

抗新型冠状病毒五种中药方活性成分和作用靶点的网络药理学分析^{*}

贾佩霖 田红英 刘晓龙 符兆英 韩小东 郑军^{**}

(延安大学医学院,陕西 延安 716000)

摘 要:文章总结了近几年对抗新型冠状病毒五种中药方(藿香正气方、金花清感方、连花清瘟方、疏风解毒方、清肺排毒方)治疗新型冠状病毒肺炎的活性成分、潜在作用靶点及作用机制的网络药理学分析成果。藿香正气方所含的槲皮素、柚皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、汉黄芩苷、甘乌内酯等活性成分,能通过与新冠病毒的 ACE2 受体结合并作用于前列腺素内过氧化物酶 2、热休克蛋白 90AB1、雄激素受体、钙调蛋白调节血影蛋白关联蛋白 2C 等靶点而调节多条信号传导通路,从而发挥对新冠肺炎的预防和治疗作用。金花清感方所含的黄芩素、山柰酚和千层纸黄素 A 等活性成分,能通过与 ACE2 受体结合而作用于 PTGS2、BCL2 和半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶等靶点调节多条信号通路,发挥对新冠肺炎的治疗作用。连花清瘟方的活性成分山柰酚、槲皮素和木犀草素与 3CL 水解酶有较好结合力,豆甾-1-醇、甘草次酸和靛蓝与 ACE2 有较好结合力。疏风解毒方主要是通过黄酮类成分和植物甾醇类成分作用于 IL-1B、IL-6、CCL2、MAPK1、MAPK8、MAPK14、CASP3、ALB 等靶点调节炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、肺纤维化等过程,减轻肺损伤而治疗新冠肺炎。清肺排毒方的主要活性成分槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素和异鼠李碱主要是通过 MAPK1、MAPK3、MAPK8、MAPK14、IL-6、信号转导与转录激活因子 1 等靶点调控 TNF、NF- κ B 等信号通路而抑制炎症反应、调节免疫功能,减轻肺损伤而达到治疗新冠肺炎的目的。

关键词:藿香正气方;金花清感方;连花清瘟方;疏风解毒方;清肺排毒方;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;网络药理学

中图分类号:R254.2

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)03-0007-07

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.03.002

2019 年 12 月以来,全球出现了新型冠状病毒(新冠病毒)的大流行,该病毒传播性强,引起的疾病主要为新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎),亦称严重急性呼吸窘迫综合征^[1]。该病属于中医“疫”病范畴,为感受“疫戾”之气所致,其病位在肺,以“湿、热、毒、瘀”为该病的基本病机^[2]。目前对该病尚无特效的治疗方法,中国中药协会呼吸病药物研究专业委员会、世界中医药学会联合会呼吸病专业委员会等,均提倡采用中西医结合的综合治疗方案^[3]。中华人民共和国国家卫生健康委员会联合国家中医药管理局,自 2020 年 1 月起,先后发布了九个版本的新型冠状病毒肺炎诊疗方案,

推荐了用于治疗该病的几种中药方剂,并建议各地可根据该病病情和证候以及季节气候等情况,进行辨证论治^[4-5]。本文对国家卫健委和中医药管理局于 2022 年 3 月最新推出的新型冠状病毒肺炎诊疗方案第九版所推荐的治疗新冠肺炎的五大中药方剂(藿香正气方、金花清感方、连花清瘟方、疏风解毒方、清肺排毒方)所含活性成分、潜在作用靶点和作用机制等,根据网络药理学和生物信息学的研究成果做了综述。

1 治疗新冠肺炎推荐方药

新冠疫情出现以来,中华人民共和国国家卫生健康委员会联合中华人民共和国国家中医药管

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81760732);陕西省重点研发计划(2022SF-393);陕西省教育厅科研计划项目(22JK0612)

