

中医对新型冠状病毒肺炎 D-二聚体升高的认识及防治

王倩飞¹ 王晨曦² 梅建强³ 何莉莉³ 李佳³ 刘士昭³ 陈分乔³

¹ 河北中医学院研究生学院, 石家庄 050091; ² 河北中医学院基础医学院, 石家庄 050020;

³ 河北省中医院急诊科, 石家庄 050011

通信作者: 陈分乔, Email: chenfenqiao@126.com

【摘要】 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引发世界大流行。从文献报道的病例来看, 新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者 D-二聚体水平与病情呈正相关, 需引起临床工作者的关注。西医学认为, D-二聚体升高与患者的纤溶系统亢进和凝血酶原时间(PT)缩短造成血浆纤维蛋白生成及降解过多, 血液出现高凝状态有关; 而中医学则认为上述症候可归属于中医“血瘀”病机范畴。多年来, 中医药对活血化瘀和改善微循环疗效显著。本文从 2019-nCoV 所致 D-二聚体升高的机制、临床意义、中医的认识及常用活血化瘀方法等方面进行综述, 以期新冠肺炎患者凝血功能受损的防治提供思路。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; D-二聚体; 高凝状态; 活血化瘀

基金项目: 中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎应急研究专项(2020ZYLCYJ01-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200303-00124

Understanding and prevention of D-dimer elevation in coronavirus disease 2019 in traditional Chinese medicine

Wang Qianfei¹, Wang Chenxi², Mei Jianqiang³, He Lili³, Li Jia³, Liu Shizhao³, Chen Fenqiao³

¹Graduate School, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, Hebei, China; ²Basic Medical School, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050020, Hebei, China; ³Department of Emergency, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

Corresponding author: Chen Fenqiao, Email: chenfenqiao@126.com

【Abstract】 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV) infection caused a pandemic in the world. From the reported cases in the literatures, the level of D-dimer in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) is positively correlated with the severity of illness, which needs the attention of clinical workers. According to Western medicine, the increase of D-dimer is related to the hyperactivity of fibrinolytic system and the shortening of prothrombin time (PT), resulting in excessive production and degradation of plasma fibrin and hypercoagulable state of blood, while traditional Chinese medicine (TCM) believes that the above syndromes belong to the pathogenesis of "blood stasis" according to TCM theories. Over the years, TCM has a significant effect on promoting blood circulation, removing blood stasis and improving microcirculation. This article reviews the mechanism, clinical significance, understanding of TCM and common methods of promoting blood circulation and removing blood stasis caused by 2019-nCoV, in order to provide ideas for the prevention and treatment of impaired blood coagulation in patients with COVID-19.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; D-dimer; Hypercoagulable state; Promoting blood circulation and removing blood stasis

Fund program: Special Project of Emergency Research on Prevention and Treatment of Pneumonia Caused by 2019 Novel Coronavirus with Traditional Chinese Medicine (2020ZYLCYJ01-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200303-00124

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)是一种烈性传染病,属于中医“疫病”范畴,国家卫生健康委员会发布的新冠肺炎诊疗方案中明确指出,本病的基本病机特点为“湿、热、毒、瘀”。我们在临床中对“瘀”的判断常依据舌质暗、有瘀斑或舌底络脉增粗迂曲等表现,可能使患者的治疗滞后,那么有没有更及时、更直观的依据来提示临床“瘀”的发生和存在,从而提早介入,为患者的治疗提供先机呢?

2020 年 2 月 7 日, Wang 等^[1]在 JAMA 杂志发表的对 138 例新冠肺炎住院患者的临床特征分析中明确指出,死亡患者的 D-二聚体水平高于存活者。我们在临床中也观察到,普通型新冠肺炎患者 D-二聚体水平均在正常范围,而重型及危重型患者 D-二聚体水平则远远超出正常范围,以重症监护病房(ICU)患者升高最为明显;大多数死亡患者均为

重型或危重型患者,且死亡患者 D-二聚体水平持续升高,表明 D-二聚体升高与患者病情严重程度相关,与其他新冠肺炎相关研究报道结果一致^[2-3]。

由于 D-二聚体是实验室检查结果,故传统中医对此并无论述,但结合 D-二聚体升高与纤溶系统亢进和凝血酶原时间(PT)缩短造成血浆纤维蛋白生成及降解过多,血液出现高凝状态有关,可归属于中医“血瘀”病机范畴。本文从 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)所致 D-二聚体升高的机制及中医活血化瘀治疗等方面进行综述,以期新冠肺炎患者的临床防治提供思路。

