

注重新型冠状病毒肺炎（COVID-19）治疗中药物性肝损伤的预警与保护

李晓骄阳¹, 李雅静¹, 葛俊德^{2,3}, 吴恺懌^{2,3}, 孙 蓉^{2,4*}

1. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029

2. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

3. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

4. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

摘要: 2019年12月爆发的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情引发世界关注，现有数据基本证实，此病毒可经呼吸道飞沫和接触传播，且有传染性，临床表现多样，病情反复多变，有的起病时无明显发热、咽拭子病毒培养阴性，但可快速恶化，给科学救治和精准施治带来困难。目前临床常用西医治疗以抗病毒药物为主，激素等其他药物对症处理，重症予以体外膜肺氧合（ECMO）治疗为主，重要脏器功能支持和常规急救措施；中医药根据辨证论治在本次疫情中获得了较好的疗效。为了更好地提高中西药物治疗的有效性和安全性，运用文献挖掘、网络药理学等技术，在系统总结中西药物治疗有效性的基础上，从药物预警入手，总结了化学药应用过程中潜在的肝损伤作用，探讨了中药复方或中成药中有潜在肝损伤药味的肝毒作用网络和潜在靶点，以期临床应用或联合应用时的规范使用、监测指标等警戒信息和必要的保肝治疗等方面提供用药安全与合理用药的参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎；抗病毒药物；中药；肝毒性；合理用药；药物警戒

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)04-0851-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.004

Pharmacovigilance and protective medication for drug-induced liver injury in treatment of COVID-19

LI Xiao-jiao-yang¹, LI Ya-jing¹, GE Jun-de^{2,3}, WU Kai-yi^{2,3}, SUN Rong^{2,4}

1. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

3. College of pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Abstract: The outbreak of COVID-19 coronavirus pneumonia in December 2019 has aroused great concern worldwide. At present, the COVID-19 coronavirus pneumonia is highly contagious, rapid and widespread. It has been reported that COVID-19 virus is spread by respiratory droplets and direct contact transmission, and it has various clinical manifestations and recurrent is common. Some patients do not even appear obvious fever and have negative results for throat swab virus culture at the onset of the disease, but the rapid deterioration in their clinical condition usually occurred, which bring difficulties to scientific diagnosis and treatment. At present, western medicine treats most patients with anti-viral drugs, hormones and other drugs, or treats critically ill patients with ECMO oxygenation, important organ function support and other emergency treatments. Traditional Chinese medicine (TCM) based on syndrome differentiation and treatment has obtained curative effects in this outbreak. In order to improve the effects and safety of Chinese and western drug therapy, we applied literature-mining method and network pharmacology, summarized the potential liver injury during the application of western medicine and discussed hepatotoxicity networks and potential pathway targets of ingredients in Chinese patent medicine and Chinese herbal compound. This study not only summarizes essential information regarding potential drug-induced liver injury and biomarkers for pharmacovigilance, but also provides insights for liver protection by TCM or TCM in combination with western medicine in the treatment of novel coronavirus.

Key words: coronavirus disease 2019; antiviral drug; Chinese materia medica; liver toxicity; rational use of drugs; pharmacovigilance

收稿日期: 2020-02-13

基金项目: 北京市科技新星课题 (Z191100001119088); 北京市双一流课题 (1000041510087); 泰山学者工程专项经费项目 (ts201511107)

作者简介: 李晓骄阳, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治多种慢性肝脏疾病及肝纤维化发病机制。

Tel: 15711163102 E-mail: xiaojiaoyang.li@bucm.edu.cn

*通信作者 孙 蓉, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong@sdu.edu.cn

2019 年 12 月份, 武汉发生新型冠状病毒肺炎疫情, 由于人群普遍易感, 引起全国乃至全世界范围的密切关注。截至 2020 年 2 月 13 日, 全国确诊病例 59 883 例, 疑似 16 067 例, 疫情已经扩展到全国各省(自治区、直辖市)及境外多个国家和地区^[1]。2020 年 2 月 11 日, 新型冠状病毒被正式分类名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。而世界卫生组织(WHO)同日宣布, 由这一病毒导致的疾病的正式名称为 COVID-19 (coronavirus disease 2019)。应借鉴防治 SARS 研究成果和用药经验, 尤其是关注 SARS 治疗过程中因各种原因出现的药物性肝损伤, 一是提高安全用药水平, 二是有效提高临床救治率, 三是避免遗留药物肝, 尤其是对于有基础病的老年患者, 因肝功能受损而导致的病情加重甚至恶化。因此, 在各部门联合联防联控、全民群防群控的基础上, 亟需推出基于药物警戒关口前移的安全、有效的治疗方案。

1 西医对 COVID-19 的认识与治疗

1.1 病因及病情特点

SARS-CoV-2 属于 β 属的冠状病毒, 病毒颗粒呈圆形或椭圆形并有包膜, 包膜上同时有蘑菇状蛋白刺突使病毒体形如王冠状, 病毒直径 60~140 nm, 基因组为单正链 RNA, 研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)同源性达 85%以上, SARS-CoV-2 对紫外线、高温和乙醚、75%乙醇、过氧乙酸等脂溶剂敏感, 并可经呼吸道飞沫和接触传播^[2]。基于目前流行病学调查, 该病毒潜伏期为 1~14 d, 多为 3~7 d, 目前最久的潜伏期达 24 d^[3]。多数患者出现发热、乏力、干咳等临床表现, 肺部影像异常, 少数患者出现恶心、呕吐、腹泻等消化道症状, 重型及危重型患者病程中甚至可能无明显发热, 迅速进入急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、代谢性酸中毒及合并多器官功能衰竭等临床急危重状态。

1.2 治疗方案进展

国家先后制订了 5 版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》, 在第 5 版的肺炎治疗方案^[4]中, 西医治疗: 卧床休息、抗病毒治疗、抗菌药物治疗、呼吸、循环以及多脏器支持及其他治疗措施。明确提出应避免盲目或不恰当使用抗菌药物治疗, 在抗病毒治疗方面, 主要为 α -干扰素雾化吸入治疗、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林治疗; 必要时可用糖皮质

