

中药抗人呼吸道合胞病毒感染的研究进展^Δ

郑海涛^{1*}, 闫永彬¹, 任献青¹, 翟文生¹, 张霞¹, 袁斌², 丁樱^{1#}(1.河南中医药大学第一附属医院儿科, 郑州 450003; 2.南京中医药大学附属医院儿科, 南京 210029)

中图分类号 R285;R978.7;R282 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1276-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.22

摘要 目的:为抗人呼吸道合胞病毒(hRSV)的新药研发和hRSV感染治疗策略的制定提供参考。方法:以“中药”“人呼吸道合胞病毒”“有效成分”“复方”“Chinese medicine”“Human respiratory syncytial virus”“Active ingredient”“Compound”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Medline等数据库中组合查询2002年8月—2020年2月发表的相关文献,对抗hRSV中药有效成分、单味中药及中药复方的相关研究进行论述。结果与结论:共检索到相关文献146篇,其中有效文献56篇。有抗hRSV药理作用的中药成分有黄芩苷、荜苈子、大黄素、大蒜多糖、绿原酸、甘草酸等,单味中药有桑白皮、虎杖、板蓝根、甘草、夏枯草、黄芩、金银花等,中药复方有银翘散、扶正解毒化痰方、定喘汤、清气解毒方、苏黄止咳胶囊、清肺口服液、莲花清瘟颗粒、金欣口服液、柴葛口服液、金振口服液等。其相关作用机制主要包括在体内外直接抑制hRSV活性,降低病毒滴度,减轻炎症反应;或通过抑制hRSV相关基因的表达,调控相关信号通路及炎症细胞因子、关键蛋白的表达,影响hRSV的生物学过程;或通过代谢途径,调节hRSV感染后导致的代谢紊乱;或通过免疫调节作用,减轻气道炎症,减少神经源性介质等。目前,抗hRSV中药及其复方有效成分的复杂性以及有效成分对潜在作用靶点研究的局限性均极大地制约了中医药的现代化和国际化进程。研究者应利用现代技术优化中药及其复方的药效物质基础研究,并深入探讨其作用机制,以促进中药的合理利用与研发。

关键词 中药;人呼吸道合胞病毒;有效成分;单味中药;中药复方

据相关文献报道,几乎所有婴幼儿在2岁前都曾感染过人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus, hRSV)^[1-2]。hRSV不仅是导致婴幼儿罹患下呼吸道感染性疾病的主要病原体^[3],也是老年人和免疫缺陷患者发生感染性疾病进而导致住院和死亡的重要原

因^[4-5]。当前,西医缺少针对hRSV的有效的特异性抗病毒药物,且相关疫苗的研发应用尚未成熟^[6]。临床采取的治疗措施以支气管扩张药、激素类抗炎药和免疫调节剂等药物为主,虽能取得一定疗效,但上述药物所导致的相关毒副作用(如过敏反应^[7]、影响生长发育和骨代

[6] ALLEN KJ, WOLVERTON SE. The efficacy and safety of rituximab in refractory pemphigus: a review of case reports[J]. *J Drugs Dermatol*, 2011, 6(9): 883-889.

[7] 汪文英, 陈守华, 王银娥, 等. 低钾血症患者不同补钾途径及护理措施[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 28(2): 224-226.

[8] AMAGAI M, IKEDA S, SHIMIZU H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(4): 595-603.

[9] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫疾病亚专业委员会. 寻常型天疱疮诊断和治疗的专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(11): 761-765.

[10] ATZMONY L, HODAK E, LESHEM YA, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review

and meta-analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(2): 264-271.

[11] GREGORIOU S, GIATRAKOU S, THEODOROPOULOS K, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial[J]. *Dermatology*, 2014, 228(2): 158-165.

[12] 陈丽红, 朱冠男, 施秀明, 等. 并发严重皮肤感染的重症寻常型天疱疮15例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(8): 471-472.

[13] 王娟, 崔琪, 吴慧珍, 等. 165例单抗类抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13): 1296-1298.

