

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中医药治疗策略

尤焱南^{1,2}, 严花^{1,2}, 汪受传^{1,2}, 罗兴洪³, 赵霞^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

2. 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏 南京 210023

3. 江苏先声药业有限公司, 转化医学与创新药物国家重点实验室, 江苏 南京 210042

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是2019年底以湖北省武汉市为中心而新爆发的一种急性感染性肺炎, 属中医“疫病”范畴。在此次疫情中, 中医药早期介入, 在各个阶段都发挥了作用, 积累了丰富的经验, 初步形成了中医药防治急性传染病的一套机制。总结目前各期的经典用方、有效方药的筛选以及已开展的临床研究, 初步阐释中医药在COVID-19治疗上的积极作用。

关键词: 中医药; 新型冠状病毒; 治疗策略

中图分类号: R289

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)04-0613-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.005

Therapeutic strategy of traditional Chinese medicine for COVID-19

YOU Yannan^{1,2}, YAN Hua^{1,2}, WANG Shouchuan^{1,2}, LUO Xinghong³, ZHAO Xia^{1,2}

1. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory(TCM), Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Xiansheng Pharmaceutical Co., Ltd., State Key Laboratory of Translational Medicine and Innovative Drug Development, Nanjing, 210042, China

Abstract: 2019 novel coronavirus pneumonia is an acute infectious pneumonia outbreak at the end of 2019 in Wuhan, Hubei province. It belongs to the category of "epidemic disease" in TCM. Early intervention of traditional Chinese medicine has played an important role in this epidemic situation. In each stage, it has shown the advantages of treatment, accumulated rich experience, and initially formed a set of mechanism of Chinese medicine to prevent and treat acute infectious diseases. This article summarizes the classical prescriptions during each period of the disease, the screening methods of effective prescriptions and the clinical studies that have been carried out. This article can preliminarily showed the active part of traditional Chinese medicine in the treatment of 2019 novel coronavirus pneumonia.

Key words: traditional Chinese medicine; COVID-19; therapeutic strategy

2019年12月,一种新的冠状病毒在中国武汉出现^[1],被国家卫生健康委员会纳入法定传染病乙类管理,采取甲类传染病的预防、控制措施。患者临床表现为发热、呼吸道症状,胸片显示肺炎,严重者出现呼吸衰竭、休克,甚则多脏器衰竭而死亡^[2]。世界卫生组织将这次疫情列为“国际关注的突发公共卫生事件”,并于2020年2月11日将新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引发的新型冠状病毒肺炎正

式命名为“COVID-19”。基于目前COVID-19已在短期内造成较大范围流行,结合该病致病暴戾、起病急骤、传变迅速等特点,辨病属中医“瘟疫”范畴。中医认为瘟疫的病因主要是时行之气流行与应时之气过盛^[3],疫病理论在明清时期已趋于完善和成熟,不仅在病因病机、致病特点、传变方式、治疗大法等方面建立了独特的理论体系,众多医家还创立了很多经典名方,如清瘟败毒饮、达原饮、升降散、

收稿日期:2020-03-13

基金项目:江苏省中医药领军人才(SLJ0224);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

第一作者:尤焱南,女,博士研究生。E-mail:youyannan_2018@163.com。

*通信作者:赵霞,女,教授,主要从事中医儿科学研究。E-mail:zhaoxiahy@126.com

普济消毒饮等。在过去20年里,针对严重急性呼吸综合征(SARS)、H1N1、H7N9、Ebola等新发传染病疫情的防治方面,中医药均取得了较好的临床效果^[4-8]。

此次疫情发生后,中医药也积极投身于疫情防控。针对SARS-CoV-2的病原学特点以及特有的临床表现,目前已积极开展有效经方、通用方、中药的文献研究和数据挖掘,利用多种药物筛选模式筛选出可用方药,投入临床使用后进一步加快了临床评价和机制研究。本文总结了近期中医药防治COVID-19的有效方剂、中药的文献研究及临床实验结果,进一步对已有中草药处方潜在机制进行综述。

