

莪术油注射液协同治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）可行性浅析

姜程曦^{1,2}, 郭月琴^{1#}, 张淑君², 崔友³, 李晓祥⁴, 任仙樱^{1,5}, 李校堃^{2*}, 鲍康德^{2*}

1. 温州大学生命科学研究院, 浙江 温州 325035

2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035

3. 浙江天瑞药业有限公司, 浙江 瑞安 325200

4. 合肥市未来药物开发有限公司, 安徽 合肥 230000

5. 浙江省生物医药协同创新中心, 浙江 温州 325035

摘要: 当前新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的治疗尚无特效药，国家医疗救治主管部门陆续发布多个针对 COVID-19 的诊疗方案。莪术油及其制剂在抗病毒、治疗肺纤维化等方面的疗效已被多项基础研究及临床应用所证实，推测在 COVID-19 的临床治疗中可试用莪术油注射液，特别是治疗肺间质改变造成的肺纤维化、促进止泻、减少患者发热时间等。此外，与抗病毒、抗生素等临床配伍使用的经验提示，莪术油注射液可用于减少 COVID-19 患者在治疗过程中药物引发性肝损伤，提高治疗效果。为莪术油及其制剂在协同治疗 COVID-19 中的科学使用提供理论依据。

关键词: 莪术油；莪术油注射液；新型冠状病毒肺炎；新型冠状病毒；肺纤维化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)11-3062-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.026

Feasibility analysis of coronavirus disease 2019 co-treated by Zedoary Turmeric Oil Injection

JIANG Cheng-xi^{1, 2}, GUO Yue-qin¹, ZHANG Shu-jun², CUI You³, LI Xiao-xiang⁴, REN Xian-ying^{1, 5}, LI Xiao-kun², BAO Kang-de²

1. College of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

2. Institute of Life Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China

3. Zhejiang Tianrui Pharmaceutical Co., Ltd, Ruian 325200, China

4. Hefei Future Drug Development Co., Ltd., Hefei 230000, China

5. Zhejiang Collaborative Innovation Center of Biomedicines, Wenzhou 325035, China

Abstract: Because of no specific drug for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19), a number of treatment plans for COVID-19 had been released by national medical treatment authorities. The efficacy of zedoary turmeric oil and its preparation for antiviral and pulmonary fibrosis treatment had been confirmed by many basic studies and clinical applications. It was speculated that Zedoary Turmeric Oil Injection could be used in the clinical diagnose and treatment of COVID-19, especially in the treatment of pulmonary fibrosis caused by pulmonary interstitial changes, antidiarrheal and fever. In addition, the compatibility of Zedoary Turmeric Oil Injection with other antiviral and antibiotic drugs suggested that it could be used to reduce drug-induced liver injury in the treatment of COVID-19 patients, and improve the therapeutic effect, which provided a theoretical basis for the scientific use of zedoary turmeric oil and its injection in the treatment of COVID-19.

Key words: zedoary turmeric oil; Zedoary Turmeric Oil Injection; COVID-19; SARS-CoV-2; pulmonary fibrosis

收稿日期: 2020-02-06

基金项目: 浙江大学新型冠状病毒肺炎（COVID-19）应急科研专项（2020XGZX029）；温州市新型冠状病毒肺炎疫情防控应急攻关项目（ZY202002）；合肥市未来药物开发有限公司莪术油注射液用于新型冠状病毒感染患者临床研究的配套技术服务横向课题（KJHX2004）

作者简介: 姜程曦（1971—），男，安徽青阳人，博士，研究员，研究方向为中药学。Tel: 18969715696 E-mail: jiangchengxi@126.com

***通信作者** 李校堃（1964—），男，陕西富平人，博士生导师，中国工程院院士，研究方向为基因工程蛋白药物的基础研究、工程技术和新药研发、临床应用和转化医学研究。Tel: (0577)86699891 E-mail: xiaokunli@163.net

鲍康德（1969—），男，安徽青阳人，博士，副教授，研究方向为中药学。Tel: 15867176058 E-mail: bocand@163.com

#并列第一作者，郭月琴（1994—），女，新疆乌苏人，硕士研究生。Tel: (0577)86699891

当前新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 呈现全球蔓延之势^[1]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[2]指出, 该病毒感染临床表现为潜伏期 1~14 d, 一般为 3~7 d。以发热、乏力、干咳为主要表现。少数患者伴有鼻塞、流涕、腹泻等症状。重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等, 胸部影像学的早期呈现多发小斑片影及间质改变, 以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影, 造成肺间质改变, 严重者可出现肺实变, 胸腔积液少见。

我国首例 COVID-19 病例遗体解剖报告称^[3]: 尸体检验肉眼所见与影像学改变分布情况相符合, 即与肉眼所见肺泡灰白色病灶对应, 提示 COVID-19 主要引起深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应。新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染后病变仍聚焦于肺部, 肺部有纤维化及实变, 但严重程度小于严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS), 其他脏器损伤尚证据不足。

