

• 抗新冠肺炎专栏 •

基于新型冠状病毒感染防控需求，重视中药科学研究与应用

刘昌孝^{1,2,3,4*}, 王玉丽^{2,3,5}, 张洪兵^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4}, 黄鹤⁵, 张铁军^{2,3,4*}

1. 天津药物研究院 药物评价研究中心, 天津 300301

2. 天津药物研究院 现代中药研究中心, 天津 300301

3. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

4. 天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300301

5. 天津大学化工学院, 天津 300072

摘要: 进入新世纪的头 20 年, 2 次冠状病毒“光顾”中国, 现正处于疫情控制的关键时间, 中医药防控疫情的成绩显示了中医药和中西医结合的优势和贡献。鉴于冠状病毒感染后患者临床表现的复杂性以及对器官组织损伤和功能损伤, 甚至衰竭的多样性, 成为基于临床防治需求研究和应用中药的难题。在梳理中药方剂和单味药研究基础上, 从认识冠状病毒感染和致病性及其所致多器官功能障碍与衰竭的原因出发, 立足重视中药科学研究与应用, 讨论中药对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的治疗作用, 提出基于可能的“靶标”设计新药研发的框架, 通过感染的分子机制拓展新药研究思路。

关键词: 冠状病毒; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 中药; 器官损伤; 功能衰竭; 受体; 免疫; 研发策略

中图分类号: R183.3; R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)06-1361-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.001

Attach importance to research and development of Chinese materia medica based on prevention and control needs of SARS-CoV-2 infection

LIU Chang-xiao^{1,2,3,4}, WANG Yu-li^{2,3,5}, ZHANG Hong-bing^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, HUANG He⁵, ZHANG Tie-jun^{2,3,4}

1. Drug Evaluation and Research Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

2. Modern Chinese Medicine Research Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

4. Tianjin Binhai Research Center for Food and Drug Regulatory Science, Tianjin 300301, China

5. School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: In the first 20 years of the new century, two times of coronavirus “visiting” China has become a public health emergency, which has attracted great attention at home and abroad. At the critical time of epidemic prevention and control in SARS-CoV-2 infection, the excellent achievements of traditional Chinese medicine (TCM) show the advantages and contributions of TCM. In view of the complexity of the symptoms of patients with coronavirus infection, the diversity of organ and tissue damage and functional damage or failure, how to adapt to the needs of clinical prevention and treatment is not only a problem of modern medicine, but also a problem of TCM. In this review article, the authors combed the research of TCM prescription and single medicine after understanding the cause of coronavirus infection and pathogenicity and multiple organ dysfunction and failure caused by coronavirus. Based on the emphasis on the TCM scientific research and application, the TCM therapeutic effect on SARS-CoV-2 infection is discussed. The framework of new drug research and development based on possible “target” is proposed, and we put forward the ideas for researching new TCM products through the expanding molecular mechanism of infection.

Key words: coronavirus; SARS-CoV-2; Chinese materia medica; organ damage; functional failure; receptor; immunity; strategy of research and development

收稿日期: 2020-02-27

作者简介: 刘昌孝, 中国工程院院士, 研究员, 博士生导师, 从事药理学、药代动力学、药物评价、中药质量控制和生物医药发展战略研究。

*通信作者 刘昌孝 E-mail: liuchangxiao@163.com

张铁军 E-mail: zhangtj@tjipr.com

人类进入 21 世纪的头 20 年, 3 次冠状病毒疫情接连发生, 成为引起世界关注的国际公共卫生紧急事件。全党全国正在为战胜疫情, 采取多种途径严防严控, 奠定了控制疫情蔓延的基础, 也为应对疫情积累了经验。

我国古人对历史上发生的数以百次的瘟疫积累了一定的认识和丰富的防治经验, 如《伤寒论》《温病条辨》和《温疫论》等著作流芳百世。治病求因是原则, 辨证论治是辨证处方的根本。21 世纪头 20 年, 2 次冠状病毒“光顾”中国, 现正处于疫情控制的关键时期, 中医药防控疫情的成绩彰显了中医药和中西结合的优势和贡献。本文从对冠状病毒感染和致病性的认识和基于冠状病毒感染的临床需求为出发点, 认识冠状病毒所致多器官功能障碍与衰竭的原因, 关注中药在冠状病毒感染治疗中的作用, 立足重视中药科学研究与应用, 提出基于可能的“靶标”设计新药研发的框架, 通过病毒感染的分子机制拓展新药研究思路, 以为中药新药研究提供参考。

1 对冠状病毒感染和致病性的认识

严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 和 2019 年的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 均是对人有高致病性的冠状病毒。从文献报道可以看出, 我国研究人员已

经对 SARS-CoV-2 有所认识^[1-5], 病毒复制是指病毒粒入侵宿主细胞到最后细胞释放子代病毒粒的全过程, 大致可分为病毒的附着侵入 (attachment and entry)、内吞 (endocytosis)、脱壳 (uncoating)、膜融合 (membrane fusion)、翻译 (translation)、蛋白水解切割 (proteolysis cleavage)、复制 (replication)、转录 (transcription)、装配 (assembly)、膜重排 (membrane rearrangement)、去折叠 (uncruting) 和增殖病毒的释放 (release) 等复杂过程^[6] (图 1)。这类病毒在宿主细胞内的复制受多种宿主因素的调节, 并诱导其细胞结构和生理的剧烈变化。在冠状病毒感染期间, 关键信号通路的激活、调节抗病毒免疫应答的诱导, 并参与致病及患者功能损伤, 病毒感染致病机制和复杂的病毒-宿主相互作用等研究获得进展。感染人体的冠状病毒在体内进行病毒复制的过程中, 宿主细胞发生变化, 病毒感染激活各个重要信号通路, 出现如细胞应激反应、细胞自噬、细胞凋亡和天然免疫反应等。

病毒对机体的损伤可导致不同程度的以至危害生命的疾病发生。症状的出现是病毒感染后造成细胞损伤的累计结果。其感染机制一般认为冠状病毒的复制首先是病毒颗粒经受体介导吸附于敏感细胞膜上, 一些包膜上含有 HE 蛋白的冠状病毒则通过 HE 或 S 蛋白结合于细胞膜上的糖蛋白受体, 而不含 HE 蛋白的冠状病毒则以 S 蛋白直接结合细胞膜表面的特异糖

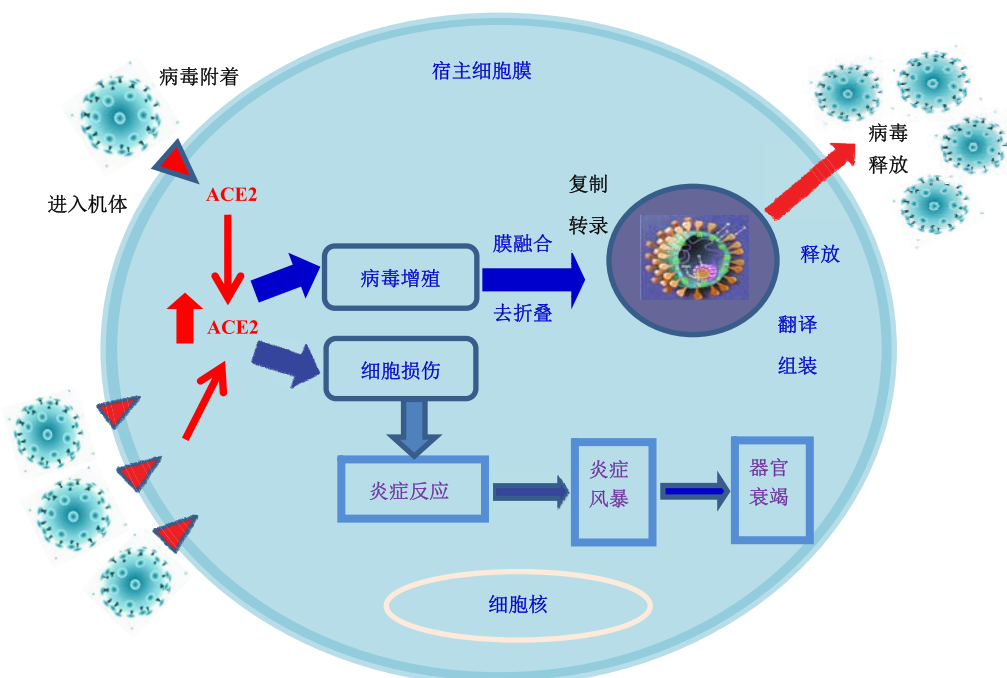


图 1 冠状病毒的吸附与侵入、脱壳及病毒成分的合成、装配与释放过程

Fig. 1 Adsorption, invasion and shelling of coronavirus and synthesis, assembly and release process of coronaviruses component

