基于中医经典理论探索新型冠状病毒肺炎治疗策略及麻黄升麻汤为主方的可行性分析

杨　涛[1]　崔人匀[1]　刘寰宇[1]　郝力争[1]　陈　健[1]　安炯俊[1]　李　忠[2]
（1 北京中医药大学第一临床医学院，北京，100700；2 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科，北京，100700）

摘要　新型冠状病毒肺炎（NCP）具有极强的流行性和传染性，临床主要表现为发热、干咳、乏力，重症者可有呼吸困难，严重者则快速进展为呼吸窘迫综合征、脓毒症休克等，甚至死亡。我们综合相关报道和一线临床资料，结合中医温病理论，认为本病属中医“瘟疫”范畴，病机特点在于寒热错杂，本虚标实。其致病因素包括“寒”“热”“湿”，主要病位在“肺”和“肝”，涉及脾肾。其传变速度快，临床多出现肝肾亏虚，肺热脾寒、木火刑金，呈寒热错杂之象。依据本病的病机特点，我们提出了不同阶段的中医治疗方案和用药策略。同时，分析了麻黄升麻汤为主方加减治疗 NCP 的可行性预测。我们认为麻黄升麻汤清上温下，表里同治，兼顾肺、脾、肝、肾，具有温、清、宣、补等功效，符合 NCP 的中医症候学特点，为疫情的临床防治提供参考。

关键词　新型冠状病毒；新型冠状病毒肺炎；瘟疫；麻黄升麻汤；肺热脾寒；寒热错杂；五运六气；网络药理学

Exploration of Traditional Chinese Medicine treatment strategy for 2019-nCov Infected Pneumonia and Feasibility of Mahuang Shengma Decoction Based on TCM Classical Theory

YANG Tao[1], CUI Renyun[1], LIU Huanyu[1], HAO Lizheng[1], CHEN Jian[1], AN Jiongjun[1], LI Zhong[2]
(1 *First Clinical Medical College of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*; 2 *Department of Hematology and Oncology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing* 100700, *China*)

Abstract　Novel coronavirus pneumonia (NCP) is a disease of highly epidemic and infectious. The main clinical manifestations of NCP are fever, dry cough and fatigue. Severe cases can have dyspnea, and critical cases rapidly progress to respiratory distress syndrome, septic shock, and even death. Based on the relevant clinical reports and the first-line data, combined with the theory of TCM Febrile Disease, it is considered that NCP belongs to the category of “Plague” in TCM, and the pathogenesis is characterized by the intertwist of cold with heat, root deficiency and branch excess. The main pathogenic factors are “Cold”, “Heat” and “Dampness”, mainly located in “Lung” and “Liver”, involving “Spleen” and “Kidney”. Its transmission speed is fast, and its clinical manifestations are as follows: the liver and kidney are deficient due to the injury of Yin and Yang, the lung heat and spleen cold, the wood fire punishes the gold, and the cold and heat are intertwisted. According to the characteristics of the pathogenesis of NCP, this paper proposed different stages of TCM treatment plan and medication strategy. At the same time, this paper analyzes the feasibility of Mahuang Shengma decoction as the main prescription in the treatment of NCP. We believe that Mahuang Shengma decoction has the functions of clearing upper jiao and warming the lower jiao, simultaneous treatment of exterior and interior, while the treatment refers to the lung, spleen, liver and kidney. In a word, it has the functions of warming, clearing, promoting and tonifying. It conforms to the characteristics of TCM Syndromes of NCP and provides reference for clinical prevention and treatment of epidemic situation.

Keywords　SARS-CoV-2/2019-nCov; Novel Coronavirus Pneumonia; Plague; Mahuang Shengma Decoction; The lung heat and spleen cold; Intertwist of cold with heat; Five movements and six climates; Network pharmacology

中图分类号：R254.3；R256.19；R512.99　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2020.02.008

2019 年 12 月，我国武汉出现一批不明原因的肺炎患者，通过对肺炎患者的样本进行测序，发现了一种新型的 β-冠状病毒。后经气道上皮细胞分离出这种病毒，世界卫生组织（WHO）命名为新型冠状病毒疾病（Coronavirus Disease 2019，COVID-19）。COVID-19 与 MERS-CoV 和 SARS-CoV 不同，是感染人类冠状病毒家族的第 7 个成员[1]。疫情迅速蔓延全国并呈爆发趋势，截止至 2020 年 2 月 10 日 24 时，

基金项目：北京市科技计划“十病十药”研发项目（Z161100001816014）
作者简介：杨涛（1992.04—），男，博士研究生在读，研究方向：中医药防治恶性肿瘤疾病，生物信息分析及网络药理学研究，E-mail：20180941129@bucm.edu.cn
通信作者：李忠（1968.05—），男，博士，教授，主任医师，研究方向：中医药治疗恶性肿瘤及肿瘤术后预防复发、转移和癌性疼痛、肿瘤放化疗增敏解毒研究，E-mail：lee171@163.com

