

·数字中医药·

本文引用:姚昆鹏,刘起立,张道平,刘佑晖,蔡虎志,陈新宇. 湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预新型冠状病毒肺炎的网络药理学研究[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(5):785-793.

湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预新型冠状病毒肺炎的网络药理学研究

姚昆鹏¹,刘起立¹,张道平¹,刘佑晖²,蔡虎志²,陈新宇^{1,2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

[摘要] **目的** 采用网络药理学及分子对接技术研究湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 的药物成分、作用靶点及潜在通路。**方法** 利用 TCMSp、BATMAN-TCM 数据库筛选湖南省新冠肺炎新版成人预防方的活性成分及药物作用靶点,应用 GeneCards 等平台检索 COVID-19 的疾病靶点,采用 Cytoscape 3.8.0 软件构建“药物-成分-靶点”网络图,运行 STRING 数据库进行靶蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 分析,使用 R 语言数据包进行基因本体功能富集 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomics, KEGG) 富集分析,预测其潜在机制,运用 AutoDock Vina 1.5.6 和 PyMol 2.4.0 软件对湖南省新冠肺炎新版成人预防方中的关键活性成分与 PPI 中的核心蛋白进行分子对接验证。**结果** 经过筛选,得到湖南省新冠肺炎新版成人预防方的有效成分 198 种,涉及靶标 175 个,“药物-成分-靶点”图中筛选出 94 个交集基因。PPI 网络显示,湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预 COVID-19 主要涉及 PTSG2、HSP90AA1、ESR1 等核心蛋白,共有靶标的 GO 及 KEGG 富集分析结果主要涉及炎症-免疫调节、胞内信号转导、细胞凋亡、基因调控等多种生物学途径以及 IL-17、TNF、HIF-1、AGE-RAGE 等相关通路。分子对接验证提示槲皮素与核心靶蛋白 MAPK3 结合情况最佳,MAPK3 为与关键化学成分结合活性最优的靶蛋白。**结论** 湖南省新冠肺炎新版成人预防方中主要化学成分可能作用于 MAPK3、MAPK1、TP53、AP-1、p38 等多种核心靶蛋白,激活/抑制 IL-17、TNF 等信号通路,介导炎症-免疫调节等生物学过程,从而发挥干预 COVID-19 的作用。

[关键词] COVID-19; 湖南省; 新冠肺炎新版成人预防方; 网络药理学; 分子对接; 核心靶蛋白; 信号通路

[中图分类号] R289

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.05.016

Network pharmacology study on the intervention of the new version of adult prevention prescription in Hunan Province on COVID-19

YAO Kunpeng¹, LIU Qili¹, ZHANG Daoping¹, LIU Youhui², CAI Huzhi², CHEN Xinyu^{1,2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To study the drug components, targets and potential pathways of the new version of adult prevention prescription in Hunan Province on COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The TCMSp and BATMAN-TCM databases were used to screen the active components and drug targets of the new version of adult preventive prescriptions in Hunan Province on COVID-19. The disease targets of COVID-19 were searched by GeneCards and other platforms. The Cytoscape 3.8.0 software was used to construct the "drug-component-target" network

[收稿日期] 2021-08-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81704061, 81173213); 湖南省创新性省份建设专项抗击新冠肺炎项目 (2020SK3009); 湖南省科学技术厅重点领域研发计划 (2019SK2321); 湖南省科技人才托举工程项目 (2020TJ-N01); 湖南省发改委创新引导专项 (湘发改投资 2019-412 号); 湖南省中医药管理局心病“四时调阳”重点研究室建设专项; 湖南省中医学“双一流”学科建设项目。

[第一作者] 姚昆鹏,男,硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病。

[通信作者] * 陈新宇,男,教授,主任医师,博士研究生导师, E-mail: chenxinyuchen@163.com。

diagram. The STRING database was used for protein-protein interaction (PPI) analysis. The R language packet was used for gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomics (KEGG) enrichment analysis to predict its potential mechanism. AutoDockVina 1.5.6 and PyMol 2.4.0 software were used to verify the molecular docking between the key active components in the new version of adult preventive prescriptions in Hunan Province on COVID-19 and the core proteins in PPI. **Results** After screening, a total of 198 active ingredients, involving 175 targets, of the new version of adult preventive prescriptions in Hunan Province on COVID-19 were obtained. In the "drug-component-target" diagram, 94 intersection genes were screened. The PPI network of the new version of adult preventive prescriptions in Hunan Province on COVID-19 was mainly involved in PTSG2, HSP90AA1, ESR1 and other core proteins. GO and KEGG enrichment analysis results of common targets were mainly involved in inflammatory-immune regulation, intracellular signal transduction, apoptosis, gene regulation and other biological pathways, as well as IL-17, TNF, HIF-1, AGE-RAGE and other related pathways. Molecular docking showed that quercetin had the best binding activity with the core target protein MAPK3, and MAPK3 was the target protein with the best binding activity of the key chemical components. **Conclusion** The main chemical components in the new version of adult prevention prescription in Hunan Province on COVID-19 may act on a variety of core target proteins such as MAPK3, MAPK1, TP53, AP-1 and p38, activate/inhibit signaling pathways such as IL-17 and TNF, mediate biological processes such as inflammation and immune regulation, thus playing a role in the intervention of COVID-19.

