

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

刘乐平¹, 龙 茜², 曹学帅², 徐昕怡², 罗雁威¹, 桂 嵘^{1*}

1. 中南大学湘雅三医院 输血科, 湖南 长沙 410006

2. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410006

摘要: 目的 探寻麻杏薏甘汤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) 检索麻杏薏甘汤中麻黄、杏仁、薏苡仁、甘草的化学成分和作用靶点。通过 String、UniProt 等数据库查询靶点对应的基因, 运用 Cytoscape 3.6.1 构建化合物-靶点 (基因) 网络, 通过 WebGestalt 数据库进行基因本体 (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。将主要有效成分和 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、血管紧张素转换酶 II (ACE2) 进行分子对接。结果 化合物-靶点网络主要包含 126 个化合物和相应靶点 266 个, 关键靶点涉及 PTGS2、ESR1、PCP4、PPARG、HSP90AA1、NCOA2 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 12 个、细胞组成 (CC) 条目 20 个、分子功能 (MF) 条目 17 个。KEGG 通路富集筛选得到 168 条信号通路 ($P < 0.05$), 涉及干扰素- γ 信号传导途径、MAP 激酶级联反应、T 细胞活化、趋化因子和细胞因子信号通路介导的炎症通路等。分子对接结果显示木犀草素 (luteolin)、槲皮素 (quercetin) 等核心化合物与 COVID-19 推荐用药的亲合力相似。结论 麻杏薏甘汤中的活性化合物可能是通过与 3CL 水解酶和 ACE2 结合作用于 PTGS2、ESR1、PCP4、PPARG、HSP90AA1、NCOA2 等靶点调节多条信号通路, 从而发挥对 COVID-19 的治疗作用。

关键词: 麻杏薏甘汤; 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学; 分子对接; 3CL 水解酶; 血管紧张素转换酶 II; 木犀草素; 槲皮素
中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)07-1741-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.008

Research on active compounds of Maxingyigan Decoction for treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking

LIU Le-ping¹, LONG Xi², CAO Xue-shuai², XU Xin-yi², LUO Yan-wei¹, GUI Rong¹

1. Department of Blood Transfusion, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410006, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China

Abstract: Objective To explore the active compounds of Maxingyigan Decoction for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The chemical constituents and action targets of *Ephedra sinica*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Coicis Semen*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* in Maxingyigan Decoction were retrieved from TCMSP. The database of UniProt and GeneCards were used to query the target genes that corresponding to the active compounds, and then a compound-target (gene) network was constructed by Cytoscape 3.6.1. GO functional enrichment analysis and KEGG enrichment analysis were performed through WebGestalt database to predict its mechanism of action. The main active ingredients were docked with SARS-CoV-2 3CL hydrolase and angiotensin converting enzyme II (ACE2). **Results** The compound-target network contained 126 compounds and 266 corresponding targets. The key targets genes included PTGS2, ESR1, PCP4, PPARG, HSP90AA1, NCOA2, etc. GO function enrichment analysis found that 522 GO items were affected by Maxingyigan Decoction, including 12 biological process items, 20 cell composition items, and 17 molecular function items. KEGG enrichment analysis showed that 168 signal pathways were enriched, involving interferon- γ signaling pathway, MAP kinase cascade, T cell activation, chemokines and cytokine signaling pathway-mediated inflammation pathways, etc. The molecular docking results showed that core compounds such as luteolin and

收稿日期: 2020-03-03

作者简介: 刘乐平 (1996—), 女, 湖南长沙人, 中南大学湘雅三医院输血科研究生, 研究方向为药理学与输血治疗。E-mail: 1105380949@qq.com

*通信作者 桂 嵘, 女, 博士生导师, 中南大学湘雅三医院输血科主任技师, 研究方向为中医药与输血治疗。E-mail: aguirong@163.com

quercetin had similar affinity with the recommended drugs used to treat COVID-19. **Conclusion** The active compounds in Maxingyigan Decoction may have a therapeutic effect on COVID-19 through binding with 3CL hydrolase and ACE2 to act on targets such as PTGS2, ESR1, PCP4, PPAR γ , HSP90AA1 and NCOA2 so as to regulate multiple signal pathways.

