

基于干预细胞因子风暴文献挖掘的中医药治疗重症新型冠状病毒肺炎探讨

刘闰平¹, 葛俊德^{2,3}, 钟颖⁴, 郑淇¹, 孙蓉^{2,4*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

3. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

4. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

摘要: 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 临床以发热、乏力、干咳为主要表现, 少部分患者可因“细胞因子风暴”在中低热甚至无明显发热病程中快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、代谢性酸中毒和凝血功能障碍, 甚至多器官功能衰竭而导致重症患者死亡。遗体微创病理检查发现 COVID-19 与 2003 年的严重急性呼吸综合征 (SARS) 和 2015 年国内的中东呼吸综合征 (MERS) 有相似之处。从中医药干预细胞因子风暴治疗 SARS 重症文献分析入手, 运用数据挖掘和网络药理学方法, 探讨中医药治疗重症 COVID-19 与干预细胞因子风暴密切相关的作用路径和潜在的机制靶点, 以期临床针对“细胞因子风暴”这一关键病理过程, 进行精准的组方潜药、科学的联合用药、靶向的筛选新药提供参考, 有效地遏制 COVID-19 患者细胞因子风暴的发生和发展, 促进其良好的临床转归。

关键词: 细胞因子风暴; 新型冠状病毒肺炎; 中医药; 文献挖掘; 网络药理学

中图分类号: R183.3; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)05-1096-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.002

Traditional Chinese medicine for treatment of COVID-19 based on literature mining of targeting cytokine storm

LIU Run-ping¹, GE Jun-de^{2,3}, ZHONG Ying⁴, ZHENG Qi¹, SUN Rong^{2,4}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

3. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. The Second Hospital of Shandong University, Shandong University, Jinan 250033, China

Abstract: The primary clinical manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are fever, fatigue and dry cough. Several clinical studies reported that some patients with low or medium fever, or even without obvious symptom, rapidly progressed to severe or critical illness, including severe acute respiratory syndrome, septic shock, coagulation disorders and intractable metabolic acidosis. These patients were usually associated with significant elevated serum levels of a profile of cytokines, which is similar to SARS-2003 and MERS-2015, indicating the occurrence of cytokine storm. In the present review, we summarized previous advances in the treatment of severe cases of SARS by using traditional Chinese medicines (TCM), especially those TCM targeting cytokine storm, based on literature mining. By using data mining and network pharmacology, we also investigated underlying mechanisms and biological pathways involved in the inhibitory effects of TCM against cytokine storm. This review not only provides novel insights in the precise application of TCM, appropriate integrative use of TCM in combination with western medicine, but also contributes to the discovery of novel drugs or new therapeutic strategies targeting cytokine storm to suppress progression of COVID-19 and to improve clinical prognosis and outcomes.

Key words: cytokine storm; coronavirus disease 2019 (COVID-19); traditional Chinese medicine; literature mining; network pharmacology

冠状病毒是引起许多家畜、宠物、人类感冒等 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 和 2012 年疾病的重要病原, 还是 2003 年严重急性呼吸综合征 中东呼吸综合征 (middle east respiratory syndrome,

收稿日期: 2020-02-21

基金项目: 北京市双一流课题 (1000061020074); 泰山学者工程专项经费项目 (ts2015111107)

作者简介: 刘闰平, 教授, 博士生导师, 从事慢性肠道炎症研究。Tel: 18701330373 E-mail: lrpscreen@live.com

*通信作者 孙蓉, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong107@163.com

MERS) 的病原体, 2019 新型冠状病毒是在人体中发现的一种新的冠状病毒毒株, 被国际病毒分类委员会命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2), 其所致疾病 COVID-19 (coronavirus disease 2019) 主要临床表现为发热、咳嗽、气促和呼吸困难等, 目前尚无特异治疗方法。目前国家卫生健康委员会公布, 湖北省在治重症病例数占在治病例总数比例为 22.21%, 湖北省外为 10.08%; 病毒感染可引发细胞因子风暴 (cytokine storm), 进而导致严重的急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 甚至多器官功能衰竭, 直至死亡。临床应用大剂量的糖皮质激素治疗是唯一有效的治疗选择, 但后遗症的股骨头坏死、肺纤维化、抑郁症等不良反应将伴随终生, 不仅严重影响患者的身心健康和生活质量, 而且给患者、家庭、社会造成了巨大的经济负担。因此, 寻找因细胞因子风暴导致的重症 COVID-19 治疗药物, 不仅是目前缓解疫情之需, 也是其他细胞因子风暴所致重症感染或免疫系统紊乱疾病的临床需求。本文从中医药干预细胞因子风暴治疗 SARS 和流感重症文献分析入手, 运用数据挖掘和网络药理学方法获知其干预细胞因子风暴密切相关的作用路径和潜在靶点, 根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版)》针对重型病毒肺炎证中推荐使用的中药复方进行进一步的文献分析比对, 构建现有治疗重症 COVID-19 复方中高频次关键药味与干预细胞因子风暴密切相关的作用路径和潜在靶点, 以期临床针对“细胞因子风暴”这一关键病理过程, 加强中西医结合, 提高中医药治疗重症 COVID-19 患者的参与度提供有益的参考。

1 重症 COVID-19 与细胞因子风暴

1.1 细胞因子风暴的病理特点和损伤机制

细胞因子风暴是 20 世纪 90 年代初期提出的一种描述机体对器官移植排斥而产生大量炎症爆发的病理状态^[1], 又称炎症因子风暴和高细胞介质症 (hypercytokinemia), 是一种细胞因子与免疫细胞间的正反馈循环而产生的免疫反应, 是机体的免疫系统从“自我保护”演变为“过度保护”的状态^[2]。

病毒等病原体感染机体后, 会释放病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs, 包括病原微生物自身的核酸、蛋白质及代谢中间产物) 到细胞内, 被宿主细胞的宿主模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别,

