

基于网络药理学探讨麻杏石甘汤“异病同治”流行性感 冒和新型冠状病毒肺炎的作用机制

邱磊¹, 吴显伟¹, 张少言¹,
田丽¹, 张顺先¹, 徐皓², 张惠勇¹, 鹿振辉^{1*}

¹上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; ²上海市中医医院, 上海 200071

摘要: 本文采用网络药理学方法来探讨麻杏石甘汤 (Maxing Shigan Decoction, MXSGD) 治疗流行性感
冒 (流感) 和新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的“异病同治”作用机制。首先, 通过 TCMSP 和 Batman-TCM 数据库收集 MXSGD 中
药的主要活性成分和靶点; 其次, 检索 GeneCards 数据库、NCBI 基因数据库和 OMIM 数据库获取流感和 COVID-19 的
疾病靶点。第三, 获取交集靶点后利用 STRING 数据库构建蛋白质互作网络, 进而通过 DAVID 数据库进行 GO 和
KEGG 功能富集分析。本研究最终筛选得到 MXSGD 的 136 个活性化合物和 258 个靶点, 流感靶点 2 634 个, COVID-
19 靶点 3 340 个, 交集疾病靶点 59 个。GO 功能富集分析结果显示 MXSGD 可涉及 1 789 条生物学过程、60 项分子功
能、23 项细胞组成。KEGG 通路富集分析得到 154 条信号通路, 主要包括 IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、C 型凝集
素受体信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、HIF-1 信号通路等。研究表明, MXSGD“异病同治”具有多成
分、多靶点、多通路的作用特点, 其多成分调控与流感和 COVID-19 共性病理生理密切相关的多个信号通路, 发挥抗
炎、抗氧化应激等多重调控作用。

关键词: 麻杏石甘汤; 流行性感
冒; 新冠肺炎; 异病同治; 作用机制; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)Suppl-0128-10

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.S.020

Mechanism of Maxing Shigan Decoction for treating different diseases with same method in influenza and COVID-19 based on network pharmacology

QIU Lei¹, WU Xian-wei¹, ZHANG Shao-yan¹,
TIAN Li¹, ZHANG Shun-xian¹, XU Hao², ZHANG Hui-yong¹, LU Zhen-hui^{1*}

¹Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

²Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Abstract: This study aims to explore the potential mechanism of Maxing Shigan Decoction (MXSGD) for treating different
diseases with same method on influenza and COVID-19 based on network pharmacology. First, the main active ingredients and
targets of MXSGD were collected in the TCMSP and Batman-TCM database. Second, the GeneCards database, NCBI gene da-
tabase and OMIM database were searched to obtain disease targets of influenza and corona virus disease 2019 (COVID-19).
Third, after obtaining the common target, the STRING database was used to construct a protein interaction network, and the
GO and KEGG function enrichment analysis was performed through the DAVID database. We finally screened and obtained
136 active ingredients and 158 targets of MXSGD, 2 634 targets for influenza, 3 340 targets for COVID-19 and 59 intersec-
tion targets. The results of GO functional enrichment analysis showed that MXSGD involved 1 789 biological processes, 60 molecu-
lar functions, and 23 cell components. KEGG pathway enrichment analysis has obtained 154 signal pathways, mainly including
IL-17 signaling pathway, Th17 cell differentiation, C-type lectin receptor signaling pathway, TNF signaling pathway, Toll-like
receptor signaling pathway and HIF-1 signaling pathway. In conclusion, the mechanism of MXSGD for treating different disea-

收稿日期: 2022-01-18 接受日期: 2022-02-23

基金项目: 国家“十三五”传染病重大专项 (2018ZX10725-509); 国家自然科学基金 (82174286); 上海市科委项目 (20Y21900200,
21Y21920400); 上海市申康医院发展中心项目 (SHDC2020CR2006A); 上海中医药大学科研项目 (2021LK044)

* 通信作者 E-mail: Dr_luzh@shutcm.edu.cn

ses with same method on influenza and COVID-19 has the characteristics of multi-component, multi-target, multi-channel interaction. Multi-components play multiple effects (anti-inflammatory, anti-oxidative stress, etc.) by regulating a series of signal pathways closely related to the pathophysiology of influenza and COVID-19.

Key words: Moxing Shigan Decoction; influenza; corona virus disease 2019; treating different diseases with the same treatment; mechanism; network pharmacology

由流感病毒、冠状病毒(SARS-CoV)等引起的病毒性呼吸道传染病(viral respiratory infections, VRI)是人类历史上影响最严重的传染病之一,如今在全球范围内仍然严重威胁着人们的健康和生活^[1]。据估计1918年西班牙大流感曾感染超过5亿人次,死亡约100万~500万例^[2]。每年全球范围内约有29万~65万人死于流感^[3]。新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是建国以来传播速度最快、传播范围最广、防控难度最大的突发重大公共安全事件。截至2022年1月1日,COVID-19全球范围内累计感染病例超过2.8亿,死亡病例接近600万^[4]。数十年来全球医学界围绕VRI持续开展疫苗和药物研发工作,但特异、稳定、高效的抗病毒药物仍然寥寥可数。病毒变异性和干预窗口期限制使传统抗病毒药物应用日益面临巨大挑战,亟待研发新的有效药物和防治方案。

