• 抗新冠肺炎专论 •

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

贺福元^{1,2,3,5,6}, 邓凯文^{2,4}, 潘雪^{1,2,5,6}, 周逸群^{1,2,3,6}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南中医药大学 中药炮制与制剂制备工程技术实验室, 湖南 长沙 410208
4. 湖南中医药大学第一中医临床学院, 湖南 长沙 410007
5. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
6. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 当前 2019 新型冠状病毒 (2019-novel coronavirus, 2019-nCoV) 肆虐中国, 控制疫情蔓延成为头等大事。由于没有特异性的药物进行治疗, 给疫情控制造成了极大的困难, 因此研究出特效药物迫在眉睫。抗 2019-nCoV 药物研究总体上遵循 3 种模式, 即疫苗、化学药和中药。由于疫苗、化学药物研究耗时太长, 难解燃眉之急, 并且冠状病毒的 RNA 和 RNA 之间重组率非常高, 病毒出现变异正是由于这种高重组率, 花巨大精力研究出来的疫苗和药物可能会错过疫情, 且对下一代新型冠状病毒感染的治疗效果不确定, 使防疫工作变得更加艰巨。用中医药理论遣药组方治疗疫病确有疗效, 但将其开发成分清晰、作用机制明确的特效药物, 是亟需解决的问题。因此, 对 2019-nCoV 及其药物研究进行综述, 分析利弊, 并运用中医药超分子“气析”理论阐明这一药物研究的窘境, 提出基于生物超分子“印迹模板”的“气析”作用进行抗 2019-nCoV 药物的研究策略, 一方面可快速研究出抗 2019-nCoV 药物, 解决目前疫情蔓延之势, 另一方面创立一种中西医兼融的抗病毒药物研究模式, 化被动为主动。

关键词: 2019 新型冠状病毒; 疫情; 中医药理论; 超分子; 气析; 印迹模板; 中医药现代化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)03-0557-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.001

Research strategy of drugs against 2019-novel coronavirus based on supramolecular “*qi* chromatography” theory of TCM

HE Fu-yuan^{1,2,3,5,6}, DENG Kai-wen^{2,4}, PAN Xue^{1,2,5,6}, ZHOU Yi-qun^{1,2,3,6}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Key laboratory of Druggability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China
3. Laboratory of Processing and Pharmaceutical Preparation Engineering Technology of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. The First Clinical Hospital of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China
5. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
6. Key Laboratory of Property and Pharmacodynamics of TCM, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: At present, the 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) is rampant all over the country, and controlling the spread of its epidemic has become a top priority. It is very difficult to control the epidemic spreading because there is no specific drug to fight

收稿日期: 2020-02-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573691); 国家自然科学基金项目 (81874507); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目 (18K071); 长沙市科技计划项目 (kq1907137)

作者简介: 贺福元, 湖南中医药大学教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学和中医药超分子研究工作。
Tel: 13787213681 E-mail: pharmsharking@163.com

against it. Therefore, it is urgent task for us to develop a specific drug as soon as possible, and attracting worldwide attention. The studies on anti-2019-nCoV drugs were generally carried out in three modes, as vaccine, chemical drugs and traditional Chinese medicine (TCM). Because the developing on vaccines and chemicals takes too long, it is hard to solve the urgent problem. Moreover, the RNA of coronavirus has been recombined so quickly that the vaccines and drugs studied with great efforts not only may miss the epidemic time, but also cannot be used in the next generation of new coronavirus treatment, as a result that the work of epidemic prevention is formidable. However, the prescriptions from traditional Chinese medicine theory can cure the epidemic disease, but how to develop it into a specific drug with clear chemical composition and clear pharmacologic mechanism, is also an urgent problem to be solved. In this paper, the new coronavirus and its drug development are reviewed, while the advantages and disadvantages are analyzed, and the drug dilemma research phenomenon is clarified by using the supramolecular “*qi* chromatography” theory. It is suggested that the strategy of anti-coronavirus drug developing should be put forward based on the impact of “*qi* chromatography” of biological supramolecular “imprinting template”, in order to develop new drugs against 2019-nCoV to control the spread of the epidemic as quick as we can, and establish a new research and development model of anti-coronavirus drug on integration of traditional Chinese and Western medicine, turning passive into active.

