

基于网络药理学探寻银芩口服液治疗新型冠状病毒肺炎抑制机制的研究



季士亮¹, 何丽萍², 郭东凯¹, 王威³, 陈辉³, 江翊国¹, 王诚^{1*}

1. 南京医科大学附属苏州科技城医院临床药学实验室 (江苏苏州 215153)
2. 苏州市天灵中药饮片有限公司 (江苏苏州 215000)
3. 西南医科大学药学院 (四川泸州 646000)

【摘要】目的 探寻银芩口服液治疗儿童新型冠状病毒肺炎 (Corona virus disease 2019, COVID-19) 的潜在成分及作用机制。**方法** 借助 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据库获取金银花、黄芩、柴胡、蝉蜕四味中药的活性成分和作用靶点。利用蛋白质数据库 UniProt 和人类基因数据库 GeneCards 进行靶点与基因的转换, 借助 Cytoscape3.7.2 构建“活性成分-靶点”网络并进行拓扑分析, 利用 R 软件进行 GO 和 KEGG 功能富集分析。**结果** 银芩口服液共筛选出 56 个化合物和相应靶点 266 个, 关键靶点涉及 PTGS1、GSK3 β 、NCOA2、ESR2、ESR1 等。GO 富集共涉及 237 个生物过程、65 种分子功能、54 种细胞组成。KEGG 通路 66 个条目, 涉及网络神经信号传递通路、肿瘤相关通路、cAMP 信号通路等。分子对接结果发现柴胡、黄芩、金银花中含有较多潜在抗 COVID-19 活性成分, 其中以柴胡皂苷 (A、D)、黄芩素、异黄蝶呤亲和力最强。**结论** 银芩口服液中的有效成分可能通过抗病毒、抑制炎症因子、调节免疫等途径调控多条通路, 为进一步阐明银芩口服液治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制提供了研究方向。

【关键词】 银芩口服液; 新型冠状病毒肺炎; 靶蛋白相互作用; 信号通路

Mechanism of Yin-Qin oral liquid for treatment of COVID-19 based on network pharmacology

Shi-Liang JI¹, Li-Ping HE², Dong-Kai GUO¹, Wei WANG³, Hui CHEN³, Yi-Guo JIANG¹, Cheng WANG^{1*}

1. Laboratory of Clinical Pharmacy, The Affiliated Suzhou Science and Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215153, Jiangsu Province, China

2. Suzhou Tianling Chinese Herbal Medicine Co. Ltd, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

3. Southwest University College of Pharmaceutical Science and Chinese Medicine, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

*Corresponding authors: Cheng WANG, E-mail: wangcheng6515@163.com

【Abstract】Objective To explore the potential active components and molecular mechanism of Yin-Qin oral liquid (YQOL) for treatment of pediatric coronavirus pneumonia (COVID-19). **Methods** With the help of TCMSP and BATMAN-TCM platform obtaining honeysuckle, scutellaria baicalensis, bupleurum,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.05.03

基金项目: 苏州市高新区领军人才项目 (SGX2018); 苏州市高新区医疗卫生科技项目 (2018Q012); 苏州市民生科技医疗卫生应用基础研究 (SYSD2019171); 苏州市冠状病毒感染应急防治科技专项 (2020052)

*通信作者: 王诚, 主任药师, 硕士研究生导师, E-mail: wangcheng6515@163.com

cicada slough active chemical constituents and action targets. Through UniProt, GeneCards database convert Target and gene, and then Cytoscape3.7.2 was used to construct the “active-target” networks and perform topological analysis, The core targets were analyzed by GO and KEGG functional enrichment analysis by R software. **Results** The network analysis indicated that 56 active ingredients affected 266 key target proteins, and the key targets involve PTGS1, GSK3 β , NCOA2, ESR1, ESR2, etc. The function enrichment analysis of GO was involved in 237 biological processes(BP), 54 cell components (CC), and 65 molecular function (MF). There are 66 items enriched in KEGG pathway, involving Neuroactive ligand-receptor interaction, cancer and cAMP signaling pathway, etc. Molecular docking revealed that bupleurum, scutellaria baicalensis and honeysuckle contained more potential anti-covid-19 active ingredients, and Bupleurum saponins (A, D), baicalin and isopterin have the strongest affinity. **Conclusion** The active compounds in YQOL may interfere multiple pathways through antiviral, inhibition of inflammatory factors and regulation of immunity and provide a research direction for elucidation of the anti-COVID-19 pharmacological mechanism of YQOL.

【Keywords】 Yin-Qin oral liquid; COVID-19; Target protein interaction; Signaling pathway

2019年在我国湖北武汉新发的冠状病毒是一种新型冠状病毒(SARS-CoV-2),其引起的新型冠状病毒肺炎(Corona virus disease 2019, COVID-19)给我国和世界其他国家均造成了严重灾难。截止2020年7月1日,国外确诊人数为1100多万,死亡病例530000多例,我国确诊人数为85000多例,死亡病例4600多例。该病毒具有潜伏期长、传染性强、各类人群普遍易感等特点,感染初期以发热、乏力、干咳为主要临床表现,严重者出现多器官衰竭,目前尚无特效药^[1]。

由于尚未研制出抗SARS-CoV-2的特效药及疫苗,然而几千年来中医药在应对各种疫病的治疗中都发挥了积极的作用,尤其近年来在SARS、H1N1流感病毒等防治中,中医药也发挥了重要作用^[2-3]。国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中,不断强调加强中西医结合诊疗COVID-19模式的构建^[4]。我国疫情能得到很好的控制,中西医结合治疗的模式得到了国外医学者越来越多的重视,同时我国也向全世界积极共享中医药在抗击新冠疫情中的宝贵经验。

