

引用:余绍福,肖敏,向春红,龚建平,刘瑛.清肺排毒汤治疗 COVID-19 的理论分析与临床研究进展[J].湖南中医杂志,2020,36(10):184-187.

清肺排毒汤治疗 COVID-19 的理论分析与临床研究进展

余绍福,肖敏,向春红,龚建平,刘瑛
(怀化市第二人民医院,湖南 怀化,418000)

[关键词] 清肺排毒汤;新型冠状病毒肺炎;中医药疗法;综述;学术性

[中图分类号] R259 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.10.069

2019年12月以来,全球出现了新型冠状病毒感染的肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19, 简称新冠肺炎)疫情。随着疫情蔓延,我国以及境外多国也相继发现了该类病例^[1]。截至2020年4月11日24时,我国尚有确诊病例1138例,疑似病例82例,11日全国新增确诊病例99例,包括境外输入确诊病例97例,本土确诊病例2例^[2]。

新冠肺炎是由于感染一种包膜RNA β属冠状病毒而引起的急性肺部炎症,此种病毒起初分离于人气道上皮细胞^[3]。根据其流行病学特征,其归属于中医学“疫毒”“疫病”等范畴。本病病因为感受“疫戾”之气,病机特点为“寒、湿、热、毒、瘀”,其病位在肺,与脾关联^[4]。中医药在防治传染病方面,经验丰富。其治疗新冠肺炎遵循“辨证施治、三因制宜、防大于治”原则^[5],治疗方案分为“辨证论治”“分期、分症结合辨证论治”^[6]。针对这次疫情,国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理局办公室下发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》自试行第六版起,建议中医

药治疗首选清肺排毒汤,并指出各临床治疗期均可酌情应用该方剂^[7]。本文从清肺排毒汤的方剂组成、使用方法、中医理论、药理学机制、临床应用等方面探索其治疗新冠肺炎的重要作用,为其在临床进一步推广应用提供参考依据。

1 方剂组成及使用方法

清肺排毒汤为张仲景《伤寒杂病论》中多首方剂的优化组合及创新的复方,具体方剂组成及剂量见图1。此方的特点是以方剂为单元,而非药为单元,方剂与方剂之间协同合理配伍。但该方为治疗用方,不适宜于预防使用^[8]。使用方法:水煎,每天1剂,饭后40 min温服,早晚各1次,3剂为1个疗程。每次服完可加服半碗大米汤,舌干津液亏虚者可加服至1碗。发热或壮热者,生石膏用量宜大;反之,宜小。若患者症状好转但未痊愈,则进入第2个疗程。第2个疗程可根据患者的实际情况调整处方,加减药味。患者症状消失则可停药^[1]。

清肺 排毒 汤	麻杏石甘汤	麻黄9g ^d 、炙甘草6g ^e 、杏仁9g、生石膏15~30g(先煎)
	五苓散	猪苓9g、泽泻9g、白术9g、茯苓15g、桂枝9g
	射干麻黄汤 ^a	射干9g、麻黄9g ^d 、生姜9g ^f 、细辛6g、紫菀9g、冬花9g、姜半夏9g ^g
	小柴胡汤 ^b	柴胡16g、黄芩6g、姜半夏9g、炙甘草6g ^e 、生姜9g ^f
	橘枳姜汤	陈皮6g、枳实6g、生姜9g ^f
	山药、藿香 ^c	藿香9g、山药12g

注:a—射干麻黄汤减大枣、五味子;b—小柴胡汤减人参、大枣;c—另加山药、藿香;d、e、f、g—方剂间重叠药味不重复服用。

图1 清肺排毒汤的方剂组成及剂量

第一作者:余绍福,男,药学硕士,主管药师,研究方向:临床中药学

通讯作者:刘瑛,女,副教授,副主任中医师,研究方向:中医学,E-mail:70295619@qq.com

2 中医学理论

清肺排毒汤辛温亦辛凉,甘淡兼芳香,多法齐下,祛寒、湿、热、毒、虚诸邪,共奏清热化湿、宣肺止咳、解毒祛邪诸效^[9]。此方剂主要针对肺部疾病,此外,该方还可以调和脾胃,并对心脏、肾脏和其他脏腑具有保护作用^[10]。其发挥功

