

## 中药调节黏膜免疫系统用于防治 COVID-19 的思路探索

康乐, 苗晋鑫, 苗明三\*, 张亚楠, 张瑾  
(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 机体免疫功能低下患者, 极易出现新型冠状病毒感染, 与中医所说正气不足、邪毒侵扰一致。目前集中在抗病毒药物研发是必须的, 但对于调节机体免疫系统制剂的研究也较为迫切。黏膜组织是人体免疫系统的一道重要屏障, 具有独特功能和结构的独立免疫体系, 是机体抵抗感染的第一道防线, 与外界抗原(比如食物、共生菌、病毒等)直接接触。其在抵抗病毒、抗感染方面, 黏膜免疫(如呼吸道黏膜、肠道黏膜等)起着极其重要的作用, 可以消灭外来病原微生物或其他外来抗原, 不至于病毒侵入机体组织而对机体造成损伤。中药通过黏膜免疫系统发挥治疗作用的研究报道日益增多, 该文拟针对黏膜免疫系统与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的关系以及中药的干预机制展开探讨, 以期为 COVID-19 的防治提供可借鉴的研究方法与治疗思路。

**[关键词]** 黏膜免疫; 新型冠状病毒肺炎(COVID-19); 中药; 呼吸道黏膜; 肠道黏膜; 血管紧张素转换酶2(ACE2)

**[中图分类号]** R2;R1;R254.3;Q939.4;R392 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)19-0092-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201148

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200302.1521.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-3-2 15:27

### Exploration of Prevention and Treatment of COVID-19 by Regulating Mucosal Immune System with Traditional Chinese Medicine

KANG Le, MIAO Jin-xin, MIAO Ming-san\*, ZHANG Ya-nan, ZHANG Jin  
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** Patients with low immune function are prone to novel coronavirus infection, which is consistent with the traditional Chinese medicine (TCM) concept of deficiency of vital Qi and invasion of toxin. At present, it is necessary to focus on the development of antiviral drugs, but it is also urgent to study the preparation for regulating the immune system. Mucosal tissue is an important barrier of human immune system. It has an independent immune system with unique functions and structures. It is the body's first line of defense against infection, and is in direct contact with external antigens (such as food, symbiotic bacteria, viruses, etc.). In the resistance to viruses and infections, the mucosal immune system (such as respiratory mucosa, intestinal mucosa, etc.) plays an extremely important role, which can eliminate foreign pathogenic microorganisms or other foreign antigens, so that the virus does not invade the body tissue and cause damage to the body. There are more and more reports on the therapeutic effects of TCM through the mucosal immune system. This paper aims to explore the relationship between mucosal immunity and coronavirus disease-2019 (COVID-19) and the intervention mechanism of TCM, so as to provide useful research methods and therapeutic ideas for the prevention and treatment of COVID-19.

**[Key words]** mucosal immunity; coronavirus disease-2019 (COVID-19); Chinese material medica; respiratory mucosa; intestinal mucosa; angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

**[收稿日期]** 20200216(003)

**[基金项目]** 河南省应急攻关项目(201100312300); 郑州市应急攻关项目(ZZKJ2020004); 国家国际科技合作基地专项(2016-65)

**[第一作者]** 康乐, 在读博士, 从事中药药理学研究, E-mail: kangle056@126.com

**[通信作者]** \* 苗明三, 博士, 教授, 从事中药药理学研究, E-mail: miaomingsan@163.com

2020年2月11日,世界卫生组织正式将新型冠状病毒感染的肺炎命名为2019冠状病毒病(COVID-19)。新型冠状病毒在基因上与严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒相似<sup>[1-3]</sup>。截至2020年2月28日17点41分58秒,全国累计确诊病例78 962例,现有疑似病例2 308例,累计死亡病例2 791例。减少COVID-19发生、减缓COVID-19进程是目前防控工作的重中之重。但由于COVID-19感染及发病机制尚不完全明晰,目前还没有针对COVID-19的特效药物。

