

## 宣肺化浊方治疗新型冠状病毒感染肺炎的网络药理学分析

刘东玲<sup>1</sup>, 王浩嘉<sup>2</sup>, 任伟钰<sup>1</sup>, 苏敬<sup>1</sup>, 郑宜璠<sup>1</sup>, 侯雯倩<sup>1</sup>, 靳晓杰<sup>1</sup>, 宁艳梅<sup>1</sup>, 李佳蔚<sup>1</sup>,  
张志明<sup>3\*</sup>, 刘永琦<sup>1,3\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 教育部敦煌医学与转化重点实验室, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000;  
3. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730000)

**[摘要]** 目的:通过网络药理学以及现代药理学基础分析探讨宣肺化浊方治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用靶点及信号通路,阐述其可能的作用机制。方法:从TCMSP和BATMAN-TCM数据库搜索宣肺化浊方各中药的化合物及靶点,使用GeneCards,NCBI以及CTD数据库检索COVID-19靶点;通过STRING数据库构建蛋白质相互作用网络。采用Cytoscape 3.7.0软件构建中药-归经网络图以及中药-化合物-关键靶点-疾病网络,利用Omicshare平台对共有靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析及基因本体(GO)分析。除此之外,检索多脏器损伤、免疫损伤以及重症急性呼吸综合征(SARS)的疾病靶点,将宣肺化浊方与之做映射,计算交集靶点占宣肺化浊方靶点的比例。结果:宣肺化浊方共10味中药,其中有6味归肺经,5味归脾经,5味归胃经。化合物共409个,相对应的靶标2271个。宣肺化浊方的靶点与新冠肺炎有8个相同的炎症因子,每个炎症因子对应多个化合物。宣肺化浊方与COVID-19有135个交集靶点,筛选得到36个关键靶点。KEGG信号通路富集筛选得到172条信号通路( $P < 0.05$ ),GO分析得到生物过程结果有4000个,细胞组成有254个,分子功能有408个( $P < 0.05$ )。宣肺化浊方与各脏器损伤靶点和免疫损伤靶点的共有靶点较多,且共有靶点/XFHZP靶点的比例在7.6%~97.8%,宣肺化浊方与SARS有173个交集靶点。结论:宣肺化浊方可能通过发挥抗炎、保护脏器损伤、免疫等作用治疗新冠肺炎,这将为治疗新冠肺炎药物的开发提供一定的理论依据。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; 宣肺化浊方; 生物信息学; 多脏器损伤; 细胞炎症因子风暴

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)16-0040-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201703

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200610.0920.001.html>

**[网络出版日期]** 2020-6-10 09:23

### Pharmacological Analysis of Xuanfei Huazhuo Prescription in Treatment of Coronavirus Disease-2019

LIU Dong-ling<sup>1</sup>, WANG Hao-jia<sup>2</sup>, REN Wei-yu<sup>1</sup>, SU Jing<sup>1</sup>, ZHENG Yi-jun<sup>1</sup>, HOU Wen-qian<sup>1</sup>,  
JIN Xiao-jie<sup>1</sup>, NING Yan-mei<sup>1</sup>, LI Jia-wei<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-ming<sup>3\*</sup>, LIU Yong-qi<sup>1,3\*</sup>

(1. Dunhuang Key Laboratory of Medicine and Transformation under Ministry of Education, Gansu Provincial Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine for Colleges and Universities, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**[收稿日期]** 20200328(007)

**[基金项目]** 甘肃中医药大学新型冠状病毒感染的肺炎应急防治专项(2020XNYJ-05);甘肃省新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎应急科研专项;兰州市城关区科技计划项目(2020JSCX 0025)

**[第一作者]** 刘东玲,副教授,硕士生导师,从事中药药理与毒理学研究,E-mail:dongling83@163.com

**[通信作者]** \*张志明,主任医师,博士生导师,从事中医内科工作,E-mail:zhangzhimingys@163.com;

\*刘永琦,教授,博士生导师,从事中医药免疫与干细胞生物学研究,E-mail:liuyongqi73@163.com

**[Abstract]** **Objective:** The targets and signaling pathways of Xuanfei Huazhuo prescription (XFHZP) for the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19) were explored, and its possible action mechanisms were described through network pharmacology and basic analysis of modern pharmacology. **Method:** The compounds and targets in XFHZP were collected through TCMSP and BATMAN-TCM databases. The targets of COVID-19 were studied by GeneCards, NCBI and CTD databases. The PPI network was constructed through STRING database. The networks of "herb-meridian" and "traditional Chinese medicines-compounds-targets-disease" were generated by Cytoscape 3.7.0. Then, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis and Gene Ontology (GO) analysis were made for shared targets through the Omicshare platform. In addition, the disease targets of multiple organ injury, immune injury and severe acute respiratory syndrome (SARS) were retrieved and then mapped with XFHZP. The ratio of intersection targets to XFHZP's targets was calculated. **Result:** XFHZP has 10 traditional Chinese medicines in total, including 6 medicines with the meridian tropism to lung, 5 medicines with the meridian tropism to the spleen and 5 medicines with the meridian tropism to the stomach. There were 409 compounds and 2 271 targets. There were 8 same inflammatory factors in targets between XFHZP and COVID-19, and each inflammatory factor corresponded to multiple compounds. XFHZP and COVID-19 had 135 intersection targets, and 36 key targets were screened out. A total of 172 signaling pathways were screened out through KEGG signal pathway enrichment ( $P < 0.05$ ). There were 4 000 biological processes, 254 cell components, and 408 molecular functions ( $P < 0.05$ ) according to GO analysis. XFHZP had many common targets with various organ damage targets and immune damage targets, with the ratio of about 7.6%-97.8%. XFHZP had 173 intersection targets with SARS. **Conclusion:** XFHZP may treat COVID-19 through anti-inflammatory, organ protecting and immune effects. It will provide a certain theoretical basis for the development of drugs for COVID-19.

