

基于网络药理学的中期诊疗方干预新型冠状病毒肺炎（COVID-19）作用机制研究

廖 源¹, 吴建华¹, 马丽娟², 张 静², 雷乐庭², 李玲孺³, 李英帅³, 王 琦³, 乔延江², 王 济^{3*}, 吴志生^{1,2*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

3. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029

摘要: **目的** 通过网络药理学方法研究新型冠状病毒肺炎（COVID-19）中期诊疗方（XGZQZLF）治疗 COVID-19 的作用机制。**方法** 采用网络药理学方法, 以中药系统药理学数据库、GeneCards 数据库等为支撑, 通过 Cytoscape 构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络, 进一步进行基因富集分析和通路注释, 研究 XGZQZLF 治疗 COVID-19 的物质基础和作用机制。**结果** 筛选出 XGZQZLF 有效成分 80 个, 通过调控蛋白激酶(AKT1)、白细胞介素 6(IL-6)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3) 等 208 个肺炎相关靶点, 以及主要通过调控 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路等炎症和免疫相关通路发挥治疗 COVID-19 的作用。**结论** XGZQZLF 通过多成分、多靶点、多通路协同作用发挥治疗 COVID-19 的作用, 为 XGZQZLF 治疗 COVID-19 的生物机制研究提供数据支撑, 同时为 COVID-19 药物研发提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 新冠肺炎中期诊疗方; 网络药理学; 肿瘤坏死因子; 缺氧诱导因子 1

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)07-1776-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.011

Mechanism of Xinguanzhongqizhenliao formula (XGZQZLF) in treatment of COVID-19 by network pharmacology

LIAO Yuan¹, WU Jian-hua¹, MA Li-juan², ZHANG Jing², LEI Le-ting², LI Ling-ru³, LI Ying-shuai³, WANG Qi³, QIAO Yan-jiang², WANG Ji³, WU Zhi-sheng^{1,2}

1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

3. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: **Objective** To research the mechanism of Xinguanzhongqizhenliao formula (XGZQZLF) for COVID-19 treatment by network pharmacology. **Methods** “Drug-active ingredient-target-disease” network was constructed by Cytoscape based on TCMSP and GeneCards databases. Mechanism of XGZQZLF in treatment of COVID-19 was implemented by GO and KEGG analysis. **Results** A total of 80 active ingredients of XGZQZLF were screened out. They could regulate 208 targets of COVID-19, including AKT1, IL-6, MAPK3, VEGFA, CASP3 and so on, which exerted therapeutic effect on COVID-19 through regulating multiple signaling pathways such as TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, Th17 cell differentiation, HIF-1 signaling pathway and so on. **Conclusion** XGZQZLF plays an important role in the treatment of COVID-19 through multi-component, multi-target and multi-pathway, which can provide reference for the synergistic theory of TCM compound prescription.

Key words: COVID-19; Xinguanzhongqizhenliao formula; network pharmacology; tumor necrosis factor; hypoxia-inducible factors

收稿日期: 2020-03-01

基金项目: 国家重大新药创制项目 (2018ZX09201011); 国家中医药管理局名老中医药专家传承工作室建设项目; 北京中医药大学创新团队项目 (2019-JYB-TD011); 中华中医药学会青年托举人才项目 (QNRC2-A03)

作者简介: 廖 源, 男, 硕士研究生, 主要从事中药智造与名方质量源于设计研究。E-mail: 15769271374@163.com

*通信作者 吴志生, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药智造与名方质量设计研究。E-mail: wzs@bucm.edu.cn

王 济, 教授, 博士生导师, 主要从事中医体质学研究。E-mail: doctorwang2009@126.com

2019年12月于我国湖北省武汉市爆发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19),截至3月12日24时,我国已有80 813个确诊病例,人民健康、经济发展和社会稳定均受到严重威胁,如何有效救治是当前亟待攻克的关键难题。国家卫生健康委员会针对此病症先后印发了7版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行)》^[1-3],推荐采用中医药方剂进行COVID-19的治疗。2月7日国家中医药管理局发布了《关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知》^[4-5],截至2月27日清肺排毒汤已在山西、河北、黑龙江、陕西等10个省份使用,纳入观察病例1 183例,640例出院,457例症状改善。张伯礼院士^[6]指出:“前一段时间的治疗经验表明,中药对于COVID-19轻症患者有疗效。”这表明以整体观和辨证论治为特色的中医诊疗方案在病毒感染疾病治疗中具有独特优势^[7-11]。

