

• 方药研究 •

基于网络药理学探讨清瘟解热合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制*

朱波宇¹, 杨璐¹, 王洪武¹, 张翟轶¹, 李钦², 崔换天³, 廖家抱⁴, 温伟波^{2△}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021;

3. 山东大学生命科学院/山东省动物细胞与发育生物学重点实验室, 山东 青岛 266237;

4. 嘉兴市中医医院, 浙江 嘉兴 314033)

摘要: 目的 本研究通过网络药理学的方法,探讨清瘟解热合剂治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的潜在作用机制。方法 运用网络药理学对清瘟解热合剂治疗 COVID-19 的可能作用靶点和通路进行分析,利用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)检索相关化学成分和作用靶点。在 OMIM 和 Genecards 数据库中查询与 COVID-19 相关的靶点。将药物靶点和疾病靶点做韦恩图,得到交集靶点。运用 DAVID 数据库和 KOBAS3.0 数据库对靶点进行进行基因功能(GO)富集分析和基因通路(KEGG)富集分析。运用 Cytoscape 3.7.2 构建成分-靶点-通路网络图。结果 网络药理学分析结果表明,本研究共收集到清瘟解热合剂活性成分 264 个,可作用于 510 个靶点,关键靶点涉及:白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子配体 2(CCL2)等。GO 功能富集分析得到 283 个条目,其中生物条目(BP)226 条,分子功能(MF)31 条,细胞组成(CC)26 条。KEGG 通路富集分析共得到 232 条通路,包含 IL-17 信号通路、T 细胞受体信号通路、Th17 细胞分化、肿瘤坏死因子信号通路等。结论 通过网路药理学研究,清瘟解热合剂中的有效成分可能通过影响 IL-6、TNF、CCL2 等靶点的表达,并调控了 IL-17 信号通路、T 细胞受体信号通路、Th17 细胞分化、肿瘤坏死因子信号通路等,发挥治疗 COVID-19 的作用。

关键词: 清瘟解热合剂;COVID-19;网络药理学

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)04-0071-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.04.012

Mechanism Studies of Qingwen Jiere Mixture on Corona Virus Disease 2019 Based on Network Pharmacology

ZHU Boyu¹, YANG Lu¹, WANG Hongwu¹, ZHANG Zhaiyi¹, LI Qin²,
CUI Huantian³, LIAO Jabao⁴, WEN Weibo²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China;

3. Shandong Provincial Key Laboratory of Animal Cell and Developmental Biology/

School of Life Sciences, Shandong University, Qingdao 266237, China;

4. Jiaying Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaying 314033, China)

ABSTRACT: Objective To explore the Underlying mechanisms of Qingwen Jiere Mixture (QJM) for the treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19) by network pharmacology. **Methods** Compounds in QJM were screened using TCMSP database and relative researches. Uniprot database was used to search the corresponding genes of targets. Key targets in COVID-19 were retrieved from OMIM and Genecards database. The common potential targets between QJM and COVID-19 were imported into STRING database for PPI network. The Gene ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis of key targets was also conduct to generat the relative pathways based on DAVID and KOBAS3.0 database respectively. The compound-target-pathway network was established using Cytoscape 3.7.2. **Results** 264 active compounds and 510 targets were obtained from QJM in this study, and 32 candidates were identified which are

收稿日期: 2020-03-26

* 基金项目: 云南省科学技术厅社会发展专项重点研发计划(202003AC100005):防治新型冠状病毒感染中药制剂研究。

第一作者简介: 朱波宇(2000-),男,本科在读,研究方向:网络药理学。

△通信作者: 温伟波, E-mail: 850923441@qq.com

the potential targets of QJM on COVID-19 after overlaiding, key targets include interleukin (il-6), tumor necrosis factor (TNF), chemokine ligand 2 (CCL2), etc. GO functional enrichment analysis resulted in 283 GO entries, including 226 biological processes (BP) entries and 26 cellular component (CC) entries, and 31 molecular function (MF) entries. KEGG pathway enrichment analysis revealed that there were 232 signaling pathways involving IL-17 signaling pathway, Th17 cell differentiation and TNF signaling pathway. **Conclusion** In summary, our study corroborated the potential mechanisms of QJM on COVID-19. May be effective in the Qingwen Jiere Mixture composition affects the IL-6, the expression of TNF and CCL2, targets, and regulate the IL-17 signaling pathways, T cell receptor signaling pathways, Th17 cell differentiation, tumor necrosis factor signaling pathways, etc. Our study also provided the research fields to study the mechanisms of QJM on SARS-CoV-2 infection in future.

