

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

抗新冠肺炎中药连花清瘟胶囊化学成分与临床功效研究进展

曾垣焯¹, 何盈盈¹, 唐庆龙², 李 康³, 顾妍秋⁴, 陈啸飞¹ (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 军委政治工作部原机关门诊部, 北京 100120; 3. 南部战区总医院卫勤部, 广东 广州 510010; 4. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 201999)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的爆发对人类健康与社会稳定造成了巨大威胁。随着病毒在全球迅速蔓延, 针对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的药物开发及其相关研究成为医学领域的迫切问题。COVID-19 归入中医学理论中的疫病范畴, 连花清瘟胶囊(颗粒)屡次在重大疫情中发挥重要作用。既往研究表明, 连花清瘟胶囊可能抑制 MERS-CoV、SARS-CoV 等多种病毒的生物活性。该文整理了历年国内外有关连花清瘟胶囊相关研究成果, 从其化学成分、临床功效以及药理作用等方面进行综述分析, 以期对连花清瘟胶囊抗病毒机制研究和新冠肺炎临床治疗提供科学依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 连花清瘟胶囊; 药理活性

【中图分类号】 R284 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2021)04-0291-04

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202011002

Research progress on chemical composition and clinical efficacy of Lianhua Qingwen (LHQW) capsule, a traditional Chinese medicine (TCM) used to treat COVID-19

ZENG Yuanye¹, HE Yingying¹, TANG Qinglong², LI Kang³, GU Yanqiu⁴, CHEN Xiaofei¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Former Organ Out-patient Department of Political Work Department of Central Military Commission, Beijing 100120, China; 3. Medical Service Department, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China; 4. Department of Pharmacy, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China)

【Abstract】 The outbreak of COVID-19 posed a huge threat to human health and social stability. With the rapid spread of the virus around the world, the drug development and related research of novel coronavirus (SARS-CoV-2) have become an urgent issue in the medical field. COVID-19 falls into the category of epidemics in the theory of TCM. LHQW capsule has repeatedly played an important role in many major epidemics. Previous studies have shown that LHQW capsule can inhibit the biological activity of varied viruses including MERS-CoV and SARS-CoV. The paper summarizes the relevant research data and achievements of LHQW capsule in the past few years, reviews the chemical constituents, clinical efficacy and pharmacological effects of LHQW capsule, and provides scientific basis for the anti-virus mechanism of LHQW capsule and clinical treatment of COVID-19.

【Key words】 COVID-19; Lianhua Qingwen capsule; pharmacological activity

新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 是一种由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染而导致的急性呼吸系统传染病, 以飞沫传播和接触传播为主要传播途径, 患者多呈现出发热、乏力、干咳等症状, 重症患者还表现出呼吸困难, 呼吸系统衰竭等。自

2019 年 12 月疫情爆发以来, COVID-19 以传染性强、潜伏期长、传播速度快等特点迅速引起国内外关注, 并于 2020 年 1 月 30 日被世界卫生组织(WHO)列入“国际关注的突发卫生事件”^[1]。基于 SARS 病毒与新冠肺炎病毒的高度同源性, 连花清瘟即被应用于 COVID-19 的治疗中。截止目前, 连花清瘟胶囊已被列入了很多国家和地区的 COVID-19 诊疗方案^[2]。因此, 根据已有的实验研究成果以及相关临床数据, 结合连花清瘟胶囊化学性质与药物作用特点, 对其成分与功效等研究进展进行归纳综述, 以期对连花清瘟抗病毒机制研究和

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81973275、82003909); 上海市科学技术委员会项目(19QA1411500)

【作者简介】 曾垣焯, 本科, Email: zengyuanye@126.com

【通信作者】 顾妍秋, 硕士, 研究方向: 生物色谱法及应用, Email: cpuyanqiu@163.com; 陈啸飞, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 复杂体系药物活性与靶标分析, Email: xfchen2010@163.com

