

鱼腥草治疗病毒性肺炎作用机制的“成分-靶点-通路”多层次互作网络研究

张福明^{1,2}, 石 垚^{1,2}, 韩园园^{1,2}, 鄂秀辉^{1,2}, 宋兆辉^{1,2}, 何 毅^{1,2*}

1. 天士力医药集团股份有限公司研究院 现代中药开发中心, 天津 300410

2. 天士力医药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410

摘要: 目的 基于网络药理学方法分析鱼腥草 *Houttuynia cordata* 治疗病毒性肺炎的分子生物学机制, 并对其防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的可行性进行评估。方法 采用在线数据库 TCMSP、PubChem Search、Swiss target prediction、Genecards、OMIM 获得鱼腥草活性成分、成分靶点及疾病靶点信息。借助 Cytoscape3.7.1 软件构建鱼腥草活性成分-病毒性肺炎作用靶标网络, 将靶蛋白运用 String10.0 数据库进行蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析, 通过 DAVID 6.8 数据库进行基因本体论 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 预测其作用机制。结果 从鱼腥草中共筛选出 16 个主要活性成分, 共涉及到 311 个靶点, 与病毒性肺炎相关的靶点 64 个。从 PPI 网络分析中发现关键靶点为 IL2、TNF、AKT1、JUN、VEGFA、MAPK8、CXCL8、PTGS2 等。GO 和 KEGG 通路富集分析发现, 鱼腥草治疗病毒性肺炎可能与细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、磷酸酶结合、蛋白磷酸酶结合、内肽酶活性、生长因子受体结合、肿瘤坏死因子受体超家族结合、丝氨酸型内肽酶活性等 73 个 GO 功能有关, 涉及到 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、C 型凝集素受体信号通路、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染、甲型流感、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路、人巨细胞病毒感染、NOD 样受体信号通路等 130 个信号通路。结论 鱼腥草针对病毒性肺炎具有多成分、多靶点、多机制的显著治疗作用, 并且推测能够通过调节与抗炎、抗病毒、免疫调节有关的生物通路对 COVID-19 进行防御和治疗。

关键词: 鱼腥草; 网络药理学; 病毒性肺炎; 新型冠状病毒肺炎; 活性成分; 分子机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2188-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.004

Study on component-target-pathway multiple interactive network to reveal mechanism of *Houttuynia cordata* in treatment of viral pneumonia

ZHANG Fuming^{1,2}, SHI Yao^{1,2}, HAN Yuanyuan^{1,2}, E Xiuhui^{1,2}, SONG Zhaohui^{1,2}, HE Yi^{1,2}

1. Development Center of Modern Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. State Key Laboratory of Critical Technology of Innovative Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To analyze the molecular biological mechanism of *Houttuynia cordata* in treatment of viral pneumonia based on network pharmacology, and to evaluate its feasibility in prevention and treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). **Methods** Online databases TCMSP, PubChem Search, Swiss Target Prediction, Genecards and OMIM were used to obtain the information of active components, component targets and disease targets of *H. cordata*. Cytoscape 3.7.1 software was used to construct the *H. cordata* activity-viral pneumonia target network, and the target protein was used to carry out protein-protein interaction (PPI) network using String10.0 database. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using DAVID 6.8 database to predict the mechanism of action. **Results** A total of 16 main active components were screened from *H. cordata*, involving 311 targets, 64 targets related to viral pneumonia. The key targets of PPI network analysis were IL2, TNF, AKT1, JUN, VEGFA, MAPK8, CXCL8, PTGS2, etc. GO and KEGG pathway enrichment analysis found that its treatment of viral pneumonia may combine with cytokines receptors, cytokine activity, receptor ligands activity, as well as the combination of phosphatase, inside the protein phosphatase, peptide enzyme activity, growth factor receptor, tumor necrosis factor receptor superfamily combination, serine peptidase activity within

收稿日期: 2022-05-29

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目: 中医药优势领域的创新中药关键技术开发研究 (2017ZX09301005)

第一作者: 张福明 (1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新药研究。E-mail: zhangfm36@sina.com

*通信作者: 何 毅 (1977—), 女, 博士, 主要从事中药新药研发、中药现代化及国际法规与注册。E-mail: heyi@tasly.com

about 73 function, 130 signaling pathways including TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway, Kapoussi's sarcoma associated herpes virus infection, influenza A, Toll-like receptor signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, human cytomegalovirus infection, nod-like receptor signaling pathway were involved. **Conclusion** *H. cordata* for viral pneumonia has multiple components, multiple targets, multiple mechanisms of significant therapeutic effect, and speculated that can adjust the related to anti-inflammation, antiviral, immunomodulatory biological pathways of COVID-19 prevention and treatment.

Key words: *Houttuynia cordata* Thunb.; network pharmacology; viral pneumonia; Corona Virus Disease 2019 (COVID-19); active components; molecular biological mechanism

病毒性肺炎是由多种病毒感染引起的肺部炎症,一般属于中医风温肺热病、肺闭喘咳、咳嗽等范畴,具有起病急、易流行、难治愈的特点^[1]。通常认为,该病是由于人体正气不足与外邪侵袭两方面引起的。起初风寒闭肺、风热闭肺或暑湿闭肺,随着病情发展,外邪入里,壅遏于肺,造成痰、热、毒、瘀等共存,出现痰热壅肺、热毒炽盛,甚者热毒内陷或心阳虚衰。若正气不复,病情迁延难愈,导致阴虚肺热或肺脾气壅等气阴耗伤^[2]。目前,病毒性肺炎的中医治疗方法可根据不同病理因素以清热解毒、开肺化痰、通腑泻热、活血化瘀、扶正祛邪为主^[3]。现代研究发现,随着严重急性呼吸系统综合征(SARS)、中东呼吸系统综合征(MERS)、禽流感病毒(H5N1)感染疾病和甲型流感病毒(H1N1)感染疾病的出现,呼吸道病毒引起的重症肺炎已引起世界范围的广泛关注^[4-5]。目前,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)仍在全球各地流行传播,成为全球关注的公共卫生问题。SARS-CoV-2具有传染性强、潜伏期长的特点,引发的COVID-19病情严重者可致人死亡。目前,已明确该病属于寒湿(瘟)疫,基本病机特点为“湿、热、毒、瘀”^[6-7]。几千年来,中医药在防治传染性疾病方面积累了丰富的丰富经验。国家中医医疗救治专家组组长、中国科学院院士仝小林教授提出:“在治法上,一定是针对寒和湿,治疗寒邪,要温散、透邪,用辛温解表之法,治疗湿邪,要芳香避秽化浊,这是一个大的原则”^[8]。在国家卫生健康委员会国家中医药管理局印发《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第一~九版)》及各省推荐中医药治疗方案中,甘草、广藿香、麻黄、金银花、黄芩、连翘、茯苓、生姜、柴胡、板蓝根、鱼腥草等具免疫调节及抗病毒功效的中药多次被提及和应用。

