

基于网络药理学分析宣肺败毒方治疗 SARS、MERS 和 COVID-19 的作用机制

薛岳进^{1,2,3}, 屈彬^{4,5}, 邵瑞^{1,2,6}, 李霖^{1,2,6}, 田晓轩^{1,2,6}, 苗琳^{1,2,6}, 王彧^{1,2,3}, 张晗^{1,2,6}, 陈璐^{1,2,6*}, 王虹^{1,2,3*}

1. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617
2. 天津中医药大学 中药方剂药理学教育部重点实验室, 天津 301617
3. 天津中医药大学 中西医结合学院, 天津 301617
4. 德国萨尔大学 生理及分子医学整合研究中心, 德国 霍姆堡 66421
5. 德国莱布尼茨新材料研究所, 德国 萨尔布鲁克 66123
6. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617

摘要: **目的** 探讨宣肺败毒方对冠状病毒感染治疗作用的有效成分、作用靶点、信号通路等, 从而阐释其作用机制。方法利用 Cytoscape 构建了宣肺败毒方的药物-性-味-归经网络。采用 TCMSP 数据库、SwissADME 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库筛选宣肺败毒方的有效成分和相关靶点, 通过 GeneCards 数据库和 CTD 数据库收集严重急性呼吸道疾病 (SARS)、2012 年的中东呼吸综合征 (MERS) 和新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的疾病靶点, 将药物靶点和疾病靶点取交集, 利用 Cytoscape 软件构建网络; 运用 String 数据库, 对潜在靶点进行蛋白相互作用 (PPI) 网络模型构建; 通过 Metascape 数据库对潜在靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并且用 Cytoscape 构建网络。**结果** 宣肺败毒方中有 10 种药材与肺经有关。从中筛选出 167 个活性成分和 242 个潜在作用靶点, 核心药物为甘草、麻黄、青蒿、马鞭草、虎杖, 核心成分为槲皮素、豆甾醇、山柰酚、木犀草素、异鼠李素等, 核心靶点为 AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、TNF 等, 可能的作用机制与 PI3K-Akt signaling pathway、HIF-1 signaling pathway 和 TNF signaling pathway 等多个信号通路有关。**结论** 通过网络药理学探讨了宣肺败毒方对 SARS、MERS 和 COVID-19 的潜在共同作用机制, 体现了中药多成分、多靶点、多途径的作用特点。

关键词: 宣肺败毒方; 严重急性呼吸道疾病; 中东呼吸综合征; 新型冠状病毒肺炎; 槲皮素; 豆甾醇; 山柰酚; 木犀草素; 异鼠李素

中图分类号: R286.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)12-2473-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.003

Network pharmacology analysis on mechanisms of Xuanfei Baidu Prescription in treatment of SARS, MERS and COVID-19

XUE Yue-jin^{1,2,3}, QU Bin^{4,5}, SHAO Rui^{1,2,6}, LI Lin^{1,2,6}, TIAN Xiao-xuan^{1,2,6}, MIAO Lin^{1,2,6}, WANG Yu^{1,2,3}, ZHANG Han^{1,2,6}, CHEN Lu^{1,2,6}, WANG Hong^{1,2,3}

1. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
3. School of Integrative Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
4. Center for Integrative Research in Physiology and Molecular Medicine, Universitat des Saarlandes, Homburg 66421, Germany
5. INM-Leibniz Institute for New Materials, Saarbrücken 66123, Germany
6. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

收稿日期: 2021-04-09

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2021YFE0200300); 中国国家重点研发计划项目 (2020YFA0708004)

作者简介: 薛岳进 (1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药心血管药理。E-mail: xueyuejin96@163.com

*通信作者: 陈璐 (1989—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药心血管药理。E-mail: chenlutjutcm@tjutcm.edu.cn

王虹 (1974—), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药心血管药理。E-mail: wanghongsys@tjutcm.edu.cn

Abstract: Objective To explore the effective components, target and signal pathway of Xuanfei Baidu Prescription in treatment of coronavirus infection, and to explain its mechanism of action. **Methods** A network of Character, taste, and meridian of Xuanfei Baidu Prescription was constructed using Cytoscape. Effective components and related targets of Xuanfei Baidu Prescription were selected by using TCMSP database, SwissADME database, and Swiss Target Prediction database. Disease targets of SARS, MERS and COVID-19 were collected using GeneCards database and CTD database. Drug targets and disease targets were intersected, and Cytoscape software was used to construct the network diagram. Using String database, the network model of protein-protein interaction (PPI) was constructed for potential targets. Metascape database was used for GO and KEGG enrichment analysis of potential targets, and Cytoscape was used to construct the network diagram. **Results** The results showed that 10 ingredients in Xuanfeibaidu Prescription are associated with the Lung meridian. 167 active components and 242 potential targets were screened out. The core drugs were *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Ephedrae Herba*, *Artemisia annua* L., *Verbena officinalis* L., *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.. The core components were quercetin, stigmasterol, kaempferol, luteolin, isorhamnetin. The core targets were AKT1, IL-6, TP53, VEGFA, TNF. The possible mechanism of action is related to several signaling pathways such as PI3K-Akt signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, and so on. **Conclusion** This study explored the potential common mechanism of Xuanfei Baidu Prescription on SARS, MERS and COVID-19, reflecting the multi-component, multi-target and multi-pathway characteristics of TCM. **Key words:** Xuanfei Baidu Prescription; SARS; MERS; COVID-19; quercetin; stigmasterol; kaempferol; luteolin; isorhamnetin

2019 年, 一场突如其来的传染性极强的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19), 扰乱了世界的发展节奏, 对人们的生命健康安全造成极大的威胁。从 2002 年的严重急性呼吸道疾病 (SARS)、2012 年的中东呼吸综合征 (MERS), 再到 2019 年的 COVID-19, 冠状病毒引起多种传染性疾病, SARS、MERS、COVID-19 3 种冠状病毒的生物学特征、发病机制、传播途径有较高的相似性。SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 都属于 β 冠状病毒, 这些冠状病毒是有包膜的单链 RNA 病毒, 均通过咳嗽、打喷嚏、呼吸道飞沫和密切接触传播, 并具有人传人的特点, 其感染模式呈季节性变化, 这 3 种冠状病毒引起的肺炎在严重情况下可导致急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) [1-3]。ARDS 本质是多种炎症细胞及其释放的炎症介质和细胞因子间接介导的肺炎炎症反应[4], 免疫细胞过度活化、细胞因子风暴、过度氧化应激可能是 SARS、MERS、COVID-19 引起 ARDS 的共同病理生理基础[5-7]。

中医药理论认为, SARS、MERS、COVID-19 均属于“瘟疫”范畴。从古至今, 中医药在治疗瘟疫中发挥的作用功不可没, 中药配伍的独特性和中医辨证论治、整体观念的特点在这次疫情中起到独特、显著的优势作用[8-10]。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第七版)中, 推荐“三药”“三方”治疗 COVID-19, 宣肺败毒方名列其中[11]。宣肺败毒方一共由 13 味中药配伍而成, 组成为生麻黄 6 g、苦杏仁 15 g、生石膏 30 g、生薏苡仁 30 g、茅苍术 10 g、广藿香 15 g、青蒿草 12 g、虎杖 20 g、马鞭草 30 g、干芦根 30 g、葶苈

子 15 g、化橘红 15 g、生甘草 10 g, 适用于湿毒郁肺证。根据临床表现辨证用药, 宣肺败毒汤在临床实践中疗效确切, 特别是在减少轻症患者转重症方面表现出独特优势。鉴于 SARS、MERS、COVID-19 冠状病毒的生物学特征、发病机制、传播途径的相似性, 认为宣肺败毒汤对 3 种冠状病毒感染具有共同治疗作用。