VRI属于中医“外感热病”“疫病”理论范畴。中医在数千年抗疫历史中形成以伤寒六经辨证、卫气营血辨证和三焦辨证为代表的外感热病(包括疫病)理论体系。近20年来,中医药多次深度参与SARS、禽流感、COVID-19等重大疫情,在传承传统疫病理论上不断创新,中医疫病理论内涵不断丰富,中医治疫方案不断优化,并在实践和研究中得到验证。研究表明:中医药治疗VRI具有改善临床症状、阻断或延缓病情进展、促进器官功能恢复等特点^[5-8]。麻杏石甘汤出自东汉时期张仲景所著的《伤寒论》,原治“太阳病,发汗未愈,风寒入里化热……汗出而喘者”,现代医家常用于治疗肺系病“表寒里热证”。COVID-19期间,金花清感颗粒、清肺排毒汤等抗疫名方均以麻杏石甘汤(Moxing Shigan Decoction, MXSGD)为基础进行化裁加减^[9]。MXSGD已经成为临床治疗流感、COVID-19的核心基础方,但是MXSGD如何能够“异病同治”两种不同病毒引起的呼吸道传染病仍然是一个亟待回答的重要问题。本文借助网络药理学方法,通过构建“成分-靶点-疾病-通路”网络,尝试从系统生物学角度初步阐释MXSGD对流感和COVID-19“异病同治”的药

效物质基础和作用机制,以期为开展中药复方“异病同治”药效物质基础和作用机制的体内外实验研究提供初步参考依据。

1 资料与方法

1.1 MXSGD的活性成分和靶点信息收集

在中药系统药理学数据库和分析平台(TCM-SP)(<https://tcmsp.com/tcmsp.php>)中分别检索麻黄、杏仁和甘草的活性成分,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)值和类药性(drug-likeness, DL)值为筛选条件,设置 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 收集活性成分。TCMSP数据库未收录石膏,其活性成分从Batman-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)进行补充,筛选条件为分数截断值 ≥ 20 且校正后 P 值 < 0.05 。对于MXSGD活性成分,根据化合物名称在TCMSP数据库检索获取潜在靶点信息。对于从TCMSP数据库中获取的命名不规范的靶点,利用Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)的知识库查找选项进行转换,通过输入蛋白名称并限定物种为Homo sapiens,收集对应靶点的official gene symbol。根据前面预测和筛选得到的结果,剔除未找到对应靶点的化合物及重复的靶点。

1.2 疾病靶点信息收集

以“influenza”和“COVID-19”为关键词,在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>),NCBI基因数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)和OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)进行人类基因检索,经汇总删重,获得疾病靶点基因。

1.3 共有靶点筛选和活性成分-疾病靶点网络构建

使用Venny2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)在线工具绘制MXSGD活性成分对应的靶点和流感/新冠肺炎的疾病靶点的韦恩图,获得共有靶点(交集)作为MXSGD的预测靶点并用于后续的功能富集分析。利用Cytoscape 3.8.0^[10]软件绘制活性成分-疾病靶点网络图谱。

1.4 蛋白质互作网络构建和分析

将药物和疾病的共有靶点输入String数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>),将生物种类设

定为“Homo sapiens”,借助 Cytoscape 绘制蛋白质相互作用网络(Protein-Protein Interaction network, PPI network)图谱。软件对 PPI 网络进行可视化,并分别进行网络拓扑特征分析。网络拓扑特征分析利用 Cytoscape 软件中的网络分析插件进行,根据节点度值和接近中心性这两个重要的拓扑参数来分析 MXSGD 治疗流感和新冠肺炎的关键共性靶点。在网络中,“节点”表示为靶点,“边”表示靶点之间的相互作用,共有靶点与特有靶点可从靶点角度来解释“异病同治”的科学内涵。

1.5 生物学功能富集分析

在 DAVID 在线数据库(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)中导入 MXSGD 活性成分的作用靶标,进行基因本体(gene ontology, GO)的生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular func-

tion, MF)、细胞组分(cell component, CC)富集分析,以及京都基因与基因组百科全书(kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。将 $P < 0.01$ 的生物过程与通路筛出,再按富集基因数从大到小排序,分别获得前 10 个基因,使用 R 4.0.3 软件绘制柱状图、气泡图和“成分-疾病-通路-靶点”网络。

2 结果

2.1 MXSGD 的活性成分

MXSGD 有 4 味中药,其中麻黄、杏仁和甘草的活性成分信息来自 TCMSP 数据库,石膏成分信息来自 Batman-TCM 数据库。甘草获得 93 个化合物成分,麻黄获得 23 个化合物成分,杏仁获得 19 个化合物成分,石膏获得 1 个化合物成分。按照 DL 值大小排列展示排名前 15 的活性成分(见表 1)。

