

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

新冠肺炎患者救治及康复中的中药治疗思考

尤本明, 王忠壮 (海军军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

[摘要] 根据近期揭示的新型冠状病毒感染的肺炎的病理改变, 基于国家医保政策及中药专业实践, 建议临床救治中尽早使用活血化瘀类中药以保护呼吸膜及呼吸道, 使用以百令片(胶囊)为代表的虫草菌发酵制剂来抑制细胞因子风暴, 以减轻肺纤维化及肾损害。

[关键词] 新冠肺炎; 救治; 细胞因子风暴; 活血化瘀类药物; 百令片(胶囊); 虫草菌发酵制剂

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)02-0101-04

[DOI] [10.3969/j.issn.1006-0111.202003061](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.202003061)

Traditional Chinese medicine in the treatment and rehabilitation for Coronavirus Disease 2019

YOU Benming, WANG Zhongzhuang (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Based on national health insurance policy, traditional Chinese medicine (TCM) clinical practice and newly revealed pathological changes in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), the early TCM utilization was recommended to promote blood circulation and protect respiratory system. The fermented Ophiocordyceps powder preparations (Bailing tablets or capsules) are the top choice to inhibit the cytokine storm, relieve lung fibrosis and kidney damage.

[Key words] Coronavirus Disease 2019; clinical treatment; cytokine storm; traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and resolving stasis; Bailing tablets or capsules; fermented Ophiocordyceps powder preparations

2020年初, 新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染的肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)在湖北武汉爆发, 所致疫情的控制和患者的救治已经持续了两个多月, 从疫情爆发之初的混乱, 到各地医疗队援汉抢救重症患者, 方舱建设后对轻症患者的有效隔离, 救治工作逐渐有序进行, 而后期病理解剖的加入, 更是给临床救治以巨大助力。目前, 救治轻症患者的方舱医院陆续被休舱, 抗疫重心转向重症及危重症患者。基于国家医保政策及笔者的中药学专业实践, 探讨活血化瘀类和虫草菌发酵制剂两类中药在 COVID-19 患者救治及康复中的作用, 以期为国内外同类患者的救治提供支持。

1 患者的典型临床症状与病理改变

1.1 临床表现

以发热、干咳、乏力为主, 少数患者有咽痛、腹

泻。病毒攻击、细胞因子风暴和缺氧导致重症患者出现呼吸困难和/或低氧血症, 部分患者病情急剧恶化, 快速出现急性呼吸窘迫综合征、难以纠正的代谢性酸中毒、脓毒症休克和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等而死亡。

1.2 肺及肾的病理改变

随着病理分析渠道的逐步拓展, 华中科技大学刘良等人实施遗体解剖、临床穿刺组织活检, 还有深圳市第三人民医院、无锡市人民医院的活检肺移植手术的危重症新冠肺炎患者的全肺, 都揭示出肺及肺外的病变, 以下简单列出与此文后续讨论相关的肺部和肾脏的病理改变。

1.2.1 肺脏

呈不同程度实变。少数肺泡过度充气、肺泡隔断裂或囊腔形成。肺泡腔内见浆液、纤维蛋白性渗出物(部分出现机化)及透明膜形成; II型肺泡上皮细胞显著增生, 部分细胞脱落。肺泡隔血管充血、水肿, 可见单核和淋巴细胞浸润及血管内透明血栓形成。肺组织灶性出血、坏死, 可出现出血性梗死。肺间质纤维化。肺内支气管黏膜部分上皮脱

[作者简介] 尤本明, 主管药师, Email: bmyoush@126.com

[通讯作者] 王忠壮, 教授, 研究方向: 中药临床应用, Email: wzz6426@sina.com

落,腔内可见黏液及黏液栓形成。

1.2.2 肾脏

肾小球球囊腔内见蛋白性渗出物,肾小管上皮变性、脱落,可见透明管型。间质充血,可见微血栓和灶性纤维化。

1.3 细胞因子风暴

细胞因子是由免疫细胞(单核/巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞等)和某些非免疫细胞(内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞等)经刺激合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质,能调节固有免疫和适应性免疫应答,适宜水平的细胞因子可抑制病毒复制和传播,但过高水平的细胞因子会加剧细胞、组织和器官的损伤。

临床观察发现,相对于轻症患者,重症监护 COVID-19 患者血浆中存在更高水平的炎性细胞因子,如白细胞介素 IL-1 β 、IL-6、IL-17 及 TNF- α ; COVID-19 患者外周血白细胞计数和淋巴细胞比例下降,CD4⁺及 CD8⁺T 细胞计数显著下降,但活化细胞比例明显上升,这些免疫细胞也可能参与了机体的炎症反应。SARS-CoV-2 感染人体后,迅速激活炎症性 T 细胞和炎症性单核巨噬细胞,通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-6 等炎性细胞因子,形成炎症风暴,导致严重肺部免疫损伤,并累及免疫系统、循环系统、心脏、肝脏、肾脏、小肠等。

