

· 综 述 ·

中医药防治呼吸道感染研究综述

王 稼 董竞成

病毒是一类没有典型细胞结构但具有复制增殖、遗传变异等生命特征,由核酸与蛋白质等构成的专性细胞内寄生的微生物。临床统计显示,病毒所致疾病在所有感染类疾病中所占的比例达到 75% 以上,尤以呼吸道感染最为常见^[1]。近年来,在抗生素广泛应用,部分呼吸道细菌感染得到一定程度控制的医学背景下,病毒感染的发病率出现逐年上升之势^[2,3]。能够引起呼吸道感染的病毒较多,以鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒及呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)等最为常见。目前现代医学对于病毒性呼吸道感染的治疗,仍以对症处理为主,尚缺乏理想的抗病毒药物与可靠的防治方案。

中医学对于该病了解较早,认为病毒性呼吸道感染应属于“外感热病”范畴,既往采用防治“热病”的方法应对 SARS 冠状病毒和甲型流感病毒 H₁N₁ 的感染流行均取得一定的效果^[4-7],且多个课题组以现代科学研究的方法进一步验证了中医药抗呼吸道感染的有效性^[2,8],充分展示了中医药和中西医结合方法在人类应对新发或群发呼吸道传染性疾病中的作用。由此中医药抗病毒感染备受关注,成为抗气道病毒感染领域新的研究热点。笔者将就目前中医药与气道病毒感染交叉领域的相关研究报道做简要回顾与分析。

1 中医学基础理论对气道病毒感染的认识

《黄帝内经》有关于病毒感染的记载,如《素问·刺法论》所言“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”^[9]。《伤寒论》对外感病的发生发展、症候群、疾病演变过程等总结了若干规律,确立了以“六经辨证”为主的诊治原则^[10,11]。《瘟疫论》提出“戾气”学说,认为戾气是肉眼看不见但客观存在于自然界的物质,且有多种类型,可从口鼻侵入人体,引起不同的瘟疫^[12]。至此

中医学确立了引发外感疾病的物质基础。

回顾历史尽管对于痰、热、血、瘀在疾病中所处地位等细节存在争议,进而导致历代医家对该病究竟“正虚”或“邪实”哪一方面更为重要有着不同看法,但病毒感染是外来风热邪毒的物质基础,同时须结合三因制宜而辨证论治,已成为共识。直至今日,中医学框架下的多个理论均渗透了历代医家对以气道病毒感染为代表的外感疫病的理解与思考。

1.1 邪正学说与气道病毒感染 中医学认为,疾病的发生和变化是在一定条件下,正邪矛盾双方斗争结果的反映。“正气”多指脏腑之气、经络之气及营卫之气等,其涵盖人体一切机能活动及生理范围内的多系统、多水平调节自稳(homeostasis)的能力。也包括机体免疫系统制约病原生物,防治外感疾病等方面,即属于“自身(self)”范畴。而“邪气”则属于“非自身(nonsell)”范畴,其主要包括来源于机体内外的抗原异物,如气道病毒。在生理状态下机体“正气存内,邪不可干”,明确了正气对于机体生理自稳的决定性地位。具体到呼吸道部位发生病毒感染的前提是机体“正气”不足,无力制约外邪,才出现了感染^[13,14]。

1.2 藏象学说与气道病毒感染 中医学认为肺主气、合皮毛、司开合,肺气的推动使气血津液散布全身,维持各组织器官的正常功能。所谓皮毛为一身之表,包括皮肤、黏膜及其附属器等,这些生命进化出现的屏障结构可合理调节与制约环境与机体两个体系物质与能量的交互,一旦调节机制失常则可导致生命体系偏离自稳态。当然皮毛这些结构的防御功能还有赖于疏布于皮毛的卫气。卫气强则机体防御功能强,可抵抗外邪侵袭。肺气虚则宣发卫气不足,屏障结构失固,外邪易乘虚而入引发疾病。故临床上肺卫气虚可导致气道病毒感染的发生或急性加重。此外中医学还认为肾为根本,脾为生化之源,肺起疏布作用,三脏之间密切相关。三脏虚弱均可引发卫气功能低下,感染易于发生^[15,16]。

结合以上邪正学说与藏象学说,临床上对于防治气道病毒感染,无外乎扶正祛邪两大方面,扶正多重在补肾、肺及脾等脏器,而祛邪则多用解表、清热解毒等单药或组方。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2009CB523000);国家自然科学基金面上项目(No. 81173390)

作者单位:复旦大学附属华山医院中西医结合科,中西医结合研究所(上海 200032)

