

升降散治疗全身炎症反应综合征的研究进展

秦云普¹, 毕明达¹, 张珊珊¹, 韩玉¹, 封继宏^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150)

[摘要] 升降散记载于清代医著《伤寒瘟疫条辨》。该方由僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄4味药组成,药简功繁,既可理气,又能透邪。近些年来,围绕此方的作用机制研究不断扩展与深化。根据收集的资料显示,升降散被广泛应用于临床多种疾病的治疗。全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的概念在20世纪90年代首次被提出,是指感染或非感染因素引起机体内自我放大的级联炎症反应与炎症因子风暴所造成的病理生理状态。近年来,SIRS的治疗逐渐成为时下的重点与热点。严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS),新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, COVID-19)重症患者常因SIRS进展成多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)乃至多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)而死亡。白细胞介素-1受体拮抗剂、抗缓激肽、血小板活化因子受体拮抗剂等治疗SIRS的临床常用药物均未取得令人满意的效果,故寻找改善SIRS状态的药物迫在眉睫。在SARS, COVID-19的中医诊疗方案中,升降散作为初期用药被推荐使用,其抗病毒作用可能与阻止SIRS向MODS转化有关。药理学研究表明,升降散可以对SIRS免疫失衡的调控平衡,是通过干预多种炎症因子及其信号传导通路来实现的。时下有关升降散治疗SIRS的研究报道较少,故对升降散的理论梳理及其治疗SIRS的临床研究与药理学机制进行探讨,以期为临床实践与实验研究开阔思路。

[关键词] 升降散; 全身炎症反应综合征; 脓毒症; 肺炎; 免疫调控

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)23-0187-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201983

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200724.1529.010.html>

[网络出版日期] 2020-7-24 16:18

Research Progress of Shengjiangsan in Treating Systemic Inflammatory Response Syndrome

QIN Yun-pu¹, BI Ming-da¹, ZHANG Shan-shan¹, HAN Yu¹, FENG Ji-hong^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China)

[Abstract] Shengjiangsan was recorded in a medical book *Treatise on Cold-induced Disorders and Plague* written in the Qing Dynasty. This prescription, consisting of four drugs: Bombyx, cicada slough, Turmeric and Rhubarb, is simple but effective in regulating Qi and eliminating pathogenic factors. In recent years, the researches on the mechanism of this prescription have been continuously expanded and deepened. According to the collected data, Shengjiangsan is widely used in the treatment of various clinical diseases. The concept of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was first proposed in the 1990s, and it refers to the pathophysiological state caused by self-amplified cascade inflammatory response and inflammatory factor storm arising from infectious or non-infectious factors. In recent years, the treatment of SIRS has gradually become the current focus and hotspot. Patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) and novel coronavirus pneumonia (COVID-19) often die from SIRS progression to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or even multiple organ failure (MOF). Interleukin -1 receptor antagonist, anti-bradykinin, platelet activating factor

[收稿日期] 20200329(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673747)

[第一作者] 秦云普,在读硕士,从事中医学研究, E-mail: 562084804@qq.com

[通信作者] *封继宏,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医肺病临床, E-mail: 493507647@qq.com

receptor antagonist and other commonly used drugs in clinical treatment of SIRS have not achieved satisfactory results, so it is urgent to find drugs to improve SIRS status. Shengjiangsans is recommended as an initial prescription in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment plan for SARS and COVID-19, and its antiviral effect may be related to preventing SIRS from transforming into MODS. Pharmacological studies have shown that Shengjiangsans can regulate the immune imbalance of SIRS to achieve a balance by intervening various inflammatory factors and their signaling pathways. At present, there are few reports on the treatment of SIRS with Shengjiangsans. Therefore, the theoretical analysis of Shengjiangsans and its clinical research and pharmacological mechanism in the treatment of SIRS are discussed here to broaden the thinking for clinical practice and experimental research.

