

中药制剂治疗新冠肺炎的机制

刘莉¹, 王娜², 许迪魁², 刘春燕^{2*}

(¹烟台市蓬莱区心理康复医院, 烟台 265699; ²烟台市蓬莱中医医院, 烟台 265699)

摘要: 中医药是我国瑰宝, 有着先辈们数千年的经验总结和积累。在我国抗击新冠肺炎过程中, 大量临床数据表明, 中医药参与度高的地区, 新冠肺炎的治愈率高, 转阴时间明显缩短, 而且经中医药治疗后的患者几乎没有后遗症。近两年, 由于中医理论的药理学分析和生物信息学分析的发展, 中药治疗新冠肺炎的机制逐渐被阐明。本文重点阐述了我国在治疗新冠肺炎时几种常用中药和药方的主要活性成分和作用机制, 这些活性成分可以作用于关键靶点来抑制病毒的复制与转录等。同时, 中药制剂还可以调节能量代谢、免疫与炎症反应, 改善临床上发热、咳嗽, 甚至是严重并发症, 如肺纤维化等症状。因此, 在治疗新冠肺炎的过程中, 选择适当的中药制剂, 能够提高新冠肺炎的治愈率, 缩短治疗周期。

关键词: 中药制剂; 新冠肺炎; “三方三药”

The mechanism of traditional Chinese medicine preparations in the treatment of COVID-19

LIU Li¹, WANG Na², XU Dikui², LIU Chunyan^{2*}

(¹Yantai Penglai Psychological Rehabilitation Hospital, Yantai 265699, China;

²Yantai Penglai Traditional Chinese Medicine Hospital, Yantai 265699, China)

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is a treasure of our country, with thousands of years of experience and accumulation of knowledge from our ancestors. A large amount of clinical data obtained during the fight against COVID-19 in China show that regions with a high participation in TCM have a high cure rate of COVID-19, a significantly shortened time to produce a negative test, and almost no sequelae. Over the past two years, based on the development of pharmacological and bioinformatics analysis of TCM theory, the mechanisms of TCM in the treatment of COVID-19 have gradually been elucidated. This paper focuses on the main active ingredients and mechanisms of TCM and prescription medication commonly used in the treatment of COVID-19 in China. These components act on key targets to interfere with the normal physiological function of the new Coronavirus, such as inhibiting its replication and transcription. At the same time, TCM preparations also regulate energy metabolism and immune and inflammatory responses, improving clinical symptoms such as fever, cough, and even severe complications including pulmonary fibrosis. Therefore, in the process of treating COVID-19, choosing appropriate TCM preparations can improve the cure rate and shorten the treatment cycle.

Key Words: Chinese medicine preparation; COVID-19; “three formulas and three medicine”

收稿日期: 2022-02-28

第一作者: E-mail: jfzaqsc@126.com

*通信作者: E-mail: plliuchunyan@163.com

当下, 新冠肺炎已在全球范围蔓延, 严重危害人类健康, 干扰全球人民的正常生活。新冠肺炎的治疗目前仍无特效药物, 以对症治疗为主。在我国抗击新冠肺炎的过程中, 中医药发挥了出色的作用。通过对这些药物的活性成分进行分析, 阐明中医药方在参与新冠肺炎治疗过程中的作用靶点及机制, 能够帮助开发更多的药物和靶点来抑制新冠肺炎的发展与传播。本文讨论了最为有效的几个中医药方剂的临床作用及其相关机制(图1), 并以此对中医药治疗新冠肺炎的积极意义展开讨论。

1 “三方三药”

“三方三药”由多个中医药经典传统方剂加减组合而成, 通过分子生物学和网络药理学研究、分子对接分析和大量的临床数据统计, 证明其对新冠肺炎治疗有良好的效果(表1)。“三方三药”已被国家卫健委列入新冠肺炎诊疗方案, 被中国国务院新闻办公室报道为对中国新冠肺炎患者治疗最为有效的中医药方剂^[1]。对于轻型患者, 方案推荐使用连花清瘟颗粒和胶囊及金花清感颗粒; 普通型患者可以使用清肺排毒汤及宣肺败毒方治疗; 对于重症病例, 则可以使用化湿败毒方、清肺排毒汤及血必净注射液予以治疗^[2]。

