

清热解毒中药金叶败毒颗粒研究概况

施春阳, 林 彤, 王文清, 方建国*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘 要: 金叶败毒颗粒是同济医院原研的临床常用中药制剂, 临床主要用于治疗温热病 (急性感染性疾病), 尤其是病毒性肺炎等上焦热毒证。在此次新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情中, 金叶败毒颗粒取得了一定的预防与治疗效果, 被多省列入 COVID-19 防控药品。综述金叶败毒颗粒的处方来源、药理作用和临床研究现状, 并讨论该复方制剂防治 COVID-19 的可能机制, 为其后续临床和基础研究提供研究思路与研究线索。

关键词: 金叶败毒颗粒; 清热解毒; 新型冠状病毒肺炎; 临床应用; 温热病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2055-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.010

Research summary of clearing heat and detoxification TCM JinYe Baidu Granules

SHI Chun-yang, LIN Tong, WANG Wen-qing, FANG Jian-guo

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

Abstract: JinYe Baidu Granules is a commonly used Chinese materia medica preparation originated from Tongji Hospital, which is mainly adopted for treatment of warm heat diseases (acute infectious diseases), especially viral pneumonia and other heat-toxin in upper energizer. In this epidemic situation of COVID-19, JinYe Baidu Granules has achieved certain prevention and treatment effect, and is included in prevention and control drugs of COVID-19 in many provinces. In this paper, the prescription source, pharmacological action and clinical research status of JinYe Baidu Granules were reviewed. At last, the possible mechanism of the compound preparation in the prevention and treatment of COVID-19 was discussed, which provides ideas and clues for the follow-up clinical and basic research.

Key words: JinYe Baidu Granules; clearing heat and detoxification; COVID-19; clinical application; warm heat diseases

2019 年 12 月以来, 世界一些国家爆发了新冠肺炎, 因其较强的传染性和致病性, 已被国家卫生健康委员会纳入法定传染病乙类管理, 采取甲类传染病预防、控制措施。国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为“SARS-CoV-2”(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), 世界卫生组织将此次疾病命名为“COVID-19 (coronavirus disease 2019)”, COVID-19 临床表现以发热、干咳、乏力为主, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。重症患者 1 周后出现呼吸困难, 严重者进展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 代谢性酸中毒和脓毒性休克、出凝血功能障碍及

多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 等, 甚至出现休克死亡^[1]。

在尚无对抗 COVID-19 特效药情况下, 同济医院医护人员主动采用金叶败毒颗粒用于预防 COVID-19 感染效果显著, 院内感染人数和感染比例均显著低于其他兄弟医院。湖北省 COVID-19 疫情防控医疗救治专家组组长、同济医院呼吸与危重症医学科主任赵建平教授等专家根据临床实践, 总结出阿比多尔+拜复乐+金叶败毒颗粒的用药方案, 用于一般患者隔离期的推荐用药, 得到了湖北省卫健委的肯定, 金叶败毒颗粒也被列入 COVID-19 防控药品^[2], 同济医院《新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案及预防方案》也将金叶败毒颗粒列为预

收稿日期: 2020-03-16

作者简介: 施春阳 (1973—), 男, 河南信阳人, 博士, 硕士研究生导师, 主任药师, 研究方向为新药新剂型的研究开发。

Tel: (027)83624090 E-mail: 379802819@qq.com

*通信作者 方建国, 男, 医学博士, 博士生导师, 主任药师, 研究方向为中西医结合药理学。Tel: (027)83649095 E-mail: fjg3560@sina.com

防 COVID-19 和治疗 COVID-19 发病早期（湿温郁肺型）的推荐用药。疫情进一步发展后，金叶败毒颗粒又陆续被广东、河北、福建、安徽等省列为防控 COVID-19 疫情储备用药^[3]。

金叶败毒颗粒是同济医院原研的中药治疗感染性疾病的特色品种，至今已有近 50 年的应用历史，具清热解毒功效，临床主要用于治疗温热病（急性感染性疾病），特别是上焦热毒证（包括病毒性肺炎、急性上呼吸道感染、流感等病毒及细菌感染性疾病），现制剂注册文号为鄂药制字 Z20180245。金叶败毒颗粒曾在 2003 年“非典”期间用于 SARS 病毒感染的防治，取得了很好效果，得到了同济医院医护人员和患者的验证和信赖，还被外国友人誉为“同济咖啡（Tongji Coffee）”，年用量高达 150 万袋。

本文拟从金叶败毒颗粒处方来源、药理作用、临床应用等方面综述其已有研究概况，为其预防和治疗 COVID-19 提供理论依据，并探讨其防治 COVID-19 的可能机制。

1 处方来源

20 世纪 60 年代末，同济医院（时名武汉医学院附属第二医院）响应国家号召，组织专家从中医药宝库中开发抗感染中药，李鸣真、叶望云等教授受清代官修医学全书《医宗金鉴》记载方剂“五味消毒饮”的启发，筛选出金银花、大青叶、鱼腥草、蒲公英 4 味中药材制成“抗炎 6 号”注射液，用于感染性疾病的治疗。方中金银花性味甘寒，具清热解毒、凉散风热之功，既能清解风温邪热，又能清除血中热毒，是最常用的清热泻火、凉血解毒药之一，在本处方中为君药；大青叶、蒲公英、鱼腥草共为臣药，金银花与大青叶配伍，前者有轻宣疏散之功，后者具凉血化斑之效，合用效果更佳；金银花与蒲公英合用，前者偏于清热，后者偏于解毒，二者合用效果更强；蒲公英与鱼腥草相须为用，解毒之力加倍，清热效果益彰。全方配伍，共奏清热解毒、凉散透达之功。实验研究证明，“抗炎 6 号”注射液能杀灭细菌，消除炎症反应，减轻细菌毒性反应，增强人体免疫力^[4]；临床研究表明，“抗炎 6 号”注射液在武汉医学院附属第二医院、武汉市第二医院、宜昌市第一医院等 8 所医院治疗多种急性细菌或病毒感染的有效率高达 80% 以上，对多种温热病（急性感染性疾病）有良好疗效^[5]。为突出其适应症和中医临床治疗特点，“抗炎 6 号”注射液