回顾历史,经过几千年与疫病的斗争,中医学积累了丰富的实践经验。在SARS的临床治疗中,中医在控制病情进展、减轻发热症状、减轻并发症等方面发挥了重要作用。中医药的治未病不但是早预防,更是防萌(发),防发(生),防(传)变,防复(发)。

提高人体免疫是疾病防治的根本,黏膜免疫是机体免疫系统中的第一道防线,涵盖了体液免疫与细胞免疫。有95%以上的病原体感染发生在黏膜或由黏膜入侵而致病。呼吸道、消化道和一些外分泌腺(唾液腺、泪腺、乳腺)等为黏膜系统的主要分布区域。多数病毒在侵入机体后立刻就会受到免疫系统的监视和清除,该过程不需要长时间的诱导并且具有非抗原特异性。黏膜免疫系统包含黏膜、黏液、补体、巨噬细胞、干扰素、自然杀伤细胞(NK细胞)和其他细胞因子等<sup>[4]</sup>。如果病毒能够避开这些早期的防御,获得性免疫系统就会随即对其进行反应性检测和清除,同时,抗原特异性识别细胞(T细胞和B细胞)会参与抗病毒感染的防御过程,可作为特异性抗原的效应物来捕获病毒。本文以黏膜免疫机制为主线,探讨COVID-19的中药干预作用与机制。

## 1 COVID-19的研究现状

新型冠状病毒在遗传学上与SARS冠状病毒和类SARS冠状病毒的类群相邻,且新型冠状病毒和SARS,类SARS冠状病毒的共同祖先均是寄生于果蝠的HKU9-1冠状病毒,与SARS冠状病毒(SARS-CoV)以及中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)同为 $\beta$ 属冠状病毒<sup>[2-3]</sup>。利用分子结构模拟的计算方法对新型冠状病毒的刺突蛋白(spike蛋白或者S蛋白)和人体内的血管紧张素转换酶2(ACE2)蛋白进行结构对接研究,发现新型冠状病毒达到很强的结合自由能<sup>[5]</sup>。已有研究证实,新型冠状病毒与SARS-CoV均由相同的受体进入人体,是通过spike

蛋白与人ACE2相互作用的分子机制,来感染人的呼吸道上皮细胞<sup>[6]</sup>。

已有研究从1名COVID-19危重患者的支气管肺泡灌洗液中分离出了新型冠状病毒,发现这种新型冠状病毒可以被几名患者的血清中和<sup>[7]</sup>。目前临床上常用的抗病毒药物,包括更昔洛韦、利巴韦林、阿昔洛韦和神经氨酸酶抑制剂(帕拉米韦、奥司他韦、扎那米韦等)等,对COVID-19无显著作用,不建议临床应用。此外,还有许多患者接受了抗菌治疗,如采用莫西沙星、头孢曲松、阿奇霉素和糖皮质激素治疗。但这些药物在COVID-19患者中的疗效和安全性均有待进一步临床实验证实<sup>[8]</sup>。最新研究报告,洛匹那韦利托那韦组和阿比多尔组在改善临床症状(如体温恢复正常)和加快病毒清除方面均与对照组(不服用任何抗病毒药物)相当,但洛匹那韦利托那韦组的不良反应发生率却高于对照组<sup>[9]</sup>。再次证明在抗急性爆发性病毒疾病治疗中,防御型方案成功的概率大于进攻型方案。

## 2 黏膜免疫与COVID-19

病毒用于启动宿主感染的主要途径是呼吸道或胃肠道,黏膜表面的免疫反应是第一道防线。人体的呼吸道、消化道和泌尿生殖道都分布有黏膜,与一些外分泌腺(如泪腺、唾液腺和乳腺等)黏膜相关的淋巴组织一同构成了一个相对独立的体系,执行局部特异性免疫功能,称之为黏膜免疫系统。其可分泌一类黏膜相关的分泌型免疫球蛋白A(SIgA),该蛋白是黏膜免疫主要的功能“执行者”,能对黏膜表面吸入的种类繁多并且数量可观的抗原进行准确识别和快速反应,对无害抗原则下调免疫反应或产生耐受,对有害抗原或病原体则产生高效的体液和细胞免疫,进行有效免疫排斥或清除。