网络药理学是一个基于“疾病 - 基因 - 靶点 - 药物”概念的互动网络, 从系统、整合的角度阐释药物对疾病网络的干预作用, 以揭示药物对人体的复杂作用机制。网络药理学集药理学、信息网络科学和计算机科学于一体, 通过数据挖掘、网络构建、网络分析等方法预测药物作用机制[12-13]。中医药理论整体观念的特点和中药及复方制剂多成分、多靶点、多途径的作用特点, 使得网络药理学研究思路与中药研究思路吻合, 对中医药现代化发展具有促进作用。因此, 本研究在网络药理学的基础上, 探讨宣肺败毒方治疗 3 种冠状病毒感染的共性作用及机制, 为宣肺败毒方的临床应用和进一步研究提供参考。

1 方法

1.1 药物 - 性 - 味 - 归经网络的构建

在 2015 年版《中国药典》中检索宣肺败毒方中 13 味中药的性味和归经, 用 Cytoscape 3.7.2 构建药物 - 性 - 味 - 归经网络, 并用插件 CytoHubba 分析其节点度 (degree) 值。Cytoscape 是一个被广泛使用的网络药理学研究工具, 用于理解分子机制。在网络中, 节点代表分子 (药物、性、味和归经), 边代表节点间相互作用。

1.2 有关成分的收集、筛选和作用靶点的预测

通过 TCMSP 数据库 (<http://tcmsp.com/tcmsp.php>), 分别输入麻黄、苦杏仁、薏苡仁、苍术、广藿香、青蒿、虎杖、马鞭草、葶苈子、芦根、化橘红、甘草 12 个成分, 并且根据口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 进行筛选成分, 石膏等补充成分通过在 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 查找结构式, 在 SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) 进行筛选, 在 TCMSP 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 中进行靶点预测和收集。Swiss Target Prediction 中, 基于 Homo sapiens 按照可能性大于 0 进行筛选。将所有成分靶点在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中进行校正, 剔除与人类无关的靶点。

1.3 疾病靶点的获取

疾病靶点在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 和 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>) 中进行查找, 分别输入 severe acute respiratory syndrome、novel coronavirus pneumonia、Middle East respiratory syndrome 获取疾病靶点, 在 Excel 2019 中将 3 种疾病靶点取交集, 在 Bioinformatics 网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制韦恩图。用 R 4.0.1 软件把得到的 3 个疾病的交集靶点与成分靶点取交集, 将交集靶点在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中校正, 得到韦恩图。

1.4 可视化网络的构建和分析

在 Excel 2019 中, 将宣肺败毒方各药物及其成

分、成分靶点、疾病及其靶点导入, 分别构建“成分-靶点-疾病”数据库和“药物-疾病靶点-疾病”数据库, 用 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化, 构建网络图, 用 CytoHubba 来计算连接度, 并将“成分-靶点-疾病”和“药物-疾病靶点-疾病”TOP20 结果可视化。

1.5 蛋白互作 (PPI) 网络构建和核心靶点的筛选

在 String 数据库 (<https://string-db.org/>) 中导入交集靶点数据, 选择“homo sapiens”物种, 置信度按照默认设置 (>0.400), 将 tsv 文件导入 Cytoscape 3.7.2, 并且用 R 4.0.1 软件绘制核心靶点柱状图。

1.6 交集靶点的基因本体 (GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将交集靶点导入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/>), 按照默认设置进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 在 bioinformatics、omicshare 网站 (<https://www.omicshare.com/tools/>) 进行数据可视化。将前 20 条 KEGG 信号通路及其涉及的基因导入到 Cytoscape 3.7.2 中, 计算网络中相邻节点的数量, 根据相邻节点的数量确定网络中节点的大小, 构建 KEGG 通路富集分析网络图。

2 结果

2.1 宣肺败毒方的药物-性-味-归经网络

将宣肺败毒方 13 味中药按照其性味、归经进行分类归属, 并在 Cytoscape 3.7.2 中构建网络 (见表 1、图 1)。用 CytoHubba 计算 degree 值排名前 10 的节点, 网络中连接度最高的 3 个节点分别是肺、苦、辛, 对应的 degree 值分别为 10、8、8。在归经

表 1 宣肺败毒方各药物的性味和归经
Table 1 Character, taste, and meridian of Xuanfei Baidu Prescription

药物	简称	性			味			归经								
		温	寒	中	甘	苦	辛	肺	胃	心	脾	膀胱	肝	胆	肾	大肠
麻黄	MH	+				+	+	+								+
广藿香	GHX	+					+	+	+	+		+				
甘草	GANCAO			+	+			+	+	+	+					
化橘红	HJH	+				+	+	+				+				
石膏	SG		+		+		+	+	+							
芦根	LG		+		+			+	+							
青蒿	QH		+			+	+						+	+		
马鞭草	MBC		+			+	+					+			+	
葶苈子	TLZ		+			+	+	+					+			
虎杖	HZ		+			+		+					+	+		
薏苡仁	YYR			+	+			+		+	+					+
苍术	CZ	+				+	+		+		+		+		+	
苦杏仁	KXR	+				+		+								+

“+”表示归属

“+” indicates the ownership

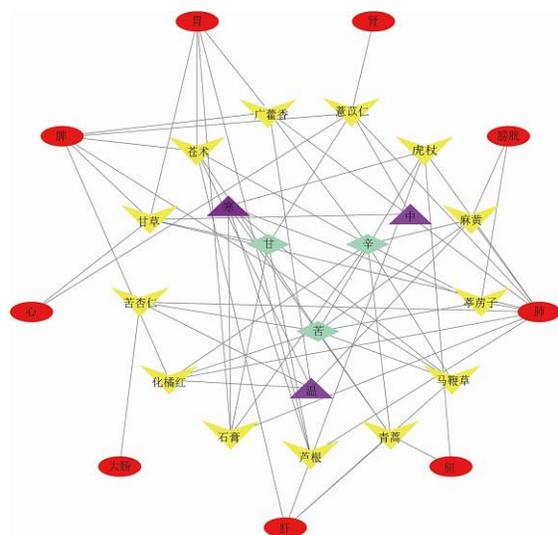


图 1 宣肺败毒方的药物 - 性 - 味 - 归经网络图

Fig. 1 Character - taste - meridian network diagram of Xuanfei Baidu Prescription

节点中, 13 味中药中有 10 种与肺经相关, 6 种与脾经相关。在性味节点中, 连接度最大的 3 个节点是苦、辣、冷, 连接度分别是 8、8、6。

2.2 活性成分及其靶点

在 TCMSP 和 Swiss Target Prediction 数据库中进行化学成分、靶点的预测和收集。从宣肺败毒方 13 味中药共筛选出 167 个有效成分, 共得到 9 674 个靶点, 去重后共得到 1 006 个靶点, 见表 2。

2.3 疾病靶点和成分 - 疾病交集靶点的获取

在 GeneCards 和 CTD 数据库中分别检索 SARS、MERS、COVID-19, 分别获取 8 897 个、1 866 个、5 167 个靶点, 3 种疾病取交集, 得到 854 个共同作用靶点。将得到的 1 006 个药物靶点与 854 个疾病共同作用靶点进行映射, 得到 242 个潜在作用靶点, 为 3 种冠状病毒感染共同作用的靶点, 图 2。

