



文献综述

中医药防治病毒性呼吸道传染病的研究进展

杨小钰¹, 邱磊¹, 张少言¹, 吴显伟¹, 田黎明¹, 张惠勇¹, 郑培永², 鹿振辉¹

¹上海中医药大学附属龙华医院, 呼吸疾病研究所

²上海中医药大学附属龙华医院, 临床研究中心

基金项目: 国家“十三五”传染病重大专项 (2018ZX10725-509); 上海市科委计划项目 (20Y21900200; 21Y21920400; 上海市申康医院发展中心重大临床研究项目 (SHDC2020CR2006A); 上海中医药大学科研项目 (2021LK044)

摘要: 病毒性呼吸道传染病 (Viral respiratory infections, VRI) 是全球长期面临的重大公共卫生危机, 耐药病毒株、新发病毒及变异使现有防治手段日益面临巨大挑战, 亟待研发新的有效防治方案。VRI属于中医“疫病”范畴, 积累了丰富的理法方药理论和实践经验。近20年来, 中医药参与了中国多次重大疫情并取得了诸多积极进展。研究表明, 中医药治疗VRI具有改善临床症状、阻断或延缓病程进展、促进器官功能恢复等作用; 中药具有多成分、多途径、多靶点、多效应等作用特点, 往往兼具抗病毒和免疫调节的效用。日益增加的科学证据表明, 种类丰富的中药宝库可能蕴藏着解答病毒性呼吸道传染病这一全球性医学难题的钥匙。为了更好地理解和认识中医药防治VRI的价值, 本文分析了近20年来中医药抗疫理论认识、临床实践、疗效机制等方面的进展, 期望为临床和科研工作者提供有价值的参考依据。

关键词: 中医药; 病毒性呼吸道传染病; 疫病; 研究进展

通讯作者: 鹿振辉: Dr_luzh@shutcm.edu.cn

Received : 13 December 2021 Revised : 30 December 2021 Accepted : 6 January 2022

前言

病毒性呼吸道传染病^[1] (Viral respiratory infections, VRI) 是人类历史上最臭名昭著的一类传染病, 其主要代表包括流行性感冒、严重急性呼吸综合征 (Severe-acute respiratory syndrome, SARS) 和新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)。据估计1918年西班牙大流感曾感染超过5亿人次, 死亡约100万-500万例。^[2] 2019年末暴发的COVID-19疫情波及全球,^[3] 截止2021年11月19日, COVID-19累计感染病例超过2.5亿, 死亡病例接近600万。数十年来全球医学界围绕呼吸道病毒竭力开展疫苗和药物研发工作, 但特异、稳定、高效的抗病毒药物仍然寥寥可数。呼吸道病毒高度变异性和治疗窗口期限限制使得奥司他韦等传统抗病毒药物应用日益面临巨大挑战。新的有效药物和治疗方案亟待进一步

研究和应用。VRI属于中医疫病理论范畴。中医抗疫历史中积累了丰富的理法方药理论和实践经验, 在中国多次重大疫情中发挥了重要价值, 同时, 越来越多的科学证据支持中医药在病毒性呼吸道传染病中的应用。为了帮助中医/中西医结合抗疫的临床医生和科研人员更好地理解本领域现状与进展, 本文综述了中医药防治病毒性呼吸道传染病的理论认识、临床实践和机制研究, 以期在今后研究和临床应用提供参考。

1. 病毒性呼吸道传染病的严峻形势与防治现状

21世纪目前为止, 人类目睹了三次致命大流行^[4]: SARS、中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 和COVID-19。据统

计2002-2004年SARS在29个国家总体病死率9.6%。^[5] 2020年1月, MERS病死率达到约34.4%。^[6] 而COVID-19是新中国成立以来传播速度最快、感染范围最广的重大突发公共卫生事件。面对突发呼吸道病毒性感染, 现有临床治疗以器官功能支持、抗病毒药物和免疫疗法(中和抗体、恢复期血清、单克隆抗体等)为主。^[7] 疫苗仍然是预防病毒性呼吸道传染病的主要, 包括灭活疫苗、减毒活疫苗、病毒载体疫苗、病毒样颗粒疫苗、亚单位疫苗和核酸疫苗共6种。^[8] COVID-19暴发以来, 全世界有近200种新冠疫苗^[9]正在研发中, 几乎涵盖所有的疫苗类型。国内已有科兴、国药、智飞以及康希诺等四家公司提供的新冠疫苗附条件上市, 并展开了全国接种。疫苗的研发和推广应用虽然一定程度缓解了政府压力和公众情绪, 但仍然存在一些隐患: (1) 疫情紧迫性使疫苗研发走入快车道, 长期安全性评估可能不足; (2) 变异病毒株不断出现致疫苗预防效果削弱; (3) 面临全球疫苗大规模或紧急性应用的巨大接种需求, 现有生产力仍然显得捉襟见肘; (4) 公众对疫苗接种排斥或恐惧心理逐步消除也是一个艰难和漫长的过程。抗病毒药物曾被视为解决病毒性呼吸道传染病的利剑, 如今“神话”故事正在受到更多质疑。以流感为例, M2离子通道抑制剂(金刚烷胺等)对季节性流感病毒普遍耐药; 血凝素抑制剂(阿比多尔)因安全性数据不足, 临床应用受限; 神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦)耐药性^[10]问题日益突出。2019年末COVID-19疫情发生以来, 全球医学界开展了众多药物临床试验, 涉及瑞德西韦、利巴韦林、克力芝、阿比朵尔、羟氯喹等数十种药物或方案^[11], 结果均不能令人满意。2021年11月, Molnupiravir^[12](默沙东公司)和PAXLOVID^[13](辉瑞公司)先后在英国和美国临床批准许可, 展示在促进病毒脱落、降低病死率等方面的巨大潜力, 但其临床证据基础仍然有待同行评审通过。尽管新抗病毒药物的出现鼓舞了人们的抗疫信心, 但其更大范围的应用效果仍然要打一个问号。

