

基于“肺开窍于鼻”探讨治疗新型冠状病毒肺炎的 中药鼻用制剂研究策略——以清开灵制剂为例

李楠¹, 张艺^{1*}, 黄潇², 刘紫轩¹, 张羽璐¹, 向燕¹

(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 神威药业集团有限公司, 石家庄 051430)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)属于中医疫病范畴,病因为感受疫戾之气,病位初期在上焦。中医认为鼻为肺之窍,为呼吸之门户,清代外治医家吴尚先在《理渝骈文》论述“大凡上焦之病,以药研细末,嗜鼻取嚏发散为第一捷法”。而我国古代医家在千百年来同疫病的斗争中,探索并发扬了中医纳鼻法。清开灵为清热解毒基础方,现代研究明确了其在上呼吸道感染中的治疗作用。该文基于中医纳鼻法,以清开灵制剂为例,研究其制备成鼻用制剂应用于新型冠状病毒肺炎的可行性,一方面有助于快速研制抗2019新型冠状病毒的清开灵鼻用制剂,另一方面可拓宽中药治疗疫病的新思路,充分发挥中药治疗疫病的优势。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19); 纳鼻法; 鼻用制剂; 清开灵; 2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2); 肺开窍于鼻; 中医药

[中图分类号] R2;R28;R254.3;R943 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)19-0068-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201546

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200428.1717.005.html>

[网络出版日期] 2020-4-28 17:27

Investigation of Research Strategy of Chinese Medicine Nasal Preparations for Treating Coronavirus Disease-2019 Based on Theory of Lung Opening at Nose ——Taking Qingkailing Preparation as an Example

LI Nan¹, ZHANG Yi^{1*}, HUANG Xiao², LIU Zi-xuan¹, ZHANG Yu-lu¹, XIANG Yan¹

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
2. Shenwei Pharmaceutical Group Co. Ltd., Shijiazhuang 051430, China)

[Abstract] Coronavirus disease-2019 (COVID-19) belongs to the epidemic diseases of traditional Chinese medicine (TCM), which is infected by the air with disease and the initial stage of the disease is in upper energizer. TCM holds that the nose is the orifice of the lung and the gateway of the breath. WU Shang-xian, the famous external doctor in Qing dynasty, discussed in *Liyue Pianwen* that "for the disease in upper energizer, the most effective method is to use the medicine powder via nasal administration and sneeze to disperse". For thousands of years, ancient Chinese medical practitioners had explored and developed the TCM nasal administration method in the struggle against epidemics. Qingkailing is the basic formula for heat-clearing and detoxifying, and researches have clarified its therapeutic effect on upper respiratory tract infections. Therefore, based on TCM nasal administration, this article took Qingkailing as an example to study the feasibility of its nasal preparations for the treatment of COVID-19. On the one hand, it is helpful for the rapid development of

[收稿日期] 20200310(020)

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2017YFC1703900);国家自然科学基金项目(81673615);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划新冠病毒应急专项(XGZX2010)

[第一作者] 李楠,博士,教授,从事中药新剂型、新技术、新工艺研究,E-mail:55743198@qq.com

[通信作者] * 张艺,博士,研究员,从事民族药药效物质基础及信息化研究,Tel:028-61932600,E-mail:zhangyi@cducm.edu.cn

Qingkailing nasal preparations for COVID-19. On the other hand, it can broaden the new thinking of TCM in treating epidemic diseases, and give full play to the advantages of TCM in treating epidemic diseases.

[Key words] coronavirus disease-2019 (COVID-19); nasal administration; nasal preparations; Qingkailing; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); lung opening at nose; traditional Chinese medicine (TCM)

目前,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床尚无特效药,其新药研制思路主要为化学合成药物和疫苗,但新药的研制周期长,且2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)属于RNA病毒,此类病毒易发生变异,这在一定程度上降低了疫苗的研制成功率,难以解决当前问题^[1]。中医药在应对疫情中有独特的理论基础,为人类身体健康做出了巨大贡献^[2-4]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》将COVID-19病情分为4个阶段,而通过分析24个省、市、自治区发布的COVID-19诊疗方案发现,重症和危重症患者使用方剂频次最高的为安宫牛黄丸^[5-6]。

清开灵(QKL)为安宫牛黄丸的现代制剂,具有清热解毒、化痰开窍之功,临床上广泛用于呼吸道感染等,可多靶点、多成分共同发挥作用。目前,QKL剂型多样,多为口服用药,但口服给药后存在的首过效应和胃肠道反应等在一定程度上降低了生物利用度,且存在吞咽困难的重症患者服药难度高的问题;此外,因QKL成分复杂,各组分间的反应尚不清楚,故QKL注射剂临床使用时不良反应较多^[7]。而中医认为鼻为肺之窍,为呼吸之门户,且鼻黏膜下丰富的毛细血管可为药物吸收入血直接被肺泡吸收提供基础,即纳鼻入肺起效快、服药便捷,可有效减少不良反应^[8-9]。因此,基于国内外文献,笔者以中医纳鼻防疫为基础,多层次探讨QKL纳鼻制剂用于COVID-19的治疗,为防疫工作提供借鉴。

