

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

蔡楠^{1,2}, 李云鹃^{1,2}, 周桂荣^{1,2}, 辛辰^{1,2}, 谢静^{1,2}, 周洪浩^{1,2}, 缪兴龙^{1,2}, 周水平^{1,2},
何毅^{1,2*}, 王成^{3*}

1. 天士力控股集团有限公司研究院 现代中药开发中心, 天津 300410

2. 天士力医药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

3. 山东省胸科医院, 山东 济南 250013

摘要: 2019年12月以来, 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在中国迅速蔓延。中华人民共和国国家卫生健康委员会及各地相关部门陆续发布多个针对COVID-19的诊疗方案。部分方案推荐喜炎平注射液用于COVID-19的临床治疗。该药的有效成分为穿心莲内酯总磺化物, 为穿心莲内酯的衍生物。其具有清热解毒、抗菌消炎等功能, 对包括病毒性肺炎、上呼吸道感染在内的呼吸系统疾病疗效确切, 且积累了大量临床数据。穿心莲内酯在COVID-19治疗中具有潜在的抗病毒作用, 且能降低患者炎症水平, 改善呼吸道症状, 抑制并发细菌感染, 提升机体免疫力。同时亦不会带来激素类药物的免疫抑制作用, 不良反应发生率低。除此之外, 穿心莲内酯有一定的保肝作用和治疗心血管疾病的临床使用经验, 提示其可能会对由COVID-19引发的肝损伤、心脏损伤以及药物性肝损伤有一定的保护作用, 但还有待临床进一步验证。对穿心莲内酯的药理作用和临床应用进行总结梳理, 从中医角度分析COVID-19的病因病机和辨证治法, 为穿心莲内酯用于COVID-19的治疗提供理论基础。

关键词: 穿心莲内酯; 喜炎平注射液; 新型冠状病毒肺炎; 清热解毒; 抗菌; 消炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)05-1159-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.010

Theoretical basis and effect characteristics of andrographolide against COVID-19

CAI Nan^{1,2}, LI Yun-juan^{1,2}, ZHOU Gui-rong^{1,2}, XIN Chen^{1,2}, XIE Jing^{1,2}, ZHOU Hong-hao^{1,2},
MIAO Xing-long^{1,2}, ZHOU Shui-ping^{1,2}, HE Yi^{1,2}, WANG Cheng³

1. TCM Research Center, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin, 300410, China

3. Shandong Provincial Chest Hospital, Jinan 250013, China

Abstract: Since December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly in China. National Health Commission of the People's Republic of China and local departments have released a number of diagnosis and treatment plans for COVID-19. Some plans recommend Xiyanning Injection for the clinical treatment of COVID-19. The active component of the drug is the total sulfonate of andrographolide, which is a derivative of andrographolide. This paper summarized the pharmacological action and clinical application of andrographolide, and proposed that it has the functions of clearing heat and detoxification, anti-bacterial and anti-inflammatory, and definite therapeutic effect on respiratory system diseases including viral pneumonia and upper respiratory tract infection, and a large number of clinical data have been accumulated. Andrographolide has a potential antiviral effect on the treatment of COVID-19, and can reduce the level of inflammation in patients, improve respiratory symptoms, inhibit concurrent bacterial infection, and improve the body immunity. At the same time, it will not bring the immunosuppressive effect of hormone drugs, and the incidence of adverse reactions is low. In addition, Andrographolide has certain hepatoprotective effects and clinical value for treating cardiovascular diseases in clinical experience, suggesting that it may have some protective effects on drug-induced

收稿日期: 2020-02-20

基金项目: 国家科技重大专项: 中医药优势领域的创新中药关键技术开发研究(2017ZX09301005); 山东省重点研发计划: 新型冠状病毒潜在药物临床评价研究(2020SFYGFY07)

作者简介: 蔡楠, 在读博士, 研究方向为中药学。E-mail: cainan@tasly.com

*通信作者 何毅, 博士, 主要从事中药新药研发、中药现代化及国际法规与注册。E-mail: heyi@tasly.com

王成, 主任医师, 主要从事胸部疾病的诊断及外科治疗、结核外科疾病的诊断治疗。E-mail: wangcheng98@126.com

liver injury, heart injury and liver injury caused by drugs against COVID-19, but further clinical verification is needed. The pharmacological action and clinical application of andrographolide are summarized. This paper also analyzes the etiology, pathogenesis and dialectical treatment of COVID-19 from the perspective of traditional Chinese medicine, and points out that the treatment of COVID-19 with andrographolide is consistent with the theory of traditional Chinese medicine.

