论 著

新冠0号防治新冠肺炎的作用机制

刘孟楠[1,2]，罗　钢[1]，陈　立[3]，杨思进[1,2]
1.西南医科大学附属中医医院 心血管内科（泸州 646000）；2.西南医科大学附属中医医院 药剂科（泸州 646000）；3.澳门科技大学 中医药学院（澳门 999078）

【摘 要】目的 通过网络药理学结合分子对接验证的方法探讨新冠0号防治新冠肺炎的作用机制。 **方法** 借助TCMSP数据库筛选新冠0号中所含中药的化学成分和作用靶点，通过Genecards数据库筛选新冠肺炎的预测靶点，将两者靶点进行映射，得到新冠0号防治新冠肺炎的关键靶点；通过UniProt数据库校正靶点对应的基因，进而运用Cytoscape 3.8.2构建新冠0号-化合物-新冠肺炎靶点网络，通过String数据库绘制蛋白质相互作用网络，通过DAVID数据库对关键靶点进行GO注释和KEGG通路富集分析。采用Auto Dock Vina将SARS-CoV-2作为核心受体与新冠0号筛选出的核心成分进行分子对接加以验证。 **结果** 新冠0号共筛选得到71个活性化合物，成分相关靶点249个，新冠肺炎相关靶点438个，药物-疾病的共同靶点58个。GO功能富集分析得到GO条目2 180个（$P<0.05$），其中生物过程（BP）条目2 015个，细胞组成（CC）条目41个，分子功能（MF）条目124个。KEGG通路富集筛选得到166条信号通路（$P<0.05$），涉及糖尿病并发症的年龄-年龄信号通路、人巨细胞病毒感染和神经退行性变途径-多种疾病通路及多种病毒、炎症相关通路有关。分子对接结果显示新冠0号中槲皮苷、木樨草素和依立酮等与新冠病毒靶点SARS-CoV-2结合能力较强，可能是新冠0号防治新冠肺炎的潜在活性成分。 **结论** 新冠0号中的活性化合物可通过与SARS-CoV-2结合作用多个靶点调节多条信号通路，起到防治新冠肺炎的作用。

【关键词】新冠0号；新型冠状病毒肺炎；网络药理学；分子对接；作用机制
【中图分类号】 R25　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.008

Mechanism of Xinguan No.0 in the prevention and treatment of COVID-19

LIU Mengnan[1,2], LUO Gang[1], CHEN Li[3], YANG Sijin[2]
1.*Department of Cardiovascular, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Pharmacy, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3.*Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China*

【Abstract】Objective To explore the mechanism of Xinguan No.0 against COVID-19 by network pharmacology combined with molecular docking. **Methods** The chemical components and targets of TCM contained in Xinguan No.0 were screened by TCMSP database, and the predicted targets of COVID-19 were screened by Genecards database. The two of them were mapped to obtain the key targets of Xinguan No.0 for prevention and treatment of COVID-19. The genes corresponding to the target were corrected by Uniprot database, and Cytoscape 3.8.2 was used to construct the Xinguan No.0-compound-COVID-19 target network. The protein interaction network was mapped by String database, and GO annotation and KEGG pathway enrichment analysis of key targets were performed by David database. Auto Dock Vina was used to conduct molecular docking between SARS-CoV-2 as the core receptor and the core components screened by Xinguan No.0 for verification. **Results** A total of 71 active compounds, including 249 composition-related targets, 438 COVID-19 related targets and 58 drug-disease common targets were screened by Xinguan No.0. A total of 2180 GO items ($P<0.05$) were obtained by GO functional enrichment analysis, including 2015 biological process (BP) items, 41 cell composition (CC) items and 124 molecular function (MF) items. KEGG pathway enrichment analysis obtained 166 signaling pathways ($P<0.05$), which were related to AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, human cytomegalovirus infection, neurodegenerative pathways-multiple disease pathways, and multiple viral and inflammation-related pathways. Molecular docking showed that quercitin, luteolin and iridone in Xinguan No.0 had strong binding ability to novel coronavirus target SARS-CoV-2, which might be the potential active components of Xinguan No.0 against COVID-19. **Conclusion** The active compounds in Xinguan No.0 could regulate multiple signaling pathways by binding with SARS-Cov-2 to multiple targets, thus played a role in preventing and treating COVID-19.

【Key words】 Xinguan No.0; COVID-19; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

基金项目：国家中医药管理局新型冠状病毒感染肺炎中医药应急专项课题（2020ZYLCYJ02-3）；四川省中医药管理局防治新冠肺炎中药新药创制等科研应急攻关项目（2021XYCZ006）
第一作者简介：刘孟楠，主治医师，博士研究生。
通信作者：杨思进，教授，主任中医师，博士。E- mail：ysjimn@sina
引用本文：刘孟楠，罗钢，陈立，等.新冠0号防治新冠肺炎的作用机制[J].西南医科大学学报，2022，45（6）：501-508.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.008

新型冠状病毒肺炎简称新冠肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)是一种由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒-2(SARS-CoV-2)引起的传染病,患者主要症状为发热、咳嗽和疲劳等[1-2],除此之外,还会造成多个器官的损伤[3]及心理应激创伤[4]。基于中医药防治新冠肺炎的可观疗效,各省市相关机构"三因制宜"陆续发布了中医药防治新冠肺炎的方案[5]。新冠0号扶正辟邪方是由西南医科大学附属中医医院自行研发的用于新冠肺炎防治的中药复方制剂,该药品以免煎颗粒的形式进行发放及销售。该药组方为黄芪、银花、广藿香、连翘、贯众、厚朴、白扁豆、薄荷、荆芥和芦根[6]。现代药理学研究表明该处方的多种药物或有效成分具有抑制病毒及细菌的作用[7]。中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)是用于中草药药理学研究的网络平台,是目前进行网络药理学分析的主要研究工具,而网络药理学为中医方剂的机理研究提供了一种新的途径[8]。有研究报道新冠肺炎爆发的病源为冠状病毒SARS-CoV-2[9]。本研究利用数据库筛选新冠0号的有效生物活性成分和靶点,分析其治疗新冠肺炎的关键靶点和信号通路;选取SARS-CoV-2作为核心受体与新冠0号筛选出的核心成分进行分子对接加以验证,为进一步研究新冠0号及防治新冠肺炎提供指导。

