

清肺排毒汤及其主要方剂治疗新型冠状病毒肺炎疗效解析

杜文琪^{1,2} 梅鑫鑫^{1,2} 李晋^{1,2}

(1. 遵义医科大学贵州省普通高等学校传染病与生物安全特色重点实验室, 贵州 遵义 563006;

2. 遵义医科大学生命科学研究院, 贵州 遵义 563006)

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种严重呼吸系统传染性疾病,爆发以来引起世界各国广泛的关注与讨论。从中医角度来看 COVID-19 属于“疫病”范畴,中医在防治“疫病”方面历史悠久,有很多宝贵经验且疗效稳定。根据中西医临床治疗及疗效观察,中医药管理局临床推荐用药“清肺排毒汤”可有效提高 COVID-19 治愈率。相关临床研究表明,中西医结合综合治疗可提高患者治愈率和缩短住院时间,且中医在改善患者症状和生活质量方面优于西药。鉴于“清肺排毒汤”在 COVID-19 的治疗中发挥着关键作用,旨在对清肺排毒汤治疗 COVID-19 的药效作用有更全面的认识,从清肺排毒汤的4个主要组成方剂麻杏石甘汤、射干麻黄汤、五苓散、小柴胡汤出发,探讨其抗 COVID-19 的中医学理论及现代药理学作用,为临床用药及基础研究提供参考。

关键词: COVID-19; 清肺排毒汤; 麻杏石甘汤; 射干麻黄汤; 五苓散; 小柴胡汤

中图分类号: R511; R259.631

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2022)09-0012-05

Analysis on Qingfei Paidu Decoction(清肺排毒汤) and Its Main Components Prescriptions in Treatment of COVID-19

DU Wenqi^{1,2} MEI Xinxin^{1,2} LI Jin^{1,2}

(1. Key Laboratory of Infectious Diseases and Biosafety Zunyi Medical University Zunyi 563003, Guizhou, China;

2. Life Sciences Institute Zunyi Medical University Zunyi 563006, Guizhou, China)

基金项目: 贵州省科技计划(黔科合基础-ZK(2021)一般547)

作者简介: 杜文琪(1992-),女,贵州遵义人,医师,硕士研究生,研究方向:中药抗病毒的机制。

通讯作者: 李晋(1982-),女,辽宁大石桥人,副教授,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中药抗病毒的机制。E-mail: 56122490@qq.com。

- [25] HSIEH M S, WANG K T, TSENG S H, et al. Using 18f-fdg micropet imaging to measure the inhibitory effects of clematis chinensis osbeck on the pro-inflammatory and degradative mediators associated with inflammatory arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(3): 511-517.
- [26] LEE C W, SANG M P, ZHAO R J, et al. Hederagenin, a major component of clematis mandshurica Ruprecht root, attenuates inflammatory responses in RAW 264.7 cells and in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 528-537.
- [27] 于舒雁, 魏荣锐, 苗明三. 不同品种威灵仙水煎液外用对大鼠痔疮、佐剂性关节炎模型的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4): 391-397.
- [28] 谭珍媛, 朱秋莲, 邱莉, 等. 威灵仙化学成分、药理作用及机制研究进展[J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 1-10.
- [29] PENG C, PATHIRAGE K P, LI Y M, et al. Anti-inflammatory effects of clematis chinensis osbeck extract (ar-6) may be associated with nf- κ b, tnf- α , and cox-2 in collagen-induced arthritis in rat[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(10): 3119-3125.
- [30] 邓龙飞, 汪永忠, 韩燕全, 等. 威灵仙总皂苷抑制佐剂性关节炎大鼠 JAK2/STAT3 信号通路[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(2): 153-158.
- [31] XIONG Y, MA Y, HAN W, et al. Clematichinenoside ar induces immunosuppression involving treg cells in peyer's patches of rats with adjuvant induced arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(2): 1306-1314.
- [32] 夏伦祝, 徐先祥, 张睿. 威灵仙总皂苷对小鼠免疫功能的影响[J]. 安徽医药, 2009, 13(5): 496-497.
- [33] ZHONGSHAN ZHANG, XIAOMEI WANG, MINGXING ZHAO, et al. Optimization of polysaccharides extraction from clematis hu-chouensis tamura and its antioxidant activity[J]. Carbohydr Polym, 2014, 111: 762-767.
- [34] WU W J, XU X X, DAI Y, et al. Therapeutic effect of the saponin fraction from clematis chinensis osbeck roots on osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate through protecting articular cartilage[J]. Phytotherapy Research, 2010, 24(4): 538-546.
- [35] 马勇, 张允申, 陈金飞, 等. 威灵仙干预体外培养兔膝关节软骨细胞增殖及转化生长因子 β 1 mRNA 基因的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11): 1901-1906.
- [36] 章蕴毅, 张宏伟, 李佩芬, 等. 威灵仙的解痉抗炎镇痛作用[J]. 中成药, 2001(11): 30-33.
- [37] 赵英, 余春粉, 张桂英, 等. 威灵仙总皂苷抗肿瘤作用及其对癌细胞增殖周期的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1908-1909.