蛋白受体。而吸附在敏感细胞膜上的病毒颗粒通过膜融合或细胞内吞,病毒感染敏感细胞后经过 2~4 h 潜伏期后出现增殖,10~12 h 增殖感染后细胞出现病变。发病机制上,在自然条件下冠状病毒都是以呼吸道或肠道作为原发复制场所,并相继引起临床症状(发热、咳嗽、无力、困倦等)和病理生化变化,主要是上皮细胞(靶细胞)产生急性损伤性细胞感染,局部免疫反应引起分泌抗体。许多冠状病毒在宿主不显示亚临床感染。因此,冠状病毒的致病性不仅决定于病毒的生物学特性,也决定于宿主生理状态和免疫能力。

2 认识冠状病毒所致多器官功能障碍与衰竭

2.1 细胞因子风暴引起多脏器衰竭

2019 年, Cron 和 Behrens 出版的《细胞因子风暴综合征》专著指出,细胞因子风暴综合征(CSS)的遗传学被定义为许多风险等位基因导致 CD8 细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞使用的相关因子介导的细胞溶解途径的突变。高达 10% 的普通人群可能携带引发 CSS 风险的等位基因,并且 CSS 在世界各地得到越来越多的认可。各种传染性、风湿性和肿瘤疾病的诱因通常与 CSS 有关,所有研究人员和医生应确保及时和适当地了解 CSS^[6]。

Huang 等^[8]报道了 41 例被确诊为 SARS-CoV-2 感染患者的流行病学、临床试验和放射学特征以及治疗和临床结局研究。患者的初始血浆 IL-1 β 、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、碱性 FGF、GCSF、GM-CSF、IFN- γ 、IP10、MCP1、MIP1A、MIP1B、PDGF、TNF- α 和 VEGF 浓度均高于健康成年人。

世界非常关注 CSS 研究,至今已经发表相关论文超过 5 000 篇。CSS 是引发多脏器衰竭的重要原

因^[6-8]。CSS 引起多脏器衰竭可危及生命,其临床特点是全身性炎症和多器官功能衰竭(MOF)。它标志着一种不受控制和功能失调的免疫反应,并分泌大量的细胞因子。许多 CSS 的临床特征可以通过促炎细胞因子的作用来解释,如 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 和 IL-18。这些细胞因子在大多数 CSS 患者中表达上调,从表 1 可以看出,相当多的临床症状与免疫因子表达有关。由于感染不同,其细胞免疫因子不只表 1 中所列的这几种。而相当多临床症状与临床检查指标的变化有关(表 2)。

2.2 自由基所致多器官功能障碍与衰竭

自由基(free radicals)对人体的攻击首先是从细

表 1 关键细胞免疫因子与临床表现

Table 1 Key cellular immune factors and clinical manifestations

临床表现	IFN- γ	TNF	IL-1 β	IL-6	IL-18
发热	◎	◎	◎	◎	
造血功能降低	◎	◎	◎	◎	
噬红细胞综合征	◎				
巨噬细胞激活	◎				
弥漫性血管凝血	◎	◎			
血清白蛋白降低	◎				
精神萎靡		◎			
肝损伤		◎			◎
高脂血症		◎			
高铁蛋白血症		◎	◎		
急性蛋白尿			◎	◎	
贫血				◎	
NK 细胞功能不全				◎	◎

◎表达

◎expression

表 2 CSS 临床特征和检查指标特征

Table 2 Clinical characteristics and examination index characteristics of CSS

器官系统	临床特征	检查指标特征
一般表现	发热	CRP 高、血沉降低、可溶性 IL-2 受体
血液学	瘀血、紫斑、出血点、鼻衄、淋巴结病变	白细胞减少、贫血、血小板减少、噬红细胞、高铁蛋白血症
皮肤	皮疹、红皮病、浮肿	
呼吸系统	急性呼吸障碍、肺浸润	白细胞计数正常或偏低、淋巴细胞比例升高、中性粒细胞增多等
肾脏	身倦乏力、腰酸腿软、代谢性酸中毒、食欲降低、恶心、呕吐等	血尿素氮增高、肌酐升高、红细胞降低、血红蛋白降低、低血钾等
消化系统	咳血、直肠出血、肝肿大、脾肿大	转氨酶和胆红素升高、血清降低、三酰甘油升高
神经系统	精神状态改变、脑病昏迷	

胞膜开始的。细胞膜极易遭受自由基的攻击，一旦被自由基夺走电子，细胞膜就会失去弹性并丧失一切功能。更为严重的是自由基破坏基因的分子结构，导致基因突变，从而引起整个生命发生系统性混乱。已有文献资料^[9-16]证明病毒或其他化学物质所致心、肺、肝、肾损伤都与体内自由基产生过多或清除自由基能力下降有密切关系。自由基攻击细胞造成的伤害：一是氧化脂质使细胞膜流通性改变，养分无法进入细胞而死亡；二是攻击蛋白，令蛋白失去功能，或大分子断裂，引起病变；三是破坏 DNA，主要是造成 DNA 链的断裂或碱基的修改。DNA 链的断裂使之无法修复而突变。若长期遭受这样的伤害，会造成各种慢性疾病发生。与自由基有关的疾病发病率也呈加速上升的趋势。人类无法逃避自由基的包围和攻击，必须设法降低自由基的危害。

氧自由基可能参与心力衰竭的形成及发展。临床患者心衰时血浆过氧化脂质 (P-LPO)、红细胞过氧化脂质 (Ery-LPO)、血浆超氧化物歧化酶 (P-SOD)、红细胞超氧化物歧化酶 (Ery-SOD) 活性发生改变，冠心病心衰竭患者与正常对照者比较，冠心病心衰竭患者 LPO 明显升高，SOD 活性显著下降，在心衰竭纠正后，LPO 逐渐下降、SOD 显著回升。自由基是正常代谢的中间产物，使细胞中的多种物质发生氧化和损害生物膜。进而使蛋白质、核酸等大分子交联影响其正常功能。肝衰竭 (hepatic failure, HF) 是肝功能严重损害所致的危险临床症

候群，如黄疸迅速加深、进行性神志改变直至昏迷、临床有出血倾向和血清转氨酶升高等。

病毒性肺炎的共同发病损伤机制是病毒过度产生的自由基，如超氧阴离子 (superoxide anion, O_2^-)，一氧化氮自由基 (nitric oxide, $\bullet NO$) 及活性氧簇 (reactive oxygen/nitrogen species, ROS)，对肺组织造成损伤和水肿出血，导致肺功能丧失以致宿主死亡。病毒感染患者早期给予大剂量自由基分子清除剂 (如 SOD) 或氧自由基的生成酶，如黄嘌呤氧化酶抑制剂 (allopurinol) 和一氧化氮合酶 (NOS) 抑制剂 (L-NMMA 等)，以抑制自由基的过量产生，都可能极大降低病毒感染患者的死亡率。肺支气管上皮细胞和血管平滑肌细胞等活性也与肺组织一氧化氮合酶 (NOS) 活性，特别是与诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的量和时间关系相对应。

总体而言，病毒感染后伴随症状出现、机体的自主防御系统启动防御病毒对机体的侵害、激活免疫系统产生大量细胞因子，其特征是宿主对抗病毒的免疫应答病毒与宿主细胞反应，并与细胞受体 (如血管紧张素转化酶 II, ACE2 受体) 结合，在其共同作用下使伴随症状加重，引发多种器官功能变化，甚至出现器官衰竭综合征，严重时出现患者死亡。冠状病毒感染肺炎所致的多脏器衰竭过程见图 2。

