

基于网络药理学和分子对接法探索复方一枝蒿颗粒治疗新型冠状病毒肺炎的潜在分子机制

胡珊珊¹, 李洁¹, 史元元¹, 丁文欢², 陈迹^{1*}

1. 新疆医科大学第一附属医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830011

2. 新疆医科大学 中心实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要:目的 通过网络药理学及分子对接技术探寻复方一枝蒿颗粒治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制。方法 应用 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库及文献收集复方一枝蒿颗粒活性成分及潜在靶点。通过 TTD、GeneCards 和 OMMI 数据库检索新型冠状病毒肺炎相关的靶点。将复方一枝蒿颗粒药物靶点和新型冠状病毒肺炎相关基因取交集, 使用 String 数据库构建靶蛋白相互作用 (PPI) 网络。通过 Cytoscape 构建“药物 - 活性成分 - 靶点基因 - 疾病”网络。对交集靶点进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析。利用 Autodock_vina 软件对活性成分和靶点进行分子对接。结果 共筛选 92 个活性成分, 1 627 个靶点, 新型冠状病毒肺炎疾病靶点 464 个, 两者取交集筛选出 87 个潜在靶点。GO 功能富集得到 2 040 个条目 ($P < 0.05$), 与病毒过程、参与共生相互作用的生物过程、活性氧代谢过程的调节、与宿主相互作用的生物过程、病毒生命周期、炎症反应的调节等生物学过程有关。KEGG 通路分析共得到 150 条通路, 与新冠肺炎密切相关的有人巨细胞病毒感染、结核、COVID-19、IL-17 信号通路等。分子对接结果证实, 筛选的靶点受体蛋白与活性成分可以较好地结合。结论 复方一枝蒿颗粒可通过多组分、多靶点和多途径的方式对新型冠状病毒肺炎产生治疗作用。

关键词: 复方一枝蒿颗粒; 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学; 分子对接; 刺槐素; 芦丁; 蒙花苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)08-1710-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.005

Potential molecular mechanism of Compound Yizihao Granules in treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking method

HU Shan-shan¹, LI Jie¹, SHI Yuan-yuan¹, DING Wen-huan², CHEN Ji¹

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

2. Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: **Objective** To explore the potential molecular mechanism of Compound Yizihao Granules in treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) through network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients and potential targets of Compound Yizihao Granules were collected by applying TCMSP, BATMAN-TCM databases, and literature mining. COVID-19-related genes were collected through TTD, GeneCards, and OMMI. The intersection between the drug target of Compound Yizihao Granules and the genes related to COVID-19 was selected, and the target protein interaction (PPI) network was constructed using String database. Through Cytoscape, a network of “drug - active ingredient - target gene - disease” was constructed. GO function and KEGG pathway enrichment analysis were performed on the intersection targets. Autodock_vina software was used for molecular docking of active ingredients and targets. A total of 92 active ingredients, 1 783 targets, and 464 COVID-19 targets were screened, and 87 potential targets were screened from the intersection of the two. 2 040 items were enriched by GO function ($P < 0.05$), which were related to viral processes, biological processes involved in symbiotic interactions, regulation of active oxygen metabolism, biological processes interacting with host, viral life cycle, regulation of inflammatory response and other biological processes. KEGG pathway analysis revealed a total of 150 pathways, including human cytomegalovirus infection, tuberculosis, coronavirus disease COVID-19 and IL-17 signaling pathways closely related to COVID-19. The molecular docking results confirmed that the target receptor protein could bind to the active ingredient well. **Conclusion** Compound Yizihao Granules may have

收稿日期: 2022-05-31

作者简介: 胡珊珊, 初级药师, 硕士, 研究方向为药理学。E-mail: 535161270@qq.com

*通信作者: 陈迹, 主任药师, 硕士, 研究方向为医院药学。E-mail: chenji700318@163.com

therapeutic effects on COVID-19 through multi-component, multi-target and multi-pathway approaches.