Abstract: Coronavirus disease 2019(COVID - 19) is a serious infectious disease of respiratory system, since the outbreak , it has attracted extensive attention and discussion all over the world. From the point of traditional Chinese medicine(TCM) , COVID - 19 is assigned to “epidemic disease”. TCM has a long history in the prevention and treatment of “epidemic diseases” and has a lot of valuable experience and stable curative effect. According to the clinical treatment and curative effect observation of TCM and Western medicine , Qingfei Paidu Decoction(清肺排毒汤 , QFPDD) recommended by the State Administration of Traditional Chinese Medicine can effectively improve the cure rate of patients infected with COVID - 19. Relevant clinical studies show that treatment integrated of TCM and Western medicine can improve the cure rate and shorten the length of hospital stay , and TCM is superior to western medicine in improving patients' symptoms and quality of life. As QFPDD plays a key role in the treatment of COVID - 19 , in this paper , the TCM theory and modern pharmacology role of QFPDD and its main components prescriptions including Moxing Shigan Decoction(麻杏石甘汤) , Shigan Mahuang Decoction(射干麻黄汤) , Wuling Powder(五苓散) and Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤) in the treatment of COVID - 19 , were reviewed to provide reference for clinical medication and basic research.

Keywords: COVID - 19; Qingfei Paidu Decoction(清肺排毒汤); Moxing Shigan Decoction(麻杏石甘汤); Shigan Mahuang Decoction(射干麻黄汤); Wuling Powder(五苓散); Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤)

新型冠状病毒肺炎是于2019年12月爆发的严重呼吸系统传染性疾病,2020年2月11日世界卫生组织将其命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019),即COVID-19,同日国际病毒分类委员会将该病毒命名为SARS冠状病毒2号(SARS-CoV-2)^[1-2]。COVID-19爆发以来引起了世界各国广泛的关注与讨论。

SARS-CoV-2是已知的第7种感染人类的冠状病毒,属于 β 冠状病毒属,血管紧张素转化酶2(ACE2)可能为其重要的功能性受体,SARS-CoV-2核酸分子检测是诊断COVID-19的金标准^[3-5]。发病早期患者可表现为发热、寒战及呼吸道症状,部分患者可出现肌肉酸痛、腹泻等症状,所有患者胸片上均出现磨玻璃样肺影^[6]。由于抗原变异,新病毒株形成,导致疫苗防疫效果受到影响。COVID-19对人类的生命健康安全构成了严重威胁,开发有效的药物预防和治疗COVID-19是一项非常紧迫的任务。目前治疗COVID-19主要包括抗病毒药物、羟氯喹、氯喹、糖皮质激素、肺移植、有创或无创通气、体外膜氧合(ECMO)等^[7-9]。在中国,中医治疗也是抗击COVID-19的重要策略^[10]。从中医角度来看,COVID-19属于“疫病”范畴,“疫病”是中医对外感疫毒邪气引发的具有强烈传染性的一类急性热病的统称,中医在防治“疫病”方面历史悠久,有很多宝贵经验且疗效稳定^[11]。在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中已明确提出了中医药在治疗新型冠状病毒中的重要地位。

相关临床研究表明,中西医结合综合治疗可提高患者治愈率和缩短住院时间,且中医在改善患者症状和生活质量方面优于西药^[1]。2020年1月22日《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第三版)》首次公布国家级中医药治疗方案,根据中西医临床治疗及疗效观察,“清肺排毒汤”为中医药管理局临床推荐用药,总有效率可达90%以上^[12],且其安全性也得到了证实^[13]。

