

文章编号: 1674-8085(2021)01-0089-05

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

马 颖¹, 张 凤², 王 亮³, *王博龙¹

(1.宜春学院化学与生物工程学院, 江西, 宜春 336000; 2.海军军医大学附属长征医院药材科, 上海 200003;

3.上海中医药大学中药研究所, 上海 201203)

摘 要: **目的** 基于网络药理学方法研究连花清瘟胶囊活性成分防治新型冠状病毒肺炎的作用机制。**方法** 通过文献挖掘确定连花清瘟胶囊活性成分, 依托 TCMSP、Swiss Target Prediction 数据库检索活性成分靶点, 利用 Cytoscape3.6.1 软件绘制连花清瘟胶囊活性成分-靶点网络; 运用 GeneCards 数据库查询新型冠状病毒肺炎靶点, 将其与连花清瘟胶囊活性成分靶点相互映射, 筛选出共同靶点。应用 STRING 平台构建靶蛋白相互作用网络并提取关键靶点, 对关键靶点进行 GO (Gene Ontology) 基因功能和通路分析。**结果** 连花清瘟胶囊 24 个活性成分作用于 33 个新型冠状病毒肺炎靶点, 其中 NOS2 与血管紧张素转化酶 II (ACE2) 共表达; TNF、TP53、IL6、CASP3、IL2、MAPK14、RELA 共 7 个关键靶基因参与免疫系统过程、多细胞生物过程、解毒过程、刺激反应、抗氧化活性等生物过程及功能, 调控百日咳、南美锥虫病、乙型肝炎、肺结核、甲型流感、EB 病毒感染、单纯疱疹病毒感染、PI3K-Akt、TNF、MAPK、T 细胞受体等信号通路。**结论** 连花清瘟胶囊对 SARS-CoV-2 入侵人体受体 ACE2 具有一定的阻断作用, 同时发挥抑制机体炎症风暴、调节机体免疫的作用。

关键词: 连花清瘟胶囊; 活性成分; 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学; 基因共表达

中图分类号: R563.1⁺4

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2021.01.015

TO EXPLORE THE MECHANISM OF LIANHUA QINGWEN CAPSULE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19 BASED ON NETWORK PHARMACOLOGY

MA Ying¹, ZHANG Feng², WANG Liang³, *WANG Bo-long¹

(1. School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000, China;

2. Department of Medicine, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China;

3. Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To investigate the mechanism of active constituents of Lianhua Qingwen capsule in the prevention and treatment of Novel Coronavirus Pneumonia based on network pharmacology. **Methods:** Active constituents of Lianhua Qingwen capsule were determined by literature mining, and targets of active constituents were retrieved based on TCMSP and Swiss Target Prediction database. Cytoscape3.6.1 software was used to draw the network of active constituents-targets. GeneCards database was used to query targets of Novel Coronavirus Pneumonia, and targets of its active components of Lianhua Qingwen capsule were mapped to each other to screen out common targets. Using STRING platform to construct target genes interaction network and extract key

收稿日期: 2020-09-18; 修改日期: 2020-11-12

作者简介: 马 颖(1996-), 女, 江西九江人, 硕士生, 主要从事临床药学研究(E-mail:1832516974@qq.com);

张 凤(1985-), 女, 四川成都人, 副主任药师, 博士, 主要从事临床药学与系统生物学(E-mail:fengzhangky@aliyun.com);

王 亮(1988-), 男, 上海人, 博士生, 主要从事中药注射剂代谢和中药化学(E-mail:15102164592@163.com);