国家卫生健康委员会统计 31(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团累计报告确诊病例 42 638 例,累计治愈出院 3 996 例,现有确诊病例 37 626 例(其中重症病例 7 333 例),累计死亡病例 1 016 例,现有疑似病例 21 675 例[2]。COVID-19 感染的肺炎被列为乙类传染病,其潜伏期多为 3 ~ 7 d,长者可达 14 d,主要临床表现为:发热、咳嗽、乏力或肌肉酸痛,呼吸困难[3]。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呼吸窘迫综合征、脓毒症休克等。目前尚无针对本病的有效药物,现代医学治疗多根据 Severe Acute Respiratory Syndrome(SARS)和 Middle East Respiratory Syndrome(MERS)的经验用药为主,包括抗病毒、抗菌、激素药物等,危重患者则以呼吸、循环支持等对症治疗为主[4]。中医药在本次疫情抗击中发挥出积极作用,疫情爆发后,中医专家深入临床一线参与疫情的防治工作。同时,从国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》第三版开始,正式将中医诊治方法纳入方案,指导临床防治工作。

新型冠状病毒肺炎(Novel Coronavirus Pneumonia,NCP)具备流行性及传染性,属于中医"疫疠"范畴,正如《素问 · 刺法论》"五疫之至,皆相染易,无问大小,症状相似"。王玉光等[5]通过观察此次病毒肺炎患者临床表现,认为主要病性为湿毒,称之为"湿毒疫"。病位在肺脾,基本病机特点为"湿、毒、瘀、闭",治以辟秽化浊、分消湿热、宣畅气机为主,于早期、进展期及时干预是治疗本病的关键。苗青等[6]认为湿毒疫侵袭人体,必损正气,恢复期患者主要表现为食欲不振、乏力、气短为主,总的病机特点为"湿、毒、瘀、虚"。治疗上早期轻症者以祛湿宣肺为主,逐渐化热者应清气分湿热,危重症者当清热泻肺、凉血化瘀,恢复期患者则以扶正泻实、调理阴阳为治则。郑文科等[7]系统分析了国内 24 个地区发布的中医药防治方案,发现该次疫病主要病机特点为"湿、热、毒、虚",病位在肺,耗伤正气,损及脾肺,甚者窍闭神昏。各地按照预防、治疗、恢复不同阶段,分别采取益气固表、清热化湿解毒救逆、益气养阴治疗为主。就各地推荐的中药方剂来看,首推麻杏石甘汤,其次为宣白承气汤和升降散,中成药中推荐较多的是安宫牛黄丸、血必净注射剂和连花清瘟胶囊等药物。

1 NCP 病因病机转化的再认识

NCP 属瘟疫毒邪,《医门八法》曰"瘟疫者,天地之疠气…在天则为疠,在人则为瘟,在众人而为疫",所谓"疠气"就是不正常的气候变化,而不时之气往往是瘟疫发生的重要因素。通过前期搜集的患者中医资料来看,绝大多数患者的舌苔为厚腻苔,认为本的病因是以湿为基本属性的疫疠之气,称之为"湿毒疫"[5]。湿邪是人们对 NCP 致病特点的共识,有研究者通过对各个省市自治区发布的 NCP 诊治方案进行分析,发现病机以"湿、热、毒、瘀、虚"为主[7]。在国家卫生健康委员会发布的诊疗方案中,将寒湿郁肺作为本病的早期证候。根据大家的共识,结合五运六气的特点、中医温病理论及六经辨证,我们对 NCP 的中医病机进行重新梳理,以期获得更准确的认识,为临床提供更有力的理论支持和用药策略。

1.1 关于 NCP 病性的认识 对于疾病属性的认识,有助于我们确定本病的临床基本特征。NCP 属于中医"瘟疫"范畴,古人指出:"瘟疫,热证也,实证也。有表、有里",明确了所有"瘟疫"都属于热证,实证。因为本病发于冬季,有学者认为本病与感受寒邪有关,但一定要明确的是伤寒与瘟疫的区别。伤寒不是传染病,而疫病是传染性疾病。伤寒和瘟疫侵袭人体的途径也不一样,正如吴又可《温疫论》所言"伤寒不传染,时疫多传染,伤寒邪从毛窍入,时疫邪从口鼻入",伤寒常侵犯人体皮肤毛窍,而瘟疫常从口鼻入侵。但是瘟疫的发生与感受寒邪也有一定的关系,《医门八法》曰:"风寒者,瘟疫之介绍耳,媒妁耳。瘟疫因风寒而成病,成病之后,则瘟疫当行,风寒皆刍狗矣",说明风寒仅仅是瘟疫发病的诱因之一,而不能将本病归于"寒证"范围。由此可见,本病的性质总体属于实证、热证,但是同样不能忽视风寒之邪在本病中的作用。

