

疫病防治

COVID-2019 肝损伤中西医发生机制研究进展^{*}

张美玲¹ 王祯芝¹ 熊康¹ 李雄¹ 周锋^{2**}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712046)

摘要:在冠状病毒肺炎 2019 (Corona Virus Disease, COVID-2019) 的背景下, 发生肝毒性患者并不少见, 从既往无肝病的化学改变到有基础肝病的进行性失代偿期均可见。目前对新冠肺炎肝损伤发病机制尚不明确, 从现代医学角度有直接病毒、细胞因子风暴、药物相关、低氧血症、凝血机制障碍、肾素-血管紧张素系统 (Renin-Angiotensin System, RAS) 等, 中医学认为可能与气机升降失常、五行乘侮、经络相互贯通等有关。另外, 运藏失调、阴阳失衡等可能也参与肝损伤, 或存在各因素间相互作用的复杂机制。在未来的研究中, 应继续从现代医学和传统中医理论的角度深入探究新型冠状病毒的作用机制, 寻找不同途径的信号传递及生物化学方面的作用, 为进一步提高临床应用提供科学、有效的治疗依据。

关键词: 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 肝损伤; 中医; 西医; 发病机制

中图分类号: R245.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2023)03-0001-06

DOI: 10.13424/j.cnki.jstem.2023.03.001

Research Progress on Pathogenesis of Liver Injury in COVID-2019 in Chinese and Western medicine

ZHANG Meiling¹ WANG Zhenzhi¹ XIONG Kang¹ LI Xiong¹ ZHOU Feng²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China;

2 Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: In the context of COVID-2019, hepatotoxicity is not uncommon. It can be seen from chemical changes without liver disease to progressive decompensation with underlying liver disease. At present, the pathogenesis of COVID-19 liver injury is not clear. From the perspective of modern medicine, there are direct viruses, cytokine storms, drug-related, hypoxemia, coagulation mechanism disorders, Renin Angiotensin System (RAS), etc. Traditional medicine believes that it may be related to the abnormal rise and fall of Qi, the five elements riding and aggressive, and the interconnection of meridians. In addition, transport and storage disorders, and Yin Yang imbalance may also be involved in liver injury, or there may be complex mechanisms of interaction among various factors. In the future research, we should continue to explore the mechanism of action of COVID-19 from the perspective of modern medicine and traditional Chinese medicine theory, look for different ways of signal transmission and biochemical effects, and provide scientific and effective therapeutic evidence for further improving clinical application.

Key words: Coronavirus; COVID-19; Liver injury; Chinese medicine; Western medicine; Pathogenesis

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81873387, 82074552); 国家中医药创新骨干人才项目([2019]128 号); 陕西中医药大学培养计划项目(2017SZKY-018); 陕西省咸阳市中青年科技领军人才培养项目(2019k01-52)

^{**} 通讯作者: 周锋, 博士, 主任医师。E-mail: 362811715@qq.com

冠状病毒肺炎 2019 (corona virus disease, COVID-2019) 是一种由新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2) 引起的严重急性呼吸系统综合征, 主要表现为发热、咳嗽、呼吸急促、乏力等症, 其强烈的传染性远大于其前身, 现已成为严重威胁全球的乙类传染病^[1]。截至 2022 年 1 月 28 日, 世界卫生组织报告全球新冠肺炎确诊达 360 578 392 例, 死亡 5 620 865 例。此次西安疫情, 是国内继武汉疫情之后最严重的公共卫生事件。通讯作者通过武汉援鄂和本次西安抗疫过程, 发现新冠肝损伤具有重大研究意义, 是临床治疗的重要环节。

SARS-CoV-2 属于 β 冠状病毒家族, 会感染动物和人类, 导致呼吸、胃肠道、肝脏和中枢神经系统致病^[2]。SARS-CoV-2 是通过自身的 S 蛋白与宿主细胞的血管紧张素转换酶 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) 蛋白分子相互作用, 诱导病毒与细胞膜融合, 进而感染宿主上皮细胞^[3]。ACE2 作为病毒进入细胞的受体, 广泛分布于各器官中^[4], 其中 ACE2 在胆管细胞中的高表达可能会引起 COVID-2019 患者的肝脏损伤^[5], 肝损伤指标的升高, 与急性肝炎、肝衰竭、休克等严重不良反应有关, 并且会增加死亡风险^[6]。因此, 为了说明 COVID-2019 与肝损伤的关系及临床意义, 我们从中医理论和现代医学发病机制的角度来探讨, 以期可以指导临床安全用药、提高诊治效率、避免药物性肝病及因肝功能受损而使病情恶化的情况发生。

