

# 防治经空气传播传染病的中医方药现代研究概况

韩克忠<sup>1,2</sup>, 王燕<sup>1</sup>, 伊博文<sup>1\*</sup>, 丛伟红<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 淄博市中医医院, 山东 淄博 255300)

**[摘要]** **目的:**经空气传播传染病(呼吸道传染病)是传染性疾病中死亡率最高的疾病之一。中医药防治呼吸道传染病已有数千年历史。近几年,很多中药及其复方在防治经空气传播传染病、特别是急性传染病方面显示出了独特疗效。研究表明部分中药及复方对非典型性肺炎和 H1N1 流感等经空气传播传染病疗效显著,具有明确的抑制病毒增殖、抑制细菌、抑制炎症级联反应等作用,部分药物还能同时提高人体的免疫力。本文对近期的相关研究进展进行分析,提示多种单味中药及其复方对 SARS 和甲型 H1N1 流感疗效确切,其中部分中药可增强西药的疗效或降低其副作用。此外,研究中应注意密切结合中医治病防病的基本理念以及中药组方规律,以患者为中心。

**[关键词]** 中药; 空气传播; 传染病; 非典型性肺炎; H1N1 亚型禽流感病毒

**[中图分类号]** R285.6; R289; R181.3+2; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)05-0222-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050222

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1446.008.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-07 14:46

## Overview of Pharmacological Studies on Traditional Chinese Medicine in Airborne Diseases Containment

HAN Ke-zhong<sup>1,2</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, YI Bo-wen<sup>1\*</sup>, CONG Wei-hong<sup>1</sup>

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Zibo City Traditional Chinese Medicine Hospital, Zibo 255300, China)

**[Abstract]** **Objective:** Recently, Chinese medicine has been found playing an effective and positive role in prevention and control of airborne diseases, especially acute infectious diseases, such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and H1N1 subtype avian influenza, etc. The efficacies, clinical and pharmacological effects of some traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of such diseases have been explored and many studies have been carried out all over the world. Most of the present results showed that some herbs and complex prescriptions originated from TCM might inhibit virus proliferation, suppress bacteria, restrain inflammatory reaction and improve immunity in the prevention and control of airborne disease. This analysis covered the previous work in this field in order to provide some hints for the future studies and applications, which indicated that many single Chinese herb and formula exert exact therapeutic effects on SARS and H1N1, while some of them increase the effects or reduce side-effects when combined with chemical drugs. Furthermore, the basic idea of TCM on treating and preventing diseases, as well as the regulations on applications and composition of TCM, should be closely connected with relative studies, since patient is the focus of all efforts during practice.

**[Key words]** traditional Chinese medicine; airborne transmission; infectious diseases; severe acute respiratory syndrome; H1N1 subtype avian influenza virus

**[收稿日期]** 20160701(010)

**[基金项目]** 北京市科委“十病十药”研发专项(Z141100002214011)

**[第一作者]** 韩克忠,主管药师,从事中药制剂学研究, Tel:13589569007, E-mail:hanlintong810@163.com

**[通讯作者]** \*伊博文,主管药师,从事中药制剂工艺及其质量标准研究, Tel:13810498986, E-mail:yibowen0229@126.com

传统中医药将传染性疾称为“疫”，与季节和时令相关者称为时疫、瘟疫。在与疫病作斗争的过程中，人们逐步加深了对“疫”的认识，积累了丰富的防治经验。如《黄帝内经》提出了“避其毒气”、“虚邪贼风，避之有时”等观点和具体方法<sup>[1]</sup>；明清时期更是形成了专门的独立学科——温病学，吴又可首创“疠气”学说，提出温疫具有强烈的传染性，“无问老少强弱，触之者即病”，并创立了达原饮等在内的多首方剂，丰富了温病学的病因病机及治疗。随着人类对传染病的认识从宏观走向微观，有关药物作用机制的研究取得了更多进展。近年来，在应对禽流感、流行性感胃和非典型性肺炎(SARS)等急性传染病的防控方面，中医药用疗效证实了中医药的疗效和优势。

一项针对经空气传播传染病治疗和预防的系统综述显示，在临床治疗中，中草药发挥了显著疗效，可调节免疫系统活性、保护呼吸道黏膜并减轻病原体感染；很多中草药具有显著的抗病毒作用，或可作为抗菌药物的替代品，中草药对呼吸道传染病的防治显示了显著疗效<sup>[2]</sup>。越来越多的学者开始探索中医药防治经空气传播传染病的组方规律、作用机制和临床疗效。本文就中医药防治 SARS 和甲型 H1N1 流感(原称人感染猪流感)等新进展进行概述，为未来中医药防治经空气传播传染病提供参考。

