

中药及其复方对病毒性肺炎的免疫调节作用研究进展

樊启猛^{1,2,3}, 潘雪^{1,2,3#}, 贺玉婷^{1,2,3}, 朱志飞^{1,2,3}, 肖美凤^{1,2,3}, 周晋^{1,2,3}, 周逸群^{1,2,3}, 邓凯文^{2,4}, 孟蕾^{1,2,3*}, 贺福元^{1,2,3,5,6*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南中医药大学 中药炮制与制剂制备工程技术实验室, 湖南 长沙 410208
4. 湖南中医药大学第一中医临床学院, 湖南 长沙 410007
5. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
6. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘要: 全球大流行的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情引起了世界范围内的高度关注, 而新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的发源地至今仍未确定。在救治 COVID-19 患者的过程中, 中医药发挥了重要作用。中国国家层面高度重视中医药参与 COVID-19 的防治作用, 加强医疗救治工作中中医药的及早介入。中医药在病毒性肺炎的防治方面有其特色和优势, 能收到较好临床疗效且副作用少, 除能够消除或减轻、缓解临床症状外, 还能够调节患者自身的免疫功能, 防治病毒引起的机体免疫过度反应。针对中医药防治病毒性肺炎的免疫调节作用的研究进展进行综述, 以期包括 COVID-19 在内的病毒性肺炎的临床用药及后期基础研究提供一定参考。

关键词: 中医药基础理论; 中药; 新型冠状病毒; 病毒性肺炎; 传染病; 细胞因子风暴; 免疫调节

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2065-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.011

Research progress on immunomodulatory effect of Chinese materia medica and prescriptions on viral pneumonia

FAN Qi-meng^{1,2,3}, PAN Xue^{1,2,3}, HE Yu-ting^{1,2,3}, ZHU Zhi-fei^{1,2,3}, XIAO Mei-feng^{1,2,3}, ZHOU Jin^{1,2,3}, ZHOU Yi-qun^{1,2,3}, DENG Kai-wen^{2,4}, MENG Lei^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3,5,6}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China
3. Piece Processing and Pharmaceutical Preparation Engineering Technological Laboratory of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. The First Clinical Hospital of TCM, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China
5. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
6. Key Laboratory of Property and Pharmacodynamics of TCM, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: The outbreak of a new type of coronavirus (SARS-CoV-2) pneumonia has been spreading all over the world, drawing worldwide attention. However, the origin of the novel coronavirus has not been determined yet. Traditional Chinese medicine played an

收稿日期: 2020-02-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573691); 国家自然科学基金项目 (81874507); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目 (18K071); 长沙市科技计划项目 (kq1907137); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20190570); 湖南中医药大学研究生科研创新课题 (2018CX18)

作者简介: 樊启猛, 在读博士研究生, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。

Tel: (0731)85381372 E-mail: qimengfan1989@qq.com

***通信作者** 贺福元, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。

Tel: (0731)85381372 E-mail: pharshmsharking@tom.com

孟蕾, 讲师, 主要从事细胞与分子生物学、中药药理学、中药复方物质基础及超分子化学的研究。

Tel: (0731)884582245 E-mail: menglei0901@126.com

#并列第一作者 潘雪, 实验师, 主要从事中药复方物质基础及超分子化学研究。E-mail: 405465029@qq.com

important role in treating SARS-CoV-2 infection. The state attaches great importance to the role of TCM in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection, and strengthens the early intervention of TCM in medical treatment. Traditional Chinese medicine has its own characteristics and advantages in the prevention and treatment of viral pneumonia, with better clinical efficacy and fewer side effects. In addition to eliminating or alleviating clinical symptoms, it can also regulate the immune function of patients and prevent the overreaction of the body caused by viruses. This article reviews the research on the immunomodulatory action of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of viral pneumonia, hoping to provide some reference for the clinical medication and later basic research of viral pneumonia including SARS-CoV-2.

Key words: traditional Chinese medicine theory; Chinese materia medica; SARS-CoV-2; viral pneumonia; infectious disease; cytokines storm; immunoregulation

近期,新型冠状病毒肺炎疫情席卷全球,世界卫生组织将新型冠状病毒引起的疾病命名为 COVID-19 (coronavirus disease 2019),该病毒由国际病毒分类委员会命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) [1-2]。目前, SARS-CoV-2 的发源地仍未确定。实验室确诊病例资料显示, 19.6% 的 COVID-19 患者发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 并发症发生率普遍较高 [3]。病理解剖学研究也显示 COVID-19 病理学改变与 ARDS 密切相关 [4]。免疫细胞因子产生失调, 亦即细胞因子风暴, 是引起 ARDS 和多器官衰竭的重要因素, 是多种疾病病死率高的原因之一 [5-6]。SARS-CoV-2 可导致机体免疫系统功能状态的变化 [7], 脾脏明显缩小, 脾脏内巨噬细胞增生并可见吞噬现象, 肺门淋巴结淋巴细胞明显减少, 可见坏死; 脾脏和肺门淋巴结内 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞减少, 骨髓三系细胞数量减少, 大量的炎症因子 (IL-1 β 、IFN- γ 、IP-10、MCP-1) 产生, 重症患者的白细胞介素-2 (IL-2)、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、干扰素诱导蛋白 10 (IP-10)、单核细胞趋化因子 1 (MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1A (MIP-1A) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 浓度较非重症患者更高 [8]。COVID-19 重症患者的免疫系统损伤, 免疫反应过度活跃和促炎反应失控, 引发细胞因子风暴, 导致大量炎性细胞聚集在肺泡, 造成呼吸衰竭, 进而导致患者死亡 [9]。

