

补气活血中药在新型冠状病毒肺炎低氧血症的潜在临床应用价值及其机制浅析

张依倩^{1,2}, 史嘉雯^{1,2}, 刘国华^{1,2}, 周浩³, 蔡晓庆⁴, 温晋⁴, 刘元雪^{1,2}, 任红微^{1,2}, 王 玉^{1,2,5}, 宋兆辉^{1,2,6}, 何毅^{1,2}, 孙鹤^{1,2}, 周水平^{1,2*}, 陈韵岱^{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. 解放军总医院 第一医学中心 心内科, 北京 100853
4. 解放军联勤保障部队第 940 医院, 甘肃 兰州 730050
5. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072
6. 天津中医药大学, 天津 301617

摘 要: 针对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 所致的肺炎 (COVID-19) 疫情, 国家卫生健康委员会、国家中医药管理局在 2020 年 1 月 22 日发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第三版)》中首次提出了中医治疗的方案, 并逐步更新至第七版。确诊的 COVID-19 重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 需要给予呼吸支持和循环支持, 通过文献调研发现补气活血中药可有效改善肺炎相关疾病低氧血症, 因此总结归纳了现有补气活血中药治疗肺炎相关疾病低氧血症的临床应用和作用机制研究进展, 为 COVID-19 的临床用药提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 补气活血; 低氧血症; 氧饱和度; 氧合指数

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2020)06 - 1435 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.008

Exploration of potential clinical application value and mechanism of Chinese materia medica for tonifying *qi* and activating blood in COVID-19 with hypoxemia

ZHANG Yi-qian^{1,2}, SHI Jia-wen^{1,2}, LIU Yuan-hua^{1,2}, ZHOU Hao³, CAI Xiao-qing⁴, WEN Jin⁴, LIU Yuan-xue^{1,2}, REN Hong-wei^{1,2}, WANG Yu^{1,2,5}, SONG Zhao-hui^{1,2,6}, HE Yi^{1,2}, SUN He^{1,2}, ZHOU Shui-ping^{1,2}, CHEN Yun-dai³

1. TCM Research Center, Tasly Academy, 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. Department of Cardiology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
4. 940 Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China
5. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China
6. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: For SARS-CoV-2-induced pneumonia, “*Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia* (trial version 3)” released by the National Health Commission of the People’s Republic of China and the National Administration of Traditional Chinese Medicine on January 22, 2020, first proposed the traditional Chinese medicine (TCM) treatment plan, which was gradually updated to the seventh edition. Patients diagnosed with severe COVID-19 often developed dyspnea and/or hypoxemia one week after onset, requiring respiratory support and circulation support. Through literature research, it was found that Chinese materia medica

收稿日期: 2020-02-16

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301005)

作者简介: 张依倩 (1987—), 女, 博士, 研究方向为中药活性物质基础。Tel: 18622260388 E-mail: zhangyiqian@tasly.com

*通信作者 周水平, 研究员, 研究方向为中医药现代化/中医内科学。E-mail: zhoushp@tasly.com

陈韵岱, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗的基础与临床研究。E-mail: cyundai@vip.163.com

(CMM) with tonifying *qi* and activating blood effect could effectively improve hypoxemia of pneumonia-related diseases. This article summarizes the mechanism and clinical application of tonifying *qi* and activating blood CMM in the treatment of novel coronavirus pneumonia-associated hypoxemia, and provides a reference for clinical treatment of COVID-19.

Key words: COVID-19; tonifying *qi* and activating blood; hypoxemia; oxygen saturation; oxygenation index

2019 年 12 月以来一种新型冠状病毒导致的肺炎开始在武汉蔓延, 国际病毒分类委员会将这种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)。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), 该病毒传播迅速, 截至 2020 年 3 月 4 日 24 时, 在全国范围内已累计确诊病例 80 409 例, 累计死亡病例 3 012 例^[1]。

COVID-19 低氧血症的治疗十分关键, 确诊的重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 临床上需要给予呼吸支持和循环支持, 并在对症治疗的基础上, 积极防治并发症, 治疗基础疾病, 预防继发感染^[2]。研究发现^[3], 在截至 2020 年 1 月 29 日确诊的 1 099 例 COVID-19 患者中, 有 173 例为重症患者, 占比约为 15.7%, 其中使用氧疗、机械通气和体外膜肺氧合 (ECMO) 等呼吸支持治疗的患者比例分别为 65.9%, 38.7% 和 2.9%。相比于轻症患者, 重症患者双肺间质改变明显, 多发磨玻璃影、浸润影, 出现肺实变; 同时体内 Th1 反应增强、促炎因子释放增多, 炎症侵犯肺泡壁和临近的肺泡腔, 进行性造成肺泡间隔增厚和肺纤维化, 伴有肺功能障碍和进行性呼吸困难, 肺泡不能实现气体交换过程, 氧合功能减弱进一步导致血液中的氧含量下降出现低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[2]。此外, 据报道^[4]广州市第八人民医院正在进行的新冠肺炎研究中发现, 持续的氧合指数下降可作为重型和危重型预警因素之一, 病情加重的患者都曾有超过 12 h 氧合指标只有 100~150 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 这类患者因为缺氧极有可能会诱发细胞因子风暴 (CSS), CSS 将导致肺部大量炎性因子释放, 促进肺部纤维化等炎症损伤^[5]。因此, 在 COVID-19 的治疗过程中, 应重点关注患者氧合指数、血氧饱和度等相关指标的变化, 防治结合改善低氧血症的发生发展, 降低患者转为重型甚至危重型的几率, 显得尤为重要。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行)》第三~七版根据患者临床表现特别提出了中医治疗原则和辨证论治方案。针对 COVID-19 低氧血症的治疗, 在 2020 年 2 月 18 日发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[2]中首次提及“对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者……可静脉给予血必净 100 mL/次, 每日治疗 2 次”。血必净注射液主要由活血化瘀类中药组合而成, 被推荐用于 COVID-19 患者中、重期的治疗, 具有显著的临床价值, 其余未见 COVID-19 低氧血症的推荐用药。因此, 本文旨在总结归纳补气活血中药在肺炎相关疾病低氧血症的临床应用和作用机制的研究成果, 为 COVID-19 的临床用药提供借鉴。

