

# 中医药干预新型冠状病毒肺炎恢复期后遗症的研究进展

史锁芳<sup>1</sup>, 张晓娜<sup>2</sup>, 王博寒<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023)

**摘要:** 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的急性呼吸系统疾病, 除引起肺部病变外, 尚可引起肺外多系统损伤并持续至恢复期。中医药辨证论治, 扶正祛邪兼顾, 能有效改善 COVID-19 恢复期后遗症。从 COVID-19 恢复期后遗症研究现状及中医药干预思路进行综述, 以期为进一步研究 COVID-19 恢复期后遗症及中医药干预思路提供借鉴。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 恢复期; 后遗症; 中医药

**中图分类号:** R254.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2021)03-0473-04

**DOI:** 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0473

**引文格式:** 史锁芳, 张晓娜, 王博寒. 中医药干预新型冠状病毒肺炎恢复期后遗症的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 473-476.

## Progress on TCM Interventions of COVID-19 in Recovery Period

SHI Suo-fang<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-na<sup>2</sup>, WANG Bo-han<sup>2</sup>

(1. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Hospital of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

**ABSTRACT:** COVID-19 is an acute respiratory disease caused by the infection of SARS-CoV-2. In addition to pulmonary lesions, it can also cause damage to multiple systems outside the lung. Traditional Chinese medicine (TCM) treatment based on syndrome differentiation can take account of both strengthening the body and eliminating evil, and thus effectively improve the sequelae of COVID-19 during the recovery period. This article summarizes the research status of COVID-19 recovery period and the intervention idea of TCM, in order to provide perspectives for further studies in the sequelae of COVID-19 and TCM interventions of COVID-19 during recovery period.

**KEYWORDS:** COVID-19; recovery; sequela; traditional Chinese medicine

COVID-19 是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的急性呼吸道传染病。COVID-19 传染性强, 人群普遍易感, 已成为当前威胁人类健康的最大挑战之一。我国积极采取中西医并重防治措施, 中医药全程参与, 取得显著成效, 然全球疫情防控形势依然严峻。此外, SARS-CoV-2 除直接攻击呼吸系统外, 还可以对免疫、消化、心血管、神经、泌尿生殖等肺外系统产生影响<sup>[1-3]</sup>, 国内外相关文献报道显示, 部分 COVID-19 患者恢复期仍留有不同程度的后遗症<sup>[4-5]</sup>, 严重影响患者生活质量。中医药扶正祛

邪兼顾, 对促进 COVID-19 恢复期后遗症具有独特优势, 研究中医药对 COVID-19 恢复期促康复措施显得尤为重要。本文从 COVID-19 恢复期后遗症研究现状及中医药干预思路进行综述。

## 1 COVID-19 恢复期后遗症

SARS-CoV-2 可引起呼吸系统及免疫、消化、心血管、神经等肺外多系统脏器不同程度的损伤, 且部分 COVID-19 患者即使在临床症状基本消失的恢复期仍留有后遗症。

### 1.1 SARS-CoV-2 可引起多系统损伤

收稿日期: 2020-12-01

基金项目: 江苏省中医药管理局项目(BE2020617); 江苏省科技厅项目(JSZYJ202002)

通信作者: 史锁芳, 男, 教授, 主任中医师, 主要从事中医药治疗呼吸系统疾病及急性呼吸道传染病的研究, E-mail: jsssf2006@126.com

在跨膜丝氨酸蛋白酶 2(TMPRSS2)的促融合作用下,SARS-CoV-2 表面的 S 蛋白与宿主细胞膜表面的血管紧张素转化酶 2(ACE2)结合,进而引发细胞因子风暴和机体免疫损伤。研究发现,ACE2 及 TMPRSS2 在心、脑、肾、肝胆、胃肠道等肺外多组织器官中存在表达<sup>[1]</sup>。CD147 参与人体免疫调控,如调节 T 细胞发育、激活、增殖、迁移等多个过程,近期研究发现 CD147 通过内吞作用介导 SARS-CoV-2 进入宿主细胞,可能是 SARS-CoV-2 的另一重要受体<sup>[2-3]</sup>。由此可见 SARS-CoV-2 感染可能对呼吸系统、免疫系统、消化系统、心血管系统、神经系统等多系统脏器产生一定程度的影响。

