

• 抗新冠肺炎专栏 •

温郁金抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的机制探索

秦宇雯¹, 赵 祺^{2,3#}, 赵宇烁^{2,4}, 任仙樱^{1,3}, 鲍康德^{2,3}, 李校堃^{2,3*}, 姜程曦^{1,4*}

1. 温州大学生命科学研究院, 浙江 温州 325035

2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035

3. 浙江省生物医药协同创新中心, 浙江 温州 325035

4. 合肥市未来药物开发有限公司, 安徽 合肥 230000

摘 要: 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 具有流行性广、传染性强、发病急骤和病情危重等特点, 目前对于 COVID-19 主要采用中西医结合治疗方法, 临床效果显著, 凸显中医药在抗病毒方面的优势。早期大量药理药效学和临床研究证实温郁金具有显著抗病毒作用, 对病毒性肺炎、上呼吸道感染等呼吸系统疾病疗效确切。此外, 温郁金还具有一定抗肺纤维化作用, 提示其可能会对由 COVID-19 引发的肺损伤有缓解或治疗作用。通过对温郁金抗病毒的化学成分、药理作用、机制研究和临床应用进行总结梳理, 并从中医角度分析 COVID-19 的病因机制和辨证治法, 以期为温郁金临床治疗 COVID-19 和后续相关药物研发提供参考。

关键词: 温郁金; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒肺炎; 抗病毒; 病毒性肺炎; 抗肺纤维化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-1977-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.001

Exploring mechanism of *Curcuma wenyujin* against COVID-19QIN Yu-wen¹, ZHAO Qi^{2,3}, ZHAO Yu-shuo^{2,4}, REN Xian-ying^{1,3}, BAO Kang-de^{2,3}, LI Xiao-kun^{2,3}, JIANG Cheng-xi^{1,4}

1. Institute of Life Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China

2. College of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

3. Zhejiang Collaborative Innovation Center of Biomedicines, Wenzhou 325035, China

4. Hefei Future Drug Development Co., Ltd., Hefei 230000, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has the characteristics of widespread epidemic, strong infectivity, rapid onset and critical illness. At present, many hospitals adopt integrated Chinese and Western medicine treatment methods, which have significant clinical effects, highlighting the antiviral effect of traditional Chinese medicine in. A large number of early pharmacological and pharmacodynamic and clinical research results have confirmed that medicinal plants *Curcuma wenyujin* has a significant antiviral effect, and it is effective for respiratory diseases such as viral pneumonia and upper respiratory tract infection. In addition, medicinal plants *C. wenyujin* also has a certain anti-pulmonary fibrosis effect, suggesting that it may alleviate or treat lung injury caused by COVID-19. Through summarizing and combing the chemical composition, pharmacological action, mechanism research and clinical application of antiviral of medicinal plants *C. wenyujin*, and analyzing the etiology mechanism and dialectical treatment of COVID-19 from the perspective of traditional Chinese medicine, with a view to providing a reference for the clinical treatment of COVID-19 infection and subsequent related drug development.

Key words: *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling; SARS-CoV-2; COVID-19; antiviral; viral pneumonia; anti-pulmonary fibrosis

收稿日期: 2020-03-02

基金项目: 浙江大学新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 应急科研专项 (2020XGZX029); 温州市新型冠状病毒肺炎疫情防控应急攻关项目 (ZY202002); 合肥市未来药物开发有限公司—浙大应急科研专项横向课题 (2020XGZX029); 云南大理药业股份有限公司横向课题 (KJHX1603)

作者简介: 秦宇雯 (1994—), 女, 江苏泰州人, 硕士, 研究方向为中药学。Tel: (0577)86591685

***通信作者** 李校堃 (1964—), 男, 陕西富平人, 博士生导师, 中国工程院院士, 研究方向为基因工程蛋白药物的基础研究、工程技术和新药研发、临床应用和转化医学研究。Tel: (0577)86699891 E-mail: xiaokunli@163.net

姜程曦 (1971—), 男, 安徽青阳人, 博士, 研究员, 研究方向为中药学。Tel: 18969715696 E-mail: jiangchengxi@126.com

#并列第一作者 赵 祺 (1994—), 女, 湖北枣阳人, 硕士。Tel: (0577)86699891

冠状病毒是人类以及众多家畜、宠物疾病的重要病原体。2019 年年底新型冠状病毒肺炎在世界各地迅速传播。受新型冠状病毒感染的肺炎被世界卫生组织正式命名为 COVID-19 (coronavirus disease 2019), 国际病毒分类委员会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)。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, 严重者可快速发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、血黏度上升和凝血功能障碍^[1]。COVID-19 具有流行性广、传染性强、发病急骤和病情危重等特点, 为此我国迅速启动重大突发公共卫生事件一级响应, 积极寻找有效治疗药物, 并结合临床救治情况不断优化完善 COVID-19 诊疗方案^[2]。

