

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

宗 阳^{1,2,3}, 丁美林⁴, 贾可可¹, 马世堂⁵, 居文政^{1*}

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029
2. 南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009
3. 苏州市吴门医派研究院, 江苏 苏州 215009
4. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203
5. 安徽科技学院食品药品学院, 安徽 凤阳 233100

摘要: 目的 探寻达原饮治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的活性化合物。方法 借助中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 检索达原饮中槟榔、厚朴、草果、知母、白芍、黄芩、甘草的化学成分和作用靶点。通过 UniProt、GeneCards 等数据库查询靶点对应的基因, 进而运用 Cytoscape3.2.1 构建化合物-靶点 (基因) 网络, 通过 DAVID 进行基因本体 (GO) 功能富集分析和基于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 化合物-靶点网络包含 141 个化合物和相应靶点 267 个, 关键靶点涉及 PTGS2、HSP90AA1、ESR1、AR、NOS2 等。GO 功能富集分析得到 GO 条目 522 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 421 个, 细胞组成 (CC) 条目 38 个, 分子功能 (MF) 条目 63 个。KEGG 通路富集筛选得到 25 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及小细胞肺癌、非小细胞肺癌、T 细胞受体信号通路等。分子对接结果显示槲皮素、山柰酚、黄芩素等核心化合物与 COVID-19 推荐用药的亲合力相似。结论 达原饮中的活性化合物可能通过与血管紧张素转换酶 II (ACE2) 结合作用于 PTGS2、HSP90AA1、ESR1 等靶点调节多条信号通路, 从而有可能对 COVID-19 有治疗作用。

关键词: 达原饮; 新型冠状病毒; 网络药理学; 分子对接; 血管紧张素转换酶 II; 槲皮素; 山柰酚; 黄芩素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)04-0836-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.002

Exploring active compounds of Da-Yuan-Yin in treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking method

ZONG Yang^{1,2,3}, DING Mei-lin⁴, JIA Ke-ke¹, MA Shi-tang⁵, JU Wen-zheng¹

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China
2. Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China
3. Suzhou Academy of Women Chinese Medicine, Suzhou 215009, China
4. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
5. College of Food and Drug, Anhui Science and Technology University, Fengyang 233100, China

Abstract: Objective To explore the active compound of Da-Yuan-Yin for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methods Based on traditional Chinese medicine system pharmacology platform (TCMSP), the chemical composition and targets of *Arecae Semen*, *Magnoliae Officinalis Cortex*, *Tsaoko Fructus*, *Anemarrhenae Rhizoma*, *Paeoniae Radix Alba*, *Scutellariae Radix*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* were screened. The targets of corresponding gene were searched through UniProt, GeneCards databases, and then Cytoscape3.2.1 was used to build compound-targets (genes) networks. The enrichment of gene ontology (GO) function analysis by DAVID and the pathway enrichment analysis by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were carried

收稿日期: 2020-02-06

基金项目: 江苏省中医药领军人才项目 (SLJ0208); 苏州市“科教兴卫”青年课题 (KJXW2019044); 苏州市科技局指导性课题 (SYSD2019149); 苏州市中医医院院级科技计划项目 (YQN2017004)

作者简介: 宗 阳, 中药师, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0512)67872502 E-mail: 1181835152@qq.com

*通信作者 居文政, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为中药临床药理学。Tel: (025)86617141 E-mail: wzhu333@163.com

out, the mechanism of its action was predicted. **Results** The compound-target network contained 141 compounds and 267 corresponding targets, and the key targets involved PTGS2, HSP90AA1, ESR1, AR, NOS2, etc. The function enrichment analysis of GO was 522 ($P < 0.05$), of which there were 421 biological processes (BP) items, and 38 related items of cell composition (CC), and 63 molecular function (MF) items. There were 25 signal pathways ($P < 0.05$) in the KEGG pathway enrichment screening, involving small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and T cell receptor signaling pathways, etc. The results of molecular docking showed that the affinity of quercetin, kaempferol, baicalin and other core compounds was similar to recommended drugs recommended in the treatment of COVID-19. **Conclusion** The active compounds in Da-Yuan-Yin may regulate multiple signaling pathways by binding angiotensin converting enzyme II (ACE2) and acting on targets such as PTGS2, HSP90AA1 and ESR1 to inhibit COVID-19.

