

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

宗 阳^{1,2,3}, 丁美林⁴, 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** 以血管紧张素转换酶 II (ACE2) 为受体探讨中药及单体成分治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制。**方法** 借助中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 检索作用于 ACE2 受体的中药及单体成分。通过 UniProt、GeneCards 等数据库查询中药单体成分作用靶点对应的基因名, 进而运用 Cytoscape 3.6.1 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** 葛根素-靶点网络中靶点 54 个, 关键靶点涉及 AKT1、VEGFA、TNF 等。GO 功能富集分析得到 GO 条目 554 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 486 个, 细胞组成 (CC) 条目 26 个, 分子功能 (MF) 条目 42 个。KEGG 通路富集筛选得到 162 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾素-血管紧张素系统通路等。分子对接结果显示葛根素与 ACE2 和新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 水解酶的亲和力与推荐用药相近。**结论** 葛根素与 ACE2 结合作用于 AGTR1、NOS3、HIF1A 等靶点调节多条信号通路, 从而可能对 COVID-19 有治疗作用。

关键词: 血管紧张素转换酶 II; 新型冠状病毒肺炎; 葛根素; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)05-1123-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.005

Investigation of potential Chinese materia medica and its monomers in treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on angiotensin converting enzyme II (ACE2) receptor

ZONG Yang^{1,2,3}, DING Mei-lin⁴, 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 investigate the mechanism of treating COVID-19 with traditional Chinese medicine and monomers with ACE2 as receptor. **Methods** Chinese materia medica and monomers acting on angiotensin converting enzyme II (ACE2) receptor was retrieved by TCMSP database. UniProt, GeneCards and other databases were used to query the gene names corresponding to the target of Chinese medicine monomer, and then Cytoscape 3.6.1 was used to construct the compound-target (gene) network. DAVID was used to carry out the gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis to predict its mechanism of action. **Results** There were 54 targets in the puerarin-target network, including

收稿日期: 2020-02-16

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

AKT1, VEGFA, TNF, etc. GO function enrichment analysis revealed 554 GO items ($P < 0.05$), including 486 biological process (BP) items, 26 cell component (CC) items, and 42 molecular function (MF) items. There were 162 signaling pathways ($P < 0.05$) involved in small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, renin-angiotensin system pathway, etc. The results of molecular docking showed that the affinity of puerarin with ACE2 and hydrolase of SARS-CoV-2 was similar to the recommended drugs. **Conclusion** Puerarin may regulate multiple signaling pathways by binding ACE2 to AGTR1, NOS3, HIF1A and other targets and regulating multiple signaling pathways, which may have therapeutic effects on COVID-19.

Key words: angiotensin converting enzyme II; coronavirus disease 2019; puerarin; network pharmacology; molecular docking

2019 年 12 月湖北省武汉市爆发的新型冠状病毒肺炎疫情影响了全球有关科研人员的高度关注。2020 年 2 月 11 日, 国际病毒分类委员会 (ICTV) 宣布, 将新型冠状病毒正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2, 曾用名 2019-nCoV), 这表明 SARS-CoV-2 从分类学角度上讲是 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV) 的近亲。而世界卫生组织 (WHO) 同日宣布, 由这一病毒导致的疾病正式命名为 2019 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)。文献报道^[1-2], SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV, 非典) 感染细胞的途径均通过其表达的 S 蛋白与人体内血管紧张素转换酶 II (ACE2) 的结合, 导致病毒侵入机体而致病。此前, 基因测序等研究结果显示^[3], 新出现的这种冠状病毒与 SARS-CoV 同属冠状病毒科的 β 属冠状病毒。美国国家过敏与传染病研究所 (NIAID) 表示, 从显微镜图像来看, SARS-CoV-2 与中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 和 2003 年的 SARS-CoV 看起来并无太大不同。