此次 COVID-19 的全球大流行使得病毒性肺炎再次引起了公众的高度重视。目前, 在伴随免疫系统发生明显病理改变的病毒性感染防治方面, 西医主要使用免疫抑制剂, 如糖皮质激素甲泼尼龙等药物 [7]。然而, 有研究指出用糖皮质激素治疗 COVID-19 肺损伤无临床证据支持, 因此需谨慎使用, 严格把握适应症和用量 [10]。中药在病毒性肺炎

的防治方面除具有直接或间接的抗病毒作用外, 其最大的优势在于优良的免疫调节作用, 且毒副作用小 [11]。当前, 中医药在防治 COVID-19 方面发挥了重要作用, 疗效显著 [7,12]。其中, 中医药的免疫调节作用不容忽视。本文就中医药对病毒性肺炎的免疫调节作用相关研究进行综述, 为治疗包括 COVID-19 在内的病毒性肺炎的临床用药及后期基础研究提供参考。

1 病毒性肺炎

病毒性肺炎是一种由病毒感染引起的、以急性肺炎为主要临床表现的呼吸道传染病, 多发于冬春两季, 可散发流行或暴发流行 [13]。可引起肺炎的病毒主要有流感病毒、副流感病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒等 [13]。近年来, 病毒性肺炎的发病率逐渐升高, 其中由严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)、SARS-CoV-2、甲型 H1N1 流感病毒等引起的病毒性肺炎具有较高传染性, 严重威胁人类的生命健康, 给社会造成了巨大危害和经济损失, 引起了世界范围内的高度关注。SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、流感病毒等病毒性肺炎属中医“疫病”范畴, 主要病因是感受疫戾之邪, 主要病位在肺, 可累及胃等脏腑, 临床表现以发热为主症, 可兼有无汗或汗出、鼻塞、流涕、咽喉痛、咳嗽等症状 [14]。中医药治疗疫病的历史悠久、疗效显著, 中药多成分、多靶点、多途径的治疗特点在对于病毒性肺炎的防治中有明显特色和优势。对于病毒性肺炎的防治, 国家有关部门高度重视, 并形成诊疗方案, 临床较常使用的中药 (图 1) 包括生石膏、甘草、杏仁、黄芩、麻黄、青蒿、葶苈子、知母、藿香、连翘、麦冬、银花、浙贝母等。治疗病毒性肺炎的推荐基本方中属麻杏石甘汤 (麻黄、

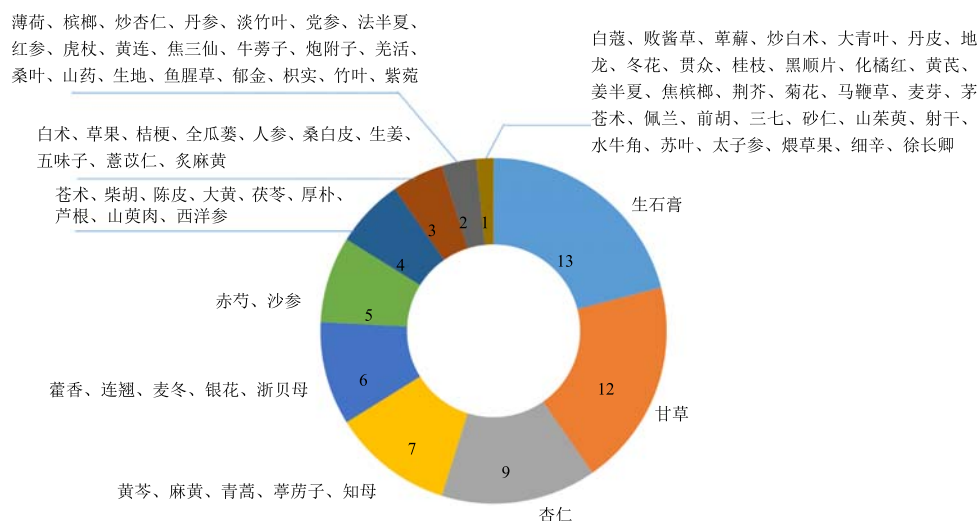


图 1 SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、流感病毒国家诊疗方案中医部分中各药味的使用频次 (共载 22 方)

Fig. 1 Statistics of occurrence frequencies of traditional Chinese medicine in diagnosis and treatment plan of SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 and influenza virus released by relevant Chinese governmental departments (a total of 22 recipes)

杏仁、石膏、甘草) 频率最高, 对于病毒性肺炎的主要临床表现发热、咳嗽, 以石膏清泄肺热、辛散透邪, 以麻黄、杏仁宣肺止咳平喘, 而甘草、麻黄则是方中同时具有抗病毒和免疫调节作用的常用中药。此外, 推荐方中运用频率较高的黄芩、青蒿、藿香、连翘、银花等也是文献广泛报道的免疫调节抗病毒中药。

2 单味中药对病毒性肺炎免疫调节的研究

中药在治疗许多免疫相关的疾病中一直发挥着很好的作用, 许多中药对机体有着双向免疫调节作用。针对 SARS-CoV-2 引起的过度免疫, 中药通过对复杂的细胞因子网络进行综合的调节, 使得炎症细胞因子不至于过度分泌, 从而改善炎症、减轻对组织和器官的损害。根据临床应用及实验研究结果表明, 很多中药均具有良好的抗炎和免疫调节作用, 且毒副作用小。研究人员采用 H1N1 流感病毒感染的小鼠肺炎模型来研究黄芪、黄芩、板蓝根、白头翁、虎杖、白花蛇舌草、穿心莲、苦丁茶、岗梅根、玉叶金花等中药的免疫性炎症损伤机制。结果表明, 黄芪、黄芩、板蓝根等中药能调节模型小鼠中的抗炎细胞因子和促炎细胞因子的平衡, 进而改善免疫功能紊乱, 截断细胞因子风暴, 减轻肺组织炎症损伤, 促进肺组织炎性病变的修复^[15-21]。黄芪能降低小鼠肺中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 mRNA 的表达, 显著升高抗炎细胞因子 IL-10、 γ 干扰素 (IFN- γ) mRNA 的表达, 同时还能显著抑制并修复小鼠肺组织免疫性炎症损伤^[15]。黄芩可通

