

• 循证医学与临床用药 •

基于数据驱动分析的抗病毒中药分布规律

魏雅雯^{1,2}, 李谨彤^{1,3}, 任 夏^{1*}, 付先军^{1,2,3,4,5*}

1. 山东中医药大学青岛中医药科学院 海洋中药研究中心, 山东 青岛 266000

2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

3. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355

4. 山东省中医药组学工程技术研究中心, 山东 济南 250355

5. 山东中医药大学 中医药经典理论教育部重点实验室, 山东 济南 250355

摘要:目的 挖掘抗病毒中药分布规律, 为中药抗病毒活性筛选和当前疫情防控候选方药筛选提供依据。方法 以《抗病毒中草药的研究与应用》以及中国知网(CNKI)、Web of Science 中的抗病毒中药文献为信息来源, 对相关信息进行标准化处理, 通过频数分析、共现分析及系统发育树构建方法挖掘具有抗病毒作用的中药药性、科属、有效成分及活性分布规律。结果 共筛选出 511 味抗病毒中药, 包含了新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)“三药三方”所涉及的 48 味中药中的 41 味。它们多具有性寒、味苦, 归肺经、肝经等药性, 其中板蓝根、黄芩、金银花等最常见; 涉及冠状病毒科数据 135 条, 高频中药为柴胡、甘草、板蓝根等, 且发现 2003 年非典时期研究最多的中药为板蓝根、苦豆子, 而 2020 年 COVID-19 疫情时期, 对桑白皮的研究占据首位; 抗病毒中药的有效成分以多糖类、黄酮类为主; 具有抗病毒作用的中药共涉及 564 个基原物种, 在系统发育树上具有明显的聚集性, 主要分布在种子植物门的菊分支和蔷薇分支, 其中菊科、唇形科、豆科、蔷薇科等的抗病毒中药最多。结论 抗病毒中药以味苦、性寒, 归肺经、肝经为主, 来源菊科、唇形科、豆科等科属中药更有可能具有抗病毒作用, 其有效组分多为黄芪多糖、板蓝根多糖、槲皮素、咖啡酸、熊果酸等多糖类或黄酮类成分, 而且这些规律与抗 COVID-19 疫情中推广使用的“三药三方”基本一致, 这为抗病毒中药活性筛选, 尤其为当前 COVID-19 疫情防控候选中药的筛选提供了参考依据。

关键词: 中药; 抗病毒; 数据挖掘; 系统发育树; 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 三药三方

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)16-4959-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.021

Distribution rules of antiviral traditional Chinese medicine based on data driven analysis

WEI Ya-wen^{1,2}, LI Jin-tong^{1,3}, REN Xia¹, FU Xian-jun^{1,2,3,4,5}

1. Research Center of Marine Traditional Chinese Medicine, Qingdao College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266000, China

2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Institute for Traditional Chinese Medicine Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. Shandong Research Center of Engineering and Technology for Omics of TCM, Jinan 250355, China

5. Key Laboratory of Classical Theory of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

收稿日期: 2021-04-20

基金项目: 国家重点研发计划项目“丹参核心功效与生物学机制研究”(2017YFC1702703); 国家自然科学基金项目“基于‘性-构’关系的中药成分寒热药性评价”(81473369); 国家自然科学基金项目“海洋中药复方藜藿石方保肝药效物质基础及作用机制研究”(41806191); 山东省重点研发计划项目“基于知识云的中医经方信息服务和精准化靶向虚拟筛选研究”(2016CYJS08A01-1)

作者简介: 魏雅雯, 硕士研究生, 从事中药化学研究。Tel: 17864183842 E-mail: 17864183842@163.com

***通信作者:** 付先军, 教授, 主要从事中药性效评价及其机制研究。E-mail: xianxiu@hotmail.com

任 夏, 讲师, 主要从事海洋中药的开发与应用。E-mail: 1989renxia@163.com

Abstract: Objective To mine the distribution rules of antiviral traditional Chinese medicine (TCM), in order to provide the basis for the screening of antiviral activity of TCM and candidate prescriptions for current epidemic prevention and control. **Methods** Taking the *Research and Application of Antiviral Chinese Herbal Medicine* and the literature reports of antiviral TCM in CNKI and Web of science as information sources, the relevant information was standardized, and the distribution rules of medicinal properties, families and genera, active ingredients and activity of antiviral TCM were mined by frequency analysis, co-occurrence analysis and phylogenetic tree construction methods. **Results** A total of 511 antiviral TCM were screened, containing 41 of the 48 herbs involved in the “three medicines and three prescriptions” of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Mostly with medicinal properties such as cold nature, bitter taste, return to the lung and liver meridian, among which Bailangen (*Isatidis Radix*), Huangqin (*Scutellariae Radix*), and Jinyinhua (*Lonicerae Japonicae Flos*) were the most common. The data of coronavirus disease was 135, and the high-frequency TCM were Chaihu (*Bupleuri Radix*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), and *Isatidis Radix*. Meanwhile, it was found that *Isatidis Radix* and Kudouzi (the seed of *Sophora alopecuroides*) were the most studied TCM during the SARS period in 2003, while in 2020, the research on Sangbaipi (*Mori Cortex*) was the first when COVID-19 was sudden. The effective ingredients of antiviral TCM were mostly polysaccharides and flavonoids. TCM with antiviral effects involved a total of 564 base source species, which had significant clustering on phylogenetic trees and were mainly distributed in the chrysanthemum and rose branches of the seed plant phylum, with Asteraceae, Labiatae, Leguminosae, and Rosaceae having the most antiviral TCM. **Conclusion** These results suggested that the attributes of TCM with antiviral effects are mainly bitter, cold, lung and liver meridian. TCM origin from Asteraceae, Labiatae, and Leguminosae are more likely to have antiviral effects. Their effective components such as astragalus polysaccharide, *Isatidis Radix* polysaccharide, quercetin, caffeic acid and ursolic acid are polysaccharides or flavonoids, and these rules are basically consistent with the “three medicines and three prescriptions” promoted and used in this fight against the COVID-19 epidemic. This study provides a reference for the screening of antiviral TCM activity, especially for the screening of candidate TCM for the prevention and control of the current COVID-19.

Key words: traditional Chinese medicine; antiviral activity; data mining; phylogenetic tree; coronavirus disease 2019 (COVID-19); severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); three medicines and three prescriptions

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 疫情爆发以来, 已在全球蔓延^[1]。此次新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), 该病毒传播迅速, 主要通过呼吸道飞沫在人与人之间传播^[2], 且无症状感染者亦具有传染能力。SARS-CoV-2 疫情是继 H1N1 病毒、脊髓灰质炎病毒、埃博拉病毒、寨卡病毒之后被世卫组织公布为国际公共卫生突发事件^[3]。由于各类病毒传播途径广泛, 病毒变异迅速, 一旦变异, 特效药也就失去了效用, 产生的后果不可估量。而与有效成分明确的化学药相比, 中药由于其复杂的成分, 具有多层次、多靶点、多通路的特点, 发挥整体的效应, 病毒的变异并不会对其疗效产生太大的影响^[4]。在 SARS 和 COVID-19 的防治中, 中医辨证论治, 运用中药组方, 针对发病的各个阶段进行治疗, 取得了明显成效^[5], 在改善症状和降低死亡率和复发率方面显示出令人鼓舞的结果^[6]。

病毒性疾病在中医中属于“疫病”的范畴, 中医医药在与瘟疫的几千年斗争历史中, 积累了丰富的理论与实践经验。中药在治疗病毒性疾病的应用中

有其独特优势, 从中药中筛选抗病毒药物已经成为国内外研究的热点。因此对具有抗病毒作用的中药进行全面的数据挖掘并采用各种方法来分析其数据是非常有意义的。而在以往的抗病毒数据研究中, 多数研究者对抗病毒中药进行统计及关联规则分析^[7], 或根据中药抗病毒机制展开综述^[8-9], 缺乏对抗病毒中药药性、基原物种分布规律的研究。

本研究通过查阅《抗病毒中草药的研究与应用》及检索中国知网和 Web of Science 数据库, 收集具有抗病毒作用的中药信息, 通过频数统计、共现分析挖掘其药性和抗病毒种类分布规律, 并通过构建系统发育树的方法分析抗病毒中药基原物种在中药系统发育树的分布, 为抗病毒中药的筛选提供理论依据和基础资料, 以应对当前以及未来可能爆发的疫情。

1 资料与方法

1.1 数据来源与纳入标准

1.1.1 数据来源 本研究的数据来源于 3 部分: (1) 《抗病毒中草药的研究与应用》^[10]; (2) 在中国知网 (CNKI) 中采用 SU=中药+草药 AND SU=抗病毒+抗流感的检索式, 检索时间范围为 1960 年至