Key words: Da-Yuan-Yin; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); network pharmacology; molecular docking; angiotensin converting enzyme II; quercetin; kaempferol; baicalin

2019 年 12 月底我国湖北省武汉市出现的新新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的急性肺炎, 具有传播迅速广泛、传染性强、各类人群普遍易感的特点, 轻度患者出现发热、乏力、干咳等症状, 严重者可出现呼吸困难、呼吸窘迫综合征或脓毒症休克等^[1-2]。武汉市分离出的 SARS-CoV-2 是迄今为止发现的第 7 种感染人类的冠状病毒^[3-4], 其三维结构是由上海科技大学饶子和/杨海涛课题组测定的 SARS-CoV-2 3CL 水解酶 (Mpro) 的高分辨率 [0.21 nm (2.1 Å)] 晶体结构 (PDB ID: 6LU7), 见图 1。化学药的治疗适用于广泛一类已有的疾病治疗, 出现新的一类疾病不具有针对性, 运用固有的化学药不但没有减轻患者痛苦反而给患者留下严重的后遗症^[5]。中医的整体观念与辨证论治特点在新的一类疾病治疗中凸显出优势, 从中医的角度分析急性传染病可概括到中医温病学说, 由于人体体质不同, 温邪入侵变化极速, 导致温邪之病有所不同。叶天士有言: “务在先安未受邪之地, 热其陷入耳”。故治疗温热最重要的是认准时机, 机不可失^[6]。2020 年 1 月, 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 (试行第三版)》将该病第一版中医治疗法纳入方案中, 初步提出该病的中医病因病机和治则治法, 对具体选方用药进行思考, 更好地发挥中医药的作用^[7]。

明代“瘟疫学派”创始人吴又可编写我国第一部瘟疫专著《瘟疫论》, 其临床辨证以卫、气、营、血为主要辨证思路至今仍有很大指导意义, 书中所创达原饮, 由槟榔、厚朴、草果、知母、芍药、黄芩、甘草所组成, 治疗瘟疫初起、邪伏膜原^[8]。槟榔能消除伏邪为疏利之药又除瘴气, 厚朴破戾气所结, 草果辛烈除温邪所盛, 3 味药协力直通其巢穴使邪气溃散, 热伤津液加知母以滋阴, 白芍以和

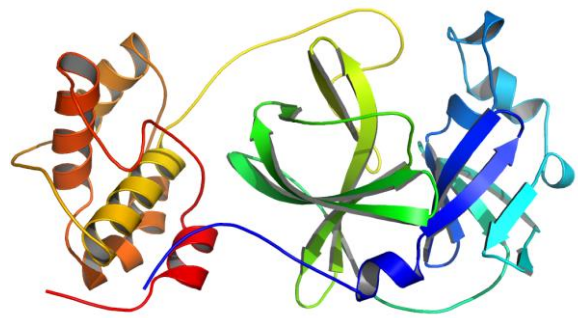


图 1 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的三维结构

Fig. 1 3D structure of SARS-CoV-2 3CL hydrolase

血, 黄芩清燥热, 甘草和中^[9]。达原饮的应用可据吴又可的三阳加法和类方加减等运用于湿温、暑湿、感染性或不明原因发热等^[10]。网络药理学是基于系统生物学的理论, 对生物系统的网络分析, 选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科。网络药理学强调对信号通路的多途径调节, 提高药物的治疗效果, 降低毒副作用, 从而提高新药临床试验的成功率, 节省药物的研发费用^[11-13]。分子对接作为直接设计药物的方法在计算机辅助药物设计方法中应用比较成熟, 其实质就是利用计算机技术, 通过化学计量学方法模拟分子的几何结构和分子间作用力, 研究分子间的相互作用, 寻找小分子 (或配体) 与已知结构的大分子 (或受体) 活性位点的低能结合模式的过程^[14-15]。本研究拟通过网络药理学筛选出达原饮作用靶点进行聚类分析, 得出达原饮中核心活性化合物, 进而运用分析软件对化合物-靶点进行分子对接以及代谢通路分析等, 为后期的深入研究以及新药开发提供参考。

1 方法

1.1 达原饮中成分收集

借助中药系统药理学分析平台^[16] (TCMSP) (<http://tcmssp.com/>), 以“槟榔”“厚朴”“草果”“知母”“白芍”

“黄芩”“甘草”为关键词检索达原饮中的化学成分。

1.2 活性化合物及靶蛋白的筛选

口服生物利用度 (OB) 是药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 中最重要的药动学参数之一, 它表示口服药物的有效成分或活性基被吸收到达体循环并被吸收的速度与程度, OB 值越高通常表示药物的生物活性分子的类药性 (DL) 越好^[17-18]。因此借助 TCMSP 数据平台, 筛选出槟榔、厚朴、草果、知母、白芍、黄芩, 甘草化合物中符合 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 的化学成分作为活性成分并得出相关靶蛋白。

1.3 靶蛋白基因名的确定及化合物-靶点网络的构建

借助 UniProt (<https://www.uniprot.org/>)^[19]、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)^[20] 等数据库查询靶蛋白对应的基因名, 并用 Cytoscape3.2.1 (<http://www.cytoscape.org/>)^[21] 软件构建化合物-靶点网络, 分析化合物和靶点网络。

1.4 靶点的通路分析

为了进一步了解上述筛选出的靶蛋白基因的功能以及在信号通路中的作用, 将筛选得到的达原饮作用的靶点导入 DAVID 数据库^[22] (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>), 通过输入靶基因名称列表并限定物种为人, 将所有靶基因名称校正为其官方名称 (official gene symbol), 经上述数据库检索和转化操作, 设定阈值 $P < 0.05$, 进行 GO (gene ontology) 生物学过程富集分析和 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 信号通路富集分析, 并用在线绘图网站 Omishare Tools (<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>) 将其结果可视化。

