

• 抗新冠肺炎-网络药理学专栏 •

基于细胞因子的人参败毒散治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的网络药理学研究

李娇娇^{1,2}, 张 阔^{1*}, 王莎莎¹, 景伟亮¹, 暴继敏², 杨静玉¹, 吴春福^{1*}

1. 沈阳药科大学 药理教研室, 辽宁 沈阳 110016

2. 辽宁省金秋医院 康复科, 辽宁 沈阳 110015

摘 要: **目的** 从细胞因子角度, 探究人参败毒散多成分、多靶点、多途径抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制。**方法** 应用中药系统药理分析平台 (TCMSP) 收集人参败毒散中活性化合物, 结合药物靶点数据库收集细胞因子风暴相关靶点, 利用 Cytoscape 构建“药材-化合物-疾病靶点”网络。通过 String 和 DAVID 数据库对靶点的互作网络、GO 功能和 KEGG 通路进行分析。**结果** 人参败毒散“药材-活性化合物-疾病靶点”网络包括 10 种药材, 211 个活性成分和 151 个疾病靶点。互作网络发现人参败毒散抑制细胞因子风暴治疗 COVID-19 的靶点可能包含 STAT3、MAPK1、NFκB1、PIK3CA、MAPK3、TNF、CXCR4、VEGFA、IL-6、IL-2 等。GO 功能分析发现上述靶点在生物功能方面涉及趋化性、类固醇代谢过程等; 在分子功能方面涉及血红素结合、铁离子结合、氧结合等; 在细胞组成方面涉及细胞表面、细胞膜等。KEGG 通路富集发现上述靶点参与查加斯病通路、HIF-1 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等的调控。**结论** 人参败毒散可能通过调节趋化性细胞因子, 增加血氧饱和度, 抑制 STAT、MAPK、NFκB、PIK3K、IL-6 等炎症相关信号通路, 实现多成分-多靶点-多途径抑制细胞因子风暴形成的抗 COVID-19 作用。

关键词: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒肺炎; 人参败毒散; 细胞因子; 网络药理学; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2020)07 - 1677 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.001

Network pharmacology for treatment of COVID-19 with Renshen Baidu Powder based on cytokines

LI Jiao-jiao^{1,2}, ZHANG Kuo¹, WANG Sha-sha¹, JING Wei-liang¹, BAO Ji-min², YANG Jing-yu¹, WU Chun-fu¹

1. Department of Pharmacology, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Department of Rehabilitation, Jinqiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110015, China

Abstract: Objective To investigate the multi compound-target-pathway mechanism of Renshen Baidu Powder (RSBDS) in the treatment of COVID-19 from cytokine perspective. **Methods** The active compounds of RSBDS were collected by TCMSP and the cytokine storm related targets were collected by the drug target database. The interaction network of RSBDS on single drug-active compounds-targets was established by Cytoscape. The interaction network, GO function and KEGG pathway of the targets were analyzed by String and DAVID databases. **Results** The interaction network of RSBDS on single drug-active compounds-targets included 10 kinds of medicinal materials, 211 active compounds and 151 disease targets. Interaction network showed that the targets related to the inhibition to cytokine storm of RSBDS on COVID-19 might include STAT3, MAPK1, NFκB1, PIK3CA, MAPK3, TNF, CXCR4, VEGFA, IL-6, IL-2, etc. GO function showed that above targets in biological function involved chemotaxis and steroid metabolism; Molecular function entries involved heme binding, iron ion binding and oxygen binding; Cell composition entries involved cell surface and cell membrane. KEGG pathway showed that above targets participated in the regulation of Chagas disease, HIF-1 signaling pathway, TNF signaling pathway, etc. **Conclusion** The multi compound-target-pathways effect of RSBDS on COVID-19 was realized by inhibiting cytokine storm, which through regulating chemotaxis, increasing blood oxygen saturation, inhibiting STAT, MAPK, NFκB, PIK3K and IL-6 signal pathways.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; Renshen Baidu Powder; cytokine; network pharmacology; signaling pathways

收稿日期: 2020-03-05

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81803508)

作者简介: 李娇娇 (1985—), 女, 主治医师, 研究方向为中药药理学。E-mail: jojolee111225@163.com

*通信作者 张 阔 (1986—), 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理学。E-mail: kzhangchn@163.com

吴春福 (1959—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理学。Tel: (024)23986282 E-mail: wucf@syphu.edu.cn

