

· 抗疫专题(二) ·

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐的中药注射剂 治疗呼吸系统感染性疾病的研究进展

刘素彦, 王连媚, 赵雍, 李春英, 梁爱华*
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是指由2019新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引起的传染性疾病。该疾病传染性较强,人群普遍易感。COVID-19主要通过呼吸道飞沫和密切接触传播,同时也存在气溶胶感染的可能性。目前COVID-19疫情已迅速传播至世界各地,但是临床上对于COVID-19的治疗并无确切的特效药。在疫情发生后,国家卫生健康委员会组织相关专家推出了一系列诊疗方案,从《COVID-19诊疗方案(试行第三版)》开始纳入了中医治疗方案。从《COVID-19诊疗方案(试行第四版)》开始加入了中药注射剂的应用。该文就《COVID-19诊疗方案(试行第七版)》中推荐的喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、血必净注射液、参附注射液、参麦注射液、生脉注射液及醒脑静注射液在呼吸系统感染性疾病中的应用进行总结,并对这些中药注射剂在治疗COVID-19中可能起到的作用进行了简单的探讨,以期中药注射剂在COVID-19治疗中的合理应用提供理论依据。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 中药注射液; 呼吸系统; 感染; 应用

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0001-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201301

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200319.1224.003.html>

[网络出版日期] 2020-3-19 13:33

Progress in Treatment of Respiratory Infectious Diseases with Chinese Medicine Injection Recommended in *Diagnosis and Treatment Protocol for Coronavirus Disease-2019*

LIU Su-yan, WANG Lian-mei, ZHAO Yong, LI Chun-ying, LIANG Ai-hua*

(*Institute of Chinese Materia Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[Abstract] Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by 2019 new coronavirus (2019-nCoV) infection. The disease is highly contagious and people are generally susceptible to it. New coronavirus pneumonia is mainly transmitted by respiratory droplets and close contact, but there is also a possibility of aerosol infection. At present, the outbreak of new coronavirus pneumonia has spread rapidly to all parts of the world. However, there is still no specific drug in clinical treatment. After the outbreak, the National Health Commission organized relevant experts to launch a series of diagnosis and treatment programs, including traditional Chinese medicine (TCM) treatment programs from the Trial Version 3. Chinese medicine injections were applied from the Trial Version 4. In this paper, the applications of Chinese medicine injections, which were recommended in the Trial Version 7 of *Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19*, in respiratory infectious diseases were summarized. Besides, the potential roles of Chinese medicine injections in the

[收稿日期] 20200314(006)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004);中国中医科学院自主选题课题(ZZ-13-035-10,ZZ10025);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ13-YQ-055);中国中医科学院中药研究所项目(ZXKT19014,ZXKT17060,ZXKT17022)

[第一作者] 刘素彦,博士,助理研究员,从事中药注射剂安全性研究,E-mail:syliu@icmm.ac.cn

[通信作者] *梁爱华,博士,研究员,从事中药注射剂安全性研究,E-mail:ahliang@icmm.ac.cn

treatment of new coronavirus pneumonia were discussed, in order to provide theoretical basis for the reasonable application of Chinese medicine injection in COVID-19 treatment.

[Key words] coronavirus disease-2019; Chinese medicine injection; respiratory system; infection; application

2019年12月湖北省武汉市首次报告了新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)病例。2020年2月11日世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎命名为coronavirus disease-2019(COVID-19)。新型冠状病毒(2019-nCoV)属于 β -冠状病毒,与蝙蝠SARS样冠状病毒(bat-SL-CoVZC45)具有高度同源性,国际病毒分类委员会将其命名为“SARS-CoV-2”。COVID-19主要经呼吸道飞沫和密切接触传播。在相对密闭的环境下长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能,人群普遍易感。截至2020年3月12日,全球一百二十多个国家和地区已累计确诊124 769例COVID-19患者,累计死亡4 629例,死亡率为3.71%。

COVID-19传染性较强,将新型冠状病毒感染的肺炎纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。疫情发生后,国家卫生健康委员会组织了相关专家,先后制定了一系列《COVID-19诊疗方案》试行版。由于COVID-19是一种新出现的传染性疾病,目前仍无确定的特效药进行治疗,主要方针是对症治疗。诊疗方案是专家根据类似传染性疾病的治疗方法和当前的临床疗效总结的,目前已进行了7次调整。从第三版开始,诊疗方案纳入了中医治疗,推荐了适用于不同证候的中医治疗方案。从第四版开始,推荐了中药注射剂的使用,主要有喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、血必净注射液、参附注射液、参麦注射液、生脉注射液。本文就诊疗方案推荐的中药注射液在呼吸系统感染性疾病中的应用进行总结,以期对COVID-19的治疗提供理论依据。

1 中药注射剂在呼吸系统感染性疾病中的应用

1.1 热毒宁注射液 热毒宁注射液含有青蒿、金银花、栀子的提取物,具有清热、疏风、解毒的作用。常用于上呼吸道感染(外感风热证)所致的高热、微恶风寒、头痛、咳嗽、痰黄等证。热毒宁的主要成分包括环烯醚萜类、倍半萜类、黄酮类、木脂素类、有机酸类化合物等^[1]。

临床上应用热毒宁注射液治疗小儿急性上呼吸道感染的早期高热。相对于对照组(利巴韦林),热毒宁注射液退热迅速,效果显著,能够有效缩短

患者的治疗时间^[2]。热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎时总有效率为97.92%(47/48),明显高于利巴韦林治疗组85.42%(41/48),并且不良反应发生率也相对较低^[3]。

在常规治疗基础上使用热毒宁注射液能够降低血沉(ESR),血清C反应蛋白(CRP),白细胞介素-6(IL-6)的水平,提高儿童大叶性肺炎的临床疗效,总治愈率达到82.89%(63/76),优于常规治疗66.67%(50/75)^[4]。柏发蕊等^[5]联合西药治疗和热毒宁注射液治疗成人支气管肺炎,观察到联合治疗比西药单独治疗更能减少患者咳嗽咳痰、肺部干湿啰音和气促症状的消失时间,降低丙二醛(MDA)的含量,并提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,缓解支气管肺炎患者临床症状,提高机体抗氧化应激能力。赵志勇等^[6]在临床上对病毒性肺炎患儿进行治疗时发现利巴韦林单独使用或与热毒宁注射液联用对病毒性肺炎均能够有效地降低炎症反应,并且联用治疗组总有效率明显高于利巴韦林单独治疗,肺炎症状体征评分和血浆细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α), IL-8, IL-10水平明显低于利巴韦林组,患儿免疫细胞CD4⁺含量,CD4⁺/CD8⁺却明显升高,说明热毒宁注射液除抑制炎症反应外,还可提高免疫功能。朱卫华等^[7]也证实了利巴韦林和热毒宁注射液联合应用可以提高重症肺炎患者治疗效果,降低血清炎症因子CRP, IL-6, IL-8, IL-10,升高氧分压(PaO₂),氧合指数(PO₂/FiO₂),改善血气指标。

热毒宁注射液可通过降低下丘脑及脑脊液中环磷酸腺苷的量,来降低内生致热原性发热家兔血清中IL-1 β 和TNF- α 的量,从而发挥解热作用^[8]。血清和尿液代谢组学研究显示,热毒宁注射液能够严重干扰干酵母法致热大鼠缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成和鞘脂类代谢,说明其解热机制主要与调节氨基酸、脂质和能量代谢有关^[9]。动物实验显示热毒宁注射液能够有效地下调急性肺损伤(ALI)大鼠炎症因子IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, 细胞间黏附分子-1(ICAM-1),核转录因子- κ B(NF- κ B)水平,改善肺组织病理变化^[8]。热毒宁注射液能够多靶点作用于流感病毒的吸附、脱壳、

复制及释放等过程相关的蛋白,从而表现出对流感病毒的抑制作用^[10]。

研究显示,热毒宁注射液对甲型H1N1流感病毒,A16型柯萨奇病毒(CoxA16),EV71病毒,肺内鼠巨细胞病毒,腺病毒-3(ADV3),呼吸道合胞体病毒、登革病毒均有一定的抑制作用^[11-16]。