新冠肺炎临床治疗提供参考。

1 连花清瘟胶囊化学成分研究

中药复方的化学成分研究对阐明其成分相互作用、药理机制、药效组分、配伍规律、拆方、指纹图谱和上市后再评价等后续工作的开展十分重要。刘金平等^[3]通过 IR、MS、¹H NMR、¹³C NMR 等波谱手段对连花清瘟胶囊中的化学成分进行了鉴定,其中主要成分有 6 类,包括蒽醌类:大黄酚、大黄素、芦荟大黄素等;黄酮类:刺芒柄花素、山奈酚、柚皮素等;萜类:五福花苷酸等;甾醇类: β -谷甾醇等;木脂素类:连翘苷、(+)-松脂素等;有机酸类:没食子酸、苯甲酸等。其主要有效成分大黄素有很强的抗炎抗菌药理活性,在体外还可通过抑制生物合成而发挥抗带状疱疹病毒的作用^[4]。

2 连花清瘟抗新冠肺炎的药理活性

2.1 广谱抗病毒作用

大量研究表明,连花清瘟具有广谱抗病毒作用。窦颖等^[5]对连花清瘟胶囊进行了体外抗病毒实验,实验表明连花清瘟胶囊对甲型 H3N2 流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒等均体现出一定抑制作用,其中对甲型 H3N2 流感病毒、副流感病毒 I 型、呼吸道合胞病毒抑制作用最强。莫红缨等^[6]进行了连花清瘟防治甲型 H1N1 流感病毒 FM1 毒株感染小鼠的实验研究,结果显示,连花清瘟胶囊可平衡机体免疫状态,以减轻 FM1 流感病毒引起的小鼠肺部炎症损伤,显著改善流感病毒引起的小鼠肺炎症状及延长生命率,对甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠有保护作用,对病毒性感冒表现出较好疗效。

2.2 解热作用

连花清瘟是针对呼吸道病毒性感染性疾病制定的中药复方制剂,具有透表宣肺、清热解毒的作用。发热是急性呼吸道病毒性疾病的常见首发症状,能否快速退热可作为评估抗感染治疗用药是否有效的重要指标之一。针对此次新冠肺炎,姚开涛等^[7]采用回顾性研究方法,采集符合新冠肺炎诊断标准的普通型患者诊疗资料,进行关于连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的临床分析。程德忠等^[8]设置对照组,针对 51 例新型冠状病毒肺炎患者应用连花清瘟进行疗效分析。吕睿冰等^[9]收集了 2020 年 1 月 1~27 日就诊疑似患者病例 101 例,进行连花清瘟颗粒联合西药常规疗法的回顾性评价研究,均得出了连花清瘟能够缩短发热持续时

间,改善肌肉酸痛乏力,有效缓解发热乏力症状的结论。

2.3 调节人体免疫功能

新型冠状病毒肺炎的发病与肺部免疫有关。韩传映等^[10]选取 124 例肺炎支原体肺炎患儿的临床资料,分为研究组与对照组各 62 例,对照组予以常规西药治疗,在此基础上研究组给予连花清瘟颗粒治疗,比较两组患儿细胞免疫功能、临床疗效指标以及治疗前后血清炎症因子水平、C 反应蛋白(CRP)变化情况。发现研究组患儿细胞免疫功能指标均优于对照组($P < 0.05$);研究组患儿肺啰音消失、止咳等所用时间短于对照组($P < 0.05$);治疗后研究组患儿血清炎症因子水平与 CRP 浓度均低于对照组($P < 0.05$)。说明肺炎支原体肺炎患儿给予阿奇霉素联合连花清瘟颗粒治疗可提高免疫功能,降低炎症因子水平,并缩短止咳、退热等所用时间的结论。

3 连花清瘟胶囊抗新冠肺炎的药理机制

3.1 连花清瘟胶囊通过抑制“炎症风暴”改善肺功能

炎症风暴,又称细胞因子风暴,于 1993 年由 Ferrara 首次提出^[11],指机体免疫系统被病原体侵袭后,免疫细胞因子与免疫细胞之间的正反馈机制被过度激活,导致体液中大量细胞因子迅速产生的现象^[12]。2005 年出现在感染 H5N1 禽流感病毒患者体内的炎症风暴现象首度引发科学界与公众的广泛关注,随后研究表明,SARS 病毒^[13],H1N1 病毒^[14],H5N1 病毒^[15]以及 H7N9 病毒^[16]等多种病毒也可导致炎症风暴。现有研究数据表明,患者感染 SARS-CoV-2 后,机体内细胞因子数目急剧增多,多种因子之间相互作用,引起急性肺损伤,最终导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS),甚至死亡^[17]。

