

注射用益气复脉(冻干)治疗新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病的可行性探讨

万梅绪^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 宋美珍^{1,2}, 鞠爱春^{1,2}, 闫凯境^{3*}, 余伯阳^{4*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

4. 中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198

摘要: 随着新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在国内快速爆发, 国家卫生健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室推出不同的诊疗方案。目前根据COVID-19危重症患者的临床特征及中医辨证认为气阴两虚证为主要证型之一, 生脉散为备选中成药。注射用益气复脉(冻干)是生脉散的现代制剂, 对COVID-19的可能病理过程及注射用益气复脉用于心血管疾病的COVID-19治疗的药效作用及临床应用可行性进行了探讨, 以期COVID-19的中医治疗提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 气阴两虚; 注射用益气复脉(冻干); 心血管类疾病; 生脉散

中图分类号: R259, R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)03-0384-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.004

Feasibility of Yiqi Fumai Lyophilized Injection in treatment of novel coronary pneumonia (COVID-19) patients combined with cardiovascular disease

WAN Meixu^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, SONG Meizhen^{1,2}, JU Aichun^{1,2}, YAN Kaijing³, YU Boyang⁴

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd., Tianjin 300410, China

4. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: As the rapid outbreak of epidemic novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China, National Health Commission of People's Republic of China and National Administration of Traditional Chinese Medicine have launched different programs of diagnosis and treatment. Currently, combining the clinical characteristics of critically patients, the syndrome differentiation of traditional Chinese medicine maintain that Qi-Yin deficiency is one of the main syndrome types, and Shengmai Powder is the main alternative Chinese traditional medicine. Yiqi Fumai lyophilized Injection (YQFM) is a modern preparation derived from Shengmai Powder. In the present study, we explored the potential pathological process of COVID-19. Meanwhile, the pharmacological effects as well as the possibility of clinical application of YQFM for the treatment of COVID-19 patients with cardiovascular diseases were also evaluated. This review will provide evidences for clinicians and patients in the treatment of COVID-19 using Chinese traditional treatment.

Key words: novel coronavirus pneumonia (COVID-19); Qi and Yin-tonifying; Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM); cardiovascular disease; Shengmai Powder

传统的病毒性肺炎主要是由流感病毒、腺病毒引起的肺泡、支气管以及肺间质在内的肺实质的急性炎症, 多发生于冬季和初春, 典型症状主要有寒

战、高热, 体温可达39℃以上, 严重者可由肺实变导致通气不足, 引起呼吸困难, 可引起心肌炎、脓胸等并发症。2019年12月下旬以来, 新型冠状病毒

收稿日期: 2020-02-20

基金项目: 天津市科技计划项目“注射用益气复脉(冻干)标准提升成果转化”(18YFCZZC00430)

第一作者: 万梅绪, 女, 高级工程师, 从事中药注射剂安全性评价、中药药理和药物警戒研究。E-mail: wanmx@tasly.com

*通信作者: 闫凯境, 男, 博士, 从事中药药事管理研究。E-mail: yk@tasly.com

余伯阳, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药及复方药效物质基础及作用机理研究。E-mail: boyangyucpu@163.com

毒(2019 novel corona virus, 2019-nCoV)肺炎(COVID-19)疫情爆发后,快速蔓延到全国乃至海外^[1]。新冠病毒的潜伏期较长,一般在7~14 d内,个别长达24 d。潜伏期患者有的出现微弱症状,多为发热、乏力和咳嗽等,有的无症状,可能与COVID-19的病理特征和人体自身免疫力相关,多在1周后出现呼吸困难,可迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、难以纠正的代谢性酸中毒、出血功能障碍、脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)等,该疾病目前尚无特效治疗药物。

据全国各地上报的资料,COVID-19危重症和死亡病例多为本身患有基础代谢性疾病的患者,有文献报道对425例患者信息分析后发现发病年龄多为59岁^[2]。2003年SARS患者中合并心脑血管病比例为17%,发生多器官衰竭的危险是无基础病症患者的1.97倍^[3]。在早期发布的41例COVID-19病例中,患有心血管疾病和高血压的患者分别占15%,且5例患者(12%)出现了心肌损伤^[4]。也有文献报道SARS感染可以导致心肌损伤,同时使血管紧张素转换酶2(ACE2)表达明显降低,而ACE2对心血管疾病具有重要作用,其水平的降低也可直接减弱对心血管的保护作用^[5-7]。因此,心血管疾病患者在感染2019-nCoV后更容易发展成为重症、危重症患者,死亡风险更高,更应该及早诊治。