^{**} 通讯作者:郑军,主任医师。E-mail:zhengyau@163.com

理局制订了新型冠状病毒肺炎诊疗方案,迄今已经修订发布了九个版本。新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版),即最新版,于2022年3月14日发布,该方案中推荐了用中医治疗新型冠状病毒肺炎的几种中成药或中药方剂^[5]。对处于医学观察期的新冠病毒感染者推荐了四种中成药:乏力伴胃肠不适服用藿香正气胶囊(包括其他剂型:丸、散、水、口服液);乏力伴发热者服用金花清感颗粒、连花清瘟颗粒或胶囊和疏风解毒颗粒或胶囊。对临床治疗期的新冠病毒感染者(即确诊病例),首先推荐了清肺排毒汤和清肺排毒颗粒(各种症型均可使用),然后根据不同症型和疾病轻重程度推荐使用不同的方剂或成药,并介绍了中药的儿童用药^[5]。以下根据近两年网络药理学及生物信息学的研究成果,总结了藿香正气方、金花清感方、连花清瘟方、疏风解毒方、清肺排毒方的药物活性成分、潜在作用靶点以及作用机制。

2 新冠病毒的基本性状与复制周期

新冠病毒为冠状病毒科 β 属的病毒,是一类有包膜的单正链RNA病毒,球形或近球形,大小80~120 nm。病毒基因组由30000个核苷酸组成,基因组RNA与核蛋白(N蛋白)一起构成螺旋对称的核衣壳,病毒包膜中镶嵌着三种蛋白质:刺突蛋白(S蛋白)、基质蛋白(M蛋白)和包膜蛋白(E蛋白)。冠状病毒经刺突蛋白与细胞表面相应受体,血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2),结合而进入细胞,进入细胞后,病毒基因组利用宿主细胞的翻译系统合成RNA指导的RNA聚合酶(RDRP)和其他的非结构蛋白及辅助蛋白。RDRP和其他几种非结构蛋白,组成一个复制与转录复合体,利用亲代病毒的基因组复制出全长的互补RNA链(-RNA链),在该-RNA链复制出子代病毒的基因组和几种亚基因组mRNA,这些亚基因组mRNA利用宿主细胞的翻译系统翻译出子代病毒的结构蛋白(N蛋白、S蛋白、M蛋白和E蛋白)。N蛋白与子代病毒基因组组装成子代病毒核衣壳,S蛋白、M蛋白和E蛋白镶嵌入内质网膜并形成内质网-高尔基体中间室(ERGIC),新装配成的核衣壳从ERGIC镶嵌有S蛋白、M蛋

白和E蛋白的膜部位向内出芽进入ERGIC形成子代病毒体,经ERGIC膜与细胞膜的融合(出胞作用),子代病毒体被释放出细胞而完成病毒复制周期^[1]。

3 网络药理学对中药方剂的研究

网络药理学是在系统生物学基础上将生物信息与药理学结合的产物,属于大数据研究在医学领域应用的成果。网络药理学的特点是其多成分、多靶点和多通路的网络构建;该特点使得这一技术不仅能为单味中药的药理作用提供丰富的化合物和靶点及疾病等信息,特别是克服了单一成分或靶点传统分析的不足,更适用于中药组方药理作用复杂性的研究。网络药理学作为一种新的技术,从现代药理学的角度出发对传统中药方剂的作用机制进行分析研究,并能为中药新药和中药新剂型的研发提供思路和帮助。此外,网络药理学方法能对中医学理论的整体观念、辨证论治、同病异治、异病同治等经典思维进行现代科学论证,能为中医的精准医疗提供科学的数据支持,可以对中医传统上的君臣佐使、药对、相佐、相使、相须等中药配伍理论进行科学论证,也可以对中药材在方剂中由于配伍而产生的功效变化进行比较明确的分析^[6]。