*王博龙(1977-), 男, 陕西扶风人, 副教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事药物临床前药理研究及临床有效性评价(E-mail: wblong77@126.com)。

targets, so as to analyze the GO (Gene Ontology) gene function and pathway of key targets. **Results:** 24 active constituents of Lianhua Qingwen capsule acted on 33 targets of Novel Coronavirus Pneumonia, among which NOS2 was co-expressed with angiotensin-converting enzyme II, TNF, TP53, IL6, CASP3, IL2, MAPK14 and RELA, a total of seven key target genes involved in the immune system process, multicellular organisms, detoxification process, stimulus-response, antioxidant activity and other biological processes and functions; regulating Pertussis, Chagas disease, Hepatitis B, Tuberculosis, Influenza A, Epstein-Barr virus infection, Herpes simplex infection, PI3K-Akt signaling pathway, TNF signaling pathway, MAPK signaling pathway, T cell receptor signaling pathway and other signaling pathways. **Conclusions:** Lianhua Qingwen capsule had a certain blocking effect on the invasion of human receptor ACE2 by SARS-CoV-2, at the same time, which played a role in inhibiting inflammatory storm and regulating the body's immunity.

Key words: Lianhua Qingwen capsule; active constituents; COVID-19; network pharmacology; gene coexpression

新型冠状病毒肺炎又称 COVID-19 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) [1-2], 是由 SARS-CoV-2 病毒经呼吸道飞沫和接触传播的呼吸系统急性传染病。截至 2020 年 4 月 22 日 15 时 20 分, SARS-CoV-2 病毒已扩散到 200 多个国家和地区, 已导致全球 256 万人感染, 17 万余人死亡, 成为全球范围内的突发公共卫生事件。COVID-19 以发热、干咳、乏力为主要表现, 少数伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等, 重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和(或)低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等[3]。对于 COVID-19 的治疗目前尚无特效药物, 国内外的科研人员都在夜以继日开展抗 COVID-19 药物及疫苗研究, 但短时间内不可能获得安全有效的药物或疫苗。

中药具有多成分、多靶点、整体作用的特点, 在 COVID-19 的预防和治疗中具有很大的潜力。此次新冠疫情发生以来, 国家卫健委和国家中医药管理局联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第 4 版、第 5 版、第 6 版)》, 以及北京、山东、河北、广东、上海等省市发布的诊疗方案都将连花清瘟胶囊作为推荐用药[4]。虽然王林[5]、王法财[6]等应用网络药理学方法分析了连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的分子机制, 但他们都是基于口服生物利用度、类药性等参数来选择药效成分开展研究。基于口服中药药效成分必须入血的血清药物化学思维[7], 以及于华等[8]研究了连花清瘟胶囊的入血成分, 再结合具有镇咳平喘之功效的麻黄活性成分

麻黄碱和伪麻黄碱[9-10], 本研究最终以大黄素、芒柄花黄素、芦丁、没食子酸、甘草素、金丝桃苷等 24 种活性成分为药效物质, 借助网络药理学方法与技术, 全面分析连花清瘟胶囊的作用靶点、生物过程及信号通路, 旨在详细阐明其防治 COVID-19 的复杂机理。

1 材料与方法

1.1 数据库和软件

(1) 活性成分-靶点数据库: 中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>), SwissTarget Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)。(2) 蛋白质数据库: UniProt (<https://www.uniprot.org/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)。(3) 疾病-靶点数据库: GeneCards (<https://www.genecards.org/>)。(4) 蛋白质相互作用分析平台: STRING (<https://string-db.org/>)。(5) 生信在线分析平台: ensembl 网站 (www.ensembl.org/biomart), OmicShare 云平台 (<http://omicshare.com/>), DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>)。(6) 网络分析及作图软件: Cytoscape 3.6.1, Venny 2.1.0 (<https://bioinfogpnb.csic.es/tools/venny/index.html>)。

1.2 连花清瘟胶囊活性成分靶点及成分-靶点网络构建

本研究以连花清瘟胶囊 24 种活性成分为对象, 运用 PubChem 数据库搜索活性成分标准的 Canonical SMILES 格式, 将 SMILES 格式文件导入

