

## 基于网络药理学的小儿肺热咳喘颗粒抗冠状病毒作用机制探讨

周稼荣<sup>1,2</sup>, 陈金鹏<sup>2,3,4</sup>, 刘毅<sup>2,3,4</sup>, 刘素香<sup>2,3,4</sup>, 田成旺<sup>2,3,4\*</sup>, 陈常青<sup>2,3,4\*</sup>, 刘全国<sup>5</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 天津 300462

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

5. 海南葫芦娃药业集团股份有限公司, 海南 海口 570216

**摘要:** **目的** 探索小儿肺热咳喘颗粒抗冠状病毒的潜在作用机制。**方法** 在 TCMIP 数据库中查找小儿肺热咳喘颗粒的各药材-成分-靶点信息, 同时检索全方的候选靶基因, 在 Genecards 数据库中以“coronavirus”为关键词搜索冠状病毒相关靶点, 与小儿肺热咳喘颗粒全方活性靶点映射筛选出共同靶点作为研究靶点。将筛选出的共同靶点在已经总结的各药材-成分-靶点数据库中查找到对应的成分及所属药材。将共同靶点导入 STRING 数据库中构建靶点相互作用网络图, 利用 Cytoscape 3.3.0 软件进行可视化处理, 筛选出核心靶点。借助 OmicsBean 分析平台与 STRING 数据库对靶点进行基因本体(geneontology, GO)分析和 KEGG 信号通路富集分析。**结果** 总结得到小儿肺热咳喘颗粒 342 个化学成分, 全方靶基因共有 737 个。Venny 映射后的共同靶点 48 个, 对应 173 个化合物, 核心靶点 19 个, 主要化合物 27 个。GO 生物过程(BP)条目 3 420 个, 细胞组成(CC)条目 239 个, 分子功能(MF)条目 343 个。KEGG 富集分析得到与小儿肺热咳喘颗粒治疗作用相关的信号通路 160 条。构建了小儿肺热咳喘颗粒核心靶点的“药材-成分-靶点-通路”网络。**结论** 173 个化合物可通过作用于 48 个相关靶点, 干预 160 条信号通路, 如 IL-17 信号通路、甲型流感等, 主要涉及抗炎、免疫调节、镇咳平喘、抗菌、抗病毒、镇静等方面, 为小儿肺热咳喘颗粒治疗冠状病毒相关疾病提供理论依据。

**关键词:** 小儿肺热咳喘颗粒; 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学; 作用机制; 抗病毒; 信号通路

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)15-3952-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.014

## Analysis of anti-coronavirus mechanism of Xiaoe Feire Kechuan Particles based on network pharmacology

ZHOU Jia-rong<sup>1, 2</sup>, CHEN Jin-peng<sup>2, 3, 4</sup>, LIU Yi<sup>2, 3, 4</sup>, LIU Su-xiang<sup>2, 3, 4</sup>, TIAN Cheng-wang<sup>2, 3, 4</sup>, CHEN Chang-qing<sup>2, 3, 4</sup>, LIU Quan-guo<sup>5</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

5. Hainan Huluwa Pharmaceutical Group Co., Ltd., Haikou 570216, China

**Abstract: Objective** To explore the potential anti-coronavirus mechanism of Xiaoe Feire Kechuan Particles (XFKP). **Methods** TCMIP database was used to search and summarize the information of each medicinal herbs-components-target of XFKP. All the candidate target genes were also searched. “Corona virus” was used as the key word in Genecards database to search for corona virus related targets, and the mapping of the active targets with XFKP were used to select the common targets as the research targets. The selected common targets will be found in the summarized database of each medicinal herbs-components-target. The common targets

收稿日期: 2020-02-26

基金项目: 天津市科技支撑计划项目(17YFZCSY00750); 国家重点研发计划(2018YFC170810203)

