

疏风解毒胶囊抗感染作用及机制的研究进展

肖立运¹ 郝影影² 孙 超³

(1. 山东省济宁市第一人民医院, 山东 济宁 270000; 2. 山东省泗水县华村镇卫生院, 山东 泗水 272000; 3. 山东省济宁市北湖省级旅游度假区人民医院, 山东 济宁 270000)

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2024)04-0750-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.04.050

【摘要】 本文将疏风解毒胶囊在抗感染作用及其机制方面国内外最新研究进展进行分析汇总, 旨在为疏风解毒胶囊为代表的中成药在临床合理应用上提供参考依据, 并助推中成药深入研究。

【关键词】 疏风解毒胶囊 抗感染 中成药 药理作用 临床应用 综述

疏风解毒胶囊, 原称为祛毒散^[1], 具有清热解毒、疏风解表之功效, 作为广谱抗病毒中成药, 对柯萨奇病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、1型单纯疱疹病毒、肠道病毒71型等多种病毒有疗效^[2]。其抗病毒作用机制不同于西药成分, 疏风解毒胶囊具有多种成分作用与多通路、多靶点发挥其抗病毒、抗感染疗效。本文主要从其组成成分、药理机制、安全性以及临床应用现状最新进展进行分析, 旨在为其代表的中成药临床合理应用上提供参考价值, 推进中成药深入研究。

1 疏风解毒胶囊组分特点及中药药理作用

疏风解毒胶囊是由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草等8种中药组合而成的复方制剂, 为广谱抗病毒、抗菌性炎症中成药, 可用于病毒性上呼吸道感染, 细菌感染, 中医辨证风热证患者, 经动物实验及临床实践研究证实疗效确切^[3]。该药原方中虎杖去热解毒、利水散肿, 为君药; 连翘解毒清热、散瘀利湿, 是风热感冒主要方剂, 板蓝根清热解毒、利咽消肿, 为抗病毒常用组方, 和连翘同为臣药^[4]; 柴胡、马鞭草及败酱草协调散热清毒、凉血散结。芦根清热生津, 与柴胡、马鞭草共为佐药; 甘草补脾益气、祛痰止咳、止痛以助行药力, 为使药。诸药配伍, 可疏风清热、解毒利咽, 用于治疗急性上呼吸道感染属风热证, 具有强大的两祛功效(即祛热、祛痛), 且可提升免疫力^[5]。中成药疏风解毒胶囊根据现代药理学最新研制模式, 依据各个组方的化学成分及药理功能, 合理配伍, 组合而成胶囊状, 避免了味苦, 提高了不同的组成部分的药物稳定性, 同时提高了机体对药物的吸收程度及生物利用度。

2 抗感染作用机制

疏风解毒胶囊为多种中药组合而成的中成药制剂, 一项基础研究发现其组方化学成分中虎杖苷、马

鞭草苷等大约含有14种化合物, 是其具有抗炎功效的化学基础成分^[6-7]。本药以虎杖作为君药, 其中虎杖苷的化学成分是发挥抗炎作用的关键化学成分。有研究发现, 虎杖苷在机体内外均能上调抗炎细胞和黏附分子的表达程度, 还通过降低IL-17 mRNA的表达程度而发挥对血液中单核细胞中白细胞介素-17(IL-17)的抑制作用, 从而减轻炎症反应程度^[8-10], 这也是疏风解毒胶囊抗细菌性机制之一。最近, 药理学研究学家们借助现代分子生物学技术及动物实验, 采用3岁儿童临床2倍、等倍和1/2倍剂量疏风解毒胶囊分别对手足口病EV71感染BALB/c乳鼠模型进行预防性给药和治疗性给药, 观察乳鼠感染的严重程度、死亡数, 计算动物死亡率和生命延长率。经过疏风解毒胶囊干预后, 预防组中剂量、治疗组高剂量对于手足口病幼鼠有100%的死亡保护率^[11-12]。其作用机制可能与参与细胞凋亡、抑制病毒表达和调节自身免疫反应相关^[13-14], 证实了疏风解毒胶囊对流感病毒、H1N1的控制作用, 为该中成药在这方临床使用提供了分子生物学及药理学依据^[15]。而另一项研究发现, 应用疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎, 联合用药组患者退热时间及干咳、鼻塞、流涕、咽痛、乏力、腹泻消失时间均较阿比多尔药组显著缩短, 联合用药组SARS-CoV-2转阴时间较阿比多尔组显著缩短。同一些基础实验研究符合, 该药物化学成分能有效抑制病毒诱导细胞中CCL5、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)等炎症趋化因子的表达, 发挥强大的抑制病毒复制^[16-18]。