4 藿香正气方治疗新冠肺炎的活性成分、潜在靶点及作用机制

藿香正气方是宋代《太平惠民和剂局方》中的一个成方,该方具有解表化湿及理气和中的作用,是历代中医名家推崇的一个处方。邓燕君等^[7]运用网络药理学与分子对接方法,研究了藿香正气口服液中苍术、陈皮、厚朴、白芷、茯苓、大腹皮、半夏、甘草、广藿香、紫苏防治新冠肺炎的活性化学成分和作用靶点,结果发现藿香正气口服液中的活性化学成分能通过新冠病毒的ACE2受体结合并作用于前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、热休克蛋白90AB1(heat shock protein 90 kDa alpha-class B-member 1, HSP90AB1)、雄激素受体(androgen receptor, AR)、钙调蛋白调节血影蛋白关联蛋白2C(calmodulin regulated spectrin associated protein

family member 2, AMSAP2) 等靶点而调节多条信号传导通路,从而发挥对新冠肺炎的预防和治疗作用。顾昱昊等^[8]亦探究了藿香正气液治疗新冠肺炎的网络调控机制,结果发现,藿香正气液中的槲皮素、柚皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、汉黄芩苷、甘乌内酯和 2-hydroxyisoxypopyl-3-hydroxy-7-isopentene-2, 3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic 等活性化学成分,能通过调控鞘脂信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 信号通路和缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路中的丝裂原激活蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、丝裂原激活蛋白激酶 3(MAPK3) 和 RelA 原癌基因等靶点,作用于与抗炎、免疫杀伤和气道重塑等相关的多个生物功能,从而发挥治疗新冠肺炎的作用。纪敬敏等^[9]利用网络药理学方法分析了藿香正气液干预新冠肺炎的化合物成分、潜在作用靶点与机制,结果亦显示,藿香正气液是通过多种化合物、多个靶点和多条通路而发挥作用。孙莹等^[10]用网络药理学方法分析了藿香正气方治疗妊娠期新冠肺炎的作用机制,探究其对妊娠期新冠肺炎的多成分多靶点多通路的相关关系,结果显示,藿香正气方的有效化学成分能通过作用于 MAPK1、MAPK3、MAPK8、TNF、白细胞介素-6(IL-6)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 等靶点调节多条信号通路,发挥对妊娠期新冠肺炎的治疗作用。施敏等^[11]采用网络药理学方法,分析了藿香正气散治疗新冠肺炎伴有胃肠道症状时的作用机制,结果发现,藿香正气散所含的 224 个活性化学成分与新冠肺炎胃肠道症状相关的 JUN 原癌基因、MAPK8、MAPK14、EGFR、IL-6、促生存因子基因 BCL2L1 等 50 个靶基因相互作用;分子对接分析显示,藿香正气散所含柚皮素与靶基因 IL-6 的亲合力较强。

5 金花清感方治疗新冠肺炎的活性成分、潜在靶点及作用机制

金花清感方是我国中西医专家近年新研制的一种用于治疗甲型流感 H1N1 的中药方剂,主要成分为金银花和玉叶金花。司马依等^[12]通过网络药理学及分子对接方法,对金花清感颗粒治疗新冠

