

# 脾肺两虚型重症新型冠状病毒肺炎的机制与临证探讨

黄琳<sup>1</sup> 郦琳<sup>1</sup> 杨辉<sup>1</sup> 于捷<sup>1</sup> 包剑峰<sup>2</sup> 黄劲松<sup>2</sup> 谢志军<sup>1</sup> 温成平<sup>1</sup>

1.浙江中医药大学 杭州 310053 2.浙江中医药大学附属杭州西溪医院

**摘要:**[目的]从脾肺两虚证与血管紧张素转化酶 II (angiotensin-converting enzyme 2,ACE2)的角度探讨新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019,COVID-19)普通型转为重症的机制,并结合案例探讨培元宣化解毒方抑制 COVID-19 普通型转为重症的作用。[方法]通过临床观测与相关文献分析,总结 ACE2 与 COVID-19 脾肺两虚证的关系,阐明其对普通型转为重症的影响,并列举杭州市西溪医院确诊病例一则加以佐证。[结果]文献分析显示,脾肺两虚证患者感染后易转为重症的机制与 ACE2 相关。病毒可竞争性结合 ACE2,引起消化道及其他脏器损伤,影响机体对病毒的免疫能力。杭州市西溪医院诊治的 COVID-19 确诊病例中 50.7%属于脾肺两虚证。所举病案诊断为 COVID-19(湿毒郁肺兼脾肺两虚证),以培元宣化解毒方结合西医疗法,提高了患者免疫力和抗病毒能力,从而抑制了普通型向重症的转化。[结论]脾肺两虚型 COVID-19 患者转为重症的机制与 ACE2 密切相关,运用培元宣化解毒方抑制其转为重症具有良效。

**关键词:**新型冠状病毒肺炎;重症肺炎;机制;ACE2;脾肺两虚;培元宣化解毒方;验案

**中图分类号:**R273 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-5509(2020)06-0495-05

**DOI:** 10.16466/j.issn1005-5509.2020.06.001

**Discussion on the Mechanism and Clinical Symptoms of Severe COVID-19 with Spleen-lung Deficiency Syndrome** HUANG Lin, LI Lin, YANG Hui, et al *Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou(310053), China*

**Abstract:**[Objective] To explore the mechanism of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)'s conversion from common type to severe disease from the point of view of spleen-lung deficiency syndrome and angiotensin converting enzyme II (ACE2), and to explore the effect of Peiyuan Xuanhua Jiedu formula on inhibiting the conversion from common type to severe disease. [Methods] Through clinical observation and related literature analysis, the relationship between ACE2 and COVID-19 with spleen-lung deficiency syndrome was summarized, and its influence on the conversion of common type to severe disease was clarified, and a confirmed case from Hangzhou Xixi Hospital was given to prove it. [Results] Literature analysis showed that the mechanism of patients with spleen-lung deficiency syndrome turning to severe disease after infection was related to ACE2. Virus can competitively combine with ACE2, to cause damage to digestive tract and other organs, affecting the immune ability of the body to the virus. During the treatment of confirmed cases in Hangzhou Xixi Hospital, it was found that 50.7% of COVID-19 patients belonged to spleen-lung deficiency syndrome. The medical case was diagnosed as COVID-19 (damp-toxin constraint in the lung pattern combined with deficiency of spleen and lung syndrome), treated with Peiyuan Xuanhua Jiedu formula and western medicine, the immunity and antiviral ability of patient was improved, and the conversion from common type to severe disease was inhibited. [Conclusion] The mechanism that patients with deficiency of spleen and lung become severe after infection with COVID-19 virus are closely related to ACE2. It is effective to use Peiyuan Xuanhua Jiedu formula to prevent it from becoming more severe.

