

基于网络药理学探讨杏仁-黄芩治疗新型冠状病毒肺炎机制

王劲松¹, 游晓旭², 陈迪², 解博文^{3*}, 贺森^{2*}

1. 北京中医药大学附属护国寺中医医院, 北京 100035

2. 云南中医药大学 中药研究国际科技合作基地, 云南 昆明 650500

3. 中国中医科学院中国医史文献研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 通过网络药理学探究杏仁-黄芩治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用靶点及信号通路, 并阐述其作用机制。 **方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、BATMAN 数据库筛选出杏仁-黄芩的活性成分及靶标; 通过 GeneCards 数据库筛选 COVID-19 的预测靶点; 将两者靶点进行映射, 筛选出杏仁-黄芩药对与 COVID-19 相同的靶点, 利用 STRING 数据库对这些共同靶点建立蛋白质-蛋白质互相作用 (PPI) 网络, 并利用 Metascape 进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG); 利用 Cytoscape3.7.2 数据库构建活性成分-靶点网络图并筛选出核心靶点。 **结果** 根据筛选条件共获得杏仁-黄芩活性成分 32 个, 潜在作用靶点 137 个, 参与对炎症反应的调节等生物进程 820 个, 结核、百日咳等通路 82 条。 **结论** 杏仁-黄芩药对通过多靶点、多通路起到抑制细胞因子风暴、止咳等药理作用, 最终达到治疗 COVID-19 的效果。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学; 杏仁; 黄芩; 细胞因子风暴

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 11-2489-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.11.004

Based on network pharmacology to explore mechanism of *Armeniacae Semen Amarum-Scutellariae Radix* on treatment of corona virus disease 2019

WANG Jingsong¹, YOU Xiaoxu², CHEN Di², XIE Bowen³, HE Sen²

1. Beijing University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Huguosi Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 100035, China

2. Chinese Pharmaceutical Research International Science and Technology Cooperation Base of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

3. Institute of the History of Chinese Medicine and Medical Literature, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To explore corona virus disease 2019 (COVID-19) targets and signal pathways through the pharmacology of almond and scutellaria, and to explain the mechanism. **Methods** TCMSP and BATMAN databases were used to screen the active components and targets of *Armeniacae Semen Amarum-Scutellariae Radix*. Genecards database was used to screen the predicted targets of COVID-19. The two targets were mapped to screen out the same targets of almond Scutellaria and COVID-19. String was used to build PPI network for these common targets, and metascape was used for go biological process enrichment and KEGG pathway analysis. And the network map of active components and targets was constructed with the database of Cytoscape 3.7.2 and the core targets were screened out. **Results** According to the screening conditions, 32 active components, 137 potential targets, 820 biological processes involved in the regulation of inflammatory response, 82 pathways of tuberculosis and pertussis were obtained. **Conclusion** *Armeniacae Semen Amarum-Scutellariae Radix* can inhibit cytokine storm, cough and other pharmacological effects through multiple targets and channels, and finally achieve the therapeutic effect of COVID-19.

收稿日期: 2024-05-16

基金项目: 援鄂国家中医医疗队(金银潭医院)抗疫纪实研究课题(匹配)(ZZ150509); 2020 年高端科技创新智库青年项目—援鄂国家中医医疗队(金银潭医院)抗疫纪实研究课题(20200608CG080605); 云南省“万人计划”青年拔尖人才专项(YNWR-QNBJ-2020-279); 昆明市国际(对外)科技合作基地(GHJD-2021030)

第一作者: 王劲松(1983—), 硕士, 主管中药师, 研究方向为中药临床药学。E-mail: 316290287@qq.com

***共同通信作者:** 解博文(1990—), 硕士, 助理研究员, 研究方向为中医医史文献。E-mail: bowentcm@foxmail.com

贺森(1984—), 教授, 博士, 研究方向为中药资源开发。E-mail: sunbelt123@163.com

Key words: corona virus disease 2019 (COVID-19); network pharmacology; *Armeniacae Semen Amarum*; *Scutellariae Radix*; cytokine storm

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的疫情在全世界200多个国家和地区蔓延,而中国医疗体系向来是中西医并重,中医在预防和治疗COVID-19中体现出重大优势^[1]。在抗击COVID-19疫情期间,中医药的参与使得抗疫进程缩短,治愈率显著提升。治疗COVID-19这一新型传染病,虽然有中医疫病学理论,但机制的阐释尚不明确。网络药理学是发现新药物^[2-3],以及揭示中药作用机制^[4-6]的前沿学科,可在短时间内以较低成本阐释中药化学成分作用的靶点和通路,并与疾病进行对应。本研究基于网络药理学,研究杏仁-黄芩治疗COVID-19的作用靶点及信号通路,并阐述其作用机制,以期对筛选治疗COVID-19中药并揭示其机制提供参考。