通过调控不同的分子信号通路诱导 I 型干扰素、促炎症因子及多种抗病毒基因的表达^[3]。目前, 已报道较为公认的 PRR 有定位于细胞膜结构上的 Toll 样受体家族 (Toll like receptors, TLRs)、定位于细胞质中的 NOD 样受体家族 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)、维甲酸诱导基因-1 样受体家族 [retinoid acid-inducible gene-1 (RIG-I)-like receptors, RLRs] 和 DNA 识别受体等^[4]。作为最早被发现的 PRR, 不同的 TLR 可识别不同的 PAMPs, TLR7 和 TLR8 主要识别病毒的 ssRNA, 通过活化髓样分化蛋白抗原 (MyD88) 招募并促进白细胞介素-1 受体相关激酶 (IRAK) 自身磷酸化, 随后激活 E3 泛素连接酶 TRAF6 并通过上调 TAK1/IKK/I κ B/NF- κ B 通路及 TAK1/p38/JNK/ERK1/2 通路诱导炎症反应^[5]。RLR 家族主要包括 RIG-I、MDA5 和 LGP2, 其中 RIG-I 主要识别 ssRNA 和 dsRNA, MDA5 主要识别长片段 dsRNA。病毒入侵后, RIG-I 通过其 CTD 结构域识别病毒 RNA, 暴露结构域并促进 CARD 发生寡聚化激活 RIG-I, 最终激活的 RIG-I 通过招募 VISA 激活 IKK/I κ B/NF- κ B 通路及 TAK1/IKK/IRF3/IRF7/NF- κ B 通路诱导炎症反应^[6]。激活组织器官内的免疫细胞并使其大量分泌多种细胞因子和趋化因子, 包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF, 如 TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL, 如 IL-1、IL-6、IL-12)、干扰素 (interferon, IFN, 如 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ)、单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 等, 导致炎症因子风暴的启动。其中最重要的细胞因子为 IFN、TNF- α 和 IL-6; I 型 IFN 中包括 IFN- α 和 IFN- β , 主要由巨噬细胞、树突状细胞和单核细胞产生, II 型干扰素 IFN- γ 主要由 NK 细胞、CD4⁺、CD8⁺T 细胞以及 Th1 细胞产生, 可一同促进免疫应答, TNF- α 和 IL-6 则可以通过信号传导, 促进免疫细胞向原发感染部位转移^[7]。这些暴增的细胞因子和趋化因子随后募集吸引白细胞和淋巴细胞到病灶部位, 淋巴细胞和巨噬细胞持续激活和扩增, 试图通过释放炎症介质消灭病毒^[8]。然而, 炎症因子的压倒性释放不仅会招募更多免疫细胞, 同时也损伤了自身的免疫系统稳态和正常细胞的功能。

1.2 冠状病毒感染后的细胞因子风暴的临床特点

冠状病毒感染机体后, 可以经过上述过程启动细胞因子风暴, 大量免疫细胞和组织液聚集肺部, 改变血管壁的通透性, 阻塞空气进出并引起肺部炎

症和水肿,病人会出现呼吸极度困难,血氧饱和度下降,意识不清等危险症状,进一步导致多器官衰竭甚至死亡^[9]。不同的病毒所引发的细胞因子大量分泌的情况不尽相同,SARS 感染后高表达和过度分泌的细胞因子依次为 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IFN- γ 、IP10 (CXCL10) 及 MCP-1 等,MERS 感染后依次为 IFN- γ 、TNF- α 、IL-15 和 IL-17^[10-12]。有学者对 COVID-19 重症监护 (ICU) 患者检测发现 IL-2、IL-7、IL-10、G-SCF、IP10、MCP-1、MIP-1A 及 TNF- α ^[13]水平明显高于非重症患者。这既与病毒感染的治疗方式、致病机制不同有关,也与个体临床表现差异和实验室检查有关,但无论如何,可以通过规范研究尽快在这些因子中寻找相关标志物,并用于干预治疗和评价疗效、预测转归。

1.3 COVID-19 与细胞因子风暴的发病特点与临床救治

SARS-CoV-2 基因组为单正链 RNA,研究显示与蝙蝠 SARS 样冠状病毒 (bat-SL-CoVZC45) 同源性达 85% 以上^[14]。一部分患者早期发病隐匿,甚至没有发

热症状,在 10 d 左右病情加速并急转直下,很快进入多器官衰竭状态,与细胞因子风暴非常相似^[15]。血管紧张素转化酶 II (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 作为一种羧肽酶,和 ACE1 一起调控血管紧张素的转换过程。同源性建模的结果显示,SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有相似的受体结构域结构^[16]。石正丽团队认为 ACE2 是 SARS-CoV-2 的主要功能性受体,病毒通过包膜上 S 蛋白与 ACE2 受体结合入侵肺部细胞^[17],下调肺内 ACE2 水平并促使肺内 ACE2 与 ACE1 失衡,升高的血管紧张素 II (Ang II) 导致肺部毛细血管通透性增加,出现肺水肿及炎症因子浸润;炎症因子风暴产生的瀑布样级联反应会迅速造成肺水肿和呼吸困难,甚至死亡,见图 1。

据《柳叶刀》论文报道,在早期的 99 个病例中,17 个 COVID-19 患者出现了 ARDS,病情短期内出现恶化,伴随呼吸衰竭并最终多器官衰竭致死,共有 11 例死亡^[18];这是由细胞因子风暴造成的肺毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮细胞的弥漫性损伤而导致 ARDS 的发生^[19],临床发现大量升高的细胞因