1 SARS-CoV-2流行病学、病原学特点以及目前西医治疗方案

COVID-19主要传播途径是呼吸道飞沫和密切接触传播,在相对封闭的环境、长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在气溶胶传播的可能^[9],消化道传播仍待进一步确认^[10-11]。SARS-CoV-2感染患者遍布各个年龄段,30~65岁患者占71.4%,男性发病率高于女性,10岁以下儿童患病率为0.35%^[12]。SARS-CoV-2具有传染性强、潜伏期长的特点,钟南山团队在1 099例患者中记录1例潜伏期达24 d^[13]。发病时常见发热、咳嗽、肌痛或疲劳,不典型则可见咳痰、头痛、咯血、腹泻、呕吐等^[14]。COVID-19 80.9%属于轻、中症,确诊病例中粗病死率为2.3%^[15],既往合并基础性疾病患者病死率升高,如心血管疾病、糖尿病、急慢性呼吸系统疾病等。

SARS-CoV-2是正链RNA病毒,属 β 冠状病毒属。研究表明,SARS-CoV-2与急性呼吸综合征相关的冠状病毒(SARSr-CoV)有高度的序列相似性,其刺突蛋白(spike glycoprotein)与SARS冠状病毒使用相同的细胞受体-血管紧张素转换酶(ACE2)进入细胞,说明SARS-CoV-2与SARS冠状病毒致病机制相同^[16]。McLellan团队在此基础上证实了SARS-CoV-2对ACE2的亲合力比SARS-CoV亲合力高约10至20倍^[17],为SARS-CoV-2的高传染性提供了有力证据。SARS-CoV-2基因组编码非结构蛋白、结构蛋白以及辅助蛋白。3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease)、木瓜蛋白酶样蛋白酶(papain-like protease)、解旋酶(helicase)、RNA依赖性RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase)等非结构蛋白以及刺突糖蛋白这一结构蛋白对于病毒生命周期、与细胞受体相互作用有

重要影响^[18],可成为抗病毒药物潜在靶点。

到目前为止,还没有针对性的抗病毒药物^[19-20]。主要治疗方法是控制感染源、利用口罩等防护措施降低传播风险、早期诊断、早期隔离以及对患者的对症支持处理,严重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)尽快考虑体外膜肺氧合,避免盲目使用抗菌药物,酌情短期加用糖皮质激素。在抗病毒药物的选择方面:瑞德西韦可在体外抑制SARS-CoV-2^[21],美国第1例确诊患者使用后显示治疗有效^[11],目前正在进行2项III期实验;磷酸氯喹、羟氯喹和法匹拉韦小范围内实验有效,洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔因副作用限制了临床使用,除此以外,宿主靶向药物如干扰素等疗效均需临床研究中进一步评估。

2 中医药治疗首先是传承经典、重用名方

COVID-19患者早期病位在表,营卫不和,肺气不利,应根据相应体质、证候类型,提早、加强中药干预,为防范传播、控制疫情争取时间;中期毒邪入里,肺气郁闭,转归从化,出现变证,应病证结合、中西并重,阻断温病传变,以防变为危候;重症期真阴耗竭,气无所依,内闭外脱,需结合重症医学等多学科救治方法,提高患者生存机率;恢复期正气亏虚,余邪未尽,应清补并行,加强体质,及早帮助患者恢复健康。

经历了2 000多年与疫病的反复斗争,古代医家对瘟疫的治疗形成了系统认识和方法体系,临床用药及组方众多。朱丹溪在《丹溪心法·卷一·温疫五》中总结治疫方法有三:宜补,宜散,宜降。吴又可则认为治疫重在“胃气”,强调疫邪侵入机体后伏于“半表半里”之膜原,并创立达原饮。余师愚根据热疫的病证特点,创立“清瘟败毒饮”为瘟疫的辨证论治开拓了新的境地,杨栗山创立升降散为主的治温十五方。经典医方对于今天COVID-19的治疗仍有指导意义,中医药防治COVID-19诊疗方案中推荐处方多由数个经方加减化裁而来,频次最高的为麻杏石甘汤,其次为宣白承气汤、升降散^[22]和银翘散^[23]。根据各期各证,中医药防治COVID-19诊疗方案及各家经验^[24-32]推荐用方详见表1。