鉴于目前临床尚无针对 SARS-CoV-2 的特效药物, 采用中西医联合治疗方法临床效果显著, 凸显了中医药在抗病毒方面的优势。国家卫生健康委员会先后发布了 7 版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行)》, 在中医治疗部分明确临床治疗的重证期(内闭外脱)推荐使用安宫牛黄丸和醒脑静注射液, 特别是明确指出发生高热伴意识障碍时每天 2 次使用 0.9%氯化钠注射液 250 mL 加醒脑静注射液 20 mL, 其组方中均含有佐药郁金^[3]。《浙江省抗新冠肺炎临床诊疗用药推荐目录》中推荐使用莪术油注射液, 其为姜科植物温莪术干燥地下根茎的挥发油制剂。

温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 系姜科姜黄属植物, 药用历史悠久, 始载于《药性论》^[4], 主要分布于浙江温州, 为著名的“浙八味”之一^[5], 为药材郁金的基原之一。温郁金的药用部位是块茎或根茎, 将块根煮熟、晒干即得药材“温郁金”, 味辛、苦, 性寒, 归肝、心、肺经, 能疏肝解郁、行气祛瘀、利胆退黄; 将主根茎煮熟、晒干即得药材“温莪术”, 味辛、苦, 性温, 归肝、脾经, 能破血散气、消症止痛; 将鲜侧根茎切片晒干即得饮片“片姜黄”, 味辛、苦, 性温, 归脾、肝经, 能行气破瘀、通经络^[6-8]。以上这些以温郁金为基原的药材均收载于《中国药典》2015 年版^[8]。

大量的现代研究证明, 温郁金具有显著抗病毒(抗流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等)功效^[9-10]。

此外, 温郁金还具有较好的抗血栓形成和抑制血小板聚集、调节血液流变性、抗肺纤维化等药理作用, 提示其可能会对由 COVID-19 引发的肺损伤有缓解或治疗作用。本文对温郁金抗病毒的化学成分、药理作用及机制和临床应用进行总结梳理, 从多个路径阐述温郁金可能抗 SARS-CoV-2 的作用机制, 如抑制病毒核蛋白(NP)、直接灭活病毒、抑制相关炎症分子等途径, 以期为临床治疗 COVID-19 和后续相关药物研发提供参考依据。

1 温郁金抗 COVID-19 依据

1.1 传统功效依据

苗青等^[11]通过对 COVID-19 “以湿为主, 以肺为核心”的病机演变分析认为: 武汉爆发的 COVID-19 从根本上是由“疫”邪引起, 但以“湿”邪为重要特征, 从其发展与演变过程看, 其病位在肺、脾, 病机为“湿、毒、瘀、闭”。任培华等^[12]也证实 COVID-19 隶属于中医“温疫病”的范畴, 发生与五运六气有关。其病因为“疫戾”之气, 病邪特点为燥、火、毒、秽, 乃天地岁气不齐, 因燥化火, 因火蕴毒, 毒郁化秽; 病位在膜原、三焦、肺络, 兼涉中焦脾胃、下焦肝肾之脏, 即秽毒之气, 由口鼻吸受, 必然先伤肺气, 肺与胃经脉相通, 肺与大肠相表里, 因此, 肺病连及胃肠, 出现胃肠道症状, 重者出现其他脏器损伤症状; 病机关键为疫戾之气蕴结于膜原, 阻滞三焦, 秽浊内生, 上阻肺络, 肺气失宣, 甚则导致内闭外脱。王凤霞等^[13]基于《伤寒论》理法辨证 COVID-19 为伤寒病, 其病机为病毒所带寒邪直入太阳膀胱经、少阴肾经经脉; 寒邪伤经脉, 寒主收引, 导致患者怕冷, 酸痛; 寒邪入太阳膀胱经, 体表郁闭, 最终导致发热; 寒邪入肺, 肺气郁闭, 故出现鼻塞、干咳、呼吸不畅等症状; 寒邪入肺少阴肾经, 肾阳不足, 导致扁桃腺红肿、溃烂, 痰水泛滥, 心慌心悸, 甚至心肺衰竭。

根据 COVID-19 发展规律, 可分医学观察期、临床治疗期(轻型、普通型、重型、危重型)、恢复期 3 个阶段辨治^[14], 润燥存津、散火解毒、芳香透秽和宣肺降浊^[12]。温郁金归肝、心、肺经, 药材温莪术及片姜黄均可归肝、脾经, 即温郁金可用于治疗肝经、心经、肺经、脾经的病证, 如肺经病变, 每见喘、咳等症; 心经病变, 每见神昏、心悸等症。此外, 温郁金还是历代行气活血、化瘀止痛之良药。首例 COVID-19 逝者解剖报告公布, 患者肺部损伤严重; 浙江省杭州市首例确诊 COVID-19 患者治愈