1.5 成分-靶点分子对接

先用 ChemOffice 软件构建化合物的 3D 结构保存为 *mol2 格式并使其能量最小化。从 PDB 数据^[23] (<https://www.rcsb.org/>) 下载 SARS-CoV-2 和血管紧张素转化酶 II (ACE2) 的 3D 结构 *PDB 格式, 运用 PyMOL 软件对蛋白质进行去水、加氢等操作, 利用 Auto Dock 软件将化合物及靶蛋白格式转换为 *pdbqt 格式, 最后运行 Vina 进行对接。结合能小于 0 说明配体与受体可以自发结合, 目前对于活性分子的靶点筛选尚无统一标准, 根据文献报道^[24], 这里选取结合能 ≤ -5.0 kJ/mol 的活性成分作为达原饮治疗 COVID-19 靶点的筛选依据。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

通过 TCMSP 检索到槟榔、厚朴、草果、知母、

白芍、黄芩、甘草中化合物共 839 个, 其中 52 个来自槟榔, 139 个来自厚朴, 59 个来自草果, 81 个来自知母, 85 个来自白芍, 143 个来自黄芩, 280 个来自甘草。以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$, 筛选出活性化合物 174 个, 其中 8 个来自槟榔、2 个来自厚朴, 8 个来自草果, 15 个来自知母, 13 个来自白芍, 36 个来自黄芩, 92 个来自甘草。达原饮中部分活性化合物基本信息见表 1。

2.2 化合物-靶点相互作用网络

化合物-靶点网络总共包括 408 个节点 (141 个化合物节点、267 个靶点节点) 和 2 775 条边, 其中蓝色代表槟榔中化合物, 绿色代表厚朴中化合物, 海蓝色代表草果中化合物, 灰蓝色代表知母中化合物, 黄色代表白芍中化合物, 红色代表黄芩中化合物, 天蓝色代表甘草中化合物, 玫瑰红色代表靶点, 每条边则表示化合物分子与靶点之间的相互作用关系 (图 2), 174 个化合物中有 33 个未参与网络构建。在网络中, 一个节点的度值表示网络中和节点相连的路线的条数。根据网络的拓扑学性质筛选中心度值 (betweenness centrality)、亲中心度值 (closeness centrality)、等级值 (degree) 较大的节点进行分析, 这些连接化合物或靶点较多的节点在整个网络中起到枢纽的作用, 可能是关键的化合物或者靶点。该网络中, 每个化合物平均与 19.68 个靶点相互作用, 每个靶点平均与 10.39 个化合物相互作用, 因此达原饮中存在一个化合物与多个靶点作用, 同时也存在不同化合物共同作用于同一个靶点的现象, 这体现了中药多成分与多靶点之间共同作用的机制。从化合物的角度, 有 36.17% 的化合物作用靶点 ≥ 20 个, 其中靶点 ≥ 30 个的化合物有 16 个, 通过分析化合物-靶点之间的中心度值、亲中心度值以及等级值等发现, 排名前 5 位的化合物分别是 MOL000098-槲皮素、MOL000422-山柰酚、MOL003896-7-甲氧基-2 甲基异黄酮、MOL000392-芒柄花黄素、MOL002714-黄芩素, 分别能与 299、184、43、38、38 个靶点蛋白发生相互作用。从靶点的角度, 排名前 5 位的是 PTGS2、HSP90AA1、ESR1、AR、NOS2, 分别能与 127、103、91、88、84 个化合物发生相互作用。

