

中医药防治新型冠状病毒感染的研究进展

王雯蕾, 卫海琳, 苏勤, 张评浒
(扬州大学医学院 转化医学研究院, 江苏 扬州, 225009)

摘要: 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引发的新型冠状病毒感染 (COVID-19) 自 2019 年底暴发以来, 已致全球数亿人感染和数百万人死亡。SARS-CoV-2 极易快速突变导致疫苗失效。药物治疗是目前防治 COVID-19 的有效手段, 针对疾病临床特征辨证施治的中医药疗法在中国疫情防控中发挥了极其重要的作用。鉴于此, 笔者依据中国中医药防治 COVID-19 的临床经验, 对临床用于治疗 COVID-19 的清热药、解表药、芳香化湿药和补虚药等方药特点及其多途径、多靶点发挥综合治疗 COVID-19 作用的药效机制进行综述, 以期临床随症组方治疗此类疾病提供参考。

关键词: 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒感染; 中医药; 辨证论治
中图分类号: R 285.5; R 373.1; R 714.253 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)24-138-06 DOI: 10.7619/jcmp.20232364

Research progress in prevention and treatment of coronavirus disease 2019 by traditional Chinese medicine

WANG Wenlei, WEI Hailin, SU Qin, ZHANG Pinghu

(Medical College of Yangzhou University, Institute of Translational Medicine, Yangzhou, Jiangsu, 225009)

Abstract: Since outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) at the end of 2019, hundreds of millions of people were infected and millions of people around the world were killed. SARS-CoV-2 is highly prone to present rapid mutations that can render vaccines ineffective. Drug therapy is currently an effective mean to prevent and treat COVID-19, and traditional Chinese medicine therapy based on clinical characteristics and syndrome differentiation has played an extremely important role in the prevention and treatment of COVID-19 in China. Therefore, the characteristics and mechanism of the various prescriptions via multiple approaches and targets used in the treatment of COVID-19, including drugs with functions of heat-clearing, exterior-resolving, aromatic flavor and damp-resolving, and deficiency-tonifying, based on the clinical experience of Chinese traditional medicine in preventing and treating COVID-19, in order to provide reference for the clinical treatment of such diseases with symptomatic prescriptions.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; coronavirus disease 2019; traditional Chinese medicine; treatment based on syndrome differentiation

新型冠状病毒感染 (COVID-19) 是由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起的急性呼吸道传染病。COVID-19 临床表现主要有发热、咳嗽、呼吸困难, 重症患者可进展为急性呼吸窘迫综合征 (RDS) 与多器官衰竭, 甚至死亡^[1]。目前, 西医对于 COVID-19 的治疗方法以使用抗病毒药物为主, 但抗病毒西药均有一定局限, 如瑞德西韦有潜在的心脏毒性^[2]。研究^[3]发现, 奥密克戎新变异株可逃避中和抗体药物和恢

复期血浆, 这意味着目前的群体免疫和疫苗加强剂可能无法有效预防奥密克戎趋同变异株的感染, 因此, 亟需开发新型的抗 SARS-CoV-2 药物。
中国历史上疫情相关记载已超过 300 余次, 中医药理论也随之不断发展与完善, 在此次抗击疫情的过程中, 中国将中医药作为防治 COVID-19 的主要策略之一, 其参与率达到 90% 以上。鉴于此, 本文通过总结《新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第十版)》推荐处方, 对 COVID-19 发展不同

阶段方剂用药特点进行分析,对 2 种及 2 种以上单味中药的用药频次进行总结,从 SARS-CoV-2 的致病机理和中医辨证论治角度综述了抗 COVID-19 有效的单味中药及其作用机制,以期为临床辨证治疗 COVID-19 提供参考。