Key words: andrographolide; Xiyanping Injection, COVID-19; clearing heat and detoxification; antibacterial; anti-inflammation

2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 在我国迅速蔓延, 截至 2020 年 2 月 16 日 24 时, 据 31 个省 (自治区、直辖市) 和新疆生产建设兵团报告, 累计报告确诊病例 70 548 例, 累计收到港澳台地区通报确诊病例 87 例^[1], 并已扩展至境外多个国家和地区。2020 年 2 月 11 日, 国际病毒分类委员会正式将新型冠状病毒命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), 世界卫生组织将这一病毒导致的疾病命名为 COVID-19。目前针对该病毒尚无临床确认的特效药物, 针对 COVID-19 的诊疗方案仍在结合疾病的救治情况不断优化完善。

基于目前的流行病学调查, COVID-19 患者临床症状以发热、乏力、干咳为主, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状。约半数患者在 1 周后会出现呼吸困难和/或低血氧症, 严重者可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、血黏度上升和出凝血功能障碍。中西医结合治疗 COVID-19 的临床经验表明, 中医药在改善疾病症状、控制病情进展、改善患者情绪、促进康复进程等方面均具有显著效果, 可以全疗程、全方位发挥作用^[2]。

国家卫生健康委员会连续发布了 6 版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行)》(以下简称《诊疗方案》)。《诊疗方案》第 6 版^[3]的中医治疗部分推荐在临床治疗期重型和危重型 (气营两燔证、病毒感染或合并轻度细菌感染) 使用喜炎平注射液 (原料为穿心莲内酯总磺化物) 治疗; 《诊疗方案》第 4 版^[4]和第 5 版^[5]则推荐该药用于临床治疗期的中期 (疫毒闭肺)。同时, 在陕西省卫生健康委员会^[6] (轻症: 热毒袭肺及外寒内热; 重症: 热毒壅肺)、上海市卫生健康委员会^[7] (热毒闭肺)、宁夏回族自治区中医药管理局^[8] (中期: 疫毒闭肺) 以及河南省卫生健康委员会^[9] (中期: 热毒闭肺、燥结大肠) 和武汉市同济医院^[10] (重症/危重症: 疫毒闭肺) 等发布的诊疗方案或指南中亦推荐应用。

本文通过对喜炎平注射剂的原料穿心莲内酯及

其衍生物的文獻进行梳理, 综述其与抗 COVID-19 相关的药理作用和临床应用, 分析其治疗 COVID-19 的理论依据, 并推测可能的作用机制, 以期为临床应用提供参考。

1 穿心莲内酯类制剂简介

穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f) Ness 味苦, 性寒, 归心、肺、大肠、膀胱经, 功擅清热解毒、凉血、消肿、燥湿, 主治外感风热、温病初起、肺热咳嗽等症^[11]。穿心莲内酯是从穿心莲的全草或叶中提取的二萜内酯类化合物, 是穿心莲的主要有效成分之一。

穿心莲内酯类制剂的原料主要是穿心莲内酯及其衍生物, 临床常用剂型包括口服固体制剂和注射剂。口服固体制剂多以穿心莲内酯为原料, 剂型包括滴丸剂、片剂、胶囊剂等。注射剂的原料为穿心莲内酯衍生物, 主要产品有喜炎平注射液、莲必治注射液、穿琥宁注射液、炎琥宁注射液。

穿心莲内酯类制剂的功效主要是清热解毒、抗菌消炎、止咳止痢^[12] (表 1)。目前在中国及亚洲其他国家, 穿心莲内酯类制剂广泛应用于炎症相关疾病的治疗, 如上呼吸道感染、病毒性肺炎、细菌性痢疾等。这些制剂大部分被《中国药典》2015 年版收载, 且分别进入《手足口病诊疗指南》《甲型 H1N1 流感诊疗方案》《发热伴血小板减少综合征防治指南》《普通感冒中医诊疗指南》等多个临床用药指南和共识, 其疗效得到临床的广泛认可。

2 穿心莲内酯与 COVID-19 相关药理作用

穿心莲内酯及其衍生物具有广泛的生物活性, 研究表明其具有解热抗炎、抗病毒、抗菌、保肝利胆、调节免疫力、抗心血管疾病、抗肿瘤等作用。

2.1 抗炎、解热作用

穿心莲内酯具有较好的抗炎、解热作用。杜红等^[13]考察了穿心莲内酯微乳对 3 种炎症模型 (醋酸致腹腔毛细血管通透性增强小鼠模型、角叉菜胶气囊炎大鼠模型、棉球肉芽肿小鼠模型) 的抗炎效果, 结果表明其对炎症各期中表现出的毛细血管通透性增强、渗出液增加、蛋白质含量及白细胞游走数增加、结缔组织增生等均有较强的抑制作用。单敏等^[14]通

