

DOI:10.13350/j.cjpb.240324

• 综述 •

中药有效成分治疗新冠病毒感染的网络药理学分析研究

孙晓杰¹, 魏开惠^{2*}

(1. 山东中医药高等专科学校, 山东烟台 264199; 2. 潍坊市中医院)

【摘要】 在当今人工智能、医药大数据的背景下, 基于网络药理学进行药物研发在医学领域具有重要价值。本文综述了网络药理学在中药领域的应用、中药在防治新冠病毒感染中的应用及基于网络药理学治疗新冠病毒感染的中药有效成分。

【关键词】 网络药理学; 新型冠状病毒; 藿香正气; 连花清瘟; 清肺排毒; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0371-03

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Mar.; 19(3): 371-372, inside back cover.]

Network pharmacology analysis of effective components of traditional Chinese medicine in the treatment of novel coronavirus

SUN Xiaojie¹, WEI Kaihui² (1. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Shandong Yantai 264199, Shandong, China; 2. Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】 In the current context of artificial intelligence and medical big data, drug research and development based on network pharmacology has important value in the medical field. This paper analyzes the application of network pharmacology in the field of traditional Chinese medicine, the application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of novel coronavirus, and the effective components of traditional Chinese medicine based on network pharmacology in the treatment of novel coronavirus.

【Key words】 Network pharmacology; novel coronavirus; Huoxiang Zhengqi; Lianhua Qingwen; Clearing the lungs and detoxifying; review

* 网络药理学(network pharmacology)是立足于多学科理论、依托多种科学技术, 通过分析生物网络关系探索研究药物的作用机制。自2019年12月新型冠状病毒在我国出现以来, 我国发布的新冠病毒中医药预防方案达到抗炎、抗病毒及增强免疫调节的功效, 是防治新冠病毒感染的有力武器。基于中药方剂具有多种成分、多个靶点、全身免疫调节等功效, 通过网络药理学分析治疗新冠病毒感染的中药有效成分, 对研究其药理活性和作用机制具有重要意义。

1 网络药理学在中药领域的应用

1.1 网络药理学 2007年, Hopkins首次将网络药理学引入, 它是一种基于多种数学工具, 如计算机视觉、多维度信息处理技术以及多种软硬件技术, 通过节点与连线的结合, 形成一种复杂的、可视化的、可追溯的药理学模式, 以便更好地理解生命的本质。

网络药理学是一种新型的软件开发方法, 它以“药物—基因—靶点—疾病”为研究对象, 结合现代生物学、基因组学、蛋白质组学及其他相关学科理论, 利用网络可视化、高精度检索和数据挖掘技术, 研究药物在“药物—基因—靶点—疾病”中的复杂生物学结构以及药物的潜在功能, 是一种具有高成本效益的新型软件开发方法^[1]。

网络药理学研究方法包括: 首先, 利用药物成分数据库获取有效的药物成分; 其次, 利用靶标关系数据库, 比较药物靶标蛋白和疾病数据库中保存的蛋白, 以确定潜在的药物靶标; 最后, 将药物分子、疾病、通路等多个因素结合起来, 构建复杂

的网络, 并对网络拓扑参数进行分析, 从而发现关键的药物作用机制^[2]。网络药理学研究离不开计算机技术的辅助, 随着一些新工具和算法的应用, 大力推动了网络药理学的快速发展, 有助于对中医药进行深入的研究分析。

1.2 网络药理学在中药领域的应用分析

通过分析中药多成分、多靶点的特点, 筛选中药活性成分中药药效基础研究主要包括活性单体研究方向和中药复方研究方向, 研究目的是为了明确中药对疾病发生治疗作用的药效成分总和。吴磊宏等使用随机森林法, 对附子的1401种药物进行了分析, 并建立了模型来预测它们的相关靶点^[1]。这些研究表明, 中药具有多成分、多靶点的辩证治疗特征, 可以帮助我们更好地理解它们在治疗疾病方面的作用。网络药理学通过借助新型网络技术可以快速筛选中药的有效活性成分, 对提高高中药活性成分的筛选效率具有重要意义。

深入分析单味药材、中药配伍复方作用机制研究, 有助于中药新药研发基于系统生物学理念, 网络药理学能够迅速准确地识别药物的药理活性, 并利用靶标测试和证候网络技术, 深入了解药物的药理学特性, 从而大大减少副作用, 改善患者的生活质量, 同时也能够极大地减少药物的开发投入, 提升药物的开发成功率。通过利用网络药理学技术, 我们不仅可以分

