

• 数据挖掘与循证医学 •

药食同源中药防治现代病毒性疫病的应用规律及机制分析

李泽宇^{1,2,3}, 郝二伟^{1,2,3}, 曹 瑞^{1,2,3}, 林 思^{1,2,3}, 万宛若^{1,2,3}, 李思维^{1,2,3}, 陈静梅^{1,2,3}, 王星圆^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,3*}, 邓家刚^{1,2,3*}

1. 广西中医药大学 中-澳传统药物现代研究联合实验室, 广西 南宁 530200
2. 广西中医药大学 中国-东盟传统医学研究国际合作联合实验室, 广西 南宁 530200
3. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

摘要: **目的** 探究药食同源中药防治现代病毒性疫病的应用规律及机制。**方法** 应用文献挖掘的方法, 基于现代病毒性疫病病症特点, 结合古籍及现代防治病毒性疫病处方构建相关处方数据库; 然后应用 SPSS、R 语言等分析这些处方中的高频药食同源中药、高置信度药食同源处方, 并进行聚类分析; 确定并分析高频药食同源中药的抗病毒特征性活性成分, 采用网络药理学的方法评价活性成分防治现代病毒性疫病的作用机制。**结果** 药食同源中药在防治现代病毒性疫病方面, 甘草-陈皮-茯苓置信度最高, 甘草-桔梗支持度最高, 同时对处方进行聚类分析得到金银花-黄芪-藿香、甘草-杏仁-茯苓-桔梗-陈皮、干姜-人参、紫苏-葛根、芦根-桑叶、生姜-大枣新处方; 确定了核心作用靶点为 EGFR、CASP3、VEGFA、STAT3、MMP9、HSP90AA1、MTOR、PTGS2、MMP2、TLR4、MAPK14 等, 作用机制涉及人巨细胞病毒感染、冠状病毒病-新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 等, 核心作用通路为磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、酪氨酸激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、白细胞介素-17 (interleukin-6, IL-17) 信号通路、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路等。**结论** 通过数据挖掘得到了 6 个药食同源中药防治现代病毒性疫病的新处方, 初步探讨了作用机制, 为防治病毒性疫病药食同源中药处方及相关健康产品的研究开发提供一定的借鉴。

关键词: 药食同源中药; 疫病; 用药规律; 病毒; 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19); 甘草

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)15-4781-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.022

Analysis of applicable pattern and mechanism of medicine and food homologous traditional Chinese medicine in prevention and treatment of modern viral infectious diseases

LI Ze-yu^{1,2,3}, HAO Er-wei^{1,2,3}, CAO Rui^{1,2,3}, LIN Si^{1,2,3}, WAN Wan-ruo^{1,2,3}, LI Si-wei^{1,2,3}, CHEN Jing-mei^{1,2,3}, WANG Xing-yuan^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{1,2,3}

1. Sino-Australian Joint Laboratory for Modern Research of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. China-ASEAN Joint Laboratory for International Cooperation in Traditional Medicine Research, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
3. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China

收稿日期: 2022-04-10

基金项目: 中国-东盟传统药物研究国际联合实验室建设项目 (AD19110165); 国家自然科学基金项目 (NO.82060762); 广西创新驱动重大专项 (AA19254033); 广西科技重大专项 (AA18118049)

作者简介: 李泽宇 (1998—), 男, 河北人, 研究生, 研究方向为中医药理论与药效筛选。E-mail: 937748197@qq.com

*通信作者: 邓家刚, 博士生导师, 广西终身教授, 全国名老中医, 研究方向为中医药理论与药效筛选。E-mail: dengjg53@126.com

侯小涛, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药活性成分与质量控制。E-mail: xthou@126.com

Abstract: Objective To explore the application pattern and mechanism of medicine and food homologous traditional Chinese medicine (TCM) against modern viral diseases. **Methods** The method of literature mining was applied based on the characteristics of modern viral diseases, combining with ancient books and modern prescriptions for the prevention and treatment of viral diseases to build a relevant prescription database. Then SPSS and R language were used to analyze the high-frequency medicine and food homologous TCM and high confidence medicine and food homologous prescriptions in these prescriptions, and cluster analysis was carried out. The antiviral characteristic active ingredients of high-frequency medicinal and food homologous TCN were identified and analyzed, and the action mechanism of active ingredients against modern viral diseases was evaluate by network pharmacology. **Results** In the prevention and treatment of modern viral diseases, Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*)-Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*)-Fuling (*Poria*) had the highest confidence, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*-Jiegeng (*Platycodonis Radix*) had the highest support. At the same time, the prescriptions were clustered and analyzed to obtain Jinyinhua (*Lonicerae Japonicae Flos*)-Huangqi (*Astragali Radix*)-Huoxiang (*Agastache rugosa*), *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*-Xingren (*Armeniacae Semen Amarum*)-*Poria*-*Platycodonis Radix*-*Citri Reticulatae Pericarpium*, Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*)-Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Zisu (*Perilla frutescens*)-Gegen (*Puerariae Lobatae Radix*), Lugen (*Phragmitis Rhizoma*)-Sangye (*Mori Folium*), Shengjiang (*Zingiberis Rhizoma Recens*)-Dazao (*Jujubae Fructus*) clustering new prescription. The core action targets of EGFR, CASP3, VEGFA, STAT3, MMP9, HSP90AA1, mTOR, PTGS2, MMP2, TLR4, MAPK14, etc were identified. The action mechanism involved human cytomegalovirus infection, coronavirus disease-coronavirus disease 2019 (COVID-19), etc. The core action pathway were phosphatidylinositol-3/kinase protein kinase B (PI3K/Akt) signal pathway, mitogen activated protein kinase (MAPK) signal pathway, interleukin-17 (IL-17) signal pathway, Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signal pathway, etc. **Conclusion** Through data mining, six new prescriptions for preventing and controlling modern viral diseases were obtained, and the mechanism of action was preliminarily discussed, which provided some reference for the research and development of medicine and food homologous TCM prescriptions for the prevention and treatment of viral epidemics and related health products.

Key words: homologous traditional Chinese medicine; epidemic disease; medication law; virus; coronavirus disease 2019 (COVID-19); *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)、甲型 H1N1 流感、传染性非典型肺炎 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 等流行性病给人类社会造成了严重危害, 这些疾病在中医中属于“疫病”的范畴, 加强对于该类病毒性疫病的防治意义重大。在病毒性疫病治疗中, 中医药在减轻疾病症状、延缓病情发展等方面疗效显著, 且兼具提高机体免疫力、恢复人体正气等作用, 有着极高的推广应用价值。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版)》显示现流行的变异病毒株奥密克戎 (omicron) 传播力更强, 致病力有所减弱, 症状较轻, 以发热、干咳、乏力为主^[1]。而药食同源中药作为中医药文化与健康的产物, 在防治现代病毒性疫病尤其是以轻症、无症状为表征的疾病中有着重大优势, 因此深入研究药食同源中药防治现代疫病的应用情况有着较大的现实意义。

1 药食同源中药在防治现代病毒性疫病中的现状

药食同源中药在我国发展历史悠久, 最初萌芽可追溯至战国时期, 其理论基础最早出现在《黄帝内经》。《黄帝内经太素》中记载药食同源中药“空腹食之为食物, 患者食之为药物”。随着食品、医疗

等领域的发展, 药食同源理论也在不断充实完善, 涌现了大量药食同源经典著作如《千金要方食治》^[2]、《食疗本草》^[3]、《饮膳正要》^[4]等。目前我国公布的“按照传统既是食品又是中药材”的药食同源中药共计 110 种, 药食同源体现着文化与健康的“双重”理念, 其理论与实践在维持人体健康、提高机体免疫力及抗病能力等方面发挥了重要作用。《健康中国行动 (2019—2030 年)》和《国民营养计划 2017—2030》^[5-6]及国家政策大力鼓励推进药食同源产品的研发, 随着中医“治未病”等养生文化的发展普及, 药食同源理念也得到了广泛的认同。深入研究开发药食同源中药, 对于弘扬中医药文化、落实“守正创新”理念、促进中医药产业多元化、推动健康中国发展进程、顺应社会老龄化发展趋势等意义重大。