肺炎的活性成分及其作用机制的研究发现,金花清感颗粒中的黄芩素、山柰酚和千层纸黄素 A 等活性成分,可能通过与新冠病毒的 ACE2 受体结合而作用于 PTGS2、BCL2 和半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(Caspase 3, CASP3) 等靶点调节多条信号通路,发挥对新冠肺炎的治疗作用。龚普阳等^[13]用网络药理学与分子对接技术研究了金花清感颗粒防治新冠肺炎的潜在药效物质,结果发现金花清感颗粒可能通过其多种成分结合新冠病毒的 3CL(3C-like) 蛋白酶(为新冠病毒复制所必须的一种蛋白水解酶) 及 ACE2 受体,从而作用于 PTGS1、PTGS2、HSP90AA1、HSP90AB1、核受体辅激活剂 2(nuclear receptor coactivator 2, NCOA2) 等靶点调节相应的信号通路,从而对新冠肺炎发挥防治作用。沈浮等^[14]采用网络药理学及高通量分子对接方法筛选了金花清感颗粒中与新冠病毒的 3CL 蛋白酶及 ACE2 受体结合较好的活性化合物,并对其干预新冠病毒的机制做了预测分析,认为金花清感颗粒所含的 3-甲氧基光甘草定、粗毛甘草素 C、甘草查尔酮 B 等活性化合物与新冠病毒的 3CL 蛋白酶及 ACE2 受体蛋白的结合力较强并通过多种通路发挥干预新冠病毒的作用。彭文潘等^[15-16]亦运用网络药理学和分子对接技术探讨了金花清感颗粒治疗新冠肺炎的潜在作用靶点及机制,初步揭示了金花清感颗粒多途径、多靶点治疗新冠肺炎的可能作用机制,为金花清感颗粒的进一步研究和临床应用提供了科学依据。

6 连花清瘟方治疗新冠肺炎的活性成分、潜在靶点及作用机制

连花清瘟方是我国现代医药学家借鉴我国古代名医治疗呼吸道外感热病的经验,结合现代药理学的研究成果而研制而出的一种中成药,主要由金银花、连翘、麻黄、板蓝根、苦杏仁、甘草组成。凌晓颖等^[17]采用 TC MSP(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology) 数据库、Batman 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库等检索分析了连花清瘟方药材的化学成分和作用靶点,挖掘出连花清瘟方药材的活性成分 100 个和作用靶点 636 个,冠状病毒的疾病靶点 347 个,得到 67 个药物-

疾病共同靶点,其关键性靶点包括 PTGS2、ACE2、CASP3、IL6、MAPK1、EGFR 等。分子对接分析显示:山柰酚、槲皮素和木犀草素与 3CL 水解酶有较好结合力,豆甾醇、甘草次酸和靛蓝与 ACE2 有较好结合力。王法财等^[18]用网络药理学构建了连花清瘟颗粒作用于新冠病毒的多活性成分、多基因靶点和多治疗通路的特点,筛选了连花清瘟颗粒干预新冠病毒的基因靶点和信号通路,探讨了连花清瘟颗粒对新冠肺炎的临床治疗效果及机制,结果发现,连花清瘟颗粒治疗新冠肺炎疗效确切,该研究为进一步研究连花清瘟颗粒治疗新冠肺炎的作用机制提供了参考依据。王林等^[19]运用网络药理学探讨研究了连花清瘟方治疗新冠肺炎的作用靶点、信号通路以及作用机制。结果获得连花清瘟方的活性成分 378 种、潜在的作用靶点 282 个、与新冠病毒共同靶点 55 个;获得 392 条 GO (Gene Ontology)生物学过程和 105 条 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)信号通路。作者认为,连花清瘟方治疗新冠肺炎的作用机制与其广谱抗病毒、退热、止咳化痰和调节免疫功能等活性有关。马颖等^[20]用网络药理学方法探讨了连花清瘟胶囊的有效成分防治新冠肺炎的作用机制,结果显示连花清瘟胶囊对新冠病毒结合 ACE2 受体有一定的阻断作用,同时亦具有抑制炎症风暴和调节机体免疫功能的作用。

7 疏风解毒方治疗新冠肺炎的活性成分、潜在靶点及作用机制

疏风解毒胶囊源于民间验方,是湘西老中医向楚贤祖传百年的经验成方“祛毒散”,经研发人员改造而成;该方经国家药品监督管理局批准于 2003 年 8 月—2005 年 4 月进行了多中心、随机双盲、阳性药平行对照试验;具有疏风清热,解毒利咽的功效。曹灿等^[21]借助网络药理与分子对接方法研究了疏风解毒胶囊治疗新冠肺炎的潜在作用机制与活性成分,用 TCMS 数据库检索了该方的组成药材板蓝根、虎杖、连翘、芦根、败酱草、马鞭草、柴胡、甘草的化学成分和作用靶点,结果发现,疏风解毒胶囊的活性成分能通过与新冠病毒 3CL 蛋白酶及 ACE2 结合作用于 PTGS2、雌激素受体 1