鉴于 SARS-CoV-2 和 SARS 在分类序列和引起疾病临床症状上均具有相似性^[2], 并且 2003 年 SARS 病毒感染康复患者大部分都有不同程度的肺部病变^[4], 推测 COVID-19 患者康复后也会有肺部遗症、肝心遗症和心理遗症。同时, 在温州 COVID-19 患者的定点收治医院, 临床专家发现患者在康复且核酸转阴后遗留有不同程度的肺间质改变。因此, 如何在临床治疗中阻断肺间质改变, 避免肺纤维化, 尤为重要。

莪术油系从莪术 *Rhizoma Curcuma* 中提取所得的挥发油, 主要成分有莪术醇、莪术二酮、榄香烯等。临床多用其治疗病毒性肺炎、妇科炎症、小儿呼吸道疾病等。本文通过对莪术油及其制剂在抗病毒、治疗肺纤维化等方面的众多基础研究及临床应用报道进行梳理, 结合 SARS-CoV-2 自身病理学特征、现有临床诊疗报道和患者遗体病理解剖等特点, 初步探索莪术油及其制剂协同治疗 COVID-19 的可行性, 以期临床科学使用提供参考依据。

1 莪术油及其制剂概述

莪术为姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或蓬莪术 *C. phaeocaulis* Val. 的干

燥根茎, 其性温, 味辛、苦, 归肺、肝、脾经, 有行气破血、消积止痛之效。莪术油系从莪术中提取得到的挥发油, 其主要成分有莪术醇、莪术二酮、莪术烯醇、异莪术烯醇、吉马酮、榄香烯、姜黄素等, 最早收载于《中国药典》1977 年版^[5]。莪术油具有多种药理作用, 包括抗肿瘤、抗炎、抗病原体、增强免疫力等, 以及广泛的临床应用, 包括小儿呼吸道疾病、病毒性肺炎、病毒性脑炎、病毒性肠炎、妇科炎症等^[6]。

采用现代制药技术精制而成的莪术油注射液, 其原药材为温莪术, 原料药为莪术油, 辅料为聚山梨酯 80。临床适应证为“用于病毒引起的感冒、上呼吸道感染、小儿病毒性肺炎; 消化道溃疡, 甲型病毒性肝炎, 小儿病毒性肠炎及病毒性心肌炎、脑炎等”。虽早在 20 世纪 70 年代即开始研究, 20 世纪 90 年代获准生产, 2002 年 7 月获国家药品监督管理局药品批准证明文件, 但受原料药限制, 莪术油注射液目前仅浙江天瑞药业有限公司独家生产, 2019 年销售量近 160 万支。临床治疗呼吸道感染和支气管炎占比最多, 分别为 46.40%、21.71%; 其次为病毒性感冒、病毒性脑炎、肺炎、病毒性肠炎、疱疹性咽颊炎、腮腺炎, 占比为 1%~7%^[7]。迄今累计销售额逾 1.2 亿元, 数百万患者获益。

莪术油注射液临床不良反应发生率为 0.2%~0.3%^[8-9], 包括变态反应、呼吸系统反应、胃肠道反应等, 主要表现为呼吸困难、紫绀、过敏样反应、胸闷、过敏性休克、血压降低、脉搏微弱等^[10-16]。儿童使用发生不良反应的比例较高, 这与其在儿科应用较广泛、儿童脏器尚未发育成熟等有关, 但不良反应消除速度快、预后好^[17-18], 长期使用也未见对主要脏器的明显损害^[19]。

莪术油注射液用于呼吸道感染疾病的不良反应发生率低于利巴韦林、青霉素、头孢类等抗病毒和抗生素类药物^[20], 但应注意控制静脉滴注速度, 并在使用前对患者进行过敏反应测试。现有针对莪术油注射液提高稳定性和降低溶血性风险的研究^[21]结果提示, 后续可通过改变莪术油注射液的配方等, 以降低不良反应发生率。

综上所述, 莪术油与其制剂莪术油注射液在临床治疗用途上具有较高的一致性。

2 莪术油及其制剂治疗 COVID-19 的可行性分析

2.1 治疗炎症反应的可行性分析

魏海明团队^[22]研究发现在 SARS-CoV-2 感染后,

CD4⁺ T 细胞被迅速激活,成为致病性 Th1 细胞,并产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);同时诱导炎症 CD14⁺和 CD16⁺以及单核细胞的白细胞介素-6(IL-6)的高表达,加速炎症的产生。这些过多又异常的免疫细胞可能大量进入肺循环,进而破坏免疫环境导致肺功能损伤。

莪术油有活血祛瘀之效,临床多用于治疗痈疽肿毒等症,结合现有研究,推测莪术油具有良好的镇痛、镇静、消炎的功效^[23-25]。

莪术油发挥抗炎作用^[26-27]是通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的 mRNA 表达和蛋白水平,下调由脂多糖(LPS)诱导产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 水平,通过减少氨基末端激酶(JNK)的磷酸化水平,从而产生抗炎活性;以及通过抑制 TNF- α 、Toll 样受体 2(TLR2)mRNA、可溶性钙结合(S100B)蛋白表达从而发挥抗炎疗效。此外,莪术油中的莪术二酮、姜黄素等单体化合物等通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等蛋白分子的高表达,从而抑制炎症反应^[28-29]。

