



金水宝胶囊治疗新型冠状病毒肺炎 后遗症的临床应用价值*

于海洋,秦 忠,李 文,刘怀全,陈云志[△]
贵州中医药大学,贵州 贵阳 550025

[摘要] 金水宝胶囊可通过多靶点、多环节、多途径的形式协助机体改善新型冠状病毒肺炎后遗症状。通过分析相关文献,从抗炎、抗氧化、抑制破骨细胞活性、调节体内激素水平、改善肠道菌群等方面就其作用机制进行阐述,旨在指导临床治疗。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;后遗症;金水宝胶囊;中医药

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)04-0001-04

Clinical Application Value of Jinshuibao Capsules in the Treatment of Sequelae of COVID-19

YU Haiyang, QIN Zhong, LI Wen, LIU Huaiquan, CHEN Yunzhi[△]
Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract Jinshuibao capsule has been widely used in clinical study and basic experiment, it may help the body to improve sequelae of COVID-19 possibly through many targets, links and approaches, and to mitigate clinical symptoms by anti-inflammation, anti-oxidation, inhibiting the activity of osteoclast, regulating hormone levels in vivo and improving intestinal flora. In-vivo mechanism of Jinshuibao capsules in the treatment of COVID-19 at the recovery stage is analyzed, in order to guide clinical treatment.

Keywords COVID-19; sequelae; Jinshuibao capsule; TCM

新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)(简称新冠肺炎)具有起病急、发病快、传变迅速、传播方式多样等特点^[1]。COVID-19患者以发热、咳嗽、易呼吸困难、血氧饱和度下降为主要症状,重症患者常伴有休克、凝血功能障碍及多器官损伤^[2-4]。基于文献分析发现,COVID-19患者出院后可能会有部分重症患者存在与呼吸系统、内分泌系统、骨骼系统等方面密切相关的后遗症^[5-11]。

新冠肺炎患者出院后,重病初愈,正气不足,脏腑功能失调,易产生多种后遗症。新冠肺炎患者出院后虽病证繁多,但病机相同,因此在治疗时应充分考虑异病同治的内涵,以扶正补虚的治疗原则为主。金水宝胶囊由冬虫夏草加工而来,主要成分为发酵虫草菌粉,有补益肺肾,秘精益气之功^[5]。临床研究表明,金水宝胶囊在抗炎、抗氧化、抑制破骨细胞活性、调节体内激素水平、改善肠道菌群等方面有很好的作用^[6],故金水宝胶囊有望在改善新冠肺炎患者出院后的生活质量及后遗症等方面发挥作用。

1 金水宝胶囊治疗新冠肺炎后遗症的理论基础

新冠肺炎归属于“瘟疫”的范畴^[7]。中医学对疫病的认识当以《黄帝内经》为最早,如《素问·刺法论篇》和《素问·六元正纪大论篇》中强调疫病具有传染性和致死性两大特点,指出疫病有“疠”“疫”之分,“疠”“疫”有寒、温之别,且以温疠、温疫多见,将热病称为“伤寒”^[8];《丹溪心法·瘟疫五》云:“瘟疫,众人一般病者是,又谓之天行时疫。”疫毒之气自口鼻而入,壅塞于气道,内闭于肺,外不得散,内不得消,天地之清气不得入,人体之浊气不得出,肺为娇脏,久留于肺则入肺络生痰热淤毒,肺不嫩反枯,疫毒入血,内攻五脏,耗竭肾精。故此病其标在肺,其本在肾。

新冠肺炎初期,部分患者不发热,或身热不扬,伴有恶寒,头身痛,肢体酸楚,纳差,咳嗽少痰,舌苔白腻,脉濡等证。此为湿邪郁于肌表,影响脾胃气机,故轻咳少痰;脾主运化水液的功能受损,湿邪流于四肢,故见身倦、体重;湿邪伤阳,气化不利则苔腻脉濡。《证治汇补·痰证》曰:“脾肺二家,往往病则俱病者,因脾为生痰之源,肺为贮痰之器,脏气恒相通也。”^[9]在疾病发展过程中,患者出

现胸闷、脘痞、便溏、腹泻、头重如裹、困重乏力,因湿性重着,湿邪困遏,阻止气机升降出入,清阳不升,则头重如裹,在中则胸脘痞闷,胃纳不香、便溏、腹泻。在恢复阶段,湿邪黏滞固着,不易速去,缠绵难愈。五脏之中唯脾脏喜燥恶湿,湿邪留恋,往往留于脾胃,患者长期存在脾湿便溏等病理表现,需要长时间饮食或药物调理,方能痊愈。