KEY WORDS: Qingwen Jiere Mixture; COVID-19; network pharmacology

今年初,湖北省武汉市出现了由新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)。COVID-19 具有传播迅速广泛、传染性强、各类人群普遍易感的特点,目前临床尚无特效药^[1]。中医药作为我国的传统医药,在纳入新型冠状病毒肺炎诊治方案后,取得了突出的疗效。COVID-19 在我国传统医学里属于“疫病”的范畴,多为外邪侵入机体,体内正气不足导致。运用中医理论进行辨证,病因为感受疫戾之气,病位在肺,基本病机特点为“湿、热、毒、瘀”^[2-3]。

清瘟解热合剂(Qingwen Jiere Mixture)是立足于中医对“瘟疫”的防治理论而研制的中药复方制剂。主要成分有:藿香、柴胡、黄芩、连翘、法半夏、草果、茵陈、马蹄香、滑石、甘草、白薇、炒神曲、炒厚朴。藿香具有芳香化湿、和胃止呕的功效;柴胡可以疏散退热、升举阳气;黄芩和连翘能清热、泻火解毒;半夏可燥湿化痰、降逆止咳、消痞散结;草果能燥湿温中、截疟祛痰;茵陈可清利湿热,利胆退黄;马蹄香内服消风散气解暑,利尿通淋去积;滑石为寒凉药物,能清热解暑,保护肠壁;甘草具有补脾益气、清热解毒和调和诸药的功效,在驱邪的同时又扶助正气;白薇能清热凉、利尿通淋;厚朴归肺经、脾经,可以燥湿行气、消痰平喘;神曲辛温,归脾胃经,具有消食和胃的功效。本方配伍用药具有清热化湿,芳香避秽,燥湿止泻等功效;对于治疗 COVID-19 感染轻中症、疑似患者及时疫感冒症见发热身痛,咽痛咳嗽,腹胀痞满,大便黏腻臭秽或便溏腹泻,纳差乏力等具有显著疗效。在我国新冠肺炎疫情暴发时,清瘟解热合剂用于云南省定点医院及湖北省咸宁市部分受援单位,临床疗效显著。清瘟解热合剂用于老挝、缅甸等我国周边国家及地区,同样取得了良好的临床疗效。

网络药理学是一种常见的研究中药复方作用机制的方法,从中医的整体观念出发,结合辨证论治的方法,多种学科交叉运用,构建成分-靶点-通路网络,探求疾病和药物的联系^[4],为解释中药复杂作用机制提供了方法。本文通过网络药理学检索清瘟解热合剂的活性成分和靶点,进一步推测其治疗 COVID-19 的作用机制,为清瘟解热合剂临床用于新型冠状病毒肺炎治疗,提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 清瘟解热合剂成分筛选 检索中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP(<http://ibts.hkbu.edu.hk/lsp/tcmsp.php>)^[5]以“藿香,柴胡,黄芩,连翘,法半夏,草果,茵陈,马蹄香,甘草,滑石,厚朴,白薇,神曲”作为关键词进行查询。中药复方通常以口服为主,口服生物利用度(oral bioavailability, OB)是药物吸收、分布、代谢、排泄(ADME)中重要的药动学参数之一,表示口服药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并吸收的速度与程度,OB 值越高通常表示药物的生物活性越好^[6]。类药性(drug-like, DL)是指化合物与已知药物的相似性,是化合物能够成为药物的评价指标^[7],通常以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 作为标准进行筛选得到清瘟解热合剂的活性成分。

1.2 有效成分靶点的预测和基因名的确定 采用 TCMSP 数据库对清瘟解热合剂的作用靶点进行预测,再利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)^[8]规范与活性成分相关的靶点蛋白,获得靶点对应的基因名。

1.3 疾病靶点的筛选 以“corona virus disease 2019”和“novel coronavirus pneumonia”作为关键词,在 OMIM 数据库^[9](<http://omim.org/>)和 Genecards 数据库^[10](<https://www.genecards.org>)中搜索疾病相关靶点。运用 Venny 平台(版本 2.1, <http://bioinfo.gp.cnb>).

csic.es/tools/venny/) 将清瘟解热合剂作用靶点与 COVID-19 靶点取交集, 得到清瘟解热合剂治疗 COVID-19 的相关靶点。

1.4 蛋白相互作用网络建立 将 1.3 得到的交集靶点导入 String 数据库 (<https://string-db.org>)^[11], 得到蛋白相互作用关系的网络图。蛋白间的连线越多, 关联度越大, 成为核心靶点的概率越高。