表 1 麻杏石甘汤 DL 值排名前 15 位的活性成分

Table 1 The top 15 active ingredients in DL value of Maxing Shigan Decoction

分子号 Mol ID	化合物 Compound	OB(%)	DL
MOL004924	麦地卡宾 Medicocarpin	40.99	0.95
MOL004988	坎佐诺 F Kanzonol F	32.47	0.89
MOL005018	桑比奥纳 Xambionna	54.85	0.87
MOL004948	异甘氨 Isoglycyrol	44.7	0.84
MOL004917	甘草糖苷 Glycyroside	37.25	0.79
MOL005001	甘草素 H Gancaonin H	50.1	0.78
MOL000211	丁子香酚 Mairin	55.38	0.78
MOL001755	24-乙基胆固醇-4-烯-3-酮 24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
MOL000449	甾甾醇 Stigmasterol	43.83	0.76
MOL004355	菠菜甾醇 Spinasterol	42.98	0.76
MOL000358	β -谷甾醇 β -Sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇 Sitosterol	36.91	0.75
MOL001771	多孔甾-5-烯-3 β -醇 Poriferast-5-en-3 β -ol	36.91	0.75

2.2 MXSGD 成分靶点、疾病靶点和共有靶点

经检索 TCMSP 和 Batman-TCM 数据库,甘草获得 216 个靶点,麻黄获得 215 个靶点,杏仁获得 68 个靶点,石膏获得 15 个靶点,合并去重后得到 258 个靶点。流感在 GeneCards 数据库获得 2 629 个相关靶点,NCBI 数据库获得 462 个相关靶点,OMIM 数据库获得 2 个相关靶点,合并去重后得到 2 634

个靶点。COVID-19 在 GeneCards 数据库获得 3 329 个相关靶点;NCBI 数据库获得 283 个相关靶点;OMIM 数据库获得 1 个相关靶点,合并去重后得到 3 340 个靶点。将筛选出的药物靶点与疾病靶点输入软件 Viny 2.1 制作韦恩图(见图 1),得到 59 个共有靶点(见表 2),作为药物作用于疾病的预测靶点进行下面的通路富集分析。

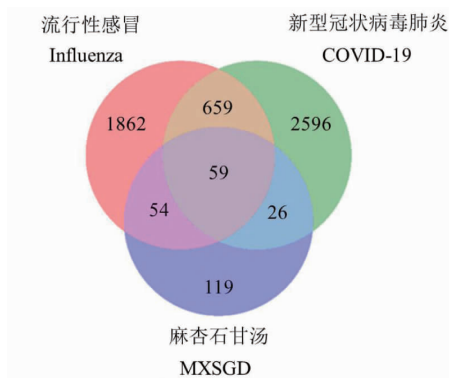


图1 药物成分靶点和疾病靶点交集的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of the intersection of drug component targets and disease targets

表2 MXSGD 与流感、COVID-19 的共有靶点

Table 2 The shared targets of MXSGD, influenza and COVID-19

序号 No.	靶点名称 Target	序号 No.	靶点名称 Target	序号 No.	靶点名称 Target	序号 No.	靶点名称 Target
1	PTGS1	16	AHR	31	CASP8	46	NFE2L2
2	ADRB2	17	SLPI	32	RAF1	47	CXCL11
3	HSP90AA1	18	MAPK3	33	HIF1A	48	CXCL2
4	F2	19	MAPK1	34	ACACA	49	CRP
5	RELA	20	FASN	35	F3	50	CXCL10
6	OLR1	21	SOD1	36	IL1B	51	SPP1
7	JUN	22	PPARA	37	CXCL8	52	CD40LG
8	IL4	23	SREBF1	38	NOS3	53	IRF1
9	ATP5F1B	24	ADIPOQ	39	IL2	54	NPEPPS
10	AKT1	25	STAT3	40	PLAT	55	TGFB1
11	BCL2	26	MMP3	41	THBD	56	XDH
12	BAX	27	EGFR	42	SERPINE1	57	MDM2
13	STAT1	28	PLAU	43	IFNG	58	MET
14	HMOX1	29	IL10	44	IL1A	59	CCL2
15	ICAM1	30	IL6	45	MPO		

2.3 成分-靶点互作网络构建和关键活性成分筛选

以纳入的活性成分、共有靶点为基础,利用 Cytoscape 绘制活性成分-疾病靶点互作网络(见图2),包含 227 个点和 962 条边(网络图中:圆形为活性成分,菱形为药物作用于疾病的靶点)。Degree 值排在前 10 位成分化合物为 MXSGD 的关键成分(见表 3)。

2.4 蛋白质相互作用关系分析

将筛选得到的 59 个共有靶点上传到 String 数

据库进行蛋白与蛋白的相互作用分析,利用 Cytoscape 软件进行分析,得到 PPI 网络图。结果显示:该网络中有 59 个节点,767 条边,平均节点 degree 值为 26。图 3 为 string 网站导出的 PPI 网络图。图 4 为 Cytoscape 软件绘制 PPI 网络图。将 PPI 网络导入 Cytoscape 中,通过 Network Analyzer 工具进行拓扑分析,通过 degree 排序,选取分值大于平均分的基因作为关键靶点,总共筛选出个 31 关键靶点,使用 R 软件进行图片绘制,横坐标为每个靶点的度值(见图 5)。