黏膜免疫系统的细胞免疫包括上皮内淋巴细胞(IEL),黏膜固有层免疫细胞,NK细胞及T细胞免疫等。体内最大的淋巴细胞群是IEL,IEL也是黏膜免疫系统中首先与细菌、抗原接触的部位,这主要是由于IEL离肠腔很近。感染流感病毒后,说话、咳嗽和喷嚏都可以产生含有病毒的小颗粒溶胶( $<10\ \mu\text{m}$ ),在实验条件下,含有137~300倍半数组织培养感染剂量病毒的滴鼻液具有感染性。也正因为如此,黏膜表面已经进化出一系列抗感染保护机制<sup>[10]</sup>。

**2.1 呼吸道黏膜与COVID-19** 李兰娟院士曾经提出采用干扰素喷鼻腔预防SARS,并取得了显著防控效果,这是因为病毒的靶细胞主要包括鼻咽部、

支气管和肺部气道的假复层纤毛柱状上皮、肺泡上皮细胞、黏膜与管腔巨噬细胞、鼻咽和支气管相关淋巴细胞组织中免疫诱导部位的免疫细胞。病毒吸附于靶细胞上是启动感染的必要条件,病毒入侵宿主细胞后依靠吸附于细胞表面,通过吞饮进入胞浆,在病毒包膜与细胞膜融合后释放单链RNA(ss-RNA)。在鼻咽部、支气管和肺部气道等器官的表面,黏膜上皮细胞层覆盖构成了一个防止有害或外源性物质入侵的免疫障碍<sup>[11]</sup>。

在黏膜效应部位,由抗原特异性的辅助性T细胞(Th)1, Th2和上皮细胞等构成的黏膜内部调节网络调节SIgA的产生。SIgA与溶菌酶和乳铁蛋白一起,在局部体液免疫中发挥抵抗微生物入侵的作用。SIgA与分泌成分(secretory component, SC)能优先活化人的嗜酸性粒细胞,并诱导其降解和产生过氧化物,共同参与黏膜免疫的保护。流感病毒复制和感染主要集中在呼吸道上皮细胞,其表面具有许多含N-乙酰神经氨酸(SA)结尾寡糖链的糖脂和糖蛋白,SA可作为流感病毒的受体与流感病毒血凝素(HA)结合。多数流感病毒在感染宿主几小时后,相关元素,黏液,巨噬细胞,细胞因子[ $\alpha$ -干扰素(IFN- $\alpha$ ), IFN- $\beta$ 等], NK细胞及补体等都参与了先天免疫反应。如果流感病毒逃逸了早期防御,机体便启动适应性免疫系统, T细胞, B细胞及其产物将作为特异性抗原效应物有针对性对病毒进行清除。同时,抗原特异性细胞(T细胞和B细胞)也会参与到阻止后续病毒的感染中。

**2.2 肠道黏膜与 COVID-19** 肠道黏膜免疫是机体免疫系统重要的组成部分,肠道黏膜免疫细胞约占所有免疫细胞的80%<sup>[12]</sup>。肠道黏膜不仅富含淋巴组织和细胞,且处于一个复杂、多样的抗原环境中,主要包括大量的食物和肠道微生态中的各种成分。肠道黏膜免疫系统主要由肠相关淋巴组织组成,包括覆盖于黏膜表面的上皮组织、细胞、固有层的免疫细胞及其产生的分子、分泌物、肠系膜淋巴结、孤立淋巴滤泡等,是机体抵御病原体的重要防线。