出院,但其肺部损伤严重,无法下蹲,起跳最高 1 cm。因此,温郁金治疗 COVID-19 及其患者肺部损伤恢复情况,对 COVID-19 的临床治疗及恢复阶段具有重要意义。实际上“瘀”在 COVID-19 早期即已形成,而温郁金在早期即可发挥抗病毒及抗肺纤维化作用,缓解患者肺损伤程度,从而提高患者愈后的生活质量。由此可见,温郁金抗 COVID-19 有其中医药理论支持。

1.2 现代研究理论依据

1.2.1 抗病毒化学成分 温郁金含有挥发油类、姜黄素类及其他类成分(糖类、甾醇类、脂肪酸、生物碱类、树脂类、木脂素类、多肽类、微量元素和黄酮类等),前两者为其主要的活性成分^[7]。

(1) 挥发油类:目前已有大量报道显示莪术油(温莪术的提取物)具有抗病毒作用^[15-16];郁金作为抗病毒口服液组方之一用于病毒感染所引起的流感、上呼吸道感染等^[17],其具有抗病毒作用的挥发油有效成分主要为莪术醇(curcumenol)、莪术二酮(curdione)、吉马酮(germacrone)等。

温郁金挥发油中的主要化学成分为萜类,主要类型包括倍半萜类、单萜类和二萜类,其中倍半萜类最为丰富。温郁金中含有倍半萜类成分 57 种、单萜类成分 6 种、二萜类成分 6 种^[9]。在此之后,又发现 43 个新的倍半萜类成分^[10,18-22],其中莪术醇、莪术二酮、吉马酮成分具有抗病毒作用^[23]。

(2) 姜黄素类:姜黄素类化合物主要是指二苯基庚炔类化合物,也包含个别戊炔类化合物,根据苯环上有无羟基可分为酚性和非酚性 2 类。温郁金中含姜黄类化合物共 14 种,按苯环上所带基团的不同分为 6 类^[24-26];温莪术中姜黄类化合物共 20 种,其中姜黄素(curcumin)、去甲氧基姜黄素(demethoxycurcumin)和双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin)是药材温莪术、温郁金中最为常见的成分,且姜黄素具有抗病毒作用。刘妮等^[27]研究发现姜黄素体外对甲型 H1N1 流感病毒、甲型 H3N2 流感病毒具有杀灭作用,姜黄素最大无毒浓度(TC₀)为 12.5 g/L,对 H1N1 有效抑制浓度为 6.25 g/L,对 H3N2 有效抑制浓度为 1.56 g/L。

1.2.2 抗病毒作用的药理研究 温郁金具有抗肿瘤、抗炎、镇痛、解热、抗氧化、抗血栓、提高免疫功能、抗病毒(抗流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒)等作用^[7]。

(1) 抗流感病毒(influenza virus)作用:流感

病毒是正粘病毒科(Orthomyxoviridae)分阶段的负链 RNA 病毒。人流感病毒分为甲、乙、丙 3 型,其中甲型流感病毒容易发生变异,并且危害性最大。药材温郁金、温莪术都具有抗流感病毒作用,可以抗甲型流感病毒、副流感 II 型病毒等^[28-29]。Dong 等^[22]和李玲^[30]研究发现,温郁金中有效成分莪术醇、莪术二酮、吉马酮能杀灭 H1N1 流感病毒;通过体外实验发现莪术醇、莪术二酮、吉马酮在一定的浓度下对细胞无毒性,通过定量 PCR 检测证实莪术醇、莪术二酮、吉马酮能影响病毒的侵入和复制,抑制病毒 NP 蛋白表达、减少病毒粒子,起到抗 H1N1 流感病毒的作用,其中吉马酮的药效最为显著。

(2) 抗呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus)作用:呼吸道合胞病毒是引起小儿病毒性肺炎最常见的病原体,为呼吸道感染致病菌。由药材郁金、知母、地黄、广藿香等组成的抗病毒口服液联合化学药治疗由呼吸道合胞病毒感染导致的呼吸系统疾病效果显著^[31-32]。体外实验表明^[33],莪术油对呼吸道合胞病毒肺炎治疗效果随药物剂量的增加而增强,肺指数值也相应减少,呈现较显著的剂量相关性,其最小抑制浓度(MIC)为 10 μg/mL,TC₀为 670 μg/mL,半数致死浓度(LC₅₀)为 1 340 μg/mL,说明莪术油对呼吸道合胞病毒有较好的抑制效果。此外,研究发现姜黄素衍生物也对呼吸道合胞病毒有直接抑制作用^[34]。

