

# دییپ لانگ ساپورت

**Nature knows best!**



Deep  
Lung  
Support

تهیه شده در  
دیپارتمان علمی شرکت دایاژن فارمد

 GreenNature  
The logo features a stylized green leaf icon to the left of the text "GreenNature".

دایژن فارمد

DAYAGEN  
PHARMED



ارمغانی از طبیعت برای داشتن  
ریه‌ی سالم

## فهرست

- پیشگفتار..... ۲۱
- سفر حماسی علم بیماری‌های ریه: از نفس‌های کهن تا درمان‌های مدرن..... ۲۵
- از اخلاط تا مکانیک تنفس: شکل‌گیری چارچوب‌های نخستین..... ۲۵
- میکروب، ساناتوریم و فیزیولوژی: طلوع پزشکی ریه به‌مثابه تخصص..... ۲۶
- از سنجش تا مداخله: نیمه قرن بیستم و سامان‌گیری تشخیص و درمان..... ۲۸
- مولکول و سامانه: عصر ایمنی‌محور و ترجمانی..... ۲۹
- پیوند ریه: از ناممکن تجربی تا ستون مراقبت..... ۳۱
- بیماری‌های التهابی شاخص: یکپارچگی سازوکار و درمان..... ۳۳
- سیر هم‌افزای کشف دارو و کسب بینش: نقشه تحول درمانی..... ۳۴
- سخن آخر: نَفَسِ پیوسته پیشرفت..... ۳۵
- منابع..... ۳۶
- فصل اول: هم‌استاز ایمنی طبیعی در ریه..... ۳۸
- معماری آناتومیک و سلولی..... ۳۸
- سد اپی‌تلیالی و کارکردهای دیده‌بانی..... ۳۹
- سورفکتانت، کالکتین‌ها و سدهای دفاع مایع پوشاننده سطوح ریه..... ۴۰

- توزیع فضایی سلول‌های ایمنی مقیم..... ۴۱
- عناصر ایمنی ذاتی در ریه..... ۴۲
- شناسایی الگوها و حس‌گری پایه‌ای..... ۴۲
- فاگوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و کنترل پاسخ نوتروفیلی..... ۴۳
- میانجی‌های محلول: کمپلمان، کالکتین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی..... ۴۴
- ایمنی تطبیقی و تنظیم موضعی..... ۴۵
- نمونه‌برداری آنتی‌ژن، آغاز پاسخ و ترافیک سلولی..... ۴۶
- سلول‌های خاطره مقیم بافت و سلول‌های تنظیمی..... ۴۶
- نقاط بازرسی ایمنی، قیود متابولیک و سرکوب موضعی..... ۴۷
- سازوکارهای فروکش کردن التهاب و ترمیم..... ۴۸
- افروسیتوز و پاکسازی هدفمند سلول‌های آپوپتوتیک..... ۴۸
- میانجی‌های اختصاصی خاتمه التهاب..... ۴۹
- بازسازی سد و بازآفرینی بافت..... ۵۰
- پیشگیری از فیبروز و بازتنظیم متابولیک اپی ژنتیک..... ۵۰
- منابع..... ۵۲
- فصل ۲: سازوکارهای مولکولی و سلولی التهاب ریوی..... ۵۴
- حس‌کردن آسیب و شناسایی الگوها..... ۵۴
- PAMP و DAMP به‌منزله آغازگر..... ۵۵
- گیرنده‌های شبه‌تول و سیگنال‌دهی..... ۵۵
- گیرنده‌های NOD-like، اینفلامازوم‌ها و حسگرهای سیتوزولی..... ۵۶
- ادغام، تنظیم و تعیین آستانه پاسخ..... ۵۷
- سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی کلیدی..... ۵۷

- سایتوکاین‌های التهاب‌زا به منزله تقویت‌کننده و مجری..... ۵۸
- کموکاین‌ها و هدایت ترافیک سلولی..... ۵۸
- میانجی‌های لیپیدی: ایکوزانوئیدها، لیپیدهای خاتمه‌دهنده التهاب و سایر لیپیدهای زیست‌فعال..... ۵۹
- فراخوانی لکوسیت‌ها، چسبندگی و مهاجرت بینابینی..... ۶۰
- پروتئازها، استرس اکسیداتیو و بازآرایی ماتریکس خارج‌سلولی..... ۶۱
- فیبروز، تعامل اپی‌تلیوم مزانشیم و بازسازی بافتی..... ۶۲
- پیوند التهاب ریوی با التهاب سیستمیک..... ۶۳
- منابع..... ۶۴
- فصل ۳. طبقه‌بندی اختلالات التهابی ریوی..... ۶۵
- التهاب انسدادی مجاری هوایی..... ۶۵
- التهاب آلوئولی/بینابینی..... ۶۷
- التهاب گرانولوماتوز..... ۶۸
- اختلالات عروقی و کاپیلاریت..... ۶۹
- فرایندهای التهابی عفونی و پسا‌عفونت..... ۶۹
- آسیب ریه و التهاب پس از آسیب (ARDS و عوارض پسا‌کووید)..... ۷۰
- منابع..... ۷۲
- فصل ۴. آسم (التهاب نوع ۲ و غیرنوع ۲)..... ۷۳
- اپیدمیولوژی: چشم‌انداز جهانی و ایران..... ۷۳
- فیزیولوپاتولوژی و ایمنوپاتولوژی: اندوتایپ‌های نوع ۲ و غیرنوع ۲..... ۷۵
- آسم نوع ۲ (T2-high): مدارهای ایمنی و میانجی‌های اصلی..... ۷۵
- آسم غیرنوع ۲ (T2-low): التهاب نوتروفیلی یا paucigranulocytic..... ۷۶

فنوتیپ‌های همپوشان، انعطاف‌پذیری اندوتایپی و گذارهای دینامیک	۷۷
ویژگی‌های بالینی و تنوع فنوتیپی	۷۷
تشخیص و بیومارکرها: توانمندی‌ها، محدودیت‌ها و پیشرفت‌ها	۷۸
دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد: راهبرد و بومی‌سازی	۸۰
درمان‌های موجود و نوظهور: منطق مکانیسمی و شواهد بالینی	۸۱
ضدالتهاب‌ها و برونکودیلاتورهای کلاسیک	۸۲
بیولوژیک‌ها: هدف‌گیری دقیق مسیرهای کلیدی	۸۳
پزشکی دقیق و راهبردهای کمکی آینده	۸۴
شکاف‌های دانش، چالش‌ها و مسیرهای آینده	۸۴
منابع	۸۶
فصل ۵. بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) با تأکید بر التهاب	۸۸
اپیدمیولوژی: چشم‌انداز جهانی، منطقه‌ای و ایران	۸۸
فیزیوپاتولوژی و ایمونوپاتولوژی التهاب در COPD	۹۰
آغاز التهاب: مواجهه‌ها، آسیب‌ها و میزبان مستعد	۹۰
ریزمحیط سلولی مولکولی التهاب	۹۰
التهاب در تشدیدها و نقش آن در پیشرفت بیماری	۹۲
ویژگی‌های بالینی و فنوتیپ‌های بیماری	۹۳
تشخیص و بیومارکرها: گشودن گره التهاب در COPD	۹۴
اسپیرومتری، محدودیت جریان هوا و تصویربرداری	۹۴
بیومارکرهاى التهابی در COPD و محدودیت‌های آن‌ها	۹۵
دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد و اصول مدیریت	۹۵

- درمان‌های موجود و نوظهور با تمرکز بر التهاب ..... ۹۶
- راهبردهای ضدالتهاب کلاسیک ..... ۹۶
- رویکردهای بیولوژیک و دقیق ضدالتهابی ..... ۹۷
- درمان‌های کمکی و حمایتی ..... ۹۹
- شکاف دانش، چالش‌ها و مسیرهای آینده ..... ۹۹
- منابع ..... ۱۰۱
- فصل ۶. برونشکتازی و اختلالات التهابی مزمن راه‌های هوایی ..... ۱۰۳
- اپیدمیولوژی: چشم‌انداز جهانی و ایران ..... ۱۰۳
- پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی ..... ۱۰۴
- تظاهرات بالینی ..... ۱۰۷
- تشخیص و بیومارکرها ..... ۱۰۸
- رهنمودهای مبتنی بر شواهد و اصول مدیریت ..... ۱۰۹
- درمان‌های کنونی و نوظهور ..... ۱۱۰
- پاکسازی راه هوایی و تقویت موکوسیلیاری ..... ۱۱۰
- آنتی‌بیوتیک‌ها و درمان‌های سرکوب‌کننده ..... ۱۱۱
- درمان‌های ضدالتهابی و تعدیل‌کننده میزبان ..... ۱۱۲
- مداخلات جراحی و اینترنشنال ..... ۱۱۲
- راهبردهای نوظهور و پزشکی دقیق ..... ۱۱۳
- شکاف دانش، چالش‌ها و مسیرهای آینده ..... ۱۱۳
- منابع ..... ۱۱۵
- فصل ۷. پنومونیت حساسیتی (آلوئولیت آلرژیک خارجی) ..... ۱۱۸
- اپیدمیولوژی ..... ۱۱۸

۱۱۹	پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی
۱۲۱	تظاهرات بالینی
۱۲۲	تشخیص و بیومارکرها
۱۲۳	درمان و مدیریت
۱۲۴	چالش‌ها و مسیرهای آینده
۱۲۵	منابع
۱۲۶	فصل ۸. پنومونی سازماندهی کریپتوژنیک (COP / BOOP)
۱۲۷	اپیدمیولوژی
۱۲۷	پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی
۱۲۹	تظاهرات بالینی
۱۳۰	تشخیص و بیومارکرها
۱۳۱	درمان و مدیریت
۱۳۲	چشم‌اندازهای آینده
۱۳۳	منابع
	فصل ۹. پنومونیت‌های ناشی از دارو، پرتو و مهارکننده‌های نقاط بازرسی
۱۳۶	ایمنی (ICIs)
۱۳۶	اپیدمیولوژی
۱۳۶	پنومونیت ناشی از دارو
۱۳۷	پنومونیت ناشی از پرتو
۱۳۸	پنومونیت وابسته به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (CIP)
۱۳۸	پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی
۱۳۸	آسیب دارویی و پرتویی: از نکروز/آپوپتوز تا فیبروز

- ۱۳۹..... پنومونیت ICI: مهارزدایی ایمنی و التهاب خارج از هدف
- ۱۴۰..... تظاهرات بالینی.....
- ۱۴۰..... تشخیص و بیومارکرها.....
- ۱۴۱..... مدیریت مبتنی بر شواهد/اجماع.....
- ۱۴۲..... درمان‌های کنونی و نوظهور.....
- ۱۴۳..... شکاف‌های دانش و مسیرهای آینده.....
- ۱۴۵..... منابع.....
- فصل ۱۰. بیماری‌های گرانولوماتوز ریه: سارکوئیدوز و واسکولیت‌های گرانولوماتوز  
 (GPA/EGPA)..... ۱۴۸.....
- ۱۴۸..... اپیدمیولوژی.....
- ۱۴۸..... سارکوئیدوز.....
- ۱۴۹..... واسکولیت‌های گرانولوماتوز ریوی.....
- ۱۴۹..... ایمنوپاتولوژی.....
- ۱۴۹..... سارکوئیدوز: گرانولوم غیرنکروزان و تعادل التهاب فیروز.....
- ۱۵۰..... GPA/EGPA: خودایمنی وابسته به ANCA و آسیب عروقی.....
- ۱۵۱..... تظاهرات بالینی.....
- ۱۵۱..... سارکوئیدوز.....
- ۱۵۱..... واسکولیت‌های گرانولوماتوز.....
- ۱۵۲..... تشخیص و ارزیابی.....
- ۱۵۲..... شاخص‌های آزمایشگاهی.....
- ۱۵۳..... بافت‌شناسی.....
- ۱۵۳..... فیزیولوژی ریوی و مطالعات کمکی.....

- توصیه‌های مبتنی بر راهنماهای بالینی ..... ۱۵۳
- درمان: اصول موجود و رویکردهای نوظهور ..... ۱۵۴
- سارکوئیدوز ..... ۱۵۴
- GPA و EGPA ..... ۱۵۴
- شکاف دانش و مسیرهای آینده ..... ۱۵۵
- منابع ..... ۱۵۶
- فصل ۱۱. آسیب حاد ریه، ARDS و آسیب التهابی ریوی پساکرونا ..... ۱۵۸
- اپیدمیولوژی ..... ۱۵۸
- ARDS / آسیب حاد ریه ..... ۱۵۸
- آسیب بلندمدت پس از کرونا ..... ۱۵۹
- پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی ..... ۱۵۹
- آسیب مشترک در ARDS: شکست سد آلوئول مویرگ و چرخه التهابی ..... ۱۵۹
- ویژگی‌های افزوده COVID-ARDS: اندوتلیت، میکروترومبوز و التهاب پایدار ..... ۱۶۰
- تظاهرات بالینی ..... ۱۶۰
- تشخیص و بیومارکرها ..... ۱۶۱
- اصول درمان مبتنی بر شواهد ..... ۱۶۲
- درمان‌های کنونی و نوظهور ..... ۱۶۳
- خلأهای دانشی و مسیرهای آینده ..... ۱۶۴
- منابع ..... ۱۶۵
- فصل ۱۲. تعاملات میزان محیط و تعدیل‌کننده‌های خطر ..... ۱۶۷

- ۱۶۷..... استعداد ژنتیکی و پلی مورفیسم‌ها
- ۱۶۸..... اپی ژنتیک، کروماتین و تنظیم بیان ژن
- ۱۶۹..... میکروبیوم ریه و تعامل میزبان میکروب
- ۱۷۰..... فاکتورهای اوایل زندگی و برنامه‌ریزی تکوینی
- ۱۷۰..... بیماری‌های همراه و تعدیل‌کننده‌های متابولیک/سیستمی
- ۱۷۱..... مواجهه‌های محیطی: آلاینده‌ها، شغلی، دود تنباکو و عفونت‌ها
- ۱۷۱..... میانگنش‌ها و سیر بیماری
- ۱۷۲..... پیشرفت‌های ترجمانی، بیومارکرها و پروفایل‌سازی خطر
- ۱۷۴..... منابع
- ۱۷۵..... فصل ۱۳. استعداد ژنتیکی، اپی ژنتیک و پلی مورفیسم‌ها
- ۱۷۵..... استعداد ژنتیکی و پلی مورفیسم‌ها
- ۱۷۵..... مطالعات ژنومی گسترده (GWAS) در بیماری‌های ریه
- ۱۷۶..... از ارتباط تا کارکرد: یکپارچه‌سازی مکانیسمی
- ۱۷۷..... اپی ژنتیک، معماری کروماتین و RNAهای غیرکدکننده
- ۱۷۸..... برهمکنش ژن اپی ژنتیک محیط: لایه سوم پیچیدگی
- ۱۸۰..... منابع
- فصل ۱۴. آلودگی هوا، ذرات معلق و مواجهه‌های درون‌ساختمانی/
- ۱۸۳..... برون‌ساختمانی
- ۱۸۳..... گونه‌های آلاینده و زمینه‌های مواجهه
- ۱۸۴..... سازوکارهای زیستی: از تماس تا بازآرایی بافتی
- ۱۸۴..... نفوذ، رسوب و آسیب اولیه
- ۱۸۴..... استرس اکسیداتیو و سیگنال‌دهی ردوکس

- فعال‌سازی ایمنی ذاتی و تشدید التهاب ..... ۱۸۵
- اختلال ترمیم، EMT و گذار به فیبروز ..... ۱۸۵
- شواهد اپیدمیولوژیک و برون‌دادهای بالینی ..... ۱۸۵
- چرا همه به یک اندازه آسیب‌پذیر نیستند؟ (تعدیل‌گرها و ناهمگنی) ..... ۱۸۶
- دلالت‌های ترجمانی و مسیرهای عملی ..... ۱۸۶
- منابع ..... ۱۸۸
- فصل ۱۵. مواجهه‌های تنفسی شغلی و محیطی: گردوغبار، آنتی‌ژن‌های آلی و کپک‌ها ..... ۱۹۱
- انواع مواجهه‌ها و بیماری‌های ریوی مرتبط ..... ۱۹۲
- مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک آسیب ریوی ..... ۱۹۳
- ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ذرات ..... ۱۹۳
- آسیب اپی‌تلیال و استرس اکسیداتیو ..... ۱۹۳
- اختلال عملکرد ماکروفاژ و فروکش‌ناپذیری التهاب ..... ۱۹۴
- ایمنی اکتسابی و پاسخ‌های گرانولوماتوز ..... ۱۹۴
- تظاهرات بالینی و اپیدمیولوژی ..... ۱۹۵
- تشخیص و ارزیابی ..... ۱۹۵
- مدیریت، پیشگیری و چشم‌اندازهای ترجمانی ..... ۱۹۶
- منابع ..... ۱۹۸
- فصل ۱۶. دخانیات، سیگار الکترونیکی، سوخت‌های زیست‌توده و مواجهه با دود ..... ۲۰۰
- دود تنباکو: الگوی کلاسیک آسیب استنشاقی ریه ..... ۲۰۰

- ۲۰۲..... ویبینگ و سامانه‌های الکترونیک انتقال نیکوتین
- ۲۰۲..... دود سوخت‌های زیست‌توده و مواجهه داخل منزل
- ۲۰۳..... دود آتش‌سوزی‌های گسترده و مواجهه‌های محیطی اپیزودیک
- ۲۰۴..... هم‌سنجی مکانیسمی، هم‌افزایی‌ها و دوز پاسخ
- ۲۰۵..... منابع
- ۲۰۶..... فصل ۱۷. میکروبیوم و ایمنی ریه
- ۲۰۶..... میکروبیوم پایه ریه در سلامت
- ۲۰۷..... تعامل میکروبیوم و ایمنی در ریه
- ۲۰۸..... ناترازی زیستی (دیس‌بیوزیس)، بیماری و فنوتیپ‌های تشدید
- ۲۰۸..... محور روده ریه میکروبیوم
- ۲۰۹..... مسیرهای ترجمانی و توسعه بیومارکرها
- ۲۱۱..... منابع
- ۲۱۳..... فصل ۱۸. بیماری‌های همراه، التهاب سیستمیک و تعدیل‌کننده‌ها
- ۲۱۳..... چاقی، اختلال عملکرد بافت چربی و التهاب ریوی
- ۲۱۴..... سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و بیماری ریوی
- ۲۱۵..... بیماری‌های قلبی عروقی، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب ریه
- ۲۱۵..... دیابت، دیس‌لیپیدمی و استرس اکسیداتیو
- ۲۱۶..... چرخه معیوب التهاب ریوی/ سیستمیک
- ۲۱۶..... پیامدهای بالینی و فرصت‌های ترجمانی
- ۲۱۸..... منابع
- ۲۱۹..... فصل ۱۹. مهارکننده‌های ریزمولکول: JAK، PDE و تیروزین‌کیناز
- ۲۱۹..... مهارکننده‌های JAK

۲۱۹	پایه‌های عملکردی در التهاب ریوی
۲۲۰	شواهد بالینی
۲۲۱	ایمنی و ملاحظات
۲۲۱	مهارکننده‌های فسفودی‌استراز (PDE)
۲۲۱	اساس عملکردی
۲۲۲	شواهد در بیماری‌های ریوی
۲۲۲	محدودیت‌ها
۲۲۳	مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز (TKI)
۲۲۳	اساس عملکردی
۲۲۳	تحلیل مقایسه‌ای و تلفیقی
۲۲۴	چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده
۲۲۵	منابع
فصل ۲۰. زیست‌داروها و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال: فراتر از استاندارد کنونی	
۲۲۷	
۲۲۷	موفقیت‌ها و محدودیت‌های درمان‌های بیولوژیک موجود
۲۲۸	اهداف نوظهور و عوامل در حال توسعه
۲۲۸	محور IL-33 و آلارمین‌ها
۲۲۹	Anti-CTGF در فیروز ریوی
۲۲۹	هدف‌گیری لنفوسیت‌های B در ILD
۲۳۰	Anti-IL-5 در بیماری‌های غیرکلاسیک
۲۳۰	زیست‌داروهای استنشاقی: افق نو در مسیر تحویل دارو
۲۳۰	شواهد بالینی و کارآزمایی‌ها

بی‌خطری و پیچیدگی‌های ایمنی‌شناختی	۲۳۱
چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده	۲۳۱
منابع	۲۳۳
فصل ۲۱. درمان‌های سلولی در بیماری‌های التهابی و فیبروتیک ریه	۲۳۵
اساس عملکردی	۲۳۵
شواهد پیش‌بالینی در مدل‌های آسیب ریوی	۲۳۷
کارآزمایی‌های بالینی و تجربه انسانی	۲۳۸
چالش‌ها، محدودیت‌ها و خطرات	۲۳۹
دیدگاه‌های ترجمانی و مسیرهای آینده	۲۴۰
منابع	۲۴۲
فصل ۲۲. راهبردهای ضد فیبروز در شرایط التهابی ریه	۲۴۵
اساس عملکردی: کجای حلقه التهاب فیبروز باید مداخله کنیم؟	۲۴۶
داروهای ضد فیبروز شناخته‌شده و جایگاه آن‌ها	۲۴۶
نینتدانیب	۲۴۶
پیرفنیدون	۲۴۷
اهداف و رویکردهای نوظهور ضد فیبروز	۲۴۷
تجربه بالینی در فنوتیپ‌های التهابی فیبروتیک	۲۴۸
چالش‌ها و اولویت‌های ترجمانی	۲۴۹
منابع	۲۵۱
فصل ۲۳. ارائه هدفمند دارو، نانومدیسین، تعدیل‌کننده‌های ایمنی استنشاقی، پزشکی دقیق و درمان هدایت‌شده با بیومارکر	۲۵۳
اصول و مبانی تحویل هدفمند در ریه	۲۵۴

۲۵۵	تعدیل‌کننده‌های ایمنی استنشاقی و نانوحامل‌های پیشرفته
۲۵۶	پزشکی دقیق و درمان هدایت‌شده با بیومارکر
۲۵۶	چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده
۲۵۸	منابع
فصل ۲۴	مبانی، سازوکارها و شواهد پیش‌بالینی داروهای گیاهی در التهاب ریوی
۲۶۰	منطق رویکردهای گیاه‌درمانی در التهاب ریه
۲۶۱	سازوکارهای عملکردی
۲۶۲	ضد‌اکسیدانی و تعدیل ردوکس
۲۶۲	مهار آبشارهای پیام‌رسانی التهابی
۲۶۲	تعدیل ترافیک و قطبیت سلول‌های ایمنی
۲۶۳	حفاظت سدّ اپی‌تلیال و فعالیت ضد آپوپتوز
۲۶۳	فعالیت ضد فیروز و تعدیل بازرایی بافتی
۲۶۳	تنظیم miRNA و اثرات اپی‌ژنتیک
۲۶۴	اثرات کمکی: ضد عفونی، ضد ویروس و تعدیل موکوسی
۲۶۶	شواهد پیش‌بالینی
۲۶۶	ارزیابی انتقادی و چالش‌های ترجمانی
۲۶۸	منابع
۲۷۰	دیپ لانگ ساپورت: مکمل حمایت و بازسازی عملکرد ریوی
۲۷۲	کاربردها و شواهد بالینی
۲۷۴	ایمنی و ملاحظات
۲۷۵	آندروگرافیس پانیکولاتا: نمایه جامع

- ۲۷۵..... معرفی و پیشینه کاربرد
- ۲۷۷..... ترکیبات فعال و فیتوشیمی
- ۲۷۷..... سازوکارهای عملکردی در التهاب ریوی
- ۲۷۹..... شواهد پیش‌بالینی درون‌تنی و برون‌تنی
- ۲۷۹..... شواهد انسانی و وضعیت بالینی
- ۲۸۲..... ایمنی، محدودیت‌ها و شکاف دانش
- ۲۸۳..... جایگاه در فرمول‌های چندگیاهی حمایتی ریه
- ۲۸۴..... منابع
- ۲۸۷..... اکیناسه پورپورا
- ۲۸۷..... معرفی: گیاه‌شناسی، کاربرد سنتی و منطق استفاده
- ۲۸۸..... ترکیبات فعال و فیتوشیمی
- ۲۸۹..... مکانیسم اثر در التهاب ریوی
- ۲۹۰..... شواهد بالینی و پیش‌بالینی
- ۲۹۳..... ایمنی، محدودیت‌ها و چشم‌انداز ترجمانی
- ۲۹۴..... جمع‌بندی و نقش در فرمول دیپ لانگ ساپورت
- ۲۹۵..... منابع
- ۲۹۸..... ازگیل ژاپنی
- ۲۹۸..... گیاه‌شناسی، کاربرد سنتی و منطق استفاده
- ۲۹۹..... فیتوشیمی و ترکیبات فعال
- ۳۰۰..... مبنای عملکردی در التهاب ریوی
- ۳۰۲..... شواهد بالینی و پیش‌بالینی
- ۳۰۵..... بی‌خطری و عوارض جانبی

۳۰۶	ملاحظات، چالش‌ها و چشم‌انداز ترجمانی
۳۰۶	جمع‌بندی نقش ازگیل ژاپنی در فرمولاسیون دیپ لانگ ساپورت
۳۰۸	منابع
۳۱۱	فریتیلاریا سیروزا
۳۱۱	معرفی و کاربرد سنتی
۳۱۳	ترکیبات فعال و فیتوشیمی
۳۱۳	مکانیسم‌های عملکردی در التهاب و بازآرایی ریوی
۳۱۴	شواهد بالینی و پیش‌بالینی
۳۱۷	محدودیت‌ها و خلأهای ترجمانی
	جمع‌بندی نقش فریتالاریا سیروزا در فرمولاسیون دیپ لانگ ساپورت
۳۱۸	
۳۱۹	منابع
۳۲۱	برگ زیتون: نمایه علمی در حمایت از التهاب ریوی
۳۲۱	گیاه‌شناسی و کاربرد سنتی
۳۲۲	فیتوشیمی و اجزای فعال
۳۲۳	مبنای عملکردی در التهاب راه هوایی/ریه
۳۲۴	شواهد بالینی و پیش‌بالینی در مدل‌های ریوی
۳۲۷	ملاحظات، خلأها و بی‌خطری
	جمع‌بندی نقش عصاره برگ زیتون در فرمولاسیون دیپ لانگ ساپورت
۳۲۸	
۳۳۰	منابع
۳۳۲	قاشقک (اسکوتلاریا بایکالنسیس)

- گیاه‌شناسی و کاربرد سنتی ..... ۳۳۲
- ترکیبات زیست‌فعال ..... ۳۳۳
- مکانیسم‌های اثر در بیماری‌های التهابی ریه ..... ۳۳۴
- شواهد پیش‌بالینی متمرکز بر بیماری ..... ۳۳۵
- شواهد انسانی و وضعیت ترجمانی ..... ۳۳۶
- ایمنی، کیفیت و تداخلات ..... ۳۳۶
- منابع ..... ۳۳۸
- قاصدک (تازاکساکوم آفیسینال) ..... ۳۴۱
- معرفی و مشخصات علمی گیاه قاصدک ..... ۳۴۱
- ترکیبات زیست‌فعال ..... ۳۴۲
- فعالیت‌های فارماکولوژیک در مطالعات علمی ..... ۳۴۳
- منابع ..... ۳۵۰
- چارچوب‌های نظارتی در توسعه فرآورده‌های گیاهی ..... ۳۵۵
- ماهیت و منطق علمی مکمل‌های گیاهی ..... ۳۵۵
- چارچوب‌های نظارتی مکمل‌های غذایی ..... ۳۵۶۶
- نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها ..... ۳۵۸
- ارزیابی کیفیت ..... ۳۵۸
- ارزیابی ایمنی (بی‌خطری) ..... ۳۶۰
- فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو ..... ۳۶۱
- همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت ..... ۳۶۲
- گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی ..... ۳۶۳

### پیشگفتار

علم بیماری‌های ریه، در ذات خود دانشی است که در مرز میان زندگی و شکنندگی انسان قرار دارد؛ دانشی برای شناخت، حفاظت و بازسازی تنفس. تنفس، معادل تداوم حیات است و از دست دادن آن، آشکارترین نماد ناتوانی و آسیب‌پذیری بشر به شمار می‌آید. ریه‌ها که زمانی تنها اندام‌هایی منفعل برای تبادل گازها تصور می‌شدند، امروزه به‌عنوان ساختارهایی پویا و چندکارکردی شناخته می‌شوند؛ اندام‌هایی که در مرز بدن و محیط بیرونی قرار دارند و در آن‌ها فرایندهای التهاب، دفاع و ترمیم با نظمی شگفت‌انگیز و چندلایه جریان دارد.

نگارش این کتاب بر پایه همین درک نوین از پیچیدگی و پویایی دستگاه تنفسی شکل گرفته است؛ تلاشی برای پیوند دادن بینش دیرینه انسان نسبت به مفهوم «نَفَس» با دقت علم مولکولی معاصر و ارائه نگاهی جامع به التهاب ریوی، از سطح سلول و مولکول تا عرصه تظاهرات بالینی و درمانی.

در سده اخیر، پزشکی ریه دگرگونی‌هایی ژرف و شتابان را پشت سر گذاشته است. کالبدشناسان نخستین، که با نور شمع مسیر شاخه‌های برونشی را ترسیم می‌کردند، هرگز نمی‌توانستند پیشرفت‌های امروز



در ژنومیکس، تصویربرداری با وضوح بالا و ایمنی‌شناسی مولکولی را پیش‌بینی کنند. از ابن‌النفیس که در قرن سیزدهم گردش خون ریوی را توصیف کرد، تا رنه لاینک که با اختراع استتوسکوپ سنگ‌بنای شنود بالینی را نهاد و تا جوئل کوپر که پیوند ریه را به واقعیتی بالینی بدل ساخت هر نسل گامی تعیین‌کننده در مسیر تکامل این دانش برداشته است.



ابن‌النفیس

کشف ساختار آلوئول، توسعه تهویه مکانیکی، شناسایی سورفکتانت، پیشرفت برونکوسکوپی و تصویربرداری پیشرفته و ظهور درمان‌های بیولوژیک و سلولی، همگی موجب شده‌اند علم بیماری‌های ریه از مرحله مشاهده صرف به مداخله فعال و از توصیف پدیده‌ها به فهم پاتوفیزیولوژیک عمیق گذر کند.

کتاب «اختلالات التهابی دستگاه تنفسی: از سازوکار تا درمان» با دو

هدف اصلی تدوین شده است: نخست، به‌عنوان مرجعی علمی برای متخصصان، پژوهشگران و استادان حوزه‌های ایمنی و پزشکی ریه؛ و دوم، به‌عنوان روایتی تحلیلی از سیر تحول دانش التهاب ریوی. در هر فصل، داده‌های اپیدمیولوژیک، یافته‌های سلولی و مولکولی، دستاوردهای تشخیصی و درمانی و نیز ابعاد انسانی و اجتماعی بیماری‌ها با نگاهی تلفیقی بررسی شده‌اند.

در نگارش این اثر، کوشش شده است ضمن ارائه دیدگاه‌های جهانی، ویژگی‌های اپیدمیولوژیک ایران و منطقه خاورمیانه نیز بازتاب یابد؛ چراکه بیماری‌های ریوی تنها پدیده‌هایی زیستی نیستند، بلکه از زمینه‌های فرهنگی، محیطی و جغرافیایی نیز تأثیر می‌پذیرند.

تمرکز محوری کتاب بر سازوکارهای مبتنی بر ایمنی و التهاب مزمن ریوی است؛ محور مشترکی که در بیشتر بیماری‌های دستگاه تنفسی دیده می‌شود. از مسیرهای ائوزینوفیلی در آسم نوع ۲ تا التهاب نوتروفیلی در COPD، از فیروز پیشرونده در بیماری‌های بینابینی تا طوفان‌های سایتوکاینی در ARDS، مجموعه‌ای از فرایندهای مشترک در قالب زبانی یکپارچه و پاتوبیولوژیک توصیف می‌شوند. درک این مسیرها فصل تازه‌ای را در پزشکی ریه گشوده است؛ عصری که در آن آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، مهارکننده‌های مولکول‌های کوچک و درمان‌های مبتنی بر سلول، نه‌تنها برای کنترل علائم بلکه برای بازگرداندن تعادل ایمنی و اصلاح ریشه‌ای پاتوفیزیولوژی به‌کار گرفته می‌شوند.

در کنار این نگرش مدرن، کتاب حاضر به نقش پایدار گیاه‌درمانی و داروهای گیاهی در مراقبت‌های تنفسی نیز می‌پردازد. گنجاندن بخش چهارم از باور به این اصل ناشی می‌شود که دانش سنتی،



هنگامی که بر پایه شواهد علمی معتبر بنا شود، می‌تواند مکملی ارزشمند برای درمان‌های نوین باشد. گیاهانی چون آندروگرافیس پانیکولاتا، فریتالاریا سیروزا<sup>۱</sup>، اکیناسه پورپورا<sup>۲</sup>، ازگیل ژاپنی<sup>۳</sup>، زیتون (اولئا یوروپیا<sup>۴</sup>) و قاشقک<sup>۵</sup> که هر یک پیشینه‌ای دیرینه در درمان بیماری‌های دستگاه تنفسی دارند، در این کتاب از منظر فارماکولوژی و ایمنی‌شناسی مولکولی بازننگری و تحلیل شده‌اند.

تدوین این کتاب حاصل فرایندی پیوسته از پژوهش و تلفیق دانش کلاسیک با دستاوردهای معاصر است. شکل‌گیری آن مرهون تلاش نسل‌هایی از دانشمندان و پزشکانی است که با پشتکار و کنجکاوی مرزهای علم را گسترش داده‌اند و نیز بیماران بی‌شماری که پایداری و رنج آنان انگیزه اصلی پیشرفت‌های علمی در این حوزه بوده است.

این اثر به آنان تقدیم می‌شود؛ همه کسانی که زندگی خود را وقف کرده‌اند تا دیگران بتوانند آزادانه، آرام و بی‌درد نفس بکشند.

---

1. *Andrographis paniculata*  
3. *Echinacea purpurea*  
5. *Olea europaea*

2. *Fritillaria cirrhosa*  
4. *Eriobotrya japonica*  
6. *Scutellaria baicalensis*

## سفر حماسی علم بیماری‌های ریه: از نفس‌های کهن تا درمان‌های مدرن

در پهنه تاریخ پزشکی، ریه و «نَفَس» همواره جایگاهی نمادین و رازآمیز داشته‌اند؛ اما تنها با برآمدن علم مدرن بود که توانستیم با دقتی فزاینده، کالبد، فیزیولوژی، بیماری‌ها و درمان‌های آن را به صورت نظام‌مند بشکافیم. تاریخ علم بیماری‌های ریه، روایتی پیوسته از دگرگونی اندیشه‌ها و ابزارهاست: از جهان‌بینی اخلاقی جالینوس تا درمان‌های بیولوژیک هدفمند بر پایه ژنتیک و ایمنی‌شناسی مولکولی. در این روایت، «دانش»، «دانشمند» و «دارو» در رشته‌ای واحد به هم پیوند می‌خورند؛ و پیشرفت در هر یک، دیگری را به پیش می‌راند.

### از اخلاط تا مکانیک تنفس: شکل‌گیری چارچوب‌های نخستین

برداشت‌های کلاسیک از کارکرد ریه، چنان‌که در آثار جالینوس بازتاب یافته، آن را اندامی برای خنک‌سازی و مجرای برای عبور «پنوما» می‌دانست؛ برداشتی که قرن‌ها بر پزشکی سایه افکند و تنفس را نه تبادل گازها، بلکه سازوکاری برای تنظیم مزاج و اخلاط می‌پنداشت. گسست بزرگ از این نگرش در قرن سیزدهم روی داد؛ زمانی که ابن‌النفیس در دمشق، با ردّ فرض «منافذ دیواره بین‌بطنی»، مسیر عبور



خون از شریان ریوی به درون ریه و بازگشت آن به قلب چپ را توصیف کرد و نخستین صورت‌بندی معتبر گردش خون ریوی را ارائه داد. رنسانس، زبان تازه‌ای به این روایت افزود: لئوناردو داوینچی دینامیک انبساط و انقباض ریه و نقش فضای جنب را ترسیم کرد و وزالیوس با کالبدشناسی دقیق نای و برونش‌ها، بنیان شناخت نوین از ساختار ریه را نهاد. در قرن هفدهم، مکتب آکسفورد با چهره‌هایی چون بویل، هوک و لاور، اصول فشار منفی، نقش دیافراگم و کارکرد پرده جنب را روشن ساخت. اندکی بعد، استفان هیلز با برآورد سطح آلوئولی و فشار درون قفسه‌ای، پایه‌های فیزیولوژی مدرن تنفس را استوار کرد. قرن نوزدهم نیز فصل تازه‌ای گشود: پیازوی قوانین جریان هوا را صورت‌بندی کرد، رنه لاینک در سال ۱۸۱۶ با اختراع استتوسکوپ راه شنود بالینی را گشود و سرانجام، پیوند آسیب‌شناسی با ساختار ریه در آثار ویروخوف و برونسویک، بنیان درک بافت‌شناختی و پاتولوژیک از دستگاه تنفسی را استوار ساخت.

### میکروب، ساناتوریم و فیزیولوژی: طلوع پزشکی ریه به مثابه تخصص

اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم، هم‌زمان با گسترش بیماری سل و تأسیس ساناتوریم‌ها، نخستین چارچوب‌های نهادی پزشکی ریه شکل گرفت. کشف مایکوباکتریوم توبرکلوزیس توسط رابرت کخ در سال ۱۸۸۲، بیماری‌های ریه را از حیطه ظنّ بالینی به میدان شناسایی میکروبی و آزمایشگاهی کشاند. در آمریکای شمالی، ابتکارات ویلیام اسلر و ویلیام ولش به شکل‌گیری نهادهایی انجامید که بعدها در قالب انجمن توراسیک آمریکا تداوم یافت.

تا میانه قرن بیستم، فیزیولوژی تنفس به رشته‌ای مستقل بدل شد: منحنی‌های فشار حجم، کمپلیانس<sup>۱</sup> و مقاومت راه‌های هوایی و نیز نقش کشش سطحی با کارهای فون‌نرگارد و رورر، سنجش‌پذیر و کمی شدند. در همین زمان، ظهور «آیرون لانگ» در دهه‌های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰ گذار از مراقبت مشاهده‌گرانه به پشتیبانی حیاتی را رقم زد. در این میان، نام جان هیون ایمرسون برجسته است؛ مهندسی که نسخه‌های بهینه آیرون لانگ را در همه‌گیری فلج اطفال وارد عمل کرد و طراحی ونتیلاتور را به سطحی تازه رساند.



جان هیون ایمرسون، فون‌نرگارد و رورر

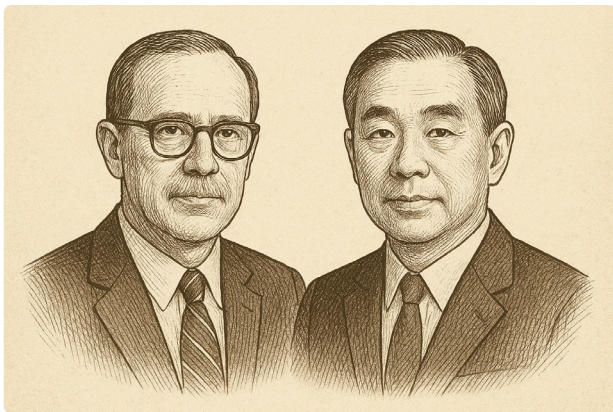
---

### 1. Compliance



## از سنجش تامداخله: نیمه قرن بیستم وسامان گیری تشخیص و درمان

پس از جنگ جهانی دوم، معرفی آنالیز گازهای خون شریانی<sup>۱</sup> در ۱۹۴۸ امکان ارزیابی مستقیم  $\text{PaO}_2$ ،  $\text{PaCO}_2$  و تعادل اسید باز را در بالین فراهم کرد. برونکوسکوپي، نخست به صورت سخت و سپس انعطاف پذیر با کارهای گرولمن و شیه گتو ایگدا، مشاهده مستقیم، نمونه برداری و شست و شوی درمانی<sup>۲</sup> را ممکن ساخت.



گرولمن، شیه گتو ایگدا

ترکیب تصویربرداری، ابتدا رادیوگرافی و سپس سی تی، با آزمون های عملکرد ریوی شامل اسپیرومتری، پلتیسموگرافی، ظرفیت انتشار و برونکوسکوپي، تشخیص را از حد حدس بالینی به سطح الگوریتم های مبتنی بر داده ارتقا داد. در همین دوره، آغاز دگرگونی

1. Arterial Blood Gas Analysis

2. Lavage Therapy

درمانی نیز رقم خورد: در آسم، برونکودیلاتورهای اولیه از سطح تسکین علامتی فراتر رفتند و دهه ۱۹۷۰ با ورود کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مانند بکلومتازون، پارادایم از «گشادسازی صرف» به «مهار التهاب» تغییر جهت داد.

در COPD و برونشیت مزمن<sup>۱</sup>، اگرچه تمرکز بر کاهش ترشحات و بهداشت برونشی باقی ماند، محدودیت‌های این رویکردها آشکار شد و بذر درمان‌های آینده کاشته شدند. در بیماری‌های بینابینی ریه<sup>۲</sup> و فیروز، اتکای تجربی به استروئیدها و سرکوبگرهای ایمنی تا اواخر قرن بیستم تداوم داشت. در همین حال، شناخت آسیب ریوی القاشده توسط ونتیلاتور<sup>۳</sup> (VILI) در دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ راهبرد تهویه محافظتی با حجم جاری پایین و پذیرش هیپرکاپنی نسبی را پدید آورد که کارآزمایی‌ها کاهش مرگ‌ومیر را در پی داشتند.

در این دوران، نقش چهره‌هایی چون اوریل لیبو در صورت‌بندی هیستوپاتولوژیک پنومونی‌های بینابینی (UIP, DIP, LIP) اهمیت یافت و موجب شد زبان مشترکی میان آسیب‌شناس و پزشک شکل گیرد و تصمیم‌گیری درمانی بر پایه الگوهای بافتی و بالینی استوار شود.

### مولکول و سامانه: عصر ایمنی‌محور و ترجمانی

قرن بیست‌ویکم میدان را به مراقبت‌های مولکولی<sup>۴</sup>، ایمنی‌محور و شخصی‌سازی شده سپرد. پروژه ژنوم انسان، فناوری‌های آمیکس و بیوانفورماتیک موجب شناسایی اندوتایپ‌های آسم (Th2-high, Th2-low, Neutrophilic Forms) و فنوتیپ‌های COPD شدند

1. Chronic Bronchitis

2. Interstitial Lung Diseases

3. Ventilator-Induced Lung Injury

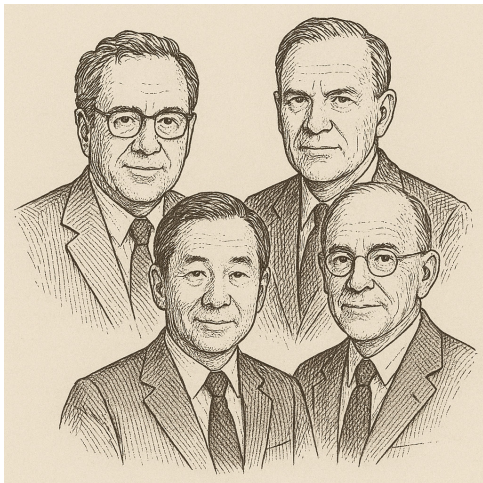
4. Molecular Care



و مسیر درمان‌های هدفمند را گشودند. در آسم شدید، ایمونوتراپی‌های هدفمند مانند آملیزوماب (anti-IgE)، مهارکننده‌های IL-5 نظیر میپولیزوماب، بنرالیزوماب و رزلیزوماب، مهار IL-4/13 با دوپیلیماب و مهار TSLP با تزپلیزوماب درمان را از کنترل علامت به اصلاح مسیرهای ایمنی بیماری نزدیک کردند. در فیروز ریوی، ورود پرفیندون و نینتدانیب بر پایه شناخت مسیرهای PDGF،  $TGF-\beta$  و سیگنال‌دهی فیروبلاست نشان داد که مهار فیروژنز جایگزین سرکوب ایمنی غیرتخصصی می‌شود. در COPD، شواهد تعدیل ایمنی با ماکرولیدها، مهار PDE4 با ژفولومیلاست، مداخلات آنتی‌اکسیدانی و میتوکندریایی و تلاش‌ها برای بیولوژیک‌های ضد IL-23 و ضد IL-6 افق درمان را گسترش داده‌اند. در کنار دارو، مداخلات ساختاری و داده‌محور همپای درمان‌های سیستمیک پیش رفته‌اند: ترموپلاستی برونشی در آسم، کاهش حجم ریوی اندوبرونشیل در آمفیزم، درمان هدایت‌شده با بیومارکر، بیوپسی مایع RNA، ترنسکریپتومیکس فضایی<sup>۱</sup> و تصویربرداری فنوتایپی مبتنی بر هوش مصنوعی، «ایمونوتراپی دقیق» را از شعار به رویه بالینی نزدیک کرده‌اند.

این مسیر، مرهون کارهای پژوهشگرانی چون ریچارد رایلی در تثبیت روابط تهویه پرفیوژن و پیتز بارنز در توضیح مقاومت به استروئید و نقش استرس اکسیداتیو در آسم و COPD است؛ همان‌گونه که به کنشگران بالینی توان‌بخشی و اکسیژن‌تراپی طولانی‌مدت مانند ردنتو فرانتی و پیشگامان آزمون‌های عملکرد ریه چون گرگ روپل نیز وام‌دار است.

1. Spatial Transcriptomics



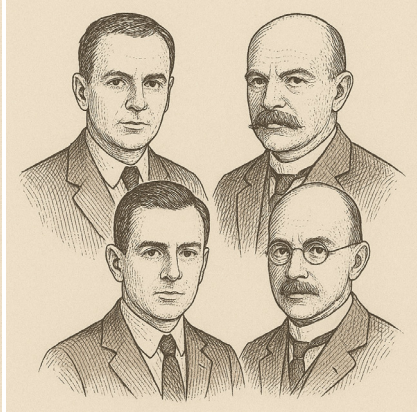
رندتو فرانتی، گرگ روپل و گوردون اسنایدر و جری برودی

### پیوند ریه: از ناممکن تجربی تا ستون مراقبت

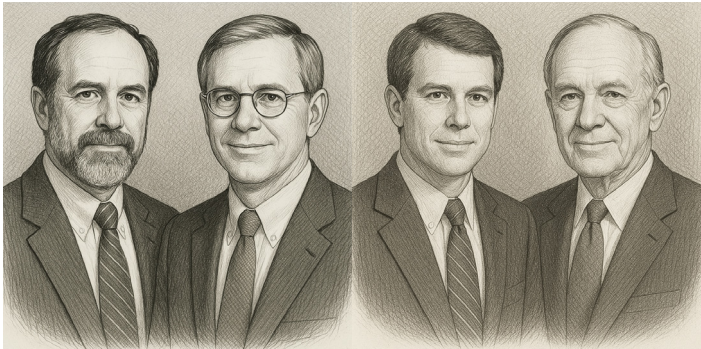
تاریخ پیوند ریه، خود روایتی حماسی از آزمون‌گری و ممارست است. مطالعات حیوانی دهه ۱۹۵۰ با نام‌هایی چون ډمیخوف، آنری متراس، الکسیس کارل و چارلز گاتری، بنیان فنی آناستوموزهای عروقی و برونشی را گذاشت. در سال ۱۹۶۳، جیمز دی. هاردی نخستین پیوند ریه انسان را انجام داد؛ هرچند بقا کوتاه بود، اما امکان‌پذیری آن ثابت شد. جهش واقعی در سال ۱۹۸۱ با پیوند موفق قلب ریه توسط بروس رایترز و نورمن شوموی رخ داد و اندکی بعد، گروه تورنتو به رهبری جوئل کوپر و الک پترسون، پیوندهای تک‌ریه و دو ریه را با بقای چندساله به ثبت رساند.



جیمز دی. هاردی



دیمیوف، آنری ویتراس، الکسیس کارل، چارلز گاتری



بروس رایتز، نورمن شوموی، جوئل کوپر، الک پترسون

با بلوغ سرکوب ایمنی مدرن به واسطه داروهای چون سیکلوسپورین و تاکرولیموس، تعریف و مدیریت اختلال اولیه کارکرد پیوند (PGD)،

## 1. Primary Graft Dysfunction

استقرار امتیاز تخصیص ریه<sup>۱</sup> (LAS)، توسعه پرفیوژن خارج بدنی<sup>۲</sup> (EVLV) و گسترش اهدای پس از مرگ قلبی، پیوند ریه از مرز ناممکن عبور کرد و به ستون مراقبت در طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انتهایی، التهابی، فیبروتیک و انسدادی بدل شد.

### بیماری‌های التهابی شاخص: یکپارچگی سازوکار و درمان

در آسم، درک واکنش‌پذیری بیش‌ازحد برونش و نقش التهاب مزمن راه‌های هوایی، مسیر منطقی گذار از برونکودیلاتورهای کوتاه‌اثر به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و سپس به بیولوژیک‌های اندوتایپ‌محور را فراهم کرد؛ اکنون گزینش بیمار بر پایه بیومارکرها پاسخ درمانی را پیش‌بینی‌پذیرتر کرده است.

در COPD، برونشیت مزمن و آمفیزم، تثبیت مفهوم انسداد جریان هوا و تمایز فنوتیپ‌های غالب بر راه‌های هوایی یا غالب آمفیزم، درمان هسته‌ای شامل برونکودیلاتورها، توان‌بخشی ریوی، اکسیژن‌درمانی و تهویه غیرتهاجمی (NIV) را به تدریج با استروئیدهای استنشاقی انتخابی، ترکیب‌های LABA/LAMA و مداخلات کاهش حجم ریوی تکمیل کرده است.

در برونشکتازی، گذار از توصیفات کالبدگشایی قرن نوزدهم به عصر HRCT، راهبردهای پاک‌سازی ترشحات، ماکرولیدتراپی و ضدالتهاب‌های نوین، الگوی مدیریت را نظام‌مند کرده است. پنومونیت ازدیادحساسیتی<sup>۳</sup> که از میانه قرن بیستم با نمونه‌هایی چون «ریه کبوتربازان» و «ریه کشاورزان» شناخته شد، اکنون با

1. Lung Allocation Score

2. Ex-Vivo Lung Perfusion

3. Hypersensitivity Pneumonitis



شناسایی ایمونولوژیک آنتیژن، تصویربرداری HRCT و الگوهای هیستوپاتولوژیک گرانولوماتوز آلئوئولی، بر محور پرهیز از آنتیژن و استروئیدها مدیریت می‌شود.

پنومونی سازماندهی کریپتوزنیک<sup>۱</sup> (COP) نیز از دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان سندرم کلینیکوپاتولوژیک متمایز و پاسخ‌دهنده به استروئید جایگاه خود را تثبیت کرده است.

در ARDS، پس از تعریف اولیه ۱۹۶۷، کارآزمایی‌های دهه‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۰، تهویه محافظتی، تعیین PEEP، وضعیت پرون و در نهایت ECMO را به استاندارد تبدیل شدند و پاندمی کووید-۱۹ لایه تازه‌ای از تعدیل آبشارهای التهابی از کورتیکواستروئیدها تا مهارکننده‌های JAK و IL-6 را به این بدنه افزود.

## سیر هم‌افزایی کشف دارو و کسب بینش: نقشه تحول درمانی

پیشرفت دارویی در علم ریه، نه توالی‌ای گسسته از تاریخ، بلکه آیینی‌ای از هم‌افزایی دانش و فناوری بوده است. بتا-دو آگونیست‌ها مانند ایزوپرتنول و سالبوتامول در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ مفهوم اتساع حاد راه‌های هوایی را تثبیت کردند؛ کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در دهه ۱۹۷۰ پارادایم درمان آسم را به‌سوی مهار التهاب و اصلاح سیر بیماری چرخاندند؛ تئوفیلین به‌عنوان متیل‌گزانتینی با کاربست پالایش‌یافته، در میانه قرن بیستم جایگاه خود را در درمان ترکیبی حفظ کرد؛ آنتی‌کولینرژیک‌ها، از ایپراتروپیوم تا تیوتروپیوم طولانی‌اثر، ستون درمان COPD شدند؛ تعدیل ایمنی با ماکرولیدها در برونشکتازی و COPD، بار تشدیدها را کاهش داد؛ مهار PDE4 با

1. Cryptogenic Organizing Pneumonia

رُفلومیلاست التهاب COPD را به طور اختصاصی هدف گرفت؛ ضد فیروزها، پرفنیدون و نینتدانیب، عصر مهار فیروژنز را در فیروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) آغاز کردند؛ و بیولوژیک‌های مبتنی بر ایمنی در آسم شدید، درمان را بر پایه اندوتایپ‌های مولکولی و بیومارکرها استوار ساختند.

در بُعد ساختاری و حمایتی نیز، گذار از آیرون لانگ به تهویه فشار مثبت، بهینه‌سازی PEEP، ریکروتمنت آلوئولی، ECMO، حذف خارج‌بدنی دی‌اکسید کربن و تهویه در وضعیت پرون، نمودار روشنی از بلوغ پشتیبانی حیاتی در پزشکی ریه عرضه می‌کند. چشم‌اندازهای نوین پزشکی دقیق؛ از تعدیل‌کننده‌های CFTR در سیستمیک فیروزیس تا ویرایش ژن و نانوداروهای استنشاقی، نشان می‌دهند که مسیر تلفیق «مولکول، وسیله و داده» همچنان رو به گسترش است.

### سخن آخر: نَفَسِ پیوسته پیشرفت

از «پنوما»ی رازآلود جالینوس تا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هدفمند، تاریخ علم بیماری‌های ریه سفری پیوسته بوده است؛ سفری که در آن هر نسل از ابن‌النفیس تا کوپر، از هاردی تا اسلر سنگ‌بنایی برای نسل بعد نهاده است. امروز، در سپیده‌دم درمان‌های بیولوژیک و سلولی، نانوداروهای استنشاقی، ترنسکریپتومیکس فضایی و تصویربرداری مبتنی بر هوش مصنوعی، بر شانه‌های همان غول‌ها ایستاده‌ایم؛ میراثی از کنجکاوی، شجاعت و انسان‌دوستی که در خدمت بازگرداندن تعادل ایمنی و کرامت «نَفَس» به بیماران به‌کار گرفته می‌شود.



1. Murray JF. A thousand years of pulmonary medicine: good news and bad. 2001.
2. West JB. History of respiratory mechanics prior to World War II. PubMed. 2012.
3. Pulmonology. Wikipedia. Updated May 31, 2025.
4. Dabak G. History of lung transplantation. Thoracic Research and Practice. 2016.
5. James Hardy (surgeon). Wikipedia. Updated June 15, 2025.
6. Panchabhai TS. Historical perspectives of lung transplantation: connecting the past to the present. Journal of Thoracic Disease. 2018.
7. Makdisi G. Narrative review of the evolution of lung transplant. Current Challenges in Thoracic Surgery. 2023.
8. Joel D. Cooper. Wikipedia. Updated May 13, 2025.
9. Petty TL. The history of COPD. Postgraduate Medical Journal. 2006.
10. Geddes D. The history of respiratory disease management. ScienceDirect. 2023.
11. Fishman AP. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005.
12. Milestones in the History of Pulmonary Medicine. mhmedical.com.
13. UMMC marks 50th anniversary of world's first lung transplant. University of Mississippi Medical Center. June 10, 2013.
14. History – Pulmonology and Respiratory Medicine. University of Brawijaya (ub.ac.id).

15. Bjermer L. Introduction to 100 years of respiratory medicine. *Respiratory Medicine*. 2006.
16. Oto T. Donor history of asthma is not a contraindication to lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004.
17. The History of the Lungs. Stanford University.
18. Lung transplant: the path to 2000. Barnes-Jewish Hospital.
19. Ramoutsaki I. Pneumonology or Pneumology? *Chest Journal*. 2002.
20. The History of Lung Transplantation. Second Wind St. Louis. 21. Lung Center Innovation Timeline. Brigham and Women's Hospital.



## فصل ۱. هموستاز ایمنی طبیعی در ریه

ریه به طور مداوم در معرض عوامل خارجی میکروبیومهای هوا برد، آنتی ژن ها و آلاینده ها قرار دارد، در حالی که موظف است معماری ظریف آلوئولی را برای تبادل گازی کارآمد حفظ کند. از این رو، هموستاز ایمنی در ریه نوعی تعادل پویاست: به اندازه کافی واکنش پذیر است تا پاتوژن ها را مهار کند و در عین حال چنان تنظیم شده که از التهاب بیش از حد و آسیب بافتی پیشگیری شود. برهم خوردن این تعادل، بنیان بسیاری از بیماری های التهابی ریه است. در این فصل، ساختار آناتومیک و سلولی، بازوهای ایمنی ذاتی و تطبیقی و همچنین سازوکارهای خاتمه التهاب و ترمیم که این هموستاز را حفظ می کنند، به صورت نظام مند بررسی می شود.

### معماری آناتومیک و سلولی

هموستاز ایمنی بر شالوده میکروآناتومی تخصصی ریه و آرایش فضایی جمعیت های سلولی مقیم آن استوار است. راه های هوایی هدایتی از نای و برونش ها تا برونشیول ها به برونشیول های انتهایی، سپس به برونشیول های تنفسی، مجاری آلوئولی و در نهایت به کیسه های

آلوئولی ختم می‌شوند. این سلسله‌مراتب، شیب جریان هوا، الگوی رسوب ذرات و شیوه پایش ایمنی را در هر سطح تعیین می‌کند. در بخش آلوئولی، سد تبادل گاز عمدتاً از پنوموسیت‌های نوع یک (سلول‌های پهنی که بیش از ۹۰ درصد سطح آلوئول را می‌پوشانند) و پنوموسیت‌های نوع دو (سلول‌های مکعبی ترشح‌کننده سورفکتانت و پیش‌ساز پنوموسیت‌های نوع یک) تشکیل می‌شود. بافت بینابینی میان اپی‌تلیوم و اندوتلیوم قرار دارد و شامل فیرو بلاست‌ها، پری‌سیت‌ها، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های ایمنی بینابینی است. این بخش با غشای پایه از اپی‌تلیوم آلوئولی تفکیک می‌شود. تفاوت‌های ناحیه‌ای در فشار مکانیکی، کشش دمی، تنش اکسیژنی و پرفیوژن میکروواسکولار، ریزمحیط‌های ایمنی متمایزی ایجاد می‌کنند که رفتار سلول‌های ایمنی را در مقیاس موضعی تنظیم می‌سازند.

### **سد اپی‌تلیالی و کارکردهای دیده‌بانی**

سلول‌های اپی‌تلیوم راه‌های هوایی با اتصالات محکم، اتصالات چسبنده و دسموزوم‌ها، یکپارچگی سد را حفظ می‌کنند و با ترشح موسین‌ها، به‌ویژه MUC5AC و MUC5B، ذرات استنشاقی را به دام می‌اندازند. پاکسازی موکوسیلیاری توسط سلول‌های مژک‌دار انجام می‌شود که لایه موکوسی را به‌سوی اوروفارنکس می‌رانند.

سلول‌های کلاب<sup>۱</sup> (کلارا) با ترشح عوامل ضدالتهابی، سم‌زدایی و مشارکت در بازسازی اپی‌تلیوم، نقش چندگانه دارند؛ سلول‌های بنیادی بازال نیز در لایه‌های زیرین به‌عنوان پیش‌ساز عمل می‌کنند. داده‌های ترنسکرپتومیک تک‌سلولی وجود زیرجمعیت‌های تازه‌ای

---

1. Club cells



مانند یونوسیت<sup>۱</sup> و سلول تافت<sup>۲</sup> را آشکار کرده‌اند که هر یک ویژگی‌های تعدیل‌کنندگی ایمنی خاصی دارند. اپی‌تلیوم مجموعه‌ای از گیرنده‌های شناسایی الگو<sup>۳</sup> (PRRs) مانند TLRها، گیرنده‌های شبه‌NLR (NLRها از جمله NLRP3)، حسگرهای RIG-I/MDA5 و لکتین‌های نوع C را بیان می‌کند و می‌تواند آلامین‌هایی چون TSLP، IL-33 و IL-25 ترشح کند. شناسایی PAMPها و DAMPها منجر به ترشح کموکاین‌ها، پپتیدهای ضد میکروبی، فاکتورهای رشد و سایر میانجی‌های هدایت‌کننده پاسخ ایمنی می‌شود. افزون بر این، اپی‌تلیوم در نمونه‌برداری آنتی‌ژنی نیز مشارکت دارد: یا به‌طور مستقیم با گسترش زوائد سلولی به درون لومن، یا غیرمستقیم از طریق تعامل‌های ترانس‌اپی‌تلیال با سلول‌های دندریتیک. این تعامل دوطرفه اپی‌تلیوم و ایمنی تحت کنترل هموستاتیک دقیقی قرار دارد.

## سورفکتانت، کالکتین‌ها و سدهای دفاع مایع پوشاننده سطوح ریه

پنوموسیت‌های نوع دو سورفکتانت ریوی مخلوطی از فسفولیپیدها و پروتئین‌های سورفکتانت (SP-A، SP-B، SP-C، SP-D) ترشح می‌کنند. فراتر از نقش مکانیکی در کاهش تنش سطحی، SP-A و SP-D که از خانواده کالکتین‌ها هستند، با اتصال به ساختارهای قندی پاتوژن‌ها، آن‌ها را افسونیزه کرده، فاگوسیتوز ماکروفاژها را تسهیل می‌کنند و پاسخ‌های نوتروفیلی را تعدیل می‌سازند؛ در نتیجه از تشدید التهاب جلوگیری می‌کنند.

این پروتئین‌ها با باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها برهم‌کنش دارند،

1. Ionocyte

2. Tuft cell

3. Pattern recognition receptors

سیگنال‌دهی TLR را در ماکروفاژها تضعیف کرده و تعادل هموستاتیک سورفکتانت را حفظ می‌کنند. اختلال در بیان یا کارکرد آن‌ها با افزایش استعداد به عفونت و آسیب ریوی همراه است. سدهای دفاع مایع پوشاننده سطوح ریه که شامل لایه‌های پوشاننده راه‌های هوایی و آلوئول‌ها هستند، سرشار از پپتیدهای ضد میکروبی مانند بتا-دفنسین‌ها، کاتلیسیدین (LL-37)، لیزوزیم، لاکتوفرین و IgA ترشحی‌اند؛ این ترکیبات بار میکروبی لومن را کاهش داده و تعامل ایمنی اپی‌تللیال را تنظیم می‌کنند.

### توزیع فضایی سلول‌های ایمنی مقیم

ماکروفاژهای آلوئولی در لومن آلوئول و در تماس نزدیک با اپی‌تلیوم قرار دارند و در حالت پایدار، فنوتیپی عمدتاً ضدالتهابی و تنظیمی (M2-like) نشان می‌دهند. آن‌ها بقایای سلولی را پاکسازی کرده، گردش سورفکتانت را تنظیم می‌کنند و سکون ایمنی را حفظ می‌کنند. در اینترستیشیوم، ماکروفاژهای بینابینی با فنوتیپی متمایز بر بخش‌های عمقی پارانشیم نظارت دارند و با فیبروبلاست‌ها در ایجاد «تحمل ایمنی» همکاری می‌کنند. سلول‌های دندریتیک در زیر اپی‌تلیوم یا در بینابین جای دارند؛ در وضعیت هموستاتیک نابالغ می‌مانند، آنتی‌ژن را می‌بلعند، القای Treg و حفظ تحمل محیطی را تسهیل می‌کنند و در صورت دریافت سیگنال خطر، بالغ شده و به گره‌های لنفی منطقه‌ای مهاجرت می‌کنند.

در اطراف برونش‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی، به‌ویژه ILC2، مقادیر پایه‌ای از سایتوکاین‌های نوع ۲ (IL-13، IL-5) را برای نگهداشت اپی‌تلیوم، تنظیم ترشح موکوس و تسهیل ترمیم تولید



می‌کنند. فعالیت این سلول‌ها به‌دقت مهار می‌شود تا از التهاب نوع ۲ بیش‌ازحد پیشگیری گردد.

جمعیت‌های T خاطره بافت‌مقیم (Trm) و T تنظیمی (Treg) در اطراف مجاری و عروق حضور پایدار دارند و در مواجهه مجدد با پاتوژن، پاسخ‌های سریعی ایجاد می‌کنند، اما تحت مهارهای موضعی دقیق نگه داشته می‌شوند. افزون بر این، سلول‌های NK،  $\gamma\delta$  T، NKT، ماست‌سل‌ها و جمعیت‌های هیبریدی ماکروفاژ دندریتیک نیز با تراکم کمتر در بافت حضور دارند و شبکه پایش ایمنی را کامل می‌کنند. حاصل این معماری، استقرار نگهبانان ایمنی در جایگاه‌های کلیدی لومن، اپی‌تلیوم، بینابین و عروق برای شناسایی سریع و پاسخ مهارشده است.

### عناصر ایمنی ذاتی در ریه

ایمنی ذاتی ریه در وضعیت پایدار هرگز خاموش نیست؛ بلکه در حالت «سکون تنظیم‌شده» قرار دارد وضعیتی که امکان پاسخ سریع را بدون برافروختن التهاب آشکار فراهم می‌کند. در ادامه، سازوکارهای حس‌گری الگوها، سلول‌های اجرایی و مکانیسم‌های مهار معرفی می‌شوند.

### شناسایی الگوها و حس‌گری پایه‌ای

سلول‌های اپی‌تلیال، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک ریه مجموعه گسترده‌ای از PRRها را بیان می‌کنند: TLRهای ۱ تا ۱۰، گیرنده‌های شبه (NLRP3 و NOD1، NOD2) NOD، حسگرهای RNA و ویروسی RIG-I و MDA5، محور cGAS-STING به‌عنوان حسگر DNA سینتوزولی، و لکتین‌های نوع C مانند Dectin-1.

اتصال الگوهای مولکولی میکروبی (PAMPها) نظیر LPS، فلاژلین و RNA ویروسی یا الگوهای مولکولی آسیب (DAMPها) مانند ATP، HMGB1 و DNA میتوکندری، مسیره‌های TRIF، MyD88 و MAVS را فعال می‌کند و در پی آن فاکتورهای رونویسی IRF، NF- $\kappa$ B و MAPK را برمی‌انگیزد. حاصل این مسیره‌ها، القای سایتوکاین‌های التهاب‌زا (IL-6، IL-1 $\beta$ ، TNF)، کموکاین‌ها (CXCL10، CCL2، IL-8/CXCL8) و اینترفرون‌های نوع یک و سه است.

برای پیشگیری از فعال‌سازی بیش‌ازحد، شبکه‌ای از تنظیم‌کننده‌های منفی شامل A20/TNFAIP3، خانواده SOCS (به‌ویژه SOCS1 و SOCS3)، IRAK-M، SIGIRR، Tollip و ریزRNAهایی چون miR-146a، آستانه پاسخ را بالا می‌برند. در ماکروفاژهای آلوئولی، مواجهه مکرر با دوزهای پایین LPS، پدیده «تحمل اندوتوکسین» را از طریق بازآرایی کروماتین و کاهش پاسخ‌دهی NF- $\kappa$ B القا می‌کند.

به‌موازات این مهار، آلامین‌های اپی‌تلیالی (IL-25، TSLP، IL-33) با اثرگذاری بر سلول‌های ILC2 و DC، «تُن ایمنی» را بدون ایجاد التهاب آشکار تنظیم می‌کنند. شواهد جدید همچنین از وجود نوعی «ایمنی آموزش‌دیده» در ماکروفاژهای آلوئولی حکایت دارد؛ مسیره‌های KLF4- MERTK با افزایش فاگوسیتوز سلول‌های مرده، خاتمه التهاب و تسریع ترمیم بافتی نقش آفرینی می‌کنند.

### فاگوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و کنترل پاسخ نوتروفیلی

ماکروفاژهای آلوئولی در حالت هموستاتیک، گیرنده‌هایی چون CD206، Siglec-1، CD200R و گیرنده‌های رفتگر را به‌طور ذاتی بیان



می‌کنند. آن‌ها ذرات بی‌اثر را بدون فعال‌سازی شدید می‌بلعند و چرخه سورفکتانت را تنظیم می‌کنند. با مواجهه با پاتوژن‌ها، به فنوتیپ التهابی (M1-like) تغییر یافته و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، نیتریک‌اکسید و سایتوکاین‌های التهاب‌زا را آغاز می‌کنند.

در حالت طبیعی، نوتروفیل‌ها به آلوئول نفوذ نمی‌کنند، اما مخزنی حاشیه‌ای در مویرگ‌های ریوی دارند که در پاسخ به سیگنال‌های خطر، به سرعت بسیج می‌شود. نوتروفیل‌های فعال، پروتئازهای مانند الاستاز و کاتپسین‌ها، ROS و MPO ترشح می‌کنند و ساختارهای NET را تشکیل می‌دهند؛ همه این فرآیندها باید به‌دقت مهار شوند تا از آسیب برگشت‌ناپذیر پارانشیم جلوگیری گردد.

مجموعه‌ای از بازدارنده‌ها شامل  $\alpha 1$ -آنتی‌تریپسین،  $\alpha 2$ ، SLPI-، ماکروگلوبولین، خانواده TIMP و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD، کاتالاز، گلووتاتیون)، فعالیت پروتئازها و اکسیدان‌ها را خنثی می‌کنند. افزون بر آن، آپوپتوز به‌موقع نوتروفیل و پاکسازی سریع آن برای جلوگیری از رهایش DAMP‌ها حیاتی است.

تعامل ماکروفاژ نوتروفیل نیز هماهنگ است: ماکروفاژهای آلوئولی یا مشتق از مونوسیت با ترشح CXCL1 و CXCL2 (در موش) یا IL-8 (در انسان)، فراخوانی نوتروفیل‌ها را هدایت می‌کنند و پس از مهار پاتوژن، با تولید میانجی‌های لیبیدی ضدالتهاب، این فراخوانی را متوقف می‌سازند.

### **میانجی‌های محلول: کمپلمان، کالکتین‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی**

در مایع پوشاننده آلوئول، اجزای کمپلمان (C3، C4، C5) و تنظیم‌کننده‌هایی چون Factor H و C1-inhibitor حضور دارند. فعال‌سازی کنترل‌شده

کمپلمان موجب اپسونیزاسیون پاتوژن‌ها، جذب فاگوسیت‌ها و پاکسازی میکروارگانیسم‌ها می‌شود، بدون آنکه التهاب گسترده‌ای ایجاد کند.

پروتئین‌های سورفکتانت SP-A و SP-D با شناسایی قندهای سطح پاتوژن، فاگوسیتوز را تقویت کرده و پاسخ‌های التهابی را مهار می‌کنند. آن‌ها همچنین در تنظیم تعادل سورفکتانت نقش دارند؛ اختلال در بیان یا عملکردشان با افزایش حساسیت به عفونت و آسیب ریوی همراه است.

پپتیدهای ضد میکروبی مانند بتا-دفنسین‌ها (hBD-1, hBD-2, hBD-3) LL-37 که عمدتاً توسط سلول‌های اپیتلیال و ایمنی ترشح می‌شوند، علاوه بر اثر مستقیم میکروککش، در تنظیم پاسخ‌های کموکاینی و سایتوکاینی نیز دخیل‌اند. در کنار این‌ها، مولکول‌های محلول دیگری مانند IL-1RA، گیرنده‌های محلول  $TGF-\beta$ ، TNF، ترکیبات لیپیدی وابسته به سورفکتانت و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، «تن ایمنی» را در حد فیزیولوژیک حفظ می‌کنند.

برآیند این شبکه آن است که ایمنی ذاتی ریه، نه خاموش بلکه «مهارشده و آماده» عمل می‌کند و بسته به زمینه ریزمحیط، پاسخ را تقویت یا محدود می‌سازد تا عملکرد بافت پایدار بماند.

### ایمنی تطبیقی و تنظیم موضعی

ایمنی ذاتی تهدیدهای فوری را مهار می‌کند، درحالی‌که ایمنی تطبیقی با اختصاصیت، خاطره و دوام، مسئول کنترل بلندمدت است. با این حال، در ریه باید این پاسخ با دقت بسیار تنظیم شود تا ایمونوپاتولوژی رخ ندهد.



## 🔗 نمونه برداری آنتی ژن، آغاز پاسخ و ترافیک سلولی

سلول‌های دندریتیک مستقر در زیر اپی‌تلیوم یا در بینابین، آنتی‌ژن‌های استنشاقی را از طریق زوائد ترانس‌اپی‌تلیال یا برداشت بقایای اپی‌تلیالی به دام می‌اندازند. در حالت سکون، این سلول‌ها نابالغاند، بیان اندکی از مولکول‌های کمک‌محرک دارند و تمایلشان به القای سلول‌های T تنظیمی (Treg) و حفظ تحمل محیطی است. با دریافت سیگنال خطر، بیان MHC-II، مولکول‌های کمک‌محرک (CD80/CD86) و CCR7 افزایش می‌یابد. سپس سلول‌های دندریتیک از مسیر لنفی به گره‌های تراکوبرونشیال یا مدیاستینال مهاجرت می‌کنند و در آنجا لنفوسیت‌های T نابالغ را به زیرمجموعه‌های اجرایی یا خاطره تمایز می‌دهند.

در بافت‌های لنفی مخاطی (MALT) و گره‌های ناحیه‌ای، سلول‌های B فعال شده دچار جهش‌های سوماتیک و تعویض ایزوتایپ می‌شوند؛ به‌ویژه به IgA برای دفاع مخاطی. بخشی از پلاسماسل‌های تولیدکننده IgA و IgG به مخاط ریه بازمی‌گردند (لانه‌گزینی).

لنفوسیت‌های T اجرایی با بیان گیرنده‌های لانه‌گزینی اختصاصی ریه (CCR4، CCR5، CCR6، CXCR3 و integrin  $\alpha 4\beta 1$ ) به این بافت هدایت می‌شوند و بسته به الگوی سایتوکاینی محیط، به زیرمجموعه‌های Th1، Th2، Th17، Treg یا دیگر انواع تمایز می‌یابند.

## 🔗 سلول‌های خاطره مقیم بافت و سلول‌های تنظیمی

پس از عفونت یا التهاب، جمعیت‌های T خاطره مقیم بافت (Trm) در نیچ‌های پیرامون برونش، پیرامون عروق یا بینابینی باقی می‌مانند. این سلول‌ها CD69 و CD103 بیان کرده، S1PR1 را کاهش می‌دهند و

بدون گردش سیستمیک، پاسخ ثانویه سریعی ایجاد می‌کنند، به شرط آن‌که تحت مهار دقیق باقی بمانند تا از آسیب جلوگیری شود. سلول‌های T تنظیمی (Treg) با بیان FOXP3 در ریه، از طریق سرکوب سلول‌های اجرایی، تعدیل سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ و ترشح IL-10 و TGF- $\beta$ ، به حفظ تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های استنشاقی، خاتمه التهاب و تقویت ترمیم بافت کمک می‌کنند. جمعیت‌های تنظیمی دیگر مانند سلول‌های B تنظیمی (Breg)، سلول‌های Tr1 تولیدکننده IL-10 و سلول‌های تنظیمی CD8<sup>+</sup> نیز در سرکوب موضعی نقش دارند، هرچند کارکرد آن‌ها در هموستاز پایه هنوز به روشنی تعریف نشده است.

