

利用网络药理学方法探讨针对新型冠状病毒肺炎以 ACE2 为治疗靶点的 5 味中药的作用机制和组分配伍

王 耘¹, 潘博宇², 房森彪³, 张 炬⁴, 潘战宇¹, 刘立仁^{2*}

1. 天津医科大学肿瘤医院 中西医结合科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060
2. 胃肠肿瘤生物学研究室, 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060
3. 中南大学计算机学院, 湖南 长沙 410006
4. 武汉研锦生物科技有限公司, 华中农业大学悦创中心, 湖北 武汉 430070

摘要: **目的** 探讨针对新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 以人血管紧张素转换酶 II (ACE2) 为治疗靶点的 5 味中药的作用机制。 **方法** 通过传统中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 筛选针对以 ACE2 为药物靶点的潜在中药, 并进一步使用 TCMSP 平台分别查询潜在中药所含的相关成分及各自对应的药物靶点, 利用 STRING 在线数据库对上述蛋白靶点进行蛋白互作分析并下载相关数据, 进而通过 CytoScape 3.2.1 软件中的 MCODE 插件筛选处于 PPI 网络体系中的核心子网络模块。使用在线富集分析软件 DAVID v6.8 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 5 味中药的药理作用机制, 并在中医理论体系下验证并探讨候选药物配伍及临床应用的可行性。 **结果** 通过 TCMSP 平台筛选出了 5 味以 ACE2 为治疗靶点并具备多重治疗作用的中药, 即柴胡、葛根、葛花、川牛膝、萱草根。它们共包含 42 个潜在活性成分和 240 个药物作用靶点。这些靶点的 GO 生物功能和 KEGG 通路富集分析结果表明上述 5 种中药能够影响炎症反应、细胞凋亡与增殖等生物学过程, 并与 PI3K-Akt、TNF、FoxO 和 MAPK 等信号通路密切相关。传统中医理论中柴胡、葛根药对是治疗传染性热病的经典药对; 柴葛解肌汤在古今临床中亦大量应用于外感发热疾病并取得良好临床疗效, 其主治的发热性疾病为六经辨证中的三阳合病, 符合此次新型冠状病毒感染早期轻症患者的中医临床辨证, 可予牛膝、萱草根加减化裁使用。 **结论** 上述 5 种中药在 COVID-19 治疗方面具备有多靶点、多功能、多途径的药理作用, 结合中医理论分析及既往临床经验, 建议可探索性应用柴葛解肌汤加减或柴胡、葛根药对配伍治疗 COVID-19。 **关键词:** 网络药理学; 人血管紧张素转换酶 II; 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19); 中药; 作用机制; 组分配伍; 柴胡; 葛根; 葛花; 川牛膝; 萱草根

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)18-4691-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.012

Discussion of pharmacological mechanism and component compatibility of five Chinese medicines targeting ACE2 for treatment of COVID-19 using network pharmacology

WANG Yun¹, PAN Bo-yu², FANG Sen-biao³, ZHANG Ju⁴, PAN Zhan-yu¹, LIU Li-ren²

1. National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Department of Integrated Traditional & Western Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China
2. National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Research Center for Cancer, Department of Gastrointestinal Cancer Biology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China
3. School of Computer Science and Engineering, Central South University, Changsha 410006, China
4. Wuhan Yangene Biological Technology Co., Ltd., Yuechuang Center of Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Abstract: Objective To explore the action mechanism of five Chinese medicines targeting ACE2 for the treatment of COVID-19.