2.3 ACE2 受体与冠状病毒感染

近几年大量研究^[17-26]对 ACE2 与 SARS-CoV 的

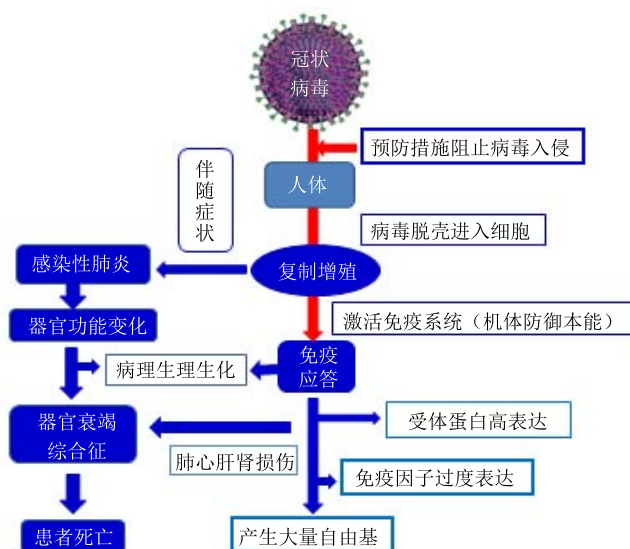


图 2 冠状病毒感染肺炎所致的多脏器衰竭

Fig. 2 Multiple organ failure caused by coronavirus infection with pneumonia

关系进行了探讨。包括受体识别 SARS-CoV 宿主范围、跨物种感染和发病机制的主要决定因素; SARS-CoV 的 S 蛋白中一个确定的受体结合结构域 (RBD) 特异性识别其宿主 ACE2; 不同 SARS-CoV 毒株的红细胞如何与几种动物物种的 ACE2 相互作用; 在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 进行了 RBD/ACE2 相互作用研究。我国科学家在 SARS-CoV-2 的进化来源和传染人的分子作用通路获得进展。研究者发现 SARS-CoV-2 spike 蛋白中与人体 ACE2 蛋白结合的 5 个关键氨基酸有 4 个发生了变化, 但变化后的氨基酸却在整体性上完美地维持了 SARS-CoV 的 S 蛋白与 ACE2 蛋白互作的原结构构象。SARS-CoV-2 的新结构与 ACE2 蛋白互作能力, 由于丢失了少数氢键有所下降, 但仍然达到很强的结合自由能, 意味着人体中的 ACE2 蛋白在病毒感染人体中扮演了关键角色。

ACE2 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 的关键分子, 在肺泡上皮细胞在内的多种人体细胞表面表达。早在 2003 年, ACE2 被鉴定为 SARS-CoV 的功能性受体。中国科学家解析出 SARS 冠状病毒蛋白酶的三维结构, 为抗 SARS-CoV 研究奠定了科学基础。在获得 SARS-CoV2 水解酶 (Mpro) 高分辨率晶体结构基础上, 综合利用虚拟筛选和酶学测试相结合的策略。测定表达 ACE2 的细胞组成和比例, 探索 SARS-CoV-2 在消化系统中感染的潜在路径, 肺、食道、胃、回肠和结肠单细胞转录组的数据集。结果表明, 与呼吸系统一样, 消化系统是 SARS-CoV-2 感染的潜在路径。已有研究为治疗该病毒感染提供了依据, 也为研究 ACE2 抑制剂提供了实验依据^[17-18]。

分析 COVID-19 患者的临床特征发现肾功能衰竭的发生率远高于 SARS-CoV 感染, 认为重症患者出现肾功能衰竭是死亡的关键。临床发现 63% COVID-19 患者出现蛋白尿, 患者肾脏影像检测异常。COVID-19 患者心脏受病毒的攻击较 2003 年非典更为严重, 在重症病例中所表现出的新临床特征是临床一线新的挑战^[19-20]。SARS-CoV 与 SARS-CoV-2 均结合于 ACE2 蛋白, 进而感染人体, 但无法解释为何 COVID-19 肾功能损害的发生率与 SARS 的差异如此巨大。发现 ACE2 在肾脏肾小管和睾丸组织高表达, 肾脏中的 ACE2 表达量较呼吸道高出近 100 倍, 这可能与 SARS-CoV-2 受体蛋白 ACE2 在肾脏的高表达有关。在此过程中, 测量

ACE2 水平是有意义的。因此, 应谨慎监测 COVID-19 患者的肾脏和心脏功能, 应及时干预, 保护肾脏功能, 是减少重症患者死亡的关键。

根据 Huang 等^[4]发表的 41 名 SARS-CoV-2 感染患者的数据, 淋巴细胞减少是检测指标的显著特征。根据胸部 CT, SARS-CoV-2 感染患者的主要表现是肺部间质变化。病毒通过呼吸道侵入肺部, 导致严重的肺炎, 这是主要的发病模式。发现该病毒能够结合上皮细胞表面的 ACE2 受体^[3,21-25]。我国研究人员利用生物信息学方法研究肺组织 ACE2 的表达, 推测免疫功能障碍与 ACE2 高表达有关, 获得免疫应答、B 细胞调节免疫, 导致细胞因子增多, 诱导炎症反应。进而促进病毒进入宿主细胞, 同时诱导激活 T 细胞, 再产生 T 细胞因子, 介导显著的炎症反应。认识 SARS-CoV-2 的发病机制和治疗策略以及新药设计有一定参考价值 (图 3)。有研究者利用生物信息学分析方法研究过慢性肾脏疾病的分子机制也值得重视^[26-28]。

2.4 从病毒感染的分子机制拓展新药研究思路

2019 年 Song 等^[29]在查阅 200 多篇文献的基础上, 总结分析病毒在宿主细胞受体的差别, 有利于针对不同病毒与不同受体的亲和力考虑病毒感染疾病的对策措施。SARS-CoV 和 MERS-CoV 通过体内途径进入靶细胞。SARS-CoV 和 MERS-CoV 的 S 蛋白分别与 ACE2 和细胞受体二肽酶 (DPP4) 结合。病毒进入宿主细胞后, 病毒 RNA 出现在细胞质。ORF1a 和 ORF1ab 被翻译成 pp1a 和 pp1ab 多聚蛋白, 它们被 ORF1a 编码的蛋白酶裂解, 产生 16 个非结构蛋白, 形成 RNA 复制酶-转录酶复合物。该复合物通过复制和转录驱动反义 RNA 的产生。在复制过程中, 产生基因组的全长 (-) RNA 副本, 并作为全长 (+) RNA 基因组的模板。在转录过程中, 7~9 个亚基因组 RNA 的子集, 包括编码所有结构蛋白, 通过不连续转录产生。虽然不同的亚基因组 RNA 可能包含几个开放阅读框 (ORF), 但只有第一个 ORF (最接近 5'端) 被翻译。病毒核衣壳由基因组 RNA 和细胞质中的 N 蛋白组装而成, 然后出芽 (budding) 进入内质网-高尔基 (ER-Golgi) 间室的管腔。MERS-CoV 的侵入使受体 DPP4 在肾脏中高表达, 通过感染上皮细胞导致肾功能障碍。MERS-CoV 能够在体外感染人类树突状细胞和巨噬细胞, 从而使病毒破坏免疫系统。与 MERS-CoV 不同, SARS-CoV 和