2.2 直接作用于 SARS-CoV-2 的可行性分析

临床上通过观察 70 例小儿病毒性肺炎患者发现^[30],莪术油对呼吸道合胞病毒有直接抑制作用,对流感病毒 A1 和 A2 有直接灭活作用。莪术油能使 H1N1 病毒蛋白的表达和 RNA 合成均受到抑制,从而抑制 H1N1 病毒的复制。通过体内实验发现,莪术油还可以减少由 H1N1 引起的肺损伤以及血清和全血细胞中的病毒载量,以及抗病毒蛋白的表达和细胞内病毒数量,这进一步证明了莪术油能抑制病毒复制^[31-32]。

已上市品种莪术油注射液多年临床使用结果显示,其可有效影响病毒的侵入和复制;可抑制病毒核蛋白(NP)表达、减少病毒粒子;对呼吸综合征病毒均具有一定的抑制、杀灭或阻断作用;对流感甲型病毒、柯萨奇病毒 B3、呼吸道合胞病毒、腺病毒 3 型等有抑制作用^[33-34];可以迅速缓解病毒性肺疾病的症状和体征、明显缩短患者病程,预后良好,且安全性较高^[32,35]。

2003 年广州医学院第一附属医院、广州呼吸疾病研究所临床团队研究了 SARS 中医药介入治疗效果,研究表明采用中西医结合治疗组(在 SARS 憋喘期病情平稳时,配合莪术油注射液静脉滴注,每日 1 次)患者临床症状严重程度改善显著,且时间较早,重

症患者病死率低^[36]。

根据最新研究^[37],在早期从 5 名武汉 COVID-19 患者体内获得的 5 例 SARS-CoV-2 基因组基本上一致,通过对其保守的 7 个非结构蛋白进行对比,发现 SARS-CoV-2 属于 SARS 相关病毒(SAR-Sr-CoV),并与 SARS 具有高度同源性。莪术油注射液在 SARS 病例中有过临床应用,故推测对于 SARS-CoV-2 也有药效。来自温州医科大学附属第一、第二医院的最新临床观察性研究(浙江大学应急专项课题,项目编号 2020XGZX029)结果则显示,莪术油注射液可有效改善 COVID-19 普通型患者的咳嗽等症状,促进肺部病灶吸收等。

2.3 治疗肺纤维化的可行性分析

根据国家发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》诊断标准中可以总结出,SARS-CoV-2 感染患者肺部间质改变易导致肺纤维化,从而导致呼吸窘迫甚至衰竭^[38],而肺纤维化病变的发展可以作为判断 COVID-19 患者病情的发展依据。

莪术油中的莪术醇可抑制肺纤维化大鼠肺组织中转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)的表达,缓解博来霉素诱导的大鼠肺纤维化^[39]。莪术醇还可通过将细胞周期阻滞于 G₀/G₁,减少 DNA 复制,抑制人胚肺成纤维细胞增殖和细胞分泌胶原^[40]。

莪术与三棱联合用药能有效降低大鼠肺组织中羟脯氨酸(Hyp)含量,同时减少肺组织细胞过度凋亡,从而抑制博来霉素诱导的肺纤维化^[41-43]。莪术与黄芪联合用药时能显著抑制博来霉素致大鼠肺纤维化的作用,抑制 TGF- β 1 及 TGF- β 1 mRNA 的表达是其可能的机制之一^[44]。

2.4 治疗发热与腹泻的可行性分析

莪术油治疗病毒引起的发热和腹泻,主要是通过抑制病毒的活性,其次其活血化瘀、改善肠道微循环的作用可促进受损上皮细胞的再生,进而促进肠道对水和电解质的回吸收,治疗腹泻;以及通过增加巨噬及中性粒细胞吞噬能力治疗发热^[45-47]。莪术油退热、止泻作用良好,在临床上已经有很多成功使用莪术油注射液治疗的病例。

袁洞君等^[48]研究发现在治疗小儿病毒性肺炎时,莪术油注射液治疗组总有效率(96.2%)显著高于利巴韦林对照组(76.0%),同时莪术油注射液组体温恢复正常时间、咳嗽缓解时间、肺啰音消失

时间均显著短于利巴韦林治疗组^[48-49]。莪术油注射液联合奥司他韦治疗小儿病毒性肺炎,发现治疗组患儿喘憋消失时间、体温恢复正常时间及 X 线恢复正常时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$),并且在治疗后,两组患者血清 IL-8、C 反应蛋白 (CRP)、肌酸激酶 (CK)、心肌肌钙蛋白 T (CTnT) 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)^[50]。