COVID-19在中医中属“疫病”范畴,为中医温病学的疾病之一^[12],主要病因为伏燥停肺、寒湿侵袭,导致湿邪犯肺、邪热壅肺、邪毒闭肺。基于辨证论治理论,治则主要按三焦病位不同而给予邪气以出路,如喻嘉言承《黄帝内经》:“上焦如雾,升而逐之,兼以解毒;中焦如沤,疏而逐之,兼以解毒;下焦如渎,决而逐之,兼以解毒”^[13]。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[14]推荐使用苍术、陈皮、厚朴、藿香、草果、生麻黄等,或以荆芥、葛根、桔梗、银花、连翘、黄芩等辛散解表之品,以“汗法、清法”祛邪外出;若疫毒弥漫,导致身热不退、咳嗽痰少、胸闷气促之症,以杏仁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[新冠肺炎中期诊疗方(Xinguanzhongqizhenliao formula, XGZQZLF)]进行COVID-19的治疗,在“汗”的同时,加强“清”“下”之力。XGZQZLF为《新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册》推荐用方,适用于临床治疗中期的疫毒闭肺,研究此方对COVID-19的治疗机制,可为其临床应用提供数据支撑。网络药理学借助公共数据库和虚拟计算、高通量高内涵等数据分析工具,通过整合药物作用网络与生物系统网络,整体、系统地从事生物学和动力学过程中揭示药物作用的生物学和动力学过程^[15-17],而非其作用的单个靶标或几个“碎片化”靶标^[18]。网络药理学的发展为中药尤其

是中药复方活性成分、潜在靶点和作用机制研究提供了重要方法指导^[19]。本研究采用网络药理学方法,以方剂中药药味所含化合物和COVID-19疾病为研究载体,构建“药物-化学成分-靶点-疾病”网络,分析方剂治疗COVID-19的活性成分、预测其潜在靶点和作用通路,探究其作用机制,为XGZQZLF的深入研究提供支撑。

1 材料与方法

1.1 XGZQZLF中活性成分和作用靶点的收集与筛选

采用中药系统药理学技术平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索XGZQZLF中杏仁、生石膏、瓜蒌、生大黄、生炙麻黄、葶苈子、桃仁、草果、槟榔、苍术所含化合物。以中药杏仁为例,输入关键词“杏仁”,得到对应活性化学成分,依据药物吸收、分布、代谢、排泄(absorption、distribution、metabolism、excretion, ADME)特性,设定口服生物利用度(oral bioavailability, OB)大于30%,且类药性(drug-likeness, DL)大于0.18,筛选获取杏仁中成药性较高的化学成分作为活性成分。

1.2 XGZQZLF活性成分的潜在靶点预测

基于TCMSP数据库,将XGZQZLF活性成分逐一配对潜在靶点,采用UniProt数据库中UniProtKB搜索功能(<http://www.uniprot.org/>)通过输入蛋白名称并限定物种为“human”,将检索得到的所有蛋白校正为其官方名称,即为XGZQZLF活性成分的预测作用靶点。

1.3 COVID-19靶点收集

COVID-19临床中期主要表现为肺部炎症和身热不退,其疾病靶点主要涉及肺炎疾病和发热症状相关靶点,因此将“肺炎”和“发热”为研究载体,于GeneCards数据库中搜索相关靶点,作为COVID-19的潜在靶点。

1.4 “药物-活性成分-作用靶点-疾病”网络的构建

采用STRING数据库(<https://string-db.org/>),限定物种为“人”,选择K均值聚类,聚类数为5,进行XGZQZLF药物干预潜在靶点和COVID-19的潜在靶点的蛋白互作分析。采用Cytoscape 3.6.1网络可视化软件,将XGZQZLF中活性成分及其作用靶点信息作为节点(node)直接导入,以边(edge)作为活性成分和作用靶点的相互关系,构建

XGZQZLF “药物-活性成分-靶点-疾病”网络。

1.5 XGZQZLF 干预 COVID-19 的基因富集分析和通路注释研究

基因本体 (gene ontology, GO) 是注释基因及其表达产物的常用方法。通过 GO 分析可以帮助发现新的研究方向。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) [20-21] 可对药物作用靶点或差异表达基因进行信号通路分析。采用 R 软件中的 ClusterProfiler 程序包进行 GO 富集分析和 KEGG 通路注释。

2 结果与分析

2.1 基于 XGZQZLF 潜在活性成分预测

采用 TCMSP 数据库检索 XGZQZLF 中 10 味药中的主要化学成分, 依据 OB 大于 30% 和 DL 大于 0.18 为筛选标准, 对主要化学成分进行筛选, 删除重复值, 得到活性较高的化学成分, 其中杏仁 113