王福生院士等通过尸检和对穿刺组织病理检查发现,COVID-19 可致肺间质纤维增生,淋巴细胞数量明显减少,但 T 细胞过度活化<sup>[6]</sup>,Th17 细胞的增加和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的高细胞毒性可能是引起 COVID-19 免疫损伤的主要机制。Mina 等观察发现 SARS-CoV-2 感染常引起细胞因子风暴,激活凝血级联反应,减少造血干细胞产生,从而导致免疫系统损伤和造血系统障碍<sup>[7]</sup>。胃肠道组织和胰岛细胞中高表达 ACE2 受体,SARS-CoV-2 感染可引起胃肠道、胰岛损伤<sup>[8-9]</sup>,约 14%~53%的 COVID-19 患者出现肝功能障碍<sup>[10]</sup>。Zheng、Alwaqi 等研究发现,COVID-19 会导致急性心肌损伤和慢性心血管系统损伤,其中,心律失常、心力衰竭、心肌炎是 COVID-19 常见的心脏并发症<sup>[11-12]</sup>。对 214 例 COVID-19 患者临床研究发现,24.8%患者出现头痛头晕、意识障碍、癫痫以及共济失调等中枢神经系统症状,8.9%患者出现嗅觉和味觉障碍等外周神经系统损伤<sup>[13]</sup>。Hirsch 等研究发现,COVID-19 患者出现急性肾损伤者高达 36.6%,需肾脏替代治疗者达 14.3%<sup>[14]</sup>。此外,部分 COVID-19 患者存在明显的生精小管损伤和间质细胞减少<sup>[15]</sup>。

## 1.2 COVID-19 恢复期存在后遗症

研究显示,即使在临床症状基本消失后,部分 COVID-19 缓解期患者仍存在呼吸、免疫、消化、心血管等系统功能的损伤。彭平等对 47 例 COVID-19 恢复期患者肺功能研究发现,肺功能障碍者为 61.7%,其中弥散功能障碍者较多<sup>[16]</sup>。Shaw 等发现 COVID-19 遗留有肺功能障碍及磨玻璃混浊、实质纤维化带等影像学异常表现<sup>[17]</sup>。Zhao 等对出院 3 个月的患者随访观察发现,患者留有气短乏力(16.36%)、劳力性呼吸困难(14.55%),以及肺纯毛

玻璃影(7.27%)、间质增厚(27.27%)和肺功能受损(25.45%)等后遗症<sup>[5]</sup>。侯可可等也发现,COVID-19 患者恢复期 T 淋巴细胞计数仍低于正常值,提示恢复期患者免疫功能尚未修复<sup>[4]</sup>。Zhao 等对出院 3 个月的患者随访观察发现,有 30.91%的恢复期患者有纳差腹泻等消化系统后遗症<sup>[5]</sup>。Xiong 等也观察到 COVID-19 患者在出院 3 个月之后出现静息心率升高、心悸、血压升高等心血管后遗症<sup>[18]</sup>。Carda 等研究发现 COVID-19 可遗留认知障碍、外周神经系统损伤及精神问题等后遗症<sup>[19]</sup>。Xiong 等也观察到 COVID-19 患者在出院 3 个月之后尚留有睡眠障碍、焦虑烦躁、抑郁自卑等精神心理症状<sup>[18]</sup>。Li 等发现部分达到临床痊愈的 COVID-19 患者精液仍呈 SARS-CoV-2 阳性<sup>[20]</sup>。

## 2 COVID-19 恢复期的中医药治疗进展

COVID-19 病位主要在肺,病因乃“疫疠”兼夹湿浊之邪为患,恢复期患者多表现为邪去正虚、肺脾耗伤的病机格局。史锁芳等通过对 209 例 COVID-19 恢复期患者分析发现恢复期患者以肺脾不足表现为主,尚存在气阴两虚、兼湿热以及肝气郁结等证<sup>[21]</sup>。夏友宏等对 98 例 COVID-19 患者研究发现,恢复期肺脾气虚型占 73.46%、气阴两虚型占 26.53%<sup>[22]</sup>。中医药发挥整体辨证论治、扶正兼祛邪,且多靶点多功效,对多系统的损伤均有调节改善作用。