SwissTargetPrediction 平台,进行靶点预测,并将 TCMSp 中相应化合物的靶点作为补充;运用 UniProt 数据库将靶点统一转换为基因名称保存,将以上两个来源的基因合并,构建连花清瘟胶囊靶基因汇总;利用 Cytoscape3.6.1 软件构建连花清瘟胶囊“活性成分-靶点网络”。

1.3 连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 作用靶标的获取与分析

基于 Gene Cards 数据库,以“Novel coronavirus pneumonia”为关键词检索与 COVID-19 相关的作用靶点,将连花清瘟胶囊的预测靶点与 COVID-19 相关作用靶点相互映射,筛选出共同靶点,得到连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的作用靶点;并将得到的作用靶点进行基因共表达分析。

1.4 PPI 网络的构建和核心靶点的筛选

为研究靶点之间的相互作用,将筛选出的共同靶点导入 STRING 网络平台,设置蛋白种类为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值为“medium confidence”,其余参数均保持默认值,结果保存为 TSV 格式并导入 Cytoscape3.6.1 软件;运用其插件“Network Analyze”分析网络拓扑参数,以节点度值(Degree)、介数(Betweenness)、最短路径(Clossness)均超过平均值为标准筛选出关键靶点。

1.5 关键靶点基因本体 GO 分析

将关键靶点的名称在 ensembl 网站转换为相应的基因 ID 后,运用 OmicShare 云平台进行动态 GO 富集分析,利用平台候选背景基因,选择“Homo sapiens(智人)”,其中 GO 功能分析包括生物过程(Biological Process)、分子功能(Molecular Function)和细胞组成(Cellular Component)。

1.6 关键靶点 KEGG 信号通路富集

利用 DAVID 6.8 对关键靶点进行 KEGG 信号通路富集,物种与背景设置均为“Homo sapiens”,设定阈值 P-value<0.01,研究关键靶基因富集的信号通路,并对富集通路进行可视化分析。

2 结果

2.1 连花清瘟胶囊活性成分靶点及成分-靶点网络构建

查阅文献^[8-10]发现连花清瘟胶囊中主要有大黄

素、芒柄花黄素、芦丁、没食子酸、甘草素、金丝桃苷、麻黄碱、伪麻黄碱、红景天苷、马钱苷酸、苦杏仁苷、大黄酸、断氧化马钱苷、新绿原酸、绿原酸、大黄素-8-O-葡萄糖苷、连翘酯苷 E、隐绿原酸等 24 种活性成分,详见表 1。在 TCMSp 数据库得到连花清瘟胶囊活性成分靶基因 92 个(筛除重复),在 SwissTarget Prediction 服务器获取连花清瘟胶囊活性成分靶基因 152 个(筛除重复),两者合并删除重复后共得到预测的活性成分靶基因 220 个。将连花清瘟胶囊活性成分与对应的靶标导入 Cytoscape3.6.1 软件中,构建“活性成分-靶点”网络图,如图 1 所示,连花清瘟胶囊 24 种活性成分作用于 220 个靶基因的网状图,图中 244 个节点,510 条线充分体现了连花清瘟胶囊多成分、多靶点的药理作用。

表 1 连花清瘟胶囊活性成分基本信息
Table 1 Active ingredients basic information of Lianhua Qingwen capsule

