

免疫调节抗病毒中药的特性与应用

陈冉¹, 王婷婷², 李开铃¹, 尚锐峰¹, 宋杰¹, 张景勍^{1*}

1. 重庆医科大学药学院 重庆高校药物工程研究中心, 重庆 400016

2. 重庆医科大学实验教学管理中心 生物化学和分子生物学实验室, 重庆 400016

摘要: 近期中国及世界各国的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情严重, 目前尚无特效药。西医抗新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 药物的安全性和有效性均在考察和试验中。中国多地用中医药治疗 COVID-19 临床治愈率较高, 且治疗经济性较好。免疫调节抗病毒中药在调节免疫力的同时具有抗病毒作用, 在治疗 COVID-19 中应用较多。筛选 2000—2020 年中国知网、万方、维普和 Pubmed 数据库明确报道具有抗病毒和免疫调节作用的 11 种免疫调节抗病毒中药 (甘草、广藿香、金银花、黄芩、连翘、厚朴、柴胡、板蓝根、大黄、黄芪、鱼腥草), 总结了其有效成分的抗病毒和免疫调节作用、理化性质及药理学特性, 以及在临床方剂和中成药中的应用, 以期为中医药更好地用于 COVID-19 临床防治提供参考。

关键词: 免疫调节; 抗病毒; 中药; 特性和应用; 新型冠状病毒肺炎; 甘草; 广藿香; 金银花; 黄芩; 连翘; 厚朴; 柴胡; 板蓝根; 大黄; 黄芪; 鱼腥草

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)06-1412-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.006

Characteristics and application of immune-regulating and antiviral Chinese materia medica

CHEN Ran¹, WANG Ting-ting², LI Kai-ling¹, SHANG Rui-feng¹, SONG Jie¹, ZHANG Jing-qing¹

1. Research Center of Chongqing University Pharmaceutical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, Experimental Teaching and Management Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Recently, the epidemic of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China and other countries in the world is serious. There are at present no effective treatments for COVID-19. The safety and effectiveness of western anti-coronavirus drugs are under investigation. In many places in China, traditional Chinese medicine (TCM) has been used to treat COVID-19 with a high clinical cure rate. The treatment economics of TCM is good. The immune-regulating and antiviral TCM can enhance human immunity and exert an antiviral effect. They have been widely used in the anti-COVID-19 treatment. We consulted the database of CNKI, Wanfang, VIP and PubMed for screening the immune-regulating and antiviral TCMs (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Pogostemonis Herba*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Scutellariae Radix*, *Forsythiae Fructus*, *Magnoliae Officinalis Cortex*, *Bupleuri Radix*, *Isatidis Radix*, *Rhei Radix et Rhizoma*, *Astragali Radix*, and *Houttuyniae Herba*). This article summarizes the physicochemical and pharmacokinetic characteristics, and the clinical application of the effective components of immune-regulating and antiviral TCM in the prescriptions and Chinese patent medicines, in order to provide a better reference for the clinical application of TCM.

Key words: immune-regulating; antiviral; Chinese materia medica (CMM); characteristics and application; COVID-19; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; *Pogostemonis Herba*; *Lonicerae Japonicae Flos*; *Scutellariae Radix*; *Forsythiae Fructus*; *Magnoliae Officinalis Cortex*; *Bupleuri Radix*; *Isatidis Radix*; *Rhei Radix et Rhizoma*; *Astragali Radix*; *Houttuyniae Herba*

收稿日期: 2020-03-04

基金项目: 重庆市科协资助项目 (2020 第 11 号); 重庆市科委资助项目 (cstc2017shmsA130028); 重庆市研究生科研创新项目 (CYS19210)

作者简介: 陈冉 (1997—), 女, 云南昆明人, 从事药物制剂研究与开发。Tel: 18883850852 E-mail: 18883850852@139.com

*通信作者 张景勍, 教授, 博士生导师。Tel: 13308300303 E-mail: zjqrae01@163.com

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染导致的肺炎。COVID-19 属于中医“疫”病, 病因为感受疫戾之气, 病位在肺, 病机为“湿、热、毒、瘀”, 中医采用“扶正祛邪”和“未病先防, 遏阻传变”(《黄帝内经》), 辨证(湿邪、肺热、痰热、脱证)论治, 及时化湿, 通腑泄浊, 扶助机体正气贯穿治疗始终, 祛除厉气间而行之。COVID-19 是冠状病毒感染和机体免疫机能博弈占上风的结果。西医主要采用对症治疗和防治并发症, 包括直接抗病毒(如磷酸氯喹和瑞德西韦)或抑制病毒(如干扰素)及康复者的血浆治疗等方法。COVID-19 尚无特效药。西医抗 SARS-CoV-2 药物的安全性和有效性均在考察和试验中, 治疗费用非常昂贵。中医药治疗 COVID-19 行之有效, 中国多个省市用中医药治疗 COVID-19 临床治愈率高, 治疗费用相对较低。免疫调节抗病毒中药指同时具有免疫调节及间接或直接抗病毒作用, 也有利于降低机体炎症反应程度的中药。

直接抗病毒可以是直接杀灭病毒、阻止病毒侵入细胞或抑制病毒繁殖。免疫调节抗病毒中药既可以祛除外感六淫之邪(疾病外因), 也可以改善先天禀赋不足、营卫气血失调、脏腑功能紊乱等(机体内因)。免疫调节抗病毒中药可以是中药中的一种有效成分(如黄芩中的黄芩素、黄芪中的黄芪多糖和板蓝根中的表告依春)发挥调节机体免疫力及间接和直接抗病毒作用; 也可以是中药中的不同有效成分分别发挥免疫调节及间接和直接抗病毒作用(如甘草中的甘草多糖发挥免疫调节及间接抗病毒, 而甘草酸具有直接抗病毒效应)。

免疫调节抗病毒中药费用较经济, 含多种有效成分, 可多靶点、多环节作用, 用量可随证加减, 可调节免疫力和/或抗病毒, 毒副作用较小, 作用平和。抗病毒化学药(瑞德西韦、磷酸氯喹、利巴韦林、阿昔洛韦等)和免疫调节化学药(胸腺肽、免疫球蛋白等)成分单一清楚, 剂量准确, 作用机制和靶点明确, 起效快, 不良反应明确, 从疗效、安全性、经济性等方面的分析可见中西医对 COVID-19 的药物治疗各有优劣, 中西医结合治疗是未来治疗 COVID-19 的较好方式。

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第一~七版)》^[1-7], 简称“诊疗方案”及 13 省推荐中医药治疗方案^[8-20]中, 甘草、广藿香、麻黄、金银

花、黄芩、连翘、厚朴、茯苓、生姜、柴胡、板蓝根、大黄、黄芪、鱼腥草等均为有文献报道的免疫调节抗病毒中药。通过查阅中国知网、万方、维普和 Pubmed 数据库, 筛选到 2000—2020 年有明确报道抗病毒药效实验(如体外细胞培养实验、抗病毒活性实验等)和抗病毒参数或机制[如半数抑制浓度(median inhibition concentration, IC_{50})、半数有效浓度(median effective concentration, EC_{50})和治疗指数(therapeutic index, TI)], 同时也有免疫调节药效实验(如小鼠脾淋巴细胞转化、抗体生成细胞检测和单核-巨噬细胞功能测定实验)和免疫调节机制(如脾细胞转化率升高、抗体生成、巨噬细胞功能提升)报道的常用 11 味中药, 并对其进行 COVID-19 治疗中使用频次分析(图 1), 综述了其有效成分的特性与临床应用, 以期中医药更好地用于 COVID-19 临床治疗提供参考。

1 免疫调节抗病毒中药有效成分的抗病毒作用

SARS-CoV-2 通过与血管紧张素转化酶 II (ACE2) 细胞受体结合, 进入人体宿主细胞, 主要是肺 II 型细胞, 整合至细胞内遗传物质上, 感染宿主, 造成宿主器官遭到破坏, 分子对接筛选和预测免疫调节抗病毒中药有效成分甘草酸和黄芩素可能是 COVID-19 的潜在特效治疗药物^[21-23]。免疫调节抗病毒中药含有多多种抗病毒成分^[24], 包括苷类、黄酮类、醇类、有机酸类、生物碱类、多糖类、萜醌类等, 目前多数在细胞水平上(少数在小鼠等动物水平上)证实有抗病毒作用, 且有的成分抗某些病毒指标优于临床用化学药(表 1)。

1.1 苷类

Zhou 等^[52]研究显示 SARS-CoV-2 与 SARS 冠状病毒进入细胞的途径均是通过 ACE2 细胞受体, 计算机分子锚合发现甘草酸可与 ACE2 结合^[20], 可能是 COVID-19 的潜在治疗药物。甘草酸可剂量依赖性地抑制 HIV 复制, 浓度 0.075~0.6 mmol/L 时, 可有效抑制 HIV 引起的细胞空斑, IC_{50} 为 0.15 mmol/L^[25]。采用四甲基偶氮唑蓝(MTT)比色法检测细胞活力, PCR 法检测细胞内受体和抗病毒基因 mRNA 的表达发现连翘酯苷 A 具有抗 IBV 作用, 且能激活感染细胞内受体(MDA5、LGP2 和 NLRC5)和抗病毒基因(IRF7、IFN- γ 和 IFN- β)^[36]。柴胡三萜皂苷类活性成分柴胡皂苷 A 可抑制 H1N1 病毒的复制, 下调 NF- κ B 表达, 减少 caspase-3 依赖性病毒核糖核蛋白核输出, 具有较强抗流感病毒活性^[42]。