### 2.1 健脾养肺法

健脾养肺法为 COVID-19 恢复期的主要治法。阎博华等提出可使用参苓白术散配合龟息调肺功法和艾灸作为恢复期患者的康复治疗<sup>[23]</sup>。夏平等提出健脾益气方药可改善恢复期患者的临床症状、改善肺功能、抗肺纤维化及提高患者免疫功能<sup>[24]</sup>。汪宗清等基于网络药理学分析得出,对于恢复期患者使用健脾益肺之黄芪六君子汤可发挥调节免疫、修复肺损伤和抗纤维化等作用<sup>[25]</sup>。史锁芳等运用扶土生金康复方治疗 89 名 COVID-19 恢复期肺脾不足证患者的临床观察结果表明,扶土生金康复方可有效改善患者的临床不适症状,有效率高达 94.38%,且 IgG、IgM、CD3、CD4、CD8 百分比水平明显升高,对免疫功能有较好的恢复作用<sup>[26]</sup>。

### 2.2 益气养阴法

湿毒之邪郁而化热,易耗气伤阴,故恢复期常需顾护气阴,益气养阴为重要治法。生脉散益气养阴,对肺纤维化、血管内皮细胞损伤等后遗症具有较好

的改善作用,可成为治疗 COVID-19 恢复期气阴两虚证的有效方剂<sup>[27]</sup>。张佳等基于数据挖掘对各地区 COVID-19 恢复期组方用药规律研究发现,益气养阴为核心治法,香砂六君子汤、生脉饮、沙参麦冬汤为核心处方<sup>[28]</sup>。对光谷济生方治疗 122 名 COVID-19 恢复期患者的临床观察发现,光谷济生方通过补肺脾气、养肺胃阴可明显改善患者的临床症状,其有效率可达 88.52%<sup>[29]</sup>。史锁芳等对中医综合疗法治疗 COVID-19 恢复期气阴两虚证 30 例临床研究发现,康复功法联合益气养阴颗粒对恢复期气阴两虚证患者的中医临床症状具有明显改善作用、有效率达 96.67%,并对其肺功能和免疫功能有较好的恢复作用<sup>[30]</sup>。

### 2.3 扶正散邪通络法

恢复期患者虽邪已大去,但尚有余邪未除,痰湿瘀热等病理产物未净,故对恢复期患者在扶正的基础上,又当散邪通络。如郑美玲等基于“三因制宜”理论提出西南地区 COVID-19 恢复期的诊治分为前、中、后三期,分别以清散余邪、益气养阴、活血通络为原则来辨治<sup>[31]</sup>。何堂清等根据 COVID-19 恢复期“正气不足,余邪未清,痰瘀阻络”的核心病机,提出“扶正、透邪、通络”当为根本治法<sup>[32]</sup>。姜芬等运用数据挖掘方法分析国家及各省份 COVID-19 恢复期的中医用药规律与特点发现,恢复期治疗主要以扶正气(补脾胃、养气阴),祛余邪(清余热、祛余湿)为主<sup>[33]</sup>。

除健脾养肺、益气养阴、散邪通络等治法外,有专家认为 COVID-19 恢复期亦当养血润燥,或时时顾护阳气。如文利红等认为恢复期的主要病机乃“阴枯血燥”,可用清燥养荣汤加减治疗<sup>[34]</sup>。杨先照等提出恢复期的辨治当以益气活血为核心,兼以健脾、祛湿化痰、清热解毒、调肝解郁<sup>[35]</sup>。陈良等提出 COVID-19 恢复期可根据全小林院士的“脏腑风湿”理论,以调畅三焦、化湿透邪,补益肺脾、养阴生津,顾护阳气为治法来辨证论治<sup>[36]</sup>。此外,非药物疗法如针灸疗法可疏通经脉,激发正气,促进恢复期患者功能的恢复<sup>[37-38]</sup>;艾灸、呼吸吐纳功法、导引功法等在改善恢复期患者的心肺功能,调节身心状态,增强免疫力方面具有一定作用<sup>[39-42]</sup>。