活性成分	英文名	化学式	PubChem CID	中药
没食子酸	Gallic acid	C ₇ H ₆ O ₅	370	大黄、红景天
新绿原酸	Neochlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	5280633	金银花、鱼腥草
红景天苷	Salidroside	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	159278	连翘
连翘酯苷 E	Forsythoside E	C ₂₀ H ₃₀ O ₁₂	69634125	连翘
马钱苷酸	Loganic acid	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	89640	金银花
绿原酸	Chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	1794427	金银花、苦杏仁、鱼腥草
隐绿原酸	Cryptochlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	9798666	金银花
苦杏仁苷	Amygdalin	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	656516	苦杏仁
獐牙菜苷	Sweroside	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	161036	金银花
断氧化马钱苷	Secoxyloganin	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	162868	金银花
芦丁	Rutin	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	5280805	连翘、甘草、金银花、麻黄、鱼腥草
金丝桃苷	Hyperoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	5281643	广藿香、金银花、连翘、鱼腥草
芹糖甘草苷	Liquiritin apioside	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	10076238	甘草
芹糖异甘草苷	Isoliquiritin apioside	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	6442433	甘草
异甘草苷	Isoliquiritin	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	5318591	甘草
甘草素	Liquiritigenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	114829	板蓝根、甘草
大黄素-8-O-葡萄糖苷	Emodin-8-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	99649	板蓝根
大 黄 酚 葡 萄 糖 苷	Chrysophanol glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	6324923	大黄
芒 柄 花 黄 素	Formononetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	5280378	甘草
大黄酸	Rhein	C ₁₅ H ₈ O ₆	10168	大黄
大黄素	Emodin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	3220	大黄、板蓝根、薄荷
甘草酸	Glycyrrhizic acid	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	14982	甘草、苦杏仁
麻黄碱	Ephedrine	C ₁₀ H ₁₅ NO	9294	麻黄
伪麻黄碱	Pseudoephedrine	C ₁₀ H ₁₅ NO	7028	麻黄

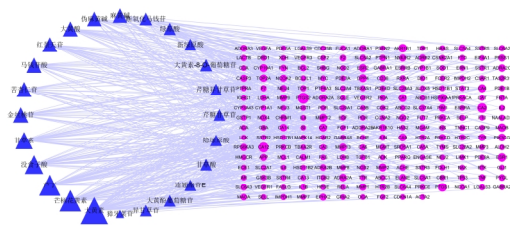


图1 “活性成分-靶点”网络
Fig.1 The network of“ active ingredients-targets”

2.2 连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的靶标预测

以“new coronavirus pneumonia”为关键词，在 GeneCards 数据库中收集 COVID-19 的相关作用靶点，将连花清瘟胶囊的预测靶点与 COVID-19 的相关作用靶点相互映射，得到连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的潜在作用靶点 33 个，详见图 2。

由于 ACE2 是 SARS-CoV-2 侵入人体的重要受体^[11]，将连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的 33 个潜在靶标与 ACE2 进行共表达分析。结果显示，ACE2 与 NOS2 存在共表达（图 3），说明连花清瘟胶囊有可能通过 NOS2 来影响 ACE2 表达，从而发挥阻断病毒入侵效应。

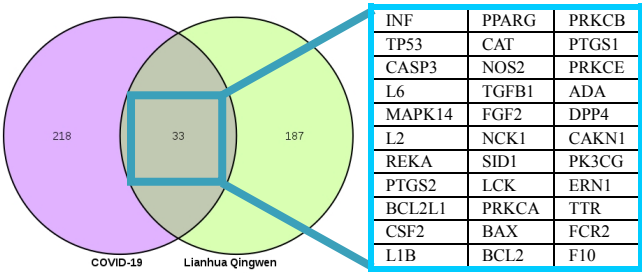


图2 连花清瘟胶囊靶标与 COVID-19 靶标的韦恩图
Fig.2 Venn diagram of Lianhua Qingwen capsule targets and COVID-19 targets

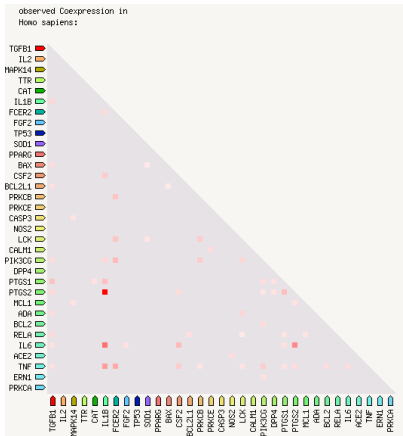


图3 ACE2 与连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 潜在靶点的共表达情况
Fig.3 Co-expression of ACE2 and potential targets of Lianhua Qingwen capsule in treatment of COVID-19