“三方三药”并不是为治疗新冠肺炎而研发的新药, 在之前其他种类传染病大规模爆发时,

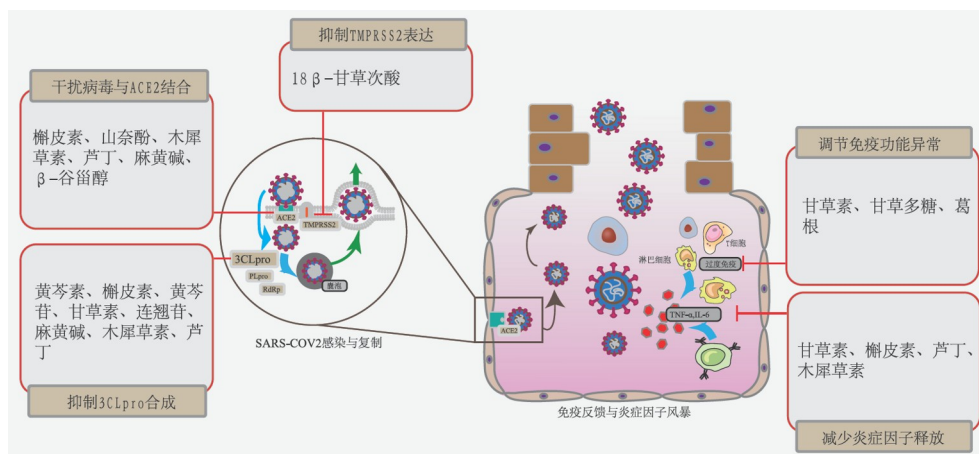
部分方药便已被广泛使用。如金花清感颗粒是在2009年墨西哥H1N1流感爆发后研发出的中药, 其在动物实验阶段便显著提高了感染小鼠的存活率, 同时降低了肺部病变程度, 显现出良好的治疗效果^[3]; 连花清瘟胶囊于2003年就已在国内获得专利, 并于2015年通过美国食品与药物管理局临床试验, 其可以通过免疫调节起到广谱性抗病毒作用, 现该药品已被广泛用于治疗病毒性流感^[4]。

1.1 金花清感颗粒

金花清感颗粒是在甲型H1N1流感传播期间被研发并投入应用, 主要成分由12味药组成, 结合了麻杏石甘汤和银翘散两个经典方剂, 具有清热解毒、祛风解表等作用。网络药理学分析结果表明, 金花清感颗粒中的槲皮素、豆甾醇、 β -谷甾醇等与新冠病毒的3CLpro、ACE2结合能力较低, 是潜在的抗新冠病毒活性成分, 涉及到抗病毒、抗炎和免疫调节等生物过程^[5]。在张伯礼院士开展的临床对照研究中, 使用金花清感颗粒治疗新冠肺炎患者可以缩短发热时间, 降低转重症率, 提高白细胞、淋巴细胞复常率^[6]。另一项临床研究也证实了入院24 h内服用金花清感颗粒并持续一周, 可以缩短核酸转阴时间, 促进肺部炎性渗出物的吸收^[7]。

1.2 连花清瘟颗粒/胶囊

连花清瘟颗粒/胶囊由麻杏石甘汤、达原饮和银翘散三个经典方剂加减组合而成, 具有清瘟解



中药中的有效活性成分, 如槲皮素、木犀草素等, 可以通过与血管紧张素转化酶2(angiotention-converting enzyme 2, ACE2)结合和抑制3CL水解酶(3CLpro)表达, 阻止新冠病毒的复制与转录; 甘草中的18 β -甘草次酸可以抑制跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)的表达, 阻止新冠病毒与宿主细胞的结合。同时复方中的一些成分, 如芦丁、甘草素等, 可以抑制促进炎症发生的细胞因子的表达, 从而作用于T细胞, 调节新冠肺炎患者的免疫系统, 达到治疗目的

图1 中药治疗新冠肺炎的机制

表1 “三方三药”中的主要成分和作用

中药名称	主要成分	作用
金花清感颗粒	金银花、石膏、牛蒡子、青蒿、连翘、苦杏仁、甘草、麻黄、知母、薄荷、黄芩、浙贝母	原本针对甲型H1N1流感制定；疏风宣肺、清热解毒，缩短发热时间，适用于新冠肺炎轻型、普通型患者的治疗
连花清瘟颗粒/胶囊	连翘、金银花、炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、红景天、大黄、广藿香、薄荷脑、甘草，大黄、红景天、藿香配伍	清瘟解毒、宣肺泄热，适用于轻型、普通型新冠肺炎患者，并减少轻型、普通型转重症的发生，促进核酸转阴
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归	化瘀解毒，治疗脓毒症，适用于治疗新冠肺炎重症、危重型患者
清肺排毒汤	麻黄、炙甘草、杏仁、生石膏、桂枝、泽泻、猪苓、白术、茯苓、藿香、生姜、姜半夏、冬花、枳实、细辛、射干、山药、紫苑、陈皮、柴胡、黄芩	宣肺透邪、清热化湿、健脾化饮，能改善发热、咳嗽、乏力等症状，适用于各阶段的新冠肺炎患者
化湿解毒方	生麻黄、生大黄、藿香、葶苈子、生石膏、赤芍、杏仁、生黄芪、茯苓、法半夏、草果、厚朴、苍术、甘草	解毒化湿，清热平喘，适用于新冠肺炎轻型、普通型、危重型患者的治疗
宣肺败毒方	化橘红、生石膏、马鞭草、生麻黄、广藿香、虎杖、葶苈子、生薏苡仁、茅苍术、干茅根、青蒿草、生甘草、苦杏仁	宣肺化湿，清热透邪，泄肺解毒，主要适用于新冠肺炎轻型、普通型患者的治疗，缩短临床症状消失时间