(3) 抗腺病毒(adenovirus)作用:腺病毒为双链 DNA 无包膜病毒,可以感染呼吸道、肠道、眼睛以及肝脏,是最常见的引起儿童呼吸道感染的病毒,病死率较高。体外实验表明莪术油的 TC₀为 670 μg/mL,LC₅₀为 1 340 μg/mL,莪术油对 3 型腺病毒有显著的抑制作用,其治疗指数高达 67^[35]。研究发现,莪术油口服剂型对 3 型腺病毒导致的呼吸道感染治疗效果优于注射剂型和喷雾剂型,说明莪术油口服剂型治疗腺病毒效果最好^[29,36]。

(4) 抗其他病毒作用:温郁金还对人类免疫缺陷病毒(HIV)、单纯疱疹病毒肺炎(HSV)等具有抑制作用。Prasad 等^[37]研究发现姜黄素能抑制 HIV-1 受体基因组、炎症分子以及与 HIV 相关的多种激酶的反式激活,另外还发现姜黄素可以增强传统治疗药物的效果,并将其副作用降至最低。徐建泓等^[38]研究发现莪术油滴眼液体内抗菌和抗病毒作用较强,但体外作用较弱,体外抑制 HSV-1 和 3 型腺病毒(ADV-3)的 MIC 均为 64 μg/mL,体内抑

制金黄色葡萄球菌感染的最低质量浓度为 2 mg/mL, 治疗 HSV-1 感染兔眼结膜炎的最低质量浓度为 1 mg/mL, 具有进一步开发为抗菌和抗病毒性眼结膜炎 (COVID-19 可致结膜炎) 外用药物的前景。

1.3 抗病毒的临床应用

温郁金药用历史悠久, 安全有效的挥发油等多类活性成分显示出良好的抗病毒作用, 以药材温郁金为原料的醒脑静注射液、安宫牛黄丸、抗病毒口服液, 以药材温莪术为原料的莪术油注射液等中药制剂已经积累了大量的临床使用经验, 其应用范围广泛, 可用于治疗上呼吸道、下呼吸道和其他疾病, 适用人群涵盖成人和儿童。

1.3.1 上呼吸道疾病 莪术油注射液对改善上呼吸道感染症状疗效显著, 与化学药利巴韦林相比, 莪术油注射液的总有效率 (93.8%) 明显高于利巴韦林的总有效率 (80.0%, $\chi^2=6.63$, $P<0.05$)^[39]; 与化学药病毒唑相比, 莪术油注射液的总有效率 (96.87%) 明显高于病毒唑的总有效率 (78.8%, $\chi^2=10.43$, $P<0.01$)^[40]。无毒副作用, 是目前较理想的抗病毒中药^[39-40]。抗病毒口服液治疗改善上呼吸道感染的症状疗效较好, 但研究发现联合利巴韦林或氨酚黄那敏颗粒对上呼吸道感染的症状治疗效果更优, 值得临床推广^[41-42]。醒脑静注射液治疗小儿上呼吸道感染合并发热的患儿退热迅速, 疗效较好, 不过联合利巴韦林疗效更优^[43-44]。

1.3.2 下呼吸道疾病 莪术油注射液对下呼吸道疾病有显著治疗效果, 且研究发现治疗小儿毛细支气管炎、病毒性肺炎等分别联合炎琥宁注射液、奥司他韦等制剂, 能改善临床症状、缩短病程, 可作为临床治疗抗病毒感染的有效药物^[45-46]。对于重症肺炎相关高热患者, 在常规治疗基础上用醒脑静注射液辅助治疗, 可以在急性期内更明显地降低白细胞、体温及急性生理和慢性健康状况评分 II (APACHE II)、升高血小板计数, 效果较好^[47]。而且, 醒脑静注射液在辅助呼吸机相关性肺炎 (VAP) 综合治疗中, 可以抑制过度的炎症反应, 有助于减弱 VAP 后继发多脏器功能损害, 改善 VAP 的预后^[48]。

1.3.3 其他疾病 李艳青等^[16]通过观察莪术油注射液治疗 400 例病毒性疾病 (上呼吸道感染 202 例、肺炎 75 例、脑炎 40 例、肠炎 56 例、腮腺炎 18 例、心肌炎 9 例), 疗效满意。莪术油注射液能使许多病毒性疾病的症状和体征迅速缓解、病程明显缩短且价格便宜、药物来源广泛。徐建泓等^[38]研究证实莪