Key words: Compound Yizihao Granules; COVID-19; network pharmacology; molecular docking; acacetin; rutin; linarin

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)以发热、乏力、干咳等为主要症状，严重者快速进展为呼吸窘迫综合征或脓毒症休克等^[1]。目前，全球共累计COVID-19确诊病例约2.76亿人，死亡537.47万人^[2]。中医药在抗击新冠病毒感染肺炎的战役中发挥出了绝无仅有的独特优势^[3]。据统计，全国各地区发布的COVID-19中医药防治方案中，提及名称明确的中药方剂有40种、中成药有32种^[4-6]。其中推荐的中医诊疗方案也不断变化，各地区也结合具体情况制定了相应的诊疗方案。

复方一枝蒿颗粒由板蓝根、大青叶、一枝蒿3味中药组成，其主要用于治疗咽喉肿痛、感冒发烧和病毒性感冒等^[7]。一枝蒿主要功效为清热解毒、抗过敏、抗菌、散瘀消肿等，临幊上常用于治疗感冒、消化不良、肝炎等，抗流感病毒和抗肝炎疗效显著。多项研究证实新疆一枝蒿具有广谱的抗菌作用，急性、慢性炎症及炎性渗出均有明显的抑制作用^[8-10]。秦子茹等^[11]检测了一枝蒿不同提取部位体外抗病毒的生物活性，阐明一枝蒿抗病毒作用的药效物质基础。刘循等^[12]研究证实复方一枝蒿微丸、复方一枝蒿颗粒具有调节免疫功能和抗炎作用。新疆维吾尔自治区卫生健康委公布了《新疆维吾尔自治区新型冠状病毒感染的肺炎维吾尔医药防治方案》，其中推荐药材使用提及一枝蒿。

网络药理学是基于系统生物学理论，通过数据网络分析生物系统和药物分子的新型学科^[13]，适合中药及民族药多成分多靶点多通路的特点，可用于系统地研究分子、细胞、组织等治疗复杂疾病的药物的作用机制。因此本研究采用网络药理学分析复方一枝蒿颗粒治疗新冠肺炎的潜在靶点，为治疗COVID-19提供一定的理论基础，为临床用药选择提供一定的选择依据。

1 资料和方法

1.1 复方一枝蒿颗粒活性成分筛选

通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)^[14](<http://tcmsp.com>)和中药分子机理的生物信息学分析平台(BATMAN-TCM)^[15](<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)，并结合文献索引查找板蓝根、大青叶、一枝蒿的化学成分。按照口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18条件筛选。并

通过PubChem数据库^[16](<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)逐一收集化合物的分子结构图并存为3Dsdf的格式。

1.2 活性成分潜在靶标蛋白的筛选

利用基于药效团匹配法的PharmMapper数据库^[17](<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/index.php>)获取潜在化合物的靶点，选择Normalized Fit Score(NF)≥0.9的靶点蛋白。运用UniProt蛋白质数据库^[18](<https://www.uniprot.org>)对药物成分的潜在靶点进行规范。

1.3 COVID-19相关靶点筛选

以“coronavirus”为关键词在GeneCards数据库^[19]、OMIM数据库^[20]、TTD数据库^[21]中检索COVID-19的相关靶点，对3个数据库基因集合进行整合，并去除重复基因，得到潜在靶点。运用UniProt蛋白质数据库将疾病靶点进行规范。

1.4 复方一枝蒿治疗COVID-19主要靶点蛋白相互作用(PPI)网络构建

利用Venny在线平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)，将药物活性成分靶点与疾病靶点取交集，找到两者的共同靶点。将共同靶点导入String在线平台数据库^[22](<https://string-db.org/>)，蛋白种类设置为“Homo sapiens”，评分条件设定为置信度>0.4，建立PPI网络。

1.5 构建“药物-活性成分-靶点基因-疾病”网络

将1.2项中获得的复方一枝蒿颗粒靶点和1.4项中获得的复方一枝蒿颗粒-COVID-19靶点运用Cytoscape^[23]软件进行拓扑计算，构建“药物-活性成分-靶点基因-疾病网络”网络。

1.6 基因本体论(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

使用R 3.6.1中的ClusterProfiler程序包^[24]对作用靶点进行生物信息富集分析，包括GO分析的生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞成分(CC)以及KEGG通路。对各个分析结果按照P值从小到大排序，且以P≤0.01为筛选条件，选取符合条件的前20位GO富集分析结果和KEGG通路。

1.7 分子对接

从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载核心靶点，用PyMOL软件对蛋白水解酶进行去水、

除去活性中心, AutoDock 软件将靶蛋白进行处理保存为 pdbqt 格式; 使用 Autodock vina 进行对接。

2 结果

2.1 复方一枝蒿颗粒的成分靶点预测结果

通过检索 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据库, 初步筛选活性成分, 见表 1。结合文献报道^[25-26],