毒、宣肺泄热的功效。在体外实验中，研究者发现连花清瘟颗粒/胶囊通过抑制病毒复制和调节免疫功能对流感病毒发挥广谱效应，同时能减少细胞因子风暴相关的细胞因子，并且浓度依赖性抑制新冠肺炎诱导的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-X-C基序趋化因子配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)等细胞因子和趋化因子的表达^[8]。分子对接模拟表明，连花清瘟颗粒/胶囊中的活性成分黄芩素、甘草酸等具有潜在的ACE2靶向活性，连翘苷、芦丁、金丝草苷靶向3CLpro，能抑制新冠病毒的复制^[9]。连花清瘟联合常规治疗可以缩短流感样症状的持续时间，更快地改善肺部影像结果，提高新冠肺炎患者的临床疗效。

1.3 血必净注射液

血必净注射液主要由5味药组成，是2003年非典期间研发上市的中成药，之后被广泛用于治疗H7N9、H1N1、中东呼吸综合征冠状病毒等引起的感染，并且经常作为附加疗法应用于脓毒症或感染性休克的治疗。新冠肺炎患者经常出现呼吸困难、全身炎症反应综合征，使用血必净注射液可以逆转病情，降低死亡率。网络药理学确定了血必净中治疗新冠肺炎的活性成分有槲皮素、没食子酸、木犀草素、山奈酚和芍药苷等^[9]。有研究证明，血必净注射液有较强的抑菌和消炎作用，且无显著副作用^[9]。此外，该注射液可以通过抑制炎

症细胞因子如TNF- α 、IL-1和IL-6的表达及释放治疗新冠肺炎^[10]。利用GO分析、KEGG信号通路和分子网络分析发现，血必净中的红花和芍药是调节炎症、免疫、细胞凋亡和凝血的生物过程的主要成分^[11]。因此，血必净注射液的抗炎活性和抑制细胞因子的作用可能是它能够用于治疗新冠肺炎的原因。

1.4 清肺排毒汤

“三方三药”中，清肺排毒汤被推荐为主方，主要由21味药组成。该药方由《伤寒杂病论》中的四个经典方剂——麻杏石甘汤、射干麻黄汤、五苓散和小柴胡汤组合而成。麻杏石甘汤已经被证明可以通过降低流感病毒RNA表达来抑制H1N1，进一步的实验证明，麻杏石甘汤可以通过减少肺细胞凋亡和降低血清TNF- α 来改善H1N1诱导的急性肺损伤^[12]。而射干麻黄汤是治疗哮喘、扁挑体炎和流感的经典方剂，其中的麻黄碱能够抑制TNF- α 、Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)的mRNA表达水平，缓解肺损伤，改善小鼠的免疫功能^[13]。五苓散有利湿行水、温阳化气之功效，可以改善小便不利。五苓散中的大黄素、 β -谷甾醇等活性成分可以靶向IL-6、TNF、前列腺素内过氧化物合酶2(postaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)，起抗炎和调节免疫功能的作用^[14]。小柴胡汤被广泛用于治疗慢性乙型肝炎，具有抗病毒和多种抗癌作用，而且现代医学研究表明，其可以通过激活核因子E2相关因子2途径来

改善肝功能和肝纤维化程度^[15]。值得一提的是,清肺排毒汤中,小柴胡汤含有的阻断病毒和抑制炎症风暴的潜在活性化合物数量排名第一,可能是由于其含有柴胡皂苷。生物信息学分析和分子对接结果表明,清肺排毒汤中含有多种生物活性成分,其中槲皮素、木犀草素、柚皮苷、山奈酚、黄芩素等活性物质可作用于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PTGS1/2、一氧化氮合酶,主要靶点集中在TNF、MAPK、核因子-kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等信号通路,涉及的生物过程有炎症、免疫调节、神经保护和减少肺损伤^[16]。

