

· 抗新冠肺炎专栏 ·

疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的基础研究及抗 COVID-19 中药新药研发思路

张铁军^{1,2}, 许浚^{1,2}, 申秀萍¹, 韩彦琪^{1,2}, 刘静¹, 张洪兵^{1,2}, 白钢³, 刘昌孝^{1,2*}

1. 释药技术与药代动力学国家重点实验室（天津药物研究院），天津 300462
2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室，天津 300193
3. 南开大学药学院 药物化学生物学国家重点实验室，天津 300071

摘要：新型冠状病毒肺炎（COVID-19）已成为全球性的重大疫情，中医药在重大疫情防控过程中发挥了重要作用。基于对 COVID-19 的认识以及中医药防控路径，以疏风解毒胶囊为例，概述了中医药针对早期干预、阻断病情进展、改善症状、抗炎免疫、抑制“细胞因子风暴”以及辨证分型、发挥配伍优势等方面的思路和研究实践，并提出中药新药研发科学模式建立的设想。

关键词：新型冠状病毒肺炎；疏风解毒胶囊；抗炎；免疫调节；新药；细胞因子风暴

中图分类号：R285 文献标志码：A 文章编号：0253-2670(2020)09-2273-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.001

Basic study on treatment of COVID-19 with Shufeng Jiedu Capsule and research and development ideas of new Chinese materia medica against COVID-19

ZHANG Tie-jun^{1,2}, XU Jun^{1,2}, SHEN Xiu-ping¹, HAN Yan-qi^{1,2}, LIU Jing¹, ZHANG Hong-bing^{1,2}, BAI Gang³, LIU Chang-xiao^{1,2}

1. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a major global epidemic, and traditional Chinese medicine (TCM) has played an important role in the prevention and control of major epidemics. Taking Shufeng Jiedu Capsule as an example, this paper summarized the ideas and research practice of TCM in early intervention, blocking disease progression, improving symptoms, anti-inflammation and immunoregulation, suppressing “cytokine storm”, syndrome differentiation and playing the advantages of compatibility based on the understanding of COVID-19. The idea of establishing a scientific model for the research and development of new drugs of TCM was put forward.

Key words: COVID-19; Shufeng Jiedu Capsule; anti-inflammation; immunoregulation; new drugs; cytokine storm

2019年12月以来，全球暴发了新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染的肺炎（coronavirus disease 2019, COVID-19）疫情，其广泛的传染性和较强的致病性对大众健康造成了极大的威胁。基于流行病

学调查，COVID-19以发热、干咳、乏力为主要表现，少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症，严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综

收稿日期：2020-03-31

基金项目：国家自然科学基金项目（81830111）；国家自然科学基金项目（81703802）；“中医药现代化研究”重点专项（2019YFC1711200）

作者简介：张铁军，研究员，研究方向为中药资源、中药质量。E-mail: zhangtj@tjipr.com.cn

*通信作者 刘昌孝，中国工程院院士。

合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等^[1]。COVID-19 属于中医学“疫病”范畴, 中药在这场防治疫情的战争中发挥着积极作用, 已有大量方剂应用于临床。一些中药复方在临床上显示出了明显的疗效, 中西医结合治疗 COVID-19 在改善患者症状、缩短病程、延缓疾病进展、降低死亡率等方面具有明显优势, 可在疫情防治全程发挥积极作用。此次疫情彰显中医药在重大疫情防控中的重要作用, 并为该类中药新药研发提出了重大战略课题。

疏风解毒胶囊为《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行)》第四~六版推荐用药, 由虎杖、连翘、柴胡、板蓝根、马鞭草等 8 味药材组成, 具有清热解毒、疏风解表的作用, 临床用于治疗急性上呼吸道感染风温肺热证。该品种还被推荐为《风温肺热病(病毒性肺炎)(轻症)中医诊疗方案》(2017 年)、《外感发热(上呼吸道感染)诊疗方案》(2017 年)等 12 个重大疾病的治疗指南和推荐用药, 在流感等重大公共卫生事件中广泛应用。在对 COVID-19 患者的治疗中, 疏风解毒胶囊与化学药联用能有效控制发热、干咳、全身乏力等临床症状, 同时血常规白细胞、淋巴细胞显著升高, 胸部 CT 明显吸收, 且不良反应少, 缩短住院时间和病毒转阴时间^[2-4]。

本文基于对疏风解毒胶囊治疗肺炎的药效物质基础、作用机制以及配伍合理性研究, 为 COVID-19 的临床治疗提供参考, 并针对疫情后的中药创新研发提出可供参考的研究思路。

1 基于肺炎发病机制的中药干预路径

肺炎主要由细菌或病毒感染引起的, 较少源于真菌和寄生虫。细菌是社区获得性肺炎的最常见原因, 近 50% 的病例中分离出肺炎链球菌, 其他细菌包括 20% 流感嗜血杆菌、13% 肺炎衣原体、3% 肺炎支原体。病毒性肺炎占成人肺炎病例的 1/3, 儿童肺炎病例的 15%, 通常涉及的病原包括鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒和副流感。

COVID-19 患者以发热、干咳、乏力为主要表现; 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状; 重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综

合征 (ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官衰竭等^[5]。

1.1 冠状病毒结构

冠状病毒是有包膜的、无节段的、正义的单链 RNA 病毒基因组, 其大小为 26 000~32 000 碱基, 是已知最大的 RNA 基因组病毒。病毒体具有一个由基因组 RNA 和磷酸化核衣壳 (N) 蛋白组成的核衣壳, 该蛋白被埋在磷脂双层中并被 2 种不同类型的刺突蛋白覆盖: 在所有冠状病毒中都可以找到的刺突糖蛋白三聚体 (S) 和某些冠状病毒中存在的血凝素酯酶 (HE)。膜 (M) 蛋白 (III 型跨膜糖蛋白) 和包膜 (E) 蛋白位于病毒包膜的 S 蛋白之间 (图 1)。