**[Key words]** coronavirus disease-2019(COVID-19); Xuanfei Huazhuo prescription; bioinformatics; multiple organ injury; cytokine storm

新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)是由人气道上皮细胞分离出来的一种包膜RNA病毒引起的急性肺部感染<sup>[1]</sup>,现已将该病纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施<sup>[2]</sup>。国家卫生健康委员会发布了一系列诊治方案,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第三版)》首次提出了中医药治疗的方案,此后诊治方案要求在医疗救治工作中积极发挥中医药作用,加强中西医结合,促进医疗救治取得良好效果。

甘肃省积极使用中医药治疗疫病,采用“一患一方案”进行全程跟进治疗,并取得了较好的临床疗效。截至3月2日,全省91例确诊病例中,中医药参与治疗率达到了97.8%,出院率为93.4%,出院患者均全程使用了中医药治疗。甘肃省卫健委将这一成效总结为中西医结合联动工作机制下的“甘肃方剂”,中医药早期全程介入在减轻症状、防治转重、加速痊愈、病后康复等方面显现作用<sup>[3]</sup>。因此,本文将从多角度分析宣肺化浊方对普通型新冠肺炎的治疗作用,为进一步对该方的推广应用提供一定的理论基础。

## 1 方法

**1.1 宣肺化浊方(XFHZP)中药的信息收集、筛选以及靶点预测** 通过中药系统药理学数据库和分析平台<sup>[4]</sup>(TCMSP: <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)以及BATMAN-TCM数据库<sup>[5]</sup>分别以“黄芩”“大黄”“苍术”“麻黄”“藿香”“连翘”“前胡”“半夏”“羌活”“陈皮”为关键词,检索XFHZP所含10味中药的全部化学成分。其中,TCMSP数据库以吸收、分布、代谢、排泄(ADME)参数中的口服利用度(OB)≥30.0%,类药性≥0.18为筛选条件对化学成分进行筛选,利用TCMSP数据库中的“Related Targets”检索各化学成分的靶点,使用UniProt数据库<sup>[6]</sup>将靶点统一为Gene Symbol,删除重复项。BATMAN-TCM数据库各味药以Score cutoff>20, $P < 0.01$ 为筛选标准<sup>[7]</sup>,得到各味药的中药化学成分及靶点。将得出的数据汇总,建立XFHZP的化合物数据库以及靶点数据库。

**1.2 XFHZP的“中药-归经”网络构建** 将复方中的中药以及其相对应的归经输入至Cytoscape 3.7.0<sup>[8]</sup>软件中,构建“中药-归经”网络。

**1.3 新冠肺炎疾病靶点** 在 GeneCards, NCBI 以及 CTD 数据库中以“COVID-19”为关键词搜索疾病靶点, 去除重复靶点, 作为新冠肺炎疾病靶点。运用 Omicshare Tools (<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>)<sup>[9]</sup> 中的“维恩图”, 将 XFHZP 靶点与新冠肺炎疾病靶点进行映射, 得到 XFHZP 治疗新冠肺炎的交集靶点。

**1.4 核心靶点的蛋白质相互作用(PPI)网络的构建** 将 XFHZP 与新冠肺炎的共同靶点导入 STRING 数据库中, 选择物种为“homo sapiens”, 得到蛋白互作图, 下载 tsv 文件, 将其导入至 Cytoscape 3.7.0 软件中, 得到分析文件, 以“degree”值与“betweenness centrality”值均高于平均值的靶点作为核心靶点, 作核心靶点蛋白互作图。

**1.5 XFHZP的“中药-化合物-核心靶点-疾病”网络构建** 将治疗新冠肺炎的化合物以及其对应的靶点输入至 Cytoscape 3.7.0 软件中, 构建“中药-化合物-核心靶点-疾病”的可视化网络。

**1.6 京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析和基因本体(GO)分析** 为了进一步了解 XFHZP 治疗新冠肺炎的生物学功能以及其信号通路, 将 XFHZP 治疗新冠肺炎的靶点导入至 Omicshare Tools 中, 进行 KEGG 通路富集分析以及 GO 生物学过程富集分析, 将所得结果进行可视化。

**1.7 检索多脏器损伤、免疫损伤以及重症急性呼吸综合征(SARS)的疾病靶点** 使用 OMIM, TTD, CTD, NCBI 数据库, 分别以“acute lung injury”“liver injury”“splenic injury”“cardiovascular”“immune injury”“SARS”为关键词, 检索各脏器损伤、免疫损伤以及 SRAS 的疾病靶点。

XFHZP-疾病基因共有靶点图构建 取 XFHZP 靶点与各疾病靶点的交集, 使用 Omicshare Tools 中的“维恩图”软件, 进行可视化处理。此外, 计算共有靶点占 XFHZP 靶点的比例。

## 2 结果分析

**2.1 XFHZP 治疗普通型新冠肺炎的中医理论基础** 新冠肺炎属于中医学“疫病”范畴, 具有传染性、致病性、流行性等特点<sup>[10]</sup>。甘肃省新冠肺炎患者轻型和普通型病例较多, 初期多表现为肺部症状, 之后至脾、胃、心、肝。而且, 新冠肺炎的一个重要因素为湿邪, 贯穿疾病全过程。因此, 遵循“宣肺散邪、运脾化湿”的治疗原则进行论治。肺为金脏, 易为火克, 肺气失宣, 常兼郁热, 还需清宣郁热。

方中麻黄辛温, 散寒解表, 开宣肺气, 《本草正义》谓其:“轻清上浮, 专疏肺郁, 宣泄气机, 是为治感第一要药, 虽曰解表, 实为开肺, 虽曰散寒, 实为泄邪”, 《本草正》则指出“温疫、疟疾、瘴气、山岚, 凡足三阳表实之证, 必宜用之”, 此疫寒湿犯肺, 肺气失宣, 故用之为君。“疠气流行, 多兼秽浊”, 《时病论》云:“所谓秽浊, 宜用芳香宣解之方”, 故用藿香和胃醒脾、芳香化浊; 脾为湿土, 又为肺母, 湿犯肺卫, 宣散不及, 必流中焦, 所谓内外相招, 同气相求, 子盗母气, 故用苍术燥湿运脾, 培土生金, 先证而治, 如《汤液本草》云:“苍术别有雄壮上行之气, 能除湿下安太阴, 使邪气不纳, 传之于足太阴脾”; 羌活辛苦而温, 祛风解表, 散寒除湿, 此三者共为臣药。脾为生痰之源, 肺为贮痰之器, 二陈燥湿运脾、化痰止咳, 前胡清肺止咳, 降气化痰; 肺气失宣, 郁久化热, 故以黄芩、连翘清宣郁热, 解毒利咽; 肺与大肠相表里, 肺失宣通, 则腑失传导, 腑气不通, 则肺热不去, 故以酒大黄通腑泄热, 宣通肺气, 此即“升已而降, 降已而升”之理, 以上诸药共为佐药。全方寒热并进、内外同治、肺脾同调, 共奏宣肺化浊、散寒除湿、兼清郁热之效。见表1。

**2.2 XFHZP的中药-归经网络** 根据组成复方的中药的归经信息, 构建复方的中药-归经网络, 见图1。其中, 绿色节点代表中药, 蓝色节点代表归经。网络连接最大的是肺、脾、胃3个连接点, 连接度分别为6, 5, 5。说明大多数中药归经都是归肺经、脾经、胃经。本方中10味中药有6味归肺经, 5味归脾经, 5味归胃经。