2.4 关联网络构建与关键靶基因筛选

如图 4 所示，将筛选出的 33 个治疗 COVID-19 的潜在靶标输入 STRING 数据库，获取蛋白相互作用关系，共有 32 个节点（1 个靶基因未参与）、201 条相互作用连线构成关联网络，图中节点的大小代表度值（degree）大小，节点越大代表度值越大；节点边的粗细代表介数（betweenness）大小，边线的越粗代表介数越大，节点边的颜色代表平均最短路径（Closeness）大小，颜色越深代表数值越大。PPI 关联网络的平均度值为 12.56，平均介数为 2.18×10^{-2} ，平均最短路径（Closeness）为 6.24×10^{-1} ，其中共有 7 个基因参数在平均值之上，为网络中连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的关键靶点，见表 2。

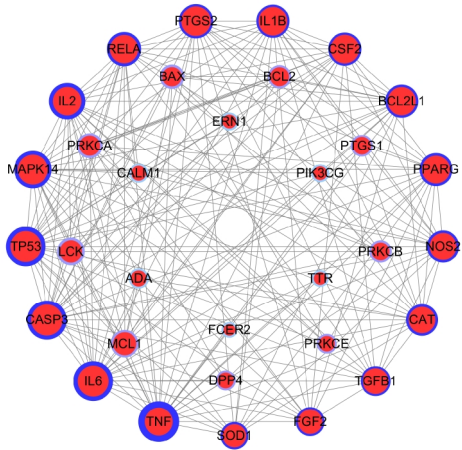


图4 连花清瘟胶囊潜在靶基因关联网络
Fig.4 The association network of potential genes of Lianhua Qingwen capsule

表 2 连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 的关键靶标

靶点	degree	betweenness	clossness
TNF	24	1.43×10^{-1}	8.16×10^{-1}
TP53	23	7.78×10^{-2}	7.95×10^{-1}
CASP3	23	6.64×10^{-2}	7.95×10^{-1}
IL6	23	7.65×10^{-2}	7.95×10^{-1}
MAPK14	21	5.74×10^{-2}	7.56×10^{-1}
IL2	20	6.33×10^{-2}	7.38×10^{-1}
RELA	18	2.95×10^{-2}	7.05×10^{-1}

2.5 连花清瘟胶囊关键靶点 GO 功能富集分析

利用 OmicShare 云平台对 7 个关键靶标进行 GO 功能与富集分析，结果显示生物过程（Biology Process, BP）主要涉及免疫系统过程、解毒、多细胞生物过程、刺激反应、细胞增殖、生物过程的调节等；分子功能（Molecular Function, MF）及细胞组成（Cellular Componet, CC）主要涉及催化活性、

转录调节活性、细胞膜、细胞突触、细胞器等, 详见图 5。进一步富集发现连花清瘟胶囊可能是通过肺癌细胞对尼古丁反应的负调控、血液微粒形成的正调控、超氧化物自由基清除的正调控、慢性炎症反应抗原刺激的负调控, 调节生物合成与代谢过程, 调控白细胞粘附、细胞因子分泌参与免疫应答, 调控参与肺形态形成的分支等发挥作用, 详见图 6。