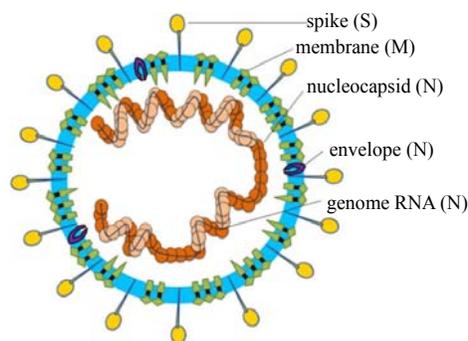


图 1 冠状病毒结构^[6]

Fig. 1 Coronavirus structure^[6]

1.2 冠状病毒所致肺炎发病机制

SARS-CoV-2 感染人体后, 可以通过血管紧张素转化酶 II (ACE2) 进入细胞, 因此高表达 ACE2 又直接接触外界的肺组织成为了 SARS-CoV-2 的主要入侵对象。肺部免疫细胞过度活化, 产生大量炎症因子, 通过正反馈循环的机制形成炎症风暴。

冠状病毒感染期间, 宿主因素会触发对病毒的免疫反应, 包括先天性免疫应答和适应性免疫应答 (图 2)。重要免疫路径涉及: (1) 冠状病毒感染巨噬细胞, 随后巨噬细胞将冠状病毒抗原呈递给 T 细胞。该过程导致 T 细胞活化和分化, 包括产生与不同 T 细胞亚群 (即 Th17) 相关的细胞因子, 随后大量释放细胞因子用于免疫应答扩增。由于病毒的持久性, 这些介质的持续产生对 NK 和 CD8 T 细胞活化具有负面影响。然而, CD8 T 细胞将产生非常有效的介质来清除冠状病毒。(2) 冠状病毒通过 S 蛋白附着于宿主细胞上的二肽基肽酶-4 受体 (DPP4R) 导致细胞质中出现基因组 RNA。在冠状病毒复制过程中, 可以部分产生对 dsRNA 的免疫反应。dsRNA

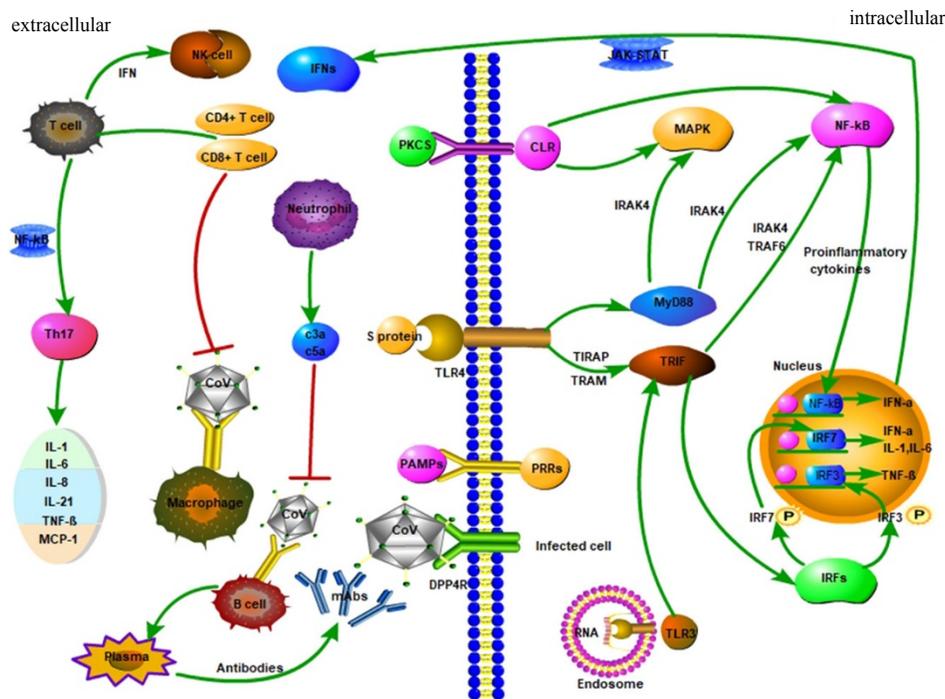


图 2 冠状病毒引发的人体免疫反应^[6]

Fig. 2 Human immune response triggered by a coronavirus^[6]

致敏的 Toll 样受体 3 (TLR-3) 和一系列信号通路 [分别为干扰素调节因子 (IRF) 和核转录因子- κ B (NF- κ B) 激活] 被激活以产生 I 型干扰素 (IFN) 和促炎性细胞因子。I 型 IFN 的产生对于增强抗病毒蛋白的释放从而保护未感染的细胞是至关重要的。冠状病毒的辅助蛋白可以干扰 TLR-3 信号传导并在复制过程中结合冠状病毒的 dsRNA, 以防止 TLR-3 激活并避免免疫反应。TLR-4 可能识别 S 蛋白并通过 MyD88 依赖性信号通路导致促炎性细胞因子的激活。病毒与细胞的相互作用导致免疫介质的产生。为响应冠状病毒感染, 受感染细胞会促进大量趋化因子和细胞因子 (IL-1、IL-6、IL-8、IL-21、TNF- β 和 MCP-1) 的分泌。这些趋化因子和细胞因子又将淋巴细胞和白细胞募集到感染部位。这些激增的细胞因子和趋化因子随后募集吸引白细胞和淋巴细胞到病灶部位, 淋巴细胞和巨噬细胞持续激活和扩增, 试图通过释放炎症介质消灭病毒。然而, 炎症因子的压倒性释放不仅会招募更多免疫细胞, 同时也损伤了自身的免疫系统稳态和正常细胞的功能。当肺组织 (细支气管、肺泡、间质) 炎症发展到一定疾病阶段, 大量的免疫细胞和组织液聚集在肺部, 会阻塞肺泡与毛细血管间的气体交换, 导致 ARDS。一旦形成细胞因子风暴, 免疫系统在杀死病毒的同时, 也会杀死肺的大量正常细胞, 严

重破坏肺的换气功能, 在肺部 CT 上表现为大片白色, 即“白肺”, 患者会呼吸衰竭, 直至缺氧死亡。同时, ACE2 在人体中还高表达于血管内皮细胞、心脏、肾脏、肝脏、消化道等组织器官, 所有表达 ACE2 的组织器官都可能是 SARS-CoV-2 与免疫细胞的战场, 最终导致多器官衰竭, 危及生命。