1 现代医学对 COVID-2019 肝损伤认识

1.1 现代医学 COVID-2019 肝损伤概述 肝脏是人体生命活动中的重要器官, 参与多种有机化合物的合成和药物等的代谢, 同时也是最常受累的器官, 如病毒、药物损害、炎症反应等均可致肝脏损伤^[7]。保持肝功能最佳状态, 是保证临床所有可用治疗方式的前提条件, 肝功能异常则需要额外的评估和治疗, 无形中增加了家庭、经济、医疗的负担。据报道^[8], 大约有 58% ~78% 的新冠确诊患者存在不同程度的肝损伤, 而肝功能受损与 COVID-2019 的住院时长和死亡率密切相关, 已患肝病的 COVID-2019 患者住院和死亡风险更高, 特别

是天门冬氨酸转移酶 (Aspartate Transferase, AST) 和丙氨酸转移酶 (Alanine Transferase, ALT) 升高的患者较肝功能正常患者死亡风险增加了 4.81 倍, 其他酶和总胆红素 (Total Bilirubin, TBIL) 升高也与 COVID-2019 不良结局显著相关^[9], 而且临床重症患者的肝损伤 (62%) 显著高于轻症患者 (25%)^[10]。因此, 明确新冠肺炎肝损伤的可能机制, 有助于临床决断和优化治疗效果。

1.2 现代医学 COVID-2019 肝损伤发病机制

1.2.1 SARS-CoV-2 病毒与肝损伤 肝脏损伤可能与冠状病毒引起的器官特异性免疫反应有关。有研究显示^[6], 新冠患者肝细胞中的 ACE2 表达很低 (2.6%), 在胆管细胞中高度表达 (59.7%), 这提示胆管细胞可能是 SARS-CoV-2 入侵肝脏的直接靶点。然而, 有研究发现^[11], 作为胆管细胞损伤的标志物——碱性磷酸酶 (Alkaline Phosphatase, ALP) 却保持在正常范围内, 肝细胞损伤指标 ALT 和 AST 升高反而较常见和严重, 这与胆管细胞参与 COVID-2019 的肝损伤结论相矛盾, 并且有研究报道^[12], SARS-CoV-2 感染并不会导致胆管损伤, 这项研究使得胆管细胞介导病毒相关损伤的假说可能需要进一步被证实。另有细胞学实验发现^[13], 感染 SARS-CoV-2 的肝细胞会出现内质网扩张、线粒体肿胀、糖原颗粒减少等的表现, 还有研究^[12]在肝细胞活检中检测到存在中度微血管脂肪变性和轻度小叶和门静脉活动, 这些现象均说明肝损伤可能是通过病毒直接诱导产生的病理反应。既往曾有研究证实^[14]冠状病毒感染引起的肝损害可能是通过半胱天冬酶 (caspase) 诱导宿主细胞凋亡, 从而发挥广泛的细胞病理作用。目前对于 SARS-CoV-2 导致肝脏受损的病理尚需进一步探究。

1.2.2 药物与肝损伤 由于目前尚无有效的治疗 COVID-2019 的抗病毒药物, 对症和支持治疗至关重要。如解热镇痛药、抗病毒药、一些生物制剂以及某些中药等均会导致肝脏受损。退热药如对乙酰氨基酚过量是导致急性肝功能衰竭最常见的原因之一^[15], 其损伤机制可能是线粒体氧化应激、组织缺氧、无菌性炎症、微循环功能障碍等引起^[16]。抗病毒药物, 如洛匹那韦与利托那韦联用可通过激活肝内质网应激通路, 诱导炎症反应, 使肝细胞损

伤^[17],致肝损伤的概率增加了4倍^[18],临床使用应常监测评估。生物制剂,如托珠单抗和巴瑞替尼,可能重新激活乙肝病毒,导致肝功能障碍^[19]。某些相关中药,如柴胡、半夏、附子、苍术等具有潜在肝损伤^[20]。

