

· 新型冠状病毒肺炎专题 ·

中药有效成分对新型冠状病毒肺炎多靶点
治疗作用的探讨

刘 京

中医药在新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 防治中扮演重要角色,取得了良好疗效。本文结合宿主导向治疗理论,探讨中药有效成分抗病毒、免疫平衡、抗炎、抗应激过敏等潜在功能和机理,为 COVID-19 防治提供新的思路。同时,中药有效成分靶点治疗可以和传统中医药辨证论治结合,进一步提高疗效。

1 宿主导向治疗抗病毒药物开发 抗新型冠状病毒 (2019 novel corona virus, 2019-nCoV) 药物的研究正在进行中,但由于病毒株不断发生变化,疫苗、抗病毒药物开发也随之面临巨大挑战,有无“异病同治”的治疗方法呢?除中医学外,近年来西医提出宿主导向治疗理念,借助调整免疫功能来对抗病毒感染,其与中医学思想相似。干扰素是免疫功能的重要组成部分,干扰素是对抗流感病毒入侵机体的第一道防线,可以阻止病毒复制并杀灭病毒^[1]。2003 年后,针对严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 的临床研究显示,干扰素治疗病毒感染疗效比较肯定,其中干扰素 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 均具有潜在的抗 SARS 病毒 (SARS-CoV) 作用,而 IFN- β 表现出最强效应^[2,3]。单独 IFN- α 2b 抗 SARS-CoV 感染所需浓度为 1 000 U/mL,单独利巴韦林抗 SARS-CoV 感染所需浓度为 200 μ g/mL,但 IFN- α 2b 和利巴韦林联合使用时,所需浓度比单独用药分别减少到 1/8 和 1/16^[4]。而缺失干扰素后,A 型流感感染小鼠死亡率大幅提升,且体内病毒数量维持高浓度水平;相较之下,体内有干扰素存在的小鼠,流感病毒数量随着干扰素的增高而逐渐下降。作为预防性治疗,IFN- α 或 IFN- γ 可以抑制流感病毒在呼吸系统的复制,但是只有 IFN- γ 具备长效病毒抑制作用并且可以

阻断病毒向肺内扩散^[5]。虽然流感病毒与冠状病毒不同,但是以干扰素为主的非特异性免疫功能可能抑制不同病毒毒株。目前 COVID-19 死亡主要发生于中老年体质弱、免疫功能差的人群,故可以支持这一疗法的合理性。

2 中药抗病毒研究 国内外大量研究发现,一些中药提取物可以增强或调节免疫系统功能,具有刺激内源性干扰素生成以及抗炎、抗过敏等作用,符合 COVID-19 治疗需要。中药提取物另一优势为可以根据 COVID-19 病理变化从化学成分和药理功能角度设计多靶点辨证治疗方案。

2.1 甘草 甘草具有抗病毒、抗菌等作用。Cinatl J 等^[6]比较经典抗病毒药利巴韦林、6-氮尿苷、吡啶林、霉酚酸与甘草酸对 SARS-CoV 的作用,结果显示甘草酸较其他 4 种药物具有更好的病毒抑制作用。Hoever G 等^[7]研究也显示甘草酸具有良好的抗 SARS-CoV 作用,而 2019-nCoV 和 SARS-CoV 属于冠状病毒的不同亚类,结构相似。此外,甘草酸可以促进 T 细胞产生 IFN- γ ^[8];近期研究显示,2019-nCoV 与 SARS-CoV 具有血管紧张素转换酶 2 这一相同受体,而甘草酸能够与该受体结合^[9];另外一项研究显示,甘草酸在体外实验中对爱滋病毒具有增殖抑制作用^[10];甘草含有挥发油,其中百里香酚、香芹酚等具有显著的抗病毒和杀菌作用^[11]。综上,甘草酸可能具有潜在的抗 2019-nCoV 作用。