2. 中医药防治疫病的理论认识发展

中医药的萌芽、发展和成熟就是一部与疫病作斗争的历史。中医药在数千年的抗疫历程中积累形成了以伤寒六经、卫气营血和三焦辨证为代表的疫病理论体系和实践经验, 为我们防治传染病提供了可供借鉴的有效治疗方法。进入新世纪以来, 中医药在多次重大疫病防治中高度参与, 中医

疫病防治理论认识不断创新, 中医特色内涵不断丰富。

2003年吴以岭院士团队^[14]以中医络病理理论为指导, 认为: 外感温热毒邪早期侵袭六经皮部之阳络, 高热阶段邪毒由阳络进入经脉, 卫气同病, 后期内侵脏腑阴络, 提出SARS基本病机为: 疫毒外侵, 卫气同病, 热毒袭肺, 壅阻肺络。治当清热解毒, 宣泄肺热, 研制出代表性中药复方——连花清瘟方。2009年甲型H1N1流感爆发, 刘清泉^[15]等人认为热毒夹湿病邪自口鼻或肌肤侵入致病, 病机特点表现为热毒夹湿, 侵犯肺卫, 因其表证短暂, 很快入里, 多表现为卫气同病, 治疗应注重清热解毒, 透邪外出。2013年人感染H7N9禽流感病例数激增, 《人感染H7N9禽流感中医医疗救治专家共识(2014版)》^[16]中认为其符合“卫气营血”及“三焦”传变规律, 发病急, 传变快。基本病机为疫邪上受, 首先犯肺, 下及胃肠, 逆传心包, 伤津动风。初期多见邪毒犯肺, 卫气同病, 治以宣肺解毒, 清热透邪, 病情进展, 热毒壅肺, 燥热伤肺, 宣泄热通腑, 益气解毒, 后期热毒内陷, 内闭外脱, 以回阳固脱, 解毒开窍为基本治法。2019年COVID-19肆虐全球, 张伯礼^[17]院士认为“湿、毒、热、痰、瘀、闭、脱”为主要病机特征, 湿毒阻滞气机, 枢机不利, 伤及太阴, 出现肺气壅闭, 毒损肺络、内闭外脱等病情变化, 此外, 提出“逐邪为第一要义”, 主张采用“截断疗法”, 祛湿化浊、消秽解毒, 重视血瘀状态的影响。根据辨证制定出化湿解毒、宣肺透邪; 清热解毒、宣肺透邪; 解毒化瘀、通腑泻热; 开闭固脱, 解毒救逆四种基本治疗原则。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》^[18]中将本病分为轻型、普通型、重型、危重型、恢复期, 以寒湿郁肺证、湿热蕴肺证、湿毒郁肺证、寒湿阻肺证、疫毒闭肺证、气营两燔证、内闭外脱证及肺脾气虚证辨证施治, 重视肺系疫病代表方(金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、血必净注射液和清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方)^[19]的推荐, 突破了传统疫病的过度强调“异病同治”、轻视疫病“一气一病”和个体差异性的弊端。

3. 中医药防治疫病的临床实践特点

在中医疫病理论体系指导下, 基于现代病毒性呼吸道传染病诊断技术, 中医辨证论治与西医疾病理论相结合形成“病证结合”诊治模式, 西医常规支持方案基础上加载中医药展现了良好的