已有的流感病毒研究提示,病毒感染后,肺部趋化因子受体9(CCR9)和CD4<sup>+</sup> T细胞被募集至肠组织,CD4<sup>+</sup> T细胞产生IFN- $\gamma$ ,导致黏膜免疫功能失调<sup>[13]</sup>。其中大肠埃希氏菌的增加导致肠上皮细胞分泌白细胞介素(IL)-15水平增高,促进CD4<sup>+</sup> T细胞原位分化为Th1细胞,引起肠壁损伤<sup>[14]</sup>。近年研究表明皮下和黏膜下淋巴样组织是机体主要的免疫系统,且胃肠道接触抗原的表面积大,肠淋巴细

胞较其他组织器官多<sup>[15]</sup>。肠腔抗原经过M细胞传递给派氏结中的树突状细胞(DC)处理加工,而后由T细胞或B细胞识别抗原,识别抗原的T细胞和B细胞迁移至肠系膜淋巴结成熟并增殖,释放到胸导管,再进入体循环,分配到机体其他部位组织黏膜发挥免疫功能<sup>[16-17]</sup>。因此,说明肠道黏膜免疫对机体免疫系统功能的正常维持至关重要,这也是肠道黏膜的异常免疫应答能影响机体整体免疫系统的重要机制。已有研究报道一些COVID-19患者伴有腹泻症状,并存在粪口传播,和呼吸系统一样,消化系统是新型冠状病毒感染的潜在路径。

### 3 中医对 COVID-19 的认识

中医认为,该病属于“疫病”范畴,认为该病初期多见表寒里热、虚实夹杂证<sup>[18]</sup>。因此,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》推荐金花清感颗粒,连花清瘟胶囊(颗粒),疏风解毒胶囊(颗粒)在医学观察期临床表现为乏力伴发热时使用。由于疫毒夹杂寒邪或湿寒之邪从口鼻而入,侵袭气道,与伏燥搏结,壅塞肺胸,毒湿寒燥邪气伤及肺气和胸中宗气,导致气机逆乱,肺失宣肃,升降出入失常,水液输布失调所致腹泻,因此推荐藿香正气胶囊(丸、水、口服液)在医学观察期临床表现为乏力伴胃肠不适者使用;这些药物的组成均与调节呼吸道黏膜和肠道黏膜有关,例如藿香正气可通过调节黏膜免疫改善小鼠腹泻症状<sup>[19]</sup>;金花清感颗粒和连花清瘟胶囊(颗粒)中的主药金银花具有高效抗人类免疫缺陷病毒(HIV)活性的作用<sup>[20]</sup>;疏风解毒胶囊(颗粒)中的板蓝根多糖能够增加缺乳仔鼠小肠黏膜杯状细胞、肥大细胞的数量,提高小肠黏膜免疫球蛋白(Ig)G, SIgA阳性细胞的水平,从而增强缺乳仔鼠的免疫功能<sup>[21]</sup>。

### 4 中药调节黏膜免疫防治病毒感染

**4.1 中药调节呼吸道黏膜免疫** 《温疫论》作为第一部专论疫病的著作,提出瘟疫之为病,是“非风,非寒,非暑,非湿,乃天地间别有一种异气所感”,即“戾气”。戾气从口鼻而入,其性毒烈,不同于六淫。此外,疫病的发生与否,除了与戾气的强弱之外因有关外,更重要是决定于人体正气的盛衰。明代王肯堂《证治准绳》记载“治时疫不相染……以上好香油涂鼻中亦可”。可见古人对呼吸道黏膜保护的具体意识。

银翘散作为有效的抗病毒中药制剂,可增加流感病毒感染小鼠支气管肺泡灌洗液中SIgA的水平,提高小鼠唾液中SIgA含量,从而达到提高上呼吸道

黏膜免疫功能的作用;且银翘散中的黄酮类物质可以抑制流感病毒唾液酸酶的活性、抑制膜融合的作用,具有很好的抗病毒作用<sup>[22-24]</sup>。解表方可通过提高小鼠唾液中SIgA含量和溶菌酶活性来改善呼吸道黏膜免疫功能<sup>[25]</sup>。黄芩苷、补肾纳气胶囊可改善气道结构,促进气道上皮的修复<sup>[26]</sup>。玉屏风散是中医扶正固本的经典名方,口服可促进呼吸道分泌SIgA,有效防止上呼吸道疾病的发生。另有柴胡桂枝干姜汤、苏黄止咳胶囊、金欣口服液、毒素清等可以提高患者气道支气管肺泡中SIgA水平<sup>[27]</sup>。