目前临床上主要采用激素等免疫抑制类药物,实现对新冠肺炎感染下过激炎症蛋白因子的调控,但该种诊疗手段存在二次感染和延长病程的可能^[18]。相对而言,将中药应用于调节新冠病毒引起的炎症风暴安全系数更高,毒副作用更小^[19]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(第七版试行^[20])推荐使用连花清瘟胶囊进行中医治疗。研究表明,连花清瘟可以有效抑制病毒诱导的核转录因子- κ B(NF- κ B)活化以及白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子(IP-10)基因的表达^[21],在治疗小儿肺炎时,能降低血清中导致炎症的部分细胞因子水平,减缓炎症渗出物对功能的损伤,有效缓解病情^[22]。同时,在一项新冠肺炎的网络药理学研究^[23]中,有学者发现连花

清瘟胶囊中槲皮素、木犀草素、谷固醇、柚皮素、芦荟大黄素等都具有一定的抗炎功效,能够对新冠肺炎中的炎症风暴水平起到抑制作用。其中,金银花提取物^[18]还能通过降低急性损伤大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中的细胞因子含量,减少 ARDS 大鼠体内炎症细胞浸润,缓解病情。以上研究表明,连花清瘟胶囊能够有效调节机体细胞因子释放,抑制“炎症风暴”,改善肺功能。

3.2 连花清瘟胶囊靶向受体蛋白(ACE2)缓解症状

血管紧张素转化酶 2(ACE2)是一种外肽酶,与血管紧张素转化酶(ACE)基因高度同源,其水解 Ang II 的产物 Ang(1-7)能与 Mas 结合^[24],起到抗炎症、提高血管通透性等作用。早在 2003 年非典时期,科学界就 ACE2 与冠状病毒之间的作用关系便有所研究。研究显示,ACE2 是 SARS-CoV 的功能性受体, SARS 与 ACE2 结合后抑制 ACE2 表达,造成 ACE2 与 Ang II 平衡状态被打破,肺部血管通透性增加,导致肺部损伤^[25]。Lan 等^[26]研究发现,对结合 ACE2 至关重要的残基与 SARS-CoV 受体结合域(RBD)残基呈现出相似的侧链特性。这种结构和序列上呈现出的高度相似性提示两种病毒可能通过趋同进化,改善与 ACE2 的结合能力。Yan 等^[27]利用冷冻电镜技术,得出 SARS-CoV-2 能利用 S 蛋白 RBD 结合宿主细胞 ACE2 的结论。由此可见,ACE2 对研究冠状病毒药物治疗与作用机制方面有重要意义。Chen 等^[28]采用 UPLC-HRMS 对连花清瘟的体内体外单体成分及其代谢产物进行分析,分别在体外、血、尿中获得了 185、107、70 个成分,并应用全二维生物色谱技术,对连花清瘟中与 ACE2 具有亲和活性的单体成分进行筛选,共得到 8 个与 ACE2 具有亲和活性的体内保留成分,并进一步通过表面等离子共振技术(surface plasmon resonance, SPR),分子对接技术及蛋白抑制活性测定,最终筛选得到大黄酸、连翘酯苷 A、连翘酯苷 I、新绿原酸 4 个化合物可与 ACE2 结合并显著抑制其活性。此项研究为连花清瘟防治 COVID-19 的分子机制及临床应用疗效提供了更确切的理论基础,推进了 COVID-19 的药物研发进程。

3.3 连花清瘟胶囊通过促进 α 干扰素的表达激活免疫

干扰素(IFN- α)是一种多功能活性蛋白质,其本身并无抗病毒活性,但可以通过提升抗原表达促进机体对感染细胞的识别,具有阻断病毒的复制^[29]、增强免疫细胞功能,调节系统免疫能力的作用,可

