

# 基于治未病理论探讨新型冠状病毒感染疫情下 中医药全过程介入的意义

宋佳怡<sup>1</sup> 沈宏平<sup>2</sup> 刘亚华<sup>1</sup> 宋启发<sup>3</sup> 陈雪琴<sup>2</sup>

宁波市第一医院<sup>1</sup>生殖医学中心,<sup>2</sup>中医科,<sup>3</sup>医学研究中心,浙江宁波 315010

通信作者:陈雪琴,Email:cxq2316@163.com

**【摘要】** 新型冠状病毒感染疫情的暴发严重威胁着人民的生命安全。国家卫生健康委建议中医药全过程介入新型冠状病毒感染各期的治疗,本文基于中医治未病理论,分别从医学观察期、临床治疗期及恢复期论述中医药在新型冠状病毒感染防治中的作用及机制,以期中医药在新型冠状病毒感染疫情中的应用提供参考。

**【关键词】** 新型冠状病毒感染; 治未病; 中医药

**基金项目:** 浙江省宁波市自然科学基金(2021J270);浙江省名老中医专家传承工作室建设项目(GZS2021033)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.001

## Discussion on the significance of Traditional Chinese medicine intervention in the whole process of coronavirus disease 2019 based on the theory of preventive treatment of disease

Song Jiayi<sup>1</sup>, Shen Hongping<sup>2</sup>, Liu Yahua<sup>1</sup>, Song Qifa<sup>3</sup>, Chen Xueqin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Reproductive Medicine Center, <sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, <sup>3</sup>Medical Research Center, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang, China

Corresponding author: Chen Xueqin, Email: cxq2316@163.com

**【Abstract】** The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak has damaged people's lives and property. The National Health Commission has recommended whole-process intervention of traditional Chinese medicine (TCM) for COVID-19 treatment. Based on the theory of preventive treatment of disease, this paper discusses the role and mechanism of TCM in the prevention and treatment of COVID-19 from the medical observation stage, clinical treatment stage, and recovery stage respectively, in order to provide reference for the application of TCM in COVID-19 epidemic.

**【Key words】** Coronavirus disease 2019; Preventive treatment of disease; Traditional Chinese medicine

**Fund program:** Natural Science Foundation of Ningbo, Zhejiang Province (2021J270); Zhejiang Province Famous Old Chinese Medicine Experts Inheritance Studio Construction Project (GZS2021033)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.001

新型冠状病毒感染(新冠感染)疫情的暴发与传播对世界各国人民的生命及财产安全造成了巨大损失。两年间,病毒毒株几经变异,目前仍严重影响着人们的生活,迫切需要安全有效的药物或辅助治疗方法。急性流行性传染病,我国古代称为“疠疫”“疠疾”,后统称为“瘟疫”。据《中国救荒史》统计,我国历史上正史所载共发生全国性重大疫情241次,在与疫病斗争的数千年里,中医形成了较为完备的疫病防治理论和治疗体系。

中医“治未病”理论出自《黄帝内经》,包含“未病先防”“已病防变”“瘥后防复”3个阶段,主张在未病之时培补正气,提高机体免疫力;在已病之时,积极用药防止疾病传变,延缓发病进程,扭转病势;在治愈后扶正祛余邪,防止疾病复发。这也是中医全过程介入新冠感染防治的3个阶段。新冠感染疫情发生后,国家卫生健康委建议将中医药作为治疗策略之一,并提出以“三药三方”为代表的治疗方

案,包括金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、血必净注射液3种药物及清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方3个方剂,涵盖了医学观察期(未病先防)、临床治疗期(已病防变)及恢复期(瘥后防复),形成“三期三方三药”的中医药全过程介入模式,在不同环节发挥中医药优势,提高临床防治效果。新冠病毒感染毒株虽几经变异,然其中医核心病机并未改变,前期防治实践可为后续抗击疫情提供宝贵经验。本文基于“治未病”理论,对中医药三期防治新冠感染的疗效及作用机制进行梳理,以期为进一步开发防治新冠感染药物、控制全球疫情提供参考。