表 1 临床应用的穿心莲内酯类制剂

Table 1 Andrographolide preparation for clinical application

产品	成分	功能主治
喜炎平注射液	穿心莲内酯总磺化物	清热解毒、止咳止痢；用于支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾等
莲必治注射液	亚硫酸氢钠穿心莲内酯	清热解毒、抗菌消炎；用于细菌性痢疾、肺炎、急性扁桃体炎
穿琥宁注射液	14-脱羟-11,12-二脱氢穿心莲内酯-3, 19-二琥珀酸半酯单钾盐	用于病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染等
炎琥宁注射液	14-脱羟-11,12-二脱氢穿心莲内酯-3, 19-二琥珀酸半酯钾钠盐-水合物	适用于病毒性肺炎和病毒性上呼吸道感染
穿心莲内酯滴丸	穿心莲内酯	清热解毒、抗菌消炎；用于上呼吸道感染、细菌性痢疾
穿心莲内酯分散片		
穿心莲内酯片		
穿心莲内酯胶囊		
穿心莲内酯软胶囊		清热解毒、抗菌消炎；用于上呼吸道感染

过观察 20 例用穿心莲内酯注射液联合治疗的急性支气管肺炎患儿的治疗效果，证明穿心莲内酯注射液能直接作用于调节体温中枢的介质而达到平稳体温的效果。

与皮质类固醇和非甾体类抗炎药不同，穿心莲内酯是特异性核转录因子- κ B (NF- κ B) 抑制剂，NF- κ B 参与炎症、免疫、细胞凋亡等多种生理、病理过程的基因调控，穿心莲内酯通过抑制其信号转导途径而发挥抗炎作用^[15]。此外，穿心莲内酯的抗炎作用机制还包括^[16-23]：①抑制多种丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路，包括细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK1/2) 通路、c-Jun 氨基末端激酶/应激活化蛋白激酶 (JNK/SAPK) 通路、p38 MAPK 通路；②调节非受体酪氨酸蛋白激酶-信号传导及转录激活蛋白 (JAK-STAT) 信号通路；③抑制环氧合酶-2 (COX-2) 的表达；④减少血管内皮生长因子 (VEGF)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和内皮素-1 (ET-1) 的生成；⑤下调白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮 (NO)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 等炎症因子的水平。

通过构效关系研究发现^[24]，穿心莲内酯结构中二萜双环及五元内酯环是其抗炎、解热活性的必需结构，而双键的位置和个数决定其抗炎活性的强弱，具有环内双键的化合物抗炎作用比具有环外双键的化合物强。同时，对羟基的结构修饰对抗炎活性亦有较大影响。

2.2 抗病毒作用

穿心莲内酯及其衍生物对多种病毒有抑制作

用，如流感病毒、严重急性呼吸综合征 (SARS) 病毒、埃博拉病毒、呼吸道合胞病毒、疱疹病毒、轮状病毒、柯萨奇病毒 A16 型、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 等。

在 2003 年 SARS 病毒大规模爆发时，中国科学院上海药物研究所发现，非洲绿猴肾细胞 Vero E6 在受到 SARS 病毒侵染时伴随 NF- κ B 抑制蛋白激酶 α (I κ B α) 蛋白降解的过程，而穿心莲内酯能够有效地保护 Vero E6 细胞免受 SARS 病毒侵染，并且抑制病毒复制的滴度^[25]。一项穿心莲内酯及其磺化物抗多种类型流感病毒的体外实验结果表明，其可抑制细胞凋亡，增加感染动物存活率，减少肺部病理改变，降低病毒载量和由感染诱导的炎性细胞因子表达^[18,26]。

穿心莲内酯类化合物抗病毒的作用机制主要包括^[27-28]：①占据病毒复制 DNA 与蛋白质结合位点，阻止蛋白质对 DNA 片段的包裹，从而使病毒不能正常复制；②抑制病毒包膜表面糖蛋白荧光肽的裂解，阻止病毒入侵细胞；③影响病毒诱导的视黄酸诱导基因蛋白 I 样受体 (RLRs) 信号通路。

2.3 保肝作用

多项研究证实穿心莲内酯及其衍生物具有明确的保肝作用，对多种因素导致的肝损伤有保护作用^[29-33]，可抑制肝细胞凋亡和减少肝星状细胞活化从而减轻肝纤维化程度^[34-35]。此外还可增加胆汁流量、胆盐、胆酸和去氧胆酸量，从而对胆汁淤积性肝损伤发挥有效的保护作用^[36]。

其作用机制主要是抗脂质过氧化作用，通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 和 ERK 通路上调抗氧化蛋白谷胱甘肽巯基转移酶 (GST)、

谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和谷胱甘肽还原酶 (GR) 的表达, 激活 Nrf2, 上调 HO-1 表达, 抑制 TNF- α 的表达, 降低组织中氧自由基的生成, 从而降低氧化应激损伤^[30-32,37]。同时还通过下调 NF- κ B 炎症通路抑制炎症反应, 达到减轻肝损伤和肝纤维化的作用^[38]。

2.4 免疫调节作用

穿心莲内酯及其衍生物是一种具有调节机体非特异性免疫功能的免疫刺激剂。杨良安等^[39]研究了穿心莲内酯对毛细支气管炎的治疗效果, 该病是一种与免疫密切相关的疾病。研究表明穿心莲内酯可以降低 Th17 和 Th2 型细胞 (辅助性 T 细胞) 水平, 从而抑制其分泌的细胞因子 IL-17 (与气道高反应有密切关系, 可抑制机体免疫反应) 等, 发挥免疫调节作用。此外, 穿心莲内酯还可激活巨噬细胞^[40]、促进淋巴因子激活的杀伤细胞 LAK 的生长, 并延长其杀伤效应时间^[41]、改善肠道菌群^[42]等, 被认为是一种非特异性免疫功能调节剂。

2.5 抗心血管疾病作用

穿心莲内酯类成分具有抗动脉粥样硬化、调节血脂、抗心肌缺血、抗心肌肥厚、抗血小板凝聚作用^[40]。其作用机制包括^[43-48]: ①抑制炎症; ②诱导胆固醇外流和抑制酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 (ACAT), 从而降低血浆胆固醇水平; ③抑制羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶、调节胆固醇合成; ④提高机体抗氧化能力、调节心肌细胞产能, 影响血管活性物质的平衡; ⑤抑制凝血因子、凝血酶活性, 降低纤维蛋白原含量, 增强纤溶活性。

3 穿心莲内酯制剂的临床应用

多年来, 以穿心莲内酯或其衍生物为原料的多种制剂已经积累了大量的临床使用经验, 其应用范围广泛, 可用于治疗呼吸系统、消化系统、心血管系统等疾病, 适用人群涵盖成人、儿童和婴幼儿。

3.1 呼吸系统疾病

3.1.1 上呼吸道疾病 穿心莲内酯滴丸对上呼吸道感染症状如咽喉肿痛有显著疗效, 可缓解症状、改善免疫功能等, 且复发率较低^[49]。喜炎平和炎琥宁分别与利巴韦林联合给药, 对于病毒性上呼吸道感染、流感等均有较好的治疗效果^[50-51]。

3.1.2 下呼吸道疾病 穿心莲内酯类注射剂广泛用于肺炎的治疗。在病毒性肺炎临床研究中^[52], 喜炎平注射液的总有效率高于利巴韦林, 且临床症状和体征 (发热、咳嗽、肺部啰音) 的改善时间均有明

显缩短, 不良反应发生率也明显低于利巴韦林, 且均为轻度反应。对于支原体感染导致的肺炎, 喜炎平注射液与阿奇霉素联合用药后可显著提高疗效和降低早期炎症因子水平^[53]。

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种严重危及人类生命健康的常见慢性疾病。临床研究表明^[54-55], 喜炎平注射液和炎琥宁注射液对 COPD 及其合并症肺源性肺动脉高压 (PAH) 都有很好的疗效, 可降低炎症因子水平, 调节血管内皮细胞功能, 改善患者肺及心脏的多项指标, 提高生活质量, 且未见明显不良反应。

孙梦华等^[56]采用循证医学的系统评价方法, 证明了喜炎平注射液单用或与化学药合用时, 对小儿急性支气管炎有较好的治疗效果, 在退热时间、咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间方面有显著功效, 亦能提高总体疗效, 且未见严重的不良反应。

3.2 消化系统疾病

穿心莲内酯与茶多酚联合用于慢性胃炎患者的临床研究表明, 两药合用的疗效显著优于奥美拉唑对照组, 且不良反应发生率明显低于对照组^[57]。轮状病毒性肠炎是婴幼儿常见的感染性腹泻, 喜炎平注射液与相关药物联合使用时, 效果显著, 这与其抗病毒作用有关^[58]。

3.3 心脑血管系统疾病

陈兴华^[59]用穿琥宁注射液联用黄芪注射液治疗病毒性心肌炎, 结果表明穿琥宁能提高疗效。费忠亭^[60]也发现喜炎平注射液能够有效改善急性病毒性心肌炎的症状、体征、心肌酶学, 并促进心电图恢复正常。