过抑制肺中 TNF- α 、IL-1、IL-6 蛋白与基因表达, 促进 IL-10、IFN- γ 的蛋白与基因表达, 减轻肺组织的免疫性炎症损伤, 促进肺组织炎性病变的修复^[16]。板蓝根、白头翁、虎杖、白花蛇舌草均可抑制肺中 TNF- α 、IL-1、IL-6 蛋白表达, 促进 IL-10、IFN- γ 的蛋白表达^[17]。穿心莲、岗梅根能有效调节小鼠外周血 TNF- α 、INF- γ 、IL-10 的浓度, 提高 T 淋巴细胞亚群中 CD3⁺百分比, 调节 CD4⁺/CD8⁺值, 提高小鼠细胞免疫功能, 调节促炎因子和抗炎因子的平衡^[18-19]。苦丁茶可以通过提高小鼠血清中 IL-2 水平, 降低 TNF- α 水平, 调节感染小鼠体内 IL-2 和 TNF- α 之间的平衡, 减轻病毒感染导致的免疫性炎症损伤^[20]。有研究表明玉叶金花能降低流感病毒肺炎模型小鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平, 下调肺组织中 Toll 样受体 7 (TLR7)、髓样分化因子 88 (MyD88)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 蛋白和基因的表达, 其免疫调节作用机制可能与抑制 TLR7 介导的 MyD88 依赖性信号通路, 抑制 NF- κ B 的表达, 进而减少促炎性细胞因子的产生有关^[21]。

上述中药多数为清热药, 尤以清热解毒药居多, 对病毒性肺炎引起的免疫紊乱进行系统性调节, 主要表现为下调促炎细胞因子水平 (如 TNF- α 、IL-1、IL-6), 上调抗炎细胞因子水平 (如 IL-10、IFN- γ), 提高细胞免疫功能等, 主要从细胞因子水平进行了初步研究, 尚缺乏免疫器官、免疫细胞层面的研究, 对于免疫调节作用的机制还有待进一步深入研究。此外对于 SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、

流感病毒等病毒性肺炎的常用中药,如甘草、藿香、麻黄、银花、连翘、青蒿等的报道还较为贫乏,仍有待进一步补充和完善。

3 中药复方对病毒性肺炎免疫调节的研究

相对于单味中药,中药复方在防治病毒性肺炎上的临床应用更为广泛。研究表明中成药或处方汤剂除抑制病毒复制、阻止病毒致细胞病变、改善肺循环等功效外,还具有明显的抗炎和免疫调节作用。

3.1 中药注射剂

研究人员用流感病毒感染的小鼠肺炎模型对血必净、热毒宁、痰热清、毒热平等中药注射液的抗炎和免疫调控机制进行了系列研究^[22-36](表 1)。其中血必净、热毒宁、痰热清注射液为 MERS-CoV、SARS-CoV-2 感染性肺炎国家诊疗方案的推荐用中药注射剂。

血必净注射液可降低流感病毒感染小鼠肺中 TNF- α 、IL-6 水平^[22]。此外,临床研究显示,血必净注射液联合人免疫球蛋白较单用人免疫球蛋白,可明显缩短重症病毒性肺炎患者的退热时间、咳嗽和气喘消退时间,明显降低超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、TNF- α 水平^[23]。

热毒宁注射液可提高病毒感染小鼠肺组织 IFN- γ 水平,降低 IL-6、TNF- α 水平,降低磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白(p-I κ B)、NF- κ B 蛋白水平,降低 IL-1 β mRNA 表达,增加干扰素诱导跨膜蛋白 3(IFITM3)和线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)基因表达^[24-25]。此外,有研究表明,热毒宁注射液与利巴韦林联合治疗可以减轻病毒性肺炎肺部病变,而单一药物治疗效果不显著^[26]。利巴韦林单用或与热毒宁注射液合用可降低血清 IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平,联合用药更显著。热毒宁注射液单用可显著降低血清 IL-6、IL-10 水平,而对 IFN- γ 无影响。热毒宁注射液和利巴韦林协同发挥抗病毒和免疫调节作用。

痰热清注射液能改善病毒感染小鼠肺组织病理损伤,显著增强 T、B 淋巴细胞的功能,显著提高肺中 IL-4、IFN- γ 含量,可下调转录因子 NF- κ B 的转录活性,显著抑制肺中 TNF- α 的含量,调控 Th1 与 Th2 细胞的平衡,减少肺损伤和相应炎症反应,增强机体的抗病毒免疫功能^[27-29]。

毒热平注射液可通过抑制 NF- κ B 信号转导通路抑制巨噬细胞炎症因子和趋化因子的产生,可恢

复病毒感染对脾脏 T、B 淋巴细胞的增殖活性的抑制作用,调节机体免疫功能^[30-31],同时降低肺组织中 Toll 样受体 3(TLR3)及双链 RNA 依赖的蛋白激酶(PKR) mRNA 及蛋白的表达水平^[30]。此外,毒热平注射液能下调激活蛋白 1(AP-1)基因的表达水平,降低肺组织中基质金属蛋白酶 1(MMP-1)和 MMP-9 含量、升高基质金属蛋白酶抑制剂 1(TIMP-1)含量^[31],通过多种机制和途径减少炎症介质的释放,进而减轻肺组织的炎症损伤。体外研究也表明,毒热平注射液能显著下调病毒感染巨噬细胞内多种信号蛋白 mRNA 表达水平及核因子 NF- κ B p65 蛋白的表达^[32],通过介导 TLRs/NF- κ B 信号通路发挥免疫调节作用^[33]。尽管国家诊疗方案中未收载毒热平注射液,上述研究已从免疫细胞、免疫细胞分子多个层面对其抗炎及免疫调节机制进行了阐释,同时还具有明显的抗病毒作用,对于治疗 COVID-19 及其引起细胞因子风暴的免疫紊乱有潜在意义。