中药复方清肺排毒汤由麻黄9g,苦杏仁9g,生石膏(先煎)30g,炙甘草9g,桂枝9g,白术9g,猪苓9g,泽泻9g,茯苓15g,小柴胡16g,姜半夏9g,生姜9g,紫菀9g,冬花9g,黄芩6g,射干9g,细辛6g,枳实6g,山药12g,陈皮6g,藿香9g煎熬而成,且可根据患者进行个体化调整剂量^[14]。有研究已经证明清肺排毒汤可在RNA水平及蛋白水平抑制冠状病毒,且抑制冠状病毒的吸附及增强细胞内干扰素相关基因的表达,具有较好的体外抗冠状病毒活性^[15]。通过临床研究与分

析发现早期予以清肺排毒汤联合治疗可有效控制病情发展,缩短治疗时间,故而有效控制疫情^[16]。ZHANG L H等^[17]评估了部分COVID-19住院患者临床数据,首次证明了清肺排毒汤可有效降低住院患者死亡率,且不会增加如急性肝损伤或急性肾损伤的风险。针对老年新冠患者,具有基础疾病多,临床症状重等特点,王晶亚等^[18]通过临床疗效回顾性分析发现该复方的使用对老年性COVID-19患者的治疗及预后有促进作用,且对于重症患者也具有一定改善作用^[19]。研究发现COVID-19患者血清中IL-1 β 、IFN- γ 、MCP-1等促炎性因子水平升高,而清肺排毒汤可以通过缓解“细胞因子风暴”从而抑制新型冠状病毒引起的肺炎^[20]。且体外抗菌实验证实清肺排毒汤对呼吸道致病菌(主要为金黄色葡萄球菌及铜绿假单胞菌)具有一定的抑制作用^[21]。鉴于“清肺排毒汤”在COVID-19的治疗中发挥着重要作用,为对清肺排毒汤治疗COVID-19的药效作用有更全面的认识,本文将从清肺排毒汤的4个主要组成方剂麻杏石甘汤、射干麻黄汤、五苓散、小柴胡汤出发,综述并讨论其在抗COVID-19中的中医学理论及现代药理学作用,为临床用药及基础研究提供参考。

1 麻杏石甘汤

在张仲景《伤寒论》中记载,麻杏石甘汤对外感发热肺热症疗效显著,该方由4味药材组成,为经典的中药方剂,其中麻黄可宣肺气散表邪,具有解表作用;杏仁可止咳平喘;石膏可清泄肺热,是辛寒之品;甘草具有益气调和诸药之功效。通过网络药理学技术推测麻杏石甘汤可通过参与抗病毒、抗炎、调节免疫、抗肺损伤等多种通路发挥治疗新型冠状病毒肺炎的作用^[22-23]。LI Y等^[24]通过网络药理学及相关研究发现该方抗COVID-19的机制可能与抗病毒、免疫调节及抗炎等相关,其中JAK-STAT信号通路可能是其关键通路之一。大量研究报道麻杏石甘汤具有较好地抗病毒、抗炎功效。李玲等^[25]研究发现其可通过干预流感病毒引起的细胞自噬减轻病毒的致病作用。赵澄等^[26]通过小鼠体外实验发现麻杏石甘汤可能通过调节趋化因子减轻流感病毒的免疫病理作用,减轻肺损伤。YANG R C等^[27]整合多学科技术探索了清肺排毒汤治疗COVID-19的关键机制,其中麻杏石甘汤在治疗中发挥了重要的抗炎作用。ZHANG S Y等^[28]通过系统药理学研究发现麻杏石甘汤具有调控炎症的潜在机制,可调节与ACE2相关的多个蛋白,减轻炎症,平衡免疫。作为一味经典中药复方,麻杏石甘汤

已被广泛用于各种临床疾病的治疗。ZENG C C^[29] 等将麻杏石甘汤用于中国温州地区 COVID-19 患者的临床治疗发现其可有效缩短患者临床恢复时间,提高了症状恢复率。临床研究表明,该方对急性病毒性上呼吸道感染表现的咳嗽、流涕、发热、头痛等临床症状可有效缓解,且其安全性较单一抗病毒药物治疗更高^[30],可对慢性阻塞性肺病合并肺部感染患者体内气血进行调节,提高患者治疗有效率,改善其血气分析及肺功能指标^[31-32],对小儿支原体肺炎,可改善其肺功能及炎症因子的各项指标,减少并发症及复发概率^[33-34],其联合西药治疗小儿肺炎可显著提升治疗效果^[35-36]。综上所述,麻杏石甘汤在治疗病毒性上呼吸道感染、慢性阻塞性肺病、支原体肺炎、小儿肺炎等疾病中具有较好的疗效,且可有效改善肺功能,提高疗效。对于 COVID-19 的治疗也具有积极作用。