1.3 中医药干预路径

在此次 COVID-19 疫情中, 患者病情急剧恶化与体内爆发的细胞因子风暴密切相关, 目前尚无确认有效的针对性治疗药物。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》中, 根据临床表现, 西医可通过选择给予营养支持、有效氧疗、抗病毒药物、抗菌药物、糖皮质激素、人免疫球蛋白以及肠道微生态制剂等方式提高机体抗感染能力及免疫调节能力; 还可通过体外膜肺氧合、体外血液净化等技术延长患者抢救时间。

COVID-19 属于中医“疫病”范畴, 病因为感受“疫戾”之气, 是疫病之邪夹湿伤肺而及于全身。清代医家吴贞所著《伤寒指掌》中记载: “大疫发时, 或挟寒, 或挟暑, 所谓兼六淫也”, COVID-19 是以非时疫气所犯, 兼有热、燥、寒、湿、瘀等邪, 侵犯人体后往往迅速充斥表里、内外, 弥漫三焦, 若不及时施治, 可造成多脏腑的广泛损害。叶天士有“大凡看法, 卫之后方言气, 营之后方言血”之

说, 但由卫直接传入营血, 病情多为危重。正确把握病位病情, 科学掌控转归趋势, 积极主动辨证施治, 是中医药治疗 COVID-19 重症患者的理论和实践基础, 对防止病情急速加重或助其驱邪好转有重要意义。

COVID-19 患者在不同阶段可能存在不同的免疫功能变化, 早期在病毒的攻击下出现免疫功能的下降; 中期由于机体大量免疫细胞的动员, 释放大量的炎症因子, 产生细胞因子风暴, 造成多脏器功能的损伤; 后期随着病毒的逐渐清除, 患者的免疫能力低下。

中医药可通过辨证论治, 形成一整套治法方药, 扶正驱邪, 提高人体免疫力, 祛除病因, 恢复人体机能, 从而治疗疫病。在疫情防控过程中应该提倡早期中药干预, 病毒性肺炎及后期突发的细胞因子风暴在中医中属温热病范畴, 疾病初期应予辛凉解表、清热解毒治疗。诊疗方案中, 对于医学观察期患者, 推荐使用藿香正气胶囊、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊等中成药。初期主要针对改善发热、乏力、胃肠不适等症状, 选用连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊等中成药进行对症治疗^[1]。

针对疾病的病程病情, 疾病初期应予清热解毒、宣肺透解等治疗。尤其是清热解毒类中药的使用, 在一定程度上可调节机体免疫系统, 避免“细胞因子风暴”的大爆发, 降低感染性疾病的重症率。中药的早期干预应引起足够的重视。因此, 在新冠肺炎疑似/确诊初期, 在给予一般治疗的同时, 应及时使用清热解毒、宣肺透解等功效的中药, 与西医治疗相辅相成, 协同提高感染性疾病的治愈率, 降低重症发生率。

中药可以通过多种途径调节机体炎症反应, 提高机体免疫力, 从而改善症状、防治并发症, 实现间接抑制病毒的作用。对于普通型患者, 中西医结合治疗可改善症状, 缩短疗程, 促进痊愈; 对于重症、危重症患者, 可减轻肺部渗出, 控制炎症过度反应, 防止病情恶化; 对于恢复期患者, 可清除余邪, 扶助正气, 促进康复进程。

2 基于中药优势与特色的治疗 COVID-19 中药新药研发对策

2.1 早期干预、阻断病情进展、改善症状

现阶段, COVID-19 的治疗方式主要是对症治疗, 包括减轻炎症反应, 提高免疫力, 减轻患者乏力、发热、咳嗽、咽痛、呼吸困难等症状, 提高血

氧饱和度, 保护受损脏器(肺脏、心脏、肝脏、肾脏等), 控制继发细菌感染等。

中医对此次疫情主张早期介入, 强调整体调理、对症治疗, 延缓和阻断病情进展, 并根据中医辨证病程和病情病程进行辨证论治。按照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》医学观察期推荐使用疏风解毒胶囊, 各省市的《中医药防控指南》中也多以疏风解表为治则, 宣散表邪, 改善发热等临床症状。

疏风解毒胶囊具有疏风解表的作用, 通过宣散表邪, 改善发热等临床症状。本课题组采用酵母致发热大鼠模型, 观察疏风解毒胶囊的解热作用及作用机制, 结果显示, 疏风解毒胶囊能显著降低大鼠体温, 有明显的解热作用。疏风解毒胶囊能显著降低炎症因子前列腺素 E₂ (PGE₂) 及细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 α 、IL-1 β 水平, 显著降低致热介质环磷酸腺苷 (cAMP) 及 cAMP/环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平, 显著降低 Na⁺, K⁺-ATPase 水平, 减少产热, 显著升高内源性解热介质精氨酸加压素 (AVP) 的含量^[7]。

通过网络药理学研究表明, 疏风解毒胶囊可通过参与多条途径作用于发汗解热过程。通过间接作用于中枢性发热正向调节 cAMP, 抑制其产生与释放, 抑制体温调定点的上移, 使体温下降, 干预机体发热过程; 通过胆碱酯酶抑制剂 (AChE), 使胆碱能神经末梢释放的乙酰胆碱 (ACh) 堆积, 表现 M 样作用增强而发挥兴奋胆碱受体, 起到发汗作用; 通过作用于主要分布在血管平滑肌(如皮肤、黏膜血管以及部分内脏血管)的 α_1 肾上腺素受体, 扩张血管, 增强皮肤血液循环, 促进发汗^[8]。

2.2 抗炎免疫、抑制“细胞因子风暴”

炎症反应是病毒感染后机体损伤的主要病理机制, “细胞因子风暴”在招募更多免疫细胞的同时, 也损伤了自身的免疫系统稳态和正常细胞的功能, 破坏肺的换气功能, 出现“白肺”, 患者会呼吸衰竭, 直至缺氧死亡。中药干预多以清热解毒为治则, 通过抗炎免疫, 抑制“细胞因子风暴”, 阻止病情进展。本课题组采用肺炎链球菌致大鼠肺炎模型, 观察疏风解毒胶囊给药后抗炎免疫作用, 结果显示, 疏风解毒胶囊能显著降低模型大鼠外周血、肺泡冲洗液中细菌数量与外周血白细胞 (WBC) 数量, 显著减轻肺组织炎细胞浸润及降低血清 NF- κ B、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、炎症介质血管舒缓激肽 (BK) 和环氧合酶-2 (COX-2) 水平。表明疏风解毒胶囊