[**Keywords**] COVID-19; Hunan Province; the new version of adult prevention prescription on COVID-19; network pharmacology; molecular docking; core target protein; signaling pathway

自 2019 年 12 月以来,全球已有 237 个国家及地区受到新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情的影响。截至 2021 年 5 月 31 日,全球共累计有 170 104 245 例确诊患者,累计死亡人数达 3 657 083 人^[1]。由于新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的高度传染性及高度变异性,疫情虽经短暂控制,但在全球尚未完全建立大规模群体免疫的情况下,印度变种病毒德尔塔又蔓延至中国及全球若干国家^[2-3]。尽管国内措施相对完善,但仍未能避免 COVID-19 变种病毒的侵袭,目前的防疫形势依然严峻。

COVID-19 归属于中医学“疫病”范畴^[4]。中医药传承至今,积累了许多防治疫病的经验,中医药的使用贯穿抗击疫情的全过程。根据 COVID-19 的临床表现,将其分为轻型(包括寒湿郁肺证、湿热蕴肺证)、普通型(包括湿毒郁肺证、寒湿阻肺证)、重型(包括疫毒闭肺证、气营两燔证)、危重型(包括内闭外脱证)、恢复期(包括肺脾气虚证、气阴两虚证)^[5]。“三药三方”(即连花清瘟胶囊、金花清感颗粒、血必净注射液、清肺排毒汤、宣肺败毒方、化湿败毒方)等中药的使用在抗击疫情方面发挥了重要作用^[6-8]。

由于德尔塔变种病毒的侵袭,使得国内防疫形势再度严峻。根据时令节气,结合本次德尔塔变种病毒的特点,从“三因制宜”抗击 COVID-19 角度出发,湖南省中医药管理局制订了《湖南省新冠肺炎疫情防控中医药诊疗方案(2021 年第二版)》,对临床

治疗方案及预防方案作了若干调整,根据本轮疫情起于夏季,暑热之气盛行,拟定了湖南省新冠肺炎新版成人预防方。目前,对于湖南省新冠肺炎新版成人预防方的研究处在起始阶段,尚待进一步研究。基于此,本文运用网络药理学方法,以《湖南省新冠肺炎疫情防控中医药诊疗方案(2021 年第二版)》中发布的新冠肺炎新版成人预防方为切入点,从分子层面研究新版成人预防方干预 COVID-19 的潜在机制,为后续研究提供一定借鉴。

1 材料与方法

1.1 有效成分及作用靶点获取

湖南省新冠肺炎新版成人预防方系湖南省中医药管理局于 2021 年 7 月 31 日发布的《湖南省新冠肺炎疫情防控中医药诊疗方案(2021 年第二版)》中所发布的新版预防方,由 8 味中药组成:黄芪、防风、金银花、藿香、薄荷、连翘、滑石、甘草。将湖南省新冠肺炎新版成人预防方的中药单体分别录入中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSAP),设定筛选条件以获取有效成分:口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$,类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ;使用中药分子机制生物信息学分析数据库(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional chinese medicine, BATMAN-TCM),设定预测候选目标(包括已知目标)得分不小于每个成分得分分界的 20%, Adjust

P-value 设为 0.05, 获取候选目标的药物成分和相应靶点。将有效成分导入 TCMSp 数据库获取有效成分的作用靶点, 将上述靶点导入 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>), 获取靶点对应的基因名。

1.2 疾病靶点检索

为获得疾病对应的靶点信息, 使用“COVID-19”“2019-nCoV”“Novel coronavirus pneumonia”作为关键词, 检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)、PharmGkb (<https://www.pharmgkb.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 和 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) 数据库, 获得 COVID-19 的疾病相关靶点。

1.3 药物-成分-靶点图构建

将湖南省新冠肺炎新版成人预防方中药单体对应的靶点与 COVID-19 的疾病靶点取交集, 获取药物-疾病交集基因, 绘制韦恩图。将交集基因汇总, 导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 运用内置 Network Analyzer 功能, 构建“药物-成分-靶点”网络图。

1.4 靶蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络及拓扑分析

将交集靶基因导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 物种设定为“Homo sapiens”, 最低互动得分 (combined score) 设置为 0.9, 并去除游离节点, 得到 PPI 网络。将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化。利用 CytoNCA 插件, 进一步根据 PPI 网络中心度进行拓扑分析, 获得核心靶点。