效重点在疏而不在堵,旨在给邪气让路,使毒热邪气自肺卫宣泄,湿毒邪气自小便化解,在气分阻断 COVID-19 疾病进展,使邪气不至于传入营分而加重病情^[9,11]。清肺排毒汤治疗 COVID-19 的具体中医理论见图 2^[9-18]。

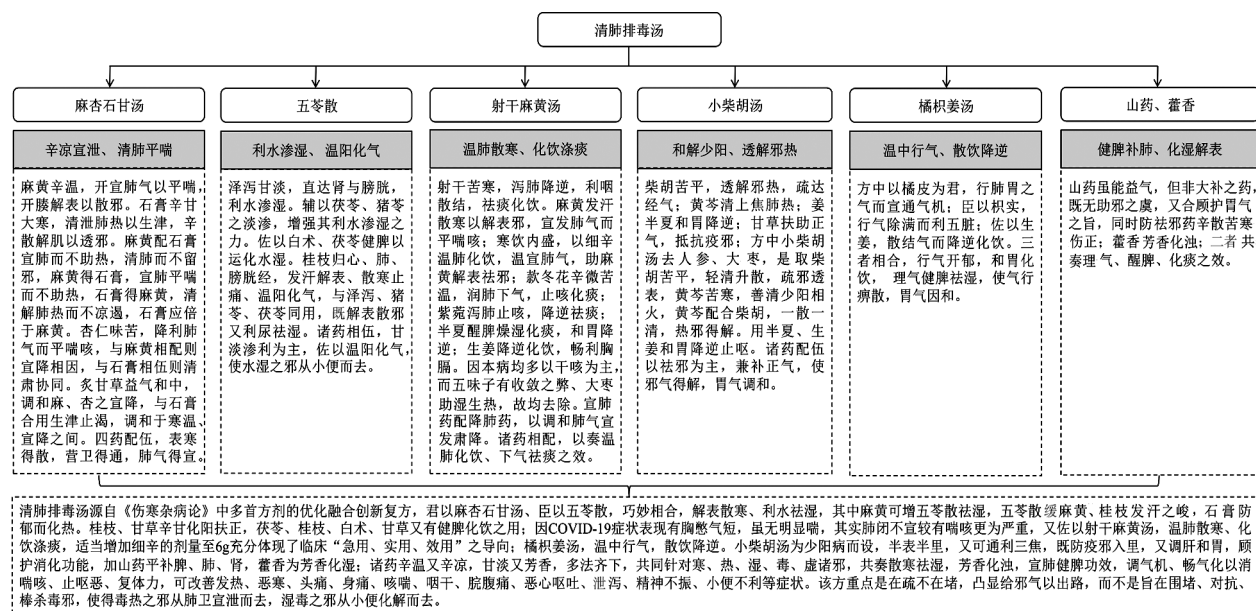


图 2 清肺排毒汤治疗 COVID-19 的中医理论

3 药理学机制

现代药理学研究表明,清肺排毒汤方剂组成中的麻杏石甘汤具有解热、抗炎、抗病毒、镇咳等功效^[19],五苓散利尿、抗炎、抗氧化、改善循环^[20],射干麻黄汤平喘止咳、减轻气道炎症^[21],小柴胡汤解热镇痛抗炎、调节机体免疫^[22],橘积姜汤抗炎、抗休克、改善血液循环^[17]。

诸多基于网络药理学探索清肺排毒汤治疗 COVID-19 的作用机制。许冬玉等^[23]运用 TCMSP、GeneCards 等数据库检索、筛选清肺排毒汤的活性成分,预测、筛选疾病靶点并做蛋白互作(PPI)网络构建及基因本体(GO)和 KEGG 富集分析,构建出靶点-信号通路网络图,结果预测槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素、异鼠李碱是清肺排毒汤发挥治疗作用的前 5 个主要活性化合物,主要调节 MAPK1、IL-6、STAT1 等核心靶点,调控 TNF、NF- κ B 等信号通路,调节机体免疫,抑制炎症反应,减轻肺损伤。赵静等^[24]应用 ETCM 数据库、Cytoscape 软件、DAVID 平台等检索清肺排毒汤所含药味的归经、化学成分及其潜在靶标,做靶标网络的构建、分析,并对重要靶标做功能富集分析,结果显示清肺排毒汤所含药味大多归肺经,有 232 个靶标与新冠病毒受体 ACE2 (血管紧张素转化酶 2)共表达于结肠处,重要靶标主要富集在与病毒感染、肺部损伤有关的 10 个疾病通路上,并有 77 个重要靶标主要调控免疫系统、内分泌系统、翻译、信号转导等一系列信号通路,从而发挥调节免疫、抗炎、抗病毒等作用。吴昊等^[25]基于中药系统药理学数据库、TCMSP 数据