2.2 黄芩 黄芩为 COVID-19 治疗推荐中成药双黄连口服液和莲花败毒饮的处方组成成分,具有清热燥湿的作用,主治肺热咳嗽、湿温症等,黄芩主要有效成分为黄芩甙和黄芩素。

黄芩具有良好的免疫调节和抑制过激自身免疫反应的作用。免疫 T 细胞 Th17 在促进自身免疫病中扮演关键角色,Th17 上调加重支气管、肺部炎症和哮喘发作,IFN- γ 、IL-4 是 Th17 细胞分化的抑制因子^[12]。而黄芩苷可抑制哮喘小鼠 IL-17A 和 IL-6 的分泌,促进 IL-10 的分泌,减轻肺部炎症,抑制黏液分泌,对 Th17/Treg 反应失衡的过敏性哮喘小鼠起到保护调节

作者单位: Integra Wellness Health, Lucerne Institute (美国 02452)

Tel: 001 - 781 - 642 - 7934, E-mail: integrahealth915 @ gmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.201200229.278

作用^[13]。黄芩苷还可以改善大鼠肺部支气管炎、肺气肿的病理变化,调节 INF- γ 在肺组织的表达,对大鼠慢性阻塞性肺病有防治作用^[14]。刘良教授团队的初步尸检病理发现,COVID-19 可引起肺泡内大量黏性炎症渗出^[15],这可能解释了临床患者肺部“毛玻璃样”影像学变化。而黄芩苷可以抑制成纤维细胞增生和炎症^[16]。此外,黄芩苷与苦参碱合用还可增强对脂多糖诱导小鼠肺炎的抑制作用^[17]。

黄芩的另一个主要成分为黄芩素。黄芩素可抑制白细胞介素介导的炎症^[18]。病毒性肺炎引起的过敏反应加重炎症渗出,黄芩素可通过抑制炎症介质释放、肥大细胞脱颗粒从而抑制系统性过敏反应^[19,20]。重症 COVID-19 可以导致急性呼吸窘迫症,其难治的原因之一是非心源性肺水肿和肺动脉高压^[21]。黄芩素通过抑制血管重构可以改善野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压,其机制可能与其抑制丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 信号通路有关^[22]。一项动物体内实验报告显示,黄芩苷可抑制流感病毒,治疗后患鼠病毒滴度降低,死亡率减少^[23]。

2.3 苦参 苦参具有清热利湿、利尿解毒功能,苦参碱为其主要药理成分,对流感病毒 H3N2、柯萨奇病毒 B3 具有抑制作用^[24]。猪环行病毒 2 (porcine circovirus 2, PCV2) 和生殖呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) 合并引起的肺炎缺少有效药物,但苦参碱可抑制肺泡内巨噬细胞的病毒感染^[25]。进一步研究证实苦参碱可作用于 PRRSV 病毒 RNA 以及 NF- κ B 和 NLRP3 炎性体,提示其抗病毒作用与抗炎机制相关^[26]。二氢苦参碱对流感病毒药奥司他韦和金刚烷胺耐药的流感病毒 A (H1N1) 也有效^[27]。此外,苦参碱为《乙肝防治指南》唯一推荐抗病毒中药,能有效降低患者血清 HBeAg 和 HBV DNA 水平,可能与诱生内源性干扰素有关^[28]。综上,苦参碱可能具有广谱抗病毒作用。

炎症与应激过敏共同作用可能加重 COVID-19 甚至导致呼吸窘迫综合征^[29]。而在小鼠的哮喘模型实验中,苦参碱可显著抑制嗜酸细胞浸润和杯状细胞增生而减少分泌物产生,减少呼吸道过激反应并减轻炎症反应^[30]。临床上,中药复方联合用药往往获得更好的疗效。黄芩苷与苦参碱联合用药使小鼠肺炎病变减轻,肺组织 IL-6、TNF- α mRNA 表达明显降低,7.5 mg/kg 苦参碱联合 50 mg/kg 黄芩苷抗炎效果与 30 mg/kg 苦参碱或 200 mg/kg 黄芩苷单独使用相同^[17]。