1 材料和方法

1.1 新冠0号所含中药化学成分相关靶点收集及筛选

通过TCMSP检索新冠0号所含中草药的所有有效成分,包括黄芪、银花、广藿香、连翘、贯众、厚朴、白扁豆、薄荷、荆芥和芦根;再以口服生物利用度(OB)≥30%,药物相似性(DL)≥0.18为标准对化合物的药物动力学进行筛选。运用Uniprot数据库官方命名,将靶点基因的全称转换为简称,并删除无对应基因名的靶点备用[10]。

1.2 新冠肺炎相关基因靶点收集及筛选

在Genecards数据库中录入关键词"Novel coronavirus pneumonia"(新型冠状病毒肺炎)收集疾病相关基因。

1.3 筛选新冠0号-新冠肺炎共同作用靶点

利用TCMSP数据库搜索新冠0号关键化学成分的靶点信息,并通过Uniprot数据库查询与靶点相对应的人类基因名称,然后与上一步筛选出的新冠肺炎的蛋白靶点基因进行映射,得到药物-疾病靶点基因[13]。

1.4 构建中药复方调控网络

为了研究新冠0号防治新冠肺炎的作用机制,本研究将新冠0号-新冠肺炎的共同蛋白靶点基因导入Cytoscape 3.8.2软件进行可视化处理,将药物-化合物-疾病靶点以网络图的形式呈现出来。在这个网络图中,键化合物和靶点以节点表示,节点之间相互作用的关系以边来表示,以此筛选核心化合物[11]。以对应靶点数量超过10个的化合物作为核心化合物。

1.5 构建蛋白互作用(PPI)网络及核心基因筛选

以STRING数据平台构建新冠0号防治新冠肺炎靶蛋白PPI网络,分析新冠0号防治新冠肺炎靶蛋白之间的相互作用。将药物-疾病交集靶点导入STRING数据库,物种设为homo sapiens(人类),最低相互作用阈值设为medium confidence(中等置信程度0.4),其余参数保持默认设置,将所得网络保存为TSV格式备用[11]。

1.6 筛选PPI网络核心基因

在TSV文件中筛选PPI网络中的核心基因,将TSV文件导入Cytoscape 3.8.2软件,使用CytoNCA插件并选择 Betweenness、Closeness、Degree、Eigenvector、Local Average Conmectivity-based method、Network作为评分依据,这些数值大小与该节点在网络中的位置的重要性呈正相关,得到打分文件后取所有大于中位值的基因得到核心网络,重复筛选2次,得到核心基因[11]。

1.7 GO功能分析和KEGG通路富集分析

通过Bioconductor数据库查询药物-疾病共同靶点基因的基因ID。利用R语言安装Bioconductor平台相关安装包,设置*pvalue = 0.05*,*qvalue= 0.05*进行GO富集分析和KEGG富集分析,输出结果并绘制气泡图[12-13]。

1.8 分子对接验证

将新冠肺炎的治疗药物α-干扰素、洛匹那韦、利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹和阿比多尔列为阳性对照药物,于PubChem数据库中下载以上阳性药物及筛选出的核心化合物小分子配体2D结构,使用ChemOffice软件将其转换为3D结构;经Auto Dock Tools加极性氢、分配电荷、设置可旋转键后保存为pdbqt格式文件;在PDB数据库中查找新冠肺炎的的核心基因SARS-CoV-2(PDB ID:6LU7)作为蛋白受体;使用Py Mol将靶蛋白和原始配体分离并去除水分子,将配体和受体导入Auto Dock Tools软件,分析其三维结构活性部位,采集配体分子在受体活性口袋中的构象模式;最后,使用Auto Dock Vina对接模型。配体与受体结合能越低,二者之间的结合就越稳定,通常以结合能≤-5.0 kcal/mol作为标准以预测的关键活性成分和关键靶之间的结合情况[14]。

2 结果

2.1 新冠0号-活性化合物网络分析

根据化合物的OB和DL的特性,分别筛选出黄芪、银花、广藿香、连翘、贯众、厚朴、白扁豆、薄荷、荆芥和芦根中所含的化合物分别为16、17、9、17、5、2、1、8、1和10种,去重后共71种化合物,见图1及表1;通过在Uniprot数据库分析转换,将Targets全称转换为Gene Symbol,新冠0号所含的化合物共对应了249个基因。