1.5 化湿败毒方

化湿败毒颗粒是黄璐琦院士带领团队研制出的特色中成药,也是中国首个获批的治疗新冠肺炎的中药临床药物^[17]。其原始方剂化湿败毒方是由藿香正气散、宣白乘气汤、麻杏石甘汤和葶苈大枣泻肺汤等名方化裁而成,主要由14味中药组成。化湿败毒颗粒在研发后迅速投入临床使用,在临床使用过程中不断进行优化,使其适用于不同阶段的新冠肺炎患者的治疗。研究表明,在新冠肺炎患者的治疗中使用化湿败毒颗粒可以显著缩短核酸转阴时间,并且明显改善症状和肺部CT表现,降低病危、病死率^[18]。现代医学研究证明,化湿败毒颗粒具有抗病毒、抗炎和免疫调节作用。经过网络药理学分子对接方法,检测到多个有效成分和药物靶点,黄芩苷、槲皮素、木犀草素和山奈酚与新冠病毒复制相关的关键蛋白ACE2和3CLpro具有出色的结合能力,可以抑制病毒复制;芫花素、白花苣抑制炎症反应,防止新冠病毒感染引起的细胞因子风暴,涉及的相关信号通路有血管内皮生长因子、AMPK、NF- κ B等^[19]。

1.6 宣肺败毒方

宣肺败毒方是张伯礼院士带领团队研发的,主要由13味中药组成,源于四个传统经典药方,即麻杏石甘汤、麻杏薏甘汤、千金苇茎汤和葶苈大枣泻肺汤^[18]。宣肺败毒方中的虎杖苷和甘草素可以抑制巨噬细胞中的IL-6表达和TGF- β 信号通路的激活,治疗肺纤维化^[20]。宣肺败毒颗粒中有多个与新冠肺炎治疗相关的靶标,能够调控病毒、寄生虫和细菌感染的相关通路,从而达到减少病

毒蛋白转录、调节能量代谢、提高免疫力和抗炎等作用^[21]。通过文献报道可知,宣肺败毒颗粒可以显著地减轻新冠肺炎患者的症状,尤其是中度和轻度患者的乏力、咳嗽、发热等,阻止患者由轻症转变为重症。

2 其他治疗新冠肺炎的中药

2.1 疏风解毒胶囊

疏风解毒方是由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草组成的中药方剂,根据中国发布的诊断和治疗计划以及现有的临床数据,疏风解毒胶囊在急性肺损伤中具有抗病毒、抗炎和免疫调节活性,被推荐用于新冠肺炎治疗^[22]。有临床报道,疏风解毒胶囊在联合常规抗病毒西药治疗时,可以有效改善新冠肺炎患者症状、缩短症状持续时间,且无不良反应^[23]。这证明了疏风解毒胶囊可以与西药联合,作为辅助药物投入新冠肺炎的治疗。柴胡中的柴胡皂苷、甘草中的甘草素,可以干扰病毒复制的早期阶段,抑制病毒的吸附和渗透;连翘中的连翘苷、虎杖中的大黄素等具有抗炎作用,通过抑制MAPK/NF- κ B信号通路减轻应激损伤并抑制肺组织炎症^[23,24]。

2.2 双黄连口服液

双黄连是由金银花、黄芩、连翘三味药组成的中成药,常用于治疗急性上呼吸道感染、急性支气管炎和肺炎^[25]。同时,这三味药材都在实验中被证明具有治疗新冠肺炎的作用。在一项随机的平行对照试验中,使用双黄连口服液治疗14 d的患者的核酸转阴率明显高于标准治疗对照组患者;胸部CT图像分析表明,大剂量双黄连口服液(60 mg,每日3次)可促进肺炎炎症灶的吸收;同时,双黄连口服液能够减少心力衰竭的发生,对新冠肺炎患者的心脏有益^[26]。这有力地证明了双黄连口服液对新冠肺炎的临床治疗是有效且合理的。网络药理学分析筛选出双黄连口服液发挥作用的5种关键化合物:槲皮素、木犀草素、黄芩素、山奈酚,对抗新冠病毒的主要机制是通过抑制病毒3CLpro的活性来阻止病毒复制和转录^[26]。

2.3 寒湿疫方

寒湿疫方是全小林院士和其他专家设计的中

医药方,在2020年3月发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,被列为治疗新冠肺炎的中药方剂之一^[2]。本药方由20味中药组成,以麻杏石甘汤、藿朴夏苓汤、神术散等多个经典名方为基础化裁而成,在疫情初期的武汉和其他大型疫区的新冠肺炎防治中做出了极大贡献,主要应用于疑似和早期确诊的新冠肺炎患者的治疗。临床应用后发现,寒湿疫方可以有效阻止新冠肺炎患者由轻症、普通型转化为重症,发挥抗病毒作用并改善呼吸道症状^[27]。一项研究分析确定了寒湿疫方抗新冠病毒的生物过程,主要包括四个方面:细胞对外部刺激的反应,调节血液生成和循环,自由基调节,免疫调节和抗炎作用;而治疗新冠肺炎的药理作用主要涉及抗病毒、免疫调节和抗炎通路三个方面^[28]。