3.2 口服成方制剂

研究人员用流感病毒感染的小鼠肺炎模型或细胞模型对连花清瘟胶囊(颗粒)^[37-39]、六神丸^[40]、升降散^[41]、冰香散^[42]、银翘散^[43]、瓜蒌甘草颗粒^[44]、感毒清口崩片^[45]、痰咳净粉雾剂^[46]、银菰香合剂^[47]、金茵清热口服液^[48-49]、益气清瘟解毒合剂^[50]等口服中成药或制剂的抗炎和免疫调节机制进行了系列研究^[33-47]。其中连花清瘟胶囊(颗粒)、六神丸、升降散在临床上较为常用,而连花清瘟胶囊(颗粒)为流感病毒、MERS-CoV、SARS-CoV-2 感染性肺炎国家诊疗方案的推荐用中成药。

研究发现,连花清瘟胶囊、连花清瘟颗粒对不同流感病毒(H1N1、H3N2、H9N2、H6N2、H7N9)的体外增殖均有抑制作用^[37-38],连花清瘟胶囊可明显抑制 NF- κ B 通路 p65 蛋白的磷酸化,显著降低 H1N1 感染小鼠肺组织中 TNF- α 、IL-6、KC、MCP-1、IL-1 β 和 IP-10 的表达水平,提示其免疫调节作用可能与其抑制 NF- κ B 通路有关,但对小鼠脾指数无明显影响^[37,39]。连花清瘟颗粒能抑制病毒诱导的 TNF- α 、IL-6、MCP-1、IP-10 基因表达^[38]。六神丸在病毒复制的不同阶段均能明显抑制流感病毒,可降低 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TLR4、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65、p-I κ B α 蛋白表达,同时增加小鼠肺中 NF- κ B 表达,通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥免疫调节作用^[40]。升降散能降低小鼠血清

IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量, 升高 IL-10、IL-1 α 、可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFR)的含量、全血 CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺值及胸腺指数, 增加黏膜分泌免疫球蛋白 A (IgA), 其改善肺部炎症的机制与调控促炎症因子和抗炎因子的平衡及提高 T 细胞亚群的比值有关^[41]。

3.3 口服汤剂

中药汤剂是中医临床用药最早、最广的主要制剂之一, 具有可根据患者病情变化随证加减化裁、奏效迅速等特点, 在此次抗击 COVID-19 疫情中适用于临床治疗期各种证型的清肺排毒汤发挥了重要作用^[7], 临床疗效得到公认, 其组方中的基础方之一为麻杏石甘汤。麻杏石甘汤也是病毒性肺炎(SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、流感病毒)国家诊疗方案中推荐频率最高的汤剂, 在抗病毒和免疫调节方面具有重要作用。麻杏石甘汤能上调流感病毒感染小鼠的体质量、脾指数、胸腺指数, 降低小鼠肺中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 下调肺组织中 MyD88、肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (TRAF6) mRNA 和蛋白表达, 能升高小鼠血清和肺组织中 IL-2 水平, 降低 IL-4、TNF- α 水平^[51-52]。此外, 麻杏石甘汤对流感病毒感染小鼠的免疫器官有保护作用, 这也是该方调节免疫应答的基础。体外实验表明, 麻杏石甘汤有直接抗甲型流感 H1N1、H6N2、H9N2 等亚型及乙型流感病毒的作用, 能抑制流感病毒诱导细胞中 IL-6、IP-10、TNF- α 、IL-8、炎性趋化因子(CCL5)的表达^[53]。

临床观察研究发现蒿芩清胆汤能降低流感病毒肺炎患者 NF- κ B 表达水平, 提高 CD3⁺和 CD4⁺水平, 明显升高 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺值^[54]。此外, 动物实验结果也表明, 蒿芩清胆汤能抑制流感病毒肺炎模型小鼠肺中 NF- κ B 表达水平, 下调 TNF- α 、IL-6 的表达, 下调细胞膜表面 NF- κ B mRNA、TLR2 mRNA 的表达来抑制 NF- κ B 的活化, 调节体内细胞因子的分泌, 降低血清中 IFN- γ 的含量, 改善 Th1/Th2 类细胞失衡状态, 减少炎症因子造成的免疫损伤, 从而起到保护肺组织的作用^[55-59]。尽管国家诊疗方案中未收载蒿芩清胆汤, 作为同时具有抗病毒和免疫调节作用的经典名方, 对于治疗 COVID-19 及其引起细胞因子风暴的免疫紊乱有潜在价值。