COVID-19疫情发生后,生脉注射液被列入《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第五版)^[8]“中医治疗”重症期和(试行第六版)^[9]“中医治疗”重型项下的危重型“内闭外脱证”推荐使用,临床表现为:呼吸困难、动辄气喘或需要机械通气,伴神昏、烦躁、汗出肢冷、舌质紫暗、苔厚腻或燥、脉浮大无根等。世界卫生组织发布的指南也将患者分为单纯性休克、轻症肺炎、重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症和脓毒性休克,COVID-19对心血管系统影响主要包括病毒直接影响和伴随发热、低氧、炎症和休克等因素对心血管系统的影响^[10]。

注射用益气复脉(冻干)(以下简称益气复脉)与上述提到的“生脉注射液”均来源于生脉散,为生脉散方的现代化制剂,具有起效快、安全性更高的特点,具有抗炎、抗氧化、改善能量代谢、抑制心肌细胞凋亡、减少心肌组织胶原沉积、纤维化等药理作用^[11-17],主要用于心衰的治疗,同时在休克治疗上也有较多临床报道。

日前,贵州省中医药管理局也下发了《贵州省新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二

版)》^[18],方案在“中医诊疗参考方案”下的第4部分“毒经膜原流毒三焦(危重型、重症期、极期)毒损心肺脉络、内闭外脱、流毒五脏、脏器衰弱、化源欲绝”情况下,均推荐使用益气复脉,并且经过确切的临床验证,进一步说明了益气复脉在本次COVID-19疫情中的治疗作用。

因此,本文在综合分析已经发表的药理、临床研究论文基础上,探讨益气复脉对新冠肺炎合并心血管或休克患者,尤其是对气阴两虚证的上述危急重症COVID-19患者的治疗价值,以期临床用药提供理论依据。

1 COVID-19的病理过程

1.1 炎症反应

COVID-19重型病例患者的肺部渗出明显(俗称“白肺”),出现呼吸窘迫、氧饱和度和氧合指数明显降低现象,主要原因是感染诱发了全身炎症反应综合征(SIRS)。此时如果控制不力,病情继续加重则为危重型,会出现多器官功能障碍综合征(MODS),治疗难度加大并可能导致死亡。这些临床表现符合脓毒症的定义,即人体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍。

目前医学界的共识认为COVID-19对肺部细胞的损伤,一般不会直接导致病人的死亡,导致病人死亡的主要原因是非特异性的免疫细胞过度激活,释放出大量促炎因子,典型的有白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等,形成细胞因子风暴,命名为“细胞因子释放综合征”。对高致病性流感病毒感染的研究均提示重症流感样感染的特征就是宿主体内免疫应答失调,出现上述炎症因子及白介素-8(IL-8)和趋化因子过度表达^[19-24]。从免疫机制来说,失控的炎症风暴会进一步弥散炎症和肺泡结构的破坏,进一步造成机体肺血氧不足,进而导致全身尤其是心血管方面的血氧不足。

1.2 循环含氧量功能下降

肺功能损伤可引起已受损的心脏心肌血氧供应不足,从而加重心肌缺氧,引起急性心肌梗塞、炎症、慢性气流阻塞、肺泡结构老化,仰卧体位、肥胖和水肿使通气量减少,肺灌注保持不变,导致通气-灌注的不匹配,当此平衡被破坏时,氧分压在任何心输出量时均会降低,如心输出量进一步降低,会使氧运输减少加剧,严重者可引起缺血性心脏病发病和死亡,而急性缺氧(肺功能损伤可引起)能引起血管收缩,慢性缺氧则使血管内皮细胞和平滑肌细胞基因表达改变,血管舒张因子一氧化氮(NO)合成减

少,引起平滑肌细胞分裂和胞外基质堆积,引起血管壁重建,导致动脉粥样硬化^[25]。因此,呼吸和心血管系统在生理和病理上相互依赖,COVID-19患者的心脏功能也会随肺脏遭病毒侵蚀的失调而下降。

1.3 重症纤维化后遗症

肺纤维化是肺部多种疾病的最终转归,随着时间的推移,COVID-19重症患者的肺部出现较为明显的“白肺”。文献报道SARS患者治愈后的后遗症很多,其中弥漫性间质肺部纤维化发病率较高^[26-27]。COVID-19是否会与2003年SARS患者出现相同的后遗症,暂时虽然无法得到临床验证,但肺纤维化是本次COVID-19疫情后遗症可预期的、风险较高的一种。

特发性肺纤维化是一种慢性、纤维化性间质性肺病变,其主要病理学特征表现为炎症细胞的集聚、成纤维细胞过度繁殖和细胞外基质的大量沉积等。而氧化-抗氧化失衡引起的氧化应激应该是肺纤维化的重要发病机制之一^[28-29]。因此早诊断、早治疗、早介入,减缓或降低现有COVID-19患者的肺纤维化进程,对于降低本次疫情的预后有着积极的意义。

