

基于数据库挖掘以血管紧张素转化酶2为靶点治疗新型冠状病毒肺炎的潜在中药成分

李亚玲¹, 张汀汀¹, 姚国栋^{1,2*}

1. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 利用中药数据库寻找抑制血管紧张素转化酶2 (ACE2) 治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的潜在中药成分。方法 借助SYMMAP、TCMID、ETCM数据库, 以ACE2为搜索词, 筛选中药成分及中药材, 利用GCBI平台来筛选与靶点相关的炎症因子, 得到相关疾病及核心网络图。将ACE2输入到STITCH数据库中, 查询阳性对照药物。运用Sybyl (2.0) 软件处理受体, 中药成分与阳性对照药均和ACE2 (1R42) 及新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 3CL pro (6LU7) 进行对接分析。应用Swiss ADME平台为对接结果较好的中药成分和阳性对照药构建雷达图。**结果** 从数据库中找到7种具有抑制SARS-CoV-2潜在活性的中药成分和相关中药材。网络分析图中连接基因数最多的是CXCR4基因, 它涉及到细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号通路可能是发挥治疗COVID-19的潜在机制。分子对接的结果表明, 2', 4', 3, 4-四羟基查尔酮、葛根素与SARS-CoV-2相关蛋白结合最好。**结论** 2', 4', 3, 4-四羟基查尔酮等中药成分可能是治疗COVID-19的潜在成分。

关键词: 血管紧张素转化酶2 (ACE2); 新型冠状病毒肺炎; 数据库; 2', 4', 3, 4-四羟基查尔酮; 葛根素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 09-1693-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.004

Investigated potential Traditional Chinese Medicinal ingredients in treatment on COVID-19 based on database

LI Yaling¹, ZHANG Dingding¹, YAO Guodong^{1,2}

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Company Ltd, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To find potential Traditional Chinese medicinal ingredients for treating novel coronavirus pneumonia (COVID-19) based on database. **Methods** ACE2 was used as the search term, using SYMMAP, TCMID and ETCM databases to select the ingredients of Traditional Chinese medicine (TCM) and herbs. GCBI platform was used to screen the inflammatory factors related to the target, and the related diseases and core network map were obtained. ACE2 was input into the STITCH database to query the positive control drugs. The receptors were treated with Sybyl (2.0) software, and the docking analysis of ACE2 (1R42) and sars-cov-2) 3CL pro (6LU7) with the components of Chinese medicine and positive control drugs was performed. Swiss ADME platform was used to construct radar map for better docking results of traditional Chinese medicine components and positive control drugs. **Results** Totally 7 ingredients of TCM and their related herbs were found. In the network, CXCR4 was the gene with the most connections and its cytokine-cytokine receptor interaction and chemokine signaling pathway may be a potential mechanism for the treatment of COVID-19. According to the results of molecular docking, 2',4',3,4 -tetrahydroxy chalcone and puerarin had the highest docking scores with 2019 novel coronavirus related proteins. **Conclusion** 2',4',3,4-tetrahydroxy chalcone and so on may be potential Traditional Chinese medicinal ingredients in the treatment of COVID-19.

Key words: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2); novel coronavirus pneumonia (COVID-19); database; 2',4',3,4 -tetrahydroxy chalcone; puerarin

收稿日期: 2020-05-08

第一作者: 李亚玲(1996—),女(蒙古族),在读研究生。主要研究方向为中药成分的药理作用研究。E-mail: 1347526624@qq.com

*通信作者: 姚国栋,男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向为中药成分的药理作用研究。Tel: (024) 43520793 E-mail: guodong_yao@126.com

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的呼吸系统疾病^[1]。SARS-CoV-2是继严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS)^[1-2]和中东呼吸综合征冠状病毒(MERSCoV)之后第3种可感染人类的冠状病毒^[2-3]。SARS-CoV-2属于嵌套病毒目,冠状病毒科, β 属的正链单股RNA病毒^[4-5]。截止2020年5月8日我国大部分地区COVID-19得到较好的控制,但是病毒仍在全球其他国家肆虐,找到治疗SARS-CoV-2的特效药仍然迫在眉睫^[6]。

宿主受体识别是病毒感染的决定性因素。血管紧张素转化酶2(ACE2)正常功能是催化生成血管紧张素,经研究表明,SARS和SARS-CoV-2均通过结合至该靶点通过胞吞作用进入细胞,而SARS-CoV-2病毒蛋白衣壳上的刺突糖蛋白(即S蛋白)在此过程中起着关键作用,该蛋白的活性结构域能与ACE2蛋白紧密结合,从而诱导产生胞吞作用^[7]。以ACE2作为关键靶点,寻找抑制ACE2的药物作为抗病毒药物研发的重点研究对象^[8-10]。