激素等其他对症治疗措施。李兰娟院士团队根据初步体外细胞实验测试, 认为阿比朵尔、达芦那韦能有效抑制 SARS-CoV-2^[5], 也尚未在临床应用中发现明确的肝功能损伤的资料, 但其他抗病毒类药物均存在肝毒性相关报道或潜在的肝损伤作用。

1.3 相关药物肝损伤作用

1.3.1 洛匹那韦/利托那韦 洛匹那韦/利托那韦是目前作为国家卫生健康委员会推荐的试用药物, 是国内批准与其他抗逆转录病毒药联用, 治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的复方制剂^[6]。在此复方制剂中洛匹那韦通过结合病毒蛋白酶使病毒无法成熟, 抑制病毒进入细胞后形成新病毒来减少其传染性; 利托那韦主要通过抑制肝脏对洛匹那韦的代谢从而提高其血药浓度^[7]来发挥协同作用。

洛匹那韦/利托那韦均有一定程度的肝功能损伤作用, 在药物使用注意事项中特别指出, 肝功能不全者慎用, 重度肝功能不全应禁用; 潜伏性乙肝或丙肝、肝酶明显升高者使用此药会出现天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)和谷氨酰转肽酶(GGT)等肝脏内酶活性的异常升高, 并可伴随肝功能失代偿^[6]。临床药理学研究表明, 洛匹那韦/利托那韦联用可增加乙肝和丙肝合并感染患者的肝功能损伤^[8]。已有研究发现, 洛匹那韦/利托那韦联用可激活肝内的内质网应激通路, 诱导肝脏炎症反应和脂质代谢紊乱, 激活脂肪细胞的内质网应激并降低其自噬活性^[9-10]。研究报道利托那韦能明显抑制肝细胞增殖, 诱导染色质边缘化、线粒体嵴消失、核固缩和胞质空泡化, 并通过 caspase 级联系统诱导肝细胞凋亡^[9], 通过加重氧化应激, 诱导炎症反应, 加速肝脏损伤, 利托那韦介导的这些肝脏损伤可以被一些中药植物来源的活性成分来改善^[11-12]。最新的一项发表在 JCI 杂志的研究报道指出, 孕烷 X 受体(PXR)可以通过影响细胞色素 P450 酶 3A (CYP3A4) 途径干预利托那韦介导的氧化应激和内质网应激损伤, 利福平和依非韦伦都是 PXR 的激活剂并可能影响 CYP3A4 酶, 证实了 PXR 和 CYP3A4 在利托那韦介导肝毒性中的重要作用^[13]。因此, 在 COVID-19 患者的发病中、后期, 尤其是出现多器官脏器功能下降或衰竭时, 以及有高血压、糖尿病、高脂血症等基础病的老年患者, 在长期合并应用其他调脂、降糖、降压药物时, 应对此药物应用提出警戒信息, 在可能情况下, 密切监测肝功能, 以防造成药物性肝损伤, 同时也避免在大量免疫应激状

态下,促进肝脏功能衰竭以加重病情,甚至诱发多脏器衰竭;假如病情必须,应合并保肝药物治疗,严重者应监测血药浓度,切实做到安全用药,保护肝功能。

1.3.2 α -干扰素 国家卫健委发布的每一版治疗方案中均推荐可以使用 α -干扰素雾化吸入进行抗病毒治疗。干扰素虽不能直接杀灭病毒,但在进入人体后可以通过结合干扰素受体及相关信号传导通路,启动合成一系列抗病毒蛋白,这些蛋白能阻断病毒 mRNA 与宿主细胞核糖体的相互作用,抑制病毒多肽链的合成、影响病毒的组装和释放,因此,具有广谱性的抑制病毒繁殖作用。但是,临床发现 α -干扰素对于失代偿性肝病患者可能产生严重的副作用,注射干扰素可导致肝功能轻度或中度异常,如血清 ALT、AST 升高;慢性乙肝和丙肝患者应用干扰素可能导致病情恶化^[14]。因此,有慢性肝病患者应慎用干扰素。

1.3.3 利巴韦林 利巴韦林是一种广谱的核苷类抗病毒药物,通过干扰病毒复制所需的 RNA 代谢,可对多种 DNA 和 RNA 病毒发挥抑制作用。利巴韦林主要毒性表现在生殖毒性和血液系统。药理学研究显示,虽然健康大鼠服用 30 d 利巴韦林不会明显影响肝内酶活性而出现明显的肝损伤^[15]。然而发表在顶级肝脏病学杂志 *Journal of Hepatology* 的 1 项临床研究指出,长时间服用利巴韦林治疗丙肝感染可能出现严重的药物肝毒性反应,这可能与药物在体内的相互作用或代谢反应产生了肝毒性有关^[16]。因此,利巴韦林应不建议用于肝炎病毒的治疗,或者有病毒性肝炎基础病史的患者应慎用利巴韦林。

1.3.4 糖皮质激素 糖皮质激素具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗免疫以及调节三大物质代谢的药理作用,副作用较多,是临床急危重疾病的常用药物。糖皮质激素通过减少内源性致热源释放,发挥体内降温作用;通过抑制巨噬细胞和免疫因子与其受体结合后启动抗炎因子,发挥对病毒感染和慢性炎症的治疗效果^[17]。超剂量或长时间使用糖皮质激素会影响机体的免疫系统,降低人体的天然防御功能,继而引起糖代谢紊乱、高血压、肥胖及感染等并发症风险,增加后续治疗难度。

大量临床研究显示,糖皮质激素在治疗病毒性感染的同时,也可抑制过度的细胞免疫减少原发性肝损伤,抑制炎症介质和稳定肝细胞膜而改善肝衰竭患者的肝脏严重损伤^[18],但在肝衰竭终末期则不