3 中药治疗新冠肺炎的共同成分及其作用

中药的活性成分通过多种分子机制对新冠肺炎的治疗起有益作用,包括影响信号通路、抑制促炎细胞因子的释放、减少氧化应激和抑制病毒复制。经过对“三方三药”主要成分和相关作用的分析,发现六种方剂之间有很大的关联,且部分方剂融合了同一种经典古方,如麻杏石甘汤在宣肺败毒方、清肺排毒汤、金花清感颗粒、化湿败毒方中都存在,甘草、麻黄、石膏、苦杏仁等主要药材就是麻杏石甘汤发挥破坏病毒表面结

构、抑制病毒进入人体作用的主要原因。研究显示,金银花和连翘是连花清瘟颗粒、金花清感颗粒和双黄连的共同药材,其中的木犀草素和连翘苷能抑制新冠病毒的复制,降低IL-6表达;黄芩是清肺排毒汤和金花清感颗粒等的共同成分,其中的黄芩素能够直接与IL-6相互作用降低其表达,达到抗炎目的^[18]。诸如此类的共同成分和药材还有很多(表2)。这些共同药材可能也是这些中药和药方都能用于新冠肺炎治疗且起到优秀疗效作用的原因。具体的机制将在下文说明。

4 中药干扰新冠病毒的正常生理功能、抑制病毒复制与转录的机制

新冠病毒是一种单链RNA病毒,属于冠状病毒家族,其复制与转录需要多种活性酶共同参与。其中,3CLpro是一种半胱氨酸蛋白酶,在新冠病毒中高度保守,没有人类同源物,因此是冠状病毒十分有潜力的药物靶点^[32]。目前已知的大部分冠状病毒中,3CLpro水解切割是病毒复制的关键步骤,因此,它被称为主蛋白酶。通过与3CLpro的两个催化残基(关键的S1/S2亚位点和氧阴离子环)相互作用,黄芩中所含的黄芩素可以与3CLpro结合抑制病毒的复制^[33](图1)。甘草作为大部分药方所入的药材,在治疗流感病毒时就发现其可以抑制病毒的体外复制^[34]。新冠病毒进入宿主细胞后,从甘草素中提取的植物蛋白甘草胺A可

表2 中药治疗新冠肺炎的主要共同成分

活性成分	中药/方剂名称	作用
甘草素	连花清瘟胶囊/颗粒、宣肺败毒方	靶向3CLpro抑制病毒复制,预防肺损伤,抑制炎症 ^[29]
槲皮素	金花清感颗粒、连花清瘟胶囊/颗粒、疏风解毒胶囊、清肺排毒汤、双黄连口服液、寒湿疫方	抑制3CLpro来抑制新冠病毒复制,调节免疫功能
黄芩素	连花清瘟胶囊/颗粒、双黄连口服液、清肺排毒汤、金花清感颗粒	抑制NF- κ B等通路介导的炎症反应
柚皮素	清肺排毒汤、寒湿疫方	影响病毒复制,降低IL-6表达
木犀草素	金花清感颗粒、疏风解毒胶囊、清肺排毒汤	金银花中的类黄酮,与新冠病毒的主要蛋白酶结合,抑制病毒复制 ^[30]
山奈酚	疏风解毒胶囊、清肺排毒汤、寒湿疫方	与ACE2和3CLpro蛋白结合,抑制新冠病毒复制
β -谷甾醇	双黄连口服液、金花清感颗粒、	与3CLpro和ACE2具有高亲和力,抑制病毒复制 ^[31]
麻黄碱	宣肺败毒方、清肺排毒汤、金花清感颗粒、化湿败毒方	抑制病毒与ACE2结合,阻止病毒进入体内;调节免疫功能
连翘苷	连花清瘟颗粒、金花清感颗粒、疏风解毒胶囊	影响病毒复制,减少细胞分泌的细胞因子
大黄素	清肺排毒汤、连花清瘟颗粒/胶囊	抑制MAPK途径,减少氧化应激和炎症反应

以在细胞内起抑制病毒复制的重要作用^[35]。金花清感颗粒和宣肺败毒方中的活性成分连翘苷、麻黄碱和木犀草素等,能与3CLpro结合抑制新冠病毒的复制和转录,同时连翘苷能减少宿主细胞在免疫活动中释放的细胞因子(IL-6、IL-1 β 等),从而具有抗病毒活性,两者共同在新冠肺炎治疗临床中得以应用^[36]。

新冠病毒有4种结构蛋白,包括小包膜糖蛋白(envelope, E)、刺突蛋白(spike, S)、核衣壳蛋白(nucleocapsid, N)和膜糖蛋白(membrane, M)^[32]。抑制这些蛋白与ACE2的结合可以阻止冠状病毒进入宿主细胞,因此,成为治疗新冠肺炎的一个研究方向。现代医学研究证明,ACE2功能丧失与急性肺损伤相关,因此,病毒诱导的ACE2表达下调对疾病病理学可能很重要,而麻黄碱可以有效阻止新冠病毒上的S蛋白与ACE2结合,减少病毒对人体的损伤^[37]。同时,甘草中的甘草素也会干扰病毒和ACE2蛋白受体的结合^[34]。网络药理分析表明,化湿败毒颗粒和宣肺败毒方中所含的活性成分槲皮素、山奈酚、木犀草素、类黄酮和植物甾醇等能够与ACE2结合,从而起到治疗新冠肺炎的作用^[30,38](图1)。

