

瓜蒌薤白半夏汤防治新型冠状病毒肺炎潜在应用的研究进展

何玲玲, 赵 玲*

武汉轻工大学 生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023

摘 要: 2019 年 12 月以来, 全球多地出现新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 病例, 且数量激增, 疫情形势非常严峻。国内在中医药的参与下, 疫情防控效果显著, 彰显了中医药的独特优势。COVID-19 重症症状与中医胸痹症极为吻合, 而瓜蒌薤白半夏汤是治疗胸痹症的要药, 该方或其化裁方在多个省市新冠肺炎诊疗方案被推荐。在临床实践中, 襄阳市中西医结合医院对瓜蒌薤白半夏汤进行加减化裁, 治愈了多名新冠肺炎重症患者。主要对瓜蒌薤白半夏汤的现代药理作用进行综述, 为其防治 COVID-19 提供理论依据, 为后期治疗 COVID-19 提供临床参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19); 瓜蒌薤白半夏汤; 胸痹; 理论依据

中图分类号: R285.5; R286.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)05-1024-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.042

Research progress on potential application of Gualou Xiebai Banxia Decoction in prevention and treatment of COVID-19

HE Ling-ling, ZHAO Ling

School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan polytechnic University, Wuhan 430023, China

Abstract: Since December 2019, COVID-19 cases have appeared in many parts of the world and the number has soared. The epidemic situation is very serious. With the participation of traditional Chinese medicine in China, the epidemic prevention and control effect is remarkable, highlighting the unique advantages of traditional Chinese medicine. The symptoms of severe COVID-19 are very consistent with that of chest discomfort in Chinese medicine. Gualou Xiebai Banxia decoction is the first choice for the treatment of chest discomfort. In the diagnosis and treatment programs of COVID-19 in various provinces and cities, it has been recommended to add or subtracted Gualou Xiebai Banxia decoction. In clinical practice, XiangYang Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine has added or subtracted Gualou Xiebai Banxia decoction to cure many patients with COVID-19. The modern pharmacological effects in Gualou Xiebai Banxia decoction are reviewed in this paper, to provide theoretical basis for its prevention and treatment of COVID-19, and to provide clinical reference for the later treatment of COVID-19.

Key words: COVID-19; Gualou Xiebai Banxia Decoction; chest discomfort; theoretical basis

从爆发新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情至今 (4 月 27 日), 全球 COVID-19 确诊病例已累计超 281 万, 疫情形势依然严峻^[1]。2020 年 2 月 11 日, 世界卫生组织 (WHO) 将新型冠状病毒肺炎命名为 COVID-19^[2]。COVID-19 属于“疫病”范畴, 中医药防治疫病已有数千年历史, 为维护人类健康作出了巨大贡献^[3]。东汉末年医圣张仲景在《金匮要略》中讲到:“胸痹之为病, 喘息咳唾, 胸背痛, 短气”^[4]。胸痹病症状表现为咳嗽气喘、胸痛与呼吸困难, 这与当前 COVID-19 重症表现的呼吸窘迫

综合征极为吻合。《金匮要略》云:“胸痹不得卧, 心痛彻背者, 瓜蒌薤白半夏汤主之”^[5]。瓜蒌薤白半夏汤是治疗胸痹症的要药, 可能治疗 COVID-19 重症有良好疗效。

瓜蒌薤白半夏汤出自《金匮要略》, 由瓜蒌实一枚 (捣), 薤白三两, 半夏半升, 白酒一斗组成。方中瓜蒌为君药, 味甘苦而寒, 入肺、胃、大肠经, 具有宽胸散结、润肺化痰之效; 薤白辛苦而温, 入肝、肺、心经, 有通阳散结, 行气导滞之功; 方中薤白与瓜蒌一升一降使得肺气得宣, 咳喘自平, 痰

收稿日期: 2020-04-07

作者简介: 何玲玲 (1996—), 女, 研究方向为药理学。E-mail: 1499570571@qq.com

*通信作者 赵 玲 (1982—), 女, 副教授, 研究方向为天然药物活性成分研究。E-mail: zhaolingcpu@126.com

湿自去；半夏辛温，入肝、脾、肺经，止呕祛痰；白酒，甘苦辛温，引药下行，以清邪热；诸药配伍，有清肺化痰止咳之功，为治疗胸痹症的良方，广泛治疗心血管及肺部疾病^[6]。

