

银翘解毒软胶囊治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的网络药理学研究

苏真真^{1,2}, 张新庄^{1,2}, 柯志鹏^{1,2}, 曹泽或^{1,2}, 邓奕^{1,2}, 曹亮^{1,2}, 王振中^{1,2}, 肖伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222000

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222000

摘要: **目的** 基于网络药理学的方法探索银翘解毒软胶囊治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制。 **方法** 将银翘解毒软胶囊所含 1 418 个化合物与 48 个 COVID-19 炎症相关靶蛋白进行分子对接, 构建药物-靶蛋白网络, 阐明银翘解毒软胶囊的关键活性成分和潜在作用靶点。 **结果** 通过网络分析获得银翘解毒软胶囊的活性成分有 50 个, 主要为黄酮类和三萜类化合物; 潜在作用靶点 37 个, 主要为 MTOR、JAK3、ACE、ACE2、PIK3CA、TNF、AKT2 和 MAP2K1 等炎症靶点。分子对接结果显示连翘酯苷及牡荆素-2"-O-鼠李糖苷与新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 3CL 水解酶具有较好的亲和力, 甘草酸与血管紧张素转化酶 II (ACE2) 具有较好的亲和力。 **结论** 银翘解毒软胶囊通过干扰 SARS-CoV-2 病毒复制、调节炎症信号通路表达及炎症因子分泌发挥治疗 COVID-19 作用。

关键词: 网络药理学; 银翘解毒软胶囊; 新型冠状病毒肺炎; 活性成分; 作用机制; 连翘酯苷; 牡荆素-2"-O-鼠李糖苷; 甘草酸

中图分类号: R285.5. **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)09-2354-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.009

Network pharmacology study of Yinqiao Jiedu Soft Capsules in treatment of COVID-19

SU Zhen-zhen^{1,2}, ZHANG Xin-zhuang^{1,2}, KE Zhi-peng^{1,2}, CAO Ze-yu^{1,2}, DENG Yi^{1,2}, CAO Liang^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Yinqiao Jiedu Soft Capsules in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The interactions between 1 418 compounds of Yinqiao Jiedu Soft Capsules and 48 inflammatory target proteins related to COVID-19 were analyzed by molecule docking. The drug-target network was established to clarify the active compounds and potential targets. **Results** The network analysis suggested 50 active compounds of Yinqiao Jiedu Soft Capsules, which were mainly flavonoids and triterpenoids, and 37 potential targets, mainly including MTOR, JAK3, ACE, ACE2, PIK3CA, TNF, AKT2, and MAP2K1. The results of molecular docking exhibited that forsythiaside and vitexin 2"-O-rhamnoside had good affinity with SARS-CoV-2 3CL hydrolase, and glycyrrhizic acid had good affinity with ACE2. **Conclusion** The molecular mechanism of Yinqiao Jiedu Soft Capsules for COVID-19 may be involved in interfering SARS-CoV-2 replication and regulating the expression of inflammatory signaling pathway and the secretion of inflammatory cytokines.

Key words: network pharmacology; Yinqiao Jiedu Soft Capsules; COVID-19; active components; mechanism of action; forsythiaside; vitexin 2"-O-rhamnoside; glycyrrhizic acid

2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 陆续在全球 100 多个国家暴发。COVID-19 传染性强, 潜伏期久, 人群普遍易感, 截止 4 月 27 日, 全球 COVID-19 累计确诊超 291 万例, 死亡 206

245 例。该疾病主要临床表现为发热、咳嗽、气促和呼吸困难等, 严重者可导致严重的急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭, 甚至死亡。在治疗中发现, 部分新型冠状病毒 (SARS-CoV-2)

收稿日期: 2020-03-31

基金项目: 国家科技部“重大新药创制”项目 (2013ZX090402203)

作者简介: 苏真真, 硕士, 药理研究员, 从事药物筛选与药理学研究工作。Tel: (025)86587935 E-mail: suzz0631@163.com

*通信作者 肖伟, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中药新药的研究与开发研究。Tel: (0518)81152367 E-mail: kanionlunwen@163.com