[14] 顾有守. 全身应用糖皮质激素的不良反应及防治对策[J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(1): 16-18.

[15] 陈颖炜. 利妥昔单抗在皮肤科的应用[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 4(2): 127-129.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81574025, No.81873340, No.81873343)

* 主治医师, 博士。研究方向: 中医药防治小儿肺系和肾系疾病。电话: 0371-66212322。E-mail: zhenghaitao22@163.com

通信作者: 主任医师, 教授, 博士生导师。研究方向: 儿科疾病。电话: 0371-66221361。E-mail: dingying3236@sina.com

(收稿日期: 2019-11-27 修回日期: 2020-04-04)

(编辑: 陈宏)

谢^[8]等)不容忽视。而中药可通过调控机体整体的免疫状态发挥抗hRSV的作用,具有毒副作用少、药源丰富、价格低廉以及多成分、多靶点相互协同的特点,应用前景广泛^[9]。为了解抗hRSV感染中药的研究进展,笔者以“中药”“人呼吸道合胞病毒”“有效成分”“复方”“Chinese medicine”“Human respiratory syncytial virus”“Active ingredient”“Compound”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Medline 等数据库中组合查询 2002 年 8 月—2020 年 2 月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献 146 篇,其中有效文献 56 篇。现对近年来抗hRSV中药(包括中药有效成分、单味中药和中药复方)的研究进展作一综述,以期对hRSV的新药研发和hRSV感染治疗策略的制定提供参考。

1 中药有效成分

中药成分体系复杂,不同成分往往可通过不同途径发挥抗病毒作用。目前常用的抗病毒中药有效成分包括生物碱类、黄酮类、苷类、挥发油类、有机酸类、氨基酸类、酚酸类、鞣质类、蛋白质类、多糖类等。例如,传统中药黄芩在抗呼吸道感染方面作用显著,其作用已在临床试验中得到证实^[10],其中该药的主要有效成分黄酮类物质——黄芩苷和黄芩素具有抗菌、抗病毒、抗炎和抑制肿瘤的作用^[11-12]。有研究报道,与hRSV模型组小鼠相比,黄芩苷低、中、高剂量治疗组均能不同程度地降低小鼠肺组织中的病毒滴度,其中高剂量治疗组小鼠的病毒滴度减少可达50%,该化合物不仅能有效改善hRSV感染造成的肺损伤,还可抑制hRSV感染诱发的炎症反应,降低肺组织氧化损伤,减少肺组织中炎症细胞的浸润,缓解病毒感染病症状,提示黄芩苷具有明显的抗hRSV活性^[13]。张丽^[14]通过对木芙蓉叶中抗hRSV活性部位进行逐步分离纯化和理化鉴定,结合药理实验,发现其黄酮类成分可抑制由hRSV引起的小鼠上呼吸道感染,并且这种作用在一定剂量范围内随剂量的增加而增强;崔真真等^[15]进行的体外研究表明,木芙蓉叶提取物能有效抑制hRSV引起的细胞病变,具有显著的抗病毒作用,且这种作用发生在病毒进入细胞后。张宏坡^[16]通过对金莲花中黄酮类有效成分荜草苷进行分离鉴定并采用体外细胞培养试验证实,该化合物可抑制hRSV、甲3型流感病毒、柯萨奇病毒等呼吸道病毒的生长,其作用机制主要是荜草苷可通过吸附于细胞表面或进入细胞内以防止病毒吸附和进入,从而发挥保护细胞的作用。Liu Z等^[17]研究发现,从大黄中提取分离的有效成分大黄素可有效抑制hRSV活性,其半数抑制浓度(IC₅₀)为13.06~14.27 μmol/L,选择性指数为5.38~6.41。张加泽等^[18]将地龙粗提物进行分离纯化后,对其不同极性部位的体外抗hRSV活性进行了初步评价,发现地龙的醇溶性成分