热毒宁注射液用于儿童支气管肺炎时,可能引起不良反应,主要表现为皮肤、呼吸、心血管、消化、泌尿等多个器官及系统损害。不良反应的发生与多种因素相关。致敏原聚山梨酯-80及绿原酸,与其他药物的联用,以及配制方式的不当是引起过敏反应的主要原因^[17-18]。

1.2 喜炎平注射液 喜炎平注射液的主要成分为穿心莲内酯磺化物,具有清热解毒、止咳止痢的作用。常用于支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾等疾病的治疗,在支气管炎、呼吸道感染、病毒性肺炎、支原体肺炎等呼吸系统疾病中均有应用^[19]。

喜炎平注射液具有解热消炎镇咳的作用。喜炎平注射液治疗儿童呼吸道合胞病毒肺炎有效性的Meta分析显示,与常规治疗相比,喜炎平注射液能够明显提高治疗的总有效率,减少退热及咳嗽、肺部啰音消失的时间,改善肺炎症状,并能够降低血清炎性因子水平,降低不良反应发生^[20]。喜炎平注射液在治疗成人病毒性肺炎时,退热时间与利巴韦林无明显差异,但却能显著缩短咳嗽和肺部啰音消失时间,提高治愈率,并减少不良反应的发生^[21]。

在对小儿支气管肺炎常规治疗的基础上,增加穿心莲内酯磺化物雾化吸入能够显著减少退烧和咳嗽消失的时间,总有效率为96.88%(62/64),明显高于红霉素、青霉素和头孢等常规治疗85.94%(55/64)的有效率^[22]。阿奇霉素联合喜炎平注射液治疗儿童支原体肺炎时,退热时间、咳嗽及啰音消失时间均短于阿奇霉素单独治疗效果。治疗后血清IL-6,IL-8及TNF- α 水平显著下降,说明喜炎平注射液可通过改变机体炎性细胞因子水平,来抑制炎性反应^[23]。喜炎平注射液联合静脉用丙种球蛋白能够降低儿童腺病毒肺炎呼吸衰竭、胸前积液、肺不张、心肌炎、中毒性脑病等并发症的发生率,提高治疗效果^[24]。喜炎平注射液联合更昔洛韦(GCV)还可用于治疗儿童巨细胞病毒肺炎。47例巨细胞病毒肺炎患儿随机分为对照组(23例)和观察组(24例),联合治疗方案能够明显缩短退热和住院时间,改善血氧分压、二氧化碳分压(PaCO₂)。治疗2周后两组总有效率比较,差异无统计学意义,但喜

炎平联合GCV组显效率高于对照组^[25]。

穿心莲内酯磺化物是喜炎平注射液的主要成分,其可以下调炎症相关的丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)和NF- κ B通路来降低脂多糖(LPS)引起的急性肺损伤小鼠体内促炎症因子的蛋白和mRNA水平,降低炎症反应,改善肺组织功能^[26]。此外,穿心莲内酯磺化物能够抑制中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE),组织蛋白酶(CTSG)和髓过氧化物酶(MPO)的表达,缓解LPS引起的急性肺损伤^[27]。喜炎平注射液可通过促进肾上腺皮质激素的分泌功能,提高中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬能力,提高血清中溶菌酶含量,达到抗菌的效果。喜炎平注射液能够竞争性地占据病毒复制DNA与蛋白质地结合位点,通过阻止蛋白质对DNA片段的包裹,抑制病毒的合成,达到抗病毒的目的^[28]。

喜炎平注射液对腺病毒、呼吸道合胞病毒、儿童巨细胞病毒、流感病毒、博卡病毒、甲型H1N1病毒、禽流感病毒H7N9及EB病毒等均有一定的抑制作用^[29-32]。体外实验及临床结果表明,穿心莲内酯磺化物对肺炎球菌、伤寒杆菌、葡萄球菌和铜绿假单胞菌等具有抑制作用^[33-34]。

喜炎平注射液的不良反应包含皮肤及其附件损害、过敏性休克、消化系统、呼吸系统、循环系统损害。主要表现为皮疹、恶心、腹泻、胃肠道不适、嗜睡、心动过速、血小板减少、寒战、发热等。不良反应的发生与年龄、溶媒、给药速度、途径、药物剂量、联合用药等多因素有关系。在使用时应严格按照规定剂量用药,并尽量避免联合用药^[35-36]。

1.3 痰热清注射液 痰热清注射液由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘组成,具有清热、化痰、解毒的作用。临床主要用于治疗具有肺热病痰热阻肺证表现的患者,在支原体肺炎、急慢性支气管炎、上呼吸道感染、哮喘、慢性阻塞性肺疾病急性加重期均有良好的疗效。痰热清注射液含有环烯醚萜类、黄酮类、有机酸类、苯乙醇苷类、胆汁酸类和木脂素类物质,其中包括绿原酸、新绿原酸、芦丁、黄芩苷、异绿原酸、黄芩素、汉黄芩素、连翘苷、连翘脂苷、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸等活性成分^[37-38]。

痰热清注射液临床上常与抗生素类药物阿奇霉素、头孢呋辛、头孢曲松、左氧氟沙星或抗病毒类药物如更昔洛韦等联合,辅助治疗儿童支气管肺炎、支原体肺炎、社区获得性肺炎、老年肺炎、病毒性肺炎等呼吸系统感染性疾病。静艳等^[39]将60例发热伴咳嗽咳痰肺炎患者随机分为2组,对照组采

用常规治疗,观察组加用痰热清注射液,结果显示观察组退热时间、咳嗽和咳痰消失时间明显降低,炎症指标CRP显著降低,患者的发热咳嗽咳痰症状也明显改善。痰热清注射液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎时总有效率为94.2%(97/103),高于阿奇霉素单独治疗的总有效率82.5%(85/103)^[40]。

痰热清注射液联合利巴韦林通过超声雾化治疗能够有效缓解流感病毒感染肺炎患者咳嗽、喘息、发热等症状,提高动脉血气指标PaO₂和SPO₂,显著提高临床疗效^[41]。袁荣正等^[42]应用痰热清注射液治疗重症肺炎时发现,该注射液能够降低患者CRP,降钙素原(PCT),白细胞(WBC)的水平,并且能够降低CD4⁺T17细胞比率,提高Th17/Treg,CD4⁺CD25⁺Treg细胞比率,提高疗效。赵峻峰等^[43]将60例重症肺炎患者分为两组,对照组采取常规治疗,治疗组在常规治疗基础上增加了痰热清注射液,结果显示治疗组免疫球蛋白(Ig)A,IgG,IgM的含量明显增加,淋巴细胞CD3⁺,CD4⁺明显增加,CD8⁺明显下降,说明痰热清注射液联合治疗能够增强肺炎患者的免疫功能,提高临床疗效。张慈等^[44]应用痰热清注射液治疗老年重症肺炎并发脓毒症时,能够降低血清高迁移率族蛋白(HMGB1)和脓毒症指标降钙素前体物质(PCT)的水平,改善炎症和预后。陈文武等^[45]探讨了痰热清注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)肺部感染合并2型糖尿病(T2DM)疗效机制及巨噬细胞异质性途经的干预作用。研究结果显示,AECOPD合并T2DM患者外周血中巨噬细胞刺激蛋白(MSP),NF-κB,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧酶(COX-2)含量明显升高,并且MSP与NF-κB,iNOS,COX-2表达呈正相关。患者给予痰热清注射液后,上述蛋白含量明显降低,说明痰热清注射液能够通过影响MSP异质途径减轻炎症反应。

痰热清注射液可以通过对MAPK/NF-κB信号通路的调控来降低LPS引起的大鼠气道炎症^[46]。慢性气道炎急性发作与黏蛋白5AC(MUC5AC)的过度表达有关。TNF-α能够促进中性粒细胞在气道内的聚集,并参与诱导中性粒细胞诱导黏蛋白的合成过程,林观康等^[47]发现痰热清注射液能够降低慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织中TNF-α和IL-8的含量及抑制肺泡灌洗液中MUC5AC的表达,通过抑制炎症细胞因子的释放和MUC5AC的分泌来降低气道黏液的分泌,缓解气道症状,改善肺功能。动物实验研究表明,痰热清注射液能够显著提高FM1感

染小鼠肺中γ干扰素(IFN-γ)和IL-4的含量,降低TNF-α含量,同时增强T,B淋巴细胞的功能,通过炎症抑制和增强免疫起到保护肺组织的作用^[48]。曾春等^[49]治疗鼻咽癌时发现,痰热清注射液能够降低患者血浆EBV/DNA水平,通过抑制EB病毒DNA的表达,起到杀伤病毒的作用。