除了临床经验总结,现代中医各家还基于以下理论进行了有效方剂的筛选:(1)基于SARS-CoV-2蛋白结构及致病机制:马婧等^[33]利用SARS-CoV-2冠状病毒3CL水解酶、冠状病毒木瓜样蛋白酶的晶体结构以及ACE2作用靶点筛选出桑贝止嗽散、小陷胸汤、麻杏石甘汤、宣白承气汤、桑菊饮和银翘散等有效方剂。宗阳等^[34]认为达原饮治疗COVID-19可能的有效机制在于达原饮中的活性化合物能通

表1 中医药防治 COVID-19 诊疗方案及各家经验推荐用方

Table 1 COVID-19 treatment plan and the recommended prescription for each new experience

分期	处方	来源	分期	处方	来源
早期	清气饮	《辨疫琐言》	重症期	黄连解毒汤	《肘后备急方》
	藿朴夏苓汤	《医原》		白虎汤	《伤寒论》
	加减葳蕤汤	《重订通俗伤寒论》		清瘟败毒饮	《疫疹一得》
	藿香正气散	《和剂局方》		千金苇茎汤	《备急千金要方》
	达原饮	《温疫论》		射干麻黄汤	《金匱要略》
	神术散	《医方类聚》		清气化痰汤	《医方考》
	羌活胜湿汤	《脾胃论》		生脉散	《医学启源》
	人参败毒散	《太平惠民和剂局方》		参附汤	《圣济总录》
	大青龙汤	《伤寒论》		四逆汤	《伤寒论》
	荆防败毒散	《摄生众妙方》		四逆加人参汤	《伤寒论》
	越婢加术汤	《金匱要略》		理中汤	《伤寒论》
	麻黄加术汤	《金匱要略》	恢复期	安宫牛黄丸	《温病条辨》
	麻杏苡甘汤	《金匱要略》		苏合香丸	《太平惠民和剂局方》
	桑菊饮	《温病条辨》		紫雪丹	《太平惠民和剂局方》
	四加减正气散	《温病条辨》		至宝丹	《灵苑方》
	五加减正气散	《温病条辨》		清营汤	《温病条辨》
	银翘散	《温病条辨》		回阳救急汤	《伤寒六书》
	三仁汤	《温病条辨》		犀角地黄汤	《外台秘要》
	宣痹汤	《温病条辨》		来复汤	《医学衷中参西录》
	桑杏汤	《温病条辨》		补中益气汤	《内外伤辨惑论》
中期	清营汤	《温病条辨》		六君子汤	《医学正传》
	宣白承气汤	《温病条辨》		清燥救肺汤	《医门法律》
	麻杏石甘汤	《伤寒论》		柴胡疏肝散	《医学统旨》
	定喘汤	《摄生众妙方》		清暑益气汤	《温热经纬》
	升降散	《伤寒温疫条辨》		来复汤	《医学衷中参西录》
	达原饮	《温疫论》		香砂六君子汤	《古今名医方论》
	小陷胸汤	《伤寒论》		左归饮	《景岳全书》
	解毒活血汤	《医林改错》		五叶芦根汤	《湿热病篇》
	麻黄附子细辛汤	《伤寒论》		理中丸	《伤寒论》
	葶苈大枣泻肺汤	《金匱要略》		竹叶石膏汤	《伤寒论》
	升阳益胃汤	《内外伤辨惑论》		沙参麦冬汤	《温病条辨》
	小柴胡汤	《伤寒论》		益胃汤	《温病条辨》
	甘露消毒丹	《医效秘传》		二陈汤	《太平惠民和剂局方》
	白虎加苍术汤	《活人书》		四君子汤	《太平惠民和剂局方》
	菖蒲郁金汤	《温病全书》		参苓白术散	《太平惠民和剂局方》