(estrogen receptor 1, ESR1)、AR 等靶点调节人巨细胞病毒(hMCV)和卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染,能通过 IL-17 信号通路等发挥对小细胞肺癌患者新冠肺炎的治疗作用。许嘉慧等^[22]运用网络药理学探析了疏风解毒胶囊治疗新冠肺炎的分子机制,结果显示,疏风解毒胶囊主要是通过黄酮类成分和植物甾醇类成分作用于 IL-1B、IL-6、CCL2、MAPK1、MAPK8、MAPK14、CASP3、FOS 原癌基因、ALB 等靶点,调节炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、肺纤维化等过程,减轻肺损伤而治疗新冠肺炎。许洪彬等^[23]通过用网络药理学和分子对接法分析疏风解毒胶囊治疗新冠肺炎的作用机制,发现疏风解毒胶囊可以通过多组分、多靶点、多通路对新冠肺炎发挥治疗作用,其机制与调控免疫和炎症反应、抗病毒感染等相关,并且发现疏风解毒胶囊成分可以干扰新冠病毒与其细胞受体结合,发挥抗新冠病毒潜在作用。李康梅等^[24]和李越峰等^[25]用网络药理学分析疏风解毒胶囊治疗新冠肺炎的机制后亦发现,疏风解毒胶囊中的活性成分能够通过多靶点和多通路治疗新冠肺炎。刘泉等^[26]通过网络药理学方法分析疏风解毒胶囊治疗新冠肺炎的可能机制后认为,疏风解毒胶囊所含的白藜芦醇、葛根素和大黄素可能是作用于 ACE2 和细胞丝氨酸蛋白酶而影响新冠病毒的入侵,从而对新冠肺炎发挥一定的治疗作用。谢平等^[27]利用网络药理学及分子对接技术虚拟筛选了疏风解毒胶囊治疗新冠肺炎的潜在活性成分,结果发现,疏风解毒胶囊通过多成分、多靶点、多通路协同作用,影响新冠病毒 S 蛋白和 ACE2 受体的结合,影响新冠病毒 3CL 蛋白酶的作用,实现对新冠肺炎的治疗作用。

8 清肺排毒方治疗新冠肺炎的活性成分、潜在靶点及作用机制

清肺排毒汤组方源于《伤寒论》中的麻杏石甘汤、五苓散、小柴胡汤以及《金匮要略》中的射干麻黄汤,经由中国中医科学院特聘研究员葛又文化裁而成^[28]。处方包括 21 种中药材^[29]。该方针对新冠肺炎之病机特点,将以上经典名方进行了重新融合并创新,以臻解表透邪、宣肺止咳、清热化

湿、辟秽排毒之功效^[30-31]。国家卫健委等制订的新型冠状病毒肺炎诊疗方案推荐该方为新冠肺炎治疗方剂,不作为预防方剂;可用于治疗新冠肺炎轻型、普通型、重型患者,对危重症患者也可根据患者实际情况使用^[5]。