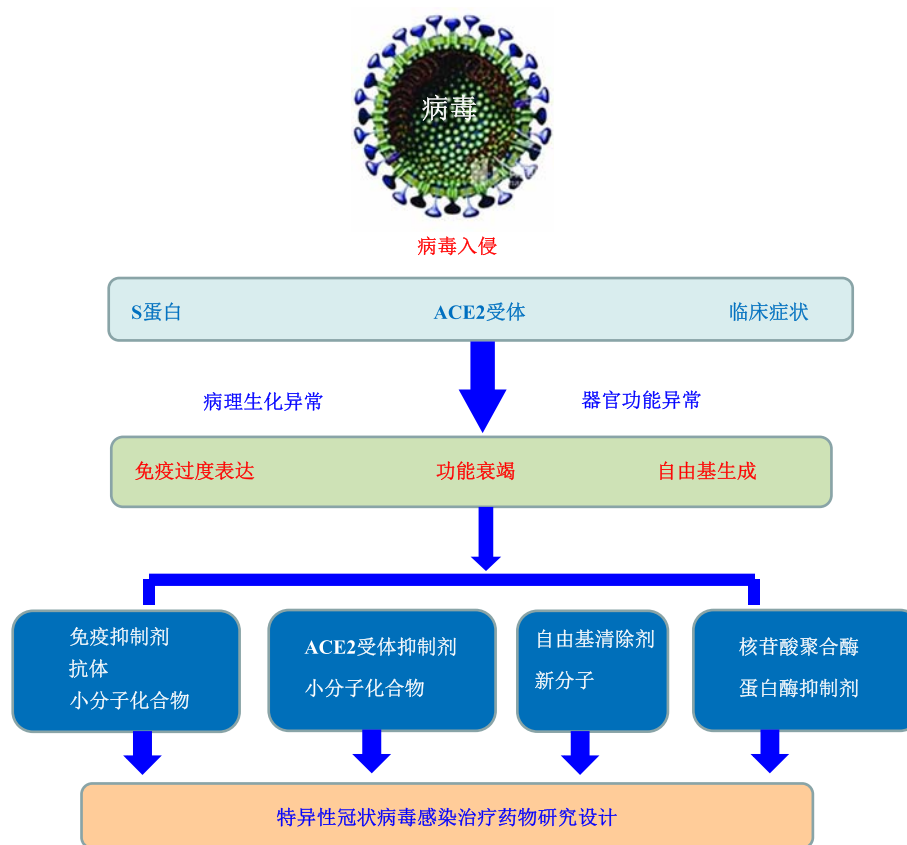


图 3 以相关“靶点”为基础设计新药研发的思路

Fig. 3 Idea of designing new drugs based on relevant “targets”

SARS-CoV-2 均与细胞 ACE2 高表达, SARS-CoV-2 更强于 SARS-CoV。病毒的 S 蛋白与表达病毒受体蛋白牢固结合, ACE2 成为主要受体。

在中国研究人员获得 SARS-CoV-2 基因组序列基础上^[5,30-31], Wrapp 等^[32]设计并重建了 S 蛋白的 3D 原子尺度结构图。他们利用冰冻电镜技术发现 SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 SARS-CoV 整体上相似度很高,但在结构上存在差异。经计算, SARS-CoV-2 的刺突蛋白与 ACE2 的亲和力是 SARS-CoV 的 10~20 倍。这也解释了为什么 SARS-CoV-2 的传染性如此之强。发现这些抗体并不能与 SARS-CoV-2 S 蛋白产生交叉反应,这也意味着, SARS-CoV 的抗体并不能用于 SARS-CoV-2,必须针对其重新设计抗体和疫苗。研究者应用 3 种用于结合 SARS-CoV 的 S 蛋白的单克隆抗体进行试验,结果发现这些抗体并不能与 SARS-CoV-2 S 蛋白产生交叉反应。

SARS-CoV-2 的刺突蛋白结构与 SARS-CoV 的刺突蛋白结构非常相近,都将细胞表面的 ACE2 作为侵入细胞的关键受体。研究者认为这一结果在 4 个方面具有应用前景:(1)展开潜在药物筛查,发

现可与这种刺突蛋白结合并破坏其功能的小分子;

(2)设计可以与刺突蛋白结合并抑制其功能的新型蛋白分子或抗体;(3)设计出这种刺突蛋白的变体,使其拥有更高表达水平或热稳定性,诱发更强的免疫反应,以加快疫苗开发。(4)由于 S 蛋白决定了病毒的宿主范围和特异性,是宿主中抗体的重要作用位点,同时也是疫苗设计、治疗性抗体药物研发和诊断方法的关键靶标。

2.5 基于病毒所致器官功能影响,探讨新药发展和科学用药

多器官功能障碍综合征(MODS)是近代危重症医学研究难点。是 ICU 内患者死亡最主要的原因之一,不是独立疾病或单一脏器的功能障碍,涉及多器官病理生理变化的复杂的综合征。MODS 患者机体遭受严重创伤、休克、感染后,同时或相继出现 2 个或 2 个以上系统或器官功能障碍的临床综合征。MODS 发病基础是全身炎症反应综合征,其出现合并脏器坏死而形成难以恢复的损伤。

在药物治疗中,可采用依托泊苷治疗、IL-6

阻断治疗和 IFN- γ 抗体治疗。中药治疗具有多成分、多靶点和整体调节的机制优势, 中药复方不是采取直接“杀灭”病毒, 而是通过刺激、调节 T 细胞、B 细胞等淋巴细胞, 通过影响肠道菌群和肠道内环境产生新的效应因子, 提高机体清除能力。这种表现在虚证的治疗中表现明显。很多基础研究也为支持中药治疗 COVID-19 提供了初步理论依据^[28-35]。

2.6 基于病毒生物学特性, 归纳发现和设计新药的靶点

SARS-CoV-2 感染的分子作用机制 (mechanism of action, MOA) 是 SARS-CoV-2 利用病毒表面的 spike 糖蛋白 (刺突糖蛋白, S-glycoprotein) 识别细胞表面的 ACE2, 进而侵入人体正常细胞。该机制是当病毒侵入人体后, 激发免疫细胞, 引发免疫风暴, 释放自由基, 使蛋白变性, DNA 损伤等, 导致肺部正常细胞功能丧失, 引起患者的肺、肝、肾等功能受到损害。因此, 从新药研发角度, 可以选择以下 4 类靶点来发现和设计新药。

一是基于分子水平的 MOA, 设计靶 SARS-CoV-2 与 ACE2 的蛋白-蛋白相互作用抑制剂 (protein-protein interaction inhibitor)。

二是基于细胞因子风暴和免疫炎症反应综合征, 一些免疫相关靶点可以列为抗冠状病毒的靶点: (1) 开发蛋白-蛋白抑制剂类的抗体药物; (2) 抑制由炎症刺激诱导的磷脂酶 A2/花生四烯酸 (PLA2/AA)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /AP-1 关键炎症反应信号在起始阶段的代谢水平 (如 2003 年 SARS 治疗中被指定的治疗药物甘草酸)。

三是通过抑制炎症通路相关炎症反应信号的活性, 下调炎症通路的上游相关促炎性细胞因子, 阻断炎症通路下游细胞因子影响一氧化氮 (NO)、前列腺素 (PG) 和 ROS 的生成。

四是基于 RNA 聚合酶和蛋白酶抑制剂与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶 (Mpro)。这两者均是可从酶抑制剂考虑研发新靶点。

3 中药在 COVID-19 治疗中的作用

3.1 把握“辨证施治”原则才能用好中医药

大多数病毒感染人体后, 经过 2~3 周时间, 人体的免疫细胞会产生针对这种病毒的特异性抗体, 杀灭病毒后就可以自然痊愈。从目前已经治愈出院的病例来看, COVID-19 也遵循这个基本的发生发

展过程、病情传变和转归规律。在于每个人体内免疫系统功能的强弱。大多数年轻患者表现为轻症, 正是因为他们的肺部上皮细胞状态良好, 对病毒入侵的天然反应迅捷有效。如患者免疫细胞功能完整、良好, 即便被冠状病毒感染, 也可能不出现临床症状或者症状非常轻微。COVID-19 各个人群普遍易感, 其中老年患者病死率较高, 目前病死人数中 80% 以上是老年患者。原因在于老年患者自身抵抗力不足, 加之有的患有基础病, 或并发症比较多, 再感染这个病毒以后, 就会造成身体免疫系统失调, 器官功能紊乱, 易导致死亡。

