

• 抗新冠肺炎专栏 •

中药防治细胞因子风暴的研究进展

尹明星, 曹 艳, 施春阳, 王文清, 方建国*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘要: 细胞因子风暴是机体对外界刺激产生的一种过激免疫反应, 其发病机制复杂、疾病进展迅速、死亡率高。在此次新型冠状病毒肺炎 (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, 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版)》亦给出了中医药治疗方案。从细胞因子风暴的源头、过程、危害出发, 综述了中药在抗原清除、免疫调节、组织保护等方面的药理作用, 探讨了中西医结合临床治疗多种肺炎的优势, 阐明了中药对防治细胞因子风暴的贡献, 为临床治疗提供有价值的用药指导。

关键词: 细胞因子风暴; 新型冠状病毒肺炎; 免疫过激; 免疫调节; 中西医结合治疗

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)05-1089-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.001

Research progress on prevention and treatment of cytokine storm with traditional Chinese medicine

YIN Ming-xing, CAO Yan, SHI Chun-yang, WANG Wen-qing, FANG Jian-guo

Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Cytokine storm is an excessive immune process when the body is stimulated. The disease progresses rapidly with a high mortality and complicated pathogenesis. In the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the rapid deterioration of the condition of patient is closely related to the outbreak of cytokine storm in the body. The sixth edition of *Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia* also provides a traditional Chinese medicine treatment plan. This paper reviewed the pharmacological effects of traditional Chinese medicine in antigen clearance, immune modulation and tissue protection based on the source, process and harm of cytokine storm. Furthermore, traditional Chinese medicine is contributive in prevention and treatment of cytokine storm, which can provide valuable medication guidance for the treatment combining traditional Chinese and Western medicine in clinic.

Key words: cytokine storm; coronavirus disease 2019 (COVID-19); excessive immunity; immune modulation; integrated traditional Chinese and Western medicine treatment

2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染的肺炎患者, 随着疫情的蔓延, 我国其他地区及境外也相继发现了此类病例。世界卫生组织将此次疾病命名为 COVID-19, 该病以发热、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

碍及多器官功能衰竭 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等^[1]。值得警惕的是, 部分患者早期病情较轻, 后期突然加重, 最终死亡于 MODS, 病情加重的原因主要是细胞因子风暴 (cytokine storm)^[2]。

细胞因子风暴又称细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome)、细胞因子瀑布、高细胞因子血症, 是机体对于外界刺激产生的一种过激免疫反应, 呈现高炎症反应状态, 最初由 Ferrara 等^[3]于 1993 年提出。在这种过激免疫反应中, 细

收稿日期: 2020-02-17

作者简介: 尹明星 (1992—), 男, 湖北襄阳人, 硕士, 研究方向为药剂学。E-mail: mingxingyin@outlook.com

*通信作者 方建国, 男, 医学博士, 博士生导师, 主任药师, 研究方向为中西医结合药理学。Tel: (027)83649095 E-mail: fg3560@sina.com

胞因子与白细胞（中性粒细胞、单核-巨噬细胞等）通过特定的正反馈调节机制，使得多种细胞因子在组织、器官中的水平不受控地升高，最终引发 ARDS、MODS，甚至死亡^[4-7]。

细胞因子风暴的发病机制复杂、疾病进展迅速、死亡率高，不仅发生于此次 COVID-19，亦发生于其他诸多感染/非感染性疾病，如流感、SARS、登革热、多发性硬化症、胰腺炎等^[3-7]。日前公布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）》（以下简称《诊疗方案》）指出，对于重型、危重型病例的治疗，主要有呼吸支持、循环支持、康复者血浆治疗，必要时酌情使用糖皮质激素，可使用血必净和肠道微生态调节剂，高炎症反应的危重患者即体内存在细胞因子风暴的患者，有条件的可考虑使用血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等体外血液净化技术^[1]。

