

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

基于网络药理学与分子对接技术对清开灵干预病毒性感冒的作用机制研究

蔡孟成^a, 刘益群^b, 俞超芹^b, 金永生^c (海军军医大学: a. 基础医学院, b. 长海医院; c. 药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 探索清开灵干预病毒性感冒的潜在作用机制, 为其临床用药提供理论指导。方法 通过 TCMSP、TCMID 和 Pubchem 数据库获得清开灵的活性成分及作用靶点; 通过 GeneCards 数据库获取病毒性感冒的相关靶点, 并采用交集法筛选出与清开灵活性成分作用的共同靶点, 运用 Cytoscape 构建“活性成分-靶点”网络, 并通过 String 数据库构建 PPI 网络; 通过 Bioconductor 数据库进行 KEGG 通路和 GO 功能富集分析, 运用 R 软件将结果进行可视化; 采用 Auto Dock Tools 进行分子对接研究。结果 从清开灵中共筛选出潜在活性成分 90 个, 对应靶点 225 个; PPI 网络分析获得清开灵干预病毒性感冒的关键作用靶点 34 个; GO 及 KEGG 富集分析得出: 清开灵干预病毒性感冒的作用机制主要与抗炎、抗病毒有关; 分子对接结果显示: 清开灵中胆酸、猪去氧胆酸、黄芩苷与 RELA 和 JUN 具有一定的亲合力。结论 清开灵含有的活性成分可作用于 JUN、RELA、MAPK1、IL-6、AKT1 等靶点, 调节多条信号通路, 从而发挥对病毒性感冒的干预作用。

[关键词] 清开灵; 网络药理学; 分子对接; 抗病毒

[中图分类号] R286

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2021)03-0193-10

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202005077

Mechanism of Qingkailing on influenza based on network pharmacology and molecular docking

CAI Mengcheng^a, LIU Yiqun^b, YU Chaoqin^b, JIN Yongsheng^c (Naval Medical University, Shanghai 200433, China: a. Basic Medicine School, b. Changhai Hospital; c. School of Pharmacy)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanism of Qingkailing (QKL) on influenza, and to provide a theoretical basis for the clinical application of QKL. **Methods** TCMSP, TCMID, and PubChem databases were used to search for the active ingredients and action targets of QKL. GeneCards database was used to search for the targets of influenza. The intersection method was used to obtain the targets related to the therapeutic effects of QKL. Cytoscape software was applied for the construction of active compounds-targets network map. Protein-protein interaction network was constructed by STRING database. Gene ontology functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were conducted by Bioconductor database and R software. Auto Dock Tools were used for molecular docking. **Results** Total 90 potential active components were identified from QKL with the corresponding 225 targets. PPI network analysis showed that there were 34 key targets intervening influenza by QKL. GO and KEGG showed that the mechanism of QKL intervention on influenza was related to anti-inflammatory and antiviral. The results of molecular docking showed that cholic acid, hyodeoxycholic acid and baicalin had affinity with RELA and JUN. **Conclusion** The active ingredients of QKL target on JUN, RELA, MAPK1, IL6 and AKT1 to regulate multiple signal pathways, and play an intervention role in influenza.

[Key words] Qingkailing; network pharmacology; molecular docking; antiviral

清开灵是由《温病条辨》安宫牛黄丸加减化裁而来, 由珍珠母、栀子、水牛角、板蓝根、金银花五味中药以及胆酸、猪去氧胆酸、黄芩苷 3 种活性成分组成。具有清热解毒、镇静安神的功效, 临床上常用于病毒性感冒、上呼吸道感染、急性扁桃体炎

等疾病。现代研究表明, 清开灵具有良好的抗病毒作用, 对流感病毒 H1N1、H5N1 和 H7N9 以及 2 型登革热病毒等均有一定的抑制作用^[1-2]。冠状病毒感染引起的肺炎是由病毒感染引起, 与流感的起因及症状极其相似^[3], 因此, 清开灵也有一定的干预冠状病毒的作用。网络药理学是近年来整合系统生物学和药理学的一门新兴学科, 通过大量的生物学信息, 对已有的分子生物学数据进行系统全面的分析, 从蛋白、分子、基因层面揭示机体与疾病的相互作用机制, 可以为多靶点药物的开发和机制研究

[基金项目] 国家自然科学基金(81573585)

[作者简介] 蔡孟成, 中医学八年制学员, Tel: 15821632617, Email: caimengcheng@126.com

[通信作者] 金永生, 教授, 研究方向: 天然活性成分, Tel: (021) 81871227, Email: ysjnsmmu@163.com

提供依据;分子对接是通过受体的特征以及受体和药物分子之间的相互作用方式来进行药物设计的方法,通过结合能的大小判定受体与药物分子结合的能力。本文旨在通过网络药理学与分子对接技术探讨清开灵干预病毒性感冒的物质基础与作用机制,以期为今后清开灵用于临床预防和治疗病毒性感冒提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药物靶点的筛选

本研究采用计算系统生物学实验室的中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)检索中药栀子、板蓝根、金银花的活性成分。因珍珠母和水牛角作为动物类药材在TCMSP数据库中未收录,笔者应用Traditional Chinese Medicines Integrated Database (TCMID, <http://119.3.41.228:8000/tcmid/search/>)对珍珠母与水牛角进行活性成分检索。根据化合物口服生物利用度(OB)与类药性(DL)进行筛选,OB阈值设为 $OB \geq 30\%$,DL阈值设为 $DL \geq 0.18^{[4-5]}$ 。此外,由于黄芩苷易在体内代谢为黄芩素,胆酸易代谢为去氧胆酸,猪去氧胆酸易代谢为猪胆酸^[6-8],故黄芩素、去氧胆酸、猪胆酸也被纳入活性成分范围内。采用PubChem BioActivity Analysis Service数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/assay.cgi>)来获取猪胆酸和猪去氧胆酸的靶点,其余活性成分靶点则通过TCMSP获得^[9]。