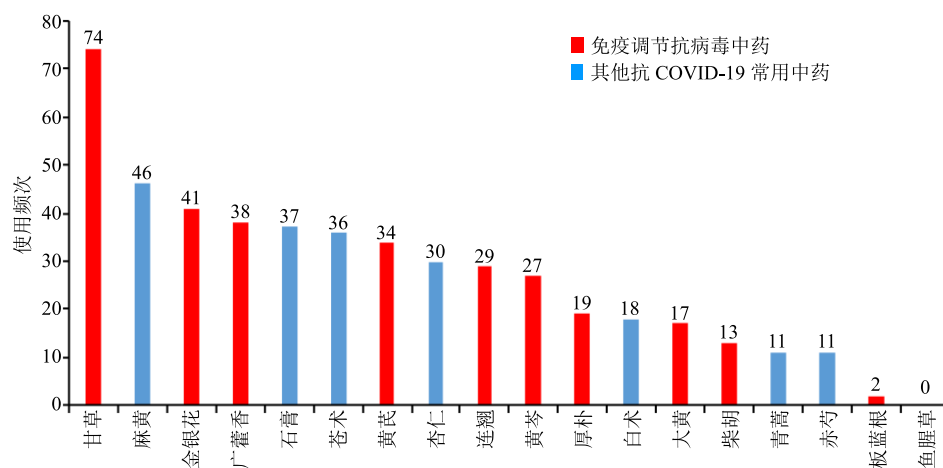


图 1 免疫调节抗病毒中药和其他常用中药在 COVID-19 诊疗方案 (第一~七版) 和 13 省治疗方案中的使用频次

Fig. 1 Occurrence frequencies of immune regulating and antiviral CMM and other popular CMM in COVID-19 diagnosis and treatment plan (1st to 7th edition) and therapy plans released by 13 provinces

1.2 黄酮类

计算机分子对接发现黄芩素与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的结合能与洛匹那韦和瑞德西韦相同, 且黄芩素与 ACE2 的结合能为 -35.56 kJ/mol, KEGG 分析黄芩素可能通过作用于 PIK3CG 和 AKT1 靶点调节 T 细胞受体信号通路治疗 COVID-19^[22]。黄芩素可呈剂量依赖性抑制 H1N1 病毒 mRNA 中后期合成^[35]。黄芩素和利巴韦林体外抗 H1N1 的细胞半数毒性浓度 (mean value of cytotoxic concentration, CC₅₀) 分别为 45.39 、 15.26 $\mu\text{g/mL}$, EC₅₀ 分别为 8.45 、 4.10 $\mu\text{g/mL}$, TI 分别为 5.37 、 3.72 , 黄芩素较利巴韦林具有更强的抗病毒作用。

采用 MTT 法检测黄芩苷质量浓度 0.125 g/L 时的细胞存活率最高, 抗流感病毒有效率达 94.6% , IC₅₀ 为 16.2 mg/L, TI 为 21.34 ^[33]。木犀草苷等金银花黄酮类成分可增强细胞膜稳定性, 阻止病毒颗粒吸附靶细胞, 抑制病毒在细胞内复制, 对伪狂犬病毒具有明显阻断作用和抑制作用^[53]。血清斑点杂交实验结果显示金丝桃苷 (50 、 25 mg/kg) 能有效抑制鸭乙肝模型中乙肝病毒 DNA, 同时对其复制也有较好的清除作用^[32]。槲皮素对人巨细胞病毒在细胞内增殖的抑制及预防作用的 EC₅₀ 分别为 0.30 、 0.25 mg/mL, TI 为 15.83 , 表明槲皮素能明显抑制人巨细胞病毒感染引起的细胞病变效应, 半数中毒浓度 (median toxic concentration, TC₅₀) 为 4.75 mg/mL, 说明槲皮素安全性较好^[49]。

1.3 醇类

广藿香醇又名白秋李醇, 是广藿香挥发油的主要成分。广藿香醇对流感病毒 H1N1 感染 MDCK 细

胞、腺病毒 Ad-3 感染 Hep-2 细胞和柯萨奇病毒 CVB₃ 感染 HeLa 细胞的 TC₅₀ 均为 125 $\mu\text{g/mL}$, 对 H1N1 的 IC₅₀ 为 31.25 $\mu\text{g/mL}$, TI 为 4 , 最大有效浓度为 62.5 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率为 52.78% ; 对 Ad-3 的 IC₅₀ 为 31.25 $\mu\text{g/mL}$, TI 为 4 , 最大有效浓度为 125 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率为 80.56% ; 对 CVB₃ 的 IC₅₀ 为 62 $\mu\text{g/mL}$, TI 为 2 , 最大有效浓度为 62.5 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率为 47.22% , 表明广藿香醇可明显抑制 3 种病毒, 对腺病毒的抑制作用最强^[27]。

1.4 有机酸类

忍冬科植物富含绿原酸, 常被用于治疗由流感病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒引起的病毒性上呼吸道感染。小鼠 iv 绿原酸 100 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 对 H1N1 和 H3N2 所致死亡具有 60% 和 50% 的保护作用, 通过抑制病毒 mRNA 的转录和蛋白质翻译, 以剂量依赖方式保护 MDCK 细胞免于病毒感染, 并减少病毒产生, 有效降低病毒滴度并减轻肺部炎症^[29]。

1.5 生物碱类

板蓝根中所含的表告依春通过促进皮质酮诱导的病毒易感性模型中的 IFN- β 生成而抑制 H1N1 病毒复制, 提升线粒体抗病毒信号表达, 发挥抗病毒作用^[43]。

1.6 多糖类

在减少斑块形成方面鱼腥草多糖 TI 为 5.74 , 较鱼腥草水提取物、乙醇提取物更具优势, 提示具有抗鼠诺如病毒潜力^[51]。相同浓度下黄芪多糖作用的细胞存活率高于阿昔洛韦, 黄芪多糖作用于 I 型单纯疱疹病毒后, 细胞病理学改变与阿昔洛韦相似, 其抗病毒作用优于阿昔洛韦^[47]。

表 1 免疫调节抗病毒中药有效成分的作用及其机制
Table 1 Function and mechanism of immune regulating and antiviral CMM

中药	抗病毒活性成分						免疫调节活性成分	
	活性成分	抗病毒类型	作用机制	IC ₅₀	EC ₅₀	TI	活性成分	免疫调节机制
甘草	甘草酸 ^[25]	HIV	降低膜流动性, 降低 HIV-1 诱导的细胞间融合; 降低蛋白激酶 C 的活性	0.15 mmol·L ⁻¹	—	—	甘草多糖 ^[26]	升高脾细胞转化率, 降低 Treg 细胞比值, 刺激脾淋巴细胞增殖
广藿香	广藿香醇 ^[27]	H1N1、Ad-3、CVB3	阻断病毒吸附细胞	31.25、31.25、62 μg·mL ⁻¹	—	4、4、2	广藿香油 ^[28]	活化白细胞、巨噬细胞, 促进淋巴细胞增殖
金银花	绿原酸 ^[29]	H1N1	抑制 H1N1 感染期间病毒 mRNA 的转录和蛋白质翻译	—	44.87 μmol·L ⁻¹	8.12	绿原酸 ^[30]	IL-33 处理的嗜酸性粒细胞-真皮成纤维细胞促炎性细胞因子 IL-6、趋化因子 CCL7 和 CXCL8 的释放
	金丝桃苷 ^[32]	HBV	有效抑制鸭乙型肝炎病毒 DNA	—	—	—	黄褐毛忍冬总皂苷 ^[31]	诱导 OVA 致敏小鼠脾脏中 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ T 细胞, 纠正其体内 Th1/Th2 失衡状态, 对缓解 IgE 介导的食物过敏有利
							金丝桃苷 ^[32]	诱导 Th1 细胞因子 IL-12 及 INF-γ 分泌, 诱导机体产生中和性抗 HBsAg 特异性抗体
黄芩	黄芩苷 ^[33]	流感病毒	抑制细胞病变	0.016 2 mg·mL ⁻¹	—	21.34	黄芩素 ^[34]	平衡 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值, 调节 T 淋巴细胞及其亚群 Th1/Th2 和 Th17/Treg 平衡, 发挥免疫调节作用
	黄芩素 ^[35]	H1N1	干扰病毒 mRNA 中后期合成	—	8.45 μg·mL ⁻¹	5.37		
连翘	连翘酯苷 A ^[36]	IBV	抑制 IBV 胞内复制, 提高细胞内受体抗病毒基因的表达式	—	—	—	连翘酯苷 ^[37-38]	通过影响免疫细胞中的 RLRs 信号通路, 减少炎症反应; 通过诱导 IFN-α 达到多种免疫调节作用
							连翘叶多糖 ^[39]	明显提高胸腺指数、脾脏指数、巨噬细胞吞噬能力、脾淋巴细胞的增殖能力、血清中 IL-2 和 IL-4 水平、溶血素含量和溶血空斑形成数量
厚朴	厚朴酚 ^[40]	H1N1	调整细胞周期, 促进感染细胞进入 S 期, 促进细胞有丝分裂	—	—	—	厚朴酚 ^[41]	抑制 CD44 和 CD54 的分泌, 降低促炎因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平
柴胡	柴胡皂苷 A ^[42]	H1N1	阻止病毒复制, 下调 NF-κB 信号和减少 caspase 3 依赖性病毒核糖核蛋白核输出	—	—	—	柴胡皂苷 A ^[42]	选择性减弱中性粒细胞和单核细胞募集
板蓝根	表告依春 ^[43]	H1N1	抑制病毒复制, 提升线粒体抗病毒信号表达	—	—	—	表告依春 ^[43]	增加 IFN-β 和干扰素诱导的跨膜 3 (IFITM3) 的产生
							板蓝根多糖 ^[44]	作用于 B 淋巴细胞和 NK 细胞, 影响 Th2 细胞因子分泌, 调节 Th1 细胞因子分泌, 保持 Th1/Th2 细胞因子平衡, 影响 T 淋巴细胞增殖
大黄	大黄素 ^[45]	HCMV	对人巨细胞病毒基因早期干预	7.31 μg·mL ⁻¹	—	10.39	大黄酚 ^[46]	增强 T、B 淋巴细胞增殖, 提高脾脏指数、胸腺指数, 上调血清 IL-2 和 IL-4 水平, 促进溶血素水平升高和抗体细胞生成
黄芪	黄芪多糖 ^[47]	HSV-1	抑制病毒合成	—	—	—	黄芪多糖 ^[48]	减少血液中 IL-6、TNF-α、IL-1β、IL-18 含量
鱼腥草	槲皮素 ^[49]	HCMV	—	—	0.30 mg·mL ⁻¹	15.83	鱼腥草素 ^[50]	增强巨噬细胞的特异性及非特异性免疫功能
	鱼腥草多糖 ^[51]	MNV-1	抑制病毒在靶细胞中的渗透	—	187.2 μg·mL ⁻¹	5.74		