以作为广谱抗病毒药物使用。Haagmans 等^[30]通过 IFN- α 预防性治疗被感染的短尾猴,能够在一定程度上抑制 SARS-CoV 的复制与传递,并降低 I 型肺泡上皮的病毒抗原的表达,改善肺部损伤。在 SARS-CoV 的治疗过程中,对于初期患者诊疗效用较好,说明 IFN- α 作为广谱抗病毒类药物能有效抑制冠状病毒,对于临床药物研究有重要意义。马元元等通过生物信息学探讨联合使用利巴韦林和 IFN- α 诊疗中东呼吸综合征冠状病毒的作用机制,发现 IFN- α 可能通过改变病毒感染相关的信号通路,实现抑制病毒并缓解病情的作用。基于新型冠状病毒与中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、冠状病毒(SARS-CoV)一定的序列同源性,根据前期对 MERS-CoV 和 SARS-CoV 的相关研究可以将 IFN- α 试投入 SARS-CoV-2 治疗, IFN- α 在新冠肺炎诊疗方案第七版(试行)中已作为可试用的抗病毒治疗药物。

3.4 连花清瘟胶囊多成分、多靶点、多途径发挥药效

网络药理学是基于系统生物学理论,以“多基因、多靶点”为主要特性,了解药物毒性和有效性,揭示疾病发病机制与药物靶点网络关系的新兴学科^[32]。不同于大多靶点明确的单一化学药物,以连花清瘟胶囊为代表的复方中成药,化学组分繁多,作用机制复杂,网络药理学的发展为该类药物作用机制研究提供了新的研究策略^[32]。凌晓颖^[33]在网络药理学基础上对连花清瘟胶囊的物质基础以及作用机制进行探讨后,通过药物与病毒靶点的交集分析得到 67 个共同靶点,总结出 12 个与连花清瘟方抗病毒有关的主要活性成分。在 GO 生物学分析 67 个潜在靶点能得到 1 946 个条目,分别涉及免疫、细胞因子、病毒受体等多个信号通路。同时,王林^[23]映射连花清瘟与 SARS-CoV-2 的靶点后,筛选得到 55 个重合靶点,22 个抗 SARS-CoV-2 的关键化合物涉及抑炎症、抗病毒、调节免疫等多项药理学作用。Hopkins 等^[34]联合 55 例新冠肺炎确诊病人的治疗状况与指标变化,构建了涉及 153 种有效活性化合物和 52 个靶点基因的 PPI 调控网络图,并通过多种信号通路有效改善患者症状。以上研究初步表明,作为复方中成药,连花清瘟具备多成分、多靶点、多途径发挥药效抗 SARS-CoV-2 病毒的特性。

4 总结与展望

新冠肺炎的全球爆发对人类的健康及社会经

济产生了巨大影响。然而,目前针对病毒的特效药物与疫苗的研究仍处于攻坚阶段。西药研发周期长,而在既有药物中未有对新冠肺炎具有良好疗效者。中成药在此次抗疫工作中发挥了独特的作用和优势。莲花清瘟胶囊在防治冠状病毒引起的呼吸系统疾病方面具有扎实的临床基础。自新型冠状病毒肺炎爆发以来,莲花清瘟胶囊被广泛应用于临床治疗,并屡次纳入《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中。大量实验及临床研究已经表明,莲花清瘟能够显著抑制 SARS-CoV-2 病毒的复制,控制疾病的进展。此外,莲花清瘟还可通过明显改善发热、咳嗽等症状以缓解新冠肺炎患者的临床症状。现今已发现其抗 COVID-19 的主要作用机制包括通过抑制炎症以改善肺功能;作用于靶蛋白 ACE2 以减轻肺部损伤;通过上调 INF- α 的表达增强机体免疫等。然而,莲花清瘟作为中药复方,其发挥疗效的单体活性成分及分子机制研究还不够深入,在很大程度上限制了其最大临床疗效的发挥。因此,对其活性成分的研究将是 COVID-19 治疗药物研发的重要途径。本课题组对莲花清瘟复方中单体活性组分的筛选研究,初步表明莲花清瘟的主要成分可显著抑制 ACE2 的功能活性,为后续小分子药物的发现与研究提供了数据基础和研究思路。

【参考文献】

[1] 世界卫生组织. 关于2019新型冠状病毒疫情的《国际卫生条例(2005)》突发事件委员会第二次会议的声明[EB/OL]. (2020-01-30) [2020-02-10].