1 COVID-19 发病机制

血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 是肾素-血管紧张素系统的关键酶,通过将血管紧张素 II (Ang II) 促转化为血管紧张素 1-7 来平衡 Ang II 活性。Ang II 是一种血管收缩剂,与肺部炎症和肺水肿有关,可被 ACE2 灭活, Ang1-7 是 ACE2 的产物,可减轻呼吸机或酸吸入引起的肺损伤和炎症,并减少损伤后的肺纤维化^[4]。SARS-CoV-2 感染可下调 ACE2 的表达,从而破坏 ACE/ACE2 和 Ang II /Ang1-7 之间的生理平衡,导致严重的器官损伤^[5], ACE2 是 SARS-CoV-2 的功能性受体。SARS-CoV-2 通过 S 蛋白与 ACE2 受体结合来实现人类感染^[6]。此外,控制冠状病毒复制复合体活性的病毒主蛋白酶 (Mpro, 也称为 3CLpro) 也是极具吸引力的药物靶标之一,其在病毒多蛋白裂解成功能蛋白中起着关键作用^[7], Mpro 和 ACE2 已成为筛选抗 SARS-CoV-2 药物的关键靶点。

COVID-19 的另一特征是细胞因子风暴, SARS-CoV-2 感染后迅速激活致病的 Th1 细胞,并分泌促炎细胞因子,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和白细胞介素 (IL)-6, GM-CSF 进一步激活 CD14⁺ CD16⁺ 炎症单核细胞,产生大量 IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)-α 等^[8-9], 与轻症患者相比,重症 COVID-19 患者的淋巴细胞 (CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞) 计数显著下降,尤其是 CD8⁺ T 细胞,但中性粒细胞计数增加, T 细胞减少可导致免疫功能下降,炎症反应加重,进而增加细胞因子风暴的风险^[10-11]。

2 中医防疫发展史

中医治疗传染病已经有 3 000 年历史,一直被用作大流行病和地方病的常规治疗方法,几千年来,已经形成一套完整的“瘟疫”防治体系。《黄帝内经》将此类外感病总称为“瘟疫”,“今夫热病者,皆伤寒之类也,或愈或死”,首次描述了中医治疗传染病,并提出整体观,以及阴阳五行、内脏经络、病因病机、诊治法则、预防养生和运气学说等。《伤寒论》特别描述了传染病鉴别症候分类,为个体化治疗奠定了基础。明代医家吴又

可提出“疠气”学说,并突破六淫致病的认知,认为瘟疫是一种异气所致,其著作《温疫论》中提及伤寒等病由感受天地之常气而致病,而“疫病”则由“感天地之疫气”致病,将“瘟疫”与其他热性病区别开来,从而使传染病病因突破了前人“六气学说”的束缚。清代林佩琴在《类证治裁》中将此类疾病称为“时行感冒”,提到“时行感冒,寒热往来,伤风无汗”。至清末,中医学已基本形成一套较为完备、技术方法逐渐丰富的疫病防治体系^[12-13]。

3 单味中药防治 COVID-19 的应用及其作用机制

作者通过分析新冠诊疗方案用药规律,总结了单位中药的用药频次,见表 1。

表 1 《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》用药频次分析

分类	名称	用药频次			
		轻型	中型	重/危重型	恢复期
清热泻火药	生石膏	2	2	2	1
	知母	1	—	1	—
	芦根	—	1	—	1
清热燥湿药	黄芩	3	1	1	—
	黄连	—	—	2	—
清热解毒药	射干	1	—	—	1
	金银花	1	—	1	—
	连翘	1	—	1	—
清热凉血药	赤芍	1	—	1	—
	玄参	1	—	1	—
清虚热药	水牛角	—	—	2	—
	解表药	2	3	1	1
	麻黄	3	1	—	—
	柴胡	2	—	1	—
	桂枝	2	—	—	—
	生姜	2	2	—	—
	羌活	1	2	—	—
	白芷	1	1	—	—
	桑叶	1	—	—	1
止咳平喘药	葶苈子	1	1	3	1
	炒苦杏仁	2	2	1	—
	紫菀	1	—	—	1
	款冬花	1	—	—	1
芳香化湿药	广藿香	2	2	1	1
	苍术	2	2	1	—
	厚朴	2	1	2	—
	草果	2	1	1	—
	补虚药	3	1	3	1
补虚药	甘草	2	2	—	1
	白术	—	—	2	1
	黄芪	—	—	2	1
	麦冬	—	1	—	1
	利水渗湿药	2	—	2	1
利水渗湿药	茯苓	1	—	1	—
	泽泻	—	—	2	2
化痰药	法半夏	1	—	—	1
	前胡	1	1	1	1
理气药	陈皮	2	1	—	—
驱虫药	槟榔	—	—	2	—
泻下药	生大黄	—	—	1	1
温里药	干姜	—	—	—	2
收涩药	五味子	—	—	2	—
开窍药	麝香	2	—	2	—
安神药	朱砂	2	—	2	—

