

# 基于网络药理学清肺排毒汤治疗新冠肺炎的物质基础及作用机制研究

徐天馥<sup>1</sup>,贺成功<sup>2</sup>,杨 坤<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>安徽中医药大学,合肥 230012;<sup>2</sup>安徽中医药大学第二附属医院,合肥 230061

**摘要:**本研究运用网络药理学方法研究清肺排毒汤治疗新冠肺炎(COVID-19)的多成分、多靶点、多通路的作用机制,旨在为相关基础研究及临床应用提供依据。首先利用TCMSP数据库根据OB $\geq 30\%$ 及DL $\geq 0.18$ 为筛选条件,筛选清肺排毒汤中活性成分302个及相关作用靶点148个,通过GeneCards数据库筛选COVID-19相关作用靶点362个,经Venn分析得到交集靶点23个。接着利用Cytoscape软件的CentiScaPe插件分析得到显著有效化合物10个和关键靶点5个,进一步构建网络拓扑图。通过对显著有效化合物和关键靶点的分子对接,结果显示,分子间的结合能力和相互作用能力较强。最后通过R软件的ClusterProfiler包对关键靶点做GO富集和KEGG通路富集分析,显著有效化合物中槲皮素、木犀草素、柚皮素、山奈酚、黄芩素等具有不同程度的止咳、祛痰、消炎、抗病毒等功效,关键靶点主要被富集在IL-17、Tuberculosis、TNF、MAPK、Th17、Pertussis等144个相关信号通路上,涉及磷酸酶结合、MAP激酶活性、细胞因子受体结合等28个生物学功能调控机体代谢、免疫调节、炎症反应等生理过程,根据以上结果,认为清肺排毒汤的活性成分对COVID-19的治疗具有多靶点、多途径的调节作用。

**关键词:**清肺排毒汤;网络药理学;新冠肺炎;COVID-19;生物信息学

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)6-0901-08

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.6.001

## Network pharmacology-based study on material basis and mechanism of Qingfei Paidu Decoction against COVID-19

XU Tian-fu<sup>1</sup>, HE Cheng-gong<sup>2</sup>, YANG Kun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China

**Abstract:** This study used the method of network pharmacology to study the multi-component, multi-target and multi-pathway mechanism of Qingfei Paidu Decoction in the treatment of COVID-19, in order to provide basis for related basic research and clinical application. First of all, according to the screening conditions of OB  $\geq 30\%$  and DL  $\geq 0.18$ , 302 active components and 148 related targets in Qingfei Paidu Decoction were screened by TCMSP database, screening of 362 COVID-19-related targets by GeneCards database, 23 intersection targets were obtained by Venn analysis. Then 10 significant effective compounds and 5 key targets were obtained by using the CentiScaPe plug-in of Cytoscape software. Further construct the network topology diagram. The results of molecular docking of significant effective compounds and key targets show that the binding ability and interaction ability between molecules are strong. Finally, the GO and KEGG pathway enrichment analysis of the key targets were done through the ClusterProfiler package of R software, key compounds such as quercetin, luteolin, naringin, kaempferol and baicalein have antitussive, expectorant, anti-inflammatory and antiviral effects to varying degrees, the key targets are mainly concentrated in 144 related signal pathways such as IL-17, Tuberculosis, TNF, MAPK, Th17, Pertussis, etc. It involves 28 biological functions such as phosphatase binding, MAP kinase activity and cytokine receptor binding to regulate metabolism, immune regulation, inflammation and other physiological processes. According to the above results, it is consid-

接受日期:2020-02-10 接受日期:2020-04-15

基金项目:安徽省自然科学基金(1808085QH293)

\*通信作者 Tel:86-551-62668591; E-mail: smxiaoer01@163.com

ered that the active components of Qingfei Paidu decoction have multi-target and multi-pathway regulating effect on the treatment of COVID-19.