有研究采用网络药理学和分子生物学对接方法, 发现该药物可能通过虎杖苷、马鞭草苷等有效成分作用于环加氧2(PTGS2)、丝氨酸蛋白酶1(PRSS1)等多通路、多靶点发挥抗病毒的作用^[19-20]。一项动物研究

证实,该药物使得大鼠体内 miR-155 含量急剧升高,体内 JAK1-STAT1 通路反射性激活,此方式为其降低病毒感染所致炎症反应关键途径之一^[21]。此外,该中成药还可通过多通路、多靶点去发挥抗细菌、抑制病毒作用。药理学专家采用网络药理学方法,构建了疏风解毒胶囊的“化合物-靶点-通路-疾病”的网络药理图,得到 31 个蛋白靶点和 19 条通路与上呼吸道感染相关^[22]。疏风解毒胶囊通过有效抑制白细胞介素-1 α (IL-1 α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)等多种细胞因子的释放,发挥多靶点抗炎效果^[23],而且能通过提高超氧化物歧化酶(SOD)活力、降低 TNF- α 水平,提高机体耐受性^[24];其机制认为可能与抑制 MAPK/NF- κ B 通道,及 NF- κ B mRNA 下调有关^[25-26]。该中成药潜在的复杂调节途径需要进一步相关实验研究去阐明。

3 临床应用现状

3.1 抗炎、解热、广谱抗菌 疏风解毒胶囊同时具有抗菌抗炎、解热镇痛之功效。药理学发现,疏风解毒胶囊的各种成分通过多个靶点改善 PAK 诱导的上呼吸道感染,其中 ERK 磷酸化可能是马鞭草苷、连翘苷和大黄素特异性调节的关键,疏风解毒胶囊通过有效抑制白介素相关的多种细胞因子的释放,发挥多靶点抗炎、解热镇痛效果,还兼具减轻感染时对肺的损伤,这也是近阶段抗病毒主要途径研究新发现之一^[27-28]。

3.2 调节免疫 疏风解毒胶囊在调节免疫上主要体现在提升机体免疫功能,其组方里虎杖含有的白藜芦醇使低下的 M5 吞噬功能恢复正常^[29]。连翘中的连翘酯苷具有清除脂、羟、超氧阴离子自由基的效果,使脾脏淋巴细胞增殖转化功能提升。板蓝根含有板蓝根多糖可以提高 T 细胞分化分泌 Th2 型细胞因子 IL-10,还可以促进 B 淋巴细胞分化产生抗体。败酱草中含有的败酱草总皂苷可提高 SOD、CAT 活力,而且能通过提高 SOD 活力而降低 TNF- α 水平,提高机体耐受性是发挥该药在这方面作用的重要基础^[27]。柴胡含有的柴胡多糖可以对 LPS 诱导的 TLR4 信号通路产生调节和抑制作用。甘草中的甘草多糖能够抑制抗体生成,并使 T 细胞分泌 IL-2 减少,促进了干扰素的产生。有研究认为,蛋白质组学和血清代谢组学家们认为组方中的这几种成分相辅相成,可能通过影响谷氨酸代谢、机体能量代谢、脂肪代谢调节机体免疫系统紊乱,而有学者则认为,主要通过提升 T 细胞免疫及 B 细胞免疫功能,起到调节免疫作用,因此,这也是该药适合免疫低下人群的主要依据^[30]。