对hRSV具有明显的抑制作用。有研究表明,大蒜多糖可显著抑制hRSV病毒L、P基因表达,并显著下调hRSV感染诱导的白细胞介素6(IL-6)和IL-8表达^[19]。此外,还有研究表明,金银花和甘草也具有抗hRSV作用,且其有效成分绿原酸与甘草酸联合应用具有协同作用^[20-22]。

2 单味中药

中药在病毒性疾病治疗中应用广泛且疗效肯定,近年来受到学者的极大关注,抗病毒中药研究也逐渐成为学术界的研究热点^[23]。据不完全统计,通过基础研究证实具有较好抗病毒活性的中药目前约有300多种,其中100多种为常用中药^[24-25];同时大量研究结果显示,中药在抗hRSV感染中具有明显的作用和优势。例如,刘小雪^[26]研究发现,桑白皮可用于防治hRSV所致的小鼠肺炎,其减轻炎症反应的作用机制可能是其不同有效成分可通过调控hRSV磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路与下调血清γ干扰素(IFN-γ)、IL-4的表达而发挥抗hRSV作用。谢彤等^[27]采用高效液相色谱-线性离子阱-静电场轨道杂交质谱(HPLC-LTQ-Orbitrap-MS)这一脂质代谢组学技术,表征空白组、hRSV肺炎组、虎杖组等3组小鼠血浆中脂质代谢轮廓的变化,结果显示受调控的脂质分子主要为磷脂酰胆碱、三酰甘油和磷酸化神经酰胺;代谢通路分析结果显示,虎杖提取物可通过调节磷脂代谢以发挥抗hRSV肺炎作用。张李唯等^[28]发现,在hRSV感染Hep-2细胞的过程中,板蓝根具有预防和早期抑制病毒复制的效应,其机制可能是其提取物可抑制hRSV的穿入、脱壳和生物合成,或活化特定细胞产生某些抗病毒活性介质以抑制病毒复制,但该提取物并未显示出直接杀伤hRSV的作用。黄筱钧^[29-30]采用细胞病变效应法(CPE)和噻唑蓝比色法(MTT)测定了甘草和夏枯草对hRSV的半数中毒浓度(TC₅₀)、IC₅₀和抗病毒指数(TI),结果显示甘草的TC₅₀为3.21 mg/mL、IC₅₀为0.273 mg/mL、TI为11.76,夏枯草的TC₅₀为3.39 mg/mL、IC₅₀为0.379 mg/mL、TI为8.94;该研究还指出,甘草和夏枯草对hRSV均有明显的体外抑制作用,既能通过抑制hRSV的吸附和生物合成而抑制hRSV的增殖,又能通过直接杀伤hRSV而阻断hRSV的感染。另有一些体外细胞试验证实,黄芩和金银花均有一定的体外抗hRSV活性,且主要是通过直接灭活、阻止病毒吸附和抑制生物合成等方式并发挥抗hRSV的作用^[20,31]。

3 中药复方

经配伍而成的中药复方是中医治疗疾病的精髓所在,中药复方不仅从宏观上充分体现了中医的“辨证论治”,而且也从微观层面体现了中医的“整体观念”。中药复方可根据不同病情及时调整药物组方,“以变应变、以变防变”,以达到个体化治疗并延缓病原菌产生耐药