### **نقاط بازرسی ایمنی، قیود متابولیک و سرکوب موضعی**

مسیرهای مهاری LAG-3، TIM-3، CTLA-4/B7، PD-1/PD-L1 و BTLA در سلول‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و حتی اپیتلیوم ریه بیان می‌شوند و آستانه فعال‌سازی را در بافت‌های مستعد آسیب بالا می‌برند.

ریزمحیط متابولیکی ریه که کم‌گلوکز، هیپوکسیک و از لحاظ اسیدهای آمینه رقابت است، فنوتیپ‌های تحملی و سرکوب‌شده سلول‌های T را تقویت می‌کند. بیان IDO در سلول‌های اپیتلیال و میلوئید با کاتابولیسم تربیتوفان، می‌تواند به انرژی یا آپوپتوز سلول‌های T منجر شود.

در سطح برنامه‌ریزی ژنی، متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و ریزRNAهایی مانند miR-146a و miR-155، آستانه سیگنال‌دهی ایمنی را بازتنظیم کرده و حالت «کم‌پاسخی» فیزیولوژیک را حفظ می‌کنند.



حضور پایه‌ای میانجی‌های ضد التهاب مانند  $TGF-\beta$ ، IL-10، پروستاگلاندین  $E_2$ ، آدنوزین و ریزمولکول‌های خاتمه (نظیر رزولوپین‌ها) نیز از فعال‌سازی بی‌رویه ایمنی جلوگیری می‌کند. اپیتلیوم و مزانشیم با بیان PD-L1 و سایر میانجی‌های مهاری، این مهار موضعی را تقویت می‌کنند. برآیند این سازوکارها آن است که بیشتر آنتی‌ژن‌های استنشاقی بی‌ضرر، پاسخ التهابی ایجاد نمی‌کنند، درحالی‌که ظرفیت پاسخ نیرومند هنگام ضرورت همچنان محفوظ می‌ماند.

### سازوکارهای فروکش کردن التهاب و ترمیم

بافت تنفسی پیوسته در معرض آسیب‌های خفیف قرار دارد؛ از میکروآسپیریشن و ذرات معلق تا عفونت‌های گذرا. بازگشت به هموستاز به برنامه‌های هماهنگ «خاتمه التهاب» و «ترمیم» وابسته است؛ اختلال در این فرایندها با التهاب مزمن، بازآرایی بافتی یا فیروز ارتباط دارد.

### افروسیتوز و پاکسازی هدفمند سلول‌های آپوپتوتیک

فاگوسیت‌ها، عمدتاً ماکروفاژها و تا حدی سلول‌های دندریتیک، سلول‌های آپوپتوتیک را از طریق سیگنال‌های find-me (مانند نوکلئوتیدها، S1P و fractalkine) و eat-me (به‌ویژه فسفاتیدیل‌سرین، annexin-1 و calreticulin) شناسایی می‌کنند.

گیرنده‌های خانواده TAM (MerTK, Axl, Tyro3) با میانجی‌هایی چون Gas6، Protein-S و MFG-E8 به اتصال و حذف سلول‌های مرده کمک می‌کنند. سپس با بازآرایی اسکلت سلولی از مسیر Rho/Rac، فرایند

بلع کامل می‌شود. افروسیتوز موفق مسیرهای LXR و SOCS را فعال کرده، تولید IL-10 و TGF- $\beta$  را افزایش و فعالیت NF- $\kappa$ B را مهار می‌کند و ماکروفاژ را به فنوتیپ ضدالتهابی سوق می‌دهد.

کارآمدی افروسیتوز در ریه برای جلوگیری از نکرز ثانویه نوتروفیل‌ها و رهایش DAMP‌ها حیاتی است؛ اختلال در این فرایند در بیماری‌هایی چون IPF و COPD گزارش شده و با التهاب پایدار و آسیب بافتی همبستگی دارد.

تنظیم‌کننده‌های نوظهوری مانند cholesterol-25-hydroxylase (از طریق بازآرایی متابولیسم لیپید) و GGPPS (در مسیر وابسته به AXL) می‌توانند افروسیتوز و فروکش کردن التهاب را تقویت کنند.

### میانجی‌های اختصاصی خاتمه التهاب

خانواده «میانجی‌های اختصاصی خاتمه التهاب» (SPMs) شامل لیپوکسی‌ها مانند LXA<sub>4</sub> (حاصل برهم‌کنش LOX- $\omega$ 5/12)، رزولوین‌ها (RVD/RVE)، پروتکتین‌ها و مارزین‌ها، از PUFAهای  $\omega$ -3 و  $\omega$ -6 مشتق می‌شوند و در فاز پایان التهاب افزایش می‌یابند.

این مولکول‌ها با توقف جذب نوتروفیل‌ها، تسهیل ورود مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای ترمیمی و تقویت افروسیتوز، روند ترمیم بافت را پیش می‌برند. اثرات آن‌ها از طریق گیرنده‌های GPCR اختصاصی مانند ALX/FPR2 برای LXA<sub>4</sub> و GPR32 برای RVD1، وساطت می‌شود. این میانجی‌ها با مهار NF- $\kappa$ B، کاهش ROS و القای برنامه‌های ژنی ضدالتهاب، التهاب را فرو می‌نشانند. SPM‌ها با TGF- $\beta$ ، IL-10، Annexin-A1 و آدنوزین هم‌افزایی دارند و بازگشت به سکون را تسریع می‌کنند.



## بازسازی سد و بازآفرینی بافت

در راه‌های هوایی و آلوئول‌ها، سلول‌های پیش‌ساز و شبه‌ساقه‌ای باقی‌مانده تکثیر یافته و به نواحی آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند تا نقص‌های اپی‌تلیالی را ترمیم کنند؛ در آلوئول‌ها، پنوموسیت‌های نوع دو به نوع یک تمایز می‌یابند. مسیرهای EGF، HGF، KGF و Wnt هدایت این بازآفرینی را بر عهده دارند.

در بخش عروقی، اندوتلیوم با بازسازی اتصالات محکم و همکاری با پری‌سیت‌ها و غشای پایه، سد مویرگی را بازسازی می‌کند؛ VEGF، آنژیوپوئیتین‌ها و سیگنال‌دهی اینتگرینی از عوامل تنظیم‌کننده این روند هستند.

بازآرایی ماتریکس خارج‌سلولی (ECM) با تعادلی دقیق میان MMPها و TIMPها پیش می‌رود؛ فیبروبلاست‌ها با تنظیم تولید و تجزیه ECM، معماری طبیعی بافت را بازمی‌گردانند. تعامل ایمنی اپی‌تلیال استرومال از طریق اینتگرین‌ها، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌های متصل به ماتریکس و نشانه‌های مکانیکی، برای ترمیم مؤثر ضروری است.

## پیشگیری از فیروز و بازتنظیم متابولیک اپی‌ژنتیک

در ترمیم بهینه، فیبروبلاست‌ها به فنوتیپ هوموستاتیک بازمی‌گردند؛ اختلال در این تعادل موجب فعال‌سازی پایدار فیبروبلاست‌ها، تجمع میوفیبروبلاست‌ها و ایجاد اسکار می‌شود. از این رو، محورهای TGF- $\beta$ ، PDGF و CTGF باید به‌طور ظریف مهار شوند.

ماکروفاژ پس از افروسیتوز از گلیکولیز به فسفریلاسیون اکسیداتیو و اکسیداسیون اسید چرب تغییر مسیر می‌دهد؛ این «تغییر متابولیک»

از فنوتیپ ضدالتهاب و ترمیمی پشتیبانی می‌کند. هم‌زمان، «بازتنظیم اپیژنتیک» با القای SOCS، A20، ریزRNAها، تغییرات هیستونی و بازآرایی کروماتینی، تحمل ایمنی را تقویت کرده و آستانه پاسخ بعدی را بالا می‌برد.

بازتنظیم مسیرهای PRR، بازبین نقاط بازرسی مهارى و بازگشت سطوح پایه سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی، نشانه احیای پایدار هموستاز ایمنی در ریه است.



1. Hewitt RJ, Lloyd CM. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell layer in the lung. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(12):747–760.
2. Gopallawa I, et al. A four-part guide to lung immunology. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1174213.
3. Norris PAA, et al. Innate immunity of the lungs in homeostasis and disease. *Seminars in Immunology*. 2025;101:102-115.
4. Lloyd CM, et al. Influence of age, microbes, and the immune system on pulmonary immune homeostasis. *Nature Immunology*. 2017;18(5):509–519.
5. Tamari M, et al. Sensory neurons promote immune homeostasis in the lung. *Cell*. 2024;187(3):565–582.
6. Yoshida M, et al. Immune-epithelial cell interactions in lung development, homeostasis and repair. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2025;1861(1):23–39.
7. McCubbrey AL, Curtis JL. Efferocytosis and lung disease. *Chest*. 2013;143(6):1750–1757.
8. Morimoto K, et al. Defective efferocytosis by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respiratory Medicine*. 2012;106(12):1800–1808.
9. Mehrotra P, et al. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;21(3):238–256.
10. Madenspacher JH, Morrell ED, Gowdy KM, et al. Cholesterol 25-hydroxylase promotes efferocytosis and resolution of lung inflammation. *JCI Insight*. 2020;5(19):e137569.

11. Chakraborty S, et al. Trained immunity of alveolar macrophages enhances injury resolution via KLF4–MERTK-mediated efferocytosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2023;220(5):e20221467.
12. Jin J, et al. Geranylgeranyl diphosphate synthase deficiency impairs macrophage efferocytosis and the resolution of ARDS. *BMC Immunology*. 2025;26(1):54.
13. Guimarães-Pinto K, et al. Efferocytosis in lung mucosae: implications for health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2022;1869(3):119263.
14. Medeiros AI, et al. Efferocytosis impairs pulmonary macrophage and lung antibacterial function through cyclooxygenase–PGE<sub>2</sub>–E prostanoïd signaling. *Journal of Immunology*. 2009;183(1):39–48.
15. Norris PAA, et al. Innate immunity of the lungs in homeostasis and disease. *Mucosal Immunology*. 2025;18(2):321–337.
16. McCubbrey AL, Curtis JL. Efferocytosis and lung disease: implications for chronic lung conditions. *Chest Journal*. 2013;143(6):1750–1757.
17. Mehrotra P, et al. Efferocytosis in tissue engineering: a comprehensive review. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2025;10(2):e1048.
18. Bjermer L. After the storm: regeneration, repair, and reestablishment of pulmonary homeostasis. *Annual Review of Physiology*. 2023;85:503–526.



## فصل ۲. سازوکارهای مولکولی و سلولی التهاب ریوی

التهاب در ریه زمانی آغاز می‌شود که حسگرهای هموستاتیک تهدیدی عفونی، سمی یا آسیب استریل را دریافت کنند و سلول‌های مقیم و فراخوانده‌شده را برای پاسخ‌دهی سامان دهند. گذار از هموستاز به التهاب بر شش محور استوار است: ۱) حس کردن آسیب و شناسایی الگوها، ۲) تقویت میانجی‌ها (سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و لیپیدهای زیست‌فعال)، ۳) ترافیک لکوسیتی و مهاجرت از دیواره رگ، ۴) مسیرهای پروتئازی و اکسیداتیو دگرگون‌کننده ماتریکس خارج‌سلولی، ۵) بازآرایی فیبروتیک و تعامل اپی‌تلیال مزانشیمی، و ۶) پیوند التهاب موضعی با پاسخ‌های سیستمیک. در این فصل، هر محور را از منظر سازوکارهای مولکولی و سلولی به تفصیل بررسی می‌کنیم.

### حس کردن آسیب و شناسایی الگوها

نقطه آغاز التهاب، تشخیص «خطر» است. اپی‌تلیوم و اندوتلیوم ریوی، ماکروفازها، سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌های ساختاری، طیفی از گیرنده‌های شناسایی الگو (PRR) بیان می‌کنند که الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) و الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب

(DAMP) را حس می‌کنند. این شناسایی، آبشارهای سیگنال‌دهی پایین‌دست، فعال‌سازی رونویسی و سازمان‌دهی پاسخ‌های التهابی را برمی‌انگیزد.

### **PAMP و DAMP به‌منزله آغازگر**

ریه پیوسته با میکروارگانیزم‌های استنشاقی روبه‌روست که امضاهای مولکولی‌شان، از LPS و پپتیدوگلیکان و فلاژلین تا DNAهای CpG، ویروسی و بتا-گلوکان‌ها، به‌عنوان PAMP عمل می‌کنند و به PRRهای سطحی یا اندوزومی سلول‌های اپیتلیال، ماکروفاژ و سلول دندریتیک متصل می‌شوند. هم‌زمان، آسیب بافتی یا مرگ سلولی موجب ره‌ایش DAMP‌ها نظیر HMGB1، پروتئین‌های شوک حرارتی، ATP خارج‌سلولی، DNA میتوکندری، لیپیدهای اکسیدشده، هیالورونان قطعه‌قطعه و قطعات فیبرونکتین/ECM می‌شود که سیگنال استرس سلولی‌اند. بسیاری از DAMP‌ها همان PRRهایی را درگیر می‌کنند که PAMP‌ها فعال می‌سازند؛ بنابراین آسیب استریل نیز بدون عفونت می‌تواند التهاب را برانگیزد. این دوگانگی شناسایی، بستر پاتوفیزیولوژی سندرم‌های آسیب ریه، از ARDS تا آسیب القاشده توسط ونتیلاتور را شکل می‌دهد.

### **گیرنده‌های شبه‌تول و سیگنال‌دهی**

TLRها شناخته‌شده‌ترین رده PRR در ریه‌اند. در انسان دست‌کم ده TLR (TLR1-TLR10) با الگوهای بیان متفاوت در سطح سلول‌های اپیتلیال، اندوتلیال، ماکروفاژ، سلول دندریتیک و حتی برخی سلول‌های تطبیقی حضور دارند. TLRهای ۱، ۲، ۴، ۵، ۶ و ۱۰ عمدتاً سطحی‌اند،



درحالی که TLR3، ۷، ۸ و ۹ در اندوزومها جای میگیرند. اتصال لیگاند، آداپتورهایی مانند MyD88 یا TRIF را به کار می‌اندازد؛ کینازهایی چون IRAK، TRAF6 و TAK1 فعال می‌شوند و در پی آن NF- $\kappa$ B، MAPK و ERK، JNK، p38) و خانواده IRF برانگیخته می‌گردند. مسیر وابسته به MyD88 غالباً ساینوکاین‌های التهاب‌زا را القا می‌کند؛ مسیر وابسته به TRIF، به‌ویژه در TLR3 و زیرمجموعه اندوزومی TLR4، علاوه بر ساینوکاین‌ها، اینترفرون‌های نوع یک را نیز بالا می‌برد. از آنجایی که سیگنال‌دهی TLR باید مهار دقیقی داشته باشد، ترمزهای مولکولی SIGIRR، Tollip، IRAK-M، SOCS1/3، A20/TNFAIP3 و ریز RNAهایی چون miR-146a دامنه و دوام پاسخ را محدود می‌کنند. اختلال در این ترمزها به بیش‌واکنشی و التهاب مزمن می‌انجامد؛ برای نمونه، بیان بالای TLR4 در اپی‌تلیوم راه‌های هوایی می‌تواند پاسخ LPS را تشدید کند و برخی پلی‌مورفیسم‌های TLR4 با استعداد COPD و آسیب حاد ریه پیوند یافته‌اند.

### **گیرنده‌های NOD-like، اینفلامازوم‌ها و حسگرهای سیتوزولی**

NLRها حسگرهای سیتوزولی اختلالات درون سلولی‌اند. در التهاب ریوی، NLRP3 بیش از همه مطالعه شده است. فعال‌سازی NLRP3 دو مرحله دارد: «آماده‌سازی» (اغلب از مسیر TLR) که بیان pro-IL-1 $\beta$  و NLRP3 را می‌افزاید، و «سیگنال دوم» (خروج ROS، K<sup>+</sup> میتوکندری، پارگی لیزوزوم یا محرک‌های کریستالی) که سرهمبندی اینفلامازوم را برمی‌انگیزد.

کمپلکس سرهمبندی‌شده با جذب ASC و caspase-1، pro-caspase-1 را فعال می‌کند؛ IL-1 $\beta$  و IL-18 بالغ می‌شوند و پیروپتوز با رهایش

DAMPها، پاسخ التهابی را تشدید می‌کند. حسگرهای دیگری مانند AIM2، NLRC4، خانواده RIG-I و محور cGAS-STING، به‌ویژه در عفونت‌های ویروسی، لایه دیگری از حس‌گری ذاتی می‌افزایند. هم‌افزایی و هم‌گرایی TLR و NLR، برآیند التهابی را پر قدرت‌تر می‌سازد؛ چنان‌که در ARDS یا پنومونی‌های ویروسی شدید دیده می‌شود.

### ادغام، تنظیم و تعیین آستانه پاسخ

سیگنال‌های متعدد PRR از مسیر اشتراک آدپتورها، داربست‌های سیگنال‌دهی، چرخه‌های یوبیکوئیتیناسیون/دیوبیکوئیتیناسیون و حلقه‌های بازخوردی ادغام می‌شوند. کنترل کروماتینی، از تغییرات هیستونی تا متیلاسیون DNA نیز پاسخ‌پذیری PRR را در سلول‌های ساختاری و ایمنی محدود و آستانه فعال‌سازی را تعیین می‌کند. به‌مرور و در مواجهه‌های خرد مکرر، در ماکروفاژهای آلوئولی «تحمل» هموستاتیک (مانند تحمل اندوتوکسینی) شکل می‌گیرد تا از شعله‌ور شدن بی‌رویه التهاب جلوگیری شود. حاصل این معماری آن است که ریه میان تحریکات بی‌ضرر، چالش‌های خفیف و تهدیدهای واقعی تمایز قائل می‌شود.

### سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی کلیدی

تشخیص خطر، آبخاری از میانجی‌های محلول را فعال می‌کند که التهاب را تقویت و هماهنگ کرده و در نهایت رفع می‌کنند. «ترکیب سایتوکاینی کموکاینی» کیفیت، شدت و ترکیب سلولی ارتشاح التهابی را تعیین می‌نماید.



## سایتوکاین‌های التهاب‌زا به منزله تقویت‌کننده و مجری

با فعال شدن مسیرهای PRR، سلول‌ها به سرعت  $TNF-\alpha$  و  $IL-1(\alpha/\beta)$  را می‌سازند.  $TNF-\alpha$  اندوتلیوم را فعال، ICAM-1 و VCAM-1 را افزایش و کموکاین‌ها را القا می‌کند.  $IL-1\beta$  که از مسیر اینفلامازوم بالغ می‌شود، بیان  $IL-6$  و کموکاین‌های خانواده CXCL را بالا برده و نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد.  $IL-6$  پاسخ فاز حاد، القای CRP، تمایز  $Th17$  و تقویت پاسخ‌های B-cell را هدایت می‌کند.

در پایین‌دست،  $IL-23$ ،  $IL-12$  و  $IL-18$  قطبیت  $Th1/Th17$  و کارکرد ماکروفاژها را شکل می‌دهند. اینترفرون‌های نوع I/III برای دفاع ضد ویروسی حیاتی‌اند و ژن‌های القا شونده به وسیله اینترفرون را در اپی‌تلیوم و سلول‌های ایمنی فعال می‌کنند. GM-CSF و G-CSF تکثیر، بقا و فعال‌سازی سلول‌های میلوئیدی فراخوانده شده را پشتیبانی می‌کنند. ترشح نابجا یا پایدار این سایتوکاین‌ها می‌تواند به آسیب بافتی مانند «طوفان سایتوکاینی» در پنومونی ویروسی شدید یا ARDS بیانجامد. ترکیب سایتوکاینی، همچنین قطبیت ماکروفاژ ( $M1$ -like،  $M2$ -like) یا پروفیبروتیک)، تمایز سلول ( $Th1/2/17$ , Treg) و رفتار اپی‌تلیوم و فیبروبلاست را تعیین می‌کند.

## کموکاین‌ها و هدایت ترافیک سلولی

کموکاین‌ها سایتوکاین‌های جاذب‌اند که لکوسیت‌ها را هدایت می‌کنند. فراخوانی نوتروفیل‌ها عمدتاً توسط کموکاین‌های CXC (مانند CXCL8/ $IL-8$  در انسان و CXCL1/2 در جوندگان) از مسیر CXCR1/2 انجام می‌شود. مونوسیت‌ها و سلول‌های T خاطره از مسیر کموکاین‌های CC

(نظیر CCL2/MCP-1، CCL3، CCL5) جذب می‌شوند و ائوزینوفیل‌ها به ائوتاکسین‌ها (CCL11، CCL24) پاسخ می‌دهند. شیبِ ارائهِ کموکاین‌ها که غالباً به گلیکوزآمینوگلیکان‌های ECM متصل‌اند، مهاجرت جهت‌دار از عروق به کانون آسیب را تضمین می‌کند. زمان‌بندی نیز اهمیت دارد: موج زودرس برای ورود نوتروفیل و موج‌های دیرتر برای فراخوانی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها تا ترکیب سلولی ارتشاح به‌صورت دینامیک دگرگون شود.

### **🩹 میانجی‌های لیپیدی: ایکوزانوئیدها، لیپیدهای خاتمه‌دهنده**

#### **التهاب و سایر لیپیدهای زیست‌فعال**

اسید آراشیدونیک از مسیر COX به پروستاگلاندین‌ها ( $PGE_2$ ،  $PGD_2$ ،  $PGI_2$ ) تبدیل می‌شود که تون عروقی، نفوذپذیری و رفتار لکوسیتی را تعدیل می‌کنند؛  $PGE_2$  در دوزهای بالا بر سلول T و ماکروفاژ آثار سرکوب‌کنندگی دارد. ترومبوکسان  $A_2$  موجب انقباض عروقی و تجمع پلاکتی می‌شود. مسیر LOX-5 لکوترین‌ها را می‌سازد:  $LTB_4$  جاذب نیرومند نوتروفیل است و لکوترین‌های سیستمی ( $LTC_4/LTD_4/LTE_4$ ) برونکواسپاسم، ترشح موکوس و نشت پلازما را تشدید می‌کنند. با پیشروی پاسخ، جابه‌جایی به‌سوی «میانجی‌های اختصاصی خاتمه التهاب» (SPM) مانند  $LXA_4$ ، رزولوین‌ها، پروتکتین‌ها و مارزین‌ها رخ می‌دهد. SPM‌ها ورود نوتروفیل را مهار، افروسیتوز و برداشت بقایا را توسط مونوسیت/ماکروفاژ ترمیمی تقویت و تولید میانجی‌های التهاب‌زا را فرو می‌نشانند. لیپیدهای زیست‌فعال دیگری مانند LPA،  $S1P$ ، PAF و فسفولیپیدهای اکسیدشده، نفوذپذیری عروقی، ترافیک لکوسیتی، یکپارچگی اندوتلیال و سیگنال‌دهی التهاب‌زا را تنظیم می‌کنند. تعادل



میان لیبیدهای التهاب‌زا و خاتمه‌دهنده، دامنه و دوام التهاب ریوی را تعیین می‌نماید.

### فراخوانی لکوسیت‌ها، چسبندگی و مهاجرت بینابینی

ترجمان سیگنال‌های جاذب به ارتشاح سلولی از یک آبشار چسبندگی چندمرحله‌ای پیروی می‌کند: فعال‌سازی اندوتلیوم، غلتیدن، توقف، دیپادز و مهاجرت بینابینی به سوی کانون آسیب. TNF و IL-1 اندوتلیوم ریوی را «قابل عبور» می‌کنند: ICAM-1، E/P-selectin و VCAM-1 افزایش می‌یابد و کموکاین‌ها بر سطح لومینال عرضه می‌شوند. لکوسیت‌های در گردش با اتصال selectin–ligand می‌غلتنند؛ کموکاین‌های سطحی با گیرنده‌های کموکاینی درگیر شده و با سیگنال‌دهی inside-out، اینتگرین‌ها (LFA-1، Mac-1، VLA-4) را فعال می‌سازند.

اینتگرین فعال به ICAM/VCAM می‌چسبد و غلتیدن به چسبندگی پایدار تبدیل می‌شود. سپس لکوسیت‌ها از مسیر پاراسلولار (JAM، PECAM-1، VE-cadherin) یا ترانس‌سلولار، از اندوتلیوم عبور می‌کنند؛ با گذر از غشای پایه و درون ECM به واسطه شیب‌های کموکاینی و سرنخ‌های ماتریکسی، به محل التهاب می‌رسند و در ادامه از سد اپیتلیالی نیز می‌گذرند.

طی مهاجرت بینابینی، رهاسازی موضعی MMPها منافذ ماتریکس را می‌گشاید. پس از ورود، «ماندگاری» با اتصالات اینتگرینی به ECM، الگوی کموکاینی موضعی و سیگنال‌های بقا تنظیم می‌شود و در نهایت، خاتمه التهاب با آپوپتوز یا جابه‌جایی معکوس و پاکسازی، کامل می‌گردد. هر زیرمجموعه لکوسیتی نوتروفیل، مونوسیت،

اُوزینوفیل و لنفوسیت مجموعه گیرنده‌های چسبندگی/کموکاینی و الگوهای مهاجرتی مختص خود را در زمینه التهاب پویا به کار می‌گیرد.

### پروتئازها، استرس اکسیداتیو و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی

سلول‌های مقیم و فراخوانده‌شده از طریق ترشح پروتئازها و گونه‌های واکنش‌پذیر، ساختار بافتی را دگرگون می‌سازند؛ فرایندی که ضمن تسهیل مهاجرت سلولی و تعدیل ریزمحیط، در شرایط پاتولوژیک می‌تواند به آسیب بافتی بینجامد. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها سرین پروتئازهایی مانند الاستاز نوتروفیلی، کاتپسین G و پروتئیناز-۳ آزاد می‌کنند که هم اجزای میکروبی و هم پروتئین‌های ECM، از الاستین تا کلاژن را تجزیه می‌کنند.

MMPها (مانند MMP-1/2/9/12) به همراه فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های درون‌زاد (TIMPها) چرخه تجدید ECM را تنظیم می‌کنند؛ عدم تعادل به سوی فعالیت پروتئازی بیش‌ازحد یا کاهش کنترل TIMPها، تخریب غیرقابل‌جبران ماتریکس را رقم می‌زند. کاتپسین‌های سیستئینی (B/L/S) افزون بر تجزیه  $TGF-\beta$ ، ECM نهفته را نیز فعال می‌کنند. هم‌زمان، استرس اکسیداتیو حاصل از ROS، NOX2 میتوکندری و RNS وابسته به iNOS، با پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون پروتئین‌ها، آسیب DNA و اختلال اتصالات بین‌سلولی، سیگنال‌دهی PRR و اینفلامازوم را تشدید می‌کند.

سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد (SOD، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، تیوردوکسین) این گونه‌ها را خنثی می‌کنند، اما در COPD و IPF عدم تعادل اکسید احیا به تداوم آسیب می‌انجامد. تجزیه



ECM «ماتریکاین» های زیست فعال می سازد که خود کموتاکتیک یا فعال کننده اند. در التهاب مزمن، سفتی ECM با اتصال های عرضی (lysyl oxidase) افزایش می یابد و از مسیر اینتگرین FAK-YAP/TAZ به رفتار پروفیبروتیک فیرو بلاست ها دامن می زند؛ چرخه ای بازخوردی که پیشروی به سوی فیروز را تغذیه می کند.

### فیروز، تعامل اپی تلیوم مزانشیم و بازسازی بافتی

اگر روند خاتمه التهاب شکست بخورد یا آسیب های مکرر رخ دهد، ترمیم به برنامه ای فیروژنیک ناسازگار تبدیل می شود. اپی تلیوم آسیب دیده، فیرو بلاست های فعال شده (myofibroblast) با بیان  $\alpha$ -SMA، میانجی های ایمنی و سفتی ECM از طریق محورهای TGF- $\beta$ ، PDGF، CTGF، و Wnt/ $\beta$ -catenin فراخوانی، تکثیر و تمایز فیرو بلاست ها را تقویت و تولید ECM را افزایش می دهند. ECM سفت شده تنش مکانیکی را به سلول ها منتقل کرده و از مسیر اینتگرین و YAP/TAZ، بیش فعالی فیرو بلاست را خود تقویت می کند.

هم زمان، برخی سلول های اپی تلیال ممکن است وارد مسیر EMT شوند و به مخزن فیرو بلاستی بیفزایند؛ سیگنال های اپی تلیالی (TGF- $\beta$ ، IL-13، IL-1 $\beta$ ، لیگاندهای Wnt) این چرخه را تشدید می کنند. نقص در بازسازی آلوئول (اختلال تمایز نوع II به نوع I) فضا را برای پرشدن فیرو بلاستی مهیا می کند.

در گذر زمان، کانون های فیرو تیک ناهمگن با ماتریکس متراکم، کاهش عروقی و تخریب معماری، به کیست های «کندوی عسل» (مانند IPF) می انجامند. ECM بازسازی شده به یک «نیچ سیگنال دهی»

بدل می‌شود که فاکتورهای رشد را ذخیره، فنوتیپ سلول‌ها را تعدیل و بیماری را تداوم می‌بخشد؛ شناخت این پویایی مبنای توسعه درمان‌های ضدفیروز است.

### پیوند التهاب ریوی با التهاب سیستمیک

گرچه التهاب ریوی غالباً به صورت موضعی آغاز می‌شود، آسیب شدید یا مزمن ریه با شبکه‌های ایمنی و متابولیک سیستمیک در هم می‌تند و به تشدید متقابل و پیامدهای چنداندامی می‌انجامند. در آسیب حاد یا عفونت‌های شدید، سطح بالای سایتوکاین‌ها (IL-1، IL-6، TNF) و DAMP‌ها (HMGB1، DNA، میتوکندری) وارد خون می‌شود و SIRS، فعال‌سازی اندوتلیال و اختلال عملکرد چنداندامی را القا می‌کند. هم‌زمان، مغز استخوان با G-CSF/GM-CSF و کموکاین‌ها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های بیشتری را به گردش فراخوانی می‌کند.

در بیماری‌های مزمن مانند COPD، آسم و IPF، معمولاً التهاب سیستمیک با شدت پایین (افزایش CRP/IL-6/TNF) دیده می‌شود که به‌طور بازخوردی آسیب ریوی را تشدید می‌کند؛ میانجی‌های مشتق از بافت چربی، اندوتلیوم و میکروبیوم روده به ریه رسیده و «تون ایمنی» را دگرگون می‌سازند. بیماری‌های زمینه‌ای چون بیماری قلبی عروقی و سندرم متابولیک از رهگذر استرس اکسیداتیو و التهاب سیستمیک، شدت بیماری ریوی را می‌افزایند؛ ریه هم متأثر از و هم مؤثر بر ایمنی کل‌بدن است.



1. Fukata et al. Toll-like receptors (TLRs) and NOD-like receptors (NLRs) in the intestinal and pulmonary epithelium. *Seminars in Immunology*. 2009;21(3):167–176.
2. Kawai et al. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(5):373–386.
3. Lafferty et al. The role of Toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2010;161(2):173–181.
4. Xiang M, Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *BMC Immunology*. 2010;11(1):70.
5. Bauer et al. Effects of air pollutants on innate immunity: the role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(1):14–24.
6. Root-Bernstein R. Innate receptor activation patterns involving TLR and NLR synergy contribute to cytokine storm pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1835.
7. Duan T, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:862148.
8. Le J, et al. Role of Toll-like receptors and NOD-like receptors in acute lung injury and infection. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1114235.
9. Kawai T, Akira S. Decoding Toll-like receptors: recent insights and emerging perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2024;1861(3):169–189.

## فصل ۳. طبقه‌بندی اختلالات التهابی ریوی

اختلالات التهابی ریه دامنه وسیعی از پاتولوژی‌ها را دربر می‌گیرند. هرچند بسیاری از آن‌ها در مکانیسم‌های بنیادین فعال‌سازی ایمنی ذاتی، فراخوانی لکوسیت‌ها و ترشح میانجی‌ها اشتراک دارند، از حیث محل غالب درگیری (مجاری هوایی، آلوئول/بینابین یا عروق)، الگوی بافت‌شناختی (گرانولوماتوز در برابر منتشر)، عامل برانگیزنده (خودایمنی، عفونی، سمی) و ماهیت آسیب (حاد، مزمن یا ترمیم پس از آسیب) متفاوت‌اند. یک طبقه‌بندی سودمند بر پایه بخش درگیر و الگوی غالب ایمنوپاتولوژیک بنا می‌شود و با اذعان به هم‌پوشانی‌ها، به سازمان‌دهی ذهنی تشخیص و درمان کمک می‌کند.

### التهاب انسدادی مجاری هوایی

در بیماری‌هایی که به‌طور اولیه مجاری هدایتی (برونش‌ها و برونشیول‌ها) را هدف می‌گیرند، پیامد عملکردی غالب، الگوی انسدادی است؛ چراکه تنگی مجرا، انقباض عضله صاف، ترشح بیش‌ازحد موکوس و بازسازی ساختاری، جریان هوا را کاهش می‌دهند. در آسم، التهاب مزمن مخاط برونش، اغلب به واسطه سائیتوکاین‌های



نوع ۲ (IL-4/5/13) از سلول‌های Th2 یا ILC2 و مسیرهای وابسته به IgE به انقباض‌های دوره‌ای، ارتشاح ائوزینوفیلی، هیپرتروفی غدد موکوسی و فیبروز زیر اپی‌تلیال می‌انجامد؛ در فنوتیپ‌های غیرنوع ۲، التهاب نوتروفیلی وابسته به محور IL-17/Th17 یا IL-8 برجسته است. تکرار چرخه آسیب ترمیم، بازسازی دیواره راه هوایی با رسوب کلاژن زیر اپی‌تلیال، هیپرپلازی عضله صاف و ضخیم‌شدن غشای پایه را به دنبال دارد.

در COPD، التهاب نوتروفیلی و مبتنی بر ماکروفاژ تقویت شده با استرس اکسیداتیو، برونشیول‌های انتهایی را هدف می‌گیرد؛ تخریب اتصالات آلوئولی و کاهش ارتجاع، به کلاپس مجاری می‌انجامد و ضخیم‌شدن دیواره، هیپرپلازی سلول‌های گابلت، انسداد موکوسی و فیبروز، انسداد نسبتاً برگشت ناپذیر را تثبیت می‌کند. محورهای اپی‌تلیال مزانشیمی، به‌ویژه TGF- $\beta$ ، در فیبروز پری‌برونشیولی نقش دارند.

برونشکتازی نمای دیگری از التهاب مزمن مجاری است: عفونت و التهاب مکرر، اتساع پایدار برونش‌ها، ضخیم‌شدن دیواره و دگرریختی ساختمانی را رقم می‌زند؛ نوتروفیل‌ها، پروتئازها و بیوفیلیم‌های میکروبی، چرخه معیوب «عفونت ← التهاب ← تخریب ساختاری ← عفونت مجدد» را تغذیه می‌کنند.

اختلالات دیگری چون diffuse panbronchiolitis (به‌ویژه در شرق آسیا)، برونشیولیت فولیکولی<sup>۱</sup>، RB-ILD و برونشیولیت اوبلیترانس<sup>۲</sup> (پس از پیوند یا برخی عفونت‌های ویروسی) نیز با غلبه مجاری

1. Follicular bronchiolitis
2. Bronchiolitis obliterans

هوایی همراهاند. یادآور می‌شود که التهاب مجاری هوایی می‌تواند با درگیری آلوئولی/بینابینی هم‌زمان باشد؛ بنابراین این تقسیم‌بندی مطلق نیست.

### التهاب آلوئولی/بینابینی

در این گروه، محل غالب آسیب در فضاهاى آلوئولی، ناحیه آلوئولی بینابینی یا استرومای ریه است و التهاب، دیواره‌ها و تیغه‌های آلوئولی را به صورت منتشر درگیر می‌کند. پنومونیت ازدیادحساسیتی<sup>۱</sup> نمونه‌ای بارز است که در آن آنتی‌ژن‌های استنشاقی واکنش‌های ایمنی نوع سه (کمپلکس ایمنی) و نوع چهار (سلولی) را در دیواره‌های آلوئولی برمی‌انگیزند؛ پیامد آن التهاب لنفوسیتی بینابینی، گرانولوم‌های غیرنکروتیک و در اشکال مزمن، فیروز پیشرونده است.

در پنومونی سازماندهی کریپتوژنیک<sup>۲</sup> (COP؛ همان BOOP پیشین)، آسیب اپی‌تلیوم آلوئولی سبب نشت پروتئین‌های پلاسما و فیبرین به فضاهاى آلوئولی و در پی آن رشد فیروبلاستیک (بدنه‌های Masson) می‌شود که به مجاری آلوئولی و بینابین مجاور گسترش می‌یابد؛ این الگو معمولاً تحت حاد است و به کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهد.

طیف گسترده‌ای از بیماری‌های بینابینی ریوی<sup>۳</sup> (ILDs) از NSIP و UIP تا DIP، LIP، AIP و دنومونس آلوئولار، در این دسته جای می‌گیرند؛ در بسیاری از آن‌ها، جزء التهابی در مراحل اولیه یا متناوب غالب است و سپس فیروز دست بالا می‌یابد. ارتشاح سلولی بسته به

- 
1. Hypersensitivity pneumonitis
  2. Cryptogenic Organizing Pneumonia
  3. Interstitial lung diseases



محرک، می‌تواند لنفوسیتی، ماکروفاژی یا نوتروفیلی باشد. آسیب سد آئول مویرگی به نمای تصویربرداری کدورت شیشه مات<sup>۱</sup> یا قوام‌یافتگی<sup>۲</sup> می‌انجامد و در صورت تداوم عامل، بازسازی بافتی به سوی الگوی فیبروتیک می‌چرخد.

## التهاب گرانولوماتوز

گرانولوماها اجتماع منظمی از ماکروفاژهای فعال شده (ایپتلیوئید) هستند که غالباً توسط لنفوسیت‌ها و گاه سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای احاطه می‌شوند؛ نشانه پاسخ مزمن به محرک‌های پایدار و کوششی برای «محصورسازی» آن‌ها. سارکوئیدوز نمونه کلاسیک گرانولوماتوز غیرنکروتیک با قطبیت (IFN- $\gamma$ /IL-2)، Th1، فعال‌سازی ماکروفاژ و توزیع پری‌لنفاتیک است؛ گرانولوماها می‌توانند جذب، کلسیفیه یا منجر به فیروز شوند.

در پلی‌آنژیت همراه با گرانولوماتوز<sup>۳</sup> (GPA)، گرانولوماتوز نکروتیک با واسکولیت عروق کوچک و اغلب ANCA-مثبت (PR3) همراه است. گرانولوماتوز ائوزینوفیلی همراه با پلی‌آنژیت (EGPA) نیز با گرانولوماهای التهابی، ائوزینوفیلی بافتی و واسکولیت شناخته می‌شود و ریه یکی از بسترهای اصلی ارتشاح ائوزینوفیلی است.

الگوهای گرانولوماتوز می‌توانند در پنومونی ازدیادحساسیتی<sup>۴</sup> (HP)، برلیوز<sup>۵</sup>، بیماری گرانولوماتوز مزمن و واکنش‌های جسم‌خارجی نیز دیده شوند که نشانه‌ای از تداوم پاسخ و اختلال در خاتمه التهاب است.

1. Ground-glass opacity

2. Consolidation

3. Granulomatosis with polyangiitis

4. Hypersensitivity pneumonitis

5. Berylliosis

### اختلالات عروقی و کاپیلاریت

دسته‌ای از اختلالات التهابی به‌طور مستقیم عروق ریوی و مویرگ‌های آلوئولی را هدف می‌گیرند و با واسکولیت عروق کوچک یا کاپیلاریت همراه‌اند؛ پیامدهای شایع شامل خون‌ریزی، ایسکمی و آسیب آلوئولی است. کاپیلاریت ریوی که در خون‌ریزی منتشر آلوئولی (DAH) دیده می‌شود، در زمینه واسکولیت‌های سیستمیک عروق کوچک (پلی‌آنژیت میکروسکوپی، GPA، بیماری ضدغشای پایه، لوپوس) یا به‌صورت محدود به ریه بروز می‌کند. در این وضعیت، نوتروفیل‌ها در دیواره‌های آلوئولی ارتشاح یافته و با آسیب اندوتلیوم/اپی‌تلیوم، نشت گلبول قرمز به فضای آلوئولی رخ می‌دهد.

واسکولیت‌های شریانی ریوی در بیماری‌های سیستمیک (تاکایاسو، آرتریت سلول غول‌پیکر) و فشار خون ریوی ناشی از بازآرایی التهابی عروقی نیز در این طیف قرار می‌گیرند. چالش تشخیصی درمانی این اختلالات، غلبه تابلوی خون‌ریزی، انفارکتوس و نشت مویرگی است.

### فرایندهای التهابی عفونی و پسا‌عفونت

پاتوژن‌های ویروسی، باکتریایی، قارچی یا انگلی، محرک‌های شایع التهاب ریوی‌اند. پاسخ‌های ذاتی و تطبیقی غالباً به پاک‌سازی و خاتمه می‌انجامند، اما در بخشی از بیماران التهاب باقیمانده یا ترمیم نابهنجار، تداوم یافته و عوارض پسا‌عفونت را رقم می‌زند.

پنومونی حاد (لوبار یا برونکوپنومونی) با قوام‌یافتگی، آگزودای نوتروفیلی و پرشدن فضاهای آلوئولی تظاهر می‌کند؛ محور پاسخ،



نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، کمپلمان و سایتوکاین‌هاست. پنومونی‌های ویروسی بیشتر با ارتشاح لنفومونونوکلئر، آلوئولیت و استعداد عفونت باکتریایی ثانویه همراه‌اند. پنومونی سازمان‌دهی‌کننده پساعفونت، برای نمونه پس از عفونت‌های ویروسی، به صورت پلاگ‌های فیروبلاستیک پایدار در آلوئول‌ها دیده می‌شود. پیامدهای دیررس می‌تواند شامل برونشکتازی (پس از عفونت‌های مکرر)، فیروز یا بیماری پایدار راه‌های هوایی کوچک باشد. پاره‌ای از پاتوژن‌ها (مایکوباکتریوم‌ها، برخی قارچ‌ها) التهاب گرانولوماتوز پدید می‌آورند و عفونت‌های مزمن دیگر (مایکوباکتری‌های غیر سل، نوکاردیا، پنوموسیستیس) التهاب خفیف ماندگار فیروتیک ایجاد می‌کنند. همه‌گیری SARS-CoV-2 نشان داد که پس از فاز حاد، گروهی از بیماران دچار تغییرات التهابی فیروتیک پایدار (آسیب ریوی پساکووید<sup>1</sup>) می‌شوند که مرزهای چند طبقه‌بندی را درمی‌نوردد و الگوهای چون پنومونی سازمان‌دهی‌کننده، آسیب آلوئولی منتشر<sup>2</sup> (DAD) و فیروز بینابینی را در کنار هم نشان می‌دهد.

## آسیب ریه و التهاب پس از آسیب (ARDS) و عوارض پساکووید

فرایندهای التهابی ناشی از آسیب حاد ریه، مستقیم (آسپیراسیون، سموم استنشاقی، پنومونی) یا غیرمستقیم (سپسیس، TRALI)، با پاتولوژی شاخص DAD و تظاهر بالینی ARDS تعریف می‌شوند. محرک اولیه به اپی‌تلیوم آلوئولی و اندوتلیوم آسیب وسیع می‌زند؛ نفوذپذیری افزایش می‌یابد، آلوئول‌ها از مایع غرق می‌شوند، غشاهای هیالین

1. post-COVID lung injury

2. Diffuse alveolar damage

شکل می‌گیرد و تبادل گاز مختل می‌شود. نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها ارتشاح می‌کنند، پروتئاز و ROS آزاد می‌سازند و التهاب را تداوم می‌بخشند. در موارد شدید، فاز فیبروپرولیفراتیو/فیبروتیک با ضخیم شدن بینابینی و بازآرایی بافتی پدید می‌آید.

بیماری ریوی پساکووید نیز با الگوهای سازمان‌دهی‌کننده، DAD و فیروز، نمونه معاصر همین طیف است. سایر آسیب‌ها مانند پنومونیت ناشی از پرتودرمانی قفسه سینه، پنومونیت دارویی (مهارکننده‌های نقاط بازرسی، شیمی‌درمانی) و آسیب ونتیلاتوری (VILI) از نظر سازوکار با ARDS هم‌پوشانی دارند: آسیب اپی‌تلیال/اندوتلیال، فعال‌سازی مسیرهای PRR-محور، فراخوانی لکوسیت‌ها و در فقدان خاتمه، بازآرایی بافتی و فیروز.



1. Althobiani et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, and pathogenesis. *Pulmonary Medicine (PMC)*. 2024; Article ID: PMC11239485.
2. Gopallawa et al. A four-part guide to lung immunology. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1174213.
3. Katamesh et al. Inflammatory lung diseases: a clinical and scientific review of pathogenesis and diagnostic approaches. *NIH Reports*. 2024; [Epub ahead of print].
4. Sweis et al. Immune-mediated lung diseases: a narrative review. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1128745.
5. Aghasafari et al. A review of inflammatory mechanisms in airway diseases. *Inflammation Research*. 2019;68(7): 597–611.
6. Nemec et al. Noninfectious inflammatory lung disease: imaging features and differential diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(2):W160–W172.
7. Oudijk et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2003;22(1):46–53.
8. Celli et al. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(6):650–662.
9. Zhang et al. Deep learning for classifying imaging patterns of interstitial lung disease in autoimmune myopathies. *Nature Medicine*. 2025;31(4):412–425.
10. Anonymous. Characterizing pulmonary fibrosis patterns in post-COVID-19 patients through machine learning algorithms. *arXiv preprint*. 2023; arXiv:2309.11427.

## فصل ۴. آسم (التهاب نوع ۲ و غیرنوع ۲)

آسم نمونه کلاسیک یک اختلال التهابی مزمن مجاری هوایی است، اما به هیچ وجه یکنواخت نیست. امروز آسم به عنوان طیفی از فنوتیپ‌های التهابی شناخته می‌شود که هرکدام با اندوتایپ‌های ایمنی‌شناختی متمایز هدایت می‌شوند. دقت در فنوتایپ/اندوتایپ‌گذاری و درمان متناسب، به‌ویژه در موارد شدید یا مقاوم، نقشی حیاتی دارد. در این فصل، به‌ترتیب به اپیدمیولوژی (جهانی و ایران)، ایمنوپاتوژنز (نوع ۲ و غیرنوع ۲)، تظاهرات بالینی، تشخیص و بیومارکرها (و چالش‌های آن)، راهبردهای راهنما مبنای درمان‌های موجود و نوظهور با منطق سازوکار عملکرد و در نهایت شکاف‌های دانش و مسیرهای آینده می‌پردازیم.

### اپیدمیولوژی: چشم‌انداز جهانی و ایران

آسم صدها میلیون نفر را در جهان مبتلا کرده است، اما شیوع، ناتوانی و مرگ‌ومیر آن برحسب منطقه، وضعیت اجتماعی اقتصادی و محیط تفاوت چشمگیر دارد. بر اساس Global Asthma Report 2022، آسم همچنان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های غیرواگیر در کودکان و بزرگسالان است. در بسیاری از کشورها، شیوع در سنین پایین به



حالت ایستا یا اندکی کاهنده رسیده، با این‌همه بار بیماری در مناطق محروم بالا مانده است.

در بزرگسالان جوان (حدود ۲۰ تا ۵۴ سال) شیوع برآوردی در بسیاری از محیط‌ها نزدیک به ۲/۵ درصد (۲۵۰۰ در صد هزار) گزارش شده و در کشورهای با درآمد بالا و نواحی شهری معمولاً بیش از مناطق روستایی یا کم‌درآمد است. در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته، شیوع آسم حدود ۸ تا ۱۲ درصد و در کودکان غالباً ۸ تا ۱۰ درصد گزارش می‌شود.

در ایران، داده‌های ملی و منطقه‌ای تصویری نسبتاً دقیق، اما ناهمگون ترسیم می‌کنند. در نخستین پیمایش ملی، شیوع آسم در بزرگسالان حدود ۸/۹ درصد، آسم فعال (علامت در سال گذشته یا مصرف دارو) حدود ۴/۷ درصد و آسم تشخیص‌داده‌شده توسط پزشک حدود ۳/۷ درصد برآورد شد.

مطالعات فراتحلیلی نشان داده‌اند شیوع در مردان نزدیک ۴/۵۶ درصد و در زنان حدود ۴/۱۷ درصد و شیوع آسم فعال حدود ۷/۹۵ درصد است. در کودکان و نوجوانان، شیوع تجمیعی به‌ترتیب حدود ۶ و ۸ درصد گزارش شده و غلبه نسبی پسران و ناهمگنی منطقه‌ای دیده می‌شود. در برخی نواحی شهری خس‌خس در کودکان ۶-۷ ساله نزدیک ۲۴ درصد و در نوجوانان حدود ۱۸/۸ درصد و خس‌خس فعال به‌ترتیب ۱۳/۸ درصد و ۱۲/۳ درصد گزارش شده است. بر این مبنای بار آسم در ایران با الگوهای منطقه‌ای همسو ولی از نظر سن، شهرنشینی و مواجهه‌های محیطی بسیار ناهمگون است.

آلودگی هوا، ترافیک شهری، طوفان‌های گردوغبار و مصرف سوخت‌های زیستی در فضای داخل، هم در بروز و هم در تشدید

نقش آفرین‌اند و باید در برنامه‌ریزی سلامت عمومی لحاظ شوند. در مجموع، ایران کشوری با شیوع متوسط تا بالا و فشارهای محیطی قابل توجه است؛ امری که مدیریت بالینی و سیاست‌گذاری را هم دشوار و هم ضروری می‌کند.

### فیزیولوپاتولوژی و ایمنوپاتولوژی: اندوتایپ‌های نوع ۲ و غیرنوع ۲

شناخت ناهمگونی آسم بر درک مسیرهای ایمنی متمایز و گاه همپوش متکی است. دوگانه «نوع ۲» در برابر «غیرنوع ۲» چارچوبی مفید، اما ساده از پیوستگی‌ای پیچیده است.

### آسم نوع ۲ (T2-high): مدارهای ایمنی و میانجی‌های اصلی

در آسم نوع ۲، اپیتلیوم راه هوایی نقش فعالی دارد. تماس با آلرژن، عفونت ویروسی یا آسیب اپیتلیالی موجب ترشح آلارمین‌ها، به‌ویژه IL-33، IL-33 و TSLP و IL-25 می‌شود. این آلارمین‌ها ILC2 را فعال و سلول‌های دندریتیک را برای قطبی‌کردن سلول‌های CD4 T بکر به سمت Th2 آماده می‌کنند. DCها پپتیدهای آلرژنی را در گره‌های لنفی تخلیه‌کننده عرضه می‌کنند و تحت نفوذ IL-4، تمایز Th2 را تقویت می‌کنند.

Th2 و ILC2 با تولید IL-4/IL-5/IL-13، محورهای اجرایی را به حرکت در می‌آورند: IL-4 با القای تعویض کلاس در سلول‌های B، تولید IgE را پیش می‌برد و همراه IL-13 بیان ژن‌های اپیتلیالی را تغییر می‌دهد. (ترشح بیش‌ازحد موکوس، هیپرپلازی گابلت، اختلال سد، القای iNOS). IL-5 تمایز، بقا و فعال‌سازی ائوزینوفیل را سامان می‌دهد؛ ائوزینوفیل‌های فعال با دگرانولاسیون (رهايش پراکسیداز ائوزینوفیلی،



پروتئین بازی اصلی و ROS)، آسیب اپیتلیالی، بیش‌واکنشی برونش و بازآرایی بافتی را تشدید می‌کنند.

IgE به FcεRI با میل پیوندی بالا در سطح ماست سل و بازوفیل متصل می‌شود؛ اتصال متقاطع آلرژن سبب دگرانولاسیون و رهایش هیستامین، پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود و برونکواسپاسم و التهاب را تقویت می‌کند. ماحصل، التهاب ائوزینوفیلی پایدار، ادم مخاطی، برانگیختگی بیش‌ازحد و در گذر زمان تغییرات ساختمانی دیواره مجاری است. توجه شود که همه بیماران T2-high الزاماً «آلرژیک کلاسیک» (کاملاً وابسته به IgE) نیستند؛ برخی به دنبال اختلال ذاتی اپیتلیوم یا محرک‌های غیرآلرژیک (آلاینده‌ها، ویروس‌ها) مسیر نوع ۲ را فعال می‌کنند. پاسخ‌پذیری به کورتیکواستروئید و بیولوژیک‌ها در این طیف عموماً بهتر است.

### **آسم غیر نوع ۲ (T2-low): التهاب نوتروفیلی یا paucigranulocytic**

در بیمارانی که التهاب مجاری فاقد ائوزینوفیلی است، مدارهای دیگری برجسته می‌شوند. التهاب مبتنی بر Th17 (IL-17A/IL-17F) از Th17،  $\gamma\delta T$  و IL3 سلول‌های اپیتلیال را به ترشح کموکاین‌های جاذب نوتروفیل (به‌ویژه CXCL1 و CXCL8/IL-8) وامی‌دارد. نوتروفیل‌های فراخوانده‌شده با رهایش پروتئازها، ROS/RNS و NET سد اپیتلیالی را می‌شکنند و التهاب را پایدار می‌سازند. هم‌زمان، IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  در بسیاری از فنوتیپ‌های non-T2 افزایش دارد؛ این سایتوکاین‌ها مدارهای مستقل از ائوزینوفیل را حفظ، بقای نوتروفیل را تقویت و پاسخ به کورتیکواستروئید را تضعیف می‌کنند.

اختلال سد و آسیب سلول‌های ساختاری در آسم T2-low برجسته‌تر

است؛ DAMPها آزاد می‌شود، اینفلامازوم‌ها (مانند NLRP3) فعال می‌گردند و یک محور اپی‌تلیال ایمنی ذاتی مزمن شکل می‌گیرد. در آسم مرتبط با چاقی، التهاب متابولیک (آدیپوکاین‌ها، IL-6، لپتین، مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو) حتی بدون مسیرهای کلاسیک Th2، التهاب راه هوایی را تشدید می‌کند. این فنوتیپ‌ها معمولاً پاسخ ضعیف‌تری به ICS دارند و با خطر بالاتر تشدید و نیاز به درمان‌های کمکی همراه‌اند.

### فنوتیپ‌های همپوشان، انعطاف‌پذیری اندوتایپی و گذارهای دینامیک

آسم پویاست و اندوتایپ‌ها با گذر زمان یا تحت درمان تغییر می‌کنند. برای نمونه، بیمار T2-high ممکن است با عفونت‌های مکرر یا فشارهای محیطی به سوی التهاب نوتروفیلی سوق یابد؛ فنوتیپ‌های مختلط ائوزینوفیلی نوتروفیلی در آسم شدید شایع‌اند. مفهوم «تعویض اندوتایپ» ضرورت بازبینی دوره‌ای بیومارکرها و ارزیابی پاسخ درمانی را برجسته می‌کند.

پروفایل‌گذاری مولکولی (ترنسکریپتومیک/پروتئومیک) در تلاش است زیراندوتایپ‌هایی مانند «IL-6-high» یا «غلبه بازآرایی بافتی راه هوایی» را مشخص کند تا مسیر درمان دقیق هموارتر گردد.

### ویژگی‌های بالینی و تنوع فنوتیپی

هسته بالینی آسم، خس‌خس، دیس‌پنه اپیزودیک، احساس فشار قفسه سینه و سرفه شناخته‌شده است، اما الگوی بروز در فنوتایپ‌ها، سنین و طیف‌های شدت، متفاوت می‌شود. در آسم خفیف تا متوسط، علائم غالباً اپیزودیک و گاه القاشده با ورزش است؛ تشدید شبانه،



نوسانات فصلی (برای مثال در فصل گرده) و آغازگرهایی نظیر عفونت ویروسی، مواجهه آلرژنی، آلودگی هوا و تغییرات آب و هوا شایع‌اند و میان تشدیدها بیمار ممکن است بی‌علامت باشد.

در آسم شدید یا سخت‌کنترل، علائم می‌تواند پایدار شوند، عملکرد ریوی با وجود درمان کاهش یابد و تشدیدها به‌طور مکرر رخ دهند؛ در بخشی از بیماران به‌سبب بازآرایی، محدودیت نسبتاً برگشت‌ناپذیر جریان هوا شکل می‌گیرد. گروهی با آغاز دیررس، غالباً غیرآلرژیک و مقاوم‌تر بروز می‌کنند.

همراهی‌هایی مانند آسم مرتبط با چاقی، همپوشانی سیگار آسم (ACO)، رینیت آلرژیک/پولیپوز بینی، GERD و OSA مسیر بالینی و پاسخ درمانی را دگرگون می‌سازد.

در ایران و محیط‌های مشابه، طوفان‌های گردوغبار، آلاینده‌های شهری، سوخت‌های زیستی خانگی و آلرژن‌های فصلی الگوهای تشدید را به‌طور معناداری شکل می‌دهند. فنوتیپ‌های آلرژیک (آتوپیک)، غیرآلرژیک، ائوزینوفیلی دیرآغاز، مرتبط با چاقی، القاشده با ورزش، مقاوم به استروئید و همپوشان با COPD، هرکدام می‌تواند بازتاب زیست‌پاتولوژی متمایز و پاسخ‌پذیری متفاوت باشد.

### تشخیص و بیومارکرها: توانمندی‌ها، محدودیت‌ها و پیشرفت‌ها

تشخیص دقیق و اندوتایپ‌گذاری، به ادغام داده‌های فیزیولوژیک، بیوشیمیایی و مولکولی نیاز دارد، هرچند هرکدام محدودیت‌های خود را دارند. اسپیرومتری همچنان سنگ‌بنای تشخیص است: نشان‌دادن انسداد برگشت‌پذیر (افزایش بیش از ۱۲ درصد  $FEV_1$  و  $\leq 200$  میلی‌لیتر پس از برونکودیلاتور) به سود آسم است.

در موارد اسپیرومتری طبیعی، آزمون تحریکی برونش<sup>۱</sup> با متاکولین یا مانیتول می‌تواند بیش‌واکنشی راه هوایی (برای نمونه  $PC20 \leq 8$  mg/mL) را آشکار کند و پایش اوج جریان<sup>۲</sup> برای نوسان شبانه‌روزی  $\leq 20\%$  درصد طی چند هفته شواهد تکمیلی بدهد. باین‌حال، برخی بیماران مبتلا به آسم با اسپیرومتری و متاکولین منفی، به‌ویژه در صورت کنترل بالینی یا درمان، روبه‌رو می‌شوند و در سیگاری‌ها/ سالمندان، تغییرات پایه‌ای ممکن است بازگشت‌پذیری را بیوشاند. عملکرد ریوی به‌تنهایی توان اندوتایپ‌گذاری ندارد. در حوزه نشانگرهای نوع ۲، ائوزینوفیل خون محیطی (با آستانه‌های عملی نظیر  $\leq 150$ ،  $\leq 300$  یا  $\leq 400$  سلول در میکرولیتر بسته به کارآزمایی) با خطر تشدید و پاسخ به anti-IL-5 همبستگی دارد، هرچند به نوسانات درمانی/عفونی حساس است.

FeNO بازتاب القای iNOS اپی‌تلیالی تحت نفوذ IL-13/IL-4 است؛ مقادیر بالا (تقریباً  $\leq 50-25$  ppb) به التهاب نوع ۲ در راه هوایی اشاره دارد و با پاسخ به ICS ارتباط متوسطی نشان می‌دهد. ائوزینوفیل خلط القاشده ( $\leq 3-2$  درصد) اندازه‌گیری مستقیم التهاب ائوزینوفیلی راه هوایی است، اما کمتر در دسترس بالین روزمره است.

نشانگرهایی مانند IgE، EDN/ECP، periostin و امضاهای ترنسکرپتومیک Th2-high در دست بررسی‌اند. برای non-Th2، درصد نوتروفیل خلط (مثلاً  $\leq 60\%$ ) و شاخص‌هایی نظیر IL-1 $\beta$ ، IL-6، IL-8 و الاستاز نوتروفیلی مدنظرند؛ باین‌حال، استانداردسازی و تکرارپذیری همچنان چالش است و امید می‌رود پروفایل‌گذاری ژنی، پروتئومیکس و متابولومیکس، زیراندوتایپ‌های non-Th2 را دقیق‌تر ترسیم کنند.

1. Bronchial provocation test

2. Peak flow monitoring



تصویربرداری HRCT برای تشخیص روتین الزامی نیست، اما در آسم شدید/مقاوم سودمند است و می‌تواند ضخیم‌شدن دیواره برونش، گیر افتادن هوا (به‌ویژه در CT بازدمی)، پرفیوژن موزائیک، برونشکتازی یا همراهی‌های پارانشیمی (مانند ILD) را نشان دهد. شاخص‌های کمی CT به‌عنوان نشانگرهای جانشین بازآرایی بافتی در حال رشدند. نمونه‌برداری برونکوسکوپی (BAL، بیوپسی) عمدتاً در پژوهش یا موارد دشوار به‌کار می‌رود (اُوزینوفیلی بافتی، بازآرایی بافتی، جرم عضله صاف). از آنجایی‌که بیومارکرها با درمان و زمان تغییر می‌کنند، پایش طولی (برای مثال تکرار اُوزینوفیل/FeNO) از یک اندازه‌گیری منفرد اطلاع‌دهنده‌تر است؛ پنل‌های ترکیبی ممکن است قدرت پیش‌بینی را افزایش دهند و ادغام داده‌های «مولتی‌آمیک» با اکسپوزوم چشم‌انداز نویدبخشی دارد، هرچند هنوز به بلوغ بالینی نرسیده است. در همه حال، قضاوت بالینی، پاسخ به درمان، سابقه تشدید، روند عملکرد ریوی و همراهی‌ها ارکان تصمیم‌گیری باقی می‌مانند.

### دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد: راهبرد و بومی‌سازی

راهنماهای بین‌المللی، مدیریت آسم را بر پایه افزایش/کاهش پله‌ای درمان، تصمیم‌گیری فوتیپ‌محور و ارزیابی مجدد دوره‌ای سازمان می‌دهند. ابتکار جهانی آسم (GINA) پذیرفته‌شده‌ترین چارچوب است و تأکید می‌کند رویکرد باید بر «ویژگی‌های قابل درمان» متمرکز شود، نه صرفاً شدت پایه.

در آسم خفیف (پله‌های ۱ و ۲)، GINA استفاده از ICS-formoterol «در صورت نیاز» را به‌جای SABA تنها توصیه می‌کند تا خطر تشدید کاهش

یابد؛ با افزایش شدت، ICS+LABA، سپس افزودن LAMA و در پله پنجم، درمان‌های پیشرفته‌تر (مانند بیولوژیک‌ها یا کورتیکواستروئید خوراکی نگهدارنده) مد نظر قرار می‌گیرد.

ستون‌های مشترک راهنماها عبارت‌اند از: برتری درمان کنترل‌کننده بر درمان صرفاً علامتی، اطمینان از پایبندی و تکنیک درست استنشاق، مدیریت بیماری‌های همراه، پرهیز از آغازگرها، آموزش بیمار و کاهش پله‌ای منطقی هنگام کنترل پایدار. برای آسم شدید، بیانیه‌های ATS/ERS معیارهای دقیق‌تری عرضه می‌کنند: تداوم علائم یا خطر بالای تشدید علی‌رغم دوز بالای ICS/LABA به‌همراه داروی دوم و لزوم فنوتیپ/اندوتایپ‌گذاری پیش از بیولوژیک. ارجاع به مراکز تخصصی، ارزیابی پایبندی و تکنیک، اصلاح عوامل محیطی و انتخاب بیولوژیک بر پایه نشانگرهای نوع ۲ از توصیه‌های کلیدی است.

در ایران، پروتکل‌های ملی عمدتاً از GINA تبعیت می‌کنند، اما باید با فهرست دارویی، محدودیت‌های اقتصادی و شرایط محیطی بومی سازگار شوند؛ در مناطق با هوای غباری یا آلودگی گسترده، تأکید بر پیشگیری از تشدید و کنترل محیطی اهمیت بیشتری می‌یابد. شکاف میان تدوین و اجرا تشخیص‌ندادن، تکنیک نادرست اسپری، عدم پایبندی و دسترسی محدود به بیولوژیک‌ها چالشی رایج است و نیازمند برنامه‌های آموزشی و سیاستی هدفمند می‌باشد.

### درمان‌های موجود و نوظهور: منطق مکانیسمی و شواهد بالینی

هدف درمان، کنترل علائم، کاهش تشدید، حفظ عملکرد ریوی و به حداقل رساندن عوارض است. چشم‌انداز درمانی از ضدالتهاب‌های عمومی



به سوی درمان‌های هدفمند مولکولی/بیولوژیک دگرگون شده است.

## ضدالتهاب‌ها و برونکودیلاتورهای کلاسیک

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) همچنان سنگ‌بنای درمان پایدارند: اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی، مهار NF-KB، کاهش بیان سایتوکاین/کموکاین‌های التهابی، مهار بقای ائوزینوفیل/سلول T و بازگرداندن یکپارچگی اپی‌تلیوم از مکانیسم‌های اصلی‌اند.

در آسم T2-high، دوزهای پایین تا متوسط ICS معمولاً کارآمدترند. ترکیب ICS با LABA نسبت به افزایش دوز ICS به‌تنهایی، کنترل بهتری فراهم می‌کند؛ LABA با شل کردن عضله صاف و افزایش انتقال گیرنده کورتیکواستروئیدی به هسته اثر هم‌افزا دارد. در بیمارانی که با ICS+LABA کنترل نمی‌شوند، افزودن LAMA (مانند تیوتروپیوم)، به‌ویژه در سنین بالاتر یا محدودیت پایدار جریان هوا، مفید است.

آنتاگونیست‌های گیرنده لوکوترین (LTRAS؛ مانند مونته‌لوکاست) در فنوتیپ‌های آلرژیک یا AERD سودمندند، زیرا با مهار گیرنده‌های لکوترین سیستمی، برونکواسپاسم، ترشح موکوس و التهاب ائوزینوفیلی را کاهش می‌دهند. LABAها برای تسکین سریع باقی می‌مانند، اما وابستگی بدون پوشش ضدالتهابی (ICS) با پیامدهای بدتر همراه است؛ از این رو در آسم خفیف، ICS-formoterol «در صورت نیاز» راهبرد ترجیحی است.

درمان‌های کمکی انتخابی شامل تتوفیلین (اثر محدود و حاشیه ایمنی باریک)، ماکرولیدها به‌عنوان تعدیل‌کننده در فنوتیپ‌های نوتروفیلی، ترموپلاستی برونشی در موارد انتخابی آسم شدید و ایمونوتراپی اختصاصی آلرژن در فنوتیپ‌های وابسته به IgE است.

### بیولوژیک‌ها: هدف‌گیری دقیق مسیرهای کلیدی

بیولوژیک‌ها با مهار اختصاصی مولکول‌های محرک التهاب نوع ۲، مراقبت از آسم شدید را دگرگون کرده‌اند. اومالیزوماب<sup>۱</sup> با اتصال به IgE آزاد، بیان FcεRI در سطح ماست سل/بازوفیل را کاهش می‌دهد و آزادسازی میانجی‌ها را مهار می‌کند؛ در آسم آلرژیک با IgE بالا و آتوپیی تأییدشده مؤثر است.

مپولیزوماب<sup>۲</sup> و رزلیزوماب<sup>۳</sup> (ضد IL-5) با کاهش بقای ائوزینوفیل‌ها، تشدیدها را می‌کاهند و نیاز به استروئید سیستمیک را کم می‌کنند. بنرالیزوماب<sup>۴</sup> (ضد IL-5Rα) با القای ADCC ائوزینوفیل‌زدایی عمیق ایجاد می‌کند.

دوپیلوماب<sup>۵</sup> (ضد گیرنده IL-4Rα) مسیرهای IL-4/IL-13 را به‌طور هم‌زمان مهار می‌کند و در بیماران با ائوزینوفیلی یا FeNO بالا یا بیماری‌های همراه آتوپیک مانند پولیپوز بینی/درماتیت آتوپیک، اثربخشی بالایی دارد.

تزپلوماب<sup>۶</sup> (ضد TSLP) با مهار یک آلارمین اپی‌تلیالی بالادست، شبکه چندمسیره نوع ۲ را فرو می‌نشاند و در طیف وسیع‌تری از اندوتایپ‌ها، حتی با ائوزینوفیلی کمتر، کاهش معناداری در تشدیدها نشان داده است.

در میان داروهای نوظهور، فرآورده‌های طولانی‌اثر ضد IL-5 (مانند دپموکیماب<sup>۷</sup>) و هدف‌گیری‌های جدید (برای مثال OX40L) در دست

1. Omalizumab

2. Mepolizumab

3. Reslizumab

4. Benralizumab

5. Dupilumab

6. Tezepelumab

7. Depemokimab



بررسی‌اند. ترکیب دو بیولوژیک هنوز آزمایشی است و تا فراهم شدن شواهد کافی توصیه نمی‌شود. در به‌کارگیری بیولوژیک‌ها، تداوم درمان‌های استنشاقی، کاهش تدریجی منطقی استروئید سیستمیک با پایش محور آدرنال و توجه به هزینه/دسترس‌پذیری ضروری است.

### **🩺 پزشکی دقیق و راهبردهای کمکی آینده**

درمان آسم با پزشکی دقیق گره خورده است. پروفایل‌گذاری «مولتی‌آمیک» (ژنوم/ اپی‌ژنوم/ ترنسکرپتوم/ پروتئوم/ متابولوم) برای شناسایی اندوتایپ‌های فردی پیش‌بینی‌کننده پاسخ یا سیر بیماری به کار می‌آید. سلامت دیجیتال شامل حسگرهای همراه، پایشگرهای محیطی و اسپری‌های هوشمند به شخصی‌سازی پویا کمک می‌کند. مداخلات غیردارویی همچنان بنیادین‌اند: شناسایی و حذف آغازگرها (آلرژن‌ها، آلاینده‌ها، دود سیگار)، ایمونوتراپی اختصاصی آلرژن در موارد انتخابی، کاهش وزن در بیماران چاق، درمان بیماری‌های همراه و آموزش ساختارمند بیمار. ترکیب این رویکردها با درمان هدایت‌شده با بیومارکر، امکان افزایش/کاهش پله‌ای بر اساس خطر فردی را فراهم می‌سازد.

### **🌿 شکاف‌های دانش، چالش‌ها و مسیرهای آینده**

با وجود پیشرفت‌ها، مسائل حل‌نشده فراوان است. نخست، کمبود درمان‌های مؤثر برای آسم غیرنوع ۲ که به‌سبب شناخته‌نبودن کامل محرک‌های ایمنی آن، بیشتر راهبردهای هدفمند را در سطح آزمایشی نگاه داشته است.

دوم، ناپایداری طولی اندوتایپ‌ها: جابه‌جایی بیماران بین پروفایل‌های التهابی، طبقه‌بندی مبتنی بر بیومارکر را پیچیده می‌کند و شناسایی پیش‌بینی‌کننده‌های تعویض اندوتایپ و طراحی الگوریتم‌های تطبیقی را ضروری می‌سازد.

سوم، هزینه و عدالت دسترسی: بیولوژیک‌ها گران‌اند و در بسیاری از نظام‌های سلامت، از جمله کشورهای با درآمد متوسط، دسترسی به آنها محدود است؛ برنامه‌های تولید بومی، سطوح دسترسی پله‌ای و ارزیابی‌های هزینه اثربخشی برای گسترش عادلانه منافع لازم است. چهارم، شکاف میان شواهد دنیای واقعی و کارآزمایی‌های تصادفی: ناهمگنی جمعیت، بیماری‌های همراه، پایبندی و اکسپوزوم محیطی، پرسش‌هایی مانند ایمنی بلندمدت، توالی‌درمانی و تعویض بین فرآورده‌ها را برجسته می‌کند.

پنجم، توسعه و اعتبارسنجی پنل‌های بیومارکر با حساسیت/اختصاصیت/تکرارپذیری کافی همچنان چالش‌برانگیز است؛ ادغام «مولتی‌آمیک» با داده‌های اکسپوزوم نویدبخش، اما پیچیده است. در نهایت، هدف نهایی «اصلاح سیر بیماری» است: آیا مداخله زودهنگام و هدفمند می‌تواند بازآرایی بافتی را کاهش دهد، پیشرفت بیماری و بار بیماری‌های همراه را کم کند؟ پاسخ قطعی به مطالعات مکانیستی و کارآزمایی‌های طولی فاز پیش‌بالینی/اوایل زندگی نیاز دارد.



1. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2022.
2. Miligkos et al. Epidemiology of asthma across the ages. Allergy & Asthma Foundation of America (AAFA). 2025.
3. Varmaghani et al. Prevalence of asthma, COPD, and chronic bronchitis in Iran: a national epidemiological survey. Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology (IJAAI). 2016;15(3):188–197.
4. Rahimian et al. The prevalence of asthma among Iranian children and adolescents: a national report. BMC Pulmonary Medicine. 2021;21(1):189.
5. Taherian et al. Prevalence of asthma among children and adolescents in the Eastern Mediterranean Region. BMC Public Health. 2024;24(1):1123.
6. Fayyaz et al. A report from the Global Asthma Network Phase I study in Karaj, Iran. Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology (IJAAI). 2022;21(4):401–409.
7. Fazlollahi et al. The prevalence of asthma in Iranian adults: the first national population-based study. Allergy and Asthma Proceedings (Wiley). 2018;39(4):283–291.
8. Ostovar et al. The prevalence of asthma in adult population: results from the GA2LEN study. National Institutes of Health (NIH) Database. 2019.
9. Rahimian et al. Review article: the prevalence of asthma among Iranian children and adolescents. ScienceOpen Journal of Respiratory Research. 2021;6(2):55–63.
10. Anonymous. Determination of personalized asthma triggers from evidence based on multimodal sensing and mobile application. arXiv preprint. 2018; arXiv: 1811.09745.