2020 年 9 月,共检索到 3775 篇文献;(3)在 Web of Science 采用 $TS = \text{antiviral AND } TS = \text{Chinese medicine OR Chinese herbs OR traditional Chinese medicine}$ 的检索式,检索时间范围为 1985 年至 2020 年 9 月,共检索到 595 篇文献。

1.1.2 纳入标准 有明确的抗病毒药效实验(如抗病毒活性实验)和实验数据指标[如半数效应浓度(EC_{50})、半数抑制浓度(IC_{50})]表明中药提取物或其化学成分具有抗病毒作用,以及抗何种病毒。每种中药抗一种病毒作为一条数据。依据以上标准,纳入分析的数据为(1)《抗病毒中草药的研究与应用》中筛选出 428 条数据;(2)从 CNKI 共检索到 1017 篇文献,筛选出 2960 条数据;(3)从 Web of Science 共检索到 323 篇文献,筛选出 612 条数据。数据内容包括中药名称、中药基原、中药成分、提取溶剂、所抗病毒全称、实验方式(体内/体外)、抗病毒机制。

1.2 数据预处理

1.2.1 标准化 根据《全国中草药汇编》^[11]、《中国药典》^[12]、《中华本草》^[13]、《中药大辞典》^[14] 标准化处理中药名称、基原物种,导入性、味、归经以及科属信息。

对病毒名称进行标准化,对具有多种名称的病毒统一名称,如将“人类免疫缺陷病毒”“艾滋病病毒”统一表示为“人类免疫缺陷病毒”(human immunodeficiency virus, HIV)。

所抗病毒依据国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)第 10 次病毒分类报告中修定的 2019 Master Species List 进行标准化科属分类。根据读秀(<http://www.duxiu.com/>)、百度百科(<https://baike.baidu.com/>)查询病毒的感染部位,以感染部位为分类依据进行分类。

1.2.2 数据剔除 将中药相关数据补充完整后,将性味、归经、基原物种记载不明确的中药进行剔除,共计剔除数据 71 条,最终筛选得到抗病毒中药 511 味,有效数据 3985 条。

1.3 研究方法

1.3.1 频数分析与共现分析 通过 WPS 2019 excel 软件对中药的研究年代、性味、归经、科属、提取溶剂、所抗病毒的感染对象、中药基原物种进行频次统计分析。

频率=此类数据量/抗病毒所有数据量

运用共现分析研究抗病毒中药药性的内在联系,将记载明确的中药性味、归经导入 Vosviewer version 1.6.16 进行共现与聚类分析^[15]。

1.3.2 系统发育树的构建和可视化分析 从美国国立医学图书馆的物种分类信息数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>)中导出 Taxonomy Name 和 Taxonomy ID。将中药的 Taxonomy ID 导入到系统发育树生成网站 phyloT (<http://phyloT.Biobyte.de/>)自动生成系统发育树的 txt 文件,将此网络文件上传到 Interactive Tree of Life (<https://itol.embl.de/>)进行可视化分析,构建系统发育树^[16]。

2 结果

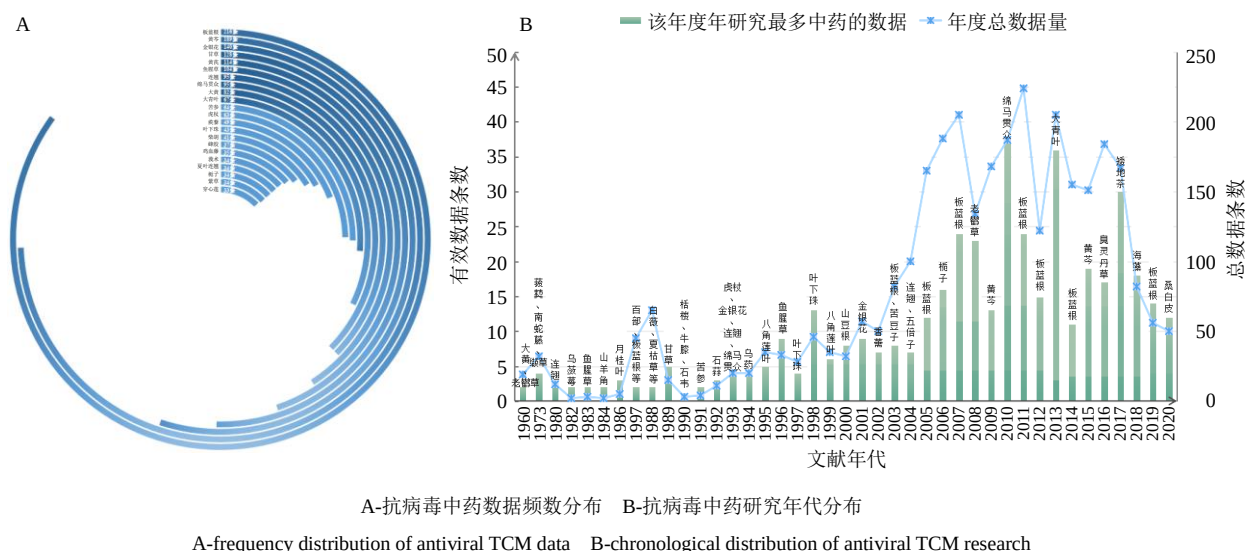
2.1 抗病毒中药频数及年代分布

共筛选得到抗病毒文献 1239 篇,具有抗病毒作用的中药 511 味,涉及 564 种基原物种,有效数据 3985 条。

数据条数可以反映在抗病毒研究中中药的分布情况,统计结果如图 1-A 所示。在以往文献记载中,研究较多的前 10 位中药分别是板蓝根、黄芩、金银花、甘草、黄芪、鱼腥草、连翘、贯众、大黄、大青叶。同时,统计了每年抗病毒研究的数据量和研究最多的抗病毒中药(图 1-B),结果表明,抗病毒中药的研究始于 1960 年,2002 年以前,对中药抗病毒的研究较为不足,数据量极少,1988 年上海市甲型肝炎流行^[17],此年对中药抗病毒作用的研究短幅增多;2003 年中药在 SARS 的防治中发挥了重要的作用,数据量明显上升,到 2009 年甲型 H1N1 流感病毒^[18]来袭,数据量再次上升,在之后的几年中,数据量虽有下降趋势但基本保持在较高的水平。板蓝根、连翘、黄芩、金银花、鱼腥草多次出现在年度研究最多的抗病毒中药中,大青叶、绵马贯众、矮地茶则在有效数据量上明显高于其他中药。2003 年抗 SARS 期间,研究最多的中药为板蓝根、苦豆子;2020 年 COVID-19 疫情期间,对桑白皮的研究占据首位。

2.2 中药所抗病毒类型及科属分布

2.2.1 中药所抗病毒类型分布 病毒是在 19 世纪末期作为一种可过滤性的病原进而引起动物和植物疾病而被发现的。在过去的 100 年间,病毒的种类由最初的几十种、几百种,发展到今天的 4000 多种,为了使如此多的病毒种类能够得到科学的命名和分类,国际病毒分类委员会(International Committee on



A-antiviral TCM data frequency distribution B-antiviral TCM research

A-frequency distribution of antiviral TCM data B-chronological distribution of antiviral TCM research

图 1 抗病毒中药数据分布

Fig. 1 Data distribution of antiviral TCM

Taxonomy of Viruses, ICTV) 已提出和多次修订了病毒的命名和分类原则, 并且建立了由目、科(亚科)、属和种分类阶元构成的病毒分类系统^[19]。本研究依据 ICTV2019 的病毒分类, 对中药所抗病毒种类进行统计, 511 味具有抗病毒作用的中药可抗病毒类型 144 种, 分布在 29 个科, 其中动物病毒 24 个科, 植物病毒 5 个科(图 2-A)。研究较多的是正粘病毒科、疱疹病毒科、副黏液病毒科、小核糖核酸病毒科。正粘病毒科中甲型流感病毒的数据量最多; 疱疹病毒科研究最多的是单纯疱疹病毒; 副黏液病毒科的呼吸道合胞病毒在中药抗病毒中的

研究较多; 小核糖核酸病毒科研究较多的是柯萨奇病毒、埃可病毒、肠道病毒 71 型等(表 1)。针对研究较多的病毒筛选出的高频中药中, 板蓝根、黄芩、金银花对大多数病毒都有效。此外, 统计了 SARS-CoV-2 所属的冠状病毒科病毒数据分布情况(图 2-B), 其中抗传染性支气管炎病毒数据量较多, 使用的高频中药为板蓝根、连翘、黄芩。