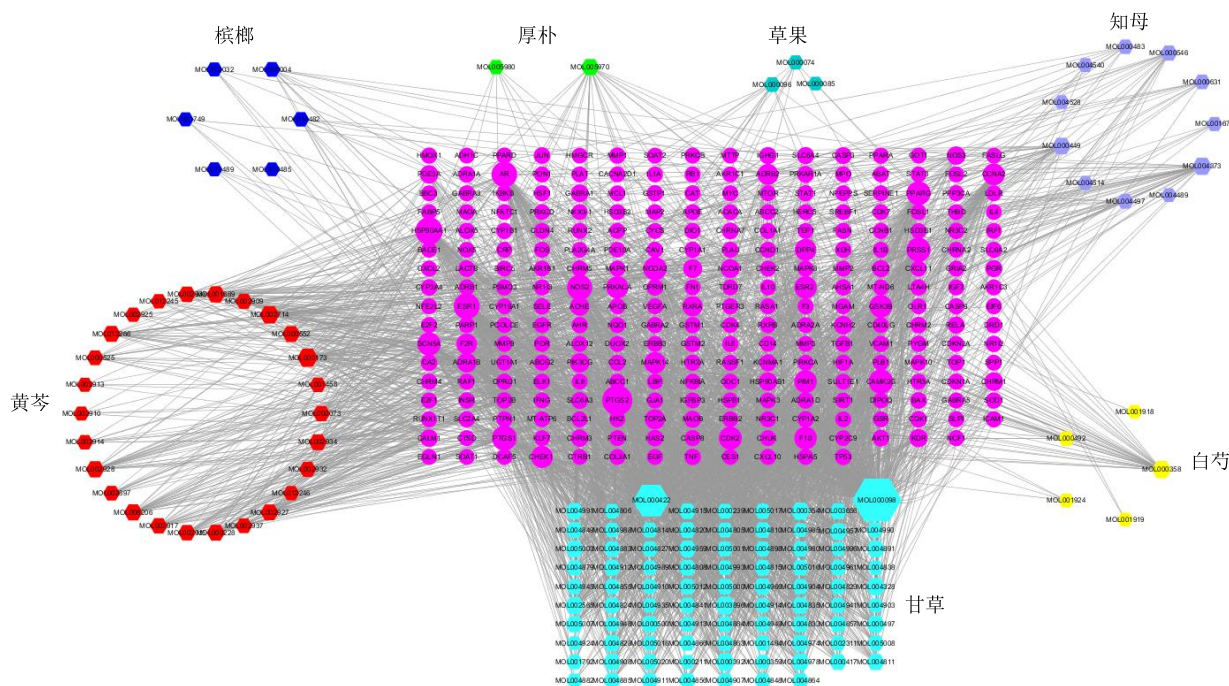
2.3 达原饮中交集化合物

由“2.2”结果可知, 达原饮中不同的药材里面存在相同的化合物的情况, 通过在线韦恩图 (图 3) 求得, MOL000073-(+)-表儿茶素为槟榔、草果和黄芩中所共有; MOL000098-槲皮素为草果和甘草中

表 1 达原饮中部分活性化合物的基本信息

Table 1 Basic information of some active compounds in Da-Yuan-Yin

药材	编号	化学成分	OB/%	DL	相对分子质量
槟榔	MOL000004	procyanidin B1	67.87	0.66	578.56
	MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24	290.29
	MOL010485	EPA	45.66	0.21	302.50
厚朴	MOL005970	eucalyptol	60.62	0.32	266.36
	MOL005980	neohesperidin	57.44	0.27	302.30
草果	MOL000074	(4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl) hepta-4,6-dien-3-one	67.92	0.24	294.37
	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	290.29
	MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24	290.29
	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	302.25
知母	MOL000483	(<i>Z</i>)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)- <i>N</i> -[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide	118.35	0.26	313.38
	MOL000631	coumaroyltyramine	112.90	0.20	283.35
	MOL000546	diosgenin	80.88	0.81	414.69
	MOL004489	anemarsaponin F _{qt}	60.06	0.79	432.71
	MOL001677	asperglaucide	58.02	0.52	444.57
白芍	MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37	318.35
	MOL000211	mairin	55.38	0.78	456.78
	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	290.29
黄芩	MOL002934	neobaicalein	104.34	0.44	374.37
	MOL002932	panicolin	76.26	0.29	314.31
	MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26	302.30
	MOL002927	skullcapflavone II	69.51	0.44	374.37
	MOL002911	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone	69.04	0.22	302.30
	MOL002937	dihydrooxylin	66.06	0.23	286.30
	MOL000228	(2 <i>R</i>)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.20	270.30
	MOL002915	salvigenin	49.07	0.33	328.34
甘草	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67	366.39
	MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	83.71	0.27	300.28
	MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65	384.41
	MOL004891	shinpterocarpin	80.30	0.73	322.38
	MOL005017	phaseol	78.77	0.58	336.36
	MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19	286.30
	MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	354.38
	MOL001484	inermine	75.18	0.54	284.28
	MOL000500	vestitol	74.66	0.21	272.32
	MOL005007	glyasperins M	72.67	0.59	368.41
	MOL004941	(2 <i>R</i>)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	256.27
	MOL004959	1-methoxyphaseollidin	69.98	0.64	354.43
	MOL000392	formononetin	69.67	0.21	268.28
	MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	66.37	0.41	354.38
	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	418.43
	MOL004808	glyasperin B	65.22	0.44	370.43
	MOL004829	glepidotin B	64.46	0.34	340.40



蓝色代表槟榔中化合物, 绿色代表厚朴中化合物, 海蓝色代表草果中化合物, 灰蓝色代表知母中化合物, 黄色代表白芍中化合物, 红色代表黄芩中化合物, 天蓝色代表甘草中化合物, 玫瑰红色代表靶点; 节点的大小与节点的度值呈正比例关系