中医治疗COVID-19具有较好疗效。清肺排毒汤是由多个治疗由寒邪引起的外感热病的经典方剂加减成分制成,临床效果表明,其可以缩短COVID-19病人的住院时间及肺部CT好转时间^[11]。藿香正气对于治疗COVID-19也具有潜在的应用价值^[12]。此外,“肺炎1号”应用于临床治疗中,未见明显不良反应,其结合西医常规治疗有较好的治疗作用^[13]。中药连花清瘟对于治疗COVID-19疑似病例的症状具有明显的改善作用^[14]。中药复方是由多种药材组成的,而每种药材发挥作用和其自身的有效成分密切相关,所以,找到治疗COVID-19的潜在中药成分是至关重要的。本研究通过查阅中药相关数据库,以ACE2为关键词筛选中药成分,为中医治疗COVID-19提供理论依据。

1 方法

1.1 查找中药成分及中药材

通过SYMMAP数据库(<https://www.symmap.org/>)^[15]和TCMID数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)以ACE2为搜索词,查找和其相关的中药及单体化合物。以ETCM(<http://www.nrc.ac.cn:9090/ETCM/>)数据库^[16]作为补充,上述3种数据库找不到的中药成分通过查阅文献进行补充。SYMMAP数据库包含了499种草药、19 595种成分、1 717种中医药适应症、961种现代医学适应症、4 302个靶点和5 235种疾病。TCMID数据库

包括47 000个复方、8 200种草药、43 500种成分及4 700种疾病。ETCM数据库包含402种草药、3 959种复方、7 284种成分、2 266种靶点及4 323种疾病。

1.2 搜集相关靶点并构建网络

通过SYMMAP数据库和Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)^[17]寻找和ACE2相关的化合物靶点。SYMMAP数据库在搜索成分选项下输入“1.1”项中查到的中药成分名称,总结化合物相关靶点。Swiss Target Prediction数据库中,通过上传“1.1”项中得到的化合物的mol2格式来预测相关靶点。运用GCBi(<http://www.gcbi.com.cn/>)平台,在多靶点选项中输入去重后的205个靶点,限定炎症因子和自身免疫的选项,得到相关疾病及核心网络图。

1.3 寻找阳性对照药物

阳性对照药是指已经上市的药物,阳性对照药物将和“1.1”项中筛选出来的中药成分进行对比。将ACE2输入到STITCH(<http://stitch.embl.de/>)数据库中,查询阳性对照药物。

1.4 对接准备

从PDB(<http://www.rcsb.org/>)数据库中下载ACE2(1R42)和SARS-CoV-2 3CL水解酶(Mpro)高分辨率(6LU7)蛋白质的PDB格式。冠状病毒在感染宿主细胞时,病毒的多聚蛋白多肽通过酶切作用被切割成能组成新的病毒的非结构性组分,其中SARS-CoV-2 3CL水解酶展示了重要的作用^[18]。所以,此处也将和6LU7进行对接。此外化合物要转化成mol2格式,并将其能量最低化。运用Sybyl(2.0)软件处理受体,进行对接,Discover Studio(2016版)进行可视化分析。

1.5 构建生物利用度雷达图

对“1.4”项中对接结果较好的中药成分和阳性对照药进行分析。在Swiss ADME(<http://www.swissadme.ch/>)^[19]平台上,导入中药成分的sdf格式,将其转化为字符串并进行预测,可得到雷达图。Swiss ADME是一个免费的数据库,可以给出成分的物理化学性质、药动学及类药性等信息。

2 结果

2.1 ACE2相关中药成分及中药材结果

在SYMMAP和TCMID数据库靶点选项中以ACE2为关键词进行搜索,共找到了7种中药成分。分别为葛根素、9-O-甲氧基香豆雌酚、柠檬酸、 β -L-甘露糖、 α -L-甘露糖、2',4',3,4-四羟基查尔酮和L-苯丙氨酸。葛根素存在于柴胡等7种药材中;9-O-

甲氧基香豆酚存在于贯众、海桐皮、鸡血藤3种药材中；柠檬酸存在于巴戟天等41种药材中，分布广泛； β -L-甘露糖存在于川乌等6种药材中； α -L-甘露糖存在于梅花、巴戟天、山药中；2',4',3,4-四羟基查尔酮存在于鸡血藤中；L-苯丙氨酸存在于瓜蒌皮中。7种中药成分及相关中药材的具体信息见表1。

