

從文獻探討中藥治療新型冠狀病毒疾病的可能性

張光遠¹ 謝慶良^{2,3,4}

¹ 林新醫院 家庭醫學科

² 中國醫藥大學附設醫院 中醫部

³ 中國醫藥大學針灸研究所

⁴ 中國醫藥大學中醫藥研究中心

摘 要

面對新型冠狀病毒疾病的大流行，目前尚未有特效藥可供治療，因此找出對抗病毒有效的中藥亦為重要的研究方向。2003 年中國爆發嚴重急性呼吸系統症候群 (SARS) 冠狀病毒感染的期間曾採用中藥治療，發現常規醫療結合中藥有助於改善 SARS 病人症狀及肺部浸潤吸收的速度。此外，桑菊飲加玉屏風散是常用來預防病毒感染的處方。根據先前的研究，中藥具有對抗新型冠狀病毒潛力的藥物包括甘草、大黃、魚腥草、板藍根、陳皮、黃芩、丹參等，中成藥則有雙黃連口服液、連花清瘟膠囊、金花清感膠囊、臺灣清冠一號等。上述中藥可能的作用機轉包括抑制新型冠狀病毒棘狀蛋白與 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 受體結合、抑制病毒複製過程 3- 胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶與 ribonucleic acid (RNA) 依賴性 RNA 聚合酶，降低促炎性細胞因子，產生抗病毒、抗發炎及免疫調節作用。中藥治療新型冠狀病毒感染的研究目前大多是基於有限的細胞與動物實驗，將來仍需進行更多的隨機雙盲對照試驗來提供臨床療效的可靠證據。

關鍵詞： 新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2)
新型冠狀病毒疾病 (COVID-19)
中藥 (Traditional Chinese medicine)
ACE2 受體 (Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor)
3- 胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶 (3-chymotrypsin-like protease)
RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RNA- dependent RNA polymerase)

前 言

新型冠狀病毒疾病 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由新型冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 通過呼吸道入侵人體，主要是感染肺部

產生嚴重急性肺炎。2019 年底，疫情自中國湖北省武漢市向全球各地延燒¹。面對新型冠狀病毒的大流行，目前仍缺乏特效藥可供治療，對於重症患者主要採用氧氣療法、呼吸器甚至葉克膜 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 等做心肺功能支援。

在藥物研發方面，大部分是從現有藥物中挑選有可能抑制冠狀病毒的製劑做試驗，臨床上先採取藥品仿單標示外使用 (off-label use) 或恩慈療法使用 (compassionate use)。瑞德西韋 (Remdesivir) 則獲得美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的緊急使用授權 (emergency-use authorization)²。快利佳錠 (kaletra) 包含洛匹那韋 (Lopinavir) 和利托那韋 (Ritonavir) 兩種藥物，原先用於治療人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染，體外 (in vitro) 試驗發現可經由抑制 3- 胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶 (3-chymotrypsin-like protease, 3CLpro) 對抗其他種類新型冠狀病毒如 SARS 及中東呼吸系統症候群冠狀病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)，先前的臨床試驗並不支持此藥能有效治療重症 COVID-19 患者³。利巴韋林 (Ribavirin) 是核苷類似物 (nucleoside analogs)，可以抑制 RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)，曾用於治療 SARS 及 MERS，但體外試驗抗 SARS-CoV-2 的活性較弱，且臨床療效未被證實⁴。法匹拉韋 (Favipiravir) 是另一種核苷類似物，可以抑制 RdRp 而阻止病毒增殖，在日本原先是用於治療流感，體外試驗有抗 SARS-CoV-2 的活性。一個隨機臨床試驗發現可縮短 COVID-19 患者發燒及咳嗽症狀持續的時間，但未能顯著改善總體的恢復率⁵。瑞德西韋為核苷酸類似物 (nucleotide analogue)，能抑制 RdRp，不論體外或體內試驗都可對抗多種 RNA 病毒，包括 SARS、MERS 及伊波拉病毒 (Ebola virus)，是最受矚目的抗新冠肺炎病毒藥物。新英格蘭醫學雜誌報告首例確診 SARS-CoV-2 的美國患者，在接受靜脈注射瑞德西韋後一天內肺炎症狀好轉，而且沒有明顯的副作用⁶，隨後有許多臨床試驗進行當中，其中發表於新英格蘭醫學雜誌的隨機雙盲安慰劑控制試驗 (randomized, double-blind and placebo-controlled study)，納入侵犯下呼吸道的成人 COVID-19 住院患者 1,059 人，治療組接受靜脈注射瑞德西韋十天，結果與安慰劑組相比，平均恢復時間從 15 天縮短為 11 天，死亡