**2.3 XFHZP 靶标与活性化合物筛选** 利用 TCMSP 以及 BATMAN-TCM 检索黄芩、大黄、苍术、麻黄、藿香、连翘、前胡、半夏、羌活、陈皮的化合物及靶点, 删除重复项后, 化合物共409个, 靶标2271个。见表2。

**2.4 XFHZP 治疗新冠肺炎作用核心靶点筛选以及 PPI 网络构建** 以“COVID-19”为关键词, 在 GeneCards, NCBI 以及 CTD 数据库中共得到新冠肺炎相关靶点374个。与 XFHZP 的2271个靶点进行映射, 得到135个共同靶点, 见图2。以“Degree”和“BetweennessCentrality”值均高于平均值为标准, 筛选得到36个关键靶点。将上述36个关键靶点导入 String 平台中进行 PPI 网络分析, 并导入 Cytoscape 3.7.0 绘制 PPI 网络, 见图3。其中, 度值较大的靶点为 GAPDH, TP53, MAPK3, IL-6, MAPK1, MAPK8, TNF, ALB, EGFR, CASP3, IL-10, IL-2。

表 1 XFHZP 各药的性味归经、功能主治

Table 1 Flavor and meridian tropism and functions of XFHZP

药名	性味	归经	功效	主治
黄芩	苦,寒	肺、胆、胃、大肠经	清热燥湿、泻火解毒、止血安胎	湿热所致的多种病证,湿热病壮热烦渴、苔黄脉数等;肺热咳嗽,内热亢盛、迫血妄行所致的吐血等;胎热不安
大黄	苦,寒	脾、胃、大肠、肝、心经	泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经	肠道积滞、大便秘结;血热妄行之吐血、衄血,及上火邪上炎所致的目赤、咽痛、牙龈肿痛等证;热毒疮疡及烧伤;瘀血症
苍术	辛、苦,温	脾、胃经	燥湿健脾,祛风散寒,明目	脘腹胀满,泄泻,水肿,脚气痿痹,风湿痹痛,风寒感冒,夜盲
麻黄	辛、微苦,温	肺、膀胱经	发汗解表、宣肺平喘、利水消肿	风寒感冒,胸闷喘咳,风水浮肿;支气管哮喘
藿香	辛,微温	脾、胃、肺经	化湿,止呕,解暑	湿阻中焦证;暑湿或湿温初起;呕吐
连翘	苦,微寒	肺、心、小肠经	清热解毒,疏散风热,消肿散结,清心利尿	外感风热或温病初起、发热头痛、口渴;热毒蕴结所致的各种痈肿或瘰疬结核等证;热淋涩痛
前胡	辛、苦,微温	肺经	降气祛痰,宣散风热	肺气不降、咳嗽、痰稠;用于外感风热
半夏	辛,温,有毒	脾、胃、肺经	燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结	脾不化湿、痰涎壅滞所致的痰多,咳嗽,气逆;胃气上逆,恶心呕吐;胸脘痞闷,梅核气,瘰疬痰核
羌活	辛、苦,温	膀胱,肾经	解表散寒,祛风胜湿,止痛	外感风寒,恶寒发热,头痛等;风湿湿邪侵袭所致的肢体疼痛,尤以上半身疼痛更为适用
陈皮	辛、苦,温	脾,肺经	理气健脾,燥湿化痰	脾胃气滞所致的脘腹胀满,嗝气,恶心呕吐;湿浊中阻所致的胸闷腹胀,舌苔厚腻以及痰湿壅滞,肺失宣降,咳嗽痰多等证

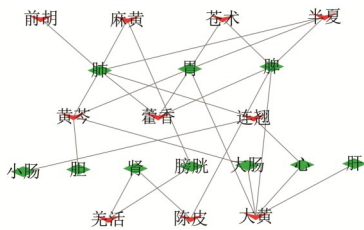


图 1 XFHZP 中药-归经网络

Fig. 1 XFHZP's herb-meridian network

表 2 XFHZP 中药包含的化合物和对应的潜在靶标个数

Table 2 Number of compounds contained in herbs of XFHZP and corresponding putative targets

XFHZP 中药	数据库中的中药名称	化合物数	靶标数
蜜麻黄	麻黄	125	1 386
黄芩	黄芩	53	559
法半夏	半夏	37	1 156
连翘	连翘	63	705
前胡	前胡	27	678
广藿香	藿香	42	874
酒大黄	大黄	34	959
陈皮	陈皮	37	646
麸炒苍术	苍术	30	356
羌活	羌活	72	842

2.5 XFHZP 的“中药-化合物-核心靶点-疾病”网络构建 根据组成复方的中药、化合物、核心靶点以

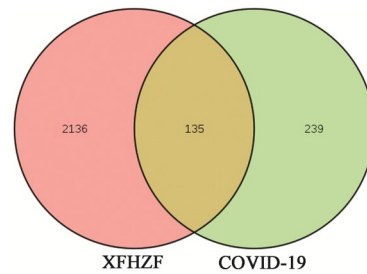


图 2 XFHZP 靶点与 COVID-19 疾病靶点交集

Fig. 2 Intersection of targets of XFHZP and COVID-19

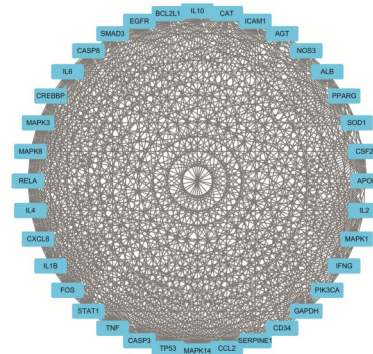


图 3 交集靶点的 PPI 网络

Fig. 3 Protein-Protein interaction of intersection targets

及疾病信息,构建复方的“中药-化合物-靶点-疾病”的网络构建图。图中绿色代表复方,蓝色代表复方的 10 味中药,紫红色代表复方治疗新冠肺炎的化合物,红色代表 XFHZP 治疗新冠肺炎的核

心靶点,黄色代表疾病。图中包含215个节点,711条边,可以明显看出有一个化合物由多个靶点,一个靶点有多个对应的化合物,说明中药复方是通过多化合物-多靶点发挥作用的。研究表明,新冠肺炎患者血浆中IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, 碱性 FGF, GCSF, GMCSF, IFN- $\gamma$ ,

IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF- $\alpha$  和 VEGF 浓度均高于健康成人患者<sup>[11]</sup>。XFHZP 的靶点与新冠肺炎有8个相同的炎症因子,每个炎症因子对应多个化合物,因此XFHZP可通过多化合物调控炎症因子,防治新冠肺炎。详细信息见表3和图4。

