

## 基于整合药理学探讨清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的 功效及作用机制

彭修娟<sup>1</sup>, 杨新杰<sup>2</sup>, 许刚<sup>3</sup>, 陈衍斌<sup>3</sup>, 杨长花<sup>1</sup>, 龚伟玲<sup>1,2</sup>, 韩冬<sup>1,2</sup>, 刘峰<sup>1,3\*</sup>

(1. 陕西国际商贸学院, 西安 712046; 2. 陕西中医药大学, 西安 712046;  
3. 陕西步长制药有限公司, 西安 710075)

**[摘要]** 目的:采用整合药理学方法预测清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的现代功效及作用机制,为其进一步开发研究及临床应用提供参考。方法:依托中医药整合药理学研究平台V2.0,预测清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的关键靶标和作用通路,绘制“方剂-中药-疾病-关键靶标-作用通路”多维网络图,中西医结合探讨其临床作用及作用机制。结果:预测得到的清肺排毒汤排名前20的核心靶标如细胞肿瘤抗原p53(tp53),蛋白激酶B1(Akt1)以及系列核因子核转录因子- $\kappa$ B(NK- $\kappa$ B)p105亚基(NFKB1),核因子p65亚基(RELA),人NK- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (NFKBIA)等大多与肺部损伤相关。推测清肺排毒汤可能通过调控白细胞介素(IL)信号通路、肾上腺素受体,C型凝集素域家族7成员A(CLEC7A)/炎症途径,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)炎症信号传导通路,tp53调节的DNA修复基因的转录等相关信号通路,针对肺炎、发烧咳嗽等症状起治疗作用。研究表明,清肺排毒汤具有抗炎、抗病毒、增强免疫力、抑制肺纤维化发展、保护心肺、治疗哮喘、调理胃肠道等临床疗效多方面功效,且合方之原方间呈现出较好的协同作用又各有侧重。结论:预测清肺排毒汤可通过多途径、多靶点、多环节防治COVID-19,且合方功效优于原方,适用于COVID-19各个病程的治疗。本研究结果为预测清肺排毒汤的临床应用提供理论依据,同时为中医药防治现代传染性疾病提供研究思路。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; 清肺排毒汤; 临床功效; 作用机制; 整合药理学

**[中图分类号]** R2-0;R289;R373.1;R318.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)16-0006-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201638

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200514.1136.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-14 15:23

## Investigating Clinical Efficacy and Mechanism of Qingfei Paidu Decoction for Treatment of COVID-19 Based on Integrative Pharmacology

PENG Xiu-juan<sup>1</sup>, YANG Xin-jie<sup>2</sup>, XU Gang<sup>3</sup>, CHEN Yan-bin<sup>3</sup>, YANG Chang-hua<sup>1</sup>, GONG Wei-ling<sup>1,2</sup>,  
HAN Dong<sup>1,2</sup>, LIU Feng<sup>1,3\*</sup>

(1. Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xi'an 712046, China;

2. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

3. Shaanxi Buchang Pharmaceutical Co. Ltd., Xi'an 710075, China)

**[Abstract]** **Objective:** Potential targets and pathways of Qingfei Paidu decoction (QFPD) for treating coronavirus disease-2019 (COVID-19) were analyzed based on the integrative pharmacology, the efficacy and material basis was predicted. This study provide a reference for the development and clinical application of QFPD. **Method:** Based on the integrative pharmacology of traditional Chinese medicine (TCMIP V2.0), the key targets and pathways of the intervention of QFPD on COVID-19 were enriched, the interaction network of

**[收稿日期]** 20200225(004)

**[基金项目]** 陕西省中药绿色制造技术协同创新中心项目(陕教[2018]12号);陕西高校青年科技创新团队项目(陕教[2019]90号);陕西省中药产业技术创新服务共享平台项目(2018PF-07)

**[第一作者]** 彭修娟, 硕士, 副教授, 从事中药药效物质基础研究, Tel:029-33694603, E-mail:610348434@qq.com

**[通信作者]** \*刘峰, 博士, 主任药师, 从事经典名方开发研究, Tel:029-33694603, E-mail:liufeng1720@163.com

"formula-herb-disease-targets-pathways" was constructed to explore the molecular mechanism of QFPD for the treatment of COVID-19. **Result:** The research results show that key-targets such as cell tumor antigen p53 (tp53), protein kinase B1 (Akt1), Nuclear factor nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p105 subunit (NF $\kappa$ B1), nuclear factor p65 subunit (RELA), human NF- $\kappa$ B inhibited protein  $\alpha$  (NF $\kappa$ BIA), etc. Closely associated with lung damage. The pathways such as interleukin signaling, adrenoceptors, 7 members of the family of c-type lectin domains A (CLEC7A)/inflammasome pathway, phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) inflammatory signaling pathway, tp53 regulates transcription of DNA repair etc. may be the key pathways related with QFPD's effect on the treatment of COVID-19 accompany with lung injury, fever, cough and other symptoms. The results show that QFPD has many clinical effects, such as anti-inflammatory, anti-virus, strengthening immunity, inhibit the development of pulmonary fibrosis, protecting heart and lungs, treating asthma, regulating gastrointestinal tract, etc. In addition, there is a good synergism between the original prescription and the combined prescription, and each original prescription has its own emphasis on prevention and treatment of COVID-19. **Conclusion:** QFPD plays a role in balancing immunity and eliminating inflammation, and it can treat COVID-19 by multi-pathway, multi-channel, multi-target and multi-link. This study also provides a new idea for the research of prevention and treatment of modern infectious diseases by use the traditional Chinese medicine.

