

DOI:10.13350/j.cjpb.230325

• 综述 •

抗新型冠状病毒肺炎中药的研究进展

麻冰洁, 武娴, 张晒, 饶丹, 郑全芳*, 陈培荣*

(信阳农林学院动物科技学院, 河南信阳 464000)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19)在世界范围内大流行以来,已成为全球公共卫生重大事件。目前 COVID-19 的应对方案主要包括疫苗、抗体、化学药物及中药。其中,中药在抗 COVID-19 过程中发挥了积极作用。单味中药如金银花、甘草、穿心莲、黄芩、虎杖、大黄、连翘、黄芪,中药单体如槲皮素、甘草酸、木犀草素、山奈酚、黄芩素等有潜在的抗 COVID-19 作用。另外,中药方剂如莲花清瘟颗粒(胶囊)(LHQW)、金花清感颗粒(JHQG)、清肺排毒汤(QFPD)、宣肺败毒颗粒(XFBD)等国家诊疗方案推荐的中药配方对于 COVID-19 的防治具有较好的疗效。本文总结了目前抗 COVID-19 中药的研究进展,探讨其抗病毒分子机制,旨在为中药治疗 COVID-19 提供理论依据和新思路,加速中药在 COVID-19 救治过程中的积极应用。

【关键词】 中药; COVID-19; 分子机制; 综述

【中图分类号】 R563.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)03-0369-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Mar;18(3):369-372, inside back cover, back cover.]

Research progress of traditional chinese medicine against COVID-19

MA Bing-jie, WU Xian, ZHANG Shai, RAO Dan, ZHENG Quan-fang, CHEN Pei-rong (*Xinyang College of Agriculture and Forestry, College of Animal Science and Technology, Xinyang, Henan 464000, China*)

【Abstract】 The transmission and pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) poses serious threat to public health safety and global economy. Current countermeasures against COVID-19 include vaccines, antibodies, chemical drugs and traditional Chinese medicine (TCM). Among them, TCM plays a key role in the anti-COVID-19 process. Single Chinese herbal medicines such as honeysuckle, licorice, andrographis paniculata, scutellaria baicalensis, polygonum cuspidatum, rhubarb, forsythia suspensa, astragalus membranaceus and Chinese herbal monomer such as quercetin, glycyrrhizic acid, luteolin, kaempferol and baicalein etc show potential anti-SARS-CoV-2 effects. In addition, TCM prescriptions such as Lianhua Qingwen Granules (Capsules) (LHQW), Jinhua Qinggan Granules (JHQG), Qingfei Paidu Decoction (QFPD), Xuanfei Baidu Granules (XFBD) and other TCM prescriptions recommended by Chinese national diagnosis and treatment program exhibit potent effects on the prevention and treatment of COVID-19. This review summarized the progress and potential molecular mechanisms of anti-SARS-CoV-2 TCM, aiming to provide theoretical basis, prospects and accelerate the active application of TCM for the treatment of COVID-19.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; COVID-19; molecular mechanism; review

* COVID-19 是由新型冠状病毒(severe acute respiratory disease coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的高度传染性呼吸道疾病,不同感染者的临床症状表现存在差异,可分为无症状感染者、轻症患者、中度和重症患者。SARS-CoV-2 利用其表面的刺突蛋白(Spike, S)上的受体结合域(Receptor binding domain, RBD)识别宿主细胞上的血管紧张素转换酶 2(Angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体,进入宿主并复制。病毒入侵细胞诱导损伤反应、焦亡、免疫细胞浸润、促炎细胞因子的表达和适应性免疫系统的激活,其中细胞因子风暴是导致重症的重要原因。病毒复制周期中的酶和蛋白质是抗冠状病毒药物的主要潜在靶点,目前抗冠状病毒药物的研究热点主要集中在 S 蛋白、RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)、以及主蛋白酶(3CLpro)和木瓜蛋白酶样蛋白酶(PLpro)等。

目前多款中药单体或方剂可有效抑制 SARS-CoV-2 感染、减轻 COVID-19 患者的临床症状,控制疾病进展进程,但其作

用机制尚不明确。因此,本综述系统地分析并阐述了中药抗 COVID-19 的研究进展,同时阐述了高频使用的中药抗病毒分子机制,以期为临床上中药抗 COVID-19 的应用提供理论参考。

1 中药在抗病毒中的应用及发展

中药几千年来在治疗人类疾病过程中发挥着不可替代的作用。公元前 200 年的《黄帝内经》中首次描述了抗感染性疾病的中药方剂^[1];中医经典著作《伤寒论》中的五苓散,可通利三焦水道,增强身体机能,在古代经常被用于治疗瘟疫;麻杏石甘汤作为清热宣肺平喘药的代表,用于治疗高热和呼吸困难,是重要的抗疫疫组方。目前这些方剂在我国仍然被广泛使用。