冠状病毒是自然界中广泛存在的一大类病毒,最早于 1937 年从鸡身上分离发现,目前主要分为 α 、 β 、 γ 、 δ 4 个属。虽然人类发现冠状病毒已有近 80 余年,但真正引起人类对冠状病毒的关注是在 2002—2003 年。2002 年 12 月在中国广东爆发了严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 所致的疫情,直到 2003 年中后期疫情才逐渐被消灭。之后在 2012 年又爆发中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 所致的疫情,疫情波及全球 27 个国家。2019 年底中国武汉出现新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 疫情,2020 年 2 月 11 日世界卫生组织正式将其命名为新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)。截止 2020 年 3 月 3 日,全国累计确诊 80 302 例,死亡 2 947 例,累计治愈 47 276 例。针对 COVID-19 的肆虐,临床尚无特效治疗药物。中医药是中华文明瑰宝,利用中医药治疗时疫在我国有着悠久的历史,从国家卫生健康委员会公布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》开始,中医已经正式被纳入 COVID-19 的诊疗方案,是当前抗疫方法的重要组成部分^[1]。

人参败毒散出自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、甘草、桔梗、人参、川芎、茯苓、枳壳、前胡、羌活、独活组成,其功效为益气解表、散风祛湿。在明代,人参败毒散已有多次治疗时疫的记载,效果良好。方中人参益气扶正,桔梗、茯苓、枳壳、前胡化湿祛痰,羌活、独活祛风湿之邪,柴胡、川芎疏散风邪,甘草调和诸药^[2-3]。COVID-19 属于中医“疫病”范畴,基本病机特征为“湿、热、毒、瘀”。人参败毒散对于 COVID-19 初期的治疗可以起到驱寒去湿、消痰化瘀、扶正固本的功效。另外,大量临床数据表明 COVID-19 的疾病进程与细胞因子存在密切联系。细胞因子风暴也是目前导致 COVID-19 患者出现死亡的重要原因之一,且临床对细胞因子风暴尚无特效治疗药物^[4-5]。如果在 COVID-19 病程早期给予抑制细胞因子风暴的特色中药方剂,可能会降低 COVID-19 轻症向重症进展^[6]。因此,探寻抑制细胞因子风暴的抗 COVID-19 中药方剂对抗击疫情有重要的意义。

本研究基于系统生物学理论,通过中药系统药理分析平台 (TCMSP) 收集人参败毒散中化合物,结合药物靶点数据库 DisGeNet、Drug Bank database 和 Therapeutic targets database (TTD) 收集细胞因子相关靶点,构建“药材-化合物-疾病靶点”网络,预测人参败毒散的活性化合物与细胞因子靶点之间

的关系,从细胞因子角度探究人参败毒散多成分、多靶点、多途径抗 COVID-19 的作用机制,为人参败毒散临床治疗 COVID-19 提供理论借鉴。

1 材料

有效成分数据库:中药系统药理分析平台 (TCMSP, <http://tcmspw.com>);有效成分靶点预测数据库:Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>);疾病靶点数据库:DisGeNet (<https://www.disgenet.org>)、Drug Bank database (<https://www.drugbank.ca>)、Therapeutic Target Database (<http://db.idrblab.net/ttd>);蛋白相互作用数据库:String (<https://string-db.org>);GO (gene ontology) 和 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 分析数据库:DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>);气泡图绘制平台:Omicshare (<https://www.omicshare.com/tools/>);图像绘制软件:Cytoscape3.7.0、Java (TM) 8、Adobe Illustrator 2020。

2 方法

2.1 人参败毒散中化合物的收集

通过 TCMSP 收到人参败毒散中化合物。以“人参”“甘草”“柴胡”“前胡”“羌活”“独活”“茯苓”“川芎”“枳壳”“桔梗”为关键词进行检索,并限定口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 与类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ,整理得到相关活性化合物信息。

2.2 人参败毒散化合物靶点和疾病靶点的获取

通过 Swiss Target Prediction 对化合物的靶点进行预测,得到化合物的作用靶点;通过 DisGeNet、Drug Bank database、TTD 对肺炎和细胞因子相关靶点进行预测,得到疾病靶点;最后将化合物靶点与疾病靶点取交集,即化合物-疾病靶点。

2.3 人参败毒散“化合物-疾病靶点”的相互作用网络的建立

为了阐明人参败毒散中靶点之间的相互关系,对其进行生物信息学分析。将化合物-疾病靶点导入 String 数据库中,限定物种为“Homo sapiens”,得到靶点互作网络和互作信息。