注:—表示使用频次为 0。

3.1 清热药

3.1.1 黄芩: 黄芩主要功效为清热燥湿、泻火解毒,其主要成分黄芩素可抑制 SARS-CoV-2 复制和 Mpro 蛋白活性,从而发挥体外抗 COVID-19 作用^[14]。黄芩中的柚皮素和 β -谷甾醇可以抑制 SARS-CoV-2 感染所致炎症因子 CCL2、IL-1 β 和 IL-6 的表达,并通过 IL-17、TNF、AGE-RAGE 信号通路和细胞因子受体相互作用途径,发挥抗炎和免疫调节作用^[15]。体内研究^[16]发现,黄芩素可防止感染 SARS-CoV-2 的 hACE2 转基因小鼠体质量减轻,降低病毒复制滴度,并减轻肺组织损伤。双黄连口服液中的黄芩苷和黄芩素可抑制 3CLpro 活性和病毒复制^[17]。黄芩可通过抗病毒、抗炎、抑制炎症因子风暴和调节免疫等多途径、多靶点的方式发挥防治 COVID-19 的作用。

3.1.2 黄连: 黄连是一种广泛使用的传统中药,具有抗菌、抗氧化、抗高血糖和抗炎活性。研究^[18]表明,黄连主要药效成分异喹啉生物碱对 COVID-19 患者的细胞因子风暴有显著抑制作用。四氢小檗碱与 ACE2 有较高的结合能^[19],小檗胺可有效抑制 3CLpro 活性,同时与 ACE2、TMPRSS2 具有较高的结合能^[20]。

3.1.3 金银花: 金银花对流感病毒、呼吸道合胞病毒、肠道病毒和疱疹病毒等感染引起的炎症有广谱抑制作用^[21],其主要活性成分木犀草素与 SARS-CoV-2 有高度亲和力^[22]。研究^[23]表明,金银花不仅可通过抑制花生四烯酸的代谢而减弱细胞因子风暴,还可抑制 SARS-CoV-2 刺突蛋白转染的 BHK-21 细胞与表达 ACE2 受体的人肺癌细胞系 Calu-3 的融合和 Mpro 活性,从而减少病毒的进入和复制^[24]。因此,金银花治疗 COVID-19 主要通过抑制病毒与受体结合、减弱细胞因子风暴等多途径、多靶点的方式发挥作用。

3.1.4 连翘: 连翘主要功效为清热解毒、消肿散结、疏散风热,其可通过抑制病毒与受体结合、抗炎来发挥防治 COVID-19 的作用。研究^[25-26]表明,连翘提取物对 ACE2 和 Mpro 活性有显著抑制作用,提示连翘可作为治疗 COVID-19 的潜在候选药物。

3.2 解表类中药

3.2.1 麻黄: 麻黄主发汗散寒、宣肺平喘、利水消肿,其主要活性成分包括麻黄碱(EP)、黄酮以及挥发油类。研究^[27]表明,麻黄提取物可有效抑制 ACE2 与 SARS-CoV-2 RBD 之间的相互作用而

发挥抗病毒作用。EP、伪麻黄碱和甲基麻黄碱可阻断 ACE2 与 SARS-CoV-2 结合,并通过作用于 PI3K-AKT 信号通路发挥免疫调节、器官保护和抗病毒作用^[28]。