1.2 NCP 的临床病机转化 除实证、热证之外,湿邪是大家对 COVID-19 致病因素的共识,从临床表现看,确实存在湿邪致病的表现。我们通过收集一线临床资料,获得 43 例患者的舌象信息,其中厚腻苔占 63%,厚腻苔中白苔 17 例,黄苔 10 例,齿痕舌和胖大舌占 77%。从舌象分析,本病以脾胃虚弱,湿浊内盛为主。结合五运六气理论,我们可能会对 NCP 的发生和病机转化有更为清楚的认识。

五运六气是基于天人相应的"六气六律"和"五气更立"的周期变化理论,研究宇宙天体运行变化对自然界气候、物候及人体疾病相关规律的一门学科。《黄帝内经》中论述五运六气的篇章甚多,其中有篇章专门阐述五运六气对疫疠发生的影响。2019 年为己亥年,是土运不及之年,厥阴风木司天,少阳相火在泉,厥阴风木司天与土运不及相逢,故己亥年为

木旺土弱之年。总体来看,己亥年上半年以风为主,下半年少阳相火为主,总属风热偏盛之年。COVID-19 发病之时处于年终之气阶段,武汉地区时值冬至三九之时,寒令当至而未至,应寒而未寒,反为暖冬气候。吴鞠通在《温病条辨》中提出:“冬温者,冬应寒而反温,阳不潜藏,民病温也”。同时,适逢武汉阴雨缠绵,不时之气留连持续,这就构成疠气发生的外部条件。2020 庚子年的初之客气为太阳寒水,太阳寒水与己亥年的少阳之暑相交,故曰寒交暑。庚子年的天地之气是热气与燥气相加,湿云聚集,湿气的化令能以行使,从而雨水可以及时降下来,金火互相配合发挥作用,水火寒热互相争持于气交,而疾病因此而发生。热病生于上,清病生于下,寒热争于中,民病咳喘、血溢、血泄、鼽嚏、目赤眥疡,寒厥入胃、心痛、腰痛、腹大、嗌干肿上。此段时节的特点就是寒热交杂,湿气当令,寒气容易入胃,而导致脾胃寒。脾胃寒,运化无力,湿气内生,内外湿气交困。因此,我们认为本次疫情的致病因素包括“湿”“热”“寒”,三者共同为患。

特殊的运气环境是疫情发生的主要外因,疾病的发生一般是内外共同作用的结果。中医认为人体之气与自然界之气相应,自然界表现为厥阴木旺、土运不及,相应人体则易表现为肝木旺而脾土弱。因此,当疫毒侵袭人体,内因外动,出现肝火内动,脾虚湿盛之象。武汉中南医院团队在 JAMA 发布迄今最大规模新型冠状病毒肺炎患者临床数据,结果发现:患者确诊时几乎全部有发热(98.6%),比较常见的症状还有乏力(69.6%)和干咳(59.4%)。该研究通过分层比较发现,收入 ICU 的患者报告呼吸困难、咽痛、厌食、腹痛、头晕症状的比例则较高。此外,值得注意的是,发热不一定是患者就诊时报告最早出现的症状。有 14 例患者是先出现了腹泻、恶心症状 1 ~2 d 后,才出现发热和呼吸困难,这可能是由于新型冠状病毒攻击消化道所致[8]。钟南山研究团队[9]在 medRxiv 发表的论文显示:只有 43.8% 在早期表现出发热症状,但住院后出现发热症状的占 87.9%。从临床表现来看,发热、干咳、痰少、咽喉疼痛均属上焦有热之象。乏力、食欲差、恶心、大便溏泻等消化道症状,为脾胃虚寒,湿气内生之象。中南医院团队的研究[8]还发现:NCP 致死的三大主要机制:中性粒细胞增多,与细胞因子风暴有关;D-D 聚体升高反映凝血激活,提示持续的炎性反应;血尿素升高提示急性肾损伤,这是感染、休克和缺氧的综合结果。武汉金银潭医院在 Lancet 发表文章[10]指出,大部分 NCP 患者出现不同程度的肝损伤,同时新冠病毒感染者中男性(68%)居多。这些研究结果似乎提示,该病发生的内在因素与肝肾有密切关系。

综合五运六气的特点和患者临床表现和实验室数据,我们认为本病总的特点在于寒热错杂,本虚标实。从疾病传变而言,我们考虑瘟疫之毒,由表入里,呈现寒热错杂的厥阴病表现。至于病位,瘟疫毒邪从口鼻而入,首先伤肺,但病位单独定义为“肺”,可能不太准确,结合临床表现,我们认为定义为“肺”和“肝”,涉及脾肾,更为准确。其致病因素包括“寒”“热”“湿”。初期,临床表现以标实为主,邪热在表,脾虚湿重。里证期,表邪未解,正气内亏,反使表邪内陷,阳气郁遏,伤阴损阳而发生肝肾亏虚,肺热脾寒、寒热错杂,木火刑金,呈现肺燥之象。

