

新冠肺炎炎症风暴的机制探讨及中医药的干预作用

李贝金¹, 李潇², 薛嘉睿², 张萌萌², 张新雪², 孙艳华¹, 赵宗江^{2*}

(1. 北京市朝阳区崔各庄社区卫生服务中心, 北京 100103; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎, COVID-19)部分患者在疾病发展过程中因炎症风暴的发生而出现病情的急剧加重, 并发急性呼吸窘迫、多器官功能衰竭等严重并发症, 预后不良, 死亡率较高。对于炎症风暴, 目前西医多采取糖皮质激素、营养支持、人工通气辅助等措施。人工肝、血液净化疗法、体外膜肺氧合等技术的日益成熟, 也在一定程度上降低了患者死亡率, 但因设备要求较高等诸多条件限制, 尚未得到广泛开展。从中医角度看, COVID-19基本病机为疫毒外侵, 肺脾受邪, 损伤正气, 病理性质涉及湿、热、毒、瘀、虚。病情发展至炎症风暴阶段, 邪盛正虚, 出现邪毒闭肺、毒扰心神、瘀毒互结与气阴亏虚并见, 严重者甚至出现阴竭阳亡的危候。目前已有多项研究显示, 多种中草药对病毒性肺炎和细胞因子风暴具有多靶点的免疫调节作用。中医药在炎症风暴发生发展的全过程中均有参与, 早期祛邪为主, 控制炎症、阻断炎症风暴的发生, 降低重症发生率; 中期祛邪扶正并进以祛除炎症风暴的病理性产物, 促进炎症的消散和吸收; 后期则以益气固脱、回阳救逆等法挽救生命。该文结合 COVID-19 炎症风暴的病理生理机制与中医辨证施治理论, 总结相关中草药、中药方剂、中药制剂对炎症风暴干预的药理研究, 并探讨中医药在炎症风暴不同发展时期的干预措施, 以期为临床治疗提供指导。

[关键词] 新冠肺炎; 炎症风暴; 细胞因子; 中医药; 辨证施治

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0032-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201323

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200319.0913.001.html>

[网络出版日期] 2020-3-19 9:23

Mechanism of Inflammatory Storm Induced by Novel Coronavirus Pneumonia and Intervention Measures of Traditional Chinese Medicine

LI Bei-jin¹, LI Xiao², XUE Jia-ru², ZHANG Meng-meng², ZHANG Xin-xue²,
SUN Yan-hua¹, ZHAO Zong-jiang^{2*}

(1. Cuigezhuang Community Health Service Center, Chaoyang District, Beijing 100103, China;
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Some patients with corona virus disease-2019 (COVID-19) experienced a severe exacerbation of the disease due to the occurrence of inflammatory storm during the development of the disease. They are complicated with acute respiratory distress, multiple organ dysfunction syndrome and other serious complications, with a poor prognosis and a high mortality. For the inflammation storm, western medicine mostly adopts glucocorticoids, nutritional support, artificial ventilation assistance and other measures at present. The development of artificial liver, blood purification therapy, extracorporeal membrane oxygenation and other technologies have also reduced the mortality of patients to some extent. However, due to the high requirements for equipment, the measures have not yet been widely carried out. From the perspective of traditional Chinese medicine (TCM), the basic pathogenesis of COVID-19 is epidemic toxin invasion, lung and spleen being

[收稿日期] 20200302(031)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1704300-2018YFC1704304)

[第一作者] 李贝金, 在读硕士, 医师, 从事中医药防治慢性肾脏病研究, E-mail: 1562456227@qq.com

[通信作者] *赵宗江, 博士, 教授, 博士后合作导师, 从事中医药防治慢性肾脏疾病分子机制研究, Tel: 010-64286573, E-mail: zongjiangz@sina.com