* **【通讯作者】** 郑全芳, E-mail: qfzheng168@xyafu.edu.cn
陈培荣, E-mail: xycpr@126.com

【作者简介】 麻冰洁(1997-),女,河南南阳人,硕士,助教,主要从事兽医学相关研究。E-mail: mabingjie2019@163.com

屠呦呦因从蒿属植物中成功提取出抗疟疾药物青蒿素,在2015年获得诺贝尔奖^[2];研究人员从紫杉树提取的紫杉醇成为典型的抗癌药^[3];从八角中提炼的莽草酸可抗流感病毒,大大降低了治疗成本。

2003年中药在预防 SARS 冠状病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 传播和降低死亡率方面的应用也显示出巨大的潜力。在 COVID-19 大流行期间,特别是在缺乏有效药物和疫苗的情况下,中医药被广泛使用。目前部分中药对 COVID-19 有显著的疗效,且 COVID-19 诊疗方案从第 3 版起将中药配方列入其中,中药配方在治疗 COVID-19 中发挥了重要作用。

中药的核心思想为辨证施治,整体观念,即根据不同的综合征为每个患者配伍特定的药物来提供更有效和个性化的治疗。鉴于其低毒性和有益疗效,从中药筛选针对 SARS-CoV-2 有效成分可能是一种治疗 COVID-19 的潜在策略,具有重要科学价值和应用价值。目前已发现数十种中草药和数百种天然中药成分具有广谱抗病毒活性,可对抗单纯疱疹病毒、流感病毒、人免疫缺陷病毒、乙型和丙型肝炎病毒、SARS-CoV 和 MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus) 等病毒^[4]。

由于中药具有多成分、多靶点、多通路的特点,因此传统药理学方法难以阐明中医治疗疾病的复杂机制。基于分子模拟的预测表明,槲皮素^[5]、穿心莲内酯^[6]、甘草酸^[7]、黄芩苷^[7-8]、广藿香醇^[9]、木犀草素^[10]等中药组方成分针对蛋白的结合位点有 3CLpro、ACE2、S 蛋白、RdRp 和 PLpro。这些成分能够通过以下方式抑制病毒感染:与 SARS-CoV-2 关键蛋白结合,抑制病毒进入细胞,抑制病毒活化诱导细胞通路,并抑制病毒在体内复制、增殖。随着网络药理学的兴起和现代医学发展,中药的活性成分、作用靶点将被有效预测并进一步揭示其作用机制,进而推进中医药现代化的进程。在未来,中药与西药相结合也将成为治疗 COVID-19 的一个趋势。

2 抗 COVID-19 的单味中药及其有效成分

2.1 金银花 金银花是指忍冬的干燥花蕾或最初的花朵,主要生长在东亚。在传统中医中,金银花具有清热解毒的功效,被广泛用于治疗各种临床疾病,包括发烧、喉咙痛、流感感染、咳嗽和关节炎。有研究显示,金银花对多种病毒均有抑制作用,包括流感病毒、呼吸道合胞病毒、H9 亚型禽流感病毒、肠病毒 EV71 及疱疹病毒^[11]。金银花可有效缓解 COVID-19 的临床症状并抑制 SARS-CoV-2 复制,张又莉等^[12]在探讨金银花口服液对 COVID-19 临床效果的实验中发现,在常规治疗基础上加用金银花口服液,可显著改善 COVID-19 患者症状,减轻肺部病变。金银花中的主要黄酮类化合物木犀草素与 SARS-CoV-2 冠状病毒的主要蛋白酶具有高亲和力,对 SARS-CoV-2 有潜在抑制作用^[13],可通过缓解 COVID-19 患者的发热并改善呼吸,对 COVID-19 产生实质性的疗效^[14-16]。

2.2 甘草 甘草是传统医学中的药用植物,具有行气健脾、清热解毒、解痉和驱风效果。研究表明,中国超过 85% 的 COVID-19 患者使用中药,最常用的草药是甘草,它在体外抑制不同包膜病毒的复制,包括冠状病毒。其中,甘草酸是甘草的主要生物活性成分,被证实与 ACE2 直接相互作用,因此甘草

酸可能是一种潜在的 COVID-19 抑制剂^[17]。甘草酸在体外连接并改变 ACE2 受体的构象,对 SARS-CoV-2 进入宿主细胞至关重要。研究发现,甘草酸可以显著阻断 SARS-CoV-2 的 S 蛋白和人体内靶蛋白 ACE2 结合,是抗 SARS-CoV-2 活性的有效中药单体^[18]。甘草和半夏联合使用可治疗中度 COVID-19 患者,IL-6/STAT3(信号转导和转录激活因子 3)是其关键的信号通路,半夏的两种活性成分(松柏素和(3S,6S)-3-(苄基)-6-(4-羟苄基)哌嗪-2,5-醌)和甘草的两种活性成分(甘草查尔酮 A 和甘草果昔)对 STAT3 有很强的结合力,表明甘草和半夏配伍可以通过更大程度协同影响 STAT3,减弱 IL-6 及细胞因子风暴的产生,从而对中度 COVID-19 产生积极影响^[19]。