### 1 医学观察期——未病先防

《黄帝内经》记载:“黄帝曰:余闻五疫之至,皆相染易,无问大小病状相似,不施救疗,如何可得相移易者?岐伯曰:不相染者,正气存内,邪不可干。”正气存内即自身抵抗力,是预防疫病的关键。当前各省市使用的新冠感染预防方药中,使用频

率最高的中药为黄芪、甘草、金银花、白术和防风,这 5 味中药具有健脾益气,补虚扶正的作用,现代药理学研究也显示,以上药物可有效增强机体免疫功能<sup>[1-2]</sup>。因此,在疾病预防阶段,应结合当地气候及人群体质特点,制定相应的中医药预防方案,对集中隔离点的密切接触者、次密接触者,以及有需求的居家隔离人员,尽早采用中医药进行预防干预,做到“应服尽服”“愿服尽服”。

## 2 临床治疗期——已病防变

**2.1 改善临床症状:**多项临床研究显示,新冠感染患者入院时最常见的症状为发热、咳嗽、乏力、痰多、咽痛、肌肉酸痛。中医药可有效改善新冠感染患者临床症状,回顾性队列研究显示,连花清瘟胶囊能有效改善患者发热、咳嗽、乏力等症状,降低患者临床转危率,缩短治疗时间<sup>[3-4]</sup>。另一项随机对照研究显示,藿香正气滴丸联合连花清瘟颗粒在治疗恶心、呕吐、四肢酸痛方面较单纯西药组疗效更优,二者联合西药可减少新冠感染患者抗感染药物的使用率,降低重症比例,改善预后<sup>[5]</sup>。也有研究显示,喜炎平注射液能显著缩短轻中度新冠感染患者咳嗽、退热和病毒清除的时间<sup>[6]</sup>。采用连花清咳片治疗后,轻型、普通型新冠感染患者临床发热、咳嗽、咳痰等症状缓解率提高,缓解时间缩短<sup>[7]</sup>。有研究显示,中医药介入时间越早,核酸转阴时间及住院时间越短,并有利于患者早日康复<sup>[8]</sup>。

**2.2 防止疾病进展:**中医药可延缓轻型、普通型新冠感染患者向重型、危重型的进展。一项纳入 57 项临床研究,汇总了 15 520 例患者的系统评价显示,中医药可使新冠感染患者进展为重型的比例降低 55%,改善患者炎症指标水平,降低临床转危率<sup>[9]</sup>。研究显示,疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗普通型新冠感染患者较单纯西药治疗白细胞计数(white blood cell count, WBC)和淋巴细胞比例升高, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 水平降低,胸部影像学资料显示肺炎好转比例升高<sup>[10]</sup>;采用连花清瘟胶囊治疗普通型新冠感染患者 5~7 d 后,与对照组比较, D-二聚体、红细胞沉降率显著降低,淋巴细胞计数、白蛋白及血红蛋白水平显著改善<sup>[11]</sup>;连花清咳片可提高轻型、普通型新冠感染患者胸部影像改善率及临床治愈率<sup>[7]</sup>。对于重型患者,中医药还可改善其血氧饱和度,研究显示,重型新冠感染患者常规治疗组血氧饱和度缓解的中位时间为 11 d,而化湿败毒方

组仅为 6 d<sup>[12]</sup>。

**2.3 降低病死率:**重型、危重型患者较轻型、普通型更易发生感染性休克、多器官功能障碍、不可逆的凝血功能障碍和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),严重威胁患者生命安全<sup>[13]</sup>。据统计数据显示,中医药可使重型、危重型患者的病死率降低 49%<sup>[9]</sup>。一项探讨重型新冠感染患者中草药颗粒使用疗效的回顾性研究显示,与常规治疗比较,使用中药可缩短患者发热时间,降低 28 d 病死率(5% 比 21%)<sup>[14]</sup>。另一项涉及 446 例新冠感染患者的回顾性研究表明,清肺排毒汤组生存时间较对照组明显延长,死亡风险较对照组明显降低<sup>[15]</sup>。一项纳入 111 例重型/危重型新冠感染患者的多中心随机对照临床研究显示,中药参黄颗粒组重型/危重型患者的病死率明显低于常规治疗组(38.6% 比 75.9%),在重型患者中,参黄颗粒组与对照组病死率分别为 5.3% 和 58.8%;在危重型患者中,参黄颗粒组和对照组的病死率分别为 55.3% 和 83.8%;此外,对照组和参黄颗粒组重型患者最终使用有创呼吸机后的病死率分别为 58.8% 和 0%,提示中药可降低重型、危重型患者的死亡风险<sup>[16]</sup>。