1.2 疾病靶点的收集

以“influenza”为关键词检索GeneCard(<https://www.genecards.org/>)数据库,收集与病毒性感冒相关的作用靶点^[3]。

1.3 构建化合物-靶点网络

为明确疾病靶点与药物靶点之间的关系,将两部分靶点进行交集,输入Cytoscape软件构建化合物-靶点网络。Cytoscape软件的核心架构是网络,每个节点是基因或活性成分,节点与节点之间的连接代表这些生物分子之间的相互作用,节点的度值代表网络中节点与节点相连的数目,度值越大说明该活性成分或靶点处于核心地位。

1.4 构建蛋白相互作用网络

为更深层次探究靶点之间的相互作用关系,将交集所得的共同靶点上传至线上软件STRING10.5(<http://string-db.org>),构建蛋白相互作用网络。把物种选择为Homo sapiens,置信度设置为 >0.9 ,其余参数保持默认设置,获取PPI网络。

1.5 生物过程与通路分析

利用R Project中的org.Hs.eg.db程序包(<http://www.bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Hs.eg.db.html>)将基因symbols转变为Entrez IDs,进而利用clusterProfiler程序包(3.6版)(<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/clusterProfiler.html>)对网络进行GO分析和KEGG通路分析。设定 $P < 0.05$,并按照涉及的靶点数目多少进行排序,获取GO富集分析中分子功能、细胞组成和生物过程的前10个条目以及KEGG富集的前20条信号通路。

1.6 分子对接

为进一步筛选清开灵中可能干预病毒性感冒的潜在活性成分,将清开灵中的关键化合物胆酸、猪去氧胆酸、黄芩苷与“1.4”项下筛选出的度值较高的蛋白进行分子对接。从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载靶蛋白RELA与JUN的三维晶体结构(PDB ID为1VJ7和2H7H, PDB格式),从Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载胆酸、猪去氧胆酸与黄芩苷的三维结构(CAS号为81-25-4、83-49-8、21967-41-9, PDB格式),采用AutoDock Tools 1.5.6软件删除靶蛋白的水分子,分离配体和受体,添加非极性氢,计算Gasteiger电荷,分别保存为pdbqt格式的文件。将已经保存为PDB格式的化合物导入AutoDock Tools 1.5.6,添加原子电荷,分配原子类型,所有柔性键均默认可旋转,保存为pdbqt格式,作为对接配体。运行Auto Dock软件进行对接,采用Pymol软件可视化对接结果^[10]。

2 结果

2.1 潜在活性成分的筛选与对应靶点的收集

通过TCMSP数据库检索到板蓝根活性成分169个,金银花活性成分236个,栀子活性成分98个,通过TCMID数据库检索到珍珠母活性成分9个,水牛角活性成分6个。根据 $OB \geq 30\%$ 与 $DL \geq 0.18$ 筛选出板蓝根活性成分39个,金银花活性成分23个,栀子活性成分15个,其中MOL000098(槲皮素)、MOL000422(山奈酚)、MOL001194(亚油酸乙酯)和MOL003095(甘露醇)为栀子与金银花的共有成分,MOL000358(β -谷甾醇)和MOL000449(豆甾醇)为栀子、金银花和板蓝根的共有成分(图1中绿色节点表示活性成分,红色节点表示药物,橙色圈内节点为药物共有成分)。通过TCMSP数据库获取上述中药活性成分以及黄芩苷、黄芩素、胆酸、

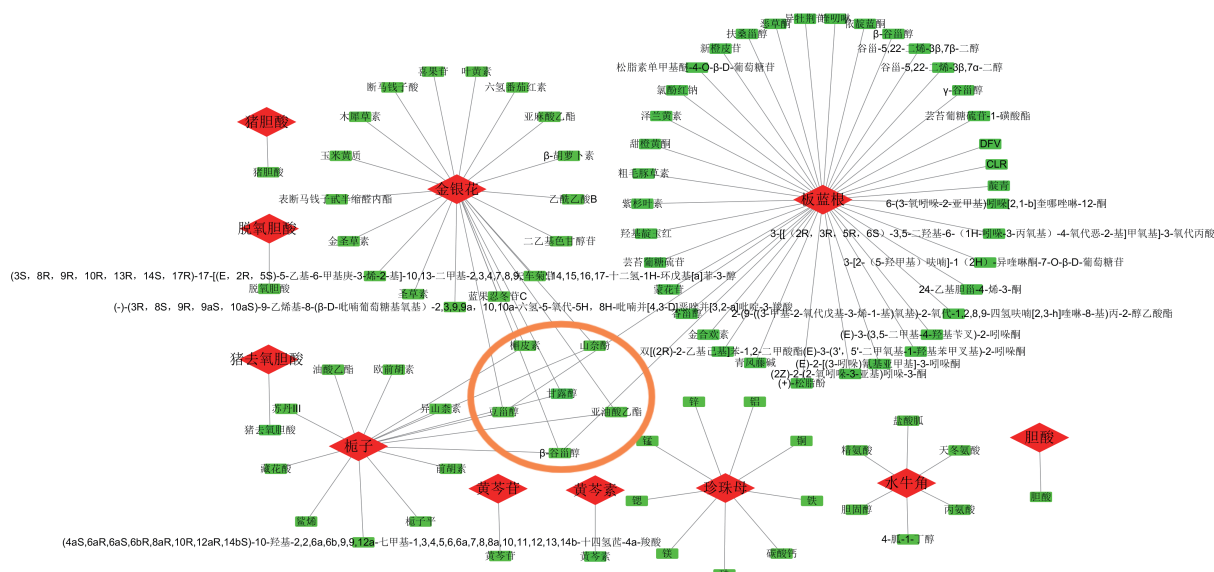


图 1 清开灵活性成分

去氧胆酸的靶点,通过 PubChem BioActivity Analysis Service 获取猪去氧胆酸以及猪胆酸的靶点,除去重复靶点,共获得靶点 225 个。