1.5 GO/KEGG 富集分析

利用 R 语言 DOSE、clusterProfiler、enrichplot、pathview 等相关程序包对交集基因进行基因本体功能富集 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomics, KEGG) 富集分析, 选择显著富集的生物学过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cell component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 前 10 项绘制柱状图, 选择显著富集的前 30 条通路绘制气泡图。

1.6 分子对接验证

选择“药物-成分-靶点”图中度值排名前 3 的活性化合物作为小分子配体: 槲皮素 (quercetin)、木犀草素 (luteolin)、汉黄芩素 (wogonin), 与 PPI 拓扑分析后获取的 13 个关键靶点的前 3 个靶点蛋白, 即 MAPK3、MAPK1、TP53 进行分子对接。于 PubChem CID 平台 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载活性

成分的 2D 结构的 SDF 文件, 在蛋白质结构数据库 (protein data bank, PDB) 下载核心基因相关蛋白的 2D 结构, 使用 PyMOL 2.4.0 软件去除靶蛋白中的配体和非蛋白分子 (如水分子), 保存为 pdb 格式文件。使用 AutoDock Tools 1.5.6 软件对晶体结构进行加氢处理, 并计算蛋白质电荷, 所有配体和受体文件均保存为 pdb 格式。使用 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接, 计算最低结合能, 使用 PyMol 2.4.0 软件进行可视化。

2 结果

2.1 有效成分及作用靶点获取

共检索到药物成分共 198 种; 于 TCMSp 平台检索到黄芪 20 种、防风 18 种、金银花 23 种、藿香 11 种、薄荷 10 种、连翘 23 种、甘草 92 种; 根据 BATMAN-TCM 数据库检索滑石化合物 1 种。获取有效成分对应的靶点信息, 利用 UniProt 数据库对其进行了标准化转换, 选择“Reviewed”“Human”下载标准靶点名。匹配后删除重复值, 最终获得靶点 175 个。

2.2 疾病靶点检索

通过检索 GeneCards、OMIM、PharmGkb、TTD 和 DrugBank 数据库, 分别得到 COVID-19 疾病靶点为 1660、229、15、91、28 个, 筛选并去重后得到靶点 1474 个。药物与疾病的交集靶点为 94 个 (见图 1)。

2.3 药物-成分-靶点图构建

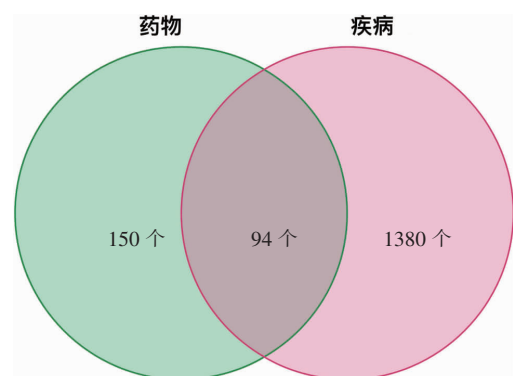


图 1 药物与疾病交集靶点图

运用 Cytoscape 3.8.0 软件内置的 Network Analyzer 功能, 将交集靶点导入, 构建“药物-成分-靶点”网络图 (见图 2)。共有 238 个节点, 1230 条边。据图可知, 甘草、防风的成分对应的相关靶基因最多, 有效成分槲皮素、木犀草素、汉黄芩素分别与 67、31、25