率減少三成⁷。氯奎寧 (chloroquine)、羥氯奎寧 (hydroxychloroquine) 為抗瘧疾與抗風濕藥物，有廣效抗病毒、抗發炎與免疫調節作用。體外試驗奎寧可以干擾 ACE2 受體 (angiotensin-converting enzyme 2 receptor) 與 SARS-CoV-2 棘狀蛋白 (spike protein) 的結合，預防病毒進入細胞⁸，先前小型的隨機試驗發現羥氯奎寧對 COVID-19 早期輕度的病例恢復有助益，但目前統合分析的結果尚未能肯定其療效⁹。

感染 SARS、MERS 或 COVID-19 冠狀病毒最終造成病人的死亡，往往歸因於過度的發炎反應，細胞激素風暴 (cytokine storm) 伴隨多重器官衰竭，所以抗發炎藥物被預期可降低疾病嚴重度及死亡率。皮質類固醇 (corticosteroids) 曾被用於壓制感染 SARS-CoV 患者體內升高的細胞激素¹⁰，但早期使用類固醇被質疑可能影響病毒的清除，且先前沒有足夠證據證明它能降低 SARS、MERS 及 H1N1 等病毒性肺炎病人的死亡率¹¹。然而，先前一篇回顧性研究發現低劑量短期使用類固醇對治療 COVID-19 嚴重肺炎有療效¹²。刊登於新英格蘭醫學雜誌的一篇隨機臨床試驗發現低劑量類固醇可降低使用呼吸器的 COVID-19 重症患者約三成的死亡率，對輕症患者則沒有顯著療效¹³。另外還有許多研究中的療法，例如利用康復者血漿 (convalescent plasma) 的抗體治療嚴重流感及 SARS 病毒，發現可減少病毒負荷量 (viral load) 與降低死亡率¹⁴，但有研究發現這種療法對 COVID-19 重症患者並沒有顯著的療效¹⁵。

中醫藥自古以來就被應用於對抗流行疫病，近代針對 H1N1 流感與 SARS 等疫病也曾嘗試中藥治療。2002~2003 年中國自廣東省爆發 SARS 冠狀病毒的迅速傳播，在這期間曾廣泛採用中醫藥治療 SARS 病人，估計有 40%~60% 被感染的患者接受中西醫結合治療¹⁶，臨床試驗發現常規醫療結合中藥治療可能改善 SARS 病人肺部浸潤吸收的速度¹⁷、縮短發燒的時間、改善症狀，減少病人接受類固醇治療時所續發的黴菌感染機會^{18,19}。中國對於這次 SARS-CoV-2 感染的患者也一樣嘗試給予中藥治療。2020 年 2 月，中國國家衛生健

康委員會 (National Health Commission) 宣稱確診 COVID-19 的患者中 85.2% 有接受中藥的治療²⁰，中國官方的新型冠狀病毒肺炎診療方案也將中醫藥納入其中²¹。因此，本研究目的是期望從文獻探討中藥治療新型冠狀病毒疾病的可能性。

文獻回顧方法

為回顧中藥防治新型冠狀病毒的相關文獻，由 PubMed 搜尋 2003 年起至 2020 年間，尋找標題名稱 (Chinese Medicine*[Title] OR Chinese Herbal Medicine*[Title]) AND (coronavirus[Title] OR SARS[Title] OR COVID-19[Title]) 得到 85 篇論文，逐一閱讀並挑選符合主題的論文與其相關重要的參考文獻，就中藥防治新型冠狀病毒疾病的機理及可能性作探討。

