

# 中药在抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 引起的细胞因子风暴中的应用分析

何黎黎, 龚普阳, 封 玥, 邹 微, 王恩龙, 顾 健\*

西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

**摘 要:** 2019 年 12 月底新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 在我国爆发, 截止 2020 年 2 月 23 日已感染超 7 万人, 感染者遍布全球 28 个国家和地区。其传染性强, 传播迅速广泛, 重症患者可出现急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭等严重并发症。而病毒感染引起的免疫过度激化导致的“细胞因子风暴”是重症患者产生严重并发症的重要原因。目前《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中采用糖皮质激素作为免疫抑制剂, 用于遏制重症患者的免疫激化反应, 但是糖皮质激素的使用可能会造成二次感染、病程延长等不良预后, 且存在严重后遗症风险。而中药在整体免疫调控方面具有明显优势, 目前在 COVID-19 临床治疗中, 中西医结合治疗也收到了积极效果。从免疫调控作用入手, 分析了单味中药及中药方剂在遏制 COVID-19 引起的免疫过度激化及细胞因子风暴、抗急性肺损伤的潜在应用价值, 有望对现有的诊疗方案中药临床应用做有益补充, 发挥抗击疫情的重要作用。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 中医药; 细胞因子风暴; 急性肺损伤; 糖皮质激素

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)06-1375-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.002

## Analysis on application of Chinese materia medica in treatment of COVID-19 by suppressing cytokine storm

HE Li-li, GONG Pu-yang, FENG Yue, ZOU Wei, WANG En-long, GU Jian

College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

**Abstract:** At the end of December, 2019, a novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak was found in China. COVID-19 spreads all over 268 countries, and more than 70 000 people got infected till February 23th, 2020. COVID-19 can result in acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure due to its strong infectivity and extensive spread. These severe complications are believed to be the consequence of cytokine storm caused by the virus infection. In the “*Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia*”, glucocorticoid is recommended as the immunosuppressive agents to prevent acute immune reaction in critical patients. However, the usage of glucocorticoid may bring severe residual effects such as superinfection risks, prolonged course of disease. Traditional Chinese medicine might have advantages in the moderation of immune system. Actually, TCM is now applied in the treatment of COVID-19 clinically, and exhibits excellent therapeutic effects. In this review, the potential usage of TCM or traditional prescriptions in inhibiting cytokine storm and treating in acute lung injury were analyzed, which would be an effective strategy for the treatment of COVID-19.

**Key words:** COVID-19; traditional Chinese medicine; cytokine storm; acute lung injury; glucocorticoid

2019 年 12 月底首发于我国湖北省武汉市的新  
冠状病毒引起的急性肺炎 [世界卫生组织将其命  
名为 2019 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease  
2019, COVID-19)], 具有传播迅速广泛、传染性  
强、各类人群普遍易感等特点, 至 2020 年 2 月 23

日, 新型冠状病毒感染者已遍布全球 28 个国家, 总  
感染人数超过 7 万人。轻度患者出现发热、乏力、  
干咳等症状, 严重者可出现呼吸困难、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

收稿日期: 2020-02-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274168); 国家自然科学基金资助项目 (81573563); 四川省科技厅应用基础项目 (2018JY0143);  
西南民族大学中央高校基本科研业务费专项 (2020NYB36)

作者简介: 何黎黎, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为中药药剂学。E-mail: lilihes@163.com

\*通信作者 顾 健, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药药理学。E-mail: gujiancd@163.com

凝血功能障碍等<sup>[1]</sup>。基于目前的临床调查, COVID-19 的严重程度与病毒和机体炎症反应的强度相关, 如患者体内出现过度的炎症反应, 即“细胞因子风暴 (cytokine storm)”, 将可能导致严重的后果甚至死亡。细胞因子风暴在其他致病性冠状病毒感染疾病中也是导致多器官衰竭、预后不良的重要因素<sup>[2]</sup>。因此, 除了抗病毒治疗外, 对 COVID-19 免疫治疗策略就显得尤为重要。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版)》(以下简称《诊疗方案》) 将糖皮质激素应用于重型、危重型病例的治疗中, 发挥免疫抑制作用, 达到控制细胞因子风暴的目的<sup>[3]</sup>。但是使用糖皮质激素可能会造成原有感染加重、病程延长等不良预后, 且大剂量使用糖皮质激素有导致骨折倾向、股骨头坏死、高血糖、消化道出血等严重并发症及后遗症的风险<sup>[4-7]</sup>。

中医药在免疫调节方面具有明显优势, 从中药中寻找高效、安全的免疫调节剂应用于自身免疫相关性疾病的治疗, 亦是当今免疫药理学的热门课题, 一般根据中药或中药单体对免疫系统的作用不同, 分为免疫促进剂、免疫抑制剂等<sup>[8]</sup>。以中医理论为指导, 发挥中医药整体调节的优势, 对于 COVID-19 的临床治疗是一个重要的手段。《诊疗方案》各版本中将 COVID-19 归为中医“疫病”范畴, 从第三版开始, 新增了“中医治疗”部分内容, 而第五版开始对该病不同时期的证候、舌象脉象进行了阐述, 并推荐了相关方药及中成药, 中西医结合治疗对提高轻中度患者的痊愈率、抑制向重症转化、改善重症患者呼吸困难等症状、减少恢复期患者后遗症等方面均起到了积极效果<sup>[9]</sup>。

本文将从免疫调节、控制细胞因子风暴方面, 对 COVID-19 的潜在中药治疗方法进行初探, 对现有各地《诊疗方案》做有益补充探讨, 以供同道参考。

## 1 冠状病毒感染及细胞因子风暴

### 1.1 细胞因子风暴引起的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)

细胞因子 (cytokines) 和炎症趋化因子 (chemokines) 在病毒感染疾病的免疫应答及免疫病理损伤中有非常重要的作用。当病毒入侵机体后, 通过上呼吸道进入支气管和肺泡, 机体在受到病毒感染后会激发自身免疫应答, 巨噬细胞会产生细胞因子和炎症趋化因子到病毒入侵部位, 诱导淋巴细胞、中性粒细胞等活化, 从而吞噬和隔离病毒, 这

个过程在病毒感染的炎症早期是十分必要的, 其对于控制病毒感染有积极的意义。但是失调的、过度的免疫反应会引起免疫激化, 从而引起患者体内炎症因子过度表达而出现“细胞因子风暴”<sup>[10-12]</sup>。细胞因子风暴本质是机体对各种刺激所产生的一种过度免疫, 最早被用于描述移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease)<sup>[13]</sup>, 细胞因子风暴发生期间, 免疫网络中的细胞因子的作用十分复杂, 呈现交叉式的网络作用特点, 发挥诱导局部炎症、促进疾病进展、调节细胞和分子免疫反应、消除感染、调控组织修复等作用<sup>[14]</sup>。细胞因子风暴可对机体造成严重的损害, 如透明膜形成、弥漫性肺泡损伤、纤维蛋白渗出等, 进而加速肺损伤, 而严重的肺损伤以及循环系统中的细胞因子风暴会进一步引起全身多器官功能障碍及损伤<sup>[15]</sup>。目前认为, 重症肺炎产生的原因往往并非是病毒本身, 而是感染诱发了机体产生过度的免疫应答, 体内失衡的细胞因子系统是造成肺炎及急性肺损伤的一个重要的原因<sup>[15-16]</sup>。

