

凉血活血法防治新型冠状病毒肺炎的中医理论分析与治验

王国玉¹ 岳淼² 张伟³ 贾新华³ 颜敏² 刘云²

(1.山东中医药大学,山东济南250014;2.山东省胸科医院,山东济南250101;
3.山东中医药大学附属医院,山东济南250011)

摘要 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)可归属于中医学“疫病”范畴。基于既往时疫特点及《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中病理结果,我们认为血瘀、血热是COVID-19的重要病机,贯穿疾病始终,在重症、危重症患者中起到关键作用,同时存在“热(火)、寒、湿、毒、痰、滞、结、瘀、燥、虚”等中医病机变化。临床观察发现COVID-19危重症患者多存在凝血功能障碍,且多见肺络受损、血行瘀滞等病机变化,早期应用凉血活血法,对纠正凝血障碍、改善临床症状、防止疾病进一步向危重症发展起到重要作用。

关键词 新型冠状病毒肺炎;血瘀;血热;清热凉血;活血祛瘀;中药复方

中图分类号 R259.631.4 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)01-0046-04

基金项目 山东省人民政府“泰山学者”建设工程专项经费资助项目(ts201712096);山东省重大科技创新工程项目(2020SFXGfy04-1)

2019年冬季,新型冠状病毒肺炎(COVID-19,简称新冠肺炎)疫情暴发,中医药在抗击疫情中发挥了重要作用。山东省胸科医院自疫情发生以来,作为山东省省级定点救治医院,承担了驻济南省部属医院确诊病例及德州、泰安、淄博三地市确诊病例的集中临床救治工作。山东省胸科医院中医科积极参与临床一线救治,中西医密切合作,辨证论治,分类施策,做到了中医药早介入、全覆盖、全过程使用。

临床以国家诊疗方案为基础,灵活采用芳香化浊、宣畅气机、清肺健脾利湿、清气凉血等治则治法,一人一方,因人而异,取得了良好疗效。现将清热凉血、活血化瘀方法在新冠肺炎救治工作的作用分析总结如下。

1 新冠肺炎的中医认识及临床表现

新冠肺炎可归属于中医学“疫病”范畴。《温病条辨》记载:“温病者,有风温,有温热,有温疫,有温

- [8] 潘磊,夏孟蛟,李蒙丽,等.营卫不和与肿瘤的发生发展[J].中华中医药杂志,2019,34(1):47.
- [9] 吴深涛,章清华,刘弘毅,等.内毒蓄损与“生生之气”失衡——现代病证的核心机制[J].中医杂志,2016,57(23):1985.
- [10] 孙春霞,李德辉.从调和营卫论治晚期肿瘤恶病质[J].湖南中医杂志,2017,33(8):142.
- [11] 朱光海,郭利华.基于“脾胃内伤,百病由生”理论探讨顾护脾胃对肿瘤患者之重要性[J].中国中医药信息杂志,2019,26(4):127.
- [12] 李虹,彭世云,赵晓玲,等.柴胡桂枝汤抑癌效果研究[J].中医药学报,1998,26(1):3.
- [13] 孟彦彬,王文军,吴新辉.柴胡桂枝汤的免疫调节作用的实验研究[J].陕西中医,2008,29(7):917.
- [14] 鲁玉强,杨欢.柴胡类经方治疗抑郁症的研究进展[J].光明中医,2017,32(17):2591.
- [15] 刘建丽,李艺,王亮开,等.105例原发性肝癌患者中医证候分布规律研究[J].新中医,2019,51(6):23.
- [16] 汤钊猷.癌症防控需“消灭+改造”的持久战——中西医结合值得期待[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):133.