結果與討論

一、中醫預防 SARS-CoV-2 感染的常用方藥

一篇研究分析中國 23 個省份使用中藥預防 COVID-19 患者的資料，發現最常用的藥物為黃耆、白朮、防風、甘草、金銀花、連翹²²。

先前 SARS 爆發期間所做的研究指出，桑菊飲加玉屏風散可調節 T 細胞與增強抗病力，降低被 SARS 病毒傳染的風險^{23,24}。由桑菊飲、玉屏風散加減而成的抗毒補肺湯，藥物組成包括桑葉 3.75g、菊花 1.5 g、杏仁 3.0 g、桔梗 3.0 g、蘆根 3.0 g、薄荷 1.25 g、連翹 2.5 g、甘草 1.25 g、黃芩 6.0 g、大青葉 8.0 g、黃耆 7.5 g、防風 5.0 g，是調節免疫與預防 SARS 病毒感染的新方。但體外試驗比較抗毒補肺湯對抗 SARS 病毒 RdRp 的能力弱於靈芝 (*Ganoderma lucidum*)、雲芝 (*Coriolus versicolor*)、漢防己 (*Sinomenium acutum*)、魚腥草 (*Houttuynia cordata*) 等具有抗發炎與免疫調節功能的中藥²⁵。

二、中藥對抗新型冠狀病毒的候選藥物及機轉

SARS-CoV-2 是一種具有包膜的單股 RNA 病毒，屬於冠狀病毒科乙型冠狀病毒屬。基因定序比對顯示 SARS-CoV-2 與 2002 年的

SARS-CoV 有高度的基因序列相似性，例如兩種病毒的致病機轉皆是運用病毒外膜的棘狀蛋白與人體的 ACE2 受體結合，達到感染人體細胞的效果²⁶。SARS-CoV-2 棘狀蛋白藉由跨膜絲胺酸蛋白酶 2 (Transmembrane protease, serine 2; TMPRSS2) 促發，ACE2 受體除了主要表現於呼吸道，也存在心臟、腎臟、肝膽、腸胃道、腦神經及免疫細胞等部位²⁷。

SARS-CoV 病毒複製過程中需要 3CLpro 與 RdRp 等重要的酶，抑制酶的活性將可阻止病毒複製，使其成為研發對抗 SARS-CoV 最具特徵的藥物靶點 (圖一)，所以可藉此篩選中藥，作為對抗 SARS-CoV-2 的候選藥物。先前研究中藥提取物有潛力作為對抗新型冠狀病毒活性的藥物如下：

(一) 甘草 (Liquorice Root and Rhizome)

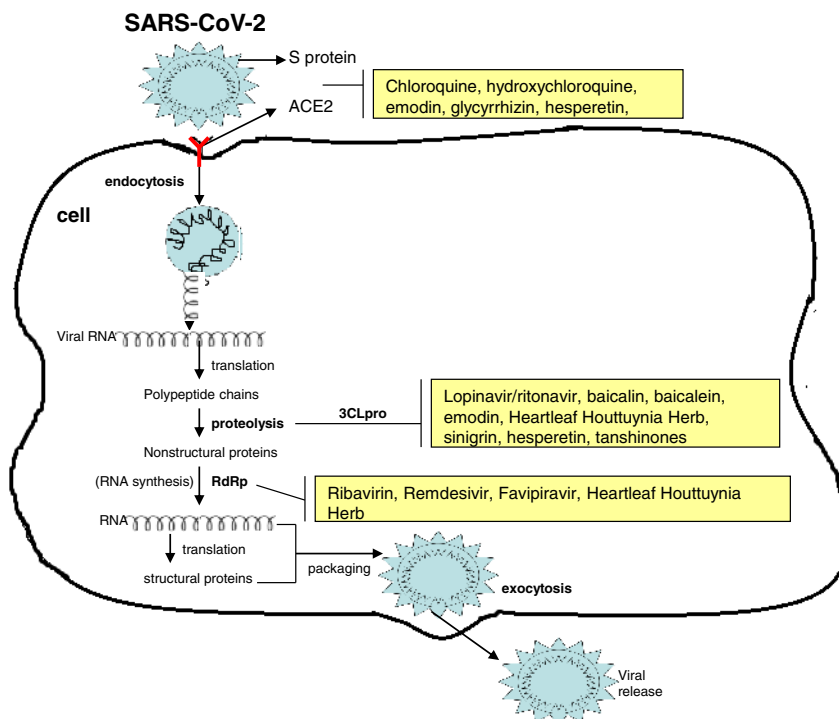
甘草甜素 (glycyrrhizin) 是由甘草所分離，體外試驗可與 ACE2 受體作用，抑制 SARS-CoV 病毒穿入細胞^{28,29}。