能使用糖皮质激素,否则会加速病情发展,甚至恶化^[19]。对于酒精性肝病患者,糖皮质激素使用 1 周内,可以降低严重性酒精性肝炎患者的短期死亡率,一周后若继续给予糖皮质激素治疗则会增加患者发生重症感染的风险^[20]。上述研究提示,虽然糖皮质激素对于自身免疫性肝病、慢性肝炎及肝衰竭的患者有一定的治疗作用,但此类肝病患者在罹患 COVID-19 后使用此类激素治疗,必须确保短时间应用,如果长期和超量用药,不仅没有明显受益,反而有增加肝损伤甚至诱发多脏器损伤的风险,临床应用除了注意药物警戒信息以外,还要结合具体情况具体的用药利弊平衡分析。

2 中医药对 COVID-19 的认识及治疗

在第 5 版《国家新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中,尤其指出要积极发挥中医药作用,强调加强中西医结合,建立中西医联合会诊制度,尽量早期进行中医药治疗,以共同促进 COVID-19 临床疗效的提高。

2.1 COVID-19 病因、病机的认识

国家新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)明确 COVID-19 属于中医“疫病”范畴。中国科学院院士仝小林根据武汉地区的天气特点,将此次 COVID-19 归结为“寒湿疫”。“寒湿疫”属于“疫病”的一种,明代张三锡《医学六要》指出:“天久淫雨,湿令流行,民多寒疫”,提出湿随寒疫^[21],且《素问刺法论》中有“五疫之至,皆相染易”的论述^[22-24]。仝小林院士强调在治法上一定要针对寒和湿,以辛温解表之法治寒邪,以芳香避秽化浊治疗湿邪,慎用苦寒药,温阳散寒除湿的同时,也应注重调理脾胃,提高机体的免疫功能,而过度滥用抗生素会加重寒湿,不利于病情改善。中国工程院院士张伯礼表示,病程早期可用利湿化浊、清热解毒药物,以清湿透邪外出;中期可采用清热化痰、活血解毒药物,改善症状,控制病情转化;后期宜益气养阴、清除余热,以扶助正气。国医大师周仲瑛教授认为,COVID-19 属于“瘟毒上受”,基本病机演变是“湿困表里,肺胃同病,如遇素体肺有伏热者,则易邪毒内陷,变生厥脱”。主张组方思路应以表里双解、汗和清下四法联用为主。国医大师熊继柏强调本病病位在肺,胃肠道证候应为兼证而已,主张前期以“肺”为核心,后期治疗应注重调理肝气疏泄,升发条达,以利于肺气肃降,发挥中医药调节气机升降之作用。

2.2 COVID-19 辨证论治

中医根据病证特征分析,认为在初期阶段,可以推荐使用藿香正气胶囊(丸、水、口服液)、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、防风通圣丸等中成药;中、重期推荐使用喜炎平注射剂、血必净注射剂、参附注射液、生脉注射液等中成药。目前推荐的中成药尚未有明显的肝脏毒性作用记载和药物警戒信息。

《国家新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》将 COVID-19 分为寒湿郁肺、疫毒闭肺、内闭外脱、肺脾气虚等 4 类中医证型。

2.2.1 初期 寒湿郁肺阶段。初期寒湿郁肺,兼加风邪。疫情爆发时值冬月,天气湿冷,寒邪为主,湿随寒盛,且外邪多随风侵袭人体。故“风”携“寒”“湿”袭肺,且郁于肺中。病机主要为“寒湿郁肺,气机失司”。疫戾之气自口鼻入,肺为华盖且通口鼻,故首犯于肺,肺脏为驱病邪外达,以致肺气上逆,导致咳嗽、咽干。肺气壅遏不畅,津液凝滞,邪至脾胃,导致胸闷、脘痞、呕恶、便溏等脾胃相关症状。肺主一身之气,肺气失宣,导致倦怠乏力,全身之气失于调畅。同时伴有恶寒发热或无热,舌质淡或淡红,苔白腻,脉濡。初期可宣肺退邪,健脾止呕止泻。肺炎诊疗方案中推荐处方苍术 15 g、陈皮 10 g、厚朴 10 g、藿香 10 g、草果 6 g、生麻黄 6 g、羌活 10 g、生姜 10 g、槟榔 10 g。

2.2.2 中期 疫毒闭肺阶段。在疾病中期,寒湿客居于肺,津液凝滞益甚,实邪日久。主要病机为“疫毒闭肺,久则传变”。自初期外感病邪,病势缠绵,外邪未能及时散解,在肺内发生演变转化,导致往来寒热或身热不退。风寒久郁化热,导致咳嗽痰少,或有黄痰。实邪于肺中阻遏肺气,导致胸闷气促,咳嗽喘憋,动则气喘,肺气不宣,同时使津液凝滞,犯于脾胃,导致脾胃胀满、腹胀便秘。中期可退热生津,宣肺化痰。肺炎诊疗方案中推荐处方杏仁 10 g、生石膏 30 g、瓜蒌 30 g、生大黄 6 g、生炙麻黄各 6 g、葶苈子 10 g、桃仁 10 g、草果 6 g、槟榔 10 g、苍术 10 g。

2.2.3 重症期 内闭外脱阶段。重症期,闭肺日久,耗伤津液,肺失濡养,阴伤欲脱。主要病机为“久病伤肺,肺虚津气失于濡养。”肺气损伤,咳嗽日久,导致呼吸困难,继发气喘。《难经四难》:“呼出心与肺”,肺主气司呼吸影响心主血脉,导致血液运行涩滞,出现神昏、烦躁的临床表现。另一方面,寒湿

在肺中传变,下至脾胃,湿困中焦,水谷不能化为精微上输以养肺,反而聚生痰浊,上干于肺使肺闭益甚,表现为舌质紫暗,苔厚腻或燥,脉浮大无根。重症期可救逆固脱,益气除闭。肺炎诊疗方案中推荐处方人参 15 g、黑顺片 10 g、山茱萸 15 g,送服苏合香丸或安宫牛黄丸。