2 射干麻黄汤

在《金匱要略》中首次提出射干麻黄汤,在中医中常被用作哮喘的治疗。该方由 9 味药材组成,其中麻黄、射干共为君药,具有宣肺止咳、清热利咽之效;半夏具有降逆止呕之功;款冬花、紫菀可润肺下气,止咳化痰;五味子可益气生津;生姜可温肺散寒;大枣可和胃健脾;细辛可降肺逆。相关研究报道,射干麻黄汤可通过阻止病毒附着、内化和复制从而达到抗病毒疗效^[37-38]。LIN C C 等^[39] 发现射干麻黄汤可降低哮喘小鼠模型气道高反应性,减轻气道炎症,其机制可能与纠正 Th 细胞亚群失衡,抑制 Th2 和 Th17 细胞因子有关。射干麻黄汤可有效减轻呼吸道症状。何蕊等^[40] 通过临床研究发现,使用该方可减轻胸闷、喘息、气急、咳嗽等症状。陈永昶等^[41] 研究发现射干麻黄汤可干预大鼠急性呼吸衰竭模型,减轻氧化应激损伤及肺组织细胞凋亡。对于 COVID-19,曾小艳等^[42] 通过网络药理学分析了其治疗 COVID-19 的可能性,且异鼠李素及鼠李黄素在其中起主要作用。从古至今,射干麻黄汤常用于各种呼吸系统疾病的治疗。临床研究表明,该方联合西医治疗,可有效改善慢性阻塞性肺病患者肺功能,提高其生活质量水平^[43],可改善支气管哮喘患者及急性期患者肺功能,缓解临床症状,减轻炎症反应^[44-45],可促进小儿咳嗽变异性哮喘患儿免疫功能恢复,控制炎症因子水平^[46],可改善毛细支气管炎患儿机体免疫功能及炎症反应,提高临床疗效^[47-48]。古方射干麻黄汤在呼吸系统疾病中的地位奠定了其治疗 COVID-19 的可能性。

3 五苓散

五苓散出自张仲景《伤寒杂病论》,由桂枝(去皮)、泽泻、猪苓(去皮)、白术、茯苓按 2:5:3:3:3 的用量比例使用。主治脾虚不运、水饮内停之痰饮病,具有温阳化饮、健脾利湿之功,现被做为“利水专方”。肺主行水,COVID-19 的“大白肺”属于中医的“痰饮”范畴,故而五苓散在清肺排毒汤中不可或缺,且有研究发现其也具有抗病毒及抗炎功效。临床研究表明,该方与西医联合治疗可抑制乙型肝炎病毒复制,提高机体抗病毒免疫功能,改善患者肝功能指标,提高好转率^[49-50],可治疗慢性肾炎,调节炎症因子水平,改善肾功能^[51],对治疗小儿轮状病毒性肠炎疗效显著,可纠正免疫失衡状态,抑制病程发展^[52-53]。关于五苓散治疗肺部疾病有大量的研究报道,真武汤合五苓散可有效清除氧自由基,减轻气道和肺组织损伤,改善慢性阻塞性肺病患者临床症状,提高生存质量^[54-55]。对于慢性肺源性心脏病患者可减轻二氧化碳潴留,改善心功能

提高临床疗效^[56-58]。并且将五苓散用于治疗肝脏、肾脏、心脏、胆管以及精神等方面疾病也有相关报道。ZHANG Y M 等^[59-60] 研究发现五苓散可能通过促进尿素循环、减少氧化应激、调节促炎细胞因子和免疫功能、调节肠道菌群代谢、改善甘油磷脂代谢等途径治疗肝纤维化。DING X Q 等^[61] 发现五苓散可以增加尿酸、肌酐的排泄,且对肾脏具有保护作用。LI D M 等^[62] 发现五苓散可能通过改善 TSPO 介导的线粒体吞噬作用抑制模型小鼠的抑郁样行为。通过网络药理学及分子对接技术得出五苓散具有多种活性成分,可通过氧化应激、细胞凋亡、炎症通路等作用于多个靶点,对慢性心力衰竭、原发性胆汁性胆管炎、慢性肾衰竭等具有治疗作用^[63-65]。五苓散对于各个系统的作用及影响可能有助于治疗 COVID-19 及改善其相关并发症。