2.2.2 中药抗病毒科属分布 在对病毒进行科属分类后, 进一步对抗病毒种类较多的中药进行了分析, 由于抗植物病毒的数据极少, 本研究不纳入分析。在纳入分析的 24 个动物病毒科中, 甘草、黄芪、黄

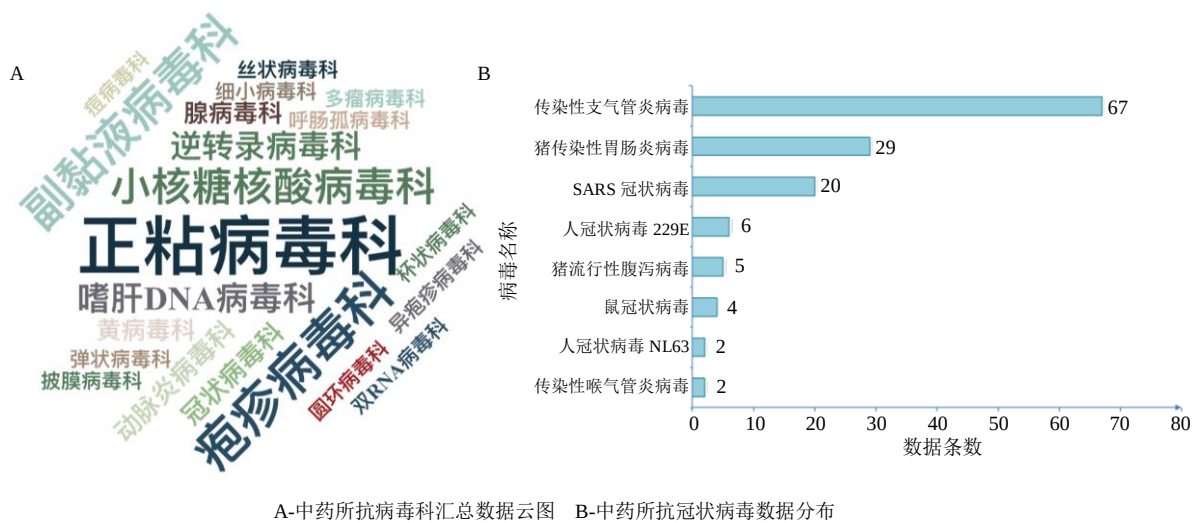
A-中药所抗病毒科汇总数据云图 B-中药所抗冠状病毒数据分布
A-summary data cloud map of family of TCM against the virus B-data distribution of TCM against coronavirus

图 2 依据 ICTV2019 进行科属分类的中药所抗病毒数据分布

Fig. 2 Data distribution of TCM against virus classified by family and genus according to ICTV2019

表 1 研究数据量前 10 的病毒科及高频有效中药

Table 1 Viral families of research data volume top 10 and high frequency effective Chinese medicines

病毒所属科	数据量/条	高频有效中药	数据量较多病毒
正粘病毒科	1000	板蓝根、黄芩、金银花、鱼腥草、连翘	甲型流感病毒
疱疹病毒科	665	板蓝根、海藻、大黄、夏枯草、叶下珠	单纯疱疹病毒
副黏液病毒科	585	板蓝根、金银花、黄芩、黄芪、绵马贯众	呼吸道合胞病毒
小核糖核酸病毒科	465	黄芪、大黄、大青叶、苦参、绵马贯众	柯萨奇病毒
嗜肝 DNA 病毒科	293	老鹳草、叶下珠、苦参、红背叶、黄芩	乙型肝炎病毒
逆转录病毒科	278	黄芩、丹参、甘草、姜黄、五倍子	人类免疫缺陷病毒
冠状病毒科	135	柴胡、甘草、板蓝根、连翘、鱼腥草	传染性支气管病毒
动脉炎病毒科	128	板蓝根、黄芪、甘草、金银花、连翘	猪繁殖与呼吸综合征病毒
黄病毒科	124	板蓝根、牙刷草、黄芩、甘草、苦参	丙型肝炎病毒
腺病毒科	99	大青叶、金银花、甘草、绵马贯众、五味子	腺病毒

芩、板蓝根、柴胡、蜂胶、大黄、鱼腥草、金银花、贯叶连翘、绵马贯众、连翘、穿心莲、栀子、黄柏、黄连、紫草、苦参、人参 19 味中药抗病毒种类较多，其抗病毒所属科均 ≥ 8 个（图 3）。

2.3 抗病毒中药药性分析

中药药性理论是中药性质、性能及其运用规律的理论，主要包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒、配伍禁忌等方面^[20]。本研究对 511 味抗病毒中药的药性进行了分析（图 4），抗病毒中药的

药性多为寒性（36.80%），其次是温性（25.72%）、平性（20.73%）、凉性（16.51%）、热性（0.96%）；药味的分布中，抗病毒中药多为苦味（37.15%），其次为甘味（26.65%）、辛味（21.67%），酸味（10.50%）、咸味（4.04%）所占比例较少；在归经统计中，抗病毒中药所属归经主要分布在肝经（21.58%）、肺经（16.14%）、胃经（13.57%）、脾经（12.85%）、肾经（11.20%）。为了进一步挖掘抗病毒中药药性之间的关系，本研究对抗病毒中药的药

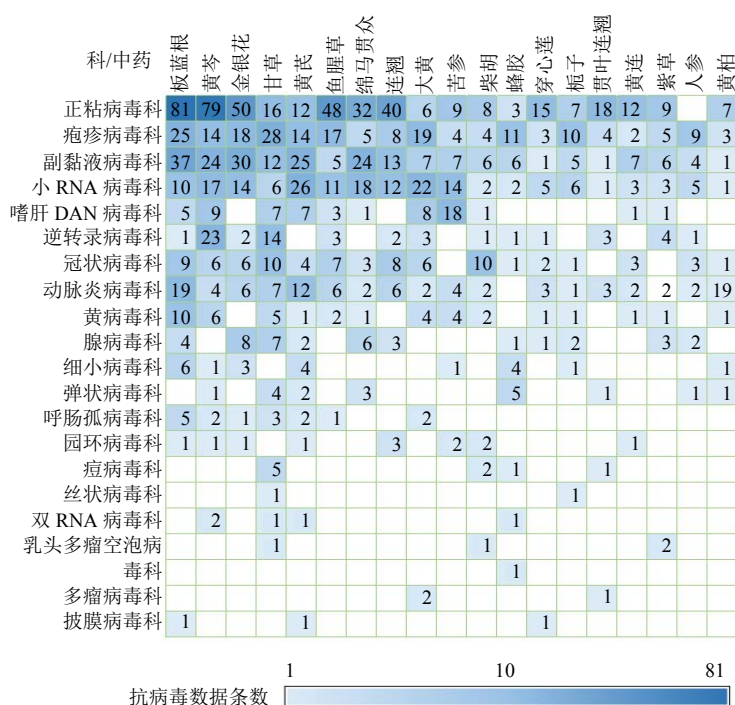
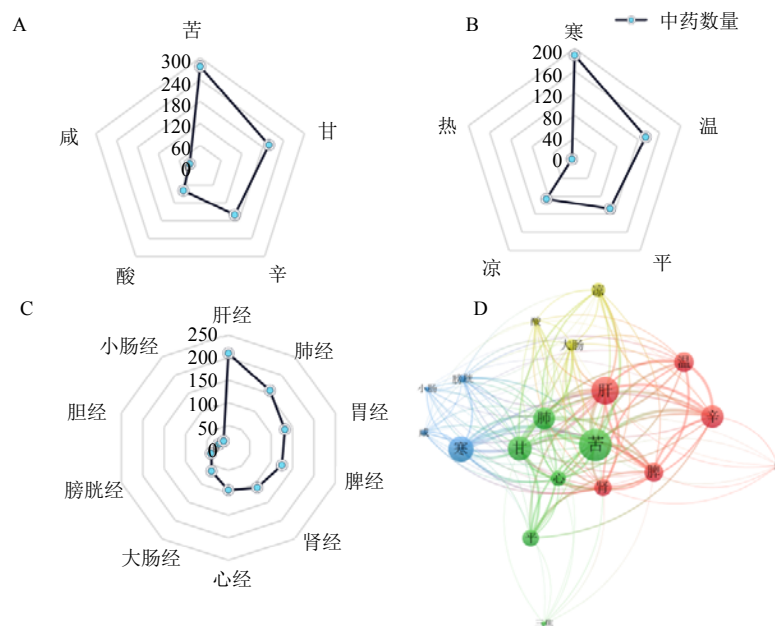