2.4 紫锥菊 紫锥菊指 *Echinacea purpurea*,在北美家喻户晓,具备和板蓝根相似的抗流感病毒和免疫增强作用,在德国顺势疗法药典、美国顺势疗法药典里中都有很高的评价^[31]。紫锥菊免疫调节作用研究较多,其主要有效成分是酚醛化合物、生物碱和多糖。一项系统综述显示,紫锥菊具有明确的免疫刺激作用^[32],包括刺激分泌干扰素 IFN- γ 、增加白细胞数量并改善巨噬细胞功能^[33]。此外,紫锥菊乙醇提取物对流感病毒 H5N1、H7N7、H1N1 也具有良好抑制作用^[34]。

但免疫增强和抗炎具有矛盾,过度强调免疫刺激可能加重肺部炎症渗出,应用紫锥菊则可能避免这个问题。研究显示,紫锥菊刺激 IL-10 的同时,对 IL-12 和 TNF- α 没有影响^[35]。紫锥菊 *purpurea* 多聚糖在刺激巨噬细胞分泌 IFN- γ 和 IFN- β 的同时也刺激分泌 IL-2 和 IL-6^[36]。一项 175 例受试者研究结果提示,紫锥菊提取物可减小旅游者患流感的概率^[37]。而且紫锥菊短期和长期使用没有发现明显的毒性^[38]。儿童支气管炎大多是病毒性感染,对 1 280 例支气管炎患儿进行回顾性研究发现,紫锥菊汁液治疗较抗生素治疗可缩短痊愈时间^[39]。

紫锥菊提取物润喉止痛作用显著,含在口中可刺激唾液分泌,咽喉部湿润利于局部免疫,紫锥菊在欧洲和北美常被推荐与百里香一起服用治疗上呼吸道感染性疾病^[40]。笔者率团队曾于 2004 年在我国辽宁朝阳地区引种紫锥菊成功,目前该药已经被中国药典收录,但至今未被推广研究和应用。

2.5 百里香 百里香主要产于中国西北地区,其主要药理成分是百里香酚和香芹酚,这两种成分是异构体,化学结构和药理作用相近,现代药理学证实两种成分具有抗菌、霉菌以及抗炎、抗氧化等广泛作用,并且安全无毒^[41]。人肺细胞体外研究发现,百里香提取物具有显著抗炎作用,能够减少 NF- κ B p65、NF- κ B p52、IL-1 β 和 IL-8 分泌,同时抑制与黏液分泌相关的 muc5ac 因子,可推荐用于分泌液阻塞的呼吸系统炎症状态^[42]。在病毒性重症肺炎患者中,痰不易咳出会加重病情,部分原因是由于气管内纤毛运动功能减弱引起,百里香提取物不但具有抗炎作用,还可以增加纤毛运动频率^[43]。此外,百里香提取物可以对抗内皮素诱导的支气管痉挛,使更多氧气进入肺泡^[44]。

近年来,百里香酚和香芹酚抗病毒的潜在价值和其对生物膜的独特效应引起关注。体外实验显示,被诺如病毒感染的小鼠经百里香酚治疗 1 h 后外壳蛋白体积从 ≤ 35 nm 增大到 800 nm 并失去完整性,随后百里香酚作用于 RNA 并显著抑制了病毒生存^[45]。百