表3 调控炎症因子的化合物及其靶向次数

Table 3 Compounds and number of targeted inflammatory factors

炎症因子	化合物	总靶向次数
IL-1 $\beta$	$\beta$ -蒎烯(beta-pinene), 槲皮素(querctin), $\alpha$ -蒎烯(alpha-pinene), <i>D</i> -柠檬烯( <i>D</i> -limonene), $\gamma$ -松油烯(gamma-terpinene), 柠檬烯(limonene), 月桂烯(myrcene), $\alpha$ -萜品油烯(alpha-terpinolene), 茨烯(camphene), 榄香素(elemicin), 麻黄碱(ephedrine), 草蒿脑(estragole), 桉烯(sabinene), 异松油烯(terpinolene), 麝香草酚(thymol), 1-辛烯(1-octene), 2-辛酸(2-octenic acid), 葑烯(3-carene), 3-甲基己烷(3-methylhexane), 4-壬烯(4-nonene), 芦荟大黄素(aloe-emodin), alpha-chamigrene, $\alpha$ -法呢烯(alpha-farnesene), $\alpha$ -古丁烯(alpha-guriunene), $\alpha$ -亚麻酸(alpha-linolenic acid), alpha-phellandrene, alpha-terpinene, 茴香醚(anethole), $\beta$ -雪松烯(beta-cedrene), beta-humulene, $\beta$ -月桂烯(beta-myrcene), 白菖烯(calarene), 香芹酚(carvacrol), 石竹烯(caryophyllene), <i>D</i> -去甲伪麻黄碱( <i>D</i> -norpseudoephedrine), <i>D</i> -伪麻黄碱( <i>D</i> -pseudoephedrine), (榄香烯 elemene), 异茴香醚(estragol), $\gamma$ -樟脑烯(gamma-camphorene), gamma-selinene, 胍(guanidine), 葎草烯(humulene), 尼泊尔鸢尾异黄酮(irisolidone), 异靛蓝(isoindigo), <i>L</i> -氨基丙酸( <i>L</i> -alanine), 亚油酸(linoleic acid), 亚麻酸(linolenic acid), <i>L</i> -limonene, 甲基胡椒酚(methylchavicol), 邻苯三酚(nothismyrnlol), 罗勒烯(ocimene), 伪麻黄碱(pseudoephedrine), rheidin A, rheidin B, 大黄酸(rhein), sennidin A, 豆甾醇(stigmasterol), 十四烷(tetradecane), 侧柏烯(thujene), 反式-法呢烯( <i>trans</i> -beta-farnesene), 葫芦巴碱(trigonelline), 缬氨酸(valine)	89
TNF	槲皮素(querctin), 汉黄芩素(wogonin), 麻黄碱(ephedrine), 山柰酚(kaempferol), 木犀草素(luteolin), 蔗糖(sucrose), 百里香酚(thymol), 2-辛酸(2-octenic acid), 3,4-二甲基-5-苯基恶唑烷(3,4-dimethyl-5-phenyloxazolidine), 6-甲基-5-庚基-2-酮(6-methyl-5-hepten-2-one), 芦荟大黄素(aloe-emodin), $\alpha$ -紫罗兰酮(alpha-ionone), $\alpha$ -亚麻酸(alpha-linolenic acid), $\beta$ -紫罗兰酮(beta-ionone), 香芹酚(carvacrol), 二氢 $\beta$ -紫罗兰酮(dihydro-beta-ionone), 前胡甲素( <i>dl</i> -praeruptorin a), <i>D</i> -去甲伪麻黄碱( <i>D</i> -norpseudoephedrine), <i>D</i> -伪麻黄碱( <i>D</i> -pseudoephedrine), 尼泊尔鸢尾素(irisolidone), 异靛蓝(isoindigo), 亚油酸(linoleic acid), 亚麻酸(linolenic acid), 麻根素(maakonine), 甲基伪麻黄碱(methylpseudoephedrine), 萘(naphthalene), <i>N</i> -甲基麻黄碱( <i>N</i> -methylpseudoephedrine), <i>N</i> -甲基酪胺( <i>N</i> -methyltyramine), 去甲麻黄碱(norephedrine), 去甲伪麻黄碱(norpseudoephedrine), 苯丙氨酸(phenylalanine), 哌啶酮(piperitone), 对甲氧基肉桂酸( <i>p</i> -methoxycinnamic acid), 孕酮(progesterone), 伪麻黄碱(pseudoephedrine), 鼠李糖(rhamnose)	46
IL-10	槲皮素(querctin), 麻黄碱(ephedrine), 月桂酸(lauric acid), 木犀草素(luteolin), 十八碳二酸(octacosanedioic acid), 百里香酚(thymol), 6-甲基-5-庚基-2-酮(6-methyl-5-hepten-2-one), $\alpha$ -紫罗兰酮(alpha-ionone), 花生四烯酸(arachidic acid), $\beta$ -紫罗兰酮(beta-ionone), 香芹酚(carvacrol), 癸酸(decanoic acid), 癸胺(decussine), 二氢 $\beta$ -紫罗兰酮(dihydro-beta-ionone), 十二烷酸(dodecanoic acid), <i>D</i> -伪麻黄碱( <i>D</i> -pseudoephedrine), 庚酸(heptanoic acid), 十六烷酸(hexadecanoic acid), 异靛蓝(isoindigo), 壬酸(nonanoic acid), 十八烷酸(octadecanoic acid), 十五烷酸(pentadecanoic acid), 哌啶酮(piperitone), 孕酮(progesterone), 伪麻黄碱(pseudoephedrine), reynosin, 苯乙烯(styrene), 乙酸松油酯(terpinyl acetate), 十四烷酸(tetradecanoic acid)	37
PDGF $\beta$	芳樟醇(linalool), $\beta$ -桉叶油(beta-eudesmol), 松油烯醇-4(terpinen-4-ol), $\alpha$ -松油醇(alpha-terpineol), delta-terpineol, 愈创醇(guaiol), 6-甲基-5-庚基-2-酮(6-methyl-5-hepten-2-one), alpha-cadinol, $\alpha$ -紫罗兰酮(alpha-ionone), $\beta$ -紫罗兰酮(beta-ionone), 癸胺(decussine), 二氢 $\beta$ -紫罗兰酮(dihydro-beta-ionone), 榄香醇(elemol), 桉叶醇(eudesmol), 款冬花素(farfaratin), 茅术醇(hinesol), 异松醇(isocembrol), 橙花叔醇(nerolidol), 哌啶酮(piperitone), 孕酮(progesterone), 苯乙烯(styrene)	31
IFN- $\gamma$	槲皮素(querctin), 麻黄碱(ephedrine), 木犀草素(luteolin), 蔗糖(sucrose), 百里香酚(thymol), 香芹酚(carvacrol), <i>D</i> -伪麻黄碱( <i>D</i> -pseudoephedrine), 异靛蓝(isoindigo), 伪麻黄碱(pseudoephedrine), 鼠李糖(rhamnose), 葫芦巴碱(trigonelline)	18
VEGF $\alpha$	槲皮素(querctin), 黄芩素(baicalcin), 木犀草素(luteolin)	8
FGF2	2-辛酸(2-octenic acid), $\alpha$ -亚麻酸(alpha-linolenic acid), 亚油酸(linoleic acid), 亚麻酸(linolenic acid), 对甲氧基肉桂酸( <i>P</i> -methoxycinnamic acid)	5
PDGF $\alpha$	癸胺(decussine), 苯乙稀(styrene)	2