感染者前期病症较轻,但后期突然加重,甚至出现死亡。Huang 等^[1]对武汉金银潭医院的 41 例 COVID-19 感染患者的临床研究发现,重症患者血浆中白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-7 (IL-7)、白细胞介素-10 (IL-10)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、趋化因子 10 (IP-10)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1A) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 显著高于非重症患者,提示疾病的严重程度与“细胞因子风暴”(cytokine storm)密切相关。细胞因子风暴又称炎症因子风暴,是指炎症因子在体内的不受调控的过度释放。细胞因子风暴发生时,免疫细胞过度活化和促炎性细胞因子大量释放,因此抑制细胞因子的产生对治疗 COVID-19 至关重要^[2]。

SARS-CoV-2 3CL 水解酶,又称主要蛋白酶 (Mpro),是冠状病毒复制中的关键酶,且具有高度的保守性。血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 是 SARS-CoV-2 的宿主细胞受体,SARS-CoV-2 通过刺突糖蛋白 (S 蛋白) 与人体的 ACE2 结合从而入侵机体致病,这两个靶蛋白对于病毒复制至关重要,是非常有前景的抗病毒药物靶标^[3-4]。

中药自古以来在防治“疫病”等烈性传染病的过程中发挥了重要的作用,以复方应用为主,特点为多成分、多靶点协同发挥作用,同时具有广谱抗菌、抗病毒、调节免疫功能的整体综合调节作用^[5-6]。在这次新冠病毒肺炎疫情中,大量中药方剂应用于临床,显示出了明确的疗效^[7]。国家卫健委发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》已经将银翘散等纳入 COVID-19 治疗方案中^[8]。

银翘解毒软胶囊原方来源于清代吴鞠通《温病条辨》中的银翘散,主要由金银花、连翘、薄荷、荆芥、淡豆豉、牛蒡子(炒)、桔梗、淡竹叶、甘草 9 味药制成,具有疏风解表、清热解毒之功效。临床上用于治疗流行性感冒、急性扁桃体炎、咽喉炎、肺炎、疱疹、麻疹、流行性腮腺炎等病毒性疾病^[9]。现代药理实验表明,银翘解毒软胶囊能明显改善流感病毒及呼吸道合胞病毒所致小鼠肺部炎症,降低炎症因子及相关蛋白的表达^[10-11]。本实验旨在采用网络药理学研究方法,收集银翘解毒软胶囊所含成分与 COVID-19 相关炎症靶点,构建“中药-活性成分-靶点”相互作用网络,筛选关键作用靶点和活性成分群,并与病毒作用关键靶蛋白进行分子对接,为中医药治疗新冠肺炎提供一定的理论基础与科学依据。

1 材料与方法

1.1 银翘解毒软胶囊所含化学成分和作用靶点的收集

以金银花、连翘、薄荷、荆芥、淡豆豉、牛蒡子、桔梗、淡竹叶、甘草 9 味药材为检索词,在江苏康缘药业股份有限公司创建的中医药网络药理学智能信息平台 (traditional Chinese medicine network pharmacology intelligent information platform, TCMN, 软著登字第 0646447 号) 数据库中检索银翘解毒软胶囊所含的化合物成分^[12]。

通过在 CNKI 和 Pubmed 数据库中以“COVID-19”“SARS-CoV-2”为关键词检索,在 DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 和 OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库以“Severe acute respiratory syndrome”为关键词检索^[13-14],结合 KEGG (<https://www.kegg.jp/>) 数据库搜索确定新型冠状病毒肺炎 COVID-19 炎症相关作用靶蛋白,并借助 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库校正靶标蛋白对应的基因名^[15]。

1.2 药材-成分-靶点网络构建

使用 Discovery studio 2.5 软件对靶蛋白结构进行修饰、加氢及自动分配原子类型和部分电荷,并根据靶蛋白复合物中配体的中心点坐标确定结合的活性中心,然后将处理过的靶蛋白和化合物导入 Auto Dock 4.0 进行半柔性分子对接。在 TCMN 数据库中抽取银翘解毒软胶囊中所含成分与新冠病毒肺炎靶点的分子对接数据,选取对接得分 ≥ 7 的数据,导入 Cytoscape 3.2.1 软件,构建药材-化合物-靶点作用网络,并利用插件 network analyzer 分析网络特征^[16]。