Key words: 2019-novel coronavirus (2019-nCoV); epidemic situation; traditional Chinese medicine theory; supermolecule; *qi* chromatography; imprinting template; modernization of traditional Chinese medicine

当前 2019 新型冠状病毒 (2019-novel coronavirus, 2019-nCoV) 肆虐中国, 疫情蔓延势头能否得到控制, 举国上下瞩目。要使疫情得到有效控制, 除了国家强有力的行政干预与阻击外, 其特效药物发挥关键的作用, 但当前缺乏抗 2019-nCoV 的特异性药物, 给疫情控制造成了极大的困难, 因此尽快研究出抗 2019-nCoV 的特效药物迫在眉睫。

1 冠状病毒与 2019-nCoV 研究的基本现状

冠状病毒在系统分类上属冠状病毒科冠状病毒属^[1-3]。冠状病毒是具外套膜的正链单股 RNA 病毒, 其遗传物质是所有 RNA 病毒中最大的, 只感染人、鼠、猪、猫、犬、禽类等脊椎动物。冠状病毒分布在全世界多个地区, 包括中国、英国、美国、德国、日本、俄罗斯、芬兰、印度等国。

冠状病毒粒子呈不规则形状, 直径 60~220 nm。病毒粒子外包着脂肪膜, 膜表面基本上有 3 种糖蛋白^[2,4], 包括刺突糖蛋白 (spike protein)、小包膜糖蛋白 (envelope protein)、膜糖蛋白 (membrane protein), 少数种类还有血凝素糖蛋白 (hemagglutinin-esterase)。其中刺突糖蛋白是受体结合位点、溶细胞作用和主要抗原位点; 小包膜糖蛋白可与包膜结合的蛋白; 膜糖蛋白负责营养物质的跨膜运输、新生病毒出芽释放与病毒外包膜的形成; 还有核衣壳蛋白参与 RNA 合成的结构性蛋白; 血凝素糖蛋白参与对红细胞的吸附、凝集作用。不同的冠状病毒还有一套独特的病毒辅助蛋白, 包括 3A、3B、6、7A、7B、8A、8B 和 9B 等, 起辅助功能的作用。最重要的是核酸 RNA, 由非节段单链 (+) RNA 组成, 长 27~31 kb, 是 RNA 病毒

中最长的 RNA 核酸链, 具有正链 RNA 特有的重要结构特征, 与真核 mRNA 非常相似, 可省去 RNA-DNA-RNA 的转录过程, 是其基因组 RNA 自身可以发挥翻译模板作用的重要结构基础。由于 RNA 和 RNA 之间重组率非常高, 病毒常出现变异, 因重组变异而指导合成的蛋白质随之发生变化, 抗原性发生了变化, 导致原有的疫苗失效, 免疫失败, 这是冠状病毒最难对付的地方。

冠状病毒进入宿主细胞后, 直接以病毒基因组 RNA 表达出病毒 RNA 聚合酶。再利用这个酶完成负链亚基因组 RNA 的转录合成、各种结构蛋白 mRNA 的合成, 以及病毒基因组 RNA 的复制^[5-7]。冠状病毒各个结构蛋白成熟的 mRNA 直接由 RNA 聚合酶和一些转录因子合成, 不存在转录后的修饰剪切, 一次性转录得到构成一个成熟 mRNA 的全部组成部分。结构蛋白和基因组 RNA 复制完成后, 将在宿主细胞内质网处装配生成新的冠状病毒颗粒, 并通过高尔基体分泌至细胞外, 完成其生命周期。

冠状病毒感染主要发生在冬季和早春, 各年龄人群均易染, 侵染部位主要集中在呼吸道、胃肠道和神经系统, 可以出现发热、寒战、呕吐、流涕、不适等普通感冒症状^[6], 但也可引起急性肠胃炎, 主要症状是水样大便、发热、呕吐, 严重者可以出现血水样便。潜伏期一般为 2~5 d, 平均为 3 d, 病程在 7 d 左右; 不同类型的冠状病毒的致病力不同, 病程可轻可重, 多没有后遗症, 但与感染者的基础性疾病相关, 严重者可致急性呼吸系统综合征 (SARS) 而死亡^[8]。