2.2 中药成分相关靶点的网络图分析

COVID-19患者通常会有发热、咳嗽等症状，并且病变严重者会有“白肺”的表现^[20]，而这正和炎症有密切的关系。炎症反应中，炎症细胞的过度活化、聚集、不可控地释放炎症因子，是造成急性肺损伤的关键原因^[21]。CD4⁺T淋巴细胞是COVID-19恶化的关键内在因素，是逆转重症至关重要的靶点，在其下降的时候采取相应的措施去干预，可以制止炎症免疫级联反应^[22]。所以，在GCBF平台基因雷达的多基因搜索处输入7种成分的205个基因，限定炎症因子和自身免疫的选项来探究炎症因子的网络图，可得到图1。多基因疾病雷达图中可以看到和靶点相关的前20种疾病，分别涉及炎症、肿瘤、感染、坏死等疾病。核心网络是由输入基因之间的相互作用构建的网络图，其中C-X-C基序趋化因子受体4(CXCR4)为连接数最多的基因。CXCR4主要参与细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号通路、内吞、轴突导向等通路。

2.3 阳性对照药的选择结果

在STITCH数据库中，以ACE2为靶点搜索到6个小分子阳性药：赖诺普利(lisinopril)、氯喹(chloroquine)、氯沙坦(losartan)、MLN-4760、依那普利拉(enalaprilat)和卡托普利(captopril)。见图2。为了验证阳性药物和中药成分与SARS-CoV-2相关蛋白的结合能力，将进行对接实验。

表1 中药成分及中药材总结表

Table 1 Summary table of Traditional Chinese Medicinal ingredients and herbs

化合物	药材
葛根素(puerarin)	柴胡、川牛膝、葛花、松子仁、委陵菜、萱草根、葛根
9-O-甲氧基香豆酚 (9-O-methoxycoumestrol)	贯众、鸡血藤、海桐皮
柠檬酸 (citric acid)	巴戟天、白屈菜、百部、大黄、大青叶、玳玳花、覆盆子、甘遂、枸骨叶、枸杞子、广枣、荷叶、虎杖、金荞麦、金樱子、菊苣、辣椒、芦荟、马齿苋、猫爪草、玫瑰花、木瓜、枇杷叶、蒲黄、羌活、蕤仁、桑葚、沙棘、沙苑子、升麻、使君子、松子仁、天花粉、乌梅、吴茱萸、香橼、玉米须、白茅根、人参、山楂、天麻
β -L-甘露糖 (β -L-mannopyranose)	川乌、贯众、金银花、没药、人参、芦荟
α -L-甘露糖 (α -L-mannopyranose)	梅花、巴戟天、山药
2',4',3,4-四羟基查尔酮 (2',4',3,4-tetrahydroxy-chalcone)	鸡血藤
L-苯丙氨酸 (L-phenylalanine)	瓜蒌皮

2.4 对接结果分析

7种中药成分与6种阳性药均和ACE2(1R42)及SARS-CoV-2 3CL pro(6LU7)进行对接分析。赖诺普利和氯喹是与1R42对接较好的2种阳性药，2',4',3,4-四羟基查尔酮和葛根素是与1R42对接结果



图1 中药成分相关靶点网络图

Fig. 1 Network of targets related to Traditional Chinese Medicinal ingredients

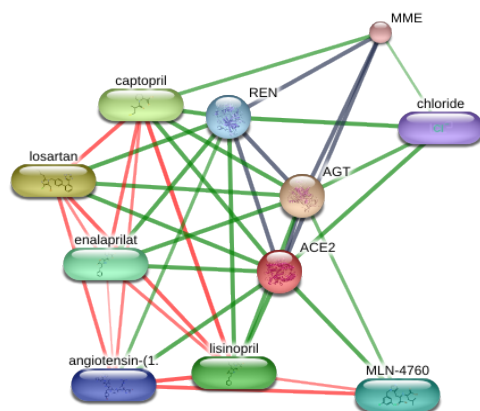


图2 来源于STITCH数据库与ACE2相关的阳性药

Fig.2 ACE2 related positive drugs from STITCH database

较好的2种中药成分。此外,2',4',3,4-四羟基查尔酮和葛根素与6LU7对接的结果要好于6种阳性药。具体的对接结果见表2。

从对接结果中选择对接分数较好的中药成分2',4',3,4-四羟基查尔酮和葛根素与阳性对照药氯

表2 中药成分及阳性药的对接结果

Table 2 Docking results of Traditional Chinese Medicinal compounds and positive drugs