图 3 抗病毒种类较多的中药分布

Fig. 3 Distribution of TCM against more virus species



A-药味 B-药性 C-归经 D-抗病毒中药药性共现分布 (节点为中药的性味、归经, 节点及字体的大小表示权重的大小, 节点之间的连线表示各节点之间的关系, 节点间的距离表示关系的远近, 相同的颜色表示相同的聚类关系)

A-taste B-properties C-channel tropism d-co-occurrence distribution of antiviral TCM properties (nodes are the properties, taste and channel tropism of TCM, the size of nodes and fonts represents the weight, the line between nodes represents the relationship between nodes, the distance between nodes represents the distance of the relationship, and the same color represents the same clustering relationship)

图4 抗病毒中药药性分布

Fig. 4 Distribution of antiviral TCM properties

性进行了共现分析。结果(图4-D)表明, 苦味、肝经、性寒所占权重较大, 是抗病毒中药中的优势属性。肝经与苦味、温性更相关; 肺经与甘味、寒性更相关, 苦味紧随其后。在聚类分析中, 肝、温、辛、肾、脾、热6个属性为一簇; 苦、肺、甘、心、平、三焦6个属性为一簇; 寒、咸、小肠、膀胱4个属性为一簇; 凉、大肠、酸3个属性为一簇。

2.4 抗病毒中药提取溶剂

为了探讨提取溶剂与中药抗病毒作用的关系。对抗病毒中药的提取溶剂进行分析, 明确表明中药提取溶剂的数据总计1734条, 出现频次较多的提取溶剂见图5。大多数中药采用水作为提取溶剂, 有效数据1057条, 占总数据量的60.96%, 方法以煎煮法、水提(煎)醇沉法为主; 其次是以不同比例的醇-水作为提取溶剂, 有效数据406条, 占23.41%; 剩余的为各种有机溶剂, 如醋酸乙酯(100条, 5.77%)、正丁醇(42条, 2.42%)、石油醚(35条, 2.02%)、氯仿(25条, 1.44%)、丙酮(15条, 0.87%)、二氯甲烷(10条, 0.58%)、酸性溶剂(10条, 0.58%)等。

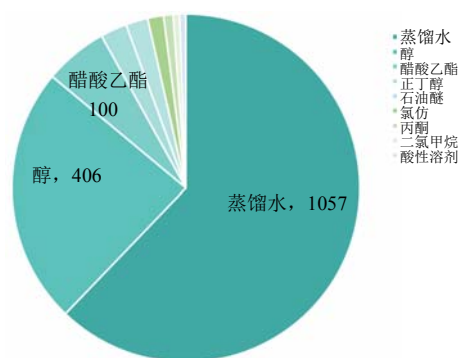


图5 中药提取溶剂频数

Fig. 5 Frequency of TCM extraction solvent

2.5 抗病毒中药有效成分分析

中药中含有大量结构类型各异的化学成分, 具有活性的称为有效成分, 在中药抗病毒有效成分的研究中, 涉及到含有一组同类型结构相近有效成分的中药组分和天然的单一化学成分。其中来自511味中药的不同中药组分250个、中药化学成分总计555种。

2.5.1 抗病毒中药组分 中药组分是含有一组同类型结构相近有效成分的提取分离部位。通过对中药产生抗病毒作用的有效组分进行分类统计, 将单萜

类如甾体总环烯醚萜、三萜类如人参总皂苷等统归为萜类；木脂素类、香豆素类、苯丙素类统归为苯丙素类；较少的类如氨基酸、鞣质归为其他。结果表明，中药抗病毒的组分分为多糖类、黄酮类、萜类、蛋白质类、生物碱、酚酸类、苯丙素类、挥发油、总苷、其他共 10 类（图 6）。其中多糖类和黄酮类占比较大，其次为萜类、蛋白质类、生物碱。

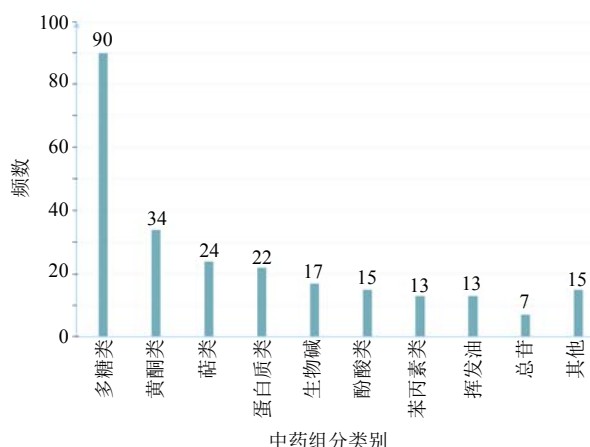


图 6 中药抗病毒组分频数

Fig. 6 Frequency of antiviral components of TCM

2.5.2 抗病毒中药成分 为进一步分析抗病毒中药与其对应成分之间的关系，构建了抗病毒中药-成分的网络图（图 7）。其中中药、成分被表示为网络中的节点（node），它们之间的相互联系以边（edge）表示。结果表明，抗病毒中药-成分网络是一个无尺度的网络，节点度数的分布符合公式 $y=21.687x^{-0.508}$ ($R=0.91$)，平均节点度数为 1.6，这说明大多数抗病毒中药中至少发现了 2 个具有抗病毒活性的化学成分，节点较多的中药见表 2。很多中药通过共同的化学成分连接，聚集在一起，形成了集散节点，这些化学成分包括槲皮素、咖啡酸、熊果酸、木犀草素、绿原酸、没食子酸、大黄素、芹菜素等（表 3）。但也有一些中药对应其特有的成分，可能是其特殊的抗病毒物质基础。

2.6 系统发育树构建和可视化分析

为了探讨抗病毒中药的物种亲缘关系，构建了系统发育树。将《中国药典》2020 年版^[12]上记载的所有中药基原物种的所属科的 tax ID 输入到 phylo 得到 txt 文件，上传到 ITOL，进行系统发育树可视化，分析抗病毒中药在中药基原物种生物系统发育树上的分布，结果见图 8。树的末端节点表示中药的科，外环用红色条形图表示本科内具有抗病毒作

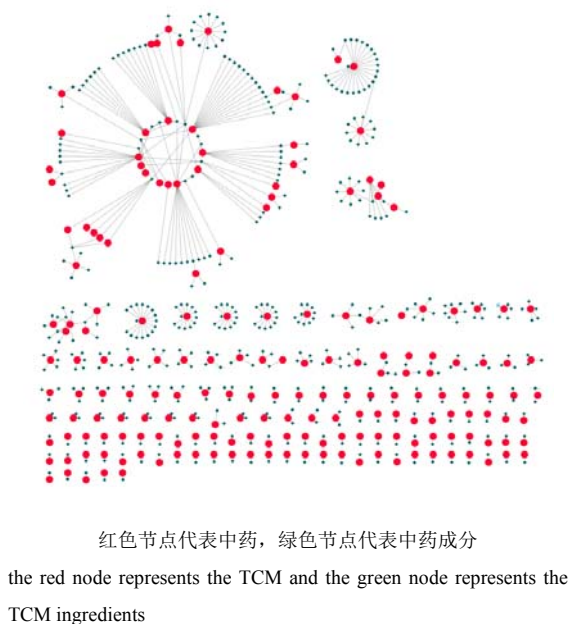


图 7 抗病毒中药-活性成分网络图

Fig. 7 Network diagram of antiviral TCMs-active components

用的中药数目。

系统发育树结果显示，所有具有抗病毒作用的中药在生物物种系统发育树上的分布不是随机分散的，而是具有较高的聚集性，集中分布在种子植物门（在系统发育树中将其末端节点用绿色突出显示）。在种子植物门里，抗病毒中药主要分布在五瓣花类植物，在五瓣花类植物内又主要分布在菊分支（在系统发育树中用紫色分支显示）和蔷薇分支（在系统发育树中用蓝色分支显示）。其中菊分支中含有较多抗病毒中药的是菊科（41 味）、唇形科（35 味）、伞形科（12 味）、茜草科（8 味）；蔷薇分支中含有较多抗病毒中药的是豆科（24 味）、蔷薇科（14 味）、大戟科（12 味）、芸香科（9 味）、葫芦科（8 味），此外五瓣花类植物内石竹目的爵床科（11 味）也有较多抗病毒中药。菊分支和蔷薇分支中的抗病毒中药见表 4。

2.7 抗病毒中药分布规律与抗 SARS-CoV-2 有效方药“三药三方”的比较分析

在此次抗 COVID-19 疫情中，中成药和方剂“三药三方”，即金花清感颗粒、连花清瘟胶囊（颗粒）、血必净注射液和清肺排毒汤、宣肺败毒方、化湿败毒方发挥了重要作用。通过对其组成中药分析发现，“三药三方”共包含 48 味中药（表 5），其中 41 味包含在本研究的数据中（图 9-A）。值得注意的是，本研究抗病毒数据前 10 位的中药中，有 9 味包含于“三药三方”中；SARS-CoV-2 所属的冠

