

黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）重型气营两燔证的中医方证关系及药理研究进展

郭 欣^{1,2}, 孙 蓉^{1,3*}

1. 山东大学齐鲁医学院第二医院基础医学研究所, 山东 济南 250033

2. 天津中医药大学, 天津 301617

3. 山东大学齐鲁医学院高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘 要: 自新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情暴发以来，国家卫生健康委员会及各地相关单位陆续发布多个诊疗方案，其中重症期治疗推荐方剂中黄连解毒汤的中医证候与《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》中重型气营两燔证相应，可用于治疗气营两燔证。气营两燔证津液营阴耗损、正不敌邪，气营热毒炽盛，黄连解毒汤清热解毒，可通过祛邪达到扶正护阴的治疗目的。现代药理研究表明黄连解毒汤在治疗 COVID-19 重型气营两燔证中具有潜在的抗炎解热、抗病毒、抗氧化、调节机体免疫力、保护脏器组织等作用。通过对 COVID-19 重型气营两燔证的病机演变、黄连解毒汤的方证关系及现代药理作用进行梳理，分析黄连解毒汤治疗重型气营两燔证的中医方证关系及现代药理学基础，以期为黄连解毒汤用于 COVID-19 重型气营两燔证的有效治疗提供依据。

关键词: 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）；黄连解毒汤；气营两燔；中医方证关系；抗炎解热活性；抗病毒活性；抗氧化活性

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)11-3070-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.027

Prescription-syndrome relationship in traditional Chinese medicine and pharmacology research progress of Huanglian Jiedu Decoction in treatment of COVID-19 with severe syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient

GUO Xin^{1,2}, SUN Rong^{1,3}

1. Institute of Medical Sciences, The Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250033, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China

3. Advanced Medical Research Institute, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Since the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak, National Health Commission of the People's Republic of China and local departments have released a number of diagnosis and treatment plans for COVID-19. One of the recommended prescriptions for severe stage treatment is Huanglian Jiedu Decoction, whose TCM syndrome is corresponding to the severe syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient in the COVID-19 protocol of *Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia* (trial version 7). Huanglian Jiedu Decoction can be used in the treatment of syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient. Syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient is with consumption of nutrient *yin* of body fluid, pathogenic *qi* always triumphing over healthy *qi*, excessive noxious heat from *qi* and nutrient, Huanglian Jiedu Decoction has the efficacy of clearing heat and detoxicating. It can achieve the therapeutic purpose of nourishing *yin* and protecting *yin* by removing evil spirits. Modern pharmacological studies have shown that Huanglian Jiedu Decoction has potential effects of anti-inflammatory and antipyretic, antiviral, antioxidant, regulating immunity and protecting viscera and tissues in the treatment of COVID-19 with severe syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient. In this paper, the pathogenesis evolution of COVID-19 with severe syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient, the relationship between prescriptions and syndromes of Huanglian Jiedu Decoction and its modern pharmacological effects was analyzed, so as to provide a basis for the effective treatment of Huanglian Jiedu Decoction in COVID-19 with severe syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient.

收稿日期: 2020-03-30

基金项目: 山东省自主创新和成果转化课题 (2014ZZCX02104); 泰山学者工程专项经费项目 (ts201511107)

作者简介: 郭 欣, 女, 博士研究生, 研究方向为中药药理研究与创新药物发现。Tel: 18364164577 E-mail: gx181028@163.com

*通信作者 孙 蓉, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong@sdu.edu.cn

Key words: COVID-19; Huanglian Jiedu Decoction; syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient; prescription-syndrome relationship in traditional Chinese medicine; anti-inflammatory and antipyretic activity; antiviral activity; antioxidant activity

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引起的传染性疾病, 临床以发热 (87.9%)、咳嗽 (67.7%) 为主, 少数患者有腹泻 (3.7%)、呕吐 (5%) 等症, 可分为轻型、普通型、重型和危重型^[1], 轻者可无明显表现^[2], 重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[3]。免疫细胞过度活化、细胞因子风暴、过度氧化应激可能是 COVID-19 等疾病引起急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克及多器官功能衰竭并导致死亡的共同病理生理基础^[4]。