### 1.2 细胞因子风暴的产生机制

在病毒感染早期, 病毒感染对肺部的刺激引发多种炎症细胞在肺内的募集和活化, 进而大量细胞因子及炎症趋化因子被释放。受到刺激早期, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 与白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 等“早期反应细胞因子”即迅速分泌, 并在数小时内达到峰值; 随后, 抗炎细胞因子开始分泌, 以调节炎症反应程度, 使机体既能清除有害刺激, 又能维持细胞稳态<sup>[17]</sup>。但当促炎-抗炎平衡被破坏时, 早期反应细胞因子可进一步引发 IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ )、MIP-1 $\beta$  等一系列细胞因子及炎症趋化因子的活化及释放, 引起级联“瀑布效应”, 从而形成一种失控的炎症反应<sup>[17]</sup>。

冠状病毒感染所导致过度免疫激化的原因尚存争议, 但研究者通过对同为冠状病毒感染引起的疾病严重急性呼吸综合征 (SARS) 及中东呼吸综合征 (MERS) 患者样本及动物模型的研究, 发现了一些可能导致细胞因子风暴的关键因素。

**1.2.1 病毒快速复制** 研究发现, SARS 冠状病毒和 MERS 冠状病毒在感染细胞后均能发生快速复制, 并在短期内达到高滴度水平<sup>[18-22]</sup>。这种病毒早期快速复制模式可引起受感染的肺上皮细胞短期内分泌大量的早期反应细胞因子, 而这些早期反应细胞因子会引起炎症细胞大量渗入肺部, 引起免疫激

化作用<sup>[19,23-24]</sup>。SARS 和 MERS 冠状病毒感染的人体样本和动物模型均证实,高病毒滴度与重症肺炎之间具有的密切相关性<sup>[25]</sup>。

**1.2.2 干扰素(interferon, IFN)响应延迟** SARS 和 MERS 冠状病毒编码了一些结构性蛋白或非结构性蛋白(nsps)以对抗机体免疫响应,如 IFN 及干扰素诱导基因产物(IFN-stimulated genes, ISGs)的响应<sup>[19]</sup>。在病毒感染引起的肺炎的非特异性免疫中,IFN 主要通过诱导已感染细胞的“抗病毒状态”激活发挥重要的作用<sup>[26]</sup>。研究发现,SARS 冠状病毒可通过所编码的 nsp3 抑制 STAT1 磷酸化从而抑制 IFN 响应<sup>[26-27]</sup>,而 IFN 的响应受到抑制后,病毒大量复制,从而进一步激发炎性单核细胞源性巨噬细胞(inflammatory monocyte-macrophages, IMMS)响应并活化 T 细胞诱导凋亡,最终导致炎性反应失控<sup>[19]</sup>。

发表在《柳叶刀》上的对此次 COVID-19 疫情中 ARDS 患者的尸检病理结果<sup>[28]</sup>也显示,外周血液样本中,CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>细胞被过度激活,较高的 HLA-DR (CD4 3.47%)与 CD38 (CD8 39.4%)双阳性比例证实了这一点。CD4<sup>+</sup>T 细胞中具有高度促炎效应的 CCR4<sup>+</sup> CCR6<sup>+</sup> Th17 细胞浓度增高,而 CD8<sup>+</sup>T 细胞表现为高浓度的细胞毒性颗粒,其中 31.6%的细胞为穿孔素阳性,64.2%细胞为颗粒溶素阳性,30.5%细胞为颗粒溶素和穿孔素双阳性,从而证实,以辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)的增加和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的高细胞毒性为表现的 T 细胞过度活化,导致该患者的严重免疫损伤<sup>[28]</sup>。

**1.2.3 单核巨噬细胞和嗜中性粒细胞的聚集** 人体样本和动物模型均证实,冠状病毒感染后,肺部可发生单核巨噬细胞和嗜中性粒细胞的堆积,这些细胞正是细胞因子和炎性趋化因子的主要产生来源,其大量聚集导致细胞因子和炎性趋化因子的释放量迅速增大,从而引发细胞因子风暴<sup>[19,29]</sup>。

### 1.3 机体免疫与细胞免疫风暴的发生

冠状病毒感染后,机体的免疫反应分为特异性免疫和非特异性免疫,两者各司其职,但又相互关联。

非特异性免疫是人类机体对病毒入侵的天然防御机制,是机体对抗病毒的第一道防线,在病毒入侵呼吸道上皮细胞时启动,主要通过细胞膜或细胞内的模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)识别病毒基因组 DNA、ssRNA、蛋白质等组分,激活非特异性免疫,参与其中最重要的细胞

因子为 I 型 IFN、IL-12、趋化因子、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等<sup>[14]</sup>。其中,由巨噬细胞、树突状细胞和单核细胞在病毒急性感染期间产生的 I 型 IFN,可以在病毒复制阶段发挥作用,产生功能蛋白因子,直接作用于病毒蛋白而抑制蛋白复制,还可激活自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的细胞毒性,而激活的 NK 细胞可产生 IFN- $\gamma$ ,可增强 Th1 类细胞活性从而增强细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、NK 细胞和巨噬细胞对病毒的清除<sup>[30-31]</sup>。若冠状病毒通过级联反应上调了非特异性免疫细胞中 IFN 刺激基因的表达,将会引起链式反应,导致细胞因子风暴的发生,鞘氨醇-1-磷酸受体的内皮细胞被证实在细胞因子风暴中起关键协调作用<sup>[32]</sup>。此外, TNF- $\alpha$  也是重要的炎性因子,可诱导肺内皮细胞活化、粒细胞脱落、白细胞迁移等,其被认为是细胞因子风暴中心的促炎因子,可能导致新型冠状病毒感染后的症状加重和病理损伤,因此,抗 TNF- $\alpha$  的治疗可能成为抗细胞因子风暴的靶点<sup>[14]</sup>。另外,趋化因子的分泌可以募集更多的非特异性免疫细胞进入感染组织,从而导致细胞因子的分泌增多加剧细胞因子风暴和肺损伤<sup>[19]</sup>。

特异性免疫激活的关键是病毒诱导 Th 细胞分泌不同的细胞因子,将单核-巨噬细胞募集到肺实质<sup>[14]</sup>。根据分泌的细胞因子的不同, Th 细胞又分为 Th1 和 Th2 型细胞,其中 IFN- $\gamma$  是 Th1 中最为重要的细胞因子, Th2 型能分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等细胞因子,促进体液免疫应答水平,其中,冠状病毒感染时,机体 IL-10 高表达,研究证实 IL-10 水平与细胞因子风暴的发生和肺部炎症的严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>。