**Key words:** COVID-19; severe pneumonia; mechanism; ACE2; spleen-lung deficiency syndrome; Peiyuan Xuanhua Jiedu formula; consilias

从2019年12月开始,一种新型的病毒肺炎在武汉首次被发现,并逐渐呈现爆发增长趋势,蔓延至国内其他省市及海外多个国家。研究人员通过对肺炎患者的样本进行无偏序测序,发现了一种新的“乙型冠状病毒属”病毒,初始被命名为2019新型冠状病毒(2019-novel Coronavirus,2019-nCoV),2020年2月11日后被命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2,SARS-CoV-2)<sup>[1]</sup>。除SARS-CoV-2外,目前已知可引起人类疾

病的冠状病毒还有6种,包括人类冠状病毒229E(human Coronavirus 229 Envelope,hCoV-229E)、人类冠状病毒-OC43(human Coronavirus OC43,hCoV-OC43)、人类冠状病毒NL63(human Coronavirus Netherlands 63,hCoV-NL63)、人类冠状病毒-HKU1(human Coronavirus-Hong Kong University 1,hCoV-HKU1)、严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus,SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory

基金项目:浙江省自然科学基金项目“新型冠状病毒肺炎应急防治”专项(LEZ20H190001)

Fund project: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation Project “Emergency Prevention and Treatment of COVID-19” (LEZ20H190001)

通讯作者:温成平,E-mail:wengcp@163.com

Syndrome-related Coronavirus, MERS-CoV)<sup>[2-3]</sup>。完整基因组序列显示, SARS-CoV-2 与蝙蝠中检测到的 SARS 样冠状病毒(登记号:MG772933.1)核酸序列相似性为 86.9%<sup>[4]</sup>, 属于 SARS 相关冠状病毒。SARS-CoV-2 感染的肺炎起先被世界卫生组织暂命名为 SARS-CoV-2 急性呼吸疾病, 后正式命名为新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)。现国家卫生健康委员会已将 COVID-19 纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 并采取甲类传染病的预防、控制措施。秉承“未病先防, 既病防变”的中医治疗原则, 以下将探讨肺脾两虚型 COVID-19 普通型转化为重症的可能机制, 以及培元宣化解毒方抑制 COVID-19 普通型转为重症的临证运用。

## 1 临床概况

Huang 等<sup>[5]</sup>总结最早发病的 41 例 COVID-19 患者的流行病学和症状数据分析显示, 其常见症状有发热、咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫, 其中发热发生率为 98%(40/41)、咳嗽发生率 76%(31/41)、呼吸困难发生率为 54%(22/41)、肌痛或疲劳发生率 44%(18/41)。目前患者的总体病死率在 2.5% 左右, 死亡病例以本身患有多种基础性疾病的高龄患者多见, 这部分患者往往从病毒感染初期即迅速进展至重型肺炎。目前对于 SARS-CoV-2 引起的急性呼吸疾病以支持治疗、对症治疗、积极防治基础疾病为主。临床与实验研究证实, 中医药在传染病的治疗与控制中发挥着重要的作用, 在呼吸道疾病的防治过程中医护人员也积累了丰富的经验<sup>[6]</sup>。因此, 随着对疾病认识的深入及诊疗经验的积累, 国家卫生健康委员会多次倡导在医疗救治工作中应积极发挥中医药的作用, 加强中西医结合治疗。

本团队在临床诊疗过程中发现, COVID-19 重症患者多有咳嗽声低、气短而喘、腹胀、便溏、舌体胖大、舌苔厚腻, 甚至腐苔、脉弱等证候, 除了通常报道的湿毒郁肺证候之外, 还多兼有脾肺两虚证。《温疫论》曰:“夫温疫之为病, 非风、非寒、非暑、非湿, 乃天地间别有一种异气所感。”<sup>[7]</sup>COVID-19 属于寒湿疫, 病由“戾气”引起, 病位在肺脾, 且《脾胃论》中指出“百病皆由脾胃衰而生也”<sup>[8]</sup>, 故治疗时应同时注重调理脾胃。外感六淫之邪从皮毛或口鼻而入, 常易犯肺而为病, 则出现发热、咳嗽、气喘, 严重者可出现咯血及呼吸困难

等症。《四圣心源》说道:“脾升而善磨。”<sup>[9]</sup>水谷入胃, 全依脾阳健运, 脾又主运化水湿, 则水谷津液得以输布。若脾虚则运化无力, 水谷津液停滞中焦, 出现纳差、腹泻等症。此外, 脾主四肢, 水谷清阳之气由脾气输布, 脾气足则四肢得以充养, 脾病则四肢肌肉功能障碍, 出现肢体沉重、疲乏无力等症。脾肺两虚则运化失职, 气机升降失常, 水湿停聚, 此时若感受寒湿疫毒, 进一步损伤脾肺, 正气虚衰, 无以驱邪外出, 病情迅速发展, 邪毒传变, 湿毒郁肺, 预后不良。