鱼腥草始载于《名医别录》下品,为三白草科蓼菜属植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的全草。其味辛,性微寒,归肺经,具有清热解毒、消痈排脓、利尿通淋等功效,被誉为“中药抗生素”^[9]。兰茂《滇

南本草》言其“治肺痈,咳嗽,带脓血,痰有腥臭,大肠热毒,疗痔疮”。李时珍《本草纲目》记载其能“散热毒痈肿”。明代缪希雍在《本草经疏》中称鱼腥草为“治痰热壅肺,发为肺痈吐脓血之要药”。鱼腥草化学成分种类繁多,主要由生物碱、有机酸、挥发油、黄酮类、多糖类等化学成分组成。现代药理研究表明,鱼腥草具有显著的抗炎抑菌、抗病毒、抗肿瘤、抗过敏、平喘、保肝等生物活性,临床广泛用于治疗呼吸系统疾病、泌尿系感染、肿瘤等疾病^[10-15]。2003年,被国家确定为治疗SARS的8种中药之一,鱼腥草注射液排在第2位。近年来,复方鱼腥草合剂在治疗支气管肺炎和慢性支气管炎方面得到广泛应用^[16-19]。可见,鱼腥草对病毒性肺炎具有显著的防治作用。

随着组学技术的发展,网络药理学作为系统生物学、多向药理学、生物信息学和计算机分析技术的有机融合体,通过对基因、蛋白、疾病、药物等数据库与实验室获得的真实数据进行分析,能够多成分、多靶点、多层次地揭示药物的作用机制^[20-21]。本研究应用网络药理学的策略,构建“成分-靶点-通路”相互作用网络,预测鱼腥草治疗病毒性肺炎的潜在作用靶点及其分子机制,同时对鱼腥草防治COVID-19的可行性进行评估,旨在为鱼腥草的质量标志物及临床应用研究提供新的思路。

1 方法

1.1 鱼腥草活性成分及作用靶点筛选

以“鱼腥草”作为关键词,采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)进行检索,获取鱼腥草所有化学成分和靶点相关信息。根据药动力学吸收、分布、代谢、排泄(ADME)参数初步筛选,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18为筛选标准,同时查阅文献,综合考虑含量以及生物学效应等因素,最终确定鱼腥草的活性成分。利用UniProt(<http://www.uniprot.org>)数据库将活性成分对应的靶点信息转化成 official gene symbol 格式,用于后续的网络药

理学分析。

1.2 病毒性肺炎相关靶点预测

以“viral pneumonia”作为关键词,采用 GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org/>) 和 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 收集与病毒性肺炎相关的基因靶点信息。

1.3 基因本体论(GO)功能富集分析

GO 分析常用于注释基因和基因产物生物功能,主要包括细胞组分(CC)、分子功能(MF)和生物学过程(BP)3个方面。为了说明鱼腥草中活性成分在基因功能上如何发挥作用,以 $P < 0.05$ 作为显著功能的临界值,采用 David v6.7 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对鱼腥草治疗病毒性肺炎直接作用的靶点基因进行 GO 富集分析。

1.4 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

KEGG 是基因功能系统分析的知识库,用于基因与生物学通路的关系分析。为了说明鱼腥草中活性成分在信号通路上如何发挥作用,以 $P < 0.05$ 作为通路的临界值,采用 David v6.7 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对鱼腥草治疗病毒性肺炎直接作用的靶点基因进行 KEGG 通路分析。

1.5 多层次互作网络构建

利用 Cytoscape 3.7.1 软件 (<http://www.Cytoscape.org/>) 和 String 10.0 软件 (<http://string-db.org>) 构建成分-靶点网络、疾病-靶点互作网络、成分-潜在靶点网络和成分-靶点-通路互作网络。

2 结果

2.1 鱼腥草活性成分筛选及作用靶点预测

根据 TCMSP 靶点筛选指南,设定 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,获得了鱼腥草 7 个潜在的活性成分。鱼腥草抗病毒、抗炎成分主要为挥发油类、生物碱类、黄酮类和多糖类成分,而 TCMSP 筛选可能将这部分成分过滤。结合现代药理学研究搜索鱼腥草相关药效成分,将甲基正壬酮、鱼腥草素、芦丁、绿原酸、金丝桃苷、香草酸、月桂醛等活性成分纳入鱼腥草成分指标。参考中药质量标志物筛选原则,共得到 16 个活性成分。删除重复数据后,共得到靶点 311 个。活性成分和相关靶点信息见表 1。

2.2 疾病靶点预测

在 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库分别检索到 2 740 个和 149 个病毒性肺炎相关靶点。由于疾病靶点相对较多,存在重复和影响值低的项目,采

表 1 鱼腥草活性化合物与相应靶点信息

Table 1 Information of active compounds and corresponding targets of *Houttuynia cordata*

编号	MOL ID	化合物	靶点数量
1	MOL000098	槲皮素(quercetin)	136
2	MOL000924	甲基壬基甲酮(2-undecanone)	100
3	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	51
4	MOL001644	十二醛(dodecyl aldehyde)	49
5	MOL001955	绿原酸(chlorogenic acid)	39
6	MOL011357	香草酸(vanillic acid)	36
7	MOL004368	金丝桃苷(hyperoside)	22
8	MOL000710	正辛醛(octyl aldehyde)	22
9	MOL000701	槲皮苷(quercitrin)	22
10	MOL000437	(3-槲皮素)- β -D-葡萄糖苷(isoquercitrin)	22
11	MOL000415	芦丁(rutin)	21
12	MOL006867	α -蒎烯(α -pinene)	15
13	MOL004359	鱼腥草素(houttuynin)	11
14	MOL003851	异热马酮(isoramanone)	3
15	MOL004355	波菜甾醇(spinasterol)	3
16	MOL004350	黄夹次苷丙(ruvoside_qt)	2

用靶点与疾病相关性评分 $Score > 10$ 为筛选指标,两者取交集,删除重复性数据进行进一步处理,共获得与病毒性肺炎发生发展相关的作用靶点 528 个。

2.3 多层次互作网络分析

2.3.1 成分-靶点互作网络 将筛选所得到的 16 个活性化合物与其对应靶点导入 Cytoscape 3.7.1 进行成分-靶点网络图的构建,如图 1 所示。该图共计 327 个节点,包括 16 个化合物节点、311 个靶点节点和 554 条边。节点度(degree)值代表网络中和节点相连的路线的条数,其数值越高,说明该化合物或靶点在该网络中越重要。表 2 列出了化合物-靶点网络中关键化合物和靶点的度值。