新冠病毒需要先附着在靶细胞的表面受体上,再与宿主膜融合,才能完成感染。为了附着在相应的表面受体上,新冠病毒的S蛋白至少需要一个相应的受体结合域,保证其能够和宿主细胞表面的受体相互结合。附着完成后的细胞膜融合,至少需要一种源自宿主细胞的蛋白酶来帮助新冠病毒S蛋白溶解到相应的S1、S2亚基中来促进病毒衣壳蛋白与宿主细胞膜融合^[39]。研究表明,当TMPRSS2在宿主细胞中表达时,会激活S蛋白的受体结合域,帮助新冠病毒成功附着于宿主细胞表面受体,而甘草中主要成分18 β -甘草次酸可以有效抑制宿主细胞中TMPRSS2的表达,减少附着在靶细胞表面的病毒,降低病毒入侵靶细胞的概率^[40]。

5 中药减轻感染及炎症相关过程的机制

研究证明,新冠病毒感染的气道上皮组织细胞中,病毒可以与TLR结合,激活MAPK通路。该通路的激活会引起人体免疫系统高度强化,产生各种炎症介质来应对入侵病毒,这一过程被称为

“细胞因子风暴”^[41]。“细胞因子风暴”的特点是释放高水平的IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等细胞因子,是重型新冠肺炎患者的主要病理特征之一^[42]。新冠肺炎患者血清中IL-6高表达的同时也会加剧炎症和组织损伤,导致急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭等临床反应,这也成为新冠肺炎高死亡率和并发相关疾病的一个重要因素。研究表明,血必净注射液能调节花生四烯酸代谢途径,减少炎症细胞因子分泌。此外,麻杏石甘汤中的甘草素作用于NOD样信号通路和TLR信号通路来调节免疫反应,抑制IL-6、TNF的表达以防止细胞因子风暴^[43,44]。另一种中药六神胶囊,可以减少TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的mRNA表达,从而抵抗“细胞因子风暴”的作用,有效降低恶性临床反应的发生,降低新冠肺炎患者的死亡率^[45]。

数据显示,新冠肺炎患者的免疫反应相对迟缓,因此患者康复的过程会更长。中性粒细胞和单核细胞功能的失调往往会引起抗炎细胞因子IL-10的产生。大量抗炎细胞因子的产生会干扰免疫系统的正常排异功能,使人体无法对入侵的微生物发挥免疫作用,这一过程被称为免疫麻痹,免疫麻痹使患者的死亡率大大提高^[46]。另一方面,IL-6和IL-1 β 的过度表达也同样会导致人体免疫方面出现问题^[47]。中药可以调节免疫系统,有效缓解免疫异常疾病的发生。甘草中的甘草酸可以调节激活和平衡T细胞,调节免疫反应;清肺排毒汤中的许多水溶性多糖具有多种免疫调节生物活性,如甘草多糖能促进淋巴细胞、巨噬细胞和免疫细胞的成熟、分化和繁殖^[48]。复方中的葛根含有多种有效生物活性成分,不仅可以通过与ACE2和3CLpro结合来干扰新冠病毒的感染和复制,还能调节免疫系统,使其表现出高效的抗新冠病毒活性^[49](图1)。

6 结语

中国几千年的历史中经历了500多次大规模的传染病流行,中国人民在预防和治疗流行病方面具有丰富的经验。新冠肺炎具有高度传染性,中医认为新冠病毒属于“瘟疫”,通常“瘟疫”是由一些特殊的流行病毒引起的。在武汉疫情爆发初期,新冠肺炎被认为与潮湿和病毒有关。同

时,大多数新冠肺炎患者有发热、咳嗽、疲劳和舌苔厚重黏腻的症状,被认为是“湿阻肺”,湿气致病从而影响肺和胃肠道功能。由于湿气的特征,阻碍了“气”的循环形成“湿毒”,所以新冠病毒引起的各种症状难以治疗。在“新冠肺炎诊疗方案”中,又强调了“寒邪”的重要性,开始在观察期推荐使用连花清瘟胶囊等中药。对于轻度新冠肺炎患者,中医药主要采用消除外部病原体的方法,随着症状的加重,患者表现为肺湿热毒素滞留,中医采用清热除湿、健脾除湿、解毒等方法。当“瘟疫毒素”进一步攻击肺部并影响“气”和营养,患者症状会进一步恶化,出现呼吸困难,甚至昏迷。在这个阶段,除了清热解毒,心肺功能也需要得到调节,可使用化湿败毒方和血必净注射液。另外,中医讲究“阴阳平衡”,病毒进入人体阻塞内脏,导致人阳气衰竭,患者会出现浑身乏力等不适症状,可能会留下易疲劳无力的后遗症。