更名为热毒清注射液（以下统称金叶败毒制剂）。

20 世纪 90 年代，为临床使用方便，将注射剂改剂型为口服制剂，在保持原处方药味质量配比不变的基础上，重新优化筛选了制剂处方工艺并申请新药注册，根据国家主管部门提出的对中成药命名进行规范的要求，将热毒清注射液更名为金叶败毒颗粒；申请了“一种清热解毒抗感染中药的制备方法”和“一种抗人巨细胞病毒药物的应用”两项发明专利，并获得专利授权，授权公告号分别为 CN1192783C 和 CN1182853C。为惠及更多患者，同济医院将金叶败毒颗粒的新药技术成果转让给中联制药厂（现国药集团中联药业有限公司）进行中药新药申请注册，于 2004 年获新药证书（国药证字 Z2004002D）。

2 药理作用

2.1 抗病毒作用

传统医学中，病毒、细菌等病原微生物均属于“疫毒”“外邪”的范畴，清热解毒类中药均具有广谱抗菌、抗病毒作用。陆付耳等^[6]研究了金叶败毒制剂对人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）在细胞内复制的影响，以人类 T 淋巴细胞白血病病毒（HTLV）转化的人 T 淋巴细胞（MT-4 细胞）为靶细胞，并转染 HIV-1，从金叶败毒制剂对靶细胞的亚毒性浓度（6.25 mg/mL）开始进行对倍稀释，结果表明金叶败毒制剂在 0.781~6.25 mg/mL 能明显抑制 HIV-1 在 MT-4 细胞内的复制，半数有效浓度（EC₅₀）为 0.473 mg/mL。此为金叶败毒制剂用于防治艾滋病提供了初步的理论依据。

江汉珍等^[7]报道金叶败毒制剂为 5 g/L 时能有效抑制 I 型单纯疱疹病毒（herpes simplex virus 1, HSV-I）在非洲猴肾细胞（Vero）内繁殖，20 g/L 时能有效抑制人巨细胞病毒（human cytomegalovirus, HCMV）在人胚肺纤维母细胞内繁殖，但 5 g/L 时未能抑制柯萨奇病毒（COXB3）在 Vero 细胞内繁殖，而昆明种小鼠体内给予 4 g/(kg·d) 的金叶败毒制剂能抑制 HSV-I 在小鼠体内增殖，对病毒的抑制率为 60%。

李鸣真等^[8]以病毒唑为对照，发现金叶败毒制剂具有抑制人巨细胞病毒（HCMV）的作用，在小鼠体内具抑制甲型流感病毒（FM1）、呼吸道合胞病毒和 HSV-I 的作用。张宏秀等^[9]以体外培养的人胚肺细胞（HEL）为靶细胞，使用不同浓度的金叶败毒制剂作用于人巨细胞病毒（AD169）株感染的

HEL 细胞,用四唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测细胞损伤程度,结果金叶败毒制剂在 6 g/L 时即有显著的抗病毒效应,是理想的抗 HCMV 中药。张亚伟等^[10]采用中药血清药理学的方法,将不同剂量金叶败毒颗粒 ig 给予正常成年雌性日本大耳白兔,不同时间点采血制得多种含药血清,筛选出的无细胞毒性的药物血清-DMEM 培养液干预 AD169 株感染的 HEL 细胞,采用 MTT 法检测含药血清对 HCMV 的抑制作用,结果中、高剂量(3、6 g/kg)组药物血清具有较高的抗 HCMV 作用,与病毒对照组比较差异有极显著性意义($P<0.01$),中剂量组 1.5 h、5%药物血清的病毒抑制率达 90.90%。李伟等^[11]随机选择妊娠中期母豚鼠分为 3 组,正常对照组无特殊处理,模型对照组腹腔接种 HCMV 病毒,金叶败毒组接种病毒同时 ig 给予金叶败毒颗粒(3.09 mL/kg),7 d 后观察各组母豚鼠病毒血症发生率,20 d 后观察各组胎盘感染率、胎仔感染率及死胎率,结果金叶败毒组亲代感染率为 33.33%,胎盘感染率为 61.22%,胎仔感染率为 48.28%,死胎率为 15.52%,均分别显著低于模型对照组的 86.67%、91.67%、90.91%、34.55%($P<0.05$)。说明金叶败毒颗粒可减少妊娠中期病毒接种引起的母胎感染及胎仔死亡,减少胎盘感染。

金叶败毒制剂对多种病毒均有良好抑制和拮抗作用,其中抗 HCMV 作用机制被深入研究。张亚伟^[10]发现含金叶败毒颗粒药物血清在 HCMV 感染吸附、穿入、复制 3 个环节均有抑制活性,其中以抗 HCMV 复制作用最强。张宏秀等^[12]发现金叶败毒颗粒能通过调节丝裂素活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)通路而抑制 HCMV 基因的表达和复制;袁慧等^[13]发现金叶败毒颗粒可能会通过抑制 HCMVpUL97 mRNA 的表达从而抑制 pUL97 蛋白的合成,影响病毒的复制效率;汪辉等^[14]观察到金叶败毒颗粒可抑制 HCMV 感染细胞核转录因子- κ B(NF- κ B) p65 mRNA 及 HCMV 晚期 mRNA 的表达。细胞凋亡异常增加已被认为是病毒性疾病(如艾滋病、病毒性肝炎)的重要发病机制,在病毒感染后期, HCMV 则通过诱导宿主细胞凋亡而发挥致病效应。刘晓继等^[15]发现 vMIA 蛋白在病毒抑制凋亡过程中有重要作用,金叶败毒颗粒在病毒感染不同阶段均可抑制 HCMV vMIA 蛋白表达;袁慧等^[16-19]发现金叶败毒颗粒通过抑制 HCMV 感染细胞 P16 蛋白的表达,促进感染细胞从 S 期进展

到 G₂/M 期,促进感染细胞增殖,延缓感染细胞病变,抑制感染细胞凋亡,促进细胞周期进程而发挥抗病毒作用。上述研究结果提示金叶败毒颗粒可通过多环节、多通路、多靶点发挥抗病毒活性。

2.2 抗菌、抗内毒素作用

清热解毒类药物大多数都具有一定程度的抗菌作用,但其抗菌范围和抗菌强度各有不同,金叶败毒颗粒对革兰阳性菌、革兰阴性菌都有一定的抑制作用,尤其是对革兰阴性菌产生的细菌内毒素有较强抑制作用,可以实现“菌毒并治”。

