

痰热清注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展

王 亮¹, 陶玉龙², 陈万生^{1,2*}

1. 上海中医药大学中药研究所, 上海 201203

2. 第二军医大学长征医院 药理科, 上海 200003

摘 要: 痰热清注射液具有清热、化痰、解毒的功效, 主要含有氨基酸类、环烯醚萜类、黄酮类、苯乙醇苷类、甾体类等化学成分, 具有抗炎、抗菌、抗病毒、抑制肝损伤等药理活性。近年来, 国内外学者对痰热清注射液做了大量的研究工作。对其化学成分、药理活性及临床应用进行综述, 以期对痰热清注射液的进一步研究提供参考。

关键词: 痰热清注射液; 氨基酸类; 环烯醚萜类; 黄酮类; 苯乙醇苷类; 抗炎; 抗菌; 抗病毒; 抑制肝损伤

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)12-3318-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.026

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of Tanreqing Injection

WANG Liang¹, TAO Yu-long², CHEN Wan-sheng^{1,2}

1. Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract: Tanreqing Injection has the functions of clearing heat, resolving phlegm and detoxifying. It mainly contains amino acids, iridoids, flavonoids, phenylethanoid glycosides, steroids and other chemical components. Studies show that Tanreqing Injection has many pharmacological activities such as anti-inflammation, anti-bacteria, anti-virus, inhibition of liver injury and etc. Numerous domestic and foreign research efforts have been focused on the study of Tanreqing Injection. This paper comprehensively reviewed the recent progress in research on chemical constituents, pharmacological actions and clinical application of Tanreqing Injection, so as to provide some reference for its further study.

Key words: Tanreqing Injection; amino acids; iridoids; flavonoids; phenylethanoid glycosides; anti-inflammation; antibacterial; antiviral; inhibition of liver injury

痰热清注射液具有清热、化痰、解毒等功效, 由君药黄芩、臣药山羊角和熊胆粉、佐药金银花、使药连翘提取加工而成。临床上其主要用于治疗咯痰不爽、咽喉肿痛、肺炎早期、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作以及上呼吸道感染等疾病^[1-3]。痰热清注射液是我国采用指纹图谱检测批准的第一个中药注射剂, 上市以来受到国内外科研工作者的广泛关注和研究。本文对其化学成分、药理活性及临床应用进行综述, 以期对痰热清注射液的进一步研究提供参考。

1 化学成分

查阅文献资料发现痰热清注射液的化学成分包

括氨基酸类、环烯醚萜类、黄酮类、酚酸类、苯乙醇苷类、木脂素类、甾体类及其他类。

1.1 氨基酸类化合物

痰热清注射液中鉴定的氨基酸均为生物体常见氨基酸, 包括必需氨基酸和非必需氨基酸。必需氨基酸包括苏氨酸(threonine, 1)^[6]、亮氨酸(leucine, 2)^[6]、异亮氨酸(isoleucine, 3)^[6]、苯丙氨酸(phenylalanine, 4)^[6]、色氨酸(tryptophan, 5)^[6]、缬氨酸(valine, 6)^[4]、赖氨酸(lysine, 7)^[4]。非必需氨基酸有精氨酸(arginine, 8)^[4]、丙氨酸(alanine, 9)^[4]、谷氨酰胺(glutamine, 10)^[4]、丝氨

收稿日期: 2019-09-07

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81830109)

作者简介: 王 亮(1988—), 男, 上海人, 博士生在读, 研究方向为中药注射剂代谢和中药化学。E-mail: 15102164592@163.com

*通信作者 陈万生, 主任药师, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质研究和临床药学。

Tel: (021)81886181 E-mail: chenwansheng@smmu.edu.cn

酸 (serine, **11**)^[4]、谷氨酸 (glutamic acid, **12**)^[4]、天门冬氨酸 (aspartic acid, **13**)^[4]、组氨酸 (histidine, **14**)^[4]、脯氨酸 (proline, **15**)^[4]、酪氨酸 (tyrosine, **16**)^[4]，见图 1。

1.2 环烯醚萜类

痰热清注射液中的环烯醚萜类结构主要分为环烯醚萜苷和裂环环烯醚萜，见图 2，分别是獐芽菜苦苷 (swertiamarin, **17**)^[6]、獐牙菜苷 (sweroside, **18**)^[5]、马钱子苷 (loganin, **19**)^[6]、断氧化马钱苷 (secoxyloganin, **20**)^[6]、(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*S*)-4,4'-[(1*E*)-1-甲酰基-1-丙烯基-1,3-二基] 双 [3-乙基-

2-(β-*D*-吡喃葡萄糖基氧基)-3,4-二氢-2*H*-吡喃-5-羧酸] 二甲酯 (aldosecologanin, **21**)^[6]、五福花苷酸 (adoxosidic acid, **22**)^[6]、马钱子酸 (loganic acid, **23**)^[6]、四乙酰开联番木鳖苷 (secologanoside, **24**)^[6]、马钱子碱 A (strychoside A, **25**)^[6]、*L*-苯丙氨酸断马钱子苷 B (*L*-phenylalaninosecologanin B, **26**)^[6]。

1.3 黄酮类化合物

痰热清注射液共鉴定出 16 个黄酮类化合物，结构类型包括黄酮类和黄酮醇类，见图 3。黄酮类为木犀草苷 (luteoloside, **27**)^[7]、野黄芩苷 (scutellarin, **28**)^[7]、黄芩苷 (baicalin, **29**)^[7]、汉黄芩素 (wogonin,