1.2.3 细胞因子风暴与肝损伤 COVID-2019 免疫调节系统的激活可能是肝损伤的另一个方面。SARS-CoV-2 病毒通过 ACE2 受体、toll 样受体,介导炎性细胞因子大量释放,导致细胞因子风暴^[12]。细胞因子风暴^[21]是一种潜在的致命免疫疾病,其特征是免疫细胞的高度激活、大量炎症细胞因子和化学介质的过度产生,主要以 C 反应蛋白 (C-Reactive Protein, CRP)、白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (Tumour Necrosis Factor, TNF)、降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 等高表达为主,最终出现器官功能障碍,如进行性肝损害和肝衰竭^[22]。有研究发现^[23] COVID-2019 重症患者的 T 淋巴细胞 CD4⁺ 和 CD8⁺ 计数减少,也可能使炎症反应增加,从而加重病情。

1.2.4 其他因素与肝损伤 低氧血症与肝功能异常关系密切。低氧血症时,机体组织广泛缺氧,肝细胞内的氧还原和脂质积累可能引起肝细胞凋亡,随后氧化应激反应被激活,多种炎症因子释放,导致肝脏损伤^[24]。机体缺氧状态下,细胞膜通透性增大,肝细胞内各种酶渗入到血中,使血中 ALT、AST 等升高;低氧血症还可造成细胞内低能量状态,细胞中大量氢离子储存,引起酸中毒,从而导致肝转氨酶升高^[25]。另外,凝血功能障碍^[26]、胆汁淤积、混合型肝病的预后情况和血清铁蛋白升高^[10]也与肝功能异常存在一定相关性。

2 中医对 COVID-2019 肝损伤认识

中医中无冠状病毒肺炎病名,可归于“疫病”范畴,《难经正义》认为:“疫者……乃天地疠疔之气。”我国古代早有关于传染病的论述,认为疫情乃天地阴阳二气不交所致,是一种异气,与外感六淫不同,其“无相可见”“无形可求”^[27]。吴又可《温疫论》中说:“此气之来,无论老少强弱,触之者即病。”说明疫气传染性很强,会大肆传播,这与鼠疫、霍乱、非典等相似。《瘟疫论》记载:“本气充满,邪不易入,本气适逢亏欠,呼吸之间,外邪因而

乘之。”认识疫病是通过呼吸传播的,病毒的多少、毒性大小和自身正气的强弱是致病及疫病轻重的决定性因素^[28]。自然气候并非疫病发生的重要因素,但气候的异常变化,如极寒、温燥、寒湿等会使疫情反复发生,气候不仅改变生态环境,还会影响人体内环境^[29]。本次西安疫情,多属寒湿,有湿毒,大多患者为中老年人,特别是伴有基础疾病的患者易使疫毒内陷出现危重症候。

2.1 中医肝损伤概述 中医肝胆虽和现代医学名称相同,但概念不同,中医的肝除解剖学概念外,更重要的是其生理学概念,两者之间有一定联系和规律可循^[30]。现代医学肝病可通过病理、影像、检验等手段,从性质、程度、微观等不同角度作为诊断依据,中医肝病是指肝主疏泄、助消化、主藏血等生理功能失常^[31]。疫毒入侵人体,首先侵肺,通过气的运动、经络相通、五行生克等途径,逐渐影响肝的生理功能,一则肝疏泄失调,表现为焦虑、抑郁等情志异常之症;肝气郁结,而致头痛、眩晕、胁痛、肝硬化、门静脉高压、淋巴结肿大、肝酶升高、气郁而化火,则木火刑金,出现咳嗽加重、胸痛等肺脏疾患^[32]。二则肝失疏土助运。肝气能助胆汁排泄于胃肠,促进脾胃运化,肝失疏泄时,胆汁排泄异常表现为黄疸、胆红素升高;肝木克土,出现纳差、胃痛、胃胀、泄泻等脾胃运化不健的症状;三则肝失藏血,肝藏血功能障碍会出现目涩眼花、肢体拘挛、麻木等血虚表现和皮疹、出血等凝血功能障碍^[33-34]。