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention – 2024 Update. Geneva: GINA; 2024. Available from: [[https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)]([https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf))
12. Anonymous. The prevalence of asthma in Iranian adults. ResearchGate Dataset. 2017; [Accessed 2025]



## فصل ۵. بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) با تأکید بر التهاب

بیماری انسدادی مزمن ریه<sup>۱</sup> (COPD) یکی از علل اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. اگرچه به صورت کلاسیک به عنوان اختلالی با محدودیت جریان هوا و تخریب پارانشیم، از آمفیزم تا بازآرایی راه‌های هوایی کوچک، تعریف می‌شد، امروزه روشن است که التهاب نقشی محوری و سازنده دارد؛ نه تنها پیامد تخریب، بلکه محرک پیشرفت بیماری، تشدیدها، بیماری‌های همراه و حتی عوارض سیستمیک.

این فصل بر ابعاد التهابی COPD تمرکز دارد: اینکه التهاب چگونه برمی‌خیزد، چگونه پایدار می‌ماند و چگونه می‌توان آن را هدف مداخله قرار داد.

### اپیدمیولوژی: چشم‌انداز جهانی، منطقه‌ای و ایران

COPD بار عظیمی بر سلامت جهانی تحمیل می‌کند. برآوردهای معاصر شمار مبتلایان را بیش از ۴۰۰ میلیون نفر نشان می‌دهد و داده‌های

1. Chronic obstructive pulmonary disease

GBD 2021 ناهمگنی قابل توجهی در شیوع استاندارد شده سنی بین کشورها (تقریباً ۹۲۲ تا ۳۴۴۵ در صد هزار نفر) گزارش کرده است. در سال ۲۰۲۱ نزدیک به ۱۶/۹ میلیون مورد جدید و حدود ۳/۷ میلیون مرگ به COPD نسبت داده شد و انتظار می رود در دهه های آینده همچنان در میان علل اصلی مرگ و سال های ازدست رفته به علت ناتوانی<sup>۱</sup> (DALY) باقی بماند.

در ایران تصویر یکنواخت نیست و شواهد از تشخیص پایین حکایت دارد. مطالعه BOLD تهران بر اساس اسپیرومتری پس از برونکودیلاتور شیوعی در حدود ۹/۲ درصد (۱۰/۱ درصد در مردان و ۸/۵ درصد در زنان) گزارش کرده است. مرورهای نظام مند، شیوع تجمیعی را نزدیک ۸/۳ درصد برآورد کرده اند، هرچند در برخی استان ها، برای نمونه در کرمان، ارقام تا ۱۳/۹ درصد گزارش شده است. تحلیل های مبتنی بر GBD طی دوره ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹ نیز نقش برجسته COPD و سایر بیماری های مزمن تنفسی را در مرگ و میر و DALY تأیید می کند و در بعضی استان ها روند افزایشی دیده می شود. باید افزود که بخشی از مطالعات داخلی بر تعاریف علامت محور برونشیت مزمن یا خوداظهاری تکیه دارند که ممکن است به بیش برآوردی منجر شود، در حالی که سهم بیماران تشخیص داده نشده احتمالاً بالاست.

بیماری های همراه بسیار شایع اند؛ کوهورت های جهانی از شیوع بالای پرفشاری خون، دیس لیپیدمی، سندرم متابولیک و دیابت خبر می دهند و در ایران نیز با توجه به عوامل خطر مشترک شامل سیگار، سالمندی و بار بالای بیماری های متابولیک، الگوی مشابهی محتمل است. در مجموع، COPD در ایران و جهان شایع است، اما به علت محدودیت

---

1. Disability-adjusted life year



غربالگری مبتنی بر اسپیرومتری، ناهمگنی تعاریف و کم‌تشخیصی، بار واقعی آن در بسیاری از محیط‌ها دست‌کم گرفته می‌شود.

## فیزیولوپاتولوژی و ایمنوپاتولوژی التهاب در COPD

### آغاز التهاب: مواجهه‌ها، آسیب‌ها و میزبان مستعد

سیگار مهم‌ترین عامل خطر باقی مانده است. تماس مزمن با دود تنباکو که از ذرات معلق، گونه‌های فعال اکسیژن و ترکیبات سمی است، سلول‌های اپیتلیال راه هوایی، ماکروفاژهای آلوئولی و سایر سلول‌های مقیم را فعال می‌کند و به دنبال آن، مدارهای کموتاکتیک به فراخوانی سلول‌های التهابی می‌انجامند.

مواجهه‌های دیگری همچون آلودگی هوای بیرون و داخل (دود سوخت‌های زیستی، ذرات معلق محیطی، اوزون و اکسیدهای نیتروژن)، گرد و غبار شغلی و در برخی جمعیت‌ها آسیب راه هوایی در اوایل زندگی یا رشد ناکافی ریه، خطر را تشدید می‌کنند.

استعداد ژنتیکی نیز اهمیت دارد؛ کمبود آلفا-۱ آنتی‌تریپسین نمونه شاخص است و پلی‌مورفیسم‌های مسیرهای آنتی‌اکسیدانی (مانند NRF2)، مهارکننده‌های پروتئاز، میانجی‌های التهابی و سازوکارهای ترمیم بافتی، حساسیت فردی را تعدیل می‌کنند. تغییرات اپی‌ژنتیک و برهم‌کنش ژن محیط در این بین نقشی تقویت‌کننده دارد.

### ریز محیط سلولی مولکولی التهاب

در COPD پایدار، راه‌های هوایی و پارانشیم ریه میزبان ارتشاح پایدار نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های CD8 و تا حدی سلول‌های

B، تجمعات لنفوئیدی و زیرمجموعه‌هایی از ILCها هستند؛ نسبت این جمعیت‌ها بسته به فنوتیپ غالب، برونشیت مزمن در برابر آمفیزماتوز، تشدیدشونده مکرر در برابر کم‌تشدید، تغییر می‌کند.

سلول‌های مذکور مجموعه‌ای از پروتئازها، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، ROS/RNS و آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس را می‌سازند. ماکروفاژهای آلوئولی فنوتیپی التهاب‌زا پیدا می‌کنند: تولید CXCL8 (IL-8)، IL-6، IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و MMPها افزایش می‌یابد، فعالیت اکسیداتیو بالا می‌رود و در برخی بیماران فنوتیپ «primed» با پاسخ‌های اغراق‌آمیز به محرک‌های خفیف دیده می‌شود.

نوتروفیل‌ها در پاسخ به شیب‌های کموتاکتیک، به‌ویژه LTB<sub>4</sub>، IL-8 و CXCL1/2، فراخوانده می‌شوند و با رهایش الاستاز نوتروفیلی، کاتپسین G، پروتئیناز ۳، MPO و تشکیل NET، به تخریب بافتی، اختلال سد اپی‌تلیالی و پایداری التهاب کمک می‌کنند.

لنفوسیت‌های CD8 در بافت تجمع می‌کنند و از مسیرهای پرفورین/گرآنزیم یا Fas-FasL آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیال/اندوتلیال را القا می‌کنند؛ وجود فولیکول‌های لنفوئیدی حاوی سلول‌های B در دیواره راه‌های هوایی و پارانشیم، نشانه عرضه مزمن آنتی‌ژن و فعالیت ایمنی همورال موضعی است.

سلول‌های ساختاری شامل سلول‌های اپی‌تلیال، فیرو بلاست، عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال، تماشاگر منفعل نیستند؛ بلکه در پاسخ به آسیب، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها، فاکتورهای رشد (VEGF، PDGF، TGF- $\beta$ )، آلارمین‌ها (TSLP، IL-33) و پروتئین‌های ماتریکسی ترشح می‌کنند. اختلال عملکرد اپی‌تلیوم شامل نشت سد، اختلال پاکسازی مژکی، ناتنظیمی موسین‌ها و افزایش آپوپتوز است.



از منظر مولکولی، فعال‌سازی پایدار MAPK، NF- $\kappa$ B و JAK/STAT، برانگیختگی اینفلامازوم (مانند NLRP3) و سیگنال‌دهی استرس اکسیداتیو دیده می‌شود. این فعال‌سازی مزمن رونوشت سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی را تداوم می‌بخشد.

استرس اکسیداتیو ناشی از عوامل استنشاقی و سلول‌های ایمنی فعال، التهاب را تقویت می‌کند، به DNA، لیپید و پروتئین‌ها آسیب می‌زند، آنتی‌پروتئازها را غیرفعال و پاسخ‌های ضدالتهابی را مختل می‌کند؛ نتیجه این چرخه، کاهش حساسیت به کورتیکواستروئید است. عدم تعادل پروتئاز آنتی‌پروتئاز محور دیگری است: افزایش فعالیت الاستاز نوتروفیلی، کاتپسین‌ها و MMPها (به‌ویژه MMP-9 و MMP-12) با تخریب الاستین و سایر اجزای ECM، نابودی آرمیزماتوز آلئول‌ها و بازآرایی راه‌های هوایی را رقم می‌زند، درحالی‌که ظرفیت آنتی‌پروتئازی آلفا-1 آنتی‌تریپسین، TIMPs، SLPI) برای خنثی‌سازی کافی نیست.

در برخی فنوتیپ‌ها نشانه‌های ایمنی تطبیقی و حتی خودایمنی دیده می‌شود؛ گزارش‌هایی از اتوآنتی‌بادی علیه الاستین یا آنتی‌ژن‌های اپی‌تلیالی/اندوتلیالی وجود دارد و حضور فولیکول‌های لنفوئیدی می‌تواند بازتاب عرضه مزمن آنتی‌ژن باشد. افزون بر همه این‌ها، «التهاب سالخوردگی»<sup>۱</sup> و التهاب سیستمیک با افزایش IL-6، CRP و فیبرینوژن در COPD شایع است و به‌صورت بازخوردی آسیب ریوی را تشدید می‌کند.

## التهاب در تشدیدها و نقش آن در پیشرفت بیماری

تشدیدهای حاد، اغلب برانگیخته عفونت‌های تنفسی و ویروسی یا باکتریایی، آلاینده‌های محیطی یا عدم پایداری به دارو، به جهش‌های

1. Inflamm-aging

شدید التهابی می‌انجامند: اوج‌گیری نوتروفیل‌ها (و در شماری از بیماران ائوزینوفیل‌ها)، افزایش سایتوکاین‌های التهابی، تشدید استرس اکسیداتیو و برهم‌خوردن تعادل پروتئاز آنتی‌پروتئاز. این فازهای شعله‌ور می‌توانند کاهش گذرا یا پایدار عملکرد ریوی، تشدید بازآرایی و انباشت آسیب را در پی داشته باشند.

در فواصل تشدید نیز التهاب پایه مزمن برقرار است و به افت تدریجی عملکرد، تشدید علائم و گسترش بیماری‌های همراه کمک می‌کند. بنابراین COPD صرفاً «تخریب ساختاری» نیست؛ بلکه بیماری‌ای است که در آن التهاب، استرس اکسیداتیو و پروتئولیز به صورت شبکه‌ای درهم‌تنیده، اهداف نخستین درمان هستند.

### ویژگی‌های بالینی و فنوتیپ‌های بیماری

تظاهر بالینی معمول با دیس‌پنه پیش‌رونده، سرفه مزمن خلط‌دار، تولید خلط، خس‌خس و عدم تحمل فعالیت آغاز می‌شود. سن شروع کلاسیک بالاتر از ۴۰ سال و اغلب در سیگاری‌های فعلی یا سابق است؛ با این حال COPD غیرمرتبط با سیگار، برای مثال ناشی از دود سوخت‌های زیستی، آلودگی هوا یا استعداد ژنتیکی، در کشورهای با درآمد پایین و متوسط شایع است. شروع خزنده علائم تشخیص را به تعویق می‌اندازد و بیماران دیس‌پنه را به سالمندی یا کاهش آمادگی نسبت می‌دهند تا زمانی که انسداد جریان هوا و تشدیدها برجسته شود.

از منظر فنوتیپی، الگوهای غالب شامل برونشیت مزمن با سرفه و خلط برجسته، آمفیژماتوز با اتساع فضاهای هوایی و کاهش ظرفیت انتشار، فنوتیپ تشدیدشونده مکرر، COPD همپوشان با آسم (ACO)



و فنوتیپ‌هایی با غلبه بیماری‌های همراه قلبی عروقی یا متابولیک است. این فنوتیپ‌ها بازتاب الگوهای التهابی متفاوت و پیامدهای متمایزند.

بیماری‌های همراه، از بیماری‌های قلبی عروقی، سندرم متابولیک و پوکی استخوان گرفته تا سرطان ریه، اضطراب/افسردگی و سارکوپنی، به‌طور معنی‌دار بر ناتوانی و مرگ‌ومیر اثر می‌گذارند و احتمالاً با التهاب سیستمیک مشترک پیوند می‌خورند. شدت بار التهابی نیز میان بیماران یکسان نیست و با فراوانی تشدید و خطر پیشرفت همبستگی دارد.

### تشخیص و بیومارکرها: گشودن گره التهاب در COPD

#### اسپیرومتری، محدودیت جریان هوا و تصویربرداری

تشخیص COPD بر وجود محدودیت پایدار جریان هوا در اسپرومتری استوار است: نسبت  $FEV_1/FVC$  پس از برونکودیلاتور کمتر از ۰٫۷۰ یا طبق برخی راهنماها کمتر از حد پایین طبیعی (LLN). شدت بیماری معمولاً با درصد پیش‌بینی‌شده  $FEV_1$  درجه‌بندی می‌شود.

تصویربرداری، از رادیوگرافی قفسه سینه تا HRCT، به تبیین فنوتیپ ساختاری کمک می‌کند: نواحی کم‌دانسیته آمفیژم، ضخیم شدن دیواره راه‌های هوایی، برونشکتازی و سایر ناهمگنی‌های معماری مشهود است. شاخص‌های کمی CT مانند درصد نواحی کم‌دانسیته (LAA) و سنج‌های ضخامت دیواره، گاهی با افت عملکرد و شاید با شدت التهاب بازآرایی بافتی همخوانی نشان می‌دهند، هرچند برای اندوتایپ‌گذاری التهابی کفایت نمی‌کنند.

### بیومارکرهای التهابی در COPD و محدودیت‌های آن‌ها

بیومارکرهای سیستمیک نظیر CRP، فیبرینوژن، TNF- $\alpha$ ، IL-6، تعداد WBC، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و شاخص‌های مرکب مانند شاخص التهاب ایمنی سیستمیک<sup>1</sup> (SII) در مطالعات متعدد با مرگ‌ومیر، خطر تشدید و بار بیماری همراه ارتباط داشته‌اند. در سطح راه هوایی، درصد نوتروفیل خلط، غلظت سایتوکاین‌هایی همچون TNF، IL-8 و IL-1 $\beta$  در خلط، سنج‌های تنفسی بازدمی (EBC) و یافته‌های BAL/بیوپسی برای پروفایل‌سازی موضعی استفاده شده‌اند. با این همه، بسیاری از این نشانگرها اختصاصیت پایینی دارند، تحت‌تأثیر بیماری‌های همراه و درمان نوسان می‌کنند و آستانه‌های استاندارد شده بالینی ندارند؛ از این رو بیشتر ارزش پیش‌آگهی دارند تا هدایت قطعی درمان.

بیومارکرهای نوظهور شامل پنل‌های microRNA و الگوهای متیلاسیون تا امضاهای متابولومیک و ترنسکریپتومیک، نوید تفکیک بهتر فنوتیپ‌های «التهابی» COPD را می‌دهند، اما هنوز کاربرد روتین ندارند. در عمل، تصمیم‌گیری بالینی باید با ادغام داده‌های فیزیولوژیک، سابقه تشدید، تصویربرداری و پروفایل بیماری‌های همراه انجام شود.

### دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد و اصول مدیریت

راهنمای GOLD چارچوبی شواهد محور و آینده‌نگر ارائه می‌کند و در به‌روزرسانی ۲۰۲۳ بر ناهمگنی COPD از جمله بُعد التهابی، تأکید دارد. مدیریت حول چهار محور سازمان می‌یابد: درمان دارویی متناسب با

---

1. Systemic Immune-Inflammation Index



بار علائم و خطر تشدید؛ مداخلات غیردارویی؛ مدیریت تشدید حاد؛ و درمان‌های هدفمند فنوتیپی در موارد مناسب.

طبقه‌بندی صرف بر پایه مراحل اسپیرومتري جای خود را به رویکردی پویا داده است که گروه‌بندی اولیه با علائم و سابقه تشدید آغاز می‌شود و در مراحل افزایش درمان، بیومارکرها و فنوتیپ‌ها برای مثال COPD ائوزینوفیلی نیز لحاظ می‌گردند.

اصول مشترک در اغلب راهنماها عبارت است از ترک سیگار، واکسیناسیون (آنفلوانزا، پنوموکوک، کووید-۱۹)، توانبخشی ریوی، بهینه‌سازی تکنیک استنشاق، تعدیل پله‌ای درمان، مدیریت بیماری‌های همراه و توجه به مراقبت تسکینی در مراحل پیشرفته. راهنماهای ملی (از جمله پروتکل‌های ایران) این اصول را با ملاحظات دسترسی دارویی و اپیدمیولوژی محلی تطبیق می‌دهند و در محیط‌هایی با شیوع بالای آسم و COPD، سندرم ACO توجه ویژه می‌یابد.

### درمان‌های موجود و نوظهور با تمرکز بر التهاب

#### راهنمای ضدالتهاب کلاسیک

اثر ضدالتهابی کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) در COPD به قوت آسم نیست و کاربرد آن به طبقه‌بندی بیمار بستگی دارد. در بیماران متوسط تا شدید با تشدیدهای مکرر و شواهد التهاب ائوزینوفیلی، افزودن ICS می‌تواند فراوانی تشدید را کاهش دهد؛ این مداخله معمولاً در قالب ترکیب با LABA یا درمان سه‌گانه LABA/LAMA/ICS به‌کار می‌رود. در مقابل، در ائوزینوفیل پایین‌نه‌تنها سودی روشن دیده نمی‌شود، بلکه خطراتی مانند پنومونی، کاهش تراکم استخوان و سرکوب محور آدرنال برجسته می‌گردد؛ ازاین‌رو بعضی

راهنماها استفاده هدایت شده با ائوزینوفیل را توصیه می کنند و قطع سنجیده ICS را در پروفایل های کم ائوزینوفیل بی خطر می دانند.

ماکرولیدها، به ویژه آزیترومایسین با دوز پایین درازمدت، به عنوان تعدیل کننده برای کاهش تشدیدها در بیماران منتخب مفید بوده اند، اما نگرانی از مقاومت میکروبی و عوارض، کاربرد وسیع را محدود می کند. مهارکننده PDE4 مانند روفلومیلاست با مهار مسیرهای میلوئیدی و کاهش رهایش سایتوکاین ها، در فنوتیپ برونشیتی مزمن تشدیدشونده مؤثر است، هرچند تحمل پذیری (تهوع، کاهش وزن، عوارض روان پزشکی) چالش برانگیز است.

کورتیکواستروئید خوراکی در فاز حاد تشدید جایگاه دارد، اما مصرف نگهدارنده طولانی مدت به دلیل نبود سود مرگومیری و بار عوارض توصیه نمی شود.

راهبردهای دیگر از جمله آنتی اکسیدان هایی مانند N-استیل سیستئین و کربوسیستئین تا فعال کننده های Nrf2، استاتین ها و مهارکننده های ریزمولکول های سیگنال دهی (برای مثال p38 MAPK یا JAK)، در کارآزمایی های اولیه نشانه هایی از اثربخشی نشان داده اند، ولی شواهد قاطع و نسبت سود/ضرر مطلوب برای پذیرش گسترده هنوز فراهم نشده است.

مسیرهای استنشاقی ضدالتهاب برای پیشینه کردن اثر موضعی و کاستن از عوارض سیستمیک در دست بررسی اند.

### **رویکردهای بیولوژیک و دقیق ضدالتهابی**

با موفقیت بیولوژیک ها در آسم، هدف گیری مسیرهای مشابه در COPD، به ویژه در بیماران با فنوتیپ ائوزینوفیلی یا التهاب مختلط،



مورد توجه قرار گرفته است. آنتی‌بادی‌های ضد IL-5 (مانند میپولیزوماب و بنرالیزوماب) در جمعیت‌های COPD ائوزینوفیلی نتایج ناهمگون داشته‌اند: کاهش ملایم تشدید در زیرگروه‌های با ائوزینوفیل بالا مشاهده شده، اما سودمندی آنها یکنواخت نبوده است؛ کارآزمایی‌های جاری بر دقیق‌تر کردن معیارهای انتخاب بیمار متمرکزند. هدف‌گیری IL-33، IL-4/IL-13 و سایر آلارمین‌های اپی‌تلیالی، از جمله TSLP، در حال مطالعه است، به‌ویژه در بیماران با بیماری راه هوایی مختلط یا ACO.

مهار مسیرهای فراخوان نوتروفیل، برای نمونه آنتاگونیست‌های CXCR2 یا راهبردهای ضد IL-8، از نظر مفهومی جذاب است و در فازهای اولیه کاهش ورود نوتروفیل را نشان داده، اما انتقال این دستاورد به نقاط پایانی سخت بالینی هنوز قطعی نیست. رویکردهای ایمنی تنظیمی (نقاط بازرسی) در ریه، افق پژوهشی نوظهوری‌اند و تا ترجمه بالینی فاصله دارند. درمان‌های سلولی مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز به‌دلیل ظرفیت تعدیل ایمنی و ترمیم بافتی در COPD آزموده می‌شوند؛ داده‌های اولیه ایمنی مناسب و نشانه‌هایی از کاهش التهاب را گزارش کرده‌اند، هرچند شواهد قاطع کارایی هنوز فراهم نشده است.

به‌نظر می‌رسد در آینده ترکیب درمان‌ها یا هدف‌گیری شبکه‌ای، برای مثال بیولوژیک به‌همراه ریزمولکول یا حتی دو بیولوژیک با هدف‌های مکمل، برای مهار پیچیدگی التهاب COPD ضرورت یابد؛ بدیهی است که چنین راهبردهایی تنها در چارچوب پزشکی دقیق و طبقه‌بندی مبتنی بر اندوتایپ التهابی معنا می‌یابد.

### درمان‌های کمکی و حمایتی

با وجود تمرکز بر التهاب، برونکودیلاتورها (LABA و LAMA) همچنان زیربنای درمان هستند؛ آن‌ها علائم را بهبود و خطر تشدید را کاهش می‌دهند، هرچند اثر ضدالتهابی مستقیم محدودی دارند. توانبخشی ریوی، بهینه‌سازی تغذیه، واکسیناسیون، ترک سیگار و مدیریت فعال بیماری‌های همراه اجزای جدایی‌ناپذیر مراقبت‌اند.

در بیماران هیپوکسمیک، اکسیژن‌درمانی طولانی‌مدت (حداقل ۱۵ ساعت در شبانه‌روز) بقای بیماران را بهبود می‌دهد و در بیماران هیپرکاپنیک، تهویه غیرتهاجمی می‌تواند پیامدها را ارتقا دهد. در بیماران منتخب، جراحی یا مداخلات اندوبرونشیال کاهش حجم ریه با بهبود مکانیک تنفسی، بار استرس مکانیستی و التهاب ثانویه را نیز می‌کاهد.

در مراحل انتهایی، پیوند ریه گزینه درمانی نهایی است. ابزارهای نوین حمایتی، از تله‌مدیسین و پایش هوشمند مصرف اسپری تا نشانگرهای راه دور برای تشخیص زودهنگام آغاز تشدید، به سوی مراقبت شخصی‌سازی‌شده و پیشگیری ثانویه می‌روند.

### شکاف دانش، چالش‌ها و مسیرهای آینده

با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه، پرسش‌های بنیادی بی‌پاسخ مانده‌اند. ناهمگنی التهاب، از نوتروفیلی تا ائوزینوفیلی یا التهاب کم‌علامت، طبقه‌بندی و اندوتایپ‌گذاری پیش‌بینی‌پاسخ درمانی را دشوار کرده است. بیومارکرهای معتبر، تکرارپذیر و قابل اتکا برای هدایت درمان، فراتر از نقش صرفاً پیش‌آگهی‌دهنده، هنوز کمیاب‌اند.



هدفگیری التهاب نوتروفیلی نیاز برآورده نشده عمده‌ای است؛ شکست بسیاری از داروهای ضدنوتروفیل در کارآزمایی‌ها احتمالاً از مسیرهای جبرانی و هم‌پوشانی سیگنال‌های کموتاکتیک ناشی می‌شود و شاید به انسداد ترکیبی یا مهار بالادست نیاز باشد.

سهم نسبی التهاب در برابر استرس مکانیستیکی، کشش آلوئولی و اختلال عروقی در پیشرفت COPD به روشنی معلوم نیست و تمایز «التهاب فعال قابل‌مداخله» از «آسیب ساختاری برگشت‌ناپذیر» برای تصمیم‌سازی بالینی حیاتی است. مطالعات طولی برای رصد تکامل فنوتیپ‌های التهابی، دینامیک تأثیر تشدیدها بر تغییر فنوتیپ و اثر مداخله زودهنگام بر تاریخ طبیعی بیماری، اولویت پژوهشی دارد.

بیولوژیک‌ها در COPD هنوز در آغاز راه‌اند و به کارآزمایی‌های تصادفی سخت در بیماران به‌دقت فنوتیپ‌گذاری شده نیاز است تا معیار انتخاب، پایش ایمنی، هزینه اثربخشی و توالی‌درمانی روشن شود. از منظر ترجمانی، مدل‌های انسانی نزدیک‌تر به التهاب COPD، از مدل‌های دود مزمن حیوانی به پلتفرم‌های *ex vivo* انسانی، برای پر کردن شکاف آزمایشگاه بالین لازم‌اند.

در نهایت، در محیط‌های با منابع محدود، از جمله بسیاری از مناطق ایران، چالش‌های اجرایی مانند دسترسی نابرابر به اسپری‌های پیشرفته و بیولوژیک‌ها، محدودیت آزمون‌های بیومارکر/تصویربرداری و ظرفیت اندک توانبخشی، به طراحی راهبردهای متناسب با سطح منابع، ظرفیت‌سازی و کارآزمایی‌های عمل‌گرایانه نیاز دارد تا دانش التهاب COPD به سود جمعیت ترجمه شود.

1. De Oca et al. The global burden of COPD: epidemiology and effect on global health. ScienceDirect. 2025.
2. Wang et al. An analysis for the Global Burden of Disease Study 2021: national-level prevalence of COPD. BMC Medicine. 2025;23(1):158.
3. Naeem et al. Mapping the global distribution, risk factors, and temporal trends of COPD from 1990 to 2021. BMC Pulmonary Medicine. 2025;25(1):103.
4. Safiri et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019. BMJ. 2022;376:e068831.
5. Sharifi et al. Burden of obstructive lung disease study in Tehran: prevalence based on post-bronchodilator spirometric criteria. Lippincott Journals. 2015;29(4):312–318.
6. Kiani et al. Profile and preliminary results of Iranian sub-cohort chronic obstructive pulmonary disease study. BMC Pulmonary Medicine. 2021;21(1):187.
7. Heidari-Faroozan et al. National, subnational, and risk-attributed burden of chronic respiratory diseases in Iran, 1990–2019. BMC Public Health. 2023;23(1):621.
8. Kiani et al. Prevalence of different comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. Nature Medicine. 2021;27(8):1351–1363.
9. Han et al. Prevalence and prognostic significance of systemic inflammation index and dietary factors in COPD. Dove Medical Press. 2025;10(2):e1293.
10. Boers et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, mortality, and trends. NIH Reports. 2023;14(3):245–258.



11. Sharifi et al. Prevalence and risk factors for COPD in northern Iran. NIH Database. 2020.
12. Sharifi et al. Burden of obstructive lung disease study in Iran. NIH Reports. 2019;17(2):119–129.
13. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): key facts and statistics. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: [[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))](<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-%28copd%29>).
14. Raddadi et al. Health literacy and quality of life in Iranian persons with COPD. Respiratory Medicine (ScienceDirect). 2022;195:106784.
15. Dastenaei et al. Association of lifestyle components with prevalence of COPD. Respiratory Research. 2025;26(1):145.
16. Varmaghani et al. Prevalence of asthma, COPD, and chronic bronchitis in Iran: a meta-analysis. Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology (IJAAI). 2016;15(3):188–197.
17. Wang et al. Chronic obstructive pulmonary disease across three decades: trends and mortality burden. Frontiers in Public Health. 2025;13:1263492.
18. Adeloye et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease, 1990–2019: a systematic analysis. The Lancet Global Health. 2022;10(5):e758–e779.

## فصل ۶. برونشکتازی و اختلالات التهابی مزمن راه‌های هوایی

### اپیدمیولوژی: چشم‌انداز جهانی و ایران

برونشکتازی به صورت کلاسیک اتساع برگشت‌ناپذیر برونش‌ها همراه با عفونت مزمن، التهاب و آسیب راه‌های هوایی تعریف می‌شود؛ اختلالی که دقیقاً در تلاقی عفونت، نارسایی دفاع میزبان و التهاب آسیب‌زا قرار دارد. داده‌های اپیدمیولوژیک نوین، بر پایه تصویربرداری با دقت بالا و رژیستری‌های بالینی، نشان می‌دهند این بیماری بسیار شایع‌تر از آن است که تا چند سال پیش تصور می‌شد و روند شیوع در بسیاری از مناطق رو به افزایش است.

فراتحلیلی شامل ۱۵ مطالعه جمعیتی با پوشش حدود ۴۳۸ میلیون نفر، شیوع تجمیعی حدود ۶۸۰ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر (نزدیک به ۰/۷ درصد) را برآورد کرده است؛ بنابراین برونشکتازی به‌هیچ‌وجه بیماری نادری به‌شمار نمی‌آید. در چین، شیوع در بزرگسالان طی ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۷ از حدود ۷۵.۵ به ۱۷۴.۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر رسید و در اروپا نیز برآوردها، بسته به سن، شدت استفاده از تصویربرداری و تعریف‌های رژیستری، بین ۶۷ تا ۵۶۶ در هر ۱۰۰ هزار نفر نوسان دارد.



در بریتانیا (۲۰۱۳)، شیوع در سنین بالا از ۵۰۰ در هر ۱۰۰ هزار فراتر رفت. بار مرگ‌ومیر قابل‌اعتنا است؛ در کوهورت‌های آینده‌نگر، مرگ‌ومیر چهار تا پنج‌ساله حدود ۱۶ تا ۲۴.۸ درصد گزارش شده است. از منظر اتیولوژی، در سطح جهانی، برونشکتازی با منشأ عفونی سهم غالب دارد و پس از آن، موارد ایدیوپاتیک و برونشکتازی پس از سل قرار می‌گیرند. هم‌زمان، زیرگروه‌های مرتبط با COPD و آسم نیز گزارش می‌شوند که بازتاب همپوشانی مکانیسم‌های التهابی و ساختاری در بخشی از بیماران است.

داده‌های شرق آسیا رشد سریع و شیوع بالا را برجسته می‌کنند؛ بار تاریخی سل، آلودگی شهری و دسترسی رو به گسترش به HRCT احتمالاً از عوامل محرک‌اند. درباره ایران، شواهد جمعیتی قوی محدود است و گزارش‌های بیمارستانی، موارد شدیدتر را بیش‌نمایی می‌کنند؛ با این‌حال، با توجه به بومی بودن تاریخی TB و گزارش‌های بالینی از برونشکتازی پس از سل، می‌توان انتظار داشت بار واقعی قابل‌توجه باشد و با گسترش دسترسی به HRCT، شیوع مشاهده‌شده در سال‌های پیش رو افزایش یابد.

در مجموع، برونشکتازی مسئله‌ای رو به رشد در سلامت عمومی است و بار آن در جهان و احتمالاً در ایران، سال‌ها دست‌کم گرفته شده است.

### پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی

برونشکتازی زاده و تداوم‌یافته چرخه‌ای معیوب از عفونت، التهاب، آسیب ساختاری و بازآرایی بافتی است. در مدل کلاسیک کول، یک ضربه اولیه، از عفونت شدید و انسداد راه هوایی تا آسیب‌ر، نقص

ایمنی یا اختلالات مادرزادی، معماری راه هوایی و عملکرد مژک‌ها را مختل می‌کند و پاکسازی موکوسیلیاری کاهش می‌یابد.

تجمع ترشحات محیط را برای کلونیزاسیون باکتریایی مهیا می‌کند و این کلونیزاسیون، التهاب نوتروفیلی پایا را برمی‌انگیزد. التهاب حاصل با رهایش پروتئازها، گونه‌های فعال اکسیژن و میانجی‌های نوتروفیلی، دیواره راه هوایی را تخریب می‌کند، اختلال پاکسازی را تعمیق می‌بخشد، اتساع برونش‌ها را پیش می‌برد و چرخه را پابرجا نگه می‌دارد. عوامل مستعدکننده متنوع‌اند: پنومونی یا سل قبلی، عفونت‌های دوران کودکی (سیاه‌سرفه، سرخک)، نقص‌های ایمنی اکتسابی یا اولیه (برای نمونه CVID یا کمبود زیرگروه‌های IgG)، دیس‌کینزی اولیه مژکی، هتروزیگوت‌های CFTR، انسدادهای موضعی (تومور، جسم خارجی) و بیماری‌های بافت همبند و خودایمنی.

در بسیاری از بیماران علت نهایی ایدیوپاتیک باقی می‌ماند؛ فراوانی نسبی موارد ایدیوپاتیک در رجیستری‌ها بر نقش حساسیت‌های میزبانی پنهان یا آسیب‌های شناخت‌نشده دلالت دارد. از منظر ایمونولوژیک، التهاب عمدتاً نوتروفیلی است، هرچند ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و گاه ائوزینوفیل‌ها نیز مشارکت دارند. نوتروفیل‌های فراخوانده‌شده به لومن راه هوایی الاستاز، کاتپسین‌ها، NET و ROS را می‌کنند. هرچند NET‌ها در به دام انداختن باکتری‌ها نقش دارند، به اپی‌تلیوم آسیب می‌زنند و التهاب را پایدار می‌کنند. الاستاز نوتروفیل به‌ویژه پاتوژنیک است: با تجزیه الاستین و عناصر غشای پایه، یکپارچگی اپی‌تلیوم مزانشیم را مختل می‌کند، ترمیم را به تعویق می‌اندازد و شدت بیماری، فراوانی تشدیدها و افت عملکرد ریوی را پیش‌بینی می‌کند.



ماکروفاژهای راه هوایی فنوتیپ فعال و التهاب‌زا نشان می‌دهند و TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و MMPها تولید می‌کنند؛ سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه می‌کنند و پاسخ‌های تطبیقی را تداوم می‌بخشند. حضور تجمعات سلول‌های B در کنار برونش‌ها (فولیکول‌های لنفوئیدی) نشانه تحریک مزمن وابسته به آنتی‌ژن است.

سلول‌های ساختاری راه هوایی تماشاگر منفعل نیستند. اپی‌تلیوم آسیب‌دیده با ترشح GM-CSF، G-CSF، CXCL5، IL-8، موسین‌ها و آلامین‌هایی مانند IL-33، مدارهای فراخوان نوتروفیل را تقویت می‌کند. بازسازی اپی‌تلیال ناکامل است؛ نقص در بازسازی سد، ترمیم نابجا را به دنبال دارد و سیگنال‌دهی تشدید می‌شود.

از منظر سایتوکاینی، در حالت پایدار و به‌ویژه در تشدیدها، سطوح TGF- $\beta$ ، IL-6، TNF، IL-8 و گاه IL-1 $\beta$  افزایش می‌یابد. تعادل پروتئاز/ MMP و TIMP به‌سوی تخریب متمایل است و استرس اکسیداتیو بالا با تضعیف آنتی‌پروتئازها و آسیب سلولی سیگنال‌دهی التهابی (مثلاً NF-KB) را تشدید می‌کند.

در شماری از فنوتیپ‌ها برای نمونه در ABPA یا برونشکتازی ائوزینوفیلی، مؤلفه نوع ۲ نیز وارد مدار می‌شود و لایه دیگری از پیچیدگی ایجاد می‌کند. هم‌رخدادی برونشکتازی با آسم یا COPD نیز به همپوشانی اندوتایپ‌های التهابی در بخشی از بیماران اشاره دارد. پیشرفت بیماری عمدتاً از مسیر تشدیدهای مکرر رخ می‌دهد. هر تشدید جهشی در بار التهابی ایجاد می‌کند، آسیب ساختاری برجا می‌گذارد و به افت بیشتر عملکرد می‌انجامد. در گذر زمان دیواره راه هوایی دچار هیپرتروفی عضله صاف، فیبروز زیر اپی‌تلیال، ضخیم‌شدن پیرامون برونش و نوزایی عروقی می‌شود.

هیپرتروفی غدد موکوسی و متاپلازی سلول‌های گابت تجمع موکوس را تشدید می‌کنند. اتساع راه هوایی بر اثر از دست رفتن کشسانی و تخریب بافت‌های حمایتی، مکانیک تنفسی را تغییر داده، کلاپس را تسهیل می‌کند و پاکسازی را بیش‌ازپیش مختل می‌سازد. برآیند این فرآیندها افت تدریجی عملکرد ریه، افزایش بار علائم و کاهش کیفیت زندگی است. برونشکتازی، به این ترتیب، یک بیماری ساختاری ایستا نیست؛ بلکه حالتی پویاست که در آن التهاب، عفونت، اختلال پاکسازی و سیگنال‌دهی به صورت شبکه‌ای درهم قفل شده‌اند.

### تظاهرات بالینی

نمای هسته‌ای بیماری با سرفه مزمن خلط‌دار، اغلب با حجم زیاد خلط چرکی، و عفونت‌های تنفسی عودکننده نمودار می‌شود. تشدیدها، که به طور سنتی به بدتر شدن علائم دست‌کم به مدت ۴۸ ساعت تعریف می‌شوند، لحظات کلیدی سیر بیماری‌اند و با افزایش حجم یا چرکی شدن خلط، تشدید دیس‌پنه، خستگی و بی‌حالی مشخص می‌شوند؛ هم‌پیتیزی در درجات مختلف نیز شایع است. بسیاری از بیماران سال‌ها پیش از تشخیص علائم داشته‌اند و بیماری عموماً در میانسالی به بعد رخ می‌نماید، هرچند اشکال مادرزادی می‌توانند زودتر ظاهر شوند. در معاینه، کراکل‌ها، خس‌خس، رال‌های خشن و نشانه‌های هیپراینفلاسیون دیده می‌شود و در مراحل پیشرفته، گاه چماقی شدن انگشتان مشاهده می‌گردد. بیماری‌های همراهی مانند سینوزیت مزمن، رفلکس معده مری و آسپیره، و نیز نقص‌های ایمنی شایع‌اند و شدت بیماری را تشدید می‌کنند.



در سال‌های اخیر رویکرد «ویژگی‌های قابل‌درمان» جایگاه پررنگی یافته است: بیمار به‌جای یک برچسب کلی، بر پایه صفاتی چون نقص پاکسازی، کلونیزاسیون با سودوموناس، فنوتیپ تشدیدکننده مکرر، ترشح بیش‌ازحد موکوس، الگوی التهابی و بار بیماری‌های همراه ارزیابی و درمان می‌شود. شدت علائم معمولاً با گستره درگیری رادیولوژیک، بار باکتریایی راه هوایی و فراوانی تشدیدها همبستگی دارد.

### تشخیص و بیومارکرها

سنگ‌بنای تشخیص، تأیید HRCT است که اتساع برونش، از دست‌رفتن تیپ‌رینگ طبیعی، افزایش نسبت قطر برونش به شریان و ضخیم‌شدن دیواره را نشان می‌دهد. شاخص‌های کمی CT، از جمله تحلیل کمی تیپ‌رینگ و مساحت دیواره، به‌عنوان بیومارک‌های تصویری در حال توسعه‌اند و ابزارهای مبتنی بر الگوریتم می‌توانند راه‌های هوایی برونشکتاتیک را دقیق‌تر از حالت طبیعی تفکیک کنند.

فراتر از تصویربرداری، ارزیابی علل زمینه‌ای، سنجش پیامدهای عملکردی، مستندسازی کلونیزاسیون میکروبی و برآورد بار التهابی ضرورت دارد. اسپیرومتري غالباً الگوی انسدادی یا مختلط را نشان می‌دهد و اندازه‌گیری ظرفیت انتشار، حجم‌های ریوی و آزمون‌های ورزشی ارزیابی را تکمیل می‌کنند.

میکروبیولوژی خلط محور تشخیص عملی است. کشت‌های سریال باکتریایی، مایکوباکتریال و قارچی، حضور پاتوژن‌های کلونیزه‌کننده یا عفونی‌کننده، از هموفیلوس آنفلوانزا و سودوموناس آئروژینوزا تا مایکوباکتریوم‌های غیرسلی را آشکار می‌سازد و بار باکتریایی بالا یا کلونیزاسیون مزمن معمولاً با پیامدهای ضعیف‌تر همراه است.

بیومارکرهای التهابی مورد مطالعه شامل درصد نوتروفیل خلط، فعالیت الاستاز، شاخص‌های IL-8، NET، مایلوپراکسیداز، MMP، سنجه‌های بازدمی و نشانگرهای خونی سیستمیک مانند CRP، فیبرینوژن و IL-6 است؛ با این‌همه هنوز هیچ‌یک برای طبقه‌بندی روتین بالینی اعتبارسنجی نهایی نشده‌اند.

ارزیابی علل زمینه‌ای باید نظام‌مند و هدفمند باشد: اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها (IgM، IgA، IgG و زیرگروه‌های IgG)، بررسی ABPA (IgE تام، IgE/IgG اختصاصی آسپرژیلوس و تعداد ائوزینوفیل)، غربالگری بیماری‌های خودایمنی، ارزیابی CFTR (به روش ژنتیک یا کلرید عرق در بیماران جوان‌تر یا با تابلوی غیرمعمول)، سنجش عملکرد مژکی (نیتریک اکسید بینی، میکروسکوپ الکترونی یا پنل‌های ژنتیکی)، و بررسی آسپیره یا رفلکس معده مری. در مراکز تخصصی، برونکوسکوپی با لاواژ یا بیوپسی می‌تواند برای نمونه‌گیری از راه‌های هوایی تحتانی، کاوش انسداد موضعی یا جست‌وجوی اتیولوژی‌های غیرمعمول به‌کار رود.

پایش طولی بیومارکرها، برای نمونه افزایش پیشرونده فعالیت الاستاز نوتروفیلی یا کاهش  $FEV_1$ ، در پیش‌آگهی و برنامه‌ریزی درمانی سودمند است. برای برآورد شدت و خطر، شاخص شدت برونشکتازی (BSI) و نمره FACED با ادغام سن،  $FEV_1$ ، کلونیزاسیون با سودوموناس، گستره درگیری رادیولوژیک، دیس‌پنه، سابقه تشدید، شاخص توده بدنی و بستری‌ها، طبقه‌بندی قابل اتکایی ارائه می‌کنند.

### 🌿 رهنمودهای مبتنی بر شواهد و اصول مدیریت

در مقایسه با آسم و COPD، شمار کارآزمایی‌های تصادفی با کیفیت در



برونشکتازی کمتر است و رهنمودها ناگزیر بر ترکیبی از شواهد محدود و اجماع کارشناسی استوارند. توصیه محوری راهنماهای اروپایی و بین‌المللی اتخاذ رویکردی چندوجهی است که با شناسایی و درمان علل زمینه‌ای آغاز می‌شود، سپس پاکسازی راه هوایی و بهینه‌سازی موکوسیلیاری، مدیریت عفونت مزمن و تشدیدها و به‌کارگیری درمان‌های ضدالتهابی و مداخلات همراه را دنبال می‌کند و در تمام این مراحل، بیماری‌های همراه به‌طور فعال مدیریت می‌شوند.

پارادایم «ویژگی‌های قابل‌درمان» در این میان نقش کلیدی دارد؛ به‌جای نسخه واحد برای همه، صفات غالب بیمار، از بار باکتریایی بالا و فنوتیپ تشدیدکننده مکرر تا ترشح بیش‌ازحد موکوس و الگوی التهابی، مسیر درمان را تعیین می‌کند. پیشگیری ثانویه با واکسیناسیون، توان‌بخشی ریوی، برنامه‌های پایش منظم و حمایت تغذیه‌ای اجزای ضروری مراقبت‌اند.

در محیط‌هایی با منابع پایین، انطباق عملی رهنمودها اهمیت دارد؛ اولویت‌بندی مداخلات مقرون‌به‌صرفه مانند پاکسازی راه هوایی، استفاده محتاطانه و انتخابی از ماکرولید طولانی‌مدت و بهره‌گیری بهینه از درمان‌های استنشاقی در شرایط محدودیت دسترسی به HRCT یا آزمایش‌های پیشرفته.

### درمان‌های کنونی و نوظهور

#### پاکسازی راه هوایی و تقویت موکوسیلیاری

پاکسازی مؤثر راه هوایی سنگ‌بنای درمان است. فیزیوتراپی قفسه سینه از درناژ وضعیتی و پرکاشن تا تکنیک‌های فعال چرخه تنفس، به‌همراه وسایل ایجاد فشار بازدمی مثبت و دستگاه‌های نوسانی،

ارتعاش با فرکانس بالا در دیواره قفسه سینه و برنامه‌های ورزشی، به کاهش بار ترشحات و قطع حلقه عفونت التهاب کمک می‌کند. محلول نمکی هیپرتونیک یا مانیتول استنشاقی با آبرسانی موکوس، دفع ترشحات را تسهیل می‌کند.

موکولیتیک‌ها مانند N-استیل سیستئین و کربوسیستئین نیز در کاهش ویسکوزیته خلط و شاید کاهش تشدیدها سودمندند؛ هرچند کیفیت شواهد در برخی حوزه‌ها ناهمسان است. موفقیت این بسته درمانی به خودمدیریتی بیمار، پایبندی و آموزش مؤثر وابسته است. عواملی که هنوز کمتر از نیاز مطالعه شده‌اند.

### آنتی‌بیوتیک‌ها و درمان‌های سرکوب‌کننده

آنتی‌بیوتیک‌ها محور مدیریت تشدیدها هستند و دوره‌های هدفمند بر اساس کشت، اغلب در طول حدود دو هفته، به کار می‌رود. در بیماران با تشدیدهای مکرر، درمان سرکوب‌کننده طولانی‌مدت مدنظر قرار می‌گیرد. ماکرولید درازمدت برای نمونه آزیترومایسین سه‌نوبت در هفته، در کارآزمایی‌ها کاهش چشمگیر تشدیدها و بهبود کیفیت زندگی را در بیماران منتخب فاقد کلونیزاسیون سودوموناس نشان داده است؛ اثرات تعدیل‌ایمی ماکرولیدها احتمالاً همسنگ اثرات ضد میکروبی در این زمینه است.

در حضور کلونیزاسیون سودوموناس، آنتی‌بیوتیک‌های استنشاقی مانند توبراسین یا کلیستین، بار باکتریایی و فراوانی تشدید را کاهش می‌دهند و برخی مراکز از الگوهای دوره‌ای on/off استفاده می‌کنند. با این حال، خطر مقاومت و عوارض باید پیوسته پایش و راهبرد درمانی دوره‌ای بازبینی شود.



## درمان‌های ضدالتهابی و تعدیل‌کننده میزبان

با توجه به محوریت التهاب، مهار مسیرهای نوتروفیلی و پروتئولیتیک مورد توجه است، هرچند شواهد بالینی هنوز در حال تکمیل است. مهارکننده‌های الاستاز نوتروفیل و راهبردهای بالادستی‌تر مانند مهار DPP1 (برای نمونه برنسوکاتیب<sup>۱</sup> که بلوغ پروتئازهای نوتروفیل را کاهش می‌دهد) در کارآزمایی‌ها نویدهایی از کاهش تشدید و کاهش بیومارکرهای راه هوایی نشان داده‌اند، اما به داده‌های فاز پیشرفته نیاز است.

کورتیکواستروئید استنشاقی به‌طور روتین توصیه نمی‌شود، مگر در حضور ازدیاد حساسیت برونشial یا همپوشانی آئوزینوفیلی/آسم؛ دلیل آن شواهد محدود از سود و نگرانی از پنومونی است. مهارکننده‌های PDE4، آنتی‌بادی‌های ضد مسیرهای کموتاکتیک (نظیر محور IL-8/CXCR2) و مهارکننده‌های p38 MAPK در حال ارزیابی‌اند و نتایج در کوهورت‌های برونشکتازی ناهمگون بوده است.

فراتر از مهار التهاب، تقویت دفاع میزبان، برای نمونه ایمونوگلوبولین استنشاقی، پپتیدهای ضد میکروبی یا آنتی‌اکسیدان‌ها و همچنین ارتقای پاکسازی موکوس نیز در حال بررسی است؛ کاربرد DNase تنها در فنوتیپ‌های بسیار منتخب قابل طرح است و به‌صورت عمومی توصیه نمی‌شود.

## مداخلات جراحی و اینترونشنال

در برونشکتازی موضعی مقاوم به دارویی، به‌ویژه در بیماران جوان‌تر با عملکرد نسبتاً محفوظ، رزکسیون محدود می‌تواند علائم و تشدیدها

1. Brensocatib

را کاهش دهد. در هموپتیزی شدید، آمبولیزاسیون شریان برونشیاال روش استاندارد کنترل خونریزی است. در بیماری منتشر و مرحله انتهایی، پیوند ریه برای بیماران واجد شرایط مطرح می‌شود.

### راهبردهای نوظهور و پزشکی دقیق

جهت‌گیری آینده به سوی هدف‌گیری دقیق اندوتایپ‌های التهابی و پروفایل‌های میکروبی است. بیولوژیک‌های ضد IL-5، ضد IL-17، ضد IL-1 و مهار محور IL-8/CXCR2 ممکن است در زیرگروه‌های با التهاب نوتروفیلی برجسته سودمند باشند، هرچند شواهد قطعی در برونشکتازی هنوز محدود است.

فاژتراپی، هم‌افزایی فاژ آنتی‌بیوتیک، مدولاسیون میکروبیوم راه هوایی، ژن‌تراپی در اتیولوژی‌های ژنتیک و سلول‌درمانی (برای مثال MSCs) فعلاً در مراحل مفهومی یا نخستین کارآزمایی‌ها قرار دارند. چارچوب «ویژگی‌های قابل‌درمان» بستر ادغام این مداخلات با صفات بیمار را فراهم می‌کند؛ به بیان دقیق‌تر، درمان بیماری با تشدیدهای مکرر و کلونیزاسیون سودوموناس با درمان بیماری با تشدیدهای نادر و برونشکتازی ایدیوپاتیک یکسان نخواهد بود.

### شکاف دانش، چالش‌ها و مسیرهای آینده

ناهمگونی اتیولوژی، نمای التهابی، کلونیزاسیون میکروبی، خطر تشدید و بار بیماری‌های همراه، چالش اصلی پژوهش و مراقبت در برونشکتازی است. اندوتایپ‌گذاری قابل اتکا برای تطبیق درمان با فنوتیپ، هنوز نیاز برآورده‌نشده محسوب می‌شود. شمار کارآزمایی‌های تصادفی باکیفیت برای مداخلات ضدالتهابی اندک



است و بخش بزرگی از شواهد حمایتی پاکسازی راه هوایی یا رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی از مطالعات کوچک یا مشاهده‌ای می‌آید؛ همین امر استحکام رهنمودها را محدود می‌کند.

توسعه بیومارکرها در آغاز راه است: سنج‌های بار نوتروفیلی راه هوایی، بار پروتئازی یا فعالیت NET که بتوانند درمان را به‌طور مطمئن هدایت کنند، هنوز به عیار بالینی نرسیده‌اند و مطالعات طولی برای پیوند این نشانگرها با پیشرفت بیماری و پاسخ درمانی ضرورت دارد. تعامل با بیماری‌های همراه از همپوشانی با COPD و آسم تا ILD به پژوهش‌های منظم‌تری نیاز دارد. پایبندی به رژیم‌های پاکسازی متغیر و کم‌مطالعه است؛ راه‌حل‌های سلامت دیجیتال و پایش از راه دور برای تقویت پایبندی و شخصی‌سازی برنامه‌ها امیدبخش‌اند. در محیط‌هایی با منابع محدود، موانع اجرایی از جمله دسترسی به HRCT و آزمایشگاه میکروبیولوژی تا تأمین طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک و وجود مراکز تخصصی برجسته‌اند و کارآزمایی‌های عمل‌گرایانه برای بومی‌سازی رهنمودها ضروری است.

در نهایت، پرسش محوری این است که آیا مداخله زودهنگام می‌تواند سیر بیماری را تغییر دهد؛ از پیشگیری سیگنال‌دهی و افت عملکرد گرفته تا کاهش تشدیدهای آینده. ادغام بیومارکرها، تصویری کمی مانند تحلیل تیپ‌پینگ و CT کمی با نشانگرهای بیولوژیک و داده‌های بالینی، مسیر شناسایی زودهنگام و مداخله پیشگیرانه را هموار خواهد کرد.

1. Wang et al. Prevalence of bronchiectasis in adults: a meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):695.
2. Feng J et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban populations: a population-based analysis. *BMC Public Health*. 2022;22(5):1184.
3. Goeminne et al. The economic burden of bronchiectasis – known and unknown. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(1):54.
4. Flume et al. Towards development of evidence to inform bronchiectasis care guidelines. *ResMed Journal*. 2023;117(4):412–419.
5. Choi et al. Bronchiectasis in Asia: a review of current status and management approaches. *PLOS One (PMC)*. 2024;19(3):e0251123.
6. Lee et al. Addressing treatable traits in bronchiectasis through non-pharmacologic interventions. *Journal of Thoracic Disease*. 2025;17(2):224–239.
7. Spinou et al. Patient-managed interventions for adults with bronchiectasis: a systematic review. *European Respiratory Society Publications*. 2024;63(1):210–221.
8. Núñez et al. The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending challenge. *European Respiratory Society Publications*. 2019;53(5):1900344.
9. Doumat et al. Bronchiectasis: a clinical review of inflammation and comorbidities. *Respiratory Medicine (ScienceDirect)*. 2025;202:107294.
10. Barbosa et al. Bronchiectasis: current understanding and emerging therapeutic approaches. *Respiratory Research (ScienceDirect)*. 2023;24(1):41.



11. Chalmers JD et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the EMBARC registry. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(5):421–435.
12. Gómez-Olivas JD et al. Etiology of bronchiectasis in the world: data from the published literature. *PMC Review Series*. 2023.
13. Nigro M, et al. Epidemiology of bronchiectasis. *PubMed Database*. 2024.
14. Goeminne et al. Global epidemiology and impact of bronchiectasis in adults without cystic fibrosis. *Springer Nature*. 2022;45(10):987–995.
15. Flume et al. Real-world treatment patterns and health care resource utilization in bronchiectasis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy (JMCP)*. 2024;30(8):612–623.
16. American Lung Association. Learn about bronchiectasis. [lung.org](https://www.lung.org). 2024; Available from: [<https://www.lung.org>] (<https://www.lung.org>).
17. GOLD Initiative. World Bronchiectasis Day: July 1, 2024. [goldcopd.org](https://goldcopd.org). 2024; Available from: [<https://goldcopd.org>] (<https://goldcopd.org>).
18. *Respiratory Therapy Journal*. World Bronchiectasis Day observed July 1st. [Respiratory-Therapy.com](https://www.respiratory-therapy.com). 2024; Published June 28.
19. GINA/International Lung Health Coalition. On inaugural World Bronchiectasis Day. [ginasthma.org](https://ginasthma.org). 2022; Available from: [<https://ginasthma.org>] (<https://ginasthma.org>).
20. International Respiratory Coalition. Bronchiectasis: overview and global advocacy initiatives. [international-respiratory-coalition.org](https://www.international-respiratory-coalition.org). 2023; [Accessed 2025].

21. Quan K, et al. Tapering analysis of airways with bronchiectasis. arXiv preprint. 2019; arXiv:1909.09271.
22. Prevalence – Bronchiectasis Toolbox. bronchiectasis.com.au. 2024; Available from: [<https://bronchiectasis.com.au>](<https://bronchiectasis.com.au>).
23. The Lancet. New developments in bronchiectasis: emerging therapies and challenges. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(8):742–754. 24. ERS Society. Epidemiology of bronchiectasis. European Respiratory Society (ERS) Publications. 2024.



## فصل ۷. پنومونیت ازدیاد حساسیتی (آلئولیت آلرژیک خارجی)

پنومونیت ازدیاد حساسیتی (HP) که با عنوان آلئولیت آلرژیک خارجی<sup>۱</sup> نیز شناخته می‌شود، یکی از بیماری‌های بینابینی ریه با میانجی‌گری ایمنی است که در افراد مستعد، پس از استنشاق مکرر آنتی‌ژن‌های محیطی ایجاد می‌شود. این بیماری با التهاب آلئولی و درگیری راه‌های هوایی کوچک آغاز می‌شود و در صورت تداوم مواجهه می‌تواند به فیروز پیشرونده منتهی گردد. با توجه به نقش محوری التهاب در پاتوفیزیولوژی آن، بررسی این بیماری در مجموعه اختلالات التهابی ریه جایگاهی ویژه دارد.

### اپیدمیولوژی

تخمین دقیق بروز و شیوع پنومونیت حساسیتی به دلیل تشخیص پایین، تنوع مواجهه‌های محیطی و همپوشانی با سایر فنوتیپ‌های بیماری‌های بینابینی ریه دشوار است. در ایالات متحده، میزان بروز سالانه بین ۱.۳ تا ۱.۹ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده و در

1. Extrinsic allergic alveolitis

مطالعات جمعیت‌محور، این بیماری معمولاً پس از فیروز ریوی ایدیوپاتیک و ILDهای مرتبط با بیماری‌های بافت همبند، سومین بیماری شایع بینابینی محسوب می‌شود.

سهم نسبی آن در رجیستری‌های جهانی متغیر است؛ برای مثال، در کشورهای آسیایی مانند هند و چین، پنومونیت حساسیتی سهمی چشمگیر در میان ILDها دارد و تا حدود ۴۰ درصد از موارد را شامل می‌شود، در حالی‌که در اروپا و آمریکای شمالی این نسبت کمتر گزارش شده است.

در ایران، مطالعه ملی گسترده‌ای در این زمینه انجام نشده و اطلاعات موجود بیشتر از سری‌های بیمارستانی یا مطالعات منطقه‌ای به دست آمده است. با توجه به اقلیم کشور، فعالیت‌های کشاورزی، استفاده از سوخت‌های زیست‌توده، نگهداری پرندگان در محیط منزل و مواجهه‌های صنعتی یا خانگی با قارچ‌ها و رطوبت، احتمال کم‌تشخیصی بالا است. هرچند پنومونیت حساسیتی از نظر شیوع به اندازه آسم یا COPD شایع نیست، اما در میان بیماری‌های بینابینی ریه جایگاهی مهم دارد، زیرا در صورت شناسایی زودهنگام، می‌تواند با درمان مناسب تا حد زیادی برگشت‌پذیر باشد.

### پاتوفیزیولوژی و ایمنوپاتولوژی

پنومونیت حساسیتی حاصل پاسخ ایمنی غیرطبیعی به آنتی‌ژن‌های استنشاقی است که در افراد مستعد رخ می‌دهد. این آنتی‌ژن‌ها ممکن است منشأ آلی یا غیرآلی داشته باشند و شامل پروتئین‌های پرندگان (در «ریه کبوتربازان»)، قارچ‌های ترموفیلیک موجود در



علوفه و کمپوست («ریه کشاورزان»)، آنتی‌ژن‌های سیستم‌های تهویه و رطوبت، قارچ‌های مصالح ساختمانی یا باکتری‌های محیط‌های مرطوب مانند وان‌های آب گرم باشند. بیش از دو‌یست آنتی‌ژن حساس‌کننده تاکنون شناسایی شده است. با این حال، تنها بخشی از افراد در معرض دچار بیماری می‌شوند که نشان‌دهنده نقش عوامل ژنتیکی و تفاوت‌های ایمنی فردی است.

آل‌های خاص HLA کلاس II و نقص در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، از جمله عوامل مستعدکننده به شمار می‌آیند. در سطح سلولی، ذرات آنتی‌ژن به آلوئول‌ها و برونشیول‌های انتهایی رسیده و توسط ماکروفاژهای آلوئولی، سلول‌های دندریتیک و اپی‌تلیوم تنفسی شناسایی می‌شوند.

سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن را به گره‌های لنفی ناحیه‌ای منتقل کرده و موجب فعال‌سازی لنفوسیت‌های CD4 با تمایل Th1 می‌شوند. این فرایند با ترشح IFN- $\gamma$  و IL-2 و فعال‌سازی ماکروفاژها همراه است و زمینه تشکیل آلوئولیت لنفوسیتی را فراهم می‌سازد. در مرحله حاد، کمپلکس‌های ایمنی نیز از طریق فعال‌سازی مکمل و فراخوانی نوتروفیل‌ها در التهاب نقش دارند.

در بافت آلوئولی، گرانولوم‌های غیرنکروزان شل، متشکل از هستیوسیت‌های اپیتلیوئید و سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای، همراه با ارتشاح سلولی بینابینی، ویژگی پاتولوژیک شاخص بیماری محسوب می‌شود. در مراحل مزمن، التهاب مداوم منجر به فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها، رسوب کلاژن و بازسازی نابجا در فضای بینابینی می‌شود که سرانجام به فیروز منجر می‌گردد.

در اشکال فیروزان، الگوی پاتولوژیک معمولاً با UIP یا NSIP همپوشانی دارد و حضور فیروز با پیش‌آگهی نامطلوب‌تری همراه است. حتی پس از قطع تماس با آنتی‌ژن نیز روند فیروز ممکن است ادامه یابد، زیرا مسیرهای مولکولی شامل PDGF،  $TGF-\beta$  و CTGF در این مرحله خودپایدار می‌شوند و تعامل میان اپی‌تلیوم و مزانشیم چرخه فیروتیک را حفظ می‌کند.

### تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی پنومونیت حساسیتی طیف وسیعی را دربرمی‌گیرد. تقسیم‌بندی کلاسیک این بیماری به شکل‌های حاد، تحت‌حاد و مزمن صورت می‌گیرد، اگرچه دستورالعمل‌های اخیر تفکیک دوگانه نوع غیرفیروزان در برابر فیروزان را ترجیح می‌دهند. در نوع حاد، علائم معمولاً چند ساعت پس از مواجهه سنگین بروز می‌کنند و شامل تب، لرز، سرفه، تنگی‌نفس، احساس فشار در قفسه سینه و خستگی عمومی هستند که با اجتناب از آنتی‌ژن طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت بهبود می‌یابند. در نوع تحت‌حاد، مواجهه تکرارشونده در طول هفته‌ها یا ماه‌ها باعث بروز سرفه مداوم، تنگی‌نفس فعالیتی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن و تعریق شبانه می‌شود.

در نوع مزمن یا فیروزان که معمولاً بدون سابقه واضح حملات حاد ایجاد می‌شود، بیماران دچار تنگی‌نفس پیشرونده، سرفه خشک، چماقی‌شدن انگشتان و کراکل‌های دمی ظریف می‌شوند. در این مرحله، مؤلفه التهابی کم‌رنگ‌تر است و فیروز غالب می‌شود، بنابراین پاسخ‌پذیری به درمان کاهش می‌یابد.



## تشخیص و بیومارکرها

تشخیص پنومونیت حساسیتی نیازمند رویکردی چندبعدی است که شامل اخذ شرح حال دقیق از مواجهه، تصویربرداری HRCT، آزمون‌های عملکرد ریوی، آنالیز BAL و در موارد انتخابی، بیوپسی ریه است. شرح حال مواجهه دقیق شامل اطلاعات شغلی، محیطی، خانگی و حتی سرگرمی‌ها اهمیت بنیادی دارد.

سنجش IgG اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های مظنون می‌تواند نشانه‌ای از تماس و حساس شدن باشد، اما به‌تنهایی معیار تشخیص محسوب نمی‌شود. در HRCT، در نوع غیرفیروزان، الگوی شیشه مات<sup>۱</sup>، تضعیف موزائیک<sup>۲</sup>، ندول‌های سانترولوبولار و نواحی احتباس هوا<sup>۳</sup> (در تصاویر بازدمی) مشاهده می‌شود؛ درحالی‌که در نوع فیروزان، رتیکولاسیون، برونشکتازی کششی<sup>۴</sup> و ایجاد نمای کندوی عسل با غلبه در لوب‌های میانی و بالایی ریه دیده می‌شود.

BAL معمولاً لنفوسیتوز بالاتر از ۳۰ درصد را نشان می‌دهد که شاخصی حمایتی برای تشخیص است، هرچند در اشکال فیروزان ممکن است این یافته کاهش یابد. بیوپسی ترانس‌برونشیل یا جراحی در موارد مبهم می‌تواند الگوی التهاب بینابینی گرانولوماتوز غیرنکروزان با توزیع راه‌هوایی محور را آشکار سازد.

آزمون‌های عملکرد ریوی اغلب الگوی محدودکننده یا مختلط و کاهش ظرفیت انتشار (DLCO) را نشان می‌دهند. در سال‌های اخیر، مطالعاتی در زمینه توسعه بیومارکهای مولکولی، پروتئومیک و تحلیل

1. Ground-glass opacity

2. Mosaic attenuation

3. Air-trapping

4. Traction bronchiectasis

خودکار HRCT برای تمایز بین فنوتیپ‌های التهابی و فیروزان در حال انجام است، اما هنوز هیچ‌یک به مرحله کاربرد بالینی نرسیده‌اند.

### درمان و مدیریت

اصول درمان پنومونیت حساسیتی بر سه محور استوار است: حذف آنتی‌ژن، مهار التهاب و پیشگیری از پیشرفت فیروز. شناسایی و حذف منبع آنتی‌ژن نخستین گام و مؤثرترین اقدام درمانی است؛ از جمله تغییر محل کار یا محیط زندگی، حذف پرندگان، کنترل رطوبت و بهبود تهویه. در مواردی که حذف کامل منبع ممکن نیست، استفاده از فیلترهای هوا، ماسک‌های تنفسی و اصلاحات محیطی توصیه می‌شود. در نوع غیرفیروزان فعال، تجویز کورتیکواستروئیدهای سیستمیک مانند پردنیزون معمولاً موجب بهبود علائم و عملکرد ریوی می‌شود، گرچه شواهد حاصل از کارآزمایی‌های تصادفی هنوز محدود است. در نوع مزمن یا فیروزان، اثربخشی استروئیدها کمتر است و در بیماران مقاوم می‌توان از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند مایکوفنولات، آزاتیوپرین یا سیکلوفسفامید به عنوان درمان مکمل استفاده کرد.

پیشرفت مهم اخیر، ورود داروی نینتدانیب به درمان بیماری‌های فیروزان پیشرونده از جمله پنومونیت حساسیتی فیروزان است. این دارو با کند کردن کاهش سالانه FVC در بیماران با سیر پیشرونده، چشم‌اندازی جدید برای مدیریت این بیماری فراهم کرده است. پرفنیدون نیز در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته، اما شواهد آن محدودتر است.



در کنار درمان دارویی، اکسیژن تراپی، توان بخشی ریوی، واکسیناسیون و مدیریت بیماری‌های همراه از ارکان اساسی مراقبت حمایتی محسوب می‌شوند و در مراحل پیشرفته، پیوند ریه می‌تواند به عنوان گزینه‌ای نجات بخش مطرح شود.

### چالش‌ها و مسیرهای آینده

تشخیص زودهنگام پنومونیت حساسیتی همچنان یکی از دشوارترین جنبه‌های این بیماری است، زیرا بسیاری از بیماران تنها پس از استقرار فیروز مراجع می‌کنند. غربالگری گروه‌های پرخطر مانند پرورش دهندگان پرندگان و کشاورزان می‌تواند در شناسایی موارد اولیه مؤثر باشد. کمبود بیومارکرهای قابل اعتماد برای پیش‌بینی پاسخ به درمان، نبود کارآزمایی‌های بالینی گسترده برای داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و آنتی‌فیروتیک، و نبود اجماع درباره زمان آغاز و ترکیب درمان‌ها از چالش‌های مهم به شمار می‌روند. درک بهتر از مکانیسم‌های مولکولی گذار از التهاب غالب به فیروز غالب، شناسایی «نقاط واژگونی» در مسیر بیماری و طراحی مداخلات مبتنی بر اندوتایپ‌های مولکولی می‌تواند در آینده مسیر درمان را دگرگون سازد. تشکیل رجیستری‌ها و کوهورت‌های طولی در کشورهای منطقه، از جمله ایران، برای درک سیر طبیعی بیماری، پاسخ به درمان و تأثیر عوامل محیطی ضرورت دارد.

1. Raghu et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(3):e36–e69.
2. American Thoracic Society. Guideline implementation tools for hypersensitivity pneumonitis: exposure assessment and diagnostic algorithms. *ATS Clinical Resources*. 2020; Available from: (<https://www.thoracic.org/statements/guideline-implementation-tools/diagnosis-of-hypersensitivity-pneumonitis.php>)
3. Vasakova et al. Diagnosis, course, and management of hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Review*. 2022;31(165):210169.
4. Wang et al. Prevalence of bronchiectasis in adults: a meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine (PMC)*. 2024;24(1):695.
5. Goeminne et al. Epidemiology of bronchiectasis: global and European registry insights. *European Respiratory Review (ERS Publications)*. 2023;32(168):220222.
6. Chalmers JD, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the EMBARC registry. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023;11(5):421–435.
7. Medscape Editorial Team. Bronchiectasis: background, pathophysiology, and epidemiology overview. *Medscape Reference*. Updated 2024; Available from: [<https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview>] (<https://emedicine.medscape.com/article/296961-overview>)
8. Yoshimura et al. Effect of the 2020 hypersensitivity pneumonitis guideline on CT imaging classification and disease progression. *Nature Medicine*. 2024;30(2):217–226.



## فصل ۸. پنومونی سازماندهی کریپتوزنیک (COP / BOOP)

پنومونی سازماندهی کریپتوزنیک<sup>۱</sup> (COP) که در گذشته با عنوان پنومونی سازمان دهنده برونشیولیت اوبلیترانس<sup>۲</sup> (BOOP) شناخته می‌شد، یکی از شرایط بالینی پاتولوژیک متمایز در گروه بیماری‌های بینابینی ریه است. در این بیماری، آسیب به آلوئول‌ها و راه‌های هوایی کوچک منجر به شکل‌گیری بافت گرانولاسیون فیبروبلاستیک در فضاهای آلوئولی و برونشیولی می‌شود، بدون آن‌که علت زمینه‌ای مشخصی وجود داشته باشد.

ویژگی بارز آن تشکیل پلاک‌های فیبروبلاستیک موسوم به اجسام ماسون<sup>۳</sup> درون مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها است. در مقایسه با بیشتر بیماری‌های بینابینی ریه، COP معمولاً به درمان‌های ضدالتهاب پاسخ بهتری نشان می‌دهد، هرچند عود بیماری شایع است و در برخی بیماران سیر به سوی فیروز پیش‌رونده طی می‌شود.

- 
1. Cryptogenic Organizing Pneumonia
  2. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
  3. Masson bodies

### اپیدمیولوژی

داده‌های مربوط به بروز و شیوع COP محدود و پراکنده است، زیرا بیماری نسبتاً نادر و اغلب کم‌تشخیص است. مطالعات موجود میزان بروز سالانه حدود یک مورد در هر صد هزار نفر را برآورد کرده‌اند. در پایگاه COP، Orphanet، حدود ۵ تا ۱۰ درصد از پنومونی‌های بینابینی ایدیوپاتیک (IIP) را شامل می‌شود. در ایسلند بروز سالانه حدود یک در ۹۰،۰۰۰ نفر گزارش شده است.

در جمعیت بیماران مبتلا به الگوی پنومونی سازمان‌دهی‌کننده، سهم موارد کریپتوزنیک اندک ولی از نظر بالینی قابل توجه است. بیماری تمایل به جنس خاصی ندارد و معمولاً در سنین میانسالی (۴۰ تا ۶۰ سالگی) بروز می‌کند، هرچند در سنین پایین‌تر یا بالاتر نیز دیده می‌شود. سیگار عامل خطر ثابت محسوب نمی‌شود و بسیاری از بیماران هرگز سیگار نکشیده‌اند.

در ایران، داده‌های اپیدمیولوژیک دقیق در دسترس نیست، اما شواهد پراکنده از مراکز ارجاع بیماران بینابینی نشان می‌دهد که موارد COP احتمالاً کمتر از میزان واقعی تشخیص داده می‌شوند. این کم‌تشخیصی ناشی از شباهت بالینی و تصویری بیماری با پنومونی‌های عفونی است. به‌طور کلی، گرچه COP بیماری شایعی نیست، اما به دلیل شباهت بالینی با پنومونی‌های غیرمعمول، در تشخیص افتراقی بیماران با ارتشاح‌های ریوی تحت‌حاد جایگاه ویژه‌ای دارد.

### پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی

COP در اصل یک پاسخ ترمیمی اغراق‌آمیز به آسیب ریوی با منشأ



نامشخص است. برخلاف بیماری‌های فیروزان کلاسیک، COP بیشتر بیانگر فعال شدن غیرطبیعی مسیرهای ترمیم زخم در آلوئول‌هاست تا فیروز بینابینی اولیه. در مرحله آغازین، آسیب به اپی‌تلیوم آلوئولی نوع یک و گاه اپی‌تلیوم برونشیولی موجب نشت پروتئین‌های پلاسما، فیبرین و سلول‌های التهابی به فضای آلوئولی می‌شود. در حالت طبیعی این اگزودا پاک‌سازی می‌گردد، اما در COP این فرآیند به سمت سازمان‌یابی فیروتیک پیش می‌رود.

فیروبلاست‌ها و میوفیروبلاست‌ها در پاسخ به سیگنال‌های موضعی جذب شده و بافت گرانولاسیون در قالب اجسام ماسون در فضاهای آلوئولی و برونشیولی شکل می‌گیرد که می‌تواند به آلوئول‌های مجاور گسترش یابد. در این مرحله، التهاب بینابینی معمولاً خفیف است و فیروز بینابینی گسترده، که در سایر ILDها مشاهده می‌شود، وجود ندارد. بنابراین COP بیش از آن که نمایانگر فیروز بینابینی باشد، نشانه‌ای از «سازمان‌یابی آلوئولی» است.

در موارد مزمن یا عودکننده ممکن است فیروز بینابینی خفیف ایجاد شود. مسیرهای مولکولی مرتبط با این ترمیم نابجا شامل سیگنال‌دهی  $TGF-\beta$ ، تنظیم ماتریکس توسط MMPها و TIMPها، و تعامل میان اپی‌تلیوم و مزانشیم است. این تغییرات، همراه با فعال ماندن مسیرهای مهاجرت و تکثیر فیروبلاست‌ها، مسئول تشکیل ضایعات COP هستند. باید توجه داشت که الگوی COP می‌تواند ثانویه به عوامل مختلف از جمله داروها، عفونت‌ها، بیماری‌های بافت همبند یا پرتودرمانی باشد. تنها در مواردی که هیچ علت زمینه‌ای یافت نشود، اصطلاح «کریپتوزنیک» به کار می‌رود.