COVID-19 属于中医“疫病”范畴, 病因为感受“疫戾”之气^[5], 核心病机主要为“湿、毒”。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第三版)》中首次提出了中医治疗的方案^[5], 并逐步更新至第七版。第四版^[6]与第五版^[7]中将 COVID-19 分为医学观察期与临床治疗期, 后者又分为初期、中期、重症期与恢复期, 对应症型分别为寒湿郁肺、疫毒闭肺、内闭外脱、肺脾气虚。在此基础上, 第六版^[8]与第七版^[3]进一步将临床治疗期分为轻型、普通型、重型、危重型及恢复期。轻型寒湿郁肺或湿毒蕴肺, 普通型湿毒郁肺证或寒湿阻肺证, 重型疫毒闭肺或气营两燔, 危重型内闭外脱, 恢复期肺脾气虚或气阴两虚。邹璐等^[9]对 24 个省、市、自治区发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中相关中医药内容进行分析, 其中重症、危重症 17 种中药方剂、13 种中成药及 25 种未命名处方中, 黄连解毒汤出现频次为 9 次; 王传池等^[10]对 2020 年 2 月 19 日之前发布的 33 个 COVID-19 中医药诊疗方案 (包括 1 个国家方案、32 个地区方案) 的 65 种中成药进行统计分析, 黄连解毒汤出现频次为 6 次, 皆为重症期治疗使用。黄连解毒汤为清热解毒代表方, 证见大热烦躁、口燥咽干、目赤睛痛、错语不眠; 或热病吐血、衄血、便血, 甚或发斑; 身热下利、湿热黄疸; 外科疮疡疔毒、小便黄赤、舌红苔黄、脉数有力, 与《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试运行第七版)》^[3]中气营两燔证相应, 可用于治疗 COVID-19 重型气营两燔证。临床 COVID-19 患者出现大热烦渴、四肢

抽搐、谵语神昏等症状多为气营两燔大热之证^[11], 多涉及机体免疫功能、应激反应、病理形态等方面变化。

目前 COVID-19 的治疗主要是采用中西医结合的对症治疗, 黄连解毒汤具有抗病毒、抑菌、抗毒素、调节机体免疫力、下调炎症因子水平等作用, 临床可配合抗生素辅助治疗 COVID-19 重症患者, 减少继发感染, 间接减少危重症及病死率^[12]。本文通过对气营两燔证病机演变、黄连解毒汤的方证关系及现代药理作用进行梳理, 探讨黄连解毒汤治疗重型气营两燔证的中医方证关系及现代药理学基础, 以期为黄连解毒汤用于 COVID-19 重型气营两燔证的治疗提供依据。

1 黄连解毒汤治疗 COVID-19 重型气营两燔证中医方证关系

1.1 COVID-19 重型气营两燔证的病机演变

COVID-19 病位初期在上焦膜原, 并耗伤正气, 进而导致脾肺气虚或气阴两虚, 重者湿邪化热、毒邪闭肺、气营两燔、内闭外脱。其中气营两燔证为温病过程中气分热毒未解、邪已深入营分出现的气分、营分热毒俱盛之证, 形成的原始动因是温邪化火、火毒炽盛, 病理基础是津液营阴耗损、正不敌邪。其病机演变分为 3 个阶段, 初起邪热化火, 气分热毒炽盛阳明, 继之气热炽盛, 邪初入营, 最终气营邪热俱炽。COVID-19 重型气营两燔证患者的核心病机为疫毒化热而蕴结于气营之分, 多出现大热烦渴, 或四肢抽搐、谵语神昏等症状^[13], 多服用气血两清、清热解毒、凉血泻火药物。

1.2 黄连解毒汤治疗气营两燔证方证关系

黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成, 泄火解毒, 主治实热火毒之证、三焦热盛。方中黄连泻心火为君, 因心主神明, 火主于心, 兼泻中焦之火; 黄芩为臣, 清上焦之火; 黄柏为佐, 泻下焦之火; 栀子为使, 通泻三焦, 导热下行。诸药配伍, 上下俱清, 三焦兼顾, 共奏泻火解毒之功, 治疗外感病邪气入里化火之实热证。