**Key words:** Qingfei Paidu Decoction; network pharmacology; novel coronavirus pneumonia; COVID-19; bioinformatics

2019年12月以来,我国新型冠状病毒感染肺炎(COVID-19)疫情发展迅速,截至目前确诊病例34 546例(其中重症病例6 101例),世界卫生组织宣布COVID-19为突发公共卫生事件(PHEIC)<sup>[1]</sup>。根据国家卫生健康委员会发布《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》,COVID-19常见的临床表现为发热、咳嗽、肌痛、乏力(疲劳),同时可有消化道症状、呼吸困难等症状<sup>[2]</sup>。在影像检查中根据不同阶段,肺部CT呈不同影像特征,其中,重症者表现为双肺弥漫性病变,呈“白肺”,常见支气管充气征及血管穿行<sup>[3]</sup>。

祖国医学认为,大部分病毒感染肺炎属寒邪引起的外感热病。《伤寒论》中寒邪以冬季为多,寒邪伤于肌表,由于寒性收引,以及寒为阴邪,易损伤阳气之故,因此寒邪会阻遏阳气,导致卫阳被郁,不得宣泄。证见发热恶寒、头项强痛、无汗、脉浮等证,亦即伤寒病证的主要表现。若外感寒邪较重,或素体阳气不足,寒邪可以直中于里,伤及脾肾,形成恶寒、四肢厥冷、战栗、腹泻等证,《黄帝内经》中将具有流行性,且传染性强的“外感热病”称为“疫疠”,在病因上认为“疫疠”属于是运气异常之病。《诸病源候论》表述:“时行病者,是春时应暖而反寒,夏时应热而反冷,秋时应凉而反热,冬时应寒而反温,其非时而有其气,是以一岁之中,病无长少,率相似者,此则时行之气也。”《素问·刺法论》中也有类似的论述,其文曰:“余闻五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似。”一般认为,大多数普通的“外感热病”也具有传染性,但其传染性强弱有程度上的差别,普通“外感热病”一般不会引起流行。“温疫”则属“外感热病”之中具有强烈传染性,可引起流行的一类疾病。

国家中医药管理局试点开展清肺排毒汤救治COVID-19感染的肺炎患者并取得良好的疗效,清肺排毒汤由汉代张仲景所著《伤寒杂病论》中的多个治疗寒邪引起的外感热病的经典方剂优化组合而成。鉴于清肺排毒汤治疗COVID-19的作用机制未完全阐明,且中药复方成分复杂、靶点众多等原因,本研究通过应用网络药理学方法从系统、整体的角度探讨中药复方的已知生物活性成分及作用靶点,进一步根据网络拓扑分析、分子对接、GO富集分析

及KEGG通路富集分析清肺排毒汤治疗COVID-19的作用机制,为清肺排毒汤治疗COVID-19提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 清肺排毒汤所含主要化合物的收集和筛选

根据中医药管理局推荐清肺排毒汤的处方组成,根据《中国药典》2015版的药物规范名称,清肺排毒汤由麻黄 *Ephedra Herba*、炙甘草 *licorice*、苦杏仁 *Amygdalus Communis Vas*、生石膏 *gypsum production*、桂枝 *Cinnamomi Ramulus*、泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juz.、猪苓 *Polyporus umbellatus* (Pers) Fr.、白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.、茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf.、柴胡 *Radix Bupleuri*、黄芩 *Scutellariae Radix*、半夏 *Arum ternatum* Thunb.、生姜 *Zingiber officinale Roscoe*、紫菀 *Asteris Radix et Rhizoma*、冬花 *Farfarae Flos*、射干 *Belamcandae Rhizome*、细辛 *Asari Radix et Rhizoma*、山药 *Rhizoma Dioscoreae*、枳实 *Aurantii Fructus Immaturus*、陈皮 *Citrus reticulata*、藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 组方而成。检索TCMSP (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform) <http://tcmsp.com/tcmsp.php> 数据库<sup>[4]</sup> 收集清肺排毒汤主要化学成分,按照口服生物利用度(oral bioavail-ability, OB) ≥ 30%,类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件从上述数据库中筛选出具有较高活性且可能入血的成分。

### 1.2 化学成分潜在靶点收集

通过TCMSP数据库检索清肺排毒汤候选化合物潜在靶点,并使用Uniport数据库的UniProKB检索功能(<https://www.uniprot.org/>),通过输入靶蛋白名称,限定物种为“Homo sapiens”,剔除非人源靶点,将查询得到的所有蛋白名称校正为官方名称。进而利用网络拓扑分析软件Cytoscape3.7.2进行可视化处理,构建“中药化合物活性成分”网络。

### 1.3 确定疾病靶点

基于GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库<sup>[5]</sup>,以“COVID-19”、“2019-nCoV”、“Novel Coronavirus Pneumonia”为关键词检索与新型冠状病毒肺炎相关基因。