在冠状病毒感染肺炎发展过程中,来源于特异性免疫或非特异性免疫的细胞因子的大量增加,同时趋化因子诱导促炎因子和抗炎因子到达感染部位,其相互作用导致肺组织广泛水肿和肺泡表面蛋白失活、肺毛细血管渗漏,引起急性肺损伤,失控的细胞因子风暴会进一步弥散炎症和肺泡结构的破坏造成机体肺血氧不足,最终发展进展为 ARDS,甚至呼吸循环衰竭、死亡<sup>[33]</sup>,这也可能是细胞因子风暴导致 COVID-19 患者死亡的主要机制。

### 2 中药对 COVID-19 引起的免疫过激“细胞因子风暴”的调节作用

临床上常用的免疫抑制药物如激素等,毒副作用大,有发生二次感染和延长病程的风险<sup>[34]</sup>。针对

COVID-19 患者体内细胞因子风暴导致重症甚至死亡的问题, 中医药的免疫调控作用有着明显优势。临床实践证明, 中药疗效显著, 副作用小, 多成分多靶点, 强调整体调和作用。与化学药免疫抑制剂相比, 中药免疫抑制剂有以下优点<sup>[35]</sup>: 成分多样, 药理作用广泛, 有多靶点整体调节功能; 具有抗炎、免疫抑制和免疫双向调节等作用; 毒性小、副作用

少, 虽然有部分药有毒性, 但减量或停药后毒性和副作用即消失; 与其他免疫抑制剂合用能起到增效减毒的作用。从 COVID-19 导致的细胞因子风暴机制来看, 中药能通过调节细胞因子释放、调控单核巨噬细胞及嗜中性粒细胞功能、调节肺血管通透性、调节 T 细胞活性等方面, 从细胞因子风暴的起因、过程等多方面发挥调节作用 (图 1)。

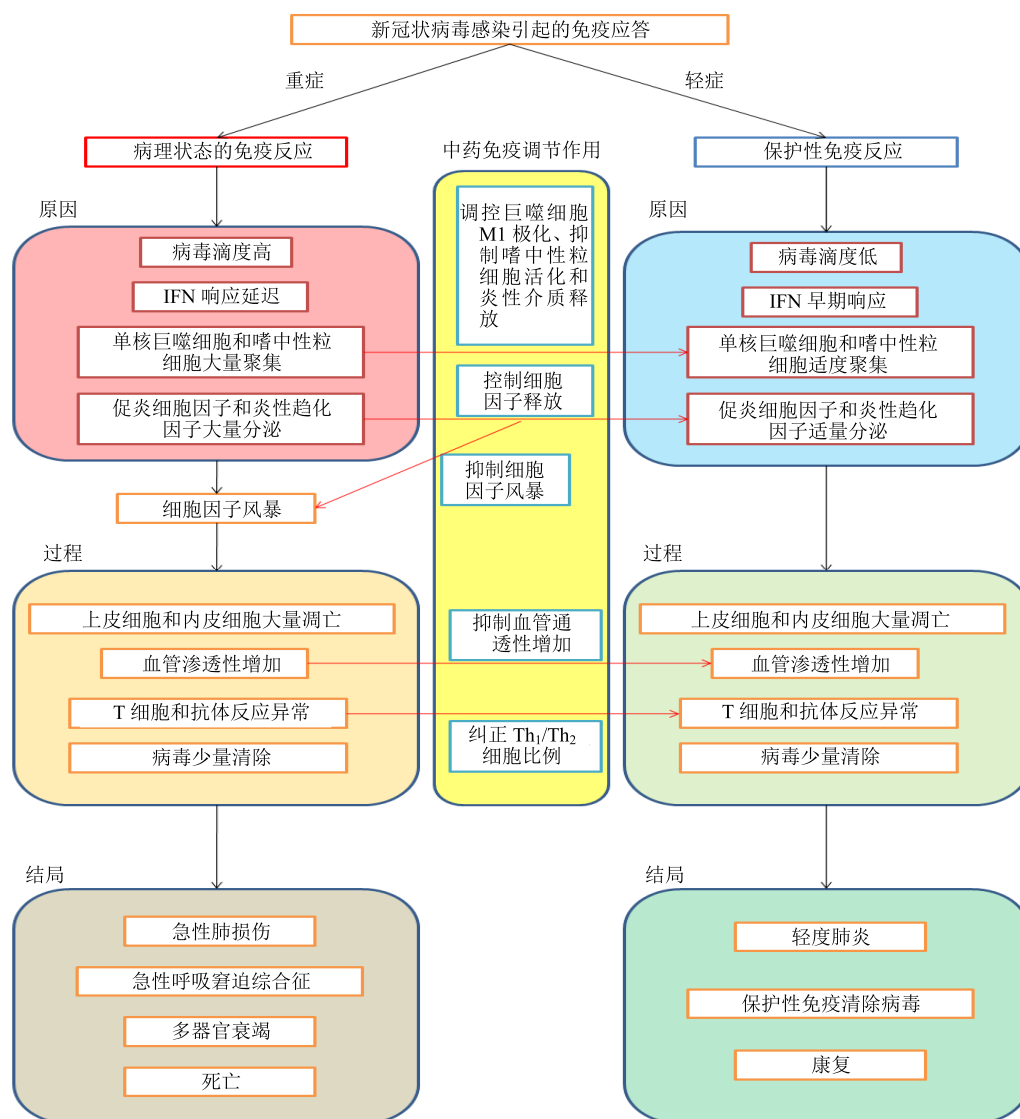


图 1 新型冠状病毒引起的病理性和生理性免疫应答和中医药免疫调节机制

Fig. 1 Immuno-regulation effects of traditional Chinese medicine in pathological and physiological immune response caused by SARS-CoV-2

从中医理论来看, 武汉地区地理区域气候所致的浮燥停肺、寒湿侵袭, 加之疫毒邪气的多种病因导致了 COVID-19 的发生<sup>[9]</sup>。第六版《诊疗方案》中, 对于患者所处的不同病理进程时期, 进行辨证给予相应的中医药干预方案, 其中早期轻型仍以寒湿郁肺及湿热蕴肺为主, 普通型多见于湿毒郁肺及

寒湿阻肺证, 重型则发展为疫毒闭肺及气营两燔<sup>[3]</sup>。临床重症患者绝大多数存在“细胞因子风暴”, 同其他重型肺炎一样伴有 ARDS 及多器官衰竭。中医在重型肺炎治疗临床经验颇丰, 认为重型肺炎的病理因素以热盛为主, 外感风温或温热邪毒, 进而传变入里, 热毒深入营血, 导致肺热腑实与脱厥, 其证

候与重症 COVID-19 肺炎临床表现证候多有相同之处<sup>[36]</sup>。中医对重型肺炎的辨治多采用清热解毒,益气养阴,活血化瘀等治则<sup>[37]</sup>。