通过降低多种细胞因子、趋化因子的表达,从而抑制炎症级联反应,起到抗炎作用^[9]。疏风解毒胶囊能显著降低模型大鼠外周血 B 淋巴细胞比例、CD8⁺ 比例,降低血清 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-10、TNF- α 、IFN- α 、IFN- γ 、IgM、IgG 水平,降低肺炎大鼠胸腺、脾脏、肺脏质量,升高外周血 CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞比例。表明疏风解毒胶囊通过调节肺炎链球菌致肺炎大鼠免疫系统紊乱,减轻炎症反应,起到治疗作用^[10]。

2.3 辨证分型、发挥配伍优势

辨证论治与配伍理论是中医药的特色和优势,复方中药是中药临床运用的主要形式,因此,治疗 COVID-19 的中药新药研发亦应扬长避短,凸显优势。从针对临床问题和患者获益的角度,也应根据病程病情合理定位。

中药配伍理论是基于中医对疾病的病因病机分析的基础上的遣药组方的原则和依据。按照中医对疾病的认识,疾病的发生是一个复杂的生命运动过程,药物干预也应从多个角度、多个途径入手,从而发挥整体协同作用。COVID-19 既有风温疫毒的外部病因,亦有“细胞因子风暴”等病理损害和病情传变。中药的配伍应用能满足疾病多个病理机制的治疗需求。COVID-19 属于中医瘟疫,外感疫疠之气,病位由表及里,多遵上中下三焦和卫气营血传变规律。其疫疠之气,发展迅猛,而且极易兼湿兼热,多数是首先侵袭肺卫,尤其是素体脾胃虚弱者,若正不胜邪,邪毒直接入里化热,伤津耗液,甚者灼营动血,直传心包,则发危候。

根据 COVID-19 的病机,国家和各地的新冠肺炎指导纲要、方案,基本分为 4 期:早期(初期或轻型)、中期(即普通型)、中后期(即重型)、后期(即危重型),4 期 4 型,归属临床治疗期^[11]。

早期,病属湿邪郁肺,枢机不利。患者出现低热或不发热,微恶寒,头身困重,肌肉酸痛,乏力,咳嗽痰少,口干饮水不多,或伴有胸闷脘痞,无汗或汗出不畅,或见呕恶纳呆,大便溏泄,舌淡红,苔白腻,脉浮略数。治疗宜用化湿解毒,宣肺透邪。

中期,往往是邪热壅肺,肺失宣降。中期的邪热壅肺,治疗大法以清热解毒,宣肺透邪为主。病之中期,邪已闭肺、腑气不通,要注意以清热宣肺、通腑泻热,肺与大肠相表里,肺失清肃,则传导而阻,通其腑气。

中后期,湿热蕴毒为甚,肺气闭塞,身热不扬,

汗出不畅,喘息气促,干咳或呛咳,或伴有咽痛,胸闷脘痞,口干饮水不多,口苦或口中黏腻,大便黏滞。舌暗红,苔黄腻,脉滑数。治则以清热化湿、宣肺解毒为主。有气血兼顾,行气调血,以防邪热深入内郁血分的作用,临床上凡是温疫发展到气壅血滞,气乱血妄行的患者,传变时可能发生逆传心包等病危之证。

后期,许多 COVID-19 患者晚期出现的高热烦躁,咳嗽气促,鼻翼煽动,喉中痰鸣,憋气窘迫,语声断续,呼吸衰竭,更甚者出现神昏,汗出肢冷心力衰竭危像,口唇紫暗,舌暗红,苔黄腻,脉沉细欲绝。治疗大法是益气回阳固脱。

疏风解毒胶囊主要针对疾病早期,湿邪郁肺、枢机不利,具有清热解毒、疏风解表功效,用以化湿解毒、宣肺透邪。方中虎杖能祛风、除湿、解表、攻诸肿毒为君药。连翘具有升浮宣散之力,能透肌解表、清热祛风;板蓝根清热解毒,为近代抗病毒常用品,二药共为臣药。柴胡和解表里,败酱草清热、解毒、善除痈肿结热,马鞭草清热解毒、活血散瘀,芦根能清降肺胃、生津止渴,4 药共为佐药;甘草养胃气助行药,并调和诸药,为使药。诸药配伍能直达上焦肺卫,祛风清热、解毒散结,切合病毒性上呼吸道感染风热证风热袭表,肺卫失宣,热毒结聚肺系之病机。

具有清热解毒作用的中药可以通过直接干预细菌脂多糖等的入侵,发挥解毒、阻止炎症过程发展的作用,同时通过激发机体防御体系,增强机体免疫力,达到治疗肺炎的目的。具有疏风解表作用的中药可通过参与多条途径作用于发汗解热过程,如通过调节中枢发热介质 cAMP,干预机体发热;通过抑制 AchE,发挥兴奋胆碱受体,起到发汗作用;或通过作用于 $\alpha 1$ 肾上腺素受体,扩张血管,增强皮肤血液循环,促进发汗。

本课题组采用肺炎链球菌致肺炎大鼠模型,对疏风解毒胶囊进行拆方研究,分析其配伍合理性。实验设置了疏风解毒胶囊全方组(全方组)、疏风解表组(解表组)、清热解毒组(清热解毒组),连续给药 6 d,结果显示,与模型组比较,疏风解毒胶囊全方及拆方组均能显著降低大鼠外周血与肺泡冲洗液菌落计数、WBC 数量和外周血嗜碱性粒细胞(Baso)比例;显著升高外周血嗜酸性粒细胞(Eos)比例;显著降低血清 NF- κ B、COX-2、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-10、TNF- α 、 γ 干扰素(IFN- γ)水平。