个、瓜蒌 80 个、生大黄 92 个、生麻黄 363 个、葶苈子 68 个、桃仁 66 个、草果 59 个、槟榔 52 个、苍术 49 个。进一步依据检索到的肺炎和发热潜在靶点与 XGZQZLF 中相关靶点交集映射药味中可能存在治疗作用的潜在活性成分, 存在映射关系的活性成分共 80 个, 各药味中潜在活性成分数如表 1 所示。

2.2 XGZQZLF 干预 COVID-19 “药材-活性成分-作用靶点-疾病”网络

通过 TCMSP 收集 XGZQZLF 相关靶点, 删除重复值得到相关靶点; 采用 GeneCards 数据库检索肺炎和发热相关作用靶点, 建立基于症状的 COVID-19 靶点数据库; 将收集到的 XGZQZLF 相关靶点和疾病靶点对比, 得到有明确治疗效果的靶点 208 个。采用 Cytoscape 软件, 构建 “药材-活性成分-作用靶点-疾病”网络, 如图 1 所示。其中综合打分排名前 10 [度 (degree) 值大于 100] 的化

表 1 XGZQZLF 中潜在活性成分
Table 1 Active constituents in XGZQZLF

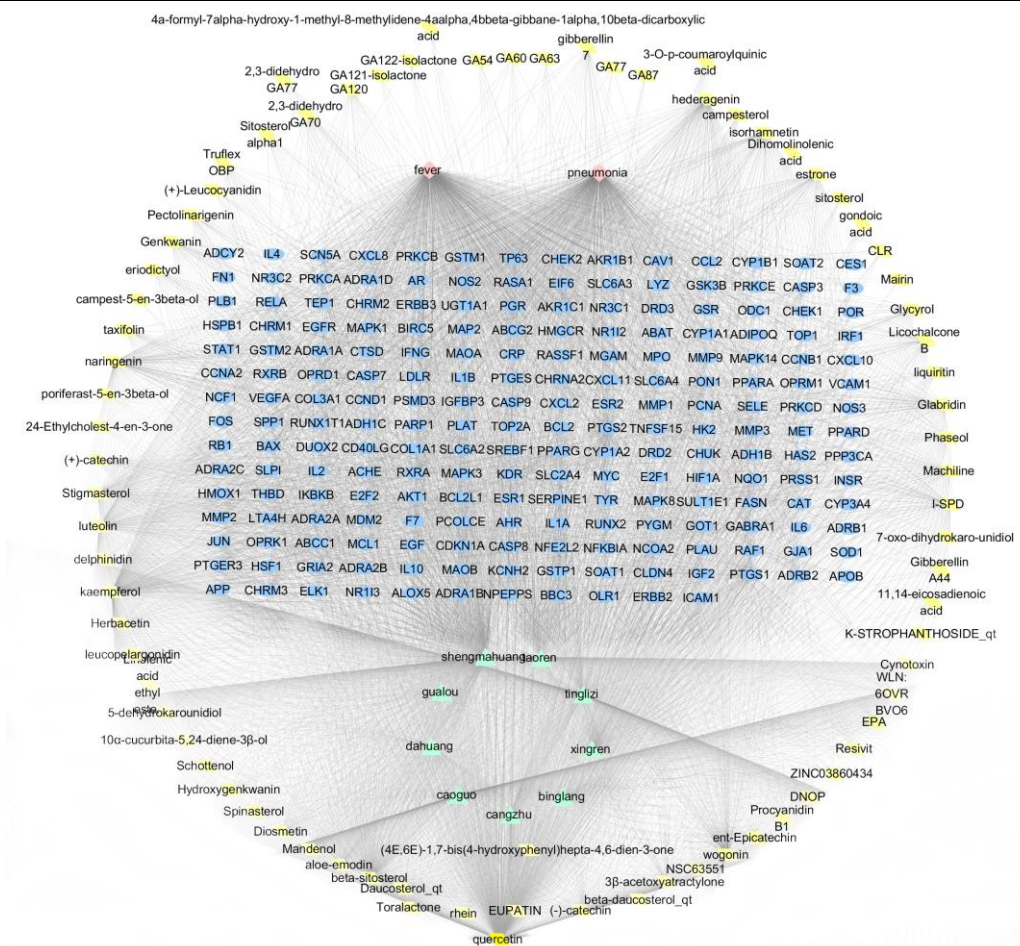
药材	MOL ID	化合物名称	OB/%	DL
槟榔	MOL010482	WLN: 6OVR BVO6 (1,2-benzenedioic acid dihexyl ester)	43.74	0.24
	MOL010485	EPA [(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoic acid]	45.66	0.21
	MOL001749	ZINC03860434 (2-ethylhexyl phthalate)	43.59	0.35
	MOL002032	DNOP (benzene-1,2-dicarboxylic acid dioctyl ester)	40.59	0.40
	MOL000004	procyanidin B1	67.87	0.66
	MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24
槟榔、麻黄	MOL010489	resivite	30.84	0.27
草果	MOL000074	(4E,6E)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl) hepta-4,6-dien-3-one	67.92	0.24
草果、麻黄	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
草果、大黄	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24
大黄	MOL002235	eupatin	50.80	0.41
	MOL002268	rhein	47.07	0.28
	MOL002280	torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74
	MOL002297	daucosterol_qt	35.89	0.70
	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24
大黄、葶苈子	MOL004355	spinasterol	42.98	0.76
瓜蒌	MOL005530	hydroxygenkwanin	36.47	0.27
	MOL006756	schottenol	37.42	0.75
	MOL007165	10 α -cucurbita-5,24-diene-3 β -ol	44.02	0.74
	MOL007171	5-dehydrokarounidiol	30.23	0.77
	MOL007172	7-oxo-dihydrokaro-unidiol	36.85	0.75
	MOL007179	linolenic acid ethyl ester	46.10	0.20
瓜蒌、麻黄	MOL001494	mandenol	42.00	0.19
	MOL002881	diosmetin	31.14	0.27

