

【综述】

连花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒药理作用及临床应用研究进展

吴芳芳^{1, 2#}, 刘灵杰^{2#}, 谭桢恩², 张孟丽², 欧敏^{2*}, 龙立活², 陆纳²

1. 广西中医药大学 中药壮瑶药创新药物教育部工程研究中心, 广西 南宁 530200

2. 广西壮族自治区药用植物园 西南濒危药材资源开发国家工程研究中心, 广西 南宁 530023

摘要: 连花清瘟胶囊具有清瘟解毒、宣肺泄热的功效, 临床用于治疗流行性感冒属热毒袭肺证, 在抗击新型冠状病毒肺炎疫情期间发挥了重要作用, 成为国家诊疗方案、各省治疗方案推荐的中成药。从药理作用以及临床应用两个方面来总结连花清瘟胶囊(颗粒)抗新型冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、肠道病毒、疱疹病毒等的研究进展, 以期对连花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒作用的研究现状有新的认识, 从而更好地推进其抗病毒的深入研究, 更加合理地应用于临床。

关键词: 连花清瘟胶囊; 连花清瘟颗粒; 新型冠状病毒; 流感病毒; 呼吸道合胞病毒; 肠道病毒; 疱疹病毒

中图分类号: R285.5; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 05-1121-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.023

Research progress on pharmacological effects and clinical applications of Lianhua Qingwen Capsule (Granule) against viruses

WU Fangfang^{1, 2}, LIU Lingjie², TAN Zhien², ZHANG Mengli², OU Min², LONG Lihuo², LU Na²

1. Engineering Research Center of Innovative Traditional Chinese, Zhuang and Yao Materia Medica, Ministry of Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. National Engineering Research Center for Southwestern Endangered Medicinal Materials Resources Development, Guangxi Botanical Garden of Medicinal Plants, Nanning 530023, China

Abstract: Lianhua Qingwen Capsule has the effect of clearing away the plague and detoxification, purging the lung and discharging heat, and it is used to treat influenza which belongs to the syndrome of heat toxin attacking the lung. Since the outbreak of COVID-19 infection, Lianhua Qingwen have played a significant role, and has become a traditional Chinese patent medicines which recommended by the national diagnosis and treatment plan and provincial treatment plan. The authors have summarized the research progress of Lianhua Qingwen Capsule (Granule) against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, influenza virus, respiratory syncytial virus from the perspective of pharmacological effect and clinical application, in order to have a new understanding of the research status of Lianhua Qingwen Capsule (Granule)'s against virus effect, so as to better guide the antiviral research of Lianhua Qingwen Capsule (Granule).

Key words: Lianhua Qingwen Capsule; Lianhua Qingwen Granule; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; influenza virus; respiratory syncytial virus; enterovirus; herpesvirus

连花清瘟胶囊(颗粒)是应用中医络病理论指导研发的创新中药复方制剂,其组方以汉代张仲景的“麻杏石甘汤”、清代吴鞠通的“银翘散”为基础,

又融合了明代吴又可“擅用大黄治疗瘟疫”的用药特点,同时汲取了我国众多医家治疗外感病的用药经验^[1],由连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板

收稿日期: 2024-02-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82003932);中央引导地方科技发展资金项目(桂科ZY21195044);广西重点研发计划项目(桂科AB20159029);广西中医药大学基金项目(2023BS058)

#共同第一作者: 吴芳芳(1982—)女,博士,副研究员,研究方向为中药药效物质基础及大健康产品开发。E-mail: wfftt@163.com

刘灵杰(1989—),男,硕士,工程师,研究方向为中药药效物质基础及大健康产品开发。E-mail: 844458257@qq.com

*通信作者: 欧敏(1984—)女,硕士,高级工程师,研究方向为药物分析及中药资源开发。E-mail: 1225631957@qq.com

蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草13味中药提取制备而成,具有清瘟解毒、宣肺泄热功效,临床用于治疗流行性感冒属热毒袭肺证,适应证包括发热或者高热、恶寒、肌肉酸痛、鼻塞流涕、咳嗽、头痛、咽干咽痛、舌偏红、苔黄或黄腻等^[2]。近年来,莲花清瘟胶囊(颗粒)已逐渐成为应对呼吸系统公共卫生事件的代表中药,多次入选呼吸系统传染病防控国家指南,包括2009年甲型H1N1流感和2019年末爆发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的相关指南。中药发挥药效具有多成分、多靶点、多途径的特点,莲花清瘟胶囊(颗粒)在治疗呼吸系统疾病以外,在其他病毒性疾病的治疗方面也发挥重要作用,基于此,本文对莲花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒作用进行详细梳理,以期更好地推进其抗病毒的深入研究,更加合理地应用于临床。

1 药理作用

1.1 抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)

研究表明莲花清瘟胶囊(颗粒)可抑制 SARS-CoV-2 的复制,迟滞病毒在细胞内大量繁殖的时间,降低促炎细胞因子产生。Li 等^[3]通过细胞病变效应(CPE)法测定,发现莲花清瘟胶囊能够显著抑制 SARS-CoV-2 的复制,其半数抑制浓度(IC_{50})为 $411.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,并且存在剂量相关性,还能影响病毒形态,并在 mRNA 水平上显著降低了促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、趋化因子配体2(CCL-2)/单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)以及 CXCL-10(CXCL-10)/IFN- γ 诱导蛋白10(IP-10)的产生,在体外产生抗炎作用。

叶飞等^[4]通过 CCK-8 法筛查,发现莲花清瘟颗粒细胞毒性较低,同时荧光定量 PCR 法检测结果显示莲花清瘟颗粒对 SARS-CoV-2 的半数有效浓度(EC_{50})达到 $0.43 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,与阳性药瑞德西韦 EC_{50} 相近,表现出较好的体外抗病毒活性。网络药理学研究发现^[5]莲花清瘟方抗 SARS-CoV-2 病毒活性可能与方中活性成分表现出的类似 3CL 水解酶(Mpro)抑制剂样作用有关,Mpro 是 SARS-CoV-2 进行复制的关键因子,抑制 Mpro 可阻断病毒的复制,另外其主要成分与血管紧张素转化酶2(ACE2)有较好的结合能力,也可通过上调 α -干扰素(IFN- α)的表达,正向调节 JAK 激酶信号传导及转录激活蛋白(JAK-STAT)信号通路,发挥免疫调节和抗病毒作用。