张玉玲^[51]取轮状病毒引起的腹泻病 61 例,用莪术油注射液治疗后,总有效率 87.50%,高于对照组 (病毒唑,总有效率为 68.96%)。单晓英等^[52]对 100 例秋季腹泻患儿除用常规治疗 (使用利巴韦林抗病毒,通过补充电解质,纠正酸中毒并加强对症支持治疗及口服微生态制剂和黏膜保护剂等综合治疗),还加用莪术油静滴治疗,结果治疗组有效率达 96%。周云兰^[53]用莪术油注射液和利巴韦林治疗 160 例婴幼儿秋季腹泻患儿,结果治疗组总有效率 90.0%,高于 ($P < 0.01$) 对照组总有效率 (77.5%)。郭仲田^[54]将莪术油注射液用于 160 名患者进行腹泻治疗,结果显示 5 d 内治疗组与对照组退热、止吐、止泻、脱水纠正的例数两组间均有显著差异,此方法用于婴幼儿腹泻治疗同样有效^[55]。

上述研究提示,对于病毒性肺炎引起的发热,莪术油及其制剂的退热效果好于利巴韦林、奥司他韦等常规药物,并兼有治疗腹泻等作用。因此可以考虑用于有发热、腹泻等症状的 COVID-19 患者。

2.5 与其他治疗药物合用的可行性分析

在 2003 年 SARS 爆发期间,医院采用大剂量激素疗法,虽然保住了患者的性命,但大多数患者发生了股骨头坏死等后遗症^[56]。在此次 COVID-19 疫情中针对炎症的治疗方面,最初诊疗方案中也推荐使用糖皮质激素类药物。据统计在 128 例 COVID-19 患者中仅有 45% 的患者接受了糖皮质激素治疗,且未收到预期效果^[57-58],表明糖皮质激素可用于 COVID-19 的治疗证据有限。虽然使用糖皮质激素会抑制免疫反应,减轻肺部炎症渗出,但也可能导致病毒清除延迟,最终增加患者死亡风险^[59]。而同期使用中药治疗的患者预后良好,无股骨头坏死等不良反应^[60]。

莪术油及其制剂莪术油注射液单独使用时可治疗病毒性肺炎、支气管肺炎^[61-62],与抗生素、抗病毒药联合使用能提高这些药物单独使用时的疗效,且与大部分抗生素都能配伍^[63-65]。莪术油注射液联合奥司他韦治疗小儿病毒性肺炎,能显著改善

患者临床症状,降低血清因子水平^[47];联合利巴韦林注射液治疗 115 例小儿急性呼吸道感染的总有效率明显优于利巴韦林注射液组 ($P < 0.05$)^[66];联合抗生素头孢唑啉钠治疗病毒性肺炎,能缩短体温恢复正常、喘憋消失、肺部啰音消失、咳嗽缓解时间^[67-68]。这些研究说明,莪术油注射液与其他抗病毒药物联用时,除协同增效外,还能提高总有效率,减少喘憋时间、体温恢复正常时间以及 X 线恢复正常时间等。推测莪术油注射液对人感染冠状病毒后常见体征如呼吸道症状、发热、咳嗽、气促和呼吸困难等都将是有所改善。

莪术油注射液临床不良反应发生率低于抗病毒和抗生素类药物^[20,69],因此合理使用莪术油注射液,还能降低其他抗病毒药物的使用量,减少药物毒性。

2.6 提升免疫力并保护肝脏的可行性分析

COVID-19 患者机体本身有炎性反应,而病毒会引起胆汁淤积,由此进一步激发的炎性反应可能造成肝损伤,甚至引发细胞因子风暴^[70-71]。此外,COVID-19 患者在发生呼吸窘迫综合征时由于缺氧时引发炎症因子进一步的释放,也会引起肝损伤^[72]。然而目前针对 COVID-19 的治疗药物如利巴韦林、糖皮质激素等,均会引起一定程度的肝损伤^[73]。

多项研究证明,莪术对多种肝脏疾病肝纤维化、乙型肝炎、肝癌有治疗作用^[74-75]。莪术油中的莪术醇可以抑制 Ras 同源基因-Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶 (Rho-ROCK) 信号通路,达到抗肝纤维化的效果^[76];莪术油可通过下调 TGF- β 1、转录激活因子 2 (Smad2)、转录激活因子 3 (Smad3) 蛋白和 mRNA 表达来减轻血瘀证肝纤维化小鼠的肝纤维化程度^[77];或通过下调瘦素诱导活化的大鼠肝星形细胞 (HSC) 中锌指蛋白 1 (Gli1) 的表达,参与 Hedgehog 信号通路,抑制 HSC 的活化与增殖,并能通过下调 Gli1 的表达而下调 Wnt 信号通路关键因子 β -连环蛋白 (β -catenin) 的表达,抑制 HSC 活化与增殖,从而抑制肝纤维化^[78]。