补充异山柰素(isokaempferide)、一枝蒿酸(rupestrone acid)、异一枝蒿酮酸(isorupestronic acid)等 12 个一枝蒿活性成分。共获得活性成分板蓝根 31 个, 大青叶 31 个, 一枝蒿 30 个。共获得作用靶点板蓝根 1 314 个, 大青叶 1 328 个, 一枝蒿 645 个, 合并删掉重复值共得到 1 627 个靶点。

表 1 复方一枝蒿颗粒活性成分

Table 1 Active ingredients of Compound Yizihao Granules

编号	化学成分名称	OB/%	DL	来源中药
MOL001689	acacetin	34.97	0.24	板蓝根、一枝蒿
MOL002322	isovitexin	31.29	0.72	板蓝根、大青叶
MOL001721	isaindigodione	60.12	0.41	板蓝根
MOL000862	acetic acid	35.58	0.61	板蓝根、大青叶
MOL001733	EUPATORIN	30.23	0.37	板蓝根
MOL001735	dinatin	30.97	0.27	板蓝根
MOL001736	(-)-taxifolin	60.51	0.27	板蓝根
MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35	板蓝根
MOL001750	glucobrassicin	66.02	0.48	板蓝根、大青叶
MOL001755	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	板蓝根
MOL001756	quindoline	33.17	0.22	板蓝根
MOL001767	hydroxyindirubin	63.37	0.30	板蓝根
MOL001769	beta-sitosterol dodecantate	34.57	0.57	板蓝根
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	板蓝根、大青叶
MOL001774	ineketone	37.14	0.30	板蓝根
MOL001779	sinoacutine	49.11	0.46	板蓝根
MOL001781	indigo	38.20	0.26	板蓝根、大青叶
MOL001782	(2Z)-2-(2-oxoindolin-3-ylidene)indolin-3-one	48.40	0.26	板蓝根
MOL001790	linarin	39.84	0.71	板蓝根、一枝蒿
MOL001792	DFV	32.76	0.18	板蓝根
MOL001798	neohesperidin_qt	71.17	0.27	板蓝根
MOL001800	rosasterol	35.87	0.75	板蓝根
MOL001803	sinensetin	50.56	0.45	板蓝根
MOL001804	stigmasta-5,22-diene-3beta,7alpha-diol	43.04	0.82	板蓝根
MOL001806	stigmasta-5,22-diene-3beta,7beta-diol	42.56	0.83	板蓝根
MOL001810	6-(3-oxoindolin-2-ylidene)indolo[2,1-b]quinazolin-12-one	45.28	0.89	板蓝根、大青叶
MOL001833	glucobrassicin-1-sulfonate_qt	42.52	0.24	板蓝根
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	板蓝根、大青叶
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	板蓝根
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	板蓝根
MOL000953	CLR	37.87	0.68	板蓝根
MOL002308	indicaxanthin	31.79	0.22	大青叶
MOL002309	indirubin	48.59	0.26	大青叶

续表 1

编号	化学成分名称	OB/%	DL	来源中药
MOL002311	glycyrol	90.78	0.67	大青叶
MOL002318	C05837	66.02	0.48	大青叶
MOL002320	γ -sitosterol	36.91	0.75	大青叶
MOL002698	lupeol	33.98	0.32	大青叶
MOL001810	quinazolinone	45.28	0.89	大青叶
MOL002316	thladioside H1	24.22	0.75	大青叶
MOL011105	indican	34.9	0.23	大青叶
MOL001781	indigotin	38.29	0.26	大青叶
MOL011113	neoglucobrassicin	49.02	0.18	大青叶
MOL011455	20-hexadecanoylingeno	32.7	0.65	大青叶
MOL002311	neoglycyrol	90.87	0.67	大青叶
MOL001780	tryptophane	75.93	0.08	大青叶
BATMAN-TCM 补充: suffruticoside A、tr-saponin A、glucocheirolin、betulin、adenosine、tryptanthrine、isatan B、lupenone、isatidine、indoxyl				
MOL000130	camphor	67.17	0.05	一枝蒿
MOL003095	gardenin	51.96	0.41	一枝蒿
MOL005229	artemetin	48.55	0.48	一枝蒿
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	一枝蒿
MOL004564	kaempferide	73.41	0.27	一枝蒿
MOL002961	R-(-)-vestitol	70.29	0.21	一枝蒿
MOL001733	gardenin D	30.23	0.37	一枝蒿
BATMAN-TCM 补充: gardenone、trans-aconitic acid、chamazulene、deacetylnomilin、casticin、tilianin、apigenin、chrysosplenetin B、rutin				
吉腾飞等 ^[25]	isokaempferide、luteolin 7-primeveroside、achillin、luteolin-7-D-glucopyranoside、cis-aconitic acid、kaempferide-7-O-glucoside、gamma-camphorene			一枝蒿
崔凤侠 ^[26]	rupestric acid、isorupestonic acid、aciphylllic acid、antiquorin、deacetylmatricarin			一枝蒿