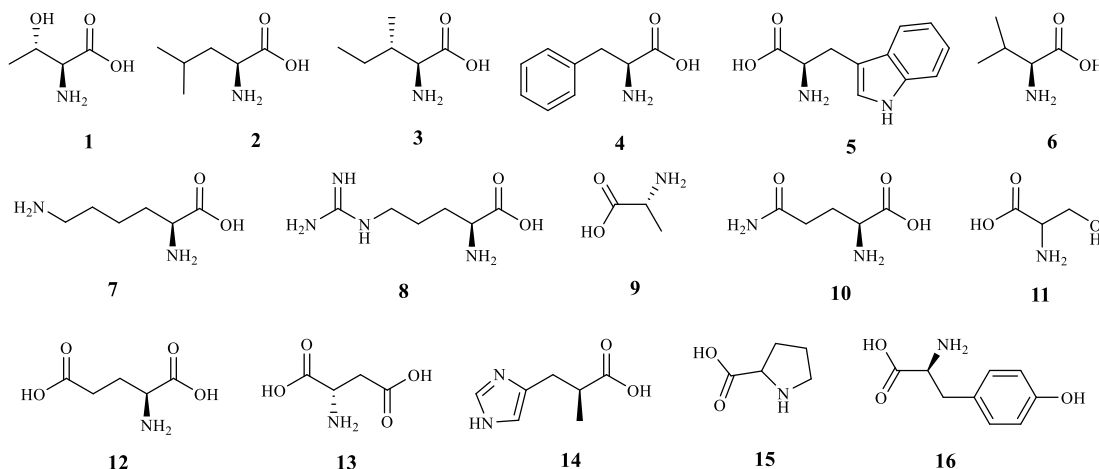


图 1 痰热清注射液中氨基酸类成分的结构

Fig. 1 Structure of amino acids in Tanreqing Injection

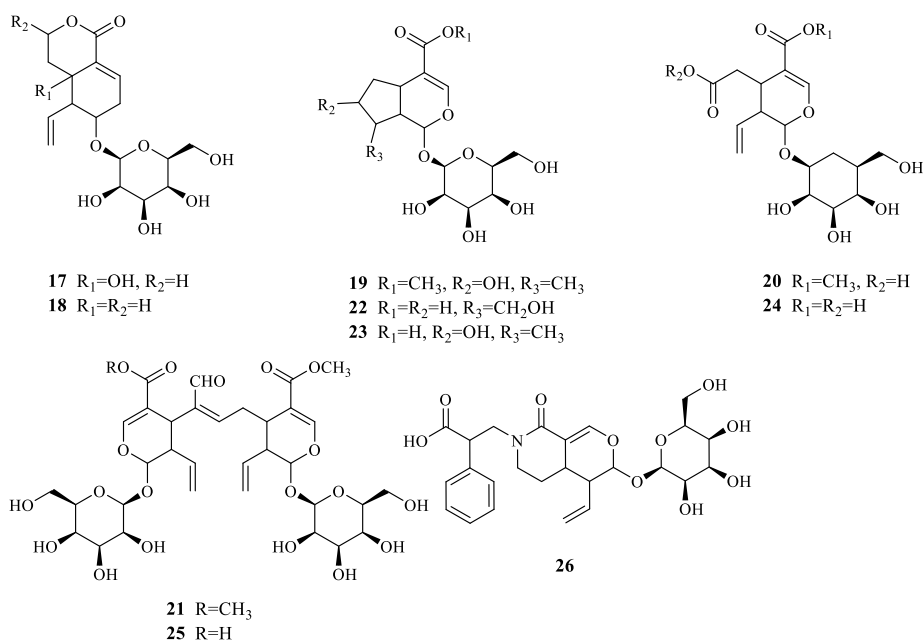


图 2 痰热清注射液中环烯醚萜类成分的结构

Fig. 2 Structure of iridoid terpenoids in Tanreqing Injection

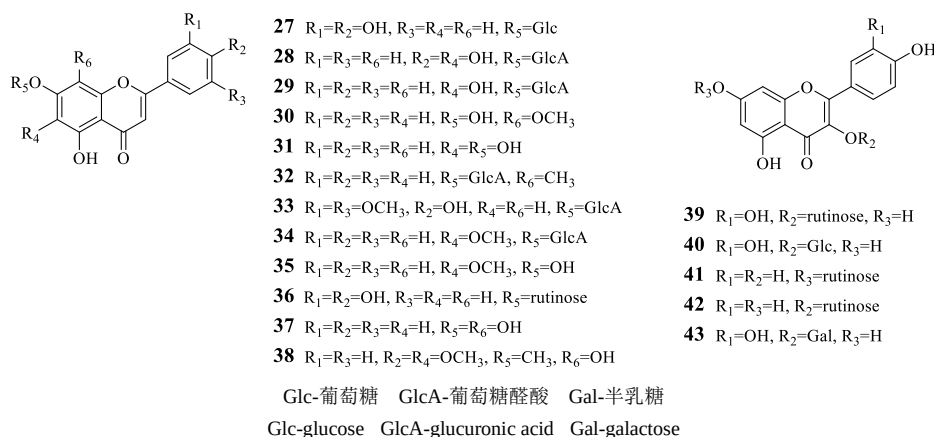


图3 痰热清注射液中黄酮类成分的结构

Fig. 3 Structure of flavonoids in Tanreqing Injection

30) [7]、黄芩素 (baicalein, 31) [7]、汉黄芩苷 (wogonoside, 32) [8]、白杨素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 (chrysin-7-O- β -D-glucuronide, 33) [9]、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 (oroxylin A-7-O- β -D-glucuronide, 34) [9]、千层纸素 A (oroxylin A, 35) [6]、忍冬苦苷 (lonicerin, 36) [6]、5,7,8-三羟基黄酮 (norwogonin, 37) [6]、鼠尾草素 (salvigenin, 38) [4]。黄酮醇类为芦丁 (rutin, 39) [9]、金丝桃苷 (hyperoside, 40) [5]、山柰酚-7-O-芸香糖苷 (kaempferol-7-O-rutinoside, 41) [6]、山柰酚-3-O-芸香糖苷 (kaempferol-3-O-rutinoside, 42) [6]、槲皮苷 (quercitrin, 43) [4]。

1.4 酚酸类化合物

酚酸类主要是咖啡酰奎宁酸衍生物及其他类成分, 见图4, 绿原酸 (3-caffeoylquinic acid, 44) [7]、新绿原酸 (5-caffeoylquinic acid, 45) [7]、隐绿原酸 (4-caffeoylquinic acid, 46) [7]、异绿原酸 A

(isochlorogenic acid A, 47) [7]、异绿原酸 B (isochlorogenic acid B, 48) [7]、异绿原酸 C (isochlorogenic acid C, 49) [7]、咖啡酸 (caffeic acid, 50) [10]、奎尼酸 (Quinic acid, 51) [6]、原儿茶酸-O-吡喃葡萄糖苷 (protocatechuic acid-O-glucopyranoside, 52) [6]、3-O-咖啡酰,4-O-阿魏基喹酸 (3-O-caffeoyl, 4-O-ferulylquinic acid, 53) [6]、3-O-阿魏酰基,4-O-咖啡酰奎宁酸 (3-O-ferulyl,4-O-caffeoylquinic acid, 54) [6]、2-醛基苯甲酸甲酯 (methyl 2-formylbenzoate, 55) [4]、苯甲酸 (benzoic acid, 56) [4]、邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, 57) [4]、对羟基苯乙酸 (p-hydroxyphenyl acetic acid, 58) [4]。

1.5 苯乙醇苷类化合物

苯乙醇苷类化合物是痰热清注射液中一类重要的化合物, 主要包括连翘酯苷 A (forsythoside A, 59) [7]、红景天苷 (salidroside, 60) [8]、异连翘酯苷 A (isoforsythiaside, 61) [5]、连翘酯苷 E

