

疏风解毒胶囊治疗呼吸道感染性疾病研究进展

朱强¹, 潘君^{1#}, 许浚², 韩彦琪², 张洪兵², 张铁军^{2*}, 刘昌孝^{2*}

1. 安徽济人药业股份有限公司, 安徽 亳州 236800

2. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、败酱草、柴胡等8味中药材组成, 具有疏风清热、解毒利咽之功效, 用于治疗急性上呼吸道感染属风热证, 症见发热、恶风等, 临床应用多年, 疗效确切。疏风解毒胶囊是国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案》(2020年版)以及《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第四、五、六、七、八、九版)推荐用药。从疏风解毒胶囊药理学机制和临床应用2个方面对疏风解毒胶囊进行归纳总结, 以期总结疏风解毒胶囊特色及上市后研究路径, 为更多中药产品上市后再研究提供思路。

关键词: 疏风解毒胶囊; 呼吸道感染性疾病; 作用机制; 临床应用; 安全性

中图分类号: R286.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)11-3557-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.11.034

Research progress on Shufeng Jiedu Capsules in treatment of respiratory infectious diseases

ZHU Qiang¹, PAN Jun¹, XU Jun², HAN Yan-qi², ZHANG Hong-bing², ZHANG Tie-jun², LIU Chang-xiao²

1. Anhui Jiren Pharmaceutical Co., Ltd., Bozhou 236800, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Shufeng Jiedu Capsules are composed of eight traditional Chinese medicines, including Huzhang (*Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*), Lianqiao (*Forsythiae Fructus*), Baijiangcao (*Herba Patriniae*), Chaihu (*Bupleuri Radix*), etc. Shufeng Jiedu Capsules has exactly effects such as dispelling wind and clearing heat, removing toxin and relieving sore-throat, which had been used in treatment of respiratory infectious diseases with symptom like fever, intolerating wind in clinic for a long time. Shufeng Jiedu Capsules are the recommended drugs for the "Influenza Diagnosis and Treatment Plan" (2020 version) issued by National Health Commission and "Diagnosis and Treatment of Pneumonia in COVID-19" (version 4, 5, 6, 7, 8 and 9). Pharmacological mechanism and clinical application of Shufeng Jiedu Capsules were summarized in this paper, in order to summarize characteristic and the post-marketing research path of Shufeng Jiedu Capsules, and provide ideas for more post-marketing traditional Chinese medicine products.

Key words: Shufeng Jiedu Capsules; respiratory infectious diseases; mechanism; clinical application; safety

疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草8味中药组成^[1]。虎杖为君药, 具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰的功效。连翘、板蓝根为臣药, 连翘具有升浮宣散之力, 能透肌解表、清热祛风; 板蓝根清热解毒、凉血利咽。柴胡、败酱草、马鞭草和芦根为佐药, 柴胡和解表里; 败酱草清热、解毒、善除痈肿结热; 马鞭草清热解毒、活血散瘀; 芦根能清

降肺胃、生津止渴。甘草为使药, 具有养胃气、助行药、调和诸药的作用^[2]。全方共奏清热解毒、扶正祛邪、轻清宣散、解毒利咽之效。网络药理学研究及临床研究表明, 疏风解毒胶囊联合常规治疗对于多数呼吸道感染性疾病包括新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19)、慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 等具有积

收稿日期: 2022-02-05

作者简介: 朱强 (1988—), 男, 助理研究员, 本科。E-mail: zhuqiang@jirenjituan.com

*通信作者: 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liucx@tjipr.com

#共同第一作者: 潘君 (1981—), 男, 助理研究员, 硕士。E-mail: panjun@jirenjituan.com

极作用^[3-4]。目前,中英国际合作项目“中药联合抗生素治疗慢阻肺急性加重期临床评价和耐药性研究”正在积极推进,旨在通过联合疏风解毒胶囊治疗 AECOPD 来减少抗生素的使用。