2　NCP 的中医治疗原则和策略

近日,钟南山研究团队分析 1 099 病例后,结果显示:一些感染患者中却存在正常的放射学表现,仅靠 CT 确诊新冠病毒感染准确率为 76.4%;疾病潜伏中位数只有 3 d,最长则达到了 24 d,不能排除“超级传播者”的存在;通过胃肠道分泌物的传播可能在病毒的快速传播中起了作用,这也意味着粪口传播也是有可能的[9]。在研究结果中,没有强调新冠病毒与肺炎的联系,而是把这一病症称之为新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2,SARS-CoV-2)引起的急性呼吸道疾病(Acute Respiratory Disease,ARD),这些结论基本刷新了当前对新冠病毒的认识,对抗击新冠病毒带来了新的参考。

根据这项研究结果分析,结合中医温病理论,我们认为新型冠状病毒发生可分为:1)表证期(初期),相当于 COVID-19 ARD 病症期,邪热在表,脾虚湿重,治疗以清解为主,兼以健脾化湿,方药选择以吴氏三消饮去大黄加减为主(槟榔 9 g、厚朴 10 g、知母 10 g、黄芩 10 g、白芍 10 g、羌活 6 g、葛根 10 g、柴胡 10 g、鸡内金 10 g、草果仁 6 g、佛手 6 g、竹茹 10 g、生甘草 10 g);2)半表半里期(进展期),出现恶心、腹泻、食欲差等症状,考虑为邪犯胃肠,方选金水六君煎配合半夏泻心汤为主;3)里证期(重症期),相当于 NCP 病症期,表邪未解,正气内亏,病不得愈,反使表邪内陷,阳气郁遏,伤阴损阳而发生肝热脾寒、寒热错杂,肝气上扰,木火刑金,呈现肺燥之象。治以发越郁阳、清上温下、滋阴和阳。方选麻黄升麻汤加减(炙麻黄 8 g、升麻 6 g、当归 20 g、知母 10 g、黄芩 12 g、玉竹 15 g、生石膏 20 g、炒白术 15 g、干姜

10 g、白芍 20 g、天冬 20 g、桂枝 8 g、茯苓 15 g、芦根 30,生薏苡仁 15 g、桃仁 6 g、生黄芪 20 g、银花 20 g、穿山龙 15 g、冬瓜仁 15 g、生甘草 10 g)。病情进一步恶化,出现喘脱危象时,选贞元饮合参梅汤(熟地黄 30 g、炙甘草 15 g、当归 20 g、乌梅 30 g、党参 30 g)。重症患者,多表现为肾水亏极,虚火上炎,灼伤肺金,是以壮水之主,以镇阳光。贞元饮为治喘的主方。配合参梅汤,阴阳双补,可行阴阳交济之功;4)恢复期,多属于肝肾不足,肺脾气虚之象,治以补肾益肺,敛肝舒脾。方选乌梅金水六君煎加减(生黄芪 20 g、党参 15 g、当归 15 g、熟地黄 15 g、陈皮 3 g、清半夏 3 g、茯苓 10 g、乌梅 20 g、淡豆豉 6 g、生姜6 g、合欢皮 10 g、红景天 10 g、麦冬 10 g、炙甘草10 g)。

在病情较为复杂的 NCP 阶段,主要病机特点为肝热脾寒、寒热错杂,肝气上扰,木火刑金。治疗时既要顾及肝肺之热,还要考虑脾胃之寒,我们认为此阶段患者采用麻黄升麻汤为主加减治疗较为合适。

3 麻黄升麻汤为主方加减治疗 NCP 的可行性预测

麻黄升麻汤见于《伤寒论》厥阴病篇 357 条:“伤寒六七日,大下后,寸脉沉而迟,手足厥逆,下部脉不至,咽喉不利,唾脓血,泻利不止者,为难治,麻黄升麻汤主之”,是仲景伤寒诸方中最具争议的处方之一。有医家认为此方并非仲景之方,清 · 柯韵伯[11]谓“其方味数多而分量轻,重汗散而畏温补,乃后世粗工之伎,必非仲景方也”。诸多医家认可此观点,日本汉医学家丹波元简[12]《伤寒论辑义》谓“柯氏断然为非仲景真方,可谓千古卓见矣”,任应秋先生[13]也指出“麻黄升麻汤又不纯,柯氏的怀疑是正确的”。相反,也有不少医家认为本方确为仲景所创,如《小品方》注说:“此仲景伤寒方”,《医宗金鉴》载有“仲景故以此汤主之,正示人以阴阳错杂为难治,当于表里上下求治法也”。麻黄升麻汤是否为仲景之方,我们不得而知,但本方确在临床上疗效明显。