2.2 绘制 Venn 图

共获取 COVID-19 靶点 464 个,与复方一枝蒿颗粒有效活性成分所对应的靶点基因作取交集处理,获得 87 个共同基因靶点,为复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 的关键靶点。利用 Venn 2.1 软件绘制韦恩(Venn)图,见图 1。

2.3 关键靶点 PPI 网络

在 String 数据库中以关联评分 (combined score) 设定为 0.4 为标准, 得到靶点 PPI 网络图。

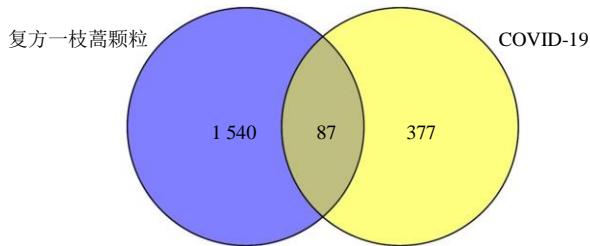


图 1 复方一枝蒿颗粒和新冠肺炎交集靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of the relationship between the effective component target of Compound Yizihao Granules and COVID-19 related target

其中“边”代表作用靶点之间的关联，节点代表作用靶点。由图 2 可知，共有 87 个互相关联的节点、759 条边，平均节点度为 17.4，平均局部聚类系数为 0.647，度值中位数值 7。

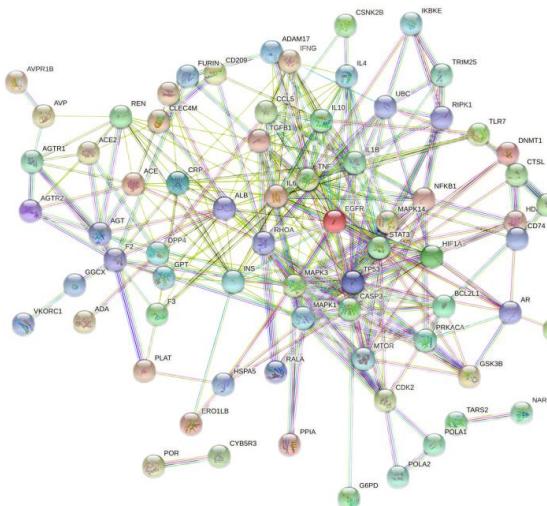


图 2 复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of targets between Compound Yizhihao Granules and COVID-19

2.4 PPI 网络进行拓扑分析

以中介中心性大于中位数 0.005 183 446, 邻近中心度大于中位数 0.428 571 429, 度值大于 2 倍中位数值 14, 筛选得到 TNF、IL6、STAT3、TP53、MAPK3、ALB、EGFR、CASP3、MAPK1、INS、IL1B、TGFB1、IL10、MAPK14 等核心靶点, 见表 2。这些靶点可能在复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 中发挥重要作用。

表 2 复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 的核心靶点
Table 2 Core targets of Compound Yizihao Granules in treatment of COVID-19

靶点	中介中心性	邻近中心度	度值
TNF	0.138 7	0.594 6	30
IL6	0.061 6	0.573 9	26
STAT3	0.060 5	0.554 6	25
TP53	0.121 5	0.559 3	24
MAPK3	0.097 2	0.578 9	24
ALB	0.062 6	0.564 1	22
EGFR	0.032 3	0.532 3	21
CASP3	0.030 6	0.532 3	20
MAPK1	0.071 3	0.541 0	18
INS	0.047 6	0.519 7	18
IL1B	0.010 9	0.503 8	17
TGFB1	0.038 4	0.515 6	15
IL10	0.021 7	0.485 3	15
MAPK14	0.027 1	0.492 5	15

2.5 “药物 - 活性成分 - 靶点基因 - 疾病” 网络

使用 Cytoscape 3.9.0 软件构建复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 的“药物 - 活性成分 - 靶点基因 - 疾病”网络图, 节点之间连线表明成分、靶点、疾病之间的靶向关系, 连线两端分别代表着药物的活性成分和疾病靶点, 线条的数量代表着对应的靶点数量, 连线越多越密集, 节点在网络中越占据核心地位, 见图 3。