## 1 中医药防治 SARS 的研究

2002 年 12 月—2003 年 7 月，全球确诊病例 8 098 例，死亡 774 例；2003—2004 年 4 例，散发性，非人间传播；2004—2005 年，实验室传播 9 例，人间传播<sup>[3-4]</sup>。期间，以中草药与西药联合应用防治 SARS 并作为临床基础用药取得了显著疗效，引发诸多学者对中医药防治 SARS 的临床疗效及药理学机制进行探索。

**1.1 治疗 SARS 的常用方药** 虽然古典医籍中并未明确提出传染病的概念，但认为疫病具有强烈的传染病，触之者即病。中医有许多传统中药复方，如卫分证的银翘散、麻杏石甘汤，气分证的白虎汤、清瘟败毒饮，营分证的清营汤，热入心包重证的紫雪丹、至宝丹、安宫牛黄丸等，以及恢复期气阴两虚的沙参麦冬汤、生脉饮等方剂。尽管温病的防治多遵循叶天士所创立的“卫气营血”辨证，但在具体治疗过程中可随个体、地域、气候环境不同而灵活辨证。在 SARS 和禽流感等流行性疾病的防治过程中，中医药发挥了重要作用，明代著名中医学大家吴又可创立的达原饮，在抗击 SARS 的过程中发挥了积极的防治作用；板蓝根、大青叶、金银花、黄芩、柴胡等清

热解毒药在经空气传播传染病的预防过程中也发挥了重要作用。

**1.2 中药防治 SARS 的研究** 4 个重度 SARS 患者接受常规西药治疗联合不同的补充替代药物 A、B 和 C(安慰剂)。在疾病初始 1 例病例予以安慰剂治疗，其他 3 例患者予以药物 A 或者 B 治疗，结果显示中草药对 SARS 具有显著疗效；但临床疗效仍需要更广泛人群进行验证<sup>[5]</sup>。Poon 等<sup>[6]</sup>研究发现来源于 2 种方剂(桑菊饮和玉屏风散)的有效中药成分具有显著的免疫调节作用并能有效治疗发热性疾病。37 例健康受试者予以口服中医药治疗 14 d，治疗组和对照组在入组初期，15 d 和 29 d 抽取外周血用于血液学、生物学和免疫学检测，检测项目包括了外周血淋巴细胞分型，血浆辅助型 T 淋巴细胞 I 型，2 型细胞因子和受体的检测。其中 2 名受试者因头痛和眩晕退出临床试验。桑菊饮和玉屏风散治疗组患者 T 淋巴细胞 CD4/CD8 比例在第 13 天有显著的增加并且第 29 天时呈现下降趋势，而对照组 CD4/CD8 比例无任何变化。研究提示短暂的 CD4/CD8 比例的升高似乎与中医药的作用相关。另一项研究对 22 名 SARS 患者根据年龄、性别、职业进行配对，并随机使用柴胡滴丸和藿香正气滴丸，在治疗 13 d 后观察临床指数的变化，包括肌酸激酶、乳酸脱氢酶和血清钠水平。结果显示早期应用柴胡滴丸治疗 SARS 可减轻患者肺部损伤、嗜中性粒细胞依赖性的炎症反应及糖皮质激素的用量<sup>[7]</sup>。

在对医院工作的高风险人员进行 SARS 预防性用药研究中，以中药颗粒给予 3 160 例受试者 2 周，并对其症状和不良反应进行密切监测。结果表明服用中药的受试者未出现呼吸道病毒感染，不良反应少见，且生活质量明显提升。受试者免疫功能状态检测显示，中草药具有显著的免疫调节作用。说明适宜的中草药制剂可发挥有效的预防作用<sup>[8]</sup>。

## 2 中医药防治甲型 H1N1 流感的研究

流行性感胃(简称流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道感染，流感病毒属正黏病毒科，分为甲型(A)、乙型(B)和丙型(C)，甲型病毒经常发生抗原变异，传染性大、传播迅速。根据表面分布血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的抗原性差异，流感病毒可分为不同的亚型。目前已发现的甲型流感病毒 HA 有 16 个亚型(H1~H16)，NA 有 9 个亚型(N1~N9)。甲型 H1N1 即为其中一种，2009 年全球性爆发，超过 460 万人感染，18 449 人死亡，为此，世界卫生组织(WHO)将流感警戒级别提升至最高级<sup>[9]</sup>。

**2.1 治疗甲型 H1N1 流感的常用方药** 2010 年版

的《甲型 H1N1 流感中医药诊疗方案》是按照病情分期进行辨证论治的,临床据此治疗 H1N1 流感获得了较好的疗效<sup>[10]</sup>。姜良铎<sup>[11]</sup>遵从先知,认为 H1N1 的治疗亦从“卫气营血”辨证,风热毒邪袭肺卫证,治疗原则为“在卫汗之可也”、“治上焦如羽”,因此选择银翘散加减化裁。吴以岭院士基于外感温病及瘟疫遵循“络路-经脉-阴络”的传变规律所显示的病机特点——“疫毒外侵,卫气同病,热毒袭肺,壅阻肺络”,提出治疗措施——卫气同治,表里双解;先证用药,截断病势;整体调节,多靶治疗,确定“清瘟解毒,宣肺泄热”的治法,组方莲花清瘟胶囊。研究证实该药具有广谱抗病毒作用,可明显抑制流感, SARS, H1N1 流感,手足口病 EV71 等病毒,并可有效抑菌、退热、抗炎、止咳、化痰、调节免疫,临床研究亦表明其治疗流感疗效确切<sup>[12]</sup>。