表 2 宣肺败毒方成分及其靶点

Table 2 Components and targets of Xuanfei Baidu Formula

成分编号	活性成分	来源	靶点数目
GHX1	3,23-dihydroxy-12-oleanen-28-oic acid	广藿香	23
GHX2	acanthoside B		1
GHX3	quercetin-7-O-β-D-glucoside		8
GHX4	patchoulan 1,12-diol		1
GHX5	phenanthrone		11
GHX6	irisolidone		28
GHX7	5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavanon		9
GHX8	pachypodol		17
GHX9	diop		3
TLZ1	dihomolinolenic acid	葶苈子	2
TLZ2	evobioside		26
TLZ3	cynotoxin		1
TLZ4	erysimoside		27
TLZ5	K-STROPHANTHOSIDE qt		1
TLZ6	K-STROPHANTHOSIDE		31
TLZ7	hederagenin		20
HG1	picralinal	虎杖	4
HG2	physovenine		32
HG3	6,8-dihydroxy-7-methoxyxanthone		10
HG4	rhein		15
QH1	EUPATIN	青蒿	11
QH2	tamarixetin		12
QH3	patuletin		8
QH4	areapillin		11
QH5	skrofullein		8
QH6	cirsiliol		8
QH7	vitexin qt		11
QH8	DMQT		8
QH9	[(2S)-2-[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate		3
QH10	6,8-di-c-glucosylapigenin qt		12
QH11	artemisinin		13
QH12	deoxyartemisinin		1
QH13	artemisitene		47
QH14	vicenin-2 qt		3
QH15	dihydroartemisinin		100

续表2

成分编号	活性成分	来源	靶点数目
YYR1	sitosterol alpha1	薏苡仁	5
YYR2	2-monoolein		1
YYR3	[(2R)-2,3-dihydroxypropyl] (Z)-octadec-9-enoate		48
YYR4	coixenolide		33
CZ1	wogonin	苍术	40
CZ2	NSC63551		1
CZ3	3 β -acetoxyatractylone		19
CZ4	beta-daucosterol_qt		1
CZ5	stigmasterol 3-O-beta-D-glucopyranoside_qt		22
CZ6	daucosterin_qt		19
CZ7	daucosterol_qt		19
KXR1	estrone	苦杏仁	57
KXR2	diisooctyl succinate		13
KXR3	gondoic acid		77
KXR4	ziziphin_qt		32
KXR5	spinaesterol		57
KXR6	machiline		62
KXR7	1-SPD		100
SHG	CaSO ₄ ·2H ₂ O	石膏	3
GC1	inermine	甘草	83
GC2	DFV		100
GC3	jaranol		100
GC4	medicarpin		100
GC5	lupiwighteone		41
GC6	7-methoxy-2-methyl isoflavone		100
GC7	formononetin		56
GC8	calycosin		52
GC9	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydroprano[2,3-f] chromen-4-one		2
GC10	glyasperin F		87
GC11	glyasperin C		87
GC12	isotrifoliol		100
GC13	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one		100
GC14	kanzonols W		100
GC15	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g] chromen-7-one		26
GC16	glepidotin B		14
GC17	phaseolinisoflavan		100
GC18	glypallichalcone		100
GC19	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol		18
GC20	licoalcone G		89
GC21	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin		70
GC22	licoricone		31
GC23	gancaonin A		53
GC24	gancaonin B		59
GC25	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone		40
GC26	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone		46
GC27	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone		100
GC28	glycyrrin		100
GC29	licocoumarone		57
GC30	licoisoflavone		33
GC31	licoisoflavone B		7
GC32	licoisoflavanone		100
GC33	shinpterocarpin		100

续表 2

成分编号	活性成分	来源	靶点数目
GC34	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	甘草	100
GC35	3,22-dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid		100
GC36	glyzaglabrin		39
GC37	glabranin		100
GC38	glabrene		83
GC39	glabrone		10
GC40	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone		39
GC41	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone		33
GC42	eurycarpin A		34
GC43	(-)-medicocarpin		27
GC44	sigmoidin-B		73
GC45	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one		100
GC46	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one		100
GC47	isoglycyrol		45
GC48	isolicoflavonol		100
GC49	HMO		100
GC50	1-methoxyphaseollidin		100
GC51	quercetin der.		100
GC52	3'-hydroxy-4'-O-methylglabridin		100
GC53	licochalcone a		100
GC54	3'-methoxyglabridin		100
GC55	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol		100
GC56	inflatocoumarin A		66
GC57	icos-5-enoic acid		79
GC58	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin		76
GC59	7-acetoxy-2-methylisoflavone		100
GC60	gadelaidic acid		78
GC61	vestitol		100
GC62	gancaonin G		100
GC63	gancaonin H		19
GC64	licoagrocarpin		100
GC65	licoagroisoflavone		100
GC66	odoratin		64
GC67	xambioona		100
MBC1	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydropicene-4a-carboxylic acid	马鞭草	80
MBC2	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone		100
MBC3	cornudentanone		89
MBC4	beta-carotene		82
MH1	leucopelargonidin	麻黄	23
MH2	herbacetin		100
MH3	resivit		26
MH4	supraene		4
MH5	24-ethylcholest-4-en-3-one		45
MH6	poriferast-5-en-3beta-ol		46
MH7	taxifolin		53
MH8	campest-5-en-3beta-ol		100
MH9	eriodictyol		86
MH10	pectolarigenin		100
MH11	(+)-leucocyanidin		26
MH12	truflex OBP		100

续表 2

成分编号	活性成分	来源	靶点数目
HJH1	LYC	化橘红	17
HJH2	poncirin		33
HJH3	isosinensetin		100
HJH4	5,7,4'-trimethylapigenin		100
HJH5	neohesperidin_qt		90
HJH6	sinensetin		100
HJH7	nobiletin		14
HJH8	didymin		91
GM	genkwanin	广藿香、麻黄	108
GMHMTQG	quercetin	广藿香、麻黄、虎杖、马鞭草、葶苈子、青蒿、甘草	235
TX	11,14-eicosadienoic acid	葶苈子、苦杏仁	87
TMMQG	kaempferol	葶苈子、麻黄、马鞭草、青蒿、甘草	148
TMHMH	beta-sitosterol	葶苈子、麻黄、虎杖、马鞭草、化橘红	78
TGQ	isorhamnetin	葶苈子、青蒿、甘草	124
HMX	(+)-catechin	虎杖、麻黄、苦杏仁	48
HMQM	luteolin	虎杖、麻黄、青蒿、马鞭草	136
QYKG	sitosterol	青蒿、薏苡仁、苦杏仁、甘草	51
QYLKMM	stigmasterol	青蒿、薏苡仁、芦根、苦杏仁、麻黄、马鞭草	167
QM	artemetin	青蒿、马鞭草	113
YH	mandenol	薏苡仁、麻黄	99
YX1	CLR	薏苡仁、苦杏仁	49
YX2	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene		7
XG1	mairin	苦杏仁、甘草	49
XG2	glycyrol		28
XG3	licochalcone B		79
XG4	liquiritin		36
XG5	glabridin		100
XG6	phaseol		18
GMH	naringenin	甘草、麻黄、化橘红	91
MM	diosmetin	麻黄、马鞭草	100

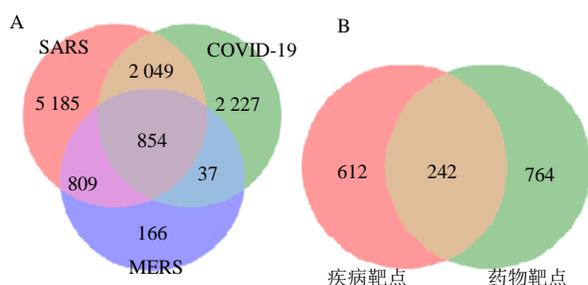


图 2 SARS、MERS、COVID-19 疾病交集靶点 (A)、疾病 - 药物交集靶点 (B)