现代流行性疾病 COVID-19、甲型 H1N1 流感、SARS 等在中医中属于“疫病”的范畴。在防治 COVID-19 实践中, 中医药学者展开了更为详细的学术考证和思考, 如王永炎院士团队认为其属于“寒疫”^[7], 仝小林院士团队认为其属于“寒湿疫”^[8], 张伯礼院士团队认为其属于“湿毒疫”^[9]。药食同源中药因其应用广泛、安全性高等特性在防治现代病

病毒性疫病方面体现着独特的优势。如在 COVID-19 疫情期间,浙江大学以国家卫健委公布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)》中推荐的清代治疗疫病名方银翘散(出自《温病条辨》)为基础,研制成“清薏汤”,其选用鲜芦根、蒲公英、金银花、鱼腥草、茯苓、薏苡仁、陈皮、桔梗、薄荷、藿香、生姜、大枣 12 味药食同源中药化裁而成,更适合大众预防需求,诸药合用可使热毒得以清透,湿邪得以祛除,肺气得以宣畅,发热、咳嗽、胸闷、憋气得以消解,具有清热解毒透邪、清肺化痰止咳、健脾祛湿辟秽之功。长春中医药大学针对 COVID-19 寒湿疫以藿香、桔梗、人参肽、甘草、金银花、鱼腥草、茯苓、薏苡仁、陈皮、砂仁、干姜、大枣开发的“藿香桔梗人参肽(Q/HCHR0087S-2020)”固体饮料成功上市,该处方具有芳香化湿辟秽、清肺化痰止咳之功。广西中医药大学以藿香、金银花、薏苡仁、紫苏、砂仁、桔梗、五指毛桃、白扁豆花、芦根、罗汉果、甘草 11 味药食同源中药制成清逸香花袋泡茶,具有芳香化湿、健脾疏滞之功,可供气虚湿重体质者、有接触传染源但无症状者、素体虚弱易感者等人群作为预防性茶饮,从而有效应对“时行疫”。此外,甘草、桔梗、金银花、藿香等药食同源中药自身均存在一定的抗病毒活性,在现代病毒性疫病防治中有着较大的应用推广价值。在 COVID-19 诊疗方案中,中医药治疗以祛湿解毒、扶助正气为主。鉴于药食同源中药安全性高、可长期应用的特点,因而在人们日常预防病毒性疫病中有着较大的开发潜力与应用价值,尤其适用于有直接或间接接触过感染源的高危患者。如 COVID-19 疫情期间,藿香正气胶囊、金花清感颗粒等被认定为医学观察期患者的推荐用药,这些药物在病毒性疫病的预防及控制病程发展方面发挥着重要作用,其中藿香正气胶囊中的广藿香、紫苏、白芷、陈皮、生姜及金花清感颗粒中的金银花、薄荷等药食同源中药贡献了重大力量,这些药食同源中药可通过增强机体免疫功能、增强抗病毒能力等方式有效预防病毒性疫病。

药食同源中药因其安全、有效、健康等特点在防治现代病毒性疫病中体现出较大的实用价值,研究药食同源中药防治病毒性疫病的处方配伍规律,对于病毒性疫病防控、新药开发等意义重大。尤其是目前 COVID-19 患者多以轻症、无症状为表征,因此基于药食同源的中药制剂开发体现出较大的现

实意义。

本研究以国家公布的药食同源中药为分析对象,通过文献挖掘用于治疗现代病毒性疫病的处方,对其中的药食同源中药进行聚类、建模等处理,确定高频防治现代病毒性疫病药食同源中药的药物组合,采用网络药理学分析这些药物中抗病毒活性成分的相关作用机制,为后续药食同源中药处方防治现代病毒性疫病,以及药食同源中药新药及保健品开发提供一定的参考。

2 方法与结果

2.1 防治现代病毒性疫病处方收集及药食同源中药用药规律分析

2.1.1 中药处方收集 设置关键词为“中药”“疫病”“处方”“抗病毒”,在中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据知识服务平台(Wangfang Data)、独秀数据库、中国生物医学文献数据库等数据库及相关疫病古籍中进行检索,检索时限 2012 年 3 月—2022 年 3 月。收集处方包括经典名方、专家经验方、有合理药效的验证方,相关处方药物组成及剂量完整,重复文献、综述、无药效学验证等不属于确切治疗病毒性疫病的处方被排除。将收集得到的现代抗病毒中药处方以及古代防治疫病处方进行合并。然后将收集的处方进行处理分析,首先将中药名称参照《中国药典》2020 年版^[10]和《中药学》^[11]进行统一规范化,如将收集处方中的广皮替换为陈皮、麦门冬替换为麦冬、芦苇根替换为芦根、银花替换为金银花等,然后应用 Excel、SPSS、R 语言等进行后续的关联规则及聚类分析。

2.1.2 药食同源中药用药规律分析

(1) 高频次中药及药对分析:根据相关纳入标准,共收集处方 264 首,涉及中药 255 种,在这些处方中补虚、解表、清热类中药较多,其中高频药食同源中药以甘草、茯苓、桔梗、金银花、藿香、杏仁、黄芪、干姜、人参、紫苏、葛根、生姜等为主,说明这些药食同源中药在防治现代病毒性疫病方面有着较大的开发潜力,高频次核心药物及其属性如表 1 所示。药对配伍应用也是中医药治疗的优势所在,对高频药食同源中药进行 SPSS 分析,得到高频防治病毒性疫病药食同源中药药对为甘草分别配伍桔梗、茯苓、杏仁、藿香、金银花、人参及黄芪-金银花、藿香-金银花、陈皮-紫苏、黄芪-藿香、黄芪-桔梗等(表 2)。

表1 防治疫病处方中高频药食同源中药

Table 1 High frequency medicine and food homologous TCMs in prescription for prevention and treatment of epidemic diseases

中药	频次	频率/%	类型	中药	频次	频率/%	类型	中药	频次	频率/%	类型
甘草	148	56.06	补虚药	干姜	32	12.12	温里药	薄荷	17	6.44	解表药
白术	50	18.94	补虚药	连翘	32	12.12	清热药	芦根	17	6.44	清热药
麻黄	48	18.18	解表药	人参	32	12.12	补虚药	大枣	16	6.06	补虚药
陈皮	47	17.80	理气药	厚朴	30	11.36	化湿药	草果	14	5.30	化湿药
黄芩	47	17.80	清热药	大黄	27	10.23	泻下药	荆芥	14	5.30	解表药
芍药	45	17.05	清热药	附子	27	10.23	温里药	白芷	13	4.92	解表药
茯苓	43	16.29	利水渗湿药	桂枝	27	10.23	解表药	前胡	13	4.92	化痰止咳平喘药
防风	42	15.91	解表药	紫苏	26	9.85	解表药	黄连	12	4.55	清热药
桔梗	41	15.53	化痰止咳平喘药	石膏	25	9.47	清热药	桑叶	12	4.55	解表药
柴胡	40	15.15	解表药	葛根	22	8.33	解表药	枳壳	12	4.55	理气药
金银花	40	15.15	清热药	生姜	22	8.33	解表药	牛蒡子	11	4.17	解表药
藿香	39	14.77	化湿药	川芎	21	7.95	活血化瘀药	薏苡仁	11	4.17	利水渗湿药
半夏	37	14.02	化痰止咳平喘药	贯众	20	7.58	清热药	泽泻	11	4.17	利水渗湿药
苍术	37	14.02	化湿药	羌活	20	7.58	解表药	麦冬	10	3.79	补阴药
杏仁	37	14.02	化痰止咳平喘药	细辛	20	7.58	解表药				
黄芪	33	12.50	补虚药	当归	18	6.82	补虚药				

表2 防治疫病处方中高频药食同源中药药对

Table 2 High frequency drug pair of medicine and food homologous TCMs in prescription for prevention and treatment of epidemic diseases

高频药对	关联次数	高频药对	关联次数	高频药对	关联次数
甘草-桔梗	30	黄芪-金银花	15	大枣-甘草	12
陈皮-甘草	29	藿香-金银花	14	陈皮-藿香	12
茯苓-甘草	28	甘草-生姜	14	陈皮-黄芪	12
甘草-杏仁	27	当归-甘草	14	干姜-人参	12
甘草-藿香	23	陈皮-紫苏	13	甘草-芦根	11
甘草-金银花	22	黄芪-藿香	13	茯苓-藿香	11
甘草-人参	21	黄芪-桔梗	13	藿香-紫苏	11
甘草-黄芪	19	甘草-葛根	13	陈皮-金银花	11
甘草-干姜	19	茯苓-桔梗	12		
甘草-紫苏	16	薄荷-甘草	12		