痰热清注射液对呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、腺病毒、埃博拉病毒、登革病毒、人禽流感及EB病毒等具有一定的抑制作用^[41,50-51]。痰热清注射液对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌及MRSA引起的感染性疾病在临床中也取得了良好的治疗效果^[52]。

痰热清注射液在使用过程中可能引起不良反应,主要表现为皮肤及其附件、心血管系统、呼吸系统、全身性系统、神经系统、消化系统损害等。不良反应的发生主要与该药所含的致敏成分、个体差异、超剂量给药、溶媒、联合用药等有关^[53-55]。

1.4 血必净注射液 血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参和当归5味中药组成,具有化瘀解毒的作用,其主要成分为菲醌类化合物、内酯类化合物、黄酮类、酚酸类化合物等物质,其中原儿茶醛、咖啡酸、川芎嗪、丹参素、芍药苷、红花黄花素A等为血必净注射液的主要活性成分^[56-57]。临床适用于脓毒症、因感染诱发的全身炎症反应综合征、多器官功能失常综合征、重症肺炎等疾病的治疗。

西医常规治疗结合血必净注射液能够提高老年肺感染患者T淋巴细胞CD3⁺,CD4⁺的百分比,提高CD4⁺/CD8⁺,改善患者免疫功能,提高治疗效果^[58]。在常规西医治疗基础上加用血必净注射液能够明显降低重症肺炎患者血浆中IL-6和TNF-α的水平。此外,联合治疗还能够明显改善动脉血氧分压PaO₂以及动脉血气分析氧合指数PaO₂/FiO₂,改善患者肺部功能^[59]。血必净联合人免疫球蛋白和抗病毒药物在治疗重症病毒性肺炎时,能增加患者血清IgG和IgM的含量,提高机体的免疫力^[60]。血必净注射液联合抗菌药物治疗重症肺炎能够明显减低患者CRP和白细胞计数(WBC),治疗总有效率为96.0%(48/50),高于抗菌药物单独治疗总有效率74.0%(37/50)^[61]。常规治疗的基础上给予血必净注射液能够显著降低急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者动脉PaCO₂,提高PO₂/FiO₂,改善患者缺氧状态,降低死亡率^[62]。

血必净注射液联合西医常规治疗伴心肌损害重症肺炎患者时,能不同程度地降低可溶性细胞间

黏附分子-1(sICAM-1),超敏C反应蛋白(hs-CRP),IL-17及肌钙蛋白(cTnI),肌酸激酶(CK),肌酸激酶同工酶(CK-MB)等水平,显著提高心排量,起到一定的心肌保护作用^[63]。在对感染性休克患者的治疗中,常规治疗基础上给予血必净注射液静脉滴注能够降低患者CRP,降钙素原(PCT),脑钠肽(BNP),超敏肌钙蛋白(hs-cTnI),CK-MB的水平,通过改善炎症反应,减少心肌受损等作用,提高治疗效率^[64]。常规治疗基础上加用血必净注射液能够降低重症监护室患者血中循环内皮细胞数(CEC),内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)的水平,以及急性生理与慢性健康评分II(APACHE II),起到内皮和器官功能保护作用^[65]。

林福清等^[66]将血必净注射液结合常规治疗用于全身炎症反应综合征(SIRS)时发现,该药能够显著降低患者中性粒细胞活性,降低对自身组织细胞的损害,从而提高治疗效果。临床血液净化联合血必净治疗脓毒症患者时观察到,该方法能够显著提高CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺及血管内皮生长因子(VEGF)的水平,增强患者的免疫抵抗力^[67]。在对脓毒症患者治疗过程中,常规治疗基础上加用血必净注射液能够显著降低活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶原时间(PT),凝血酶时间(TT),减低纤维蛋白原(FIB)的水平,纠正凝血功能障碍,并且能够减低APACHE II和序贯器官衰竭估计评分(SOFA),保护脓毒症患者各器官功能,改善患者病情,降低病死率^[68]。血必净注射液还能够明显改善脓毒症患者舌下微循环灌注血管密度(PVD),灌注血管比例(PPV)及微血管流动指数(MFI)等指标,降低死亡率^[69]。

血必净注射液能够通过抑制炎症相关的信号通路如NF- κ B,MAPK,磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等降低促炎症因子的水平,阻止炎症反应对组织的损伤^[70-71]。氧化应激是由活性氧(ROS)和抗氧化系统之间的不平衡造成的,氧化应激与急、慢性肺损伤的发病机制密切相关^[72]。当细胞受到细胞因子或外界刺激时,iNOS会催化合成大量NO,造成组织损伤。研究表明,血必净注射液能够显著降低iNOS的活性,减少NO的生成,从而提高对脓毒症大鼠肺组织的保护作用^[73]。同时,血必净注射液能够通过降低百草枯中毒大鼠血清中MDA的含量,并提高SOD和GSH-Px的活性,通过抗氧化作用降低大鼠肺损伤^[74]。网络药理学研究结果显示,血必净注射液还可作用于血管内皮生长

因子(VEGF)信号通路,酪氨酸激酶受体(ErbB)信号通路,T细胞受体信号通路,B细胞受体信号通路,JAK/STAT信号通路,补体和凝血级联等信号通路,通过降低机体炎症反应,保护血管内皮细胞,改善微循环等在脓毒症的治疗中发挥重要的作用^[75]。

血必净注射液在临床使用时,可能会引起不良反应。不良反应主要涉及①皮肤及附件损害,表现为皮疹、瘙痒等;②呼吸系统,表现为胸闷、呼吸急促等;③全身性损害,表现为过敏性休克、发热、寒战等;④消化系统,表现为恶心、呕吐;⑤心血管系统,表现为心悸、胸闷、心动过缓等;⑥其他系统。不良反应的发生与患者年龄、过敏史、给药剂量、溶剂的选择和联合用药有关^[76-77]。

1.5 参麦注射液/生脉注射液 参麦注射液由红参和麦冬2味药材组成;生脉注射液由红参、麦冬和五味子3味药组成。两者均具有益气养阴,复脉固脱的作用。参麦注射液主要用于治疗气阴两虚型休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病和粒细胞减少症。该药还能提高肿瘤患者的免疫机能,与化疗药物合用具有增效作用,可有效降低化疗药物引起的毒副作用^[78-79]。生脉注射液用于气阴两亏,脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗塞、心源性休克、感染性休克等具有上述证候的患者。临床上常用于心脑血管疾病如冠心病、心力衰竭、脑出血等,以及呼吸系统疾病,消化系统疾病、癌症的辅助治疗。参麦注射液和生脉注射液的主要成分有皂苷类、糖类、氨基酸类、黄酮类、木脂素类、有机酸类等物质^[80-81]。

朱越燕等^[82]检测了支原体肺炎患者血清中的炎症指标,结果发现参麦注射液辅助治疗组血清CRP,IL-6和TNF- α 的水平均比对照组低,说明参麦注射液能够明显降低支原体肺炎患者的炎症水平。参麦注射液用于辅助治疗重症肺炎时,能够降低促炎症因子TNF- α ,IL-1 β ,IL-6的水平,提高抗炎因子IL-10的水平,并且减少白细胞计数、减低CRP和降钙素原的含量,通过抗炎作用,提高重症肺炎患者的治愈率^[83]。王益斐等^[84]将93例呼吸机相关性肺炎患者随机分为三组,分别采取常规治疗和高低剂量参麦注射液辅助治疗,探讨了该注射液对免疫功能的影响。结果显示,参麦注射液高剂量组能够明显降低白细胞计数,CRP和降钙素原的含量,并提高外周血CD4⁺/CD8⁺,增强患者的免疫功能。参麦注射液联合利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎时,能够降低患者炎症因子TNF- α 和IL-6

的水平,提高T淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平。参麦注射液辅助用于脓毒症的治疗过程中,显著升高患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、自然杀伤细胞(NK)、IgM和补体C3的水平,提高了 $CD4^+/CD8^+$,说明参麦注射液能够改善患者的免疫功能^[85]。刘小红等^[86]应用生脉注射液辅助治疗小儿病毒性肺炎(14合胞病毒,9例副流感病毒,7例流感病毒,7例腺病毒)时发现,该注射液能够显著降低患者好转时间和痊愈时间,并能有效控制患者心衰表现。