affected by pathogens, damaging vital Qi, and pathological properties involving dampness, heat, poison, stasis and deficiency. At the stage of inflammation storm, the pathogens are abundant, while the vital Qi is deficient, and the pathogens occlude lung, and disturb the heart and mind, and blood stasis and toxicity are combined with Qi-Yin deficiency. In severe cases, even both Yin and Yang exhaustion occurs. At present, a number of studies have shown that a variety of Chinese herbal medicines have multi-target immunomodulatory effect on viral pneumonia and cytokine storm. TCM participates in whole process of the occurrence and development of inflammation storm, mainly eliminating pathogens in early stage, controlling inflammation and blocking occurrence of inflammation storm, eliminating pathogens and strengthening the body resistance to eliminate the pathological products of the inflammation storm, and promoting the dissipation and absorption of inflammation in the middle stage, and saving lives in late stage by benefiting Qi and relieving depletion, and restoring Yang and rescuing from collapse. On the basis of pathophysiological mechanism of COVID-19 inflammation storm and the theory of TCM syndrome differentiation and treatment, this paper summarized the pharmacological studies on intervention on inflammatory storm with relevant Chinese herbal medicine, Chinese medicine prescriptions and Chinese medicine preparations, and discussed the intervention measures of TCM in different development stages of inflammatory storm, in expectation of providing the guidance for clinical treatment.

[Key words] corona virus disease-2019; inflammatory storm; cytokines; traditional Chinese medicine (TCM); dialectical treatment

自2019年12月起,新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎,COVID-19)以武汉市为中心开始向全国范围及境外蔓延。新冠肺炎部分重症患者在疾病进展过程中会出现多器官功能衰竭、急性呼吸窘迫等严重并发症,预后不良。在病情急剧加重的进程中,细胞因子风暴占主导地位。目前针对细胞因子风暴引起的炎症反应西医治疗多为非特异性支持治疗如营养支持、机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)等;糖皮质激素、人工肝疗法也尝试应用于该类患者中,在一定程度上降低了死亡率,但具体治疗方案及有效性仍有待探讨。既往研究显示,多种中药对病毒性肺炎和细胞因子风暴具有多靶点的免疫调节作用,此次中医药在COVID-19的治疗中也发挥了巨大作用,中医药治疗已经于全国多家医疗机构及武汉方舱医院开展,对改善患者的脾胃功能,促进肺部炎症吸收、肺功能恢复,避免或减少间质性肺炎、肺纤维化等后遗症、提高生活质量均有一定疗效;对于炎症风暴发生后的重型和危重型的患者,中医药可改善临床症状,控制病情进展,缩短治疗时间,减少激素用量,减轻并发症^[1]。因此开展中医药对COVID-19疾病进程中细胞因子风暴的干预研究具有重要意义。

1 COVID-19

COVID-19由一种新型冠状病毒引发,被WHO命名为2019新型冠状病毒(2019-nCoV),为 β 属冠状病毒^[2],电镜呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径

60~140 nm^[3]。研究显示,2019-nCoV与某种蝙蝠病毒(BatCoV RaTG13)一致性为96.2%^[4]。2019-nCoV传染源主要为新型冠状病毒感染者,无症状感染者也可成为传染源。2019-nCoV主要通过呼吸道飞沫传播和接触传播进行播散,人群普遍易感^[5]。

根据临床表现和辅助检查,COVID-19可分为轻型、普通型、重型、危重型4种^[5]。其中轻型患者仅有轻微临床症状,影像学未见肺炎表现;普通型患者发热、咳嗽等呼吸道相关症状与影像学肺炎表现并见;重型患者出现气促和静息状态指氧饱和度下降;危重型患者则出现呼吸衰竭且需要机械通气、休克、合并其他器官功能衰竭需要重症监护治疗等危重情况。

对于2019-nCoV感染人体的机制,近日通过实验研究发现,2019-nCoV可以进入到表达血管紧张素转化酶2(ACE2)的细胞中,但不能进入到不表达ACE2的细胞中^[4]。由此推断,ACE2是2019-nCoV感染人体的一项重要环节,可能通过在肺部表达的ACE2与肺泡II型细胞结合感染人体。

2 COVID-19与炎症风暴

2.1 炎症风暴与细胞因子分泌调节失衡 炎症风暴又称为细胞因子风暴,在1993由FERARA等^[6]首次提出。2005年爆发的H5N1禽流感证实有炎症风暴参与,引起了公众和科学团队对炎症风暴的广泛重视^[7]。炎症风暴是指机体本身遭受到病原体的侵袭后,免疫细胞因子和免疫细胞之间的正反馈机制

被过度的激活,导致多种免疫细胞因子在体液迅速大量出现的现象^[8]。人体在受到创伤或者感染后,人体的免疫系统激活,诱发炎症反应以清除创伤或感染对人体的威胁。在机体炎症反应过程中,细胞因子起到了重要的双向调节作用。