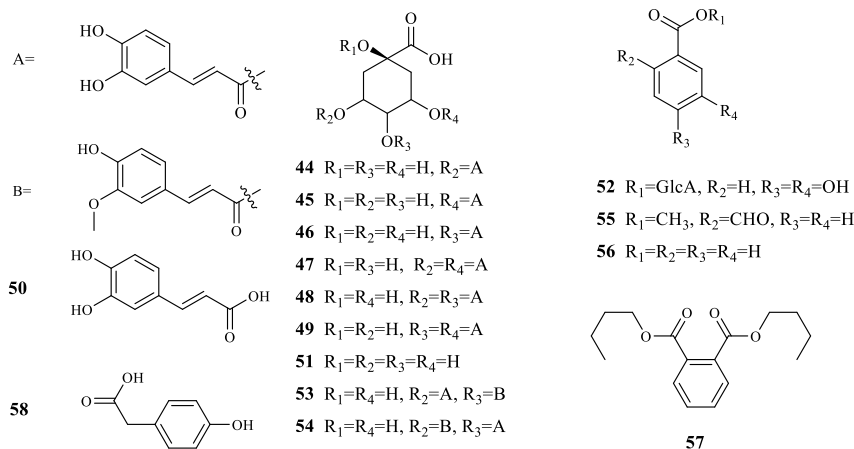


图4 痰热清注射液中酚酸类成分的结构

Fig. 4 Structure of phenolic acids in Tanreqing Injection

(forsythoside E, **62**)^[6]、连翘酯苷 B (forsythoside B, **63**)^[6]、*R*-2'-羟基连翘苷 (*R*-suspensaside, **64**)^[6]、连翘苷 D (forsythoside D, **65**)^[6]、3,4-二羟基苯乙基葡萄糖苷 (hydroxytyrosol-1-glucopyranoside, **66**)^[6]、瑞香苷 B (rebuoside B, **67**)^[6]、*S*-2'-羟基连翘苷 (*S*-suspensaside, **68**)^[6]、芦蓬苷 (lugrandoside, **69**)^[6]、连翘脂苷 J (forsythoside J, **70**)^[6]、异紫葳新苷 II (isocampneoside II, **71**)^[6]，见图 5。

1.6 环己烷衍生化合物

痰热清注射液中目前只鉴定出 4 个环己烷衍生化合物成分，分别是肌醇 (inositol, **72**)^[4]、环己烷羧酸 (cyclohexanecarboxylic acid, **73**)^[4]、1,2,4-三羟基环己烷乙醇 (suspensol, **74**)^[4]、瑞香苷 A (rengyoside A, **75**)^[4]，见图 6。

1.7 木脂素类化合物

痰热清注射液包含 5 个成分木脂素类化合物，见图 7，分别是连翘苷 (phillyrin, **76**)^[7]、连翘酯素 (forsythigenol, **77**)^[8]、松脂醇-4'-*O*-吡喃葡萄糖苷 (pinoresinol-4'-*O*-glucopyranoside, **78**)^[6]、罗汉松脂苷 (matairesinoside, **79**)^[6]。

1.8 甾体类化合物

甾醇类化合物主要是来源于熊胆粉中的成分，分别为熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, **80**)^[10]、鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, **81**)^[10]、牛磺鹅去氧胆酸 (taurochenodeoxycholic acid, **82**)^[6]、

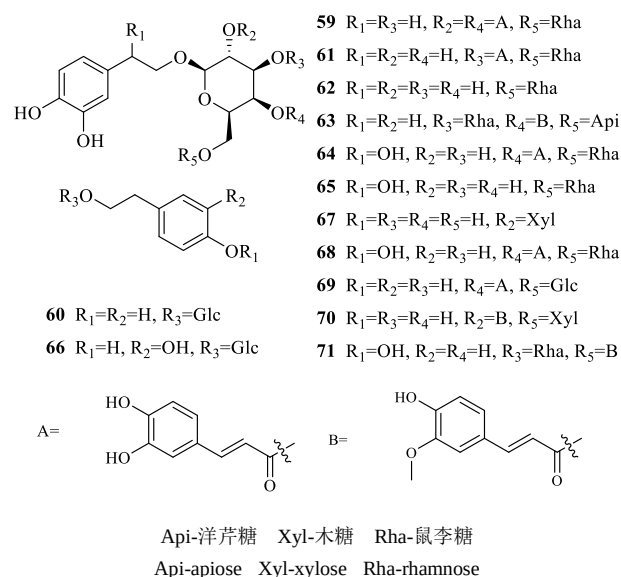


图 5 痰热清注射液中苯乙醇苷类成分的结构

Fig. 5 Structure of phenylethanoid glycosides in Tanreqing Injection

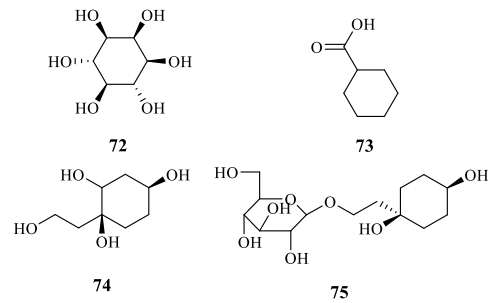


图 6 痰热清注射液中环己烷衍生物成分的结构

Fig. 6 Structure of cyclohexane derivatives in Tanreqing Injection

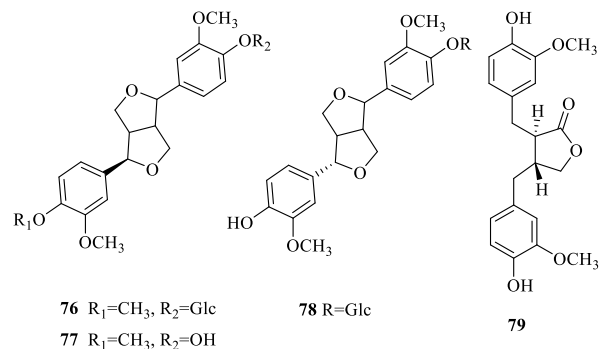


图 7 痰热清注射液中木脂素类成分的结构

Fig. 7 Structure of lignins in Tanreqing Injection

胆酸 (cholic acid, **83**)^[6]、牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, **84**)^[6]、脱氧胆酸-*O*-葡萄糖醛酸 (deoxycholic acid-*O*-glucuronide, **85**)^[6]、12-脱氢胆酸 (12-dehydrocholic acid, **86**)^[6]、牛磺酸共轭 7 β -羟基-3-氧代-5 β -胆烷酸 (taurine conjugated 7 β -hydroxy-3-oxo-5 β -cholanoid acid, **87**)^[6]、3 α ,12 α ,23-脱氧胆酸 (3 α ,12 α ,23-nordeoxycholic acid, **88**)^[6]、7-脱氢胆酸 (7-dehydrocholic acid, **89**)^[6]、蜥蜴胆酸 (varanic acid, **90**)^[6]、3-脱氢胆酸 (3-dehydrocholic acid, **91**)^[6]、3 α ,7 α ,12 α ,25-四羟基-5 β -胆甾烷-24-酮 (3 α ,7 α ,12 α ,25-tetrahydroxy-5 β -cholestane-24-one, **92**)^[6]、7 β -羟基-3-氧代-5 β -胆烷酸 (7 β -hydroxy-3-oxo-5 β -cholanoid acid, **93**)^[6]、3 α -羟基-7-氧代-5 β -胆烷酸 (3 α -hydroxy-7-oxo-5 β -cholanoid acid, **94**)^[6]、3 α -羟基-12-氧代-5 β -胆烷酸 (3 α -hydroxy-12-oxo-5 β -cholanoid acid, **95**)^[6]、7 α -羟基-3-氧代-5 β -胆烷酸 (7 α -hydroxy-3-oxo-5 β -cholanoid acid, **96**)^[6]、3 α ,7 α -双羟基甾酸 (3 α ,7 α -dihydroxycoprostanic acid, **97**)^[6]、3 α ,7 α ,12 α -三羟基-5 β -胆甾醇-26-酸 (3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholestan-26-al, **98**)^[6]、3-氧代-4,6-

