

申报 2024 年度中华中医药学会科学技术奖公示信息表

1.项目名称：基于“急症利水，炎水并治”理论指导下清瘟败毒饮加减配伍治疗脓毒症急性肺损伤的机制及临床应用研究

2.项目完成人：王国全；李莎；王斌；卫昊；刘继平；赵鹏；贺燕玲；董博；

3.项目完成单位：陕西中医药大学、陕西中医药大学附属医院、陕西中医药大学第二附属医院、西安市中医院、西安市红会医院、陕西省澄城县中医院、陕西省眉县中医院

4.项目简介：

急性肺损伤 (Acute lung injury, ALI) 是由严重感染、创伤、休克等多种因素引起肺组织结构发生特征性的病理改变而出现的一种临床综合症，以弥漫性肺泡毛细血管膜损伤导致肺水肿和肺不张为主要病理特征，临床表现为呼吸窘迫，伴有顽固性低氧血症、肺顺应性下降和扩散性炎症浸润等症状，一般认为，感染和创伤是 ALI 发病的主要原因，病理过程涉及多种循环的炎症细胞和介质，其中心环节是瀑布式的炎症反应，是一个失控的全身自我破坏性炎症并继发功能障碍的病理过程，其次肺组织水液转运障碍，使液体聚积于肺泡和间质间隙，导致渗透性肺水肿。该病是急救医学中发病率和死亡率都很高的一种临床重症，其病死率高达 45%-50%，这给全社会以及病患家庭带来了巨大的负担，对人类的健康生命产生巨大的威胁。

清瘟败毒饮是清代著名温病学家余师愚所创制的名方，载于其所著的《疫疹一得》一书中。清瘟败毒饮是综合白虎汤、犀角地黄汤、黄连解毒汤三方加减而成，其清热解毒、凉血益阴的作用颇强，方中由“生石膏、生地、黄连、知母、玄参、梔子、桔梗、黄芩、赤芍、连翘、鸟犀角（现用水牛角）、牡丹皮、鲜竹叶、甘草”等 14 味中药组成，具有清热解毒、凉血养阴之功效，对温病有独特的疗效，是中医治疗“温热病气血双清疗法”的经典名方。该方多用于 ALI、新型冠状病毒肺炎、流行性出血热、耐药性伤寒、流行性乙型脑炎、流行性脑脊髓膜炎、流行性感冒、传染性非典型肺炎等急性传染病和感染性疾病，并且疗效显著。2019 年疫情期间，清瘟败毒饮化裁处方被用于新型冠状病毒肺炎中重度急性肺损伤的治疗，在武汉江夏方舱医院取得了良好的疗效，收录于新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版）中，并在全国推广。

基于此，该成果在国家自然科学基金委、陕西省科技厅、陕西省教育厅及陕西省中管局等多个重点项目支持下，联合陕西中医药大学、陕西中医药大

学附属医院、陕西中医药大学大二附属医院、西安市中医医院、西安市红会医院等十余家医疗单位，针对感染性脓毒症急性肺损伤死亡率高的现状、作用机制不明确的重大问题，重点实施了急性肺损伤水液转运障碍、炎性反应级联放大、中药复方药物成分筛选、药物成分与疾病靶点分子对接的基础和应用研究，在前期研究基础上创新性提出“急症利水，炎水并治”这一理论，并根据疾病辩证分型进行合理加减组方、揭示组方配伍原理、明确清瘟败毒饮治疗急性肺损伤的科学内涵，将其在临床进行实际推广，取得了如下重要科学突破：

（1）根据中医辨证施治提出“急症利水，炎水并治”的中医“温病”治疗理论。按照“肺主肃降”、“通调水道”、“温邪主脉入腑，窜里走表，清热解毒化之”等中医脏象理论，结合现代医学关于肺水转运生理病理过程，创造性地提出了“急症利水，炎水并治”的中医“温病”治疗理论，设置其组方原则，并根据兼证的不同予以加减化裁主方，制定六种不同配伍方案，并将其应用于临床数十家医院呼吸科或感染科，取得了满意的疗效。

（2）借助脓毒症急性肺损伤大鼠模型，探讨清瘟败毒饮抗炎机理。研究发现清瘟败毒饮可通过影响 p38MAPK、JAK-STATs 等炎症信号通路、明显提高大鼠水通道蛋白、钠通道蛋白和 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶的表达水平，来改善急性肺损伤大鼠肺组织受到炎性细胞的浸润损伤，减轻炎性因子的释放，增加抑炎性因子的释放，减轻炎症的级联反应，改善机体因病毒入侵受到的炎症损伤，改善肺组织间隙水液代谢和转运的能力，降低急性肺水肿，改善肺泡-毛细血管膜对液体和溶质的通透性增加，降低出血发生程度，改善肺泡的塌陷以及不张和病理损害，有效的改善了渗透性肺水肿和呼吸功能障碍，修复因炎症反应造成的破坏性损伤。

（3）借助网络药理学和分子对接技术对清瘟败毒饮治疗 ALI 的作用机制进行数字化模拟预测。基于网络药理学和分子对接技术，探寻清瘟败毒组方-黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 脓毒症型急性肺损伤期的物质基础和作用机制，发现组方关键成分与病毒靶点分子对接分数良好，实验证结果与预测和对接结果高度一致（该成果正申请相关专利），这为进一步开展清瘟败毒饮的药效物质基础和作用机制的研究，筛选治疗临床新药奠定良好的试验基础。