银芩口服液(原金蝉口服液:苏药制字Z04001335)复方主要由金银花、黄芩、柴胡、蝉衣等提取物制成的中药制剂,具有疏风解

表、清热解毒的功效,临床主要用于感冒、发热、咽痛等上呼吸道感染,另外,长期的临床实践表明其治疗手足口病和小儿合胞病毒感染效果尤为突出^[4]。该处方根据中医药理论,柴胡苦平,入肝胆经,透泄与清解少阳之邪,并能疏泄气机之郁滞,使少阳之邪得以疏散,黄芩苦寒,清泄少阳之热,柴胡之升散,得黄芩之清降泄,两者配伍,达到和解少阳的目的。同时处方中的金银花、黄芩、柴胡在COVID-19诊疗中是高频使用的中药^[5]。

网络药理学和分子对接综合了多个学科,能综合的分析药物-疾病-基因-靶点之间的关系,具有“多基因、多靶点”的特点^[8]。分子对接作为网络药理学中预测中药有效成分靶点的关键技术,具有高效、经济的特点,现已广泛应用于中医药领域中^[9]。本研究通过计算机辅助药物设计对主要活性成分与新型冠状病毒肺炎关键靶标蛋白进行模拟研究,通过网络药理学筛选出银芩口服液作用靶点进行聚类分析,为银芩口服液抗新型冠状病毒的药物开发和临床治疗提供参考。

1 方法

1.1 银芩口服液中成分收集与靶点的获取

根据复方中单味药的拼音名称从数据库Traditional Chinese Medicine Systems P

harmacology Database and Analysis Platform (TCMSP, 网址为: <http://tcmsp.com/>)^[10] 和 a Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine (BATMAN-TCM, 网址为: <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)^[11], 分别检索银芩口服液各单味药的化学成分。以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为标准在 TCMSP 数据库中收集“金银花”“黄芩”“柴胡”“蝉蜕”的有效活性成分以及对应靶点。

1.2 靶点蛋白基因名的转换及靶点蛋白网络构建

本研究先将化合物作用靶点通过蛋白质数据库 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 转换成对应的基因名称, 再利用人类基因数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 查询靶标蛋白对应的基因名, 并通过 Cytoscape3.7.2 (<http://www.cytoscape.org/>) 构建药材-化合物-靶点网络, 分析化合物和靶点互作网络。

1.3 蛋白互作网络构建及聚类富集分析

采用 Metascape^[12] (<http://metascape.org/>, version 3.5) 对银芩口服液的靶点进行聚类分析。通过 BioGrid, InWeb_IM, OmniPath 三个数据库获取靶点蛋白-蛋白相互作用信息并构建蛋白-蛋白相互作用 (Protein-protein interaction, PPI) 网络。采用 Molecular Complex Detection (MCODE) 算法将靶点进行聚类, 并对其进行 GO 生物过程分析、GO 分子功能分析、GO 细胞成分分析, 然后根据靶点数量对结果进行排序, 保留排名前 5 位结果。

1.4 核心靶点通路分析

为了明确银芩口服液核心靶点的功能及在信号通路中的作用, 利用 R 软件的 ClusterProfiler 包, 设定阈值 $P < 0.01$, 进行 KEGG 信号通路富集分析, 得到银芩口服液活性化合物作用靶点的主要生物功能和通路过程, 并利用可视化在线绘图网站 Omishare (tools/index.php/) 绘图。

1.5 成分-靶点分子对接

首先, 通过 Pocasa 数据库预测活性

对接靶点, 每个蛋白选择排名前五的活性位点, 进行对接。从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>)^[13] 下载新型冠状病毒的水解酶蛋白 3CLLpro (PDB ID: 6lu7) 和 ACE2 (PDB ID: 1r42) 的分子结构 PDB 格式文件。运用 PyMOL 软件分离原配体, 并使用 AutoDock 软件处理蛋白和药物小分子, 保存为 pdbqt, 并进行分子对接。一般认为结合能小于 0 则配体与受体可以自发结合, 本研究筛选自由能小于 -5 的结果。将与小分子对接中 5 个活性蛋白位点中最小的结果使用 pymol 进行处理, 最终筛选出与新冠病毒靶点最相关的化合物。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

从 TCMSP 中检索发现, 银芩口服液共含有 56 个活性成分, 对应不同的靶标 266 个。其中, 黄芩 31 个, 金银花 17 个, 柴胡 11 个, 蝉蜕 3 个。值得注意的是, 银芩口服液中存在不同中药含有相同成分的现象。通过 venny2.1.0 将成分交集结果可视化 (见图 1), 得到 5 个共有成分: 山奈酚和槲皮素为柴胡和金银花所共有; β -谷甾醇和黄烷酮为黄芩和金银花所共有; 豆甾醇为柴胡、金银花和黄芩三者所共有。银芩口服液活性成分具体信息见表 1。