3.2.2 柴胡: 柴胡的主要功效为疏散退热、疏肝解郁、升举阳气。研究^[29]表明,葛根-柴胡药对可抑制 SARS-CoV-2 与 ACE2 受体的结合。柴胡-黄芩药对可通过调节 AGE-RAGE、TNF、IL-17 等信号通路,抑制炎症因子表达^[30]。相关研究^[31]通过计算机药物辅助设计方式发现,清肺排毒汤中柴胡的多种成分对防治 COVID-19 的主要靶点 IL-6 受体(IL-6R)具有潜在作用,小柴胡汤中柴胡有良好的抗病毒与抑制炎症因子作用。

3.3 止咳平喘类中药

苦杏仁: 苦杏仁作为呼吸系统疾病的首选药物已被用于治疗各种呼吸道炎症性疾病,如哮喘、支气管炎和肺气肿等^[32]。苦杏仁苷可以通过调节 IL-6、SRC、MAPK1-EGFR 和血管内皮生长因子 A(VEGFA)参与 PI3K-AKT、血管内皮细胞生长因子(VEGF)和 MAPK 信号通路,是 COVID-19 治疗的候选化合物。此外,苦杏仁苷对 3CLpro 和 ACE2 具有很强的亲和力,表明苦杏仁苷可能是 ACE2、Mpro 和 RdRp 的潜在抑制剂^[33]。

3.4 芳香化湿类中药

广藿香: 广藿香主要功效为芳香化浊、和中止呕、发表解暑。网络药理学研究^[34]表明,广藿香抗 COVID-19 可能与 TNF、IL-6、细胞趋化因子(CXCL8)、MAPK3、CCL2、半胱天冬蛋白酶 3(CASP3)和环加氧酶 2(PTGS2)等相关。

3.5 补虚药

3.5.1 甘草: 甘草被认为是诸多方剂的调和剂,可调节诸药烈性、毒性。现代药理学研究表明,甘草具有抗病毒、抗菌、抗炎、免疫调节和神经保护作用。研究^[35]表明,甘草甜素抗 COVID-19 不依赖 Mpro,但可靶向 ACE2 受体,进而阻断 SARS-CoV-2 进入细胞。生物信息学方法研究^[36]发现,甘草-半夏药对可通过与 IL-6 和信号转导和转录激活因子-3(STAT3)直接互作,实现对 IL-6 和 STAT3 的双重抑制来治疗中度 COVID-19。

3.5.2 黄芪: 黄芪主要功效为补气升阳、固表止汗、生津养血,具有良好的免疫调节作用,常在恢复期患者中使用,可显著减轻患者的疲劳症状,缩短临床症状恢复时间。研究^[24, 37]表明,黄芪可抑制 IL-6 和 TNF- α 表达、SARS-CoV-2 刺突蛋白转染

的 BHK-21 细胞与表达 ACE2 受体的人肺癌细胞系 Calu-3 的融合和 Mpro 活性,从而减少病毒的进入和复制,并可有效改善肺纤维化患者的肺功能。

4 组方分析

COVID-19 属“温病”范畴,病因为外感“疫疠之气”,以湿邪为主,湿毒蕴肺,可兼夹“寒、热、毒、闭、虚”;邪气首先犯肺,因湿邪致病,脾受湿困而为病,故表现为肺脾同病,中医称“脾胃为后天之本,气血生化之源”,故有学者认为,在治疗中脾胃盛衰为疾病进退的关键^[38]。因各地气候差异,邪气亦有不同,在疾病的不同阶段表现出不同的证型,传变规律由表及里,卫气营血传变,初期主要表现为寒湿郁肺证和湿热蕴肺证,叶天士言,“肺主气属卫”主宣发肃降,寒疫之邪从口鼻而入易犯肺,袭肺卫者,卫气不宣,腠理失司,故恶寒发热,寒邪在表,治疗以辛散开卫为主。进一步发展为湿毒郁肺证、疫毒夹燥证即为中度患者,肺郁则主要出现发热、咳嗽、胸闷,治疗以清热解毒、泻肺活络为主。重症患者主要证候为疫毒闭肺证、气营两燔证,至危重症或呼吸衰竭患者则表现为内闭外脱证,治疗当以开闭固脱为主。恢复期患者邪气欲减,肺脾两虚,除邪应以宣透为主,因正气未复,不宜过用辛散,而应以轻透为主,此外,正气不足,虚者补之,可选用益气养阴方剂^[17, 30, 39-40]。