续表 1

药材	MOL ID	化合物名称	OB/%	DL
麻黄	MOL010788	leucopelargonidin	57.97	0.24
	MOL002823	herbacetin	36.07	0.27
	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
	MOL001755	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
	MOL004328	naringenin	59.29	0.21
	MOL004576	taxifolin	57.84	0.27
	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71
	MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24
	MOL005573	genkwanin	37.13	0.24
	MOL005842	pectolinarigenin	41.17	0.30
	MOL007214	(+)-leucocyanidin	37.61	0.27
	MOL011319	truflex OBP	43.74	0.24
麻黄、葶苈子	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
	MOL004798	delphinidin	40.63	0.28
葶苈子	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
	MOL003927	dihomolinolenic acid	44.11	0.20
	MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.20
	MOL003906	K-strophanthoside_qt	30.80	0.78
	MOL003908	cynotoxin	99.94	0.78
葶苈子、桃仁	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
桃仁	MOL001323	sitosterol alpha1	43.28	0.78
	MOL001328	2,3-didehydro GA70	63.29	0.50
	MOL001329	2,3-didehydro GA77	88.08	0.53
	MOL001340	GA120	84.85	0.45
	MOL001342	GA121-isolactone	72.70	0.54
	MOL001344	GA122-isolactone	88.11	0.54
	MOL001349	4a-formyl-7alpha-hydroxy-1-methyl-8-methylidene-4aalpha,4bbeta-gibbane-1alpha,10beta-dicarboxylic acid	88.60	0.46
	MOL001352	GA54	64.21	0.53
	MOL001353	GA60	93.17	0.53
	MOL001355	GA63	64.54	0.54
	MOL001358	gibberellin 7	73.80	0.50
	MOL001360	GA77	87.89	0.53
	MOL001361	GA87	68.85	0.57
	MOL001368	3-O-p-coumaroylquinic acid	37.63	0.29
	MOL000493	campesterol	37.58	0.71
	MOL001351	gibberellin A44	101.61	0.54
杏仁	MOL010921	estrone	53.56	0.32
	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
	MOL005030	gondoic acid	30.70	0.20

续表 1

药材	MOL ID	化合物名称	OB/%	DL
杏仁	MOL000953	CLR (cholesterol)	37.87	0.68
	MOL000211	mairin	55.38	0.78
	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67
	MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19
	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74
	MOL004908	glabridin	53.25	0.47
	MOL005017	phaseol	78.77	0.58
	MOL007207	machiline	79.64	0.24
	MOL012922	l-SPD [(-)-stepholidine]	87.35	0.54
苍术	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
	MOL000184	NSC63551 [(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-17-[(<i>E</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahydrocyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-one]	39.25	0.76
	MOL000188	3β-acetoxyatractylone	40.57	0.22
	MOL000085	beta-daucosterol qt	36.91	0.75