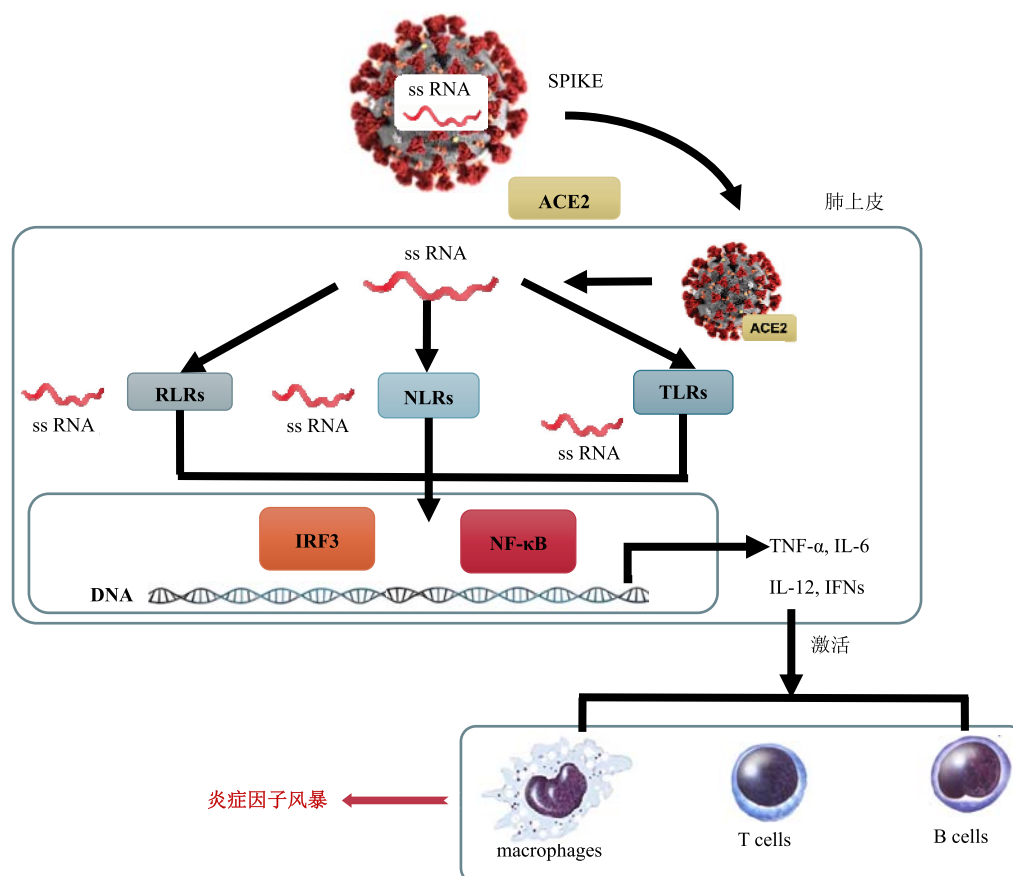


图 1 COVID-19 重症患者发生细胞因子风暴示意图

Fig. 1 Schema of cytokine storm in severe COVID-19 patients

子主要为 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等^[20]。目前临床对此尚无特异性治疗,主要是给予糖皮质激素以非特异性地抑制 ARDS 伴随的炎症反应,但长期使用副作用明显,且易引起二重感染。《柳叶刀》最新发表的一项临床研究就明确指出,基于以往治疗 SARS 等感染的临床数据分析,并不支持糖皮质激素治疗 SARS-CoV-2 感染造成的肺损伤^[21]。

2 中医药对重症 COVID-19 和细胞因子风暴的认识

2.1 中医药对重症 COVID-19 的认识

日前国家修订的《新型冠状病毒诊疗方案(试行第六版)》中对中医药治疗重症 COVID-19 和中西医结合治疗重症 COVID-19 有了更清晰明确的阐述^[22]。诊疗方案表明,COVID-19 属于中医“疫病”范畴,病因为感受“疫戾”之气,是疫病之邪夹湿伤肺而及于全身。清代医家吴贞所著《伤寒指掌》中记载:“大疫发时,或挟寒,或挟暑,所谓兼六淫也”,COVID-19 是以非时疫气所犯,兼有热、燥、寒、湿、瘀等邪,侵犯人体后往往迅速充斥表里、内外,弥漫三焦,若不及时施治,可造成多脏腑的广泛损害^[23]。叶天士有“大凡看法,卫之后方言气,营之后方言血”之说,但由卫直接传入营血,病情多为危重^[24]。正确把握病位病情,科学掌控转归趋势,积极主动辨证施治,是中医药治疗 COVID-19 重症患者的理论和实践基础,对防止病情急速加重或助其驱邪好转有重要意义。

《新型冠状病毒诊疗方案(试行第六版)》将重症 COVID-19 分为 2 种证型:(1)疫毒闭肺证,推荐处方为生麻黄、杏仁、生石膏、甘草、藿香、厚朴、苍术、草果、法半夏、茯苓、生大黄、生黄芪、葶苈子、赤芍。(2)气营两燔证,推荐处方为生石膏、知母、生地、水牛角、赤芍、玄参、连翘、丹皮、黄连、竹叶、葶苈子、生甘草。现有数据发现,上述方剂对其相应证型患者有较好疗效。且指南中还推荐了喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液等中成药作为治疗药物。

2.2 中医药干预细胞因子风暴的文献挖掘

现有研究表明,中药在抑制细胞因子风暴方面有一定的优势。喜炎平注射液有较好的抑制炎症、调节机体免疫功能的作用,可有效对抗病原体引起的脓毒血症。陈伟等^[25]对喜炎平注射液主要成分穿心莲内酯总酯磺化物进行研究证实,其可明显对抗严重的脓毒血症,并可在早期明显降低 IL-6 等炎症因子水平、减少中性粒细胞的数量。

血必净注射液中主要成分有红花、赤芍、川芎、丹参、当归,通常与抗生素联用治疗脓毒症并可改善预后,大量研究表明血必净注射液联合西医治疗比单纯西医治疗对重症肺炎患者的恢复以及预后有更好的效果,并可以减轻患者的后遗症,提高生活质量^[26]。研究发现血必净注射液通过抑制 IL-6、IL-1、TNF- α 等促炎细胞因子而发挥明显的抗炎作用,并通过影响机体免疫细胞的数量来调节免疫功能,可有效预防内源性炎性介质引发的多器官功能衰竭或减轻其发病后的严重程度,也可有效保护患者的肺脏功能和组织结构,以减轻肺损伤;另该药还可以纠正机体的“过度免疫”,有利于控制疾病向“细胞因子风暴”发展,改善脏器功能,有重建免疫平衡的效果,降低轻症转为重症患者的几率,降低患者的病死率^[27-28]。