过与 ACE2 结合,作用于 PTGS2、HSP90AA1、ESR1 等靶点调节多条信号通路;(2)基于细胞因子风暴引发的系列免疫反应:临床数据显示,COVID-19 患者出现 ARDS 可能与细胞因子风暴有关^[35],花生四烯酸代谢通路也与细胞因子产生有关。任越等^[36]基于花生四烯酸代谢通路关键靶点抑制剂的药效团模型,利用中药化学成分数据库,筛选具有抑制作用的成分为厚朴木脂体1、忍冬苦苷、大黄素甲醚-

8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷等;(3)基于肺-肠轴理论:COVID-19 患者可表现为腹泻、呕吐等消化道症状,另外患者粪便中可检测出 SARS-CoV-2 核酸。肠道微生态系统对于机体免疫系统发育、远端器官的免疫功能会造成影响。唐凌等^[37]总结出肺肠同治的承气汤类方、凉膈散、升降散。

3 推广使用通用方及中成药

在首辨疫毒、解析病因病机、辨证论治、精准筛

选的基础上,以“急用、实用、效用”为导向,政府主张积极开展通用方的推广,目前主要有清肺排毒汤、肺炎1号方。中成药也以简便、实用为特点,在各地治疗方案中共涉及口服中成药33种,其中连花清瘟胶囊(颗粒)最多^[23]。

3.1 清肺排毒汤

清肺排毒汤由麻杏石甘汤、小柴胡汤、五苓散、射干麻黄汤4个经典方组成,功能祛寒利湿,又可通利三焦、调和脾胃,可安全、快速、高效治疗COVID-19^[38]。临床研究中,在山西、河北、黑龙江、陕西4省试点开展214例确诊患者临床观察,其有效率达到90%以上^[39],并在全国得到推广使用。10个省57个定点医疗机构纳入701例使用清肺排毒汤确诊病例,其中有130例治愈出院,51例症状消失,268例症状改善,212例症状平稳没有加重^[40]。四川省16个单位纳入98例确诊患者,以3d为1疗程,治疗9d后总有效率92.09%,清肺排毒汤能有效退热、改善实验室异常指标、减少不良反应^[41]。就其作用机制而言,赵静等^[42]发现清肺排毒汤能平衡免疫、消除炎症,作用部位其首要是肺、其次是脾,通过靶向病毒复制必需的蛋白——核糖体蛋白而抑制病毒mRNA翻译、抑制与病毒蛋白相互作用的蛋白而起到抗病毒作用;吴昊^[43]运用中药网络药理学初步寻找到清肺排毒汤化合物-肺炎靶点网络包含292个化合物和214个相应靶点,核心靶点涉及AKT1、MAPK8、MAPK1和JUN等,筛选到包括肺炎相关通路低氧诱导因子-1通路、Toll样受体通路以及肺损伤保护相关的T细胞受体通路在内的122条有关通路,分子对接结果显示,清肺排毒汤中药材部分核心化合物对SARS-CoV-2的3CLpro和ACE2蛋白具有一定的亲和力。

3.2 连花清瘟胶囊

连花清瘟以麻杏石甘汤合银翘散化裁而来,巧用大黄通腑泻热,配伍红景天清肺化痰,功能清瘟解毒,宣肺泄热。连花清瘟胶囊(颗粒)作为防治COVID-19的推荐中成药,临床疗效获得认可。对2020年1月1~31日就诊于武汉科技大学附属普仁医院确诊的54例COVID-19患者运用常规治疗联合连花清瘟颗粒,最终发现连花清瘟胶囊明显缓解发热、乏力、咳嗽主要症状,同时对于胸闷、呼吸困难和肺部湿啰音等体征亦具有显著的改善作用,有效率达81.6%^[44]。另一回顾性临床分析^[45]纳入治疗组21例(常规治疗联合连花清瘟颗粒)、对照组21例(常规治疗),提示明显改善发热、咳嗽、咳