[Key words] coronavirus disease-2019 (COVID-19); Qingfei Paidu decoction; clinical efficacy; mechanism; integrative pharmacology

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)自2019年12月发生以来,由于其潜伏期长、传染性及致病力强、各类人群普遍易感等特点,在我国迅速蔓延。截止2020年4月28日24时,国内累计确诊84 367例、死亡4 643例、境外输入1 639例,境外200个国家和地区累计确诊病例3008 418例、死亡208 316例,对我国乃至世界经济社会发展及人民健康产生巨大的负面影响,引发普遍焦虑。

COVID-19的临床以发热、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;重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和/或低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。西医普遍认为COVID-19是由2019新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染导致强烈的免疫反应和炎症风暴;中医则认为COVID-19属“寒湿疫”范畴<sup>[1]</sup>,以湿邪为病机核心,以肺为病位中心,以脾胃盛衰为疾病进退的关键,治宜散寒祛湿,宣肺健脾,清热化浊,解毒祛邪。由于SARS-CoV-2来源及发病机制等方面尚不完全明确,目前尚无针对该病毒的特效药物和疫苗,COVID-19的防控与治疗均存在极大困难,如何寻找快速有效的救治方案及研发特效药物,是当前面临的重大问题。

中医药是我国人民长期与疾病作斗争积累的

宝贵财富,在防治突发性、流行性、传染性疾病方面优势明显,自疫情发生以来,国家中医药管理局及时启动了“中医药防治新冠肺炎有效方剂临床筛选研究”工作,清肺排毒汤(QFPD)即为一线临床医生参与筛选出的治疗COVID-19的有效方剂。2020年2月17日国务院联防联控机制新闻发布会上,国家中医药管理局负责人宣布了10省57个定点医疗机构使用清肺排毒汤治疗701例COVID-19确诊病例的结果,其中有130例治愈出院,51例症状消失,268例症状改善,212例症状平稳,没有加重<sup>[2]</sup>。由于其良好的临床疗效且无不良反应,清肺排毒汤先后被收录于《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》和《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,目前已作为通用方推广。

“清肺排毒汤”由张仲景所著《伤寒杂病论》中的多个外感热病经典方剂——麻杏石甘汤,射干麻黄汤(去大枣、五味子),小柴胡汤(去人参、大枣),五苓散,橘枳姜汤,加山药、藿香优化组合而成,方中包含麻黄、炙甘草、苦杏仁等21味中药。该方药味较多且作用机制不明,必将影响其临床应用及进一步开发利用。本研究拟依托中医药整合药理学研究平台V2.0(TCMIP V2.0, <http://www.tcmip.cn/>),采用中西医结合的思维方式,多层次、多环节的整合研究清肺排毒汤作用机制及药理作用,为清肺排毒汤的临床应用及进一步开发提供理论依据,

同时为中医药防治现代传染性疾病的研究提供思路。

中医药整合药理学研究平台是一个集中医药大数据管理及整合药理学计算服务于一体的智能化数据挖掘平台,可提供从“中药-方剂-成分-靶标基因-功能/通路-疾病”之间的交叉检索、多维智能化网络构建和可视化,为揭示中医药理论的科学内涵、中药作用原理阐释尤其是现代药物组合发现和优化等,提供了有力的数据支撑,同时克服了“中药化学成分群-体内过程-药效活性”之间关联性不足和存在严重的“碎片化”现象等问题,是一种具有中药特色的药理学评价体系和研究方法<sup>[3-4]</sup>。

### 1 资料来源与方法

**1.1 疾病靶标来源** TCMIP V2.0疾病相关的靶标基因及相关数据来源于基因相关性数据库(DisGeNET),人类表型本体数据库(HPO),Drugbank数据库,治疗靶标数据库(TTD)等数据库<sup>[5]</sup>。本研究根据COVID-19的3个主要临床症状“肺炎(pneumonia)”“发烧(fever)”“咳嗽(cough)”构建COVID-19的疾病靶标数据库。

**1.2 方剂靶标来源** 本研究利用TCMIP V2.0中“中药(含方剂)靶标预测及功能分析”模块下分别勾选“麻黄”“桂枝”等19味(猪苓、石膏未收录)方剂的组成药材,构建方剂的化学成分库,选择相似性分数≥0.8(平台默认)的药物所对应的靶标作为清肺排毒汤作用靶标。

TCMIP V2.0采用二维结构进行相似性搜索,并采用Tanimoto系数定义的相似度计量方法,通过与FDA上市药物进行化学结构相似性比对,以Tanimoto系数定义的相似度计量方法进行相似性打分<sup>[5]</sup>。