Key words: Maxingyigan Decoction; coronavirus disease 2019; network pharmacology; molecular docking; 3CL hydrolase; angiotensin-converting enzyme II; luteolin; quercetin

2019 年 12 月,我国湖北省武汉市出现不明肺炎,之后全国各地陆续出现类似肺炎患者,均有武汉停留史及武汉人员接触史,世界卫生组织将这种新型冠状病毒肺炎命名为 coronavirus disease 2019 (COVID-19),病原体被命名为 SARS-CoV-2。COVID-19 发病迅速、传染速度极快,临床症状主要表现为发热、咳嗽、气喘,甚至有的兼有胃肠道症状,随之进入重症期,出现呼吸衰竭甚至死亡^[1-2]。

《黄帝内经》的《素问·刺法论》:“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”“避其毒气,天牝从来”。中医把此病视为疫病,由于从口鼻传入,所以中医认为此次疫病属于温热类疫病^[3-5]。国家卫健委和国家中医药管理局已联合发布了 7 版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行)》,方案中治疗普通型湿毒郁肺证推荐的中药是在麻杏薏甘汤基础上加减^[6],故研究该方的有效成分、治疗靶点及分子对接等机制,能为治疗数量较多的 COVID-19 普通型湿毒郁肺证患者提供理论基础依据^[7],在疾病初中期介入治疗,能有效减少普通型转为重型的人数,极大地节约医疗资源,减轻国家、社会和个人的负担,对抗击疫情有重要意义。

网络药理学是一种基于计算机网络分析,将药物化合物、疾病靶点、生物信号通路功能结合的新学科^[8-9]。由于中医药的多成分对疾病的多靶点产生疗效,所以网络药理学是一种分析中医药贴切的方法。它能够将中医药治疗疾病的过程原理可视化、系统化、信息化。分子对接技术通过分析分子的物理和化学性质,通过计算机模拟的方法,预测 2 个分子之间的结合模式和亲和力^[10]。分子对接在中药活性成分和靶蛋白作用机制发挥重要作用,能够从分子水平阐明中药药效的原理,使中药研究微观化、科学化。SARS-CoV-2 晶体结构已被上海科技大学测定(PDB 6LU7),并且 SARS-CoV-2 是通过其棘突 S 蛋白与人体细胞表面的血管紧张素转换酶 II (ACE2) 受体结合而入侵细胞。本实验拟通过网络药理学分析麻杏薏甘汤的有效成分及其作用靶点,并将主要有效成分和 SARS-CoV-2 和 ACE2 进行分

子对接,为其临床应用提供理论基础。

1 方法

1.1 麻杏薏甘汤的成分及其对应靶点的收集与筛选

本研究依据中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php>),输入关键词“麻黄”“杏仁”“薏苡仁”“甘草”进行检索得到其全部的成分。本研究以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 及类药性(DL) ≥ 0.18 为标准对麻黄、杏仁、薏苡仁、甘草进行成分的筛选而得出 TCMSP 中活性较高的成分。OB 是指药物经血管外途径给药后吸收进入全身血液循环并被代谢利用的相对量,DL 则更多用于评估化合物可能存在的导致失败的特性,该标准的意义在于生物利用度及类药性越高,则该药物对于人体更具有研究意义。通过 TCMSP 平台,以筛选出的成分在其对应的靶点数据库中进行靶点的收集以获得成分的靶点。

1.2 靶标蛋白基因名的确定及化合物-靶点网络的构建

借助 String (<https://string-db.org/>)、UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 等数据库查询靶标蛋白对应的基因名简称,并用 Cytoscape 3.6.1 (<http://www.cytoscape.org/>) 软件构建化合物-靶点网络,通过 Cytoscape 3.6.1 软件中的 Analyze Network 功能分析化合物-靶点网络。

1.3 活性成分-靶点网络的建立

将搜集得到的成分及靶点整理后导入 Cytoscape 3.6.1 软件(<http://www.Cytoscape.org/>)生成麻杏薏甘汤的活性成分-靶点互相作用的网络。使麻杏薏甘汤的药理学作用机制可视化。

1.4 基因富集分析

为了进一步了解上述筛选出的靶标蛋白基因的功能以及在信号通路中的作用,将预测得到的靶点除重后得到的靶标蛋白导入到 WebGestalt 数据库(<http://www.webgestalt.org/>),设定阈值 $FDR < 0.05$,进行基因本体(GO)功能注释和基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,选取前 20 条导入 Omicshare (<http://www.omicshare.com/tools/>)

index.php/) 对富集分析结果进行可视化处理。

1.5 成分靶点分子对接

利用 IGEMDOCK 对接软件对靶标蛋白及配体分子进行对接。从 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库下载 COVID-19 水解酶和血管紧张素转化酶 II (ACE2) 的 3D 结构 PDB 格式, 再利用 ZINC (<http://zinc.docking.org/>) 收集分析得到的前 5 个核心配体结构的 mol2 格式。将其分别导入 IGEMDOCK 后可得到二者的结合能量, 能量越低则说明它们之间越稳定, 发生作用的可能性也越大。

2 结果

2.1 麻杏薏甘汤化合物的收集与筛选

通过 TCMSP 数据库及通过相关文献检索收集得到麻杏薏甘汤 (麻黄、杏仁、薏苡仁、甘草) 中的化合物共 794 种, 其中来自麻黄的化合物 363 种, 来自杏仁的化合物 113 种, 来自薏苡仁的化合物 38 种, 来自甘草的化合物 280 种。以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 为筛选标准进行筛选后得到 143 种化合物, 除重后有 126 种麻杏薏甘汤的主要化合物。部分化合物见表 1。