术油滴眼液体外抗菌和抗病毒作用较弱, 但体内抗菌和抗病毒作用较强, 具有进一步开发为抗菌和抗病毒性眼结膜炎外用药物的前景。

2 温郁金治疗 COVID-19 的可能作用机制

2.1 抗 COVID-19 的可能作用机制

2.1.1 通过抑制病毒 NP 蛋白从而抗 COVID-19 的可能作用机制 李玲^[30]发现莪术油可以影响病毒的侵入和复制, 抑制病毒 NP 蛋白表达、减少病毒粒子。质谱数据分析, 吉马酮能够下调 H1N1 流感病毒诱导产生的抗原肽转运蛋白 1 (TAP1) 表达来负调控固有免疫应答, 初步揭示了吉马酮抗 H1N1 流感病毒的作用机制, 为吉马酮在抗流感病毒的临床应用开发方面提供了一定的理论支持。赖艳妮^[49]通过综合运用系统药理学研究证实莪术 (温郁金为其基原) 的抗流感有效成分可能主要是通过调控磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、酪氨酸激酶 (Jak)-转录因子 (STAT) 信号通路等通路来达到抗流感病毒的效果。莪术中有有效成分与流感病毒蛋白靶点 (NA、PB2、NP) 及炎症相关蛋白靶点 (p38MAPK、TNF- α 及 COX-2) 具有一定的相互结合作用和抑制效应, 其抗流感病毒作用是多靶向的, 且筛选出来的候选小分子化合物均对靶标表现出不同程度的抑制活性。体外细胞实验进一步证实了莪术有效成分双去甲氧基姜黄素和姜黄素是通过抑制神经氨酸酶的活性来达到抑制流感病毒复制作用的。

2.1.2 通过直接灭活病毒从而抗 COVID-19 的可能作用机制 Yang 等^[34]通过使用姜黄素来制备均匀稳定的具有抗病毒特性的银纳米颗粒 (AgNPs), 对呼吸道合胞病毒感染有高效的抑制作用, 且对宿主细胞无毒性。其机制研究^[34]表明, AgNPs 可直接灭活呼吸道合胞病毒, 从而阻止其感染宿主细胞, 是一种很有前途的新型呼吸道合胞病毒高效杀菌剂。

2.1.3 通过抑制相关炎症分子从而抗 COVID-19 的可能作用机制 Prasad 等^[37]研究发现姜黄素能抑制 HIV1 受体基因组、炎症分子 (IL、TNF- α 、NF- κ B、COX-2) 以及与艾滋病相关的多种激酶的反式激活, 包括酪氨酸激酶、蛋白激酶 1、丝裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 C、细胞周期蛋白激酶等, 另外还发现姜黄素可以增强传统治疗药物的效果, 并将其副作用降至最低。Mazumder 等^[50]发现姜黄素对 HIV-1 整合酶有抑制作用, 这提示姜黄素可以作为开发 HIV-1 整合酶抑制剂的先导化合物。COVID-19 爆

发初期,发现洛匹那韦、利托那韦等抗艾滋病药可有效治疗 COVID-19,因此,推测姜黄素可能抑制 COVID-19,其机制可能为抑制相关炎症分子。

2.2 抗肺纤维化的可能作用机制

COVID-19 患者肺部纤维化较严重,其病因病机以“瘀”贯穿疾病始终,西医无明确有效的治疗手段^[51]。活血化瘀药治疗肺纤维化以其副作用小、抗肺纤维增生的作用正受到临床的重视^[52]。温郁金是历代行气活血、化瘀止痛之良药,研究其治疗 COVID-19 患者肺部损伤恢复情况对 COVID-19 的临床治疗具有重要意义。研究表明温郁金具有较好的抗血栓形成和抑制血小板聚集、调节血液流变学、抗肝纤维化、抗肿瘤等药理作用。实际上“瘀”在 COVID-19 早期即已形成,而温郁金在早期即可发挥抗病毒及抗肺纤维化作用,缓解患者肺损伤程度,从而提高患者愈后的生活质量。

温郁金能抑制转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 可能是其抗肺纤维化的作用机制。李晨曦^[53]发现莪术醇、姜黄素能有效调节肺纤维化相关因子: TGF- $\beta 1$ 、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、胶原蛋白-III (collagen-III) 的表达,降低细胞外基质以及胶原纤维沉积,缓解博来霉素诱导的小鼠肺纤维化;促进自噬相关蛋白 LC3B-II、Beclin1 的表达,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,可能是其缓解肺纤维化的重要信号转导机制之一。刘洋^[54]也得出相同的结