该网络中,每个化合物的平均靶点数目为 31 个,每个靶点平均与 2 个化合物相互作用,说明鱼腥草在治疗病毒性肺炎时存在 1 个化合物与多个靶点之间的相互作用,同时也存在不同化合物共同作用于同 1 个靶点的现象,体现了鱼腥草治疗肺炎的多成分与多靶点之间共同作用机制。从化合物角度,有 11 个化合物的作用靶点 ≥ 20 个,其中靶点 ≥ 50 个的化合物有 4 个。对于化合物,槲皮素的连接度最高,能与 136 个靶点蛋白形成相互作用。其次是甲基正壬酮,作用靶点 100 个;山柰酚和月桂醛作用靶点均为 51 个。从靶点角度,有 17 个基因的作用

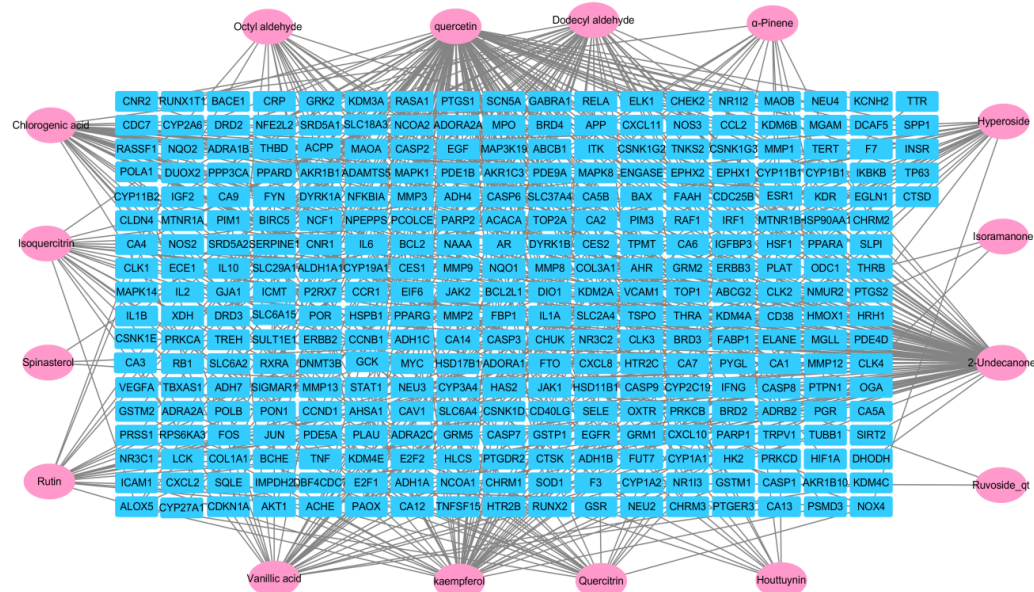


图1 鱼腥草活性成分-靶点网络

Fig. 1 Active ingredient-target network of *H. cordata*

表2 鱼腥草化合物-靶点网络的关键节点及其拓扑学性质

Table 2 Key nodes of the compound-target network and their topological properties of *H. cordata*

化合物或靶点	度值	靶点	度值
quercetin	136	PTGS2	8
2-undecanone	100	AKR1B1	7
kaempferol	51	ALOX5	7
dodecyl aldehyde	51	AR	7
chlorogenic acid	39	CA12	7
vanillic acid	35	CA1	6
hyperoside	22	NQO2	6
octyl aldehyde	22	NR1I3	6
isoquercitrin	22	PPARG	6
rutin	21	CA7	5
quercitrin	21	CYP19A1	5
CA2	10	IL2	5
ACHE	9	MMP1	5
CA4	9	PGR	5

化合物 ≥ 5 ,度值最高的是人碳酸酐酶II(CA2),对应10个化合物。其次是乙酰胆碱酯酶(ACHE)和人碳酸酐酶IV(CA4),对应化合物均为9个;前列腺素G/H合酶2(PTGS2)对应化合物均为8个。

2.3.2 疾病-靶点互作网络 采用 Venny 2.1(<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)在线工具将鱼腥草活性成分靶点和病毒性肺炎疾病靶点的映射进行可视化,将这两部分的交集靶点定义为

鱼腥草治疗病毒性肺炎的核心靶点。即16个中药活性成分作用靶点和528个病毒性肺炎相关靶点交集,选取重合靶点,得到64个直接作用靶点。见图2。

将鱼腥草治疗病毒性肺炎的直接作用靶点输入到 String 数据库中进行检索,选取 minimum required interaction score 大于0.4,进行蛋白质相互作用(PPI)网络分析。去除无相互作用的靶点,如图3所示。PPI网络含有64个节点,1 098条边,其中节点代表靶点,每条边代表靶点与靶点之间的相互作用关系。根据节点的度值绘制出了度值 ≥ 38 的条形图,如图4所示。筛选出核心基因30个,包括IL6、TNF、AKT1、VEGFA、MAPK8、CXCL8、PTGS2、CASP3、IL10、JUN、CCL2、IL1B、MMP9、EGF、MAPK1、ICAM1、EGFR、IFNG、MYC、IL2、VCAM1、FOS、HMOX1、MMP2、MPO、RELA、CCND1、SERPINE1、STAT1、CASP8。

2.3.3 主要活性成分-疾病潜在靶点互作网络 将“2.3.2”项疾病-靶点互作网络中得到的鱼腥草治疗病毒性肺炎的64个核心靶点,与“2.3.1”项成分-靶点互作网络取交集,得到鱼腥草治疗病毒性肺炎的主要活性成分,并进行可视化主要活性成分-疾病潜在靶点互作网络构建。如图5所示,该图共包括74个节点,其中10个鱼腥草活性成分节点、64个鱼腥草治疗病毒性肺炎的潜在靶点节点和214条边。该网络中,每个化合物的平均靶点数目为10个,每个靶点平均与2个化合物相互作用。