成分	PDB	得分
赖诺普利	1R42	7.310 4
	6LU7	4.321 5
氯喹	1R42	5.495 9
	6LU7	4.474 5
2',4',3,4-四羟基查尔酮	1R42	5.295 8
	6LU7	4.778 7
氯沙坦	1R42	5.242 0
	6LU7	2.484 3
MLN-4760	1R42	5.122 1
	6LU7	3.911 9
葛根素	1R42	4.828 9
	6LU7	5.118 8
依那普利拉	1R42	4.731 7
	6LU7	4.652 9
柠檬酸	1R42	4.010 2
	6LU7	2.798 0
卡托普利	1R42	3.799 9
	6LU7	1.996 4
β -L-甘露糖	1R42	3.508 9
	6LU7	3.993 3
L-苯丙氨酸	1R42	3.354 3
	6LU7	3.977 5
α -L-甘露糖	1R42	3.275 8
	6LU7	3.926 7
9-O-甲氧基香豆雌酚	1R42	2.243 5
	6LU7	3.551 3

喹和赖诺普利进行构效关系分析。

图3中,氯喹的喹啉环与ACE2氨基酸残基Gln102具有Pi-Sigma作用,同时和Gln101、Gln81等氨基酸残基形成氢键,氯喹末端氨基上的甲基与氨基酸残基Pro84形成疏水结合Alkyl作用。其中氯喹与Gln101形成氢键的距离最近,作用力最强;氯喹与氨基酸残基Pro84形成Alkyl的距离最远,作用最弱。赖诺普利氨基与ACE2氨基酸残基Asn194、Gln81等形成氢键。其中,作用力最强的是与氨基酸残基Asn194形成的氢键作用。2',4',3,4-四羟基查尔酮的酚羟基与ACE2的氨基酸残基Gln81、Asn194、Asn103形成氢键作用,羰基相连的苯环与氨基酸残基Leu85形成疏水结合的Pi-Alkyl作用,此外2',4',3,4-四羟基查尔酮与双键相连的苯环和氨基酸残基His195具有Pi-Pi T-shaped作用。作用力最强的是与Asn103形成的氢键作用,而作用力最弱的是与His195形成的Pi-Pi T-shaped作用。葛根素的酚羟基、葡萄糖上的羟基及 γ 吡喃酮环上的氧原子与ACE2的氨基酸残基Asn103、His195、Asn194、Tyr196、Gln101形成氢键作用,化合物苯环与氨基酸残基Val107、Ala193形成疏水结合的Pi-Alkyl作用。作用最强的是与Asn194形成的氢键作用,最弱的是与Ala193形成的Pi-Alkyl作用。从图3中可以看出,在与ACE2的相互作用中,氯喹、赖诺普利、2',4',3,4-四羟基查尔酮共同的氨基酸残基是Gln81;氯喹、赖诺普利、葛根素共同的氨基酸残基是Gln101。

图4中,氯喹喹啉环的相邻氨基与3CL水解酶的氨基酸残基Glu166形成氢键,氨基酸残基Leu141、His172、His163与化合物的喹啉环和末端氨基的甲基形成疏水结合的Pi-Alkyl作用,与Cys145形成Alkyl作用。其中,作用力最强的是与Glu166形成的氢键作用,而与Leu141形成的Pi-Alkyl作用最弱。赖诺普利与3CL水解酶对接中,其吡咯环与氨基酸残基His41形成疏水结合的Pi-Alkyl作用,与Cys145、Leu27形成Alkyl作用。羧基和末端氨基与A链上的氨基酸残基Thr26、Asn142形成氢键作用,同时与氨基酸残基Met49之间具有Pi-sulfur作用力。作用力最强的是与氨基酸残基Asn142形成的氢键作用,与His41形成的Pi-Alkyl作用最弱。2',4',3,4-四羟基查尔酮的酚羟基、羰基和3CL水解酶的Thr24、Cys145、Ser144、Asn142形成氢键作用,羰基相连的苯环与氨基酸残基Asn142形成Pi-Sigma作用。此外,还与氨基酸残基Cys145