《诊疗方案》同样强调了 COVID-19 的中医治疗^[1]。因细胞因子风暴发病前征兆少，发病后救治难度大，且后果严重，对其防治应以早期干预为主，中医药在此方面有着独特的优势。中药作用靶点广泛，在细胞因子风暴的发生、进展、转归阶段均有一定的效果。本文拟从抗原清除、免疫调节、组织保护 3 个方面综述中药防治细胞因子风暴的药理作用，并从中西医结合治疗的指标探讨中医药防治细胞因子风暴的临床有效性，归纳总结药物的使用，为中药防治细胞因子风暴提供必要的科学依据。

1 中药防治细胞因子风暴的药理作用

细胞因子风暴起源于抗原刺激，实质为免疫紊乱，后果是组织损伤。中药针对上述各个环节均有药理作用，包括对抗原的清除，如抗菌、抗病毒、中和/破坏内毒素等；对免疫系统的调节，如上调调节性 T 细胞（Treg）、促进白细胞介素-10（IL-10）分泌、下调肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、抑制炎症信号通路等；对组织器官的保护，如抗氧化应激和对呼吸、消化、循环系统的保护等。本文对中药防治细胞因子风暴的药理作用进行论述。

1.1 清除抗原

作为一种过激免疫反应，细胞因子风暴的源头是抗原。清除抗原有助于从根本上遏制细胞因子风暴的发生。对于感染性疾病，针对感染源（细菌、病毒、真菌等）施以相应药物（抗生素、抗病毒药物、抗真菌药物）是主要的治疗策略。中药作用机

制复杂，部分组分具备一定程度的抗菌、抗病毒效果，有助于从源头阻止细胞因子风暴的发生。

周雪梦等^[8]通过建立 H9N2 禽流感病毒感染的小鼠模型，以肺指数抑制率、生命保护率和肺病毒滴度为主要指标，评价了清开灵口服液和双黄连口服液在体内的抗病毒药效。结果显示，2 种药物均能显著抑制 H9N2 病毒感染的小鼠肺实质病变，与利巴韦林对照组相比显著提高小鼠存活率、降低肺部病毒滴度。

细菌内毒素可通过激活 Toll 样受体 4，上调多种细胞因子水平，进而诱导细胞因子风暴^[3-4]。因此，清除/中和细菌内毒素，对遏制细胞因子风暴具有积极作用。黄连解毒汤是治疗急性感染性疾病的有效药物，戴锡珍等^[9]通过实验揭示了其作用机制。电镜观察发现，黄连解毒汤提取液能直接破坏细菌内毒素结构，具有中和内毒素效果。方建国等^[10]研究发现，板蓝根及其化学部位具有广泛的体内外抗内毒素活性，不仅能够直接中和、降解内毒素，亦能在体内拮抗内毒素引发的弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）、抑制内毒素引起的发热，对内毒素致死性攻击具有显著的保护效应。

1.2 免疫调节

各类免疫细胞及细胞因子在促进疾病进展、消除感染、诱导局部及全身炎症反应、抑制过激免疫反应、促进组织再生修复等方面呈现复杂的交叉作用，同时维持着机体促炎-抗炎网络的平衡。细胞因子风暴的产生与外界刺激打破了这一平衡有关，使得机体走向失控的高炎症反应状态，最终引发严重的器官损伤，甚至死亡。因此，防治细胞因子风暴的核心在于对免疫功能的调节。本文分别从免疫细胞、细胞因子、化学因子、信号通路 4 个方面论述中药的免疫调节作用。

1.2.1 中药对免疫细胞组成和功能的调节 免疫细胞是产生各类细胞因子的主体。一些中药及其活性成分具有调节免疫细胞的组成、分化、活化、分泌、杀伤等功能，进而抑制炎症进展，防止细胞因子风暴的发生。

陈豪等^[11]研究了射干麻黄汤对大鼠肺部炎症的影响。结果表明，射干麻黄汤呈剂量依赖性增加血液中 CD4⁺CD25⁺、CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞所占比例，有效抑制肺部炎症进展。Chen 等^[12]研究了血必净注射液对 Treg 和辅助性 T 细胞 17（Th17）