全方组在 WBC 数量、Eos 比例、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- α 水平指标上具有协同作用。结果表明,疏风解毒胶囊对肺炎链球菌感染的大鼠有显著的治疗作用,解表组分和清热解毒组分有显著的协同作用^[12-13]。进一步观察疏风解毒胶囊全方及拆方组对肺炎链球菌致肺炎大鼠模型免疫系统影响,结果表明,疏风解毒胶囊能显著减少血清 IgM、IgG、BK、MCP-1 水平,有显著的调节免疫功能的作用;全方组在 B 淋巴细胞比例、NK 细胞比例及胸腺、脾脏、肺脏质量等指标有显著的协同作用^[14]。

采用网络药理学的方法,选取疏风解毒胶囊中的 32 个主要有效化合物的作用靶点和通路进行预测和筛选,通过数据整合分析,剖析该方的作用特点及配伍规律。结果显示,清热解毒组涉及 58 个靶点蛋白主要与免疫反应、防御反应、细菌脂多糖反应和炎症反应等过程相关,包括一氧化氮合酶 2 (NOS2)、酪氨酸蛋白激酶 (BTK)、IL-8、IL-6、前列腺素 E 合酶 (PTGES) 等。解表组 12 个化合物作用于 43 个靶点蛋白,主要与防御反应、细菌脂多糖反应、炎症反应和发汗解热等过程相关,包括 AchE、IL-1 β 、 α 1A 肾上腺素受体 (ADRA1A)、转录因子 AP-1 (JUN)、PDPK1 等。结果表明,疏风解毒胶囊处方中各药味既有共同的作用靶点群及通路群,又各有偏重,作用靶点涉及炎症反应、免疫反应、细菌内毒素反应、防御反应、发汗解热、糖皮质激素反应等各个环节,各通路群间通过共有靶点连接,显示出中药组方多成分间、多靶点、多途径的协同配伍优势^[8]。

3 基于传承与创新的新药研发科学模式的建立

3.1 有效性的传承与评价

“有效性”是药品的金标准。中医药学是最为系统完整的传统医药学,具有极为丰富的临床经验,中药的“有效性”源于中医药理论和临床证据。从这个意义上讲,新药研发过程中,“传承”尤为重要。疏风解毒胶囊处方源于民间经验方,本课题组分别采用酵母致发热大鼠模型、巴豆油性小鼠耳肿模型、小鼠腹膜炎模型、大鼠咽炎模型、肺炎链球菌感染小鼠模型、肺炎链球菌致大鼠肺炎模型,观察疏风解毒胶囊的解热、抗炎作用。结果表明,疏风解毒胶囊能显著降低酵母致发热大鼠体温;对小鼠耳肿胀均有显著的抑制作用,其抗炎作用有显著的剂量依赖关系;能显著减轻醋酸致腹膜炎小鼠的炎症反应;显著减轻大鼠急性咽炎;对肺炎链球菌感染的

小鼠有显著的保护作用,能显著减少小鼠死亡数,延长小鼠存活时间;对肺炎链球菌感染大鼠有显著的治疗作用,能显著减少肺炎模型大鼠全血及肺泡冲洗液菌落计数,显著减少外周血和肺泡冲洗液 WBC 计数,显著升高外周血嗜酸性粒细胞比例,减少嗜碱性粒细胞比例,显著减少血清 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-10、TNF- α 、IFN- α 、IFN- γ 、IgM、IgG、BK、MCP-1、NF- κ B、COX-2 含量,有明显的解热、抑菌、抗炎、调节免疫功能的作用^[7,9]。

3.2 基础研究实验证据

虽然中药方剂具有一定的理论和临床应用基础,但也需要获得现代研究证据的支持,对其多成分、多靶点和多途径治疗的机制进行研究阐释。长期以来,由于多种原因,中药的基础研究相对薄弱,中药方剂的临床作用特点、比较优势、患者获益等没有进行充分挖掘,临床定位泛泛,临床价值不能凸显。因此,在中药新药研发过程中,必须加强基础研究,突破中药“黑箱”的困境,既要“知其然”又要“知其所以然”,并通过基础研究,进一步发现临床作用特点和比较优势,聚焦临床定位,提高临床疗效。在“传承”的同时,体现“创新”的价值。

中药的药效物质基础研究是破解中药有效性作用原理的前提条件,是打开中药“黑箱”的第一把钥匙。中药复方物质基础复杂,作用机制多样,给中药的药效物质基础研究带来了相当大的难度。药效物质基础研究必须回答 3 个问题:①化学物质(组)及其传递过程;②与功能主治相关的生物学指标;③适合中药新药特点的生物学模型方法。

3.2.1 化学物质组及其传递过程 疏风解毒胶囊化学物质组经历了从药材-制剂-体内的传递过程。本课题组通过对疏风解毒胶囊“原料药材物质组-制剂物质组-血中移行成分”进行表征辨识和相关性分析,明确其物质基础及其传递规律。首先,采用 HPLC-Q-TOF-MS 方法,对疏风解毒胶囊及其原料药材的整体化学轮廓进行表征和化学物质组辨识,从疏风解毒胶囊 8 味原药材中辨识出 174 个化合物。进一步,从疏风解毒胶囊制剂中辨识出 94 个化合物,其中,12 个成分来源于虎杖药材、18 个成分来源于连翘药材、8 个成分来源于柴胡药材、14 个成分来源于板蓝根药材、11 个成分来源于马鞭草药材、14 个成分来源于败酱草药材、5 个成分来源于芦根药材、21 个成分来源于甘草药材。最后,采用

血清药化技术, 从口服疏风解毒胶囊大鼠血浆中共鉴定得到 46 个与疏风解毒胶囊相关的外源性化合物, 包括 27 个吸收原型药物成分 (黄酮类 8 个、萜醌类 4 个、二苯乙烯类 4 个、环烯醚萜类 2 个、木脂素类 2 个、萘类 2 个、苯乙醇苷类 1 个、三萜皂苷类 1 个和其他化合物 3 个) 和 19 个代谢产物^[15-19]。