以青蒿、金银花、栀子为主要成分的热毒宁注射液的作用是解热、抗炎、抗病毒,并且有研究表明其可通过抑制 IL-6、IL-10 等细胞因子来干预细胞因子风暴^[29],而且还能发挥对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)导致大鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的保护效应。

羌活汤(羌活、大青叶、鸭跖草、板蓝根)对甲型流感病毒感染小鼠模型有通过抑制细胞间黏附因子-1(ICAM-1)来抑制细胞因子风暴的作用,并且预防给药可以对小鼠起到更强的保护作用^[30]。中药成分也对细胞因子风暴有一定作用,如姜黄素可抑制关键促炎细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的释放,并改善细胞因子风暴导致的某些临床症状,给临床诊断为细胞因子风暴的患者静脉注射姜黄素可将血中增高的细胞因子降到正常水平^[31]。

3 借鉴中医药治疗 SARS 经验,挖掘并预测中医药干预细胞因子风暴治疗重症 COVID-19 的作用路径和潜在靶点

3.1 干预细胞因子风暴治疗 SARS 和重症流感中医药应用进展

对 SARS 和重症流感中药治疗方案进行文献挖掘,参考细胞因子爆发病理过程,以《传染性非典型肺炎(SARS)中医诊疗指南》^[32]和《流行性感冒诊疗方案(2019 年版)》为依据,选择与细胞因子风暴表现基本相符的 SARS 进展期的疫毒壅肺证和重症流感的毒热壅肺证的中药治疗方案进行文献挖掘和分析。

SARS 指南中,进展期疫毒壅肺证所用中药为生石膏(先煎)、知母、炙麻黄、银花、炒杏仁、生苡仁、浙贝母、太子参、生甘草。流感方案中重症

毒热壅肺证所用中药为炙麻黄、生石膏（先煎）、杏仁、知母、鱼腥草、葶苈子、黄芩、浙贝母、生大黄（后下）、青蒿、赤芍、生甘草。综合 2 个方子可以发现，生石膏、炙麻黄、杏仁、生甘草、浙贝母、知母为两方共有药味；进一步文献挖掘发现，麻黄、甘草药对可有效降低小鼠肺组织和肺泡灌洗液中的 Th2 型细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13）的分泌^[33]。在 LPS 诱导的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 的体外抗炎实验中，可以抑制 M1 型相关基因 IL-1 β 、IL-6 及诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的表达，抑制巨噬细胞向 M1 方向的分化，抑制 TNF- α 等炎症因子及 NO 的分泌^[34]。石膏水煎液可降低 LPS 诱导的全身炎症反应综合征模型小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 水平，以及小鼠肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平^[35]。苦杏仁水煎液可以降低佐剂性关节炎大鼠血清中 TNF- α 、sICAM-1 水平，减轻组织炎症发展^[36]。在 LPS 诱导 A549/THP-1 细胞共培养炎症模型中，浙贝母中的贝母素甲和贝母素乙及其有效部位，在不同浓度下可以降低模型细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-23、基质金属蛋白酶（MMP-9）等细胞因子水平^[37]。知母中主要成分知母皂苷可显著降低 LPS 诱导的星形胶质细胞（astrocyte, AC）内 TNF- α 的水平^[38]。综上，生石膏、炙麻黄、杏仁、生甘草、浙贝母、知母这 6 味中药具有调控细胞因子的作用，对 SARS 和重症流感中发生的细胞因子风暴有明显的干预作用。

3.2 历版指南交集药味干预细胞因子风暴治疗重症 COVID-19 潜在作用机制预测

历版指南中重症 COVID-19 的推荐中药处方见表

表 1 历版诊疗方案中治疗重症 COVID-19 的推荐处方

Table 1 Recommended prescription for treatment of severe COVID-19 in each edition diagnosis and treatment plan

版数	分期/型	证型	临床表现	推荐处方
试行第三版		邪热壅肺	发热，口渴，不欲饮，胸闷、咽干少痰，纳差，大便不畅或便溏；舌边尖红，苔黄，脉浮数	麻黄、杏仁、石膏、桑白皮、金银花、连翘、黄芩、浙贝母、生甘草
试行第四版	中期	疫毒闭肺	身热不退或往来寒热，咳嗽痰少，或有黄痰，腹胀便秘；胸闷气促，咳嗽喘憋，动则气喘；舌质红，苔黄腻或黄燥，脉滑数	杏仁 10 g、生石膏 30 g、瓜蒌 30 g、生大黄 6 g（后下）、生炙麻黄各 6 g、葶苈子 10 g、桃仁 10 g、草果 6 g、槟榔 10 g、苍术 10 g
试行第五版	中期	疫毒闭肺	身热不退或往来寒热，咳嗽痰少，或有黄痰，腹胀便秘；胸闷气促，咳嗽喘憋，动则气喘；舌质红，苔黄腻或黄燥，脉滑数	杏仁 10 g、生石膏 30 g、瓜蒌 30 g、生大黄 6 g（后下）、生炙麻黄各 6 g、葶苈子 10 g、桃仁 10 g、草果 6 g、槟榔 10 g、苍术 10 g
试行第六版	重型	疫毒闭肺	发热面红，咳嗽，痰黄黏少，或痰中带血，喘憋气促，疲乏倦怠，口干苦黏，恶心不食，大便不畅，小便短赤；舌红，苔黄腻，脉滑数	生麻黄 6 g、杏仁 9 g、生石膏 15 g、甘草 3 g、藿香 10 g（后下）、厚朴 10 g、苍术 15 g、草果 10 g、法半夏 9 g、茯苓 15 g、生大黄 5 g（后下）、生黄芪 10 g、葶苈子 10 g、赤芍 10 g

1. 综合各版诊疗方案中的用药频次（图 2），发现麻黄、杏仁、石膏为使用频次最多药味（用药频次为 4 次），故运用网络药理学手段，对这 3 味药干预细胞因子风暴治疗重症 COVID-19 潜在作用机制进行预测，因石膏属于矿物药，暂时无法对其进行分析，选择用药频次 3 次且与石膏同属于清热药的大黄进行分析。基于 TCMSP (<http://tcmsp.com/tcmssp.php>)、CTD (<http://ctdbase.org/>)、UniProt (<https://www.uniprot.org/>)、Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 等多个数据库，通过 Cytoscape 3.7.2 软件，分别构建麻黄、杏仁、大黄与细胞因子风暴的关联网络，并用 FunRich 软件对最终靶点进行基因本体论（gene ontology, GO）和通路（pathway）分析，其中 GO 分析包括细胞组成（cellular component）、分子功能（molecular function）和生物过程（biological process）3 个方面。