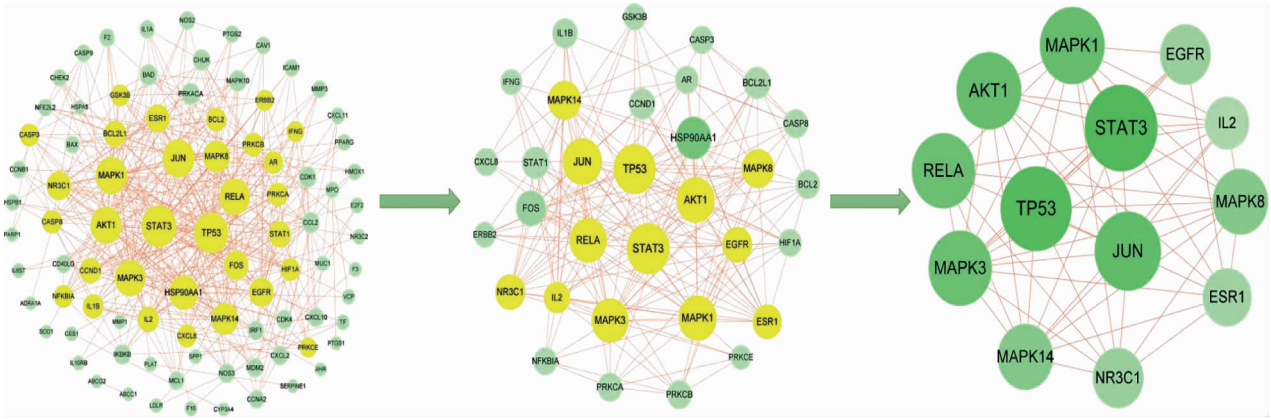


图4 PPI网络拓扑分析

2.5 GO及KEGG富集分析

对湖南省新冠肺炎新版成人预防方的94个潜在靶点进行富集分析。借助R语言DOSE、clusterProfiler、enrichplot、pathview、ggplot2等程序，获得GO富集条目2304个，其中BP、CC、MF分别为2109、56、139个。各取BP、CC、MF排名前10的GO条目绘制柱状图，取KEGG前30的条目绘制气泡图(见图5)。结合文献，发现GO富集中炎症-免疫调节、胞内信号转导、细胞凋亡、基因调控等生物过程均在湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预COVID-19中发挥作用。KEGG富集分析表明，通路富集主要在炎症-免疫相关通路，如IL-17、TNF、HIF-1、VEGF等。此外，其他如糖尿病并发症AGE-RAGE、疱疹病毒感染、人类巨细胞病毒感染、甲型流感、mTOR等信号通路均参与对COVID-19的干预。上述结果表明，湖南省新冠肺炎新版成人预防方可能通过介导炎症-免疫反应、调控细胞活性周期等方面发挥干预COVID-19的作用。结合

KEGG数据库对主要通路进行分析，进一步绘制通路图(见图6)。如图所示，AP-1、p38、IL-1、IL-8、COX2、Fos、JUN、NF-κB等靶点参与IL-17、TNF、HIF-1、AGE-RAGE等通路，表明上述靶点、通路是本研究中的关键部分。

2.6 分子对接验证

使用Autodock Vina软件进行分子对接。选择“药物-成分-靶点”图中度值排名前3的活性化合物作为小分子配体：槲皮素、木犀草素、汉黄芩素，与拓扑分析得到度值排名前三的靶蛋白进行分子对接：MAPK3、MAPK1、TP53。计算各个蛋白与小分子配体的最低结合能(见表1)。一般而言，结合能越

表1 核心成分与核心靶蛋白结合能

活性成分	CAS号	最低结合能/(kcal·mol ⁻¹)		
		MAPK3	MAPK1	TP53
槲皮素	117-39-5	-9.4	-7.5	-8.3
木犀草素	491-70-3	-7.7	-7.8	-8.1
汉黄芩素	632-85-9	-8.5	-7.6	-7.9