2 益气复脉治疗心血管疾病合并2019-nCov的药理作用机制

已有文献对益气复脉改善心力衰竭、心肌缺血、缺氧复氧损伤、免疫功能低下、微循环障碍、肺源性疾病等方面进行了深入的研究。结合COVID-19引起死亡的机制,以下8个方面的药效作用可能对缓解肺部炎症、预防心源性休克、避免疾病加重和治疗病毒性肺炎有重要意义。

2.1 改善心脏功能

已有很多文献显示益气复脉对腹主动脉缩窄法制作Wistar大鼠慢性心力衰竭、结扎大鼠冠状动脉左前降支(LAD)建立慢性心衰^[11-13]和异丙肾上腺素造成的急性心肌缺血^[15-16]等心脏损伤均有治疗作用,能明显提高心衰大鼠左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS),降低左室收缩末期内径(LVDd),增加收缩末左室后壁厚度(LVPWs)等心功能,能够降低血清及心肌组织中的丙二醛(MDA)、骨髓过氧化酶(MPO)、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的释放,降低血清脑钠肽(BNP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、丙二醛(MDA)、III型前胶原(PIIINP)和尿羟脯氨酸(HYP)等的含量,改善心肌组织病理损伤状况和心室重构,进而

达到减少心肌组织的损伤、胶原沉积和纤维化,增强心脏收缩功能,延缓心室重构。以上研究结果为临床上用益气复脉治疗心衰、心肌缺血或者缺血性心脏疾病的COVID-19提供了可靠的依据。

2.2 改善缺血缺氧

通过构建冠状动脉结扎小鼠造成缺血缺氧模型,超声心电图检测心室功能和心室收缩功能,同时检测血清中LDH、CK、CK-MB、C-反应蛋白(CRP)和IL-6等指标,结果发现益气复脉对冠状动脉结扎诱导的心衰小鼠的心脏射血能力和收缩功能、舒张功能、心肌损伤、炎症、纤维化以及线粒体功能都有显著改善,从而对其他各个器官的恢复起作用,达到改善缺血缺氧的作用。

临床调查称气阴两虚患者的左心室射血分数(LVEF)以及左心室缩短分数(LVFS)显著低于正常人左心室射血分数^[30]。实验室前期研究发现慢性间歇性缺氧模型能损伤小鼠心脏,与空白对照组比较,LVEF和LVFS下降,还出现体质量下降、自发活动下降等表现指征,与气阴两虚疾病相关,并且该模型是慢性循序渐进地对小鼠心脏造成损伤,对14-day-CAL小鼠的心脏功能(提高射血能力和收缩能力)、炎症发生和氧化损伤(LDH、CK、MDA、NT-proBNP)、心脏重构(改善离心性肥厚)和纤维化(抑制前胶原氨基端肽(PIIINP)、羟脯氨酸(Hyp)和细胞凋亡Caspase-3水平)等指标都有显著改善^[15-16]。

2.3 改善肺纤维化的作用

夏远利等^[31]考察了益气复脉对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤保护作用,结果发现益气复脉能明显缓解小鼠肺组织损伤及炎症反应,显著改善肺组织的病理损伤,减轻肺组织水肿,进一步减缓肺部纤维化的进程。益气复脉还可以显著降低冠脉结扎诱导心肌重构的心衰小鼠血清中的III型前胶原N端肽(PIIINP)、基质金属蛋白酶(MMPs)、HYP水平,保护心肌细胞纤维化,减轻胶原沉积作用,益气复脉能够抑制蛋白TLR4/MyD88信号通路的活化,提示益气复脉对心肌纤维化的抑制作用与抑制MAPKs通路有关^[11-15]。

2.4 降低炎症反应

严重感染发展到一定程度即发生感染性休克,又称脓毒性休克,是人体发生感染后出现的危重情况,目前的2019-nCov感染危急重症患者不乏有感染性休克患者,而感染性休克患者主要表现为血压下降、人体有效循环血量急剧减少、组织器官灌流量严重不足、组织细胞的结构损伤和功能障碍^[32]。

感染性休克的发病机制在于对感染的全身性失调的宿主反应^[33]：感染可引起炎症因子的大量释放，引起中性粒细胞-内皮细胞黏附，激活补体和凝级联，导致微血栓的产生和微循环障碍，还可引起血管扩张、血管壁通透性的增加，干扰全身血流向器官系统的分布，造成组织器官缺氧、线粒体功能障碍和组织细胞凋亡。炎症反应能够导致血管完整性和渗透性的改变，病毒感染能导致严重的肺部病变，这主要和炎症细胞的渗入以及有关蛋白渗入肺组织有关。