库等,构建靶点网络、筛选核心靶点、做信号通路富集分析,结果发现,清肺排毒汤药材-有效化合物-潜在靶点网络图中前 5 个有效化合物分别为槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β -谷固醇、柚皮苷,前 5 个枢纽蛋白分别为 AKT1、IL-6、MAPK8、MAPK1、JUN,并分析得到 HIF-1、TLRs、TCR 等肺炎相关信号通路以及 TNF、MAPK 等肺损伤保护相关信号通路。其还应用分子对接技术对从清肺排毒汤中选取出的核心化合物与新冠病毒的 3C 类似蛋白酶(3CLpro)和血管紧张素转化酶 2(ACE2)进行分子对接,结果发现,麦角甾醇(猪苓)、23-乙酰泽泻醇 B(泽泻)、紫菀酮(紫菀)等可能直接作用于 3CLpro 而抑制病毒增值,盐酸麻黄碱(麻黄)、麦角甾醇(猪苓)、细辛脂素(细辛)等可能直接作用于 ACE2 而调节机体免疫。

4 临床研究

2020 年 1 月 27 日,基于临床“急用、实用、效用”导向,国家中医药管理局紧急启动“防治新型冠状病毒感染的肺炎中医药有效方剂筛选研究”专项,设黑龙江、河北、山西、陕西四省试点,开展清肺排毒汤治疗 COVID-19 确诊患者的临床研究,共纳入 214 例确诊患者,3 d 为 1 个疗程,重点观察患者发热、乏力、咳嗽等症状,肺部 CT 影像变化情况,试点研究结果显示,总有效率高达 90% 以上,其中 60% 以上患者的症状和肺部 CT 影像学表现明显改善,30% 患者的症状平稳无加重^[26]。1 项清肺排毒汤治疗 98 例 COVID-19 患者的病例系列研究结果显示,服用清肺排毒汤 3、6、9 d 后,所

有患者实验室检查指标(WBC、NEUT%、LYMPH%、CRP、ESR、PCT、D-Dimer等)正常例数分别在70%、80%、90%以上,总有效率分别为84.22%、90.15%、92.09%,中医证候积分均有显著下降($P<0.01$),且随着疗程增加,中医证候积分下降越明显($P<0.01$);治疗的过程中,4例患者出现恶心呕吐症状,2例出现头昏症状,1例出现皮疹症状,不良反应发生率为0.07%,安全性较好^[27]。临床研究^[11,14,28-29]表明,COVID-19患者甚至重型患者经清肺排毒汤联合抗病毒西药治疗后,患者的症状、体征、实验室指标、肺部CT影像情况等均有明显改善,且减轻了患者的身体损害,而结合西药的抗病毒、抗炎作用与清肺排毒汤的清肺健脾祛湿、调畅气机作用,能抑制患者病情的进展,使患者疗程缩短、重症发生率减少,促进其康复,这体现了清肺排毒汤、西药联合治疗COVID-19的中西并重、标本兼治、优势互补的特点,具有“急用、实用、效用”的优势。

目前,国内正在开展清肺排毒汤防治COVID-19的病例系列研究(ChiCTR2000030883)^[30]和清肺排毒汤联合乌司他丁治疗COVID-19普通型患者的病例系列研究(ChiCTR2000030806)^[31],评价清肺排毒汤防治COVID-19疑似及确诊患者的临床疗效。

5 小 结

目前,我国COVID-19疫情防控取得了重大成效,全国疫情防控形势持续向好。中医药在COVID-19疫情防控的早期便已介入,在COVID-19的预防及各个临床分期阶段均发挥着重要作用,全程积极显效,充分彰显出中医药在防治瘟疫方面的特色和优势^[32]。中医药防治突发瘟疫向来以中医学理论为指导,结合整体恒动观与思维微观,充分认识和掌握瘟疫发生、发展、传变、转归的全过程,遵循六经辨证、随证施治之原则治疗^[20]。