如图 1 所示, 气营两燔证津液营阴耗损、正不敌邪, 气营热毒炽盛。黄连解毒汤清热解毒, 方证对应, 可通过祛邪达到扶正护阴的目的, 辨证治疗气营两燔证。

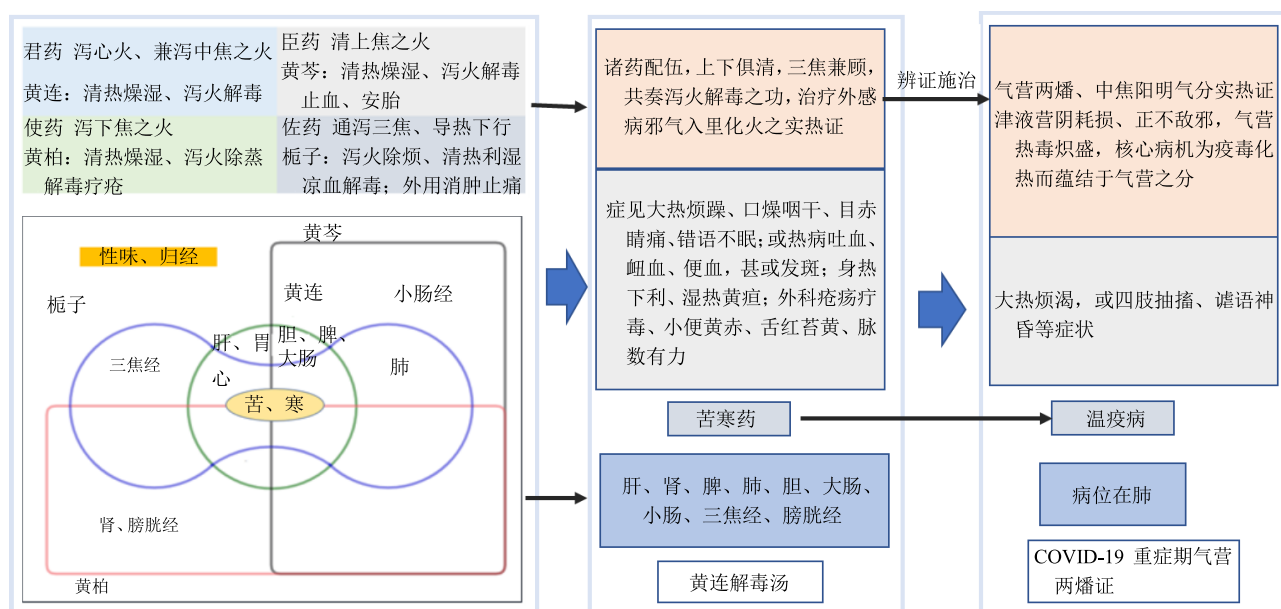


图 1 黄连解毒汤治疗气营两燔证中医方证关系

Fig. 1 Relationship between TCM prescriptions and syndromes in treatment of syndrome of dual blaze of qi and nutrient with Huanglian Jiedu Decoction

2 黄连解毒汤治疗 COVID-19 重型气营两燔证的药理研究进展

从现代医学角度而言^[14]，病毒的大量繁殖与释放、机体免疫功能的相应亢进及应激反应加强是气营两燔证阳明热毒亢盛、正邪剧争的物质基础。从病理形态角度而言，气营两燔证以脏器的功能障碍与实质损害并见为特点。邹本良等^[15]发现临床 COVID-19 重型气营两燔证患者炎症指标明显升高；淋巴细胞计数或百分比降低；肺 CT 表现加重，磨玻璃影面积扩大或双肺弥漫性病变，或出现肺实变，甚至呈“白肺”表现。目前认为病情加重的原因主要是细胞因子风暴^[16]。Wei 等^[17]对 33 例 COVID-19 患者血液 30 项免疫学指标进行全面分析，发现 SARS-CoV-2 感染后迅速激活病原性 T 细胞，产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和白细胞介素-6（IL-6）等因子。GM-CSF 进一步激活 CD14⁺、CD16⁺炎症性单核细胞，产生大量的 IL-6 和其他炎症因子，从而形成炎症风暴，导致肺部和其他器官严重的免疫损伤。当机体被病毒感染产生了失控的过激反应时，过度的免疫反应导致炎症细胞在病灶部位大量积聚，分泌大量炎症因子导致免疫应答过度继续放大引起肝损伤^[18]。机体为了维持生存和内环境的稳定，会通过启动神经体液等一系列的负反馈机制，诱导免疫细胞凋亡、抑制免疫细胞功能，减少致炎细胞因子释放，增加抗炎细

胞因子释放^[19-20]。黄连解毒汤及其活性成分具有抗病毒、解热抗炎、抗氧化、抗菌、提高免疫、组织保护等药理作用，可在 COVID-19 重型气营两燔证的治疗过程中发挥潜在作用。

2.1 抗病毒作用

黄连解毒汤组成药物黄芩对机体细胞具有良好的保护作用，且抑制病毒效果显著^[21]。黄芩苷在体外可有效抑制法氏囊病病毒（IBDV）对鸡胚成纤维细胞 DF1 的感染，其抗病毒机制可能是干扰病毒复制^[22]。黄芩苷可抑制流感病毒，降低甲型流感病毒感染的 BALB/c 小鼠的死亡率^[23]。云云等^[24]发现黄芩苷可抑制 Toll 样受体 4（TLR4）介导的信号转导通路，发挥抑制呼吸道合胞病毒感染的作用。姚干等^[25]研究发现黄芩配伍栀子可有效提高感染甲、乙型流感病毒小鼠的存活率。黄连可对抗多种病毒，如流感病毒、单纯疱疹病毒等^[26]。黄连可在抑制肺癌 A549 细胞中流感病毒 mRNA 表达水平的同时，减少炎症反应，并显著增加 Th1/Th2 和 Th17/Treg 值^[27]，其主要成分小檗碱能够减少肠道黏膜炎症和损伤，抑制流感病毒的 RNA 复制^[28-29]。

