

基于文献探讨中药干预新型冠状病毒肺炎的作用机制

张岩, 唐德志, 舒冰, 李文雄, 张佳莉, 李钺,
丁凡, 冯睿, 赫明超, 陈楠, 施杞, 王拥军*

上海中医药大学附属龙华医院/上海中医药大学脊柱病研究所, 上海市宛平南路 725 号, 200032

摘要 国家卫生健康委员会和国家中医药管理局推荐中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎。目前临床防治新型冠状病毒肺炎的中药及复方复杂多样, 且对中药干预的疗效机制不甚清楚。通过分析应用于新型冠状病毒肺炎各期治疗的方药的文献, 发现其可能机制是通过降低机体炎症因子表达、抑制细胞因子风暴、减少氧化应激-自由基堆积和细胞凋亡、改善机体免疫功能, 从而发挥防治新型冠状病毒肺炎的作用。通过阐述中药干预新型冠状病毒肺炎的潜在机制, 以期为后续临床治疗和药物研发提供参考。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 中药复方; 炎症因子; 炎症风暴; 氧化应激; 自由基堆积; 细胞凋亡

2019 年 12 月开始, 我国部分地区暴发了新型冠状病毒感染的肺炎 (简称“新冠肺炎”)。针对疫情, 国家中医药管理局多次公布了指导全国的中医防治方案。研究^[1]发现, 相对于单纯西药治疗, 中西医结合治疗新冠肺炎能够缩短病程并提高临床治愈率。临床调查^[2]显示, 80% 的新冠肺炎重症患者愿意接受中西医结合治疗, 90% 的轻症患者愿意用中药进行干预, 湖北省中医药参与度已达 75% 以上, 全国其他地区达到 90%, 说明中医药在新冠肺炎治疗中有很大的应用前景。各省、市、自治区根据当地情况相继发布了地方防治方案, 其中具有明确名称的中药方剂共 40 种, 中成药 32 种^[3]。我们主要依据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版 修正版)》^[4], 结合已有报道的新冠肺炎临床有效方药^[5-8], 探讨中药在新冠肺炎观察期、临床治疗期和康复期的应用及可能作用机制, 以期为新冠肺炎寻找有效干预方法以及药物研制提供参考。

1 观察期

外感病毒初期, 患者易出现邪犯肺卫、邪犯肠胃等证, 此时常伴有咳嗽、咽痛以及胃肠道不适。

基金项目: 科技部重点研发计划 (2018YFC1704300); 科技部重大新药创制资助项目 (2019ZX09201004-003-032); 上海市市级医疗卫生优秀学科带头人培养计划 (2018BR03); 上海市三年行动计划 [ZY (2018-2020)-CCCX-3003]

* 通讯作者: yjwang8888@126.com

在观察期使用中药可以缓解症状, 增强抵抗力, 从而提高自愈率以及后期临床治愈率。根据临床表现不同, 所应用的中成药亦不同。

1.1 乏力伴肠胃不适

推荐中成药: 藿香正气胶囊 (水、丸、口服液)。藿香正气方以二陈汤为基础, 加以疏散风寒及调整胃肠的芳香性药物, 具有解表化湿、理气和中的功效, 对新型冠状病毒引发的胃肠道不适有缓解作用。有研究^[9]显示, 藿香正气方能有效提高湿困脾胃证大鼠结肠组织 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{ATP}$ 酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性, 以及咬合蛋白 (Occludin) 和紧密连接蛋白 1 (ZO-1) 蛋白表达, 进而修复肠机械屏障功能。藿香正气水还能够促进湿困脾胃证大鼠和肠道菌群失调小鼠肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌的生长, 具有调节肠道菌群失调的作用^[10]。

1.2 乏力伴发热

推荐中成药: 金花清感颗粒、连花清瘟胶囊 (颗粒)、疏风解毒胶囊 (颗粒)、防风通圣丸 (颗粒)。金花清感方为麻杏石甘汤合银翘散加减, 由金银花、麻黄、石膏、苦杏仁、黄芩、连翘、浙贝母、知母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草组成, 具有疏风宣肺、清热解毒的功效, 是 2009 年治疗甲型 H1N1 流行性感冒 (流感) 的有效方剂^[11]。金花清感颗粒可降低流感患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、

干扰素 γ (IFN- γ) 水平,改善其免疫功能,对流感风热犯肺证有很好的疗效^[12-13]。

连花清瘟胶囊主要组成药物有连翘、金银花、板蓝根、红景天、鱼腥草等,具有消炎、退热、抗菌、抗病毒的作用。该制剂能够抑制各种流感病毒菌株的增殖,阻止小鼠在早期阶段(0~2 h)感染病毒,通过抑制核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路,并以剂量依赖性的方式降低白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 17 (IL-17)、白细胞介素 23 (IL-23)、趋化因子 10 (IP-10) 和单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 的表达^[14-15],发挥抗病毒作用;同时还通过下调 MCP-1 的表达,阻止急性肺损伤动物的疾病发展^[16]。