性的目的。中药复方在病毒性疾病的防治方面优势明显,现已成为治疗病毒性疾病的重要手段,并且相关研究热度多年不减^[32-33]。

3.1 中药汤剂

由金银花、连翘、桔梗、薄荷、竹叶、甘草、芦根、荆芥穗等组成的银翘散是中医“辛凉解表”的代表方,相关研究表明银翘散中各组分均可抑制hRSV感染^[34]。相关研究发现,与感染hRSV的模型组小鼠相比,低、中、高剂量银翘散均可改善hRSV感染小鼠鼻黏膜和肺组织炎症细胞浸润情况,降低相关炎症细胞因子的表达量,从而缓解hRSV感染所致的呼吸道炎症反应,其作用机制可能与抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NALP3)炎症体的激活以及降低炎症因子IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的分泌相关^[34-35]。武先奎^[36]开展的一项基于hRSV肺炎模型小鼠的研究发现,由西洋参、黄芩、连翘、漏芦、赤芍、瓜蒌、败酱草和生薏苡仁组成的扶正解毒化痰方可通过下调*Fas*、*P53*、*Caspase-12*等基因的表达,调控PI3K/Akt通路相关蛋白Akt、糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)及核因子 κ B(NF- κ B)的表达,并减少炎症细胞因子IL-1 β 、IL-8的分泌,以达到抗hRSV感染的目的。有研究通过观察定喘汤对hRSV感染大鼠的影响发现,与模型组比较,定喘汤可有效降低hRSV感染大鼠肺组织中的病毒载量,对外周血免疫抑制细胞具有良好的调节作用,且存在一定的时间-效应关系,其抗hRSV感染的机制可能与下调胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)及特异性转录因子*GATA3* mRNA的表达,抑制2型辅助性T细胞(Th2)下游因子IL-4、IL-10、IL-13的分泌有关^[37-39]。周雅萍等^[40]通过使用清气解毒方含药血清干预hRSV感染人喉癌上皮Hep-2细胞发现,与模型组比较,清气解毒方可明显抑制hRSV,但抑制率较利巴韦林低;利巴韦林和清气解毒方给药组的G₁期细胞比例均明显降低,S期和G₂期细胞比例明显升高,凋亡率亦明显降低($P < 0.05$),提示该方可通过调节细胞周期而发挥抗hRSV作用。在中医理论和临床实践基础上拟定的外感清热解毒方主要由黄芩、芦根、桔梗、炙款冬花、苍术等药材组成,可有效治疗外感发热。体外细胞试验发现,A549细胞感染hRSV后出现膨胀、变形且大量坏死,而0.01 mg/mL以上浓度的外感清热解毒方可显著抑制hRSV感染,镜检示A549细胞排列密集,与正常形态基本一致^[41]。

3.2 中成药

因在长期防治病毒性疾病中显示出较好的临床效果,且携带、服用方便,中成药已成为临床上常用的剂型之一。根据国医大师晁恩祥“风咳”理论,由麻黄、紫苏叶、地龙、蜜枇杷叶、蝉蜕、五味子、前胡、炒紫苏子等组

方而成的苏黄止咳胶囊不仅能拮抗hRSV感染,还有止咳、化痰、平喘等作用^[42]。

由经方麻杏石甘汤合葶苈大枣泻肺汤化裁而来的清肺口服液,可用于治疗hRSV感染引起的病毒性肺炎,I、II期临床观察研究结果显示,与服用利巴韦林的对照组相比,清肺口服液试验组患者的疗效更优,且试验组患者在体温恢复正常时间、气喘消失例数和消失时间、肺部啰音消失例数等方面的效果更好($P < 0.05$)^[43]。其作用机制经笔者所在课题组的研究发现,清肺口服液可改善hRSV感染小鼠体内调节性T细胞(Treg)/Th17之间的免疫失衡状态,增加信号转导及转录激活蛋白5(STAT5)的表达水平,上调抗炎细胞因子IL-10、IL-2含量,下调促炎细胞因子IL-17含量,从而发挥治疗hRSV感染的作用^[44-47];也有研究报道,清肺口服液抑制hRSV病毒复制并减轻hRSV感染所致气道炎症损伤的作用可能是通过下调胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化水平,降低气道相关炎症因子IL-6、IL-8的表达实现的^[48]。

莲花清瘟颗粒由连翘、金银花、板蓝根、炙麻黄、贯众等药材组成,临床常将其用于预防和治疗呼吸道病毒感染所致的相关疾病,其机制研究结果显示,高剂量莲花清瘟颗粒可显著降低hRSV感染小鼠肺内的病毒滴度,降低炎症细胞因子IL-6、IL-1 β mRNA的表达量,缓解hRSV所致肺组织病理性炎症改变,对小鼠具有一定的改善作用^[49]。