严重急性呼吸综合征 (SARS) 的发病机制是由 SARS-CoV 上的 S 蛋白介导了病毒与宿主细胞的结合, 而 ACE2 是 SARS-CoV S 蛋白的功能性受体^[4-6]。2013 年 Ge 等^[7]报道, SARS-CoV 感染的一般过程是 SARS-CoV 的刺突蛋白三聚体先与 ACE2 的细胞外催化结构域的“疏水口袋”结合, 继而细胞发挥内吞作用, 病毒包膜与细胞膜融合, 最终进入宿主细胞。有学者在感染了 SARS-CoV 的细胞中分离出肾素 (REN) 和血管紧张素 II (Ang II), 它们可以和 SARS-CoV 的刺突蛋白高效结合, 且细胞 ACE2 的表达量与 SARS-CoV 的 S 蛋白的易感性呈正相关, 宿主细胞转染 ACE2 后, 病毒的复制能力增加^[8]。实验发现^[9], SARS-CoV 感染的小鼠 ACE2 表达下调, 而 ACE 的表达没有明显改变, 提示 SARS-CoV 也许就是通过 ACE2 路径导致肺功能损伤。最新研究发现^[10], ACE2 与 SARS-CoV-2 的亲合力是 SARS-CoV 的 10~20 倍, ACE2 是 SARS-CoV 病理

途径中的关键因子, 在临床的治疗及药物的研发中有着重要的意义。ACE2 主要分布在心脏、肾脏、睾丸、大动脉、胃肠道、视网膜、肺, 在人和啮齿类动物的肾脏和心脏中高度表达^[11], 结构见图 1。

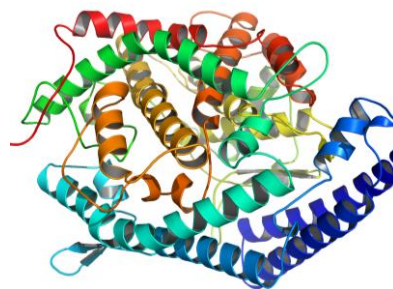


图 1 ACE2 的三维结构

Fig. 1 3D structure of angiotensin converting enzyme II (ACE2)

到目前为止还没有针对 SARS-CoV-2 的上市特效药, 一些抗病毒药物和中药已用于临床治疗 COVID-19, 但疗效并不确切。因此, 本研究根据冠状病毒结构针对 SARS-CoV-2 感染过程关键靶蛋白 ACE2 进行中药及其单体化合物的筛选, 通过网络药理学筛选出化合物作用靶点进行聚类分析, 进而运用分析软件对化合物-靶点进行分子对接及代谢通路分析等, 为后期的深入研究以及新药开发提供参考。

1 方法

1.1 中药及单体成分收集

借助中药系统药理学分析平台^[12] (TCMSP, <http://tcmsp.w.com/>), 以“Angiotensin-converting enzyme 2”为关键词检索作用于 ACE2 的中药及单体化合物。

1.2 作用靶点的获取

借助 TCMSP, 以“葛根素 (puerarin)”为关键词检索葛根素中的作用靶点并采用反向药效团匹配的方法将葛根素以 *.mol2 格式上传到 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 网站^[13], 将靶点种类设定为 Human Protein Targets Only (v2010, 2241), 其他参数均为默认设置。

1.3 靶点-网络的构建

STRING 数据库^[14] (<https://string-db.org/>) 是一个在线搜索已知的蛋白互作关系的数据库, 目前已经更新到 11.0 版本, 共存储了 2 031 个物种, 9 643 763 种蛋白, 1 380 838 440 个相互作用的信息。运用 STRING 数据库分析葛根素作用靶点之间关系进而使用 Cytoscape 软件^[15] (<http://www.cytoscape.org/>, 版本 3.6.1) 进行可视化分析, 通过度 (degree) 值大小设置 PPI 网络中蛋白质关系强弱。

1.4 通路和 GO 分析

为了进一步了解上述筛选出的核心靶点的功能以及在信号通路中的作用, 将筛选得到的葛根素作用靶点导入 DAVID 数据库^[16] (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>, 版本 6.7), 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/>) 将其结果以高级气泡图的形式呈现。

1.5 成分-靶点分子对接

用 ChemOffice 软件构建葛根素 3D 结构保存为 *mol2 格式并使其能量最小化。根据网络药理学筛选结果, 从 PDB 数据^[17] (<https://www.rcsb.org/>) 下载 ACE2 (PDB ID: 1R42) 蛋白质 3D 结构 *PDB 格式, SARS-CoV-2 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)高分辨率(PDB ID: 6LU7) 晶体结构。运用 PyMOL 软件对蛋白质进行去水、加氢等操作, 利用 Auto Dock 软件将葛根素及靶蛋白格式转换为 *pdbqt 格式, 最后运行 Vina 进行对接。