CCL7: C-C 基序趋化因子配体 7; CD4⁺: 辅助性 T 细胞; CD25⁺: 辅助性 T 细胞; CXCL8: C-X-C 基序趋化因子配体 8; EC₅₀: 半数有效浓度; Foxp3⁺: 调节性 T 细胞; HBsAg: 乙肝表面抗原; HCMV: 人巨细胞病毒; HIV: 艾滋病病毒; HSV-1: 1 型单纯疱疹病毒; IBV: 传染性支气管炎病毒; IC₅₀: 半数抑制浓度/半数抑制率; IFITM3: 干扰素诱导跨膜蛋白 3; IL-6: 白细胞介素-6; IL-33: 白细胞介素-33; INF-γ: γ 干扰素; IgE: 血清免疫球蛋白 E; MNV-1: 鼠诺如病毒; NK: 自然杀伤细胞; OVA: 卵清蛋白; PCV2: 2 型猪圆环病毒; RLRs: 细胞质中的 RNA 解旋酶; TI: 治疗指数; Treg: 调节性 T 细胞; Th1、Th2: 辅助性 T 细胞; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; “—” 未查到数据

CCL7: C-C motif chemokine ligand 7; CD4⁺: helper T cell; CD25⁺: helper T cell; CXCL8: C-X-C motif chemokine ligand 8; EC₅₀: median effective concentration; Foxp3⁺: regulatory T cell; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCMV: human cytomegalovirus; HIV: human immunodeficiency virus; HSV-1: herpes simplex virus 1; IBV: infectious bronchitis virus; IC₅₀: median inhibition concentration; IFITM3: interferon-induced transmembrane protein 3; IL-6: interleukin 6; IL-33: interleukin-33; INF-γ: interferon-gamma; IgE: serum immunoglobulin E; MNV-1: murine Norovirus-1; NK: natural killer cell; OVA: ovalbumin; PCV2: porcine circovirus type 2; RLRs: RIG-I like receptors; TI: therapeutic index; Treg: metabolic control of regulatory T cell; Th1. Th2: helper T cell; TNF-α: tumor necrosis factor α; “—” there's no data

1.7 蒽醌类

HCMV 体外感染 MRC5 细胞,研究大黄素抗病毒作用,大黄素与阿昔洛韦的 TI 分别为 10.39 和 6.31,大黄素在基因转录水平抑制 IE2 mRNA 表达,阻碍了 E 基因(早期基因),L 基因(晚期基因)的转录表达,致使病毒复制周期无法按线性完成^[45]。

1.8 其他

某些中药提取物具有抗病毒作用,厚朴抗 H1N1 的有效成分厚朴酚、厚朴水浸液及厚朴水煎液对流感病毒有效率分别为 13.95%、54.80%、11.14%^[40]。

2 免疫调节抗病毒中药有效成分的免疫调节作用

机体免疫状态与病毒感染的发生、发展和预后密切相关。SARS-CoV-2 通过与 ACE2 结合,进入人体宿主细胞(主要是肺 II 型细胞)并整合至细胞内遗传物质上感染宿主,SARS-CoV-2 具有快速传变能力,中医药治疗时可采用“汗、吐、下、和、温、清、消、补”等方法有效阻断遏制病情(遏阻传变),且既要抗病毒,又要考虑避免炎症反应引起机体脏器功能的过大损害。免疫调节抗病毒中药既可以直接抗病毒或提高免疫力间接抗病毒,同时也有利于降低机体炎症反应程度,保护器官功能,干扰病毒在细胞内的生理周期,具有副作用小、多靶点、多层次、经济实惠等诸多优点。脾脏是最大的淋巴器官和重要的外周免疫器官,脾脏指数反映了机体免疫状况。脾脏也是血源性抗原免疫应答场所,合成并分泌干扰素等生物活性物质。T 细胞对分泌过程进行调控,Treg 细胞抑制 T 细胞及抗原呈递细胞,降低致炎细胞因子的产生及抗体分泌,Treg 细胞比例降低反映免疫功能上调。CD4⁺CD25⁺ Tregs 特异性表达转录因子 Foxp3 通过细胞间接触性抑制及分泌性抑制细胞因子(如 IL-10 和 TGF- β)等途径发挥抗炎和维持自身免疫作用,是具有免疫负调节功能的辅助性 T 细胞。免疫调节抗病毒中药含有多种免疫调节成分,包括多糖类、苷类、有机酸类、生物碱类、黄酮类、蒽醌类等,在细胞水平和小鼠等动物水平上均证实有免疫调节作用(表 1)。

2.1 多糖类

天然植物多糖由 10 个以上单糖分子连接而成,是良好的免疫增强剂,可以显著提高机体的特异性和非特异性免疫。甘草多糖可降低 H₂₂ 荷瘤小鼠的 Treg 细胞比例,提高脾淋巴细胞转化率,从而刺激脾脏淋巴细胞增殖,提升免疫功能^[26]。小鼠 ip 环磷酸胺建立免疫抑制动物模型,应用黄芪多糖进行治

疗,与对照组相比,黄芪多糖明显降低了小鼠脾脏 CD4⁺T 细胞比例,上调了 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数比例,降低了免疫抑制小鼠血清 IL-17 水平,缓解了炎症反应^[54]。连翘叶多糖能明显提高环磷酸胺所致免疫抑制小鼠的胸腺指数、脾脏指数、巨噬细胞吞噬能力、脾淋巴细胞的增殖能力、血清中 IL-2 和 IL-4 水平、溶血素含量和溶血空斑形成数量,免疫活性大大增强^[39]。板蓝根多糖(IRPS)对不同免疫状态大鼠的 B 淋巴细胞增殖、NK 细胞活性均具有双向调节作用;对 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 和 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10 具有双向调节作用;对免疫功能正常大鼠具有免疫增强作用^[43]。黄芪多糖可使急性脑缺血再灌注大鼠脑组织病变减弱,细胞凋亡减少,血液中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 含量显著减少,免疫功能上调^[48]。

2.2 苷类

连翘酯苷是连翘中发现的苯乙醇苷,连翘苷 A 通过影响小鼠肺免疫细胞中的 RLRs 信号通路减少甲型流感病毒株 FM1 在小鼠肺中引起的炎症反应,显示连翘酯苷具有免疫调节作用^[37]。通过 2 型猪圆环病毒(PCV2)实验发现连翘酯苷能通过诱导 IFN- α 达到多种免疫调节作用^[38]。柴胡皂苷 A 选择性减弱肺中性粒细胞和单核细胞募集,发挥免疫调节作用^[42]。

2.3 有机酸类

绿原酸是金银花的主要抗病毒活性成分,同时具有免疫增敏效应。五味方剂治疗恶唑酮介导皮炎的小鼠时,所含 1.201% 的绿原酸可抑制 IL-31 和 IL-33 处理的嗜酸性粒细胞-真皮成纤维细胞促炎性细胞因子 IL-6、趋化因子 CCL7 和 CXCL8 的释放,具有免疫调节功能^[30]。

2.4 生物碱类

麻黄生物碱能显著降低半乳糖胺/脂多糖诱导肝衰竭模型大鼠血中 TNF- α 水平,减轻肝细胞的损伤^[55]。表告依春可提高线粒体抗病毒信号的蛋白表达,并随后增加了 IFN- β 和干扰素诱导的跨膜 3(IFITM3)的产生,调节机体免疫从而有助于对抗病毒感染^[43]。

2.5 黄酮类

金丝桃苷体外诱导 Th1 细胞因子 IL-12 及 INF- γ 分泌,诱导机体产生中和性抗 HBsAg 特异性抗体,进而提高机体免疫功能^[32]。黄芩素可平衡 CD4⁺/CD8⁺,调节 T 淋巴细胞及其亚群 Th1/Th2、Th17/Treg

平衡,发挥免疫调节作用^[34]。黄芩茎叶中黄酮能平衡 CD4⁺/CD8⁺值,调节 T 淋巴细胞及其亚群 Th1/Th17/Treg 平衡,发挥免疫调节作用,对小鼠起到保护作用^[34]。

2.6 蒽醌类

大黄酚对免疫功能低下小鼠有免疫调节作用,大黄酚可增强 T、B 淋巴细胞增殖,提高脾脏指数、胸腺指数,上调血清 IL-2 和 IL-4 水平,促进溶血素水平升高和抗体细胞生成^[46]。

2.7 其他

某些中药提取物具有免疫调节能力。采用血清药理学方法研究发现不同时相广藿香叶挥发油对小鼠免疫细胞产生不同影响,含药血清可显著活化小鼠白细胞(3、4 h: $P<0.01$; 6 h: $P<0.05$)、小鼠腹腔巨噬细胞(3 h: $P<0.05$; 4、6 h: $P<0.01$)、小鼠淋巴细胞(3、4、6 h: $P<0.05$),具有促进机体免疫功能的作用^[28]。鱼腥草素又名癸酰乙醛,口服鱼腥草素后能明显提高巨噬细胞产生酸性磷酸酶水平和提升巨噬细胞的吞噬功能。在细胞培养液中含有 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 刀豆蛋白 A (ConA) 的条件下,鱼腥草素能显著刺激巨噬细胞呼吸爆发,提示鱼腥草素能增强巨噬细胞的特异性及非特异性免疫功能^[50]。厚朴酚可降低高脂饮食诱导动脉粥样硬化模型大鼠总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,抑制 CD44 和 CD54 的分泌,降低促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,减轻炎症反应^[41]。

3 免疫调节抗病毒中药有效成分的理化性质及药动学特性

中药有效成分通常含量较低,成分复杂,可能有相互作用,质量评价较难。免疫调节抗病毒中药

在人体的有效成分药动力学研究较少,研究表明健康志愿者给予异甘草酸镁注射液(注射给药)、复方银黄微型灌肠剂(直肠给药)、金钱草胶囊(口服)、脉络宁注射液(静脉滴注)后,其活性成分的代谢均符合二室模型。免疫调节抗病毒中药往往同时含有多种成分,其中抗病毒和免疫调节活性成分含量直接影响其临床疗效。