绿色-药材 黄色-化合物 蓝色-靶点 粉红色-疾病
green-medicinal material yellow-compound blue-target pink-disease

图 1 药材-活性成分-作用靶点-疾病网络

Fig. 1 Medicinal material-active component-target-disease network

合物为槲皮素、山柰酚、木犀草素、豆甾醇、汉黄芩素、柚皮素、常春藤皂苷元、异鼠李素、甘草黄酮、芦荟大黄素，大都为黄酮类化合物，这与黄酮类成分大都具有抗炎活性的实验结果较为一致，这也提示在 COVID-19 治疗的过程中可考虑以黄酮类为主要成分的药物设计。

2.3 相关靶点蛋白互作网络分析

将“1.3”项下得到的相关靶点导入 STRING 数据库，设定物种为“Homo sapiens”，得到靶点相互作用（protein protein interaction, PPI）网络。通过 Cytoscape 软件对靶点 PPI 网络进行分析，如图 2 所示。其中度值排名前 5 的靶点为 AKT1、IL-6、MAPK3、VEGFA、CASP3，提示其可能是 XGZQZLF 干预治疗 COVID-19 的重要靶点。

2.4 XGZQZLF 干预 COVID-19 的 GO 富集分析和 KEGG 通路注释分析

基于 Bioconductor 数据库，采用 R 语言编写可对基因集合进行功能聚类的统计分析和可视化的程序，对 XGZQZLF 活性靶点进行 GO 富集分析，设定 pvalueCutoff 和 qvalueCutoff 值设为 0.05，并绘制条形图。如图 3 所示，包括与蛋白活性有关的生物功能如核受体、肾上腺受体、G 蛋白偶联受体、

细胞因子和抗氧化等；与蛋白结合有关的靶点如细胞因子受体等。

采用 UniProt 数据库将基因名转化为“ENTREZID”，选择 OrgDb 为“org.Hs.eg.db”；设定 pvalueCutoff 和 qvalueCutoff 值设为 0.05 进行 KEGG 通路分析，筛选前 20 条绘制气泡图，如图 4 所示。去除广泛通路，参与肺炎治疗的信号通路主要为炎症相关通路，如 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、HIF-1 信号通路等 4 条主要的信号通路。

3 讨论

本研究采用网络药理学方法，系统分析了 XGZQZLF 对于 COVID-19 临床表现的肺炎症状和发热症状的潜在治疗机制。通过 TCMSP、TCMID 等数据库查询复方中每味中药的成分、靶点信息，通过检索发现 TCMSP 数据库能较全面包括复方中的化学成分，因此采用 TCMSP 数据库作为化学成分信息检索库。通过构建 XGZQZLF “药物-活性成分-靶点-疾病”网络，分析了 XGZQZLF 干预 COVID-19 的关键靶点通路和作用机制。

XGZQZLF 作为《新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册》推荐用方，主要用于临床治疗 COVID-19 中

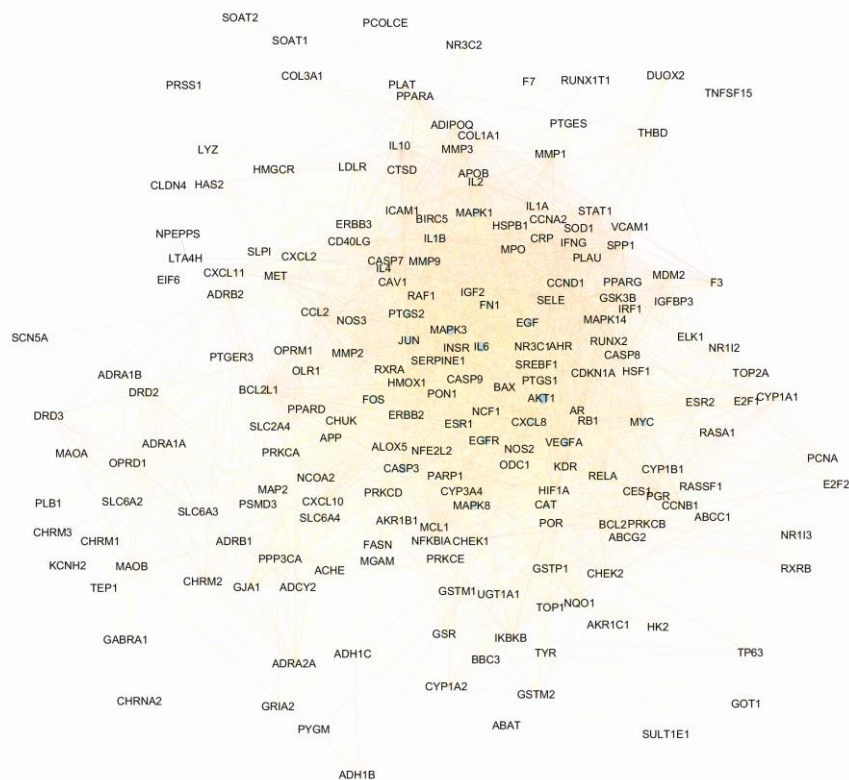


图 2 XGZQZLF 治疗 COVID-19 靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of XGZQZLF targets for COVID-19