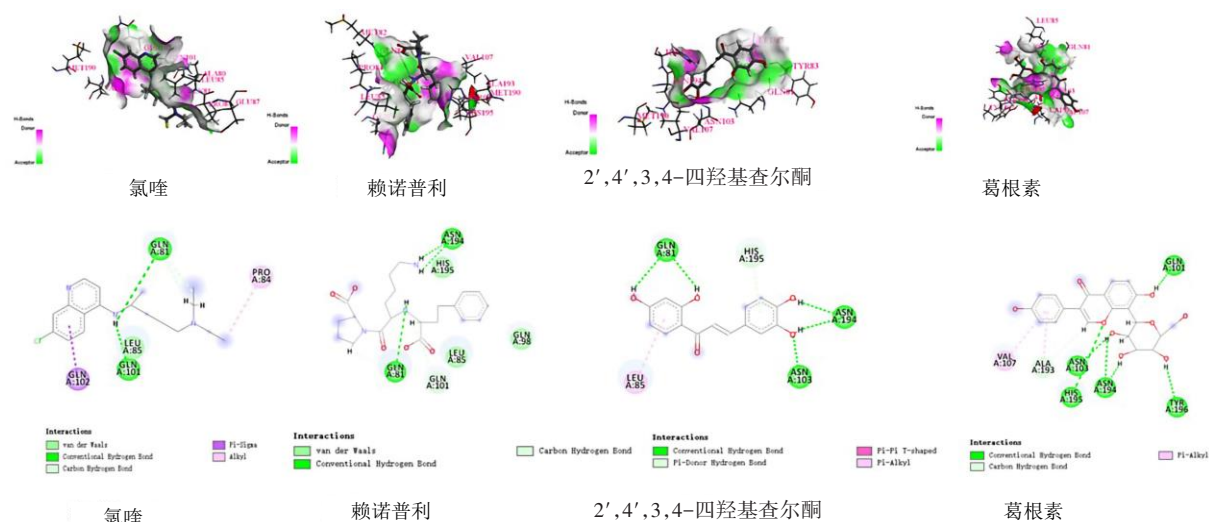


图3 代表性化合物与ACE2的图例

Fig. 3 Diagram of interaction representative compounds with ACE2

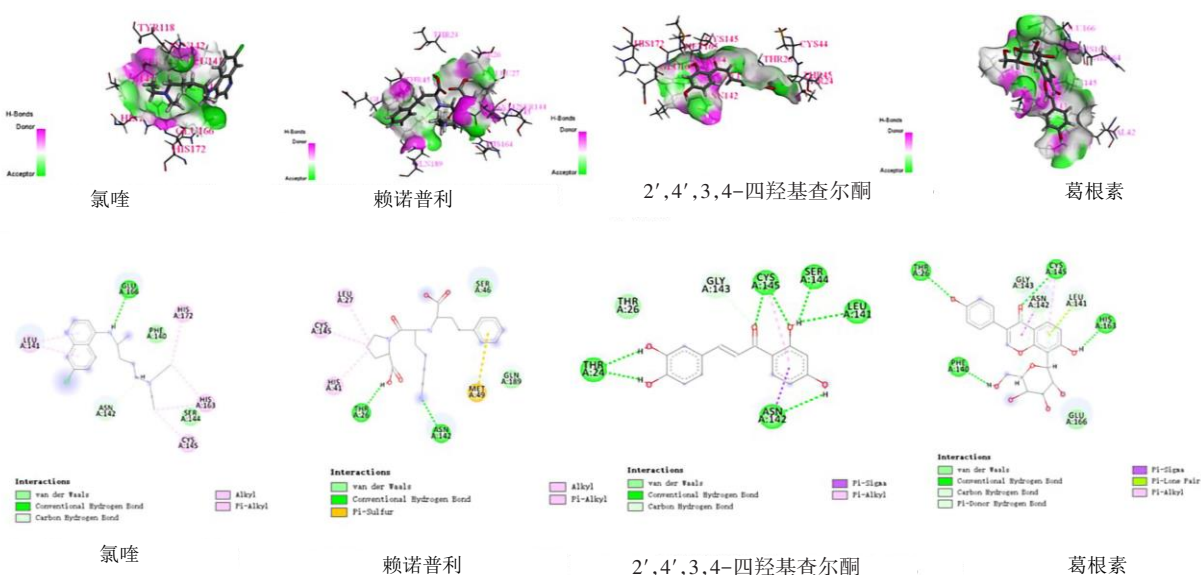


图4 代表性化合物与SARS-CoV-2 3CL水解酶的图例

Fig. 4 Diagram of interaction representative compounds with SARS-CoV-2 3CL pro

形成Pi-Alkyl作用。2',4',3,4-四羟基查尔酮与氨基酸残基 Thr24 形成的氢键作用最强,与 Cys145 形成的 Pi-Alkyl 作用最弱。葛根素与 3CL 水解酶的作用中,化合物葛根素的酚羟基、葡萄糖上的羟基及 γ 吡喃酮环上的羰基与 3CL 水解酶的氨基酸残基 Thr26、Phe140、Cys145、His163 形成氢键作用, γ 吡喃酮与蛋白氨基酸残基 Cys142 形成 Pi-Sigma 作用,化合物葛根素 γ 吡喃酮并和的苯环与氨基酸残基 Cys145 形成疏水结合的 Pi-Alkyl 作用。作用力最强的是与氨基酸残基 Phe140 形成的氢键作用,与 Cys145 形成的 Pi-Alkyl 作用最弱。氯喹、赖诺普利、2',4',3,4-四羟基查尔酮和葛根素的共同氨基酸残