3.2.1 麻黄 结果显示麻黄干预细胞因子风暴主要与 GRB2、HTT、IKBKE、ZBTB16、PIK3R1 这 5 个靶点有关。GO 分析结果显示，在细胞组成方面主要与 PML 主体、核外围、转录阻遏物复合体等部位关系密切；分子功能方面主要与受体信号转导复合支架活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、DNA 结合等密切相关；生物过程方面主要与细胞周期调控、细胞凋亡、信号转导等过程密切相关。通路分析结果显示，麻黄干预细胞因子风暴主要与 Tie2、EPHA2、PDGFR- α 等信号通路有关。结果选取 $-\lg P$ 值最大的 3 个结果进行分析，见图 3。

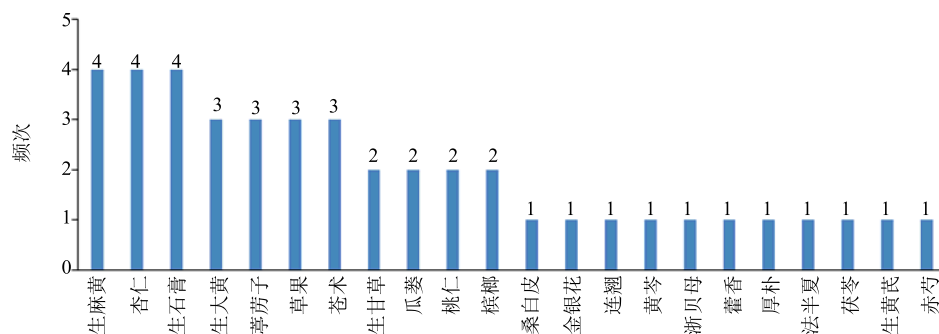


图 2 历版诊疗方案中治疗重症 COVID-19 的中药用药频次

Fig. 2 Frequency of Chinese materia medica for treatment of severe COVID-19 in each edition diagnosis and treatment plan programs

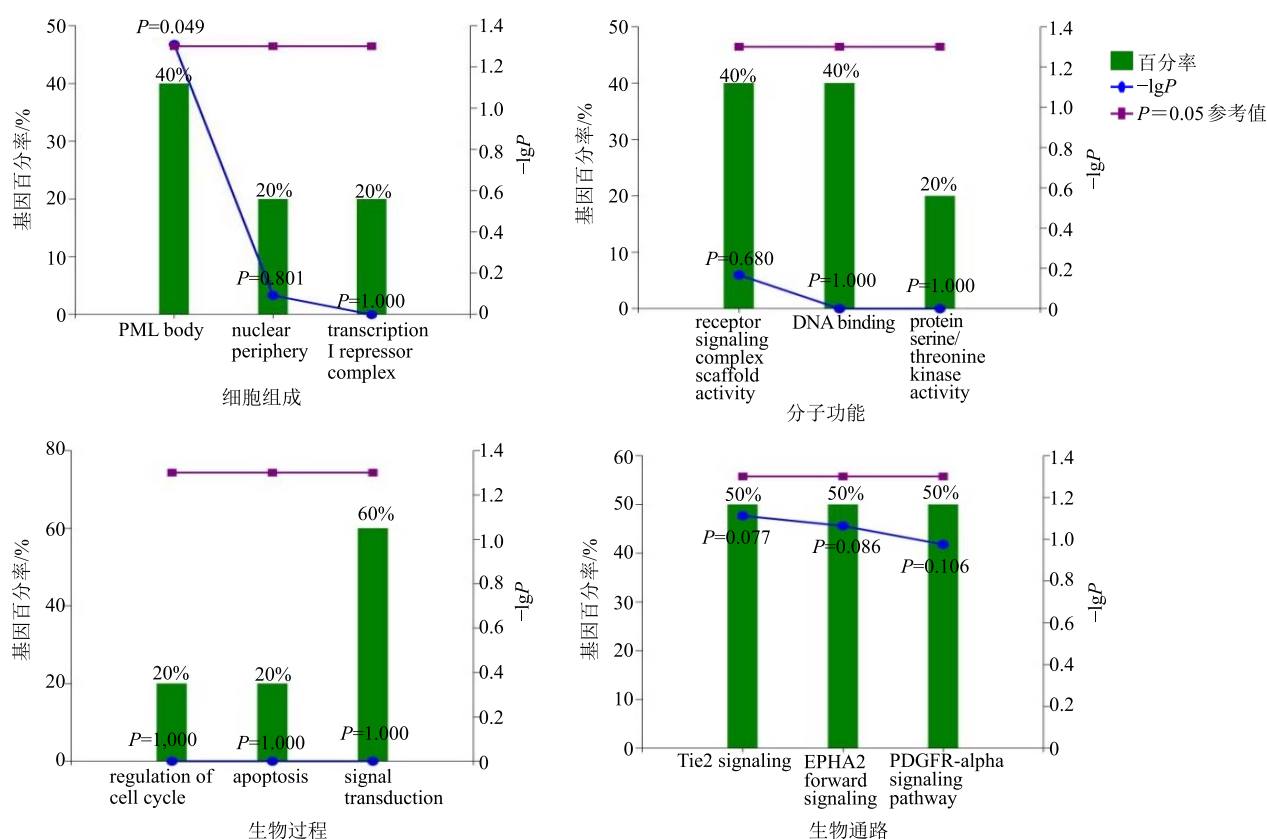


图 3 麻黄干预细胞因子风暴的 GO 分析和通路分析

Fig. 3 Results of GO analysis and pathway analysis of *Ephedra sinica* in intervention of cytokine storm