临床实践疗效和独特优势，具体体现在改善临床症状、阻止病情进展和促进功能恢复等方面。

3.1 改善临床症状

中药复方“对证”治疗病毒性呼吸道传染病具有改善临床症状的作用。2011年王辰院士团队，在《Ann Intern Med》发表了第一篇针对中药汤剂治疗H1N1流感的Randomized Controlled Trial (RCT)研究^[20]，该研究根据甲型H1N1流感早期“卫气分”临床证候特征，将卫分证/气分证经典方合并形成“银翘散合麻杏石甘汤”，研究依照“同病、同证、同方、同量”的原则进行治疗，发现中药复方（银翘散、麻杏石甘汤）在缓解甲流引起的发热症状方面与奥司他韦同样有效，这是国际权威医学刊物对我国中医药学研究的认可，也是采用随机对照试验方法评价中药汤剂的第一篇登载于国际著名SCI期刊的临床研究论文。2020年钟南山院士^[21]团队在《Phytomedicine》发表了连花清瘟胶囊治疗284例COVID-19的RCT研究结果：试验组的临床治愈率、临床治愈中位时间、症状（发热和咳嗽）恢复中位时间、电子计算机断层扫描(Computer Tomography, CT)肺部病灶改善率均显著优于对首次通过随机对照对照组，床试验确证了中药复方治疗COVID-19的疗效和安全性。邱海波教授牵头^[22]完成了血必净注射液治疗144例COVID-19重症的多中心前瞻性队列研究，受试者分为血必（常规治疗+血必净注射液）及常规治疗组，结果显示：血必净组患者入组后第8天肺炎严重指数(Pneumonia Severity Index, PSI)风险评级改善率显著提高(56.9% VS 20.8%)，28天内出院率较常规治疗组提高9.8%。2013年刘清泉教授^[23]团队发表了金花清感颗粒治疗风热犯肺型流感的RCT研究结果：金花清感颗粒治疗5天后，高剂量组与低剂量组的中医证候显效率均显著优于对照组（安慰剂）(70.5% VS 86.7% VS 55.3%, $p<0.05$)，中位退热时间均短于对照组(32.8h VS 26.0h VS 39.5h, $p<0.05$)。

3.2 阻断或延缓疾病病程进展

中药复方对证治疗在阻断或延缓病毒性呼吸道感染病情进展方面发挥优势。2020年全小林^[24]院士团队完成了藿香正气滴丸联合连花清瘟颗粒治疗283例COVID-19的RCT研究，受试者分为藿香正气滴丸联合连花清瘟颗粒组（藿香正气滴丸+连花清瘟颗粒+常规治疗）、连花清瘟颗粒组（连花清瘟颗粒+常规治疗）及常规治疗组，结果显示：藿香正气滴丸联合连花清瘟颗粒组重症率明显低于其余两组。黄璐琦院士团队^[25]研制出化湿败毒颗粒并获得国家

药品监督管理局批复的首个治疗新冠肺炎的中药临床批件，发表了宣肺排毒颗粒治疗408例COVID-19患者的随机对照临床研究结果：宣肺排毒颗粒组（宣肺排毒颗粒+标准治疗）病情恶化率显著低于对照组（标准治疗）(5/204 VS 16/204, $p=0.014$)。2021年方邦江等人^[26]在《Phytomedicine》发表了参黄颗粒治疗114例COVID-19的RCT研究结果：参黄颗粒治疗组（参黄颗粒+常规治疗）死亡率明显低于对照组(38.6% VS 75.9%, $p<0.01$)。2020年叶小群等人^[27]发布了喜炎平注射液治疗COVID-19安全性及有效性的随机对照临床试验研究结果，130位受试者分为喜炎平组（喜炎平注射液+标准治疗）和对照组（标准治疗），结果显示受试者中喜炎平注射液组病情进展率显著低于常规治疗组(0 VS 9.2%, $p<0.014$)，为喜炎平注射液治疗轻、中度COVID-19患者的提供临床治疗依据。

3.3 促进组织器官恢复

中医药干预对经历病毒性呼吸道感染后期器官恢复具有积极改善作用。以COVID-19为例，患者经历重症/危重症阶段后多遗留不同程度的器官功能障碍，而接受免疫疗法和抗病毒药物治疗也可能加重肺组织损伤、增加心血管疾病危险因素、造成肝肾功能损害等。^[28]研究表明，处于恢复期的患者表现为多器官功能下降，忽视对COVID-19患者的康复干预可能会导致恢复时间的延长和不可逆的后遗症，严重影响患者的生活质量。^[29]中医对于温热病后期防治理论丰富，《温病条辨》指出温病恢复期病机为“阴液不足”、“脾虚湿盛”，《温热论》提出“清、透、养”治温三法。^[30]周仲英^[31]国医大师认为：COVID-19恢复期应以扶正为主，兼顾祛邪，补益肺脾或益气养阴以扶正，宽胸理气、祛浊化痰、活血通络以祛邪。钟南山院士^[32]团队2021年于《Journal of Ethnopharmacology》发表补肺活血胶囊治疗131例COVID-19恢复期患者的RCT研究结果：补肺活血胶囊组（补肺活血胶囊治疗3个月）6分钟步行距离(6MWD)的改善明显优于安慰剂组($p<0.01$)，补肺活血胶囊组的疲劳评估量表(Fatigue assessment instrument, FAI)得分低于安慰剂组($p<0.05$)，表明：补肺活血胶囊可改善出院后恢复期患者疲劳、残留肺损伤和运动耐量受损症状。这是第一个发表在国际权威期刊的中药复方治疗COVID-19恢复期的多中心随机对照研究，体现了中医药干预对COVID-19恢复期的独特价值。杨志宏^[33]等人发表了香藿喷雾剂治疗COVID-19恢复期余毒未