2.2.4 恢复期 肺脾气虚阶段。恢复期,气阴耗伤,气短无力。主要病机为“阴伤气耗,肺脾两虚”,肺为娇脏,耗伤日久,气虚津伤。脾为喜燥恶湿之脏,湿由肺传脾,湿壅于脾,脾气耗伤,失于运化水谷,导致纳差呕恶、痞满,大便无力,便溏不爽,舌淡胖,苔白腻。恢复期可“培土生金”,补脾益肺。肺炎诊疗方案中推荐处方半夏 9 g、陈皮 10 g、党参 15 g、炙黄芪 30 g、茯苓 15 g、藿香 10 g、砂仁 6 g。

2.3 中药药性与功效关系分析

上述中药多以解表祛湿、清热解毒、救逆固脱、溃散毒邪为主。刘菊等^[25]通过筛选抗病毒中药组合及分析中药性味归经分布,发现抗病毒中药多属于清热解表类,归肝肺经。

《黄帝内经·素问》中记载“肝生于左,肺藏于右”是对人体肝肺气机升降调节功能的概括^[26]。肝气从左升发,肺气由右肃降。肝气以升发为宜,肺气以肃降为宜。肝升肺降,升降协调,起到调和全身气血的作用,古人称之为“龙虎回环”。肺气充足,肃降正常,有利于肝气的升发;肝气疏泄,升发条达有利于肺气的肃降。肝升与肺降,既相互制约,又相互为用^[27]。阴阳学说称“左升太过,右降不及”,五行学说称“木火刑金”。反之,肺失清肃,燥热内盛,也可伤及肝阴,致肝阳亢逆,出现头痛、易怒、胸胁胀痛等及肝之候^[28]。总之,肝主少阳春温之气主升,肺主太阴秋燥肃杀之气主降,肝肺左升右降维持人体内外环境及体内脏腑间的阴阳平衡,脏腑经络,营卫气血的联系,升降得宜,则气机调畅,气机舒展。因此,肝与肺在人体气机升降方面关系密切,缺一不可,其病变亦常互为因果。

因此,虽然目前尚未见到上述中药复方的不良反应(ADR)报道,但上述复方中也有一些目前明确有肝毒性的药味,加上本病的特点和化学药应用情况,有必要对潜在肝损伤的药味进行肝毒作用网络构建和肝毒性损伤路径和靶标的确认,为早期肝毒性标志物发现提供理论证据。

2.4 相关药味潜在肝损伤研究

2.4.1 柴胡 柴胡始载于《本经》列为上品,为全

形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonifolium* Willd. 的干燥根，具解表退热、疏肝解郁、升举清气之功；但明代起就有“柴胡劫肝阴”记载，“日本小柴胡事件”为 2002 年的五大

国际药害事件之一。经过 10 余年的研究证实，柴胡总皂苷、挥发油是其肝毒性的主要物质基础^[29-31]，其肝损伤机制与氧化损伤、能量代谢、脂代谢紊乱、胆汁代谢异常等有关（图 1）^[32-34]。