药理研究表明益气复脉可能通过3个维度发挥抗感染的药理作用：(1)减少炎症因子的释放^[31-33]。有研究表明益气复脉能够明显减少白细胞的浸润和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、髓过氧化物酶(MPO)等炎症介质的释放，显著增加脂多糖(LPS)损伤大鼠的存活率^[31]。(2)改善微循环障碍，改善器官组织血液灌流^[34]。有研究表明益气复脉能够显著增加脑血流量，改善脑部代谢和组织病变，减轻脑组织水肿，减少脑组织的梗死体积^[24]。(3)对缺血缺氧器官的保护作用^[30-34]。

2.5 治疗肺源性疾病

文献报道益气复脉对LPS致肺源性损伤有一定的保护作用^[31]，通过测定小鼠肺湿干质量、病理状态观察及肺泡灌洗液中氧化应激指标和炎症因子水平、蛋白及中性粒细胞含量，考察益气复脉的初步作用机制。结果提示：尾静脉注射益气复脉(1.34 g/kg)可显著改善肺源性小鼠肺组织病理形态学改变，可显著降低肺组织中MPO和炎症因子水平，减少肺水肿，提示其可通过TLR4-MyD88信号通路抑制LPS致小鼠急性肺损伤。因此该实验证实了益气复脉对小鼠肺源性疾病有一定的保护作用。

2.6 改善微循环

微循环是循环系统中最小功能单位和结构单位，微循环障碍时血管腔变得狭窄，血液流速缓慢或形成血栓，使局部组织缺血缺氧，严重者出现坏死。LPS诱导的肠系膜可视化微循环障碍系统常作为该方面研究的经典模型。杨继英等^[35]发现观察了益气复脉对Wistar大鼠肠系膜微循环障碍的影响，结果显示给药能够抑制白细胞与细静脉壁的黏附，抑制过氧化物产生，减少肥大细胞脱颗粒和白细胞渗出，降低粒细胞表面黏附分子CD11b/CD18的表达等，有效改善了LPS引起的大鼠肠系膜微循环障碍。Yuan等^[36-37]以益气复脉预给药对LPS引起

的肠系膜微循环障碍同样有效，与LPS对照组比较益气复脉预给药组能够明显减轻肠道损伤，减少白细胞浸润和ICAM-1、MPO等炎症介质的释放，极大地增加LPS干预动物的存活率，这就为其治疗感染因素引起的微循环障碍提供了重要药理学基础。

2.7 增强免疫功能

益气复脉对环磷酰胺诱导的小鼠免疫低下具有改善作用，能够明显促进免疫低下小鼠的炭廓清功能，增加脾脏指数和骨髓有核细胞数(BMNC)、白细胞(WBC)计数。益气复脉可显著改善¹³⁷Cs所致的小鼠免疫低下，增加免疫低下小鼠的胸腺指数，显著增强迟发型超敏反应；增加BMNC、WBC计数；增加血清溶血素水平，进而达到提高免疫力的作用^[38]。

2.8 改善休克脱症

COVID-19重症的发热、咳嗽、呼吸困难、氧分压降低、氧饱和度降低、CT检查可见渗出性变化等与肺间质水肿相关。危重症的大面积肺水肿、血压降低、呼吸衰竭等与休克脱证相关。休克脱证进一步发展可以导致微血管出血。LPS通过TLR-4/Src/PI3K，活化的黏着斑激酶降解黏着于血管内皮细胞和血管基底膜之间的黏着斑，使血管内皮细胞翻转，暴露基底膜。LPS还通过TLR-4/Src/PI3K，活化的组蛋白B，损伤血管基底膜的主要成分IV型胶原和层黏连蛋白，活化的基质金属蛋白酶，降解细胞外基质，损伤基底膜破坏，引起微血管出血。

韩晶岩^[39]用益气复脉治疗LPS诱导的大鼠脑微血管渗出和脑水肿，结果发现：益气复脉前给药和后给药都能显著抑制LPS滴注引起的大鼠脑血管周围水肿。提示益气复脉可以抑制全身的微血管渗出，发挥补气收涩固脱，有可能在此次新冠肺炎危重症早期，大面积肺水肿、低血压、呼吸窘迫时，发挥救治作用。

3 在COVID-19治疗中的临床优势

3.1 适用于COVID-19患者中医症状的改善

3.1.1 说明书适应症与COVID-19中医症状相似病毒感染属中医疫病范畴，疫戾之邪侵袭肺脏，主要表现为病毒袭肺证、病毒壅肺证、疫毒闭肺证和气阴两虚证4个方面^[40]。具体描述如下：“病毒袭肺证：初起发热或无发热，恶风寒，咳嗽，有痰或少痰，头身痛重，乏力，气短，口干，脘痞，或有便溏。舌苔白或黄或腻，脉滑数。(2)病毒壅肺证：症见高热，咳嗽，少痰，胸闷胸痛气促，身痛，口干不欲饮，脘腹胀满，恶心呕吐，便秘或便溏不爽，气短，乏力，