清证的临床研究结果：治疗组（藿香滴鼻液+基础康复治疗）的多个中医症状积分（咳嗽、胸闷、乏力、汗出、肌肉酸痛、鼻塞、咽痛等）较对照组显著降低（基础康复治疗）（ $p<0.05$ 或 $p<0.01$ ）。何青^[34]等人完成了生脉散治疗新型冠状病毒肺炎恢复期气阴两虚证的临床研究，结果发现：相比对照组（常规治疗），干预7天后治疗组（生脉散+常规治疗）可显著改善临床症状（咽干、口渴、神疲、盗汗等）和促进肺部阴影吸收（ $p<0.05$ ）。

4. 中药治疗病毒性呼吸道感染的机制

呼吸道感染发病机制复杂，现有抗病毒药物主要目标是阻止病毒复制的全生命周期，包括阻止病毒进入细胞、病毒复制，影响病毒转运、结构组装环节、子代病毒出胞等。^[35] 免疫疗法包括中和抗体、单克隆抗体和恢复期血清，其主要机制包括阻止病毒侵入、抑制炎症反应、促进机体免疫功能等。^[36] 中药通过多成分、多途径、多靶点、多效应等特点发挥临床疗效，往往兼具抗病毒和免疫调节的效用。

4.1 抗病毒作用

现有研究已经发现多种中药复方（连花清瘟方、^[37] 化湿败毒方、^[38] 双黄连复方制剂^[39]等）、单味中药（板蓝根、^[40] 黄芩、^[41] 虎杖^[42]等）、单体成分（生物碱、^[43] 黄酮、^[44] 皂苷^[45]等）及小分子化合物（脱水穿心莲内酯、^[46] 槲皮素、^[47] 桦木酸^[48]等）具有抗病毒作用。苦参碱是一种从苦参中提取的生物碱，具有包括抗病毒、抗氧化、抗癌等10种药理作用。多项体外研究表明苦参碱^[49]在Vero细胞中对柯萨奇病毒B3（Coxsackie virus group B type3, CVB3）和在MDCK细胞中对H3N2流感病毒具有抗病毒活性，Jing^[50]等人研究苦参碱氯化钠注射液对感染人冠状病毒NL63（human coronavirus 229E, HCoV-229E）小鼠肺炎模型的治疗效果，结果显示苦参碱氯化钠注射液显著降低小鼠肺组织病毒载量。血凝素（hemagglutinin, HA）是组织细胞抑制流感病毒入侵的重要功能蛋白。杨子峰等人^[51]发表了板蓝根水提物S-03在体外抑制流感病毒的研究，结果表明S-03对不同亚型的人流感病毒（H1N1、H3N2）、禽流感病毒（H6N2、H7N3、H9N2）HA有不同程度抑制作用，最低抑制浓度为3.12~25 mg/ml；3-糜蛋白酶样蛋白酶（3-chymotrypsin-like protease, 3CLPro）是冠状病毒复制中关键靶标，海藻类中存在结构多样的生物活性化合物，Park等人^[52]从食用褐藻中

分离出9种具有SARS3CLpro抑制活性的小分子化合物，其中二糖醇抑制活性最强，半抑制浓度值为2.7 μ M。中药复方中代表性复方连花清瘟胶囊对流感病毒产生广谱作用，钟南山院士^[53]团队研究连花清瘟胶囊在体外抗病毒作用，结果表明连花清瘟胶囊显著抑制各株流感病毒（H1N1、H9N2、H3N2等）的增殖，半抑制浓度为0.35~2mg/mL，提出在病毒感染早期阶段（0-2h），连花清瘟可能通过抑制病毒核衣壳蛋白（RNP）发挥抗病毒作用。清肺排毒汤源自《伤寒杂病论》，被列为COVID-19治疗期的推荐处方，^[54]王琨等人^[55]发表了清肺排毒汤在体外抗HCoV-229E、人冠状病毒OC43（HCoV-OC43）的机制研究结果：清肺排毒汤作用于冠状病毒感染的早期阶段（0-2h），在RNA水平及蛋白水平显著抑制冠状病毒，激活干扰素调节因子（interferon regulator factor, IRF）通路，显著上调 α -干扰素（interferon α , IFN- α ）和 β -干扰素（interferon β , IFN- β ）及干扰素诱导蛋白表达。

4.2 调节机体免疫功能

大量研究表明中药及活性成分可通过靶向调控吞噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、T细胞、B细胞等实现免疫调节功能。^[56]皂苷是具有抗病毒活性的苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷，其中人参皂苷是人参中的主要成分，可通过调控机体免疫抗呼吸道感染。^[57]柴胡皂苷A^[58]通过下调核转录因子NF- κ B（nuclear transcription B, NF- κ B）信号传导阻碍A549细胞中甲型流感病毒（Influenza A virus, IAV）复制、促炎性细胞因子生成等抑制病毒和过度的免疫反应。六神丸出自《雷允上涌芬堂方》，具有抗炎、抗病毒、镇痛、免疫调节等广泛药理活性。^[59]杨子峰等人^[60]发表了六神丸在病毒感染细胞和小鼠中的抗病毒活性的研究结果：六神丸可显著降低感染细胞和感染小鼠中白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor, TNF- α ）、 γ -干扰素（interferon γ , IFN- γ ）和白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）的含量。此外，六神丸可降低Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）、磷酸化型NF- κ Bp65（p-NF- κ Bp65）、NF- κ Bp65和磷酸化NF- κ B抑制蛋白（Phosphorylated NF- κ B inhibitory protein, p-I κ B α ）的表达，同时增加感染细胞和小鼠肺中NF- κ B抑制蛋白（inhibitor of NF- κ B, I κ B α ）的表达，提出其抗病毒作用主要是通过调节TLR4/