其他处方羌活汤^[60]、清养汤^[61]、清瘟化癍汤^[62]能调节病毒性肺炎模型小鼠中的抗炎细胞因子和促

炎细胞因子的平衡, 进而改善免疫功能紊乱, 截断细胞因子风暴, 减轻肺组织炎症损伤, 促进肺组织炎性病变的修复。

中药复方对病毒性肺炎的免疫调节作用见表 1。

4 结语与展望

中医药基础理论是中华民族几千年同疾病抗争的结晶, 在防疫治疫方面积累了丰富的经验, 在此次抗击 COVID-19 疫情中, 中医药同样发挥了重要的作用。诸如流感病毒、SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV 等遗传物质为 RNA 的病毒, 在复制过程中较 DNA 病毒更可能出现错配而导致突变, 其高度的变异性导致疫苗的开发难度增大, 对单一化学药物更易产生耐药性, 而中药及复方具有多成分、多途径、多通路复杂网络作用特征, 因此临床上较少出现针对耐药性, 对于病毒性疾病的防治有明显的特色和优势, 其中, 中医药的免疫调节作用不容忽视。本文从中药天然免疫调节的层面, 综述了单味中药、中药注射剂、口服中药制剂、中药汤剂对病毒性肺炎的免疫调节作用。血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、喜炎平注射液为《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[7]中治疗重型和危重型推荐中成药, 连花清瘟胶囊(颗粒)为临床观察期用药, 而麻杏石甘汤则是第五版诊疗方案新增的临床治疗期通用推广方清肺排毒汤的基础方之一, 清肺排毒汤已证实具有良好的临床效果。可见, 有关中药及其复方除具有抑制病毒复制、阻止病毒致细胞病变、改善肺循环等功效外, 还具有明显的抗炎和免疫调节作用, 也是中医药临床应用于防治病毒性肺炎的理论依据之一。尽管中药在病毒性肺炎防治中免疫调节方面的研究已有一定报道, 但对临床上常用的单味中药以及对病毒性肺炎具免疫调节作用的中药复方出现频次较高的中药^[15-64]研究较少(图 1、2), 如甘草、藿香、麻黄、银花、连翘、青蒿等都具有良好的抗病毒、抗炎、免疫调节功能^[65-66], 并且针对病毒性肺炎的免疫调节作用及机制的研究不多。在中药及其复方的免疫调节机制方面主要集中在免疫分子(促炎性因子 TNF- α 、IL-1、IL-6, 抗炎性细胞因子 IL-10、IFN- γ)的调节作用的研究, 而对免疫器官、免疫细胞层面的研究匮乏。此外, 中药及其复方的免疫调节作用机制可能与免疫细胞表面受体结合, 通过调控钙离子、NO、前列腺素、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)等信使分子影响免疫细胞的信号

表 1 中药复方对病毒性肺炎的免疫调节作用

Table 1 Immunomodulatory effects of traditional Chinese medicine compounds on viral pneumonia

分类	中药复方	组成	功能	模型	免疫调节作用	文献
注射剂	血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、 当归	化瘀解毒	H1N1 感染小鼠	降低肺中 TNF- α 、IL-6 水平	22
				重症病毒性肺炎患者	缩短患者的退热时间、咳嗽和气喘消退时间, 明显降低 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平	23
	热毒宁注射液	青蒿、金银花、栀子	清热、疏风、 解毒	H1N1 感染小鼠	提高病毒感染小鼠肺组织 IFN- γ 水平, 降低 IL-6、TNF- α 水平, 降低病毒感染小鼠肺中 p-IkB、NF- κ B 蛋白水平, 降低 IL-1 β mRNA 表达, 增加 IFITM3 和 MAVS 基因表达	24-26
	痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、 金银花、连翘	清热、化痰、 解毒	H1N1 感染小鼠	显著增强 T、B 淋巴细胞的功能, 显著提高肺中 IL-4、IFN- γ 含量, 可下调转录因子 NF- κ B 的转录活性, 显著抑制肺中 TNF- α 的含量, 调控 Th1 与 Th2 细胞的平衡	27-29
口服成 方制剂	毒热平注射液	黄芩、栀子、猪胆粉、灯 盏花	清热燥湿、 凉血解毒、 活血通络	H1N1 感染小鼠	降低血清及肺匀浆中 NO、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-12 以及趋化因子 IL-8、MIP-1 α 、MIP-2、RANTES、IP-10 水平, 升高 IL-4、IFN- β 水平, 可恢复病毒感染对脾脏 T、B 淋巴细胞的增殖活性的抑制作用, 降低肺组织中 TLR3 及 PKR mRNA 及蛋白的表达水平, 下调 AP-1 基因的表达水平, 降低肺组织中 MMP-1 和 MMP-9 含量、升高 TIMP-1 含量	30-31
	连花清瘟胶囊 (颗粒)	连翘、金银花、炙麻黄、 炒苦杏仁、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	清瘟解毒、 宣肺泄热	H1N1 诱导的 Ana-1 细胞	下调病毒感染巨噬细胞内 TLR7、MyD88、IRAK4、TRAF6 和 NF- κ B p65 mRNA 表达水平, 以及核因子 NF- κ B p65 蛋白的表达	32
				H3N2 诱导的 HEK-293 细胞、A549 细胞	下调 H3N2 引起的 TLR7 信号通路的激活, 抑制 NF- κ B 的转录活性, 减少下游炎症因子 TNF- α 、IL-8、IFN- β 的表达	33
				H1N1 感染小鼠	胶囊显著降低小鼠肺组织中 TNF- α 、IL-6、KC、MCP-1、IL-1 β 、IP-10 和的表达水平; 颗粒能抑制病毒诱导的 TNF- α 、IL-6、MCP-1、IP-10 的基因表达	37-39
口服 汤剂	六神丸	珍珠粉、犀牛角、麝香、 雄黄、蟾酥、冰片	清凉解毒、 消炎止痛	H1N1 感染小鼠	胶囊可抑制 NF- κ B 通路 p65 蛋白的磷酸化, 抑制 IL-6、IL-8、TNF- α 、IP-10、MCP-1, 呈剂量依赖性	38
	升降散	白僵蚕、全蝉蜕、姜黄、 川大黄	升清降浊、 散风清热	H1N1 感染小鼠	降低 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TLR4、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65、p-IkB α 蛋白表达, 同时增加肺中 NF- κ B 表达, 调控 TLR4/NF- κ B 信号通路	40
	麻杏石甘汤	麻黄、杏仁、甘草、石膏	辛凉宣泄、 清肺平喘	H1N1 感染小鼠	降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量, 升高 IL-10、IL-1 α 、sTNFR 的含量、全血 CD4 ⁺ 百分比、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值及胸腺指数, 增加黏膜分泌 IgA	41
	蒿芩清胆汤	青蒿、黄芩、枳壳、竹茹、 陈皮、半夏、茯苓、碧 玉散(滑石、甘草、青 黛)	清胆利湿、 和胃化痰	H1N1、H6N2、H9N2 等 亚型及乙型流感病毒诱 导的 16HBE 细胞	上调小鼠体质量、脾指数、胸腺指数, 降低肺中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 下调肺组织中 My D88、TRAF6 mRNA 和蛋白表达, 升高血清和肺组织中 IL-2 水平, 降低 IL-4、TNF- α 水平	51-52
					抑制流感病毒诱导细胞中 IL-6、IP-10、TNF- α 、IL-8、CCL5 的表达	53
				H1N1 感染小鼠	提高模型小鼠肺中 NF- κ B 表达水平, 下调 TNF- α 、IL-6 的表达, 下调细胞膜表面 NF- κ B mRNA、TLR2 mRNA 的表达来抑制 NF- κ B 的活化, 调节体内细胞因子的分泌, 降低血清中 IFN- γ 的含量	55-59
				湿热型流感病毒性肺炎 患者	降低流感病毒性肺炎患者 NF- κ B 表达水平, 提高 CD3 ⁺ 和 CD4 ⁺ 水平, 明显升高 CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ 值	54