4 小柴胡汤

小柴胡汤出自张仲景的《伤寒论》,由柴胡半斤、黄芩三两、人参三两、半夏半升、炙甘草三两、生姜三两、大枣 12 个组成,主治邪犯少阳,停于半表半里之间,枢机不利,是治疗少阳病的主方。少阳病症状多样,其本质是阳气不足,太阳卫外之阳气已虚,邪入少阳半表半里,小柴胡汤可扶正祛邪和解少阳,治疗症状范围较广,如治疗心血管系统疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病、神经系统疾病以及发热等,具有保肝利胆、抗病毒、解热抗炎、抗惊厥抗癫痫等药理作用。在现代医学中,小柴胡汤的抗病毒作用已被广泛研究。CHENG P W 等^[66] 通过体外实验发现小柴胡汤可作用于柯萨奇病毒 B 生命周期的所有阶段,且通过诱导 IFN- α/β 的表达而抑制病毒复制。中药复方具有多成分、多靶点、多途径的特征,孙凯滨等^[67] 通过网络药理学对小柴胡汤复方进行网络分析,发现小柴胡汤中除生姜外其余 6 味药均具有抗冠状病毒活性成分。孙金鑫等^[68] 通过临床研究发现经小柴胡汤治疗的病毒性肺炎(其中 2 例为 COVID-19)疗效确切且预后良好。杨璐等^[69] 通过网络药理学分析推测了小柴胡汤对 COVID-19 发病初期及其引起的发热治疗的可行性。小柴胡汤具有有效的抗炎功效。研究发现,小柴胡汤对关节炎大鼠模型具有较强的抗炎作用,可降低血清中异常升高的白细胞介素 1(IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 含量,调节免疫应答^[70]。实验证实,小柴胡汤可有效减少胸膜炎大鼠模型的胸腔渗出液容积,其原因可能是抑制了白细胞浸润及活化,降低 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8 等细胞因子相互作用,从而对抗炎性渗出和胸膜炎,减轻肺损伤^[71]。赵克明等^[72] 实验发现加味小柴胡汤通过对 Rho/Rac 信号通路的调控,可降低哮喘大鼠气道炎症细胞浸润,预防气道重塑。IFN- γ 可以抑制 IgE 的产生及嗜酸性粒细胞的聚集;而 IL-4 在 IgE 的合成过程中起重要调控作用,是哮喘发病的重要原因,研究发现小柴胡汤可能通过降低血清 IL-4,提高 IFN- γ 的含量抑制气道炎症反应,控制哮喘^[73]。可见,小柴胡汤早已在炎症及呼吸系统疾病中应用广泛。总之,小柴胡汤的抗病毒、抗炎、免疫调节、退热等作用已被广泛研究且证实,为治疗 COVID-19 提供了理论基础及依据。

5 小结

中医学从古至今已有深厚的底蕴及丰富的经验,可根据不同的证候调节人体阴阳平衡进行多途径、全方位整体协同的治疗,且对疾病的不同阶段可达到不同的效果,有助于疾病的预

防、治疗及预后。面对 COVID-19, 中医药得到了更广泛的应用, 其中清肺排毒汤更是表现突出, 不仅具有抗病毒、抗炎、免疫调节等作用, 还可避免耐药, 减少并发症, 改善预后。但中医药博大精深, 且种类繁多, 成分复杂, 故而还需要更进一步的开发、了解与研究。