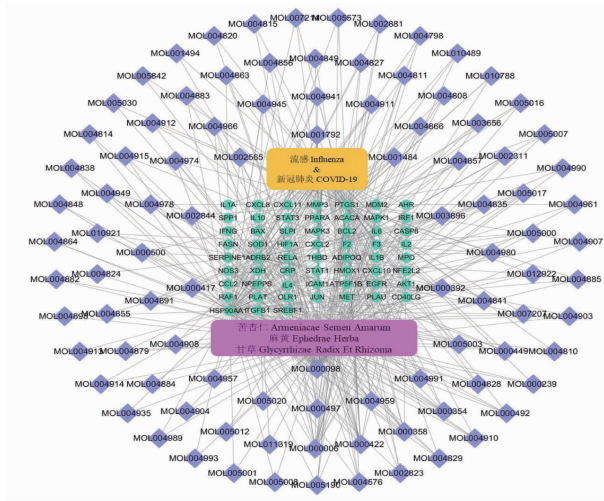


图 2 MXSGD 活性成分-疾病靶点互作网络图

Fig. 2 Interaction network between active components of MXSGD and disease targets

表 3 Degree 值前 10 位的 MXSGD 关键活性成分

Table 3 Top 10 key active ingredients of MXSGD indegree value

分子号 MOL ID	活性成分 Active ingredient	点度中心性 Degree
MOL000098	槲皮素 Quercetin	49
MOL000006	木犀草素 Luteolin	18
MOL000422	山柰酚 Kaempferol	16
MOL004328	柚皮素 Naringenin	14
MOL000358	β -谷甾醇 β -Sitosterol	9
MOL000392	芒柄花素 Formononetin	9
MOL000497	甘草查尔酮 A Licochalcone A	8
MOL000354	异鼠李素 Isorhamnetin	7
MOL003896	7-甲氧基-2-甲基异黄酮 7-Methoxy-2-methyl isoflavone	6
MOL004959	1-甲氧基菜豆素 1-Methoxyphaseollidin	6

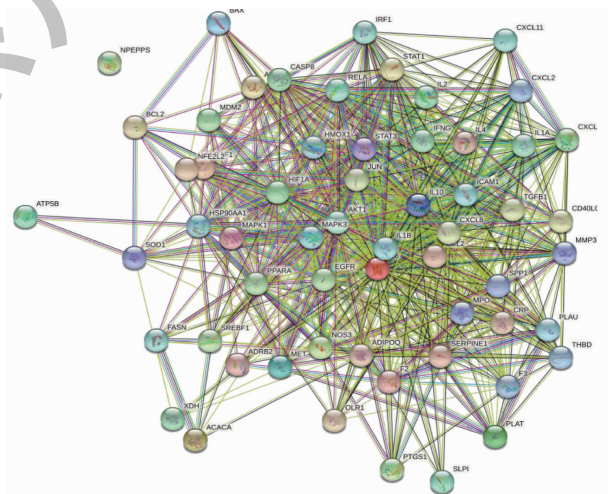


图 3 PPI 网络 (String 网站)

Fig. 3 Protein-protein interaction network (String website)

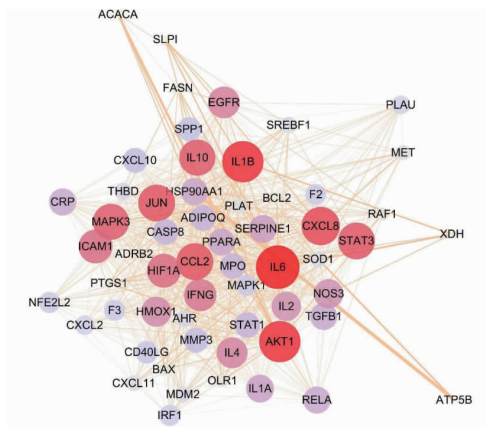


图 4 PPI 网络 (Cytoscape 软件)

Fig. 4 Protein-protein interaction network (Cytoscape Software)

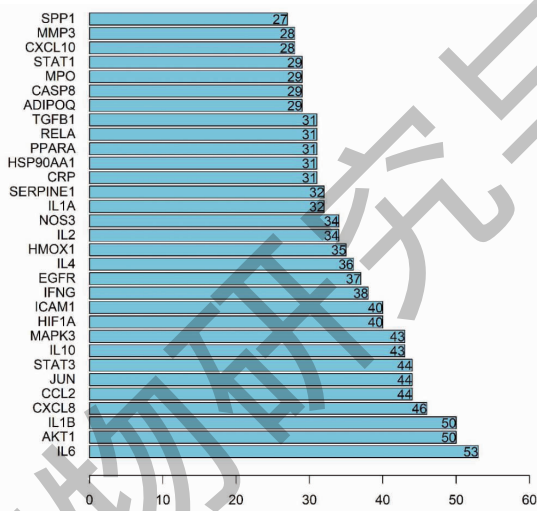


图 5 Degree 值排名前 31 的 MXSGD 关键靶点

Fig. 5 Top 31 MXSGD key targets in Degree value

2.5 GO 功能富集分析

利用 Bioconductor 生物信息软件包,借助 R 软件,对药物疾病的共有靶点进行 GO 功能富集分析。将校正 P 值 < 0.05 的项目进行筛选,总共富集到 1789 条生物学过程 (BP) 相关靶点,主要涉及对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide)、对细菌源性分子的反应 (response to molecule of bacterial origin)、对活性氧的反应 (response to reactive oxygen species)、活性氧代谢过程 (reactive oxygen species metabolic process)、氧化应激反应 (response to oxidative stress)、对生物刺激的细胞反应 (cellular response to biotic stimulus) 等生物学过程;60 项分子功能 (MF) 相关靶点,主要涉及细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、细胞因子活动 (cytokine ac-