### 3 总结及展望

当前研究显示,已有针对 COVID-19 急性感染所致相关病理损伤的报道,且部分 COVID-19 患者在临床症状痊愈后 3 个月仍存在多种损伤后遗症。

但恢复期 COVID-19 患者的病理损伤相关研究较少,对其确切治疗靶点、影响机制尚未完全阐明。另外,关于 COVID-19 中长期后遗症的研究仍较少,仅见 Zhao、Xiong 等基于出院 3 个月后遗临床症状的描述,迄今未见 6 个月甚至更长时间后遗症的研究文献。

中医药治疗 COVID-19 恢复期主要采用健脾养肺法、益气养阴法、扶正散邪通络法,对祛湿化痰、清热解毒、调肝解郁、顾护阳气等治法也有相关报道,但仅限于学术探讨类研究,尚缺乏相关治法防治 COVID-19 后遗症的临床研究。现存的中医药治疗 COVID-19 恢复期患者的临床研究证据级别欠佳,缺少全国范围的大样本研究,缺乏可推广运用的循证性中医药防治恢复期的治疗方案,且缺乏深入的防治机制研究。

鉴于此,今后相关研究应重视进一步揭示 COVID-19 恢复期患者各系统的损伤程度、恢复情况的确切机制,更要关注 COVID-19 恢复期患者的中长期后遗症及其促康复研究。对于中医药治疗 COVID-19 恢复期的临床研究,还需要进一步扩大样本量,进行多学科协同,国内外协作,提高研究质量,同时加强对中医药治疗 COVID-19 恢复期的机制研究,为 COVID-19 患者恢复期精准康复研究提供依据。

### 参考文献:

- [1] DONG MZ, ZHANG J, MA XF, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19[J]. Biomedicine Pharmacother, 2020, 131: 110678.
- [2] WANG K, CHEN W, ZHANG Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells[J]. Signal Transduct Target Ther. 2020, 5(1): 283.
- [3] HAHN JN, KAUSHIK DK, YONG VW. The role of EMM-PRIN in T cell biology and immunological diseases[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(1): 33-48.
- [4] 侯可可, 张娜, 李桃, 等. 新型冠状病毒肺炎不同时期 CT 表现及中性粒细胞/淋巴细胞比值、T 淋巴细胞亚群变化[J]. 放射学实践, 2020, 35(3): 272-276.
- [5] ZHAO YM, SHANG YM, SONG WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery[J]. E Clin Med, 2020, 25: 100463.
- [6] XU Z, SHI L, WANG YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422.
- [7] MINA A, VAN BESSEN K, PLATANIAS LC. Hematological manifestations of COVID-19[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(12): 2790-2798.
- [8] HARMER D, GILBERT M, BORMAN R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme[J]. FEBS Lett, 2002, 532(1/2):