2.3 穿心莲 穿心莲内酯是从穿心莲的全草或叶中提取的二萜内酯类化合物,是穿心莲的主要有效成分之一,其功效主要是清热解毒、抗菌消炎、止咳止痢。穿心莲内酯及其衍生物对多种病毒有抑制作用,可抑制病毒复制,阻止病毒入侵细胞。穿心莲内酯对 SARS-CoV 有一定的抑制作用,再结合穿心莲内酯的抗病毒作用机制,提示其可能在治疗 COVID-19 中具有潜在的抗病毒作用^[20]。张愿等^[21]在穿心莲治疗机制研究中发现,穿心莲中的汉黄芩素、黄芩素、木蝴蝶素 a 和穿心莲内酯是对 COVID-19 起效的主要活性成分,这些成分通过多靶点、多通路发挥抗病毒作用。

2.4 黄芩 黄芩在中医上广泛用于清热、泻火、解毒和止血。据报道,黄芩具有抗肿瘤、抗病毒、抗微生物和抗炎活性^[22]。Liu 等^[23]研究了黄芩及其成分的抗 SARS-CoV-2 活性,发现黄芩的乙醇提取物和黄芩素在体外具有抑制 SARS-CoV-2 的 3CLpro 活性。黄芩素的抗病毒对象包括 RNA 病毒、HIV 病毒、呼吸道合胞病毒、登革热病毒、流感病毒以及 DNA 病毒。计算机分子对接技术发现黄芩素与 SARS-CoV-2 的 3CLpro 的结合能力与小分子化学药物洛匹那韦和瑞德西韦相同,且黄芩素与 ACE2 的结合能力更强。黄芩具有比利巴韦林更强的抗病毒作用和更高的临床疗效,可用于治疗手足口病^[24]。综上,黄芩被认为是治疗 COVID-19 的潜在中药之一。

2.5 虎杖 虎杖作为一种广泛使用的中药已有数百年的历史,其根作为药用部位具有清热燥湿、利胆退黄、化痰止痛、化痰止咳的作用^[25]。在对抗 SARS-CoV-2 的研究中,发现了一些针对 COVID-19 的对症草药,虎杖就是其中一种,其活性成分虎杖苷对冠状病毒的抑制作用最强,因此被推荐作为 COVID-19 的治疗药物。Xu 等^[26]发现黄酮类成分虎杖苷对人类恶性胚胎横纹肌瘤细胞具有抗病毒活性。虎杖苷是 SARS-CoV-2、3CLPro 和 PLPro 等病毒半胱氨酸蛋白酶的特异性和选择性抑制剂,因此虎杖成为治疗冠状病毒感染的潜在广谱抑制剂。

此外,虎杖中的大黄素和其他蒽醌类化合物已被证实具有抗病毒作用,大黄素具有抑制单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、伪狂犬病病毒、副流感病毒、牛痘病毒等病毒的活性^[27]。大黄素对 SARS-CoV 有抑制作用,可以显著阻断 S 蛋白与 ACE2 的相互作用,并能抑制 S 蛋白逆转录病毒引起的感染,并且呈现剂量依赖性。在现代药理学中,大黄和虎杖由于其含量丰富的大黄素而具有显著的抗病毒作用。

2.6 柴胡 柴胡的有效成分槲皮素能显著影响病毒 S 蛋白与

ACE2的结合受体。值得注意的是,槲皮素还可以与S蛋白的RBD结构域结合,表明槲皮素不仅具有受体阻滞剂的效果,还有中和病毒SARS-CoV-2的作用^[28]。此外,中药中的活性成分槲皮素、汉黄芩素和虎杖苷被预测能直接结合到SARS-CoV-2的3CLPro上从而影响病毒复制。作为推荐药物,槲皮素和表没食子儿茶素没食子酸酯和其他12种中药单体对IL-6、ACE2和SARS-CoV-2表现出相似的亲和力,因此在COVID-19的治疗中发挥了至关重要的作用^[29]。

2.7 其他 中药黄芪具有多种药理作用,如抗病毒活性、调节机体免疫功能等。临床上广泛使用,疗效显著。黄芪可降低炎症递质水平,诱导干扰素抵抗病毒,起到广谱抗病毒的作用^[30]。黄芪多糖(APS)作为黄芪的主要成分之一,已被证明是一种免疫调节剂^[31],可调节呼吸系统和消化系统的粘膜分泌。