疏风解毒胶囊由虎杖、芦根、连翘、板蓝根、马鞭草、柴胡、败酱草、甘草组成,具有疏风清热、解毒利咽的功效^[17],可有效降低急性咽炎大鼠血清中 TNF- α 、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、前列腺素 E_2 (PGE₂) 含量^[18],抑制急性肺损伤大鼠 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路活化^[19],减少制热介质并增加内源性解热介质精氨酸升压素 (AVP)^[20],发挥抗炎、解热作用。

防风通圣丸由防风、荆芥、连翘、麻黄等 17

味药组成,具有解表通里、清热解毒的功效^[21],可有效降低血清 TNF- α 及 IgE 水平^[22-23],发挥抗炎、抗过敏及调节免疫作用。

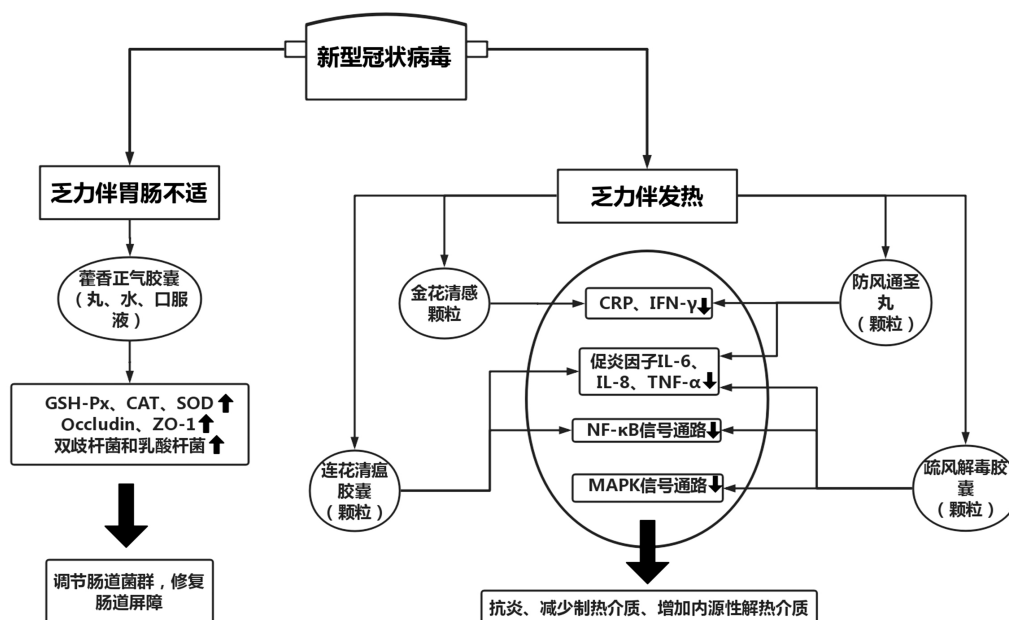
综上所述,新冠肺炎观察期患者主要以乏力伴肠胃不适或发热为主要症状,以解表化湿和胃、疏风清热解毒为治则。中药复方可能通过降低 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 等炎症相关因子,增加内源性解热介质 AVP,发挥抗炎、提高免疫、解热的作用,其具体应用及潜在机制见图 1。

2 临床治疗期

新型冠状病毒与人体细胞血管紧张素转化酶 2 (ACE₂) 结合,导致肺炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、多脏器衰竭等^[24]。中医药在改善新冠肺炎临床症状、减少并发症、提高生活质量等方面具有优势。基于已有研究^[25-26],新型冠状病毒感染引起的人体多脏器损伤可能与炎症风暴、氧化应激-自由基堆积和细胞凋亡有关。

2.1 炎症风暴

中药抗炎成分主要为生物碱、黄酮类物质^[27]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版修正版)》^[4]临床治疗期推荐的药物中,麻杏石甘汤可以降低感染引起全身炎症反应综合征患者血



注: GSH-Px, 谷胱甘肽过氧化物酶; CAT, 过氧化氢酶; SOD, 超氧化物歧化酶; Occludin, 咬合蛋白; ZO-1, 紧密连接蛋白 1; CRP, C 反应蛋白; IFN- γ , 干扰素 γ ; IL-6, 白细胞介素 6; IL-8, 白细胞介素 8; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; NF- κ B, 核转录因子 κ B; MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶

图 1 新型冠状病毒肺炎观察期中药应用与潜在机制

液中 TNF- α 、IL-6、白细胞介素 1 (IL-1) 和 CRP 等炎症因子的浓度^[28]。大黄提取物大黄素能通过抑制 IL-23/IL-17 炎症轴、抑制 Th17 细胞增殖来治疗心肌炎^[29]。黄连素通过抑制 NF- κ B 信号通路并调节 NF- κ B 信号通路下游的 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达,发挥抗炎、保护脏器的作用^[30]。黄芩素通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路,减少肾脏 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子释放,防治肾损伤^[31]。血必净注射液主要通过抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-17 等促炎因子,抑制晚期炎症细胞因子高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的表达,抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 通路的激活,发挥抗炎作用^[32]。国家中医药管理局推荐的清肺排毒汤由麻杏石甘汤、射干麻黄汤、小柴胡汤等加减组成,其治疗新冠肺炎患者总有效率达 90% 以上^[33]。射干麻黄汤能通过下调白细胞介素 17A (IL-17A)、TNF- α 来抑制炎症细胞在哮喘小鼠气道内的聚集,促进嗜酸性粒细胞凋亡,减轻气道炎症^[34-35]。小柴胡汤能降低发热大鼠体温,降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量^[36];其水煎液能保护过氧化氢诱导的人皮肤成纤维细胞氧化应激损伤,其机制与降低胞内过氧化程度、阻断 NF- κ B 通路有关^[37]。