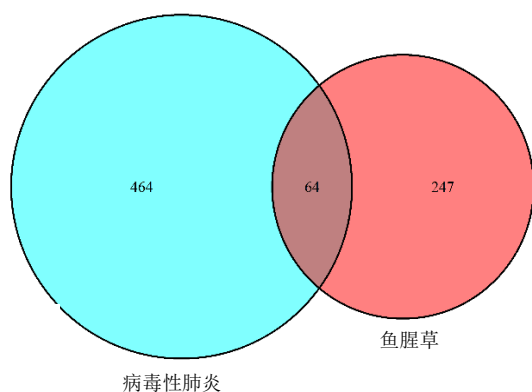
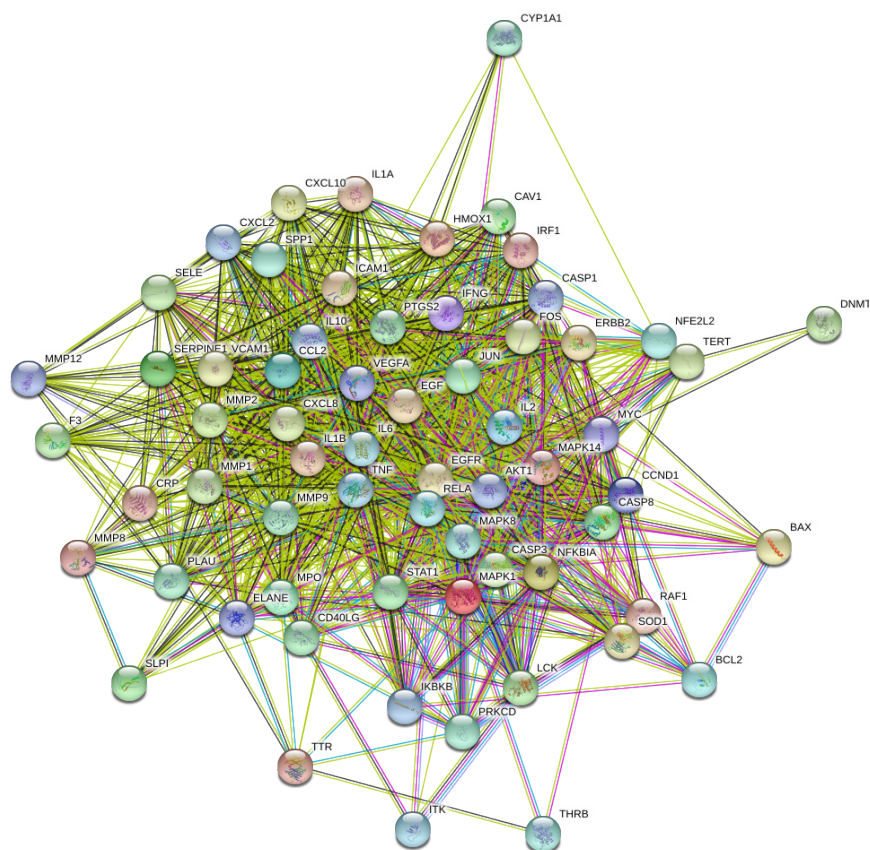


图2 鱼腥草治疗病毒性肺炎直接作用靶点筛选
Fig. 2 Screening of direct targets of *H. cordata* in treatment of viral pneumonia

2.3.4 成分-靶点-通路互作网络 采用DAVID在线工具,对鱼腥草治疗病毒性肺炎的直接作用靶点进行GO、KEGG功能注释和富集分析,如图6和7所示。在GO富集分析中,得到 $P < 0.01$ 的功能富集条目73个。主要涉及到细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、磷酸酶结合、蛋白磷酸酶结合、内肽酶活性、生长因子受体结合、肿瘤坏死因子受体超家族结合、丝氨酸型内肽酶活性、趋化因子受体结合等。在KEGG通路分析中,得到 $P < 0.01$ 的信号通路130条。主要涉及到AGE-RAGE信号通路、TNF信号通路、IL-17信号通路、C型凝集素受体信号通路、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、耶尔森氏菌感染、甲型流感、Toll样受体信



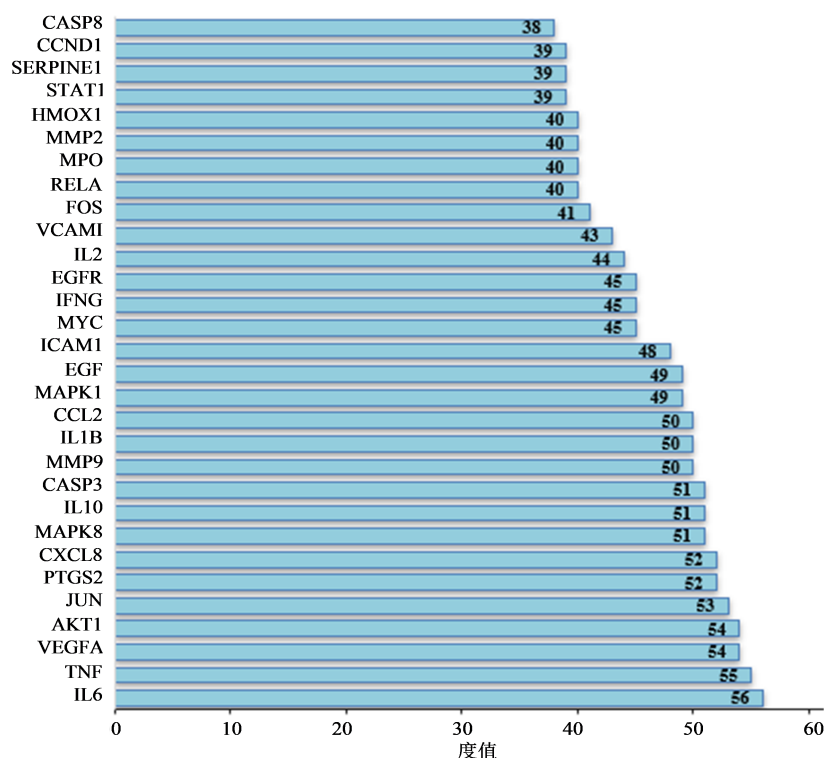


图4 PPI网络中的关键节点
Fig. 4 Key nodes in PPI network

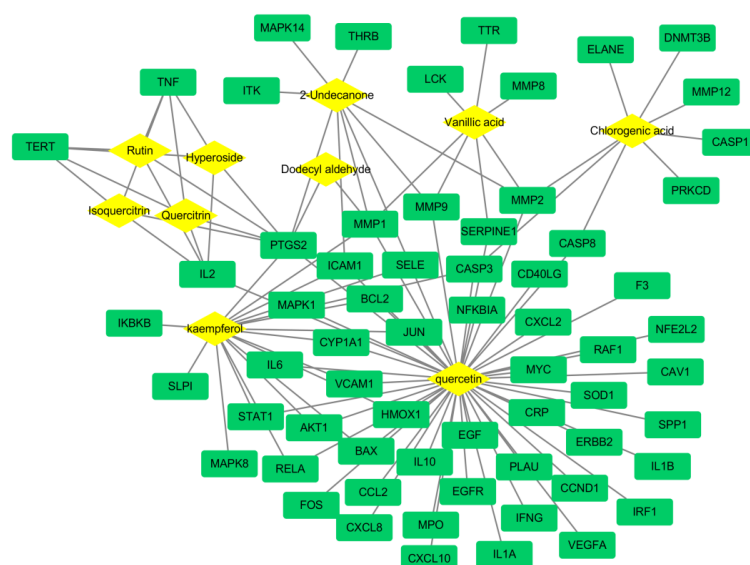


图5 鱼腥草主要活性成分-疾病潜在作用靶点网络
Fig. 5 Network of main active ingredient-disease potential targets of *H. cordata*