4.1 轻型

新版诊疗方案推荐方剂为清肺排毒汤,该方剂由麻杏石甘汤、射干麻黄汤、小柴胡汤和五苓散优化而来。其中麻杏石甘汤宣肺透邪,散寒化饮,主治外感风邪,小柴胡汤中柴胡使半表之邪外宣,黄芩清内热,半夏豁痰饮,诸药合用主和解少阳,疏通三焦,过补则影响祛邪,所以去除了人参、大枣。五苓散中桂枝温通经脉,泽泻、猪苓、茯苓利水渗湿,白术健脾益气燥湿,全方有利水渗湿、温阳化气之效。射干麻黄汤宣肺散寒、化饮止咳祛痰,另加山药温补而不骤,枳实破气化痰去湿热,藿香避秽化浊配伍陈皮有升有降,有补有泻。现代药理学研究^[41-42]表明,清肺排毒汤中主要有效成分黄芩苷、甘草酸苷、橙皮苷、金丝桃苷,通过靶向 TNF- α 、IL-6、IL-10 和 CCL2 等发挥免疫调节、抗炎和保护肺损伤的作用,其抑制病毒复制的机制可能是抑制病毒的吸附而阻止其入胞过程,分子对接证明该方与 3CLpro 和 ACE2 有很好的亲和力。

4.2 中型

诊疗方案推荐方剂为宣肺败毒方,该方剂由麻杏石甘汤、麻杏薏甘汤、千金苇茎汤和葶苈大枣泻肺汤优化而来。麻杏石甘汤主宣肺平喘,解表散邪为主要方剂,加薏苡仁利水渗湿,芦根清热,广藿香和苍术芳香化湿配伍虎杖清热解毒,以祛湿毒。马鞭草泻肺活络,青蒿清虚热,化橘红化痰止咳,诸药共用,共奏宣肺化湿、清热透邪、泻肺解毒之效。现代药理学研究^[43-44]表明,宣肺败毒方中 I-SPD、Pachypool 和 Vestol 等成分可通过 NLRP3 和 CSF2 有效缓解 COVID-19 的临床症状,虎杖苷、异甘草素和麦角甾苷可通过抗炎发挥防治 COVID-19 的作用。

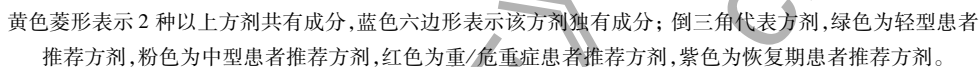
4.3 重症/危重症

诊疗方案推荐方剂为化湿败毒方,该方以麻杏石甘汤为基本方剂,合葶苈大枣泻肺汤、宣白承气汤和藿朴夏苓汤加减优化而来。其中麻黄辛温主发汗,解表,驱寒,疏通腠理,与生石膏配伍可解表退肺热,甘草主调和诸药,重症患者小便短赤,葶苈子性寒可泻肺热、行水消肿,广藿香、厚朴、苍术、草果、茯苓和法半夏集芳香化湿、燥湿及利水渗湿三法一方,燥湿同时又加强脾胃运化,利水通淋。久病易耗阳伤元气,而倦怠乏力,加以黄芪补气升阳,缓解临床疲劳症状^[45]。现代药理学研究^[46]表明,化湿败毒方可显著减轻重症患者临床症状,提升疗效,同时改善肝功能和血氧情况。分子对接研究^[47]表明,方中黄芩素与 Mpro、甘草酚与 ACE2 有较好的亲和力。

危重症或呼吸衰竭患者表现为内闭外脱证,治疗当以开闭固脱为主,主要临床表现为神昏、呼吸困难、汗出肢冷,临床治疗应先考虑表证,表证已解,再考虑标本兼治。对于此类患者,诊疗方案推荐人参、黑顺片和山茱萸等大补元气,回阳救逆之品送服苏合香丸或安宫牛黄丸。