广东省推荐的透解祛瘟颗粒 (原“肺炎 1 号方”)^[3]和湖北省推荐的肺炎 1 号方^[4]均含有柴胡、黄芩等中药,蕴含小柴胡汤、达原饮之方义。达原饮水提物、达原饮水提醇上清液均可缓解由脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤,并且降低肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β ,升高白细胞介素 10 (IL-10) 水平^[38]。此外,达原饮加减可有效治疗小儿因肺系疾病引起的发热,比使用抗生素具有更高的安全性^[39]。

新型冠状病毒感染导致 ACE₂ 水平下调,使血管紧张素 II (Ang II) 水平相对或绝对升高,引起相应脏器病变,进而诱发多脏器损伤、衰竭,最终导致死亡^[24]。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 活性肽 Ang II 作为一种促炎症因子,可以促进 IL-6、TNF- α 、细胞黏附分子 1 和血管趋化分子 1 等多种炎症因子的表达和释放,同时能促进中性粒细胞、单核/巨噬细胞和淋巴细胞的趋化和活化,进而诱导炎症反应^[40]。人参皂苷 Rg3 能够上调自发性高血压大鼠肾脏组织中 ACE₂ 的表达,促进 Ang II 的降解,抑制 Ang II 介导的炎症、氧化应激和纤维化^[41]。丹参酮 IIA 可能参与调节 TNF- α /p38 MAPK/NF- κ B/视黄醇结合蛋白 (RBP4) 通路,发

挥调脂抗炎的作用^[42];丹参水提取物能够抑制血管紧张素转化酶 (ACE) 的表达^[43],提示丹参可能通过抑制 RAS,减轻炎症反应。以上研究说明使用抑制 RAS 的中药治疗新冠肺炎患者,不仅能够改善新型冠状病毒感染引起的 Ang II 升高而导致的多脏器损伤,还能够减轻相应的炎症反应。

2.2 氧化应激-自由基堆积

有研究^[24]显示,新冠肺炎的机理其实是过激的免疫反应制造的大量自由基引起的器官损伤,出现氧化应激-自由基堆积,引起细胞膜脂质过氧化,改变细胞膜通透性,结构蛋白受损并与胞内核酸反应,使细胞死亡,造成如呼吸衰竭、心力衰竭、肝衰竭等器官病变。目前临床治疗推荐使用的中药如黄芪、甘草及复方如生脉注射液等有抑制氧化应激的作用。黄芪甲苷能够激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,提高自由基清除剂 SOD 的活性,从而减少自由基堆积,保护脏器^[44]。甘草总黄酮能下调 MAPK 信号通路中细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 磷酸化,通过调控 ERK/MAPK 通路而减少自由基堆积^[45]。生脉注射液可以显著抑制 Ras/MAPK 通路的过度激活所伴随的高水平的自由基堆积,从而起到抗氧化作用,生脉散组成药物中人参、麦冬均有不同程度的抗氧化应激作用^[46],而这两味中药也被推荐用于新冠肺炎其他时期的治疗。

新型冠状病毒感染导致的 Ang II 水平相对或绝对升高,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶,促进大量活性氧自由基产生,也增加了氧化应激反应^[40]。中药黄芪^[47]、人参皂苷 Rg3^[41]、麦冬主要皂苷类成分麦冬皂苷 D^[48]等均能明显降低血浆 Ang II 含量,提示黄芪、人参、麦冬可能通过抑制 RAS,降低氧化应激反应,保护新冠肺炎引发的多脏器损伤。

2.3 细胞凋亡

多种疾病如 ARDS、心力衰竭、慢性肾病、肝损伤等病程进展都与细胞凋亡有密切关系。肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞的凋亡,破坏肺泡-毛细血管屏障结构完整性及功能,最终导致肺炎和 ARDS^[49],且心力衰竭发病过程中存在着细胞凋亡^[50]。足细胞的凋亡可导致蛋白尿的发生,并且与肾小球硬化、肾脏纤维化的发生有关^[51-52]。肝脏损伤也与肝细胞凋亡失调相关^[53]。凋亡相关信号通路主要有死亡受体介导的外源性凋亡通路、线粒体介导的内源性凋亡通路和内质网应激介导的内