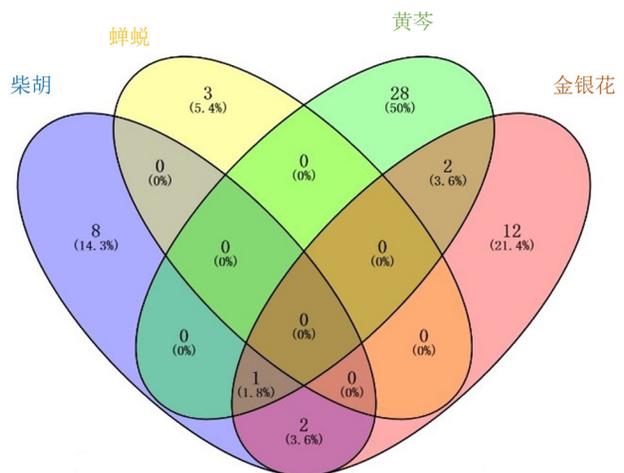


图1 银芩口服液中成分分布
Figure 1. Distribution of compounds in YQOL

表 1 银芩口服液主要活性成分
Table 1. The main active components in YQOL

编号	成分名称	相对分子质量	OB (%)	DL	来源
M1	ent-Epicatechin	290.29	48.96	0.24	黄芩
M2	wogonin	284.28	30.68	0.23	黄芩
M3	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	270.30	55.23	0.20	黄芩
M4	sitosterol	414.79	36.91	0.75	黄芩
M5	Norwogonin	270.25	39.40	0.21	黄芩
M6	5,2'-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	344.34	31.71	0.35	黄芩
M7	coptisine	320.34	30.67	0.86	黄芩
M8	acacetin	284.28	34.97	0.24	黄芩
M9	baicalein	270.25	33.52	0.21	黄芩
M10	Diop	390.62	43.59	0.39	黄芩
M11	epiberberine	336.39	43.09	0.78	黄芩
M12	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	376.34	33.82	0.45	黄芩
M13	Carthamidin	288.27	41.15	0.24	黄芩
M14	Dihydrobaicalin_qt	272.27	40.04	0.21	黄芩
M15	Salvigenin	328.34	49.07	0.33	黄芩
M16	5,2',6'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	330.31	45.05	0.33	黄芩
M17	5,7,2',6'-Tetrahydroxyflavone	286.25	37.01	0.24	黄芩
M18	Skullcapflavone II	374.37	69.51	0.44	黄芩
M19	oroxylina	284.28	41.37	0.23	黄芩
M20	Panicolin	314.31	76.26	0.29	黄芩
M21	5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone	300.28	36.56	0.27	黄芩
M22	Neobaicalein	374.37	104.34	0.44	黄芩
M23	Dihydrooroxylin	286.30	66.06	0.23	黄芩
M24	Moslosooflavone	298.31	44.09	0.25	黄芩
M25	11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester	322.59	39.28	0.23	黄芩
M26	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	302.30	36.63	0.27	黄芩
M27	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	302.30	74.24	0.26	黄芩
M28	rivularin	344.34	37.94	0.37	黄芩
M29	petunidin	317.29	30.05	0.31	柴胡
M30	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	432.46	31.97	0.59	柴胡
M31	Linoleyl acetate	308.56	42.10	0.20	柴胡
M32	α-spinasterol	412.77	42.98	0.76	柴胡
M33	Longikaurin A	348.48	47.72	0.53	柴胡
M34	Areapillin	360.34	48.96	0.41	柴胡
M35	isorhamnetin	316.28	49.60	0.31	柴胡
M36	Cubebin	356.40	57.13	0.64	柴胡
M37	Mandenol	308.56	42.00	0.19	金银花
M38	Ethyl linolenate	306.54	46.10	0.20	金银花
M39	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid_qt	281.29	87.47	0.23	金银花
M40	secologanic dibutylacetal_qt	384.57	53.65	0.29	金银花

续表

表 1 银芩口服液主要活性成分
Table 1. The main active components in YQOL

编号	成分名称	相对分子质量	OB (%)	DL	来源
M41	beta-carotene	536.96	37.18	0.58	金银花
M42	ZINC03978781	412.77	43.83	0.76	金银花
M43	Chryseriol	300.28	35.85	0.27	金银花
M44	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	358.37	51.96	0.41	金银花
M45	Centaurosideqt	434.48	55.79	0.50	金银花
M46	Ioniceracetalides Bqt	314.37	61.19	0.19	金银花
M47	dinethylsecologanoside	434.44	48.46	0.48	金银花
M48	luteolin	286.25	36.16	0.25	金银花
M49	Chitin	203.19	N/A	N/A	蝉蜕
M50	Isoxanthopterin	179.16	N/A	N/A	蝉蜕
M51	Erythropterin	265.18	N/A	N/A	蝉蜕
M52	beta-sitosterol	414.79	36.91	0.75	黄芩, 金银花
M53	Eriodyctiol (flavanone)	288.27	41.35	0.24	黄芩, 金银花
M54	kaempferol	286.25	41.88	0.24	柴胡, 金银花
M55	quercetin	302.25	46.43	0.28	柴胡, 金银花
M56	Stigmasterol	412.77	43.83	0.76	黄芩, 金银花, 柴胡

2.2 化合物-靶点互作网络

将关键靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建 YQOL 靶标网络图 (图 2), 网络模型中共有 312 个节点, 726 条连接。根据拓扑学分析结果, 该网络中, 节点连接度平均值为 12.9, 每个靶点平均与 2.8 个成分相互作用。经过 Degree 打分排序, 采用“Degree > 2 倍中位数, BC > 中位数, CC > 中位数”为筛选标准, 得到 12 个核心成分, 被认为是银芩口服液起效的关键所在, 其中靶点数目最多的前 7 个化学成分分别是 M1- 槲皮素、M2- 异黄酮、M3- 山柰酚、M4- 豆甾醇、M5- β -谷甾醇、M6- 木犀草素、M7- 黄芩素, 分别能与 154、127、68、39、32、28、19 个靶点蛋白发生相互作用。从靶点来看, 排名前 5 位的分别是 PTGS1、ESR1、AR、PPARG、GSK3 β , 它们分别能与 50、45、36、33、29 个化合物发生相互作用。