2019 年 12 月 30 日,武汉市卫生健康委员会发布《关于做好不明原因肺炎救治工作的紧急通知》,并按要求及时上报疫情。2020 年 1 月,专家组认为,不明原因的病毒性肺炎的病原体为新型冠状病毒(后被世界卫生组织命名为 2019-nCoV),并测得了该病毒的全基因组序列,经核酸检测方法共检出 2019-nCoV 阳性结果 15 例,从 1 例阳性患者样本中分离出该病毒,电镜下呈现典型的冠状病毒形态,我国学者最早报道了其流行病特点、分析了其 RNA 序列^[9-13]。

2019-nCoV 属于 β 属的新型冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径 60~140 nm。其基因特征与严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERS-CoV)有明显区别。目前研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)同源性达 85% 以上。体外分离培养时,2019-nCoV 96 h 左右即可在人呼吸道上皮细胞内发现,而在 Vero E6 和 Huh-7 细胞系中分离培养需约 6 d。对冠状病毒理化特性的认识多来自对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的研究。病毒对紫外线和热敏感,56 °C 30 min、乙醚、75% 乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒,氯己定不能有效灭活病毒^[9-13]。因此,归纳起来,2019-nCoV 致病的特点:1) 同冠状病毒一样,生物结构简单,由外层脂肪膜包裹的 RNA 组成,当遇到不同的环境条件会发生变化。2019-nCoV 为其变异的一种,以后还会变异,但遇到脂溶性的物质可以破坏其外层脂肪膜而使其丧失功能;2) 简单的 RNA 链可以被紫外线辐射所破坏;3) 表达组装后的外层脂肪膜上配装刺突糖蛋白、小包膜糖蛋白、膜糖蛋白、核衣壳蛋白和毒辅助蛋白,在亲脂性的基质脂肪膜上表现出较强的亲水性,极易攻击人体太阴经及其阳明经脏腑致病;4) 2019-nCoV 易犯手太阴经肺经;5) 2019-nCoV 与人体基础性疾病夹杂为病,易发为重症,是造成死亡的主要原因,故应在针对冠状病毒传染过程治疗的时候,还需兼顾基础性疾病的治疗。

2 抗 2019-nCoV 的药物研究

2.1 疫苗研究之路

抗 2019-nCoV 疫苗的研制成功可解决疫情蔓延难题,但由于从病毒毒株的分离鉴定到抗体疫苗的研制成功,周期长,同时冠状病毒变异快,针对某特定型冠状病毒研制出来的疫苗,极易错过疫情控

制时间,又不能用于下一代新型冠状病毒疫情防控,这给疫苗的研究造成了极大困难。同时本次疫情十分严峻,不可能等到疫苗研究成功再控制疫情蔓延之势,这一状况恰似 2003 年的 SARS 疫情情况,当 SARS 疫苗研究出来,SARS 的疫情也就基本结束了^[14],因此通过研制抗 2019-nCoV 疫苗来控制此次疫情是不现实的,损失代价将会十分巨大。

2.2 单成分化学药研究之路

采用现代科学方法,按化学药研究模式研究出像青霉素对细菌、青蒿素对疟疾一样专属有效的抗病毒药物,一则到目前为止还没有成功研制出抗 2019-nCoV 的特效药物的例子;二则周期太长,从阐明清楚 2019-nCoV 的基因表达、毒蛋白的产生及与宿主细胞的结合、干扰破坏人体正常细胞的功能以及人体的免疫反应机制,到研制出抗 2019-nCoV 的药物一般需要 5~10 年时间。目前虽有用于临床治疗冠状病毒感染的药物,如利巴韦林、六氯戊烯、金精三羧酸、氯喹、硝唑尼特和高三尖杉酯碱^[15-19]等;同时还可采用蛋白酶抑制剂、抗病毒肽、免疫及对症的糖皮质激素治疗方法,但仍无抗 2019-nCoV 的特效药物。再者即使花大力气研究出针对 2019-nCoV 有效的药物,若该病毒的 RNA 序列再变,研究出来的药物疗效就会不确定。因此,鉴于目前抗 2019-nCoV 药物研究的窘境^[19],快速研究出针对 2019-nCoV 的单成分特效药物是很难实现的目标,因此这种药物研究模式应值得思考。