1 COVID-19的中医辨证分析

SARS-CoV-2为 β 属冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,直径60~140 nm,其基因特征与中东呼吸综合征相关冠状病毒(MERSr-CoV)和严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARSr-CoV)明显不同,而与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)同源性达85%以上^[10-11]。目前传染源主要为新型冠状病毒感染者和无症状感染者,主要经飞沫和密切接触传播,且存在经气溶胶传播的可能^[12-13]。

据国家卫生健康委员会和国家中医药管理局联合发布的COVID-19第一至第六版诊疗方案^[14],明确COVID-19属于中医“疫病”范畴,病因为感受“疫戾”之气,病位在肺、脾,基本病机特点为“湿、

热、毒、瘀、虚”,可称为湿毒疫^[15]。根据国家卫生健康委员会和国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(以下简称诊疗方案第七版),将COVID-19进展分为轻型(寒湿郁肺证、湿热蕴肺证),普通型(湿毒郁肺证、寒湿阻肺证),重型(疫毒闭肺证、气营两燔证)和危重型(内闭外脱证)4个阶段,再因人制宜、因时制宜和因地制宜制定相应的治疗手段^[16]。

2 QKL应对COVID-19的可行性分析

2.1 QKL应用于COVID-19的中医辨证分析

安宫牛黄丸出自清代吴瑭《温病条辨》,有“救急症于即时,挽垂危于顷刻”之效^[17]。QKL为其现代简化方,由胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩苷、金银花等组成,有清热解毒、化痰开窍之功,广泛用于呼吸道感染的治疗^[18]。方中胆酸和猪去氧胆酸为牛黄主要成分,牛黄味甘性凉,善清心解毒,豁痰开窍;黄芩苷、栀子助牛黄清热泻火解毒;水牛角有清心凉血、镇惊、抗炎、抗感染的作用。中药配伍“性升而善散”,故牛黄、水牛角二者相须可增强清热解毒之功;而水牛角、牛黄与珍珠母配伍可增强镇静、抗惊厥、强心退热的功效;黄芩、金银花、栀子合用则增强清热泻火解毒的作用,三药合用可增强牛黄清心包之热;而板蓝根性味苦寒,具有清热解毒、凉血利咽的功效。综上分析,QKL可有效应对COVID-19进展期的气营两燔、毒损肺络(即大热烦渴,喘憋气促,谵语神昏,视物错愕,或发斑疹,或吐血、衄血,或四肢抽搐。舌绛少苔或无苔,脉沉细数,或浮大而数)。

2.2 QKL主要成分现代药理作用

有研究表明,QKL在应对呼吸道感染方面的作用可能与抑制前列腺素内过氧化物合酶2活性,进而抑制前列腺素E₂(PGE₂)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子释放有关。COVID-19患者主要以发热、乏力和干咳为临床表现,且在重症患者血清中可检测到较高表达的炎症细胞因子[白细胞介素(IL)-2,IL-6,IL-10,TNF- α 等],目前主要以免疫治疗、抗病毒和抗菌药物阻止SARS-CoV-2进一步攻击其他脏器。诊疗方案第七版中推荐的 α -干扰素、洛匹那韦利托那韦和

利巴韦林等药物易加重对血压、心脏或呼吸系统等的影 响,导致不良反应的发生^[19]。而现代药理学表明 QKL 组方中主要成分在抗炎、抗病毒和抗菌等方面均表现出较好的作用,且不良反应的发生率较低,提示将 QKL 用于 COVID-19 可行性较高。

2.2.1 胆酸/猪去氧胆酸 胆酸和猪去氧胆酸是源于牛黄的主要有效成分,为 QKL 的君药,具有解热、镇咳平喘、抗炎、抗菌、抗病毒等作用,临床上多用于治疗热病神昏、中风痰迷、咽喉肿痛、口舌生疮等。在抗炎方面,牛黄能够抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达,减轻在急性肺损伤(ALI)发病过程中 HIF-1 α 作为炎症级联反应中的放大作用,减轻炎性细胞的渗出^[20]。研究表明去氧胆酸可对抗二甲苯致小鼠耳廓炎症肿胀,其作用可能与表面活性强度有关^[21]。而胆酸对不同原因引起的炎症反应均有抑制作用,可降低炎症组织中前列腺素(PG)的含量,抑制化学刺激法引起的小鼠咳嗽,舒张豚鼠离体气管平滑肌的痉挛;且胆酸经口服给药后对二氧化硫刺激法引起的支气管和肺组织炎症有一定的治疗和保护作用^[22]。在抗菌方面,胆酸对白色念珠菌生长具有一定的抑制作用,并能使之发生以细胞肿胀为特征的形态上的改变^[23]。由胆酸衍生的分子化合物具有一定的抗菌性能,能对不同的革兰氏阴性菌有抑制作用,可清除沙门氏菌介导的感染和炎症^[24]。在抗病毒方面,研究发现胆酸与 0.3% 磷酸三丁酯(TNBP)混合,对血液制品中的乙型肝炎病毒(HBV),非甲非乙型肝炎病毒(NANB)以及人类嗜 T 淋巴细胞性病毒 III (HTLV-III) 具有显著的灭活作用^[23]。HAN 等^[25]发现胆酸对柯萨奇 B3 型病毒(CVB3)具有一定的抑制作用,还可抑制 CVB3 感染 HeLa 细胞的细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号传导。