(2) 核心配伍关联规则分析: 为进一步确定药食同源处方的核心配伍关系, 应用 R 语言包中的 Apriori 对高频药物进行关联, 根据支持度 $\geq 10\%$, 置信度 $\geq 80\%$ 的条件进行筛选, 得到如图 1 所示的复杂关联网络图, 其中药食同源核心药物组合 14 个 (表 3), 在这些组合中“甘草-桔梗”的支持度最高, 为 17.53%, “甘草-陈皮-茯苓”的置信度最高, 为 98.714%。

(3) 方剂系统聚类分析: 为进一步分析药食同源中药的聚类应用情况, 首先应用 R 语言组间聚类算法将收集的处方进行聚类, 其中高频中药聚类如图 2 所示; 然后以药食同源中药作为分析主体, 根据 Rhs 综合聚类相似性 > 1.5 确定了聚类良好的 6 个药食同源药物组合, 即金银花-黄芪-藿香、甘草-杏仁-茯苓-桔梗-陈皮、干姜-人参、紫苏-葛根、芦根-桑叶、生姜-大枣, 这些新的药物组合可为药食同

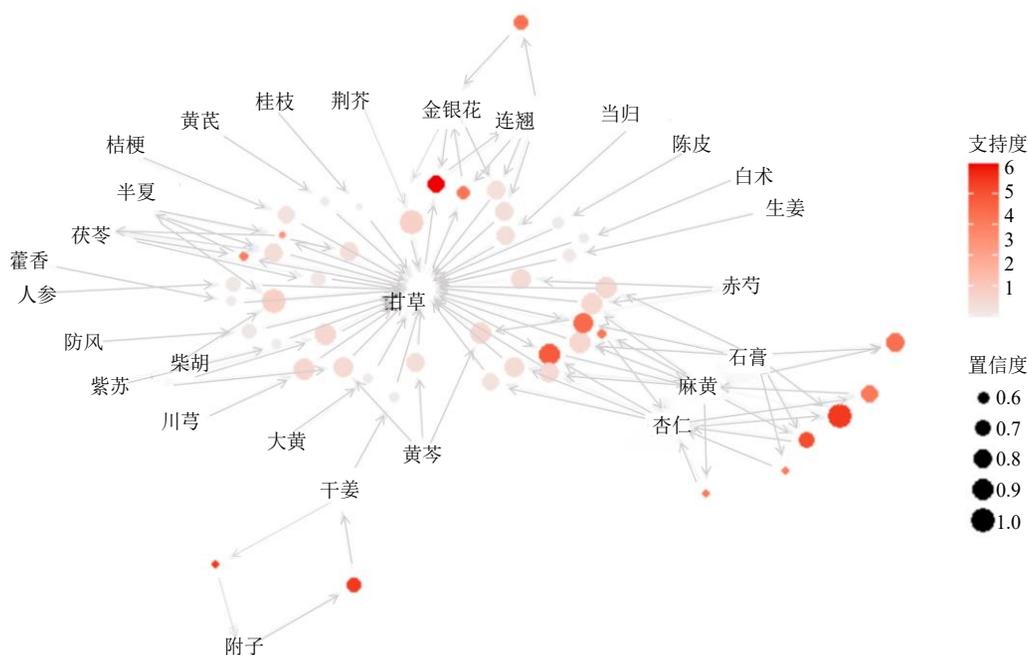


图 1 高频药食同源中药关联规则

Fig. 1 Association rules of high frequency medicine and food homologous TCMs

表 3 药食同源中药核心关联规则

Table 3 Core association rules of medicine and food homologous TCMs

后项	前项	支持度/%	置信度/%	后项	前项	支持度/%	置信度/%
甘草	陈皮、茯苓	10.303	98.714	甘草	紫苏	14.848	80.000
黄芪	金银花、陈皮	9.167	97.818	陈皮	黄芪、金银花	10.682	80.000
甘草	当归	11.812	97.778	生姜	大枣、甘草	9.545	78.333
甘草	大枣	11.061	97.000	桔梗	薄荷、甘草	9.545	78.333
金银花	黄芪、陈皮	9.545	97.000	甘草	干姜、人参	9.545	78.333
甘草	桔梗	17.530	96.171	紫苏	陈皮、茯苓、甘草	9.545	78.333
甘草	杏仁	14.015	94.973	生姜	大枣	11.061	76.250
甘草	薄荷	11.439	92.588	杏仁	薏苡仁	9.167	74.545
陈皮	紫苏、甘草	11.061	90.750	甘草	紫苏、藿香	9.167	74.545
甘草	人参	12.121	89.625	陈皮	藿香、茯苓	9.170	74.545
甘草	茯苓	16.288	86.116	陈皮	白芷	9.924	73.846
甘草	芦根	11.439	85.706	陈皮	白芷、甘草	9.924	73.846
甘草	生姜	13.333	81.636	茯苓	紫苏、陈皮	9.924	73.846
茯苓	紫苏、陈皮、甘草	9.167	81.636	甘草	黄芪、藿香	9.924	73.846
甘草	陈皮	16.803	80.702	金银花	芦根	11.439	72.941

源中药防治病毒性疫病的配伍应用及中医辨证治疗提供新思路。

2.2 高频药食同源中药防治现代病毒性疫病活性成分分析

通过以上分析得到了高频防治病毒性疫病的药食同源中药，为进一步确定其抗病毒的活性成分，

本研究采用文献挖掘的方法，确定了这些中药中已有明确文献记载的特征性抗病毒活性成分（表4），包括甘草中的甘草酸、甘草苷、甘草查耳酮 A，陈皮中的橙皮苷，茯苓中的茯苓酸，桔梗中的桔梗皂苷 D，金银花中的绿原酸，藿香中的广藿香醇，黄芪中的黄芪甲苷，人参中的人参皂苷 Rb₁、Rb₃、Rg₁、

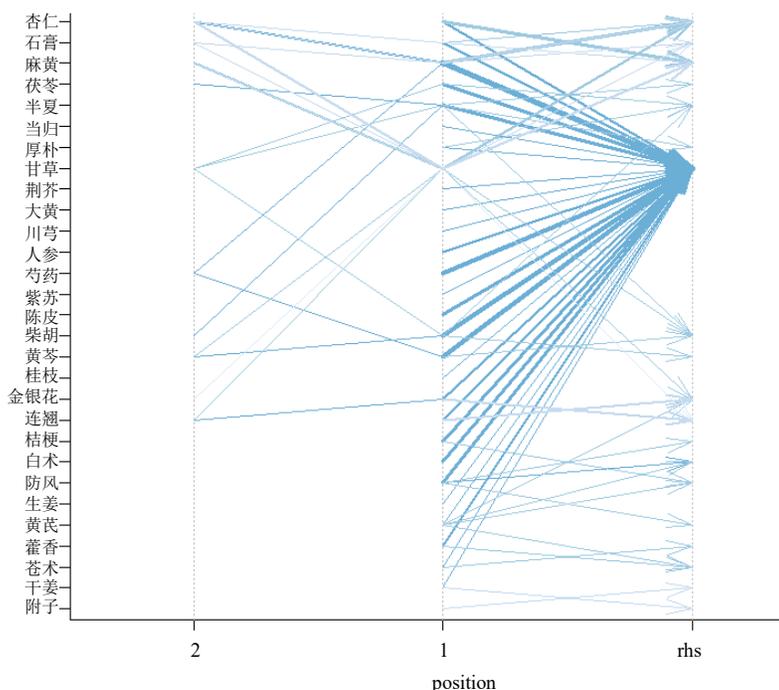


图2 高频药食同源中药聚类分析

Fig. 2 Cluster analysis of high frequency medicine and food TCMs

Rg₃、Rh₁、Re；涉及的病毒种类包括艾滋病病毒（human immunodeficiency virus, HIV）、SARS 冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV）、I 型疱疹病毒（herpes simplex virus-I, HSV-I）、人巨细胞病毒 AD169、新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2）、肠道病毒 A71、轮状病毒（rota virus, RV）、甲型流病毒 H1N1/H3N2/H2N2/H5N3、呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）、柯萨奇病毒 B3（Coxsackie virus 3, CVB3）、腺病毒 3 型（adeno virus 3, Ad-3）、禽流感病毒 H5N1、乙型肝炎病毒（hepatitis B）、II 型疱疹病毒（herpes simplex virus-II, HSV-II）、鼠疱疹病毒 68（murine herpesvirus 68, MHV-68）。以上分析表明药食同源中药在防治现代病毒性疾病方面存在着一定的药效物质基础，这也证明了药食同源中药在抗病毒应用方面的合理性。