受到广泛认同的用好中药关键是把握“辨证施治”原则。其原理并非只从抗病毒的角度出发, 主要通过调节机体的整体状态, 改变自身环境、提升正气, 增强人体自身抗病能力, 从而达到治疗的目的。若伴有乏力、胃肠不适的症状, 推荐使用藿香正气胶囊 (丸、水、口服液)。但如果乏力伴发热者, 当选用连花清瘟胶囊、防风通圣丸等中成药。运用中医治疗疫病的理论体系, 以中西医结合治疗方案, 在临床实践中已证明其有效性, 能够治愈 COVID-19, 也显示了中医药在阻断 COVID-19 进展中的作用。

在国家卫生健康委员会颁布的多版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行)》中提出一些中成药和饮片用于 COVID-19 的治疗, 如藿香正气胶囊 (丸、水、口服液)、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊 (颗粒)、疏风解毒胶囊 (颗粒)、防风通圣丸 (颗粒)、喜炎平注射液、血必净注射液、参附注射液、生脉注射液、苏合香丸、安宫牛黄丸等中成药; 苍术、陈皮、厚朴、藿香、草果、生麻黄、羌活、生姜、槟榔、杏仁、生石膏、瓜蒌、生大黄、葶苈子、桃仁、人参、黑顺片、山茱萸、法半夏、党参、炙黄芪、茯苓、砂仁等中药饮片。

3.2 治疗有效方药

3.2.1 各地药品监督管理局加快审批医院制剂 为方便医疗机构快速应对疫情, 北京、广东、山东、山西、吉林、云南、陕西、四川等省市批准医院制剂用于 COVID-19 的治疗。而且在当地范围内可以调剂应用。据统计已经有 21 个方剂被批准。

3.2.2 清肺排毒汤 清肺排毒汤来源于中医经典方剂麻杏石甘汤、射干麻黄汤、小柴胡汤、五苓散等 5 个经典方剂的组合。这些经典方剂曾在汉代张仲景所著《伤寒杂病论》中记载, 多用于治疗由寒邪

引起的外感热病的经典方剂，具有组方合理和性味平和等特点。处方组成（麻黄 9 g、炙甘草 6 g、杏仁 9 g、生石膏 15~30 g（先煎）、桂枝 9 g、泽泻 9 g、猪苓 9 g、白术 9 g、茯苓 15 g、柴胡 16 g、黄芩 6 g、姜半夏 9 g、生姜 9 g、紫菀 9 g、冬花 9 g、射干 9 g、细辛 6 g、山药 12 g、枳实 6 g、陈皮 6 g、藿香 9 g）明确，可随症加减用于治疗轻型、普通型、重型 COVID-19 患者，在危重症患者救治中也可结合患者实际情况合理使用^[41]。但该方为 COVID-19 治疗方剂，不建议预防处方使用。

国家中医药管理局以临床“急用-实用-效用”为导向，紧急启动“防治新型冠状病毒感染的肺炎中医药有效方剂筛选研究”专项，在山西、河北、黑龙江、陕西 4 省试点开展清肺排毒汤救治 COVID-19 患者临床疗效观察。多地医生临床观察，此方适用于轻型、普通型、重型 COVID-19 患者，在危重症患者救治中可结合患者实际情况合理使用。重点观察确诊患者乏力、发烧、咳嗽、咽痛、纳差等症状及影像学表现变化情况，旨在迅速找到针对本次疫病有良好疗效乃至特效的核心方药。据统计 4 个试点省份使用清肺排毒汤救治确诊病例 214 例，3 d 为一个疗程，总有效率达 90% 以上，其中 60% 以上患者症状和影像学表现改善明显，30% 患者症状平稳且无加重。该方也可用于普通感冒和流感患者。清肺排毒汤的化学物质对病毒的 3CL 蛋白也显示出抑制作用^[36-40]，国家中医药管理局推荐中西医结合救治新冠肺炎中使用清肺排毒汤^[41]。

3.2.3 肺炎 1 号方 肺炎 1 号方（正式名称为“透解祛瘟颗粒”）是广州市第八人民医院中医科的临床经验方^[42-44]。该方主要由 5 味中药材组成。在温病学说理论指导下，以清热解毒、疏风透表、益气养阴为中医治则确定此方剂治疗 COVID-19。公开的该方以连翘、山慈菇清热解毒、化痰散结，二者共为君药；柴胡、青蒿、蝉衣、前胡透热于外，与金银花、黄芩清上焦肺卫之热，苍术芳香避秽，共为臣药；乌梅生津润肺、敛肺平喘，先安未受邪之地，黄芪、太子参共用益气养阴，茯苓、鸡内金健脾助运，川贝、玄参清化痰热，诸药共为佐药；土鳖虫理气通络为使药。

临床应用肺炎 1 号方治疗 COVID-19（轻症）确诊病人 50 例，经 1 周临床观察全部患者体温恢复正常，50% 患者咳嗽症状消失，52.4% 咽痛症状消失，69.6% 乏力症状消失，无一例患者转重症。由于中

医讲究的是辨证论治，根据不同的临床表现和病变程度，以肺炎 1 号方为基础方，使用药物也会有所差别。

3.3 基础研究支持中药应用研发

现代药理学研究表明，大多数中药具有解热、抗炎作用，可改善 COVID-19 患者发热症状、控制肺部炎症扩散、促进炎症吸收，起到多方面、多途径、多靶点的作用。在抗病毒同时，中医药干预的优势还在于可调节人体免疫功能，激发机体自身防御能力。中西医结合治疗可重点关注改善症状、缩短疗程、促进痊愈。COVID-19 通常以发热、干咳、乏力症状为主，部分患者有憋喘、肺部散在渗出等症状，中医药可采取宣肺透邪、芳香化浊、清热解毒、平喘化痰、通腑泻热等治法。对于 COVID-19 重症和危重症患者，中医药在减少肺的渗出、抑制炎性因子释放、稳定血氧饱和度、减少抗生素使用都具有重要作用。COVID-19 重症和危重症患者出现呼吸困难以及血氧饱和度明显下降，需要借助呼吸支持甚至是有创机械通气。此时在西医治疗的基础上，配合中药干预可以在稳定血氧饱和度、改善患者呼吸、抑制炎性因子释放等方面发挥作用。一些处于恢复期的患者，特别根据患者肺片的变化和临床症状，继续采用中医药治疗有助于改善患者症状，促进受损脏器的修复。还有一些免疫功能仍低下的患者更需要积极治疗。许多酚类天然产物（图 4）也有广泛的抑制炎症因子、抑制自由基等方面的药理活性。

早在 SARS 时期，对于含有正极性单链 RNA 的 SARS-CoV，该病毒的基因组一个 ORF 编码 2 个重叠的复制酶多蛋白（polyprotein, pp）pp-1a (4.5×10^5) 和 pp-1ab (7.5×10^5)，负责病毒复制^[45]。基因组的其余部分至少包括 5 个 ORF 编码结构蛋白和其他基因假定的功能^[46-47]。在复制过程中，其蛋白水解过程是其中的关键之一。所有的冠状病毒都编码的蛋白酶（PLP）和胰凝乳蛋白酶（3CL Pro）在病毒成熟过程中进行蛋白水解^[48]。病毒编码的 3C 样蛋白酶（3CL Pro）被认为是病毒复制的关键。

Chen 等^[49]利用天然产物库，筛选了 720 个化合物抑制 3CL Pro 的活性。所在地区的疾病控制中心提供了从一名严重急性呼吸综合征患者的咽喉拭子中提取的总核糖核酸，并对其进行了同质性纯化。组合成 SARS-3CLPr，并用于蛋白酶裂解活性的测定。实验发现鞣质酸和 3-异茶黄素-3-没食子酸盐