表 1 麻杏薏甘汤中部分化合物的基本信息

Table 1 Basic information of some active compounds in Maxingyigan Decoction

药物	Mol ID	化学成分	OB/%	DL	相对分子质量
麻黄	MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24	288.27
麻黄	MOL004328	naringenin	59.29	0.21	272.27
麻黄	MOL010788	leucopelargonidin	57.97	0.24	290.29
麻黄	MOL004576	taxifolin	57.84	0.27	304.27
麻黄	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	290.29
杏仁	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67	366.39
杏仁	MOL012922	1-SPD	87.35	0.54	327.41
杏仁	MOL007207	machiline	79.64	0.24	285.37
杏仁	MOL005017	phaseol	78.77	0.58	336.36
薏苡仁	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	412.77
薏苡仁	MOL001323	sitosterol alpha1	43.28	0.78	426.80
甘草	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67	366.39
甘草	MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	83.71	0.27	300.28
甘草	MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65	384.41
甘草	MOL004891	shinpterocarpin	80.30	0.73	322.38
甘草	MOL005017	phaseol	78.77	0.58	336.36
甘草	MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19	286.30
甘草	MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	354.38
甘草	MOL001484	inermine	75.18	0.54	284.28
甘草	MOL000500	vestitol	74.66	0.21	272.32
甘草	MOL005007	glyasperins M	72.67	0.59	368.41
甘草	MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	256.27
甘草	MOL004959	1-methoxyphaseollidin	69.98	0.64	354.43
甘草	MOL000392	formononetin	69.67	0.21	268.28
甘草	MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	66.37	0.41	354.38
甘草	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	418.43
甘草	MOL004808	glyasperin B	65.22	0.44	370.43
甘草	MOL004829	glepidotin B	64.46	0.34	340.40
甘草	MOL004855	licoricone	63.58	0.47	382.44

2.2 构建麻杏薏甘汤的成分-靶点网络

依据在 TCMSP 数据库中收集查找麻杏石甘汤主要化合物的对应靶点, 将结果导入 Cytoscape 3.6.1 构建活性成分-预测靶点网络, 得到了 392 个节点 (126 个活性成分节点与 266 个预测靶标节点) 与 2 458 条相互作用关系见图 1。其中菱形代表麻黄、薏苡仁、杏仁、甘草的化合物。圆形代表活性

成分所对应的靶点。通过分析化合物-靶点网络得到该网络中与靶点联系最为密切的前 5 种化合物为木犀草素、柚皮素、槲皮素、山柰酚、豆甾醇。

2.3 麻杏薏甘汤中交集化合物

由“2.2”结果可知, 麻杏薏甘汤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 2)求得, MOL000449-豆甾醇为麻黄、杏仁、薏苡