第一作者:李元浩(1994—),男,硕士研究生在读,研究方向:肿瘤的中医防治。

通讯作者:郭利华,医学硕士,主任医师,博士研究生导师。1027751175@qq.com

收稿日期:2020-06-14

编辑:傅如海

毒,有暑温,有湿温,有秋燥,有冬温,有温症。”温病命名其实和季节密切相关,具备流行性、传染性等特点,属于急性传染病。吴又可在《温疫论》中云:“疫者,感天行之疠气也”,明确指出“疠气”是疫病的病因。王玉光等^[1]深入一线进行观察,认为新冠肺炎的病因以“湿邪”为主体,病位主要在上焦,核心病机为“湿、热、毒、瘀、虚”,并认为该病的发病存在阶段性规律,湿毒淫肺、壅肺、闭肺是贯穿全程的病理表现。苗青等^[2]认为新冠肺炎病位在肺,以肺为核心,旁涉中焦,与脾胃相关,除发热、胸闷气短等呼吸道症状外,多数患者还常伴有乏力倦怠、腹泻、大便不爽等脾虚湿滞的症状。

我们根据山东省胸科医院收治的COVID-19病人的临床资料,结合相关的临床报道,总结出COVID-19的病理因素有“湿、寒、毒、热”,这与王玉光等所提出的核心病机一致。山东省胸科医院收治的患者中,轻型和普通型占多数,在邪郁肺卫的表证阶段病邪解除即可痊愈,有部分病例病情进一步发展,由浅入深,由轻到重,可见肺胃热毒炽盛,肺气郁闭,燥热伤肺,肺络受损,血行瘀滞,或热结腑实,或痰浊闭滞甚至内闭外脱等病机变化,后期可出现肺胃之气阴耗伤或痰瘀阻滞肺络,属重症或危重症肺炎。所以我们认为,重症、危重症新冠肺炎患者在“湿、热、毒、瘀、虚”的病机基础上,还存在有“热(火)、寒、湿、毒、痰、滞、结、瘀、燥、虚”等中医病机变化。

2 血瘀、血热与新冠肺炎的相关性探讨

本次致病邪气属于“疫毒”范畴,其具体性质为湿毒。湿毒邪气易困于脾、肺,随着病程的不断进展,影响肺之宣降、脾之运化,致气机失常,气血津液运行不畅,则化生湿浊、瘀血等病理产物,影响气血的生成并进一步使气机阻滞加重,日久郁而化热。湿为阴邪,易伤机体阳气,随病程不断进展可致阳损及阴,伤及血分,热入血脉,耗伤营气、津液,使血液运行不畅而化瘀,故重症患者多在发病一周后表现为呼吸困难和/或低氧血症。严重者伤及血分,血热炽盛,可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒血症休克、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。

血瘀、血热的形成来自以下几个方面:一方面是患者自身基础性疾病,如心脑血管疾病等,其病机为本虚标实,气虚血瘀为主,大多数患者处于高凝状态,有形成血栓的风险^[3];另一方面是患者为高危风险或相对易感人群,如正处于妊娠期的患者

及肥胖人群(身体质量指数 $>30\text{ kg/m}^2$),这类人群免疫力较低,同时其血液处于高凝状态,易形成血栓^[4-5];此外,临床对重症、危重症患者会运用糖皮质激素、抗生素或抗病毒药物干预,刘芬芬等^[6]认为糖皮质激素等药物的应用是动用肾阴,引水救火,而使人之真阴、真阳过度发越,而致阴虚火旺,耗伤阴血,气血不和。除此之外,通过对既往重症急性呼吸综合征(SARS)患者凝血功能指标的研究发现,SARS冠状病毒不仅可导致肺组织缺氧、变性,甚至坏死,而且会产生继发性高纤维蛋白血症,两者促进机体形成高凝状态或血栓,从而使患者病情加重,甚至死亡^[7],这对我们治疗新冠肺炎具有指导意义。

由此看来,本病是由“疫”邪发病,基本病机可以概括为湿、热、毒、瘀、虚。湿阻中焦,气机失畅,形成气滞,血液不行则血瘀,气血郁滞不行则化热,凝聚成毒;而血瘀和血热不仅仅是病理产物,同时也是一种新的病理因素,加重气机阻滞,从而致气虚。血热、血瘀虽然不是新冠肺炎的主要病因,但部分病例早期即可出现且贯穿疾病始终,能够导致严重的并发症和不良预后,对疾病发生发展过程产生重要影响,因此是本病的重要病机之一,针对血热、血瘀进行辨证论治十分必要。

3 凉血活血法在新冠肺炎治疗中应用的必要性分析

我们将《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(以下简称“七版方案”)中“中医治疗”部分的治则治法归纳为以下几种:早期轻症治以祛湿宣肺为主;逐渐化热者考虑从气分湿热论治;重症患者应以清热泻肺、凉血化瘀、气营两治为法;病情危重者,祛邪同时注意扶正。