汪受传根据多年临床经验拟定的金欣口服液由麻黄、杏仁、桑白皮、石膏、虎杖、拳参、前胡、葶苈子、丹参等药材组成,具有宣肺开闭、清热解毒、化痰止咳的作用,是针对小儿病毒性肺炎痰热闭肺证的良药。动物实验表明,金欣口服液可通过调控Janus激酶(JAK)/STAT信号通路,上调hRSV感染大鼠体内I型IFN的表达,抑制细胞信号传导抑制因子1/3(SOCS1/3)的表达来发挥抗病毒的作用^[50]。基于气质联用技术的体外Hep-2细胞试验显示,金欣口服液组与hRSV模型组间的主要差异代谢产物有谷氨酰胺、 γ -氨基丁酸、甘氨酸、柠檬酸、乳酸等,由此认为金欣口服液体外治疗hRSV感染的机制可能与调节hRSV感染后引起的相关代谢紊乱有关^[51]。

还有研究表明,柴葛口服液^[52]和金振口服液^[53]可分别通过免疫调节、减少气道炎症反应或减少神经源性介质等途径来减轻hRSV感染模型动物的症状。

4 结语

目前,大多数抗病毒中药以清热药、解表药为主,在防治流行性感冒、上呼吸道感染、毛细支气管炎、病毒性肺炎、病毒性心肌炎、疱疹性疾病等方面独具优势^[48]。中药抗hRSV的作用机制主要包括在体内外直接抑制

hRSV 活性、降低病毒滴度、减轻炎症反应;或通过抑制 hRSV 相关基因的表达、调控相关信号通路及炎症细胞因子或关键蛋白的表达,影响 hRSV 的生物学过程;或通过代谢途径调节 hRSV 感染后导致的代谢紊乱;或通过免疫调节作用,减轻气道炎症,减少神经源性介质等。但值得注意的是,中药及其复方成分的复杂性以及有效成分对潜在作用靶点研究的局限性都极大地制约了中医药的现代化和国际化进程。例如,上文提到的中药有效成分抗 hRSV 作用研究也仅是对某味中药中已经明确的有效成分进行探索研究,而未明确的成分是否有效、其效应机制又如何等均未曾深入探讨。中药及其复方的研究则更为复杂,其有效物质基础及作用机制也是中医药研究的棘手之处。而目前中药及其复方抗 hRSV 感染的研究也仅局限在某些炎症细胞因子、蛋白质及单一信号通路上,其研究思路可能与中医药治病理念相违背,忽视了中医药整体、系统、复杂、多角度的思想内涵。

如何明确中药及其复方作用的药效物质基础,厘清其潜在靶标,进而阐明中药及其复方的作用机制是当今学术研究领域的重中之重。可喜的是,随着现代科学技术的发展,基于系统生物中的蛋白质组学^[54]和化学物质组学^[55]等组学技术为中医药研究提供了全新理念和手段;加之近年来兴起的系统(网络)药理学^[56]因其整体系统性思想与中医药治疗理念相契合,为中药及其复方的物质基础研究、效应机制阐释带来了新的契机,这些都将成为中医药的进一步研究发挥积极的推动作用。

参考文献

[1] HALL CB, SIMOES EA, ANDERSON LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013. DOI: 10.1007/978-3-642-38919-1_2.

[2] MENG J, STOBART CC, HOTARD AL, et al. An overview of respiratory syncytial virus[J]. *PLoS Pathog*, 2014. DOI:10.1371/journal.ppat.1004016.

[3] NAIR H, NOKES DJ, GESSNER BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375 (9725) : 1545-1555.

[4] FALSEY AR, HENNESSEY PA, FORMICA MA, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(17) : 1749-1759.

[5] LEE N, LUI GC, WONG KT, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57 (8) : 1069-1077.

[6] KIM L, RHA B, ABRAMSON JS, et al. Identifying gaps in respiratory syncytial virus disease epidemiology in the United States prior to the introduction of vaccines[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(6) : 1020-1025.

[7] 张静,王红,王习霞.雾化吸入沙丁胺醇致过敏反应[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(34) : 8458.

[8] 张廷熹.哮喘儿童吸入糖皮质激素的全身副作用[J]. *临床儿科杂志*, 2004, 22(10) : 703-704.