## 2 脾肺两虚与 ACE2

### 2.1 ACE2 与肺损伤

SARS-CoV-2 主要感染呼吸系统, 引起肺脏病变, 危重患者可累及肝脏、肾脏、心脏等其他器官, 甚至出现器官功能衰竭。研究表明, SARS-CoV-2 的感染途径与 SARS-CoV 相似<sup>[5]</sup>, 其感染的前提条件是其进入宿主细胞, 在此过程中病毒表面的 S 蛋白识别宿主细胞受体, 并诱导病毒膜和细胞膜融合<sup>[10]</sup>。研究已证实, 在 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 感染过程中, 血管紧张素转化酶 II (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 是 S 蛋白的细胞受体, 病毒通过 S 蛋白与 ACE2 结合感染人呼吸道上皮细胞<sup>[11]</sup>。尽管由于 SARS-CoV-2 的病毒结构丢失了少数氢键, 导致与 ACE2 蛋白结合能力有所下降, 但仍具有很强的结合能力。动物实验证实, 鼻腔感染 SARS-CoV-2 后, 携带 hACE2 基因小鼠肺组织中病毒大量复制, 肺部出现病变, 同时伴有体重下降<sup>[12]</sup>。

ACE2 是肾素-血管紧张素系统的关键调节酶, 可负调控血管紧张素 II (angiotensin-2, Ang II) 的产生<sup>[13]</sup>。研究发现, SARS-CoV 感染可降低小鼠 ACE2 的表达水平, 影响 Ang II 的负调控, 引起 Ang II 表达增加, 而阻断 Ang II 受体则可减轻 SARS-CoV 感染小鼠的肺损伤和肺水肿情况<sup>[14]</sup>。研究提示, 病毒感染所引起的肺损伤可能与 Ang II 表达增加有关<sup>[15]</sup>。

### 2.2 ACE2 与消化道症状

COVID-19 患者的临床表现, 除了发烧和咳嗽等常见的症状外, 还经常出现严重的胃肠道症状, 如腹泻和恶心<sup>[16]</sup>。《血证论》云:“气之所至, 水亦无不至焉。”<sup>[17]</sup>气的推动与水液的运行和疏布密切相关, 气行则水行, 气滞则水停, 肺主气, 脾主运化水液, 肺脾相辅相成, 故呼吸道与消化系统存在紧密联系。2020 年 1 月 31 日《新英格兰医学杂志》报道的美国首例成功治愈的 COVID-19 病例中, 患者

发病第7日采集的粪便样本中检出了SARS-CoV-2的RNA<sup>[18]</sup>,提示病毒侵袭消化道。ACE2不仅在肺散状II型肺泡上皮细胞中表达,在回肠和结肠的吸收性肠上皮细胞中也有表达<sup>[19]</sup>,这可能是消化道受累的基础。除了催化活性,研究发现ACE2还是中性氨基酸转运蛋白BOAT1生成不可或缺的蛋白,并可调节肠道氨基酸平衡、抗菌肽的表达和肠道微生物群落的生态<sup>[20]</sup>。ACE2通过激活Ang-(1-7)及其受体MAS调节免疫应答,影响肠道菌群组成,是腹泻和肠炎等疾病的生理性病因之一<sup>[21]</sup>。消化道ACE2表达水平降低,可导致氨基酸吸收和重吸收障碍,以及肠道微生态失衡,从而引起患者腹泻等消化道疾病。因此,COVID-19的肠道症状可能与病毒侵袭表达ACE2的肠上皮细胞有关。