在小儿肺炎合并心力衰竭治疗中,徐述章等^[87]将44例患儿随机分为两组,两组采取西医常规治疗,治疗组给予生脉注射液静滴,但不使用血管活性药物和强心苷,结果发现治疗组能够显著提高心输出量,主动脉峰值流速(PFVA)和二尖瓣E峰流速(PFVME),改善心脏功能。生脉注射液辅助西医治疗小儿肺炎并发心力衰竭时总有效率为97.29%(72/74),明显高于西医治疗组总有效率85.33%(64/75)^[88]。参麦注射液辅助治疗小儿肺炎合并心力衰竭能够明显降低心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和cTnI的含量,升高胰岛素样生长因子(IGF-1)的水平,降低心肌酶乳酸脱氢酶(LDH)、CK-MB、CK和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平,显著改善肺炎合并心衰患儿的临床症状和心脏功能,在疾病的治疗和预后发挥着重要作用^[89]。生脉注射液联合西医常规治疗全身炎症反应综合征,能够明显提高患者血浆内前列环素(PGI_2)含量和 PGI_2 /血栓素 A_2 (TXA_2),降低心钠素(ANP)和内皮素(ET)的水平,改善呼吸和血管微循环,对各器官起到保护作用^[90]。徐杰年等^[91]观察了生脉注射液治疗老年人肺部感染伴多器官功能衰竭的临床效果,发现加用生脉注射液能够明显提高患者的治愈率[治疗组83.9%(49/56);口服生脉散对照组69.6%(16/23);对照组52.2%(12/23)],并且缩短多器官功能衰竭的好转时间和治愈时间,具有作用迅速,疗效显著的特点。

参麦注射液和生脉注射液由人参、麦冬和五味子组合而成,具有免疫调节的作用。生脉注射液能够降低百草枯中毒大鼠肺组织中NF- κ B的表达和iNOS的活性,明显减轻肺泡腔内红细胞渗出的症状^[92]。体外实验研究结果显示,参麦注射液具有一定的抗氧化能力,并且抗氧化能力和对自由基清除活性与其浓度呈正相关^[93]。生脉注射液能够显著增加小鼠胸腺和脾脏的重量,并且增加小鼠血清免疫球蛋白IgG的含量和T细胞的数量,增强巨噬细

胞吞噬功能,具有显著的免疫调节作用^[94]。人参皂苷是参麦和生脉注射液的主要成分之一,它能够通过增加B淋巴细胞的数量和免疫球蛋白的含量,提高巨噬细胞的吞噬作用和外周血中NK细胞的活性来缓解免疫抑制^[95-96]。麦冬多糖可显著增加正常幼鼠胸腺和脾脏重量,提高血清溶血素抗体水平,激活网状内皮系统(RES)的吞噬功能,表现出增强免疫功能的作用^[97]。五味子可增加环磷酰胺导致的免疫抑制小鼠脾脏和淋巴结质量、脾白髓总体积和淋巴结皮质总体积,增强机体的免疫功能^[98]。参麦和生脉注射液在有效改善患者免疫抑制的同时,还能显著改善患者的免疫功能,这对COVID-19的治疗具有积极的意义。

参麦注射液和生脉注射液有引起不良反应的可能。不良反应以过敏为主,主要涉及到皮肤及附件、心血管系统、神经系统、呼吸系统和消化系统等^[99]。不良反应的发生与年龄、性别、患者过敏史、用药剂量、合并用药、静脉滴注速度等有关。参麦注射液引发的不良反应女性多于男性,并且老年人(≥ 50 岁)不良反应发生的概率比年轻人高^[100]。生脉注射液有引起过敏性休克等全身性损害的可能性。40岁以上患者发生不良反应的概率较高^[101-103]。

1.6 参附注射液 参附注射液是由红参和附子(黑附子)等药经过现代提取工艺得到的,具有回阳救逆,益气固脱的作用,临床上常用于心脑血管疾病,如心力衰竭、休克、心率失常等病症的治疗,也可单独或辅助用于重症肺炎、脓毒症、多器官功能障碍、肿瘤等的治疗。参附注射液的主要成分有人参皂苷、人参三醇类物质、双酯类二萜生物碱、单酯类二萜生物碱。此外还含有少量的有机酸、核苷、氨基酸、多糖及金属元素等。参附注射液的主要活性成分为人参皂苷和乌头类生物碱^[104]。

参附注射液具有抗炎活性,在小儿支原体肺炎、重症肺炎、脓毒症等疾病中都有应用。张义^[105]观察了参附注射液治疗中重度毛细支气管炎的治疗效果,发现在常规综合治疗基础上联合使用参附注射液能够减少气急缓解时间和喘鸣音、湿啰音的消失时间并改善患儿动脉血气变化,提高疗效。俞蓉^[106]利用参附注射液辅助治疗小儿细菌性肺炎时观察到,参附注射液治疗组能够明显提高患者咳嗽、咳痰、肺部啰音等症状治愈率,并且提高液体中IgG、IgM和IgA的含量,改善免疫功能。胡泉等^[107]观察参附注射液对老年慢性肺部感染的治疗时,发现该注射剂能够提高患者血清中IgA、IgG、IgM水

平,降低血清降钙素原(PCT)值,通过免疫调节提高机体免疫力,在对肺部感染的治疗中发挥积极作用。参附注射液联合抗生素治疗能够缩短重症肺炎患者退热、咳嗽及肺部啰音消失时间,降低可溶性E选择素(sE-selection)及血管性血友病因子(vWF)的含量,改善血管内皮细胞功能,同时降低心肌损伤,并改善血气指标和呼吸指标,对重症肺炎具有良好的治疗效果^[108]。参附注射液能够明显改善重症肺炎患者的平均动脉压(MAP),心脏指数,血管外肺水指数等血流动力学指标^[109]。左卡尼汀联合参附注射液能够降低支原体肺炎合并心肌损害患儿体内CK,AST,LDH的活性,并降低肌钙蛋白的水平,具有心肌保护作用^[110]。

参附注射液在集束化治疗基础上能够有效降低脓毒症患者血清中促炎细胞因子TNF- α ,IL-6,IL-8的水平和降钙素原及超敏CRP的水平,提高治疗效果^[111]。参附注射液能够降低血清促炎因子IL-6的水平,并增加外周血CD3⁺,CD4⁺和CD8⁺T细胞数量,上调单核细胞人类白细胞DR抗原(HLA-DR)的表达,维持促炎/抗炎平衡,调节脓毒症免疫紊乱,从而改善脓毒症患者的临床疗效^[112-113]。参附注射液能够改善凝血功能,影响血流动力学和血液流变学。王明华^[114]观察了参附注射液联合低分子肝素对小儿脓毒血症凝血功能的影响。临床结果表明,联合治疗和单独应用低分子肝素均能降低患儿凝血指标PT,APTT,但是联合治疗凝血指标比单独使用低分子肝素时下降更明显,并且结果统计具有统计学意义,说明参附注射液能够改善凝血功能。参附注射液能够干预NF- κ B信号通路,降低TNF- α 和IL-6的水平,从而减轻炎症对全身炎症反应综合征患者的器官损伤^[115]。

参附注射液能够抑制HMGB1/NF- κ B信号通路传导,从而降低促炎症细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的表达,降低炎症反应,进而防止细胞因子风暴的发生^[116]。在猪心脏骤停模型心肺复苏术后肺损伤治疗中,参附注射液能够降低B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的表达,通过抑制凋亡起到保护肺组织的作用。除此之外,参附注射液还可以上调过氧化物歧化酶,Na⁺-K⁺-ATPase, Ca²⁺-ATPase的活性,降低MDA的含量,通过提高能量代谢和抗氧化应激能力起到肺保护作用^[117]。参附注射液应用于脉管炎模型大鼠时,能够降低血栓素B₂(TXB₂),提高6-酮-前列腺素F_{1 α} (6-K-PGF_{1 α})的水平,通过抑制血