[Key words] Shengjiangsans; systemic inflammatory response syndrome; sepsis; pneumonia; immune regulation

《医碥》^[1]有言“盖欲升之,必先降之而后得升也;欲降之,必先升之而后得降也”,此升降理论有效地指导着临床,升降散为其代表方剂。升降散由僵蚕、蝉蜕、姜黄、生大黄组成。方中僵蚕味微辛,性微温,性味具薄,轻浮而生,阳中之阳,功擅治风化痰,散结行经;蝉蜕乃土木余气所化,饮风吸露,其气清虚,故其主一切风热之证。两药相伍,走气分,祛风解痉、散风热、宣肺气,升阳中之清阳。姜黄味苦辛性温,驱邪伐恶,行气散郁。大黄味苦性寒,苦峻下走,可推陈致新,安和五脏。两药相合,荡积行瘀,清邪热、解温毒,降阴中之浊阴。本方升降相因,寒温互调,具有调畅气机,透邪外出之功效。《伤寒瘟疫条辨》将升降散奉为治疗温病之总方,善治“表里三焦大热,其证不可名状者”^[2]。升降散“火郁发之”以治疫的治法沿用至今^[3]。此外,后世医家将其广泛应用于内科、妇科、儿科等诸多病证,受益匪浅^[4-6]。严重急性呼吸道综合征(SARS),2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病情进展迅速,重型患者可出现感染因素引起的全身炎症反应综合征(SIRS)^[7-8]。目前临床缺乏改善以及抑制SIRS发展的药物^[9]。且升降散对SIRS的研究报道较少,故对升降散的理论梳理及其治疗SIRS的临床研究与药理学机制进行探讨,以期为临床实践与实验研究开阔思路。

1 升降散的理论研究

1.1 升降散的历史沿革 明代医著《万病回春》“瘟疫篇”中首次记载内府仙方;《东医宝鉴》“杂病篇”载有“僵黄丸”一方,书中注明本方别名为内府仙方,主治大头病及喉痹;《伤暑全书》载有擅治瘟疫的太极丸;清代医书《二分晰义》录有赔赈散。以上方名中均含“僵蚕、姜黄、蝉蜕、大黄”的药物组合,为升降散雏形。清代医家杨栗山《伤寒瘟疫条辨》

所载“白僵蚕酒炒二钱,全蝉蜕去土一钱,广姜黄去皮三钱,川大黄生四两,四钱,合研匀”并将其更名为升降散沿用至今^[10]。

1.2 升降散的证治范围 杨栗山奉其为治疫之总方,为后世治疗温疫提供思路。有研究表明,近现代医家认为升降散核心病因为气机失常与火热之证,既可治疗外感热病,亦可用于内伤杂病^[11]。著名中医学家蒲辅周认为“治温疫之升降散,犹如四时温病之银翘散”。薛伯寿继承发扬蒲氏心悟,将升降散药量定为僵蚕6~10 g,蝉蜕3~10 g,片姜黄5~9 g,酒大黄4~9 g,用药量轻,意在调理气机,不在大汗峻下,可免药物过量致郁之弊^[12]。国医大师李士懋秉承温病学家赵绍琴思想,在《相濡医集》^[13]中所言:“余用升降散,主要掌握郁热这一关键,凡有郁热者,不论外感内伤,内外儿妇各科皆用之,不局限于治温的狭窄范围”,李老认为升降散无论虚证实证,均可使气机升降自如;亦为治疗火郁之总方。取升降散加连翘取其清热解毒,升浮宣散;加薄荷,取其辛性,行气解郁,疏风热而外达;加栀子、豆豉清利胸中郁热,诸药相伍,拟名新加升降散,功擅透火郁而发^[14]。名老中医冯昌汉认为本方治外感热病,重在宣发郁热;治内伤杂病,着眼调畅气机,临床应用广泛^[15]。名老中医彭建中认为本方尤擅治疗妇科疾病,诸如女性月经不调,闭经,不孕,更年期综合征等。综上所述,升降散自问世以来便为治疗瘟疫之要方,近现代医家对升降散的临床应用已突破专治瘟疫的局限性,根据病机可分为外感热病与内伤杂病,在治疗疾病时本着“方从证出,随证加减”的原则,多数医家运用升降散以化裁为主,这提示在关注升降散的临床研究以及药理学研究时要以升降散的类方,合方以及加减类为重点。