1 2019-nCoV 所致 D-二聚体升高的机制

根据最新发表的 RNA 序列分析显示, 2019-nCoV 的细胞表面受体是血管紧张素转换酶 2(ACE2)^[4]。Wrapp 等^[5]

推测,新冠肺炎发病机制为2019-nCoV表面的棘突蛋白(S蛋白)与具有ACE2受体的细胞结合,将其RNA注入细胞内。一项小样本健康者肺组织标本单细胞RNA序列研究表明,80%的ACE2受体集中在Ⅱ型肺泡上皮细胞(ATⅡ)^[6]。新冠肺炎在肺内的最佳靶细胞可能是ATⅡ,导致肺内毛细血管内皮通透性增高,肺内液体渗出增加,引起急性肺损伤,从而使肺组织缺氧、感染,微循环淤滞,使血液处于高凝状态。

此外,病毒进入人体后启动炎症级联反应,激发一系列炎症和免疫反应,释放白细胞介素(IL-1、IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子,炎性因子的释放诱导机体发生促凝反应,损害机体抗凝途径,进而破坏机体凝血功能^[7]。内皮细胞被大量损伤后,激发外源性凝血途径形成纤维蛋白多聚体,在纤溶酶作用下出现D-二聚体水平升高。

新冠肺炎患者出现D-二聚体升高是否有其他机制的参与尚不明确。另外,ACE2受体广泛存在于心肌细胞及血管内皮细胞,可激活血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)生成Ang(1-7)、AngⅠ生成Ang(1-9)。一项动物实验表明,Ang(1-9)可使纤溶系统损伤,导致大鼠静脉血栓形成^[8]。ACE2受体由于被广泛地竞争性占用,使游离ACE2增加,导致Ang(1-9)升高,血浆和组织纤溶酶原激活物水平降低,而纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平增加。因此,D-二聚体升高除与感染因素有关外,还可能由于ACE2水平异常改变导致纤溶系统损伤和血栓形成的继发性改变。

2 D-二聚体升高的临床意义

D-二聚体是纤维蛋白降解的最小片段^[9],其水平升高表明体内血栓已经形成,纤溶系统被激活^[10-11],并且能特异性地提示患者体内继发性纤溶活性已增高,可以作为患者体内出现高凝状态和血栓的分子标志物之一。因此,在新冠肺炎患者的诊治中应监测D-二聚体或其他凝血指标的动态变化。新冠肺炎早期D-二聚体升高可能与炎症反应有关,D-二聚体急剧升高,并伴有呼吸衰竭,往往说明发生了急性“炎症反应风暴”,提示病情进展。随着病情被控制,可以观察到D-二聚体逐渐下降并恢复正常。如患者病情稳定,而D-二聚体仍呈进行性升高,或D-二聚体在恢复过程中又呈进行性升高,应考虑除外深静脉血栓形成(DVT)。

3 中医的认识

D-二聚体升高是患者体内出现高凝状态和血栓的分子标志物之一,与中医描述的血液循环迟缓和不流畅导致的病理状态“血瘀”相类似,中医诊断血瘀往往以四诊为依据,如面色黧黑,舌质暗、有瘀斑或舌底络脉增粗迂曲,患者自诉“但欲漱水不欲咽”等,其中望诊中的舌诊尤为重要。但临床中如果等待患者出现典型的舌诊表现再使用活血通络药物可能会延误治疗时机,而D-二聚体升高代表体内高凝状态和血栓形成,因此可以作为中医诊断“血瘀”的延伸,以此为依据及早介入,可能为患者的治疗提供先机。

我国古代医家治疗血瘀历史悠久,疗效显著。东汉张仲景在《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治第十六》中提出了瘀血的舌脉、证候特征及治疗大法,即“病人胸满

唇痿,舌青口燥,但欲漱水不欲咽,无寒热,脉微大来迟,腹不满,其人言我满,为有瘀血”,“病者如热状,烦满,口干燥而渴,其脉反无热,此为阴伏,是瘀血也,当下之”。清代王清任的《医林改错》被认为是一部论述“活血化瘀”的专著,几乎涵盖了活血化瘀的主要治法,尤其是血府逐瘀汤、通窍逐瘀汤、少腹逐瘀汤、膈下逐瘀汤、会厌逐瘀汤、身痛活血汤和解毒活血汤,至今仍广泛应用于临床。清代唐容川在《血证论》中对血瘀证及出血与血瘀的关系进行了详尽的论述,并将“消瘀”作为止血四法之一,指出“瘀血在经络脏腑之间,则结为痼,痼者或聚或散,气为血滞,则聚而成形,血随气散,则没而不见”。清代叶天士在《温热论》中提出“卫气营血”辨证,指出“大凡看法,卫之后,方言气,营之后,方言血。在卫汗之可也;到气才宜清气;入营犹可透热转气,如犀角、元参、羚羊等物;入血就恐耗血动血,直须凉血散血,如生地、丹皮、阿胶、赤芍等物”,明确提出了“凉血散血”治法。