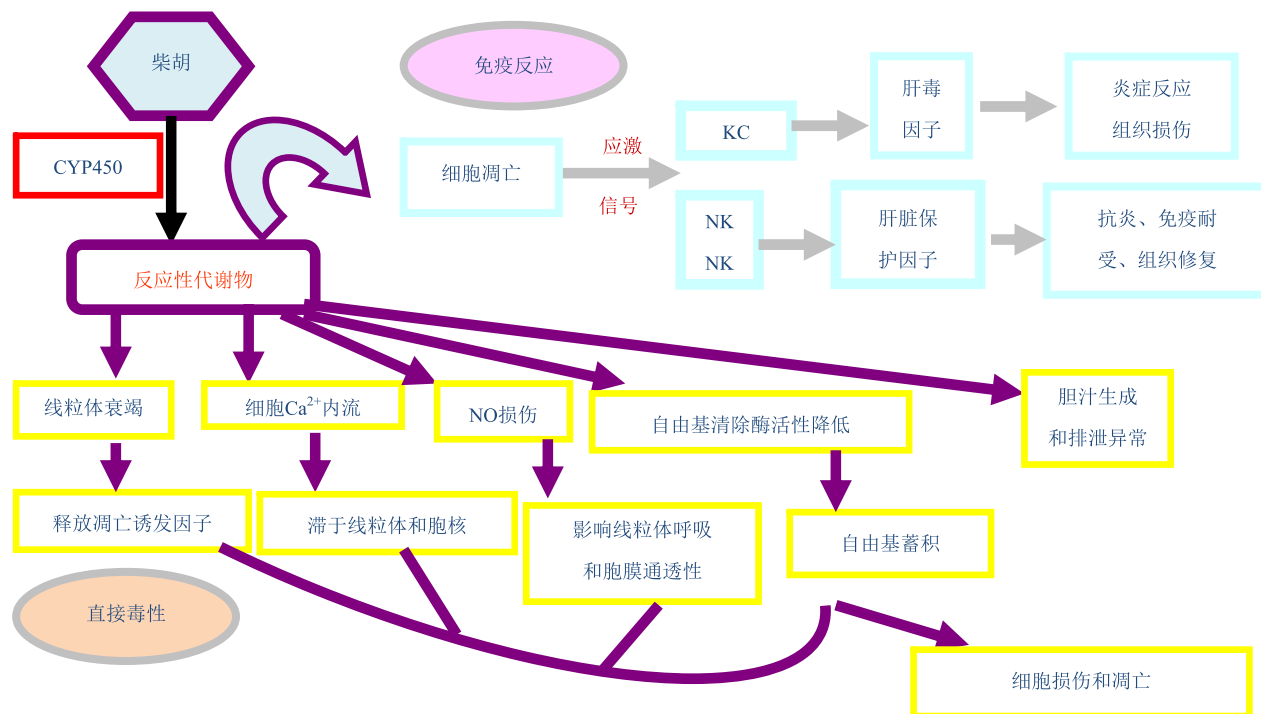


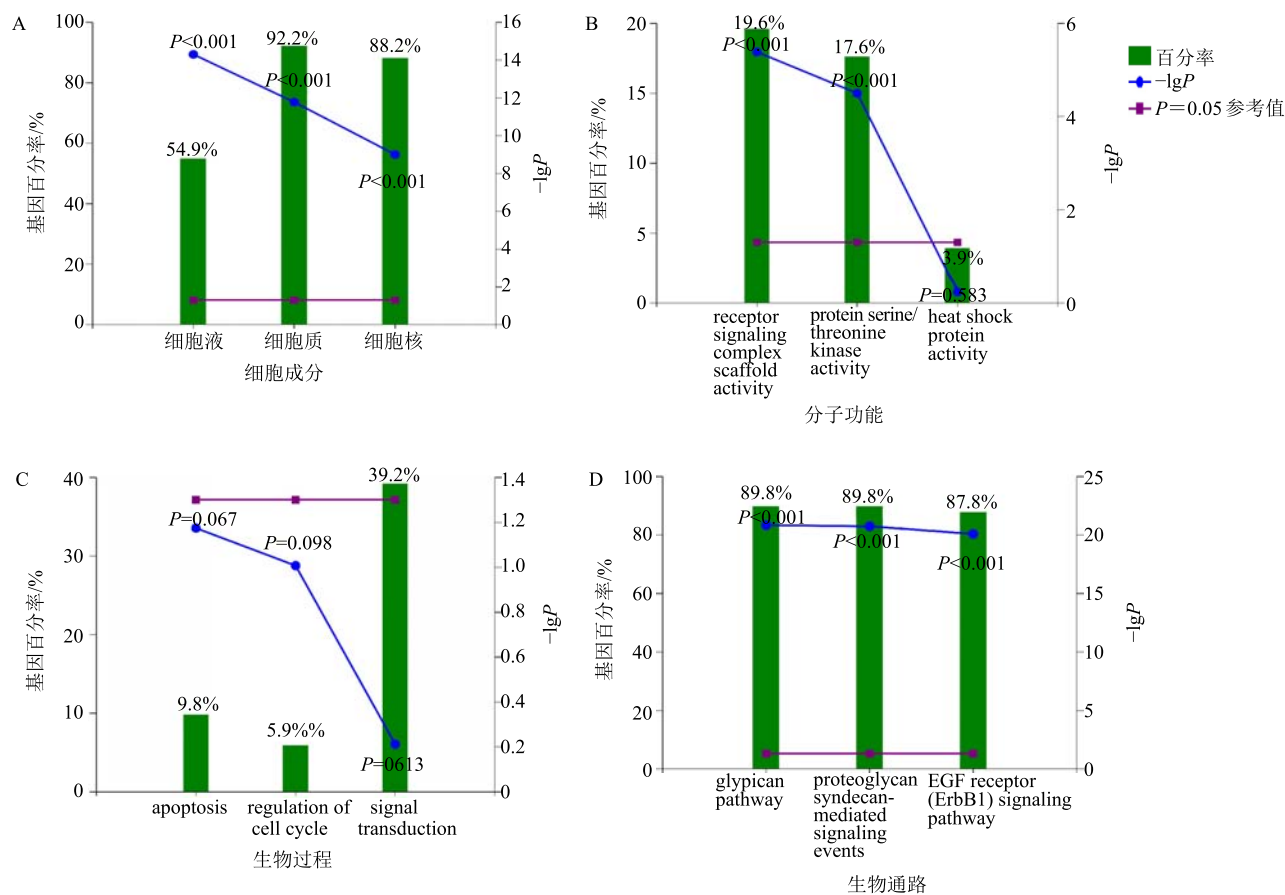
图 1 柴胡的肝损伤机制

Fig. 1 Liver injury mechanism of *Bupleuri Radix*

2.4.2 半夏 半夏始载于《神农本草经》，为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎，具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结之功效^[35]，多出现于防治 COVID-19 的中医药方剂中；古今文献及研究证实半夏存在强烈的咽喉刺激性，肝、肾、妊娠毒性等，多以甘草、生姜等炮制减毒^[36]。前期研究发现，半夏水提组分具有一定的肝毒性^[37-38]。为探究半夏在临床治疗 COVID-19 时可能存在的肝毒性，运用网络药理学手段，基于 TCMS (http://tcmspw.com/tcmsp.php)、CTD (http://ctdbase.org/)、UniProt (https://www.uniprot.org/)、Swiss Target Prediction (http://www.swisstargetprediction.ch/)、PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) 等多个数据库，通过 Cytoscape 3.7.2 软件，构建半夏毒性靶点与肝损伤靶点之间的关联网络，发现半夏导致肝损伤主要与 DDX5、REL、YEHAG 等 51 个靶点有关。对结果靶点进行 GO 分析和 Pathway 分析发现，GO 分析包括细胞组成 (cellular component)、分子功能 (molecular function) 和生物过程 (biological

process) 3 个方面。GO 分析结果显示，在细胞组成方面主要与细胞质和细胞核关系密切；分子功能方面主要与受体信号转导复合支架活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性以及 HSP 蛋白等密切相关；生物过程方面主要与细胞凋亡、细胞周期调控、信号转导等密切相关。Pathway 分析结果显示，半夏导致肝损伤主要与 Glypican 途径、蛋白聚糖辛聚糖介导的信号转导、胰岛素途径等通路有关。结果选取 -lgP 值最大的 3 个结果进行分析，见图 2。

2.4.3 附子 附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品，其主要功效为温阳化气、散寒止痛、回阳救逆^[39]，被广泛用于 COVID-19 的治疗。早在《神农本草经》中就有“附子气味辛温有大毒，主治风寒咳逆邪气，寒湿痿痹，拘挛膝痛，不能行步，破痼坚积聚，血瘀金疮”的记载，后世历代医家也有相关毒性的记载^[40]。现代研究发现，附子的毒性成分为乌头碱、新乌头碱和次乌头碱 3 个生物碱类成分^[41]。运用上述网络药理学分析方法，以乌头碱、新乌头碱和次乌头碱 3 个