## 3 恢复期——瘥后防复

部分患者在治愈出院后仍存在遗留症状,采用中医药干预可促进各器官功能恢复,改善患者生活质量,并且可预防复发。研究显示,服用潞党参口服液组恢复期新冠感染患者乏力、纳差、便溏、气短、腹胀症状改善程度均明显优于安慰剂组<sup>[17]</sup>。采用补肺活血胶囊治疗的恢复期新冠感染患者,胸部 CT 显示肺炎病灶较安慰剂组明显减轻,6 min 步行距离及疲劳评估量表评分均较安慰剂组明显改善<sup>[18]</sup>。对于部分新冠感染治愈患者在隔离观察期间再次出现核酸阳性的现象,有研究者对 420 例出院新冠感染患者进行观察性研究,探讨影响患者复阳的相关因素,结果显示,中西医结合干预组核酸检测复阳率为 2.8%,单纯西医组为 15.8%;对性别、年龄、合并症等因素进行校正后,仍提示中西医结合治疗与核酸复阳存在相关性,是潜在的保护因素<sup>[19]</sup>。另一项研究显示,与对照组比较,采用中药治疗的患者住院期间 WBC、IL-6、降钙素原、血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶均显著降低,红细胞计数、血红蛋白及血小板计数均升高<sup>[20]</sup>,提示临床上恢复期采用中医药干预对新冠感染患者出院后仍有益处。

## 4 中医药的作用机制

**4.1 抗病毒:** 新冠感染由感染新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)所致,血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是人细胞膜上的 SARS-CoV-2 受体,ACE2 通过与 S 蛋白相互作用介导 SARS-CoV-2 进入宿主细胞,在病毒感染中起关键作用<sup>[21]</sup>。研究表明,麻黄提取物可有效抑制 ACE2 与 SARS-CoV-2 刺突蛋白受体结合结构域的相互作用和 SARS-CoV-2 病毒的感染<sup>[22]</sup>。葛根素和槲皮素与 ACE2 具有良好的结合亲和力,可影响病毒 S 蛋白与 ACE2 受体的结合,并且槲皮素可与 S 蛋白受体结合结构域结合,不仅能阻断 SARS-CoV-2 的受体,还可中和病毒<sup>[23]</sup>。甘草酸和甘草次酸可通过阻断 ACE2 与病毒刺突蛋白的结合,抑制炎症因子及其介质合成,发挥抗病毒、抗菌作用<sup>[24]</sup>。黄芩苷可与 ACE2 受体结合,防止病毒入侵;同时通过抗炎、改善免疫应答等作用,减轻病毒引起的并发症<sup>[25]</sup>。紫苏叶提取物可灭活病毒粒子,抑制病毒复制,显著降低人肺泡上皮细胞中病毒蛋白/RNA 水平及病毒诱导的细胞因子释放,与瑞德西韦联合使用时对 SARS-CoV-2 具有增效作用<sup>[26]</sup>。

3CL 蛋白酶是一种高度保守的蛋白酶,对冠状病毒的复制至关重要。研究表明,双黄连口服液、注射用双黄连冻干粉或其活性成分均能剂量依赖性抑制 3CL 蛋白酶,干扰 SARS-CoV-2 的复制;此外,双黄连制剂还可抑制病毒脱壳、基因组释放、蛋白成熟、新病毒粒子的萌发及扩散组装,从而降低病毒的传染性<sup>[27]</sup>。小承气汤核心成分  $\beta$ -谷甾醇及桉叶油醇也可通过与 ACE2、3CL 蛋白酶作用,发挥抗炎、抗病毒的作用<sup>[28]</sup>。