## 1.4 清肺排毒汤作用靶点与 COVID-19 相关靶点的 Venn 分析

清肺排毒汤主要化学成分作用靶点与疾病靶点数据集进行 Venn 分析,得到共同的靶点集,初步挖掘清肺排毒汤治疗疾病的作用靶点,以 Venn 图的形式展现药物与疾病交集靶点,并将交集靶点导入 STRING 数据库获取蛋白互作信息,使用 Cytoscape 软件构建可视化模型并做网络拓扑分析,通过蛋白互作网络筛选核心作用靶点。

## 1.5 生物分子网络建立及分析

### 1.5.1 蛋白质-蛋白质互作关系(PPI)网络图构建

Venn 分析得到的交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),限定物种为“*Homo sapiens*”,设置 medium confidence > 0.900, 获取蛋白与蛋白间相互作用信息,构建 PPI 网络图,寻找靶点和靶点间作用关系。通过 Cytoscape3.7.2 软件插件 CentiScaPe2.2<sup>[6]</sup>对交集的网络进行拓扑分析,分析内容包括中心性 degree 值、介度中心性 betweenness 值、接近中心性 closeness、特征向量 eigenvector,其中,筛选标准为首先计算出节点中位数对应的数值,高于该数值节点定义为显著有效化合物和关键靶点。

### 1.5.2 显著化合物与关键靶点分子对接

使用分子对接验证清肺排毒汤中显著化合物与关键靶点关系的可靠性,并探索其结合模式,通过 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/pdb/home.do>) 下载蛋白结构。采用 AutoDock Vina<sup>[7]</sup> 软件进行分子对接。将清肺排毒汤的有效组分对接到对应受体的活性结合位点中,选取最佳构象进行结合模式分析。根据结合自由能值判断清肺排毒汤有效组分与靶点的结合程度,作为药物实际作用体内的依据。

### 1.5.3 富集分析

使用 R (Rversion 3.6.1) 软件的 ClusterProfil-

er<sup>[8]</sup> 软件包对清肺排毒汤活性成分治疗 COVID-19 关键靶点进行基因本体 Gene Ontology (GO) 富集分析和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,得到分析结果以  $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$  为指标筛选,并对结果做可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 清肺排毒汤中候选化合物的筛选

通过 TCMSP 收集清肺排毒汤的活性成分,设置 OB 值  $\geq 30\%$ 、DL 值  $\geq 0.18$  为条件,筛选较高活性且可能入血的化合物,其中,陈皮 5 个、枳实 22 个、山药 16 个、细辛 8 个、射干 17 个、紫菀 19 个、生姜 5 个、姜半夏 13 个、黄芩 36 个、柴胡 17 个、茯苓 15 个、白术 7 个、猪苓 11 个、泽泻 10 个、桂枝 7 个、麻黄 23 个、杏仁 19 个、炙甘草 92 个、冬花 22 个合计 364 个,在删除 62 个重复化合物后共有 302 个成分纳入候选化合物。

### 2.2 清肺排毒汤有效成分靶点和 COVID-19 疾病靶点的预测及相互作用分析

清肺排毒汤包含 302 个有效化合物作用 3 029 个作用靶点,在剔除重复靶点后得到 148 个作用靶点, GeneCards 数据库检索 COVID-19 相关靶点 362 个。经 Venn 分析,筛选清肺排毒汤潜在作用 COVID-19 的潜在靶点 23 个(图 1)。将 23 个潜在靶点导入 STRING 数据库,得到潜在作用靶点的 PPI 蛋白互作网络(图 2),明确靶点和靶点间作用关系。利用 CentiScaPe 插件对拓扑网络进行分析,计算拓扑网络 degree 值为 7.28、betweenness 值为 304.69、closeness 值为 1.88E-03, eigenvector 值为 0.04, 筛选高于上述数值的化合物 10 个(表 1)、作用靶点 5 个(表 2),研究认为上述显著有效化合物及关键靶点起到了治疗桥梁作用,利用 Cytoscape 构建“中药组方-显著有效化合物-关键靶点”拓扑网络图(图 3)。