Methods Chinese medicines with human angiotensin converting enzyme II (ACE2) targeting activity were screened through the

收稿日期: 2020-04-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81572416)

作者简介: 王 耘 (1984—), 女, 硕士, 中医医师, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤研究。E-mail: cloudy-1111@163.com

*通信作者 刘立仁, 教授。E-mail: liuliren@tmu.edu.cn

traditional Chinese medicine (TCM) system pharmacology database and analysis platform (TCMSP), and the TCMSP platform was further utilized to identify the active ingredients of Chinese medicines and their corresponding drug targets. Then, the protein interaction of the above protein targets was analyzed by STRING online database and the relevant data were downloaded. Next, the core sub-network modules in the PPI network system were screened through the MCODE plug-in in Cytoscape 3.2.1 software. The functional enrichment analyses of gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome (KEGG) were carried out, using online enrichment analysis software DAVID v6.8, to predict the pharmacological mechanism of the above five Chinese medicines, and to verify and explore the feasibility of compatibility and clinical application of related herb-pair or formula under the theoretical system of TCM. **Results** Five Chinese medicines with potential therapeutic effects on ACE2 were selected through the TCMSP platform, namely *Bupleuri Radix*, *Puerariae Lobatae Radix*, *Puerariae Lobatae Flos*, *Cyathulae Radix*, and *Hemerocallis Radix*, which contained 42 active ingredients and 240 drug targets. The results of GO biological function enrichment analysis showed that the above five Chinese medicines could affect the biological processes such as inflammatory response, cell apoptosis and proliferation and etc. The results of KEGG pathway enrichment analysis showed that the pharmacological mechanisms of these Chinese medicines were closely related to PI3K-Akt pathway, TNF pathway, FoxO pathway, MAPK pathway, and so on. In TCM theory, *Bupleuri Radix* and *Puerariae Lobatae Radix* is a classic herb-pair for the treatment of infectious and febrile diseases. Chaige Jieji Decoction is widely used in febrile diseases in ancient and modern clinics, and has achieved good clinical effects. The main febrile disease treated by this herb-pair is the triple-*yang* combination of diseases in the syndrome differentiation of the six meridians, which is in line with the syndrome differentiation of TCM in patients with SARS-CoV-2 infection. It can be used with *Cyathulae Radix* and *Hemerocallis Radix* in addition and subtraction. **Conclusion** The identified five Chinese medicines have multi-target, multi-function and multi-pathway pharmacological effects on the treatment of COVID-19. According to the theoretical analysis of TCM and previous clinical experience, it is suggested that Chaige Jieji Decoction or *Bupleuri Radix* and *Puerariae Lobatae Radix* herb-pair can be used to treat COVID-19.

Key words: network pharmacology; human angiotensin converting enzyme II; COVID-19; traditional Chinese medicine; mechanism; components compatibility; *Bupleuri Radix*; *Puerariae Lobatae Radix*; *Puerariae Lobatae Flos*; *Cyathulae Radix*; *Hemerocallis Radix*

2019 年末出现的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 可导致一种急性的感染性新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)。此病有人传染人的能力, 在感染初期患者出现不同程度发热、乏力、干咳等症状, 随着病程加剧进展, 严重者可出现呼吸衰竭、呼吸窘迫综合征或多脏器功能衰竭, 导致死亡, 严重危害人类的生命健康^[1-2]。近期研究结果显示 SARS-CoV-2 属于 β 冠状病毒属, 其结构 S-蛋白的 RBD 结构域能够与宿主的血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 受体蛋白结合, 从而介导病毒的侵入^[3]。与冠状病毒 (SARS-CoV) 相比, SARS-CoV-2 RBD 结构域的 5 个关键氨基酸序列中有 4 个发生了变化, 但变化后的结构域却在整体性上完美地维持了 SARS-CoV 病毒 S-蛋白与 ACE2 蛋白互作的原结构构象。最新的冷冻电镜结果显示与 SARS-CoV 相比, SARS-CoV-2 的 S-蛋白与 ACE2 蛋白间的结合能力更强, 说明 SARS-CoV-2 通过人 ACE2 蛋白介导, 进而感染人呼吸道上皮细胞的传染力更强^[4]。此外, 免疫荧光实验发现除了鼠源的 ACE2, 多种动物来源的 ACE2 均能够作为 SARS-CoV-2 感染宿主细胞的受体。因此, 以上结果提示 ACE2 可以作为防治 SARS-CoV-2 感