The blue represents the compounds in *Arecae Semen*, the green represents the compounds in *Magnolia Officinalis Cortex*, the sea blue represents the compounds in *Tsaoko Fructus*, the grey blue represents the compounds in *Anemarrhenae Rhizoma*, the yellow represents the compounds in *Paeoniae Radix Alba*, the red represents the compounds in *Scutellariae Radix*, the sky blue represents the compounds in *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and the rose red represents the target; the size of the node is proportional to the degree of the node

图 2 达原饮中化合物-靶点网络

Fig. 2 Compound-target network diagram of Da-Yuan-Yin

槟榔							
厚朴	0 (0.0%)						
草果	1 (6.7%)	0 (0.0%)					
知母	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
白芍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)			
黄芩	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (2.0%)	2 (4.3%)		
甘草	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)	1 (0.8%)	
	槟榔	厚朴	草果	知母	白芍	黄芩	甘草

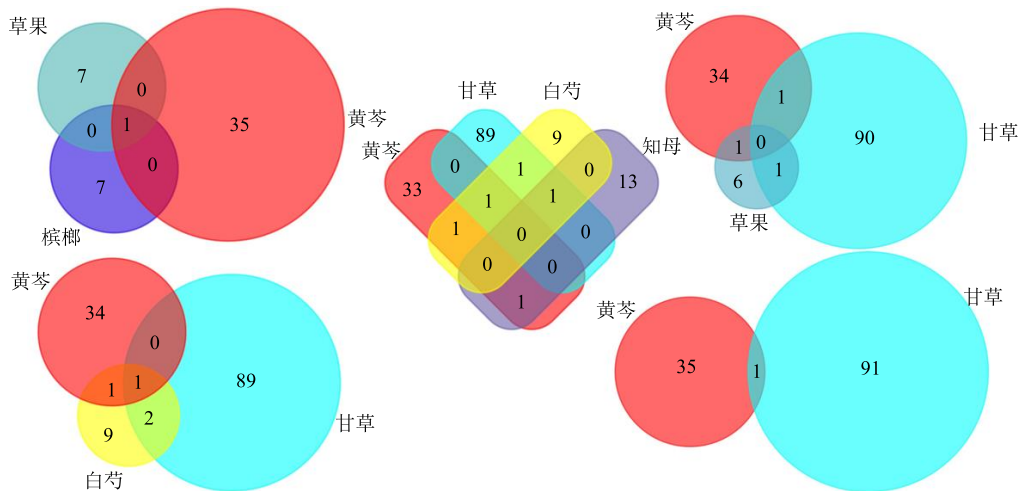


图 3 达原饮中化合物分布

Fig. 3 Distribution of compounds in Da-Yuan-Yin

所共有；MOL000422-山柰酚为白芍和知母中所共有；MOL000449-豆甾醇为黄芩和知母中所共有；MOL000422-山柰酚为甘草和知母中所共有；MOL000358-β-谷甾醇、MOL000359-谷甾醇为黄芩和白芍中所共有；MOL000211-丁子香萸、MOL000359-谷甾醇和 MOL000422-山柰酚为甘草和白芍中所共有，MOL000359-谷甾醇为黄芩和甘草中所共有。

2.4 靶点通路分析

DAVID 中 GO 功能富集分析得到 GO 条目 522

个 ($P < 0.05$)，其中生物过程 (BP) 条目 421 个，细胞组成 (CC) 条目 38 个，分子功能 (MF) 条目 63 个，分别占 81%、7%、12%，见图 4。

KEGG 通路富集筛选得到 25 条信号通路 ($P < 0.05$)，涉及小细胞肺癌、非小细胞肺癌、T 细胞受体信号通路等，其中小细胞肺癌通路涉及 PIK3CG-AKT1-PTGS2-BCL2-RXRA-TP53-NOS2-CDK2；非小细胞肺癌通路涉及 PIK3CG-AKT1-RXRA-TP53；T 细胞受体信号通路涉及 PIK3CG-AKT1-MAPK14-GSK3B-JUN，见图 5。