2 升降散治疗 SIRS 的临床研究

SIRS 是指感染或非感染因素作用于机体引起各种炎症介质过量释放和炎症细胞过度激活而产生的一种病理生理状态,继而发展成多器官功能障碍综合征(MODS)及多器官功能衰竭(MOF),目前临床尚缺乏有效治愈 SIRS 的药物。为探究升降散治疗 SIRS 的疗效,周刚等^[16]选取 SIRS 患者 40 例,随机等分为治疗组和对照组。两组在西医对症治疗的基础上,对照组加服大黄,治疗组则加服升降散。实验结果表明升降散能有效清除促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)及内毒素水平,提升治愈率。临床研究证实也这一点,研究结果表明升降散可以有效改善脓毒症患者血小板的减少^[17-18]。周刚等^[16]研究表明,升降散组和大黄对照组对促炎因子 TNF- α , IL-6 及内毒素的改善实验 24 h 后才凸显出来。提示升降散先发挥作用的可能是大黄的“降浊”(清除促炎因子及内毒素)作用,后期主要为“升清”作用,具体机制可能与平衡抗炎因子与促炎因子以抑制免疫功能紊乱有关。

张盛等^[19]通过选取脓毒症患者 53 例临床观察,得出了相反的观点,即升降散对脓毒症升高促炎因子(TNF- α , IL-6),抑制抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)也能提高脓毒症患者治愈率。脓毒症作为感染引起的 SIRS,本文提出得出相反观点可能与研究人员选取脓毒症患者的时期不同有关。SIRS 在早期脓毒症中占主导地位,补偿性抗炎反应综合征(CARS)导致免疫抑制与脓毒症晚期死亡率有关。

3 升降散抗病毒作用可能与阻止 SIRS 向 MODS 转化有关

自 20 世纪以来, SARS, COVID-19 等冠状病毒引起的疫情对我国社会生活和国民经济造成了不同程度的负面影响。研究表明重症 SARS 的演变过程与 SIRS-MODS 极为相似^[20]。武汉市金银潭医院研究分析了 2020 年 1 月 1 日至 1 月 20 日内收治的 99 例 COVID-19 的确诊病例,其中有 17 例患者重症化,出现了 MODS 在肺部的表现,即急性呼吸窘迫综合征(ARDS),而其中的 11 例最后因 MOF 死亡^[21]。文献显示武汉某医院确诊的 41 名 COVID-19 患者的并发症 29% 是 ARDS, 12% 是急性心脏损伤, 10% 是继发感染^[22]。此外, COVID-19 感染的普通患者与 ICU 患者血清中 TNF- α 等炎症因子与 IL-10 等抗炎因子水平升高,在 ICU 患者中升高比例更为明显。由此可见, SARS 与 COVID-19 随着病情的恶化,容易出现 SIRS-MODS-MOF 的病理演变。

周刚等^[16]认为 SIRS 属于温病范畴。原因是 SIRS 诊断标准中有高温,且 SIRS-MODS-MOF 的演变符合中医对温病卫-气-营-血各阶段的认识。治疗瘟疫,以“火郁发之”防止温病卫气阶段向营血方面的转变。广东省中医专家在 SARS 早期的湿热遏阻肺卫、表寒里热挟湿 2 类证型和病程中期的湿热蕴毒证型中,始终乘用升降散以清热透邪。国医大师邓铁涛教授也认为 SARS 初期注重透邪,给以清热解毒透邪,解表宣肺化湿,复方中选升降散化裁^[23]。COVID-19 的临床研究为时下的重点和热点。王金榜等^[24]认为 COVID-19 病因为湿浊阻滞,其病机一为气机郁滞不畅,二为热郁于内不能透达。宣畅气机与清透郁热是治疗本病的关键。清热时,务必“勿过寒凉”,因过寒则遏伏气机,则热邪更不易透达,当选用寒而不遏之品清热最宜,这正符合了升降散升降相因,寒温互调,具有调畅气机,透邪外出之功效的特点。在病程早期,针对风热袭肺、湿毒郁肺等推荐方均含升降散。在《国家新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)》以升降散与达原饮治疗 COVID-19 初期寒湿郁肺证^[25]。此外,全国共有 7 个省市自治区在 COVID-19 初期运用升降散透邪清热^[26-33];有 4 个省市自治区在病程中期热毒闭肺型应用升降散,盖因证见发热、黄痰、气促、喘憋等急需清畅闭肺之郁热,使郁热得解三焦气机得畅。杨小林等^[34]通过对升降散抗病毒作用的数据挖掘,发现升降散可能通过多通路发挥抗病毒作用,对新型冠状病毒有潜在的抑制作用。升降散靶点蛋白基因通路之一为核转录因子(NF)- κ B 信号。NF- κ B 可以影响机体的炎症和免疫反应,是 SIRS 形成的重要转录因子。本文认为,在 COVID-19 早期使用升降散辅助治疗,可能起到阻止 SIRS 向 MODS 转化的作用