基是 Cys145。此外,氯喹和葛根素中都存在 His163,而赖诺普利和 2',4',3,4-四羟基查尔酮的共同氨基酸残基是 Asn142。

根据 Discover studio 构效关系中的距离远近,可以判断成分和靶蛋白结合作用的强弱。距离越近,作用力越强。通过对图 3 和图 4 的分析,可以得出结论,氢键的作用力是最强的, Pi-Alkyl 作用最弱。中药成分和阳性药的一些关键氨基酸具有相似性,大多数都以氢键相互作用,从而达到最好的作用效果。

2.5 生物利用度雷达图的分析

由“2.4”项可知对接较好的中药成分有 2',4',3,

4-羟基查尔酮和葛根素,阳性对照药物有氯喹和赖诺普利。所以将这4种成分的结构导入 Swiss ADME 中,根据 Swiss ADME 中成分的相关性质进行分析。氯喹的胃肠道吸收较好,并且可以通过血脑屏障。赖诺普利胃肠道吸收较好,但是不能通过血脑屏障。葛根素的胃肠道吸收较低,并且不能通过血脑屏障。2',4',3,4-四羟基查尔酮具有较好的胃肠道吸收性,不能通过血脑屏障,但是,它有先导

类药性,具有开发成新药的潜能。

总的来说,阳性药氯喹的生物利用度是最好的,阳性药赖诺普利和 2',4',3,4-四羟基查尔酮的生物利用度相似,但是由于 2',4',3,4-四羟基查尔酮具有先导类药性,所以预测其效果要好于赖诺普利。而葛根素相比较其他3种成分来说,效果是较差的。图5是相关成分的生物利用度雷达图。

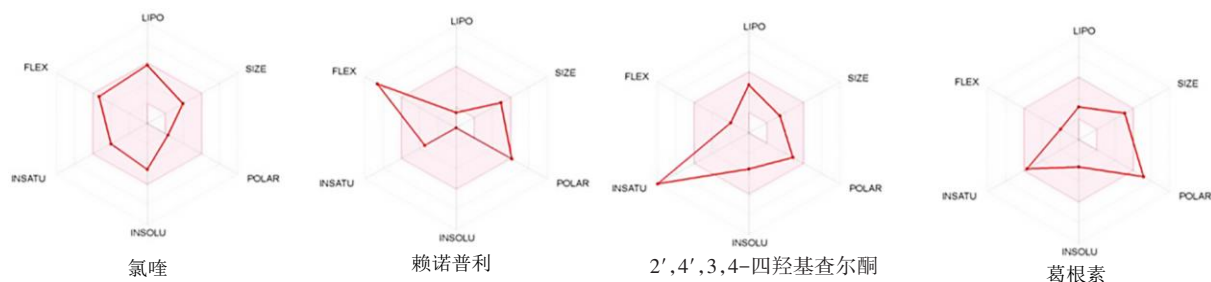


图5 相关成分的生物利用度雷达图

Fig. 5 Bioavailability radar of correlation compounds

3 讨论

通过查阅临床上使用中药复方治疗 COVID-19 的相关文献,发现复方中的药材和本文7种中药成分所属的中药材有相同的,分别是金银花、虎杖、柴胡、山药、羌活、贯众、大青叶及人参,这些中药材组成的复方在治疗不同时期的 COVID-19 中发挥显著作用^[23]。治疗 COVID-19 初期患者所使用的寒湿郁肺汤就包含羌活、瓜蒌、生大黄^[24],临床疗效显著。中药连花清瘟中有金银花、大黄等成分,在用于临床上治疗 COVID-19 时,发现其可以明显改善 COVID-19 患者的发热、咳嗽等症状^[25]。此外,阿比多尔联合连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 时,会使患者的住院时间缩短^[26]。通过在中药的复方中加入含有葛根素的柴胡,9-O-甲氧基香豆雌酚的贯众,柠檬酸的大黄、大青叶及虎杖, β -L-甘露糖的贯众,金银花及人参, α -L-甘露糖的山药,L-苯丙氨酸的瓜蒌皮均会使治疗效果显著。中医药在治疗疾病时,通常以中药饮片的形式入汤剂,并且复方中的饮片加入的先后顺序及炮制方法均有讲究,一般生大黄后下,矿石类药物要先煎,以此来发挥最佳的治疗效果。

