197-3202.

[35] 施博文, 马慧敏, 潘言志, 等. 移动健康技术在慢性病管理中应用进展的文献计量学分析[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(4):485-492.

[36] 刘小莲, 江浩, 郑鑫兴, 等. 糖尿病足患者就诊延迟现状及其影响因素[J]. *糖尿病新世界*, 2018, 21(6):180-182.

[37] 夏瑛洁, 江蕊, 黄婷敏. 成人学习理论干预模式在四肢骨折术后患者中的应用效果[J]. *临床医药实践*, 2024, 33(2):137-140.

[38] 李明, 陈铮, 王晓彦, 等. 多元化健康教育模式在预防下肢骨折患者深静脉血栓中的应用[J]. *河北医药*, 2024, 46(5):790-793.

[39] LASHKARBOLOUK N, MAZANDARANI M, MOHAJERI TEHRANI M R, et al. Fast-track pathway: an effective way to boost diabetic foot care[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2023, 16:11795514231189048.

[40] SONG K, CHAMBERS A R. Diabetic foot care [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

[41] 胡静. 基于信息-动机-行为的微信教育模式对改善糖尿病高危足患者就诊延迟意向的效果分析[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(34):160-164.

(收稿日期:2024-08-09 修回日期:2024-12-22)