2 治疗

西医立足抗病毒和针对肺炎临床症状进行对症或支持治疗,中医基于辨证抗瘟疫,各有特色。

2.1 西医治疗

通常采取抗病毒治疗[使用 α 干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹(上海使用羟氯喹)、阿比多尔等]、对症治疗、新康复者血清治疗、免疫治疗(利用免疫抑制剂托珠单抗针对 IL-6 升高者,还可使用糖皮质激素甲泼尼龙)和其他治疗措施(血必净和肠道微生态制剂),如呼吸支持、循环支持、肾功能衰竭和肾功能替代治疗、血液净化治疗(针对细胞因子风暴)等。

2.2 中医治疗

采用辛温解表之法温散、透寒邪,通过芳香避秽化浊治疗湿邪,同时调理脾胃来针对寒湿疫。根据患者的体质、病情、当地气候特点等,辨证施治。

对医学观察期临床表现为“乏力伴胃肠不适”者,给予藿香正气制剂;“乏力伴发热”者服用金花清感颗粒、连花清瘟制剂、疏风解毒制剂、防风通圣丸。

临床治疗期各型都可使用清肺排毒汤。轻型分为寒湿郁肺证、湿热蕴肺证,各推荐一个处方;普通型分为湿毒郁肺证、寒湿阻肺证,也各推荐一个处方;重型分为疫毒闭肺证、气营两燔证,亦各推荐一个处方,还推荐了中药注射液喜炎平、血必净、热毒宁、痰热清、醒脑静,可联合汤剂使用;危重型,内闭外脱证推荐人参、黑顺片、山茱萸煎液送服苏合香丸或安宫牛黄丸,并推荐了中药注射液血必净、热毒宁、痰热清、醒脑静、参附、参麦、生脉等,可与汤剂联用。

恢复期分为肺脾气虚证和气阴两虚证,各推荐一个处方。

本次抗疫战争中,中医药参与救治取得了很好的效果,得到党中央、中纪委、国家卫健委、国家中医药管理局的肯定,并多次发文推广。专业方面,自 2020 年 1 月 22 日《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案(试行第二版)》开始提倡中医辨证施治;1 月 29 日,钟南山院士呼吁:“中医一开始就要介入,别到最后不行了才找中医”;2 月 11 日,中纪委官网罕见跨界发声,力挺中医。清肺排毒汤、透解祛瘟颗粒、藿香正气制剂、连花清瘟制剂、血必净注射液等一批中药成为明星药品,中医药在轻症患者中抑制病情恶化,促进核酸转阴;在重症、危重症患者中抑制病情加重、挽救生命、减少死亡、促使病情向轻症转归,对不同程度患者都取得不俗疗效。

3 用药思考

COVID-19 患者的临床表现、影像学改变、生化指标变化及病理改变都表明,人体免疫系统与病毒作战后的炎性渗出对呼吸膜及气道的阻碍是呼吸抑制的主要原因;而免疫反应过度带来的细胞因子风暴则是对肺、肾、心脏、血管、肝等产生损害使得病情突然加重,以致多脏器衰竭的主要原因。因此,及时清除炎性渗出;干预免疫过激反应,成为临床治疗的关注重点。如何利用中药达成上述两点就成为笔者关注之处,故推荐在 COVID-19 患者的早期救治、整个救治过程及康复中,使用活血化瘀类和虫草菌发酵制剂两类中药。

3.1 活血化瘀药物的应用

正常情况下,氧气从肺泡向血液弥散,依次经过肺泡内表面的液膜、肺泡上皮细胞(单层)膜、肺泡与肺毛细血管之间的间质、毛细血管的内皮细胞膜等 4 层膜(呼吸膜)。从前述病理改变中可以看出,支气管被黏液和出血渗出物覆盖;肺泡内、肺泡上皮细胞内、肺泡间隔、毛细血管内都有炎性渗

出,细胞坏死、脱落,出血,炎性细胞间质浸润,肺间质纤维化,说明气道不通畅,呼吸膜换气也深受影响。利用活血化瘀药物早期干预,应尽早、尽快将炎性渗出物清除,保持呼吸膜及气道畅通,避免出现这些晚期病理后果,显得非常重要。