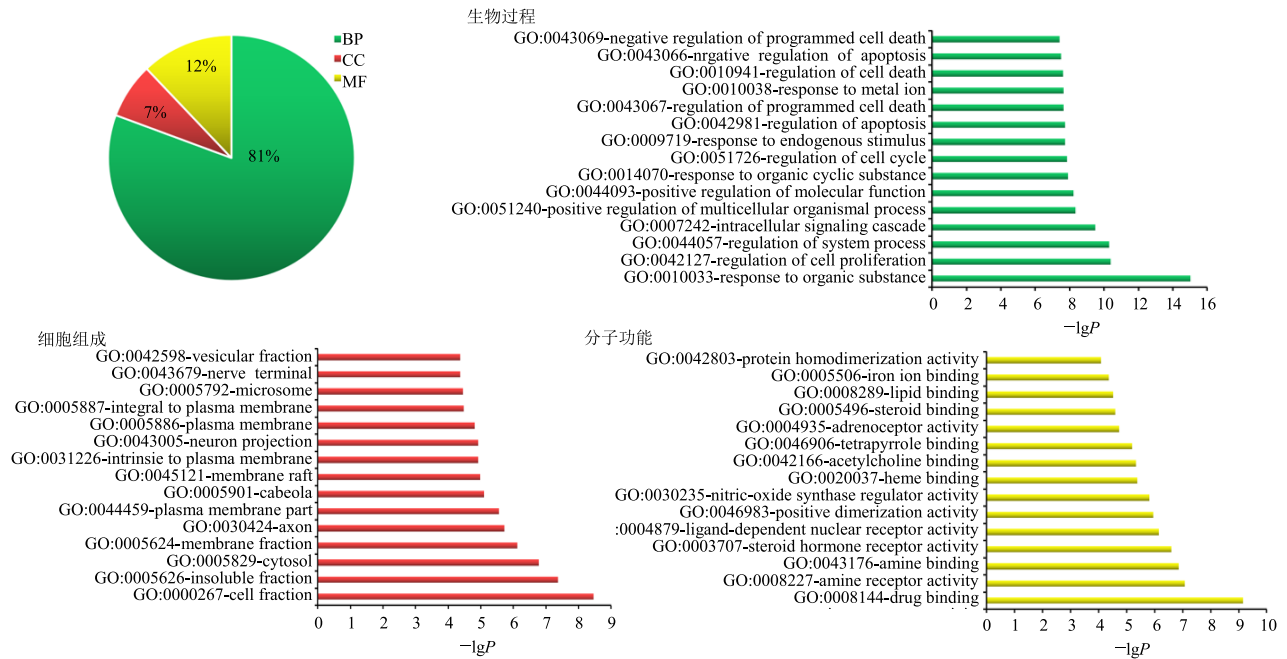


图 4 达原饮靶标的 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of targets of Da-Yuan-Yin

2.5 达原饮中核心活性化合物作用于 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的分子对接结果分析

一般认为配体与受体结合的构象稳定时能量越低，发生的作用可能性越大，结合能 ≤ -5.0 kJ/mol 作为筛选标准。分子对接结果显示达原饮中核心活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的分子对接亲和力均远远小于 -5.0 kJ/mol，由此表明达原饮中核心活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶有较好的结合活性，结果见表 2 和图 6。

3 讨论

明末清初出现的瘟疫其发病特点与当下的 COVID-19 极其相似，当时吴又可提出了一套新的认识，强调这种病属温疫，非风非寒、非暑非湿、

非六淫之邪外侵，而是由于天地间存在有一种异气感人而至，与伤寒病绝然不同，疠气病因是导致瘟疫暴发的致病因素^[25]。从 2019 年 12 月底至今对于 COVID-19 的治疗仍然缺乏特效药，现有的化学药也仅仅能缓和某些症状，虽然最近的研究报道瑞德西韦 (Remdesivir) 疗效显著^[26]，但由于样本量太少药物尚处于研发阶段，并不能短时间用于临床。自古以来中医药对于复杂疾病以及新疾病都起到了很好的治疗作用，从疫情发生至今，国家卫生健康委联合国家中医药管理局已经颁布了 5 版《关于新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》，从中医治疗推荐的处方分析，明显看出现阶段临床治疗 COVID-19 初期症状的处方是在达原饮的基础方上加减用药。

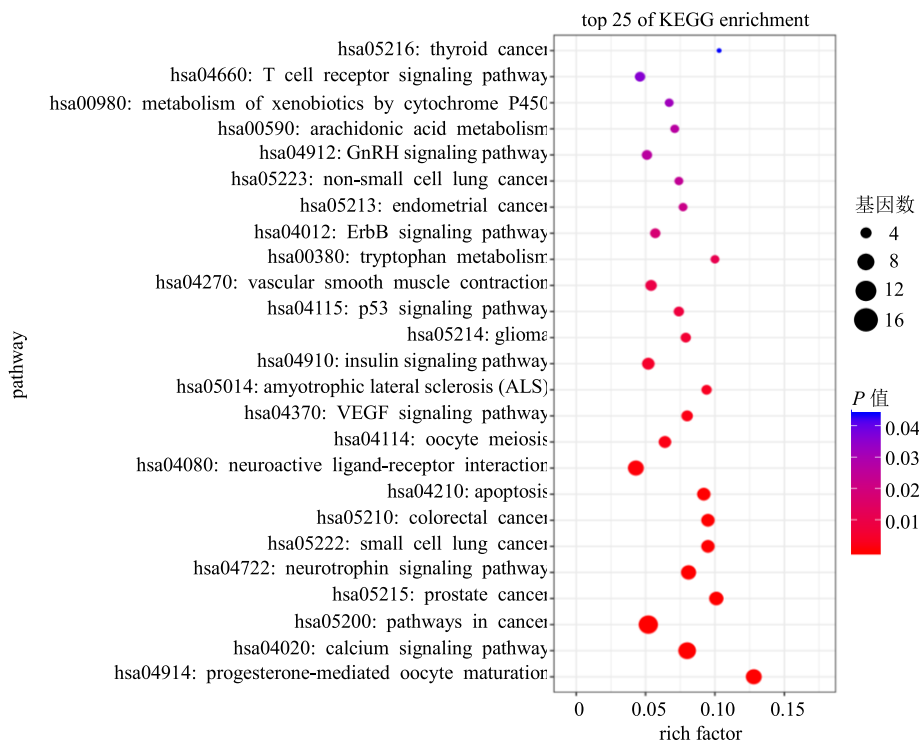


图 5 达原饮作用靶点 KEGG 富集分析的 25 条通路

Fig. 5 Twenty-five pathways of targets of Da-Yuan-Yin by KEGG enrichment analysis

