



中国临床药理学杂志
The Chinese Journal of Clinical Pharmacology
ISSN 1001-6821, CN 11-2220/R

《中国临床药理学杂志》网络首发论文

题目：氨溴索治疗 2019 新型冠状病毒肺炎展望
作者：李敏，王进
网络首发日期：2020-02-24
引用格式：李敏，王进. 氨溴索治疗 2019 新型冠状病毒肺炎展望. 中国临床药理学杂志.
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2220.R.20200223.2334.002.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

氨溴索治疗 2019 新型冠状病毒肺炎展望

李敏, 王进*

航天中心医院, 临床药理室, 北京 100000

摘要：2019 年 12 月，新型冠状病毒肺炎（COVID-2019）在湖北武汉爆发，2 个月内迅速传遍全国，致死率约达 2.1%。导致此次疫情的新型冠状病毒，被命名为 SARS-COV-2。SARS-COV-2 与 SARS-COV 同源性达到 85%以上，均可通过 S 蛋白与宿主细胞表面的 ACE2 蛋白相互作用，感染宿主的上皮细胞。对 COVID-2019 患者病例特点的分析及对首例死亡患者的病理解剖表明，急性呼吸窘迫综合征在 COVID-2019 患者病程中起重要作用。而氨溴索作为呼吸系统常用药，除祛痰作用外，其在治疗急性呼吸窘迫综合征、肺部纤维化等病理过程中均有良好的临床效果，且最近氨溴索也被发现其可作为 ACE2 结合剂，有望在 COVID-2019 防治过程中发挥独特的药效。

关键字：新型冠状病毒；2019 新型冠状病毒肺炎；血管紧张素转化酶 2；急性呼吸窘迫综合征；氨溴索

Prospect of ambroxol in the treatment of COVID-2019

LI Min, WANG Jin

Aerospace Center Hospital, Clinical pharmacology, Beijing 100000

Abstract：In December, 2019, an outbreak of respiratory disease named as COVID-19, caused by SARS-COV-2, emerged in Wuhan, China. Unfortunately, it reached multiple continents in past two months, With a very high transmission rate and a mortality rate for about 2.1%. The homology of SARS-COV-2 and SARS-COV reached more than 85%, and both of them would infect the epithelial cells of host by interacting with ACE2 protein molecule on the surface of host cells. The

作者简介：李敏（1989-），女，硕士，航天中心医院临床药理室，临床医师。邮箱：kobe131452099@sina.com。电话：18601046063。通讯地址：北京市海淀区玉泉路 15 号

邮编：100000

Analysis of the characteristics of patients with COVID-19 infection and the pathologic anatomy of the first case of death suggest that acute respiratory distress syndrome plays an important role in the course of disease in patients with COVID-19 infection. Ambroxol, as a common expectorant drug for respiratory system, also has a good clinical effect in the treatment of acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. Ambroxol has also been recently found to be an ACE2 binding agent, which is expected to play a unique role in the prevention and treatment of COVID-19.

Key words:SARS-COV-2; COVID-2019; ACE2; ARDS; Ambroxol

前言：2019 年 12 月以来，一种未知的传染性极高的新型冠状病毒肆虐全国，2 个月来，疫情不断蔓延，经历了武汉市局部爆发、社区间传播、全国大范围传播三个阶段，极度威胁着人类健康。截至 2020 年 2 月 19 日 15 时，国内已累计报告确诊病例 74281 例，累计死亡病例 2009 例。2020 年 2 月 11 日该病毒正式被世界卫生组织命名为 SARS-COV-2，其所致疾病命名为 COVID-2019。SARS-COV-2 传播速度如此之快，对症下药属当务之急。经医务人员及科研人员在临床一线不断探索、总结，多种抗 SARS-COV-2 药物及治疗 COVID-2019 药物逐渐用于临床或已进入临床试验阶段。氨溴索，又名沐舒坦，其化学成份为盐酸溴环己胺醇，系粘液溶解剂，作为呼吸系统祛痰常用药，已广泛用于临床，它可促进呼吸道内部黏稠分泌物的排除及减少黏液的滞留，显著促进排痰，改善呼吸状况。而氨溴索除祛痰外的其他重要药理作用，也逐渐在临床工作及体外试验中不断被研究及证实。近期，作为临床用药已久，安全性较高的药物，氨溴索也被推荐为治疗 COVID-2019 用药之一。本文拟对氨溴索治疗 COVID-2019 可能的药理机制进行总结并展望，望为临床医生使用氨溴索治疗 COVID-2019 提供更多依据。