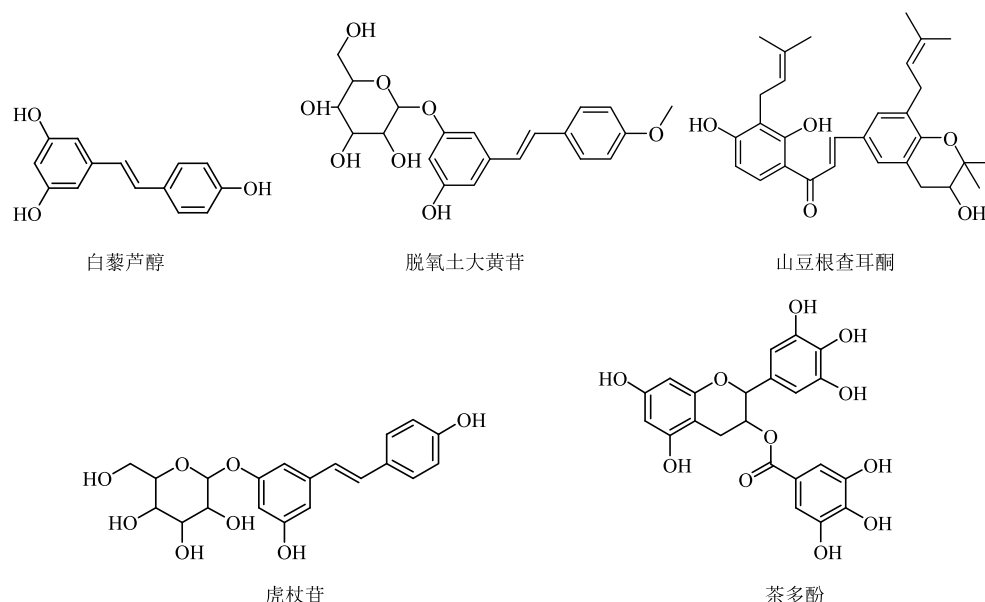


图 4 部分具有抗炎、抗自由基作用的天然酚类化合物

Fig. 4 Some natural phenolic compounds with anti-inflammatory and anti-free radical effects

(TF2B) 对病毒的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 3、7 $\mu\text{mol/L}$ 。2 种化合物均是存在于茶叶中的天然多酚类化合物。研究了绿茶、乌龙茶、普洱茶和红茶等几种不同茶类提取物活性。结果表明普洱茶和红茶提取物对 3CL Pro 的抑制作用强于绿茶和乌龙茶提取物。研究还评估了茶叶中其他几种已知成分对 3CL Pro 的抑制作用, 发现咖啡因、表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、表没食子儿茶素没食子儿茶素 (EC)、茶碱 (TP)、儿茶素 (C)、表没食子儿茶素没食子酸酯 (ECG) 和表没食子儿茶素 (EGC) 没有抑制 3CL Pro 的活性, 只有茶黄素 (theaflavin) 的二酸盐 (TF3) 是 3CL Pro 抑制剂。该研究发现了新的化合物是有效的 3CL Pro 抑制剂, 特别是 TF2B 和 TF3 的作用更强 ($IC_{50}=10 \mu\text{mol/L}$), 与 TF2B 和 TF3 不同, TF1 不包含没食子酸盐组。这些化合物的结构见图 5。这些结果表明, TF2B 和 TF3 可能是设计由 SARS-CoV 编码的更有效的 3CL Pro 抑制剂的良好起点。还需进一步研究这些天然产物在细胞培养中抑制 SARS-CoV 复制的作用。

中国科学院等研究团队利用前期抗 SARS 药物研究积累的经验, 开展抗 SARS-CoV-2 药物研究。快速表达了 SARS-CoV-2 水解酶 (Mpro), 并获得了高分辨率晶体结构, 在此基础上综合利用虚拟筛选和酶学测试相结合的策略, 重点针对已上市药物以及自建的“高成药性化合物数据库”和“药用植物来源化合物成分数据库”进行了药物筛选, 迅速

发现了 30 种可能对 SARS-CoV-2 有治疗作用的药物、活性天然产物和中药。研究者建议在 SARS-CoV-2 感染肺炎患者临床治疗中予以关注^[50], 还发现 30 种可能对 SARS-CoV-2 有效药物, 如虎杖、山豆根等中药材中的化学成分。研究显示柴胡、甘草、金银花等中药的化学成分对 Mpro 有抑制作用。

3.4 发挥中医药特色和优势, 建立复方中药新药研发的科模式

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, 应根据病程病情合理定位。

3.4.1 早期干预, 阻断病情进展, 改善症状 中医对此次疫情的认识属于“疫病”范畴, 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。按照国家《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行)》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。本项目团队采用酵母致发热大鼠模型评价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体温, 有显著的解热作用。疏风解毒胶囊能显著降低炎症因子前列腺素 E_2 (PGE_2) 及细胞因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 、 $IL-1\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 水平, 显著降低致热介质环磷酸腺苷

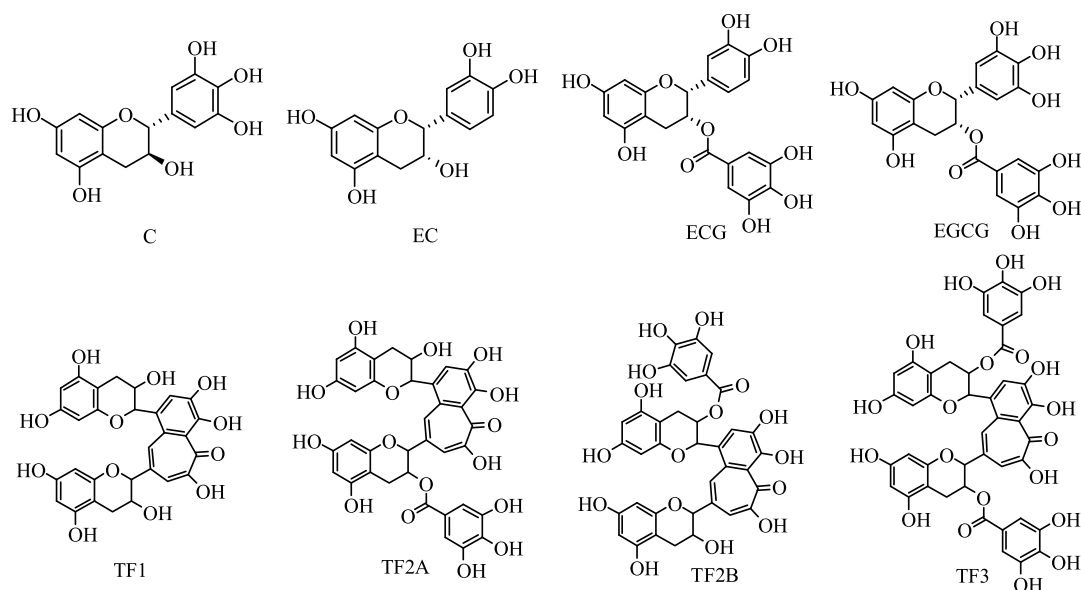


图 5 茶叶中多酚类化合物的结构

Fig. 5 Structure of polyphenols in tea

(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^[51]。

3.4.2 抑制细胞因子风暴 细胞因子风暴是此次疫情的关键病理环节, 也是继发病情进展的重要因素。抑制炎症反应是许多清热解毒中药的生物学机制。本项目团队^[52]采用肺炎链球菌致肺炎模型, 观察疏风解毒胶囊给药后对淋巴细胞分类, 细胞因子 (IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- α 、IFN- γ) 含量, IgA、IgM、IgG 含量, 胸腺、脾脏、肺脏质量的影响。结果显示, 疏风解毒胶囊能显著降低模型组大鼠外周血 B 细胞和 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, 降低胸腺、脾脏、肺脏质量, 升高外周血 CD4⁺/CD8⁺ 值及 NK 细胞比例。表明疏风解毒胶囊有显著的免疫调节作用, 其通过降低 B 细胞、CD8⁺ 比例, IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-10、TNF- α 、IFN- α 、IFN- γ 、IgM、IgG 水平, 以及胸腺、脾脏、肺脏质量, 升高 CD4⁺/CD8⁺ 值及 NK 细胞比例对肺炎模型大鼠有显著的治疗作用。通过基于 UPLC-Q/TOF-MS 整合 NF- κ B 双荧光素酶报告基因系统的筛选, 表明连翘酯苷 E、连翘酯苷 A、异连翘酯苷 A、毛蕊花糖苷、戟叶马鞭草苷、马鞭草苷、连翘苷、3-羟基光甘草酚、牡荆苷、大黄素为该药的主要抗炎活性成分; 进一步网络药理学研究揭示: 以上 10 种成分可能通过 HRAS、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)、丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶

1 (MAP2K1) 等 31 个靶点作用于炎症反应的黏着斑 (focal adhesion)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Fc epsilon RI、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)、血管内皮生长因子 (VEGF)、B 细胞受体和 T 细胞受体信号等 19 条通路^[53-54]。

3.4.3 发挥中药的配伍优势, 体现多靶点协同增效作用 中药的配伍理论基于中医对疾病的病因病机分析, 是在辨证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, 疾病的发生是一复杂的生命运动过程, 药物干预也应从多途径入手, 发挥整体协同作用。COVID-19 的外部病因为风温疫毒, 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。本项目团队对疏风解毒胶囊的配伍规律进行研究, 采用大鼠急性肺炎模型通过拆方研究考察了该药疏风解表和清热解毒作用的配伍规律, 结果显示: 疏风解毒胶囊全方、解表组分、清热解毒组分均能显著降低 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-10 含量, 且全方组大鼠在 IL-1 β 含量这个指标上 Q 值 (用于判断两药在配伍使用后的效果是否优于单独给药的参数) > 1; 疏风解毒胶囊全方、解表组分、清热解毒组分均能显著降低 TNF- α 、IFN- γ 含量, 疏风解毒胶囊全方、解表组分能显著降低 IFN- α 含量; 且全方组大鼠在 TNF- α 、IFN- α 含量这 2 个指标上 Q 值 > 1。网络药理学分析揭示: 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。其中 34 个蛋

白与免疫反应相关,包括一氧化氮合酶 2 (NOS2)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGFB1)、巨噬细胞集落刺激因子 (CSF2)、IL-4 等; 33 个蛋白与防御反应相关,包括酪氨酸蛋白激酶(BTK)、转录因子 p56(HCK)、半胱天冬酶 9 (CASP9) 等; 32 个蛋白与脂多糖、细菌反应相关,包括 IL-8、IL-1 β 、前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2)、一氧化氮合酶 3 (NOS3) 等; 21 个蛋白与炎症反应相关,包括 IL-6、前列腺素 E 合酶 (PTGES)、胞间黏着分子 1 (ICAM1)、环前列腺素合酶 (PTGIS) 等。解表组 12 个化合物作用于 43 个靶点,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。其中 23 个蛋白与防御反应相关,20 个蛋白与脂多糖、细菌反应相关; 16 个蛋白与炎症反应相关; 13 个蛋白与发汗解热相关,包括乙酰胆碱酯酶抑制剂 (ACHE)、IL-1 β 、 $\alpha 1A$ 肾上腺素受体 (ADRA1A)、转录因子 AP-1 (JUN)、PDPK1 等。清热解毒组、解表组和甘草组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,显示出不同成分间的多靶点、多途径的协同作用^[55]。

3.4.4 中医药理论与现代实验研究证据结合,建立中药新药研发科学模式 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。本项目团队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、基因组学等方法,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。

中药不论复方还是单味药都是一个复杂体系,药味多、成分多、作用靶点多和通路多,这些“多”恰恰是与中药整体调节的作用特点的优势相吻合。当然由于复杂,带来的难度和挑战在所难免。首先

不能都用研究单一化学物质那样去理解、思考和研究中药。近些年由于大数据技术的发展进步,系统生物学、整合药理学和网络药理学的发展,为这一复杂体系的认识,增添了几把有用的“钥匙”,它们将会为打开其中秘密,然后为深入研究和临床应用提供许多思考的空间。

4 结语

4.1 科学认识病毒的本质

病毒是不是生命? 答案非常复杂。科学界对于这个问题仍然存在争议,人们不能忘记 1918 年世界流感大流行是一次人类的大“瘟疫”的灾难,但是那时并没有认识是“病毒”的问题。在 100 年左右的时间里,科学界对病毒的定义不断发生改变。如今,病毒则被看成处于有生命和非生命之间交叉区域的存在物。因为其自身不能复制,只能在活细胞中,利用宿主细胞的酶和材料才能复制,并达到病毒影响宿主感染甚至死亡。在现代生物科学时代的很长一段时间内,对病毒的研究还不完整。1935 年以后,病毒被降级成无生命的化学物质,Stanley 及其同事第一次结晶出了一种病毒,随着对实现生命的生化活动—新陈代谢功能—所必需的基本系统的认识,至今已经了解了相当多病毒在宿主细胞的生命周期,特别是对它们的关键蛋白、复制和阻断复制过程、致病的“靶”和影响宿主功能的“生物标志物”有所认识。其实病毒在科学史上经历了多次飞跃。这些都与生命科学的发展密切相关。

4.2 中医药在 COVID-19 预防和救治中的作用不能低估

从中医药发展史上,自古被认为瘟疫的爆发必有原由。从现代的观点看,微生物在自然界扮演着重要角色,加之外因气候变化,人的活动异常。古人成功利用中医药应对了历史上发生的数以百次的瘟疫,由此积累了丰富的防治疫病经验,《伤寒论》《温病条辨》《温疫论》等著作流芳百世。COVID-19 疫情防控再次见证了中医药的作用,如中医药在减轻症状、控制病情进展等方面得到了认可和传承。面对今天的重大疫情和将来可能还会发生的疫情,应该弘扬先人的智慧,正视和重视中医药在防治此类新发传染病中的价值和作用。

这次 COVID-19 疫情的防控中,看到所用的中药方剂和各省市特别批准在一定范围内使用的医院制剂,除在清热、解毒、化湿的基础上,应用扶正中药,如肺炎 1 号方、清肺排毒汤,表明中医药既

发展了理论,也发展了学术。这是中医药守正创新,集成前人智慧与经验的过程。因此对中医药、中西医结合治疗 COVID-19 的创新发展更有信心。在湖北省新型冠状病毒肺炎疫情防控工作指挥部召开第 24 场新闻发布会上,中国中医科学院院长黄璐琦院士介绍,中医药在 COVID-19 预防和救治中,有 5 个方面的作用:(1)早期对患者进行分层干预,缩短病程,减少重症发生率,真正把关口前移。(2)在重症患者中,中西医的协同作用。这在金银潭医院的救治工作充分体现,对于重症患者中西医结合可以缩短病程。(3)在康复过程中体现中医整体调节作用。(4)在预防中的独特作用。(5)大众对中医药有一种迫切的防控需求。临床调查显示重症患者有 80%愿意接受中西医结合治疗,轻症患者 90%愿意用中药进行干预。

4.3 为建设国家公共卫生体系,发扬优势,传承精华、守正创新责任重大

中共中央和国务院多次强调应对 COVID-19 是全党全国保障人民生命健康的头等大事,举国动员的战“疫”一定能胜,一定必胜。世界卫生组织在关注,世界人民在关注。这次防控战,高度肯定中药地位。

中医药治疗的原则辨证论治,治病求因是辨证论治的根本,根据每个人的不同情况、不同地域和气候,用不同组方加减治疗。与现代医学的选择适宜病人、适宜病程、适宜的药物、适宜的剂量(4R 医学)因人而异的治则也有相近之理。国家卫生健康委员会和国家中医药管理局推荐的清肺排毒汤就是基于此进行推荐的。

传承其精华,守正创新地用于这次疫情的防控,实践验证了中医药和中西结合在疫情防控中的作用,如中医药在减轻症状、控制病情进展、减少激素用量、减轻并发症等方面得到了认知和实践应用。支持各省市特别批准的 20 多种中药方药用于 COVID-19 治疗,是在非常时期优先审批、因地制宜、百花齐放的特殊政策,也是药品管理的创新。这次 COVID-19 疫情的防控中,如集多个经典名方形成的清肺排毒汤是集前人智慧与经验的过程,是对经典名方发展的创新和进步。因此,应对中医药和中西医结合防控疫情的创新发展更有信心。

中国疫情的防控引起世界关注和赞许。近日一位对湖北友好的比利时钢琴家尚·马龙为中国创作了一首“战疫防疫”的国际公益曲《黎明的编钟声》

(Chime of the Dawn Bells),歌曲中融入编钟等湖北元素,还有一段自己的中文独白:“夜走了,天亮了。天空和钟声一同醒来了,樱花在温暖的春风中飞扬。武汉,我们在等你!”确实表达了“武汉胜则湖北胜,湖北胜则全国胜”的愿景。