4 安全性研究

疏风解毒胶囊目前应用以来尚未见相关明显不良反应报道,在临床一期实验及三期实验中均对其开展

了大量全面的安全性研究,大多数不良反应仅为胃肠道反应,表现出恶心想,大多数均耐受。在最近动物实验研究中^[31],5~6 周龄 SD 小鼠长期毒性试验结果表明,不同剂量的疏风解毒胶囊连续灌胃给药 180 d,未发现明显的毒副作用,剂量大的早期可出现肾功能异常,停药后很快恢复正常,说明该不良反应具有可逆性。人体实验未发现上述情况。

5 结语

疏风解毒胶囊具有解热镇痛、消肿利湿、止咳化痰之功,具有抗病毒、抗细菌、抗炎的作用,可以有效避免或减少抗生素的使用,降低耐药性的发生率^[32];祛热、祛痛,缓解临床症状,提高生活质量;提升免疫力,提高机体应激反应,可以有效地加快机体的恢复;无明显毒副作用,安全性高,适用人群广泛。

本文还通过对组方构成、药理机制、临床研究现状等方面进行归纳汇总,对疏风解毒胶囊代表的中成药有了较为科学的认识,为中成药研究及临床适应证把握上提供了一定参考依据。本文仅采用了 CNKI 及 PubMed 收录文献,所有研究均为国内研究,具有一定局限性。为此,建议国外学者及医疗学术研究人员进行相关临床及基础实验,重视循证医学研究,进一步促进我国在中成药开发和利用的潜力,更好地让我国中医中药走向世界。

参 考 文 献

- [1] 陈义,黄静文,杨铭.磷酸奥司他韦胶囊联合疏风解毒胶囊治疗流行性感冒的疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(1):33-35.
- [2] 高宏昌,曹锋,何子凡,等.疏风解毒胶囊联合磷酸奥司他韦治疗乙型流行性感冒的临床疗效[J].中国中医急症,2021,30(8):1463-1465.
- [3] 朱强,潘君,许浚,等.疏风解毒胶囊治疗呼吸道感染性疾病研究进展[J].中草药,2022,53(11):3557-3563.
- [4] 张彬,张威.疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染临床疗效及对炎症因子的影响[J].新中医,2020,52(4):50-53.
- [5] 瞿香坤,郝树立,马景贺,等.疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[J].中草药,2020,51(5):1167-1170.
- [6] 杨桂虹,冯瑞丰.疏风解毒胶囊在慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴肺部感染治疗中的应用研究[J].辽宁中医杂志,2020,47(9):90-93.
- [7] HAN Y Q, XU J, ZHU Q, et al. Study on basic and clinical application of Shufeng Jiedu Capsule in treating respiratory tract infection[J]. Chin Med, 2023, 18(1):45.
- [8] 尹银华,杨艳芳,吴和珍,等.基于网络药理学的虎杖抗炎活性成分及作用机制研究[J].中国医院药学杂志,2020,40(6):659-664.
- [9] 张海防,窦昌贵,刘晓华,等.虎杖提取物抗炎作用的实验研究[J].药学进展,2003,45(4):230-233.