痰、气促症状。王林等^[46]通过网络药理学筛选获得连花清瘟378个活性成分,282个潜在作用靶点,与SARS-CoV-2共同靶点55个,认为连花清瘟治疗COVID-19可能与广谱抗病毒、抑菌退热、止咳化痰、调节免疫等作用有关。另外,在急性肺损伤小鼠模型中,体内体外实验均证明连花清瘟胶囊能降低巨噬细胞趋化因子(MCP-1)表达量和单核巨噬细胞在肺部感染灶的趋化和募集^[47];在呼吸道合胞病毒(RSV)小鼠模型中,连花清瘟颗粒可有效抑制RSV感染小鼠肺内病毒滴度^[48]。

4 运用临证经验和现代药理学研究相结合的中药筛选模式

4.1 COVID-19用药规律

治疗COVID-19各期处方用药并不相同。针对医学观察期、潜伏期和COVID-19初期患者,中医药早期用以解表透邪、宣肺平喘、芳香化浊、清热解毒、止咳化痰、通腑泻热之品,对于重症患者,中医急于开闭固脱、解毒救逆之法,以峻补阳气之剂配开窍醒神之品。古敏等^[49]检索国家卫生健康委员会、省市卫生健康委、国家中医管理局发布的和《新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册》收录的中医药防治COVID-19诊疗方案以及国医大师、知名中医药专家所拟的方药,发现治疗初期使用清热药、解表药、化湿药及化痰止咳平喘药;治疗中期时多用化痰止咳平喘药、清热药,以苦杏仁、生石膏、葶苈子、蜜麻黄、黄芩频次为多;治疗恢复期时使用频次最多的是茯苓和麦冬。庞稳泰等^[23]认为初期杏仁最多,甘草、连翘次之,而中期石膏最多。

4.2 多种途径筛选有效中药

刘菊等^[50]通过文献检索筛选抗病毒中药组合121种,出现频次较多的药物为金银花、板蓝根、鱼腥草、连翘、黄芩等。牛明等^[51]基于临床经验和分子对接技术筛选发现46个能作用于SARS-CoV-2刺突蛋白与人体ACE2结合区域且具有较高结合能的中药活性成分,主要归属于金银花、桑叶等7味中药,并以此优化形成了“克冠1号”,为中医组方的科学性和潜在疗效提供了佐证。贺福元等^[52]基于中医药超分子“气析”理论认为鱼腥草和金(山)银花的挥发性成分和组方可用于SARS-CoV-2药物的快速开发。程韶等^[53]从COVID-19炎症-氧化应激关系出发,认为治疗药物有3类,即清热解毒药、活血化瘀药、益气扶正药,其中,清热解毒药包括金银花、连翘等,活血化瘀药包括牡丹皮、丹参等,益气扶正药包括黄芪、人参等。另外,针对SARS-CoV-2