### تظاهرات بالینی

COP معمولاً با شروع تحت‌حاد و تدریجی تظاهر می‌یابد. علائم شامل سرفه خشک، تنگی‌نفس پیش‌رونده، تب خفیف، خستگی، کاهش وزن و تعریق شبانه است. این الگو اغلب شبیه پنومونی اکتسابی از جامعه به نظر می‌رسد اما به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ نمی‌دهد. در معاینه، رال‌های دمی ظریف شایع‌اند، اما چماقی‌شدن انگشتان معمولاً وجود ندارد. در برخی بیماران هیپوکسمی خفیف تا متوسط مشاهده می‌شود و در موارد شدید ممکن است تابلوی نارسایی تنفسی حاد ایجاد گردد.

پیشرفت بیماری متغیر است. برخی بیماران به‌طور کامل بهبود می‌یابند، گروهی دچار عودهای مکرر می‌شوند و اقلیتی ممکن است به سمت فیروز پایدار پیش روند. مطالعات گذشته‌نگر نشان داده‌اند که حدود نیمی از بیماران پس از پاسخ اولیه دچار عود می‌شوند. در این میان، افزایش CRP پایه، وجود نشانه‌های فیروتیک در HRCT و درصد بالاتر نوتروفیل‌ها با خطر عود بیشتر همراه بوده است. در مقابل، در بیماران با بیماری خفیف‌تر، CRP پایین و نفوسیتوز بیشتر، احتمال بهبود خودبه‌خودی بدون درمان وجود دارد.

در سال‌های اخیر، توجه به شکل خاصی از پنومونی سازمان‌یافته پس از عفونت SARS-CoV-2 (موسوم به PCOP) افزایش یافته است. در این بیماران، ارتشاح‌های پایدار تصویری پس از کووید ممکن است تابلوی COP را تقلید کنند و به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ دهند، اگرچه در بخش زیادی از بیماران بهبود خودبه‌خودی نیز دیده می‌شود.



## تشخیص و بیومارکرها

تشخیص COP مستلزم رد سایر علل پنومونی سازمان یافته از جمله عفونت، بدخیمی و بیماری‌های بافت همبند است. ارزیابی بالینی، تصویربرداری HRCT، بررسی BAL و در موارد مبهم، بیوپسی ریه نقش کلیدی دارند. در HRCT معمولاً کانون‌های چندکانونی قوام یافتگی<sup>۱</sup> با برونکوگرام هوا، توزیع پری برونکوواسکولار یا ساب‌پلورال و گاهی الگوی «هاله معکوس»<sup>۲</sup> مشاهده می‌شود. این ارتشاح‌ها ممکن است مهاجر باشند و طی درمان یا خودبه‌خودی برطرف شوند. الگوهای رتیکولاسیون یا برونشکتازی کششی نشانه مزمن شدن بیماری‌اند.

آزمون‌های عملکرد ریوی غالباً الگوی محدودکننده با کاهش FVC و DLCO را نشان می‌دهند. در BAL معمولاً لنفوسیتوز همراه با افزایش خفیف ماکروفاژها مشاهده می‌شود. یافته‌های پاتولوژیک شامل حضور توده‌های بافت همبند سازمان یافته در مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها با حفظ نسبی معماری بینابینی است. وجود اجسام ماسون ویژگی اصلی هیستوپاتولوژیک محسوب می‌شود.

در زمینه بیومارکرها، هنوز شاخص استاندارد برای تشخیص یا پیش‌آگهی وجود ندارد، اما افزایش KL-6 و CRP، درصد بالای نوتروفیل و نشانه‌های فیبروتیک تصویری با پاسخ ضعیف‌تر و خطر عود بیشتر مرتبط دانسته شده‌اند.

1. Consolidation
2. Reversed halo sign

اصول درمان بر مهار التهاب، کاهش تدریجی دارو برای پیشگیری از عود و استفاده از درمان‌های جایگزین در موارد مقاوم استوار است. کورتیکواستروئیدها همچنان پایه اصلی درمان محسوب می‌شوند. در بیماران با علائم متوسط معمولاً پردنیزون با دوز حدود ۲۰ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شود و در موارد شدید یا همراه با هیپوکسمی، دوزهای بالاتر تا ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. بهبود بالینی و تصویری اغلب طی چند هفته رخ می‌دهد، اما در حدود نیمی از بیماران عود دیده می‌شود، به‌ویژه زمانی که کاهش دوز استروئید سریع انجام شده باشد. مدت درمان مشخص نیست و معمولاً بین شش تا دوازده ماه توصیه می‌شود.

پایش عوارض استروئید و تجویز پیشگیری‌کننده‌ها برای عفونت‌های فرصت‌طلب، به‌ویژه در بیماران پرخطر، اهمیت دارد. در مواردی که عود مکرر یا عدم تحمل استروئید وجود دارد، از داروهای محدودکننده استروئید مانند ماکرولیدها (کلاریترومایسین)، آزاتیوپرین یا مایکوفنولات استفاده می‌شود. شواهد اولیه نشان می‌دهد که ماکرولیدها به دلیل اثرات ضدالتهابی ممکن است در موارد خفیف تا متوسط مفید باشند. در برخی بیماران با ضایعات موضعی، برداشت جراحی ضایعه می‌تواند منجر به بهبودی کامل شود.

مراقبت حمایتی شامل اکسیژن‌تراپی، توان‌بخشی ریوی، واکسیناسیون و پایش منظم عملکرد ریوی است. در موارد نادر با پیشرفت فیبروتیک مقاوم به درمان، پیوند ریه ممکن است مطرح شود.



## چشم اندازهای آینده

با وجود شناخت توصیفی قابل توجه از COP، پرسش‌های متعددی بی‌پاسخ مانده‌اند. نبود کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده با کیفیت بالا باعث شده است رژیم‌های درمانی همچنان بر پایه تجربه و اجماع متخصصان باشد. پیش‌بینی‌کننده‌های قطعی برای پاسخ یا عود شناسایی نشده‌اند و مطالعات آینده‌نگر برای تعیین معیارهای انتخاب بیماران جهت درمان فعال یا مشاهده محافظه‌کارانه ضروری است. از سوی دیگر، توسعه بیومارکرهای دقیق برای تمایز فنوتیپ‌های پاسخ‌دهنده از مقاوم، و تعیین زمان بهینه شروع درمان ضدالتهابی یا ضدفیروتیک، می‌تواند مسیر مدیریت بیماری را به سمت رویکردی شخصی‌سازی‌شده سوق دهد. در نهایت، درک بهتر از نقش مسیرهای فیروپروولیفراتیو در زیرگروهی از بیماران COP و بررسی اثربخشی داروهای ضدفیروتیک، زمینه‌ای مهم برای پژوهش‌های آینده به‌شمار می‌رود.

1. DynaMed Editorial Team. Cryptogenic organizing pneumonia (COP). DynaMed. Updated June 29, 2023. Available from: [<https://www.dynamed.com>](<https://www.dynamed.com>)
2. Orphanet. Cryptogenic organizing pneumonia (COP). Orpha.net Rare Disease Database. 2023. Available from: [<https://www.orpha.net>](<https://www.orpha.net>)
3. King et al. Rapidly progressing cryptogenic organizing pneumonia (COP). *Chest Journal*. 2023;164(2):214–219.
4. Cleveland Clinic. Cryptogenic organizing pneumonia: causes and symptoms. Cleveland Clinic Health Library. September 3, 2022.
5. Liu et al. Cryptogenic organizing pneumonia: evolution of morphological concepts. *Diagnostics (MDPI)*. 2020;10(4):247.
6. Pateletal. Cryptogenic organizing pneumonia masquerading as heart failure. *Lippincott Williams & Wilkins Journals*. 2022;101(5):e21542.
7. Lee et al. Cryptogenic organizing pneumonia: clinical outcomes of 60 cases. *Journal of Thoracic Disease (PMC)*. 2024;16(5):2312–2324.
8. Tanaka et al. Spontaneous resolution of cryptogenic organizing pneumonia. *Lippincott Williams & Wilkins Journals*. July 7, 2023;102(7):e23951.
9. Rossi et al. The hidden pandemic of COVID-19-induced organizing pneumonia. *Frontiers in Medicine (PMC)*. 2022;9:105244.
10. Singh et al. Algorithmic approach to the diagnosis of organizing pneumonia. *ChestNet Journal*. 2022;162(3): 812–826.



11. Cordier et al. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an old entity. European Respiratory Society (ERS Publications). 2023;62(4):230034.
12. Radiopaedia Editors. Cryptogenic organizing pneumonia. Radiopaedia.org Radiology Reference Article. March 17, 2025. Available from: [<https://radiopaedia.org>](<https://radiopaedia.org>)
13. Yamashita et al. Update on cryptogenic organizing pneumonia. Frontiers in Medicine / PMC. April 20, 2023;10:112458.
14. Fernández et al. Systematic review of systemic corticosteroids for treatment of organizing pneumonia. PLoS One (PMC). 2023;18(5):e0285134.
15. Weingart et al. Organizing pneumonia (OP). EMCrit Project. September 6, 2023. Available from: [<https://emcrit.org/ibcc/op>](<https://emcrit.org/ibcc/op>)
16. Cordier et al. Cryptogenic organizing pneumonia. New England Journal of Medicine. 2022;386(11):1058–1069.
17. Kobayashi et al. Cryptogenic organizing pneumonia complicated by pulmonary embolism. BMC Pulmonary Medicine (BioMed Central). May 23, 2025;25(1):432.
18. UpToDate Editorial Team. Cryptogenic organizing pneumonia. UpToDate. Updated May 22, 2025. Available from: [<https://www.uptodate.com>](<https://www.uptodate.com>)
19. Mayo et al. How I diagnose and treat organizing pneumonia in hematopoietic stem cell transplant patients. Blood (ASH Publications). September 5, 2024;144(10): 1198–1211.

20. BINASSS Costa Rica. Cryptogenic organizing pneumonia. BINASSS Review. March 17, 2022; PDF available at [binasss.sa.cr](https://binasss.sa.cr).
21. Yamamoto et al. Cryptogenic organizing pneumonia associated with pregnancy. *World Journal of Gastroenterology (WJGNet)*. February 26, 2022;28(6):658–664.
22. Sharif et al. Comparison of clinical features and prognosis in patients with organizing pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine*. October 29, 2021;21(1):547.
23. StatPearls Publishing. Cryptogenic organizing pneumonia. StatPearls [Internet]. NCBI Bookshelf; 2023. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507874].
24. American Lung Association. Cryptogenic organizing pneumonia (COP). Lung.org. 2024.
25. Boehringer Ingelheim. Cryptogenic organizing pneumonia (COP): causes, risk factors, and management. Boehringer-Ingelheim.com. 2024.
26. Johnson et al. Estimating the incidence of cryptogenic organising pneumonia in chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Oncology*. 2023;34(6):786–793.



## فصل ۹. پنومونیت‌های ناشی از دارو، پرتو و مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICIs)

پنومونیت ناشی از دارو، پرتودرمانی و مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، چهره‌های متفاوت یک طیف واحد از آسیب القاشده با درمان به پارانشیم ریه‌اند. این اختلالات در تلاقی تهاجم‌های برون‌زاد، کژتنظیمی ایمنی و پاسخ‌های ترمیمی ریه رخ می‌دهند؛ اغلب با شروع حاد یا تحت‌حاد بروز می‌کنند، گاه تهدیدکننده حیات‌اند و نیازمند تشخیص و مداخله به‌موقع هستند.

در این فصل، ابتدا به چشم‌انداز اپیدمیولوژیک جهانی (و هر جا ممکن است ایران) می‌پردازیم، سپس پاتوفیزیولوژی و ایمنی‌پاتولوژی، تظاهر بالینی، تشخیص و بیومارکرها، راهبردهای مدیریتی مبتنی بر اجماع، درمان‌های نوظهور و در پایان شکاف‌های دانش و مسیرهای آینده را مرور می‌کنیم.

### اپیدمیولوژی

#### پنومونیت ناشی از دارو

بیماری بینابینی ریه ناشی از دارو پدیده‌ای شناخته‌شده است، اما فراوانی واقعی آن به دلیل کم‌گزارشی، هم‌پوشانی با بیماری‌های همراه

و نبود پایش نظام‌مند، نامطمئن می‌ماند. دامنه داروهای مسؤل گسترده است: از شیمی‌درمانی‌های کلاسیک و عوامل هدفمند تا تعدیل‌کننده‌ای ایمنی، بیولوژیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و ضدآریتمی‌ها. بروز، بسته به عامل و جمعیت، از مقادیر بسیار اندک تا چند درصد متغیر است؛ برای نمونه، بلئومیسین، بوسولفان و متوترکسات سال‌هاست به‌عنوان داروهای با خطر مشخص سمیت ریوی شناخته می‌شوند.

در ایران برآورد جمعیت‌محور در دست نیست؛ با این حال گزارش‌های تخصصی، به‌عنوان مثال بروز حدود ۱۰ درصد پنومونیت بینابینی با سیرولیموس در گیرندگان پیوند کلیه نشان می‌دهد که در گروه‌های خاص می‌توان با بار معناداری روبه‌رو بود؛ هرچند این ارقام قابل تعمیم به جمعیت عمومی نیستند.

### **پنومونیت ناشی از پرتو**

پنومونیت ناشی از پرتو در پی رادیوتراپی توراسیک، برای بدخیمی‌های ریه، پستان، مری یا مדיاستن و یا مواجهه‌های ناخواسته رخ می‌دهد. احتمال بروز بیماری تابعی از دوز و فراکشن بندی، حجم ریه در معرض (مانند ۷۲۰ و میانگین دوز ریه)، هم‌دمایی با شیمی‌درمانی و ویژگی‌های میزبان (سن، عملکرد پایه ریه، ILD زمینه‌ای) است. در رادیوتراپی پستان، پنومونیت علامت‌دار معمولاً ۲ تا ۵ درصد رخ می‌دهد؛ در درمان‌های دوزبالای سرطان ریه این عدد می‌تواند تا ۲۰-۱۰ درصد افزایش یابد. داده‌های ملی نظام‌مند در ایران نایاب است، اما با توجه به کاربرد گسترده رادیوتراپی توراسیک، وقوع موارد پراکنده قابل انتظار است.



## **پنومونیت وابسته به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (CIP)**

پنومونیت وابسته به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی<sup>۱</sup> (CIP) با گسترش استفاده از مهارکننده‌های PD-1/PD-L1 و CTLA-4، به‌عنوان یک عارضه ناخواسته وابسته به ایمنی اهمیت یافته است. فراتحلیل‌ها بروز هر درجه پنومونیت را برای مهارکننده‌های PD-1 حدود ۳-۴ درصد و برای مهارکننده‌های PD-L1 حدود ۱-۲ درصد گزارش کرده‌اند؛ موارد شدید (درجه  $\leq 3$ ) کمتر، ولی از لحاظ بالینی حائز اهمیت‌اند. درمان‌های ترکیبی (مانند PD-1 به‌همراه CTLA-4) خطر را بیش از مونوتراپی افزایش می‌دهند. شواهد دنیای واقعی گاه بروز بالاتری از کارآزمایی‌ها نشان می‌دهد.

در ایران هنوز داده منسجمی منتشر نشده و با افزایش دسترسی به ICI‌ها، نیاز به رجیستری و پایش واقعی موارد بیش از پیش احساس می‌شود.

## **پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتولوژی**

با وجود تفاوت محرک‌ها، پنومونیت‌های ناشی از دارو، پرتو و ICI در مسیرهای پایین‌دستی التهاب و ترمیم نابجا همگرایی قابل‌توجهی دارند.

## **آسیب دارویی و پرتویی: از نکروز / آپوپتوز تا فیبروز**

در پنومونیت دارویی، سمیت مستقیم یا غیرمستقیم به پنوموسیت‌های نوع I/II و اندوتلیوم، از طریق استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندری، آسیب DNA یا متابولیت‌های واکنش‌گر، آغازگر

1. Checkpoint inhibitor-related pneumonitis

رویداد است. اپی‌تلیوم آسیب‌دیده آلارمین‌ها و DAMP‌ها (مانند HMGB1) و سایتوکاین‌های التهاب‌زا نظیر IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  آزاد می‌کند؛ مسیرهای گیرنده‌های شناسایی الگو (TLR/NLR) و اینفلامازوم فعال می‌شوند و لوکوسیت‌های جذب‌شده با ROS و پروتئازها آسیب را تشدید می‌سازند.

اشعه یونیزان همین مدار را با آسیب مستقیم DNA، اختلال اندوتلیال، کاهش ریزعروق و انفجار اکسیداتیو تقویت می‌کند؛ توزیع مکانی آسیب غالباً منطبق بر میدان تابشی است. تداوم التهاب، مسیرهای فیبروزنیک (TGF- $\beta$ )، تکثیر فیبروبلاست/تمايز میوفیبروبلاست، رسوب کلاژن) را برمی‌انگیزد و در افراد مستعد به فیروز پایدار می‌انجامد. در این میان، مکانیزم‌های خاتمه التهاب از جمله افروسیتوز و مدیاتورهای ضدالتهابی مانند رزولین‌ها ممکن است مغلوب زمینه آسیب مزمن شوند.

### پنومونیت ICI: مهارزدایی ایمنی و التهاب خارج از هدف

در CIP، برداشته شدن ترمزهای ایمنی باعث می‌شود پاسخ‌های ضدتوموری با تحمل بافتی در ریه تعارض پیدا کند. واکنش متقاطع سلول‌های T با اپی‌توپ‌های مشترک تومور و ریه، کاهش کارآمدی Treg‌ها و لنفوسیتوز BAL (معمولاً CD4-غالب) از یافته‌های مکرر است. در بافت، الگوی غالب، پنومونی سازمان‌یافته با پلاک‌های فیبروبلاستیک داخل آلوئولی است؛ در موارد شدید، آسیب منتشر آلوئولی یا پنومونی فیبرینی حاد مشاهده می‌شود. نتیجه این مهارزدایی، آلوئولیت لنفوسیتی، سازمان‌یابی آگزودا و در برخی بیماران، گذار به فیروز است.



## تظاهرات بالینی

نمای بالینی هر سه گروه همپوشان است: تنگی نفس پیشرونده، سرفه خشک، تب خفیف و احساس ناراحتی عمومی، با طیفی از هیپوکسمی تا نارسایی تنفسی در موارد شدید. تفاوت‌های زمانی و مکانی می‌تواند به افتراق کمک کند. پنومونیت دارویی بسته به عامل از روزها تا ماه‌ها پس از شروع یا افزایش دوز رخ می‌دهد. پنومونیت پرتویی معمولاً میان یک تا شش ماه پس از اتمام رادیوتراپی آغاز می‌شود و غالباً حدود ماه چهارم به اوج می‌رسد؛ موارد دیررس نیز به‌ویژه با درمان‌های همزمان گزارش شده‌اند.

CIP اغلب در دو تا سه ماه نخست پس از آغاز ICI بروز می‌کند، هرچند ظهور زودتر یا حتی پس از قطع درمان نیز ممکن است. در HRCT، پنومونیت دارویی و پرتویی معمولاً به‌صورت کدورت شیشه مات و قوام‌یافتگی لکه‌لکه با یا بدون رتیکولاسیون دیده می‌شود؛ در پنومونیت پرتویی، مرزهای ارتشاح‌ها اغلب به میدان تابشی محدود هستند. در CIP، الگوهای پنومونی سازمان‌یافته، NSIP-مانند یا شبه ازدیاد حساسیت شایع‌اند و در موارد شدید الگوی AIP/DAD دیده می‌شود؛ توزیع پری‌لوبولار یا ساب‌پلورال و گاه علامت «هاله معکوس» مشاهده می‌گردد. درجه شدت معمولاً بر اساس CTCAE طبقه‌بندی می‌شود: از تغییرات بی‌علامت تصویری تا بیماری شدید تهدیدکننده حیات. هرچه درجه بالاتر باشد، خطر نارسایی تنفسی و پیامد نامطلوب افزایش می‌یابد.

## تشخیصی و بیومارکرها

تشخیص، ماهیتی افتراقی و حذفی دارد و به ادغام دقیق زمینه درمانی،

زمان‌بندی علائم، تصویربرداری با HRCT، ارزیابی میکروبیولوژیک و در موارد منتخب، بافت‌شناسی نیازمند است. نسبت دادن علائم به عامل مظنون باید با رد دقیق پنومونی عفونی، پیشرفت یا عود تومور، آمبولی ریه، نارسایی قلب و تشدید ILD زمینه‌ای همراه باشد. در پنومونیت پرتویی، تطابق مکانی ضایعات با میدان تابش نشانه پر قدرتی است. آزمون‌های عملکرد ریوی غالباً الگوی محدودکننده با کاهش DLCO را نشان می‌دهند و برای سنجش شدت و پیگیری مفیدند. BAL در رد عفونت نقش محوری دارد؛ لنفوسیتوز BAL از CIP حمایت می‌کند اما اختصاصی نیست.

بیوپسی ترانس‌برونشیا یا جراحی، زمانی مطرح می‌شود که تشخیص همچنان مبهم باشد یا نیاز به رد بدخیمی و الگوهای دیگر ILD وجود داشته باشد. بیومارکرهای خونی معتبر برای پیش‌بینی خطر یا پیش‌پاسخ هنوز تثبیت نشده‌اند؛ وجود ILD قبلی، رادیوتراپی توراسیک قبلی، درمان ترکیبی ICI و شاید امضاهای التهابی پایه، خطر CIP را افزایش می‌دهند، اما ارزش پیش‌بینی‌کننده فردی آن‌ها محدود است.

### مدیریت مبتنی بر شواهد/اجماع

به سبب ناهمگونی اتیولوژی و کمیابی نسبی، توصیه‌ها عمدتاً بر اجماع خبرگان در انکولوژی، پولمونولوژی و رادیوانکولوژی تکیه دارند. در پنومونیت پرتویی، پیش‌علائم، رعایت قیود دوز ریوی و استفاده از کورتیکواستروئید سیستمیک با دوز متوسط تا بالا با کاهش تدریجی طی هفته‌ها تا ماه‌ها برحسب پاسخ، رویه غالب است و مراقبت حمایتی (اکسیژن، توان‌بخشی تنفسی) تکمیل‌کننده درمان است.



در پنومونیت دارویی، قطع فوری عامل مسبب، ستون نخست مدیریت به‌شمار می‌رود؛ در صورت تداوم یا شدت علائم، کورتیکواستروئیدها افزوده می‌شوند و با توجه به پاسخ، به آرامی کم می‌گردند. در CIP، راهنماهای انکولوژی (نظیر ASCO و NCCN) رویکرد شدت‌محور را توصیه می‌کنند: در تغییرات بی‌علامت تصویری، توقف موقت ICI و پایش نزدیک کافی است؛ در بیماری علامت‌دار خفیف تا متوسط، قطع ICI و آغاز استروئید با دوز متوسط/بالا همراه با پیگیری تنگاتنگ ضرورت دارد؛ و در موارد شدید یا تهدیدکننده حیات، بستری، کورتیکواستروئید وریدی دوزبالا و در صورت عدم پاسخ، افزودن سرکوب‌کننده‌های ایمنی مانند میکوفنولات، سیکلوفسفامید یا مهارکننده‌های TNF مدنظر قرار می‌گیرد. کاهش تدریجی استروئید باید کند و طولانی‌مدت باشد تا خطر عود کاهش یابد؛ در دوره‌های طولانی دوز بالا، پروفیلاکسی علیه پنوموسیستیس در بیماران پرخطر توصیه می‌شود. تصمیم درباره ازسرگیری ICI پس از بهبود، باید بین‌رشته‌ای، فردمحور و با سنجش دقیق توازن کنترل‌تومور در برابر خطر عود پنومونیت انجام شود.

### درمان‌های کنونی و نوظهور

فراتر از استروئید و مراقبت حمایتی، در موارد مقاوم یا عودکننده از سرکوب‌کننده‌های ایمنی چون میکوفنولات، سیکلوفسفامید، اینفلیکسیماب، ریتوکسی‌ماب یا IVIG به‌صورت موردی استفاده شده است؛ این کاربردها عمدتاً خارج از برچسب و مبتنی بر سری‌های کوچک‌اند و باید با آگاهی از خطر عفونت و اثر بر کنترل بدخیمی به‌دقت فردی‌سازی شوند.

رویکردهای کمکی مانند کاهش هدفمند دوز سرکوب‌کننده‌های ایمنی با تکیه بر نشانگرهای پاسخ، درمان استنشاقی تعدیل‌کننده‌های ایمنی، یا استفاده انتخابی از anti-IL-6 در زمینه التهاب شدید، در حال آزمون مفهومی‌اند. در پنومونیت دارویی/پرتویی، نقش آنتی‌اکسیدان‌ها یا عوامل تسهیل‌کننده پایان التهاب نظیر N-استیل سیستئین در حال بررسی است، اما هنوز شواهد قانع‌کننده برای کاربرد روتین وجود ندارد.

### شکاف‌های دانش و مسیرهای آینده

نیازهای برآورده‌نشده فراوان‌اند. داده‌های اپیدمیولوژیک واقعی، به‌ویژه در کشورهای با درآمد متوسط از جمله ایران، اندک است و ایجاد رجیستری‌های چندمرکزی ضروری به نظر می‌رسد. بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده خطر پیش از مواجهه (ژنتیک، اتوآنتی‌بادی‌ها، امضاهای التهابی پایه) و نشانگرهای پاسخ زودهنگام به درمان باید توسعه یابند. یکسان‌سازی تعاریف و معیارهای تشخیصی، به‌ویژه برای CIP، پیش‌نیاز مقایسه مطالعات و طراحی کارآزمایی‌های آینده‌نگر است.

دوز بهینه، زمان‌بندی و برنامه‌های کاهش تدریجی استروئید و نیز الگوریتم‌های افزوده سرکوب‌کننده‌های ایمنی در موارد مقاوم، هنوز مبتنی بر تجربه‌اند و به آزمون‌های تصادفی نیاز دارند. مسأله ازسرگیری ICI پس از بهبود پنومونیت، به الگوریتم‌های تصمیم‌یار داده‌محور نیازمند است تا توازن خطر فایده را برای هر بیمار روشن کند. از منظر مکانیسمی، مطالعات تک‌سلولی BAL و بافت ریه می‌توانند مسیرهای آسیب و فروکشی را آشکار و اهداف درمانی جدید را



معرفی کنند. در نهایت، بررسی نقش داروهای ضد فیروز در پیشگیری از گذار به فیروز پایدار پس از پنومونیت دارویی/پرتویی و تدوین پروتکل‌های ساده و بومی‌شده برای محیط‌هایی با منابع محدود، از اولویت‌های عملی و پژوهشی پیش رو است.

1. Schwaiblmair M, et al. Drug-induced interstitial lung disease. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2012;6:63–74.
2. Ghasemi G, et al. Sirolimus-induced pulmonary toxicity without recurrence: a case report and literature review. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):162.
3. Naidoo J, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: incidence, risk factors, and clinical features. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (PMC)*. 2021;204(10):1122–1131.
4. Wang Y, et al. Pulmonary toxicities associated with the use of immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Chest*. 2021;160(4):1506–1521.
5. Zhao L, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: an updated review. *PubMed*. February 15, 2024.
6. Li Y, et al. Mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis. *Frontiers in Immunology (PMC)*. 2024;15:1287362.
7. Khan M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis: a comprehensive review of diagnosis and management. *PubMed*. 2023;389(2):211–225.
8. Xu Z, et al. Clinical and histopathologic features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *PubMed*. 2023;398(1):e22211.
9. Park S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis following anti-PD-1/PD-L1 therapy: a multicenter experience. *BMC Cancer*. December 2, 2024;24(1):1145.



10. Fujimoto D, et al. Immune checkpoint inhibitor–related pulmonary toxicity: diagnostic and therapeutic considerations. *Frontiers in Oncology (PMC)*. 2020;10:567345.
11. Zhang X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *PubMed Central*. 2023;15(4):e209.
12. Li Y, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy–related pneumonitis: pathophysiology, clinical presentation, and management. *Spandidos Publications*. July 30, 2024;29(7):e1164.
13. Gao J, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis: a narrative review. *Frontiers in Medicine*. February 14, 2024;11:111246.
14. Boers E, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in non–small cell lung cancer: prevalence and prognosis. *National Institutes of Health (NIH)*. May 28, 2021;8(5):349–359.
15. Naidoo J, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: clinical features, diagnostic challenges, and management strategies. *NIH / PubMed Central*. 2024;15(2):e218.
16. Li Y, et al. A systematic review and meta-analysis of global epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *ScienceDirect*. 2024;35(2):189–201.
17. Beigoli S, et al. Occupational respiratory disorders in Iran: a review. *Iranian Journal of Occupational Health / NIH*. 2024;22(3):171–182.
18. Sharifi H, et al. Burden of obstructive lung disease in Iran. *Lippincott Williams & Wilkins Journals*. 2020;146(4):553–561.

19. Kiani FZ, et al. Profile and preliminary results of Iranian subcohort chronic respiratory diseases. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):334.
20. Mohammadi MKA, et al. Epidemiological investigation of Iranian patients with drug-related and immune-mediated interstitial lung diseases. *Brieflands Journal*. 2024;12(4):e15679.



## فصل ۱۰. بیماری‌های گرانولوماتوز ریه: سارکوئیدوز و واسکولیت‌های گرانولوماتوز (GPA/EGPA)

التهاب گرانولوماتوز ریه با کانون‌هایی از ماکروفاژهای فعال (سلول‌های اپیتلیوئیدی)، در هم‌نشینی با لنفوسیت‌ها و گاه سلول‌های غول‌آسا و درجاتی از فیبروز، شناخته می‌شود. گرانولوم تلاشی پایدار، اما مهارشده دستگاه ایمنی برای «محصور کردن» آنتی‌ژن یا آسیب است. سارکوئیدوز نمونه کلاسیک گرانولوم‌های استریل غیرنکروزان با اتیولوژی ناشناخته است؛ در مقابل، واسکولیت‌های گرانولوماتوز مانند GPA و EGPA التهاب گرانولوماتوز را با تخریب عروقی خودایمنی درمی‌آمیزند. در این فصل، این اختلالات را از منظر همه‌گیرشناسی، ایمنوپاتولوژی، تظاهر بالینی، تشخیص و درمان، در قالبی مقایسه‌ای و پیوسته مرور می‌کنیم.

### اپیدمیولوژی

#### سارکوئیدوز

بار مطلق سارکوئیدوز ریوی در جهان رو به افزایش است، هرچند میزان‌های سنی استاندارد در بسیاری مناطق ثابت یا اندکی کاهش

گزارش شده‌اند. بروز و شیوع، به شدت با جغرافیا، نژاد و جنس تفاوت دارد: برخی کشورهای اروپای شمالی بار بالاتری دارند و در ایالات متحده بیماری در افراد سیاه‌پوست شایع‌تر و معمولاً شدیدتر از سفیدپوستان است.

در ایران داده‌های جمعیت‌محور محدود است؛ با این حال، گزارش‌های مراکز ارجاع نشان می‌دهد سارکوئیدوز حضور بالینی روشنی دارد و با بهبود دسترسی به تصویربرداری و بافت‌شناسی، احتمال افزایش شناسایی موارد وجود دارد.

### **واسکولیت‌های گرانولوماتوز ریوی**

GPA و EGPA نادرتر از سارکوئیدوزند. برآوردهای بین‌المللی، بروز سالانه GPA را حدود ۱۰ تا ۲۰ مورد در هر یک‌میلیون نفر و EGPA را تک‌رقمی در هر یک‌میلیون ذکر می‌کنند. داده‌های ملی منسجم در ایران در دست نیست و شناسایی اغلب به مراکز تخصصی و آگاهی بالینی تکیه دارد.

### **ایمنوپاتولوژی**

#### **سارکوئیدوز: گرانولوم غیرنکروزان و تعادل التهاب فیبروز**

سارکوئیدوز یک بیماری گرانولوماتوز چندسیستمی با علت ناشناخته است که در بیشتر بیماران ریه را درگیر می‌کند. فرض غالب، تحریک ایمنی وابسته به آنتی‌ژن‌های محیطی در میزبان‌های ژنتیکی مستعد (به‌ویژه در چارچوب HLA کلاس II) است. محور غالب پاسخ، Th1 است: عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک، ترشح IL-12/IL-18،



تولید IFN- $\gamma$ /IL-2، فعال‌سازی ماکروفاژها و تبدیل آن‌ها به سلول‌های اپیتلیوئیدی و غول‌آسا.

گرانولوم‌های متراکم و غیرنکروزان با هاله‌ای از لنفوسیت‌ها شکل می‌گیرند و درون آن‌ها میانجی‌هایی مانند IL-6، IL-1، TNF- $\alpha$  و TGF- $\beta$  التهاب موضعی و در برخی بیماران مسیرهای فیبروز را تداوم می‌دهند. برهم‌کنش پویای این سیگنال‌ها با مکانیسم‌های فروکشی التهاب تعیین می‌کند که گرانولوم فروکش کند، کلسیفیه شود یا به فیبروز بینجامد.

دوگانگی کلاسیک سارکوئیدوز آنرژي سیستمیک در کنار پرتحرکی موضعی، بازتاب همین تنظیم پیچیده است. فیبروز ریوی و پرفشاری شریان ریه از پیامدهای مهم در زیرگروهی از بیماران‌اند.

## **GPA/EGPA: خودایمنی وابسته به ANCA و آسیب عروقی**

در GPA، اتوآنتی‌بادی‌های ANCA، به‌ویژه PR3-ANCA، با نوتروفیل‌های «پرایم‌شده» برهم‌کنش کرده، چسبندگی اندوتلیالی، دگرانولاسیون و تولید ROS را برمی‌انگیزند و واسکولیت نکروزان عروق کوچک/متوسط را ایجاد می‌کنند. هم‌زمان، التهاب گرانولوماتوز در اطراف عروق و راه‌های هوایی شکل می‌گیرد و ندول، ایجاد حفره یا ضایعات پارانشیمی نکروزان پدید می‌آید.

در EGPA، قطبیت Th2 و محور IL-5 با ائوزینوفیلی بافتی، گرانولوم و واسکولیت نکروزان تلاقی می‌کند؛ MPO-ANCA در بخشی از بیماران دیده می‌شود. بنابراین درحالی‌که سارکوئیدوز عمدتاً بیماری بینابافتی گرانولوماتوز است، GPA/EGPA ترکیبی از التهاب گرانولوماتوز و تخریب عروقی خودایمنی را نشان می‌دهند.

### تظاهرات بالینی

#### سارکوئیدوز

شروع اغلب خزنده است: سرفه خشک، تنگی نفس فعالیت و ناراحتی قفسه سینه شایع‌اند و بسیاری از بیماران به‌طور تصادفی با لنفادنوپاتی ناف ریه و مدیاستن در تصویربرداری شناسایی می‌شوند. درگیری خارج ریوی شامل پوست (اریتم نودوزوم، لوپوس پرنیو)، چشم (یووئیت)، قلب، سیستم عصبی، کبد و طحال، فراوانی بالایی دارد و چهره بیماری را ناهمگون می‌کند.

برخی بیماران مسیر خوش‌خیم با فروکش خودبه‌خودی دارند؛ برخی دیگر به سمت فیروز ریوی و پرفشاری ریوی پیش می‌روند. شکل حاد (سندرم لوفگرن) با سه‌گانه اریتم نودوزوم، لنفادنوپاتی ناف ریه و آرتريت شناخته می‌شود و معمولاً پیش‌آگهی خوبی دارد.

#### واسکولیت‌های گرانولوماتوز

در GPA، درگیری راه‌های هوایی فوقانی (سینوزیت، ذلّمه بستن مخاط بینی، سوراخ سپتوم)، ندول‌های ریوی گاه حفره‌دار خونریزی آلوئولی، تنگی‌های برونشی و هموپتیزی از تظاهرات شاخص‌اند و اغلب با درگیری کلیه، چشم، پوست و سیستم عصبی همراهی دارند.

EGPA معمولاً با آسم پایدار، ارتشاح‌های گذرای ریوی و آئوزینوفیلی خون/بافت شناخته می‌شود و می‌تواند با نوروپاتی محیطی و درگیری قلب همراه باشد. در هر دو سندرم، فوریت تشخیص به‌ویژه در حضور خونریزی آلوئولی یا گلومرولونفریت پیش‌رونده، حیاتی است.



## تشخیص و ارزیابی

تشخیص مستلزم کنار گذاشتن نظام‌مند بیماری‌هایی است که شرایط مشابهی را تقلید می‌کنند؛ به‌ویژه عفونت، بدخیمی و سایرILD های گرانولوماتوز و همچنین مستلزم ادغام دقیق شرح‌حال، تصویربرداری، سرولوژی، BAL و بافت‌شناسی در یک کنفرانس چندرشته‌ای است.

تصویربرداری. در سارکوئیدوز، رادیوگرافی و HRCT معمولاً لنفادنوپاتی ناف‌ریه/مدیاستن دوطرفه، ندول‌های پری‌لنفاتیک و در موارد پیشرفته، الگوهای فیروز با غلبه لوب‌های فوقانی و برونشکتازی کششی را نشان می‌دهد. در واسکولیت‌ها، HRCT ممکن است ندول‌های چندکانونی (حفره‌دار)، کدورت شیشه مات (مثلاً در خونریزی آلوئولی)، قوام‌یافتگی و الگوهای منتشر آسیب آلوئولی را آشکار کند؛ CT آنژیوگرافی در ارزیابی مؤلفه عروقی کمک‌کننده است.

## شاخص‌های آزمایشگاهی

در سارکوئیدوز، ACE سرم و sIL-2R می‌توانند افزایش یابند، اما حساسیت/اختصاصیت محدودی دارند؛ هایپیرکلسمی/هایپیرکلسمی‌اوری بر اثر تولید خارج‌کلیوی متابولیت‌های فعال ویتامین D توسط ماکروفاژها دیده می‌شود. در ANCA، GPA/EGPA نقش‌محوری دارد: PR3-ANCA به سود GPA و MPO-ANCA در بخشی از EGPA گزارش می‌شود. شاخص‌های التهابی عمومی (ESR، CRP) و کمپلمان (C3/C4) اختصاصی نیستند، اما به سنجش فعالیت کمک می‌کنند.

### بافت‌شناسی

در سارکوئیدوز، گرانولوم‌های غیرنکروزان خوش‌خیم با سلول‌های اپیتلوئیدی/غول‌آسا و گاهی اجسام آستروئید/شومان مشاهده می‌شود و هرگونه نکروز قابل‌توجه، ضرورت کنار گذاشتن عفونت را یادآور است. در GPA/EGPA، واسکولیت نکروزان عروق کوچک/متوسط، التهاب گرانولوماتوز نامنظم و کاپیلاریتیس در خونریزی آلوئولی دیده می‌شود.

BAL در سارکوئیدوز اغلب لنفوسیتوز (گاه با نسبت CD4/CD8 بالا) نشان می‌دهد و در خونریزی آلوئولی، ماکروفاژهای هموسیدرین‌دار تظاهر می‌یابند.

### فیزیولوژی ریوی و مطالعات کمکی

الگوی محدودیتی با کاهش DLCO در هر دو گروه شایع است؛ در GPA/EGPA، مؤلفه انسدادی ناشی از درگیری راه‌های هوایی ممکن است افزوده شود. PET-CT برای تعیین گستره درگیری التهابی، MRI قلب برای سارکوئیدوز قلبی و اکوکاردیوگرافی برای ارزیابی پرفشاری ریوی، ابزارهای مکمل‌اند.

### توصیه‌های مبتنی بر راهنماهای بالینی

بیانیه ۲۰۲۰ ATS درباره سارکوئیدوز بر تشخیص سنجیده، تأیید بافتی گرانولوم غیرعفونی در زمینه بالینی سازگار و حذف بیماری‌های تقلیدکننده تأکید می‌کند؛ تصمیم‌گیری درمانی باید بر اندام‌های درگیر، شدت علائم و سیر فیزیولوژیک استوار باشد.



در واسکولیت‌ها، راهنماهای EULAR/ACR (و در درگیری کلیه KDIGO) چارچوب لایه‌بندی‌شده‌ای بر حسب تهدید اندام ارائه می‌کنند و رژیم‌های القا و نگهداری را مشخص می‌سازند؛ اجرای عملی این توصیه‌ها در بیماران با درگیری ریوی مستلزم همکاری نزدیک روماتولوژی و پولمونولوژی است.

### درمان: اصول موجود و رویکردهای نوپهور

#### سارکوئیدوز

همه بیماران نیازمند درمان نیستند. در حضور علائم آزاردهنده، افت عملکرد، پیشرفت تصویری یا درگیری اندام‌های حیاتی، کورتیکواستروئید سیستمیک خط اول است و با توجه به پاسخ، تدریجاً کاهش می‌یابد. برای کاهش وابستگی به استروئید یا در موارد مقاوم، متوترکسات، آزاتیوپرین، لفلونوماید یا مایکوفنولات به کار می‌روند؛ در بیماری شدید مقاوم، مهار  $TNF-\alpha$  (اینفلیکسیماب/آدالیموماب) می‌تواند سودمند باشد. در پرفشاری شریان ریوی وابسته به سارکوئیدوز، درمان‌های اختصاصی پرفشاری ریوی برای بیماران منتخب مطرح است. پایش عوارض درمان (پوکی استخوان، دیابت، عفونت) جزء جدایی‌ناپذیر مراقبت است.

#### GPA و EGPA

در GPA، القای خاموشی بیماری با دوز بالای کورتیکواستروئید همراه با یکی از سیکلوفسفامید یا ریتوکسیماب انجام می‌شود؛ در تظاهرات تهدیدکننده حیات (خونریزی آلوئولی گسترده، درگیری کلیوی شدید) می‌توان پلاسمافرز را در بافت بالینی مناسب مدنظر داشت. در فاز

نگهداری از آزارتیوپرین، متوترکسات، مایکوفنولات یا ریتوکسیماب نگهدارنده استفاده می‌شود.

EGPA بر محور کورتیکواستروئید استوار است و در بیماری تهدیدکننده اندام از سیکلوفسفامید بهره می‌گیرد؛ مپلوزوماب (ضد IL-5) در EGPA ائوزینوفیلی عودکننده/وابسته به استروئید تأیید شده و گزینه مؤثری است. در هر دو سندرم، مراقبت از راه‌های هوایی، درمان خونریزی آلوئولی و مدیریت عوارض درمان نقش حیاتی دارند.

### شکاف دانش و مسیرهای آینده

شناخت دقیق آنتی‌ژن(های) محرک در سارکوئیدوز همچنان دست‌نیافتنی است و به مطالعات مولکولی محیطی عمیق‌تر نیاز دارد. فقدان بیومارکرهای معتبر برای پیش‌بینی سیر و پاسخ به درمان، تصمیم‌گیری درباره زمان آغاز درمان در موارد کم‌علامت را دشوار می‌کند. بهینه‌سازی دوز و الگوی کاهش تدریجی استروئید، جایگاه سرکوب‌کننده‌ای ایمنی و توالی بیولوژیک‌ها در هر دو گروه بیماری به کارآزمایی‌های آینده‌نگر نیاز دارد.

در واسکولیت‌ها، کارآزمایی‌های متمرکز بر پیامدهای ربوی و الگوریتم‌های داده‌محور برای مدیریت خونریزی آلوئولی و عود، اولویت دارند. از منظر ترجمانی، مطالعه گذار گرانولوم به اسکار فیبروتیک، قطبیت ماکروفاژها و شبکه سایتوکائینی، فرصت‌هایی برای درمان‌های هدفمند می‌گشاید.

در ایران، ایجاد رجیستری‌های چندمرکزی و پروتکل‌های ساده و بومی‌سازی‌شده برای تشخیص و درمان، پیش‌نیاز ارتقای کیفیت مراقبت و پژوهش است.



1. Cao J, et al. Global burden of pulmonary sarcoidosis from 1990 to 2021. *Frontiers in Medicine*. May 16, 2025;12:143210.
2. Neves FS, et al. Sarcoidosis: a general overview. *Advances in Rheumatology (BioMed Central)*. 2024;64(2):151–162.
3. Foumani AA, et al. Sarcoidosis: a report from Guilan (Northern Iran). *Iranian Journal of Pulmonary Medicine / PubMed*. 2015;14(3):211–217.
4. Mobini M, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and radiologic findings in sarcoidosis patients. *Tanaffos Journal*. 2023;22(1):47–55.
5. Crouser ED, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (ATS Journals)*. 2020;201(8):e26–e51.
6. Melani AS, et al. A comprehensive review of sarcoidosis diagnosis and management. *Pulmonary Medicine (PMC)*. 2021;15(4):e1115.
7. Gerke AK, et al. Treatment of sarcoidosis: a multidisciplinary approach. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:567–582.
8. Ohshimo S, et al. Differential diagnosis of granulomatous lung disease. *Respiratory Investigation (PMC)*. 2017;55(1):65–74.
9. Harper LJ, et al. A framework for exclusion of alternative diagnoses in sarcoidosis. *Respiratory Medicine (ScienceDirect)*. 2024;230:107511.
10. Soto-Gomez N, et al. Diagnosis and management of sarcoidosis. *American Family Physician (AAFP)*. 2016;93(10):840–848.

11. Ohshimo S, et al. Pathology of granulomatous pulmonary diseases. *Meridian Medical Journal*. 2021;15(2):99–112.
12. Singha A, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and detection of sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (ATS Journals)*. 2020;201(8):e26–e51.
13. Rahmanian E, et al. COVID-19 vaccine-induced vasculitis in a patient with controlled sarcoidosis. *Clinical Case Reports (Wiley)*. 2022;10(4):e05871.
14. Mobini M, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and radiologic findings in sarcoidosis: an Iranian cohort study. *NIH / PubMed Central*. 2023;24(2):233–239.
15. Mattioli G, et al. Sarcoidosis in North African people: about 35 cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis (Mattioli 1885 Journals)*. December 10, 2024;41(4):321–329.
16. University of Medical Sciences, Iran (IUMS). A study of 17 patients with pulmonary sarcoidosis in Iran. *IUMS Journal of Pulmonology*. 2023;18(1):12–18.
17. UpToDate Editorial Team. Clinical manifestations and diagnosis of sarcoidosis. UpToDate. Updated July 7, 2025. Available from: [<https://www.uptodate.com>](<https://www.uptodate.com>)
18. Harper LJ, et al. Systematic review of the diagnostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sarcoidosis. *Mattioli 1885 Journals*. 2024;42(3):141–148.



## فصل ۱۱. آسیب حاد ریه، ARDS و آسیب التهابی ریوی پسا کرونا

طیف «آسیب حاد ریه» (ALI) از پنومونی‌های شدید ویروسی تا سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) را دربرمی‌گیرد و با همه‌گیری SARS-CoV-2 چهره‌ای تازه یافته است: در کنار فاز حاد، گروهی از بیماران با تداوم یافته‌های بالینی، فیزیولوژیک و تصویری در ماه‌ها و گاه سال‌های پس از عفونت روبه‌رو می‌شوند؛ وضعیتی که می‌تواند بازتاب التهاب حل‌نشده یا بازآرایی بافتی فیبروتیک باشد. این فصل با تمرکز بر سازوکارهای التهابی، اهمیت بالینی و مرزهای درمان، این پیوستار را مرور می‌کند.

### اپیدمیولوژی

#### ARDS / آسیب حاد ریه

بروز و بار ARDS در جهان ناهمگون است و تفاوت در راهبردهای مراقبت ICU، شدت بیماری‌های زمینه‌ای و آستانه تهویه مکانیستیکی را بازتاب می‌دهد. بر پایه مرورهای نظام‌مند، ARDS حدود یک‌دهم

1. Acute lung injury

پذیرش‌های ICU را شامل می‌شود و مرگ‌ومیر بیمارستانی آن معمولاً میان یک‌سوم تا نیمی از بیماران نوسان دارد. در کشورهای با منابع محدود، کم‌برآوردی محتمل است؛ زیرا هم دسترسی به تهویه و هم حساسیت تشخیصی متفاوت است. در ایران داده‌های جمعیت‌محور اندک‌اند، اما تجربه همه‌گیری‌ها از H1N1 تا کووید-۱۹ نقش ARDS را به‌عنوان علت اصلی نارسایی تنفسی و مرگ در پنومونی‌های شدید برجسته کرده است.

### آسیب بلندمدت پس از کرونا

در بیماران بستری با کووید-۱۹، گروه قابل‌توجهی به ARDS پیشرفت می‌کنند و مرگ‌ومیر آنان در مطالعات مختلف از حدود یک‌چهارم تا بیش از نیمی از موارد گزارش شده است. فراتر از فاز حاد، بخشی از بهبودیافتگان با تنگی‌نفس پایدار، کاهش DLCO، و الگوهای شیشه مات، رتیکولاسیون و دفرمیتی ساختاری در CT روبه‌رو می‌شوند؛ یافته‌هایی که ممکن است بیانگر آلوئولیت کم‌درجه پایا یا آغاز فیروز باشند. شدت اولیه بیماری و شیوه تهویه مکانیکی در پیامدهای یک‌ساله اثرگذار گزارش شده‌اند.

### پاتوفیزیولوژی و ایمنوپاتولوژی

#### آسیب مشترک در ARDS: شکست سد آئونول مویرگ و چرخه التهابی

محرک‌هایی مانند سپسیس، پنومونی، آسپیراسیون یا تروما، اپی‌تلیوم آلوئولی و اندوتلیوم مویرگی را هم‌زمان دچار آسیب می‌کنند. افزایش نفوذپذیری و نشت مایع و پروتئین به فضای آلوئولی ادم



غیرکاردیوژنیک غنی از پروتئین می‌سازد. ماکروفاژهای آلوئولی، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک با ترشح IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$ ، کموکاین‌ها، ROS و پروتئازها آسیب را تشدید و میکروترومبوز را تقویت می‌کنند.

پاتولوژی ابتدا به صورت آسیب منتشر آلوئولی (DAD) با غشاهای هیالین و کلاپس آلوئول‌ها ظاهر می‌شود و سپس به فاز تکثیری/ سازمان‌یابنده با هیپرپلازی نوع II، فعال‌سازی فیروبلاست و رسوب کلاژن می‌گراید؛ در بخشی از بیماران غلبه فیروپروولیفراتیو به آسیب پایدار می‌انجامد.

ناهمگنی زیستی ARDS از زیرفنوتیپ‌های بیش‌التهابی تا کم‌التهابی می‌تواند پاسخ درمانی را رقم بزند و مبنایی برای درمان‌های دقیق‌تر باشد.

### **ویژگی‌های افزوده COVID-ARDS: اندوتلیت، میکروترومبوز و التهاب پایدار**

در کووید-19 افزون بر DAD، اندوتلیت برجسته، میکروترومبوز منتشر و کژتنظیمی پرفیوژن مشاهده می‌شود. اثرات سیتوپاتیک ویروس بر پنوموسیت‌های نوع II، همراه با فعال‌سازی کمپلمان و طوفان سایتوکاینی (IL-1 $\beta$  و IL-6 برجسته)، شدت آسیب ریوی و چنداندامی را می‌افزاید. در برخی بیماران، پایداری آنتی‌ژن یا بی‌نظمی ایمنی پس از فاز حاد، زمینه التهاب کم‌درجه مزمن و بازآرایی بافتی فیبروتیک را فراهم می‌کند.

### **تظاهرات بالینی**

ARDS طبق تعریف برلین ظرف یک هفته از محرک شناخته‌شده آغاز

می‌شود و با هیپوکسمی مقاوم به اکسیژن معمول، ارتشاح دوطرفه ریوی در تصویربرداری و حذف علل هیدرواستاتیک شناخته می‌شود. بیماران با تنگی نفس پیشرونده، تاکی‌پنه، رال‌های دوطرفه و اغلب نارسایی چنداندامی مراجعه می‌کنند.

شدت بر اساس نسبت  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  تحت PEEP کافی طبقه‌بندی می‌شود و با پیامد همبستگی دارد. در کووید-۱۹، برخی بیماران در فازهای اولیه با هیپوکسمی شدید و کمپلیانس نسبتاً حفظ‌شده توصیف شده‌اند؛ گرچه این فنوتیپ‌بندی‌ها همگن نیست و به‌سرعت در سیر بیماری دگرگون می‌شوند. بهبودیافتگان، به‌ویژه پس از COVID-ARDS، ممکن است با محدودیت عملکردی، اختلال تبادل گاز و تغییرات فیبروتیک پایدار روبه‌رو باشند.

### تشخیص و بیومارکرها

تشخیص بر همگرایی بالینی، تصویربرداری و فیزیولوژی استوار است. در رادیوگرافی یا CT معمولاً کدورت‌های دوطرفه فضای هوایی و شیشه مات دیده می‌شود و در مراحل دیرتر نشانه‌های سازمان‌یابی و فیروز (از جمله برونشکتازی کششی) پدیدار می‌گردد. از منظر فیزیولوژیک، ارزیابی  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ، کمپلیانس، فشار رانشی و برآورد فضای مرده برای هدایت تهویه اهمیت دارد.

اگرچه پنل‌های گسترده‌ای از بیومارکرها، از sRAGE و SP-D تا IL-6/8، vWF و D-dimer، با شدت و پیامد همبسته‌اند، هنوز بیومارکر استاندارد هدایت درمان در دسترس نیست و امید به رویکردهای ترکیبی بالینی زیستی و فنوتیپ‌گذاری است. در پیگیری پسا‌کرونا، تصویربرداری



طولی و آزمون‌های عملکرد ریوی برای تمایز التهاب قابل برگشت از فیروز در حال استقرار ضروری است.

### اصول درمان مبتنی بر شواهد

هسته مراقبت در ARDS بر تهویه محافظت‌کننده، بهینه‌سازی اکسیژناسیون و کاهش آسیب القاشده ونتیلاتور استوار است. حجم جاری پایین متناسب با وزن بدن پیش‌بینی‌شده، محدودیت فشار پلاتو و مدیریت فشار رانشی، در کنار تیتراسیون سنجیده PEEP، اساس تهویه‌اند.

وضعیت پرون در ARDS متوسط تا شدید بقای بیمار را بهبود می‌دهد و باید زود و کافی به‌کار رود. پس از پایدار شدن همودینامیک، راهبرد مایع‌درمانی محافظه‌کارانه بار ادم را می‌کاهد. انسداد عصبی عضلانی کوتاه‌مدت در موارد منتخب شدید می‌تواند هماهنگی تهویه را بهبود بخشد.

در شکست درمان‌های مرسوم، ECMO به‌عنوان راهبرد نجات مطرح است و وازودیلاتورهای استنشاقی یا مانورهای رگروتمان به‌صورت پل به تصمیم‌های بعدی به کار می‌آیند. خروج از تهویه با حداقل‌سازی آرام‌بخشی، آزمون‌های تنفس خودبخودی و توان‌بخشی زودرس تسهیل می‌شود. در COVID-ARDS همین اصول اجرا می‌شوند، با این تفاوت که شواهد قوی به سود کورتیکواستروئید سیستمیک وجود دارد و در بیماران گزینش‌شده بیش‌التهابی، تعدیل‌کننده‌های ایمنی مانند مهار 6-IL یا JAK می‌توانند افزوده شوند.

توجه به بار ترومبو التهاب و استفاده مناسب از ضدانعقاد نیز

در مدیریت یکپارچه این بیماران جایگاه دارد. برای آسیب التهابی پساکرونا دستورالعمل استاندارد وجود ندارد؛ مراقبت بر پایش ساختاری عملکردی، توانبخشی و در موارد با شواهد فیروز پیشرونده، ارجاع به کارآزمایی‌های ضد فیروتیک تکیه دارد.

### درمان‌های کنونی و نوظهور

در کنار بسته حمایتی ICU، درمان‌های دارویی هدفمند در سال‌های اخیر رشد کرده‌اند. کورتیکواستروئیدها در COVID-ARDS به استاندارد مراقبت بدل شده‌اند و در ARDS غیرکوویدی نیز در فازهای دیرتر فیروپرولیفراتیو به صورت موردی سودمند گزارش شده‌اند.

تعدیل‌کننده‌های ایمنی از anti-IL-6 تا anti-IL-1 $\beta$  و مهارکننده‌های JAK، در کووید شدید نقش کاهنده التهاب دارند، هرچند جایگاه دقیق آن‌ها در ARDS تثبیت شده هنوز به طور کامل تثبیت نشده است. با توجه به اندوتلیت و میکروترومبوز در کووید، راهبردهای ضدانعقادی فردمحور بخش مهمی از درمان‌اند.

در حوزه ترجمانی، سلول‌تراپی با MSC به دلیل خواص ضدالتهابی و بازسازنده در کارآزمایی‌ها پیگیری می‌شود. فناوری‌های پایش بستر تخت مانند توموگرافی امیدانس الکتریکی، برای تنظیم فردی PEEP و محدود کردن آنلکتروما/اتساع بیش‌ازحد آلوئول‌ها/چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای دارند.

در فاز پس از ARDS و پساکرونا، توانبخشی ریوی محور اصلی بهبود عملکرد است. ضد فیروتیک‌ها (نیتدانیب، پیرفیندون) برای زیرگروه بیماران دارای شواهد پیشرفت فیروتیک در حال ارزیابی‌اند.



رهیافت‌های «پیش‌برنده خاتمه التهاب» از رزولوپین‌ها و لیبوکسین‌ها تا تعدیل‌کننده‌های مسیرهای  $TGF-\beta$  می‌توانند آینده مداخلات ضد فیروز/ضد التهاب را شکل دهند.

### خلأهای دانشی و مسیرهای آینده

ناهمگنی زیستی و فیزیولوژیک ARDS هنوز مانعی برای درمان دقیق است؛ فنوتیپ‌گذاری بازتولیدپذیر و پنل‌های بیومارکری عملیاتی می‌تواند انتخاب درمان را هدایت کند. راهبردهای پیشگیری از گذار آسیب اولیه به ARDS کامل و نیز جلوگیری از بازآرایی بافتی فیروتیک، به شواهد نیرومندتری نیاز دارند.

در حوزه پسا کرونا، کارآزمایی‌های آینده‌نگر برای تعیین سود ضد فیروتیک‌ها، استانداردهای برنامه‌های توان‌بخشی و شاخص‌های زمان مداخله ضروری است. داده‌های بلندمدت از کوهورت‌های چندمرکزی، از جمله در ایران، برای ترسیم مسیر بهبود، تبیین عوامل خطر فیروز و طراحی مراقبت‌های متناسب با منابع، اولویت دارند. نهایتاً، ادغام داده‌های مولتی‌امیک با تصویربرداری کمی و سنجش‌های بستر تخت، نقشه دقیق‌تری از پیوستگی «آسیب ترمیم» فراهم می‌کند و مسیر درمان‌های شخصی‌سازی شده را هموار می‌سازد.

1. Bardají-Carrillo M, et al. Epidemiological trends of mechanically ventilated acute respiratory failure/ARDS worldwide. BMC. 2025 Feb 17.
2. Papazian L, et al. National incidence rate and related mortality for acute respiratory distress syndrome. PMC.
3. Acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cleveland Clinic; [Internet]. (Accessed 2022–2025).
4. Ball L, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome before COVID-19. PMC. 2021 Sep 18.
5. Pishgar E., et al. Mortality rates due to respiratory tract diseases in Tehran, Iran during 2008–2018: a spatiotemporal, cross-sectional study. BMC Public Health 20, 1414 (2020).
6. Zhou K, et al. Pathophysiological mechanisms of ARDS: a narrative review from molecular to organ-level perspectives. Respir Res. 2025 Feb 13;26(1):54.
7. Dadashzadeh N, et al. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19 disease. Immunopathol Persa. 2020; 6(2):e16. doi: 10.34172/ipp.2020.16.
8. Cha MJ, et al. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia. RSNA. 2024.
9. Ball L, et al. Understanding the pathophysiology of typical ARDS. PMC. 2022.
10. Bos LDJ, et al. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and management. The Lancet. 2022.
11. Ma W, et al. Advances in acute respiratory distress syndrome. Nature. 2025.



12. Fujishima S, et al. Guideline-based management of acute respiratory failure and ARDS. BMC. 2023.
13. Beigoli S, et al. Occupational respiratory disorders in Iran: a review of prevalence. NIH/PMC. 2024 Feb 8.
14. Zhou K, et al. Pathophysiological mechanisms of ARDS: a narrative review. NIH/PMC. 2025.
15. Batah SS, et al. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19. ScienceDirect. 2021.
16. Achkar M, et al. Post-COVID lung disease(s). Annals of Thoracic Medicine (LWW). 2022.
17. Lu S, et al. Comparison of COVID-19–induced respiratory failure and typical ARDS. Frontiers. 2022.
18. Jamaati H, et al. A Fourteen-day Experience with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): An Iranian Treatment Protocol. Iran J Pharm Res. 2020;19(1):e124431.
19. Das S, Sharma T, Bhardwaj A, Srivastava RK. COVID-19 induced ARDS: immunopathology and therapeutics. Explor Immunol. 2023;3:255–75.

## فصل ۱۲. تعاملات میزبان محیط و تعدیل کننده‌های خطر

مفهوم تعامل میزبان محیط که اغلب در قالب برهم‌کنش ژن × محیط (G×E) بیان می‌شود، مرکز ثقل این پرسش است که چرا افراد با مواجهه‌های مشابه، سرنوشت‌های متفاوتی در ابتلا به بیماری‌های التهابی ریه پیدا می‌کنند. التهاب ریوی برآیندی است از ماهیت و شدت آسیب‌های محیطی مانند دود تنباکو، آلودگی و پاتوژن‌ها و نیز از حساسیت ایمنی و ظرفیت‌های ترمیمی میزبان. شناخت تعدیل‌کننده‌ها شامل ژنتیک و اپی‌ژنتیک، میکروبیوم، تاریخچه تکوینی و بیماری‌های همراه، پایه طبقه‌بندی دقیق خطر، طراحی مداخلات پیشگیرانه و توسعه درمان‌های هدفمند است. در ادامه، محورهای اصلی و پیامدهای ترجمانی این تعامل مرور می‌شود.

### استعداد ژنتیکی و پلی‌مورفیسم‌ها

تنوع ژنتیکی، دامنه پاسخ‌های ایمنی و آنتی‌اکسیدانی، توازن پروتئاز/آنتی‌پروتئاز، کارآمدی پاکسازی موکوسیلیاری و کیفیت ترمیم بافتی را دستخوش تغییر می‌کند. در مطالعات ژن کاندید، پلی‌مورفیسم‌هایی در خانواده GST، واریانت‌های پروموتری TNF- $\alpha$  و CD14 (کمک‌گیرنده



(TLR4) با خطر آسم و COPD، به‌ویژه در تعامل با اندوتوکسین یا دود سیگار، ارتباط نشان داده‌اند. فراتر از آن، مطالعات ژنومی گسترده و تحلیل‌های یکپارچه اخیر، جایگاه‌های حساسیت برای ویژگی‌های عملکرد ریوی ( $FEV_1$  و نسبت  $FEV_1/FVC$ )، آسم و ILD را آشکار کرده‌اند که اغلب به ژن‌های مرتبط با یکپارچگی سدّ اپیتلیال، تنظیم ایمنی و مسیرهای پرفیبروتیک اشاره دارند.

برهم‌کنش  $G \times E$  می‌تواند صورت‌های گوناگون داشته باشد: گاهی واریانت ژنتیکی اثر مواجهه را تقویت می‌کند، گاهی محیط خطر ژنتیکی را آشکار می‌سازد یا تشدید می‌کند و در برخی سناریوها، هر دو برای بروز بیماری لازم‌اند و اثر هم‌افزای آن‌ها از جمع جبری فراتر می‌رود. چالش ترجمانی اینجاست که بخش مهمی از واریانت‌ها در نواحی تنظیمی غیرکُدکننده قرار دارند و برای فهم کارکرد آن‌ها باید از نقشه‌های eQTL، بیان آلل‌اختصاصی و آزمایش‌های مداخله‌ای بهره گرفت. ادغام ژنوتیپ با سابقه مواجهه (سیگار، آلودگی، شغل) امکان مدل‌سازی خطر فردی و شناسایی خُرده‌جمعیت‌های حساس را فراهم می‌کند تا از مداخلات زود هنگام بیشترین سود را ببرند.

### اپی‌ژنتیک، کروماتین و تنظیم بیان ژن

فراتر از وراثت، سازوکارهای اپی‌ژنتیک شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و دسترسی کروماتین، پاسخ‌پذیری پویای شبکه‌های ژنی را به محرک‌های محیطی شکل می‌دهند. مواجهه‌های التهابی و آسیب‌زا می‌توانند «بازبرنامه‌ریزی» اپی‌ژنتیک پایداری ایجاد کنند که پاسخ‌های بعدی را تقویت یا تضعیف می‌کند؛ برای

مثال، تفاوت‌های متیلاسیون در ژن‌های اپی‌تلیالی یا ایمنی می‌تواند تولید سایتوکاین‌ها، عملکرد سدّی و مسیرهای ترمیمی را تغییر دهد. به این ترتیب، حتی دو فرد با ژنوتیپ یکسان، به سبب نقش برجسته مواجه‌های اوایل زندگی نظیر سیگار مادری، آلودگی هوا و عفونت‌های اولیه، می‌توانند مسیرهای بیماری متفاوتی طی کنند. از آنجایی‌که نشانگرهای اپی‌ژنتیک قابل‌تغییرند، هم به‌عنوان بیومارکرهای خطر و هم به‌عنوان اهداف درمانی (داروهای اپی‌ژنتیک یا تنظیم هدفمند کروماتین) جذابیت بالینی دارند.

### میکروبیوم ریه و تعامل میزبان میکروب

ریه میزبان یک اجتماع میکروبی پویاست که با ایمنی مخاطی درهم‌تنیده است و تون پایه‌ای، آستانه التهاب و کیفیت پاسخ به آسیب را تنظیم می‌کند. در COPD، ناترازی میکروبیوم با غلبه گونه‌هایی مانند هموفیلوس، موراکسلا و سودوموناس، می‌تواند التهاب نوتروفیلی پایدار، تولید فرآورده‌های باکتریایی (مثل LPS)، تشکیل بیوفیلم و چرخه معیوب التهاب/بازآرایی بافتی را تداوم بخشد.

از منظر مکانیسمی، متابولیت‌ها و PAMP‌های میکروبی با درگیر کردن گیرنده‌های شناساگر الگو (TLR و NLR) قطبیت ماکروفاژ آلوئولی و شبکه‌های سایتوکاینی پایین‌دستی را جهت‌دهی می‌کنند. ترجمان بالینی این محور شامل بیومارکرهای مبتنی بر میکروبیوم (برای پیش‌بینی تشدید) و مداخلات بازتنظیمی شامل آنتی‌بیوتیک‌های هدفمند، پروبیوتیک‌ها و فاژتراپی است؛ هرچند اثبات علیت و استانداردسازی هنوز در دست بررسی است.



### فاکتورهای اوایل زندگی و برنامه‌ریزی تکوینی

تکوین ریه، بلوغ ایمنی و مواجه‌های محیطی در دوره‌های پیش از تولد، بدو تولد و اوایل کودکی، خطر بیماری‌های ریوی بزرگسالی را تعیین می‌کنند. مواجه‌های داخل رحمی نظیر سیگار مادر، آلودگی و وضعیت تغذیه، می‌توانند تمایز به آلوئولار، رشد عروقی و برنامه‌ریزی اپیژنتیک سلول‌های ایمنی را مختل کنند.

پس از تولد، عفونت‌های تنفسی، آلرژن‌ها و الگوی کلونیزاسیون میکروبیوم، تعادل Th1/Th2 و برنامه‌ریزی Treg را شکل می‌دهند. در چنین «پنجره‌های حساسیتی»، همان مواجهه محیطی در بزرگسالی، بسته به آماده‌سازی یا آسیب‌های قبلی، پیامدهای متفاوتی خواهد داشت. کوهورت‌هایی با طراحی مناسب که داده‌های محیطی، ژنومیک، اپیژنتیک و فنوتیپ ریه را در طول زمان یکپارچه کنند، برای ترجمان این دانش ضروری‌اند.

### بیماری‌های همراه و تعدیل‌کننده‌های متابولیک/سیستمی

وضعیت سلامت سیستمیک به‌طور مستقیم بر التهاب ریوی اثر می‌گذارد. چاقی، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و بیماری قلبی عروقی در بسیاری از کوهورت‌های ریوی شایع‌اند و از مسیرهای التهاب سیستمیک، استرس اکسیداتیو و ناکارآمدی اندوتلیال، بار التهاب ریه را بالا می‌برند.

افزایش سطوح IL-6، CRP یا برخی آدیپوکاین‌ها می‌تواند لکوسیت‌های ریوی را «پرایم» کند یا التهاب عروقی را تشدید نماید. بر این اساس، مداخلاتی که مسیرهای متابولیک را هدف می‌گیرند، نظیر استاتین و

متفورمین تا اصلاح سبک زندگی، در بیماری‌های ریوی مورد ارزیابی‌اند. وضعیت تغذیه، کمبود ویتامین D، سیگار و بار اکسیداتیو نیز آستانه‌های التهابی و ظرفیت ترمیم را در ریزمحیط ریه تعدیل می‌کنند.

### مواجهه‌های محیطی: آلاینده‌ها، شغلی، دود تنباکو و عفونت‌ها

ماهیت، دوز، مدت و ترکیب مواجهه‌های محیطی تعیین می‌کند کدام مسیرهای میزبانی فعال شوند. دود تنباکو فاکتور خطر کلاسیک COPD و بسیاری از اختلالات التهابی است، اما فنوتیپ نهایی به حساسیت میزبان وابسته می‌ماند. آلودگی هوای محیطی ( $\text{PM}_{2.5}$ ،  $\text{NO}_2$ ، اوزون)، آلاینده‌های داخل منزل (دود سوخت‌های زیستی، آلرژن‌ها، ترکیبات آلی فلز)، گردوغبار و بخارات شغلی (سیلیس، زغال و غبارهای غیر فلزی) و آلاینده‌های ترافیکی (اگزوز دیزل) با زمینه ژنتیک و اپی‌ژنتیک برهم‌کنش می‌کنند. مواجهه‌های عفونی، به‌ویژه عفونت‌های مکرر ویروسی/باکتریایی نیز هم‌ماشه تشدیدها هستند و هم تعدیل‌کننده سیر بیماری؛ این ارتباط دوسویه می‌تواند با بازآرایی ایمنی، خستگی سلولی یا دگرگونی اپی‌ژنتیک پایدار شود.

### میانکنش‌ها و سیر بیماری

فنوتیپ‌ها و مسیر پیشرفت، حاصل هم‌افزایی میان مؤلفه‌های بالا هستند. برای نمونه، در فرد سیگاری حامل واریانت‌های پرخطر سم‌زدایی و سابقه آسیب زودهنگام ریوی، مواجهه با آلودگی شهری افت سریع‌تر عملکرد را رقم می‌زند؛ همان مواجهه در فردی بدون این زمینه‌ها ممکن است تنها تغییرات بیومارکری خفیف ایجاد کند.



مدل «دو ضربه» تصویر روشنی ارائه می‌دهد: ضربه نخست یعنی استعداد ژنتیکی یا اختلال تکوینی، آستانه را پایین می‌آورد و ضربه‌های بعدی نظیر سیگار، آلودگی یا عفونت، بروز بیماری را محتمل‌تر می‌کنند. با انباشت آسیب، ظرفیت‌های بافری ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی فرسوده می‌شوند و التهاب و بازآرایی بافتی به حالت خودپایدار می‌رسند. در مقابل، مفهوم «مقاومت‌پذیری» یادآور می‌شود که برخی میزبان‌ها، با وجود مواجهه بالا، به سبب شبکه‌های تنظیمی/ترمیمی نیرومند، بدون علامت باقی می‌مانند.

### پیشرفت‌های ترجمانی، بیومارکرها و پروفایل سازی خطر

هدف نهایی، تبدیل فهم تعامل میزبان محیط به ابزارهای عملی برای پیش‌بینی، غربالگری و طبقه‌بندی درمان است. امتیازهای خطر پلی‌ژنتیک (PRS) با ادغام شمار زیادی از واریانت‌ها می‌توانند حساسیت فردی را در کنار پیشینه مواجهه برآورد کنند. امتیازهای خطر اپی‌ژنتیک که الگوهای متیلاسیون مرتبط با «اکسپوزوم» را خلاصه می‌کنند، نویدبخش شناسایی زود هنگام‌اند.

مدل‌های مولتی‌امیکی که ژنوم، اپی‌ژنوم، ترنسکریپتوم، پروتئوم و میکروبیوم را با داده‌های محیطی و کلینیکی پیوند می‌دهند، زمینه یادگیری ماشین پیش‌بینی‌کننده را فراهم می‌سازند. امضاهای پاسخ‌دهی به مواجهه از پروفایل‌های بیان ژنی تا microRNAهای درگرددش، می‌توانند تفاوت حساسیت افراد را بازتاب دهند و راه را برای لایه‌بندی مداخله باز کنند؛ از کاهش هدفمند مواجهه و تقویت آنتی‌اکسیدانی تا آغاز زود هنگام درمان‌های ضدالتهابی.

حتی راهبردهایی مانند تقویت مسیرهای سم‌زدایی، بازبرنامه‌ریزی اپی‌ژنتیک و تعدیل میکروبیوم می‌توانند نقش «بافر» در برابر مواجهه‌های ایفا کنند، هرچند اثربخشی بالینی آن‌ها نیازمند کارآزمایی‌های دقیق است. چالش محوری، ضرورت کوهورت‌های بزرگ و متنوع به‌خوبی فنوتیپ‌شده با اندازه‌گیری دقیق مواجهه و داده‌های مولکولی استاندارد است.



1. Kleeberger SR, Peden D. Gene-environment interactions in asthma and other respiratory diseases. *Annu Rev Med.* 2005;56:383-400.
2. Pouladi N, et al. Complex genetics of pulmonary diseases: lessons from GWAS studies. *ScienceDirect / Respiratory Medicine.* 2016;110(3):241–252.
3. Kelchtermans J, et al. The role of gene–ambient air pollution interactions in respiratory disease. *European Respiratory Society Publications.* 2022;59(2):210–219.
4. Virolainen SJ, et al. Gene–environment interactions and their impact on human health. *Nature Reviews Genetics.* 2023;24(4):512–530.
5. Virolainen SJ, et al. Gene–environment interactions and their impact on human health. *Nature Reviews Genetics.* 2023;24(4):512–530.
6. Jurkowska RZ, et al. Role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of lung diseases. *ScienceDirect / Biochimie.* 2024;215:12–24.
7. Zhu Y, et al. Interactions between the lung microbiome and host in COPD. *PubMed / Respiratory Research.* 2023;24(1):118.
8. Suri C, et al. Interplay between lung diseases and viral infections: a bidirectional relationship. *MDPI / Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(7):2105
9. Miglino N, et al. Asthma and COPD – the C/EBP connection. *The Open Respiratory Medicine Journal.* 2012;6:112–120.
10. Zhu Y, et al. Interactions between the lung microbiome and host: environmental and tobacco exposures. *MedNexus.* 2023.