现代多数医家认为麻黄升麻汤主治上热下寒之证,即因厥阴误下后阴阳两伤,而出现的上有实热,下有虚寒的复杂证候群[14-16]。刘敏[17]认为麻黄升麻汤证包含肺脏郁热,由于风寒闭肺未解,误下伤阴,阴伤而肺热愈甚,因致喉咽不利、肺络损伤而唾脓血;其下寒为中阳不运,中焦气不升而反陷,水谷下趋,故有泄利不止。李凯平等[18]认为麻黄升麻汤针对的主要病机是脾阳不足,清阳不升,虚火上炎,郁于肺络,其治疗采用麻黄与升麻的配伍,具有升阳散火之效。宋一惠[19]则认为麻黄升麻汤囊括了麻黄汤、桂枝汤、越婢汤、苓桂术甘汤、理中汤、黄芩汤、白虎汤、当归四逆汤八个经方,其理法包括了和解表里、上下同治、寒热并用、补泻并存、升降同调。齐文升认为麻黄升麻汤证是肺萎肺痈迁延不愈,导致出现气阴亏虚、脾肾阳虚水停的证候。其临床应用指征是疾病末期,余邪未尽,气阴两伤,寒热错杂,在重症患者中有应用价值[20]。在经典应用的基础上,现代医家已将麻黄升麻汤应用于呼吸、消化、心血管系统和肿瘤等疾病的治疗[21]。

麻黄升麻汤出自何处并不重要,重要的是此方内含的理法方药,为我们诊治复杂难治的疾病提供了思路,因此深刻理解麻黄升麻汤证的核心病机特点,对临床应用具有重要意义。

3.1 麻黄升麻汤为主方治疗 NCP 的理论基础 麻黄升麻汤主治的病机特点为上热下寒,在上者为肺热,在下者,则或有脾胃阳虚,或有脾肾虚寒。我们认为麻黄升麻汤之病机特点还与“肝阳郁闭”密切相关,一方面,肝阳郁闭,疏泄失常,则中焦脾胃运化不足,若虚体脾阳亏虚,则脾寒愈甚。另一方面,肝郁化热,肝木之火上伐肺金,而致肺热阴伤。肝阳郁闭不达则手足厥逆,脾阳不足则下利不止,肝热上攻则咽喉不利,唾脓血。方中当归益肝血,芍药柔肝养阴,葳蕤、天冬亦养肝阴,诸药皆为肝所设。刘渡舟先生[22]认为凡临床见肝热脾寒,或上热下寒,寒是真寒,热是真热,又迥非少阴之戴阳、格阳可比,皆因归属于厥阴病而求其治法。因此,我们认为麻黄升麻汤证主肝热脾寒之证,符合厥阴病之寒热错杂,热厥胜复的特点。纵观全方 14 味药物,麻黄升麻汤兼顾寒热、表里、虚实,正如《医宗金鉴》谓“仲景故以此汤主之,正示人以阴阳错杂为难治,当于表里上下求治法也。盖下寒上热固为难治,里寒无汗还宜解表,故用麻黄升麻汤以解表和里、清上温下,随证治之也”。

麻黄升麻汤虽出自《伤寒论》,但其用于温病的历史由来已久。清 · 张璐在《伤寒缵论》厥阴篇中指出麻黄升麻汤乃是冬温误治变证的方剂,加减化裁可以用于治疗温病。清 · 周扬俊《温热暑疫全书》谓“本太阳病,发热而渴,误发汗,身灼热者,亦名风温。脉阴阳俱浮如前证,用麻黄升麻汤,去二麻、姜、术”。NCP 亦属于温热类疾病,基于我们本病对的病机特点的认识:肝热脾寒、寒热错杂,肝气上扰,木火刑金。我们选用麻黄升麻汤为主方加减辨证论治,还是非常合适的,方中重用麻黄、升麻发越阳郁为君,使郁阳得伸,邪能外达。知母、黄芩、石膏、葳蕤、天冬滋阴清热,以除上热。桂枝、白术、干

姜、茯苓、甘草温阳健脾，以除中寒。当归、芍药柔肝养血和阴，以制肝热。诸药相合，集温、清、补、散于一体，共奏发越郁阳、清上温下、滋阴和阳之功。

麻黄升麻汤体现出复杂证候群的治法，临证不拘泥于伤寒误下后的变证，在谨守病机的基础上，可扩大本方的适用范围。通过对疫情根本病机的细致分析，我们认为麻黄升麻汤清上温下，表里同治，兼顾肺、脾、肝、肾，具有温、清、宣、补等功效，适用于当前疫情患者的治疗。

3.2　麻黄升麻汤相关网络药理学研究与预测　为探索麻黄升麻汤治疗冠状病毒的潜在机制，我们采用网络药理学的方法进行研究。通过检索 CTD 和 GeneCards 数据库中冠状病毒相关靶点，共获得 1 304 个疾病相关靶点（CTD 按相关分数取前 1 000 个），于 TCMSP 数据库中按照 OB ≥ 30% 和 DL ≥ 0.18 标准筛选麻黄升麻汤的化合物，进一步利用化合物结构预测得到靶点 372 个，最终获得药物与疾病共有靶点为 60 个。后续对共有靶点进行富集分析，KEGG 通路分析结果示：糖尿病并发症中的年龄-年龄信号通路、细胞凋亡、胰腺癌、内分泌抵抗、人巨细胞病毒感染、T 细胞受体信号通路、乙型肝炎、麻疹、PD-L1 在肿瘤中的表达及 PD-1 检测点途径等；GO 分析结果示：1）分子功能：蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白磷酸酶结合、磷酸酶结合、1-磷脂酰肌醇-3-激酶活性、磷脂酰肌醇 3 激酶活性等；2）生物过程：肽基丝氨酸修饰、肽基丝氨酸磷酸化、对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应、细胞对生物刺激的反应等；3）细胞结构：转移酶复合物，转移含磷基团、磷脂酰肌醇 3 激酶复合物等。见图 1。此外，我们构建了共有靶点的蛋白互作网络（Protein-protein Interaction，PPI）网络，并利用网络拓扑分析筛选关键子网络，关键子网络中包含：ESR1、MCL1、NFKB1、MMP2、RELA、BCL2L1、PTGS2、MAPK14、MAPK8、AKT1、AR、CCNB1、PARP1、CCND1、TNF、EGFR、STAT6、IL2。见图 2。