A-细胞组成 GO 分析结果 B-分子功能 GO 分析结果 C-生物过程 GO 分析结果 D-pathway 分析结果

A-GO analysis results of cellular component B-GO analysis results of molecular function

C-GO analysis results of biological process D-analysis results of pathway

图 2 半夏导致肝损伤的 GO 分析和 pathway 分析结果

Fig. 2 Results of GO analysis and pathway analysis of liver injury caused by *Pinelliae Rhizoma*

成分为主要毒性物质基础,结合实验室前期研究结果,寻找附子引起肝损伤的主要靶点和通路。分析结果显示,附子引起肝损伤主要与 MTOR、ERBB3、YWHAZ、HSP90AB1、PIK3R1 这 5 个靶点有关。GO 分析结果显示,在细胞组成方面主要与胞质溶胶、磷酸肌醇 3-激酶复合物、TORC2 复合体密切相关;分子功能方面主要与受体信号转导复合支架活性、激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等密切相关;生物过程方面主要与细胞通讯、信号转导、细胞周期调控等密切相关。Pathway 分析结果显示,附子导致肝损伤主要与 a6b1 和 a6b4 整合素信号传导、GPIb-IX-V 激活信号、CD28 依赖性 PI3K/Akt 信号传导等通路有关。结果选取 $-\lg P$ 值最大的 3 个结果进行分析,见图 3。

2.4.4 苍术 苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *A. chinensis* (DC.)

Koidz. 的干燥根茎,有燥湿健脾、祛风散寒之功,用于退热、利尿和催吐;临床 ADR 反应主要表现为肝细胞性肝炎,同时伴有胸痛、呕吐、低血糖,最终发展为肝肾功能衰竭^[42]。主要毒性成分为苍术苷和胶苍术苷,鄢良春等^[43]研究表明,苍术苷 44 $\mu\text{g/mL}$ 对大鼠原代肝细胞有明显的毒性,作用 24 h 后肝细胞均出现不同程度的形态改变及死亡,并随时间的增加细胞死亡数量亦增加;AST 和乳酸脱氢酶 (LDH) 在给药 2 h 和 24 h 出现升高,含量升高呈时间依赖性。另有 Obatomi 等^[44]研究发现,苍术苷浓度 $\geq 0.5 \text{ mmol/L}$ 引起肝组织脂质过氧化显著增加,LDH 含量显著升高,还原性谷胱甘肽含量显著下降,提示苍术苷的肝细胞毒性与脂质过氧化和还原性谷胱甘肽的耗竭有关。为此,本课题组完成了苍术成分肝毒性潜在靶点的网络药理学预测,发现苍术苷为其主要肝毒性物质基础,其关键靶点有细胞肿瘤