通过查询各省市 COVID-19 诊疗方案，《贵州修订下发新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二版)》中将“瓜蒌薤白半夏汤”作为 COVID-19 重症(化源欲绝证)的推荐处方^[7]。在临床实践中，湖北省襄阳市中西医结合医院选用了《伤寒论》和《金匱要略》里的麻黄汤、柴胡桂枝汤、瓜蒌薤白半夏汤等方剂进行加减化裁，实行“一人一方”诊疗，让 4 名 COVID-19 重症患者转为轻症并治愈出院，可见瓜蒌薤白半夏汤用于临床实践具有一定疗效^[8]。本文主要对该方的现代药理作用进行综述，对其防治新冠肺炎提供理论依据，为后期治疗新冠肺炎提供临床参考。

1 瓜蒌薤白半夏汤与 COVID-19 有关的药理作用

瓜蒌薤白半夏汤临床使用广泛，其潜在防治 COVID-19 的药理作用可能基于止咳祛痰平喘、免疫调节、抗心血管疾病、耐缺氧及预防肺动脉高压、抑制肺纤维化等多种作用。

1.1 止咳祛痰平喘作用

研究表明痰瘀互阻型胸痹患者接受瓜蒌薤白半夏汤联合丹参饮治疗后，其咳嗽、呼吸不畅、肺部有痰等症状得到明显的改善^[9]。加减瓜蒌薤白半夏汤可降低哮喘小鼠血清中的白细胞介素-5(IL-5)等炎症因子水平，解除平滑肌痉挛，从而控制哮喘急性发作^[10]。

1.2 免疫调节作用

唐敢^[11]探究瓜蒌薤白半夏汤对高血压合并冠心病患者疗效及免疫功能的影响发现瓜蒌薤白半夏汤可降低患者免疫球蛋白 IgA、IgG 及 IgM 水平，对调节机体免疫功能具有显著的作用。

1.3 抗心血管疾病作用

1.3.1 改善心肌缺血 瓜蒌薤白半夏汤能缩小急性心肌缺血大鼠心肌梗死面积，扩张冠状动脉，改善心肌缺血症状^[12]。研究证实心肌缺血损伤时血清超氧化物歧化酶(SOD)活性明显降低、丙二醛(MDA)含量明显增加，应用瓜蒌薤白半夏汤可使血清 SOD 活性明显增强，MDA 含量明显下降^[13]。其作用机制可能是：(1)减少心肌缺血细胞 Ca^{2+} 含量，抑制 Ca^{2+} 超载，减轻心肌细胞损伤；(2)调节急性心肌缺血大鼠血浆内皮素(ET)和血清中 NO 水平，调

节血管内皮产生 NO，起到保护血管内皮作用；(3)调节 bax 蛋白和 bcl-2 蛋白表达，抑制和阻断心肌细胞发生凋亡；(4)通过降低心肌细胞过氧化酶活性来减少过氧化物产生^[14]。郭海英^[15]临床研究结果显示加减瓜蒌薤白半夏汤用于急性心肌缺血患者治疗具有显著效果，值得临床推广。

1.3.2 抗心力衰竭作用 心力衰竭是任何心脏病患者末期可能导致的疾病，会影响患者的生存时间。许多研究表明，在西药常规治疗的基础上，对瓜蒌薤白半夏汤进行加减化裁治疗慢性心衰患者，可有效改善患者的心功能指标和血清 NT-proBNP 水平，比单用西药治疗效果更好，安全性高^[16-19]。

1.4 耐缺氧作用及预防肺动脉高压

自由基参与肺损伤，自由基的产生和肺的抗氧化能力之间失去平衡，可导致很多肺部疾病。缺氧时可产生肺动脉高压，研究表明常压缺氧性大鼠的血清过氧化酶、血清过氧化脂质的含量明显升高，使用瓜蒌薤白半夏汤注射液后各项指标恢复正常，失衡的抗过氧化物酶恢复了平衡^[20]。在常压缺氧性大鼠肺动脉高压模型中，发现瓜蒌薤白半夏汤可通过升高一氧化氮(NO)和降低血小板活化因子(PAF)的含量，使大鼠肺小动脉管壁增厚，管腔狭窄程度减轻，从而缓解肺动脉高压^[21]。