清肺排毒汤是通用方,而非万能方,是基于辨证施治、一人一方条件不允许的情况下,紧急采取中医药疗法早期介入的临床用方^[15],正如国家卫健委诊疗方案中指出的“若症状好转而未痊愈则服用第2个疗程,若患者有特殊情况或其他基础病,第2个疗程可以根据实际情况修改处方,症状消失则停药”^[1]。

用通用方清肺排毒汤治疗COVID-19,体现了古方的传承和创新。此方由多首方剂共21味药配伍而成,结合中医理论依据与治法治则创新,契合COVID-19核心病机,并规范了生石膏的用量,也提示可同时服用大米汤健脾和胃、补气养阴,还建议可根据疗程和患者实际情况及时调整处方用药,制定个性化方案,充分展现了中医辨证施治之特点^[33]。临证用方结合地理、环境、气候等因素,辨证施治,三因制宜,化裁变通,更显佳效^[34]。虽清肺排毒汤治疗COVID-19具有显著临床疗效和重要临床意义,但仍需要经过大样本、多中心、前瞻性临床研究进一步证实,临床实践中需要坚持中医整体观念,辨证施治,三因制宜,恰当调整方剂组方配伍,更好发挥中医药防治COVID-19疫情的优势和特色。

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.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会.截至4月11日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-02-22)[2020-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202004/9631d3d14b514055ac74b9b4d1367904.shtml>.
- [3] ZHU N,ZHANG DY,WANG WL,et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8):727-733.
- [4] 邵灿灿,王豪杰,孟鹏飞,等.新型冠状病毒肺炎的中医认识及治疗现状初探[J/OL]. 中医学报;1-7. (2020-03-09)[2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20200309.1435.002.html>.
- [5] JIN YH,CAI L,CHENG ZS,et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) infected pneumonia(standard version)[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1):4-26.
- [6] 蒋鹏飞,李书楠,刘培,等.全国各地区新型冠状病毒肺炎中医防治方案分析[J/OL]. 中医学报;1-21. (2020-03-03)[2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20200302.1856.010.html>.
- [7] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.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)[2020-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [8] 国家中医药管理局.人民日报报道清肺排毒汤:抗疫,中医药添加新力量[EB/OL]. (2020-03-12)[2020-04-12]. <http://www.satcm.gov.cn/hudongjiaoliu/guanfangweixin/2020-03-12/13836.html>.
- [9] 李春波,苏韞,刘永琦,等.清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论与现代药理学机制探讨[J/OL]. 中医杂志;1-5. (2020-03-11)[2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200310.1015.002.html>.
- [10] REN JL,ZHANG AH,WANG XJ. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment[J]. Pharmacological Research, 2020, 155:1-2.
- [11] 沈爱明,张伟,吴卓,等.清肺排毒汤治疗新冠肺炎的中医理论分析[J/OL]. 辽宁中医杂志;1-10. (2020-03-11)[2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20200310.1442.002.html>.
- [12] 杨璞叶,黄小正,杨明博,等.从病理学角度探讨清肺排毒汤联合克力芝治疗新冠肺炎的优势[J/OL]. 陕西中医药大学学报;1-4. (2020-03-11)[2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1501.r.20200309.1857.008.html>.
- [13] 何清湖,刘应科,孙相如,等.中医药向新型冠状病毒肺炎亮剑——国家中医药管理局发布“清肺排毒汤”的意义与作用[J/OL]. 中医杂志;1-5. (2020-02-25)[2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200224.1038.008.html>.