胆二烯酸 (3-oxo-4,6-choladienoic acid, **99**)^[6]、 β -谷甾醇 (β -sitosterol, **100**)^[4], 见图 8。

1.9 其他类化合物

痰热清注射液中鉴定到 6-氨基己酸 (aminocaproic acid, **101**)^[6]、2-羟基苯乙酮 (2-acetylphenol,

102)^[4]、香豆素 (coumarin, **103**)^[4]、2,4-辛二烯醛 (2,4-octadienal, **104**)^[4]、丁二酸 (succinic acid, **105**)^[4]、4-甲氧基苄醇 (4-methoxybenzyl alcohol, **106**)^[4]、苯乙醇 (2-phenethanol, **107**)^[4], 见图 9。

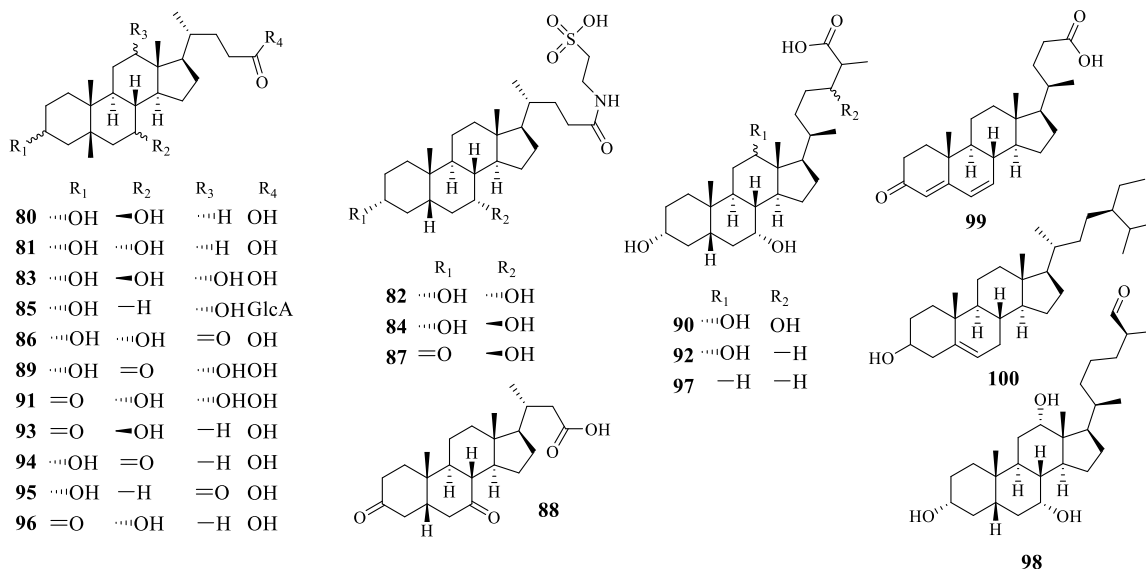


图 8 痰热清注射液中甾体类成分的结构

Fig. 8 Structure of steroids in Tanreqing Injection

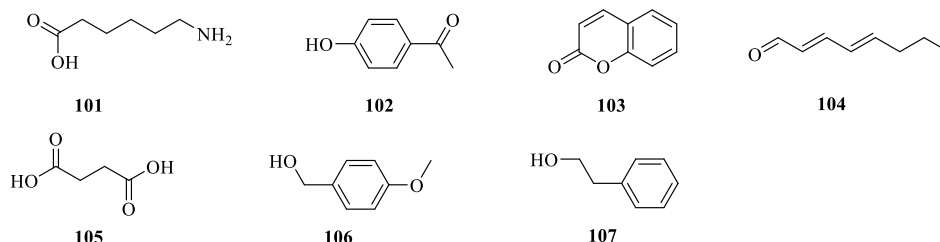


图 9 痰热清注射液中其他类成分的结构

Fig. 9 Structure of other constituents in Tanreqing Injection

2 药理作用

2.1 抗炎作用

黄燕玲等^[11]研究发现痰热清注射液能够降低慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 大鼠血浆炎症介质白三烯 C₄ (LTC₄) 水平。Dong 等^[12]采用脂多糖 (LPS) 气管内滴注的方法建立气道炎症 (airway inflammation, AI) 实验动物模型, 分析痰热清注射液对大鼠气道炎症损伤的影响。结果发现, 痰热清注射液能够减少大鼠肺泡灌洗液 (BALF) 总细胞与中性粒细胞的数目, 降低 BALF 中 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和中性粒细胞趋化因子-1 (CINC-1) 的水平, 改善大鼠肺组织炎症损伤。Liu 等^[13]研究发现痰热清注射液能够降低 AI 模型大鼠

肺脏 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平, 改善气道黏液高分泌及气道炎症损伤, 其作用机制可能是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /核转录因子- κ B (NF- κ B) 相关信号通路。

林宏等^[14]研究发现痰热清注射液可以降低 LPS 所致急性肝损伤 (ALI) 大鼠肺匀浆内基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、TNF- α 和 IL-6 细胞因子水平。此外, 痰热清注射液还能够抑制 IL-17、IL-23 及转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 等多种炎性细胞因子的表达^[15]。

2.2 抗病毒作用

2.2.1 抗流感病毒 Zhu 等^[16]采用甲型流感病毒亚型 IAV-H1N1 滴鼻感染 BALB/c 小鼠建立 ALI 模型, 发现痰热清注射液可降低 IAV-H1N1 感染小鼠的死亡

率、减轻小鼠肺损伤并抑制肺内 IAV-H1N1 的复制。

曲敬来等^[17]以犬肾细胞 MDCK 为病毒宿主,通过测定痰热清注射液对甲型流感病毒(H3N2 和 H1N1)引起 MDCK 病变的抑制作用,并与病毒唑比较,分析痰热清注射液的体外抗甲型流感病毒作用。结果显示,痰热清注射液对甲型流感病毒所致 MDCK 病变有较好的抑制作用,且抗病毒效果与病毒唑相似。

陈冬志等^[18-19]研究发现痰热清注射液能够提高流感病毒感染小鼠死亡保护率;降低甲型流感病毒 FM1 感染小鼠肺匀浆血凝滴度,改善 FM1 感染所致小鼠肺损伤。

2.2.2 抗呼吸道合胞病毒 王毅军等^[20]采用呼吸道合胞病毒(RSV)感染人喉癌上皮 Hep-2 细胞,研究痰热清注射液对 RSV 的体外抑制作用。结果发现痰热清注射液对 RSV 有直接灭活及抑制其复制的作用,能够阻断 RSV 感染靶细胞,且呈明显的量效关系。张正军等^[21]的研究亦证实,痰热清注射液对 RSV 有直接灭活作用,可阻断 RSV 侵入 Hep-2 细胞,且抑制 RSV 在 Hep-2 细胞内复制。

胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是 RSV 感染重要的炎症介质。蓝丹等^[22]通过建立 RSV 感染人支气管上皮细胞(NHBE)模型,探讨痰热清注射液对 RSV 感染 NHBE 分泌 TSLP 的影响,结果显示痰热清注射液可抑制 NHBE 分泌 TSLP。

2.3 抗菌作用

2.3.1 抗金黄色葡萄球菌 Wang 等^[23]采用结晶紫(CV)染色法和 XTT 实验研究痰热清注射液抗细菌生物膜活性,结果显示痰热清注射液不仅可以抑制金黄色葡萄球菌生物膜的形成,而且能够杀死生物膜中的活菌。

刘珏玲等^[24]观察痰热清注射液对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)生物膜三维结构的影响,并研究其作用机制。实验结果显示,痰热清注射液能够减少成熟期生物膜内活菌量;降低 MRSA 生物膜胞外多糖的含量;破坏细菌生物膜水通道、降低成熟细菌生物膜厚度;且痰热清注射液作用后细菌生物膜变疏松,膜性结构消失,菌体大小不一。以上结果表明痰热清注射液能够破坏 MRSA 生物膜的三维结构。

Yang 等^[25]研究痰热清注射液联用万古霉素或利奈唑胺对 MRSA 的体外抗菌作用时,发现痰热清注射液能够降低万古霉素和利奈唑胺的最低杀菌浓度(MIC),提高抗生素对 MRSA 的抗菌活性;同时,

抗生素联用痰热清注射液可以发挥协同抗菌作用。

2.3.2 抗肺炎克雷伯菌 李亚娜等^[26-27]观察痰热清注射液及其与哌拉西林/他唑巴坦联合应用对产超光谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌的体外抑制作用,结果显示痰热清注射液具有明显的抑菌效果,两药联用可以减少抗菌药物用量。

宋远瑛^[28]从入院患者痰标本中分离出产 ESBLs 肺炎克雷伯菌株,通过体外抑菌实验观察单用痰热清注射液及哌拉西林/他唑巴坦联合痰热清注射液两者的抑菌效果,结果显示联用痰热清注射液能够增强抑菌效果。

2.3.3 抗大肠埃希菌 李延鸿等^[29]研究痰热清注射液逆转大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗生素耐药的作用,实验结果显示随着痰热清的浓度增加,抑菌圈直径逐渐增大;此外,痰热清注射液具有逆转抗生素耐药性的作用,且其逆转作用呈浓度依赖性。

2.3.4 抗铜绿假单胞菌 王越等^[30]采用铜绿假单胞菌标准菌株 ATCC27853,研究痰热清注射液对铜绿假单胞菌生物被膜形成的影响,微量稀释法检测结果显示痰热清注射液的抗菌活性随浓度增加而增强,扫描电镜观察发现痰热清注射液能有效抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成。

2.4 免疫调节作用

马鸣等^[31-32]研究痰热清注射液在肺癌小鼠化疗过程中的免疫调节作用,发现痰热清注射液联合化疗能够提高化疗小鼠脾脏和胸腺指数,增加外周血 CD4⁺T 细胞比例,降低外周血 CD4⁺CD25⁺T 细胞比例,升高小鼠外周血 IgG 及补体 C3 水平,促进脾淋巴细胞增殖并增强脾 NK 细胞杀伤活性,同时增强腹腔巨噬细胞杀伤活性并促进其分泌 IL-12。此外,马鸣等^[33]研究发现痰热清注射液能够促进瘤组织 CD3⁺T 细胞及 CD3-NK1.1⁺细胞浸润,并能够增强脾脏细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的杀伤活性。

马鸣等^[34]采用密度梯度离心法从肺癌患者外周血中分离淋巴细胞,观察痰热清注射液对肺癌患者淋巴细胞免疫活性的影响,以初步探讨该药作为生物调节剂对肺癌患者的免疫调节作用。结果表明,痰热清注射液能够提高肺癌患者外周血淋巴细胞增殖活性,促进淋巴细胞分泌 γ -干扰素(IFN- γ)和 TNF- α ;提高 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺和 CD3⁺CD16/56⁺淋巴细胞亚群的比例,降低 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞比例;同时增强 CTL 细胞及 NK 细胞的杀伤活性。

潘雯等^[35]采用盲肠结扎穿孔术 (cecal-ligation and puncture, CLP) 方法建立脓毒症小鼠模型, 观察痰热清注射液对脓毒症小鼠免疫系统细胞因子的影响, 并探讨其作用机制。研究结果表明痰热清注射液能有效缓解模型小鼠胸腺和脾脏萎缩, 抑制胸腺及脾脏淋巴细胞超敏反应, 并促进 T、B 淋巴细胞增殖。

2.5 抗肿瘤作用

杨波等^[36]采用人急性 T 淋巴细胞白血病 Molt4 细胞, 研究痰热清注射液对 Molt4 细胞生物活性的影响及其作用机制。结果显示痰热清注射液可抑制 Molt4 细胞增殖并促进细胞凋亡, 其作用机制可能与减少 S 期细胞、上调 Caspase-3 基因、下调 Bcl-2 基因有关。

党艳辉等^[37]研究痰热清注射液对人慢性髓系白血病 K562 细胞的作用, 结果发现痰热清注射液对 K562 细胞增殖具有抑制作用, 且呈剂量和时间依赖性。

李珍等^[38]制备 Lewis 肺癌小鼠模型, 观察痰热清注射液辅助顺铂化疗对肿瘤的抑制效果, 并探讨痰热清注射液的抑瘤作用机制。研究结果显示痰热清注射液辅助顺铂化疗能够改善肺癌模型小鼠外周血细胞异常 [降低单核细胞 (BMC)、白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC) 和血小板 (PLT)], 增强化疗小鼠免疫功能, 抑制肿瘤生长, 其机制可能与降低血清血管内皮生长因子 (VEGF) 和 TNF- α 水平, 升高血清中血管抑素 (AS)、内皮抑素 (ES)、IL-2 和 IFN- γ 水平有关。

2.6 抗氧化作用

刘红菊等^[39]利用内毒素性兔模型, 研究了痰热清注射液的抗氧化作用及其对 ALI 的抑制作用。结果显示痰热清注射液能明显增加 ALI 模型兔肺组织超氧化物歧化酶 (SOD) 以及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 含量、降低丙二醛 (MDA) 水平; 改善肺组织病理损伤。提示痰热清注射液的抗氧化作用可阻止内毒素诱导的兔 ALI 的发生发展, 进而发挥保护作用。

蒋旭宏等^[40]研究痰热清注射液对内毒素性 ALI 大鼠肺组织抗氧化作用的影响, 通过检测肺组织氧化应激指标发现痰热清注射液能降低髓过氧化物酶 (MPO)、MDA 和内皮素 (ET) 水平, 表明痰热清注射液能提高内毒素性 ALI 大鼠肺组织抗氧化作用, 继而减轻急性肺损伤程度。

张岳等^[41]研究结果表明痰热清注射液对 LPS 所致 ALI 大鼠肺损伤有显著的疗效。ELISA 检测结果显示痰热清注射液能够降低模型大鼠肺组织 MDA 和 NO 水平、升高 SOD 和 GSH-Px 水平, 提示痰热清注射液改善 LPS 所致大鼠 ALI 的作用机制可能与提高动物抗氧化能力有关。