Fig. 2 Intersection targets of SARS, MERS and COVID-19 (A), intersection targets of disease-drug (B)

2.4 可视化网络的构建和分析

运用 Cytoscape 3.7.2 软件, 将建立好的数据库导入, 得到“成分 - 疾病靶点 - 疾病”网络图, 该网络共有 423 个节点和 3 900 条边 (方形矩阵为药物化学成分, 中心箭头为疾病, 两侧为疾病靶点)。运用插件 CytoHubba 分析其节点 degree 值, 其中 degree 值排名靠前的活性成分是槲皮素 (quercetin)、豆甾醇 (stigmasterol)、山柰酚 (kaempferol)、木犀草素 (luteolin)、异鼠李素 (isorhamnetin), 它们在网络中的连接度为 114、72、71、68、54。Cytoscape 3.7.2 导出“药物 - 疾病靶点 - 疾病”网络, 该网络共有 257 个节点和 1 805

条边。degree 值排名前 5 的药物是甘草、麻黄、青蒿、马鞭草和虎杖，它们在网络中的连接度分别为

212、184、169、160 和 148，见图 3~5。这提示宣肺败毒方通过多成分发挥作用。

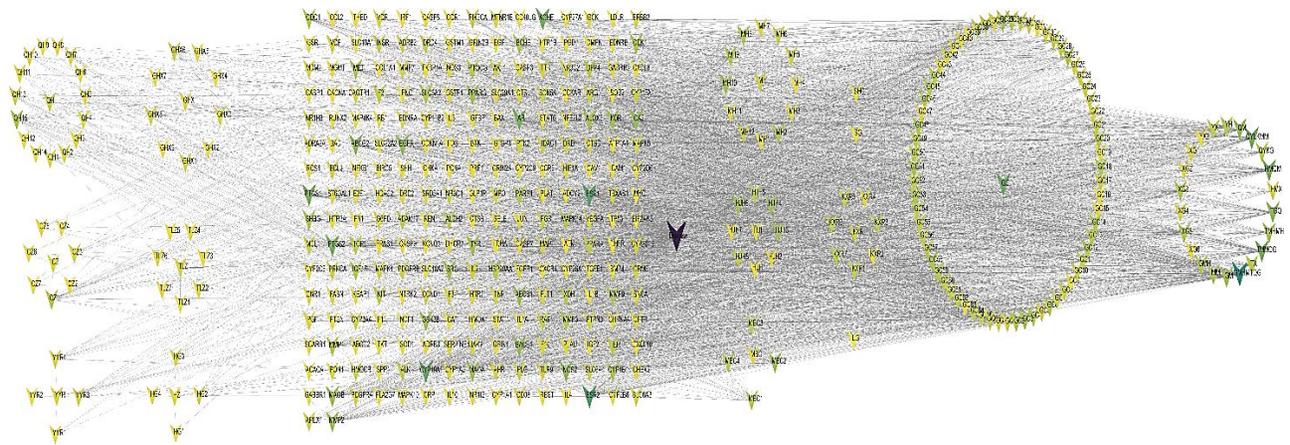


图 3 成分 - 靶点 - 疾病网络图

Fig. 3 Component - target - disease network diagram

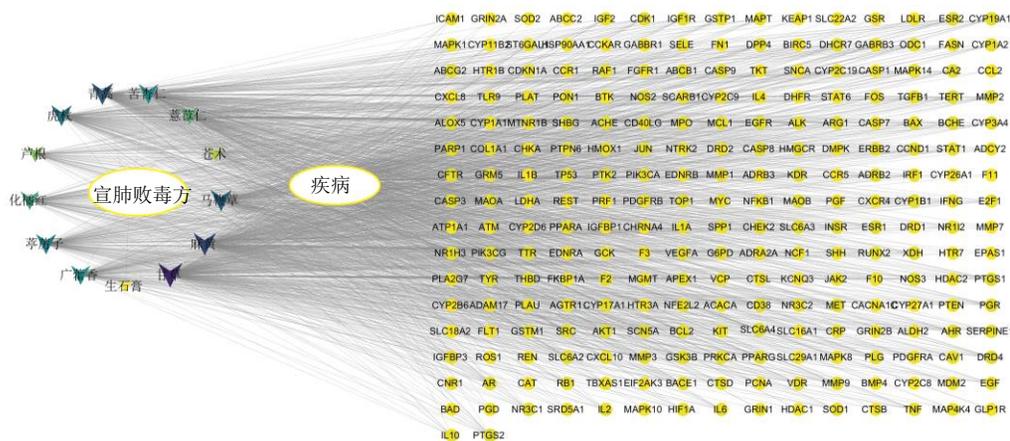


图 4 药物 - 疾病靶点 - 疾病网络图

Fig. 4 Drug - disease target - disease network diagram

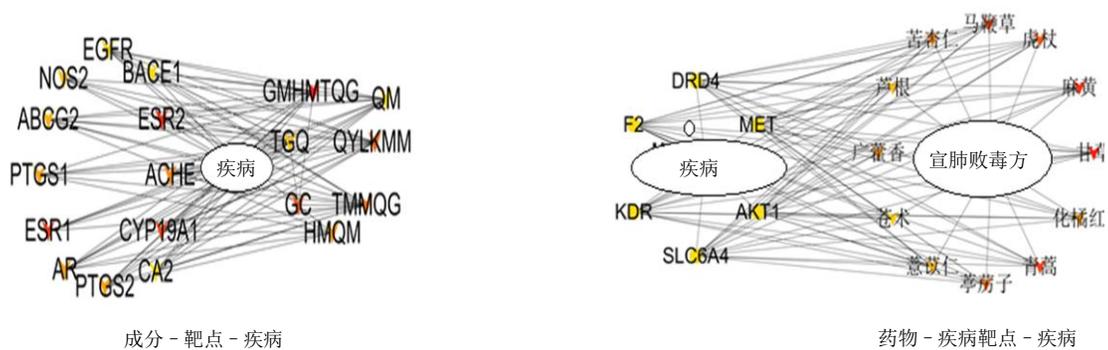


图 5 CytoHubba TOP20 核心成分和核心中药网络图

Fig. 5 CytoHubba TOP20 core components and core traditional Chinese medicine network diagram

2.5 PPI 网络和核心靶点的获取

通过 String 网站, 将 242 个交集靶点导入, 得到 PPI 网络图 (图 6)。在交集靶点 PPI 网络图中, 共有 242 个节点, 5 312 条边, 平均节点度为 43.9。图中节点代表基因蛋白, 连线代表蛋白之间的关

系, 颜色的深浅代表蛋白互动关系的强弱。利用 R 4.0.1 软件计算各基因靶点 degree 值, 制作核心靶点柱状图 (图 7)。排名前 10 的靶点是 AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、TNF、CASP3、EGFR、MYC、JUN、EGF。