1.5 GO 分析和 KEGG 分析 将筛选出来的交集靶点导入 DAVID 数据库^[12] (<http://www.david.niaid.nih.gov>) 中进行基因功能(gene ontology, GO)富集分析, 运用 KOBAS3.0 数据库 (<http://kobas.cbi.pku.edu.cn>) 对核心靶点进行 KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 基因通路富集分析, 以 $p \leq 0.05$ 、 $q \leq 0.05$ 作为筛选指标, 并对结果进行可视化处理。

1.6 药物成分-靶点-通路网络的建立 在 Cytoscape3.7.2^[13] 中导入预测药物的活性成分、核心靶点以及相关通路, 构建药物成分-靶点-通路相互作用网络, 通过网络对其相互作用机制进行阐述。

1.7 清瘟解热合剂药材-归经网络的建立 方中饮片的归经信息从 2015 年版《中国药典》中获取, 通过查取归经信息构建清瘟解热合剂的药材-归经网络。

2 结果

2.1 清瘟解热合剂成分筛选结果 清瘟解热合剂活

性成分筛选共得到 1 357 种, 其中甘草 280 种、法半夏 116 种、藿香 94 种、茵陈 53 种、草果 59 种、连翘 150 种、黄芩 58 种、柴胡 288 种、马蹄香 3 种、滑石 1 种、白薇 81 种、炒厚朴 139 种、炒神曲 35 种。以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$, 筛选后共有 264 种成分符合条件, 见图 1、表 1。

表 1 清瘟解热合剂包含化学成分的对对应靶标数

中药	药材拉丁名	成分数	靶标数
甘草	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	92	142
藿香	Pogostemonis Herba	11	99
茵陈	Artemisiae Scopariae Herba	13	114
草果	Tsaoko Fructus	8	92
连翘	Forsythiae Fructus	22	131
柴胡	Bupleuri Radix	17	119
黄芩	Scutellariae Radix	24	85
白薇	Cynanchi Atrati Radix et Rhizoma	25	55
法半夏	Pinelliae Rhizoma praeparatum	13	89
炒厚朴	Magnoliae Officinalis Cortex	2	44
马蹄香	Saruma henryi Oliv	1	1
滑石	Talcum	1	2
炒神曲	Massa Medicata Fermentata	35	383