1 方法

1.1 药对的选择

基础药对是中医遣方组药的重要习惯之一,互为药对的中药在配伍上通常为相须关系,是治疗某类证候或某种疾病的君药。我国各省市关于预防和治疗COVID-19方案(以下简称方案)中的处方繁多,但又有章可循。本研究依据大数据挖掘治疗COVID-19的用药规律^[7],重点关注杏仁-麻黄、杏仁-黄芩等出现频次较高的基础药对,其中杏仁-麻黄这一药对常见于多个基础方,如麻杏甘石汤、麻杏薏甘汤等,可见经典方在方案中出现频次较高。麻杏甘石汤、麻杏薏甘汤已有学者通过网络药理学的研究方法进行机制研究^[8-10]。而杏仁-黄芩这一药对在方案中出现频次较高,在经典方中应用较少,其用于治疗COVID-19的机制更需研究清楚。综上,本研究选择杏仁-黄芩这一药对,进行网络药理学研究。

1.2 杏仁-黄芩活性成分及作用靶点

利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3)、BATMAN数据库对杏仁、黄芩进行检索,设置口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18,下载并整理符合预设条件的化学成分及靶点。

为保证对杏仁-黄芩不包含在TCMSP、BATMAN数据库中化学成分通过PubChem数据库获得次生代谢产物的分子结构图,导入SwissADME数据库进行筛选,将所筛选出的成分通过

PharmMapper数据库,选择次生代谢产物Normalized Fit Score(NF)≥0.9,将得到的靶点去除重复后,导入Uniprot数据库规范靶点名称,获得最终药物相关靶点。

1.3 新型冠状病毒肺炎疾病相关靶点

以“Corona Virus Disease 2019”“novel Coronavirus Pneumonia”“novel coronavirus infection”“COVID-19”为检索词在GeneCards、OMIM、DrugBank疾病基因数据库进行检索与筛选,检索可能与COVID-19相关的基因。结果合并、删除重复值,利用Uniprot数据库将数据进行归纳。

1.4 建立蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络

利用STRING对杏仁-黄芩与COVID-19共同靶点建立PPI网络,体现不同蛋白之间可能产生的联系。minimum required interaction score设置为0.04。

1.5 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

为研究杏仁-黄芩与COVID-19共同作用靶点的生物学通路,及潜在的治疗COVID-19的机制,利用Metascape对杏仁-黄芩与COVID-19共同靶点进行GO与KEGG通路分析,以探求其生物学进程,设置筛选条件为 $P < 0.01$, $FDR < 0.01$ 。构建成分-靶点网络图(Cytoscape 3.7.2)。

本研究中针对COVID-19蛋白-小分子对接采用的IGEMDOCK是基于半柔性对接方法,其原理通过模拟高温动力学提供配体分子的柔性构象空间,并通过模拟退火将各个构象在受体活性位点进行优化,使对接结果更加精确。它的优势在于各种小分子、大分子(包括蛋白质、核酸和糖)的构象能量计算,包括:相互作用能及构象能量、局域最小化、旋转势垒、与时间相关的动力学行为、振动频率等。模拟过程提供了有关分子结构、相互作用、能量等信息。结合能≤-20.9 kJ·mol⁻¹说明两者可以结合,≤-29.26 kJ·mol⁻¹说明有较好的结合能力。

2 结果

2.1 杏仁-黄芩有效成分和作用靶点获取结果

基于TCMSP、BATMAN等数据库,检索到(符合OB≥30%、DL≥0.18条件)杏仁有效成分16个,黄芩有效成分32个(符合OB≥30%、DL≥0.18条件),对应的作用靶点去重重复,共计137个。结果见表1。

表1 杏仁-黄芩化学成分及靶点

Table 1 Chemical composition and targets of *Armeniacae Semen Amarum-Scutellariae Radix*