2.7 保肝作用

张晓晶等^[42]在痰热清注射液对四氯化碳 (CCl₄) 诱导的大鼠 ALI 的作用研究中, 通过检测大鼠血清生化指标及观察肝组织病理变化, 结果发现痰热清注射液可降低 ALI 模型大鼠血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平, 改善肝组织病理变化。

邓秀兰等^[43]用卡介苗加 LPS 诱导小鼠免疫性肝损伤, 探讨痰热清注射液对免疫性肝损伤小鼠的防护作用, 发现痰热清注射液可明显降低小鼠血清 ALT、AST 活性, 降低肝脏指数, 减少肝细胞坏死。

雷扬等^[44]采用 D-氨基半乳糖胺 (D-GalN)/LPS 诱导的小鼠诱导急性肝衰竭 (AHF) 模型研究痰热清注射液对 AHF 小鼠的保护作用。实验结果显示痰热清注射液能够降低 AHF 小鼠血清 ALT、AST 和总胆汁酸 (TBA) 水平, 改善肝组织炎症病理, 减少肝窦出血, 提高 AHF 小鼠生存率, 其机制可能与抑制肝脏炎症损伤、降低 MMP-2/9 活性有关。

龙爽等^[45]研究发现痰热清注射液保肝作用的主要药效学部位可能是熊胆粉、山羊角、连翘和金银花, 其作用机制可能与上调钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白 (NTCP)、胆盐磺基转移酶 (SULT2A1)、谷胱甘肽 S 转移酶 $\alpha 2$ (GST $\alpha 2$) 和 CYP3A11 基因的表达, 加速肝内胆汁酸代谢有关。

2.8 其他作用

英姿等^[46]采用心肌梗死小鼠模型, 研究痰热清及其药效成分黄芩苷的心肌细胞保护作用, 结果表明痰热清与其药效成分黄芩苷具有类似的心肌保护作用, 其作用机制可能是通过下调高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)/Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 信号通路, 抑制下游炎性细胞因子 (IL-6、TNF- α), 改善氧化应激 (降低 MDA) 及抑制凋亡因子 (Caspase-3) 的表达, 从而降低小鼠心肌梗死后心肌细胞损伤。

池永学等^[47]选用 Wistar 大鼠乳鼠制备高氧肺损伤模型, 探讨痰热清注射液对新生大鼠高氧肺损伤的影响。研究结果显示痰热清注射液能降低高氧肺

损伤新生大鼠肺组织 TGF- β 1 水平,减少 TGF- β I、II 型受体的表达,提示痰热清注射液对高氧暴露下的肺组织有保护作用。

3 临床应用

3.1 治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期

Li 等^[48]研究痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)痰热阻肺证患者的临床疗效,发现痰热清注射液能够显著改善 AECOPD 痰热阻肺证患者气道炎症及气道黏液高分泌,其治疗机制可能与降低白细胞介素-8(IL-8)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)水平有关。

陈红等^[49]评价痰热清注射液对 AECOPD 的临床疗效及安全性时,将 128 例中重度 AECOPD 患者随机分为治疗组和对照组,治疗组除常规治疗外给予痰热清注射液治疗,结果显示,痰热清注射液辅助治疗 AECOPD 疗效显著,可缩短平均住院时间,安全可靠。

龚国良等^[50]选择 87 例 AECOPD 患者,分组治疗,对照组给予炎琥宁注射液,观察痰热清注射液治疗 AECOPD 的疗效,结果表明,痰热清注射液对 AECOPD 疗效显著,且无明显的毒性作用。

此外,多项研究也证实,痰热清注射液治疗 AECOPD 的临床效果显著,安全性较好,值得推广^[51-52]。

3.2 治疗小儿支气管肺炎

吴松等^[53]将 88 例支气管肺炎患儿随机分组治疗,探讨痰热清注射液与利巴韦林辅助治疗小儿支气管肺炎的临床效果,结果表明,痰热清注射液辅助治疗小儿支气管肺炎疗效较好,用药安全。

余文华等^[54]选取 56 例支气管肺炎患儿,观察痰热清注射液联合阿奇霉素治疗小儿支气管肺炎的临床效果,结果表明,痰热清注射液联合阿奇霉素疗效显著,可缩短病程,且安全性好。

多项研究^[55-56]也表明,痰热清注射液单独用药或联合抗生素治疗小儿支气管肺炎疗效好,安全性高,值得临床推广。

3.3 治疗小儿手足口病

丁红^[57]探讨痰热清注射液治疗小儿手足口病的疗效,将 68 例手足口病患儿随机分成治疗组和对照组,两组分别给予痰热清注射液和利巴韦林,结果显示治疗组有效率显著高于对照组,且无明显毒副作用。

吕崇江等^[58]探讨痰热清注射液联合利巴韦林

治疗小儿手足口病的临床疗效,将 60 例患儿随机分为治疗组和对照组,对照组给予利巴韦林治疗,治疗组在对照组的基础上给予痰热清注射液治疗,结果表明痰热清注射液联合利巴韦林注射液治疗小儿手足口病具有明显抗病毒、退热等改善症状作用。

此外,多项研究^[59-60]也证实,痰热清注射液单独用药或联合利巴韦林治疗小儿手足口病疗效显著,值得临床推广。

3.4 治疗社区获得性肺炎

刘建博等^[61]探讨热清注射液对社区获得性肺炎的临床疗效,100 例患者随机平均分配,对照组给予常规治疗,治疗组在对照组的基础上加用痰热清注射液治疗,结果表明痰热清注射液对社区获得性肺炎疗效显著,退热作用良好。

陶芳^[62]探讨痰热清注射液联合抗生素治疗老年社区获得性肺炎的疗效,采用随机对照试验,将 94 例患者随机分为治疗组和对照组,对照组给予头孢呋辛钠,治疗组在对照组的基础上给予痰热清注射液,结果表明痰热清注射液联合抗生素治疗老年社区获得性肺炎疗效确切,可减轻炎症反应。

此外,多项研究^[63-64]也证实,痰热清注射液单独用药或联合抗生素治疗社区获得性肺炎疗效显著,值得临床推广。

3.5 治疗流行性腮腺炎

谢腾芳^[65]探讨痰热清注射液治疗小儿流行性腮腺炎的疗效,随机分成治疗组和对照组,治疗组采用痰热清注射液,对照组采用利巴韦林,结果显示,与对照组相比,痰热清注射液治疗小儿流行性腮腺炎安全有效。

王琴^[66]探讨痰热清注射液对流行性腮腺炎伴脑膜炎患者的治疗效果,对照组采用基础治疗措施,治疗组在基础治疗的同时给予痰热清注射液治疗,治疗组在退热时间、刺激征消失时间、血清淀粉酶及脑电图复常时间方面都优于对照组,表明痰热清注射液流行性腮腺炎伴脑膜炎疗效确切。