2.2 解热抗炎作用

付晓春等^[30]和陈红等^[31]研究发现黄连解毒汤可降低肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 的水平，减少核转录因子- κ B（NF- κ B）的活化，抑制炎症因子表达，减轻炎症反应，降低内生致热源而发挥解热作用。黄

连解毒汤含药血清可抑制非致炎状态下中性粒细胞与血管内皮细胞的黏附,抑制致炎因子诱导的中性粒细胞与血管内皮细胞黏附作用,从而产生抗炎效果^[32]。黄连解毒汤中有效成分小檗碱能够有效抑制急、慢性炎症反应^[33],缓解二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀,抑制由角叉菜胶引起的大鼠足趾胀痛、慢性棉球肉芽肿^[34]。方中黄芩可抑制炎症因子生成、抑制炎症因子与相应受体结合^[35]。王丽^[36]以药动学-药效学结合的方法评价黄连碱对大鼠炎性发热模型解热作用的量效关系及作用时间窗,通过函数计算发现黄连碱具有解热效果好、效价高、消除速度快、体内分布小的特点。

2.3 免疫调节作用

杨文军等^[37]研究发现,黄连解毒汤可提高 2 型糖尿病大鼠脾质量、脾指数,提高 CD_4^+/CD_8^+ 值,调节辅助性 T 细胞和毒性 T 细胞的比值,使该细胞亚群趋向于平衡,恢复细胞免疫的功能。受到甲醛吸入损伤的小鼠 ip 给予黄芩注射液后,小鼠吞噬指数、体质量、淋巴细胞转换率等相关指标均明显高于模型组,表明黄芩具有增强机体免疫力的作用^[38]。

2.4 抗菌作用

黄连解毒汤对多种呼吸道及消化道常见致病菌有抑制作用^[39]。朱小明等^[40]发现黄连解毒汤可使体外培养的铜绿假单胞菌未形成被膜,黏液质分泌减少,菌体形态清晰,菌数减少。曾雪花等^[41]采用连续倍比试管稀释法和琼脂扩散法测定黄连解毒汤的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)。黄连解毒汤在体外对副溶血弧菌及金黄色葡萄球菌有显著的抗菌活性,对白念珠菌具有良好的抑菌作用,与化学药联合应用时体现出协同性^[42]。黄连具有广谱抗菌活性,对金黄色葡萄球菌、白喉杆菌、肺炎双球菌等革兰阳性菌和大肠杆菌、霍乱弧菌、伤寒杆菌、结核杆菌、肺炎克雷伯氏菌、淋球菌等革兰阴性菌,以及红色毛癣菌、白色念珠菌等真菌敏感^[43-44]。方中有效成分黄芩苷具有广谱的抗菌效果,对多种革兰阳性菌、阴性菌的生长均有抑制作用,如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、李斯特菌、流感嗜血杆菌等^[45]。

2.5 抗氧化作用

黄连解毒汤的抗氧化作用主要与多羟基黄酮苷相关^[39]。研究表明,黄连解毒汤能够降低胰岛素抵抗模型大鼠缺血再灌注心肌细胞中丙二醛(MDA)水平,促进超氧化物歧化酶(SOD)的表达,减轻

心肌细胞脂质过氧化反应程度,提高心肌细胞清除氧自由基的能力,从而发挥抗氧化作用^[46]。吴彦等^[47]通过对正常 SD 大鼠进行无菌自然干燥血凝块颈总动脉注射建立多发性脑梗塞(MCI)模型,给药黄连解毒汤,并观察给药前后大鼠脑组织MDA、SOD、铜锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn-SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽 S 转移酶(GSH-ST)、过氧化氢酶(CAT)的变化,结果显示给药后模型大鼠脑匀浆 SOD、Cu-Zn-SOD、CAT、GSH-Px 和 GSH-ST 活性升高;MDA、乳酸脱氢酶(LD)含量降低,提示黄连解毒汤对 MCI 大鼠脑脂质过氧化损伤有显著保护作用。

2.6 组织保护作用

2.6.1 改善肺损伤 黄连解毒汤能够明显改善脓毒症小鼠的肺损伤,且该保护作用可能是通过调控 TLR4 介导的炎症反应通路来实现的^[48]。有研究表明黄连解毒汤所含成分汉黄芩素能够减轻炎症细胞的肺组织浸润,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 产生^[16,49]。万巧凤等^[50]将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,发现其肺组织炎症病理损伤得以改善,TNF- α 、IL-1 β 水平降低。王彪等^[51]发现野黄芩素能降低肺损伤大鼠血浆中 TNF- α 和 IL-6 水平,促进 IL-10 表达。黄芩苷预处理可显著降低脂多糖(LPS)诱导的小鼠急性肺损伤的发生率,减少中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞总数,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 MDA 生成,并通过介导核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路,恢复抗氧化酶 SOD 和 CAT 活性^[52],并可改善慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠肺组织中促炎与抗炎因子的平衡,保护肺功能^[53]。