吴昊等^[32]用中药网络药理学和分子对接技术探索了清肺排毒汤抗新冠肺炎的作用机制。结合中国药典及 TCMSP、OMIM、GeneCard 和 STRING 等在线数据库,进行了网络构建、核心靶点筛选及信号通路分析,最后对重要化学成分进行了分子对接预测。结果发现,清肺排毒汤的化合物-肺炎靶点网络含有 292 种化学成分和 214 个相应靶点,核心靶点涉及 AKT 丝氨酸苏氨酸激酶 1、IL-6、MAPK8、MAPK1 和 JUN 等。应用 GO 数据库分析得到 858 个条目,应用 KEGG 数据库筛选得到 122 条相关通路,包括已报道的与肺炎相关的 HIF-1 通路和 Toll 样受体(Toll-likereceptors,TLRs)通路等,也包括 T 细胞(抗原)受体(T cell receptor,TCR)等通路。分子对接分析显示,清肺排毒汤中核心化合物对新冠病毒的 3CL 蛋白酶和 ACE2 受体具有一定的亲和力。赵静等^[33]应用网络药理学探讨了清肺排毒汤的主要活性成分与靶标、靶标与新冠肺炎之间的联系以及多成分多靶标的治疗机制。研究发现,清肺排毒汤通过多成分多靶标对机体起整体性的调控作用,其主要作用部位为肺、其次为脾;通过调控多种与 ACE2 共表达的蛋白以及与新冠肺炎发生发展密切相关的一系列信号通路而发挥平衡免疫和消除炎症的作用;通过靶向核糖体蛋白而抑制病毒 mRNA 的翻译;并通过抑制与病毒蛋白相互作用的细胞蛋白而起抗病毒作用。许冬玉等^[34]用网络药理学方法研究了清肺排毒汤在治疗新冠肺炎时的作用机制,预测出清肺排毒汤治疗新冠肺炎的 5 种主要活性成分是槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素和异鼠李碱,这些成分主要是通过 MAPK1、MAPK3、MAPK8、MAPK14、IL-6、RELA 原癌基因、信号转导与转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1,STAT1)等靶点调控 TNF、NF- κ B 等信号通路而抑制炎症反应并调节免疫功能,通过减轻肺损伤和保护神经功

能而达到治疗新冠肺炎的目的。徐天馥等^[35]和任星等^[36]亦借助网络药理学方法研究了清肺排毒汤治疗新冠肺炎的作用机制,根据研究结果,认为清肺排毒汤对新冠肺炎的治疗具有多成分、多靶点、多通路的调节作用。杨亮等^[37]采用网络药理学的技术和方法,分析了清肺排毒汤与新冠肺炎诊疗方案推荐的抗病毒药物联合应用时潜在相互作用。通过 ETCM、TCMSP 数据库检索清肺排毒汤和抗病毒药物的化学成分和作用靶点,用 STRING、DAVID 进行靶点筛选、蛋白相互作用网络构建和通路分析后,获得清肺排毒汤作用靶点 1627 个,与抗病毒药物共同作用靶点 36 个,KEGG 信号通路富集筛选共得到 15 条通路。该研究为清肺排毒汤与抗病毒药物联合治疗新冠肺炎提供了支撑。

9 讨论

新冠肺炎是近年出现的由新冠病毒引起的一种急性严重呼吸道传染病,年高体弱者感染后容易发展为重症甚至死亡,该病的传播流行目前已成为世界性的重大的公共卫生事件。尽管接种疫苗进行一级预防防止新冠病毒传播是比较理想的措施,但是目前有许多人还没有接种疫苗,即使接种了疫苗也不能 100% 地保证不受感染,所以,用药物对感染者进行干预很有必要。特别是,新型冠状病毒本身引起的机体免疫力下降,感染过后或病后还可以重复感染,所以,有效的药物治疗措施显得更加重要。本文所讨论的五种中药成方,已经在新冠肺炎的控制中显示出了较好的效果。对这些药方的活性成分和作用靶点进行深入的研究很有必要^[38-40]。网络药理学和生物信息学研究已经显示,这些中药方剂/制剂对新冠肺炎的治疗有其独特的作用或优势。中医药及其方剂在新冠病毒/新冠肺炎的防治上已经发挥了较好的作用,其有效作用成分、作用靶点和作用机制,其作用效果和优势,其对新冠病毒变异株的作用,还需要广大科研人员和医务工作者进一步地挖掘、证实和展示^[41-43]。