苦参(苦参酮)属于戊基类黄酮,从亚洲灌木槐的根中分离的,在传统亚洲医学中用作镇痛剂。最近发现,苦参酮可诱导自噬抑制冠状病毒感染,还能抑制病毒诱导的细胞病变效应,以及细胞内外病毒RNA和病毒蛋白的表达。苦参酮可用于治疗冠状病毒初期感染^[32]。

连翘的代表性成分连翘苷具有抗炎、抗氧化作用和抗病毒活性。目前,Ma等^[33]阐明了连翘苷可以阻断病毒复制从而抑制SARS-CoV-2感染,并通过抑制NF- κ B信号通路下调促炎细胞因子,从而显著抑制SARS-CoV-2引起的炎症反应。然而,SARS-CoV-2诱导的抗病毒和抗炎作用以及连翘苷治疗COVID-19的潜在机制仍需进一步研究。

麻黄具有抗病毒、抗炎、抗菌、抗氧化、利尿等作用^[34]。在中医药防治COVID-19的经验中,发现麻黄和甘草被广泛使用^[35-37]。麻黄和甘草的活性化合物与SARS-CoV-2相关靶点(3CLpro、S蛋白和ACE2)结合良好,有研究发现麻黄和甘草的潜在药理机制是通过多个靶点和途径治疗COVID-19^[36]。

3 抗 COVID-19 的几种有效组方

3.1 莲花清瘟胶囊(LHQW) LHQW是一种经典的中药制剂,具有清热解毒、抗菌消炎、镇痛的作用。LHQW由13种草药组成,用于治疗病毒性流感,并在2003年治疗非典中发挥了重要作用^[38]。其方剂成分之一麻杏石甘汤治疗鼠疫已有一千多年的历史,并表现出抗病毒和肺保护作用^[39-40]。在莲花清瘟处方药物组成中,连翘、金银花、绵马贯众、板蓝根等许多药材对流感病毒有抑制作用,用量亦最大^[41]。有临床证据表明,LHQW在COVID-19治疗中发挥了重要作用,可明显缓解COVID-19患者咳嗽、发热、乏力等症状,降低重症病例比例,缩短发热时间,对抑制病毒复制有一定作用^[42-43]。LHQW的体外研究显示它能显著抑制SARS-CoV-2在Vero E6细胞中的复制,增加抗炎活性,并导致体外病毒粒子形态异常^[44]。

LHQW中存在抗病毒的中药及中药单体。牛明等^[45]研究表明LHQW中的成分金银花、连翘等可以阻断SARS-CoV-2与细胞表面ACE2的结合。大黄可以有效拮抗 β 冠状病毒表面的S蛋白与ACE2的结合,并抑制SARS-CoV的复制^[46]。对于LHQW的有效成分,豆甾醇、柚皮苷元、18 β 甘草次酸和槲皮素可以与ACE2结合,并抑制SARS-CoV的结合^[47]。在一个随机临床试验中,与常规治疗组相比,LHQW治疗组的恢复率更高,患者症状恢复的时间更短^[48]。更重要的是,LHQW对改善胸部CT表现有一定作用。鉴于其有益疗效和安全性,

LHQW可考虑用于治疗COVID-19。在1例中医药防治COVID-19的临床研究中,对284例COVID-19患者进行随机临床试验,给其中142名患者使用LHQW连续治疗14次(4粒,一日3次),效果显著,治疗组的恢复率(91.5%,82.4%)、改善率(83.8%,64.1%)和临床治愈率(78.9%,66.2%)均高于对照组,无严重不良反应^[49]。表明LHQW可以对抗冠状病毒,是潜在的抗COVID-19药物。

3.2 清肺排毒汤(QFPD) QFPD是一种由21种成分组成的方剂,包括草药和矿物药,适用于早期、轻度和重度感染患者,已作为主要推荐方剂纳入第六版指南^[50-51]。QFPD在中国被推荐用于COVID-19治疗,可以靶向3CLpro抑制与ACE2结合,具有抑制SARS-CoV-2侵袭和复制的潜在作用^[52]。其中,藿香、柴胡、猪苓、紫菀、23-乙酰泽泻醇B可直接靶向SARS-CoV-2的3CLpro,阻止病毒增殖。Zhang等^[52]通过网络药理学和分子对接技术发现QFPD中药材部分核心化合物对SARS-CoV-2的3CLpro和ACE2蛋白具有一定的亲和力。网络药理学研究结果表明QFPD包括948种不同的化学成分,对790个潜在的靶蛋白产生作用。这些靶点之间的相互作用可以形成一个分子网络,这可能会影响病毒入侵、病毒复制和继发性炎症因子,从而导致多个器官损伤^[53]。