2.3 中药研究之路

中医药是中国的国粹,中药材、饮片和复方制剂是中医药临床治病的三大物质基础,是祖国医学的宝贵遗产,在疫病防治方面积累了宝贵的经验。

2.3.1 2003 年 SARS 疫情对采用中医药治疗的启发如同今天,2003 年爆发了 SARS 疫情,全球累计 SARS 病例 8 422,涉及 32 个国家和地区^[8]。其中,中国大陆病例 5 327,死亡病例 349,死亡率 6.6%;中国香港病例 1 755,死亡病例 300,死亡率 17.1%;中国台湾病例 655,死亡病例 180,死亡率 27.1%;加拿大病例 251,死亡病例 41,死亡率 16.3%;新加坡病例 238,死亡病例 33,死亡率 13.9%。由以上数据可知,中国大陆地区的死亡率是最低的,与其他地区相比,中国大陆地区采取了中西医结合的治疗方法。由于当时西医的影响力占主导地位,采用中医药治疗的只是少数医院。到后期,北京半数以上医院结合使用了中药,死亡率明显降低。小汤

山医院全面采用了中西医结合治疗方法, 收治 680 人, 死亡率只有 1.2%。

中医药在防治 SARS 中的作用有目共睹, 为国际社会所认可^[20-22]。因此, 此次 2019-nCoV 的疫情将会再次证明中医药将会在降低发病、减少致死率、减少副作用和提高治愈率方面发挥重要的作用。

2.3.2 中医药对疫病的治疗效果 在我国 2 000 多年疫病的中医药治疗的历史长河中, 临床用药及组方众多, 在《黄帝内经》《伤寒论》《肘后备急方》《千金方》《外台秘要》《丹溪心法·温疫证治》《温病条辨》等中医药著作中有大量的治法和药物记载^[23-24], 总体采用汗、和、清、温、补治法。其中以含挥发性成分中药及其方剂为主, 对疫病的预防、治疗发挥了重要的作用。具挥发性成分的中药多为解表、清热解毒、化湿、温里、理气、活血化瘀药, 辛散上浮, 多归肺经, 具有发散风寒、清热解毒、芳香辟秽和活血化瘀的作用^[25-27]。2019-nCoV 感染发生在冬、春季节, 作为疫戾之气夹杂寒湿致病, 当以疫病立法^[28]。①医学观察期或预防期: 临床表现为乏力伴胃肠不适, 可采用藿香正气方、金花清感颗粒、连花清瘟颗粒、疏风解毒颗粒、防风通圣丸治疗。②初期表现出发寒湿郁肺: 风寒湿疫毒, 从口鼻而入, 首先犯肺特点, 极其符合风寒邪气束肺致病特征, 卫气同病, 临床表现为恶寒发热或无热, 干咳, 咽干, 倦怠乏力, 胸闷, 脘痞或呕, 便溏。舌质淡或淡红, 苔白腻, 脉濡。可采用苍术、陈皮、厚朴、藿香、草果、生麻黄、羌活、生姜和槟榔等芳香辛散之品, 以“汗”“和”“清”法治疗; 处方可用清气饮, 或银翘散合三仁汤, 或银翘散合藿朴夏苓汤。气分证, 湿重于热者, 选用达原饮、雷氏宣透膜原法、雷氏芳香化浊法; 湿热并重者, 选用蒿芩清胆汤、甘露消毒丹、王氏连朴饮、菖蒲郁金汤等; 热重于湿者, 选用白虎加苍术汤, 中成药有双黄连注射剂、小柴胡注射剂、鱼腥草注射剂等。③中期按营分证出现疫毒闭肺: 临床表现为身热不退或往来寒热, 咳嗽痰少, 或有黄痰, 腹胀便秘; 胸闷气促, 咳嗽喘憋, 动则气喘; 舌质红, 苔黄腻或黄燥, 脉滑数。有杏仁、生石膏、瓜蒌、生大黄、生炙麻黄、葶苈子、桃仁、草果、槟榔、苍术等中药, 采用“清”法治疗, 处方可选用清营汤、犀角地黄汤; 中成药有喜炎平注射剂、血必净注射剂等。④重症期为内闭外脱化源欲绝者: 临床表现为呼吸困难、动辄气喘或需要辅助通气, 伴神昏, 烦躁,