2.2 疾病相关靶点的筛选

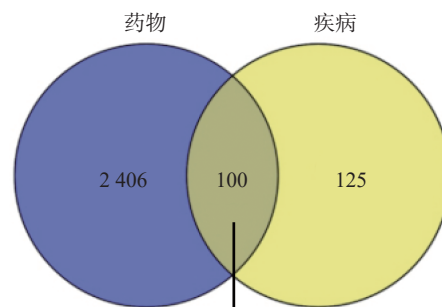
从 GeneCard 数据库中获得病毒性感冒靶点 2 506 个。

2.3 化合物-靶点网络构建

将“2.1”中的 225 个清开灵活性成分靶点与“2.2”中的 2 506 个病毒性感冒靶点输入 Venny2.1 软件,绘制韦恩图,两者进行交集后获得疾病-药物成分共同靶点 100 个,见图 2。采用 Cytoscape 软件构建的活性成分-靶点网络,该网络共包含 147 个节点 (47 个化合物节点,100 个靶点节点) 和 315 条边,其中,红色节点表示化合物,绿色节点表示药物靶点,连接化合物与靶点的边表示它们之间有作用关系,见图 3。表 1 列出了化合物-靶点网络中的关键节点、类别及其度值。活性成分度值排名前 5 位的是槲皮素、木犀草素、山奈酚、β-胡萝卜素和黄芩素,这 5 种化合物的节点数分别是 71、31、23、18 和 15。靶点度值排名前 5 位的是前列腺素过氧化物合酶 2 (PTGS2)、前列腺素过氧化物合酶 1 (PTGS1)、丝氨酸蛋白酶 1 (PRSS1)、一氧化氮合酶 (NOS2) 和雌激素受体 1 (ESR1),分别能与 44、31、15、14 和 13 个化合物发生相互作用,体现了中药多成分、多靶点的特性。

2.4 PPI 网络的构建与分析

应用 STRING 软件构建 PPI 网络 (图 4),在此网络图中包含 88 个节点,718 条边,同时得到网络中关键靶点的频次 (图 5)。根据“度值>均值”筛选



PTGS1、ESR1、PTGS2、ADRB2、NOS2、PRSS1、RELA、BCL2、BAX、CASP3、CASP8、FASN、FASLG、CHRM1、MAPK14、RHO、IKKB、CHRM2、CASP9、JUN、PRKCA、PON1、SLC6A3、PLAU、MAPK10、MMP3、EGFR、AKT1、VEGFA、FOS、MMP2、MMP9、MAPK1、IL10、RB1、IL6、NFKBIA、ODC1、RAF1、SOD1、HIF1A、STAT1、ACACA、HMOX1、CYP3A4、CYP1A2、MYC、F3、ICAM1、IL1B、CCL2、CXCL8、PRKCB、DUOX2、NOS3、IL2、PLAT、THBD、SERPINE1、IFNG、IL1A、MPO、TOP2A、NCF1、ABCG2、GSTP1、NFE2L2、PARP1、AHR、CXCL11、CXCL2、PPARA、HSF1、CRP、CXCL10、CHUK、SPP1、E2F1、CTSD、CD40LG、IRF1、NPEPPS、MAPK8、PPP3CA、SLPI、ALB、CTNNB1、CASP7、MMP10、MDM2、APP、PCNA、TYR、IL4、MET、CYCS、CDC25B、GRIA1、OTC、ARG1

图 2 清开灵化学成分作用靶点与病毒性感冒相关靶点交集分析

出关键节点 34 个,包括: JUN、RELA、MAPK1、IL6、AKT1、MAPK14、CXCL8、APP、IL1B、MAPK8、VEGFA、FOS、EGFR、IL-4、ESR1、IL2、PRKCA、PRKCB、CASP8、CCL2、MYC、NFKBIA、CASP3、CTNNB1、IFNG、IL-10、CXCL2、RB1、ARG1、CHUK、CXCL10、MMP9、NOS2、STAT1。度值最高的是 JUN,度值为 29;其次为 RELA,度值为 27;MAPK14 度值为 25,IL-6 度值为 23。度值大的靶