里香酚对呼吸道合胞病毒、疱疹病毒、消化道轮状病毒等多种病毒有抑制作用^[46]。2003 年, SARS 流行期间, 在人体细胞实验中发现, 百里香酚单独或与单萜类化合物合用时可抑制 SARS-CoV 增殖^[47]。生物膜近年来引起研究者关注, 生物膜包括细菌细胞膜、某些病毒包膜和细胞内细胞器膜。如何让药物渗透通过抗药生物膜是药代动力学挑战。百里香酚、香芹酚等带有挥发酚类的分子量非常小, 平均质量 150.218 Da, 研究显示, 这些挥发成分具有亲脂性, 可与生物膜上的脂肪酸亲和, 破坏细胞膜上的离子泵, 影响钠钾交换和去极化过程, 并损伤线粒体 ATP 能量形成、破坏细胞结构而导致细菌或霉菌死亡^[48,49]。电镜显示百里香酚可破坏疱疹病毒包膜达到抗病毒目的, 与阿昔洛韦机制不同, 即使是对阿昔洛韦耐药的疱疹病毒, 百里香酚仍可降低 95.6%~99.6% 病毒滴度^[50]。百里香酚这一特点是否有助于协同其他抗病毒药更好发挥药效是有意义的研究方向。

细胞膜双层类脂层的瞬时受体电位受体(transient receptor potential, TRP)是从细胞外向细胞内信号传递的重要通道,也是很多药物必经之道。百里香酚和香芹酚为 TRPA1、TRPV3 和 TRPV4 通道的激动剂,它与半胱氨酸形成共价键迅速激活受体并启动生物反应^[51],与服用后感受到香辣和“芳香开窍”的感觉有关。细菌、病毒、组胺、缓激肽、前列腺素等都是 TRPA1 的激活剂,激活后可传递信号激发炎症和过敏反应^[52]。百里香酚和香芹酚作用于 TRPA1 后可迅速下调其受体蛋白,减弱通道的功能而达到抗炎、抗过敏作用^[53]。肺泡内皮细胞分布大量 TRP 受体,这些受体可能是百里香酚和香芹酚抗肺部炎症的作用靶点^[54]。临床观察百里香酚、香芹酚对鼻塞、呼吸不畅、浓痰不易咳出有快速缓解效果,支持上述结论^[55]。百里香酚还可作用于脑动脉内皮细胞 TRPA1 和 TRPV3 引起血管舒张,钙离子阻断剂可使其作用消失^[56]。已知冠状病毒携带多种 TRP 受体,包括 TRPA1、TRPV4、TRPC4、TRPM6、TRPM7 和 TRPM8,其中对 TRPA1 的研究受到最多的关注。菊科植物透明花 *Anthemis hyalina* 是一种与洋甘菊类似的植物,在抑制病毒复制的同时,也显著抑制 TRP 受体通道,但尚不清楚与百里香之间是否具有相关性^[57]。百里香酚可作用于 TRPA1 和 TRPV4 受体,探讨百里香酚作用于冠状病毒 TRP 受体的作用具有一定意义。

此外,富含百里香酚、香芹酚的香料是地中海健康饮食中重要的天然抗氧化剂和防腐剂,研究显示百里香酚、香芹酚的抗菌、防腐作用优于食品防腐剂 BHA

和 BHT^[58]。另外,病毒性肺炎患者体内产生大量过氧化自由基,由此可能加重多脏器组织损伤^[59],而百里香酚、香芹酚具有抗氧化作用,使其更应该受到重视。

2.6 黄芪 黄芪的化学成分组成明确,黄芪所含多糖和皂苷是其免疫促进功能的主要成分^[60]。乳酸杆菌的功能之一是诱导 IFN- β 生成,黄芪提取物对该过程以及 IFN- β 的功能有促进作用^[61]。对哮喘患者的研究结果显示,黄芪显著升高 IFN- γ 并具有抗炎作用^[62]。IL-4 和 IL-10 可以对禽流感病毒感染提供长效的防御作用,黄芪提取物可以抑制禽流感病毒 H9N2 AIV,同时显著提高 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平^[63]。重要的是,黄芪提取物在调节免疫功能的同时,并不加重炎症^[64]。