4 常用活血化瘀法的概述

4.1 凉血活血:《温热论》中记载,“入血就恐耗血动血,直须凉血散血,如生地、丹皮、阿胶、赤芍等物”。新冠肺炎患者感受温邪后,发展至危重型时,发病邪气多已入营分和血分,邪热煎熬血液成瘀,血液中阴津耗伤,最终耗伤营血致血瘀不通。因此,此类治疗以清热凉血化瘀为纲。常用药物牡丹皮,又名丹皮,具有活血化瘀和清热凉血的功效^[12]。《本草纲目》中记载有“和血、生血、凉血”。清代王清任六大逐瘀汤中就包含丹皮,以助君药活血之功。现代药理研究表明,丹皮中的有效成分丹皮酚和芍药醇可通过非特异性抗炎机制发挥作用,从而抑制血清补体活性,增强抗炎效应^[13];牡丹皮水提取物能抑制血小板聚集,起到抗凝作用^[14]。生地和赤芍的功效与丹皮大多相同,二者临床应用非常多,能有效降低血黏度。

4.2 补气活血:《内经》中记载,“正气存内,邪不可干。邪之所凑,其气必虚”。危重型新冠肺炎患者多为年老体弱者,大多气虚,而邪气侵犯人体后,正气不足而致病。温邪侵犯人体后,邪热耗伤营血,气血同源,必定耗气;并且热邪耗伤阴津,津能载气,也耗伤气。危重型患者症状较重,邪气剧烈,多脏腑功能受损,导致气的耗损严重。因此,补气活血尤为重要,常用药物有黄芪、当归、党参和熟地等。

4.3 行气活血:危重型新冠肺炎患者多为老年人,常因肝肾不足、肝肾阴虚,肝脏疏泄条达功能下降,导致气滞血瘀。针对本次疫情采取隔离治疗措施,患者会因隔离、周围人群的看法、自我心理调节能力下降,出现极大的心理压力,发生血瘀的证候。因此,应及早应用行气活血疗法,常用药物包括川芎、延胡和丹参等。

4.4 平喘活血:危重型新冠肺炎患者多伴有喘、咳的症状,中药中有既能平喘又可活血化瘀的药物,如桃仁。现代药理研究结果表明,桃仁具有抗血栓、抗炎和抗凝血等作用^[15]。补阳还五汤中的地龙通经活络、走行全身,具有通络平喘之功^[16];且地龙有利尿作用,临床中可加入此药缓解患者水肿的症状,一药多用。

4.5 其他：国家新冠肺炎诊疗方案中推荐应用的血必净注射液是我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授以古方血府逐瘀汤为基础精炼出的静脉制剂，主要成分为红花、赤芍、丹参、川芎和当归，具有扶正固本、清热解毒、活血化瘀和并治菌素的作用^[17]。血必净注射液主要通过“多成分-多靶点-多通路”的作用机制使炎性细胞释放减少，保护微血管细胞、内皮，拮抗凝血酶等，从而改善凝血功能异常^[18]。有研究证实，血必净注射液能有效纠正凝血功能紊乱，降低D-二聚体水平，阻止病情恶化^[19-21]。