参考文献

- [1] LIU M, GAO Y, YUAN Y, et al. Efficacy and safety of integrated traditional chinese and western medicine for corona virus disease 2019 (covid-19): a systematic review and meta-analysis [J]. Pharmacological Research 2020, 158(prepublsh): 104896.
- [2] YANG Y, ISLAM MD S, WANG J, et al. Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019 - new coronavirus (sars - cov - 2): a review and perspective [J]. Int J Biol Sci 2020, 16(10): 1708 - 1717.
- [3] HARRISON A G, LIN T, WANG P H. Mechanisms of sars - cov - 2 transmission and pathogenesis [J]. Trends Immunol 2020, 41(12): 1100 - 1115.
- [4] BAKHMET M, TAURIN S. Sars - cov - 2: targeted managements and vaccine development [J]. Cytokine Growth Factor Rev 2021, 58: 16 - 29.
- [5] HU B, GUO H, ZHOU P, et al. Characteristics of sars - cov - 2 and covid - 19 [J]. Nat Rev Microbiol 2021, 19(3): 141 - 154.
- [6] ELAHE S H, NARJES R K, JOSSEIN N, et al. The novel coronavirus disease - 2019 (covid - 19): mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies [J]. Virology 2020, 551: 1 - 9.
- [7] JIN Y H, ZHAN Q Y, PENG Z Y, et al. Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of covid - 19: an evidence - based clinical practice guideline (updated version) [J]. Mil Med Res 2020, 7(1): 41.
- [8] KEVIN I. Coronavirus disease (covid - 19): current status and prospects for drug and vaccine development [J]. Arch Med Res 2021, 52(1): 15 - 24.
- [9] CHARLES W S, YI W T, LU H Z. Pathogenesis - directed therapy of 2019 novel coronavirus disease [J]. J Med Virol 2020, 93(3): 1320 - 1342.
- [10] NAMRTA C, ZHAO X, XU D, et al. Chinese therapeutic strategy for fighting covid - 19 and potential small - molecule inhibitors against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars - cov - 2) [J]. J Med Chem 2020, 63(22): 13205 - 13227.
- [11] 路志正, 路喜善. 清肺排毒汤彰显中医药抗疫疗效与自信 [J]. 中医杂志 2020, 61(10): 833 - 834.
- [12] DU H Z, HOU X Y, MIAO Y H, et al. Traditional chinese medicine: an effective treatment for 2019 novel coronavirus pneumonia (ncp) [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2020, 18(3): 206 - 210.
- [13] WANG Z H, LI L, SONG M, et al. Evaluating the traditional chinese medicine (tcm) officially recommended in china for covid - 19 using ontology - based side - effect prediction framework (ospf) and deep learning [J]. J Ethnopharmacol 2021, 272: 113957.
- [14] 张丽娟, 范恒, 陈瑞, 等. 从临床实践谈清肺排毒汤的合理应用 [J]. 中医杂志 2020, 61(18): 1573 - 1577.
- [15] 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.
- [16] SHI N N, LIU B, LIANG N, et al. Association between early treatment with qingfei paidu decoction and favorable clinical outcomes in patients with covid - 19: a retrospective multicenter cohort study [J]. Pharmacological Research 2020, 161: 105290.
- [17] ZHANG L H, ZHENG X, BAI X K, et al. Association between use of qingfei paidu tang and mortality in hospitalized patients with covid - 19: a national retrospective registry study [J]. Phytomedicine 2021, 85: 153531.
- [18] 王晶亚, 李慧珍, 郭玉娜, 等. 清肺排毒汤联合西医常规疗法治疗老年新型冠状病毒肺炎 157 例临床疗效回顾性研究 [J]. 中医杂志 2021, 62(20): 1788 - 1794.
- [19] 王芳, 郭旻, 焦丽雯, 等. 清肺排毒汤联合西医常规治疗重型新型冠状病毒肺炎 50 例临床疗效回顾性分析 [J]. 中医杂志, 2021, 62(20): 1801 - 1805.
- [20] 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.
- [21] 李荣宇, 林少玲, 骆月姬. 清肺排毒汤体外抗菌作用研究 [J]. 亚太传统医药 2020, 16(11): 58 - 59.
- [22] 李思颖, 李佳川, 马二秀, 等. 麻杏石甘汤治疗新型冠状病毒肺炎邪热壅肺证的潜在药效物质及作用机制探析 [J]. 西南民族大学学报(自然科学版) 2020, 46(4): 354 - 369.
- [23] 骆凡, 陈杰, 袁捷, 等. 基于网络药理学方法探索麻杏石甘汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究 [J]. 陕西中医 2020, 41(5): 555 - 559.
- [24] 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.
- [25] 李玲, 张波, 卢芳国, 等. A 型流感病毒对肺巨噬细胞自噬的影响及麻杏石甘汤含药血清的干预作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(6): 878 - 884.
- [26] 赵澄, 吴涛, 卢芳国, 等. 麻杏石甘汤对流感病毒感染小鼠肺组织 CCL3、CCL25 表达水平的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(10): 1216 - 1220.
- [27] YANG R C, LIU H, BAI C, et al. Chemical composition and pharmacological mechanism of qingfei paidu decoction and ma xing shi gan decoction against coronavirus disease 2019 (covid - 19): in silico and experimental study [J]. Pharmacological Research, 2020, 157: 104820.
- [28] ZHANG S Y, LI L, ZHANG N, et al. Systematic pharmacological strategies to explore the regulatory mechanism of ma xing shi gan decoction on covid - 19 [J]. Digital Chinese Medicine, 2020, 3(2): 96 - 115.
- [29] ZENG C C, YUAN Z Z, ZHU J H, et al. Therapeutic effects of traditional chinese medicine (maxingshigan - weijing decoction) on covid - 19: an open - label randomized controlled trial [J]. Integrative Medicine Research 2021, 10(S): 100782.
- [30] 杨栋强, 康谊, 丁岗强, 等. 麻杏石甘汤在急性病毒性上呼吸道感染中的应用效果 [J]. 光明中医 2021, 36(3): 379 - 381.
- [31] 朱存成. 加味麻杏石甘汤治疗慢性阻塞性肺病合并肺部感染临床研究 [J]. 现代中医药 2021, 41(4): 86 - 90.
- [32] 邹天恩, 吴江帆, 钱荣江, 等. 加味麻杏石甘汤治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重 60 例 [J]. 浙江中医杂志 2021, 56(7): 496.
- [33] 董艳艳, 张广超. 麻杏石甘汤对小儿支原体肺炎血清炎症因子水平及临床疗效的影响 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(22): 3108 - 3110.
- [34] 马靖. 麻杏石甘汤对支原体肺炎患儿血清 IL - 2、IL - 4 水平的影响 [J]. 光明中医 2021, 36(8): 1288 - 1290.