李鸣真等^[6]用液体稀释法试管内孵育实验,观察金叶败毒制剂对革兰阳性菌/阴性菌的抑制作用,结果表明该制剂对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、D 群非肠球菌、肺炎克雷伯氏菌、伤寒杆菌、大肠埃希杆菌、绿脓假单胞菌、产气肠杆菌等均有一定的抑制作用。屠庆年等^[20]报道金叶败毒制剂的抑菌作用与提高机体溶菌酶有关,溶菌酶能有效地水解细菌细胞壁的肽聚糖,直接破坏革兰阳性菌的细胞壁,是机体非特异性免疫功能的重要指标之一。对某些革兰阴性菌,如大肠埃希杆菌,也会受到溶菌酶的破坏。

内毒素(endotoxin, ET)是革兰阴性菌细胞壁外膜的组成成分,其主要成分为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),是革兰阴性菌致病的主要物质。细菌内毒素可导致重要细胞器如溶酶体与线粒体等在超微结构与功能方面的损伤,引起功能紊乱,导致细胞死亡,继而引起多种危急重症,如发热、弥散性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)、多器官功能衰竭和感染性休克等。

林菊生等^[21]观察到金叶败毒制剂对内毒素的 DIC 生物效应具有拮抗作用,认为金叶败毒制剂可通过裂解大肠杆菌内毒素的链状结构使之失去生理活性,增强单核-吞噬细胞系统的吞噬功能以及提高 C₃旁路活性而发挥作用。刘红菊等^[22]观察了金叶败毒制剂对内毒素诱导的兔急性肺损伤的治疗效果,结果发现金叶败毒制剂能明显抑制内毒素所引起的兔动脉血 pH 值、CO₂ 分压、肺体指数、肺湿干质量、肺泡灌洗液内蛋白含量及白细胞总数的升高和动脉血氧分压的下降($P<0.05$),并改善病理变化,表明金叶败毒制剂可减缓或阻止内毒素对兔肺组织的损伤作用。李鸣真等^[23]发现金叶败毒制剂具有拮抗内毒素所致溶酶体和线粒体损伤,

保护肝微粒体,维护钙稳态和防止脂质过氧化的作用^[24]。潘虎等^[25]研究了金叶败毒制剂对内毒素致死性攻击半乳糖胺敏化大鼠的保护作用,发现金叶败毒制剂可抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞三烯 C4(LTC4)等的过度释放,而减轻肝损伤、降低死亡率。

2.3 解热、抗炎作用

裘军等^[26]研究发现金叶败毒颗粒具解热、抗炎作用,4.4 g/kg 剂量给药 1 次可显著降低内毒素引起的家兔发热,7.4 g/kg 能降低啤酒酵母诱发发热大鼠的体温;10.5 g/kg 每天 2 次连续给药 5 d,对角叉菜胶引起的大鼠足跖肿胀有显著抑制作用,6.5 g/kg 能显著抑制组织胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性增高,但对巴豆油致小鼠耳廓肿胀模型无抑制作用。杨德森等^[27]以泼尼松为阳性对照药,采用金叶败毒颗粒对多种炎症大鼠模型进行了实验观察,结果金叶败毒颗粒对角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀、对大鼠纸片法所致肉芽肿、对组织胺所致大鼠毛细血管通透性增高、对肾上腺切除大鼠角叉菜胶所致足跖肿胀有明显抑制作用,可明显降低肾上腺中维生素 C 含量,显著增加肾上腺中胆固醇含量,明显升高大鼠血浆中醛固酮和皮质醇水平,以上差异均具有统计学意义($P < 0.05$),表明金叶败毒颗粒既具有直接抗炎作用,也能够通过兴奋垂体肾上腺皮质系统间接发挥抗炎作用。

TNF- α 是介导炎症反应的主要细胞因子,在体液中出现高峰水平的时间较早,为探讨金叶败毒制剂抑制 TNF- α 失控释放的分子机制,王开富等^[28]观察了金叶败毒制剂对 HL60 细胞分泌炎症因子——分泌型肿瘤坏死因子 α (sTNF α) 及肿瘤坏死因子 α 转换酶(tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE) 基因表达的影响,结果金叶败毒制剂对内毒素引起的 sTNF α 分泌及对 TACE mRNA 表达均具有抑制作用。罗明等^[29]制作了内毒素弥漫性血管内凝血(DIC)家兔模型,发现金叶败毒制剂能明显降低动物血浆 TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)和血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)水平。杨光等^[30]发现金叶败毒制剂抑制炎症反应是通过调控白细胞介素-8(IL-8)、亚硝酸根/硝酸根离子($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$)水平、补体 C_{3a} 活性及中性粒细胞趋化指数(PMN)等细胞因子网络而实现的。

2.4 免疫调节作用

机体是一个复杂统一的整体,各种免疫功能是

相辅相成而又相互制约,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抗原入侵的天然防御机制,是机体对抗细菌、病毒、内毒素等抗原的第一道防线;特异性免疫是一种与特定病原体接触后,机体产生能识别并针对特定病原体启动的免疫反应。金叶败毒颗粒的抗感染效应与其免疫调节作用密切相关。

薛昭华等^[31-32]研究发现,金叶败毒制剂可促进机体非特异性免疫功能,对小鼠巨噬细胞的吞噬功能有明显增强作用,明显提高小鼠血清补体 ACH₅₀ 活性,大剂量(0.05 mL/g ip)使用时可提高血清溶菌酶的含量;在特异性免疫方面,金叶败毒制剂对特异性体液免疫应答反应前期阶段的抗原结合细胞的功能具有明显促进作用,在感应、反应和效应阶段 3 个不同阶段均有明显促进作用。赵捷等^[33]观察了金叶败毒颗粒对妊娠小鼠免疫功能的影响,结果显示金叶败毒颗粒能使孕鼠外周血腹腔巨噬细胞数和免疫细胞数明显增多,同时并增强孕鼠脾淋巴细胞功能,显著提高 NK 细胞活性。杨明炜等^[34]发现金叶败毒颗粒提高环磷酰胺所致的免疫功能低下小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能和血清溶菌酶含量,促进溶血素形成,增加迟发型超敏反应。陆付耳等^[35]也发现金叶败毒方免煎颗粒和传统饮片均有显著增强免疫功能的作用,能使环磷酰胺抑制的小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数得以增强,环磷酰胺抑制的小鼠血清溶血素含量也得以改善。上述研究表明金叶败毒颗粒通过促进非特异性免疫及特异性体液免疫调节机体免疫力,抵抗“外邪”入侵,降低疾病发生率。