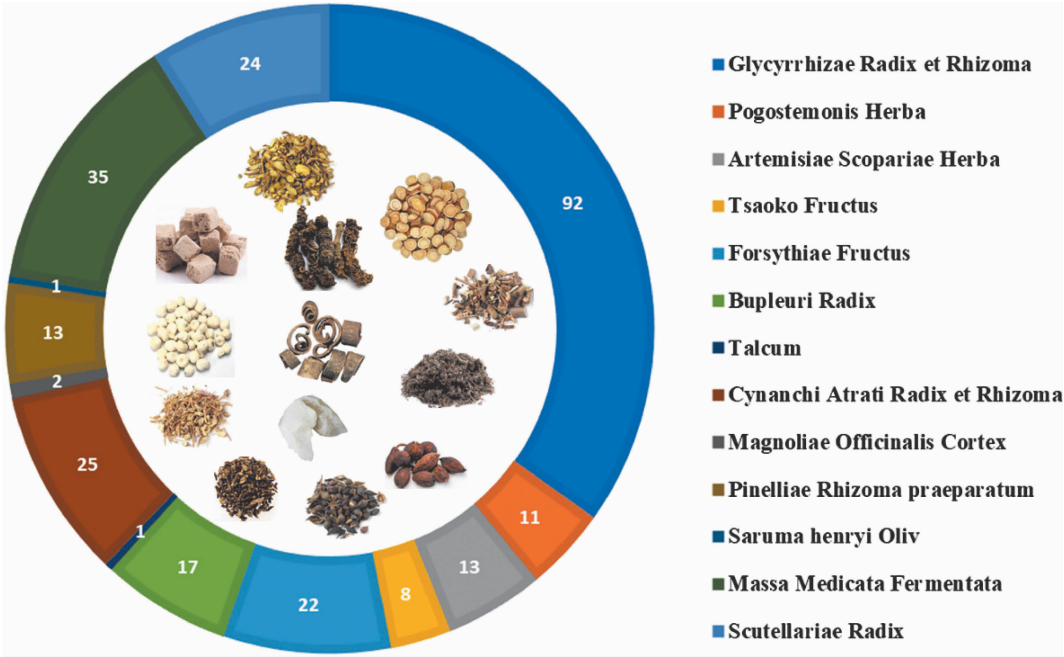


图 1 清瘟解热合剂各味药物主要有效成分数量

2.2 有效成分靶点收集结果 在 TCMSP 中查询到 510 个有效成分靶点, 将有效成分靶点名称导入 UniProt 数据库, 得到靶点对应的基因名。

2.3 疾病靶点筛选结果 在 OMIM 数据库和 Genecards 数据库中共收集到 752 个 COVID-19 相关靶点, 其中 OMIM 数据库中有 493 个靶点, Genecards 数据库中有 259 个靶点。将疾病靶点和药物成分靶点, 取交集最终得到 32 个清瘟解热合剂治疗 COVID-19 的潜在靶点, 见图 2。

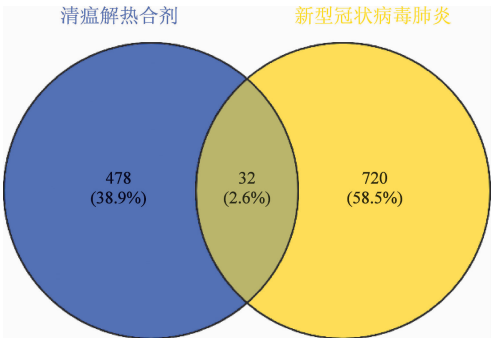


图 2 药物靶点-疾病靶点韦恩图

2.4 PPI 网络构建 构建的 PPI 网络中有 30 个作用节点, 共 231 条相互作用连线。其中白细胞介素 6(interleukin 6, IL6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、趋化因子(C-C motif ligand 2, CCL2)和丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)的连通度较高, 是核心靶点, 见图 3、表 2。

表 2 靶点连通度

序号	靶点	靶点连通度	序号	靶点	靶点连通度
1	IL6	25	15	MAPK14	19
2	PPARG	23	16	NOS2	19
3	TNF	23	17	HMOX1	18
4	CCL2	22	18	IL2	18
5	MAPK1	22	19	GPT	16
6	MAPK3	22	20	IL13	15
7	TP53	22	21	DPP4	9
8	CAT	21	22	PTGS1	9
9	MAPK8	21	23	PRKCA	8
10	EGFR	20	24	RB1	8
11	IL1B	20	25	BCL2	6
12	NOS3	20	26	PON1	6
13	PTGS2	20	27	CDK4	5
14	IFNG	19	28	ATP1A1	3
15	MAPK14	19	29	TF	2
16	NOS2	19	30	ADH1C	1

2.5 靶点通路分析 GO 功能富集分析得到 GO 条目共 283 条, 其中生物过程(BP)条目 226 个, 细胞组成(CC)条目 26 个, 分子功能(MF)条目 31 个, 分别占 80%、9%、11%。我们根据 P 值将生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)中的各前 15 名列出, 见表 3。