2.6.2 改善肝损伤 魏丹丹^[54]采用硫代乙酰胺注射或胆管结扎的方式制备 2 种急性胆汁淤积性肝损伤模型,ig 给予黄连解毒汤并观察其对肝损伤的保护作用。结果表明黄连解毒汤能够缓解大鼠的代谢失调,恢复硫代乙酰胺模型中受阻的尿素循环及胆管结扎模型中的能量危机(受阻的三羧酸循环及支链氨基酸氧化),对肝脏具有保护作用。方中黄柏能够发挥肝保护作用,减轻肝毒性模型大鼠肝组织细胞损伤,防止纤维化和脂肪变性,同时提高肝脏内 GSH 水平和降低 MDA 活性,减轻黄药子引起的肝细胞膜脂质过氧化损伤,提高肝细胞存活率,增强机体抗氧化能

力^[55]。京尼平苷对正常小鼠肝微粒体内细胞色素 P450-2E1 具有明显的抑制作用^[56]。藏红花酸对有毒物质引起的早期急性肝损害有预防作用^[57]。

如图 2 所示, 黄连解毒汤可通过下调促炎介质

TNF- α 、IL-6 及抗炎介质 IL-1 等水平, 在治疗 COVID-19 重型气营两燔证中发挥抗病毒、抗炎解热、抗氧化、调节免疫、抑菌、保护组织等药理作用, 降低 COVID-19 重型转向危重症的风险。

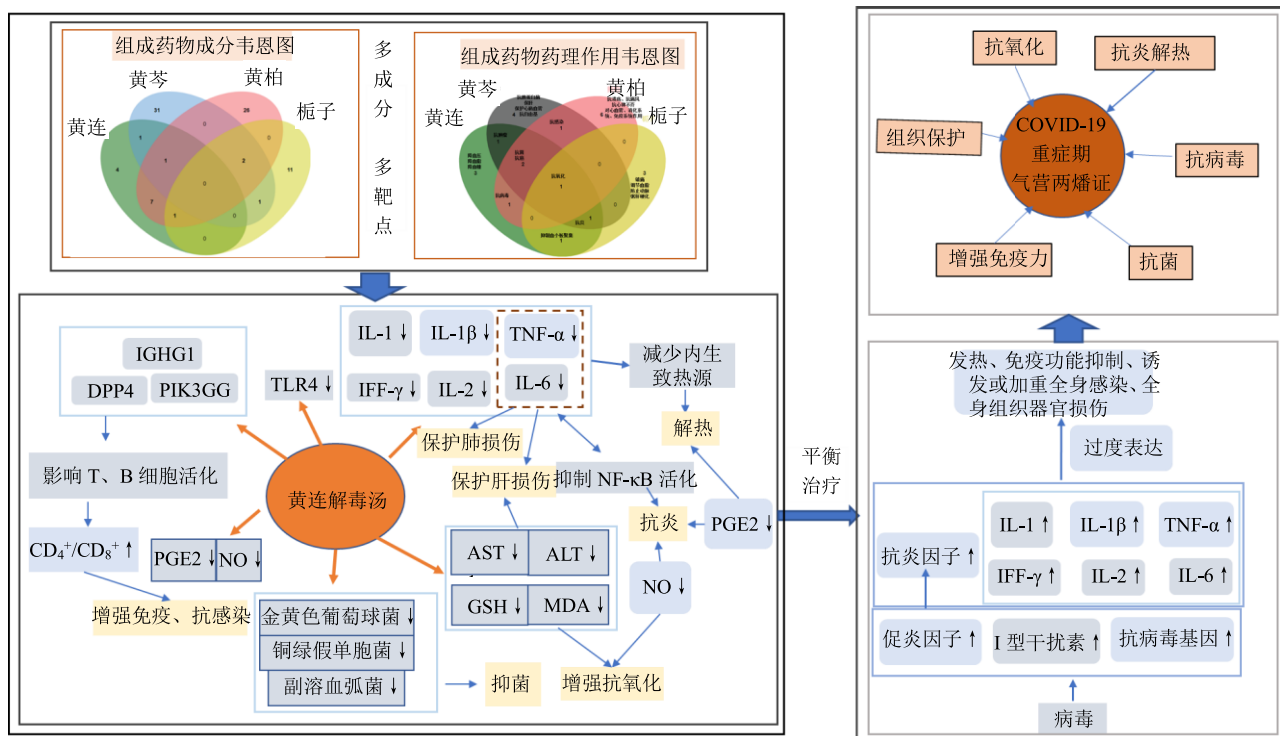


图 2 黄连解毒汤治疗气营两燔证药理基础

Fig. 2 Basis of modern pharmacological studies in treatment of syndrome of dual blaze of *qi* and nutrient with Huanglian Jiedu Decoction