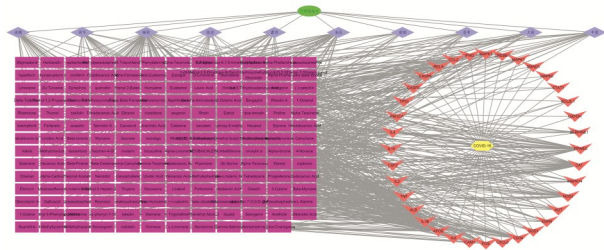


图 4 “中药-化合物-靶点-疾病”的网络构建

Fig. 4 Construction of traditional "Chinese medicines-compounds-targets-disease" network

2.6 XFHZP 治疗新冠肺炎疾病靶点的 KEGG 分析和 GO 分析 将 XFHZP 中治疗新冠肺炎疾病靶点导入 Omicshare 中的“KEGG 富集分析”与“GO 富集分析”进行生物学分析,并进行可视化处理,根据 P value 值从小到大排序,KEGG 通路富集分析前 20 见图 5,GO 分析分生物过程(BP),细胞组成(CC),分子功能(MF)3 个方面进行展现,见图 6~8。

通过对所有靶点进行 KEGG 分析,得到 245 条通路,其中  $P < 0.05$  的有 172 条,涉及到的通路有肿瘤坏死因子(TNF)信号通路,钙信号通路,低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,血管内皮细胞生长因子(VEGF)信号通路,Janus 激酶(JAK)/信号传导与转录激活子(STAT)信号通路,环磷酸腺苷(cAMP)信号通路,叉头转录因子(FoxO)信号通路,上皮生长因子受体(ErbB)信号通路,磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路,Ras 信号通路,Rap1 信号通路,信号通路,核转录因子(NF)- $\kappa$ B 信号通路,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,Wnt 信号通路等。

通过对复方中所有靶点进行 GO 分析,以  $P < 0.05$  为筛选标准,其中生物过程有 4 000 个,包括细胞对化学刺激的反应,对有机物质的反应,细胞对有机物的反应,对化学物质的反应,细胞死亡,对含氧化合物的反应,应对压力,凋亡过程,程序性细胞死亡,调节生物质量,细胞对细胞因子刺激的反应,信号调节,对细胞因子的反应,信号传导调节,代谢过程的积极调控等。细胞组成有 254 个,包括细胞外空间,膜筏,膜微区,囊泡,膜区,胞质溶胶,细胞外泌体,细胞外小泡,细胞外细胞器,全膜,细胞质部分,膜结合细胞器,PI3K 复合物,囊泡腔,线粒体外膜等。分子功能有 408 个,包括信号受体结合,细胞因子受体结合,酶结合,相同的蛋白质结合,细胞因子活性,分子功能调节剂,蛋白质结合,蛋白质二聚活性,磷酸酶结合,转录因子结合,蛋白磷酸酶结合,激酶结合,G 蛋白偶联受体结合,生长因子受体结合等。

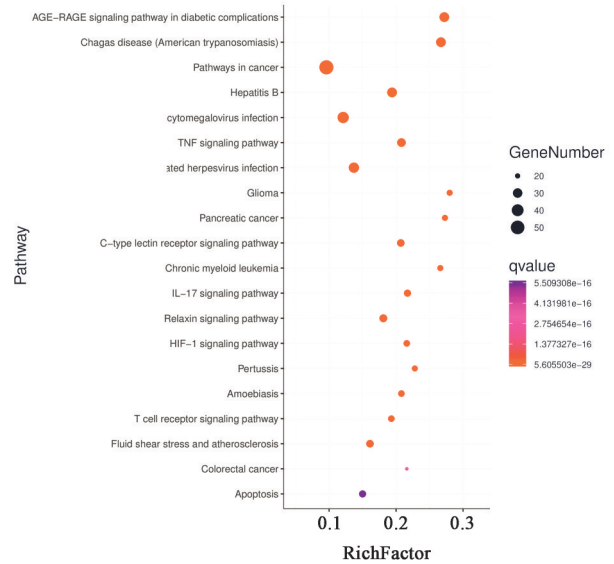


图 5 XFHZP 治疗新冠肺炎疾病靶点的 KEGG 分析气泡

Fig. 5 KEGG analysis bubble chart of XFHZP targets for treatment of COVID-19

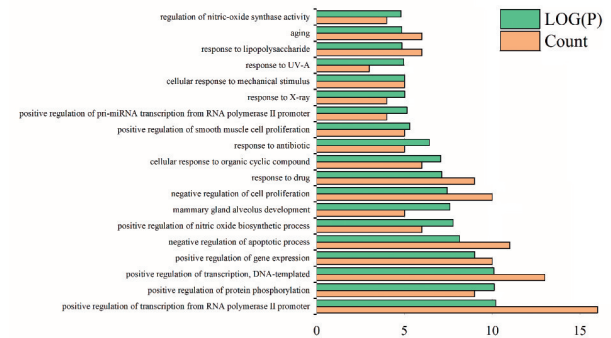


图 6 XFHZP 治疗新冠肺炎疾病靶点的 BP 分析

Fig. 6 Biological process analysis of XFHZP targets for treatment of coronavirus disease-2019(COVID-19)

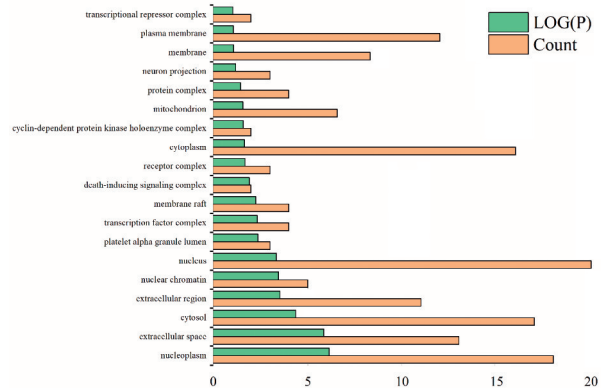


图 7 XFHZP 治疗新冠肺炎疾病靶点的 CC 分析

Fig. 7 Cellular component of XFHZP targets for treatment of COVID-19

2.7 XFHZP 调控脏器损伤,心血管损伤,免疫损伤以及 SARS 的作用 通过查询,得到“acute lung injury”有 26 112 个靶点,“liver injury”有 1 543 个靶

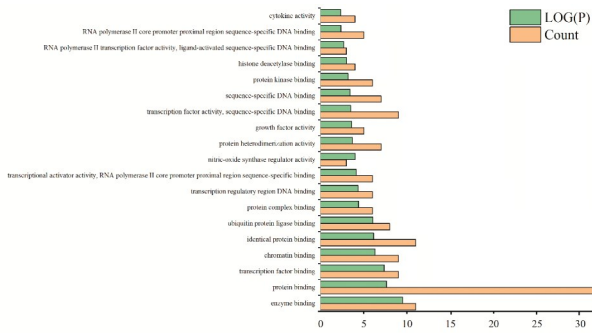


图8 XFHZP治疗新冠肺炎疾病靶点的MF分析  
Fig. 8 Molecular function analysis of XFHZP targets for treatment of COVID-19