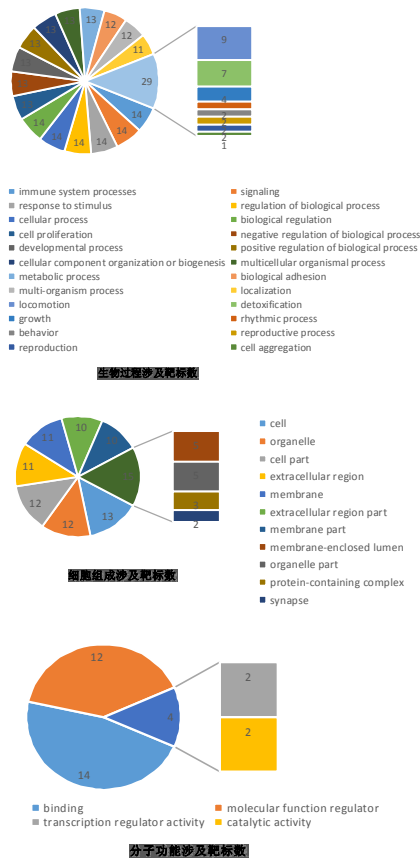


图 5 关键靶基因的 GO 功能分析

Fig. 5 GO function analysis of key target genes

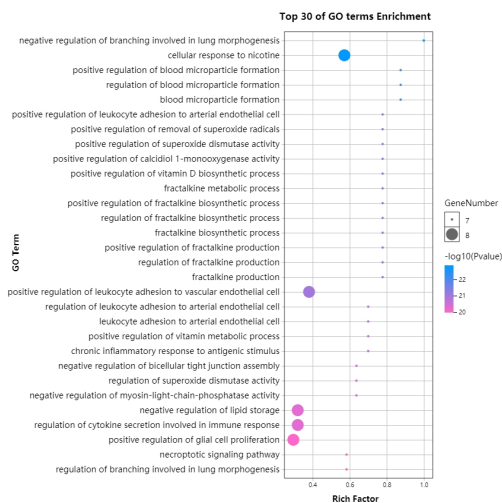


图 6 靶基因的 GO 富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis of target genes

2.6 连花清瘟胶囊关键靶点 KEGG 信号通路分析

依据 $P\text{-value} < 0.01$ 筛选 7 个关键靶点的 KEGG 通路, 共得到百日咳 (Pertussis)、南美锥虫病 (Chagas disease)、乙型肝炎 (Hepatitis B)、肺结核 (Tuberculosis)、甲型流感 (Influenza A)、EB 病毒感染 (Epstein-Barr virus infection)、单纯疱疹病毒感染 (Herpes simplex infection)、PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、MAPK 信号通路 (MAPK signaling pathway)、Toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway)、类节点受体信号通路 (NOD-like receptor signaling pathway)、T 细胞受体通路 (T cell receptor signaling pathway) 等 35 条信号通路。图 7 为上述前 30 条信号通路的高级气泡图, 以富集因子 (Rich Factor, RF, 即目标基因中属于这个 pathway 的基因的数量/背景基因集中这个 pathway 所有基因的数量)、 P 值以及调控通路上的基因个数来衡量 KEGG 富集程度, 其中气泡颜色代表 P 值的大小, RF 代表富集的程度大小, 气泡大小代表该通路中目标基因的多少。由图可见 P 值偏小的是百日咳、南美锥虫病、肿瘤坏死因子信号通路、乙型肝炎、肺结核、单纯疱疹病毒感染, RF 较高的是移植物抗宿主病、百日咳, 类节点受体、肿瘤坏死因子、T 细胞受体信号通路; 而目标基因较多的是单纯疱疹病毒感染、MAPK 信号通路、HTLV-I 感染。

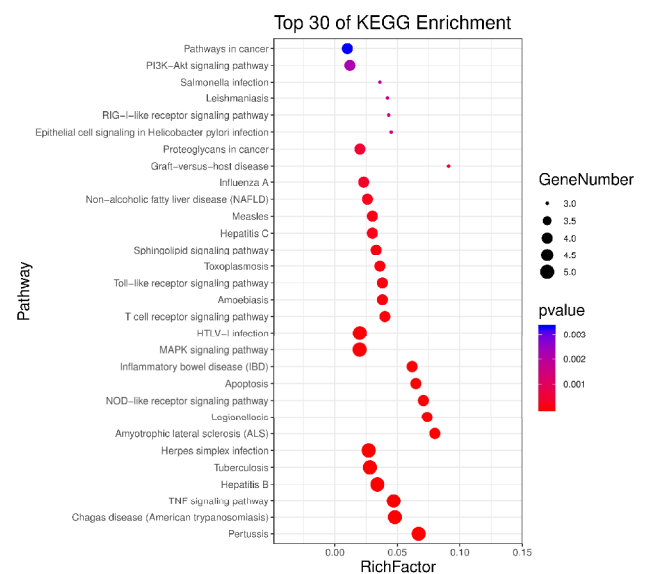


图 7 连花清瘟胶囊关键靶标的 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis of key targets of Lianhua Qingwen capsule