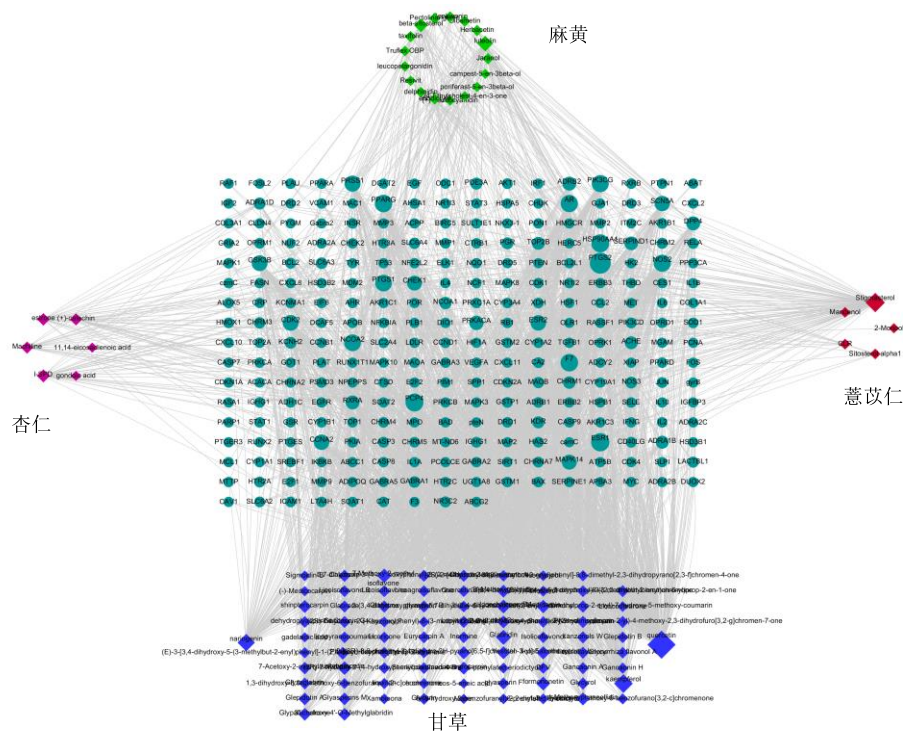


图 1 麻杏薏甘汤的成分-靶点网络

Fig. 1 Network diagram of compound-target of Moxingyigan Decoction

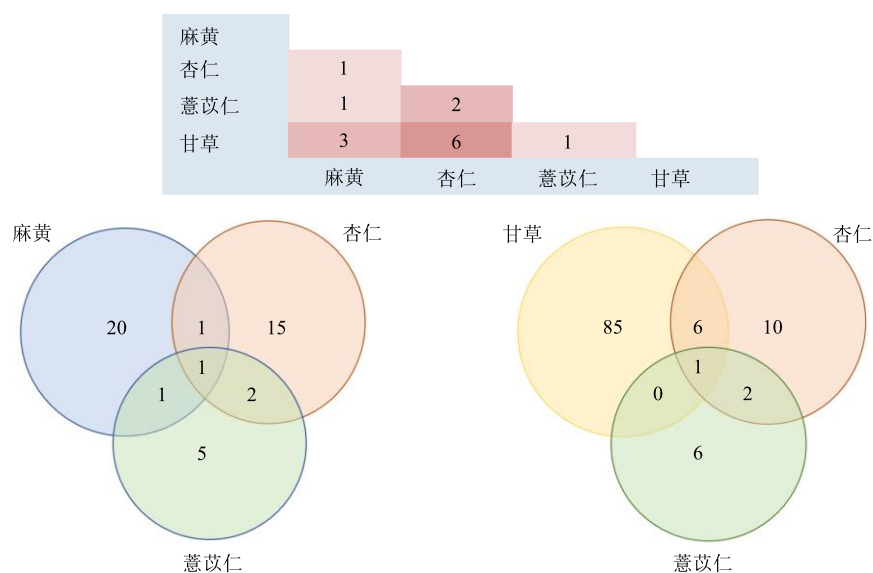


图 2 麻杏薏甘汤中化合物的分布

Fig. 2 Distribution of compounds in Moxingyigan Decoction

仁共有; MOL000359-谷甾醇为杏仁、薏苡仁、甘草共有; MOL000422-山柰酚、MOL000098-槲皮素、MOL004328-柚皮素为麻黄、甘草所共有; MOL000492-(+)-儿茶素为麻黄、杏仁所共有; MOL001494-十八碳-9,12-二烯酸乙酯为麻黄、薏苡仁所共有; MOL000211-丁香酚、MOL002311-甘草酚、MOL004841-甘草查耳酮、MOL004903-甘草苷、MOL004908-光甘草定、MOL005017-phaseol 为杏仁、甘草共有; MOL000953-胆甾醇、MOL002372-(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene 为杏仁、薏苡仁共有。交际化合物的结果可以与分子对接相互验证,从多角度反映本方中发挥有效作用的化合物。

2.4 靶点通路分析

运用 WebGestalt 数据库进行 GO 功能注释和通路分析。GO 功能注释是通过生物过程 (biological

processes, BP)、细胞组分 (cell components, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 对基因进行注释和分类,见图 3。每个生物过程、细胞成分和分子功能类别分别由红色、蓝色和绿色的条形表示。条形图的高度代表类别中注释基因重叠的基因数量。在生物过程中生物调节、应激反应、代谢过程相关性较高,其中包括磷脂酶 C 激活的血清素受体信号传导途径、病毒抑制宿主的凋亡过程、细胞对维生素 E 的反应、通过双链 DNA 中间体对单链病毒 RNA 复制的正调控、病毒对宿主凋亡过程的调节调节病毒过程、细胞对趋化因子的反应、阳性 T 细胞选择、白细胞介素 8 生成的正调控、白介素 21 介导的信号通路、调节免疫球蛋白介导的免疫反应、B 细胞介导的免疫调节、核酸酶活性的正调控、辅助因子代谢过程的负调控、通过 RNA 聚合酶 II 进行 pri-miRNA 转录等;在细胞组分中细胞膜、细胞核、囊泡所占比例大;在分子功能中蛋白