**2.3 ACE与肾脏等其他脏器损害** 肾素-血管紧张素系统是一个复杂的网络,可调节血压、内环境电解质和液体的平衡,以及多个器官的功能。既往研究证实,ACE和ACE2在心血管、肾脏和急性肺损伤等多种疾病中发挥重要作用。在肾脏中,ACE和ACE2在近端小管上皮细胞的刷状缘表达,有助于维持电解质和液体的平衡以及控制血压,维持肾脏内环境稳态。体内ACE2表达降低,可引起血压升高,甚至产生肾脏损害<sup>[22]</sup>。此外,正常生理状态下,ACE在心肌细胞中大量表达,病理状态下ACE2表达降低可导致心肌收缩力受损,并与心脏纤维化和心律失常相关<sup>[23]</sup>。

素体脾肺两虚者,复感寒湿疫,则出现虚实夹杂的情况。《理虚元鉴》曰:“肺气一伤,百病蜂起……以清虚之府,纤芥不容,难护易伤故也。”<sup>[24]</sup>肺为娇脏,疫毒犯肺,肺气不足,则肺失宣降,气机不畅,进而引起其它脏腑病变;脾虚则运化失权,水液不能正常敷布,停而为湿,聚而为饮,凝而为痰。营卫之气受到痰饮滞留的影响而运行不利,不相协和,最易影响到脾胃之气的输布运化。张仲景在《金匱要略·水气病脉证并治篇》曰:“营卫不利,则腹满肠鸣相逐,气转膀胱,荣卫俱劳。”ACE2与S蛋白相互作用,介导SARS-CoV-2感染肺II型肺泡细胞,而肠道上皮细胞中ACE2的表达能维持正常的肠道氨基酸代谢,抗菌肽表达和肠道微生态。肺脏与肠上皮细胞ACE2的表达水平降低,或影响Ang II负反馈,使其表达增加,造成感染性肺水肿加重;或通过激活调节免疫应答,引起肠道功能紊乱,故说明ACE2与脾肺两虚患者密切相关。中医脏腑经络学说认为,手太阴肺经属肺络大肠,

手阳明大肠经属大肠络肺。二者生理上相互依存,病理上相互影响。《灵枢·四时气》云:“腹中常鸣,气上冲胸,喘不能久立,邪在大肠。”其中需要指出的是,中医所指的“大肠”,并不等同于现代解剖学的大肠,而应从其功能角度考虑,可以涵盖整个消化系统。《症因脉治·大便秘结论》提到:“若元气不足,肺气不能下达,则大肠不得传道之令,而大便亦结矣。”<sup>[25]</sup>由此可见,肺气之虚,升而不及,从而导致大肠下行无力;且脾与肾相互资生,脾阳久虚,易损及肾阳。脾不健运者多伴有长期的消化道异常表现,肠道菌群紊乱,肠道中ACE2表达水平下降;营养代谢失常的同时,伴有患者免疫功能及抗病毒能力下降,导致病程蔓延,甚至转化为重症。

### 3 培元宣化解毒法

**3.1 培元宣化解毒法的提出与应用** 截止2020年2月4日18时,浙江中医药大学附属杭州市西溪医院共收治69例COVID-19患者,其中包括4例重症肺炎患者。经临床调查分析,4例重症肺炎患者除肺炎的一般表现外,皆伴有疲乏无力、严重腹泻、纳差、舌苔厚腻等症状,均为脾肺两虚兼湿毒郁肺证,其余65例普通型肺炎患者中31例兼有不同程度的脾肺两虚证。为此本团队在常规宣肺化湿解毒治疗的同时,加用培土生金的方法兼顾脾肺功能,起到很好的作用,重症肺炎患者病情显著改善,同时也有效地抑制了普通型肺炎患者向重症肺炎的转化。因此,根据前期的临床病例资料调查和临床治疗经验,参照国家卫生健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室联合印发的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》<sup>[26]</sup>,针对脾肺两虚型SARS-CoV-2感染患者,确立以培土生金、宣肺疏风、化湿解毒为目的“培元宣化解毒方”。

**3.2 培元宣化解毒法的临床推荐用药** 培元宣化解毒方组成:党参9g,苍术9g,淮山药9g,茯苓9g,生麻黄9g,杏仁9g,金银花12g,厚朴9g,虎杖15g,生姜9g,炙甘草6g。其中党参、山药补中益气、健脾益肺,苍术燥湿健脾,共为君药;茯苓利水渗水、健脾化痰,厚朴燥湿行气,麻黄宣肺化痰,金银花清热解毒,为臣药;杏仁宣肺止咳,虎杖活血祛湿,生姜发汗解表、温肺止咳为佐药;甘草调和诸药为使药。药理学研究显示,党参的主要成分党参多糖与山药主要成分山药多糖均有提高免疫、调节肠道菌群、改善肺功能等作用<sup>[27-28]</sup>;