由于个体差异,感染新冠病毒后,患者的严重程度不同,针对不同症状表现,中医提出了不同的治疗方案。我国在此次与新冠肺炎斗争的过程中,尝试了多种中药物和药方,并积极投入使用,获得了非常好的成效。不仅缩短了新冠肺炎患者的治疗周期,减少了新冠肺炎的并发症,也降低了新冠肺炎感染者的死亡率。在对这些药物和药方进行总结分析后,筛选出了金花清感颗粒、连花清瘟胶囊/颗粒、血必净注射液、清肺排毒汤、宣肺败毒方、化湿败毒方这六个最为有效的方剂,称为“三方三药”。对“三方三药”以及其他有效的中药配方里的活性成分进行分析,能更快地筛选出治疗新冠肺炎最有前途的候选药物,找到作用靶点,有助于新冠肺炎新药物、新疗法的开发。由此可见,对临床证明有效的中药方中活性成分的研究可以更好地推动对新冠病毒治疗效果的分子机制研究,在不远的将来能更有效地治疗新冠肺炎,甚至攻克这一全球性的疾病。

参考文献

- [1] Luo H, Gao Y, Zou J, et al. Reflections on treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine. *Chin Med*, 2020, 15(1): 94
- [2] Wei PF, editors. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(9): 1087-1095
- [3] Xiong Y, Li NX, Duan N, et al. Traditional Chinese medicine in treating influenza: from basic science to clinical applications. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 575803
- [4] 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. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 130
- [5] 龚普阳, 郭瑜婕, 李晓朋, 等. 基于网络药理学与分子对接技术的金花清感颗粒防治新型冠状病毒肺炎的潜在药效物质研究. *中草药*, 2020, 51(7): 1685-1693
- [6] 段臻, 夏文广, 郑婵娟, 等. 金花清感颗粒联合西医常规治疗方案治疗轻型新型冠状病毒肺炎的临床观察. *中医杂志*, 2020, 61(17): 1473-1477
- [7] Liu Z, Li X, Gou C, et al. Effect of Jinhua Qinggan granules on novel coronavirus pneumonia in patients. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(3): 467-472
- [8] Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104761
- [9] Chen X, Wu Y, Chen C, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 222-236
- [10] Tong T, Wu YQ, Ni WJ, et al. The potential insights of traditional Chinese medicine on treatment of COVID-19. *Chin Med*, 2020, 15(1): 51
- [11] Zhou W, Lai X, Wang X, et al. Network pharmacology to explore the anti-inflammatory mechanism of Xuebijing in the treatment of sepsis. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153543
- [12] Zhong Y, Zhou J, Liang N, et al. Effect of maxing shigan tang on H1N1 influenza a virus-associated acute lung injury in mice. *Intervirology*, 2016, 59(5-6): 267-274
- [13] Wei W, Du H, Shao C, et al. Screening of antiviral components of ma huang tang and investigation on the ephedra alkaloids efficacy on influenza virus type a. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 961
- [14] Mou Y, Wang XZ, Wang T, et al. Clinical application and pharmacological mechanism of Wuling powder in the treatment of ascites: a systematic review and network pharmacological analysis. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112506
- [15] Li J, Hu R, Xu S, et al. Xiaochaihutang attenuates liver fibrosis by activation of Nrf2 pathway in rats. *Biomed*