关键靶点中大部分分子与冠状病毒的疾病发生发展密切相关，所涉及的通路诸多，结合文献检索结果，麻黄升麻汤通过关键靶点作用于冠状病毒的潜在通路可能包括：细胞凋亡通路、NF-κB 信号通路、TLR 信号通路等。1）细胞凋亡通路：许多病毒的基因产物能够通过干扰各种细胞信号级联来诱导细胞凋亡，SARS-CoV 相关的一些蛋白被证明能够促进细

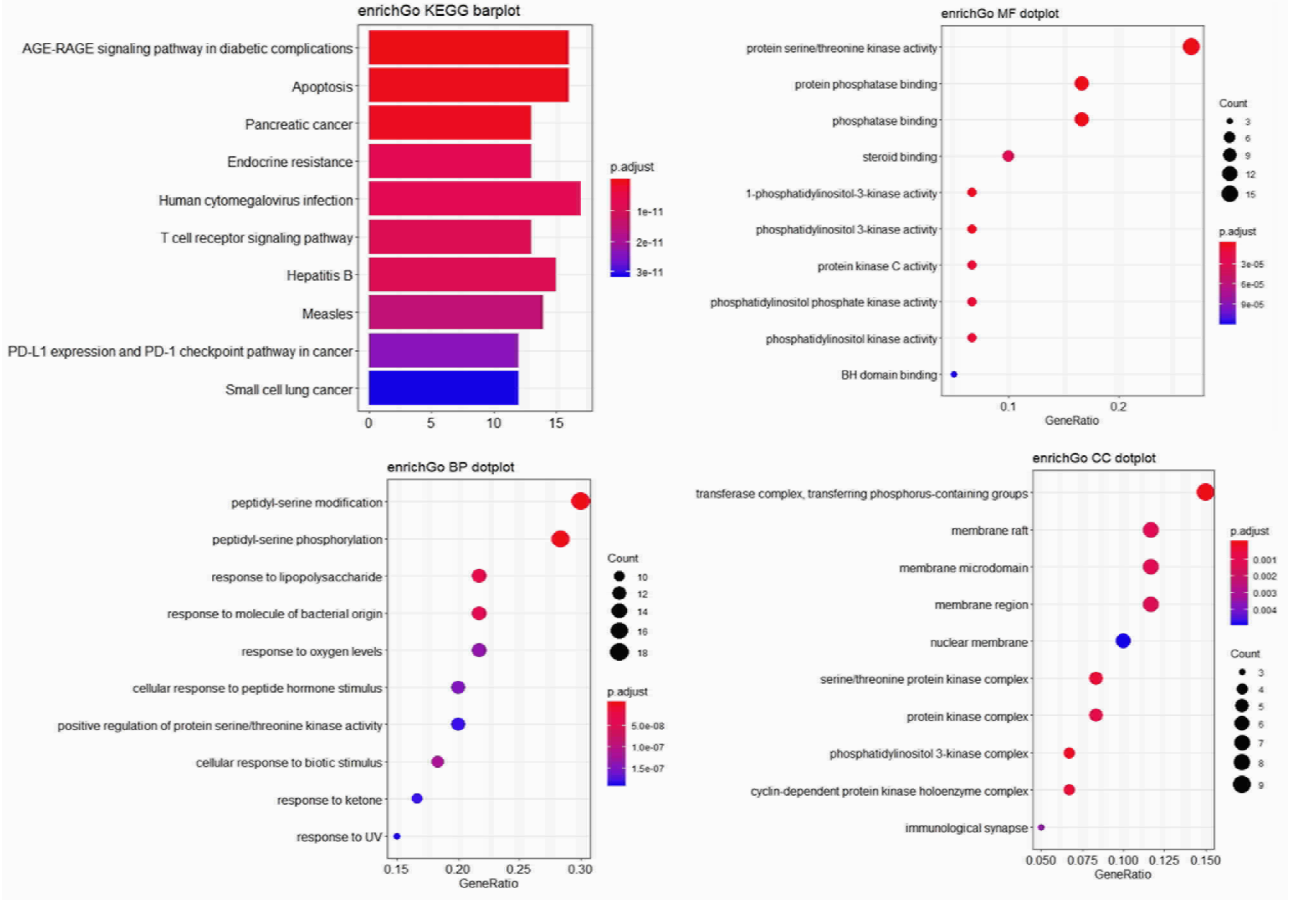

图 1　“麻黄升麻汤-冠状病毒”共有靶点 KEGG 和 GO 富集分析

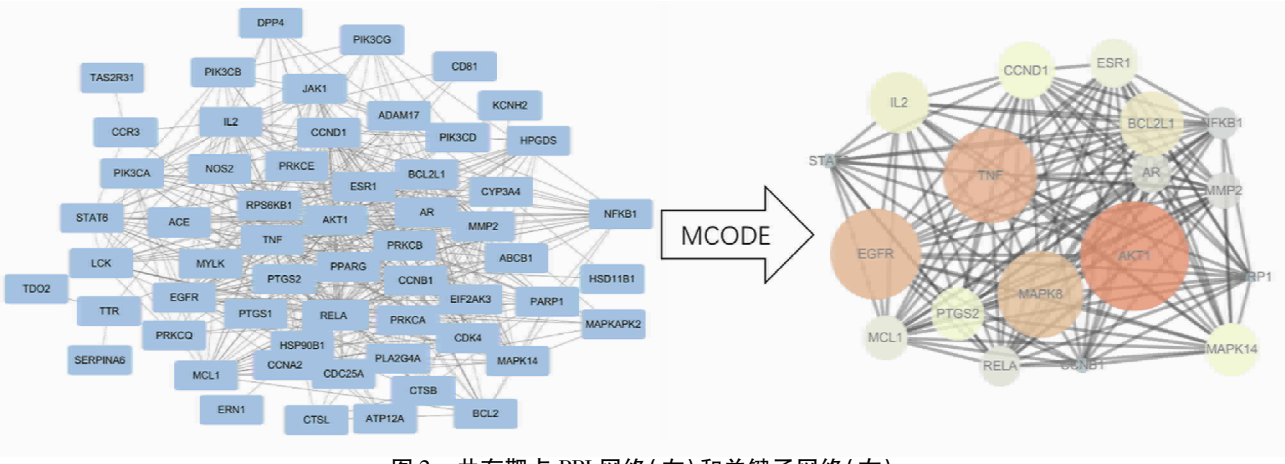

图 2 共有靶点 PPI 网络(左)和关键子网络(右)

胞凋亡,Chak-Ming Chan 等[23]通过实验证明了 M 蛋白可诱导 HEK293T 细胞和转基因果蝇细胞凋亡,Caspase 8/Caspase 9 抑制剂都能抑制 M 蛋白诱导的细胞凋亡,其机制可能与 M 蛋白调节细胞 Akt 途径和线粒体细胞色素 C 释放诱导细胞凋亡。Man-Lung Yeung 等通过人离体器官培养和非人灵长类动物模型中发现,MERS-CoV 可通过上调肾和肺细胞 Smad7 和成纤维细胞生长因子 2(FGF2)的表达诱导细胞凋亡。2)NF-κB 信号通路:NF-κB 家族蛋白是先天免疫和适应性免疫的关键调节剂,NF-κB 的活性对于淋巴细胞的存活和激活,以及启动和传播最佳的免疫反应至关重要。