苍术挥发油中主要含有萜类、脂肪族、芳香族等化合物成分,根部还含有糖苷类化合物等有效成分,具有抗炎镇痛、保护心脑血管系统、抗病毒、调节肠道菌群和黏膜免疫等药理作用<sup>[29]</sup>;金银花主要成分有金银花醇、绿原酸等,具有较强的抗病毒和看抗菌作用<sup>[30]</sup>;虎杖的成分大黄素可以直接杀灭1-型单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus type 1, HSV-1),并能抑制其增殖,阻断感染<sup>[31]</sup>。诸药合用,共奏培土生金、宣肺疏风、化湿解毒之效。同时因人制宜,辨证论治,加以灵活配伍,达到抗病毒、提高免疫力及抑制患者病情转化的目的。

#### 4 病案举例

患者徐某,51岁,男性,2020年2月12日因“发热半月余”入院。患者2020年1月20日左右接触确诊病例,1月27日体温40℃(腋下),伴乏力纳差,自行口服“退烧药、白加黑、头孢、清开灵”后体温降至正常,此后反复发热4~5d后体温恢复正常,入院查体温为37.5℃,喷嚏频繁,偶有咳嗽无痰。2月12日SARS-CoV-2核酸检测阳性,确诊为COVID-19。2020年2月12日血气分析示:二氧化碳分压33.8mmHg(正常值35~45mmHg),氧分压65.1mmHg(正常值83~108mmHg),标准碳酸氢盐浓度26.5mmol·L<sup>-1</sup>(正常值21.3~24.8mmol·L<sup>-1</sup>)。肺部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)示两肺多发炎症,病毒性肺炎可能性大,并两侧胸腔少量积液。给予感染性疾病常规护理,予洛匹那韦利托那韦片、盐酸阿比多尔片口服抗病毒,乙酰半胱氨酸泡腾片抗肺纤维化治疗。中医刻下:身热,咳嗽无痰,喷嚏时作,自诉上腹不适,时有腹泻,纳差,胃纳不足平时一半,口中无味,疲乏,舌淡苔薄白,脉濡。查体:精神可,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。诊断:1. COVID-19(湿毒郁肺兼脾肺两虚证),2. 上呼吸道感染。以培元宣化解毒方加减:苍术9g,淮山药9g,茯苓9g,生麻黄6g,杏仁9g,薏苡仁30g,厚朴9g,连翘9g,炙甘草6g。共3剂,水煎服,日1剂。

2月15日复诊。自诉服药后发热已退,无咳嗽咳痰,乏力、上腹不适好转,现已无明显不适,眠可,胃纳较前好转,口干,大便干结。查体:体温36.9℃,神清,精神一般,双肺呼吸音尚清。2月15日肺部CT复查示两肺多发炎症,较2020年2月12日病灶密度减低,部分吸收好转,建议复查。血气分析示无明显异常。患者病情稳定,逐渐好转,建议以健脾化湿、宣肺

解毒养阴法继续治疗,方拟:苍术9g,淮山药9g,茯苓9g,金银花12g,滑石15g,知母12g,炙甘草6g。共3剂,水煎服,日1剂。

按:初见患者发热、乏力伴有腹泻,口中无味,咳嗽无痰,提示湿毒郁肺兼脾肺两虚,故用培元宣化解毒方加减予以治疗。肺部邪实,原方去党参以防壅滞邪毒;去金银花,改用连翘,促进病毒排出;患者时腹泻,加薏苡仁健脾止泻。诸药联用,共奏培土生金、宣肺疏风、化湿解毒之功,效果明显。复诊患者病情好转,肺部炎症开始吸收,但见温病后期伤阴情况,出现口干、大便干结,因此用苍术、淮山药、茯苓继续健脾助运、补脾益肺,金银花清热解毒,加入滑石、知母养阴生津,炙甘草调和诸药。