药物	成分	靶点
杏仁	(-)-stepholidine (XR1)	PTGS1、DRD1、CHRM3、KCNH2、CHRM1、DRD5、SCN5A、F10、CHRM5、PTGS2、CA2、ADRA2C、CHRM4、RXRA、OPRD1、HTR2A、ADRA1A、HTR2C、CHRM2、ADRA2B、ADRA1B、DRD3、SLC6A3、ADRB2、ADRA1D、SLC6A4、OPRM1、PRKACA
	estrone (XR2)	DRD1、CHRM3、OPRM1、CHRM1、CHRM5、PTGS2、CA2、CHRM4、RXRA、OPRD1、ACHE、PDE3A、HTR2A、SLC6A2、ADRA1A、HTR2C、PGR、CHRM2、OPRK1、SLC6A3、ADRB2、ADRA1D、SLC6A4、DRD2
	machiline (XR3)	PTGS1、CHRM3、CHRM1、ADRB1、SCN5A、PTGS2、ADRA2A、ADRA2C、CHRM4、RXRA、PDE3A、ADRA1A、ADRA2B、ADRA1B、SLC6A3、ADRB2、ADRA1D、SLC6A4、NCOA2
	vulgarin (XR4)	ACHE、GABRA1
	gondoic acid (XR5)	PTGS1、NCOA2
	phaseol (XR6)	ESR1、AR、PPARG、PTGS2、KDR、MAPK14、GSK3B、CC2、CDK2、CHEK1、PRKACA、PIM1
	glabridin (XR7)	NOS2、CHRM1、ESR1、AR、SCN5A、PPARG、PTGS2、RXRA、ACHE、ADRA1B、ADRB2、ESR2、MAPK14、GSK3B、CDK2、CHEK1、PRKACA、RXRB、IGHG1、PRSS1、PIM1、CC2、NCOA2、NCOA1
	liquiritin (XR8)	F10、F7、SOD1、PTGS2、KDR
	licochalcone B (XR9)	NOS2、PTGS1、ESR1、AR、PPARG、PTGS2、CA2、PDE3A、ADRB2、ESR2、MAPK14、GSK3B、CC2、CDK2、CHEK1、PRKACA、PIM1
	spisterol (XR10)	PGR、NR3C2、NCOA2
	(+)-stepharine (XR11)	PTGS1、DRD1、CHRM3、CHRM1、DRD5、SCN5A、CHRM5、PTGS2、HTR3A、CHRM4、RXRA、OPRD1、HTR2A、SLC6A2、ADRA1A、CHRM2、ADRA1B、SLC6A3、ADRB2、CHR2、SLC6A4、DRD2、OPRM1、GABRA1、CHR7
	glycyrol (XR12)	NOS2、ESR1、PPARG、PTGS2、KDR、MAPK14、GSK3B、CHEK1、PIM1、CC2
	11,14-eicosadienoic acid (XR13)	NCOA2
	β -hydroxycholest-5-ene (XR14)	PGR、NR3C2、NCOA2
	(+)-catechin (XR15)	PTGS1、ESR1、PTGS2、CAT、LACTB、PRKACA、NCOA2、HAS2、RXRA
黄芩	stigmasterol3 (XR16)	PGR、NR3C2、NCOA2、ADH1C、IGHG1、RXRA、NCOA1、PTGS1、PTGS2、ADRA2A、SLC6A2、SLC6A3、ADRB2、LTA4H、PLAU、MAOB、MAOA、PRKACA、CTRB1、CHRM3、CHRM1、ADRB1、SCN5A、HTR2A、ADRA1A、GABRA3、CHRM2、ADRA1B、GABRA1、CHR7、PGR、NCOA2、NR3C2
	mairin (HQ1)	PGR
	acacetin (HQ2)	NOS2、PTGS1、AR、PTGS2、Dpp4、CYP19A1、CDKN2、PRKACA、PRSS1、NCOA2、NCOA1、FASLG、PIK3CG、CHEK1、ADRB2、PDE3A、RELA、BCL2、CDKN1A、BAX、CASP3、TP53、CASP8、FASN
	wogonin (HQ3)	NOS2、PTGS1、ESR1、AR、SCN5A、PPARG、PTGS2、RXRA、PDE3A、Dpp4、MAPK14、GSK3B、CXCL8、CDKN2、PIK3CG、CHEK1、PRKACA、PRSS1、MCL1、ADRB2、GABRA1、RELA、AKT1、CCND1、BCL2、CDKN1A、EIF6、BAX、CASP9、KDR、TNF、JUN、IL6、AHS1、CASP3、TP53、BBC3、TEP1、MMP1、CCL2、PRKCD、PTGER3、FN1
	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one (HQ4)	PTGS1、DRD1、CHRM3、CHRM1、ESR1、SCN5A、PTGS2、RXRA、PDE3A、ADRA1A、ADRA1B、SLC6A3、ADRB2、SLC6A4、GABRA1、MAOB、PIK3CG、PRKACA、PKIA、CHR7

表1 (续)