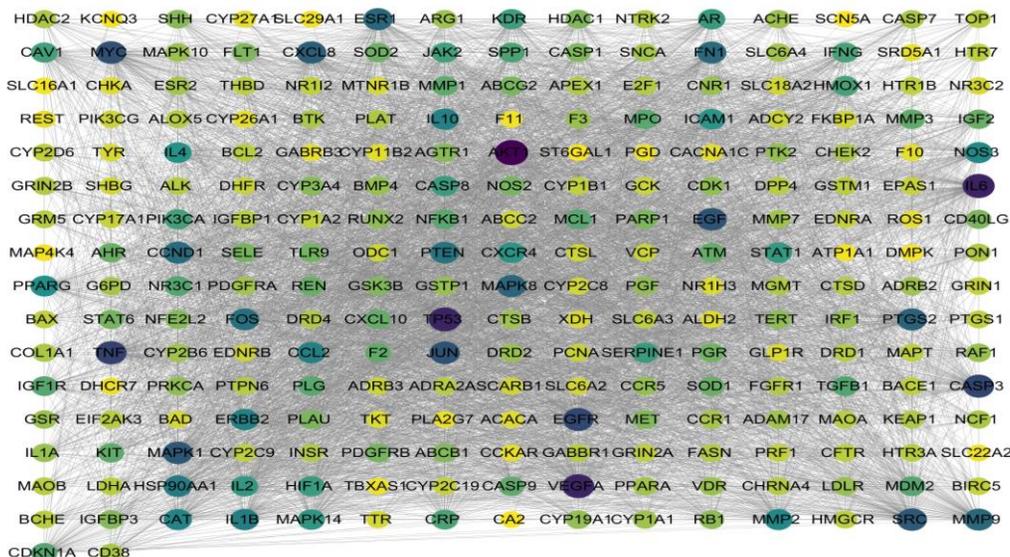


图 6 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 6 PPI network diagram of intersection target

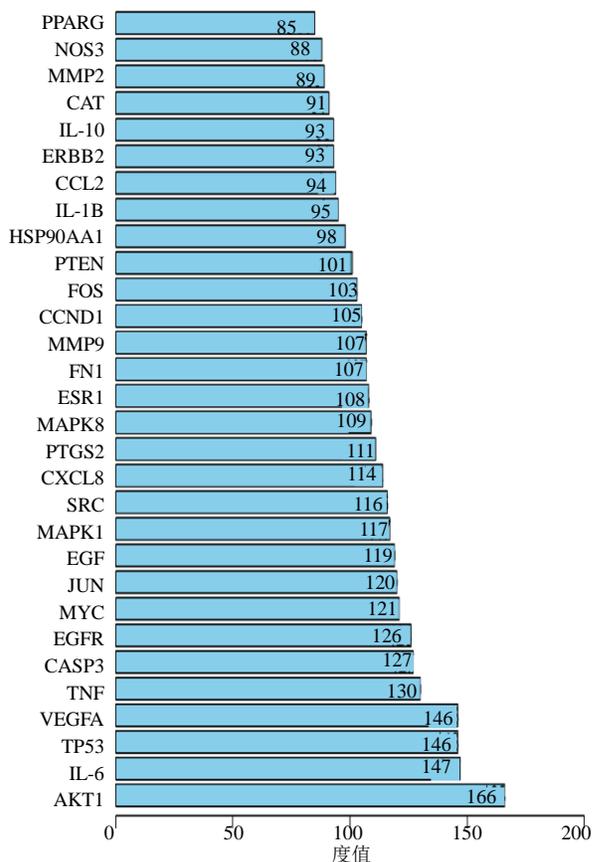


图 7 PPI 核心靶点柱状图

Fig. 7 Bar chart of PPI core targets

2.6 交集靶点的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

在 Metascape 数据库对 242 个潜在作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析主要包括分子功能 (MF)、生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 3 部分, GO 富集分析显示, 宣肺败毒汤 242 个潜在靶点的富集于 2 761 个生物过程、120 个细胞组分、279 个分子功能。生物过程主要涉及炎症反应、氧化应激、细胞因子调节信号通路、细胞凋亡等, 细胞组分主要涉及膜筏、细胞质、蛋白质等, 分子功能主要涉及氧化还原酶活性、辅因子结合、磷酸转移酶活性、激酶活性等 (图 8)。KEGG 通路富集分析显示宣肺败毒汤 242 个潜在靶点主要富集在 195 条信号通路上, 根据大小排序展现前 20 条通路, 主要涉及到 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、fluid shear stress and atherosclerosis、hepatitis B、endocrine resistance、PI3K-Akt signaling pathway、apoptosis 等 (图 9), 将通路和靶点用 Cytoscape 3.7.2 进行可视化, 靶点富集最多的通路是 PI3K-Akt signaling pathway (图 10)。通过 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析显示宣肺败毒方通过多途径发挥作用。