1.2 抗流感病毒

莲花清瘟胶囊(颗粒)对包括 H1N1 在内的一系列流感病毒具有广谱作用,并特异性调节病毒感染的免疫反应。Ding 等^[6]研究发现莲花清瘟胶囊对 H1N1、B/Lee/1940、H3N2、H9N2、H6N2 以及 H7N9 等流感病毒具有体外抗病毒活性, IC_{50} 为 $0.35 \sim 2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,选择性指数(SI)范围为 $1.56 \sim 15.6$,早期干预($0 \sim 2 \text{ h}$)可阻断病毒感染,还以剂量相关的方式抑制病毒诱导的核因子- κB (NF- κB)活化,并减轻病毒诱导 IL-6、IL-8、TNF- α 、IP-10 和 MCP-1 的基因表达。用 H1N1 病毒感染 BALB/c 小鼠,莲花清瘟胶囊给药 6~8 d 后,小鼠肺部的病毒滴度明显下降,肺部细胞促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-6)和趋化因子(MCP-1)的表达显著降低,IL-1 β 和 IP-10 水平也受到剂量相关性抑制,小鼠的肺部病理明显改善。樊高薇等^[7]研究发现,莲花清瘟颗粒可以明显提高 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠血清免疫球蛋白 G(IgG)水平,提升肺炎小鼠肺组织 JAK 激酶 1(JAK1)、信号传导及转录激活蛋白 3(STAT3)蛋白表达水平,抑制体内 JAK/STAT 信号通路,增强免疫,有效改善 H1N1 流感病毒引起的肺水肿、肺组织损伤等症状。Song 等^[8]研究发现莲花清瘟胶囊提高了非致死剂量的 H1N1 流感病毒诱导的继发性金黄色葡萄球菌过度感染小鼠的存活率,降低病毒滴度和细菌载量及肺指数,减轻肺损伤。通过下调炎症介质[如 IL-6、IL-1 β 、IL-10、TNF- α]、干扰素- β (IFN- β)、MCP-1 mRNA 表达水平来减少肺部炎症反应。

王勇等^[9]发现莲花清瘟胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流感病毒感染患儿,血液中一氧化氮(NO)、IFN- γ 水平升高更显著,IL-17 含量下降明显,推测莲花清瘟胶囊可通过干扰流感病毒复制、增强免疫以及改善肺炎损伤等多种途径来减轻或解除流感症状。王振华等^[10]发现莲花清瘟胶囊治疗后能升高患者血清中 IFN- γ /IL-4 值和 CD8⁺ 水平,降低 CD4⁺、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)水平,增强细胞免疫和体液免疫功能,有效缓解症状。Wu 等^[11]发现莲花清瘟颗粒联合帕拉米韦可显著改善流感患者血清中炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、IL-6、降钙素(PCT)水平,缩短治疗时间。此外,有学者发现^[12-13]莲花清瘟方与奥司他韦联合用药可以降低甲流患者炎症介质 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平,从而减轻患者的临床症状,促进康复。

1.3 抗呼吸道合胞病毒(RSV)

RSV是导致婴儿严重呼吸道疾病的主要病原体,并且对老年人、免疫功能低下者甚至免疫能力正常成人的威胁也日益增强。目前尚无抗RSV的特定疗法或疫苗。丁月文等^[14]采用BALB/c小鼠进行连花清瘟颗粒抗RSV感染试验,给药4 d后连花清瘟颗粒治疗组相较模型组病毒滴度(TCID₅₀)有显著降低($P<0.05$),IL-1 β 、IL-6表达量显著下调,表明连花清瘟颗粒有效抑制了RSV在小鼠体内的复制,减少了促炎因子的表达,缓解了肺部炎症。

朱冰封等^[15]发现RSV感染患儿经过重组人干扰素 $\alpha 1b$ 与连花清瘟颗粒联合治疗后,患者的IFN- γ 、IL-12、IL-10、IL-4等指标均显著优于重组人干扰素 $\alpha 1b$ 单独治疗组($P<0.05$)。石群等^[16]采用连花清瘟胶囊治疗RSV感染患儿时,发现治疗后血清中IL-12和IFN- γ 水平升高,IL-4和IL-10水平降低,患者体内Th1/Th2免疫应答的失调得到纠正。

1.4 抗肠道病毒

肠道病毒是一大类病毒的总称,通过人与人之间的直接接触进行传播,其中又以肠道病毒71型(EV-A71)和柯萨奇病毒A组16型(CVA16)最为常见,是导致儿童患手足口病的重要病原体。目前国内外对于连花清瘟胶囊(颗粒)抗肠道病毒作用的报道较少。

根据体内外实验研究推测连花清瘟胶囊(颗粒)抗肠道病毒作用可能与以下3种途径有关联:(1)通过提高机体免疫力而达到清除病毒的目的,连花清瘟胶囊(颗粒)可以提高T淋巴细胞、细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞以及单核巨噬细胞等多种免疫细胞对病毒的杀伤力^[17];(2)对病毒的直接抑制作用,连花清瘟胶囊(颗粒)是一种单磷酸次黄嘌呤核苷脱单酶抑制剂,可以介入并干扰病毒的复制,直接对科萨奇病毒和HEV-71型病毒产生抑制作用^[18];(3)预防病毒感染,连花清瘟胶囊能够阻断柯萨奇B4病毒对Hep-2细胞吸附,减少病毒对细胞的感染率^[19]。

1.5 抗疱疹病毒

有报道用连花清瘟胶囊(颗粒)针对单纯疱疹病毒1型(HSV-1)与水痘-带状疱疹病毒(VZV)两种疱疹病毒引起的疾病进行治疗。疱疹病毒进入人体细胞主要有2种途径^[20-23]:1种是与人体细胞膜表面受体结合融合后进入胞内;另1种是通过内吞作用。有研究发现连花清瘟胶囊(颗粒)具有一定的抗疱疹病毒作用,其机制可能在于其增强机体免疫