2.2.2 栀子 栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* 的干燥成熟果实,主要含有栀子苷、绿原酸等成分,具有解热镇静、抗炎、抗菌、抗病毒等药理作用。在抗炎方面,栀对多种原因所致炎症均有一定抑制作用,可明显降低细胞内炎性因子的释放及细胞黏附分子的表达,对脂多糖所致肺炎小鼠有一定治疗作用^[26],可通过抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路干预金黄色葡萄球菌诱导的小鼠肺炎^[27]。在抗菌方面,栀子具有广谱抗菌性,对多种细菌、真菌及病毒具有抑制作用,其提取液对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希氏菌、淋病奈瑟菌均有抑菌作用^[28]。在抗病毒方面,栀子苷在体外能有效抑制甲型 H1N1 流感病毒对马丁达比犬

肾细胞(MDCK 细胞)的作用,在体内能有效保护甲型 H1N1 流感病毒对小鼠肺部的攻击^[29]。

2.2.3 黄芩苷 黄芩苷为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的黄酮类成分,临床上被广泛应用于各类疾病的治疗。通过分析各地区对 COVID-19 患者的用药方剂后发现,黄芩在方剂中的用药频数>30 次,位列前 4,说明其临床疗效确切^[30]。在抗炎方面,黄芩苷可干预呼吸道炎症、炎症性肠病、类风湿性关节炎、脑脊髓炎、乳腺炎等多种炎症性疾病。黄芩苷亦可通过抑制炎症反应治疗脂多糖诱导的 ALI^[31],可能通过表皮生长因子受体(EGFR)抑制炎症因子的产生、抑制炎症因子与相应受体结合、阻断炎症反应的启动等,最终发挥抗炎效应^[32]。在抗菌方面,黄芩苷具有广谱抗菌性,可能通过影响遗传物质的合成、破坏细胞膜和细胞壁的完整性、影响线粒体膜电位、影响酶的活性、影响细胞的信号通路等对白色念珠菌、幽门螺杆菌、甲型 H1N1 流感病毒、大肠埃希氏菌、结核分枝杆菌、铜绿假单胞菌、阪崎克罗诺杆菌、金黄色葡萄球菌等产生抑菌作用^[33]。在抗病毒方面,黄芩苷体外抗甲型 H3N2 流感病毒,HBV,人类疱疹病毒 6 型(HHV-6),人类免疫缺陷病毒(HIV)等有显著的作用。目前,黄芩苷可干扰细胞表面的人类免疫缺陷病毒-包膜糖蛋白(HIV-1 Env)和 HIV-1 辅助受体相互作用,已成为预防 HIV 感染的天然药物^[34]。

2.2.4 板蓝根 板蓝根为十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* 的干燥根,临床上常用于防治呼吸道疾病,主要含有生物碱、腺苷、糖类等。在抗炎方面,研究表明板蓝根联合阿奇霉素能明显降低小儿支原体肺炎患者血清中 TNF- α , IL-6, IL-8 和 IL-10 的浓度,提高治疗效果,其中抗炎效果与多糖调节辅助性 T 细胞(Th 细胞)的活化以及相关细胞因子分泌有关^[35-36]。在抗菌方面,板蓝根对大肠埃希氏菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等均有抑制作用,其中不同提取部位抑菌强度不同,结果表明 80% 乙醇提取部位抑菌作用相对较强,对铜绿假单胞菌的抑菌作用不明显^[37]。在抗病毒方面,板蓝通过多成分、多靶点和多机制共同发挥抗击流感病毒的作用,对 H5N1 禽流感病毒、流感病毒、柯萨奇病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和 H7N9 禽流感病毒等有抑制作用^[38]。

2.2.5 金银花 金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* 干燥花蕾或带初开的花,主要含有绿原酸、木犀草苷等成分。研究表明金银花对 SARS-CoV-2