NF- κ B信号通路来下调流感病毒诱导的炎症细胞因子的表达,减轻肺组织损伤。张卫东等人^[61]研究葛根芩连汤抗IAV感染机制,小鼠实验结果显示:葛根芩连汤组(感染IAV+葛根芩连汤)小鼠肺组织中Toll样受体7(Toll-like receptor 7, TLR7)、髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和NF- κ Bp65的信使RNA(Messenger RNA, mRNA)和蛋白表达水平均低于对照组(感染IAV),且影响CD4+T细胞的分化,辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)和调节性T细胞(Regulatory cell, 简称Treg)的数量增加,降低辅助型T细胞1(T helper 1 cell, Th1)/Th2和辅助型T细胞17(T helper 17 cell, Th17)/Treg细胞的比例,重新建立身体免疫平衡机制,控制甲型流感病毒引起的肺炎损伤。

5. 展望

近20年来,中医药成为中国的病毒性呼吸道传染病防治体系的重要组成部分,在疫病理论认识创新、临床实践体系构建、临床研究质量提升和基础研究机制探索方面取得了诸多进展,有效引导了中医药抗疫的临床价值定位。中医辨证论治与现代诊断技术有机融合,病毒学检测、免疫学检测等技术为中医药精准防治VRI提供了指引方向和疗效判定依据。中医药临床和科研工作者主动对接同期国际标准,对标国际同行研究范例,采用随机对照研究方法,产出高质量循证证据,不断探索临床有效复方的物质基础及其作用机制,明确数十种中药复方及其活性成分的靶点、靶细胞和信号通路,运用现代研究方法、使用国际科学语言讲述中医故事。尤其在COVID-19疫情中,在不断增加的科学证据支撑下,中医药这个古老学科第一次以融合现代科学理念的整体面貌呈现在国际同行面前,向世界传递了中国声音和中医智慧。

References

- Marjolein K. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J Innate Immun.* 2020;12(1):4-20.
- Jakša V, Nataša Đ, Nikola Ž, Jelena S, Mario Š, Aleksandar S. 100 Years apart: psychiatric admissions during Spanish flu and COVID-19 pandemic. *J Psychiatry Res.* 2021;303 (prepublish).
- Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, Weiqi P, Qin Hai M, Yongxia S, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacol Res.* 2020;156:104761.
- Ali ST, Cowling BJ. Influenza virus: tracking, predicting, and forecasting. *Annu Rev Public Health.* 2021;42:43-57.
- Centers for Disease Control and Prevention. Revised U.S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases - United States and worldwide, December 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(49):1202-6.
- Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):891-905.
- Lehtoranta L, Latvala S, Lehtinen MJ. Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: a narrative review. *Nutrients.* 2020;12(10):3163.
- Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(6):225.
- Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2021;27(2):225-8.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Lui W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(6):102329.
- EMahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ.* 2021;375:n2713.
- Jia ZH, Wu Y. The research of exogenous febrile disease guided by the collateral disease theory. A selection of classic papers on collateral disease theory and its application.