分化的影响。结果显示,多菌脓毒血症模型小鼠给予 18 mL/kg 的血必净注射液治疗后,分泌 IL-10 的 Treg 细胞数量显著增加,促进炎症进展的 Th17 细胞数量回归正常,血液中 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低,治疗小鼠未发生细胞因子风暴。

白藜芦醇(resveratrol)是一种非黄酮类多酚化合物,存在于多种植物及中药中。Rieder 等^[13]研究了白藜芦醇的免疫调节作用。实验使用葡萄球菌肠毒素 B(staphylococcal enterotoxin B, SEB)诱导的小鼠肺损伤模型。模型小鼠在给予白藜芦醇治疗后,血管通透性、炎症反应程度均有所降低。进一步机制研究发现,白藜芦醇能够上调机体 CD11b⁺Gr1⁺髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),上调的 MDSCs 可进一步抑制 T 细胞活化,抑制炎症因子分泌,预防 SEB 诱导的小鼠肺部炎症及细胞因子风暴。

由此可见,中药可以下调促进炎症免疫细胞(如 Th17 细胞)水平,同时上调抑制炎症免疫细胞(如 Treg、MDSC)水平,促进抑制炎症细胞因子(如 IL-10)的分泌,进而平衡过激的免疫反应^[12-13]。

1.2.2 中药对各类细胞因子的系统调节 在细胞因子风暴中,多种促进炎症的细胞因子表现出重要作用,如干扰素(interferon, IFN)、IL、趋化因子(chemokine)、集落刺激因子(colony-stimulating factors, CSF)、TNF 等,其中 TNF 被认为是细胞因子风暴的核心^[2]。中药对多种细胞因子具有较强的宏观调节作用。

郝钰课题组^[14-16]研究了加味宣肺透解剂和宣肺透解剂对流感病毒感染小鼠血清及肺组织中细胞因子的影响。结果表明,在给予加味宣肺透解剂治疗后,小鼠血清中 IL-2、IFN- γ 水平显著升高, TNF- α 、IL-6 水平显著降低;肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达水平显著降低。在给予宣肺透解剂治疗后,小鼠血清中促炎细胞因子 IL-1、TNF- α 水平显著降低,抗炎细胞因子 IL-10 水平显著升高。

萧伟课题组^[17-18]研究了热毒宁注射液对细胞因子的影响。在甲型 H1N1 病毒感染的肺炎小鼠模型中,注射热毒宁注射液小鼠的存活率、存活时间、肺组织 IFN- γ 水平相比于对照小鼠显著提高,肺组织中 IL-6 和 TNF- α 水平显著降低。在脂多糖(LPS)诱导的大鼠急性肺损伤模型中,热毒宁注射液和对

照药物地塞米松注射液均能够显著降低肺组织内 IL-1 β 、TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 等细胞因子水平,逆转细胞因子风暴。

马志胜等^[19]研究了复方丹参注射液和生脉注射液对大鼠全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的作用及机制。大鼠分别注射生理盐水、复方丹参注射液(5 mL/kg)、生脉注射液(5 mL/kg)后,统一 ip LPS(1 mg/kg),诱导 SIRS。结果表明,2 种中药注射液均能有效预防 SIRS 的发生,降低血清中 TNF- α 和 IL-6 水平,保护内脏器官,明显提高大鼠存活率。

Zhu 等^[20]研究了羌活汤体内对抗 H1N1 病毒诱导的细胞因子风暴的影响。结果表明,羌活汤在体内能显著抑制 IFN- γ 、IL-6、TNF- α 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等细胞因子的产生,且呈现出明显的剂量依赖性。羌活汤可有效抑制细胞因子风暴的产生,显著提高小鼠存活率。Sordillo 等^[21]研究发现,姜黄素可以通过抑制 IL-1 家族、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的释放,从而阻止细胞因子风暴在埃博拉病毒感染者中的发生,降低疾病死亡率。