疏风解毒胶囊可降低B淋巴细胞比例以及IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IgM及IgG水平,降低肺炎大鼠胸腺、脾脏、肺脏质量,升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及NK细胞比例,进而对肺炎模型大鼠有显著的治疗作用<sup>[28]</sup>。莲花清瘟胶囊对流感病毒感染引起的细胞免疫功能降低有一定的抑制作用,能提高流感病毒感染小鼠肺中IFN- $\gamma$ 的水平,升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值,降低C反应蛋白(CRP), TNF- $\alpha$ 和IL-6的水平,抑制病毒复制导致的宿主细胞凋亡<sup>[29-30]</sup>。虽此前多为中医药通过调节呼吸道黏膜免疫治疗流感病毒报道,但病毒感染有其相似性,在一定程度上可作为借鉴。

**4.2 中药调节肠道黏膜免疫** 由于中药多数是以口服形式进入机体发挥作用,因而其与肠道黏膜免疫系统必然有着密切的关系。

藿香正气液可通过修复肠道机械屏障和调节肠道免疫屏障来改善肠道环境<sup>[31]</sup>。七味白术散可有效增长小肠绒毛长度、降低隐窝深度,促使肠道黏膜恢复至正常状态<sup>[32]</sup>;加味大承气汤可增加人体肠黏膜厚度,通过抑制肠道黏膜上皮细胞凋亡进而增强机体免疫功能抵抗外来物的侵袭<sup>[33]</sup>;黄芩汤也可通过对紧密连接蛋白ZO-1和Occludin的调控修复肠黏膜结构。大黄素是报道抗病毒作用相对较多的成分,可通过抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )信号通路调控肠上皮细胞紧密连接蛋白ZO-1和Occludin等,拮抗炎症及缺氧所致的机械屏障损伤<sup>[34]</sup>。小檗碱可通过减轻肠黏膜损伤而改善病毒感染腹泻患者的临床症状<sup>[35]</sup>。黄芪多糖可提高免疫低下小鼠模型小肠和肺灌洗液中SIgA水平,改善整体及黏膜免疫功能<sup>[36]</sup>。除此之外,还有黄连素、黄芩苷、姜黄素、芍药苷、大黄酸、丹皮酚、苦参素、山姜素、黄芪甲苷等相关作用的报道。

中药除了通过保护肠道黏膜完整性抵御病毒

外,对肠道黏膜免疫功能也具有调节作用。例如,生姜泻心汤具有改善肠黏膜免疫屏障功能的作用,可上调大鼠肠黏膜SIgA的表达,提高肠黏膜CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的数量<sup>[37]</sup>。银菜汤对肠黏膜机械屏障和免疫屏障具有保护作用,可增加肠黏膜SIgA的分泌,调节IL-10与TNF- $\alpha$ 的水平<sup>[38]</sup>。七味白术散能下调肠道IFN- $\gamma$ 的表达,上调IL-4和IL-10的表达,提高小肠肠道SIgA含量,促进肠道菌群恢复和小肠黏膜免疫组织修复。疏肝健脾的中药复方可以通过上调CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的比值,降低促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 与升高抗炎因子IL-4的水平以调节肠黏膜局部免疫<sup>[39]</sup>。香菇多糖可增加派氏结滤泡相关上皮中的M细胞数量,并促进派氏结淋巴细胞的增殖活化,诱导黏膜局部免疫应答<sup>[40]</sup>。“芪苓”制剂多糖促进上皮内淋巴细胞和杯状细胞数量增加,增强肠道黏膜免疫功能进而抵抗病毒感染<sup>[41]</sup>。太子参茎叶多糖和当归多糖均能提高肠道黏膜SIgA及细胞因子IL-2, IL-4的含量,促进肠道免疫细胞的增殖,提高机体免疫。