能力,抑制病毒的复制,阻断病毒入侵人体细胞的多个病理环节,与更昔洛韦协同抗单纯疱疹病毒或带状疱疹病毒,选择性抑制病毒合成^[24]。

2 临床应用

2.1 抗SARS-CoV-2

SARS-CoV-2引起的COVID-19,参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中推荐用药进行常规治疗,西医治疗使用药物包括抗病毒(阿比多尔、洛匹那韦/利托那韦、奥司他韦)、免疫治疗(糖皮质激素类如地塞米松和甲泼尼龙、IL-6抑制剂如托珠单抗)及辅助支持药物(丙种球蛋白)等。中医临床治疗推荐使用的中成药包括连花清瘟方为代表的“三药三方”。

连花清瘟胶囊(颗粒)临床上主要用于轻型、普通型、重型患者的症状改善,减轻发热、乏力等症状,缩短体温复常时间,改善CT影像,缩短病毒转阴时间,增强疗效。程德忠等^[25]研究发现,在常规治疗的基础上加用连花清瘟颗粒(*po*每次1袋、每日3次,共7 d)来治疗COVID-19普通型患者的临床有效率显著高于常规治疗组(86.3% vs 68.6%),而且明显提高了主要症状(发热、乏力、咳嗽)的消失率、缩短了主要症状的消失时间,尤为重要是患者转重症率降低13.8%,对于减少患者的死亡率极有意义。田咏等^[26]采用连花清瘟胶囊加中药汤剂治疗早期COVID-19患者,发现治疗组(包括部分重症)在体温复常、CT影像好转率、临床症状评分以及主要临床症状减轻方面都明显优于对照组,表明连花清瘟胶囊早期介入治疗效果较好。Hu等^[27]观察连花清瘟胶囊对COVID-19患者的临床疗效,结果显示联合使用连花清瘟胶囊的治疗组治愈率显著高于对照组(91.5% vs 82.4%)。

余平等^[28]收集COVID-19患者295例,使用连花清瘟颗粒(*po*每次6 g,每日3次,服用7 d)联合阿比多尔组患者总有效率明显高于单用阿比多尔组(80.95% vs 64.86%),转重症率(14.29% vs 23.65%)和胸部CT有效率(69.39% vs 62.84%)也较单用阿比多尔具有明显优势;发热、乏力、咳嗽、胸闷等症状好转优于单用阿比多尔组。1项双盲、随机对照试验研究连花清瘟颗粒对成人轻、中度COVID-19的治疗作用^[29],患者单独接受标准治疗(405例)或联用连花清瘟胶囊(410例),治疗14 d后连花清瘟胶囊缩短了主要临床症状持续缓解的中位时间,如感觉发热(1.0 d vs 1.3 d)、鼻塞或流涕(2.8 d vs 3.7 d)、咳嗽(3.2 d vs 4.9 d)、咽痛(2.0 d

vs 2.6 d)、以及肌肉或肢体疼痛(1.5 d vs 2.0 d);两组的安全性相当,未见严重不良事件。其他学者^[30-31]临床研究发现,连花清瘟胶囊(颗粒)对 COVID-19 具有治疗作用,可以明显改善患者的临床症状,包括体温复常时间、核酸转阴时间、咳嗽、气促消失率、转重症率等指标优于未联合使用连花清瘟方的患者,认为连花清瘟胶囊治疗轻型、普通型 COVID-19 患者疗效颇佳,其在控制病情进展、改善临床症状、抑制机体炎症反应方面有一定优势,可用于 COVID-19 早期防治。

此外,有研究将连花清瘟胶囊(颗粒)用于 COVID-19 密接者的预防或者康复者的预后也均取得了一定的疗效。Qiao 等^[32]通过大型回顾性队列研究评价连花清瘟胶囊对 COVID-19 密切接触者的疗效和安全性。将密切接触者分为暴露组(18 579 例)和非暴露组(6 423 例),暴露组 *po* 连花清瘟胶囊,每次 4 粒、每天 3 次;非暴露组不服用药物。结果显示服用连花清瘟胶囊组的核酸阳性率(5.12%)远低于非暴露组(9.70%),两组比较,差异显著($P <$

0.001),研究期间未观察到与试验药物相关的不良反应,提示连花清瘟胶囊可用于 COVID-19 密切接触者的预防。

2.2 抗流感病毒

笔者以文献发表时间为顺序对 2018 年以来连花清瘟胶囊(颗粒)抗流感病毒临床研究的患者特征、样本量、干预措施、临床有效率等基本特征进行总结整理^[33-52],分析结果见表 1。在干预措施方面,大多数是以磷酸奥司他韦加连花清瘟胶囊(颗粒)的联合用药方式作为试验组,而对照组则一般单用磷酸奥司他韦,结果发现联合用药疗效更显著,安全性也更高。联合使用连花清瘟制剂的患者有效率 90.33%~98.04%,未使用连花清瘟制剂的患者有效率 70.21%~90.24%,有效率具有显著性差异($P < 0.05$)。联合使用连花清瘟制剂的患者在咽红肿痛、咳嗽鼻塞、肌肉酸痛、发热等临床症状改善时间、住院时间、病毒转阴等指标,机体炎症反应及不良反应发生情况均显著优于对照组,表明流感患者采用常规联合连花清瘟制剂治疗的效果显著、安全性

表 1 2018 年以来连花清瘟胶囊(颗粒)抗流感病毒临床研究情况

Table 1 Clinical studies on Lianhua Qingwen Capsule (Granule) against influenza virus from 2018