虽然新冠肺炎确诊患者出院后相关后遗症复杂,但“正气虚衰”的病机一致,故皆应归属“虚劳”范畴。正如《景岳全书·虚损》所言:“病之虚损,变态不同,因有五劳七伤,证有营卫脏腑。然总之则人赖以生者,惟此精气。”^[10]其证候分为肺脾气虚,肺胃阴虚,余邪未尽,气阴两伤三个阶段^[11]。由此可见,气、阴是患者恢复期的关键,肺、肾是治疗的重点。《素问·六节藏象论篇》云:“肺者,气之本,魄之处也;其华在毛,其充在皮,为阳中之太阴,通于秋气。肾者,主蛰,封藏之本,精之处也;其华在发,其充在骨,为阴中之少阴,通于冬气。”^[12]肺属金,主一身之气,肾属水,主一身之阴阳,金水相生。叶天士在《温热论》中指出:“或其人肾水素亏,虽未及下焦,先自彷徨矣,必验之于舌,如甘寒之中加入咸寒,务在先安未受邪之地,恐其陷入易易耳”^[13]。肺肾两脏在生理病理上往往相互影响,故肺部虚损也会累及到肾,若肾阴亏损,肾精受损,则无力生髓养骨,引发骨萎。故在其恢复期应重视气阴两虚,肾精亏耗的病机。故治疗上多采用“扶正补虚”的治则,使用补益药时应用平补之品,维持阴阳平衡,不宜使用峻补之品,以防峻补之品助长火势,使灰中之火复燃^[14]。金水宝胶囊具有充养肺肾精气,调补人体阴阳之功效。《本草用法研究》曾指出:“冬虫夏草,一虫一草,一热一寒。夏草性寒,冬虫性热,两者同用则甘,无毒,补肾,养肺益阴,化痰,益气,止血,治劳嗽膈症,诸虚百损。”^[15]冬虫夏草是补益肺肾两虚的圣药,兼顾了人“金水相生”的生理特点与新冠肺炎后期“耗气伤精”的病理特点。

2 金水宝胶囊治疗新冠肺炎后遗症的作用机制

2.1 减轻炎症反应 部分新冠肺炎患者出院后仍伴有持续性的炎症反应^[16-17]。临床证据显示,金水宝胶囊可以通过升高人体血浆内诱导T淋巴细胞(induced T cells, Th, CD4⁺)、辅助T淋巴细胞(helper T cells, Th, CD3⁺)、CD4⁺/细胞毒T细胞(cytotoxic T cell, CD8⁺)的含量,降低CD8⁺、肿瘤坏死因子 α 水平以调控机体的炎症反应,缩短肺功能恢复时间^[18]。研究表明,金水宝胶囊可抑制

白细胞介素17因子在肺部的富集,改善肺部炎症反应,减轻患者的咳嗽症状^[19]。不仅如此,肺纤维化是新冠肺炎患者的主要临床病变^[20],金水宝胶囊可通过抑制炎症反应干预肺纤维化的进展^[21]。动物实验^[22-23]表明,金水宝胶囊通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、核因子 κ B进而改善肾脏的纤维化,还可以通过调控大鼠Notch2信号通道及DNA结合蛋白表达,减轻大鼠模型的全身及肺组织炎症反应、肺组织纤维化、肾缺血-再灌注造成的组织损伤程度。

2.2 抗氧化 抗氧化是缓解新冠肺炎患者出院后多脏器损伤的机制之一^[24]。一方面,金水宝胶囊可以提高人体内超氧化物歧化酶的含量及活性,减轻由于氧化应激造成的DNA损伤并加速其修复;另一方面,金水宝胶囊还可降低脂质过氧化物、调节能量代谢,减少自由基对线粒体的损伤^[25],从而减缓新冠肺炎患者因氧化应激导致各脏器损伤的后遗症的发展进程。研究发现,金水宝胶囊可以改善糖尿病肾病的氧化应激状态,降低患者血浆内丙二醛的水平^[26],通过清除和降低肾损伤时形成的过量氧自由基,促进氮平衡及肾小管上皮细胞的再生和修复^[27]。此外,金水宝胶囊还可有效抑制脂质过氧化^[28],增加对肾脏组织的血液和氧气供应,改善肾脏血流动力学,增强对肾组织的保护作用,缓解新冠肺炎患者因低氧血症引起的肾损伤^[29-31]。动物实验表明,金水宝胶囊能提高小鼠下丘脑处总抗氧化能力水平和抗氧化酶活性、肺部NO含量,纠正下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍,改善肺部血管及支气管平滑肌痉挛的状态^[32-33]。