2 结果

2.1 中药及单体化合物的发现

通过 TCMSP 数据库搜索作用于 ACE2 受体的中药以及单体化合物,发现葛根素是作用于 ACE2 的中药单体化合物,中药柴胡、川牛膝、葛花、萱草根和葛根中含有葛根素,基本信息见表 1。

表 1 含葛根素的中药基本信息

Table 1 Basic information of Chinese materia medica containing puerarin

药材和饮片	性	味	归经	功效	《中国药典》2015 年版中成方制剂和单味制剂
柴胡	微寒	辛、苦	肝、胆、肺经	疏散退热、疏肝解郁、升举阳气	小柴胡片、小柴胡泡腾片、小柴胡胶囊、正柴胡饮颗粒、柴胡口服液、柴胡舒肝丸
川牛膝	平	甘、微苦	肝、肾经	逐瘀通经、通利关节、利尿通淋	无
葛花	凉	甘	脾、胃经	解酒醒脾、止血	无
萱草根	凉	甘	脾、肝、膀胱经	清热利湿、凉血止血、解毒消肿	无
葛根	凉	甘、辛	脾、胃、肺经	解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络、解酒毒	葛根汤片、葛根汤颗粒、葛根芩连丸、葛根芩连片、葛根素注射液

2.2 葛根素潜在靶点信息

通过 TCMSP 数据库以及 PharmMapper 网站查找已报道的靶点最终得到葛根素的潜在靶点共 54 个, 将靶点名称上传到 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>), 并限定物种为 “Homo sapiens”, 校正靶点名称为 “Official gene symbol”, 由此获取与葛根素相关的靶点信息。

2.3 葛根素作用靶点网络分析

将查询得到的 54 个靶点带入 STRING 数据库通过 Cytoscape 软件中可视化, 见图 2。葛根素作用靶点的蛋白互作网络的拓扑学分析, 见表 2 (度值 ≥ 30)。经 Network Analyzer 分析网络拓扑学属性发现, 蛋白互作网络包含 54 个节点, 467 条边, 其中节点表示蛋白, 每条边则表示蛋白

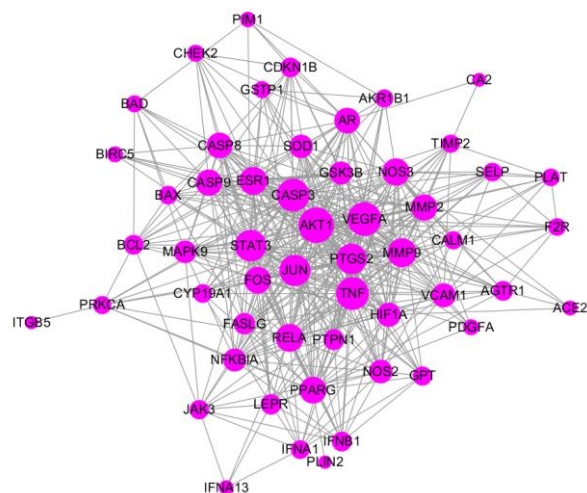


图2 葛根素作用靶点网络

Fig. 2 Target network of puerarin

与蛋白之间的相互作用关系,靶点越大表示关联度越强,其中平均节点度为 17.30。

2.4 葛根素作用靶点的生物信息学分析

DAVID 中 GO 功能富集分析得到 GO 条目 554 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 486 个, 细胞组成 (CC) 条目 26 个, 分子功能 (MF) 条目 42 个, 分别占 88%、5%、7%, 见图 3。

KEGG 通路富集筛选得到 162 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肾素-血

管紧张素系统通路等, 其中小细胞肺癌通路涉及 AKT1-CDKN1B-PTGS2-CASP9-ELA-BCL2-NFKBI A-NOS2; 非小细胞肺癌通路涉及 PRKCA-AKT1-CASP9-BAD; 肾素-血管紧张素系统通路涉及 ACE2-AGTR1, 见图 4。