1.3 活性成分与靶点的分子对接

从 RCSB Protein Data Bank 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载 SARS-CoV-2 3CL 水解酶和 ACE2 的 3D 晶体结构。对蛋白进行结构处理和优化后,以与 COVID-19 靶点对接得分 ≥ 7 的化合物分子为配体,分别以 SARS-CoV-2 3CL 水解酶和 ACE2 为受体,根据靶蛋白复合物中配体的坐标以及靶蛋白活性口袋进行设置,采用 AutoDock 软件进行分子对接^[17]。采用 Discovery Studio Visualizer 软件对对接构象进行可视化分析,筛选打分较高且构象较好的结果作为分子对接结果。

2 结果

2.1 网络特征分析

在 TCMN 数据库中检索,共获得银翘解毒软胶

囊的 1 418 个化合物, 将这些化合物与 48 个 COVID-19 炎症相关的靶蛋白(靶蛋白信息见表 1)进行分子对接, 构建药材-化合物-靶蛋白网络见图 1。通过分析网络得到该网络的节点数为 176 个(4 个药材, 132 个化合物及 37 个靶点), 网络边数为

362, 网络中心度为 0.537, 网络密度为 0.024, 最短路径为 29 412。

2.2 药物-靶点网络分析

一个节点的度(degree)值代表网络中与节点相连的节点的数量, 介数(betweenness)反映了相

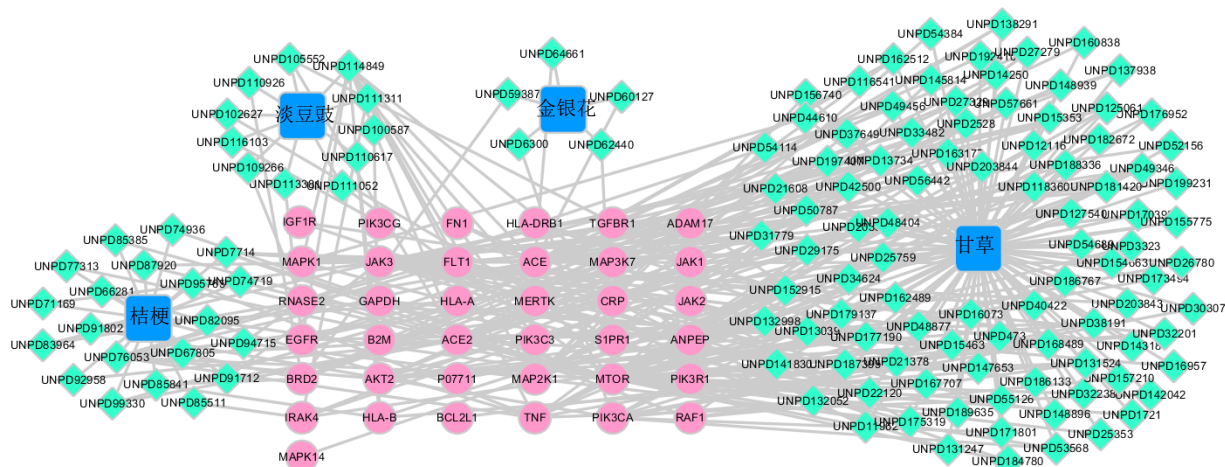
表 1 COVID-19 炎症相关作用靶蛋白

Table 1 Protein related to COVID-19

靶蛋白	全称	PDB ID
ACE	angiotensin-converting enzyme	P12821
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2	Q9BYF1
IL2	interleukin-2	P60568
TNF	tumor necrosis factor	P01375
CCL5	C-C motif chemokine 5	P13501
CD209	CD209 antigen	Q9NNX6
ADAM17	disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17	P78536
BRD2	bromodomain-containing protein 2	P25440
MERTK	tyrosine-protein kinase Mer	Q12866
RNASE2	non-secretory ribonuclease	P10153
FN1	fibronectin	P02751
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14	Q16539
P07711	cathepsin L1	P07711
BCL2L1	Bcl-2-like protein 1	Q07817
B2M	beta-2-microglobulin	P61769
ANPEP	aminopeptidase N	P15144
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	P04406
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	P28482
PPIA	peptidyl-prolyl <i>cis-trans</i> isomerase A	P62937
HLA-A	HLA class I histocompatibility antigen, A-2 alpha chain	P01892
HLA-B	HLA class I histocompatibility antigen, B-27 alpha chain	P03989
HLA-DRB1	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1-1 beta chain	P04229
JAK1	tyrosine-protein kinase JAK1	P23458
JAK3	tyrosine-protein kinase JAK3	P52333
JAK2	tyrosine-protein kinase JAK2	O60674
GRB2	growth factor receptor-bound protein 2	P62993
RAF1	RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase	P04049
PIK3R1	phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha	P27986
PIK3CG	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform	P48736
PIK3C3	phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3	Q8NEB9
PIK3CA	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	P42336