可能引起的肝脏损伤,褚扬等^[54]建议使用水飞蓟、甘草、苦参、三七等进行治疗。筛选的抗病毒药物

表2 筛选的有效中药解析

Table 2 Analysis of effective Chinese medicine screened

药物	活性成分	功效	药理作用
金银花	有机酸类、黄酮类、环烯醚萜苷类	清热解毒、疏散风热、凉血止痢	抗炎解热、抗病毒、抗菌、利胆保肝、止血 ^[55]
板蓝根	吡啶类、喹啉酮类、喹啉类、芥子苷类、含硫类等	清热解毒,凉血,利咽	抗菌抗病毒、消炎解热、提高免疫力、抑制血小板聚集 ^[56]
鱼腥草	挥发油类、黄酮类、生物碱类	清热解毒、利尿通淋	抗菌、抗病毒、增强机体免疫力、抗炎、抗肿瘤、抗过敏、平喘 ^[57]
连翘	挥发油类、苯乙醇苷类、木脂素类、三萜类、黄酮类、酚酸类	清热解毒、消肿散结	抑菌、抗氧化、解热抗炎 ^[58]
黄芩	黄酮类、酚酸类、苯乙醇、氨基酸、甾醇类等	清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎	抗菌抗病毒、扩血管、保护心肌细胞、抗过敏、解热镇痛抗炎、抗肿瘤、抗氧化、提高免疫力 ^[59]
桑叶	多糖类、黄酮类、生物碱类、多酚类	养阴活血、疏风散热、清肺止咳	抗炎、抗氧化、降血糖、降血脂、抗动脉粥样硬化、延缓衰老、抗肿瘤和免疫调节 ^[60]
苍术	倍半萜类化合物、炔类化合物、有机酸及其酯类、糖苷类、多糖类	燥湿健脾、祛风湿、明目	抗菌抗炎、抑制胃酸分泌、促进肠胃运动及胃排空、降血糖、保护心血管和神经系统 ^[61]
浙贝母	浙贝甲素、浙贝乙素	清热散结,化痰止咳	抗菌、镇痛抗炎、镇咳祛痰、松弛平滑肌、活血化痰、抗溃疡 ^[62]
生姜	姜辣素、姜精油和二苯基庚烷	解表散寒,温中止呕,温肺止咳,解毒	抗炎、抗氧化、抗肿瘤、止吐 ^[63]
草果	单萜烯类、含氧单萜类、倍半萜烯类、含氧倍半萜类	燥湿除寒、行气止痛、祛痰截疟、消食化积	抗炎镇痛、抗氧化、调节胃肠功能、减肥降脂、降血糖、抗肿瘤 ^[64]

5 结语

COVID-19 在全球肆虐,成为严重的卫生公共学问题。中医药在 COVID-19 发生发展的各阶段,以其辨证论治的特点发挥了巨大作用,真正实现了“关口前移,重心下沉,早期介入,全程干预”。本次中医药在 COVID-19 治疗中,理论上传承历史、立足实践,以人为本,确立各地各期各证治疗之法,结合数据挖掘及现代生物学、药理学基础研究,系统整理一批有效方药,并迅速投入临床应用;治疗上中西优势互补,在减轻发热症状、控制病情进展、减少激素用量、减轻并发症等方面具有确切疗效。但是目前针对专方专药的研究集中于临床经验和网络药理学等,临床研究样本量较少,基础研究较为缺乏,仍需要更多的临床实践数据以及开展进一步深入的药理机制研究,来系统阐述中医药治疗 COVID-19 的有效性。

参考文献

[1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. New Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.

[2] Xiao S Y, Wu Y J, Liu H. Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring [J]. J Med Virol, 2020, 92(5): 464-467.

[3] 王晓梅, 刘清, 桑希生. 温病与瘟疫的概念辨析 [J]. 中医药学报, 2016, 44(3): 8-9.

[4] Luo Y, Wang C Z, Hesse-fong J, et al. Application of Chinese medicine in acute and critical medical conditions [J]. Am J Chinese Med, 2019, 47(6): 1223-1235.

[5] Zhang M M, Liu X M, He L. Effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on SARS: a review of clinical evidence [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(23): 3500-3505.

[6] Li J H, Wang R Q, Guo W J, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for the treatment of influenza A (H1N1): a Meta analysis [J]. J Chin Med Assoc, 2016, 79: 281.

[7] Ai H X, Wu X W, Qi M Y, et al. Study on the mechanisms of active compounds in traditional Chinese medicine for the treatment of influenza virus by virtual screening [J]. Interdiscip Sci, 2018, 10: 320.