## 5 中医药抗ACE2

ACE2具有调节血压、体液平衡、炎症、细胞增殖、肥大和纤维化等功能。该基因编码的蛋白与人ACE1具有相当大的同源性,均属于二肽基羧基二肽酶的血管紧张素转换酶家族,分泌的蛋白质催化血管紧张素(Ang) I与Ang II分别分裂成Ang(1~9)与血管舒张剂Ang(1~7)。此外,该基因编码蛋白是SARS和人类冠状病毒NL63(HCoV-NL63)S蛋白的功能受体<sup>[42]</sup>。PubMed数据库公布了研究人员通过对来自27个不同组织的95人的组织样本所进行RNA-seq分析,发现ACE2蛋白在小肠和十二指肠中高表达,而在肺部组织中表达水平较低。但有研究对ACE2蛋白在口鼻黏膜、鼻咽、肺、胃、小肠、结肠、皮肤、淋巴结、胸腺、骨髓、脾、肝、肾、脑等人体器官组织中的表达水平进行了检测,结果表明ACE2在II型肺泡上皮细胞中以及回肠、结肠的吸收性肠上皮细胞中均高表达<sup>[43]</sup>。

由于ACE2对IgA肾病(IgAN)有很好的改善作用<sup>[44]</sup>,而IgA又以黏膜来源的浆细胞为主要分泌来源,提示ACE2可以直接或间接地调控IgA;且IgAN患者血尿通常出现于肠道、呼吸道感染之后<sup>[45]</sup>。此外,ACE2还可以调控促炎因子如TNF- $\alpha$ , IL-6(Th1与Th2)的水平,而IgA, TNF- $\alpha$ , IL-6(Th1与Th2)等均与黏膜免疫相关,可见ACE2与黏膜免疫存在着密切关系。有研究显示大黄和何首乌中的蒽醌类

化合物大黄素可改善 SARS 病毒感染者的临床症状, 剂量依赖性地阻断 S 蛋白与 ACE2 的相互作用, 从而抑制 S 蛋白假型逆转录病毒对 Vero E6 细胞的感染性<sup>[46]</sup>。四逆汤可通过调节 ACE2-Ang(1~7)-Mas 轴和抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路来改善脓毒症诱导的急性肺损伤<sup>[47]</sup>。

## 6 结语与展望

在《黄帝内经》中就已经记载了温厉、大厉、温病、大风、疟疾、霍乱、黄疸等疫情。《素问·刺法论》记载“黄帝曰:余闻五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似,不施救疗,如何可得不相移易者?歧伯曰:不相染者,正气存内,邪不可干,避其毒气,天吡从来,复得其往。”此番论述为后世奠定了防治疫病的两大基本原则——扶正和祛邪。机体免疫功能是正气的主要表现,是机体抵抗病毒感染的主体;扶护机体正气,一直是中医治疗众多感染性疾病的特点及优势所在。中医药通过调节黏膜局部紊乱的免疫功能状态,提高机体的免疫机能,在增强抗炎和修复能力等方面都有积极的作用。黏膜免疫为阐明中医药治疗 COVID-19 的作用机制提供了一条新途径,也为 COVID-19 的防治带来了启示。

COVID-19 是自限性疾病,发病与否、发病轻重、康复快慢主要依靠机体免疫功能,而黏膜免疫是机体与外界相通的腔道黏膜表面的免疫,是机体免疫系统的重要组成部分。呼吸道和肠道黏膜免疫是在黏膜表面产生高水平的 SIgA 和刺激黏膜 T 细胞产生有效的免疫应答,从而阻止病原体的复制;或在黏膜表面阻止感染物的黏附和繁殖、或中和表面毒素,进而阻止和限制炎症的产生。大多数传染性疾病都是从黏膜组织入侵开始。且目前统计数据表明,携带病毒到需要住院比例为 15%,从表现症状到住院比例为 40%,住院患者中重症率约 10.5%,死亡率约为总确诊率的 2%,死亡者多为年龄偏大、有基础病变者;年青者虽有感染,但预后相对较好<sup>[48]</sup>。因此,黏膜免疫功能是 COVID-19 发生与否、预后好坏的关键因素。目前针对 COVID-19 的研究主要集中在疫苗研制方面,但从黏膜免疫角度研究防治方案具有一定的前瞻性和整体性,且更能体现中医药特色。