1、氨溴索在急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome,ARDS）中的应用

ARDS是在严重感染、休克、创伤及烧伤等非心源性疾病过程中，肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，导致的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭。导致ARDS发生的原因很多，包括细菌性、病毒性感染、脂质栓塞、肺挫伤、肺内吸入损伤与再灌注损伤等。Huang等人^[1]通过对2020年1月2日首批确诊感染SARS-COV-2的41例患者进行分析，总结了新型冠状病毒感染肺炎患者的临床特征，发现有12例患者病程中出现急性呼吸窘迫综合征。王福生等人^[2]近期公布了一名死于COVID-2019患者的病理特征，结果示双侧弥漫性肺泡损伤，伴随细胞纤维黏液样渗出物。双肺显示出明显的肺细胞脱落、肺水肿和肺透

明膜形成,表明患者患有ARDS。上述结果均说明,ARDS可能在SARS-COV-2感染患者的疾病进展乃至死亡中起重要作用。

而不管病因如何,ARDS所致肺损伤均与肺泡表面活性物质(PS)不足,从而导致肺泡塌陷,肺顺应性下降,肺内大量分流产生而引起的低氧血症相关。研究显示,在早期ARDS患者气道内滴入PS,可以改善气体交换,降低整体病死率^[3]。而研究发现,氨溴素可促进PS的合成,尤其大剂量氨溴素可刺激呼吸道II型肺泡上皮细胞合成和分泌PS,防止肺部炎症损伤、维持肺泡结构^[4]。李娜惠等人^[5]以86例ARDS患者作为研究对象,研究对象,将其分为实验组和对照组,分别使用120mg/d和450mg/d盐酸氨溴素静脉滴注,连续治疗5天,2组患者PaO₂、PaO₂/FiO₂、Cst均较治疗前明显升高,且试验组明显高于对照组。故静脉应用氨溴素尤其大剂量氨溴素防治ARDS有肯定的疗效,且安全性较高。

有研究示,SARS-COV-2与2003年造成全球感染的SARS-COV同源性达到85%以上^[6],而Li等人^[7]2003年鉴定ACE2受体为SARS-COV的功能性受体,故研究者根据上述研究结果,通过生物学分析,发现SARS-COV-2的刺突S蛋白与SARS-COV的S蛋白结构相似,也可通过S蛋白与宿主细胞表面的ACE2蛋白分子相互作用,从而感染宿主的上皮细胞。近期同济大学左为团队^[8]针对上述研究结果进一步试验,结果示,大约0.64%的人类肺细胞会表达ACE2,而这些细胞中的83%是II型肺泡上皮细胞,表达ACE2的II型肺泡大约占有II型肺泡上皮细胞的1.4%。而对比不表达ACE2的II型肺泡上皮细胞,表达ACE2的II型肺泡上皮细胞里面,有几十个基因的表达水平显著升高,他们涉及到病毒的复制、装配和生命周期的调节等。故II型肺泡很可能正是SARS-COV-2感染的靶细胞。而氨溴素刺激呼吸道II型肺泡上皮细胞合成和分泌PS的作用,可能对SARS-COV-2所致ARDS起重要防治作用。且研究显示,当机体出现ARDS时,肺泡巨噬细胞、粒细胞、单核细胞被激活,肺内源性氧化剂的产生增加,由此产生大量的氧自由基,而氨溴素则可以通过抑制超氧化物阴离子、过氧化氢的生成,来减轻氧化应激损伤。

2、氨溴素的抗纤维化作用:

肺部纤维化是由多种病因引起的肺部破坏性疾病,其过程包括肺组织的炎性损伤,同时组织结构破坏,实质细胞增殖过量形成较多胶原沉淀,以及随后伴有肺间质细胞积聚的组织修复过程,部分患者发展为肺纤维化或肺动脉高压。因现大多数COVID-2019患者处于疾病早期,针对COVID-2019患者肺纤维化的研究报道暂时较少,但根据以往研究,被同为冠状病毒的SARS-COV感染后,处于康复期的病人中,约有10%存在较严重的肺间质纤维化,严重影响患者的生活质量。王德文等人^[9]系统观察了6例严重SARS-COV感染不同时间死亡的患者肺部病理变化,发现其于4-6周即发生纤维增生和早期纤维化。而研究显示,氨溴素可以抑制细胞因子及花生四烯酸产物的生成,减轻中性粒细胞和巨噬细胞的释放和聚集,起到抗炎作用