2.2 中医肝损伤病机 总结本轮西安疫情患者临床症状特点,除了既往肺病症状,咳嗽、咳痰、胸痛、乏力等,发热相对减少,胃肠道症状较前有所增加,尤其纳差、腹泻、恶心、呕吐、腹胀等症较突出,有些患者伴有极度疲乏、手足发凉、肚子发凉的特点,部分危重患者有高热、大便不通、舌苔由白转黄等化热症状,有些患者不乏出现肝脏损伤的症状。寒湿疫毒侵犯肺表,肺气郁闭,失于宣降,表现为咳嗽、咳痰、发热、咽痛等肺系症状,寒湿郁而化热,故有高热、便秘、舌苔由白转黄等化热之症;肾虚为本,正气不足,病邪易侵袭入里,寒湿伤阳,故损伤肾阳,出现极度疲乏无力、手足怕冷、肚子发凉等肾阳虚之症;母病及子,肝肾同源,

则肝阴血不足,加之肺金克木,肺实肾寒、上盛下虚,必然伤肝。依据以上情况来看,新冠肺炎肝损伤可能是升降失调、五行生克、经络互通所致。

2.2.1 升降失调 “升降出入者,百病之纲领”,升降出入是气运动的基本形式,称为气机,是生命的根本保障^[36]。叶天士有云:“人身气机合乎天地自然,肝从左而升,肺从右而降,升降得宜,则气机舒展。”指出人体气机与自然运行一致,为肝左升肺右降,如此气机调畅、阴阳平衡、气血通畅、脏腑调和^[36]。气机是维持人体内环境平衡、促进脏腑、经络、气血正常功能的基石^[32]。新冠病毒侵袭人体,肺为人体华盖,又为娇脏,首先受邪,肺宣降失司,气机升降不调,机体内环境失衡,阴阳、脏腑等功能失调,导致肝脏受损,影响情志、代谢等功能,出现焦虑、抑郁,肝转氨酶升高等肝损伤表现。有研究^[37]发现肝失疏泄状态与血管紧张素-Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, Ang-Ⅱ)的含量升高有关,ACE2与Ang-Ⅱ型受体有很强的亲和力,通过肾素-血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)介导,进而调节血压、体液平衡、炎症、细胞增殖、肥大和纤维化等^[38]。由此可以证明新冠肺炎肝损伤可能与RAS有关,还需进一步研究^[39]。

2.2.2 五行生克 中医五行学说中,肝属木,木曰曲直,具有生长、生发、条达舒畅的特性,肺属金,金曰从革,主肃杀沉降之气,肾属水,水曰润下,具有滋润、下行、寒冷、闭藏的特点。生理情况下,金生水,水生木,金克木,生中有克,克中有生,维持脏腑间平衡协调、变化发展。病理情况下,如肺金太过,或肝木不足,导致金乘木;或金虚,或木旺,则木侮金。《素问·玉机真藏论》云:“肺受气于肾,传之于肝……肝气舍于肾,至肺而死。”新冠病毒侵袭肺脏,肺实证,或肝有基础疾患,遇金乘木,发生肝损伤;或木郁,肺虚证,木火刑金,出现肺肝同病。此外,若本虚感邪,肺无力授予肾,肾虚水不涵木,由此母病及子,致肝损伤^[40]。

2.2.3 经络相通 肺肝分属上、中两焦,但可通过肾经相连。《灵枢·经脉》有云:“肾足少阴之脉,起于小指之下……其直者,从肾上贯肝膈,入肺中……从肺出,注胸中。”“肝足厥阴之脉……其支者,复从肝别贯膈,上注肺。”肺、肝、肾经脉相互贯

通,是其生理病理相互影响的基础^[32],肺病日久累积肝肾。新冠肺炎患者出现肝、肾损伤等多器官损害,相反,既往肝肾功相差的患者,又可出现不同程度的肺炎表现^[41]。又云“论脏腑十二经之生始出入……始于手太阴肺经,终于足厥阴肝经,周而复始,循度环转之无端也。”说明肺肝二经是气血流注的始终,首尾相接,维持正常生命活动^[42]。陈志惠团队^[43]证实非酒精性脂肪肝病会导致患者肺功能损害,而赵鑫^[44]等人从肺论治肝病有效,均说明肝肺二脏在病理的相互影响。由此推测ACE2在肝胆中的异常表达可能是通过经络系统,导致肝胆生理功能异常,出现AST、ALT等升高,此结论尚需进一步实验证实。