2.3 蛋白互作网络构建及聚类富集分析

将 Metascape (<http://metascape.org/veision3.5>) 中蛋白相互作用网络 (PPI)

和聚类分析的结果可视化 (图 3)。PPI 网络由共 226 个节点, 930 条边组成, 节点的大小用 degree 表示, 不同的颜色来表示不同的模块。MCODE 聚类分析结果中, 涉及 12 个模块, 89 个靶点。对上述模块进行 GO 富集分析, 根据靶点数目与模块总靶点数的比值 (靶点占比) 进行排序, 保留靶点占比靠前的 3 个生物过程、分子功能、细胞成分结果。GO 功能富集得到 237 个生物过程、59 个细胞组成、62 个分子功能 (见图 4)。

2.4 银芩口服液抗 SARS-CoV-2 靶点的通路分析

通过 KEGG 通路富集得到 66 条信号通路, 主要有神经网络信号传递通路、肿瘤相关通路、cAMP 信号通路等, 其中神经网络信号传递通路涉及 ADORA3-GRIK1-GABRB3-GABRB2-TACR2-GRIK2; 肿瘤相关通路涉及 PIK3CG-AR-BCL2-GSK3 β -HIF1A; cAMP 信号通路涉及 ADCY3-CAMK2G-NFKBIA-GRIN2-RELA-MAPK8, 见图 5。

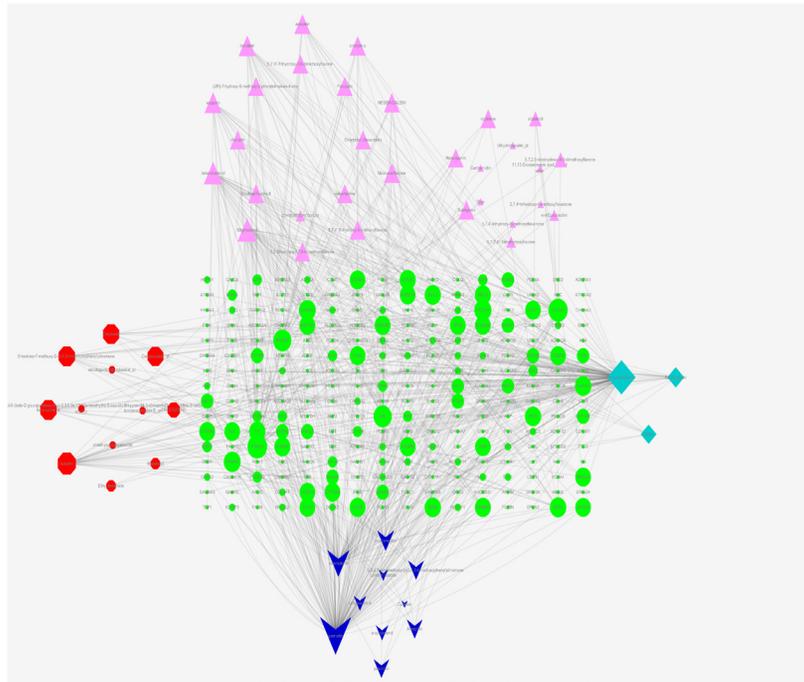


图2 银芩口服液化合物-靶点网络

Figure 2. The target network diagram of the compound of YQOL

紫色代表黄芩的成分，红色代表金银花的成分，深蓝色代表柴胡的成分，浅蓝色代表蝉蜕的成分，绿色圆点代表靶点，节点的大小与其度值成正相关

The purple represents ingredients in *Scutellariae Radix*, the red represents ingredients in honeysuckle, the dark blue represents the ingredients in *Radix Bupleuri*, the sea blue represents ingredients in cicada slough, the green represents the target and the size of the node is positively related to its degree