3.2.2 杏仁 结果显示杏仁干预细胞因子风暴主要与 GRB2、EGFR、ERBB3、HTT、PIK3R1 这 5 个靶点有关。GO 分析结果显示，在细胞组成方面主要与基底外侧质膜、质膜、核外围等部位关系密切；分子功能方面主要与跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、受体信号转导复合支架活性、DNA 结合活性等密切相关；生物过程方面主要与信号转导、细胞周期调控、细胞凋亡等密切相关。通路分析结果显示，

杏仁干预细胞因子风暴主要与 a6b1 和 a6b4 整合素信号传导通路、GAB1 信号小体通路、PTP1B 介导的信号事件等通路有关。结果选取 $-\lg P$ 值最大的 3 个结果进行分析，见图 4。

3.2.3 大黄 结果显示大黄干预细胞因子风暴主要与 WAS、EGFR、PIK3R1、GRB2、IKBKE 这 5 个靶点有关。GO 分析结果显示，在细胞组成方面主要与 AP-2 复杂转换器、胞浆、网格蛋白包被的囊

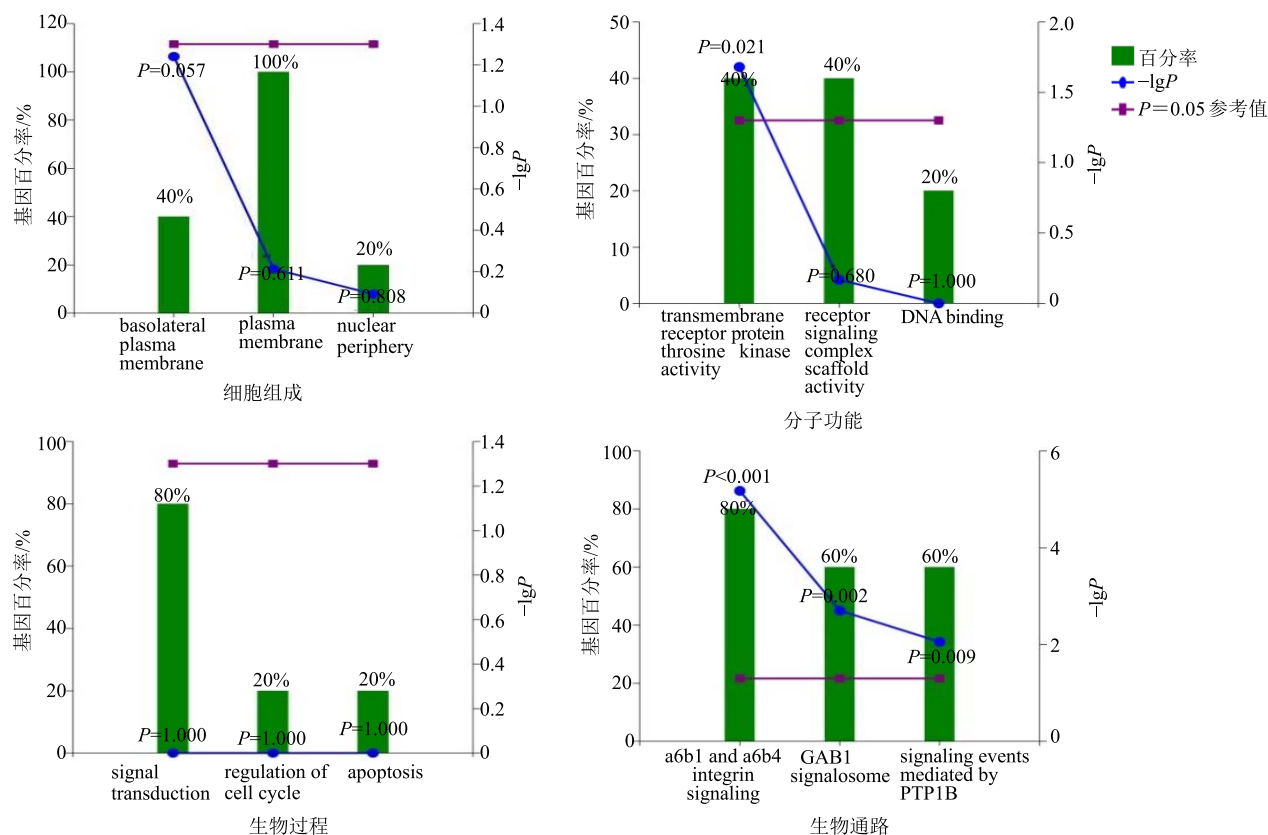


图 4 杏仁干预细胞因子风暴的 GO 分析和通路分析

Fig. 4 Results of GO analysis and pathway analysis of *Armeniacae Amarum Semen* in intervention of cytokine storm

泡等部位关系密切；分子功能方面主要与受体信号转导复合支架活性、细胞骨架蛋白结合、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等密切相关；生物过程方面主要与信号转导、细胞周期调控、细胞凋亡等过程密切相关。通路分析结果显示，大黄干预细胞因子风暴主要与 GAB1 信号小体、a6b1 和 a6b4 整合素信号传导、PTP1B 介导的信号事件等通路有关。结果选取 $-\lg P$ 值最大的 3 个结果进行分析，见图 5。

4 讨论

麻黄、杏仁、大黄在新型冠状病毒诊疗方案中使用频次较高。麻黄味辛、微苦，性温，归肺及膀胱经，有宣肺平喘、发汗解表、消肿利水等功效，在现代药理研究中，麻黄及其提取物能抑制支气管肺组织中 IL-13、嗜酸细胞活化趋化因子 (Eotaxin) 蛋白的表达，下调 IL-4、IL-13、IFN- γ 等炎症因子水平，减轻哮喘小鼠气道炎症，可被用于治疗支气管哮喘^[39-40]。苦杏仁味苦，性微温，有小毒，具有止咳平喘、润肠通便的功效。有研究表明苦杏仁能够抑制 LPS 刺激环氧化酶和 iNOS 在小鼠细胞的基因表达，抑制前列腺素合成和一氧化氮的产生，下