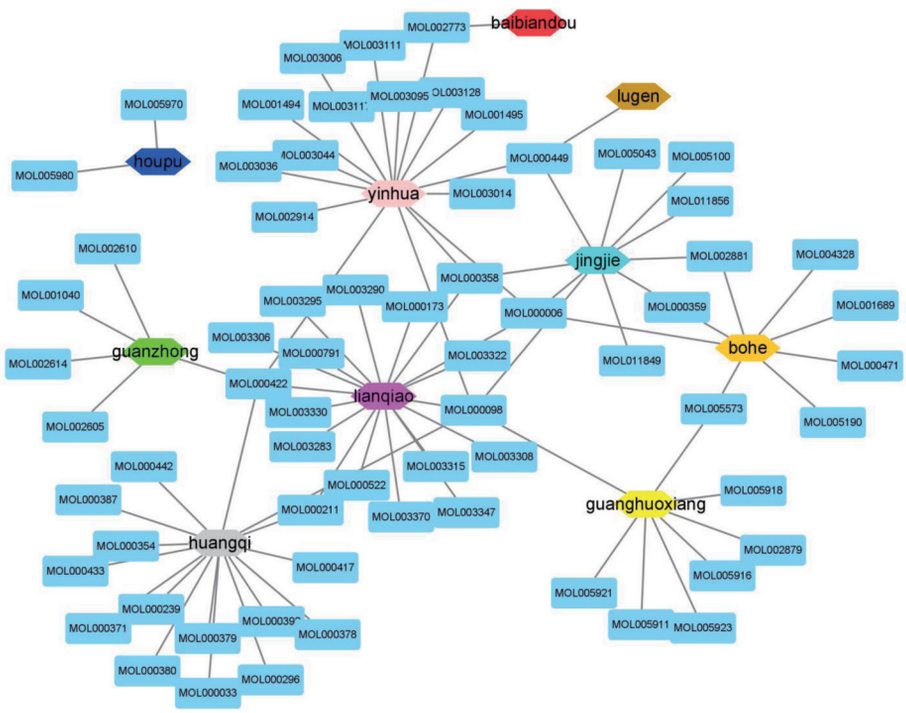


图1　新冠0号所含有效化合物网络图

Figure 1　Network diagram of effective compounds contained in Xinguan No. 0

注：矩形代表化合物，六边形代表中药，其中灰色代表黄芪，粉红色代表银花，黄色代表广藿香，紫色代表连翘，绿色代表贯众，深蓝色代表厚朴，红色代表白扁豆，深黄色代表薄荷，青绿色代表荆芥，棕色代表芦根（下图颜色代表相同）

2.2　新冠0号-化合物-疾病靶点网络图

在GeneCards中与新冠肺炎有关的靶点共438个。将新冠0号对应的相应目标靶点数去重后，共获得249个人源靶标蛋白；通过使用Venny 2.1在线工具寻找新冠0号所含249个复合相关靶点与438个新冠肺炎相关靶点的交集，共获得58个重叠基因（图2）。将新冠0号的活性成分与其对应的疾病-药物重合的靶点导入Cytoscape 3.8.2形成新冠0号-化合物-疾病靶点网络分析图（图3）。该网络由115个节点和297个边缘组成，其中以节点表示符合相关目标的活性化合物和目标蛋白，以边缘表示活性化合物与目标蛋白之间的相互作用，以矩形的大小表示其连接数量的多少。在本次筛选中香叶木素（Diosmetin）存在于荆芥和薄荷中，β-胡萝卜素（β-carotene）存在于白扁豆和银花中，豆甾醇（Stigmasterol）荆芥、芦根和银花中，山柰酚（kaempferol）存在于连翘、贯众、黄芪和银花中，β-谷甾醇（β-sitosterol）存在于荆芥、连翘和银花中，槲皮苷（quercetin）存在于荆芥、连翘、黄芪、广藿香和银花中，木樨草素（luteolin）存在于荆芥、连翘、银花和薄荷中；在这些靶点中，以相互连接的数目进行排名，连接超10个的包括：槲皮苷，共涉及43个靶点，木樨草素共涉及22个，汉黄芩素（wogonin）共涉及18个，山柰酚共涉及14个，依立酮（irisolidone）共涉及12个，刺槐素（acacetin）和柚皮素（naringenin）各涉及11个，异鼠李素（isorhamnetin）和花黄素（formononetin）各涉及10个靶点。这表明新冠0号配方中的化合物可能共同作用于这些靶点，在防治新冠肺炎中发挥药理作用。

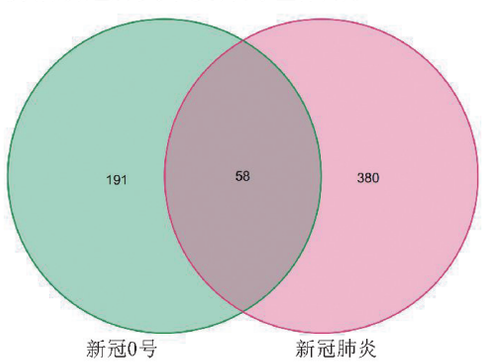


图2　新冠0号靶点与新冠肺炎靶点交集韦恩图

Figure 2　Venn diagram of intersection of Xinguan No. 0 target and COVID-19 target

2.3　蛋白相互作用（PPI）网络构建

将58个药物-疾病重叠的基因提交给STRING数据库，隐藏游离点，最低相互作用阈值设为中等置信程度。获得了由58个PPI网络目标基因，即由58个节点和748个边缘组成的网络关系，见图4，边缘代表蛋白之间的相关程度。在STRING中下载TSV文件，导入Cytoscape 3.8.2软件，使用CytoNCA对TSV文件进行PPI网络分析得到核心基因网络，最终筛选出11个核心基因，包括 *PTGS2*、*VEGFA*、*ICAM1*、*MAPK8*、*CASP3*、*TP53*、*CCL2*、*MAPK3*、*MAPK1*、*MAPK14* 和 *CXCL8*（图5），这些可能是防治新冠肺炎的重要靶点。

表1 新冠0号所含有效化合物

Table 1 Effective compounds contained in Xinguan No. 0

中药名	分子ID	化合物名	中药名	分子ID	化合物名
黄芪	MOL000239	Jaranol	广藿香	MOL005916	irisolidone
	MOL000296	hederagenin		MOL005918	phenanthrone
	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol		MOL005921	quercetin 7-O-β-D-glucoside
	MOL000354	isorhamnetin		MOL005923	3,23-dihydroxy-12-oleanen-28-oic acid
	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	广藿香、贯众	MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one
	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	广藿香、薄荷	MOL005573	Genkwanin
	MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	连翘	MOL000173	wogonin
	MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol		MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol
	MOL000387	Bifendate		MOL003290	(3R,4R)-3,4-bis[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]oxolan-2-one
	MOL000392	formononetin		MOL003295	(+)-pinoresinol monomethyl ether
	MOL000417	Calycosin		MOL003306	ACon1_001697
	MOL000433	FA		MOL003308	(+)-pinoresinol monomethyl ether-4-D-beta-glucoside_qt
	MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene		MOL003315	3beta-Acetyl-20,25-epoxydammarane-24alpha-ol
黄芪、连翘	MOL000211	Mairin		MOL003322	FORSYTHINOL
黄芪、银花、连翘、贯众	MOL000422	kaempferol		MOL003330	(-)-Phillygenin
黄芪、银花、广藿香、连翘、荆芥	MOL000098	quercetin		MOL003347	hyperforin
银花	MOL001494	Mandenol		MOL003370	Onjixanthone I
	MOL001495	Ethyl linolenate		MOL000522	arctiin
	MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)		MOL000791	bicuculline
	MOL003006	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid_qt	贯众	MOL002605	11-Hydroxynumantenine
	MOL003014	secologanic dibutylacetal_qt		MOL002610	ZINC00035529
	MOL003036	ZINC03978781		MOL002614	Flavidin
	MOL003044	Chryseriol	厚朴	MOL005970	Eucalyptol
	MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone		MOL005980	Neohesperidin
	MOL003111	Centauroside_qt	薄荷、荆芥、薄荷、荆芥	MOL002881	Diosmetin
	MOL003117	Ioniceracetalides B_qt		MOL000359	sitosterol
	MOL003128	dinethylsecologanoside	薄荷	MOL001689	acacetin
银花、白扁豆	MOL002773	beta-carotene		MOL004328	naringenin
银花、连翘、荆芥	MOL000358	beta-sitosterol		MOL000471	aloe-emodin
银花、荆芥、芦根	MOL000449	Stigmasterol		MOL005190	eriodictyol
银花、连翘、薄荷、荆芥	MOL000006	luteolin	荆芥	MOL011849	Schizonepetoside B
广藿香	MOL002879	Diop		MOL011856	Schkuhrin I
	MOL005911	5-Hydroxy-7,4′-dimethoxyflavanon		MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one
				MOL005043	campest-5-en-3beta-ol