3 讨论

COVID-19 传染性强, 传播速度快, 截至 2020 年 4 月 5 日, 已波及 204 个国家, 确诊人数超过 112 万, 其中轻型和普通型患者为多数, 但轻症患者一旦转变为重症, 易引起其他并发症, 导致死亡, 严重威胁着人们的健康和生命。武汉同济医院通过比较普通型、重型和危重型 3 组患者血清中炎症相关细胞因子及其他反映病情变化标志物的表达水平, 发现重型和危重型患者血清中 IL-2R、IL-6 等炎症因子水平高于普通型患者, 其与病情严重程度有明显的相关性^[58]。气营两燔证从现代医学角度多涉及机体免疫功能、应激反应、微循环及病理形态等方面变化, 患者多出现发热、炎症、脏器组织受损等情况。现阶段对于 COVID-19 重型患者的治疗方式主要是对症治疗, 包括减轻炎症反应, 提高患者免疫力, 减轻患者乏力、发热、咳嗽等症状, 保护受损脏器 (肺脏、肝脏等), 控制继发细菌感染等^[59],

临床多使用糖皮质激素类药物作为炎症的治疗药物, 但激素类药物的疗效和安全性存在较大争议。黄连解毒汤具有明显的解热抗炎、抗菌和免疫调节的作用, 可有效缓解激素类药物的免疫抑制作用, 抑制 COVID-19 并发的细菌感染, 提升机体免疫力, 保护受损脏器, 有效辅助治疗 COVID-19 气营两燔证重型患者。

从中医角度来讲, COVID-19 重型气营两燔证的病机为疫毒化热而蕴结于气营之分 (图 3)。疫毒与正气剧烈交争, 继发之热可壅遏于内, 炼液成痰, 痰热闭阻心包, 则见神昏、烦躁; 热毒波及营血, 则见大热烦渴、喘憋气促、谵语神昏、视物错愕、吐血衄血等症^[60]。重症患者正虚邪实, 热毒陷肺, 邪入营血、逆传心包、肺气将绝、心阳衰微, 气不摄津血而外溢, 黄连解毒汤泻火解毒, 为治火热亢盛, 津液未伤的要方, 可通过祛邪达到治疗 COVID-19 重型气营两燔证的目的。在临床应用时

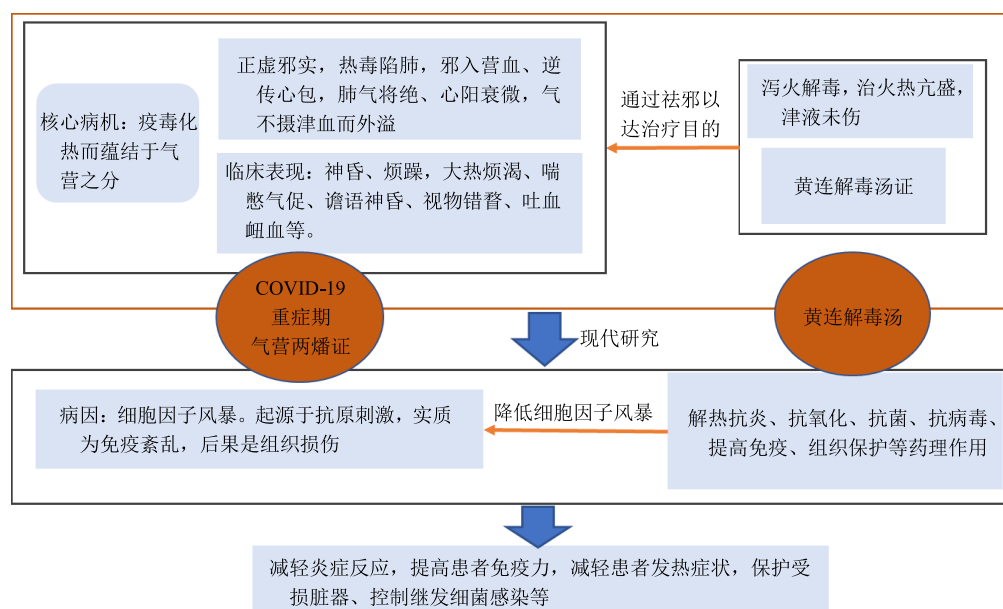


图 3 黄连解毒汤治疗 COVID-19 重型气营两燔证的中医方证关系及药理研究

Fig. 3 Relationship between TCM prescriptions and syndromes and basis of modern pharmacological studies on treatment of COVID-19 with severe syndrome of dual blaze of qi and nutrient with Huanglian Jiedu Decoction