1.5 抑制肺纤维化

肺纤维化患者以进行性呼吸困难为主要表现，并伴有胸痛，喘气，这与瓜蒌薤白半夏汤主治相似^[22]。瓜蒌薤白半夏汤可通过减轻肺泡炎症，避免支气管肺泡中层粘连蛋白含量的增高，同时提高肺组织中的歧化酶活力，达到减轻患者肺纤维化程度^[23]。而且瓜蒌薤白汤能抑制诱导肺组织产生大量结缔组织生长因子起关键作用的转化生长因子 $TGF-\beta$ ^[24]；进一步研究发现，瓜蒌薤白汤可通过调控 $TGF-\beta$ -Smad 信号通路使 $TGF-\beta$ 、Smad3 表达下降，Smad7 表达增高，起到防治大鼠肺纤维化的作用^[25]。

2 瓜蒌薤白半夏汤防治 COVID-19 的理论依据

在梳理了瓜蒌薤白半夏汤的药理作用基础上，结合 COVID-19 的临床症状阐述其治疗 COVID-19 的可行性。COVID-19 患者多以干咳、发热或者乏力为主，少数出现腹泻、咽痛等症状，严重者可出现呼吸窘迫综合征、外周炎症因子上升、代谢性酸中毒和凝血功能障碍等症状^[26]。李丹等^[27]分析株洲地区 80 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征，71.3% 患者有咳嗽、咳痰症状，少数患者乏力、发热、呼

吸困难。瓜蒌薤白半夏汤可通过调节 IL-5、IL-6、C 反应蛋白等炎症因子达到止咳祛痰平喘的效果,同时瓜蒌薤白半夏汤具有免疫调节的作用,可提高机体免疫力。

中药方剂经过几千年的发展,能够通过多种药物的相互作用,系统地治疗疾病;中药混合物通常含有多种活性成分,通常作用于多种靶点^[28]。许多 COVID-19 重症患者在治疗后期,会出现器官衰竭,心脏损伤等问题。一项单中心回顾性研究报告了 52 例 COVID-19 重症患者有严重的低氧血症,呼吸困难,其中 37 例需要机械通气维持^[29]。张雯等^[30]通过网络药理学的角度分析得出瓜蒌薤白半夏汤的作用靶点在肝脏、心脏、肺等部位;同时瓜蒌薤白半夏汤在心血管和胸部疾病的治疗方面疗效肯定^[31];提示其可能对 COVID-19 患者心脏损伤有一定保护作用 and 增强患者耐缺氧能力,但还有待临床进一步验证。

通过抑制肺纤维化改善 COVID-19 患者肺受损程度。COVID-19 患者大多数肺纤维化比较严重,西医无明确的治疗手段^[32]。程克斌等^[33]对 463 例普通型和重症型 COVID-19 康复患者的胸片资料分析得到,所有患者均表现为肺炎,X 线胸片多表现为双肺纹理增多增粗、斑片状密度增高影,部分呈“白肺”样弥漫性实影,肺纤维化状明显。研究指出瓜蒌薤白半夏汤对肺纤维化有很好的治疗效果^[34],存在缓解 COVID-19 患者肺损伤程度,从而提高患者愈后生活质量。

从中医角度分析,中医强调的是一种整体的、系统的治疗方法,它不是把疾病看作一种独立的病理过程,而是把疾病看作一种由多种外在或内在因素引起的身体不平衡,这种不平衡表现为阴阳、虚实、寒热等对立的生理功能^[35]。孙钧等^[36]认为新冠肺炎的病机为:肺主表,疫毒经气道而入,首先犯肺,肺气被遏,失于宣降,故初期出现发热,大多干咳、乏力或伴有鼻塞流涕等表症;周永学^[37]在探讨新冠肺炎病因病机中认为,湿热困肺是主要病因病机,病位多在肺位及肌表,肺主肌表,肺气被毒邪所伤,可以出现咳嗽咽痛等;湿邪最易困阻脾胃,出些脾胃不和、运化失常等表现;周兴华等^[38]对新冠肺炎辨证论治中谈到,COVID-19 病位主要在肺,可波及脾胃、肠道、心包及肾,出现湿热郁肺、肺失宣降、喘脱等心肺阳竭之证。瓜蒌薤白半夏汤方中瓜蒌归肺、胃、大肠经,薤白归肝、肺、心经,