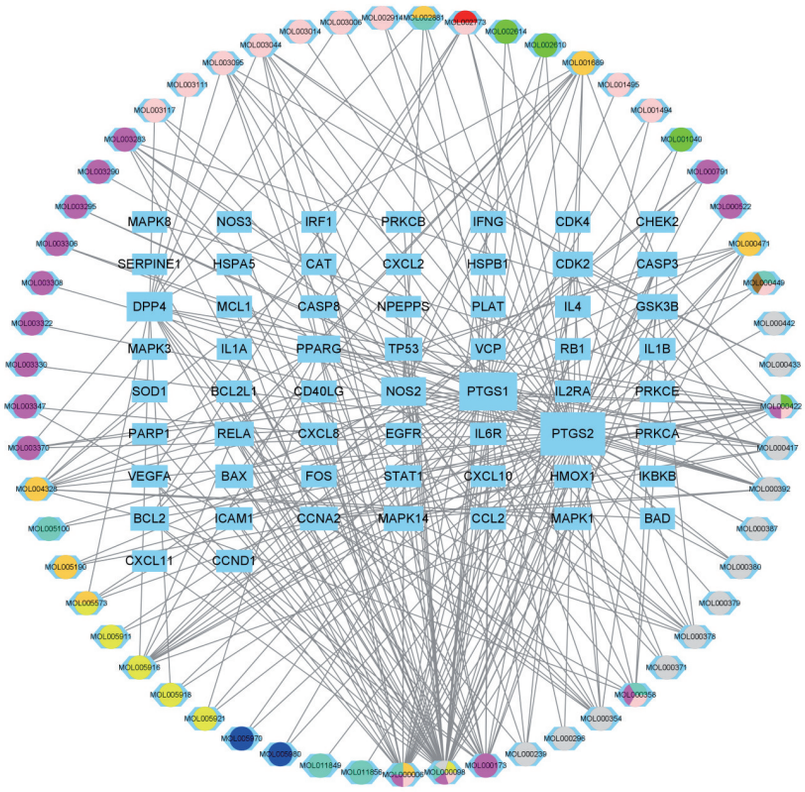


图3　新冠0号-化合物-疾病靶点网络图

Figure 3　Network diagram of Xinguan No. 0-compound-disease target

注：矩形：化合物；六边形：中药，其中不同颜色圆形代表不同中药成分

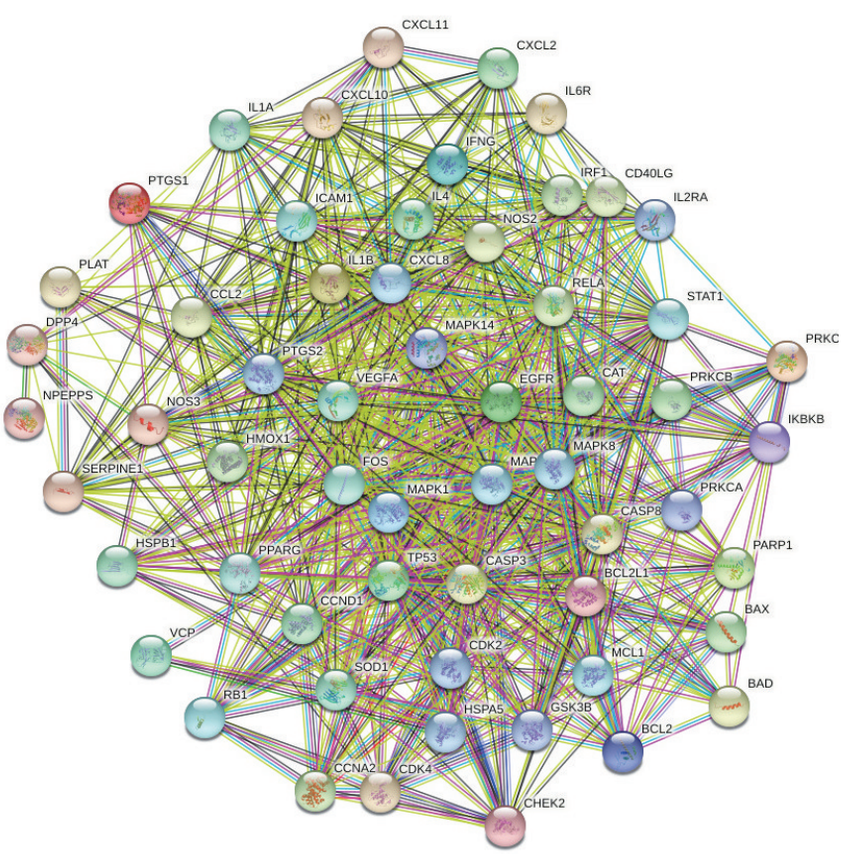


图4　新冠0号与新冠肺炎作用靶点蛋白相互作用网络图

Figure 4　Network diagram of interaction between Xinguan No. 0 and target proteins of COVID-19