3.4 其他疾病

穿心莲内酯类制剂在手足口病、腮腺炎、脓毒症、幼儿急疹方面也有相关临床应用的报道^[61-64]。

4 穿心莲内酯类制剂抗 COVID-19 的理论依据和作用特点

面对 COVID-19, 最直接的治疗方式是抗病毒治疗。目前围绕病毒复制生命周期的重要关键蛋白如 spike [S 蛋白抑制剂、血管紧张素转化酶 II (ACE2) 结合剂]、RdRp、3Clpro、Mpro 和 Plpro 等靶点的研究如火如荼, 但其抗病毒活性仍然有待临床验证。SARS-CoV-2 是冠状病毒的新毒株, 与导致 2003 年非典型性肺炎疫情的严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 有 80% 左右的相似性, 与蝙蝠中发现的 SARS 类似冠状病毒有 90% 以上的相似性, 其对

ACE2 有较强的结合力^[65]。穿心莲内酯对 SARS 病毒有一定的抑制作用,再结合穿心莲内酯的抗病毒作用机制,提示其可能具有潜在的抗 SARS-CoV-2 活性。

现阶段,COVID-19 的治疗方式主要是对症治疗,包括减轻炎症反应、提高免疫力,减轻患者乏力、发热、咳嗽、咽痛、呼吸困难等症状,提高血氧饱和度,保护受损脏器(肺脏、心脏、肝脏、肾脏等),控制继发细菌感染等。根据钟南山院士团队^[66]最新发表的 1 100 例 COVID-19 患者的临床分析研究结果,分别有 87.9%和 67.7%的患者在住院治疗期间报告了发热和咳嗽症状,此外咳嗽、乏力、气促、头痛、咽痛等肺炎的常见症状也较多见。76.4%的患者在入院接受 CT 检查时即呈现了肺炎表现。此外,相关临床研究亦发现^[67-68],在 COVID-19 重症患者中可见细胞因子风暴综合征(CSS)的发生。CSS 是指病毒对人体发生攻击导致人体免疫系统紊乱,引起体液中多种细胞因子迅速大量产生,进而伤害宿主的极端免疫攻击。在早期的 99 个 COVID-19 病例中,有 17 例出现了急性呼吸窘迫综合征(ARDS),其中也包括了 11 个死亡病例。CSS 是导致 ARDS 的主要原因,可使患者病情短期内恶化,最终多器官衰竭致死。因此,在有效的抗病毒药物问世之前,采用合适的抗炎治疗能够有效降低患者死亡率。

在炎症的治疗方面,诊疗方案推荐糖皮质激素类药物,但其疗效和安全性存在较大争议。有文献报道^[69],在 128 例 COVID-19 患者中,有 45%的患者接受了糖皮质激素治疗,但并未收到成效。糖皮质激素用于 COVID-19 的治疗证据有限^[70]。

穿心莲内酯类制剂具有明确的解热抗炎功效,在上呼吸道感染、病毒性肺炎、COPD、支气管炎等疾病的治疗上积累了丰富的临床经验,可降低患者炎症水平,改善患者咳嗽、发热、肺部啰音等体征,延缓肺部病理改变。并且其抗炎机制与皮质类固醇不同,不会带来激素类药物的免疫抑制作用,不良反应发生率低。同时,穿心莲内酯类制剂具有抗菌和免疫调节的作用,可抑制 COVID-19 并发的细菌感染,提升机体的免疫力。

回顾性单中心研究^[71]指出,许多 COVID-19 患者合并器官功能损害,约 43%患者有不同程度的肝功能异常,13%患者肌酸激酶升高,76%患者乳酸脱氢酶升高,提示心脏损伤。根据最新研究成果^[72],

COVID-19 引起的肝损伤是由 SARS-CoV-2 感染引起机体炎性反应,且病毒还会引起胆汁淤积,进一步激发炎性反应,从而造成肝损伤,甚至引发细胞因子风暴,导致脏器衰竭。此外,目前临床上使用的治疗 COVID-19 的化学药物(洛匹那韦/利托那韦、 α -干扰素、利巴韦林、糖皮质激素)均有一定肝损伤的作用^[73]。而穿心莲内酯及其衍生物既有抗炎作用,又有明确的保肝作用,尤其适用于胆汁淤积性的肝损伤。同时在心血管疾病的治疗上也有一定临床使用的经验,如治疗病毒性心肌炎等。提示其可能对肝脏损伤和心脏损伤有一些保护作用,但还有待临床进一步验证。