通过中医理论分析结合初步临床观察,QFPD可以起到快速抗病毒作用,缩短患者就诊时间^[54]。具体而言,使用该药物的确诊病例症状和计算机断层扫描(CT)表现有明显改善,其余病例稳定无恶化^[55-56]。Huang等^[57]总结了几种潜在的靶向蛋白质的中药,如COVID-19的S蛋白、ACE2、3CLpro、PLpro和RdRp。为了选择对SARS-CoV-2具有高潜在功效的天然化合物,通过分子对接预测了6种化合物与COVID-19相关靶标之间的结合亲和力,这些化合物包括:槲皮素、穿心莲内酯、甘草酸、黄芩苷、广藿香醇、木犀草素。目前,多种中药成分的功效在临床上是未知的,故应该对大量人群进行严格的临床试验,以确定中药的潜在治疗功效。

3.3 金花清感颗粒(JHQG) JHQG由麻杏石甘汤和银翘散发展而来,包括金银花、麻黄、石膏、炒苦杏仁、黄芩、连翘、贝母、知母、牛蒡、青蒿、薄荷、甘草。JHQG可缓解发热,喉咙痛,鼻塞,口渴,咳嗽。Liu等^[58]在JHQG对COVID-19病例治疗的研究中报道,JHQG治疗组在7d后病毒清除率显著升高,肺炎恢复时间明显更短。JHQG的核心活性成分(包括绿原酸、连翘酯苷和麻黄碱)对病毒的3CLpro、S蛋白和ACE2具有较强的亲和力,因此能够抑制病毒复制并与靶细胞结合,减少宿主炎症,激活抗病毒免疫。JHQG的活性成分山奈酚、槲皮素、木犀草素、黄芩素和甘草查尔酮B等具有靶向ACE2的潜力,并可能调节PTGS2、TNF- α 、NF- κ B、IL-6和CASP3及相关通路,从而影响病毒复制^[59]。利用网络药理学和高通量分子对接技术,发现JHQG可以结合SARS-CoV-2特定的靶蛋白并抑制其活性,故推测治疗MERS、SARS、COVID-19的潜在作用机制可能与调节ACE2共表达的基因及免疫相关信号通路有关^[60]。

3.4 宣肺败毒颗粒(XFBD) XFBD是一种新的中药配方,专门用于COVID-19治疗。XFBD含有不同的中药成分,已被证明对冠状病毒有效。通过计算机辅助药物设计,在XFBD中筛选出6种具有抗炎或抗病毒作用的中药(麻黄、苍术、广藿香、

青蒿、虎杖、甘草)的29种化合物。其中,Cirsiliol-3(提取自黄花蒿)、Pachypodol-4(提取自广藿香)、甘草次酸、甘草次酸、3,3'-二甲基槲皮素 1-3、Pinocembrin2、Pinocembrin3、Pinocembrin5(提取自广藿香)可用作治疗 COVID-19 的候选化合物^[61]。在一份临床病例报告中,280名 COVID-19 患者接受了 XFBF 治疗,所有病例均痊愈,避免了从重症向危重病例的转变。XFBF 对 COVID-19(奥密克戎毒株感染)具有良好的临床疗效,可以缩短核酸转阴时间^[62]。表明 XFBF 通过中药配伍发挥整体调控作用,从而达到抗病毒作用。

4 小结

中药在 COVID-19 患者的临床治疗过程中发挥了关键作用。中药从多维度发挥作用对抗 COVID-19,一方面增强机体的抗病能力,提高免疫力;另一方面通过特异性的作用与 SARS-CoV-2 的靶标部位结合,发挥抗病毒作用。虽然多种中药表现出抗 SARS-CoV-2 能力,但通过综合机制对抗 COVID-19 有待进一步探索。到目前为止,基于结构的药物设计方向主要是抑制病毒进入、组装、复制,主要针对 SARS-CoV-2 的一些结构和非结构蛋白。因此,在中药的筛选中也主要基于靶向蛋白的中药及单体。研究发现中药抗 SARS-CoV-2 的潜在机制有:靶向作用于 S 蛋白从而阻断病毒与宿主受体的结合^[63-65];阻断 S 蛋白与 ACE2 的结合,防止 SARS-CoV-2 的进入和复制^[66-67];除了 S 蛋白,还有两种关键的蛋白酶,3CLpro 和 PLpro。可通过抑制 3CLpro 的活性阻止病毒的复制^[68];阻断病毒 PLpro 介导的多聚蛋白裂解、恢复 ISG15(一种抗病毒的泛素样修饰物),这两种蛋白酶的抑制剂成为研究热门^[69-71]。最后,竞争性抑制 RdRp 活性,抑制病毒复制和转录^[72-73]。基于以上中药抗病毒分子机制,在符合中药配伍原则的大前提下,选择针对 SARS-CoV-2 不同靶标的中药单体来组成中药方剂可能会是理想的路线。