作者简介: 周稼荣, 男, 硕士研究生。Tel: 17703466872 E-mail: 3091402387@qq.com

\*通信作者 陈常青 E-mail: chencq@tjpr.com

田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

were imported into the STRING database to construct the network diagram of target interaction, and Cytoscape 3.3.0 software was used for visualization processing to screen out the core targets. With the help of OmicsBean analysis platform and String database, Gene ontology (GO) biological process analysis and KEGG signal pathway enrichment analysis were carried out on the target. **Results** A total of 342 chemical components and 737 candidate target genes were obtained. Venny mapped 48 common targets, corresponding to 173 compounds, 19 core targets, and 27 main compounds. GO biological process (BP) entries included 3 420, cell component (CC) entries included 239, and molecular function (MF) entries included 343. Through KEGG enrichment analysis, 160 signal pathways related to the therapeutic effect of XFKP were obtained. The “medicinal herbs-components-target-pathway” network of the key targets of XFKP was established. **Conclusion** The 173 compounds can intervene 160 signaling pathways by acting on 48 related targets, such as IL-17 signaling pathway, influenza A, etc., mainly involving anti-inflammation, immune regulation, relieving cough and asthma, antibacterial, antiviral and sedative aspects, providing theoretical basis for the treatment of corona virus-related diseases with XFKP.

**Key words:** Xiaoe Feire Kechuan Particles; corona virus; coronavirus disease 2019; network pharmacology; mechanism; anti-virus; signaling pathway

冠状病毒在系统分类上属套式病毒目(Nidovirales)冠状病毒科(Coronaviridae)冠状病毒属(Coronavirus),为具囊膜(envelope)、基因组线性单股正链的RNA病毒,在自然界中广泛存在。因冠状病毒具有包膜,包膜上存在棘突,整个病毒像日冕,因此得名<sup>[1]</sup>。过去几十年里,不断进化的冠状病毒对全球公共卫生构成了严重威胁<sup>[2]</sup>。

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19),其具有潜伏期长、传染性强、各类人群普遍易感等特点,严重威胁着广大人民的健康,医务工作人员的安全更是受到直接威胁<sup>[3]</sup>。由于疫情的严重与紧迫性,相关治疗药物仍在开发与探索中。COVID-19的病原体SARS-CoV-2为一种新型冠状病毒,并与已知冠状病毒SARS-nCoV具有75%~80%的相似基因序列<sup>[4-6]</sup>。因此,对已知冠状病毒的深入研究可能为COVID-19的治疗提供参考。

中医药在此次抗击COVID-19疫情中发挥了积极而重要的作用,广泛而深度地介入了COVID-19患者的救治工作<sup>[7]</sup>。从目前的临床效果来看,中医药能显著改善轻型、普通型COVID-19患者的发热、咳嗽、头痛以及消化不良等症状,其可能的机制是抑制病毒免疫反应所造成的炎症反应性损伤,改善肺及消化道等脏器的功能。对于部分出现了缺氧的重型COVID-19患者,也能明显地改善发热、咳嗽、乏力、气短憋闷等症状,这表明辨证论治的中药复方在抑制越发严重的肺损伤和炎症因子风暴前期病变上可能有作用<sup>[8]</sup>。

小儿肺热咳喘颗粒(产品规格4 g/袋)是根据我国经典名方“麻杏石甘汤”加减优化研制而成的现代中药制剂,处方由麻黄、苦杏仁、甘草、金银

花、知母、连翘、生石膏、黄芩、鱼腥草、板蓝根、麦冬等组成,具有清热解毒、宣肺止咳、化痰平喘的功效,用于感冒、支气管炎、喘息性支气管炎、支气管肺炎属痰热壅肺证者<sup>[9-10]</sup>。原方中麻黄、石膏同为君药,具有宣肺平喘、泄热生津的功效;苦杏仁为臣药,具有降肺气,止咳平喘的功效;甘草为佐使药,具有清热解毒,调和药性之功效<sup>[11]</sup>。方中麻黄<sup>[12]</sup>、知母<sup>[13]</sup>、苦杏仁<sup>[14]</sup>、甘草<sup>[15]</sup>、金银花<sup>[16]</sup>、连翘<sup>[17]</sup>、鱼腥草<sup>[18]</sup>等在抗病毒与调节免疫功能方面发挥着重要作用。

多环节、多靶点的作用机制是中药复方的优点,但同时也带来一个难题:短时间内难以系统、清晰地揭示其作用机制<sup>[19]</sup>。网络药理学具有较强的整体性和系统性<sup>[20]</sup>,其理念与中药复方的作用特点相一致,为中药复方的机制研究提供了新的策略<sup>[21]</sup>。本研究通过网络药理学方法分析小儿肺热咳喘颗粒中主要活性成分、预测潜在作用靶点、作用通路及生物信息,为其治疗冠状病毒相关疾病的临床应用提供参考,同时为其进一步的作用机制研究奠定基础。