2.7 黄连 2019-nCoV 可在粪便中存在。小檗碱,即黄连素,是黄连的主要有效成分之一,能够减少肠道黏膜炎症和损伤^[65]。小檗碱还可以抑制流感病毒的 RNA 复制^[66]。黄连可在抑制 A549 细胞流感病毒 mRNA 的同时,减少炎症反应,并显著增加 Th1/Th2 和 Th17/Treg 比值,提示它在治疗 COVID-19 中的潜在价值^[67]。有研究筛选 22 种中草药,发现黄连、黄柏、苦参、升麻具备抑制冠状病毒作用,其中黄连提取物显示了最强的抑制作用,其作用靶点不是在病毒 RNA 合成,而是在病毒蛋白合成^[68]。

2.8 柴胡 柴胡的主要成分是柴胡皂甙,柴胡皂甙对流感病毒 H1N1 有显著的抑制作用^[69]。柴胡提取液可以治疗过敏性哮喘^[70]。从急性肺损伤实验结果得知,柴胡提取物在减少炎症的同时,减少了肺组织湿-干比例,提示肺组织炎性渗出液和水肿减轻^[71]。2006 年的一项体外实验显示,柴胡皂甙可抑制人冠状病毒 229E^[72]。

3 结语

本文试图从化学成分和药理功能上探讨中药有效成分对 COVID-19 多靶点治疗的可能性,具体包括干扰素、病毒 RNA、炎性因子、生物膜 TRP 受体等,可与宏观层面上的中医辨证论治进行配合。在 COVID-19 预防期和发病早期,可选择具有增强干扰素功能、抗病毒、抗炎为主的中药有效成分甘草酸、黄芪多糖、紫锥菊多糖、百里香酚、香芹酚、黄连素等,配合宣肺清热、祛湿化浊药物。如果病情渐重,治疗靶向需要转变为平衡免疫、抗炎等措施,以黄芩苷、苦参碱、柴胡皂苷为主配合辨证论治。当病毒引起的激烈自身免疫炎症导致免疫风暴,除了应用黄芩苷、苦参碱、柴胡皂苷、百里香酚、甘草酸等平衡免疫、抗炎外,还需配合微循环

障碍、内毒素血症、多系统脏器功能衰竭等相关中、西药治疗,在此阶段,百里香酚和香芹素通过 TRP 受体通道“芳香开窍”的独特潜在治疗作用值得探讨。本文讨论的中药提取物非 100% 纯度,所以其药理作用不限于上文所述。在国内有中药不同提取浓度生产和产品,笔者也希望对上述中药提取物进行更多研究和应用。尚有其他一些对 COVID-19 防治有潜在价值的中药有效成分未能在本文进行讨论。