中药的天然活性成分可能具有直接的抗病毒活性,但用于治疗 COVID-19 的中药主要是基于中医理论的整体疗法。中药毒副作用小,多成分、多靶点调节机体整体平衡,发挥抗炎、免疫抑制和免疫双向调节功能间接治疗 COVID-19^[74]。因此,从更广泛的角度来看,中药比西药在抗流行病感染引起免疫失调的情况下具有更明显的优势。

中药在全球 COVID-19 疫情中虽疗效确切,但仍存在不足之处。COVID-19 的致病机制复杂导致中药治疗难度加大,需要根据每个患者的体质和病情随时调整处方,辩证施治^[75];中药作用靶点较多,治疗 COVID-19 作用机制尚不完全清楚,但目前基于网络药理学技术,中药活性成分及作用靶点正被逐步挖掘。

本综述总结了目前可用于预防和治疗 COVID-19 中药的应用情况、中药的抗病毒活性成分以及抗病毒分子机制的研究进展,着重强调了临床使用较多的中药,包括单味中药、有益的化学成分及组方,并对未来中药抗 COVID-19 的前景进行了展望。随着中药防治 COVID-19 研究的深入开展以及中药与其他尖端治疗手段的结合日益密切,科学、高效的 COVID-19 治疗方法将会用于临床。

【参考文献】

[1] Cavalieri S, Rotoli M. Huangdi Neijing: a classic book of

traditional Chinese medicine [J]. *Recenti Pro Med*, 1997, 88 (11):541-546.

[2] Tu YY. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10):1217-1220.

[3] Feng SL, Tian Y, Huo S, et al. Nobiletin potentiates paclitaxel anticancer efficacy in A549/T xenograft model: Pharmacokinetic and pharmacological study [J]. *Phytomedicine*, 2020 (67): 153141.

[4] Xian Y, Zhang J, Bian Z, et al. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective [J]. *Acta pharm Sin B*, 2020, 10(7):1163-1174.

[5] Nguyen TT, Woo HJ, Kang HK, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris* [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(5):831-838.

[6] Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, et al. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(9):3092-3098.

[7] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374):2045-2046.

[8] Su HX, Yao S, Zhao WF, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9):1167-1677.

[9] Yu Y, Zhang Y, Wang S, et al. Inhibition effects of patchouli alcohol against influenza A virus through targeting cellular PI3K/Akt and ERK/MAPK signaling pathways [J]. *Virology*, 2019, 16(1):163.

[10] Ryu YB, Jeong HJ, Kim JH, et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(22):7940-7947.

[11] Lee DYW, Li QY, Liu J, et al. Traditional Chinese herbal medicine at the forefront battle against COVID-19: Clinical experience and scientific basis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153337.

[12] 张又莉,雷亮,徐勇,等. 金银花口服液治疗新型冠状病毒肺炎 80 例临床疗效分析 [J]. *中国药业*, 2020, 29(9):23-26.

[13] Yu R, Chen L, Lan R, et al. Computational screening of antagonists against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56 (2):106012.

[14] Yang Y, Islam MS, Wang J, et al. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10):1708-1717.

[15] Gao LQ, Xu J, Chen SD. In Silico screening of potential Chinese herbal medicine against COVID-19 by targeting SARS-CoV-2 3CLpro and angiotensin converting enzyme II using molecular docking [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(7):527-532.

[16] Ye M, Luo G, Ye D, et al. Network pharmacology, molecular docking integrated surface plasmon resonance technology reveals the mechanism of Toujie Quwen Granules against coronavirus disease 2019 pneumonia [J]. *Phytomedicine*, 2021(85):153401.

[17] 周珊珊,李伟男,艾中柱,等. 基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制 [J]. *中草药*, 2020, 51(7):1804-1813.