细胞因子是由刺激源诱导免疫细胞产生的多肽类物质,可在蛋白质中溶解,其作用是在细胞间传递信息,从而完成调节机体免疫、血细胞生成、细胞生长、修复机体组织损伤等多种功能。其中促炎性细胞因子可激活多种免疫细胞,在炎症早期占主导地位来“促进”炎症反应;而抑炎性细胞因子能够激活调节型T细胞、抑炎型巨噬细胞,在炎症后期来“削弱”炎症反应。在正常情况下,通过细胞因子的双向调节作用,炎症反应可以控制,不会对机体造成威胁。但在某些特殊情况下,正常双向调节路径遭受破坏,促炎性细胞因子持续发挥作用,机体某些部位的免疫细胞被大量的激活,从而形成了炎症风暴,使得机体的各项组织功能发生明显的病理学改变,组织器官受到严重损伤。

2.2 COVID-19中炎症风暴的发生发展机制 既往研究发现,SARS病毒^[9],甲型H1N1流感病毒^[10],H5N1禽流感病毒^[11]及H7N9高致病禽流感病毒^[12]等多种病毒均可导致炎症风暴。有研究表明,炎症风暴在上述病毒导致的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中具有重要作用^[13-17]。机体在感染这些病毒后,自身免疫应答本是要将病毒清除,结果病毒却过度的激发了免疫系统而导致患者的免疫调控网络失衡,使得细胞因子过度的增加,最终导致患者的多器官功能衰竭而死亡^[18]。

虽然目前针对COVID-19炎症风暴具体的发生发展机制仍有待详细研究,但XU等^[19]报道了一例死因为ARDS的COVID-19患者的病理结果提示,该患者右肺出现明显的肺泡壁细胞损伤和透明膜形成,提示ARDS;左肺组织肺水肿伴透明膜形成,提示早期ARDS;而患者外周血T细胞被过度激活,CD4⁺,CD8⁺T细胞数量下降,CD4⁺T细胞中高度促炎物质CCR6⁺Th17浓度升高,CD8⁺T细胞含有高浓度的细胞毒性颗粒;HUANG等^[20]收集了41名COVID-19住院患者的病例资料,进行分析后发现,ICU患者与其他患者相比血浆白细胞介素(IL)-2,IL-7,IL-10,粒细胞集落刺激因子(GSCF),趋化因子(IP-10),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),巨噬细胞炎性蛋白1 α (MIP1 α),肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平更高。由此推断,和其他病毒性肺炎类似,细胞

因子风暴也在此次COVID-19病情的恶化中起到了非常重要的作用。高细胞因子血症导致炎性物质的大量聚集和渗出,以及对组织器官的破坏,引发多器官衰竭和急性呼吸窘迫,可能是导致COVID-19重型、危重型患者死亡的重要原因。

2.3 COVID-19中炎症风暴的干预措施 临床上对于细胞因子风暴与多器官功能衰竭患者多采用给予抗感染药物、糖皮质激素、营养支持、人工通气辅助、体外膜肺氧合等联合治疗措施,血液净化疗法、人工肝系统对于清除炎症介质有明确作用。

对于糖皮质激素,RUSSELL等^[21]表示目前没有明确证据显示新冠肺炎患者可以通过糖皮质激素治疗获益,相反,患者更有可能因为接受此类药物治疗而受到伤害。王莹丽等^[22]的研究表明大剂量糖皮质激素治疗新冠肺炎患者存在继发感染、远期并发症和排毒时间延长等风险。但是,对于重症患者,大量炎性因子导致的肺损伤可能会造成疾病快速进展。所以推荐对于重症患者尝试短程、中小剂量激素。血液净化治疗可以稀释患者体内的炎性介质和细胞毒素。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[5]明确提出,血液净化治疗能够阻断细胞因子风暴,可用于重型、危重型患者细胞因子风暴早中期的治疗。人工肝系统用于清除炎症介质、内毒素及中小分子有毒有害物质,能阻断“细胞因子风暴”,纠正休克,减轻肺部炎症,改善呼吸功能;同时有助于恢复机体免疫稳态、改善体内代谢紊乱状态以提高重型、危重型患者的救治成功率,降低病死率^[23-24]。但因其对设备要求较高,广泛开展尚有一定困难。