[9] 吴振起.中医药防治 RSV 感染的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2002, 29(8) : 511-512.

[10] 蒙艳丽,徐佳莹,王晓溪,等.黄芩苷抗肺炎支原体研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2) : 158-161.

[11] 龙宇,向燕,谭裕君,等.黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(24) : 6142-6148.

[12] 高燕,顾振纶,蒋小岗,等.黄芩素药理学研究新进展[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(7) : 1765-1767.

[13] 施恒飞.黄芩苷抗呼吸道合胞病毒感染作用研究[D].南京:南京大学,2016.

[14] 张丽.木芙蓉叶抗呼吸道合胞病毒的药效物质基础的研究[D].济南:山东中医药大学,2013.

[15] 崔真真,牛凤菊,郭玲燕,等.木芙蓉叶提取物体外抗 RSV 作用机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(20) : 1-9.

[16] 张宏坡.金莲花中荭草苷抗病毒活性及作用机理研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2010.

[17] LIU Z, MA N, ZHONG Y, et al. Antiviral effect of emodin from *Rheum palmatum* against coxsackie virus B5 and human respiratory syncytial virus in vitro[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35(6) : 916-922.

[18] 张加泽,任莹,王清,等.地龙抗呼吸道合胞病毒的有效部位筛选[J]. *中国现代中药*, 2016, 18(9) : 1125-1128.

[19] 朱蕤,孙剑刚,邓毛子,等.大蒜多糖体外抑制呼吸道合胞病毒作用及其机制[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2018, 32(5) : 376-379.

[20] 张旋,郑明星,朱志兵,等.金银花体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. *新中医*, 2014, 46(6) : 204-206.

[21] FENG YC, WANG KC, CHIANG LC, et al. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2) : 466-473.

[22] 廖卫波,申宝德,沈成英,等.绿原酸与甘草酸联合应用体外抗呼吸道合胞病毒作用研究[J]. *解放军药理学学报*, 2017, 33(1) : 12-16.

[23] 赵薪苑,陈婧,方建国,等.中药和天然药物中黄酮抗病毒活性及其机制研究进展[J]. *医药导报*, 2018, 37(4) : 410-415.

[24] 张永兴.略论抗病毒中药在临床中的应用及优势[J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(11) : 2331-2332.