免疫调节抗病毒中药有效成分的溶解度和/或油水分配系数通常较低,属于生物药剂分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS) II 类(苷类如甘草酸,黄酮类如槲皮素和黄芩素,醇类如广藿香醇)、III 类(生物碱类如表告依春,有机酸类如绿原酸)和 IV 类(苷类如柴胡皂苷 A,黄酮类如黄芩苷和金丝桃苷,木脂素类如厚朴酚,蒽醌类如大黄素),口服吸收差,生物利用度较低^[56-58],影响了其应用,可通过乳化、磷脂复合和包合技术等现代工艺提高其口服生物利用度,如绿原酸自微乳递送系统较普通混悬液药时曲线下面积更高^[59],以溶剂法制备厚朴酚磷脂复合物口服生物利用度较原料药增大 1.97 倍^[60],大黄酚包合物可提升大黄酚口服生物利用度^[61]。改变给药途径也可以提高有效成分的生物利用度,大鼠静注双黄连粉针剂后黄芩苷的生物利用度是口服的 1.82 倍^[62]。金丝桃苷混悬液注射给药是口服给药生物利用度的 3.84 倍^[63],但从安全角度考虑,建议非急症时最好采用口服给药。免疫调节抗病毒中药有效成分的相对分子质量、溶解度和分配系数等理化特性见表 2,在健康志愿者、Beagle 犬、家兔、SD/Wistar 大鼠和小鼠体内的药动学特征见表 3。

总之,相对于药效研究,免疫调节抗病毒中药理化特性及药动力学研究较少,主要原因可能是有效成分体外含量低,体内血药浓度更低,对检测手段

表 2 免疫调节抗病毒中药有效成分的理化特性

Table 2 Physicochemical characteristics of immune-regulating and antiviral CMM

抗病毒有效成分						免疫调节有效性成分					
类别	名称	相对分子质量	溶解度/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	分配系数 ($\lg P$)	BCS 分类	类别	名称	相对分子质量	溶解度/ ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	分配系数 ($\lg P$)	BCS 分类
苷类	甘草酸	822.93	2.25×10^{-3}	2.80	II	有机酸类	绿原酸	354.31	40	$1.42^{[70]}$	III
	柴胡皂苷 A	780.98	0.24	1.54	IV	生物碱类	表告依春	129.18	8.3	0.38	III
	连翘酯苷 A	624.59	—	—	—	醇类	广藿香醇	222.37	<0.1	—	II
黄酮类	黄芩苷	446.37	$0.11^{[64]}$	$-1.43^{[65]}$	IV	木脂素类	厚朴酚	266.33	1.00×10^{-3}	3.94	IV
	黄芩素	270.24	$6.24\times 10^{-3[66]}$	$3.78^{[67]}$	II	蒽醌类	大黄素	270.24	1.00×10^{-3}	5.03	II
	槲皮素	302.00	$2.00\times 10^{-5[68]}$	$1.82^{[68]}$	II		大黄酚	254.24	<0.1	5.03	IV
	金丝桃苷	464.38	$0.23^{[69]}$	$0.91^{[69]}$	IV	其他类	鱼腥草素	198.30	<0.1	3.29	IV

表 3 免疫调节抗病毒中药有效成分的药动学特性

Table 3 Pharmacokinetic characteristics of immune-regulating and antiviral CMM

类别	名称	制剂或剂型	给药方式	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	动物（数量）	药动学参数					
						AUC/(mg·h·mL ⁻¹)	C _{max} /(mg·mL ⁻¹)	t _{max} /h	t _{1/2} /h	MRT/h	CL/(L·h ⁻¹)
抗病毒有效成分											
苷类	甘草酸	甘草酸铵溶液 ^[71]	po	62.8	SD 大鼠（5）	11.70±2.19	0.850±0.111	12.00	8.80±2.18	11.60±1.16	—
	异甘草酸	异甘草酸镁注射液 ^[72]	iv	100.0	健康志愿者（3）	0.448 68	0.028 79	—	23.10	—	0.209
		异甘草酸镁注射液 ^[72]	iv	200.0	健康志愿者（3）	1.015 29	0.067 56	—	23.95	—	0.186
		异甘草酸镁注射液 ^[72]	iv	300.0	健康志愿者（3）	1.688 42	0.099 28	—	24.25	—	0.166
黄酮类	连翘酯苷 A	双黄连口服液 ^[73]	po	10.0	SD 大鼠（5）	0.452 88	0.003 03	1.17	7.782	3.71	0.000 6
	柴胡皂苷 A	加味小柴胡颗粒 ^[74]	po	0.8	SD 大鼠（6）	0.114 92	0.006 18	0.58±0.20	15.30±1.84	—	—
	黄芩苷	双黄连粉针剂 ^[62]	po	0.8	SD 大鼠（5）	0.039 36	0.034 59	—	4.89±0.99	1.69±0.27	—
		双黄连粉针剂 ^[62]	iv	0.8	SD 大鼠（5）	0.071 69	—	—	4.69±1.39	1.26±0.13	—
		双黄连粉针剂 ^[62]	im	0.8	SD 大鼠（5）	0.005 33	0.000 45	—	12.33±1.87	21.87±4.25	—
	泻心汤 ^[75]	泻心汤 ^[75]	po	12 000.0	大鼠（5）	57±12	10±8	0.27±0.09	7±3	10±4	5.5±1.2
		复方银黄微型灌肠剂 ^[76]	pr	3 360.0	健康志愿者（4）	6236	—	0.25	2.37	—	—
		混悬液 ^[63]	混悬液 ^[63]	po	25.0	Wistar 大鼠（6）	4.11±0.37	1.136±0.351	0.5	3.52±0.87	—
	混悬液 ^[63]		iv	25.0	Wistar 大鼠（6）	15.80±3.17	—	—	2.01±0.55	—	1.57±0.24
	槲皮素	亚微乳 ^[77]	iv	20.0	小鼠（5）	0.102 8±0.010 62	0.004 78	—	—	1.597 8	—
		注射液 ^[77]	iv	20.0	小鼠（5）	0.041 7±0.003 42	0.004 00	—	—	1.254 0	—
金钱草胶囊 ^[78]		po	1 600.0	健康志愿者（6）	0.005 9	0.002 31	3.00	0.985	—	271.179	
有机酸	绿原酸	自微乳化药物输送系统 ^[59]	po	1 200.0	小鼠（50）	7.689 9±2.553 6	0.047 6±0.021 4	2.40±0.55	—	—	—
		混悬液 ^[59]	po	1 200.0	小鼠（50）	3.083 3±0.709 5	0.082 6±0.036 1	0.17±0.10	—	—	—
		脉络宁注射液 ^[79]	ivgtt （多剂量）	7.4	健康志愿者（10）	0.046 0±0.015 2	0.026 2±0.008 7	—	1.37±0.27	—	0.34±0.11
		脉络宁注射液 ^[79]	ivgtt （单剂量）	7.4	健康志愿者（10）	0.040 7±0.011 0	0.025 6±0.006 6	—	1.35±0.53	—	0.37±0.10
醇类	广藿香醇	0.5%羧甲基纤维素钠溶液 ^[80]	po	100.0	SD 大鼠（18）	0.017 1	0.001 2	1.56	17.82	19.97	1.31
		乳剂 ^[81]	iv	20.0	SD 大鼠（6）	31.702±0.946	—	—	36±3	30±4	—
萜醌类	大黄素	清热解毒颗粒 ^[82]	po	0.1	SD 大鼠（10）	4.784±0.183	0.010 14	4.08±0.37	—	—	—
免疫调节有效成分											
黄酮类	黄芩素	泻心汤 ^[75]	po	12 000.0	大鼠（5）	15±3	1.5±0.5	0.17	6.4±2.1	13±10	3.9±0.9
木脂素类	厚朴酚	0.5%羧甲基纤维素钠溶液 ^[60]	po	100.0	SD 大鼠（6）	0.95±0.16	0.45±0.09	0.42±0.13	1.30±0.32	2.03±0.35	—
		厚朴酚磷脂复合物 ^[60]	po	100.0	SD 大鼠（6）	2.02±0.14	0.63±0.06	1.17±0.26	1.85±0.34	3.04±0.40	—
		厚朴酚磷脂物理复合物 ^[60]	po	100.0	SD 大鼠（6）	1.48±0.21	0.67±0.09	0.46±0.10	1.52±0.28	2.18±0.24	—
萜醌类	大黄酚	溶液 ^[61]	po	10.0	兔（6）	0.000 3	0.000 2	2.007 4	1.597 3	—	—
		包合物 ^[61]	po	—	兔（6）	0.001 0	0.000 3	1.591 5	1.570 5	—	—
	鱼腥草素	鱼腥草素钠冻干粉针 ^[83]	iv	8.0	Beagle 犬（6）	43 345.80±1 457.55	4 997.60±254.79	5.0	8.84±0.26	8.90±0.15	—
	广藿香油	0.5%羧甲基纤维素钠溶液 ^[80]	po	500.0	SD 大鼠（18）	0.012 8	0.000 7	3.44	26.72	39.49	1.58
		乳剂 ^[81]	iv	20.0	SD 大鼠（6）	57.040±5.804	—	—	50±6	45.6±2.1	—

im: 肌肉注射; iv: 静脉注射; iv.gtt: 静脉滴注; po: 口服; pr: 直肠给药

im: intramuscular injection; iv: intravenous injection; iv.gtt: intravenous drip; po: per os, oral administration; pr: per rectum, rectal administration

要求较高, 实验难度大, 此外, 动物个体差异大, 影响对结果的分析判断, 但有效成分的血药浓度与药物生物效应直接相关, 今后应该加强药动学研究, 特别要关注同时给予的多组分对有效成分的影响, 在此基础上, 还应考虑进行靶组织和靶细胞的药物

分布及药物浓度动力学研究, 以期开发更加安全、有效、经济、使用方便的中药制剂, 更好地满足临床用药需求。

4 免疫调节抗病毒中药的临床应用

中药是我国宝贵的特色资源, 中医药理论博大

精深。方剂讲究药物配伍，辨证论治，提高临床疗效。免疫调节抗病毒中药多数药用部位为干燥根茎（甘草、黄芩、黄芪、大黄），也可为干燥花蕾或带初开的花（金银花）、全草（连翘）或皮（厚朴），药性多为寒（金银花、黄芩、柴胡、板蓝根、大黄）、也可为温（黄芪、厚朴）、凉（连翘）；味多为苦（黄芩、连翘、厚朴、柴胡、板蓝根、大黄），也可为甘（如甘草、金银花、黄芪）和辛（柴胡）；多归肺经（黄芩、甘草、金银花、连翘、厚朴、黄芪），也可归心、脾、胃、大肠、胆经等。根据性味归经，针