2.5 防治弥漫性血管内凝血

严重感染/败血症能通过病原体或内毒素直接或间接(诱导炎症因子)激活外源性凝血途径诱发 DIC, DIC 是许多疾病在进展过程中产生凝血功能障碍的最终共同途径,此次 COVID-19 严重进展时也会发生出凝血功能障碍,增加患者的死亡风险。积极预防和治疗原发疾病是减少 DIC 出现的首要前提,金叶败毒颗粒在防治内毒素导致 DIC 有良好效果。

罗明等^[29]采用间隔 24 h、2 次 iv 内毒素方法制作家兔内毒素性 DIC 模型,给予生理盐水、地塞米松和金叶败毒制剂等不同处理方式,结果地塞米松组和金叶败毒制剂组家兔的肝肺组织出血、坏死和

肝、肺、肾组织中微血栓形成的程度均较模型组轻。说明金叶败毒制剂能抑制内毒素性 DIC 的发生和发展,其作用机制可能是通过降低血液中 TNF- α 、IL-1 和 PAF 等炎症因子水平,从而减轻血管内皮细胞和组织器官损伤,防止凝血系统激活。杨光等^[30]报道家兔内毒素性 DIC 模型的血浆 IL-8、NO₂⁻/NO₃⁻水平、补体 C_{5a} 活性和中性粒细胞趋化指数的升高和组织、器官损害程度一致,提示 IL-8 和 NO 参与 DIC 发病机制,而金叶败毒制剂通过调控细胞因子网络,终止其介导的炎症反应,达到防治内毒素 DIC 的作用。吴朝栋等^[36]观察了金叶败毒制剂对内毒素性 DIC 家兔血浆 IL-6 及血清部分急性期蛋白变化的影响,结果金叶败毒制剂可降低 IL-6、血清 C 反应蛋白 (CRP)、铜蓝蛋白 (CP) 水平,提高白蛋白水平而增强机体防御机能,拮抗内毒素生物活性。上述结果表明,金叶败毒制剂可降低内毒素诱导 DIC 动物体内血液和组织中 TNF- α 、IL-1 和 IL-6、PAF、IL-8 及 NO₂⁻/NO₃⁻等细胞或化学因子水平,从而减轻血管内皮细胞及组织器官损伤,防止凝血系统激活,抑制内毒素性 DIC 的发生与发展。

3 临床应用

金叶败毒颗粒是一种清热解毒药物,对许多感染性疾病有良好的治疗作用。它具备 3 重功效:(1) 广谱抗菌、抗病毒作用;(2) 解热、抗炎、抗内毒素作用;(3) 调节免疫、增强患者抗病康复能力。临床上在西医治疗基础上加以使用该中药制剂,采用中西医结合治疗,往往能加快患者临床症状的改善,提高治愈率。

3.1 治疗急性上呼吸道感染

丁丽等^[37]筛选 132 例急性上呼吸道感染患儿并随机分组,72 例口服金叶败毒颗粒 (治疗组) 治疗,另 60 例给予双黄连口服液 (对照组),统计比较两组的退热天数、治疗天数与临床疗效,结果治疗组平均退热天数为 2.10 d,平均治疗天数为 5.15 d;对照组分别为 3.00、6.01 d,组间比较差异显著 ($P < 0.01$),观察临床疗效治疗组显著优于对照组。研究提示金叶败毒颗粒治疗急性上呼吸道感染安全有效,临床治疗效果优于双黄连口服液。

姜俊杰等^[38]采用随机、双盲、平行对照等方法,对 623 例急性上呼吸道感染 (风温肺热病热在肺卫证) 患者进行临床研究,治疗组给予金叶败毒颗粒治疗,对照组给予复方双花颗粒。研究结果表明金

叶败毒颗粒与复方双花颗粒治疗发热与发热合并咽喉肿痛症状方面疗效相当,而对于改善咽痛患者的咽痛症状优于复方双花颗粒。说明金叶败毒颗粒可改善急性上呼吸道感染患者临床症状与体征,且对于风温肺热病热在肺卫证引起的咽喉肿痛疗效甚佳。

高微华^[39]比较了金叶败毒颗粒与利巴韦林颗粒联合克拉霉素缓释片治疗急性上呼吸道感染的临床疗效及安全性,将急性上呼吸道感染 82 例患者随机分为治疗组 42 例与对照组 40 例,均给予口服克拉霉素缓释片基础上,治疗组加用金叶败毒颗粒,对照组加用利巴韦林颗粒,疗程 3~7 d。结果治疗组总有效率 95.2%,对照组总有效率 77.5%,两组差异显著 ($P < 0.05$),治疗组在治疗后平均退热天数及鼻塞流涕、咽喉疼痛、咳嗽等症状平均消失天数均较对照组显著缩短 ($P < 0.05$),两组无不良反应发生。说明金叶败毒颗粒与克拉霉素联用治疗急性上呼吸道感染优于利巴韦林颗粒联用克拉霉素。

余山琴^[40]为探究金叶败毒颗粒治疗急性上呼吸道感染的效果,将 360 例急性上呼吸道感染患者随机分为观察组 (应用常规化学药+金叶败毒颗粒治疗) 与对照组 (应用常规化学药治疗) 并进行对比分析,结果发现治疗期间观察组患者发热、咽痛、鼻塞流涕、咳嗽消失时间及治疗总时间均短于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明急性上呼吸道感染治疗中加入金叶败毒颗粒可显著提高总有效率,观察组患者不良反应发生率 (3.33%) 和对照组 (1.67%) 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