腥草治疗病毒性肺炎的潜在作用机制。通过预测结果可知,鱼腥草治疗病毒性肺炎涉及到山柰酚、槲皮素、甲基正壬酮、芦丁、绿原酸、金丝桃苷等10个关键活性成分,IL6、TNF、AKT1、VEGFA、JUN、CXCL8、PTGS2、CASP3、IL10等64个相关靶点,主要作用于TNF信号通路、IL-17信号通路、甲型流感、Toll样受体信号通路、T细胞受体信号通路、人

巨细胞病毒感染、NOD样受体信号通路、NF- κ B信号通路、RIG-I样受体信号通路等与炎症、病毒感染、免疫调节相关的生物通路。可见,鱼腥草对病毒性肺炎的防治具有较高的开发和应用价值。

甲基正壬酮和月桂醛是鱼腥草挥发油主要成分。Hayashi等^[23]研究发现鱼腥草中的甲基正壬酮、月桂醛、辛醛等对单纯疱疹病毒1型(HSV-1)、

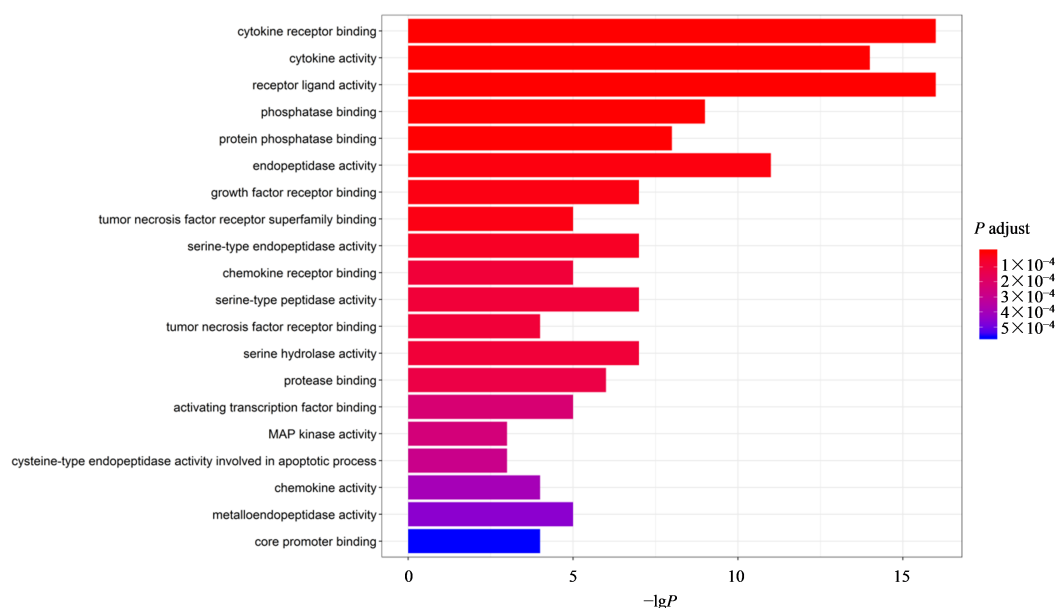


图6 鱼腥草治疗病毒性肺炎相关靶点GO富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis of targets related with *H. cordata* in treatment of viral pneumonia

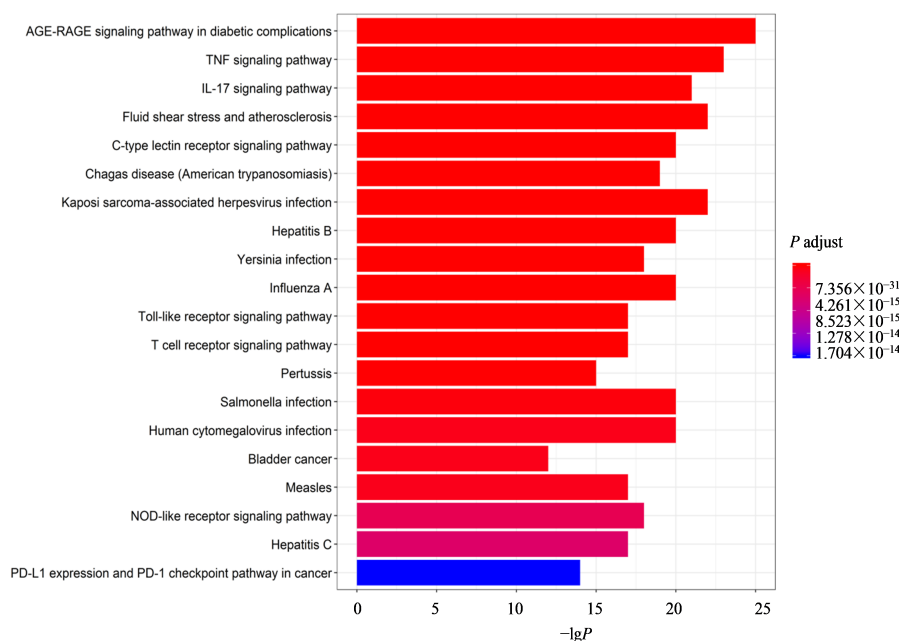


图7 鱼腥草治疗病毒性肺炎相关靶点的KEGG通路分析

Fig. 7 KEGG pathway analysis of targets related with *H. cordata* in treatment of viral pneumonia

流感病毒、人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)具有抑制作用。甲基正壬酮可抑制脂多糖(LPS)诱导的一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)产生,发挥抗炎和抗氧化作用,其作用机制可能与LPS-Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)-MAPK通路有关^[24-26]。槲皮素可以通过促进TLR静默、抑制p38MAPK蛋白激活、抑制感染细胞Casepase-3蛋白的裂解活化发挥抗炎、抗病毒的功效,并且其体外抗人巨细胞病毒的作用及细胞毒性均优于更昔洛

韦^[27-30]。金丝桃苷可抑制NF- κ B的活化和降解,降低p44/p42MAPK、p38MAPK和JNK表达,对神经系统、消化系统、免疫系统等起到抗炎免疫作用^[31-32]。槲皮苷具有抗氧化、抗病毒、抗炎、抗肿瘤等药理活性。在病毒感染初期,可通过病毒因子间接反应抑制病毒复制。对于流感病毒A/W3/33,槲皮苷的抗病毒作用强于奥司他韦。其生物活性还与抑制核转录因子活性、提高机体氧化应激水平有关^[33-35]。绿原酸可明显减轻补体旁路激活诱导的小鼠急性