汗出肢冷, 舌质紫暗, 苔厚腻或燥, 肪浮大无根。用人参、黑顺片、山茱萸等中药, 采用“温”“补”法治疗, 处方有生脉散、参附汤, 送服苏合香丸或安宫牛黄丸; 中成药有血必净注射剂、参附注射剂、生脉注射剂等。⑤恢复期肺脾气虚: 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。可采用法半夏、陈皮、党参、炙黄芪、茯苓、藿香、砂仁等中药, 以“补”法治疗, 处方可用补中益气汤加减。

综上可知, 挥发性中药在中医治疗疫病中发挥了“祛邪固户”的重要作用, 在吴鞠通《温病条辨》中使用较广, 包括荆芥穗、藿香、郁金、鱼腥草、金银花、桑叶、菊花、香豆豉、淡豆豉、荷叶、石菖蒲、麝香、冰片、雄黄、木香、青木香、公丁香、母丁香、薄荷、乳香、没药、香薷、白蔻仁、紫苏叶、白芷、桂枝、小茴香、降香、沉香、安息香、艾叶、川椒、草果、吴茱萸、青蒿、香附、大茴香、肉桂、高良姜、砂仁、香粳米等 40 余味, 可组成 80 余首处方用于温疫的治疗, 具有开发抗冠状病毒药物的前景。

因此, 2 000 多年的中医药临床治疗史已证明含挥发性中药及组方对病毒引起的疫病有重大的作用, 但至今却没有研究出抗冠状病毒的组分中药, 更没有在 SARS 已积累经验的基础上形成中医药治疗新时期疫病的一套新的理论和方法体系。由于冠状病毒变异性强, 所致疫病因时、因地、因气候季节变化, 中医过分强调人的“正气”作用, 没有从万变之中的中药找到不变的中药成分部位来组成抗冠状病毒的药物, 若将中医药超分子“气析”理论引入可使这一问题得到很好的解决。

2.4 中西医结合的生物超分子化学研究组分中药之路

中药、人体与冠状病毒都是自然界生物超分子的聚集体, 按生物超分子“印迹模板”有序作用^[29-30]。超分子“印迹模板”概念是化学上的分子结构概念, 是“在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物”, 对药物成分来说既是其分子结构的活性空间结构, 也可以说是活性原子团的空间排列点阵; 对于人体来说是其经络脏腑器官的内子内部结构; 对于冠状病毒来说是其在人体内基因表达所产生毒性生化产物的分子内部结构; 三者应存在“印迹模板”相互制约规律, 尽管这种成分、基因和致病形式因时因地变化, 但中药成分部位-冠状病毒基因表达-

人体疫病的“印迹模板”相对应的制约规律稳定，可被组分中药成分部位，特别是挥发性成分及其组方改正、阻断。

中药与人体的经络脏腑的超分子“气析”作用规律已得到阐明，这是认识 and 解决问题的基础^[31]。中药是按超分子主客体“印迹模板”自然生长的巨复超分子体，各成分结构特征可用物芯指数表征，受遗传、气候环境影响，存在变与不变的内在规律；冠状病毒以及变异产生的 2019-nCoV 与中药和人体一样，是自然界生物超分子体，按生物超分子“印迹模板”对人体作用，受遗传、气候环境影响，存在变与不变的规律；因此，中药-2019-nCoV-人体三者均按生物超分子“印迹模板”产生作用，理论上存在相似“印迹模板”，并受遗传、气候环境影响，相互呼应，存在变与不变的规律；但三者的生物超分子作用的“印迹模板”遵循成分数或病毒基因表达方式、成分含量或病毒基因含量、信息量或基因表达信息量会产生变化，俗称“三变”；而物芯指数、指纹图谱总量一阶矩、信息熵稳定，亦“印迹模板”特征稳定，俗称“三不变”的规律，其中中药的挥发性成分的相对分子质量小，受遗传、气候环境影响大，具擅变性，同时挥发性成分归肺经，临床上长期证明其具有治疗疫病的作用，同时冠状病毒不耐乙醇、乙醚、氯仿等有机溶媒，现对抗冠状病毒有作用的药物结构较为简单，因此挥发性部位及其制剂的组分中药具有开发为抗 2019-nCoV 药物的潜在价值，实现以变对变，以不变对不变的抗 2019-nCoV 药物研究目标。

前期对大批次的鱼腥草和金（山）银花的挥发性成分的随时、随域的成分、药理作用进行了研究，发现符合“三变”和“三不变”规律，其挥发性成分和组方可用于 2019-nCoV 药物的快速开发。