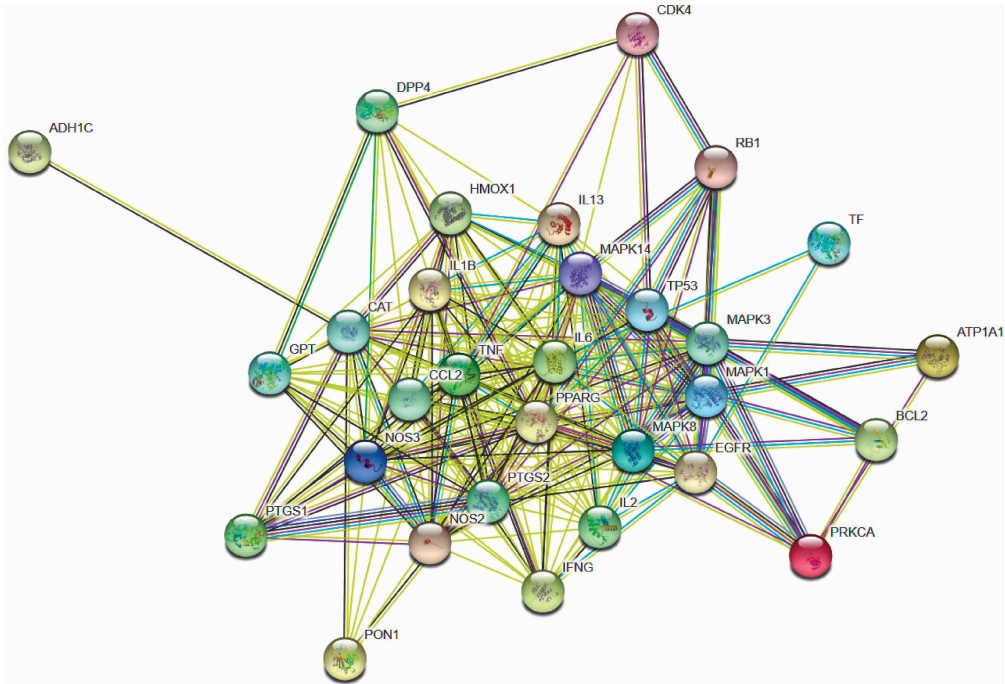


图 3 靶点相互作用网络

表 3 清瘟解热合剂 GO 生物功能富集分析

通路	类型	$-\log(p)$	有效靶点/总分析靶点	通路代码
lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	BP	11.08	7/32	GO:0031663
positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	BP	8.17	6/43	GO:0045429
cellular response to lipopolysaccharide	BP	7.67	7/113	GO:0071222
regulation of blood pressure	BP	7.25	6/65	GO:0008217
Regulation of sequence-specific DNA binding transcription factor activity	BP	7.18	5/25	GO:0051090
cellular response to mechanical stimulus	BP	7.06	6/71	GO:0071260
response to drug	BP	6.41	8/304	GO:0042493
positive regulation of chemokine biosynthetic process	BP	6.36	4/10	GO:0045080
positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	BP	5.82	11/981	GO:0045944
humoral immune response	BP	5.70	5/57	GO:0006959
positive regulation of smooth muscle cell proliferation	BP	5.61	5/60	GO:0048661
MAPK cascade	BP	5.51	7/262	GO:0000165
positive regulation of gene expression	BP	5.51	7/262	GO:0010628
cellular response to drug	BP	5.37	5/69	GO:0035690
positive regulation of cell proliferation	BP	5.18	8/466	GO:0008284
caveola	CC	7.43	6/65	GO:0005901
extracellular space	CC	4.91	11/1347	GO:0005615
endocytic vesicle	CC	4.16	4/54	GO:0030139
perinuclear region of cytoplasm	CC	3.61	7/621	GO:0048471
cytosol	CC	3.44	14/3315	GO:0005829
extracellular region	CC	2.76	9/1610	GO:0005576
focal adhesion	CC	2.61	5/391	GO:0005925
protein complex	CC	2.52	5/412	GO:0043234
endoplasmic reticulum	CC	2.17	6/828	GO:0005783
Golgi apparatus	CC	2.10	6/828	GO:0005794
intracellular membrane-bounded organelle	CC	2.06	5/558	GO:0043231
apical plasma membrane	CC	2.05	4/291	GO:0016324
perikaryon	CC	1.97	3/106	GO:0043204
mitochondrion	CC	1.93	7/1331	GO:0005739
intracellular	CC	1.93	7/1332	GO:0005622
enzyme binding	MF	6.16	8/333	GO:0019899
MAP kinase activity	MF	5.88	4/14	GO:0004707
heme binding	MF	5.64	6/137	GO:0020037
identical protein binding	MF	3.87	8/749	GO:0042802
protein phosphatase binding	MF	3.87	4/63	GO:0019903
cytokine activity	MF	3.78	5/176	GO:0005125
protease binding	MF	3.26	4/101	GO:0002020
protein homodimerization activity	MF	3.06	7/730	GO:0042803
transcription factor binding	MF	2.99	5/284	GO:0008134
NADP binding	MF	2.85	3/35	GO:0050661
protein serine/threonine kinase activity	MF	2.55	5/376	GO:0004674
prostaglandin-endoperoxide synthase activity	MF	2.50	2/2	GO:0004666
nitric-oxide synthase activity	MF	2.32	2/3	GO:0004517
tetrahydrobiopterin binding	MF	2.19	2/4	GO:0034617
ATP binding	MF	2.11	8/1495	GO:0005524

KEGG 通路富集分析共得到 232 条通路,根据 p 值筛选出与 COVID-19 有关的前 10 条通路,包括 IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、Th17 细胞分化(Th17 cell differentiation)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)等通路,见表 4。

2.6 成分-靶点-通路网络构建 将筛选出来靠前的 30 条通路和药物预测有效成分和疾病潜在靶点导入Cytoscape3.7.2,通过构建成分-靶点-通路网络来阐释其复杂的作用机制,不同节点分别代表、成分、靶点、通路。红色三角代表-靶点,蓝色四边代表-信号通路,绿色四边代表-活性成分,连线代表-各点之间的相互关系,见图 4。