tivity)、受体配体活性 (receptor ligand activity)、信号受体激活剂活性 (signaling receptor activator activity)、磷酸酶结合 (phosphatase binding)、趋化因子活化 (chemokine activity)、趋化因子受体结合 (chemokine receptor binding)、泛素样蛋白连接酶结合 (ubiquitin-like protein ligase binding) 等分子功能;23 项细胞组成 (CC) 相关靶点,主要涉及膜筏 (membrane raft)、膜微区 (membrane microdomain)、膜区 (membrane region)、囊腔 (vesicle lumen)、伪足 (pseudopodium)、小窝 (caveola)、含胶原的细胞外基质 (collagen-containing extracellular matrix)、质膜筏 (plasma membrane raft)、分泌颗粒腔 (secretory granule lumen)、细胞质囊泡腔 (cytoplasmic vesicle lumen) 等细胞组成。选择前 10 位基因绘制柱状图 (见图 6)。

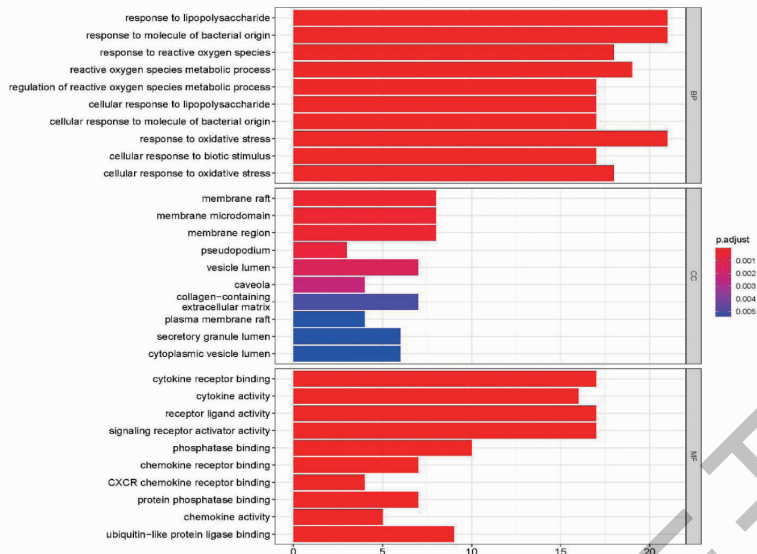


图 6 MXSGD 治疗流感和 COVID-19 的 GO 功能富集分析柱状图

Fig. 6 Histogram of GO functional enrichment analysis of MXSGD in the treatment of influenza and COVID-19

2.6 KEGG 功能富集分析

利用 Bioconductor 生物信息软件包,借助 R 软件进行 KEGG 通路富集分析。引用 String 数据库,将校正 P 值 < 0.05 的项目进行筛选,总共富集到 154 条信号通路,主要涉及脂质和动脉粥样硬化 (Lipid and atherosclerosis)、甲型流感 (Influenza A)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complication)、白介素 17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、Th17 细胞分化 (Th17 cell differentiation)、流体剪切应力和动脉粥样硬化 (Fluid shear stress and atherosclerosis)

sis)、卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、C 型凝集素受体信号通路 (C-type lectin receptor signaling pathway)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、Toll 样受体信号通路 (Toll-like receptor signaling pathway)、HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway)、利什曼病 (leishmaniasis)、疟疾 (malaria)、肿瘤 PD-1 表达或 PD-L1 检查点信号通路 (PD-1 expression and PD-L1 checkpoint signaling pathway in cancer) 等分子功能。选择前 20 条最显著的信号通路绘制气泡图 (见图 7)。利用 Cytoscape 软件构建成分—靶点—信