2.5 葛根素与 ACE2 和 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的分子对接结果分析

葛根素作用于 2 个靶蛋白的对接结果见表 3。一般认为配体与受体结合的构象稳定时能量越低,

表 2 葛根素靶点网络的拓扑分析 (度值 ≥ 30)

Table 2 Topological analysis of puerarin target network (degree ≥ 30)

靶点名称	Uniprot ID	Official gene symbol	度值
RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	P31749	AKT1	42
vascular endothelial growth factor A	P15692	VEGFA	39
tumor necrosis factor	P01375	TNF	37
Caspase-3	P42574	CASP3	37
signal transducer and activator of transcription 3	P40763	STAT3	35
transcription factor AP-1	P17275	JUN	34
prostaglandin G/H synthase 2	P35354	PTGS2	33
mitogen-activated protein kinase 9	P14780	MMP9	30

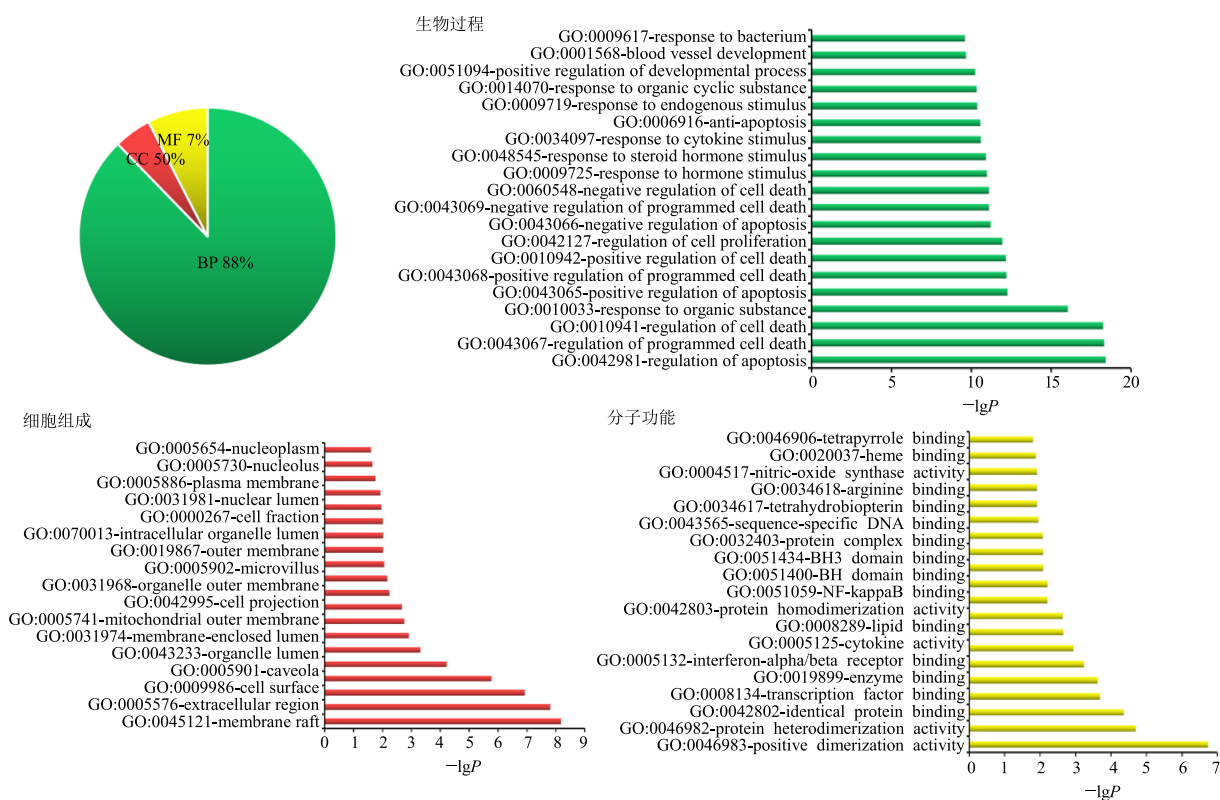


图 3 葛根素目标物 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of targets of puerarin