舌红或绛苔黄腻,脉滑数。(3)疫毒闭肺证:见呼吸困难、胸闷或胸痛,喘息气促,干咳、少痰,乏力,语声低微,燥扰不安,甚则神昏谵语,汗出肢冷,口唇紫暗,舌暗红苔黄腻,脉沉细欲绝。(4)气阴两虚证:症见气短,动则气喘,或咳嗽,神疲倦怠,自汗,心悸,纳呆,口干咽燥,舌红少津或舌嫩红,舌苔黄或稍腻”。

益气复脉是由红参、麦冬、五味子组成,具有益气复脉、养阴生津的功效,用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证,症见胸痹心痛,心悸气短、倦怠懒言、头晕目眩、面色少华、舌淡、少苔或剥苔,脉细弱或结代;冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证,症见心悸、气短甚则气急喘促,胸闷隐痛,时作时止,倦怠乏力,面色苍白,动则汗出,舌淡、少苔或剥苔,脉细弱或结代。其说明书适用病症与此次的COVID-19病症基本相似。

由以上叙述可知益气复脉的适应症与COVID-19的两种临床症状,即疫毒闭肺和气阴两虚等症相似度较高,因此可用于COVID-19临床症状的改善。

3.1.2 对气阴两虚患者有显著治疗作用 冠心病心绞痛在中医理论中属“胸痹心痛”范畴,又分不同的证型。有文献对2 648例冠心病心绞痛患者的证型分析中发现,虚证类证候要素中的气虚、阴虚在患者整体中比例较大,阴虚因素占39.05%,气虚因素占37.42%^[41]。刘德桓^[42]对395例冠心病心绞痛患者的中医证型特点进行了探讨,发现劳累型心绞痛气虚本证较多,占71.6%,表明劳累型心绞痛的中医证型以气虚本证为主。因此,多数的冠心病心绞痛患者多以气虚或阴虚为主。

张崇荣等^[43]研究表明益气复脉可有效改善气阴两虚型冠心病心绞痛患者的血液流变学、心电图变化及心肌梗死率和病死率等。窦新宇等^[44]研究表明益气复脉不仅对气阴两虚证的房颤患者的心电图疗效、中医症候疗效有改善,对心肌、气短、乏力、不寐更有显著性疗效。孙洪然等^[45]观察了益气复脉对气阴两虚的慢性心力衰竭患者的治疗作用,发现益气复脉在BNP、中医症候积分、明尼苏达心力衰竭生活质量量表、心功能分级、心脏彩超、6分钟步行距离等方面均有良好的疗效,且安全性良好。

3.2 减轻2019-nCov感染的现代医学症状

2019-nCov感染严重者表现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、出现凝血功能障碍。益气复脉在治疗呼吸衰竭、脓毒症

休克等治疗领域均有较多的临床报道,可起到改善呼吸衰竭、治疗休克的作用。

3.2.1 改善呼吸衰竭 益气复脉的组方药味虽然简约,但是功效却不简单:红参大补元气,复脉固脱,益阴摄气;麦冬养阴生津,润肺清心;五味子敛肺气,宁嗽定喘。3味药一补一清一敛,益气生津,敛阴止汗,使气阴复而脉气生。现代药理研究表明红参含多种皂甙和多糖,可增强免疫功能,提高机体耐缺氧能力,提高环磷腺苷(cAMP)水平,抑制血小板聚集^[46],用于呼吸衰竭并心功能不全治疗;麦冬含多种甾体皂苷,具有免疫促进和抗缺氧作用^[47];五味子增强机体对各种有害刺激的防御能力,且可直接兴奋呼吸中枢,改善呼吸功能,对改善呼吸衰竭极为有利^[48]。所以,益气复脉在改善心功能,降低肺动脉压的基础上,还能提高机体细胞及体液免疫功能等多种药理作用,有利于延缓病情进展,改善症状,提高患者生活质量。

申玉敏等^[49]将60例慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者分为2组(治疗组与对照组各30例),两组均给予吸氧、抗感染治疗,治疗组在对照组基础上静滴益气复脉5.2 g、1次/d。结果表明在西医常规治疗基础上应用益气复脉治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期并呼吸衰竭疗效优于单纯西医常规治疗,且安全性良好。