第一作者,发表 年	患者特征(年龄/ 岁)	样本量(试验 组/对照组)	干预措施		临床有效率比 较/%
			试验组	对照组	
李生贤 ^[33] 2018	儿童(1~12)	83(43/40)	磷酸奥司他韦+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦	95.35 vs 85.75*
张丽 ^[34] 2018	成人	60(30/30)	连花清瘟胶囊	氨咖黄敏胶囊	93.33 vs 76.67*
于春明 ^[35] 2018	儿童(3~14)	82(41/41)	磷酸奥司他韦颗粒+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦颗粒	97.56 vs 90.24*
孙冉 ^[36] 2018	成人、儿童(6~62)	92(46/46)	连花清瘟胶囊	利巴韦林胶囊	97.83 vs 87.48*
郑伟伟 ^[37] 2018	儿童(7~13)	80(40/40)	连花清瘟胶囊	磷酸奥司他韦颗粒	97.50 vs 90.00*
陈丽秋 ^[38] 2018	成人	100(50/50)	连花清瘟胶囊	磷酸奥司他韦胶囊	96.80 vs 87.10*
钱羲凯 ^[39] 2019	成人	94(47/47)	磷酸奥司他韦片+连花清瘟胶囊	磷酸奥司他韦片	95.74 vs 70.21*
化莉 ^[40] 2019	成人	102(51/51)	磷酸奥司他韦胶囊+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦胶囊	96.10 vs 84.30*
田艳平 ^[41] 2019	成人	200(100/100)	连花清瘟胶囊	利巴韦林胶囊	97.00 vs 85.00*
郝桂荣 ^[42] 2019	成人	66(33/33)	奥司他韦胶囊+连花清瘟胶囊	奥司他韦胶囊	97.00 vs 75.80*
周廷红 ^[43] 2019	成人	108(54/54)	连花清瘟胶囊	氨咖黄敏胶囊	97.15 vs 87.04*
王勇 ^[44] 2020	儿童(3~12)	124(62/62)	磷酸奥司他韦颗粒+连花清瘟胶囊	磷酸奥司他韦颗粒	91.94 vs 71.42*
易薇 ^[45] 2020	成人	60(30/30)	磷酸奥司他韦胶囊+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦胶囊	96.67 vs 73.33*
张如源 ^[46] 2020	成人	90(45/45)	连花清瘟胶囊	磷酸奥司他韦胶囊	97.78 vs 80.00*
石琼宜 ^[47] 2020	成人	102(51/51)	磷酸奥司他韦胶囊+连花清瘟胶囊	磷酸奥司他韦胶囊	98.04 vs 84.31*
魏群 ^[48] 2020	成人	42(21/21)	连花清瘟颗粒	强效感冒片	95.24 vs 80.95*
刘紫凝 ^[49] 2020	儿童(1~8)	60(30/30)	磷酸奥司他韦颗粒+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦颗粒	90.33 vs 70.00*
刘洋 ^[50] 2020	儿童(1~8)	68(34/34)	磷酸奥司他韦胶囊+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦胶囊	97.06 vs 88.24*
叶国秀 ^[51] 2021	儿童(2~13)	150(75/75)	磷酸奥司他韦颗粒+连花清瘟颗粒	磷酸奥司他韦颗粒	96.00 vs 77.33*
沈宁宁 ^[52] 2021	儿童(1~8)	71(36/35)	利巴韦林泡腾颗粒+连花清瘟颗粒	利巴韦林泡腾颗粒	97.22 vs 77.14*

* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ 。

高,利于改善临床症状。

2.3 抗RSV

RSV引起的下呼吸道感染,一般以毛细支气管炎和支气管肺炎较为常见。朱冰封等^[15]分析莲花清瘟颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗小儿RSV感染的疗效,发现莲花清瘟颗粒联用干扰素 $\alpha 1b$ 组患者咳嗽消失、流涕消失、鼻塞消失、退热时间显著短于单用干扰素 $\alpha 1b$ 的患者。石群等^[27]采用莲花清瘟胶囊联合利巴韦林治疗RSV感染者时,患儿的退热时间,鼻塞、流涕、咳嗽等症状的消失时间,均显著短于单用利巴韦林组。姚望等^[53]发现莲花清瘟颗粒治疗小儿毛细支气管炎的发热、咳嗽、喘憋好转时间,啰音消失时间,出院时间和治愈率明显好于单用利巴韦林注射液单用的疗效。

2.4 抗肠道病毒

手足口病是由肠道病毒引起的传染性疾病,莲花清瘟胶囊(颗粒)在防治小儿手足口病方面的疗效较为突出。莫庆仪等^[54]采用莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗小儿手足口病,结果显示联合用药组比单用单磷酸阿糖腺苷的临床疗效更佳(100% vs 88.2%, $P < 0.05$),缓解患儿体征更迅速(包括即刻退热与完全退热时间、新鲜皮疹消失与皮疹结痂时间、口腔溃疡消退时间以及食欲改善时间, $P < 0.05$),且患儿的外周血液生化指标与炎症因子水平都有改善[TNF- α 、IL-6、C反应蛋白(CRP), $P < 0.05$]。

李得祥等^[55]采用莲花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗患儿手足口病,获得了相似的结果与结论。高钦等^[56]在外用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂基础上口服莲花清瘟颗粒治疗小儿手足口病,结果表明莲花清瘟颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂治疗小儿手足口病临床疗效更好(98% vs 82%),可更快改善临床症状(退热、皮疹消退、口腔疱疹痊愈等时间, $P < 0.05$),且能降低血清炎症标志物水平白细胞(WBC)、降钙素原(PCT)、CRP水平, $P < 0.05$]。

2.5 疱疹病毒

莲花清瘟胶囊(颗粒)与抗疱疹病毒感染性疾病的一线用药阿昔洛韦联合用药可以提高疗效,增加治愈率,减轻后遗神经痛。晁小蕊等^[57]研究发现莲花清瘟胶囊联合更昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎比单一使用更昔洛韦的有效率更高,在改善眼部干涩、畏光、充血以及角膜病损面积等症状的效果更好。两药合用后可降低患者氧化应激反应,有利于角膜损伤部位的恢复。杜淑娟等^[58]发现更

昔洛韦联用莲花清瘟颗粒治疗单纯疱疹病毒性角膜炎,可显著提高 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 等指标,明显提升患者的免疫力,有利于改善患者预后和降低复发率。陈杭^[59]联合应用莲花清瘟胶囊(颗粒)与阿昔洛韦治疗老年群体的带状疱疹,结果显示联合用药疗效更显著(90.0% vs 76.9%),且后遗神经痛发生率也远低于对照组($P < 0.01$)。李亚平等^[60-62]研究亦发现莲花清瘟胶囊(颗粒)与阿昔洛韦联合用药总有效率以及缩短止疱、结痂、止痛时间方面都优于单用阿昔洛韦。