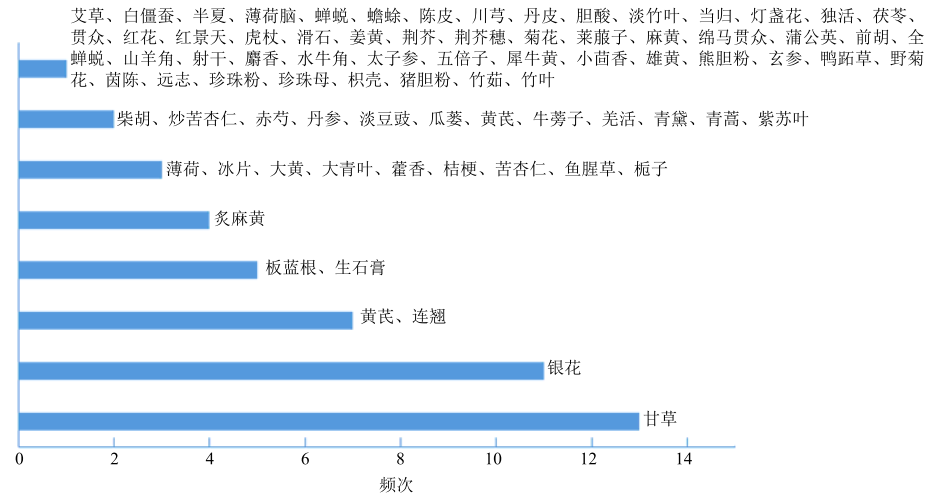
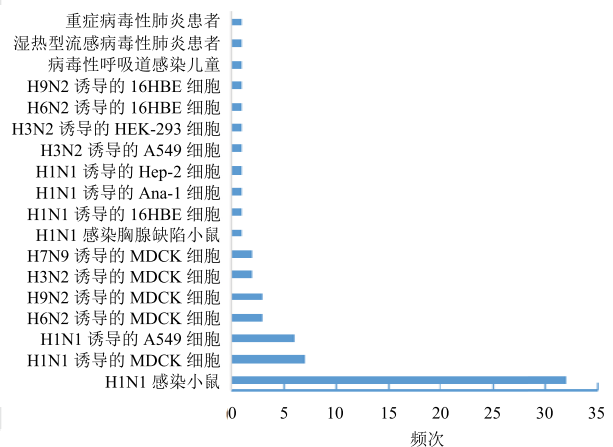


图2 对病毒性肺炎具免疫调节作用的中药复方中各药味的使用频次

Fig. 2 Statistics of occurrence frequencies of traditional Chinese medicine in traditional Chinese medicine compounds with immunomodulatory effect on viral pneumonia

传导途径^[11,67-68],介导TLRs/NF- κ B^[21,33,40]、高迁移率蛋白B1与核转录因子- κ B(HMGB1-NF- κ B)^[69]等信号通路有关,从而影响免疫细胞基因表达和功能,进而调控免疫细胞组成和功能、免疫细胞因子分泌,最终实现免疫调节、免疫系统的平衡状态。然而这些作用机制研究匮乏,仍有待进一步深入研究。因此,应从免疫器官、免疫细胞、免疫细胞因子等多个层面,以及免疫应答过程中的多个环节对中医药的免疫调节作用进行研究。此外,近年中医药对病毒性肺炎的研究主要集中在流感病毒,以甲型H1N1流感病毒感染的小鼠(33次)或细胞模型(30次)为主,其中MDCK细胞模型多用于研究抗病毒作用,而抗病毒复方免疫调节的临床研究并不多(3次)^[15-64](表1、图3),而SARS-CoV、MERS-CoV的研究较少。诸如SARS-CoV-2、SARS-CoV、MERS-CoV、H1N1病毒的研究需在P3实验室(生物安全3级实验室)或更高等级生物安全实验室中操作^[70],广泛深入研究中医药防治病毒性疾病受到一定条件限制。2020年2月15日,科技部出台的《关于加强新冠病毒高等级病毒微生物实验室生物安全管理的指导意见》要求实验室发挥平台作用,服务科技攻关需求,这对于深入研究中医药抗病毒、免疫调节作用及机制提供有力的政策支持。

由于病毒性肺炎患者中可能存在心血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病和其他慢性疾病，在临床用药还应加以区分。因此，应加强研究中西医结合治疗病毒性肺炎时中药或复方对单成分化学药副作



A549-人肺腺癌上皮细胞 MDCK-狗肾细胞 16HBE-人支气管
上皮细胞 HEK-293-人胚肾上皮细胞 Hep-2-人喉癌上皮细胞
Ana-1-小鼠腹腔巨噬细胞