从中医角度分析^[74-75],COVID-19 具有发病迅速、传播快、传染性强、主症类似、季节性等特点,结合其临床表现、传染源、传播途径、染病范围等判断,本病属于感受湿毒为主要性质的疫疠邪气,可称之为“湿毒疫”,病机应为“湿郁于肺”,病因为“厉气、疠气”,兼具“湿、热、毒、瘀、虚”的特点。按病程发展,COVID-19 分为 4 期(早期、中期、重症期和恢复期),中期分为寒湿郁肺、疫毒闭肺(热毒袭肺、热毒壅肺、热毒闭肺、外寒内热)、内闭外脱、肺脾气虚 4 型。喜炎平注射液被推荐用于疫毒闭肺型的治疗,该证型属于热证,主要表现为身热不退或往来寒热、咳嗽痰少或有黄痰、腹胀便秘、胸闷气促、咳嗽喘憋、动则气喘、舌质红、苔黄腻或黄燥、脉滑数。常见治法包括化浊宣肺、清热解毒、发汗解表、清肺化痰等。而穿心莲味苦、性寒,归心、肺、大肠、膀胱经,主要功效为清热解毒和凉血,故凡温热之邪所引起的病证皆可应用,又善清肺火、凉血消肿,善治肺热咳嗽、肺痈吐脓、咽喉肿痛。因此喜炎平注射液用于中期的治疗符合中医对于 COVID-19 的辨证和治法,可针对 COVID-19 的“热、毒”进行对症治疗,亦可配合其他药物协同发挥疗效。

5 结语

穿心莲内酯类制剂用于 COVID-19 的治疗同时具有中医理论和现代化研究成果作为依据,其适用于 COVID-19 进展期(治疗初、中期)、重症期和恢复期的治疗,推测其主要作用为降低患者炎症水平,改善患者咳嗽、发热、肺部啰音等体征,同时在抑制病毒复制和感染、抑制并发细菌感染、提升机体免疫力及改善患者的肝功能和心血管损伤程度等方面发挥作用,且无激素类药物的不良反应。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 2 月 16 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-02-17]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/18546da875d74445bb537ab014e7a1c6.shtml>.
- [2] 中医出版. 中央指导组专家张伯礼、刘清泉: 新冠肺炎中医药治疗不同阶段切入点 [EB/OL]. [2020-02-08]. <https://mp.weixin.qq.com/s/B5tZtuh6sPevli34kntn1w>.
- [3] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (第六版试行) [S]. 2020.
- [4] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (第五版试行) [S]. 2020.
- [5] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (第四版试行) [S]. 2020.
- [6] 陕西省卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案 (第二版试行) [EB/OL]. [2020-02-02]. http://sxwjw.shaanxi.gov.cn/art/2020/2/2/art_10_67602.html.
- [7] 上海市卫生健康委员会. 上海市新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案 (试行) [EB/OL]. [2020-01-29]. http://m.medsai.cn/article/show_article.do?id=763518699894&onlybody=1.
- [8] 宁夏回族自治区中医药管理局. 宁夏回族自治区新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案 (试行) [EB/OL]. [2020-01-28]. <http://wsjkw.nx.gov.cn/info/1040/13360.htm>.
- [9] 河南省卫生健康委员会. 河南省新冠肺炎流行期间儿童和孕产妇管理专家指导意见 (第一版) [EB/OL]. [2020-02-10]. <http://webfile.ylqxzb.com/FileBase/20200212/db6dd2bb-0928-4dea-8057-8d9507004612.pdf>.
- [10] 华中科大同济医院中医科. 华中科技大学同济医学院附属同济医院新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案及预防方案 [EB/OL]. [2020-02-08]. <https://www.tjh.com.cn/html/2020/0208/28991.shtml>.
- [11] 李经纬. 中医大词典 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [12] 药智数据库 [DB/OL]. [2020-02-12]. <https://db.yaozh.com>.
- [13] 杜红, 牛欣, 李海燕, 等. 穿心莲内酯微乳抗炎作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 97-99.
- [14] 单敏, 黄燕, 崔振泽. 静脉应用穿心莲内酯对急性支气管肺炎患儿平温作用的研究 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(2): 146-149.
- [15] 张琦崔, 庆新. 穿心莲内酯及其衍生物的体内分布与抗炎机制研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38(1): 8-14.
- [16] Li Y, He S, Tang J, et al. Andrographolide inhibits inflammatory cytokines secretion in LPS-stimulated RAW264.7 cells through suppression of NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *Evid Based Compl Alter Med*, 2017, doi: 10.1155/2017/8248142.
- [17] 朱涛. 穿心莲内酯通过抑制 NF- κ B 信号通路对 LPS 诱导的小鼠 ALI/ARDS 的保护机制的实验研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [18] Ding Y, Chen L, Wu W, et al. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway [J]. *Microb Infect*, 2017, 19(12): 605-615.
- [19] Lin H C, Su S L, Lin W C, et al. Andrographolide inhibits hypoxia-induced hypoxia-inducible factor 1 α and endothelin 1 expression through the heme oxygenase 1/CO/cGMP/MKP-5 pathways in EA.hy926 cells [J]. *Envir Toxicol*, 2018, 33(3): 269-279.
- [20] Lin H C, Su S L, Lu C Y, et al. Andrographolide inhibits hypoxia-induced HIF-1 α -driven endothelin 1 secretion by activating Nrf2/HO-1 and promoting the expression of prolyl hydroxylases 2/3 in human endothelial cells [J]. *Envir Toxicol*, 2017, 32(3): 918-930.
- [21] 李明, 陈伟强, 李岩. 穿心莲内酯对巨噬细胞环氧酶 2 及其产物表达的影响 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(22): 5-6.
- [22] 徐芳芳, 金治全, 石伟, 等. 穿心莲总内酯的 NO 抑制活性研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(5): 1061-1065.
- [23] 李明, 陈伟强, 胡太平, 等. 穿心莲内酯对巨噬细胞炎症因子表达的影响 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26(4): 423-425.
- [24] 刘艳红, 冯锋, 谢宁, 等. 穿心莲内酯衍生物抗肿瘤、解热抗炎构效关系研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(1): 95-98.
- [25] 吕巧莉, 涂国刚, 王嘉琦, 等. 穿心莲内酯的研究进展及临床应用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2013, 53(1): 83-86.
- [26] 王思源, 平静, 谢宁, 等. 穿心莲内酯磺化物体外抗流感病毒药效学研究 [J]. 中南药学, 2013, 11(5): 331-334.
- [27] 张培宪. 穿心莲内酯抗病毒感染的临床现状 [J]. 山西中医, 2009, 25(1): 39-40.
- [28] Yu B, Dai C Q, Jiang Z Y, et al. Andrographolide as an anti-H1N1 drug and the mechanism related to retinoic acid-inducible gene-I-like receptors signaling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(7): 540-545.
- [29] 何亚兰, 朱耀辉, 陈超, 等. Andro 对镉致急性肝损伤具有一定的改善作用 [J]. 安徽科技学院学报, 2019, 33(3): 5-9.
- [30] 李晶, 李旎, 王剑, 等. 穿心莲内酯联合 S-腺苷甲硫氨酸抑制乙醇诱导肝细胞氧化应激损伤 [J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(7): 2693-2699.
- [31] 李旎, 李晶, 周定耕, 等. 穿心莲内酯对乙醇诱导