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Vincent J M, Marion K, Neeltje van D A, *et al.* Novel coronavirus emerging in China—Key questions for impact assessment 9 [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMp2000929.
- [3] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in 2 humans and its potential bat origin [J]. *BioRxiv*, 2020, doi: org/10.1101/2020.01.22.914952.
- [4] Huang C L, Wang Y M, 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.
- [5] 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.
- [6] Fung S, Liu D X. Human coronavirus: Host-pathogen interaction [J]. *Ann Rev Microbiol*, 2019, doi: org/10.1146/annurev-micro-020518-115759.
- [7] Cron R Q, Behrens E M. *Cytokine Storm Syndrome* [M]. Berlin: Springer, 2019.
- [8] Kim E S, Choe P G, Park W B, *et al.* Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(11): 1717-1725.
- [9] Kim J Y, Choe P G, Oh Y N, *et al.* The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: Implication for infection prevention and control measures [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(5): e61.
- [10] Toda T, Akaike T, Hamamoto T, *et al.* Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD [J]. *Science*, 1989, 244(4907): 974-976.
- [11] Peterhans E. Reactive oxygen, antioxidants, and autotoxicity in viral diseases [A] // *Oxidative Stress, Cell Activation and Viral Infection* [M]. Basel: Birkhäuser Basel, 1994.
- [12] Oda T, Akaike T, Hamamoto T, *et al.* MaedaPablo Muriel. Role of free radicals in liver diseases [J]. *Hepatol Int*, 2009, 3: 526-536.

- [13] Gobe G C. Oxygen, free radicals, and renal function [A] // *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants* [M]. Heidelberg: Springer, 2012.
- [14] Belch J J, Bridges A B, Cott N, *et al.* Oxygen free radicals and congestive heart failure [J]. *Br Heart J*, 1991, 65(5): 245-248.
- [15] Pablo M. Role of free radicals in liver diseases [J]. *Hepatol Int*, 2009, 3(4): 526-536.
- [16] Nicole C. Understanding free radicals and their impact on the liver [EB/OL]. [2015-03-19]. <https://www.liversupport.com/understanding-free-radicals-and-their-impact-on-the-liver/>.
- [17] 吴 军. 病毒性肺炎与自由基损伤——给 SARS 肺炎治疗的建议 [EB/OL]. [2003-05-12]. <http://www.doc88.com/p-890907365359.html>.
- [18] Xu X T, Chen P, Wang J F, *et al.* Evaluation of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1637-5?slug=abstract.
- [19] Zhang H, Kang Z J, Xu D, *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [J]. *BioRxiv*, 2020, doi: org/10.1101/2020.01.30.927806.
- [20] Li Z, Wu M, Guo J, *et al.* Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients [J]. *MedRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
- [21] Cabin Fan, *et al.* ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection [J]. *MedRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022418>.
- [22] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, *et al.* The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS coronavirus receptor ACE2 and the cellular for entry into protease TMPRSS2 target cells [J]. *BioRxiv*, 2020, doi: org/10.1101/2020.01.31.929042.
- [23] Hu B, Zeng L P, Yang X L, *et al.* Discovery of a rich gene pool of bat SARS related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus [J]. *PLoS Pathogens*, 2017, doi: org/10.1371/journal.ppat.1006698.
- [24] Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus [J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(1): 246-254.
- [25] Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, *et al.* TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein [J]. *J Virol*, 2014, 88: 1293-1307.
- [26] Yu Y T, Chien S C, Chen I Y, *et al.* Surface vimentin is critical for the cell entry of SARS-CoV [J]. *J Biomed Sci*, 2016, doi: 10.1186/s12929-016-0234-7.
- [27] He X, Zhang L, Ran Q, *et al.* Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV [J]. *MedRxiv*, 2020, doi: org/10.1101/2020.02.03.2002206.
- [28] Zhou L T, Shen Qiu S, Lv L L, *et al.* Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of chronic kidney disease [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2): 568-581.
- [29] Song Z Q, Xu Y F, Bao L L, *et al.* From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight [J]. *Viruses*, 2019, doi: 10.3390/v11010059.
- [30] Wu F, Zhao S, Yu B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [31] Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [32] Wrapp D, Wang N S, Kizzmekia S, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
- [33] 李 婧, 马小兵, 沈 杰, 等. 基于文献挖掘与分子对接技术的抗新型冠状病毒中药活性成分筛选 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 845-850.
- [34] 李晓骄阳, 李雅静, 葛俊德, 等. 注重新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗中药物性肝损伤的预警与保护 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 851-859.
- [35] 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]. 世界中医药, [2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200221.0904.006.html>.
- [36] 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.
- [37] 张 晋, 宋昌梅, 杲春阳, 等. 中药香囊辟瘟囊预防新型冠状病毒肺炎应用探讨 [J]. 北京中医药, [2020-02-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5635.R.20200218.1047.002.html>.
- [38] 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]. 中国中药杂志, 2020, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200216.401.
- [39] 张 岩, 唐德志, 舒 冰, 等. 基于肾素-血管紧张素系统评析新冠病毒致多脏器损伤作用及中药干预作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, doi: 10.11842/wst.20200214001.
- [40] 李闻涓, 任晋生, 李 慧, 等. 转化医学在抗击新型冠状病毒中的应用 [J]. 药物评价研究, [2020-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20200213.1711.002.html>.
- [41] 国家中医药管理局. 中西医结合救治新冠肺炎推荐使用清肺排毒汤 [EB/OL]. [2020-02-07]. <https://news.china.com/socialgd/10000169/20200208/37776646.html>.

- [42] 广东省药品监管局. 广州第八医院肺炎 1 号方对新冠肺炎效果明显拟被纳入应急审批 [EB/OL]. [2020-02-02]. <http://www.ebiotrade.com/newsf/2020-2/20202393037411.htm>.
- [43] 广州市第八人民医院. 肺炎 1 号方揭秘 [EB/OL]. [2020-02-07]. <https://mp.weixin.qq.com/s?src=11×tamp=1582014139&ver=2165&>.
- [44] 广东省药品监管局. 广州市第八人民医院肺炎 1 号方公开 [EB/OL]. [2020-02-04]. https://www.sohu.com/a/370924761_161835.
- [45] Hegyi A, Friebe A, Gorbalenya A E, *et al.* Mutational analysis of the active centre of coronavirus 3C-like proteases [J]. *J Gen Virol*, 2002, 83: 581-93.
- [46] Marra M A, Jones S J, Astell C R, *et al.* The genome sequence of the SARS-associated coronavirus [J]. *Science*, 2003, 300(5624): 1399-1404.
- [47] Rota P A, Oberste M S, Monroe S S, *et al.* Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome [J]. *Science*, 2003, 300(5624): 1394-1399.
- [48] Herold J, Gorbalenya A E, Thiel V, *et al.* Proteolytic processing at the amino terminus of human coronavirus 229E gene1-encoded polyproteins: Identification of a papain-like proteinase and its substrate [J]. *J Virol*, 1998, 72(2): 910-18.
- [49] Chen C N, Lin C P C, Huang K K, *et al.* Inhibition of SARS-CoV 3C-like protease activity by theaflavin-3,3-digallate (TF3) [J]. *eCAM*, 2005, doi: 10.1093/ecam/neh081.
- [50] 观察者. 中科院发现 30 种药物可能对新型冠状病毒有效 [EB/OL]. [2020-01-25]. <https://xw.qq.com/cmsid/20200125A0B8RP00?f=newdc>.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Tao Z G, Meng X, Han Y Q, *et al.* Therapeuticmechanistic studies of ShuFengJieDu Capsule in an acutelung injury animal model using quantitative proteomicstechnology [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(11): 4009-4019.
- [54] Li Y M, Chang N W, Han Y Q, *et al.* Anti-inflammatory effects of Shufengjiedu capsule for upper respiratory infection via the ERK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 758-766.
- [55] 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.