刘丹等^[41]选取急性上呼吸道感染患者 92 例,随机将其分为对照组和治疗组,对照组静脉滴注头孢呋辛钠 (每天 2 次),治疗组在对照组基础上加服金叶败毒颗粒 (每天 3 次),经过 7 d 治疗后,治疗组临床有效率显著高于对照组 (97.82% vs 80.43%),治疗组症状消失时间均明显短于对照组,且治疗组炎症因子水平明显低于对照组,以上差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。毛洪波^[42]通过回顾性分析法观察比较呼吸内科 102 例急性上呼吸道感染病例发现,在常规治疗基础上联合金叶败毒颗粒治疗能显著改善临床治疗效果,减少发热、咳嗽、鼻塞、咽痛时间,加速症状缓解。

洪静等^[43]将 95 例急性咽炎、扁桃体炎患者随

机分成 2 组, 对 50 例患者口服金叶败毒颗粒治疗, 与 45 例服用新雪颗粒患者对比后显示金叶败毒颗粒治疗急性咽炎、扁桃体炎疗效更显著 ($P<0.05$)。曾华燕^[44]比较金叶败毒颗粒与双黄连口服液治疗急性咽炎的疗效, 记录观察两组患者的临床症状、生理生化检查结果、体温、退热时间和治疗天数, 结果显示金叶败毒颗粒研究组平均治疗、退热时间均显著低于双黄连口服液对照组, 研究组治疗总有效率为 97.50%, 显著高于对照组的 80.00%, 两者差异有统计学意义 ($P<0.05$), 提示金叶败毒颗粒治疗急性咽炎疗效优于双黄连口服液。

李正时等^[45]选择择期行扁桃体切除的患儿 60 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组 30 例。治疗组在对照组抗感染、补充维生素治疗的基础上给予金叶败毒颗粒, 通过观察两组患儿术后 4、24、48 h 的疼痛评分、苏醒室躁动评分、术后体温、进半流质时间、总住院时间, 以及恶心呕吐、术后出血、肺部感染等不良反应的发生情况, 评价围术期口服金叶败毒颗粒对患儿术后恢复的影响。结果证明在小儿扁桃体切除手术的加速康复外科流程中, 围术期在常规治疗基础上口服金叶败毒颗粒可缓解患儿术后疼痛、减少躁动, 缩短住院时间, 且阻抑相关并发症的发生 ($P<0.05$)。

3.2 治疗支气管炎和肺炎

白涛敏等^[46]将 80 例小儿病毒性肺炎患者随机分为两组, 均给予静脉滴注热毒宁注射液 (每天 1 次) 治疗, 治疗组加用金叶败毒颗粒口服 (每天 3 次), 治疗 7 d 后, 治疗组患儿总有效率 (92.50%) 显著高于对照组总有效率 (72.50%), 治疗组退热时间、肺部湿啰音消失时间、咳嗽消失时间和咽痛消失时间均显著短于对照组。治疗组患儿咳嗽评分、气促评分、体温评分、肺部啰音评分、总评分与血清 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子水平均显著低于对照组, 以上差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

杨俊^[47]选取巨细胞病毒性肺炎患儿 46 例, 随机分为两组, 对照组采用更昔洛韦+布地奈德+异丙托溴胺对症治疗方案, 治疗组在对照组基础上加服金叶败毒颗粒, 结果表明治疗组总有效率 (95.6%) 显著优于对照组 (82.6%) ($P<0.05$)。朱莹等^[48]使用金叶败毒制剂结合抗生素和单用抗生素分别治疗小儿肺炎各 30 例, 结果表明金叶败毒制剂+抗生素组患儿的气喘、咳嗽、紫绀、肺部哮鸣音和中小湿啰音等症状与体征的消失时间均短

于单用抗生素组, 且前组痊愈率 (100.0%) 明显高于后组 (83.33%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

刘明^[49]将 100 例急性支气管炎患儿随机分为两组, 对照组给予抗感染对症治疗, 实验组在对照组治疗的基础上加小儿消积止咳口服液联合金叶败毒颗粒, 两组患者经过 1 个疗程的治疗后, 对照组总体有效率为 82%, 显著低于实验组的 96% ($P<0.05$), 两组均无明显并发症。提示小儿消积止咳口服液联合金叶败毒颗粒治疗急性支气管炎临床疗效确切, 安全性高, 在临床可广泛应用。

3.3 治疗脓毒症

脓毒症是烧伤的常见并发症, 病情急、病死率高, 积极干预脓毒症发病的各个环节有助于降低患者死亡率。研究认为炎症反应是脓毒症始发因素, 炎症放大及失控可导致全身多功能器官障碍, 甚至导致患者全身多器官衰竭而死亡^[50]。西医临床从抗感染、扩容、器官支持、稳定酸碱平衡等多个方面进行治疗, 但仍有部分患者疗效不满意^[51]。中医将脓毒症归于“热病、温病”范畴, 主要因外邪入侵、邪毒压正而发病, 强调应根据中医证候采用清热解毒法、活血化瘀法、扶正固本法 3 个基本治法^[52]。

郑伟才等^[53]选取脓毒症患者 45 例, 按随机双盲法将其分为对照组 22 例和观察组 23 例, 观察组在对照组常规治疗基础上加用金叶败毒颗粒, 通过记录分析患者体温、心率、白细胞及中性粒细胞、血尿素氮、血肌酐、TNF- α 和 IL-8 的水平变化情况, 观察金叶败毒颗粒的疗效。结果表明加用金叶败毒颗粒可促进患者体温和心率更快恢复, 促进患者感染得到控制; 显著降低 TNF- α 和 IL-8 等炎症因子水平 ($P<0.05$), 抑制过度炎症反应; 血尿素氮和血肌酐水平治疗后下降程度优于对照组 ($P<0.05$), 说明加用金叶败毒颗粒可以避免组织损伤, 促进患者肾脏功能的恢复, 有助于避免脓毒症对患者肾脏造成严重损伤。

3.4 治疗其他病毒感染

人巨细胞病毒 (HCMV) 是人类最常见的宫内感染病原体, 妊娠期感染可导致胎儿和新生儿先天性感染, 引起患儿多系统和器官受损, 严重影响了出生质量^[54]。中医认为宫内感染乃热邪之毒侵袭胞宫, 辨证施治可采用清热解毒之法。现代研究证明金叶败毒颗粒能显著提高母体免疫功能, 对子代无毒, 且无致畸等不良反应^[55], 有望成为妊娠期防治宫内感染的理想用药。