2.3 高频药食同源中药防治现代病毒性疫病机制分析

为阐明这些防治病毒性疫病的高频药食同源中药的作用机制，结合以上特征性活性成分的挖掘分析，拟采用网络药理学的方法，综合分析这些已明确具有抗病毒作用的活性成分，达到对药食同源中

药防治病毒性疫病机制的特异性考察。病毒靶点来源于现代大流行疫病病毒 SARS-CoV-2、H1N1、SARS-CoV。

2.3.1 活性成分作用于病毒靶点的确定 首先从 TCMSP 平台获取甘草酸、甘草苷、甘草查耳酮 A、橙皮苷、茯苓酸、桔梗皂苷 D、绿原酸、广藿香醇、黄芪甲苷及人参皂苷 Rb₁、Rb₃、Rg₁、Rg₃、Rh₁、Re 的作用靶点，对靶点进行校正及去重后，得到这些抗病毒活性成分的作用靶点 229 个，从 Genecards 和 OMIM 数据库获取 SARS-CoV-2、H1N1、SARS-CoV 的作用靶点，对靶点进行校正及去重后，得到病毒靶点 1538 个，将活性成分与病毒靶点取交集后，得到活性成分抗病毒的有效作用靶点 44 个（图 3）。

2.3.2 活性成分抗病毒靶点蛋白互作（protein-protein interactions, PPI）分析 将以上分析得到的有效作用靶点导入 String 平台中进行 PPI 分析，最低相互作用阈值设为中等（0.4），物种限定为“homo sapiens”，得到的拓扑参数信息如表 5 所示。将 PPI 相关信息导入 Cytoscape 软件进行可视化处理（图 4），图中节点度值为重要性评价指标，高度值靶点如信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and

表 4 高频药食同源中药抗病毒成分及其作用机制

Table 4 Antiviral compounds of high frequency medicine and food homologous TCMs and their mechanism

特征性 抗病毒成分	来源	抗病毒种类	作用机制
甘草酸	甘草	HIV ^[12-13] 、SARS-Cov ^[14] 、 HSV-1 ^[15] 、AD169 ^[16] 、 SARS-CoV-2 ^[17]	HIV (体外): 蛋白激酶 C 活性升高, 膜流动性降低, 抑制病毒与细胞的融合; SARS-Cov (体外): 诱导细胞合成 NO, 间接抑制 SARS-Cov 病毒的活性; HSV-1 (体内): 抑制病毒复制; AD169 (体外): 抑制病毒复制; SARS-CoV-2 (体外): 抑制病毒复制
甘草苷	甘草	SARS-CoV-2 ^[18]	体外: 抑制病毒复制
甘草查耳酮 A	甘草	A71 ^[19]	体内外: 抑制病毒复制
橙皮苷	陈皮	H1N1 ^[20] 、H3N2 ^[20] 、H5N3 ^[20] 、 RSV ^[21] 、HSV-I ^[21] 、RV ^[21]	H1N1、H3N2、H5N3 (体外): 神经氨酸酶活性升高, 抑制病毒复制; RSV、HSV-I、RV (体内): 刺激寄主细胞的环腺嘌呤, 核苷酸合成增加, 抑制病毒的复制
茯苓酸	茯苓	CVB3 ^[22]	体内: 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 表达上调, 激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /Akt 信号通路
桔梗皂苷 D	桔梗	SARS-CoV-2 ^[23]	体外: 重新分配膜胆固醇来阻止病毒的宿主进入, 阻碍膜融合, 阻止溶酶体和跨膜蛋白丝氨酸的驱动
绿原酸	金银花	H1N1 ^[24] 、H3N2 ^[24] 、RSV ^[25]	H1N1/H3N2 (体内): 抑制神经氨酸酶活性, 影响子代病毒 mRNA 转录和蛋白翻译; RSV (体外): RSV 诱导的 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3)、TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1)、干扰素调节因子 (phosphorylated interferon regulatory factors, p-IRF3) 蛋白的高表达降低, 从而使 β 干扰素 (interferon-β, IFN-β) 的高表达降低
广藿香醇	藿香	H1N1 ^[26-28] 、H2N2 ^[29] 、Ad- 3 ^[30] 、CVB3 ^[30]	H1N1 (体内外): 抑制病毒复制、抗病毒的免疫球蛋白 (immune globulin, Ig) A、IgM、IgG 滴度升高, 使血液中 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 水平↑, 并调节血清中肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等炎症细胞因子水平, 增强宿主免疫反应、减弱炎症反应, 抑制细胞因子和 RIG-I 类螺旋酶 (RIG-I Like Helicases, RLH) mRNA 表达, 调节 RLH 信号通路; H2N2 (体内外): 影响 Asp151、Arg152、Glu119、Glu276 和 Tyr406 等关键活性位点残基与流感病毒的神经氨酸酶蛋白结合, 从而干扰神经氨酸酶功能; Ad-3、CVB3 (体外): 通过与病毒蛋白或核酸以及病毒与细胞结合的位点直接结合来阻断病毒吸附细胞
黄芪甲苷	黄芪	CVB3 ^[31] 、乙型肝炎病毒 ^[32] 、 Ad-3 ^[33]	CVB3 (体内外): IFN-γ 的 mRNA 表达上调; 乙型肝炎病毒 (体内外): 抑制病毒复制; Ad-3 (体外): 抑制病毒复制, 半胱天冬蛋白酶-3 (Caspase-3) 蛋白表达下调, B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达↑, 促进人类腺病毒 3 型 (human adeno virus 3, HAdV-3) 的凋亡
人参皂苷 Rb ₁	人参	HSV-I ^[34] 、H3N2 ^[35]	HSV-I (体外): 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) mRNA 表达上调, 抑制细胞凋亡; H3N2 (体外): 拮抗病毒感染细胞中的活性氧
人参皂苷 Rb ₃	人参	CVB3 ^[36]	体内: 过氧化物水平升高、心肌纤维化程度下降
人参皂苷 Rg ₁	人参	H3N2 ^[35]	体外: 拮抗病毒感染细胞中的活性氧
人参皂苷 Rg ₃	人参	HSV-I ^[37-38] 、HSV-II ^[39] 、 MHV-68 ^[40]	HSV-I (体内外): 调节免疫, 促进 IL-2、IFN-γ 分泌; HSV-II (体外): 表皮生长因子受体与病毒间的结合增强, 病毒渗透的概率下降; MHV-68 (体内): 抑制与 p38/c-jun 氨基端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 相关的酪氨酸激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 从而抑制病毒的裂解复制
人参皂苷 Rh ₁	人参	HIV ^[41]	体外: 通过抑制 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1) /Akt 通路来清除 HIV 感染的巨噬细胞
人参皂苷 Re	人参	CVB3 ^[36]	体内: 过氧化物水平下降、心肌纤维化程度升高

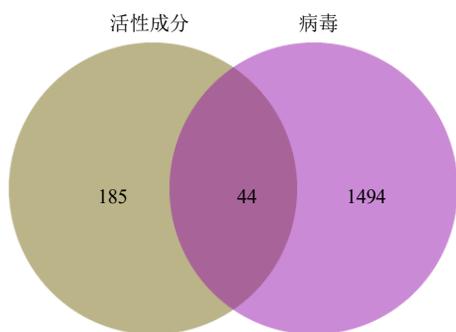


图3 药食同源中药活性成分与病毒靶点交集

Fig. 3 Intersection targets of active components in medicine and food homologous TCMs and virus

activator of transcription 3, STAT3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、JUN 的形状越大, 颜色越深, 在整体的生物学功能评价中更有意义。

2.3.3 药食同源中药活性成分生物功能及作用通路分析 为考察药食同源中药活性成分抗病毒的生物功能调节情况, 应用 David 数据库联合 Metascape 数据库进行生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecularfunction, MF) 分析。将分析结果应用 R 语言包进行可视化处理分析 (图 5), 其中 BP 富集分析显示, 蛋白质磷酸化的正调控、细胞迁移的正