染的一个理想的药物作用靶点^[5]。

我国传统中医药以其整体治疗观、独特的临床疗效、较少的毒副作用及其多成分、多靶点的药效特征, 自古以来在抵御流行性瘟疫方面一直发挥着重要作用。近年来, “生物信息学” 和 “系统生物学” 等现代新兴学科与古老的中医药学交叉融合, 促进了一个全新学科 “中药网络药理学” 的诞生。基于大数据分析的 “中药网络药理学” 旨在从系统层次和分子水平揭示中草药的奥秘, 为传统中医药学从 “经验医学” 迈向 “循证医学” 开辟了一个新的途径。本研究旨在通过中药网络药理学方法探讨对于 COVID-19 具有潜在治疗作用的 5 味中药的药理作用机制, 从 ACE2 靶点入手, 为后续进一步的组分配伍研究和临床用药方案提供可能的指导。

1 方法

1.1 查询潜在抗 SARS-CoV-2 病毒活性的中药活性成分和药物作用靶点

传统中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 是基于传统中草药系统药理学框架而建立的数据库可视化平台^[6]。通过 TCMSP 平台的 “target name” 搜索条目输入 “Angiotensin-converting

enzyme 2” (即 ACE2 蛋白), 查询针对治疗靶点 ACE2 的潜在候选中药及相关单体成分。并根据药动学相关参数对相关中药里的潜在活性成分进行适当筛选, 参数设置为: 口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$; 类药性 (DL) ≥ 0.18 。继续使用 TCMSP 数据库查询获得所有潜在活性成分对应的药物作用靶点。

1.2 构建蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络体系

STRING 在线分析数据库 (Version 11.0) 具备强大的可视化展示蛋白间相互作用网络体系的功能^[7]。进入页面首先选择 “multiple proteins” 条目, 输入上一步得到的相关靶点名称, 并选择 “Homo sapiens” 进行检索。置信度分值 (setting score) 选择为 0.700, 然后下载蛋白-蛋白相互作用结果 (tsv 格式文件)。将其导入 CytoScape 3.2.1 软件进行 PPI 网络可视化, 同时使用 MCODE 插件筛选提取核心子网络, 具体参数设置为 Degree Cutoff: 5, K-core: 5, 从而获取得到相关核心靶点。一般来讲上述参数值越大, 筛选出的相关靶点在该网络体系中的核心度越高, 该节点与周围相关节点的联系就越紧密。

1.3 关键核心基因基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析

使用 DAVID Bioinformatics Resources 6.8 在线富集分析平台对上述获得的相关核心靶点进行生物功能及信号通路的富集分析。然后使用 OmicShare 云平台, 将上述得到的富集分析结果进行可视化作图。

2 结果

2.1 潜在抗 SARS-CoV-2 病毒活性的中药活性成分和药物作用靶点

首先从 TCMSP 平台中以人 ACE2 为药物靶点反推可能对其存在治疗作用的中药, 共找到有 5 种, 即柴胡、葛根、葛花、川牛膝、萱草根, 然后进一步使用 TCMSP 平台中的药动学相关参数对上述 5 种中药所包含的潜在活性成分进行了筛选。进一步的筛选还发现了直接针对 ACE2 为治疗靶点的一个潜在单体成分葛根素 (puerarin), 该单体同时存在于上述 5 味中药中, 尽管其 OB 值小于 30%, 最终也将其纳入了候选范围。因此最终纳入的结果为柴胡 18 个单体、葛根 5 个单体、葛花 19 个单体、川牛膝 5 个单体、萱草根 9 个单体。将上述单体进行汇总去重复处理, 5 味中药共含有潜在活性成分 42 个。随后继续使用 TCMSP 在线平台, 分别探寻上述 5 种中药中的相关单体对应的潜在药物作用靶点, 结果分别为柴胡 211 个靶点、葛根 105 个靶点、