3.2.2 治疗休克 益气复脉所具有的多重功效对脓毒性休克^[50-52]发生发展的多个环节均有明显的治疗作用,能改善感染性休克和心源性休克患者胸腔内血容量指数,升高感染性休克患者外周血管阻力指数,降低感染性休克和心源性休克患者血管外肺水肿,升高患者的心排指数(CI)及中心静脉血氧饱和度(ScvO₂),改善患者的血流动力学及微循环,这是单纯的血管活性药物所不具备的。

(1)可治疗脓毒性休克:谢荣芳^[50]研究表明益气复脉可明显缩短脓毒性休克纠正时间,6 h达标率明显高于对照组,这为继续抢救赢得宝贵的时间,还能降低患者28 d的死亡率。益气复脉治疗脓毒性休克不仅能提高ScvO₂,更能明显降低中心静脉血二氧化碳分压,增加组织灌注,恢复组织、器官正常功能。因此,在传统应用早期目标导向治疗(EGDT)的基础上,联合应用益气复脉,具有明显的协同作用,可以进一步改善脓毒性休克患者氧代谢和组织灌注,缩短脓毒性休克纠正时间,显著提高脓毒性休克抢救的成功率,降低休克患者的死亡率。

(2)可治疗感染性休克:张颖等^[51]进行了益气复脉治疗感染性休克128例的随机对照研究(RCT),随机分为对照组和治疗组。两组均采用常规的液体复苏治疗,治疗组加用益气复脉。结果显示益气复脉组总有效率为93.8%,显著高于对照组的总有效率70.3%,且能显著升高患者的平均动脉压、中心静脉压、尿量、中心静脉血氧饱和度,其中急性生理与慢性健康评分II优于对照组;治疗28d后,治疗组的病死率为2.8%,对照组病死率为10.9%。结果提示益气复脉具有治疗感染性休克的作用。

(3)可治疗气阴亏虚型休克:骆宁等^[52]进行了益气复脉治疗气阴亏虚型休克80例的RCT,将患者随机分为治疗组和对照组,对照组行常规西医治疗,治疗组在对照组基础上加用2.6~5.2 g注射用益气复脉(冻干)以5%葡萄糖注射液250 mL稀释,1次/d。治疗后,对照组和治疗组的临床总有效率分别为70.3%、93.8%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,益气复脉能够明显升高每搏输出量、心脏指数和净射血时间百分率。结果提示在常规治疗基础上加载益气复脉,对于改善气阴亏虚型休克患者心功能具有显著效果。

综上,益气复脉在呼吸衰竭和休克方面均有良好的改善作用,在西医临床症状上适用于COVID-19的治疗。

4 结语

本研究表明生脉散组方经过中医理论和现代药理研究互相印证,其治疗COVID-19有充分的理论依据。人参主要有效成分为人参皂苷,具有增强心肌收缩力、改善微循环、提高心肌细胞耐缺氧、清除氧自由基、抗血小板聚集、抑制脂质过氧化和保护心肌细胞等作用;麦冬富含钾离子,含麦冬皂苷等多种甾体苷,具有正性肌力作用,可稳定心肌细胞膜,改善心肌缺血、减慢心率等作用;五味子含有五味子素、五味子醇甲等,具有抗氧化、抗自由基及保护缺血的心肌等作用。益气复脉来源于经典古方生脉散,由红参、麦冬、五味子组方,利于现代制剂技术适应现代生活节奏、创新发展的中药新药。生脉散古代既用于抢救热伤元气、津液耗伤、脉微欲绝等重症,又用以作为气阴两虚病人的补益剂。心衰的基本中医证候特征为本虚标实、虚实夹杂。本虚以气虚为主,常兼有阴虚、阳虚;标实以血瘀为主,常兼痰、饮等,每因外感、劳累等加重^[53]。

益气复脉既有改善心脏功能、改善缺血缺氧、

降低炎症反应、改善微循环、增强免疫力和改善纤维化症状、治疗肺源性疾病及改善休克脱症的药理作用,在临床使用中还被广泛用于冠心病、心绞痛等心肌病,另外还用于慢性阻塞性肺疾病、各种休克(主要有脓毒性休克、感染性休克、气阴亏虚型休克)和各种免疫功能低下等治疗^[54]。而且该制剂工艺先进,质量可控,临床使用的安全性高^[55]。

目前中医药应用于治疗COVID-19主要在两方面起作用:一是预防,即“未病先防”和“既病防变”;二是重症期的中西医结合治疗,防止器官衰竭引起死亡。严重的COVID-19患者多高热伤津,肺之气阴耗竭,内闭外脱,此时在常规治疗基础上应尽早与益气复脉联合使用,对伴有心肺症状的急重症患者既能治疗其本身的心血管类基础性疾病,同时又能够预防和治疗早期休克,维持生命体征稳定,防止和减少其病理发展而产生多脏器功能衰竭、弥散性血管内凝血(DIC)等。