3 讨论

连花清瘟胶囊是吴以岭教授以银翘散合麻杏石甘汤化裁而来,主要由连翘、金银花、炙麻黄等13味药组成,具有清瘟解毒、宣肺泄热之功效,常用于治疗流行性感属热毒袭肺症。全方以汉代张仲景《伤寒论》麻杏石甘汤合清代吴鞠通《温病条辨》银翘散为基础方,卫气同治,宣肺泄热;又汲取明代吴又可《温疫论》治疫证用大黄经验,先证用药、通腑泄热;广藿香芳香化湿、醒脾和中,配伍红景天清肺化痰,调节免疫,组方皆在清泄肺中之毒热,宣畅肺气,截断病势,体现了三朝古方治疗外感瘟疫病用药经验^[12]。自2003年上市以来,连花清瘟胶囊先后多次被列入国家卫健委、国家中医药管理局发布的甲流、乙流、禽流感、流感、中东呼吸综合征等传染性公共卫生事件诊疗方案或指南共识。且连花清瘟胶囊已在美国顺利启动II期临床研究,成为第一个进入美国FDA治疗流感的中成药^[13]。有研究证实连花清瘟胶囊能明显抑制体外培养的SARS-CoV活性^[14],对中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)活性也具有一定抑制作用^[15]。此外,连花清瘟胶囊可抑制各种流感病毒菌株的增殖,降低小鼠肺中的病毒滴度^[16]。

研究^[17-18]显示COVID-19患者休克、低氧血症和水电解质酸碱失衡、急性呼吸窘迫综合征等危重症的发生,与免疫反应过激和炎症因子风暴密切相关。为明确连花清瘟胶囊治疗COVID-19的确切机制,本研究挖掘连花清瘟胶囊活性成分的作用靶点,并重点分析了关键靶点及其富集的生物过程、信号通路。结果发现关键靶点中的多数为免疫、炎症因子或相关凋亡蛋白,如IL2、IL6、TNF、CASP3、TP53、MAPK14、RELA等。其参与催化活性、抗氧化活性、转录调节活性等生物功能,以及刺激反应、代谢过程、免疫系统进程等生物过程。关键靶点富集的通路主要有百日咳、南美锥虫病、乙型肝炎、肺结核、T细胞受体、TNF、NOD-like receptor、PI3K-Akt、MAPK、Toll-like receptor信号通路等,其中调控免疫、炎症的通路为数最多,如调控免疫的T细胞受体通路;调控炎症的TNF、MAPK、PI3K-Akt、NOD-like receptor信号通路等;甲型流

感感染、EB病毒感染、单纯疱疹病毒感染、HTLV-I感染通路则涉及病毒感染的调控。研究表明连花清瘟胶囊可降低慢阻肺患者痰液中炎症反应因子IL-8、IL-17、IL-23和TNF- α 的水平及血液中IL-8和IL-17的水平^[19],还可以抑制病毒诱导的NF- κ B活化及IL-6、IL-8、TNF- α 、IP-10基因表达^[20]。另有研究表明连花清瘟胶囊在小儿肺炎的治疗中,显著降低血清中IL-10、IL-17、TNF- α 等炎症反应因子水平,减缓炎症反应渗出物对肺功能的损伤^[21]。在常规治疗基础上加用连花清瘟胶囊可明显改善肺部感染患者的免疫功能,促进其症状缓解^[22],这些都与我们的网络药理学研究结果相吻合。