3.2.2 靶点机制的预测分析 为了阐释疏风解毒胶囊治疗肺炎的作用机制, 本课题组首先采用网络药理学方法, 构建“化合物-靶点-通路-药理作用-功效”关联网络。网络药理研究结果显示, 疏风解毒胶囊中 28 个主要有效化合物通过 127 个靶点蛋白作用于 112 条通路, 其中 41 个蛋白靶点和 22 条通路与抗炎和免疫调节相关, 疏风解毒胶囊能通过作用于 HRAS、MAP2K1、蛋白激酶 B (AKT1)、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)、MAPK10 等靶点来干预上述所有炎症、免疫相关通路。研究结果表明, 二氢败酱苷、咖啡酸可以作用于靶蛋白磷脂酶 A2 (PLA2G2A) 来抑制花生四烯酸的合成, 进而减少炎症介质 PGE₂ 和白三烯的释放; 甘草苷、大黄素、连翘苷、马鞭草苷、7-甲氧基异鼠李素等可与醛酮还原酶家族 1 亚家族 C 成员 3 (AKR1C3) 结合, 二氢败酱苷、3-(2'-羟基苯)-4(3H) 喹唑酮、咖啡酸可作用于细胞色素 P450 酶 (CYP2C9), 从而多途径干预花生四烯酸的代谢; 同时, 3-(2'-羟基苯)-4(3H) 喹唑酮、山柰酚-3-O-鼠李糖苷可以直接作用于白三烯 A4 水解酶 (LKHA4), 降低体内白三烯的含量。由此可见, 通过疏风解毒胶囊中多个入血成分与 PLA2G2A、AKR1C3、CYP2C9 等多个相关蛋白的相互作用, 影响了花生四烯酸的代谢, 从而降低了体内 PGE₂、白三烯等炎症因子含量。由此推测, 花生四烯酸代谢途径可能为疏风解毒胶囊发挥抗炎、调节免疫的重要途径之一^[20]。

3.2.3 基于“成分-靶点”和“谱-效”关系的筛选 药效物质基础研究需要解释成分与功效 (靶点) 的对应关系, 以此明确发挥功效的物质基础。但中药成分复杂, 且单一成分含量较低, 获取纯化有一定的难度, 因此, 更适合离体、细胞等实验形式, 或者采用通过数理分析方法的“谱-效”筛选实验。

基于“成分-靶点”对应关系的研究, 是阐释中药药效物质基础的主要方式。疏风解毒胶囊具有疏风解表和清热解毒作用, 其临床治疗作用机制与发汗、抗炎和免疫调节作用密切相关, 为了阐释其发挥药效作用的物质基础及作用靶点, 本课题组在前

期研究基础上, 进一步选取与发汗、抗炎和免疫调节作用密切相关的 4 个体外模型, 即 M₃ 乙酰胆碱受体 (M₃)、β₂ 肾上腺素受体 (ADRB2)、α1B 肾上腺素受体 (ADRA1B) 和磷酸二酯酶 PDE4B, 通过运用胞内钙离子荧光检测技术和酶抑制剂检测技术, 评价了疏风解毒胶囊及 14 个代表性单体虎杖苷、大黄酸、大黄素、白藜芦醇 (虎杖); 连翘酯苷 A、松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷、连翘苷 (连翘); 马鞭草苷、戟叶马鞭草苷、毛蕊花糖苷 (马鞭草); 柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D (柴胡) 和甘草酸、甘草苷 (甘草) 给药后对 M₃ 和 ADRB2 的激动作用, 对 ADRA1B 及 PDE4B 的抑制活性。

发汗解热作用研究结果显示, 疏风解毒胶囊对 M₃、ADRB2 受体有显著的激动作用, 对 ADRA1B 受体显示出显著抑制活性; 其主要成分大黄酸、柴胡皂苷 A 及柴胡皂苷 D 对 M₃、ADRB2 激动作用明显, 大黄素、白藜芦醇、松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷以及柴胡皂苷 A 和柴胡皂苷 D 对 ADRA1B 有显著抑制作用。实验结果表明, 疏风解毒胶囊发挥发汗解热作用的物质基础可能为虎杖药材中的大黄酸、大黄素、白藜芦醇, 连翘药材中的松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷以及柴胡药材中的柴胡皂苷 A 和柴胡皂苷 D。

抗炎作用研究结果显示, 疏风解毒胶囊对 PDE4B 抑制率达到 75.11%, 显示出较强的抑制活性; 其主要成分大黄酸、大黄素、连翘酯苷 A、松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷、毛蕊花糖苷对该酶都显示出显著的抑制活性。由此推断, 疏风解毒胶囊可能是通过抑制 PDE4B 的活性, 阻断细胞内 cAMP 的降解, 从而抑制炎症反应, 发挥治疗作用。其抗炎药效物质基础可能为虎杖药材中的大黄酸、大黄素, 连翘药材中的连翘酯苷 A、松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷, 以及马鞭草药材中的毛蕊花糖苷^[21]。

基于“药物-功效”的关联关系并结合数理统计的“系统-系统”的“谱-效”筛选研究, 是适合中药复杂体系药效物质基础筛选的另一种可行模式。本课题组基于疏风解毒胶囊的传统功效, 选择与传统功效密切相关的药效表达模型进行“谱-效”关联分析。运用均匀设计对疏风解毒胶囊的 8 味药材进行配比, 以配比的 22 个组合为研究对象, 选择与疏风解表、清热解毒相关的体外药效模型 (如乙酰胆碱受体、脂多糖诱导的炎症模型), 采用“谱-效”关系研究方法, 对不同组合的疏风解毒胶囊进行

LC-MS 谱分析和体外细胞活性实验。利用人工神经网络 (ANN) 分析等数理统计方法对获取的图谱数据和体外活性数据进行整合分析, 建立其“谱-效”关系, 筛选得到与发汗、抗炎作用密切相关成分, 从疏风解表和清热解暑 2 方面, 阐释疏风解毒胶囊的药效物质基础^[22-23]。