半夏归肝、脾、肺经,即瓜蒌薤白半夏汤可用于治疗肝经、脾经、胃经、肺经、心经、大肠经的病症,如肺经病变,致咳、喘等症,胃经病变,腹泻便秘等症。此外,瓜蒌薤白半夏汤是治疗为治疗胸痹症良方,有清肺化痰止咳之效。COVID-19 患者症状如符合瓜蒌薤白半夏汤主治时,通过加减该方对症治疗是十分有效的途径。若发热甚者,则可加金银花、连翘、牛蒡子等;若咽喉疼痛者,则可加桔梗、生甘草等;若腹泻者,则可加茯苓、泽泻等;若便秘者,则不加减。

3 结语

目前仍无针对 COVID-19 的特效药物,西医作用靶点单一,不适用于多种症状的患者;对比之下,中医药作用广泛,靶点多元,对 COVID-19 患者的治疗有见效快,副作用小等优点^[39]。基于中医理论和现代药理学研究,瓜蒌薤白半夏汤用于治疗 COVID-19,推测其作用主要是改善患者呼吸困难、心肌缺血、肺纤维化症状,可通过加减化裁来治疗 COVID-19 患者。

参考文献

- [1] 世界卫生组织. 全球新冠肺炎确诊病例新增 84 900 例,累计超 281 万 [EB/OL]. [2020-03-22]. <https://news.china.com/internationalgd/10000166/20200427/38145073.html>.
- [2] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144.
- [3] 孙润菲, 孙明瑜. 中医抗“疫”对新型冠状病毒肺炎防治带来的思考 [J/OL]. 辽宁中医药大学学报, [2020-03-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20200310.1827.002.html>.
- [4] 范永升. 金匱要略 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 110-119.
- [5] 郑 勇, 寇其良. 经方临证应用 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(12): 92-93.
- [6] 李欲来, 张军平. 瓜蒌薤白半夏汤治疗肺系疾病体会 [J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 252.
- [7] 新华网贵州频道. 贵州修订下发新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二版) [EB/OL]. [2020-02-19]. http://www.gz.xinhuanet.com/2020-02/19/c_1125595451.htm.
- [8] 襄阳晚报. 襄阳市中西医结合医院: 中医疗法全面参与新冠肺炎救治 [EB/OL]. [2020-02-27]. <http://xywb.hj.cn/Read.asp?NewsID=1478701>.
- [9] 秦春洁. 瓜蒌薤白半夏汤治疗胸痹研究进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(3): 23-25.
- [10] 边秀娟. 加味瓜蒌薤白半夏汤对哮喘小鼠血清 IL-5 的