参考文献

- [1] 王杨,薛亚娟,符兆英.严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)入胞机制及基于刺突蛋白的疫苗研制策略[J].细胞与分子免疫学杂志,2021,37(2):178-

- 184.
- [2] 贾明,樊雅梦,席莉,等. 新型冠状病毒肺炎中西医研究概述[J]. 陕西中医,2020,41(3):281-284.
- [3] 中国中药协会呼吸病药物研究专业委员会,世界中医药学会联合会呼吸病专业委员会,中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会. 中成药防治新型冠状病毒肺炎专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(3):294-297.
- [4] 方邦江,齐文升,杨志旭,等.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》中医治疗更新及其对奥密克戎变异株感染防治指导作用[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(3):1-4.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,中华人民共和国国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. 中国医药,2022,17(4):481-487.
- [6] 李慧. 藿香正气散证治规律及“异病同治”的网络药理学研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [7] 邓燕君,刘博文,贺桢翔,等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J]. 中草药,2020,51(5):1113-1122.
- [8] 顾昱昊,陈可点,戚蕊,等. 基于生物信息技术探究藿香正气液治疗 COVID-19 的机制[J]. 西北药学杂志,2022,37(2):44-50.
- [9] 纪敬敏,石新丽,孔静. 基于网络药理学探讨藿香正气液干预新型冠状病毒感染的潜在靶点[J]. 重庆医学,2020,49(19):3145-3150.
- [10] 孙莹,管凤丽,张拴成,等. 基于网络药理学探讨藿香正气方治疗妊娠期新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(6):701-710.
- [11] 施敏,刘富林,夏旭婷,等. 藿香正气散治疗新型冠状病毒肺炎伴胃肠道症状的网络药理学研究[J]. 中国医药导报,2021,18(9):24-29,197.
- [12] 吉米丽汗·司马依,买买提明·努尔买买提,艾尼瓦尔·吾买尔,等. 基于网络药理学及分子对接探索金花清感颗粒辅助治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性成分研究[J]. 中药材,2020,43(5):1271-1279.
- [13] 龚普阳,郭瑜婕,李晓朋,等. 基于网络药理学与分子对接技术的花分清感颗粒防治新型冠状病毒肺炎的潜在药效物质研究[J]. 中草药,2020,51(7):1685-1693.
- [14] 沈浮,付中应,吴泳蓉,等. 基于网络药理学及高通量分子对接研究金花清感颗粒中结合 SARS-CoV-2 特定靶蛋白的活性化合物干预 COVID-19 的潜在分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(3):622-631.
- [15] 彭文潘,徐泳,韩迪,等. 基于网络药理学和分子对接探究金花清感颗粒治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(12):1992-2002.
- [16] 夏雨,赵显东,吴泳蓉,等. 基于网络药理学及生物信息学研究“金花清感颗粒”治疗新型冠状病毒肺炎的潜在靶点及机制[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(11):18-23,222.
- [17] 凌晓颖,陶嘉磊,孙逊,等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨[J]. 中草药,2020,51(7):1723-1730.
- [18] 王法财,沈炳香,何春远,等. 连花清瘟颗粒对新型冠状病毒肺炎的临床疗效及其机制的网络药理学研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(2):93-101.
- [19] 王林,杨志华,张浩然,等. 连花清瘟治疗新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎网络药理学研究与初证[J]. 中药材,2020,43(3):772-778.
- [20] 马颖,张凤,王亮,等. 基于网络药理学探讨连花清瘟胶囊防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制[J]. 井冈山大学学报(自然科学版),2021,42(1):89-95.
- [21] 曹灿,崔瑛,楚玉玺,等. 基于网络药理学与分子对接方法的疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制与活性成分研究[J]. 中草药,2020,51(9):2283-2296.
- [22] 许嘉慧,薛艳,张炜,等. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的分子机制探析[J]. 中草药,2020,51(8):2015-2023.
- [23] 许洪彬,李珮馨,綦向军,等. 基于网络药理学和分子对接研究疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎的机制[J]. 中药材,2020,43(8):2053-2061.
- [24] 李康梅,陈泯铎,李金惠,等. 疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎的网络药理学研究[J]. 中药材,2020,43(12):3080-3087.
- [25] 李越峰,张淑娟,牛江涛,等. 疏风解毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J]. 中药材,2021,44(1):253-266.
- [26] 刘泉,徐银莹,姜孙旻,等. 基于网络药理学和分子对接探讨疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎可能的作用机制[J]. 中国药物警戒,2021,18(2):115-120.