- Chin J Difficult Complicated Cases. 2014;2. (in Chinese)
15. Liang T, Wu W, Xie H, Li Y, Liu Q, Jiang L. TCM syndrome characteristics of type A H1N1 Flu. J Tradit Chin Med. 2011;52(5):392-4. (in Chinese)
16. Expert consensus on TCM medical treatment of human infection with H7N9 avian influenza. J Tradit Chin Med Manag. 2014;22(2):318. (in Chinese)
17. Huang M, Yang F, Zhang L, Zheng W, Zheng J. Experiences and strategies of traditional Chinese medicine in the treatment of Coronavirus Disease 2019: Academician ZHANG Boli's View on anti-epidemic in Wuhan. J Tradit Chin Med. 2020;61(24):2117-20. (in Chinese)
18. Li Y, Shi H, Zhou J, Yang L. New Corona-virus pneumonia diagnosis and treatment plan (trial version 8). Analysis of dosage of traditional Chinese Medicine. Chin Pharm. 2021;30(14): 117-22. (in Chinese)
19. Li Y, Tan Zh, Yuan Zh. Progress in prevention and treatment of new coronavirus pneumonia by "three drugs and three parties". Lishizhen Medicine and Materia Medica Research. 2021;32(05):1251-53. (in Chinese)
20. Wang C, Cao B, Liu QQ, Zou ZQ, Liang ZA, Gu L, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: A randomized trial. Ann Intern Med. 2011; 155(4):217-25.
21. Hu K, Guan WJ, Bi Y, Zhang W, Li L, Zhang B, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a re-purposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. Phytomedicine. 2021;85:153242.
22. Liu X, Song Y, Guan W, Qiu H, Du B, Li Y, et al. A multicenter prospective cohort study of Xuebijing injection in the treatment of severe new coronavirus pneumonia. Chinese Critical Care Medicine. 2021;33(7):774-8. (in Chinese)
23. Li GQ, Zhao J, Tu ZT, Li JB, Liu QQ, Shi LQ, et al. [Treating influenza patients of wind-heat affecting Fei syndrome by jinhua qinggan granule: A double-blinded randomized control trial]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2013;33(12):631-5.
24. Xiao M, Tian J, Zhou Y, Xu X, Min X, Lv Y, et al. Efficacy of Huoxiang Zhengqi dropping pills and Lianhua Qingwen granules in treatment of COVID-19: a randomized controlled trial. Pharmacol Res. 2020;161:105126.
25. Zhao C, Li L, Yang W, Lv W, Wang J, Guo J, et al. Chinese medicine formula Huashibaidu granule early treatment for mild COVID-19 patients: An unblinded, cluster-randomized clinical trial. FrontMed (Lausanne). 2021;8:696976.
26. Wu Z, Li G, Wei W, Liu Z, Wang W, Ma R, et al. Mixture prepared with Chinese medicines in terms of releasing exterior cold and clearing interior heat: Its efficacy and safety in patients with seasonal influenza-a randomized controlled trial. J Tradit Chin Med. 2018;38(5):746-53.
27. Zhang XY, Lv L, Zhou YL, Xie LD, Xu Q, Zou XF, et al. Efficacy and safety of Xiyanning injection in the treatment of COVID-19: a multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. Phytother Res. 2021;35(8): 4401-10.
28. Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaee M, Eslami M, et al. A global treatment for coronaviruses including COVID-19. J Cell Physiol. 2020;235(12):9133-42.
29. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. 2020;889:173644.
30. Duan Y, Wang J. On the comprehensive application of the three methods of clearing, penetrating and nourishing in the syndrome differentiation of Wei, Qi, nourishing and blood. Chin J Basic Med Tradit Chin Med. 2017; 23(11):1514-23. (in Chinese)
31. Wu W, Wang P, Wang Zh, Huang D, Zhang T, Ye F. Differentiating and treating COVID-19 in recovery period based on Professor ZHOU Zhongying's experience with Fuzheng Huazhuo method. J Sichuan Tradit Chin Med. 2021;39(4):19-21. (in Chinese)
32. Chen Y, Liu C, Wang T, Qi J, Jia X, Zeng X, et al. Efficacy and safety of Bufe Huoxue capsules in the management of convalescent patients

- with COVID-19 infection: A multicentre, double-blind, and randomised controlled trial. *J Ethnopharmacol.* 2021;284:114830.
33. Yang H, Lin R, Dong X, Guo G, Zhang B, Li Y, et al. Xiang Huo spray combined with basic rehabilitation therapy in treating 60 cases of COVID-19 with syndrome of residual toxin during convalescence period. *J Tradit Chin Med.* 2021;62(17):1509-13. (in Chinese)
 34. He Q, Zheng J. Clinical efficacy analysis of Shengmai powder in the treatment of qi and yin deficiency syndrome in convalescent stage of novel coronavirus pneumonia. *ACTA Chin Med Pharmacol.* 2021;49(3):84-6. (in Chinese)
 35. Sun YY, Kang DW, Gao SH, ZhanP, Liu XY, et al. Recent advances in the research of nucleoside antiviral agents. *Chin J Med Chem.* 2021;31:55-5.
 36. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China. A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
 37. Ling XY, Tao JL, Sun X, Yuan B. Discussion on the material basis and mechanism of Lianhua Qingwen prescription against coronavirus based on network pharmacology. *Chin Herb Med.* 2020;51(7):1723-30.
 38. Tao Q, Du J, Li X, Zeng J, Tan B, Xu J, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(8):1345-53.
 39. Liu T, Wang HD, Di LQ, Kang A, Li JS. Study on the spectrum-effect relationship of HPLC characteristic spectrum of Shuanghuanglian prescription based on the protective effect of MDCK cell injury caused by influenza A H1N1 virus. *Chin J Trad Chin Med.* 2015;40(21):4194-9.
 40. Zhou BX, Li J, Liang XL, Pan XP, Hao YB, Xie PF, et al. β -sitosterol ameliorates influenza a virus-induced proinflammatory response and acute lung injury in mice by disrupting the cross-talk between RIG-I and IFN/STAT signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41:1178-96.
 41. Jin J, Chen Y, Wang D, Ma L, Guo M, Zou C, et al. The inhibitory effect of sodium baicalin on oseltamivir-resistant influenza A virus via reduction of neuraminidase activity. *Arch Pharm Res.* 2018;41(6):664-76.
 42. Lin CJ, Lin HJ, Chen TH, Hsu YA, Liu CS, Hwang GY, et al. *Polygonum cuspidatum* and its active components inhibit replication of the influenza virus through toll-like receptor 9-induced interferon beta expression. *PLoS One.* 2015;10(2):e117602.
 43. Chen XX, Dai JP, Wan QY, et al. Study on the efficacy and mechanism of oxymatrine against influenza virus. *Canceration, Distortion and Mutation,* 2014;26(3):175-9.
 44. Lv X, Qiu M, Chen D, Zheng N, Jin Y, Wu Z. Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular N κ pathway. *Antiviral Res.* 2014;109(6):30-41.
 45. Li YT, Dong YX, Zhang EI, et al. Acute toxicology and pharmacology of Shenzhong Huacao decoction in preventing SARS. *Jilin J Trad Chin Med.* 2004;9(12):51-2.
 46. Cai W, Li Y, Chen S, Wang M, Zhang A, Zhou H, et al. 14-Deoxy-11,12-dehydroandrographolide exerts anti-influenza A virus activity and inhibits replication of H5N1 virus by restraining nuclear export of viral ribonucleoprotein complexes. *Antiviral Res.* 2015;11882-92.
 47. Ding Y, Cao Z, Cao L, Ding G, Wang Z, Xiaoa W. Antiviral activity of chlorogenic acid against influenza A (H1N1/H3N2) virus and its inhibition of neuraminidase. *Sci Rep.* 2017; 7:45723.
 48. Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem.* 2007;50:4087-95.
 49. Pan QM, Li YH, Hua J, Huang FP, Wang HS,