葛花 229 个靶点、川牛膝 201 个靶点、萱草根 125 个靶点。最后, 再将上述 5 种中药各自筛选出的这些靶点进行去重复汇总后, 总共得到 240 个潜在治疗靶点, 5 种中药所含潜在单体成分和对应靶点数量示意图见图 1。得到的这 240 个靶点在上述 5 种中药中同时出现的共有潜在靶点数量为 71 个, 从而提示上述 5 种中药在药理作用机制方面存在很大程度上的共性。

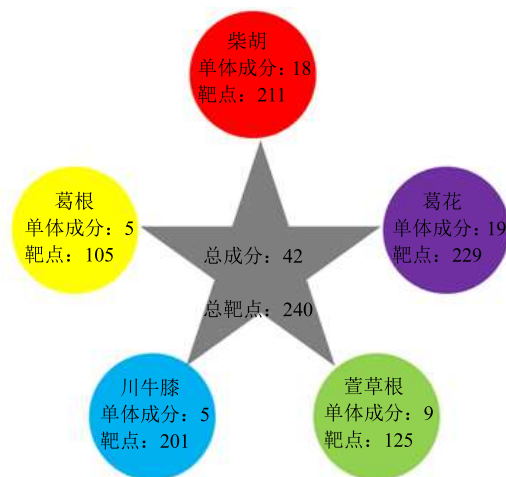


图 1 5 种中药所含潜在单体成分和对应靶点数量示意图

Fig. 1 Schematic diagram of potential ingredients and related target number of five Chinese medicines

2.2 PPI 网络体系的构建和核心子网络提取分析

为了能够系统性地揭示上述 5 种中药的药理作用机制, 进一步构建了 PPI 网络体系。首先使用 STRING 蛋白-蛋白互作在线预测数据库, 分别将上述 5 种中药对应的潜在药物治疗靶点依次输入并进行分析, 置信度分值设置为 0.700, 待生成 tsv 格式结果后, 将其导入 CytoScape 3.2.1 完成结果可视化, 具体结果见表 1。考虑到上述 5 种中药对应的潜在药物靶点在 PPI 网络体系中的数量及关系较为复杂, 因此继续使用 Cytoscape 3.2.1 软件中的 MCODE 插件进行复杂 PPI 网络体系的核心子网络提取处理, 将选择出分值排名最高的 5 个核心子网络用于后续的功能及通路富集分析, 5 味中药 PPI 网络体系的拓扑学参数见表 1。与此同时, 每个核心子网络中按照所处体系核心度排名前 10 位的靶点结果见表 2、图 2。

2.3 GO 功能与 KEGG 信号通路富集分析

将上述得到的 5 个核心子网络中的潜在药物治

表 1 5 味中药 PPI 网络体系的拓扑学参数

Table 1 Topological parameters in PPI network of five candidate Chinese medicines

中药	STRING 数据库 (PPI 网络体系)		MCODE 插件 (PPI 核心体系)		
	节点数目	边数目	网络分数	节点数目	边数目
柴胡	194	1 596	17.826	24	205
葛根	96	396	6.750	17	54
葛花	187	1 290	9.586	30	139
川牛膝	185	1 455	19.556	28	264
萱草根	113	643	15.263	20	145

表 2 5 个核心子网络体系所涉核心度排名前 10 的靶点

Table 2 Targets with top 10 core degree in five core subnetworks

中药	子网络体系中高核心度的靶点
柴胡	CCL2、TP53、TNF、STAT3、IL10、AR、EGF、HMOX1、IL6、MYC
葛根	AGTR1、F2、F2R、CHRM3、ADRA1B、ADRA1A、CHRM1、HTR2A、MAOK14、FOS
葛花	PTGS2、HMOX1、IL1B、CCL2、CXCL8、IL10、FOS、IL1A、IFNG、AR
川牛膝	CCL2、CCND1、PTGS2、IL10、TNF、STAT1、STAT3、PTEN、CASP3、AR
萱草根	MMP9、VEGFA、HMOX1、TP53、MAPK8、TNF、PTGS2、JUN、ICAM1、PPARG