2.3 维持骨代谢平衡 新冠肺炎患者出院后相较一般人群更易出现骨质疏松。金水宝胶囊能够通过抑制破骨细胞合成的相关基因,如抗酒石酸酸性磷酸酶、Cathepsin K基因、基质金属蛋白酶9和T细胞核因子的mRNA水平,减少破骨细胞的数量^[34],从而一定程度上抑制骨质疏松症的发生^[35]。研究^[36-39]证实,金水宝胶囊及其主要成分可以通过减少骨吸收及恢复骨小梁杆板混合结构、加速骨钙沉、增加骨髓细胞和骨密度水平、增强人脂肪间充质干细胞的增值及成骨分化的能力,促进肠钙吸收,提高血钙水平,进而保护骨质,提高骨骼强度,降低骨折风险。

2.4 调节机体内分泌水平 由于治疗药物的毒副作用及患者自身过度的心理应激反应,新冠肺炎患者出院后较大概率存在内分泌系统功能紊乱

的现象^[40-41]。金水宝胶囊可通过如下途径改善上述现象:首先,金水宝胶囊可促进卵巢颗粒细胞CYP19 mRNA的表达,进而保护卵巢功能,对不良心理应激导致的卵巢及下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能低下有一定改善作用^[41-42]。其次,金水宝胶囊可通过提高血清中5-羟色氨酸和多巴胺水平进而增强抗焦虑作用,增强新冠肺炎患者的康复信心^[43-44]。第三,金水宝胶囊还可升高血清促肾上腺皮质激素和皮质醇水平,调节激素引起的肾脏组织病理损害,纠正人体异常的内分泌紊乱,这对新冠肺炎患者的预后具有积极作用^[45]。第四,金水宝胶囊还能降低抗甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体滴度,降低糖皮质激素使用后甲状腺功能减退发生的可能^[46]。

2.5 改善肠道菌群 肠道菌群是位于肠道的微生物群,其通过多种途径参与宿主的各种生理活动,与呼吸系统、内分泌系统、骨骼系统疾病密切相关^[47-48],特别是肠道内益生菌在抗病毒方面发挥重要作用^[49]。有学者指出,肠道菌群的平衡有助于改善新冠肺炎患者的预后,反之肠道菌群失调会增加患者出院后炎症风暴的发生概率^[50-51]。金水宝胶囊可以通过促进血管活性肠肽的释放,进而改善肠道微循环及内环境,促进黏膜上皮的增值和修复,保护肠道黏膜屏障使其发挥正常生理功能^[52]。金水宝胶囊还可以通过升高肠道内乙酸、丙酸的含量、降低P物质水平,促进益生菌的增殖,调节肠道菌群紊乱^[53-54]。

3 小结

新冠肺炎患者出院后伴随的后遗症应当引起人们的重视。中医采用以扶正补虚的方式治疗重病初愈,正气不足,脏腑功能失调引起的诸多新冠肺炎后遗症,进而提高新冠肺炎后遗症患者的生活质量。金水宝胶囊作为新冠肺炎患者恢复期的辅助用药有较大合理性。金水宝胶囊的周期性服用可以减轻患者体内炎症反应、降低氧化应激、维持骨代谢平衡、改善体内内分泌水平、调节肠道菌群进而缩短病人的康复时间,减轻呼吸系统、内分泌系统、骨骼系统的功能异常或功能衰退等相关后遗症。金水宝胶囊药简力专,可补助人体正气,改善患者出院后各种虚损的症状。值得一提的是,金水宝胶囊不仅可以充分发挥中医药治病的特色和优势,而且治疗费用不高,有助于减少医保的负担,缓解医疗资源的短缺,减轻国家经济压力。今后,本课题组将开展临床实验,结合网络药理学、代谢组学、免疫学及分子生物学,进一步明