Diao 等^[79]研究分析了 2019 年 12 月—2020 年 1 月在武汉 2 家医院住院的 522 名 COVID-19 患者的住院数据中 T 细胞、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和血清中细胞因子浓度。结果表明,COVID-19 患者,尤其是老年患者 (60 岁以上) 和需要重症监护病房 (ICU) 护理的患者, T 细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞总数显著减少。T 细胞数与血清 IL-6、IL-10 和 TNF- α 浓

度呈负相关, 疾病衰退期患者的 IL-6、IL-10 和 TNF- α 浓度有所下降, T 细胞计数恢复。莪术油可以通过下调 Fas/Fas L 通路, 使得 TLR2、TLR4 蛋白和 RAF 原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (C-Raf) 蛋白表达下调, 导致相关因子 TGF- β 1 以及 IL-10 等的表达下调, 起到免疫增强作用^[80-81]。

2.7 从中医理论角度出发的可行性分析

自 COVID-19 暴发以来, 临床针对其各种症状进行差异化治疗, 目前尚无特效药。除直接使用抗病毒药物以外, 还配合其他药物以减轻炎症反应, 提高免疫力, 有效退热、止泻以及保护肺器官以防发生肺纤维化损伤。根据现有临床报道, COVID-19 患者多表现为发热、咳嗽、乏力, 严重时可见细胞因子风暴综合征 (CSS)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的发生^[82-84]。中医认为 COVID-19 属于疫戾之气的范畴, 具有很强的传染性, 其病位在肺脾, 基本病机特点为“湿、毒、瘀、闭”, 以“瘀”贯穿疾病始终^[85], 因实邪阻滞, 经脉不畅, 气血不通, 而至“瘀”。莪术具有活血化瘀之效, 活血化瘀主要是针对脏腑、经络之气阻滞不畅, 引起血液的运行瘀滞; 现代医学研究证明, 血液循环瘀阻, 是许多疾病发生的基础, 而胸闷、呼吸困难是肺部纤维化的表现形式。中药以疗效佳、毒副作用低体现其优势。针对本病的病机, 在 COVID-19 治疗中可减轻患者肺部纤维化程度, 从而提高患者愈后的生活质量。

关于 COVID-19 的病灶, 多数中医专家认为在肺, 如王玉光教授认为“湿毒”是 COVID-19 的病理核心, 病灶在肺, 基本病机特点为“湿、毒、瘀、闭”; 国医大师熊继柏教授指出本病的主要病位在肺, 胃肠道的症状仅是一个兼证^[86-87]。各省市自治区诊疗方案将 COVID-19 归属于疫病范畴, 病灶在肺, 可累及脾胃, 为感受疫戾之气所致^[88]。肺纤维化的病机复杂、变化多端, 临床治疗以辨证治疗为主, 有益气养阴、活血化瘀、扶正祛邪、软坚散结、宣肺涤痰、清热解毒、宽胸理气等治疗方法^[89]。而这次感染 SARS-CoV-2 的患者, 其病情发展都较为迅速, 使得身体极度虚弱, 按照《难经》中“虚则补其母, 实则泻其子”的治疗理论^[90], 此时应该先补脾, 再健肺。中药莪术归肝、脾、肺经, 《本草经疏》《药品化义》《萃金裘本草述录》和《汤液本草》等医学著作认为莪术具有行气破血、消积止痛、益气之效, 能够同时补气健脾, 强健肺气。《中国药典》2015

年版也载明其功能主治为“行气破血, 消积止痛。用于癥瘕痞块, 瘀血经闭, 胸痹心痛, 食积胀痛”等。因此, 采用现代工艺提取温莪术挥发油并精制而成的莪术油注射液, 可避免中药传统口服给药方式起效慢、有效成分利用率低等不足, 并通过血液循环系统快速到达因 SARS-CoV-2 感染的病理部位, 及时发挥药效。

3 结语与展望

自 COVID-19 疫情发生以来, 国家主管部门积极鼓励中医药疗法的介入, 临床上通过“强化中西医结合”切实缩短了病程, 这对中西医结合治疗疫病无疑是一大肯定。中医根据疾病的演变, 适时调整治疗方案。此次针对 COVID-19 的诊疗, 除探究其成因, 根据患者的临床表现将其分型, 并跟西医的分型对比衔接, 做到辨证施治、对症下药, 如中医初期寒湿郁肺证对应西医临床轻型, 此时可应用麻杏石甘汤; 重症期内闭外脱对应临床危重型, 推荐使用醒脑静注射液。中西医在临床诊疗上精准协同, 有助于深入认识 COVID-19, 优化诊疗方案, 增强用药的精准度, 从而全面提升临床救治效果。