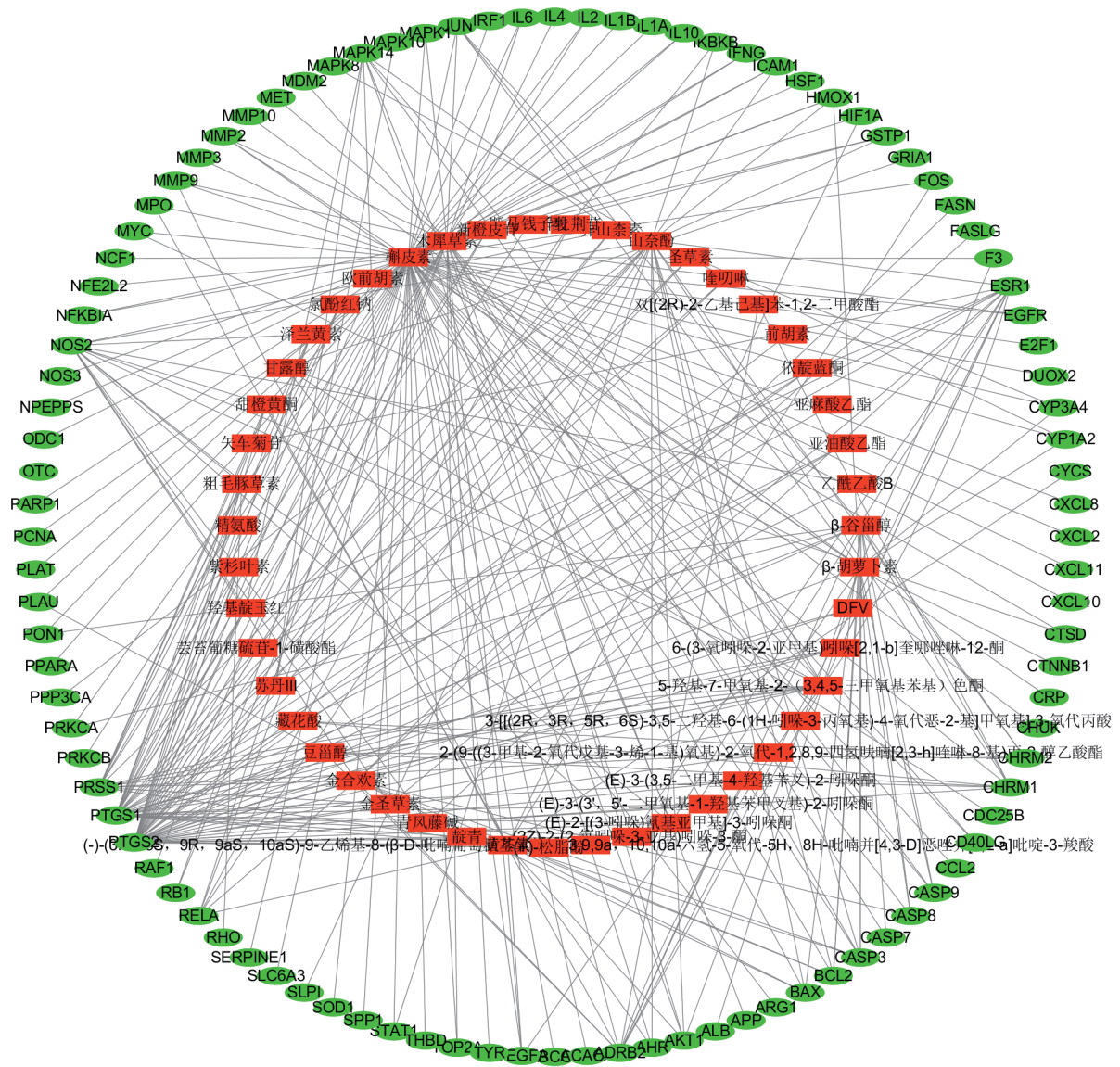


图3 清开灵活性成分-靶点网络

表1 化合物-靶点网络的关键节点及其度值

名称	类别	度值
槲皮素	活性成分	71
PTGS2	靶点	44
木犀草素	活性成分	31
PTGS1	靶点	31
山奈酚	活性成分	23
β -胡萝卜素	活性成分	18
黄芩素	活性成分	15
PRSS1	靶点	15
NOS2	靶点	14
槲子素	活性成分	14
β -谷甾醇	活性成分	13
ESR1	靶点	13
金合欢素	活性成分	12
ADRB2	靶点	10
MAPK14	靶点	8
CHRM1	靶点	8

点提示在网络调控中起着关键作用,度值大的靶点很可能是清开灵治疗病毒性感冒的关键靶点。

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

GO 富集条目(图6)生物过程主要包括:脂多糖反应、氧化应激反应、金属离子反应、细胞脂多糖反应,分子功能包括:细胞因子受体结合、细胞因子活性、血红素结合、磷酸酶结合,其在膜筏、膜微区、膜区、囊腔等处富集。KEGG 富集信号通路(图7)主要包括:卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、人巨细胞病毒感染、流体剪切应力与动脉粥样硬化、糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路等。其中,卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染的靶点主要包括 IL-6、STAT1、p38、CASP8、Bax、CASP3、CASP9、CyrC、IKK、RB、E2F、ICAM1、Raf、ERK、AKT、IKBa、NFKB、JNK、AP-1、IL-8、