- 影响 [J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(6): 18, 20.
- [11] 唐 敢. 瓜蒌薤白半夏汤对高血压合并冠心病患者疗效及免疫功能的影响 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(26): 92-93.
- [12] 张建敏, 靳秀明, 王世君, 等. 加减瓜蒌薤白半夏汤治疗急性心肌缺血的实验研究 [J]. 中国全科医学, 2004, 7(8): 544-545.
- [13] 魏 红, 刘福来, 王淑珍. 加减瓜蒌薤白半夏汤对实验性心肌缺血损伤 SOD 和 MDA 的影响 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1330-1331.
- [14] 连乐荣, 陈汉锐, 郑创华, 等. 瓜蒌薤白类方与心血管系统相关的研究概况 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1345-1346.
- [15] 郭海英. 加减瓜蒌薤白半夏汤用于治疗急性心肌缺血的效果分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(48): 148, 153.
- [16] 曹瑞果. 瓜蒌薤白半夏汤联合涤痰汤加味治疗冠心病慢性心力衰竭临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(7): 176-177.
- [17] 孙漫原, 成凯, 王捷虹. 瓜蒌薤白半夏汤配合西药治疗慢性心力衰竭 34 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1288-1289.
- [18] 范新霞. 瓜蒌薤白半夏汤加味治疗痰浊壅塞气滞血瘀型冠心病慢性心力衰竭 31 例 [J]. 河南中医, 2012, 32(9): 1122-1123.
- [19] 朱鸿义, 贾金进, 黄胜强. 温胆汤合瓜蒌薤白半夏汤辅助治疗冠心病心力衰竭临床观察 [J]. 新中医, 2017, 49(6): 17-20.
- [20] 孙志强, 郑 冀, 代 龙. 瓜蒌薤白药理作用研究进展 [J]. 江西中医药, 2010, 41(11): 76-78.
- [21] 郭书文, 王国华. 瓜蒌薤白半夏汤制剂对缺氧性肺动脉高压血 NO、PAF 的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(2): 37-38, 57.
- [22] 李晶晶, 黄 芳, 尹 强, 等. 瓜蒌-薤白药对治疗心血管及肺部疾病作用机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(41): 106-109.
- [23] 谭忠玉. 瓜蒌薤白半夏汤治疗胸痹心痛 60 例临床观察 [J]. 中外医学研究, 2011, 9(28): 65.
- [24] 宋建平, 李瑞琴, 李 伟, 等. 瓜蒌薤白汤对肺纤维化大鼠肺组织中转化生长因子 $\beta 1$ 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 40-43, 46.
- [25] 张丽萍, 樊 香, 郝 莉, 等. 瓜蒌薤白汤对肺纤维化早期阶段肺组织中 TGF- β 、Smad3、Smad7 表达的影响 [J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2064-2069.
- [26] 蔡 楠, 李云鹃, 周桂荣, 等. 穿心莲内酯类制剂抗新型冠状病毒肺炎的相关理论依据和作用特点 [J/OL]. 中草药, [2020-03-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200226.1425.003.html>.
- [27] 李 丹, 龙云铸, 黄 彭, 等. 株洲地区 80 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析 [J/OL]. 中国感染控制杂志, [2020-03-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1390.R.20200324.1537.004.html>.
- [28] Yang Y, Huang C, Su X, *et al.* Deciphering the multicomponent synergy mechanism from a systems pharmacology perspective: application to Gualou Xiebai Decoction for coronary heart disease [J]. *J Funct Foods*, 2018, 47: 143-155.
- [29] Yang X, YU Y, XU J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study [J/OL]. *Lancet Respir Med*, [2020-03-01]. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext).
- [30] 张 雯, 吴宏伟, 于现阔, 等. 基于网络药理学的瓜蒌薤白半夏汤临床精准定位及药效成分研究 [J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1): 2-10.
- [31] 陆进辉, 孙繁雨. 瓜蒌薤白半夏汤的临床应用 [J]. 河南中医, 2013, 33(1): 25-30.
- [32] 肖庆龄, 湛晓莉, 孙航成, 等. 朱启勇教授治疗肺纤维化经验探析 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(19): 61-63.
- [33] 程克斌, 魏 明, 沈 虹, 等. 普通型和重型新型冠状病毒肺炎康复患者 463 例临床特征分析 [J/OL]. 上海医学, [2020-03-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1366.r.20200312.1254.004.html>.
- [34] 于小芸, 王璞子, 安蓉芳. 瓜蒌薤白半夏汤在肺间质纤维化病程发展中的应用 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(22): 53, 56.
- [35] Zhang Q R, Yu H, Qi J, *et al.* Natural formulas and the nature of formulas: Exploring potential therapeutic targets based on traditional Chinese herbal formulas [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171628.
- [36] 孙 钧, 柴玲霞, 景 卫, 等. 新型冠状病毒肺炎中医辨证思路探讨 [J]. 中医研究, 2020, 33(4): 1-2.
- [37] 周永学. 新型冠状病毒感染肺炎中医病因病机与治法探讨 [J/OL]. 陕西中医药大学学报, [2020-04-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1501.R.20200327.1109.002.html>.
- [38] 周兴华, 谢春光, 张传涛, 等. 中医辨病辨证相结合治疗新型冠状病毒性肺炎的认识 [J/OL]. 中药物理与临床, [2020-04-28]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyy1.20200323.003>.
- [39] 尹明星, 曹 艳, 施春阳, 等. 中药防治细胞因子风暴的研究进展 [J/OL]. 中草药, [2020-03-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200227.1610.002.html>.