“七版方案”中也介绍了新冠肺炎患者病理观察结果:肺泡隔充血、水肿,可见单核和淋巴细胞浸润及血管内透明血栓形成;心脏内部分血管内皮脱落、内膜炎症及血栓形成;肝血窦充血,汇管区见淋巴细胞和单核细胞浸润,微血栓形成;肾脏间质充血,可见微血栓和灶性纤维化^[8]。邹海等^[9]也推测COVID-19可通过增加炎症因子的表达,增强凝血级联反应,破坏凝血-纤溶系统的平衡,从而使机体进入高凝状态,促进血栓形成。可以推测,血液的高凝状态导致微循环中弥漫的微血栓形成,从而堵塞血管,造成了器官的功能衰竭。陈星等^[10]通过调查发现重症、危重症新冠肺炎患者出现D-二聚体升高,这提示冠状病毒有可能使机体形成广泛血栓而并发弥散性血管内凝血,继发性纤溶亢进。这与我

们临床观察总结的结果相一致:重症患者因温热或湿热病邪郁久化热,灼伤营分,损伤肺络,热毒血瘀,内闭心包,出现高热、烦躁、咳嗽、呼吸困难,舌质多见紫暗或深红,出现多器官功能障碍综合征或脓毒血症休克,重症、危重症患者存在凝血功能异常,血D-二聚体明显升高,纤维蛋白升高。

综上,笔者认为凉血活血法适用于新冠肺炎有痰中带血、吐血、衄血、发斑疹和舌红、绛红或暗红等血热证、血瘀证表现者,同时,对重型、危重型患者或自身有基础性疾病、高凝状态的患者应及时、早期使用,使凉血而不留瘀,气机调畅,有利于减缓疾病进展,降低转危率,促进病人痊愈。

4 凉血活血法治疗新冠肺炎的有效性及其作用机制

有研究表明,新冠肺炎患者病情的急剧恶化与炎症风暴有关。炎症风暴是机体对外界刺激产生的一种过激的免疫反应,进展迅速,死亡率高,易引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、弥漫性血管内凝血(DIC)、多器官功能障碍综合征(MODS)等全身组织损伤。感染后所致的过度免疫炎症失衡是致病致死的主要原因,同时也是引起凝血系统紊乱的重要原因^[11]。

血必净注射液是“七版方案”中建议在重症、危重症中使用的中成药,主要由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组成,具有活血化瘀、凉血解毒的功效。马月霞等^[12]报道了血必净注射液对甲型H1N1病毒感染重症肺炎小鼠的脏器保护作用;药理研究发现血必净中凉血活血药物可减少肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的分泌,有效减轻其所引起的炎症反应,从而减轻肺损伤^[13]。施烜等^[14]推测血必净注射液可能通过HIF-1、PI3K-Akt信号通路来干预新冠肺炎,减轻小鼠肺部炎症细胞浸润、水肿、瘀血、出血等病理改变,从而起到缓解机体炎症反应、抑制炎症因子的产生和炎症风暴形成的作用。清肺排毒汤在此次中医药抗击新冠肺炎疫情中取得了良好的效果,根据其药物组成可推测此方是由麻杏石甘汤、五苓散、小柴胡汤、橘枳姜汤等方剂组合而成。现代药理研究表明,麻杏石甘汤具有镇咳、祛痰、抗炎、平喘、解热、抗病毒、改善血液循环等作用^[15];枳橘姜汤具有祛痰、保护心肌缺血、抑制血栓形成等作用^[16],与麻杏石甘汤联合应用可有效增强祛痰效果并改善凝血功能障碍。

基于上述理论,我们对重症及危重症新冠肺炎患者在辨证论治的基础上,随证应用活血化瘀、凉血清营中药如生地、羚羊粉、桃仁、牡丹皮等,以解肺络热毒血瘀,改善血行障碍,取得了较好的临床疗效。