基于以上中医治则与细胞因子风暴的产生机制,笔者总结并归纳对重型肺炎患者细胞因子风暴的阻断可能具有潜在作用的复方及单味药,以便临床用药参考。

## 2.1 具有潜在抗 COVID-19 细胞因子风暴作用的中药复方

**2.1.1 大承气汤** 大承气汤由大黄、厚朴、枳实、芒硝组方而成,为中医通腑泄热代表方。ALI/ARDS 患者燥热内结,腑气不通,浊气不能下泄而上熏于肺,具有便秘,腹胀痞满等兼证,给予大承气汤可减轻肺喘等临床症状,常用于重症肺炎后 ARDS 的治疗<sup>[38]</sup>。临床研究显示,严重脓毒症患者在西医常规治疗基础上加用大承气汤鼻饲后,其炎症介质中 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 显著下降,胸部影像学检查提示肺部炎症吸收加快<sup>[39]</sup>。另有研究显示,大承气汤有助于提高“肠热腑实证”ALI 伴有 ARDS 患者的生存率,改善患者 IL-6、TNF- $\alpha$  和 C 反应蛋白(CRP)水平<sup>[36]</sup>。实验研究表明,该方不仅对脓毒症小鼠前级炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 具有改善作用,也可降低炎症导致的肺部血管通透性<sup>[40]</sup>。大承气汤还可以升高机体 IL-10 表达,从而重塑促炎/抗炎因子平衡,该方对炎症平衡的双向调节作用为保护肺组织免受免疫“二次打击”发挥积极作用<sup>[41]</sup>。

目前,各地区的《诊疗方案》中尚未涉及大承气汤及加减方的应用,而 COVID-19 患者中的普通型及重型多存在腹泻、腹胀等消化道症状,存在可能进一步造成内毒素的体内累积,且已分离出 COVID-19 患者消化道部位的活病毒,提示新型冠状病毒有粪-口传播的可能,因此对症“肠热腑实证”有治疗 COVID-19 的潜在价值,基于此,大承气汤具有极高的应用潜力。

**2.1.2 小青龙汤** 小青龙汤为解表剂,由麻黄、桂枝、细辛、干姜、半夏、白芍、五味子及甘草组成<sup>[42]</sup>,现代临床广泛用于呼吸系统疾病的气道炎症改善。老年重症肺炎患者给予加减小青龙汤联合莫西沙星治疗临床疗效显著,可显著下调重症患者的血清中 IFN- $\gamma$  与 IL-1 $\beta$  水平<sup>[43]</sup>。小青龙汤通过调控降钙素原(PCT)、IL-6、CRP 改善慢性阻塞性肺病急性发作期(AECOPD)的气道炎症,减少 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者再次急性加重次数<sup>[44]</sup>。另有研

究佐证,AECOPD 患者经小青龙汤治疗后 CRP、IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显得到改善<sup>[45]</sup>。慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者接受小青龙汤治疗可改善气道炎症,降低诱导痰细胞总数、中性粒细胞比例和基质金属蛋白酶(MMP-9)水平<sup>[42]</sup>。另有研究显示,小青龙汤可降低“寒痰蕴肺”证大鼠肺组织中 IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-4 含量,并升高 IFN- $\gamma$ /IL-4 值,纠正 Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> 值,减少嗜酸性粒细胞活化及 IgE 合成,进而调节炎症细胞因子分泌<sup>[46]</sup>。

目前早期 COVID-19 患者大多基于“寒湿郁肺”证进行组方干预,小青龙汤具有辛温解表,解表散寒,温肺化饮之功效,可用于轻型患者的症状改善。此外,具有 COPD 基础疾病的患者在感染 COVID-19 后转为重症概率较大,结合以上报道表明小青龙汤可能对该类患者的免疫链级反应所致气道炎症加重具有一定的治疗意义。

**2.1.3 芪冬活血饮** 芪冬活血饮由黄芪、麦冬、虎杖、当归组成,具有清热解毒、益气养阴等功效<sup>[47]</sup>。实验研究证实,该方对大鼠 ALI 具有保护作用,其机制与抑制 Toll 样受体 4(TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) p65 炎症信号通路激活、降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  释放、促进抗炎因子 IL-10 的表达有关<sup>[47]</sup>。芪冬活血饮也可抑制小窝蛋白-1(Cav-1)/NF- $\kappa$ B p65 炎症信号通路进而减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的分泌,增加 IL-10 的释放,从而纠正免疫失衡<sup>[48]</sup>。目前,临床显示新冠肺炎的炎症风暴反应的起始阶段与 GM-CSF 及 IL-6 通路密切相关,而芪冬活血饮或可通过干预 NF- $\kappa$ B 这一核心环节抑制多信号途径激活,抑制肺部免疫损伤中“早期反应细胞因子”的产生,并升高抗炎因子的表达,进而有效阻断炎症风暴。

**2.1.4 凉膈散** 凉膈散是治疗温病的名方,包含大黄、薄荷、芒硝、黄芩、甘草、连翘及山栀子<sup>[49]</sup>,相关报道表明方中的大黄、黄芩、连翘、山栀子或其单体成分有不同程度的抗内毒素作用。凉膈散对肺炎损伤大鼠具有保护作用,可改善其肺间质水肿、肺泡腔内炎症细胞的浸润及血浆蛋白渗出<sup>[50]</sup>。另有报道表明,该方亦可使 ALI 大鼠血清 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  表达下降,IL-10 明显上升,表明其可早期对初期炎症因子的分泌具有抑制作用,并促进机体炎症与抗炎平衡<sup>[51]</sup>。另有药理机制研究表明,凉膈散保护肺组织作用的机理可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达这一核心环节,从而抑制各种炎症因子的大量

释放<sup>[52]</sup>。该方也可抑制大鼠肺组织 TLR4 表达的增加,进而阻断病原微生物或内源性抗原与 TLR4 的识别,进而有可能用于抑制新冠病毒导致的肺部炎症细胞因子过度表达<sup>[49]</sup>。

## 2.2 具有潜在抗 COVID-19 细胞因子风暴作用的单味中药

**2.2.1 甘草** 甘草具有清热解毒、祛痰止咳等功效,大量研究显示甘草及其化学成分对肺炎损伤具有保护作用。其中,黄酮组分可改善 ALI 小鼠肺组织中炎性细胞浸润等病理学改变,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  产生,且治疗的效果优于预防,机制研究表明其能够减少 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)降解与 NF- $\kappa$ B 的核内转移<sup>[53]</sup>。甘草查耳酮 A 可通过阻断细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)/NF- $\kappa$ B 途径调控炎症介质的过度表达从而发挥对 ALI 小鼠的改善作用<sup>[54]</sup>。此外,甘草酸具有抗肺损伤作用,其机制主要为抑制 Cav-1/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,进而降低急性肺损伤小鼠 IL-1 $\beta$ 、环氧合酶-2 (COX-2)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、高迁移率族蛋白 B (HMGB1) 蛋白表达<sup>[55]</sup>。临床研究显示,急性肺损伤患者经静脉注射甘草酸二铵,可抑制体内 TNF- $\alpha$  表达,促进抗炎因子 IL-10 分泌,进而减轻过度免疫激化导致的肺部组织损伤,并可以部分降低病死率<sup>[56]</sup>。在第六版《诊疗方案》中<sup>[3]</sup>,对于轻型湿热蕴肺、普通型湿毒郁肺及重症患者的“清肺排毒汤”等 6 个推荐处方中均含甘草,可对以热症为主的患者的炎症发生起到有效干预,起到了抑制免疫过度激化及细胞因子风暴因子发生的重要作用。