## فصل ۱۳. استعداد ژنتیکی، اپی ژنتیک و پلی مورفیسم‌ها

اختلالات التهابی ریه به ندرت تک ژنی‌اند؛ معمولاً برهم‌کنشی پیچیده میان چندین واریانت ژنتیکی (پلی مورفیسم‌ها)، تغییرات اپی ژنتیک و طیفی از مواجهه‌های محیطی، زمینه حساسیت فردی را می‌سازد. فهم این لایه‌ها پیش‌نیاز حرکت به سوی پزشکی دقیق در پولمونولوژی است.

### استعداد ژنتیکی و پلی مورفیسم‌ها

واریانت‌های ژنتیکی، عمدتاً پلی مورفیسم‌ها (SNPs) و حذف/درج‌های کوچک در نواحی کدکننده یا بیشتر در عناصر تنظیمی، می‌توانند بیان ژن، ساختار/کارکرد پروتئین و شبکه‌های تنظیمی را تغییر دهند. در بیماری‌های التهابی ریه، این واریانت‌ها ممکن است توازن فعال‌سازی ایمنی، مقاومت اکسیداتیو، محور پروتئاز آنتی‌پروتئاز، یکپارچگی سد اپی‌تلیالی، پاکسازی موکوسیلیاری و پاسخ‌های ترمیمی را به سوی بیماری جابه‌جا کنند.

### مطالعات ژنومی گسترده (GWAS) در بیماری‌های ریه

در یک دهه اخیر، مطالعات مبتنی بر کل ژنوم (GWAS) جایگاه‌های ژنی متعددی را برای صفات عملکرد ریوی و استعداد به آسم، COPD و



ILD آشکار کرده‌اند. بخش بزرگی از این جایگاه‌ها در نواحی غیرکدکننده جای می‌گیرند و بیشتر به عناصر تنظیمی، تقویت‌گرها و شبکه‌های eQTL اشاره دارند تا تغییر مستقیم کد پروتئین.

در آسم، جایگاه‌هایی چون ORMDL3/GSDMB، IL33، TSLP و IL-1RL1 بارها تکرار شده‌اند؛ اثر آن‌ها عمدتاً از مسیر تعدیل برهمکنش اپیتلیوم ایمنی اعمال می‌شود.

در COPD، یافته‌ها از کاندیداهای کلاسیک مانند EPHX1، GSTP1 و SERPINE2 تا خوشه CHRNA3/5 (گیرنده نیکوتینی) را دربر می‌گیرد؛ اندازه اثرها کوچک و تکرارپذیری متغیر است و زمینه محیطی (به‌ویژه دود سیگار) نقش پررنگی در بروز فنوتیپ دارد. نمونه برجسته، واریانت‌های عملکردی EPHX1 است که فعالیت هیدرولاز اپوکسید را تغییر داده و ظرفیت سم‌زدایی ریوی، خصوصاً در مواجهه با دود را تعدیل می‌کند.

در مورد ILD، پلی‌مورفیسم با نفوذ بالای MUC5B rs35705950 با IPF همبستگی قوی دارد و ارتباط‌های مشابه در دیگر ILDهای التهابی نیز در دست بررسی است.

از سوی دیگر، نمونه تک‌ژنی شناخته‌شده یعنی کمبود آلفا-1آنتی‌تریپسین (جهش‌های SERPINA1) یادآور این نکته است که حتی در بیماری‌های چندعاملی، مؤلفه‌های دارای نفوذ بالای نادر نیز می‌توانند مسیر بیماری را شکل دهند، به‌ویژه در ارتباط با مواجهه‌های محیطی.

### **از ارتباط تا کارکرد: یکپارچه‌سازی مکانیسمی**

یک SNP می‌تواند از راه‌های گوناگون اثر بگذارد: دگرگونی توالی کدکننده (کمتر شایع در بیماری‌های التهابی)، تعدیل فعالیت تقویت‌گر/

پروموتر، تغییر برش (RNA splicing) یا دست‌کاری جایگاه‌های اتصال microRNA. واریانت‌های تنظیمی اغلب به‌صورت eQTL عمل می‌کنند و ژنوتیپ را به تفاوت‌های بیان اختصاصی بافت، برای مثال در اپی‌تلیوم راه هوایی یا ماکروفاژ آلوئولی، پیوند می‌دهند. در مدل‌های مولتی‌أمیکی، ادغام ژنوتیپ، متیلاسیون CpG و ترنسکرپتوم توانسته جایگاه‌های تعدیل‌کننده خطر را دقیق‌تر شناسایی کند؛ با این حال، تمایز جهش «راننده» از «مسافر» به اعتبارسنجی عملکردی (ویرایش CRISPR، گزارشگرهای آلل اختصاصی و نقشه‌برداری تعاملات کروماتینی) نیاز دارد، زیرا بخش بزرگی از واریانت‌های پرخطر در نواحی غیرکدکننده مستقر است.

### اپی‌ژنتیک، معماری کروماتین و RNAهای غیرکدکننده

اپی‌ژنتیک پلی است میان ژنوتیپ و محیط. بدون تغییر توالی DNA، چشم‌اندازهای بیان ژن، گاه به‌صورت برگشت‌پذیر، در سلول‌های کلیدی مانند اپی‌تلیوم، ماکروفاژ، فیبروبلاست و لنفوسیت T بازتنظیم می‌شود.

سه محور اصلی عبارت است از: (۱) متیلاسیون DNA در جایگاه‌های CpG که در پروموتر/تقویت‌گر معمولاً مهارکننده رونویسی است؛ (۲) تغییرات پس‌ترجمه هیستونی که دسترسی کروماتین را تعیین می‌کند؛ و (۳) RNAهای غیرکدکننده (circRNA، lncRNA، miRNA) که پایداری mRNA، ترجمه و حتی وضعیت‌های کروماتینی را تعدیل می‌کنند. در آسم، مواجهه با دود سیگار، آلودگی هوا، آلرژن‌ها و عفونت‌های ویروسی با الگوهای متیلاسیون تغییریافته در سلول‌های ایمنی و راه هوایی همراه است؛ برای نمونه، هیپومتیلاسیون موضعی FOXP3 و



اختلال کارکرد Treg در کودکان در معرض آلودگی گزارش شده است. مطالعات فراگیر متیلاسیون (EWAS) صدها CpG مرتبط با شاخص‌های فنوتیپی (اُوزینوفیلی، Ige، زیرفونتیپ‌های اُوزینوفیلیک) شناسایی کرده‌اند و بخشی از این سیگنال‌ها با SNP‌های نزدیک (cis) هم‌راستا می‌شود.

در COPD نیز «سال‌خوردگی اپی‌ژنتیک» و تغییرات هیستونی/متیلاسیون با پاسخ نابهنجار به دود و بازآرایی بافتی راه‌های هوایی همبسته‌اند. از آنجایی‌که این تغییرات بالقوه برگشت‌پذیرند، هم به‌عنوان بیومارکرهای فعالیت و پاسخ درمانی اهمیت دارند و هم اهداف جذابی برای مداخله درمانی محسوب می‌شوند.

### برهمکنش ژن اپی‌ژنتیک محیط: لایه سوم پیچیدگی

فنوتیپ نهایی اغلب محصول تعامل هم‌زمان ژنوتیپ، حالت اپی‌ژنتیک و مواجهه‌های محیطی است. یک واریانت می‌تواند حساسیت یک ناحیه ژنومی به متیلاسیون القاشده توسط محیط را بالا ببرد (mQTL) و از این مسیر، بیان ژن و خطر بیماری را تغییر دهد.

در آسم، صدها جفت SNP-CpG در مجاورت ژنی گزارش شده که نشان می‌دهد چگونه ژنوتیپ، پاسخ اپی‌ژنتیک به آلاینده‌ها یا دود را «تنظیم» می‌کند. ساخت مدل‌های پیش‌بینی‌کننده که SNP، پروفایل متیلاسیون و شدت/نوع مواجهه را به‌صورت پویا ادغام کنند، مرز ترجمانی امروز است؛ با این حال، اختصاصیت سلولی بافتی، پویایی زمانی، خطر علیت معکوس (تغییر متیلاسیون در پی التهاب)، و مخدوش‌گرهایی مانند سن، ترکیب سلولی و بیماری‌های همراه چالش‌های اساسی‌اند.

«ساعت‌های اپی‌ژنتیک»، برآورد سن زیستی مبتنی بر متیلاسیون، نیز با آتوپی، IgE بالا و وضعیت آسم همبسته گزارش شده‌اند و به‌عنوان شاخص‌های ادغام‌کننده مواجهه‌های دوران زندگی، چشم‌انداز جذابی برای پایش خطر ارائه می‌دهند.

پیامدها برای پزشکی دقیق و توسعه درمان شناخت این که پلی‌مورفیسم‌ها و حالت‌های اپی‌ژنتیک چگونه مسیر بیماری‌های التهابی ریه را منحرف می‌کنند، چند پیامد عملی دارد: نخست، لایه‌بندی خطر با ادغام داده‌های ژنومیک و اپی‌ژنومیک برای شناسایی افرادی که از کاهش هدفمند مواجهه یا تقویت آنتی‌اکسیدانی سود می‌برند. دوم، مرزبندی اندوتایپ‌ها درون یک تشخیص (مثلاً آسم یا COPD) برای پیش‌بینی پاسخ به درمان‌های مشخص، از کورتیکواستروئیدها تا بیولوژیک‌ها. سوم، پایش درمان‌محور با امضاهای متیلاسیون و miRNA به‌عنوان نشانگان زود هنگام پاسخ یا عود. چهارم، توسعه درمان‌های اپی‌ژنتیک (مهارکننده‌های DNMT و HDAC یا تعدیل‌کننده‌های miRNA) برای بازتنظیم برنامه‌های ژنی التهاب‌زا؛ و در نهایت، اصلاح ژنتیکی هدفمند (CRISPR) در اختلالات تک‌ژنی نادر مانند SERPINA1 می‌تواند در آینده نزدیک موضوعیت یابد.

در برابر این چشم‌انداز، الزامات روش‌شناختی و ایمنی را نباید دست‌کم گرفت: نقشه‌های اپی‌ژنتیک اختصاصی سلول مرتبط با بیماری، کوهورت‌های طولی بزرگ با اندازه‌گیری دقیق مواجهه، اعتبارسنجی عملکردی کاندیدها و چارچوب‌های مقرراتی سخت‌گیرانه برای مداخلات اپی‌ژنتیک ضروری است تا سود بالقوه بدون به‌خطرانداختن ایمنی ژنومی/اپی‌ژنومی محقق شود.



1. Pouladi N, et al. Complex genetics of pulmonary diseases: lessons from genome-wide association studies. *Respiratory Medicine (ScienceDirect)*. 2016;110(3):241–252.
2. Ntontsi, P. et al. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2412.
3. Lahousse L. Epigenetic targets for lung diseases. *EBioMedicine*. 2019 May;43:24-25. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.014.
4. Yang Q, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD susceptibility. *Frontiers in Genetics*. 2023;14:1103123.
5. Hassan M, et al. Gene polymorphisms and risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2025;95(1):2199.
6. K. Tsubouchi, et al., “Association Between Single Nucleotide Polymorphisms and Disease Susceptibility, Survival, and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *Respirology (2025)*: 1–11.
7. Lee PL, et al. Genetic polymorphisms and susceptibility to lung disease. *Respiratory Research (BioMed Central)*. 2006;7:88.
8. Iannuzzi MC, et al. Genetic polymorphisms in lung disease: bandwagon or breakthrough? *Chest (NIH)*. 2002;122(6):2040–2050.
9. Kiyohara C, et al. Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility. *Cancer Science (NIH)*. 2002;93(6):573–582.

10. Dewarajan V, et al. Immunomodulatory gene polymorphisms in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (ScienceDirect)*. 2024;182:130–140.
11. Thompson E, et al. Genetic contributions to epigenetic -defined endotypes of allergic asthma. *medRxiv*. 2024 Oct 4.
12. Gomez JL. Epigenetics in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Nov 27;19(12):56.
13. Van Asselt AJ, et al. Epigenetic signatures of asthma: a comprehensive study of DNA methylation and clinical markers. *Clin Epigenetics*. 2024 Nov 2;16(1):151.
14. Yang Y, et al. Aberrant methylation of aging-related genes in asthma. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1372.
15. Peng C, et al. Epigenetic age acceleration and its association with allergy and asthma in childhood. *PubMed / JACI*. 2023;151(5):1231–1243.
16. Vasileva D, et al. A review of the epigenetic clock: emerging biomarkers for asthma. *MDPI / Epigenomes*. 2024;8(1):14.
17. Sharma S, et al. Epigenetic regulation of immune function in asthma. *PMC / JCI Insight*. 2023 Aug 1;8(15):e162301.
18. Zhang T, et al. Progresses in epigenetic studies of asthma from the perspective of DNA methylation. *Annals of Translational Medicine*. 2022 Apr 29;10(8):432–440.
19. Bélanger É, et al. Could the epigenetics of eosinophils in asthma and allergy solve pathogenesis? *NIH / Front Immunol*. 2021 Aug 19;12:718210.



20. Sheikhpour M, et al. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation. *Respiratory Research (BMC)*. 2021 Mar 29;22(1):132.
21. Kabesch M, et al. Epigenetic mechanisms and their relationship to childhood asthma. *European Respiratory Journal*. 2021;58(3):2003439.
22. Lima DDS, et al. Epigenetics, hypersensitivity and asthma: what do we know so far? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2023;82:102007.
23. Brøgger J, et al. Genetic association between COPD and polymorphisms in inflammatory genes. *European Respiratory Journal*. 2006;27(2):287–292.

## فصل ۱۴. آلودگی هوا، ذرات معلق و مواجهه‌های درون ساختمانی / برون ساختمانی

آلاینده‌های هوا، چه با منشأ بیرونی مانند ترافیک و صنایع و چه با منشأ درونی مانند سوخت‌های پخت‌وپز/گرمایش و بیوآئروسول‌ها، محرک‌های پایدار آسیب کم‌درجه به دستگاه تنفسی‌اند. مواجهه مزمن با این مخلوط پیچیده، تون پایه‌ای التهاب را بالا می‌برد، ذخیره ترمیمی ریه را می‌فرساید و هم در بروز و هم در تشدید اختلالات التهابی ریه نقش‌آفرین است. در این فصل، گونه‌های اصلی مواجهه، سازوکارهای زیستی، شواهد اپیدمیولوژیک، عوامل تعدیل‌کننده و پیامدهای ترجمانی مرور می‌شوند.

### گونه‌های آلاینده و زمینه‌های مواجهه

طیف آلاینده‌های مرتبط با التهاب ریوی شامل ذرات معلق (PM) — به‌ویژه  $PM_{10}$ ،  $PM_{2.5}$  و ذرات فوق‌ریز (UFPs) — گازهای اکسیدان (اوزون، دی‌اکسید نیتروژن، دی‌اکسید گوگرد)، ترکیبات آلی فزّار (VOCs) و بیوآئروسول‌ها (اسپور قارچی، باکتری، اندوتوکسین) است.



در فضای بیرونی، ترافیک، احتراق صنعتی، سوزاندن سوخت‌های زیستی و تشکیل ثانویه اوزون منابع غالب‌اند؛ در فضای درونی، احتراق برای پخت‌وپز/گرمایش، دود تنباکو، رطوبت و کپک، VOCهای مصالح و بازیخش آلاینده‌های بیرونی اهمیت دارند. از آنجایی‌که افراد بیشتر وقت خود را داخل ساختمان می‌گذرانند، بخش بزرگی از مواجهه واقعی با آلاینده‌های بیرونی نیز در محیط داخل رخ می‌دهد؛ بنابراین ریه عملاً با مخلوطی از ذرات، گازها و مؤلفه‌های زیستی مواجه است که استرس جمعی ایجاد می‌کند.

### سازوکارهای زیستی: از تماس تا بازآرایی بافتی

#### نفوذ، رسوب و آسیب اولیه

PM<sub>2.5</sub> و UFPs به برونشیول‌های انتهایی و آلوئول‌ها می‌رسند و با اپی‌تلیوم و ماکروفاژهای آلوئولی تماس مستقیم می‌یابند. گازهای اکسیدان مانند اوزون با پراکسیداسیون لیپیدی و گسست اتصالات میان‌سلولی (occludin، claudin، ZO-1) یکپارچگی سدّ اپی‌تلیالی را مختل می‌کنند و نفوذپذیری راه‌های هوایی را می‌افزایند.

#### استرس اکسیداتیو و سیگنال‌دهی ردوکس

فلزات واسطه و کینون‌های موجود در PM تولید ROS/RNS را کاتالیز می‌کنند؛ پیامد آن آسیب میتوکندری و DNA، فعال‌سازی مسیرهای حساس به ردوکس (AP-1، NF-κB) و رهایش آبشارهای سایتوکاینی است. استمرار استرس اکسیداتیو پیری سلولی را تسریع، تلومرها را کوتاه و ظرفیت بازسازی را تضعیف می‌کند.

### فعال‌سازی ایمنی ذاتی و تشدید التهاب

آسیب اپیتلیالی با ره‌ایش DAMP‌ها و آلارمین‌ها (IL-6، TNF، GM-CSF، IL-1 $\beta$ ) همراه است. خود PM، به‌ویژه وقتی حامل بقایای میکروبی/اندوتوکسین است، گیرنده‌های شناساگر الگو (TLRها، NLRها) را فعال می‌کند. ماکروفاژهای در معرض ذرات، کارایی فاگوسیتوز و پاکسازی پاتوژن را از دست می‌دهند؛ نوتروفیل‌ها با جذب مبتنی بر کموکاین (مثلاً IL-8) پروتئاز و ROS آزاد می‌کنند و NET تشکیل می‌دهند که به آسیب اپیتلیال و تداوم التهاب می‌انجامد.

### اختلال ترمیم، EMT و گذار به فیبروز

در آسیب‌های تکرارشونده، اپیتلیوم به‌جای بازسازی سازگار، به سمت گذار اپیتلیال مزانشیمی (EMT) سوق داده می‌شود؛ سلول‌های اپیتلیال فنوتیپ‌های مزانشیمی پیدا می‌کنند و به رسوب ماتریکس کمک می‌نمایند.

فعال‌سازی پایای فیبروبلاست‌ها، رسوب کلاژن و بازآرایی بافتی بینابینی را تقویت می‌کند. هم‌زمان، مسیرهای فروکش التهاب (رزولوبین‌ها و لیپوکسین‌ها) خاموش می‌شوند و التهاب کم‌درجه خودپایدار شکل می‌گیرد.

### شواهد اپیدمیولوژیک و برونزادهای بالینی

مطالعات مقطعی، طولی و مداخله‌ای به‌طور یکنواخت، پیوند آلودگی هوا با بروز/شیوع آسم و برونشیت مزمن، تشدید COPD و افت عملکرد ریوی را نشان داده‌اند. افزایش‌های کوتاه‌مدت در NO<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>/SO<sub>2</sub>



با بالا رفتن نشانگرهای التهابی سیستمیک (CRP، TNF- $\alpha$ ) همسو است؛ نشانه‌ای از آن‌که بار التهابی به ریه محدود نمی‌ماند. در COPD، مواجهه داخلی و خارجی، به‌ویژه NO<sub>2</sub>، با افزایش خطر تشدید و افت شاخص‌های دبی هوا ارتباط دارد. در بیماری‌های فیبروتیک نظیر IPF نیز قرارگیری طولانی‌مدت در معرض O<sub>3</sub> و NO<sub>2</sub> با بدتر شدن بالینی/تصویری و تسریع سیر بیماری همراهی یافته است.

### چرا همه به یک اندازه آسیب‌پذیر نیستند؟ (تعدیل‌گرها و ناهمگنی)

حساسیت به آلودگی با سن و مرحله تکوینی (اثرهای پیش از تولد و اوایل کودکی بر رشد ریه و برنامه‌ریزی ایمنی)، استعداد ژنتیکی/اپیژنتیک (واریانت‌های مسیرهای سم‌زدایی و آنتی‌اکسیدانی)، هم‌مواجهه‌ها (سیگار، گردوغبارهای شغلی، آلرژن‌ها، عفونت‌ها) و عوامل اجتماعی اقتصادی تعدیل می‌شود.

کیفیت مسکن، نرخ تهویه و دسترسی به فیلتراسیون نیز بار واقعی مواجهه داخل ساختمان را تعیین می‌کنند. در سوی دیگر طیف، ظرفیت فروکش و ترمیم، از ذخایر آنتی‌اکسیدانی تا تولید میانجی‌های خاتمه التهاب، می‌تواند نوعی «مقاومت‌پذیری» ذاتی ایجاد کند که بروز یا پیشرفت بیماری را کند می‌سازد.

### دلالت‌های ترجمانی و مسیرهای عملی

در تمام بیماری‌های مورد بحث این کتاب آسم، پنومونی ازدیاد حساسیتی، COPD و COP آلودگی هوا به‌منزله افزایشدهنده بار التهابی پایه و شتاب‌دهنده سیر بیماری عمل می‌کند. چند محور عملی برای

ترجمان این دانش عبارت‌اند از:

- فنوتیپ‌سازی مواجهه فردی: ترکیب حسگرهای پوشیدنی و شبکه‌های سنجش داخل/خارج با داده‌های فعالیت روزانه، تصویر دقیق‌تری از دوز واقعی فراهم می‌کند و به شناسایی بیماران پر خطر کمک می‌نماید.
- کارآزمایی‌های کاهش مواجهه: آزمون تصفیه‌کننده‌های هوای اتاق، اجاق‌های پاک‌تر و سیاست‌های کاهش انتشار ترافیک و همچنین سنجش اثر آن‌ها بر تشدیدها، کیفیت زندگی و افت عملکرد ریوی.
- ادغام با بیومارکرها: پیوند دادن سنجه‌های مواجهه با ترنسکریپتوم، متیلاسیون و پروتئومیک برای استخراج «ماژول‌های پاسخ به مواجهه» و تعریف زیرگروه‌های آسیب‌پذیر.
- سیاست‌گذاری سلامت‌محور: ارتقای استانداردهای کیفیت هوای محیط و داخل ساختمان، الزام تهویه مؤثر و راهبردهای کنترل رطوبت/کپک می‌تواند بار جمعیتی بیماری‌های التهابی ریه را کاهش دهد.
- تقویت فروکشی التهاب: فراتر از سرکوب صرف التهاب، راهبردهایی که فروکش و ترمیم را بهبود می‌دهند شامل مداخلات آنتی‌اکسیدانی، میانجی‌های پیشران خاتمه التهاب و حتی تعدیل‌گرهای اپی‌ژنتیک، برای کاهش پیامدهای بلندمدت مواجهه امیدبخش‌اند.



1. World Health Organization. Ambient (outdoor) air pollution. WHO; 2024 Oct 24.
2. Raju S, et al. Indoor air pollution and respiratory health. Environmental Health Perspectives (PMC). 2020;128(9):96001.
3. Zhang H, et al. Estimating exposure to pollutants generated from indoor and outdoor sources. ScienceDirect/ Environmental Research. 2025;245:118645.
4. Xing YF, et al. The impact of PM2.5 on the human respiratory system. J Thorac Dis. 2016 Jan;8(1):E69-74.
5. Russo RC, et al. Ozone-induced lung injury and inflammation: Pathways and therapeutic targets for pulmonary diseases caused by air pollutants. Environ Int. 2025 Apr;198:109391.
6. Kayalar Ö, et al. Impact of particulate air pollution on airway injury and epithelial plasticity; underlying mechanisms. Front Immunol. 2024 Mar 8;15:1324552.
7. Bălă GP, et al. Air pollution exposure-the (in)visible risk factor for respiratory diseases. Environ Sci Pollut Res Int. 2021 Apr;28(16):19615-19628.
8. Hamanaka RB, Mutlu GM. Particulate matter air pollution: effects on the respiratory system. J Clin Invest. 2025 Sep 2;135(17):e194312.
9. Monoson A, et al. Air pollution and respiratory infections: the past, present, and future. Toxicol Sci. 2023 Mar 20;192(1):3-14.
10. Scapellato ML, Lotti M. Short-term effects of particulate matter: an inflammatory mechanism? Crit Rev Toxicol. 2007;37(6):461-87.

11. Jiang M, et al. Pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies. *J Transl Med.* 2025 May 8;23(1):515.
12. Marzec JM, Nadadur SS. Inflammation resolution in environmental pulmonary health and morbidity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022 Aug 15;449:116070.
13. Behinaein P, et al. The growing impact of air quality on lung-related illness: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2023 Sep 28;15(9):5055-5063.
14. Evangelopoulos D, et al. Air pollution and respiratory health in patients with COPD. *PubMed / Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:1375–1385.
15. Mariscal-Aguilar P, et al. Air pollution exposure and its effects on idiopathic pulmonary fibrosis: clinical worsening, lung function decline, and radiological deterioration. *Front Public Health.* 2024 Jan 10;11:1331134.
16. Roeser A, Sese L, et al. The association between air pollution and the severity at diagnosis and progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the retrospective ScleroPol study. *Respir Res.* 2023 Jun 8;24(1):151.
17. Esposito S, et al. How air pollution fuels respiratory infections in children: current insights. *Front Public Health.* 2025 Apr 28;13:1567206.
18. Luo C, et al. Effects of air pollutants on the incidence, progression, and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2025 Aug 22;25(1):2880.
19. Leikauf GD, Kim SH, Jang AS. Mechanisms of ultrafine particle-induced respiratory health effects. *Exp Mol Med.* 2020 Mar;52(3):329-337.



20. Wallbanks S, Griffiths B, Thomas M, Price OJ, Sylvester KP. Impact of environmental air pollution on respiratory health and function. *Physiol Rep*. 2024 Aug;12(16):e70006.
21. Lung Cancer Policy Network. Air pollution: an ever-increasing risk to lung health. 2024 Apr 17. [Internet].
22. Mkorombindo T, et al. Respiratory impact of indoor air quality in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med (ATS Journals)*. 2022;205(3):219–228.
23. Alyami MM, et al. Urban air pollution and chronic respiratory diseases in adults. *Front Public Health*. 2025;13:1503.
24. World Health Organization. Health impacts of air pollution. WHO; 2024. [Internet].
25. Hulin M, et al. Respiratory health and indoor air pollutants based on epidemiologic studies. *Eur Respir J (ERSnet)*. 2012;40(5):1033–1045.

## فصل ۱۵. مواجهه‌های تنفسی شغلی و محیطی: گردوغبار، آنتی‌ژن‌های آلی و کپک‌ها

مواجهه استنشاقی با گردوغبار، آنتی‌ژن‌های آلی، کپک‌ها و بیوائروس‌ها یکی از مسیرهای بنیادی آسیب به دستگاه تنفسی است. از طریق این تماس‌ها، عوامل محیطی می‌توانند زمینه‌ساز التهاب پایدار، تخریب ساختارهای ظریف ریوی و در نهایت بیماری‌های مزمن بالینی شوند. این مواجهه‌ها در محیط‌های شغلی یا عمومی، از آلودگی شهری معمولی متمایزند، زیرا از نظر ترکیب شیمیایی، شدت تماس، مدت مواجهه و ویژگی‌های آنتی‌ژنی تفاوت‌های چشمگیر دارند. پیامدهای آن‌ها می‌تواند از تحریک موقتی و برگشت‌پذیر راه‌های هوایی تا بروز پنوموکونیوزها و فیبروزهای پیش‌رونده و غیرقابل برگشت ریوی متغیر باشد.

در این فصل، طیف عوامل مواجهه‌زا، سازوکارهای سلولی و مولکولی درگیر، جنبه‌های اپیدمیولوژیک و تشخیصی و همچنین چشم‌اندازهای ترجمانی در زمینه بیماری‌های ناشی از مواجهه‌های تنفسی بررسی می‌شود.



## انواع مواجهه‌ها و بیماری‌های ریوی مرتبط

مواجهه‌های تنفسی شغلی معمولاً در محیط‌هایی رخ می‌دهد که ذرات قابل استنشاق در فضا معلق‌اند و در تماس طولانی‌مدت با راه‌های هوایی فوقانی و تحتانی، آثار تجمعی بر جای می‌گذارند. این ذرات ممکن است منشأ غیرآلی داشته باشند؛ مانند سیلیس کریستالی، آزبست، زغال‌سنگ، تالک، بریلیم و آلومینیوم، یا منشأ آلی؛ مانند گردوغبار غلات، پنبه، پروتئین‌های حیوانی، کپک‌ها و اکتینومیست‌های ترموفیل.

افزون بر این، ترکیبات شیمیایی فرّار نظیر دی‌استیل در صنایع طعم‌دهنده و آئروسول‌های آلوده ناشی از رطوبت‌سازها نیز از منابع مهم مواجهه به‌شمار می‌روند. بیماری‌های کلاسیک حاصل از این مواجهه‌ها شامل پنوموکونیوزها (مانند سیلیکوزیس، پنوموکونیوزیس کارگران زغال و آزبستوز)، بیماری مزمن بریلیم، بیسینوزیس، سندرم سمی گردوغبار آلی<sup>۱</sup> و پنومونیت ازدیادحساسیتی<sup>۲</sup> (HP) هستند.

این بیماری‌ها ممکن است به‌صورت آسیب‌های فیروزان یا غیر فیروزان، و با غلبه درگیری در راه‌های هوایی یا پارانشیم، بروز کنند. در تصویربرداری با وضوح بالا (HRCT)، الگوهای رادیولوژیک بسته به نوع عامل متفاوت‌اند؛ برای مثال در سیلیکوزیس، ندول‌های فیروتیک کوچک در لوب‌های فوقانی دیده می‌شوند که ممکن است به فیروز وسیع پیش‌رونده منجر شوند.

هرچند اقدامات پیشگیرانه در کشورهای توسعه‌یافته بروز بیماری را کاهش داده است، مواجهه‌های تنفسی شغلی همچنان یکی از علل

1. Organic Dust Toxic Syndrome

2. Hypersensitivity Pneumonitis

عمده ناتوانی تنفسی محسوب می‌شوند. برآوردها نشان می‌دهد که در برخی مناطق، پس از مصرف دخانیات و آلودگی هوای محیطی، این مواجهه‌ها سومین عامل خطر برای مرگ ناشی از بیماری‌های مزمن ریه هستند.

در ایران نیز صنایع گردوغبارزا مانند معدن‌کاری، سنگ‌بری، تولید سیمان و کاشی از منابع مهم این مواجهه‌ها هستند و مطالعات متعدد ارتباط آن‌ها را با کاهش عملکرد ریوی و افزایش خطر بیماری‌های انسدادی مزمن نشان داده‌اند.

### مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک آسیب ریوی

#### ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ذرات

ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ذرات، از جمله اندازه، سطح، شکل، حلالیت و زیست‌پایایی، تعیین‌کننده میزان نفوذ و ماندگاری آن‌ها در بافت ریه است. ذرات کوچک‌تر از ۵.۲ میکرون ( $PM_{2.5}$ ) به آلوئول‌ها راه می‌یابند و در صورت نامحلول بودن، در بافت باقی می‌مانند. ذراتی مانند سیلیس کریستالی به‌طور ناقص توسط ماکروفاژها پاک‌سازی می‌شوند و با تجمع تدریجی، التهاب و فیبروز مزمن ایجاد می‌کنند.

#### آسیب اپی‌تلیال و استرس اکسیداتیو

برخورد مستقیم ذرات با سلول‌های اپی‌تلیال موجب پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی، تخریب میتوکندری و آزادسازی الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMPs) می‌شود. این مولکول‌ها از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های شناساگر الگو مانند TLRها و کمپلکس اینفلامازوم NLRP3، ترشح سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و IL-6 را برمی‌انگیزند.



استرس اکسیداتیو مزمن ناشی از این فرآیندها ذخایر آنتی‌اکسیدانی را تحلیل برده و موجب اختلال در هموستاز سلولی می‌گردد.

### **اختلال عملکرد ماکروفاژ و فروکش‌ناپذیری التهاب**

ماکروفاژهای آلوئولی نخستین سلول‌هایی هستند که ذرات استنشاقی را می‌بلعند. در مواجهه‌های شدید، بار ذره‌ای زیاد موجب پارگی فاگولیزوزوم‌ها، فعال شدن اینفلامازوم و ترشح  $IL-1\beta$  می‌شود. در ادامه، التهاب مزمن و پاسخ ناکامل فروکش آغاز می‌گردد. نارسایی در افروسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک و کاهش تولید مدیاتورهای فروکش‌کننده مانند رزولوین‌ها و لیپوکسین‌ها از عوامل تداوم التهاب مزمن و القای فیروز هستند.

### **ایمنی اکتسابی و پاسخ‌های گرانولوماتوز**

در مواجهه با آنتی‌ژن‌های آلی، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌ها را برداشت کرده و به لنف‌گره‌های ناحیه منتقل می‌کنند، جایی که لنفوسیت‌های T در مسیر پاسخ‌های  $Th1$  و  $Th17$  فعال می‌شوند. این محور ایمنی اکتسابی در بروز آلوولیت لنفوسیتی، تشکیل گرانولوم‌های غیرنکروتیک و آسیب راه‌های هوایی کوچک نقش دارد. در بیماری مزمن بریلیم، ژنوتیپ‌های خاص HLA-DP با افزایش حساسیت ایمنی و شدت بیماری مرتبط شناخته شده‌اند.

### **فیروز و بازسازی ناهنجار**

تداوم التهاب منجر به فعال‌سازی مسیرهای  $TGF-\beta$  و PDGF و تحریک فیروبلاست‌ها می‌شود. افزایش رسوب ماتریکس خارج سلولی و

بازآرایی بافتی پارانشیم، مشخصه نهایی آسیب مزمن است. در این مرحله، دیواره راه‌های هوایی ضخیم شده و خاصیت ارتجاعی ریه کاهش می‌یابد و در نهایت فیروز بینابینی ایجاد می‌شود.

### تظاهرات بالینی و اپیدمیولوژی

بیماری‌های ناشی از مواجهه‌های تنفسی شغلی طیفی از تظاهرات بالینی دارند که ممکن است با اختلالات شایع‌تری همچون آسم، COPD یا بیماری‌های بینابینی ریه هم‌پوشانی داشته باشند. بیماران معمولاً با سرفه خشک، خلط مزمن، تنگی نفس پیشرونده و کاهش تحمل فعالیت مراجعه می‌کنند. سیر بیماری اغلب تدریجی است و در بسیاری از موارد تنها در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک جهانی نشان داده‌اند که مواجهه‌های شغلی با گردوغبار، بخار، گاز و دود (VGDF) خطر بروز COPD را تا حدود ۵۰ درصد افزایش می‌دهد. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۴ درصد از موارد COPD در جهان به عوامل محیط کار مرتبط باشند. همچنین، مواجهه هم‌زمان با سیگار اثرات مضاعفی بر کاهش  $FEV_1$  و نسبت  $FEV_1/FVC$  دارد. در ایران نیز مطالعات مشابهی در میان کارگران معادن و صنایع سیمان انجام شده و کاهش عملکرد ریوی مرتبط با شدت و طول مدت مواجهه گزارش شده است.

### تشخیص و ارزیابی

تشخیص بیماری‌های ناشی از مواجهه‌های تنفسی بر اساس ترکیب دقیق تاریخچه شغلی، تصویربرداری، آزمون‌های عملکرد ریوی و در صورت لزوم شواهد پاتولوژیک انجام می‌شود. گرفتن شرح حال جامع



از نوع و مدت تماس، استفاده از تجهیزات حفاظتی و تغییرات فرآیند کاری ضروری است.

HRCT ابزار کلیدی در شناسایی الگوهای ندولار یا فیبروتیک است و می‌تواند بین انواع پنوموکونیوز، پنومونیت حساسیتی و سایر بیماری‌های بینابینی تمایز قائل شود. آزمون‌های عملکرد ریوی معمولاً الگوهای محدودیتی یا انسدادی را نشان می‌دهند و در مراحل اولیه ممکن است تنها کاهش در جریان‌های میانی (FEF<sub>25-75</sub>) دیده شود. در برخی موارد، لاواژ برونکواوئولار حضور ماکروفاژهای غباراندود یا افزایش لنفوسیت‌ها را آشکار می‌کند. بیوپسی ریه، در صورت ضرورت، یافته‌های قطعی مانند ندول‌های سیلیکوتیک یا فیبرهای آژبست را نشان می‌دهد. با این حال، در عمل، تشخیص اغلب بر پایه شواهد ترکیبی و منطق احتمالاتی استوار است.

### مدیریت، پیشگیری و چشم‌اندازهای ترجمانی

اصول درمان و پیشگیری بر سه محور اصلی استوار است: کاهش مواجهه، شناسایی زودهنگام و درمان هدفمند. کنترل مهندسی گردوغبار (تهویه، فرآیندهای خیس، فیلتراسیون صنعتی)، استفاده مداوم از ماسک‌ها و رسیپراتورهای استاندارد و آموزش مستمر کارکنان، اساسی‌ترین راهبردهای پیشگیرانه‌اند.

پایش منظم عملکرد ریوی در کارگران پرخطر و تصویربرداری دوره‌ای می‌تواند بروز آسیب برگشت‌ناپذیر را پیش از تثبیت ساختاری آشکار کند. درمان دارویی، بسته به نوع و مرحله بیماری، شامل کورتیکواستروئیدها در مراحل التهابی حاد، داروهای ضد فیروز در بیماری‌های فیروزکننده و برونکودیلاتورها در فنوتیپ‌های انسدادی

است. توان بخشی ریوی، قطع مواجهه و حمایت تغذیه‌ای از اجزای مهم مراقبت حمایتی محسوب می‌شوند.

پژوهش‌های نوین در حال بررسی رویکردهای ترجمانی برای درک بهتر سازوکارهای فروکش التهاب، توسعه درمان‌های اپی‌ژنتیک و طراحی مداخلاتی هستند که بتوانند مسیرهای بازسازی و ترمیم را فعال نمایند. همچنین، توجه به توکسیکولوژی نانوذرات و ایجاد رژیستری‌های ملی برای پایش طولی بیماران از ضرورت‌های آینده است.



1. Lee J, et al. Occupational lung diseases: spectrum of common imaging findings. *Korean J Radiol.* 2023 Jul;24(7):875–890.
2. Martins V, et al. The occupational burden of respiratory diseases: an update. *J Pulmonol.* 2024 May;30(3):201–213.
3. Alizadeh M, et al. Prevalence and risk factors for obstructive pulmonary dysfunction among silica-exposed workers. *BMC Pulm Med.* 2024 Jun 25;24(1):192.
4. Schwaiblmair M, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012;6(1):63–74.
5. Brown R, et al. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust exposure. *Eur Respir Rev (ERS Publications).* 2023;32(167):230098.
6. Kim H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease caused by inhalation of dust. *Respir Med (PMC).* 2020 Aug;170:106054.
7. Liu Q, et al. Risk of chronic obstructive pulmonary disease in a large cohort of occupationally exposed workers. *Thorax (PMC).* 2024 Apr;79(4):341–350.
8. Wang L, et al. Effects of occupational exposure to dust, gas, vapor and fumes on chronic bronchitis risk. *Occup Environ Med (PMC).* 2024 Jan 29;81(1):48–59.
9. Beigoli S, et al. Occupational respiratory disorders in Iran: a review. *Occup Health Iran.* 2024 Feb;11(2):55–70.
10. Mobini M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease caused by inhalation of dust: a meta-analysis. *Respirology (ResearchGate).* 2025 Mar;30(3):341–352.

11. Oudijk EJD, et al. Occupational exposure and respiratory disease. *Eur Occup Environ Health Rep (Europa.eu)*. 2024 Nov;18(11):900–912.
12. Sharifi H, et al. Occupational COPD: the most under-recognized occupational lung disease. *NIH / J Occup Med*. 2023;75(6):404–416.
13. Fujishima S, et al. Occupational lung disease: a narrative review of lung conditions. *NIH / PMC*. 2021 Mar;23(1):35–49.
14. Kwak J, et al. A 2019 update on occupational lung diseases: a narrative review. *NIH / J Occup Health*. 2020 Dec;62(6):e12355.
15. Becker N, et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis (ATS Journals)*. 1992 Mar;145(3):697–704.
16. Evangelopoulos D, et al. Occupational COPD—chemical and particulate factors. *NIH / Pulm Pharmacol Ther*. 2024;80:102220.
17. Kiani FZ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposures. *NIH / Respirology*. 2024;29(2):132–144.
18. DastenaefD, et al. Occupational exposure to dusts, vapors, and COPD occurrence. *BMJ Thorax*. 2025;80(5):456–467.
19. Hassan M, et al. Recognizing the importance of chronic lung disease: a consensus on occupational exposure. *BMC Pulm Med*. 2023 Jan;23(1):115.
20. Smith J, et al. Association of occupational dust exposure with combined chronic respiratory outcomes. *BMJ Open*. 2025;15(2):e054321.



## فصل ۱۶. دخانیات، سیگار الکترونیکی، سوخت‌های زیست‌توده و مواجهه با دود

دود سیگار، آئروسول‌های وسایل الکترونیک انتقال نیکوتین (ویپینگ)، دود حاصل از سوخت‌های زیست‌توده و سایر اشکال مواجهه با دود، مخلوط‌هایی پیچیده و پویا از ذرات احتراقی، گازهای واکنش‌پذیر و توکسین‌های آلی را به دستگاه تنفسی تحویل می‌دهند. ریه در برابر این مخلوط‌ها با مجموعه‌ای به هم پیوسته از پاسخ‌ها شامل التهاب پایدار، استرس اکسیداتیو، اختلال سدّ اپی‌تلیالی، تغییرات ایمنی مادرزادی و اکتسابی و بازآرایی بافتی واکنش می‌دهد. گستردگی شیوع و قابلیت اصلاح این مواجهه‌ها، ضرورت پرداختن نظام‌مند به زیست‌شناسی و پیامدهای بالینی آن‌ها را در یک متن مرجع «طب التهابی ریه» بدیهی می‌سازد.

### دود تنباکو: الگوی کلاسیک آسیب استنشاقی ریه

دود تنباکو شامل هزاران مولکول با پتانسیل التهابی و اکسیداتیو است؛ از رادیکال‌های آزاد و آلدهیدهای واکنش‌پذیر تا هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای، اکسیدهای نیتروژن و فلزات سنگین. تماس

اولیه در اپی‌تلیوم راه هوایی رخ می‌دهد؛ جایی که اختلال سدّ مخاطی، پراکسیداسیون لیپیدی و آزادسازی الگوهای مولکولی همراه آسیب، محورهای سیگنال‌دهی حساس به ردوکس (نظیر NF- $\kappa$ B و AP-1) را فعال می‌کند و موجی از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها (IL-1 $\beta$ ، IL-6، TNF، IL-8) می‌آفریند.

این محیط، جذب نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها را تشدید و ظرفیت دفاعی ماکروفاژهای آلوئولی را دگرگون می‌کند؛ پدیده‌ای که با کاهش فاگوسیتوز، اختلال کشتن میکروبی و ترشح نابهنجار میانجی‌ها شناخته می‌شود. در لایه عروقی، دود با آسیب اندوتلیال، چسبندگی لکوسیتی و ناکارآمدی ریزعروق همراه است و به‌این‌ترتیب مبادی تبادل گاز را نیز مخدوش می‌سازد.

هم‌زمان، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی تضعیف می‌شوند: مهار کارایی لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و تغییر کارکرد سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، مستعدکننده عفونت‌ها و مزمن‌سازی التهاب‌اند. تداوم مواجهه مسیر را به سوی بازآرایی بافتی می‌برد: فعال‌شدن متالوپروتئینازها، تخریب الاستین و ماتریکس خارج‌سلولی و شواهد از گذار اپی‌تلیال مزانشیمال، زمینه آمفیزم، ضخیم‌شدن دیواره راه‌های هوایی و در برخی بافت‌ها فیروز را فراهم می‌کند.

از لحاظ بالینی، سیگار مهم‌ترین عامل خطر COPD است و حتی مواجهه دست‌دوم نیز با التهاب راه هوایی، کاهش FEV<sub>1</sub>/FVC و تشدید بیماری در غیرسیگاری‌ها ارتباط دارد. در مدل‌های زمانی التهاب ناشی از دود، فاز هجوم نوتروفیلی کوتاه‌مدت به فاز تجمع پایدار ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها گذر می‌کند؛ الگوی دوفازی که اگر قطع مواجهه صورت نگیرد، به آسیب ساختاری تثبیت‌شده تبدیل می‌شود.



### ویپینگ و سامانه‌های الکترونیک انتقال نیکوتین

ویپینگ به‌عنوان به دلیل ادعایی کم‌خطرتر نسبت به سیگار متداول شده است، اما آئروسول‌های تولیدشده از مخلوط پروپیلن‌گلیکول/گلیسرین گیاهی، نیکوتین و طعم‌دهنده‌ها، به‌ویژه در توان‌های بالای دستگاه، حاوی کربونیل‌های واکنش‌پذیر (فرمالدهید، استالدهید) و فرآورده‌های حرارتی دیگری می‌شوند که توان اکسیداتیو و التهابی دارند. در کشت‌های سلولی و مدل‌های بافتی، این آئروسول‌ها استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد مژکی، افزایش نفوذپذیری اپی‌تلیوم و القای IL-6/IL-8 را نشان داده‌اند. داده‌های انسانی نیز با افزایش شاخص‌های التهاب راه هوایی و علائم تنفسی هم‌راستا است. از نظر بالینی، مصرف سیگار الکترونیک با افزایش شانس COPD و تشدید علائم در افراد مستعد گزارش شده و طیفی از آسیب‌های خاص، از جمله آسیب حاد مرتبط با ویپینگ (EVALI)، برونشیت و انسدادی و الگوهای التهاب از نوع جسم خارجی، توصیف شده است. اگرچه افق بلندمدت هنوز به‌طور کامل ترسیم نشده، همپوشانی مسیرهای زیستی ویپینگ با دود تنباکو (استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مادرزاد، آسیب سدّ اپی‌تلیال) روشن است؛ تفاوت‌ها بیش از همه در ترکیب شیمیایی، دوز مؤثر، دمای تولید آئروسول و نوع طعم‌دهنده‌ها نهفته‌اند.

### دود سوخت‌های زیست‌توده و مواجهه داخل منزل

برای صدها میلیون نفر، چوب، بقایای کشاورزی و فضولات دامی منبع اصلی انرژی پخت‌وپز و گرمایش است. احتراق ناکامل در فضای

با تهویه ناکافی، مخلوطی از ذرات معلق، مونوکسیدکربن، ترکیبات آلی چندحلقه‌ای و اکسیدان‌ها را در غلظت‌های بالا تولید می‌کند. زیست‌شناسی آسیب، با دود تنباکو مشابهت‌های مهمی دارد: اختلال سدّ اپی‌تلیال، فراخوان نوتروفیل/ماکروفاژ، افزایش بار اکسیداتیو و ناکامی فروکش.

نتیجه تماس مزمن، برونشیت مزمن، انسداد جریان هوا، کاهش ظرفیت انتشار و در برخی جمعیت‌ها تغییرات فیروزکننده است. اهمیت این مواجهه با توجه به شروع زودهنگام در چرخه زندگی، اثر بر رشد ریه و هم‌افزایی با عوامل دیگری مانند آلودگی بیرونی یا عفونت‌های مکرر دوچندان می‌شود؛ حتی پس از تعدیل اثر سیگار، دود زیست‌توده عامل خطر مستقل برای COPD و بیماری مزمن تنفسی باقی می‌ماند.

### دود آتش‌سوزی‌های گسترده و مواجهه‌های محیطی اپیزودیک

اپیزودهای دود ناشی از آتش‌سوزی‌های جنگلی یا سوختن زیست‌توده در مقیاس وسیع، بار استنشاقی پرشدتی را در مدت کوتاه ایجاد می‌کنند. پیامدهای حاد شامل تحریک مخاط، افزایش نوتروفیل‌های خلط، اوج‌گیری سایتوکاین‌ها و نشانگرهای استرس اکسیداتیو است و در افراد دارای بیماری زمینه‌ای ریه می‌تواند شعله‌وری‌های شدید ایجاد کند.

اگرچه مکانیسم‌های پایه با مواجهه‌های مزمن هم‌پوشانی دارند، شدت بار کوتاه‌مدت می‌تواند سدهای دفاعی را در هم بشکند، آسیب اپی‌تلیال حاد بر جای بگذارد و مسیر را برای پیامدهای پایا هموار کند؛ به‌ویژه زمانی که رخدادها تکرار شونده باشند.



### هم‌سنجی مکانیسمی، هم‌افزایی‌ها و دوز پاسخ

دود تنباکو، آئروسول‌های ویپینگ و دود زیست‌توده در سه محور هسته‌ای همگرا هستند: استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مسیرهای ایمنی مادرزاد و اختلال سدّ اپی‌تلیال. در عین حال، تفاوت‌های ترکیبی و فیزیکی، از اندازه ذره و دمای تولید آئروسول تا حضور طعم‌دهنده‌ها یا رطوبت، بر الگوی آسیب اثر می‌گذارند.

هم‌مواجهه‌ها (برای نمونه مصرف همزمان سیگار و ویپینگ، یا زیست‌توده همراه با آلودگی بیرونی) سیگنال‌دهی التهابی را تقویت و مسیرهای فروکش را تضعیف می‌کنند. روابط دوز پاسخ اغلب غیرخطی و آستانه‌مندند: پس از رسیدن به «آستانه التهاب خودپایدار»، توقف مواجهه نیز ممکن است تنها بخشی از آسیب را معکوس کند.

از منظر ایمنی‌زیستی، جذب مداوم مونوسیت‌ها و تبدیل آن‌ها به ماکروفاژهای آلوئولی التهاب‌زا، یک حلقه بازخورد مثبت ایجاد می‌کند که «خط پایه التهابی جدید» را در ریه تثبیت می‌کند؛ پدیده‌ای که توضیح می‌دهد چرا پنجره پیشگیری اولیه و قطع زودهنگام مواجهه اهمیتی نامتناسب با ساده‌انگاری‌های رایج دارد.

افزون بر این، استعداد‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیک می‌توانند حساسیت فردی را تغییر دهند و در تعامل با مواجهه‌ها، مسیر بیماری را تندتر سازند؛ محور «ژن × محیط × اپی‌ژنتیک» در اینجا نیز قابل توجه است.

1. Lugg ST, et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages. *Thorax*. 2022;77(1):94–101.
2. Wohnhaas CT, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages are key drivers of smoke-induced inflammation. *Front Immunol*. 2024;15:1345.
3. Yang DC, et al. Cigarette smoking-mediated macrophage reprogramming. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;315(3):L563–L573.
4. Altay BNB, et al. Impact of smoking on macrophage-related chemokines and innate immune defense. *Front Immunol (PMC)*. 2025;16:11894.
5. Demedts IK, et al. Elevated MMP-12 protein levels in macrophages from patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):791–798.
6. Zhang F, et al. Epigenetic regulation of macrophage activation in chronic respiratory disease. *Front Immunol*. 2024;15:10195.
7. Scharf P, et al. A single and short exposure to heated tobacco vapor or cigarette smoke alters macrophage signaling. *Sci Total Environ*. 2024;901:166574.
8. Zhan L, et al. Nicotine-induced transient activation of monocytes promotes immunosuppressive macrophages. *Arch Toxicol*. 2024;98(5):1567–1578.
9. Laskin DL, et al. Macrophages and inflammatory mediators in chemical toxicity. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(10):1869–1883.
10. Lugg ST, et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax*. 2021;76(12):1159–1172.



## فصل ۱۷. میکروبیوم و ایمنی ریه

درک نوین از زیست‌شناسی دستگاه تنفسی، انگاره «ریه استریل» را کنار گذاشته و از یک اکوسیستم میکروبی کم‌فراوانی، اما پویا پرده برداشته است. این اجتماع میکروبی که پیوسته میان «ورود» (تنفس، میکروآسپیریشن) و «پاک‌سازی» (ترابری موکوسیلیاری، سرفه، فاگوسیتوز ماکروفاژ آلوئولی) متعادل می‌شود، با ایمنی مخاطی تعاملی دائمی است و آستانه پاسخ‌های دفاعی، تحمل به آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر، و کیفیت ترمیم اپی‌تلیال را کالبره می‌کند. در این فصل به میکروبیوم پایه ریه، مکانیسم‌های تعامل میکروب میزبان، نقش ناترازی زیستی (دیس‌بیوزیس) در بیماری، محور روده ریه، و فرصت‌های ترجمانی می‌پردازیم.

### میکروبیوم پایه ریه در سلامت

در ریه سالم، باکتری‌ها عمدتاً از شاخه‌های پروتئوباکتریوم، فرمیتیکوس، باکترئیدس، اکتینوباکتیریا و فوزوباکتیریا با جنس‌هایی چون پرووتلا، استرپتوکوکوس، هموفیلوس، ویلونا و نایسریا شناسایی می‌شوند. فراوانی مطلق کم و تنوع محدود، این اکوسیستم را نسبت به آشفته‌گی‌های بیرونی شامل عفونت، مواجهه‌های استنشاقی،

آنتی‌بیوتیک‌تراپی و کورتیکواستروئید حساس می‌کند. از منظر روش‌شناختی، نمونه‌برداری صحیح (BAL، برس محافظت‌شده، کنترل آلودگی از راه‌های هوایی فوقانی و مسیر ابزار) و کنترل‌های منفی برای اعتبارسنجی سیگنال‌های میکروبی واقعی ضروری است.

### تعامل میکروبیوم و ایمنی در ریه

حس‌گری و پرایمینگ ایمنی ذاتی: سلول‌های اپی‌تلیال، ماکروفاژهای آلونولی و سلول‌های دندریتیک با گیرنده‌های شناساگر الگو (PRRها؛ TLRها، NLRها، گیرنده‌های لکتین نوع C) الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب (MAMPs) را حس می‌کنند و «هوشیاری ایمنی پایه» را بدون التهاب آشکار حفظ می‌نمایند.

تنظیم قطبیت ماکروفاژ: سیگنال‌های میکروبیوم ماکروفاژها را در وضعیت‌های تنظیمی نگه می‌دارند تا ضمن حفظ آمادگی دفاعی، از پاسخ‌های آسیب‌زا پرهیز شود؛ میانجی‌هایی چون اسیدهای چرب زنجیره‌کوتاه در این تنظیم نقش دارند.

شکل‌دهی ایمنی اکتسابی: میکروبیوم می‌تواند تمایز سلول‌های T را تعدیل کند؛ برای نمونه تقویت Treg برای مهار بیش‌فعالی یا تغییر تمایل به Th1/Th17 در مواجهه؛ برهم‌خوردن این توازن زمینه التهاب شدید را فراهم می‌آورد.

یکپارچگی سدّ مخاطی و ترمیم اپی‌تلیوم: پیام‌های میکروبی تولید موسین، پپتیدهای ضد میکروبی و اتصالات بین‌سلولی محکم را تقویت و ترمیم پس از آسیب را هدایت می‌کنند. تنظیم تحمل به آنتی‌ژن‌های استنشاقی: ریه با انبوه ذرات بی‌ضرر



روبه‌روست؛ میکروبیوم آستانه پاسخ را بالا نگه می‌دارد تا از التهاب کم‌درجه پایدار جلوگیری شود.

### ناترازی زیستی (دیس‌بیوزیس)، بیماری و فنوتیپ‌های تشدید

ناترازی زیستی، کاهش تنوع، غلبه پاتوبیونت‌ها (میکرب‌های هم‌زیست بالقوه پاتوژن) و افت تاب‌آوری، در آغاز، پیشرفت و شعله‌وری بیماری‌های ریوی دخیل است. در COPD، غنی‌شدن هموفیلوس، موراکسلا یا سودوموناس با التهاب نوتروفیلی، نتوزیس، اختلال پاک‌سازی میکروبی و بدترشدن تبادل گاز همراهی دارد. در آسم نیز افزایش پروتئوباکتريا و کاهش باکتری‌های هم‌سفره «محافظ» با شدت بیماری، خطر تشدید و الگوی پاسخ درمانی همبستگی دارد. در ILDها و فیروز، تغییرات میکروبی می‌توانند از طریق مدارهای TGF- $\beta$  و شبکه MMPها فیروژنز را تعدیل کنند. در سرطان ریه و ایمونوتراپی نیز همبستگی امضای میکروبی تنفسی با پیامدهای بالینی و پاسخ به ایمونوتراپی گزارش شده است. در سطح مکانیسمی، ناترازی زیستی با افزایش TNF، IL-6، TNF و IL-17، اختلال سدّ اپیتلیال، کاهش مسیرهای تحمل‌زا و تشدید جذب نوتروفیل‌ها محیطی خودپایدار از التهاب ایجاد می‌کند.

### محور روده ریه میکروبیوم

روده با متابولیت‌ها (مانند SCFAها)، قطعات میکروبی جابجاشده (LPS) و ترافیک سلول‌های ایمنی، تون ایمنی ریه را از دور تنظیم

می‌کند. ناترازی زیستی روده با خطر بالاتر آسم و تغییر پاسخ به عفونت‌های تنفسی مرتبط است؛ برعکس، التهاب ریوی نیز می‌تواند ترکیب روده را دگرگون کند.

آنتی‌بیوتیک‌هایی که میکروبیوم روده را تخریب می‌کنند، در مدل‌های تجربی، عملکرد ماکروفاژ آلوئولی و پاسخ ضدپاتوژنی را تضعیف کرده‌اند که شاهدی بر اثر مستقیم «اکوسیستم میکروبی سیستمیک» بر دفاع تنفسی است.

### مسیرهای ترجمانی و توسعه بیومارکرها

چالش‌های فنی: زیست‌توده کم، آلودگی زمینه‌ای و ناهمگنی نمونه‌برداری تحلیل داده میکروبی را دشوار می‌کند؛ استانداردسازی جریان کار و کنترل‌های دقیق حیاتی است. یکپارچه‌سازی مولتی‌امیک: ادغام میکروبیوم با ترنسکریپتوم، اپی‌ژنوم، متابولوم و تصویربرداری میزبان می‌تواند «امضاهای مشترک میکروب میزبان» برای تشخیص، پیش‌آگهی و رصد درمان استخراج کند.

بیومارکرها: پیش‌بینی‌کننده: تغییرات زود هنگام در تنوع یا فراوانی تاکسون‌ها ممکن است تشدید قریب‌الوقوع COPD/آسم یا پیشرفت ILD را خبر دهند.

دست‌کاری درمانی محتاطانه:

- پروبیوتیک‌ها/باکتری‌های هم‌زیست آئروسول‌شونده برای بازآرایی اکوسیستم راه هوایی
- پری‌بیوتیک‌ها برای تقویت جمعیت‌های محافظ
- آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی یا فاژتراپی برای مهار پاتوبیونت‌ها



- مکمل سازی متابولیت های تنظیم کننده (SCFAها)
  - نسل بعد: میکروبیوم درمانی مهندسی شده و تعدیل کننده های ایمنی مشتق از میکروبیوم
- همه موارد مستلزم کارآزمایی های دقیق برای اثبات علیت، اثربخشی و ایمنی اند؛ مداخله نسنجیده می تواند ناترازی زیستی ناخواسته یا خطر عفونت را بالا ببرد.

1. Dickson RP, et al. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *J Immunol*. 2016;196(12):4839–4847.
2. Zhou L, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis. *Front Immunol (PMC)*. 2020 Jan;11:5689.
3. Liang X, et al. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Nature Rev Microbiol*. 2024 Jan;22(1):51–64.
4. Chen J, et al. Lung microbiome participation in local immune response and inflammation. *Front Cell Infect Microbiol (PMC)*. 2020 Jul;10:456.
5. Ryu J, et al. Microbiota and immunity during respiratory infections: lung and gut axis. *Front Immunol (PMC)*. 2020;11:604–613.
6. Cao J, et al. Lung microbiome alterations correlate with immune imbalance in non-small cell lung cancer. *Front Immunol*. 2025 May;16:11237.
7. Schneider JM, et al. Integrating respiratory microbiome and host immune response for diagnostic improvement. *Nature Med*. 2024 Sep;30(9):1463–1475.
8. Neves FS, et al. The intricate interplay among microbiota, mucosal immunity, and respiratory homeostasis. *BMC Microbiol*. 2025 Apr;25(1):175.
9. Walker A, et al. The microbiome and pulmonary immune function. *Clin Chest Med*. 2024 Nov;45(4):689–705.
10. Patel V, et al. The lung microbiome: a new frontier for lung and brain disease. *NIH / Front Neurol*. 2023 Jan;14:1185.



11. Troy NM, et al. Understanding respiratory microbiome-immune system interactions. *Science Transl Med.* 2023 Jan;15(670):eabp1234.
12. Huffnagle GB, et al. The lung microbiome: progress and promise. *J Clin Invest.* 2021 Aug;131(16):e150046.
13. Raju S, et al. Microbiome effects on immunity, health, and disease in the lung. *Front Immunol (PMC).* 2017 Mar;8:748.
14. Hilty M, et al. The lung microbiome in health and disease. *Thorax (PMC).* 2016;71(1):111-118.
15. Knight R, et al. The microbiome and the lung. *Front Microbiol (PMC).* 2018;9:1437.
16. Chunxi L, et al. Lung microbiota: implications and interactions in chronic pulmonary diseases. *Front Immunol.* 2024;15:12074.
17. Sun Z, et al. Insights into human respiratory microbiome under dysbiosis and its clinical significance. *Front Microbiol.* 2024;15:11526.
18. Martinez FJ, et al. Role of lung microbiome in innate immune response associated with chronic lung disease. *Front Immunol.* 2024;15:11890.
19. Wang Y, et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and therapy. *Sci Total Environ.* 2024;894:166722.
20. Johnson CL, et al. Lung microbiome and pneumonia: a review. *J Infect Dis.* 2024;229(3):377-388.
21. Moraes C, et al. Microbiota and immunity during respiratory infections. *Int J Mol Sci (MDPI).* 2023;24(9):8124.
22. Tang J, et al. Lung microbiome in lung cancer: a systematic review. *Cancers (MDPI).* 2025;17(1):112.

## فصل ۱۸. بیماری‌های همراه، التهاب سیستمیک و تعدیل‌کننده‌ها

الگوی کلاسیک «بیماری موضعی ریه» امروزه جای خود را به دیدگاهی شبکه‌ای داده است. التهاب مزمن کم‌درجه در سراسر بدن که با چاقی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی، پرفشاری خون و آترواسکلروز مشخص می‌شود، می‌تواند به بستر ایمنی ریه خوراک دهد و در مقابل، ریه ملتهب نیز میانجی‌های التهابی را به جریان خون آزاد کند. حاصل این تعامل دوسویه، تشدید التهاب، آسیب بافتی و پیشرفت بیماری‌های سیستمیک است.

این فصل با نگاهی مکانیستیکی و ترجمانی، محورهای اصلی ارتباط میان التهاب سیستمیک و بیماری‌های همراه را بررسی می‌کند.

### چاقی، اختلال عملکرد بافت چربی و التهاب ریوی

در چاقی، بافت چربی اندامی بی‌تحرک نیست؛ بلکه به یک غده درون‌ریز فعال و منبع التهاب مزمن تبدیل می‌شود. آدیپوسیت‌های هیپرتروفیک با نفوذ ماکروفاژها همراه می‌شوند و با فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP3، ترشح  $IL-1\beta$  و  $IL-18$  را افزایش می‌دهند.



محیط آدیپوکاینی حاصل با افزایش لپتین، رزیستین و ویسفاتین و کاهش آدیپونکتین، تعادل ضدالتهابی را بر هم زده و بر اندام‌های دوردست، از جمله ریه، اثر می‌گذارد. این «محور آدیپو پولمورنی» تون پایه التهاب در بافت ریوی را بالا می‌برد و آستانه فعال‌سازی پاسخ ایمنی را در برابر عوامل محرک کاهش می‌دهد.

از نظر مکانیستیکی نیز چاقی با کاهش ظرفیت باقی‌مانده عملکردی و افزایش کار تنفسی، زمینه‌ساز ناهماهنگی تهویه پرفیوژن (V/Q) می‌شود و شدت آسیب التهابی را در آسم، COPD و ARDS افزایش می‌دهد.

در آسم، بیماران چاق معمولاً اندوتایپی متمایز با التهاب نوع 2-Low دارند که به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی پاسخ ضعیف‌تری نشان می‌دهد. پدیده «پارادوکس چاقی» که در برخی مطالعات به کاهش مرگ‌ومیر بیماران دارای اضافه‌وزن اشاره دارد، احتمالاً بازتاب سوگیری‌های آماری و ذخایر تغذیه‌ای بهتر است، نه اثر محافظتی واقعی.

### سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و بیماری ریوی

سندرم متابولیک (MetS) که با چاقی مرکزی، مقاومت به انسولین یا هیپرگلیسمی، دیس‌لیپیدمی و پرفشاری خون تعریف می‌شود، حالتی از التهاب سیستمیک کم‌درجه ایجاد می‌کند. شیوع این سندرم در بیماران مبتلا به COPD، آسم و ILD بالاتر از جمعیت عمومی گزارش شده است.

در COPD، وجود بیماری‌های همراه متابولیک با افزایش نشانگرهای التهابی (CRP، IL-6)، کاهش عملکرد فیزیکی، خطر بیشتر تشدید و بروز عوارض قلبی عروقی همراه است. بی‌تحركی و کاهش توده

عضلانی نیز مقاومت به انسولین و التهاب سیستمیک را تشدید می‌کنند و چرخه‌ای معیوب می‌سازند.

علاوه بر این، بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MAFLD) در مردان به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده مستقل COPD شناخته شده است؛ احتمالاً از طریق میانجی‌گری التهاب سیستمیک و افزایش نسبت CRP به آلبومین. بنابراین، بیماری‌های همراه متابولیک نه تنها همراه، بلکه محرک و تشدیدکننده التهاب ریوی‌اند.

### بیماری‌های قلبی عروقی، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب ریه

در بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریه، بیماری‌های همراه قلبی عروقی بسیار شایع‌اند و مسیرهای التهابی مشترکی با التهاب ریوی دارند. التهاب سیستمیک موجب فعال‌شدن اندوتلیوم، افزایش نفوذپذیری عروقی، چسبندگی لکوسیتی و آسیب ریزعروقی می‌شود. در COPD، شدت التهاب سیستمیک با آترواسکلروز، بیماری عروق کرونر و نارسایی قلب همبستگی دارد. این فرآیندها با هیپوکسی مزمن و استرس اکسیداتیو تقویت می‌شوند و در نهایت چرخه‌ای می‌سازند که آسیب ریوی و عروقی را هم‌زمان پیش می‌برد.

### دیابت، دیس‌لیپیدمی و استرس اکسیداتیو

هیپرگلیسمی پایدار در دیابت با گلیکاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها و افزایش ROS میتوکندریال، مسیرهای التهاب‌زا مانند NF- $\kappa$ B را فعال می‌کند. در بیماران مبتلا به آسم یا COPD، وجود دیابت با شدت بیشتر علائم، افت سریع‌تر عملکرد ریوی و افزایش مرگ‌ومیر مرتبط است. دیس‌لیپیدمی و افزایش ox-LDL نیز التهاب اندوتلیال و آسیب



ریز عروقی را تشدید می‌کنند و آمادگی عروق ریوی برای واکنش التهابی و فیبروتیک را بالا می‌برند. در مجموع، اختلالات متابولیک و قلبی عروقی می‌توانند در پیشرفت التهاب ریوی و کاهش ترمیم بافتی نقش تعیین‌کننده داشته باشند.

### چرخه معیوب التهاب ریوی / سیستمیک

در بیماری‌های التهابی مزمن ریه مانند آسم و COPD، ریه نه تنها هدف التهاب بلکه منبع آن است. افزایش سطح IL-6، TNF- $\alpha$  و CRP در گردش خون موجب وخامت بیماری‌های همراه متابولیک و قلبی عروقی می‌شود. این وضعیت به صورت متقابل، التهاب ریوی را نیز تشدید می‌کند و چرخه‌ای از بازخورد مثبت به وجود می‌آورد. شکستن این چرخه با کنترل مؤثر التهاب سیستمیک و بیماری‌های همراه، رویکردی کلیدی در مدیریت بیماران ریوی محسوب می‌شود.

### پیامدهای بالینی و فرصت‌های ترجمانی

۱. پایش و درمان بیماری‌های همراه: غربالگری چاقی، مقاومت به انسولین، پرفشاری خون، دیس‌لیپیدمی و خطر قلبی عروقی باید جزئی از مراقبت استاندارد بیماران ریوی باشد. مداخلات سبک زندگی نظیر کاهش وزن، ورزش منظم، رژیم غذایی متعادل و کنترل دقیق قند و چربی خون، علاوه بر سلامت عمومی، التهاب ریوی را نیز کاهش می‌دهند.
۲. درمان‌های ضدالتهابی سیستمیک مکمل: استاتین‌ها، متفورمین و داروهای مهارکننده مسیره‌های IL-1 یا IL-6 در بیماران دارای التهاب سیستمیک فعال مورد بررسی قرار گرفته‌اند. انتخاب هدفمند این درمان‌ها بر اساس نشانگرهای التهابی می‌تواند نتایج ریوی را بهبود بخشد.

۳. طبقه‌بندی بیومارکری و اندوتایپ‌سازی: ترکیب نشانگرهای ریوی (مانند FeNO یا پروتئین‌های ترش‌حی راه هوایی) با نشانگرهای سیستمیک (CRP، IL-6، شاخص‌های مقاومت به انسولین) می‌تواند در تعیین اندوتایپ‌های پرخطر و هدایت درمان‌های فردمحور مؤثر باشد.

۴. کارآزمایی‌های بالینی یکپارچه: مطالعات طولی برای بررسی تأثیر کنترل بیماری‌های همراه بر پیشرفت بیماری ریوی و بالعکس ضروری‌اند. پرسش کلیدی این است که آیا درمان فعال چاقی یا دیابت می‌تواند بار بیماری ریوی را کاهش دهد و در مقابل، کنترل مؤثر التهاب ریوی تا چه حد پیامدهای متابولیک را بهبود می‌دهد.

۵. مراقبت چندرشته‌ای: در برنامه‌ریزی درمان بیماران ریوی، همکاری نزدیک میان متخصصان ریه، غدد، قلب و تغذیه ضروری است. استفاده از چک‌لیست‌های بالینی برای غربالگری بیماری‌های همراه و ارزیابی خطر سیستمیک می‌تواند کیفیت مراقبت را ارتقا دهد.



1. Palma G, et al. Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction: the lung-fat crosstalk in obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13:992376.
2. Naik D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: inflammation and comorbidity. *J Clin Lipidol*. 2014;8(5):571–579.
3. Vujic T, et al. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J (PMC)*. 2016;10(2):239–246.
4. Magnussen H, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms and consequences. *Am J Respir Crit Care Med (ATS Journals)*. 2009;179(1):1–10.
5. Tsutsumi T, et al. MAFLD associated with COPD via systemic inflammation in men: a cross-sectional analysis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):312.
6. Barnes PJ, et al. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J (ERS Publications)*. 2009;33(5):1165–1185.
7. Tkacova R, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med (NIH)*. 2010;104(3):469–475.
8. Ameen NM, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med (ScienceDirect)*. 2016;118:70–75.
9. Vanfleteren LEGW, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective criteria in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med (ATS Journals)*. 2013;187(7):728–735.
10. Reyes L, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Chronic Illn (SAGE)*. 2025;21(3):423–432.

## فصل ۱۹. مهارکننده‌های ریزمولکول: PDE، JAK و تیروزین کیناز

مهارکننده‌های ریزمولکول که مسیرهای سیگنال‌دهی داخل‌سلولی را هدف می‌گیرند، چشم‌اندازی نو در درمان بیماری‌های التهابی و فیبروتیک ریه گشوده‌اند. این ترکیبات به سبب اندازه پایین، نفوذپذیری غشایی بالا، دسترسی زیستی مطلوب و قابلیت تنظیم دقیق دوز، نسبت به داروهای بیولوژیک مزایایی دارند.

افزون بر آن، از آنجایی که بسیاری از این داروها گره‌های پایین‌دستی مسیرهای سایتوکایینی و فاکتورهای رشد را مهار می‌کنند، قادرند هم‌زمان چندین محور التهابی را تعدیل کنند. سه رده اصلی این گروه شامل مهارکننده‌های JAK، فسفودی‌استراز (PDE) و تیروزین کیناز (TKI)، اکنون در خط مقدم پژوهش‌های ترجمانی در طب التهابی ریه قرار دارند.

### مهارکننده‌های JAK

#### پایه‌های عملکردی در التهاب ریوی

مسیر JAK-STAT یکی از شبکه‌های محوری انتقال پیام در سلول‌های ایمنی و اپی‌تلیال است که سیگنال‌های متعددی از جمله 4-L، 5-L، 13-L،



خانواده IL-6 و اینترفرون‌ها را منتقل می‌کند. این محور در پاتوژنز آسم، COPD، بیماری‌های بینابینی ریوی (ILDs) و التهاب پسا کرونا فعال است. مهار JAK با سد کردن فسفوریلاسیون STATها، موجب خاموشی هم‌زمان چندین مسیر سایتوکائینی می‌شود و از این طریق التهاب را در سطوح مختلف سرکوب می‌کند. در مدل‌های حیوانی آسم، مهارکننده‌های JAK کاهش کموکاین‌های اپی‌تلیالی، کاهش نفوذ سلول‌های Th2 و فروکش التهاب راه‌های هوایی را نشان داده‌اند. در مطالعات انسانی، داروهای استنشاقی مانند GDC-0214 سبب کاهش غلظت نیتریک‌اکسید بازدمی (FeNO) شده‌اند که شاخصی از کاهش التهاب ائوزینوفیلی محسوب می‌شود. در ILDهای خودایمنی نیز مهار محور IL-6/JAK/STAT3 می‌تواند مسیرهای فیبروزیک و التهاب‌زا را هم‌زمان مهار کند. مجموعه داده‌های پیش‌بالینی، مهارکننده‌های JAK را داروهایی «چندهدفه» با ظرفیت بالا برای تعدیل التهاب پیچیده ریه معرفی کرده است.

### شواهد بالینی

در کارآزمایی‌های بالینی بیماران بستری با درگیری ریوی، مهارکننده‌های JAK سبب کاهش نیاز به ونتیلاسیون مکانیستیکی و کوتاه شدن مدت بستری شده‌اند. در آسم خفیف، اشکال استنشاقی آنها کاهش معنی‌دار FeNO را نشان داده‌اند.

در زمینه انکولوژی نیز ترکیب مهار JAK با مهارکننده‌های PD-1 در سرطان سلول‌های غیر کوچک ریه (NSCLC) مقاوم، با بازآرایی محیط ایمنی تومور و بهبود پاسخ درمانی همراه بوده است. با وجود این،

داده‌های تصادفی شده بزرگ در بیماری‌های فیبروالتهاپی ریه هنوز محدود است.

### ایمنی و ملاحظات

خطرات شناخته شده این داروها شامل افزایش احتمال عفونت‌های فرصت طلب مانند هرپس زوستر، ترومبوز، رویدادهای قلبی عروقی و افزایش بالقوه خطر بدخیمی است. هشدارهای ایمنی در سطح کلاس دارویی توسط سازمان‌های نظارتی صادر شده‌اند.