2.7 清瘟解热合剂药材-归经网络 根据清瘟解热合剂的归经信息,构建药材-归经网络,图中黄色方块表示药材,绿色圆表示归经。途中连接最密切的三个节点是肺(lung)、脾(spleen)和胃(stomach),连接度分别是 8,8,8,说明大多数药材的归经是肺经、脾经

表 4 KEGG 富集通路分析结果

序号	Pathway	Numbers of Genes
1	Human cytomegalovirus infection	12
2	IL-17 signaling pathway	10
3	HIF-1 signaling pathway	10
4	Tuberculosis	10
5	C-type lectin receptor signaling pathway	9
6	TNF signaling pathway	9
7	Pertussis	8
8	T cell receptor signaling pathway	8
9	Th17 cell differentiation	8
10	Influenza A	8

和胃经。清瘟解热合剂中 13 味中药大部分中药归肺、脾、胃三经,说明可能对由“湿热”导致的新型冠状病毒肺炎具有很好的治疗作用,见图 5。

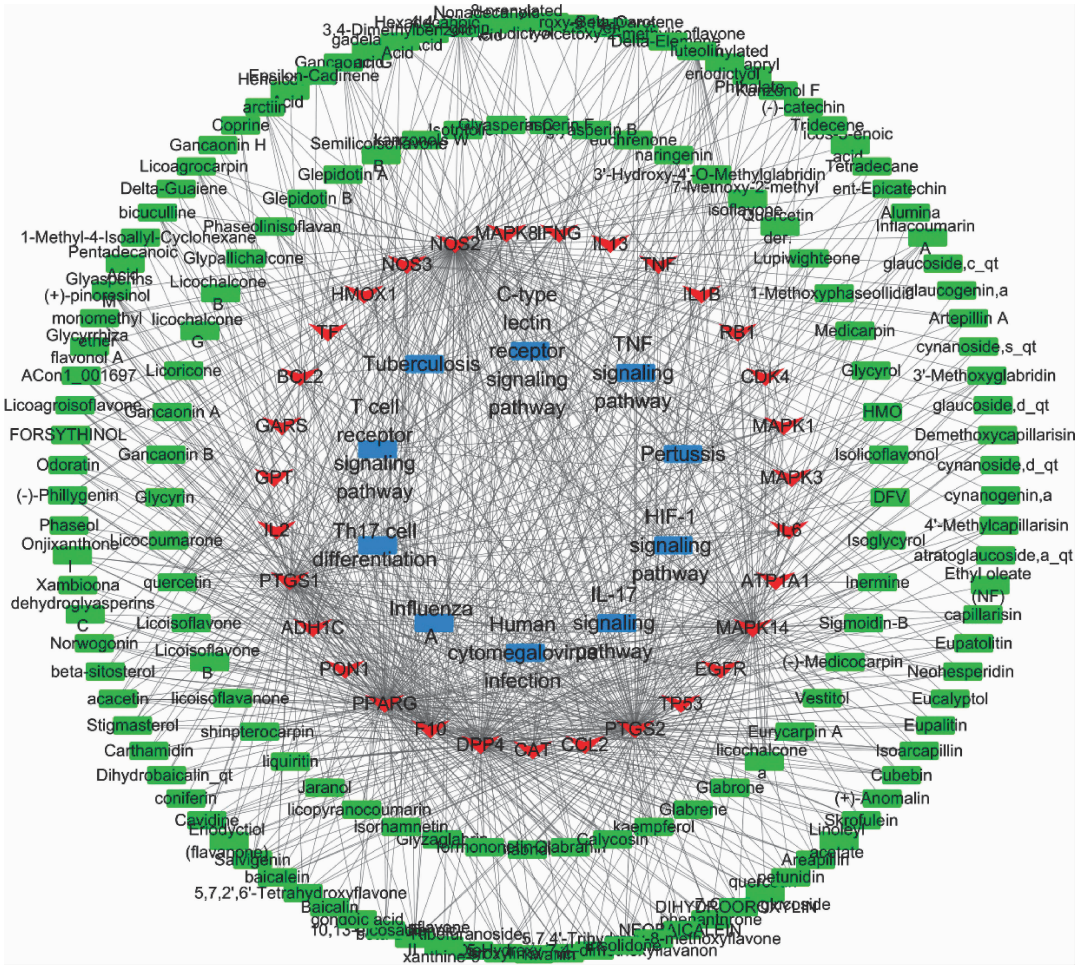


图 4 清瘟解热合剂治疗新型冠状病毒肺炎“成分-靶点-通路”网络图

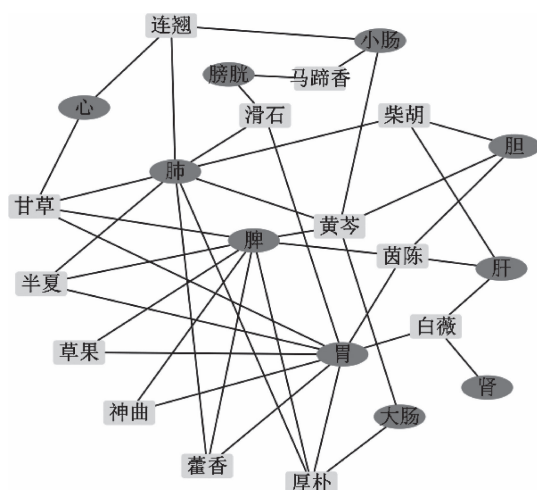


图5 清瘟解热合剂药材-归经网络图

3 讨论

自新型冠状病毒肺炎爆发以来,全国疫情防控阻击战取得重大战略成果,然而世界范围内,情况依然不容乐观。针对新型冠状病毒肺炎,目前临床还没有特效药。虽然有报道称已经筛选了部分药物用于临床,但其是否有确切的治疗作用尚不明确,部分药物还处于试验阶段,不能广泛运用于治疗中。中医药作为我国的传统医药,在疫病的防治上具有独特的见解。2003年,中医药用于重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)治疗的有效性和安全性得到了广泛的认可^[14]。吴鞠通的《温病条辨》云:“温疫者,厉气流行,多兼秽浊,家家如是,若役使然也。”^[14]新型冠状病毒肺炎中医范畴属于“疫病”,致病原因多为外感疫毒邪气,入里化热,在临床上以“急则治标,缓则治本,标本兼治”作为治疗原则,祛邪外出的同时兼顾扶助正气。最新发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[15]指出,患者以发热、干咳、乏力为主要表现,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。从中医的角度分析,其病位在肺,兼在脾胃,病因为“湿毒疫”,因邪气侵肺,耗伤卫气而出现发热、咽痛咳嗽;湿邪困脾而导致大便黏腻臭秽或便溏腹泻。根据中医理论分析,清瘟解热合剂中的药物多归肺脾胃经,主要治疗邪犯肺卫、湿邪困脾。半夏、藿香辛温归脾胃肺经,能化湿止呕;茵陈清利湿热;草果燥湿温中,截疟祛痰;连翘、黄芩苦寒,清热解毒、疏散风热、燥湿;柴胡疏散退热,升举阳气;甘草补脾益气,抵抗病邪;马蹄香、滑石、白薇能利尿通淋;厚朴燥湿行气、消痰平喘;神曲能消食和胃。使用此方能