小板聚集,减少血栓的生成,改善病理体征^[118]。

参附注射液有引发不良反应的可能,临床主要表现为皮肤及附件损害、消化系统、神经系统、心血管系统及全身性损害等^[119]。对参附注射液不良反应影响因素的分析结果显示,患者药物过敏、非适应症、非说明书溶媒、剂量过大和合并用药是引起不良反应的主要原因^[120]。

1.7 醒脑静注射液 醒脑静注射液是在古方“安宫牛黄丸”的基础上经改良得到的注射剂型药物。该注射液主要由冰片、麝香、郁金和栀子组成,具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的作用。临床上常用于急性中毒、病毒性脑炎、颅脑损伤、急性脑血管疾病、心肌缺血、肺性脑病、小儿高热、肺炎、呼吸衰竭、脓毒症等疾病的治疗^[121-122]。醒脑静注射液的主要成分有龙脑、麝香酮、樟脑、优香芹酮、姜黄烯酮、莪术烯醇、莪术二酮、莪术酮和吉马酮等^[123-124]。

醒脑静注射液具有退热镇痛的作用,能够有效缓解感染性高热、脑损伤引起的中枢性高热、小儿热性惊厥等症状。吴秀美^[125]比较了醒脑静注射液和清开灵注射液对成人上呼吸道感染的退热作用,结果显示醒脑静注射液治疗组总有效率为91.4%(64/70),优于清开灵注射液对照组73.3%(22/30),并且治疗组未出现明显的不良反应。醒脑静注射液能够干预急性感染,尤其是病毒引起的感染性发热过程,明显降低患者退热时间、发热次数,有效缩短治疗时间^[126]。醒脑静注射液具有开窍醒神、活血通经的作用。醒脑静注射液结合常规治疗能够有效改善重症颅脑损伤患者的高热,并提高患者的清醒率,对患者生存质量的提高具有重要的意义^[127]。

醒脑静注射液可有效降低肺炎患者体内促炎性因子水平,提高机体抗氧化应激能力,并具有一定的免疫调节作用^[128-129]。尹海燕等^[130]应用醒脑静注射液辅助治疗ICU重症肺炎患者时,发现醒脑静注射液能够明显降低炎症因子TNF- α ,IL-6的水平和CRP的含量,有效缓解患者的炎症反应。谢丹等^[129]在应用醒脑静注射液联合阿奇霉素治疗老年支原体肺炎时观察到,该注射液不仅能够降低血清炎症指标TNF- α 和CRP的水平,而且还能够提高CD3⁺和CD4⁺的含量,降低CD8⁺的水平,通过降低机体炎症水平,提高机体免疫功能,改善患者的治疗效果。醒脑静注射液在辅助治疗呼吸机相关性肺炎时能抑制血清CRP,IL-6和TNF- α 的过度表达,降低炎症反应和多器官功能损害的可能性^[131]。陈日辉等^[132]观察到醒脑静注射液早期配合中西医疗

疗能够加速 SARS 患者退热,并减轻呼吸困难及肺部阴影等临床症状,在传染性非典型肺炎的治疗中有肯定的作用。

研究显示,醒脑静注射液通过抑制巨噬细胞中 $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ 的降解和 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 的激活来降低血清中炎症因子 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-8$ 的水平,从而起到抗炎的作用^[128]。醒脑静注射液中含有的冰片能够作用于瞬间受体电位离子通道 $\text{M8}(\text{TRPM8})$ 通路,激活突触前末梢代谢型谷氨酸受体 (mGluRs),抑制突触传导,从而起到镇痛的作用^[133]。醒脑静注射液含有冰片、麝香、郁金和栀子,具有中枢性兴奋作用和呼吸中枢兴奋作用,能够明显改善脑缺氧状态,降低因缺氧导致的中枢神经系统损害。醒脑静注射液辅助治疗肺性脑病,能够明显缓解头痛、失眠、多语、幻觉、谵妄、烦躁及喘憋等症状,并提高血气指标 PaO_2 ,降低 PaCO_2 ,改善呼吸,从而降低缺氧对神经系统的影响^[134]。醒脑静注射液还可以提高血小板衍生内皮细胞生长因子 (PD-ECGF) 的水平,降低患者的炎症反应,并且促进患者脑血管重生,改善脑部供血^[135]。醒脑静注射液能够改善凝血功能、血流动力学和血流变学的作用,改善患者微循环,降低血栓的形成^[136-137]。醒脑静注射液还具有神经保护作用,它能够降低神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 的水平,并提高受损胶质细胞对谷氨酸的清除能力^[138-139]。

醒脑静注射液在临床使用时,有发生不良反应的可能性。儿童和中老年患者不良反应发生率较高。不良反应累及多个器官,如呼吸系统、全身性损害、皮肤及附件、心血管系统、神经系统等。不良反应的发生主要与年龄、溶媒、超剂量、非适应症用药、合并用药等有关^[140-142]。

2 讨论

COVID-19 是由 2019-nCoV 引起的传染性疾病,该病毒属于 β 属的冠状病毒,与 bat-SL-CoVZC45 具有高度同源性^[143]。2019-nCoV 主要通过呼吸道飞沫和密切接触传播。研究显示,新型冠状病毒体外分离培养 96 h 左右即可在人呼吸道上皮细胞内发现。此外,该病毒还存在气溶胶传播的可能。COVID-19 临床表现以发热、干咳、乏力为主。少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。重型、危重型患者病程中可为中低热,甚至无明显发热。

对于 COVID-19 的治疗,临床上主要给予抗病毒、抗菌、氧疗等治疗。对于重型、危重型病例还采取了呼吸支持、循环支持、肾功能衰竭和肾替代治疗、康复者血浆治疗、血液净化治疗、免疫治疗等措施。中医药在 COVID-19 的治疗中发挥了积极的作用。COVID-19 属于中医“疫”病范畴,专家根据疾病发展不同阶段和临床表现提出了辨证论治的方案。国家卫健委发布的《COVID-19 诊疗方案》中从试行第四版开始加入了中药注射剂的应用。中药注射剂是传统中医与现代技术结合的新型产物,在呼吸道感染、支气管肺炎、肺炎等呼吸系统感染性疾病中拥有深厚的临床应用基础。COVID-19 重型及危重型患者存在喘憋气促,谵语神昏,视物错瞥、神昏、脉滑数或脉浮大无根等临床症状,不适于口服药物,中药注射剂的应用能够有效解决患者用药困难的问题,并具有起效迅速、作用可靠的优点。

在最新的诊疗方案中,喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、血必净注射液、参附注射液、参麦注射液、生脉注射液被推荐应用于重型和危重型 COVID-19 的治疗。喜炎平注射液、热毒宁注射液和痰热清注射液属于清热解毒类中药注射剂,三者均具有抗病毒的作用,对常见的呼吸道合胞病毒、腺病毒、甲型流感病毒、禽流感病毒、登革病毒及 MERS 等有一定的抑制作用^[11,14-15,29-30,50]。除此之外,喜炎平注射液、热毒宁注射液和痰热清注射液清热解毒的功效,能够有效缓解因感染引起的高热、咳嗽和咳痰,这对于缓解 2019-nCoV 引起的发热、干咳和咳痰等临床症状具有积极的治疗意义。血必净注射液被推荐用于 COVID-19 全身炎症综合征/多脏器功能衰竭的治疗。一些新型冠状病毒肺炎患者因为细胞因子风暴的发生,导致疾病突然加速,很快进入多器官功能衰竭的状态^[144]。血必净注射液能够有效地抑制炎症反应,并提高机体免疫力,这对于防止细胞因子风暴和全身炎症反应综合征的发生,改善患者生活质量等具有重要的意义。醒脑静注射液具有清热解毒、开窍醒脑的作用,对感染引起的高热和中枢性高热具有良好的退热作用,这说明醒脑静注射液具有潜在的缓解 2019-nCoV 引起的高热和意识障碍的能力。参麦注射液和生脉注射液属于益气类中药注射剂,具有益气养阴、复脉固脱的作用。该类注射液能够显著提高机体的免疫功能,能够缓解 COVID-19 导致的免疫抑制,对疾病的治疗和预后具有非常重要的作用。除上述作用外,血必净注射

液、醒脑静注射液、参麦注射液和生脉注射液还能够通过改善凝血功能、血液流变学和血流动力学,改善微循环,保护心肌细胞和血管内皮细胞等发挥对组织和器官的保护作用^[145-147]。中医药讲求标本兼治,整体治疗。中药注射剂在有效改善患者临床症状的同时,还能显著改善患者的预后,在对抗COVID-19中能够发挥重要的作用。

中药注射剂由于成分复杂,经静脉滴注时有引起不良反应的可能性。在使用时应严格按照说明书剂量、适应症等,选择合适的溶媒,尽量避免联合用药,以降低不良反应发生的概率。

3 结语

本文对《COVID-19诊疗方案(试行第七版)》中推荐的中药注射剂在呼吸系统感染性疾病中的临床应用进行了简单的总结,并对中药注射剂在COVID-19治疗中可能的药理作用进行了探讨,期望能为COVID-19的治疗提供一定的理论依据。

[参考文献]

[1] 葛雯,李海波,于洋,等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2017,48(5):1027-1036.