药物	成分	靶点
	baicalein(HQ5)	PTGS1、AR、PTGS2、BCL2、PRKACA、Dpp4、PIK3CG、PDE3A、PRSS1、NCOA2、NCOA1、APOD、RELA、AKT1、VEGFA、FOS、BAX、MMP9、CASP3、TP53、HIF1A、FOSL1、FOSL2、CRK2、CCNB1、MPO、AHR、IGF2、CYCS、ALOX12、NFATC1、TDRD7、EGLN1、NOX5、FABP5
	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone (HQ6)	AR、F10、PTGS2、PTPN1、TOP2A、Dpp4、PYGM、KCNMA1、PRSS1、NCOA2
	carthamidin (HQ7)	PTGS1、PTGS2、PRKACA
	dihydrobaicalin_qt (HQ8)	PTGS1、PTGS2、PRKACA
	eriodictiol (HQ9)	PTGS1、PTGS2、PIK3CG、PRKACA、NCOA2、PYGM
	salvigenin (HQ10)	NOS2、PTGS1、NCOA2、SCN5A、F10、PTGS2、NOS3、RXRA、ACHE、ADRA1B、ADRB2、Dpp4、F7、IGHG1、PRSS1
	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone (HQ11)	NOS2、PTGS1、AR、SCN5A、F10、PTGS2、TOP2A、ESR2、Dpp4、CDKN2、PIK3CG、CHEK1、PRSS1、NCOA2、KCNMA1
	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone (HQ12)	PTGS1、AR、PTGS2、Dpp4、PRKACA
	skullcapflavone II (HQ13)	NOS2、PTGS1、SCN5A、KCNH2、AR、F10、PTGS2、NOS3、F7、KDR、CAC2D1、TOP2A、Dpp4、PRSS1、IGHG1、NCOA2、NCOA1、KCNMA1
	oroxilin A (HQ14)	NOS2、PTGS1、AR、SCN5A、PTGS2、RXRA、PDE3A、ADRA1B、ADRB2、Dpp4、PIK3CG、PRKACA、PRSS1、NCOA1、NCOA2、PKIA、BCL2、IL6、CASP3、CRK2、CYP1A2、CCNB1、CDK7、CYP2C9
	panicolin (HQ15)	NOS2、PTGS1、AR、SCN5A、PTGS2、ESR2、Dpp4、PRSS1、CDKN2、CHEK1、PIK3CG、NCOA1
	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone(HQ16)	NOS2、PTGS1、ESR1、AR、PPARG、PTGS2、Dpp4、PYGM、MAPK14、GSK3B、CDKN2、PIK3CG、CHEK1、PRSS1、NCOA2
	neobaicalein (HQ17)	NOS2、SCN5A、KCNH2、ESR1、AR、PPARG、F10、PTGS2、F7、PTPN1、TOP2A、ESR2、Dpp4、PYGM、GSK3B、KCNMA1、CHEK1、PRSS1、NCOA2
	dihydrooroxilin(HQ18)	PTGS1、SCN5A、PTGS2、RXRA、PDE3A、ADRA1B、ADRB2、NCOA1、PRKACA
	β -sitosterol (HQ19)	PGR、NCOA2、PTGS1、PTGS2、PIK3CG、KCNH2、PRKACA、DRD1、CHRM3、CHRM1、SCN5A、GABRA2、CHRM4、PDE3A、HTR2A、GABRA5、ADRA1A、GABRA3、CHRM2、ADRA1B、ADRB2、CHR2、SLC6A4、OPRM1、GABRA1、CHR7、JUN、BCL2、BAX、CASP9、CASP3、CASP8、PRKCA、TGFB1、PON1、MAP2
	sitosterol (HQ20)	PGR、NCOA2、NR3C2、CHEK1、PRKACA
	norwogonin(HQ21)	NOS2、PTGS1、AR、PPARG、PTGS2、PDE3A、Dpp4、PIK3CG、CDKN2
	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone (HQ22)	NOS2、PTGS1、SCN5A、KCNH2、AR、F10、PTGS2、NOS3、F7、TOP2A、ESR2、Dpp4、PPARG、NCOA2、PRSS1、KDR、NCOA1、KCNMA1
	ent-epicatechin(HQ23)	PTGS1、ESR1、PTGS2、PRKACA、LACTB
	stigmaterol (HQ24)	PGR、NR3C2、NCOA2、ADH1C、IGHG1、RXRA、NCOA1、PTGS1、PTGS2、ADRA2A、SLC6A2、SLC6A3、ADRB2、LTA4H、PLAU、MAOB、MAOA、PRKACA、CTRB1、CHRM3、CHRM1、ADRB1、SCN5A、HTR2A、ADRA1A、GABRA3、CHRM2、ADRA1B、GABRA1、CHR7

表1 (续)

药物	成分	靶点
	coptisine(HQ25)	NOS2、PTGS1、KCNH2、ESR1、AR、SCN5A、PTGS2、NOS3、PRSS1
	bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate(HQ26)	SCN5A
	diop(HQ27)	SCN5A、ADRB2、CHRM3
	epiberberine(HQ28)	NOS2、KCNH2、ESR1、AR、PTGS2、NOS3、RXRA、PRKACA、PRSS1、NCOA2、PDE10A
	moslosooflavone(HQ29)	NOS2、PTGS1、PPARG、AR、SCN5A、PTGS2、RXRA、ESR2、GABRA1、Dpp4、MAPK14、GSK3B、CHEK1、CDKN2、PIK3CG、PRKACA、PRSS1、NCOA1、KCNMA1、ADRA1B、ADRB2、CHR7
	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester(HQ30)	NCOA2
	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone(HQ31)	PTGS1、PTGS2、CA2、PRKACA、PRKACA、PTGS1、PTGS2、CA2、PIK3CG
	rivularin(HQ32)	NOS2、PTGS1、SCN5A、KCNH2、AR、F10、PTGS2、NOS3、CA2、F7、KDR、RXRA、TOP2A、ESR2、Dpp4、PRSS1、NCOA2、NCOA1、KCNMA1

2.2 COVID-19疾病相关靶点

使用 GeneCards 数据库,检索到与 COVID-19 相关靶点 256 个,与杏仁-黄芩药对靶点取交集,相同的靶点有 25 个,结果见图 1。

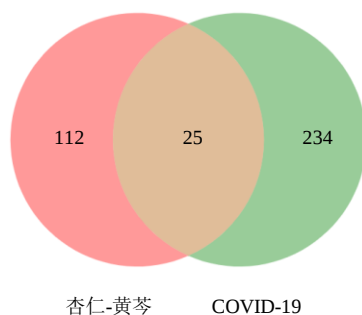


图1 杏仁-黄芩及 COVID-19 靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Armeniacae Semen Amarum-Scutellariae Radix* and COVID-19