论,姜黄素、莪术醇能减少人胚肺成纤维细胞(HLF)的 α -SMA 表达,具有降低 HLF 细胞胶原合成的作用;可增加 HLF 细胞自噬小体形成,提高自噬相关蛋白 LC3B-II、Beclin1、ATG7 表达,具有激活 HLF 细胞自噬的作用。姜黄素、莪术醇激活自噬可能是其减少 HLF 细胞胶原合成的机制之一。王英豪等^[55-56]研究发现莪术能有效抑制博来霉素引起的肺纤维化形成,减少肺组织细胞过度凋亡,从而延缓肺纤维化进程。孙增涛等^[57]证实黄芪莪术合剂具有显著抑制博来霉素致大鼠肺纤维化的作用,抑制 TGF- $\beta 1$ mRNA 的表达是其可能的机制之一。夏泉等^[33]以流感病毒和小鼠感染呼吸道合胞病毒肺炎模型,观察了莪术油体外和胃肠给药的抗病毒作用,莪术油能有效治疗呼吸道合胞病毒肺炎小鼠,且抑制其病毒性肺病变的发展。

温郁金治疗 COVID-19 的可能机制见图 1。

3 结语与展望

目前,COVID-19 全球疫情形势依然较为严峻,形势不容乐观,但欣慰的是通过我国临床实践,中西医结合治疗切实可缩短病程,治愈人数不断增加,并提高了治愈率。

现代研究表明,温郁金具有抗病毒、抗血栓、调节血液流变学、抗肺纤维化等药理作用,其抗病毒的主要活性成分为挥发油类、姜黄素类等,对流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、HIV 等病毒均

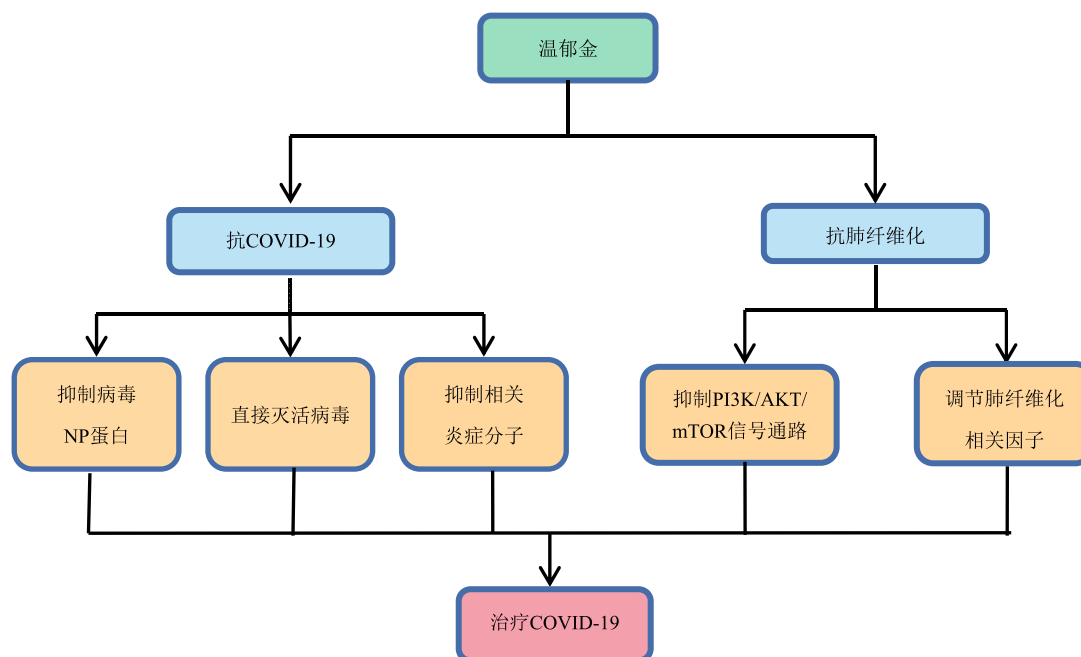


图 1 温郁金治疗 COVID-19 的可能机制

Fig. 1 Possible mechanism of *Curcuma wenyujin* against COVID-19

有抑制作用,但目前尚无单独使用温郁金抗冠状病毒的研究报道。通过分析 COVID-19 的病因、病机、病位等发现,药材温郁金归肝、心、肺经,药材温莪术归肝、脾经,可直达其病变经络。COVID-19 患者肺部纤维化较严重,其病因病机以“瘀”贯穿疾病始终,西医无明确有效的治疗手段。温郁金是历代行气活血、化瘀止痛之良药,可缓解患者肺损伤程度。温郁金对 COVID-19 重症患者可能具有潜在的治疗作用,例如国家或地方 COVID-19 诊疗方案中的推荐用药安宫牛黄丸、醒脑静注射液、莪术油注射液均是以温郁金为原料药的中药制剂,现用于 COVID-19 重症患者临床治疗。也可在其预防或早期发挥其“化瘀”作用,防止症状进一步加重或减轻其肺部损伤;在疾病恢复期进一步发挥其“化瘀”作用,缓解其肺部损伤,提示温郁金可用于 COVID-19 患者治疗的全过程。