要辨证论治，分清主次，做到“扶正不致留邪，祛邪不致伤正”。在使用黄连解毒汤治疗时，要注重中西医结合，患者要积极锻炼，巩固体质，提高自身免疫力。但需注意的是，黄连解毒汤属于苦寒药物，用之不当，易致失误。久服或过量服用易伤脾胃^[6]，因此在治疗时，应结合实际，辨证施治，严格遵循中医辨证施治原则合理用药。

参考文献

- [1] Wang Z W, Chen X R, Lu Y F, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 64-68.
- [2] 庄英杰, 陈竹, 李进, 等. 26 例新型冠状病毒肺炎确诊病例临床和流行病学特征 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(6): 826-829.
- [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肺炎诊疗方案 (试行第七版) 的通知 [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7652m/202003/a31191442e29474b98bfed5579d5af95.shtml>.
- [4] 高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(3): 568-572.
- [5] 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肺炎诊疗方案 (试行第三版) 的通知 [EB/OL]. [2020-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1f>

a.shtml.

- [6] 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肺炎诊疗方案 (试行第四版) 的通知 [EB/OL]. [2020-01-27]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [7] 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肺炎诊疗方案 (试行第五版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [8] 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肺炎诊疗方案 (试行第六版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [9] 邹璐, 喻晓, 吴雨沁, 等. 中医药防治重症新型冠状病毒肺炎的分析和思考 [J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34(2): 11-16.
- [10] 王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 全国各地区新型冠状病毒肺炎中医药诊治方案综合分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(2): 1-7.
- [11] 刘子瑄, 李翠娟, 孔馨逸, 等. 中医“扶正祛邪”治则在新型冠状病毒感染防治中的应用 [J]. *陕西中医*, 2020, 41(4): 422-423.
- [12] 沈自尹. 清热解毒药对感染性炎症作用原理的新认识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(10): 628-629.
- [13] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 中医药防治新型冠状病毒

- 毒肺炎各地诊疗方案综合分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.
- [14] 马健, 孟澍江, 沈凤阁, 等. 温病气营两燔证的病机实质及治则原理研究 [J]. 中国医药学报, 1991, 6(6): 5-7.
- [15] 邹本良, 李敏, 范铁兵, 等. 中医药治疗重型新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 经验总结及诊疗方案建议 [J]. 中医杂志, 2020, 61(9): 1-5.
- [16] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [17] Zhou Y G, Fu B Q, Zheng X H, *et al.* Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients [J]. *Nat Sci Rev*, 2020, doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
- [18] 宗阳, 姚卫峰, 居文政. 基于细胞因子风暴和中医“湿毒犯肺”理论挖掘抗新型冠状病毒肺炎中药 [J]. 药理学学报, 2020, 55(4): 1-11.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 郭宇. 中药黄芩的化学成分及药理作用的分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(63): 137.
- [22] 闫静, 孙长江, 孙良文, 等. 黄芩苷体外抗传染性法氏囊病毒作用 [J]. 中国兽医学报, 2014, 34(5): 807-810.
- [23] Xu G, Dou J, Zhang L, *et al.* Inhibitory effects of baicalein on the influenza virus *in vivo* is determined by baicalin in the serum [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(2): 238-243.
- [24] 云云, 汪长中, 桂丽, 等. 黄芩苷经由 TLR4 信号转导通路抗呼吸道合胞病毒作用的研究 [J]. 中成药, 2013, 35(6): 1116-1121.
- [25] 姚干, 何宗玉, 方泰惠. 苓梔胶囊抗病毒和抗菌作用的实验研究 [J]. 中成药, 2006, 28(2): 225-228.
- [26] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.
- [27] Yan Y Q, Fu Y J, Wu S, *et al.* Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice [J]. *Phytother Res*, 2018, doi: 10.1002/ptr.6196.
- [28] Cao M, Wang P, Sun C H, *et al.* Amelioration of IFN- γ and TNF- α -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway [J]. *PLoS One*, 8(5): e61944.
- [29] Zhou H Y, Mineshita S. The effect of berberine chloride on experimental colitis in rats *in vivo* and *in vitro* [J]. *Pharmacol Exper Ther*, 2000, 294(3): 822-829.
- [30] 付晓春, 陈建军, 王舰平. 黄连解毒汤对大鼠急性心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(3): 335-336.
- [31] 陈红, 孙明杰, 于友华. 毒、细胞因子与黄连解毒汤异病同治机理探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 197-198.
- [32] 吴辉, 刘煜德, 吴伟, 等. 清热解毒法对肺炎衣原体感染致兔动脉粥样硬化的干预作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(2): 151-155.
- [33] Park S M, Min B G, Jung J Y, *et al.* Combination of *Pelargonium sidoides* and *Coptis chinensis* root inhibits nuclear factor kappa B-mediated inflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. *BioMed Central*, 2018, 18(1): 20.
- [34] 于希忠, 尚文斌, 赵娟, 等. 小檗碱抗氧化和抗炎作用用于糖尿病治疗的机制研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(12): 2384-2386.
- [35] 王洪玉, 苑艺蕾, 陈平平, 等. 黄芩解热抗炎作用有效组分筛选的研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2016, 32(5): 542-545.
- [36] 王丽. 黄连碱对内毒素发热大鼠解热、抗炎作用的 PK-PD 模型研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [37] 杨文军, 赵兴国, 蔡欣蕊, 等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠脾脏 T 细胞亚群的干预 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(1): 170-172.
- [38] 张前, 杨浩, 陈博, 等. 黄芩苷防治中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中国药师, 2017, 20(2): 327-331.
- [39] 罗海燕, 邝枣园, 李岩, 等. 黄连解毒汤不同剂型抗菌药效实验研究 [J]. 临床医学工程, 2011, 18(5): 647-648.
- [40] 朱小明, 杨家卿, 张昌峰, 等. 黄连解毒汤抗铜绿假单胞菌生物被膜及与阿奇霉素协同抗菌作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 155-158.
- [41] 曾雪花, 周桂保, 杨湘江, 等. 黄连解毒汤体外抗菌活性研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(19): 161-162.
- [42] 陶茂灿, 夏修蛟, 曹毅. 黄连解毒汤体外抗真菌活性及其与西药的联合药敏试验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(3): 585-587.
- [43] 马国琴, 刘东玲. 黄连药理研究进展 [J]. 甘肃农业, 2019(10): 97-99.
- [44] Yan D, Wei L, Xiao X H, *et al.* Microcalorimetric investigation of effect of berberine alkaloids from *Coptis chinensis* Franch on intestinal diagnostic flora growth [J]. *Chin Sci Bull*, 2009, 54(3): 369-373.