3 中医药干预COVID-19炎症风暴的探讨

3.1 中医对COVID-19的认识 COVID-19具有流行性和传染性的特点,中医方面属温病中“瘟疫”的范畴,因以肺系症状为主可命名为“肺瘟”^[25]。徐波等^[26]对46例COVID-19病例进行了中医证候学分析,发现患者的证型以湿热证为主,且具有“湿、热、毒、瘀、虚”的特点。早期疾病主要表现为寒湿内侵证和湿邪阻滞证。随着疾病发展,湿邪郁而化热,进展为湿毒闭肺证;另一部分患者出现肝胆湿热证。疾病后期以气阴两伤居多。陈瑞等^[27]收集了52例病例进行了分析,认为COVID-19属“湿毒症”范畴,疾病发展分为初期、进展期、极期、恢复期4个阶段。初期属湿重热轻、肺脾气机不利,进展期属湿毒闭阻肺络,极期属内闭外脱,恢复期属肺脾气虚,邪气留恋。孙宏源等^[28]对天津地区88例

COVID-19患者中医证候分布作了分析,发现天津地区COVID-19早期以肺系病证居多,中期以湿阻中焦居多,重证多见痰热壅肺,后期可见气虚血瘀、气虚痰阻、气阴两虚等证。基于以上多例病例分析,结合COVID-19的发病表现,其基本病机可概括为疫毒外侵,肺脾受邪,正气亏虚。病理性质涉及湿、热、毒、虚、瘀。

其中湿可有外来,可由内生。例如江南地区冬季阴冷潮湿,易外感寒湿之邪;北方人群相对饮食多油腻辛辣,嗜酒等易内生湿热,脾胃素有湿邪者,更易受外邪引动而发病。外感瘟疫之邪首先犯肺,肺失宣降则通调水道功能失常,水液集聚而成痰饮;湿邪困阻脾胃,水谷精微不得化生,机体失养。热邪在疾病初期表现为微恶寒发热,后邪热入里,煎灼津液,出现里热炽盛,津液耗伤的症状;随着疫毒的深入,邪热炼液为痰,痰热互结蒙蔽心窍。毒主要为异常增多的细胞因子及炎症介质,导致全身炎症反应。虚为在发病过程中邪热损伤气津以及脾胃运化水谷精微不及,或因先天禀赋、后天生活习惯的不同,患者染病前气血阴阳即出现不同程度地亏损,导致个体之间染病后临床表现和进展情况的差异。瘀则由湿、虚、热导致,湿邪阻气机,虚导致气无力行血,热炼液成痰、炼血成瘀。

3.2 中医药对COVID-19炎症风暴的药理作用探讨 炎症风暴起源于抗原刺激,实质为免疫紊乱,后果是组织损伤,既往有多项研究显示,多种中草药对病毒性肺炎和细胞因子风暴具有多靶点的免疫调节作用。总结针对炎症风暴发展不同时期所使用的不同中药的药理作用研究,以期为重证COVID-19的中西医结合治疗提供参考。

前期邪气有入里化热之势,及时祛除邪气,防止邪气深入,阻断炎症风暴于萌芽。毕岩等^[29]研究了甘露消毒丹对H1N1流感病毒感染小鼠肺和血清中细胞因子表达的影响,甘露消毒丹可增强 γ -干扰素(IFN- γ),IL-2,抑制TNF- α ,IL-6的异常表达,可一定程度上正面调节机体的免疫功能。刘叶等^[30]通过实验研究发现,蒿芩清胆汤能够升高湿热证模型组小鼠的外周血CD4⁺T淋巴细胞比例,调整CD4⁺/CD8⁺,降低Th1/Th2细胞因子,增强细胞免疫功能,减轻应激状态。王强等^[31]研究了银翘散小鼠呼吸道黏膜免疫功能的影响,发现银翘散可增加流感病毒感染小鼠肺泡灌洗液中分泌型免疫球蛋白A(sIgA)的水平,且可降低IFN- γ ,IFN- γ /IL-4水平。