表5 药食同源活性成分抗病毒靶点核心拓扑参数

Table 5 Core topological parameters of antiviral targets of drug and food homologous active components

靶点名称	平均最短路径长度	介度中心性	接近中心性	邻近连通性
EGFR	1.350	173.347	0.741	15.154
CASP3	1.350	121.706	0.741	15.615
VEGFA	1.350	108.498	0.741	15.538
STAT3	1.375	76.796	0.727	16.12
MMP9	1.450	99.275	0.690	15.400
HSP90AA1	1.400	80.799	0.714	15.958
MTOR	1.450	54.734	0.690	17.091
PTGS2	1.550	29.201	0.645	18.316
MMP2	1.600	28.125	0.625	17.421
TLR4	1.600	51.682	0.625	16.737
MAPK14	1.625	52.230	0.615	17.444
APP	1.650	96.108	0.606	17.222
AR	1.700	105.104	0.588	18.125
JAK2	1.750	14.372	0.571	18.500
IL2	1.725	58.970	0.580	18.688
HSP90AB1	1.650	27.576	0.606	16.667
NLRP3	1.800	17.482	0.556	17.786
CDK1	1.775	95.058	0.563	17.667
ABCB1	1.875	141.443	0.533	17.273
HDAC6	1.900	2.513	0.526	19.600

调控、细胞对化学应激的反应、对外部刺激反应的积极调节、对异源刺激的反应、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、循环系统过程、水解酶活性的正调控在活性成分防治疫病中比较重要; CC 富集分析表明, 靶点的产物可能主要在膜筏、囊腔、细胞外基质、细胞顶端、受体复合体、质膜外侧等部位;

MF 富集分析表明, 靶点可能是通过与激酶、生长因子受体、糖胺聚糖结合, 调控内肽酶、蛋白激酶、蛋白质同源二聚化活性等发挥相应作用。

机制分析结果如图 6 所示, 药食同源中药活性成分作用机制涉及卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、冠状病毒病-COVID-19、甲型

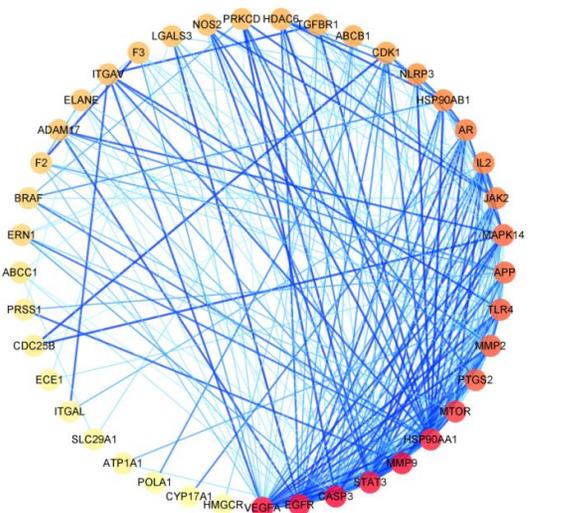


图 4 药食同源中药活性成分抗病毒靶点 PPI 图

Fig. 4 PPI diagram of antiviral target of active components in medicine and food homologous TCMs

流感、人类免疫缺陷病毒 1 型感染、爱泼斯坦-巴尔病毒感染、病毒致癌、人类 T 细胞白血病病毒 1 感染等疾病，作用通路主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路、JAK-STAT 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路，提示这些作用机制在药食同源中药活性成分防治疫病中起到了重要作用。通过分析得出的人解整合素金属蛋白酶 17 (disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17, ADAM17)、EGFR、JAK、STAT3、MAPK、TLR4 等核心作用靶点的功能及相关作用通路可有效抑制 COVID-19 中的“细胞因子风暴”效应，拟构建分析药食同源中药活性成分对 COVID-19 通路影响情况 (图 7)。由分析可知，SARS-Cov-2 中的结构蛋白 S 可通过直接调控 TLR4、间接调控 MAPK 等引起后续的炎症效应，

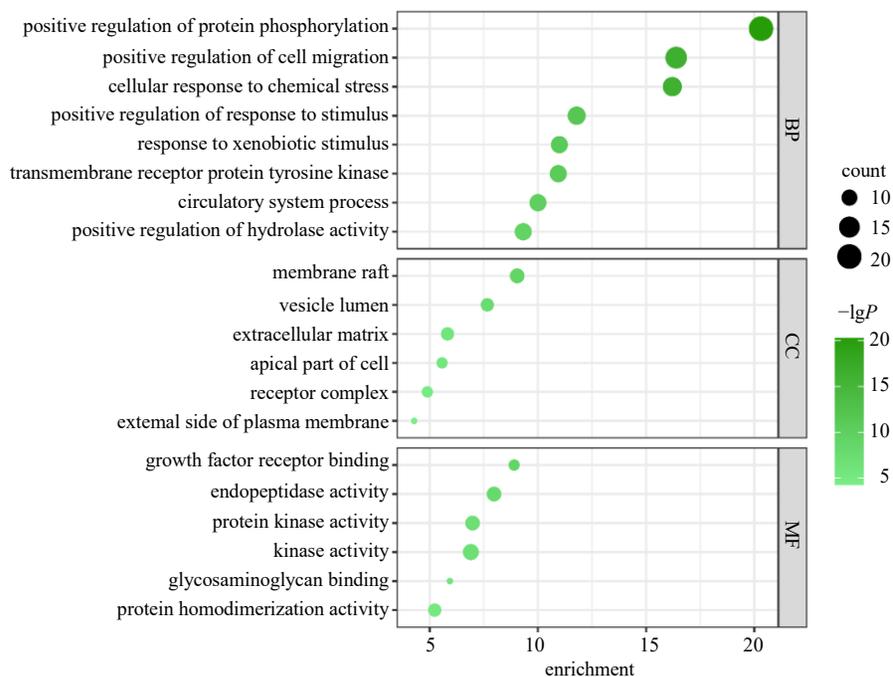


图 5 药食同源活性成分生物功能分析气泡图

Fig. 5 Bubble chart of biological function analysis of active components in medicine and food homologous TCMs

这些靶蛋白通过一系列的交互作用后产生 IL-6 等炎症细胞因子，进而诱发“细胞因子风暴”效应，而巨噬细胞、中性粒细胞也会正反馈于该效应，引起“中风”、急性肺损伤、急性肾损伤、巨噬细胞激活综合征、严重急性呼吸窘迫综合征等症状。因此药食同源中药活性成分可有效调控“细胞因子风暴”中的核心因子，进而抑制其发展进程。

3 讨论

3.1 甘草：药食同源中药防治病毒性疫病的核心

甘草为典型的药食同源中药，安全性高，在药食同源中药处方配伍中处于核心的位置，其味甘性平，能够在补益机体的同时，表现出对其他配伍药物解毒、缓和药力药性的作用。甘草能够依赖自身强大的性味理论基础及“补”“缓”“和”的特性广

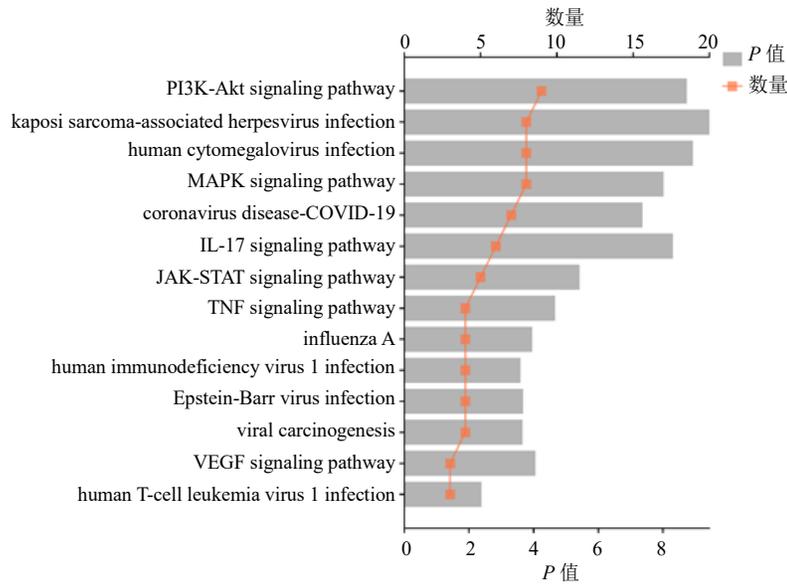


图 6 药食同源活性成分作用机制

Fig. 6 Action mechanism of active components in medicine and food homologous TCMs