**2.2 中药防治甲型 H1N1 流感的研究** 郑丹文等<sup>[13]</sup>通过探讨当代名老中医治疗流行性感冒的中药配伍及方证规律发现,风邪所致的流行性感冒与连翘、金银花和桂枝关联度较高,火邪与连翘、金银花关联度较高,寒邪与桂枝、麻黄关联度较高,暑邪与香薷关联度较高;风热犯表证与连翘、金银花和黄芩关联度较高,风寒束表证与桂枝关联度较高;恶寒症状与麻黄、桂枝、荆芥、防风关联度较高;发热症状与连翘、金银花、黄芩、柴胡关联度较高;头痛与羌活、桂枝关联度较高;喷嚏、鼻塞流涕与荆芥、防风、麻黄关联度较高;咳嗽与桔梗、百部、黄芩、天花粉关联度较高。该研究得出的中药配伍及方证规律有助于指导流行性感冒的临床实践。中药防治 H1N1 流感的疗效并不逊于西药。借助半参数与非参数可加风险模型对达菲和中药治疗 H1N1 流感的效果进行比较发现,达菲、中药治疗后,相对不吃药都能有效治疗 H1N1 流感,且中药与达菲的疗效相当<sup>[14]</sup>。

**2.2.1 复方研究** 小柴胡汤为治疗外感发热、少阳发热的常用方剂,研究发现给药后流感病毒感染小鼠体内血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-2 (IL-2) 水平明显下降;拆方结果发现小柴胡汤抗病毒能力主要在于柴胡、黄芩,防止免疫性损伤主要在于大枣、甘草<sup>[15]</sup>。此外,小柴胡汤及其加减方体外研究均有抗流感病毒的作用,质量浓度  $200 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时对流感病毒增殖有较强的抑制作用,质量浓度为  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时保护鸡胚的作用明显<sup>[16]</sup>。

银翘散用于治疗流行性感冒、麻疹、大叶性肺炎等疾病的初期阶段,木脂素类和黄酮类成分是其抗病毒作用的主要物质基础<sup>[17]</sup>。研究证实银翘散可降低病毒载量,还可通过上调  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ )

mRNA 相对表达量来发挥抗流感病毒的作用<sup>[18]</sup>。应用病毒液滴鼻建立流感病毒鼠肺适应株感染的小鼠肺炎模型(除正常组外),临床等效剂量犀角地黄汤合银翘散在感染后第 4, 6 天可明显降低 TNF- $\alpha$  的含量;感染后第 6 天,可抑制单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达并升高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性;其在各时间点均可明显降低丙二醛 (MDA) 含量;感染后第 2 天,诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的含量明显降低;第 4, 6 天 NO 含量明显降低<sup>[19]</sup>。

犀角地黄汤合银翘散源自吴鞠通《温病条辨·上焦篇》的经典合方,该方以银翘散清解卫分之毒,以犀角地黄汤解营血之毒,两方相合,具有清热解毒、凉血止血、化瘀通络之功效,临床上临证加减用于治疗病毒性肺炎,可明显抑制流感病毒致病毒性肺炎小鼠体内炎症细胞因子及氧自由基的产生,提示其抗病毒的作用可能并非通过直接对病毒增殖的抑制,而是通过抑制机体的炎症级联反应发挥作用<sup>[19]</sup>。该合方能抑制流感病毒感染的大鼠肺微血管内皮细胞 (RPMVECs) 中细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达,从而抑制机体的炎症级联反应,这可能是犀角地黄汤合银翘散治疗流感病毒性肺炎的作用机制之一<sup>[20]</sup>。以等效剂量 ( $13.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的大鼠犀角地黄汤合银翘散含药血清干预甲型流感病毒鼠肺适应株 (FM1) 感染大鼠肺泡巨噬细胞 (NR8383) 发现,该含药血清可抑制 FM1 感染 NR8383 细胞后 TNF- $\alpha$  和 MCP-1 的转录和表达,抑制 NO 和 iNOS 的产生,同时降低前列腺素 E2 (PGE2), 磷脂酶 A2 (PLA2), 白细胞三烯 B4 (LTB4) 和 MDA 含量,可明显抑制流感病毒感染后肺泡巨噬细胞内炎症细胞因子、炎症介质及自由基的产生,具有明显的抗炎作用<sup>[21]</sup>。