2.3 PPI 网络

利用 STRING 构建杏仁-黄芩药对及 COVID-19 共同靶点 PPI 网络图,共具有 24 个节点,F10 及 APOG 游离;有 172 条联系可见,其中 combined 分值在 0.9 以上的有 51 条,结果见图 2。

2.4 GO 及 KEGG 分析

GO 富集分析功能,得出 820 个生物过程(BP),筛选 P 值较小的前 20 个 BP,绘制气泡图,对 P 值取负对数,数值越大, P 值越小,气泡大小表示在 BP 上的基因数目的多少。见图 3。KEGG 通路分析,得

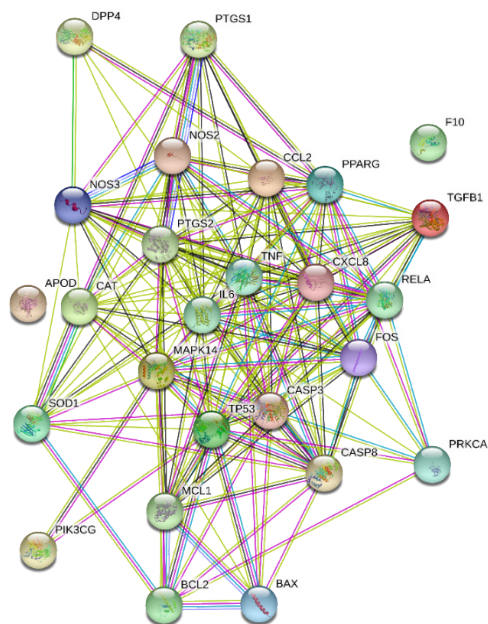


图2 杏仁-黄芩药对及 COVID-19 共同靶点 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network of *Armeniacae Semen Amarum-Scutellariae Radix* drug pair and COVID-19 common target