### [参考文献]

[1] KIM J Y, CHOE P G, OH Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection

prevention and control measures[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(5): e61.

- [2] CHU D K W, PAN Y, CHENG S M S, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia [J]. Clin Chem, 2020, doi:10.1093/clinchem/hvaa029.
- [3] WANG D W, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020, doi:10.1001/jama.2020.1585.
- [4] MIZUNO D, KIMOTO T, SAKAI S, et al. Induction of systemic and mucosal immunity and maintenance of its memory against influenza A virus by nasal vaccination using a new mucosal adjuvant SF-10 derived from pulmonary surfactant in young cynomolgus monkeys [J]. Vaccine, 2016, 34(16): 1881-1888.
- [5] WAN Y S, SHANG J, GRAHAM R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS [J]. J Virol, 2020, doi:10.1128/JVI.00127-20.
- [6] TIAN X L, LI C, HUANG A L, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody [J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 382-385.
- [7] 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, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [8] 李辉, 王业明, 徐九洋, 等. 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)抗病毒治疗有药可期 [EB/OL]. <http://www.chinapneumonia.cn/hotinfo/id/515>, 2020-01-22/2020-02-15.
- [9] 刘颖, 苏娜, 沈超, 等. 洛匹那韦/利托那韦用于病毒感染性疾病的有效性和安全性文献分析 [J]. 医药导报, 2020, doi:42.1293.R.20200228.1420.006.
- [10] 李欣, 岳冬辉, 毕岩. 呼吸道黏膜固有免疫抗流感病毒研究 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(6): 759-761.
- [11] HELFRICH S, MINDT B C, FRITZ J H, et al. Group 2 innate lymphoid cells in respiratory allergic inflammation [J]. Front Immunol, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00930.
- [12] AHLUWALIA B, MAGNUSSON M K. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(11): 1185-1193.
- [13] TAKEUCHI H, YOKOTA A, OHOKA Y, et al. Efficient induction of CCR9 on T cells requires coactivation of retinoic acid receptors and retinoid X