呼吸道感染性疾病是由多种微生物包括细菌、病毒、支原体、真菌、寄生虫等引起的感染性疾病。在呼吸道感染性疾病中,绝大部分为病毒性感染疾病,如近年来的重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒、H1N1 流感病毒以及重症急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)病毒。呼吸道感染性疾病分为上、下呼吸道感染,两者虽然主要病患位置不同,但二者有着显著的关联。疏风解毒胶囊虽作为一种用于治疗急性上呼吸道感染疾病的药物,但在临床实践中亦有大量其他的实际应用。本文主要综述疏风解毒胶囊的基础研究和临床研究,以期为更多中药产品上市后再研究提供思路。

1 药效学及作用机制研究

1.1 抗菌和抗病毒

疏风解毒胶囊具有广谱抗菌、抗病毒的作用,与化学药的抗菌、抗病毒机制不同,中药含有多种活性成分,可以通过不同机制发挥抗菌、抗病毒的作用,且很少会产生耐药性和不良反应。细胞病变抑制实验是一种常用的体外干扰素抗病毒活性检测技术。采用细胞病变抑制法,对疏风解毒胶囊的体外抗病毒作用进行研究,分析其体外抗病毒功效,测定疏风解毒胶囊对甲型流感病毒 H1N1 型(FM1 株、PR8 株、江西修水株、B10 株、B59 株)、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、副流感病毒(仙台株)、柯萨奇病毒 B4 型、柯萨奇病毒 B5 型以及腺病毒的抑制作用,结果显示除腺病毒外,疏风解毒胶囊对其他病毒都有抑制作用^[5]。此外,疏风解毒胶囊 1.144、2.288 g/kg 对副流感病毒致小鼠肺炎模型肺指数均有显著的抑制作用^[5]。疏风解毒胶囊能降低人鼻咽癌细胞株 CNE-2Z 移植感染 Balb/C 裸小鼠脾脏指数,升高胸腺指数^[6]。在 RSV、单纯疱疹病毒 I 型和柯萨奇病毒 B3 型感染小鼠模型中,疏风解毒胶囊呈剂量相关性降低 RSV 感染小鼠的肺指数,增加死亡保护率,增加生命延长率^[7]。疏风解毒胶囊的广谱抗病毒作用为其临床应用提供理论基础,是新型病毒性感染呼吸道系统疾病的潜在

治疗药物。

体外抗菌实验结果显示,疏风解毒胶囊可以有效地抑制 18 种细菌,是广谱抗菌药物,并且效果优于对照药连花清瘟胶囊^[8]。此外,疏风解毒胶囊能显著地降低金黄色葡萄球菌和乙型溶血性链球菌感染小鼠的死亡率,增加存活时间,提高存活率^[8]。疏风解毒胶囊的广谱抗菌、抗病毒作用能有效补充治疗临床抗生素滥用导致的细菌耐药现象。

1.2 免疫调节

人体的免疫系统由免疫器官、免疫细胞以及免疫活性物质有机组合而成,协调统一,共同维持机体的免疫系统稳态,发挥免疫监视、防御、调控的作用。疏风解毒胶囊通过合理、有机的组合,发挥了复方中药多成分、多靶点的独特优势,具有良好的免疫调节作用。疏风解毒胶囊能显著降低肺炎链球菌致肺炎大鼠模型外周血 B 淋巴细胞比例、CD8⁺ 比例,降低血清白细胞介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素(interferon, IFN)- α 、IFN- γ 、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)、IgG 水平,降低肺炎大鼠胸腺、脾脏、肺脏质量,升高外周血 CD4⁺/CD8⁺ 及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK) 比例,免疫调节作用显著^[9]。

此外,马莉等^[10]对疏风解毒胶囊进行拆方研究,拆分为清热解毒组分、解表组分及其配伍组合,同样采用肺炎链球菌致大鼠肺炎模型,研究疏风解毒胶囊不同组分对于模型大鼠血清免疫系统的影响。结果显示,疏风解毒胶囊对肺炎链球菌感染的大鼠有显著的治疗作用,显著减少血清 IgM、IgG、血管舒缓激肽(bradykinin, BK)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 水平,有显著地调节免疫功能的作用;在此模型上解表组分和清热解毒组分有显著的协同作用,主要体现在 B 淋巴细胞比例、NK 细胞比例及胸腺、脾脏、肺脏质量等指标,说明疏风解毒胶囊组方合理,具有增强机体免疫的作用。