致谢:感谢宋文捷博士的宝贵建议,以及尹婷婷对文章编辑的帮助。

参 考 文 献

- [1] Killip MJ, Fodor E, Randall RE. Influenza virus activation of the interferon system [J]. *Virus Res*, 2015, 209: 11–22.
- [2] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Treatment of SARS with human interferons [J]. *Lancet*, 2003, 362(9380): 293–294.
- [3] Killip MJ, Fodor E, Randall RE. Influenza virus activation of the interferon system [J]. *Virus Res*, 2015, 209: 11–22.
- [4] Falzarano D, Wit DE, Martellaro C, et al. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1686.
- [5] Jonas K, Daniel S, Liang Y, et al. IFN- γ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission [J]. *Elife*, 2018, 7: e33354.
- [6] Cinatl J, Rabenau H, Morgenstern B, et al. Glycyrrhizin, an active component of *licorice roots*, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2045–2046.
- [7] Hoever G, Baltina L, Michaelis M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(4): 1256–1259.
- [8] Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, et al. Glycyrrhizin, an active component of *licorice roots*, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(3): 551–556.
- [9] Chen HS, Du QH. Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection [J/OL]. *Preprints*, 2020, 1–13.
- [10] Sasaki H, Takei M, Kobayashi M, et al. Effect of glycyrrhizin, an active component of *licorice roots*, on HIV replication in cultures of peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive patients [J]. *Pathobiology*, 2002, 70(4): 229–236.
- [11] Farag MA, Wessjohann LA. Volatiles profiling in medicinal licorice roots using steam distillation and solid-phase microextraction (SPME) coupled to chemometrics [J]. *J Food Sci*, 2012, 77(11): 1179–1184.
- [12] 安霞, 龚颖, 叶伶, 等. Th 细胞及其相关细胞因子与支气管哮喘 [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(1): 43–46.
- [13] 王平. 黄芩苷对过敏性哮喘小鼠 Th17/Treg 反应失衡的调节作用研究 [D]. 吉林: 延边大学, 2016.
- [14] 晁晖, 唐广林, 万毅新. 黄芩苷通过调节 γ 干扰素防治大鼠慢性阻塞性肺疾 [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(1): 18–21.
- [15] Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J/OL]. *Lancet Respir Med*, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [16] 白琳, 杨雨欣, 万巧凤, 等. 黄芩苷经 TLR2/NF- κ B 途径减轻类风湿关节炎大鼠滑膜炎 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(11): 1569–1573.
- [17] 王芳, 孙耀贵, 尹伟, 等. 苦参碱联合黄芩苷对 LPS 诱导小鼠肺炎的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8): 105–109.
- [18] Dubravko J, Lower-Nedza AD, Brantner AH, et al. Baicalin and baicalein inhibit arc tyrosine kinase and production of IL-6 [J]. *J Chemistry*, 2016: 2510621.
- [19] Bae MJ, Shin HS, See HJ, et al. Baicalein induces CD4⁺Foxp3⁺ T cells and enhances intestinal barrier function in a mouse model of food allergy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32225.
- [20] 板本首正. 黄芩中黄芩素剂色苷酸二钠对肥大细胞脱颗粒的抑制效果 [J]. *国外医学: 中医中药分册*, 1984, 7(2): 52.
- [21] Namendys-Silva SA, Santos-Martínez LE, Pulido T, et al. Pulmonary hypertension due to acute respiratory distress syndrome [J]. *Braz J Med Biol Res*. 2014, 47(10): 904–910.
- [22] 魏泽卉. 黄芩素通过抑制血管重构改善野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [23] Xu G, Dou J, Zhang L, et al. Inhibitory effects of baicalein on the influenza virus *in vivo* is determined by baicalin in the serum [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(2): 238–243.
- [24] Pan QM, Li YH, Hua J, et al. Antiviral matrine-type alkaloids from the rhizomes of *sophora tonkinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(7): 1683–1688.
- [25] Sun N, Sun PP, Lv HP, et al. Matrine displayed antiviral activity in porcine alveolar macrophages co-infected by porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine circovirus type 2 [J].