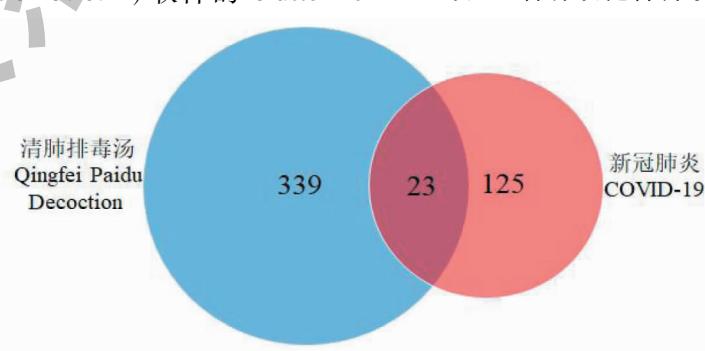


图 1 清肺排毒汤有效成分靶点和 COVID-19 相关靶点关系 Venn 图

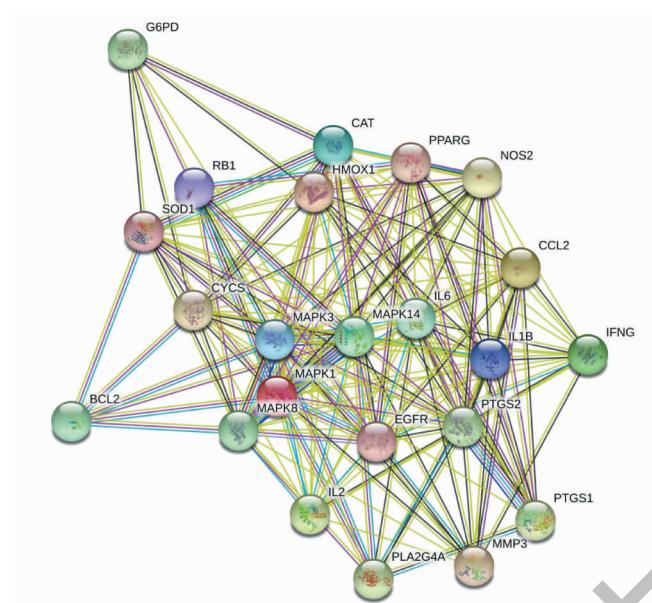


图 2 潜在靶点 PPI(蛋白互作)网络

Fig. 2 Potential target gene PPI(protein interaction) network

表 1 清肺排毒汤显著有效化合物

Table 1 Significant effective compounds of Qingfei Paidu Decoction

化合物 Compound	类型 Type	介度中心性 Betweenness	接近中心性 Closeness	中心性 Degree	特征向量 Eigenvector
Quercetin	mol	3.10E + 03	2.11E-03	22	6.64E-02
Luteolin	mol	1.61E + 03	2.06E-03	16	6.40E-02
Naringenin	mol	1.55E + 03	2.04E-03	14	6.40E-02
Kaempferol	mol	1.09E + 03	2.04E-03	14	6.46E-02
Beta-sitosterol	mol	1.32E + 03	2.04E-03	13	6.37E-02
Stigmasterol	mol	1.76E + 03	2.03E-03	12	5.15E-02
Baicalein	mol	7.47E + 02	2.00E-03	9	6.22E-02
Isorhamnetin	mol	3.70E + 02	2.00E-03	9	6.23E-02
Nobiletin	mol	9.44E + 02	2.00E-03	9	5.09E-02
Wogonin	mol	4.48E + 02	2.00E-03	9	6.24E-02

表 2 清肺排毒汤关键靶点

Table 2 Key target gene of Qingfei Paidu Decoction

靶点名称 Target name	类型 Type	介度中心性 Betweenness	接近中心性 Closeness	中心性 Degree	特征向量 Eigenvector
PTGS2	gene	1.62E + 04	3.23E-03	182	3.54E-01
NOS2	gene	1.45E + 04	3.13E-03	177	3.50E-01
PPARG	gene	1.33E + 04	2.87E-03	164	3.29E-01
MAPK14	gene	6.21E + 03	2.40E-03	132	2.88E-01
PTGS1	gene	4.41E + 03	2.17E-03	108	2.41E-01