**4.2 免疫调节:** SARS-CoV-2 和肺细胞的破坏可触发局部免疫反应,招募巨噬细胞和单核细胞,释放细胞因子并触发适应性 T 细胞和 B 细胞免疫反应对抗感染,若免疫功能失调,便可导致严重的肺部疾病甚至全身性病变<sup>[29]</sup>。SARS-CoV-2 可逃避免疫监视进入细胞,在免疫逃逸后复制,数量迅速增加,使多种促炎细胞因子释放增加,淋巴细胞减少,导致免疫功能紊乱<sup>[30]</sup>。中药可增强机体的免疫功能,有助于建立对病毒感染的抵抗力,并在病毒大量复制后控制免疫系统反应。清肺排毒汤对新冠感染小鼠免疫和代谢的调节具有重要作用。有研究者采用肝脏单细胞 RNA 测序和非靶向代谢组学探讨清肺排毒汤

的作用机制,结果显示,清肺排毒汤可改善新冠感染小鼠外周血淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、T 细胞、B 细胞)比例;同时显著降低 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子水平;单细胞 RNA 测序分析表明,清肺排毒汤可降低与疾病相关基因的表达,改变核心转录调控网络和细胞组成类型,修正异常的细胞通信,调节肝脏嘌呤代谢<sup>[31]</sup>。一项采用血必净治疗新冠感染重型、危重型患者的临床研究显示,治疗后患者呼吸功能和免疫功能均有显著改善,CD4<sup>+</sup> 与 T 淋巴细胞比例的改善优于常规治疗组<sup>[32]</sup>。

木瓜样蛋白酶(papain-like protease, PLpro)是一种由 SARS-CoV-2 编码的蛋白酶,在 SARS-CoV-2 的病毒复制和免疫逃逸中发挥着关键作用,是新冠感染治疗的一个重要靶点。抑制 PLpro 可以干扰 SARS-CoV-2 传播并促进抗病毒免疫<sup>[33]</sup>。研究显示,从金银花、银杏叶等中药中提取的天然双黄酮是 SARS-CoV-2 PLpro 的强效抑制剂,在减弱 PLpro 介导的免疫逃逸方面有良好的应用前景<sup>[34]</sup>。

**4.3 抗炎、抑制细胞因子风暴:** 在新冠感染重症阶段,病毒引起人体过度免疫,细胞因子产生失调,出现细胞因子风暴(“炎症风暴”),导致弥漫性肺损伤,并扩散至心脏、肾脏等多个器官,发生多器官衰竭甚至导致死亡<sup>[35]</sup>。细胞因子风暴是新冠感染患者病情快速进展的重要因素,因此,抑制细胞因子风暴的发生是抢救危重患者的重要措施之一<sup>[36]</sup>。

中医药可通过抑制免疫细胞释放过量炎症因子来缓解细胞因子风暴。研究显示,清肺排毒汤和宣肺败毒方均可显著降低 M1 巨噬细胞中促炎标志物 IL-6、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和趋化因子配体 10(chemokine ligand 10, CXCL10)的产生,抑制核转录因子- $\kappa$  B(nuclear factor- $\kappa$  B, NF- $\kappa$  B)信号通路的激活,并减弱巨噬细胞的胞饮作用<sup>[37]</sup>。莲花清瘟可呈剂量依赖性抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1、CXCL-10 等的释放,并使细胞内病毒粒子形态异常,提示莲花清瘟对 SARS-CoV-2 诱导的细胞因子风暴有潜在的抑制作用<sup>[38]</sup>。金振颗粒能有效抑制 SARS-CoV-2 复制,显著降低炎症因子水平及肺病毒滴度,从而降低小鼠病死率,保护细胞免受线粒体损伤并减少细胞凋亡<sup>[39]</sup>。金银花和黄芪提取物可抑制 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的产生<sup>[40]</sup>。麻杏石甘汤活性成分槲皮素、山柰酚可抑制 IL-6 触发的凝血途

径,抑制弥漫性血管内凝血,降低致死性细胞因子风暴<sup>[41]</sup>。

**4.4 改善肺纤维化和肺损伤:**新冠感染的病理学变化包括肺泡损伤、大量巨噬细胞和淋巴细胞浸润,表现为间质性肺炎及肺纤维化,SARS-CoV-2 主要损害小气道和肺泡,使大量黏液和痰液堵塞气道,从而导致继发感染,随着病情的进展,严重者表现为 ARDS 和呼吸衰竭<sup>[42]</sup>。