之前已经有文献报道以 ACE2 为靶点去寻找相关中药及单体化合物^[27],但是由于数据库的限制,作者只找到了葛根素一种成分。所以,本文通过不同的数据库去寻找中药成分并用分子对接去验证找到的中药成分和 SARS-CoV-2 相关蛋白的结合情

况,为中医药治疗 COVID-19 提供思路。葛根素存在于多种药材中,其中柴胡和葛根多以方剂的形式出现在治疗 COVID-19 的复方中。如小柴胡汤治疗早期 COVID-19^[28],柴胡桂枝干姜汤干预初期寒湿郁肺型 COVID-19^[29],都取得了较好的疗效。此外,柠檬酸存在于大青叶中,其具有抗 SARS-CoV-2 的作用。金莲花的荭草素与 Mpro 的结合能力较好^[30],所以金莲花常以复方的形式出现在治疗 COVID-19 的复方中。由大黄、厚朴、枳实、芒硝组成的大承气汤对于治疗 COVID-19 具有极高的应用潜力,它对于 COVID-19 病人的便秘、腹胀等症状具有较好的治疗作用。虎杖组成的芪冬活血饮通过干预 NF- κ B,抑制早期反应细胞因子的产生,并且使抗炎因子的表达升高,来阻断炎症的产生^[31]。柴胡皂苷具有很好的抗炎活性,可以抑制一些促炎性因子的产生来发挥抗炎作用^[32]。但是在小柴胡汤治疗 COVID-19^[33]的网络分析中,只有少数柴胡皂苷表现出了作用,可能是由于在筛选活性化合物时,筛选化合物的标准将大多数柴胡皂苷排除在外,例如运用 TCMSP 数据库进行筛选时,根据 $OB \geq 30\%$, $DL > 0.18$ 的标准就有可能将一些有活性作用的化合物归在筛选范围之外。所以,筛选活性化合物的标准是很重要的。另外,大黄中的蒽醌类化合物也有较好的抗炎活性,但是在由异甘草酸内酯、甘草内酯、贝母辛等主要成分组成的金振口服液在干预 COVID-19^[34]中没有发挥理想的作用,这种现象的

出现可能与对接过程中受体和配体以及对接位点的选择有关系。

通过网络图分析,发现CXCR4为核心网络中连接数目最多的基因,并且其涉及的细胞因子-细胞因子、趋化因子信号通路和炎症相关。分子对接的结果表明,2',4',3,4-四羟基查尔酮与ACE2的结合最好,甚至超过已经报道过的葛根素。而且已有文献报道查尔酮及其衍生物防治COVID-19的潜在应用进展^[35],这也进一步证实查尔酮及其衍生物对于COVID-19的治疗有潜在的价值。葛根素和ACE2的结合作用要强于阳性对照药物依那普利和卡托普利。柠檬酸与ACE2的结合效果要好于阳性对照药物卡托普利。其他的中药成分与ACE2的结合一般。2',4',3,4-四羟基查尔酮和葛根素与SARS-CoV-2 3CL水解酶的结合效果要好于7种阳性对照药物,此外,其他5种成分和SARS-CoV-2 3CL水解酶的结合效果也好于阳性对照药物氯沙坦及卡托普利。

在生物利用度的雷达图中,粉色区域是限定口服生物利用度的标准。超过此区域表明口服生物利用度不好。由雷达图可以看出,预测氯喹有较好的口服生物利用度,而赖诺普利、2',4',3,4-四羟基查尔酮和葛根素分别由于其分子灵活度、不饱和度及极性的原因,口服生物利用度较差^[19]。但是这只是数据库给出的预测,口服生物利用度还和成分的剂型等因素有关,应该结合实际的情况进行分析。

4 结语

虽然,目前国内的COVID-19疫情已经得到显著的控制,但是由于境外输入,对于COVID-19的防治仍刻不容缓,所以找到治疗COVID-19的特效药依然是必要的。中医药在治疗COVID-19中,发挥了不可替代的作用。中药复方通过加减药材来进行对症治疗,使治疗效果最大化。本研究通过不同数据库找到了7种中药成分,如果在治疗COVID-19的中药复方中加入含有相关成分的中药材,可能会使疗效更加显著。同时,本文也为中药组方的调整提供了思路与方向。