4 升降散的药理学研究

4.1 升降散在脓毒症早期的药理机制

4.1.1 调节 Th1/Th2 和 Th17/Treg 脓毒症作为感染引起的 SIRS,其药理学研究主要集中于炎症因子抑制和免疫平衡等方面。相关研究为明确升降散对脓毒症早期患者的作用机制,选取 55 例患者行临床对照实验,得出升降散能降低脓毒症早期血白细胞以及炎症因子如 IFN- γ , IL-6, IL-4 和转化生长因子(TGF)- β_1 以及 T-bet 来调控 Th1/Th2 和 Th17/Treg 的动态平衡的结论^[35-36]。安鹏等^[37]也证明了升降散在脓毒症初期可能通过对 CD4⁺, CD8⁺T 细胞的双向调节作用,平衡 Th1/Th2。

4.1.2 干预 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路 IL-6等炎症因子造成心肌损伤及活动功能障碍,随着其水平下降,心功能可恢复正常。故选取心肌肌钙蛋白I(cTn I),脑钠肽(BNP)评价脓毒症心肌损伤和预测脓毒症预后。相关研究通过酶联免疫吸附试验(ELISA),蛋白免疫印迹法(Western blot),聚合酶链式反应(PCR)探究升降散对脓毒症小鼠心肌损伤保护的作用机制,具体方法是将大鼠分为正常对照组,脓毒症组,升降散,p38抑制组,除正常对照组外,均于4,8,12 h采样。结果表明,升降散可有效降低脓毒症早期大鼠血清cTn I和BNP^[38-40]。升降散改善脓毒症早期心肌损伤的机制可能与降低p-p38 MAPK,IL-6,TNF- α ,诱导型一氧化氮合成酶(iNOS) mRNA,减少半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3水平,从而抑制过度反应和细胞凋亡有关。该作用可能与升降散血药浓度存在正相关性。此外,升降散组血清IL-6和心肌IL-6改善较p38 MAPK更为迅速,提示可能存在其他潜在靶点,为后续的研究指明了方向。同类研究也得出了升降散在炎症反应综合征患者中具有明显抑制炎症因子如TNF- α ,IL-6的作用^[41]。研究结果也证实了升降散浓度与心肌保护作用呈正相关性^[42]。

部分研究认为Caspase-3的缺失与相关的肠道损伤有关,对TNF- α 的SIRS没有影响^[43]。RIP激酶(RIPK)的缺失赋予了对致死性SIRS的完全保护,并减少了循环损伤相关分子的数量。本文认为RIPK可能是升降散治疗SIRS的靶点之一。

4.1.3 调控 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 信号通路郭健等^[44]进行同类实验,发现升降散通过调控miRNA-146a负反馈机制影响TLR4/NF- κ B信号通路及下游炎症因子TNF- α ,起到保护脓毒症大鼠心肌的作用。祁明明等^[45]用不同浓度脂多糖诱导大鼠肺泡NR8383细胞,采用PCR和Western blot分别检测TLR4 mRNA和蛋白表达水平,用双荧光素酶报告基因检测NF- κ B活性。研究结果表明,升降散对于脂多糖诱导的NR8383细胞炎症反应具有抑制作用,这一抑制作用有可能通过影响TLR4高表达与NF- κ B信号通路,进而影响TNF- α 等炎症因子的释放来实现。研究表明模式识别受体(PRR)是先天免疫的核心组成部分,PRR可作用于TLR4信号通路;其相关的Nod样受体热蛋白结构域3(NLPR3)加工促炎细胞因子参与炎症反应^[46]。这可能为升降散治疗脓毒症的作用机制提供新思路。