(二) 大黃 (Rhubarb)

在體外試驗中，大黃萃取物對於抑制 3CLpro 有高度活性³⁰。SARS-CoV 的 3CLpro 介導將多肽蛋白 (polypeptides) 水解為非結構性蛋白質的過程，在病毒複製過程扮演重要角色。大黃素 (emodin) 抑制 SARS-CoV 棘狀蛋白與 ACE2 受體結合作用，可能有助於阻擋病毒進入人體細胞的通道，因而降低病毒的感染力³¹。此外，大黃素還可抑制 SARS-CoV 3a 蛋白離子通道，3a 蛋白是 SARS-CoV 的一種輔助蛋白 (accessory proteins)，可在被 SARS-CoV 感染的細胞中表現，其中包埋在細胞膜磷脂層中的膜蛋白具有離子通道特性，推測與棘蛋白的功能及病毒的釋出有關^{32,33}。

(三) 魚腥草 (Heartleaf Houttuynia Herb)

魚腥草對於 SARS-CoV 的 3CLpro 與 RdRp 皆有抑制作用，且口服急性毒性低，實驗動物口服 16 g/kg 未發現顯著毒性³⁴。



圖一：新型冠狀病毒複製週期及潛在藥物靶點之圖示 (參考 Reference⁵⁸ 修改)。

註：對抗新型冠狀病毒的中西藥物

西藥	中藥 (活性成分)
<ul style="list-style-type: none"> • 瑞德西韋 (Remdesivir) • 快利佳錠 (Kaletra) : Lopinavir/ritonavir • 利巴韋林 (Ribavirin) • 法匹拉韋 (Favipiravir) • 氯奎寧 (chloroquine)、羥氯奎寧 (hydroxychloroquine) 	<ul style="list-style-type: none"> • 大黃：大黃素 (emodin) • 甘草：甘草甜素 (glycyrrhizin) • 陳皮：橙皮素 (hesperetin) • 黃芩：黃芩苷 (baicalin)、黃芩苷元 (baicalein) • 魚腥草 (Heartleaf Houttuynia Herb) • 板藍根：芥子苷 (sinigrin) • 丹參：丹參酮類 (tanshinones)

(四) 板藍根 (Indigowoad Root)

板藍根為十字花科 (Cruciferae) 菘藍 (*Isatis indigotica*) 的乾燥根，先前的實驗指出板藍根及其相關成分具有抗 A 型流感病毒、抗 SARS-CoV 的活性。菘藍中鑑定出相關的天然化合物中，靛玉紅 (indirubin) 表現出多種免疫調節和抗病毒作用³⁵，另一主要成分芥子苷 (sinigrin) 則具有抑制 SARS-CoV 3CLpro 的作用³⁶。

(五) 陳皮 (Tangerine Peel)

橙皮素 (hesperetin) 是中藥陳皮所含的一種黃酮類化合物 (Flavonoids)，可抑制 SARS-CoV 的 3CLpro 活性³⁶，以及 ACE2 受體³⁷。柑橘類水果所含黃酮類化合物也具有抗發炎作用。

(六) 黃芩 (Scutellaria Root)