A549-human lung adenocarcinoma epithelial cells
MDCK-Madin-Darby canine kidney cell line 16HBE-human
bronchial epithelial cells HEK-293-human embryonic kidney
epithelial cells Hep-2-human laryngeal carcinoma epithelial cells
Ana-1-mouse peritoneal macrophages

图3 对病毒性肺炎具免疫调节作用的中药复方研究模型的使用频次

Fig. 3 Statistics of occurrence frequencies of experimental model of traditional Chinese medicine compounds with immunomodulatory effect on viral pneumonia

用等因素所诱发炎症风暴的免疫调节作用的研究,为中西医并用提供科学依据。此外,在中医药理论遣药组方治疗疫病的基础上,中医药成方制剂的开发还应重视生物超分子“印迹模板”“气析”理论的运用^[71-72]。病毒、中药、人体都是自然界生物超分

子的聚集体,按生物超分子“印迹模板”有序作用。中医药超分子“气析”理论中的超分子“印迹模板”是“在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物”。病毒、中药、人体存在“印迹模板”相互制约规律,中药成分部位-病毒基因表达-人体“印迹模板”相对应的制约规律稳定,再通过中医药超分子化学方法,可对中医药抗病毒和免疫调节的作用机制进行更深层次的研究。在此基础上可明确中药有效成分部位,为抗病毒和免疫调节药物的研究提供中医药超分子“气析”策略。

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382: 727-733.
- [2] Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *New Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [3] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [4] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respiratory Med*, 2020, 8(4): 420-422.
- [5] 张艳丽, 蒋澄宇. 细胞因子风暴: 急性呼吸窘迫综合征中的主宰生命之手 [J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 554-557.
- [6] Lee D W, Gardner R, Porter D L, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188-195.
- [7] 国家卫健委, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版) [S]. 2020.
- [8] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [9] Zhang B, Zhou X, Qiu Y, *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19 [J]. *Med Rxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.26.20028191.
- [10] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 473-475.
- [11] Ma H D, Deng Y R, Tian Z, *et al.* Traditional Chinese medicine and immune regulation [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(3): 229-241.
- [12] 于明坤, 柴倩云, 梁昌昊, 等. 新型冠状病毒肺炎中医预防及诊疗方案汇总分析 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(5): 383-387.
- [13] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L C, *et al.* Viral pneumonia [J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1264-1275.
- [14] 张思依, 吕文亮. 中医药防治病毒性肺炎的临床研究进展 [J/OL]. *湖北中医药大学学报*, [2020-03-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1844.R.20200309.1950.002.html>.
- [15] 徐红日, 王成祥, 王 兰, 等. 益气清瘟解毒合剂所含益气法中药抗流感免疫炎性损伤的机制 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(20): 4020-4026.
- [16] 徐红日, 李雅莉, 王成祥, 等. 黄芩对流感病毒 FM1 感染所致病毒性肺炎小鼠肺中炎症细胞因子蛋白与基因表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(23): 5166-5173.
- [17] 王成祥, 曹鸿云, 程 淼, 等. 黄芩, 板蓝根等清热解毒药对流感病毒所致肺炎小鼠炎症因子蛋白表达的影响 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012, 26(6): 415-418.
- [18] 吴碧兰. 穿心莲抗甲 1 型流感病毒 FM1 株的作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [19] 马霄行. 岗梅根抗甲 1 型流感病毒 FM1 株的作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [20] 汪德龙. 苦丁茶抗甲 1 型流感病毒 FM1 株的作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [21] 邵敏明. 玉叶解毒颗粒及组方抗流感病毒作用及免疫机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [22] 马月霞, 郭亚丽, 刘建, 等. 血必净注射液干预甲型 H1N1 流感重症肺炎小鼠的疗效及机制研究 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(2): 243-246.
- [23] 吴会玲, 宋 希, 申玉英. 血必净注射液联合人免疫球蛋白治疗重症病毒性肺炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(11): 1725-1728.
- [24] 王振中, 鲍琳琳, 孙 兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(1): 90-93.
- [25] Tang L P, Mao Z F, Li X X, *et al.* ReDuNing, a patented Chinese medicine, reduces the susceptibility to H1N1 influenza of mice loaded with restraint stress [J]. *Eur J Integr Med*, 2014, 6(6): 637-645.
- [26] Ma Y, Zhang W, Zhao Z, *et al.* Combination of ribavirin and reduning protects mice against severe pneumonia induced by H1N1 influenza a virus [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(2): 181-186.
- [27] 郑金粟, 顾立刚. 痰热清注射液对流感病毒 FM1 感染小鼠抗病毒作用的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(7): 851-854.
- [28] 郑金粟, 顾立刚, 李澎湃, 等. 痰热清注射液对流感病