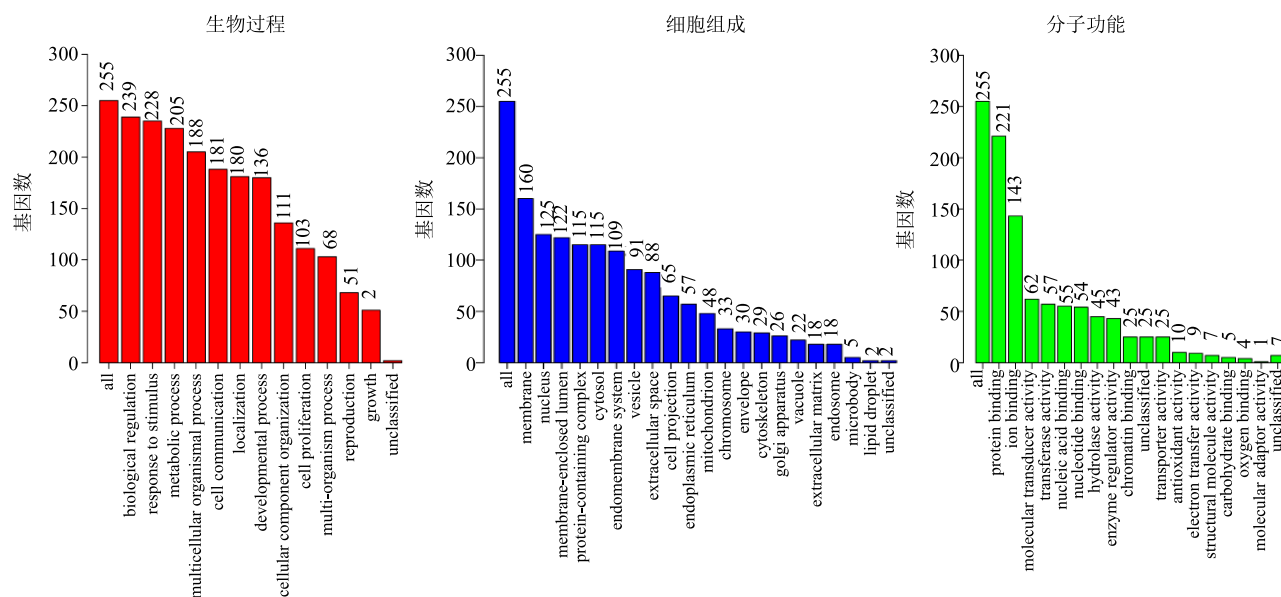


图 3 麻杏苡甘汤靶标的 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of targets of Maxingyigan Decoction

结合、离子结合、分子传感器活性影响相对靠前。

KEGG 通路富集筛选得到 168 条信号通路 ($P < 0.05$), 见图 4, 按 FDR 值降序排列前 20 名, 分别为肾上腺素能受体信号转导通路、多巴胺受体介导的信号通路、趋化因子和细胞因子信号通路介导的炎症、内皮素信号通路、胰岛素/胰岛素样生长因子 (IGF) 途径-蛋白激酶 B 信号级联、 γ 干扰素信号传

导途径、Toll 受体信号传导途径、T 细胞活化、FAS 信号通路、血小板衍生因子 (PDGF) 信号通路、胰岛素/IGF 途径-丝裂原活化蛋白激酶/MAP 激酶级联反应、纤溶酶原激活级联、EGF 受体信号通路、Ras 通路、异三聚体 G 蛋白信号传导途径-Gi alpha 和 Gs alpha 介导的途径、阿尔茨海默病-淀粉样蛋白分泌酶途径、p53 途径反馈回路、p53 途径、血管生