2.4 人参败毒散“药材-活性化合物-疾病靶点”网络的构建

依据化合物-疾病靶点以及 String 数据库的相关数据,利用 Cytoscape 构建药材-活性化合物-疾病靶点网络模型,再利用其中的 Network Analyzer 功能对构建的网络模型进行分析,得到度 (degree)

和中介中心度 (betweenness centrality) 等参数。

2.5 人参败毒散化合物-疾病靶点的通路分析

将上述化合物-疾病靶点输入到 DAVID 数据库中, 进行靶点通路分析。将上述靶点输入至数据库中, 选择基因标识符为 “OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, 基因物种和背景选择为 “Homo sapiens”, 设定阈值 $P < 0.05$, 进行 GO 生物功能富集分析和 KEGG 通路分析, 分别以条形图和 Omicshare 平台绘制的气泡图展示结果。

3 结果与分析

3.1 人参败毒散中化合物的收集

通过检索 TCMS 数据库, 获取人参败毒散中所含所有化合物, 其中柴胡 349 个、前胡 101 个、羌活 185 个、独活 99 个、人参 190 个、甘草 280 个、桔梗 102 个、川芎 189 个、茯苓 34 个、枳壳 17 个。根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 进行筛选, 最终

获取人参败毒散中所含活性化合物, 其中柴胡 17 个、前胡 23 个、羌活 15 个、独活 9 个、人参 22 个、甘草 91 个、桔梗 7 个、川芎 7 个、茯苓 15 个、枳壳 5 个, 合计活性成分共 211 个, 部分活性化合物信息见表 1。

3.2 人参败毒散化合物靶点的预测

将化合物对应的 SMILES 号输入 Swiss Target Prediction 数据库中, 其根据化合物的 2D 和 3D 结构来预测有效成分的作用靶点, 得到有效成分的作用靶点 1 051 个, 部分靶点信息见表 2。

3.3 COVID-19 的相关靶点搜集

分别以 “pneumonia” 和 “cytokine release syndrome” 为关键词在 DisGeNet、Drug Bank、TTD 疾病数据库中搜集 COVID-19 的相关靶点基因, 得到 588 个疾病靶点, 将其经 UniProt 数据库进行转化, 部分靶点信息如表 3 所示。

表 1 人参败毒散中部分活性化合物的基本信息

Table 1 Basic information on some active compounds of Renshen Baidu Powder

药材	编号	化合物名称	OB/%	DL
柴胡	MOL004644	sainfuran	79.91	0.23
	MOL013187	cubebin	57.13	0.64
	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
	MOL004609	areapillin	48.96	0.41
前胡	MOL013101	rutarin	70.10	0.20
	MOL013087	peucedanocoumarin II	63.48	0.53
	MOL013093	rubricauloside	58.36	0.71
	MOL013095	sporidesmin	58.31	0.76
羌活	MOL011971	diversoside	67.57	0.31
	MOL011975	notoptol	62.97	0.48
	MOL004792	nodakenin	57.12	0.69
	MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23
独活	MOL003608	O-acetylcolumbianetin	60.04	0.26
	MOL004778	[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-(7-methoxy-2-oxochromen-6-yl)-3-methylbutyl] (Z)-2-methylbut-2-enoate	46.03	0.34
人参	MOL005314	celabenzine	101.88	0.49
	MOL005308	aposiopolamine	66.65	0.22
	MOL005321	frutinone A	65.90	0.34
	MOL003648	inermine	65.83	0.54
甘草	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67
	MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65
	MOL004891	shinpterocarpin	80.30	0.73
	MOL005017	phaseol	78.77	0.58
桔梗	MOL001689	acacetin	34.97	0.24
	MOL004355	spinasterol	42.98	0.76
川芎	MOL000433	(2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid	68.96	0.71
	MOL002140	perlyrine	65.95	0.27
茯苓	MOL000300	dehydroeburicoic acid	44.17	0.83
	MOL000282	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72
	MOL000283	ergosterol peroxide	40.36	0.81
	MOL000275	trametenolic acid	38.71	0.80
枳壳	MOL002341	hesperetin	70.31	0.27
	MOL005828	nobiletin	61.67	0.52

表 2 人参败毒散化合物靶点的部分信息

Table 2 Basic information on targets of some active components in Renshen Baidu Powder