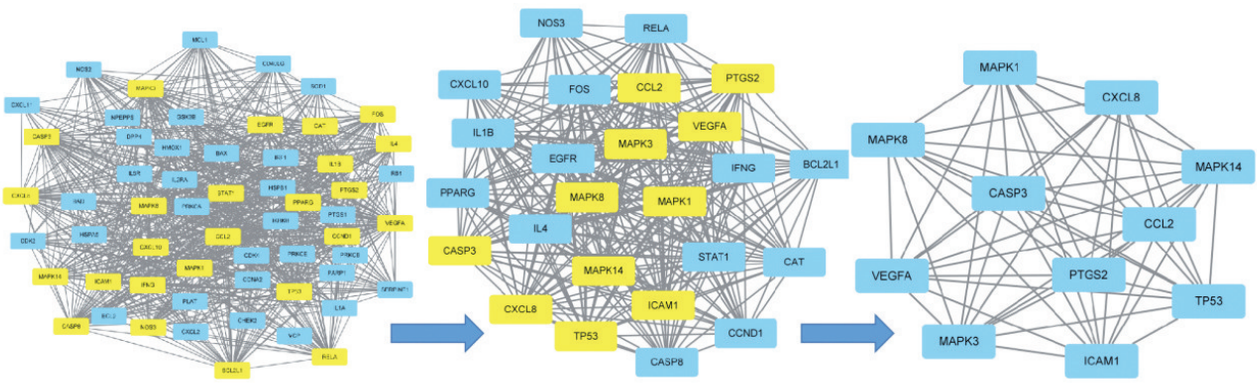


图5　新冠0号防治新冠肺炎核心蛋白靶点筛选图

Figure 5　Screening map of core protein targets for prevention and treatment of COVID-19 in Xinguan No.0

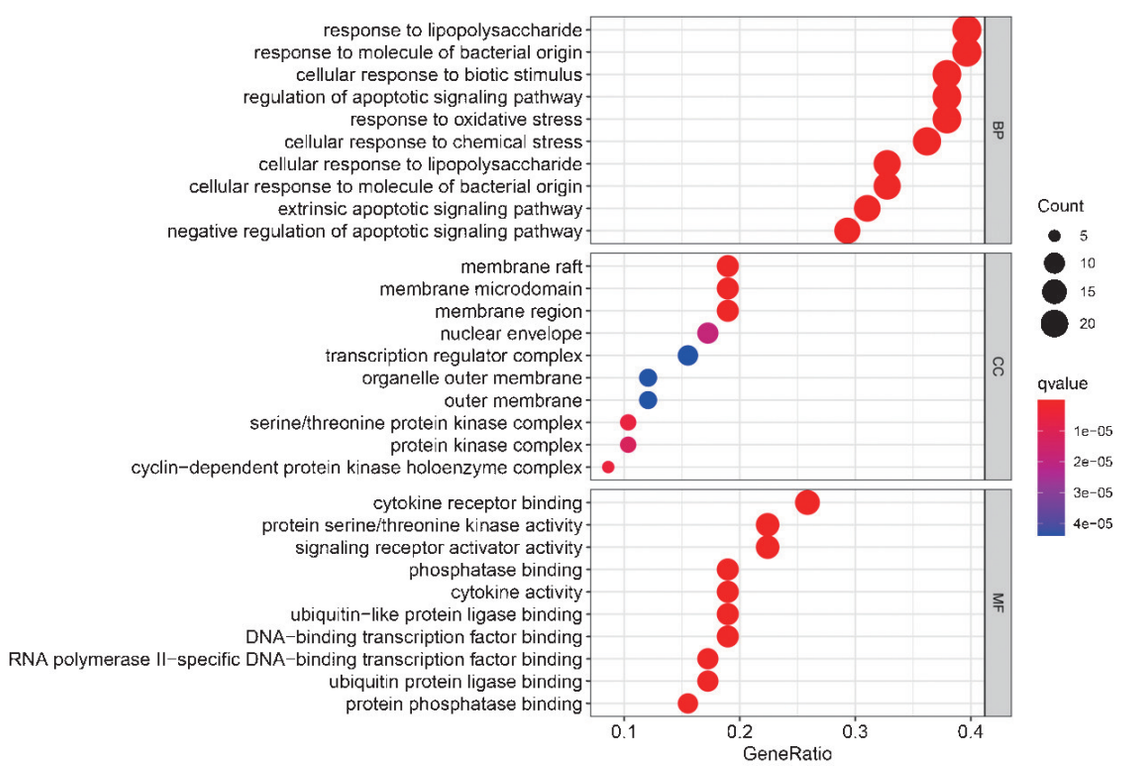


图6　新冠0号防治新冠肺炎作用靶点GO富集分析

Figure 6　GO enrichment analysis of targets of Xinguan No.0 inprevention and treatment of COVID-19

2.4　新冠0号防治新冠肺炎作用靶点基因本体(GO)富集与KEGG通路富集分析

为了进一步阐明58个候选靶点的可能作用，对新冠0号防治新冠肺炎的158个候选靶点进行GO富集分析和KEGG生物途径分析。得到生物过程(biological process，BP)条目2015个，细胞组成(cellular component，CC)条目41和分子功能(molecular function，MF)条目124个，其中各组排名前10的条目见图6。在生物过程中，对脂多糖应答，对细菌来源分子的反应，细胞对生物刺激的反应等排位靠前；在细胞组成中对膜筏、膜微区和膜的调控等排在前面；在分子功能中与细胞因子受体结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性及信号受体激活物的活性等密切相关。KEGG生物途径分析出与之相关的信号途径功166条，取排名前30的条目见图7。结果显示，糖尿病并发症的年龄-年龄信号通路、人巨细胞病毒感染和神经退行性变途径-多种疾病通路及多种病毒、炎症相关通路与新冠0号防治新冠肺炎的机制有关。