抗原 p53, 参与细胞周期和信号传导的热休克蛋白 HSP 90; 经 GO 和 Pathway 分析发现, 苍术苷通过

p53 基因介导的凋亡信号和 DNA 损伤反应, 参与细胞的转录调控而引起肝毒性。结果见图 4。

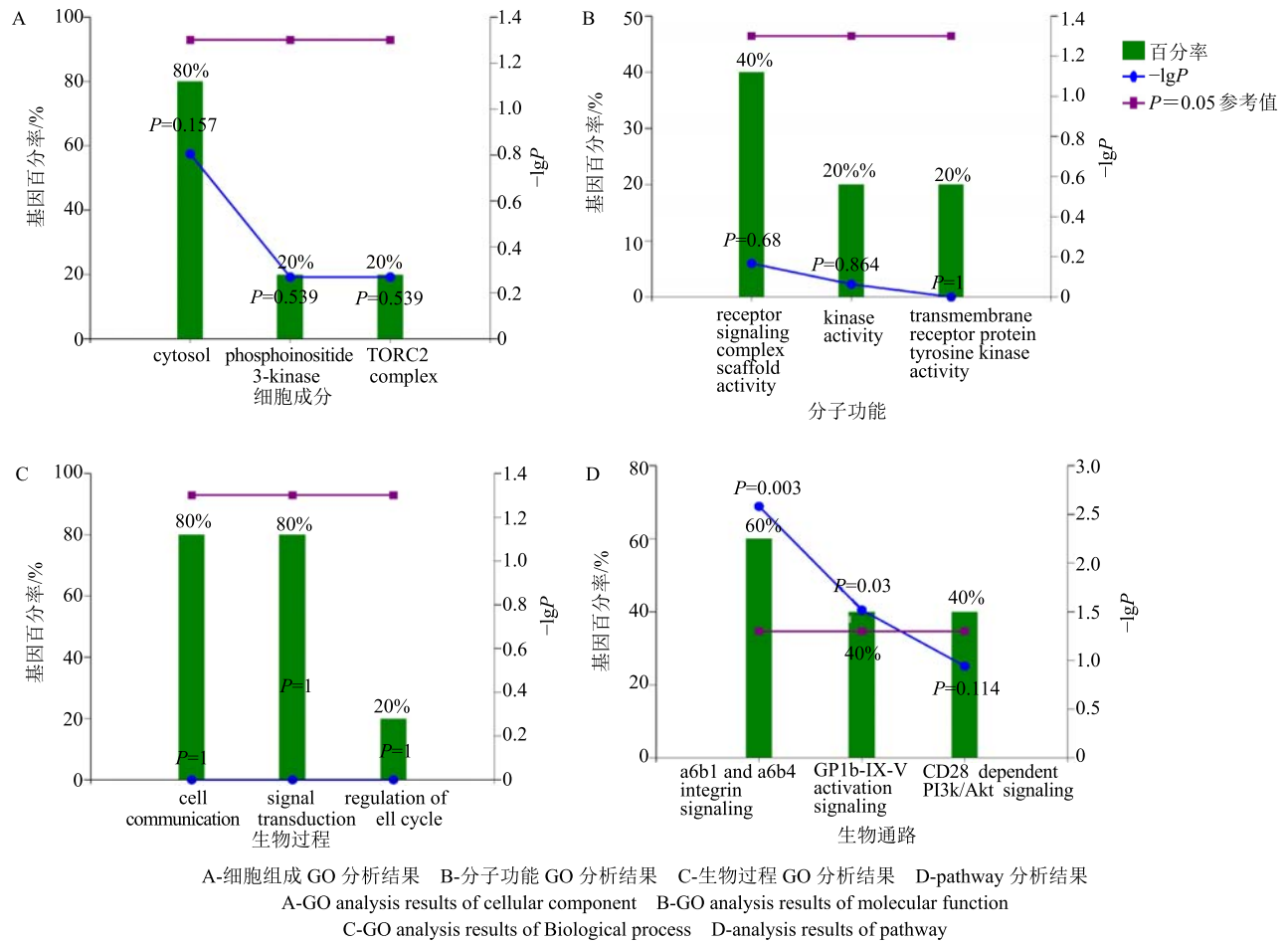


图 3 附子导致肝损伤的 GO 分析和 pathway 分析结果

Fig. 3 Results of GO analysis and pathway analysis of liver injury caused by *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*

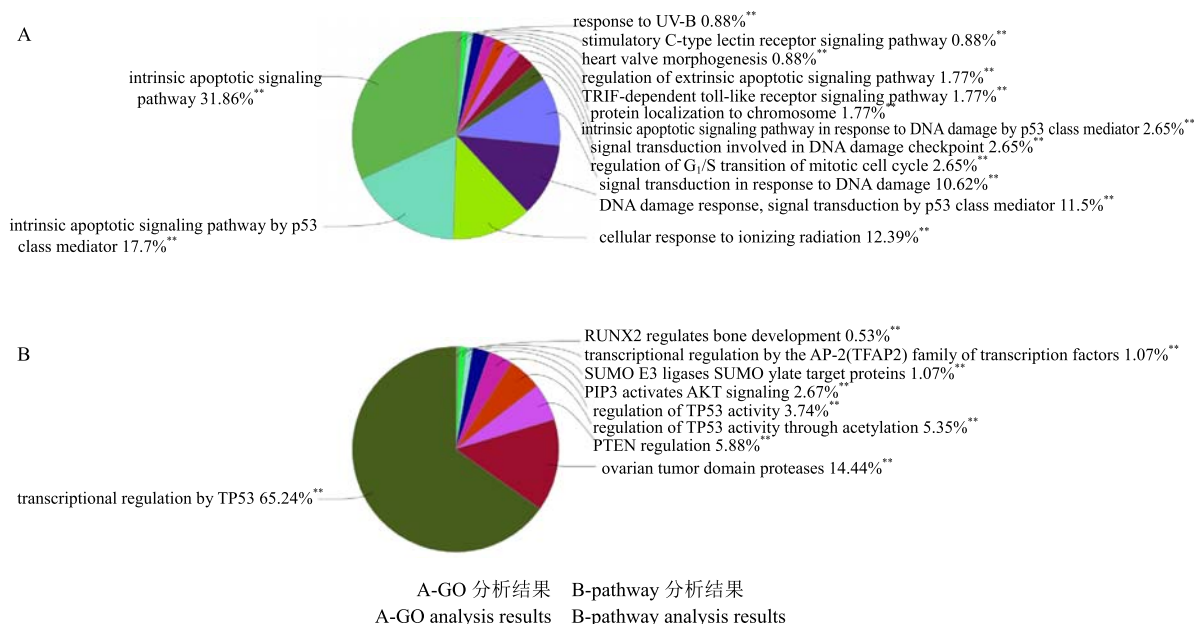


图 4 苍术导致肝损伤的 GO 分析和 pathway 分析结果

Fig. 4 Results of GO analysis and pathway analysis of liver injury caused by *Atractylodis Rhizoma*

3 讨论与展望

本文运用文献挖掘和网络药理学研究模式,从 COVID-19 中西药物治疗对肝脏的影响和可能产生的肝毒性进行了研究与分析,目前抗病毒化学药阿比朵尔、达芦那韦的肝损伤报道较少,方案中的多数化学药更适合疾病早期阶段使用,尤其适合没有慢性肝病史或合并基础疾病没有应用有肝损伤药物的患者使用。对于有肝病史或肝功能不全的患者,在应用抗病毒药物治疗时应注意药物间相互作用;根据疾病的轻重缓急慎重考虑激素治疗,在监测肝功能的基础上,兼顾给予保肝药物治疗。