**1.3 网络构建与分析** 在“中医药关网络挖掘”模块下,基于目标疾病(COVID-19)作用靶标和方剂(清肺排毒汤)靶标之间的相互作用信息,构建“疾病(COVID-19)-方剂(QFPD)”关网络。TCMIP V2.0还可以针对方剂、中药材、中药成分、核心靶标、通路、疾病之间的关联性,任意选择不同类型的节点,构建可视化的中药多维关网络。

TCMIP V2.0镶嵌了HAPPI,Reactome,OPHID,In Act, HPRD, PDZ Base, MINT, DIP等数据库中PPI数据,还设置了连接度(degree),介度(betweenness),紧密度(closeness)3种拓扑结构特征值,以确定中药矫正疾病失衡网络的关键节点;通过基因功能分析和通路富集分析,确定靶标基因

的生物学功能及其所参与的生物学通路<sup>[5]</sup>。

### 2 结果与分析

**2.1 清肺排毒汤治疗COVID-19的核心靶标网络分析** 利用TCMIP2.0中网络调控机制挖掘功能构建核心网络靶标图,结果显示,与清肺排毒汤及COVID-19相关的核心网络靶标共251个,其中疾病靶标148个,药物靶标103个,二者共有靶标29个;同时满足大于“Degree”“Closeness”“Betweenness”中位数卡值的核心靶标103个。在此基础上,对发挥多种协同的靶标进行排序后,获得前20位的核心靶标。见表1和图1。

表1 清肺排毒汤治疗COVID-19的排名前20的核心靶标

Table 1 Top 20 Key targets of QFPD in treatment of COVID-19

Key targets	靶点名称	degree	closeness	betweenness
tp53	细胞肿瘤抗原p53	37	0.229	2 652.440
Akt1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1	34	0.232	2 979.108
NFKB1	NF-κB p105亚基	30	0.224	749.096
RELA	核因子p65亚基	30	0.225	1 009.083
ADCY1	腺苷酸环化酶1	30	0.205	442.849
JUN	转录因子AP-1	29	0.225	1 326.794
ADCY2	腺苷酸环化酶2	29	0.206	640.427
HSP90AA1	热休克蛋白αA1	28	0.224	1 272.851
ADCY5	腺苷酸环化酶5	28	0.203	374.063
NR3C1	糖皮质激素受体	26	0.226	1 669.841
LCK	淋巴细胞特异性酪氨酸激酶	25	0.223	1 047.718
MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶	25	0.229	1 340.51
NFKBIA	人NF-κB抑制蛋白α	25	0.224	666.341
Caspase-3	半胱氨酸蛋白酶-3	24	0.223	1 140.266
JAK2	Janus激酶2	22	0.220	827.667
NFKB2	NF-κB p100亚型	22	0.217	440.881
CALM1	钙调蛋白1	22	0.220	1 526.312
EIF2S3	真核翻译启动因子2,亚基3	22	0.201	624.909
Bcl-2	B淋巴瘤瘤-2	22	0.222	785.926
PRKCD	蛋白激酶C-delta	22	0.224	1 036.531

查阅文献发现,在排名前20的关键核心靶标中,多数靶标与肺部损伤相关。例如,①tp53, Akt1, tp53是迄今为止人体内发现的最重要的抑癌基因之一,在调控细胞周期、细胞凋亡和维持基因组稳定的过程中发挥着重要作用;Akt也已被定义为癌基因, Akt1是其亚型之一,有研究者发现 Akt1与