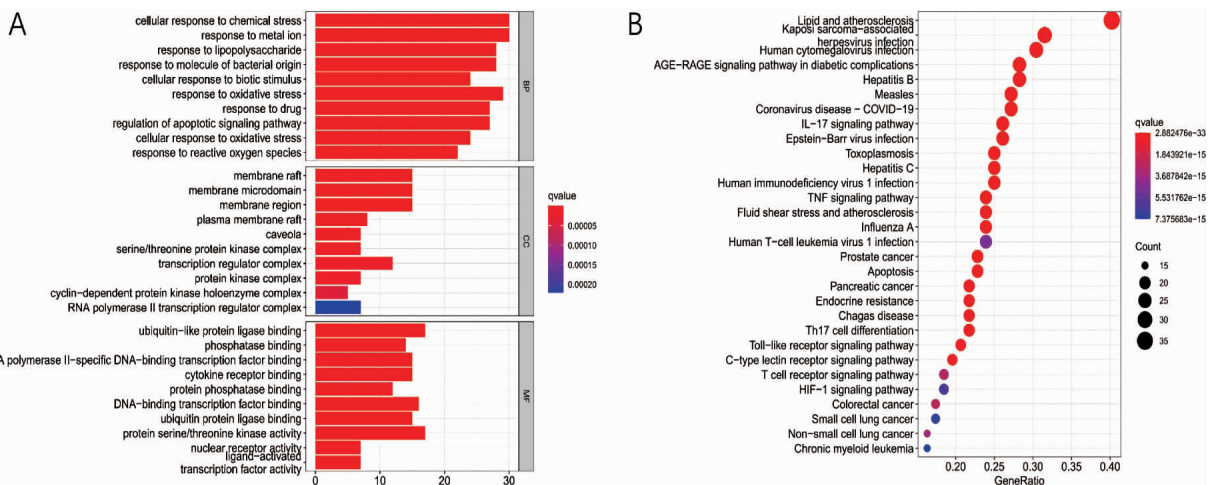


图5 湖南省新冠肺炎新版成人预防方潜在靶点的富集分析

注：A代表GO富集分析；B代表KEGG富集分析。

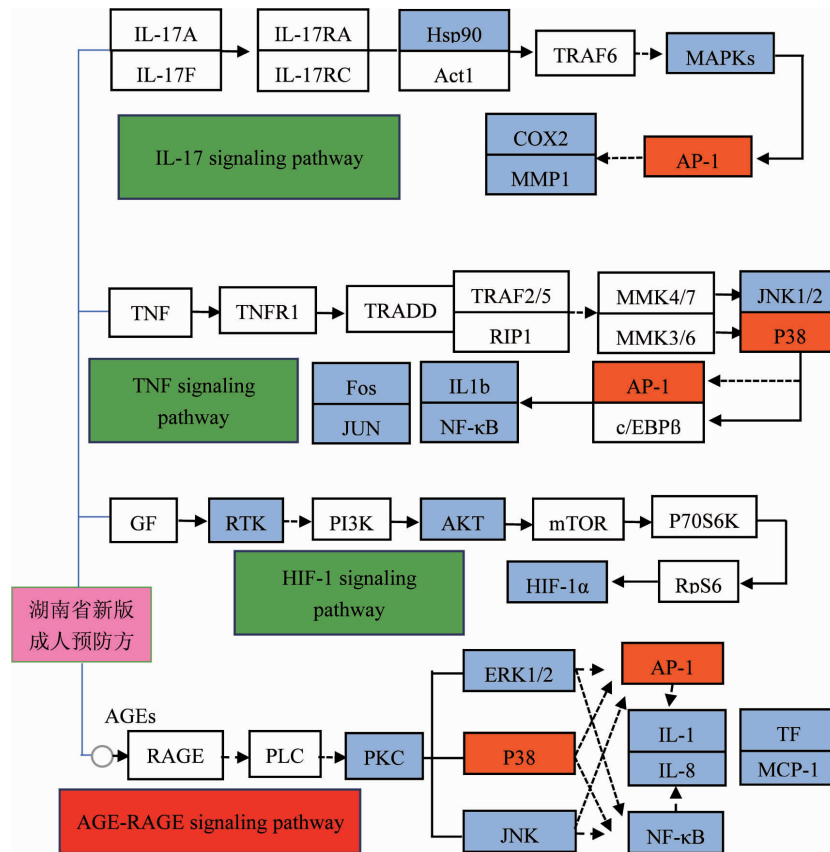


图6 湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预 COVID-19 的机制预测

注:图中蓝色框代表潜在靶点,橙色框代表共有靶点,绿色框代表炎症通路,红色框代表其他通路;实线箭头代表激活,虚线箭头代表潜在作用,直线代表具有相关性。

小,受体与配体的亲和力越强,空间构象愈稳定。

结果显示,各化学成分与靶蛋白对接的结合能均小于 $-7.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,说明活性成分与靶蛋白结合紧密。与 MAPK3 亲和力最高的为槲皮素,与 MAPK1 亲和力最高的为木犀草素,与 TP53 亲和力最高的为槲皮素。借助 PyMol 软件对将分子对接验证可视化(见图 7)。

3 讨论

湖南省新冠肺炎新版成人预防方由黄芪、防风、

金银花、藿香、薄荷、连翘、滑石、甘草 8 味中药组成,具有益气固表、辛凉御邪、清暑祛湿之功效。《素问·热论》云:“先夏至日者为病温,后夏至日者为病暑。”岁在辛丑,暑湿流连,暑热蒸腾^[9]。而湖南地区又水系密布,地处潮湿之地,又感暑热之气,疫疠之邪多兼夹暑热而发,故新版成人预防方结合湖南所特有的气候及地域特点,围绕“疫病”“暑湿”而组方。方中黄芪、防风取“玉屏风散”之意,奏益气固表之功。黄芪擅补肺脾之气,防风擅祛卫表之风,两药合用,则卫气实而风气去^[10]。黄芪的化学成分包括多糖类、