确此药在新冠肺炎后遗症患者体内的药理作用机制及使用剂量,为临床用药提供进一步的证据。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知[J]. 现代养生, 2020, 20(22):10-12.
- [2] 张炜, 吴银根, 张惠勇, 等. 《上海市新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行)》解读[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(3):1-4.
- [3] 国家卫生健康委. 截至4月29日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-3-8)[2020-3-10]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-04/30/content_5507582.htm.
- [4] ZHOU P, YANG X, WANG X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J/OL]. Nature, 2020, 579(7798):270-273.
- [5] 姚书文, 李钰, 陈丽华, 等. 冬虫夏草及各种发酵虫草菌粉产品药理学差异的文献研究[J]. 中国药房, 2015, 26(3):294-298.
- [6] 阎佳, 张学玉, 刘锐. 金水宝胶囊临床应用和药理作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4):96-98.
- [7] 江泳. 中医疫病概念考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(10):1060-1062.
- [8] 邱模炎. 中医疫病学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2004:2-13.
- [9] 李用粹, 吴唯. 证治汇补[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:167.
- [10] 张介宾. 景岳全书[M]. 上海:第二军医大学出版社, 2006:24-27.
- [11] 冯淬灵, 崔红生, 于会勇, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期中医药综合干预方案专家指导意见(草案)[J]. 北京中医药, 2020, 39(2):102-104.
- [12] 任廷革. 黄帝内经素问[J]. 北京:人民军医出版社, 2005:164.
- [13] 叶桂. 温热论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:57.
- [14] 张云飞, 赵鹏飞, 沈体雁. 新型冠状病毒肺炎中医病理研究[J]. 中医学报, 2020, 35(4):694-698.
- [15] 周志林. 本草用法研究[M]. 上海:中华书局, 1951:117.
- [16] 张静, 陈元成. 中成药金水宝在临床疾病中的应用概况[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(4):123-124.
- [17] 魏华民, 李杨帆, 俞静, 等. 从中医学角度浅析新型冠状病毒肺炎愈后后遗症防控[J]. 世界中医药, 2020, 15(2):166-171.
- [18] 管弦, 邓旺, 杨婵娟, 等. 金水宝胶囊联合布地奈德福莫特罗对稳定期COPD患者炎症及T淋巴细胞因子的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12):2026-2029.
- [19] 王学亮, 周传麟, 卞明菊. 金水宝胶囊对支气管哮喘患者几种免疫细胞因子的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8(2):204-205.
- [20] 王馨语, 廖静, 陈俊. 新型冠状病毒肺炎免疫学特征及免疫治疗策略的研究进展[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(5):571-575, 602.
- [21] 许惠娟. 人工冬虫夏草对博莱霉素所致大鼠肺纤维化的干预作用[D]. 广州:广州医学院, 2010.
- [22] 王卓, 吴洁, 吕元军, 等. 人工发酵虫草菌粉对糖尿病大鼠肾脏IL-17、p38 MAPK和NF- κ B表达的影响[J]. 天津医科