肺纤维化是新冠感染肺部受累的严重并发症,可导致慢性呼吸困难,严重降低患者生活质量。宣肺败毒方可通过抑制 IL-6、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)活化及相关巨噬细胞浸润来减轻肺纤维化<sup>[43]</sup>。研究显示,宣肺败毒方也可有效抑制成纤维细胞胶原沉积和成纤维细胞迁移及巨噬细胞极化,下调  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)水平,减少 IL-6、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等炎症因子分泌,宣肺败毒方大剂量给药对小鼠肺胶原沉积和  $\alpha$ -SMA 表达也有抑制作用,增加小鼠存活率。清肺排毒汤同样可有效改善小鼠肺部炎症,减少胶原沉积,以及肺纤维化小鼠上皮-间质转化,抑制肺组织巨噬细胞 M2 极化,减轻小鼠肺纤维化程度<sup>[44]</sup>。

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是指因各种直接或间接因素导致肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,造成急性低氧性呼吸功能不全,进而导致弥漫性肺间质及肺泡水肿的一种肺部疾病,ARDS 是 ALI 最严重的形式之一。研究显示,克冠 1 号可降低促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、角化细胞衍生趋化因子、巨噬细胞炎性蛋白-2 水平和肺组织中中性粒细胞数量,减轻炎症反应和肺血管内皮损伤,改善脂多糖诱导的小鼠 ALI<sup>[45]</sup>。宣肺败毒汤在体外细胞实验中可抑制脂多糖诱导的 IL-6、TNF- $\alpha$  分泌;在体内动物实验中,可下调 ALI 小鼠 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子的表达,减少巨噬细胞和中性粒细胞浸润,通过调节程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/IL-17A 通路改善肺损伤<sup>[46]</sup>。

## 5 思考与展望

综上所述,中医药在“未病”阶段即医学观察期可改善症状、提高机体免疫力;在“已病”阶段可干扰轻型、普通型患者体内病毒复制与传播,具有抗炎、调节免疫,改善临床症状,延缓疾病进展的作

用;在重型、危重型患者中,可抑制细胞因子风暴产生,改善肺纤维化和 ALI,降低患者病死率;在“瘥后防复”阶段即疾病恢复期,可促进患者各器官功能恢复,提高患者生活质量,预防疾病复发。虽然中医药在各阶段均表现出较好的临床疗效,但患者的症状及发病特点是中医治疗的根本,需观其演变,随证治之。因此,中药应在中医师指导下服用,而非擅自补充。具有清热解毒作用的药物在未患病时使用不仅无法杀灭病毒,还会损伤脾胃,应加强公众宣传,呼吁理性看待中医药,避免误服导致身体不适。

此外,针对新冠感染虽已形成“社区早期预防、隔离点整群干预、方舱医院综合干预、定点医院集中救治、康复驿站康复支持”的全过程中医介入模式<sup>[47]</sup>,但针对工作人员却少有关注,封控社区、方舱医院、定点医院等一线医务人员与工作人员面临着高强度的工作与院感压力,采用中医药针对性干预有利于增强一线工作人员的抵抗力,缓解疲惫感,改善咽干、便秘、失眠等症状。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Guan WJ, Zhong NS. Clinical characteristics of COVID-19 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (19): 1861-1862. DOI: 10.1056/NEJMc2005203.
- [2] 李佳川,李思颖,顾健,等.基于“治未病”理论中医药预防新型冠状病毒肺炎的回顾与思考[J].*中药材*, 2021, 44 (4): 1021-1030. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.04.046.
- [3] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [4] 刘欣,许岱诗,陈旭翔,等.新型冠状病毒肺炎患者的临床特征研究[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.009.
- [5] Xiao M, Tian J, Zhou Y, et al. Efficacy of Huoxiang Zhengqi dropping pills and Lianhua Qingwen granules in treatment of COVID-19: a randomized controlled trial [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105126. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105126.
- [6] Zhang XY, Lv L, Zhou YL, et al. Efficacy and safety of Xianping injection in the treatment of COVID-19: a multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial [J]. *Phytother Res*, 2021, 35 (8): 4401-4410. DOI: 10.1002/ptr.7141.
- [7] Zhang L, Wu L, Xu XL, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingke tablets in the treatment of mild and common-type COVID-19: a randomized, controlled, multicenter clinical study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8733598. DOI: 10.1155/2022/8733598.
- [8] Shi MY, Sun SQ, Zhang W, et al. Early therapeutic interventions of traditional Chinese medicine in COVID-19 patients: a retrospective cohort study [J]. *J Integr Med*, 2021, 19 (3): 226-231. DOI: 10.1016/j.joim.2021.01.002.
- [9] Kang X, Jin D, Jiang L, et al. Efficacy and mechanisms of traditional Chinese medicine for COVID-19: a systematic review [J]. *Chin Med*, 2022, 17 (1): 30. DOI: 10.1186/s13020-022-00587-7.
- [10] Chen J, Lin S, Niu C, et al. Clinical evaluation of Shufeng Jiedu Capsules combined with umifenovir (Arbidol) in the treatment of common-type COVID-19: a retrospective study [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15 (2): 257-265. DOI: 10.1080/17476348.2020.1822741.
- [11] Shen P, Li J, Tu S, et al. Positive effects of Lianhuaqingwen granules in COVID-19 patients: a retrospective study of 248 cases [J].