4.2 升降散治疗病毒性肺炎药理机制 目前认为

升降散在治疗病毒性肺炎发挥的作用与调控免疫-炎症机制有关。相关建立亚甲型流感病毒鼠肺适应株感染小鼠肺炎模型,分为升降散全方、升降散拆方、升降散与麻杏甘石汤合方等8组进行研究,用ELISA检测血清中炎症细胞因子,小鼠支气管肺泡、大小肠灌洗液中sIgA;用流式细胞仪法行外周全血中T细胞亚群检测;计算胸腺指数和脾指数,用Western blot测定肺组织细胞间黏附分子-1(ICAM-1),NF- κ B p65蛋白表达;用PCR检测肺组织ICAM-1,NF- κ B p65 mRNA的表达。研究结果表明升降散对流感病毒肺炎小鼠有一定保护作用,升降散全方用药作用优于拆方用药,而且合方情况下可以加强麻杏甘石汤的保护作用^[47-49]。从多方面影响机体的免疫功能与炎症反应,①sIgA含量的变化直接反映机体黏膜的局部免疫状态。升降散可以明显提升sIgA含量,以升降散全方组最为明显。②升降散提高反映小鼠免疫状况的胸腺指数。③外周血CD4⁺,CD8⁺T细胞亚群以及CD4⁺/CD8⁺可作为评价机体免疫状态指标。升降散可以积极作用于该指标。④促炎性因子IL-1 β ,TNF- α 和IL-6为内源性致热原,可作用于体温调节中枢,引起发热。IL-10是一种重要的抗炎性因子,可以上调白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1Ra),可溶性TNF受体(sTNFR)等抗炎介质。升降散可以显著降低上述促炎性因子,提升抗炎性因子的表达。⑤ICAM-1表达量可以作为反映肺部感染程度的一项重要参考指标;NF- κ B是参与免疫炎症反应的重要因子,促进促炎因子等的表达。升降散可以显著降低病毒性肺炎小鼠肺组织ICAM-1,NF- κ B p65蛋白及mRNA的表达。黄汉超等^[50]将40只小鼠随机采用甲型流感病毒FM1株造模,采用PCR,得出升降散可以降低小鼠呼吸道上皮VR1 mRNA的表达量及肺组织匀浆P物质含量,修复呼吸道上皮纤毛的结论。升降散治疗脓毒症及病毒性肺炎的药理机制见表1。

5 展望

综上所述,本文发现升降散广泛应用于气机不利,火郁为病的临床诸证,尤擅治疗病毒性肺炎所致疫情与调节SIRS发展过程中的炎症-免疫状态。证明中药升降散具有前瞻性、多靶点性。其在疫情中的具体作用是否与延缓SIRS的出现以及改善SIRS向MODS的转化有关仍待进一步研究。升降散治疗感染性SIRS与病毒性肺炎以平衡免疫功能及调控多种炎症因子及其上游通路为主要研究方向。升降散治疗非感染性SIRS的研究较少,这可能

表1 升降散治疗脓毒症及病毒性肺炎的药理机制

Table 1 Pharmacological mechanism of Shengjiangsan in treating sepsis and viral pneumonia

疾病类型	作用机制	作用靶点
脓毒症	通过影响辅助T细胞(Th1/Th2, Th17/Treg)的动态平衡,阻止机体免疫紊乱的发生	对CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T细胞起双向调节作用;降低IFN- γ , TGF- β_1 , IL-6, IL-4的表达,降低T-bet
	通过干预p38 MAPK通路调控炎症反应,阻碍心肌损伤与细胞凋亡	降低p-p38 MAPK, IL-6, TNF- α mRNA, 诱导型iNOS mRNA表达,减少Caspase-3的水平
	影响TLR4/NF- κ B信号通路,保护心肌细胞	miRNA-146a升高, TLR-4, NF- κ B降低,下游炎症因子TNF- α 降低
病毒性肺炎	多方面影响机体的免疫功能与炎症反应	提升肺、肠道sIgA;积极作用于CD4 ⁺ , CD8 ⁺ T细胞亚群;降低促炎性因子IL-1 β , TNF- α 和IL-6;提升抗炎性因子IL-10的表达;降低肺组织ICAM-1, NF- κ B p65蛋白及mRNA的表达;降低辣椒素受体VR1 mRNA的表达及肺组织P物质含量

与动物实验造模困难有关,是今后潜在的研究方向。随着科学技术的不断进步,中医药的研究重心与热点逐渐偏移至分子水平,在保证中医辨证论治使用升降散化裁的前提下,这有利于证与药之间的规范化普及,亦有利于将中医药推向世界的舞台。

[参考文献]

[1] 何梦瑶. 医碁[M]. 北京:人民卫生出版社, 1994:200.

[2] 杨璇. 伤寒瘟疫条辨[M]. 北京:人民卫生出版社, 1986:160-161.