莪术油注射液治疗 COVID-19 同时具备中医理论和现代化研究成果依据, 推测其在促进患者退热、加速止泻、减少肺纤维化、提升免疫力及改善患者肝功能上将有积极作用, 并可与其他抗病毒药物协同作用, 如配合糖皮质激素治疗可降低药物毒性; 联合利巴韦林、奥司他韦降低药物毒性缩短退热时间并治疗因疾病引起的腹泻; 对于初期 COVID-19 患者, 可强健肺气, 防止其向中期、重症期发展, 可实现中医“治未病”初衷; 对于处于重症期的患者可配合其他药物在抗病毒的同时治疗肺纤维化; 对处于身体恢复期的人能补气健脾, 助益身体机能恢复和提高免疫力, 防止再次感染, 为解决此次疫情中“肺疾”问题新增一味良药。这些都有待于进一步临床观察性研究, 获得更多统计数据后, 科学辨证施治。此外, 莪术油注射液源于中药材温莪术, 其原料药莪术油成分亦较复杂, 生产工艺、原药材和辅料的质量等都可能影响到制剂质量。因此, 未来要加强原料药莪术油物质基础研究, 建立多指标检测方法, 控制其化学成分、杂质成分的含量, 提高莪术油注射液质量标准; 保障临床使用的安全性和有效性。中药注射液的安全性在目前仍然是受关注度比较高的问题, 而注射液能在患者昏迷不能吞咽时使用成为它的一个优势。因此, 使

用中药注射液进行临床治疗前应对其进行充分的安全性测试,使用时应做到完全遵守医嘱,杜绝滥用。同时寻找新的注射液配方,如载药脂肪乳,以及筛查中药注射液中能起到治疗的成分,在最大程度上降低因成分复杂而导致的安全性问题。

随着越来越多中药、中成药及其治疗方案的融入,中医药在抗击 COVID-19 疫情期间的作用和价值得以进一步发挥。通过梳理莪术油注射液对抗 COVID-19 多个方面的可行性,以期后续临床验证性试验提供理论依据,为进一步挖掘莪术油注射液抗 SARS-CoV-2 的机制提供基础信息,加快其获准临床应用速度,从而为我国快速打赢这次疫情保卫战做出应有贡献。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 3 月 2 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/c588ee20113b4136b27f2a07faa7075b.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知 [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] 刘茜,王荣帅,屈国强,等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告 [J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 19-21.
- [4] 蓝日辉,曾庆思,孙翀鹏,等. SARS 康复者肺部 CT 表现及肺功能恢复与临床的联系 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2006, 17(11): 608-612.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 1977.
- [6] 李瑶,吴建华,谢艳华. 莪术油的研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(3): 118-121.
- [7] 常虹,吴世福,李玉基,等. 737 例莪术油注射液不良反应分析及文献回顾 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(6): 359-363.
- [8] 吴嘉瑞,张冰. 基于群案信息分析的中药注射剂不良反应发生率研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(4): 391-394.
- [9] 蒋红英,陈绮霞,黄志勇. 莪术油葡萄糖注射液致儿童不良反应 11 例 [J]. 医药导报, 2007, 26(6): 968-969.
- [10] 孟延飞. 莪术油葡萄糖注射液致过敏性休克 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(2): 26.
- [11] 沈黎黎. 莪术油注射液治疗上呼吸道感染致不良反应 4 例分析 [J]. 海峡药学, 2012, 24(11): 277-278.
- [12] 马德元,陈晓梅. 莪术油注射液致过敏性休克三例 [J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(4): 384.
- [13] 李文辉,王静. 静滴莪术油注射液引起罕见剥脱性

- 皮炎 1 例 [J]. 齐鲁药事, 2006, 25(1): 59.
- [14] 李志华. 莪术油注射液致不良反应 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(9): 58.
- [15] 张岚. 莪术油注射液的不良反应及原因分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 608-610.
- [16] 姜自兰,王中明. 静脉输注莪术油诱发血尿 2 例报告 [J]. 中国实用医药杂志, 2003, 3(7): 662.
- [17] 张乐平,沈健,晏婷婷. 莪术油注射液不良反应文献分析及防治对策 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(4): 308-310.
- [18] 庞映芹. 莪术油注射液致小儿过敏反应 32 例分析 [J]. 中国临床新医学, 2014, 7(4): 363-364.
- [19] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [20] 黎桂玉,林基勇,赵铁建,等. 莪术油注射液静脉注射安全性的 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 133-141.
- [21] 杨金兰,陈忠敏,冯丽霖,等. 稳定性筛选莪术油亚微乳及体外溶血性评价 [J]. 重庆理工大学学报: 自然科学, 2019, 33(11): 191-198.
- [22] Zhou Y G, Fu B Q, Zheng X H, *et al*. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [J]. *BioRxiv*, 2020, 2(12): 945576.
- [23] 李成章,时继慧. 莪术油抗炎作用的研究 [J]. 中药通报, 1985(3): 40-42.
- [24] 谈超,金涌,夏泉. 莪术二酮抗炎镇痛作用的实验研究 [J]. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8(3): 168-170.
- [25] 林国彪,苏姜羽,杨秀芬. 桂郁金提取物的抗炎镇痛作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 171-173.
- [26] 刘欣,牛慧敏,高洁,等. 莪术油对动脉粥样硬化大鼠血脂和炎性因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2183-2185.
- [27] 王芳,侯自立,韩冰,等. 莪术油对病毒性脑炎小鼠 TNF- α 、TLR2 mRNA 和 S100B 蛋白表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(23): 2919-2922.
- [28] 石红,石磊,李建雄. 莪术二酮对肝部分切除老年小鼠术后认知功能和海马区炎性因子表达的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(5): 749-752.
- [29] 赵志梅,张立杰,夏天,等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 119-124.
- [30] 乔润英. 莪术油治疗病毒性肺炎的临床观察 [J]. 山西医药杂志: 下半月刊, 2011, 40(11): 1130-1131.
- [31] Li L, Xie Q, Bian G, *et al*. Anti-H1N1 viral activity of three main active ingredients from zedoary oil [J]. *Fitoterapia*, 2020, 142(4): 104489.
- [32] Dong J Y, Ma X Y, Cai X Q, *et al*. Sesquiterpenoids from *Curcuma wenyujin* with anti-influenza viral activities [J].