（4）通过模式生物复方有效成分药物筛选平台筛选出了清瘟败毒饮方中活性成分。本实验借助斑马鱼筛选平台筛选出中药成分绿原酸，具有相关活性（该成果正申请相关专利），该研究揭示了清瘟败毒饮治疗 ALI 的组方原理，通过较可靠的实验模型确定了稳定有效的药物基础，为药物的药效以及毒效做出了保证，该技术操作性和重复性强，适用于科研与临床治疗研究。

(5) 借助肿瘤平台研究细胞损伤相关机制。通过近年来对炎症和癌症的认识，借助肿瘤细胞特性研究本方相关药物和有效成分，进行细胞损伤机制研究，并取得了肯定的结果，发现癌症微环境中的炎症反应是认识癌症病因学的重要方面，这对全面认识该方和相关有效成分对细胞及急性和慢性损伤的作用靶点作用机制具有显著的指导意义。

(6) 清瘟败毒饮产生了显著的经济效益和社会效益。本成果被先后应用于陕西中医药大学附属医院、陕西中医药大学第二附属医院、西安市中医院、西安市红会医院、宝鸡市眉县中医院、渭南市澄城县中医院和咸阳市天王医院等十余家省市县医院临床患者，治疗患者 2768 例，平均治疗有效率达 95%，取得了满意的疗效，减轻了患者经济负担，为临床治疗 ALI 提供了高效、低成本和安全可靠的治疗方案和药物。

该成果对于丰富和发展中医急症治疗内涵，阐述温病经典名方清瘟败毒饮治疗危重症候的现代药理机制，探索治疗高发病率、高病死率重大疾病的中西医结合方案，具有重要的理论意义及应用价值。

该项目研究在国家自然科学基金委、陕西省科技厅、陕西省教育厅及陕西省中管局计划等十余个项目依托下，在国内外高水平期刊发表学术论文 22 篇[SCI 6 篇，CSCD5 篇，核心 11 篇]；本项目培养博士研究生 1 名，硕士研究生 4 名，并为临床中医药防治脓毒症急性肺损伤建立了一支优秀的临床和科研团队。

5. 主要知识产权（标准、规范）目录：

序号	知识产权类别	知识产权名称	国家(地区)	授权号(批准号)	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	论文	Two new steroidal saponins from Maianthemum henryi and their cytotoxic activity against human HepG2 tumor cells	英国	33,24 (2019): 3551-3558.	2018.11.23	Natural Product Research	陕西中医药大学	林洁，王国全（共 1），白鹭，余林中
2	论文	Protective Effect of Artesunate on LPS-induced Acute	中国	DEStech Transactions on Engineering and Technology Research, 2018	2018.11.13	2018 3rd International Conference	陕西中医药大学	王国全，晁旭，李莎，余林中，张恩户

		Lung Injury by Anti-oxidant through AKT/PI3K Pathway				on Automation, Mechanical and Electrical Engineering		
3	论文	基于 CiteSpace 和 VOSviewer 文献计量法的急性肺损伤文献可视化图谱分析	中国	2023, 20 (11): 31-36	2023.11	中国医药导报	陕西中医药大学	贺燕玲;毛祥正;李莎;王斌;刘继平;晁旭;王国全*
4	论文	基于网络药理学探讨清瘟败毒饮治疗脓毒症急性肺损伤的机制研究	中国	2022, 38 (06): 13-20	2022.10	中药药理与临床	陕西中医药大学	贺燕玲;毛祥正;李莎;王斌;刘继平;王川;朱星枚;严首春;余林中;王国全*
5	论文	基于网络药理学和分子对接技术探讨清瘟败毒饮治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的活性成分研究	中国	2022, 24 (11): 181-187	2022.11	辽宁中医药大学学报	陕西中医药大学	贺燕玲;李莎;王国全*;王斌;刘继平;史永恒;王川;毛祥正;李辰茜;李昀泽
6	论文	清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 p38MAPK 和 JAK2/STAT3 信号通路的干预作用	中国	2018,33(11): 2076-2082	2018.11	中医学报	陕西中医药大学	王国全, 李莎, 晁旭, 林洁, 赵鹏, 余林中, 张恩户, 戴佳艺
7	论文	清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其负反馈机制的影响	中国	2018,34(04):7-11	2018.04	中药药理与临床	陕西中医药大学	王国全, 李莎, 林洁, 余林中*, 张恩户, 张玉东, 耿智彬, 郝朴华
8	论文	基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF- κ B 信号通路探讨清瘟败	中国	2018,34(03):2-5	2018.03	中药药理与临床	陕西中医药大学	王国全, 李莎, 余林中*, 张恩户, 赵攀, 魏盼盼, 杨玉洁

		毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究						
9	论文	清瘟败毒饮治疗感染性疾病的实验及其临床研究	中国	2015,27(05):99-100	2015.05	海峡药学	陕西中医药大学	张祺嘉钰,孙毅,张恩户,余林中,王国全*
10	论文	清瘟败毒饮灌肠治疗小儿支气管肺炎的护理	中国	2014,21(15):67-68	2014.08	护理学报	陕西中医药大学	姚洁,王国全,董博,王冰