3CL水解酶(Mpro)有潜在活性,可能通过抗菌、抗炎等发挥作用^[39-40]。在抗菌方面,金银花对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠埃希氏菌、白色念珠菌、黑曲霉菌,甚至对脑膜炎球菌及结核分枝杆菌等具有较强抑制作用。在抗炎方面,金银花通过抑制炎症介质的生成(如TNF- α 和IL-6)而产生抗炎作用,或者通过抑制NF- κ B活化下游的促炎细胞因子和趋化因子的下调来发挥脂多糖诱导的BV-2小神经胶质细胞中的抗神经炎作用。在抗病毒方面,绿原酸可使呼吸道合胞病毒(RSV)诱导的Toll样受体3(TLR3),TANK结合激酶1(TBK1),磷酸化干扰素调节因子3(p-IRF3)的蛋白表达显著降低,进而下调 β -干扰素(IFN- β)的表达,达到抗病毒作用,如对登革热病毒和流行性病毒等的作用^[41]。

2.3 QKL的临床应用 临床报道,QKL口服液用于50例外感风热型上呼吸道感染患者时,临床总有效率92%^[42]。蔺梦娟等^[18]基于Meta分析评价QKL注射液对肺炎的作用,结果表明其可缩短主要症状体征恢复时间,抑制炎症反应。临床上亦有将QKL与其他药物联合用药情况。赵世初等^[43]对QKL注射液治疗2147例上呼吸道感染进行了复杂网络分析,发现用QKL治疗上呼吸道感染时,与抗生素类、解热镇痛药、镇咳化痰平喘药、抗病毒药、抗感染药、营养支持剂、支气管扩张剂、免疫调节剂、抗变态反应药等西药联用起到增强疗效的同时,也可降低药物副作用。

3 鼻用制剂的开发可行性分析

3.1 中医对疫病的认识 中医对疫病的治疗有其自身的理论体系。疫病多具季节性、地域性以及较强的传染性、流行性,病情发展速度快。古代医家对疫病名称的论述繁多,本文所提出的疫病具体指传染性疾病^[44]。传染性疾病是由病原体入侵人体而引起的,有些传染病甚至可发展成为严重威胁生命的ALI,呼吸窘迫综合征和败血症,甚至引起死亡或者遗留肺纤维化等后遗症,如SARS,人禽流感 and H1N1流感等。COVID-19属于中医的“疫病”,人群普遍易感,且发病初期症状类似感冒,伴随发热、乏力、咳嗽、流涕、咽痛等症状。另外,此次疫情出现在寒冷的季节,因此疫毒夹杂燥气及湿寒邪可表现出湿寒疫相关的症状^[45]。中医药应用于疫病的治疗时,强调人体的整体性,结合地方性和季节性,辨证论治,充分调动人体抗邪的积极性。此外,中医用药方式多样化,可根据病位的不同进行调整,施以不同的方法与制剂,根据病情需要做相应改变。

3.1.1 疫病“由口鼻而入” 明·吴有性提出“邪从口鼻而入”,在《温疫论·原病》曰:“邪之所着,有天受,有传染,所感虽殊,其病则一。凡人口鼻之气,通乎天气,本气充满,邪不易入,本气适逢亏欠,呼吸之间,外邪因而乘之。”民国医家提出瘟疫与时气病的不同,“若瘟疫传染,方可认为从口鼻而入”^[46]。而COVID-19主要的传播途径是呼吸道飞沫和密切接触传播,患者喷嚏、咳嗽、说话的飞沫,呼出的气体近距离直接吸入导致的感染,这与疫病“由口鼻而入”相吻合。

3.1.2 疫病犯于肺 邪气从鼻而入,首先灌注于肺。吴鞠通在《温病条辨》曰:“温病由口鼻而入,自上而下,鼻通于肺,始手太阴。太阴金也,温者火之气,风者火之母,火未有不克金者,故病始于此”^[47]。肺上接气道直通于鼻,构成肺系,喉下接气道,与肺相通,为肺之所属。由于肺司呼吸、开窍于鼻、外合皮毛,故外邪从口鼻、皮毛而入者,每多首先犯于肺,且累及肺系发生相应的病变。从脏腑角度看,肺系疫病主要病位在肺,并伴随以肺部病理表现为主的病理群,根据病情的发展,以肺系为中心,病情向纵深传变,并涉及痰、湿、肺气虚、脾气虚、肾气虚等多个脏腑的病理表现^[48]。

3.2 中医纳鼻八大法 纳鼻法在中医临床上广泛用于局部或全身性疾病的治疗,《灵枢·杂病第二十六》:“啜,以草刺鼻,嚏,嚏而已”。中医纳鼻法以鼻腔作为用药或刺激部位,使用多种方法将中草药或其制剂纳入鼻中,通过呼吸、气血运行等送至病灶部位发挥作用。根据药物及病证特点可将纳鼻法大致分为八类,即探、滴、灌、嗜、嗅、熏、塞、涂法^[9],见图1。