- Liang D. Antiviral matrine-type alkaloids from the rhizomes of *Sophora Tonkinensis*. J Nat Prod. 2015;78:1683-8.
50. Jing S, Rong-hua Z, Shan-shan G, Yu-jing S, Lei B, Zi-han G, et al. Effect of matrine sodium chloride injection on a mouse model combining disease with syndrome of human coronavirus pneumonia with cold-dampness pestilence attacking the lung. Acta Pharm Sin. 2020;55:366-73.
51. Zhou W, Zhang XY. Research progress of Chinese herbal medicine Radix Isatidis (Banlangen). Am J Chin Med. 2013;41:743-64.
52. Park JY, Kim JH, Kwon JM, Kwon HJ, Jeong HJ, Kim YM, et al. Dieckol, a SARS-CoV 3CL-proinhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*. Bioorg Med Chem. 2013;21:3730-7.
53. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, Weiqi P, Qin Hai M, Yongxia S, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). Pharmacol Res. 2020;156:104761.
54. Ren W, Ma Y, Wang R, Liang P, Sun Q, Pu Q, et al. Research advance on Qingfei Paidu decoction in prescription principle, mechanism analysis and clinical application. Front Pharmacol. 2020;11:589714.
55. Wang K, Yan H, Wu SH, Wang H, Li Y, Jiang J. Inhibitory effect of Qing-Fei-Pai-Du decoction on coronavirus in vitro. Acta Pharm Sin. 2021;56(5):1400-8. (in Chinese)
56. Fu YJ, Yan YQ, Qin HQ, Wu S, Shi SS, Zheng X, et al. Effects of different principles of traditional Chinese medicine treatment on TLR7/NF- κ B signaling pathway in influenza virus infected mice. Chin Med. 2018;13(1):42-57.
57. Li X, Shi SM, Zhao QY. Research progress of ginseng and its saponins and ginseng prescription in preventing and treating viral diseases. Chin Herb Med. 2020;51(9):2384-6.
58. Chen J, Duan M, Zhao Y, Ling F, Xiao K, Li Q, et al. Saikosaponin A inhibits influenza A virus replication and lung immunopathology. Oncotarget. 2015;6(40):42541-56.
59. Zhang MT, Ye XX, Lan W, Yang YL, Wu T, Li YS, et al. Strategic combination of isocratic and gradient elution for simultaneous separation of polar compounds in traditional Chinese medicines by HPLC. J Anal Methods Chem. 2018;2018:7569283.
60. Ma Q, Huang W, Zhao J, Yang Z. Liu Shen Wan inhibits influenza A virus and excessive virus induced inflammatory response via suppression of TLR4/NF- κ B signaling pathway in vitro and in vivo. J Ethnopharmacol. 2020;252:112584.
61. Shi Y, Xu H, Xiao Y, Liu P, Pang P, Wu S, et al. Gegen Qinlian decoction downregulates the TLR7 signalling pathway to control influenza A virus infection. Biomed Pharmacother. 2020;121:109471.

บทความปริทัศน์

ความก้าวหน้าด้านการวิจัยของแพทย์แผนจีนในการรักษาและป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน

หยาง เสี่ยววิ¹, ชิว เหล่ย¹, จาง เส้าเอี้ยน¹, อู๋ เสียนเหว่ย¹, เกียน หลีหมิง¹, จาง ฮุยหย่ง¹, เจิ้ง เผยหย่ง², ลู่ เจิ้นฮุย¹

¹สถาบันโรคระบบทางเดินหายใจ โรงพยาบาลหลงหัว สังกัดมหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้

²โรงพยาบาลหลงหัวสังกัดมหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้ ศูนย์วิจัยทางคลินิก