2.6 抗其他病毒

除了上述5种病毒外,有研究报道莲花清瘟胶囊(颗粒)对其他病毒的抑制作用。朱舜亚等^[63]初步验证了莲花清瘟胶囊(颗粒)对严重急性呼吸综合征(SARS)相关冠状病毒BJ01株的体外抑制作用。夏楠等^[64]报道莲花清瘟胶囊与奥司他韦均可改善腺病毒感染引起的肺炎临床体征,莲花清瘟胶囊的总有效率为81.8%。莲花清瘟被列入《中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015年版)》^[65],可用于中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的临床治疗。

3 结语

病毒性感染具有发病率高、传播快的特点,对人类构成巨大威胁,病毒性传染病居传染病之首,占60%以上^[66]。抗病毒药品市场需求巨大,而抗病毒药物存在新药研发周期长、研发成本高、市场准入门槛高等问题,无疑增加了抗病毒新药上市的难度和成本。“老药新用”开发新的适应证无疑是一条捷径。中药具有多成分、多靶点、多途径起效的特点,这也可能是中医药广谱抗病毒的原因。

笔者梳理总结莲花清瘟胶囊(颗粒)的抗病毒药理和临床研究,发现其在临床上不但应用于呼吸道病毒感染引起的流感,COVID-19等疾病,也用于肠道病毒及疱疹病毒等引起的疾病,其抗病毒作用机制包括抑制病毒增殖、提高抗体水平、增强免疫、降低炎症因子水平等。临床上莲花清瘟胶囊(颗粒)联合常规抗病毒药物治疗病毒感染类疾病可以提高有效率,缩短临床症状改善时间、住院时间、病毒转阴时间等指标,机体炎症反应及不良反应发生情况均显著好转,表明采用常规治疗联合莲花清瘟制剂用药的疗效显著、安全性高,利于改善临床症状。

关于莲花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒的药理和临床研究,总结为以下4个特点:(1)莲花清瘟胶囊(颗粒)抗SARS-CoV-2与流感病毒的临床报道较多,而

抗呼吸道病毒的药理研究则相对较少,并且抗病毒药理研究采用体外实验较多,尤其是抗SARS-CoV-2的药理研究,仍待进一步的体内实验验证。(2)近年来连花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒作用的临床用药多采用中西医结合方式联合给药,但是关于联合用药的作用机制研究报道甚少,应加强在此方面的基础研究。(3)目前绝大部分连花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒作用的临床试验都是开放性的、短期的、单中心的,开放标签的对照试验是连花清瘟胶囊(颗粒)治疗新冠病毒肺炎临床研究的主流研究方法,但是高质量的盲法、随机对照试验仍然较少,期待后续的研究中开展更多高质量的双盲、随机对照试验。(4)连花清瘟胶囊(颗粒)抗病毒作用较为广泛,在控制病情进展、改善临床症状、抑制机体炎症反应方面有优势,其药理作用机制及中西医联合用药方面需进一步阐明作用靶点、体内药动学等,以便更好地服务于临床,促进合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘颖, 门鹏, 张妍, 等. 连花清瘟胶囊治疗呼吸系统感染的循证评价 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(19): 1639-1643.
Liu Y, Men P, Zhang Y, et al. Evidence-based evaluation of Lianhua Qingwen capsule in treating respiratory infections [J]. Chin Pharm J, 2020, 55(19): 1639-1643.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [3] Li R F, Hou Y L, Huang J C, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. Pharmacol Res, 2020, 156(2020): 104761.
- [4] 叶飞, 黄保英, 赵莉, 等. 连花清瘟颗粒等8种中药体外抗新型冠状病毒活性以及细胞毒性研究 [J]. 病毒学报, 2022, 38(2): 284-289.
Ye F, Huang B Y, Zhao L, et al. Antiviral activity research of lianhuaqingwen and other seven traditional Chinese medicine to SARS-CoV-2 [J]. Chin J Virol, 2022, 38(2): 284-289.
- [5] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1723-1730.
Ling X Y, Tao J L, Sun X, et al. Exploring material basis and mechanism of Lianhua Qingwen Prescription against coronavirus based on network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(7): 1723-1730.
- [6] Ding Y W, Zeng L J, Li R F, et al. The Chinese prescription Lianhuaqingwen Capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. BMC Compl Altern Med, 2017, 17(1): 130.
- [7] 樊高薇, 薛敬东, 李警卓. 基于JAK/STAT信号通路探讨连花清瘟颗粒对甲型H1N1流感病毒性肺炎小鼠肺组织的保护作用及机制 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1153-1157, 1162.
Fan G W, Xue J D, Li J Z. Protective effect and mechanism of Lianhua Qingwen Granules on the lung tissue of mice with influenza A H1N1 virus pneumonia based on JAK/STAT signaling pathway [J]. Lab Med Clin, 2022, 19(9): 1153-1157, 1162.
- [8] Song J, Zhao J, Cai X J, et al. Lianhuaqingwen Capsule inhibits non-lethal doses of influenza virus-induced secondary Staphylococcus aureus infection in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2022(298): 115653.
- [9] 王勇, 王艺霏, 马骥, 等. 连花清瘟胶囊联合奥司他韦治疗儿童流感病毒感染疗效及对NO、IFN- γ 、IL-17表达水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 214-216.
Wang Y, Wang Y F, Ma J, et al. Efficacy of Lianhua Qingwen capsule combined with oseltamivir in treatment of influenza virus infection in children and its effect on the expression of NO, IFN- γ and IL-17 [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(1): 214-216.
- [10] 王振华, 杨晓莉. 连花清瘟胶囊联合奥司他韦治疗甲型流感对患者免疫水平的影响分析 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(12): 2058-2060.
Wang Z H, Yang X L. Analysis of the influence of Lianhua Qingwen Capsule combined with oseltamivir on the immune level of patients with influenza A [J]. J Med Theory Pract, 2021, 34(12): 2058-2060.
- [11] Wu J H, Wang Q, Yang L, et al. Potency of Lianhua Qingwen granule combined with paramivir sodium chloride injection in treating influenza and level changes of serum inflammatory factors [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6790-6795.
- [12] 刘珊珊. 连花清瘟胶囊联合奥司他韦对成人甲型流感患者病毒转阴时间及炎症介质的影响 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15(11): 107-109.
Liu S S. Effect of Lianhua Qingwen Capsule combined with oseltamivir on the time of virus turning negative and inflammatory factors in adult patients with influenza A [J]. China J Pharm Econ, 2020, 15(11): 107-109.
- [13] 叶国秀, 周宝琴, 马健, 等. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34): 129-130.
Ye G X, Zhou B Q, Ma J, et al. Clinical efficacy of