[2] 刘海芹. 热毒宁注射液治疗小儿急性上呼吸道感染的退热疗效分析[J]. 中国医药指南,2013,11(27):499-500.

[3] 熊志勇,刘静,傅建平. 热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的疗效与安全分析[J]. 当代医学,2017,23(11):116-117.

[4] 王宏权. 热毒宁注射液治疗儿童大叶性肺炎的疗效分析[J]. 黑龙江医药科学,2019,42(3):131-132.

[5] 柏发蕊,许栋,姜松鹿. 热毒宁注射液治疗成人支气管肺炎40例[J]. 西部中医药,2019,32(2):98-100.

[6] 赵志勇,韩晶,李贤伟,等. 热毒宁注射液对病毒性肺炎患儿血浆细胞因子及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(5):476-479.

[7] 朱卫华,侯红英,陈红. 热毒宁注射液对重症肺炎患者血清炎症因子的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2019,22(3):296-299.

[8] 常秀娟,孙晓萍,李威,等. 热毒宁注射液对内生致热原性发热家兔的解热作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床,2015,30(11):1307-1310.

[9] GAO X, HUANG C, GENG T, et al. Serum and urine metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS reveals the antipyretic mechanism of Reduning injection in a rat model [J]. J Ethnopharmacol, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.112429.

[10] 张新庄,萧伟,徐筱杰,等. 利用网络药理学方法研究热毒宁注射液抗流感病毒的分子作用机制[J]. 物理化学学报,2013,29(7):1415-1420.

[11] 曹泽彧,谢雪,牛莹,等. 热毒宁注射液组分抗CoxA16和EV71病毒活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(14):106-110.

[12] 左丽娜,陈玉玲,张文辉. 热毒宁注射液抑制肺内鼠巨细胞病毒的复制增殖并下调IFN- γ 及IL-6的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2013,29(12):1242-1244,1250.

[13] 冯肝珠,周锋,黄茂,等. 热毒宁注射液对人鼻病毒(N₃₆)的体外抑制作用[J]. 中国药科大学学报,2008,39(3):262-266.

[14] 冯肝珠,周锋,黄茂,等. 热毒宁注射液对腺病毒-3的体外抑制作用[J]. 中国新药与临床杂志,2007,26(8):573-577.

[15] 冯肝珠,周锋,黄茂,等. 热毒宁抗呼吸道合胞病毒(RSV, Long株)作用体外实验研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2007,27(9):1009-1012.

[16] SHAHEN M, GUO Z, SHAR A H, et al. Dengue virus causes changes of microRNA-genes regulatory network revealing potential targets for antiviral drugs [J]. BMC Syst Biol, 2018, doi: 10.1186/s12918-017-0518-x.

[17] 曹政,石祥奎,张静,等. 73例支气管肺炎患儿热毒宁注射液致不良反应报告的相关因素分析[J]. 抗感染药学,2019,16(3):476-479.

[18] WANG F, LI C Y, ZHENG Y F, et al. Identification of the allergenic ingredients in reduning injection by ultrafiltration and high-performance liquid chromatography [J]. J Immunol Res, 2016, doi: 10.1155/2016/4895672.

[19] 崔佳,司福国. 喜炎平注射液的临床应用研究进展[J]. 淮海医药,2018,36(3):378-380.

[20] 马明星,王雪峰,张秀英,等. 喜炎平注射液治疗儿童呼吸道合胞病毒肺炎有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2019,11(4):301-307.

[21] 齐蕊涵,方赛男,李得民,等. 喜炎平注射液治疗成人病毒性肺炎的系统评价和Meta分析[J]. 现代中医临床,2018,25(3):29-33.

[22] 陈美仪,冯池微,冯景霞. 穿心莲内酯磺化物雾化吸入对小儿支气管肺炎的疗效和安全性分析[J]. 广州医药,2015,46(2):59-61.

[23] 王海燕. 阿奇霉素联合喜炎平治疗儿童支原体肺炎的疗效及机制探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(20):2221-2223.

[24] 肖喜庆. 喜炎平注射液联合静脉用丙种球蛋白对儿童腺病毒肺炎的治疗效果[J]. 中医临床研究,2016,

- 8(33):97-98.
- [25] 刘洋. 喜炎平注射液联合更昔洛韦治疗儿童巨细胞病毒肺炎疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(1): 20-23.
- [26] PENG S, HANG N, LIU W, et al. Andrographolide sulfonate ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by down-regulating MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(3): 205-211.
- [27] GAO F, LIU X, SHEN Z, et al. Andrographolide sulfonate attenuates acute lung injury by reducing expression of myeloperoxidase and neutrophil-derived proteases in mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 939.
- [28] 王伟,董国力. 喜炎平注射液的临床研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 87-88.
- [29] 平静,王思源,谢宁,等. 穿心莲内酯磺化物体外抗腺病毒药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 175-179.
- [30] 邢丽辉. 喜炎平注射液佐治小儿EB病毒感染的疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(11): 52, 54.
- [31] 刘琦. 喜炎平注射液对人鼻病毒感染小鼠的抗病毒作用研究[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(8): 23-24.
- [32] 李立,王燕平,赵静,等. 喜炎平注射液防治甲型H1N1流感分子机制的生物信息学分析[J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 337-341.
- [33] 刘静. 喜炎平注射液在感染性疾病中的应用[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(12): 145-146.
- [34] 郑春茂,王安发. 喜炎平注射液联合哌拉西林/他唑巴坦治疗铜绿假单胞菌肺部感染159例临床分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(9): 157-159.
- [35] 王青宇,曹珍,高钟丽,等. 喜炎平注射液不良反应的Meta分析[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 141-147.
- [36] 庄文斌,陈慧,马建春,等. 基于Logistic回归分析的喜炎平注射液不良反应影响因素分析[J]. 今日药学, 2018, 28(12): 845-847.
- [37] 赵松峰,张晓,师秀琴,等. 基于超高效液相色谱-高分辨质谱技术方法分析痰热清注射液和胶囊化学成分的定性差异[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(9): 739-748.
- [38] FENG S X, LI X H, WANG M M, et al. A sensitive HPLC-MS method for simultaneous determination of thirteen components in rat plasma and its application to pharmacokinetic study of Tanreqing injection [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 148: 205-213.
- [39] 静艳,麦曦,王浣璐,等. 痰热清注射液在发热伴咳嗽痰患者中的疗效观察[J]. 药品评价, 2019, 16(8): 62-64.
- [40] 白俊英,杨志仙. 阿奇霉素联合痰热清注射液治疗小儿肺炎支原体肺炎的效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(12): 114-115.
- [41] 尹琴,张继先,余贻汉,等. 利巴韦林注射液联合痰热清超声雾化治疗流感病毒感染致病毒性肺炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(12): 10-11, 14.
- [42] 袁荣正,王辉,韩文慧,等. 痰热清注射液对重症肺炎患者CRP、PCT、WBC及细胞免疫指标的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 147-149, 153.
- [43] 赵峻峰,刘文兵,祝骥,等. 痰热清注射液对重症肺炎患者免疫功能的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2235, 2244.
- [44] 张慈,崔紫阳,王昊辰,等. 痰热清注射液对老年重症肺炎并发脓毒症患者HMGB1水平的影响[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1): 51-54.
- [45] 陈文武,王鑫,饶文明,等. 痰热清注射液对AECOPD肺部感染合并T2DM疗效机制及巨噬细胞异质性途径干预作用探讨[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(12): 1282-1286.
- [46] LIU W, JIANG H L, CAI L L, et al. Tanreqing injection attenuates lipopolysaccharide-induced airway inflammation through MAPK/NF-kappaB signaling pathways in rats model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, doi: 10. 1155/2016/5292346.
- [47] 林观康,黄东晖,蔡凌峰,等. 痰热清注射液对COPD大鼠体内炎症因子及气道黏液高分泌的影响[J]. 新中医, 2016, 48(10): 224-227.
- [48] 郑金粟,顾立刚,李澎涛,等. 痰热清注射液对流感病毒FM1感染小鼠免疫功能影响的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(11): 756-759.
- [49] 曾春,梁彩倩,刘智勇. 痰热清注射液抗鼻咽癌EB病毒研究[J]. 中国中医急症, 2006, 15(12): 1341-1342, 1357.
- [50] 张艳玲,熊玮,杨春珍. 痰热清注射液联合病毒唑治疗手足口病临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(14): 11-11.
- [51] 赵宁波,王东兴,杜学航. 痰热清注射液治疗呼吸系统疾病临床应用新进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 740-742.
- [52] 王东兴,赵宁波. 痰热清注射液抗耐药菌研究进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1684-1687.
- [53] 张敏,金剑. 痰热清注射液不良反应文献分析[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(4A): 13-15.
- [54] 杨小芳,董志,路晓钦,等. 重庆市376例痰热清注射液不良反应报告分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(3): 239-242.