此外,多项研究^[67-68]也证实,痰热清注射液治疗流行性腮腺炎及其并发症临床疗效显著,值得推广。

3.6 治疗其他疾病

痰热清注射液的临床应用广泛^[69-74],除可用于治疗上述疾病外,也可用于小儿疱疹性咽峡炎、脓毒症、麻疹、水痘、黄疸型肝炎等疾病,临床疗效好,值得推广。

4 结语

痰热清注射液自2003年上市后,由于显著的疗效迅速受到临床医生的广泛关注,先后被列为《中医药治疗埃博拉病毒出血热专家指导意见(第一版)》《登革热诊疗指南(2014年版)》《中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015年版)》《人感染H7N9禽流感诊疗方案(2017年第I版)》用药。

近年来,国内外研究者对痰热清注射液的化学成分、药理作用及其临床应用做了大量的研究工作。从痰热清注射液中鉴定了100多个化学成分,主要包括氨基酸类(16个)、环烯醚萜类(10个)、黄酮类(17个)、酚酸类(15个)、苯乙醇苷类(13个)以及甾体类(21个)。作为中成药,痰热清注射液化学成分复杂,因此,明确其活性成分群,对于进一步深入开展痰热清注射液治疗研究具有重要的意义。根据目前的研究结果分析,痰热清注射液不仅有抗炎、抗微生物感染的作用,还具有免疫调节、保肝等显著的药理活性。多靶点治疗是中医用于临床疾病治疗的特点和特色,痰热清注射液的多重药理活性为其临床应用提供了基础理论依据。痰热清注射液有助于改善相关患者的临床症状,其治疗作用仍需要更规范、更大规模的循证医学研究来进一步证实。

痰热清注射液已经广泛应用到呼吸、消化、血液等各科室,其化学成分明确,药理活性及机制研究已深入阐明,同时被相关诊疗指南、诊疗方案等收录并作为治疗用药推荐使用。痰热清注射液在抗炎方面的药理作用及机制研究,为其临床用于治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期、小儿支气管肺炎、社区获得性肺炎及黄疸型肝炎等疾病提供研究依据。

参考文献

- [1] 王 琴, 潘 静. 痰热清注射液的药理作用和临床应用 [J]. 华北国防医药, 2010, 22(1): 41-43.
- [2] 王 亮, 张 凤, 陈万生. 痰热清注射液不良事件文献分析 [J]. 中国药房, 2019, 30(5): 694-697.
- [3] 唐启令, 孙永旭, 康爱绒, 等. 基于真实世界研究的痰热清注射液儿童临床应用安全性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1488-1490.
- [4] 孙 亮. 痰热清注射液体内代谢与相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [5] 张振华, 钟萃萃, 徐 英. 基于 HPLC-ESI-MS/MS 技术分析痰热清胶囊和痰热清注射液化学成分的差异 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12): 44-51.
- [6] 赵松峰, 张 晓, 师秀琴, 等. 基于超高效液相色谱-高分辨质谱技术方法分析痰热清注射液和胶囊化学成分定性差异 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(9): 739-748.
- [7] Feng S X, Li X H, Wang M M, et al. A sensitive HPLC-MS method for simultaneous determination of thirteen components in rat plasma and its application to pharmacokinetic study of Tanreqing injection [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, doi: 10.1016/j.jpba.2017.10.006.
- [8] Liu S Y, Xue D S, Pan J C, et al. Screening and identification of multiple components in Tanreqing injection using RP-HPLC combined with DAD and ESI-TOF/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(7): 535-541.
- [9] Li C, Zang C, Nie Q, et al. Simultaneous determination of seven flavonoids, two phenolic acids and two cholesterines in Tanreqing injection by UHPLC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, doi: 10.1016/j.jpba.2018.08.058.
- [10] Zhang F, Sun L, Gao S H, et al. LC-MS/MS analysis and pharmacokinetic study on five bioactive constituents of Tanreqing injection in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(10): 769-775.
- [11] 黄燕玲, 罗光伟, 毛莉娜. 痰热清对 COPD 大鼠血浆 LTC₄ 水平的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 336-338.
- [12] Dong S, Zhong Y, Yang K, et al. Intervention effect and dose-dependent response of tanreqing injection on airway inflammation in lipopolysaccharide-induced rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(4): 505-512.
- [13] Liu W, Jiang H L, Cai L L, et al. Tanreqing Injection attenuates lipopolysaccharide-induced airway inflammation through MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats model [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2016, doi: 10.1155/2016/5292346.
- [14] 林 宏, 范小红, 陈群雄, 等. 不同剂量痰热清对急性肺损伤大鼠肺匀浆内炎症因子的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(15): 17-18.
- [15] 樊永平, 杨 涛, 郑 琦, 等. 痰热清注射液对实验性变态反应性脑脊髓炎小鼠炎症因子及炎症损伤影响的研究 [J]. 环球中医药, 2014, 7(7): 501-506.
- [16] Zhu H, Chen M, Shi X, et al. Material basis studies of anti-influenza A active ingredients in Tanreqing Injection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(2): e4097.
- [17] 曲敬来, 林 娟, 高 雪, 等. 痰热清注射液抗甲型流感病毒的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 28-29.
- [18] 陈冬志, 孟 明, 武变瑛. 痰热清注射液对流感病毒 FM1 感染小鼠的保护作用 [J]. 河北职工医学院学报,