Javier Canton 等[24]发现核 MERS-CoV 4b 蛋白能阻止 NF-κB 的核易位,有助于抑制宿主通过 NF-κB 介导的促炎反应。Jeong Yoon Lee 等[25]发现 MERS-CoV 编码的 ORF4a、ORF4b 和 ORF8b 蛋白,可有效地对抗核因子 NF-κB 的激活,这些蛋白可能与 MERS-CoV 逃避宿主免疫应答有关。3)TLR 通路:Toll 样受体(TLR)是一种能够识别病毒、细菌和真菌分子模式的传感器,能够启动对入侵病原体的天然免疫反应。Allison L Totura 等[26]研究证明 TLR3(-/-)、TLR4(-/-)和 TRAM(-/-)的小鼠比野生型小鼠更易感染 SARS-CoV,说明了 TLR 信号在产生对高致病性冠状病毒感染的平衡保护性天然免疫应答中的重要性。Lisa E Gralinski 等[27]发现了 TLR 信号通路中的衔接蛋白 Ticam2,其作为 18 号染色体位点的一种驱动蛋白,并证明了 TLR 信号通路中的 Ticam2 在 SARS-CoV 疾病中起着关键作用。

本研究中通过网络药理学研究思路,预测麻黄升麻汤干预冠状病毒靶点 60 个,进一步筛选关键靶点 18 个,这个关键靶点与细胞凋亡通路、NF-κB 信号通路、TLR 信号通路等相关,旨在为临床应用和药理机制提供参考。