^[10]，从而减缓肺部纤维化进程。戴伟等人^[11]使用不同剂量氨溴索指教ARDS肺纤维化大鼠的体外实验证实，不同剂量盐酸氨溴索治疗后肺泡水肿明显减少，间隔变小、胶原沉淀减少，表明盐酸氨溴索能够降低肺部炎症，对肺纤维化具有一定的改善作用，且与药物剂量呈现依赖性。田卓民等人^[12]报道了一例使用大剂量沐舒坦治疗康复期SARS-COV患者肺间质纤维化病变的病例，其在只使用沐舒坦43天后，影像学显示FVC由治疗前的63.6%上升至73.7%，氧合指数恢复正常，表明患者限制性通气功能障碍明显改善。

3、氨溴素作为 ACE2 受体结合剂的应用前景：

ACE2 与血管紧张素转换酶（ACE）同属于庞大的肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）家族，ACE 在心血管系统中的功能很早就得到重视，但研究者在 2000 年才通过基因组研究首次发现其同源蛋白 ACE2^[13]，且因 ACE 在心血管系统的重要作用及 ACEI 及 ARB 药物在降压、肾脏保护作用的广泛使用，大多人关注的是同样是 ACE2 在心血管系统的作用。但自 2003 年 ACE2 被鉴定为 SARS-COV 的功能性受体后，ACE2 受体与肺损伤关系，才引起国内外研究者的重视。

研究发现，ACE 与 ACE2 虽然生化结构有很多相同，但像其在心血管系统中相互制衡的关系一样，其在致肺损伤机制方面，同样截然不同。ACE 可以将 AngI 转化为 AngII，AngII 结合 AT1 后，可诱导支气管平滑肌收缩，增加肺血管通透性、促进肺成纤维细胞增殖、诱导肺部上皮细胞凋亡，在急性肺损伤发生时发挥重要作用^[14]。而 ACE2 可以将 AngII 转化为 Ang1-7，而 Ang1-7 可以舒张血管、抗炎、抗增生、抗纤维化和抗肺泡上皮细胞凋亡等。而 Kuba 等^[15]研究发现，野生型小鼠感染 SAES-COV 后会导致其肺组织的 ACE2 表达下调，故 SARS-COV 结合 ACE2 受体后造成肺损伤甚至肺功能衰竭的原因，可能为 SARS-COV 进入人体与 ACE2 结合后，蛋白质降解、ACE2 的数量减少，导致 AngII 水平升高，过度激活肺内 AT1 受体，最终肺部毛细血管通透性增加导致肺水肿，并加重炎症反应所致。

因 SARS-COV-2 与 SARS-COV 同源性较高，故 SARS-COV 的研究成果，为我们研究 SARS-COV-2 提供了思路，同前所述，研究者发现 SARS-COV-2 的刺突 S 蛋白与 SARS-COV 的 S 蛋白结构相似，同样可通过与人体 ACE2 受体结合而进入人体，这为我们了解病毒的致病机制和研究靶向用药具重要指导意义。近期美国 McLellan 团队^[16]通过冷冻电镜解析了 SARS-COV-2 侵染细胞的关键组分刺突糖蛋白（S 蛋白）的 3.5Å 分辨率的结构，表明 SARS-COV-2 的 S 蛋白结合宿主细胞上的 ACE2 受体的亲和力比与 SARS-COV 的 S 蛋白高 10-20 倍。而 Harmer 等^[17]运用 Real-time PCR 定量 72 种人体组织 ACE2 的表达水平，结果显示 ACE2 主要表达于肾脏、心血管、胃肠道系统，在肺脏、中枢神经系统及淋巴组织中表达相对较低。故除肺部损伤之外，SARS-COV-2 相对 SARS-COV，表现出对人体肾脏及心脏更大的危害。Zhen Li 等人^[18]分析了来自武汉、黄石河重庆多家医院的 59 名 SARS-COV-2 肺炎病例数据，其中