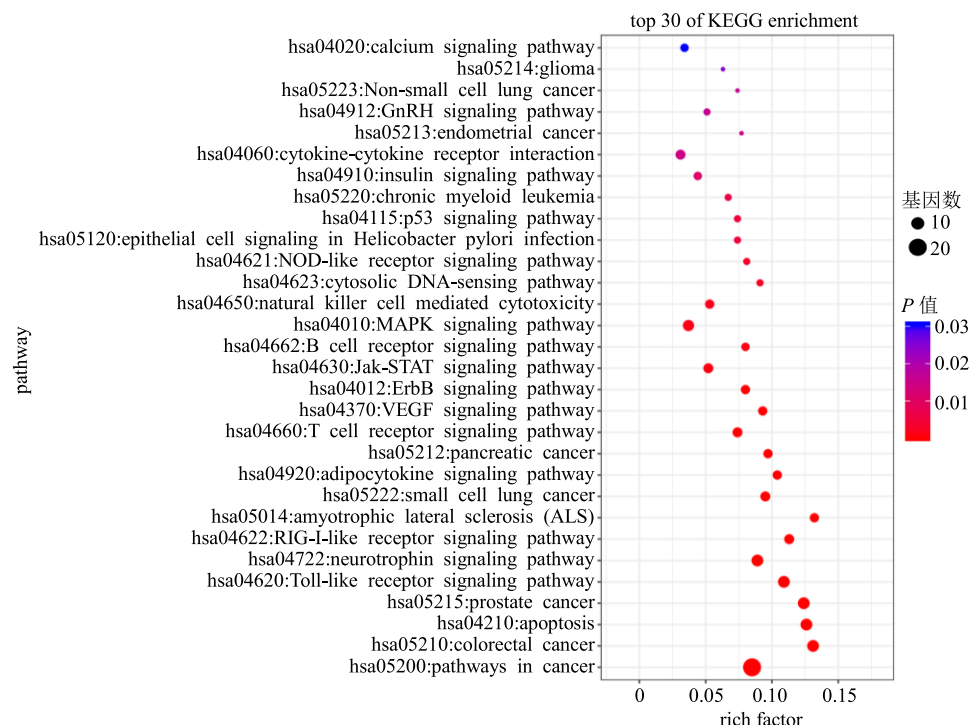


图 4 葛根素作用靶点的 KEGG 富集分析的前 30 条通路

Fig. 4 Top 30 pathways of target of puerarin by KEGG enrichment analysis

表 3 葛根素和部分化学药与 ACE2 和 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的结合能

Table 3 Binding energy values of puerarin and recommend drugs with ACE2 and SARS-CoV-2 3CL hydrolase

化合物	化学式	相对分子质量	CAS 号	受体	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
葛根素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	432.38	3681-99-0	SARS-CoV-2 3CL 水解酶	-33.47
				ACE2	-38.07
洛匹那韦	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	628.80	192725-17-0	ACE2	-37.24
利托那韦	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₅ S ₂	720.96	155213-67-5	ACE2	-36.40
瑞德西韦	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P	602.58	1809249-37-3	ACE2	-36.40
阿比朵尔	C ₂₂ H ₂₅ BrN ₂ O ₃ S	531.89	131707-25-0	ACE2	-30.54
氯喹	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃	319.87	54-05-7	ACE2	-27.20

发生的作用可能性越大^[18]。分子对接结果显示葛根素与 2 个靶蛋白的分子对接结合能均远远小于-20 kJ/mol, 由此表明葛根素与 2 个靶蛋白均有较好的结合活性, 分子对接模式见图 5。

3 讨论

葛根素亦称葛根黄素, 主要是从中药葛根中分离的异黄酮类衍生物。葛根素具有多种药理活性, 包括对心血管、脑部、肝脏损伤的保护作用, 抗肿瘤以及治疗糖尿病等^[19]。最新研究发现^[20-21], 葛根素对人炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的小细胞肺癌细胞迁移和侵袭具有促进作用; 高剂量葛根素升高肾脏组织中血管紧张素 I 型受体 (AT1)

和 ACE2 mRNA 表达, 而低剂量葛根素可降低心肌中 AT1 和 ACE2 mRNA 表达, AT1 与 ACE2 之间可能存在正反馈调节机制。中医普遍认为 COVID-19 是由于湿毒犯肺所引发的, 目前中医治疗轻症期的方剂多以解表化湿、宣肺透热为主, 以藿香正气散和连花清瘟胶囊最为典型, 由表 1 可见 5 种含葛根素的中药中柴胡和葛根均归肺经, 且均为辛凉解表之药。