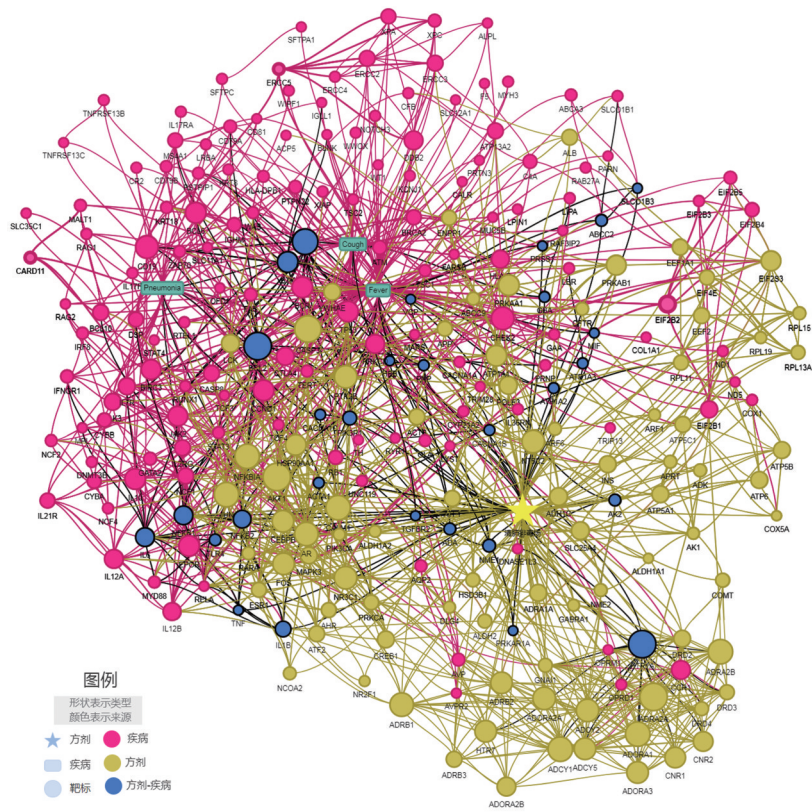


图1 清肺排毒汤治疗 COVID-19 核心靶标网络

Fig. 1 Key targets network of QFPD in treatment of COVID-19

肺癌分化程度、淋巴是否转移及TNM分期有关,分化程度高,淋巴转移和TNM分期高的患者Akt1阳性表达率高。有文献表明,tp53可通过抑制磷酸化Akt1的水平调控GSK3 $\beta$ 表达,而肺癌中GSK3 $\beta$ 的高表达与磷酸化Akt1的低表达预示较好的临床治疗效果<sup>[6-8]</sup>。②核转录因子(NFKB1, RELA, NFKBIA),核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是一种广泛存在于真核生物内的转录因子,NFKB1, RELA, NFKB2均为其家族成员,NF- $\kappa$ B通路在细胞增殖、存活、早期病毒应答及细胞因子分泌、促炎等多方面具有重要作用;NFKBIA则是NF- $\kappa$ B抑制剂,在炎症调节和免疫反应中发挥着核心作用<sup>[9]</sup>。③糖皮质激素受体核受体亚家族3C群成员1(NR3C1),热休克蛋白 $\alpha$ A1(HSP90AA1),糖皮质激素是目前控制症状、防治哮喘最有效的抗炎药物,能缓解症状,减少发作和改善肺功能,但糖皮质激素受体基因NR3C1的基因多态性与难治性哮喘的激素抵抗存在相关性<sup>[10]</sup>。热休克蛋白90可通过影响肿瘤细胞的凋亡和增殖,调节细胞周期和细胞信号转导的功能在肺癌的发生和发展的过程中起着非常重要的作用,同时在糖皮质激素抵抗性哮喘中存在高表达<sup>[11]</sup>。④淋巴细胞特异性酪氨酸激酶(LCK),在急

性肺损伤大鼠模型中肺组参与织、肺泡灌洗液、匀浆中表达上调,表明其参与了急性肺损伤的炎症LCK反应过程<sup>[12]</sup>。⑤细胞凋亡因子半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3),B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),肺癌中增殖通路往往激活与之相反的凋亡调控机制失常而发生凋亡受阻,因而选择性地干预细胞凋亡信号传导、诱导细胞凋亡程序启动可能成为治疗非小细胞肺癌等恶性肿瘤的有效疗法。有资料显示,Caspase-3, Bcl-2在肺癌中均可能是重要的分子靶标<sup>[13]</sup>。⑥酪氨酸激酶(JAK2, PRKCD)可参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。

综上所述,清肺排毒汤核心靶标主要与调节细胞凋亡及免疫反应、参与炎症反应、改善肺功能等功效相关,推测其可以针对新冠肺炎的肺损伤、发烧、咳嗽等主要症状起防治作用。

2.2 清肺排毒汤治疗 COVID-19的基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析  
通过GO和KEGG数据库对103个核心靶标进行信号通路分析,根据P-value显示前20个条目。涉及主要条目有细胞因子介导的信号通路(主要参与调节免疫及炎症反应),细胞凋亡(可诱导病毒死