基因名称	UniProt 编码	基因名称	UniProt 编码
TOP2A	P11388	HSD11B1	P28845
PTPN1	P18031	PTPN6	P29350
PTGES	O14684	PTGDR2	Q9Y5Y4
TNF	P01375	SRD5A2	P31213
AR	P10275	CYSLTR1	Q9Y271
CYP19A1	P11511	NR3C2	P08235
NOS2	P35228	IL6	P05231
CES2	O00748	PTGER2	P43116
NR1H3	Q13133	CDC25B	P30305
CD81	P60033	SHBG	P04278
NR3C1	P04150	VDR	P11473
TOP2A	P11388	HSD11B1	P28845

表 3 COVID-19 的部分靶点的基本信息

Table 3 Basic information on some targets of COVID-19

基因名称	UniProt 编码	基因名称	UniProt 编码
CD19	P15391	SPP1	P10451
CRP	P02741	PF4	P02776
IFNG	P01579	CCR9	P51686
IL6	P05231	MYLK	Q15746
TWIST1	Q15672	IL1RN	P18510
CARTPT	Q16568	ICAM1	P05362
IL1B	P01584	CXCL2	P19875
CXCL1	P09341	IL1A	P01583
CCL2	P13500	IKBKB	O14920
CCL11	P51671	MUC2	Q02817
IL18	Q14116	ADRB2	P07550
CCL17	Q92583	REG3A	Q06141
IL33	O95760	ICOS	Q9Y6W8

3.4 人参败毒散化合物-疾病靶点的预测

将人参败毒散化合物靶点与疾病靶点相交,即为人参败毒散化合物-疾病靶点,得到 151 个共有靶点,部分人参败毒散化合物-疾病靶点的基本信息见表 4。

3.5 人参败毒散化合物-疾病靶点的互作网络分析

将人参败毒散化合物-疾病靶点导入 String 数据库进行蛋白质相互关系分析,设置置信度得分为 0.9,靶点之间相互激活和抑制等作用关系见图 1。在该网络中共含有 151 个节点和 451 条边,平均节点度值为 5.97,平均局部聚类系数为 0.502。其中节

表 4 部分人参败毒散化合物-疾病靶点的基本信息

Table 4 Basic information on some targets of compound-COVID-19 in Renshen Baidu Powder

基因名称	UniProt 编码	基因名称	UniProt 编码
TNF	P01375	MMP12	P39900
NOS2	P35228	MMP8	P22894
CD81	P60033	PDE4A	P27815
NR3C1	P04150	CXCR3	P49682
HSD11B1	P28845	ADRB2	P07550
PTPN6	P29350	ECE1	P42892
PTGDR2	Q9Y5Y4	CCR1	P32246
SRD5A2	P31213	IKBKB	O14920
SHBG	P04278	IL6	P05231
VDR	P11473	PLA2G4A	P47712
SERPINA6	P08185	TYMS	P04818
ACE	P12821	F11	P03951

点表示靶点,边代表靶点间的相互作用,不同颜色代表不同的相互作用,其中度值越大说明其在网络中的作用越大。在该网络中选取度值作为筛选依据,按照度值的从大到小,展示了排名前 10 的靶点,见表 5。

3.6 人参败毒散药材-活性化合物-疾病靶点网络的构建

利用 Cytoscape 软件中的网络分析功能进行分析,结果如图 2 显示,在该网络中共有 341 个节点(190 个化合物节点和 151 个靶点节点)和 3 270 条边,211 个化合物中有 21 个化合物未参与网络构建。其中,每个节点代表靶点或者活性成分,中间紫红色为疾病靶点,其余 4 周为单味药的活性化合物。在当前网络中,每个化合物平均与 14.84 个疾病靶点产生作用,有 27.37%的化合物作用靶点 ≥ 20 个,根据度值从大到小,前 5 名化合物分别为 MOL004835-刺甘草查耳酮、MOL005320-花生四烯酸、MOL004598-3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) chromone、MOL005013-18 α -羟基甘草次酸和 MOL004856-甘草宁 A。每个疾病靶点平均与 12.76 个化合物产生作用,根据度值从大到小,前 5 名靶点分别为 ADORA2A、PIK3CA、HSD11B1、SYK 和 ADORA3,这充分体现了人参败毒散多成分、多靶点的作用特点。