表2 节点数较高的中药

Table 2 TCM with higher number of nodes

中药	抗病毒活性化合物的数量	成分
板蓝根	23	表告依春、靛蓝、靛玉红、丁香苷、精氨酸、4-(3H)喹唑酮、4'-羟基-7-甲氧基异黄酮、蒙花苷、新橙皮苷、乙酰氨基苯甲酸甲酯、异甘草素、异牡荆苷、直铁线莲宁 B、紫丁香苷、落叶松树脂醇-4-β-D-吡喃葡萄糖苷、落叶松脂素-4,4'-二-O-β-D-二葡萄糖苷、落叶松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷、3-[2'-(5'-羟甲基)呋喃基]-1(2H)-异喹啉酮-7-O-β-D-葡萄糖苷、α-葡聚糖
五味子	16	黑五味子酸、五味子丙素、五味子甲素、五味子酯丙、五味子酯丁、戈米辛、鹤庆五味子丁素、鹤庆五味子烯甲、angustifol acid A、binankadsurin A、henrischinin A、henrischinin B、henrischinin C、schinchinenin A、schinchinenin B、schinchinenin G
丹参	17	6-羟基木犀草素、7-O-β-D-葡萄糖苷、高车前素、高车前苷、木犀草素、泽兰黄酮、尼泊尔黄酮苷、原儿茶醛、迷迭香酸甲酯、丹参多酚酸甲酯 A、丹参多酚酸乙酯 A、丹参酮 IIa 磺酸钠、丹酚酸 A、咖啡酸、迷迭香酸、紫草素、紫草酸
甘草	11	18β-甘草次酸、甘草查耳酮、甘草次酸、甘草次酸二钾、甘草素、甘草酸单铵盐、甘草酸单胺、甘草酸二铵、甘草酸二钾、甘草皂苷、氯化锂、异甘草素、glyasperin A
老鹳草	15	槲皮素、槲皮素-3-O-β-D-(6"-没食子酰基)半乳糖苷、金丝桃苷、柯里拉京、老鹳草素、陆地棉苷、没食子酸、牡荆苷、鞣花酸、山柰酚、山柰酚-7-O-α-L-呋喃阿拉伯糖苷、山柰酚-7-O-鼠李糖苷、杨梅素、原儿茶酸
连翘	13	(+)-松脂素-β-D-葡萄糖苷、β-羟基泽丁香酚苷、β-谷甾醇、槲皮素、咖啡酸、连翘苷、连翘苷元、连翘酸、连翘酯苷、芦丁、熊果酸、forsythoside C、forsythoside D
鱼腥草	13	1,4-二甲氧基苯、丹桂醛、癸醛、槲皮素、槲皮素-3-鼠李糖苷、槲皮素-7-鼠李糖苷、甲基正壬基酮、金丝桃苷头花千金藤二酮、辛醛、洋芹素、鱼腥草素、月桂醛
苦参	9	8-丙烯基山柰酚、槐醇、槐啉碱、槐果碱、苦参黄酮、苦参碱、苦参素、苦参皂苷、氧化苦参碱、sophoraflavone G
南五味子	12	戈米辛 K3、戈米辛 B、戈米辛 G、南五味子木脂素 L、新南五味子木脂素、五内脂甲、毛南五味子甲素、longipedunins A、kadsuphilactone B、taiwanschirin A、taiwanschirin B、kadlongirin B
叶下珠	11	杠香藤酸 A、β-谷甾醇、短叶苏木酚酸甲酯、胡萝卜苷、槲皮素、没食子酸、去氢诃子次酸甲酯、鞣花酸、山柰素、芸香苷、正十八烷
儿茶	9	2,4-二硝基氟苯、表儿茶素、表儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素没食子酸酯、儿茶素、拉米夫定、没食子儿茶素、没食子酸酯、原儿茶醛、原儿茶酸
桑白皮	12	桑皮酮 C、桑皮酮 E、桑皮酮 H、桑皮酮 T、桑皮酮 U、桑根皮素-4-葡萄糖苷、二苯乙烯氧化白藜芦醇、2,4-二羟基苯甲酸乙酯、2',4',5'-三羟基-3-丙基-2",2"-二甲基吡喃-5",6"-6,7-黄酮、6-甲氧基-5,7,4'-三羟基异黄酮、albafuran C
八角茴香	10	茴香精油、茴香油、甘菊油、矮松油、螺寡酮 B、1,2,3,4-tetradehydroneomajucin、3,4-dehydroneomajucin、oligandric acid、oligandrin、tashironin

表3 节点数较高的中药成分

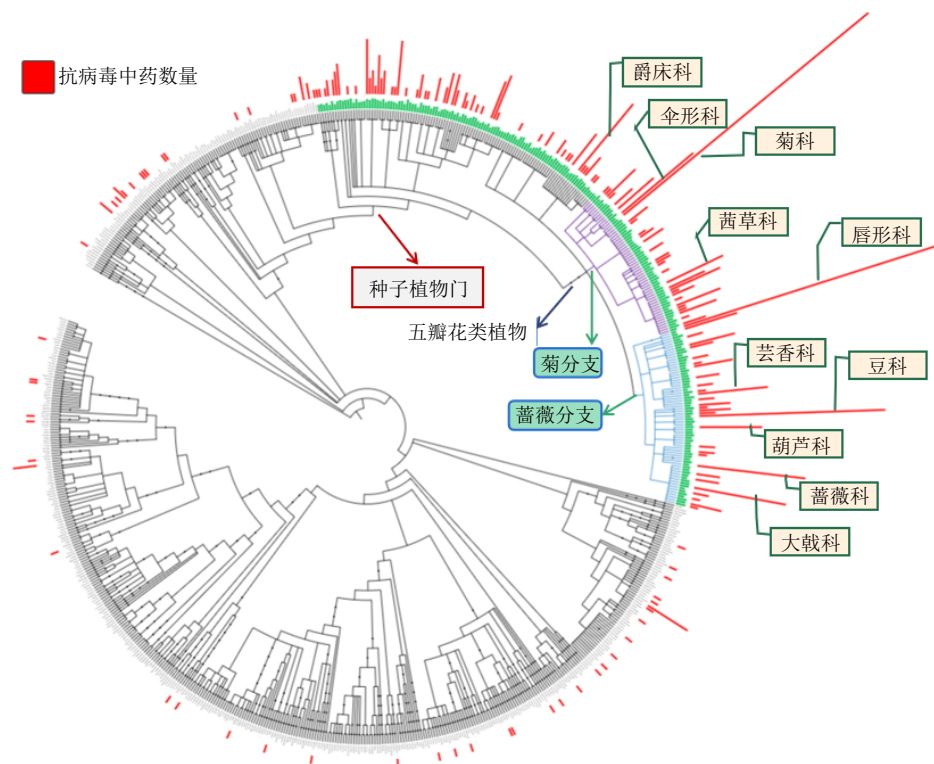
Table 3 TCM components with higher number of nodes

中药成分	来源中药
槲皮素	凤仙花、蛟龙木、老鹳草、连翘、马鞭草、淫羊藿、鱼腥草
咖啡酸	车前子、丹参、宽叶返魂草、连翘、牛膝、蒲公英、紫菀
熊果酸	连翘、罗勒、马鞭草、密蒙花、女贞子、石见穿
木犀草素	丹参、麝香、香苏草、牙刷草、野拔子
绿原酸	车前子、金银花、宽叶返魂草、紫菀
没食子酸	橄榄、红景天、老鹳草、叶下珠
大黄素	大黄、何首乌、虎杖、朱砂七
芹菜素	罗勒、泡桐、香苏草、野拔子

状病毒科高频有效中药全部在“三药三方”中；19味广谱抗病毒中药有10味位于其中。从研究数据量来说，“三药三方”研究数据在总数据中占比38.52%，其所含中药在本研究中的数据占比分别为15.63%、20.88%、1.66%、10.99%、6.55%、9.26%（图9-B）。在性味、归经分布中，药性集中在寒、温；药味集中在苦、甘、辛；归经集中在肝经、肺经、胃经、脾经。这与本研究得出的抗病毒中药的药性分布是一致的。在科属分布中，17味中药分布于菊分支，8味位于蔷薇分支。

3 讨论

近年来，人们对抗病中毒中药进行了大量的研



种子植物门末端节点用绿色突出显示，菊分支用紫色突出显示，蔷薇分支用蓝色突出显示
seed plant phylum end nodes are highlighted in green, asterids are highlighted in purple, and rosids are highlighted in blue