先前研究指出，黃芩的提取物野黃芩素 (scutellarein) 可抑制 SARS 病毒解旋酶 (helicase) 的活性，阻止此酶分開雙鏈 RNA (dsRNA) 的作用³⁸，野黃芩素對 ACE 及 AT1 受體有抑制作用³⁹。黃芩苷 (baicalin) 與黃芩苷元 (baicalein) 是黃芩的主要活性成分，具有抗氧化、抗發炎、抗血栓等作用。體外試驗發現黃芩苷可抑制 SARS 病毒²⁸；黃芩苷與黃芩苷元可抑制 SARS-CoV-2 的 3CLpro 活性⁴⁰；黃芩苷對 renin 及 ACE 有抑制作用⁴¹，先前一篇研究以 COVID-19 住院患者中有高血壓的人為研究對象，發現有使用 ACEIs 或 ARBs 藥物者有較低的總死亡率⁴²。

(七)丹參 (Red Sage Root and Rhizome)

丹參萃取出脂溶性成分丹參酮類 (tanshinones) 可以抑制 SARS 病毒 3CLpro 與木瓜蛋白酶樣蛋白酶 (papain-like protease; PLPro)，阻止病毒的複製與感染⁴³。

治療新冠肺炎的中成藥與機理探討

一、雙黃連口服液 (Shuanghuanglian Oral liquid)

配方為金銀花 (雙花) 375g、黃芩 375g、連翹 750g。根據傳統中醫理論，雙黃連製劑有辛涼解表與清熱解毒的作用。先前中國科學院上海藥物所和武漢病毒所初步發現中成藥雙黃連口服液可抑制 SARS-CoV-2 的活性。體外實驗發現雙黃連口服液與其兩個主要活性成分黃芩苷 (baicalin) 與黃芩苷元 (baicalein) 具有抑制 SARS-CoV-2 的 3CLpro 作用⁴⁰。先前動物實驗發現雙黃連口服液可降低 tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6 等促炎性細胞因子 (pro-inflammatory cytokines)⁴⁴。

二、連花清瘟膠囊 (Lianhua Qingwen Capsule)

主要配方為連翹 255g、金銀花 255g、炙麻黃 85g、炒苦杏仁 85g、石膏 255g、板藍根 255g、綿馬貫眾 255g、魚腥草 255g、廣藿香 85g、大黃 51g、紅景天 85g、薄荷腦 7.5g、甘草 85g，由兩種中醫經典方麻杏石甘湯和銀翹散加減而來，原本用於治療流感熱毒襲肺證，有抗病毒、抗發炎及免疫調節作用。先前體外試驗發現連花清瘟膠囊可以抑制各種不同的流感病毒株，動物實驗發現可降低肺部的流感病毒量及炎性細胞因子^{45,46}。最近的研究指出連花清瘟方在體外試驗可抑制 SARS-CoV-2 病毒複製、降低促炎性細胞因子⁴⁷。一篇多中心隨機臨床試驗納入 284 位 COVID-19 患者，對照組接受常規醫療 (沒有給予安慰劑)，治療組除常規醫療外再服用連花清瘟膠囊 (每次四顆，一天三次) 兩周，結果發現治療組發燒、咳嗽、倦怠等症狀的恢復時間較快，胸部電腦斷層影像改善率較佳，且沒有嚴重的不良反應，然而在病毒核酸檢測的陰轉率以及轉為重症的比率方面，兩組並沒有顯著的差異⁴⁸。一篇系統性文獻回顧發

現，對於 COVID-19 的患者，連花清瘟膠囊合併常規醫療的療效優於單獨的常規治療⁴⁹。

三、金花清感顆粒 (Jinhua Qinggan Granule)