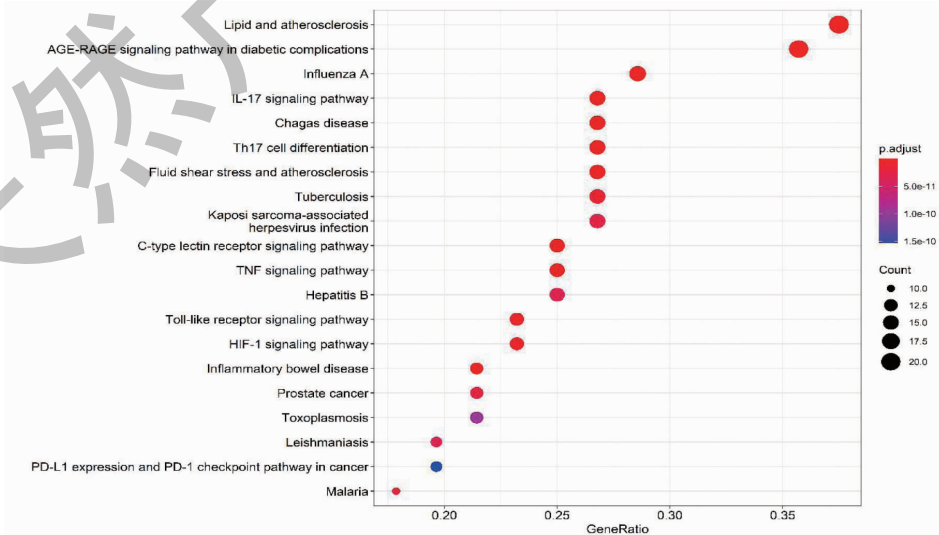


图 7 MXSGD 治疗流感和 COVID-19 的 KEGG 功能富集分析气泡图

Fig. 7 Bubble plot of KEGG functional enrichment analysis of MXSGD in the treatment of influenza and COVID-19

号通路网络图(见图8),展示 MXSGD 活性成分“异病同治”治疗流感和 COVID-19 的多成分-多靶点-多

通路的作用特点。

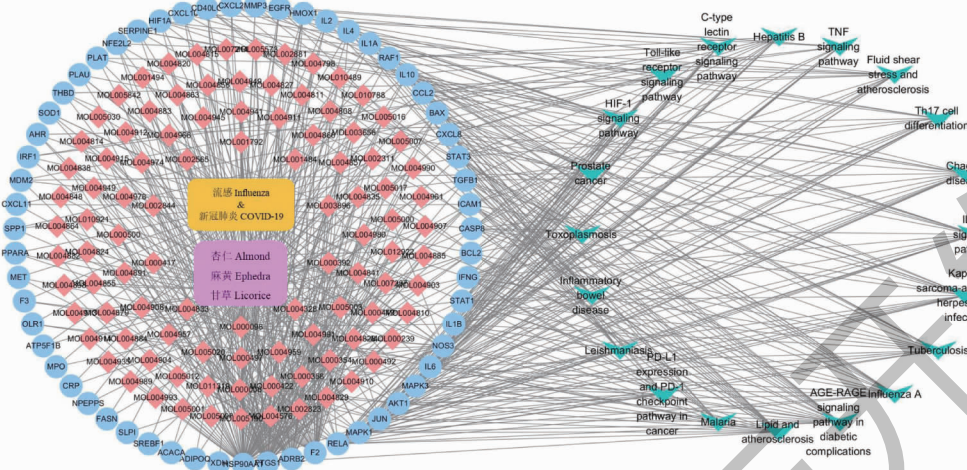


图8 MXSGD 治疗流感和 COVID-19 的成分-靶点-信号通路网络

Fig. 8 Component-target-signaling pathway network of MXSGD in the treatment of influenza and COVID-19

3 讨论

研究表明,流感和 COVID-19 的发病机制存在共性特征。(1)病毒诱导的过度免疫炎症反应:在流感和 COVID-19 中,过度激活的、失控的炎症反应导致的组织病理损害远远超过其对控制病毒感染的益处^[11]。细胞因子风暴综合征(cytokine storm syndrome, CSS)被发现与季节性流感、H5N1 禽流感和 COVID-19 的病情严重程度及预后密切相关^[12]。CSS 的驱动细胞是适应性 T 细胞(CD4+/CD8+)和固有免疫细胞(巨噬细胞、树突状细胞等),参与 CSS 的可溶性介质包括细胞因子(IL-6、IL-10、IL-17、TNF、IFN 等)、趋化因子(IL-8、IP-10、MCP-1、MIP 等)和血清蛋白(CRP、补体、铁蛋白等)^[11]。CSS 可导致急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能障碍/衰竭(MODS/MODF)甚至死亡^[13]。在 COVID-19 细胞因子风暴引起极大关注后,权威杂志 NEJM 专题综述首次提出:CSS 概念框架至少包括循环细胞因子水平升高、全身急性炎症症状以及二次器官功能障碍^[11]。在此背景下,针对免疫病理的免疫调节疗法日益得到重视,托伐珠单抗(抗 IL-6 单克隆抗体)等药物已经开展相关临床研究,蕴藏巨大的应用潜力。(2)氧化应激反应(Oxidative Stress, OS):OS 被广泛接受的定义是:当机体暴露于不利的刺激时,氧化剂和抗氧化剂之间的失衡^[14]。研究表明,当活性氧(ROS)物质的积累超过氧化物清除能力,氧化系统和抗氧化系统之间的平衡就会被打