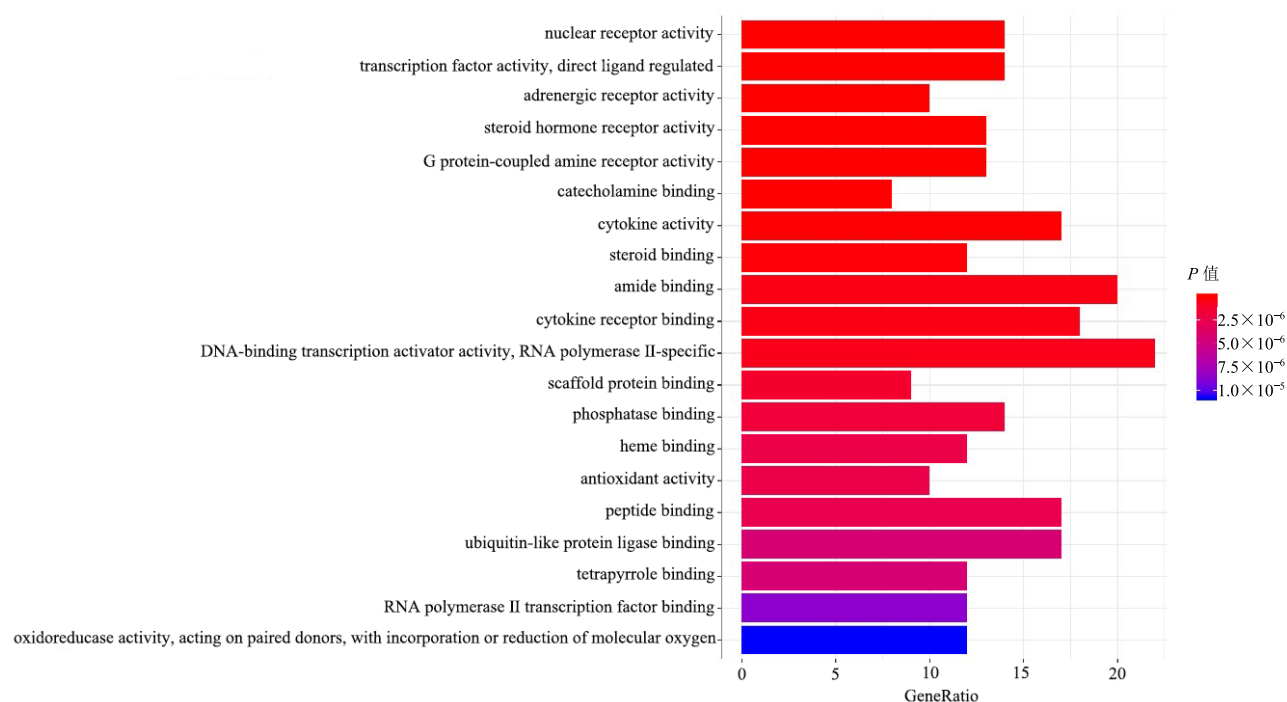


图 3 XGZQZLF 治疗 COVID-19 活性靶点 GO 富集分析 (只显示前 20 条)

Fig. 3 Analysis of GO enrichment in active targets of XGZQZLF in treatment of COVID-19 (only top 20 are displayed)