2.5　新冠0号防治新冠肺炎活性成分分子对接

将SARS-CoV-2作为核心受体对新冠0号-化合物-疾病网络中的核心化合物及阳性对照药物进行分子对接。分子对接结果显示新冠0号的关键活性成分与关键靶点对接的亲和力均小于-5.0 kcal/mol，由此表明预测的新冠0号关键活性成分与防治新冠肺炎的关键作用靶点具有较好的结合活性，与网络药理学筛选结果一致，验证了网络药理学具有一定的可靠性，见表2。

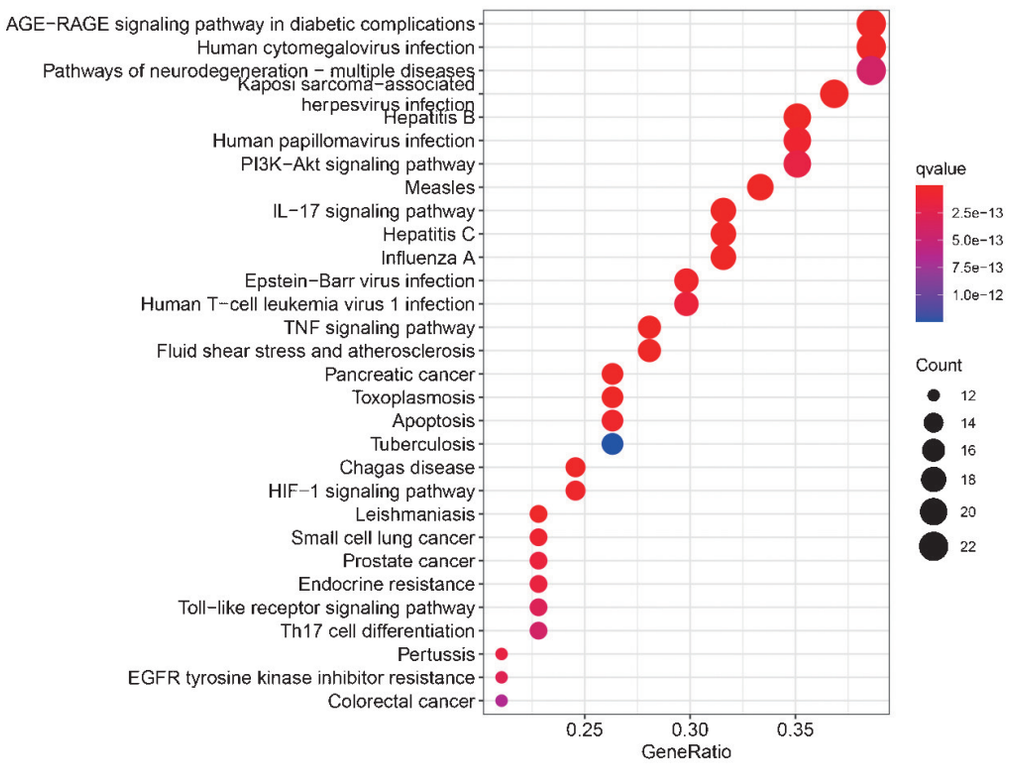


图7　新冠0号防治新冠肺炎作用靶点KEGG富集分析

Figure 7　KEGG enrichment analysis of targets of Xinguan No.0 in prevention and treatment of COVID-19

3 讨论

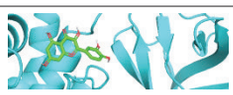
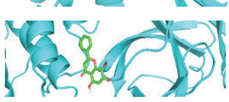
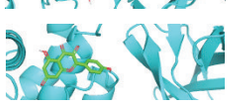
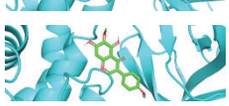
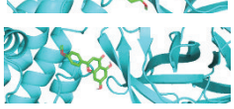
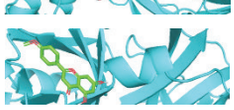
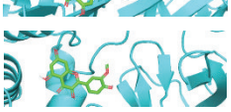
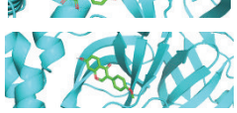
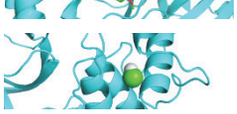
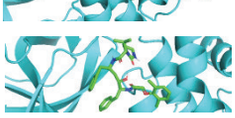
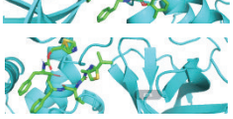
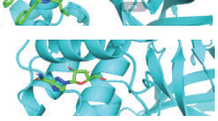
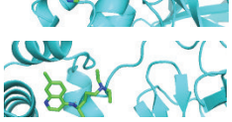
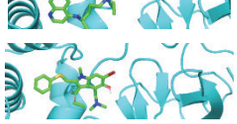
新冠0号组方以黄芪、银花为君药，重用黄芪，方以益气固表，御邪于外，银花清热解毒、补气祛邪，二者联用相得益彰[15-17]；广藿香、连翘、贯众及厚朴共为臣药，四药相配取其清热解毒，轻宣透表之功[18]；荆芥解表祛风，薄荷疏风清热而清利头目，厚朴、白扁豆运脾燥湿，下气和中，此四味同为佐药[19]；芦根为使药，其性甘而寒，可清热生津，滋肺清肺，取引经入肺之效[20]。诸药共用，共奏益气解毒、清热化浊之功。现代药理学研究证实黄芪有效成分黄芪甲苷具有包括诱导T细胞活化，调节效应子/调节T细胞平衡，增强CD45磷酸酶活性，抑制促炎细胞因子及免疫刺激的作用[16,21]；酸和类黄酮提取物是金银花主要的抗病毒活性成分，其黄酮提取物对H7N9流感病毒抑制作用最强[17,22]；此外，已逐步验证广藿香、薄荷、荆芥及芦根等的有效成分化合物均有不同程度的抗病毒作用[18-20]。新冠0号自批准配置以来共生产销售和发放近3万剂，在2020年3月疫情较为严重的阶段起到了保健康、稳人心的重要作用，对四川省疫情的防控作出了较大贡献[9]。