清热化湿,芳香避秽,燥湿止泻,在临床治疗患者具有良好的疗效。

基于临床治疗结果,部分 SARS-CoV-2 感染者后期病症加重,甚至出现死亡的情况,可能与“炎症风暴”有关,而“炎症风暴”的本质是细胞因子风暴(cytokine storm)。细胞因子在人体中有着重要的作用,调控细胞增殖和分化、血管发生、免疫和炎症反应等。当患者感染病毒后,血清中的促炎因子会增加,从而导致肺部炎症和相应的肺组织损伤。过度的免疫反应激活大量的免疫细胞,对肺泡上皮细胞和毛细血管造成弥漫性损伤,大量液体渗出到气管中阻塞气道,从而造成呼吸窘迫^[16]。蛋白互作分析结果表明,IL6、TNF、CCL2、MAPK1 等可能为清瘟解热合剂治疗 COVID-19 的核心靶点。此外,通过比较 KEGG 通路富集分析的结果,发现这些核心靶点显著富集在 IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、肿瘤坏死因子信号通路等通路上。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)是一种细胞中的重要信号传导分子^[17],在炎症反应中发挥着重要的作用,MAPK 激活后可促进细胞因子表达^[18-19]。与此同时,一些促炎性因子如 TNF- α 、IL6 等,都可以激活 MAPK 通路从而加剧炎症反应^[17]。在炎症反应中, TNF- α 是一种出现最早、最重要的炎性因子,主要由单核巨噬细胞以及其它免疫细胞产生。在机体感染病毒时, TNF- α 可通过激活 T 细胞促进 IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-12 等细胞因子的产生及分泌,从而介导一系列炎性反应^[20]。CC 趋化因子配体 2(CCL2)是 CC 类趋化因子家族的成员,是人类发现最早的、有活性的趋化因子。当 CCL2 与其相应受体结合后可活化单核/巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 Th2 细胞,并向炎症部位聚集。有研究表明由支气管上皮细胞和巨噬细胞产生的 CCL2 可能会加重气道炎症和气道高反应性^[21]。对肺炎患者血清中的细胞因子进行分析,发现重症患者血清中的 IL-6、TNF- α 等明显高于非重症患者,这说明这些患者症状的加重与这些细胞因子的升高有关。Th17 细胞是新型 CD4⁺ T 细胞亚群,在免疫调节方面具有至关重要的作用, Th17 细胞可以分泌 IL-6、TNF- α 和 IL-17 等多种效应因子,并通过其介导炎症反应。IL-6 可以调节 Th17 细胞的数目并诱导其发育^[22]。因此,清瘟解热合剂可能通过调控