- Phytochemistry*, 2013, 85(1): 122-128.
- [33] 刘建伟. 莜术油口服剂型抗呼吸道病毒药效学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [34] 闫琪, 孙非, 刘建伟, 等. 莜术油抑制呼吸道病毒感染有效浓度的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(3): 267-268.
- [35] Yang X X, Li C M, Huang C Z. Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection [J]. *Nanoscale*, 2016, 8: 3040-3048.
- [36] 潘俊辉. SARS 中医药介入 71 例临床研究 [A] // 华北五省市及广东省中西医结合防治 SARS 学术会议论文集 [C]. 北京: 中国科学技术协会学会学术部中国中西医结合学会, 2003.
- [37] 中华人民共和国国家卫生健康委员会官方网站. 截至 3 月 22 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-03-22]. <http://www.nhc.gov.cn/>.
- [38] 钟飞扬, 张寒菲, 王彬宸, 等. 新型冠状病毒肺炎的 CT 影像学表现 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2020, 41(3): 345-348.
- [39] 顾燕兰, 张雅琴, 孙钢. 莜术醇对大鼠肺纤维化模型的干预作用及对 TGF- β 1 和 PAI-1 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2019, 25(10): 27-31.
- [40] 朱星, 杨长福. 莜术醇对人胚肺成纤维细胞增殖的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 226-228.
- [41] 邱颂平, 王英豪, 杨素芳. 破血化瘀药三棱、莜术对肺纤维化大鼠模型肺形态学及羟脯氨酸的影响 [J]. 福建医科大学学报, 2007(5): 412-414.
- [42] 王英豪, 姚欣, 邱颂平, 等. 三棱和莜术对肺纤维化大鼠肺组织细胞凋亡的影响 [J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(4): 28-30.
- [43] 王英豪, 姚欣, 邱颂平, 等. 破血化瘀药三棱莜术对大鼠肺纤维化干预作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 188-189.
- [44] 孙增涛, 廉富, 李小娟, 等. 肺纤维化模型大鼠肺组织中转化生长因子 β 1 及转化生长因子 β 1 mRNA 的表达及黄芪莜术合剂的干预效应 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007(14): 2645-2647.
- [45] 郑方周, 李玉升. 莜术油治疗小儿秋季腹泻临床疗效观察 [J]. 临沂医学专科学校学报, 2003(5): 397-399.
- [46] 王艳丽. 莜术油治疗小儿秋季腹泻疗效观察 [J]. 青岛医药卫生, 2006(3): 182.
- [47] 吴金霞, 王红云, 张称心. 莜术油注射液治疗小儿轮状病毒性腹泻疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28): 6874.
- [48] 袁洞君, 何周康, 李望云. 莜术油注射液治疗小儿病毒性肺炎 52 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2006(8): 39-40.
- [49] 苏晓蓉, 林唐唐. 莜术油注射液治疗小儿病毒性肺炎 52 例观察 [J]. 山东医药, 2007(22): 105.
- [50] 王平乐, 朱敏, 张伟. 莜术油注射液联合奥司他韦治疗小儿病毒性肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1406-1409.
- [51] 张玉玲. 莜术油注射液治疗小儿秋季腹泻疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(14): 87.
- [52] 单晓英, 仇传菊. 莜术油治疗秋季腹泻的临床研究 [J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(24): 37.
- [53] 周云兰. 莜术油注射液治疗婴幼儿腹泻疗效观察 [J]. 临床医学, 2009, 29(6): 89.
- [54] 郭仲田. 莜术油葡萄糖注射液治疗腹泻病 [J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(3): 199.
- [55] 麦海燕. 莜术油葡萄糖注射液治疗腹泻病 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2005, 7(17): 51.
- [56] Wan S X, Yi Q J, Fan S B, *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J/OL]. *MedRxiv*, [2020-02-12]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
- [57] Wang D W, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [58] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J/OL]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 473-475.
- [59] Moreno G, Rodríguez A, Reyes L F, *et al.* Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: A propensity score matching study [J]. *Intens Care Med*, 2018, 44(9): 1470-1482.
- [60] Ni Y N, Chen G, Sun J, *et al.* The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 99-108.
- [61] 刘雅莉. 莜术油治疗病毒性肺炎的疗效观察 [J]. 辽宁医学杂志, 2004(2): 94.
- [62] 刘玮. 细辛脑联合莜术油葡萄糖注射液治疗毛细支气管炎 38 例临床观察 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(6): 54-55.
- [63] 郭敏, 单衍强. 莜术油葡萄糖注射液与 10 种抗生素的配伍效果观察 [J]. 卫生职业教育, 2010, 28(8): 138.
- [64] 周仁江. 莜术油葡萄糖合用抗生素临床观察 189 例 [J]. 重庆医学, 2006(21): 2008.
- [65] 林光勇, 朱光辉, 叶会洲, 等. 莜术油葡萄糖注射液与 7 种抗生素的配伍稳定性考察 [J]. 中国药业, 2004(9): 43.