在对益气清瘟解毒合剂拆方研究时发现,清热解毒法和益气法在 FM1 感染后第 5 天对肺组织免疫炎症损伤具有较强的对抗作用,有利于损伤的修复,而辛温解表法在感染后第 3 天、辛凉解表法在感染后第 5 天显示出一定的对抗肺组织免疫损伤的作用<sup>[22]</sup>。

蒿芩清胆汤是治疗湿热时疫的另一有效方剂,具有抗湿热型流感病毒性肺炎的作用,其机制可能与抑制核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 活化,从而减少其下游炎症细胞因子分泌、截断“炎症瀑布”效应有关<sup>[23]</sup>。另一项研究以甲 1 型流感病毒 FM1 感染小鼠为模型,观察羌银解热汤在小鼠体内的抗流感病毒作用,并与银翘散汤剂、荆防败毒散汤剂比较,证实羌银解热汤可有效抑制病毒引起的小鼠肺部病

变、降低肺指数、改善组织病理变化、提高对感染流感病毒小鼠的死亡保护率、降低流感病毒诱导的血清干扰素 IFN- $\alpha$  水平,其效果优于银翘散汤剂、荆防败毒散汤剂。体外试验显示,羌银解热汤对 H3N2 型人流感病毒并无直接灭活作用,对马-达二氏犬肾细胞(MDCK)的保护作用并不明显。研究表明羌银解热汤具有良好的体内抗流感病毒感染作用,推测该药可能是通过其在体内代谢的中间环节调节机体免疫功能来发挥治疗流感的作用<sup>[24]</sup>。

穿琥宁注射液提取自穿心莲,药理学研究显示其能抗病毒感染,因此一项系统综述拟探索其作用,结果显示在临床治疗中穿琥宁注射液具有广泛的抗病毒感染作用,可用于治疗急性呼吸道感染<sup>[25]</sup>。王宇芳等<sup>[26]</sup>将 120 例确诊的甲型 H1N1 流感患者随机分为中医组和西医组,中医组根据中医辨证标准分型后给予桑菊饮加减或银翘散合白虎汤加减,西医组给予磷酸奥司他韦,结果提示中医辨证治疗甲型 H1N1 流感与西药比较在退热方面疗效相似,对临床症状的改善优于西药,而对治疗后外周血淋巴细胞亚群影响与西医组相同。郭刚<sup>[27]</sup>进一步采用前瞻性、大样本、多中心队列研究与实用型、分层随机对照相结合的临床试验研究方法,从 17 家医院选取 122 名确诊的甲型 H1N1 流感高危轻症及重症的住院患者,评价中医药在介入治疗过程中的疗效,中西医治疗组的咳嗽、咯痰、喘息气促、痰中带血症状持续时间短于西医治疗组;对于危重症发生率,中西医治疗组人数少于西医治疗组。结果提示中医药早期介入甲流重症救治,改善了咳嗽、咯痰、喘息气促、痰中带血等症状,降低了危重症的发生率。

DAI 等<sup>[28]</sup>以一种基于信号通路模式的方法优化 153 种候选化合物和 7 895 个相关基因。在设定的阈值下,阐明了麻杏石甘-银翘散中含有 16 种活性成分,29 个基因靶点和 162 活性成分-基因相互作用靶点。另一研究提示,麻杏石甘汤能抑制病毒 RNA 的合成,阻止病毒进入细胞内,具有抑制 H1N1 和奥司他韦耐药株等不同类型流感 A 型病毒的作用<sup>[29]</sup>。

在一项前瞻性非盲法的随机对照试验(NCT00935194)中,纳入来自 4 个省市 11 家医院被确诊为 H1N1 型禽流感的 410 例患者,患者年龄 15~69 岁。试验分为奥司他韦组(75 mg,每日 2 次),奥司他韦联合麻杏石甘汤银翘散组(200 mL,每日 4 次)和空白组 3 组,周期为 5 d。与空白组相比,治疗组发热平均时间明显降低,奥司他韦联合麻杏石甘汤银翘散组较奥司他韦组发热时间降低了

19%。但在症状计分方面治疗组和空白组无明显差异。在不良反应方面,2 例接受麻杏石甘汤银翘散的患者出现了恶心和呕吐症状。结果表明麻杏石甘汤银翘散可作为 H1N1 禽流感病毒治疗的替代选择<sup>[29]</sup>。此项基于严格的住院观察,系统、精确揭示新甲型 H1N1 流感临床特征,5 项结果被 WHO 专家委员会报告采纳,成为指导全球改善临床实践的重要依据。以通宣理肺之麻杏石甘汤、清热解毒之银翘散组方配伍而成的金花清感胶囊,已被循证医学方法确证对新甲流 H1N1 有效,成为中医有效的最重要的循证医学数据之一,研究在 Ann Intern Med 发表,被 5 个国际权威循证医学数据库收录,标志着中药防治 H1N1 的疗效获得国际认可<sup>[29]</sup>。