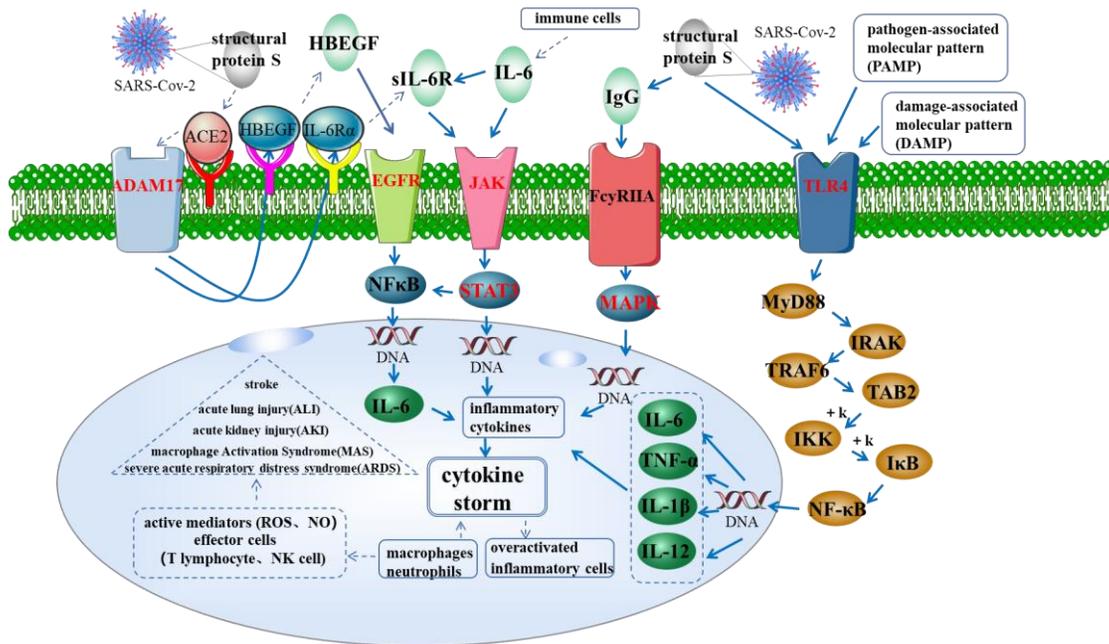


图 7 药食同源活性成分对 COVID-19 “细胞因子风暴”的调控作用

Fig. 7 Regulatory effect of medicine and food homologous active components on COVID-19 "cytokine storm"

泛应用于配伍之中^[42]，且其自身的特征性活性成分甘草酸、甘草苷、甘草查耳酮也已被证明能够对抗多种病毒，因此以甘草为核心的药食同源配伍处方对于疫病的防治有着一定的中医学及药效学基础。以甘草为核心衍生出来的多种药食同源药对及处方能够有效应对疫病中的多种证型，如“甘草-桔梗”药对中，甘草清热之功强，桔梗偏于宣泄，二者配

伍后共奏解毒利咽、宣肺祛痰的功效，民谚有“甘草桔梗，专治喉咙”的说法，张仲景曾言“咽痛者，可与甘草汤，不瘥者，与桔梗汤也”，后人则将两法合二为一，易名为“甘桔汤”，用以通治咽喉口舌诸病。其他中医专著中以甘桔汤化裁而治疗咽痛、咽不利的处方也不计其数，因此甘草配伍桔梗能够有效预防和改善疫病中的喉痒咽痛症状；“甘草-杏仁”

配伍中,杏仁擅于降利肺气,甘草可调和其降利之功,有效针对疫病引起的咳嗽、肺气不畅等症状;“甘草-金银花”配伍中,金银花既能宣散风热,还善清解血毒,可用于热毒疮痍、咽喉肿痛等症,对热毒较盛者,单用金银花由于药力不足而很难达到理想的效果,而加入甘草,则能显著增强其清热解毒之功,此外,基于甘草甘缓护胃的功效,能够降逆金银花苦寒袭脾胃之气,从而无伤胃之弊,可有效针对疫病引起的发热、咽痛等症;又如四君子汤拆方组合“甘草-茯苓-人参”,其中茯苓具有补脾益气之功,人参具有大补元气、复脉固脱之功,甘草可增强二者的补益功效,该方能调理肠胃、提高机体免疫力,有效改善疫病中的面色萎黄、食少便溏、舌淡苔白等症状。

3.2 不同证型病毒性疫病的药食同源中药组合应用分析

聚类分析结果共得到6类药食同源相关处方,这也为中医辨证治疗提供了用药参考。第1类处方“藿香-金银花-黄芪”,藿香味辛性温,为芳香化湿浊要药,既能化湿又能解表,善于解表和胃,《本草图经》载其为治脾胃呕逆之要药;金银花解毒之功强,《本草正》言其“善于化毒,故治痈疽、肿毒、疮癤、风湿诸毒,诚为要药”;《本草汇言》记载:“黄芪,补肺健脾,卫实敛汗,驱风运毒之药也”,黄芪有着“补气诸药之最”的美誉,民间也流传有“常喝黄芪汤,防病保健康”的说法,黄芪煎汤或用黄芪泡水代茶饮,具有良好的防病保健作用;3药搭配合用,达到祛湿、和中、解毒、补气的一体化效果,能够有效防治现代病毒性疫病中的恶寒身冷、呕吐、腹泻等症。第2类处方“甘草-茯苓-桔梗-杏仁-陈皮”,该处方为茯苓杏仁甘草汤的加味组合。其中桔梗性散上行,祛痰止咳、利咽,排脓作用强,也可作舟楫之剂,载药上行;杏仁善于降利肺气,止咳平喘、润肠通便之功强;桔梗、杏仁可作用于上焦,达到逐胸中之水、降肺之逆气的效果,且兼有开胸散结之功。茯苓主要用于利尿消肿、宁心健脾,可作用于中焦,达到逐中焦之水,平上冲之气的效果;陈皮也可化解中焦脾胃的湿气。甘草可缓中健脾,使水饮去而肺气利。诸药合用,共奏健脾化痰、益气化饮之功,能够有效防治现代病毒性疫病中的咽痛、咳嗽、呼吸不畅、呕吐等症。第3类处方“干姜-人参”为张仲景名方干姜人参半夏汤的拆方组合,干姜、人参均可入中焦脾胃,干姜辛甘大热,善温脾

胃而祛寒,人参甘而微温,善益气健脾而扶正。针对胃中痼冷之证,单用人参则温力不足,且易造成补而不受;独用干姜虽祛寒力强,但因其补力较弱易致耗散。二药相补相助,借干姜大温中焦、人参峻补脾胃之功,辛甘扶阳,达到人参得干姜使补而能行,大气周流;干姜得人参则行而不过,中气畅达的效果,能够有效防治现代病毒性疫病中的胃寒、体虚等症。第4类处方“紫苏-葛根”,为《四圣悬枢》中治疗寒疫处方紫苏葛根升麻汤的拆方组合,其中紫苏性味辛温,散寒解表力强,兼有解毒止痛之功;葛根性凉,味甘、辛,善于解表退热、升阳止泻、脱毒外出,两者药性反性配伍,可根据证型加大某一味中药用量,两味药配伍共奏解毒、退热、祛寒之功,可有效防治现代病毒性疫病中的身冷、发热、头痛诸症。第5类处方“芦根-桑叶”,芦根和桑叶均为甘寒之品,芦根善于清热生津、止呕除烦,桑叶善于疏散风热、清肺润燥,两者配伍偏于治疗风热咳嗽,可用于防治现代病毒性疫病中的热咳、口干、呕吐等症。第6类处方“生姜-大枣”,生姜性味辛温,善于发汗解表、温胃散寒,其芳香而通,得大枣而不至过散而耗气;大枣性味甘温,善于补中益气安心脾,其黏腻甘守,得生姜辛散而不至过守而碍脾。两药合用,刚柔相济,使辛甘化阳之功更甚,可有效针对现代病毒性疫病中的身冷、呕吐等症。