出 82 条通路,选择筛选 P 值较小的前 20 通路,绘制气泡图,见图 4。

2.5 成分-靶点网络分析

构建杏仁-黄芩药对与 COVID-19 成分-靶点网络图(Cytoscape 3.7.2),共得到 187 个节点,692 条线,结果见图 5。

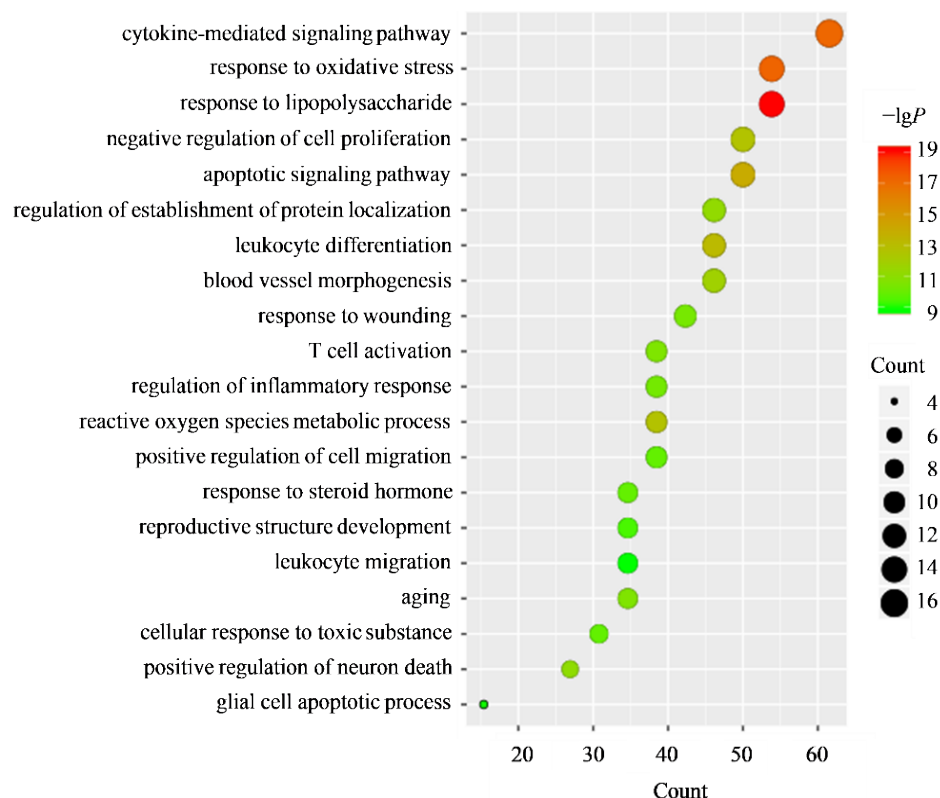


图3 GO富集分析
Fig. 3 GO enrichment analysis

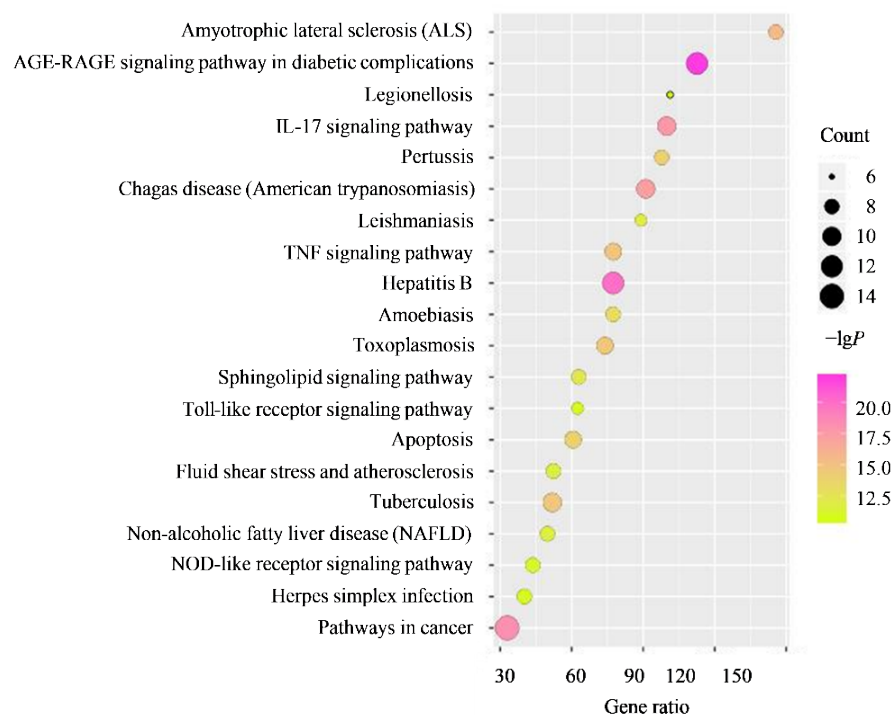


图4 KEGG通路气泡图
Fig. 4 KEGG biopathway bubble map

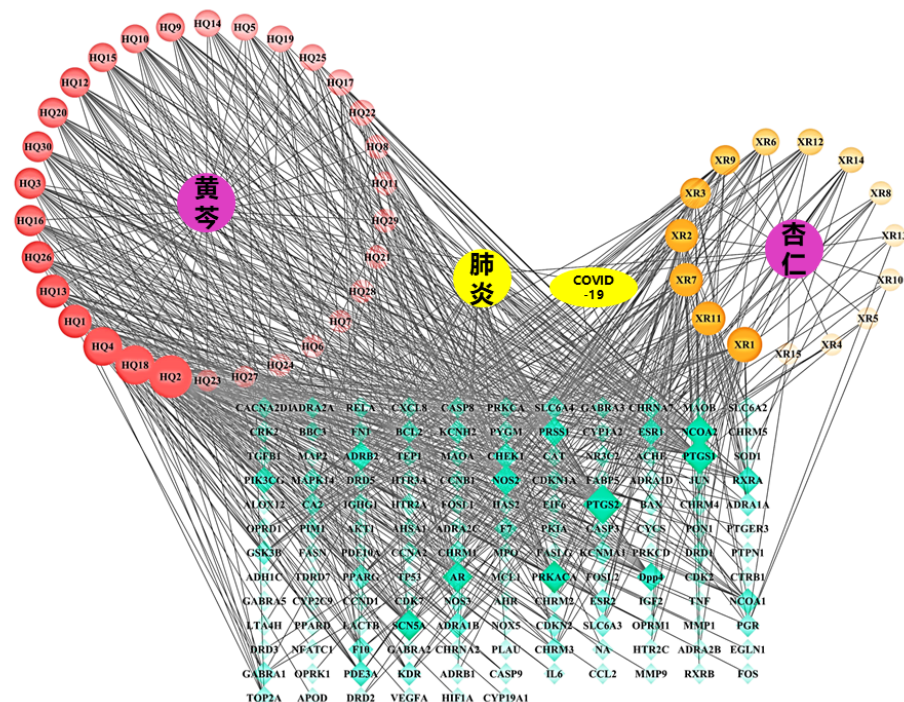


图5 杏仁-黄芩药对与COVID-19成分-靶点网络图

Fig. 5 Compound-target-pathway network of XR-HQ in COVID-19

由图5可见, *PTGS2*、*ADRB2*、*PRKACA*、*AR*、*SCN5A*等基因可能为杏仁-黄芩药对治疗COVID-19的关键靶点基因, *1-SPD*、*STOCK1N-53032*可能为杏仁治疗COVID-19的主要化学成分, *wogonin*可能为黄芩治疗COVID-19的主要化学成分。

2.6 分子对接

在本研究中,对所有48种化合物和ACE2, 3CL进行了分子对接,见表2。Zizipin_qt没有太多靶点,而该化合物在与ACE2和3CL的分子对接中表现显著。黄芩苷与3CL的结合能为 $-43.95 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,与二

氢黄芩苷相同,见图6。ACE2 (PDB: 1r42)和3CL (PDB: 5zqg)是COVID-19的关键靶点。

3 讨论

本研究共筛选出杏仁-黄芩药对的47个化学成分, 137个作用靶点, 进行网络药理学分析, 这些靶点中与COVID-19重合靶点25个, STRING分析可知, 这些靶点存在极强的内在联系, 进一步的GO富集分析可知, 杏仁-黄芩药对治疗COVID-19潜在生物学进程(BP)主要包括对脂多糖的反应、对氧化应激的反应、细胞因子介导的信号通路、白细胞分化、