疗靶点进行汇总并做去重复处理,共得到 63 个核心靶点。然后再对这 63 个潜在核心靶点进行富集分析,目的是从整体角度出发,从而系统地研究这 5 种中药可能涉及到的生物学功能及分子机制。富集分析所得到的相关结果(按照重要显著程度选取排名前 10 的结果)如下: Biological Process (GO-BP) 结果提示 5 种中药与影响基因转录与表达、信号转导、针对药物反应、炎症反应、G 蛋白耦联受体信号通路、细胞凋亡与增殖等过程密切相关。CellularComponent (GO-CC) 结果提示 5 种中药与作用细胞质、细胞核、质膜、核质、胞浆、细胞外空间、蛋白复合物等成分密切相关。Molecular Function (GO-MF) 结果提示 5 种中药与影响蛋白质结合、酶结合、转录因子结合、蛋白质异二聚体活性、DNA 结合、转录因子活性、蛋白激酶结合等功能密切相关,见图 3-A~C。

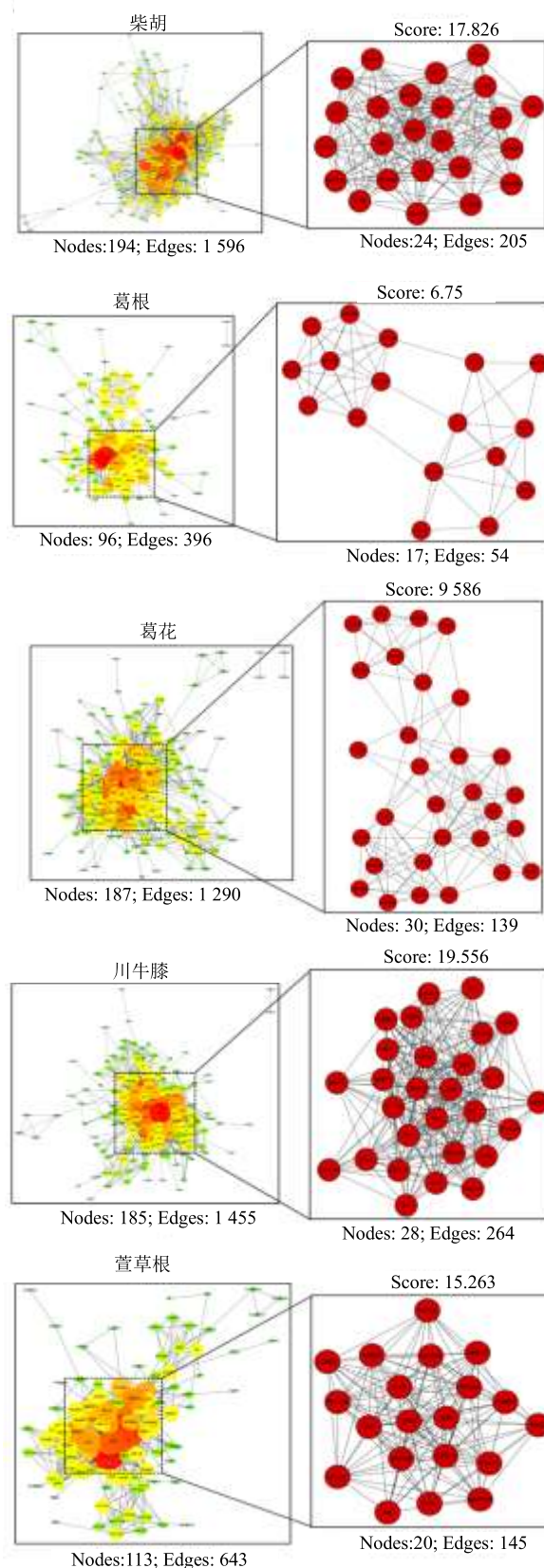


图 2 PPI 网络体系图和相关核心子网络体系图

Fig. 2 Diagram of PPI network construction and related core subnetwork system

KEGG 信号通路富集结果提示 5 种中药与影响肿瘤疾病相关通路、乙肝病毒相关通路、PI3K-Akt 通路、TNF 通路、FoxO 通路、流感病毒通路、MAPK 通路等密切相关。见图 3-D。