4.4 恢复期

恢复期患者主要的症状为气短、乏力、纳差,即邪气未散,正气不足,主要为脾肺气虚、气阴两虚证,部分患者可能会出现过敏、痒咳等症状,归类为寒饮郁肺证。诊疗方案推荐的 3 种方剂均未注明方剂名称,通过对其用药规律总结,发现黄芪、甘草、白术、南沙参、北沙参、西洋参等补益类药物在恢复期间高频使用,同时根据其临床表征配伍其他类中药,如止咳平喘药、化痰药、理气药和收涩药等。见图 1。



5 结语与展望

综上所述,针对中医药防治 COVID-19 应开展更多严谨、大样本的临床有效性和安全性研究,以期为中医药防治 COVID-19 提供更可靠的临床证据。此外,尽管抗 COVID-19 疫苗和全球疫苗接种计划的可及性为最终控制该病带来了巨大希望,但类似 SARS-CoV-2 突变和新流行病的威胁仍然

- [1] HAGEMAN J. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *Pediatr Ann*, 2020, 49(3): e99 – e100.
- [2] WASEF N, HAMILTON S, FATIMA T, *et al.* Remdesivir-Induced Extreme Sinus Bradycardia in COVID-19 [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27307.
- [3] CAO Y L, JIAN F C, WANG J, *et al.* Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution[J]. *Nature*, 2023, 614(7948): 521 – 529.
- [4] HORIE S, MCNICHOLAS B, REZOAGLI E, *et al.* Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2265 – 2283.
- [5] NI W, YANG X, YANG D, *et al.* Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 422.
- [6] EASTMAN R T, ROTH J S, BRIMACOMBE K R, *et al.* Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(5): 672 – 683.
- [7] ANAND K, ZIEBUHR J, WADHWANI P, *et al.* Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs[J]. *Science*, 2003, 300(5626): 1763 – 1767.
- [8] LI Q X, KANG C B. Progress in Developing Inhibitors of SARS-CoV-2 3C-Like Protease[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(8): 1250.
- [9] 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.
- [10] NILE S H, NILE A, OIU J Y, *et al.* COVID-19: Pathogene-