استفاده از مسیر استنشاقی برای رساندن موضعی دارو، امکان کاهش مواجهه سیستمیک را فراهم می‌سازد، اما چالش‌هایی نظیر نفوذ ناکافی به بافت، اثرات خارج‌هدف و نامشخص بودن ایمنی درازمدت همچنان باقی است. در بیماران دارای بیماری‌های همراه یا دریافت‌کنندگان داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، پایش دقیق و تنظیم دوز با دقت بالا ضرورت دارد.

### مهارکننده‌های فسفودی‌استراز (PDE)

#### اساس عملکردی

آنزیم‌های PDE، پیام‌رسان‌های ثانویه‌ای چون cAMP را تجزیه می‌کنند. افزایش cAMP درون سلولی سبب مهار ترشح سایتوکاین‌ها، کاهش چسبندگی لکوسیتی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی می‌شود.

مهارکننده‌های PDE، به‌ویژه PDE4 که در سلول‌های ایمنی، ماکروفاژها و اپی‌تلیوم راه‌های هوایی بیان بالایی دارد، با بالا بردن سطح cAMP، اثرات ضدالتهاپی و حتی در برخی موارد ضدفیروتیک ایجاد می‌کنند. مطالعات اخیر حاکی از آن است که این داروها از طریق مهار تکثیر فیبروبلاست و



بازسازی ماتریکس، بازآرایی بافتی بافتی را نیز تعدیل می‌نمایند.

## شواهد در بیماری‌های ریوی

روفلومیلاست<sup>۱</sup> به‌عنوان مهارکننده انتخابی PDE4، نخستین داروی این گروه است که برای کاهش دفعات تشدید در COPD شدید تأیید شده است. ترکیبات جدیدتر مانند BI-1015550 (مهارکننده PDE4B) در ILD های فیبروزکننده با کندی روند افت FVC همراه بوده‌اند. در مدل‌های حیوانی، ترکیب AA6216 فعالیت ماکروفاژهای پروفیبروتیک را کاهش داده و بیان ژن‌های مرتبط با ماتریکس را مهار کرده است. علاوه بر COPD، مهارکننده‌های PDE در آسم و فشار خون ریوی نیز اثرات امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. ترکیبات استنشاقی دوگانه مانند انسیفنترین<sup>۲</sup> که هم PDE3 و هم PDE4 را مهار می‌کند، با ایجاد اثر برونکودیلاتوری و ضدالتهابی هم‌زمان، به‌تازگی برای درمان نگهدارنده COPD در ایالات متحده تأیید شده‌اند.

## محدودیت‌ها

عوارض گوارشی، تهوع و کاهش وزن مهم‌ترین عوامل محدودکننده مصرف این داروها هستند. برای بهبود تحمل‌پذیری، فرمولاسیون‌های استنشاقی و اختصاصی ایزوزیم در حال توسعه‌اند. همچنین، استفاده هم‌زمان با داروهای ضدفیروز یا سایر تعدیل‌کننده‌های ایمنی نیازمند طراحی کارآزمایی‌های دقیق و ارزیابی دقیق تداخلات دارویی است.

1. Roflumilast

2. Ensifentrine

### مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKI)

#### اساس عملکردی

در التهاب و فیروز ریه تیروزین کینازها، چه گیرنده‌ای و چه غیرگیرنده‌ای، عناصر کلیدی در انتقال پیام ناشی از فاکتورهای رشد مانند FGF، PDGF و VEGF هستند. فعال شدن این مسیرها موجب تکثیر فیروبلاست‌ها، آنژیوژنز و بازسازی ماتریکس خارج سلولی می‌شود.

مهار این مسیرها می‌تواند روند فیروز و التهاب را هم‌زمان مهار کند. نینتدانیب، مهارکننده چندکینازی VEGFR، FGFR و PDGFR، به‌عنوان داروی مرجع در درمان فیروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) شناخته می‌شود و کاهش سرعت افت FVC را در چندین کارآزمایی فاز ۳ نشان داده است. فراتر از IPF، استفاده از این دارو در سایرILDهای پیشرونده نیز نتایج مثبتی در کاهش پیشرفت فیروز به همراه داشته است. علاوه بر اثر ضدفیروتیک، مهارکننده‌های تیروزین کیناز از طریق تعدیل مسیرهای وابسته به فاکتورهای رشد و مهار تکثیر اندوتلیال نیز اثرات ضدالتهابی ثانویه نیز دارند.

#### تحلیل مقایسه‌ای و تلفیقی

مهارکننده‌های ریزمولکول در هر سه رده فوق، با منطق‌های متفاوت ولی هدفی مشترک یعنی کنترل التهاب مزمن عمل می‌کنند. مهارکننده‌های JAK با مسدود کردن گره‌های نزدیک به گیرنده سایتوکاین، مسیرهای متعددی از جمله IL-6، IL-4 و IFN را مهار می‌کنند و برای فنوتیپ‌های چندسایتوکاینی و فیروالتهابی مناسب‌اند.



مهارکننده‌های PDE با افزایش cAMP، اثرات پایین‌دستی‌تر اما ایمن‌تری ایجاد می‌کنند و در زمینه‌هایی مانند COPD و آسم مفیدند. در مقابل، TKIها عمدتاً برای بیماری‌های غالب فیروز و بازآرایی بافتی مناسب‌ترند و نقش ضدالتهابی آنها ثانویه است. تلفیق منطقی این داروها، نظیر ترکیب JAK با PDE یا JAK با TKI، ممکن است موجب هم‌افزایی اثرات شود، اما افزایش احتمال سرکوب ایمنی، عفونت و سمیت سیستمیک از چالش‌های جدی چنین رویکردهایی است.

### چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده

با وجود نتایج امیدوارکننده، چند مانع اساسی در مسیر توسعه این داروها وجود دارد. نخست، کمبود کارآزمایی‌های تصادفی‌شده بزرگ در بیماری‌های ریوی غیر از COPD و آسم است که امکان نتیجه‌گیری قطعی را محدود می‌کند. دوم، فقدان بیومارکرها و اندوفنوتیپ‌های قابل اعتماد برای پیش‌بینی پاسخ‌گویی به درمان است. سوم، نیاز به سیستم‌های رسانش استنشاقی پایدار برای افزایش غلظت موضعی و کاهش عوارض سیستمیک همچنان وجود دارد. افزون بر این، پایش بلندمدت ایمنی، به‌ویژه از منظر خطر عفونت، ترومبوز و بدخیمی، در جمعیت‌های ریوی ضروری است. همچنین، ترکیب این داروها با درمان‌های بیولوژیک یا ضدفیروز، حوزه‌ای نویدبخش است که طراحی مرحله‌ای دقیق و مدل‌سازی پیش‌بالینی محتاطانه را می‌طلبد. فعال‌شدن مسیرهای جبرانی و ظهور مقاومت دارویی، مشابه با آنچه در انکولوژی دیده می‌شود، نیاز به توسعه نسل‌های جدیدتر با انتخاب‌گری بالاتر را برجسته می‌کند.

1. Braithwaite IE, et al. Inhaled JAK inhibitor GDC-0214 reduces exhaled nitric oxide in mild asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(5):2002318.
2. Georas SN, et al. JAK inhibitors for asthma. *Curr Opin Pulm Med (PMC)*. 2021;27(1):44–52.
3. Salgueiro RR, et al. JAK inhibitors and interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Rheum Dis (BMJ Arthritis Res Ther)*. 2024;83(Suppl 1):AB1490.
4. Amstutz A, et al. Effects of Janus kinase inhibitors in adults admitted to hospital with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2024;12(4):321–334.
5. Mathew D, et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Nat Med (PubMed)*. 2024;30(8):1451–1462.
6. European Medicines Agency. Janus kinase inhibitors (JAKi): safety referral update. EMA Report. 2022 Feb 11.
7. National Cancer Institute (NCI). Drug combo JAKs up immunotherapy in two clinical trials. *Cancer.gov News Release*. 2024 Aug 8.
8. *ClinicalTrials.gov*. Efficacy and safety of JAK inhibitors in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. 2025; Identifier: NCT05218730.
9. *The Sick Times*. Three clinical trials for Long COVID are testing JAK inhibitors (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib). 2025 Aug 5.
10. Aringer M, et al. Rationale for phosphodiesterase-4 inhibition as a therapeutic strategy in lung inflammation and fibrosis. *RMD Open*. 2024;10(2):e003122.



11. Richeldi L, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1062–1073.
12. Matsuhira T, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor AA6216 suppresses macrophage-driven pulmonary fibrosis. *Respir Med (ScienceDirect)*. 2021;185:106483.
13. Stolfa I, et al. Phosphodiesterase inhibitors and lung diseases. *Pharmacol Ther*. 2023;249:108311.
14. Herrmann FE, et al. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for fibrotic lung disease. *Front Pharmacol*. 2022;13:850678.
15. Yang X, et al. Perspectives of PDE inhibitors on treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol (NIH)*. 2023;14:11264.
16. Kolb M, et al. Phosphodiesterase 4 inhibition as a novel anti-inflammatory and antifibrotic approach in pulmonary fibrosis. *Respir Res (NIH)*. 2023;24(1):211.
17. McIvor RA, et al. Important advances in phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur Respir J (ERS Publications)*. 2007;29(1):19–33.
18. MDPI Review Group. PDE4-selective inhibition in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci (MDPI)*. 2025;26(2):554.

## فصل ۲۰. زیست‌داروها و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال: فراتر از استاندارد کنونی

درمان‌های بیولوژیک، به‌ویژه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، تحولی بنیادین در کنترل بیماری‌های ایمنی و التهابی ایجاد کرده‌اند. این داروها با هدف‌گیری اختصاصی مسیرهای مولکولی، امکان مهار انتخابی میانجی‌های التهابی را فراهم می‌کنند و اثربخشی چشم‌گیری را در آسم و دیگر بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی نشان داده‌اند. در عین حال، گستره بیماری‌های ریوی که هنوز به این درمان‌ها پاسخ ندارند، از COPD تا ILD و التهاب‌های پسا کرونا، نیاز به توسعه اهداف و فناوری‌های نوین رسانش را برجسته کرده است. این فصل، ضمن مرور موفقیت‌ها و محدودیت‌های فعلی، چشم‌انداز اهداف نوظهور، مسیرهای بالینی جدید، و فرصت‌های ترجمانی آینده را بررسی می‌کند.

### موفقیت‌ها و محدودیت‌های درمان‌های بیولوژیک موجود

در آسم شدید، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه IgE (اومالیزوماب)، IL-5 (مپولیزوماب، رزلیزوماب، بنرالیزوماب)، IL-4/13 (دوپیلیوماب) و



TSLP (تزپله زوماب) با کاهش چشمگیر دفعات تشدید، بهبود عملکرد ریوی، امکان کاهش وابستگی به کورتیکواستروئیدها و ارتقای کیفیت زندگی بیماران، الگویی نو در درمان پدید آورده‌اند. شواهد دنیای واقعی نیز کارآیی این درمان‌ها را تأیید کرده‌اند، هرچند ناهمگونی پاسخ بیماران و وجود افراد غیرپاسخ‌گو، همراه با هزینه‌های بالا، از چالش‌های مهم باقی‌مانده‌اند. با وجود این موفقیت‌ها، برخی جنبه‌های آسم همچون فنوتیپ‌های نوع ۲-Low، بازآرایی بافتی راه‌های هوایی و انسداد ثابت، هنوز هدف‌گیری نشده‌اند. بنابراین مسیر آینده در گسترش دامنه اهداف، بهبود سامانه‌های رسانش (از جمله بیولوژیک‌های استنشاقی)، ترکیب زیست‌داروها با مهارکننده‌های ریزمولکول یا داروهای ضدفیروز و بررسی کاربرد آن‌ها در سایر بیماری‌های التهابی ریه ترسیم می‌شود.

## اهداف نوظهور و عوامل در حال توسعه

### محور ۳۳-IL و آلارمین‌ها

IL-33 یکی از آلارمین‌های اپی‌تلالی است که در اثر استرس یا آسیب سلولی آزاد می‌شود و از طریق فعال‌سازی ILC2 و مسیرهای Th2 موجب التهاب ائوزینوفیلی می‌گردد. مهار این محور، راهبردی بالادستی و جذاب در آسم و بیماری‌های آلرژیک محسوب می‌شود، زیرا می‌تواند فنوتیپ‌های نوع 2-Low را نیز پوشش دهد. در کارآزمایی‌های فاز ۲، ایتپکیماب، آنتی‌بادی ضد IL-33، کاهش معنی‌دار در نرخ تشدید آسم را نسبت به دارونما و حتی در مقایسه

با دوپیلیوماب نشان داده است. توزوراکیماب<sup>۱</sup> یا MEDI-3506 نیز با هدف‌گیری مسیر ST2 و تعدیل سیگنال‌های RAGE و EGFR در فازهای کارآزمایی آسم و COPD قرار دارد.

### Anti-CTGF در فیبروز ریوی

در بیماری‌های فیبروتیک مانند IPF، فاکتور رشد بافت همبند (CTGF) یکی از عوامل پایین‌دستی مسیر TGF- $\beta$  است که موجب فعال‌سازی فیروبلاست‌ها و رسوب ماتریکس می‌شود. پامرولولوماب<sup>۲</sup>، آنتی‌بادی ضد CTGF، نخستین زیست‌دارویی است که در کارآزمایی‌های کنترل‌شده IPF سیگنال اثربخشی قابل‌توجهی نشان داده است و اکنون در ILDهای التهابی فیبروتیک و فیبروزهای پساکوئید نیز در حال ارزیابی است.

### هدف‌گیری لنفوسیت‌های B در ILD

در ILDهای مرتبط با بیماری‌های بافت همبند، نقش سلول‌های B و اتوآنتی‌بادی‌ها در پاتوژنز به‌خوبی شناخته شده است. در این زمینه، داروهایی مانند ریتوکسی‌ماب<sup>۳</sup> که موجب تخلیه سلول‌های B می‌شوند، در بیماران مقاوم به درمان‌های استاندارد نتایج مطلوبی داشته‌اند. با این حال، بروز مواردی از ILD دارویی ناشی از همین عوامل اهمیت پایش دقیق را برجسته می‌کند.

- 
1. Tozorakimab
  2. Pamrevlumab
  3. Rituximab



## Anti-IL-5 در بیماری‌های غیر کلاسیک

کاربرد آنتی‌بادی‌های ضد IL-5 مانند مپولیزوماب در بیماری‌های غیر از آسم، از جمله پنومونی ائوزینوفیلی مزمن فیبروتیک، نتایج اولیه مثبتی از ثبات بیماری و پیشگیری از افت عملکرد ریوی نشان داده است. هرچند شواهد هنوز محدود به گزارش‌های موردی است، اما نشان‌دهنده ظرفیت گسترش این درمان‌ها به فنوتیپ‌های غیر کلاسیک می‌باشد.

## زیست‌داروهای استنشاقی: افق نو در مسیر تحویل دارو

بهبود فناوری‌های فرمولاسیون و آئروسول‌سازی، راه را برای تحویل استنشاقی آنتی‌بادی‌ها باز کرده است. این مسیر دارورسانی، غلظت موضعی بالاتر در بافت هدف، شروع اثر سریع‌تر و کاهش عوارض سیستمیک را ممکن می‌سازد. استفاده از زیست‌داروهای استنشاقی در آسم، COPD، LD، عفونت‌های ویروسی و کووید-۱۹ به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است.

## شواهد بالینی و کارآزمایی‌ها

اغلب زیست‌داروهای نوظهور هنوز در مراحل اولیه توسعه قرار دارند. در آسم، اینتیکیماب در کارآزمایی‌های فاز ۲ توانسته است میزان تشدید را کاهش و کنترل علائم را بهبود دهد. در IPF، موفقیت پامروولوماب مسیر توسعه درمان‌های هدفمند ضد فیروز را تأیید کرده است. در زمینه آسم‌های مقاوم و تشدیدهای شدید، گزارش‌های بالینی استفاده نجات‌بخش از بنرالیزوماب یا مپولیزوماب در بیماران

بستری در ICU را بیان کرده‌اند. در مقابل، در COPD و ILD، شواهد هنوز پراکنده و در مرحله اثبات مفهوم هستند. رجیستری‌های دنیای واقعی نیز در حال پالایش بیومارکرهایی نظیر ائوزینوفیل خون، FeNO و پریوستین برای انتخاب بهینه بیماران‌اند.

### بی‌خطری و پیچیدگی‌های ایمنی‌شناختی

زیست‌داروها اختصاصیت بالایی دارند، اما کاملاً بی‌خطر نیستند. واکنش‌های تزریقی یا انفوزیونی، ایمونوژنیسیته، بروز عفونت‌های فرصت‌طلب یا فعال‌سازی مجدد ویروس‌های نهفته از جمله چالش‌های بالینی هستند. برخی از این داروها ممکن است حتی خود موجب عوارض ریوی شوند، از جمله نفوذ التهابی، پنومونیت دارویی یا ILD القاشده. به دلیل پیچیدگی شبکه‌های ایمنی، مهار یک مسیر ممکن است به فعال شدن مسیرهای جبرانی دیگر بینجامد؛ بنابراین پایش دقیق ایمنی، انتخاب بیمار بر اساس اندوتایپ و استفاده از راهبردهای ترکیبی و مرحله‌ای ضروری است.

### چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده

چند محور کلیدی باید برای گسترش اثربخشی زیست‌داروها در بیماری‌های ریوی دنبال شود:

۱. انتخاب مبتنی بر بیومارکر: تعیین ویژگی‌های ژنتیکی و مولکولی بیماران پاسخ‌گو برای پرهیز از درمان‌های ناکارآمد و پرهزینه.
۲. ترکیب منطقی درمان‌ها: ترکیب زیست‌داروها با مهارکننده‌های ریزمولکول یا داروهای ضدفیروز برای هدف‌گیری هم‌زمان مسیرهای التهاب و بازآرایی بافتی.



۳. نوآوری در رسانش: استفاده از پلتفرم‌های استنشاقی، آنتی‌بادی‌های دوگانه یا چنداختصاصی، کنژوگه‌های آنتی‌بادی دارو و مهندسی Fc برای افزایش کارایی.
۴. پایداری اثر و زمان قطع درمان: پایش طولانی‌مدت جهت اطمینان از اثربخشی پایدار و کاهش خطر عوارض تأخیری.
۵. هزینه و دسترسی: توسعه مشابه‌های زیستی و سیاست‌های حمایتی برای ارتقای دسترسی بیماران.
۶. کاربردهای مشابه: استفاده از زیست‌داروهای مؤثر در آسم برای درمان بیماری‌های خویشاوند مانند COPD یا التهاب پساکرونا، از مسیرهای جذاب ترجمانی آینده است.

1. McGregor MC, et al. Role of biologics in asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(6):664–673.
2. Nagase H, et al. Biologics for severe asthma: the real-world evidence. *Allergol Int (ScienceDirect)*. 2023;72(3):347–358.
3. Pelaia C, et al. Novel biological therapies for severe asthma endotypes. *Respir Res (PMC)*. 2022;23(1):201.
4. Plichta J, et al. Biologic drugs in the treatment of chronic inflammatory airway diseases. *Front Pharmacol*. 2023 Jun;14:11832.
5. Simonetti J, et al. An up-to-date review of approved and emerging antibody therapies for interstitial lung diseases. *Expert Opin Biol Ther (Taylor & Francis)*. 2023;23(8):903–915.
6. Yayan J, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a pharmacovigilance study of monoclonal antibodies. *BMC Pulm Med*. 2025;25(1):412.
7. Kennedy JC, et al. A progranulin variant causing childhood interstitial lung and liver disease: response to anti-TNF therapy. *Eur Respir J (ScienceDirect)*. 2025;65(4):1128–1135.
8. Semenzato U, et al. Fibrotic chronic eosinophilic pneumonia treated with an anti-IL-5 monoclonal antibody. *J Clin Med (MDPI)*. 2025;14(7):1956.
9. Shaibie NA, et al. Inhaled biologics for respiratory diseases: clinical potential and translational challenges. *Adv Drug Deliv Rev (SpringerLink)*. 2025;209:115546.
10. Rogers L, et al. Biologics in severe asthma: a pragmatic approach for clinicians. *Res Med J*. 2023;17(2):121–133.



11. Carriera L, et al. Potential novel role of asthma biologics as rescue therapy in the intensive care unit for life-threatening asthma exacerbations: a systematic review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2025;95(1):1784.
12. Ramos-Casals M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011;124(6):513–521.
13. Seluk L, et al. Novel asthma treatments: inhaled and long-acting biologics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2025;135(4):411–424.
14. Karampitsakos T, et al. Biologic treatments in interstitial lung diseases. *Front Med (NIH).* 2019;6:151.
15. Desoubeaux G, et al. Therapeutic monoclonal antibodies for respiratory diseases. *Clin Transl Immunology (NIH).* 2016;5(12):e133.
16. Hillson K, et al. The new biologic drugs: which children with asthma benefit most? *Pediatr Pulmonol (NIH).* 2024;59(10):1352–1363.
17. European Respiratory Society. Biologic therapies in asthma. *ERS Guidelines / ersnet.org.* 2024.
18. Zhu Z, et al. Disproportionality analysis of interstitial lung disease induced by antineoplastic biologics. *Lancet Respir Med.* 2025;13(2):188–197.
19. Chestnet Editorial Group. Prescribing biologics for severe asthma: challenges and opportunities. *Chestnet.org.* 2022 Dec 6.

## فصل ۲۱. درمان‌های سلولی در بیماری‌های التهابی و فیبروتیک ریه

هدف درمان سلولی، بهره‌گیری از ظرفیت بازساختی، تنظیم ایمنی و ترمیمی سلول‌های زنده برای اصلاح ریزمحیط التهابی فیبروتیک و بازگرداندن ساختار و کارکرد ریه است. در میان کاندیدهای گوناگون، سلول‌های استرومایی مزانشیمی<sup>۱</sup> (MSCs) بیش از سایرین مطالعه شده‌اند که دلیل آن به پروفایل ایمنی مناسب، توان تعدیل پاسخ‌های ایمنی و امکان برداشت و تکثیر خارج‌بدنی این سلول‌ها بازمی‌گردد. در شرایطی مانند COPD، ARDS، فیروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) و آسیب ریوی پساکووید، MSCها بالقوه می‌توانند التهاب نابهنجار را فرونشانند، ترمیم را تسهیل کنند و از فیروز بکاهند. این فصل منطق عملکردی، شواهد پیش‌بالینی و انسانی، چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده را با رویکردی بالین‌محور مرور می‌کند.

### اساس عملکردی

اساس استفاده از MSCها در ریه بر چند ویژگی مکمل استوار است:

---

1. Mesenchymal Stromal Cells



۱) ترشح پاراکرین و میانجی‌های ریزمحیطی: MSCها مجموعه‌ای از فاکتورهای ضدالتهاب و ترمیمی ( $\text{PGE}_2$ , IDO, VEGF, TSG-6, VEGF, KGF, HGF)، ریزوزیکول‌ها/اگزوزوم‌ها و microRNAها را ترشح می‌کنند که قطبیت ماکروفاژ را به سوی فنوتیپ‌های ترمیمی سوق می‌دهد، بلوغ دندربیتیک‌سل‌ها را مهار می‌کند، تکثیر لنفوسیت‌های T را تعدیل می‌نماید و آنژیوژنز سازگار را تقویت می‌کند. برآیند، کاهش آسیب اپیتلیال اندوتلیال و فعال‌سازی برنامه‌های ترمیم اندوژن است.

۲) لانه‌گزینی به کانون التهاب/آسیب: MSCها در پاسخ به کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی به ربه آسیب‌دیده مهاجرت می‌کنند؛ هرچند درگیری بافتی پایا محدود و عمدتاً گذراست، تمرکز اثر پاراکرین در جای ضایعه رخ می‌دهد.

۳) تنظیم چندوجهی ایمنی: MSCها شبکه ایمنی ذاتی و اکتسابی را بازتنظیم می‌کنند: افزایش Treg، مهار مسیرهای NF- $\kappa$ B و NLRP3، کاهش سایتوکاین‌های التهاب‌زا (مانند IL- $1\beta$ ، IL-6 و TNF- $\alpha$ ) و مهار نتوزیس؛ به این ترتیب، حلقه‌های خودتقویت‌شونده التهاب قطع می‌شود.

۴) ضد فیبروز و تعدیل ماتریکس: MSCها با مهار محورهای TGF- $\beta$  و Wnt/ $\beta$ -catenin، کاهش تمایز میوفیبروبلاست، و متعادل‌سازی تخریب و تولید ماتریکس خارج سلولی، رسوب کلاژن و سفتی بینابینی را کاهش می‌دهند.

۵) درمان بدون سلول مشتق از MSC: اگزوزوم‌ها و وزیکول‌های خارج سلولی MSC می‌توانند بخش مهمی از اثرات ایمنی‌تنظیمی/ضد فیبروز را با خطر کمتر پیوند شدن و ایمونوژنیسیته بازآفرینی کنند و به عنوان پلتفرم «آماده‌مصرف» توسعه یابند.

در مجموع، MSCها بیش از آن که جایگزین مستقیم سلول‌های آلوئولی شوند، ریزمحیط را از «التهاب تخریبی» به «ترمیم کنترل‌شده» بازبرنامه‌ریزی می‌کنند.

### شواهد پیش‌بالینی در مدل‌های آسیب ریوی

حجم قابل‌اعتنایی از داده‌های حیوانی و آزمون‌های درون‌تنی/بیرون‌تنی از سودمندی MSCها در طیف آسیب‌های ریوی پشتیبانی می‌کند:

- مدل‌های فیبروز (بلئومایسین، سیلیکا، اشعه، پاراکوات): تجویز سیستمیک یا داخل‌ناپی MSCهای مشتق از مغز استخوان/بافت چربی/بند ناف/ژله وارتن کاهش رسوب کلاژن، افت ضخیم‌شدگی بینابینی، کاهش بیان TGF- $\beta$  و کاهش نفوذ نوتروفیل/ماکروفاژ را به همراه داشته و گاه کمپلیانس و بقا را بهبود داده است. ناهمگنی دوز، زمان‌بندی و مسیر تجویز تعمیم‌پذیری را محدود می‌کند.

- مدل‌های COPD/آمفیزم ناشی از دود: کاستن از التهاب و تخریب آلوئولی و بهبود شاخص‌های ساختاری گزارش شده؛ هرچند ترجمان مزایای ساختاری به پیامدهای کارکردی پایدار در انسان هنوز قطعی نیست.

- مدل‌های ARDS/ALI (اندوتوکسین، سپسیس، آسیب وابسته به ونتیلاسیون): MSCها نفوذپذیری سد آلوئول مویرگ را کاهش داده، اکسیژناسیون و نمره آسیب را بهبود می‌بخشند و آبشار سایتوکاینی را مهار می‌کنند.

این مجموعه، مبنای «اثبات مفهوم» قوی فراهم می‌کند، اما



دگرگونی پروتکل‌ها، تغییرات منبع سلولی و فقدان شاخص‌های استاندارد توان، یک‌دست‌سازی نتایج را دشوار می‌سازد.

## کارآزمایی‌های بالینی و تجربه انسانی

شواهد انسانی رو به افزایش، ولی عمدتاً در مراحل اولیه است:

- **IPF:** کارآزمایی فاز یک AETHER با MSC آلوزن مغز استخوان بی‌خطری قابل‌قبول را نشان داد. مطالعات کوچک با منابع جفت/بند ناف/بافت چربی نیز بی‌خطری را تأیید کرده‌اند، اما سیگنال‌های کارآیی (پایداری FVC، امتیازهای تصویربرداری، ظرفیت ورزشی) هنوز مقدماتی و ناهمگون‌اند.
- **COPD:** کارآزمایی تصادفی شاهددار با MSC‌های مغز استخوان (نظیر Prochymal) اساساً بی‌خطری را نشان داده و بهبود قاطع کارکردی یا ساختاری ثابت نشده است.
- **ARDS:** فراتحلیل کارآزمایی‌های انسانی از بی‌خطری مناسب و نشانه‌های بالقوه سود بالینی حکایت دارد؛ با این حال، RCT‌های بزرگ و با توان کافی برای برآورد اثر بر مرگ‌ومیر و پیامدهای سخت لازم است.
- **کووید-۱۹ و آسیب پساکووید:** کارآزمایی‌های دوسوکور فاز ۱/۲ با MSC بند ناف، ایمنی مطلوب و نشانه‌هایی از بهبود ریکاوری ریوی را گزارش کرده‌اند؛ تعمیم نتایج مستلزم نمونه‌های بزرگ‌تر و پیگیری طولانی‌تر است.

به‌طور کلی، پروفایل ایمنی دلگرم‌کننده است، اما اثبات اثربخشی

بالینی معنادار و پایدار هنوز نیازمند کارآزمایی‌های مرحله پیشرفته است.

### چالش‌ها، محدودیت‌ها و خطرات

- ناهمگنی منبع و کیفیت: MSCهای مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف و ژله وارتون از حیث ظرفیت تکثیر، توان ترشح، پیری و توان تنظیم ایمنی متفاوت‌اند؛ منابع جوان‌تر اغلب مزایای کارکردی نشان می‌دهند. نبود شاخص‌های توان استاندارد، مقایسه بین‌مطالعه‌ای را دشوار می‌کند.
- دوز، زمان‌بندی و مسیر رسانش: پنجره درمانی بهینه، دفعات تکرار و مسیر (وریدی، داخل‌نایی، آکروسل) روشن نیست. اثر «pass-First» در مویرگ‌های ریوی می‌تواند پخش سلول را محدود کند؛ پیوند شدن پایدار معمولاً اندک است.
- ایمنی و خطرات نظری: با وجود سیگنال‌های ایمنی، خطرات بالقوه شامل فعال‌سازی انعقاد، آنژیوژنز نابجا، تمایز ناخواسته، توموری‌زایی در زمینه‌های پرخطر و واکنش‌های ایمنی باقی است؛ پایش نظام‌مند درازمدت ضروری است.
- مرحله بیماری و برگشت‌ناپذیری: در فیروز پیشرفته، تخریب ساختاری ممکن است فراتر از ظرفیت بازسازی باشد؛ لذا مداخله زودهنگام یا در فازهای مختلط التهابی فیبروتیک احتمالاً کارآمدتر است.
- ریزمحیط نامساعد: تداوم محرک‌های آسیب‌زا (سیگار، آلودگی، التهاب کنترل‌نشده) بقای سلول و کارایی آن‌ها را کاهش می‌دهد.
- تولید مطابق GMP و مقررات: اطمینان از استریل بودن، قابلیت



ردیابی، یکنواختی بین دسته‌ای، مقیاس‌پذیری و هم‌سویی با الزامات مقرراتی چالش‌برانگیز و پرهزینه است.

## دیدگاه‌های ترجمانی و مسیرهای آینده

- استانداردهای توان و بیومارکرهای پاسخ: تعریف «خوانش‌های جانشین» (امضاهای ترشحي، سنجه‌های تنظیم ایمنی، شاخص‌های ضد فیروز) برای پیش‌بینی کارایی درون‌تنی و انتخاب بیمار ضروری است.
- ارتقای کارایی با پیش‌شرطی‌سازی و مهندسی: Hypoxia-priming، تحریک فارماکولوژیک، یا مهندسی ژنتیک (بیان فاکتورهای ضد فیروز/ضد التهاب) می‌تواند بقا، لانه‌گزینی و اثرگذاری را افزایش دهد.
- درمان‌های مشتق از اگزوزوم: استفاده از اگزوزوم/وزیکول‌های خارج سلولی MSC به‌عنوان فرآورده‌های «آماده‌مصرف» با خطر کمتر پیوند شدن، مسیر جذابی برای صنعتی‌سازی است.
- ترکیب‌های منطقی: هم‌افزایی MSC با زیست‌داروها، مهارکننده‌های ریزملکول، ضد فیروزها یا آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند به مهار هم‌زمان التهاب، استرس اکسیداتیو و بازآرایی بافتی بینجامد.
- تحویل هدفمند به ریه: فرمولاسیون‌های آئروسول/استنشاقی، کپسوله‌سازی روی ریزحامل‌ها و داربست‌های زیستی برای تمرکز اثر موضعی و کاهش مواجهه سیستمیک باید به‌صورت مهندسی‌شده آزموده شوند.

- انتخاب بیماران: گزینش مبتنی بر اندوتایپ (التهاب فعال، فیروز زودرس، ظرفیت بازسازی) با کمک بیومارکرهای مولکولی و تصویربرداری کمی احتمال موفقیت را افزایش می‌دهد.
- RCTهای سخت‌گیرانه و پیامدهای طولی: کارآزمایی‌های چندمرکزی فاز ۳/۲ با معیارهای استاندارد (FVC، DLCO، نشانگرهای تصویری، کیفیت زندگی، بقا و ایمنی درازمدت) برای عبور از اثبات مفهوم به استاندارد مراقبت ضروری است.



1. Raghu G, et al. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis (AETHER trial): a phase I clinical study. *Chest*. 2016;150(5):1218–1228.
2. Liang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells preferentially migrate to lung injury sites and reduce inflammation. *Stem Cell Res Ther (BioMed Central)*. 2024;15(1):418.
3. Wang J, et al. Mesenchymal stem cell application in pulmonary disease treatment: mechanisms and outcomes. *Front Pharmacol (PMC)*. 2023;14:117329.
4. Zhou X, et al. Mesenchymal stem cell therapy in pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Respir Res (BioMed Central)*. 2021;22(1):204.
5. Weiss DJ, et al. Stem cell therapy for COPD: where are we? *Am J Respir Crit Care Med (PMC)*. 2013;188(7):e13–e20.
6. Chang Y, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther (PMC)*. 2024;15(1):295.
7. Glassberg MK, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the AETHER phase I trial. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:151.
8. Stolk J, et al. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Eur Respir J (PMC)*. 2016;48(6):1668–1677.
9. Kouroupis D, et al. Clinical applications of mesenchymal stromal cell-based therapies in acute and chronic lung diseases. *Stem Cells Transl Med (PMC)*. 2024;13(8):771–786.

10. Chen Y, et al. Mesenchymal stem cells and pulmonary fibrosis: a bibliometric and scientific review. *Front Immunol*. 2023;14:1201342.
11. Heidari R, et al. The application of mesenchymal stem cell therapy in treating pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med (NIH)*. 2024;24(1):621.
12. Kiani FZ, et al. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Stem Cell Res Ther (BioMed Central)*. 2024;15(1):342.
13. Kim Y, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy reverses pulmonary fibrosis in preclinical models. *Nat Commun (Nature)*. 2023;14(1):4759.
14. Wang L, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases: the two sides of regeneration and risk. *Nat Rev Rheumatol (Nature)*. 2022;18(9):553–567.
15. Hashemi S, et al. Application of Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells in pulmonary fibrosis: mechanisms and outcomes. *Stem Cell Res Ther (BioMed Central)*. 2022;13(1):94.
16. Tzouvelekis A, et al. Mesenchymal stem cells and idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding and future directions. *Am J Respir Crit Care Med (ATS Journals)*. 2012;186(8):789–797.
17. Galipeau J, et al. Mesenchymal stem cell therapy of pulmonary fibrosis: clinical evidence and immunologic insights. *J Transl Med (NIH)*. 2021;19(1):239.
18. Weiss DJ, et al. Mesenchymal stromal cells: a novel therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res (NIH)*. 2020;21(1):132.



19. Moodley Y, et al. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis: current trials and outcomes. *Respir Med (NIH)*. 2017;132:31–39.
20. Pulmonary Fibrosis Foundation. Trial testing mesenchymal stem cells as a treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (AETHER extension study). *RareDiseaseAdvisor.com*. 2022 Aug 5.

## فصل ۲۲. راهبردهای ضد فیروز در شرایط التهابی ریه

اگرچه التهاب موتور آغازین بسیاری از اختلالات ریوی (آسم، COPD، ARDS، HP) محسوب می‌شود، آنچه اغلب ناتوانی پایدار را رقم می‌زند، فیروز و بازآرایی بافتی است: رسوب کنترل‌ناپذیر کلاژن، تغییر معماری آلئول اینترستیشیوم و افت پیشرونده عملکرد. مرز التهاب و فیروز یک پیوستار است: پیام‌رسانی‌های التهابی آبشارهای فیروژنیک را فعال می‌کنند و بافت سخت‌شده فیروتیک با انتقال مکانیکی سیگنال و نقص سدّ اپی‌تلیالی، التهاب را تداوم می‌بخشد. از این رو مداخله ضد فیروز، به‌ویژه با زمان‌بندی درست و هم‌تراز با فنوتیپ، جزء ضروری مدیریت بیماری‌های التهابی ریه است؛ نه فقط در LDهای کلاسیک، بلکه در فنوتیپ‌های راه‌هوایی همراه با بازآرایی بافتی.

### اساس عملکردی: کجای حلقه التهاب فیروز باید مداخله کنیم؟

۱. التهاب حل‌نشده و آسیب تکرارشونده: مواجهه‌های مزمن (دود، آلاینده‌ها، آنتی‌ژن‌ها) سیگنال‌های پروفیروتیک (TGF- $\beta$ ، IL-13، IL-1 $\beta$ ) را پایدار می‌کنند.
۲. فعال‌سازی فیروبلاست/میوفیروبلاست: تحت نفوذ TGF- $\beta$ ، CTGF، PDGF، Wnt/ $\beta$ -catenin و ورودی‌های مکانیستیکی



اینترگرینی، فیروبلاست‌ها به تولیدکنندگان انقباضی ECM بدل می‌شوند. ۳. سفتی ماتریکس و بازخورد مکانیستیکی. LOX/LOXL و ترانس‌گلوتامینازها با افزایش اتصال‌های عرضی، ECM را سخت می‌کنند؛ سختی افزایش‌یافته از مسیر YAP/TAZ و FAK بیان ژن‌های پروفیروتیک را تشدید می‌کند.

۴. کاهش تجزیه ECM: ناترازی MMP/TIMP و مهار ماکروفاژهای تعدیل‌کننده ماتریکس به تجمع خالص ماتریکس می‌انجامد.

۵. EMT/EndMT و اختلال سدّی: اپی‌تلیوم/اندوتلیوم آسیب‌دیده در برخی شرایط به فنوتیپ مزانشیمی می‌لغزد و فیبروز را افزایش می‌دهد.

۶. پیری و تغییرات متابولیک: سلول‌های پیر و شیفیت گلیکولیتیک فیروبلاست‌ها شبکه پروفیروتیک را تغذیه می‌کند. درمان صرفاً ضدالتهاب چنانچه دیر آغاز شود، قادر به بازگرداندن مدار فیروز نیست؛ باید هم‌زمان گره‌های فیبروزنیک و بازخوردهای مکانیستیکی هدف قرار گیرند.

### داروهای ضد فیروز شناخته‌شده و جایگاه آن‌ها

#### نینتدانیب

مهارکننده چندتیروزین‌کیناز (PDGFR/FGFR/VEGFR) که تکثیر/مهاجرت فیروبلاست و تولید ECM را می‌کاهد. در IPF افت سالانه FVC را کند و خطر تشدید حاد را کم می‌کند؛ در PF-ILD‌های غیر-IPF نیز سودمند است. نینتدانیب اثر «کندکننده سیر بیماری» دارد نه معکوس‌کننده؛ در فنوتیپ‌های التهابی بازآرایی بافتی، شروع زودتر معقول‌تر است.

### پیرفینیدون

ریزمولکولی با کنش‌های ضد التهاب/ضد فیروز/آنتی‌اکسیدان (کاهش  $TGF-\beta$  و تولید کلاژن، تعدیل  $TNF-\alpha/IL-1\beta$ ). در IPF افت FVC و مرگ همه‌علت را به‌طور متوسط کاهش می‌دهد و بقای بدون پیشرفت را بهبود می‌بخشد. در برخی ILDهای غیر-IPF نیز کندشدن سیر مشاهده شده است. پیرفینیدون برای اختلالات التهابی همراه با بازآرایی بافتی، پروفایل دوگانه ضد التهاب ضد فیروز جذاب است.

### اهداف و رویکردهای نوظهور ضد فیروز

- برنامه‌ریزی مجدد ماکروفاژهای پروفیروتیک: مهار سیگنال‌های CSF1R، گالکتین-3، یا تداخل در محورهای ماکروفاژ ← فیروبلاست ( $PDGF$ ،  $TGF-\beta$ ،  $IL-13$ ،  $Wnt$ ،  $YAP/TAZ$ ) برای شکستن پیوند التهاب فیروز.
- مهار سفتی ماتریکس: هدف‌گیری  $LOXL/LOX$  و ترانس‌گلوتامینازها جهت کاهش اتصال‌های عرضی ECM و کاستن از بازخورد مکانیستیکی؛ مکمل منطقی داروهای کلاسیک.
- تنظیم اپی‌ژنتیک/متابولیک فیروبلاست: مهارکننده‌های HDAC یا برومودومین و مداخله در سوخت‌وساز گلیکولیتیک و میتوکندری برای دور کردن فیروبلاست از حالت «فعال».
- تقویت مسیرهای پیشبرنده خاتمه التهاب: رزولوپین‌ها، لیپوکسین‌ها، مارزین‌ها و Annexin A1 با فروکاست التهاب نوتروفیلی و مهار فیروپورولیفراسیون، «فروکش کردن» فعال را پیش می‌برند.



- تحویل مبتنی بر ریه: آئروسول سازی ضد فیروزها و پلتفرم‌های نانو/رهش کنترل شده جهت بیشینه سازی غلظت موضعی و کاهش سمیت سیستمیک (نمونه: فرمولاسیون‌های استنشاقی پیرفنیدون، الیگونوکلوئیدهای آنتی‌سنس علیه TGF- $\beta$ /CTGF).
- زیست داروهای هدف‌گیر فیروز: آنتی‌بادی ضد CTGF (پامرلوماب) در IPF امیدوارکننده بوده و در فنوتیپ‌های التهابی فیبروتیک بالقوه کاربرد دارد. مهار اینتگرین‌های فعال‌کننده TGF- $\beta$  ( $\alpha v\beta 6/\alpha v\beta 1$ ) می‌تواند مهار موضعی TGF- $\beta$  را بدون مهار سیستمیک ممکن سازد.

### تجربه بالینی در فنوتیپ‌های التهابی فیبروتیک

- ILDهای همپوشان با التهاب (RA-ILD، پنومونی ازدیاد حساسیتی فیبروتیک): داده‌های گذشته‌نگر نشان می‌دهد افزودن ضد فیروز به سرکوب ایمنی ممکن است افت FVC را کندتر کند؛ با این حال ناهمگنی طراحی‌ها و سوگیری انتخاب تفسیر قطعی را محدود می‌کند.
- ILDهای غیر-IPF: فراتحلیل‌ها از سود نینتدانیب/پیرفنیدون در کند ساختن افت FVC، حتی در زمینه سرکوب ایمنی، پشتیبانی می‌کنند.
- راه‌های هوایی باز آرایشی شده (آسم شدید، COPD با مؤلفه فیروز): کارآزمایی‌های رسمی اندک‌اند؛ آغاز بسیار دیر هنگام، احتمال بی‌اثر شدن را بالا می‌برد.

- ملاحظات بی‌خطری/تداخل: ترکیب ضد فیروز با سرکوب ایمنی (مثلاً مایکوفنولات) می‌تواند عوارض را بیفزاید؛ ارزیابی «سود خطر فردمحور» ضروری است.
- پنجره درمانی: مداخله خیلی زود ممکن است ترمیم لازم را مهار کند و تأخیر زیاد نیز بی‌اثر باشد؛ نیاز به بیومارکر نشان‌دهنده «سوئیچ فیروتیک» برجسته است.

### چالش‌ها و اولویت‌های ترجمانی

۱. فنوتیپ‌نگاری زیستی تصویری و زمان‌بندی: تمایز «فیروزمحور» از «التهاب‌محور» با امضای مولکولی، تصویرنگاری کمی HRCT و سنج‌های سفتی (الاستوگرافی) برای نسخه‌نویسی دقیق حیاتی است.
۲. درمان هدایت‌شده بر اساس اندوتایپ: تطبیق درمان با اندوتایپ‌ها (TGF- $\beta$ -high، مکانیستیکی‌محور، متابولیک‌فعال) کارآیی را بالا می‌برد.
۳. رژیم‌های ترکیبی/توالی‌یافته: ادغام منطقی ضد التهاب، تنظیم ایمنی، بازساخت و ضد فیروز (هم‌زمان یا مرحله‌ای) باید در RCTها آزموده شود.
۴. نوآوری در تحویل موضعی: آئروسول/نانوذره هدفمند می‌تواند شاخص درمانی را گسترش دهد و بار عارضه را بکاهد.
۵. وارونه‌سازی بازآرایی بافتی: توقف فیروزژن کافی نیست؛ فعال‌سازی کنترل‌شده تجزیه ECM و مهار اتصال‌های عرضی هدف بعدی است.
۶. بی‌خطری در جمعیت‌های غیر-IPF: نشان‌دادن تحمل‌پذیری در بیماران دارای فیروز خفیف یا هم‌ابتلائی متابولیک/قلبی برای پذیرش بالینی ضروری است.



۷. نقاط پایانی حساس و طولی: FVC تنها کافی نیست؛ باید از شاخص‌های تصویری کمی، بیومارکرهای ماتریکسی و پیامدهای عملکردی/کیفیت زندگی استفاده شود.
۸. مدل‌های ترجمانی نزدیک به بالین: مدل‌های آسیب تکراری/آنتی‌ژنی با مؤلفه التهابی پایدار برای آزمون راهبردهای ضد فیبروز واقع‌گرایانه‌ترند.
۹. اقتصاد سلامت و دسترسی: هزینه بالای درمان‌ها نیازمند تحلیل صرفه اقتصادی و کاهش بار عوارض برای گسترش کاربرد فراتر از IPF است.

1. Zhao M, et al. Targeting fibrosis: mechanisms and clinical trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:982143.
2. Wells AU, et al. Analyses of the efficacy and safety of antifibrotic therapies in non-idiopathic pulmonary fibrosis: results from clinical trials and registries. *Am J Respir Crit Care Med (ATS Journals)*. 2022;206(4):451–463.
3. Yang M, et al. Efficacy and safety of antifibrotic drugs for interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2025;22(2):e1004321.
4. Isshiki T, et al. Therapeutic strategies targeting pro-fibrotic macrophages in lung fibrosis. *Eur J Pharmacol (ScienceDirect)*. 2023;952:175957.
5. Jiang M, et al. Pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies. *Respir Res (BioMed Central)*. 2025;26(1):311.
6. Ma J, et al. Comprehensive review of potential drugs with anti-fibrotic activity for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pharmacol Ther (ScienceDirect)*. 2024;255:108–124.
7. Sonaiya S, et al. Anti-inflammatory versus antifibrotic therapies for the management of interstitial lung diseases: a comparative effectiveness study. *BMJ Open Respir Res (PubMed)*. 2025;12(1):e002187.
8. Yamakawa H, et al. Anti-inflammatory and/or antifibrotic treatment of MPO-ANCA-associated interstitial lung disease. *Respir Med (NIH)*. 2022;192:106745.
9. Gogali A, et al. Initiation of antifibrotic treatment in fibrosing interstitial lung diseases: an ERS position statement and meta-analysis. *Eur Respir Rev (ERS Publications)*. 2025;34(158):240019.



10. Galli JA, et al. Pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: real-world experience and comparative outcomes. *Chest*. 2023;164(5):1124–1136.
11. Richeldi L, et al. Antifibrotic therapy across progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):534–547.
12. Tzouveleakis A, et al. Emerging combination and adjunctive antifibrotic approaches in interstitial lung disease. *Front Med*. 2024;11:139027.

## فصل ۲۳. ارائه هدفمند دارو، نانومدیسین، تعدیل کننده‌های ایمنی استنشاقی، پزشکی دقیق و درمان هدایت شده با بیومارکر

درمان بیماری‌های التهابی ریه با چالشی دیرینه مواجه است: تحویل سیستمیک داروها اغلب به دلیل توزیع گسترده در بدن، اثر درمانی را رقیق کرده و خطر سمیت خارج از هدف را افزایش می‌دهد، درحالی‌که تحویل موضعی معمولاً با مشکلاتی چون ناهمگنی رسوب، پاک‌سازی سریع مخاطی و دسترسی ناکافی به بافت هدف همراه است.

هدف از تحویل هدفمند دارو در ریه، تمرکز تعدیل‌کننده‌های ایمنی، اعم از ریزملکول‌ها، زیست‌داروها، اسیدهای نوکلئیک یا سلول‌ها، در کانون التهاب یا فیروز است تا از طریق افزایش ماندگاری بافتی، کاهش نیاز به دوز بالا و محدودسازی در معرض‌گذاری سیستمیک، کارایی درمانی ارتقا یابد.

در این میان، نانومدیسین امکانات نوینی را برای مهندسی حامل‌های دارویی فراهم کرده است. لیپوزوم‌ها، نانوذرات پلیمری، میسل‌ها، دندریمرها، نانوذرات لیپیدی و آگزوزوم‌ها می‌توانند ماده فعال را کپسوله کرده، از تجزیه محافظت کنند و ویژگی‌های فارماکوکینتیکی و توزیع زیستی را به صورت کنترل شده تنظیم نمایند.



به‌کارگیری سیستم‌های آئروسول‌سازی نانوذرات، امکان رسوب مستقیم دارو در مجاری هوایی و آلئول‌ها را فراهم می‌سازد و از عبور اول کبدی می‌کاهد. با این حال، ریه به‌عنوان یک اندام ناهمگون و دینامیک، دارای موانع طبیعی مانند پاک‌سازی موکوسی مزگی، لایه‌های سورفکتانت، برداشت ماکروفاژی و انسدادهای موضعی است که طراحی هوشمند نانوحامل‌ها باید با در نظر گرفتن آن‌ها صورت گیرد.

### اصول و مبانی تحویل هدفمند در ریه

تحویل هدفمند دارو در دستگاه تنفسی بر چهار محور استوار است: (۱) تمرکز فضایی دارو در نواحی درگیر بیماری برای بیشینه‌سازی اثربخشی؛ (۲) تنظیم زمانی رهش دارو تا انطباقی دقیق میان پروفایل غلظت و شدت التهاب حاصل شود؛ (۳) کاهش در معرض‌گذاری سیستمیک برای پیشگیری از عوارض ایمنی و متابولیک؛ و (۴)، غلبه بر سدهای بیولوژیک از طریق طراحی ذراتی که بتوانند در لایه‌های موکوسی و سورفکتانت نفوذ کرده یا به‌طور انتخابی در بافت‌های ملتهب باقی بمانند.

این اهداف از طریق انتخاب مناسب اندازه و بار سطحی ذره، اصلاح پوشش سطحی با لیگاندهای اختصاصی و طراحی پاسخ‌به‌محرك (برای مثال فعال‌شدن در حضور pH پایین، گونه‌های فعال اکسیژن یا پروتئازها) قابل دستیابی‌اند. افزون بر این، مدل‌سازی‌های محاسباتی با تفکیک بالا و شبیه‌سازی جریان هوایی در ریه، امکان پیش‌بینی مسیر رسوب و طراحی شخصی‌سازی‌شده دوز را فراهم کرده‌اند.

### تعدیل‌کننده‌های ایمنی استنشاقی و نانوحامل‌های پیشرفته

در دهه اخیر، مسیر استنشاقی از سطحی دارویی محدود به استروئیدها و برونکودیلاتورها فراتر رفته و به بستری برای تحویل دقیق تعدیل‌کننده‌های ایمنی تبدیل شده است. زمانی که این عوامل در قالب نانوحامل‌ها قرار می‌گیرند، مجموعه‌ای از مزایا حاصل می‌شود. تغییر سطح نانوذرات با آنتی‌بادی‌ها یا پپتیدهای هدف‌گیرنده می‌تواند موجب اتصال انتخابی به سلول‌های اپی‌تلیال ملتهب، اندوتلیوم فعال یا ماکروفاژهای آلوئولی شود.

نانوذرات حساس به محرک‌های التهابی مانند ROS یا تغییرات pH، دارو را دقیقاً در ریزمحیط آسیب‌دیده آزاد می‌کنند. فرمولاسیون‌های رهش کنترل‌شده، نیاز به تکرار مکرر دوز را کاهش داده و اثربخشی طولانی‌مدت ایجاد می‌نمایند. از سوی دیگر، استفاده از حامل‌های زیستی مانند آگروزوم‌ها یا وزیکول‌های تقلید زیستی، به دلیل همخوانی غشایی و فرار از برداشت ایمنی، رویکردی جذاب برای تحویل RNAها یا ریزمولکول‌ها به‌شمار می‌رود.

افزون بر این، ترکیب چند دارو در یک نانوذره (ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان و ضد فیبروز) امکان هم‌افزایی درمانی را فراهم می‌سازد. در مطالعات پیش‌بالینی، فرمولاسیون‌های نانوذره‌ای استنشاقی در مدل‌های آسم، COPD، ILD و آسیب پساکوئید توانسته‌اند التهاب موضعی را کاهش دهند، نفوذ سلول‌های ایمنی را محدود کنند و پاسخ فیبروتیک را مهار نمایند. این یافته‌ها بستر ترجمانی ارزشمندی را برای ورود نانوداروهای استنشاقی به کارآزمایی‌های انسانی فراهم ساخته‌اند.



### پزشکی دقیق و درمان هدایت شده با بیومارکر

پیشرفت‌های اخیر در مولکول‌نگاری، پروتئومیکس و تصویربرداری عملکردی نشان داده‌اند که بیماری‌های التهابی ریه پدیده‌هایی ناهمگن‌اند. در رویکرد پزشکی دقیق، هدف رساندن درمان مناسب به بیمار مناسب در زمان مناسب است. این امر مستلزم شناسایی اندوتیپ‌ها زیرگروه‌هایی از بیماران که بر اساس مسیرهای پاتوفیزیولوژیک (مانند التهاب Th2-high یا فیروز غالب) تعریف می‌شوند و استفاده از بیومارکرهای هدایت‌کننده درمان است. بیومارکرها می‌توانند شامل شاخص‌های خونی (مانند IL-6، CPR، پریوستین، sST2، FeNO)، امضای ژنی در نمونه‌های برونشی، پروفایل‌های متابولومیک، یا الگوهای HRCT باشند. در آینده، ادغام داده‌های مولتی‌امیک با مدل‌های یادگیری ماشین می‌تواند پاسخ به درمان را پیش‌بینی کند و امکان تعدیل پویا را فراهم سازد. یکی از رویکردهای نوآورانه، مفهوم ترانسستیک است؛ ترکیب درمان و تشخیص در یک نانوپلتفرم. این سامانه‌ها ضمن تحویل دارو، قادرند از طریق حامل‌کردن عامل تصویربرداری، توزیع دارو و پاسخ بافتی را در لحظه پایش کنند؛ امکانی که می‌تواند مسیر درمان شخصی‌سازی شده را به شکل چشمگیری کوتاه‌تر و دقیق‌تر کند.

### چالش‌های ترجمانی و مسیرهای آینده

ترجمه موفق تحویل هدفمند و نانوداروهای استنشاقی به بالین با چالش‌هایی همراه است. از نظر زیستی، موکوس، سورفکتانت و برداشت ماکروفاژی موانع جدی برای نفوذ ذرات محسوب می‌شوند.

از نظر تولیدی، الزامات سخت‌گیرانه GMP، کنترل یکنواختی اندازه و پایداری قفسه‌ای نانوحامل‌ها و همچنین اعتبارسنجی آزمون‌های توانمندی و رهش ضروری است.

از دید بالینی، تعیین دوز بهینه، طراحی دستگاه استنشاقی، کورسازی درمان‌ها و انتخاب نقاط پایان دقیق مانند HRCT کمی و بیومارکرهای ماتریکسی از دشواری‌های مهم‌اند.

از منظر عدالت سلامت، هزینه بالای فناوری‌های نانو خطر محدود شدن آن‌ها به مراکز پیشرفته را در پی دارد؛ از این رو، توسعه پلتفرم‌های مقرون‌به‌صرفه، آموزش بالینی و زیرساخت‌های محلی باید هم‌زمان پیش برود.

در مسیر آینده، اولویت با طراحی سکوی ترجمانی واقع‌گرایانه (مانند مدل‌های ریه *ex vivo* و ارگانوئیدهای انسانی)، استانداردسازی آزمون‌های کنترل کیفیت و ادغام طراحی‌های تطبیقی در کارآزمایی‌هاست. به‌کارگیری سامانه‌های ترانسژنیک برای پایش لحظه‌ای درمان، طراحی نانوحامل‌های ماژولار با بار قابل‌تعویض و استفاده از مدل‌سازی محاسباتی جهت تعیین دوز شخصی‌سازی‌شده از مسیرهای کلیدی پیشرفت به‌شمار می‌آیند.



1. Cojocaru E, et al. Nanoparticle-based drug delivery systems in inhaled therapy for respiratory diseases: recent progress and perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2024;211:115905.
2. Qi Y, et al. Advanced nanotherapies for precision treatment of inflammatory lung diseases. *Eur J Pharm Biopharm (ScienceDirect)*. 2025;199:123–139.
3. Aryal S, et al. Clinical trials for oral, inhaled, and intravenous drug delivery in lung cancer therapy: current evidence and outlook. *Drug Dev Ind Pharm (Taylor & Francis)*. 2023;49(6):781–793.
4. Safdar I, et al. Inhalable nanomaterial discoveries for lung cancer: from lab to clinic. *Front Oncol (PMC)*. 2025;15(2):1176–1188.
5. Cardoso VMO, et al. Nanomedicine innovations for lung cancer diagnosis and therapy. *ACS Nano*. 2024;18(1):117–136.
6. Doroudian M, et al. Nanomedicine in lung cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1169325.
7. Wang B, et al. Current advances of nanotechnology in diagnosis and treatment of malignant tumors. *Nat Rev Bioeng*. 2024;2(7):442–458.
8. Yi X, et al. Nanodrug delivery systems for precision treatment of lung inflammation and fibrosis. *Eur J Pharm Sci (ScienceDirect)*. 2025;200:106231.
9. Choudhary F, et al. Innovation in lung cancer management from herbal drug-loaded nanoparticles. *Pharmaceutics (MDPI)*. 2025;17(2):291.
10. Aryal S, et al. Engineered nanocarriers for targeted lung cancer therapy. *Explor Drug Sci (ExplorationPub)*. 2025;4(10):e3203.

11. Salm S, et al. Current state of research on the clinical benefits of herbal medicine for respiratory disorders. *Front Pharmacol*. 2023;14:1176023.
12. Campbell L, et al. Traditional herbal plants and their phytoconstituents with anti-inflammatory and lung-protective properties. *Front Pharmacol (PMC)*. 2025;16:1202342.
13. Rajizadeh MA, et al. An updated comprehensive review of plants and herbal formulations in respiratory diseases. *Phytother Res (Wiley Online Library)*. 2024;38(9):3712–3728.
14. Yun S, et al. Systematic review of preclinical studies on the efficacy of Panax ginseng, Astragalus, and Salvia in lung disorders. *Int J Mol Sci (MDPI)*. 2024;25(6):3301.
15. Subali D, et al. Revealing the mechanism and efficacy of natural products in managing asthma: a mechanistic review. *Phytomedicine (ScienceDirect)*. 2024;127:155026.
16. Wang X, et al. Chinese herbal medicine and hypoxic pulmonary hypertension: mechanisms and translational implications. *Chin Med (DovePress)*. 2025;20(3):174–189.
17. Ghasemian M, et al. Review of anti-inflammatory herbal medicines and their molecular targets. *Open Respir Med J (PMC)*. 2016;10:92–111.
18. Xue Z, et al. Traditional herbal medicine discovery for the treatment of pulmonary arterial hypertension: mechanisms and prospects. *Front Pharmacol*. 2021;12:662374.
19. Choudhary F, et al. Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases. *J Ethnopharmacol (ScienceDirect)*. 2024;312:116558.



## فصل ۲۴. مبانی، سازوکارها و شواهد پیش بالینی داروهای گیاهی در التهاب ریوی

داروهای گیاهی (فیتوتراپیک‌ها) سابقه‌ای دیرین در درمان اختلالات تنفسی دارند؛ با این حال، تنها طی سال‌های اخیر است که رویکردهای استاندارد فارماکولوژی مدرن شامل از غربالگری فیتوشیمیایی، سنجش‌های سلولی، بافتی و مدل‌های حیوانی توانسته‌اند شواهدی نظام‌مند درباره سودمندی یا ناکارآمدی آن‌ها در التهاب ریه فراهم کنند. هدف این فصل، ارائه چارچوبی علمی برای فهم جایگاه درمان‌های گیاهی در «طب التهابی ریه» است: نخست منطق رویکردهای گیاهی در این حوزه را مرور می‌کنیم؛ سپس سازوکارهای عملکردی شناخته‌شده یا پیشنهادشده اثرگذاری را بررسی می‌کنیم؛ و در ادامه، تصویر فشرده و نقادانه‌ای از شواهد پیش‌بالینی ارائه می‌دهیم. در سراسر فصل بر ضرورت استانداردسازی، ایمنی و قابلیت ترجمه بالینی تأکید خواهد شد.

### منطق رویکردهای گیاه‌درمانی در التهاب ریه

چند دلیل همگرا، بررسی علمی درمان‌های گیاهی را در زمینه

بیماری‌های التهابی ریه توجیه می‌کنند. نخست آنکه بسیاری از فراورده‌های گیاهی سرشار از ریزملکول‌های زیست‌فعال، از جمله پلی‌فنول‌ها، فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، آلکالوئیدها و ساپونین‌ها هستند که هم‌زمان بر چندین مسیر پاتوبیولوژیک اثر می‌گذارند: ضد اکسیدانی، ضد التهابی، تنظیم ایمنی و در برخی موارد ضد فیروز. این چندهدفه بودن با پیچیدگی زیست‌شناسی التهاب ریوی و همپوشانی شبکه‌های سیگنال‌دهی هم‌خوان است.

دوم، در شرایطی که درمان‌های متعارف (کورتیکواستروئیدهای استنشاقی یا سیستمیک، زیست‌داروهای هدفمند) پرهزینه‌اند یا عوارض نامطلوب دارند، برخی عوامل گیاهی، در صورت اثبات کیفیت ایمنی و اثربخشی، می‌توانند به‌عنوان درمان کمکی در بیماری خفیف تا متوسط یا برای کاهش دوز درمان‌های زمینه‌ای به‌کار روند.

سوم، پیشینه اتنوفارماکولوژی وسیع در اختلالات شایعی چون برونشیت، آسم و سرفه، فرصت «فارماکولوژی معکوس» را فراهم می‌کند: مشاهده بالینی سنتی به‌عنوان سرنخ و سپس جداسازی جزء فعال، تبیین عملکردی و آزمون ترجمانی. با این‌همه، محبوبیت تاریخی، جایگزین روش‌شناسی دقیق نیست؛ اجرای مسیرهای استاندارد شناسایی جزء فعال، تعیین دوز پاسخ، و ارزیابی سمیت برای هر کاندید گیاهی الزامی است.

### سازوکارهای عملکردی

سازوکارهای اثرگذاری فراورده‌های گیاهی بر التهاب و ترمیم ریوی را می‌توان در چند زمینه مکانیستیکی خلاصه کرد. این زمینه‌ها الزاماً جدا از هم عمل نمی‌کنند و در بسیاری موارد هم‌افزاینده.



## فداکسیدانی و تعدیل ردوکس

بخش بزرگی از فرآورده‌های گیاهی رادیکال‌های آزاد اکسیژن/نیتروژن را پاکسازی می‌کنند، پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب میتوکندری را کاهش می‌دهند و فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی حساس به ردوکس مانند NF- $\kappa$ B و AP-1 را فرو می‌نشانند.

حاصل این مهار ردوکس، کاهش رونویسی سایتوکاین‌های التهاب‌زا و تثبیت سدّ اپی‌تلیال اندوتلیال است. نمونه‌هایی چون کورکومین یا رزوراترول در مدل‌های آسیب ریوی، بهبود شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد (SOD، کاتالاز) و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی را نشان داده‌اند.

## مهار آبشارهای پیام‌رسانی التهابی

شماری از ترکیبات گیاهی، گره‌های کلیدی سیگنال‌دهی را هدف می‌گیرند: کاهش فسفریلاسیون در محورهای MAPK (ERK/JNK/p38)، مهار انتقال هسته‌ای NF- $\kappa$ B و کاهش تولید ایکوزانوئیدها از طریق مهار COX/LOX. به‌دنبال این مهار، بیان TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-6 و کموکاین‌هایی چون CXCL8 فروکش می‌کند و هجوم نوتروفیلی کاهش می‌یابد. در برخی موارد، تعدیل اینفلامازوم NLRP3 و کاهش بلوغ IL-1 $\beta$  نیز گزارش شده است.

## تعدیل تراפیک و قطبیت سلول‌های ایمنی

فرآورده‌های منتخب می‌توانند شیب کموکاینی (برای نمونه CCL2/ CXCL10) و بیان مولکول‌های چسبندگی را کاهش دهند و به‌این‌ترتیب جذب لکوسیتی را محدود کنند. در سطح کارکردی، تمایل ماکروفاژها به فنوتیپ‌های ترمیمی‌تر (M2-like) افزایش یافته و فعالیت‌های

اکسیداتیو و پروتئولیتیک نوتروفیل‌ها کاهش می‌یابد. اثر بر بلوغ سلول دندریتیک و عرضه آنتی‌ژن نیز گزارش شده است که می‌تواند از پاسخ‌های بیش‌فعال تطبیقی بکاهد.

### **🩹 حفاظت سدّ اپیتلیال و فعالیت ضد آپوپتوز**

برخی ترکیبات با حفظ پروتئین‌های اتصالات محکم، مهار مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی‌شده و بهبود ترمیم اپیتلیوم، نفوذپذیری آلوئولی مویرگی را کاهش می‌دهند. پیامد مستقیم این اثر، کاهش ادم، محدودشدن نشت پروتئین و مهار انتشار التهاب به پارانشیم مجاور است.

### **🩹 فعالیت ضد فیبروز و تعدیل بازآرایی بافتی**

در فازهای التهاب مزمن و فیبروز همراه، ترکیباتی از گیاهان مختلف، محور  $TGF-\beta/Smad$  و واسطه‌های پایین‌دستی آن (مانند CTGF) را مهار، تمایز میوفیبروبلاستی را محدود و تولید/اثتال عرضی کلاژن را کاهش داده‌اند. همچنین شواهدی از مهار EMT/EndMT و بازتنظیم تعادل MMP/TIMP وجود دارد. الگوی کلی، کاهش رسوب ماتریکس، بهبود معماری آلوئولی و کندشدن بازآرایی بافتی است.

### **🩹 تنظیم miRNA و اثرات اپیژنتیک**

بخشی از اثرگذاری‌ها از مسیر برنامه‌ریزی مجدد بیان ژن رخ می‌دهد: تنظیم miRNAهای درگیر در التهاب/فیبروز، تغییر الگوی متیلاسیون یا تغییرات هیستونی که دستگاه رونویسی را به سود فنوتیپ‌های ضدالتهاب و ضد فیبروز تغییر می‌دهد. این سازوکارها می‌توانند دوام اثر را فراتر از مهارهای گیرنده‌ای کوتاه‌اثر افزایش دهند.



## اثرات کمکی: ضد عفونی، ضد ویروس و تعدیل موکوسی

برخی فراورده‌ها علاوه بر تنظیم ایمنی، فعالیت‌های ضد باکتری، ضد ویروس، ضد بیوفیلم یا تعدیل موکوسی دارند. کاهش بار عفونت‌های هم‌زمان و بهبود پاک‌سازی مخاط می‌تواند محرک‌های شعله‌ورکننده التهاب را مهار و پاسخ درمانی را تقویت کند.

در جدول (۱)، گیاهان و ترکیبات شیمیایی گیاهی شاخص با شواهد عملکردی و پیش‌بالینی در التهاب یا فیبروز ریوی، همراه با داده‌های انسانی و محدودیت‌های ترجمانی خلاصه شده‌اند.

جدول ۱. گیاهان و ترکیبات شیمیایی گیاهی شاخص.

توضیحات / محدودیت‌ها	شواهد کارآزمایی بالینی/ انسانی	شواهد عملکردی / پیش‌بالینی (مدل‌های التهاب یا فیبروز ریوی)	گیاه/ ترکیب شیمیایی گیاهی
زیست‌دسترسی پایین؛ مطالعات انسانی اغلب کوتاه‌مدت و کوچک	RCT دوسوکور با نانو-کورکومین در بیماران COPD شدید؛ بهبود شاخص‌های التهابی و عملکرد ریوی	کاهش سایتوکاین‌های التهابی، استرس اکسیداتیو، NF-κB، اینفلامازوم NLRP3 و رسوب کلاژن در مدل‌های حیوانی و سلولی فیبروز ریه	کورکومین
اثربخشی در RCT های بزرگ هنوز ثابت نشده است	مطالعه ایمنی در بیماران COPD تا ۲۰۰۰ mg/day؛ عارضه جدی گزارش نشد	مهار مسیرهای NF-κB / MAPK، کاهش آسیب اکسیداتیو و التهاب در مدل‌های سلولی و حیوانی ریه	کوئرستین

معمولاً در فرمول‌های چندگیاهی؛ اثر دقیق منفرد نامشخص	کارآزمایی تصادفی پر قدرت در ریه گزارش نشده است	مهار NF-KB، کاهش سایتوکاین‌ها و آسیب اپی‌تلیال در مدل‌های التهاب تنفسی	بایکالین / بایکالئین (قاشقک)
داده‌های انسانی محدود و کوچک؛ نیاز به RCT پر قدرت	کارآزمایی پایلوت در AECOPD در حال انجام	کاهش التهاب، تسریع بهبود علائم و کاهش وابستگی به آنتی‌بیوتیک در مدل‌های COPD و عفونت‌های تنفسی	Shufeng Jiedu (SFJD)
نتایج قاطع هنوز موجود نیست؛ استانداردسازی و کورسازی چالش‌برانگیز	پروتکل RCT دوسوکور برای COPD پایدار منتشر شده	کاهش علائم و بهبود کیفیت زندگی در COPD در مطالعات پیش‌بالینی و مشاهده‌ای	San-Huang Gu-Ben Zhi-Ke (SHGBZK)
مراحل بالینی اولیه؛ اثربخشی بر اندپوینت‌های التهابی اثبات نشده	برنامه‌ریزی / آغاز کارآزمایی در بیماران COPD	پیشینه ضدالتهابی در بیماری‌های تنفسی؛ سازوکار دقیق در حال بررسی	YPL-001 (عصاره Speed-well)
اغلب در فرمول‌های ترکیبی؛ داده‌های انسانی محدود	کارآزمایی انسانی اختصاصی محدود یا مشاهده‌ای	کاندیدهای ضدالتهاب، تعدیل‌کننده ایمنی یا آنتی‌اکسیدان در مدل‌های بیماری ریوی	سایر گیاهان (Piper longum, Astragalus membranaceus, Cordyceps sinensis)



### شواهد پیش‌بالینی

طیف گسترده‌ای از مطالعات برون‌تنی، درون‌تنی و *ex vivo* زمینه را برای فیتوترابی ریوی فراهم کرده‌اند. در مدل‌های القای التهاب با LPS یا آلرژن، بسیاری از عصاره‌ها یا ترکیبات شیمیایی گیاهی منفرد، کاهش معنی‌دار سایتوکاین‌های التهاب‌زا، مهار هجوم سلول‌های پلی‌مورفونوکلئر و بهبود بقا یا نقاط پایان فیزیولوژیک را نشان داده‌اند. در مدل‌های فیروز (برای مثال القاشده با بلئومایسین یا سیلیکا)، کاهش بیان  $\alpha$ -SMA، TGF- $\beta$ 1 و کلاژن III/II، همراه با حفظ معماری بافتی و بهبود کمپلیانس ریوی مشاهده شده است. یافته‌ها در چند محور همسو هستند: (۱) اثرات ضد اکسیدانی/ضد التهابی پایدار به‌ویژه با ترکیبات پلی‌فنولیک، (۲) مارکرهای ضد فیروز در فازهای پیشگیرانه یا درمانی زودهنگام، و (۳) هم‌زمانی اثر بر سدّ اپی‌تلیال و ترافیک ایمنی.

با این وجود، ناهمگنی قابل‌توجه در نوع گیاه، روش استخراج، جزء غالب، دوز، مسیر و زمان‌بندی تجویز، مقایسه مستقیم مطالعات را دشوار می‌سازد. افزون بر آن، شدت و کیفیت کنترل‌های تجربی، کورسازی و تصادفی‌سازی همیشه مطلوب نیست و خطر سوگیری را بالا می‌برد. بنابراین، درحالی‌که بدنه شواهد پیش‌بالینی امیدوارکننده است، درجه قطعیت برای «انتقال مستقیم» به بالین، نیازمند آزمون‌های انسانی طراحی‌شده با دقت بالاتر است.

### ارزیابی انتقادی و چالش‌های ترجمانی

ترجمه درمان‌های گیاهی از میز آزمایشگاه به بالین، با مجموعه‌ای از

موانع علمی و عملی روبه‌روست:

۱. ناهمگنی فراورده‌ها: بخش گیاه، شرایط کشت و برداشت، روش استخراج و پایداری قفسه‌ای، همگی محتوای جزء فعال و در نتیجه اثربخشی و ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بدون استانداردسازی کمی (استاندارد کردن بر پایه مارکرهای شیمیایی و آزمون‌های توانمندی)، بازتولیدپذیری محدود خواهد ماند.

۲. فارماکوکینتیک و دوز: بسیاری از ترکیبات شیمیایی گیاهی حلالیت پایین، دسترسی زیستی محدود یا متابولیسم عبور اول دارند؛ به‌ویژه برای اندیکاسیون‌های ریوی، ضرورت دارد راهبردهای تحویل هدفمند (استنشاقی، نانوزیست‌حامل‌ها، رهش‌کنترل‌شده) بررسی شود تا غلظت موضعی کافی با کمترین در معرض‌گذاری سیستمیک حاصل گردد.

۳. بی‌خطری و تعاملات دارویی: طبیعی‌بودن، ضامن بی‌خطری نیست. ارزیابی سمیت (کبدی، کلیوی، ژنوتوکسیک)، تداخل با CYP450 و خطرات ایمونولوژیک باید پیش از ورود به کارآزمایی‌های انسانی روشن شود.

۴. پیچیدگی چندجزئی: عصاره‌ها ده‌ها جزء دارند؛ روشن کردن سهم هر جزء یا ضرورت هم‌افزایی، طراحی کارآزمایی‌ها و مسیر نظارت را دشوار می‌کند.

۵. روش‌شناسی بالینی: کارآزمایی‌های فاز اولیه باید علاوه بر نقاط پایان علائمی، نشانگرهای واسط (بیومارکرهای التهابی، تصویربرداری کمی، شاخص‌های عملکردی) را نیز بگنجانند تا زنجیره مکانیسمی «هدف اثر» مستند شود.