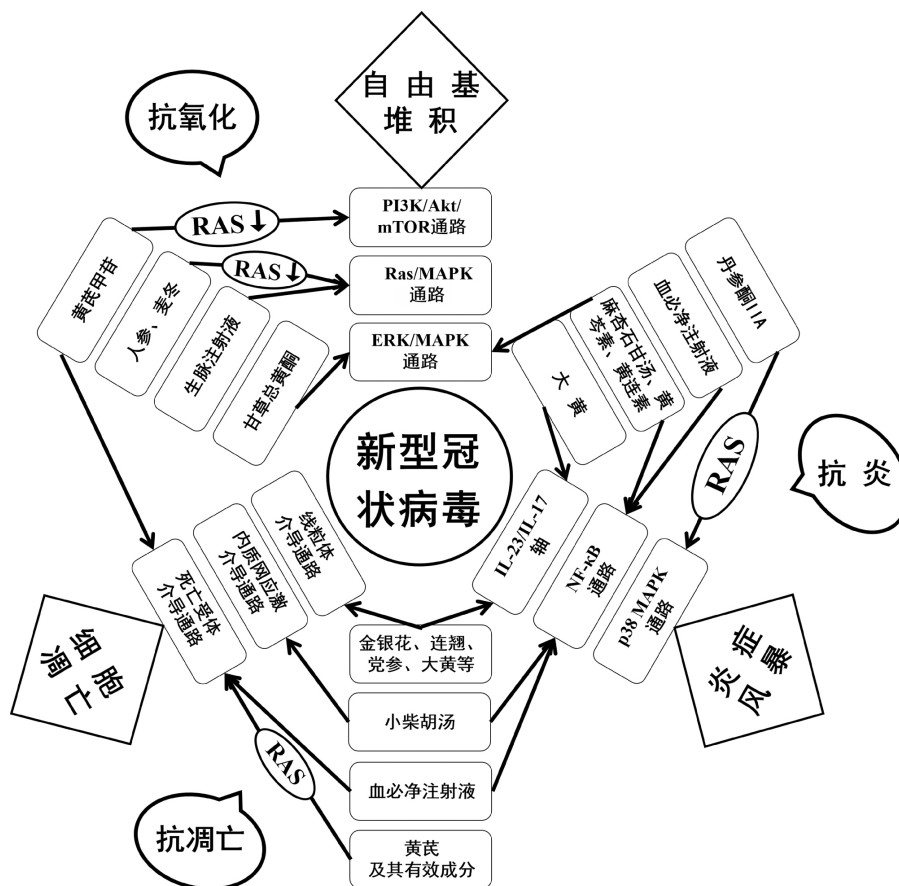
源性凋亡通路^[54-55]。

加味补阳还五汤（黄芪、炙麻黄、姜半夏、甘草等）能够通过下调肺纤维化模型大鼠肺组织内 Fas 与 FasL mRNA 表达和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3（Caspase-3）蛋白表达起到防治间质性肺疾病的目的^[56]。黄芪保心汤可以通过内质网应激介导的 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白（CHOP）及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 12（Caspase-12）相关凋亡通路抑制 Ang II 诱导的心肌细胞凋亡，保护心肌细胞^[57]；黄芪多糖通过介导 PI3K/Akt/FOXO3a 信号通路抑制线粒体介导的细胞凋亡，减轻肝细胞损伤^[58-59]；黄芪甲苷剂量依赖性地改善足细胞的氧化应激状态，提高足细胞内 SOD、CAT 及 GSH-Px 的活性，减轻氧化应激引起的肾足细胞凋亡^[60]。

通腑清营汤（桃仁、大黄、当归、金银花、连翘、麦冬等）可下调脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织 Fas 蛋白的表达，抑制肺内 TNF- α 炎症介质的水平，发挥抗凋亡的作用^[61]。健脾化痰祛瘀方

（党参、白术、茯苓等）可减少脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪心肌细胞 Bax、细胞色素 C、Caspase-3 表达，增加 Bcl-2 的表达，抑制心肌细胞凋亡^[62]。左归降糖益肾方（黄芪、熟地黄等）可使糖尿病肾病小鼠肾组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达增加，凋亡蛋白 Bax 表达降低，进而抗肾足细胞凋亡^[63-64]。小柴胡汤能够通过降低转氨酶水平、提高抗氧化能力、减少炎症反应、改善肝脏细胞凋亡，防治肝组织损伤^[65]。血必净注射液可以通过增加 Th1/Th2 值，提高脓毒症大鼠 Th1 细胞比例，促进 CD4⁺CD25⁺T 细胞（Tregs）凋亡，抑制 Fas、Bax、程序性细胞死亡蛋白 1（PD-1）等凋亡相关蛋白表达，减少 T 细胞和中性粒细胞凋亡，进一步改善患者免疫功能^[62]。

综上所述，中药应用于新冠肺炎临床治疗期，可能通过减少机体炎症反应、减少氧化应激引起的自由基堆积、抑制细胞凋亡，进而防治多脏器损伤，其具体应用及潜在机制见图 2。



注：RAS，肾素-血管紧张素系统；IL-23，白细胞介素 23；IL-17，白细胞介素 17；NF- κ B，核转录因子 κ B；p38MAPK，p38 丝裂原活化蛋白激酶