## 1 方法

### 1.1 小儿肺热咳喘颗粒中药材、成分及靶点的筛选

借助中医药整合药理学研究平台(Integrative Pharmacology-based Research Platform of Traditional Chinese Medicine, TCMIP V2.0, <http://www.tcmip.cn>)<sup>[22]</sup>,检索“麻黄”“苦杏仁”“甘草”“金银花”“连翘”“知母”“黄芩”“板蓝根”“麦冬”“鱼腥草”“生石膏”的化学成分和靶点信息,同时检索“小儿肺热咳喘颗粒”全方的候选靶基因。

### 1.2 冠状病毒相关靶点的检索

在 Genecards 数据库(<https://www.genecards>).

org/) 中以“coronavirus”为关键词, 搜集冠状病毒相关的靶点信息<sup>[23]</sup>。将在 Genecards 数据库中检索得到的冠状病毒靶点与小儿肺热咳喘颗粒全方候选靶基因在 Venny 2.1.0 中生成韦恩图, 映射筛选出共同靶点<sup>[24]</sup>。将筛选出的共同靶点在已经总结的各单味药材成分-靶点数据中查找到对应的化学成分及所属药材。把小儿肺热咳喘颗粒的共同靶点及对应成分导入 Cytoscape 3.3.0 中, 导出其相关的拓扑数据。

### 1.3 靶点相互作用网络的构建

为明确小儿肺热咳喘颗粒的潜在抗冠状病毒靶点及靶点之间的相互作用, 将筛选出的靶点导入 STRING 网络平台 (<https://string-db.org/>), 把蛋白种类设置为“Homo sapiens”, 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络图。利用 Cytoscape 3.3.0 软件将 PPI 网络可视化, 并对度 (degree) 值进行分析, 确定小儿肺热咳喘颗粒的抗冠状病毒核心靶点。

### 1.4 GO 生物信息学分析和 KEGG 信号通路富集分析

运用 Omicsbean 平台 (<http://www.omicsbean.cn/>) 对靶点蛋白进行生物信息学分析, 探究靶点蛋白在生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 以及分子功能 (molecular function, MF) 方面的作用机制。

通过 STRING 网络平台得到与靶点相关的通路过程, 利用 KEGG 数据库以及查阅相关文献, 对得到的通路进行深入分析。

### 1.5 小儿肺热咳喘颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络构建

根据上述小儿肺热咳喘颗粒化学成分、靶点及通路预测结果, 在 Excel 表格中建立药材-成分、成分-靶点、靶点-通路的相互对应关系, 然后导入 Cytoscape 3.3.0 软件中构建网络。网络中节点 (node) 表示药材、成分、靶点以及作用通路。边 (edge) 表示药材-成分、成分-靶点及靶点-通路相互作用。经处理后, 得到小儿肺热咳喘颗粒“药材-成分-靶点-通路”之间的相互关系网络图。

## 2 结果与分析

### 2.1 小儿肺热咳喘颗粒中药材、成分及靶点的筛选结果

通过借助中医药整合药理学研究平台, 总共筛选出化合物 342 个, 其中板蓝根化合物 15 个; 甘草化合物 68 个; 黄芩化合物 52 个; 金银花化合物

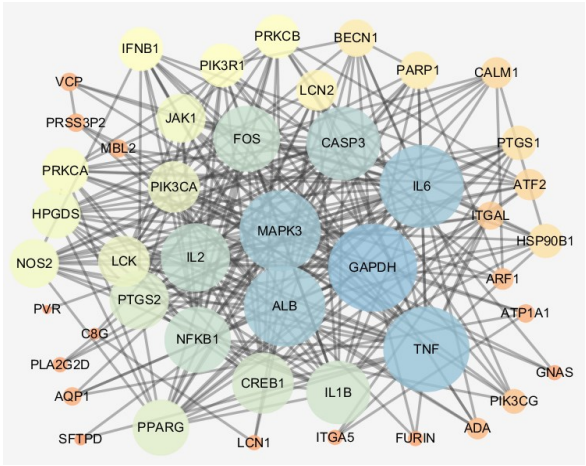
31 个; 苦杏仁化合物 36 个; 连翘化合物 28 个; 麻黄化合物 17 个; 麦冬化合物 35 个; 鱼腥草化合物 21 个; 知母化合物 39 个; 生石膏化合物 0 个。每种化合物对应的靶点也全部总结。小儿肺热咳喘颗粒全方的候选靶基因共有 737 个。