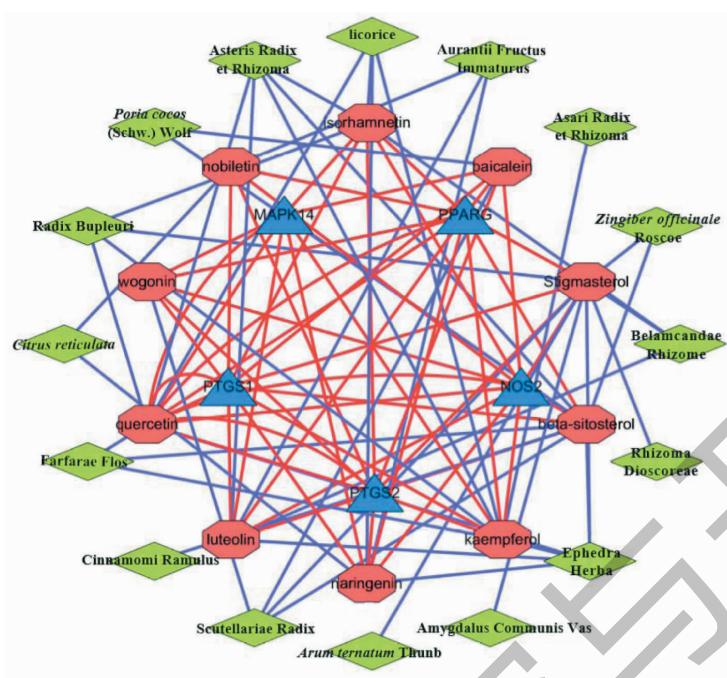


图3 清肺排毒汤“中药组方-显著有效化合物-关键靶点”拓扑网络图

Fig. 3 Topological network diagram of "traditional Chinese medicine prescription-significantly effective compounds-key targets" of Qingfei Paidu Decoction

### 2.3 分子对接及结合自由能分析

为验证清肺排毒汤中显著有效化合物与关键靶点的关系,剖析药物-靶点间的分子作用机制,本文选择 degree 值最高的靶点 PTGS2 和化合物 querce-

tin 进行分子对接(图4),原配体结合自由能为-10.2 kcal/mol,新配体结合自由能为-9.5 kcal/mol,结果显示分子间的结合能力和相互作用能力较强,结合较为紧密。

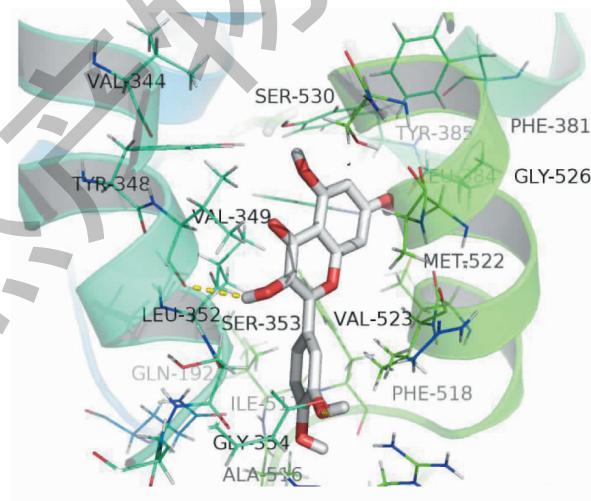


图4 Quercetin-PTGS2 复合物分子对接模型

Fig. 4 Molecular docking model of Quercetin-PTGS2 complex

### 2.4 GO 富集分析

利用 R 软件 ClusterProfiler 软件包进行 GO 富集分析,选取标准为  $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$ 。分析表

明,清肺排毒汤的分子功能调控包括磷酸酶结合、血红素结合、四吡咯结合、MAP 激酶活性、蛋白磷酸酶结合、辅因子结合、抗氧化活性、细胞因子受体结合、

过氧化物酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、氧化还原酶活性、细胞因子活性磷酸酪氨酸残

基结合、辅酶结合等 28 个生物过程,对前 20 条结果做可视化处理(图 5)。

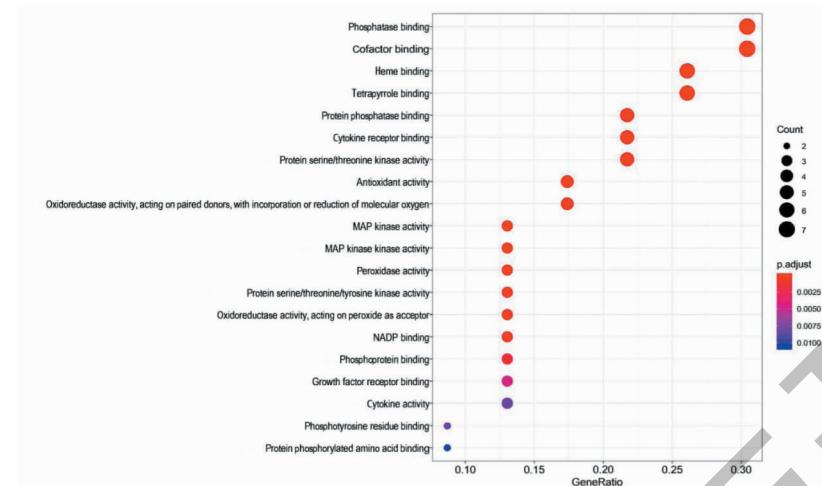


图 5 清肺排毒汤活性成分治疗 COVID-19 关键靶点的 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis of key targets of Qingfei Paidu Decoction in treating COVID-19