- Lianhua Qingwen Granule combined with oseltamivir phosphate in treating influenza A in children [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2021, 14(34): 129-130.
- [14] 丁月文, 曾丽娟, 李润峰, 等. 连花清瘟颗粒抗呼吸道合胞病毒感染 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.
- Ding Y W, Zeng L J, Li R F, et al. Pharmacological action of Lianhua Qingwen Granules on BALB/c mice infected with respiratory syncytial virus [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2016, 33(4): 540-544.
- [15] 朱冰封, 陈励行, 任敏. 连花清瘟颗粒联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的疗效分析 [J]. *中外医疗*, 2023, 42(10): 181-184.
- Zhu B F, Chen L X, Ren M. Curative effect analysis of Lianhua Qingwen Granules combined with yundesu nebulized inhalation in the treatment of respiratory syncytial virus infection in children [J]. *China Foreign Med Treat*, 2023, 42(10): 181-184.
- [16] 石群, 王英. 连花清瘟胶囊联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒感染的疗效观察 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(7): 1666-1668, 1672.
- Shi Q, Wang Y. Efficacy observation of Lianhua Qingwen capsule combined with ribavirin aerosol in the treatment of children respiratory syncytial virus infection [J]. *World Chin Med*, 2018, 13(7): 1666-1668, 1672.
- [17] 盛雄, 沈玲燕, 徐艳丽. 连花清瘟颗粒联合治疗手足口病疗效观察 [A]// 中华中医药学会络病分会. 第十届中国络病学大会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会络病分会, 2014.
- Sheng X, Shen L Y, Xu Y L. The efficacy of Lianhuaqingwen particle combination therapy on hand foot and mouth disease [A]// Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases. Proceedings of the 10th International Congress of Collateral Disease Theory [C]. Beijing: Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases, 2014.
- [18] 赵迪, 晏建新. 连花清瘟胶囊治疗手足口病 133 例临床疗效分析 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9(31): 388-389.
- Zhao D, Yan J X. Clinical analysis of Lianhua Qingwen Capsule in treating 133 cases of hand, foot and mouth disease [J]. *Guide China Med*, 2011, 9(31): 388-389.
- [19] 刘钊, 石福忠, 杨占秋. 连花清瘟胶囊抗柯萨奇 B4 病毒作用的实验研究 [J]. *中南民族大学学报: 自然科学版*, 2012, 31(1): 20-24.
- Liu Z, Shi F Z, Yang Z Q. Antiviral activity of Lianhua Qingwen Capsule against Coxsackie virus B4 *in vitro* [J]. *J South Cent Univ Natl Nat Sci Ed*, 2012, 31(1): 20-24.
- [20] Heldwein E E, Krummenacher C. Entry of herpesviruses into mammalian cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(11): 1653-1668.
- [21] Connolly S A, Jackson J O, Jardetzky T S, et al. Fusing structure and function: A structural view of the herpesvirus entry machinery [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(5): 369-381.
- [22] Milne R S, Nicola A V, Whitbeck J C, et al. Glycoprotein D receptor-dependent, low-pH-independent endocytic entry of herpes simplex virus type 1 [J]. *J Virol*, 2005, 79(11): 6655-6663.
- [23] Kielian M, Rey F A. Virus membrane-fusion proteins: More than one way to make a hairpin [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(1): 67-76.
- [24] 郑志涌, 黄慕贞, 李小影. 连花清瘟胶囊联合更昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎疗效观察 [J]. *吉林医药学院学报*, 2022, 43(4): 266-267.
- Zheng Z Y, Huang M Z, Li X Y. Clinical observation of Lianhua Qingwen Capsule combined with ganciclovir in the treatment of herpes simplex keratitis [J]. *J Jilin Med Univ*, 2022, 43(4): 266-267.
- [25] 程德忠, 王文菊, 李毅, 等. 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用中药连花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(5): 509-516.
- Cheng D Z, Wang W J, Li Y, et al. Analysis of curative effect of 51 patients with novel coronavirus pneumonia treated with Chinese medicine Lianhua Qingwen: A multicentre retrospective study [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2020, 37(5): 509-516.
- [26] 田咏, 马兆润, 毕颖斐, 等. 基于连花清瘟胶囊中西医结合治疗早期新型冠状病毒肺炎的临床研究 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(10): 1236-1240.
- Tian Y, Ma Z R, Bi Y F, et al. Clinical study on the treatment of early COVID-19 based on Lianhua Qingwen Capsule with integrated Chinese and Western medicine [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2021, 38(10): 1236-1240.
- [27] Hu K, Guan W J, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153242.
- [28] 余平, 李叶子, 万少兵, 等. 连花清瘟颗粒联合阿比多尔治疗轻度新型冠状病毒肺炎的疗效观察 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(12): 1042-1045.
- Yu P, Li Y Z, Wan S B, et al. Effects of Lianhua Qingwen Granules plus arbidol on treatment of mild coronavirus disease-19 [J]. *Chin Pharm J*, 2020, 55(12): 1042-1045.
- [29] Zheng J P, Ling Y, Jiang L S, et al. Effects of Lianhuaqingwen Capsules in adults with mild-to-moderate coronavirus disease 2019: An international,