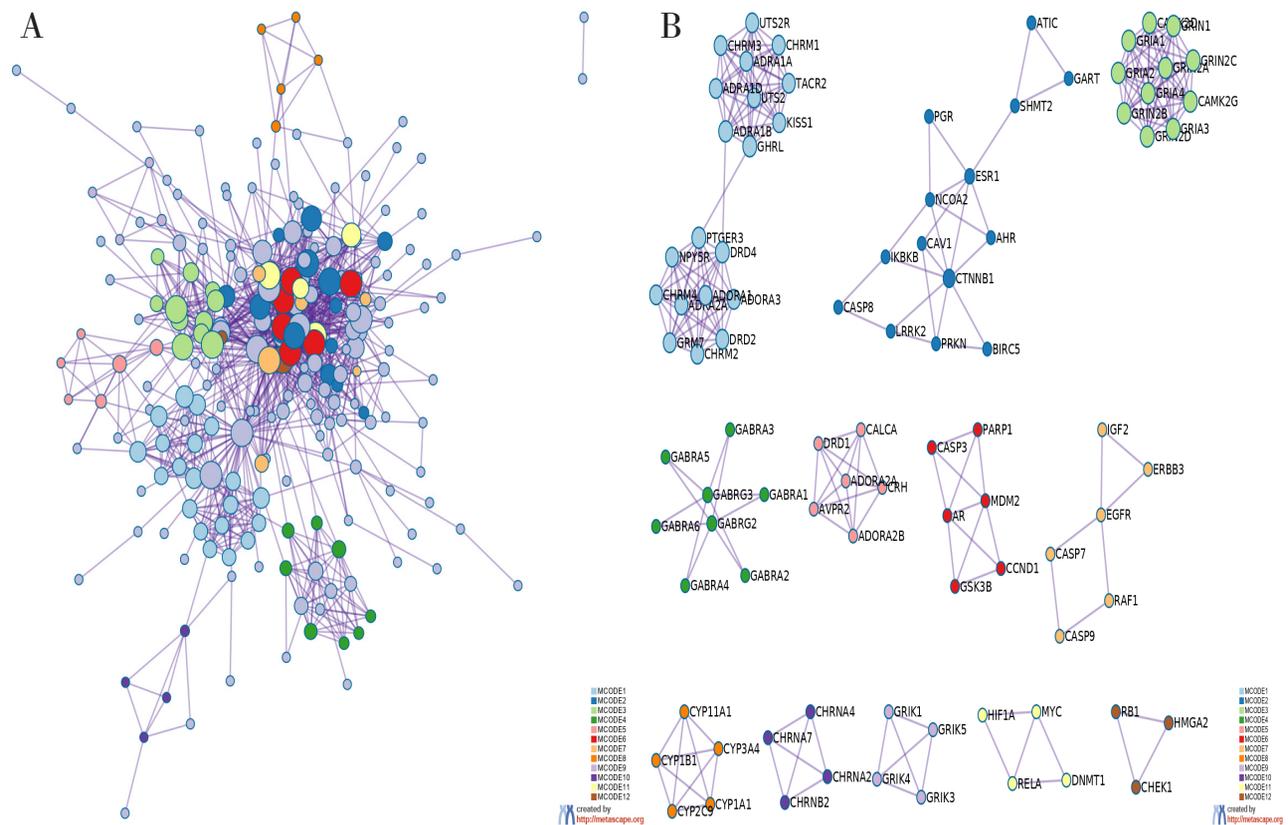


图3 银芩口服液作用靶点的蛋白互作网络 (A) 和聚类分析 (B)

Figure 3. Protein-protein interaction network (A) and MCODE analysis (B) for potential targets of YQOL