### 2.2 冠状病毒相关靶点的检索结果

通过 Genecards 数据库一共搜集到冠状病毒相关的靶点 351 个, 接着与小儿肺热咳喘颗粒 737 个候选靶基因在 Venny 2.1.0 中映射筛选出 48 个共同靶点。将筛选出的共同靶点在已经总结的各单味药材-成分-靶点数据中查找到对应的成分及所属药材, 共 173 个成分。将小儿肺热咳喘颗粒的共同靶点及对应成分导入 Cytoscape 3.3.0 中, 导出其相关的拓扑数据度值。节点的平均度值为 6.7489, 大于该平均度值的节点有 51 个, 其中成分有 27 个, 靶点有 24 个。27 个成分为远志皂苷 F (onjisaponin F)、远志皂苷 G (onjisaponin G)、麦冬皂苷 A (ophiopogonin A)、6-氧代辛酸 (6-oxooctanoic acid)、2-羟基十六烷酸 (2-hydroxyhexadecanoic acid)、汉黄芩苷 (wogonoside)、阿福豆苷 (kaempferol-3-rhamnoside)、西托糖苷 (alexandrin)、麻黄碱 (ephedrine)、12-甲基十三烷酸 (aseanostatin p1)、二十二烯酸 (11-docosenoic acid)、(C16-18、C18-不饱和) 脂肪酸 (isooleic acid)、2-十一烯酸 (2-undecenoic acid)、二十酸 (arachidic acid)、肉豆蔻酸 (myristic acid)、十七烷酸 (heptadecanoic acid)、棕榈油酸 (9-hexadecenoic acid)、11,14-二十碳二烯酸 (11,14-eicosadienoic acid)、月桂酸 (lauric acid)、二十二酸 (behenic acid)、亚麻酸 (linolenic acid)、油酸 (oleic acid)、共轭亚麻油酸 (linoleic acid)、正癸酸 (decanoic acid)、腺苷 (adenosine)、硬脂酸 (stearic acid)、棕榈酸 (palmitic acid)。

### 2.3 小儿肺热咳喘颗粒靶蛋白 PPI 网络

将小儿肺热咳喘颗粒 48 个冠状病毒相关靶点蛋白输入至 STRING 数据库, 构建靶蛋白 PPI 网络。该网络共有 47 个节点, 276 条相互作用关系, 平均度值为 11.7。将在 STRING 平台中构建的 PPI 网络数据导入 Cytoscape 3.3.0 中 (图 1), 度值降序排列筛选出大于平均度值 12 的核心靶点, 共 19 个, 包括 GAPDH、TNF、IL6、MAPK3、ALB、CASP3、IL2、FOS、NFKB1、IL1B、CREB1、PTGS2、PPARG、PIK3CA、LCK、NOS2、JAK1、HPGDS、PRKCA (表 1)。



圆节点代表蛋白靶点，圆圈大小和颜色深浅代表靶点蛋白相互作用的紧密程度  
Circle nodes represent protein targets, circle size and color depth represent closeness interaction between targets and proteins

图 1 小儿肺热咳喘颗粒相关蛋白靶点的 PPI 网络  
Fig. 1 PPI network of related protein targets

表 1 小儿肺热咳喘颗粒相关核心蛋白靶点信息  
Table 1 Information of 19 key protein targets of XFKP

| 靶点                                                                             | 通用名称   | 度值 | Uniprot ID |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------|----|------------|
| Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase                                       | GAPDH  | 30 | P04406     |
| Tumor necrosis factor                                                          | TNF    | 29 | P01375     |
| Interleukin 6                                                                  | IL6    | 28 | P05231     |
| Mitogen-activated protein kinase 3                                             | MAPK3  | 27 | P27361     |
| Serum albumin                                                                  | ALB    | 27 | P02768     |
| Caspase-3                                                                      | CASP3  | 24 | P42574     |
| Interleukin-2                                                                  | IL2    | 22 | P60568     |
| Proto-oncogene c-Fos                                                           | FOS    | 21 | P01100     |
| Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit                                         | NFKB1  | 21 | P19838     |
| Interleukin-1 beta                                                             | IL1B   | 20 | P01584     |
| Cyclic AMP-responsive element-binding protein 1                                | CREB1  | 19 | P16220     |
| Prostaglandin G/H synthase 2                                                   | PTGS2  | 18 | P35354     |
| Peroxisome proliferator-activated receptor gamma                               | PPARG  | 17 | P37231     |
| Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform | PIK3CA | 15 | P42336     |
| Tyrosine-protein kinase Lck                                                    | LCK    | 15 | P06239     |
| Nitric oxide synthase, inducible                                               | NOS2   | 14 | P35228     |
| Tyrosine-protein kinase JAK1                                                   | JAK1   | 14 | P23458     |
| Hematopoietic prostaglandin D synthase                                         | HPGDS  | 14 | O60760     |
| Protein kinase C alpha type                                                    | PRKCA  | 13 | P17252     |