#### 5 结语

综上所述,COVID-19疫情起病急,传播速度快,影响范围广,防止病情的恶化尤为重要。本团队根据“未病先防,既病防变”的原则,阐明脾肺两虚型COVID-19患者从普通型转为重症的机制,并拟定培元宣化解毒方。COVID-19脾肺两虚型患者转化为重症的机制,主要与肠道菌群紊乱、免疫功能失调及ACE2蛋白表达异常有关。培元宣化解毒方在宣肺疏风、化湿解毒基础上,注重顾护脾胃、健脾助运、培土生金,从而充实后天,使得气血充实,正气恢复,达到“既病防变”的目的,其药理学机制正是通过调整肠道微生态,调控ACE2蛋白的表达,抑制病毒与宿主呼吸道和胃肠道细胞的结合,提高宿主呼吸道及胃肠道自身免疫功能,从而抑制COVID-19患者进展为重症,并进一步促进患者康复。培元宣化解毒方能够防止COVID-19患者从普通型转为重症,此方的应用将为COVID-19的临床治疗提供新的思路。

#### 参考文献:

#### References:

- [1] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan China[J]. *BioRxiv*, 2020:1-32. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.24.919183v2.full.pdf>.
- [2] Lekana-Douki S E, Nkoghe D, Drosten C, et al. Viral etiology and seasonality of influenza-like illness in Gabon, March 2010 to June 2011[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:373.
- [3] Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3):181-192.
- [4] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for

virus origins and receptor binding[J].Lancet,2020,395(10224):565-574.

[5] 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.

[6] 林琳,许云姬,杨志敏,等.中西医结合治疗传染性非典型肺炎103例临床效果分析[J].广东医学,2003,24(S1):104-107. LIN Lin, XU Yunji, YANG Zhimin, et al. Clinical effect analysis of 103 cases of infectious atypical pneumonia treated by integrated traditional Chinese and western medicine[J].Guangdong Med J,2003,24(S1):104-107.

[7] 吴有性.温疫论[M].北京:人民卫生出版社,1990:1. WU Youxing. On Plague Diseases[M].Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine,1990:1.

[8] 李东垣.脾胃论[M].北京:中国中医药出版社,2007:2. LI Dongyuan. Treatise on Spleen and Stomach[M].Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine,2007:2.

[9] 黄元御.黄元御医学全书[M].北京:中国中医药出版社,2010:654. HUANG Yuanyu. HUANG Yuanyu Complete Book of Medicine[M].Beijing:China Press of Traditional Chinese Medicine,2010:654.

[10] Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J].Emerg Microbes Infect,2020,9(1):382-385.

[11] Zhou P, Yang X, Wang X, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[J] BioRxiv,2020:1-18.https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2.full.pdf.

[12] Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice[J].BioRxiv,2020:1-24.https://www.biorxiv.org/content/10.1101/020.02.07.939389v3.full.pdf.

[13] Corvol P, Williams T A, Soubrier F. Peptidyl dipeptidase A: angiotensin I-converting enzyme[J].Methods Enzymol, 1995,248:283-305.

[14] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2(ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J].Nat Med,2005,11(8):875-879.

[15] Yu X, Ye F. Role of angiopoietins in development of cancer and neoplasia associated with viral infection [J]. Cells,2020,9(2):E457.

[16] Beitia M, Solano-Iturri JD, Errarte P, et al. Altered expression of renin-angiotensin system receptors throughout colorectal adenoma-adenocarcinoma sequence[J].Int J Med Sci,2019,16(6):813-821.

[17] 唐宗海.血证论[M].北京:人民卫生出版社,1990:1. TANG Zonghai. Treatise on Blood Troubles[M].Beijing: People's Medical Publishing House,1990:1.

[18] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J].N Engl J Med,2020,382(10):929-936.

[19] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China,2019[J].N Engl J Med,2020,382(8):727-733.

[20] Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation[J].Nature,2012,487(7408):477-481.

[21] Yisireyili M, Uchida Y, Yamamoto K, et al. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice[J].Brain Behav Immun, 2018,69:167-179.

[22] Crackower M A, Sarao R, Oudit G Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J].Nature,2002,417(6891):822-828.