1 低氧血症与补气活血中药

1.1 低氧血症的介绍

低氧血症即血液中的含氧量低, 主要表现为动脉血氧分压 (PaO_2) 和血氧饱和度 (SaO_2) 下降。正常人的 PaO_2 应为 80~100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), SaO_2 则应大于 94%, 而当血液中含氧不足, PaO_2 或 SaO_2 下降至正常值以下时则被定义为低氧血症^[6-7]。 PaO_2 是溶解于血液中的氧气所产生的张力, SaO_2 则是血液中被氧结合的氧合血红蛋白 (HbO_2) 的容量占全部可结合的血蛋白 (Hb) 容量的百分比, 两者均是呼吸循环的重要生理参数。

低氧血症的病因包括吸入气氧分压过低和机体通气和/或换气功能障碍, 均可导致缺氧的发生, 以致机体不能有效地进行气体交换, 进而表现为低氧血症^[8]。吸入气氧分压过低引起的低氧血症常见于高海拔地区, 也称为高原缺氧。一般肺炎发生后, 痰量增多且肺泡壁充血水肿压迫, 当出现换气功能障碍时, 肺泡呼吸膜上氧气交换困难, 肺泡中的氧进入不了血液, 而二氧化碳排出不受影响, 造成呼吸加速, 严重时表现为 I 型呼吸衰竭 ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg); 有效通气不足所致的缺氧, 一般伴有二氧化碳潴留, 严重时表现为 II 型呼吸衰竭 ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg 和 $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg) 或慢性阻塞性肺疾病 (COPD)^[9]。若低氧血症难以用常规氧疗纠正时,

则将进展为 ARDS, 临床表现多为急性起病、呼吸窘迫, 以及顽固性低氧血症等, 可伴有胸闷、咳嗽、血痰等症状, 因高病死率而备受关注^[10]。可用 PaO_2 与吸入氧浓度 (FiO_2) 的比值 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 或 P/F, 又叫氧合指数) 来描述 ARDS 的严重程度, 轻度为 $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, 中度为 $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, 重度为 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ 。

因此, 纠正肺炎患者的低氧血症时, 改善氧合功能是关键。出现低氧血症时, 临床上可根据病情严重程度, 给予鼻导管、面罩吸氧、气管插管、机械通气或者挽救治疗, 如 ECMO 等^[2], 亦可以使用大剂量糖皮质激素类药物配合机械通气抢救 ARDS 低氧血症和休克患者。较大剂量糖皮质激素可以发挥免疫抑制作用, 促进炎症吸收, 减轻低氧血症, 阻止病情进一步恶化, 但由于其可能会延缓对冠状病毒的清除, 可能引起继发感染、骨坏死、高血糖等不良反应, 因此对具有慢性基础疾病的老年患者必须谨慎, 酌情短期使用^[11]。

1.2 补气活血中药改善 COVID-19 低氧血症的病机分析

因低氧血症发生的速度、严重程度和低氧持续的时间不同, 它们的临床表现也不尽相同。初期首先全身肢体上表现为全身皮肤发紫, 手指、脚趾末端紫绀。当缺氧严重时, 呼吸功能的表现为喘息、憋气、呼吸频率加快、呼吸深大; 在中枢神经系统的表现为脑缺氧所导致的不同程度的脑功能障碍, 表现为嗜睡、反应能力差、思维迟钝、情绪波动较大、头晕、头疼, 自身感觉没有体力、疲惫和心力交瘁。低氧血症在心脏的代偿中表现为心跳加快, 心慌气短, 胸部憋闷等。中医没有与“低氧血症”相关的病名, 根据导致低氧血症的临床表现, 笔者认为可归为中医“喘证”“心悸”“头晕”等病症中, 其病机根据临床症状可能与各种因素导致“气虚”“血瘀”等因素有关, 气是推动和调控脏腑机能活动的动力, 气虚则脏腑机能减弱, 肺气虚则短气、胸闷, 心气虚则心悸, 脾气虚则倦怠乏力, 清阳不升而致头晕等。气行则血行, 气虚无力则可致血瘀, 低氧血症时的紫绀症状可认为是气虚血瘀的典型表现, 此外, 有记载称“瘀血乘肺、咳逆喘促”“心痹者, 脉不通, 暴上气而喘”, 瘀血可导致喘证, 治疗以补肺气化瘀。因此, 补气活血中药可以改善低氧血症。