* **【通讯作者】** 魏开惠, E-mail: guantr8486@163.com

【作者简介】 孙晓杰(1972-), 男, 山东烟台人, 硕士, 副教授, 研究方向: 中药学。E-mail: sun_370682@163.com

析一些经过验证的中药的功效,还可以探索它们是否适合医治其它类型的病症,从而为开辟比较准确的方案提出参考。例如,高思佳通过分析葛根的抗炎功效,找到了它的一些信号通路,李冰涛等人也利用这些结果,找到了葛根抗击冠心病的一些潜力,并且确定了它的一些活性成分、作用靶点和生物过程^[2]。中药配伍复方一直是中药防治疾病的主要形式,但利用传统研究方法对探究其作用机制较为困难,通过网络药理学可以清晰明确中药配伍复方多成分、多靶点、多途径的特征,通过网络可视化有效阐述和解释中药复方“君臣佐使”规律。杨梦蝶等^[3]利用网络药理学技术,研究一贯煎“异病同治”的药理学功能,并将49种药物成分、200个靶蛋白以及264种病情预测纳入研究,以期找到更好的抗肿瘤药物。GO生物学研究以及KEGG信号转导研究也将帮助我们更好地理解“异病同治”的药理学功能,以期找到更多的抗肿瘤药物,并可能带来更多的医学突破。

1.3 网络药理学在中药领域面临的挑战 尽管网络药理学为中药的研究和开发带来了许多有益的影响,但它仍然存在许多挑战和不足之处。网络药理学以网络数据分析为基础,但目前研究主要依靠公共数据库,其数据的时效性、完整性、准确性得不到保证,对具体的研究分析工作造成极大阻碍。研究和评估中药和其复方的有效成份,以确保其质量,目前尚无一套完善的、客观的、可靠的筛查指南,而且这些研究结果可能会受多种外界环境的影响,因此,必须从多个角度全面评估^[4]。

2 中药在防治新冠病毒感染中的应用

2.1 新冠病毒感染 新冠病毒隶属于冠状病毒科,β属病毒,球形或近球形,外形呈现出球状或接近圆柱状,它利用刺突蛋白的受体结合区与血管紧张素转化酶2受体(ACE2)融合,以此进行攻击,病毒基因组则利用寄主基因组的遗传学机理,将RNA聚合酶、非结构蛋白和辅助蛋白合成,完成病毒复制,以实现病毒的传播^[5-6]。新冠病毒感染人体后,可引起高度传染性呼吸道疾病,临床症状主要为发热、咳嗽、呼吸困难等,严重者会造成人体免疫失衡,肺泡上皮细胞出现弥散性损伤,引发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及多器官衰竭^[7-9]。

2.2 中药在防治新冠病毒感染中的应用 新冠病毒的传播源自“疫病”,而“疫戾”则是指人们在接触病毒时所产生的不适症状。自古以来,《黄帝内经》就记载了一系列用以抵御病毒的重要方剂,这些方剂在几千年的时间里一直被广泛应用。随着深入研究发现,数十种和数百种传统的中药和药物,它们不仅能够抵御单纯疱疹病毒、流感病毒、乙型和丙型肝炎病毒,而且还能够起到良好的预防和控制病毒的功效^[10-11]。因此,为对抗新冠病毒感染,我国卫生健康会议和国家中医药管理局共同推出了十个不同的新冠病毒感染诊断和治疗方案,为患者提供更加安全和有效的医护服务。2022年3月14日,第九版诊疗方案提供了几种有效的中草药配伍,以帮助抗击新冠病毒感染:(1)在观测期间,如果有腹泻等消化道问题,建议使用藿香正气胶囊;如果有发烧、疲倦等现象,建议使用金花清感颗粒、莲花清瘟颗粒(胶囊)和疏风解毒粒子(胶囊);(2)如果是确诊患者,建议使用清肺排毒汤和清肺排毒粒子,根据病人的具体病状和病情的严重程度,选择最佳的配伍^[10]。我国20个省(市)发布的新冠病毒感染中医药预防方案共包含66个预防方,其中涵盖了解表、清热、芳香、补血和滋养五种不同的药物,它们的结合