**2.2.2 丹参** 丹参性微寒,味苦,具有活血祛瘀、凉血消痈功效,其成方制剂丹参注射液常用于肺炎的临床治疗。在实验研究方面,丹参能有效降低肺组织血气和病理学改变,减少肺水肿以及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TLR4、MyD88 和 p-p65 的表达,增加 I $\kappa$ B- $\alpha$  的表达,表明丹参可抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 介导的炎症反应发挥抗急性肺损伤作用<sup>[57]</sup>。TLR4 可能识别冠状病毒 S 蛋白并通过 MyD88 依赖性信号通路导致促炎性细胞因子的激活,为丹参抑制早期炎症连级反应提供依据。此外,丹参提取物能显著降低脓毒症 ALI 小鼠外周血及肺组织 TNF- $\alpha$  的表达,病理学检查同样发现经丹参干预的小鼠肺组织充血及炎性细胞浸润减轻<sup>[58]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 能减少 COPD 大鼠肺部炎症,抑制血清及 BALF 中 TNF- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 IL-8 升高,且该作用可能与其抑制炎症反应的中心通路 NF- $\kappa$ B 的激活相关<sup>[59]</sup>。临床研究显示,丹参酮 II<sub>A</sub> 治疗 COPD 患者的抗炎效应不是直接抑制 IL-1 $\beta$  生成,而是通过升高抗炎细胞因子 IL-1 受体拮抗剂 IL-1Ra 的含量进而发挥作用<sup>[60]</sup>。

COVID-19 的基本病机为“湿、热、毒、瘀”,而活血化瘀为中医治疗重症肺炎的治则之一,目前国家与地方关于新冠肺炎的《诊疗方案》中均以清热药居多,而采用活血通络法的仅有 2 个<sup>[61]</sup>。丹参性寒,为活血化瘀的代表药,其抗炎机制符合新冠病毒引发细胞因子风暴的病理特点,使用丹参进行组方将有利于抑制新冠肺炎炎症发展并改善肺部微循环。

**2.2.3 桔梗** 桔梗味苦、辛,归肺经,具有宣肺、利咽、祛痰等功效,主要用于改善呼吸系统疾病中咳嗽痰多及胸闷不畅等症状。桔梗皂苷是桔梗的主要活性化学组分,桔梗总皂苷可显著改善急性肺损伤大鼠肺组织炎症病变,降低血清 TNF- $\alpha$  水平、升高 IL-10 水平,肺组织水肿减轻, NF- $\kappa$ B 水平显著降低,桔梗总皂苷对大鼠 ALI 的保护作用可能与其抑制体内炎症连锁反应、降低肺组织 NF- $\kappa$ B 表达相关<sup>[62]</sup>。另有研究也显示,桔梗皂苷组分对慢性支气管炎小鼠肺组织中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  具有显著抑制作用,且呈现一定的量效关系<sup>[63]</sup>。在对哮喘小鼠的影响方面,桔梗皂苷可抑制小鼠气道中嗜酸性粒细胞、中性粒细胞的浸润、IL-4 与 IL-13 的表达进而发挥抗肺组织及呼吸道炎症反应的作用<sup>[64]</sup>。目前,多个地方《诊疗方案》中的处方使用桔梗,如河北,北京和陕西等地区,多用于预防与轻症治疗。

**2.2.4 黄芩** 黄芩性寒,味苦,常用于肺热咳嗽、高热烦咳等症。汉黄芩素可显著降低 ALI 小鼠肺组织水肿,减轻炎性细胞的肺组织浸润,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 产生<sup>[65]</sup>。过度的炎症反应和过量炎症介质释放是 ALI/ARDS 发病的主要机制,其中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  是重要的前炎症因子,黄芩苷预给药能显著降低大鼠 BALF 中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度<sup>[66]</sup>,其机制可能是通过阻断 NF- $\kappa$ B 信号传导相关<sup>[67]</sup>。不同剂量黄芩苷给予经流感病毒亚甲型鼠肺适应株 A/FM/1/47 (H1N1) 感染的小鼠后,其肺组织炎症病理损伤及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的含量得到显著改善,其机制可能与通过抑制病毒感染引起的核转录因子激活蛋白-1 (AP-1) 高表达而降低炎性细胞因子水平有关<sup>[68]</sup>。此外,野黄芩素

能减少肺损伤大鼠血浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量,并可促进 IL-10 表达,机制研究表明其可能通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /红系衍生的核因子 2 相关因子 (Nrf2) 诱导血红素氧合酶-1 (HO-1) 表达来减轻细胞因子风暴产生<sup>[69]</sup>。

**2.2.5 金银花** 金银花性寒、味甘,具有清热解毒、凉散风热的功效。金银花提取物能减少急性损伤大鼠支气管 BALF 中中性粒细胞和巨噬细胞数目,降低肺组织 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  含量,降低 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达,表明金银花减轻大鼠 ALI 的损伤程度可能与其抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[70]</sup>。金银花提取物能改善 ARDS 大鼠肺组织病理损伤情况,减少炎性细胞浸润,抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  炎症介质产生<sup>[71]</sup>。此外,奚清<sup>[72]</sup>通过建立鼻腔接种甲型流感病毒肺适应株,诱导肺炎小鼠模型,给予金银花提取物干预,结果发现对小鼠血清中免疫因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的释放具有抑制作用,其亦可有效阻断流感病毒引起的自身免疫过量。金银花主要用于外感风热、温病初期,现代研究也发现其对呼吸道

合胞病毒、登革热病毒与流感病毒具有抑制作用,目前在各地《诊疗方案》中广泛使用。

**2.2.6 5 种单味药材**在各地《诊疗方案》中的应用 通过对 24 个地市中医药防治新型冠状病毒肺炎《诊疗方案》的统计分析,其中用于治疗的基本处方 130 个,包含甘草与黄芩的处方较多,分别有 58 和 41 个,已广泛用于轻型、普通型及重型患者;桔梗及金银花主要应用于轻型与普通型患者;此外,包含丹参的处方仅有 6 个,主要用于气营(血)两燔证重型患者,如表 1 所示<sup>[73-96]</sup>。

各地区《方案》基本按照轻型、普通型及重型 3 种阶段采用不同的中医干预方法,以分消走泄、清热化湿、解毒凉血、救逆固脱为主。其中细胞因子风暴多发生于重型患者,属于温热病范畴,应以清热解毒为主要治则,金银花、黄芩、桔梗及甘草具有辛凉透表、清热解毒等功效,丹参是重症患者的所采用的血必净注射液的主药,用于拮抗内毒素同时可改善患者血液循环。因此,以上 5 味药材有望用于细胞因子风暴的预防与治疗。