## 2.5 KEGG 通路富集分析

利用 R 软件 ClusterProfiler 软件包进行 KEGG 通路富集分析,选取标准为  $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$ 。KEGG 通路富集分析表明,清肺排毒汤可作用 IL-17 信号通路、肺结核相关信号通路、人巨细胞病毒感染

信号通路、Th17 细胞分化信号通路、百日咳信号通路、甲型流感信号通路等 144 个信号通路,进一步对前 20 条结果做可视化处理(图 6),KEGG 通路富集结果显示清肺排毒汤可通过调节多个生物过程及通路的协调发挥治疗 COVID-19 的作用。

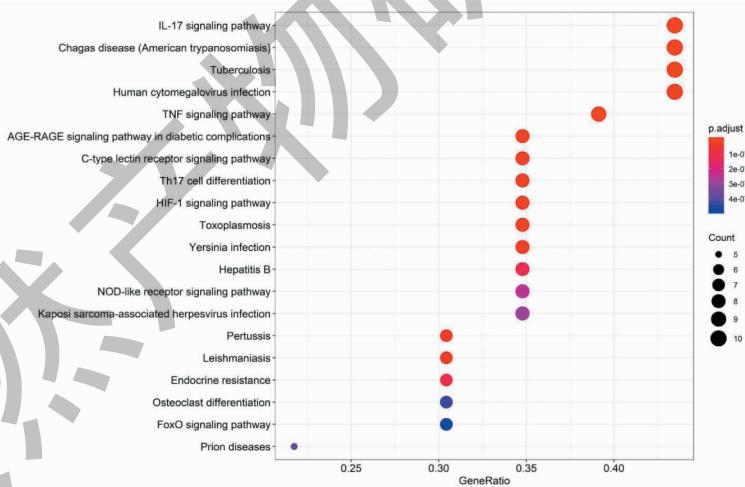


图 6 清肺排毒汤活性成分治疗 COVID-19 关键靶点的 KEGG 通路富集分析

Fig. 6 KEGG enrichment analysis of the key targets of Qingfei Paidu Decoction in treating COVID-19

## 3 讨论

据统计,COVID-19 患者临床表现为咳嗽者占 82%,呼吸急促者占 31%,说明本次疫病的主要病位在肺部,11% 的患者出现了肌肉疼痛,8% 的患者出现了头痛,说明其次病位在卫表<sup>[9]</sup>。《黄帝内经》认为“外感热病”是由于感受六淫邪气,以发热为主

要症状的一类疾病。除了热病、伤寒、温病之外,还有暑病、疟、痢等病症也属于“外感热病”之范畴。《素问·热论》曰:“人之伤于寒也,则为病热,热虽甚不死,其两感于寒而病者,必不免于死。”说明热病之病名是基于其症状而命名的,热势高是其阳气不得泄越所致,汗出而散。《素问·生气通天论》中

论述:“因于寒,欲如运枢,起居如惊,神气乃浮。”《灵枢·岁露论》中曰:“寒则皮肤急而腠理闭,腠理闭塞而不通,阳气不得泄越而聚于表,故可见发热。除了伤寒、温病之外,寒邪侵袭皮肤、肌肉、筋骨,则会出现皮寒热、肌寒热和骨寒热等证,并可内舍于相合之脏腑而出现相应的变证。”由此可见 COVID-19 患者临床表现与中医中寒邪引起的外感热病症状描述相符。

根据清肺排毒汤组方分析,该方是由“麻杏甘石汤”、“射干麻黄汤”加减化裁而来。麻杏甘石汤主治麻症发热胀痛,咳嗽连声,寒郁毒以致标闭,临床实践证明该方对抗流行性病毒有明显的临床效果,射干麻黄汤为祛痰剂,具有温肺化饮,下气祛痰之功效,治寒痰郁肺结喉证。临床实践证明该方对气管炎症、哮喘、肺部炎症等有较好的临床效果<sup>[10]</sup>。