邢玮等^[56]观察了金叶败毒制剂口服治疗 HCMV 活动性感染者 14 例, 疗程为 18~30 d, 结果 14 例孕前或孕期活动性感染者治疗后 HCMV-IgM 全部转阴, 血 HCMV DNA 大部分转阴 (7 例), 尿和宫颈分泌物排毒被抑制 (5 例), 5 例孕前或孕期治疗后分娩足月正常新生儿, 2 例为无症状排毒新生儿, 3 例未感染。说明金叶败毒制剂是抗 HCMV 安全、有效的药物。曾万江等^[57]采用 ELISA 法共筛查 159 例 HCMV-IgM 阳性孕龄妇女与 268 例 HCMV-IgM 阳性孕妇, 分别对其分组并采用金叶败毒颗粒、更昔洛韦治疗和自然转阴方案, 排除失访病例, 治疗后的统计结果证实了金叶败毒颗粒对孕妇及育龄妇女宫内 HCMV 感染具有明显的抑制作用, 且能明显地减少妊娠早期 HCMV 感染的垂直传播。

手足口病是由肠道病毒引起的传染病, 柯文炳等^[58]将患儿 240 例随机分为实验组和对照组, 对照组给予抗病毒、抗感染、退热补充维生素等常规治疗, 实验组在上述治疗的基础上给予金叶败毒颗粒口服, 结果实验组能够缩短患儿体温和血糖恢复时间, 降低危重症病例的发生率, 改善患儿临床症状 ($P<0.05$)。病毒性脑膜炎是一组由各种病毒感染引起的软脑膜 (软膜和蛛网膜) 弥漫性炎症综合征, 多为肠道病毒感染 (如脊髓灰质炎病毒等), 临床主要表现发热、头痛、呕吐和脑膜刺激征, 采用金叶败毒制剂加氢化可的松治疗病毒性脑膜炎可减轻患者痛苦, 缩短病程, 控制病毒感染疗效确切^[59]。

3.5 其他

郭蓓等^[60]将 100 例接受三维适型放射治疗的鼻咽癌患者随机分为两组, 放疗期间对照组给予薄荷水、观察组给予金叶败毒颗粒, 放疗结束时与放疗后 1 个月观察组 10 min 动态唾液分泌量明显高于对照组, 说明金叶败毒颗粒可减轻患者口干症状, 促进唾液分泌, 对防治鼻咽癌三维适型放疗后口腔干燥症有确切的临床效果。张亚兵等^[61]筛选复发性口腔溃疡患者 98 例, 随机分为对照组与治疗组, 两组均予金因肽治疗, 治疗组加用金叶败毒颗粒, 结果显示金叶败毒颗粒与金因肽联合防治口腔溃疡的总有效率与单用金因肽无显著性差异 ($P>0.05$), 但两药联用可显著延长口腔溃疡复发间歇时间 ($P<0.01$)。

梁东辉等^[62]选取 116 例玫瑰糠疹患者随机分组并分别给予金叶败毒颗粒内服+3%樟脑霜外用 (治

疗组) 与单用樟脑霜治疗 (对照组), 3 个疗程治疗后得出治疗组总有效率 (93.10%) 显著高于对照组 (77.59%) ($P<0.05$), 且平均治愈时间较对照组减少 3.5 d。即金叶败毒颗粒口服可改善玫瑰糠疹患者临床症状与体征, 缩短病程。童辉等^[63]采用随机双盲对照试验, 将 100 例符合中医肺胃热盛证的诊断及辨证标准的扁平疣患者随机分为试验组与对照组, 分别给予火针 (每天 1 次)+金叶败毒颗粒 (每天 3 次) 与火针 (每周 1 次)+安慰剂治疗。结果治疗 2 周后, 试验组总有效率 (94.0%) 显著高于对照组总有效率 (80.0%) ($P<0.05$), 复发率低, 不良反应少, 安全性高, 说明金叶败毒颗粒联合火针治疗扁平疣可取得满意临床疗效。

4 结语

COVID-19 在中医学属于“瘟疫”范畴, 历史上在屡次与“瘟疫”的斗争中, 中医药积累了极为丰富的经验, 在此次 COVID-19 疫情中, 患者病情急剧恶化甚至死亡均与体内爆发的细胞因子风暴密切相关, 细胞因子风暴是 COVID-19 背后的“致命凶手”。在未找到直接对抗病毒的特效药物之前, 中医药成为我国在此次新冠肺炎“战疫”中的重要“武器”。方建国^[4]结合当前临床一线与多年实践经验, 提出了使用清热解毒类中药抑制“细胞因子风暴”大爆发, 防止或延缓感染性疾病向重症发展等观点, 为广大医务工作者在这场“战疫”中更好地发挥中医药作用提供了重要参考。

该方药味简单, 均属寒性药物, 根据“热者寒之”的治疗原则, 适合于热证的治疗, 可广泛用于温热病, 方中金银花具有清热解毒、宣散风热功效, 也是此次抗疫中最常用的中药材之一, 蒋燕君等^[64]统计了 17 个省市中的 44 个 COVID-19 预防方, 其中涉及的药物共 79 味, 药物出现频次为 373 次, 使用频次 ≥ 5 的高频药物 19 味, 金银花 (23 次) 位于排名第 3 位。张伯礼院士提出 COVID-19 病程早期可使用利湿化浊、清热解毒药协助抑杀病毒, 金叶败毒颗粒在医学观察期具清热、散邪之功, 针对病毒感染所引起的发热、咽痛等症状可发挥其清热解毒、宣泄肺热等功效, 以达到辅助治疗效果。因此金叶败毒颗粒可用作本次 COVID-19 防治的基本方剂, 既可单独应用, 也可作为治疗外感温热病的主药随证加药, 按辨证施治需要, 配伍其他中药使用, 以充分发挥中药的个体化给药优势, 如气虚加玉屏风益气, 以增强机体免疫功能, 可达正气存