可以起到协作作用,从而起到抵御病毒的作用,并且能够提高机体的免疫系统,从而起到抵御新冠病毒的作用。

3 基于网络药理学探讨中药有效成分治疗机制

3.1 藿香正气方治疗新冠病毒感染的活性成分、潜在靶点及作用机制 冬春季是新冠病毒感染的高峰期,其典型的表现有呕吐、腹胀、便秘以及其他消化吸收不好的表现。由于新冠病毒感染会导致肺部的宣发肃降机制受损,从而使病人更加容易出现这些不适。藿香正气方出自宋代《太平惠民和剂局方》,施敏等^[12]借助中药系统药理学分析平台检索藿香正气散中各味中药的活性成分和作用靶点,通过检索 Gene Cards 数据库、人类孟德尔遗传综合数据库获得与新冠病毒感染伴胃肠道症状治疗的相关靶基因,通过绘制靶基因—中药成分网络图、蛋白—蛋白相互作用网络图,进行核心靶基因的通路分析和分子对接。经过系统的图像处理,发现藿香正气散中的柚皮素、木犀草素、山奈酚等有效成份能够有效地活化新冠病毒感染有关的原癌基因(JUN)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、MAPK14以及促生存因子基因(BCL2L1),这些有效的活化机理可以有效改善新冠病毒感染患者的病情。通过网络药理学研究,邓燕君等^[13]发现藿香正气口服液中的综合评分最高的5种化合物均为黄酮类成分,特别是槲皮素、异鼠李素和葛花苷元,它们与洛匹那韦和瑞德西韦的结合能都非常相似。这些发现为藿香正气口服液的对新冠病毒的药效提供了重要的理论支持。

3.2 莲花清瘟方治疗新冠病毒感染的活性成分、潜在靶点及作用机制 莲花清瘟(Lianhua Qingwen, LHQW)源于汉·张仲景的《伤寒论》中麻杏石甘汤与清代《温病条辨》中的银翘散融合发展而来,方中内含炙麻黄、炒苦杏仁、石膏、连翘、金银花、板蓝根、鱼腥草、绵马贯众、广藿香、红景天、大黄、薄荷脑与甘草共13味中药,具有清瘟解毒,宣肺泄热等功效,是呼吸系统公共卫生事件的代表性中成药^[14]。赵天毓等^[15]通过网络药理学和分子对接等手段从分子水平和蛋白水平探索莲花清瘟干预新冠病毒感染的机制,发现莲花清瘟可能通过影响核心靶点 IL6,次核心靶点(TNF、MAPK8、CXCL8、TP53、MAPK3、IL10、CASP3),与 ACE2 相关的靶点(ALB、NOS3、IL6、CRP、CAT、TNF、CCL2、IL1B)的水平发挥调控细胞因子风暴的作用。王旭杰等^[16]研究发现,莲花清瘟胶囊中25个活性成分和146个潜在靶点与新冠病毒感染相关靶点为122个,核心作用靶点为26个,通过PPI网络数据选出IL6、IL10、TNF、CCL2、DPP4等核心靶点,KEGG通路及GO富集分析筛选出17条信号通路、7个相关的生物进程,分子对接结果显示大黄素、芦荟大黄素、山奈酚、芦丁等成分同与ACE2结合的SARS-CoV-2刺突蛋白受体结合域结合能较强。

3.3 清肺排毒方治疗新冠病毒感染的活性成分、潜在靶点及作用机制 清肺排毒汤源于汉·张仲景的《伤寒论》中的麻杏石甘汤、五苓散、小柴胡汤及《金匱要略》中射干麻黄汤化裁而成,包括21中中药材,具有解表透邪、宣肺止咳、清热化湿、辟秽排毒之功效,可用于治疗新冠病毒感染轻型、普通型、重型患者^[17]。根据许冬玉等^[18]的研究结果,清肺排毒汤可以作为抗击新冠病毒的有效药物,其中有51个有效靶标,其中槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素和异鼠李碱五种有效成份,它们可以激活MAPK1、MAPK3、MAPK8、MAPK14、IL-6、RELA和STAT1,从而影响TNF、NF-κB等信号传导,从而有效地降低