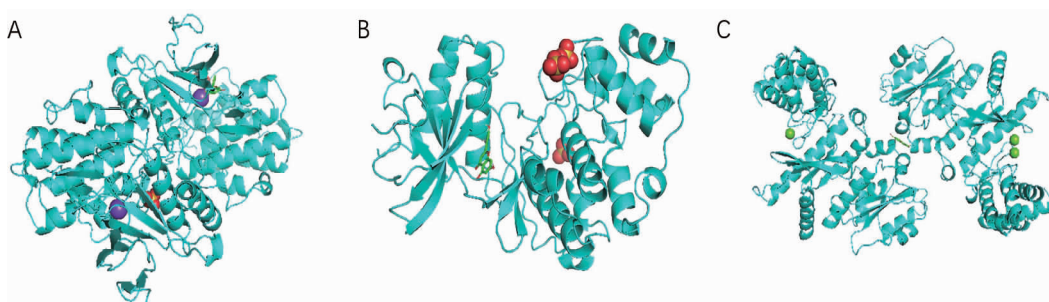


图7 湖南省新冠肺炎新版成人预防方关键成分与关键靶点分子对接图

注:A代表 MAPK3 与槲皮素结合模式图;B为 MAPK1 与木犀草素结合模式图;C为 TP53 与槲皮素结合模式图。

黄酮类、皂苷类等,其主要包含黄芪皂苷、芒柄花素、黄芪多糖等物质^[11-12]。现代药理学研究表明,在机体免疫水平低下的情况下,黄芪具有提高机体免疫水平的功效,其提高机体适应性主要通过维持自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和调节性T细胞(Treg)水平,调节 Treg/T $\delta\gamma$ 平衡来实现^[13]。防风主要包含色原酮类、香豆素类、有机酸、多糖类、聚炔类、甾醇类等,目前对于防风的研究主要集中在免疫调节、抗微生物、抗炎、解热镇痛等方面^[14]。在对过敏性鼻炎大鼠模型进行研究时发现,防风多糖能改善鼻痒、流涕、打喷嚏等过敏性鼻炎症状,通过实验室分析表明,防风多糖可以上调 Th 向 Th1 分化,抑制 Th2 的表达,从而调节 Th1/Th2 淋巴细胞亚群平衡,减轻嗜酸性粒细胞浸润,降低相关炎症因子的表达,从而提高机体免疫应答水平^[15]。金银花、连翘为历代医家治疗外感风热常用之品,二者清热解毒、疏风散热为佳,而银花兼解暑热,连翘又有散结消肿之功,再与辛凉之薄荷合用,方可御暑热之邪。Zhou 等^[16]研究发现,金银花介导 miR2911 从而抑制 SARS-CoV-2 的复制,加速感染患者的转阴;连翘的主要化学成分包括木素类、树脂醇类、树脂酸等,具有显著的抗病毒、抗氧化、抗肿瘤作用^[17]。动物实验证实,连翘可以降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6,从而发挥抗炎、抗氧化的功效^[18]。藿香为暑湿季节常用之品,功擅发表解暑、化湿止呕。滑石性寒味甘,清热解暑之余,兼有利尿通淋之功,合甘草清热解毒,三药合用,有清暑祛湿之效。随着提取与鉴定手段的愈趋丰富,有研究发现,藿香的成分主要分为挥发性成分(集中在挥发油,包括广藿香醇、广藿香酮等)及非挥发性成分(包括田蓟苷、大豆脑苷、香草酸等)^[19]。体外实验表明,广藿香醇对于急性淋巴髓单核白血病、结直肠癌、肺癌、淋巴瘤等疾病的体外细胞株均有广泛抗细胞凋亡的作用,其作用机制与 NF- κ B、p-OKM2、Caspase-3 的蛋白量改变有关^[20]。滑石归属于矿物药的范畴,由于其独特的分子结构及理化性质,目前仅已知其为含水镁质硅酸盐矿物,国内外尚缺乏对其成分的深入研究^[21]。目前,对于甘草的研究颇多,已知甘草包括化学成分 400 余种,主要为黄酮类及三萜类化合物,学者目光主要聚焦在其抗肿瘤、抗炎等

方面^[22]。结合上述研究结果,湖南省新冠肺炎新版成人预防方的组方围绕益气固表、辛凉御邪、清暑祛湿三方面而设,其各中药单体分别具有调节机体免疫反应、介导炎症应激的功效。综合本研究的结果发现,湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预 COVID-19 的作用发挥主要依赖于介导炎症-免疫反应、调控细胞活性周期。基于此推测,湖南省新冠肺炎新版成人预防方抗击 SARS-CoV-2 极有可能通过减轻“炎症风暴”,提升机体免疫水平,从而起到大规模加强个体免疫功能的作用。