调 TNF- α 和 IL-1 β ，进而发挥抗炎作用^[41]。大黄性味苦寒，具有攻积滞、清湿热、泻火、凉血、祛瘀、解毒等功效。相关研究显示，大黄具有很好的抗病毒作用，其蒽醌类成分能够有效抑制病毒的合成，甚至有直接灭活病毒的作用。另外，大黄还可降低内毒素血症的阳性率及血浆内毒素浓度，抑制巨噬细胞的过度激活和细胞因子的过度分泌，防止或减轻急性感染中可能出现的内毒素血症，从而保护器官，降低病死率^[42]。基于以上 3 味中药的抗炎作用机制研究，本文通过网络药理学方法，构建其与细胞因子风暴的关联网络，探讨中医药治疗重症 COVID-19 相关的作用路径和潜在的机制靶点，为临床治疗提供有价值的用药指导。

《黄帝内经》记载：“五疫之至，皆相染易，无问大小，病状相似”。中医药在长期的防治疫病临床实践中积累了不少的经验，在 2003 年抗击 SARS 过程中，中医药针对疫情发挥了自身特色与独特优势，尤其是在对抗细胞因子风暴、减少激素用量和缩短应用时间上，降低了一系列严重的不良反应。王福生院士团队发布的 COVID-19 首例微创病理报

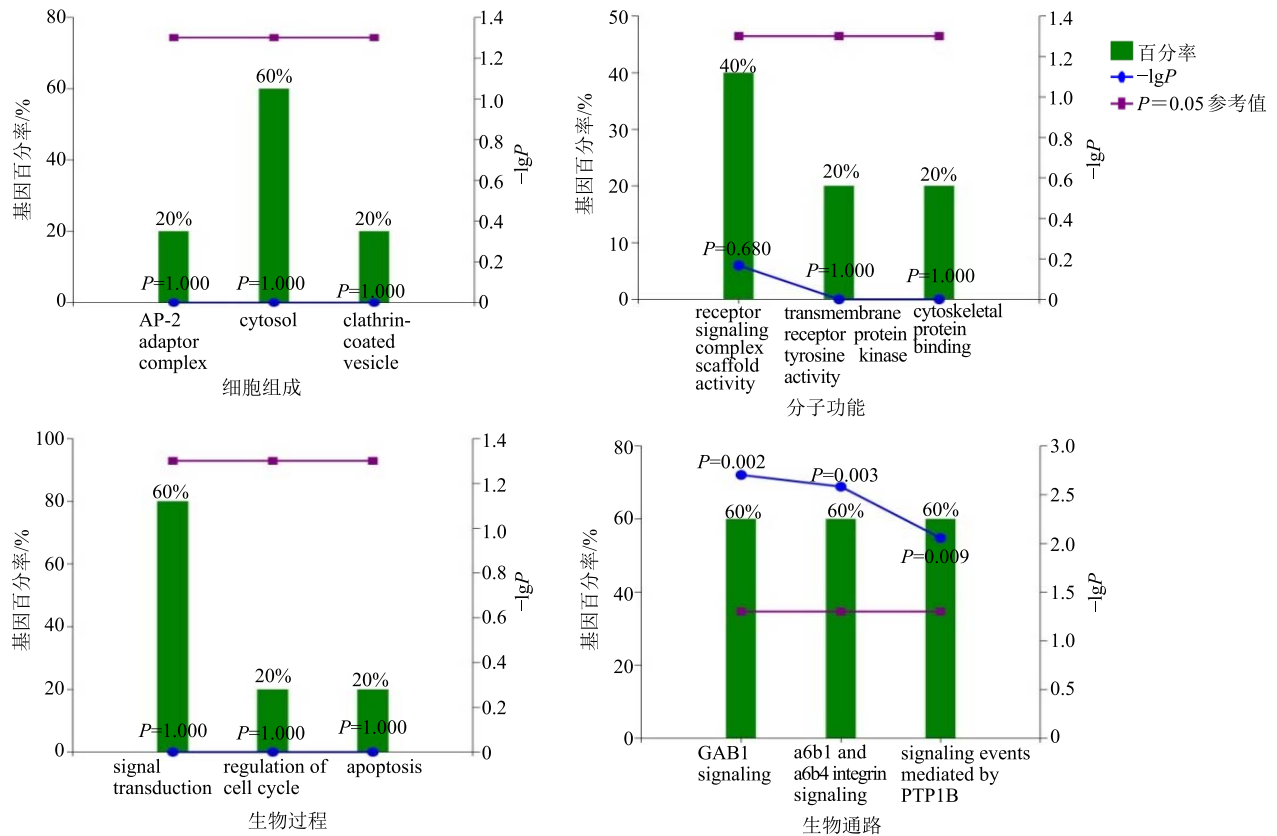


图 5 大黄干预细胞因子风暴的 GO 分析和通路分析

Fig. 5 Results of GO analysis and pathway analysis of *Rheum palmatum* in intervention of cytokine storm

告显示,氧饱和度下降导致 ARDS 表现^[43];现有临床数据显示 COVID-19 与 2003 年 SARS 和 2015 年国内 MERS 以及这几年的重症 H1N1 流感有一定的共性表现^[44-45],因此,运用文献挖掘和网络药理学预测模式,借鉴既往中医药干预细胞因子风暴治疗 SARS、MERS 和重症 H1N1 的疗效经验,随着现有 COVID-19 临床诊疗指南的推广实施和数据总结报道,以期临床针对“细胞因子风暴”这一关键病理过程,在中西医结合治疗背景下,提高中医药治疗重症 COVID-19 患者的参与度提供文献依据,也为开发抗击 COVID-19 的中药新药提供筛选参考。

参考文献

- [1] Ferrara J L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease [J]. *Curr Opin Immunol*, 1993, 5(5): 794-799.
- [2] Xie J Y, Wang M S, Cheng A C, et al. Cytokine storms are primarily responsible for the rapid death of ducklings infected with duck hepatitis A virus type 1 [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 6596.
- [3] Chow K T, Gale M, Loo Y M. RIG-I and other RNA sensors in antiviral immunity [J]. *Annual Rev Immunol*, 2018, 36(1): 667-694.
- [4] 李 倩, 李向茸, 冯若飞. 宿主模式识别受体介导的病毒免疫逃逸机制研究进展 [J]. *生命科学*, 2019, 31(9): 865-870.
- [5] 王景峰, 邵军军, 常惠芸, 等. 病毒固有免疫识别受体研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(12): 1217-1220.
- [6] Shi Y H, Yuan B F, Qi N, et al. An autoinhibitory mechanism modulates MAVS activity in antiviral innate immune response [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms8811.
- [7] McNab F, Mayer-Barber K D, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 87-103.
- [8] Teijaro J R. Cytokine storms in infectious diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 501-503.
- [9] Clark I A, Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 505-516.