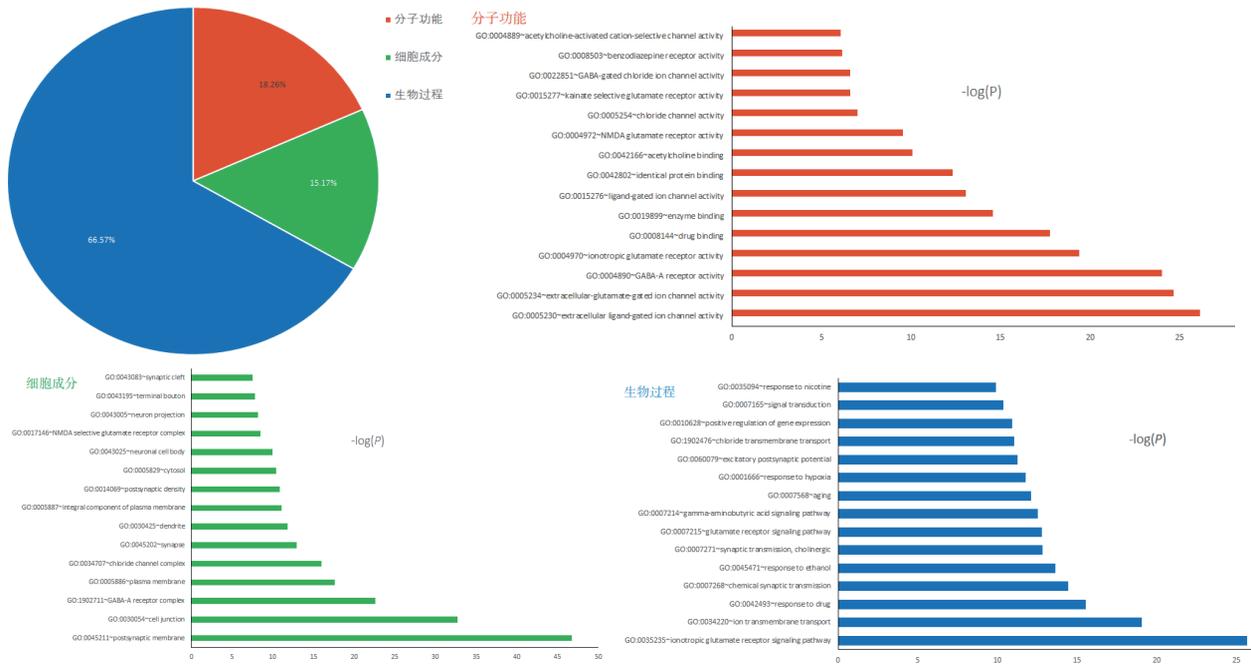


图4 银芩口服液作用靶点GO生物功能富集分析图

Figure 4. GO biological enrichment analysis diagram of YQOL action targets

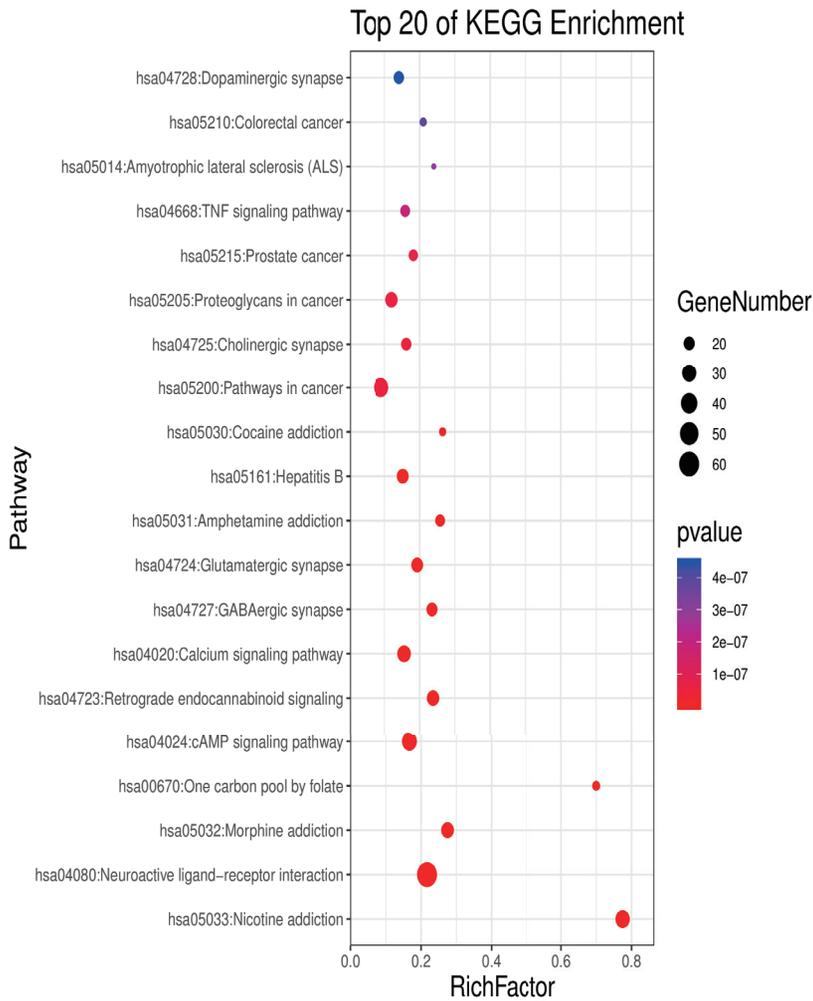


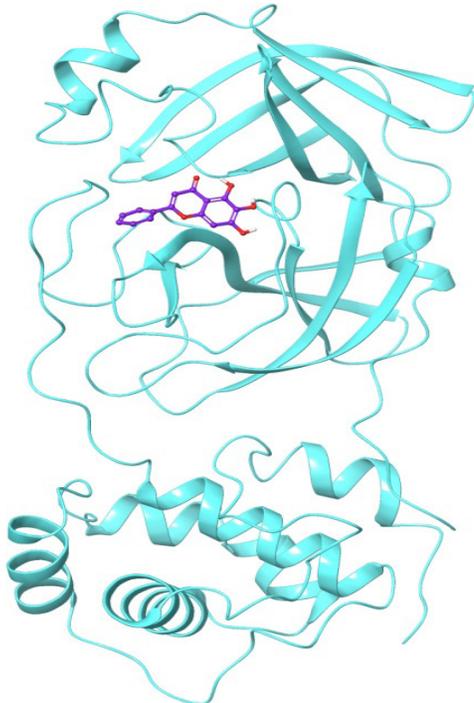
图5 银芩口服液作用靶点KEGG 通路富集分析图

Figure 5. KEGG pathway of YQOL action targets

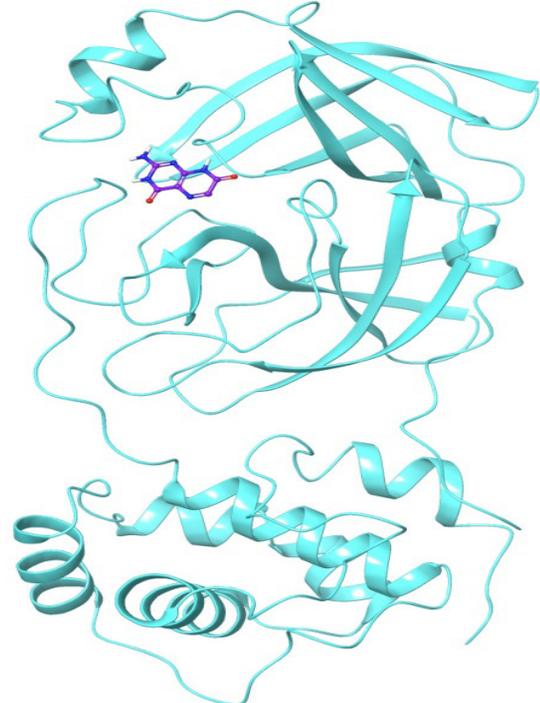
2.5 银芩口服液中核心活性与ACE2 和 3CL 水解酶的分子对接

一般认为，分子对接结合自由能越小越好，通过多次对比分子对接结果，得出银

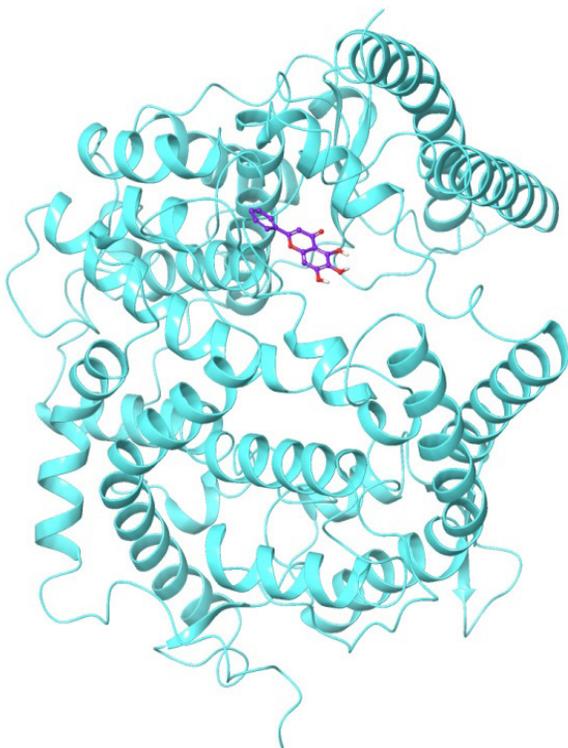
芩口服液中核心活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、ACE2 有较好的结合活性，分子对接亲和力均远远小于 -5.0 kJ/mol，结果见图 6。



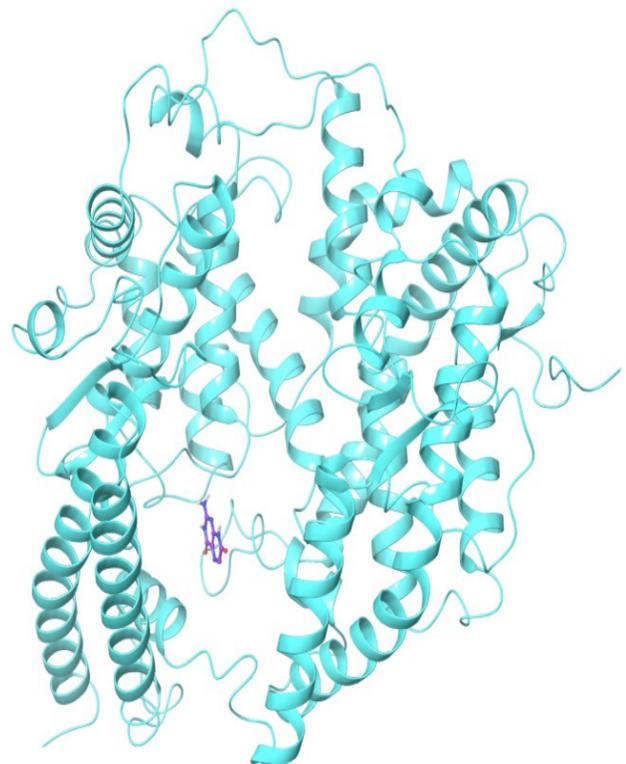
黄芩素—SARS-CoV-2 3CL水解酶



异黄蝶呤—SARS-CoV-2 3CL水解酶



黄芩素—ACE2



异黄蝶呤—ACE2

图 6 银芩口服液中核心活性与ACE2 和 3CL水解酶的分子对接

Figure 6. Molecular docking of ACE2 and 3CL hydrolase with YQOL bioactive ingredients

3 讨论