3.3 药食同源中药治疗病毒性疫病的作用机制

通过分析这些高频防治病毒性疫病的药食同源中药的抗病毒活性成分,发现其作用于现代代表性疫病病毒的有效靶点共44个,涉及EGFR、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3, CASP3)、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、STAT3、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、热休克蛋白90 α 家族A类成员1(heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1)、哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, MTOR)、环加氧酶2(cyclooxygenase 2, PTGS2)、MMP2、TLR4、MAPK14等核心作用靶点,作用机制与卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、冠状病毒病-COVID-19、甲型流感、人类免疫缺陷病毒1型感染、爱泼斯坦-巴尔病毒感染、病毒致癌、人类T细胞白血病病毒1感染等疾病密切相关,主要调控机制与PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、IL-

17 信号通路、JAK-STAT 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、VEGF 信号通路等有关。这些药食同源中药的活性成分对现代疫病病毒 SARS-CoV、SARS-CoV-2、H1N1 均表现出较强的抑制作用，作用机制以抑制病毒复制为主，具体机制有所差异，如甘草酸可通过诱导 NO 的合成间接抑制 SARS-CoV 病毒的活性；绿原酸可通过抑制神经氨酸酶活性影响 H1N1 病毒 mRNA 转录和蛋白翻译；广藿香醇可通过抑制病毒复制、调节血清中炎症细胞因子水平、增强宿主免疫反应、调节 RLH 信号通路等方式发挥抗 H1N1 病毒的作用；桔梗皂苷 D 可通过重新分配胆固醇来阻止 SARS-CoV-2 的宿主进入，阻止膜融合。当病毒持续侵袭机体时，免疫系统持续被激活，免疫应答产生过度反应状态，导致稳态失衡，大量炎症因子释放出来，从而诱导细胞因子的级联放大效应，产生“细胞因子风暴”。在新冠疫情中，“细胞因子风暴”效应被认为是 COVID-19 患者病情恶化的重大诱因，而由于该效应是由炎症因子主导的，因此控制炎症的发展在防治疫病中十分重要。网络药理学分析结果显示，EGFR 为甘草查耳酮 A 抗病毒的有效作用靶点，有研究证实橙皮苷能够降低 EGFR mRNA 水平的表达^[43]，而 EGFR 的强表达与 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子密切相关，EGFR 途径能诱导上皮细胞的炎症反应^[44-45]。JAK2 为甘草查耳酮 A 抗病毒的有效作用靶点，STAT6 为甘草查耳酮 A 抗病毒的有效作用靶点，STAT3 为人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rg₃、Rh₁ 抗病毒的有效作用靶点，有研究表明人参皂苷 Re 可有效激活 JAK2/STAT3 通路^[46]，而 JAK/STAT 信号通路为多种细胞因子发挥作用的重要途径，与“细胞因子风暴”的发生密切相关，该通路在免疫调节和多种炎症过程中发挥着重要作用^[47]。VEGFA 为人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rg₃、Rh₁ 及黄芪甲苷抗病毒的有效作用靶点，黄芪甲苷可促人内皮祖细胞分泌 VEGFA^[48]，VEGFA 可通过磷酸化过程激活 PI3K 通路，其与炎症的表达也密切相关，能够显著增加血管的通透性，在炎症的形成和发展过程中起到重要调控作用^[49-51]。MMP2 为甘草酸和绿原酸抗病毒的有效作用靶点，MMP9 为甘草查耳酮 A 抗病毒的有效作用靶点，MMPs 可调节炎症因子和相关蛋白酶的活性，在支气管炎症等方面起到重要调控作用^[52-53]，有研究证实了甘草酸可通过调控 MMPs 控制炎症发展^[54]。PTGS2 为甘草查耳酮 A、茯苓酸抗病毒的有效作用靶点，PTGS2

为重要炎性介质，也能够引起相关炎症反应^[55-56]。TLR4 为桔梗皂苷 D 抗病毒的有效作用靶点，TLR4 也可激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路，促进各种炎症细胞因子基因表达的激活，有研究证实绿原酸可通过抑制 TLR4/MAPK/NF- κ B 通路激活自噬，从而抑制炎症和氧化应激^[57]。MAPK14 为甘草查耳酮 A 和人参皂苷 Rh₁ 抗病毒的有效作用靶点，MAPK 可通过磷酸化核转录因子、相关酶等参与调节细胞增殖分化等过程，与炎症关系密切^[58-59]，有研究也表明甘草查耳酮 A 可促进 MAPK 通路相关蛋白磷酸化的表达，抑制炎症因子的表达，从而发挥抑制类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖并诱导其凋亡的作用^[60]。茯苓酸可通过调节 MAPK 通路抑制脂多糖诱导的大鼠肺炎模型炎症反应和细胞凋亡^[61]，广藿香醇也可通过靶向细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) /MAPK 信号通路发挥对流感病毒的抑制作用^[62]。

4 结论

中医药在协助切断传播途径、缓解疫情防控压力等方面体现了较大的优势和价值，可通过改善患者症状、延缓疾病进展、提高机体免疫力等方式有效应对病毒性疫病^[63]。药食同源中药作为中医药的特色组成部分，具有安全性高、应用广泛等特点，在应对轻症、无症状的病毒性疫病中更具防治优势，以上分析也表明，这些药食同源中药活性成分可通过直接抑制病毒、调节免疫、抗炎等多种方式起到防治病毒性疫病的作用，其中对于炎症“级联效应”的调控在疫病发展进程中起到了核心的作用。

本研究以药食同源中药为主体，系统分析了其防治现代病毒性疫病的应用规律，确定了高频及高置信度药食同源配伍组方，同时基于这些高频药食同源中药的抗病毒活性成分，分析了其作用于现代病毒性疫病的机制，以期药食同源中药处方防治病毒性疫病的研究及新药、保健品开发提供一定的参考，同时为中医药大健康理念下的病毒性疫病防治提供借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. 新型冠状病毒肺炎临床诊疗方案(试行第九版) [EB/OL]. [2022-03-15]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/ontent_5679257.htm.