结果表明, M_3 控制由副交感神经节后纤维所支配的平滑肌收缩和腺体分泌, 与发汗密切相关。 M_3 模型所识别的 16 个化学成分类型为三萜皂苷类(甘草酸、二氢败酱苷、柴胡皂苷 D)、苯乙醇苷类(连翘酯苷 E、连翘酯苷 I、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷)、木脂素类(连翘苷、松脂素- β -D-葡萄糖苷)、蒽醌类(大黄素、大黄素-1-O-葡萄糖苷、大黄酸)、二苯乙烯类(反式-虎杖苷)、黄酮类(甘草素、甘草苷、7-甲氧基异鼠李素), 以上成分可能是疏风解毒胶囊疏风解表作用的物质基础。

抗炎模型所识别的 14 个化学成分类型为环烯醚萜类(马鞭草苷)、黄酮类(甘草素、异甘草苷、芹糖基-异甘草苷)、木脂素类(松脂素- β -D-葡萄糖苷)、二苯乙烯类(反式-虎杖苷)、三萜皂苷类(羟基甘草酸、柴胡皂苷 D)、蒽醌类(大黄素、大黄酸)、苯乙醇苷类(毛蕊花糖苷、连翘酯苷 A、连翘酯苷 E)、蒽醌类(决明酮-8-O-葡萄糖苷)。以上成分可能是疏风解毒胶囊清热解暑作用的物质基础。

3.2.4 基于系统生物学的作用机制研究 系统生物学方法能够较好地解释中药复杂体系与疾病病理过程的关联规律。因此被广泛应用于中药复方作用机制研究。本课题组采用 TMT 标记定量蛋白质组学方法, 对疏风解毒胶囊的作用机制进行研究, 从蛋白质组学的角度阐释疏风解毒胶囊疏风解表、清热解暑的作用机制。通过对差异蛋白进行聚类分析和 KEGG 通路分析, 发现疏风解毒胶囊组与模型组比较, 蛋白质水平显著增加的蛋白主要涉及了胞吞作用 (endocytosis) 通路, 该通路上有 Epsin 1、amphiphysin、EH-domain containing 2、Hsc70、EH-domain containing 1、protein kinase C, ζ 、caveolin 1 蛋白含量增加。其次是上皮细胞的细菌入侵 (bacterial invasion of epithelial cells) 通路, 该通路上共有 2 个蛋白 caveolin 1、septin 2 含量增加。再次是紧密连接 (tight junction) 通路, 该通路上共有 JAM、aPKC、PKC ϵ 、Myosin II 等蛋白表达。其中 Caveolin-1 蛋白是一种细胞表面的穴样内陷 (caveolae) 中的主要膜内在蛋白, 在保持 caveolae

的完整性、小胞的运输、信号的传导中起一定的作用。Caveolin-1 蛋白参与胞吞作用、黏附斑 (Focal adhesion)、上皮细胞的细菌入侵、癌症中的蛋白多糖 (proteoglycans in cancer) 等通路, 在维持细胞稳定性上发挥作用。疏风解毒胶囊能通过增强细胞吞噬作用加速侵入体内细菌的消灭, 并通过加强细胞间的紧密连接, 增强细胞稳定, 减少细胞凋亡。

疏风解毒胶囊组与模型组比较, 蛋白质水平显著降低的蛋白主要涉及了抗原处理和呈递 (antigen processing and presentation)、T 细胞受体信号通路 (T cell receptor signaling pathway)、NF- κ B 信号通路 (NF- κ B signaling pathway)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、凋亡 (apoptosis)、错配修复 (mismatch repair)、核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair)、基础切除修复 (base excision repair)。模型组大鼠被肺炎链球菌感染后, 激活免疫系统, 抗原处理和呈递通路增强, 进一步促进 T 细胞受体信号通路激活、免疫系统激活后相应的炎症因子、细胞因子、趋化因子释放增加。而疏风解毒胶囊能通过增强细胞吞噬作用加速侵入体内的细菌的消灭, 减少抗原处理和呈递相关蛋白表达, 从而进一步减少 T 细胞受体信号通路、NF- κ B 信号通路、TNF 信号通路等相关蛋白表达, 减少炎症因子及细胞因子的释放, 并能减轻炎症对肺组织的损伤, 从而减少错配修复、核苷酸切除修复、基础切除修复, 减少细胞凋亡。

3.3 中药新药研发科学模式的建立

中药新药研发是一项系统工程, 既基于中医理论和临床经验, 又需要现代实验证据的科学评价和机理的阐释, 涉及从新药发现-成药性评价-临床前研究-临床评价-产业化研究, 直至上市后的二次开发研究等全研发链的多个环节, 需要多学科的支持。建立新药研发的科学模式, 对于提高新药研发水平、研发效率以及研究成果的产业化转化率均具有重要的意义。

3.3.1 坚持以临床为核心的基本宗旨 中药新药研发是源于临床, 最后回归到临床, 以临床为核心是源于中医药理论与临床经验; 是针对临床需求与核心问题, 是面向临床方案与患者获益。处方是中医理论和有效性的载体, 上溯疾病的病因病机、治法治则, 下延制备工艺和质量标准^[24]。

3.3.2 建立“有效性获取”的有效路径 从处方到制剂之间有一个制备工艺过程, 可以把整个过程看

作“有效性获取”过程，即把处方中所蕴含的中医理论和临床疗效传递和优化到制剂当中的路线和参数。中药的物质基础复杂、有效性表达方式多样，其制备工艺的设计应基于疾病-药物关联的整体视角，进行系统全面地分析，建立合理的工艺路线和参数优化方法。笔者提出建立病（疾病）-证（证候）-方（处方）-药（药味）-物（物质）-效（药效）-工（工艺）-剂（剂型）序贯思路，以中医理论为基础，药效核心模型金指标与全息指纹结合的工艺路线筛选与参数优化方法^[25]。

3.3.3 体现中药特点和临床价值的药效学评价方法
中药独特作用特点是其临床重要价值之一，也是新药研发必要性的依据。但缺少能反映中药特点的药效学模型方法又是新药研发的一大现实问题。药效学评价既要基于处方本身的特点与优势，又要针对临床方案和患者获益；既要体现中医药特点，又要关联疾病的临床疗效判定的客观指标；既要反映对“适应症”的有效性，又要体现在“功能（主治）”方面的作用特点。在此前提下，建模、给药方式（预防给药、治疗给药、联合用药）、阳性药的选择、有效性评价等均是需细化的内容。