3 讨论

柴胡与葛根 2 味中药是传统中医治疗外感热病的常见配伍，历代医书记载含有柴胡葛根配伍的方剂，其主治病症多与时行瘟疫、外感发热等疾病有关，如《太平惠民和剂局方》中“柴胡石膏散”中含柴胡葛根配伍，用治时行瘟疫，“柴胡升麻汤”含柴胡葛根配伍，治时行瘟疫；清代程国彭《医学心悟》中“柴葛解肌汤用治春温，夏热之病”；清代汪昂《医方集解》中“柴胡升麻汤用治少阳阳明合病，时行瘟疫”。可见柴胡葛根药对配伍应用于传染性、发热性疾病的治疗具有历史源流。现代医学实验研究也证实了柴胡的主要有效成分为柴胡皂苷和挥发油，具有解热镇痛、抗内毒素、调节免疫等作用^[8]。而葛根中的葛根素同样具有解热镇痛之功效，两药合用对外感高热疗效确切，可达到明显退热的效果，且平稳无反跳现象^[9]。柴胡葛根配伍具有解热、抗炎、抗自由基损伤等作用，可能通过血清中 IL- β 、MPO 等炎性介质的水平和活性间接降低体温，通过降低 iNOS 活性、NO 等自由基的水平减少发热对机体的损伤^[10]。因此本实验筛选出的柴胡葛根药对用于治疗 COVID-19 符合传统中医用药规律，有药理学实验数据支持，为临床应用提供可靠依据。

柴葛解肌汤是柴胡葛根配伍的代表方，是传统中医用来治疗六经辨证中三阳合病的方剂，最早出自明代医家陶节庵的《伤寒六书·杀车槌法》，由柴胡、葛根、甘草、黄芩、白芍、羌活、白芷、桔梗、石膏、生姜和大枣组成。全方以葛根、柴胡为君，葛根味辛性凉，辛能外透肌热，凉能内清郁热；柴胡味辛性寒，轻清升散，透邪达表，为“解肌要药”，且有舒畅气机之功，又可助葛根外透郁热。羌活、白芷助君药辛散发表，并止诸痛；黄芩石膏清泄里热，四药俱为臣药。其中葛根配白芷、石膏，清透阳明之邪热；柴胡配黄芩，透解少阳之邪热；羌活发散太阳之风寒，三阳兼治。全方配伍应用六经三阳合病的常用处方之一，临床内科、儿科广泛应用于外感发热性疾病，苏英豪^[11]通过对 62 例 H₁N₁ 甲型流感患者的随机对照临床试验，观察对比发现柴葛解肌汤加减组与奥司他韦组在病毒核酸转阴时间、退热时间和流感症状消失时间方面效果相当。