COVID-19 基本病机特点为“湿、毒、瘀、闭”, 湿毒侵犯人体, 困于中焦, 阻滞气机, 血液运行受阻, 而成血瘀; 血瘀作为一种新的病理因素, 也影响气血运行, 使气机升降失常, 湿、毒、瘀胶着, 气机阻滞日久, 机体气血运行不畅也可出现气虚症状。因此, COVID-19 低氧血症的治疗除针对基本病机, 去湿解毒治疗之外, 也可加用活血化瘀的中药, 避免病程中因瘀血使病程快速进展, 加用补气中药, 也可提高人体正气。此为新冠肺炎低氧血症可以加用补气活血药的理论依据。

张伯礼院士在《新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册》^[12]中指出, 针对重型患者痰热壅肺、毒瘀互结证推荐使用桃红麻杏石甘汤、桔梗汤加味, 可化瘀宣泄、清肺降逆, 方中附加桃仁、红花活血, 以达到改善循环障碍、缺氧的效果; 针对危重型患者络阻气脱证推荐使用生脉饮合通经逐瘀汤加减, 可益气生津、活血通脉、收敛固脱, 方中生脉饮多用于肺气虚馁、气阴不足, 通经逐瘀汤重用桃仁、红花可活血化瘀解毒, 附加当归、川芎、丹参活血以通肺络, 改善循环, 共奏益气养阴、活血固脱之功。还有专家认为, 重型患者多见疫毒闭肺所致的胸闷气促、动辄气喘, 需从宣肺、清热、活血等多角度开通肺气, 达到化瘀解毒之功。危重型患者多见于老年或合并有基础疾病的患者, 因此易出现呼吸困难、动辄气喘或需辅助通气等呼吸衰竭类症状, 病情危急, 需及时回阳救逆、益气固脱, 以中西医结合积极救治^[13-14]。

2 补气活血中药在肺炎相关疾病低氧血症中的临床应用进展

肺炎是呼吸系统的一种常见病, 而重症肺炎常引起进行性呼吸窘迫和低氧血症, 病情持续进展最终可发展成为 ARDS, 甚至窒息和多器官功能衰竭综合征 (MODS), 具有较高的死亡率。单纯化学药治疗因其长期反复应用抗生素容易出现泛耐药菌产生, 以及机械通气后出现呼吸依赖等不良后果。遵循中医气血学说, 采用补气活血中药能补诸虚不足, 巩固元气, 提高 SaO_2 , 改善肺功能指标, 缓解呼吸窘迫症状, 提高患者免疫功能, 促进康复。

2.1 提高 SaO_2 , 改善患者缺氧状态

SaO_2 及心率是反映机体缺氧严重程度的敏感指标。张守军等^[15]采用常规西医治疗联合补肺化瘀通络汤治疗慢性肺栓塞患者 46 例, 结果表明补肺化瘀通络汤能改善慢性肺栓塞患者呼吸功能, 提高

SaO₂, 抑制炎症反应, 提高凝血酶原时间, 从而提高疗效。刘莉等^[16]发现复方丹参滴丸可有效预防因高原缺氧引起的 SaO₂ 下降及心率增快, 改善高海拔列车上旅客机体缺氧的状况, 提高 SaO₂ 和血液携氧能力, 降低心率。复方丹参滴丸亦可改善微循环^[17-18], 进而维护机体在低氧、缺氧状态下的 SaO₂, 因此可能缓解 COVID-19 患者胸闷、气短等临床症状, 降低机体缺氧损伤。在《传染性非典型肺炎 (SARS) 诊疗方案 (2003 年)》中亦推荐复方丹参滴丸可作为活血化瘀类中成药用于进展期和重症 SARS 肺闭喘憋证的治疗^[19]。

2.2 改善氧合指数, 缓解 ARDS

ARDS 是以顽固性低氧血症为显著特征的临床综合征, 氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 是反映患者肺部通气及换气生理功能状态的指标, 与肺部损伤严重程度存在密切的相关性, 用以确定低氧血症的严重程度并指导干预时机。王宇辉等^[20]观察黄芪注射液对 ARDS 需机械通气患者的临床治疗效果, 发现应用黄芪注射液可以显著增加氧合指数, 患者需要呼吸机支持力度明显下降, 改善患者临床预后。乔永莉^[21]研究发现丹参多酚酸联合乌司他丁治疗 ARDS 后, 可明显改善患者呼吸频率和血气分析指标, 降低血清炎症因子水平。江学成等^[22]以大剂量消旋山莨菪碱 (654-2)、硝普钠和丹参注射液 (三联) 辅助呼吸支持治疗 ARDS 患者, 发现输注三联能够较快、较好地改善患者的低氧血症。叶钧强等^[23]在治疗肺挫伤并发 ARDS 患者时, 发现血必净注射液可以较快地改善氧合指数, 减少抗感染治疗时间、机械通气时间和 ICU 留治时间。王玲^[24]对重症肺炎患者应用血必净注射液辅助治疗, 发现可明显降低患者 MODS 发生率和 28 d 死亡率, 缩短机械通气和 ICU 留治时间, 改善患者的血气分析指标和血清炎症因子水平。