亡)和对脂多糖的响应(可解热)等生物过程,蛋白结合、酶结合、转录因子结合等分子功能(主要参与DNA损伤修复)以及含蛋白质复合物、膜筏等细胞

组分。根据以上基因参与的生物功能,提示清肺排毒汤可通过增强免疫、抗炎、抗病毒、解热等途径起到治疗COVID-19的功效。见表2。

表2 清肺排毒汤治疗COVID-19的排名前20的关键靶标基因功能分析

Table2 Top 20 enriched GO functions of QFPD in treatment of COVID-19

ID	BP_description	GO功能	P
GO:0019221	cytokine-mediated signaling pathway	细胞因子介导的信号通路	$7.10 \times 10^{-21}$
GO:0032991	protein-containing complex	含蛋白质复合物	$1.68 \times 10^{-17}$
GO:0005515	protein binding	蛋白质结合	$3.64 \times 10^{-17}$
GO:0006915	apoptotic process	细胞凋亡	$6.80 \times 10^{-17}$
GO:0032496	response to lipopolysaccharide	对脂多糖的响应	$1.49 \times 10^{-16}$
GO:0042802	identical protein binding	相同蛋白质结合	$2.26 \times 10^{-16}$
GO:0019899	enzyme binding	酶结合	$5.09 \times 10^{-16}$
GO:0008134	transcription factor binding	转录因子结合	$1.53 \times 10^{-15}$
GO:0042493	response to drug	药物反应	$2.63 \times 10^{-15}$
GO:0045944	positive regulation of transcription by RNA polymerase II	RNA聚合酶II对转录的正向调节	$6.14 \times 10^{-15}$
GO:0046982	protein heterodimerization activity	蛋白质异二聚活性	$6.77 \times 10^{-15}$
GO:0045121	membrane raft	膜筏	$9.48 \times 10^{-15}$
GO:0019901	protein kinase binding	蛋白激酶结合	$4.74 \times 10^{-13}$
GO:0007188	adenylate cyclase-modulating G-protein coupled receptor signaling pathway	腺苷酸环化酶调节G-蛋白偶联受体信号通路	$1.29 \times 10^{-12}$
GO:0071260	cellular response to mechanical stimulus	细胞对机械刺激的反应	$1.52 \times 10^{-12}$
GO:0045893	positive regulation of transcription, DNA-templated	转录的正向调节, DNA模板化	$2.19 \times 10^{-12}$
GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	细胞凋亡的负向调节	$3.03 \times 10^{-12}$
GO:0010628	positive regulation of gene expression	基因表达的正向调节	$5.88 \times 10^{-12}$
GO:1904934	negative regulation of cell proliferation	细胞增殖的负向调节	$1.37 \times 10^{-11}$
GO:0005829	cytosol	胞液	$1.50 \times 10^{-11}$

通过GO和KEGG数据库对103个核心靶标进行信号通路分析,结果见表3。主要作用通路涉及白细胞介素信号通路,肾上腺素受体、G蛋白调控信号通路,CLEC7A/炎症途径,tp53调控DNA修复基因的转录等。其中白细胞介素是重要的细胞因子家族,在免疫细胞的成熟、活化、增殖、免疫调节以及炎症反应、过敏反应中等均发挥重要作用<sup>[14]</sup>,富集的前20条通路中涉及了IL-1,IL-2,IL-4,IL-13,IL-21等多种类型;肾上腺素受体 $\beta_1, \beta_2$ 则在心脏、血管、支气管、膀胱等组织器官有广泛分布,具有增强心肌收缩、扩张血管、松弛支气管平滑肌及膀胱逼尿肌等作用;DEx D/H-box RNA解旋酶作为重要的宿主因子在不同病毒复制过程中发挥调控作用,病毒可以劫持宿主RNA解旋酶活性从而促进自身复制,因此RNA解旋酶是病毒与宿主免疫系统的重要争夺目标,在抗病毒免疫调节中有着重要作用<sup>[15]</sup>。KEGG富集结果同样显示出清肺排毒汤具有抗病

毒、免疫调节、抑制炎症反应、镇咳等方面的作用。

2.3 清肺排毒汤治疗COVID-19的“方剂-中药-疾病-靶标-通路”多维网络分析 基于清肺排毒汤药靶与COVID-19靶标的PPI网络信息,构建了清肺排毒汤治疗COVID-19的“方剂-中药-疾病-靶标-通路”多维网络图,见图2。由图2可直观看出,清肺排毒汤可以通过多途径、多层次、多靶点、多环节治疗COVID-19,且原组成方功效相互协同又各有侧重,体现出合方在本次疫症治疗中的优势。

图2中不同颜色的靶标是按照基因间相互作用的紧密度,采用greedy oprimization of modularity算法鉴定的高度内联的子模块,即按其功能进行聚类。其中红色靶标主要富集在IL及NF- $\kappa$ B相关通路,发挥抗炎、增强免疫力的作用;黄色靶标主要富集在tp53相关通路,可通过调控细胞周期相关蛋白合成在诱导细胞凋亡、抗病毒方面发挥重要作用;紫色靶标主要与组蛋白乙酰化、血小板-巨噬细胞通