3.7 人参败毒散化合物-疾病靶点的 GO 生物功能富集分析

利用 DAVID 数据库进行基因本体的生物功能

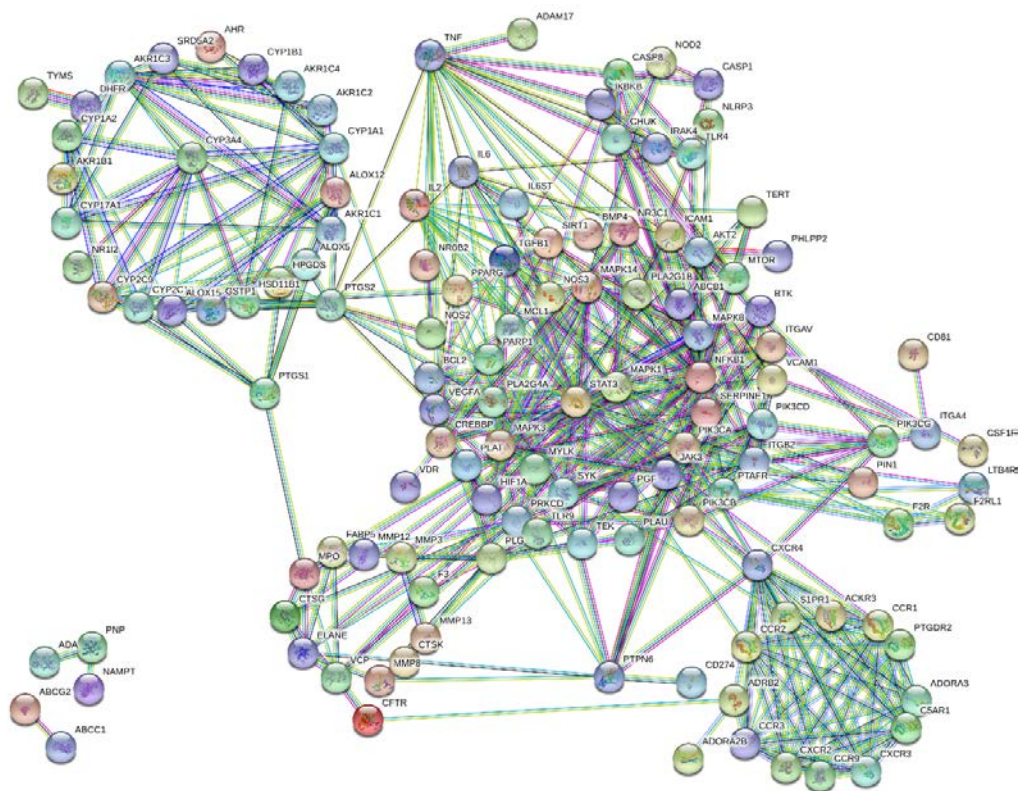


图 1 人参败毒散化合物-疾病靶点的相互作用网络

Fig. 1 PPI network on active compounds-disease targets of Renshen Baidu Powder

表 5 化合物-疾病靶点互作网络中度值前 10 名靶点的基本信息

Table 5 Basic information of targets in top ten degrees in PPI network of active compounds-disease targets

基因名称	靶点名称
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1
NFkB1	nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit
PIK3CA	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform
MAPK3	mitogen-activated protein kinase 3
TNF	tumor necrosis factor
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
VEGFA	vascular endothelial growth factor A
IL2	interleukin-2
S1PR1	sphingosine 1-phosphate receptor 1

进行富集分析, 确定了 108 个 GO 条目 ($P < 0.05$)。其中, 如图 3 所示, 生物过程 (biological process, BF) 相关条目有 61 个, 主要涉及趋化性 (chemotaxis)、类固醇代谢过程 (steroid metabolic process) 和异形生物物质的代谢过程 (xenobiotic

metabolic process) 等; 如图 4 所示, 分子功能 (molecular function, MF) 相关的条目有 23 条, 涉及到血红素结合 (heme binding)、铁离子结合 (iron ion binding)、氧结合 (oxygen binding) 等; 如图 5 所示, 细胞组成 (cellular component, CC) 相关的条目 24 个, 主要涉及细胞表面 (cell surface)、细胞膜 (plasma membrane) 等。分别根据 P 值由小到大的顺序筛选出前 20 位。以上数据提示, 人参败毒散治疗 COVID-19 的作用可能与上述生物功能密切相关。