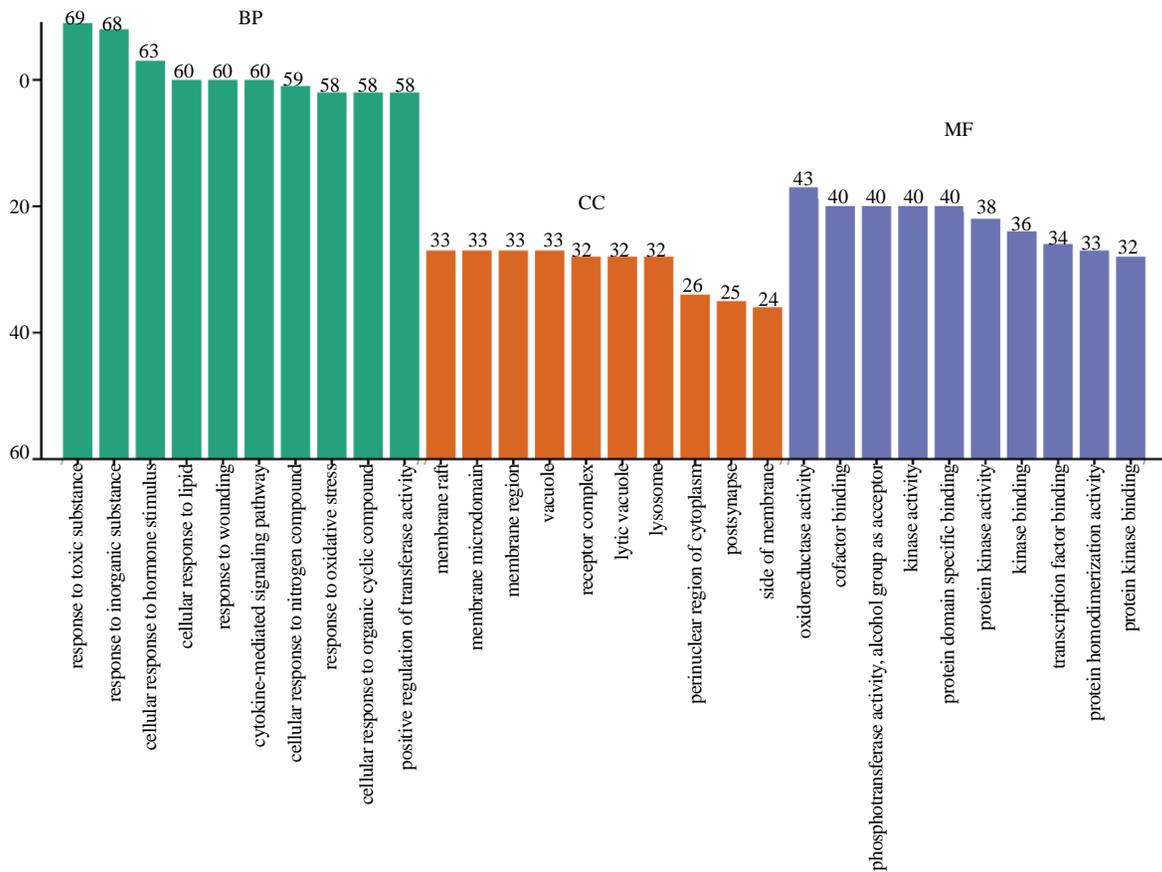


图 8 GO 功能富集分析 TOP10 柱状图

Fig. 8 TOP 10 histogram of GO functional enrichment analysis

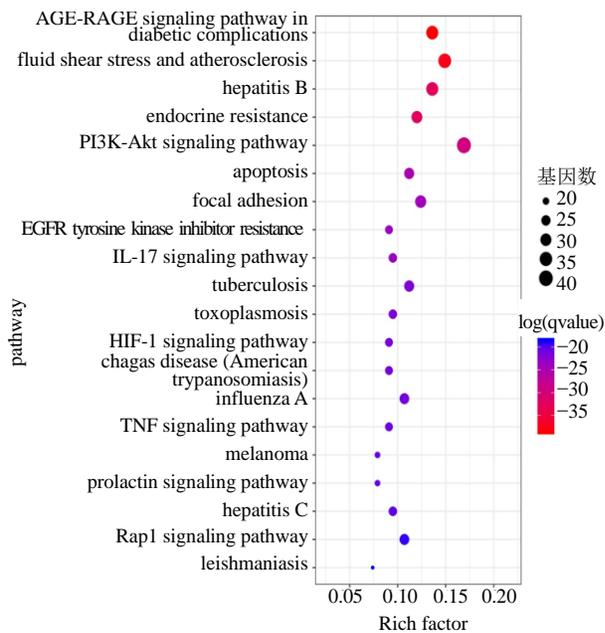


图 9 KEGG 通路富集分析 TOP20 气泡图

Fig. 9 TOP20 bubbles of KEGG pathway enrichment analysis

3 讨论

基于上述分析,结果显示宣肺败毒方与 SARS、

MERS 和 COVID-19 3 种疾病密切相关的活性成分有 167 个、潜在靶点 242 个,可能通过 AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、TNF 等靶点调节相关信号通路,从而在治疗 3 种疾病中发挥重要作用。

SARS、MERS、COVID-19 属于中医“瘟疫”范畴,其基本病机为风温、疫毒,挟湿或挟瘀,壅阻肺络,耗气伤阴,重者出现气急、喘脱危象^[4]。张伯礼院士团队通过经典文献研究、临床经验总结和成分筛选,将麻杏石甘汤、麻杏薏甘汤、千金苇茎汤和葶苈大枣泻肺汤的药物进行选择 and 取舍,最终得到 13 味中药,组成宣肺败毒方。宣肺败毒方适用于湿毒郁肺证,临床表现为发热,咳嗽痰少,或有黄痰,憋闷气促,腹胀,便秘不畅,舌质暗红,舌体胖,苔黄腻或黄燥,脉滑数或弦滑^[11]。COVID-19、SARS、MERS 的症状有一些相似之处,包括发热、咳嗽、肌痛、腹泻、乏力和下呼吸体征,重症患者表现出明显的呼吸困难,并迅速发展为 ARDS。这些症状的严重程度随着病情的发展而变化^[1-3]。因此,认为 SARS、MERS 和 COVID-19 的发病机制都与湿毒郁肺证有关。

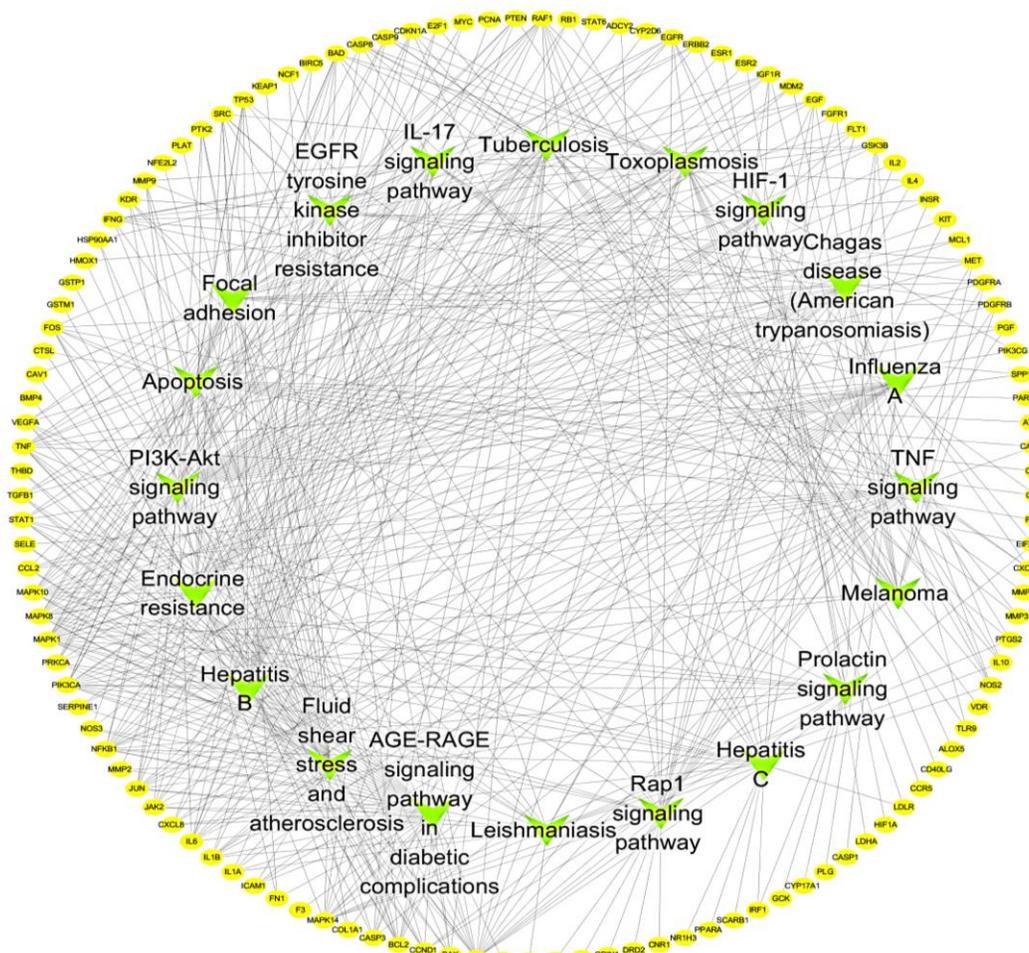


图 10 KEGG 通路富集分析 TOP20 网络图

Fig. 10 KEGG pathway enrichment analysis TOP20 network diagram

中药讲究配伍用药，成分复杂繁多。宣肺败毒方一共由 13 味中药组成，分别为麻黄、苦杏仁、生石膏、薏苡仁、茅苍术、广藿香、青蒿、虎杖、马鞭草、芦根、葶苈子、化橘红、甘草。与国家卫生健康委员会发布的“三药”“三方”治疗相比，麻黄、苦杏仁、苍术、葶苈子、生石膏、藿香、青蒿、甘草几味中药不同程度的在其他方剂中出现，薏苡仁、虎杖、马鞭草、芦根、化橘红则为宣肺败毒方独有成分^[11]，而宣肺败毒方中核心成分为甘草、麻黄、青蒿、马鞭草和虎杖（图 5）。宣肺败毒方也是中药+科技的产物，中药组分库数据表明，虎杖和马鞭草可能是一种新型的抗病毒药物。

SARS、MERS、COVID-19 引发的 ARDS 中，SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 以血管紧张素转换酶（ACE2）作为受体，主要感染纤毛支气管上皮细胞和 II 型肺泡细胞，而 MERS-CoV 以 DPP4 作为受体，主要感染未分化的支气管上皮细胞和 II 型肺泡

细胞，ACE2、DPP4 被认为是干扰病毒复制的理想靶点^[15-17]。可以看出 3 种冠状病毒感染的靶器官均为肺，而宣肺败毒方 13 味中药中有 10 味归肺经（图 1），这与中医药理论指导用药的方向一致。