- [2] 唐·孙思邈撰, 鲁兆麟主校. 备急千金要方 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 2.
- [3] 孟诜, 张鼎著. 食疗本草 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 1-2.
- [4] 元·忽思慧撰, 张工彧校注. 饮膳正要 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 1-3.
- [5] 国民营养计划 (2017—2030 年) [J]. 营养学报, 2017, 39(4): 315.
- [6] 健康中国行动 (2019—2030 年) [J]. 中国数字医学, 2019, 14(11): 17.
- [7] 范逸品, 王燕平, 张华敏, 等. 试析从寒疫论治新型冠状病毒肺炎 [J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 369-374.
- [8] 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.
- [9] 郑文科, 张俊华, 杨丰文, 等. 从湿毒疫论治新型冠状病毒肺炎 [J]. 中医杂志, 2020, 61(12): 1024-1028.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [11] 钟麟生. 中药学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [12] Ito M, Nakashima H, Baba M, *et al.* Inhibitory effect of glycyrrhizin on the *in vitro* infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus[HIV (HTLV-III/LAV)] [J]. *Antiviral Res*, 1987, 7(3): 127-137.
- [13] Ito M, Sato A, Hirabayashi K, *et al.* Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *Antiviral Res*, 1988, 10(6): 289-298.
- [14] 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.
- [15] Sekizawa T, Yanagi K, Itoyama Y. Glycyrrhizin increases survival of mice with *Herpes simplex* encephalitis [J]. *Acta Virol*, 2001, 45(1): 51-54.
- [16] 王永洪, 兰婉莹, 陈恬. 甘草酸体外抗人巨细胞病毒 AD169 的作用 [J]. 中成药, 2016, 38(10): 2121-2127.
- [17] Yu S P, Zhu Y Y, Xu J R, *et al.* Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2 [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153364.
- [18] Zhu J, Deng Y Q, Wang X, *et al.* An artificial intelligence system reveals liquiritin inhibits SARS-CoV-2 by mimicking type I interferon [J]. *bioRxiv*, 2020, DOI:10.1101/2020.05.02.074021.
- [19] Cao Y M, Lei E, Wang X L, *et al.* Licochalcone A inhibits Enterovirus A71 replication *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2021, 195: 105091.
- [20] Saha R K, Takahashi T, Suzuki T. Glucosyl hesperidin prevents influenza A virus replication *in vitro* by inhibition of viral sialidase [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(7): 1188-1192.
- [21] Kim D H, Song M J, Bae E A, *et al.* Inhibitory effect of herbal medicines on Rotavirus infectivity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(3): 356-358.
- [22] 陈伟光, 张学峰, 官莹, 等. 茯苓酸对小鼠病毒性心肌炎 Caspase-3 及 Akt 表达的相关研究 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(6): 501-503.
- [23] Kim T Y, Jeon S, Jang Y, *et al.* Platycodin D, a natural component of *Platycodon grandiflorum*, prevents both lysosome- and TMPRSS₂-driven SARS-CoV-2 infection by hindering membrane fusion [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5): 956-972.
- [24] Ding Y, Cao Z Y, Cao L, *et al.* Antiviral activity of chlorogenic acid against influenza A (H1N1/H3N2) virus and its inhibition of neuraminidase [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45723.
- [25] 杜江. 金银花主要成分绿原酸对 RSV 感染 RAW264.7 细胞的 TLR3 信号通路的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(6): 626-628.
- [26] Kiyohara H, Ichino C, Kawamura Y, *et al.* Patchouli alcohol: *In vitro* direct anti-influenza virus sesquiterpene in *Pogostemon cablin* Benth [J]. *J Nat Med*, 2012, 66(1): 55-61.
- [27] Li Y C, Peng S Z, Chen H M, *et al.* Oral administration of patchouli alcohol isolated from *Pogostemonis Herba* augments protection against influenza viral infection in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 294-301.
- [28] Wu X L, Ju D H, Chen J, *et al.* Immunologic mechanism of Patchouli alcohol anti-H1N1 influenza virus may through regulation of the RLH signal pathway *in vitro* [J]. *Curr Microbiol*, 2013, 67(4): 431-436.
- [29] Wu H X, Li B L, Wang X, *et al.* Inhibitory effect and possible mechanism of action of patchouli alcohol against influenza A (H2N2) virus [J]. *Molecules*, 2011, 16(8): 6489-6501.
- [30] 魏晓露, 彭成, 万峰. 广藿香醇体外抗呼吸道病毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 26-29.
- [31] Zhang Y, Zhu H, Huang C, *et al.* Astragaloside IV exerts antiviral effects against coxsackievirus B3 by upregulating interferon-gamma [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47(2): 190-195.
- [32] Wang S G, Li J Y, Huang H, *et al.* Anti-hepatitis B virus activities of astragaloside IV isolated from *Radix Astragalii* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(1): 132-135.
- [33] Shang L, Qu Z Y, Sun L H, *et al.* Astragaloside IV inhibits adenovirus replication and apoptosis in A549 cells *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(5): 688-694.
- [34] 李平亚, 郝秀华, 赵春芳, 常雅萍, 王博慧, 吴浩. 人参皂甙-Rg₃、-Rb₃ 抗病毒作用的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(3): 215-216.
- [35] 张春晶, 顾立刚, 牛旭艳, 等. 人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 对流感病毒感染细胞的影响及其机制研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29(10): 894-898.
- [36] 张圳, 杨春风, 李玉梅. 人参皂苷 Re 与 Rb₃ 治疗小鼠

- 病毒性心肌炎的作用机制研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(2): 100-103.
- [37] 梅少林, 袁红艳, 常雅萍, 等. 人参皂苷 Rg₃ 体外抗 HSV-1 活性与免疫调节效应 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2006, 32(6): 1019-1022.
- [38] 梅少林, 袁红艳, 曹湘博, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对 HSE 模型鼠的治疗作用及免疫调节效应 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2007, 33(1): 119-122.
- [39] Wright S, Altman E. Inhibition of *Herpes simplex* viruses, types 1 and 2, by ginsenoside 20(S)-Rg₃ [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(1): 101-108.
- [40] Kim E H, Kim S W, Park S J, et al. Greater efficacy of black ginseng (CJ EnerG) over red ginseng against lethal influenza A virus infection [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1879.
- [41] Jeong J J, Kim B, Kim D H. Ginsenoside Rh1 eliminates the cytoprotective phenotype of human immunodeficiency virus type 1-transduced human macrophages by inhibiting the phosphorylation of pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 1 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(7): 1088-1094.
- [42] 王钧楠, 周永峰, 崔园园, 等. 甘草增强免疫的物质基础及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1844-1850.
- [43] Khamis A A A, Ali E M M, El-Moneim M, et al. Hesperidin, piperine and bee venom synergistically potentiate the anticancer effect of tamoxifen against breast cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1335-1343.
- [44] Sisto M, Lisi S, D'Amore M, et al. The metalloproteinase ADAM17 and the epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling drive the inflammatory epithelial response in Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15(2): 215-225.
- [45] 邓燕霞, 古盼, 刘海龙, 等. 苯并芘诱导肝脏的炎症损伤及 EGFR 的表达变化 [J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(5): 383-386.
- [46] 冷雪, 宋囡, 臧安缘, 等. JAK2/STAT3 信号通路在人参皂苷 Re 预处理预防异丙肾上腺素致急性心肌缺血损伤中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 103-107.
- [47] 赵九洲, 姜晓旭, 李宏伟, 等. JAK-STAT 信号通路及巨噬细胞炎症调控的研究进展 [J]. 癌变·畸变·突变, 2020, 32(5): 402-404.
- [48] 王禹萌, 邹晓玲, 余亦程, 等. 黄芪甲苷促人内皮祖细胞分泌血管生长因子的实验研究 [J]. 中医学报, 2020, 35(5): 1050-1054.
- [49] Xiang X, You X M, Li L Q. Expression of HSP90AA1/HSPA8 in hepatocellular carcinoma patients with depression [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3013-3023.
- [50] 姜德友, 刘爽, 韩洁茹, 等. 补肾利湿法对急性痛风性关节炎大鼠 VEGF 表达水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 236-239.
- [51] Punyte V, Vilkeviciute A, Gedvilaite G, et al. Association of VEGFA, TIMP-3, and IL-6 gene polymorphisms with predisposition to optic neuritis and optic neuritis with multiple sclerosis [J]. *Ophthalmic Genet*, 2021, 42(1): 35-44.
- [52] Cho J H, Hong W G, Jung Y J, et al. Γ -Ionizing radiation-induced activation of the EGFR-p38/ERK-STAT3/CREB-1-EMT pathway promotes the migration/invasion of non-small cell lung cancer cells and is inhibited by podophyllotoxin acetate [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7315-7325.
- [53] Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodelling in cough-variant asthma [J]. *Lancet*, 2000, 356(9229): 564-565.
- [54] 邹俊萍, 王永萍, 张阳. 甘草酸、桂皮酸干预类风湿性关节炎的作用研究: 基于 microRNA22 调控 HIF-1 α -MMP1/3 通路 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(3): 16-22.
- [55] 孙晓波. 中药复方益糖康对 DN 大鼠肾脏 nephrin、VEGF 表达的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [56] 汤俊起, 文燕, 敖素华, 等. 益肺化痰定喘汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清 IL-1 β 、COX-2、PGE2 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2496-2499.
- [57] 王柏森. 绿原酸通过抑制 TLR4/MAPK/NF κ B 通路激活自噬抑制炎症和氧化应激 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [58] Panteva M, Korkaya H, Jameel S. Hepatitis viruses and the MAPK pathway: Is this a survival strategy? [J]. *Virus Res*, 2003, 92(2): 131-140.
- [59] 吴俊, 刘建全, 李慧萍, 等. MAPK 信号通路在肺炎衣原体感染小鼠中的作用 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(25): 15-19.
- [60] 郭婉怡, 袁蓓, 汪倩, 等. 甘草查尔酮 A 通过调控 MAPK 信号通路抑制 MH7A 细胞增殖并诱导凋亡 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 68-74.
- [61] Gui Y J, Sun L J, Liu R, et al. Pachymic acid inhibits inflammation and cell apoptosis in lipopolysaccharide (LPS)-induced rat model with pneumonia by regulating NF- κ B and MAPK pathways [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2021, 49(5): 87-93.
- [62] Yu Y J, Zhang Y, Wang S Y, et al. Inhibition effects of patchouli alcohol against influenza a virus through targeting cellular PI3K/Akt and ERK/MAPK signaling pathways [J]. *Virol J*, 2019, 16(1): 163.
- [63] 张询, 万娜, 黄小英, 等. 芳香中药在抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 中的应用 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3408-3417.