[8] Yang Y, Cheng H, Yan H, et al. A cell-based high-

- throughput protocol to screen entry inhibitors of highly pathogenic viruses with traditional Chinese medicines [J]. J Med Virol, 2017, 89: 908.
- [9] 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(试行第六版)的通知 [EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-27]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
- [10] Charleen Y, Sanghvi K, Danson Y. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 335-337.
- [11] Zhang H, Kang Z J, Gong H Y, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [J]. BioRxiv preprint, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
- [12] Yang Y, Lu Q B, Liu M J, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China [J/OL]. medRxiv, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>.
- [13] Guan W J, Ni Z Y, Hu Yu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J/OL]. medRxiv, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [14] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395: 497-506.
- [15] Wu Z Y, McGoogan Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention [J]. JAMA, 2020, doi:<https://jamanetwork.com/ on 02/24/2020>.
- [16] Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new corona-virus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, doi: [https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7\(2020\)](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7(2020)).
- [17] Wrapp D, Wang N S, Kizzmekia S. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation [J/OL]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.944462>.
- [18] Zumla A, Chan J F, Azhar E I, et al. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15: 327-347.
- [19] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3):149-150.
- [20] Wang D W, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, doi:10.1001/jama.2020.1585
- [21] De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years [J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29: 695-747.
- [22] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎各地诊疗方案综合分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.
- [23] 庞稳泰, 金鑫瑶, 庞 博, 等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎方证规律分析 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020, doi: [org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200218.502](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200218.502).
- [24] 范逸品, 王燕平, 张华敏, 等. 试析从寒湿论治新型冠状病毒感染的肺炎 [J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 369-374.
- [25] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.
- [26] 王金榜, 梁保丽, 孙树椿. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染性肺炎现代中医诊疗建议方案与探讨 [J]. 世界中医药, 2020, 15(1): 35-46.
- [27] 仝小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从"寒湿疫"角度探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中医药防治策略 [J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200217.2034.006.html>.
- [28] 范伏元, 樊新荣, 王莘智, 等. 从"湿毒夹燥"谈湖南新型冠状病毒感染的肺炎的中医特点及防治 [J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200206.1256.004.html>.
- [29] 刘清泉, 夏文广, 安长青, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考 [J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1057.002.html>.
- [30] 杨华升, 王 兰, 姜良铎. 姜良铎从"气不摄津"认识新型冠状病毒肺炎 [J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200202.1407.002.html>.
- [31] 华中科技大学同济医学院附属同济医院. 华中科技大学同济医学院附属同济医院关于新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案及预防方案 [J/OL]. 医药导报, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.r.20200211.1104.002.html>.
- [32] 项 琼, 莫郑波, 宋恩峰. 新型冠状病毒肺炎中医理论与临床探讨 [J/OL]. 医药导报, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200212.2049.002.html>.
- [33] 马 婧, 霍晓乾, 陈 茜, 等. 基于Mpro和PLP筛选潜在抗新型冠状病毒中药研究 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020, <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200216.401>.
- [34] 宗 阳, 丁美林, 贾可可, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻达原饮治疗新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎活性化合物的研究 [J/OL]. 中草药, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.r.20200209.1038.002.html>.