- J Ethnopharmacol, 2021, 278: 114220. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114220.
- [12] Xiong Y, Tian Y, Ma Y, et al. The effect of Huashibaidu formula on the blood oxygen saturation status of severe COVID-19: a retrospective cohort study [J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153868. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153868.
- [13] Luo Z, Chen W, Xiang M, et al. The preventive effect of Xuebijing injection against cytokine storm for severe patients with COVID-19: a prospective randomized controlled trial [J]. Eur J Integr Med, 2021, 42: 101305. DOI: 10.1016/j.eujim.2021.101305.
- [14] Wang Y, Liu Y, Lv Q, et al. Effect and safety of Chinese herbal medicine granules in patients with severe coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective, single-center study with propensity score matching [J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153404. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153404.
- [15] Liu Z, Du S, Shao F, et al. Efficacy of Qingfei Paidu Decoction on patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a propensity score matching study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4303380. DOI: 10.1155/2021/4303380.
- [16] Zhou S, Feng J, Xie Q, et al. Traditional Chinese medicine Shenhuang granule in patients with severe/critical COVID-19: a randomized controlled multicenter trial [J]. Phytomedicine, 2021, 89: 153612. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153612.
- [17] An X, Peng B, Huang X, et al. Ludangshen oral liquid for treatment of convalescent COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [J]. Chin Med, 2022, 17 (1): 42. DOI: 10.1186/s13020-022-00602-x.
- [18] Chen Y, Liu C, Wang T, et al. Efficacy and safety of Bufei Huoxue capsules in the management of convalescent patients with COVID-19 infection: a multicentre, double-blind, and randomised controlled trial [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114830. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114830.
- [19] He S, Tian J, Li X, et al. Positive RT-PCR test results in 420 patients recovered from COVID-19 in Wuhan: an observational study [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 549117. DOI: 10.3389/fphar.2020.549117.
- [20] An YW, Yuan B, Wang JC, et al. Clinical characteristics and impacts of traditional Chinese medicine treatment on the convalescents of COVID-19 [J]. Int J Med Sci, 2021, 18 (3): 646-651. DOI: 10.7150/ijms.52664.
- [21] Li Y, Zhou W, Yang L, et al. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor [J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104833. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104833.
- [22] Mei J, Zhou Y, Yang X, 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. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114303.
- [23] Pan B, Fang S, Zhang J, et al. Chinese herbal compounds against SARS-CoV-2: Puerarin and quercetin impair the binding of viral S-protein to ACE2 receptor [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2020, 18: 3518-3527. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.11.010.
- [24] Zhang QH, Huang HZ, Qiu M, et al. Traditional uses, pharmacological effects, and molecular mechanisms of licorice in potential therapy of COVID-19 [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 719758. DOI: 10.3389/fphar.2021.719758.
- [25] Song JW, Long JY, 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. DOI: 10.1186/s13020-020-00384-0.
- [26] Tang WF, Tsai HP, Chang YH, et al. Perilla (Perilla frutescens) leaf extract inhibits SARS-CoV-2 via direct virus inactivation [J]. Biomed J, 2021, 44 (3): 293-303. DOI: 10.1016/j.bj.2021.01.005.
- [27] Su HX, Yao S, Zhao WF, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41 (9): 1167-1177. DOI: 10.1038/s41401-020-0483-6.
- [28] 刘源,董妍,杨亚茹,等.基于网络药理学和分子对接探索小承气汤治疗新型冠状病毒肺炎的分子机制[J].中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (4): 385-390. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.001.