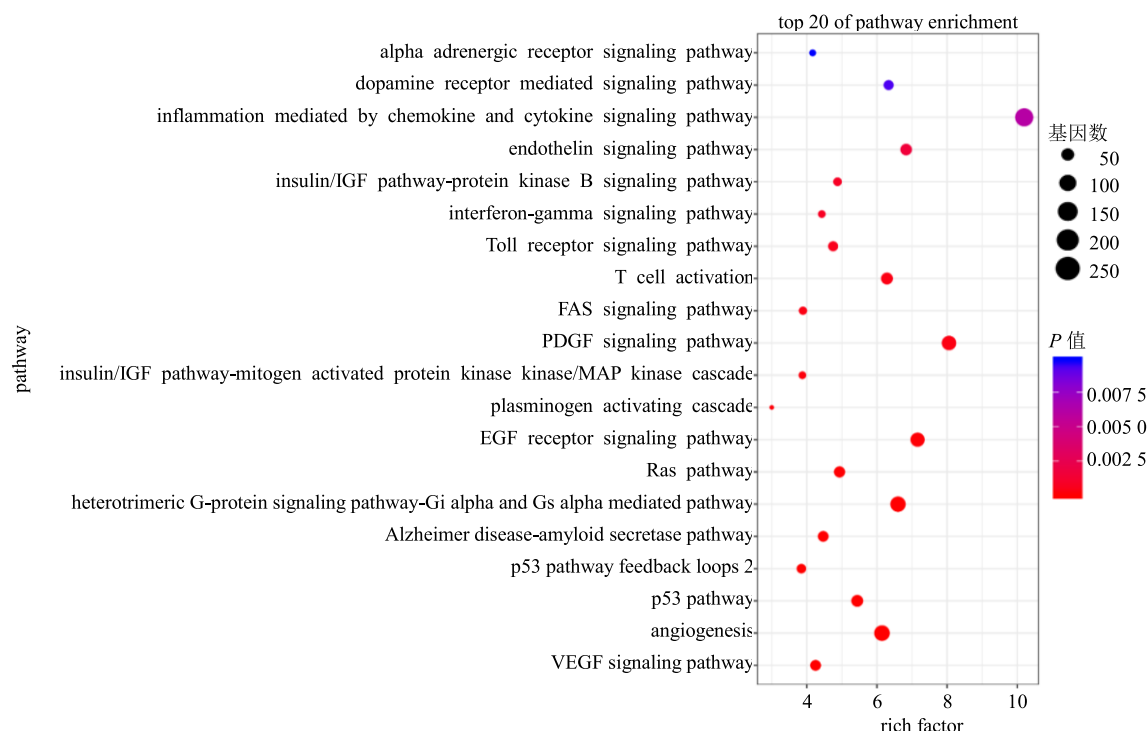


图 4 麻杏薏甘汤作用靶点 KEGG 富集分析通路

Fig. 4 KEGG enrichment pathways analysis of targets of Maxingyigan Decoction

成、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路。

2.5 分子对接

分子对接结果显示麻杏薏甘汤中主要活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶及 ACE2 结合较为稳定。IGEMDOCK 的实证评分函数估计如下： $\text{TotalEnergy} = \text{vdW} + \text{Hbond} + \text{Elec}$ (总能量 = 范德华力 + 氢键 + 电荷能)。因此可以说明麻杏薏甘汤中核心活性化合物与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶及 ACE2 有较好的结合活性，从而发挥出抗病毒入侵的作用。其中 SARS-CoV-2 3CL 水解酶与来源于麻黄の木犀草素 (luteolin) 结合最为稳定，发生作用的可能性最大。与 ACE2 结合最稳定成分是槲皮素 (quercetin)。对接结果见图 5、6。分析结果可以得出，SARS-CoV-2 3CL 水解酶相比较 ACE2 而言，麻杏薏甘汤更容易与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶发生作用。结果见表 2。

3 讨论

COVID-19 来势凶猛，治疗周期长，消耗物资多，花费高昂，为国家社会带来沉重的经济负担^[11]。找到有效扼制新型肺炎发展的方法刻不容缓。西医治疗主要为对症支持治疗，消灭体内病原体主要靠机体自身免疫力，也有使用抗病毒转录药物治愈者^[12]，河南省卫健委于 1 月 31 日宣布已有 3 例

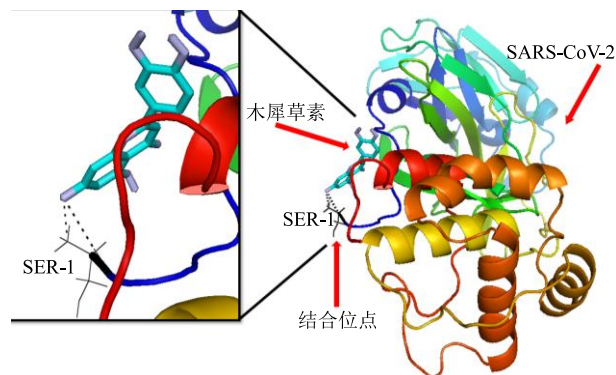


图 5 木犀草素与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶分子对接图

Fig. 5 Molecular docking diagram of SARS-CoV-2 3CL hydrolase with luteolin

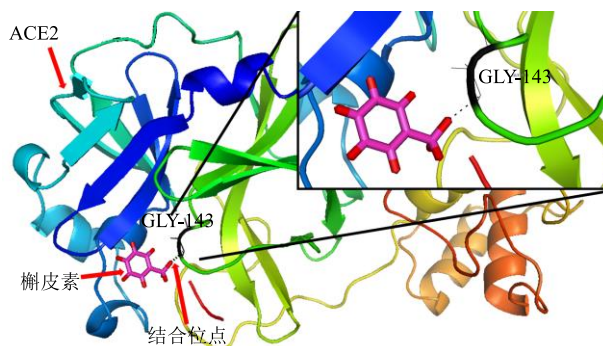


图 6 槲皮素与 ACE2 分子对接图

Fig. 6 Molecular docking diagram of ACE2 with quercetin

表 2 分子对接表

Table 2 Molecular docking table

化合物	化学式	相对分子质量	CAS 号	COVID-19 3CL 水解 酶结合能/(kJ·mol ⁻¹)	ACE2 结合能/(kJ·mol ⁻¹)
木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24	491-70-3	-83.41	-71.45
柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	272.25	480-41-1	-82.35	-55.48
槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.23	117-39-5	-78.17	-73.89
山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24	520-18-3	-76.10	-66.37
豆甾醇	C ₂₉ H ₄₈ O	412.70	68555-08-8	-66.05	-62.50
洛匹那韦	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	628.80	192725-17-0	-106.71	-93.22
利托那韦	C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₅ S ₂	720.94	155213-67-5	-100.07	-90.25
阿比朵尔	C ₂₂ H ₂₅ BrN ₂ O ₃ S	477.42	131707-25-0	-83.98	-74.82
地瑞那韦	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₇ S	547.66	206361-99-1	-82.34	-108.23