通讯作者:董竞成, Tel: 021 - 52888301, E-mail: jcdong2004@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 05. 0633

2 中医药防治气道病毒感染的研究现状 气道病毒感染由外感之邪侵袭机体所致,其防治原则为扶正祛邪,通过祛邪解表清热而抑制病毒在宿主细胞内的复制,甚至灭活清除病毒体;扶正则多针对被感染个体细胞免疫与体液免疫等进行适度调节,以达到控制感染、缓解损伤、防治疾病之目的。具体而言,中医药可干预病毒复制过程中的吸附、穿入、组装成熟与释放等环节中的某个靶点或多靶点而直接抑制病毒的扩增,或间接调节机体的固有免疫或抗病毒特异性免疫的特定环节而控制病毒感染规模,减轻由感染而引发的组织损伤。

在中医药抗呼吸道病毒感染的治则治法层面,透表解毒法具有广谱抗病毒作用,体外研究表明其对流感病毒、RSV、腺病毒Ⅲ、Ⅶ型、疱疹病毒Ⅰ、Ⅱ型等,均能显著干预病毒复制周期的特定环节而控制感染;而对应的体内研究则进一步证实了上述体外研究结果^[17]。其具体抗病毒机制为增加病毒感染后的上皮细胞细胞膜的流动性,抑制病毒的穿入和脱壳过程;此外还可在细胞、分子等多层次,调节被感染个体细胞免疫的水平,进而减少气道或肺部炎性渗出,减轻水肿,缓解病变损伤^[2]。也有研究利用寒温并用法^[18]与补益之法^[2]防治气道病毒感染,也实现类似的防治效果,且补益之法的不良反应更轻微。

综合文献发现,临床早期防治气道病毒感染多以解表药与清热解毒药为代表的祛邪之法为主,此类中药已有较多研究,被证实具有明确的直接或间接抗病毒作用。包括连翘^[19]、板蓝根^[20]、大青叶^[21]、贯众^[22]等;且以此类药物为基础,衍生出多个疗效确切的抗病毒复方,如银翘散^[23]、莲花清瘟胶囊^[24]等。而后继的研究则多集中于补益之法防治呼吸道感染。如补肾益气法、养阴法等也均被证实有良好的抗病毒效果^[2,25]。已明确补肾益肺胶囊、左归丸等干预后,可显著减轻气道肺部的病理损伤,控制特定靶脏器等部位病毒感染的水平^[25],提示抗病毒感染的中医药防治不只局限于“祛邪”之法,补益的手段也应为防治呼吸道感染的重要方法。接下来笔者就中医药治则治法指导下的具体抗病毒药物的研究概况进行总结。

2.1 单味中药的抗病毒研究现状 临床上能够引起呼吸道感染的病毒多以流感病毒、副流感病毒、RSV 和腺病毒等为主。其中成人阶段的感染多见流感病毒为病原体,而婴幼儿期则以 RSV 感染为主。

2.1.1 单味药物抗流感病毒研究现状 目前临床单味中药防治此类疾病时,多用解表药、清热解毒药。研究发现连翘醇提物在体外细胞水平有抑制流感

病毒的作用^[19];体内实验也证明其可防治小鼠流感病毒性肺炎,延长被感染小鼠的存活时间^[19]。羌活超临界二氧化碳(SFE₂CO₂)提取物能有效降低流感病毒感染小鼠的病死率,其多个剂量的提取物均能直接灭活小鼠肺内的流感病毒,降低病毒的血凝滴度和感染毒力,特别是中、高剂量提取物对流感病毒的灭活作用均优于病毒唑,且高剂量组可显著改善由病毒感染导致的组织病理损伤^[26]。胡兴昌等^[20,21]研究结果表明,板蓝根和大青叶可直接抑制甲型流感病毒复制(体外),并在临床防治流感病毒感染(体内)显示出积极作用。冯煦等^[27]认为柴胡总黄酮对乙型流感病毒感染小鼠具有明显保护作用。吴莹等^[28,29]发现黄芩素可明显抑制流感病毒感染后肺泡巨噬细胞分泌炎症因子的水平,具有抗炎保护肺组织的作用。此外牛蒡子提取物可诱导体内产生干扰素,对流感病毒有拮抗作用^[30]。中药单体野黄芩苷、虎杖苷、黄芪多糖等成分,可通过干预固有免疫系统的干扰素 β (IFN- β)、干扰素刺激基因 15(ISG15)、干扰素调节因子 3(IRF3)等关键分子而发挥调节免疫抗病毒的作用^[31]。