本文利用网络药理学的研究方法挖掘清肺排毒汤的有效入血成分,构建“活性成分-靶点”交互网络图,文章筛选清肺排毒汤的 302 个活性成分及 32 个疾病共同作用靶点,根据网络拓扑分析得到 10 个显著有效化合物和 5 个关键靶点,涉及 28 个显著生物过程和 144 条显著通路,从靶点、信号通路的角度阐释清肺排毒汤治疗 COVID-19 的作用机制。在 10 个显著有效化合物中,槲皮素 (quercetin) 具有较好的祛痰、止咳作用,并有一定的平喘作用;木犀草素 (luteolin) 具有多种药理活性,如消炎、抗过敏、降尿酸抗肿瘤、抗菌、抗病毒等,临床主要用于止咳、祛痰、消炎、降尿酸、治疗心血管疾病,另有研究表明木犀草素与严重急性呼吸道综合征 (SARS) 冠状病毒的 S2 蛋白结合,抑制病毒进入宿主细胞;柚皮素 (naringenin) 具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗肿瘤、抗病毒、抗纤维化等多种药理活性<sup>[11]</sup>;山奈酚 (kaempferol) 作为常见的黄酮类化合物具有抗感染抗炎、防癌抗癌等功效;β-谷甾醇 (beta-sitosterol) 有降胆固醇、止咳、祛痰及抑制肿瘤和修复组织作用,常用于慢性气管炎等,其抗炎作用机理为抑制 PGE2、缓激肽、组胺等炎症介质的活性,同时抑制游离细胞游走<sup>[12]</sup>。豆甾醇 (stigmasterol) 又名豆固醇、甾醇,属植物甾醇,具有较强的生理活性和表面活性,可抗炎、抗氧化、抗癌、降胆固醇等。黄芩在我国药用历史悠久,黄芩素 (baicalein) 和黄芩苷 (wogonin) 是黄芩发挥功效的主要活性成分,黄芩素和黄芩苷具有抗菌抗病毒、清除氧自由基、抗氧化、解热、镇痛、抗炎以及调节免疫功能等功效<sup>[13]</sup>。异鼠李素 (isorhamnetin) 具有止

咳祛痰作用,川陈皮素 (nobiletin) 具有抗真菌、抗过敏、抗炎、抗癌、抗血栓、抗癫痫、抗血凝、抗胆碱酯酶等功效。在分子对接实验中,清肺排毒汤显著有效成分 quercetin 与 COVID-19 治疗的关键靶点 TPGS2 对接情况良好,显示清肺排毒汤所含化合物可能具有潜在的抗 COVID-19 作用。为进一步阐明清肺排毒汤调控关键靶点产生作用,本文在 GO 富集分析发现 5 个关键靶点,其中,过氧化氢合成酶 I 和 II (PTGS1 和 PTGS2) 主要调控红素结合和双加氧酶活性,参与炎症反应,增强促炎介质;诱导型一氧化氮合酶 (NOS2) 可在多种过程中充当生物介质,包括神经传递,抗微生物和抗肿瘤活性;过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARG) 在多种炎症上起重要作用,PPARG 能够抑制多种转录因子的活性,包括核因子 κB (NF-κB) 和活化蛋白 (activator protein),从而调节细胞的抗炎反应,并在多种疾病中起保护作用<sup>[14]</sup>;丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14) 是 MAP 激酶家族的一员,参与细胞增殖、分化、转录调控和发育等多种过程,并促进炎细胞因子调控激活。通过对关键靶点的 pathway 分析,发现主要通路途径包括,白细胞介素 17 (IL-17) 相关信号通路,通过相应的受体发出信号激活包括 NF-κB, MAPK 和 C/EBP 在内的下游途径,诱导抗菌肽、细胞因子、趋化因子的表达,在急性和慢性炎症反应中都起着至关重要的作用<sup>[15]</sup>;肺结核 (tuberculosis) 相关通路,结核分枝杆菌通过空气传播,经循环系统传播到身体的其他部位,主要攻击肺部,干扰吞噬体的成熟、抗原呈递、细胞凋亡和宿主免疫系统,建立持续性或潜伏性感染;肿瘤坏死因子 (TNF) 作为一种重要的细胞因子,可以诱导多种细胞内信号通路,包括细胞凋亡和细胞存活以及炎症和免疫力<sup>[16]</sup>;丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,由细胞外信号相关激酶如 ERK、JUN、P38 和 ERK5 等调控 MAPK,涉及多种细胞功能,包括细胞增殖,分化和迁移<sup>[17]</sup>;Th17 细胞分化通路参与细胞外微生物的免疫应答以及自身免疫疾病相关过程,调节 IL-17 表达,对于免疫和宿主保护至关重要<sup>[18]</sup>;百日咳相关信号通路 (Pertussis) 中百日咳杆菌毒素 (Ptx) 和腺苷酸环化酶毒素 (ACT) 是百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*) 的主要蛋白质毒素,可抑制多个下游途径;人巨细胞病毒相关信号通路 (human cytomegalovirus infection) 中人巨细胞病毒 (HCMV) 是一种包膜双链 DNA 病毒,属于 β-疱疹病毒家族,通过诱导 PI3-K/AKT 通