โครงการกองทุน: โครงการแห่งชาติพิเศษ “ฉือซานอู๋” สำหรับโรคติดต่อที่สำคัญ (2018ZX10725-509) โครงการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีเซี่ยงไฮ้ (20Y21900200; 21Y21920400) โครงการวิจัยทางคลินิกที่สำคัญของศูนย์พัฒนาโรงพยาบาลเซี่ยงไฮ้ (SHDC2020CR2006A) โครงการวิจัยทางวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้ (2021LK044)

บทคัดย่อ: โรคติดเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน (viral respiratory infections, VRI) ถือว่าเป็นวิกฤตสาธารณสุขที่สำคัญที่สุดในโลกที่ทั้งโลกเผชิญหน้ามาอย่างยาวนาน การดื้อยา ไวรัสตัวใหม่และการกลายพันธุ์ทำให้วิธีการป้องกันและการรักษาต้องเผชิญหน้ากับความท้าทายที่ยิ่งใหญ่ ครึ่งแล้วครึ่งเล่าที่ต้องพัฒนาวิธีการป้องกันและการรักษารูปแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น VRI อยู่ในขอบเขตของคำว่า “โรคระบาด” แพทย์แผนจีน สะสมทฤษฎี ตำรับยา และประสบการณ์เชิงปฏิบัติมากมาย ในช่วงยี่สิบปีที่ผ่านมาแพทย์แผนจีนได้มีส่วนร่วมในเหตุการณ์โรคระบาดที่สำคัญในประเทศจีนหลายครั้งและได้ทำให้มีความก้าวหน้าในเชิงบวกมากมาย การวิจัยแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยการแพทย์แผนจีนมีประสิทธิภาพสามารถทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้น ป้องกันหรือชะลอการพัฒนาระยะของโรคให้ช้าลงและส่งเสริมการฟื้นฟูสมรรถภาพของอวัยวะ จุดเด่นของสรรพคุณสมุนไพรจีนคือ มีหลายองค์ประกอบ มีหลายช่องทาง มีหลายเป้าหมาย มีหลายประสิทธิผลและมักจะมียุทธวิธีด้านไวรัสและปรับภูมิคุ้มกันร่างกาย หลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่มีมากขึ้นทุกวันชี้ให้เห็นว่า สมุนไพรจีนอาจเป็นขุมทรัพย์อันมั่งคั่งที่เป็นกุญแจสำคัญในการแก้ไขปัญหาทางการแพทย์ทั่วโลกของโรคติดเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน เพื่อที่จะเข้าใจและรู้จักคุณค่าของสมุนไพรจีนในการป้องกันและการรักษา VRI บทความนี้วิเคราะห์ความก้าวหน้าในการทำควมเข้าใจเชิงทฤษฎี การปฏิบัติทางคลินิก และกลไกประสิทธิภาพของสมุนไพรจีนในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา โดยหวังว่าจะเป็นข้อมูลอ้างอิงที่มีค่าสำหรับนักวิจัยทางคลินิกและวิทยาศาสตร์

คำสำคัญ: สมุนไพรจีน; โรคติดเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน; โรคระบาด; ความก้าวหน้าด้านการวิจัย

ผู้รับผิดชอบบทความ: ลู่เจิ้นฮุย: Dr_luzh@shutcm.edu.cn



Review Article

Research progress of traditional chinese medicine in prevention and treatment in viral respiratory infectious diseases

Yang Xiaoyu¹, Qiu Lei¹, Zhang Shaoyan¹, Wu Xianwei¹, Tian Liming¹, Zhang Huiyong¹, Zheng Peiyong², Lu Zhenhui¹

¹*Institute of Respiratory Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, China*

²*Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Clinical Research Center, China*

Funding projects: National “Thirteenth Five-Year Plan” Infectious Disease Major Project (2018ZX10725-509); Shanghai Science and Technology Commission Planning Project (20Y21900200; 21Y21920400); Shanghai Shenkang Hospital Development Center Major Clinical Research Project (SHDC2020CR2006A); Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Research Project (2021LK044)

Abstract: Viral respiratory infections (VRIs) are considered as a major public health crisis facing the world for a long time. Drug-resistant virus strains, new viruses and mutations make existing prevention and treatment methods increasingly face huge challenges, and new research and development are urgently needed. VRI belongs to the category of “epidemic” in Chinese medicine, and traditional Chinese medicine (TCM) has accumulated a wealth of theoretical and practical experience. In the past 20 years, TCM has participated in many major epidemics in China and has made many positive progresses. Studies have shown that TCM treatment for VRI has the effects of improving clinical symptoms, blocking or delaying the progression of the disease, and promoting the recovery of organ function. TCM has the characteristics of multi-component, multi-pathway, multi-target, multi-effect, etc., and often has both antiviral and immunomodulatory effects. Increasing scientific evidence indicates that the rich treasure house of traditional Chinese medicine may hold the key to the global medical problem of viral respiratory infectious diseases. In order to better understand the value of TCM in the prevention and treatment of VRI, we analyze the progress of TCM in anti-epidemic theory, clinical practice, and efficacy mechanisms in the past 20 years, and hope to provide valuable reference for clinical and scientific researchers.

Keywords: traditional Chinese medicine; viral respiratory infection; epidemic; research progress

Corresponding author: Lu Zhenhui: Dr_luzh@shutcm.edu.cn