- receptors (RXRs): exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9):5289-5299.
- [14] WANG J, LI F Q, WEI H M, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(12):2397-410.
- [15] MARTINI E, KRUG S M, SIEGMUND B, et al. Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(1):33-46.
- [16] KELLER M J, HUBER A, ESPINOZA L, et al. Impact of herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus dual infection on female genital tract mucosal immunity and the vaginal microbiome[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(5):852-861.
- [17] HOLZER B, MARTINI V, EDMANS M, et al. T and B cell immune responses to influenza viruses in pigs[J]. *Front Immunol*, 2019, doi:10.3389/fimmu.2019.00098.
- [18] 范逸品,王燕平,张华敏,等.试析从寒疫论治新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎[J]. *中医杂志*, 2020, doi:11.2166.R.20200206.1519.007.
- [19] 何颖辉,罗晓健,钱星文,等.藿香正气胶囊对菌群失调小鼠黏膜免疫的影响[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(22):2397-2400.
- [20] 郭娅娅,徐立然,吴少天,等.中医药辨治艾滋病的临床研究概况[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(1):190-194.
- [21] 黄鹏.板蓝根多糖对缺乳仔鼠肠道黏膜免疫功能的影响[D].郑州:河南农业大学,2012.
- [22] 谢慧珺.人流感病毒(H3N2)鼠肺模型适应性及银翘散抑制病毒复制作用研究[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [23] 陈俏妍.银翘散治疗急性病毒性咽炎的临床和基础研究[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [24] 霍炳杰,常靓,吕雅蕾,等.银翘散不同煎煮时间对甲型流感病毒感染小鼠肺组织病毒载量的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(2):146-149.
- [25] 雷娜,李艳,何芳雁,等.解表方通过调节黏膜免疫保护上呼吸道感染模型小鼠的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(18):174-177.
- [26] 来薛,赵丹,俞庆声,等.中医药对呼吸道黏膜免疫影响的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(1):164-167.
- [27] 罗珍瑶,梁爱武. SIgA在呼吸道免疫中的作用及中医药干预研究进展[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(11):72-73.
- [28] 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.
- [29] 陈丽云,王银娣,黄汉.连花清瘟胶囊抗流感病毒临床疗效观察[J]. *甘肃医药*, 2017, 36(8):666-667.
- [30] 丁月文.连花清瘟颗粒抗流感病毒及调节相关免疫反应的药效和机制研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [31] 刘瑶.藿香正气液对感染后肠易激综合征大鼠肠黏膜屏障保护与调节作用的研究[D].广州:南方医科大学,2014.
- [32] 张华玲,周赛男,蔡莹,等.超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(1):15-19.
- [33] 郇义,超赵佳.加味大承气汤对急性胰腺炎模型大鼠血清炎症因子及细胞凋亡的影响[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(7):1152-1155.
- [34] LEI Q, QIANG F, CHAO D, et al. Amelioration of hypoxia and LPS induced intestinal epithelial barrier dysfunction by emodin through the suppression of the NF- $\kappa$ B and HIF-1 $\alpha$  signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6):1629-1639.
- [35] CAO M, WANG P, SUN C H, et al. Amelioration of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e61944.
- [36] 吴瑕,杨薇,张磊,等.不同分子量段黄芪多糖对整体及黏膜免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(18):169-172.
- [37] 邓海燕,贾立群,潘琳,等.生姜泻心汤对伊立替康化疗后大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2007, 23(7):620-622.
- [38] 刘铁钢,于河,张望,等.银莱汤对食积复合流感病毒感染小鼠肠黏膜 sIgA、TNF- $\alpha$ 、IL-10 的作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(2):86-89.
- [39] WANG F Y, SU M, ZHENG Y Q, et al. Herbal prescription Chang'an II repairs intestinal mucosal barrier in rats with post-inflammation irritable bowel syndrome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6):708-715.
- [40] 江益平.香菇多糖对PPs淋巴细胞活化及其诱导M细胞分化的影响[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [41] 廖吕燕.“芪苓”制剂多糖对免疫抑制小鼠肠道黏膜免疫及免疫调节作用的影响[D].福州:福建农林大学,2010.
- [42] 李鹤,谭晓川,姜栋,等.冠状病毒及其治疗药物研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2020, doi:11.2162.r.20200212.2010.004.
- [43] 刘昌孝,王玉丽,闫凤英.认识新型冠状病毒肺炎,关

- 注疫情防控药物研发[J].中国抗生素杂志,202,doi:10.13461/j.cnki.cja.006858.
- [44] 徐晋祥.IgA肾病的组织病理学改变和PRR、PRCP及ACE2在IgA肾病中的表达及其病理意义[D].贵阳:贵州医科大学,2019.
- [45] 王莉,吴昌为,李贵森.黏膜免疫与IgA肾病[J].内科理论与实践,2016,11(3):129-134.
- [46] HO T Y, WU S L, CHEN J C, et al. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction [J]. *Antiviral Res*, 2007, 74(2):92-101.
- [47] CHEN Q H, LIU J J, WANG W Q, et al. Sini decoction ameliorates sepsis-induced acute lung injury via regulating ACE2-Ang (1-7) -Mas axis and inhibiting the MAPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108971.
- [48] 金奇,单广良,曹彬,等.关于新型冠状病毒感染肺炎中国医学科学院专家组答疑解惑[N].光明日报,2020-01-28(002).

[责任编辑 刘德文]