虽然有研究显示连花清瘟胶囊中的金银花、连翘有可能阻断ACE2与SARS-CoV-2的结合位点,从而减轻病毒对宿主细胞的损伤^[23]。但我们的基因共表达和PPI互相分析表明,ACE2与连花清瘟胶囊治疗COVID-19的潜在靶点并无直接关联,仅与其中一个靶点NOS2有共表达,所以推测ACE2受体在病毒入侵人体的过程中发挥重要作用,但在连花清瘟胶囊治疗病毒感染后的肺炎中作用甚微,临床治疗COVID-19应坚持中西医并重和多药联合。

综上所述,连花清瘟胶囊主要是通过抑制炎症风暴、减轻肺损伤来治疗COVID-19,其次还可能影响ACE2的表达,从而阻断SARS-CoV-2入侵发挥预防作用。

参考文献:

- [1] 新华网.世界卫生组织将新冠肺炎命名为“COVID-19”[EB/OL]. [2020-02-12]. http://m.xinhuanet.com/world/2020-02/12/c_1210470951.htm.
- [2] 世界卫生组织总干事在关于2019新型冠状病毒的《国际卫生条例》突发事件委员会新闻通报会上的发言.[EB/OL].[https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihc-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihc-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [4] 庞稳泰,金鑫瑶,庞博,等.中医药防治新型冠状病毒肺炎方证规律分析[J/OL]. 中国中药杂志:1-8.

- [2020-02-28]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200218.502>.
- [5] 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/OL]. 中药材: 1-8[2020-03-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1286.R.20200228.1820.006.html>.
- [6] 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/OL]. 中药药理与临床: 1-22 [2020-03-20]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyt.20200318.001>.
- [7] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究[J]. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4 (2): 1-5.
- [8] 于华,贾伟娜,刘金平,等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析连花清瘟胶囊的入血成分[J]. 天津中医药, 2016, 33(12): 756-759.
- [9] 骆凡,陈杰,袁捷,等. 基于网络药理学方法探索麻杏石甘汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(05): 555-559.
- [10] 黄松,崔明旭,刘爱玲,等. 一测多评法同时测定麻杏石甘口服液 3 种成分含量[J]. 中国兽药杂志, 2019, 53(10): 20-26.
- [11] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395 (10224): 565-574.
- [12] 贾振华,李红蓉,常丽萍,等. 中医学应对疫病的历史回顾与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 1-7.
- [13] 沈松. 连花清瘟胶囊的美国之旅[J]. 中华养生保健, 2016, 16 (2): 17.
- [14] 朱舜亚,李晓英,魏云玲,等. 三种中药处方对 SARS 相关冠状病毒体外抑制作用的初步研究[J]. 生物技术通讯, 2003, 14 (5): 390-392.
- [15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中东呼吸综合征病例诊疗方案 (2015 年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5 (5): 352-354.
- [16] DING Y, ZENG L, LI R, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 130.
- [17] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506.
- [18] Alimuddin Zumla, David S Hui, Esam I Azhar, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option[J]. Lancet, 2020, 395 (10224): e35-e36.
- [19] Dong L, Xia JW, Gong Y, et al. Effect of lianhuaqingwen capsules on airway inflammation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 637969.
- [20] Ding Y W, Zeng L J, Li R F, et al. The Chinese Prescription Lianhuaqingwen Capsule Exerts Anti-Influenza Activity Through the Inhibition of Viral Propagation and Impacts Immune Function[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17 (1): 130.
- [21] 李铁辉. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床效果评价[J]. 中国医药指南, 2019, 17 (12): 199-200.
- [22] 陈丽云,王银娣,黄汉. 连花清瘟胶囊抗流感病毒临床疗效观察[J]. 甘肃医药, 2017, 36(08): 666-667.
- [23] 牛明,王睿林,王仲霞,等. 基于临床经验和分子对接技术的抗新型冠状病毒中医组方快速筛选模式及应用[J/OL]. 中国中药杂志: 1-8[2020-02-28]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200206.501>.