2.3 缩短机械通气时间, 减少并发症

丘文军^[25]以慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 需机械通气患者为临床观察对象, 在常规治疗的同时采用静脉加用大剂量黄芪针治疗, 发现联用黄芪针后可以明显改善 AECOPD 机械通气患者的呼吸、血氧等生命体征及血气分析状况并明显缩短其机械通气时间、ICU 住院时间。喻敏等^[26]观察机械通气联合补中益气汤治疗 88 例 AECOPD 并呼吸衰竭患者的临床疗效, 发现可有效缓解患者的临床症状, 提升肺功能第一秒用力呼气

量 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC)、FEV₁/FVC 等指标, 显著优于机械通气组。周玲^[27]在对重症肺炎患者机械通气的治疗时, 试验组采用补阳还五汤联合无创通气, 撤机后呼吸频率及心率变化无差异, 且插管率降低, 患者 ICU 留治时间、机械通气时间均明显缩短, 提高撤机成功率。

2.4 改善肺功能, 提高临床疗效

李平^[28]发现在常规治疗的基础上加用芪参益气滴丸治疗 COPD 患者, 治疗后肺功能指标 (FEV₁、残气量 RV、肺总量 TLC) 和血流动力学指标 [心脏指数 (CI)、射血分数 (EF)、心输出量 (CO)、肺动脉压 (PAP)] 均较治疗前有显著改善。庞天祥等^[29]在临床疗效、肺功能 2 个方面对玉屏风散治疗慢性阻塞性肺疾病的随机对照试验进行 Meta 分析, 发现与化学药常规治疗组比较, 玉屏风散能提高临床疗效, 改善患者肺功能。许金花^[30]在常规治疗的基础上联合生脉注射液治疗 164 例 COPD 患者, 总有效率为 96.3%, 明显高于常规治疗组的 84.1%, 说明生脉注射液治疗 COPD 的疗效显著, 可以改善患者肺部功能。曾志^[31]发现复方丹参滴丸在老年 COPD 患者的缓解期治疗过程中, 对患者的全身多器官、多系统均发挥积极作用, 可改善脏器功能, 促使病变恢复, 显著提高临床疗效。卓维波等^[32]研究生脉丹参饮联合化学药治疗 92 例重症肺气肿患者, 治疗后观察组的总有效率、多项血气分析和肺功能指标均显著高于对照组, 表明生脉丹参饮联合化学药治疗气阴两虚兼血瘀型重症肺气肿, 能有效改善患者的临床症状, 提高呼吸功能和肺功能。

3 探讨补气活血中药提高机体供血供氧的作用机制

针对机体低血氧症状的治疗, 中医理论强调气对血的推动及生化作用, 在补益肺气的基础上, 辅以活血化瘀之法, 方可最有效地促进气血运行, 改善组织器官的供血供氧, 有益于肺气的充实和整体机能的恢复。根据目前 COVID-19 的临床特点和流行病学状况, 患者的肺功能受到伤害后, 可能发生呼吸气流受限制导致肺通气和/或换气功能障碍, 进而发展为 COPD、特发性肺纤维化 (IPF)、ARDS 等疾病, 最终导致严重的低氧血症, 危及生命。而现有文献已报道补气活血中药可明显改善上述疾病低氧血症患者的 PaO₂/FiO₂、SaO₂ 等指标, 延缓病程发展, 疗效显著^[33-36]。本文从机体炎性细胞及介质水平、氧化/抗氧化状态多个路径探讨补气活血中药治疗低氧血症的作用机制 (图 1), 以期对 COVID-19 的临床治疗提供参考。