表 3 清肺排毒汤治疗 COVID-19 的排名前 20 的关键靶标通路富集分析

Table 3 Top 20 enriched enriched pathways of QFPD in treatment of COVID-19

ID	Reactome_description	中文名称	P
R-HSA-6785807	interleukin-4 and interleukin-13 signaling	白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 信号通路	1.84×10 <sup>-17</sup>
R-HSA-390696	adrenoceptors	肾上腺素受体	1.02×10 <sup>-8</sup>
R-HSA-5660668	CLEC7A/inflammasome pathway	CLEC7A/炎症途径	1.30×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-418555	G alpha (s) signalling events	G 蛋白 α(s) 信号事件	1.65×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-6796648	tp53 regulates transcription of DNA repair Genes	Tp53 调节的 DNA 修复基因的转录	2.12×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-9020702	interleukin-1 processing	IL-1 加工	3.02×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-5603029	IκBα variant leads to EDA-ID	NF-κB 抑制性蛋白变性导致的外胚层发育不良伴严重免疫缺陷	3.02×10 <sup>-7</sup>
R-MMU-3134963	DEX/H-box helicases activate type I IFN and inflammatory cytokines production	DEX/H 框解旋酶激活 I 型干扰素, 产生炎性细胞因子	3.02×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-418597	G alpha(z) signalling events	G 蛋白 α(z) 信号事件	3.84×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-1810476	RIP-mediated NF-κB activation via ZBP1	通过 RIP 结合蛋白 1 激活受体相互作用蛋白介导的复合 NF-κB	4.70×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-6811558	PI5P, PP2A and IER3 Regulate PI3K/Akt signaling	PI5P, PP2A and IER3 调节的 PI3K/Akt 信号通路	6.51×10 <sup>-7</sup>
R-HSA-1433557	signaling by SCF-KIT	酪氨酸激酶受体 C-kit 及其配体干细胞因子(SCF)信号途径	1.42×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-450341	activation of the AP-1 family of transcription factors	Ap-1 家族转录因子的激活	1.77×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-9020958	interleukin-21 signaling	IL-21 信号通路	1.77×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-9020558	interleukin-2 signaling	IL-2 信号通路	4.11×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-9027276	erythropoietin activates phosphoinositide-3-kinase (PI3K)	促红细胞生成素激活磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)	4.11×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-6783783	interleukin-10 signaling	IL-10 信号通路	5.33×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-912526	interleukin receptor SHC signaling	IL 受体 Src 同源结构域 2 的衔接蛋白信号通路	5.67×10 <sup>-6</sup>
R-RNO-170670	adenylate cyclase inhibitory pathway	腺苷酸环化酶抑制通路	8.19×10 <sup>-6</sup>
R-HSA-111933	calmodulin induced events	钙调素诱发的应答事件	9.10×10 <sup>-6</sup>

路相关,可抑制心肺纤维化、修复肺部损伤<sup>[16-17]</sup>;粉色靶标主要与肾上腺素、腺苷酸环化酶、抗利尿激素等相关,可保护心肺、加快恢复自主呼吸<sup>[18-19]</sup>;绿色靶标主要与 PI3K/Akt 及 SCF/Kit 信号通路有关,具有抗炎、抑制肺纤维化、增强胃动力<sup>[20-21]</sup>;蓝色靶标主要与核糖体和基因沉默相关,可提高自身抗病能力、抑制病毒复制、调控自身基因表达<sup>[22-23]</sup>。

国医大师薛伯寿<sup>[1]</sup>认为国家卫生健康委员会和国家中医药管理局推荐在中西医结合救治 COVID-19 中使用清肺排毒汤非常正确和及时,方中麻黄汤、五苓散巧妙相合,既祛寒闭又利小便祛湿,其中麻黄可增五苓散祛湿,五苓散控制麻黄、桂枝发汗之峻,桂枝、甘草辛甘化阳扶正,茯苓、桂枝、白术、甘草又有健脾化饮之用;因 COVID-19 症状表现有胸憋气短,虽无明显喘,其实肺闭不宣较有喘咳更为严重,又合用射干麻黄汤及橘枳姜汤;小柴胡汤为少阳病而设,半表半里,又可通利三焦,既防疫邪入里,又调肝和胃,顾护消化功能,加藿香为芳香化湿,用石膏防郁而化热。现代研究表明,清肺排毒

汤组方中麻杏石甘汤“辛凉宣泄、清肺平喘”,具有抗炎抗氧化、抗病毒、解热、抗菌、增强免疫、治疗变异性哮喘等作用,对呼吸系统具有较广泛的药理作用<sup>[24]</sup>;射干麻黄汤“散寒宣肺、下气化痰、平喘止咳”,可改善气道炎症及气道重塑、调节 Th1/Th2 平衡及神经源性因子,从多个发病环节对哮喘进行干预<sup>[25]</sup>;五苓散“温阳解表、化气行水”,具有较好的利尿作用,能显著改善尿毒症患者的乏力、烦渴、小便不利,减轻胃肠道不适症状,还能在有效改善肾功能基础上对电解质有双向调节作用<sup>[26]</sup>;小柴胡汤“和解少阳、和胃降逆、扶正祛邪”,因其良好的抗炎、解热、增强机体免疫力以及镇痛的作用,在发热病症患者的治疗中具有显著的应用价值<sup>[27]</sup>。以上研究进一步证明清肺排毒汤中原组方针对 COVID-19 主要症状均可起到较好的治疗作用,可用于 COVID-19 各个阶段的治疗,尤其是早、中期及时使用,能有效减少轻症向重症的转化率。从中西医结合角度绘制 QFPD 治疗 COVID-19 的中医治法及作用机制关联关系图结果见图 3。