- 2005, 22(4): 3-4.
- [19] 陈冬志, 车虎森, 孟 明, 等. 痰热清注射液对流感病毒 FM₁ 感染小鼠肺损伤及血凝滴度影响的研究 [J]. 河北职工医学院学报, 2006, 23(2): 1-3.
- [20] 王毅军, 奚肇庆, 冯吁珠. 痰热清对呼吸道合胞病毒体外抑制作用研究 [J]. 河北医药, 2010, 32(24): 3447-3448.
- [21] 张正军, 肖 敏. 痰热清抗呼吸道合胞病毒作用体外实验研究 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(5): 23-26.
- [22] 蓝 丹, 檀卫平, 陈 环, 等. 痰热清对呼吸道合胞病毒感染人支气管上皮细胞分泌胸腺基质淋巴细胞生成素作用的体外研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(3): 743-748.
- [23] Wang Y, Wang T, Hu J, *et al.* Anti-biofilm activity of TanReQing, a traditional Chinese medicine used for the treatment of acute pneumonia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(1): 165-170.
- [24] 刘珏玲, 杨伟峰, 孙娅楠, 等. 痰热清注射液对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜三维结构的影响 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(12): 1152-1156.
- [25] Yang W, Liu J, Blazekovic B, *et al.* *In vitro* antibacterial effects of Tanreqing injection combined with vancomycin or linezolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 169.
- [26] 李亚娜, 陶庆春, 苏建荣. 痰热清联合哌拉西林/他唑巴坦对产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌的体外抑制作用 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(5): 631-632.
- [27] 李亚娜, 杨会敏, 陶庆春. 痰热清注射液对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的体外抑制作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(18): 2390-2391.
- [28] 宋远瑛. 痰热清对产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌的体外抑制作用研究 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 84-86.
- [29] 李延鸿, 张慧华. 痰热清逆转大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗生素耐药的研究 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(1): 40-42.
- [30] 王 越, 张 冬, 王慧敏, 等. 痰热清注射液对铜绿假单胞菌生物被膜形成的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4841-4843.
- [31] 马 鸣, 杨兴肖, 刘丽华, 等. 痰热清注射液对 Lewis 肺癌化疗模型小鼠免疫功能的影响 [J]. 免疫学杂志, 2014, 30(10): 865-868.
- [32] 马 鸣, 杨兴肖, 张金艳, 等. 痰热清注射液缓解 Lewis 肺癌模型小鼠化疗后的免疫抑制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2014, 21(6): 640-646.
- [33] 马 鸣, 赵连梅, 杨兴肖, 等. 痰热清注射液可增强 Lewis 肺癌化疗小鼠的免疫功能 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(3): 297-301.
- [34] 马 鸣, 杨兴肖, 张 洁, 等. 痰热清注射液对肺癌患者外周血淋巴细胞免疫活性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1207-1211.
- [35] 潘 雯, 乔晓禹, 张永标, 等. 痰热清注射液对脓毒症小鼠免疫系统影响的研究 [J]. 中医药导报, 2014, 20(6): 11-14.
- [36] 杨 波, 卢学春, 张 峰, 等. 痰热清注射液对急性 T 淋巴细胞白血病 Molt4 细胞系生物学活性的抑制作用及其机制 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(1): 44-49.
- [37] 党艳辉, 李 薇, 杨 波, 等. 痰热清注射液对慢性髓系白血病 K562 细胞增殖的抑制作用 [J]. 军医进修学院学报, 2010, 31(5): 497-499.
- [38] 李 珍, 叶志华, 冯娟娟. 痰热清注射液辅助化疗对小鼠 Lewis 肺癌的抑瘤效果及其作用机制 [J]. 山东医药, 2016, 56(20): 25-28.
- [39] 刘红菊, 张 玉, 辛建保, 等. 痰热清的抗氧化作用及对急性肺损伤的抑制作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(19): 1607-1610.
- [40] 蒋旭宏, 黄小民, 何煜舟. 痰热清注射液对急性肺损伤大鼠肺组织抗氧化作用的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 1043-1045.
- [41] 张 岳. 痰热清注射液对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(1): 102-104.
- [42] 张晓晶, 邓秀兰, 张宇忠, 等. 痰热清注射液对四氯化碳致大鼠急性肝损伤防护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(12): 191-193.
- [43] 邓秀兰, 钟相根, 张晓晶, 等. 痰热清注射液对小鼠免疫性肝损伤的防护作用 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(5): 636-638.
- [44] 雷 扬, 陶艳艳, 刘成海. 痰热清注射液对急性肝衰竭小鼠的保护作用研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(4): 51-57.
- [45] 龙 爽, 刘绍勇, 徐 英. 痰热清注射液及 5 种中间体对四氯化碳致急性肝损伤大鼠的保护作用探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 73-80.
- [46] 英 姿, 黄 斌, 匡希斌. 痰热清注射液及药效成分黄芩苷对心梗模型小鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(6): 567-571.
- [47] 池永学, 崔海霞, 金正勇. 痰热清对新生大鼠高氧肺损伤的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(16): 2266-2268.
- [48] Li W, Mao B, Wang G, *et al.* Effect of Tanreqing Injection on treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with Chinese medicine syndrome of retention of phlegm and heat in Fei [J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(2): 131-137.
- [49] 陈 红, 邓正旭, 文艳梅, 等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(2): 300-302.

- [50] 龚国良, 李欣. 痰热清治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效及细胞因子水平的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1): 104-106.
- [51] 都勇, 揭志军, 何炜. 痰热清注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清超敏C-反应蛋白及降钙素原的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(6): 1233-1235.
- [52] 李朝红, 郭力源, 刘江帆, 等. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦联合痰热清注射液治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(6): 611-613.
- [53] 吴松, 李颖. 痰热清注射液佐治小儿支气管肺炎临床分析 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(15): 154.
- [54] 余文华, 吴芝兰, 徐艳芳. 痰热清注射液联合阿奇霉素治疗小儿支气管肺炎观察 [J]. 中国药师, 2014, 17(4): 635-636.
- [55] 赵文军. 痰热清联合头孢呋辛钠对小儿支气管肺炎治疗的临床研究 [J]. 吉林医学, 2011, 32(24): 5012.
- [56] 岳彩虹, 李春. 痰热清注射液联合头孢哌酮舒巴坦治疗小儿支气管肺炎的系统评价 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(27): 139-140.
- [57] 丁红. 痰热清注射液治疗儿童手足口病36例疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2008, 11(2): 87-88.
- [58] 吕崇江, 黄丽. 痰热清联合利巴韦林治疗普通型儿童手足口病的临床疗效分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 229-231.
- [59] 马金海, 徐玲玲. 痰热清注射液联合利巴韦林治疗儿童手足口病的临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(2): 143-144.
- [60] 付迎新. 痰热清注射液治疗儿童手足口病疗效观察 [J]. 中国临床医生, 2012, 40(6): 49-51.
- [61] 刘建博, 孙志佳, 张伟. 痰热清注射液治疗社区获得性肺炎50例疗效观察 [J]. 新中医, 2006, 38(3): 27-29.
- [62] 陶芳. 痰热清注射液联合抗生素对老年社区获得性肺炎患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2): 159-161.
- [63] 季蓓. 痰热清注射液联合注射用头孢呋辛钠治疗痰热壅肺型社区获得性肺炎30例疗效观察 [J]. 河北中医, 2014, 36(4): 581-583.
- [64] 陈国清. 痰热清, 头孢哌酮/舒巴坦联合治疗社区获得性肺炎的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1258-1259.
- [65] 谢腾芳. 痰热清注射液治疗小儿流行性腮腺炎的临床疗效观察 [J]. 当代医学, 2016, 22(10): 150-151.
- [66] 王琴. 痰热清注射液治疗流行性腮腺炎伴脑膜炎患者60例疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(15): 17-18.
- [67] 杨惠萍, 陈兴, 李名. 痰热清治疗流行性腮腺炎36例疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(6): 139-140.
- [68] 陈宏超. 痰热清注射液治疗流行性腮腺炎并胰腺炎的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 12-13.
- [69] 张振洪, 魏兆勇, 王磊. 痰热清注射液治疗小儿麻疹并发肺炎疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(8): 58-59.
- [70] 许伟力. 热毒宁与痰热清治疗小儿麻疹合并肺炎临床疗效对比分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(11): 253-254.
- [71] 吴亚斌. 痰热清注射液对儿童疱疹性咽峡炎的治疗作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(5): 570-571.
- [72] 刘陟, 杨铭, 宋莹莹. 痰热清注射液治疗脓毒症临床观察 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(7): 658-660.
- [73] 高荣, 高明, 郭熙英. 痰热清治疗急性黄疸型甲型肝炎患儿疗效观察 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2015, 7(3): 127-129.
- [74] 陈雪飞. 痰热清注射液治疗水痘30例疗效观察 [J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2013, 15(3): 362-363.