- [18] Yu S, Zhu Y, Xu J, et al. Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2 [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153364.
- [19] Luo W, Ding R, Guo X, et al. Clinical data mining reveals Gancao-Banxia as a potential herbal pair against moderate COVID-19 by dual binding to IL-6/STAT3 [J]. *Comput Biol Med*, 2022(145): 105457.
- [20] 吕巧莉, 涂国刚, 王嘉琦, 等. 穿心莲内酯的研究进展及临床应用 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2013, 53(1): 83-86.
- [21] 张愿, 谢红艳, 田苑, 等. 基于网络药理学探讨穿心莲治疗新型冠状病毒肺炎机制研究 [J]. *四川中医*, 2021, 39(9): 56-61.
- [22] Wang ZL, Wang S, Kuang Y, et al. A comprehensive review on phytochemistry, pharmacology, and flavonoid biosynthesis of *Scutellaria baicalensis* [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 465-484.
- [23] Liu H, Ye F, Sun Q, et al. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease invitro [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2021, 36(1): 497-503.
- [24] Lin H, Zhou J, Lin K, et al. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the treatment of Hand, Foot, and Mouth Disease associated with encephalitis in patients infected with EV71: A multicenter, retrospective analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016 (2016): 5697571.
- [25] 梁明辉. 中药虎杖的研究进展 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17(10): 47-54.
- [26] Xu H, Li J, Song S, et al. Effective inhibition of coronavirus replication by *Polygonum cuspidatum* [J]. *Front Biosci*, 2021, 26(10): 789-798.
- [27] Sydiskis RJ, Owen DG, Lohr JL, et al. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(12): 2463-2466.
- [28] Pan B, Fang S, Zhang J, et al. Chinese herbal compounds against SARS-CoV-2: Puerarin and quercetin impair the binding of viral S-protein to ACE2 receptor [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020(18): 3518-3527.
- [29] 宗阳, 姚卫峰, 居文政. 以白介素 6 为受体挖掘中药单体治疗新型冠状病毒肺炎引发的细胞因子风暴的干预作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(11): 1182-1188.
- [30] 王桂芬. 中药黄芪的药理作用及临床应用效果观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(16): 3115-3116.
- [31] 邓晓霞, 李清宋, 陈中, 等. 黄芪抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(02): 307-312.
- [32] Min JS, Kim DE, Jin YH, et al. Kurarinone inhibits HCoV-OC43 infection by impairing the virus-induced autophagic flux in MRC-5 human lung cells [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2230.
- [33] Ma Q, Li R, Pan W, et al. Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020(78): 153296.
- [34] Zhang BM, Wang ZB, Xin P, et al. Phytochemistry and pharmacology of genus *Ephedra* [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(11): 811-828.
- [35] 周政, 朱春胜, 张冰. 基于数据挖掘的中医药治疗新型冠状病毒肺炎用药规律研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1248-1252.
- [36] Li X, Qiu Q, Li M, et al. Chemical composition and pharmacological mechanism of ephedra-glycyrrhiza drug pair against coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Aging (Albany NY)*, 13(4): 4811-4830.
- [37] 赵杰. 麻黄类药物对组成规律的基础研究—麻黄—甘草药对(I) [D]. 广州: 南方医科大学. 2012.
- [38] Jia W, Wang C, Wang Y, et al. Qualitative and quantitative analysis of the major constituents in Chinese medical preparation Lianhua-Qingwen capsule by UPLC-DAD-QTOF-MS [J]. *ScientificWorldJournal*, 2015(2015): 731765.
- [39] Hsieh CF, Lo CW, Liu CH, et al. Mechanism by which ma-xing-shi-gan-tang inhibits the entry of influenza virus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1): 57-67.
- [40] Zhong Y, Zhou J, Liang N, et al. Effect of maxing shigan tang on H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury in mice [J]. *Intervirology*, 2016, 59(5-6): 267-274.
- [41] 丁新侃. 连花清瘟药物抗流感病毒的药理分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(28): 32.
- [42] Li H, Yang L, Liu FF, et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19 in China [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1133-1140.
- [43] Zeng M, Li L, Wu Z. Traditional Chinese medicine Lianhua Qingwen treating corona virus disease 2019(COVID-19): Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238828.
- [44] Li RF, Hou YL, Huang JC, et al. Lianhuaqingwen exerts antiviral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. *Pharmacol Res*, 2020(156): 104761.
- [45] 牛明, 王睿林, 王仲霞, 等. 基于临床经验和分子对接技术的抗新型冠状病毒中医组方快速筛选模式及应用 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1213-1218.
- [46] Ho TY, Wu SL, Chen JC, et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction [J]. *Antiviral Res*, 2007, 74(2): 92-101.
- [47] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1723-1730.
- [48] Hu K, Guan WJ, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2021 (85): 153242.
- [49] Hu K, Guan W, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with Coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [Phytomedicine 85 (2021) 153242] [J]. *Phytomedicine*, 2022(94): 153800.
- [50] Chen J, Wang YK, Gao Y, et al. Protection against COVID-19 injury by qingfei paidu decoction via anti-viral, anti-inflammatory activity and metabolic programming [J]. *BiomedPharmacother*, 2020(129): 110281.
- [51] Yang R, Liu H, Bai C, et al. Chemical composition and pharmacological mechanism of Qingfei Paidu Decoction and Ma Xing Shi Gan Decoction against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): In silico and experimental study [J]. *Pharmacol*

Res,2020(157):104820.