- Sci Rep, 2016, 6: 24401.
- [26] Sun PP, Sun N, Yin W, et al. Matrine inhibits IL-1 β secretion in primary porcine alveolar macrophages through the MyD88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Vet Res, 2019, 50(1): 53.
- [27] Dang Z, Jung K, Zhu L, et al. Identification and synthesis of quinolizidines with anti-influenza A virus activity[J]. ACS Med Chem Lett, 2014, 5(8): 942–946.
- [28] Lin M, Yang LY, Li WY, et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus *in vitro* by oxymatrine [J]. J Int Med Res, 2009, 37(5): 1411–1419.
- [29] Huang WC, Shan CC, Wu SJ, et al. Matrine attenuates allergic airway inflammation and eosinophil infiltration by suppressing eotaxin and Th2 cytokine production in asthmatic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 470–477.
- [30] Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, et al. Inflammatory mechanisms in the lung [J]. J Inflamm Res, 2009, 2: 1–11.
- [31] Bennet J. Oregano oil: the ultimate health guide to oregano essential oil-discover all oregano oil benefits, uses and recipes! (essential Oils, aromatherapy, alternative cures) [EB/OL]. <http://www.goodreads.com/>.
- [32] Melchart D, Linde K, Worku F, et al. Immunomodulation with echinacea -a systematic review of controlled clinical trials[J]. Phytomedicine, 1994, 1(3): 245–254.
- [33] Seckin C, Kalayci GA, Turan N, et al. Immunomodulatory effects of echinacea and pelargonium on the innate and adoptive immunity in calves[J]. Food Agr Immunol, 2018, 29(1): 722–761.
- [34] Pleschka S, Stein M, Schoop R, et al. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV) [J]. Virol J, 2009, 6: 197–205.
- [35] Yang G, Li KK, Liu C, et al. A comparison of the immunostimulatory effects of polysaccharides from tetraploid and diploid *Echinacea purpurea* [J]. Biomed Res Int, 2018; 8628531.
- [36] McCann DA, Solco A, Liu Y, et al. Cytokine-and interferon-modulating properties of *Echinacea spp.* root tinctures stored at –20 degrees C for 2 years [J]. J Interferon Cytokine Res, 2007, 27(5): 425–436.
- [37] Tiralongo E, Lea RA, Wee SS, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of echinacea supplementation in air travellers [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012; 417267.
- [38] Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review [J]. Phytomedicine, 2003, 10(1): 66–86.
- [39] Packer L, Wachtel-Galor S, Ong CN, Halliwell B. Herbal and traditional medicine: biomolecular and clinical aspects [M]. New York: Marcel Dekker, 2004: 654–655.
- [40] Šmejkal K, Rjašková V. Use of plant extracts as an efficient alternative therapy of respiratory tract infections [J]. Ceska Slov Farm, 2016, 65(4): 139–160.
- [41] Sienkiewicz M, Lysakowska M, Denys P, et al. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains [J]. Microb Drug Resist, 2012, 18(2): 137–148.
- [42] Oliviero M, Romilde I, Beatrice MM, et al. Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line [J]. Chem Biol Interact, 2016, 256: 125–133.
- [43] Nabissi M, Marinelli O, Morelli MB, et al. Thyme extract increases mucociliary-beating frequency in primary cell lines from chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 1248–1253.
- [44] Engelbertz J, Schwenk T, Kinzinger U, et al. Thyme extract, but not thymol, inhibits endothelin-induced contractions of isolated rat trachea [J]. Planta Med, 2008, 74(12): 1436–1440.
- [45] Gilling DH, Kitajima M, Torrey JR, et al. Antiviral efficacy and mechanisms of action of oregano essential oil and its primary component carvacrol against murine norovirus [J]. J Appl Microbiol, 2014, 116(5): 1149–1163.
- [46] Pilau MR, Alves SH, Weiblen R, et al. Antiviral activity of the Lippia graveolens (Mexican oregano) essential oil and its main compound carvacrol against human and animal viruses [J]. Braz J Microbiol, 2011, 42(4): 1616–1624.
- [47] Erik Goldman. Oregano oil proves effective against coronavirus [EB/OL]. <https://www.holisticprimarycare.net/topics/topics-h-n/infectious-disease/117-oregano-oil-proves-effective-against-coronavirus.html>, 2009–12–01.
- [48] Di Pasqua R, Hoskins N, Betts G, et al. Changes in membrane fatty acids composition of microbial cells induced by addition of thymol, carvacrol, limonene, cinnamaldehyde, and eugenol in the growing media [J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(7): 2745–2749.
- [49] Gucwa K, Milewski S, Dymerski T, et al. Investigation of the antifungal activity and mode of action