上述中药对细胞因子的调节呈现系统性,共同特点是降低血液和组织中促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)水平。TNF- α 是细胞因子风暴的核心炎症因子,能够促进多种免疫细胞分化、分泌、杀伤功能,是引起其他细胞因子水平上升和组织损伤的核心。中药对 TNF- α 等促炎细胞因子水平的下调作用对防治细胞因子风暴的发生、进展具有重要意义。

1.2.3 中药对炎症相关化学因子的调节 许多化学因子如活性氧(ROS)、一氧化氮(NO)、前列腺素(PG)等在炎症过程中发挥着重要的调节作用,特别是 ROS 被认为是造成组织器官损伤的重要因子。Tang 等^[22]报道,槲皮素和槲皮苷能够抑制 NO 和 ROS 的产生,以抑制 LPS 诱导的炎症。Gao 等^[23]研究了丹红注射液对抗 LPS 诱导的 SIRS 作用机制。结果显示,丹红注射液可以降低血清中的 20 种细胞因子水平,包括 IL-6、TNF- α 、MCP-1 等,同时,化学因子 NO、前列腺素 E₂(PGE₂)等水平亦显著降低, SIRS 模型大鼠症状得到显著改善。中药下调促进炎症进展的化学因子可进一步阻止细胞因子风暴相关的组织损伤。

1.2.4 中药对炎症相关信号通路的调节 炎症的发生、进展与信号通路密切相关,一些中药及其活性

成分可影响炎症相关信号通路,继而防止细胞因子风暴的产生。

Alghetaa 等^[24]研究了白藜芦醇对炎症相关信号通路的影响。实验采用 SEB 诱导的小鼠急性肺损伤模型。结果显示,注射了白藜芦醇的小鼠,血液和肺脏中转化生长因子- β (TGF- β) 水平显著下降,同时肺脏中 miR-193a 基因表达下调,进而抑制 TGF- β 和 Death receptor-6 信号通路,促进抗炎相关信号通路,保护小鼠肺组织。Rieder 等^[13]报道,白藜芦醇可上调 NAD-依赖性去乙酰化酶 (SIRT1) 和下调核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路起到抗炎作用,从而有效保护肺组织。

Liu 等^[25]报道,参附注射液可抑制内毒素休克大鼠肺部炎症,有效缓解急性肺损伤,同时降低血液中 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子水平,防止细胞因子风暴的发生。参附注射液通过抑制 HMGB1-NF- κ B 信号通路,从而阻断肺部炎症反应。参附注射液为《诊疗方案》中医治疗危重型患者的推荐中成药,其作用效果具有科学依据。

1.3 组织保护

细胞因子风暴导致疾病进展迅速、死亡率高,多引起严重的组织损伤,如 ARDS、DIC、MODS 等。对于组织器官的保护在提高愈后状态、降低死亡率等方面具有重要意义。

李猛等^[26-27]报道,扶正解毒化痰颗粒对克雷伯杆菌肺炎所致多器官损伤小鼠的肺组织具有保护作用,其机制可能与调节促炎/抗炎细胞因子网络平衡有关。王惠娴等^[28]发现,加減银翘散可以减缓肺肠炎症性病变,改善肠黏膜免疫功能,具有器官保护作用。马月霞等^[29]报道了血必净注射液对甲型 H1N1 病毒感染重症肺炎小鼠的脏器保护作用。血必净注射液可减轻小鼠肺部炎症细胞浸润、水肿、瘀血、出血等病理改变,虽然对病毒无直接抑制作用,但该药物可通过脏器保护提高小鼠的存活率。

血必净注射液为《诊疗方案》中推荐使用的中成药,用于 COVID-19 重型、危重型患者治疗。中药对组织器官的保护作用在对抗细胞因子风暴产生严重不良后果方面受到认可。

2 中药防治细胞因子风暴的临床研究

中药作用广泛,靶点多元,对于系统性疾病调理具有独到优势。某些感染性疾病在西医治疗的基础上联合中医药治疗,能够显著改善患者临床指标,避免细胞因子风暴等急性不良事件发生,提高患者