5 验案举隅

张某某,男,36岁。2020年2月12日入院。

因“发热1周”入院。患者1周前无明显诱因出现发热,体温最高38℃,伴咳嗽,咳白黏痰,无胸闷、憋喘,无头痛、头晕,未特殊处理。后因反复发热及有新冠肺炎患者接触史,于外院确诊后转入山东省胸科医院。入院时患者仍有发热、咳嗽、咳痰,可见痰中带血,饮食睡眠可,大小便正常,体重较前无明显下降。既往史:平素健康状况良好,无基础性疾病。体温37.1℃,心率100次/min,呼吸频率24次/min,血压135/88 mmHg,体重92 kg。双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。入院后予干扰素 α 注射液雾化吸入,连花清瘟颗粒、克力芝口服抗病毒,氨溴索注射液化痰,胸腺五肽增强免疫力等治疗。2月13日症见:无发热,咳嗽剧烈,痰中带血数口,为鲜红色痰血混合物,胸闷、憋气较前明显,头晕,下肢疼痛,明显乏力。纳眠一般,二便调。舌质暗红,舌体胖大,苔白厚腻,边有齿痕,脉弦涩。血沉39 mm/h,白细胞总数 $10.07 \times 10^9/L$,中性粒细胞79.9%,淋巴细胞13.5%,血浆D-二聚体0.55 ng/L,纤维蛋白原6.540 g/L。胸部CT示双肺多发团片状密度增高影,较前进展。急查血气分析示:pH 7.45,PCO₂ 38 mmHg,PO₂ 132 mmHg,钾3.3 mmol/L。诊断为新型冠状病毒肺炎重型,在上述治疗基础上加用止血药物,持续心电监护,加用血必净注射液以凉血活血、清热解毒。中医辨证:疫毒闭肺证。治法:利湿化浊清热,凉血活血解毒。方选不换金正气散合三仁汤加减,处方:

姜半夏6 g,厚朴12 g,茯苓12 g,陈皮12 g,炙甘草9 g,苍术15 g,豆蔻9 g,砂仁6 g,炒苦杏仁10 g,薏苡仁30 g,通草15 g,藿香12 g,生姜9 g,草果9 g,炒槟榔9 g,贯众9 g,羌活12 g,独活12 g,柴胡15 g,前胡12 g,三七5 g,赤芍12 g。颗粒剂,水冲服,日1剂,分早晚2次服。

2月16日诊:患者因呼吸衰竭、咯血,转为危重症,无创呼吸机辅助通气治疗,中药继服,加用免疫球蛋白静滴以增强免疫力,巴曲亭止血,余治疗同前。

2月17日诊:患者仍有胸闷憋喘,活动后明显,剧烈咳嗽时可见痰中带血,体温最高37.8℃,纳一般,偶有胃脘部不适,眠可,大小便正常。舌质红,舌体胖大,苔白腻,边有齿痕。上方基础上加鸡内金15 g、炒麦芽20 g、莱菔子20 g。同时继续使用抗病毒、止血、增强免疫力等西药治疗,加用奥美拉唑

肠溶胶囊保护胃黏膜。

2月20日诊:患者体温下降,最高37℃,咳嗽较前减轻,咳白黏痰,未再见痰中带血,活动后稍感胸闷,无头痛头晕,无恶心呕吐,饮食睡眠尚可。复查凝血四项及D-二聚体正常,胸部CT示肺部炎症较前吸收,新冠病毒核酸检测阴性。舌质红,舌体胖大,苔白腻,边有齿痕,脉弦,上方继服。西医治疗停用止血药物,余治疗方案不变。