- [66] 周丽玲. 莪术油联合利巴韦林注射液治疗小儿呼吸道感染疗效观察 [J]. 医学综述, 2010, 16(23): 3672-3673.
- [67] 商国美, 杜慧珍, 王 珏. 头孢唑啉钠与莪术油葡萄糖注射液配伍的稳定性实验研究 [J]. 中国药业, 2003(6): 29-30.
- [68] 贺小青. 莪术油葡萄糖注射液与 7 种药物的配伍稳定性 [J]. 西北药学杂志, 2000, 24(2): 73-74.
- [69] 王 璐, 唐少文, 徐 航, 等. 莪术油注射液治疗轮状病毒性肠炎的疗效及安全性 Meta 分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(7): 65-68.
- [70] 褚 扬, 周王谊, 吴 江, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗中应关注肝损伤及防治中药概述 [J/OL]. 世界中医药杂志, [2020-02-14]. http://www.sjzyzz.com/sjzyy/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=200202&flag=1.
- [71] Xu X W, Wu X X, Jiang X G, *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case serise [J]. *BJM*, 2020, 368: 606.
- [72] 宣自学, 张国兵, 叶晓兰, 等. 新型冠状病毒肺炎患者肝损的原因分析 [J/OL]. 中国药理学通报, [2020-03-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20200225.1758.003.html>.
- [73] Hen N S, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptivestudy [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
- [74] 林举择, 孟凡喆, 常 钢, 等. 莪术油微球长期肝动脉灌注栓塞对 Beagle 犬相关血液和生化指标的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(5): 675-677.
- [75] 赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 等. 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(27): 2433-2440.
- [76] 郑 洋, 王佳慧, 梁天坚, 等. 莪术醇对肝星状细胞 Rho-ROCK 信号通路作用的实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(15): 1517-1520.
- [77] 刘露露, 吕贝贝, 彭 岳, 等. 莪术油对血瘀证肝纤维化小鼠 TGF- β 1、Smad 2、Smad 3 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1284-1287.
- [78] 冯黎彬, 曹文富, 叶 凤. 莪术含药血清抑制大鼠 HSC 中 Gli1 和 β -catenin 表达的机制研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(3): 308-314.
- [79] Diao B, Wang C H, Tan Y J, *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Front Immunol*, 2020, 827(11): 1-7.
- [80] 许政旭, 朱诗国, 潘年松, 等. 黔产莪术油对直肠癌 SW1463 细胞株分泌 Toll 样受体及相关免疫因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 137-141.
- [81] 许政旭, 朱诗国, 罗 俊, 等. 莪术油对人直肠癌细胞株 SW1463 细胞增殖及免疫因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 102-106.
- [82] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *MedRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [83] Huang C L, Wang Y M, Li X W, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [84] 董伟强, 白 波, 曾庆思, 等. SARS 康复者股骨头缺血性坏死的 MRI 检查 [J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2006(2): 95-97.
- [85] 肖党生, 方 辉, 杨介钻. 探讨新型冠状病毒 (2019-nCoV) 肺炎重症患者的中医治疗原则和方剂 [J/OL]. 中医临床研究, [2020-02-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5895.R.20200220.0747.b004.html>.
- [86] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J/OL]. 中医杂志, [2020-01-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>.
- [87] 熊继柏. 国医大师熊继柏谈《湖南省新型冠状病毒肺炎中医药诊疗方案》 [J/OL]. 湖南中医药大学学报, [2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1472.R.20200221.1859.008.html>.
- [88] 王怡菲, 邱模炎, 裴 颢, 等. 基于 24 个省市自治区诊疗方案的新型冠状病毒肺炎中医病因病机与证素特点探讨 [J/OL]. 天津中医药, [2020-02-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200227.1752.010.html>.
- [89] 刘玉庆, 刘贵颖, 吕 英, 等. 肺纤维化的中医治疗探讨 [J]. 中医研究, 2006, 19(12): 1-2.
- [90] 张欣悦. 从“子令母实”角度论证“虚亦可补其子” [J]. 中国民间疗法, 2017, 25(12): 3-4.