[3] 黄玉燕,汤尔群,张立平,等.“火郁发之”治疫治法举隅[J]. 中华中医药杂志,2018,33(4):1294-1296.

[4] 艾军. 赵绍琴从温病论治杂病经验[J]. 中医杂志, 2005,46(4):258-259.

[5] 钱红涛,郑宏. 郑启仲运用升降散规律研究[J]. 中医学报,2016,31(5):674-678.

[6] 孙晓光,马重阳,桑小普,等. 彭建中教授应用升降散治疗妇科疾病经验拾萃[J]. 环球中医药,2019,12(9):1401-1403.

[7] 戚中田. 严重急性呼吸综合征冠状病毒2与新型冠状病毒肺炎[J]. 第二军医大学学报,2020,41(2):117-121.

[8] 郭利民,刘景院,蔡皓东,等. SARS的临床特点与治疗研究[J]. 中国临床医生,2003(z1):17-20.

[9] 潘鹏飞,张雄峰,于湘友. 全身炎症反应综合征:何去何从?[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(6):591-593.

[10] 杨璇. 伤寒瘟疫条辨[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:108-110.

[11] 祁明明,马健. 基于数据挖掘升降散治疗内伤杂病的临床运用研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(4):499-503.

[12] 刘文军,薛燕星,薛伯寿. 薛伯寿应用升降散方药配伍规律的数据挖掘研究[J]. 中国中医基础医学杂

志,2015,21(8):963-965.

[13] 李士懋,田淑霄. 相濡医集[M]. 北京:人民军医出版社,2005:173.

[14] 谭东宇,王叶,杨阳. 国医大师李士懋新加升降散的理论探讨与临床应用[J]. 现代中医临床,2016,23(6):13-16.

[15] 张国梁,唐蕾,刘芳洁,等. 冯昌汉应用升降散临证经验[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(8):667-669.

[16] 周刚,张朝晖,龚勋,等. 升降散治疗重症患者全身炎症反应综合征临床研究[J]. 中国中医急症,2012,21(4):537,569.

[17] 陈山,石慧芳,林石宁,等. 升降散对肺炎合并脓毒症瘀毒内阻证患者中医证候疗效及血清促炎因子肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,34(11):2731-2733.

[18] 张靓,赵雷,孙芳园,等. 升降散治疗瘀毒内阻型脓毒症的临床研究[J]. 西部中医药,2017,30(12):45-47.

[19] 张盛,王秀娟. 中药升降散干预脓毒症免疫功能紊乱的临床疗效及其可能机制探讨[J]. 免疫学杂志, 2017,33(11):1009-1012.

[20] 纪树国,张波,于红,等. 重症SARS与SIRS-MODS关系的思考[J]. 心血管病杂志,2004,23(2):121-123.

[21] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223):507-513.

[22] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223):497-506.

[23] 邓铁涛,邱仕君,邹旭. 论中医诊治非典型肺炎[J].