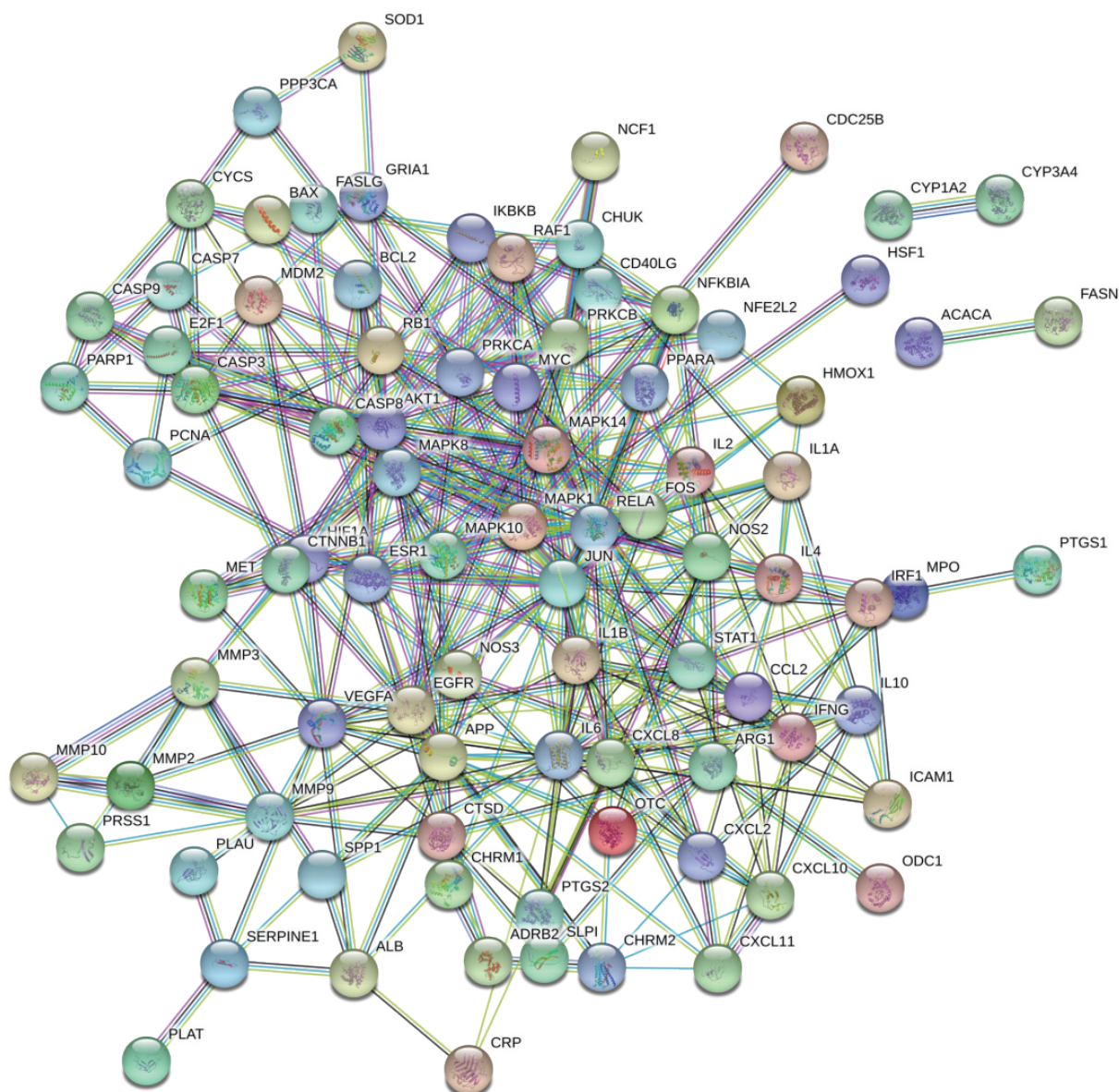


图4 清开灵蛋白质-蛋白质相互作用网络

COX2、VEGF 和 Myc; 乙型肝炎的靶点主要包括: STAT1、JNK、p38、AP-1、ERK、IKK、IKB、NF-KB、PKC、Raf、STAT、IL-8、PCNA、MMP-9、Bax、Bcl2、CASP9、CASP3、Akt、SAPK、pRb 和 E2F(图 8、图 9)。

2.6 分子对接

一般认为配体与受体结合的稳态构象能量越低,产生的效应越强。笔者对清开灵中的胆酸、猪去氧胆酸合黄芩苷进行分子对接,对接模式见图 10,其中,蓝紫色部分代表蛋白质,红黄色部分代表活性成分。胆酸、猪去氧胆酸合黄芩苷与 RELA 和 JUN 对接的结合能见表 2。其中, HQG 表示黄芩苷, ZQYDS 表示猪去氧胆酸, DS 表示胆酸。

3 讨论

清开灵由珍珠母、栀子、水牛角、板蓝根、金银花五味中药以及胆酸、猪去氧胆酸、黄芩苷 3 种活性成分组成。金银花中槲皮素、木犀草素、绿原酸等是抗流感病毒的主要活性成分,对甲型流感病毒、疱疹病毒及腺病毒均有一定的抑制作用^[11]。栀子提取物对流感病毒感染所致小鼠的肺部炎症有明显抑制作用,在体外对流感病毒等 6 种病毒引起的细胞病变有明显抑制作用^[12]。板蓝根乙酸乙酯部位的生物碱、有机酸和氨基酸衍生物与抗病毒活性密切相关^[13]。现代网络药理学研究表明水牛角-珍珠母药对的解热作用可能与水牛角内的氨基酸代谢与珍珠母内金属离子代谢有关^[14];胆酸-猪去氧胆酸药对可能通过作用于 MR 影响水、电解质