本研究采用网络药理学方法及分子对接技术,从分子层面对湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预 COVID-19 的潜在机制进行探讨。前文已经对湖南省新冠肺炎新版成人预防方的组方特色及现代药理学内涵进行论述,可以明确的是,从组方特色及中药单体的现代药理学研究方面而言,湖南省新冠肺炎新版成人预防方切合本次 COVID-19 发病的特点,是较为理想的预防方。然而,对于本方尚缺乏细胞、动物、临床方面的实验研究。作为中药复方,作用机制尚不明晰,无法明确其具体作用的通路及靶点。本研究发现,湖南省新冠肺炎新版成人预防方中中药单体的有效成分槲皮素、木犀草素、汉黄芩素对应最多的靶基因,PTSG2、HSP90AA1、ESR1 对应最多的靶点数。经过 PPI 网络图构建及拓扑分析后,共筛选出 MAPK3、TP53、STAT3、IL2、EGFR、JUN、AKT1、ESR1、NR3C1 等 13 个核心靶点。GO 与 KEGG 富集分析发现,炎症-免疫调节、胞内信号转导、细胞凋亡、基因调控等生物过程以及 IL-17、TNF、HIF-1、VEGF、AGE-RAGE、mTOR 等信号通路均参与对 COVID-19 的干预。通过查阅文献发现,IL-17 与 MAPK、NF- κ B 等通路交互,其下游的 IL-6、IL-3、IL-1 β 、IFN- γ 、COX2、TNF- α 等与炎症刺激、免疫反应、细胞凋亡密切相关^[23]。近年来,随着免疫学研究的深入发现,IL-17 促进基质细胞分泌集落刺激因子和前列腺素 E2 等的表达,促进中性粒细胞增殖、成熟与趋化,并调节 T 细胞的组织浸润,IL-17 通路的激活与免疫反应密切相关^[24]。随着 TNF 通路的激活,其下游的 TNF- α 、IL-5、IL-6、IL-10 等靶点也受到不同程度的影响,在 COVID-19 患者中,上述炎症因子表达增高,

其预后愈差^[25]。在 COVID-19 的发病中,“炎症风暴”是一个重要特点,机体在遭遇病原体侵袭后,免疫细胞因子与免疫细胞之间的反馈机制受到破坏,体液中产生大量的免疫细胞因子,导致持续而强烈的炎症反应,从而加剧组织器官的损伤^[26]。高通量测序表明,IL-1、IL-6、IL-10、IL-19、MCP-2、MCP-3、CXCL9 等炎症指标在 COVID-19 患者血清均有不同程度的上升^[27]。对持续感染的 COVID-19 患者进行血清检测,发现其 NK 细胞、CD14 单核减少,而调节 T 细胞增加,炎症因子如 IL-2、TNF、LT- α 含量下降,表明在 COVID-19 的持续感染下,机体的免疫功能受到抑制,存在持续的病毒脱落^[28]。通过运用中药复方“清肺排毒汤”对 COVID-19 患者进行干预后,发现重症患者血清中高表达的 CXCR4、ICAM1、CXCL8、CXCL10、IL6、IL2、CCL2、IL1B、IL4、IFNG 等基因表达受到抑制,进一步利用计算机进行 KEGG 富集发现, TNF、IL-17、NF- κ B、HIF-1、JAK-STAT、Th17 细胞分化、Toll 样受体此 7 条通路受到不同程度的激活/抑制^[29]。此外,干预 AGE-RAGE 等信号通路也可能起间接干预 COVID-19 的作用。目前,已知 AGE-RAGE 信号通路的激活与糖尿病的发生密不可分,其原因可能是高血糖所致非酶性糖基化反应明显加速 AGE 的生成,而前者的蓄积导致 RAGE 表达增加,加剧机体的氧化应激反应,加速细胞生物学进程,导致异常的细胞增殖与凋亡^[30]。国外一项对于 SARS-CoV-2 的转录组分析表明, COVID-19 的感染伴随着 COX-2、IL-6、CXCL1 等蛋白表达的升高,且与 AGE-RAGE 通路的激活呈正相关^[31]。课题组综合本研究“药物-成分-靶点”分析、PPI 网络构建、GO/KEGG 富集分析及分子对接,结合查阅文献,初步提出假设:湖南省新冠肺炎新版成人预防方干预 COVID-19 可能与激活/抑制 IL-17、TNF、HIF-1、AGE-RAGE 等通路,调节下游 AP-1、p38、IL-1、IL-8、COX2、Fos、JUN、NF- κ B 等靶点相关。

综上所述,本研究结果显示,新版成人预防方从组方角度及物质基础上都具有针对性,对于夏季时令爆发的德尔塔变种病毒应具有较好的预防作用,从理论上为《湖南省新冠肺炎疫情防控中医药诊疗方案(2021年第二版)》中推荐的新版成人预防方的合理

性提供了一定依据。然而,由于当前人类对 COVID-19 的认识有限,且受数据库收录、更新状态限制,对药物与疾病信息的收集尚不全面,未来尚需进一步完善数据分析并开展体内外实验进行验证。