图8 抗病毒中药在药典基原物种系统发育树上的分布

Fig. 8 Distribution of antiviral TCM on phylogenetic tree of primitive species in Chinese Pharmacopoeia

表4 聚集分支的抗病毒中药

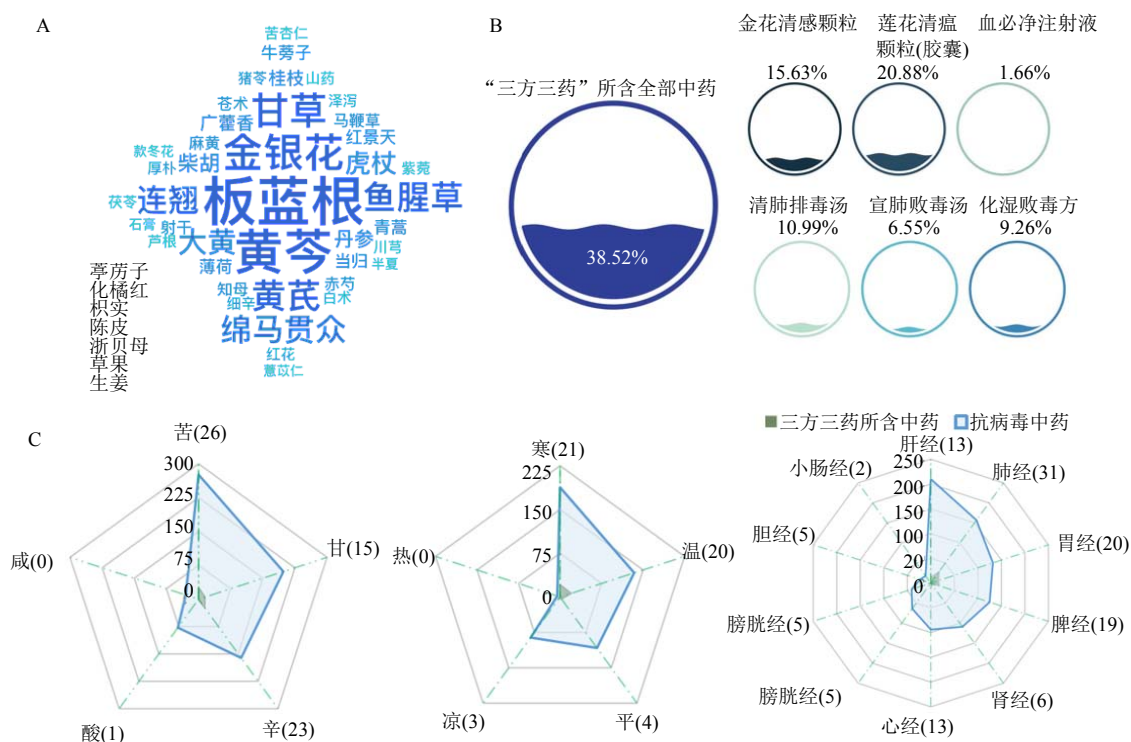
Table 4 Antiviral TCMs in gather branches

分支	聚集科	中药数量	抗病毒中药
菊分支	菊科	42	臭灵丹、地胆草、一点红、朝鲜一枝黄花、走马风、鹿角草、红管药、千里光、苦碟子、蟛蜞菊、瑞连草、华泽兰、雪莲花、一枝蒿、马兰、六棱菊、天青地白、水飞蓟、菊花、牛蒡子、苦地胆、苍耳子、紫菀、款冬花、青蒿、艾叶、土木香、蒲公英、野菊花、豨莶、佩兰、茵陈、苍术、白术、茵陈蒿、墨旱莲、漏芦、红花、冰片、刘寄奴、宽叶返魂草、鸦葱
	唇形科	35	紫苏、大黑头草、野拔子、石荠苎、蓝萼香茶菜、牙刷草、异叶青兰、百里香、甘青青兰、鸡排骨草、关公须、神香草、香苏草、牙刷草、雪见草根、白绒草、鼠尾草、野拔子、罗勒、牛至、迷迭香、黄芩、半枝莲、薄荷、荆芥、紫苏叶、香薷、藿香、夏枯草、连钱草、溪黄草、石见穿、香茶菜、广藿香、丹参
	伞形科	11	胡荽、川明参、川芎、柴胡、当归、防风、羌活、阿魏、独活、水芹、芫荽
蔷薇分支	茜草科	9	玉叶金花、白马骨根、胆木、穿根藤、钩藤、茜草、梔子、白花蛇舌草、橘叶巴戟
	豆科	27	蛟龙木、广豆根、广东金钱草、葛花、肥皂荚、紫云英、扁豆、鸡眼草、黄芪、红芪、山豆根、儿茶、槐花、决明子、槐角、鸡血藤、葛根、刀豆、甘草、苏木、苦参、大红袍、黄大豆、苦豆子、沙冬青、苦豆草、刺槐
	大戟科	18	海漆、叶下珠、癣草、山龙眼、黑面叶、飞扬草、油柑根、京大戟、甘遂、余甘子、地锦草、红背叶、珠子草、白背叶根、黄珠子草、野梧桐、乌柏叶、巴豆
	蔷薇科	14	地蜂子、蛇莓、杏仁、翻白草、枇杷叶、委陵菜、乌梅、木瓜、山楂、金樱子、覆盆子、仙鹤草、山樱桃、地榆
	芸香科	9	飞龙掌血、橙子、佛手、枸橘、吴茱萸、白鲜皮、花椒、枳壳、黄柏
	葫芦科	9	实葫芦、丝瓜藤、苦瓜、土贝母、天花粉、丝瓜、绞股蓝、栝楼、木鳖子

表5 “三药三方”组成的中药

Table 5 TCM consists of “three medicines and three prescriptions”

方药名称	组成中药
金花清感颗粒	金银花、石膏、蜜麻黄、炒苦杏仁、黄芩、连翘、浙贝母、知母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草
连花清瘟胶囊	大黄、红景天、炒苦杏仁、连翘、金银花、麻黄、板蓝根、广藿香、甘草、杏仁、石膏、绵马贯众、鱼腥草
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归
清肺排毒汤	麻黄、炙甘草、杏仁、生石膏、桂枝、泽泻、猪苓、白术、茯苓、柴胡、黄芩、姜半夏、生姜、紫菀、款冬花、射干、细辛、山药、枳实、陈皮、藿香
宣肺败毒方	麻黄、苦杏仁、生石膏、生薏苡仁、茅苍术、广藿香、青蒿草、虎杖、马鞭草、干芦根、葶苈子、化橘红、甘草
化湿败毒方	生麻黄、生大黄、藿香、葶苈子、生石膏、赤芍、杏仁、生黄芪、茯苓、法半夏、草果、厚朴、苍术、甘草



A-“三药三方”所含全部中药的词云图，包含在本研究的中药以彩色数据云图显示，不包含的中药以黑色字体显示 B-“三药三方”所含全部中药在本研究中的数据占比 C-“三药三方”所含中药与本研究所有抗病毒中药的性味、归经对比

A-“three medicines and three prescriptions” contains all the word cloud pictures of TCM (the TCM included in this study were shown in color data cloud map, TCM not included are shown in black) B-the data proportion of all TCM contained in “three medicines and three prescriptions” in this study C-the TCM contained in “three medicines and three prescriptions” was compared with all antiviral TCM in this study

图9 “三药三方”所含中药在抗病毒总数据中的分布

Fig. 9 Distribution of Traditional Chinese medicine contained in “three medicines and three prescriptions” in total antiviral data

研究，在以往文献记载中，对清热类中药抗病毒的研究占了很大比例，如板蓝根、黄芩、金银花、连翘、鱼腥草、大青叶、苦参、叶下珠等，且都被证实具有抗各类病毒的作用。清热类中药是以清泄里热，主治里热证为主要作用的中药，具有清热泻火、凉

血、解毒、燥湿及清虚热等不同功效。现代药理学研究表明清热类中药具有抗病原微生物、解热、抗炎、影响免疫功能的药理作用^[20]。病毒性疾病在临床上多会产生不同程度的发热症状，这与中医药临床的选药范围吻合。另外，研究者对补虚药如甘草、

黄芪、人参的抗病毒作用也进行了大量研究。《黄帝内经》：“正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚”，病毒入侵是人体发病的外界原因，而人体气血阴阳虚衰才是病毒性疾病发病的内在原因，补虚中药不仅通过抑制病毒产生抗病毒的作用，还通过影响免疫、补虚扶弱来发挥抗病毒的作用，符合中医学扶正祛邪的理念。除此之外，对解表药如柴胡，驱虫药如贯众，泻下药如大黄，祛风湿药如虎杖，化痰止咳平喘药如海藻，活血祛瘀药如鸡血藤等也进行了大量研究且已被证实具有抗病毒的作用。在 COVID-19 疫情突发的 2020 年，对桑白皮的研究占据首位，桑白皮味甘、性寒降，善泻肺火及肺中水气以平喘，具有清肺热的作用，目前已用于临床进行 COVID-19 的救治^[21]。