对不同病机病位（COVID-19 病机为“湿、热、毒、瘀”，病位在肺），免疫调节抗病毒中药在《伤寒杂病论》《金匱要略》《太平惠民和剂局方》等典籍中的不同中药经方中可用作君药（主药，如柴胡、连翘、黄芪）、臣药（加强治疗，如黄芩）、佐药（佐助药，如甘草）和使药（引经调和药，如甘草），表 4，应用时根据患者情况可对经方进行加减，以达到性效变化，提高临床疗效，中医经方在减轻发热咳嗽、提高免疫力和控制病情进展中有优势。按国家卫生健康委和中医药管理局共同发布的“诊疗方

表 4 免疫调节抗病毒中药在方剂中的应用

Table 4 Application of immune-regulating and antiviral CMM in prescription

中药 (药用部位)	性味归经	方剂及来源	基本药味和用量 (免疫调节抗病毒中药的君臣佐使)	传统应用	现代应用
甘草 (干燥根茎)	性平味甘，归心、脾、肺、胃经	甘草汤《伤寒杂病论》 麦门冬汤《金匱要略》 小建中汤《伤寒杂病论》 麻黄汤《伤寒杂病论》 二陈汤《太平惠民和剂局方》 肾着汤《金匱要略》 人参散《太平惠民和剂局方》 清燥救肺汤《医门法律》	麦门冬 42 g、人参 9 g、半夏 6 g、甘草 6 g (佐使)、粳米 3 g、大枣 4 枚 芍药 18 g、大枣 6 枚、饴糖 30 g、桂枝 9 g、炙甘草 6 g (佐使)、生姜 9 g 麻黄 9 g、桂枝 6 g、杏仁 6 g、甘草 3 g (佐使) 半夏 15 g、陈皮 15 g、茯苓 9 g、甘草 4.5 g (佐使)、生姜 7 片、乌梅 1 个 干姜 12 g、茯苓 12 g、白术 6 g、甘草 6 g (佐使) 葛根 6 g、人参 3 g、茯苓 3 g、木香 0.3 g、藿香 0.3 g、甘草 0.3 g (使) 桑叶 9 g、石膏 8 g、麦门冬 4 g、胡麻仁 3 g、阿胶 3 g、枇杷叶 3 g、甘草 3 g (使)、人参 2 g、杏仁 2 g	清热解毒 肺胃阴伤 虚劳里急证 外感风寒 湿痰证 肾著病 调中益气，止呃逆 清燥伤肺证	清热解毒 治疗慢性支气管炎、支气管扩张、慢性咽喉炎、矽肺、肺结核等疾病，以及属肺胃阴虚，气火上逆者 胃及十二指肠溃疡、慢性肝炎、神经衰弱、再生障碍性贫血（再障）、功能性发热 治疗感冒、流行性感冒、急性支气管炎、支气管哮喘等属风寒表实证者 慢性支气管炎、慢性胃炎、梅尼埃病、神经性呕吐等 腰椎间盘突出症 咳嗽气喘，肺虚 肺炎、支气管哮喘、急性支气管炎、支气管扩张
金银花(干燥花蕾或带初开的花)	性寒味甘，归心、肺、胃经	清营汤《温病条辨》 荆防败毒散《摄生众妙方》	水牛角 30 g、生地黄 15 g、玄参 9 g、麦冬 9 g、金银花 9 g (佐)、连翘 6 g (佐)、丹参 6 g、黄连 5 g、竹叶心 3 g 防风 4.5 g、荆芥 4.5 g、羌活 4.5 g、独活 4.5 g、柴胡 4.5 g (臣)、前胡 4.5 g、桔梗 4.5 g、枳壳 4.5 g、川芎 4.5 g、茯苓 4.5 g、金银花 4.5 g (佐)、甘草 1.5 g (使)	热入营分证 散毒	乙型肝炎、流行性脑脊髓膜炎 外感风寒
黄芩(干燥根)	性寒味苦，归肺、胆、胃、大肠经	小柴胡汤《伤寒杂病论》 葛根黄芩黄连汤《伤寒杂病论》 大柴胡汤《金匱要略》 龙胆泻肝汤《医方集解》	柴胡 30 g (君)、黄芩 9 g (君)、人参 9 g、炙甘草 9 g (使)、半夏 9 g、生姜 9 g、大枣 4 枚 葛根 15 g、黄芩 9 g (君)、黄连 9 g、甘草 6 g (佐使) 柴胡 12 g (君)、黄芩 9 g (臣)、芍药 9 g、半夏 9 g、枳实 9 g、大黄 6 g、生姜 16 g、大枣 4 枚 龙胆草 6 g、泽泻 12 g、栀子 9 g、黄芩 9 g (臣)、木通 9 g、车前子 9 g、当归 8 g、生地黄 20 g、柴胡 10 g (佐使)、生甘草 6 g (佐使)	伤寒邪传少阳 解表清里 邪热内结于少阳、阳明经所致的少阳阳明合病 清肝胆实火	感冒、流行性感冒、疟疾、慢性肝炎、肝硬化、急性胆囊炎、胸膜炎等 肠道感染性疾病 急性胰腺炎、急性胆囊炎、胆结石症 阴虚而不甚、阳亢而不烈之高血症及滴虫性阴道炎、阴痒、带下

续表 4

中药 (药用部位)	性味归经	方剂及来源	基本药味和用量 (免疫调节抗病毒中药的君臣佐使)	传统应用	现代应用
连翘(全草)	性凉味苦, 归心、肺、胆经	连翘汤《千金翼方》	连翘 9 g (君)、漏芦 9 g、射干 9 g、白薇 9 g、升麻 9 g、 梔子 9 g、芍药 9 g、羚羊角 9 g、黄芩 9 g (臣)、生地黄 24 g、寒水石 15 g、甘草 6 g (使)	背脊痠痛, 举身壮热	诸疮毒内攻变肿
		凉膈散《太平惠民和 剂局方》	连翘 12.5 g (君)、大黄 6 g (臣)、朴硝 6 g、甘草 6 g (使)、泻火通便, 清上泻下 梔子 3 g、薄荷 3 g、黄芩 3 g (臣)、竹叶 3 g		咽炎、口腔炎、急性扁桃体炎、胆道感染、急性黄疸型肝炎
厚朴(干燥干皮, 性温味苦, 归脾、根皮和枝皮)	厚朴膏《普济方》 胃、肺、大肠经	厚朴 15 g (君)、诃子 15 g、白豆蔻 15 g、当归 15 g、甘 草 3 g (佐使)	小儿吐泻, 不思饮食	吐泻	
		苓桂参甘厚朴汤《四 圣悬枢》	人参 9 g、厚朴 9 g (臣)、干姜 9 g、茯苓 9 g、桂枝 9 g、 甘草 6 g (使)	伤寒太阴腹满老	—
柴胡(干燥根)	性微寒味苦、辛, 归心包络、肝、胆、三焦经	小柴胡汤《伤寒杂病 论》	柴胡 30 g (君)、黄芩 9 g (君)、人参 9 g、炙甘草 9 g (使)、伤寒、中风、咳嗽 半夏 9 g、生姜 9 g、大枣 4 枚		感冒、流行性感、疟疾、慢性肝炎、肝硬化、急性胆囊炎、胆结石、急性胰腺炎、胸膜炎、中耳炎
		大柴胡汤《伤寒杂病 论》	柴胡 12 g (君)、黄芩 9 g (臣)、芍药 9 g、半夏 9 g、枳 实 9 g、大黄 6 g、生姜 16 g、大枣 4 枚	少阳阳明合病	急性胰腺炎、急性胆囊炎、胆石症、胃及十二指肠溃疡
		正柴胡饮《景岳全 书》	柴胡 9 g (君)、芍药 6 g、陈皮 4.5 g、防风 3 g、甘草 3 g (使)、生姜 3 g	外感风寒、发热恶寒、头疼身痛	微发热恶寒, 头痛身痛, 苔白脉浮者
		柴胡疏肝散《医学统 旨》	柴胡 6 g (君)、陈皮 6 g、川芎 4.5 g、香附 4.5 g、枳壳 4.5 g、芍药、甘草 1.5 g (使)	肝气郁滞证	慢性肝炎、慢性胃炎、肋间神经痛等属肝郁气滞
		柴胡桂枝汤《伤寒杂 病论》	柴胡 12 g (君)、半夏 6 g、桂枝 4.5 g、黄芩 4.5 g (臣)、 人参 4.5 g、甘草 3 g、芍药 4.5 g、生姜 4.5 g、大枣 6 枚	和解少阳, 调和营卫之功效	外感风寒
		柴胡葛根汤《外科正 宗》	柴胡 (君) 3 g、天花粉 3 g、干葛 3 g、黄芩 3 g (佐)、桔梗 3 g、连翘 3 g (佐)、牛蒡子 3 g、石膏 3 g、甘草 1.5 g (使)、 升麻 0.9 g	清热泻火, 疏风散热	腮腺炎
板蓝根(根及根茎)	性寒味苦, 归心、胃经	普济消毒饮《东垣试 效方》	黄芩 15 g (君)、黄连 15 g、陈皮 6 g、玄参 6 g、连翘 3 g (臣)、 柴胡 6 g (佐使)、桔梗 6 g、甘草 6 g (佐)、薄荷 3 g、马勃 3 g、牛蒡子 3 g、板蓝根 3 g (佐) 僵蚕 2 g、升麻 2 g	清热解毒, 疏风散邪	丹毒、腮腺炎、急性扁桃体炎、淋巴结炎等
大黄(干燥根茎)	性寒味苦, 归脾、胃、大肠、肝、心包经	大黄黄连泻心汤《伤 寒杂病论》	大黄 15 g (君)、黄连 9 g、黄芩 6 g (臣)	心下痞, 按之濡, 其脉关上浮者	—
		茵陈蒿汤《伤寒杂病 论》	茵陈 18 g、梔子 12 g、大黄 6 g (佐)	湿热黄疸	急性黄疸型肝炎、胆囊炎、胆石症、钩端螺旋体病等 所引起的黄疸, 证属湿热内蕴
		大承气汤《伤寒杂病 论》	大黄 12 g (君)、厚朴 24 g (佐使)、枳实 12 g、芒硝 9 g	阳明腑实证, 大便不通, 频转矢气, 脘腹痞满, 腹痛拒按, 按之则硬, 甚或潮热谵语, 手足濇然汗出	急性单纯性肠梗阻、急性胆囊炎、呼吸窘迫综合征、挤压综 合征、急性阑尾炎
		小承气汤《普济方》	大黄 15 g (君)、枳实 9 g、厚朴 3 g (佐使)	痞满后胃弱不能胜谷	—
		附子泻心汤《伤寒杂 病论》	大黄 6 g (君)、黄芩 3 g (君)、黄连 3 g、附子 3 g	泻热消痞, 扶阳固表	上消化道出血、胃肠溃疡病、肠炎、慢性痢疾、复发性口腔 溃疡、沙门菌感染症、习惯性便秘
黄芪(干燥根茎)	性微温味甘, 归肺、脾、肝、肾经	黄芪桂枝五物汤《金 匮要略》	黄芪 9 g (君)、桂枝 9 g、芍药 9 g、生姜 18 g、大枣 4 枚	因素体营卫气血不足, 复因劳而汗 出、外感风邪客于血脉所致的血 痹证	皮肤炎、末梢神经炎、中风后遗症等见有肢体麻木疼痛
		防己黄芪汤《金匮要略》	防己 12 g、黄芪 15 g (君)、白术 9 g、甘草 6 g (佐使)	风水或风湿	慢性肾小球肾炎、心源性水肿、风湿性关节炎等
		补中益气汤《李东垣 医书十种》	黄芪 15 g (君)、人参 15 g、当归 10 g、橘皮 6 g、升麻 6 g、柴胡 12 g (佐使)、甘草 15 g (使)、白术 10 g	脾胃气虚	内脏下垂、慢性胃炎、慢性菌痢、脱肛、重症肌无力、 慢性肝炎等
		玉屏风散《究原方》	黄芪 6 g (君)、防风 3 g、白术 6 g	益气固表止汗	过敏性鼻炎、上呼吸道感染