1. Santana FPR, et al. Evidences of herbal medicine–derived natural products with biological effects in vitro and in vivo: flavonoids, alkaloids, and terpenoids. *J Ethnopharmacol.* 2016;193:259–276.
2. Chen T, et al. Recent advances in the potential effects of natural products from traditional Chinese medicine in modulating ferroptosis for respiratory diseases. *Chin Med (BioMed Central).* 2024;19(1):143.
3. Li LY, et al. Potential natural small molecular compounds for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:867392.
4. Gonfa YH, et al. Anti-inflammatory activity of phytochemicals from medicinal plants and their nanoparticles: current advances and future perspectives. *Phytomedicine (ScienceDirect).* 2023;112:154730.
5. Campbell L, et al. Traditional herbal plants and their phytoconstituents with anti-inflammatory effects in respiratory diseases. *Open Respir Med J.* 2025;19(1):22–31.
6. Kwon CY, et al. Herbal medicine compared to placebo for chronic respiratory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:748991.
7. Oriola AO, et al. Plant-derived natural products as lead agents against respiratory diseases. *Int J Mol Sci (MDPI).* 2022;23(15):8653.
8. Ho JSS, et al. Exploring bioactive phytomedicines for advancing pulmonary infection management: insights and future prospects. *Phytother Res (Wiley Online Library).* 2024;38(8):4122–4137.

9. Wang X, et al. The role of natural products in inflammatory lung diseases. *Phytother Res (Wiley Online Library)*. 2024;38(S1):S15–S28.
10. Subali D, et al. Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases: mechanisms, efficacy, and applications. *Phytomedicine (ScienceDirect)*. 2024;126:155010.
11. Xue Z, et al. Traditional herbal medicine discovery for the treatment of pulmonary arterial hypertension: mechanisms and prospects of reverse pharmacology. *Front Pharmacol*. 2021;12:662374.
12. Santana FPR, et al. Network medicine framework reveals generic herb–symptom effectiveness of traditional Chinese medicine. *arXiv preprint*. 2022;arXiv:2207.08315.



## دیب لانگ ساپورت: مکمل حمایت و بازسازی عملکرد ریوی

«دیب لانگ ساپورت»<sup>۱</sup> یک مکمل چندگیاهی فرمول شده است که با هدف حمایت از سلامت و ترمیم عملکرد ریوی طراحی شده است. این فرآورده با تکیه بر اصول فارماکونوزی و یافته‌های جدید در ایمونوپاتولوژی ریه، تلاش می‌کند تا از طریق تعدیل چندمسیره التهاب، کاهش استرس اکسیداتیو و پیشگیری از فیروز، به حفظ یکپارچگی ساختار و کارکرد ریه کمک کند.

فرمولاسیون این محصول با در نظر گرفتن هم‌افزایی میان گیاهان دارویی انتخابی تنظیم شده است تا از یک سو دفاع آنتی‌اکسیدانی و سیستم پاکسازی مژکی مخاطی را تقویت کند و از سوی دیگر پاسخ ایمنی و ترمیم بافتی را در فازهای التهاب مزمن یا آسیب پساتهابی به تعادل برساند.

ترکیب و منطق طراحی فرمول «دیب لانگ ساپورت» از هفت گیاه دارویی تشکیل شده است که اثرات ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد فیروز و ایمنی‌تنظیمی آنها در مطالعات متعددی تأیید شده است. این ترکیبات شامل فریتالاریا سیروز<sup>۲</sup> (لاله واژگون سیروزا)، ازگیل

1. Deep lung support

2. Fritillaria cirrhosa

ژاپنی، آندروگرافیس پانیکولاتا<sup>۱</sup>، قاصدک<sup>۲</sup>، اکیناسه ارغوانی<sup>۳</sup>، برگ زیتون<sup>۴</sup> و قاشکک<sup>۵</sup> هستند که هر کدام اثرات اثبات شده‌ای بر سلامت دستگاه تنفسی دارند. شایان ذکر است هم‌افزایی میان این اجزا به‌گونه‌ای طراحی شده است که مسیرهای کلیدی پاتوفیزیولوژی التهاب ریوی را هدف گیرند؛ از جمله مهار NF-κB و MAPK، فعال‌سازی مسیر آنتی‌اکسیدانی Nrf2/HO-1 و کاهش سیگنال‌دهی TGF-β/Smad که با فیروز مرتبط است.

افزون بر این، اثرات تعدیل موکوس، ضدویروسی و تعدیل ایمنی هر جزء، مجموعه‌ای مکمل از عملکردها را فراهم می‌کند که در نهایت به بازسازی محیط سلولی و کاهش آسیب التهابی منجر می‌شود. سازوکارهای عملکردی «دیپ لانگ ساپورت» بر پایه مدل «فارماکولوژی شبکه‌ای» تبیین می‌شود؛ یعنی چندین ترکیب فعال به‌صورت هم‌زمان بر محورهای مختلف سلولی و مولکولی اثر می‌گذارند. مهم‌ترین مسیرهای درگیر عبارت‌اند از:

### ۱. مهار مسیرهای التهابی NF-κB و MAPK

آندروگرافولید، بایکالین، اولئورویپین و آلکالوئیدهای فریتیلاریا با کاهش فسفوریلاسیون پروتئین‌های MAPK و مهار جابجایی NF-κB به هسته، بیان سایتوکاین‌های التهابی (IL-1β، IL-6، TNF-α) را سرکوب می‌کنند.

### ۲. فعال‌سازی محور آنتی‌اکسیدانی Nrf2/HO-1

ترکیبات فنولیک موجود در برگ زیتون، فلاونوئیدهای قاشکک و دی‌ترین‌های آندروگرافیس مسیر Nrf2 را فعال کرده و ظرفیت

1. Eriobotrya japonica  
3. Taraxacum Officinale  
5. Olea europaea

2. Andrographis paniculata  
4. Echinacea purpurea  
6. Scutellaria baicalensis



آنتی‌اکسیدانی سلولی را افزایش می‌دهند، در نتیجه از آسیب اکسیداتیو اپی‌تلیوم آلوئولی پیشگیری می‌کنند.

### ۳. تعدیل مسیر $TGF-\beta/Smad$ و مهار فیبروز

عصاره‌های ازگیل ژاپنی، فریتیلاریا و قاشقک با کاهش بیان  $TGF-\beta$  و فاکتورهای پایین‌دست آن، از تمایز میوفیبروبلاست‌ها و رسوب بیش‌ازحد ماتریکس خارج‌سلولی جلوگیری می‌کنند.

### ۴. تنظیم ترشح موکوس و بهبود پاکسازی مژکی مخاطی

آلکالوئیدهای فریتیلاریا و تری‌ترین‌های ازگیل ژاپنی موجب تنظیم ترشح موکوس و افزایش کارایی سرفه و دفع ترشحات می‌شوند.

### ۵. بازتنظیم پاسخ ایمنی مخاطی

پلی‌ساکاریدهای اکیناسه و دی‌ترین‌های آندروگرافیس با تقویت ایمنی ضدپاتوژن و کاهش پاسخ بیش‌فعالی سایتوکاینی، تعادلی میان ایمنی دفاعی و ضدالتهابی برقرار می‌سازند.

## کاربردها و شواهد بالینی

«دپ لانگ ساپورت» برای استفاده کمکی در مدیریت اختلالات التهابی یا دژنراتیو ریه طراحی شده است. کاربردهای بالینی پیشنهادی آن شامل موارد زیر است:

- سرفه مزمن و التهاب راه‌های هوایی همراه با ترشح بیش‌ازحد موکوس یا تحریک پس از عفونت‌های ویروسی؛
- COPD و برونشیت مزمن برای کاهش التهاب، بهبود پاکسازی مژکی و مهار استرس اکسیداتیو؛
- فیبروز ریوی (ایدیوپاتیک یا پس‌التهابی) با هدف مهار مسیرهای  $TGF-\beta$  و  $NF-\kappa B$ ؛

- آسیب التهابی پسا کووید شامل التهاب پایدار آلوئولی و روندهای فیروزمانند؛
- آسم با فنوتیپ غیر-T2 و نوتروفیلی که با استرس اکسیداتیو و مقاومت نسبی به کورتیکواستروئید همراه است؛
- آسیب‌های ریوی ناشی از مواجهه‌های شغلی یا آلودگی‌های محیطی برای تقویت سازوکارهای محافظت سلولی؛
- عفونت‌های حاد یا مزمن تنفسی برای کاهش آسیب التهابی و حمایت از پاسخ ضدویروسی.

یکی از مطالعات بالینی شاخص که پشتوانه تجربی و علمی مهمی برای مباحث این کتاب فراهم کرده است، کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده‌ای است که در بیمارستان مدرس تهران انجام شد و نتایج آن در مجله معتبر *Respiratory Medicine (Elsevier)* منتشر گردید. این مطالعه با عنوان:

“The Effectiveness of Deep Lung Support as an Adjuvant Therapy to Pirfenidone on Respiratory Symptoms in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial from Iran”

به بررسی اثر مکمل Deep Lung Support به‌عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به فیروز ریوی ایدیوپاتیک پرداخت. یافته‌های این کارآزمایی نشان داد که مصرف این مکمل در کنار درمان استاندارد با پیرفنیدون، به بهبود علائم تنفسی، کاهش نشانگرهای التهابی و ارتقای کیفیت زندگی بیماران منجر می‌شود.

نتایج این پژوهش، که با رعایت استانداردهای علمی و اخلاقی بین‌المللی و تحت نظارت دقیق تیم پژوهشی در مرکز تخصصی ریه بیمارستان مدرس انجام شد، یکی از نخستین شواهد بالینی



از کارایی ترکیبات گیاهی استانداردشده در تعدیل التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماری‌های فیروتیک ریه به‌شمار می‌رود. در مجموع، این فرآورده به‌عنوان مکملی که مطابق شواهد علمی فرموله شده، می‌تواند در دوره نقاهت پس از عفونت‌های حاد و در مدیریت مزمن التهاب یا فیروز خفیف ریه به‌کار رود، درحالی‌که نقش جایگزین داروهای ضدالتهاب یا ضدفیروز را ندارد.

### ایمنی و ملاحظات

مصرف فرمول «دیپ لانگ ساپورت» از اطلاعات استاندارد دارونامه‌ای تهیه شده است که دارای نشانگرهای کمی‌شده فیتوشیمیایی مانند آندروگرافولید، بایکالین، اولئوروپئین و ایمپریالین هستند. ارزیابی‌های توکسیکولوژیک اجزاء نشان می‌دهند که مصرف در محدوده دوز پیشنهادی ایمن است. با این حال، در مصرف هم‌زمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، ضد انعقادها یا کورتیکواستروئیدها لازم است احتمال تداخل فارماکودینامیک مد نظر قرار گیرد. در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن فعال یا زنان باردار، احتیاط توصیه می‌شود.

## آندروگرافیس پانیکولاتا: نمایه جامع

### معرفی و پیشینه کاربرد

آندروگرافیس پانیکولاتا که با نام‌های مارانتای هندی و چیرتای سبز نیز شناخته می‌شود، گیاهی علفی از خانواده آکانتاسه است. این گیاه بومی مناطق گرمسیری آسیا، از جمله هند، سریلانکا، چین و جنوب‌شرقی آسیا است و در حال حاضر به دلیل خواص دارویی خود در سراسر جهان کشت می‌شود. آندروگرافیس پانیکولاتا که به دلیل طعم بسیار تلخش، به‌عنوان پادشاه تلخی‌ها نیز شناخته می‌شود، به ارتفاع ۳۰ تا ۱۱۰ سانتی‌متر می‌رسد، ساقه‌های آن راست و برگ‌های آن نیزه‌ای‌شکل و باریک‌اند. گل‌های این گیاه کوچک و سفید یا بنفش روشن هستند و معمولاً در انتهای شاخه‌ها قرار دارند (شکل ۱).

آندروگرافیس پانیکولاتا قرن‌ها در طب سنتی چین و هند (آیورودا) برای درمان بیماری‌های مختلف استفاده شده و در تحقیقات مدرن نیز به دلیل خواص ضد التهابی، ضدباکتریایی، ضدویروسی و تقویت‌کننده سیستم ایمنی جایگاه ویژه‌ای برای توسعه داروهای جدید پیدا کرده است. این گیاه در درمان بیماری‌های تنفسی نظیر سرماخوردگی، آنفلوآنزا و برونشیت کاربرد دارد و علائم سرفه، گلودرد



و عفونت‌های مجاری تنفسی را کاهش می‌دهد.



شکل ۱: آندروگرافیس پانیکولاتا (مارانتای هندی).

گیاه آندروگرافیس پانیکولاتا در متون رسمی گیاه‌شناسی و فارماکوپه‌های ملی متعدد، از جمله فارماکوپه گیاهی چین، فارماکوپه گیاهی هند، فارماکوپه گیاهی تایلند و فارماکوپه گیاهی بریتانیا توصیف شده است. همچنین این گیاه به‌عنوان یک مکمل غذایی در فارماکوپه ایالات متحده ثبت شده است. علاوه‌براین، سازمان بهداشت جهانی (WHO) این گیاه را به‌عنوان یک گیاه دارویی در فهرست گیاهان دارویی پراستفاده خود گنجانده است. در تایلند، وزارت بهداشت عمومی این کشور، آندروگرافیس پانیکولاتا را در فهرست ملی داروهای ضروری تایلند وارد کرده است و در بیمارستان‌ها و خدمات بهداشتی عمومی تایلند برای درمان استفاده می‌شود.

بخش‌های هوایی و ریشه‌های آندروگرافیس پانیکولاتا در بسیاری از کشورهای آسیایی و اروپایی، برای اهداف دارویی مختلف استفاده می‌شوند. داروی خام به‌دست‌آمده از این گیاه که در هند با نام کالمگ<sup>۱</sup> شناخته می‌شود، در بیش از ۲۶ ترکیب آیورودایی مورد استفاده قرار گرفته است.

### ترکیبات فعال و فیتوشیمی

آندروگرافیس پانیکولاتا حاوی ترکیباتی مانند دی‌ترین‌ها، لاکتون‌ها و فلاونوئیدها است. فلاونوئیدها عمدتاً در ریشه وجود دارند، اما از برگ‌ها نیز استخراج شده‌اند. بخش‌های هوایی گیاه شامل آلکان‌ها، کتون‌ها و آلدئیدها هستند. ترکیبات تلخ موجود در برگ‌ها شامل لاکتون آندروگرافولید و ترکیبی به نام کالمگین هستند.

آندروگرافولید که ترکیب فعال اصلی آندروگرافیس پانیکولاتا است، به‌طور گسترده‌ای در آسیا به‌عنوان داروی گیاهی مورد استفاده قرار گرفته است. مشتقات شناخته‌شده شامل ۱۴-دئوکسی-آندروگرافولید، نئوآندروگرافولید و ۱۴-دئوکسی-۱۱،۱۲-دی‌دئیدروآندروگرافولید هستند. برای بهبود حلالیت و فراهمی زیستی، شکل‌های نیمه‌سنتتیک یا نمکی مانند آندروگرافولید سولفونات (Andro-S) توسعه یافته‌اند و در برخی فرمول‌های نوین به‌کار می‌روند.

### سازوکارهای عملکردی در التهاب ریوی

اثرگذاری آندروگرافولید و مشتقات آن چندوجهی است و محورهای

---

1. Kalmegh



اصلی زیر را در بر می‌گیرد:

## ۱. مهار آبخار NF- $\kappa$ B و محور IKK $\beta$ /I $\kappa$ B

کاهش فسفریلاسیون IKK $\beta$  و پایدارسازی I $\kappa$ B $\alpha$ ، از ورود زیرواحد p $\kappa$ 5 به هسته جلوگیری می‌کند و به دنبال آن رونویسی سایتوکاین‌های التهاب‌زا (TNF- $\alpha$ ، IL-6، IL-1 $\beta$ )، مولکول‌های چسبندگی (VCAM-1) و میانجی‌های افزایش‌دهنده نفوذپذیری (مانند VEGF) فرو می‌نشیند. پیامد این اثر در ریه، کاهش ارتشاح نوتروفیلی، ادم و تخفیف آسیب اپی‌تلیال است.

## ۲. فعال‌سازی محور آنتی‌اکسیدانی Nrf2/HO-1

آندروگرافولید با رهاسازی Nrf2 از مهار Keap1، بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی (HO-1 و آنزیم‌های پاک‌ساز ROS) را افزایش می‌دهد، چرخه‌های التهابی وابسته به ردوکس را می‌شکند و از اپی‌تلیوم آلوئولی در برابر استرس اکسیداتیو حفاظت می‌کند.

## ۳. تعدیل سیگنال‌دهی ذاتی شناسایی پاتوژن (TLR-TRIF)

در زمینه التهاب ویروسی/شبه‌ویروسی، مهار مسیر TLR3/TRIF می‌تواند تولید سایتوکاین‌های شبه‌ویروسی و نفوذ سلول‌های التهابی را کاهش دهد و به تعادل پاسخ اینترفرونی کمک کند.

## ۴. تعدیل ایمنی و اثرات ضدویروسی

در کنار مهار بیش‌فعالی ذاتی، شواهدی از تنظیم پاسخ تطابقی (برای نمونه تعدیل تکثیر لنفوسیتی و IL-2) و تعامل با اهداف ویروسی (بر پایه مدل‌های مولکولی) وجود دارد که از نقش کمکی در کاهش بار التهابی عفونت‌های تنفسی پشتیبانی می‌کند.

## ۵. فارماکوکینتیک هدفمند در بافت ملتهب

در مشتقاتی مانند دهیدروآندروگرافولید، تجمع ترجیحی در بافت

ریه آسیب‌دیده گزارش شده است؛ موضوعی که می‌تواند «نمایه درمانی ایمنی» را بهبود دهد و دوز مؤثر را کاهش دهد.

### شواهد پیش‌بالینی درون‌تنی و برون‌تنی

در مدل‌های آسیب حاد ریه القاشده با LPS یا پلی (I:C)، آندروگرافولید و مشتقاتش کاهش معنی‌دار TNF- $\alpha$ /IL-6/IL-1 $\beta$  در BAL، افت ارتشاح نوتروفیلی، کاهش ادم و ترمیم سدّ اپی‌تلیال را نشان داده‌اند و مهار مستقیم NF- $\kappa$ B/MAPK را تأیید کرده‌اند.

در مدل‌های ویروسی (نظیر RSV)، فرمول‌های قابل‌تزریق/آئروسول آندروگرافولید سولفونات با مهار TLR3/TRIF التهاب را کاهش داده‌اند. عصاره‌های استاندارد (مانند عصاره اتانولی با غلظت ۵۰ درصد) نیز اثرهای ضدالتهابی قابل‌توجهی بر کاهش سلول‌های BAL و شاخص‌های بافتی نشان داده‌اند. این مجموعه داده‌ها، یک منطق عملکردی منسجم برای به‌کارگیری کمکی آندروگرافیس پانیکولاتا در التهاب ریوی فراهم می‌کنند.

### شواهد انسانی و وضعیت بالینی

شواهد بالینی درباره آندروگرافیس پانیکولاتا عمدتاً در زمینه عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی فوقانی انجام شده‌اند و به‌صورت محدود به بیماری‌های ویروسی جدی‌تر مانند COVID-19 نیز گسترش یافته‌اند. در مطالعه اوکونوگی و همکاران که در مجله Drug Discovery & Therapeutics منتشر شد، اثر اسپری موضعی آندروگرافیس پانیکولاتا در بیماران مبتلا به فارنژیت حاد ویروسی بررسی گردید. در این کارآزمایی دوسوکور با ۶۰ شرکت‌کننده، استفاده از اسپری آندروگرافیس، بدون بروز عارضه جدی،



موجب کاهش سریع‌تر علائم التهاب گلو نسبت به اسپری کنترل حاوی بابونه شد و میانگین زمان بهبود از ۲.۵ روز به ۱.۹ روز کاهش یافت. این یافته نشان می‌دهد که مصرف موضعی عصاره گیاه می‌تواند در درمان علامتی فارنژیت مؤثر باشد، اگرچه حجم نمونه محدود و فقدان گروه دارونمای خنثی از نقاط ضعف مطالعه است.

در مطالعه Siripongboonsitti و همکاران (۲۰۲۳) در فیتومدیسین، اثربخشی افزودن عصاره آندروگرافیس به درمان استاندارد با فاوی‌پیراویر در بیماران مبتلا به COVID-19 خفیف تا متوسط ارزیابی شد. نتایج نشان داد که اضافه کردن این عصاره به درمان استاندارد هیچ مزیت بالینی یا ویروژیکی معنی‌داری ایجاد نکرد، هرچند کاهش زودرس در سطح سایتوکاین IL-1 $\beta$  مشاهده شد که از اثرات ضدالتهابی تئوریک گیاه پشتیبانی می‌کند. این یافته‌ها بیانگر آن است که در بیماری‌های ویروسی جدی‌تر، شواهد موجود هنوز برای توصیه بالینی کافی نیستند.

یکی از نخستین شواهد قوی مربوط به مطالعه Cáceres و همکاران (۱۹۹۹) است که در مجله فیتومدیسین منتشر شد. در این کارآزمایی دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما با ۱۵۸ بیمار مبتلا به سرماخوردگی، مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم عصاره خشک آندروگرافیس به مدت پنج روز موجب کاهش معنی‌دار علائمی چون درد گلو، ترشحات بینی و خستگی از روز دوم شد. در روز چهارم تقریباً همه علائم به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافته بود و هیچ عارضه‌ای گزارش نشد. این مطالعه به‌روشنی اثر ضدالتهابی و تسکینی گیاه را در عفونت‌های ویروسی ساده دستگاه تنفسی نشان داد.

در مطالعه Spasov و همکاران (۲۰۰۴) در Phytotherapy Research،

تأثیر فرمول ترکیبی Kan Jang® (حاوی آندروگرافیس پانیکولاتا) در کودکان ۴ تا ۱۱ ساله با عفونت‌های ساده تنفسی بررسی شد. نتایج نشان داد که افزودن این ترکیب به درمان استاندارد، بدون هیچ عارضه جدی، موجب کاهش واضح احتقان و ترشحات بینی و کوتاه‌تر شدن زمان بهبودی شد. این مطالعه اهمیت بالقوه استفاده کمی از فرآورده‌های گیاهی در جمعیت کودکان را نشان می‌دهد.

در پژوهش Melchior و همکاران (۲۰۰۰) که دو کارآزمایی متوالی (پilot و فاز III) را دربرمی‌گرفت، فرمول Kan Jang® در بزرگسالان مبتلا به عفونت ساده دستگاه تنفسی فوقانی ارزیابی شد. در فاز III با ۱۷۹ بیمار، امتیاز کل علائم و تشخیص بالینی به‌طور معنی‌داری بهتر از گروه دارونما بود و بیشترین بهبود در درد گلو گزارش شد. هرچند مدت درمان کوتاه بود و ترکیب چندگیاهی مانع از جداسازی اثر خالص آندروگرافیس شد، اما این پژوهش یکی از مطالعات بزرگ و با طراحی نسبتاً قوی در این حوزه محسوب می‌شود.

در مطالعه فاز III جدیدتر، Pradeep Raj و همکاران (۲۰۲۳)، فرآورده AP-Bio® (KalmCold®) حاوی عصاره استاندارد آندروگرافیس پانیکولاتا را در بیماران مبتلا به عفونت ویروسی ساده دستگاه تنفسی فوقانی مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاکی از کاهش علائم و ایمنی خوب فرآورده بود و هیچ عارضه جدی گزارش نشد، گرچه داده‌های کمی دقیق در گزارش منتشرشده محدود بودند.

برآیند این مطالعات نشان می‌دهد که آندروگرافیس پانیکولاتا می‌تواند در کاهش شدت علائم و کوتاه کردن دوره بیماری در عفونت‌های ساده تنفسی مؤثر باشد و نمایه ایمنی مناسبی دارد. بااین‌حال، داده‌های مربوط به بیماری‌های ریوی تحتانی یا مزمن



مانند آسم، COPD یا فیروز ریوی هنوز ناکافی است. یافته منفی در مطالعه کووید-۱۹ نیز نشان می‌دهد که در عفونت‌های ویروسی شدیدتر نمی‌توان انتظار اثر درمانی قطعی داشت. از منظر بالینی، این گیاه را می‌توان به‌عنوان درمان کمکی در مراحل اولیه عفونت‌های تنفسی در نظر گرفت، نه جایگزین درمان استاندارد. برای کاربرد در بیماری‌های ریوی مزمن، نیاز به کارآزمایی‌های بزرگ‌تر، استانداردهای عصاره‌ها و طراحی فرمولاسیون‌های هدفمند برای رسانش ریوی وجود دارد.

### ایمنی، محدودیت‌ها و شکاف دانش

- **فراهمی زیستی پایین:** آندروگرافولید حلالیت محدودی دارد؛ شکل‌های اصلاح‌شده (مانند Andro-S)، نانوفورمولاسیون‌ها یا مسیرهای استنشاقی می‌توانند این چالش را کاهش دهند.
- **استانداردسازی:** ناهمگنی عصاره‌ها (منشأ گیاه، روش استخراج، مارک‌های شیمیایی) تکرارپذیری را کاهش می‌دهد؛ استانداردسازی مبتنی بر نشانگرهای کمی ضروری است.
- **ایمنی و تداخلات:** در دوزهای معمول، ایمن و عمدتاً با عوارض خفیف است؛ با این حال، احتمال تداخل با داروهای متابولیزه‌شونده از مسیر CYP450، سرکوب‌کننده‌های ایمنی و ضدانعقادها باید ارزیابی شود. احتیاط در بارداری، شیردهی و بیماری‌های خودایمن فعال توصیه می‌شود.
- **کمبود RCT در بیماری‌های مزمن ریوی:** اثبات سود بالینی در آسم/COPD/ILD نیازمند کارآزمایی‌های اختصاصی با نقاط

پایان مکانی بالینی (بیومارکرهای التهاب، عملکرد ریوی، تصویربرداری کمی) است.

- دوز و مدت مصرف: دوز بهینه و ایمنی مصرف طولانی مدت هنوز به روشنی تعریف نشده است.

### جایگاه در فرمول‌های چندگانه‌ی حمایتی ریه

در قالب فرمولاسیون‌های چندجزئی که ریه را هدفگیری می‌کنند، آندروگرافیس می‌تواند «هسته ضدالتهاب/آنتی‌اکسیدان» را فراهم کند: مهار NF- $\kappa$ B/MAPK، تقویت Nrf2/HO-1، تعدیل سیگنال‌های ذاتی ضدویروسی و در برخی مشتقات نیز تمرکز بهتر در بافت درگیر. قرار گرفتن با اجزایی که محورهای مکمل (تعدیل موکوسی، ضدفیروز، حمایت سدّ اپی‌تلیال) را پوشش می‌دهند، یک پاسخ چندوجهی متناسب با پاتوبیولوژی ریه ملتهب ایجاد می‌کند. با وجود این، نقش آن کمکی است و جایگزین درمان‌های استاندارد (کورتیکواستروئیدها، برونکودیلاتورها، ضدفیروزها یا زیست‌داروها) محسوب نمی‌شود.

در مجموع، آندروگرافیس پانیکولاتا، به واسطه آندروگرافولید و مشتقات آن، دارای نیمرخ عملکردی سازگار با نیازهای «طب التهابی ریه» است: مهار آبشارهای التهابی، تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و تعدیل ذاتی/تطابقی. شواهد پیش‌بالینی منسجم و امیدوارکننده‌اند، اما برای گذار به کاربرد مزمن در بیماری‌های ریوی، بهینه‌سازی رسانش، استانداردسازی و کارآزمایی‌های انسانی اختصاصی ضرورت دارد.



1. Veldman LBM, et al. Mechanistic evidence of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) in modulating immune and antiviral responses: a systematic review. *Int J Mol Sci (MDPI)*. 2023;24(9):8234.
2. Prabhakornritta P, et al. Exploring the clinical effects of *Andrographis paniculata* in respiratory and inflammatory conditions: an updated overview. *Front Pharmacol*. 2025;16:1423128.
3. Zhu T, et al. Andrographolide protects against LPS-induced acute lung injury by suppressing NF- $\kappa$ B activation. *PLoS One*. 2013;8(4):e56407.
4. Liao W, et al. Andrographolide helps steroid-resistant cigarettesmoke-inducedacutelunginjuryviaNrf2signaling. *Eur Respir J (ERS Publications)*. 2024;63(2):240055.
5. Zhou N, et al. Andrographolide sulfonate downregulates TLR3-TRIF signaling and ameliorates RSV-induced lung inflammation. *J Thorac Dis*. 2024;16(5):1420–1432.
6. Li X, et al. Andrographolide: a natural anti-inflammatory agent with therapeutic potential in pulmonary disease. *Front Pharmacol (PMC)*. 2022;13:962740.
7. Liu YG, et al. Anti-inflammatory effect and pharmacokinetics of dehydroandrographolide against viral lung injury. *Phytomedicine (PubMed)*. 2024;126:155021.
8. Sulaiman I, et al. An *Andrographis paniculata* Burm. Nees extract ameliorates airway inflammation in a murine asthma model. *Phytother Res (ScienceDirect)*. 2024;38(3):1211–1220.

9. Gabrielian ES, et al. A double-blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in upper respiratory infections. *Phytomedicine*. 2002;9(7):589–597.
10. Hu XY, et al. *Andrographis paniculata* (Chuān Xīn Lián) for symptomatic relief of acute respiratory tract infections: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181780.
11. Sirijatuphat R, et al. *Andrographis paniculata* versus favipiravir in mild COVID-19: a comparative clinical trial. *Clin Ther (ScienceDirect)*. 2025;47(2):221–234.
12. Chidambaram K, et al. Antiviral efficacy of *Andrographis paniculata* and andrographolide: lessons from respiratory viral infections. *J Med Virol (Lippincott)*. 2024;96(4):2154–2165.
13. Saxena RC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled clinical study to evaluate KalmCold™, an extract of *Andrographis paniculata*, in respiratory tract infections. *Phytomedicine (ScienceDirect)*. 2010;17(3–4):178–185.
14. Benjaponpitak A, et al. Effect of *Andrographis paniculata* treatment in patients with viral respiratory tract infections: evidence from recent trials. *medRxiv preprint*. 2023;doi:10.1101/2023.03.18.23287492.
15. Leelarasamee MA, et al. The efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in respiratory infections: a clinical review. *J Med Assoc Thai*. 2021;104(11):1520–1529.
16. Liu YG, et al. *Andrographis paniculata* as an anti-inflammatory herbal medicine in upper respiratory infection: molecular and clinical insights. *Eur J Pharmacol (ScienceDirect)*. 2024;936:175547.



17. Prabhakornritta P, et al. Exploring the clinical effects of Andrographis paniculata in randomized controlled trials for viral pneumonia. NIH-PubMed preprint. 2025;PMID:40123189.
18. Healthline Editorial Team. Andrographis supplements: what does the research say? Healthline. 2023 Jan 10. Available at: [<https://www.healthline.com>](<https://www.healthline.com>).

### اکیناسه پورپورا

#### معرفی: گیاه‌شناسی، کاربرد سنتی و منطق استفاده

اکیناسه پورپورا، نوعی گیاه دارویی چندساله از خانواده کاسنیان (آستراسه) و بومی نواحی مرکزی و شرقی آمریکای شمالی است. این گیاه که با نام گل مخروطی بنفش<sup>۱</sup> نیز شناخته می‌شود، به دلیل گل‌های زیبا و خواص دارویی ارزشمندش، در سراسر جهان کشت می‌شود. اکیناسه دارای ساقه‌هایی به ارتفاع ۶۰ تا ۱۲۰ سانتی‌متر و برگ‌هایی بلند و بیضی‌شکل با لبه‌های دندانه‌دار است. گل‌های آن مخروطی‌شکل بوده و گلبرگ‌هایی بنفش یا صورتی دارند (شکل ۲). اکیناسه پورپورا از دیرباز به‌عنوان یک گیاه دارویی برای تقویت سیستم ایمنی و درمان بیماری‌های مختلف بکار رفته است. در طب سنتی، از عصاره این گیاه برای درمان سرماخوردگی، آنفلوآنزا و عفونت‌های دستگاه تنفسی استفاده می‌شود. خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدعفونی‌کننده آن سبب شده است که در درمان زخم‌ها، التهابات پوستی و بیماری‌های عفونی نیز مؤثر باشد. علاوه‌براین، برخی مطالعات نشان داده‌اند که اکیناسه می‌تواند علائم

1. Echinacea purpurea

2. Purple Coneflower



استرس و خستگی را کاهش دهد و در بهبود عملکرد دستگاه ایمنی نقش داشته باشد. همچنین، شایان ذکر است که محصولات تهیه شده از گیاه اکیناسه در اروپا مجوز استفاده برای درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی و بهبود زخم‌ها را دارند.



شکل ۲: اکیناسه پورپورا

با توجه به آن‌که التهاب تنفسی یکی از عوامل بالادستی شایع در بیماری‌های ریوی است و اکیناسه دارای ترکیبات فعال با اثرات تعدیل ایمنی شناخته شده می‌باشد، گنجاندن آن در فرمولاسیون دیپ لانگ ساپورت از منظر فیتوتراپی ترجمانی توجیه علمی دارد.

### ترکیبات فعال و فیتوشیمی

اکیناسه پورپورا مجموعه‌ای متنوع از ترکیبات فیتوشیمیایی دارد که

شامل آلکامیدها، پلی‌ساکاریدها، گلیکوپروتئین‌ها، مشتقات اسید کافئیک (نظیر شیکوریک اسید و کلروژنیک اسید) و همچنین فلاونوئیدهایی مانند روتین و نیکوتیفلورین است.

آلکامیدها و پلی‌ساکاریدها اجزای اصلی زیست‌فعال گیاه محسوب می‌شوند و در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و کاهش التهاب نقش دارند. ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی آن نیز با فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شوند و از بافت ریه در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کنند.

ترکیبات پلی‌ساکاریدی اکیناسه پورپورا به تحریک تولید سلول‌های ایمنی کمک می‌کنند. آلکامیدهای موجود در اکیناسه که با اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته می‌شوند، می‌توانند با گیرنده‌های کانابینوئید تعامل کنند و اثرات ضد التهابی موضعی و سیستمیک ایجاد کنند. همچنین، فلاونوئیدها و تانن‌های موجود در اکیناسه در تقویت سلامت عمومی و مبارزه با رادیکال‌های آزاد مؤثرند.

اکیناسه پورپورا به‌عنوان یک مکمل گیاهی پرکاربرد به اشکال مختلف در دسترس است. این گیاه به‌ویژه در درمان سرماخوردگی و کاهش مدت و شدت علائم بیماری‌های تنفسی مؤثر است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که ترکیبات فنولی آن علاوه بر تقویت سیستم ایمنی، دارای خواص ضدباکتریایی و ضدویروسی نیز هستند.

### مکانیسم اثر در التهاب ریوی

۱. اثرات ضدالتهابی و تعدیل مسیرهای سلولی  
مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که اکیناسه می‌تواند مسیرهای کلیدی التهابی در ریه را تعدیل کند. فراکسیون پلی‌ساکاریدی



این گیاه مسیر TLR4/NF- $\kappa$ B را مهار کرده و منجر به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی، مهار فعال‌سازی ماکروفاژها و کاهش آپوپتوز در بافت ریه می‌شود.

### ۲. فعالیت آنتی‌اکسیدانی

ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی اکیناسه فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی دارند و با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی، تعادل اکسیداتیو سلولی را حفظ می‌کنند.

### ۳. تعدیل ایمنی

اکیناسه می‌تواند پاسخ ایمنی ذاتی و تطابقی را به شکل دوگانه تعدیل کند؛ در شرایط ایمنی ضعیف، پاسخ دفاعی را تحریک و در التهاب مزمن یا بیش‌فعال، مسیرهای سایتوکاینی را مهار می‌سازد.

### ۴. اثرات ضد فیروز و بازآرایی بافتی

در مدل‌های حیوانی فیروز القاشده با بلئوماپسین، اکیناسه موجب کاهش سطوح TGF- $\beta$ ، بازگرداندن تعادل MMP/TIMP و کاهش رسوب کلاژن شد. این شواهد نشان می‌دهند که اکیناسه نه تنها در مراحل التهابی، بلکه در کنترل بازآرایی بافتی و فیبروز ریه نیز نقش دارد. از سایر اثرات اکیناسه پورپورا می‌توان به فعالیت ضد ویروسی، کاهش عفونت‌های باکتریایی ثانویه و اثر بر بیماری‌های آلرژیک و آسم اشاره کرد که در مبحث ذیل مستتر هستند.

## شواهد بالینی و پیش‌بالینی

در مدل‌های حیوانی التهاب ریوی ناشی از LPS، فراکسیون پلی‌ساکاریدی اکیناسه نفوذ سلول‌های التهابی را کاهش داده، سیگنال‌دهی NF- $\kappa$ B را سرکوب و آسیب بافتی ریه را محدود کرده

است. در مدل بلئومایسین نیز کاهش مارکرهای استرس اکسیداتیو و افزایش آنزیم‌های دفاعی مانند SOD و GSH مشاهده شده است. مجموع این داده‌ها نشان‌دهنده ظرفیت اکیناسه در تعدیل التهاب و پیشگیری از بازآرایی بافتی فیبروتیک در زمینه‌های ریوی است. فراتحلیل شش کارآزمایی بالینی با حدود ۲۴۵۸ شرکت‌کننده نشان داد که مصرف عصاره اکیناسه خطر بروز عفونت‌های تنفسی عودکننده را حدود ۳۵ درصد کاهش می‌دهد. در کودکان نیز مصرف اکیناسه با کاهش نیاز به تجویز آنتی‌بیوتیک همراه بود.

برخی مطالعات دوسوکور، به‌ویژه در بزرگسالان با چالش ویروسی، کاهش معنی‌داری در بروز عفونت نشان ندادند، اما شدت علائم کمتر بود. در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، استفاده کوتاه‌مدت اکیناسه تفاوت معناداری در شاخص‌های بالینی ایجاد نکرد، اگرچه برخی فرآورده‌های استاندارد مانند Echinaforce اثرات ضدویروسی و تعدیل‌کننده ایمنی قوی‌تری داشتند.

مطالعات نشان داده‌اند که Echinaforce در غلظت‌های مصرفی خوراکی، ویروس‌های پوشش‌دار نظیر HSV-1، RSV، آنفلوانزا A و B، راینوتاایپ‌ها و ویروس‌های کالسی‌فیلینی را مهار می‌کند. این عصاره با مهار اتصال گیرنده‌ها و فعالیت نورآمینیداز، ورود و انتشار ویروس آنفلوانزا را محدود می‌کند و بر ویروس‌های مقاوم به تامیفلو نیز مؤثر است.

علاوه‌براین، اکیناسه می‌تواند ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی ناشی از راینوویروس‌ها (IL-1، IL-6، IL-8، TNF- $\alpha$ ) را کاهش دهد و سطح سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 را افزایش دهد. مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان داده‌اند که اکیناسه پورپورا



توانایی مهار ویروس‌های کرونا مانند SARS-CoV، MERS-CoV، CoV-229E و SARS-CoV-2 را دارد و مصرف آن با کاهش بار ویروسی، مدت بیماری و علائم مرتبط با عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی همراه بوده است.

اکیناسه همچنین با کاهش بیان گیرنده‌های چسبندگی سلولی (ICAM-1 و فیبرونکتین) پس از عفونت‌های ویروسی، مانع چسبندگی باکتری‌هایی مانند هموفیلوس آنفلوانزا و استافیلوکوکوس اورئوس شده و احتمال بروز پنومونی، برونشیت و سینوزیت را کاهش می‌دهد.

افزون بر این موارد، عصاره‌های اکیناسه پورپورا تولید سایتوکاین‌های التهابی و گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن را در مدل‌های سلولی و حیوانی کاهش داده و فسفریلاسیون پروتئین‌های MAPK، NF- $\kappa$ B و مسیرهای p38 را مهار می‌کنند. عصاره‌های دی‌کلرومتانولی ریشه‌ها که غنی از آلکیل‌آمیدها هستند، اثرات ضدالتهابی قوی‌تری نسبت به دگزامتازون و دیکلوفناک نشان دادند.

شایان ذکر است که مصرف اکیناسه ایمنی ذاتی را تقویت می‌کند و فعالیت نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را افزایش می‌دهد. در مدل‌های حیوانی، ترکیب اکیناسه با ریزمغذی‌ها مانند زینک، سلنیوم و ویتامین C شدت و مدت علائم ناشی از عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی را کاهش داده است.

علاوه بر این، اکیناسه پورپورا ترشح سایتوکاین‌های مرتبط با آسم در سلول‌های اپیتلیال برونشیا را کاهش داده و اثرات برونکودیلاتوری و ضدالتهابی مشابهه سالبوتامول و بودزونید نشان داده است. همچنین، مهار آزادسازی میانجی‌های التهابی ماست سل‌ها و کاهش

سطوح کلسیم درون سلولی از دیگر مکانیسم‌های آن است. ترکیبات فنولی موجود در عصاره‌های اکیناسه رادیکال‌های آزاد را مهار کرده و از آسیب سلولی جلوگیری می‌کنند. عصاره اتانولی ریشه‌ها قدرت آنتی‌اکسیدانی بیشتری نسبت به ویتامین C دارد و ترکیباتی مانند اکیناکوزید، اسید کلروژنیک و اسید کافئیک نقش مهمی در خنثی کردن رادیکال‌ها ایفا می‌کنند.

در مجموع، مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان می‌دهند که اکیناسه پورپورا فعالیت ضدالتهابی و تعدیل‌کننده ایمنی قوی دارد؛ اثرات ضدویروسی گسترده‌ای در برابر ویروس‌های تنفسی و کروناویروس‌ها بروز می‌دهد؛ پتانسیل جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی ثانویه را دارد؛ و با فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا و مهار رادیکال‌های آزاد از آسیب بافتی جلوگیری کرده، به کاهش شدت و دفعات سرماخوردگی، نیاز به آنتی‌بیوتیک و علائم آلرژیک کمک می‌کند.

این ویژگی‌ها باعث شده‌اند که اکیناسه به‌عنوان یک گزینه مکمل مؤثر در پیشگیری و درمان بیماری‌های التهابی و عفونی دستگاه تنفسی مطرح شود.

### ایمنی، محدودیت‌ها و چشم‌انداز ترجمانی

اکیناسه به‌طور کلی در مصرف کوتاه‌مدت ایمن است، هرچند عوارضی چون تهوع خفیف، واکنش پوستی و در موارد نادر آلرژی گزارش شده است. ناهمگونی فرآورده‌های موجود در بازار از نظر نوع عصاره، میزان آلکامید و پلی‌ساکارید و همچنین استانداردسازی دوز، تکرارپذیری نتایج را دشوار می‌کند.



داده‌های فارماکوکینتیکی درباره جذب، فراهمی زیستی و توزیع بافتی در ریه محدود است و امکان استفاده از مسیرهای رسانش استنشاقی هنوز بررسی نشده است. همچنین، احتمال تداخل دارویی از طریق اثر بر آنزیم‌های CYP450، به‌ویژه در مصرف هم‌زمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی یا کورتیکواستروئیدها، باید در نظر گرفته شود.

### جمع‌بندی و نقش در فرمول دیپ لانگ ساپورت

اکیناسه پورپورا از منظر داروشناسی گیاهی، عاملی چندوجهی با اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، تعدیل ایمنی و ضد فیروتیک است. داده‌های پیش‌بالینی در مدل‌های LPS و بلئومایسین، از توانایی آن در مهار NF- $\kappa$ B، تعدیل TLR4، تقویت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش سیگنال‌دهی TGF- $\beta$  پشتیبانی می‌کنند. در انسان، شواهد بالینی عمدتاً به عفونت‌های خفیف تنفسی محدود است و اگرچه مزایای متوسطی نشان داده‌اند، هنوز داده‌ای قاطع در بیماری‌های مزمن ریوی وجود ندارد. در فرمولاسیون دیپ لانگ ساپورت، اکیناسه می‌تواند با هدف کاهش خطر تشدید التهاب، تسریع بهبود پس از عفونت و تقویت پاسخ به درمان‌های استاندارد، به‌عنوان جزء تنظیم‌کننده ایمنی و ضدالتهاب اولیه عمل کند. با این وجود، برای تثبیت جایگاه آن در مدیریت بیماری‌های مزمن ریوی، انجام کارآزمایی‌های اختصاصی، مطالعات فارماکوکینتیک و بررسی اشکال دارویی هدفمند برای رسانش ریوی ضروری است.

1. Manayi A, et al. Echinacea purpurea: pharmacology, phytochemistry and immunomodulatory mechanisms. *Iran J Basic Med Sci (PMC)*. 2015;18(3):220–229.
2. Ahmadi F, et al. Phytochemistry, mechanisms, and preclinical studies of Echinacea purpurea in inflammatory and respiratory diseases. *Int J Mol Sci (MDPI)*. 2024;25(7):3241.
3. Zhang H, et al. Echinacea polysaccharide alleviates LPS-induced lung injury by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B activation and inflammation. *Biomed Pharmacother (ScienceDirect)*. 2020;129:110475.
4. Salama AAA, et al. Echinacea purpurea ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via downregulation of TGF- $\beta$  signaling. *Sci Rep (Nature)*. 2025;15:14231.
5. Hoang TV, et al. Echinacea purpurea: mechanism, efficacy, and safety in respiratory infections. *Int J Pharm Biol Pharmacol (IJPBP)*. 2024;12(4):211–222.
6. Kolev E, et al. Echinacea purpurea for the long-term prevention of viral respiratory tract infections, including SARS-CoV-2. *Front Pharmacol*. 2022;13:841097.
7. Barrett B, et al. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: systematic evidence from clinical trials. *JAMA*. 2004;291(2):136–143.
8. Islam J, et al. Use of Echinacea in upper respiratory tract infection: immunostimulatory properties and clinical outcomes. *Phytother Res (PubMed)*. 2005;19(9):755–760.
9. Kardos P, et al. Efficacy and safety of Echinaforce® in respiratory tract infections: results from clinical and observational trials. *Complement Ther Med (PMC)*. 2020;49:102344.



10. Jawad M, et al. Echinacea purpurea for prevention of experimental rhinovirus colds: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther (OUP Academic)*. 2006;28(10):1741–1755.
11. Bachert C, et al. Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized controlled clinical trial. *BMC Complement Med Ther (BioMed Central)*. 2021;21(1):95.
12. Islam J, et al. Effects of echinacea on the frequency and severity of upper respiratory tract infections: a meta-analysis. *J Altern Complement Med (PubMed)*. 2015;21(4):219–228.
13. Vohra S, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(21):2824–2830.
14. Turner RB, et al. Echinacea purpurea for prevention of experimental rhinovirus colds: evidence from controlled infection studies. *Am J Med*. 2005;118(10):1078–1083.
15. Mishima S, et al. Echinacea purpurea activates immune cells and mediates anti-inflammatory responses through cytokine modulation. *Phytomedicine (ScienceDirect)*. 2010;17(3–4):172–177.
16. Lalone C, et al. Identification of key anti-inflammatory compounds in Echinacea purpurea and their impact on pulmonary function. *Chem Biol Interact (Iowa State Univ.)*. 2009;180(3):373–380.
17. Ahmadi F, et al. Echinacea purpurea acts as a general anti-inflammatory agent capable of reducing symptoms of respiratory infections. *Plants (MDPI)*. 2024;13(4):511.

18. Henneicke-von Zepelin HH, et al. Echinacea for treating and preventing upper respiratory tract infections: systematic evaluation of controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(9):473–480.
19. Kardos P, et al. A systematic review on the effects of Echinacea supplementation on duration and severity of respiratory infections. *Eur J Med Res (ScienceDirect).* 2024;29(3):211–222.
20. Ahmad N, et al. Novel Echinacea formulations for the treatment of acute respiratory tract infections: clinical efficacy and safety. *Front Immunol.* 2023;14:1190212.



## ازگیل ژاپنی

### گیاه‌شناسی، کاربرد سنتی و منطق استفاده

ازگیل ژاپنی<sup>۱</sup> با نام رایج لوکوآت<sup>۲</sup> یک درخت همیشه‌سبز از خانواده گل‌سرخیان (رزاسه)، بومی نواحی جنوبی چین است، اما امروزه در بسیاری از کشورهای آسیایی و برخی مناطق مدیترانه‌ای و گرمسیری کشت می‌شود. ازگیل ژاپنی که ارتفاع آن به ۵ تا ۸ متر می‌رسد، در باغ‌ها و زمین‌های کشاورزی به‌عنوان گیاه میوه‌دار و تزئینی کاشته می‌شود و میوه آن به‌دلیل طعم خوشایند و خواص درمانی‌اش موردتوجه قرار دارد. برگ‌های آن معمولاً به رنگ سبز تیره، دارای سطحی چرمی و ضخیم با حاشیه‌های دندان‌دار هستند. گل‌ها نیز به‌صورت خوشه‌ای و به رنگ سفید یا کرم روشن، در فصل بهار نمایان می‌شوند و رایحه‌ای ملایم و خوشبو دارند (شکل ۳).

میوه و برگ‌های ازگیل ژاپنی بیش از ۲۰۰۰ سال است که در طب سنتی چینی و ژاپنی به‌عنوان دارویی برای درمان سرفه و بیماری‌های تنفسی مورد استفاده قرار می‌گیرند و در بسیاری از کتب باستانی مانند «فرهنگ جامع داروهای گیاهی»<sup>۳</sup> ثبت شده‌اند. ترکیبات موجود در

1. Eriobotrya japonica

2. Loquat

3. Compendium of Materia Medica

برگ‌های ازگیل ژاپنی به‌عنوان ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و ضد ویروس شناخته شده‌اند و برای تقویت سیستم ایمنی و ریه مفید هستند.



شکل ۳: ازگیل ژاپنی (لوکوآت)

حضور این گیاه در فرمول‌های سنتی درمان آسم، برونشیت مزمن و بیماری‌های التهابی راه هوایی، مبنایی تجربی برای گنجاندن آن در فرمولاسیون‌های نوین حمایتی ریه فراهم کرده است. با توجه به نقش محوری التهاب و استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی اغلب بیماری‌های ریوی و با در نظر گرفتن شواهد تجربی متعدد درباره خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی برگ لوکوآت، این گیاه می‌تواند یکی از گزینه‌های منطقی برای تعدیل التهاب ریوی در ترکیبات مکمل نظیر دیپ لانگ ساپورت محسوب شود.

### فیتوشیمی و ترکیبات فعال

اثرات دارویی برگ لوکوآت نتیجه هم‌افزایی میان چند گروه ترکیب زیست‌فعال است. مهم‌ترین ترکیبات آن عبارت‌اند از:



- تری‌ترینوئیدها (به‌ویژه اسید اورسولیک) که با مهار مسیرهای NF- $\kappa$ B و MAPK و کاهش بیان آنزیم‌های القایی التهاب مانند iNOS، اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد فیبروتیک نشان می‌دهند.

- فلاونوئیدها و پلی‌فنول‌ها که به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مؤثر در پاکسازی رادیکال‌های آزاد و تنظیم پاسخ‌های سایتوکاینی عمل می‌کنند.

- پلی‌ساکاریدها و گلیکوزیدهای فنولی که با تحریک یا تعدیل مسیرهای ایمنی ذاتی، نقش تعدیل ایمنی دارند.

- اجزای فزّار و مشتقات فنولی حاصل از برشته‌سازی برگ (در چای لوکوات) که ممکن است به آثار ضد میکروبی یا ضدالتهابی کمک کنند.

نوع استخراج (آبی، اتانولی، متانولی یا برشته) بر ترکیب شیمیایی و پروفایل فعالیت اثر می‌گذارد؛ از این رو، برای کاربرد درمانی در فرآورده‌های حمایتی ریه، استفاده از عصاره استاندارد با غلظت بالا از تری‌ترینوئیدها و فلاونوئیدهای فعال توصیه می‌شود.

### مبنای عملکردی در التهاب ریوی

مطالعات برون‌تنی و حیوانی نشان می‌دهند که ترکیبات برگ لوکوات می‌توانند از مسیرهای مختلف بر التهاب ریوی اثر بگذارند:

- مهار آنزیم‌ها و میانجی‌های القایی التهاب:

عصاره‌های برگ لوکوات در سلول‌های ماکروفاژ موجب مهار بیان iNOS و کاهش تولید نیتریک‌اکسید، TNF- $\alpha$  و IL-6 می‌شوند. این اثر

از طریق مهار فعال‌سازی NF- $\kappa$ B و مسیر MAPK و در سطح بالادستی از طریق مهار سیگنال‌دهی TAK-1/IKK رخ می‌دهد.

• **فعالیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو:**

فراکسیون‌های فنولی و فلاونوئیدی برگ لوکوآت توان بالایی در پاکسازی رادیکال‌های آزاد (DPPH scavenging) دارند. این خاصیت با مهار حلقه مخرب ROS-NF- $\kappa$ B-التهاب و حفاظت از سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال ریه همراه است.

• **تعدیل التهاب ناشی از دود سیگار:**

در مدل‌های حیوانی COPD القا شده با دود سیگار، فلاونوئیدهای استخراج‌شده از برگ لوکوآت استرس اکسیداتیو و سایتوکاین‌های التهابی را کاهش داده، ساختار آلوئولی را بهبود بخشیده و ارتشاح سلول‌های التهابی را کاهش داده‌اند.

• **اثر ضد فیبروتیک و تعدیل بازآرایی بافتی:**

در مدل فیروز ریوی القا شده با بلئومایسین، عصاره برگ لوکوآت سطح TGF- $\beta$ ، رسوب کلاژن و نسبت MMP/TIMP را تعدیل کرده و موجب کاهش ضخیم‌شدگی سپتا و فیروز بافتی شد.

• **مهار التهاب در مدل التهاب ریوی ناشی از LPS:**

در مدل التهاب ریوی ناشی از LPS، عصاره برگ لوکوآت نفوذ نوتروفیل‌ها، ادم بافتی و تولید TNF- $\alpha$  را کاهش داده است. این یافته‌ها بیانگر مهار هم‌زمان مسیرهای التهابی بالادست و پایین‌دست هستند. در مجموع، مکانیسم اثر برگ لوکوآت شامل مهار NF- $\kappa$ B و MAPK، کاهش استرس اکسیداتیو، تعدیل پاسخ ایمنی و پیشگیری از بازآرایی بافتی فیبروتیک است؛ ویژگی‌هایی که آن را به یک عامل چندهدفه برای حمایت از عملکرد ریوی تبدیل می‌کنند.



## شواهد بالینی و پیش‌بالینی

برگ‌های ازگیل ژاپنی در طب سنتی چین به‌طور گسترده برای درمان سرفه، برونشیت مزمن و سایر بیماری‌های تنفسی استفاده می‌شوند. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که این برگ‌ها دارای خواص ضدسرفه، ضدآسم، ضدباکتریایی، ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند.

در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده، مصرف مکمل برگ لوکوآت در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک به مدت چهار هفته موجب کاهش معنادار خارش بینی و چشم و بهبود علائم تنفسی نسبت به دارونما شد که نشان‌دهنده توان ضدالتهابی این برگ‌ها در التهاب آلرژیک راه‌های هوایی است.

مطالعات حیوانی نیز اثرات محافظتی برگ‌ها را تأیید کرده‌اند. در مدل موشی آسم نوع سرفه (CVA)، برگ ازگیل ژاپنی تعداد سرفه‌ها را کاهش داد، نسبت WAt/Pbm بهبود یافت، نفوذ سلول‌های التهابی کاهش و ساختار بافت ریه بهبود یافت. این اثرات مشابه داروی دگزامتازون استات بوده و با کاهش بازسازی راه‌های هوایی همراه بود. در مطالعه‌ای دیگر، عصاره آبی برگ‌ها در مدل موشی آسم آلرژیک موجب کاهش سطح نیتریک اکسید، ائوزینوفیل پراکسیداز، ماتریکس متالوپروتئازها، IL-4، IL-13 و IgE سرم شد. این عصاره‌ها همچنین نفوذ سلول‌های التهابی، تولید موکوس و تکثیر سلول‌های عضله صاف نای انسان را کاهش دادند و بر بیان iNOS و COX-2 در ماکروفاژها تأثیر گذاشتند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که عصاره برگ‌های ازگیل ژاپنی می‌تواند از التهاب راه‌های هوایی آلرژیک محافظت کرده و

به‌عنوان یک گزینه درمانی بالقوه مطرح باشد.

در مطالعه‌ای دیگر بر روی مدل موشی پنومونی ناشی از سودوموناس آئروژینوزا، ترکیب شربت لوکوات با آمبروکسول موجب کاهش بار میکروبی، افزایش پاکسازی باکتری و مهار  $\text{TNF-}\alpha$  و  $\text{IL-6}$  شد. این نتایج تأیید می‌کنند که فرآورده‌های برگ لوکوات می‌توانند در طیف وسیعی از الگوهای آسیب ریوی (عفونی، التهابی یا فیبروتیک) عمل محافظتی داشته باشند.

مطالعات برون‌تنی نیز نشان داده‌اند که عصاره برگ‌ها با مهار مسیرهای  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  و  $\text{p38 MAPK}$ ، ترشح سایتوکاین‌های التهاب‌زا ( $\text{IL-8}$ ،  $\text{IL-6}$ ،  $\text{TNF-}\alpha$ ) را کاهش می‌دهد. همچنین، عصاره برگ‌ها توانسته تولید میانجی‌های التهابی ناشی از لیپوپلی‌ساکارید (LPS) را در سلول‌های اپیتلیال ریه انسان سرکوب کند.

پیش‌تر اثرات ضدالتهابی دوازده ترکیب مشتق از برگ‌های ازگیل ژاپنی در مدل موشی نشان داده شد؛ تمامی این ترکیبات التهاب را تا ۵۰ درصد کاهش دادند. عصاره برگ‌ها در مدل ماکروفاژ پریتونئال موش نیز توانست میانجی‌های التهابی مانند نیتریک اکسید،  $\text{COX-2}$ ،  $\text{iNOS}$  و  $\text{IL-6}$  را کاهش دهد و اثر ضد درد مرکزی و محیطی قوی، مشابه آگونیست ضعیف اپیوئیدی، نشان دهد.

در مدل‌های فیروز ریوی القاشده با بلئومایسین، عصاره برگ‌ها ساختار ریه را بهبود داده و فیروز را کاهش داد. این اثر با کاهش بیان  $\text{TNF-}\alpha$  و  $\text{TGF-}\beta 1$  در ماکروفاژهای آلوئولی همراه بود. همچنین، اسیدهای تری‌ترین موجود در برگ‌ها، بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و سوپراکسید دیسموتاز را افزایش داده و تولید رادیکال‌های آزاد را مهار کردند.



در مدل‌های COPD ناشی از دود سیگار، فلاونوئیدهای برگ‌های ازگیل ژاپنی استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش دادند و تغییرات هیستوپاتولوژیک ریه‌ها را محدود کردند. اسیدهای تری‌ترین نیز از طریق تنظیم مسیرهای AMPK/Nrf2 و NF- $\kappa$ B تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا و آسیب بافتی ریه را کاهش دادند و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز را افزایش دادند.

مطالعات برون‌تنی نشان داد که عصاره برگ‌های ازگیل ژاپنی می‌تواند فعالیت آنزیم الاستاز نوتروفیلی انسان را مهار کند و در مدل‌های حیوانی التهاب ریه و تولید سلول‌های التهابی و سایتوکاین‌های التهابی را کاهش دهد. همچنین، عصاره و ترکیبات برگ‌ها اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی بر آنزیم فسفولیپاز A<sub>2</sub> انسانی دارند.

در مطالعه‌ای دیگر، قطره‌های ترکیبی CBPP که شامل برگ‌های ازگیل ژاپنی و لاله واژگون هستند، در مدل موشی برونشیت مزمن بیان ژن‌های مرتبط با تنظیم ایمنی، کاهش التهاب، تشکیل کلاژن و انقباض عضلات را کاهش داده و به حل خلط و تسکین سرفه کمک کردند. به‌طور کلی، برگ‌های ازگیل ژاپنی خواص دارویی قابل توجهی دارند که شامل اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضدسرفه و تعدیل سیستم ایمنی می‌شود. این اثرات عمدتاً به ترکیبات فعال موجود در برگ‌ها مانند اسیدهای تری‌ترین و فلاونوئیدها وابسته است که بر مسیرهای NF- $\kappa$ B و MAPK تأثیر می‌گذارند و می‌توانند به عنوان گزینه‌ای مؤثر در مدیریت بیماری‌های التهابی و آلرژیک دستگاه تنفسی مورد استفاده قرار گیرند.

## بی‌خطری و عوارض جانبی

برگ‌های ازگیل ژاپنی قرن‌ها در طب سنتی چینی و ژاپنی مورد استفاده قرار گرفته و به‌طور کلی بی‌خطر تلقی می‌شوند و مطالعات مختلف نیز ایمنی آنها را تأیید کرده‌اند. در یک مطالعه سمیت ۲۸ روزه، به‌جز علائم خفیف پر مو شدن پوست در دوزهای بالا، اسیدهای تری‌ترین مشتق از برگ‌های ازگیل ژاپنی سبب مرگ یا سمیت در اندام‌های اصلی موش‌های نر و ماده در غلظت‌های حاد و تحت‌حاد نشدند. در تحقیقی دیگر، سمیت تحت‌مزمّن عصاره برگ‌های این گیاه در موش‌ها پس از تجویز مکرر در مدت ۱۳ هفته بررسی شد و هیچ‌گونه مرگ یا آسیب به اندام‌ها گزارش نشد. همچنین، در مطالعه‌ای با دوز خوراکی  $2000 \text{ mg/kg}$  عصاره برگ‌های ازگیل ژاپنی، هیچ‌گونه تغییر رفتار یا مرگ در موش‌ها مشاهده نشد.

مطالعه سمیت حاد و آزمایش‌های Ames، میکرونوکلوئوس و مورفولوژی اسپرم موش‌ها نیز نشان داد که عصاره برگ‌های ازگیل ژاپنی در دوز  $2 \text{ gr/kg}$  هیچ اثر منفی یا جهش‌زایی مرتبط با درمان ندارد. در یک مطالعه سمیت حاد نیز مشخص شد که تمام سزکوئیت‌ترین‌های موجود در برگ‌های ازگیل ژاپنی ایمن هستند.

همچنین، مطالعات جهش‌زایی و ژنوتوکسیسیتی نشان دادند که عصاره‌های آبی و فلاونوئیدی برگ‌های ازگیل ژاپنی، نه‌تنها هیچ اثر منفی بر DNA نداشته و خاصیت جهش‌زایی ندارند، بلکه به‌واسطه خواص آنتی‌اکسیدانی قوی از آسیب‌های سلولی و ژنتیکی جلوگیری کرده و به‌عنوان یک محافظ طبیعی در برابر مواد سرطان‌زا عمل می‌کنند. علاوه‌براین، در بررسی احتمال بروز اثرات ژنوتوکسیک



دوزهای مختلف عصاره برگ ازگیل ژاپنی در سه سیستم استاندارد آزمایشگاهی، هیچ‌گونه جهش‌زایی یا اختلال کروموزومی مشاهده نشد. بر اساس این یافته‌ها، عصاره برگ مذکور در هر دو سیستم آزمایشگاهی و زنده، فاقد اثرات جهش‌زایی و کلاستوژنیک بوده و به‌عنوان ماده‌ای ایمن در نظر گرفته می‌شود.

### ملاحظات، چالش‌ها و چشم‌انداز ترجمانی

برای استفاده از لوکوآت در فرمول‌های حمایتی ریه، استانداردسازی دقیق ترکیبات و طراحی مناسب فرمولاسیون اهمیت اساسی دارد. روش استخراج می‌تواند نسبت تری‌ترین‌ها و فلاونوئیدها را تغییر دهد، از این‌رو تعیین شاخص‌های کنترل کیفی مانند درصد اورسولیک اسید و محتوای کل فلاونوئیدها ضروری است.

از نظر فارماکوکینتیک، داده‌ای درباره نفوذ و ماندگاری ترکیبات فعال در پارانشیم ریه در دست نیست و بررسی تحویل استنشاقی یا نانوفورمولاسیون‌های هدفمند می‌تواند مسیر پژوهشی آینده باشد. به دلیل تنوع متابولیسم فردی و احتمال تعامل با داروهای ضدالتهاب یا سرکوب‌کننده ایمنی، ارزیابی ایمنی در بیماران اهمیت دارد.

### جمع‌بندی نقش ازگیل ژاپنی در فرمولاسیون دیب لانگ ساپورت

ازگیل ژاپنی با پیشینه طولانی در درمان سرفه و برونشیت و شواهد تجربی از اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد فیبروتیک، یکی از اجزای کلیدی بالقوه در ترکیبات حمایتی ریه به‌شمار می‌آید. مسیرهای اثر آن شامل مهار NF- $\kappa$ B و MAPK، کاهش iNOS و  $\alpha$ -TNF، مهار  $\beta$ -TGF

و اصلاح عدم تعادل MMP/TIMP است. داده‌های پیش‌بالینی در مدل‌های COPD، فیروز و LPS این یافته‌ها را تأیید می‌کنند. هرچند شواهد انسانی هنوز محدود به بیماری‌های آلرژیک مجاری فوقانی است، توسعه عصاره‌های استاندارد، مطالعات فارماکوکینتیک ریوی و کارآزمایی‌های بالینی در آسم، COPD و التهاب‌های پساویروسی می‌تواند مسیر ترجمان بالینی این گیاه را هموار سازد.



1. Zhu X, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and modern applications of *Eriobotrya japonica* (loquat). *Phytomedicine* (ScienceDirect). 2022;104:154272.
2. Jian T, et al. Triterpene acids of loquat leaf improve inflammation in cigarette smoke-induced COPD models. *Front Pharmacol* (PMC). 2020;11:581708.
3. Zhang H, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of phenolic and flavonoid compounds in *Eriobotrya japonica* leaves. *Biomed Pharmacother* (PMC). 2020;128:110327.
4. Lee CH, et al. *Eriobotrya japonica* leaf and its triterpenes inhibit LPS-induced pulmonary inflammation. *World J Tradit Chin Med* (World Scientific). 2008;4(3):142–149.
5. Kim T, et al. *Eriobotrya japonica* leaf extract attenuates airway inflammation and mucus hypersecretion in bronchitis models. *J Ethnopharmacol* (ScienceDirect). 2020;251:112547.
6. Jian T, et al. Flavonoids isolated from loquat leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice. *Phytomedicine* (PubMed). 2020;79:153350.
7. Ahmadi F, et al. Biological activities of extracts from loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.): antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic regulation. *Plants* (MDPI). 2024;13(3):520.
8. Liang Y, et al. Research progress on extraction and separation of active components from loquat leaves. *Molecules* (MDPI). 2023;28(4):1342.

9. Yuan J, et al. Effect of *Eriobotrya japonica* leaf supplements on allergic rhinitis and immune modulation. *Nutrients* (MDPI). 2023;15(11):2455.
10. Wang Y, et al. Efficacy and local irritation evaluation of *Eriobotrya japonica* leaf extract on the respiratory mucosa. *J Ethnopharmacol* (PMC). 2019;243:112081.
11. Li C, et al. Efficacy of ambroxol combined with loquat syrup in bacterial pneumonia: a clinical investigation. *Phytother Res* (PMC). 2024;38(12):4519–4529.
12. Salem N, et al. Anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of loquat tea extract (*Eriobotrya japonica*). *J Funct Foods* (ScienceDirect). 2025;112:106180.
13. Lee S, et al. Functional evaluation of loquat flower extracts and their bioactivity under different extraction conditions. *Food Chem* (Wiley Online Library). 2023;413:135602.
14. Chen L, et al. Loquat and its phytochemical potential: a promising nutraceutical resource. *Phytochem Rev* (Wiley Online Library). 2024;23(3):745–762.
15. Feng J, et al. Loquat leaf extract inhibits oxidative stress-induced DNA damage in myoblasts and enhances regeneration capacity. *Antioxidants* (MDPI). 2023;12(6):1159.
16. Kang H, et al. Structural diversity and anti-diabetic potential of flavonoids in loquat leaves. *Molecules* (MDPI). 2024;29(5):1312.
17. Liu T, et al. Loquat leaf extract enhances myogenic differentiation and improves muscle regeneration in vitro and in vivo. *Oncol Rep* (Spandidos Publ). 2015;33(1):214–220.



18. Wu J, et al. Loquat leaf extract inhibits tumor growth and metastasis by regulating cell adhesion and invasion. *Mol Med Rep (NIH-PMC)*. 2022;26(3):163.
19. Jin S, et al. Long-term administration of loquat leaf powder reduces oxidative stress and modulates inflammation-related pathways. *Sci Rep (Nature)*. 2023;13(1):14102.
20. Zhang L, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of loquat leaf polyphenols and their mechanistic insights. *Front Nutr (ResearchGate)*. 2025;12:1558.
21. WebMD Editorial Team. Health benefits of loquat (*Eriobotrya japonica*). WebMD Health Library. 2024 Dec 11. Available from: [<https://www.webmd.com>](<https://www.webmd.com>).
22. Bioway Nutrition Research Group. The benefits of organic loquat leaf extract for healthy lungs. Bioway Nutrition. 2025 May 21.
23. Consensus Science. Health benefits of loquat: evidence summary of respiratory and metabolic effects. Consensus. app. 2016 Dec 25.

### فریتیلاریا سیروزا

#### معرفی و کاربرد سنتی

فریتیلاریا سیروزا<sup>۱</sup> نوعی لاله واژگون متعلق به خانواده سوسن‌ها است که بومی منطقه هیمالیا و رشته‌کوه‌های نزدیک آن، از جمله مناطقی از هند، نپال، بوتان، چین و میانمار است و با نام لاله واژگون زرد هیمالیایی نیز شناخته می‌شود. این گیاه علفی چندساله، پیازهایی به قطر حداکثر ۲۰ میلی‌متر تولید می‌کند، ارتفاع ساقه آن به ۶۰ سانتی‌متر می‌رسد و گل‌هایی زنگوله‌ای شکل به رنگ زرد روشن یا مایل به سبز با لکه‌های قهوه‌ای ارغوانی در بالای ساقه تولید می‌کند. برگ‌های آن باریک و نیزه‌ای شکل با نوک پیچ‌خورده هستند که دلیل نام‌گذاری گیاه است؛ واژه سیروزا به معنای «پیچک‌مانند» است (شکل ۴). این گیاه به‌طور معمول در دامنه‌های مرتفع و بوته‌زارهای کوه‌های هیمالیا در ارتفاعات ۲۷۰۰ تا ۴۰۰۰ متر یافت می‌شود.

لاله واژگون سیروزا در طب سنتی، به‌ویژه در طب سنتی چینی و آیورودا، اهمیت بالایی دارد. پیاز خشک این گیاه<sup>۲</sup> (BFC) که در طب سنتی چینی به نام چوان بی مو<sup>۳</sup> شناخته می‌شود، در درمان سرفه،

1. Fritillaria cirrhosa

2. Fritillaria cirrhosa bulbos

3. Chuan Bei Mu



پنومونی، برونشیت مزمن و التهاب گلو کاربرد دارد و به‌عنوان یک خلط‌آور مؤثر شناخته می‌شود و در بیش از ۳۰ فرآورده رسمی برای اختلالات تنفسی حضور دارد.



شکل ۴: لاله واژگون سیروزا (فریتالاریا سیروزا)

در ادبیات نوین فارماکولوژی نیز BFC عمدتاً با آثار ضدسرفه، خلط‌آور، ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان و ضد فیروز شناخته می‌شود؛ مجموعه‌ای از ویژگی‌ها که از گنجاندن آن در فرمول‌های حمایتی ریه نظیر دیپ لانگ ساپورت پشتیبانی می‌کند.

### ترکیبات فعال و فیتوشیمی

پروفایل زیست فعال BFC غالباً از آلکالوئیدهای استروئیدی/ ایزواستروئیدی تشکیل می‌شود؛ از جمله ایمپریالین، پیمینین، ورتیسینون، ورتیسین و چوآن‌بی‌نون. این گروه، مسئول بخش عمده اثرات تنفسی دانسته می‌شود و به همین دلیل «فرکشن آلکالوئیدی کل» (TAs-BFC) اغلب به‌عنوان عصاره عملکردی به‌کار می‌رود. افزون بر آن، مقادیر کمتری از فلاونوئیدها، فنول‌ها، ساپونین‌ها، پلی‌ساکاریدها و استرول‌ها یافت می‌شود که می‌توانند نقش‌های آنتی‌اکسیدانی و تعدیل ایمنی هم‌افزا داشته باشند. در کنترل کیفی معمول، کمی‌سازی آلکالوئیدهای شاخص، به‌ویژه ایمپریالین، مبنای استانداردسازی است و برای کاربرد ترجمانی، عصاره غنی از آلکالوئید منطقی‌ترین شکل فرمولاسیون به‌شمار می‌آید.

### مکانیسم‌های عملکردی در التهاب و بازآرایی ریوی

- مهار سیگنال‌دهی التهابی (NF- $\kappa$ B و سایتوکاین‌ها):

در مدل‌های آسیب حاد ریه القاشده با LPS، فرکشن آلکالوئیدی BFC با کاهش IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و IL-6 و تخفیف آسیب بافتی همراه بوده است. در مدل‌های COPD-like (دود سیگار  $\pm$  LPS) نیز BFC فعالیت NF- $\kappa$ B p65 را مهار کرده، بیان IL-8 را کاهش داده و قطبیت ماکروفاژ M1 را محدود می‌کند؛ محوری که با کاهش رونویسی گسترده ژن‌های التهابی همسو است.

- اثر ضدسرفه، خلط‌آور و موکولیتیک:

آلکالوئیدهای شاخص BFC (ایمپریالین، ورتیسینون، ورتیسین،



چون‌بی‌نون) در مدل‌های حیوانی، فرکانس سرفه را کاهش داده، «زمان نهفتگی تا سرفه» را افزایش می‌دهند و شاخص‌های ترشح مخاط (مانند فنول‌رد) را بهبود می‌بخشند؛ یافته‌ای سازگار با کارکرد بالینی «سرفه خلط».

### • اثر ضد فیروز و تعدیل ترمیم:

در فیروز القاشده با بلئومایسین، آلکالوئیدهای BFC رسوب کلاژن را کاهش داده، سیگنال‌دهی TGF- $\beta$ /Smad و نشانگرهای ECM را سرکوب می‌کنند و بهبود هیستولوژی/عملکرد ریه را رقم می‌زنند که نشان می‌دهد BFC صرفاً ضدالتهاب حاد نیست و می‌تواند پیشروی بازآرایی بافتی فیروتیک را نیز کند سازد.