治愈率。

高亚东^[30]使用儿童型双黄连口服液联合重组人干扰素 α -2b 治疗小儿病毒性肺炎,并观察其临床疗效。联用了双黄连口服液的中西医结合治疗组在退热时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间等指标上显著优于仅使用重组人干扰素 α -2b 治疗的常规治疗组。

孟向阳^[31]使用自拟汤剂(处方药味为黄芩、金银花、连翘、山羊角、熊胆粉、生地黄、山茱萸、肉桂、青蒿、郁金)联合阿米卡星治疗重症肺炎。相比于单用阿米卡星,中西医结合治疗患者 CD3⁺CD4⁺T 细胞水平显著升高,CD8⁺T 细胞水平显著降低,同时 IL-6、C-反应蛋白 (CRP)、TNF- α 等因子水平显著下降。结果表明,自拟中药汤剂联合阿米卡星可明显改善患者免疫功能,减轻炎症反应,疗效显著。

余峰等^[32]以麻杏石甘汤为主药治疗合并 SIRS 的小儿肺炎。所有患儿以常规治疗为基础,部分患儿施以麻杏石甘汤为主药的中医辨证治疗,并于 5 d 后观察所有患儿的常规及肺部体征,分析血象变化。结果表明,中西医结合治疗的患儿发热、咳嗽、咯痰等症状评分的改善显著优于常规治疗组,血清中 IL-6、IL-8 等细胞因子显著低于常规治疗组。合并 SIRS 的肺炎患儿在常规治疗基础上加用清热解毒、宣肺化痰等中药,在改善临床症状、防止炎症因子风暴发生等方面均有显著性优势。

吕肖肖等^[33]观察了岗藿抗感汤联合奥司他韦治疗病毒性肺炎的临床疗效。中西医结合治疗组相比于单纯奥司他韦治疗组,患者的退热时间明显缩短,血液中 IL-6、TNF- α 等细胞因子水平明显下降,IL-10 和 IFN- γ 等细胞因子水平明显升高。研究结果表明,岗藿抗感汤可通过调节免疫反应,辅助抗病毒治疗,提高患者临床疗效。

田有忠等^[34]研究了清瘟败毒饮/痰热清注射液结合西医常规疗法治疗甲型 H1N1 病毒性肺炎的临床疗效。相比于西医常规治疗组,中西医结合治疗组 TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP 等因子水平显著降低,IL-10 水平显著升高。中西医结合治疗可显著减轻机体炎症反应,改善患者症状,提高疾病治疗有效率。

刘新艳^[35]研究了丹红注射液对慢性阻塞性肺炎急性加重期患者氧化应激、炎症因子及肺功能的影响。结果显示,在常规治疗的基础上,丹红注射液的

使用可以显著改善患者各项氧化应激指标,包括降低过氧化脂质,升高谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶等。同时,使用丹红注射液患者的各项炎症因子(IL-6、TNF- α 、CRP)水平显著降低,肺脏功能得到明显改善,显示出丹红注射液较好的脏器保护作用。

刘琳等^[36]采用回顾性队列研究了血必净注射液对凝血功能和炎症因子变化的影响。该团队以苏州市立医院 2015 年 3 月至 2017 年 3 月收治的重症肺感染患者为研究对象,分析使用血必净和未使用血必净患者在第 10 天凝血功能相关指标。结果显示,在常规治疗的基础上,使用血必净的患者血液高凝状态有明显改善,同时血液炎症因子水平显著降低。

由上述临床研究案例可见,相比于纯西医治疗,中西医结合治疗在临床指标、治愈率等方面有显著

性优势,患者发热、咳嗽等症状明显改善,血液中 TNF- α 、IL-6 等细胞因子水平显著降低,机体高炎症状态得到控制,未发生细胞因子风暴。相比于纯西医治疗对照组,中西医结合治疗组的临床优势实质上归功于中医药的使用。中医药在免疫调节、器官保护等方面的作用有利于患者康复,避免细胞因子风暴等急性不良事件的发生。事实上,在这次 COVID-19 疫情中,中医药参与救治的临床医院重症发生率、死亡率均有明显改善,中西医结合治疗凸显出极大的价值。