图 2 新型冠状病毒肺炎临床治疗期中药应用与潜在机制

3 康复期

康复期患者肺部由新型冠状病毒造成的炎症可能未吸收完全, 患者常伴有咳嗽、气短、乏力等症状, 继续采用中药治疗可以改善患者气虚津亏的状态, 抗炎、抑菌、抗氧化、增强自身免疫力, 有助于各受损脏器的彻底恢复, 预防二次感染新型冠状病毒。具体治疗可分为以下两个证型。

3.1 肺脾气虚

临床表现为气短、倦怠乏力、纳差呕恶、痞满、大便无力、便溏不爽、舌淡胖、苔白腻等。对于康复期的患者, 尤其对重型和危重型患者康复期出现的肺间质纤维化、肺部磨玻璃样的改变, 运用中医药治疗有一定优势。新冠肺炎患者后期往往会出现肺脾气虚的症状, 根据中医的辨证论治, 可以按照益气健脾的原则进行治疗, 目前推荐对新冠肺炎恢复期的患者使用四君子汤加减治疗。运用加味四君子汤治疗小儿重症肺炎具有显著效果, 该方能显著改善肺功能及红细胞沉降率、白细胞、降钙素原及 CRP 等炎症指标^[6d]。此外, 加味四君子汤可促进脾虚大鼠 SOD 活力恢复, 并能降低血浆中自由基与脂类作用的代谢产物丙二醛 (MDA) 含量^[6]。党参醇提物和砂仁均具有一定的抑菌作用^[68-69]; 藿香的有效成分藿香黄酮类化合物、藿香醇等均具有增强免疫、减少氧化应激和炎症应答等作用^[7]; 茯苓多糖能通过降低 IL-10 含量、调节 Th1/Th2 的分泌从而发挥提高机体免疫力的作用^[7]; 陈皮中的川陈皮素具有良好的抗氧化活性,

能够抑制有机自由基和羟自由基的产生, 抑制某些细胞中 NF- κ B DNA 结合活性因子和活性氧的产生, 从而发挥抗氧化的效果^[7]。综合上述研究, 加味四君子汤可以改善新冠肺炎患者肺脾气虚的临床表现, 其具体机制可能是通过抗炎、抑菌、提高机体免疫等发挥作用。

3.2 肺胃阴虚

临床多见口干、气短、神疲乏力、舌红少苔、脉细数等表现, 治疗以滋养肺胃为治则, 处方以沙参麦冬汤加减。沙参麦冬汤可显著降低放射性肺炎大鼠血清和支气管肺泡灌洗液中 IFN- γ 的含量以及显著升高白细胞介素 4 (IL-4) 水平, 进而改善 Th1/Th2 的免疫失衡, 调节机体的免疫功能, 恢复内环境的稳定^[73]。麦冬中甾体皂苷类化合物、高异黄酮类化合物等有效活性成分可通过降低促炎症因子的产生以及增加抗炎因子的分泌而发挥抗炎作用, 调节机体免疫系统^[74]。天花粉的皂苷类成分均能降低机体过氧化水平, 清除自由基, 提高机体抗氧化能力^[73]; 天花粉中的另一主要有效成分天花粉蛋白能够诱导 T 淋巴细胞向 Th2 型分化, 从而对机体进行免疫调节^[74]。因此, 沙参麦冬汤可能通过抗炎、抗氧化、改善机体免疫功能等发挥作用。

综上所述, 康复期患者由于新冠肺炎造成的机体损伤依旧存在, 一般会出现气虚或津亏两种倾向, 治疗时需针对不同的体质, 根据患者不同的表现, 随证施治。康复期继续采用中药治疗可清除余邪, 扶助正气, 增强患者免疫系统的功能, 防止疫病的复发, 其具体应用及潜在机制见图 3。