- [25] WANG X, LIU Z. Prevention and treatment of viral respiratory infections by traditional Chinese herbs[J]. *Chin Med J: Engl*, 2014, 127(7): 1344-1350.
- [26] 刘小雪. 桑白皮有效部位对RSV肺炎小鼠PI3K/Akt信号通路的调控作用实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [27] 谢彤, 杜丽娜, 徐建亚, 等. 基于脂质代谢网络的虎杖抗呼吸道合胞病毒肺炎代谢组学研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(9): 1670-1673.
- [28] 张李唯, 何立巍, 张军峰, 等. 板蓝根提取物体外抗呼吸道合胞病毒机制研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(5): 1007-1011.
- [29] 黄筱钧. 甘草体外抗呼吸道合胞病毒的作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(9): 2315-2317.
- [30] 黄筱钧. 夏枯草体外对呼吸道合胞病毒的抑制作用[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12): 2840-2842.
- [31] 高燕, 王变利, 赵渤年. 黄芩水提物体外抗呼吸道合胞病毒作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(2): 104-107.
- [32] 邵仲柏, 朱月霞, 刘书豪, 等. 临床使用治疗新型冠状病毒肺炎中药复方中高频数中药抗病毒研究概述[J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1153-1158.
- [33] 陈政伶, 郝二伟, 杜正彩, 等. 具有抗病毒作用的海洋中药研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(23): 5653-5660.
- [34] 覃黎葵. 银翘散对呼吸道合胞病毒感染小鼠呼吸系统模型的作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [35] 覃黎葵, 张奉学, 黄笑娟, 等. 银翘散对呼吸道合胞病毒感染小鼠呼吸系统的作用研究[J]. *新中医*, 2018, 50(5): 24-30.
- [36] 武先奎. 扶正解毒化痰方及有效部位干预RSV肺炎小鼠的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [37] 玲玲, 崔振泽, 黄燕. 定喘汤对呼吸道合胞病毒感染大鼠细胞免疫的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(14): 1223-1227.
- [38] 崔振泽, 黄燕, 刘明涛, 等. 定喘汤对呼吸道合胞病毒感染大鼠肺组织TSLP、GATA3表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5581-5583.
- [39] 徐超, 崔振泽, 黄燕. 定喘汤干预RSV感染大鼠Th2免疫应答上、下游细胞因子表达的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(11): 2423-2426.
- [40] 周雅萍, 李国春, 叶放, 等. 清气解毒方含药血清干预呼吸道合胞病毒感染人喉癌上皮细胞Hep-2的体外实验研究[J]. *中医杂志*, 2018, 59(23): 2047-2051.
- [41] 侯天禄, 詹恬恬, 奚安, 等. 外感清热解毒方抗呼吸道病毒活性的体外试验研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(10): 2089-2093.
- [42] 李俊英, 李际强. 苏黄止咳胶囊对呼吸道合胞病毒作用的体外实验研究[J]. *河北中医*, 2017, 39(4): 575-578.
- [43] 汪受传, 孙轶秋, 卞国本, 等. 清肺口服液治疗小儿病毒性肺炎痰热闭肺证507例临床研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(9): 1649-1653.
- [44] 董文阁, 袁斌, 周立华, 等. 清肺口服液对呼吸道合胞病毒感染小鼠内炎症细胞及Treg/Th17表达水平的影响[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(12): 1242-1245.
- [45] 胡婵婵, 袁斌, 周立华, 等. 清肺口服液对RSV感染小鼠Treg/Th17及IL-2和IL-17水平的影响[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(6): 941-944.
- [46] 范奕嫒, 袁斌, 周立华, 等. 清肺口服液对呼吸道合胞病毒感染小鼠IL-2和IL-10水平的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3696-3699.
- [47] 范奕嫒, 袁斌, 郑海涛. 清肺口服液含药血清对RSV感染人支气管上皮细胞STAT5和IL-10的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(5): 1151-1153.
- [48] 邹亚, 郭盛, 景晓平, 等. 清肺口服液通过ERK1/2通路调控RSV所致呼吸道炎症损伤的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2): 86-91.
- [49] 丁月文, 曾丽娟, 李润峰, 等. 连花清瘟颗粒抗呼吸道合胞病毒感染BALB/c小鼠的药效作用研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(4): 540-544.
- [50] 张沛, 夏正坤, 高春林. 金欣口服液对RSV感染大鼠I型干扰素及SOCS1/3表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(14): 139-144.
- [51] 孟欣, 单进军, 谢彤, 等. 基于GC-MS代谢组学的金欣口服液治疗RSV感染的体外研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(8): 1585-1589.
- [52] 秦小菀, 惠晓霞, 高伟霞, 等. 柴葛口服液对毛细支气管炎模型小鼠的免疫调节作用[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(5): 792-796.
- [53] 卞文青, 富莹雪, 许惠琴, 等. 金振口服液治疗呼吸道合胞病毒感染引起咳嗽的作用机制研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(3): 277-281.
- [54] TAO Z, MENG X, HAN YQ, et al. Therapeutic mechanistic studies of Shufengjiedu capsule in an acute lung injury animal model using quantitative proteomics technology[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(11): 4009-4019.
- [55] TAO J, HOU Y, MA X, et al. An integrated global chemomics and system biology approach to analyze the mechanisms of the traditional Chinese medicinal preparation *Eriobotrya japonica* fritillaria usuriensis dropping pills for pulmonary diseases[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016. DOI: 10.1186/s12906-015-0983-y.
- [56] 蔡甜甜, 潘华峰, 王奇, 等. 中药复方在病证基础上的网络药理学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4746-4748.

(收稿日期: 2019-10-03 修回日期: 2020-03-31)

(编辑: 孙冰)