与防治细胞因子风暴相关的中成药见表 1。经统计,表 1 列出的 20 种防治细胞因子风暴相关的中药方剂中,出现频率最高的 9 味药依次为连翘(8 次)、金银花(7 次)、黄芩(7 次)、栀子(4 次)、

表 1 与细胞因子风暴防治相关的中成药

Table 1 Summary of Chinese patent medicines related to cytokine storm prevention and treatment

名称	药味	功能	参考文献
清开灵口服液	胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩苷、金银花	清热解毒、镇静安神	8
双黄连口服液	金银花、黄芩、连翘	疏风解表、清热解毒	8,30
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	泻火解毒	9
射干麻黄汤	射干、麻黄、生姜、细辛、紫菀、款冬花、大枣、半夏、五味子、甘草	温肺化饮、下气祛痰	11
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归	化瘀解毒	12,29,36
加味宣肺透解剂	薄荷、黄连、荆芥、瓜蒌、青红藤	宣肺透解	14-15
宣肺透解剂	炙麻黄、荆芥、连翘	宣肺透解	16
热毒宁注射液	青蒿、金银花、栀子	清热、疏风、解毒	17-18
复方丹参注射液	丹参、降香	活血化瘀、通脉养心	19
生脉注射液	红参、麦冬、五味子	益气养阴、复脉固脱	19
羌活汤	羌活、大青叶、鸭跖草、板蓝根	祛风解表、清热解毒	20
丹红注射液	丹参、红花	活血化瘀、通脉舒络	23,35
参附注射液	红参、黑顺片	回阳救逆、益气固脱	25
扶正解毒化瘀颗粒	黄芩、连翘、漏芦、赤芍、瓜蒌、败酱草、薏苡仁、西洋参	扶正、解毒、化瘀	26-27
加减银翘散	银花、连翘、野菊花、藿香、苍术、茯苓、杏仁、生地、丹皮、甘草	畅肺、导痰、透发	28
孟向阳自拟方	黄芩、金银花、连翘、山羊角、熊胆粉、生地黄、山茱萸、肉桂、青蒿、郁金	宣肺化痰、清热解毒	31
麻杏石甘汤	麻黄、杏仁、甘草、石膏	辛凉宣泄、清肺平喘	32
岗藿抗感汤	岗梅根、广藿香、羌活、苍术、荆芥、防风、柴胡、金银花、连翘、人工牛黄、桃仁、红花	祛风解表、利湿解毒	33
清瘟败毒饮	生地、黄连、黄芩、丹皮、石膏、栀子、甘草、竹叶、玄参、犀角、连翘、芍药、知母、桔梗	气血两清、清热解毒、凉血泻火	34
痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘	清热、化痰、解毒	34

黄连(3次)、甘草(3次)、荆芥(3次)、丹参(3次)、麻黄(3次)。其中清热解毒类中药连翘、金银花、黄芩、栀子具有重要地位。

3 结语与展望

当下, COVID-19 大肆流行, 部分患者特别是年轻、无基础疾病的患者, 早期病情较轻, 后期突然加重, 疾病的快速恶化与细胞因子风暴有关。西医治疗对重症患者强调“在对症治疗的基础上, 积极防治并发症, 治疗基础疾病, 预防继发感染, 及时进行器官功能支持”, 即“早发现, 早治疗”^[1], 对细胞因子风暴的治疗手段包括: 使用糖皮质激素等免疫抑制剂、注射抗细胞因子单克隆抗体、体外血液净化等。西医药靶点明确, 作用单一, 多为对症治疗, 面对细胞因子风暴这类起病机制复杂的疾病, 不能充分发挥其优势, 对于早期预防则没有明确方案。相比之下, 中医药靶点多元, 作用广泛, 多为系统性整体调节, 在复杂疾病的防治调理中体现出较高的价值。本文从细胞因子风暴的源头、过程、危害出发, 综述了中医药在抗原清除(抗菌、抗病毒、中和/破坏内毒素)、免疫调节(上调 Treg、促进 IL-10 分泌、下调 TNF- α 、抑制炎症信号通路)、组织保护(抗氧化应激和对呼吸、消化、循环系统的保护)等方面的药理作用, 评价了中西医结合治疗肺炎的临床疗效。