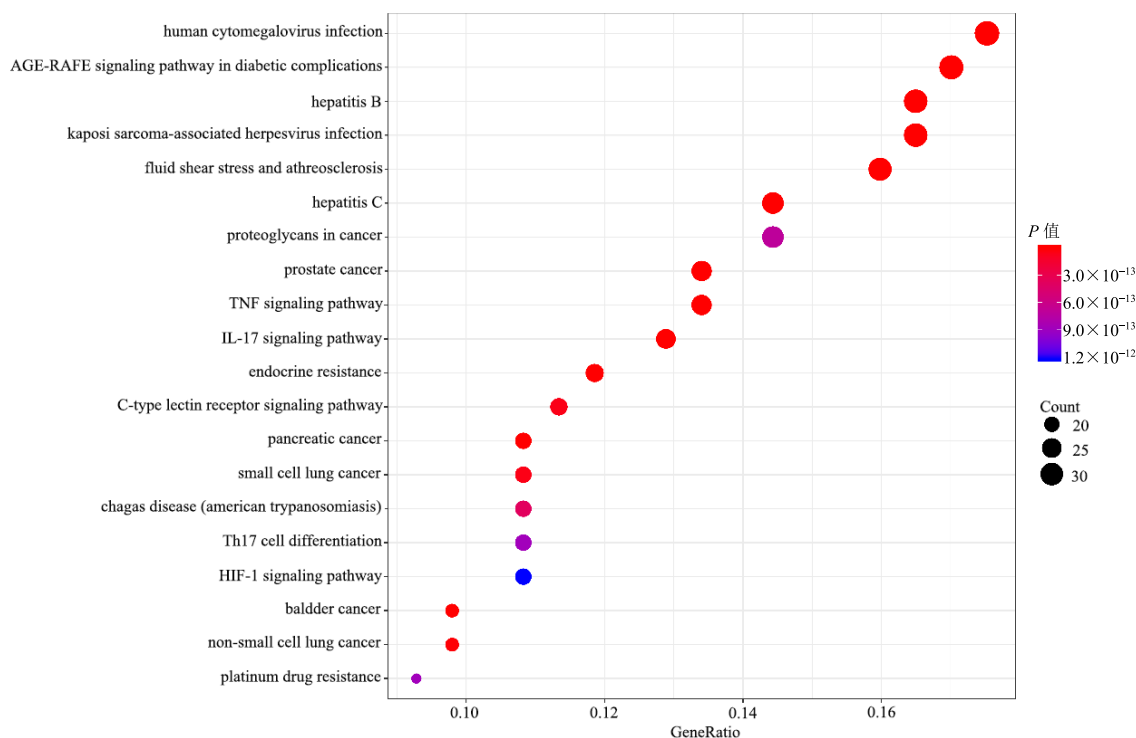


图 4 活性靶点 KEGG 通路注释气泡图 (只显示前 20 条)

Fig. 4 Annotated bubble diagram of KEGG pathway of active targets (only top 20 are displayed)

期的疫毒闭肺证, 临床表现为身热不退、肺热咳嗽等。通过数据库检索得到 XGZQZLF 中具有潜在活性的化合物共 80 个, 主要来源于麻黄、杏仁和桃仁。麻黄、杏仁为麻杏石甘汤的关键药对。麻黄宣肺散

寒, 兼降气而止咳喘, 利水消肿; 杏仁降气、温肺, 兼宣肺止咳喘, 一宣一降, 使肺气得以呼浊、吸清^[22]。COVID-19 除湿邪困肺外, 多兼瘀滞。研究表明, 桃仁水提物能促进寒瘀证模型血管收缩^[23]。此外,

桃仁和杏仁也常配伍使用以加强行人止咳平喘的功效^[24]。周政等^[25]基于复杂系统熵聚类发现 COVID-19 治疗方剂中的核心药物组合排名最高的为葶苈子-杏仁-生石膏, 高频药物组合有生石膏-杏仁、麻黄-杏仁等, 具有清热祛湿、宣肺平喘等功效。XGZQZLF 遣方用药与其结论高度契合。

采用网络药理学方法研究发现 XGZQZLF 干预 COVID-19 的主要为 AKT1、IL-6、MAPK3 等靶点。对这些靶点进行功能注释发现, 其主要富集在免疫、炎症等信号通路。Akt 是 PI3K 的直接靶向基因, 其磷酸化可作为 PI3K 活性的指标^[26]。PI3K-Akt 信号通路对于呼吸道疾病治疗具有重要作用^[27]。IL-17 是 Th17 细胞分泌的主要效应因子, 促进与其受体结合的细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 等的表达, 在多种肺炎中起重要作用^[28]。缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 是多种炎症输入的一种中心调控介质, 由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 亚基构成, 其中 HIF- α 决定 HIF-1 的活性。研究发现上调 HIF-1 α 表达可促进慢性阻塞性肺部疾病的发展^[29]。COVID-19 临床症状之一为呼吸急促, 严重患者可致肺部缺氧严重。而缺氧对 VEGF 基因的表达起关键作用, 可诱导 mRNA 的表达^[30]。另多种炎性因子如 TNF- α 、IL-6 等可促进 VEGF 及其受体表达。因此 HIF-1、VEGF 活性增加可能会加快肺部炎症与血管重构过程关系进程。