案”(第一~七版)和辽宁、北京、天津、甘肃、河北、山西、陕西、山东、河南、湖北、湖南、江西、云南共 13 个省“诊疗方案”中的使用频次统计,免疫调节抗病毒中药在 COVID-19 治疗中得到了广泛应用(图 1)。中药方剂需要临用新配,没有确定的质量标准和相关的安全性研究数据,临床使用不便,应用受限。

近年,我国以中药材为原料在中医药理论指导下按规定处方和制剂工艺研究开发了许多中成药,进行临床前和临床各期试验后经国家食品药品监督

管理局审批后生产,临床用法用量、规格和特定的质量标准及检验方法确定、适用范围明确、应用禁忌与注意事项清楚,相对于传统方剂可大规模供应,安全性和有效性有保障,本次抗 COVID-19 时多种中成药制剂(颗粒剂、胶囊、丸、溶液剂、口服液、注射液)广泛用于各型患者,采用口服(轻型和普通型症)或注射(重型和危重型)给药,按照临床需要起到迅速起效或平缓作用,这些中成药中含有多种免疫调节抗病毒中药(表 5),如莲花清瘟胶囊含有 7 种免疫调节抗病毒中药,双黄连口服液/胶

表 5 免疫调节抗病毒中药在中成药中的应用

Table 5 Application of immune-regulating and antiviral CMM in Chinese patent medicine

中药	名称	剂型	给药途径	主要组成或成分	适应症
甘草	补中益气丸	丸剂	po	黄芪 200 g、党参 60 g、甘草 100 g、当归 60 g*	体倦乏力
	小柴胡颗粒	颗粒	po	柴胡 150 g、姜半夏 56 g、黄芩 56 g、党参 56 g、甘草 56 g、生姜 56 g、大枣 56 g*	解表散热,疏肝和胃
	复方甘草合剂	溶液剂	po	甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚、甘油	镇咳祛痰
	甘草酸铋散	散剂	po	甘草膏溶液、硝酸铋溶液	胃及十二指肠溃疡
	异甘草酸镁注射液	注射液	iv	异甘草酸镁	慢性病毒性肝炎,改善肝功能异常
	复方甘草酸苷	粉针剂	iv	甘草酸苷、甘氨酸、盐酸半胱氨酸	慢性肝病,改善肝功能异常、湿疹、皮炎、荨麻疹
	复方甘草酸苷注射液	注射液	iv	甘草酸苷、甘氨酸、盐酸半胱氨酸	慢性肝炎、皮炎
	甘草酸单铵半胱氨酸氯化钠注射液	注射液	iv	甘草酸单铵、盐酸半胱氨酸、氯化钠	慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎、急性肝炎、肝中毒、初期肝硬化,尚可用于过敏性疾病
	甘草酸二铵注射液	注射液	iv	甘草酸二铵	伴有丙氨酸转氨酶升高的急、慢性病毒性肝炎
	藿香正气水/口服液 ^[84]	酏剂、合剂	po	苍术 160 g、陈皮 160 g、厚朴(姜制) 160 g、白芷 240 g、茯苓 240 g、大腹皮 240 g、半夏 160 g、甘草浸膏 20 g、广藿香油 1.6 mL、紫苏叶油 0.8 mL*	外感风寒、内伤湿滞或夏伤暑湿所致的感冒,症见头痛昏重、胸膈痞闷、脘腹胀满、呕吐泄泻,肠胃型感冒见上述症者
广藿香	藿香正气颗粒/胶囊	颗粒、胶囊	po	广藿香、白术(炒)、厚朴(姜制)、法半夏、紫苏叶、白芷、陈皮、茯苓、桔梗、甘草、大枣、大腹皮、生姜	解表化湿,理气和中。用于外感风寒,内伤湿滞,头痛昏重,胸膈痞闷,脘腹胀满,呕吐泄泻
	连花清瘟胶囊	胶囊	po	连翘、金银花、麻黄、苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷脑、甘草	治疗流行性感冒,抗 SARS 病毒
	疏风解毒胶囊 ^[85]	胶囊	po	虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草	用于急性上呼吸道感染属风热证
	银翘解毒片	片剂	po	金银花 200 g、牛蒡子 120 g、连翘 200 g、桔梗 120 g、薄荷叶 80 g、荆芥穗 80 g、甘草 100 g、淡豆豉 100 g*	风热感冒
	银黄颗粒	颗粒	po	金银花 100 g、黄芩 40 g	上呼吸道感染
	金花清感颗粒	颗粒	po	金银花、浙贝母、黄芩、牛蒡子、青蒿	外感时邪引起的发热,恶寒轻或不恶寒,咽红咽痛,鼻塞流涕,口渴,咳嗽或咳而有痰等
	银翘解毒片	片剂	po	金银花 200 g、连翘 200 g、薄荷 120 g、荆芥 80 g、淡豆豉 100 g、牛蒡子(炒) 120 g、桔梗 120 g、淡竹叶 80 g、甘草 100 g*	风热感冒
	抗感颗粒	颗粒	po	金银花 700 g、赤芍 700 g、绵马贯众 233 g	清热解毒
	复方大青叶合剂	合剂	po	大青叶 400 g、山银花 200 g、羌活 100 g、拳参 100 g、大黄 100 g*	外感风热或瘟毒所致发热头痛
	复方双花口服液	合剂	po	金银花、连翘、穿心莲、板蓝根	清热解毒,利咽消肿
金银花	复方对乙酰氨基酚	注射液	iv	金银花提取物、对乙酰氨基酚、黄芩苷	抗炎、抗菌、上呼吸道感染、急性扁桃体炎、流行性腮腺炎、减轻中度疼痛
	金银花注射液				