3.8 人参败毒散化合物-疾病靶点的 KEGG 代谢通路富集分析

利用 DAVID 数据库对人参败毒散化合物-疾病靶点进行 KEGG 通路富集分析, 限定 $P < 0.05$, 得 85 条富集结果。根据 P 值由大到小排列, 前 20 条 KEGG 代谢通路气泡图见图 6。其中, 查加斯病 (Chagas disease) 通路涉及 23 个基因、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 和肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway) 涉及 20 个基因, Toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway) 涉及到 19 个基因。上述数据表明, 这些信号通路可能与人参败毒散治疗 COVID-19 的作用密切相关。

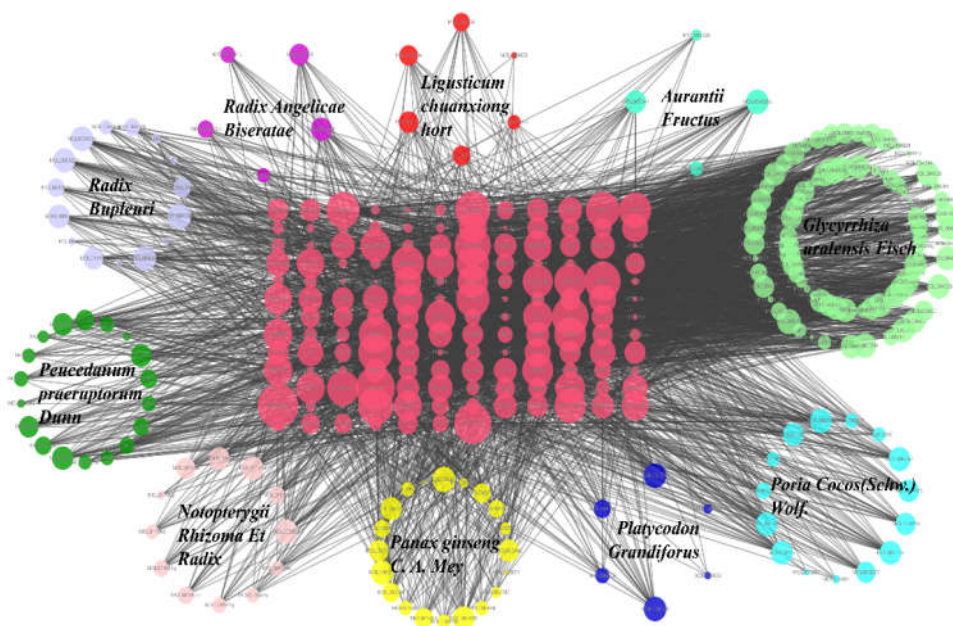


图 2 人参败毒散药材-活性化合物-疾病靶点互作网络

Fig. 2 Interaction network of single drug-active compounds-disease targets of Renshen Baidu Powder

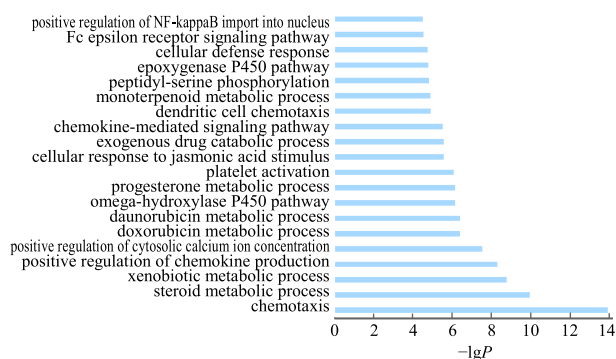


图 3 人参败毒散化合物-疾病靶点的生物过程富集分析

Fig. 3 BP enrichment analysis on active compounds-targets of Renshen Baidu Powder

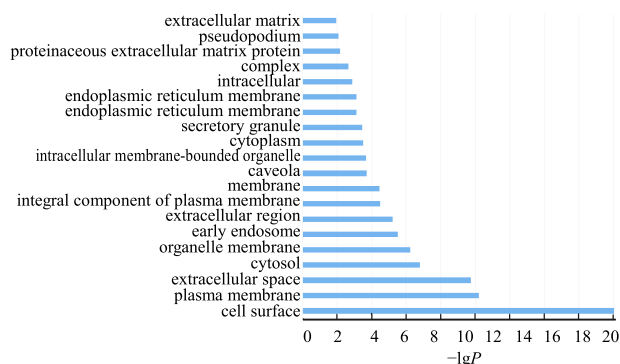


图 5 人参败毒散化合物-疾病靶点的细胞组成富集分析

Fig. 5 CC enrichment analysis on active compounds-targets of Renshen Baidu Powder