- [29] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20 (6): 363-374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- [30] Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117 (21): 11727-11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
- [31] Tian S, Zheng N, Zu X, et al. Integrated hepatic single-cell RNA sequencing and untargeted metabolomics reveals the immune and metabolic modulation of Qing-Fei-Pai-Du decoction in mice with coronavirus-induced pneumonia [J]. Phytomedicine, 2022, 97: 153922. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153922.
- [32] 陈丽,张安,李群堂,等.血必净联合人免疫球蛋白在重型及危重型新型冠状病毒肺炎中的应用价值[J].中华危重病急救医学, 2021, 33 (4): 399-404. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200628-00490.
- [33] Shin D, Mukherjee R, Grewe D, et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity [J]. Nature, 2020, 587 (7835): 657-662. DOI: 10.1038/s41586-020-2601-5.
- [34] Li L, Ma L, Hu Y, et al. Natural biflavones are potent inhibitors against SARS-CoV-2 papain-like protease [J]. Phytochemistry, 2022, 193: 112984. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112984.
- [35] Ni Y, Alu A, Lei H, et al. Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19 [J]. Mol Biomed, 2021, 2 (1): 1. DOI: 10.1186/s43556-020-00015-y.
- [36] 毛恩强.浅谈新型冠状病毒肺炎“细胞因子风暴”的防治[J].中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 134-136. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.002.
- [37] Li Y, Li B, Wang P, et al. Traditional Chinese Medicine, Qingfei Paidu decoction and Xuanfei Baidu decoction, inhibited cytokine production via NF- $\kappa$ B signaling pathway in macrophages: implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19) therapy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 722126. DOI: 10.3389/fphar.2021.722126.
- [38] Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. Pharmacol Res, 2021, 174: 105907. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105907.
- [39] Ma Q, Wang Z, Chen R, et al. Effect of Jinzhen granule on two coronaviruses: the novel SARS-CoV-2 and the HCoV-229E and the evidences for their mechanisms of action [J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153874. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153874.
- [40] Yeh YC, Doan LH, Huang ZY, 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, 2022, 12: 765553. DOI: 10.3389/fphar.2021.765553.
- [41] Wang YX, Ma JR, Wang SQ, et al. Utilizing integrating network pharmacological approaches to investigate the potential mechanism of Ma Xing Shi Gan Decoction in treating COVID-19 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (6): 3360-3384. DOI: 10.26355/eurev\_202003\_20704.
- [42] Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies [J]. Mod Pathol, 2020, 33 (6): 1007-1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
- [43] Wang Y, Sang X, Shao R, et al. Xuanfei Baidu Decoction protects against macrophages induced inflammation and pulmonary fibrosis via inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114701. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114701.
- [44] Wu Y, Xu L, Cao G, et al. Effect and mechanism of Qingfei Paidu decoction in the management of pulmonary fibrosis and COVID-19 [J]. Am J Chin Med, 2022, 50 (1): 33-51. DOI: 10.1142/S0192415X22500021.
- [45] Bai Z, Li P, Wen J, et al. Inhibitory effects and mechanisms of the anti-COVID-19 traditional Chinese prescription, Keguan-1, on acute lung injury [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285: 114838. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114838.
- [46] Wang Y, Wang X, Li Y, et al. Xuanfei Baidu Decoction reduces acute lung injury by regulating infiltration of neutrophils and macrophages via PD-1/IL17A pathway [J]. Pharmacol Res, 2022, 176: 106083. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106083.
- [47] 杨丰文,郑文科,张俊华,等.中医药全过程介入新型冠状病毒肺炎防治的模式[J].中华危重病急救医学, 2020, 32 (8): 897-899. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200810-00603.