综上所述, 本研究采用网络药理学方法开展了 XGZQZLF 中药的化学成分和作用机制的研究, 从分子水平阐述了该复方的多成分、多靶标对机体的整体调控, 为中医药对 COVID-19 的治疗提供了数据支持。鉴于网络药理学的局限性, 后期拟以此研究结果为基础, 通过药效学评价、代谢组学、通路验证等实验研究深入开展 COVID-19 药物开发研究。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第三版) 的通知 [EB/OL]. [2020-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbce1fa.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第四版) 的通知 [EB/OL]. [2020-01-27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygi/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知 [EB/OL]. [2020-02-07]. <http://yzs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-02-07/12876.html>.
- [5] 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.
- [6] 高树明, 马英, 杨丰文, 等. 中医药在防治新型冠状病毒肺炎全过程发挥作用 [J]. 天津中医药, 2020, 37(2): 121-124.
- [7] 杨羽君, 鄂秀辉, 任红微, 等. 中医药治疗人类高致病性冠状病毒 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 感染肺炎的思考 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1427-1434.
- [8] 霍志鹏, 刘元雪, 郝磊, 等. 藿香正气防治新型冠状病毒肺炎潜在应用的研究进展 [J/OL]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 405-410.
- [9] 陈冉, 王婷婷, 李开铃, 等. 免疫调节抗病毒中药的特性与应用 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1412-1426.
- [10] 田野, 李瑞明, 任红微, 等. 生脉散用于新型冠状病毒肺炎恢复期治疗的可行性探讨 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 378-383.
- [11] 任伟钰, 苏敬, 刘永琦, 等. 全国各省区中医药治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的诊疗方案分析 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1139-1146.
- [12] 杨进. 温病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [13] 李宝乐, 李小叶, 任顺平, 等. 结合 3~5 版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》和古代文献初探新型冠状病毒肺炎的中医药辨治 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 873-877.
- [14] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第五版 修正版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-08]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fc af1e3e13a.shtml>.
- [15] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [16] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [17] Liu A L, Du G H. Network pharmacology: New guidelines for drug discovery [J]. *APSB*, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [18] Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce

- attrition rates? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(8): 711-715.
- [19] Sun Y T, Yang J. A bioinformatics investigation into the pharmacological mechanisms of the effect of Fufang Danshen on pain based on methodologies of network pharmacology [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5913.
- [20] Li F, Duan J L, Zhao M N, *et al.* A network pharmacology approach to reveal the protective mechanism of *Salvia miltiorrhiza-Dalbergia odorifera* coupled-herbs on coronary heart disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19343.
- [21] Guo W, Huang J H, Wang N, *et al.* Integrating network pharmacology and pharmacological evaluation for deciphering the action mechanism of herbal formula Zuojin Pill in suppressing hepatocellular carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1185.
- [22] 宋 帅. 基于效/毒成分体内过程的麻黄-附子和麻黄-杏仁药对配伍机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [23] 以 敏, 邓家刚, 郝二伟, 等. 桃仁对血液循环障碍大鼠内皮细胞凋亡及相关蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 178-182.
- [24] 许筱凰, 李 婷, 王一涛, 等. 桃仁的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2649-2655.
- [25] 周 政, 朱春胜, 张 冰. 基于数据挖掘的中医药治疗新型冠状病毒肺炎用药规律研究 [J/OL]. 中国中药杂志, [2020-03-05]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200220.502>.
- [26] Ma L, Brown M F, Kogut P F, *et al.* Akt activation induces hypertrophy without contractile phenotypic maturation in airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(5): L701-L709.
- [27] Yang N, Zhang H, Cai X, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate inhibits inflammation and epithelial mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway via upregulation of PTEN in asthma [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 41(2): 818-828.
- [28] Halwani R, Sultana A, Vazquez-Tello A, *et al.* Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma [J]. *J Asthma*, 2017, 54(9): 893-904.
- [29] Yu H M, Li Q, Kolosov V P, *et al.* Regulation of cigarette smoke-mediated mucin expression by hypoxia-inducible factor-1 α via epidermal growth factor receptor-mediated signaling pathways [J]. *J Appl Toxicol*, 2012, 32(4): 282-292.
- [30] Yamazaki Y, Egawa K, Nose K, *et al.* HIF-1 dependent VEGF receptor gene assay by a stable transformant of CHO cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(4): 417-420.