1.3 抗炎

炎症是感染性呼吸系统疾病的重要病理特征,疏风解毒胶囊具有很好的抗炎作用。韩彦琪等^[11]采用网络药理学方法,分析了疏风解毒胶囊抗炎和免疫调节的网络调控机制,选取疏风解毒胶囊中的 28 个化合物作为研究对象,结果表明,28 个化合物可通过 127 个靶点作用于 112 条通路,其中有 41 个

蛋白靶点和 22 条通路与抗炎和免疫调节相关, 得到化合物-靶点-通路-病理过程网络图, 进一步表明疏风解毒胶囊通过作用于 HRAS 蛋白、双重特异性丝裂原活化蛋白激酶、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 1、脑啡肽酶和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶等关键蛋白, 干预多个与抗炎和免疫调节相关的生物过程; 且韩彦琪等^[12]基于神经网络分析, 通过谱效研究, 推测大黄酸、大黄素、马鞭草苷、毛蕊花糖苷、松脂素-β-D-葡萄糖苷、连翘酯苷 A、虎杖苷等在内的 14 个化合物是疏风解毒胶囊发挥抗炎作用的物质基础。另一方面, Tao 等^[13]采用肺炎链球菌致大鼠肺炎模型, 分析疏风解毒胶囊的抗炎作用机制, 结果表明, 疏风解毒胶囊能显著降低模型大鼠外周血、肺泡冲洗液中细菌数量与外周血白细胞数量, 显著减轻肺组织炎细胞浸润及降低血清核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)、MCP-1、炎症介质 BK 和环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 水平, 对肺炎模型大鼠有显著的治疗作用。

疏风解毒胶囊能有效减轻脂多糖诱导的急性肺损伤期间的炎症和改善免疫调节活性; 增加肺组织中氧的分压, 降低乳酸水平, 抑制 IL-1β 和 TNF-α 等炎症因子, 并抑制 P-选择素、转化生长因子-β、角质形成细胞衍生趋化因子、c-Jun/AP-1 和 NF-κB

等相关蛋白及关键炎症通路丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) /NF-κB 信号通路; 其有效成分马鞭草苷能有效调节 G 蛋白偶联受体 18 蛋白, 改善铜绿假单胞菌诱导的小鼠肺损伤^[13-14]。疏风解毒胶囊通过作用蛋白激酶 1 的基础网络通路, 改善急性肺损伤^[15]。中药具有多成分、多靶点、多途径的特点, 研究表明疏风解毒胶囊的有效成分马鞭草苷、连翘苷和大黄素可能是其治疗、改善肺损伤的关键成分^[16]。此外, 疏风解毒胶囊作为广谱抗菌、抗病毒药物, 与奥司他韦联用有较强的配伍协同增效作用, 可明显减轻甲型流感病毒引起的气道炎症和肺病毒滴度^[17]。

1.4 解热

疏风解毒胶囊组方中的柴胡和连翘具有显著透肌解表、清热祛风、和解表里的功效。基础研究表明, 在酵母菌致热大鼠模型中, 疏风解毒胶囊能显著降低大鼠血清、下丘脑中炎症因子前列腺素和细胞因子 TNF-α、IL-1g、IL-1β、IL-6 水平, 以及致热介质环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷值, 显著降低下丘脑中 Na⁺, K⁺-ATPase, 减少产热, 显著升高下丘脑内源性解热介质精氨酸加压素的量, 从而发挥解热作用^[16]。

疏风解毒胶囊的药效学及作用机制见表 1。

表 1 疏风解毒胶囊的药效学及作用机制

Table 1 Pharmacodynamics and mechanism of Shufeng Jiedu Capsules

药效	作用机制
抗菌、抗病毒	抑制流感病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒及腺病毒等; 抑制金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌及铜绿假单胞菌等细菌
免疫调节	降低外周血淋巴细胞、CD8 ⁺ 比例, 改善血清炎症因子水平, 升高 NK 细胞比例
抗炎	作用多个关键蛋白, 干预多个与抗炎过程, 如蛋白激酶 1、MAPK、NF-κB 等通路关键蛋白
解热	降低血清、下丘脑中炎症因子前列腺素 E 和细胞因子水平, 以及致热介质环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷值, 降低下丘脑中 Na ⁺ , K ⁺ -ATPase, 减少产热; 同时升高下丘脑内源性解热介质精氨酸加压素的量, 发挥解热作用