2.6 GO 富集分析

基因组中的所有基因都被用作富集背景, 富集条件 $P<0.05$ 、最小计数为 3、富集系数为 1.5%。GO 富集分析得到相关条目中 BP 1 917 条, 主要表现在病毒过程、参与共生相互作用的生物过程、活性氧代谢过程的调节、与宿主相互作用的生物过程、病毒生命周期、炎症反应的调节、小分子代谢过程的调控、病毒进入宿主细胞、单加氧酶活性的

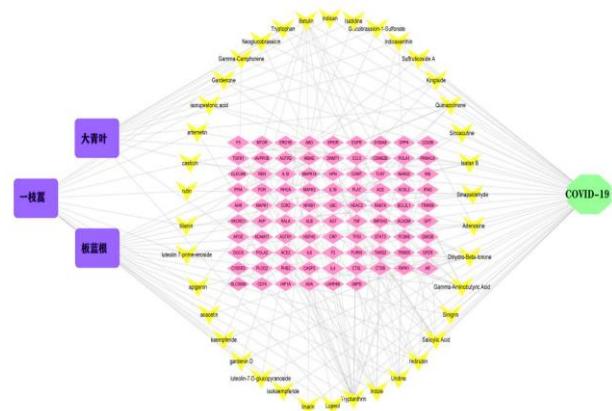


图 3 复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 的“药物 - 活性成分 - 靶点基因 - 疾病” 网络

Fig. 3 “Drug-active component-target gene-disease” network of Compound Yizihao Granules in treatment of COVID-19

调节、氧化还原酶活性的正调节等方面; CC 49 条, 主要表现在囊泡腔、细胞质囊泡腔、内吞囊泡、分泌颗粒腔、膜筏、膜微区等方面; MF 74 条, 主要表现在细胞因子受体结合、内肽酶活性、蛋白酶结合、受体配体活性、信号受体激活剂活性、病毒粒子结合、病毒受体活性等方面。根据 $P<0.01$, 取 3 个分支各自数量排名前 20 位的相关条目信息, 见图 4。

2.7 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集分析, 根据 $P<0.01$, 共获得 150 条通路, 结果中主要涉及人巨细胞病毒感染、结核、COVID-19、IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、丙型肝炎、NOD 样受体信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、C 型凝集素受体信号通路、磷脂酶 D 信号通路、乙型肝炎等, 取前 20 位信号通路制作气泡图, 见图 5。

2.8 分子对接验证

将复方一枝蒿颗粒在药物 - 化合物 - 靶点网络中度值 ≥ 2 倍成分度值中位数的 9 个化合物、10 个核心靶点进行分子对接。配体与受体结合的构象稳定时能量越低, 结合的可能性越大。分子对接结果见表 3。将复方一枝蒿颗粒及中结合能最低的 4 种成分分别与 ALB、EGFR、TP53 进行分子对接, 结果见图 6。