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	P31749
AKT2	RAC-beta serine/threonine-protein kinase	P31751
MTOR	serine/threonine-protein kinase mTOR	P42345
HIF1A	hypoxia-inducible factor 1-alpha	Q16665

续表 1

靶蛋白	全称	PDB ID
ARNT	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator	P27540
IRAK4	interleukin-1 receptor-associated kinase 4	Q9NWZ3
S1PR1	sphingosine 1-phosphate receptor 1	P21453
PDPK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1	O15530
MAP2K1	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	Q02750
MAP3K7	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7	O43318
TGFBR1	TGF-beta receptor type-1	P36897
CRP	C-reactive protein	P02741
EGFR	epidermal growth factor receptor	P00533
CASP8	caspase-8	Q14790
FLT1	vascular endothelial growth factor receptor 1	P17948
MAPK3	mitogen-activated protein kinase 3	P27361
IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor	P08069



圆形代表靶点，方形代表药材，菱形代表化合物分子

The circles represent the targets, the squares represent the herbs and the diamonds represent the compound

图 1 药物-靶蛋白网络

Fig. 1 Drug-target protein network

应的节点在整个网络中的作用和影响力。度和介数较高的节点在整个网络中发挥枢纽的关键作用，可能是关键的靶蛋白或者重要成分^[18]。通过分析网络中靶蛋白的度和介数发现，有 73% 的靶蛋白可与 2 个以上的化合物有相互作用（表 2），其中作用大于 10 个化合物分子的靶点有 8 个，分别为 MTOR、JAK3、ACE、ACE2、PIK3CA、TNF、AKT2、MAP2K1，提示这些可能是银翘解毒软胶囊治疗 COVID-19 的核心蛋白靶点。

从化合物的角度分析，有 50 个化合物分子可以作用于 3 个以上的靶点，这些化合物可能是银翘解

毒软胶囊中的活性作用成分。度值大于 5 的化合物包括 loniflavone、玉米黄二呋喃素（auroxanthin）、伪蒲公英甾醇（pseudotaraxasterol）、异甘草内酯（isoglabrolide）、光甘草内酯（glabrolide）、4'-甲基醚金连木黄酮（4'-O-methylochnaflavone）、3 β -乙酰基-20,25-环氧达马烷-24 α -醇（3 β -acetyl-20,25-epoxydammarane-24 α -ol）、desoxo-glabrolid-acetate、似梨木双黄酮（ochnaflavone）、sigmas-4,22-dien-3,6-dione、蒲公英甾醇（taraxasterol）11 个（表 3），这些化合物是银翘解毒软胶囊治疗 COVID-19 的关键成分。

表 2 网络度较高的靶蛋白

Table 2 Target protein with higher degree

基因名称	靶蛋白名称	PDB ID	度	介数
MTOR	serine/threonine-protein kinase mTOR	P42345	45	0.170 2
JAK3	tyrosine-protein kinase JAK3	P52333	24	0.042 4
ACE	angiotensin-converting enzyme	P12821	18	0.063 3
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2	Q9BYF1	16	0.042 5
PIK3CA	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	P42336	11	0.018 5
TNF	tumor necrosis factor	P01375	11	0.022 9
AKT2	RAC-beta serine/threonine-protein kinase	P31751	10	0.015 4
MAP2K1	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	Q02750	10	0.012 7