4 小结

根据五运六气理论和临床表现,我们认为 NCP 的基本病邪特点为“寒”“热”“湿”,主要病机为寒热错杂、肝热脾寒、木火伐金。因特殊自然界气候,人体多为肝强脾弱,故当疫毒从口鼻侵袭人体时,除温邪犯肺的肺热诸症外,肝热脾寒的征象较为明显,如部分患者以消化道症状、结膜感染起病。肝火伐肺则易见干咳,脾虚不运,四肢肌肉无力,故多见乏力。当疫毒深入,病情危重时,可出现肝火上扰,心火炽盛,临床可见神昏谵语、瘀点瘀斑、四肢抽搐等表现。所以,临床上危重患者可进展为脓毒症休克、凝血功能障碍等。针对本病的治疗,我们认为选用寒热、虚实兼顾的麻黄升麻汤较为合适,通过清肺热、温脾阳、调肝阴,起到治疗 NCP 的作用。本文从中医经典理论出发,对 NCP 的病机和治疗提出了新的认识,同时结合网络药理学研究方法,从一定程度上为麻黄升麻汤治疗本病的可行性提供支持,以期为中医防治疫情提供新的思路,提高临床疗效。

参考文献

[1]ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. The New England journal of medicine, January 24, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

[2]国家卫生健康委员会. 截至 2 月 10 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-02-11)[2020-02-11]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/3db09278e3034f289841300ed09bd0e1.shtml.

[3]Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, DOI: S0140-6736(20)30183-5.

[4]国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-11)[2020.02.05] http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac-

9b4204a79db5b8912d4440. shtml.

[5]王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J/OL]. 中医杂志,1-6. (2020-02-18)[2020-02-17]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 2166. R. 20200129. 1258. 002. html.

[6]苗青,丛晓东,王冰,等. 新型冠状病毒感染的肺炎的中医认识与思考[J/OL]. 中医杂志,1-3. (2020-02-18)[2020-02-17]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 2166. R. 20200205. 1606. 002. html.

[7]郑文科,张俊华,杨丰文,等. 中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎各地诊疗方案综合分析[J/OL]. 中医杂志,1-4. (2020-02-12)[2020-02-17]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 2166. r. 20200206. 1113. 002. html.

[8]Wang D,Hu B,Hu C,et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan,China[J]. JAMA,(2020-02-12)[2020-02-08]. DOI:10. 1001/jama. 2020. 1585.

[9]GUAN W-J,NI Z-Y,HU Y,et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. medRxiv,(2020-02-12)[2020-02-06]. https://doi. org/10. 1101/2020. 02. 06. 20020974.

[10]Chen N,Zhou M,Dong X,et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan,China:a descriptive study[J]. Lancet,2020,(2020-02-12)[2020-02-03]. DOI:10. 1016/s0140-6736(20)30211-7.

[11]柯琴. 伤寒来苏集·六经方余论[M]. 北京:学苑出版社,2009:353.

[12]丹波元简. 伤寒论辑义[M]. 北京:人民卫生出版社,1987:345.

[13]任应秋. 伤寒论语释[M]. 上海:科技卫生出版社,1956:307.

[14]辛小红,范雪梅.《伤寒论》麻黄升麻汤之管见[J]. 中国中医急症,2013,22(5):762-763.

[15]魏丹蕾. 麻黄升麻汤方证思考及临床应用体会[J]. 陕西中医,2015,36(6):751-752.

[16]刘渡舟. 伤寒论通俗讲话[M]. 北京:人民卫生出版社,1980:138.

[17]刘敏.《伤寒论》上热下寒证辨析[J]. 辽宁中医学院学报,2003,5(4):325-326.

[18]李凯平,李致重. 麻黄升麻汤方证浅析[J]. 江苏中医药,2011,43(5):79-80.

[19]宋一惠. 论五经并病专方—麻黄升麻汤[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(3):103-104.

[20]陈劲舟,齐文升. 麻黄升麻汤的文献研究及新思考[J]. 江苏中医药,2018,50(5):75-77.

[21]郭苏健,李俊莲. 麻黄升麻汤方证探讨[J]. 时珍国医国药,2016,27(9):2220-2221.

[22]刘渡舟. 伤寒论十四讲[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:45.

[23]Chan CM,Ma CW,Chan WY,et al. The SARS-Coronavirus Membrane protein induces apoptosis through modulating the Akt survival pathway[J]. Arch Biochem Biophys,2007,459(2):197-207.

[24]Canton J,Fehr AR,Fernandez-Delgado R,et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection[J]. PLoS Pathog,2018,14(1):e1006838.

[25]Lee JY,Bae S,Myoung J. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus-Encoded Accessory Proteins Impair MDA5-and TBK1-Mediated Activation of NF-κB[J]. J Microbiol Biotechnol,2019,29(8):1316-1323.

[26]Totura AL,Whitmore A,Agnihothram S,et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection[J]. mBio,2015,6(3):e00638-15.

[27]Gralinski LE,Menachery VD,Morgan AP,et al. Allelic Variation in the Toll-Like Receptor Adaptor Protein Ticam2 Contributes to SARS-Coronavirus Pathogenesis in Mice[J]. G3(Bethesda),2017,7(6):1653-1663.

(2020-02-12 收稿　责任编辑:王明)