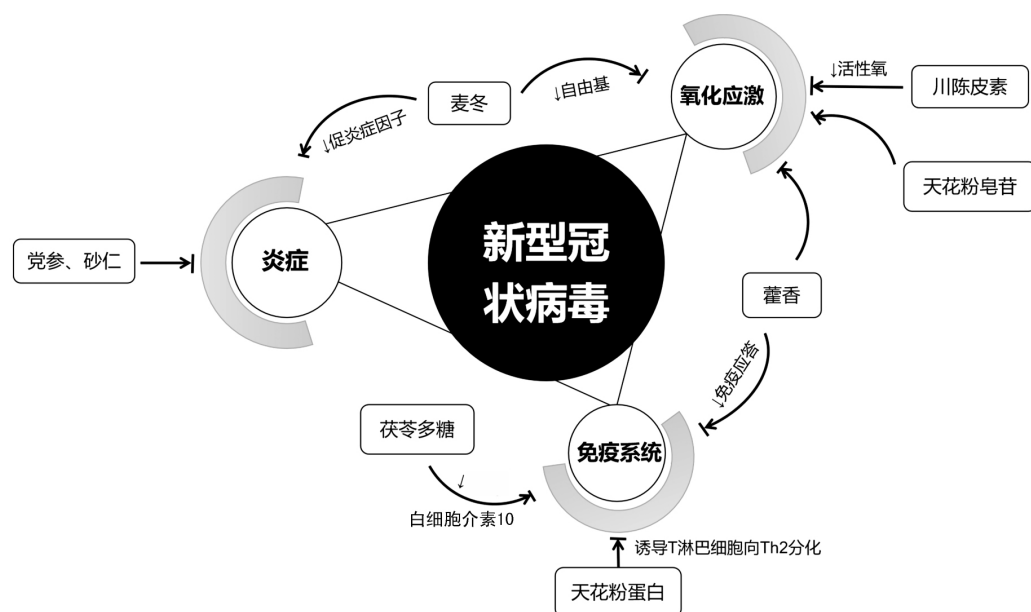


图3 新型冠状病毒肺炎康复期中药应用与潜在机制

4 小结

新冠肺炎是病毒感染和机体免疫状态博弈的结果。根据病毒感染的不同时期,将新冠肺炎分为观察期、临床治疗期和恢复期,根据患者临床症状和体征辨证施治,临床疗效显著。中药对新冠肺炎的疗效机制可能是降低机体炎症因子表达,抑制细胞因子风暴,减少氧化应激-自由基堆积和细胞凋亡,改善机体免疫功能。然而,由于目前仍缺乏有效的基础研究进一步证实,故确切结论仍需深入研究。

参考文献

- [1] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375-382.
- [2] 陈凌墨, 周萍英. 全小林: 一旦得新冠肺炎, 应该第一时间吃中药 [N/OL]. 楚天都市报. (2020-02-15) [2020-02-19]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzIwNzc1MzU2Mg==&mid=2247500414&idx=1&sn=d98ae7dde27165a33cf63c1d98a29cfb&chksm=970f1a4ba078935d8aca805b6452904d5dd7fb1a51bfd3f9023f74d385874f36aedeff97cdfb&mpshare=1&scene=1&srcid=0215tcede5r4Kh3QEYI723nQP&sharetime=1582173704886&sharer_shareid=e5026a26400fd19f05971f4072970c5d#rd.
- [3] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎各地诊疗方案综合分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-19]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/09/content_5476407.html.
- [5] 薛伯寿, 姚魁武, 薛燕星, 等. “清肺排毒汤”快速有效治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 461-462.
- [6] 广东省药品监督管理局, 广东省卫生健康委员会, 广东省中医药局. 关于透解祛瘟颗粒(曾用名“肺炎 1 号方”)临床使用有关规定的通知 [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-19]. http://mpa.gd.gov.cn/zwgk/gzwwj/content/post_2888223.html.
- [7] 湖北省人民政府. 鄂版药方“肺炎 1 号”正式公布 [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-19]. https://en.hu-bei.gov.cn/zhuanli/2020/gzxxgzbd/zxtb/202002/t20200214_2027698.shtml.
- [8] 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 莲花清瘟颗粒联合西药常规疗法治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 655-659.
- [9] 黄庆芳, 龚梦鹃, 陈艳芬, 等. 藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠屏障功能的作用研究 [J/OL]. 中国中药杂志. (2020-02-14) [2020-02-19]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200213.401>.

- [10] 杨润, 叶志亮, 陈崇莉. 藿香正气水调节小鼠肠道菌群失调的作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(24): 34-36.
- [11] 北京市中医管理局. 北京中医药科学防治甲型 H1N1 流感“金花清感方”新药研发纪实 [J]. 北京中医药, 2009, 28(12): 981.
- [12] 李国勤, 赵静, 屠志涛, 等. 金花清感颗粒治疗流行性感冒风热犯肺证双盲随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1631-1635.
- [13] 祁建平, 祁晓媛, 王晓娟. 不同剂量金花清感颗粒对流行性感冒的疗效及对患者血清细胞因子的影响 [J]. 现代医学, 2016, 44(12): 1664-1669.
- [14] DING Y, ZENG L, LI R, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 130.
- [15] DONG L, XIA JW, GONG Y, et al. Effect of lianhuaqingwen capsules on airway inflammation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 637969. doi: 10.1155/2014/637969.
- [16] 李琦, 尹婕, 冉庆森, 等. 急性肺损伤模型中连花清瘟胶囊对巨噬细胞趋化能力的药效与机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2317-2323.
- [17] 张铁军, 朱月信, 刘素香, 等. 疏风解毒胶囊的系统质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2027-2033.
- [18] 钱雅琴. 疏风解毒胶囊对急性咽炎大鼠血清中 PGE₂、IL-1 β 和 TNF- α 的影响及临床疗效观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [19] 陶振钢, 高静炎, 薛明明, 等. 疏风解毒胶囊对于内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型中 MAPK/NF- κ B 通路的抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 911-915.
- [20] 刘静, 马莉, 陆洁, 等. 疏风解毒胶囊解热作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2040-2043.
- [21] 陈香云, 刘珍洪, 刘甜甜, 等. 从取象比类角度理解防风通圣散的配伍思想 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(11): 894-897.
- [22] 金昕, 侯瑞芳, 陶枫, 等. 防风通圣散调节体重和血脂的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(10): 1472-1476.
- [23] 王垣芳, 王琳, 赵峰, 等. 防风通圣颗粒对大鼠慢性荨麻疹模型的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11): 1374-1378.
- [24] 张岩, 唐德志, 舒冰, 等. 基于肾素-血管紧张素系统评析新冠病毒致多脏器损伤作用及中药干预作用 [J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化. (2019-02-17) [2020-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/>