在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[1]中,不论西医,还是中医治疗 COVID-19 患者的方案里都提到血必净注射液,尤其是中医在重症、危重症(内闭外脱证)中都提及使用该药品。它由红花、赤芍、川芎、丹参、当归五味活血化瘀类中药组方,清热凉血,化瘀解毒。用于温热类疾病,症见发热、喘促、心悸、烦躁等瘀毒互结证;适用于因感染诱发的全身炎症反应综合征;也可配合治疗多器官功能失常综合征的脏器功能受损。它在 COVID-19 患者的治疗中,实际上主要发挥化瘀解毒作用,通过活血化瘀,打扫人体免疫系统与病毒作战的战场:通过清理被免疫细胞吞噬和分解的病毒残渣、抗原抗体复合物、炎性渗出物,既可避免过激的全身炎症反应,又可保持呼吸膜气体交换的畅通,病情不至于发展到细胞因子风暴和呼吸抑制阶段而出现溺水样被活活憋死的惨剧,这也是经中医治疗后,可以保持病情稳定,较少向重症及危重症发展,避免症状急剧恶化的主要原因之一。

因此,在 COVID-19 患者的治疗中,活血化瘀中药的使用非常有意义,安全性较高的三七制剂、三七总皂苷制剂血栓通和血塞通、丹参制剂、西红花等中药在患者的救治和后期的康复中都有应用价值。

3.2 冬虫夏草及虫草菌发酵制剂的应用

3.2.1 冬虫夏草

冬虫夏草为线虫草科冬虫夏草菌 *Ophiocordyceps sinensis* (Berk.) G.H.Sung, J.M. Sung, Hywel-Jones & Spatafora 侵染蝙蝠蛾科 Hepialidae 幼虫而形成的幼虫尸体与真菌子座的复合体。2015年版《中国药典》对其记载^[2]:甘,平。归肺、肾经。补肾益肺,止血化痰。用于肾虚精亏,阳痿遗精,腰膝酸痛,久咳虚喘,劳嗽咯血。其临床应用集中于中医所说的肺肾疾病,笔者推荐在 COVID-19 患者的治疗和恢复期复健中使用,青海省及省内玉树州杂多和囊谦县、果洛甘德、黄南州等地都为武汉疫情捐赠了冬虫夏草,但因为其价格较高而小众,利润空间大而造假手段多样,现在有经济性更好的虫草菌发酵制剂可以替代,故在此不予深入讨论。

很多人服用冬虫夏草是为了提高免疫力,但是很少有人了解,冬虫夏草还能抑制免疫力!芬戈莫

德系 1994 年日本学者自冬虫夏草中提取,并经结构改造后制成的免疫抑制剂,作用于淋巴细胞。用于器官移植、自身免疫疾病,不会引起广泛的免疫抑制。已被 FDA 批准用于复发型多发性硬化症患者,减少复发,延迟残疾进展,还被用于心脏衰竭和心律失常^[3]。目前,器官移植后,临床上将冬虫夏草与免疫抑制剂同用,可协同抗排异。

3.2.2 虫草菌发酵制剂

这个称呼来源于 2017 年国家医保药品目录中成药部分第 360 号,包括百令片(胶囊)等 6 种。2019 年国家医保目录:ZA09FA 补气养血剂,396 百令片(胶囊),397 金水宝片(胶囊)▲(标有“▲”的药品仅限参保人员门诊使用和定点药店购药时医保基金方予支付)。在这两版医保目录中,都属于医保乙类,医保适应证限器官移植抗排异、肾功能衰竭及肺纤维化。

百令片(胶囊)的原料药是冬虫夏草的真菌(冬虫夏草虫体断面白色的菌丝部分)经低温长时间液体深层发酵所得菌丝体的干燥品。中国科学院微生物研究所的学者于 2004 年揭示,冬虫夏草真菌与百令制剂的菌种中国被毛孢 *Cs-C-Q80* 的基因序列差别约为 2%,是同一菌种^[4]。2010 年 10 月 1 日实施的 2010 年版《中国药典》做了更正,百令制剂的原料改名为发酵冬虫夏草菌粉(*Cs-C-Q80*, 中华被毛孢)。同年 10 月 12 日,国家食品药品监督管理局颁布《国家药品标准(修订)颁布件》(批件号 ZGB2010-4),将百令片(胶囊)的原料发酵虫草菌粉更名为发酵冬虫夏草菌粉。这就将百令片(胶囊)与其他虫草菌发酵制剂的原料在药典和国家质量标准上做出了明确区分,金水宝制剂的原料是发酵虫草菌粉(蝙蝠蛾拟青霉 *Cs-4*)。