- sis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2020, 53: 66–70.
- [11] ONG E Z, CHAN Y F Z, LEONG W Y, *et al.* A Dynamic Immune Response Shapes COVID-19 Progression [J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(6): 879–882, e2.
- [12] HUANG K, ZHANG P, ZHANG Z H, *et al.* Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms[J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107843.
- [13] 张萍许, 石宇, 张雨茜, 等. 中医对“时行感冒”疫病的认知历程与辨证论治策略[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 1–5.
- [14] LIU H B, YE F, SUN Q, *et al.* Scutellaria baicalensis extract and baicalin inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2021, 36(1): 497–503.
- [15] SONG J W, LONG J Y, XIE L, *et al.* Applications, phytochemistry, pharmacological effects, pharmacokinetics, toxicity of Scutellaria baicalensis Georgi. and its probably potential therapeutic effects on COVID-19: a review[J]. Chin Med, 2020, 15: 102.
- [16] SONG J K, ZHANG L, XU Y F, *et al.* The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalin for the treatment of COVID-19 in vivo and in vitro [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 183: 114302.
- [17] SU H X, YAO S, ZHAO W F, *et al.* Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(9): 1167–1177.
- [18] LAN Y J, WANG H, WU J S, *et al.* Cytokine storm-calming property of the isoquinoline alkaloids in Coptis chinensis Franch[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 973587.
- [19] 冯必钧. 黄连治疗新冠肺炎的作用机理: 基于网络药理学方法和分子对接技术[J]. 吉首大学学报: 自然科学版, 2022, 43(5): 64–73.
- [20] WANG Z L, YANG L Y. Chinese herbal medicine: fighting SARS-CoV-2 infection on all fronts[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113869.
- [21] LI Y K, LI W, FU C M, *et al.* Lonicerae japonicae flos and Lonicerae flos: a systematic review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology[J]. Phytochem Rev, 2020, 19(1): 1–61.
- [22] 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.
- [23] 任越, 姚美村, 霍晓乾, 等. 抗新型冠状病毒方剂基于花生四烯酸代谢通路防治“细胞因子风暴”的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1225–1231.
- [24] YEY Y C, DOAN L H, HUANG Z Y, *et al.* Honeysuckle (Lonicera japonica) and Huangqi (Astragalus membranaceus) Suppress SARS-CoV-2 Entry and COVID-19 Related Cytokine Storm in Vitro[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 765553.
- [25] LI C, SUN C Z, YANG Y H, *et al.* A novel strategy by integrating chemical profiling, molecular networking, chemical isolation, and activity evaluation to target isolation of potential anti-ACE2 candidates in Forsythiae Fructus [J]. Phytomedicine, 2022, 96: 153888.
- [26] QI X Y, LI B L, OMARINI A B, *et al.* Discovery of TCMs and derivatives against the main protease of SARS-CoV-2 via high throughput screening, ADMET analysis, and inhibition assay in vitro[J]. J Mol Struct, 2022, 1268: 133709.
- [27] MEI J, ZHOU Y T, YANG X P, *et al.* Active components in Ephedra sinica stapf disrupt the interaction between ACE2 and SARS-CoV-2 RBD: Potent COVID-19 therapeutic agents[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 278: 114303.
- [28] LI X L, QIU Q, LI M Y, *et al.* Chemical composition and pharmacological mechanism of ephedra-glycyrrhiza drug pair against coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Aging, 2021, 13(4): 4811–4830.
- [29] 张维芯, 周青, 戴国梁, 等. 基于 SARS-CoV-2 关键蛋白 ACE2 探索“葛根-柴胡”治疗 COVID-19 的潜在机制[J]. 西部中医药, 2022, 35(5): 1–8.
- [30] 范逸品, 张华敏, 王燕平, 等. 新型冠状病毒肺炎中医疾病属性归类简析[J]. 中医杂志, 2020, 61(11): 921–927.
- [31] 靳晓杰, 关瑞宁, 毛建军, 等. 基于计算机辅助药物设计的清肺排毒汤多靶点系统治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 物质基础探究[J]. 中草药, 2020, 51(8): 1984–1995.
- [32] LUO L, JIANG J W, WANG C, *et al.* Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(7): 1192–1204.
- [33] LI Y, CHU F H, LI P, *et al.* Potential effect of Maxing Shigan decoction against coronavirus disease 2019 (COVID-19) revealed by network pharmacology and experimental verification[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113854.
- [34] 周文静, 张萌, 闫宇晨, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨藿香防治新型冠状病毒肺炎的分子机制 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(9): 1–4.
- [35] HE M F, LIANG J H, SHEN Y N, *et al.* Glycyrrhizin Inhibits SARS-CoV-2 Entry into Cells by Targeting ACE2 [J]. Life, 2022, 12(11): 1706.
- [36] LUO W K, DING R Q, GUO X H, *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.
- [37] ZHANG Y F, GU L N, XIA Q Q, *et al.* Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 415.
- [38] 王刚, 金劲松. 新型冠状病毒肺炎中医认识初探[J]. 天津中医药, 2020, 37(3): 247–250.

[21] 张方园, 张维文, 魏琰, 等. 应激性高血糖与青年脑梗死患者肺部感染和 TLR4/NF- κ B 信号通路及细胞免疫功能的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3139–3143.

[22] ZHANG Y, CAO H, GONG X, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for pulmonary infection in emergency ICU patients[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 7711724.

[23] LAHTI A M, SALOHEIMO P, HUHTAKANGAS J, *et al.* Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2017, 88(23): 2169–2175.

[24] 蒋玲, 李科, 王慧, 等. 高血压脑出血患者术后感染影响因素及护理预防干预措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 905–908.

[25] WOLFF R F, MOONS K G M, RILEY R D, *et al.* PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): 51–58.

[26] YIN Z M, CHEN T, SHU Y J, *et al.* A gallbladder cancer survival prediction model based on multimodal fusion analysis[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(5): 1762–1776.