- [45] 程国强, 冯年平, 唐琦文, 等. 黄芩苷对眼科常见病病原菌的体外抗菌作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(6): 27-28.
- [46] 黄秀芳, 陶彦谷, 张茹兰, 等. 黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠炎症因子和氧化应激水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 572-574.
- [47] 吴彦, 孙建宁, 石任兵. 黄连解毒汤有效部位对多发性脑梗塞大鼠脂质过氧化损伤的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(6): 47-49.
- [48] 李翀, 翁书和, 梁莉萍, 等. 黄连解毒汤对脓毒症模型小鼠肺损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(3): 79-82.
- [49] 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.
- [50] 万巧凤, 顾立刚, 殷胜骏, 等. 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.
- [51] 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.
- [52] Meng X, Hu L, Li W. Baicalin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by suppressing oxidative stress and inflammation via the activation of the Nrf2-mediated HO-1 signaling pathway [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, doi: 10.1007/s00210-019-01680-9.
- [53] Wang G, Mohammadtursun N, Lv Y, et al. Baicalin exerts anti-airway inflammation and anti-remodelling effects in severe stage rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2018, doi: 10.1155/2018/7591348.
- [54] 魏丹丹. 急性胆汁淤积损伤的核磁代谢组学评价及黄连解毒汤保护作用研究 [A] // 第十一届中国生命科学公共平台管理与发展研讨会摘要集 [C]. 南京: 南京大学医药生物技术国家重点实验室, 2018.
- [55] 王秋红, 杨欣, 王蒙, 等. 黄芩与黄柏协同保护黄药子致肝毒性的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 898-903.
- [56] 张立明, 何开泽, 任治军, 等. 栀子中京尼平甙对 CCl₄ 急性小鼠肝损伤保护作用的生化机理研究 [J]. 应用与环境生物学报, 2005, 11(6): 669-672.
- [57] 夏诗琪, 彭逸珍, 贾全全, 等. 栀子来源藏红花苷类成分研究进展 [J]. 南方林业科学, 2018, 46(6): 51-54.
- [58] 房晓伟, 梅清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 453-459.
- [59] 蔡楠, 李云鹃, 周桂荣, 等. 穿心莲内酯类制剂抗新型冠状病毒肺炎的相关理论依据和作用特点 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1159-1166.
- [60] 李修洋, 宋斌, 雷烨, 等. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》中医诊疗方案解读 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(6): 1-8.
- [61] 黄浪浪, 王建安, 徐驺, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究 [J]. 中药材, 2020, 43(3): 779-785.