- 肝细胞氧化应激损伤的作用及机制 [J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(4): 350-354.
- [32] 曹衡玉, 欧阳征仁, 尹海辉, 等. 穿心莲内酯激活 Nrf2 抑制乙醇诱导肝细胞氧化应激损伤 [J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(11): 2897-2902.
- [33] Shi G, Zhang Z, Zhang R, *et al.* Protective effect of andrographolide against concanavalin A-induced liver injury [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2012, 385(1): 69-79.
- [34] 谢 婧, 李丽华. 脱水穿心莲内酯对四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠肝细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(5): 1009-1014.
- [35] Yan H, Huang Z, Bai Q, *et al.* Natural product andrographolide alleviated APAP-induced liver fibrosis by activating Nrf2 antioxidant pathway [J]. *Toxicology*, 2018, doi: 10.1016/j.tox.2018.01.007.
- [36] Khamphaya T, Chansela P, Piyachaturawat P, *et al.* Effects of andrographolide on intrahepatic cholestasis induced by alpha-naphthylisothiocyanate in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.032.
- [37] 万 君, 叶菊凤, 叶 俊, 等. 穿心莲内酯对小鼠急性四氯化碳肝损伤的保护作用 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(14): 2204-2207.
- [38] 杨新娟. 穿心莲内酯对脓毒血症大鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2296-2298.
- [39] 杨良安, 罗景华. 穿心莲内酯对毛细支气管炎患儿临床疗效及细胞因子影响的研究 [J]. 江西医药, 2017, 52(3): 192-194.
- [40] 李 斌, 曾韬慧, 曾 靖. 穿心莲内酯药理作用研究进展 [J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(3): 482-485.
- [41] 陈 牧, 孙振华, 徐立春. 穿心莲内酯与 rIL2 促进 LAK 细胞生长及细胞表型变化的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2001, 11(1): 8-10.
- [42] 樊成红, 张晓廷. 穿心莲内酯对氢化可的松诱导的免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(22): 5585-5589.
- [43] Wu T, Peng Y, Yan S, *et al.* Andrographolide ameliorates atherosclerosis by suppressing pro-inflammation and ROS generation-mediated foam cell formation [J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1681-1689.
- [44] Lin H C, Lii C K, Chen H C, *et al.* andrographolide inhibits oxidized LDL-induced cholesterol accumulation and foam cell formation in macrophages [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(1): 87-106.
- [45] 姚 楠, 黄丹娥, 曾晓会, 等. 穿心莲内酯对 HepG2 细胞 ACAT 活性和基因表达的影响 [J]. 广东药学院学报, 2015, 31(1): 88-91.
- [46] 张惠敏, 任莹璐, 柳金英, 等. 穿心莲内酯干预异丙肾诱导的心力衰竭小鼠的效应及其机制研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(3): 221-224.
- [47] 孙雪芳, 陈 鑫, 刘 丹. 穿心莲内酯对大鼠心肌肥厚的影响 [J]. 生物技术世界, 2016, 102(5): 328.
- [48] 尹小明, 赵诗云, 尹博文, 等. 喜炎平注射液对血小板聚集、凝血功能及凝血因子活性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 48-50.
- [49] 徐国荣. 穿心莲内酯滴丸治疗上呼吸道感染所致咽喉肿痛 85 例疗效评价 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(7): 104-107.
- [50] 张亚琴. 喜炎平注射液治疗小儿上呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(1): 125-126.
- [51] 朱月梅. 炎琥宁注射液联合利巴韦林治疗小儿急性病毒性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 河北中医, 2017, 39(9): 1332-1334.
- [52] 陈九义, 赵民生, 曹秀红. 喜炎平注射液治疗病毒性肺炎临床疗效观察 [J]. 滨州医学院学报, 2003, 26(3): 217-218.
- [53] 赵 晨, 白 燕, 邬 平, 等. 阿奇霉素和穿心莲内酯碘化物的联合应用对肺炎支原体肺炎患儿临床疗效和血清炎症因子的影响 [J]. 药物临床研究与应用, 2018, 20(4): 216-220.
- [54] 胡亭亭, 肖祖克. 穿心莲内酯治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的临床研究 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2016, 56(6): 36-39.
- [55] 付志彬, 肖 敏, 钟 山. 脱氢穿心莲内酯辅助治疗对重度 COPD 急性加重期患者肺动脉高压血流动力学的影响 [J]. 西部医学, 2013, 25(5): 759-762.
- [56] 孙梦华, 吕 健, 章轶立, 等. 喜炎平注射液治疗小儿急性支气管炎有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4387-4396.
- [57] 魏 威. 茶多酚联合穿心莲内酯治疗慢性胃炎 29 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(14): 64.
- [58] 张 芳. 喜炎平注射液联合米雅治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(12): 1877-1878.
- [59] 陈兴华. 黄芩合穿琥宁注射液治疗病毒性心肌炎疗效观察 [J]. 中国中医急救, 2003, 12(1): 36.
- [60] 费忠亭. 喜炎平注射液治疗急性病毒性心肌炎 36 例分析 [J]. 河南医药信息, 2002, 10(20): 64.
- [61] 王绪栋, 王兆辉, 张 宁, 等. 喜炎平注射液治疗儿童非肠道病毒 71 型疱疹性咽峡炎的疗效及安全性 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 346-348.
- [62] 袁 艳, 贾 丽. 炎琥宁注射液单用于干扰素联用治疗小儿流行性腮腺炎的疗效比较 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(5): 749-750.
- [63] 贾金虎, 刘杜姣, 薛庆亮. 穿心莲内酯总酯碘化物治疗脓毒症临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015,