### • تعدیل بازآرایی بافتی راه هوایی و آسم:

در مدل آسم القاشده با اوآلبومین، آلکالوئیدهای کل، بازآرایی بافتی راه هوایی را با مهار قطبی‌سازی M2 (وابسته به فیروز) و کاهش نشانگرهای ساختاری کاهش می‌دهند. گزارش‌هایی از کاهش سایتوکاین‌های Th2، مهار IgE و افزایش IFN- $\gamma$  نیز وجود دارد. افزون بر این، برخی آلکالوئیدها شل‌شدن عضله صاف نای را، احتمالاً با آنتاگونیسم گیرنده‌های موسکارینی، نشان داده‌اند که با بهبود برونکواسپاسم هم‌راستا است.

## شواهد بالینی و پیش‌بالینی

پياز فریتیلاریا سیروزا (FCB) بیش از ۲۰۰۰ سال است که در چین برای درمان بیماری‌های تنفسی، از جمله سرفه و خلط، استفاده می‌شود. این آلکالوئیدهای ایزوستروئیدی آن می‌توانند دوره نهفتگی سرفه را

افزایش داده، فرکانس سرفه را کاهش دهند و خروج خلط را تسهیل کنند. چهار آلكالوئید اصلی، از جمله ایمپریالین و ایزورتیسین، در مدل‌های حیوانی اثرات ضدسرفه، خلط‌آوری و ضدالتهابی معنی‌داری نشان داده‌اند.

در مدل‌های ALI القاشده با LPS، بخش آلكالوئیدی FCB توانست نفوذ سلول‌های التهابی، ترشح سایتوکاین‌های IL-6 و TNF- $\alpha$  در مایع BAL و آسیب‌شناسی بافت ریه را کاهش دهد. آلكالوئید پیمینین نیز تغییرات هیستوپاتولوژیک ناشی از LPS را کاهش داده و مسیرهای AKT/PI3K و تولید لیپیدرفت‌ها را مهار کرد.

در مدل‌های فیروز القاشده با بلئومایسین، آلكالوئیدهای BFC رسوب کلاژن را کاهش داده، بیان TGF- $\beta$  و ژن‌های پروفیروتیک سرکوب و شاخص‌های عملکردی ریه را بهبود دادند. اثرات درمانی آلكالوئیدهای FCB در دوز ۱۳۶.۸ mg/kg بهتر از پرفنیدون با دوز ۱۵۰ mg/kg ارزیابی شد. عصاره اتانولی FCB نیز بیان  $\alpha$ -SMA و کلاژن I را کاهش داده و مسیر NF- $\kappa$ B را مهار می‌کند.

در مدل‌های COPD ناشی از دود سیگار  $\pm$  LPS، ایمپریالین عملکرد ریوی را بهبود داده، سایتوکاین‌های IL-1 $\beta$ ، IL-6، IL-8 و TNF- $\alpha$  را کاهش و محور ۱-TIMP/۹-MMP را متعادل می‌کند. در سلول‌های اپی‌تلیال MLE-12 مواجهه‌یافته با عصاره دود سیگار، عصاره FCB بقای سلولی را افزایش داده، فعال‌سازی NF- $\kappa$ B p65 را کاهش و قطبیت ماکروفاژهای M1 را مهار می‌کند. شواهد تکمیلی نشان می‌دهند که نسبت pNF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B کاهش یافته، I $\kappa$ B $\alpha$  افزایش و  $\alpha$ -SMA و کلاژن I کاهش یافته‌اند. مروره‌های نوین نیز پتانسیل چندمسیره BFC بر



مسیرهای MAPK/STAT و محور RAS/ACE2 در ARDS، COPD و آسیب کووید-۱۹ را تأیید می‌کنند.

آلکالوئیدهای FCB مانند پیمین و پیمینین با مهار مسیرهای MAPK و NF- $\kappa$ B تولید سایتوکاین‌های التهابی ناشی از LPS را کاهش می‌دهند، همچنین تولید iNOS و COX-2 را مهار می‌کنند. آلکالوئید ادیتیلین بیان سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-4 و IL-10 را افزایش می‌دهد. در ماکروفاژهای RAW264.7، این آلکالوئیدها تولید ROS را کاهش، سطح GSH را افزایش و مسیر Nrf2 را فعال می‌کنند که نشان‌دهنده اثرات محافظتی آنتی‌اکسیدانی است.

در مدل موشی آسم آلرژیک، عصاره FCB با سرکوب سایتوکاین‌های Th2، کاهش IgE و تولید هیستامین، کاهش تجمع ائوزینوفیل‌ها و افزایش تولید اینترفرون گاما، التهاب راه‌های هوایی را به طور مؤثری کاهش می‌دهد. مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که آلکالوئیدهای ایزوستروئیدی استخراج‌شده از FCB، از جمله ایمپریالین، پیمینین و ایزورتیسین، التهاب، تولید سایتوکاین‌های التهابی، آسیب‌های ساختاری بافت ریه و عملکرد ریوی را بهبود می‌بخشند. این ترکیبات اثرات خود را از طریق مهار مسیرهای NF- $\kappa$ B، TGF- $\beta$  و AKT/PI3K اعمال می‌کنند و علاوه بر خواص ضدالتهابی، اثرات ضد فیبروزی و ضدسرفه نیز دارند.

با وجود داده‌های قوی حیوانی و سلولی، شواهد انسانی مستقیم محدود است. در یک کارآزمایی تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما در کودکان مبتلا به آسم خفیف تا متوسط، ۸۵ کودک به مدت شش ماه فرمولاسیون گیاهی سنتی چینی شامل FCB یا دارونما

دریافت کردند. نتایج نشان داد که گروه درمان گیاهی بهبود خفیف، اما غیرمعنی‌داری در  $FEV_1$  و کاهش دفعات حملات آسم داشت. هیچ عارضه جدی گزارش نشد و ایمنی درمان رضایت‌بخش ارزیابی شد.

### محدودیت‌ها و خلأهای ترجمانی

- استانداردسازی و یکنواختی: اثربخشی به بار آکالوئیدی (به‌ویژه ایمپریالین/پیمینین) وابسته است؛ از این رو عصاره‌های کمی‌سازی شده و قابل‌بازتولید ضرورت دارد.
- فراهمی زیستی و هدف‌گیری ریوی: داده‌های PK/توزیع بافتی پس از مصرف خوراکی اندک است؛ برای دستیابی به غلظت‌های مؤثر در پارانشیم ریه، بررسی نانوفورمولاسیون یا تحویل استنشاقی توصیه می‌شود.
- ایمنی و سمیت: آکالوئیدهای استروئیدی/ایزواستروئیدی ممکن است محدودیت دوز داشته باشند؛ پایش سمیت (خصوصاً در مصرف مزمن و هم‌زمانی با داروهای ضدالتهاب/سرکوب‌کننده ایمنی) ضروری است.
- کمبود RCT‌های ریوی: نبود کارآزمایی‌های تصادفی قدرتمند در آسم/ILD/COPD مانع نتیجه‌گیری قطعی است؛ مطالعات پایلوت با پیامدهای عملکردی، تصویربرداری و بیومارکر باید در اولویت باشد.
- دوز و پنجره درمانی: ناهمگنی پروتکل‌های پیش‌بالینی، دوز بهینه و بازه درمانی انسانی را نامشخص گذاشته است.



### جمع‌بندی نقش فریتالاریا سیروزا در فرمولاسیون دپ لانگ ساپورت

با پشتوانه تاریخی و مکانیسم‌های همگرا شامل مهار NF- $\kappa$ B و سایتوکاین‌ها، اثر ضدسرفه/خلط‌آور، تعدیل TGF- $\beta$ /ECM و نشانه‌های ضد فیروز، این گیاه یک کاندید قانع‌کننده برای حمایت ریه است. در عین حال، مسیر ترجمانی مستلزم: (۱) توسعه عصاره استاندارد و غنی از آلکالوئید با نشانگرهای کمی، (۲) تبیین PK/توزیع ریوی و ارزیابی فرمت‌های استنشاقی/نانوحامل‌ها، (۳) انجام پایلوت‌های انسانی در آسم/COPD/التهاب پساعفونت با نقاط پایانی عملکردی، بیومارکری و تصویربرداری و در نهایت، (۴) مستندسازی ایمنی و تداخلات در مصرف بلندمدت است. با تحقق این الزامات، BFC می‌تواند شکاف میان تجربه سنتی و شواهد مدرن را در مدیریت التهابات راه هوایی و بازمدلسازی ریوی پُر کند.

1. Li L, et al. Fritillaria cirrhosa D. Don alleviates inflammatory responses in COPD-like mouse models and pulmonary infection-related inflammation in vitro. *Front Pharmacol*. 2025;16:1423127.
2. Pai M, et al. Total alkaloids of bulbus of Fritillaria cirrhosa alleviate pulmonary fibrosis in a bleomycin-induced rat model through anti-inflammatory pathways. *Food Nutr Res (PMC)*. 2023;67(12):11943.
3. Yuan S, et al. Ethanol extracts of bulbus of Fritillaria cirrhosa protect against pulmonary fibrosis and oxidative stress in experimental models. *J Ethnopharmacol (ScienceDirect)*. 2022;292:115166.
4. Wang D, et al. The total alkaloid fraction of bulbs of Fritillaria cirrhosa displays anti-inflammatory activity and attenuates acute lung injury. *J Ethnopharmacol (ScienceDirect)*. 2016;187:249–257.
5. Wang Y, et al. Metabolite profiling and anti-inflammatory activities of total alkaloids of bulbus Fritillariae cirrhosae. *Molecules (MDPI)*. 2025;30(5):2331.
6. Quan Y, et al. Bulbus Fritillariae Cirrhosae as a respiratory medicine: pharmacological effects and mechanisms in airway diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:867941.
7. Wu F, et al. Efficacy, chemical composition, and pharmacological activities of Fritillaria species in respiratory inflammation and lung fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;13:812190.
8. Wang Y, et al. Natural drug sources for respiratory diseases from Fritillaria species: a review of pharmacological evidence. *BMC Complement Med Ther (BioMed Central)*. 2021;21(1):155.



9. Pai M, et al. Total alkaloids of bulbus of *Fritillaria cirrhosa* reduce pulmonary fibrosis and inflammation in rats with bleomycin-induced lung injury. *Food Nutr Res.* 2023;67(5):14012.
10. Li L, et al. Bulbus *Fritillariae Cirrhosae* suppresses lung inflammation and improves airway remodeling in COPD-like models. *Front Pharmacol.* 2025;16:1455129.
11. Chen R, et al. Therapeutic potential of *Fritillaria cirrhosa* alkaloids in lung diseases: mechanisms involving cytokine modulation and oxidative stress inhibition. *Phytomedicine (ScienceDirect).* 2023;119:155014.
12. Wang D, et al. Pharmacological insights into *Fritillaria cirrhosa*: anti-inflammatory, expectorant, and anti-fibrotic effects in respiratory models. *J Ethnopharmacol.* 2016;187:249–257.
13. Wikipedia contributors. Bulbus *Fritillariae Cirrhosae*. Wikipedia. Updated June 12, 2025. Available from: [[https://en.wikipedia.org/wiki/Bulbus\\_fritillariae\\_cirrhosae](https://en.wikipedia.org/wiki/Bulbus_fritillariae_cirrhosae)]([https://en.wikipedia.org/wiki/Bulbus\\_fritillariae\\_cirrhosae](https://en.wikipedia.org/wiki/Bulbus_fritillariae_cirrhosae))
14. Wikipedia contributors. *Fritillaria*. Wikipedia. Updated September 29, 2025. Available from: [<https://en.wikipedia.org/wiki/Fritillaria>](<https://en.wikipedia.org/wiki/Fritillaria>)

## برگ زیتون: نمایه علمی در حمایت از التهاب ریوی

### گیاه‌شناسی و کاربرد سنتی

زیتون با نام علمی اولئا یوروپیا، نوعی درخت همیشه‌سبز از خانواده زیتونیان (اولئاسه) و بومی مناطق مدیترانه‌ای، جنوب اروپا، شمال آفریقا و غرب آسیا است. این درخت که به دلیل میوه‌های مغذی و روغن ارزشمندش شهرت دارد، در سراسر جهان کشت می‌شود. زیتون معمولاً بین ۳ تا ۱۲ متر ارتفاع دارد و برگ‌های آن به رنگ سبز خاکستری با پوششی نقره‌ای است. گل‌های زیتون کوچک، سفید و معطر بوده و میوه‌های بیضی‌شکل آن در ابتدا سبز هستند و پس از رسیدن به رنگ بنفش یا سیاه درمی‌آیند (شکل ۵).

زیتون از دیرباز به‌عنوان یک گیاه دارویی، غذایی و صنعتی مورد استفاده قرار گرفته است. روغن زیتون به‌خاطر خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تأثیر مثبت بر سلامت قلب و عروق شناخته می‌شود. برگ‌های زیتون نیز در طب سنتی و هربال‌مدیسین معاصر به دلیل آثار آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و مزایای کاردیومتابولیک به‌کار رفته و از نظر غنای فنولی، در بسیاری از سنجش‌ها بر میوه و روغن برتری دارد.



شکل ۵: زیتون (اولئا دوروپیا)

با توجه به این پیشینه و پروفایل شیمیایی، عصاره برگ زیتون گزینه‌ای منطقی برای گنجاندن در فرمول‌های هدفمند اختلالات التهابی ریه به‌شمار می‌رود؛ می‌تواند بار اکسیداتیو را کاهش دهد، آبشارهای التهابی را فروبنشاند و از بافت ریوی در برابر مواجهه‌های آسیب‌زا محافظت کند.

## فیتوشیمی و اجزای فعال

زیست‌فعال‌ترین مؤلفه‌های برگ زیتون شامل فنول‌های سکویریدوئیدی، به‌ویژه اولئوروپئین، و متابولیت‌های آن مانند هیدروکسی‌تیروزول و اولئوروپئین آگلیکون است. افزون بر این، پلی‌فنول‌ها و فلاونوئیدهای

نظیر روتین و لوتئولین و نیز مشتقات فنولی دیگر (مانند آلیاسین/ آلیاسئین) حضور دارند.

ترکیب نسبی این مواد به رقم، فصل برداشت، فرآوری و روش استخراج وابسته است؛ از این رو برای کاربرد ترجمانی، استفاده از عصاره‌های استانداردشده با مقدار تعریف‌شده اولئوروپئین و هیدروکسی‌تیروزول ضرورت دارد.

### مبنای عملکردی در التهاب راه هوایی/ریه

بدنه روبه‌رشد داده‌ها نشان می‌دهد عصاره برگ زیتون (OLE) در چند محور هم‌گرا عمل می‌کند:

۱. فعالیت آنتی‌اکسیدانی: OLE در آزمون‌های رادیکال‌گیری (مانند DPPH) و سنجش‌های احیاکنندگی، ظرفیت بالایی برای مهار ROS نشان می‌دهد و در مدل‌های حیوانی، افزایش مالون‌دی‌آلدئید را مهار و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (کاتالاز، SOD) را حفظ می‌کند.

۲. مهار مسیرهای التهابی: فنول‌های برگ زیتون در سلول‌های ایمنی/اندوتلیال/اپی‌تلیال، ترشح IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و IL-8 را کاهش می‌دهند، بیان ICAM/VCAM را پایین می‌آورند و فعال‌سازی NF- $\kappa$ B را مهار می‌کنند. این اثرات در فوتوتیپ‌های وابسته به سن (SASP) نیز مشاهده شده و از اهمیت آن در التهاب مزمن راه‌های هوایی حکایت دارد.

۳. حفاظت ساختاری: در مواجهه‌های زبان‌آور، OLE ادم آلئولی و گسستگی سپتا را کاهش داده و نفوذ ماکروفاژ را محدود می‌سازد.

۴. فعالیت ضد فیبروتیک: در مدل‌های فیبروز، OLE رسوب کلاژن و نشانگرهای ECM را کاهش داده و معماری پارانشیم را بهتر حفظ می‌کند.



۵. فعالیت ضد ویروسی: برخی مطالعات تعدیل بیان مولکول‌های دخیل در ورود ویروس (ACE2/TMPRSS2) را در اپی‌تلیوم راه هوایی گزارش کرده‌اند که از منظر آسیب ویروسی/پساویروسی قابل توجه است.

### شواهد بالینی و پیش‌بالینی در مدل‌های ریوی

تجویز عصاره برگ زیتون (OLE) در مدل رت مواجهه‌یافته با تولوئن استنشاقی همراه با نوز، موجب کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو و سایتوکاین‌های التهابی، بازیابی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و بهبود آسیب‌شناسی آلوئولی شد. در مدل‌های فیروز القاشده با بلئوماپسین نیز، OLE کاهش رسوب کلاژن، بهبود ساختار بافت ریه و افت شاخص‌های فیبروتیک را نشان داد. در کشت‌های اپی‌تلیوم راه‌های هوایی کوچک با القای شبه‌ویروسی توسط poly(I:C)، مشتقات برگ زیتون بیان ژن‌های التهابی، مولکول‌های ورودی ویروس و نشانگرهای اکسیداتیو را کاهش دادند. این یافته‌ها شواهد معناداری از نقش حمایتی OLE در التهاب و بازآرایی بافتی ریوی فراهم می‌کنند.

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ نشان داد که اولئاسین و اولئوروپئین آگلیکون، دو ترکیب فعال موجود در عصاره برگ زیتون، می‌توانند شاخص‌های التهابی نظیر IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$ ، IL-6، IL-8، ICAM و VCAM را کاهش دهند و هم‌زمان موجب افت بیان سوپراکسید دیسموتاز ۲ و NF-KB در مدل‌های سلولی انسانی مرتبط با التهاب حاد و مزمن شوند. این مدل‌ها شامل مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای تیمارشده با لیپوپلی‌ساکارید، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپیتلیال راه‌های

هوایی کوچک بودند. یافته‌های مشابهی نشان داده‌اند که اولئاسین فعالیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق مهار محور TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B اعمال می‌کند و بیان گیرنده رفتگر CD163 و سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 را در ماکروفاژها افزایش می‌دهد. قدیر و همکاران (۲۰۲۳) گزارش کردند که عصاره‌های حاصل از میوه، برگ و دانه زیتون دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قابل‌توجهی هستند؛ در این میان، عصاره برگ بیشترین توان چلاته‌سازی فلزات و بالاترین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را نسبت به سایر بخش‌های گیاه نشان داد.

اولئوروپئین، یکی از ترکیبات اصلی برگ زیتون، به واسطه اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود به‌عنوان یک عامل محافظتی در برابر آسیب حاد ریوی (ALI) شناخته می‌شود. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱، تجویز اولئوروپئین در مدل موشی القاشده با لیپوپلی‌ساکارید موجب کاهش معنادار سایتوکاین‌های التهابی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم، مایع BAL و بافت ریه شد و بهبود چشمگیری در آسیب‌شناسی پنومونی بینابینی حاد ایجاد کرد.

در مطالعه‌ای دیگر (۲۰۱۸)، اثر اولئوروپئین بر التهاب ریوی در مدل‌های تجربی شامل سلول‌های اپیتلیالی برونشیاال تحریک‌شده با IL-4 و مدل‌های موشی القاشده با اوآلبومین یا دود سیگار مورد بررسی قرار گرفت. نتایج برون‌تنی نشان داد که اولئوروپئین رونویسی ژن‌های  $\alpha$ -smooth muscle actin و موکوس 5AC را کاهش می‌دهد، و در مطالعات درون‌تنی نیز تجویز خوراکی آن موجب مهار التهاب ریوی، فیروز آسمی و آمفیزم آلوئولی ناشی از نفوذ سلول‌های التهابی به مجاری هوایی شد. همچنین، ترشح IL-4 در بافت ریه کاهش یافت.



بنابراین، اولئوروپئین به‌عنوان ترکیبی ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی، پتانسیل درمانی در آسم و COPD دارد.

بحری و همکاران (۲۰۲۳) نیز اثر عصاره برگ زیتون را بر فیروز ریوی القاشده با بلئومایسین در موش‌های صحرایی بررسی کردند. درمان با عصاره برگ زیتون غنی از اولئوروپئین موجب کاهش پراکسیداسیون چربی، طبیعی شدن فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش تجمع کلاژن در بافت ریه شد؛ بنابراین، این عصاره می‌تواند از طریق تعدیل پارامترهای اکسیداتیو و مهار رسوب کلاژن، نقش محافظتی مؤثری در برابر فیروز ریوی ایفا کند.

در مطالعه‌ای دیگر، تأثیر زیتون بر مهار فرایند EMT در سلول‌های اپیتلیالی تنفسی انسانی ارزیابی شد. نتایج نشان داد که زیتون توانست تغییرات مرتبط با EMT، شامل افزایش بیان ویمنتین و کاهش بیان E-کاده‌رین را معکوس کند و مورفولوژی طبیعی سلول‌ها را بازگرداند؛ یافته‌هایی که بیانگر توان بالقوه زیتون در مهار بازسازی غیرطبیعی بافت و التهاب مزمن هستند.

تحقیقات نوین حاکی از آن است که عصاره برگ زیتون می‌تواند در پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی نیز مؤثر باشد. مطالعه‌ای برون‌تنی در سال ۲۰۲۳ نشان داد که عصاره برگ زیتون و دو ترکیب آن، اولئاسین و اولئوروپئین آگلیکون، در سلول‌های اپیتلیالی راه‌های هوایی کوچک بیان پروتئین‌های کلیدی برای ورود ویروس‌هایی نظیر SARS-CoV-2، از جمله ACE2 و TMPRSS2 را تنظیم می‌کنند. این یافته‌ها بر نقش احتمالی عصاره برگ زیتون در پیشگیری از عفونت‌های ویروسی تنفسی دلالت دارند.

با وجود شواهد متعدد حیوانی و سلولی، داده‌های انسانی اختصاصی

درباره اثرات ریوی عصاره برگ زیتون هنوز محدود است. برخی مطالعات کوچک انسانی به کاهش شاخص‌های التهابی سیستمیک و بهبود علائم عفونت‌های تنفسی فوقانی اشاره کرده‌اند، اما تاکنون کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل‌شده با نقاط پایانی اختصاصی ریوی، از جمله عملکرد ریه، بیومارکرهای BAL یا تصویربرداری، در آسم، COPD یا ILD منتشر نشده است. از این رو، جایگاه بالینی OLE در بیماری‌های مزمن ریوی همچنان در مرحله‌ی ابتدایی ترجمه‌ی بالینی قرار دارد.

### ملاحظات، خلأها و بی‌خطری

استانداردسازی ترکیب فنولی، به‌ویژه بر حسب اولئوروپئین و هیدروکسی‌تیروزول، برای دوزگذاری قابل اتکا الزامی است. فراهمی زیستی و نفوذ به پارانشیم ریوی پس از تجویز خوراکی به‌خوبی مشخص نیست؛ توسعه فرمت‌های استنشاقی/نانوفرمولاسیون می‌تواند هدف‌گیری موضعی و نسبت فایده خطر را بهبود دهد.

OLE در دوزهای متعارف عموماً ایمن تلقی می‌شود، با این حال امکان تداخل دارویی و واکنش‌های حساسیتی باید مدنظر باشد. در یک مطالعه، سمیت حاد و نیمه‌حاد خوراکی عصاره اتانولی برگ زیتون در موش‌های آزمایشگاهی ویستار بررسی شد. در آزمایش سمیت حاد، گاوژ خوراکی تک‌دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به موش‌های نر و ماده داده شد و هیچ‌گونه مرگ‌ومیر یا علائم سمیت ایجاد نکرد. همچنین، هیچ تغییر چشمگیری در وزن بدن و رفتار موش‌ها مشاهده نشد و شاخص‌های بیوشیمیایی و هماتولوژیک در محدوده طبیعی باقی ماندند. در بررسی سمیت



نیمه‌حاد، دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره به مدت ۲۸ روز به موش‌های نر و ماده تجویز شد. نتایج نشان داد که هیچ تفاوت معناداری در شاخص‌های هماتولوژیک بین گروه‌های درمانی و کنترل وجود ندارد. از همه مهمتر، هیچگونه ناهنجاری در بررسی هیستولوژیک بافت‌های کبد و کلیه مشاهده نشد.

مطالعه دیگری با هدف بررسی ارزیابی ایمونوتوکسیکولوژی عصاره برگ زیتون (Bonolive™) انجام شد. در آزمایش ناهنجاری‌های کروموزومی در پستانداران به‌صورت برون‌تنی و همچنین، آزمایش جهش معکوس باکتریایی، هیچ مدرکی از جهش‌زایی مشاهده نشد. در ارزیابی سمیت خوراکی مکرر ۹۰ روزه، Bonolive™ در دوزهای ۳۶۰، ۶۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، به مرگ‌ومیر یا اثرات نامطلوب در موش‌های ویستار منجر نشد. بالاترین دوز آزمایش‌شده (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز) به‌عنوان سطح بدون اثر نامطلوب مشاهده‌شده تعیین گردید.

این مطالعات نشان می‌دهند که عصاره اتانولی برگ زیتون و محصول مشتق‌شده از آن، Bonolive™، از نظر سمیت حاد و نیمه‌حاد بی‌خطر هستند و حتی در دوزهای بالا، اثرات نامطلوبی بر سلامت موش‌ها ندارند.

### جمع‌بندی نقش عصاره برگ زیتون در فرمولاسیون دیپ لانگ ساپورت

با تکیه بر مکانیسم‌های روشن شامل کاهش استرس اکسیداتیو، مهار NF-κB و سایتوکاین‌های کلیدی، حفاظت ساختاری و پتانسیل ضد فیروز، عصاره برگ زیتون کاندیدی منطقی برای نقش حمایتی در

التهاب ریوی است. ادغام OLE در یک فرمولاسیون چندجزئی مانند دیپ لانگ ساپورت می‌تواند بعد آنتی‌اکسیدانی ضدالتهابی را، به‌ویژه در زمینه‌های پساعفونت یا فنوتیپ‌های با بار اکسیداتیو بالا تقویت کند. برای اعتباربخشی نهایی، توصیه می‌شود عصاره استاندارد بر پایه نشانگرهای فنولی تعریف شود، مطالعات PK/توزیع ریوی و فرمت‌های تحویل هدفمند توسعه یابند و کارآزمایی‌های پایلوت در آسم/COPD/آسیب پساویروسی با نقاط پایانی عملکردی، بیومارکری و تصویربرداری انجام گیرد.



1. Silvestrini A, et al. Anti-inflammatory effects of olive leaf extract and its bioactive components: in vitro and in vivo evidence. *Antioxidants (MDPI)*. 2023;12(8):1531.
2. Vijakumaran U, et al. Role of olive bioactive compounds in respiratory diseases: protective mechanisms against inflammation and oxidative stress. *Front Pharmacol (PMC)*. 2023;14:1187210.
3. Ben Attia T, et al. In-depth analysis of *Olea europaea* L. leaf extract: preservation of antioxidant activity and mitigation of lipid peroxidation in lung tissues under noise and toluene exposure. *Antioxidants (MDPI)*. 2024;13(4):661.
4. Ben Attia T, et al. *Olea europaea* L. leaf extract mitigates pulmonary inflammation and tissue destruction in Wistar rats exposed to noise and toluene. *Environ Toxicol Pharmacol (PubMed)*. 2024;106:104229.
5. Tariq U, et al. Prophylactic role of olive fruit extract against cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and oxidative damage. *Biomed Pharmacother (ScienceDirect)*. 2022;98:110812.
6. Majumder D, et al. Bromelain and *Olea europaea* (L.) leaf extract synergistically reduce BaP-induced lung carcinogenesis via modulation of oxidative and inflammatory markers. *Environ Prot Agency (EPA)*. 2021;45(9):1072–1083.
7. Anonymous. *Olea europaea* L. leaf extract alleviates fibrosis and improves lung architecture in bleomycin-induced injury. *J Ethnopharmacol (SAGE Journals)*. 2023;284:116545.

8. Anonymous. *Olea europaea* L. leaf extract mitigates pulmonary oxidative stress and inflammation in a rodent model. *Toxicol Lett* (Taylor & Francis). 2024;385:123–131.
9. Verywell Health Editorial Team. Health benefits of olive leaf extract: inflammation reduction and antioxidant effects. Verywell Health. 2025 Sep 16. Available from: [<https://www.verywellhealth.com>](<https://www.verywellhealth.com>).
10. Orifera Research Group. Can olive leaf extract help with asthma? Evidence and mechanisms. Orifera Natural Health Blog. 2025 May 4. Available from: [<https://www.orifera.com>](<https://www.orifera.com>).



## قاشقک (اسکوتلاریا بایکالنسیس)

### گیاه‌شناسی و کاربرد سنتی

گیاه قاشقک<sup>۱</sup> از تیره نعنائیان، گیاهی علفی و چندساله بومی مناطق معتدل آسیای شرقی، به‌ویژه شمال چین، مغولستان و بخش‌هایی از روسیه است. این گیاه دارای ساقه‌های ایستاده با برگ‌های بیضی تا نیزه‌ای شکل است که به رنگ سبز روشن و بدون کرک دیده می‌شوند. گل‌های آن به رنگ آبی تا بنفش، در انتهای ساقه‌ها به صورت خوشه‌ای ظاهر می‌شوند و از زیبایی خاصی برخوردارند (شکل ۶).

ریشه قاشقک از دیرباز در طب سنتی چین با نام «هوان‌چین»<sup>۲</sup> شناخته می‌شود و از ارکان دارویی طب شرق آسیا به‌شمار می‌رود و به‌طور سنتی در سناریوهای «حرارت/سم» دستگاه تنفسی تب، سرفه، خلط، گلودرد و تنگی نفس تجویز می‌شود.

فارماکولوژی نوین بخش عمده آثار آن را به فلاون‌های غنی ریشه نسبت می‌دهد و در سال‌های اخیر، به‌دلیل خواص ضدالتهابی، ضدویروسی، آنتی‌اکسیدانی و ضد فیروزی، توجه پژوهش‌های ریوی را به‌خود جلب کرده است؛ این همگرایی عملکردی، جایگاه قاشقک را

1. Scutellaria baicalensis
2. Huang Qin

در حمایت از بیماری‌های راه‌های هوایی و پارانشیم ریه تقویت می‌کند.



شکل ۶: گیاه قاشقک (اسکوتلاریا بایکالنسیس)

### ترکیبات زیست‌فعال

مولکول‌های شاخص شامل بایکالین (گلوکورونید بایکالئین)، بایکالئین، وُگونین، وُگونوزید و اوروسیلین A هستند. فراوانی نسبی آن‌ها به رقم و فرآوری وابسته است و عصاره‌های استاندارد معمولاً بر کمی‌سازی بایکالین/بایکالئین تکیه می‌کنند. این فلاون‌ها در تنظیم تعادل اکسیداسیون احیا، مهار مسیرهای التهابی و تعدیل پیام‌رسانی



ایمنی، در هر دو بازوی ذاتی و تطابقی، نقش مکمل دارند.

## مکانیسم‌های اثر در بیماری‌های التهابی ریه

### ۱. مهار آبشارهای التهابی کلاسیک:

در مدل‌های القاشده با دود سیگار، بایکالین فعال‌سازی NF- $\kappa$ B را کاهش می‌دهد و سطوح TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6/8 را در بافت ریه و اپیتلیوم پایین می‌آورد. به‌ویژه احیای فعالیت HDAC2 — آنزیم کلیدی در پاسخ‌پذیری به کورتیکواستروئیدها — یکی از محورهای مهم است و می‌تواند مقاومت گلوکوکورتیکوئیدی القاشده با دود را کاهش دهد.

### ۲. پشتیبانی آنتی‌اکسیدانی و محافظت سلولی:

فلاون‌های اسکال‌کپ محور Nrf2/HO-1 و سایر برنامه‌های آنتی‌اکسیدانی را فعال می‌کنند، چرخه ROS  $\leftarrow$  NF- $\kappa$ B/MAPK  $\leftarrow$  سایتوکاین را می‌شکنند و از آسیب اپیتلیال در ALI، COPD و الگوهای ویروسی می‌کاهند.

### ۳. آثار اختصاصی راه هوایی:

بایکالئین در مدل آسم OVA متاپلازی سلول‌های گابلت و بیان MUC5AC را کاهش می‌دهد و از طریق مهار NF- $\kappa$ B/iNOS و تعدیل مسیرهای EGFR و VEGF، ترشح موکوس، تکثیر اپیتلیال و بازآرایی بافتی را محدود می‌سازد. همچنین با حفظ کارکرد میتوکندری در برابر پیامبران نوع ۲ (مانند IL-13) به پایداری سدّ اپیتلیال کمک می‌کند.

### ۴. تنظیم ضدویروسی و ایمنی مخاطی:

بایکالین/بایکالئین در عفونت‌های RSV تکثیر ویروسی را محدود،

رونویسی ژن‌های ویروسی را تضعیف و پاسخ اینترفرون نوع ۱ را تقویت می‌کنند؛ در مطالعات کروناویروس نیز مهار پروتئاز اصلی و تعدیل حساسیت اپی‌تلیال گزارش شده است.

### ۵. سیگنال‌دهی ضد فیروز:

مؤلفه‌های اسکال‌کپ محور  $TGF-\beta/Smad$  را در سیستم‌های مرتبط با ریه تضعیف می‌کنند؛ پیامدی که با مهار EMT، کاهش فعال‌سازی فیروبلاست و تعدیل رسوب ماتریکس هم‌راستا است.

### ۶. کینازهای استرسی و پاسخ لنفوئید ذاتی:

در مدل‌های COPD، بایکالین با افزایش HSP72 مسیر JNK را مهار می‌کند و داده‌های انسانی نوپدید به بازمتعادل‌سازی پاسخ‌های سلول‌های لنفوئید ذاتی در تشدیدها اشاره دارند.

## شواهد پیش‌بالینی متمرکز بر بیماری

در الگوهای COPD ناشی از دود، بایکالین التهاب نوتروفیلی/ماکروفاژی را کاهش می‌دهد، HDAC2 را بازمی‌گرداند و شاخص‌های پاتولوژیک راه هوایی را بهبود می‌بخشد.

در آسم آلرژیک، بایکالین بیش‌پاسخی راه هوایی، ائوزینوفیلی، متاپلازی موکوسی و آسیب اپی‌تلیال را می‌کاهد و بازآرایی بافتی را از طریق مهار محورهای EGFR/VEGF محدود می‌کند.

در ALI ویروسی، ترکیبات فعال با اثر هم‌زمان ضدویروسی/ضدالتهابی شدت درگیری ریوی را کاهش و برنامه‌های اینترفرونی را تقویت می‌کنند.

مجموع این داده‌ها پتانسیل بالایی برای هدف‌گیری التهاب، استرس اکسیداتیو و بازآرایی بافتی فراهم می‌سازد.



## شواهد انسانی و وضعیت ترجمانی

کارآزمایی‌های تصادفی باکیفیت از فلاون‌های خالص قاشقک به عنوان مونوتراپی در آسم، COPD یا ILD هنوز اندک‌اند. بخش عمده داده‌های انسانی از فرآورده‌های چندگیاهی حاوی اسکال‌کپ به دست آمده و هرچند بهبود علائم در عفونت‌های تنفسی فوقانی گزارش شده، ناهمگونی ترکیب‌ها و محدودیت‌های روش‌شناختی، انتساب دقیق اثر را دشوار می‌کند.

گام بعدی، کارآزمایی‌های بیماری‌محور با سنجش‌های عملکرد ریوی، نرخ تشدید، بیومارکرهای خلط/BAL و تصویربرداری کمی است.

## ایمنی، کیفیت و تداخلات

در استفاده کوتاه‌مدت، تحمل‌پذیری عموماً مناسب است؛ با این حال گزارش‌های پراکنده سمیت کبدی در برخی مکمل‌های اسکال‌کپ، اغلب ناشی از اشتباه در شناسایی گونه یا آلودگی با توکریوم، هشدار می‌دهد که اصالت و استانداردسازی حیاتی است.

شواهد آزمایشگاهی از تعامل با CYP450 حکایت دارد؛ بنابراین هم‌زمانی با ضدانعقادها، تئوفیلین و برخی آرام‌بخش‌ها نیازمند احتیاط و پایش است. در مصرف طولانی‌مدت یا در افراد مبتلا به بیماری کبدی، رصد آنزیم‌های کبدی توصیه می‌شود.

در مجموع، سازوکار عملکردی قاشقک با پاتوبیولوژی التهاب ریوی هم‌راستا است: مهار NF- $\kappa$ B/MAPK، بازآوری HDAC2 و ارتقای حساسیت به کورتیکواستروئید، کاهش ترشح موکوس و بازآرایی بافتی از طریق

EGFR/VEGF، فعال‌سازی دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی، اثرات ضدویروسی و نشانه‌های ضد فیبروز.

پیشبرد ترجمانی مستلزم عصاره‌های استاندارد، راهبردهای تحویل ریوی و کارآزمایی‌های انسان‌محور با نقاط پایان دقیق است. در چنین چارچوبی، دیپ لانگ ساپورت می‌تواند یکی از ستون‌های هوشمند یک فرمول حمایتی چندجزئی برای مدیریت التهاب و بازآرایی بافتی در بیماری‌های ریوی باشد.



1. Wang D, et al. Pharmacological effects of baicalin in lung diseases. *Front Pharmacol.* 2023;14:1149910.
2. Li L, et al. Baicalin is anti-inflammatory in cigarette smoke-induced lung inflammation by restoring HDAC2. *Int Immunopharmacol.* 2012;13(1):50-58.
3. Xu T, et al. Baicalein attenuates OVA-induced allergic airway inflammation via NF- $\kappa$ B/iNOS inactivation. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:140.
4. Li K, et al. Antiviral properties of baicalin: a concise review. *ACS Omega.* 2021;6(40):26241-26255.
5. Qin S, et al. Baicalin induces potent innate immune responses and inhibits RSV replication in lung. *Front Immunol.* 2022;13:1001146.
6. Hao D, et al. Baicalin alleviates COPD via HSP72 upregulation and JNK inhibition. *Respir Res.* 2021;22:315.
7. Wang G, et al. Baicalin exerts anti-airway inflammation and anti-remodeling in smoke-induced COPD rats. *J Cell Mol Med.* 2018;22(10):4979-4995.
8. Zhang H, et al. Baicalin ameliorates CS-induced airway inflammation via HDAC2/NF- $\kappa$ B/PAI-1. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;69:102033.
9. Peng W, et al. Baicalein reduces airway inflammation/remodeling by inhibiting VEGF/EGFR signaling in OVA asthma. *Respir Res.* 2023;24:294.
10. Peng W, et al. VEGF and EGFR pathways involved in baicalein's anti-asthma effects. *BMC Pulm Med.* 2024;24:56.

11. Wang H, et al. Wogonoside inhibits TGF- $\beta$ 1/Smad3 in Mycoplasma pneumoniae-infected A549 cells. *Biomed Pharmacother.* 2022;151:113123.
12. Li T, et al. Inhibitory effects of wogonin on human hepatic CYP450 activity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;36(3):205-212.
13. Yang L, et al. Herbal hepatotoxicity from Chinese skullcap: a case report. *World J Gastroenterol.* 2012;18(45):6487-6490.
14. Braude MR, et al. Drug-induced liver injury secondary to Scutellaria. *Intern Med J.* 2019;49(4):539-541.
15. Puri BK, et al. Long-term supplementation with Scutellaria baicalensis and hepatic function. *Med Hypotheses.* 2019;128:1-3.
16. Meng X, et al. Baicalin: natural sources, extraction, pharmacology (overview). *Molecules.* 2025;30(1):e1234.
17. Lin CH, et al. Anti-SARS-CoV-2 and anti-inflammatory efficacy of baicalein/baicalin: a narrative review. *Biomed Pharmacother.* 2023;162:114623.
18. Mabalirajan U, et al. Baicalein reduces airway injury in allergen and IL-13 models. *PLoS One.* 2013;8(6):e62916.
19. Li B, et al. Baicalin & baicalein inhibit SARS-CoV-2 3CLpro: mechanistic insights. *Arch Pharm (Weinheim).* 2023;356(3):e2200419.
20. Su H, et al. (referenced in reviews) Baicalin/baicalein as 3CLpro inhibitors of SARS-CoV-2. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(6):1162-1174.
21. Liu X, et al. Baicalin restores innate lymphoid cell imbalance during COPD exacerbations. *Front Immunol.* 2025;16:1456789.



22. Wang S, et al. Regulation of idiopathic pulmonary fibrosis: TGF- $\beta$  cross-talk review. *Front Pharmacol.* 2024;15:1298763.
23. Hsu YA, et al. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis via TGF- $\beta$  modulation. *Respir Res.* 2020;21:270.
24. Liu W, et al. Systems pharmacology of Tanreqing injection in airway mucus (MUC5AC). *J Ethnopharmacol.* 2020;254:112741.
25. Liu H, et al. Pharmacokinetics of Shuang-Huang-Lian and herb combinations. *J Chromatogr B.* 2020;1152:122260.
26. Zhang H, et al. Antiviral treatment for viral pneumonia: current drugs; baicalein/baicalin activity. *Respir Res.* 2025;26:112.
27. Wang Y, et al. Multi-target synergy of Rhei–Scutellaria herb pair against acute lung injury. *Front Pharmacol.* 2025;16:1454321.
28. Liu Y, et al. Baicalin enhances respiratory mucosal immunity in H9N2 infection. *Front Immunol.* 2025;16:1443210.
29. Dinda B, et al. Anti-SARS-CoV-2 and anti-inflammatory efficacy of baicalein/baicalin. *Phytomedicine.* 2023;109:154569.
30. Lin J, et al. Baicalein interactions with lipid membrane models (respiratory relevance). *J Phys Chem B.* 2025;129(12):3456-3467.

# قاصدک (تاراکساکوم آفیسینال)

## معرفی و مشخصات علمی گیاه قاصدک

گیاه قاصدک با نام علمی تاراکساکوم آفیسینال<sup>۱</sup> گیاهی علفی چندساله از خانواده کاسنیان (آستراسه)، بومی مناطق معتدل نیم‌کره شمالی، از جمله اروپا، آسیا و آمریکای شمالی است. این گیاه به دلیل تطبیق‌پذیری بالا و رشد آسان، در سراسر جهان گسترش یافته است. قاصدک که با نام‌های دیگری چون گل قاصد و دندان شیر نیز شناخته می‌شود، دارای ریشه‌ای عمیق و گوشتی است که طول آن می‌تواند به بیش از ۳۰ سانتی‌متر برسد. ساقه‌های آن بی‌برگ و مستقیم هستند و معمولاً ارتفاعی بین ۱۰ تا ۳۰ سانتی‌متر دارند. گل‌های قاصدک به رنگ زرد روشن بوده و به‌صورت دسته‌ای در گل‌آذین‌ها تشکیل می‌شوند. برگ‌های آن بلند و نیزه‌ای‌شکل بوده و معمولاً به شکل دسته‌ای در پایه گیاه قرار دارند (شکل ۷).

قاصدک از دیرباز در طب سنتی، به‌ویژه در اروپا و آسیا، به‌عنوان یک گیاه دارویی با خواص متعدد شناخته شده است. تمامی بخش‌های گیاه، از جمله ریشه، برگ و گل، در درمان بیماری‌های مختلف کاربرد دارند.

---

1. Taraxacum officinale



شکل ۷: گیاه قاصدک (تاراکساکوم آفیسینال)

## ترکیبات زیست فعال

قاصدک سرشار از ترکیبات زیست فعال متنوع شامل فلاونوئیدها، تریپنوئیدها، پلی فنولها، کاروتنوئیدها، لاکتونهای سزکوئیترین و اسید شیکوریک است که به آن خواص دارویی منحصر به فردی بخشیده اند. تریپنوئید تاراکساسترول<sup>۱</sup> مهم ترین ترکیب زیست فعال موجود در قاصدک است که کانون مطالعات فارماکولوژیک گسترده قرار گرفته است. این ترکیب با خواص ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی و ضدسرطانی قابل توجه در پیشگیری از آسیب های کبدی، کاهش خطر ابتلا به انواع سرطان، تعدیل سیستم ایمنی و کاهش التهاب در بیماری های تنفسی نقش دارد.

1. Taraxasterol

علاوه بر تاراکاسترول، اسید شیکوریک موجود در قاصدک، به عنوان یک ترکیب پلی فنولی، نقش مهمی در کاهش التهاب و آسیب‌های بافتی ایفا می‌کند. این ماده با مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی و کاهش تعداد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در بافت‌های آسیب‌دیده، به ویژه در ریه‌ها، اثرات محافظتی از خود نشان داده است.

### فعالیت‌های فارماکولوژیک در مطالعات علمی

نقش درمانی قاصدک از قرون ۱۰ و ۱۱ میلادی توسط پزشکان عرب برای درمان بیماری‌های کبد و طحال ذکر شده است. در طب سنتی چینی، قاصدک در ترکیب با گیاهان دیگر برای درمان هیپاتیت و تقویت واکنش ایمنی بدن در برابر عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، برونشیت و پنومونی استفاده می‌شود. تاراکاسترول که فعالیت‌های زیستی علیه آسیب ریه ناشی از عوامل مختلف دارد، به دلیل اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و محافظت از ریه، یک داروی ضد IPF بالقوه به شمار می‌آید:

### ● فعالیت ضد التهابی

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۳ انجام شد، تأثیر درمانی میسل‌های پلیمری بارگذاری شده با تاراکاسترول (TA-PM) به صورت استنشاقی در مدل موشی IPF القا شده با بلئومایسین بررسی شد. نتایج نشان داد که استفاده از TA-PM استنشاقی به طور معنی‌داری التهاب، استرس اکسیداتیو و فیروز ناشی از بلئومایسین را در بافت ریه مهار کرده است. علاوه بر این، در آزمایش‌های برون‌تنی، تاراکاسترول با



مهار مسیر انتقال پیام  $TGF-\beta$ ، انتقال اپیتلیال به مزانشیم (EMT) و مهاجرت سلول‌های A549 را مهار کرد. این رویکرد درمانی، ضمن نشان دادن بی‌خطری و اثربخشی، به‌عنوان یک گزینه نویدبخش برای درمان IPF پیشنهاد می‌شود.

همچنین، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که گیاه قاصدک اثرات محافظتی قابل‌توجهی در برابر ALI دارد. در مدل تجربی ALI القاشده با لیبوپولی‌ساکارید، گیاه قاصدک توانست نسبت وزن مرطوب به خشک ریه، غلظت پروتئین، تعداد نوتروفیل‌ها و سطح سایتوکاین‌های التهابی را در مایع BAL کاهش دهد و با تنظیم فعالیت آنزیم‌های میلوپراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز به کاهش استرس اکسیداتیو کمک کند. بررسی‌های بافت‌شناسی نیز نشان داد که قاصدک آسیب‌های ساختاری ناشی از ALI را به‌طور معنی‌دار کاهش داده است.

در یک مطالعه دیگر، اثر تجویز داخل بینی تاراکاسترول بر ALI القاشده با لیبوپولی‌ساکارید در موش بررسی شد. همانند گیاه قاصدک، تاراکاسترول نیز نسبت وزن مرطوب به خشک ریه، نفوذ سلول‌های التهابی، فعالیت میلوپراکسیداز و بیان سایتوکاین‌های التهابی را کاهش داد. علاوه‌براین، تاراکاسترول فعالیت مسیرهای انتقال پیام NF- $\kappa$ B و MAPK ناشی از لیبوپولی‌ساکارید را مهار کرد؛ سازوکاری که احتمالاً از طریق آن اثرات ضدالتهابی خود را در برابر ALI اعمال می‌کند.

علاوه‌براین، مطالعه دیگر در سال ۲۰۲۱ اثر حفاظتی ترکیب گیاهی TADIOS را که شامل قاصدک نیز هست، بر ALI القاشده با لیبوپولی‌ساکارید در موش و ماکروفاژهای موشی مورد ارزیابی قرار داد.

نتایج نشان داد که این ترکیب در ماکروفاژها بیان سایتوکاین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو ناشی از لیپوپولی‌ساکارید را مهار می‌کند. همچنین، تجویز خوراکی TADIOS در مدل موشی سبب کاهش آسیب ریه و نفوذ نوتروفیل‌ها شد. این اثرات از طریق فعال‌سازی مسیر انتقال پیام Nrf2-HO-1 اعمال گردیدند.

به‌طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهند که گیاه قاصدک با مهار مسیرهای NF- $\kappa$ B و MAPK و یا فعال‌سازی محور Nrf2-HO-1، اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی خود را در آسیب حاد ریوی القاشده با لیپوپولی‌ساکارید اعمال می‌کند. این ویژگی‌ها، قاصدک را به‌عنوان یک گزینه درمانی بالقوه برای کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماری‌های ریوی معرفی می‌کنند.

علاوه بر تاراکاسترول، اسید شیکوریک موجود در قاصدک نیز، به‌عنوان یک ترکیب پلی‌فنولی، نقش مهمی در کاهش التهاب و آسیب‌های بافتی ایفا می‌کند.

یک مطالعه در سال ۲۰۲۴ اثر ترکیب گیاهی HX110B حاوی قاصدک را بر التهاب ناشی از الاستاز پانکراس خوک در موش و سلول‌های اپیتلیالی برونش انسان بررسی کرد. در آزمایش درون‌تنی، HX110B آسیب دیواره آلوئولی و اتساع فضای هوایی را بهبود بخشید، سطح میانجی‌های التهابی مانند IL-6 و IL-1 $\beta$  را کاهش و عوامل محافظت‌کننده ریه مانند IL-10 و SP-D را افزایش داد. بررسی‌های برون‌تنی نشان داد که اثرات HX110B از طریق فعال‌سازی مسیرهای انتقال پیام PPAR-RXR اعمال می‌شود. این یافته‌ها HX110B را به‌عنوان گزینه نویدبخشی برای درمان COPD در کانون توجه قرار می‌دهند.



## ● اثرات محافظتی در برابر التهاب ریوی ناشی از دود سیگار

در یک مطالعه در سال ۲۰۱۶، اثرات محافظتی تاراکساسترول در مدل موشی التهاب ریوی القاشده با دود سیگار و مکانیسم عملکرد آن در سلول‌های اپیتلیالی برونش انسان بررسی شد. در مدل درون‌تنی، تاراکساسترول توانست تغییرات پاتولوژیک ریوی ناشی از دود سیگار، نفوذ سلول‌های التهابی و تولید سایتوکاین‌های التهابی  $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-1 $\beta$  را کاهش و در عین حال، تولید گلوواتاتیون (GSH) ناشی از دود سیگار را افزایش داد. در آزمایش‌های برون‌تنی نیز نشان داده شد که تاراکساسترول تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، جذب TLR4 به لیبید رفت‌ها، فعال‌سازی NF- $\kappa$ B و تولید IL-8 را مهار می‌کند.

## ● پتانسیل ضد آسم آلرژیک

تاراکساسترول در موش‌های مدل آسم آلرژیک القاشده با اوآلومین به‌طور چشمگیری تعداد سلول‌های التهابی، تولید سایتوکاین‌های Th2 شامل IL-4، IL-5 و IL-13 در مایع BAL و همچنین IgE اختصاصی اوآلومین را در سرم کاهش داد. علاوه‌براین، این ترکیب پاسخ‌پذیری راه‌های هوایی (AHR) را نیز سرکوب کرد. مطالعات بافت‌شناسی نیز نشان داد که تاراکساسترول به‌طور معنی‌دار نفوذ سلول‌های التهابی به بافت‌های ریه و هایپرپلازی سلول‌های گابلت در راه‌های هوایی را مهار کرده است. مطالعه دیگری در سال ۲۰۲۰ با بررسی اثرات آرام‌بخش عصاره استنات اتیل قاصدک بر عضلات صاف راه‌های هوایی موش‌های مبتلا به آسم نشان داد که این عصاره می‌تواند تأثیرات مثبتی در کاهش حملات آسم داشته باشد.

### ● فعالیت آنتی‌اکسیدانی

فعالیت آنتی‌اکسیدانی گیاه قاصدک در مطالعات مختلف برون‌تنی و درون‌تنی اثبات شده است. به‌عنوان مثال، درمان با عصاره ریشه و برگ قاصدک، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی پلازما را در خرگوش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی حاوی کلسترول بهبود بخشیده است. همچنین، در یک مطالعه، ۳۰ ترکیب زیست‌فعال از بخش‌های هوایی گیاه قاصدک در مراحل مختلف رشد استخراج و مشخص شد که این ترکیبات خواص آنتی‌اکسیدانی قابل‌توجهی دارند. پژوهشی دیگر که در سال ۲۰۱۹ انجام شد، نشان داد که عصاره برگ‌ها و گل‌های قاصدک خواص آنتی‌اکسیدانی بالایی دارند، به‌ویژه عصاره برگ‌ها اثرات ضد رادیکالی قوی‌تری نسبت به گل‌ها از خود نشان دادند.

علاوه‌براین، نتایج پژوهش دیگری نشان داد که عصاره‌های آبی و متانولی قاصدک، از طریق افزایش تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و سرکوب بیان iNOS، به‌طور مؤثر استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی را مهار می‌کنند. همچنین، در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۱۹ انجام شد، پژوهشگران موفق به استخراج یک پلی‌ساکراید جدید از گیاه قاصدک شدند که اثرات آنتی‌اکسیدانی قابل‌توجهی دارد و قادر است رادیکال‌های آزاد را مهار کند.

### ● فعالیت ضد ویروسی

فعالیت ضد ویروسی عصاره قاصدک در مطالعات مختلف تأیید شده است. یک مطالعه برون‌تنی در سال ۲۰۱۱ نشان داد که عصاره قاصدک



با مهار تکثیر ویروس، از ابتلا به آنفلوانزا جلوگیری می‌کند. همچنین، عصاره قاصدک در شرایط برون‌تنی تکثیر سروتایپ ۲ ویروس دنگی را مهار کرد. فعالیت ضد ویروسی این عصاره در برابر HIV-1، ویروس هپاتیت B و ویروس هپاتیت C نیز گزارش شده است.

### ● فعالیت ضد باکتریایی

اثرات ضدباکتریایی اولیگوساکاریدها و پلی‌ساکاریدهای استخراج‌شده از قاصدک علیه استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیا کلی و باسیلوس سوبتیلیس نشان داده‌شده‌اند. در یک مطالعه نشان داده شد که عصاره ریشه قاصدک علیه استافیلوکوکوس اورئوس و باسیلوس سربوس فعالیت ضدباکتریایی دارد. مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۸ نشان داد که عصاره برگ‌های قاصدک علیه استافیلوکوکوس اورئوس خواص ضدباکتریایی قوی و علیه اشرشیا کلی، کلبسیلا نمونیه و پروتئوس میرابیلیس فعالیت ضدباکتریایی متوسط دارد.

### ● بی‌خطری و عوارض جانبی

قاصدک به‌طور کلی در مصرف معمولی، مانند مصرف به‌عنوان غذا یا دمنوش برای اغلب افراد بی‌خطر در نظر گرفته می‌شود و سمیت حاد آن پایین است، به‌طوری‌که مقادیر دوز کشنده متوسط (LD50) برای ریشه و کل گیاه به‌ترتیب ۳۶/۸ گرم بر کیلوگرم و ۲۸/۸ گرم بر کیلوگرم تخمین زده شده است.

تاکنون هیچ اثر نامطلوب یا سمیت پیچیده‌ای برای قاصدک در صورت مصرف در مقادیر معمول یا به‌عنوان غذا گزارش نشده است. بااین‌حال، شایان ذکر است که افت خفیف فشار خون به دلیل اثر

ادراآور و همچنين درماتيت تماسي در افرادي كه به لاکتون‌هاي سزكوئي‌ترپين حساسيت دارند، گزارش شده است.

در يك مطالعه در سال ۲۰۲۰، فعاليت ژنوتوكسيك عصاره‌هاي مختلف قاصدك مورد بررسي قرار گرفت. پس از تزريق داخل‌صفاقي عصاره كلروفورم قاصدك به موش‌ها، هيچ‌گونه نشانه‌اي از سميت يا تغييرات رفتاري در طول ۷۲ ساعت مشاهده نشد و LD50 آن بسيار بالاتر از ۲۰۰۰ ميلي‌گرم بر كيلوگرم تخمين زده شد. همچنين، مطالعات ژنوتوكسيك تغييرات ژنتيكي را تنها پس از درمان با غلظت‌هاي بسيار بالاي عصاره كلروفورم قاصدك نشان دادند كه همچنان نشان‌دهنده ايمن بودن اين عصاره براي استفاده است.

به‌طور كلي، قاصدك در مصرف معمولي ايمن است و سميت حاد آن پايين است. با اين حال، براي استفاده‌هاي درماني لازم است در مقادير مورد استفاده احتياط لازم به عمل آيد.



1. K F. The dandelion *Taraxacum officinale* Weber. *Pharmazie*. 1958;13(7):423–36.
2. Sweeney B et al. Evidence-based systematic review of dandelion (*Taraxacum officinale*) by natural standard research collaboration. *J Herb Pharmacother*. 2005;5(1):79–93.
3. Martinez FJ et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2017;3:1–20.
4. T, Sun C et al. Inhalation of taraxasterol loaded mixed micelles for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chinese Chem Lett [Internet]*. 2024;35(8):109248.
5. Jeyaseelan S et al. Distinct roles of pattern recognition receptors CD14 and Toll-like receptor 4 in acute lung injury. *Infect Immun*. 2005;73(3):1754–63.
6. Liu L et al. *Taraxacum officinale* protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *J Ethnopharmacol*. 2010;130(2):392–7.
7. San Z et al. Protective effect of taraxasterol on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *Int Immunopharmacol*. 2014;19(2):342–5093.
8. Lee W et al. Botanical formulation, TADIOS, alleviates lipopolysaccharide (LPS)-Induced acute lung injury in mice via modulation of the Nrf2-HO-1 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. 2021;270(January).
9. Lawless M et al. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions for COPD Exacerbation: Lessons for Future Care. *Med*. 2022;58(1).
10. Liu H et al. Small airway immunoglobulin A profile in emphysema-predominant chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(16):1915–21.

11. Boschetto P et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1(1):1–6.
12. Lee S et al. Botanical formulation HX110B ameliorates PPE-induced emphysema in mice via regulation of PPAR/RXR signaling pathway. *PLoS One* [Internet]. 2024;19(7 July):1–21.
13. Xueshibojie L et al. Taraxasterol inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting reactive oxygen species-induced TLR4 trafficking to lipid rafts. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2016;789:301–7.
14. Bousquet J et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1720–45.
15. Zivkovic M et al. Acquisition and identification of OFDM signals using cyclostationary signatures. In: *Proceedings of the Annual International Conference on Mobile Computing and Networking, MOBICOM*. 2011. p. 91–2.
16. Zhang X, et al. Effects of taraxasterol on ovalbumin-induced allergic asthma in mice. *J Ethnopharmacol*. 2013;148(3):787–93.
17. Zhao P, Liu J, Ming Q, Tian D, He J, Yang Z, et al. Dandelion extract relaxes mouse airway smooth muscle by blocking VDLCC and NSCC channels. *Cell Biosci* [Internet]. 2020;10(1):1–12103.
18. Choi UK, et al. Hypolipidemic and antioxidant effects of dandelion (*Taraxacum officinale*) root and leaf on cholesterol-fed rabbits. *Int J Mol Sci*. 2010;11(1):67–78.
19. Ivanov I, et al. GC-MS characterization of n-hexane soluble fraction from dandelion (*Taraxacum officinale*



- Weber ex F.H. Wigg.) aerial parts and its antioxidant and antimicrobial properties. *Zeitschrift fur Naturforsch - Sect C J Biosci.* 2018;73(1–2):41–7.
20. Mišek M, et al. Polyphenols content, antioxidant activity, and cytotoxicity assessment of taraxacum officinale extracts prepared through the micelle-mediated extraction method. *Molecules.* 2019;24(6):1–14.
  21. Park CM, et al. Taraxacum officinale Weber extracts inhibit LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production via the NF-κB modulation in RAW 264.7 cells. *J Ethnopharmacol [Internet].* 2011;133(2):834–42. 107.
  22. Guo H, et al. Physicochemical, Structural, and Biological Properties of Polysaccharides from Dandelion. *Molecules.* 2019.
  23. Kim HM, et al. Taraxacum officinale restores inhibition of nitric oxide production by cadmium in mouse peritoneal macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1998;20(2):283–97.
  24. Lee BR, et al. Effects of taraxacum officinale on fatigue and immunological parameters in mice. *Molecules.* 2012;17(11):13253–65.
  25. Sang R, et al. Taraxasterol from Taraxacum prevents concanavalin A-induced acute hepatic injury in mice via modulating TLRs/NF-κB and Bax/Bc1-2 signalling pathways. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):3929–37.
  26. Tan X, et al. Effects of dietary dandelion extracts on growth performance, body composition, plasma biochemical parameters, immune responses and disease resistance of juvenile golden pompano *Trachinotus ovatus*. *Fish Shellfish Immunol [Internet].* 2017;66:198–206.

27. He W, et al. Anti-influenza virus effect of aqueous extracts from dandelion. *Virology* [Internet]. 2011;8(1):538.
28. Flores-Ocelotl MR, et al. *Taraxacum officinale* and *Urtica dioica* extracts inhibit dengue virus serotype 2 replication in vitro. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):1–10.
29. Rehman S, et al. Therapeutic potential of *Taraxacum officinale* against HCV NS5B polymerase: In-vitro and In silico study. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016;83:881–91.
30. Yang Y, et al *Infect Agent Cancer*. 2020;15(1):1–10.
31. Han H, et al. Inhibitory effect of aqueous dandelion extract on HIV-1 replication and reverse transcriptase activity. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2011;11(1):112.
32. HB W. Preparation and antibacterial activity of oligosaccharides derived from dandelion. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2013;103(15):140–2.
33. HB W. Cellulase-assisted extraction and antibacterial activity of polysaccharides from the dandelion *Taraxacum officinale*. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2013;103(15):140–2.
34. Kenny O, et al. Characterisation of antimicrobial extracts from dandelion root (*Taraxacum officinale*) using LC-SPE-NMR. *Phyther Res*. 2015;29(4):526–32.
35. Díaz K, et al. Isolation and Identification of Compounds from Bioactive Extracts of *Taraxacum officinale* Weber ex F. H. Wigg. (Dandelion) as a Potential Source of Antibacterial Agents. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2018;2018.



36. Liang Y, et al. Extraction and isolation of the active ingredients of dandelion and its antifungal activity against *Candida albicans*. *Mol Med Rep*. 2020;21(1):229–39.
37. JR A. *Tratado De Fitomedicina, Bases Clínicas E Farmacológicas*. 2000. 743 p.
38. Al-Eisawi Z, et al. *Taraxacum officinale* Extracts Exhibit Safe and Selective Anticancer Activity. *Nat Prod J*. 2020;12(1):69–77.

## چارچوب‌های نظارتی در توسعه فرآورده‌های گیاهی

مکمل‌های غذایی در دهه‌های اخیر به یکی از ارکان نظام سلامت مدرن تبدیل شده‌اند. این فرآورده‌ها با هدف پشتیبانی از عملکردهای فیزیولوژیک، تکمیل رژیم غذایی و بهبود سلامت عمومی طراحی می‌شوند. طیف آن‌ها از ویتامین‌ها و مواد معدنی تا عصاره‌های گیاهی استاندارد شده، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب ضروری و متابولیت‌های طبیعی گسترش دارد. در عین حال، رشد بازار مکمل‌ها با چالشی بنیادین همراه است: عدم یکسانی قوانین نظارتی، تنوع سطح شواهد علمی و تفاوت در فلسفه تنظیم مقررات بین کشورها. برای فرآورده‌هایی مانند دیپ لانگ سایپورت که بر پایه عصاره‌های گیاهی استاندارد و مسیرهای مکانیسمی مشخص طراحی می‌شوند، درک این چارچوب‌های نظارتی نه صرفاً یک الزام اداری، بلکه شرط تضمین کیفیت، ایمنی و اعتبار علمی است.

### ماهیت و منطق علمی مکمل‌های گیاهی

در میان مکمل‌ها، فرآورده‌های گیاهی جایگاه ویژه‌ای دارند. عصاره‌های گیاهی می‌توانند مسیرهای التهابی، اکسیداتیو، فیبروتیک و ایمنی را



تعدیل کنند و به‌ویژه در بیماری‌های مزمن با درگیری چندمسیره، مانند اختلالات التهابی ریه، به‌صورت درمان کمکی مؤثر واقع شوند. در این گروه از محصولات، مفهوم استانداردسازی کلید اصلی کیفیت است؛ به این معنا که مقدار ترکیبات فعال مانند بایکالین در قاشقک، اولئوروپئین در برگ زیتون یا ایمپرپالین در فریتالاریا سیروزا به‌طور دقیق اندازه‌گیری و در محدوده تعریف‌شده حفظ می‌شود. تنها در این صورت، تکرارپذیری اثرات و امکان استناد علمی فراهم می‌گردد.

### چارچوب‌های نظارتی مکمل‌های غذایی

وضعیت نظارتی مکمل‌های غذایی در کشورهای مختلف متفاوت است. به‌عنوان مثال، در ایالات متحده، مکمل‌ها تحت نظارت سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و بر اساس قانون سلامت و آموزش مکمل‌های غذایی (DSHEA) سال ۱۹۹۴ قرار دارند. طبق این مقررات، تولیدکنندگان مسئول اطمینان از ایمنی و برچسب‌گذاری صحیح محصولات خود هستند، اما FDA پیش از عرضه مکمل‌ها به بازار، آن‌ها را تأیید نمی‌کند؛ به این معنا که مسئولیت اثبات ایمنی و اثربخشی مکمل‌ها بر عهده تولیدکننده و جامعه علمی است، نه نهادهای نظارتی.

در مقابل، برخی مناطق مانند اروپا مقررات سخت‌گیرانه‌تری دارند، جایی که مکمل‌ها به‌عنوان محصولات غذایی شناخته می‌شوند و تحت نظارت دقیق‌تری، از جمله تأییدیه ادعاهای بهداشتی قرار می‌گیرند. این مقررات به‌منظور تضمین ایمنی مصرف‌کننده و در عین حال، تسهیل دسترسی به مکمل‌هایی که می‌توانند از سلامت و

تندرستی پشتیبانی کنند، طراحی شده‌اند. با این حال، مقررات نسبتاً کم در برخی کشورها نگرانی‌هایی را در خصوص کنترل کیفیت، برچسب‌گذاری نادرست و فقدان شواهد علمی برای مزایای ادعایی برخی مکمل‌ها به همراه داشته است.

با وجود تفاوت‌های موجود در استانداردهای نظارتی، بازار جهانی مکمل‌های غذایی به دلیل افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان و رشد تقاضا برای محصولات که از سلامت عمومی و شرایط خاصی مانند اختلالات متابولیکی پشتیبانی می‌کنند، همچنان در حال گسترش است.



## نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها

مکمل دارویی دیپ لانگ ساپورت توسط شرکت استرالیایی مک بوین و تحت برند گرین نیچر در استرالیا تولید می شود. این محصول، تمام مراحل تولید خود را، از انتخاب مواد اولیه تا کنترل کیفیت نهایی، بر اساس استانداردهای سخت گیرانه TGA طی می کند. رعایت این الزامات تضمین می کند که مصرف کنندگان با اطمینان کامل، از ایمنی و کارایی دیپ لانگ ساپورت بهره مند شوند. در ادامه، جنبه های اصلی نقش TGA در ارزیابی کیفیت و ایمنی داروها عنوان شده است.

### ارزیابی کیفیت

اداره کالاهای درمانی<sup>1</sup> (TGA)، به عنوان نهاد نظارتی اصلی در استرالیا، نقش حیاتی در تأمین سلامت عمومی از طریق نظارت بر کیفیت، ایمنی و اثربخشی داروها ایفا می کند. این سازمان با بهره گیری از استانداردهای بین المللی و علمی و با استفاده از روش های دقیق برای ارزیابی کیفیت اطمینان حاصل می کند که محصولات دارویی

1. Therapeutic Goods Administration

مورد استفاده در استرالیا طبق مشخصات دقیق تولید و فرمول‌بندی شده و از بالاترین معیارهای ممکن برخوردار هستند. اجزای اصلی ارزیابی کیفیت شامل موارد زیر است:

- **استانداردهای تولید:** داروها باید با استانداردهای مندرج در دستورالعمل‌های عملکرد تولید خوب<sup>۱</sup> (GMP) تطابق داشته باشند. این استانداردها تمام جنبه‌های تولید، از تهیه مواد اولیه تا بسته‌بندی محصول نهایی را پوشش می‌دهند. TGA به‌طور منظم از تأسیسات تولیدی، هم در داخل کشور و هم در سطح بین‌المللی، بازدید می‌کند تا از رعایت استانداردها اطمینان حاصل کند.
- **بررسی ترکیبات:** TGA ترکیب داروها را بررسی می‌کند تا دقت غلظت جزء فعال دارویی<sup>۲</sup> (API) و عدم وجود ناخالصی‌های مضر را تضمین کند. این امر اطمینان می‌دهد که هر دوز دارو سازگار و عاری از آلودگی است.
- **آزمایش پایداری:** مطالعات پایداری بخش مهمی از فرایند ارزیابی TGA هستند. این مطالعات بررسی می‌کنند که چگونه داروها قدرت، ایمنی و خواص فیزیکی خود را تحت شرایط مختلف نگهداری حفظ می‌کنند.
- **برچسب‌گذاری و بسته‌بندی محصول:** برچسب‌گذاری دقیق یکی از ارکان کیفیت دارو است. TGA برچسب‌ها را ارزیابی می‌کند تا اطمینان حاصل کند که اطلاعات جامع، از جمله دوز مصرفی، دستورالعمل مصرف و خطرات احتمالی را ارائه می‌دهند و به

1. Good Manufacturing Practice

2. Active pharmaceutical ingredient



این ترتیب، به متخصصان بهداشت و درمان و بیماران کمک می‌کند تا داروها را به‌طور ایمن و مؤثر مصرف کنند.

## ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)

تمرکز TGA بر ایمنی بسیار حائز اهمیت بوده و شامل ارزیابی پیش از عرضه و نظارت پس از عرضه برای حفاظت از سلامت عمومی است:

- ارزیابی ایمنی پیش از عرضه: پیش از تأیید، TGA داده‌های گسترده غیربالینی و بالینی ارائه‌شده توسط ذی‌نفعان را بررسی می‌کند که شامل موارد زیر است:

- مطالعات سم‌شناسی: مطالعات غیربالینی پتانسیل اثرات مضر در دوزهای مختلف را ارزیابی می‌کنند.

- داده‌های آزمایش بالینی: TGA داده‌های کارآزمایی‌های انسانی را تحلیل می‌کند تا اثرات جانبی رایج و نادر، منع مصرف‌ها و هرگونه خطرات احتمالی برای گروه‌های خاص مانند کودکان یا زنان باردار را شناسایی کند.

- نظارت پس از عرضه: پس از تأیید یک دارو، TGA از طریق سیستم‌هایی مانند سیستم پایش عوارض جانبی<sup>۱</sup> (AEMS) بر ایمنی آن نظارت می‌کند. این ارزیابی مستمر به TGA این امکان را می‌دهد که اثرات جانبی نادر یا پیش‌بینی‌نشده‌ای را که ممکن است تنها پس از استفاده گسترده ظاهر شوند، شناسایی کرده و پاسخ دهد.

---

1. Adverse Event Monitoring System

- برنامه‌های مدیریت خطر<sup>۱</sup> (RMP): برای داروهای با خطر بالا یا داروهای نوآورانه، ذی‌نفعان باید یک برنامه مدیریت خطر (RMP) ارائه دهند که نحوه مدیریت خطرات احتمالی پس از عرضه را مشخص کند. TGA این برنامه‌ها را بررسی کرده و اطمینان حاصل می‌کند که به‌طور مؤثر اجرا می‌شوند.

### فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو

TGA داروها را از طریق یک فرایند چندمرحله‌ای ارزیابی کرده و از بررسی دقیق در هر مرحله اطمینان حاصل می‌کند:

۱. ارسال درخواست: ذی‌نفعان داده‌های دقیقی شامل فرایند تولید دارو، اقدامات کنترل کیفیت و نتایج آزمایش‌های بالینی را ارائه می‌دهند.
۲. ارزیابی علمی: کارشناسان متخصص داده‌های ارائه‌شده را با استانداردهای استرالیا و بین‌المللی مقایسه می‌کنند. ارزیابی بر روی پروفایل فایده خطر<sup>۲</sup> تمرکز دارد و اطمینان حاصل می‌شود که مزیت دارو بر خطرات بالقوه آن غلبه دارد.
۳. کمیته‌های مشورتی: TGA از نهادهای مشورتی مستقل مانند کمیته مشورتی داروها<sup>۳</sup> (ACM) برای ارزیابی بیشتر در موارد پیچیده مشورت می‌گیرد.
۴. تصمیم‌گیری و تأیید: تنها داروهایی که استانداردهای سخت‌گیرانه TGA برای کیفیت، ایمنی و کارایی را رعایت می‌کنند، در فهرست داروهای درمانی استرالیا<sup>۴</sup> (ARTG) ثبت می‌شوند.

1. Risk Management Plans

2. Benefit-risk profile

3. Advisory Committee on Medicines

4. Australian Register of Therapeutic Goods



### همکاری بین المللی برای ایمنی و کیفیت

TGA به طور فعال با نهادهای نظارتی بین المللی مانند سازمان غذا و داروی آمریکا، EMA اتحادیه اروپا و سازمان بهداشت جهانی (WHO) همکاری می کند تا استانداردهای کیفیت و ایمنی را به طور جهانی هماهنگ کند. این همکاری ها، همچنین تبادل داده های ایمنی حیاتی را تسهیل می کنند. برای جزئیات بیشتر، به وبسایت رسمی TGA به آدرس <https://www.tga.gov.au> مراجعه نمایید.

### گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

برند گرین نیچر با الهام از قدرت شفا بخش طبیعت، راهکاری نوین برای ارتقای سلامت و بهبود کیفیت زندگی ارائه می‌دهد. این برند با ترکیب دانش سنتی طب گیاهی و بهره‌گیری از فناوری‌های مدرن، مجموعه‌ای گسترده از مکمل‌های طبیعی و باکیفیت تولید می‌کند. محصولات گرین نیچر که عمدتاً از ترکیبات گیاهی و مواد معدنی تهیه شده‌اند، با هدف تقویت سیستم ایمنی، بهبود عملکرد دستگاه گوارش، تقویت استخوان‌ها و کاهش درد و التهاب طراحی شده‌اند. اثربخشی بسیاری از این محصولات از طریق مطالعات بالینی به اثبات رسیده که نشان‌دهنده توانایی آن‌ها در درمان و بهبود برخی از بیماری‌ها است. گرین نیچر با تأکید بر کیفیت و طبیعی بودن محصولات خود، در تلاش است تا به حفظ تعادل طبیعی بدن کمک کرده و راهی برای دستیابی به سلامت و تندرستی پایدار ارائه دهد. این محصولات در ایران به صورت انحصاری توسط شرکت دایاژن فارمد عرضه می‌شوند.

تمام حقوق مادی و معنوی این اثر مربوط به شرکت  
دایاژن فارمد (گرین نیچر) می‌باشد.