3 讨论

中医药治疗方法在此次 COVID-19 疫情治疗过程中发挥了重要的作用。但是中药治疗新冠肺炎的机制是亟待解决。少数民族医药作为我国传统医药

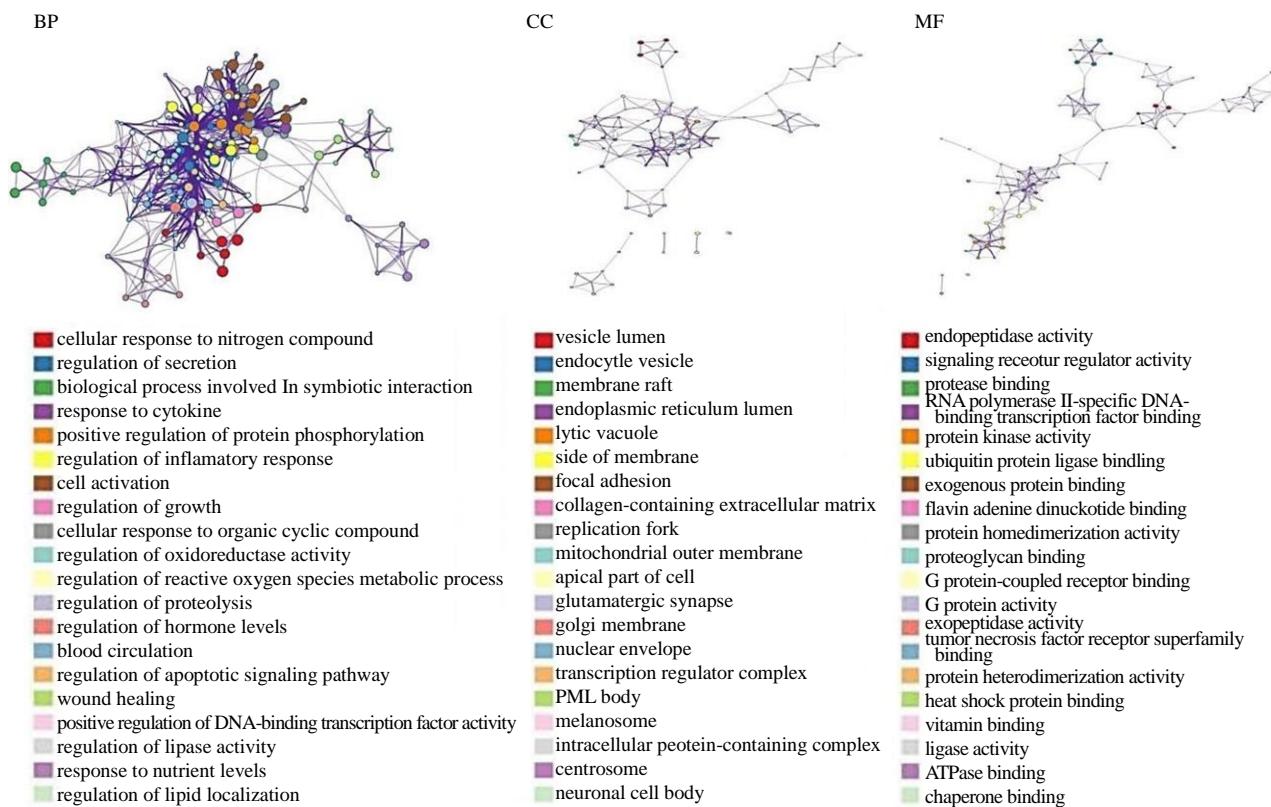


图4 GO功能富集分析

Fig. 4 GO biological function enrichment analysis

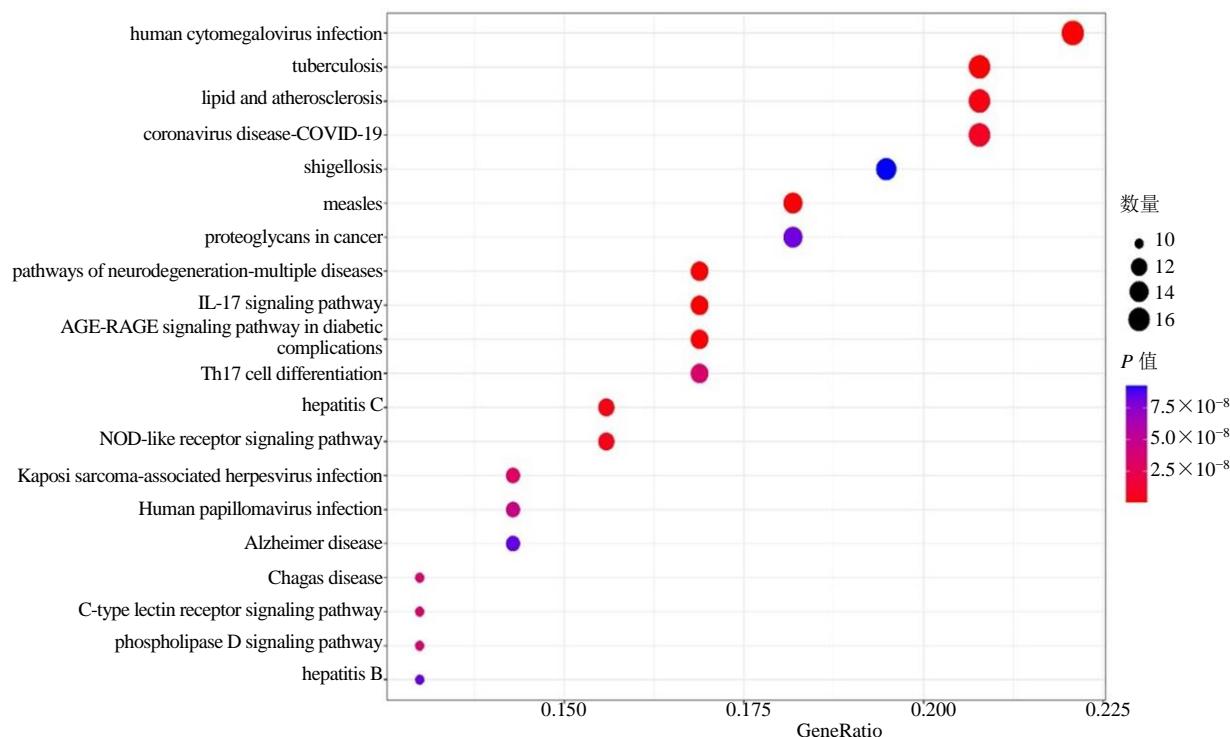


图5 KEGG通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

表 3 活性成分与核心靶蛋白的结合能
Table 3 Binding energy between active ingredients and target proteins