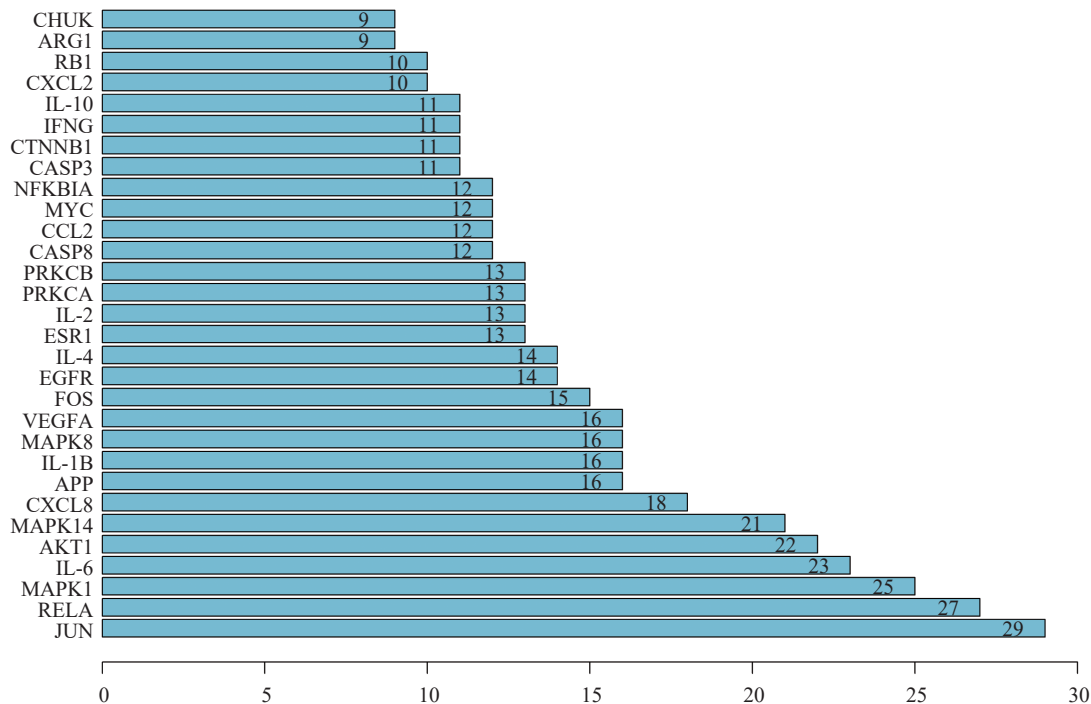


图5 清开灵作用的关键靶点

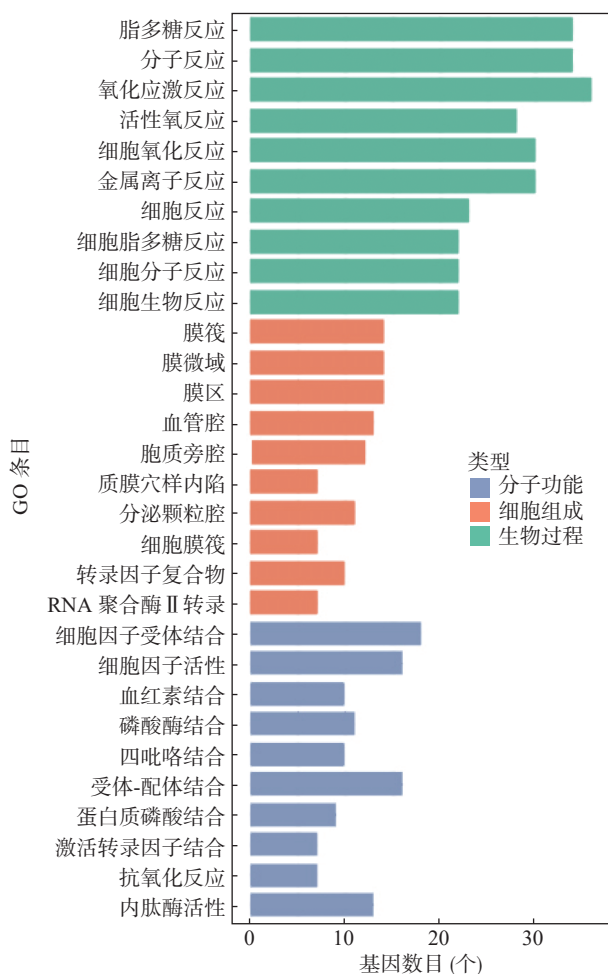


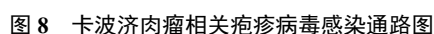
图6 清开灵 GO 富集分析

代谢,从而发挥抗炎作用^[9]。黄芩苷可以通过抑制 H1N1 流感病毒的中后期 mRNA 的转录和复制,抑制神经氨酸苷酶活性,以及抑制病毒诱导的巨噬细胞和肺上皮细胞中促炎基因的表达,从而影响 IL-6 和 IL-8 等的合成^[15-16]。综上所述,现代研究表明清开灵干预病毒性感冒的机制可能是通过抗病毒、抗炎实现的。

本研究运用网络药理学研究方法共筛选出清开灵中活性成分 90 个,作用靶点 225 个,体现了中药多成分、多靶点联合作用的整体性和关联性的特点。根据“活性成分-靶点”网络结果,进一步得到排名前 5 的关键化合物为槲皮素、木犀草素、山奈酚、β-胡萝卜素和黄芩素。其中,槲皮素、山奈酚、木犀草素、黄芩素经研究发现也是目前抗击新冠疫情“三药三方”中连花清瘟胶囊、金花清感颗粒、清肺排毒汤等的核心化合物^[17-19]。现代研究表明,槲皮素可以与 F 蛋白相互作用阻断病毒的黏附,发挥抗人呼吸道合胞病毒的作用^[20];木犀草素可通过干扰外壳蛋白 I 复合物的表达,降低甲型流感病毒的含量^[21];β-胡萝卜素对腺病毒转化的 293 细胞和人类疱疹病毒转化的 Raji 细胞的生长增殖具有明显的抑制作用,对 293 细胞内整合的腺病毒早期基因的表达具有下调作用^[22]。可见,实验研究进一步证实了清开灵的活性成分具有一定的抗病毒作用。此外,山奈酚可以减轻脂多糖导致的小鼠急性肺损伤,其机制可能是通过抑制肺组织促炎因子 NF-