炎症,促进机体免疫系统正常运转,缓解肺部疾病,并有效维持神经系统健康。通过网络药理学和分子对接技术的深入探索,金冠男等^[19]发现,黄芩治疗新冠病毒感染时,其有 18 个共同作用靶点,它们可以影响脂多糖、凋亡信号通路、应答氧化应激反应以及晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)的功能,从而起到抗新冠病毒感染的重要作用。

4 小结

网络药理学的出现,为中药的研究带来了新的可能性,它不仅可以帮助将其应用于现代科学,从而更好地探索和发掘中药的独特价值^[20]。本文中讨论的三种中药方剂在新冠病毒感染的防治中显现出较好的效果,其有效作用成分、作用靶点、作用机制,还需要广大科研人员通过网络药理学对其进行深入挖掘研究。

【参考文献】

[1] 毛丽斯,朱晓红.网络药理学在中药领域的应用进展[J].中医药管理杂志,2021,29(13):98-102.

[2] 任艳,邓燕君,马焱彬,等.网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J].中草药,2020,51(18):4789-4797.

[3] 杨梦蝶,蔡菲菲,武容,等.一贯煎“异病同治”的网络药理学分析[J].世界科学技术—中医药现代化,2017,19(12):1912-1919.

[4] 王强,刘敏莹,韩隆胤,等.基于网络药理学探讨断藤益母汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(24):150-158.

[5] 钱思彤,李琳,杨婷婷,等.新型冠状病毒相关蛋白 DPP1 的生物信息学分析及分子对接研究[J].中国病原生物学杂志,2023,18(2):125-131.

[6] 黄枝妙,郑晖,林琦,等.经福州海关关区输入的境外新型冠状病毒基因组特征分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(2):136-140.

[7] 麻冰洁,武娴,张晒,等.抗新型冠状病毒肺炎中药的研究进展[J].中国病原生物学杂志,2023,18(3):369-372,封三,封底.

[8] 张桐,杨松惠,姜人月,等.新型冠状病毒重组蛋白疫苗的构建、表达及鉴定[J].中国病原生物学杂志,2023,18(11):1241-1244,

1251.

[9] 闫硕,陈柯,杜昆朋,等.新型冠状病毒 Nsp16 蛋白的原核表达及多克隆抗体的制备[J].中国病原生物学杂志,2022,17(1):5-8.

[10] 贾佩霖,田红英,刘晓龙,等.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[J].陕西中医药大学学报,2023,46(3):7-13.

[11] Xian Y, Zhang J, Bian Z, et al. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective[J]. Acta pharm Sin B, 2020, 10(7): 1163-1174.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 鲍广兵,廖焱,吴曼,等.现代中成药治疗早期新冠肺炎的方药分析与临床研究[J].中医药临床杂志,2020,32(06):1009-1012.

[15] 赵天毓.基于网络药理学和分子对接探讨连花清瘟干预新型冠状病毒机制[D].吉林大学,2022.

[16] 王旭杰,张菀桐,王妙然,等.基于网络药理学与化学成分研究的连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎作用机制探讨[J].世界科学技术—中医药现代化,2022,22(9):3169-3177.

[17] 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(4):127-133.

[18] 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

[19] 金冠男,李强,张碧海,等.基于网络药理学和分子对接技术分析黄芩在清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎中的作用机制[J].名医,2022,7(15):39-41.

[20] 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.

【收稿日期】 2023-10-03 【修回日期】 2023-12-25

(上接 370 页)

[26] Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(14):1426-1435.

[27] Raza S, Shahin F, Zhai W, et al. Ivermectin inhibits bovine herpesvirus 1 DNA polymerase nuclear import and interferes with viral replication[J]. microorganisms, 2020, 8(3): 409.

[28] 梁小妹,龚紫凤,吕其壮,等.猪圆环病毒 2 型的流行病学研究进展[J].家畜生态学报,2022,43(12):91-96.

[29] Nakanishi A, Okumura H, Hashita T, et al. Ivermectin inhibits hbv entry into the nucleus by suppressing KPNA2[J]. Viruses, 2022, 14(11):2468.

[30] Toker EB, Ates O, Yeşilbag K. Inhibition of bovine and ovine capripoxviruses (Lumpy skin disease virus and Sheeppox virus) by ivermectin occurs at different stages of propagation in vitro [J]. Virus Res, 2022, 310: 198671.

【收稿日期】 2023-09-25 【修回日期】 2023-12-20