- [14] 田朝晖,向建军,葛舰,等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎理论分析与临床实践[J/OL]. 世界中医药;1-14. (2020-03-03) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200302.1745.013.html>.
- [15] 蒋谦谦,陈新宇. 基于方证辨证对清肺排毒汤速效治疗新型冠状病毒肺炎的思考[J/OL]. 中医杂志;1-4. (2020-03-02) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200228.1618.002.html>.
- [16] 秦子楠,王梦昕,史楠楠,等. 基于文献分析的细辛在清肺排毒汤中合理应用[J/OL]. 中国中药杂志;1-8. (2020-03-06) [2020-04-12]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200305.501>.
- [17] 张阳,赵杰,袁长玲. 橘积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):3218-3219.
- [18] 薛伯寿,姚魁武,薛燕星. 清肺排毒汤快速有效治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论分析[J/OL]. 中医杂志;1-3. (2020-02-17) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200216.2004.002.html>.
- [19] 刘莲,张辉阳. 麻杏石甘汤的药理功效[J]. 中国药物经济学,2015,10(12):16-17.
- [20] 刘天新. 中药五苓散的药理作用与辅助治疗急性脑梗死的临床妙用[J]. 中国医药指南,2015,13(15):40-41.
- [21] 辛凤. 射干麻黄汤的药理分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(21):1.
- [22] 曹秋梅,许周洁,聂源,等. 浅析小柴胡汤近十年药理研究与临床应用[J]. 亚太传统医药,2017,13(2):76-77.
- [23] 许冬玉,许玉龙,王至婉,等. 基于网络药理学研究清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J/OL]. 中药药理与临床;1-18. (2020-03-05) [2020-04-12]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20200305.001>.
- [24] 赵静,田赛赛,杨健,等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J/OL]. 中草药;1-8. (2020-02-18) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200216.2044.002.html>.
- [25] 吴昊,王佳琪,杨雨薇,等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J/OL]. 药理学学报;1-19. (2020-02-27) [2020-04-12]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-0136>.
- [26] 国家中医药管理局. 中医药有效方剂筛选研究取得阶段性进展试点省份临床观察显示:清肺排毒汤治疗总有效率可达90%以上[EB/OL]. (2020-02-06) [2020-04-12]. <http://bgs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-02-06/12866.html>.
- [27] 王饶琼,杨思进,谢春光,等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察[J/OL]. 中药药理与临床;1-15. (2020-03-03) [2020-04-12]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20200303.002>.
- [28] 张依梦,耿立梅,陈杰勇,等. 清肺排毒汤联合西药治愈新型冠状病毒肺炎重型病案1例[J/OL]. 天津中医药;1-5. (2020-03-16) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200313.1906.006.html>.
- [29] 李旷宇,安徽,夏飞,等. 清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[J/OL]. 中草药;1-5. (2020-04-08) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200407.1425.011.html>.
- [30] 中国临床试验注册中心. 清肺排毒汤(合剂)防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床研究及制剂研发[EB/OL]. (2020-03-16) [2020-04-12]. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50960>.
- [31] 中国临床试验注册中心. 回顾性研究:乌司他丁联合“清肺排毒汤”治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)[EB/OL]. (2020-03-16) [2020-04-12]. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51029>.
- [32] 贾明,樊雅梦,席莉,等. 新型冠状病毒肺炎中西医结合研究概述[J]. 陕西中医,2020,41(3):281-284.
- [33] 金世元. 自古防疫方药众,清肺排毒汤和而不同[J/OL]. 中医杂志;1-3. (2020-03-19) [2020-04-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200318.1410.002.html>.
- [34] 范逸品,王燕平,马艳,等. 从新型冠状病毒肺炎的寒疫病机探析清肺排毒汤的组方机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志;1-5. (2020-03-19) [2020-04-12]. <http://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjz.20201157>.

(收稿日期:2020-04-14)

(上接第159页)

- [3] DANIEL PH, SYLVIE B, EMERAN AN AM, et al. The role of experimental models in developing new treatments for irritable bowel syndrome[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(1):43-57.
- [4] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2013:86.
- [5] 赵双梅,李慧臻,孔祥茹,等. 肝郁脾虚型 IBS-D 大鼠模型的建立及评价[J]. 湖南中医杂志,2015,31(10):10.
- [6] MEARINF, LACYBE, CHANGL, et al. Bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2016(150):1393-1407.
- [7] LOVELL RM, FORD AC. Global harden prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome; a meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7):712-721.
- [8] 彭姗,赵钢,李春艳. 肠易激综合征的发病机制研究进展[J]. 中国医药导报,2016,6(13):54-57.
- [9] 胡明丽. 白兆芝教授治疗肠易激综合征经验[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(2):105-106.
- [10] 张艳国,佟秀芳,郑素梅,等. 腹泻型肠易激综合征脉络瘀阻证的病因病机探讨[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(19):103-104.
- [11] 高文艳. 王长洪治疗腹泻型肠易激综合征经验[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(7):1208-1210.
- [12] 马祥雪,王凤云,张北华,等. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制研究现状与思考[J]. 世界中医药,2015,10(7):977-981.

(收稿日期:2020-05-06)