参考文献

- [1] 于金高,唐志书,刘妍如,等.基于"扶正祛邪"理论的生血宝合剂辅助治疗新型冠状病毒肺炎的可行性分析[J/OL]. 中国现代中药杂志, 2020. <https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20200311005>.
- [2] Pallesen J, Wang N S, Corbett K S, et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(35): E7348-E7357.
- [3] Rahman M S, Hoque M N, Islam M R, et al. Epitope-based chimeric peptide vaccine design against S, M and E proteins of SARS-CoV-2 1 etiologic agent of global pandemic COVID-19: an in silico approach [J]. Biorxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015164>.
- [4] 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.
- [5] 陈丹龙,杨芳,罗志英,等.全球抗新型冠状病毒药物研发现状和瓶颈[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 459-469.
- [6] 刘奇,夏帅,姜世勃.抗新型冠状病毒2019-nCoV新药的研发[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(3): 241-245.
- [7] Wrapp D, Wang N S, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [8] Tian X L, Li C, Huang A L, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody [J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 382-385.
- [9] Lei C H, Fu W Y, Qian K W, et al. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig [J/OL]. BioRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.929976>.
- [10] Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.
- [11] 李旷宇,安薇,夏飞,等.清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[J]. 中草药, 2020, 51(8): 2046-2049.
- [12] 霍志鹏,刘元雪,郝磊,等.藿香正气防治新型冠状病毒肺炎潜在应用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 405-410.
- [13] 巴元明,王林群,李伟男,等."肺炎1号"治疗新型冠状病毒肺炎451例多中心临床研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(13): 1962-1966.
- [14] 吕睿冰,王文菊,李欣.中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例63例临床观察[J/OL]. 中医杂志, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1633.004.html>.
- [15] Wu Y, Zhang F L, Yang K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(1): 1110-1117.
- [16] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, et al. ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J].

- Nucleic Acids Res, 2019, 47(1): 976-982.
- [17] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(1): 357-364.
- [18] 李思远, 孙 希. 新型冠状病毒肺炎防治药物研究进展 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3): 286-288.
- [19] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42717.
- [20] 陈志勇, 程正银, 张旭辉, 等. 新型冠状病毒肺炎的临床表现及CT影像学特点 [J]. 放射学实践, 2020, 35(3): 286-290.
- [21] 孙 健, 沈巨信. 炎症及细胞自噬与急性肺损伤关系的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17): 2163-2168.
- [22] 林敏青, 夏文广, 徐 波, 等. T淋巴细胞亚群在新型冠状病毒肺炎诊疗中的临床意义 [J]. 天津医药, 2020, 48(6): 499-503.
- [23] 邵仲柏, 朱月霞, 刘书豪, 等. 临床使用治疗新型冠状病毒肺炎中药复方中高频数中药抗病毒研究概述 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1153-1158.
- [24] 梁虹艺, 谢又佳, 袁 进, 等. 新型冠状病毒肺炎协定中药方剂与在院常用西药联用的相互作用及监护要点 [J/OL]. 中国医院药学杂志, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200302.1656.008.html>.
- [25] 姚开涛, 刘明瑜, 李 欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8-12.
- [26] 柳丽丽, 袁连方, 冯 毅, 等. 阿比多尔联合连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎的临床观察 [J/OL]. 广东医学, 2020. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20200913>.
- [27] 宗 阳, 丁关林, 马世堂, 等. 以血管紧张素转换酶II (ACE2)为受体挖掘治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)潜在中药及单体成分 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1123-1129.
- [28] 孙凯滨, 张新雨, 刘 静, 等. 小柴胡汤治疗早期新型冠状病毒肺炎(COVID-19)邪热郁肺、枢机不利证功效网络分析与机制预测 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1750-1760.
- [29] 刘 静, 范梦月, 孙凯滨, 等. 基于分子对接柴胡桂枝干姜汤干预初期寒湿郁肺型新型冠状病毒肺炎的活性成分及功效作用机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1704-1712.
- [30] 虞 迪, 庞月笙, 陶 志, 等. 基于分子对接技术探讨金莲花汤抗新型冠状病毒(2019-nCoV)的潜力 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(4): 522-532.
- [31] 何黎黎, 龚普阳, 封 玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的细胞因子风暴中的应用分析 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1375-1385.
- [32] 余刘勤, 贾爱梅, 宋永砚. 柴胡皂苷抗炎、抗氧化和降脂研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 87-92.
- [33] 杨 璐, 崔换天, 刘相国, 等. 基于网络药理学的小柴胡汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)发热的可行性探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1761-1775.
- [34] 陶晓倩, 柯志鹏, 张新庄, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的金振口服液干预新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2326-2333.
- [35] 方琦璐, 辛文秀, 李清林, 等. 查尔酮及其衍生物防治新型冠状病毒肺炎(COVID-2019)潜在应用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 620-624.