表 1 5 种药材在各地《诊疗方案》中的应用概况

Table 1 Application of five kinds of medicinal materials in *Diagnosis and treatment plan* of TCM in various regions

| 药材  | 频次 | 百分比/% | 地区                                                                     |
|-----|----|-------|------------------------------------------------------------------------|
| 甘草  | 58 | 44.6  | 黑龙江、吉林、辽宁、北京、天津、河北、山西、甘肃、四川、贵州、云南、湖南、陕西、广东、江西、海南、广西、新疆、青海、内蒙古、上海、浙江、江苏 |
| 丹参  | 6  | 4.6   | 黑龙江、北京、贵州、云南、广西                                                        |
| 黄芩  | 41 | 31.5  | 黑龙江、吉林、北京、天津、河北、山西、甘肃、四川、贵州、云南、湖南、陕西、广东、江西、海南、广西、新疆、青海、内蒙古、上海          |
| 桔梗  | 25 | 19.2  | 黑龙江、北京、天津、甘肃、四川、贵州、湖南、陕西、广东、江西、海南、新疆、青海、上海                             |
| 金银花 | 12 | 9.2   | 天津、四川、云南、湖南、陕西、广东、宁夏、江苏、新疆、青海、上海                                       |

### 3 展望

COVID-19 流行范围广、传播快、感染力强,对公共卫生造成了重大威胁。COVID-19 所致急性肺损伤是患者病情加重甚至死亡的重要原因,研究 COVID-19 特别是其重症患者的免疫调节治疗,在降低患者病死率方面有重要意义。细胞因子风暴对机体免疫系统的干扰在 COVID-19 所致重症肺炎的发病过程中有重要作用,结合其机制,从细胞因子风暴中寻找 COVID-19 的潜在治疗靶点,寻找具有一定免疫调节功能的药物,对干预 COVID-19 的病情进展有极大帮助。现代医学没有纠正患者免疫功能障碍的有效手段,中药免疫抑制剂具有药理作用

广泛和副作用小等优点,且中药含有多种活性成分,可能相互协调或抑制,其免疫调节功效是多种成分的综合效应,具有独特的双向调节作用,在临床上越来越多地被应用于治疗自身免疫性疾病。

目前,国家及各地方《诊疗方案》中,均将中西医结合治疗作为 COVID-19 推荐临床治疗方案,在临床上收效良好。为了更好地、有针对性地发挥中医药抗细胞因子风暴作用,降低重症发生率,本文着重讨论了几种尚未作为 COVID-19 推荐的复方,以期对《诊疗方案》做有益补充。例如,COVID-19 患者往往并发消化道症状,因此,基于中医学“肺与大肠相表里”理论,本文提出经典方大承气汤可

能通过通腑泄热的方式改善肠道与肺部并发的炎症爆发,达到多靶点治疗的目的。此外,各地结合自身的地域与气候特点颁布相应的《诊疗方案》,其中涉及的处方多为经典方剂的组合或加减方,并根据辨证的不同进一步的提出增减方案,体现了中医的辨证施治。本文根据关于抗病毒性肺炎中药使用概况的报道<sup>[97]</sup>,选取了频次较高又对细胞因子风暴具有抑制作用的 5 种单味中药,并进一步探讨了其在目前在《诊疗方案》中应用情况,以期在《诊疗方案》中防治 COVID-19 患者产生细胞因子风暴进行处方优化提供有益参考。

#### 参考文献

- [1] 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, 51(4): 836-844.
- [2] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539.
- [3] 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感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知 [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [4] 南海,张文龙. 传染性非典型肺炎后股骨头坏死的病因及治疗 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(30): 5525-5530.
- [5] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoid [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 42-45.
- [6] Schacke H, Docke W D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoid [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 96(1): 23-43.
- [7] Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(1): 1-9.
- [8] 高 晗,尚英兆,董秋梅. 中医药免疫调节的研究概况 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(66): 145-147.
- [9] 李宝乐,李小叶,任顺平,等. 结合 3~5 版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》和古代文献初探新型冠状病毒肺炎的中医药辨治 [J/OL]. 中草药, 2020, 51(4): 873-877.
- [10] 尹明星,曹 艳,施春阳,等. 中药防治细胞因子风暴的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1089-1095.
- [11] 刘闰平,葛俊德,钟 颖,等. 基于干预细胞因子风暴文献挖掘的中医药治疗重症新型冠状病毒肺炎探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1096-1105.
- [12] Davidson S, Maini M K, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(4): 252-264.
- [13] Ferrara J L, Abhyankar S, Gilliland D G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: A critical effector role for interleukin-1 [J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(1/2): 1216-1217.
- [14] 张曦木,黎檀实. 流感后肺炎的细胞因子风暴及免疫治疗 [J/OL]. 医学综述, [2020-01-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3553.R.20200114.2043.080.html>.
- [15] Hawlisch H, Belkaid Y, Baelder R, et al. C5a negatively regulates toll-like receptor 4-induced immune responses [J]. *Immunity*, 2005, 22(4): 415-426.
- [16] Kohl J. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases [J]. *Mol Immunol*, 2001, 38(2/3): 175-187.
- [17] 孙 健,沈巨信. 炎症及细胞自噬与急性肺损伤关系的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17): 2163-2168.
- [18] Peiris J S, Chu C M, Cheng V C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767-1772.
- [19] Channappanavar R, Fehr A R, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-Infected mice [J]. *Cell Host Microb*, 2016, 19(2): 181-193.
- [20] Chu C M, Poon L L, Cheng V C, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS [J]. *CMAJ*, 2004, 171(11): 1349-1352.
- [21] Ng M L, Tan S H, See E E, et al. Proliferative growth of SARS coronavirus in Vero E6 cells [J]. *J Gen Virol*, 2003, 84(Pt 12): 3291-3303.
- [22] Oh M D, Park W B, Choe P G, et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1303-1305.
- [23] Zaki A M, van Boheemen S, Bestebroer T M, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1814-1820.
- [24] Totura A L, Whitmore A, Agnihotram S, et al. Toll-Like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective

- innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Med Biol*, 2015, 6(3): e00638-15.
- [25] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539.
- [26] Wathelet M G, Orr M, Frieman M B, *et al*. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: Role of nsp1 and rational design of an attenuated strain [J]. *J Virol*, 2007, 81(21): 11620-11633.
- [27] Fehr A R, Channappanavar R, Jankevicius G, *et al*. The conserved coronavirus macrodomain promotes virulence and suppresses the innate immune response during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *Med Biol*, 2016, 7(6): e01721-16.
- [28] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J/OL]. *Lancet*, 2020, doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- [29] Nicholls J M, Poon L L, Lee K C, *et al*. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1773-1778.
- [30] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, *et al*. Type I interferons in infectious disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 87-103.
- [31] Iwasaki A, Pillai P S. Innate immunity to influenza virus infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5): 315-328.
- [32] Teijaro J R, Walsh K B, Cahalan S, *et al*. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection [J]. *Cell*, 2011, 146(6): 980-991.
- [33] Betakova T, Kostrabova A, Lachova V, *et al*. Cytokines induced during influenza virus infection [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(18): 2616-2622.
- [34] 张欣悦, 高永翔. 中药的免疫抑制作用研究进展 [J]. *中药与临床*, 2016, 7(1): 59-61.
- [35] 唐珊珊, 徐友华. 中药通过调节中性粒细胞活性治疗自身免疫性疾病研究进展 [J]. *新中医*, 2018, 50(5): 184-189.
- [36] 王海峰, 李建生, 余学庆, 等. 基于文献的重症肺炎中医证素组合规律研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(12): 2059-2061.
- [37] 谭邦华. 重症肺炎临床辨治体会 [J]. *中国中医急症*, 2008, 17(2): 127-128.
- [38] 刘汉伟, 唐纪文, 饶李亮. 大承气汤在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者机械通气治疗中的应用价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(34): 3792-3794.
- [39] 余丹凤, 汪亚群, 郑保健, 等. 大承气汤对严重脓毒症患者肺部感染的影响 [J]. *山东中医杂志*, 2011, 30(5): 301-303.
- [40] 胡星星, 倪海滨, 刘克琴, 等. 大承气汤对脓毒症小鼠肺血管通透性影响 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(1): 89-91.
- [41] 李玉梅, 卫洪昌, 吴中华. 大承气汤对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺泡巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 活性及其炎性细胞因子表达的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(11): 1173-1177.
- [42] 曹登瑞. 小青龙汤对慢性阻塞性肺病气道炎症及气道重塑的影响 [J]. *西部医学*, 2009, 21(4): 575-577.
- [43] 张高峰, 陈洁. 加减小青龙汤治疗老年重症肺炎临床疗效及对免疫功能和血清 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、PCT 的影响 [J]. *四川中医*, 2018, 36(10): 63-66.
- [44] 雷佩珊, 苏晓茵, 王强, 等. 小青龙汤对慢性阻塞性肺病患者气道炎症及临床转归的影响 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(18): 131-139.
- [45] 刘禹翔, 王峰, 曲敬来, 等. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者细胞因子及肺功能的影响 [J]. *新中医*, 2013, 45(7): 24-26.
- [46] 梅彤, 张伟, 张心月, 等. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠细胞因子水平的影响 [J]. *云南中医中药杂志*, 2006, 27(3): 54-55.
- [47] 洪辉华, 杨珺超, 高润娣, 等. 芪冬活血饮对急性肺损伤大鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的影响 [J]. *温州医科大学学报*, 2014, 45(5): 332-337.
- [48] 洪辉华, 杨珺超, 高润娣, 等. 芪冬活血饮对急性肺损伤大鼠 Cav-1/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的影响 [A] // 第四次中华中医药科技成果论坛论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2014.
- [49] 余林中, 刘建新, 胡孔友, 等. 凉膈散对内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(4): 334-337.
- [50] 胡孔友, 余林中, 陈育尧, 等. 凉膈散对内毒素致大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(5): 3-5.
- [51] 余林中, 胡孔友. 凉膈散对内毒素致大鼠急性肺损伤炎症调控的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(11): 1433-1436.
- [52] 林慧, 余林中, 秦清和. 凉膈散对内毒素肺损伤小鼠肺组织核因子- $\kappa$ B 活性的影响 [J]. *四川中医*, 2004, 22(7): 16-18.
- [53] 张佳莹, 魏苗苗, 初晓, 等. 甘草黄酮对小鼠急性肺损伤保护机制的研究 [J]. *中国农学通报*, 2011, 28(8): 56-62.
- [54] 任倩倩. 甘草查尔酮 A 抑制 ERK1/2/NF- $\kappa$ B 途径减轻吸烟诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(5): 643-651.

- [55] 李 懿. 甘草酸对 LPS 引起的急性肺损伤的作用及机制初探 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2018.
- [56] 张剑锋, 曾 光, 李超乾, 等. 甘草酸二铵治疗急性肺损伤的临床观察 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(7): 646-648.
- [57] 张 静, 刘天荣, 薛克栋. 丹参对小鼠急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(2): 18-22.
- [58] 夏燕亮, 刘 昕. 丹参对大鼠脓毒症急性肺损伤发生中 TNF- $\alpha$  的影响及对肺的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(6): 14-17.
- [59] 俞 凌, 陈 晔. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对 COPD 模型大鼠肺组织炎症反应的影响及相关机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(1): 4-8.
- [60] 刘 霞, 田景伦, 何书经, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对慢性阻塞性肺疾病患者血清白介素-1 $\beta$  和白介素-1 受体拮抗剂的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1): 32-33.
- [61] 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/OL]. 中医杂志, [2020-02-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200206.1113.002.html>.
- [62] 董双勇, 徐远胜, 王 弋, 等. 桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤保护作用及机制 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(12): 1413-1417.
- [63] 贺立立, 陈 勤, 彭申明, 等. 桔梗皂苷对慢性支气管炎小鼠肺细胞中的 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(1): 17-23.
- [64] 谢轶群, 刘 华, 倪松石. 桔梗皂苷对哮喘小鼠气道炎症保护作用的研究 [J]. 江西中医药, 2014, 45(6): 34-36.
- [65] 葛金林, 余雯文, 曾余丰, 等. 汉黄芩素对急性肺损伤小鼠的保护作用 [J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(1): 38-42.
- [66] 吉其舰, 燕宪亮, 赵宁军, 等. 黄芩苷预处理对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(9): 31-34.
- [67] 郭 斌, 王 琦, 沈永清, 等. 黄芩苷对急性肺损伤大鼠炎症因子表达的影响 [J]. 解剖学研究, 2019, 41(2): 43-47.
- [68] 万巧凤. 黄芩苷对 FM1 肺炎小鼠肺损伤的作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2): 208-212.
- [69] 王 彪, 袁 娜, 张永虎, 等. 野黄芩素通过 PI3K/Nrf2/HO-1 途径减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤 [J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(4): 409-413.
- [70] 唐陆平, 李伟豪, 袁 生. 金银花提取物改善脂多糖致大鼠急性肺损伤作用机制研究 [J]. 畜禽业, 2019(10): 1-3.
- [71] 王 华, 迟 琼, 熊石龙, 等. 金银花提取物对 LPS 致 ARDS 大鼠肺炎症影响的研究 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(3): 379-382.
- [72] 奚 清. 金银花提取物活性成分对甲型流感病毒肺炎小鼠免疫细胞因子表达影响的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [73] 黑龙江省中医药管理局. 关于印发《黑龙江省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(第 2 版)》的通知 [EB/OL]. [2020-02-20]. <http://wsjkw.hl.gov.cn/index.php/Home/News/show/newsid/7990/navid/31/id/>.
- [74] 吉林省中医药管理局. 《吉林省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案(试行第 1 版)》 [EB/OL]. [2020-01-26]. <http://jl.sina.com.cn/news/yaowen/2020-01-26/detail-iihnzakh6464891.shtml>.
- [75] 辽宁省卫生健康委. 关于印发辽宁省新型冠状病毒感染的肺炎中医药诊疗方案(试行第 2 版)的通知 [EB/OL]. [2020-02-04]. <http://www.ds.gov.cn/003/003001/20200204/t5f14c90-9222-4abe-b820-06827eaa4439.html>.
- [76] 北京市中医管理局. 北京市中医管理局关于印发《北京市新型冠状病毒感染的肺炎防治方案(第 2 版)》的通知 [EB/OL]. [2020-01-30]. [http://zyj.beijing.gov.cn/zyyxw/202001/t20200130\\_1621630.html](http://zyj.beijing.gov.cn/zyyxw/202001/t20200130_1621630.html).
- [77] 天津市卫生健康委员会. 市卫生健康委关于印发天津市新型冠状病毒肺炎中医药防治方案(试行第 3 版)的通知 [EB/OL]. [2020-02-21]. [http://wsjk.tj.gov.cn/art/2020/2/21/art\\_70\\_71264.html](http://wsjk.tj.gov.cn/art/2020/2/21/art_70_71264.html).
- [78] 河北省卫生健康委员会. 关于印发河北省新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第 2 版)的通知 [EB/OL]. [2020-02-26]. <http://wsjkw.hebei.gov.cn/index.do?id=396245&templet=content&cid=3713>.
- [79] 山西省卫生健康委员会办公室. 关于印发《省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行)》 [EB/OL]. [2020-02-01]. <http://www.sx.chinanews.com/news/2020/0201/162758.html>.
- [80] 甘肃省卫生健康委员会. 关于印发甘肃省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行)的通知 [EB/OL]. [2020-01-24]. <http://wsjk.gansu.gov.cn/file.jsp?contentId=83008>.
- [81] 四川省人民政府. 《四川省新型冠状病毒感染的肺炎中医药干预建议处方(试行第 1 版)》发布 [EB/OL]. [2020-01-25]. <http://www.sc.gov.cn/10462/12771/2020/1/25/0d37953ca2534d5382ba744e81725469.shtml>.
- [82] 贵州省中医药管理局. 《贵州省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治参考方案(第 2 版)》 [EB/OL]. [2020-02-18]. [http://www.gz.xinhuanet.com/2020-02/19/c\\_1125595451.htm](http://www.gz.xinhuanet.com/2020-02/19/c_1125595451.htm).
- [83] 云南省卫生健康委. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行第 2 版)的通知 [EB/OL]. [2020-02-11]. <http://ynswsjkw.yn.gov.cn/wjwWebsite/web/doc/UU158140615448559052>.
- [84] 湖南省中医药管理局. 关于印发《湖南省新型冠状病毒