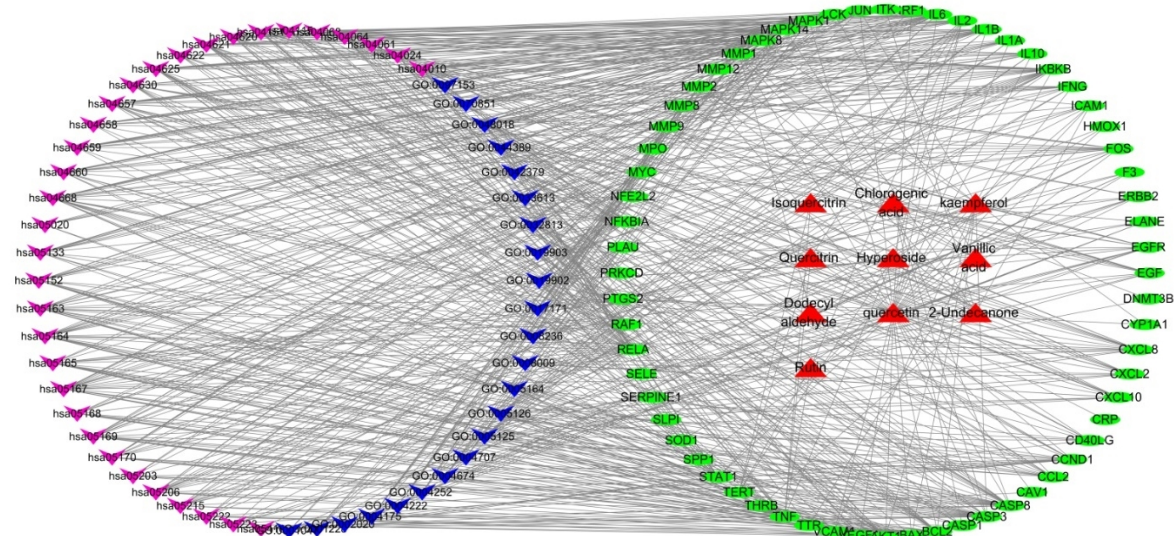


图8 鱼腥草治疗病毒性肺炎的成分-靶点-通路网络

Fig. 8 Component-target-pathway network of *H. cordata* in treatment of viral pneumonia

肺损伤,其机制可能与抑制NF- κ B p65的磷酸化及降低炎症反应程度有关^[36]。

TNF细胞通路与细胞存活、死亡和分化有关,该通路导致转录因子例如NF- κ B和JNK的活化,从而促进细胞存活和分化以及免疫和炎症反应。本研究发现TNF信号通路与鱼腥草对应的AKT1、CASP3、CASP8、CCL2、CXCL10、CXCL2、FOS等23个靶蛋白有关。文献报道,鱼腥草可以降低油酸性急性肺损伤大鼠肺组织TNF- α 表达,减轻肺损伤程度^[37]。IL-17是一个重要的促炎症细胞因子,由辅助性T细胞(Th17)及先天性免疫细胞等分泌,在多种炎症反应及自身免疫性疾病病理过程中发挥关键作用。IL-17受体(IL-17R)通过信号转导复合体IL-17R-Act1-TRAF6激活下游NF- κ B、JNK等信号通路^[38]。鱼腥草注射液可调节银屑病大鼠中Th17相关细胞因子的表达水平。T细胞受体(TCR)在T细胞的功能和免疫突触的形成中起关键作用,它提供了T细胞和抗原呈递细胞(APC)之间的连接。TCR的激活促进了许多信号级联反应,除CD28外,许多其他跨膜受体还调节TCR信号传导的特定元件,例如CD45和CD4。TCR信号的负调节作用也很重要,目的是检查与该途径相关的免疫反应的过度激活。本研究中AKT1、CD40LG、FOS、IFNG、IKBKB、IL10、IL2、ITK、JUN等17个靶蛋白与T细胞受体通路有关。鱼腥草可通过促进T细胞受体信号通路抑制病毒复制和细胞免疫^[39-40]。除了该通路外,鱼腥草还作用于卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染通路、人巨细胞病毒感染和甲型流感等病毒相关

通路。研究表明,鱼腥草相关制剂对甲型流感病毒有直接灭活作用,同时还可以阻断甲1型流感病毒诱导MDCK细胞凋亡^[41-42]。TLR信号通路与鱼腥草对应AKT1、CASP8、CXCL10、CXCL8、FOS、IKBKB等17个靶蛋白有关。TLR3、TLR4、TLR7、TLR8和TLR9主要参与病原体或损伤分子识别和早期应答阶段的经典信号。在TLR所介导的抗病毒天然免疫反应中发挥着重要作用。除TLR3外,其余4个TLR在受到相应的病毒组分刺激后都会招募并激活一个很重要的接头蛋白MyD88,经过激酶IRAK-4、TRAF6激活后,IKK激酶复合体活化后进而激活转录因子NF- κ B,从而诱导各种抗病毒细胞因子的产生^[43-44]。NOD样受体信号通路与鱼腥草对应的BCL2、CASP1、CASP8、CCL2、CXCL2、CXCL8、IKBKB、IL1B、IL6等18个靶点基因有关。NOD样蛋白受体家族在胞内DNA诱导的天然免疫反应中发挥着重要作用。NOD样蛋白受体家族不会激活I型干扰素信号通路,而是激活炎症小体相关的天然免疫信号通路,最终诱导IL-1 β 的成熟与分泌^[45-46]。C型凝集素受体(CLRs)主要在髓样细胞上表达,是一类内含至少一个C型凝集素样结构域的蛋白超家族。其最主要的功能是作为模式识别受体通过识别来自于病原相关分子模式、损伤相关分子模式、肿瘤相关分子模式上的配体激活并调节宿主体内的免疫功能^[47]。该通路与鱼腥草AKT1、CASP1、CASP8、IKBKB、IL10、IL1B、IL2、IL6、IRF1、JUN等23个靶基因有关。可见,鱼腥草可作用于炎症通路、病毒通路及天然免疫调节通路治疗