另一项 Meta 分析显示,与奥司他韦相比,莲花清瘟胶囊对 H1N1 具有较好的临床疗效,可降低发热持续时间,减轻咳嗽、咽痛及身体疼痛等症状<sup>[30]</sup>。以 H1N1 流感感染人肺癌上皮细胞株 A549 研究发现,疏风宣肺方(主要组成药物为牛蒡子、蝉蜕、金银花、连翘、大青叶、荆芥等)和解表清里方(主要组成药物为黄芩、杏仁、炙麻黄、石膏、甘草等)在体外均有明显的抗病毒作用,可抑制病毒感染后在宿主细胞内的生物合成,均可抑制流感病毒 H1N1 感染后细胞因子 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 和调节正常 T 细胞表达和分泌的活化因子(CCL5/RANTES)的 mRNA 过表达及蛋白分泌,减轻炎症反应并恢复机体免疫功能的稳定和平衡<sup>[31]</sup>。

**2.2.2 单味中药研究** 金银花、板蓝根、大青叶等多味清热解毒中药具有抗病毒、抗炎作用,自古即用于防治瘟疫,疗效确切,很多研究也明确证实了这类中药的抗病毒等作用、相关药效物质基础及机制。金银花功效清热解毒、疏散风热等,长期用于感染性疾病的治疗,具有抗炎、解热、抗过敏、广谱抗菌、抗病毒等药理作用,多用于治疗痈肿疔疮、喉痹、丹毒、热毒血痢、风热感冒、温病发热等风热和热毒类疾病<sup>[32]</sup>。金银花的主要有效成分为有机酸类、挥发油、黄酮类、三萜皂苷类及  $\beta$ -谷甾醇等,对常见呼吸道病毒有较强的抑制作用<sup>[33]</sup>。绿原酸和咖啡酰奎宁酸类成分是其抗呼吸道病毒作用的主要活性物质,当绿原酸质量浓度分别为 0.05, 0.1, 0.4, 0.8 g·L<sup>-1</sup>时,可分别体外抑制合胞病毒、柯萨奇 B3 型、柯萨奇 B5 型、腺病毒 7 型和腺病毒 3 型<sup>[34]</sup>。马双成等<sup>[35]</sup>确认黄酮类化合物为金银花抗菌、抗病毒的一类有效成分,并证实木犀草苷抗呼吸道合胞体病毒、副流感 3 型病毒和流感 A 型病毒的作用强于木犀草素。

板蓝根功能清热解毒、凉血利咽等,具有抗病毒、抗癌、抗细菌内毒素、抗炎、增强免疫力等多重药理作用,其中抗病毒作用最受关注,临床上主要用于病毒或细菌感染性疾病的治疗<sup>[36-37]</sup>。板蓝根颗粒是以板蓝根为主要成分的中成药,现在广泛用于防治禽流感病毒感染。板蓝根中尿苷、鸟苷、腺苷等核苷类成分能干扰病毒核酸的合成<sup>[38]</sup>;板蓝根的主要有效成分板蓝根总多糖,具有抗流感作用(抗病毒、靶向宿主及抗炎),体外可抑制多种亚型的甲型流感及乙型流感病毒,可直接抑制流感病毒表面的 HA,从而抑制病毒复制阻止病毒感染<sup>[39]</sup>。此外,体内试验表明板蓝根有效组分可显著延长小鼠生存时间、增加感染病毒的存活率、明显降低 H1N1 流感病毒感染小鼠肺指数,对小鼠具有较好的保护作用<sup>[40]</sup>。此外,板蓝根多糖类成分能提高机体的免疫力,从而可提高机体对病毒的抵抗力,这种作用与其提高淋巴细胞 NO, IFN- $\gamma$  和 IL-10 分泌有关,也与其调节 IL-4, IFN- $\gamma$  和人单核细胞(THP-1)的表达有关<sup>[41-42]</sup>。