中期在炎症风暴达到高峰时,祛除炎症风暴的

病理产物、促进炎症的消散和吸收。热毒宁注射液为青蒿、金银花、栀子的提取物,研究表明,热毒宁注射液可减轻ALI模型鼠的肺泡壁充血、炎细胞浸润情况,且可降低肺组织中IL-4,IL-6,IL-8,IL-10,ICAM-1等多种细胞因子水平,从而发挥对肺脏的保护作用^[32];血必净注射液为红花、赤芍、川芎、丹参、当归等中药提取物,在抑制多种促炎因子、降低脓毒症大鼠高凝状态、保护血管内皮细胞、减少T细胞和中性粒细胞的凋亡等多条通路上均可发挥作用^[33]。目前血必净注射液已经应用于COVID-19全身炎症反应综合征和多器官衰竭的临床治疗中,相关研究也在积极开展。许宗颖等^[34]观察了苓桂术甘汤对气道黏液高分泌大鼠IL-1 β ,IL-13,表皮细胞生长因子(EGF)及EGF受体(EGFR)mRNA表达的影响,发现苓桂术甘汤可降低气道黏液高分泌大鼠肺泡灌洗液中IL-1 β ,IL-13,EGF含量,且可降低肺组织EGFR mRNA相对表达量,说明苓桂术甘汤对气道黏液高分泌模型大鼠有一定治疗作用,这一作用可能与调节黏液高分泌刺激因子水平有关。

后期和恢复期提高机体对炎症风暴的耐受性,减少组织器官损伤。参附注射液为红参、附子的提取物,王进等^[35]发现参附注射液可以降低通过静脉注射脂多糖建立的大鼠全身炎症反应(SIRS)模型TNF- α 和IL-6水平,且可降低核转录因子(NF)- κ B活性、减轻肺脏和肝脏病理损伤,从而对SIRS模型大鼠起到保护作用。严胜泽^[36]报道太子参可以提高免疫损伤小鼠的吞噬活性指数,且能增加免疫损伤小鼠血清IL-2,IL-6,IFN- γ 含量。程燕等^[37]研究了黄芪中的黄芪多糖对脓毒症大鼠的影响,结果表明黄芪多糖可改善脓毒症大鼠左心室收缩、舒张功能,且可抑制其心室肌TNF- α ,IL-1 β ,IL-6的表达,减轻脓毒症大鼠心脏损害。

3.3 COVID-19炎症风暴的中医辨证施治 综合各地防治指南及各医家对新冠肺炎的诊疗经验,COVID-19炎症风暴出现在重型和危重型患者,从中医辨证讲,患者从外感湿邪疫毒,逐步发展为毒扰心神证、邪毒闭肺证、瘀毒互结证,最后出现邪闭心包证、络阻气脱证、心阳虚脱证等危候;恢复期则以余邪未尽、气阴两虚为主^[25]。根据疾病发展进程,COVID-19炎症风暴的发生发展分为4个阶段。

3.3.1 前期 前期炎症风暴尚未大范围形成,但患者出现外周血淋巴细胞进行性下降,炎症因子,C反应蛋白进行性升高,乳酸进行性升高、肺内病变在短期内迅速进展等重型、危重型临床预警指标^[5]。

夏文广等^[38]对52例COVID-19患者临床资料进行回顾性分析发现,中西医组患者普通型转重型率优于西医组,说明中医早期介入治疗可能降低患者重症发生率,阻断炎症风暴在人体的大范围爆发。

证候特点,此时期湿邪疫毒侵犯肺脾,肺气不宣,脾为湿困,邪气渐盛,正气尚充。根据当地环境不同和患者自身体质差异,寒、湿、热3种邪气所占比例也各不相同,临证时当注意寒湿、湿重于热、热重于湿3种不同证型当区别用药。临床表现,恶寒、身热不扬、咳嗽、胸闷呕恶、纳呆便溏等。治则,及时介入治疗,以散寒祛湿、化浊辟秽、清热宣散、分消走泄等法及时祛除邪气,并适当辅以扶正,使邪未盛时即能得以祛除,避免蕴热化毒,耗伤正气,消灭炎症风暴于萌芽。方药,寒湿偏盛,恶寒、周身酸痛、苔薄白略腻者,可予麻黄加术汤、九味羌活汤、神授太乙散等加减,主要以辛温药宣肺开表助寒湿邪气外达,苦温药燥湿运脾以复气机升降之常。患者服药后有时可见微微汗出,为肺气得宣,寒湿邪气由汗而解的表现。方辉等^[39]认为,肺部病毒的复制和炎症风暴形成从中医角度讲属太阳伤寒合并阳明和少阳郁热,微汗法是清除病毒和阻止炎症风暴形成的基本治疗原则。热重于湿见发热微恶寒、口干、脉数者,清宣郁热为主,如张伯礼等^[25]以升降散、栀子豉汤加减,避免过用寒凉凝遏,使邪气凝滞难解。湿重于热见胸脘痞闷、口黏口苦、身热不扬、舌苔厚腻者,芳香宣化、分消走泄与清热散邪并用,常用方剂有甘露消毒丹、达原饮等。此外,若患者素体正气亏虚,可仿李东垣升阳益胃汤法加减,补脾胃升清阳、祛湿清热^[40]。