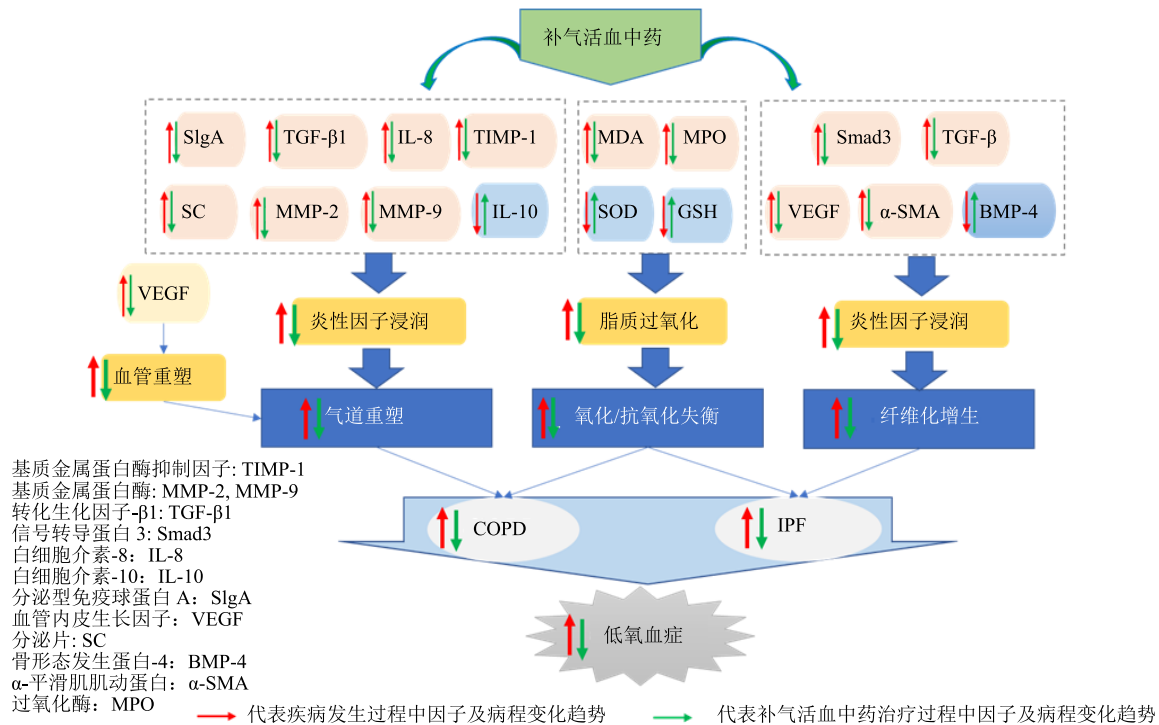


图 1 补气活血中药治疗低氧血症的作用机制

Fig. 1 Mechanism of tonifying *qi* and activating blood CMM in treatment of hypoxemia

3.1 COPD

COPD 是一种常见的呼吸系统慢性病,全球 40 岁以上人群 COPD 的患病率在 5%~19%^[37],其特征性的病理生理变化是持续气流受限致肺通气功能障碍,病程呈进行性、不完全可逆性发展,治疗难度大^[38-39]。COPD 发病机制主要为以气道炎症反应机制为核心,表现为淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞增多、浸润^[40],此外还涉及蛋白酶/抗蛋白酶失衡机制及氧化/抗氧化失衡机制等^[37]。

3.1.1 降低炎症细胞因子水平,改善气道重塑 彭静等^[41]考察黄芪白术配伍干预 COPD 模型大鼠气道重塑的影响,结果显示黄芪白术配伍可显著降低模型大鼠肺组织匀浆中分泌型免疫球蛋白 A (SlgA)、分泌成分(SC)、转化生长因子-β1(TGF-β1)和血管内皮生长因子(VEGF)的水平,对减缓气道重塑进展有积极作用。徐飞等^[42]研究赤芍对 COPD 的治疗作用,结果显示与模型组相比,给药组大鼠血清中白细胞介素-8(IL-8)、肺泡灌洗液(BALF)中的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)和 TGF-β1 的表达都明显降低,IL-10 明显升高;提示赤芍对 COPD 气道重塑有抑制作用,其机制可能与兴奋 IL-10,抑制 IL-8、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、

TGF-β1 的表达有关。程羽等^[43]证实,玉屏风散加味方可使 COPD 模型大鼠肺组织病理形态及气道炎性细胞浸润程度有所改善,且呈剂量依赖性,同时能下调 MMP-9、TIMP-1、TGF-β1 细胞因子过度表达,从而抑制气道重塑^[44]。

3.1.2 调节氧化/抗氧化失衡机制,改善机体缺氧状态及预后 朱渊红等^[45]研究显示,黄芪注射液可减轻脂质过氧化损伤,提高抗氧化酶水平,从而起到纠正 COPD 患者氧化/抗氧化失衡的作用。周翠华等^[46]采用补肺活血胶囊配合艾灸治疗 COPD 并肺动脉高压患者,临床结果显示该法可有效降低 COPD 稳定期患者的血黏度,改善缺氧。张涵等^[47]用血必净注射液配合常规治疗 COPD 急性加重期患者,治疗有效率明显高于常规治疗组,患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、及 CD4⁺/CD8⁺水平升高,CD8⁺水平降低,表明联合血必净注射液治疗 COPD 急性加重期患者,可明显促进细胞免疫功能不同程度恢复,增强抗感染能力,改善预后。

3.2 IPF

IPF 往往发生在呼吸道感染控制后,是一种病因不明的间质性肺疾病,以慢性进行性肺纤维化为特征,临床上以间质性肺炎(UIP)为主要表现;其发病机制可能是机体对自身免疫反应的假损

伤, 涉及氧化应激、炎症反应等, 造成多种免疫细胞被过度激活, 分泌大量细胞因子、蛋白水解酶等, 直接损伤肺组织, 促进巨噬细胞释放其他细胞因子并导致肺纤维化^[48-50]。因此, 抑制炎症和纤维化途径是治疗 IPF 的关键。