卜素也具有抗炎活性^[24-25]。综上可知, 抗炎作用也是清开灵干预病毒性感冒的重要机制。

根据 PPI 网络分析结果和“活性成分-靶点”网



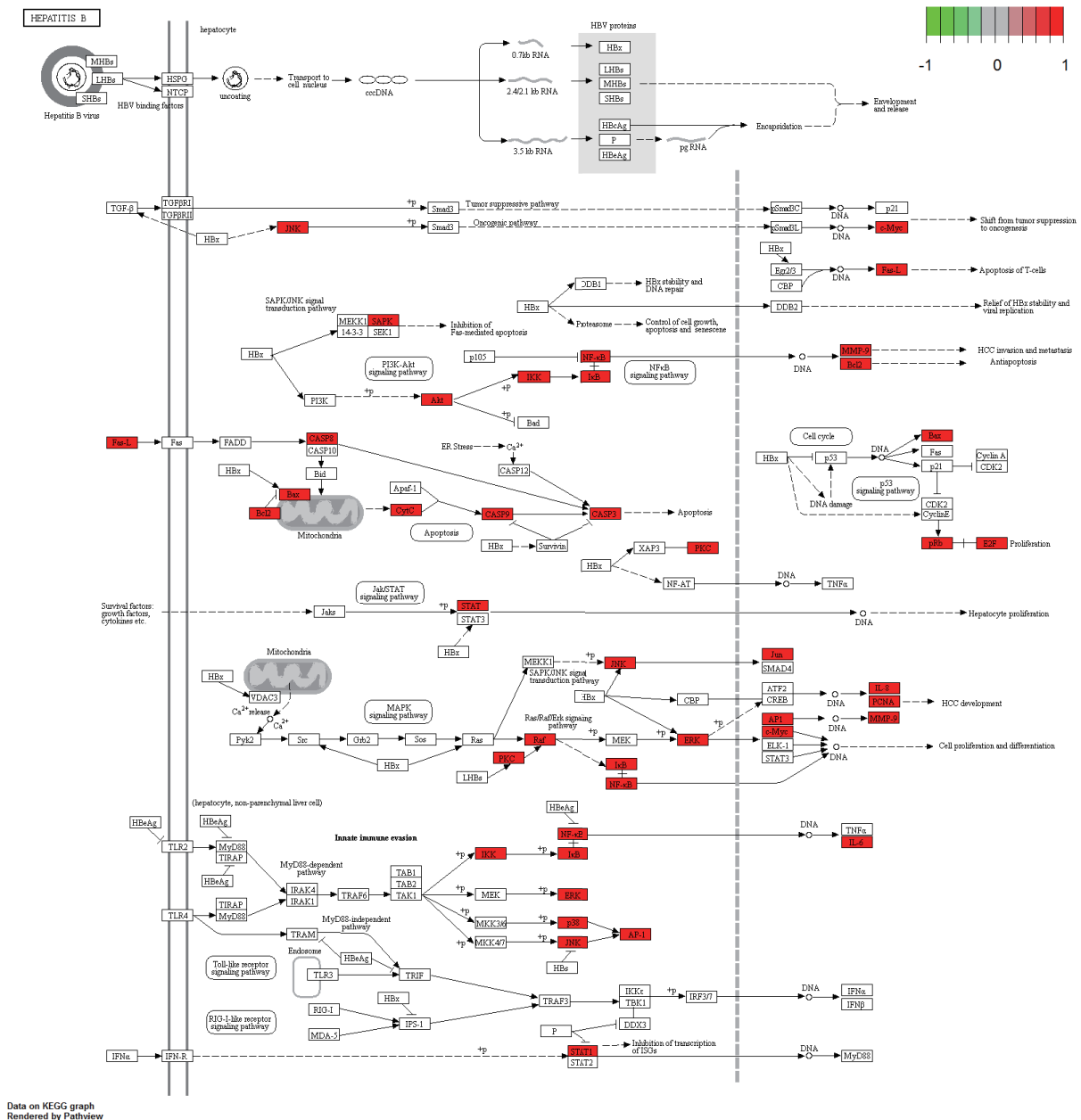


图9 乙型肝炎通路图

络结果,清开灵干预病毒性感冒的主要作用靶点有前列腺素过氧化物合酶 2(PTGS2)、前列腺素过氧化物合酶 1(PTGS1)、丝氨酸蛋白酶 1(PRSS1)、一氧化氮合酶(NOS2)、雌激素受体 1(ESR1)、细胞因子(IL-6)和丝裂原活化蛋白激酶家族成员(MAPK8)等。GO 功能富集分析结果发现,清开灵活性成分主要涉及氧化应激、细胞应答、炎症反应、免疫应答等生物学过程;KEGG 通路富集主要涉及卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染,乙型肝炎,人巨细胞病毒感染,流体剪切应力与动脉粥样硬化,糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路等通路,靶点富集数目最多的通路为病毒感染相关通路,如卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、人巨细胞

病毒感染等,推测清开灵对病毒引起的感染具有一定的干预作用。现代研究表明,金银花中的绿原酸可以抑制流感病毒结构蛋白神经氨酸酶,从而阻断子代病毒的释放与传播;板蓝根中的橙黄胡椒酰胺酯可降低 RNA 聚合酶活性,同时可抑制 NF-κB 因子的转录水平;黄芩中的黄芩苷不仅可以抑制神经氨酸酶还可抑制流感病毒 RNA 聚合酶^[26]。此外,以上通路均涉及炎症基因,如 COX-2、IL-1β、IL-6、IFN-γ 等,同时, TNF 信号通路与 IL-17 信号通路在 KEGG 富集分析中亦有较高的相关度: TNF 信号通路在抗病毒、介导能量代谢、炎症反应、血管生成以及维持干细胞特性等方面发挥重要作用, IL-17 信号通路与免疫反应及炎症反应的发生与发

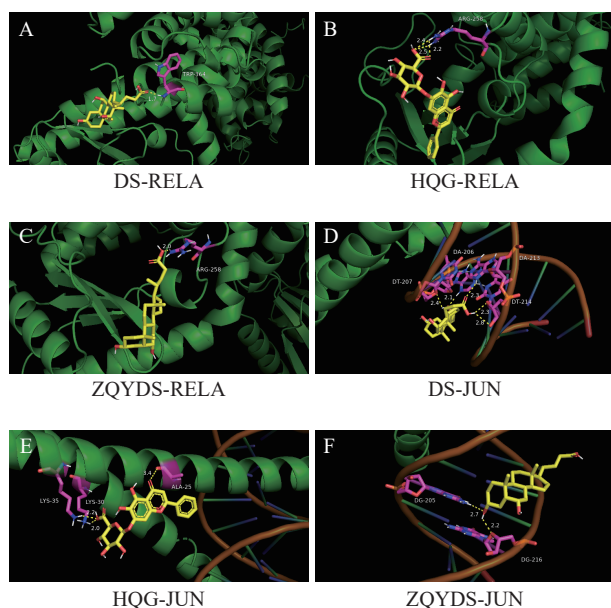


图 10 清开灵主要成分与 RELA 和 JUN 分子对接模式

表 2 清开灵核心成分与 RELA 和 JUN 的结合能

化合物名称	化学式	相对分子质量	CAS号	结合能(kcal/mol)	
				RELA	JUN
胆酸	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	408.57	81-25-4	-2.92	-4.12
猪去氧胆酸	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	392.58	83-49-8	-2.69	-4.17
黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	446.37	21967-41-9	-1.18	-2.62

展密切相关^[10]。综上所述,清开灵可能通过抗病毒、抗炎途径起到干预病毒性感冒的作用。

胆酸、猪去氧胆酸以及黄芩苷作为清开灵中的主要成分, JUN 与 RELA 为 PPI 网络中的关键蛋白。分子对接结果显示,这 3 种活性成分与 JUN 和 RELA 均有一定的结合能力。受体内代谢因素影响,如黄芩苷会代谢为黄芩素,胆酸、猪去氧胆酸亦会在体内代谢为去氧胆酸和猪胆酸。以黄芩苷为例,从数据库的靶点数目来看,黄芩苷的靶点数目不如黄芩素,笔者推测黄芩素多靶点的原因可能是其结构上更易与靶点蛋白结合。而清开灵中应用黄芩苷而不用黄芩素可能是因为黄芩苷不易产生消化道副作用、成本低或者与药动学有关,但实际情况仍需后续探究。