内,邪不可干;如兼湿盛加藿香正气液以解表化湿,可达湿热两清。临床实践表明金叶败毒颗粒使用安全性高,上述临床试验研究均未有严重不良反应报道,姜俊杰等^[38]在实验中发现 311 例服用金叶败毒颗粒的患者中,有 4 例出现轻微不良反应,表现为恶心、呕吐、腹泻、胃痛等消化道症状,原因是金叶败毒颗粒为清热之剂、寒凉之品,脾胃虚寒患者服用可能会出现上述消化道症状。

结合以上研究成果,推测金叶败毒颗粒通过多靶点、多层次、多途径发挥防治 COVID-19 作用,包括抑制病毒基因的表达和复制发挥抗病毒作用;下调炎性指标水平发挥抗炎作用;增强淋巴细胞功能、诱导机体产生免疫球蛋白提高机体免疫力。细胞因子风暴起源于抗原刺激,实质为免疫紊乱,后果是组织损伤^[65],当机体出现细胞因子风暴导致 DIC、脓毒症时,金叶败毒颗粒具有保护肝微粒体、钙稳态和抗自由基作用,降低患者体内血液或组织中炎症细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8)水平,抑制 TNF- α 的失控释放,减轻血管内皮细胞和组织器官损伤,防止凝血系统激活。

目前同济医院正在开展“金叶败毒颗粒治疗 COVID-19 有效性和安全性的随机、开放、平行对照临床试验”(ChiCTR2000029755)的临床试验研究项目。未来笔者还将采用网络药理学研究方法,根据方中药味的主要化学成分,构建化合物数据库和蛋白数据库,建立化学成分-靶点-信号通路-疾病多层次网络模型,考察金叶败毒颗粒对多种信号通路的调节作用,系统揭示核心分子靶点和药效生物网络,解释其分子作用机制,同时对金叶败毒颗粒潜在的新适应症进行推测,以拓宽其临床用途,为中西医结合治疗感染性疾病提供科学依据和理论基础。

志谢:金叶败毒颗粒主要发明人 90 岁高龄李鸣真教授提供了部分史料,并对论文进行审核。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 2020.
- [2] 陈婧,王文清,施春阳,方建国. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中医药防治的思考[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1106-1112.
- [3] 医药卫生网网站. 抗疫前线,“同济咖啡”金叶败毒颗粒再现身影[EB/OL]. [2020-02-17]. <http://www.yywsb.com/list,1245115.html>.
- [4] 方建国. 中药“抗炎 6 号”注射液的实验研究[J]. 武汉医学院学报, 1977(6): 7-14.
- [5] 李鸣真,叶望云. 抗炎 6 号注射液治疗 282 例急性感染性疾病[J]. 湖北中医杂志, 1984(5): 14-17.
- [6] 陆付耳,李鸣真,吕维柏,等. 热毒清注射液对人类免疫缺陷病毒体外抑制作用的研究[J]. 同济医科大学学报, 2000, 29(6): 561-563.
- [7] 江汉珍,董继华,卢银平,等. 中药热毒清抗单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒的实验研究[J]. 同济医科大学学报, 1999, 28(5): 460-462.
- [8] 李鸣真,叶望云,方建国,等. 一种清热解毒抗感染中药及其制备方法: 中国, CN1192783C [P]., 2005-03-16.
- [9] 张宏秀,闻良珍. 中药“金叶败毒制剂”对巨细胞病毒体外抑制作用的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(5): 85-86.
- [10] 张亚伟. 金叶败毒颗粒药物血清抗人巨细胞病毒感染的体外实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [11] 李伟,熊锦文,陈娟娟,等. 金叶败毒颗粒防治妊娠中期巨细胞病毒宫内感染的实验研究[J]. 医药导报, 2015, 34(5): 585-588.
- [12] 张宏秀,闻良珍,凌霞珍,等. 中药金叶败毒制剂抑制巨细胞病毒感染 ERK/MAPK 信号通路的研究[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(11): 1-3.
- [13] 袁慧,闻良珍,李丹,等. 金叶败毒制剂抑制人巨细胞病毒蛋白激酶 *pul97* 的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(8): 734-737.
- [14] 汪辉,李天,凌霞珍,等. 核转录因子 κB 在中药金叶败毒制剂抗人巨细胞病毒感染中的作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(5): 18-19.
- [15] 刘继晓,闻良珍. 金叶败毒颗粒抑制人巨细胞病毒 vMIA 蛋白表达及作用的实验研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(13): 2018-2021.
- [16] 袁慧,刘璐,闻良珍. 金叶败毒制剂对人巨细胞病毒感染人胚肺成纤维细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(3): 390-392.
- [17] 袁慧,闻良珍. 金叶败毒制剂对人巨细胞病毒感染细胞病变及细胞周期的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2137-2139.
- [18] 袁慧,闻良珍. 金叶败毒制剂对人巨细胞病毒感染宿主细胞周期的调节作用[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(22): 3171-3174.
- [19] 袁慧,闻良珍,刘世新,等. 中药金叶败毒制剂抗人巨细胞病毒感染的作用机制研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(4): 27-28.
- [20] 屠庆年,刘红艳,李鸣真,等. 热毒清及其组成的单味药对小鼠溶菌酶含量影响的实验研究[J]. 同济医科大学学报, 1994, 23(S2): 177-178.