按语:本案患者为青年男性,既往无基础性疾病,但体型肥胖,感染新冠病毒后迅速发展为重症。结合脉证,总体看仍是湿疫致病,属疫毒闭肺证,但兼有血瘀之象,故治疗时除利湿化浊外,更应清热凉血、活血解毒。除应用中成药血必净注射液以凉血活血解毒外,另用中药汤剂化湿和胃、清利湿热、宣畅气机。方中苍术燥湿运脾,使湿去则脾运;半夏、厚朴行气除满,化湿和胃;陈皮味辛,理气和胃;豆蔻有芳香化湿、理气宽中之效,可畅达中焦气机以助化湿;薏苡仁淡渗利湿以健脾,使湿热从下焦而去;苦杏仁宣利上焦肺气,《温病条辨》中提到“肺主一身之气,气化则湿亦化”;通草可助理气除湿之功;藿香芳香化湿;加柴胡以退热,亦可疏散半表半里之邪;前胡降气化痰;草果、槟榔燥湿行气;羌活活共同祛风湿止痛,缓解患者下肢疼痛症状;三七具有“止血而不留瘀,化瘀而不伤正”之效;赤芍凉血活血散瘀,泄血分郁热。全方配伍具有宣上、畅中、渗下特点,主以利湿化浊、清热和胃,兼以凉血止血化瘀。服药后患者咳嗽咳痰、痰中带血较前明显改善,体温热势不高,但反复波动,活动后胸闷憋喘症状明显,咳甚则咯血,伴有胃脘部不适,结合患者舌脉,总体考虑这仍是湿疫的致病特点,反复发作,缠绵难愈,湿邪碍脾之运化致胃脘部不适,效不更方,在原方基础上加用鸡内金、炒麦芽行气健胃消食,莱菔子降气消食除胀。

6 结语

在本次对新冠肺炎患者的救治过程中,山东省胸科医院确诊病例的中药使用率达100%,且全程覆盖,通过分期辨证论治,并早期随症加入凉血活血药物,改善患者血凝异常,中西药联用,优势互补,有效预防了患者进一步向危重症的进展,值得临床参考。

参考文献

- [1] 王玉光,齐文升,马家驹,等.新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J].中医杂志,2020,61(4):281.
- [2] 苗青,丛晓东,王冰,等.新型冠状病毒肺炎的中医认识与思考[J].中医杂志,2020,61(4):286.

- [3] 朱玲,伍晓梅,吴琳娜.凝血功能在心脑血管疾病患者检验中的参考意义[J].实用临床医药杂志,2018,22(4):13.
 - [4] 周莉,范玲.妊娠期凝血功能特点[J].中华产科急救电子杂志,2014,3(2):81.
 - [5] 吴晓谦,林群力.库欣综合征及肥胖症患者凝血功能的改变及影响因素[J].中国药物与临床,2019,19(4):580.
 - [6] 刘芬芬,羊维,黄琳,等.中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1268.
 - [7] 王建中,袁家颖,普程伟,等.传染性非典型肺炎患者凝血功能的变化[J].中华检验医学杂志,2004,27(8):501.
 - [8] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J].江苏中医药,2020,52(4):1.
 - [9] 邹海,李慧洋,张有志,等.新型冠状病毒感染与凝血功能关系的研究进展[J/OL].医药导报:1(2020-03-05)[2020-04-12].http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200305.1153.002.html.
 - [10] 陈星,区静怡,黄颖,等.多种血液学指标在新型冠状病毒肺炎中的诊断价值[J/OL].检验医学:7(2020-04-10)[2020-04-12].http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1915.R.20200410.0956.002.html.
 - [11] 徐亦鸣,吕丹丹,柯越海,等.2019冠状病毒病(COVID-19)患者出凝血功能障碍的研究进展[J/OL].浙江大学学报(医学版):4(2020-05-22)[2020-05-24].http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1248.r.20200522.1121.010.html.
 - [12] 马月霞,郭亚丽,刘建,等.血必净注射液干预甲型H1N1流感重症肺炎小鼠的疗效及机制研究[J].世界中医药,2015,10(2):243.
 - [13] 江慧仪.血必净对体外循环术后肺损伤及对血清TNF- α 的影响[D].广州:广州中医药大学,2015.
 - [14] 施焯,魏娟,刘美云,等.血必净注射液治疗新型冠状病毒肺炎的整体调控作用研究[J/OL].上海中医药杂志:1(2020-02-29)[2020-04-13].http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1276.R.20200228.1042.005.html.
 - [15] 苗明升,王升启.现代方剂学——药理与临床[M].北京:清华大学出版社,2004:11.
 - [16] 张阳,赵杰,袁长玲.橘枳姜汤治疗冠心病的临床体会[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(21):3218.
- 第一作者:王国玉(1995—),女,硕士研究生在读,研究方向为中西医结合治疗肺系疾病。
通讯作者:岳森,医学硕士,主任医师。neteasyl.001@163.com

修回日期:2020-08-01

编辑:吴宁