表 3 网络度较高的化合物

Table 3 Compounds with higher degree

UNPD ID	CAS	化合物名称	度	介数	药材
UNPD114849	/	loniflavone	11	0.053 2	桔梗
UNPD76053	27785-15-5	auroxanthin	9	0.042 3	甘草
UNPD177190	464-98-2	pseudotaraxasterol	7	0.027 3	甘草
UNPD22120	10376-64-4	isoglabrolide	7	0.030 5	甘草
UNPD125061	10401-33-9	glabrolide	6	0.018 2	甘草
UNPD152915	49619-87-6	4'-O-methylochnaflavone	6	0.032 4	甘草
UNPD7714	/	3 β -acetyl-20,25-epoxydammarane-24 α -ol	6	0.012 1	桔梗
UNPD181420	84104-80-3	desoxo-glabrolid-acetate	5	0.014 6	甘草
UNPD31779	50276-96-5	ochnaflavone	5	0.022 2	金银花
UNPD49346	50868-51-4	sigmasta-4,22-dien-3,6-dione	5	0.018 8	甘草
UNPD56442	1059-14-9	taraxasterol	5	0.013 1	甘草

/-未检索到

/-not searched

2.3 与 Mpro 及 ACE2 的分子对接结果

将银翘解毒软胶囊的活性成分进行分子对接验证,结果显示与 Mpro 结合能力较强的化合物分子有 3 个,与 ACE2 的结合能力较强的化合物分子有 11 个。其中连翘酯苷(forsythiaside)与 Mpro 对接得分最高为-8.53,甘草酸(glycyrrhizic acid)与 ACE2 对接得分最高为-5.36。其中牡荆素-2"-O-鼠李糖苷(vitexin 2"-O-rhamnoside)对 2 种蛋白均有一定的结合能力,对接得分分别为-6.19 和-2.82。分子对接模式见图 2。进一步的体外实验结果证实,银翘解毒软胶囊对 SARS-CoV-2 感染 Vero E6 细胞致细胞病变具有抑制作用,半数抑制浓度(IC₅₀)为 1.256 mg/mL(以内容物计)。

3 讨论

COVID-19 属于中医疫病范畴,病因为感受疫戾之气,病位在肺,基本病机特点为“湿、热、毒、

瘀”^[19]。中医药在辨证施治方面具有得天独厚的优势。本研究采用网络药理学方法,系统分析了银翘解毒软胶囊对 COVID-19 的潜在治疗机制。通过分析药靶网络特征发现,银翘解毒软胶囊中具有多分子、多靶点的作用特性。进一步分析网络中的靶蛋白,表明银翘解毒软胶囊可作用于 MTOR、JAK3、ACE、ACE2、PIK3CA、TNF、AKT2、MAP2K1 等炎症靶点,参与 MTOR 信号通路、Toll 样受体信号通路、JAK-STAT 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路及 Th17 细胞分化通路等。在 COVID-19 患者临床研究发现,重度患者与非重症患者血浆中 IL-2、IL-7、IL-10、G-SCF、IP10、MCP1、MIP1A、TNF α 、IL-6、IFN- γ 均表现出明显差异,这些炎症因子涉及 Toll 样受体信号通路、TNF 信号通路、Th17 细胞分化通路、MAPK 信号通路、JAK-STAT 信号通路等。因此,银翘