- [55] 石绍顺,张会宗,于雪峰,等. 466例痰热清注射液安全性医院集中监测研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(10):2438-2440.
- [56] SUN Z, ZUO L, SUN T, et al. Chemical profiling and quantification of XueBiJing injection, a systematic quality control strategy using UHPLC-Q exactive hybrid quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry[J]. Sci Rep,2017,7(1):16921-16935.
- [57] 任钰鑫,刘小军,连永红,等. 清瘟败毒饮合凉隔散加减辅助血必净注射液治疗脓毒症热毒炽盛证的多靶点效应[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):189-194.
- [58] 周建. 血必净注射液对老年肺感染患者T细胞免疫功能的影响[J]. 中国中医药科技,2016,23(6):708-709.
- [59] 李媛. 血必净注射液治疗老年慢性阻塞性肺病急性期[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(3):188-191.
- [60] 李衍生,陈焕明,曾捷. 血必净注射液联合人免疫球蛋白对重症病毒性肺炎的疗效[J]. 中外医学研究,2019,17(9):107-108.
- [61] 刘欣,许硕. 血必净注射液联合抗菌药物治疗重症肺炎的效果观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(1):25-26,28.
- [62] 孔维明. 血必净注射液治疗机械通气的急性呼吸窘迫综合征疗效评价[J]. 人人健康,2019,24:32-32.
- [63] 薛静. 血必净注射液对伴心肌损害重症肺炎患者sICAM-1、hs-CRP、IL-17及心肌损伤指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(35):3909-3912.
- [64] 林冰,蒋丽芳,郭应军. 血必净注射液对感染性休克患者心肌保护作用效果观察[J]. 广西中医药,2019,42(1):9-11.
- [65] 谢颖光,李文强,马绪伟,等. 血必净注射液对ICU患者血管内皮细胞的保护作用及其对ET-1、NO的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(2):6-8,25.
- [66] 林福清,邓小明,朱科明. "血必净"注射液对急性炎症反应综合征患者中性粒细胞功能的影响[J]. 同济大学学报:医学版,2008,28(6):86-89.
- [67] 曹广科,赵玉良,周秀梅,等. 血液净化联合血必净对脓毒症患者凝血、免疫、炎症及血管因子的影响[J]. 海南医学院学报,2019,25(13):994-998.
- [68] 范凤江,闫云,冯丽霞. 血必净注射液对ICU严重脓毒症患者器官功能的保护作用[J]. 中国合理用药探索,2019,16(9):102-104.
- [69] 窦志敏,尹超,刘健,等. 血必净注射液对脓毒症患者微循环的影响[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(3):196-199.
- [70] 杨成梁,邱荣良,叶柯,等. 血必净注射液预防放射性肺损伤的临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(24):320-323.
- [71] HE F, WANG J, LIU Y, et al. Xuebijing injection induces anti-inflammatory-like effects and downregulates the expression of TLR4 and NF-kappaB in lung injury caused by dichlorvos poisoning [J]. Biomed Pharmacother,2018,106:1404-1411.
- [72] TASAKA S, AMAYA F, HASHIMOTO S, et al. Roles of oxidants and redox signaling in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. Antioxid Redox Signal,2008,10(4):739-753.
- [73] 赵光举,李忠旺,孙琦,等. 血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织诱导型一氧化氮合酶及一氧化氮的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(2):99-101.
- [74] 杨春燕,陈安宝,段宇珠,等. 血必净对急性百草枯中毒大鼠MDA、SOD和GSH-Px的影响[J]. 浙江临床医学,2009,11(6):564-566.
- [75] 冯燕燕,谢媛媛,汪艳平,等. 基于"药物-靶点-通路"网络的血必净注射液治疗脓毒症分子调控机制[J]. 药学学报,2017,52(4):556-562.
- [76] 李艳,张雷. 血必净注射液不良反应影响因素 Logistic 回归分析[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(1):9-11.
- [77] 陈瑞家. 119例血必净注射液不良反应的文献分析[J]. 海峡药学,2016,28(12):290-291.
- [78] FANG T, LI J, WU X. Shenmai injection improves the postoperative immune function of papillary thyroid carcinoma patients by inhibiting differentiation into Treg cells via miR-103/GPER1 axis [J]. Drug Dev Res,2018,79(7):324-331.
- [79] LIU W Y, ZHANG J W, YAO X Q. et al. Shenmai injection enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs against colorectal cancers via improving their subcellular distribution [J]. Acta Pharmacol Sin,2017,38(2):264-276.
- [80] 刘瑞,聂黎行,张园园,等. RRLC-DAD-ESI-MSn 分析生脉注射液化学成分[J]. 药物分析杂志,2013,33(1):83-89.
- [81] 聂黎行,刘瑞,李静,等. 生脉注射液化学物质基础研究(I)-化学成分的定性分析[J]. 中国药学杂志,2019,54(17):1387-1394.
- [82] 朱越燕,喻雯. 参麦注射液对支原体肺炎患者炎性状态的影响观察[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(1):48-49.
- [83] 范晓春,屠苏,曹赋韬. 参麦注射液对重症肺炎患者炎症因子影响[J]. 河北医学,2018,24(10):1656-1659.
- [84] 王益斐,周杨,李国法,等. 参麦注射液使用剂量与呼