确诊的 COVID-19 患者在服用洛匹那韦等药品后治愈^[13]。中医药在 COVID-19 也具有较为明显的疗效。国家中医药管理局发布的诊疗方案将肺炎分为轻型、普通型、重型、危重型 4 类，其中普通型湿毒郁肺证的处方是在麻杏薏甘汤的基础方上加减用药。此方出自张仲景的《金匮要略·湿病篇》曰：“病者一身尽痛，日晡所剧者，名风湿。此病伤于汗出当风，或久伤取冷所致也，可与麻杏薏甘汤”。其中麻黄疏风散邪，杏仁宣肺卫之表，薏苡仁除湿驱风，甘草平喘止咳，四药合用有除风、祛湿、解表、通阳的作用^[14-16]。运用中西医结合治疗 COVID-19 的方法可提高疾病治愈率^[17]。

本研究通过网络药理学分析麻杏薏甘汤有效成分后，得到 266 个潜在靶点、12 个生物过程、17 个分子功能及 168 条 KEGG 通路。GO 功能分析涉及细胞对趋化因子的反应、IL-8 生成的正调控、调节免疫球蛋白介导的免疫反应、B 细胞介导的免疫调节等生物过程；KEGG 通路涉及 γ 干扰素信号传导途径、MAP 激酶级联反应、T 细胞活化、趋化因子和细胞因子信号通路介导的炎症通路；FAS 信号通路涉及基因 TP53、IL2、IL6、IL10 等。细胞因子中的 IL2 能促进胸腺细胞、T 细胞和 B 细胞的增殖，从而产生更多的细胞因子。IL6 是一种促炎因子，主要功能是通过趋化炎症细胞聚集和促进炎症细胞浸润加速肺纤维化早期的肺泡炎症反应，进而介导特发性肺纤维化的发生，对肺产生损伤^[18]。因此推测麻杏薏甘汤可通过调控 IL2、IL6 介导细胞对趋化因子的反应等生物过程及趋化因子和细胞因子信号通

路介导的炎症通路而达到控制 COVID-19 的作用。而 MAPK 同样也可抑制炎症因子的表达，减轻肺损伤^[19]。Tp53 参与多种肿瘤与感染性疾病的发生，有研究发现 TP53 具有抗病毒功能。其作用机制一方面是抑制病毒的复制，另一方面通过 IFN 提高机体的先天性和适应性免疫，因此推测麻杏薏甘汤可通过调控 TP53 基因抑制病毒的复制及调节机体免疫而达到治疗 COVID-19 的目的^[20]。综上所述，麻杏薏甘汤可能通过作用于 TP53、IL2、IL6、IL10 等基因调节 p53 途径、FAS 信号通路、趋化因子和细胞因子信号通路介导的炎症来治疗 COVID-19。

通过分子对接结果可以看出，SARS-CoV-2 3CL 水解酶与木犀草素结合有较高的稳定性。这表示麻黄中的木犀草素在治疗流感的过程中发挥较为主要的作用。木犀草素主要来源于麻黄，而麻黄在麻杏薏甘汤作为君药，这与中医理论相契合。有研究表明木犀草素具有较强的消炎、抗病毒、抗菌等作用^[21-22]。在治疗 SARS 时，也有较好的疗效^[23]。而与 ACE2 结合最稳定的活性成分为槲皮素。由于 SARS 与 SARS-CoV-2 两种病毒感染均是通过病毒的 S 蛋白与 ACE2 结合，导致病毒侵入机体而致病^[24-25]，而槲皮素与 ACE2 有较好的结合活性，从而减少 S 蛋白的结合。槲皮素不仅起到竞争性拮抗剂的作用，同时还能增强毛细血管抵抗力、减少毛细血管脆性等^[26-28]。

综上所述，本研究应用网络药理学和分子对接的方法对麻杏薏甘汤中化学成分、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,从理论上验证了麻杏薏甘汤治疗 COVID-19 是通过多成分、多靶点、多通路的协同作用来发挥疗效的。作为推荐的 COVID-19 初期治疗药方,能够有效减少患者进入重症的数量,提高机体抵抗能力,发挥中医独特的优势。但由于本研究主要是从理论水平探讨,后期还需要进一步围绕药效学评价、代谢组学、临床疗效等开展实验研究,为麻杏薏甘汤治疗 COVID-19 以及后期的药物开发提供坚实的依据。