11. 5699. R. 20200216. 1533. 002. html.
- [25] 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.
- [26] 美国健康快讯. 美国华裔专家揭秘新冠病毒肺炎致病机理及自救措施 [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-02-19]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MjM5MzQwNDI1Mg==&mid=2650034321&idx=1&sn=8f715df728a7480df31b1348f4bd21&scene=0#wechat_redirect.
- [27] 牛永红. 几种中药抗炎有效成分研究进展 [J]. 甘肃科技, 2010, 26(13): 170-171.
- [28] 王伟光, 施旭光, 王沛坚, 等. 麻杏甘石汤治疗小儿感染性全身炎症反应综合征 [J]. 广东医学, 2007, 28(6): 1004-1005.
- [29] 吕冠华, 王长洪, 王立新, 等. 大黄及其复方对重症急性胰腺炎大鼠促炎抗炎细胞因子调节作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(4): 265-267.
- [30] FENG M, KONG SZ, WANG ZX, et al. The protective effect of coptisine on experimental atherosclerosis ApoE^{-/-} mice is mediated by MAPK/NF- κ B dependent pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 721-729. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.002.
- [31] SAHU BD, KUMAR JM, SISTLA R. Baicalein, a bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF- κ B pathways [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134139.
- [32] 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. (2019-02-19) [2019-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200217.1242.002.html>.
- [33] 国家中医药管理局. 中医药有效方剂筛选研究取得阶段性进展 [EB/OL]. (2020-02-06) [2020-02-19]. <http://bgs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-02-06/12866.html>.
- [34] 隋博文, 李明爽, 王达, 等. IL-17A、TNF- α 在哮喘小鼠模型气道炎症中的变化及射干麻黄汤的干预作用研究 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(4): 581-583, 618.
- [35] 林永廉, 林求诚. 射干麻黄汤对实验性哮喘豚鼠嗜酸性粒细胞凋亡的影响 [J]. 实用中医药杂志, 2007, 23(1): 3-5.
- [36] 曹峰, 唐阿梅. 不同柴胡剂量小柴胡汤对 LPS 诱导发热大鼠模型体温及血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(1): 58-62.
- [37] 王春宇, 姜民, 侯冠宇, 等. 小柴胡汤对过氧化氢诱导的人皮肤成纤维细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(6): 1074-1077.
- [38] 任慧玲. 达原饮对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的治疗作用 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [39] 练春萍, 康文杰. 达原饮加减治疗小儿发热临床观察 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(15): 72-75.
- [40] 闫斌, 田国庆. 肾素-血管紧张素系统与糖尿病认知障碍的关系及中药的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(3): 270-273.
- [41] 刘晖. 基于血管紧张素转化酶 2 的人参皂苷 Rg₃ 肾脏保护作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [42] 付鑫, 卢杰, 李潞, 等. 丹参酮 II A 对 Apoe 基因敲除动脉粥样硬化小鼠主动脉 TNF- α /p38 MAPK/NF- κ B / RBP4 信号通路变化研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 18-21.
- [43] 高小平, 徐大勇, 邓义龙, 等. 从丹参中筛选血管紧张素转换酶抑制剂 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 359-362.
- [44] 张静, 马翠丽, 王志国. 黄芪甲苷对大鼠心肌局部缺血再灌注损伤的改善作用及其对 PI3K/Akt/m TOR 信号通路的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(5): 991-996, 1130.
- [45] 李萌茹, 周玉枝, 杜冠华, 等. 中药黄酮类化合物抗衰老作用及其机制研究进展 [J]. 药学学报, 2019, 54(8): 1382-1391.
- [46] 刘燕. 生脉散抑制 Ras/MAPK 通路过度激活的机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [47] 阎秀莲, 杨海波, 姜华, 等. 黄芪对心力衰竭患者心室重构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(1): 104-105.
- [48] 黄小燕, 王宇光, 王怡, 等. 麦冬皂苷 D 通过上调 CYP2J2/EETs 抗 Ang II 诱导的内皮细胞凋亡 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 377-384.
- [49] LUEDDE T, KAPLOWITZ N, SCHWABE RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance [J]. Gastroenterology, 2014, 147(4): 765-783.
- [50] SABBAB HN, SHAROV VG. Apoptosis in heart failure [J]. Prog Cardiovasc Dis, 1998, 40(6): 549-562.
- [51] CHUANG PY, DAI Y, LIU R, et al. Alteration of Forkhead Box O (Foxo4) acetylation mediates apoptosis of podocytes in diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23566.
- [52] CAO AL, WANG L, CHEN X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy [J]. Lab Invest, 2016, 96(6): 610-622.
- [53] WANG K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors [J]. Cell Signal, 2015, 27(4): 729-738.
- [54] MARRIOTT HM, HELLEWELL PG, CROSS SS, et al. Decreased alveolar macrophage apoptosis is associated with increased pulmonary inflammation in a murine model of pneumococcal pneumonia [J]. J Immunol, 2006, 177(9): 6480-6488.
- [55] 赵美玲, 季宇彬, 毕明刚. 细胞凋亡的死亡受体途径 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26(2): 196-199.