大青叶味苦,大寒,功能清热解毒,临床用于治疗流行性感、急性胃肠炎、痢疾等,古籍中有“疗伤寒方多用此,除时行热毒为良”的记载,现代药理学研究亦提示大青叶及其单体、组分均有抗菌、抗病毒、抗内毒素等作用。不同剂量大青叶单体可明显降低病毒性肺炎小鼠肺指数,显著降低小鼠死亡率,延长生存时间<sup>[43]</sup>。黄芩是常用的清热解毒类中药,总黄酮是其活性成分之一,具有抗菌、抗病毒、解热、镇痛和抗炎等作用。体外研究显示黄芩总黄酮、槲皮素总环烯醚萜苷及二者的组合物具有明显的抗病毒效应,其作用机制可能是抑制病毒在细胞内的增殖和对病毒的直接杀灭作用<sup>[44]</sup>。黄芩苷是从黄芩中提取的多酚羟基黄酮类单体,具有抑菌、清除氧自由基、抗凋亡等作用,体内研究显示黄芩苷能够降低流感病毒感染所致的小鼠死亡、明显抑制 FM1 肺炎小鼠肺组织细胞凋亡、缓解甲型流感病毒诱导的炎性病理损伤,上述作用可能是通过影响细胞凋亡受体途径 FAS/FAS-L 系统、抑制流感病毒感染引起的转录因子 AP-1 高表达,从而降低炎性细胞因子的分泌水平<sup>[45-46]</sup>。体外研究还证实黄芩的根部提取物黄芩素可通过干扰中后期病毒 mRNA 合成以发挥抗 H1N1 病毒的作用<sup>[47]</sup>。

野菊花具有清热、消肿、解毒的功效,临床用于治疗感冒和 SARS 等外感疾病。研究显示野菊花在体内外均有不同程度的抗 H1N1 流感病毒作用,能有效调节小鼠外周血 TNF- $\alpha$  和 INF- $\gamma$  的浓度,提高

T 淋巴细胞亚群中 CD3<sup>+</sup> 质量分数,调节 CD4/CD8 比值,提示野菊花能提高小鼠细胞免疫功能,增强其对流感病毒的抵抗力<sup>[48]</sup>。野菊花水提物口服给药能有效降低 H1N1 流感病毒感染小鼠肺指数,延长小鼠平均生存时间,降低死亡率;体外试验亦显示野菊花水提物在低剂量即可完全抑制 H1N1 流感病毒<sup>[49]</sup>。体外研究显示,半枝莲可抑制病毒活性<sup>[50]</sup>。黄酮类成分为半枝莲的主要有效成分,在体试验显示半枝莲总黄酮能减少甲型 H1N1 流感病毒感染所致的死亡、延长流感病毒感染的小鼠存活时间<sup>[51]</sup>,并可拮抗副流感病毒(PIV-1)<sup>[52]</sup>。深入研究提示半枝莲总黄酮抗甲型 H1N1 流感病毒作用的机制可能与该类成分抑制病毒对宿主细胞的吸附、抑制病毒复制早期阶段病毒颗粒与细胞内涵体/溶酶体的融合、促进吸附病毒宿主细胞膜流动性的恢复以维持细胞膜的正常功能有关<sup>[52]</sup>。

### 3 结语

国家中医药管理局甲型 H1N1 流感防治专家委员会对 406 例、北京地坛医院对 66 例甲型 H1N1 流感患者分析报告表明,单纯使用中药治疗甲型 H1N1 流感同样具有明显疗效,且未发生不良反应;在改善咽痛、咳嗽、咳痰等症状方面,中药疗效明显好于西药;中药与西药配合使用疗效更佳。因急性传染病起病急骤、传染率高、病死率高,目前实际应用时中西医结合治疗仍为首选。

由于中药成分种类繁多,如何从中药植物资源库中发现有效化学药物已成为医学界关注的重要课题。自奥司他韦 1998 年获得美国专利,2002 年获得国家食品药品监督管理局(CFDA)上市许可后,奥司他韦的合成路线经历了经典的结构化学及药物化学分析,但最终以中药莽草酸(存在于八角茴香等植物)为原料确定了其合成方案,明显提高了药物合成的产量。这也是传统中医药化学方法现代解读的一个范例,可能对推动抗突发性此类疾病候选中药新药的研发提供新思路。

但是,“缺少研究数据”是目前传统医学管理面临的首要问题。尽管实践已证明单味中药及复方可明显改善 SARS 和 H1N1 流感等经空气传播传染病的症状,不少方药也被推荐用于防治这类疾病,临床仍需要更多高质量的随机对照试验研究作为证据。未来应以提高数据准确性、结果可靠性、疗效可重复性为着眼点,按照国际公认的规则,对疗效明确的方药开展研究,选择国际公认的评价指标,提高研究结果的公认度。基础研究或可选择性关注中药活性成分及其发挥作用的主要作用机制、预测药物活性成

分靶基因的相互作用,以利于了解复方潜在的药理作用及中医药作用的深层次机制。

近期一项研究探讨了病毒或细菌感染后机体固有免疫功能(获得性免疫功能)损伤的发展规律及治疗方法,提示临床在注意病毒的同时,还应注意人的自身机体<sup>[53]</sup>。鉴于很多相关中药及复方在防治经空气传播传染病的同时,还具有提高机体免疫功能的作用,因此未来在运用现代研究手段开展相关研究的同时,可密切结合中医“上工治未病,辨证论治”的思想以及中药应用和组方规律,确保所有实践均以患者为中心。为了更好地防患于未然、减少危害,工作中可根据经空气传播疾病的特点并借鉴国外经验,调整完善防控措施。一是加强公众教育,提高全民认知;二是强化疫情监测,监控全球疫情发展趋势;三是推进疫苗接种,同时加强异常反应监测。

#### [参考文献]

[1] 佚名. 黄帝内经[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2015:38.