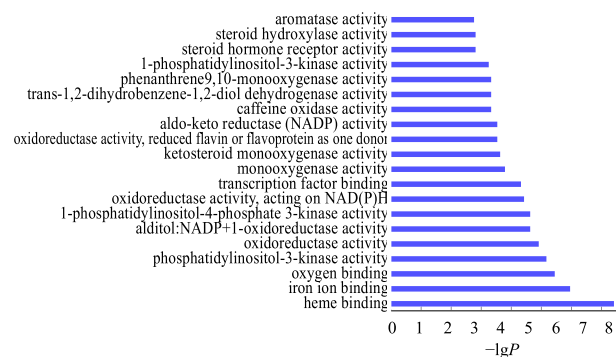


图 4 人参败毒散化合物-疾病靶点的分子功能富集分析

Fig. 4 MF enrichment analysis on active compounds-targets of Renshen Baidu Powder

4 讨论

人类文明从初建开始就有瘟疫相伴，瘟疫的大规模爆发和蔓延有着巨大的杀伤力。在明代就已经有使用人参败毒散治疗时疫的记载。COVID-19 属于中医“疫病”范畴，是一种寒湿交杂的瘟疫^[7]。临床初期多见发热、干咳、精神不济等症状，重症患者多出现呼吸困难和/或低氧血症，同时机体组织大量水肿，使呼吸道空间更加狭窄，进而转变成急性呼吸窘迫综合征，大量机体代谢物无法排除，导致脓毒症休克、代谢性酸中毒以及多器官功能衰竭等症^[4-5]。临床数据表明在大量细胞因子参与 COVID-19 的疾病进程。细胞因子主要包括干扰素、

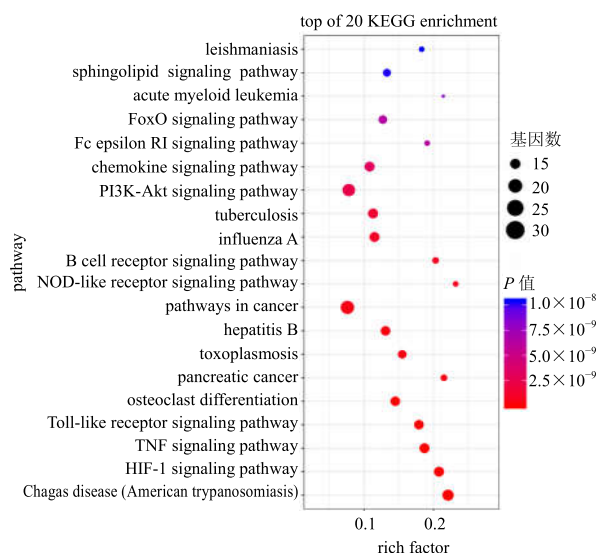


图 6 人参败毒散化合物-疾病靶点的 KEGG 通路分析

Fig. 6 KEGG pathway analysis on active compounds-targets of Renshen Baidu Powder

白细胞介素、趋化因子、肿瘤坏死因子等，这些细胞因子由免疫细胞所分泌。当有外界刺激因素作用于免疫细胞，免疫细胞会分泌更多的细胞因子，用于招募和激活更多的免疫细胞，进而形成免疫系统的正反馈过程。但是，当免疫系统因多种因素过度激活时，大量细胞因子蓄积形成细胞因子风暴，并最终损伤机体重要器官的正常细胞，导致多器官功能衰竭。据报道大量 COVID-19 患者的死亡都和细胞因子风暴密切相关^[8]。但是临床针对细胞因子风暴尚无特效治疗药物，只能使用糖皮质激素，且糖皮质激素的使用患者是否获益尚存争议^[9]。因此，寻找改善细胞因子风暴的抗 COVID-19 中药方剂对抗击疫情有重要的意义。

本研究采用网络药理学构建人参败毒散中活性化合物-疾病靶标的互作网络，结合生物信息学对人参败毒散的活性成分、药效靶标及机制进行探究。结果发现人参败毒散中柴胡、甘草、桔梗、人参、川芎、茯苓、枳壳、前胡、羌活、独活的有效成分数量经筛选后分别为 17、91、7、22、7、15、5、23、15、9，共计 211 个，预测活性成分靶点 1 051 个，COVID-19 靶点 588 个，最终得到人参败毒散化合物-疾病互作靶点 151 个。发现人参败毒散治疗 COVID-19 的靶点可能包含 STAT3、MAPK1、NFκB1、PIK3CA、MAPK3、TNF、CXCR4、VEGFA、IL-6、IL-2 等。其中上述靶点大部分均存在于 STAT、MAPK、NFκB、PIK3K、IL-6 等信号通路中，而这