参考文献

- [1] Jon C, Normile D. New SARS-like virus in China triggers alarm [J]. *Science*, 2020, doi: 10.1126/science.367.6475.234.
- [2] Cohen J. “Chinese researchers reveal draft genome of virus implicated in Wuhan pneumonia outbreak [J]. *Science*, 2020, doi: 10.1126/science.aba8829.
- [3] 徐旭,张莹,李新,等.各地区中医药预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)方案分析[J].*中草药*, 2020, 51(4): 866-872.
- [4] 窦晓鑫,杨玉莹,卜志超,等.试从中医角度认识 2019 新型冠状病毒肺炎[J/OL].*天津中医药*, [2020-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200213.0903.004.html>.
- [5] 郑榕,陈琴,黄铭涵.从“寒湿疫毒”辨治新型冠状病毒感染肺炎[J/OL].*中国中医药信息杂志*, [2020-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3519.R.20200213.1105.002.html>.
- [6] 石岩,郇贺,赵亮,等.新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎与风寒湿疫[J/OL].*中华中医药学刊*, [2020-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200211.0907.002.html>.
- [7] Chloé D, Elodie L, Alessandra C. Decrypting protein surfaces by combining evolution, geometry, and molecular docking [J]. *Proteins: Struct Funct Bioinform*, 2019, 87(11): 952-965.
- [8] Li J, Lu C, Jiang M, et al. Traditional Chinese medicine-based network pharmacology could lead to new multicomponent drug discovery [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/149762.
- [9] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [10] Knegt R M A, Kuntz I D, Oshiro C M. Molecular docking to ensembles of protein structures [J]. *J Molecular Biol*, 1997, 266(2): 424-440.
- [11] 王群.新型冠状病毒肺炎疫情防控与国家治理效能提升研究[J/OL].*卫生经济研究*, [2020-02-14]. <https://doi.org/10.14055/j.cnki.33-1056/f.20200214.001>.
- [12] Al-Baadani A, Elzein F, Alhemyadi S, et al. Characteristics and outcome of viral pneumonia caused by influenza and Middle East respiratory syndrome-coronavirus infections: A 4-year experience from a tertiary care center [J]. *Annals Thoracic Med*, 2019, 14(3): 179-185.
- [13] 宋杲,成梦群,魏贤文.新型冠状病毒(2019-nCoV)治疗药物体内外研究及药物研发进展[J/OL].*病毒学报*, [2020-02-14]. <https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003646>.
- [14] 邵龙刚,谢美芳,王光苏.麻杏薏甘汤加减治疗痰湿型感冒临床疗效观察[J].*环球中医药*, 2015, 8(S2): 153-154.
- [15] 章文红,王彬辉,张晓芬,等.中药配伍对麻杏薏甘汤中苦杏仁苷含量的影响[J].*中国中医药科技*, 2014, 21(4): 406-407.
- [16] 张俊红.麻杏薏甘汤合止嗽散治疗慢性咳嗽 54 例[J].*中医研究*, 2011, 24(3): 19-20.
- [17] 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.
- [18] 陈晓红,何有成,周元平,等.TGF- β 1、TNF- α 及 IL-6 与肝纤维化的关系[J].*现代免疫学*, 2001, 21(6): 364-365.
- [19] 帅训军,闫战秋,李会,等.p38 MAPK 信号通路在依达拉奉影响单肺通气患者炎症因子中的作用[J].*中国临床药理学杂志*, 2015, 31(9): 683-685.
- [20] 龚朝建,黄宏斌,徐柯,等.microRNAs 与 TP53 基因调控网络研究进展[J].*生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(12): 1133-1144.
- [21] Gutiérrez-Venegas G, Torras-Ceballos A, Gómez-Mora J A, et al. Luteolin, quercetin, genistein and quercetagenin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in H9c2 cardiomyoblasts [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2017, 22(1): 19.
- [22] Tu D G, Lin W T, Yu C C, et al. Chemotherapeutic effects of luteolin on radio-sensitivity enhancement and interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 signaling repression of oral cancer stem cells [J]. *J Form Med Assoc*, 2016, 115(12): 1032-1038.
- [23] Zhang T, Chen D. Anticomplementary principles of a Chinese multiherb remedy for the treatment and

- prevention of SARS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(2): 351-361.
- [24] 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: org/10.1007/s11427-020-1637-5.
- [25] 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.
- [26] 李小珩, 李 蓉, 朱巧平. 槲皮素对高糖诱导的脉络膜和视网膜细胞血管生成的影响及其与细胞自噬的关系 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(12): 1732-1737.
- [27] 李清华, 赵淑洋, 尹陵轩, 等. 槲皮素对妊娠子宫动脉血管的舒张作用及机制研究 [J/OL]. 重庆医学, [2020-02-14]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191219.1459.005.html>.
- [28] 江玉辉. 槲皮素及 1-5-*O*-槲皮素糖苷对高糖引起内皮细胞损伤保护作用的对比研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.