从网络药理学分析结果可知, 葛根素存在于多种中药中, 作用于 54 个靶点。KEGG 分析得出通路中小细胞肺癌通路、非小细胞肺癌通路与肺部最为相关, 肾素-血管紧张素通路与 ACE2 受体最为相



关。其中肾素-血管紧张素(RAS)系统既存在于循环系统中,也存在于血管壁、心脏、肺部、中枢、肾脏和肾上腺等组织内^[22]。最新的研究发现^[23-24],138例COVID-19患者中46.4%有一或多种基础病,SARS-CoV-2下调ACE2的表达,使ACE-Ang II轴和ACE2-Ang-(1-7)轴平衡失调,Ang II绝对或相对升高,使细胞因子(尤其促炎因子)表达升高,诱发炎症风暴,出现全身炎症反应,加重病情的发展。葛根素与ACE2和SARS-CoV-2 3CL水解酶进行了分子对接,结果显示葛根素与SARS-CoV-2 3CL水解酶的结合能比目前推荐使用的化学药利托那韦等的结合能更有优势,且葛根素与ACE2的结合能比达原饮中筛选得到的活性化合物(-35.56 kJ/mol)更优^[25]。葛根素是否可以通过作用于ACE2受体调节多条信号通路起到治疗COVID-19的作用有待临床一线医疗工作者的验证。

的中药处方，是否可以建立一个普适处方，再根据辨证论治优先考虑目前筛选得到的与 ACE2 最为相关的柴胡和葛根相加减，提高葛根素含量，再结合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》中推荐的化学药进行综合治疗，从而达到中西医结合治疗疾病的效果。

- [1] Xu X, Chen P, Wang J, *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [2] Li F, Li W, Farzan M, *et al.* Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor [J]. *Science*, 2005, 309(5742): 1864-1868.
- [3] 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.
- [4] 张云海, 宫丽崑, 任进. 血管紧张素转换酶 2 在 SARS 病理途径中的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2007, 21(1): 72-76.
- [5] 周丽萍, 罗仕伟, 贺东生. SARS 冠状病毒的分子生物学研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2006, 17(1): 75-77.
- [6] 孙琰, 潘欣, 柳林, 等. SARS-CoVS 蛋白功能性受体 ACE2 在人、兔角膜、结膜中的表达 [J]. 眼科新进展, 2004, 24(5): 332-336.
- [7] Ge X Y, Li J L, Yang X L, *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535-538.
- [8] 欧会林, 李兰娟. 肾素血管紧张素系统在新发呼吸系统传染病中的研究进展 [J]. 现代实用医学, 2019, 31(1): 1-3.
- [9] 陈云新. ACE2 基因变异与 SARS 冠状病毒进入及肺部

- 病变严重程度之间的关系研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2008.
- [10] Wrapp D, Wang N S, Corbett K S, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *BioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.11.944462.
- [11] 陈彦辉. 葛根素抑制血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的促血管生成作用 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [12] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMS: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, doi: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [13] Wang X, Shen Y, Wang S, *et al.* PharmMapper 2017update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [14] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, *et al.* STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: D447-D452.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 任正肖, 车 萍, 李紫薇, 等. 葛根素药理作用的研究进展 [J]. 山东化工, 2019, 48(19): 74-75.
- [20] 杨 洁, 郑凤龙, 任喜尚. 葛根素对人炎症因子肿瘤坏死因子- α 诱导的小细胞肺癌细胞迁移和侵袭促进作用的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 616-620.
- [21] 叶绪英, 宋 卉, 卢成志. 葛根素注射液对自发性高血压大鼠 AT1 和 ACE2 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 28(9): 824-827.
- [22] 张 岩, 唐德志, 舒 冰, 等. 基于肾素-血管紧张素系统评析新冠病毒致多脏器损伤作用及中药干预作用 [J/OL]. 世界科学技术—中医药现代化, [2020-02-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200216.1533.002.html>.
- [23] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 尚沛津, 李玉文, 张一恺, 等. 中药药效物质基础的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 4000-4003.
- [28] 赵 静, 田赛赛, 杨 健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 829-835.