表2 分子对接结合能

Table 2 Molecular docking energy data

序号	成分	MOL ID	结合能/($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)	
			ACE2	3CL
1	ent-epicatechin	MOL000073	-33.94	-38.96
2	wogonin	MOL000173	-31.84	-37.29
3	mairin	MOL000211	-36.03	-37.71
4	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	MOL000228	-31.01	-35.19
5	β -sitosterol	MOL000358	-36.45	-36.03
6	sitosterol	MOL000359	-35.20	-36.87
7	stigmaterol	MOL000449	-36.87	-38.12
8	(+)-catechin	MOL000492	-32.68	-40.22
9	norwogonin	MOL000525	-32.68	-38.96
10	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	MOL000552	-32.68	-34.77
11	CLR	MOL000953	-38.55	-36.03

表2(续)

序号	成分	MOL ID	结合能/(kJ·mol ⁻¹)	
			ACE2	3CL
12	coptisine	MOL001458	-38.55	-40.64
13	bis[(2 <i>S</i>)-2-ethylhexyl] benzene-1,2-dicarboxylate	MOL001490	-27.23	-30.16
14	acacetin	MOL001689	-31.84	-38.12
15	11,14-eicosadienoic acid	MOL002211	-24.30	-23.46
16	glycyrol	MOL002311	-36.03	-38.12
17	baicalein	MOL002714	-33.40	-43.99
18	diop	MOL002879	-28.49	-31.42
19	epiberberine	MOL002897	-35.19	-36.03
20	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	MOL002909	-31.42	-34.77
21	carthamidin	MOL002910	-34.77	-37.29
22	dihydrobaicalin_qt	MOL002913	-33.10	-43.99
23	eriodictiol (flavanone)	MOL002914	-33.10	-38.12
24	salvigenin	MOL002915	-32.68	-34.77
25	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	MOL002917	-31.42	-37.71
26	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	MOL002925	-31.84	-41.48
27	skullcapflavone II	MOL002927	-33.93	-36.87
28	oroxylin A	MOL002928	-32.68	-41.06
29	panicolin	MOL002932	-33.52	-36.03
30	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	MOL002933	-32.26	-39.38
31	neobaicalein	MOL002934	-33.10	-34.35
32	dihydrooroxylin	MOL002937	-32.26	-40.22
33	ziziphin_qt	MOL003410	-38.96	-42.73
34	spinasterol	MOL004355	-38.54	-38.12
35	licochalcone B	MOL004841	-31.84	-37.71
36	liquiritin	MOL004903	-36.45	-40.64
37	glabridin	MOL004908	-38.12	-39.80
38	phaseol	MOL005017	-35.61	-43.15
39	gondoic acid	MOL005030	-22.62	-24.72
40	machiline	MOL007207	-31.84	-36.03
41	moslosooflavone	MOL008206	-32.26	-37.71
42	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	MOL010415	-23.04	-21.36
43	estrone	MOL010921	-32.26	-39.80
44	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	MOL012245	-33.10	-41.90
45	rivularin	MOL012266	-31.84	-37.71
46	<i>L</i> -SPD	MOL012922	-33.52	-37.29

炎症反应的调节、细胞对有毒物质的反应等。KEGG 分析可得,杏仁-黄芩药对治疗 COVID-19 的通路可能为糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、乙型肝炎、癌症的途径、白细胞介素-17(IL-17) 信号通路、恰加斯病(美国锥虫病)、结核、百日咳等。可见,杏仁-黄芩药对在生物进程上参与炎症反应的调节、细胞因子介导的信号通路等,参与 IL-17 信号通路,可能通过应对炎症反应,达到抑制细胞

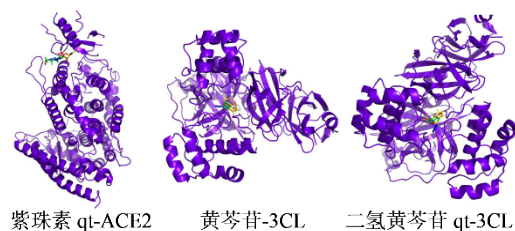


图6 分子对接图

Fig. 6 Molecular docking diagram

因子风暴的药理作用^[11],此外,还参与结核、百日咳等,直接通过止咳的通路发挥作用,在乙型肝炎通路方面,可见其具有抗病毒活性。本研究通过网络药理学揭示杏仁-黄芩治疗 COVID-19 的可能机制,既是佐证方案中处方的合理性,又为治疗 COVID-19 提供了一个基础药对。本研究与中医理论有相契之处,杏仁本身为止咳药,又可润肠,黄芩为清热药偏清上焦心肺。随着医学研究者对 COVID-19 认识的不断深入,有关 COVID-19 的靶点也将逐渐增多,用于网络药理学的基因、蛋白靶点将更为丰富,研究的准确性和全面性不断提高。与 COVID-19 相关性最强的通路研究目前尚集中在 ACE2 及 3CL,而 COVID-19 与普通肺炎不同之处在于,病原体入侵后损害的器官,除肺之外,还包括肝脏^[12]、心脏^[13]、大肠、脾胃等,甚至包括干细胞^[14]、睾丸^[15]等,少数患者还可能有流感样症状^[16],不少通路正在被揭示^[17],网络药理学研究 COVID-19 应及时更新。