3 结语

抗 2019-nCoV 药物的研究只要抓住了生物超分子“印迹模板”“气析”作用的抗冠状病毒药物及产品研制的要点，就能建立起以中药有效成分（部位）为稳定整体，各成分变化的组分药物来抗击冠状病毒基因变、作用方式变而作用部位不变的疫病，实现抗冠状病毒药物研究由单成分不变向有效部位整体物芯指数不变的药物研究转变的目标，改变目前抗病毒药物研究被动的局面。

参考文献

[1] 孙淑芳, 王媛媛, 刘陆世, 等. 冠状病毒概述 [J]. 中国

动物检疫, 2013, 30(6): 68-71.

- [2] 王欢, 丁锐, 廖瑛. 冠状病毒入胞途径的研究进展 [J]. 病毒学报, 2019, 35(6): 964-971.
- [3] 谢春芳, 于瑞嵩, 董世娟, 等. 冠状病毒感染调控细胞凋亡机制研究进展 [J/OL]. 微生物学通报 [2020-02-02]. <https://doi.org/10.13344/j.microbiol.china.190311>.
- [4] 李广兴, 潘龙. 冠状病毒基因组结构和相关蛋白研究进展 [J]. 东北农业大学学报, 2013, 44(9): 149-154.
- [5] 新型冠状病毒侵入宿主细胞机制研究获进展 [J]. 微生物学通报, 2013, 40(8): 1486.
- [6] 田国保, 董建平, 张璐, 等. 新型冠状病毒感染研究进展 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(4): 126-128.
- [7] 杨扬, 谭文杰. 冠状病毒载体研究进展 [J]. 病毒学报, 2012, 28(3): 297-302.
- [8] 易波, 曹明华. SARS 流行病学及预防控制研究进展 [J]. 海峡预防医学杂志, 2008, 14(1): 30-32.
- [9] Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *New Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [10] Phelan A L, Katz R, Gostin L O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance [J]. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1097.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [12] Chan J F, Yuan S, Kok K H, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [13] Wang C, Horby P W, Hayden F G, *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- [14] 龙厚玉, 严有望. SARS 疫苗的研究现状和挑战 [J]. 预防医学论坛, 2007, 13(1): 56-59.
- [15] 陈执中. 新型冠状病毒及其防治药物研究进展 [J]. 食品与药品, 2014, 16(2): 147-149.
- [16] 牛培华, 谭文杰. 中东呼吸综合征抗病毒治疗研究进展 [J]. 病毒学报, 2018, 34(5): 599-605.
- [17] 陈顺达, 杨洋, 郭洁茹. 中东呼吸综合征治疗药物研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(9): 586-590.
- [18] 孙国根. 我国研发出抗 MERS 病毒药物 [N]. 健康报, 2015-06-16(002).
- [19] 邓杨梅, 张水娟, 陈季强, 等. 可用于 SARS 治疗的抗

- 病毒药物 [J]. 世界临床药物, 2005, 26(1): 11-15.
- [20] Leung P C. The efficacy of Chinese medicine for SARS: A review of Chinese publications after the crisis [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(4): 575-581.
- [21] 李致重. SARS 防治的中医理性之思 [J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10): 799-802.
- [22] 易文龙. 双黄连、鱼腥草、大蒜新素注射液抗鼠冠状病毒 MHV-3 效应的体内外实验研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [23] 鲁晏武, 孟庆海, 陈仁寿, 等. 治疗疫病内服方剂用药规律数据挖掘 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1490-1492.
- [24] 张稚鲲. 疫病(急性传染性疾病)古今用药特点及配伍规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [25] 周铭心. 从五运六气辨识与防治新型冠状病毒感染所致肺炎 [J/OL]. 中医学报 [2020-02-02]. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2020.02.000>.
- [26] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J/OL]. 中医杂志 [2020-02-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>.
- [27] 孙立. 抗戾饮对呼吸道冠状病毒感染模型影响的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [28] 靳英辉, 蔡林, 程真顺, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版) [J/OL]. 解放军医学杂志 [2020-02-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1056.r.20200201.1338.003.html>.
- [29] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 超分子“印迹模板”(药素)特征的中药药理学研究方法探索 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4313-4318.
- [30] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [31] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.