些信号通路对细胞因子有重要的调节作用^[10]。有研究表明 IL-6 在细胞因子风暴中起关键角色^[11]，本研究也发现人参败毒散对 IL-6 及 IL-6 相关通路有一定影响，尽管互作网络中 IL-6 的度值不是很高，但 IL-6 相关通路是 COVID-19 炎症中的关键通路^[11]，所以可能在人参败毒散抗 COVID-19 炎症的作用中扮演不可或缺的角色。COVID-19 患者肺部受到病毒刺激引发多种炎症细胞在肺内的募集和活化，大量细胞因子及炎症趋化因子被释放到细胞和血液中，并在数小时内达到峰值，最终形成细胞因子风暴^[12-14]。人参败毒散可通过对 STAT3 信号通路的上中下游、NF-κB 信号通路的下游 NF-κB、MAPK 信号通路的中下游 MAPK1 和 MAPK3、IL-6 信号通路上游进行调控，抑制相应的通路，减少细胞因子和趋化因子的释放，从而形成级联反应式的抑制细胞因子风暴的作用。通过对人参败毒散化合物-疾病靶点进行 GO 及 KEGG 分析，发现人参败毒散具有调节趋化性细胞因子和类固醇代谢，增强血红素结合、铁离子结合、氧气结合等功能，提示人参败毒散对 COVID-19 所致炎症及低血氧饱和度可能具有改善作用。此外，人参败毒散化合物-疾病靶点的相互作用网络表明，人参败毒散中度值排名前 10 的化合物有 6 个来自于甘草，3 个来自于柴胡，1 个来自于人参，提示甘草、人参、柴胡可能是组方抗 COVID-19 作用中调控细胞因子的主要药材。网络中每个化合物平均与 14.84 个靶点产生作用，有 27.37% 的化合物作用靶点 ≥ 20 个，而每个靶点平均与 12.76 个化合物产生作用，这些结果充分体现了人参败毒散抑制细胞因子的多成分-多靶点-多途径的作用特点。

综上所述，本研究通过网络药理学对人参败毒散治疗 COVID-19 的潜在作用及机制进行分析，发现人参败毒散可能通过调节趋化性细胞因子，增加血氧饱和度，抑制 STAT、MAPK、NFκB、PIK3K、IL-6 等信号通路，实现多成分-多靶点-多途径抑制细胞因子风暴形成的抗 COVID-19 作用，提示其在治疗 COVID-19 的临床潜在价值。然而，病毒的多变性、人类对病毒认知的不全及数据库本身的局限性，使本研究尚存在诸多疑问，待后续进一步探索研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 清·张 璐. 张氏医通 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] 清·张秉成. 成方便读 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1990.
- [4] 李 慧, 李闻涓, 侯宁宁, 等. 中医在瘟疫防治中的作用 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(2): 14-20.
- [5] 尹明星, 曹 艳, 施春阳, 等. 中药防治细胞因子风暴的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1089-1095.
- [6] 韩园园, 赵梦冉, 石 垚, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎的应用分析 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 878-882.
- [7] 刘 菊, 崔 瑛, 白明学, 等. 基于中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药探析 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 860-865.
- [8] 邓燕君, 刘博文, 贺桢翔, 等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新冠病毒肺炎 (COVID-19) 活性化合物研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1113-1122.
- [9] 何黎黎, 龚普阳, 封 玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 引起的细胞因子风暴中的应用分析 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1375-1385.
- [10] Shang L H, Zhao J P, Hu Y, *et al.* On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
- [11] 李敏利, 朱人敏. 细胞因子信号转导抑制蛋白在 JAK/STAT 信号通路中的负反馈调节作用 [J]. 医学研究生学报, 2009, 22(3): 329-332.
- [12] 陈 蕾, 刘辉国, 刘 威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- [13] 刘闰平, 葛俊德, 钟 颖, 等. 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 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1096-1105.
- [14] 彭 博, 王世长, 高彤彤, 等. 从湿毒挟风论治炎症风暴引发的新型冠状病毒肺炎的病程演进 [J/OL]. 世界中医药, [2020-03-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200227.2244.002.html>.