- 毒 FM1 感染小鼠免疫功能影响的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(11): 756-759.
- [29] 孟明, 陈冬志, 武变瑛, 等. 痰热清注射液对流感病毒感染小鼠免疫功能的影响 [J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2006, 26(5): 529-535.
- [30] 曾郁敏. 毒热平注射液抗流感病毒作用及免疫调控机制的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [31] 祁广见. 毒热平注射液对流感病毒性肺炎小鼠治疗作用机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [32] 张艳丽. 毒热平注射液体外抗流感病毒作用机制的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [33] 牛旭艳, 张春晶, 顾立刚. 毒热平注射液对甲型流感病毒 H3N2 体外感染细胞中 TLR7 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 194-197.
- [34] 王甫. 清开灵注射液对流感病毒感染的信号传导通路的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [35] 孙晓光. 清开灵 II 对流感病毒 FM1 感染小鼠肺病变及免疫状态影响的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [36] 刘海芬. 儿童病毒性呼吸道感染的抗病毒药物治疗 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016(2): 247-248.
- [37] 莫红缨, 杨子峰, 郑劲平, 等. 莲花清瘟胶囊防治流感病毒 FM1 感染小鼠的实验研究 [J]. 中药材, 2008, 32(8): 1230-1233.
- [38] Ding Y, Zeng L, Li R, *et al.* The Chinese prescription *lianhuaqingwen* capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 130.
- [39] 丁月文. 莲花清瘟颗粒抗流感病毒及调节相关免疫反应的药效和机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [40] Ma Q, Huang W, Zhao J, *et al.* Liu Shen Wan inhibits influenza A virus and excessive virus-induced inflammatory response via suppression of TLR4/NF- κ B signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112584.
- [41] 南淑玲, 徐顺富, 陈许, 等. 升降散对流感病毒鼠肺适应株 FM1 感染小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 8-9.
- [42] 谢雯芳, 丁伟, 代婉娟, 等. 冰香散对甲 I 型流感病毒感染小鼠脾淋巴细胞增殖及细胞因子分泌的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 578-581.
- [43] 朱露莎, 毕明刚, 季宇彬. 银翘散对流感病毒 FM1 感染胸腺缺陷小鼠血清中 INF- γ 、IgG 含量的影响 [J]. 亚太传统医药, 2009, 5(2): 13-15.
- [44] 余如瑾. 瓜蒌甘草颗粒对流感病毒 FM₁ 所致肺炎的免疫炎症机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [45] 王飞, 胥方元, 马萍, 等. 感毒清口崩片对流感病毒 FM1 感染小鼠细胞因子水平的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 169-170.
- [46] 江永南, 莫红缨. 痰咳净粉雾剂对流感病毒 FM1 感染小鼠肺部炎性损伤的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(7): 89-93.
- [47] 刘鸿, 杨鸿, 宁振兴, 等. 银松香合剂的体外抗病毒作用研究 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7): 394-397.
- [48] 任攀. 金茵清热口服液体外抗甲型 H1N1 流感病毒作用及机制的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [49] 任攀, 梅玉发, 王敏, 等. 金茵清热口服液对甲型 H1N1 流感病毒致细胞病变效应的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2348-2351.
- [50] 王成祥, 高桂新, 魏守超, 等. 益气清瘟解毒合剂对流感病毒 FM1 感染小鼠肺中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 及 IL-6 蛋白动态表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(7): 541-544.
- [51] 李玲, 魏科, 卢芳国, 等. 基于 TLR4-MyD88-TRAF6 信号通路的麻杏石甘汤抗 A 型流感病毒感染小鼠所致的病毒性肺损伤研究 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1591-1596.
- [52] 李玲. 麻杏石甘汤对 A 型流感病毒感染小鼠免疫调节作用的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
- [53] 曾丽娟, 丁月文, 陈俏妍, 等. 麻杏石甘汤和银翘散体外抗流感病毒药理特点的比较研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 381-385.
- [54] 桑凤梅, 刘兴国, 晨辉. 蒿芩清胆汤对湿热型流感病毒性肺炎患者的疗效及免疫指标与 NF- κ B 水平分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24): 6050-6051.
- [55] 赖鹏华, 林培政, 王晓萍, 等. 蒿芩清胆汤及其拆方对湿热型流感病毒性肺炎及 NF- κ B 水平的作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2074-2076.
- [56] 谢丽英, 王晓萍, 吴智兵, 等. 蒿芩清胆汤对小鼠病毒性肺炎湿热证的免疫炎症机制探讨 [J]. 新中医, 2010, 42(11): 113-115.
- [57] 刘叶, 吴智兵, 林兴栋, 等. 蒿芩清胆汤对流感病毒性肺炎湿热证模型小鼠免疫损伤的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(2): 51-55.
- [58] 潘沅, 罗炳德, 林培政, 等. 蒿芩清胆汤对流行性感冒病毒性肺炎湿热证小鼠机体的免疫调节作用 [J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(7): 612-616.
- [59] 潘沅. 蒿芩清胆汤抗流感病毒性肺炎湿热证及其信号转导通路的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [60] Zhu H, Huang H, Shi X, *et al.* Qiangzhi Decoction protects mice from influenza A pneumonia through inhibition of inflammatory cytokine storm [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(5): 376-383.
- [61] 刘亚民. 清养汤治疗小鼠病毒性肺炎作用机理的实验研究 [D]. 福州: 福建中医学院, 2008.

- [62] 丁吉善. 清瘟化瘀汤抗流感病毒实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.
- [63] 葛世杰, 刘晓婷, 张 沂, 等. 疏风宣肺方和解表清里方体外干预甲型流感病毒 H1N1 诱导炎性细胞因子分泌作用的研究 [J]. 河北中医, 2015, 37(6): 863-866.
- [64] 葛世杰. 疏风宣肺, 解表清里方对流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞的干预作用及免疫调控机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [65] 陈 冉, 王婷婷, 李开铃, 等. 免疫调节抗病毒中药的特性与应用 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1412-1426.
- [66] 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.
- [67] 刘昌孝, 王玉丽, 张洪兵, 等. 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 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1361-1374.
- [68] 何黎黎, 龚普阳, 封 玥, 等. 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 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1375-1385.
- [69] Palumbo R, Galvez B G, Pusterla T, *et al.* Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF- κ B activation [J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(1): 33-40.
- [70] 国家卫健委. 新型冠状病毒实验室生物安全指南 (第二版) [S]. 2020.
- [71] 邓凯文, 刘文龙, 樊启猛, 等. 基于中医药超分子“气析”理论探讨新型冠状病毒致疫病的中医理论现代化研究策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, [2020-02-23]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201070>.
- [72] 贺福元, 邓凯文, 潘 雪, 等. 基于中医药超分子“气析”理论探讨抗新型冠状病毒药物的研究策略 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 557-562.