5 小结

我国的传统中医药在活血化瘀和改善微循环方面具有多组分、多靶点起效及不良反应较小等特点，因而备受临床青睐。新冠肺炎重型尤其是危重型患者D-二聚体明显升高应引起临床高度重视。中药对于改善新冠肺炎患者高凝状态可能起到积极作用，应在治疗早期积极干预，尽早加入活血化瘀药物，降低患者发生弥散性血管内凝血(DIC)的风险，值得临床进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, 323 (11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, 579 (7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [EB/OL]. (2020-02-15) [2020-03-02].
- Zhao Y, Zhao ZX, Wang YJ, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [EB/OL]. (2020-01-26) [2020-02-03].
- 曹莉. 脓毒症对心血管损害的病理生理机制研究现状 [J]. 内科, 2019, 14 (1): 43-46. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2019.01.13.
- Cao L. Research progress on pathophysiological mechanism of sepsis on cardiovascular damage [J]. Intern Med China, 2019, 14 (1): 43-46. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2019.01.13.
- Mogielnicki A, Kramkowski K, Hermanowicz JM, et al. Angiotensin-(1-9) enhances stasis-induced venous thrombosis in the rat because of the impairment of fibrinolysis [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014, 15 (1): 13-21. DOI: 10.1177/1470320313498631.
- 王鸿利. D-二聚体的检测及其临床应用 [J]. 实用检验医师杂志, 2013, 5 (4): 199-201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.001.
- Wang HL. Detection and clinical application of D-dimer [J]. Chin J Clin Pathol, 2013, 5 (4): 199-201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.001.
- 汪领, 胡正义, 王伟, 等. 血清D-二聚体的升高与DIC诊断的关系 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42 (20): 67-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.20.031.
- Wang L, Hu ZY, Wang W, et al. Relationship of serum D-dimer and diagnosis of DIC [J]. Chin J Pract Med, 2015, 42 (20): 67-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2015.20.031.
- 钟声健, 张春宝, 胡军涛, 等. 血栓弹力图评价脓毒症患者的凝血功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013.
- Zhong SJ, Zhang CB, Hu JT, et al. Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (2): 153-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013.
- 杨建宇, 李杨, 范竹雯, 等. 中国道地药材研究近况系列(1)道地药材川丹皮的研究近况 [J]. 光明中医, 2019, 34 (21): 3371-3373.
- Yang JY, Li Y, Fan ZW, et al. Series of recent research situation of genuine regional drug (1): recent research situation of genuine regional drug Cortex Moutan [J]. Guangming J Chin Med, 2019, 34 (21): 3371-3373.
- 章丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47 (15): 2676-2683. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.15.015.
- Zhang L, Zhao BJ, Yuan JR, et al. Comparison on effects of Moutan Cortex, Paeoniae Rubra Radix, and Paeoniae Alba Radix on acute blood stasis model rats [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2016, 47 (15): 2676-2683. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.15.015.
- 严晨. 活血化瘀法在SARS治疗中的应用前景 [J]. 天津中医学院学报, 2003, 22 (2): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9043.2003.02.039.
- Yan C. Application prospect of activating blood circulation and removing blood stasis in the treatment of SARS [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2003, 22 (2): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9043.2003.02.039.
- 许筱凤, 李婷, 王一涛, 等. 桃仁的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46 (17): 2649-2655. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.023.
- Xu XH, Li T, Wang YT, et al. Research progress in Persicae Semen [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2015, 46 (17): 2649-2655. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.023.
- 曾永青, 陈晓霞, 苏晓玉. 补阳还五汤治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清MMP-2、hs-CRP水平的影响 [J]. 海南医学, 2020, 31 (2): 178-180.
- Zeng YQ, Chen XX, Su XY. Effect of Buyang Huanwu decoction on acute cerebral infarction and its influence on MMP-2 and hs-CRP [J]. Hainan Med J, 2020, 31 (2): 178-180.
- 孙梦杰, 屠亚茹, 欧阳慧子, 等. 血必净注射液及其药代标示物对脓毒症大鼠炎症因子TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8和IL-10表达的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37 (1): 13-15. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.01.04.
- Sun MJ, Tu YR, Ouyang HZ, et al. Effect of treatment with Xuebijing injection and its pharmacokinetics markers on serum inflammatory factor include TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 and IL-10 in rats with sepsis [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2018, 37 (1): 13-15. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.01.04.
- 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 [2020-02-25]. [优先发表].
- Li CY, Zhang XY, Liu S, et al. Current evidence and research prospects of Xuebijing injection in treating coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J/OL]. Modern Tradit Chin Med Mat Med World Sci Technol, 2020 [2020-02-25]. [published online ahead of print February 19, 2020].
- 龚瑞莹, 铁明慧, 龚为义, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (3): 254-256. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.008.
- Gong RY, Tie MH, Gong WY, et al. Intervention effect of Xuebijing injection on coagulation function of patients with severe sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2018, 25 (3): 254-256. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.008.
- 杨立山, 韩凤玉, 吴嘉荔, 等. 血必净治疗脓毒症患者的机制及转归 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (4): 368-372. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.008.
- Yang LS, Han FY, Wu JL, et al. Study on mechanism and outcome of Xuebijing for treatment of patients with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (4): 368-372. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.008.
- 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.
- He JZ, Tan ZP, Zhang MZ, et al. Effect of Xuebijing injection on hemodynamics and endothelial function in patients with severe sepsis: a prospective study [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.

(收稿日期: 2020-03-03)