[2] WANG X, LIU Z. Prevention and treatment of viral respiratory infections by traditional Chinese herbs[J]. Chin Med J; Engl, 2014, 127(7): 1344-1350.

[3] World Health Organization. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS) [EB/OL]. [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_ARO\\_2004\\_1/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1/en/).

[4] World Health Organization. SARS: How a global epidemic was stopped [M]. Geneva: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2006:561.

[5] Hsu C H, Hwang K C, CHAO C L, et al. The lesson of supplementary treatment with Chinese medicine on severe laboratory-confirmed SARS patients [J]. Am J Chin Med, 2006, 34(6): 927-935.

[6] Poon P M, Wong C K, Fung K P, et al. Immunomodulatory effects of a traditional Chinese medicine with potential antiviral activity: a self-control study[J]. Am J Chin Med, 2006, 34(1): 13-21.

[7] LI H, LU C Z, TANG K C. Clinical observation on treatment of SARS with combination of chaihu droplet pill and huoxiang zhengqi droplet pill[J]. Chin J Integr Trad West Med, 2004, 24(4): 321-324.

[8] Lau T F, Leung P C, Wong E L, et al. Using herbal medicine as a means of prevention experience during the SARS crisis [J]. Am J Chin Med, 2005, 33(3): 345-356.

[9] WHO. Pandemic (H1N1) 2009-update 112 [EB/OL]. [http://www.who.int/csr/don/2010\\_08\\_06/en/](http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/).

[10] 中华人民共和国卫生部. 甲型 H1N1 流感诊疗方案(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(2): 81-84.

[11] 姜良铎. 中医论治甲型 H1N1 流感[J]. 中医杂志, 2009, 50(8): 761-762.

[12] 贾振华, 吴以岭. 络病理论指导外感温病研究[J]. 环球中医药, 2010, 3(1): 26-28.

[13] 郑丹文, 刘擎, 金晓阳, 等. 当代名老中医治疗流行性感胃医案 72 则的中药配伍及方证规律关联分析[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1767-1769.

[14] 曹志强, 王杨, 李卫. 半参数与非参数可加风险模型对达菲和中药治疗 H1N1 流感效果的比较[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(1): 22-25.

[15] 刘菁菁. 小柴胡汤及其拆方对小鼠体内抗流感病毒作用及其机制研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.

[16] 袁长津, 卢芳国, 朱应武. 小柴胡汤及其加减方体外抗流感病毒的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(1): 41-42.

[17] 霍炳杰, 常靓, 刘羽, 等. 银翘散最佳煎煮时间治疗(风热犯卫证)急性上呼吸道感染的疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 200-203.

[18] 时宇静, 赵晔, 姜晶, 等. 银翘散对流感病毒感染小鼠模型肺组织病毒载量和 IFN- $\gamma$  mRNA 表达的影响[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(19): 1475-1478.

[19] 吴莹, 李季倩, 孟建, 等. 犀角地黄汤合银翘散对流感病毒性肺炎小鼠炎性因子和自由基表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 28-30.

[20] 张晨月, 张舒, 吴莹, 等. 犀角地黄汤合银翘散对流感病毒感染的小鼠肺组织及大鼠肺微血管内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(9): 1685-1690.

[21] 吴莹, 金叶智, 孟建, 等. 犀角地黄汤合银翘散含药血清抑制流感病毒感染大鼠肺泡巨噬细胞致炎物质的研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 1974-1978.

[22] 徐红日, 王成祥, 王惠芳, 等. 益气清瘟解毒合剂拆方 4 法对流感病毒 FM1 感染小鼠肺中炎性细胞因子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2703-2709.

[23] 赖鹏华, 林培政, 王晓萍, 等. 蒿芩清胆汤及其拆方对湿热型流感病毒性肺炎及 NF- $\kappa$ B 水平的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2074-2076.

[24] 林棉, 张奉学, 柯昌文, 等. 羌银解热汤治疗流行性感胃的基础研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(7): 1400-1402.

[25] 王军, 程生辉, 张剑宇. 穿琥宁治疗急性呼吸道感染随机对照试验的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(10): 2200-2203.

[26] 王宇芳, 过建春, 王薇薇, 等. 中医辨证治疗甲型 H1N1 流感的临床疗效研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2483-2485.