- [56] 王瑶. 基于温肺补气通络法加味补阳还五汤对肺纤维化大鼠模型细胞凋亡及 Fas/FasL mRNA 信号通路介导的 HMGB1 因子的影响 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [57] 卢磊. 黄芪保心汤改善扩张型心肌病大鼠心室重构及抑制内质网应激凋亡的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [58] 芦新, 杨波. 黄芪多糖对心肌细胞缺氧复氧过程中细胞损伤、线粒体途径凋亡的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(24): 3338-3341.
- [59] 刘翔. 黄芪多糖与枸杞多糖联用对小鼠肝组织损伤的保护作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(6): 2656-2662.
- [60] 肖文珍. 黄芪甲苷的抗氧化应激作用对体外高糖刺激足细胞的保护作用 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [61] 陈乾, 任潇潇, 韩丹, 等. 通腑清营汤对脓毒症急性肺损伤大鼠 Fas 及肿瘤坏死因子- α 水平的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(12): 40-44.
- [62] 程岩岩, 刘路, 贾连群, 等. 健脾化痰祛瘀方对动脉粥样硬化巴马小型猪心肌细胞氧化应激及凋亡的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 21-25.
- [63] 罗文娟, 喻嵘, 唐元, 等. 左归降糖益肾方对 2 型糖尿病肾病小鼠足细胞凋亡的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 511-514.
- [64] 臧赢君, 王利, 曹爱丽, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤机制及中药干预研究进展 [J]. 天津中医药, 2017, 34(11): 785-788.
- [65] 宋伍, 魏琳, 刘智, 等. 小柴胡汤和当归芍药散单方及合用对免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6): 88-92.
- [66] 韩鹏, 王燕妮. 四君子汤加味治疗对小儿呼吸机相关性重症肺炎患儿肺功能及炎症指标的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 70-72.
- [67] 陈国志, 王广义, 刘玉贞. 脾虚大鼠超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 的改变及加味四君子汤对其影响 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(5): 16-17.
- [68] 段琦梅, 梁宗锁, 杨东风, 等. 黄芪、党参乙醇提取物抗菌活性研究 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2220-2222.
- [69] 唐建阳, 刘凤娇, 苏明星, 等. 砂仁提取物的抗菌及抗氧化效应研究 [J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2012, 51(4): 789-792.
- [70] 王磊, 李跟旺. 广藿香抗菌消炎调节免疫作用的最新研究 [J]. 西部中医药, 2018, 31(2): 138-140.
- [71] 刘媛媛, 陈友香, 侯安继. 羧甲基茯苓多糖对小鼠 T 淋巴细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(Z1): 71-73.
- [72] 叶喜德, 黄兆胜, 骆利平, 等. 川陈皮素研究概况 [J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(3): 42-45.
- [73] YANG Y, ZHOU Y. Shashen-Maidong decoction-mediated IFN- γ and IL-4 on the regulation of Th1/Th2 imbalance in RP rats [J]. Biomed Res Int, 2019; 6012473. doi: 10.1155/2019/6012473.
- [74] 孙晓媛, 于凡, 肖伟, 等. 麦冬现代应用的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(11): 1453-1458.
- [75] 陈颖, 周岩, 曹银萍, 等. 天花粉总皂苷的提取及其清除 DPPH 自由基作用的研究 [J]. 药物生物技术, 2010, 17(5): 397-399.
- [76] 李雪梅, 黄利鸣. 天花粉蛋白的研究进展 [J]. 河北医药, 2006, 28(4): 322-323.

Study on the Action Mechanisms of Traditional Chinese Medicine for the Intervention of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Based on the Literature

ZHANG Yan, TANG Dezhi, SHU Bing, LI Wenxiong, ZHANG Jiali, LI Yue, DING Fan, FENG Rui, HEMING Chao, CHEN Nan, SHI Qi, WANG Yongjun

Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine/Institute of Spine Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032

ABSTRACT National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine recommend integrated Chinese and western medicine for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). At present, the traditional Chinese medicine (TCM) and its compounds for the clinical prevention and treatment of COVID-19 are complex and diverse, and the therapeutic mechanisms of TCM intervention are not clear. Through the analysis of the formulations applied in the treatment of COVID-19 in different stages, it is found that the possible mechanisms are to reduce the expression of inflammatory factors, inhibit cytokine storms, reduce the accumulation of oxidative stress free radicals and cell apoptosis, and improve the immune functions of the body, so that TCM play a role in the prevention and treatment of COVID-19. The potential mechanisms of TCM intervention in COVID-19 are discussed in order to provide references for subsequent clinical treatment and drug development.

Keywords coronavirus disease 2019 (COVID-19); compound of traditional Chinese medicine; inflammatory factors; inflammation storm; oxidative stress; free radical accumulation; apoptosis

(收稿日期: 2020-02-19; 修回日期: 2020-02-20)

(网络首发时间: 2020-02-24)

编辑: 刘智利 邓 媛