- 107-110.
- [9] PATEL KP, PATEL PA, VUNNAM RR, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19[J]. J Clin Virol, 2020, 128: 104386.
- [10] ZHANG C, SHI L, WANG FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5): 428-430.
- [11] ZHENG YY, MA YT, ZHANG JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5): 259-260.
- [12] ALWAQFI NR, IBRAHIM KS. COVID-19: An update and cardiac involvement[J]. J Cardiothorac Surg, 2020, 15(1): 1-6.
- [13] MAO L, JIN H, WANG M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(6): 683-690.
- [14] HIRSCH JS, NG JH, ROSS DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19[J]. Kidney Int, 2020, 98(1): 209-218.
- [15] YANG M, CHEN S, HUANG B, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications[J]. Eur Urol Focus, 2020, 6(5): 1124-1129.
- [16] 彭平, 陈沐, 彭辉, 等. 广州市 47 例新型冠状病毒肺炎恢复期患者肺功能研究[J]. 中国热带医学, 2020, 20(11): 1041-1043.
- [17] SHAW B, DASKAREH M, GHOLAMREZANEZHAD A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: Update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. Radiol Med, 2021, 126(1): 40-46.
- [18] XIONG QT, XU M, LI J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(1): 89-95.
- [19] CARDA S, INVERNIZZI M, BAVIKATTE G, et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2020, 56(4): 515-524.
- [20] LI DG, JIN ML, BAO PT, et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(5): e208292.
- [21] 史锁芳, 魏瑜, 熊侃, 等. 209 例新型冠状病毒肺炎恢复期患者中医证型分布及其证治思考[J]. 中医学, 2020, 9(4): 319-326.
- [22] 夏友宏, 周大勇. 98 例新型冠状病毒肺炎中医证型及四诊动态分布特征[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(8): 1403-1406.
- [23] 阎博华, 唐健元, 丁红, 等. 中医药促进新型冠状病毒肺炎恢复期康复临床研究方案[J]. 成都中医药大学学报, 2020, 43(1): 1-6.
- [24] 夏平, 王文华, 邹启才, 等. 健脾益气方药用于新型冠状病毒肺炎恢复期患者的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(31): 3421-3426.
- [25] 汪宗清, 聂红科, 李青璇, 等. 基于网络药理学探讨黄芪六君子汤治疗新冠肺炎恢复期的作用机制[J]. 山东科学, 2020, 33(5): 14-26.
- [26] 史锁芳, 方祝元, 熊侃, 等. 扶土生金康复方治疗 COVID-19 恢复期肺脾不足证患者临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(3): 281-285.
- [27] 田野, 李瑞明, 任红微, 等. 生脉散用于新型冠状病毒肺炎恢复期治疗的可行性探讨[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 378-383.
- [28] 张佳, 李晓东. 基于数据挖掘的各地区新冠肺炎恢复期中医组方用药规律研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 117-121.
- [29] 万旭英, 孟宪泽, 李军昌, 等. 光谷济生方治疗恢复期新型冠状病毒肺炎的临床效果[J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(8): 813-817.
- [30] 史锁芳, 方祝元, 熊侃, 等. 中医综合疗法治疗新型冠状病毒肺炎恢复期气阴两虚证 30 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2021, 53(1): 25-28.
- [31] 郑美玲, 黄慧敏, 董艳. 从“三因制宜”理论探析西南地区新型冠状病毒肺炎恢复期的辨证思路[J]. 四川中医, 2020, 38(7): 10-13.
- [32] 何堂清, 丁齐又, 周亚娜, 等. 运用扶正透邪通络法治疗新冠肺炎恢复期案 3 则[J]. 吉林中医药, 2020, 40(11): 1401-1404.
- [33] 姜芬, 张华敏, 纪鑫毓, 等. 我国新型冠状病毒肺炎诊疗方案恢复期中医组方用药规律挖掘与探讨[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2020, 44(5): 1-6.
- [34] 文利红, 万坤镇, 帅垠琦, 等. 清燥养荣汤在新型冠状病毒肺炎恢复期的应用[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 61-63.
- [35] 杨先照, 杜宏波, 赫伟丽, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期的中医药干预策略[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(5): 363-367.
- [36] 陈良, 李光照, 李修洋, 等. 基于全小林院士脏腑风湿理论探讨新型冠状病毒肺炎恢复期的中药治疗[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(2): 25-27.
- [37] 周文俊, 戴轲, 黄睿, 等. 陈兴华教授雷火灸治疗新型冠状病毒肺炎恢复期的认识[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 146-150.
- [38] 陈云, 张金霞. “天-地-人”三才灸法治疗复杂证型感冒发热的探索与经验: 关于新型冠状病毒肺炎早中期及恢复期患者应用艾灸的思考与建议[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(6): 538-543.
- [39] 张晶滢, 范骏. 论六字诀在新型冠状病毒肺炎康复中的作用[J]. 医学争鸣, 2020, 11(3): 31-34.
- [40] 程艳彬, 姚重界, 朱清广, 等. “抗疫强身功”参与新型冠状病毒肺炎出院患者恢复期治疗的可行性分析[J]. 江苏中医药, 2020, 52(6): 64-67.
- [41] 韩杰, 徐曦, 周晶, 等. 导引功法防治新型冠状病毒肺炎的作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 20-22.
- [42] 刘晓丹, 刘莉, 陆云飞, 等. 新型冠状病毒肺炎患者功能恢复的中西医结合康复训练指导建议[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(3): 9-13.

(编辑:董宇 董盈妹)