[27] 谢平,王晨情,叶雅惠,等. 基于网络药理学及分子对接虚拟筛选疏风解毒胶囊治疗新冠病毒肺炎(COV-
ID-19) 活性成分研究[J]. 药学研究,2021,40(9):590-
597,604.

[28] 王晶亚,李慧珍,郭玉娜,等. 清肺排毒汤联合西医常
规疗法治疗老年新型冠状病毒肺炎 157 例临床疗效
回顾性研究[J]. 中医杂志,2021,62(20):1788-1794.

[29] 曹艳梅,张因,史楠楠,等. 基于古代经方传承的清肺
排毒汤组方配伍分析[J]. 世界中医药,2022,17(9):
1343-1349.

[30] 张培旭,贾波. 清肺排毒汤治疗新冠肺炎的“清肺”与
“排毒”意义探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28
(6):206-212.

[31] 张艳,周严严,王宏洁,等. 清肺排毒颗粒质量控制体
系中苦杏仁苷含量测定方法的建立[J]. 中国实验方
剂学杂志,2022,28(14):127-133.

[32] 吴昊,王佳琪,杨雨薇,等. 基于网络药理学和分子对
接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎
作用机制[J]. 药学报,2020,55(3):374-383.

[33] 赵静,田赛赛,杨健,等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病
毒肺炎机制的网络药理学探讨[J]. 中草药,2020,51
(4):829-835.

[34] 许冬玉,许玉龙,王至婉,等. 基于网络药理学研究清
肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 中
药药理与临床,2020,36(1):26-32.

[35] 徐天馥,贺成功,杨坤. 基于网络药理学清肺排毒汤治
疗新冠肺炎的物质基础及作用机制研究[J]. 天然产
物研究与开发,2020,32(6):901-908.

[36] 任星,杨静,张菀桐,等. 基于网络药理学探讨新冠肺
炎初期用药清肺排毒汤的作用机制[J]. 世界中医药,
2021,16(19):2845-2850.

[37] 杨亮,曹俊岭,徐娟,等. 清肺排毒汤中西药联用治疗
COVID-19 潜在相互作用的网络药理学分析[J]. 贵州
中医药大学学报,2021,43(3):40-44.

[38] 李敏,王斌,高峰,等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎
背景下《中药学》芳香化湿类药课程设计的思考[J].
陕西中医药大学学报,2022,45(2):123-126.

[39] 李东方,李艳,陈音,等. 基于数据挖掘的中医药治疗
新型冠状病毒肺炎组方用药规律探析[J]. 陕西中医
药大学学报,2022(3):5-11.

[40] 何伟,胡勇,张惜燕,等. 从新型冠状病毒肺炎防治探
讨中医疫病研究的关键问题[J]. 陕西中医药大学学
报,2022,45(2):1-6.

[41] 方邦江,齐文升,任毅,等. 新冠肺炎奥密克戎变异株
中成药应用专家共识[J]. 陕西中医药大学学报,
2023,46(2):1-8.

[43] 郭凯丽,袁盼盼,薛妙,等. 基于网络药理学和分子对
接技术探讨宣肺化浊汤防治新冠肺炎德尔塔变异病
毒的作用机制[J]. 现代中医药,2023,43(1):48-55.

(修回日期:2022-12-14 编辑:崔春利)