3.2.1 抑制炎症因子表达, 改善肺纤维化 已有多项研究表明, 补气活血中药可用于治疗肺纤维化, 其中黄芪、当归是首选药物。网络药理学研究^[49,51-52]表明, 黄芪和当归治疗 IPF 可能与抗病毒、炎症因子释放、参与抗炎反应和抑制氧化应激等机制相关, 通过调节凋亡途径减缓上皮细胞的转化、衰老、凋亡, 促进上皮细胞再生和肺组织的自我修复, 从而取得改善肺纤维化的疗效。另有研究^[53-54]发现, 黄芪、当归可明显减轻 IPF 小鼠肺组织炎症, 可通过抑制 TGF- β 和 VEGF 的表达水平, 改善小鼠肺纤维化。

张心月等^[55]观察丹参、人参、连翘、麦冬对肺纤维化模型大鼠肺组织中骨形态发生蛋白 4 (BMP-4) 表达的影响, 发现进行药物干预后, 肺泡结构紊乱、炎性细胞浸润、纤维组织和胶原纤维增生情况均有不同程度的减轻, 说明上述中药可通过提高 BMP-4 水平来减少促炎症因子的表达、抑制 TGF- β 1 的信号转导等途径, 发挥抗肺纤维化作用。有研究^[56]表明, 由丹参、瓜蒌皮、川芎、黄芪、赤芍等 10 味药材组成的丹萎方 (DLP), 可通过抑制 TGF- β 信号激活的肌成纤维细胞分化和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达减轻博来霉素 (BLM) 诱导的小鼠肺纤维化, 还可调节肺纤维化相关的炎症基因和与肌成纤维细胞活化和胶原沉积相关的基因表达。杨晗等^[57]发现补阳还五汤可通过抑制 BLM 诱导的肺纤维化大鼠肺组织中 TGF- β 1 mRNA、Smad3 mRNA 的表达, 减轻肺纤维化程度。

3.2.2 调节氧化/抗氧化失衡状态, 改善微循环障碍, 减缓肺纤维化进程 IPF 在临床上以呼吸困难伴刺激性干咳、限制性通气功能障碍和低氧血症为主要表现, 是临床常见的急危重病^[58-59]。已有研究^[60-61]表明, 氧化/抗氧化失衡是肺纤维化发病机制之一。张先元等^[38]发现, 补阳还五汤可以提高氧化酶活性, 清除缺血缺氧组织所产生的大量自由基, 抑制自由基介导的脂质过氧化连锁反应, 稳定细胞膜, 从而促进损伤细胞的恢复。罗敏等^[62]研究发现, 人参总皂苷可以降低实验性肺纤维化小鼠 α -SMA 水平, 降低肺系数, 提示人参总皂苷可能通过增加机体抗氧化能力, 减轻氧化损伤来减缓肺纤维化进程。复

方丹参滴丸可显著改善缺血缺氧时引发的机体微循环障碍, 并降低过氧化酶 (MPO) 和丙二醛 (MDA) 活性, 抑制血管壁的过氧化损伤, 提高血管再生和修复能力, 促进呼吸功能的恢复^[17-18,63-64]。

4 结语

综上所述, 补气活血中药能够通过抑制炎症过度表达、调节氧化/抗氧化失衡、抑制蛋白酶/抗蛋白酶失衡、改善微循环障碍等多种机制, 改善多种肺炎相关疾病的呼吸功能障碍, 在治疗低氧血症方面疗效确切。在基础治疗的前提下结合补气活血法治疗, 将明显缓解 ARDS, 改善肺功能损伤, 提高机体供氧水平, 恢复呼吸功能, 从而达到治疗肺炎引起的低氧血症的临床效果, 同时也可减少肺部损伤的进一步加重, 减少机械通气时长, 改善长期应用呼吸支持可能造成的呼吸肌无力等并发症。因此笔者认为, 补气活血中药在预防及治疗 COVID-19 患者呼吸功能障碍尤其是低氧血症、改善肺纤维化方面可能具有潜在疗效, 且安全可靠, 值得临床推广应用。

奋战在临床一线的专家学者已通过总结 COVID-19 的临床治疗经验, 发现了中医药在改善患者主要症状方面具有确切的效果, 能够改善患者呼吸困难, 抑制炎症过度反应, 防止病情向重症、危重症恶化, 缩短疗程, 促进脏器组织的损伤修复等^[65]。截至 2020 年 2 月 18 日, 全国已有 21 款中药制剂获各省药监局批准用于防控 COVID-19 疫情, 还有 33 项中医药防治新冠肺炎的临床试验登记在案, 其中包括多个中成药及中药注射液, 如连花清瘟胶囊/颗粒、痰热清注射液、血必净注射液和双黄连口服液等^[66-67]。但补气活血中药对 COVID-19 的临床研究尚显不足, 因此增加此类药物的临床研究, 关注低氧血症相关指标的改善, 尽早介入防治结合, 将可为抗击这一疾病提供新的希望。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 3 月 4 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202003/6e02433f7786402d8ea162fb5b80b5a0.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*.