- 感染的肺炎中医药诊疗方案（试行第 2 版）》的通知 [EB/OL]. [2020-01-26]. [http://tcm.hunan.gov.cn/tcm/xxgk/tzgg/202001/t20200126\\_11164462.html](http://tcm.hunan.gov.cn/tcm/xxgk/tzgg/202001/t20200126_11164462.html).
- [85] 陕西省卫健委. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案（试行第 2 版）的通知 [EB/OL]. [2020-02-02]. [http://sxwjw.shaanxi.gov.cn/art/2020/2/2/art\\_10\\_67602.html](http://sxwjw.shaanxi.gov.cn/art/2020/2/2/art_10_67602.html).
- [86] 广东省中医药局. 关于印发广东省新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案（试行第 2 版）的通知 [EB/OL]. [2020-02-18]. [http://szyyj.gd.gov.cn/zwgk/gsgg/content/post\\_2902010.html](http://szyyj.gd.gov.cn/zwgk/gsgg/content/post_2902010.html).
- [87] 江西省中医药管理局. 江西省新型冠状病毒肺炎中医药防治方案（试行第 3 版） [EB/OL]. [2020-02-21]. <http://www.jxhfp.gov.cn/doc/2020/02/21/139389.shtml>.
- [88] 浙江省中医药管理局. 浙江省新型冠状病毒肺炎中医药防治推荐方案（试行第 4 版） [EB/OL]. [2020-02-09]. [http://zjnews.zjol.com.cn/zjnews/202002/t20200221\\_11694967.shtml](http://zjnews.zjol.com.cn/zjnews/202002/t20200221_11694967.shtml).
- [89] 海南省新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控工作指挥部医疗组. 海南省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案（公众版试行第 2 版） [EB/OL]. [2020-02-03]. <http://www.hi.chinanews.com.cn/hnnew/2020-02-03/513709.html>.
- [90] 宁夏回族自治区卫生健康委员会. 关于印发《宁夏回族自治区新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案（试行）》的通知 [EB/OL]. [2020-01-28]. <http://wsjkw.nx.gov.cn/info/1040/13360.htm>.
- [91] 广西壮族自治区卫生健康委员会. 自治区中医药局关于印发新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案（试行第 3 版）的通知 [EB/OL]. [2020-02-24]. <http://wsjkw.gxzf.gov.cn/zwgk/zfxgkml/wsjszh/zyzy/2020/0224/1752.html>.
- [92] 江苏省新冠肺炎疫情防控工作领导小组医疗救治组. 关于印发江苏省新型冠状病毒肺炎中医辨治方案（试行第 3 版）的通知 [EB/OL]. [2020-02-19]. [http://wjw.jiangsu.gov.cn/art/2020/2/19/art\\_7357\\_8978010.html](http://wjw.jiangsu.gov.cn/art/2020/2/19/art_7357_8978010.html).
- [93] 新疆维吾尔自治区卫生健康委员会. 新疆维吾尔自治区新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案 [EB/OL]. [2020-01-30]. <http://www.xjhfp.gov.cn/info/1986/17763.htm>.
- [94] 青海省卫生健康委. 关于印发《青海省新型冠状病毒肺炎中医药防治方案（试行第 2 版）》 [EB/OL]. [2020-02-24]. <https://wsjkw.qinghai.gov.cn/zwgk/xxgkml/zcy/2020/02/25/1582597802814.html>.
- [95] 内蒙古自治区卫生健康委员会办公室. 关于印发内蒙古自治区新型冠状病毒肺炎中医药诊疗方案（试行第 2 版）的通知 [EB/OL]. [2020-02-14]. <http://wjw.nmg.gov.cn/doc/2020/02/18/292482.shtml>.
- [96] 上海市卫生健康委员会. 关于印发《上海市新型冠状病毒肺炎中医诊疗方案（试行第 2 版）》的通知 [EB/OL]. [2020-02-24]. <http://wsjkw.sh.gov.cn/zyygz/20200224/a1f1aab9745e4490867cb4aaf40eaaad0.html>.
- [97] 杨海昊, 于莹, 汤继芹, 等. 近 30 年中药治疗病毒性肺炎组方用药规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 197-200.