理（图 3），其中 rich factor 表示相关基因中位于该通路的基因数目与所有注释基因中位于该通路的基因总数的比值，该值越大代表富集程度越高。  
分析富集的通路发现，主要有肿瘤坏死因子信号通路（TNF signaling pathway）、乙型肝炎病毒

2.4 小儿肺热咳喘颗粒 GO 生物信息学分析和 KEGG 信号通路富集分析

利用 OmicsBean 分析平台对 48 个共同靶蛋白进行功能注释分析（GO 分析），包含 BP、CC 和 MF 3 个方面，选取  $P$  值最小的前 10 个（ $P<0.05$ ）进行作图呈现（图 2）。结果发现，这些蛋白在生物过程方面主要涉及应激反应、化学刺激性细胞反应、生物过程的正调节等过程；细胞组分方面主要参与内膜系统、细胞外间隙、细胞外膜结合细胞器等过程；在分子功能方面主要参与蛋白结合、受体结合、酶结合等过程。推测小儿肺热咳喘颗粒清热解毒、宣肺止咳、化痰平喘功效可能与以上功能过程相关。  
在 STRING 数据库中得到 160 条通路（false discovery rate $<0.01$ ），对其进行 KEGG 分析及相关文献查阅，通过 OmicsBean 分析平台对 false discovery rate（FDR）值前 10 的通路进行可视化处

（Hepatitis B）、阿米巴类感染（Amoebiasis）、查加斯病（美国锥虫病）（Chagas disease (American trypanosomiasis)）、甲型流感（Influenza A）、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染（Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection）、百日咳（Pertussis）、