本次中医多维度,单独应用和联合化学药用于 COVID-19 都取得了一定的疗效证据,结合以往抗病毒临床应用经验和 SARS 治疗远期疗效评价来看,中药复方治疗可通过配伍减毒,更大程度上减少激素用量或使用,降低一线抗病毒药物的应用剂量或缩短使用时间,最大限度地减少药物的肝损伤,同时加强药物警戒信息的发布,注重中医药使用过程中潜在肝损伤早期靶标的变化,在确保危重患者治愈病毒性肺炎的同时,尽可能地减少肝脏二次受损甚或造成长远肝脏损伤性疾病的隐患,最大限度地减少或降低 COVID-19 危重患者的发生率,面对疫情,重视中西医协同攻关、携手并进,最大限度地提高合理用药水平并减少肝脏毒副作用发生,打赢这场全国乃至全世界人民共同的病毒战争。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生健康委员会. 截至 2 月 12 日新型冠状病毒感染的肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-02-12]. <http://www.nhc.gov.cn/>.
- [2] Ren L L, Wang Y M, Wu Z Q, *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: A descriptive study [J]. *Chin Med J*, 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2020.00.E001.
- [3] Holshue, M L, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *New Engl J Med*, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2001191.
- [4] 国家卫生健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版修正版) [EB/OL]. [2020-02-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/content_5476407.htm
- [5] 李兰娟院士团队发布重大研究成果: 阿比朵尔、达芦那韦能有效抑制冠状病毒 [EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.sohu.com/a/370669888_170972.
- [6] 边原, 王玥媛, 杨勇, 等. 新型冠状病毒感染性肺炎抗病毒药物合理使用与药学监护 [J/OL]. 医药导报, [2020-02-03]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/42.1293.R.20200203.1003.002.html>.
- [7] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 182.
- [8] Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity [J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 1143-1155.
- [9] Zha B S, Wan X, Zhang X, *et al.* HIV protease inhibitors disrupt lipid metabolism by activating endoplasmic reticulum stress and inhibiting autophagy activity in adipocytes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59514.
- [10] Cao R, Hu Y, Wang Y, *et al.* Prevention of HIV protease inhibitor-induced dysregulation of hepatic lipid metabolism by raltegravir via endoplasmic reticulum stress signaling pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(2): 530-539.
- [11] Kuang C C, Wang Y, Hu P C, *et al.* Ritonavir-induced hepatotoxicity and ultrastructural changes of hepatocytes [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2014, 38(5): 329-334.
- [12] Alauddin, Chaturvedi S, Malik M Y, *et al.* Formononetin and biochanin A protects against ritonavir induced hepatotoxicity via modulation of NfκB/pAkt signaling molecules [J]. *Life Sci*, 2018, 213: 174-182.
- [13] Shehu A I, Lu J, Wang P, *et al.* Pregnane X receptor activation potentiates ritonavir hepatotoxicity [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2898-2903.
- [14] 杨瑾, 莫国栋, 卢志军, 等. 我院 107 例干扰素注射液不良反应特点分析 [J]. 今日药学, 2017, 27(3): 199-201.
- [15] Motor S, Alp H, Senol S, *et al.* Comparison of the chronic effects of ribavirin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on pancreatic damage and hepatotoxicity [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1005-1013.
- [16] Dyson J K, Hutchinson J, Harrison L, *et al.* Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 234-238.
- [17] 陈妍妍, 石太新. 糖皮质激素在毛细支气管炎治疗中的应用 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(18): 1-3.
- [18] 聂青和. 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的地位 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 414-415.
- [19] 聂青和. 肝衰竭综合治疗进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(1): 17-19.
- [20] Mc Pherson S, Lucey M R, Moriarty K J. Decompensated alcohol related liver disease: acute management [J]. *BMJ*, 2016, doi: 10.1136/bmj.i124.

- [21] 范逸品, 刘鲲鹏, 王 乐, 等. 寒疫论治 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 356-359.
- [22] 苏 颖. 《黄帝内经素问》两遗篇之疫病观对防治温疫的重要启示 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(1): 21-23.
- [23] 李晓凤, 杜武勋. 基于五运六气理论对新型冠状病毒感染的肺炎的几点思考 [J/OL]. 中华中医药学刊 [2020-02-07]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/21.1546.R.20200206.1811.002.html>.
- [24] 杨 进. 温病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [25] 刘 菊, 崔 瑛, 白明学, 等. 基于中医药预防治疗新型冠状病毒肺炎的用药探析 [J/OL]. 中草药, [2020-02-12]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/12.1108.R.20200212.1133.002.html>.
- [26] 金 栋, 李冬梅, 杜宝良. 亦谈“肝生于左, 肺藏于右”暨“左升右降” [J]. 四川中医, 2012, 30(8): 37-38.
- [27] 魏雅川, 卢贺起, 闫 慧, 等. 论肝肺“气交” [J]. 湖北中医杂志, 2006, 32(11): 16-17.
- [28] 陈远彬, 吴 蕾, 于旭华, 等. “培土生金”中医理论溯源及治疗慢性阻塞性肺疾病的古籍文献研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1193-1196.
- [29] 孙 蓉, 黄 伟, 李素君, 等. 关于“柴胡劫肝阴”的源流发展与初步实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 577-580.
- [30] 孙 蓉, 杨 倩. 柴胡挥发油对大鼠肝能量代谢的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3): 310-313.
- [31] 孙 蓉, 吕丽莉, 王 丽, 等. 柴胡致大鼠肝毒性氧化损伤机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 49-51.
- [32] 吕丽莉, 于 晓, 孙 蓉. 不同柴胡组分对大鼠肝毒性与氧化损伤机制影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2364-2368.
- [33] Li X J Y, Li X Y, Huang N N, *et al.* A comprehensive review and perspectives on pharmacology and toxicology of saikosaponins [J]. *Phytomed: Int J Phytother Phytopharmacol*, 2018, 50: 1-54.
- [34] Li X Y, Li X J Y, Lu J X, *et al.* Saikosaponins induced hepatotoxicity in mice via lipid metabolism dysregulation and oxidative stress: a proteomic study [J]. *BMC Compl Alternat Med*, 2017, 17(1): 1-14.
- [35] 左 军, 牟景光, 胡晓阳. 半夏化学成分及现代药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 26-29.
- [36] 靳晓琪, 黄传奇, 张 耕. 半夏的毒性物质基础及其炮制解毒机制 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1717-1720.
- [37] 张丽美, 鲍志烨, 黄幼异, 等. 半夏水提组分对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(1): 11-15.
- [38] 黄 伟, 张作平, 黄幼异, 等. 提取工艺对半夏急性毒性与相关物质基础含量的影响研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(11): 656-660.
- [39] 张晓晨, 郑清阁, 杨菁华, 等. 附子 C₁₉ 二萜生物碱结构及活性研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 531-541.
- [40] 王 懿, 严 军, 黄 伟, 等. 基于功效和物质基础的附子毒性研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 155-158.
- [41] 杨 洋, 杨光义, 冯光军, 等. 附子炮制前后化学成分及药效毒理学研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2724-2727.
- [42] Georgiou M, Sianidou L, Hatzis T, *et al.* Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera* L. [J]. *Toxicol Clin Toxicol*, 1988, 26(7): 487-493.
- [43] 鄢良春, 张婷婷, 吴 懿, 等. 苍耳子及苍术苷对大鼠原代肝细胞的毒性作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 36-39.
- [44] Obatomi D K, Brant S, Anthonypillai V, *et al.* Toxicity of atractyloside in precision-cut rat and porcine renal and hepatic tissue slices [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 148(1): 35-45.