[2] 张伯礼. 中医药在新冠肺炎疫情防治中发挥了哪些作用[N]. 学习时报, 2020-03-18(6).

[3] 刘金平, 贾伟娜, 李东, 等. 莲花清瘟胶囊原料药的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(11): 1887-1891.

[4] 孙汉青, 李锦萍, 刘力宽, 等. 大黄的化学成分与药理作用研究进展[J]. 青海草业, 2018, 27(01): 47-51.

[5] 窦颖, 杨参平. 莲花清瘟胶囊: 天然抗生素, 广谱抗病毒[J]. 中国社区医师, 2012, 28(35): 9.

[6] 莫红缨. 莲花清瘟胶囊防治流感病毒FM1感染小鼠的实验研究[C]//中医药优秀论文选(下). 北京: 中华中医药学会, 2009: 829-834.

[7] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.

[8] 程德忠, 王文菊, 李毅, 等. 51例新型冠状病毒肺炎患者应用中药莲花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究[J/OL]. 天津中医药: 1-6[2020-05-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200310.1024.004.html>.

[9] 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 莲花清瘟颗粒联合西药常规疗法治疗

新型冠状病毒肺炎疑似病例63例临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 655-659.

[10] 韩传映. 莲花清瘟颗粒对小儿肺炎支原体肺炎细胞免疫功能影响研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 137-139.

[11] FERRARA J L, ABHYANKAR S, GILLILAND D G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1[J]. Transplant Proc, 1993, 25(1 Pt 2): 1216-1217.

[12] 李贝金, 李潇, 薛嘉睿, 等. 新冠肺炎炎症风暴的机制探讨及中医药的干预作用[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-8[2020-05-09]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201323>.

[13] CASADEVALL A, PIROFSKI L A. Microbiology: Ditch the term pathogen[J]. Nature, 2014, 516(7530): 165-166.

[14] LI C G, YANG P H, ZHANG Y L, et al. Corticosteroid treatment ameliorates acute lung injury induced by 2009 swine origin influenza a (H1N1) virus in mice[J]. PLoS One, 2012, 7(8): 1-7.

[15] IMAI Y, KUBA K, NEELY G G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. Cell, 2008, 133(2): 235-249.

[16] HUANG F M, GUO J, ZOU Z, et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 3595.

[17] BETAKOVA T, KOSTRABOVA A, LACHOVA V, et al. Cytokines induced during influenza virus infection[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(18): 2616-2622.

[18] 何黎黎, 龚普阳, 封玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的细胞因子风暴中的应用分析[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1375-1385.

[19] 张欣悦, 高永翔. 中药的免疫抑制作用研究进展[J]. 中药与临床, 2016, 7(1): 59-61.

[20] 国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第7版)[S]. 国卫办医函[2020]184号. (2020-03-10) [2020-03-03].

[21] DING Y W, ZENG L J, LI R F, et al. The Chinese prescription lianhuqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. BMC Complementary Altern Med, 2017, 17(1): 1-11.

[22] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 21-23.

[23] 王林, 杨志华, 张浩然, 等. 莲花清瘟治疗新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎网络药理学研究与初证[J]. 中药材, 2020, 43(3): 772-778.

[24] 马青龙, 张立婷, 杨文柯, 等. 新型冠状病毒细胞受体ACE2的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2020, 46(2): 70-75.

[25] LI W H, MOORE M J, VASILIEVA N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. Nature, 2003, 426(6965): 450-454.

[26] LAN J, GE J W, YU J F, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. Nature, 2020, 581(7807): 215-220.