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。除藿香正气胶囊外, 其他 3 种中成药均有清热解毒之功效。此外, 华中科技大学同济医学院附属同济医院早期研发的清热解毒中药制剂金叶败毒颗粒治疗流行性感冒等疾病具有较好疗效, 有一定的社会认知度, 主要成分为金银花、大青叶、蒲公英等。相关临床试验研究“金叶败毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)有效性和安全性的随机、开放、平行对照临床试验”(ChiCTR2000029755)正在进行中。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, 避免系统性炎症即“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, 与西医治疗相辅相成, 协同提高感染性疾病的治愈率。笔者建议, 在 COVID-19 疾病疑似/

确诊初期, 给予一般治疗的同时, 应及早使用清热解毒等功效的中药, 以期提高患者治愈率, 降低重症发生率。

目前, 国内外有关中药防治细胞因子风暴的文献多使用已有中成药进行试验, 少数学者也研究了自拟方剂的疗效, 但尚未见到专用于细胞因子风暴防治的中药方剂报道。本文提及的血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、参附注射液、生脉注射液等为《诊疗方案》中治疗重型、危重型患者的推荐中成药, 在防治细胞因子风暴方面具有一定的科学依据和临床基础。本文得出的部分结论希望为后续研究提供参考, 特别是在拓宽现有中成药适应症、探索中药作用靶点和机制、研发预防/治疗性中药、拟定临床指南/专家共识等领域, 为中医药的发展贡献力量。

参考文献

- [1] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [S]. 2020.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [3] Rothman A L. Immunity to dengue virus: A tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 532-543.
- [4] Tisoncik J R, Korth M J, Simmons C P, *et al.* Into the eye of the cytokine storm [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1): 16-32.
- [5] 张海祥, 谢 鑫, 张科进, 等. 细胞因子风暴在流行性感冒病毒感染中的作用及防治研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(5): 556-559.
- [6] 安纪红. 感染与细胞因子风暴 [J]. *中华实验和临床感染病杂志*: 2013, 7(6): 925-926.
- [7] 张艳丽, 蒋澄宇. 细胞因子风暴: 急性呼吸窘迫综合征中的主宰生命之手 [J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 554-557.
- [8] 周雪梦, 陆春妮, 元文宝, 等. 清开灵和双黄连口服液体内抗禽流感病毒作用 [J]. *中草药*, 2011, 42(7): 1351-1356.
- [9] 戴锡珍, 高淑娟. “黄连解毒汤”体外抗内毒素作用的实验研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 5(5): 31-32.
- [10] 方建国, 汤 杰, 王文清, 等. 板蓝根抗内毒素活性部位的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40(17): 1299-1301.
- [11] 陈 豪, 陈军红, 沈旭波, 等. 射干麻黄汤对哮喘性肺炎大鼠肺部炎症反应及免疫反应的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(2): 317-323.
- [12] Chen X, Feng Y, Shen X, *et al.* Anti-sepsis protection of