3 讨论

目前,中医治疗新冠肺炎已取得阶段性进展,但病毒不断变异、遗留后遗症、多器官损伤等危重症发病机制尚未明确。肝损伤是新冠肺炎的重要治疗步骤,在中医方面是重要的疾病传变环节,是许多疾病的共性病机,肝损伤的研究具有急切意义。血为阴,肝藏血,调节、统摄全身血液,有“卧而血归于肝”之说,故临床上肝病患者大多需要卧床休息。气为阳,肺主气,司呼吸,朝百脉,主治节,助心行血。气为血之帅,血为气之母,肝脏输送血液营养物质滋养肺脏,肺调气以助血液运行,两者各司其职、相互配合,共同调节全身气血的运行,由此,新冠肺炎还可能通过RAS、气血运藏的功能^[45]、阴阳失衡、五运六气等理论在一定程度引起肝损伤。

《四圣心源·六气解》描述:“肝为五脏之贼。”发病最杂,治法最广。有研究表明^[46],正确使用中药并不会增加肝损伤的发生率,因此,运用平调寒热、补泻同治、内外双解、分期而治的方法可有效治疗和预防疫病^[47]。对于伴有肝损伤患者,可适当采用一些护肝的中药,如水飞蓟可以抗肝纤维化、抗氧化应激,是公认的抗炎保肝药物;甘草中的甘草酸对乙酰氨基酚导致的肝损伤有一定的保护作用;三七具有保护肝细胞、抗急性肝衰竭的作用。一些中成药,如护肝片、逍遥散等疏肝理气、通调气血,六味地黄丸等滋补肝肾、益气养血,软肝丸等化瘀散结、活血通络,可放心使用。该通

讯作者通过两次抗疫,发现肝损伤对后续研究新冠肺外器官损伤具有重要指导意义,并为疫情期间指导临床治疗提供急切需求。

参考文献

- [1] Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-2019 pathophysiology: A review[J]. *Clinical immunology*, 2020, 215: 108427.
- [2] Araf Y, Faruqi NA, Anwar S, et al. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses[J]. *International Microbiology*, 2021, 24(1): 19-24.
- [3] Li S, Tang Z, Li Z, et al. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2020, 39(6): 1021-1026.
- [4] Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, et al. The COVID-2019 pandemic[J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, (2020) 57: 6, 365-388.
- [5] Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. *bioRxiv*, 2020.
- [6] Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 389-398.
- [7] 褚扬, 周王谊, 吴江, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗中应关注肝损伤及防治中药概述[J]. *世界中医药*, 2020, 15(2): 129-133.
- [8] Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections[J]. *Liverinternational*, 2020, 40(5): 998-1004.
- [9] Zhong P, Xu J, Yang D, et al. COVID-2019-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 1-8.
- [10] Chu H, Bai T, Chen L, et al. Multicenter analysis of liver injury patterns and mortality in COVID-19 [J]. *Frontiers in medicine*, 2020, 7: 584342.
- [11] Lei HY, Ding YH, Nie K, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 111064.
- [12] Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-2019-related liver functional abnormality [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 18(7): 1561-1566.
- [13] Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-2019 [J]. *Journal of hepatology*, 2020, 73(4): 807-816.
- [14] Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases[J]. *Hepatology*, 2004, 39(2): 302-310.
- [15] Gao RY, Wang M, Liu Q, et al. Hypoxia-Inducible Factor-2 α Reprograms Liver Macrophages to Protect Against Acute Liver Injury Through the Production of Interleukin-6 [J]. *Hepatology*, 2020, 71(6): 2105-2117.
- [16] Yan M, Huo Y, Yin S, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions [J]. *Redox biology*, 2018, 17: 274-283.
- [17] Zha BS, Wan X, Zhang X, et al. HIV protease inhibitors disrupt lipid metabolism by activating endoplasmic reticulum stress and inhibiting autophagy activity in adipocytes [J]. *PLoS one*, 2013, 8(3): e59514.
- [18] Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-2019: abnormal liver function tests[J]. *Journal of hepatology*, 2020, 73(3): 566-574.
- [19] Ali N. Relationship between COVID-2019 infection and liver injury: A review of recent data[J]. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7: 458.
- [20] 李晓阳, 李雅静, 葛俊德, 等. 注重新型冠状病毒肺炎(COVID-2019)治疗中药物性肝损伤的预警与保护[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 851-859.
- [21] Coronavirus-COVID-19; Investigators at Shanghai Public Health Clinical Center Target COVID-19 (COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features) [J]. *Medical Letter on the CDC & FDA*, 2020.
- [22] Effenberger M, Grander C, Grabherr F, et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-2019 [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2021, 53(2): 158-165.
- [23] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. *Ebio Medicine*, 2020, 55: 102763.
- [24] Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-2019 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies[J]. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2020, 8(1): 18.