- [35] Chen N S, 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: 507-513.
- [36] 任越, 姚美村, 霍晓乾, 等. 抗新型冠状病毒方剂基于花生四烯酸代谢通路防治“细胞因子风暴”的研究 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020, doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200224.405.
- [37] 唐凌, 李少滨, 袁敏, 等. “肺与大肠相表里”理论在重型新型冠状病毒肺炎治疗中的应用探讨 [J/OL]. 上海中医药杂志, 2020, <https://elkssl0a75e822c6f3334851117f8769a30e1c.casb.njucm.edu.cn/10.16305/j.1007-1334.2020.04.003>.
- [38] 黄煌. 基于经方医学对新型冠状病毒肺炎的思考 [J/OL]. 南京中医药大学学报, 2020, <https://cc0eb1c56d2d940cf2d0186445b0c858.casb.njucm.edu.cn/kcms/detail/32.1247.R.20200216.2006.002.html>.
- [39] 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)[2020-02-20]. <http://bgs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-02-06/12866.html>.
- [40] 国家中医药管理局. 探索清肺排毒汤对新冠肺炎的疗效 [EB/OL]. (2020-02-17)[2020-02-20]. <http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/meitibaodao/2020-02-17/13174.html>.
- [41] 王饶琼, 杨思进, 谢春光, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察 [J/OL]. 中药药理与临床, 2020, <https://elkssl0a75e822c6f3334851117f8769a30e1c.casb.njucm.edu.cn/10.13412/j.cnki.zyyl.20200303.002>.
- [42] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 829-835.
- [43] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制 [J/OL]. 药学报, 2020, <https://elkssl0a75e822c6f3334851117f8769a30e1c.casb.njucm.edu.cn/10.16438/j.0513-4870.2020-0136>.
- [44] 程德忠, 李毅. 连花清瘟颗粒治疗54例新型冠状病毒肺炎患者临床分析及典型病例报道 [J/OL]. 世界中医药, 2020, <https://cc0eb1c56d2d940cf2d0186445b0c858.casb.njucm.edu.cn/kcms/detail/11.5529.R.20200218.1552.002.html>.
- [45] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒感染的肺炎回顾性临床分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2020, <https://elkssl0a75e822c6f3334851117f8769a30e1c.casb.njucm.edu.cn/10.13422/j.cnki.syfjx.20201099>.
- [46] 王林, 杨志华, 张浩然, 等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎网络药理学研究与初证 [J/OL]. 中药材, 2020, <https://cc0eb1c56d2d940cf2d0186445b0c858.casb.njucm.edu.cn/kcms/detail/44.1286.R.20200228.1820.006.html>.
- [47] 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.
- [48] 丁月文, 曾丽娟, 李润峰, 等. 连花清瘟颗粒抗呼吸道感染病毒感染BALB/c小鼠的药效作用研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(4): 540-544.
- [49] 古敏, 刘娇, 史楠楠, 等. 中医药分期防治新型冠状病毒肺炎的药性功效分析 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020, <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200225.501>.
- [50] 刘菊, 崔瑛, 白明学, 等. 基于中医药预防治疗新型冠状病毒肺炎的用药探析 [J/OL]. 中草药:1-5[2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200212.1133.002.html>.
- [51] 牛明, 王睿林, 王仲霞, 等. 基于临床经验和分子对接技术的抗新型冠状病毒中医组方快速筛选模式及应用 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020, <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200206.501>.
- [52] 贺福元, 邓凯文, 潘雪, 等. 基于中医药超分子“气析”理论探讨抗新型冠状病毒药物的研究策略 [J/OL]. 中草药, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200206.1442.002.html>.
- [53] 程韶, 舒冰, 赵东峰. 基于炎症-氧化应激探讨中药对新型冠状病毒肺炎的干预作用 [J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200225.1702.008.html>.
- [54] 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/OL]. 世界中医药, 2020, <https://cc0eb1c56d2d940cf2d0186445b0c858.casb.njucm.edu.cn/kcms/detail/11.5529.R.20200221.0904.006.html>.
- [55] 吴娇, 王聪, 于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 225-234.
- [56] 高月颖. 板蓝根的现代药理及临床新用探讨 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(29): 194-195.
- [57] 黄秋兰, 薛娜丽, 范德平, 等. 鱼腥草抗炎药理作用的研究进展 [J]. 海南医学, 2019, 30(18): 2431-2433.
- [58] 田丁, 史梦琪, 王赞. 连翘挥发油化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(10): 1834-1842.
- [59] 果秋婷, 张小飞. 关于黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 科学技术创新, 2019(27): 45-46.
- [60] 朱琳, 赵金鸽, 范作卿, 等. 桑叶的主要营养成分及其药理作用的研究进展 [J]. 北方蚕业, 2017, 38(2): 9-15, 23.
- [61] 邓爱平, 李颖, 吴志涛, 等. 苍术化学成分和药理的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3904-3913.
- [62] 张明发, 沈雅琴. 浙贝母药理研究进展 [J]. 上海医药, 2007, 28(10): 459-461.
- [63] 刘雪梅. 生姜的药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2002, 24(7): 53-55.
- [64] 代敏, 彭成. 草果的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中药与临床, 2011, 2(4): 55-59.