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)										
	ACE2	ALB	CASP3	SARS-CoV-2 3CL	EGFR	IL6	MAPK3	STAT3	TNF	TP53	
刺槐素	-7.9	-8.5	-7.6	-6.8	-8.7	-9.2	-8.6	-7.2	-7.0	-8.9	
芹菜素	-7.8	-8.2	-7.4	-6.7	-8.6	-6.8	-8.8	-7.1	-8.0	-9.2	
洋艾素	-7.0	-7.8	-6.9	-6.5	-8.2	-6.1	-7.6	-5.8	-6.9	-8.8	
栀子黄素 D	-7.7	-8.5	-7.4	-6.7	-8.6	-6.5	-7.7	-6.4	-7.2	-8.0	
异一枝蒿酮酸	-7.0	-7.0	-6.7	-6.7	-7.9	-5.8	-7.4	-6.3	-6.8	-8.5	
山柰素	-7.7	-8.2	7.3	-6.8	-8.5	-6.3	-8.7	-7.4	-7.1	-8.6	
蒙花苷	-9.1	-9.5	-9.4	-8.2	-10.4	-7.3	-9.5	-7.8	-9.3	-11.6	
芦丁	-8.5	-10.6	-8.2	-7.5	-9.2	-6.4	-9.3	-6.0	-7.9	-10.1	
田蓟苷	-8.6	-9.0	-8.3	-7.3	-9.2	-7.3	-9.0	-7.5	-8.6	-10.4	

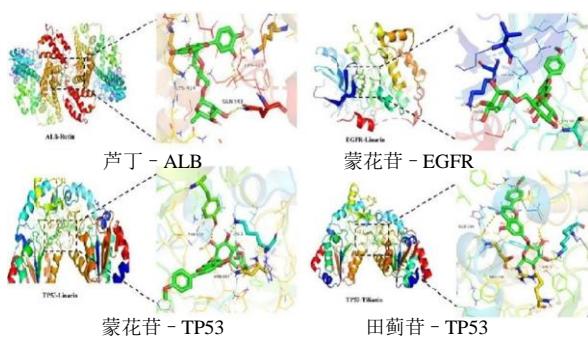


图 6 活性成分与核心靶蛋白分子对接模式图

Fig. 6 Molecular docking mode of target proteins and active ingredients

的重要组成部分，是保障和维护我国各民族健康不可或缺的医疗力量^[27]。《新疆维吾尔自治区新型冠状病毒感染的肺炎维吾尔医药防治方案》^[28]，根据新疆本地人群易感体质，推荐药材使用时提及维吾尔药材一枝蒿。复方一枝蒿颗粒可解表祛风，凉血解毒。用于邪毒所致的感冒发烧，咽喉肿痛，病毒性感冒见上述证候者。本研究试通过网络药理学探究复方一枝蒿颗粒治疗新冠肺炎的作用靶点及信号通路，并阐述其作用机制。以期为今后开展少数民族医防治突发传染性疾病的药物研究提供参考。

本研究发现刺槐素、芹菜素、洋艾素、栀子黄素 D、异一枝蒿酮酸、芦丁、蒙花苷等为复方一枝蒿颗粒核心活性化合物。本研究发现复方一枝蒿颗粒活性成分主要通过作用于 TNF、IL-6、STAT3、TP53、MAPK3、ALB、EGFR 等核心靶点在治疗 COVID-19 中发挥作用。临床研究分析 COVID-19 患者的特征为重症肺炎，淋巴细胞计数显著降低，炎症因子 IL-6、TNF 显著增加^[29-31]。COVID-19 引起的应激反应如发热等会导致 ALB 消耗^[32]，ALB 也可一定程度反映患者的自身抵御疾病的能力，可作为客观指标早期评估重症肺炎患者临床预后，同