金花清感顆粒的組成為麻黃、杏仁、石膏、金銀花、連翹、牛蒡子、薄荷、黃芩、浙貝母、知母、青蒿 (黃花蒿)、甘草，也可看出是由麻杏石甘湯與銀翹散加減而來。

麻杏石甘湯與銀翹散這個組合先前臨床試驗用於治療 H1N1 流感，發現相較於沒給藥的對照組，麻杏石甘湯銀翹散合方與抗病毒藥物克流感 Oseltamivir (Tamiflu) 皆可顯著縮短流感發燒的時間。克流感加上麻杏石甘湯銀翹散合方的患者退燒時間比單用克流感的治療組縮短 19%⁵⁰。一篇回溯性臨床研究納入 80 位 COVID-19 患者，治療組服用金花清感顆粒 (成人量每次 6 公克，一天兩次) 加上常規醫療一周，結果發現治療組病毒核酸檢測的陰轉時間較快，胸部電腦斷層的肺炎恢復率較佳，且沒有嚴重的不良反應⁵¹。

四、臺灣清冠一號 (Taiwan Chingguan Yihau; NRICM101)

國家中醫藥研究所 (National Research Institute of Chinese Medicine; NRICM) 推出的中藥複方，包含黃芩 18.75g、魚腥草 18.75g、桑葉 11.25g、防風 7.50g、枳椇實 18.75g、板藍根 18.75g、炙甘草 7.50g、厚朴 11.25g、薄荷 11.25g、荊芥 11.25g 等 10 味藥材。體外試驗發現臺灣清冠一號複方可抑制 SARS-CoV-2 棘狀蛋白與 ACE2 受體結合、抑制 3CLpro 活性。此外，可抑制肺泡巨噬細胞中的發炎性細胞因子 IL-6 與 TNF- α ，而黃芩是複方中產生主要作用的中藥⁵²。

結語

西藥常用單方治病，但治療病毒也採取複方如雞尾酒療法。先一個隨機試驗針對 COVID-19 住院病人，發現早期給予 lopinavir-ritonavir (Kaletra)，ribavirin 及 interferon beta-1b 三合一的抗病毒治療，與單用 lopinavir-ritonavir 的對照組相比，可有效緩解症狀與縮短病

程⁵³，說明合併不同機轉的藥物有助於強化抗病毒作用。中藥大多數是用複方，多種中藥配伍使用產生多靶點的作用，一方面有抗病毒功效，另一方面可調節免疫力、減低發炎反應，進而提高臨床的療效。

中藥是研發新藥的寶庫，例如由青蒿提取的抗瘧疾藥青蒿素(artemisinin)已拯救許多人的生命⁵⁴。目前西藥治療新冠病毒的療效尚不如預期，中藥有潛力篩選成為抗 COVID-19 的新藥。在 SARS 流行期間，現代醫學標準治療加入中藥輔助(adjutant)對於發燒及其他症狀的緩解、胸部感染的清除、減少類固醇使用、控制黴菌感染等方面似有助益⁵⁵。

採用隨機雙盲安慰劑控制試驗是提供臨床療效可靠證據的最佳途徑。對於 COVID-19 的中藥療效評估需採用隨機分派、雙盲及有對照組的臨床試驗，若有倫理考量不採安慰劑對照，也可以考慮先進行各種藥物的比較性研究(comparative studies)。中藥的質量控制包括植物基源、生態條件、季節性變化、收穫時機、乾燥和儲存、製造過程等諸多環節。中藥製劑與成分若未能標準化，在評估中藥療效時可能產生潛在的偏差(potential biases)。在將來的臨床試驗中，也應當同時評估中藥使用的安全性，例如中藥的腎毒性、致畸性，以及釐清先前對於黃芩等中藥誘發間質性肺炎(interstitial pneumonitis)的質疑⁵⁶，此外，也應當對中藥併用西藥的交互作用(herb-drug interaction)進行評估⁵⁷。傳統中醫由於考慮患者證候與因人制宜，遣方用藥的複雜性高，且一個中藥處方即含有眾多成分，所以更需要大量高品質的臨床試驗與基礎研究來證明它的有效性與安全性，進一步了解各種中藥方劑臨床應用的劑量、服法、治療天數與最佳使用時機。

總結而言，目前對中藥治療 COVID-19 的認識大多基於中醫臨床經驗或中藥抗病毒、抗發炎等有限的細胞與動物實驗，臨床試驗的數量與品質有待提升，對中藥取得療效的有效成分與作用機轉也需要更多的研究。