- 大学学报, 2017, 23(3):189-193.
- [23] 刘薇, 蒋舒凡, 涂雷, 等. 金水宝胶囊对尘肺模型大鼠的改善作用及其机制[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(4): 476-482.
- [24] 程韶, 舒冰, 赵东峰, 等. 基于炎症-氧化应激角度探讨中药对新型冠状病毒肺炎的干预作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(2):289-295.
- [25] 张志钧, 罗厚良, 李金生, 等. 金水宝胶囊清除老年虚证者氧自由基及DNA损伤后修复作用的临床和实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1):35-38.
- [26] 苏立军, 刘玉法, 孙守田, 等. 金水宝胶囊对休克患者急性肾损伤保护作用的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(9):812-813.
- [27] 段蓉, 李正翔. 金水宝联合血管紧张素受体阻滞剂治疗糖尿病尿病的Meta分析[J]. 药物评价研究, 2015, 38(1):78-84.
- [28] 梁改琴, 雒生梅, 贾有福, 等. 金水宝胶囊干预对比剂肾病的作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(4): 422-423.
- [29] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(3):1-3.
- [30] 张彤, 陈松, 官照伟, 等. 金水宝胶囊预防经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的临床研究[J]. 环球中医药, 2014, 16(9):700-702.
- [31] 张文, 郑卫莉, 王东. 金水宝胶囊辅助治疗对糖尿病肾病患者血清炎症因子、氧化应激及肾功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19):2627-2630.
- [32] 魏东, 支政, 高侃, 等. 金水宝胶囊对慢性支气管炎大鼠内皮素-1和一氧化氮含量的影响[J]. 河北中医, 2013, 35(6): 916-918.
- [33] 史鲜玲. 不同中草药对一次性力竭运动小鼠下丘脑自由基和总抗氧化能力的影响[J]. 北京体育大学学报, 2009, 32(9):70-72.
- [34] KIM J H, LEE H J, KANG K S, et al. Cordyceps militaris mushroom and cordycepin inhibit RANKL-induced osteoclast differentiation[J]. J Med Food, 2015, 18(4): 446-452.
- [35] LI Y M, WANG S X, GAO H S, et al. Factors of avascular necrosis of femoral head and osteoporosis in SARS patients' convalescence [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2004, 84(16):1348-1353.
- [36] 漆伟. 冬虫夏草及其单体组分对大鼠骨质疏松治疗作用及机制的实验研究[D]. 西安:第四军医大学, 2014.
- [37] WU M F, LI P C, CHEN C C, et al. Cordyceps sobolifera extract ameliorates lipopolysaccharide-induced renal dysfunction in the rat [J]. American J Chin Med, 2011, 39(3):523-535.
- [38] 王秀莹. 虫草补肾胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[D]. 唐山:华北理工大学, 2018.
- [39] 杨建平. 虫草素对人脂肪干细胞成骨分化作用的实验研究[D]. 南京:南京医科大学, 2017.
- [40] 韩洁, 刘子怡, 袁著革, 等. 心理应激对女性生殖内分泌系统的影响[J]. 生理科学进展, 2020, 51(1):29-32.
- [41] 孙玉芳. 不良心理应激对小鼠卵巢功能的影响及金水宝的调节作用[D]. 南昌:南昌大学, 2009.
- [42] 秦忠, 李文, 管连城, 等. 冬虫夏草对VDR沉默大鼠卵巢颗粒细胞CYP19表达的影响[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(9):21-23.
- [43] 向明钧. 海马5-HT2AR/5-HT1AR参与创伤后应激障碍症小鼠焦虑样行为的分子机制[D]. 杭州:浙江大学, 2018.
- [44] 汤建亚, 胡玉婷, 何晨梦, 等. 冬虫夏草水提取物与速溶芦笋粉抗焦虑活性研究[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(14): 4224-4225.
- [45] 施明珠. 北冬虫夏草对氢化可的松诱导的老龄小鼠肾损伤的保护作用[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3):160-163.
- [46] 刘燕青, 崔希凤, 吕卫国, 等. 金水宝胶囊治疗单纯抗体阳性的自身免疫性甲状腺炎的疗效观察[J]. 慢性病学杂志, 2016, 17(10):1101-1103.
- [47] 李子林, 顾文钦, 沈恬. 骨质疏松症与肠道菌群间联系的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(10):1214-1217.
- [48] 张立涛, 赵静, 韩虎. 肠道菌群与呼吸系统疾病关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(27):3302-3307.
- [49] 刘雨琪, 朱俊萍, 何秋水. 流感病毒与肠道菌群的相互作用对感染结局的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(14):2746-2752, 2758.
- [50] 吴遥. 肠道菌群失调对流感病毒感染小鼠急性肺损伤的影响[J]. 现代预防医学, 2018, 45(4):694-699.
- [51] 夏衍婧, 黄艳辉. 基于“肺与大肠相表里”浅谈新型冠状病毒肺炎(COVID-19)[J]. 中医药信息, 2020, 37(2):9-12.
- [52] DELGADO M, MUNOZ-ELIAS E J, GOMARIZ R P, et al. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevent inducible nitric oxide synthase transcription in macrophages by inhibiting NF-kappa B and IFN regulatory factor 1 activation[J]. J Immunol, 1999, 162(8):4685-4696.
- [53] 董开忠, 傅思武, 胜利, 等. 冬虫夏草菌丝体对肠道菌群失调小鼠血清VIP及SP的影响[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(11):873-876.
- [54] CAMPOS S J, CAVAZZUTI A, O'VALLE F, et al. Therapeutic efficacy of stable analogues of vasoactive intestinal peptide against pathogens[J]. J Biol Chem, 2014, 289(4):14583-14599.

收稿日期:2021-05-30

*基金项目:国家自然科学基金项目(81460694);贵州省教育厅项目(黔教合KY字[2017]172, [2017]041);第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24号)。

作者简介:于海洋(1996—),男,在读硕士研究生。研究方向:中医证候物质基础。

△通讯作者:陈云志(1968—),男,博士学位,教授。研究方向:中医证候物质基础研究。