3.3 中医对纳鼻法治疗疫病的认识 中医应用纳鼻法治疗疫病具有悠久的历史和丰富的临床经验,《圣济总录》记载了多首“辟瘟疫令不相传染”的方剂,有烧者,有服者,有涂者,有佩带者;《理渝骈文》亦用避瘟囊佩带胸前预防瘟疫^[49]。中医认为,鼻与肺密切相关,《疮疡全书》云:“鼻在面中,为一生之血运,而鼻孔为肺之窍,其气上通于脑,下行于肺”。鼻为肺之窍,为药物经鼻递入肺提供理论基础。中医纳鼻法具有给药方便、无痛苦、起效快、不良反应小、用药成本低等特点,在感染性疾病的防治中有重要作用。鼻腔吸入法,指将药物以烟雾或气雾颗粒吸至呼吸道黏膜及肺部以达杀灭病原体的目的;或运用喉喷、滴鼻或药物涂鼻,将药物施用在病原体侵入的局部位置,产生屏障,进而达到防疫目的,

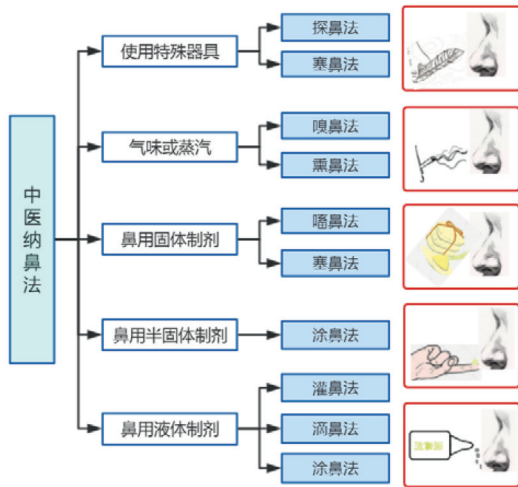


图1 中医纳鼻八大法

Fig. 1 Eight methods of nasal administration in traditional Chinese medicine

如《万病回春》中的雄黄粉涂鼻。又如民间将乳香、苍术、细辛、甘松、川芎、降香等药研末泛丸，放炭火中烟熏，可避瘟疫^[50]。

3.4 药物纳鼻传递至肺的途径 由图2可知，药物通过鼻腔吸入，经咽喉进入呼吸道。药物经吸嗅入肺后能够产生局部或全身治疗作用。一方面，肺部表面积大，肺泡上皮细胞膜薄，渗透性高；肺泡表面至毛细血管间的距离仅约1 μm，是药物吸收的良好场所；吸收部位的血流丰富，酶活性相对较低，能够

避开肝脏首过效应，生物利用度高；可发挥全身治疗作用。另一方面，吸嗅后可直接到达呼吸道、肺部发挥局部抗炎作用^[51]。

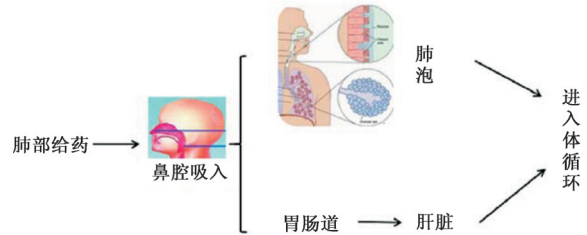


图2 药物经鼻入肺途径示意

Fig. 2 Route of drugs through nasal cavity to lung

3.5 治疗呼吸系统疾病的常用鼻用制剂 表1为2015年版《中国药典》收录的用于治疗呼吸系统疾病的鼻用制剂。经鼻吸入法在化学药物治疗呼吸系统疾病中应用较为广泛，如沙丁胺醇、特布他林及丙酸氟替卡松等。研究表明，某些抗菌类化学药物也可制成鼻腔吸入制剂，用于肺部感染性疾病的治疗。如1940年代，吸入青霉素被用于治疗肺囊性纤维化，取得了良好的治疗效果，随后，气雾剂、干粉吸入剂等亦被用于呼吸道相关疾病的治疗。但中药鼻用制剂相对较少，而某些中药复方在治疗疫病上疗效显著，故对确有疗效的中医治疗疫病经典方进行挖掘，结合中医纳鼻法，成为中医治疗疫病的新思路。

表1 2015年版《中国药典》收录的鼻用制剂

Table 1 Nasal preparations included in the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia

药物类别	剂型	代表制剂	功效
中药	喷雾剂	鼻炎通喷雾剂	用于风热蕴肺所致鼻塞，鼻涕清涕或浊涕，发热，头痛；急、慢性鼻炎见上述证候者
化学药	喷雾剂	盐酸氮卓斯汀鼻喷雾剂	用于治疗过敏性季节性鼻炎和过敏性常年性鼻炎，如多鼻涕、打喷嚏及鼻痒
	滴鼻剂	利巴韦林滴鼻液	用于流行性感冒。有抗病毒的功效，可以抑制呼吸道合胞病毒、流感病毒、甲型肝炎病毒、腺病毒等多种病毒生长的作用
		盐酸赛洛唑啉滴鼻液	用于减轻急、慢性鼻炎和鼻窦炎等所致的鼻塞症状
		盐酸萘甲唑啉滴鼻液	用于过敏性及炎症性鼻充血和急、慢性鼻炎
粉雾剂		硫酸沙丁胺醇吸入粉雾剂	用于慢性哮喘和慢性支气管炎的维持治疗，缓解急性支气管痉挛和预防运动诱发的哮喘
		丙酸倍氯米松吸入粉雾剂	用于支气管哮喘病人，特别是支气管扩张剂或其他平喘药，如色甘酸钠不足以控制哮喘时
气雾剂		二甲硅油气雾剂	用于治疗急性肺水肿
		丙酸倍氯米松吸入气雾剂	用于缓解哮喘症状和过敏性鼻炎的治疗
		硫酸特布他林吸入气雾剂	用于支气管哮喘、慢性喘息性支气管炎、阻塞性肺气肿和其他伴有支气管痉挛的肺部疾病

4 QKL鼻用制剂开发的思考

4.1 鼻用制剂开发的可行性 现代鼻用制剂剂型多样，见图3。目前，纳鼻给药治疗上呼吸道感染的剂型有凝胶剂、气雾剂、溶液剂、粉雾剂、乳剂、微球、脂质体、毫微粒等。喷雾剂和气雾剂能使药物

在鼻腔内迅速扩散，吸收迅速且生物利用度高；凝胶剂因使用了高分子聚合物，黏度增加，有利于药物在鼻内滞留，延长作用时间，提高药物作用效率；粉雾剂使药物以干粉形式给药进入呼吸道，可发挥良好的治疗作用，具有靶向性、迅速高效等优点。

如何改良纳鼻制剂的制备工艺和装置,提高药物的分散性,提高肺部药物沉积率,达到给药剂量少、局部药物浓度高、疗效好的目的,是目前研究的热点。

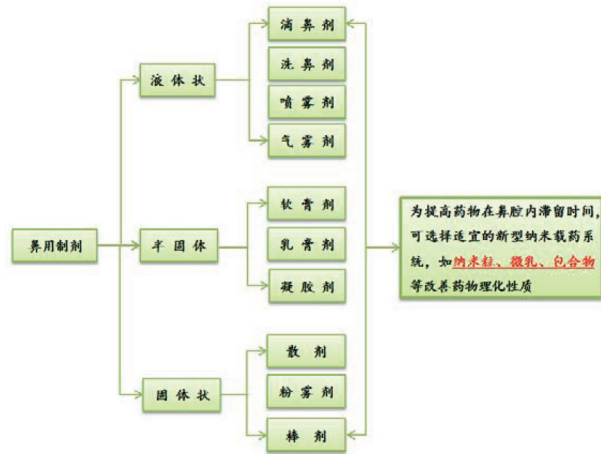


图3 现代鼻用制剂的分类
Fig. 3 Classifications of modern nasal preparations

QKL的临床应用和药理作用提示其在治疗COVID-19方面具有一定潜力,但目前的常用剂型难以实现较高的生物利用度,故将其制备成纳鼻制剂尤为重要。因此,可将QKL制备成较为常用的鼻用剂型,如喷雾剂、气雾剂、滴鼻剂等。目前,多种中药复方被制备成此类鼻用制剂。周敏^[52]将黄芩、紫草、青黛、射干、石菖蒲、佩兰、人参、仙鹤草、薄荷脑9味中药制成复方抗感喷雾剂,用于应对感冒初期症状。中药复方气雾剂喘立停便是将麻黄、椒目、艾叶等制备而成的气雾剂,通过雾化吸入能迅速进入体循环,有剂量小、不良反应少等优点。诸如此类的报道较多,可为QKL鼻用制剂的开发奠定基础。

目前,将新技术和新剂型用于鼻用制剂尤为重要,新型纳米制剂能增加药物滞留时间及减少黏膜毒性。目前,QKL某些成分已被制成鼻用纳米制剂,如黄芩苷脂质体、黄芩苷纳米胶束、栀子苷纳米乳等。因鼻腔体积有限,目前对新型纳米制剂的研究多以单一有效成分为研究对象,鲜有研究中药复方纳米制剂,因多成分难以控制制剂的包封率和载药量,进而难以控制质量。现代中药纳鼻制剂,在剂型选择上缺少中医纳鼻法的用药理念,剂型选择方面多模仿化学药物或生物药物。中医纳鼻法在上千年的理论研究及临床实践中,形成了具有中医特色的纳鼻用药体系,因此如何传承与发展中医纳鼻法在疫病中的应用,筛选适宜的中药成方或处