3.3.2 中期 此时为炎症风暴的发展阶段,细胞因子大量生成,形成“瀑布效应”,加剧免疫反应。肺部炎症反应剧烈,大量炎性物质渗出阻塞气道。

证候特点,正邪交争剧烈,且有正不胜邪之势。湿邪蕴而化热,出现气营两燔、痰热壅肺、瘀毒互结、邪毒闭肺等证候。部分患者临床症状不典型,但肺部影像学显示病灶明显进展、血氧饱和度下降,此时若不及时治疗以消散肺部炎症,患者可能会发展为急性呼吸窘迫,危及生命。临床表现,高热、咳喘或咳痰不畅,神志异常,舌红绛或绛紫、紫暗,各器官出现不同程度损害,如肝肾功能异常、肺部影像学显示患者的病灶明显进展、血氧饱和度下降等,部分患者肺部炎症严重程度和临床症状可不一致。治则,当以清热解毒、凉血化瘀、宣肺逐饮、化痰散结、固护正气并举,以期阻断炎症风暴发展,

避免造成多器官衰竭和急性呼吸窘迫。方药,气营两燔,证见高热、咳喘、口渴、头痛、唇干、舌绛甚至神志异常者,清热解毒凉血并用,如南征等^[41]在治疗吉林病例时应用白虎汤合清营汤加减;痰热壅肺,证见咳喘或咳痰不畅、舌红苔黄腻者,可用小陷胸汤、千金苇茎汤、麻杏石甘汤等宣肺清热祛痰;也可仿清肺排毒汤中宣肺逐饮、温化痰饮、燥湿理气多法并用,还可随证加苏子、白芥子、葶苈子、桔梗等增强宣肺理气化痰之效^[42]。此期肺部炎性物质的大量渗出是引发急性呼吸窘迫的重要危险因素,应当强调宣肺化痰逐饮,使炎症尽快消散吸收。此外,因热入营血,煎熬血液成瘀,患者表现为舌绛紫或紫暗者,可于组方中适当加入活血化瘀类药物,也可应用血必净注射液,以改善循环障碍^[25]。

3.3.3 后期 后期炎性物质大量释放,破坏组织和器官,造成多器官衰竭,其中以肺部损伤最为严重,造成呼吸窘迫,严重者甚至导致死亡。

证候特点,根据正邪强弱情况分为闭证和脱证。闭证主要因热毒邪实内陷导致热闭心包;脱证患者大多素体较虚弱,或经历病程较长,导致正气极度亏虚,湿热毒瘀等邪气亢盛,出现络阻气脱证、心阳虚脱证。此期邪盛正虚,脏腑气机失调,病情凶险,危及生命。临床表现,喘憋、呼吸困难、神昏谵语,或体温骤降、四肢厥冷、面色苍白、脉微欲绝,或呼多吸少、口唇紫绀等。治则,急当开窍醒神、扶正固脱,并予以多种支持治疗以期挽救生命。方药,热闭心包证见高热烦躁、神昏谵语者,以安宫牛黄丸、清热解毒、开窍醒神;络阻气脱证见呼多吸少,甚至端坐呼吸,口唇紫绀,舌质紫暗者,以生脉饮合通经逐瘀汤加减益气生津,活血通络;心阳虚脱证见四肢厥冷,体温、血压骤降,大汗淋漓,面色苍白,脉微欲绝者,以回阳救急汤回阳固脱^[25]。

3.3.4 恢复期 恢复期为炎性物质的消散吸收时期,患者的肺部炎症尚未完全吸收,各器官功能有待恢复,部分患者出现肺纤维化,影响生活质量^[43]。

证候特点,恢复期属正气耗伤,余邪未尽。一方面湿、热、瘀、毒尚未完全祛除,另一方面根据患者疾病进展情况和自身体质不同,部分患者为邪热耗伤气阴,出现气阴两虚;部分患者湿邪困脾,出现脾气不足。临床表现,低热、神疲、食欲不振、口干、咳嗽、胸闷气短。肺部影像学仍有炎症表现,部分患者出现肺纤维化表现。治则,根据患者正气虚损情况不同,予益气养阴、温阳健脾等法,兼以清热、化痰、逐饮、化瘀,促进肺部炎症消散,改善肺纤维