[23] Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II [J].Hypertension,2006,47(4):718-726.

[24] 汪绮石.理虚元鉴[M].北京:人民卫生出版社,1988:31. WANG Qishi. Exposition on Treating Deficiency Syndrome [M].Beijing: People's Medical Publishing House,1988:31.

[25] 曹炳章.症因脉治[M].上海:上海科学技术出版社,1970:130. CAO Bingzhang. Pulse treatment of disease cause [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House,1970:130.

[26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL].(2020-02-05)[2020-03-10].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml. National Health Commission of the People's Republic of China. Issuing novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (Trial Version 5) [EB/OL]. (2020-02-05)[2020-03-10].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml.

[27] 宋克玉,江振友,严群超,等.党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J].中国临床药理学杂志,2011,27(2):142-145. SONG Keyu, JIANG Zhenyou, YAN Qunchao, et al. Experimental study on the regulating effect of *Radix Codonopsis* and *Poria* on intestinal flora in mice[J].Chin J Clin Pharm,2011,27(2):142-145.

[28] 高启禹,赵英政,张凌波,等.山药多糖对昆明种小鼠生长性能及肠道菌群的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(20):5685-5687. GAO Qiyu, ZHAO Yingzheng, ZHANG Lingbo, et al. The influence of Chinese yam polysaccharide on growth performance and intestinal micro flora of Konmin mice[J]. Chin J Gerontol,2015,35(20):5685-5687.

(下转第 506 页)

黄琳,等:脾肺两虚型重症新型冠状病毒肺炎的机制与临床探讨

[EB/OL].(2020-03-04) [2020-04-17].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.

- [35] 明自强,喻林明,吕银祥,等.大黄对急性肺损伤机械通气患者肺保护的临床研究[J].中华中医药学刊,2011,29(4):919-921.

MING Ziqiang, YU Linming, LV Yinxiang, et al. Clinical research of Rhubarb on lung protection in acute lung injury ventilation patients[J].Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine,2011,29(4):919-921.

- [36] 沈爱娟,蔡宛如.大黄素抗炎作用及对急性肺损伤治疗作用研究进展[J].浙江中医药大学学报,2013,37(10):1261-1264.

SHEN Aijuan, CAI Wanru. The research progress on Anti-inflammatory effects and the therapy to acute lung injury of emodin[J].Journal of Zhejiang Chinese Medical

University,2013,37(10):1261-1264.

- [37] Ho T Y, Wu S L, Chen J C, et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction[J].Antiviral Res,2007,74(2):92-101.

- [38] 张永华,潘锋,蔡龙,等.大黄对肝硬化患者肠道微生态及血清细胞因子的影响[J].浙江中西医结合杂志,2007,17(12):731-732.

ZHANG Yonghua, PAN Feng, CAI Long, et al. Effect of Rhubarb on intestinal microecology and serum cytokine of hepatocirrhosis [J].Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med,2007,17(12):731-732.

(收稿日期:2020-02-19)

(上接第 499 页)

- [29] 李海兰,冯卫军,朴光春,等.朝药关苍术的化学成分及药理作用研究[J].中国药房,2018,29(11):1515-1519.

LI Hailan, FENG Weijun, PIAO Guangchun, et al. Research of chemical constituents and pharmacological effects of Korean *Atractylodes Macrocephalae japonica*[J].J Chin Pharm,2018,29(11):1515-1519.

- [30] 张家燕.中药金银花的药用成分及药理作用分析[J].中国医药指南,2019,17(17):177-178.

ZHANG Jiayan. Analysis of the medicinal components

and pharmacological effects of the traditional Chinese medicine honeysuckle[J].Guide of China Medicine,2019,17(17):177-178.

- [31] 王志洁.虎杖大黄素抗 HSV<sub>2</sub>、CVB<sub>3</sub>病毒的作用初探[J].安徽中医药学院学报,1999,18(3):42-44.

WANG Zhijie. The primary investigation of effects on HSV<sub>2</sub> and CVB<sub>3</sub> virus of emodin of *Rhizoma Polygoni cuspidati*[J].J Anhui Trad Chin Med Coll,1999,18(3):42-44.

(收稿日期:2020-03-10)