[27] LEE S M, NAM Y, CHOI E S, *et al.* Development of early prediction model for pregnancy-associated hypertension with graph-based semi-supervised learning[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15793.

[28] RUBIN K H, HAASTRUP P F, NICOLAISEN A, *et al.* Developing and validating a lung cancer risk prediction model: a nationwide population-based study[J]. Cancers, 2023, 15(2): 487.

[29] ZOU Y T, ZHAO L J, ZHANG J L, *et al.* Development and internal validation of machine learning algorithms for end-stage renal disease risk prediction model of people with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 562–570.

[30] COLLINS G S, REITSMA J B, ALTMAN D G, *et al.* Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68(2): 134–143.

[31] COLLINS G S, DHIMAN P, ANDAUR NAVARRO C L, *et al.* Protocol for development of a reporting guideline (TRIPOD-AI) and risk of bias tool (PROBAST-AI) for diagnostic and prognostic prediction model studies based on artificial intelligence[J]. BMJ Open, 2021, 11(7): e048008.

[32] JI R J, SHEN H P, PAN Y S, *et al.* Risk score to predict hospital-acquired pneumonia after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2014, 45(9): 2620–2628.

[33] 房小利, 王迎东, 徐林楠, 等. 重症监护室脑出血病人肺部感染风险评估模型设计及预防护理[J]. 全科护理, 2022, 20(10): 1403–1406.

[34] 宋甜田, 李亚婷, 宋明, 等. 脑出血手术患者肺部感染风险预测评分模型的构建与验证[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(4): 299–303.

[35] 吴珂, 杨晓滨, 李平, 等. 自发性脑出血患者术后肺部感染的列线图风险预测模型的建立[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 1041–1045.

[36] IASONOS A, SCHRAG D, RAJ G V, *et al.* How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1364–1370.

[37] 李景余, 臧丽丽, 吕慧静, 等. 脑出血术后病人肺部感染危险因素分析及风险预测模型构建[J]. 护理研究, 2022, 36(17): 3055–3060.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)

(上接第 143 面)

[39] 国家卫生健康委, 国家中医药局. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 18–25.

[40] 贾科伟, 吕晓东, 庞立健, 等. 新型冠状病毒感染中医药分级防治新阶段思路探索[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 29–32.

[41] 王琨, 颜海燕, 吴硕, 等. 清肺排毒汤的体外抗冠状病毒作用研究[J]. 药学报, 2021, 56(5): 1400–1408.

[42] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 药学报, 2020, 55(3): 374–383.

[43] ZHAO L, LIU H, WANG Y C, *et al.* Multimodal Identification by Transcriptomics and Multiscale Bioassays of Active Components in Xuanfeibaidu Formula to Suppress Macrophage-Mediated Immune Response[J]. Engineering, 2023, 20: 63–76.

[44] XIONG L, CAO J F, YANG X Y, *et al.* Exploring the mechanism of action of Xuanfei Baidu granule (XFBG) in the treatment of COVID-19 based on molecular docking and molecular dynamics[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 965273.

[45] 廖磊, 殷贝, 金镇, 等. 化湿败毒方治疗重型新型冠状病毒肺炎的中医理论分析及现代药理学机制探讨[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(16): 1209–1213.

[46] 姜伟洲, 葛奎. 化湿败毒方治疗重症病毒性肺炎疫毒闭肺证的疗效分析[J]. 系统医学, 2022, 7(24): 1–4, 15.

[47] 孙逊, 陶嘉磊, 许少菊, 等. 基于网络药理学探究化湿败毒方治疗新型冠状病毒肺炎的分子机制[J]. 中药材, 2020, 43(8): 2047–2052.

[48] 高欢, 王文晓, 张桥, 等. 从 COVID-19 与肠道菌群关系探讨中医药治疗的潜在作用机制[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(2): 63–69.

[49] ZHANG Q, YUE S J, WANG W X, *et al.* Potential Role of Gut Microbiota in Traditional Chinese Medicine against COVID-19[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(4): 785–803.

(本文编辑: 周娟 钱锋)