表 2 达原饮中核心化合物以及目前临床报道有效药物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的结合能

Table 2 Binding energy values of core compounds in Da-Yuan-Yin and effective drugs reported in clinic with SARS-CoV-2 3CL hydrolase

化合物	化学式	相对分子质量	CAS 号	SARS-CoV-2	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.24	117-39-5	3CL 水解酶	-26.36
山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24	520-18-3		-32.22
7-甲氧基-2 甲基异黄酮	C ₁₇ H ₁₄ O ₃	266.29	19725-44-1		-30.54
芒柄花黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	268.27	485-72-3		-29.71
黄芩素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.24	491-67-8		-32.64
N3	饶子和/杨海涛课题组设计				-26.36
洛匹那韦	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	628.80	192725-17-0		-32.22
利托那韦	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₅ S ₂	720.96	155213-67-5		-28.87
瑞德西韦	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P	602.58	1809249-37-3		-32.64
达芦那韦	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₇ S	547.66	206361-99-1		-31.80
阿比朵尔	C ₂₂ H ₂₅ BrN ₂ O ₃ S	531.89	131707-25-0		-28.03
氯喹	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃	319.87	54-05-7		-24.69

从网络药理学分析结果可知，达原饮中综合评分最高的 5 个化合物均属于黄酮类成分，与目前临床推荐使用的化学药进行对比，达原饮中核心活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的结合能较为接近，尤其是山柰酚和黄芩素分别与洛匹那韦和瑞德西韦拥有相同的结合能。文献报道^[27]，SARS-CoV-2

与 SARS-CoV 2 种病毒感染的途径均通过其表达的 S-蛋白与人体内 ACE2 的结合，导致病毒侵入机体而致病。因此又将山柰酚和黄芩素与 ACE2 [PDB ID: 1R42, 0.22 nm (2.2 Å)] 进行了分子对接，结果显示山柰酚和黄芩素与 ACE2 的结合能均为 -35.56 kJ/mol。KEGG 分析得出的与肺部最为相关

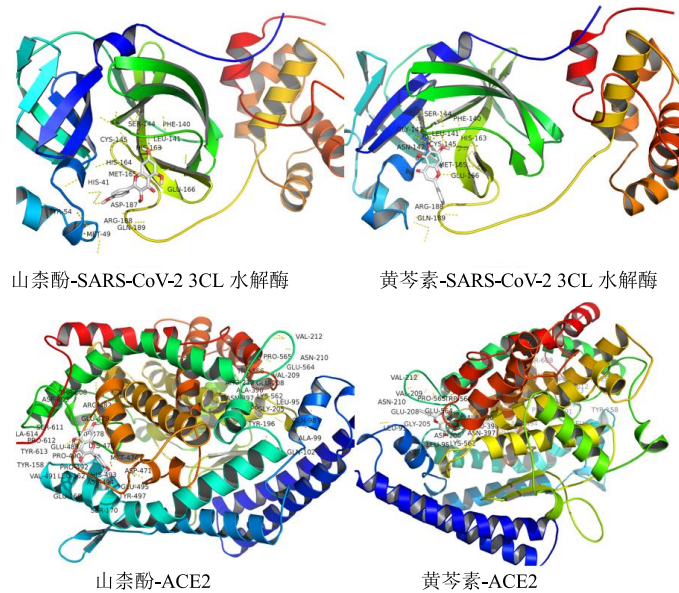


图 6 SARS-CoV-2 3CL 水解酶和 ACE2 与山柰酚和黄芩素的分子对接模式

Fig. 6 Molecular docking diagram of 2019-nCoV coronavirus 3CL hydrolase and ACE2 with kaempferol and baicalin

的 3 条通路中均涉及 PIK3CG 和 AKT1 基因，且均是山柰酚和黄芩素的作用靶点。达原饮中核心活性化合物是否通过作用于 PIK3CG 和 AKT1 靶点调节小细胞肺癌通路、非小细胞肺癌通路和 T 细胞受体信号通路，从而起到抗 COVID-19 的作用需要进一步研究。