这 3 种冠状病毒引起的肺炎的基本症状是发热和咳嗽。中医药理论认为，甘草属于补气药，具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效，具有抗氧化、抗炎、调节免疫、抗溃疡、解毒、抗癌、抗肝纤维化等药理作用^[18-20]。甘草和甘草酸不仅具有抗冠状病毒的作用，而且具有祛痰、止咳平喘、护肺的作用，其作用机制可能与通过上调 PPAR γ 、ACE2 和 I κ B- α 的表达，阻断 ERK/NF- κ B 信号通路有关。此外，它还可以与 HMGB1 结合，直接抑制 HMGB1 的趋化和促有丝分裂活性，通过抗氧化作用抑制氧化应激，通过免疫调节机制抑制炎症细胞因子的表达，抑制杯状细胞增殖和黏蛋白过表达，并上调水通道蛋白的表

达,从而减轻炎症^[21]。麻黄属于发散风寒药,具有发汗解表、宣肺平喘、利尿消肿的功效,有解热发汗、平喘镇咳、抗炎、抗病毒、利尿等药理作用,麻黄素 B 在止汗过程中发挥重要作用,最终通过抑制 β_2 -肾上腺素受体/环磷酸腺苷信号通路的正常功能而发挥止汗作用。麻黄碱具有平喘作用,通过抑制过敏介质的释放而发挥抗炎作用^[22-24]。青蒿属于清热药,具有清解暑、除蒸、截疟的功效,具有抗疟疾、抗肿瘤、抑菌杀虫、解热、抗炎、免疫调节等作用,香豆素、青蒿素 B、青蒿酸等成分共同发挥解热作用^[25]。马鞭草属于活血化淤药,具有活血散瘀、截疟、解毒、利尿消肿的功效,具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎镇痛、抗氧化、止泻、神经保护等作用,马鞭草水煎液具有镇咳作用,马鞭草苷是止咳的有效成分^[26]。虎杖属于利水渗湿药,具有祛风利湿、散瘀定痛、止咳化痰的功效,具有抗炎、抗病毒、抗菌、调血脂、抗血栓、改变血流变、扩张血管、保护心肌、抗氧化、抗肿瘤等作用^[27]。虎杖对呼吸系统也有一定的药理作用,可以降低肺血管平滑肌细胞内钙离子浓度,调节细胞内 pH 值,从而扩张血管,或者抑制炎症因子的过表达,促进抗炎因子的表达^[28]。由此看来,宣肺败毒方通过合理的用药配伍,对肺炎有良好的治疗作用,涉及解热、免疫调节、抗炎、抗病毒、抗氧化、止咳平喘等作用,最终提高机体免疫力,使机体恢复到健康水平。

根据药物成分的筛选,167 个成分中,排名前 5 的成分为槲皮素(quercetin)、豆甾醇(stigmasterol)、山柰酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)、异鼠李素(isorhamnetin),大部分是黄酮和植物甾醇等化合物,并且都是多个中药的共同成分。排名前 5 的成分中,槲皮素是广藿香、麻黄、虎杖、马鞭草、葶苈子、青蒿和甘草的共同成分,槲皮素可以通过降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子产生,来抑制脂多糖(LPS)诱导的肺炎^[29]。豆甾醇是青蒿、薏苡仁、芦根、苦杏仁、马鞭草和麻黄的共有成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[30]。山柰酚是葶苈子、麻黄、马鞭草、青蒿、甘草的共同成分,山柰酚具有抗炎、抗氧化的作用,可以通过调控炎症因子的表达来保护 LPS 诱导的急性肺损伤^[31]。木犀草素是虎杖、麻黄、青蒿、马鞭草的共同成分,木犀草素可以降低 IL-1 β 、IL-6 的表达,通过抑制 ICAM-1、NF- κ B、氧化应激和部分

iNOS 途径来减轻脓毒症所致小鼠急性肺损伤^[32]。异鼠李素是青蒿、甘草、虎杖的共同成分,可以通过抑制炎症反应,保护小鼠免受 LPS 诱导的急性肺损伤^[33]。这提示宣肺败毒汤对冠状病毒感染引起的肺炎是通过多成分发挥作用。

伴有细胞因子风暴的 ARDS 可能是 COVID-19、MERS 和 SARS 的主要死亡原因^[34]。细胞因子可分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、趋化因子和生长因子等,导致细胞因子风暴的原因是机体免疫反应失调,SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 感染可诱导 IFN、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等细胞因子异常升高,导致机体免疫调控网络失衡,局部失调的免疫反应损害了肺部氧合功能,也造成多脏器功能障碍综合征(MODS)^[35],甘草、麻黄等中药对细胞因子风暴的抑制有重要作用^[36]。活性氧(ROS)是介导氧化应激的主要成分,病毒感染后,ROS 产生过多或清除不足,过量的 ROS 可引起脂质氧化、蛋白质损伤和 DNA 断裂等,导致和加重组织损伤^[6]。有研究显示,抑制 NF- κ B 信号通路,促进内皮细胞存活,清除活性氧,从而对 LPS 诱导的 ARDS 有一定的保护作用^[37]。

根据 PPI 网络筛选核心靶点,242 个核心靶点中,排名前 10 的有 AKT1、IL6、TP53、VEGFA、TNF、CASP3、EGFR、MYC、JUN、EGF。在 GO 功能富集分析的生物过程中,主要涉及炎症反应、氧化应激、细胞因子调节信号通路、细胞凋亡等,AKT1、IL-6、TP53、CASP3、TNF、MYC 和 VEGFA 均与细胞因子风暴有关。可以看出细胞因子风暴是 3 种病毒感染的重要病理基础,宣肺败毒方是通过多靶点发挥作用,这提示如何通过药物抑制免疫过度活化、过度氧化应激、细胞因子风暴可能成为治疗 ARDS 的重要手段。在 KEGG 通路富集分析中,一共有 195 条信号通路。在前 20 个信号通路中,TNF signaling pathway 与免疫调节有关,hepatitis B、influenza A 和 hepatitis C 都是抗病毒信号通路,与肺损伤相关的信号通路包括 PI3K-Akt signaling pathway、apoptosis、HIF-1 signaling pathway、tuberculosis 和 Rap1 signaling pathway。

根据这些研究推断宣肺败毒方通过以下途径对 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 有共同治疗作用。(1) PI3K-Akt signaling pathway: 在 195 条信号通路中,基因富集数量最多的是 PI3K-Akt signaling pathway(图 10)。PI3K-Akt signaling

pathway 调节炎症细胞的激活和炎性递质的释放,从而在肺部和呼吸道的慢性炎症中发挥作用^[38]。PI3K-Akt signaling pathway 中有4个是TOP5中的核心靶点,它们分别是AKT1、IL-6、TP53和VEGFA。有研究显示,Vaspin通过上调PI3K-Akt信号通路,抑制炎症反应,保护血管内皮细胞,对LPS诱导的小鼠ARDS肺损伤发挥保护性调控作用^[39]。Kindrachuk等^[40]发现了一组针对ERK/MAPK和PI3K/Akt/mTOR途径的许可激酶抑制剂,无论是在病毒感染之前还是之后添加,都能显著抑制MERS-CoV的复制。木犀草素对LPS诱导的急性肺损伤的保护作用与其抑制中性粒细胞中的MEK/ERK和PI3K-Akt信号通路有关^[41]。(2) TNF signaling pathway: TNF signaling pathway与免疫调节有关。在PPI排名前5的核心基因中,TNF signaling pathway涉及AKT1、TNF和IL-6。IL-6和TNF参与氧化应激、细胞因子、凋亡、免疫调节和抗病毒等生物过程。槲皮素通过调节TNF signaling pathway发挥抗炎作用^[42]。(3) HIF-1 signaling pathway: HIF-1 signaling pathway与肺损伤有关,涉及到的基因包括VEGFA、IL-6等细胞因子。有研究发现,SARS-CoV-2和Akt/mTOR/HIF-1信号通路之间存在串扰^[43]。此外,宣肺败毒方还可能通过调节其他途径发挥作用,包括AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、fluid shear stress and atherosclerosis、hepatitis B、endocrine resistance and apoptosis等信号通路,可以看出宣肺败毒方对SARS、MERS、COVID-19的共同作用是通过多途径、多靶点来实现的。