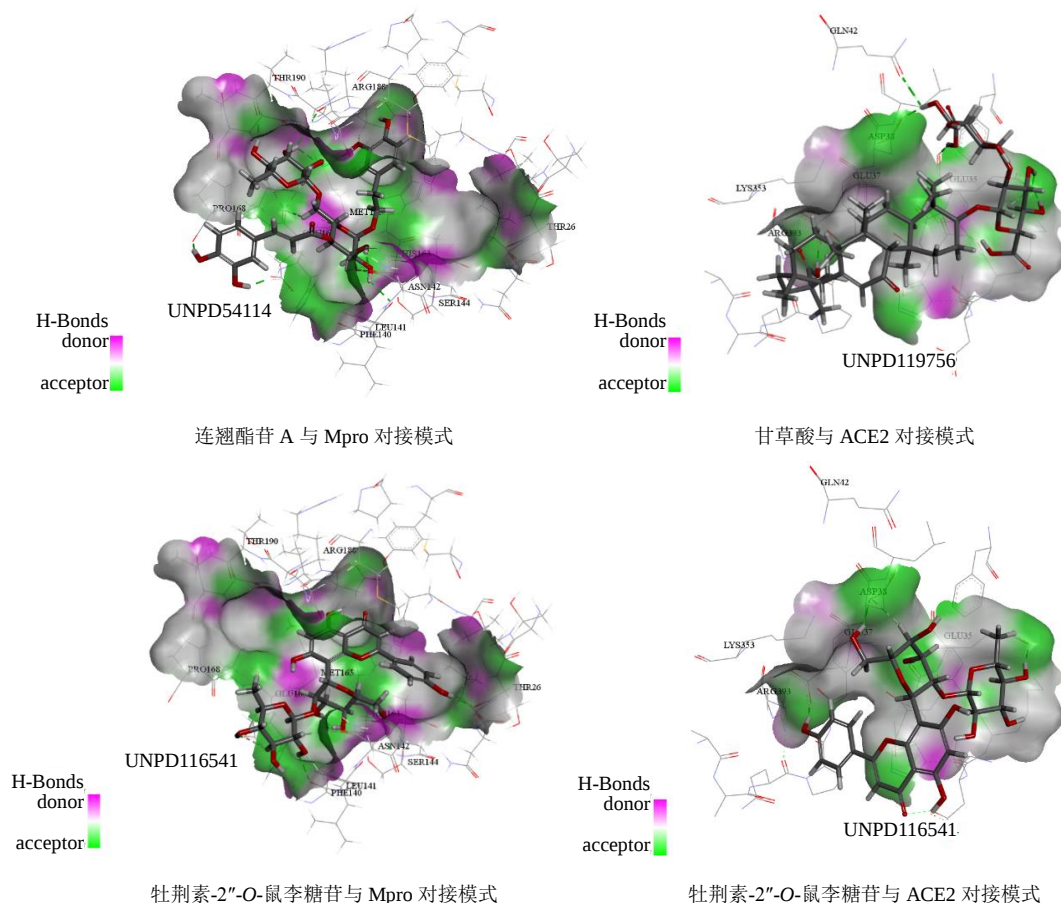


图 2 连翘酯苷、甘草酸及牡荆素-2''-O-鼠李糖苷分别与 Mpro 和 ACE2 的分子对接模式

Fig. 2 Molecular docking pattern of forsythiaside, glycyrrhizic acid, and vitexin 2''-O-rhamnoside with Mpro and ACE2

解毒软胶囊可能通过调控炎症、免疫相关通路，干扰炎症因子表达，发挥治疗重症和危重症 COVID-19 的作用。

对网络中的化合物进行分析总结，发现银翘解毒软胶囊发挥治疗 COVID-19 的活性成分主要为黄酮类和三萜类化合物，这些活性化合物归属于桔梗、甘草、金银花、淡豆豉。桔梗主宣肺祛痰、利咽排脓；甘草益气补中、缓急止痛、润肺止咳、泻火解毒、调和诸药；金银花清热解毒、疏散风热；淡豆豉解表除烦、宣发郁热，与银翘解毒软胶囊的主治范围相符^[20-23]。在度值大于 5 的 11 个化合物中，已有报道称蒲公英甾醇能抑制 NO、PGE₂、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌及阻止 NF- κ B 从细胞质向细胞核的转移^[24]。本研究还将银翘解毒软胶囊的活性成分与 Mpro 及 ACE2 酶进行分子对接，其中连翘酯苷 A 及牡荆素-2''-鼠李糖苷可与 Mpro 结合，有效抑制病毒前体蛋白的切割，从而阻断病毒复制。甘草酸与 ACE2 结合，干扰病毒与宿主的结合，抑制病毒侵入机体。现代药理学研究也证明了甘草酸能