中医药在抗击 COVID-19 期间,及时介入,科学合理制定治疗方案,得益于我国推广中西医并重医疗制度优势。在抗击疫情基本取得胜利的时刻,也应总结成功经验,结合非典型肺炎(SARS)期间的成果^[18],不断完善中医疫病学,以便在各类新型传染病在全球多发的情况下发挥中医优势,以及向世界上重视人类健康的国家和民族分享中医治疗 COVID-19 的经验。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhao Z Y, Li Y D, Zhou L Y, et al. Prevention and treatment of COVID-19 using Traditional Chinese Medicine: A review [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153308.
- [2] Kibble M, Saarinen N, Tang J, et al. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(8): 1249-1266.
- [3] Boezio B, Audouze K, Ducrot P, et al. Network-based approaches in pharmacology [J]. *Mol Inform*, 2017, 36(10): 1700048.
- [4] Zhang R Z, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: Review and assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 123.
- [5] Yuan H D, Ma Q Q, Cui H Y, et al. How can synergism of traditional medicines benefit from network pharmacology? [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1135.
- [6] Hao D C, Xiao P G. Network pharmacology: A rosetta stone for traditional Chinese medicine [J]. *Drug Dev Res*, 2014, 75(5): 299-312.
- [7] 李衍达, 赵振宇, 孙嘉惠. 基于数据挖掘的新型冠状病毒肺炎用药规律研究 [J]. *中国现代中药*, 2020, 22(5): 690-696.
Li Y D, Zhao Z Y, Sun J H. Study on medication laws of anti-COVID-19 based on data mining [J]. *Modern Chin Med*, 2020, 22(5): 690-696.
- [8] 张宏亮, 黄振光, 蒋霞, 等. 基于网络药理学研究加减麻杏石甘汤治疗重型新冠肺炎的作用机制 [J]. *中药材*, 2020, 43(7): 1772-1778.
Zhang H L, Huang Z G, Jiang X, et al. Study on the mechanism of add or subtract Moxing Shigan Decoction in the treatment of thesevere novel coronavirus pneumonia based on network pharmacology [J]. *J Chin Med Mat*, 2020, 43(7): 1772-1778.
- [9] 刘乐平, 龙茜, 曹学帅, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻麻杏薏甘汤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(7): 1741-1749.
Liu L P, Long X, Cao X S, et al. Research on active compounds of Maxingyigan Decoction for treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(7): 1741-1749.
- [10] 王哲义, 孙泽泽, 曲稔栋, 等. 基于网络药理学的麻杏石甘汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作用机制探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(8): 1996-2003.
Wang Z Y, Sun Y Z, Qu R D, et al. Network pharmacological study on mechanism of Moxing Shigan Decoction in treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(8): 1996-2003.
- [11] Zumla A, Hui D S, Azhar E I, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: Host-directed therapies should be an option [J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): e35-e36.
- [12] 褚扬, 周王谊, 吴江, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗中应关注肝损伤及防治中药概述 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(2): 129-133.
Chu Y, Zhou W Y, Wu J, et al. The treatment of corona virus disease 19 (COVID-19) should focus on liver injury and the overview of prevention and treatment of traditional Chinese medicines (TCMs) [J]. *World Chin Med*, 2020, 15(2): 129-133.
- [13] 咸楠星, 张哲, 李宁, 等. 基于新型冠状病毒肺炎病因与病机传变规律探讨重症患者从心论治 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(4): 20-24.

- Xian N X, Zhang Z, Li N, et al. Study on treatment from heart for severe patients based on etiology and pathogenesis transmission [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38 (4): 20-24.
- [14] Jackson C B, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells [J]. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022, 23(1): 3-20.
- [15] Pan F, Xiao X Y, Guo J T, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019 [J]. Fertil Steril, 2020, 113(6):1135-1139.
- [16] Spellberg B, Haddix M, Lee R, et al. Community prevalence of SARS-CoV-2 among patients with influenzalike illnesses presenting to a los angeles medical center in March 2020 [J]. JAMA, 2020, 323(19): 1966-1967.
- [17] Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [J]. bioRxiv, 2020, 5: 283.
- [18] 李衍达, 张文晋, 赵振宇, 等. 中医诊治 SARS 的经验对新型冠状病毒肺炎的启示 [J]. 天津中医药, 2020, 37 (5): 490-495.
- Li Y D, Zhang W J, Zhao Z Y, et al. Inspiration of diagnosis and treatment of SARS with traditional Chinese medicine on novel coronavirus pneumonia [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2020, 37(5): 490-495.

[责任编辑 齐静雯]



· 公益广告 ·