续表 5

中药	名称	剂型	给药途径	主要成分	适应症
黄芩	清热止咳颗粒	颗粒	po	黄芩、浙贝母、重楼、鸭跖草、知母、石膏、陈皮、枳壳、清热化痰，宣肺止咳 苍耳子、苦杏仁、桔梗、广藿香、紫苏叶、炙甘草	
	上清丸	丸剂	po	大黄 120 g、黄芩 120 g、连翘 60 g、菊花 60 g、白芷 60 g、清热散风，解毒，通便 黄柏 40 g、栀子 20 g、荆芥 10 g、防风 20 g、薄荷 10 g、 川芎 10 g、桔梗 20 g*	
	双黄连胶囊	胶囊	po	金银花 1 875 g、黄芩 1 875 g、连翘 3 750 g	清热解毒
	清开灵注射液	注射液	iv	胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩、金银花	清热解毒，化痰通络，醒神开窍
连翘	双黄连口服液	合剂	po	金银花 375 g、黄芩 375 g、连翘 750 g*	外感风热所致的感冒，症见发热，咳嗽，咽痛
	双黄连颗粒	颗粒	po	金银花 1 500 g、黄芩 1 500 g、连翘 3 500 g*	风热感冒
	银翘解毒片	片剂	po	金银花 200 g、连翘 200 g、薄荷 120 g、荆芥 80 g、淡豆豉 100 g、牛蒡子（炒）120 g、桔梗 120 g、淡竹叶 80 g、 甘草 100 g*	风热感冒
	黄连上清丸	丸剂	po	黄连 10 g、栀子（姜制）80 g、连翘 80 g、蔓荆子（炒）80 g、风热上攻、肺胃热盛 防风 40 g、荆芥穗 80 g、白芷 80 g、黄芩 80 g、桔梗 80 g、 菊花 160 g、大黄（酒炙）320 g、黄柏（酒炒）40 g、薄荷 40 g、川芎 40 g、石膏 40 g、旋覆花 20 g、甘草 40 g*	
	双黄连注射液	注射液	iv	金银花 250 g、黄芩 250 g、连翘 250 g	外感风热引起的发热、咳嗽、咽痛；适用于病毒及细菌感染的上呼吸道感染、肺炎、扁桃体炎、咽炎
厚朴	木香顺气丸	丸剂	po	木香 100 g、砂仁 100 g、醋香附 100 g、槟榔 100 g、甘草 50 g、陈皮 100 g、厚朴 100 g、枳壳（炒）100 g、苍术（炒）100 g、青皮（炒）100 g、生姜 200 g*	湿浊中阻、脾胃不和所致的胸膈痞闷、脘腹胀痛、呕吐恶心、暖气纳呆
柴胡	正柴胡饮颗粒	颗粒剂	po	柴胡 100 g、陈皮 100 g、防风 80 g、赤芍 150 g、甘草 40 g、生姜 70 g*	外感风寒初起：发热恶寒，无汗，头痛，鼻塞，喷嚏，咽痒咳嗽，四肢酸痛；流感初起、轻度上呼吸道感染见上述症者
	小柴胡颗粒	颗粒剂	po	柴胡 150 g、姜半夏 56 g、黄芩 56 g、党参 56 g*	外感病，邪犯少阳证，症见寒热往来、胸胁苦满、食欲不振、心烦喜呕、口苦咽干
	柴胡口服液	合剂	po	柴胡 1 000 g*	外感发热，症见身热面赤，头痛身楚，口干而渴
	柴胡注射液	注射液	iv	柴胡	清热解表。用于治疗感冒、流行性感冒及疟疾等的发热
板蓝根	板蓝根颗粒	颗粒剂	po	板蓝根 1 400 g*	清热解毒，凉血利咽。用于肺胃热盛所致的咽喉肿痛、口咽干燥；急性扁桃体炎见上述证候者
	板蓝根口服液	合剂	po	板蓝根 1 400 g	清热解毒。用于病毒性感冒，咽喉肿痛
	板蓝根注射液	注射液	iv	板蓝根	清热解毒，凉血利咽，消肿。用于扁桃腺炎，腮腺炎、咽喉肿痛；防治传染性肝炎、小儿麻疹
大黄	枳实导滞丸	丸剂	po	枳实（炒）100 g、大黄 200 g、黄连（姜汁炙）60 g、黄芩 60 g、六神曲（炒）100 g、白术（炒）100 g、茯苓 60 g、泽泻 40 g*	饮食积滞、湿热内阻所致的脘腹胀痛、不思饮食、大便秘结、痢疾里急后重
	麻仁润肠丸	丸剂	po	火麻仁 120 g、苦杏仁（去皮炒）60 g、大黄 120 g、木香 60 g、陈皮 120 g、白芍 60 g*	润肠通便
	麻仁丸	丸剂	po	火麻仁 200 g、苦杏仁 100 g、大黄 200 g、枳实（炒）200 g、厚朴（姜制）100 g、白芍（炒）200 g*	肠燥便秘
	清宁丸	丸剂	po	大黄 600 g、厚朴（姜制）25 g、绿豆 25 g、车前草 25 g、白术（炒）25 g、黑豆 25 g、半夏（制）25 g、香附（醋制）25 g、桑叶 25 g、桃枝 5 g、牛乳 50 g、麦芽 25 g、 陈皮 25 g、侧柏叶 25 g*	清热泻火，通便
	六味安消散	散剂	po	藏木香 50 g、大黄 200 g、山柰 100 g、北寒水石（煅）250 g、诃子 150 g、碱花 300 g*	脾胃不和，积滞内停所致的胃痛胀满，消化不良，便秘，痛经

续表 5

中药	名称	剂型	给药途径	主要成分	适应症
黄芪	黄芪颗粒	颗粒	po	黄芪 1 000 g [*]	补气固表, 利尿, 托毒排脓, 生肌。用于气短心悸, 自汗, 体虚浮肿, 慢性肾炎, 久泻, 脱肛, 子宫脱垂, 痈疽难溃, 创口久不愈合
	黄芪精口服液	合剂	po	黄芪	气虚血亏, 表虚自汗, 四肢乏力, 精神不足或久病衰弱, 脾胃不壮
	黄芪注射液	注射液	iv	黄芪	心气虚损、血脉瘀阻之病毒性心肌炎、心功能不全及脾虚湿困之肝炎
鱼腥草	复方鱼腥草合剂/颗粒	合剂/颗粒	po	鱼腥草 100 g、黄芩 25 g、板蓝根 25 g、连翘 10 g、金银花 10 g	外感风热引起的咽喉疼痛; 急性咽炎、扁桃腺炎
	鱼腥草注射液	注射液	iv	鱼腥草	肺脓疡, 痰热咳嗽, 白带, 尿路感染, 痈疖

* 《中国药典》2015 年版

* Chinese Pharmacopoeia 2015 edition

囊/注射液组方中的 3 味药材均为免疫调节抗病毒中药。现代光谱、质谱等分析技术提高了对中药有效成分的检测, 计算机拟合加快了中药有效成分的筛选, 先进制剂技术提高了有效成分的提取分离效率和体内生物利用度。中成药毒副反应较轻, 不易产生耐药性, 较为经济实惠, 在日常生活和历次抗疫中发挥了重要作用, 其中免疫调节抗病毒中药具有不可小觑的应用价值。

5 结语

COVID-19 严重危害全球人类生命健康, 其传染性强, 疫情形势严峻复杂, 防疫治疫任重道远, 但迄今尚无特效药。中、西医预防治疗 COVID-19 观念有差异, 各有利弊, 中西医结合可能是未来防治行之有效的最佳方式。免疫调节抗病毒中药同时具有免疫调节间接抗病毒作用和直接抗病毒作用, 也有利于降低机体炎性反应程度, 已广泛应用于抗 COVID-19 临床防治, 具有疗效明确、副作用小、经济实惠等优点。充分研究分析免疫调节抗病毒中药有效成分的理化性质、体内药动学特性, 集合现代科技手段与传统医学方法, 在科学认知疾病本质和患者机能基础上, 充分调研免疫调节抗病毒中药的古今应用并结合临床经验, 在中医理论指导下扶正祛邪、遏阻传变、辨证论治, 有效、安全、经济用药, 可望最终获得患者健康效益最大化。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第一版) [EB/OL]. [2020-01-16]. <https://baike.baidu.com/reference/24313038/e0a0ltXx3-j6Q5Y8gajXiawrSOLZcjoxkJ8dLuwBT4i8trgkREMVJUhlGbkV--o132eh6zSwQ7HaX63-spZTFLF9oWTEhaKy3KZTKZivl7c2020>.
- [2] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第二版) [EB/OL]. [2020-01-18]. <http://finance.sina.com.cn/wm/2020-01-23/doc-iihnzakh5900868.shtml>

2020.

- [3] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版) [EB/OL]. [2020-01-22]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf> 2020.
- [4] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第四版) [EB/OL]. [2020-01-27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf78.pdf> 2020.
- [5] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. [2020-02-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/7260301a393845fc87fc6dd52965ecb.pdf> 2020.
- [6] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfef1bc54639af227f922bf6b817.pdf> 2020.
- [7] 国家卫生健康委办公厅印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfc4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [8] 辽宁省新型冠状病毒感染的肺炎中医药诊疗方案(试行第二版) [EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.zgcy.gov.cn/ZGCY/zwgk/20200204/004002_4adebba0-de59-4259-b317-fdcf2a9d139e.htm.
- [9] 北京市中医管理局办公室. 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二版》的通知 [EB/OL]. [2020-02-04]. <http://www.bjdch.gov.cn/n3952/n4060/c9101485/content.html> 2020.
- [10] 天津市新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行第二版) [EB/OL]. [2020-01-29]. <http://www.tjnk.gov.cn/wjw/system/2020/01/29/025833910.shtml> 2020.
- [11] 甘肃发布新型肺炎中医药防治方案(试行) [EB/OL].