- of *Thymus vulgaris*, *Citrus limonum*, *Pelargonium graveolens*, *Cinnamomum cassia*, *Ocimum basilicum*, and *Eugenia caryophyllus* Essential Oils[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1116.
- [50] Schnitzler P, Koch C, Reichling J. Susceptibility of drug-resistant clinical herpes simplex virus type 1 strains to essential oils of ginger, thyme, hyssop, and sandalwood[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(5): 1859–1862.
- [51] Xie ZL, Hu HZ. TRP channels as drug targets to relieve itch[J]. *Pharmaceuticals*, 2018, doi: 10.3390/ph1040100.
- [52] Bessac BF, Jordt SE. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control[J]. *Physiology*, 2008, 23(6): 360–370.
- [53] Fothergill LJ, Callaghan B, Rivera LR, et al. Effects of food components that activate TRPA1 receptors on mucosal ion transport in the mouse intestine[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 623.
- [54] Dietrich A. Modulators of transient receptor potential (TRP) channels as therapeutic options in lung disease[J]. *Pharmaceuticals*, 2019, doi: 10.3390/ph12010023.
- [55] Györgyi Horváth, Kamilla Ács F. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: a review[J]. *Flavour and fragrance J*, 2015, 30(5): 331–341.
- [56] Earley S, Gonzales AL, Garcia ZI. A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium-dependent vasodilation[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4): 612–620.
- [57] Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, et al. The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family[J]. *Mol Bio Rep*, 2014, 41(3): 1703–1711.
- [58] Martinez-Tome M, Jimenez AM, Ruggieri S, et al. Antioxidant properties of mediterranean spices compared with common food additives[J]. *J Food Prot*, 2001, 64(9): 1412–1419.
- [59] Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation[J]. *Rev Med Virol*, 2001, 11(2): 87–101.
- [60] Denzler K, Moore K, Harrington H, et al. Characterization of the physiological response following *in vivo* administration of astragalus membranaceus[J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2016: 6861078.
- [61] Frøkiaer H, Henningsen L, Metzendorff SB, et al. Astragalus root and elderberry fruit extracts enhance the IFN- β stimulatory effects of Lactobacillus acidophilus in murine-derived dendritic cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47878.
- [62] Nalbantsoy A, Nesil T, Yilmaz-Dilsiz O, et al. Evaluation of the immunomodulatory properties in mice and *in vitro* anti-inflammatory activity of cycloartane type saponins from *Astragalus* species[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 574–581.
- [63] Kallon S, Li XR, Ji J, et al. Astragalus polysaccharide enhances immunity and inhibits H9N2 avian influenza virus *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2013, 4(4): 325–335.
- [64] Boroujerdnia MG, Azemi ME, Hemmati AA, et al. Immunomodulatory effects of *astragalus gypsicolus* hydroalcoholic extract in ovalbumin-induced allergic mice model[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2011, 10(4): 281–288.
- [65] Cao M, Wang P, Sun C, et al. Amelioration of IFN- γ and TNF- α -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e61944.
- [66] Wu Y, Li JQ, Kim YJ, et al. *In vivo* and *in vitro* antiviral effects of berberine on influenza[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(6): 444–452.
- [67] Yan YQ, Fu YJ, Wu S, et al. Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(2): 2560–2567.
- [68] Kim HY, Park H, Shin HS, et al. *In vitro* inhibition of coronavirus replications by the traditionally used medicinal herbal extracts, *Cimicifuga rhizoma*, *Melaleuca Cortex*, *Coptidis rhizoma*, and *Phellodendron cortex*[J]. *J Clin Virol*, 2008, 41(2): 122–128.
- [69] Fang W, Yang YJ, Guo BL, et al. Anti-influenza triterpenoid saponins (saikosaponins) from the roots of *Bupleurum marginatum* var. *stenophyllum*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(8): 1654–1659.
- [70] Park KH, Park J, Koh D, et al. Effect of saikosaponin-A, a triterpenoid glycoside, isolated from *Bupleurum falcatum* on experimental allergic asthma[J]. *Phytother Res*, 2002, 16(4): 359–363.
- [71] Xie JY, Di HY, Li H, et al. *Bupleurum chinense* DC polysaccharides attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(2): 130–137.
- [72] Cheng PW, Ng LT, Chiang LC, et al. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E *in vitro*[J]. *Clin Exp Pharmacol P*, 2006, 33(7): 612–616.

(收稿: 2020-02-21 在线: 2020-03-09)

责任编辑: 邱禹