在对病毒进行科属分类后，本研究分析了中药所抗病毒的分布，研究较多的是正粘病毒科、疱疹病毒科、副黏液病毒科、小核糖核酸病毒科。正黏病毒科主要包括甲型流感病毒属、乙型流感病毒属、丙型流感病毒属，所致疾病为流行性感冒；副黏液病毒科主要包括麻疹病毒属、腮腺炎病毒属、副流感病毒属，所致疾病分别为麻疹、流行性腮腺炎、普通感冒及支气管炎；小核糖核酸病毒科主要包括鼻病毒属，所致疾病为普通感冒和上呼吸道感染^[22]。以上均属于呼吸道病毒，能侵犯呼吸道并导致呼吸道病变或以呼吸道途径感染而主要引起呼吸道以外组织器官病变^[22]。总结同时，筛选得出了抗病毒科属范围较广的 19 味中药，广谱抗病毒药物可以通过靶向对病毒复制至关重要的宿主蛋白（作用于多种病毒或同一病毒的多种基因型，）来发挥广谱抗病毒作用，并减少耐药性的发生^[23]。其中甘草、黄芪已被实验验证在体内外具有抗冠状病毒的作用，Lau 等^[24]和 Zhang 等^[25]研究表明连翘、板蓝根、甘草、黄芩、黄芪都是预防 SARS 的重要中药，这说明对抗病毒中药进行数据挖掘是有意义的。

中药之所以能够针对疾病发挥治疗作用，是由于其自身具有若干特性和作用，即药性。药性是对与疗效相关的中药性质和功能的高度概括，是中药区别于植物药、天然药物的显著标志^[26]。中药有寒、热、温、凉 4 种药性，此外还有一类平性药，是指寒热界限不很明显、药性平和、作用较和缓的一类药；五味是指辛、甘、酸、苦、咸味，药物的味不止 5 种，但通常将涩归属于酸、淡归属于甘，故称之为“五味”；归经是指中药作用的定位即表示药物

作用部位。通过抗病毒中药药性分析发现，寒性、苦味、肝经是抗病毒中药中的优势属性；肝经与苦味、温性更相关；肺经与甘味、寒性更相关，苦味紧随其后。寒性药具有清热解毒、凉血泻火的效用，采用寒性中药清热治法来抗病毒，产生效果的可能性更大。此外，性温中药所占比例为第 2 位，温性中药具有透发毛窍、发汗解表、宣散除湿的作用^[27]，可用于湿毒疫的治疗。有研究者提出 COVID-19 是由寒湿疫毒闭肺困脾引起的，湿邪致病是 COVID-19 的核心病机，故将该病称为湿毒疫^[28]。在 COVID-19 用药中，温性中药居第 1 位，寒性中药以较小的差距居第 2 位^[5]，与本研究结果一致。在药味的分析中，抗病毒中药以苦味为主，其次为甘、辛味。苦味药能泄、能燥、能坚，具有强心、抗炎及抗菌的作用^[29]；甘味药能补、能缓、能和、有补虚、和中、缓急之功，可以增强机体的免疫力、杀菌、调血脂、降血糖，不及其他味的中药药效峻猛，适用于正气亏损的病毒性疾病；辛味药能散、能行，有发散、行气、活血、开窍之功。比起其他药味的中药，苦味、甘味、辛味中药具有抗病毒作用的可能性更大。归经体现了中药作用的部位，抗病毒中药在归经上大多归肝经、肺经，其次为胃经、脾经。归肝经的中药治疗病毒性疾病是运用肝主疏泄的功能，调节全身阴阳气血、消癥散结；肺主呼吸，对全身之气的生成和运行有重要影响，归肺经的中药对于流感、病毒性肺炎均有较好的效果；脾主运化为胃行水液、主统血，《金匱要略》：“四季脾旺不受邪”，针对脾经治疗，可以增强正气。因此，中药的抗病毒作用与性、味、归经存在必然的联系，抗病毒中药虽然并不拘泥于某一种药性、药味、归经，而是在四气五味归经广泛分布，但其存在某种规律，这些结果为抗病毒中药的筛选和挖掘以及临床用药提供了理论依据和基础资料。

在中药抗病毒有效组分的统计分析中，多糖类和黄酮类占比较大，其次为蛋白质类、生物碱、萜类、挥发油。其中多糖类如黄芪多糖、板蓝根多糖、甘草多糖、香菇多糖、当归多糖、夏枯草多糖等均具有抗病毒的作用。多糖类具有良好的抗病毒活性，且具有高效、低毒、来源广泛的特点，药用前景广阔，是近年来的重点研究对象^[30]。黄酮类化合物对冠状病毒显示了抗病毒的活性，冠状病毒一直是一些黄酮类化合物的靶标^[31]，据报道，芹菜素、木犀草素、槲皮素、穗花杉双黄酮^[32]、槲皮素、大

豆昔元、葛根素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素没食子酸酯、没食子儿茶素没食子酸酯^[33]和山柰酚^[34]均可抑制 SARS-CoV 3CLpro 的蛋白水解活性。本研究对中药中具有抗病毒活性的化学成分构建了网络图,可以发现大多数中药具有 2 个以上的抗病毒活性成分,例如板蓝根、丹参、五味子、老鹳草、连翘、鱼腥草、桑白皮等均具有 10 个以上具有抗病毒作用的活性成分,这显示了中药多成分、多靶点的特点。此外,很多中药通过共同的化学成分连接,即这些活性成分可来源于不同中药,例如连翘与淫羊藿、鱼腥草、马鞭草、凤仙花、蛟龙木、老鹳草通过共同的成分槲皮素连接,又与丹参、牛膝、车前子、蒲公英、宽叶返魂草、紫菀草通过共同的成分咖啡酸连接,其中宽叶返魂草、紫菀草通过共同的成分绿原酸连接。这些来源于不同中药的化学成分还包括熊果酸、木犀草素、绿原酸、没食子酸、大黄素、芹菜素等。

采用系统发育树分析不同物种间的进化演变和亲缘关系^[35],观察具有抗病毒作用的中药物种在系统发育树的科属分布规律,通过观察聚集性对亲缘关系相近的中药基原物种进行评价和预测。在以《中国药典》记载的全部中药所属科做出的系统发育树中,种子植物门呈现明显聚集性,种子植物门内抗病毒中药又主要集中在五瓣花类植物的菊分支和蔷薇分支中,在这些分支下的科中有些包含极多具有抗病毒作用的中药,如菊科、唇形科、豆科等。今后可以在聚集性较明显的科中探索潜在的抗病毒药物及成分。

本研究的结果显示,很多中药具有抗病毒作用,甚至可以抗多种病毒。这说明对于一些病毒感染包括 SARS-CoV-2,中医药不仅非无计可施,而且已经发挥了重要作用。虽然中药抗冠状病毒的数据量不多,但在以往的研究中,已经有研究者证实部分中药有直接的抗冠状病毒的作用。柴胡中的有效成分柴胡皂苷具有抗人冠状病毒 229E (human coronavirus 229E, HCoV-229E)^[36]的作用,在体外也被证实具有抗 SARS 冠状病毒 (SARS-CoV)^[37]、HCoV-229E^[38]的作用;大黄的氯仿萃取物、醋酸乙酯萃取物、乙醇浓缩过程中析出的碳黑色块状物在体外有抗 SARS-CoV^[39]的作用,也有研究者证实大黄素可以抑制 SARS-CoV^[40];大蒜在体内外均可抑制鼠肝炎病毒 3 型 (mouse hepatitis virus-3, MHV-3)^[41];甘草中的甘草酸^[42]和甘草苷^[40]在体外可以抑制

SARS-CoV; 木犀草素^[43]、人参皂苷 Rb₁^[44]、石蒜碱^[45]、香椿嫩叶提取物^[46]、玉米须有效成分氨黄酮^[40]具有抗 SARS-CoV 的作用;鱼腥草在体内外均可抑制鼠冠状病毒 MHV-3^[41],并可通过激活细胞介导的免疫,防止 SARS-CoV^[47]感染;紫云英甲醇提取物在体外实验证实可以抑制人冠状病毒 NL63 (HCoV-NL63) 复制^[48]。