- 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [4] 李秀婷, 朱晓枫, 贾卫东. 超十二小时氧合指数低, 警惕! [N]. 南方日报, 2020-02-14(A04).
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [6] Driscoll B, Howard L, Bts D A. Guideline for emergency oxygen use in adult patients [J]. *Thorax*, 2009, 63(Suppl 6): 1-68.
- [7] Kratz A, Ferraro M, Sluss P M, *et al.* Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises laboratory reference values [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1548-1563.
- [8] Martin D, Grocott M. Oxygen therapy in critical illness: Precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 423-432.
- [9] 钱桂生. 低氧血症的原因与鉴别 [J]. 中国实用内科杂志, 2001, 21(3): 130-131.
- [10] Adebayo E, Dean R H, Suhail R, *et al.* Severe hypoxemic respiratory failure: Part 1-Ventilatory strategies [J]. *Chest*, 2010, 137(5): 1203-1216.
- [11] 王新华, 何红梅. 糖皮质激素在 SARS 治疗中利与弊的分析 [J]. 医学与哲学, 2004, 25(9): 39-40.
- [12] 张伯礼. 新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
- [13] 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>.
- [14] 全小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的中医药防治策略 [J/OL]. 中医杂志, [2020-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200217.2034.006.html>.
- [15] 张守军, 徐宝清, 周芬. 补肺化痰通络汤治疗慢性肺栓塞疗效及对呼吸功能和血氧饱和度水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2802-2805.
- [16] 刘莉, 张娴. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪对医疗队员进入高原后血氧饱和度及心率的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(4): 215-219.
- [17] Han JY, Li Q, Ma Z, *et al.* Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. *Pharmacol Therap*, 2017, 177: 146-173.
- [18] Wei X, Liu Y, Li Q, *et al.* Treatment with cardioprotective pills after ischemia-reperfusion ameliorates myocardial fibrosis in rats [J]. *Microcirculation*, 2013, 20(1): 17-29.
- [19] 中华医学会, 中华中医药学会. 传染性非典型肺炎 (严重急性呼吸综合征, SARS) 诊疗方案 [J]. 中华医学信息导报, 2003, 18(19): 10-20.
- [20] 王宇辉, 郑蕾, 叶八宁. 黄芪注射液对急性呼吸窘迫综合征患者肺血管通透性影响的临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 169-171.
- [21] 乔永莉. 丹参多酚酸联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效及对患者生化指标的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1713-1715.
- [22] 江学成, 张育才, 徐德朋, 等. 大剂量 654-2、硝普钠和丹参注射液辅助呼吸支持治疗 ARDS [J]. 徐州医学院学报, 1999, 19(4): 61-64.
- [23] 叶钧强, 陈恽, 邱俊铭, 等. 血必净治疗严重肺挫伤并发急性呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. 广东医学, 2012, 33(23): 3640-3642.
- [24] 王玲. 血必净注射液辅助治疗重症肺炎临床疗效分析 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 1101-1104.
- [25] 丘文军. 大剂量黄芪注射液治疗 AECOPD 机械通气患者的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(9): 39-41.
- [26] 喻敏, 王少飞, 王慧敏. 机械通气联合补中益气汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重并呼吸衰竭患者的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(21): 104-105.
- [27] 周铃. 补阳还五汤联合无创通气对重症肺炎撤机的疗效观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(22): 13-14.
- [28] 李平. 芪参益气滴丸对 COPD 患者肺功能、血流动力学的影响 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(4): 20-21.
- [29] 庞天祥, 张弘. 玉屏风散治疗慢性阻塞性肺疾病的 Meta 分析 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(4): 14-15.
- [30] 许金花. 生脉注射液辅助治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(29): 124-125.
- [31] 曾志. 复方丹参滴丸在老年慢性阻塞性肺疾病缓解期中的应用效果观察 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(13): 36-37.
- [32] 卓维波, 邓秋生. 生脉丹参饮联合西药治疗重症肺脓临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(12): 34-36.
- [33] 巩玲俊, 张静可. 丹参注射液辅助机械通气对急性肺损伤老年患者肺保护的疗效以及血流动力学的影响 [J]. 中华中医药学刊, [2019-08-15]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20190814.1648.121.html>.
- [34] 赵慧, 张晓霞, 倪海滨, 等. 血府逐瘀汤加味治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺动脉高压的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(16): 1737-1740.
- [35] 李晶, 陈翻享, 肖超烈, 等. 活血化痰法对改善慢性阻塞性肺病急性发作期低氧血症的临床研究 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(17): 4.
- [36] 冯德荣. 大承气汤加减灌肠联合血必净治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(6): 42-43.
- [37] 李锋, 周新. 慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 88-92.
- [38] 张先元, 曹桓, 刘西洋, 等. 补阳还五汤在呼吸系统疾病中的应用及机制探讨 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(3): 63-65.
- [39] 孙世民, 张珠, 王云雀. COPD 急性加重期和稳定期血清炎症因子水平及其与肺功能的关系 [J]. 中国全科