- [27] 郭刚. 甲型 H1N1 流感诊疗进展及中西医结合治疗研究[D]. 北京:北京中医药大学,2011.
- [28] DAI W, CHEN J, LU P, et al. Pathway Pattern-based prediction of active drug components and gene targets from H1N1 influenza's treatment with maxingshiganyinqiaosan formula [J]. Mol Biosyst, 2013, 9 ( 3 ): 375-385.
- [29] Hsieh C F, Lo C W, LIU C H, et al. Mechanism by which ma-xing-shi-gan-tang inhibits the entry of influenza virus [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(1):57-67.
- [30] ZHAO P, YANG H Z, LV H Y, et al. Efficacy of Lianhuaqingwen capsule compared with oseltamivir for influenza A virus infection; a Meta-analysis of randomized, controlled trial [J]. Altern Ther Health Med, 2014, 20(2):25-30.
- [31] 葛世杰. 疏风宣肺、解表清里方对流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞的干预作用及免疫调控机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [32] 梁从莲,刘红燕,崔媛,等. 金银花指纹图谱及其清除 DPPH 自由基的谱-效关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17):44-46.
- [33] 庄丽,张超,阿里穆斯. 金银花的药理作用与临床应用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2):378-380.
- [34] 胡克杰,王跃红,王栋. 金银花中氯原酸在体外抗病毒作用的实验研究[J]. 中医药信息, 2010, 27(3):27-28.
- [35] 马双成,刘燕,毕培曦,等. 金银花药材中抗呼吸道感染黄酮类成分的定量研究[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(4):426-430.
- [36] Shin E K, Kim D H, Lim H, et al. The anti-inflammatory effects of a methanolic extract from Radix Isatidis in murine macrophages and mice [J]. Inflammation, 2010, 33(2):110-118.
- [37] Chan H L, Yip H Y, Mak N K, et al. Modulatory effects and action mechanisms of tryptanthrin on murine myeloid leukemia cells [J]. Cell Mol Immunol, 2009, 6(5):335-42.
- [38] 方建国,万进,汤杰,等. 板蓝根防治病毒感染性疾病的研究概况[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24):3169-3172.
- [39] 杨子峰,王玉涛,秦笙,等. 板蓝根水提物 S-03 体外抑制甲、乙型流感病毒感染的实验研究[J]. 病毒学报, 2011, 27(3):218-223.
- [40] 陈凯,窦月,陈智,等. 板蓝根抗病毒与抗内毒素等清热解暑药效作用及化学基础研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18):275-278.
- [41] HAN J W, JIANG X M, ZHANG L D. Optimisation of extraction conditions for polysaccharides from the roots of *Isatis tinctoria* L, by response surface methodology and their *in vitro* free radicals scavenging activities and effects on IL-4 and IFN- $\gamma$  mRNA expression in chicken lymphocytes [J]. Carbohydr Polym, 2011, 86(3):1320-1326.
- [42] 王量,范红结,姚毅,等. 板蓝根多糖对雏鸡红细胞免疫黏附功能的研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014(6):89-90.
- [43] LIU Z, YANG Z Q, XIAO H. Antiviral activity of the effective monomers from Folium Isatidis against influenza virus *in vivo* [J]. Virol Sin, 2010, 25(6):445-451.
- [44] 姚干,王允,刘毅,等. 黄芩总黄酮和梔子总环烯醚萜对含药小鼠血清体外抗病毒作用[J]. 中成药, 2014, 36(4):698-701.
- [45] 万巧凤,顾立刚,殷胜骏,等. 黄芩苷对 FM1 肺炎小鼠肺组织细胞凋亡 FAS/FAS-L 系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11):1555-1559.
- [46] 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.
- [47] SU Z Z, DOU J, XU Z P, et al. A novel inhibitory mechanism of baicalein on influenza A/FM1/1/47 (H1N1) virus: interference with midlate mRNA synthesis in cell culture [J]. CJNM, 2012, 10(6):415-420.
- [48] 林素琴. 野菊花抗甲 1 型流感病毒 FM1 株的作用研究[D]. 广州:广州中医药大学,2010.
- [49] 史晨希,刘妮,张奉学,等. 野菊花水提物体内抗甲 1 型流感病毒(H1N1)作用研究[J]. 中药材, 2010, 33(11):1773-1776.
- [50] Hamauzu Y, Yasui H, Inno T, et al. Phenolic profile, antioxidant property, and anti-influenza viral activity of Chinese quince (*Pseudocarya sinensis* Schneid.), quince (*Cydonia oblonga* Mill.), and apple (*Malus domestica* Mill.) fruits [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(4):928-934.
- [51] 赵铁华,邓淑华,杨鹤松,等. 半枝莲总黄酮抗甲型 H1N1 流感病毒感染的药效学研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1):147-148.
- [52] GUO S S, SHI Y J, GAO Y J, et al. The cytology mechanism of anti-parainfluenza virus infection of total flavone of *Scutellaria barbata* [J]. Acta Pharm Sin, 2009, 44(12):1348-1352.
- [53] Baillie J K, Digard P. Influenza-time to target the host? [J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):191-193.

[责任编辑 刘德文]