2.1.2 单味药物抗 RSV 研究现状 RSV 所诱发的呼吸道感染,临床多见于 2 岁以内的婴幼儿,尤其是 2~6 个月的婴儿。其主要病变在毛细支气管,亦可累及支气管与肺泡,是婴幼儿时期最常见的气道感染病因。刘钊等^[32]研究发现板蓝根、大青叶的单体成分对 RSV 并无直接灭活作用,亦不能保护细胞免受病毒感染,但其对已穿入胞内的病毒有抑制其生物合成等作用,即可抑制病毒核酸复制或者阻止病毒蛋白合成,阻断 RSV 的复制周期,控制感染。张丽亚等^[33]证实黄芩苷既能降低 RSV 感染后细胞病变效应的水平,提高细胞存活率,且毒性小,安全性较好。李美玉^[34]发现金银花对 RSV 有直接灭活作用,随着浓度的升高,灭活作用增强,且金银花在病毒感染气道上皮细胞的特异性吸附环节也有明确的干预作用。陈杨等^[35]针对连翘的研究也有类似发现,同时有类似抗病毒活性的单味中药还包括败酱草^[36]、贯众^[37]等。

2.2 复方药物的抗病毒研究现状 中医学理论指导下的多味中药间的配伍,也可望获得较好的抗病毒效果。作为临床上防治包括流感病毒、RSV 等感染在内、辨证为火郁证型的外感热病的治疗代表方,升降散在临床上取得了较好的抗病毒疗效^[38]。实验研究也证实其可通过增强小鼠巨噬细胞的吞噬能力,提高小鼠的非特异性免疫应答水平,同时显著提高 CD8⁺T 淋巴细胞的数量和活性,调节特异性免疫的格局,进而抗流感病毒感染,其效果优于病毒唑^[39]。李玲^[40]报

道麻杏石甘汤可通过调控胸腺、脾脏等中枢或外周免疫器官,重塑宿主免疫格局,从而提高被流感病毒感染小鼠的抗病能力;同时还可通过调节细胞因子网络,特别是炎症因子的分泌水平,缓解被病毒感染小鼠的肺部免疫病理损伤。而进一步的研究提示麻杏石甘汤还可通过直接杀伤流感病毒、干预病毒吸附等环节控制感染,保护宿主细胞。且其直接杀伤病毒、干预病毒吸附与保护宿主细胞的作用优于利巴韦林^[41]。余文海^[23]发现银翘散对小鼠抗流感病毒感染的保护作用主要表现为提高宿主存活率、延长平均存活时间及减轻肺实变等病理损伤。银翘散活性成分牛蒡子素和甘草甜素分别单独应用时,其抗病毒作用弱于银翘散整体,提示银翘散的各成分在抗病毒方面有协同作用。

吴以岭等依据叶天士外感温热病卫气营血转变规律及临床经验,研制连花清瘟复方防治流感病毒感染^[24]。其以银翘散合麻杏石甘汤化裁,配伍通腑泻肺逐秽之大黄,扶正清肺化痰之红景天等中药组成。该方既有较好抑制病毒复制作用,又有免疫调节作用,可减轻气道至全身因病毒感染引发的病理损伤。此外其还能有效抗菌、退热、镇痛、止咳、化痰等,进而缓解病毒感染的并发症,发挥中药配伍多靶点、多环节、多途径的整体治疗优势^[24,42]。类似的清肺口服液也可通过干预 RSV 黏附后的膜融合及脱壳等环节,发挥其抗病毒感染的作用^[43]。

以上就对常见中药单体及复方,防治流感病毒与 RSV 两大临床高发的气道感染性疾病的研究现状进行了小结。由于补益类药物在近些年才开始逐渐应用于此类疾病的临床防治,前期的研究报道较少。因此其中涉及的药物主要为解表药和清热解毒药;其抗病毒机制多涉及病毒复制体系、宿主固有免疫体系与获得性免疫体系等;干预的靶细胞包括气道上皮细胞^[32,41,43]、单核巨噬细胞^[28]、NK 细胞^[40]、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等^[40,42];能够作用的效应分子包括细胞因子类如干扰素^[2,25,31]、黏附分子^[31,44]与模式识别受体家族^[45]等。目前多围绕这些细胞、分子开展众多平行性研究,而垂直性的系统研究却较少,有待今后进一步深入。

在抗呼吸道病毒感染的中药里,目前研究比较清楚的有效成分主要有两类。多酚类:已证明其可抑制部分气道病毒的蛋白质和 RNA/DNA 的合成,并阻断病毒感染中的吸附等环节;黄酮类:其可抑制病毒多类重要酶的活性并干预病毒复制中膜融合等环节^[44]。对单味药抗病毒感染的研究已达到其有效提取部位甚至是单体分子的水平;复方则由于其组方成分复杂,作