这些通路改善 COVID-19 患者的炎症反应。

综上所述,本研究通过网络药理学方法对清瘟解热合剂中有效成分治疗新型冠状病毒肺炎的作用进行了研究。结果显示,清瘟解热合剂可能是通过多成分、多靶点、多通路来协同作用的。网络药理学是大数据时代下的新兴的学科,通过虚拟筛选技术初探了清瘟解热合剂对 COVID-19 的治疗作用机制,为临床应用提供了理论依据,但由于研究方法本身具有局限性,需要在临床中进一步试验验证。

参考文献:

- [1] 宗阳,丁美林,贾可可,等. 基于网络药理学和分子对接法探寻达原饮治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化化合物的研究[J]. 中草药,2020,51(4):836-844.
- [2] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知[EB/OL]. (2020-01-23)[2020-03-18]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [3] 刘菊,崔瑛,白明学,等. 基于中医药预防治疗新型冠状病毒肺炎的用药探析 [J/OL]. 中草药:1-5 (2020-02-12). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200212.1133.002.html>.
- [4] 邓燕君,刘博文,贺桢翔,等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新冠病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J]. 中草药,2020,51(5):1113-1122.
- [5] YAO L, WU L L, LI Q, et al. Novel berberine derivatives: Design, synthesis, antimicrobial effects, and molecular docking studies[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(10): 774-781.
- [6] AHMED S S, RAMAKRISHNAN V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40654.
- [7] DAVIS A P, GRONDIN C J, JOHNSON R J, et al. The Comparative Toxicogenomics Database: update 2017 [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 45(D1): D972-D978.
- [8] SOUDY M, ANWAR A M, AHMED E A, et al. UniprotR: Retrieving and visualizing protein sequence and functional information from Universal Protein Resource (UniProt knowledgebase)[J]. J Proteomics, 2020, 213: 103613.
- [9] 王武斌,于国华,史渊源. 基于网络药理学研究策略解析痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的分子作用机制[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(1): 28-34.
- [10] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: Integrating information about genes, proteins and diseases[J]. Trends Genet, 1997, 13(4): 163.
- [11] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [12] HUANG DA W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. Nature Protocols, 2009, 4(1): 44-57.
- [13] KUTMON M, KELDER T, MANDAVIYA P, et al. Cytar-getlinker: a cytoscape app to integrate regulatory interactions in network analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82160.
- [14] 朱家勇,朱盛山. 中医药在防治非典中的作用[J]. 广东药学院学报, 2003, 19(3): 253-255.
- [15] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [16] 张竞文,胡欣,金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(5): 333-336.
- [17] 多玥荷,孙莉娜,应森林,等. 西黄丸通过 ERK/MAPK 信号通路对人结肠癌裸鼠移植瘤的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3055-3058.
- [18] 郭灿璨,邓颖,叶华,等. MAPK 信号通路在炎症性肠病中的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(2): 229-235.
- [19] 卫智权,阎莉,邓家刚,等. 芒果苷对脂多糖诱导的慢性炎症大鼠 MAPK 通路及血清细胞因子的影响[J]. 中草药, 2013, 44(1): 52-58.
- [20] 王玉亮,王峰,耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴[J]. 天津医药, 2020, 48(6): 494-499.
- [21] 高婧,杜青波,谭艳芳,等. IL-31 对肺泡 II 型上皮细胞 A549 表达 CCL2 的影响[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(8): 1121-1123.
- [22] 陈光华,陈教华,张磊昌. 姜黄素通过 IL-6/STAT3 信号通路调控 Th17/Treg 平衡治疗溃疡性结肠炎 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(11): 2092-2097.