- 医学, 2014, 17(24): 2790-2793.
- [40] 张 敏, 陈志鹏, 王玉梅. COPD 患者不同时期气道炎症反应及细胞因子变化的研究 [J]. 当代医学, 2013, 19(23): 65-66.
- [41] 彭 静, 陈 静, 田守征. 黄芪白术配伍干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑的实验研究 [J]. 河北中医, 2018, 40(9): 1379-1383.
- [42] 徐 飞, 林锦培, 李璐璐, 等. 赤芍对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1755-1760.
- [43] 程 羽, 陈 静, 张晓梅, 等. 玉屏风散加味方干预慢性阻塞性肺疾病气道重塑的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 108-112.
- [44] 吕明圣, 张 沂, 张 迪, 等. 中医药多靶点干预慢性阻塞性肺疾病机制研究概述 [J]. 中医杂志, 2019, 60(19): 1697-1700.
- [45] 朱渊红, 应可净, 蔡宛如, 等. 黄芪注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期氧化/抗氧化失衡的影响 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(9): 597-598.
- [46] 周翠华, 周玉华, 代朋许. 补肺活血胶囊配合艾灸治疗对慢阻肺并肺动脉高压患者血液流变学的影响 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(12): 126-127.
- [47] 张 涵, 龚建化, 张家洪, 等. 血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症标志物及细胞免疫功能影响 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(4): 695-696.
- [48] John N, Dong X P, Jiang G, *et al.* Sars: Clinical virology and pathogenesis [J]. *Respirology*, 2003, 8(Suppl): 6-8.
- [49] Zhang Y, Jiang W, Xia Q, *et al.* Pharmacological mechanism of astragalus and angelica in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis based on network pharmacology [J]. *Eur J Integr Med*, 2019, doi: 10.1016/j.eujim.2019.101003.
- [50] Sempowski D G, Beckmann M P, Derdak S, *et al.* Subsets of murine lung fibroblasts express membrane-bound and soluble IL-4 receptors role of IL-4 in enhancing fibroblast proliferation and collagen synthesis [J]. *J Immunol*, 1994, 152(7): 3606-3614.
- [51] 任柏樾. 基于文献研究探讨中药治疗肺纤维化证治规律 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2017.
- [52] 黄云鉴, 张爱朴, 龚婕宁. 基于关联规则的中医治疗肺纤维化组方规律研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 426-428.
- [53] 耿青霞, 赵宏照, 宗晨钟, 等. 黄芪和当归各提取物优化配方对特发性肺纤维化小鼠生存状况及肺细胞新生相关基因表达水平的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(3): 408-412.
- [54] 李丽君, 范盎然, 葛东宇, 等. 黄芪当归对药对特发性肺纤维化小鼠生存状况及组织修复相关基因表达水平的影响 [J]. 环球中医药, 2015, 8(12): 1441-1445.
- [55] 张心月, 张 丹, 李 慧, 等. 丹参、人参、连翘、麦冬对肺纤维化模型大鼠肺组织中 BMP-4 表达的影响 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1062-1066.
- [56] Shao R, Wang F J, Lyu M, *et al.* Ability to suppress TGF- β -activated myofibroblast differentiation distinguishes the anti-pulmonary fibrosis efficacy of two Danshen-containing Chinese herbal medicine prescriptions [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(412): 1-12.
- [57] 杨 晗, 王 飞, 王全林, 等. 补阳还五汤对肺纤维化大鼠肺组织 TGF- β_1 /Smad3 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 240-244.
- [58] 白 毅. 呼吸的希望: 让“丝瓜肺”畅快呼吸--专家解读最新版《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》[N]. 中国医药报, 2016-09-28(006).
- [59] 张辰慧, 宋 洋, 侯维维, 等. 益气活血法配合无创呼吸机对特发性肺纤维化患者肺功能影响的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(12): 2178-2181.
- [60] 刘红栓, 李志军. 特发性肺纤维化发病机制和治疗的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(12): 1774-1776.
- [61] 杨 丽, 吕晓东, 刘勇明, 等. 中医药防治肺纤维化氧化应激作用机制研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3): 297-301.
- [62] 罗 敏, 舒 磊, 李映莹, 等. 人参总皂苷在实验性肺纤维化小鼠中的抗氧化损伤作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(5): 511-516.
- [63] Zhao N, Liu Y Y, Wang F, *et al.* Cardiotonic Pills, a compound Chinese medicine, protects ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance and myocardial damage in rats [J]. *Ajp Heart Circul Physiol*, 2010, 298(4): 1166-1176.
- [64] Yang X Y, Zhao N, Liu Y Y, *et al.* Inhibition of nadph oxidase mediates protective effect of Cardiotonic Pills against rat heart ischemia/reperfusion injury [J]. *Evid-Based Compl Alternat Med: Ecam*, 2013, 2013: 728020.
- [65] 胡定坤. 张伯礼院士: 中西医结合显疗效 [N]. 科技日报, 2020-02-10(02).
- [66] 米内网. 累计 72436 例! 21 款新冠肺炎中药制剂获批, “清肺排毒汤”、“肺炎一号方”获点名 [EB/OL]. [2020-02-18]. http://www.menet.com.cn/info/202002/202002180943314331_139643.shtml.
- [67] 药智网. 中国临床试验数据库 [EB/OL]. [2020-02-18]. <https://db.yaozh.com/linchuangshiyuan/>.