- 24(1): 18-20.
- [64] 黄奕辉, 潘海贤. 穿心莲内酯磺化物注射液治疗幼儿急疹32例疗效分析 [J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2008, 9(10): 94-95.
- [65] Wu A, Peng Y, Huang B, *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China [J/OL]. *Cell Host Microbe*, [2020-02-07]. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
- [66] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J/OL]. *MedRxiv*, [2020-02-06]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [67] Huang C L, Wang Y M, Li X W, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J/OL]. *Lancet*, [2020-01-24]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [68] 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>.
- [69] 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*, [2020-02-07]. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [70] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J/OL]. *Lancet*, [2020-02-07]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- [71] 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/OL]. *Lancet*, [2020-01-30]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- [72] 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.sjzyyzz.com/sjzyy/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=200202&flag=1.
- [73] 李晓骄阳, 孙蓉. 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 [J/OL]. 中草药, [2020-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200218.1235.006.html>.
- [74] 马家驹, 陈明, 王玉光. 新型冠状病毒(2019-nCoV)综合征中医证治述要 [J/OL]. 北京中医药, [2020-02-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5635.R.20200207.1616.002.html>.
- [75] 窦晓鑫, 杨玉莹, 卜志超, 等. 试从中医角度认识2019新型冠状病毒肺炎 [J/OL]. 天津中医药, [2020-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200213.0903.004.html>.