- [35] 安海英. 麻杏石甘汤联合西药治疗小儿肺炎的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(14): 102-103.
- [36] 李瑛. 麻杏石甘汤联合盐酸氨溴索治疗小儿肺炎疗效观察[J]. 甘肃科技, 2021, 37(3): 121-123.
- [37] MING H Y, JIA J L, CHIA F Y, et al. Yakammaoto inhibited human coxsackievirus b4 (cvb4) - induced airway and renal tubular injuries by preventing viral attachment, internalization, and replication [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(3): 1056-1063.
- [38] CHIA F Y, WANG K C, CHI Y L, et al. Yakammaoto inhibits enterovirus 71 infection by reducing viral attachment, internalization, replication, and translation [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(6): 293-302.
- [39] LIN C C, WANG Y Y, CHEN S M, et al. Shegan - mahuang decoction ameliorates asthmatic airway hyperresponsiveness by downregulating th2/th17 cells but upregulating CD4⁺ foxp3⁺ tregs [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 253(C): 112656.
- [40] 何蕊, 程玉峰, 李艳彬. 射干麻黄汤加减对支气管哮喘疗效及患者炎症反应的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(9): 1211-1214.
- [41] 陈永超, 林利, 茹俊卿, 等. 射干麻黄汤对急性呼吸衰竭模型大鼠的干预效果及作用机制研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(6): 966-969, 993.
- [42] 曾小艳, 童丽, 李永平. 基于网络药理学对清肺排毒汤中射干 - 麻黄治疗新型冠状病毒肺炎的机制分析[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(17): 115-118.
- [43] 聂清华, 范伏元. 射干麻黄汤联合沙丁胺醇对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、生活质量的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(2): 180-182.
- [44] 杨硕, 罗光伟, 万军, 等. 射干麻黄汤对哮喘患者气道高反应性的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(3): 21-23.
- [45] 王坤, 刘小金, 马爱文. 加味射干麻黄汤对支气管哮喘急性期(寒哮证)患者肺功能及呼出一氧化氮的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(10): 1821-1823.
- [46] 吕金晓. 射干麻黄汤联合孟鲁司特对小儿咳嗽变异性哮喘免疫球蛋白和炎症因子的影响[J]. 养生保健指南, 2021(32): 60.
- [47] 廖泽辉, 陈青, 唐兰, 等. 射干麻黄汤治疗支气管肺炎风寒闭肺型临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(8): 1521-1524.
- [48] 王英. 射干麻黄汤加减治疗小儿毛细支气管炎的疗效分析[J]. 中外医疗, 2021, 40(23): 169-172.
- [49] 高乾峰. 茵陈五苓散加减联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎病毒复制及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(6): 597-600.
- [50] 薛建华, 成扬, 胡晓凤, 等. 茵陈五苓散化裁联合西药治疗乙型肝炎病毒性肝炎合并肝功能衰竭 26 例[J]. 河南中医, 2021, 41(10): 1500-1503.
- [51] 杨静, 申世华, 刘静静. 五苓散治疗肺肾气虚证慢性肾小球肾炎患者的临床疗效观察及对炎症因子的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1386-1390.
- [52] 孙建民. 五苓散加味对轮状病毒腹泻患儿外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 河南中医, 2016, 36(5): 766-767.
- [53] 毕继红. 五苓散联合金双歧片治疗小儿轮状病毒性肠炎效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(7): 88-90.
- [54] 沈梦珂, 张密, 唐志宇, 等. 真武汤合五苓散联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期阳虚水泛证的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(24): 88-91.
- [55] 孔玉琴, 唐志宇, 张密, 等. 真武汤合五苓散对 COPD 急性期阳虚水泛证患者血清 SOD、MDA 水平的影响[J]. 河南中医, 2021, 41(10): 1504-1507.