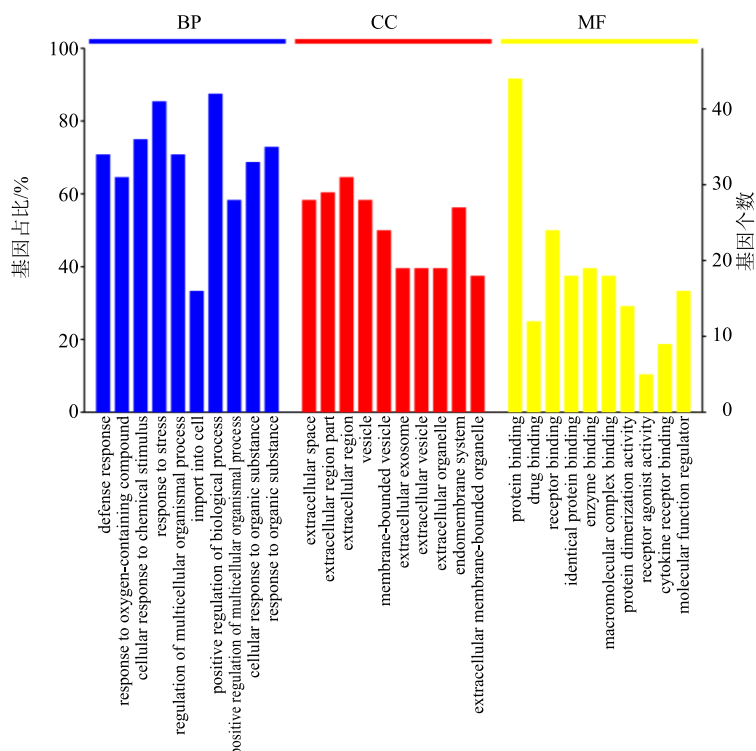


图 2 小儿肺热咳喘颗粒相关蛋白靶点的 GO 富集分析

Fig. 2 GO enrichment analysis of related protein targets

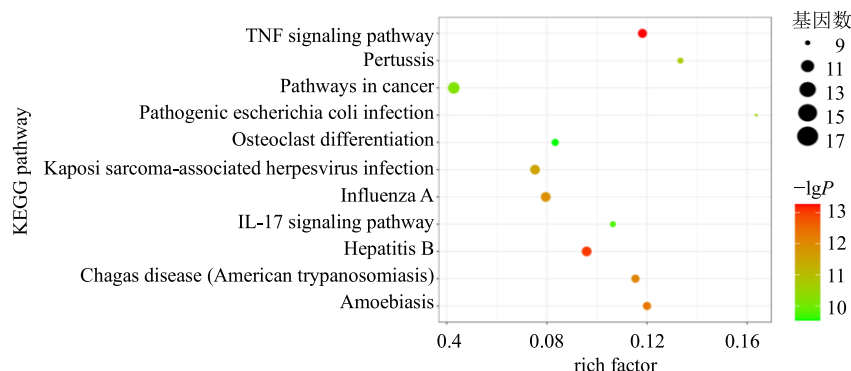


图 3 小儿肺热咳喘颗粒相关蛋白靶点 KEGG 通路富集分析的前 10 条通路

Fig. 3 Top 10 channels of KEGG enrichment analysis of related protein targets

致病性大肠杆菌感染 (Pathogenic *Escherichia coli* infection)、癌症相关通路 (Pathways in cancer)、白细胞介素 17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、破骨细胞分化 (Osteoclast differentiation) 等。

## 2.5 小儿肺热咳喘颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络构建

将“2.3”项得到的 19 个核心靶点在已经总结的各单味药材成分-靶基因数据库中查找到对应的化学成分及所属药材, 在 Excel 表格中建立药材-成分、成分-靶点、靶点-通路的相互对应关系, 然后

导入 Cytoscape 3.3.0 软件中构建网络 (图 4)。通过拓扑属性分析发现, 该网络有 102 080 条边, 且构建网络的节点度分布服从幂分布 [ $P(x)=66.053 \times x^{-0.979}$  ( $r^2=0.775$ )] , 表明小儿肺热咳喘颗粒网络为无标度网络。特征路径长度 3.095, 即网络路径长度为 3 步, 大多数蛋白的联系非常密切, 表明该网络具有较快的传播速度和较小的反应时间, 具有小世界性质。网络异质性为 2.062, 平均相邻节点数目 6.737 5, 网络中心度 0.332。提示小儿肺热咳喘颗粒网络具有无标度、小范围的体系结构。分析发现,



图 4 小儿肺热咳喘颗粒“药材-成分-靶点-通路”网络  
Fig. 4 “Herbs-compound-target-pathway” network

型冠状病毒<sup>[25]</sup>。COVID-19 患者以发热、乏力、干咳为主要临床表现，少数患者伴有鼻塞、流涕等症状。约半数患者多在一周后出现呼吸困难，严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍。值得注意的是，重症、危重症患者病程中可为中低热，甚至无明显发热。部分患者起病症状轻微，可无发热，多在一周后恢复。多数患者预后良好，少数患者病情危重，甚至死亡<sup>[26]</sup>。

小儿肺热咳喘颗粒是由多味中药组成的中成药,能抑制肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、乙型溶血性链球菌、流感病毒等生长<sup>[27-28]</sup>。处方中麻黄通过松弛平滑肌发挥平喘作用;苦杏仁、甘草具有轻度

冠状病毒是单链 RNA 病毒的一个大家族，能够感染包括人类在内的多种动物，导致呼吸道、肠道、肝脏和神经系统疾病。在过去的几十年中，由冠状病毒引起的疾病对全球公共卫生安全造成了巨大威胁，如严重的急性呼吸综合症病毒（SARS）、中东呼吸综合症病毒（MERS）以及最近出现的新

抑制呼吸中枢,缓解炎症对咽部黏膜的刺激,使痰易于咳出而起到祛痰平喘等作用;知母、石膏、麦冬等具有解热作用;黄芩、连翘、金银花、鱼腥草具有抗菌、抗病毒、解热、增强免疫功能等作用<sup>[29]</sup>。