2 临床应用

2.1 COVID-19

疏风解毒胶囊是国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案》(2020 年版) 以及《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第四、五、六、七、八、九版) 推荐用药。研究表明, 疏风解毒胶囊可显著降低人冠状病毒 HCoV-229E 感染小鼠的肺组织病毒载量, 降低肺部炎症因子, 增加血液中

CD4⁺和 CD8⁺细胞数量^[3]。疏风解毒胶囊的多种有效物质成分, 通过多种信号通路降低 NF-κB 活性。此外, 疏风解毒胶囊有效成分槲皮素、黄芩素和虎杖苷可直接与 SARS-CoV-2 的主蛋白酶结合, 从而发挥治疗作用^[19]。临床研究表明, 与单纯抗病毒治疗相比, 联合疏风解毒胶囊治疗 COVID-19 患者, 可显著缩短患者的临床恢复时间和疲劳、咳嗽症状的改善天数。在症状出现后的前 8 d 内采用联合疏

风解毒胶囊治疗的策略能更加有效的缓解患者症状。对于 COVID-19 疑似病例, 尽早开始使用疏风解毒胶囊来治疗可能是更加有效的^[19]。

Tao 等^[20]通过计算化学的分析方法, 对疏风解毒胶囊相关成分治疗 COVID-19 进行了系统分析。结合药动学预筛选、目标捕获、网络构建、功能富集分析、对接和分子动力学的大规模系统分析。结果表明, 疏风解毒胶囊 8 种药材中的 94 种化合物通过药动学筛选确定为候选化合物, 其中 80 个对应靶点大多与免疫调节和炎症有关, 疏风解毒胶囊的活性化合物对 SARS-Cov-2 受体具有潜在活性。

2.2 上呼吸道感染性疾病

上呼吸道感染是一类临床上比较常见的疾病, 该类疾病具有一定的高发性, 为外鼻孔至环状软骨下缘包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称。上呼吸道感染的发病不分年龄、性别、职业和地区, 自身免疫力低下的人比较容易感染。主要的致病原因是病毒, 少数是细菌, 其中具有普遍性、高发性的病毒主要有 RSV、流感病毒、冠状病毒、腺病毒、鼻病毒等^[21]。疏风解毒胶囊具有广谱抗菌、抗病毒作用, 契合上呼吸道感染的发病机制, 临床上多用于治疗上呼吸道感染, 疗效显著。奚肇庆等^[22]观察疏风解毒胶囊对病毒性上呼吸道感染发热(风热证)的治疗作用, 收集了 5 家医院 130 例病毒性上呼吸道感染发热(风热证)患者, 给予疏风解毒胶囊治疗, 用药 3 d, 随访 1 d, 观察患者的即刻退热疗效和解热时间, 结果表明, 患者服药 4 h 内退热 39 例, 占 30.00%, 72 h 退热 118 例, 占 90.77%; 平均解热时间为 20.5 h, 因此认为疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热(风热证)疗效确切。徐艳玲等^[23]采用多中心、开放性研究方法, 于 2010 年 5 月—2012 年 4 月收集急性上呼吸道感染(风热证)患者 2031 例, 患者均给予疏风解毒胶囊, 每次 4 粒, 每日 3 次, 餐后 30 min 口服, 治疗 3 d 后评价疾病疗效、中医证候疗效、退热疗效、单项症状或体征疗效并观察治疗过程中实验室指标变化及不良反应发生率, 结论认为经多中心、开放性试验证实, 疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染(风热证)安全、有效, 值得临床推广应用。

2.3 流感

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道感染, 主要传播 A 型和 B 型流感, 导致每年爆发流行病^[24]。牛洁等^[25]对比疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊

治疗季节性流感的疗效, 对比两组退热起效时间、中医证候疗效、症状积分变化及安全性指标。结果显示, 疏风解毒胶囊退热中位起效时间 2 h, 与磷酸奥司他韦无差异, 平均 2 h 出现体温下降, 两组均能显著改善流感症状, 无显著差异。此外, 在咽痛缓解方面疏风解毒胶囊显著优于磷酸奥司他韦胶囊, 能有效改善症状。李有跃等^[26]观察 754 例流感患者接受疏风解毒胶囊和阿昔洛韦的治疗效果, 结果发现, 疏风解毒胶囊联合阿昔洛韦治疗流感能显著减轻临床症状, 疗效较好且无明显不良反应。李洪超等^[27]采用前瞻性、实效临床试验设计方法, 分析流感样症状患者在接受疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊治疗后的药物经济学。结果发现, 接受疏风解毒胶囊(78 例)和磷酸奥司他韦胶囊(72 例)治疗的有效病例中, 2 组患者 48 h 痊愈率、退热率、有效率和 5 d 痊愈率、退热率、有效率均无显著差异。疏风解毒胶囊组的门诊费用总额和药品费用显著低于磷酸奥司他韦胶囊组。疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊治疗流感样症状的效果相当, 疏风解毒胶囊成本低于磷酸奥司他韦胶囊, 因此疏风解毒胶囊治疗流感样症状更具有经济性。

2.4 AECOPD

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种具有气流受限特征的肺部疾病, 这种气流受限不完全可逆, 且呈进行性发展, 在中国, 约有 9990 万人, 即 20 岁以上的中国人口中有 8.6% 患有 COPD^[28]。AECOPD 被定义为需要进一步治疗的呼吸道症状的急性加重^[29-30]。COPD 患者平均每年发生 0.5~3.5 次急性加重^[31]。AECOPD 可由多种因素触发, 细菌或病毒(可能共同存在)和非传染性环境因素(如污染或过敏原)引起的呼吸道感染是最常见的诱因。在临床应用中, 疏风解毒胶囊常采用与化学药常规治疗联合的方式治疗 AECOPD, 能显著缓解患者症状, 疗效确切。李捷等^[32]筛选 AECOPD 患者 40 例, 随机分为 2 组, 对照组给予常规治疗, 治疗组给予常规治疗联合口服疏风解毒胶囊, 结果表明治疗组临床疗效有效率为 70%, 显著高于对照组的 55%, 且治疗后治疗组的住院天数、RSV、鼻病毒检出率明显低于对照组, 因此认为疏风解毒胶囊能提高 AECOPD 的临床治疗效果, 既有抗病毒疗效又缩短了治疗周期, 值得临床进一步研究及推广使用。魏萍等^[33]将 120 例 AECOPD 患者随机分为治疗组与对照组, 对照组给

予常规治疗,结果显示治疗组总有效率为93.33%,显著高于对照组的75.00%,且治疗组患者退热时间、咳嗽消失和啰音缓解时间等临床相关症状及抗生素使用时间均显著缩短,而两组不良反应的发生情况差异无统计学意义。Xia等^[4]对疏风解毒胶囊与常规治疗(包括抗生素)联合使用治疗AECOPD进行Meta分析,筛选出随机对照试验13项,共包括1036例患者,有936例住院患者,结果显示疏风解毒胶囊可显著降低治疗失败率和缩短住院时间,且疏风解毒胶囊组和对照组之间的不良反应事件无显著差异,疏风解毒胶囊可能在减少治疗失败、缩短住院时间和改善症状方面带来更多益处。

综上所述,疏风解毒胶囊通过减少治疗失败、缩短住院时间和改善症状,为AECOPD的治疗带来额外的益处。但需要进一步大型、高质量的随机对照试验来确认其益处和安全性。总之,最近的研究证实,疏风解毒胶囊作为单一疗法或与化学药联合治疗AECOPD具有作为替代治疗策略的潜力,与现有的AECOPD治疗策略相比,可以提高临床效果。然而,还需要更大规模、更长治疗时间的进一步临床试验来验证。此外,必须通过动物和细胞实验研究来加强理论基础,以了解疏风解毒胶囊的作用机制及其安全性。

2.5 社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP)