- [52] Zhang Y, Gu X, Zhou Y, et al. An integrative analysis of Qingfei Paidu Decoction for its anti-HCoV-229E mechanism in cold and damp environment based on the pharmacokinetics, metabolomics and molecular docking technology [J]. *Phytomedicine*, 2022 (108):154527.
- [53] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(4):829-835.
- [54] 沈爱明, 张伟, 吴卓, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(3):106-108.
- [55] Ren JL, Zhang AH, Wang XJ. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2020(155):104743.
- [56] 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 [J]. *Carbohydr Polym*, 2020(240):116346.
- [57] Huang F, Li Y, Leung EL, et al. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19) [J]. *Pharmacol Res*, 2020(158):104929.
- [58] Liu Z, Li X, Gou C, et al. Effect of Jinhua Qinggan granules on novel coronavirus pneumonia in patients [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(3):467-472.
- [59] 彭文潘, 徐泳, 韩迪, 等. 基于网络药理学和分子对接探究金花清感颗粒治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(12):1992-2002.
- [60] Zhang Y, Yao YF, Yang YF, et al. Investigation of anti-SARS, MERS, and COVID-19 effect of Jinhua Qinggan Granules based on a network pharmacology and molecular docking approach [J]. *Nat Prod Commun*, 2021, 16(5):529-539.
- [61] Wang Z, Zhang J, Zhan J, et al. Screening out anti-inflammatory or anti-viral targets in Xuanfei Baidu Tang through a new technique of reverse finding target [J]. *Bioorg Chem*, 2021 (116):105274.
- [62] 冯利民, 刘晓亚, 张磊. 宣肺败毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(奥密克戎)的临床疗效观察 [J]. *天津中医药*, 2022, 39(5):545-550.
- [63] Song S, Peng H, Wang Q, et al. Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2 [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9):7415-7420.
- [64] Kwon PS, Oh H, Kwon SJ, et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro [J]. *Cell Discov*, 2020, 6 (1):50.
- [65] Jang Y, Shin H, Lee MK, et al. Antiviral activity of lambda-carrageenan against influenza viruses and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [J]. *Sci Rep*. 2021, 11(1):821.
- [66] Ho TY, Wu SL, Chen JC, et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction [J]. *Antiviral Res*, 2007, 74(2):92-101.
- [67] Muhseen ZT, Hameed AR, Al-Hasani HMH, et al. Promising terpenes as SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) attachment inhibitors to the human ACE2 receptor: Integrated computational approach [J]. *J Mol Liq*, 2020(320):114493.
- [68] Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors [J]. *Science*, 2020, 368(6489):409-412.
- [69] Maiti BK. Can Papain-like Protease Inhibitors Halt SARS-CoV-2 Replication? [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(5):1017-1019.
- [70] Steuten K, Kim H, Widen JC, et al. Challenges for Targeting SARS-CoV-2 Proteases as a Therapeutic Strategy for COVID-19 [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(6):1457-1468.
- [71] Swaim CD, Dwivedi V, Perng YC, et al. 6-Thioguanine blocks SARS-CoV-2 replication by inhibition of PLpro [J]. *iScience*, 2021, 24(10):103213.
- [72] Tian L, Qiang T, Liang C, et al. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors: The current landscape and repurposing for the COVID-19 pandemic [J]. *Eur J Med Chem*, 2021(213):113201.
- [73] Ahmad M, Dwivedy A, Mariadasse R, et al. Prediction of Small Molecule Inhibitors Targeting the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA-dependent RNA Polymerase [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(29):18356-18366.
- [74] 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.
- [75] 孙倩, 于小勇. 中医药治疗新型冠状病毒肺炎述评 [J]. *河南中医*, 2020, 40(7):983-986.

【收稿日期】 2022-10-17 【修回日期】 2023-01-03

(上接 368 页)

- [60] Manning AJ, Kuehn MJ. Functional advantages conferred by extracellular prokaryotic membrane vesicles [J]. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2013, 23(1-2):131-141.
- [61] Solanki KS, Varshney R, Qureshi S, et al. Non-infectious outer membrane vesicles derived from *Brucella abortus* S19 Δ per as an alternative acellular vaccine protects mice against virulent challenge [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021(90):107148.
- [62] Acevedo R, Fernandez S, Zavas C, et al. Bacteria I outer membrane vesicles and vaccine applications [J]. *Front Immunol*, 2014, 5(121):2-6.
- [63] Eric D, Ahide L, Neeta J, et al. Characterization of outer membrane vesicles from *Brucella melitensis* and protection induced in mice [J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2012(2):1-13.
- [64] Neeta JG, Araceli CR, Ramesh V, et al. Pluronic P85 enhances the efficacy of outer membrane vesicles as a subunit vaccine against *Brucella melitensis* challenge in mice [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 66(3):436-444.
- [65] 张瑞安. 粗糙型布鲁氏菌菌壳的制备及其免疫学特性研究 [D]. 长春:吉林农业大学, 2013.
- [66] Karevan G, Ahmadi K, Taheri RA, et al. Immunogenicity of glycine nanoparticles containing a chimeric antigen as *Brucella* vaccine candidate [J]. *Clin Exp Vaccine Res*, 2021, 10(1):35-43.

【收稿日期】 2022-10-13 【修回日期】 2022-01-06