參考文獻

1. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12 (2): 135.
2. Ison MG, Wolfe C, Boucher HW. Emergency Use Authorization of Remdesivir: the need for a transparent distribution process. *JAMA* 2020; 323(23):2365-6.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-99.
4. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 323 (18): 1824-36.
5. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020; 20037432.
6. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929-36.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020; 383:992-4.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30 (3): 269-71.
9. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 589-96.
10. Wong C, Lam C, Wu A, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 136 (1): 95-103.
11. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395 (10223): 473-5.
12. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020; 20032342.
13. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
14. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3 (9): e343.
15. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(5):460-70.
16. Leung P-C. The efficacy of Chinese medicine for SARS: a review of Chinese publications after the crisis. *Am J Chinese Med* 2007; 35 (04): 575-81.
17. Zhang M-M, Liu X-M, He L. Effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on SARS: a review of clinical evidence. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (23): 3500-5.
18. Liu X, Zhang M, He L, Li Y. Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10(10):CD004882.

19. Liu J, Manheimer E, Shi Y, Gluud C. Chinese herbal medicine for severe acute respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2004; 10 (6): 1041-51.
20. National Health Commission of the People's Republic of China. Transcript of press conference in 17, February, 2020.
21. National Health Commission. Diagnosis and treatment protocol of COVID-19 (seventh edition). Available at: http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm. Accessed August 16, 2020.
22. Luo H, Tang QL, Shang YX, et al. Can Chinese medicine be used for prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? a review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin J Integr Med* 2020; 1-8.
23. Poon P, Wong C, Fung K, et al. Immunomodulatory effects of a traditional Chinese medicine with potential antiviral activity: A self-control study. *Am J Chinese Med* 2006; 34 (1): 13-21.
24. Lau T, Leung PC, Wong E, et al. Using herbal medicine as a means of prevention experience during the SARS crisis. *Am J Chinese Med* 2005; 33 (3): 345-56.
25. Fung KP, Leung P, Tsui K, et al. Immunomodulatory activities of the herbal formula Kwan Du Bu Fei Dang in healthy subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hong Kong Med J* 2011; 17(Suppl 2): 41-3.
26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
27. Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110678.
28. Chen F, Chan K, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004; 31 (1): 69-75.
29. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr H. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2045-6.
30. Luo W, Su X, Gong S, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Rheum palmatum* L. extracts. *Biosci Trends* 2009; 3(4):124-6.
31. Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res* 2007; 74(2): 92-101.
32. Zeng R, Yang RF, Shi MD, et al. Characterization of the 3a protein of SARS-associated coronavirus in infected vero E6 cells and SARS patients. *J Mol Biol* 2004; 341(1): 271-9.
33. Schwarz S, Wang K, Yu W, Sun B, Schwarz W. Emodin inhibits current through SARS-associated coronavirus 3a protein. *Antiviral Res* 2011; 90 (1): 64-9.
34. Lau KM, Lee KM, Koon CM, et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *J Ethnopharmacol* 2008; 118(1): 79-85.
35. Chang SJ, Chang YC, Lu KZ, Tsou YY, Lin CW. Antiviral activity of *Isatis indigotica* extract and its derived indirubin against Japanese encephalitis virus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 925830.
36. Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res* 2005; 68 (1): 36-42.
37. Cheng L, Zheng W, Li M, et al. Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. *Preprints* 2020; 2020020313.
38. Yu MS, Lee J, Lee JM, et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22 (12): 4049-54.
39. Wang W, Ma X, Han J, et al. Neuroprotective effect of scutellarin on ischemic cerebral injury by down-regulating the expression of angiotensin-converting enzyme and AT1 receptor. *PLoS one* 2016; 11(1): e0146197.
40. Su HX, Yao S, Zhao WF, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41 (9): 1167-77.
41. Deng Y, Aluko R, Jin Q, Zhang Y, Yuan L. Inhibitory activities of baicalin against renin and angiotensin-converting enzyme. *Pharm Biol* 2012; 50 (4): 401-6.
42. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;126: 1671-81.
43. Park JY, Kim JH, Kim YM, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases. *Bioorg Med Chem* 2012; 20 (19): 5928-35.
44. Gao Y, Fang L, Cai R, et al. Shuang-Huang-Lian exerts anti-inflammatory and anti-oxidative activities in lipopoly-saccharide-stimulated murine alveolar macrophages. *Phytomedicine* 2014; 21 (4): 461-9.
45. Dong L, Xia JW, Gong Y, et al. Effect of Lianhuaqingwen capsules on airway inflammation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 637969.
46. Ding Y, Zeng L, Li R, et al. The Chinese prescription Lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function. *BMC Complement Altern Med* 2017;17(1):130.
47. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacol Res* 2020; 156: 104761.
48. Hu K, Guan WJ, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine* 2020; 153242.
49. Liu M, Ya G, Yuan Y, et al. Efficacy and safety of herbal medicine (Lianhuaqingwen) for treating COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Integr Med Res* 2021; 10(1): 100644.
50. Wang C, Cao B, Liu QQ, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy Maxingshigan-Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial. *Ann*