CAP是一种较为常见的呼吸系统感染性疾病,指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后潜伏期内发病的肺炎^[34]。致病菌包括细菌、病毒、衣原体和支原体等,具体致病菌和耐药性在不同地域有所差异并随着时间迁移而不断改变^[35]。临床症状主要表现为发热、咳嗽、脓性痰、咳血、胸痛等症状。临床治疗上,CAP主要以抗感染治疗为主,辅助氧疗、雾化、

化痰等对症治疗。周文博等^[36]观察80例CAP患者,随机分为治疗组与对照组,每组各40例,对照组予以抗感染规范化治疗,治疗组在此基础上加用疏风解毒胶囊治疗,结果显示治疗组临床症状消失时间均低于对照组,尤其在退热方面,且两组均未发生不良反应,因此认为疏风解毒胶囊联合莫西沙星治疗CAP发热患者疗效确切,同时能加快患者临床症状及体征的改善。瞿香坤等^[37]将120例CAP患者随机分为2组,对照组规范化治疗,治疗组加用疏风解毒胶囊,结果表明,与对照组比较,治疗组主要临床症状恢复时间明显缩短,且白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白、血小板压积在治疗后第3日明显降低,第7日基本恢复正常,影像检查表明治疗组肺部炎症病灶吸收率高于对照组,两组均未见不良反应发生,由此可知疏风解毒胶囊联合抗生素治疗CAP,能有效减轻临床症状,加速感染指标的恢复。刘冉等^[38]收集疏风解毒胶囊治疗CAP的随机对照研究以系统评价疏风解毒胶囊联合抗生素治疗CAP的有效性及安全性,Meta分析结果显示疏风解毒胶囊联合抗生素治疗与单用抗生素相比,联合组痊愈率、咳嗽消失时间、咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、体温稳定时间、白细胞计数、C反应蛋白的疗效更显著,疏风解毒胶囊联合抗生素治疗CAP的疗效优于单用抗生素治疗。

疏风解毒胶囊对呼吸道感染性疾病的临床疗效见表2。

3 安全性研究

疏风解毒胶囊已经开展较为完整的安全性实验研究。疏风解毒胶囊上市前急性毒理实验、长期毒理实验均显示其具有很好的安全性,在此基础上,2010年组织开展疏风解毒胶囊IV期大样本随机、开放、多中心临床研究(实际入组2398例),证实疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染(风热证)疗效确

表2 疏风解毒胶囊对呼吸道感染性疾病的临床疗效

Table 2 Clinical effects of Shufeng Jiedu Capsules in treatment of respiratory infectious diseases

疾病类型	临床疗效
COVID-19	降低肺组织病毒载量和肺部炎症因子水平,增加CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ 细胞数量;降低NF-κB活性;与SARS-CoV-2的主蛋白酶结合,发挥治疗作用
上呼吸道感染性疾病	广谱抗菌、抗病毒作用;疗效确切;安全、有效
流感	有效改善症状;疗效较好且安全性高;成本低,更具经济性
AECOPD	既有抗病毒疗效又缩短治疗周期;改善临床相关症状及抗生素使用时间;减少治疗失败
CAP	疗效确切,改善临床症状及体征;加速感染指标的恢复

切,未发现明显不良反应^[23]。

疏风解毒胶囊开展了14d对幼鼠的毒性作用研究,4 g/kg疏风解毒胶囊(相当于1月龄婴幼儿至3.5岁儿童临床等效记录的3~5倍)ig给药后,幼鼠耐受性较好^[39];疏风解毒胶囊对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的研究发现,母体及胚胎发育的安全剂量均为37.37 g/kg,按照体质量计算,疏风解毒胶囊剂量相当于人用最大临床使用剂量的81倍^[40]。史香芬等^[41]从循证医学的角度收集到2例妊娠期妇女疾病诊断为“上呼吸道感染”,分别服用疏风解毒胶囊和疏风解毒胶囊联合愈酚甲麻那敏颗粒,转归情况为活产无畸形,子代安全性为未见异常,痊愈率100%,为特殊人群临床应用提供参考。