病毒性肺炎。

COVID-19 目前仍在全球范围内流行, 各国科学家及医药工作者正在努力地研究临床用药。疫苗虽初步取得可喜的成果, 但其研制存在周期长、投入大、风险高等特点。除此之外, SARS-CoV-2 属于 Sarbe 病毒亚属, 正冠状病毒亚科。与 SARS 冠状病毒、MERS 冠状病毒进行了全基因组比对, 有 40%~70% 的序列相似性, 即该病毒具有长期存在和变异的可能。因此, 药物研制成为当前一项迫在眉睫的任务。本研究从药效物质基础、靶基因、分子机制方面, 初步验证了“中药抗生素”鱼腥草可通过作用于活性成分对应的靶基因调节炎性通路、病毒通路及天然免疫调节等相关通路治疗病毒性肺炎的作用机制。结合前期鱼腥草治疗呼吸系统疾病的相关研究^[48-52], 可以预测鱼腥草在防治 COVID-19 方面具有较高的药用价值。其能够缓解早中期 COVID-19 患者出现的支气管炎和肺炎等症状, 对减缓肺损伤和激发患者免疫功能具有较强活性。但针对鱼腥草是否直接作用于 SARS-CoV-2 病毒、临床治疗分期、不良反应及质量控制等方面, 还需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 古丽达娜·安那斯汗, 刘静. 探讨中医对肺炎的辨证治疗的功效[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(24): 4757, 4759.
- [2] 艾军, 汪爱传, 戴铭, 等. 中医药治疗病毒性肺炎热与痰证候关联动态疗效评价[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1667-1669.
- [3] 卢立伟, 张桂菊, 季旭明, 等. 基于中医传承辅助平台的中医药治疗病毒性肺炎用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 208-211.
- [4] Jain S, Self W H, Wunderink R G, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults[J]. N Engl J Med, 2015, 373(5): 415-427.
- [5] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L C, et al. Viral pneumonia[J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1264-1275.
- [6] 刘昌孝, 伊秀林, 王玉丽, 等. 认识新冠病毒(SARS-CoV-2), 探讨抗病毒药物研发策略[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 361-371.
- [7] 刘昌孝, 王玉丽, 闫凤英. 认识新型冠状病毒肺炎, 关注疫情防控药物研发[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(2): 93-102.
- [8] 全小林, 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.
- [9] 蔡红蝶, 刘佳楠, 陈少军, 等. 鱼腥草化学成分、生物活性及临床应用研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(11): 2719-2728.
- [10] Ling L J, Lu Y, Zhang Y Y, et al. Flavonoids from *Houttuynia cordata* attenuate H1N1-induced acute lung injury in mice via inhibition of influenza virus and Toll-like receptor signalling[J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153150.
- [11] 蒋跃平, 陈章义, 刘敏, 等. 鱼腥草中抗血栓活性生物碱成分的虚拟筛选[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1623-1634.
- [12] Chen M Y, Li H, Lu X X, et al. *Houttuynia cordata* polysaccharide alleviated intestinal injury and modulated intestinal microbiota in H1N1 virus infected mice[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(3): 187-197.
- [13] Zhu H Y, Lu X X, Ling L J, et al. *Houttuynia cordata*

- polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 218: 90-99.
- [14] Li T, Liu L B, Wu H L, et al. Anti-*Herpes simplex* virus type 1 activity of Houttuynoid A, a flavonoid from *Houttuynia cordata* Thunb [J]. Antiviral Res, 2017, 144: 273-280.
- [15] Li J, Zhao F T. Anti-inflammatory functions of *Houttuynia cordata* Thunb. and its compounds: A perspective on its potential role in rheumatoid arthritis [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 3-6.
- [16] 唐中为. 复方鱼腥草合剂联合盐酸氨溴索口服液治疗小儿支气管肺炎疗效观察 [J]. 新中医, 2018, 50(12): 160-162.
- Tang Z W. Effect observation on compound Yuxingcao mixture combined with ambroxol hydrochloride oral liquid for bronchopneumonia in children [J]. J New Chin Med, 2018, 50(12): 160-162.
- [17] 张彦洁. 复方鱼腥草合剂联合头孢克洛对肺炎患儿症状缓解及生化指标的影响 [J]. 临床医学, 2016, 36(12): 120-121.
- Zhang Y J. Effect of Compound Houttuynia Mixture combined with cefaclor on symptom relief and biochemical indexes in children with pneumonia [J]. Clin Med, 2016, 36(12): 120-121.
- [18] 黄亨贞, 关浩锋. 复方鱼腥草合剂联合头孢克洛治疗小儿肺炎临床分析 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(24): 96-98.
- Huang X Z, Guan H F. Clinical analysis of compound cordate *Houttuynia* mixture combined with cefaclor in the treatment of children with pneumonia [J]. China Mod Dr, 2015, 53(24): 96-98.
- [19] 张亮, 吕丽丽, 王建方, 等. 复方鱼腥草口服制剂治疗儿童呼吸道感染有效性Meta分析 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5279-5286.
- Zhang L, Lv L L, Wang J F, et al. Meta analysis of efficacy of Compound Yuxingcao Oral Preparation in treatment of respiratory diseases in children [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(20): 5279-5286.
- [20] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- Xie J, Gao S, Li L, et al. Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [21] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇 [J]. 药学报, 2012, 47(6): 696-703.
- Liu Z H, Sun X B. Network pharmacology: New opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2012, 47(6): 696-703.
- [22] Sharma A, Kaur S, Sarkar M, et al. The AGE-RAGE axis and RAGE genetics in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60(2): 244-258.
- [23] Hayashi K, Kamiya M, Hayashi T. Virucidal effects of the steam distillate from *Houttuynia cordata* and its components on HSV-1, influenza virus, and HIV [J]. Planta Med, 1995, 61(3): 237-241.
- [24] Chen J, Wang W Q, Shi C Y, et al. A comparative study of sodium houttuynonate and 2-undecanone for their *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory activities and stabilities [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(12): 22978-22994.
- [25] Park E, Kum S, Wang C H, et al. Anti-inflammatory activity of herbal medicines: Inhibition of nitric oxide production and tumor necrosis factor- α secretion in an activated macrophage-like cell line [J]. Am J Chin Med, 2005, 33(3): 415-424.
- [26] Li W F, Niu X F, Zhou P, et al. A combined peritoneal macrophage/cell membrane chromatography and offline GC - MS method for screening anti-inflammatory components from Chinese traditional medicine *Houttuynia cordata* thunb [J]. Chromatographia, 2011, 73(7/8): 673-680.
- [27] Byun E B, Yang M S, Choi H G, et al. Quercetin negatively regulates TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide through Tollip expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431(4): 698-705.
- [28] 程丽艳, 屠凌岚, 史红. p38MAPK对慢性前列腺炎疼痛的影响及槲皮素的干预作用 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(8): 984-988.
- Cheng L Y, Tu L L, Shi H. Effects of p38MAPK on rats with chronic nonbacterial prostatitis neuralgia and the intervention effect of quercetin [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2016, 33(8): 984-988.
- [29] 万巧凤, 吴莉, 杨美玲, 等. 槲皮素对甲型H1N1流感病毒诱导的A549细胞凋亡效应酶Caspase-3的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(10): 42-44.
- Wan Q F, Wu L, Yang M L, et al. Effect of quercetin on caspase-3 of A549 cell induced by influenza virus H1N1 [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2011, 18(10): 42-44.
- [30] 张丹丹, 方建国, 陈娟娟, 等. 连翘及其主要有效成分槲皮素体外抗人巨细胞病毒的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(8): 1055-1059.
- Zhang D D, Fang J G, Chen J J, et al. An *in vitro* study of anti-human *Cytomegalovirus* effect of *Forsythia suspensa* and its main active ingredient quercetin [J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(8): 1055-1059.