路的激活<sup>[19]</sup>。

清肺排毒汤可能通过细胞因子受体结合、抗氧化活性、磷酸酶结合、血红素结合、MAP 激酶活性、蛋白磷酸酶结合、过氧化物酶活性、氧化还原酶活性等生物学功能调控机体代谢、转录、炎症反应等生理过程,另外可能通过 IL-17、TNF、MAP、Tuberculosis 等相关信号通路发挥抗炎、免疫调节等作用。本研究利用网络药理学和生物信息学方法初步验证了清肺排毒汤的药理作用机制,从分子水平阐述了清肺排毒汤通过多成分、多靶点、多通路协作,对 COVID-19 的发生发展产生多方位的干预。

## 参考文献

- 1 WHO. Novel coronavirus-China [ EB/OL ]. ( 2020-01-12 ) [ 2020-02-03 ]. <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronaviruschina/en/>.
- 2 Huang CL,Wang YM,Li XW,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [ J ]. The Lancet,2020,395 :497-506.
- 3 Guang HX,Xiong Y,Shen NQ,et al. Clinical and thin-section CT features of patients with the 2019-nCoV-pneumonia in Wuhan[ J/OL ]. Radiol Pract( 放射学实践 ),2020,35 :125-130.
- 4 Ru J,Li P,Wang J,et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[ J ]. J Cheminformatics ,2014,6(1) :13.
- 5 Rappaport N,Fishilevich S,Nudel R,et al. Rational confederation of genes and diseases: NGS interpretation via GeneCards, MalaCards and VarElect [ J ]. Biomed Eng Online ,2017,16(S1) :72.
- 6 Giovanni S,Michele P,Carlo L. Analyzing biological network parameters with CentiScaPe [ J ]. Bioinformatics ,2009,25 (21) :21.
- 7 Trott O,Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [ J ]. J Comput Chem ,2010,31 :455-461.
- 8 Yu G,Wang LG,Han Y,et al. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes smong gene clusters [ J ]. Omics,2012,16:284-287.
- 9 Chen NS,Zhou M,Dong X,et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China:a descriptive study[ J ]. Lancet ,2020,395 :507-513.
- 10 Ge ZY,Tong J,Na JJ,et al. Effects of maxing shigan decoction decocted by different methods and its drug containing serum on neuraminidase activity of influenza a virus[ J ]. Chin J Integr Tradit Western Med( 中国中西医结合杂志 ),2016,36 :1119-1123.
- 11 Ji P,Zhao WM,Yu T. Recent research progress of naringenin [ J ]. Chin New Drugs J( 中国新药杂志 ),2015,24 ( 12 ) :1382-1386.
- 12 Li WH,Chang ST,Chang SC,et al. Isolation of antibacterial diterpenoids from cryptomeria japonica bark [ J ]. Nat Prod Res,2008,22:1085-1093.
- 13 Yang J,Li RC. Inhibitory mechanism of baicalin on H5N1 influenza virus[ J ]. Nat Prod Res Dev( 天然产物研究与开发 ),2016,28:266-270.
- 14 Pandith H,Zhang XB,Thongpraditchote S,et al. Effect of Si-am weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF-κB pathway[ J ]. J Ethnopharmacol ,2013,147 :434-441.
- 15 Song X,Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases [ J ]. Cell Signal ,2013,25 :2335-2347.
- 16 Macewan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences [ J ]. Cell Signal ,2002,14 :477-492.
- 17 Turner MD,Nedjai B,Hurst T,et al. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease[ J ]. BBA-Mol Cell Res,2014,1843:2563-2582.
- 18 Maddur MS,Miossec P,Kaveri SV,et al. Th17 cells:biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[ J ]. Am J Pathol ,2012,181(1) :8-18.
- 19 Michaelis M,Doerr HW,Cinatl J. The story of human cytomegalovirus and cancer:increasing evidence and open questions[ J ]. Neoplasia,2009,11 ( 1 ) :1-9.