4 结语

中医药学是打开中华文明宝库的钥匙,蕴涵着深厚的科学内涵。然而,中医药发展面临着传承不足、创新不够、发展缓慢的全方位挑战。长期应用的中医药疗法缺乏高质量的有效性证据;疗效优势不清;现代科学解读中医药原理能力不足,中医药有效性、安全性的共识度有待提升等。近年来,中药在治疗呼吸系统疾病中的临床实践优势逐渐显露,尤其在初期应用方面,效果显著。疏风解毒胶囊在呼吸道感染疾病中的广泛应用,得益于其夯实的基础研究。从临床疾病的病因、病机出发,通过基础研究、生物信息学分析及整体动物模型实验,发现组方中的有效物质成分,及相应的免疫调节、抗炎、解热、抗菌及抗病毒作用机制,为其临床应用提供了的科学内涵和依据。疏风解毒胶囊广泛应用于感染性呼吸系统疾病,临床研究表明,疏风解毒胶囊在COVID-19、上呼吸道感染性疾病、流感、AECOPD以及CAP等中均具有很好的疗效。毒理学研究显示,疏风解毒胶囊服用安全,临床亦未发现明显不良反应,表明本品安全有效。

中药大品种二次开发研究是践行“传承精华、守正创新”的具体举措,疏风解毒胶囊的二次开发研究基于中医药理论,应用现代科学技术方法,从药效物质基础及其作用机制、药效评价、临床应用以及安全性等方面系统阐释该药的安全性、有效性及作用机制,为临床应用提供理论与实验证据,为其他中药大品种二次开发研究提供示范和参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张铁军,朱月信,刘岱琳,等.疏风解毒胶囊药效物质基

础及作用机制研究[J].中草药,2016,47(12):2019-2026.

- [2] 张铁军,许浚,申秀萍,等.疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的基础研究及抗COVID-19中药新药研发思路[J].中草药,2020,51(9):2273-2282.
- [3] Xia L, Shi Y J, Su J, et al. Shufeng Jiedu, a promising herbal therapy for moderate COVID-19: Antiviral and anti-inflammatory properties, pathways of bioactive compounds, and a clinical real-world pragmatic study [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153390.
- [4] Xia R Y, Hu X Y, Fei Y T, et al. Shufeng Jiedu Capsules for treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 151.
- [5] 鲍岩岩,高英杰,时宇静,等.疏风解毒胶囊广谱抗病毒功效研究[J].新中医,2019,51(12):5-8.
- [6] 孙静,赵荣华,高英杰,等.疏风解毒胶囊治疗EB病毒感染致裸鼠肿瘤模型的药效学探讨[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8):5-8.
- [7] 邱欢,李振兴,朱童娜,等.疏风解毒胶囊体内抗病毒作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,2014,25(1):14-17.
- [8] Bao Y Y, Gao Y J, Cui X L. Effect of Shufeng Jiedu Capsules as a broad-spectrum antibacterial [J]. *Biosci Trends*, 2016, 10(1): 74-78.
- [9] 马莉,黄妍,侯衍豹,等.疏风解毒胶囊免疫调节作用机制研究[J].药物评价研究,2019,42(9):1763-1768.
- [10] 马莉,侯衍豹,黄妍,等.疏风解毒胶囊各组分对肺炎模型大鼠免疫系统的调节作用[J].中草药,2019,50(15):3563-3568.
- [11] 韩彦琪,董亚楠,许浚,等.基于网络药理学的疏风解毒胶囊抗炎和免疫调节作用机制研究[J].中草药,2019,50(15):3555-3562.
- [12] 韩彦琪,曹勇,董亚楠,等.基于神经网络分析的疏风解毒胶囊抗炎作用谱效关系研究[J].中草药,2019,50(15):3526-3533.
- [13] Tao Z G, Gao J Y, Zhang G L, et al. Shufeng Jiedu Capsule protect against acute lung injury by suppressing the MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(1): 45-51.
- [14] Yuan Y, Liao Q W, Xue M M, et al. Shufeng Jiedu Capsules alleviate lipopolysaccharide-induced acute lung inflammatory injury via activation of GPR18 by verbenalin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(2): 629-639.
- [15] Tao Z G, Meng X, Han Y Q, et al. Therapeutic mechanistic studies of ShuFengJieDu Capsule in an acute lung injury animal model using quantitative proteomics technology [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(11): 4009-4019.
- [16] Li Y M, Chang N W, Han Y Q, et al. Anti-inflammatory effects of Shufengjiedu Capsule for upper respiratory