用靶点较多,因而单分子水平的分析方法难以把握中药复方其理论体系的科学内涵,研究更为困难。针对此困境,印大中等^[46]提出可将模糊数学理论、系统生物学等研究宏观整体的方法应用于中医药领域,为中药复方抗病毒的研究提供了新思路。

综上所述,实验研究与临床应用等方面均证实了中医药抗气道病毒感染确有疗效,且已表现出不同于现代医学抗病毒药物的特点和优势。如在抗病毒复制同时,许多中药能有效地改善或消除患者的自觉症状和体征,有利于患者的整体康复;部分中药或兼有双向调节机体免疫自稳态的功能,从而可有效降低由于病毒胞内感染或药物副作用等因素所诱发的正常组织细胞的损伤;此外临床上中医药防治疾病均采用三因制宜、个体化的诊疗方案,其对病情更具针对性,且中药抗病毒的药理学特征为多靶点,病毒通过变异而产生耐药性的难度增大,由此临床上极少出现针对中药耐药的病毒感染病例。以上我们分析并明确了中医药防治气道病毒感染类疾病确有优势,其临床应用前景广阔。

当然中医药防治呼吸道病毒感染中也存在着诸多亟待解决的问题。如对于气道病毒感染类疾病的演变规律尚缺乏规范化研究,多过分强调某一病种的证候特点,而忽视了疾病的演变,出现以偏概全的情况。正是在此背景下,相关免疫药理的研究多偏重于特定中药上调被感染宿主机体免疫功能的单向研究,较少探讨中药对于免疫过激,引发超敏损伤的抑制作用,偏离了中医药双向调节的思想精髓。而临床呼吸道病毒感染过程中,由于应激过度引发的免疫损伤往往在此类疾病发展转归中具有更为重要的作用,也是中医药手段防治感染类疾病的优势所在,却易于被忽视。此外针对中医药抗气道病毒感染的机理研究虽已大量开展,并取得了相当的成果,但仍有待深入。深入挖掘探讨中医药抗呼吸道病毒感染的细胞、蛋白分子甚至基因水平的药理学关键机制,也应成为今后相关工作的重点。

参 考 文 献

- [1] 史利卿.病毒性下呼吸道感染的中医药治疗研究述评[J].中国中医药信息杂志,1999,6(5):21-22,28.
- [2] 周雅萍,王明艳.中医药抗病毒感染的研究进展[J].中医学报,2012,27(10):1300-1302.
- [3] 苏永南.中医药治疗传染病的现状分析与对策研究[D].福州:福建医科大学,2011.
- [4] 张晓阳.中医药治疗 SARS 的现状[J].中国医药学报,2004,19(11):689-690.
- [5] 刘建平,Eri cManheimer,施毅,等.中西医结合治疗 SARS 的系统评价与 Meta 分析[J].中国中西医结合杂志,2005,25(12):1082-1088.