- [21] 林菊生, 李鸣真, 叶望云. “热毒清”注射液对家兔内毒素 DIC 生物效应的拮抗作用 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(7): 425-427.
- [22] 刘红菊, 李元桂, 毛文光. 中药热毒清对兔急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(11): 679-680.
- [23] 李鸣真, 叶望云, 皇甫永穆, 等. 热毒清抗内毒素所致溶酶体和线粒体损伤的实验研究 [J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(7): 412-415.
- [24] 李鸣真, 叶望云, 涂胜豪, 等. 热毒清防治内毒素性 DIC (续)——保护肝微粒体、钙稳态和抗自由基的实验研究 [J]. 中国危重病急救医学, 1993, 5(5): 262-265.
- [25] 潘 虎, 叶望云, 李鸣真. 中药热毒清对内毒素攻击半乳糖胺敏化大鼠的保护作用 [J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(10): 587-589.
- [26] 裘 军, 郝长江, 张进芳, 等. 金叶败毒冲剂的解热抗炎作用 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(4): 35-37.
- [27] 杨德森, 祁 荣, 方 磊. 金叶败毒颗粒抗炎作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(2): 86-88.
- [28] 王开富, 李鸣真, 杨渝珍, 等. 热毒清对 HL-60 细胞产生分泌型肿瘤坏死因子 α 及肿瘤坏死因子 α 转换酶 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(4): 283-285.
- [29] 罗 明, 李鸣真, 叶望云, 等. 热毒清对内毒素性播散性血管内凝血家兔血液肿瘤坏死因子白细胞介素-1 和血小板活化因子的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(4): 193-195.
- [30] 杨 光, 李鸣真, 张艳萍, 等. 中药热毒清对内毒素性 DIC 家兔血浆白细胞介素 8 和一氧化氮水平影响的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(7): 417-420.
- [31] 薛昭华, 刘延兵, 张春英, 等. 中药“抗炎 6 号”注射液抗感染作用机理的实验研究—I. 对非特异性免疫功能的影响 [J]. 武汉医学院学报, 1984(4): 286-289.
- [32] 薛昭华, 刘延兵, 蔡昌学, 等. 中药“抗炎 6 号”注射液抗感染作用机理的实验研究—II. 对特异性体液免疫应答功能的影响 [J]. 武汉医学院学报, 1984(5): 344-347.
- [33] 赵 捷, 闻良珍, 陈素华, 等. 金叶败毒颗粒对孕鼠免疫和生殖功能影响的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(2): 44-46.
- [34] 杨明炜, 陆付耳, 李鸣真, 等. 金叶败毒颗粒抗炎与免疫药理作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(3): 26-28.
- [35] 陆付耳, 邹 欣, 徐丽君, 等. 金叶败毒方之免煎颗粒与传统饮片对小鼠抗炎及免疫功能影响的比较研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 157-160.
- [36] 吴朝栋, 李鸣真, 张明富, 等. 热毒清对内毒素性播散性血管内凝血家兔白细胞介素-6 及急性期蛋白的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8(1): 3-4.
- [37] 丁 丽, 吴子茂. 金叶败毒颗粒治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1965-1966.
- [38] 姜俊杰, 谢雁鸣, 王永炎, 等. 金叶败毒颗粒治疗风温肺热病 (热在肺卫证) 的随机双盲阳性药平行对照研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1467-1473.
- [39] 高微华. 金叶败毒颗粒联合克拉霉素治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2010, 23(11): 1309-1310.
- [40] 余山琴. 急性上呼吸道感染的临床表现与金叶败毒颗粒应用效果探究 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(4): 123.
- [41] 刘 丹, 刘 旭, 姜 燕. 金叶败毒颗粒联合头孢呋辛钠治疗急性上呼吸道感染的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2876-2879.
- [42] 毛洪波. 金叶败毒颗粒治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(11): 1466-1467.
- [43] 洪 静, 罗雪菲, 高树玲. 金叶败毒颗粒治疗急性咽炎扁桃体炎 50 例疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(1): 45-46.
- [44] 曾华燕. 金叶败毒在急性咽炎方面的治疗效果分析 [J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(2): 68-69.
- [45] 李正时, 韩东吉. 金叶败毒颗粒对扁桃体切除手术患儿术后恢复的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 922-923.
- [46] 白涛敏, 严晓华, 张 瑜. 金叶败毒颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1687-1691.
- [47] 杨 俊. 金叶败毒颗粒配合更昔洛韦治疗婴幼儿巨细胞病毒性肺炎疗效观察 [J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(7): 34.
- [48] 朱 莹, 赖丽霖, 孔静宜, 等. 热毒清与抗生素联用治疗小儿肺炎的临床疗效和 T 细胞亚群的观察 [J]. 同济医科大学学报, 1990, 19(4): 242-244.
- [49] 刘 明. 小儿消积止咳口服液联合金叶败毒颗粒治疗急性支气管炎临床疗效研究 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(10): 128-129.
- [50] Luan Y, Yin C, Qin Q, *et al.* Effect of regulatory T cells on promoting apoptosis of T lymphocyte and its regulatory mechanism in sepsis [J]. *J Interf Cytok Res*, 2015, 24(17): 556-558.
- [51] 刘春峰. 脓毒症的抗感染治疗策略 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(4): 298-301.
- [52] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [53] 郑伟才, 于爱香. 金叶败毒颗粒辅助治疗烧伤脓毒症的临床效果研究 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 190-192.

- [54] 郭丽丽, 许红梅. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1131-1133.
- [55] 邓东锐, 陈素华, 熊锦文, 等. 金叶败毒颗粒防治豚鼠巨细胞病毒宫内感染 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(11): 1342-1344.
- [56] 邢 玮, 闻良珍, 董继华, 等. 热毒清抗人巨细胞病毒作用的临床及实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(4): 245-247.
- [57] 曾万江, 闻良珍, 陈素华, 等. 金叶败毒颗粒对 HCMV 感染及母婴垂直传播的临床疗效研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2002, 31(2): 186-188.
- [58] 柯文炳, 李 亚. 金叶败毒颗粒治疗儿童手足口病的疗效观察 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 916-917.
- [59] 武汉医学院第二附属医院神经科. 抗炎 6 号加氢化可的松治疗病毒性脑膜炎的临床报告 [J]. 武汉新医药, 1973, 3(4): 77-78.
- [60] 郭 蓓, 袁 琨, 崔前波, 等. 金叶败毒颗粒防治鼻咽癌三维适型放疗后口腔干燥症临床研究 [J]. 中医学报, 2016, 31(6): 780-782.
- [61] 张亚兵, 邓阿黎, 彭艳芳, 等. 金叶败毒颗粒联合金因肽治疗口腔溃疡的疗效 [J]. 中国药师, 2008, 11(9): 1086-1087.
- [62] 梁东辉, 马红利, 邓 燕. 金叶败毒颗粒治疗玫瑰糠疹 58 例疗效观察 [J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1798-1799.
- [63] 童 辉, 石 年, 龚玲珍, 等. 金叶败毒颗粒联合火针治疗扁平疣的临床观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(5): 425-426.
- [64] 蒋燕君, 连妍洁, 李 君, 等. 基于数据挖掘的各地区中医药预防新型冠状病毒感染的肺炎组方用药规律研究 [J/OL]. 世界中医药, [2020-02-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200222.2107.006.html>.
- [65] 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.