参考文献

- [1] 张荣娜,武洁雯,杨昕娉,等.2021年5月全球新型冠状病毒肺炎疫情风险评估[J].疾病监测,2021,36(6):521-525.
- [2] 杜之,黄鹏.SARS-CoV-2的结构特点及其与SARS-CoV差异的概述[J].南昌大学学报(医学版),2020,60(3):1-5,8.
- [3] RIAD A, SCHÜNEMANN H, ATTIA S, et al. COVID-19 vaccines safety tracking (CoVaST): Protocol of a multi-center prospective cohort study for active surveillance of COVID-19 vaccines' side effects[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(15): 7859.
- [4] 仝小林,李修洋,赵林华,等.从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J].中医杂志,2020,61(6):465-470,553.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J].中国医药,2020,15(10):1494-1499.
- [6] SHI N N, LIU B, LIANG N, et al. Association between early treatment with Qingfei Paidu Decoction and favorable clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective multicenter cohort study[J]. Pharmacological Research, 2020, 161: 105290.
- [7] LIU M, GAO Y, YUAN Y, et al. Efficacy and safety of integrated traditional Chinese and western medicine for corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis [J]. Pharmacological Research, 2020, 158: 104896.
- [8] GUO H, ZHENG J Y, HUANG G, et al. Xuebijing injection in the treatment of COVID-19: A retrospective case-control study[J]. Annals of Palliative Medicine, 2020, 9(5): 3235-3248.
- [9] 魏自太,李卉,吴利强,等.基于气象数据的六淫中暑的本质及温与暑的区别分析[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4502-4504.
- [10] 张胜,贾波.黄芪、防风配伍探析[J].中医药信息,2004,21(2): 31-32.
- [11] 陈萌,李爱平,李科,等.防己黄芪汤及其组方化学成分与分析方法研究进展[J].中草药,2018,49(7):1695-1702.
- [12] 姜辉,顾胜龙,张玉婷,等.黄芪化学成分和药理作用研究进展[J].安徽中医药大学学报,2020,39(5):93-96.
- [13] LATOUR E, ARLET J, LATOUR E E, et al. Standardized Astragalus extract for attenuation of the immunosuppression induced by strenuous physical exercise: Randomized controlled trial[J]. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2021, 18(1): 57.

- [14] 刘双利,姜程曦,赵岩,等.防风化学成分及其药理作用研究进展[J].中草药,2017,48(10):2146-2152.
- [15] 耿玉梅,张振巍,石磊.防风多糖对过敏性鼻炎大鼠免疫因子的影响[J].中国药师,2017,20(7):1188-1191.
- [16] ZHOU L K, ZHOU Z, JIANG X M, et al. Absorbed plant MIR2911 in honeysuckle decoction inhibits SARS-CoV-2 replication and accelerates the negative conversion of infected patients[J]. Cell Discovery, 2020, 6(1): 54.
- [17] 齐丽娜,陈炫好,金华,等.中药连翘化学成分及药理活性研究进展[J].天津中医药大学学报,2021,40(2):168-175.
- [18] LONG S F, HE T F, WU D, et al. Forsythia suspensa extract enhances performance via the improvement of nutrient digestibility, antioxidant status, anti-inflammatory function, and gut morphology in broilers[J]. Poultry Science, 2020, 99(9): 4217-4226.
- [19] 吴卓娜,吴卫刚,张彤,等.不同产地广藿香化学成分及药理作用研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(6):1227-1231.
- [20] 杨雨婷,何贝轩,何育霖,等.广藿香醇通过 PKM2 和 NF- κ B 诱导 MV4-11 细胞凋亡相关机制[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(6): 99-103.
- [21] 朱禹,岳仁宋.滑石的历史沿革、化学成分及其致癌性的研究进展[J].中药材,2021,44(5):1276-1281.
- [22] 李葆林,麻景梅,田宇柔,等.甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J].中草药,2021,52(8):2438-2448.
- [23] 施沛青,朱书,钱友存.IL-17 的信号传导及功能研究[J].中国细胞生物学学报,2011,33(4):345-357.
- [24] 陈立,林文源.IL-17 γ δ T 细胞在相关疾病中的免疫作用[J].中国免疫学杂志,2018,34(11):1756-1761.
- [25] ZHANG Z C, AI G, CHEN L P, et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis [J]. BMC Infectious Diseases, 2021, 21(1): 738.
- [26] RAMASAMY S, SUBBIAN S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2021, 34(3): e00299-e00220.
- [27] SIMS J T, KRISHNAN V, CHANG C Y, et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19 [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2021, 147(1): 107-111.
- [28] YANG B, FAN J P, HUANG J, et al. Clinical and molecular characteristics of COVID-19 patients with persistent SARS-CoV-2 infection[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 3501.
- [29] LI X H, XIANG L, LIN Y, et al. Computational analysis illustrates the mechanism of qingfei paidu decoction in blocking the transition of COVID-19 patients from mild to severe stage[J]. Current Gene Therapy, 2022, 22(3): 277-289.
- [30] 张霞,刘建英.AGEs-RAGE 系统与二甲双胍抗肿瘤作用研究进展[J].中国新药杂志,2014,23(4):441-444.
- [31] ALSAMMAN A M, ZAYED H. The transcriptomic profiling of SARS-CoV-2 compared to SARS, MERS, EBOV, and H1N1[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0243270.

(本文编辑 匡静之)