张月平等<sup>[30]</sup>临床研究发现炎琥宁针静脉滴注配合小儿肺热咳喘颗粒口服是一种治疗小儿病毒性肺炎有效安全的治疗方案。李蕊等<sup>[29]</sup>临床观察显示小儿肺热咳喘颗粒可明显促进呼吸道感染患儿的炎症消退,加速患儿症状体征的消失,促进患儿康复。申琳等<sup>[31]</sup>通过临床试验研究证明小儿肺热咳喘颗粒的总体治疗效果不劣于急支糖浆,对于咽红肿或痛的治疗消失率高于急支糖浆,且临床应用安全性良好。

汉黄芩苷具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化、心血管保护等多种药理活性,汉黄芩苷可通过抑制TNF、IL-6等基因的表达来发挥相应的抗炎活性<sup>[32]</sup>,也使得汉黄芩苷具有神经保护作用<sup>[33]</sup>。麻黄碱具有平喘作用<sup>[34]</sup>,同时能治疗哮喘等呼吸系统疾病<sup>[35-36]</sup>。TNF和IL-6是介导炎症反应的重要细胞因子<sup>[37]</sup>,而新型冠状病毒能作用于呼吸道和肺部细胞上的血管紧张素转化酶2(ACE2)受体,这会导致细胞因子释放及肺部炎症<sup>[38]</sup>。同时这些细胞因子通过中枢正调节介质前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)等作用于体温调节中枢,使体温升高<sup>[39]</sup>,而发热也是COVID-19的重要临床表现。JNK、MAPK等激酶在调节抗病毒趋化因子和细胞因子表达的病毒传感器信号级联反应中至关重要<sup>[40]</sup>。CASP3在细胞凋亡效应中起着关键作用,抑制细胞凋亡,对宿主胞内的结构蛋白及DNA稳定有重要意义<sup>[41]</sup>。PPARG具有多种生物学效应,除调节炎症和免疫反应外,还在糖脂代谢、维持机体内稳态中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。

本实验通过网络药理学手段探讨小儿肺热咳喘颗粒治疗冠状病毒相关疾病的作用机制,结果发现,小儿肺热咳喘颗粒中主要化学成分远志皂苷F、远志皂苷G、麦冬皂苷A、6-氧代辛酸、2-羟基十六烷酸、汉黄芩苷、阿福豆苷、西托糖苷、麻黄碱、肉豆蔻酸、月桂酸等可能通过作用于TNF、IL6、MAPK3、ALB、CASP3、IL2、FOS、NFKB1、IL1B、CREB1、PTGS2、PPARG、PIK3CA、LCK、NOS2、JAK1、HPGDS、PRKCA等关键蛋白干预多个与清热、解毒、止咳、化痰相关的生物过程,从而发挥对冠状病毒相关疾病的治疗作用。但由于网络药理学的局限性,后期仍需对冠状病毒相关疾病及治疗药物进行全面深入的研究。

## 参考文献

- [1] Fehr A R, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1282: 1-23.
- [2] Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 424-432.
- [3] 国家中医药管理局办公室国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(2): 100-105.
- [4] Hui D S, Azhar E I, Madani T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91: 264-266.
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [6] Perlman S. Another decade, another coronavirus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 760-762.
- [7] 陈婧, 王文清, 施春阳, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中医药防治的思考 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1106-1112.
- [8] 曲金桥, 郑一, 于睿, 等. 论中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎的优势与特色 [J]. *辽宁中医药大学学报*, [2020-05-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20200519.1555.020.html>
- [9] 李蕊, 刘俊. 小儿肺热咳喘颗粒辅佐治疗儿童急性呼吸道感染疗效观察 [J]. *中国民康医学*, 2008, 20(19): 2310.
- [10] 张秀英, 胡玲, 赵国华, 等. 小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童支气管肺炎的临床观察 [J]. *中草药*, 2016, 47(11): 1931-1934.
- [11] 杜芬芬, 霍璇, 冯玥, 等. 小儿肺热咳喘颗粒清热解毒、止咳平喘作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(12): 1706-1710.
- [12] 邵仲柏, 朱月霞, 刘书豪, 等. 临床使用治疗新型冠状病毒肺炎中药复方中高频数中药抗病毒研究概述 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1153-1158.
- [13] 赵子剑, 胡晓娟, 张恩户, 等. 知母药理作用的文献再评价 [J]. *中成药*, 2012, 34(7): 1350-1353.
- [14] 方伟蓉, 李运曼, 钟林霖. 苦杏仁苷对佐剂性炎症影响的实验研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(3): 289-293.
- [15] 孙向阳, 邓毅. 甘草多糖的主要药理作用概述 [J]. *中国社区医师: 医学专业*, 2011, 13(24): 179-180.
- [16] 陈继明, 洪超群. 金银花药理作用分析 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(5): 43-44.
- [17] 史洋, 王小平, 白吉庆, 等. 连翘抗菌、抗病毒的药理作用研究 [J]. *中国现代中药*, 2013, 15(11): 950-953.