通过TCMSP数据库收集新冠0号化合物成分共71个，对应靶点数为249个，其中与新冠肺炎共同的靶点数有58个，如筛选出的核心靶点PTGS2、VEGFA、ICAM1、MAPK8和CASP3等，此外还有包括白介素在内的多种炎性因子。有研究表明，SARS-CoV-2病毒感染将启动机体的炎症反应、感染、细胞凋亡等病理过程，免疫力低下的群体感染病毒后会引发体内免疫细胞分泌大量炎症因子如TNF-α、IL-1、IL-6、IL-12和IFN-α等，这种因人体免疫系统过度激活导致的细胞因子风暴（cytokine storm）是引起急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）和多脏器功能失常综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）的重要原因，亦是新冠病毒致死的主要原因之一。已有文献报道新冠0号的有效化学成分具有提高人体免疫力、抗炎及抗感染的作用，运用中医理论解释其组方的科学性亦表明了该处方具有“御邪于外”“扶正祛邪”的防治效果[23]。

SARS-CoV-2属于β-冠状病毒，内含大量非结构蛋白。目前已有研究发现血管紧张素转换酶2（angiotensin-converting enzyme 2，ACE2）能够作为该病毒的宿主细胞受体，抑制病毒与受体的结合具有潜在的治疗意义[24]。研究人员通过计算机辅助药物设计鉴定了一种基于SARS-CoV-2的有效抑制剂N3，基于结构的虚拟和高通量筛选相结合所筛选的靶向药物对于防治新冠肺炎具有重要意义[9]。根据“新冠0号-化合物-疾病靶点”网络图选取槲皮苷、木樨草素、汉黄芩素和山柰酚等超过10个连接基因的化合物作为核心化合物配体与受体SARS-CoV-2进行分子对接，结果显示这9种化合物与受体均具有较好的结合能，表明其作为药物进入人体后能与该受体进行结合的可能性大

表2　新冠0号核心化合物及阳性对照药与SARS-CoV-2的分子对接

Table 2　Molecular docking of SARS-CoV-2 and core compound and positive control drug in Xinguan No.0

化合物	分子式	3D分子对接图	结合能/(kcal/mol)
槲皮苷（quercetin）	$C_{15}H_{10}O_7$		−7.0
木樨草素（luteolin）	$C_{15}H_{10}O_6$		−7.0
汉黄芩素（wogonin）	$C_{16}H_{12}O_5$		−6.0
山柰酚（kaempferol）	$C_{15}H_{10}O_6$		−6.9
依立酮（irisolidone）	$C_{17}H_{14}O_6$		−7.2
刺槐素（acacetin）	$C_{16}H_{12}O_5$		−7.0
柚皮素（naringenin）	$C_{15}H_{12}O_5$		−6.9
异鼠李素（isorhamnetin）	$C_{16}H_{12}O_7$		−6.9
花黄素（formononetin）	$C_{16}H_{12}O_4$		−7.2
α-干扰素（IFN-α）	$C_{18}H_{18}C_lNS$		−0.8
洛匹那韦（lopinavir）	$C_{15}H_{10}O_6$		−7.0
利托那韦（ritonavir）	$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$		−6.5
利巴韦林（ribavirin）	$C_8H_{12}N_4O_5$		−5.5
磷酸氯喹（resochin）	$C_{18}H_{26}C_lN_3$		−4.4
阿比多尔（arbidol）	$C_{22}H_{25}BrN_2O_3S$		−6.2

因此存在潜在的作用价值。槲皮苷、木樨草素、依立酮、刺槐素和花黄素与SARS-CoV-2的结合能均≤7 kcal/mol，表明其发生作用的可能性更大，表明新冠0号具有抑制SARS-CoV-2病毒的潜在能力，起到治疗COVID-19的作用，这些观点在柴胡达原饮、玉屏风散等中医药防治新冠肺炎的研究中亦得到了类似的结论[25-27]。虽然阳性对照药物如洛匹那韦、利托那韦、利巴韦林和阿比多尔都显示出了较好的结合活性，其确切的作用机制和疗效拥有一定的循证医学证据支撑，但根据文献报道使用大剂量的抗病毒治疗产生的药物副作用可能会对人体产生不可逆的损伤[28-30]。中医药具有多成分、多靶点、双向调节、副作用少等优势特点，其在防治新冠肺炎中还具有更大的潜力亟待挖掘[31]。

4　结论

本研究采用网络药理学结合分子对接的方法从“药物-疾病-靶点”角度探讨新冠0号防治新冠肺炎的分子机制。分析结果表明新冠0号可通过槲皮苷、木樨草素、汉黄芩素、山柰酚和依立酮等成分作用于新冠病毒靶点SARS-CoV-2及机体PTGS2、VEGFA、ICAM1、MAPK8和CASP3等因子，影响多条病毒及炎症相关通路活性以起到防治新冠肺炎的作用。本研究初步确定了新冠0号通过靶向SARS-CoV-2防治新冠肺炎的的科学性，基本明确了该处方的有效成分组成，为临床合理应用及防治新冠病毒感染提供了有价值的理论依据。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] ASSELAH T, DURANTEL D, PASMANT E, *et al*. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development[J]. J Hepatol, 2021, 74(1): 168-184.

[2] 张晓雨，吴海兵，凌云，等. 老年新型冠状病毒肺炎临床特点分析[J]. 老年医学与保健，2020，26(5)：752-756.

[3] 李永宁，左石，李昆，等. 普通型COVID-19患者肝功能损害与消化道症状的关系[J]. 贵州医科大学学报，2020，45(6)：733-736，741.

[4] 魏毅，孟宪东，倪云霞. 新冠肺炎期间社区人群焦虑及创伤后应激障碍现况及影响因素分析[J]. 实用医院临床杂志，2020，17(4)：267-270.

[5] 郑文科，张俊华，杨丰文，等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎各地诊疗方案综合分析[J]. 中医杂志，2020，61(4)：277-280.

[6] 赖慧，殷文贤，赵福兰，等. 自研“新冠0号”“新冠1号”防治新型冠状病毒肺炎效果与分析[J]. 中国药业，2020，29(7)：9-11.