时也与感染刺激引起的炎症反应有关。EGFR 的活化参与气道上皮细胞的修复和再生，促炎细胞因子和趋化因子的分泌^[33]。因此复方一枝蒿颗粒可能通过抑制炎症而发挥治疗作用。KEGG 通路富集分析显示主要涉及人巨细胞病毒感染、结核、COVID-19、IL-17 信号通路等。

综上所述，本研究初步阐明了复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 的主要有效成分、核心靶点和通路之间的相互关系，对其治疗 COVID-19 的靶点和通路进行了初步预测和分析，本课题组将进一步探索复方一枝蒿颗粒治疗 COVID-19 的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 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.
- World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19-23 December 2021 [EB/OL]. [2021-12-23] <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19-23-December-2021>.
- 王永炎, 范逸品, 张华敏, 等. 从五运六气学说认识疫病流行的经验积累——读《黄帝内经·素问》遗篇《刺法论篇》《本病论篇》有感 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(6): 445-448.
- 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.
- 张岩, 唐德志, 舒冰, 等. 基于文献探讨中药干预新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1110-1117.
- 徐旭, 张莹, 李新, 等. 各地区中医药预防新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 方案分析 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 866-872.
- 许律捷, 姜雯, 庞晓丛, 等. 复方一枝蒿抗流感有效成分

- 的网络药理学研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(5): 745-752.
- [8] 方美珠, 晁群芳, 兰雁, 等. 新疆一枝蒿提取物抑菌作用的研究 [J]. 食品科技, 2011, 36(1): 160-162.
- [9] 刘燕, 张莉, 黄华. 具抗炎作用维药的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1714-1720.
- [10] 陈蕾, 姜雯, 潘晓梅, 等. 复方一枝蒿微丸抗炎、免疫及抗菌作用研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(2): 179-183.
- [11] 秦子茹, 贺金华, 顾政一, 等. 一枝蒿不同溶剂提取物抗病毒作用的谱效关系研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(7): 889-893.
- [12] 刘循, 刘燕, 姚华, 等. 复方一枝蒿颗粒对小鼠抗炎和免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 185-189.
- [13] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [14] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [15] 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.
- [16] Dashti H, Wedell J R, Westler W M, et al. Automated evaluation of consistency within the PubChem compound database [J]. *Sci Data*, 2019, 6: 190023.
- [17] Wang X, Shen Y, Wang S, et al. PharmMapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [18] Soudy M, Anwar A M, Ahmed E A, et al. UniprotR: Retrieving and visualizing protein sequence and functional information from universal protein resource (UniProt knowledgebase) [J]. *J Proteomics*, 2020, 213: 103613.
- [19] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator [J]. *Database(Oxford)*, 2010, 2010: baq020.
- [20] Amberger J S, Hamosh A. Searching online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A knowledgebase of human genes and genetic phenotypes [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2017, 58(1): 1.2.1-1.2.12.
- [21] Zhou Y, Zhang Y T, Lian X C, et al. Therapeutic target database update 2022: Facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D1398-D1407.
- [22] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-613.
- [23] Otasek D, Morris J H, Bouças J, et al. Cytoscape Automation: Empowering workflow-based network analysis [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185.
- [24] Yu G C, Wang L G, Han Y Y, et al. ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *Omics*, 2012, 16(5): 284-287.
- [25] 吉腾飞, 杨建波, 宋卫霞, 等. 新疆一枝蒿化学成分研究 II [J]. 中国中药杂志, 2007(12): 1187-1189.
- [26] 崔凤侠, 章宸, 姜勇, 等. 新疆一枝蒿乙酸乙酯部位化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1757-1759.
- [27] 李志勇, 柴兴云, 袁涛, 等. 互鉴互融——论民族药的现代研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1213-1219.
- [28] 新疆维吾尔自治区卫生健康委员会. 新疆维吾尔自治区新型冠状病毒感染的肺炎维吾尔医药防治方案 [EB/OL]. (2020-01-30) [2020-03-12]. <http://www.xjhfpc.gov.cn/info/1986/17766.htm>.
- [29] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [30] 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.
- [31] Fang Y, Zhang H, Xu Y, et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, 295(1): 200280.
- [32] 孙小鸽. 血清C反应蛋白/白蛋白比值对脓毒性休克患者的预后评价 [D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [33] Minutti C M, Drube S, Blair N, et al. Epidermal growth factor receptor expression licenses type-2 helper T cells to function in a T cell receptor-independent fashion [J]. *Immunity*, 2017, 47(4): 710-722.

[责任编辑 高源]