- [25] 胡水清,张泰昌,张玫.低氧血症与 SARS 肝损伤的关系及还原型谷胱甘肽对肝损伤的疗效[J].中国新药杂志,2004(11):1046-1048.
- [26] Zhang Y, He L, Chen H, et al. Manifestations of blood coagulation and its relation to clinical outcomes in severe COVID-19 patients: Retrospective analysis [J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2020, 42 (6): 766-772.
- [27] 张华军,刘婷婷,钱秀刚,等.浅论《瘟疫论》对新型冠状病毒肺炎防治的指导意义[J].四川中医,2021,39(9):5-8.
- [28] 姜慧,齐向华,滕晶.吴又可《瘟疫论》理论辨析新型冠状病毒肺炎[J].四川中医,2020,38(3):12-14.
- [29] 马丹,张文凤.中医疫病发病与气候因素相关性探究[J].长春中医药大学学报,2021,37(1):1-5.
- [30] 陈泽奇,陈国林,潘其民,等.中医肝病与西医肝胆疾患关系的探讨[J].新中医,1990(9):12-13.
- [31] 尹常健.现代肝病中医临证指要[J].山东中医杂志,2022,41(1):7-12,6.
- [32] 刘兰军,孙爱云.论中医肝与肺的关系[J].中医学报,2015,30(12):1767-1768,1771.
- [33] 吴勉华,王新月.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:54-58.
- [34] 陈星,刘清娥.论中医肝的实质与功能[J].陕西中医学院学报,2015,38(5):5-7.
- [35] 郝建梅,赵锋,刘素香,等.杨震教授从“一气周流”理论辨治新冠肺炎恢复阶段[J].陕西中医药大学学报,2020,43(4):40-42,67.
- [36] 谢小峥,杨梦蝶,陈健,等.中医肝藏功能及其脏腑关系的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(12):2185-2190.
- [37] 马雪玲,王田,刘婧玮,等.从高血压肝火亢盛证的应激变化探讨肝主疏泄的生物学基础[J].世界中医药,2017,12(12):3063-3067.
- [38] Silva GM, França Falcão MS, Calzerra NT M, et al. Role of renin-angiotensin system components in atherosclerosis: Focus on Ang- II, ACE2, and Ang-1-7 [J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11:1067.
- [39] Lopes-Pacheco M, Silva P L, Cruz FF, et al. Pathogenesis of multiple organ injury in COVID-2019 and potential therapeutic strategies [J]. Frontiers in physiology, 2021, 12:29.
- [40] 郑洪新.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [41] Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-2019 [J]. The Lancet, 2020, 395 (10228): e52.
- [42] 刘臻,朱虹,张铭倩,等.“肝肺气机升降循环”理论治法探讨[J].山东中医杂志,2018,37(8):631-633.
- [43] 陈志惠,张世荣,孙文静,等.非酒精性脂肪性肝病患者肺功能变化临床分析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):825-828.
- [44] 赵鑫,杨玉松,吕文良,等.从肺论治酒精性肝病[J].中医学报,2020,35(10):2068-2071.
- [45] 杨曼芬,范伏元.浅析从肝治肺[J].中医药临床杂志,2021,33(4):660-663.
- [46] 夏露,吴欢,刘平,等.中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 100 例疗效及肝损伤情况分析[J].上海中医药杂志,2020,54(7):23-28.
- [47] 陈仁寿.中医药辨治疫病的历史回顾与现代启示[J].中国合理用药探索,2020,17(2):8-13.
- (修回日期:2022-12-09 编辑:巩振东)