点,“cardiovascular”有1 938个靶点,“renal injury”有1 281个靶点,“immune injury”有2 904个靶点,“SARS”有341个靶点。

为了明确XFHZP是否对多脏器损伤及免疫损伤的调节作用,将XFHZP与各疾病进行靶点交集见图9(A,B,C,D,E),并计算各共有靶点与各疾病靶点的比例见表4。从图9和表4可以看出,XFHZP与各脏器损伤靶点和免疫损伤靶点的共有靶点较多,且共有靶点/XFHZP靶点的比例在7.6%~97.8%,急性肺损伤97.8%,免疫损伤30.7%,心血管损伤27.7%,肝损伤21.0%,肾损伤19.3%,这提示XFHZP有防治多脏器损伤,心血管损伤以及免疫损伤的可能性,同时也符合中医药整体调控的特点。

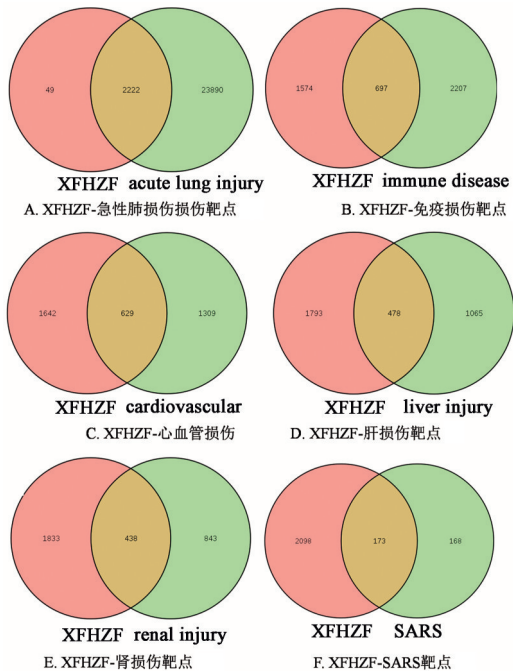


图9 XFHZP-疾病共有靶点  
Fig. 9 Diagram of XFHZP-disease common targets

表4 共有靶点占疾病靶点的比例

Table 4 Ratio of common targets to disease targets

关键词	疾病靶点数 /个	共有靶点数 /个	共有靶点与XF-HZP靶点比例/%
acute lung injury	26 112	2 222	97.8
immune injury	2 904	697	30.7
cardiovascular	1 938	629	27.7
liver injury	1 543	478	21.0
renal injury	1 281	438	19.3
SARS	341	173	7.6

SARS病毒与新冠肺炎病毒相似性较高,为了明确XFHZP是否对新型冠状病毒肺炎有潜在的防治作用,将XFHZP与SARS进行靶点交集见图9(F)。结果显示XFHZP与SARS有173个交集靶点,占比为7.6%,提示XFHZP有潜在的防治新冠肺炎的可能。

### 3 XFHZP的现代药理作用分析

有研究通过对90例普通型新型冠状病毒肺炎患者进行临床研究<sup>[12]</sup>,发现患者症状发生频率前5位的是发热、倦怠乏力、纳呆、肌肉酸痛、干咳少痰;出现频率超过10%的体质类型分别是痰湿质、气虚质、血瘀质、湿热质。XFHZP方中的各味中药在解热,止咳平喘,调节肠胃,调节免疫系统,抗炎,保肝等方面具有良好的作用<sup>[13-14]</sup>。

**3.1 解热作用** 新冠肺炎最常见的临床症状是发热,以清热药和解表药应用为主发挥解热作用。麻黄中的挥发油是麻黄中具有发汗作用的主要成分,其发汗作用是通过影响下丘脑的体温调节中枢来作用的<sup>[15]</sup>。羌活主含挥发油,张明发等<sup>[16]</sup>发现灌服大剂量的羌活挥发油可使酵母菌引起发热的大鼠体温明显降低,腹腔注射也能降低兔的发热。杨志军等<sup>[17]</sup>黄芩能通过促进胃肠激素分泌,降低炎症因子含量,上调水通道蛋白表达水平等机制发挥清热燥湿作用。孟祥乐等<sup>[18]</sup>研究发现连翘对干酵母所致的发热大鼠体温有降低的趋势,而其降温作用的机理有待进一步研究。

**3.2 止咳平喘作用** 本方中的法半夏,前胡都有降气祛痰的作用,半夏是燥湿化痰,温化寒痰之要药。曾颂等<sup>[197]</sup>采用灰色关联法评价半夏主要成分与镇咳祛痰效应之间的关系,结果发现半夏成分中镇咳作用大小依次为生物碱>多糖>有机酸。半夏在抑制气道黏蛋白5AC高分泌的同时,还可通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达,促进水通道蛋白-5表达,提高气道黏液的水分,降低痰液黏度,产生祛痰作

用<sup>[20]</sup>。麻黄中平喘作用最强的是蜜麻黄,其主要成分麻黄碱,伪麻黄碱,麻黄挥发油是平喘的有效成分。麻黄水提物雾化吸入能减轻哮喘小鼠气道炎症,抑制支气管肺组织中IL-13, Eotaxin蛋白的表达<sup>[21]</sup>。陈皮挥发油能松弛豚鼠离体支气管平滑肌,水提物和挥发油均能阻断氯乙酰胆碱,磷酸组胺引起的支气管平滑肌收缩痉挛,有平喘镇咳的作用。

**3.3 调节肠胃** 芳香化湿药具有化湿健脾醒胃的功能,可运化脾胃湿困所致的食少倦怠,舌苔白腻等证。王国光等<sup>[22]</sup>发现广藿香的水提物,挥发油以及去油其它部分均能够不同程度地增加胃酸分泌,提高胃蛋白酶活性,增强胰腺分泌淀粉酶的功能,提高血清淀粉酶活力;以水提物作用较强。苍术醇有促进胃肠运动作用,对胃肠平滑肌也有微弱的收缩作用。于艳等<sup>[23]</sup>在比较茅苍术生品和麸炒品对实验性胃溃疡大鼠的抗炎作用中发现相同剂量的茅苍术麸炒品具有更好的降低血清及胃组织中IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 和PGE2的含量,下调胃组织中IL-8和TNF- $\alpha$  mRNA表达的作用。