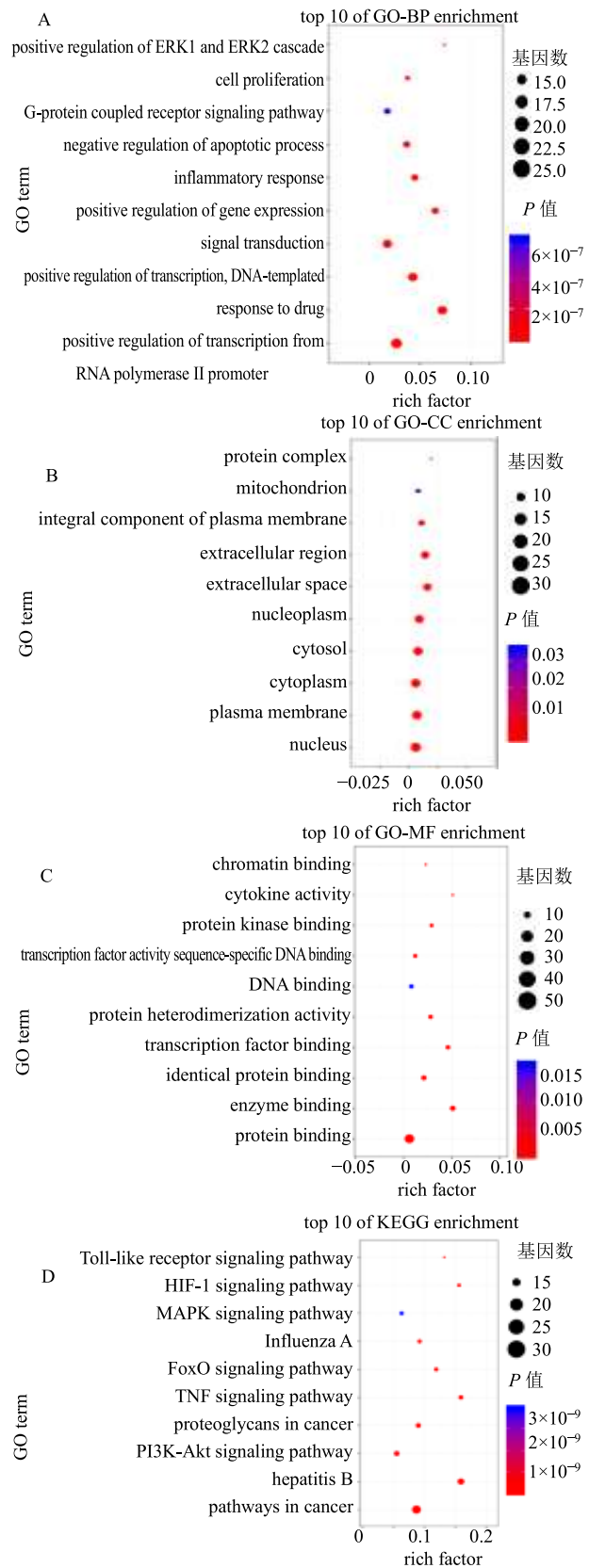


图 3 GO-BP (A), GO-CC (B), GO-MF (C) 和 KEGG (D) 富集分析结果

Fig. 3 GO-BP (A), GO-CC (B), GO-MF (C), and KEGG (D) enrichment analysis of targets

可见临床上柴葛解肌汤广泛用于流行性病毒性感冒、上呼吸道感染、医院内感染等急性外感发热类疾病,尤其是病原为病毒,在改善症状、退热等方面较抗病毒西药有很大的优势^[11-13],针对急危重症患者住院期间出现的院内感染同样有效^[14]。

根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》,此次 COVID-19 早期轻症患者临床表现为发热、干咳、鼻塞、流涕、肌痛、咽痛、乏力等,同时可兼有腹泻等消化道症状。发热、干咳、鼻塞、流涕为太阳表证,咽干、咽痛为少阳枢机不利,肌痛、腹泻可兼见阳明之证。可见此次疫情早期轻症患者表现出的症状经传统中医六经辨证符合太阳、少阳、阳明三阳合病之证。根据中医理论以及既往临床经验建议可探索性应用柴葛解肌汤加減或柴胡、葛根药对配伍治疗 COVID-19 此外,川牛膝入血分,具有活血祛瘀的功效,萱草根能够清热利湿、凉血止血、解毒消肿,临床可随症加減应用。本实验筛选的 5 个中药以柴胡、葛根药对为核心,以柴葛解肌汤为底方加減,根据临证情况加減化裁应用川牛膝、萱草根,为治疗 COVID-19 打开新的思路,具有潜在指导临床的意义。