- [31] Kim S J, Um J Y, Lee J Y. Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor- κ B activation in mouse peritoneal macrophages [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(1): 171-181.
- [32] Lee S, Park H S, Notsu Y, et al. Effects of hyperin, isoquercitrin and quercetin on lipopolysaccharide-induced nitrite production in rat peritoneal macrophages [J]. Phytother Res, 2008, 22(11): 1552-1556.
- [33] 杨琳. 槲皮苷药理活性研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(6): 61-63.
Yang L. Research development of pharmacology activities of quercitrin [J]. Asia Pac Tradit Med, 2015, 11(6): 61-63.
- [34] Camuesco D, Comalada M, Rodríguez-Cabezas M E, et al. The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression [J]. Br J Pharmacol, 2004, 143(7): 908-918.
- [35] Choi H J, Song J H, Park K S, et al. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication [J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 37(3/4): 329-333.
- [36] 郭静, 李敏, 杨毅, 等. 绿原酸对小鼠急性肺损伤的保护作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(7): 1214-1218, 1251.
Guo J, Li M, Yang Y, et al. Protective effect of chlorogenic acid on acute lung injury in mice [J]. Nat Prod Res Dev, 2018, 30(7): 1214-1218, 1251.
- [37] 李风雷, 刘晓晴, 柳青, 等. 鱼腥草对油酸性急性肺损伤大鼠肺组织 TNF- α 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(4): 547-548.
Li F L, Liu X Q, Liu Q, et al. Effect of houttuynia on TNF- α expression in lung tissue of rats with oleic acid acute lung injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2003, 19(4): 547-548.
- [38] 彭宇, 全安燕, 卢璨璐, 等. 鱼腥草注射液对银屑病大鼠模型 IL-17、IL-22、IL-23 细胞因子的调节作用 [J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(6): 14-16, 22.
Peng Y, Quan A Y, Lu C R, et al. Regulatory effect of houttuynia injection on cytokines IL-17, IL-22 and IL-23 in rat models of psoriasis [J]. J Guiyang Univ Chin Med, 2017, 39(6): 14-16, 22.
- [39] 朱善元, 李萍, 成大荣, 等. 新鱼腥草素钠增强 NDV LaSota 疫苗免疫作用研究 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2008, 29(1): 34-36.
Zhu S Y, Li P, Cheng D R, et al. Adjuvant effect of sodium new houttuynifonate on LaSota live vaccine against Newcastle disease virus [J]. J Yangzhou Univ Agric: Life Sci Ed, 2008, 29(1): 34-36.
- [40] 李文胜, 石秀兰, 李敏, 等. 鱼腥草对 HIV 假病毒作用初步研究 [J]. 河南医学研究, 2011, 20(4): 395-397.
Li W S, Shi X L, Li M, et al. Preliminary study of the effect of *Houttuynia cordata* thunb on pseudotyped HIV [J]. Henan Med Res, 2011, 20(4): 395-397.
- [41] 郝莉, 杨奎. 鱼腥草注射液抗甲型流感病毒实验研究 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(6): 713-714.
Hao L, Yang K. The experimental study on the antiviral effect of *Houttuynia cordata* injection on influenza virus in mice [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2007, 16(6): 713-714.
- [42] 杨慧, 李剑琦, 杨斌, 等. 鱼腥草抗甲 I 型流感病毒诱导细胞程序化死亡的初步研究 [J]. 江西医药, 2006, 41(12): 960-961.
Yang H, Li J Q, Yang B, et al. Study on Yu Xing Cao against cell apoptosis induced by influenza virus A₁ [J]. Jiangxi Med J, 2006, 41(12): 960-961.
- [43] Suzuki N, Suzuki S, Duncan G S, et al. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4 [J]. Nature, 2002, 416(6882): 750-756.
- [44] Muroi M, Tanamoto K I. TRAF₆ distinctively mediates MyD88- and IRAK-1-induced activation of NF- κ B [J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(3): 702-707.
- [45] Chen G, Shaw M H, Kim Y G, et al. NOD-like receptors: Role in innate immunity and inflammatory disease [J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 365-398.
- [46] Savage C D, Lopez-Castejon G, Denes A, et al. NLRP3-inflammasome activating DAMPs stimulate an inflammatory response in *Glia* in the absence of priming which contributes to brain inflammation after injury [J]. Front Immunol, 2012, 3: 288.
- [47] 温振科, 熊思东. C 型凝集素受体对固有免疫应答的双向调节作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2007(3): 178-180.
Wen Z K, Xiong S D. Two-way regulation of C-type lectin receptors on innate immune response [J]. Int J Immunol, 2007(3): 178-180.
- [48] 鱼腥草抗肺炎机制的研究进展 [A] // 中国毒理学会第七次全国会员代表大会暨中国毒理学会第六次中青年学者科技论坛论文摘要 [C]. 重庆: 中国毒理学会, 2018. Research progress on anti pneumonia mechanism of *Houttuynia cordata* Thunb [A] // Abstracts from the 7th National Congress of the Chinese Society of Toxicology and the 6th Science and Technology Forum for Young and Middle aged Scholars of the Chinese Society of Toxicology [C] Chongqing: Chinese Society of Toxicology, 2018
- [49] 傅进艺. 鱼腥草注射液雾化联合莫西沙星治疗社区获得性肺炎 35 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(11): 62-63.
Fu J Y. The efficacy of Houttuynia Injection combined

- with moxifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia in 35 cases was observed [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2017, 38(11): 62-63.
- [50] 郭燕萍. 复方鱼腥草颗粒在小儿急性支气管肺炎治疗中的护理体会 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(6): 168.
- Guo Y P. Nursing experience of Compound Houttuynia Granules in the treatment of pediatric acute bronchopneumonia [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2017, 36(6): 168.
- [51] 范 玮, 张良兵, 陶 兰. 阿奇霉素联合鱼腥草注射液对小儿支气管肺炎 IL-6 和 IL-8 的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(19): 4380-4381.
- Fan W, Zhang L B, Tao L. Effect of azithromycin combined with Houttuynia Injection on IL-6 and IL-8 in pediatric bronchopneumonia [J]. Mod Diagn Treat, 2015, 26(19): 4380-4381.
- [52] 何海生. 鱼腥草针佐治成人肺炎支原体感染 54 例 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(2): 69, 72.
- He H S. Houttuynia Needle was treated in 54 cases of mycoplasma pneumoniae infection in adults [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2006, 16(2): 69, 72.

[责任编辑 刘东博]