- Pharmacother*, 2017, 96: 847-853
- [16] Ren W, Ma Y, Wang R, et al. Research advance on Qingfei Paidu decoction in prescription principle, mechanism analysis and clinical application. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 589714
- [17] Tao Q, Du J, Li X, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(8): 1345-1353
- [18] Lyu M, Fan G, Xiao G, et al. Traditional Chinese medicine in COVID-19. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3337-3363
- [19] Cai Y, Zeng M, Chen YZ. The pharmacological mechanism of Huashi Baidu Formula for the treatment of COVID-19 by combined network pharmacology and molecular docking. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 3864-3895
- [20] Wang Y, Sang X, Shao R, et al. Xuanfei Baidu Decoction protects against macrophages induced inflammation and pulmonary fibrosis via inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114701
- [21] Wang Y, Li X, Zhang JH, et al. Mechanism of Xuanfei Baidu Tang in treatment of COVID-19 based on network pharmacology. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020, 45(10): 2249-2256
- [22] Xu Y, Yang L, Wang L, et al. Potential therapeutic effect of Shufeng Jiedu capsule and its major herbs on coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Drug Discov Ther*, 2022, 15(6): 289-299
- [23] Zhuang W, Fan Z, Chu Y, et al. Chinese patent medicines in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1066
- [24] Tao Z, Gao J, Zhang G, et al. Shufeng Jiedu Capsule protect against acute lung injury by suppressing the MAPK/NF- κ B pathway. *Biosci Trends*, 2014, 8(1): 45-51
- [25] Zhuang Z, Wen J, Zhang L, et al. Can network pharmacology identify the anti-virus and anti-inflammatory activities of Shuanghuanglian oral liquid used in Chinese medicine for respiratory tract infection? *Eur J Integr Med*, 2020, 37: 101139
- [26] Ni L, Wen Z, Hu X, et al. Effects of Shuanghuanglian oral liquids on patients with COVID-19: a randomized, open-label, parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Front Med*, 2021, 15(5): 704-717
- [27] Tian J, Yan S, Wang H, et al. Hanshiyi Formula, a medicine for Sars-CoV2 infection in China, reduced the proportion of mild and moderate COVID-19 patients turning to severe status: A cohort study. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105127
- [28] Han L, Wei XX, Zheng YJ, et al. Potential mechanism prediction of Cold-Damp Plague Formula against COVID-19 via network pharmacology analysis and molecular docking. *Chin Med*, 2020, 15(1): 78
- [29] Li X, Qiu Q, Li M, et al. Chemical composition and pharmacological mechanism of ephedra-glycyrrhiza drug pair against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Aging*, 2021, 13(4): 4811-4830
- [30] Yu R, Chen L, Lan R, et al. Computational screening of antagonists against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(2): 106012
- [31] Gao K, Song YP, Song A. Exploring active ingredients and function mechanisms of Ephedra-bitter almond for prevention and treatment of Corona virus disease 2019 (COVID-19) based on network pharmacology. *BioData Min*, 2020, 13(1): 19
- [32] Li L, Wu Y, Wang J, et al. Potential treatment of COVID-19 with traditional chinese medicine: What herbs can help win the battle with SARS-CoV-2? *Engineering (Beijing)*, 2021
- [33] Su H, Yao S, Zhao W, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1167-1177
- [34] Michaelis M, Geiler J, Nacz P, et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. *Med Microbiol Immunol*, 2010, 199(4): 291-297
- [35] Hoever G, Baltina L, Michaelis M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus. *J Med Chem*, 2005, 48(4): 1256-1259
- [36] Zhang Z, Wu W, Hou J, et al. Active constituents and mechanisms of Respiratory Detox Shot, a traditional Chinese medicine prescription, for COVID-19 control and prevention: Network-molecular docking-LC-MSE analysis. *J Integr Med*, 2020, 18(3): 229-241
- [37] Lv Y, Wang S, Liang P, et al. Screening and evaluation of anti-SARS-CoV-2 components from Ephedra sinica by ACE2/CMC-HPLC-IT-TOF-MS approach. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(11): 2995-3004
- [38] Zheng S, Baak JP, Li S, et al. Network pharmacology analysis of the therapeutic mechanisms of the traditional Chinese herbal formula Lian Hua Qing Wen in Corona virus disease 2019 (COVID-19), gives fundamental support to the clinical use of LHQW. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153336
- [39] Saghaadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, im-

- munoglobulins, and corticosteroids. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106560
- [40] Sun Y, Jiang M, Park PH, et al. Transcriptional suppression of androgen receptor by 18 β -glycyrrhetic acid in LNCaP human prostate cancer cells. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(4): 433-448
- [41] An X, Zhang YH, Duan L, et al. The direct evidence and mechanism of traditional Chinese medicine treatment of COVID-19. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111267
- [42] Turnquist C, Ryan BM, Horikawa I, et al. Cytokine storms in cancer and COVID-19. *Cancer Cell*, 2020, 38(5): 598-601
- [43] Li Y, Chu F, Li P, et al. Potential effect of Maxing Shigan decoction against coronavirus disease 2019 (COVID-19) revealed by network pharmacology and experimental verification. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113854
- [44] Zheng YH, Zhang YB and He YH. Study on multi-parameter inversion of reservoir water quality based on GF-1 WFV image and neural network model. *Pearl River*, 2020, 41(7): 57-62
- [45] Ma Q, Pan W, Li R, et al. Liu Shen capsule shows antiviral and anti-inflammatory abilities against novel coronavirus SARS-CoV-2 via suppression of NF- κ B signaling pathway. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104850
- [46] Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(21): 11727-11734
- [47] Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6): 992-1000.e3
- [48] Cao P, Wu S, Wu T, et al. The important role of polysaccharides from a traditional Chinese medicine-Lung Cleansing and Detoxifying Decoction against the COVID-19 pandemic. *Carbohydr Polym*, 2020, 240: 116346
- [49] Ren X, Shao XX, Li XX, et al. Identifying potential treatments of COVID-19 from Traditional Chinese Medicine (TCM) by using a data-driven approach. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112932