此外,本研究对上述 5 味中药所包含的潜在活性成分又分别找到了各自对应的药物作用靶点,而后进行了一系列 PPI 网络构建与核心子网络的提取分析。纵观这些核心靶点,发现其与免疫调节方面关系甚密。目前一项最新研究结果表明 COVID-19 重症患者其体内 IL-10、TNF- α 等细胞因子的表达量与轻症患者相比显著增加^[1]。由于在重症患者体内表达了大量的细胞因子,极易在短时间内形成“细胞因子风暴”,从而引发重症患者呼吸窘迫综合征和多器官衰竭,因此这也可能是截至目前重症患者死亡的重要原因之一。而本研究得到的结果表明 IL-1A、IL-1B、IL-6、IL-10、TNF- α 等作为上述一些中药的核心靶点与免疫反应直接相关,提示这些中药可能通过免疫调节改善患者的免疫状态,从而发挥治疗作用。

与此同时,本研究还发现 ACE2 在上述 5 种中药对应的潜在药物靶点 PPI 网络体系中,核心程度不是很高,其主要与 AGTR1 和 DPP4 存在相互作用,但 AGTR1 与其他若干靶点存在相互作用,从而提示上述 5 种中药在治疗作用方面可能更大程度上是从宏观、整体角度发挥的。因为每 1 味药物中

含有多种单体成分,从而具有影响多靶点、多途径的作用方式,并不仅仅局限于针对 ACE2 单一靶点。此外,另一项最新研究结果表明在 ACE2⁺ II 型肺泡细胞中发现表达多个与病毒组装、复制相关的功能基因^[15],而其中的 ICAM1 与 EGFR 是作为本研究在上述的一些中药中预测得到的潜在治疗靶点。具体来看,其中,柴胡、葛花、川牛膝和萱草根均预测到了 ICAM1,柴胡、葛花和川牛膝均预测到了 EGFR。同时在上述的一些核心子网络体系中,ICAM1 为柴胡、葛花和萱草根的核心靶点,而 EGFR 为川牛膝的核心靶点。这些结果均提示上述中药可能对于 SARS-COV-2 病毒的组装、复制具有一定的干扰作用。此外,富集分析的相关结果再次表明根据核心靶点预测得到的相关生物学功能及机制大多与病毒如影响转录调控、蛋白或酶结合等关系密切;且上述 5 种中药在抗病毒方面又具有多靶点、多功能、多途径的药理作用。

综上所述,本研究基于网络药理学相关方法,通过构建核心靶点网络体系研究 5 味中药的潜在药理作用机制,并进一步探讨药物间组分配伍,从“多成分、多靶点、多功能、多途径”角度,系统阐释了将 5 味中药应用于治疗 COVID-19 的可能性,为进一步药理作用研究和临床实践用药提供前期理论指导。

参考文献

- [1] Huang C L, Wang Y M, Li X W, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [2] 欧阳芬, 吴荷玉, 杨英, 等. 基于武汉新型冠状病毒肺炎快速传播的应对措施 [J]. *全科护理*, 2020, 18(3): 1674-4748.
- [3] Xu X T, Chen P, Wang J F, *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, 63(3): 457-460.
- [4] Lan J, Ge J, Yu J, *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 215-220.
- [5] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [6] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [7] Snel B, Lehmann G, Bork P, *et al.* String: A web-server to

- retrieve and display the repeatedly occurring neighbourhood of a gene [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(18): 3442-3444.
- [8] 陈亚双, 孙世伟. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(3): 630-632.
- [9] 陈兴文. 葛根的药理作用研究论述 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(27): 93.
- [10] 陈 聪. 柴胡葛根配伍退热机理的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [11] 苏英豪. 柴葛解肌汤加减治疗甲型 H₁N₁ 流感的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [12] 李少萍. 柴葛解肌汤和奥司他韦治疗外感发热病的疗效比较 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(14): 40-41.
- [13] 张银娇, 贾金荣. 柴葛解肌汤加减治疗小儿病毒感染性外感发热 49 例 [J]. 光明中医, 2018, 33(1): 77-78.
- [14] 熊兴江. 基于 CCU 重症病例的《伤寒六书》柴葛解肌汤方证及其在医院内感染、急性上呼吸道感染等外感热病中的运用 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 3876-3882.
- [15] Zhao Y, Zhao Z X, Wang Y J, *et al*. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J]. *BioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.01.26.919985.