目前中医药对于 COVID-19 的治疗起到了重要作用，最新报道泰国采用“鸡尾酒”疗法治愈了一名 COVID-19 患者，笔者认为中药处方治疗疾病就是一种基于中医理论指导下的“鸡尾酒”疗法，但是由于中药成分太多以及某些真正发挥作用的药效物质含量较低，所以限制了中药短时间内发挥疗效。如何因地制宜、对症治疗的使用中药处方，以及找出具体的药效物质组成合理的“鸡尾酒”疗法组合是当下中医药科研工作者的难点，这需要反复试用不同的处方、及时优化处方组成以及大样本的临床检验。目前最好的解决办法还是早防护、早诊断、早隔离、早治疗，但就目前众多报道中隔离却是最薄弱的环节，笔者建议隔离的疑似病例应当进行适当的药物干预（在医生的指导下），这样更有利于控制病情的发展且会为后期的治疗争取时间。

综上所述，本研究应用网络药理学和分子对接的方法对达原饮中化学成分、作用靶点和其核心活性化合物以及与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶和 ACE2 结合能进行了探索性研究，从中可以看出达原饮治疗疾病是通过多成分、多靶点、多通路的协同作用

来发挥疗效的。鉴于网络药理学和分子对接的局限性，后期有条件的科研团队可以围绕物质基础-药效学评价-代谢组学-通路验证等开展实验研究，为达原饮治疗 COVID-19 以及后期的药物开发提供理论和实验依据。

参考文献

- [1] 欧阳芬, 吴荷玉, 杨英, 等. 基于武汉新型冠状病毒肺炎快速传播的应对措施 [J]. 全科护理, 2020, 18(3): 1-2.
- [2] 王琛, 王旋. 新型冠状病毒感染的流行、医院感染及心理预防 [J]. 全科护理, 2020, 18(3): 1-2.
- [3] 陈嘉源, 施劲松, 丘栋安, 等. 武汉 2019 冠状病毒基因组的生物信息学分析 [J/OL]. 生物信息学, [2020-01-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.Q.20200120.0839.002.html>.
- [4] 熊成龙, 蒋露芳, 姜庆五. β -冠状病毒引起人类疾病的流行与控制 [J]. 上海预防医学, 2020, 32(1): 1-12.
- [5] 鲁京硕. 传染性非典型肺炎后遗症的治疗体会 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(10): 732-733.
- [6] 屠燕捷, 方肇勤, 郭永洁, 等. 叶天士生平及其温病学术理论研究 30 年回溯 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(3): 356-360.
- [7] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南（第三版）[J/OL]. 医药导报, [2020-01-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.r.20200130.1803.002.html>.
- [8] 胡森. 吴又可诊治温疫辨病特色探微 [J]. 中医杂志, 2009, 50(4): 293-295.

- [9] 李昌勤, 刘瑜新, 康文艺. 达原饮的临床应用概述 [J]. 中成药, 2010, 32(3): 470-473.
- [10] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 肺炎中医临床特征与辨证治疗初探 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 1-6.
- [11] Liu J F, Hu A N, Zan J F, *et al.* Network Pharmacology deciphering mechanisms of volatiles of Wendan Granule for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2019, 2019: 7826769.
- [12] 宗阳, 董宏利, 陈婷, 等. 基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病作用机制探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 888-894.
- [13] Niu B, Zhang H, Li C, *et al.* Network pharmacology study on the active components of *Pterocypsela elata* and the mechanism of their effect against cerebral ischemia [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3009-3019.
- [14] 段爱霞, 陈晶, 刘宏德, 等. 分子对接方法的应用与发 [J]. 分析科学学报, 2009, 25(4): 473-477.
- [15] 黄启和, 周福军, 徐旭, 等. 基于分子对接技术虚拟筛选延胡索抗心肌缺血物质基础研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2355-2361.
- [16] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [17] Ahmed S S, Ramakrishnan V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40654.
- [18] Ursu O, Rayan A, Goldblum A, *et al.* Understanding drug-likeness [J]. *Wires Comput Mol Sci*, 2011, 1(5): 760-781.
- [19] The UniProt Consortium. Uniprot: The universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D158-D169.
- [20] Trends M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, *et al.* GeneCards: Integrating information about genes, proteins and diseases [J]. *Trends Genet*, 1997, doi: 10.1016/s0168-9525(97)01103-7.
- [21] Smoot M E, Ono K, Ruscheinski J, *et al.* Cytoscape 2.8: New features for data integration and network visualization [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(3): 431-432.
- [22] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protocols*, 2009, 4(1): 44-57.
- [23] Burley S K, Berman H M, Kleywegt G J, *et al.* Protein Data Bank (PDB): The single global macromolecular structure archive [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1607: 627-641.
- [24] 徐森楠, 庄莉, 翟园园, 等. 基于网络药理学研究二至丸防治骨质疏松症的物质基础与作用机制 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(22): 1914-1920.
- [25] 戎兆赢, 杨健, 王玉林, 等. 系统药理学对方剂达原饮的物质基础及作用机制研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(12): 1227-1233.
- [26] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [27] Menachery V D, Yount B L, Debbink K, *et al.* SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence [J]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1508-1513.