- [6] 苏永南. 中医药治疗传染病的现状分析与对策研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2011.
- [7] 王宇芳, 过建春, 王薇薇, 等. 中医辨证治疗甲型 H1N1 流感的临床疗效研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2483-2485.
- [8] 徐红日, 王成祥, 王惠芳, 等. 中医药对流感病毒感染所致炎性损伤的干预机制研究概况[A]. 中华中医药学会. 全国中医内科肺系病第十四次学术研讨会论文集[C]. 北京: 中华中医药学会, 2010: 4.
- [9] 金栋.《素问》“染易”之“易”字辨析[J]. 中医文献杂志, 2010, 28(1): 29-30.
- [10] 张仲景著, 熊曼琪主编. 伤寒论[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 33-217.
- [11] 梁华龙, 田瑞曼.《伤寒论》六经及六经辨证来源[J]. 河南中医学院学报, 2003, 18(1): 7-9.
- [12] 林德云. 试论戾气学说与中医传染病学的发展[J]. 江苏中医药, 2010, 42(7): 57-59.
- [13] 陈刚. 试论中医理论中的免疫学思想[J]. 吉林中医药, 2006, 26(4): 1-3.
- [14] 祁公任, 陈涛. 中医学与免疫学研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(6): 381-384.
- [15] 王洪琦, 李建国, 马晶, 等. 卫气虚弱与机体免疫机制相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(12): 5, 34.
- [16] 马立丽. 肺炎高发与急性呼吸道感染病理相关性探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [17] 赵静. 透表解毒法治疗呼吸道病毒性疾病的作用与机理研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2004.
- [18] 王保华. 寒温并用法中药复方抗甲型流感病毒的理论与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [19] 杨子峰, 徐活腾, 刘妮, 等. 贯叶金丝桃醇提物抗流感病毒作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(6): 712-713.
- [20] 胡兴昌, 郑伟强. 板蓝根粗提液抑制流感病毒的实验研究[J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2003, 32(1): 62-65.
- [21] 刘盛, 陈万生, 乔传卓, 等. 不同种质板蓝根和大青叶的抗甲型流感病毒作用[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(3): 204-206.
- [22] 王林林, 史玉柱, 王雪, 等. 中药抗流感病毒研究进展[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(6): 600-604.
- [23] 余文海. 中药银翘散对小鼠流感 A₂ 病毒感染的抗病毒作用[J]. 国外医学(中医中药分册), 2000, 22(5): 292-293.
- [24] 蔡林利, 蒋红丽, 樊涛, 等. 连花清瘟胶囊治疗流行性感冒疗效和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(11): 1396-1403.
- [25] 张伟, 毕小利, 李文, 等. 补肾益肺胶囊抑制流感病毒感染免疫粘附机制研究[J]. 医学研究通讯, 2004, 33(9): 55-56.
- [26] 郭晏华, 沙明, 孟宪生, 等. 中药羌活的抗病毒研究[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(3): 198-199.
- [27] 冯煦, 王鸣, 赵友谊, 等. 北柴胡茎叶总黄酮抗流感病毒的作用[J]. 植物资源与环境学报, 2002, 11(4): 15-18.
- [28] 吴莹, 金叶智, 吴珏, 等. 汉黄芩素对流感病毒感染肺炎巨噬细胞炎症相关因子的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(3): 533-538.
- [29] 万巧凤, 顾立刚, 殷胜骏, 等. 黄芩苷对流感病毒 FM1 肺炎小鼠肺损伤的保护研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2848-2851.
- [30] 符林春, 徐培平, 刘妮, 等. 牛蒡子苷元复方抗流感病毒的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(4): 266-269.
- [31] 刘伟伟. 抗病毒中药的固有免疫调节机理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [32] 刘钊, 杨占秋, 肖红. 大青叶有效单体抗呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1977-1979.
- [33] 张丽亚, 董琳, 陈小芳, 等. 黄芩苷抗呼吸道合胞病毒感染作用的体外研究[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(12): 1528-1530.
- [34] 李美玉. 金银花体外抗呼吸道合胞病毒的作用研究[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(4): 420-422.
- [35] 陈杨, 李鑫, 周婧瑜, 等. 连翘抗病毒有效部位(LC-4)体外抗呼吸道合胞病毒作用的研究[J]. 卫生研究, 2009, 38(6): 733-735.
- [36] 李珊珊, 李洪源, 朴英爱, 等. 败酱草抗病毒有效部位体外抑制呼吸道合胞病毒作用研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(2): 150-153.
- [37] 杨洁, 刘萍, 武晓玉. 5 种中药提取物体外抗病毒药效学研究[J]. 军医进修学院学报, 2007, 28(5): 375-376.
- [38] 吴国志. 加味升降散抗流感病毒的实验与临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2001.
- [39] 李际强, 张奉学, 符林春, 等. 升降散在体外抗甲型流感病毒的作用与对病毒血凝滴度的影响[J]. 中医学刊, 2003, 21(2): 217-218.
- [40] 李玲. 麻杏石甘汤对 A 型流感病毒感染小鼠免疫调节作用的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
- [41] 卢芳国, 何迎春, 肖子曾, 等. 麻杏石甘汤体外抗 A 型流感病毒作用靶点的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(2): 5-9.
- [42] 刘春援, 李晓强, 蔡绍乾. 连花清瘟胶囊的药理与临床研究进展[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(6): 84-85, 21.
- [43] 袁斌, 廖辉, 汪受传, 等. 清肺口服液含药血清对呼吸道合胞病毒黏附、膜融合影响的实验研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2009, 1(1): 51-53.
- [44] 王鹏. 小儿呼吸道合胞病毒性肺炎的中医药治疗研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [45] 赖鹏华. 内外湿热对呼吸道病毒感染 TLRs 介导免疫反应影响的实验与临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [46] 印大中, 卢传坚. 从模糊数学看中医药抗病毒的科学性——中医药理论研究及发展的新视野[J]. 医学与哲学(人文社会医学版), 2009, 30(2): 78-79.

(收稿: 2013-07-23 修回: 2014-02-28)