- multicenter, double-blind, randomized controlled trial [J]. Virol J, 2023, 20(277): 1-12.
- [30] Fan S J, Liao J K, Wei L, et al. Treatment efficacy of Lianhua Qingwen Capsules for early-stage COVID-19 [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(2): 1332-1338.
- [31] Chen P, Gan X, Fang L J, et al. Retrospective analysis of the efficacy of traditional Chinese medicine Lianhua Qingwen Capsule for the treatment of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. Drug Combin Ther, 2021, 3(4): 20.
- [32] Qiao Y F, Xu X L, Zhou F F, et al. Effect of Lianhua Qingwen capsules on the positive rate of COVID-19 close contacts: A retrospective analysis of a large-scale population-based cohort study [J]. Phytomed: Int J Phytoth Phytopharmacol, 2023(112): 154690.
- [33] 李生贤, 陈钰霜. 磷酸奥司他韦联合莲花清瘟颗粒治疗甲型流行性感冒疗效观察 [J]. 海峡药学, 2018, 30(5): 134-135.
- Li S X, Chen Y S. Clinical observation of oseltamivir phosphate combined with Lianhua Qingwen Granule in treating influenza A [J]. Strait Pharm J, 2018, 30(5): 134-135.
- [34] 张丽. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的疗效观察 [J]. 大医生, 2018, 3(S1): 141, 300.
- Zhang L. Observation on the therapeutic effect of Lianhua Qingwen Capsule on influenza [J]. Doctor, 2018, 3(S1): 141, 300.
- [35] 于春明. 莲花清瘟颗粒联合奥司他韦治疗3~14岁儿童流行性感冒的疗效评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(27): 20, 22.
- Yu C M. Clinical evaluation of Lianhua Qingwen Granule combined with oseltamivir in the treatment of influenza in children aged 3 — 14 years [J]. J Clin Med Lit, 2018, 5(27): 20, 22.
- [36] 孙冉. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒临床效果观察 [J]. 北方药学, 2018, 15(7): 68-69.
- Sun R. Clinical observation on Lianhua Qingwen Capsule in treating influenza [J]. J N Pharm, 2018, 15(7): 68-69.
- [37] 郑伟伟. 莲花清瘟胶囊治疗儿童流行性感冒的临床疗效 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(33): 157-159.
- Zheng W W. Clinical efficacy of Lianhua Qingwen capsule in the treatment of children with influenza [J]. China Continuing Med Edu, 2018, 10(33): 157-159.
- [38] 陈丽秋. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(10): 1265-1266.
- Chen L Q. Observation on therapeutic effect of Lianhua Qingwen capsule on influenza [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2018, 34(10): 1265-1266.
- [39] 钱羲凯. 探究莲花清瘟胶囊联合磷酸奥司他韦(达菲)治疗流行性感冒(流感)的临床效果 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(48): 145-146.
- Qian X K. To explore the clinical effect of Lianhua Qingwen Capsule combined with oseltamivir phosphate (Tamiflu) in treating influenza [J]. Electr J Clin Med Lit, 2019, 6(48): 145-146.
- [40] 化莉, 刘双. 莲花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦胶囊治疗流行性感冒的临床效果研究 [J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1155-1158.
- Hua L, Liu S. Clinical efficacy of Lianhua Qingwen Granules combined with oseltamivir phosphate capsule in treatment of influenza [J]. China Med, 2019, 14(8): 1155-1158.
- [41] 田艳平. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效和安全影响 [J]. 心理月刊, 2019, 14(8): 160.
- Tian Y P. Efficacy and safety of Lianhua Qingwen Capsule in the treatment of influenza [J]. Psychol Magaz, 2019, 14(8): 160.
- [42] 郝桂荣. 甲型H1N1流感应用奥司他韦联合莲花清瘟胶囊治疗的临床效果分析 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(34): 103.
- Hao G R. Analysis of clinical effect of oseltamivir combined with Lianhua Qingwen Capsule in the treatment of influenza A (H1N1) [J]. Guide China Med, 2019, 17(34): 103.
- [43] 周廷红. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒的症状转归观察 [J]. 心理月刊, 2019, 14(11): 206.
- Zhou T H. Observation on the symptom outcome of Lianhua Qingwen capsule in the treatment of influenza [J]. Psychol Magaz, 2019, 14(11): 206.
- [44] 王勇, 王艺霏, 马骥, 等. 莲花清瘟胶囊联合奥司他韦治疗儿童流感病毒感染疗效及对NO、IFN- γ 、IL-17表达水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 214-216.
- Wang Y, Wang Y F, Ma J, et al. Efficacy of Lianhua Qingwen capsule combined with oseltamivir in treatment of influenza virus infection in children and its effect on the expression of NO, IFN- γ and IL-17 [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(1): 214-216.
- [45] 易薇, 李国平. 磷酸奥司他韦胶囊联合莲花清瘟颗粒治疗甲型流行性感冒的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(14): 186-187.
- Yi W, Li G P. Efficacy analysis of oseltamivir phosphate capsules combined with Lianhua Qingwen Granules in the treatment of influenza A [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2020, 14(14): 186-187.
- [46] 张如源, 杜明辉. 莲花清瘟胶囊抗流行性感冒病毒疗效分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(11): 129-130.
- Zhang R Y, Du M H. Analysis of the anti-influenza effect