综上所述,宣肺败毒方13味中药中,通过合理配伍发挥对SARS、MERS、COVID-19的共同治疗作用,其中甘草、麻黄、青蒿、马鞭草、虎杖是关键中药。167个成分中,核心成分为槲皮素、豆甾醇、山柰酚、木犀草素、异鼠李素等。242个潜在靶点中,核心靶点为AKT1、IL-6、TP53、VEGFA、TNF等。195条通路中,可能作用的机制与PI3K-Akt signaling pathway、TNF signaling pathway和HIF-1 signaling pathway等多个信号通路共同作用有关,体现了中药及其复方多成分、多靶点、多途径发挥作用的特点。

通过网络药理学研究宣肺败毒方的作用机制,为指导临床用药和开发药物的新用途提供了新思路。中药及其复方,无论是单味药还是多味药,都

是一个涉及多成分、多靶点和多途径的复杂的作用系统。该研究基于文献研究和数据库数据挖掘,活性成分和靶点的选择带有一定的主观性,数据库存在长期未更新、收录不全等问题,这都使本研究具有一定的局限性。尽管宣肺败毒方等中药复方在机体整体调节方面具有优势,但在实验室或临床环境中,使用研究单体成分的某种方法来阐释其作用机制并评估其临床安全性和有效性是不够科学、严谨的。未来应该进行相关实验来验证相关的活性成分、核心靶点和关键信号通路,以进一步阐释宣肺败毒方的作用机制。

4 结论

本研究探讨了宣肺败毒方对SARS、MERS和COVID-19的潜在共性作用机制,体现了中药多成分、多靶点、多途径的作用特点,为宣肺败毒汤的临床应用和进一步研究提供参考。虽然通过网络药理学研究了宣肺败毒方在SARS、MERS和COVID-19治疗中的作用,但仍需要进一步的体内、外实验和临床试验来验证这些预测的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hu T, Liu Y, Zhao M, *et al.* A comparison of COVID-19, sars and mers [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9725.
- [2] Meo S A, Alhowikan A M, Al-Khlaiwi T, *et al.* Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV [J]. *Eur Rev Med Pharm Sci*, 2020, 24: 2012-2019.
- [3] Guo L Y, Wang Y G, Liu J, *et al.* Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review [J]. *APMIS*, 2020, 128: 423-432.
- [4] Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, *et al.* Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118102.
- [5] Liang Y, Wang M L, Chien C S, *et al.* Highlight of immune pathogenic response and hematopathologic effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-cov-2 infection [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1022.
- [6] 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, 576.
- [7] Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, *et al.* The COVID-19 cytokine storm; what we know so far [J]. *Front*

- Immunol*, 2020, 11: 1446.
- [8] Morens D M, Daszak P, Markel H, *et al.* Pandemic COVID-19 joins history's pandemic legion [J]. *mBio*, 2020, 11(3): e00812-20.
- [9] Khan U, Mehta R, Arif M A, *et al.* Pandemics of the past: a narrative review [J]. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70(Suppl 3): S34-S37.
- [10] Luo H, Tang Q L, Shang Y X, *et al.* Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(4): 243-250.
- [11] 国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-20] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [12] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [13] Luo T T, Lu Y, Yan S K, *et al.* Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [14] 张利英, 史桐凡, 周谷城, 等. 三种冠状病毒流行病学及中药治疗研究比较 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(5): 7-12.
- [15] Datta P K, Liu F, Fischer T, *et al.* SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy [J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7448-7464.
- [16] Du L, Yang Y, Zhou Y, *et al.* MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(2): 131-143.
- [17] 李鹤, 谭晓川, 姜栋, 等. 冠状病毒及其治疗药物研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(4): 284-292.
- [18] Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Pharmacological effects of glycyrrhiza spp. and its bioactive constituents: Update and Review [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(12): 1868-1886.
- [19] Kwon Y J, Son D H, Chung T H, *et al.* A review of the pharmacological efficacy and safety of licorice root from corroborative clinical trial findings [J]. *J Med Food*, 2020, 23(1): 12-20.
- [20] 李冀, 李想, 曹明明, 等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2019, 53(7): 83-87.
- [21] 张明发, 沈雅琴. 甘草及甘草酸类成分抗病毒性肺炎的药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(7): 1452-1468.
- [22] González-Juárez D E, Escobedo-Moratilla A, Flores J, *et al.* A review of the ephedra genus: Distribution, ecology, ethnobotany, phytochemistry and pharmacological properties [J]. *Molecules*, 2020, 25: 3283.
- [23] Zhang B M, Wang Z B, Xin P, *et al.* Phytochemistry and pharmacology of genus Ephedra [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(11): 811-828.
- [24] Miao S M, Zhang Q, Bi X B, *et al.* A review of the phytochemistry and pharmacological activities of Ephedra herb [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(5): 321-344.
- [25] 李海波, 秦大鹏, 葛雯, 等. 青蒿化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(14): 3461-3470.
- [26] 何俊, 樊瑜琪, 杨丰文, 等. 马鞭草化学成分及药理活性研究进展 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(11): 1205-1212.
- [27] 樊慧婷, 丁世兰, 林洪生. 中药虎杖的药理研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(15): 2545-2548.
- [28] 尹雯, 朱丹. 虎杖的呼吸系统药理作用及其分子机制 [J]. *中国药物评价*, 2013, 30(2): 82-85.
- [29] Takashima K, Matsushima M, Hashimoto K, *et al.* Protective effects of intratracheally administered quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 150.
- [30] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(24): 15-17.
- [31] 赵妍. 山柰酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [32] Rungsung S, Singh T U, Rabha D J, *et al.* Luteolin attenuates acute lung injury in experimental mouse model of Sepsis [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 333-343.
- [33] Chi G, Zhong W, Liu Y, *et al.* Isorhamnetin protects mice from lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the inhibition of inflammatory responses [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(1): 33-41.
- [34] 汪婷, 蒋政宇, 万小健, 等. 冠状病毒肺炎细胞因子风暴及免疫调控治疗 [J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(8): 818-823.
- [35] 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴 [J]. *天津医药*, 2020, 48(6): 494-499.
- [36] 尹明星, 曹艳, 施春阳, 等. 中药防治细胞因子风暴的研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1089-1095.
- [37] Chen L, Li W, Qi D, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide protects against LPS-induced ARDS by inhibiting apoptosis, oxidative stress, and inflammation in pulmonary endothelial cells [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(4): 480-490.
- [38] Tao Q, Du J, Li X, *et al.* Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of

- COVID-19 [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(8): 1345-1353.
- [39] 李雯, 戚迪, 陈兰, 等. Vaspin通过PI3K/Akt通路发挥抗炎及血管内皮保护作用减轻脂多糖致急性呼吸窘迫综合征小鼠肺损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(3): 283-288.
- [40] Kindrachuk J, Ork B, Hart B J, *et al.* Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2): 1088-1099.
- [41] Lee J P, Li Y C, Chen H Y, *et al.* Protective effects of luteolin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves inhibition of MEK/ERK and PI3K/Akt pathways in neutrophils [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7): 831-838.
- [42] Kashyap D, Mittal S, Sak K, *et al.* Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: recent advances [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 12927-12939.
- [43] Appelberg S, Gupta S, Svensson Akusjärvi S, *et al.* Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1748-1760.

[责任编辑 高源]