- [10] FRANKEN A, VAN MOL P, VANMASSENHOVE S, et al. Single-cell transcriptomics identifies pathogenic T-helper 17.1 cells and pro-inflammatory monocytes in immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9): e005323.
- [11] 王志彬, 赵兰波. 疏风解毒胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流感伴急性扁桃体炎疗效观察 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(11): 1213-1215.
- [12] CAI JN, WANG YL, SHENG XD, et al. Shufeng jiedu capsule inhibits inflammation and apoptosis by activating a2AAR and inhibiting NF- κ B to alleviate LPS-induced ALI [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298(1): 115661.
- [13] CHEN HJ, CHENG YJ, DU HM, et al. Shufeng jiedu capsule ameliorates olfactory dysfunction via the AMPK/mTOR autophagy pathway in a mouse model of allergic rhinitis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107(36): 154426.
- [14] SHENG XD, CHEN C, JIANG GW, et al. The add-on effect of Shufeng Jiedu capsule for treating COVID-19: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9(215): 1020286.
- [15] 尚尔波, 潘晓霞, 石一杰. 疏风解毒胶囊联合磷酸奥司他韦治疗流感伴急性扁桃体炎的临床效果 [J]. *内蒙古中医药*, 2022, 41(8): 27-29.
- [16] BRANCHE E, WANG YT, VIRAMONTES KM, et al. SREBP2-dependent lipid gene transcription enhances the infection of human dendritic cells by zika virus [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5341.
- [17] MEI Z, ZHANG J, CHEN X, et al. Systems pharmacology approach to explore the mechanisms of shufeng Jiedu Capsule on treating H1N1 infection [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2023, 49(6): 405-415.
- [18] 韩彦琪, 曹勇, 董亚楠, 等. 基于神经网络分析的疏风解毒胶囊抗炎作用谱效关系研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3526-3533.
- [19] CHURISO G, HUSEN G, BULBULA D, et al. Immunity cell responses to RSV and the role of antiviral inhibitors: a systematic review [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15(88): 7413-7430.
- [20] ÇAĞLAYAN E, TURAN K. Effects of some interferon-related proteins on influenza A virus RNA polymerase activity [J]. *Turk J Pharm Sci*, 2022, 19(5): 552-559.
- [19] KATSUKI S, K JHa P, LUPIERI A, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) promotes macrophage activation via LDL receptor-independent mechanisms [J]. 2022, 131(11): 873-889.
- [22] GAO L, GAO YF, HAN KX, et al. FBXO11 amplifies type I interferon signaling to exert antiviral effects by facilitating the assemble of TRAF3 - TBK1 - IRF3 complex [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28655.
- [23] LIU HT, ZHOU ZX, DENG HN, et al. Trim65 attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by promoting autophagy and ameliorating mitochondrial dysfunction via the Jak1/Stat1 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949(77): 175735.
- [24] 李振华, 张华, 陈建丽, 等. 疏风解毒胶囊经 miR-155/JAK1-STAT1 信号通路发挥对甲型流感病毒 H1N1 肺炎模型小鼠的保护作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(7): 1219-1225.
- [25] YAN BF, WANG Y, WANG WB, et al. Huangqin decoction mitigates hepatic inflammation in high-fat diet-challenged rats by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303(36): 115999.
- [26] YI MH, ZHAO WC, TAN Y, et al. The causal relationships between obstructive sleep apnea and elevated CRP and TNF- α protein levels [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1578-1589.
- [27] LI ZH, PAN HT, YANG JH, et al. Xuanfei baidu formula alleviates impaired mitochondrial dynamics and activated NLRP3 inflammasome by repressing NF- κ B and MAPK pathways in LPS-induced ALI and inflammation models [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108(95): 154545.
- [28] CAI LH, LI D, FENG ZH, et al. YTHDF2 regulates macrophage polarization through NF- κ B and MAPK signaling pathway inhibition or p53 degradation [J]. *Dis Markers*, 2022(16): 3153362.
- [29] ZHU YR, LUO LF, ZHANG M, et al. Xuanfei baidu formula attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301(6): 115833.
- [30] LI Y, WANG SM, LI X, et al. Pterostilbene pre-treatment reduces LPS-induced acute lung injury through activating NR4A1 [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 394-403.
- [31] LIU R, SONG KC, WU JX, et al. Structure of human phagocyte NADPH oxidase in the resting state [J]. *Elife*, 2022, 11(9): e83743.
- [32] NEWSHOLME P, DINIZ VLS, DODD GT, et al. Glutamine metabolism and optimal immune and CNS function [J]. *Proc Nutr Soc*, 2023, 82(1): 22-31.

(收稿日期 2023-09-20)