- [2020-01-25].
<http://wsjk.gansu.gov.cn/file.jsp?contentId=83008>.
- [12] 河北省新型冠状病毒感染的肺炎中医防治方案（试行第一版）[EB/OL]. [2020-01-27]. <http://m.hao123.com/news/shoubaiDetail/88347944353716322992020>.
- [13] 山西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案（试行第二版）[EB/OL]. [2020-02-01]. <http://www.sx.chinanews.com/news/2020/0201/162758.html2020>.
- [14] 陕西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药预防方案[EB/OL]. [2020-01-23]. http://sxwjw.shaanxi.gov.cn/art/2020/1/23/art_10_67378.html2020.
- [15] 山东省 2020 年冬春流感、COVID-19 中医药预防方案发布 [EB/OL]. [2020-01-29]. <http://www.jnnews.tv/guanzhu/p/2020-01/29/738008.html.2020>.
- [16] 河南省新型冠状病毒感染的肺炎中医药预防方案（试行第二版）[EB/OL]. [2020-01-27]. <http://www.henan.gov.cn/2020/01-27/1285278.html2020>.
- [17] 湖北省抗击新型肺炎中医院制定 8 个中医药防治协定方 [EB/OL]. [2020-01-25]. http://www.hubei.gov.cn/zhuanti/2020/gzxxgzbd/qfqk/202001/t20200125_2014934.shtml.2020.
- [18] 湖南省新型冠状病毒感染的肺炎中医药诊疗方案（试行第二版）[EB/OL]. [2020-02-03]. <http://www.duyaonet.com/News/Detail/251182020>.
- [19] 江西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案（试行第二版）[EB/OL]. [2020-02-04]. <http://hc.jiangxi.gov.cn/doc/2020/02/04/138236.shtml2020>.
- [20] 云南省卫生健康委发布新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案 [EB/OL]. [2020-01-25]. <http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/meitibaodao/2020-01-25/12533.html2020>.
- [21] Chen H S, Du Q H. Potential natural compounds for preventing SARS-COV-2 (2019-nCoV) infection [J]. *Preprints*, 2020, doi: 10.20944/preprints202001.0358.v3.
- [22] 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肺炎 (COVID-19) 活性化合物的研究 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 836-844.
- [23] 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.
- [24] 邵仲柏, 朱月霞, 刘书豪, 等. 临床使用治疗新型冠状病毒肺炎中药复方中高频数中药抗病毒研究概述 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1153-1158.
- [25] 李 阳, 高 欢, 朱庆均, 等. 甘草化学成分抗病毒活性研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(2): 167-171.
- [26] 李晓冰, 何小鹏, 刘 彪, 等. 甘草多糖对 h22 荷瘤小鼠的免疫调节作用 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4): 363-367.
- [27] 魏晓露, 彭 成, 万 峰. 广藿香醇体外抗呼吸道病毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 28-31.
- [28] 齐珊珊, 胡丽萍, 陈文娜, 等. 广藿香叶挥发油对小鼠免疫调节作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4): 774-776.
- [29] Ding Y, Cao Z Y, Cao L, *et al.* Antiviral activity of chlorogenic acid against influenza A (H1N1/H3N2) virus and its inhibition of neuraminidase [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/srep45723.
- [30] Tsang M S, Jiao D, Chan B C, *et al.* Anti-inflammatory activities of pentaherbs formula, berberine, gallic acid and chlorogenic acid in atopic dermatitis-like skin inflammation [J]. *Molecules*, 2016, doi: 10.3390/molecules21040519.
- [31] 白 枫, 黎海芪, 黄褐毛忍冬总皂苷对卵清蛋白致敏小鼠脾脏 T 细胞功能亚群的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(21): 1944-1947.
- [32] 耿 淼, 王建华, 陈红艳, 等. 金丝桃苷对鸭乙型肝炎病毒 cccDNA 清除及免疫调节作用探讨 [J]. 药学报, 2009, 44(12): 131-135.
- [33] 吴 莹, 金叶智, 吴 珺, 等. 黄芩主要成分体外抗甲型流感病毒作用的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(8): 41-45.
- [34] 封桂英. 黄芩茎叶总黄酮对 CIA 小鼠细胞免疫功能的影响 [D]. 承德: 承德医学院, 2013.
- [35] 苏真真, 窦 洁, 徐志鹏, 等. 黄芩素抑制流感病毒 A/FM1/1/47 (H1N1) 的一个新机理: 干扰病毒中后期 mRNA 的合成 [J]. 中国天然药物, 2012, 10(6): 415-420.
- [36] 张 彤, 刘蓓桦, 杨晓炼, 等. 连翘酯苷 A 对 IBV 感染细胞内受体和抗病毒基因表达的影响 [J]. 北京农学院学报, 2017, 32(1): 37-42.
- [37] Zheng X, Fu Y J, Shi S S, *et al.* Effect of forsythiaside A on the RLRs signaling pathway in the lungs of mice infected with the influenza A virus FM1 strain [J]. *Molecules*, 2019, 24(23):1-15.
- [38] 马元元, 张中文, 李华伟, 等. 连翘酯苷对 IFN- α 和 Mx1 表达的影响 [J]. 中国农业科学, 2010, 43(15): 3237-3243.
- [39] 张岫秀, 蔡 盈, 吴中梅, 等. 连翘叶多糖对小鼠免疫功能影响的研究 [J]. 食品研究与开发, 2015, 36(23): 25-28.
- [40] 周艳萌, 李 丽, 胡芳媛, 等. 厚朴及其提取物体外抗流感病毒 H1N1 的初步研究 [J]. 海峡药学, 2018, 30(7): 15-18.
- [41] 张晓文, 范 娜, 郭耀东, 等. 厚朴酚对高脂饮食诱导的动脉粥样硬化大鼠脂代谢和免疫反应的调节作用

- [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 647-650.
- [42] Chen J, Duan M, Zhao Y, *et al.* Saikosaponin A inhibits influenza A virus replication and lung immunopathology [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42541-42556.
- [43] Luo Z, Liu L F, Wang X H, *et al.* Epigotrin, an alkaloid from *Isatis indigotica*, reduces H1N1 infection in stress-induced susceptible model *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 78.
- [44] 张俊, 胡安君, 毕亚楠, 等. 板蓝根多糖对环磷酰胺造模大鼠的双向免疫调节作用 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 531-538.
- [45] 秦欢, 鄢素琪, 周姗姗, 等. 大黄素体外抗人巨细胞病毒药效实验研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6): 822-826, 847.
- [46] 宋博翠, 蒋萌萌, 韩宇, 等. 大黄酚对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫保护作用 [J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2019, 31(6): 66-71.
- [47] 冯秀梅, 陈邦银, 张汉萍. 黄芪多糖硫酸酯的合成及其抗病毒活性研究 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(2): 146-148.
- [48] 何佳, 鄢波, 宋晓征, 等. 黄芪多糖缓解急性脑缺血再灌注损伤的氧化应激反应和免疫功能紊乱 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12): 1443-1447, 1452.
- [49] 李丹. 鱼腥草有效成分抗巨细胞病毒的实验研究 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(36): 5463-5465.
- [50] 王大勇. 合成鱼腥草素的免疫调节及佐剂作用研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2003.
- [51] Cheng D, Sun L, Zou S, *et al.* Antiviral effects of *Houttuynia cordata* polysaccharide extract on murine norovirus-1 (MNV-1)-A human norovirus surrogate [J]. *Molecules*, 2019, doi: 10.3390/molecules 24091835.
- [52] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [53] 王林青, 崔保安, 张红英. 金银花、山银花黄酮类提取物体外抗伪狂犬病病毒作用研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(3): 183-188.
- [54] 王雪梅, 贾天玉, 管彬, 等. 黄芪多糖对免疫抑制模型小鼠 Treg 细胞及 TH17 细胞亚群的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 27(1): 153-157.
- [55] 韩燕, 祝峻峰, 吴中平. 麻黄对半乳糖胺/脂多糖诱导的大鼠急性肝衰竭的保护作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(2): 127-129.
- [56] Yang J, Li K, He D, *et al.* Toward a better understanding of metabolic and pharmacokinetic characteristics of low-solubility, low-permeability natural medicines [J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 50(1):19-43.
- [57] Yan S, Liu Y, Feng J, *et al.* Difference and alteration in pharmacokinetic and metabolic characteristics of low-solubility natural medicines [J]. *Drug Metab Rev*, 2018, 50(2): 140-160.
- [58] Zeng M, Yang L, He D, *et al.* Metabolic pathways and pharmacokinetics of natural medicines with low permeability [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(4): 464-476.
- [59] Chen L, Liu C S, Chen Q Z, *et al.* Characterization, pharmacokinetics and tissue distribution of chlorogenic acid-loaded self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 100: 102-108.
- [60] 朱骤海, 李稳宏, 朱禹同, 等. 厚朴酚磷脂复合物理化性质与小鼠口服生物利用度 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2012, 42(3): 415-421.
- [61] 严春临, 张季, 张丹参, 等. 大黄酚包合物在家兔体内药物代谢动力学研究 [J]. 中成药, 2011, 33(12): 2072-2075.
- [62] 刘美玲, 陈浩, 刘梦, 等. 不同给药途径对双黄连粉针剂中黄芩苷药代动力学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(3): 339-343.
- [63] 艾国, 黄正明, 王德文, 等. 金丝桃苷在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 167-171.
- [64] 仇峰. 黄芩苷和氧化苦参碱的物理化学性质和药物动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2002.
- [65] 宋涛, 安中原, 徐碧仪. 增溶和促渗透对黄芩苷口服吸收影响的比较性研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(33): 6353-6355.
- [66] 刘洋, 杨丽, 张鑫, 等. 葛根芩连复方环境中黄芩素的中药生物药剂学分类系统属性研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 19(17): 3653-3661.
- [67] 李婷婷, 霍慧灵, 张蕾. 汉黄芩苷、汉黄芩素和千层纸素 A 油水分配系数测定 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 240-243.
- [68] 何翊, 秦燕, 范亚苇, 等. 槲皮素及其乙酸乙酯衍生物的平衡溶解度和油水分配系数的测定 [J]. 食品科学, 2015, 36(14): 55-58.
- [69] 钱芳, 张芹. 黄蜀葵花总黄酮中金丝桃苷的平衡溶解度和表观油水分配系数测定 [J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2222-2224.
- [70] 毕肖林, 李瑶瑶, 杜秋, 等. 绿原酸表观油水分配系数测定及在体肠吸收动力学研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(6): 78-81.
- [71] 宋心怡, 罗欢, 王兆芬, 等. 甘草酸单体及补中益气丸复方在大鼠体内药代动力学比较 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 533-538.
- [72] 孙黎, 曹惠明, 沈金芳, 等. 静滴异甘草酸镁注射液的人体药代动力学研究 [J]. 中国药理学通报, 2005,

- 21(11): 1348-1351.
- [73] 韩雪冰, 田 乐, 周 伟, 等. 双黄连口服液黄芩苷、绿原酸、连翘酯苷 A 体内药代动力学研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(4): 372-375.
- [74] 杨梦玲, 尤朋涛, 何丽珊, 等. 基于 UPLC-MS/MS 分析胃溃疡模型大鼠口服加味小柴胡颗粒后血浆中 8 种有效成分的药代动力学 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(18): 3748-3755.
- [75] 闫晶超, 刘兆明, 王天明, 等. 泻心汤黄酮类成分在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 药学报, 2007, 42(7): 722-729.
- [76] 刘华钢, 秦三海. 复方银黄微型灌肠剂人体内药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 10-12.
- [77] 宋 道, 段 玺, 赵 鹏, 等. 槲皮素亚微乳在小鼠体内药代动力学及组织分布研究 [J]. 中药材, 2016, 39(1): 166-169.
- [78] 王洪锐, 陈玩珊, 冯雪科, 等. 金钱草胶囊中槲皮素人体药代动力学研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(14): 30-32.
- [79] 张 军, 居文政, 陈 玟, 等. 脉络宁注射液中绿原酸在健康人体内的药动学 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(5): 536-540.
- [80] Zhang R, Yan P, Li Y, *et al.* A pharmacokinetic study of patchouli alcohol after a single oral administration of Patchouli alcohol or Patchouli oil in rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacol*, 2016, 41(4): 441-448.
- [81] 杨甫传, 徐丽珍, 邹忠梅, 等. 广藿香醇及广藿香油中广藿香醇在大鼠体内药代动力学比较 [J]. 药学报, 2004, 39(9): 56-59.
- [82] 徐 波. HPLC 法测定清热解毒颗粒中大黄素在大鼠体内的药代动力学 [J]. 成都医学院学报, 2012, 7(3): 402-404.
- [83] 李贵海, 刘逢芹, 孙付军, 等. 两种注射用新鱼腥草素钠 Beagle 犬药代动力学研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 65-68.
- [84] 邓燕君, 刘博文, 贺桢翔, 等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 活性化合物研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1113-1122.
- [85] 瞿香坤, 郝树立, 马景贺, 等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1167-1170.