- [10] Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response [J]. *Adv Virus Res*, 2016, 96: 219-243.
- [11] Channappanavar R, Fehr A R, Vijay R, *et al.* Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 181-193.
- [12] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539.
- [13] Tisoncik J R, Korth M J, Simmons C P, *et al.* Into the eye of the cytokine storm [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1): 16-32.
- [14] Ren L L, Wang Y M, Wu Z Q, *et al.* Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: A descriptive study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2020.00.E001.
- [15] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- [16] Lu R, Zhao X, Li J, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
- [17] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J]. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
- [18] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
- [19] 张艳丽, 蒋澄宇. 细胞因子风暴: 急性呼吸窘迫综合征中的主宰生命之手 [J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 554-557.
- [20] Wu J T, Leung K, Leung G M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30260-9.
- [21] Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30317-2.
- [22] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [S]. 2020.
- [23] 吴 贞. 伤寒指掌 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [24] 清·叶 桂. 叶香岩外感温病篇 [M]. 北京: 中国盲文出版社, 2013.
- [25] 陈 伟, 贾金虎, 刘杜姣, 等. 穿心莲内酯总酯磺化物对脓毒症患者血清炎症因子的影响 [J]. *世界中医药*, 2016, 11(11): 2320-2323.
- [26] 王 昊. 血必净注射液联合注射用亚胺培南西司他丁钠对重症肺炎患者血清 PCT、CRP、WBC 水平变化的影响研究 [J]. *首都食品与医药*, 2020, 27(3): 86.
- [27] 孙梦杰, 屠亚茹, 欧阳慧子, 等. 血必净注射液及其药代标示物对脓毒症大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 表达的影响 [J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(1): 13-15.
- [28] 张淑文. 血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响 [A] // 2008 全国中西医结合危重病、急救医学学术会议学术论文汇编 [C]. 天津: 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 2008.
- [29] 朱卫华, 侯红英, 陈 红. 热毒宁注射液对重症肺炎患者血清炎症因子的影响 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2019, 22(3): 296-299.
- [30] Zhu H Y, Huang H, Shi X L, *et al.* Qiangzhi decoction protects mice from influenza A pneumonia through inhibition of inflammatory cytokine storm [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(5): 376-383.
- [31] 杨雪静, 侯佳惠, 彭来君, 等. 姜黄素对内毒素血症小鼠作用的实验研究及对细胞因子表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(5): 1178-1180.
- [32] 传染性非典型肺炎(SARS)中医诊疗指南 [J]. *中医药临床杂志*, 2004(1): 96-100.
- [33] 袁为远, 魏 盼, 包凯帆, 等. 麻黄-甘草药对抑制过敏性哮喘的效应及机制初探 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(1): 41-45.
- [34] 季 律, 魏 盼, 王 璨, 等. 麻黄-甘草药对对脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞的体外抗炎作用分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(18): 83-88.
- [35] 尹湘君. 基于 Caet *al* 无机元素探讨石膏抗炎作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [36] 周晓涛, 甫拉提·热西提, 安华伟, 等. 苦杏仁水煎剂对佐剂性关节炎大鼠抗炎机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(33): 4198-4199.
- [37] 秦燕勤. 人参、浙贝母、赤芍有效组分对 A549/THP-1 细胞共培养炎症模型炎症因子的影响 [A] // 第十四次中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编 [C]. 长沙: 中国中西医结合学会实验医学专业委员会,

- 2017.
- [38] 刘 卓, 隋海娟, 闫恩志, 等. 知母皂苷对脂多糖引起星形胶质细胞炎症因子释放的影响及机制 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 970-974.
- [39] 许杰红, 曹厚然, 陈玉兴. 中药单剂炙麻黄、麻黄对哮喘大鼠气道炎症反应的影响 [J]. 新中医, 2014, 46(12): 197-199.
- [40] 王 娇, 熊 瑛, 熊 彬, 等. 麻黄水提物雾化吸入对哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 304-307.
- [41] 杨国辉, 魏丽娟, 王德功, 等. 中药苦杏仁的药理研究进展 [J]. 中兽医学杂志, 2017(4): 75-76.
- [42] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展 [J]. 中医药信息, 2020(1): 121-122.
- [43] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respirat Med*, 2020, doi: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x.
- [44] 庞稳泰, 金鑫瑶, 庞 博, 等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎方证规律分析 [J/OL]. 中国中药杂志, [2020-02-21]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200218.502>.
- [45] 刘清泉, 夏文广, 安长青, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考 [J/OL]. 中医杂志, [2020-02-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1057.002.html>.

· 封面图片介绍 ·

木棉花



木棉花为木棉科植物木棉 *Gossampinus malabarica* (DC.) Merr. 的花。木棉大乔木，干和枝有短而大的圆锥形刺。掌状复叶，小叶 5~7，具柄，薄革质，矩圆形至椭圆状矩圆形，先端渐尖，基部阔或渐狭，全缘，两面均无毛。花大，红色，聚生于枝的近顶端；萼厚革质，内被丝毛，呈阔而钝的裂片；花瓣 5，肉质，两面多少被星状柔毛；雄蕊管短，多列；子房 5 室，胚珠多数。蒴果大，木质，果瓣内有绵毛；种子多数。野生或栽培。分布于广

东、广西、福建、台湾等地。春季采收盛开花朵，晒干或烘干。木棉花性凉，味甘、淡，归大肠经，功效清热、利湿、解毒、止血，属清热解毒药，具有抗炎、保肝作用。