在此次抗 COVID-19 疫情中,金花清感颗粒、连花清瘟胶囊 (颗粒)、血必净注射液和清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方即“三药三方”成为疫情防治的一大亮点^[49]。通过分析其所含中药在本研究中的数据占比,可以发现“三药三方”共包括 48 味中药,其中 41 味包含在本研究数据中,且其在本研究的 511 味中药数据中的占比高达 38.5%。“三药三方”中的高频中药,如板蓝根、黄芪、黄芩、金银花、甘草、绵马贯众等,均包含在本研究得出的高频抗病毒中药、抗病毒科属较多的中药中。SARS-CoV 所属的冠状病毒科高频有效中药全部位于“三药三方”中。在性味、归经分布中,“三药三方”的 48 味中药集中在寒、温、苦、甘、辛、肺经、肝经、胃经、脾经,与本研究抗病毒中药主要分布的性味、归经完全一致。此外,这些中药也大量分布在抗病毒中药物种系统发育树聚集性较强的分支。这表明对抗病毒中药的频数分析及抗病毒中药物种分布规律进行分析是有实际意义的。

4 结论

本研究通过对抗病毒中药数据进行分析,发现板蓝根、黄芩、金银花、鱼腥草、连翘、大黄、苦参、贯众、甘草研究较多且抗病毒种类较多。抗病毒中药的药性多为寒、温;药味多为苦、甘、辛;归经主要分布在肝经、肺经。抗病毒中药有效组分以多糖类、黄酮类占比较大,提取溶剂以水、醇、醋酸乙酯为多,大部分中药并非只有一种抗病毒的有效成分。在中药系统发育树中,抗病毒中药集中分布在菊分支的菊科、唇形科、伞形科、茜草科和蔷薇分支的豆科、蔷薇科、大戟科、芸香科、葫芦科。

抗 COVID-19 有效方药“三药三方”所含中药的药性、基原物种主要分布与本研究高度契合,且正粘病毒科的高频中药全部包含在“三方三药”中。本研究通过对抗病毒中药的分析,为抗病毒中药挖掘以及临床用药提供了思路。今后可以根据这些规律进行中药挖掘和新药研发,以对抗当前以及未来可能爆发的疫情。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Badawi S, Ali B R. ACE2 Nascence, trafficking, and SARS-CoV-2 pathogenesis: The Saga continues [J]. *Hum Genomics*, 2021, 15(1): 8.
- [2] Paul D, Kolar P, Hall S G. A review of the impact of environmental factors on the fate and transport of coronaviruses in aqueous environments [J]. *Npj Clean Water*, 2021, 4: 7.
- [3] Lai C C, Shih T P, Ko W C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(3): 105924.
- [4] 金李, 谷帮杰, 李传芝, 等. 中药寒热药性与其现代药理作用关联研究 [J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(6): 161-163.
- [5] 张鹏葛, 王一瑞, 舒占钧, 等. 基于数据挖掘分析治疗新型冠状病毒肺炎不同阶段中药处方用药规律 [J]. *中国医药*, 2020, 15(8): 1164-1169.
- [6] Luo L, Jiang J, Wang C, et al. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(7): 1192-1204.
- [7] 李加慧, 陈仁寿, 李陆杰. 抗病毒中药的药性与功效及其关联性文献研究 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(1): 67-71.
- [8] 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.
- [9] 高荣, 闫滨. 中药抗病毒作用机制研究概况 [J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(5): 480-483.
- [10] 田景振, 侯林. 抗病毒中草药的研究与应用 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2019: 11-392.
- [11] 卫生报馆编辑部. 全国中草药汇编 (1) [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1-376.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-1902.
- [13] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1-2630.
- [14] 卫生报馆编辑部. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2018: 1-530.
- [15] Wen T X, Liu X Y. Visual analysis of China's intangible cultural heritage research-comparative analysis based on three visual tools [J]. *Library*, 2016(2): 21-27.
- [16] Letunic I, Bork P. Interactive tree of life v2: Online annotation and display of phylogenetic trees made easy [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: W475-W478.
- [17] 王英群, 赵艳伟, 尹卫东. 1988 年上海市甲型肝炎大流行与 2003 年 SARS 疫情的比较和启示 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(1): 27-29.
- [18] 谢平. 2009 年甲型 H1N1 流感的认识及其防控策略 [J]. *应用预防医学*, 2010, 16(S1): 27-31.
- [19] 霍乃蕊, 余知和. 微生物生物学 [M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2018: 101-102.
- [20] 陆茵, 马越鸣. 中药药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 24-31, 80-81.
- [21] 马林纳, 刘华, 苗明三. 基于数据挖掘的中药化痰用药规律分析 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(3): 17-21.
- [22] 徐莉. 临床微生物学检验技术 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2018: 304-312.
- [23] 黄天广, 孙林, 展鹏, 等. 广谱抗病毒药物研究进展 [J]. *药学报*, 2020, 55(4): 679-693.
- [24] Lau J T F, Leung P C, Wong E L Y, et al. The use of an herbal formula by hospital care workers during the severe acute respiratory syndrome epidemic in Hong Kong to prevent severe acute respiratory syndrome transmission, relieve influenza-related symptoms, and improve quality of life: A prospective cohort study [J]. *J Alternat Compl Med*, 2005, 11(1): 49-55.
- [25] Zhang L, Chen B, Zeng H. Analysis of Fangdu decoction on SARS and zero infection in hospital [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2005, 25: 59-60.
- [26] 李学林, 高晓洁, 刘瑞新, 等. 试论中药药性理论的整体性 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(6): 2038-2041.
- [27] 高晓山, 苏式兵. 中药药性论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 181-198.
- [28] 仝小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(6): 465-470.
- [29] 郑碧莹. 探讨基于中药药理作用的中药药性理论 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(18): 3718.
- [30] Chen L, Huang G. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 77-82.
- [31] Jo S, Kim S, Shin D H, et al. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids [J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2020, 35(1): 145-151.
- [32] Ryu Y B, Jeong H J, Kim J H, et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL(pro) inhibition [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(22): 7940-7947.
- [33] Nguyen T T, Woo H J, Kang H K, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris* [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(5): 831-838.
- [34] Schwarz S, Sauter D, Wang K, et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of coronavirus [J]. *Planta Med*, 2014, 80(2/3): 177-182.

- [35] Ciccarelli F D, Doerks T, von Mering C, *et al.* Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life [J]. *Science*, 2006, 311(5765): 1283-1287.
- [36] Cheng P W, Ng L T, Chiang L C, *et al.* Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E *in vitro* [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(7): 612-616.
- [37] Sinha S K, Shakya A, Prasad S K, *et al.* An *in-silico* evaluation of different Saiko saponins for their potency against SARS-CoV-2 using NSP15 and fusion spike glycoprotein as targets [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021, 39(9): 3244-3255.
- [38] Li X Q, Song Y N, Wang S J, *et al.* Saikosaponins: A review of pharmacological effects [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(5): 399-411.
- [39] 刘卫兵. 大黄抗 SARS 病毒有效成分的研究 [D]. 桂林: 广西师范大学, 2006.
- [40] Shahrajabian M H, Sun W L, Shen H, *et al.* Chinese herbal medicine for SARS and SARS-CoV-2 treatment and prevention, encouraging using herbal medicine for COVID-19 outbreak [J]. *Acta Agric Scand Sect B: Soil Plant Sci*, 2020, 70(5): 437-443.
- [41] 易文龙. 双黄连、鱼腥草、大蒜新素注射液抗鼠冠状病毒 MHV-3 效应的体内外实验研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [42] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, *et al.* Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2045-2046.
- [43] 李星霞, 郭澄. 木犀草素的药理活性研究 [J]. *中国药房*, 2007, 18(18): 1421-1424.
- [44] 李建国. 抗呼吸道病毒中药研究进展 [A] // 第一届《药学报》药学前沿论坛暨 2015 年中国药学会中药与天然药物专业委员会会议论文摘要集 [C]. 天津: 中国药学会中药与天然药物专业委员会, 2015: 92.
- [45] Li S Y, Chen C, Zhang H Q, *et al.* Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus [J]. *Antiviral Res*, 2005, 67(1): 18-23.
- [46] Chen C J, Michaelis M, Hsu H K, *et al.* *Toona sinensis* Roem tender leaf extract inhibits SARS coronavirus replication [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(1): 108-111.
- [47] Lau K M, Lee K M, Koon C M, *et al.* Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(1): 79-85.
- [48] Tsai Y C, Lee C L, Yen H R, *et al.* Antiviral action of tryptanthrin isolated from *Strobilanthes cusia* leaf against human coronavirus NL63 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 366.
- [49] 郭程程, 焦华琛, 李运伦. 中医“扶正祛邪”治则在“三药三方”治疗新冠肺炎中体现 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(10): 159-163.

[责任编辑 潘明佳]