由于百令片(胶囊)原料是单一真菌成份,质量可控,没有冬虫夏草的细菌、霉菌、虫卵等病原体及重金属超标之虞,药品分类管理属于乙类 OTC 药品,也没有造假的隐忧,安全、有效、经济,临床主要用于呼吸科^[5-8]的慢阻肺、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺纤维化、肺结核、肺气肿、矽肺;肾内科^[9-12]的肾小球肾炎、系统性红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎、IGA 肾病、糖尿病肾病、慢性肾功能不全、肾衰竭、高血压肾损害、肾移植所致的肾功能损坏、肾病综合征等;器官移植科^[13-14]将其与免疫抑制剂配伍,用于器官移植抗排异反应,日剂量 6~12 g,平均 8 g。

百令片(胶囊)的 3 个医保适应证限定为:肺纤维化、肾衰竭和器官移植抗排异。这恰好覆盖了免

疫反应过度带来的细胞因子风暴及其对肺和肾的损害,非常适合所有 COVID-19 患者。尽早服用该药,能够通过调节人体免疫力,避免或减轻细胞因子风暴带来的病情急剧恶化,且能抗肺纤维化、抗肾衰竭,加速患者的康复。

百令片(胶囊)等 6 种虫草菌发酵制剂在菌种、原料药菌粉的生产、制剂的质量标准、剂型选择、临床应用的适应证等方面还是有很大区别的,目前得到临床认可的主要是百令片(胶囊)及金水宝制剂。

4 结论

综上,肺泡内炎性渗出液及透明膜形成,肺泡细胞和肺内气管及毛细血管上皮细胞损伤,肺纤维化都影响呼吸膜气体交换,导致呼吸抑制;细胞因子所致炎症风暴是病情急剧恶化及致死的主要原因,心脏、血管、肝脏、肾损害是多脏器衰竭的原因,中药活血化瘀类药物在保证呼吸膜和气道畅通方面能够发挥作用;而以百令片(胶囊)为代表的虫草菌发酵制剂,其医保限定的 3 个适应证:肺纤维化、肾功能衰竭、器官移植抗排异正好能覆盖 COVID-19 的主要病理改变,希望临床救治中给予重视,尽早使用这两类药物,既可避免病情突然急剧恶化,也有助于患者病情的早日转归。在这次疫情防控中,中医药的作用更加深入人心,必将促进中医药事业的良性发展,更好地造福百姓。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 国卫办医函〔2020〕184号. (2020-03-10) [2020-03-03].
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)2015年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 115.
- [3] 夏宝森, 李小康. FTY₇₂₀: 一个来源于冬虫夏草的新型免疫抑制剂[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(2): 79-81.
- [4] 魏鑫丽, 印象初, 郭英兰, 等. 冬虫夏草及其相关类群的分子系统学分析[J]. 菌物学报, 2006, 25(2): 192-202.
- [5] 苏勇, 魏卿, 蒋春华. BiPAP联合百令胶囊对COPD并发Ⅱ型呼吸衰竭患者血气指标和心肺功能的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(7): 838-843.
- [6] 章秀, 刘丽华, 张艳红. 百令胶囊对肺肾两虚型COPD的疗效观察[J]. 现代医院, 2019, 19(7): 1069-1071.
- [7] 王丽峰, 张春芳, 田霞, 等. 百令胶囊对频繁发作COPD病人免疫功能和肺功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(4): 388-390, 393.
- [8] 欧阳细瑜. 百令胶囊联合依达拉奉对慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能、抗氧化功能及相关因子水平的影响[J]. 中国当代医药, 2019, 26(22): 154-156.
- [9] 于文会, 段书众, 于再学, 等. 氯沙坦钾片联合百令胶囊治疗慢性肾脏病的临床研究[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(10): 1136-1139, 1148.
- [10] 程新, 于国俊, 胡江平. 活血化瘀方联合百令胶囊治疗早期糖尿病肾病的疗效[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(1): 51-54.
- [11] 陈利涛. 百令胶囊、黄葵胶囊联合治疗慢性肾小球肾炎的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(8): 53-54.
- [12] 孙胜奎, 范银燕, 左丽娜, 等. 百令胶囊结合丹参多酚酸盐对糖尿病肾病Ⅳ期老年患者肾功能和血糖情况影响分析[J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2400-2403.
- [13] 谢放, 王璐, 陈德喜, 等. 他克莫司联合百令胶囊对肝移植术后患者空腹血糖和肾功能的影响[J]. 中国医药, 2019(7): 1032-1035.
- [14] 孙明, 杨宇如, 卢一平, 等. 百令胶囊在肾移植术后应用的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(9): 808-810.

[收稿日期] 2020-03-10 [修回日期] 2020-03-15

[本文编辑] 李睿旻