本研究采用网络药理学方法系统分析了名医名方银芩口服液对 COVID-19 的潜在治疗机制。从现存中药数据库获得了较为全面的化学成分和靶标信息,构建并分析中药-归经网络、靶标网络模型,结果显示中药复方银芩口服液治疗 COVID-19 是通过多成分协同起效、多靶点共同发挥抗 SARS-CoV-2 作用,为探索银芩口服液抗 SARS-CoV-2 的药物开发和临床治疗提供参考。根据中医理论,COVID-19 属中医疫病范畴,病因为感受“疫戾”之气,疠气病因是导致瘟疫暴发的致病因素,基本病机特点为“湿、热、毒、瘀”,强调根据发病不同地点、不同阶段、因人辨证论治,治疗初期应以清热化湿解毒为主^[7]。经方中金银花辛凉透表,清热解毒,又具芳香辟秽的功效。蝉蜕质轻上浮,善行上焦气分。黄芩清泄肺火,柴胡发汗解表,四药合用,宣降并施,发表透邪,清热解毒,温邪无可藏匿,逐外散而病愈^[12]。银芩口服液集清热解毒、芳香化湿降浊于一体,但其用于 COVID-19 的治疗尚缺少直接证据。笔者认为,应在当地现有疑似及确诊患者中积极开展多中心循证临床研究。

由于 SARS-CoV-2 是新发现的病毒,目前尚未研制出特效药,虽然国外有研究称抗病毒药瑞德西韦对 COVID-19 疗效显著^[13],但该药尚未在任何国家批准上市,其安全性和有效性也未被证实。而数千年来中医药在我国应对各种疫病中都发挥着重要作用,本次疫情期间国家卫生健康委多次强调中西医联合防治 COVID-19 的中国模式,并取得了巨大成效。2020年2月24日北京市新型冠状病毒肺炎疫情防控工作新闻发布会报道,北京 COVID-19 中医药治疗率总体为 87%。在中医药治疗患者中,使用中药汤药的比例 82%,中医药治疗总有效率为 92%。中医药在我国 COVID-19 的防治中起到了重要作用,中西医结合治疗的优势再次显现^[14]。

目前研究已证实 ACE2 (羧肽酶生成血管紧张素 II) 是病毒打开宿主细胞的“钥匙”,降低 ACE2 的表达可以达到阻止病毒进入细胞的作用^[15]。因此,本研究通过网络药理学对银芩口服液复方成分进行网络分析,并