破,导致中性粒细胞炎症浸润加重、蛋白酶分泌增多和氧化中间产物积累增多,最终诱导加重流感病毒诱导的组织损伤、炎症反应和细胞凋亡^[14]。在 COVID-19 中也观察到类似的病理关联:SARS-CoV-2 诱导的损伤可促进氧化应激水平、炎症标志物水平和线粒体功能障碍,从而加剧白细胞的形态变化和细胞死亡^[15]。因此,抗氧化剂对流感和 COVID-19 治疗价值逐渐得到更多重视。(3)继发细菌感染:继发细菌感染是流感和 COVID-19 常见的合并症,尤其是在免疫缺陷的患者群体中,是危重症和死亡的独立危险因素之一^[16]。细菌感染使得原有病情变得更加复杂,极大地增加了预测病理发展的难度,加之不合理抗菌药物使用导致的细菌耐药性问题,给临床治疗带来严峻挑战^[17],及时合理地选用抗菌药物是临床治疗方案的重要组成部分。

流感和 COVID-19 属于中医疫病理论范畴,而“表寒里热证”是关键共性证候之一,其病机关键是:疫毒侵犯卫表,邪正交争,表邪未解又乘势入里化热,邪热壅肺,肺失宣降。麻杏石甘汤为张仲景“表里同治、清宣并用”的代表方,方中重用生石膏清泄肺热、生津止渴,麻黄宣肺平喘、发表透邪,杏仁降利肺气,可助麻黄止咳平喘,甘草既清热解毒、补脾益气,又可调和诸药,四药合奏可清宣肺热,止咳平喘。研究表明,MXSGD 具有镇咳、抗炎、抗病毒、调节免疫功能等多种药理作用,对咳嗽、支气管炎、肺炎、哮喘、病毒性呼吸道传染病等多种疾病具有良

好的治疗效果,主要活性成分包括生物碱、挥发油、黄酮、有机酸、氨基酸、多糖和鞣质、多酚类化合物、不饱和脂肪酸等^[18]。目前国内外尚无针对 MXSGD “异病同治”流感和 COVID-19 的实验研究报道,我们对其生物学机制仍然知之甚少。网络药理学通过构建“疾病-基因-靶点-药物”互作网络,系统观察中药复方多成分对疾病靶点网络的作用特点,有助于揭示药物多分子协同作用于机体的奥秘^[19]。本研究利用经典网络药理学方法对 MXSGD “异病同治”药效物质和作用机制进行初步分析,以期更深入理解 MXSGD 这一经典方剂。

本研究收集 MXSGD 的 136 个活性成分,其中关键活性成分包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素、 β -谷甾醇、芒柄花素、甘草查尔酮 α 、异鼠李素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、甲氧基豆内酯等。研究发现:槲皮素是选择性 COX-2 抑制剂,具有良好的抗炎活性,能促进小鼠淋巴细胞增殖,抑制 T、B 细胞增殖和细胞因子的分泌^[20]。木犀草素被发现具有抗氧化、抑制微生物、抗炎等多种药理作用^[21]。山奈酚通过抑制 TLR4/MyD88 介导的 NF- κ B 和 MAPKs 通路对 H9N2 病毒诱导的炎症表现出保护作用^[22]。 β -谷甾醇对 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤有较好的保护作用,其保护机制可能与阻止炎症因子(TNF- α 、IL-6)的释放和下调 NF- κ B 信号转导通路的活化有关^[23]。黄酮类柚皮素(naringenin, Nar)已被确定为一类新兴的人类细胞内通道的阻滞剂, Nar 可通过靶点 TPC2 发挥抗冠状病毒感染作用^[24]。异鼠李素主要通过 RIG-I/JNK 通路显著改善 H1N1 病毒感染介导的过度炎症反应,同时在体外表现出明显的抗 H1N1 病毒作用^[25]。上述活性成分可能是 MXSGD “异病同治”流感和 COVID-19 的药效物质基础。

GO 功能富集分析结果显示, MXSGD “异病同治”主要涉及对脂多糖的反应、对细菌源性分子的反应、氧化应激反应、对生物刺激的细胞反应等生物学过程,涉及的主要分子功能(细胞因子受体结合、细胞因子活动、受体配体活性、信号受体激活剂活性、磷酸酶结合、趋化因子活化、趋化因子受体结合等)体现了 MXSGD 多靶点多效应调控特点,与流感和 COVID-19 共性发病机制密切关联。KEGG 通路富集分析结果显示,与 MXSGD “异病同治”机制密切相关的信号通路包括 IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、C 型凝集素受体信号通路、TNF 信号通路、Toll

样受体信号通路、HIF-1 信号通路等。MXSGD 可能通过介导 IL-17、TNF、Toll 样受体等炎症信号通路,发挥抗炎和肺损伤保护作用^[26-28]。上述信号通路与 GO 富集的生物学过程和分子功能密切相关,存在多信号通路“对应”多生物学过程的网络化关联特征,但每一条“成分-靶点-通路-生物学过程”完整证据链的科学验证必须通过体内外实验实现。基于网络药理学结果和文献研究证据,可以初步推测: MXSGD 可能通过介导多个通路,调控炎症反应、氧化应激等生物学过程,发挥免疫调节、抗氧化和协同抑制/杀菌效应,实现对流感和 COVID-19 的“异病同治”作用。