**3.4 调节免疫功能** 免疫系统是机体防卫病原体入侵最有效的武器,它能发现并清除异物,外来病原微生物等引起内环境波动的因素,而淋巴细胞是免疫系统中不可或缺的组成部分,有助于增强整个机体的免疫功能。根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[2]</sup>,新型冠状病毒肺炎在发病早期外周血白细胞总数正常或减少,淋巴细胞计数减少,部分患者出现肝酶,乳酸脱氢酶(LDH)和肌酶和肌红蛋白增高。多数患者C反应蛋白(CRP)和血沉升高,降钙素原正常。严重者D-二聚体升高,外周血淋巴细胞进行性减少。因此,在新型冠状病毒肺炎的治疗中,增强患者的免疫功能非常重要。

连翘酯苷针对动物机体非特异性免疫功能具有一定的增强作用,对小鼠单核-巨噬细胞吞噬功能起到一定的提高作用,并且针对小鼠的超敏反应起到了一定的降低作用,将小鼠的免疫功能加以调节<sup>[24]</sup>。近年来研究发现麻黄中存在的可以调节免疫的物质。严士海等<sup>[25]</sup>发现麻黄多糖可以治疗EAT小鼠的甲状腺组织病变,具有一定免疫抑制作用,主要是可通过抑制CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞对自身抗原的识别和应答,使对已过激应答的免疫系统得到有效控制。黄芩对人体免疫反应以及I型变态过敏反应可起到较强的抑制作用,曾光等<sup>[26]</sup>发现黄芩苷对T细胞早期和中期活化均有显著的抑制作用,这可能是黄芩发挥抗炎,免疫调节作用的重要机制之

一。苍术多糖能显著提高机体的非特异性免疫。苍术多糖经腹腔注射,可增加小鼠腹腔巨噬细胞数量,显著促进小鼠巨噬细胞的吞噬功能<sup>[27]</sup>。

**3.5 抗炎作用(抑制细胞因子风暴)** 细胞因子风暴是指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子如TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1和IL-8等迅速大量产生的现象,是机体免疫系统过度表达的状态。新型冠状病毒感染可引发细胞因子风暴,进而导致严重的急性肺损伤,急性呼吸窘迫综合征,甚至多器官功能衰竭,直至死亡。

大黄中的大黄素可以提高机体体液免疫功能,同时表现出良好的抗炎活性,但是对于免疫器官和细胞免疫功能有一定的抑制作用。大黄素能够降低小鼠的胸(脾)指数和外周血T淋巴细胞转化率,但提高了小鼠血清溶血素含量;小鼠外周血TNF- $\alpha$ 的表达水平降低,IL-10的表达水平上升;脾细胞TNF- $\alpha$  mRNA的表达降低,IL-10 mRNA的表达升高<sup>[28]</sup>。广藿香的主要有效成分广藿香醇具有抗炎的作用。研究发现对于角叉菜胶致大鼠足的肿胀,广藿香醇能够降低大鼠后足TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PGE2,和NO的产生,抑制大鼠后足组织中TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , iNOS和COX-2的表达<sup>[29]</sup>。广陈皮总多糖能降低DTH模型小鼠血清中的IL-2, IL-4含量,但对正常小鼠的血清含量几乎无影响<sup>[30]</sup>。

**3.6 保肝作用** ACE2是SARS的宿主细胞受体,在介导新型冠状病毒感染中得到证实。有研究使用单细胞RNA序列数据对健康肝组织中ACE2的细胞类型特异性表达进行评估,结果表明SARS和新型冠状病毒肺炎患者的肝脏异常可能不是由于肝细胞损伤,而是由于胆管细胞功能障碍等原因引起的药物诱导和全身炎症反应引起的肝损伤<sup>[31]</sup>。因此,应使用具有保肝作用的中药。刘晓君等<sup>[32]</sup>研究发现黄芩苷对急,慢性肝损伤模型鼠具有一定保护作用,其机制与调节ALT水平,改善肝组织病理程度有关。麸炒苍术挥发油部位能降低CCl<sub>4</sub>造急性肝损伤模型小鼠血清AST和ALT水平,说明苍术挥发油是其保肝作用有效部位之一<sup>[33]</sup>。崔庆新等<sup>[34]</sup>采用UPLC/QTOF-MS对复方赶黄草方提取物中具有保肝,护肝疗效的化学成分,结果发现大黄素具有改善肝细胞内的脂质沉积,能降低血清中及肝细胞释放的肝酶,增强肝脏脂质氧化改善由脂质沉积肝细胞导致的肝细胞受损。

#### 4 讨论

自新型冠状病毒肺炎疫情以来,甘肃省以甘肃

中医药大学附属医院张志明主任中医师为组长的中医诊疗专家组负责全省的中医诊疗和指导,总结提出“慎用苦寒”“早用中医,截断病势”等理念,充分发挥中医药治疗的又是,取得明显成效。

通过对XFHZP治疗新冠肺炎疾病靶点的KEGG分析以及GO分析,发现这些靶点通过多条通路发挥多个分子功能,从而影响多个生物过程。富集分析得到22条信号通路,包括TNF信号通路,HIF-1信号通路,鞘脂信号通路,VEGF信号通路,JAK/STAT信号通路,cAMP信号通路,FoxO信号通路,ErbB信号通路,PI3K/Akt信号通路,Ras信号通路,NF- $\kappa$ B信号通路,Rap1信号通路,MAPK信号通路,cGMP-PKG信号通路,磷脂酶D信号通路,Apelin信号通路,磷脂酰肌醇信号系统,TGF- $\beta$ 信号通路,mTOR信号通路,钙信号通路,AMPK信号通路,Wnt信号通路。新冠肺炎患者多出现缺氧临床症状,HIF-1作为缺氧诱导因子,通过参与多条信号通路,引起细胞对缺氧的反应<sup>[35]</sup>。HIF信号通路在抗病毒,介导能量代谢,炎症反应,血管生成以及维持干细胞特性等方面发挥重要作用<sup>[36]</sup>。TNF- $\alpha$ 是重要的炎症细胞因子,能够激活巨噬细胞和间质细胞,编码炎症相关细胞因子基因的启动子,从而诱发多细胞相互作用并使炎症迅速放大并持续存在<sup>[37]</sup>。

新型冠状病毒肺炎的病原体是新型冠状病毒,研究表明虽然该病毒的S蛋白受体结合域关键残基与SARS冠状病毒(SARS-Cov)不同,但其与人类ACE2作用时,却仍能产生类似于SARS-CoV与人类ACE2结合时的空间结构与亲和力<sup>[38]</sup>。而且,发现XFHZP中与SARS有87个相同靶点,XFHZP可以通过这些靶点对SARS进行治疗,因此,XFHZP对新冠肺炎有潜在的防治作用。