- 吸机相关性肺炎患者免疫功能及治疗效果的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3085-3089.
- [85] 申丽旻, 杜全胜, 赵鹤龄. 参麦注射液对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(1): 67-68.
- [86] 刘小红, 康燕, 赵培侠. 生脉注射液治疗病毒性肺炎疗效观察[J]. 西北药学杂志, 1997, 12(6): 265-265.
- [87] 徐述章, 李涛. 生脉注射液治疗小儿肺炎合并心力衰竭23例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2004, 13(4): 224-247.
- [88] 刘杏芳. 生脉注射液辅治小儿肺炎并发心力衰竭74例[J]. 实用中医内科杂志, 2001, 15(1): 45.
- [89] 陈志红, 赵德运, 张古英, 等. 参麦注射液辅助治疗小儿肺炎合并心力衰竭疗效及对H-FABP、IGF-1、cTnI水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(2): 139-142.
- [90] 郭琼, 张建起, 石蕊. 生脉注射液联合西医常规治疗全身炎症反应综合征的疗效及对血管活性递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(7): 743-746.
- [91] 徐杰年, 邹才华, 黄素珍, 等. 加用生脉注射液治疗老年人肺部感染伴多器官功能衰竭对比观察[J]. 成都医药, 1996, 22(1): 31-32.
- [92] 刘会芳, 赵燕燕, 魏芳. 生脉注射液对百草枯中毒大鼠肺组织核因子- κ B以及诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1930-1932.
- [93] 肖文海, 杨政伟, 李远. 参麦注射液抗氧化活性体外实验研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(7): 697-700.
- [94] 杜丽华, 邓学瑞, 张才军, 等. 生脉注射液对小鼠免疫功能的影响[J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(4): 247-248.
- [95] 张才军, 郭民, 柳波, 等. 人参皂苷Rh₁对免疫功能降低小鼠的免疫调节作用研究[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(11): 51-54, 58.
- [96] 黄增峰, 缪心朗, 陈德昌, 等. 人参皂苷对烫伤脓毒症大鼠CD19细胞和NK细胞的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(4): 219-221.
- [97] 汤军, 黄琦, 徐志瑛, 等. 麦冬多糖的免疫活性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(9): 45-47.
- [98] 黄秀兰, 朱家媛, 胡宏, 等. 五味子水煎剂对小鼠免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 1997, 12(3): 9-10.
- [99] 黎颖然, 潘泰先. 170例参麦注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 17(10): 623-625.
- [100] 丁峰, 石庆平, 姜晓东, 等. Logistic模型和ROC曲线对参麦注射液致不良反应的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1404-1409.
- [101] 张文霞, 钟希文, 曾聪彦. 59例生脉注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(1): 55-58.
- [102] 赵洋, 赵雪梅, 龙扬, 等. 344例生脉注射液致不良反应/事件分析[J]. 中国药房, 2013, 24(12): 1127-1129.
- [103] 程民, 蒋春海, 黄萍. 1012例生脉注射液不良反应/事件分析[J]. 安徽医药, 2011, 15(2): 250-253.
- [104] 杨瑞杰. 参附注射液化学成分研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [105] 张义. 参附注射液治疗中重度毛细支气管炎的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2009, 47(5): 65-66.
- [106] 俞蓉. 参附注射液佐治小儿细菌性肺炎临床观察[J]. 中草药, 2004, 35(12): 1397-1398.
- [107] 胡泉, 杨威英, 龙驹. 参附注射液对老年慢性肺部感染患者降钙素原及免疫球蛋白的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(5): 829-830.
- [108] 李娜, 盛柯杰, 彭贵鑫, 等. 参附注射液辅助抗生素对重症肺炎病人临床症状消退时间、内皮细胞损伤程度因子及肺功能的影响[J]. 实用老年医学, 2019, 33(8): 764-767.
- [109] 李平. 参附注射液对重症肺炎的血流动力学影响[J]. 中国医药指南, 2012, 10(33): 52-53.
- [110] 张瑞珍. 左卡尼汀联合参附注射液治疗小儿支原体肺炎合并心肌损害的疗效[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(10): 1314-1316.
- [111] 耿峰, 喻莉, 张远超. 参附注射液对脓毒症患者炎症因子及临床预后的影响[J]. 中成药, 2019, 41(1): 228-230.
- [112] ZHANG N, LIU J, QIU Z, et al. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(1): 1-6.
- [113] 邱泽亮, 叶一萍, 张宁, 等. 参附注射液对严重脓毒症免疫调节的前瞻性研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(2): 363-366.
- [114] 王明华. 参附注射液联合低分子肝素对小儿脓毒血症血浆NT-ProBNP、Cys、凝血功能和预后的影响[J]. 新疆医学, 2019, 49(3): 252-254.
- [115] 黄兰兵, 杨欣建. 参附注射液对全身炎症反应综合征的临床干预作用及机制研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(7): 7-9.
- [116] LIU X, AI F, LI H, et al. Anti-inflammatory effects of shenfu injection against acute lung injury through inhibiting HMGB1-NF-kappaB pathway in a rat model of endotoxin shock [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, doi: 10. 1155/2019/9857683.
- [117] ZHANG M Y, JI X F, WANG S, et al. Shen-fu injection attenuates postresuscitation lung injury in a porcine model of cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2012, 83(9): 1152-1158.

- [118] HONG F, HE C, LIU X, et al. Protective effect of Shenfu injection on thromboangiitis obliterans model rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(2): 458-462.
- [119] 贺定金, 瞿艳红. 60例参附注射液不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(3): 160-162.
- [120] 王志飞, 赵维, 张寅, 等. 基于大型前瞻性安全性监测的参附注射液不良反应影响因素分析[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(24): 4746-4751.
- [121] 张继翱. 醒脑静注射液在临床急症中的应用进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(17): 1937-1938.
- [122] 张前燕, 李美清. 醒脑静注射液在抢救急危重患者中的应用研究进展[J]. *中医药导报*, 2009, 15(12): 80-82.
- [123] 张琼丹, 刘东辉, 林微微, 等. 手性气相色谱法分析醒脑静注射液[J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(3): 338-341.
- [124] 杨立新, 冯伟红, 夏伯候, 等. 醒脑静注射液 HPLC 特征图谱研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(9): 1640-1645.
- [125] 吴秀美. 醒脑静注射液在成人上呼吸道感染中抗高热疗效观察[J]. *山东医药*, 2009, 49(28): 108.
- [126] 徐志锋, 王力军, 余梅娟, 等. 醒脑静注射液对急性感染性发热干预作用的临床研究[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2013, 18(1): 36-37, 51.
- [127] 张建军, 朱镇宇, 张俊, 等. 醒脑静注射液在治疗重症颅脑损伤中抗高热和促醒作用的疗效观察[J]. *中西医结合实用临床急救*, 1999, 6(1): 5-7.
- [128] 王进, 杨光田, 乔礼芬, 等. 醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺泡巨噬细胞核转录因子- κ B 激活和细胞因子产生的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(4): 212-215.
- [129] 谢丹, 胡璟, 陈秀红, 等. 醒脑静注射液对老年肺炎支原体肺炎患者血清 TNF- α 、CRP 水平及免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(16): 3112-3115.
- [130] 尹海燕, 张锐, 黎宝红. 醒脑静注射液对 ICU 重症肺炎患者血清细胞因子含量变化的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(12): 1428-1431.
- [131] 余应喜, 汪飞, 周发春. 醒脑静注射液对呼吸机相关性肺炎患者免疫因子和临床预后的影响[J]. *激光杂志*, 2009, 30(5): 90-91.
- [132] 陈日辉, 杨秀文, 黎成科. 醒脑静注射液配合中西医结合治疗传染性非典型肺炎 32 例疗效观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2004, 25(5): 6-7.
- [133] WANG S, ZHANG D, HU J, et al. A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(6): 802-815.
- [134] 黄河清, 李希, 陈志斌, 等. 醒脑静注射液治疗肺心病 31 例疗效分析[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(3): 166-168.
- [135] 翟攀. 醒脑静注射液干预治疗对急性脑梗死患者 PD-ECGF、IL-6 及 IL-18 水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(1): 28-29, 32.
- [136] 蔡振炳, 黄英花, 江廷开. 醒脑静注射液对急性脑出血患者炎性细胞因子及凝血功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(21): 3017-3020.
- [137] 刘玲玲. 醒脑静注射液对急性脑梗死患者血液流变学及神经功能的影响观察[J]. *中国民康医学*, 2018, 30(24): 101-103.
- [138] 朱宝贤, 张宝国. 醒脑静注射液对急性脑出血患者的神经保护作用及机制[J]. *山东医药*, 2015, 55(33): 38-39.
- [139] 柴丽娟, 徐耀, 黄菊阳, 等. 醒脑静注射液组分促进缺氧复氧胶质细胞清除胞外谷氨酸提高缺氧神经元活力的研究[J]. *天津中医药*, 2019, 36(3): 283-287.
- [140] 刘宏明, 许莉莉, 崔冉, 等. 66 例醒脑静注射液不良反应的文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(2): 107-110.
- [141] 汤璿, 宁四秀. 62 例醒脑静注射液不良反应病例报告分析[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2015, 21(1): 15-17.
- [142] 邹箴蕾, 杨乐, 郭晓昕. 30 例醒脑静注射液不良反应/事件文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(11): 683-686.
- [143] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [144] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *Am J Prev Med*, 2020, doi:10. 1001/jama. 2020. 1585.
- [145] LIU X, TAN W, YANG F, et al. Shengmai injection reduces apoptosis and enhances angiogenesis after myocardial ischaemia and reperfusion injury in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 180(104): 629-636.
- [146] 孟繁魁, 刘勇, 罗泽坤, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡保护作用的机制研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(3): 418-421.
- [147] 马莉, 杨兰, 陈天铎, 等. 大剂量生脉注射液对慢性心功能衰竭患者凝血功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(4): 275-277.

[责任编辑 周冰冰]