通过总结温郁金抗病毒的作用机制研究,发现其治疗 COVID-19 机制可能是通过抑制病毒 NP 蛋白,调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,直接灭活病毒,抑制相关炎症因子,抗肺纤维化等途径实现;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,提升机体免疫力以及改善患者的肺功能损伤程度等方面发挥作用,且无激素类药物的不良反应。后期可通过温郁金体外研究,验证其是否具有抗 SARS-CoV-2 作用;若其抗 SARS-CoV-2 作用显著,再进一步验证以上治疗 COVID-19 机制的推测,以期为进一步挖掘温郁金药理作用及其机制研究提供理论依据,也为临床治疗 COVID-19 及其患者肺部损伤和后续相关药物研发提供参考依据。

参考文献

- [1] 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]. 中草药, 2020, 51(5): 1159-1166.
- [2] 李思聪,冯祥,毕磊,等. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案中成药选用分析与药理研究进展 [J/OL]. 中药材, [2020-02-29]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/44.1286.r.20200302.1359.005.html>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [S]. 2020.
- [4] 唐甄权. 药性论 [M]. 合肥: 安徽科技出版社, 1982.
- [5] 郭海朋,胡润淮,邵青松. 温郁金的道地性研究 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37(17): 7993-7994.
- [6] 方露敏,黄真. 温郁金的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(9): 1998-2000.
- [7] 袁玮,秦宇雯,姜程曦,等. 温郁金、温莪术、片姜黄饮片的炮制工艺沿革及现代研究 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1192-1200.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [9] 尹国平,张清哲,安月伟,等. 温郁金化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 354-360.
- [10] Huang H, Zheng C, Chen G, et al. Sesquiterpenoids from *Curcuma wenyujin* dreg and their biological activities [J]. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(10): 1612-1616.
- [11] 苗青,丛晓东,王冰,等. 新型冠状病毒感染的肺炎的中医认识与思考 [J]. 中医杂志, 2020, doi: 10.13288/j.11-2166/r.2020.04.003.
- [12] 任培华,李振球,朱汉平,等. 基于“温疫理论”探讨新型冠状病毒肺炎的中医证治规律 [J/OL]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, [2020-03-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1282.N.20200227.1810.002.html>.
- [13] 王凤霞,张云,刘可春. 基于《伤寒论》理法方药理论浅谈新冠肺炎防控策略 [J/OL]. 山东科学, [2020-03-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1188.N.20200220.1205.002.html>.
- [14] 肖党生,方辉,杨介钻. 探讨新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎重症患者的中医治疗原则和方剂 [J/OL]. 中医临床研究, [2020-03-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5895.R.20200220.0747.004.html>.
- [15] 马玲. 莪术油葡萄糖注射液治疗呼吸道病毒性感染 85 例分析 [J]. 安徽医药, 1999(2): 3-5.
- [16] 李艳青,周跃林. 莪术油注射液治疗病毒性疾病 400 例 [J]. 安徽中医临床杂志, 1998(1): 3-5.
- [17] 贾庆文,张秋红,刘伶,等. 抗病毒口服液质量标准的研究 [J]. 山东医药工业, 2002(3): 3-4.
- [18] Yin G, Li L, Zhang Q, et al. iNOS inhibitory activity of sesquiterpenoids and a monoterpene from the rhizomes of *Curcuma wenyujin* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(10): 2161-2169.
- [19] Huang H, Zheng C, Mo Z, et al. Antibacterial sesquiterpenoids from the petroleum ether extract of *Curcuma wenyujin* dreg [J]. *Chem Nat Comp*, 2016, 52(3): 527-530.
- [20] Dong J, Shao W, Yan P, et al. Curcuminolide, a unique sesquiterpenoid with anti-inflammatory properties from *Curcuma wenyujin* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(2): 198-202.
- [21] 张红玉,张丽莎,张杰,等. 温郁金化学成分的研究 [J]. 中成药, 2016, 38(7): 1534-1537.
- [22] Dong J Y, Ma X Y, Cai X Q, et al. Sesquiterpenoids from *Curcuma wenyujin* with anti-influenza viral activities [J]. *Phytochemistry*, 2013, doi: 10.1016/j.phytochem.2012.09.008.
- [23] 王琰,胡文言,王慕邹. HPLC 法测定中药莪术中 3