化。方药,胃阴不足,余热未尽,证见口干咽燥,食欲不振,舌红少苔,脉细数者,予益胃汤加减滋阴生津兼清余热;肺脾气阴两虚,证见乏力、自汗、胸闷气短、口干、纳差,苔少或苔薄少津,脉细或细数者,以清燥养荣汤、百合固金汤加减益气养阴^[25];脾气亏虚,证见乏力、纳差、便溏、自汗,舌淡胖者,以六君子汤加减健脾助运^[42];部分患者湿热邪气留恋,以五叶芦根汤加减清解余邪^[39]。

综上,炎症风暴形成前期湿邪侵犯脾肺,可因体质或兼杂邪气的不同,湿邪夹寒夹热性质有别。此时是决定病进病退的关键时期,及时治疗,祛邪外出,即可避免炎症风暴的发生;炎症风暴发生中期湿渐化热,痰、热、瘀、毒发挥较强作用,表现为高热和脏腑功能受损,出现热扰心神和肺气郁闭之象;后期邪气更盛,内闭心包,或正气渐亏,阴竭阳亡,出现闭证和脱证;恢复期正气耗伤,余邪未尽,以气阴两虚或脾气亏虚居多。

4 小结与展望

人体正常的免疫机能是在引发炎症和控制炎症之间进行调节,达到一种可控的平衡状态。当平衡状态被打破,发生炎症风暴,治疗的主要目的也从杀灭病原体转变为阻止过激的炎症反应对机体造成损伤。西医面对感染性疾病,强调确定病原体的重要性并使用药物进行杀灭,而对于炎症风暴的免疫紊乱,糖皮质激素等药物重点是抑制免疫反应。面对炎症风暴,中医学则更多强调了感染病原微生物后人体的反应,通过“补虚泻实”的双向调节方式,来纠正这种异常反应。因此,对于感染性疾病,应重视人体自身的反应,治疗思路侧重免疫调节,结合中医传统理论与中药药理研究,在清除病原体、调节免疫紊乱、改善组织损伤等多方面筛选相应的药物及有效成分,让中医药在新冠肺炎及其他感染性疾病的治疗中发挥更大的作用。

炎症风暴一旦发生,病情瞬息万变,当密切监测患者生命体征和相应指标,准确判断病情变化,及时予以生命支持,是传统中医力所不及的。此外,中医辨证论治理论强调个体化治疗、一人一方的诊疗模式在疫情大范围爆发的情况下也较难实现。如何将传统医学与现代医疗技术结合,使中医和西医都各尽其用,值得进一步探索和思考。

[参考文献]

[1] 李琳,杨丰文,张伯礼,等. 防控疫情,中医从参与者变成主力军[J]. 天津中医药大学学报,2020,39(1):

1-3.
[2] CUI J, LI F, SHI Z L, et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 181-192.
[3] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Eng J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
[4] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, doi: 10. 1038/ s41586-020-2012-7.
[5] 中华人民共和国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)[EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-03/04/content_5486710.html, 2020-03-03/2020-03-03.
[6] FERARA J L, ABHYANKAR S, GILLILAND D G. Gytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1 [J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(1/2): 1216-1217.
[7] YUEN K Y, WONG S S Y. Human infection by avian influenza A H5N1 [J]. *HK Med J*, 2005, 11(3): 189-199.
[8] 刘倩,朱平. EB病毒相关淋巴细胞增殖病与细胞因子风暴[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 498-502.
[9] CASADEVALL A, PIROFSKI L A. Ditch the term pathogen[J]. *Nature*, 2014, 516(7530): 165-166.
[10] LI C, YANG P, ZHANG Y, et al. Corticosteroid treatment ameliorates acute lung injury induced by 2009 swine origin influenza a(H1N1)virus in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): 1-7.
[11] IMAI Y, KUBA K, NEELY G G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. *Cell*, 2008, 133(2): 235-249.
[12] HUANG F, GUO J, ZOU Z, et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 3595.
[13] MAUAD T, HAJJAR L A, CALLEGARI G D, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza a (H1N1) infection [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(1): 72-79.
[14] DENG R, LU M, KORTEWEG C, et al. Distinctly different expression of cytokines and chemokines in the lungs of two H5N1 avian influenza patients[J]. *J Pathol*, 2008, 216(3): 328-336.
[15] XU J, ZHONG S, LIU J, et al. Detection of severe

- acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(8): 1089-1096.
- [16] HUANG K J, SU I J, THERON M, et al. An interferon-related cytokine storm in SARS patients [J]. *J Med Virol*, 2005, 75(2): 185-194.
- [17] BAUTISTA E. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18): 1708-1719.
- [18] 张艳丽, 蒋澄宇. 细胞因子风暴: 急性呼吸窘迫综合征中的主宰生命之手 [J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 554-557.
- [19] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [20] 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.
- [21] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 473-475.
- [22] 王莹丽, 蒋艳, 朱瑞芳, 等. 全球与中国流感病毒对NAIs耐药性趋势及特征 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 29(2): 272-277.
- [23] GAO H N, LU H Z, CAO B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2277-2285.
- [24] LIU X, ZHANG Y, XU X, et al. Evaluation of plasma exchange and continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of severe avian influenza A (H7N9): a cohort study [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19 (2): 178-184.
- [25] 张伯礼, 王琦, 谷晓红, 等. 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: 1-26.
- [26] 徐波, 范存愈, 邹义龙, 等. 46例新型冠状病毒病中医证候学分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2): 1-6.
- [27] 陈瑞, 罗亚萍, 徐勋华, 等. 基于武汉地区52例新型冠状病毒肺炎的中医证治初探及典型病案分析 [J]. *中医杂志*, 2020, doi: 11.2166. R. 20200220. 1443. 002.
- [28] 孙宏源, 毕颖斐, 朱振刚, 等. 天津地区88例新型冠状病毒肺炎患者中医证候特征初探 [J]. *中医杂志*, 2020, doi: 11.2166. R. 20200224. 0948. 004.
- [29] 毕岩, 岳冬辉, 高玉伟, 等. 甘露消毒丹对H1N1流感病毒感染小鼠细胞因子的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12): 3950-3953.
- [30] 刘叶, 吴智兵, 林兴栋, 等. 蒿芩清胆汤对流感病毒性肺炎湿热证模型小鼠免疫损伤的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2011, 25(2): 51-55.
- [31] 王强, 刘亚欧, 李兴平. 银翘散对呼吸道黏膜Th1/Th2细胞因子的影响 [J]. *中成药*, 2013, 35(1): 165-167.
- [32] 常秀娟, 张帅, 江益平, 等. 从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制 [J]. *中草药*, 2015, 46(2): 236-239.
- [33] 李承羽, 张晓雨, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗新型冠状病毒感染的肺炎(COVID-19)证据基础及研究前瞻 [J/OL]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, doi: 11.5699. R. 20200217. 1242. 002.
- [34] 许宗颖, 石少华, 于瀚, 等. 苓桂术甘汤对气道黏液高分泌大鼠IL-1 β 、IL-13、EGF及EGFR基因mRNA表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2019, 25(5): 43-46, 50.
- [35] 王进, 乔礼芬, 李永胜, 等. 参附注射液对脂多糖诱导的大鼠肺泡巨噬细胞核因子- κ B的激活和细胞因子产生的影响 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2009, 38(1): 15-18.
- [36] 严胜泽. 太子参多糖对环磷酰胺所致免疫损伤小鼠的保护作用研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2015.
- [37] 程燕, 陈志明, 李莉, 等. 黄芪多糖对脓毒症大鼠心脏功能及炎症因子水平的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2018, 42(5): 354-359.
- [38] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎34例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(5): 375-382.
- [39] 方辉, 杨介钻, 肖党生. 探讨微汗法是祛除新型冠状病毒(2019-nCoV)和炎症风暴的基本原则 [J]. *中医临床研究*, 2020, doi: 11.5895. R. 20200219. 1723. 002.
- [40] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(4): 281-285.
- [41] 南征, 王檀, 仕丽, 等. 吉林省新型冠状病毒肺炎中医诊治思路与方法 [J]. *吉林中医药*, 2020, 40(2): 141-144.
- [42] 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]. *中医杂志*, 2020, doi: 11.2166. R. 20200216. 2004. 002.
- [43] 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): 286-288.

[责任编辑 张丰丰]