- Xuebijing injection is mediated by differential regulation of pro- and anti-inflammatory Th17 and T regulatory cells in a murine model of polymicrobial sepsis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 211: 358-365.
- [13] Rieder S A, Nagarkatti P, Nagarkatti M. Multiple anti-inflammatory pathways triggered by resveratrol lead to amelioration of staphylococcal enterotoxin B-induced lung injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(6): 1244-1258.
- [14] 徐泊文, 郝 钰, 吴 珺, 等. 加味宣肺透解剂对流感病毒感染小鼠细胞因子的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2006(4): 320-322.
- [15] 徐泊文, 郝 钰, 吴 珺, 等. 加味宣肺透解剂对流感病毒感染小鼠肺组织中炎性细胞因子表达的影响 [J]. 中医药学刊, 2006(8): 1482-1484.
- [16] 郝 钰, 史利卿, 段丽颖, 等. 宣肺透解剂对流感病毒性肺炎小鼠肺部炎症及炎症相关细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(4): 198-201.
- [17] 王振中, 鲍琳琳, 孙 兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型H1N1流感病毒作用机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 90-93.
- [18] 常秀娟, 张 帅, 江益平, 等. 从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 236-239.
- [19] 马志胜, 沈文律. 中药丹参、生脉治疗全身炎症反应综合征的实验研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2005, 12(4): 395-398.
- [20] Zhu H, Huang H, Shi X, *et al.* Qiangzhi Decoction protects mice from influenza A pneumonia through inhibition of inflammatory cytokine storm [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(5): 376-383.
- [21] Sordillo P P, Helson L. Curcum in suppression of cytokine release and cytokine storm. a potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections [J]. *In Vivo*, 2015, 29: 1-4.
- [22] Tang J, Diao P, Shu X, *et al.* Quercetin and quercitrin attenuates the inflammatory response and oxidative stress in LPS-induced RAW264.7 cells: *In vitro* assessment and a theoretical model [J]. *BioMed Res Int Vol*, 2019, 7039802.
- [23] Gao L, Cui Y, Wang Q, *et al.* Amelioration of Danhong injection on the lipopolysaccharide-stimulated systemic acute inflammatory reaction via multi-target strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 772-782.
- [24] Alghetaa H, Mohammed A, Sultan M, *et al.* Resveratrol protects mice against SEB-induced acute lung injury and mortality by miR-193a modulation that targets TGF- β signaling [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 2644-2655.
- [25] Liu X, Ai F, Li H, *et al.* Anti-inflammatory effects of Shenfu injection against acute lung injury through inhibiting HMGB1-NF- κ B pathway in a rat model of endotoxin shock [J]. *Evid Based Compl Alt Med: Ecam*, 2019, 29: 9857683.
- [26] 李 猛, 王志梅, 徐红日, 等. 扶正解毒化瘀颗粒对多器官损伤小鼠肺组织的保护作用 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(4): 487-491.
- [27] 李 猛, 王志梅, 徐红日, 等. 扶正解毒化瘀颗粒对多器官损伤小鼠血清细胞因子的影响 [J]. 中国热带医学, 2019, 19(1): 43-47.
- [28] 王惠娴, 叶 毅, 徐培平, 等. 流感病毒感染对肺肠功能的损伤及中药干预作用 [J]. 热带病与寄生虫学, 2019, 17(3): 143-148.
- [29] 马月霞, 郭亚丽, 刘 建, 等. 血必净注射液干预甲型H1N1流感重症肺炎小鼠的疗效及机制研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(2): 243-246.
- [30] 高亚东. 双黄连口服液(仅适用于儿童)联合重组人干扰素 α -2b 治疗小儿病毒性肺炎 55 例 [J]. 医药导报, 2018, 37(S1): 10-12.
- [31] 孟向阳. 自拟中药汤剂联合阿米卡星对重症肺炎患者T淋巴细胞、细胞因子水平的影响 [J]. 北方药学, 2018, 15(10): 23-24.
- [32] 余 峰, 崔敏娴, 黄金城, 等. 中药协同治疗小儿肺炎合并全身炎症反应综合征的机制研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(5): 276-278.
- [33] 吕肖肖, 刘小虹, 刘建博, 等. 岗藿抗感汤联合达菲治疗病毒性肺炎的临床疗效观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(1): 16-21.
- [34] 田有忠, 王东雁, 刘守亮, 等. 清瘟败毒饮与痰热清注射液治疗甲型H1N1流感病毒性肺炎 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(2): 260-263.
- [35] 刘新艳. 丹红注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者氧化应激、炎症因子及肺功能的影响 [J]. 河北中医, 2019, 41(12): 1790-1794.
- [36] 刘 琳, 黄超发, 汪 浩, 等. 分析血必净用于治疗老年重症肺部感染对患者凝血机制及炎症因子的影响 [J]. 中外医疗, 2019, 38(30): 44-46.