- of Lianhua Qingwen Capsule [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 30(11): 129-130.
- [47] 石琼宜. 磷酸奥司他韦胶囊联合连花清瘟胶囊治疗病毒性感冒疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(11): 1438-1439.
- Shi Q Y. Observation on therapeutic effect of oseltamivir phosphate capsule combined with Lianhua Qingwen Capsule on viral cold [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2020, 36(11): 1438-1439.
- [48] 魏群. 连花清瘟颗粒在流行性感冒中的临床疗效 [J]. 智慧健康, 2020, 6(31): 178-179.
- Wei Q. Clinical efficacy of Lianhua Qingwen Granules in influenza [J]. Smart Health, 2020, 6(31): 178-179.
- [49] 刘紫凝, 卢海伟, 曾佳媚, 等. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流行性感冒 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(1): 6-8.
- Liu Z N, Lu H W, Zeng J M, et al. Lianhua Qingwen Granule Combined with oseltamivir phosphate in treating children's influenza A [J]. Inner Mongol J Tradit Chin Med, 2020, 39(1): 6-8.
- [50] 崔跃. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦胶囊治疗流行性感冒患者的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(3): 40-42, 46.
- Cui Y. Clinical effect of Lianhua Qingwen Granule combined with oseltamivir phosphate in the treatment of patients with influenza [J]. China J Pharm Econ, 2021, 16(3): 40-42, 46.
- [51] 叶国秀, 周宝琴, 马健, 等. 连花清瘟颗粒联合磷酸奥司他韦治疗小儿甲型流感的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34): 129-130.
- Ye G X, Zhou B Q, Ma J, et al. Clinical efficacy of Lianhua Qingwen Granule combined with oseltamivir phosphate in treating influenza A in children [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(34): 129-130.
- [52] 沈宁宁, 吴维刚. 连花清瘟颗粒联合利巴韦林治疗痰热壅肺型病毒性感冒36例疗效观察 [J]. 药品评价, 2021, 18(8): 477-479.
- Shen N N, Wu W G. Effect of Lianhua Qingwen Granule combined with ribavirin in the treatment of 36 cases of children with phlegm-heat choking lung type virus cold [J]. Drug Eval, 2021, 18(8): 477-479.
- [53] 姚望, 王敬君, 李艳根. 连花清瘟颗粒辅助治疗小儿毛细支气管炎40例临床观察 [J]. 河北中医, 2014, 36(8): 1218-1219.
- Yao W, Wang J J, Li Y G. Clinical observation on 40 cases of infantile bronchiolitis treated with Lianhua Qingwen Granule [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2014, 36(8): 1218-1219.
- [54] 莫庆仪, 梁桂明, 黄晓雯. 连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗儿童手足口病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2402-2406.
- Mo Q Y, Liang G M, Huang X W. Clinical study on Lianhua Qingwen Granules combined with vidarabine monophosphate in treatment of children with hand-foot-and-mouth disease [J]. Drugs Clin, 2019, 34(8): 2402-2406.
- [55] 李得祥, 王娜. 连花清瘟颗粒联合单磷酸阿糖腺苷治疗手足口病的临床疗效观察 [J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2021, 31(3): 89-90.
- Li D X, Wang N. Clinical observation of Lianhua Qingwen Granule combined with arabinoside monophosphate in the treatment of hand, foot and mouth disease [J]. J Shanxi Health Vocat Coll, 2021, 31(3): 89-90.
- [56] 高钦, 李强, 郑华琛. 连花清瘟颗粒联合干扰素喷雾剂治疗小儿手足口病临床疗效及对血清炎症标志物的影响 [J]. 黑龙江医药, 2022, 35(6): 1372-1375.
- Gao Q, Li Q, Zheng H C. Clinical efficacy of Lianhua Qingwen Granule combined with interferon spray in the treatment of hand, foot and mouth disease in children and its influence on serum inflammatory markers [J]. Heilongjiang Med J, 2022, 35(6): 1372-1375.
- [57] 晁小蕊, 谢艳艳, 李权达, 等. 连花清瘟胶囊联合更昔洛韦治疗单纯疱疹病毒性角膜炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 1990-1993.
- Chao X R, Xie Y Y, Li Q D, et al. Clinical study on Lianhua Qingwen Capsules combined with ganciclovir in treatment of herpes simplex keratitis [J]. Drugs Clin, 2020, 35(10): 1990-1993.
- [58] 杜淑娟, 耿韶辉, 袁洪恩, 等. 连花清瘟颗粒治疗单纯疱疹病毒性角膜炎43例 [J]. 河北中医, 2015, 37(7): 1064-1065.
- Du S J, Geng S H, Yuan H E, et al. Lianhua Qingwen Granule in treating 43 cases of herpes simplex keratitis [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2015, 37(7): 1064-1065.
- [59] 陈杭. 连花清瘟胶囊联合阿昔洛韦治疗中老年带状疱疹患者的疗效观察 [A]// 中华中医药学会络病分会. 第十三届国际络病学大会论文集 [C]. 广州: 中华中医药学会络病分会, 2017.
- Chen H. Clinical observation of combined treatment of Lianhuaqingwen capsule and acyclovir for herpes zoster in elder patients [A]// Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases. Proceedings of the 13th International Congress of Collateral Disease Theory [C]. Guangzhou: Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases, 2017.
- [60] 李亚平. 连花清瘟胶囊联合阿昔洛韦治疗带状疱疹72例疗效观察 [A]// 中华中医药学会络病分会. 第十一届

- 国际络病学大会论文集 [C]. 石家庄: 中华中医药学会络病分会, 2015.
- Li Y P. Clinical observation of 72 cases with herpes zoster treated by Lianhuaqingwen capsule combined acyclovir [A]// Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases. Proceedings of the 11th International Congress of Collateral Disease Theory [C]. Shijiazhuang: Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases, 2015.
- [61] 秦雪莹. 莲花清瘟胶囊联合阿昔洛韦治疗带状疱疹72例疗效观察 [A]// 中华中医药学会络病分会. 第十届中国络病学大会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会络病分会, 2014.
- Qin X Y. Clinical observation of 72 cases with herpes zoster treated by Lianhuaqingwen capsule combined acyclovir [A]// Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases. Proceedings of the 10th International Congress of Collateral Disease Theory [C]. Beijing: Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Branch of Collateral Diseases, 2014.
- [62] 钟利国, 鲁昌宇. 莲花清瘟胶囊联合阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(13): 46.
- Zhong L G, Lu C Y. Clinical observation on Lianhua Qingwen capsule combined with acyclovir in the treatment of herpes zoster [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2014, 7(13): 46.
- [63] 朱舜亚, 李晓英, 魏云玲, 等. 三种中药处方对SARS相关冠状病毒体外抑制作用的初步研究 [J]. 生物技术通讯, 2003, 14(5): 390-392.
- Zhu S Y, Li X Y, Wei Y L, et al. Inhibitory effects of three prescriptions of traditional Chinese medicine on SARS-associated coronavirus *in vitro* [J]. Lett Biotechnol, 2003, 14(5): 390-392.
- [64] 夏楠, 韩枫. 莲花清瘟与磷酸奥司他韦胶囊在肺炎治疗中的应用分析 [J]. 中国保健营养, 2019, 29(16): 280.
- Xia N, Han F. Analysis of the application of Lianhuaqingwen and Oseltamivir phosphate capsules in the treatment of pneumonia [J]. China Health Care Nutr, 2019, 29(16): 280.
- [65] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(5): 352-354.
- Health N, Family Planning Commission of People's Republic of China. Guideline on diagnosis and treatment of Middle East respiratory syndrome (2015 version) [J]. Chin J Viral Dis, 2015, 5(5): 352-354.
- [66] 杨宝峰. 药理学(第9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- Yang B F. *Pharmacology* [M]. 9th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.

[责任编辑 李红珠]