3.3.4 基于中医理论的作用特点和作用机制的阐释
中药新药的临床价值不仅停留在“有效”的层面上，更重要的是与现有临床干预手段、现有药物相比，中药新药具有哪些优势和特点，能解决目前临床上的哪些问题，回答其研发的必要性。同时，也需对其临床疗效的科学原理进行必要的理论阐释和实验证据支持，不但“知其然”，还要“知其所以然”，对其作用机制进行合理的阐释。

3.3.5 基于质量标志物（Q-marker）的质量标准的建立
新药质量标准的制定是新药研发的重要环节。上述已强调处方及制备工艺是决定中药新药的“有效性”的重要因素，是开发研制“有效药物”的根本保证；而质量标准和质量控制体系是保证生产出“优质药品”的必要条件。近年来，刘昌孝院士提出中药 Q-marker 新概念^[26]，实现中药质量认识、理论和研究路径的实质性突破。中药新药的质量标准建立亦应基于 Q-marker 的核心理论与方法，针对性地建立科学、有效的质量标准。

3.3.6 基于转化思维的临床研究和产业化实施科学模式的建立
基础研究与应用研究脱节，上游科研成果向下游产业化转化效率低等是中药创新体系中存在的重要瓶颈问题。由于中药新药创制是一项系

统过程，涉及多学科的知识，需要多个科技和产业环节共同参与。在这样一项系统工程中，转化研究思维是整合多学科知识、桥接研发及产业链各个环节的灵魂。中医中药本为一体，中药新药研发更是源于临床又回归于临床。临床前研究与临床研究既有“转化”的关系，也存在“逆转化”的关系。产业化实施是决定新药研发成果“落地”的环节，新药研发不仅是学术探索，必须实现产业化、工程化实施，特别基于研究证据和样品的一致性，工业化生产必须实行规模放大和参数传递。

4 展望

COVID-19 全球性爆发已成为人类历史上的一次重大疫情，必须集全人类的智慧对抗和战胜疫情。中医药是祖国医药的瑰宝，无论是历史上还是本次疫情当中，中医药已显示其在抗疫中的重要作用。基于中医药理念和宝贵经验，从临床上确有疗效的中药方剂中筛选和创制治疗 COVID-19 的中药新药，并建立科学的中药新药创制模式，对于本次 COVID-19 乃至今后重大疫情的防控均具有重大的现实意义。

诚然，中药的临床疗效毋庸置疑，但新药研发需要依靠现代临床和试验研究证据；虽然确有一批临床疗效确切的中药大品种，但也存在临床定位不清晰、临床价值不能够充分体现等诸多问题。在中药研发过程中，传承与创新同样重要。本课题组在对中药大品种疏风解毒胶囊的二次开发研究中，基于传统功效，以整体动物模型、蛋白组学等方法，从抗炎免疫、解热等方面阐释其作用机制，并阐明主要成分的药动学及组织分布规律，阐释了疏风解毒胶囊的作用机制；通过拆方研究并与同类中药以及化学药比较，阐释了该药的组方特点和配伍规律，提炼和发现了其作用特点、比较优势和临床核心价值。通过传承和创新，挖掘经典中药方剂和中药大品种的临床核心价值，指导临床实践，提高临床疗效，并为创制中药新药奠定基础。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅，国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）的通知 [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [2] 蔡楠，瞿香坤，郝树立，等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究 [J]. 中草

- 药, 2020, 51(5): 1167-1170.
- [3] 肖琦, 蒋茵婕, 吴思思, 等. 中药疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗轻症新型冠状病毒肺炎的价值分析 [J/OL]. 中国中医急症, [2020-03-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1102.R.20200309.1528.004.html>.
- [4] Wang Z W, Chen X R, Lu Y F, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 64-68.
- [5] Yang Y S, Peng F J, Wang R S, *et al.* The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China [J]. *J Autoimmun*, 2020, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434.
- [6] Li G, Fan Y, Lai Y, *et al.* Coronavirus infections and immune responses [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 424-432.
- [7] 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.
- [8] 韩彦琪, 朱强, 董亚楠, 等. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊配伍合理性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3547-3554.
- [9] 马莉, 黄妍, 侯衍豹, 等. 疏风解毒胶囊对大鼠肺炎模型的抗炎机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4591-4595.
- [10] 马莉, 黄妍, 侯衍豹, 等. 疏风解毒胶囊免疫调节作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1763-1768.
- [11] 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.
- [12] 毕海燕, 刘静, 马莉, 等. 疏风解毒胶囊对肺炎大鼠抗炎作用的配伍合理性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3541-3546.
- [13] 马莉, 黄妍, 侯衍豹, 等. 疏风解毒胶囊治疗肺炎配伍合理性及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1769-1773.
- [14] 马莉, 侯衍豹, 黄妍, 等. 疏风解毒胶囊各组分对肺炎大鼠模型免疫系统的调节作用 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3563-3568.
- [15] 张铁军, 朱月信, 刘岱琳, 等. 疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2019-2026.
- [16] 郭敏娜, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的柴胡化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2044-2052.
- [17] 张晨曦, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于液质联用技术的连翘化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2053-2060.
- [18] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [19] Liu X Y, Zhang H B, Xu J, *et al.* Identification of absorbed components and their metabolites in rat plasma after oral administration of Shufeng Jiedu capsule using ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2019, 33(19): 1494-1501.
- [20] 韩彦琪, 董亚楠, 许浚, 等. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊抗炎和免疫调节作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3555-3562.
- [21] 张铁军, 朱强, 许浚, 等. 疏风解毒胶囊二次开发的系统研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3517-3525.
- [22] 韩彦琪, 曹勇, 董亚楠, 等. 疏风解毒胶囊疏风解表的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3534-3540.
- [23] 韩彦琪, 曹勇, 董亚楠, 等. 基于神经网络分析的疏风解毒胶囊抗炎作用谱效关系研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3526-3533.
- [24] 张铁军. 基于以临床为核心的中药新药研发思路与创新策略 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1136-1142.
- [25] 胡乔, 肖瑞颖, 廖茂梁, 等. 多指标成分测定结合全息谱法优化夏黄颗粒的提取工艺 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 236-241.
- [26] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.