明确临床有效方剂对疫病的共性药理机制对阐释中医抗疫科学内涵、推动中药方剂的转化应用具有重要价值,有助于发现新成分、新靶点和新通路,启发创新药物研发。本研究通过网络药理学预测得到 MXSGD 活性成分、靶点、调控机制等信息,与现有研究证据较为接近,对理解 MXSGD 的药效物质基础和作用机制具有一定参考价值,也为后续开展实验验证指引了方向。但囿于网络药理学方法学限制, MXSGD 分子层面的作用机制必须借助交叉学科平台予以确证。

参考文献

- Gao GF. From "A" IV to "Z" IKV: attacks from emerging and re-emerging pathogens[J]. Cell 2018, 172:1157-1159.
- Vukojevic J, Duran N, Zaja N, et al. 100 Years apart: psychiatric admissions during Spanish flu and COVID-19 pandemic [J]. Psychiatry Research, 2021, 303:114071.
- Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. Lancet, 2018, 391:1285-1300.
- World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard: global situation [EB/OL]. <https://covid19.who.int/>. 2022-01-02/2022-01-18.
- Hu K, Guan W-J, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. Phytomedicine, 2021; 85: 153242.
- Zhao C, Li L, Yang W, et al. Chinese medicine formula Huashibaidu granule early treatment for mild COVID-19 patients: an unblinded, cluster-randomized clinical trial [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:696976.
- Wu Z, Li G, Wei W, et al. Mixture prepared with Chinese

- medicines in terms of releasing exterior cold and clearing interior heat; its efficacy and safety in patients with seasonal influenza-a randomized controlled trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38:746-753.
- 8 Chen Y, Liu C, Wang T, et al. Efficacy and safety of Bufei Huoxue capsules in the management of convalescent patients with COVID-19 infection: A multicentre, double-blind, and randomised controlled trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 284:114830.
- 9 Li GQ, Zhao J, Tu ZT, et al. Treating Influenza patients of wind-heat affecting Fei syndrome by Jinhua Oinggan granule: a double-blinded randomized control trial [J]. *Chin J Integr Med(中国中西医结合杂志)*, 2013, 33:1631-1635.
- 10 Doncheva NT, Morris JH, Gorodkin J, et al. Cytoscape stringApp: network analysis and visualization of proteomics data [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18:623-632.
- 11 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383:2255-2273.
- 12 Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, et al. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all? [J]. *Cytokine*, 2021, 144:155593.
- 13 Bai Y, Tao X. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(2):87-98.
- 14 Liu M, Chen F, Liu T, et al. The role of oxidative stress in influenza virus infection [J]. *Microbes Infect*, 2017, 19(12):580-586.
- 15 Enriquez JD, Morales ER, Garcia MGR, et al. SARS-CoV-2 induces mitochondrial dysfunction and cell death by oxidative stress/inflammation in leukocytes of COVID-19 patients [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55:982-995.
- 16 Stefanini I, De Renzi G, Foddai E, et al. Profile of bacterial infections in COVID-19 patients: antimicrobial resistance in the time of SARS-CoV-2 [J]. *Biology(Basel)*, 2021, 10(9):822.
- 17 Moreno-Torres V, de Mendoza C, de la Fuente S, et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 [J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17:431-438.
- 18 Zhu YX, Chen W, Wang ZZ, et al. Spatial heterogeneity and physical structure basis of antibacterial activity of Ma-Xing-Shi-Gan Decoction [J]. *Acta Pharm Sin(药学学报)*, 2021, 56:2112-2118.
- 19 Liu ZH, Sun XB. Network pharmacology: a new opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin(药学学报)*, 2012, 47:696-703.
- 20 Clementi N, Scagnolari C, D'Amore A, et al. Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection *in vitro* [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163:105255.
- 21 Li J, Xu Y, Lin Z, et al. Isorhamnetin inhibits amplification of influenza A H1N1 virus inflammation mediated by interferon via the RIG-I/JNK pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16):1327.
- 22 He YJ, Zhang PZ, Tian HY, et al. Quercetin protects H9C2 cells against hypoxia injury through MAPK/ERK1/2 signal pathway [J]. *J Army Med Univ(陆军军医大学学报)*, 2021, 43:2220-2225.
- 23 He YQ, Zhou CC, Yu LY, et al. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163:105224.
- 24 Zhang R, Ai X, Duan Y, et al. Kaempferol ameliorates H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury by inactivation of TLR4/MyD88-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89:660-672.
- 25 Yao F, Zhou QY, Xiong Y, et al. Protective effects of β -sitosterol on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Chin J Agric Sci Bull(中国农学通报)*, 2015, 31(2):55-61.
- 26 Xie LP, Li JQ, Zhu WL, et al. Expression of interleukin 17 in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and the effect of dexamethasone [J]. *Int J Respir(国际呼吸杂志)*, 2013, 33:192-196.
- 27 Zhao Y, Cheng L, Song ZX, et al. Role of interleukin-17 in alveolar fluid clearance in mice with acute lung injury [J]. *J South Med Univ(南方医科大学学报)*, 2017, 37:494-498.
- 28 Liang JN, Zhou QQ, Zhang TX, et al. Changes and role evaluation of TNF- α and IL-1 β in lung tissues of ARDS mice [J]. *J Cell Mol Immunol(细胞与分子免疫学杂志)*, 2017, 33:159-163.