- 世界科学技术—中药现代化,2003,5(3):17-22,77.
- [24] 王金榜,梁保丽,孙树椿. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染性肺炎现代中医诊疗建议方案与探讨[J]. 世界中医药,2020,15(1):35-46.
- [25] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局. 国家新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)[EB/OL]. <http://bgs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2020-01-23/12504.html>. 2020-01-23/2020-03-26.
- [26] 天津市卫生健康委员会. 天津市新型冠状病毒感染的肺炎中医药预防方案(试行第二版)[EB/OL]. http://wsjk.tj.gov.cn/art/2020/2/3/art_70_70467.html. 2020-01-29/2020-03-26.
- [27] 内蒙古自治区健康委员会办公室. 内蒙古自治区新型冠状病毒肺炎中医药诊疗方案(试行第二版)[EB/OL]. <http://wjw.nmg.gov.cn/doc/2020/02/18/292482.shtml>. 2020-02-14/2020-03-26.
- [28] 吉林省新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控领导小组办公室. 吉林省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案(试行第一版)[EB/OL]. http://jltcm.jl.gov.cn/tzgg/xgdt/202001/t20200126_6654768.html. 2020-01-26/2020-03-26.
- [29] 安徽省中医药管理局,安徽省中医药学会. 安徽省新型冠状病毒肺炎中医药治疗专家共识[EB/OL]. <http://www.ahszyyhx.cn/news/shownews.php?id=431&lang=cn>. 2020-02-17/2020-03-26.
- [30] 四川省中医药管理局. 四川省新型冠状病毒感染的肺炎中医药干预建议处方(试行第一版)[EB/OL]. <http://wsjkw.sc.gov.cn/scwsjkw/gggs/2020/1/25/8832ef61b9e54937ad52ef0401165640.shtml>. 2020-01-24/2020-03-26.
- [31] 甘肃省卫生健康委员会. 甘肃省新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案(试行第二版)[EB/OL]. <http://wsjk.gansu.gov.cn/file.jsp?contentId=83488>. 2020-01-24/2020-03-26.
- [32] 新疆维吾尔自治区卫生健康委员会. 新疆维吾尔自治区新型冠状病毒感染的肺炎中医药防治方案[EB/OL]. <http://www.xjhfp.gov.cn/info/1986/17763.htm>. 2020-01-30/2020-03-26.
- [33] 张炜,吴银根,张惠勇,等.《上海市新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案(试行)》解读[J]. 上海中医药杂志,2020,54(3):1-4.
- [34] 杨小林,袁永亮,张杰,等. 基于网络药理学和分子对接探寻升降散抗新型冠状病毒潜在作用机制研究[J]. 中草药,2020,51(7):1795-1803.
- [35] 奚耀,赵雷,朱亮,等. 升降散对脓毒症患者Th1/Th2失衡及相关调节因子的干预[J]. 实用医学杂志,2017,33(16):2784-2788.
- [36] 朱亮,奚耀,赵雷,等. 升降散对ICU脓毒症患者炎症细胞因子的干预作用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2018,25(4):351-354.
- [37] 安鹏,钱义明,朱亮,等. 升降散对脓毒症小鼠CD4⁺、CD8⁺T细胞的影响[J]. 上海中医药杂志,2014,48(11):78-81.
- [38] 赵雷,丁纯蕾,蒋锦琪,等. 不同剂量升降散对脓毒症心肌p38MAPK信号转导通路干预作用的研究[J]. 中国急救医学,2019,39(12):1144-1148.
- [39] 赵雷,钱风华,丁纯蕾,等. 升降散对脓毒症大鼠心肌p38(MAPK)蛋白磷酸化水平的影响[J]. 中国临床医学,2017,24(1):6-11.
- [40] 钱风华,赵雷,沈梦雯,等. 升降散改善脓毒症大鼠心肌损伤的机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(4):845-848,897.
- [41] 张珏,李静青,江捷,等. 升降散对脂多糖诱导脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国急救医学,2017,37(8):690-693.
- [42] DUPREZ L, TAKAHASHI N, VAN HAUWERMEIREN F, et al. RIP kinase-dependent necrosis drives lethal systemic inflammatory response syndrome[J]. Immunity,2011,35(6):908-918.
- [43] 沈芸,胡冠宇,郭健,等. 升降散对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究[J]. 中国中医急症,2018,27(10):1774-1776.
- [44] 郭健,胡冠宇,钱义明,等. 从miRNA-146a调控TLR-4/NF- κ B通路探讨升降散保护大鼠脓毒症心肌机制的研究[J]. 中国急救医学,2018,38(5):431-436.
- [45] 祁明明,马健,赵凤鸣. 升降散对LPS诱导大鼠肺泡巨噬细胞NF- κ B信号的影响[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(2):166-169.
- [46] WIERSINGA W J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets[J]. Curr Opin Crit Care,2011,17(5):480-486.
- [47] 南淑玲,徐顺富,陈许,等. 升降散对流感病毒鼠肺适应株FM1感染小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床,2016,32(5):8-13.
- [48] 南淑玲,徐顺富,陈许,等. 升降散对流感病毒鼠肺适应株FM1感染肺炎小鼠保护作用观察[J]. 中药药理与临床,2016,32(3):8-12.
- [49] 南淑玲,徐顺富,陈许,等. 升降散对流感病毒鼠肺适应株FM1感染小鼠肺组织ICAM-1、NF- κ B p65的影响[J]. 中药药理与临床,2016,32(6):2-6.
- [50] 黄汉超,陈宁,赵海方. 加味升降散对病毒感染后小鼠呼吸道上皮VR1表达及肺内P物质含量的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(1):15-17,52.

[责任编辑 张丰丰]