研究表明,ACE2是新冠病毒肺炎的重要靶点,ACE2组织分布具有器官特异性,主要表达于心脏,血管,肾脏和消化道,在正常肺组织中,I型及II型肺泡上皮细胞中均存在ACE2<sup>[39]</sup>。因此,新型冠状病毒肺炎首先损伤呼吸系统,伤及肺部,此外,有临床生化指标表明新冠肺炎对心,肝,肾等器官也具有损伤作用<sup>[40]</sup>。通过对XFHZP与各脏器损伤的靶点进行交集,发现XFHZP与脏器损伤,心血管损伤均有共同靶点,与急性肺损伤的靶点高达97.8%,因此XFHZP可以通过这些靶点,起到保护多脏器,心血管的作用。流行病学显示,新冠肺炎患者在早期患病时白细胞与淋巴细胞降低<sup>[2]</sup>,机体免疫功能

降低,也是本次肺炎发病的一个原因。通过交集维恩图发现,XFHZP与免疫损伤交集靶点有697个,占XFHZP靶点的30.7%,因此XFHZP有防治免疫损伤,保护机体免疫功能预防新冠肺炎的可能。通过对XFHZP与各脏器损伤的靶点进行交集,发现XFHZP与脏器损伤,心血管损伤,免疫损伤均有相同靶点,因此XFHZP可以通过这些靶点,保护多脏器,心血管,以及增强免疫功能。

综上,XFHZP可以通过多化合物-多靶点-多通路保护机体脏器,心血管以及调节机体免疫功能从而达到治疗新冠肺炎的作用,这体现了中医药“多点显效,协同增效”的特点。

#### [参考文献]

- [1] ZHU N, ZHANG D. A novel coronavirus from Patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] 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]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>, 2020-03-04/2020-03-11.
- [3] 王鑫,张志明,王功臣,等.“甘肃方剂”在新型冠状病毒肺炎防治中的应用策略分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16): 21-25.
- [4] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [5] 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.
- [6] The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: D158-D169.
- [7] WANG Y, LIU Z, LI C, et al. Drug target prediction based on the herbs components: the study on the multitargets pharmacological mechanism of Qishenkeli acting on the coronary heart disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/698531.
- [8] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13: 2498-2504.
- [9] HUANG D W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists

- using DAVID Bioinformatics Resources [J]. *Nature Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [10] 冯全生, 张之文. 传承瘟疫学理论, 构建中医疫病防治新体系[J]. *成都中医药大学学报*, 2009, 32(4): 11-13.
- [11] HUANG C L, WANG Y M, LI X W. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [12] 杨家耀, 苏文, 乔杰, 等. 90例普通型新型冠状病毒肺炎患者中医证候与体质分析[J]. *中医杂志*, 2020, doi:11. 2166. R. 20200221. 1513. 004.
- [13] 史桐凡, 周谷城, 张利英, 等. 宣肺化浊加减方治疗新型冠状病毒肺炎40例临床疗效观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16): 26-31.
- [14] 冯彩琴, 张志明, 张月梅, 等. 基于多靶点分子对接初探宣肺化浊方治疗新型冠状病毒肺炎的物质基础[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16): 32-39.
- [15] 姜雪, 孙森凤, 王悦. 麻黄成分及其药理作用研究进展[J]. *化工时刊*, 2017, 31(5): 28-31.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 羌活药理学研究[J]. *中国执业药师*, 2008, 5: 28-30.
- [17] 杨志军, 王娟娜, 王栋才, 等. 相恶药对黄芩生姜配伍前后对大鼠湿热模型的清热燥湿作用的比较[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(17): 1898-1901.
- [18] 孟祥乐, 李红伟, 韩永龙, 等. 栀子-连翘药对清热、利胆作用研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(7): 1486-1491.
- [19] 曾颂, 李书渊, 吴志坚, 等. 半夏镇咳祛痰的成分-效应关系研究[J]. *中国现代中药*, 2013, 15(6): 452-455.
- [20] 张明发, 沈雅琴. 半夏提取物对呼吸和消化系统药理作用的研究进展[J]. *抗感染药学*, 2017, 14(8): 1457-1462.
- [21] 王娇, 熊瑛, 熊彬, 等. 麻黄水提物雾化吸入对哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. *重庆医学*, 2013, 42(3): 304-307.
- [22] 王国光, 施萍萍, 江颖. 广藿香挥发油成分及其药理研究[J]. *内蒙古中医药*, 2011, 30(4): 49-50.
- [23] 于艳, 贾天柱, 才谦. 茅苍术及其麸炒品对胃溃疡大鼠抗炎作用的比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(4): 705-710.
- [24] 张宁. 连翘主要有效成分的提取与药理作用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(91): 180, 189.
- [25] 严士海, 朱莹莹, 孟达理, 等. 麻黄多糖对EAT小鼠外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(5): 1069-1071.
- [26] 曾光, 梁清华, 游万辉, 等. 黄芩苷对T淋巴细胞增殖与活化的影响[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(6): 20-22.
- [27] 李启照. 浅析苍术多糖药理作用及应用研究[J]. *广东化工*, 2012, 39(6): 99-100.
- [28] 刘超, 高慧婕, 朱玉贞, 等. 大黄素对小鼠的免疫调节作用及对脾细胞TNF- $\alpha$ 和IL-10表达的影响[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(9): 1298-1302.
- [29] 张伟, 张娟娟, 郭庆丰, 等. 广藿香醇药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3): 213-221.
- [30] 曹景文, 任玲, 王秋红, 等. 广陈皮总多糖对小鼠迟发型超敏反应的影响[J]. *广东药科大学学报*, 2019, 35(6): 779-782.
- [31] CHAI X, HU L, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [J]. *bioRxiv*, 2020, doi: 10. 1101/2020. 02. 03. 931766.
- [32] 刘晓君, 杨洁芳. 黄芩苷对急、慢性肝损伤模型鼠的保护作用[J]. *中国药房*, 2014, 25(15): 1374-1376.
- [33] 沙多依, 杭永付, 宋菲, 等. 北苍术炮制前后挥发油部位保肝作用比较研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2010, 24(4): 41-43.
- [34] 崔庆新, 廖承美, 姜民, 等. 复方赶黄草方中保肝护肝成分的鉴定和定量分析[J]. *中国科技论文*, 2016, 11(24): 2761-2764, 2769.
- [35] 魏文婷, 李冰, 贾晔然, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中缺氧诱导因子1 $\alpha$ 的表达变化[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9): 1700-1703.
- [36] 黄浪浪, 王建安, 徐驹, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J]. *中药材*, 2020, doi:44. 1286. R. 20200228. 1830. 008.
- [37] NAKAE S, LUNDERIUS C, HO L H, et al. TNF can contribute to multiple features of ovalbumin-induced allergic inflammation of the airways in mice [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(3): 680-686.
- [38] WAN Y S, SHANG J, RACHEL G, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan [J]. *J Virol*, 2020, doi: 10. 1128/JVI. 00127-20.
- [39] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L C, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004, 203: 631-637.
- [40] 贺勇, 干伟, 张玫, 等. 临床生化检验指标在COVID-19疾病进展及治疗中的应用评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, doi:50. 1176. R. 20200311. 1013. 002.

[责任编辑 周冰冰]