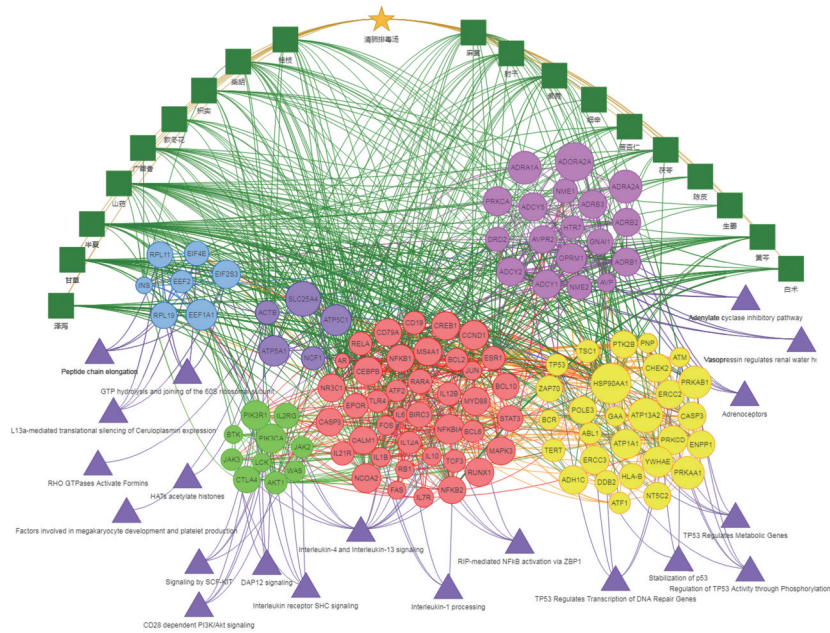


图 2 清肺排毒汤治疗 COVID-19 的“方剂-中药-疾病-靶标-通路”多维网络关系  
Fig. 2 Multidimensional network of QFPD in treatment of COVID-19

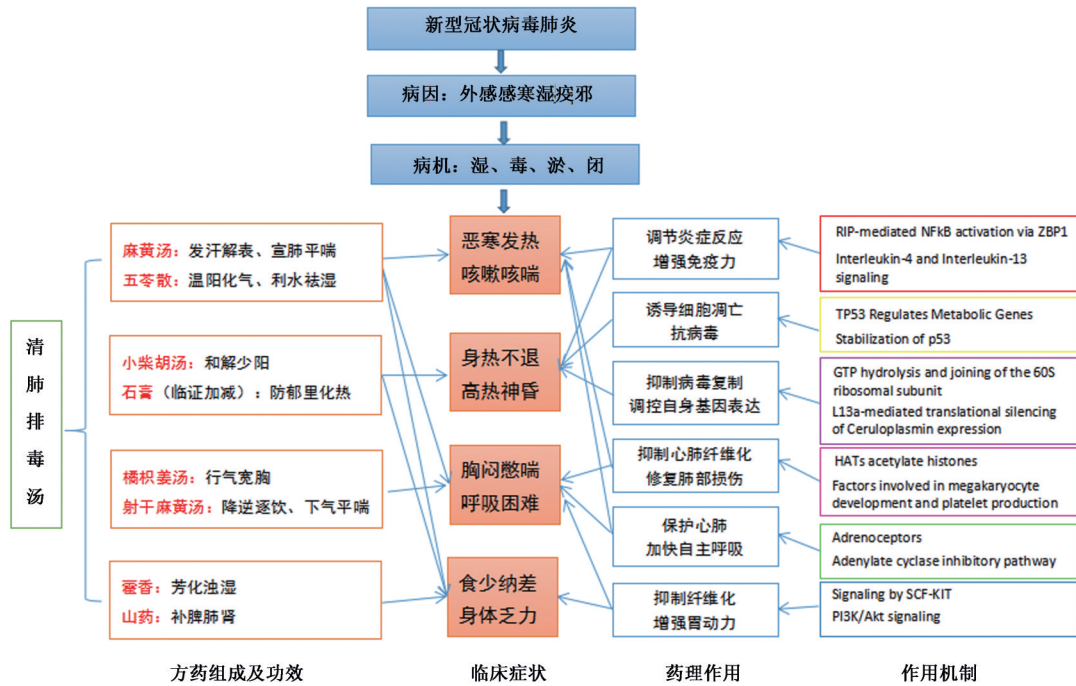


图 3 清肺排毒汤治疗新冠肺炎的功效及作用机制  
Fig. 3 Clinical efficacy and mechanism of QFPD in treatment of COVID-19

### 3 结论

中医临床症状或体征是中西医共同理解的指标体系, 目前针对 COVID-19 主要临床症状或体征治疗是制定中、西医治疗策略的主要依据。本研究针对 COVID-19 的主要临床症状发热、咳嗽、肺炎, 依托 TCMPV2.0, 预测分析清肺排毒汤治疗 COVID-19 的临床疗效和作用机制, 研究结果显示,

清肺排毒汤核心靶标 tp53, Akt1, NFKB1, RELA, NFKBIA 等大多与肺部损伤相关, 其可能通过调控白细胞介素信号通路、肾上腺素受体, CLEC7A/炎症途径, TP53 调控 DNA 修复基因的转录等相关通路, 达到抗炎、抗病毒、增强免疫力、抑制肺纤维化、保护心肺、治疗哮喘、调理胃肠道等多方面功效, 从而对 COVID-19 发病全程起治疗作用, 且合方之间