本文对COVID-19的可能病理过程及益气复脉用于COVID-19合并心血管类疾病的药效作用及临床应用的可行性进行了探讨,期望能有助于COVID-19的急重症心肺患者治疗,在有效改善患者临床症状的同时,还能显著改善患者的预后,预防和改善肺纤维化等后遗症的发生和进展,达到标本兼治的目的,在COVID-19疫情狙击战中发挥作用。

参考文献

- [1] 许小可,文成,张光耀,等. 新冠肺炎爆发前期武汉外流人口的地理去向分布及影响[J/OL]. 电子科技大学学报, 2020. (2020-02-14)[2020-02-19]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/51.1207.T.20200213.2002.002.html>.
- [2] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. N Engl J Med, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [3] 胡盛寿,杨跃进,朱曼璐,等. 心脑血管基础疾病对严重急性呼吸综合征病情和发生多器官功能障碍综合征的影响[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(15): 1257-1259.
- [4] Huang C, Wang Y, Li X, 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.
- [5] Xu X T, Chen P, Wang J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Sci Chin Life Sci, 2020. Doi: 10.1007/

- s11427-020-1637-5.
- [6] Hamming I, Timens W, Bulthuis M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. J Pathol, 2004, 203(2): 631-637.
 - [7] Oudit G Y, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(7): 618-625.
 - [8] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)» [S/OL]. (2020-02-05) [2020-02-14]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
 - [9] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)» [S/OL]. (2020-02-19) [2020-02-19]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658945855347500695&wfr=spider&for=pc>.
 - [10] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance [S/OL]. (2020-01-12) [2020-02-19]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330376>.
 - [11] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠心功能及心衰标志物的影响 [J]. 辽宁中医杂志 2015, 42(11): 2233-2235.
 - [12] 张秋月, 王保和, 刘伟爽, 等. 益气复脉方对慢性心衰大鼠基质金属蛋白酶活性调节作用的实验研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(8): 825-829.
 - [13] Xing L, Jiang M, Dong L, et al. Cardio protective effects of the YiQi FuMai injection and isolated compounds on attenuating chronic heart failure via NF- κ B inactivation and cytokine suppression [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1): 239-245.
 - [14] Pang L Z, Ju A C, Zheng X J, et al. YiQi FuMai Powder Injection attenuates coronary artery ligation induced myocardial remodeling and heart failure through modulating MAPK signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 67.
 - [15] Wang Y Q, Liu C H, Zhang J Q, et al. Protective effects and active ingredients of Yi-Qi-Fu-mai sterile powder against myocardial oxidative damage in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2013, 122(1): 17.
 - [16] 王宇卿, 朱丹妮, 寇俊萍, 等. HPLC-ABTS-DAD 在线检测生脉散和益气复脉粉针的体外抗氧化能力 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 51-54.
 - [17] Li F, Tan Y S, Chen H L, et al. Identification of schisandrin as a vascular endothelium protective component in YiQi FuMai Powder Injection using HUVECs binding Q5 and HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 1(1): 9.
 - [18] «贵州省新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二版)» [J/OL]. (2020-02-19) [2020-02-19]. http://www.gz.xinhuanet.com/2020-02/19/c_1125595451.htm.
 - [19] 马 洲, 曹国君, 关 明. 人冠状病毒的研究现状与进展 [J/OL]. 国际检验医学杂志, 2020, 1-9. (2020-02-17) [2020-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20200217.1824.002.html>.
 - [20] 刘发明, 丁惠玲, 龚晓明, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的胸部CT表现与临床特点 [J/OL]. 放射学实践, 2020, 1-3. (2020-02-18) [2020-02-19]. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.001>.
 - [21] Chen N S, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395(1022): 507-513.
 - [22] 袁松华, 何涌泉, 徐建青, 等. 炎症因子风暴对老年小鼠感染免疫应答的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 1-8.
 - [23] Chi Y, Zhu Y, Wen T, et al. Cytokine and chemokine levels in patients infected with the novel avian influenza A (H7N9) virus in China [J]. J Infect Dis, 2013, 208(12): 1962-1967.
 - [24] Bian J R, Nie W, Zang Y S, et al. Clinical aspects and cytokine response in adults with seasonal influenza infection [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5593-5602.
 - [25] 谢高强, 武阳丰, 蔡如升. 肺功能和心血管病关系的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2001, 16(1): 76-77.
 - [26] 彭如臣, 单 锐, 史 英, 等. SARS患者骨缺血性坏死的MRI检查 [J]. 临床放射学杂志, 2004, 23(4): 318-320.
 - [27] McKee M D, Waddell J P, Kuclo P A, et al. Osteonecrosis of the femoral head in men following short course corticosteroid therapy: a report of 15 cases [J]. CMA J, 2001, 164: 205.
 - [28] 刘卫东, 刘函晔, 张婧瑶, 等. 自噬在特发性肺纤维化中作用的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(6): 439-444.
 - [29] 范 锐, 张 伟. 从气虚痰阻探讨肺纤维化氧化应激机制 [J]. 中医杂志, 2019, 60(24): 2099-2103.
 - [30] Chen R, Liang F, Huang Y, et al. Study on relationship between TCM Syndrome types (Xin-qi and Xin-yang deficiency) and contents of cytokines (tumor necrosis factor-alpha and interleukins) in patients with congestive heart failure [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2004, 24(10): 876-878.
 - [31] 夏远利, Dolgor S, 吴云皓, 等. 益气复脉改善脂多糖诱导小鼠急性肺损伤作用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 372-379.
 - [32] Cao G, Zhou H, Jiang N, et al. YiQi FuMai Powder injection ameliorates cerebral ischemia by inhibiting

- endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016. Doi: 10.1155/2016/5493279.
- [33] Cao G S, Chen H L, Zhang Y Y, et al. YiQi FuMai Powder Injection ameliorates the oxygen-glucose deprivation induced brain microvascular endothelial barrier dysfunction associated with the NF- κ B and ROCK1/MLC signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 183: 18-28.
- [34] Tan Y, Li F, Lv Y, et al. Study on the Multi-targets Mechanism of YiQi FuMai Powder Injection on cerebrocerebral ischemic diseases based on network pharmacology [J]. *J Proteomics Computational Biol*, 2014, 1(1): 9.
- [35] 杨继英, 刘育英, 孙凯, 等. 注射用益气复脉后给药对脂多糖引起的大鼠肠系膜微循环障碍的改善作用 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2008, 10(3): 139-144.
- [36] Yuan Q, Liu Y Y, Sun K, et al. Improving effect of pretreatment with yiqifumai on LPS-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. *Shock*, 2009, 32 (3): 310.
- [37] Yuan Q, Wang J, Fang Q H, et al. Attenuating effect of pretreatment with Yiqifumaion lipopolysaccharide induced intestine injury and survival rate in rat [J]. *J Inflamm*, 2011, 8(1): 10. Doi: 10.1097/shk.0b013e31819c36e8.
- [38] 刘晓光, 胡金芳, 宋美珍, 等. 益气复脉对环磷酰胺诱导小鼠免疫低下的改善作用 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39 (6): 962-965.
- [39] 韩晶岩. 麻杏石甘汤改善肺间质水肿、射用益气复脉(冻干)改善休克脱证的作用机理[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2020, 22(2): 1-9.
- [40] «新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第一版)» [S/OL]. (2020-02-04)[2020-02-19]. <http://ishare.iask.sina.com.cn/f/oXtkKHQrA1.html>.
- [41] 王东海, 董波. 冠心病心绞痛证型分布的回顾性分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(3): 387-389.
- [42] 刘德桓. 冠心病心绞痛395例中医证型特点探讨 [J]. *中医杂志*, 1995, 36(10): 617-619.
- [43] 张崇荣, 牛呈光, 李欣, 等. 注射用益气复脉治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(8): 211-212.
- [44] 窦新宇, 冯晓敬. 益气复脉治疗房颤气阴两虚证的临床观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(5): 582-584.
- [45] 孙洪然. 注射用益气复脉(冻干粉)治疗慢性心力衰竭(气阴两虚型)的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [46] 沈映君. 中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 941-946, 1009.
- [47] 颜正华. 中药学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 739.
- [48] 刘宗香, 胡觉民, 张仲一, 等. 五味子的药理实验 [J]. *天津中医*, 1986, 3(3): 28-30.
- [49] 申玉敏, 王新杰, 申素琴, 等. 注射用益气复脉治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期并呼吸衰竭的疗效观察 [J]. *河北中医*, 2012, 34(2): 261-263.
- [50] 谢荣芳. 早期目标导向治疗联用益气复脉冻干粉对脓毒性休克患者 $P(cv-a)CO_2$ 及 $ScvO_2$ 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(3): 306-309.
- [51] 张颖, 索海进. 益气复脉联合去甲肾上腺素治疗感染性休克的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(9): 2414-2418.
- [52] 骆宁, 曹书华. 益气复脉注射液治疗气阴亏虚型休克患者的疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(3): 481-483.
- [53] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2014, 7(55): 1258-1260.
- [54] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 290-298.
- [55] 鞠爱春, 罗瑞芝, 秦袖平, 等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41 (3): 354-364.