- Intern Med 2011; 155 (4): 217-25.
51. Liu Z, Li X, Gou C, et al. Effect of Jinhua Qinggan granules on novel coronavirus pneumonia in patients. *J Tradit Chin Med* 2020; 40 (3): 467-72.
 52. Tsai KC, Huang YC, Liaw CC, et al. A traditional Chinese medicine formula NRICM101 to target COVID-19 through multiple pathways: A bedside-to-bench study. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 111037.
 53. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395 (10238): 1695-704.
 54. Krungkrai J, Krungkrai SR. Antimalarial qinghaosu/ artemisinin: The therapy worthy of a Nobel Prize. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6(5): 371-5.
 55. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1708-17.
 56. Takeshita K, Saisho Y, Kitamura K, et al. Pneumonitis induced by ou-gon (scullcap). *Intern Med* 2001;40(8):764-8.
 57. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355 (9198): 134-8.
 58. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 2020; 367(6485):1412-3.

The Possibility of Using Traditional Chinese Medicine for the Treatment of COVID-19: A Narrative Review

Qwang-Yuen Chang¹, and Ching-Liang Hsieh^{2,3,4}

¹*Department of Family Medicine, Lin Shin Hospital;*

²*Department of Chinese Medicine, China Medical University Hospital;*

³*Graduate Institute of Acupuncture Science, College of Chinese Medicine, China Medical University;*

⁴*Chinese Medicine Research Center, China Medical University*

In the face of the COVID-19 pandemic, there is still a lack of miracle drugs for treatment. Repurposing drugs such as Remdesivir and corticosteroids to treat COVID-19 are being studied. Traditional Chinese medicine was widely used during the outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus infection in China in 2003. It was found that standard medical treatment combined with Chinese medicine treatment may improve the symptoms of SARS patients and speeding resolution of lung infiltration. The commonly used prescriptions for preventing the coronavirus infection are Sangjuyin plus Yupingfeng powder. Various Traditional Chinese medicines with potential to fight SARS-CoV-2 include Liquorice Root and Rhizome, Rhubarb, Heartleaf Houத்துynia Herb, Indigowoad Root, Tangerine Peel, Scutellaria Root, and Red Sage Root and Rhizome etc.. In addition, Chinese patent medicines including Shuanghuanglian Oral liquid, Lianhua Qingwen Capsule, Jinhua Qinggan Granule and Taiwan Chingguan Yihau are recognized as plausible agents for the treatment of novel coronavirus pneumonia. The antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of selected Chinese herbal drugs may attribute to their inhibiting the binding of the coronavirus spike protein to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, inhibiting key enzymes such as 3-chymotrypsin-like protease and ribonucleic acid (RNA)- dependent RNA polymerase during viral replication, and reducing pro-inflammatory cytokines. Since most of the relevant studies mentioned the potential anti-SARS-CoV-2 activity of these agents were only in vitro and animal experiments, more randomized double-blind controlled trials are needed to provide reliable evidence of clinical efficacy in future. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 281-288)