效抑制甲型流感病毒和 SARS 病毒的增殖^[25-26]。因此，本研究的预测结果表明银翘解毒软胶囊除了干扰炎症、免疫等多条通路外，还可能通过直接抑制病毒的复制发挥抗 COVID-19 作用。

综上所述，本研究应用网络药理学和分子对接的方法对银翘解毒软胶囊中化学成分、作用靶点以及 Mpro 和 ACE2 结合能进行了探索性研究，体现了中药复方多成分、多靶点、多途径共同作用的特点，体外细胞实验也证实了银翘解毒软胶囊的抑制活性。后续实验可以围绕预测出的靶点和作用通路进行进一步的实验验证，为 COVID-19 的药物研发提供理论依据和研究方向。

参考文献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [2] 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗 [J/OL]. 中国药理学杂志, [2020-03-03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1187.R>.

- 20200302.1432.004.html.
- [3] 高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(3): 568-572.
- [4] 李明雪, 吴灿荣, 郑梦竹, 等. 冠状病毒及其相关治疗药物的研究进展 [J/OL]. 沈阳药科大学学报, [2020-02-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1349.R.20200224.1021.001.html>.
- [5] 程 韶, 舒 冰, 赵东峰, 等. 基于炎症-氧化应激角度探讨中药对新型冠状病毒肺炎的干预作用 [J/OL]. 世界科学技术—中医药现代化, [2020-02-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200225.1702.008.html>.
- [6] 张宇实, 丛伟红, 张晶晶, 等. 中草药及其活性成分对人冠状病毒干预作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1263-1271.
- [7] 赵 静, 刘剑锋, 王燕平, 等. 中药复方分期治疗新冠肺炎的网络药理学分析 [J/OL]. 世界科学技术—中医药现代化, [2020-03-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200310.1837.002.html>.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第三版) [EB/OL]. [2020-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbec1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>.
- [9] 苏真真, 张新庄, 曹 亮, 等. 银翘解毒软胶囊主要活性成分的网络药理学研究 [J]. 中国新药杂志, 2019, 26(15): 62-67.
- [10] 刘 颖, 时宇静, 时 瀚, 等. 银翘解毒软胶囊对流感病毒感染小鼠肺炎模型肺组织病毒载量及 M1 蛋白表达的影响 [J]. 药学报, 2011, 46(6): 650-655.
- [11] 覃黎葵. 银翘散对呼吸道合胞病毒感染小鼠呼吸系统模型的作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [12] 苏真真, 柯志鹏, 张新庄, 等. 散结镇痛胶囊入血成分治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的作用机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17): 165-172.
- [13] Gong J, Dong H, Xia S Q, *et al.* Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia [J]. *MedRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.25.20025643.
- [14] 刘闰平, 葛俊德, 钟 颖, 等. 基于干预细胞因子风暴文献挖掘的中医药治疗重症新型冠状病毒肺炎探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1096-1105.
- [15] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙 逊, 等. 基于网络药理学探讨连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1723-1730.
- [16] 苏真真, 张新庄, 李 娜, 等. 利用网络药理学方法考察金银花口服液抗呼吸道感染的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 165-171.
- [17] 李 婧, 马小兵, 沈 杰, 等. 基于文献挖掘与分子对接技术的抗新型冠状病毒中药活性成分筛选 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 845-850.
- [18] 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.
- [19] 薛博瑜. 新型冠状病毒肺炎的中医药辨治思路 [J/OL]. 南京中医药大学学报, [2020-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1247.R.20200218.0823.002.html>.
- [20] 金在久. 桔梗的化学成分及药理和临床研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(2): 506-509.
- [21] 张明发. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [22] 王亚丹, 杨建波, 戴 忠, 等. 中药金银花的研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2014, 16(11): 1928-1935.
- [23] 石素琴. 淡豆豉炮制工艺及质量标准研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [24] Zhang X, Xiong H, Liu L. Effects of taraxasterol on inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 206-211.
- [25] Pompei R, Flore O, Marccialis M A, *et al.* Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles [J]. *Nature*, 1979, 281(5733): 689-690.
- [26] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, *et al.* Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2045-2046.