急性病毒性感冒属于中医瘟疫的范畴,具有强烈的传染性 & 流行性,如 SARS 与 COVID-19 均属于瘟疫,治疗上大多应用清热解毒药。清开灵中金银花、栀子、板蓝根、水牛角、珍珠母均为寒凉之品,黄芩与猪胆汁在中医中亦属寒凉,故笔者推测黄芩中提取出的黄芩苷与猪胆汁中提取出的胆酸和猪去氧胆酸亦属寒凉,根据中医理论推测其干

预病毒性感冒具有一定作用。临床研究数据显示,清开灵联合奥司他韦可以提高小儿咽部甲型流感病毒的清除率^[27],与儿童清肺口服液联用可治疗小儿呼吸道合胞病毒性肺炎^[28],联合利巴韦林可治疗流行性感冒^[29]。综上分析,清开灵用于病毒性感冒的治疗可能与其抗病毒、抑制炎症反应相关,进一步证实了网络药理学分析结果的合理性。但近些年对清开灵注射液的安全性讨论层出不穷,使得人们对该药物望而却步^[30];而且中医学认为该药苦寒败胃,不能够长期应用,故此,在临床上我们仍需辨证论治。

【参考文献】

- [1] 赵利华, 陈全蛟. 清开灵注射液对 H1N1、H5N1 和 H7N9 流感病毒的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(5): 644-648.
- [2] 范东瀛, 高娜, 安静, 等. 清开灵注射液体外抗 2 型登革病毒的作用[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(5): 34-40.
- [3] 俞婷, 刘新娟, 刘力, 等. 基于网络药理学的荆银颗粒治疗病毒性感冒作用机制研究[J]. 中成药, 2020, 42(2): 456-461.
- [4] TAO W Y, XU X, WANG X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix Curcumae* formula for application to cardiovascular disease[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 1-10.
- [5] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6982.
- [6] 解立科, 田小亭, 郭小珍, 等. 黄芩素与黄芩苷微生物和肝脏代谢异同研究[J/OL]. 中成药: 1-8(2020-04-07)[2020-05-03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20200407.1545.002.html>.
- [7] WAHLSTRÖM A, SAYIN, MARSCHALL H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 41-50.
- [8] DE AGUIAR VALLIM T Q, TARLING E J, EDWARDS P A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 657-669.
- [9] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫旭. 基于网络药理学的“胆酸-猪去氧胆酸”作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 7-11.
- [10] 郭盛, 武文星, 谢红, 等. 基于网络药理学与分子对接技术的补肺活血胶囊用于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)恢复期治疗的分子机制研究[J/OL]. 中草药: 1-10(2020-04-27)[2020-05-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.r.20200427.1221.008.html>.
- [11] 路俊仙, 梁瑞雪, 林慧彬. 金银花抗流感病毒作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(5): 77-81.
- [12] 王意忠, 崔晓兰, 高英杰, 等. 栀子提取物抗病毒试验研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(14): 1176-1178.

- [13] 许会芹, 何立巍, 侯宪邦. 板蓝根乙酸乙酯部位抗病毒活性组分及相关化学成分研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(4): 465-470.
- [14] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫旭. 基于网络药理学的“水牛角-珍珠母”药对作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 18-22.
- [15] SU Z Z, DOU J, XU Z P, et al. A novel inhibitory mechanism of baicalein on influenza A/FM1/1/47 (H1N1) virus: interference with mid-late mRNA synthesis in cell culture[J]. Chin J Nat Med, 2012, 10(6): 415-420.
- [16] HOUR M J, HUANG S H, CHANG C Y, et al. Baicalein, ethyl acetate, and chloroform extracts of *Scutellaria baicalensis* inhibit the neuraminidase activity of pandemic 2009 H1N1 and seasonal influenza A viruses[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 750803.
- [17] 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/OL]. 中药材: 1-10(2020-03-24)[2020-05-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1286.R.20200323.1926.002.html>.
- [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/OL]. 中药药理与临床: 1-22(2020-03-18)[2020-05-05]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20200318.001>.
- [19] 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/OL]. 天然产物研究与开发: 1-12(2020-04-14)[2020-05-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20200413.1918.018.html>.
- [20] LOPES B R P, DA COSTA M F, GENOVA RIBEIRO A, et al. Quercetin pentaacetate inhibits *in vitro* human respiratory syncytial virus adhesion[J]. Virus Res, 2020, 276: 197805.
- [21] YAN H Y, MA L L, WANG H Q, et al. Luteolin decreases the yield of influenza A virus *in vitro* by interfering with the coat protein I complex expression[J]. J Nat Med, 2019, 73(3): 487-496.
- [22] 刘辉. β -胡萝卜素对病毒转化细胞的影响[J]. 第四军医大学学报, 2002(6): 514-516.
- [23] 赵妍. 山奈酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [24] CHO S O, KIM M H, KIM H. B-carotene inhibits activation of NF- κ B, activator protein-1, and STAT3 and regulates abnormal expression of some adipokines in 3T3-L1 adipocytes[J]. J Cancer Prev, 2018, 23(1): 37-43.
- [25] 李惠香, 张倩, 柳亚男, 等. 木犀草素与木犀草苷的抗炎活性对比研究[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2018, 31(2): 114-120.
- [26] 周漪波, 窦文渊, 段星春, 等. 靶向流感病毒复制的中药研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(5): 332-338.
- [27] 林萌, 熊丽君, 陈贤娥, 等. 国产奥司他韦联合清开灵颗粒治疗小儿甲型流感的疗效分析[J]. 福建医药杂志, 2019, 41(1): 74-76.
- [28] 杜林波. 清开灵注射液与儿童清肺口服液联用治疗小儿呼吸道合胞病毒性肺炎痰热闭肺证的临床评价[J]. 中国社区医师, 2018, 34(35): 98-99.
- [29] 于力, 冯帅儒. 利巴韦林注射液联合清开灵注射液治疗流行性感 冒临床疗效研究[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2017, 17(7): 78-78, 81.
- [30] 张真真, 梁艳, 崔瑛, 等. 清开灵注射液的临床应用及安全性研究进展[J]. 吉林中医药, 2017, 37(3): 320-324.
- [收稿日期] 2020-05-25 [修回日期] 2020-09-29
[本文编辑] 李睿旻