- 种姜黄素的含量 [J]. 药学报, 1999, 34(6): 68-71.
- [24] Claeson P, Panthong A, Tuchinda P, *et al.* Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1993, 59(5): 451-454.
- [25] Masuda T, Isobe J, Jitoe A, *et al.* Antioxidative curcuminoids from rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(10): 3645-3647.
- [26] Park S Y, Kim D S. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from betamyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(9): 1227-1231.
- [27] 刘 妮, 孟以蓉, 张俊丽, 等. 姜黄素体外抗流感病毒 H1N1、H3N2 实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(9): 534-535.
- [28] 毛 鑫, 姚荣妹, 高英杰, 等. 抗病毒口服液治疗甲型 H1N1 流感病毒感染药效及机制探讨 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(9): 518-522.
- [29] 黄亚东, 项 琪, 李校堃, 等. 莪术油喷雾剂的研制及抗病毒作用的实验研究 [J]. 中药材, 2007, 30(3): 342-345.
- [30] 李 玲. 莪术油中三种主要活性物质抗 H1N1 流感病毒作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [31] 朱霁红, 王 宇. 抗病毒口服液在呼吸系统病毒性感染治疗中的临床价值 [J]. 按摩与康复医学, 2016, 7(1): 56-57.
- [32] 黄兴兰. 抗病毒口服液 (I) 治疗呼吸系统病毒性感染临床疗效观察 [J]. 药学与临床研究, 2010, 18(5): 471-473.
- [33] 夏 泉, 黄赵刚, 李绍平, 等. 莪术油抗流感病毒和呼吸道合胞病毒作用的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(3): 357-358.
- [34] Yang X X, Li C M, Huang C Z. Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(5): 3040-3048.
- [35] 闫 琪, 孙 非, 刘建伟, 等. 莪术油抑制呼吸道病毒感染有效浓度的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(3): 267-268.
- [36] 刘建伟. 莪术油口服剂型抗呼吸道病毒药效学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [37] Prasad S, Tyagi A K. Curcumin and its analogues: A potential natural compound against HIV infection and AIDS [J]. *Food Funct*, 2015, 6(11): 3412-3419.
- [38] 徐建泓, 孙爱华. 莪术油滴眼液体内外抗菌和抗病毒作用的药效学研究 [J]. 微生物学杂志, 2008, 28(2): 77-81.
- [39] 林梅花. 莪术油注射液治疗小儿急性上呼吸道感染 80 例疗效观察 [J]. 右江医学, 2011, 39(2): 189.
- [40] 唐 磊. 莪术油葡萄糖注射液治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2000(6): 560.
- [41] 于春丽. 抗病毒口服液联合氨酚黄那敏颗粒治疗小儿上呼吸道感染的疗效分析 [J]. 中外女性健康研究, 2016(16): 175.
- [42] 袁秋丽. 抗病毒口服液联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 北方药学, 2017, 14(11): 106-107.
- [43] 陈国栋, 汪沛沛, 胡志峰. 醒脑静治疗急性上呼吸道感染的疗效观察 [J]. 辽宁医学院学报, 2012, 33(6): 532-533.
- [44] 牛景凤. 利巴韦林联合醒脑静治疗小儿上呼吸道感染合并发热 20 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(20): 85.
- [45] 王文正. 莪术油注射液与炎琥宁注射液对小儿毛细支气管炎的疗效观察 [J]. 中外医疗, 2007(19): 17.
- [46] 赵国荣, 林秋荣, 卓志强. 莪术油葡萄糖注射液治疗儿童麻疹并支气管肺炎疗效观 [J]. 医学理论与实践, 2002(7): 815.
- [47] 钱秦娟, 张慧智, 董 宏. 醒脑静注射液治疗肺炎相关高热的临床疗效观察 [J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(10): 1430-1431.
- [48] 余应喜, 汪 飞, 周发春. 醒脑静注射液对呼吸机相关性肺炎患者免疫因子和临床预后的影响 [J]. 激光杂志, 2009, 30(5): 90-91.
- [49] 赖艳妮. 基于系统药理学的莪术有效成分抗流感病毒的物质基础研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [50] Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1995, 49(8): 1165-1170.
- [51] 肖庆龄, 谌晓莉, 朱启勇, 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.
- [52] 邱颂平. 活血化痰药治疗肺纤维化之思考 [J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(4): 8-10.
- [53] 李晨曦. 益肺散结方部分组分激活自噬干预小鼠肺纤维化的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [54] 刘 洋. 莪术主要成分激活自噬干预 HLF 细胞胶原合成的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [55] 王英豪, 杨素芳, 周春权, 等. 三棱和莪术对肺纤维化大鼠肺组织细胞凋亡的影响 [J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(4): 28-30.
- [56] 王英豪, 林静瑜, 周春权, 等. 破血化痰药三棱莪术对大鼠肺纤维化干预作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 188-189.
- [57] 孙增涛, 刘恩顺, 封继宏, 等. 肺纤维化模型大鼠肺组织中转化生长因子 $\beta 1$ 及转化生长因子 $\beta 1$ mRNA 的表达及黄芪莪术合剂的干预效应 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(14): 2645-2647.