- [18] 刘苗苗, 崔清华, 范路路, 等. 鱼腥草多糖的制备及其体外抗病毒活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(1): 110-117.
- [19] 杜冠华, 王月华, 张 冉, 等. 多成分多靶点是对中药作用机制的表面认识 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(4): 480-484.
- [20] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇 [J]. 药学学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [21] 韩彦琪, 刘耀晨, 武 琦, 等. 基于网络药理学的痰热清胶囊治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2967-2976.
- [22] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, *et al.* ETCM: AN encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [23] Zou D, Ma L, Yu J, *et al.* Biological databases for human research [J]. *Genom Proteom Bioinform*, 2015, 13(1): 55-63.
- [24] 蓝 洋, 何 秀, 朱诚助, 等. R 语言在生物科学研究绘图中的应用 [J]. 华东师范大学学报: 自然科学版, 2019(1): 124-135.
- [25] 巩 玥, 廖青云, 于倩倩, 等. 冠状病毒研究态势分析 [J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(Z1): 21-37.
- [26] 王金榜, 梁保丽, 孙树椿. 新型冠状病毒 (COVID-19) 感染性肺炎现代中医诊疗建议方案与探讨 [J]. 世界中医药, 2020, 15(1): 35-46.
- [27] 屠荣良, 周小军, 陆卓翔. 小儿肺热咳喘口服液佐治急性呼吸道感染 [J]. 中国乡村医药, 2004, 11(1): 41-42.
- [28] 李培湖, 刘全国, 吴育强. 小儿肺热咳喘颗粒抑菌抗病毒实验研究 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(4): 289-293.
- [29] 李 蕊, 刘 俊. 小儿肺热咳喘颗粒辅佐治疗儿童急性呼吸道感染疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2008, 20(19): 2310.
- [30] 张月平, 李锦春. 两种药物联用治疗小儿病毒性肺炎痰热闭肺症 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(22): 69-70.
- [31] 申 琳, 潘 丽, 廖绪强, 等. 小儿肺热咳喘颗粒治疗小儿急性咽气管炎 (感冒风热夹痰证) 的多中心临床试验研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2142-2146.
- [32] Yang Y Z, Tang Y Z, Liu Y H. Wogonoside displays anti-inflammatory effects through modulating inflammatory mediator expression using RAW264. 7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(1): 271-276.
- [33] Li H Y, Hu J, Zhao S, *et al.* Comparative study of the effect of baicalin and its natural analogs on neurons with oxygen and glucose deprivation involving innate immune reaction of TLR2/TNF $\alpha$  [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 267890.
- [34] 刘 龢, 石 倩, 杨 洋, 等. 麻黄碱与伪麻黄碱平喘效果及机制比较研究 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 771-774.
- [35] 景红娟, 汪长东, 宋 苏, 等. 麻黄碱对支气管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 生物学杂志, 2008, 25(3): 27-29.
- [36] 李中燕, 邓 俊, 熊 彬, 等. 麻黄碱对 TNF- $\alpha$  诱导人支气管上皮细胞 eotaxin 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1016-1018.
- [37] Sedger L M, Mcdermott M F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants-past, present and future [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4): 453-472.
- [38] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [39] 宋洋洋, 任 弋, 季 晖, 等. 发热的分子机制研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(2): 99-103.
- [40] Meineke R, Rimmelzwaan G F, Elbahesh H. Influenza virus infections and cellular kinases [J]. *Viruses*, 2019, 11(2): 171.
- [41] Stennicke H R, Salvesen G S. Caspases-controlling intracellular signals by protease zymogen activation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1477(1/2): 299-306.
- [42] 朱小蔚, 黄 方, 方 放, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  基因多态性与肺炎脓毒症临床转归的相关性研究 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(12): 1300-1304.