[7] 刘菊，崔瑛，白明学，等. 基于中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药探析[J]. 中草药，2020，51(4)：860-865.

[8] RU JL, LI P, WANG JN, *et al*. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.

[9] JIN ZM, DU XY, XU YC, *et al*. Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors[J]. Nature, 2020, 582(7811): 289-293.

[10] MACDOUGALL A, VOLYNKIN V, SAIDI R, *et al*. UniRule: a unified rule resource for automatic annotation in the UniProt Knowledgebase[J]. Bioinformatics, 2020, 36(17): 4643-4648.

[11] DONCHEVA NT, MORRIS JH, GORODKIN J, *et al*. Cytoscape stringApp: network analysis and visualization of proteomics data[J]. J Proteome Res, 2019, 18(2): 623-632.

[12] DÍAZ-DÍAZ N, AGUILAR-RUIZ JS. GO-based functional

（下转第522页）

北京)[J]. 中国综合临床,2021,37(3): 193-207.
[28] TOUMAZIS I, BASTANI M, HAN SS, *et al*. Risk-based lung cancer screening: a systematic review[J]. Lung Cancer, 2020, 147: 154-186.
[29] 黄成亮,范贤明. 新型标志物对ICIs在NSCLC应用中的预测价值[J]. 西南医科大学学报,2021,44(5): 469-475.
[30] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8661.
[31] 秦樱,徐兴祥. 驱动基因的表达对术后NSCLC的预后及肺结节的影响[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(5): 684-687.
[32] SUN XW, YI JN, YANG JZ, *et al*. An integrated epigenomic-transcriptomic landscape of lung cancer reveals novel methylation driver genes of diagnostic and therapeutic relevance[J]. Theranostics, 2021, 11(11): 5346-5364.
[33] 赵兰慧,黎倩欣,袁晓霞,等. 2017—2019年广州市PM2.5空气污染所致肺癌疾病负担研究[J]. 现代预防医学,2021,48(20): 3683-3688.
[34] 岳艳,路俊英,田艳玲,等. 老年肺癌患者心理弹性特点分析及进取豁达心理治疗的效果评价[J]. 癌症进展,2021,19(16): 1705-1709.
[35] 周婷婷,王昊飞,潘志娟,等. 肺癌患者心理弹性的影响因素及与社会支持和生活质量的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2020,20(23): 4436-4440.
[36] 郭玉珠,于钏钏,许宁,等. 基于贝叶斯时空模型黑龙江省肺癌死亡风险及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生,2021,37(6): 965-973.
[37] YANG DW, LIU Y, BAI CX, *et al*. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States[J]. Cancer Lett, 2020, 468: 82-87.

(2021-12-01 收稿,2022-09-09 修回)

(上接第508页)

dissimilarity of gene sets[J]. BMC Bioinformatics, 2011, 12: 360.
[13] CHEN L, CHU C, LU J, *et al*. Gene ontology and KEGG pathway enrichment analysis of a drug target-based classification system[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126492.
[14] LOHNING AE, LEVONIS SM, WILLIAMS-NOONAN B, *et al*. A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists[J]. Curr Top Med Chem, 2017, 17(18): 2023-2040.
[15] 汪晓露,付畅,赵勇,等. 中药金银花治疗新型冠状病毒肺炎机制探究[J]. 中药材,2020,43(9): 2341-2345.
[16] 朱林杰,黄秋源,吴建明. 黄芪及其成分在病毒性疾病中的作用研究进展[J]. 西南医科大学学报,2020,43(5): 528-533.
[17] 刘子豪,来晓磊,刘红旭. 基于网络药理学探讨黄芪—藿香—金银花配伍预防新型冠状病毒肺炎的机制研究[J]. 环球中医药,2021,14(2): 215-224.
[18] 曾方兴,曾庆明,朱瑞雪,等. 广藿香的临床应用及其用量[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(6): 1119-1122.
[19] 束雅春,朱萱萱,陈亚军,等. 薄荷-荆芥不同配伍组分对流感病毒的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(17): 9-19.
[20] 王中华,郭庆梅,周凤琴. 芦根化学成分、药理作用及开发利用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(12): 3.
[21] QI Y, GAO F, HOU LF, *et al*. Anti-inflammatory and immunostimulatory activities of astragalosides[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(6): 1157-1167.
[22] LI MW, WANG YX, JIN J, *et al*. Inhibitory activity of honeysuckle extracts against influenza a virus in vitro and in vivo[J]. Virol Sin, 2021, 36(3): 490-500.
[23] DAI YJ, WAN SY, GONG SS, *et al*. Recent advances of traditional Chinese medicine on the prevention and treatment of COVID-19[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(12): 881-889.
[24] 孙颖,程标,苏明华. 血管紧张素转换酶2与新型冠状病毒感染相关研究现状[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(2): 89-92.
[25] 谢平,何少贵,郝春莉,等. 基于网络药理学和分子对接法探索玉屏风散治疗新冠病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J]. 中药材,2020,43(6): 1523-1530.
[26] 刘改霞,张涛. 基于网络药理学和分子对接技术探讨柴胡达原饮治疗新型冠状病毒肺炎的可行性[J]. 中药药理与临床,2020, 36(2): 102-108.
[27] 马丽娟,暴正瀚,雷乐庭,等. 基于数据挖掘和网络药理学的新冠肺炎预防方药组方规律和作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(3): 553-559.
[28] 余恒毅,任秀华,祁星星,等. 阿比多尔、清肺排毒汤、连花清瘟胶囊、金叶败毒颗粒对某方舱医院轻型/普通型新冠肺炎患者疗效的回顾性研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(6): 2-6.
[29] TOURET F, DE LAMBALLERIE X. Of chloroquine and COVID-19[J]. Antiviral Res, 2020, 177: 104762.
[30] SAMUDRALA PK, KUMAR P, CHOUDHARY K, *et al*. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 883: 173375.
[31] 周兴华,谢春光,张传涛,等. 中医辨病辨证相结合治疗新型冠状病毒肺炎的认识[J]. 中药药理与临床,2020,36(2): 54-55.

(2021-03-27 收稿,2022-08-07 修回)