- infection via the ERK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 758-766.
- [17] Ji S, Bai Q, Wu X, *et al*. Unique synergistic antiviral effects of Shufeng Jiedu Capsule and oseltamivir in influenza A viral-induced acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109652.
- [18] 刘静, 马莉, 陆洁, 等. 疏风解毒胶囊解热作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(12): 2040-2043.
- [19] Xia L, Shi Y, Su J, *et al*. Shufeng Jiedu, a promising herbal therapy for moderate COVID-19: Antiviral and anti-inflammatory properties, pathways of bioactive compounds, and a clinical real-world pragmatic study [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153390.
- [20] Tao Z G, Zhang L, Friedemann T, *et al*. Systematic analyses on the potential immune and anti-inflammatory mechanisms of Shufeng Jiedu Capsule against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-caused pneumonia [J]. *J Funct Foods*, 2020, 75: 104243.
- [21] 王雅欣, 崔晓兰, 郭姗姗. 中药防治呼吸道病毒感染性疾病的研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(6): 592-596.
- [22] 奚肇庆, 周建中, 梅建强, 等. 疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热患者 130 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(5): 426-427.
- [23] 徐艳玲, 张会红, 薛云丽, 等. 疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染(风热证)2031 例 IV 期临床研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 356-360.
- [24] Azhar I R, Mohraz M, Mardani M, *et al*. Influenza species and subtypes circulation among hospitalized patients in Laleh hospital during two influenza seasonal (2016-2017 and 2017-2018) using a multiplex Real Time-Polymerase Chain Reaction [J]. *Infect Dis Rep*, 2020, 12(1): 8139.
- [25] 牛洁, 李国栋, 吴志松, 等. 疏风解毒胶囊治疗北京地区季节性流行性感冒 100 例临床观察 [J]. *北京中医药*, 2019, 38(3): 263-266.
- [26] 李有跃, 谭光林, 朱福君. 疏风解毒胶囊治疗流行性感冒的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(10): 1734-1736.
- [27] 李洪超, 管欣, 田磊, 等. 疏风解毒胶囊和磷酸奥司他韦胶囊治疗成人流感样症状的药物经济学评价 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(1): 14-21.
- [28] Wang C, Xu J Y, Yang L, *et al*. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [29] Burge S, Wedzicha J A. COPD exacerbations: Definitions and classifications [J]. *Eur Respir J Suppl*, 2003, 41: 46s-53s.
- [30] López-Campos J L, Soler-Cataluña J J, Miravittles M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: Future challenges [J]. *Arch De Bronconeumología*, 2020, 56(2): 65-67.
- [31] Cai B Q, Cai S X, Chen R C, *et al*. Expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's Republic of China [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 381-395.
- [32] 李捷, 杨进, 赵磊. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效评价 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5243-5245.
- [33] 魏萍, 钱会, 王寸寸, 等. 疏风解毒胶囊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*, 2019, 28(12): 2219-2220.
- [34] 瞿介明, 曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
- [35] 李建生. 基于疗效优势的中医治疗社区获得性肺炎切入点的思考 [J]. *中医学报*, 2017, 32(3): 345-347.
- [36] 周文博, 饶娟, 陈玲. 疏风解毒胶囊联合莫西沙星治疗社区获得性肺炎的临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(8): 1460-1462.
- [37] 瞿香坤, 王其凯, 唐超, 等. 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(6): 1059-1061.
- [38] 刘冉, 李宣霖, 王憬瑶, 等. 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的 Meta 分析与 GRADE 评价 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(19): 1656-1660.
- [39] 付合明, 王海荣, 邸志权, 等. 疏风解毒胶囊口服给药 14 d 对幼鼠的毒性作用研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(9): 2119-2126.
- [40] 刘妍, 温和, 唐桂毅, 等. 疏风解毒胶囊对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5596-5600.
- [41] 史香芬, 刘学辉, 胡幼红, 等. 妊娠期妇女使用中成药的疗效及子代安全性评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(10): 1067-1070.

[责任编辑 崔艳丽]