利用分子对接将银芩口服液中核心活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶进行对接及与病毒表面受体 ACE2 酶进行对接,从而筛选银芩口服液中对抗 COVID-19 的活性成分。研究发现银芩口服液中前 20 个活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的结合能较为接近,尤其是黄芩素和异黄酮。由于 ACE2 是 2019-nCoV 进入宿主细胞的关键表面受体,对冠状病毒的感染和传播能力起着重要作用。所以再次将银芩口服液核心活性成分黄芩素和异黄酮与 ACE2 进行了分子对接,研究发现黄芩素和异黄酮与 ACE2 亲和力和远高于瑞德西韦。靶点网络图显示银芩口服液治疗 COVID-19 主要集中在 PTGS1、GSK3 β 、NCOA2、ESR2、ESR1 等核心靶点,且大多数与炎症反应相关。其中 PIK3CG、PTGS1 和 GSK3 β 是与肺部最相关的通路基因。PIK3CG、PTGS1 和 GSK3 β 等靶点在抗病毒及在治疗肺炎的过程中有重要作用。

综上所述,银芩口服液在治疗 SARS-CoV-2 抑制机制中具有多靶点、多通路的优势。但中药的药效不是其所含化学成分的简单加和,中药网络药理学研究中通常忽略中药成分的含量,但含量、浓度对药效的影响不可忽视^[16]。因此,只有将基于网络的计算预测和实验确证相结合,对网络药理学的预测结果进行生物学实验,才能验证预测结果的准确性和可靠度。

参考文献

- 1 苏石,李小承,蒿花,等. 新型冠状病毒的研究进展 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(4): 479-482, 496. DOI: 10.7652/jdyxb202004002. [Su S, Li XC, Hao H, et al. Advances in research on SARS-CoV-2[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences), 2020, 41(4): 479-482, 496.]
- 2 李衍达,张文晋,赵振宇,等. 中医诊治 SARS 的经验对新型冠状病毒肺炎的启示 [J]. 天津中医药, 2020, 37(5): 490-495. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2020.05.03. [Li YD, Zhang WJ, Zhao ZY, et al. Inspiration of diagnosis and treatment of SARS with traditional Chinese medicine on novel coronavirus pneumonia[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 37(5): 490-495.]
- 3 靳英辉,蔡林,程真顺,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(完整版)[J]. 医学新知, 2020, 30(1): 35-64. DOI: 10.12173/j.issn.1004-

- 5511.2020.01.09. [Ji YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (Full version)[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2020, 30(1): 35-64.]
- 4 仇毅. 金蝉口服液联合头孢美唑治疗小儿轻中度社区获得性呼吸道感染临床研究[J]. *海峡药学*, 2017, 29(7): 161-163. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.07.080. [Qiu Y. Clinical study on treatment of mild to moderate community acquired respiratory tract infection in children with jin-chan oral liquid combined with cefmeazole[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2017, 29(7): 161-163.]
- 5 周政, 朱春胜, 张冰. 基于数据挖掘的中医药治疗新型冠状病毒肺炎用药规律研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1248-1252. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20200220.502. [Zhou Z, Zhu CS, Zhang B. Study on medication regularity of traditional Chinese medicine in treatment of COVID-19 based on data mining[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(6): 1248-1252.]
- 6 Liu JF, Hu AN, Zan JF, et al. Network Pharmacology Deciphering Mechanisms of Volatiles of Wendan Granule for the Treatment of Alzheimer's Disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7826769. DOI: 10.1155/2019/7826769.
- 7 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) 活性化合物的研究[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 836-844. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.002. [Zong Y, Ding ML, Jia KK, et al. Exploring active compounds of Da-Yuan-Yin in treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking method[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2020, 51(4): 836-844.]
- 8 Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform* 2014, 6: 13. DOI: 10.1186/1758-2946-6-13.
- 9 Liu Z, Guo F, Wang Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146. DOI: 10.1038/srep21146.
- 10 Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1-10. DOI: 10.1038/s41467-019-09234-6.
- 11 陈嘉源, 施劲松, 丘栋安, 等. 2019 新型冠状病毒基因组的生物信息学分析[J]. *生物信息学*, 2020, 18(2): 96-102. DOI: 1012113/202001007. [Chen JY, Shi JS, Qiu DA, et al. Bioinformatics analysis of the 2019 novel coronavirus genome[J]. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2020, 18(2): 96-102.]
- 12 沈黎, 王诚, 郝创利, 等. 金蝉口服液治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎的有效性与安全性[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(7): 409-413. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2017.07.008. [Shen L, Wang C, Hao CL, et al. Efficacy and safety of Jin-chan oral liquid in treatment of infants with respiratory syncytial virus pneumonia[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2017, 36(7): 409-413.]
- 13 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- 14 刘菊, 崔瑛, 白明学, 等. 基于中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药探析[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 860-865. [Liu J, Cui Y, Bai MX, et al. Application of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of COVID-19[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2020, 51(4): 860-865.]
- 15 Zhuang MW, Cheng Y, Zhang J, et al. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection [published online ahead of print, 2020 Jun 4][J]. *J Med Virol*, 2020, 10.1002/jmv.26139. DOI: 10.1002/jmv.26139
- 16 孟凡翠, 汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望[J]. *中草药*, 2020, 51(8): 2232-2237. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.034. [Meng FC, Tang LD. Challenges and prospect in research of Chinese materia medica network pharmacology[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2020, 51(8): 2232-2237.]

收稿日期: 2020年4月9日 修回日期: 2020年7月7日
本文编辑: 桂裕亮 杨智华