方,制备成适宜的剂型并用于疫情防治,成为亟待解决的问题。

4.2 QKL鼻用制剂开发的关键点 QKL鼻用制剂可经鼻入肺,提高药物肺靶向作用。但将QKL制备成鼻用制剂仍存在亟待解决的问题:①降低鼻黏膜和纤毛毒性作用,使临床可以安全有效应用,如QKL中胆酸有较强的鼻黏膜刺激性^[53]。②QKL为复方制剂,其疗效的发挥是多成分共同作用,而鼻腔腔体有限,可容纳药物体积有限,因此,在确保疗效的同时,需要考虑鼻腔的承受能力。可考虑将中药药剂学中的“药辅合一”理论应用于中药纳鼻制剂,如谭裕君^[54]将胆酸、冰片作为辅料,制备胆酸-黄芩苷脂质体、冰片-黄芩苷脂质体,胆酸、冰片可兼具药物作用和辅料作用,适宜于中药鼻用制剂的制备。③鼻腔给药剂型种类多样,为提高药物的黏膜透过率,因此需结合QKL组分特点选择适宜的剂型以提高肺部药物含量,如QKL中的主要有效成分黄芩苷溶解性不高,口服生物利用度仅2.2%,利用新型纳米载药系统可明显改善药物理化性质。

5 结语

QKL用于COVID-19的治疗有中医理论和现代研究成果为基础,可发挥解热镇静、抗菌、抗病毒、降低患者的炎症水平等作用。在上千年的理论研究及临床实践中,中医纳鼻法治疗疫病已形成了具有中医特色的纳鼻用药体系。目前,化学药物鼻用制剂的研究较为深入,应用于上呼吸道感染治疗的案例也较多,但鲜有对中药纳鼻制剂进行研究。建议后续可在QKL鼻用制剂研制的基础上,结合中医特色理论,建立和发展中药纳鼻给药研究平台,充分发挥中医药在疫情防治中的作用。

[参考文献]

- [1] 徐旭,张莹,李新,等.各地区中医药预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)方案分析[J].中草药,2020,51(4):866-872.
- [2] 刘清泉,夏文广,安长青,等.中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考[J].中医杂志,2020,61(6):463-464.
- [3] 岳萍,唐仕欢,于欢,等.新型冠状病毒肺炎中医防治方案的病机与组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(14):13-19.
- [4] 陈亚楠,朱星昊,苗明三,等.中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药规律分析[J].中国现代应用药学,2020,37(5):542-548.
- [5] 邹璐,喻晓,吴雨沁,等.中医药防治重症新型冠状病毒