呈现出较好的协同作用又各有侧重。有研究表明, COVID-19与SARS和MERS总体病理学表现相似, 抗病毒、免疫调节、抑制渗出、缓解肺间质水肿、清理气道、改善通气对治疗COVID-19尤为重要<sup>[28]</sup>, 这与本文预测结果基本一致。同时, 文献研究进一步证明清肺排毒汤中原组方针对新冠肺炎主要症状均可起到较好的治疗作用, 可用于COVID-19各个阶段的治疗。本研究结果为清肺排毒汤的临床应用及进一步开发提供理论依据, 同时为中医药防治现代传染性疾病提供研究思路。

由于本研究是基于TCMIPV 2.0所做的预测, 清肺排毒汤治疗COVID-19的物质基础及具体作用机制还需要进一步的实验验证。

#### [参考文献]

- [1] 薛伯寿, 姚魁武, 薛燕星. 清肺排毒汤快速有效治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(6):461-462.
- [2] 国家中医药管理局. 探索清肺排毒汤对新冠肺炎的疗效[EB/OL]. [http://www. satcm. gov. cn/xinxifabu/meitibaodao/2020-02-17/13174. html](http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/meitibaodao/2020-02-17/13174.html), 2020-02-07/2020-02-20.
- [3] XU H Y, ZHANG Y Q, LIU Z M, et al. ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D976-D982.
- [4] 王萍, 唐仕欢, 苏瑾, 等. 基于整合药理学的中药现代研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1297-1302.
- [5] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [6] 陈中, 张嘉玲, 杨歆萍, 等. 抑癌基因TP53及新家族成员TP63和TP73的研究新进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 35(1):57-62.
- [7] 万军, 车云, 康宁宁. 信号通路蛋白Akt1、ERK1/2与HIF-1 $\alpha$ 在肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(12):1515-1517, 1521.
- [8] 王凤, 邓洪滨, 邓立力. TP53、EGFR共突变对NSCLC治疗的影响及对预后预测作用的进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(6):445-449.
- [9] 关海舰, 孙高峰, 谢惠芳. NF- $\kappa$ B通路中基因多态性与肺癌易感性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(12):1430-1435.
- [10] COSKUNPINAR E, AKKAYA N, YILDIZ P, et al. The significance of HSP90AA1, HSP90AB1 and HSP90B1 gene polymorphisms in a turkish population with non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(2):753-757.
- [11] 张光远. 难治性哮喘与糖皮质激素受体基因rs7701443、rs10052957位点基因多态性关系的分析[D]. 石河子:石河子大学, 2018.
- [12] 孔铭颖, 毛明伟, 肖亚贤, 等. 非受体酪氨酸蛋白激酶Lck与IL-17在急性肺损伤大鼠模型中的表达及意义[J]. 同济大学学报:医学版, 2015, 36(3):27-30, 42.
- [13] 梁红玲. CASP3/PARP1等凋亡分子在肺癌中的表达分析及其促凋亡实验研究[D]. 广州:广州医学院, 2012.
- [14] 余元勋. 中国分子白血病学[M]. 合肥:安徽科学技术出版社, 2016:283-290.
- [15] 罗英英. DDX17调控HBV复制的分子机制[D]. 重庆:重庆医科大学, 2017.
- [16] 王秀秀. 组蛋白去乙酰化酶2在肺成纤维细胞中功能调节的作用[D]. 济南:山东大学, 2019.
- [17] 周艳, 黄艳红, 罗自强. 肺的血小板生成功能[J]. 生理学报, 2017, 69(5):730-734.
- [18] 兰晓莉, 王淑侠, 刘影, 等. 肾上腺素受体腺苷酸环化酶系统在大鼠心肌缺血适应中的变化[J]. 中国应用生理学杂志, 2003, 19(3):236-239.
- [19] 李隼维, 贾秋颖. 抗利尿激素联合肾上腺素治疗急诊心脏骤停患者的效果观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(2):110-112.
- [20] 李明明, 屈彬, 方向明. 平喘宁调节PI3K/Akt信号通路干预寒性哮喘大鼠气道重塑的机制[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(2):11-15.
- [21] 孔梦梦, 黄平, 贾彩华. 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响研究[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(2):87-93.
- [22] 余立汜, 郑浩楠. 基因沉默技术研究进展[J]. 糖尿病天地, 2018, 15(6):267.
- [23] 贾文祥, 医学微生物学[M]. 2版. 成都:四川大学出版社, 2009:207.
- [24] 付新, 刘阳, 王雪梅, 等. 麻杏石甘汤的研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(2):126-128.
- [25] 鲁杰铭, 王家平, 杨佳. 射干麻黄汤对治疗哮喘作用机理的研究进展[J]. 世界中医药, 2019, 14(12):3414-3417.
- [26] 顾展旭. 五苓散的药理研究与临床应用进展[J]. 吉林医学, 2010, 31(35):6542-6544.
- [27] 贾珍珍, 殷华. 发热病证中小柴胡汤辨证加减方的研究进展[J]. 双足与保健, 2018, 27(6):169-170.
- [28] 杨璞叶, 黄小正, 杨明博, 等. 从病理学角度探讨清肺排毒汤联合克力芝治疗新冠肺炎的优势[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, doi: 61.1501.r.20200309.1857.008.

[责任编辑 孙丛丛]