重症 28 例，通过调查他们在 2020 年 1 月 21 日到 2 月 7 日之间的肾功能状况，发现 63% 患者出现蛋白尿，27% 患者尿素氮水平升高，19% 患者血浆肌酐水平升高，100% 患者肾脏 CT 影像学检测异常。研究者认为，这可能与 ACE2 在肾脏的高表达有关。而 SARS-COV-2 肺炎患者心脏受病毒的攻击也较 2003 年 SARS-COV 感染更为严重，患者心肌的肌酐蛋白异常增高，Huang 等人^[1]通过对 2020 年 1 月 2 日首批确诊的 41 例患者研究发现，有 12% 的患者出现急性心脏损伤。

故针对 ACE2 受体，来研发和选取抗 SARS-COV-2 的药物对疾病的预防和治疗十分重要，包括通过抑制 AT1 受体，减少 AngII 对肺部损伤，或针对病毒 S 蛋白与人 ACE2 特异性结合的特点，选择 S 蛋白抗体或 ACE2 结合剂来降低二者率等。近期，北京大学基础医学院王月丹、初明团队通过计算机辅助药物高通量筛选，发现多种潜在的 ACE2 受体结合剂，其中包括氨溴索，因其毒副作用较低，在临床使用已久，临床医生对其使用经验较丰富，故率先被推荐。

4、结语及展望

氨溴索作为一种已在临床应用许久的药物，安全性较高，其不仅具有化痰、排痰作用，大剂量使用还可刺激呼吸道 II 型肺泡上皮细胞的合成和肺表面活性物质的分泌，还具有抗氧化、抗炎作用，且其可预防和治疗肺纤维化。尤其近期有学者发现，氨溴索可以作为 SARS-COV-2 感染宿主途径之一的 ACE2 受体结合剂，对 SARS-COV-2 的预防或减轻其造成急性肺损伤甚至 ARDS，甚至减缓肾脏及心脏损伤，提供了值得重视的治疗思路。但现阶段，我们对 SARS-COV-2 的认识仍有很大不足，而 ACE2 与 SARS-COV-2 感染的关系，也尚存很多需要研究和探索问题，比如为什么 ACE2 在肺脏表达较低，但肺部为作为被主要攻击的靶器官等等。故 SARS-COV-2 感染机制、有效治疗手段仍需广大科研工作者和临床医师的不断探索，知识的不断更新，以更好的作出指导决策，早日打赢这场战役。

参考文献

- [1] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. The Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [2] XU Z, SHI L, WANG FZ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. The Lancet, 2020.
- [3] 周义忠. 盐酸氨溴索预防及治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效分析 [J]. 中外医疗, 2019, 038(002): 95-97.

- [4]HULL J D, LYON R A. In vitro pharmacology of ambroxol: Potential serotonergic sites of action [J]. Life Sciences, 2018,197:67-72.
- [5]李娜惠,王勇强. 大剂量氨溴索在急性呼吸窘迫综合征患者治疗中的应用效果[J]. 医疗装备, 2019, 32(18).
- [6]GRALINSKI L E, MENACHERY V D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV [J]. Viruses-Basel, 2020, 12(2).
- [7]LI W, MOORE M J, VASILIEVA N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. Nature, 426(6965): 450-454.
- [8] Yu Zhao, Zixian Zhao, Yujia Wang , Yueqing Zhou¹, Yu Ma , Wei Zuo. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-ncov[J]. bioRxiv, 2020.
- [9]王德文, 李宁, 赵景民等. 严重急性呼吸综合征不同时间死亡患者的病理变化及其特征[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(8): 692-696.
- [10]庞晓明, 司继刚. 氨溴索超说明书剂量临床应用现状[J]. 儿科药学杂志, 2018.
- [11]戴伟, 严骏, 胡朝梁等. 盐酸氨溴索对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺纤维化及 Wnt_β-catenin 通路的影响 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(10): 1950-1953.
- [12]田卓民, 杜韵泽, 何慧英, 崔金玲, 刘学花, 金涛. 沐舒坦治疗康复期 SARS 肺间质病变 1 例 [J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(5): 556-557.
- [13]Donoghue M , Hsieh F , Baronas E , et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9[J]. Circulation Research, 2000, 87(5):e1-e9.
- [14]王媛, 杨俊玲. 血管紧张素 II 在肺部疾病中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(13):1035-1038.
- [15]Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enverting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. Nat Med, 2005, 11(8):875-879.
- [16]Wrapp D, Wang N, et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation[J]. bioRxiv, 2020.
- [17]DAN H, GILBERT M, BORMAN R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme [J]. Febs Letters, 532(1-2): 0-110.

[18]LI Z, WU M, GUO J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients [J]. medRxiv preprint, 2020.