- 毒肺炎的分析和思考[J].上海中医药大学学报, 2020,34(2):11-16
- [6] 许禄华,李彦荣,郑丹如,等.探讨新型冠状病毒肺炎不同阶段的处方用药规律[J].中国实验方剂学杂志, 2020,26(13):8-16.
- [7] 万广闻,朱秀银,陈红斗,等.1477例清开灵注射剂及其口服制剂不良反应对比分析[J].中国药业,2019,28(13):83-85.
- [8] 项丽玲,王瑞,苗明三.艾烟防疫毒的特点与思考[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(11):35-39.
- [9] 李楠,谭裕君.中药纳鼻通关概述[J].时珍国医国药,2017,28(8):1971-1974.
- [10] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, 579 (7798) : 270-273.
- [11] LU R J, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.
- [12] PEIRIS J S M, CHU C M, CHENG V C C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. Lancet, 2003, 361(9371):1767-1772.
- [13] LI X W, GENG M M, PENG Y Z, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 [J]. J Pharm Anal, 2020, 10(2):102-108.
- [14] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>,2020-02-18/2020-03-08.
- [15] 王玉光,齐文升,马家驹,等.新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J].中医杂志,2020,61(4):281-285.
- [16] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>,2020-03-04/2020-03-08.
- [17] 吴鞠通.温病条辨[M].北京:人民卫生出版社,2005:27.
- [18] 蔺梦娟,吴嘉瑞,刘施,等.基于Meta分析的清开灵注射剂治疗肺炎临床评价研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(5):325-331,338.
- [19] 徐晓涵,翟所迪,杨丽.新型冠状病毒肺炎治疗中抗病毒药物的合理使用[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(2):129-133,139.
- [20] 黄漠然,赵文靖,李晋生,等.牛黄及其代用品化学成分、分析方法和药理作用研究进展[J].药物分析杂志,2018,38(7):1116-1123.
- [21] 刘春光,张天宏,丁日高,等.胆红素和各种胆酸同系物抗炎作用研究[J].解放军药学报,2008,24(6):479-481.
- [22] 曹金山.胆酸的抗炎作用及对呼吸系统的药理作用和组织学影响[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2001.
- [23] 傅燕芳,吴景汾.胆汁酸(盐)研究的新发现[J].国外医药·合成药、生化药、制剂分册,1992,13(5):264-266.
- [24] YADAV K, YAVVARI P S, PAL S, et al. Oral delivery of cholic acid-derived amphiphile helps in combating salmonella-mediated gut infection and inflammation [J]. Bioconjug Chem, 2019, 30(3):721-732.
- [25] HAN J Y, JEONG H I, PARK C W, et al. Cholic acid attenuate ER stress induced cell death in coxsackievirus-B₃ infection [J]. J Microbiol Biotechnol, 2018, 28(1):109-114.
- [26] 万亮琴,张子剑,谭琰,等.栀子及栀子苷抗炎作用机制的最新研究进展[J].现代中药研究与实践,2017,31(3):80-83.
- [27] PAN T L, SHI X C, CHEN H, et al. Geniposide suppresses interleukin-1 β -induced inflammation and apoptosis in rat chondrocytes via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. Inflammation, 2018, 41(2):390-399.
- [28] 黄青萍.栀子提取液抑菌效果考察[J].中国药师,2008,11(11):1341-1342.
- [29] 张耘实,祁贤,卢协勤,等.栀子苷对甲型H1N1流感病毒的抑制作用[J].中国药科大学学报,2016,47(2):204-209.
- [30] 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.
- [31] DING X M, PAN L, WANG Y, et al. Baicalin exerts protective effects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the crosstalk between the CX3CL1-CX3CR1 axis and NF- κ B pathway in CX3CL1-knockout mice [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(3):703-715.
- [32] 张艳丽,王聪,朱雷蕾,等.黄芩苷药理作用研究进展[J].河南中医,2019,39(9):1450-1454.
- [33] 刘昊,赵自冰,王新.黄芩苷抗菌作用研究进展[J].畜牧与饲料科学,2017,38(7):61-63.
- [34] 王慧,周红潮,张旭,等.黄芩苷药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(4):955-958.
- [35] 刘洋,蒋忠秀,潘凤琪,等.板蓝根联合阿奇霉素对小儿支原体肺炎血清炎症因子影响[J].现代生物医学

- 进展, 2016, 16(4): 730-733.
- [36] 田冰, 刘璟. 板蓝根多糖在结核小鼠模型中的免疫干预研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(19): 2842-2844.
- [37] 耿成锐, 李丽娟. 板蓝根不同提取部位抑菌作用比较研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(32): 90.
- [38] 黄远, 李菁, 徐科一, 等. 板蓝根抗流感病毒有效成分研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2618-2623.
- [39] 李婧, 马小兵, 沈杰, 等. 基于文献挖掘与分子对接技术的抗新型冠状病毒中药活性成分筛选[J]. 中草药, 2020, 51(4): 845-850.
- [40] 刘京. 中药有效成分对新型冠状病毒肺炎多靶点治疗作用的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 263-268.
- [41] 吴娇, 王聪, 于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 225-234.
- [42] 韩旭, 范圣凯, 丁江峰, 等. 清开灵口服液治疗急性上呼吸道感染临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(2): 75-76.
- [43] 赵世初, 魏瑞丽, 谢雁鸣, 等. 真实世界清开灵注射液治疗2147例上呼吸道感染复杂网络分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5207-5216.
- [44] 陈玫芬. 疫病之中医预防研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [45] 苗青, 丛晓东, 王冰, 等. 新型冠状病毒肺炎的中医认识与思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 286-288.
- [46] 余真. 试析“时疫之邪, 自口鼻而入”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(2): 9-10.
- [47] 李龙飞. 论《温病条辨》辛凉三方之精义[J]. 中国社区医师·医学专业, 2011, 13(10): 233.
- [48] 王莎莎, 张丽霞, 曹勇. 从肺论治传染病[J]. 河南中医, 2016, 36(6): 952-953.
- [49] 齐潇丽, 白彦萍. 吴尚先中医外治法学术思想探析[J]. 北京中医药, 2017, 36(1): 69-73.
- [50] 杨亚龙, 陈仁寿, 陶西凯. 论中医疫病民间预防[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(6): 40-43.
- [51] 王勉, 朱家璧, 汤玥. 肺部给药传递系统的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(8): 694-698.
- [52] 周敏. 复方抗感喷雾剂的药学部分研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [53] LIU T, DAI W J, LI C, et al. Baicalin alleviates silica-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting the Th17 response in C57BL/6 mice [J]. J Nat Prod, 2015, 78(12): 3049-3057.
- [54] 谭裕君. 胆酸-黄芩苷鼻用脂质体的制备及其对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

[责任编辑 刘德文]