4 患者的用药健康教育

阿片类药物的成瘾性大,长期使用易产生耐受性和依赖性。其不良反应主要有:便秘、恶心、呕吐、嗜睡、瘙痒、头晕、尿潴留、谵妄、认知障碍、呼吸抑制等。除便秘外,阿片类药物的不良反应大多是暂时性或可耐受的。患者在使用阿片类药物镇痛的同时,应注意预防和处理阿片类止痛药的不良反应。如果患者出现呕吐、恶心等不舒服,可加用止吐药等治疗。如出现便秘等不适,加用乳果糖等药物治疗。另患者需主动向医护人员描述疼痛的程度,采用量表评测等方式评分,以便医护人员了解情况,调整用药方案。

5 讨论

双膦酸盐类药物是目前常规的治疗骨转移药物,其中,第三代双膦酸盐药物唑来膦酸对破骨细胞活性的抑制作用最强。双膦酸盐可抑制破骨细胞的成熟,并且可以抑制破骨细胞介导的骨吸收作用,从而抑制骨的降解,还可减少和缓解骨疼痛,达到预防与治疗乳腺癌骨转移的目的。

需要注意的是,首次使用双膦酸盐,应该密切监测患者血清电解质水平,重点关注血清钙、磷酸盐、镁以及血肌酐的水平,如血清中钙、磷和镁含量降低,应给予补充治疗。另外,鉴于国内外文献报道,少数患者在长期使用双膦酸盐后有发生下颌骨损伤和肾功能损伤等风险,所以患者在使用双膦酸盐前应进行口腔检查,用药期间注意每日口腔清洁,注意有无下颌骨酸痛、颌骨坏死,尽量避免包括拔牙等口腔手术;用药期间注意有无全身或头面部水肿、肾功能异常,如出现肾功能损伤,应停药并联系医生处理。

本病例中药师针对不合理镇痛用药的医嘱进行干预,对患者进行健康教育后,临床上在药物用法用量、重复用药等问题上有所改善。临床药师对于临床中存在的常见用药问题,及时和医生沟通、讨论,可以增强医生合理用药意识,进一步提高临床合理用药的水平,这是临床药学的重要内容^[4]。开展一体化全方位药学服务(药学监护、药学干预、用药咨询)是药师工作的内容和责任,是现代药学服务模式的核心内容。

【参考文献】

- [1] WILLIAMS A C C, CRAIG K D, 张钰, 等. 疼痛新定义[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(11): 808-809.
- [2] CHRISTO P J, MAZLOOMDOOST D. Cancer pain and analgesia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1138: 278-298.
- [3] VAN DER MEULEN I C, MAY A M, DE LEEUW J R, et al. Long-term effect of a nurse-led psychosocial intervention on health-related quality of life in patients with head and neck cancer: a randomised controlled trial[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 593-601.
- [4] 赵阳显, 张程亮, 谢永忠, 等. 癌症疼痛患者阿片类药物剂量计算的临床推荐[J]. 医药导报, 2021, 40(1): 56-60.
- [5] 计成, 葛卫红, 张海霞. 药学干预对促进合理用药的效果分析[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(2): 165-166.

【收稿日期】 2021-01-25 【修回日期】 2021-05-20

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 294 页)

- [27] YAN R H, ZHANG Y Y, LI Y N, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. *Science*, 2020, 367(6485): 1444-1448.
- [28] CHEN X F, WU Y L, CHEN C, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 222-236.
- [29] LI M H, LU Y, ZHANG L, et al. Association of cytokines with alanine aminotransferase, hepatitis B virus surface antigen and hepatitis B envelope antigen levels in chronic hepatitis B[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(15): 1813-1818.
- [30] HAAGMANS B L, KUIKEN T, MARTINA B E, et al.

Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques[J]. *Nat Med*, 2004, 10(3): 290-293.

- [31] 马元元, 张中文, 李华伟, 等. 连翘酯苷对IFN- α 和Mx1表达的影响[J]. *中国农业科学*, 2010, 43(15): 3237-3243.
- [32] 范建新, 秦雪梅, 李震宇. 基于网络药理学和分子对接技术的款冬花在清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的作用分析[J]. *中草药*, 2020, 51(09): 2317-2325.
- [33] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨[J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1723-1730.
- [34] HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.

【收稿日期】 2020-11-02 【修回日期】 2021-05-16

【本文编辑】 陈盛新