- [56] 卞正超. 真武汤合五苓散治疗慢性肺源性心脏病水肿的临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(26): 154-155.
- [57] 胡芳, 谭明娜, 谭小娥, 等. 加味五苓散联合西药治疗慢性心力衰竭疗效及对患者心功能、纤维化指标、炎症因子水平的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(2): 167-171.
- [58] 黎辉, 郭铁, 武紫晖, 等. 健脾利水法治疗肺心病急性加重期合并心衰的临床研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(6): 1013-1015.
- [59] ZHANG Y M, ZHAO M, LIU Y Y, et al. Investigation of the therapeutic effect of yinchen wuling powder on ccl4 - induced hepatic fibrosis in rats by 1h nmr and ms - based metabolomics analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 200: 114073.
- [60] ZHANG Y M, ZHAO M, JIANG X, et al. Comprehensive analysis of fecal microbiome and metabolomics in hepatic fibrosis rats reveal hepatoprotective effects of yinchen wuling powder from the host - microbial metabolic axis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 713197.
- [61] DING X Q, PAN Y, WANG X, et al. Wuling san ameliorates urate under - excretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2013, 11(3): 214-221.
- [62] LI D M, ZHENG J, WANG M Y, et al. Wuling powder prevents the depression - like behavior in learned helplessness mice model through improving the tspo mediated - mitophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186: 181-188.
- [63] 戚璐, 徐俊, 许杰, 等. 基于网络药理及分子对接探讨茵陈五苓散治疗原发性胆汁性胆管炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 206-214, 221.
- [64] 熊致立, 周珊珊, 巴元明. 基于网络药理学研究五苓散治疗慢性肾衰竭的潜在机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2851-2855, 2863.
- [65] 樊懿萱, 王心意, 鞠建庆, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨五苓散治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(1): 1-10.
- [66] CHENG P W, LEAN - TEIK NG, LIN C C. Xiaochaihu tang inhibits cvb1 virus infection of ccfs - 1 cells through the induction of type i interferon expression [J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(6): 1003-1012.
- [67] 孙凯滨, 张新雨, 刘静, 等. 小柴胡汤治疗早期新型冠状病毒肺炎(COVID-19)邪热郁肺、枢机不利证功效网络分析与机制预测[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1750-1760.
- [68] 孙金鑫, 李昭坤, 董怀文, 等. 小柴胡汤治疗病毒性肺炎疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(58): 233-234.
- [69] 杨璐, 崔换天, 刘相国, 等. 基于网络药理学的小柴胡汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)发热的可行性探讨[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1761-1775.
- [70] 张莹, 周小莉, 邵勤, 等. 小柴胡汤对胶原诱导性关节炎大鼠的抗炎作用及机制探讨[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(9): 781-785.
- [71] 孙明瑜, 谢鸣, 张娜, 等. 小柴胡汤及其药群配伍对角叉菜胶诱导大鼠胸膜炎模型细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004(7): 628-631.
- [72] 赵克明, 鞠宝兆, 曲妮妮, 等. 加味小柴胡汤对哮喘大鼠 Rho/Reck 信号传导通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 500-503.
- [73] 赵克明, 鞠宝兆, 曲妮妮, 等. 加味小柴胡汤对哮喘大鼠血清中 IL-4 和 IFN- γ 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2076-2078.