

## 基于网络药理学和分子对接技术探索银翘散治疗 小儿新型冠状病毒肺炎活性化合物的研究\*

曹学帅<sup>1,2</sup>, 刘乐平<sup>3</sup>, 徐昕怡<sup>2</sup>, 龙茜<sup>2</sup>, 唐吉伟<sup>1</sup>, 顾晖<sup>1</sup>

1. 湖南省脑科医院, 湖南 长沙 410011; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;  
3. 中南大学湘雅三医院, 湖南 长沙 410006

**摘要:** 目的: 探寻银翘散治疗新型冠状病毒肺炎( coronavirus disease 2019 ,COVID - 19) 的活性化合物。方法: 应用中药系统药理学分析平台( Traditional Chinese Medicine System Pharmacological ,TCMSP) 、PubChem 数据库、SwissTargetPrediction 数据库挖掘获取银翘散中金银花、连翘、桔梗、薄荷、牛蒡子、竹叶、荆芥穗、淡豆豉、甘草、芦根的活性成分和作用靶点; 应用 Cytoscape 3. 7. 2 软件构建银翘散成分 - 靶点网络; 利用 String 数据库构建银翘散作用靶标的 PPI 网络; 通过 WebGestalt 数据库和 KOBAS 3. 0 数据库对银翘散作用靶点进行 GO 分析和 KEGG 富集分析, 筛选出潜在通路并分析其作用机制。结果: 共筛选出 153 个银翘散生物活性成分和 580 个靶点, 核心靶点为 PTGS2、HSP90AA1、AR、PCP4、F7, 主要涉及 PI3K - Akt 信号通路、MAPK 信号通路、细胞凋亡途径、细胞衰老通路、非小细胞肺癌通路等信号通路。分子对接结果显示类黄酮、山柰酚等核心化合物与 COVID - 19 推荐用药的亲合力相似。结论: 初步揭示了银翘散可能通过血管紧张素 II ( angiotensin converting enzyme 2 ,ACE2) 和丝氨酸蛋白酶( recombinant transmembrane protease serine 2 ,TMPRSS2) 等结合, 作用于 PTGS2、HSP90AA1、AR、PCP4、F7 等靶点调节多条信号通路, 从而发挥其整体调节效应而治疗 COVID - 19。

**文献引用:** 曹学帅, 刘乐平, 徐昕怡, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探索银翘散治疗小儿新型冠状病毒肺炎活性化合物的研究[J]. 中医学报, 2020, 35(9): 1817 - 1826.

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 银翘散; 网络药理学; 分子对接技术; 血管紧张素 II; 丝氨酸蛋白酶; 小儿

**DOI:** 10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2020. 09. 406

**中图分类号:** R256. 1    **文献标志码:** A    **文章编号:** 1674 - 8999( 2020) 09 - 1817 - 10

### Study on the Active Compounds of Yinqiao Powder in the Treatment of COVID-19 in Children Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

CAO Xueshuai<sup>1,2</sup>, LIU Leping<sup>3</sup>, XU Xinyi<sup>2</sup>, LONG Xi<sup>2</sup>, TANG Jiwei<sup>1</sup>, GU Hui<sup>1</sup>

1. Hunan Brain Hospital, Changsha Hunan China 410011; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan China 410208; 3. Xiangya Third Hospital of Central South University, Changsha Hunan China 410006

**Abstract:** Objective: To explore the active compounds of Yinqiao Powder for the treatment of corona virus disease( COVID-19) . Method: Traditional Chinese Medicine System Pharmacology ( TCMSP) ,PubChem database and Swiss Target Prediction database , the active components and targets of Jinyinhua( Flos Lonicerae) ,Lianqiao( Fructus Forsythiae) ,Jiegeng( Radix Platycodonis) ,Bohe( Herba Menthae) ,Niubangzi( Fructus Aretii) ,Zhuye( Herba Lophatheri) ,Jingjiesui( Schizonepeta tenuifolia) ,Dandouchi( Semen Sojae Preparatum) ,Gancao( Radix Glycyrrhizae) ,Lugen( Rhizoma Phragmitis) in Yinqiao Powder were obtained; the PPI network of Yinqiao Powder target was constructed by using string database; through WebGestalt database and KOBAS 3. 0 database , the target of Yinqiao Powder was analyzed by Gene Ontology ( GO) and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes ( KEGG) enrichment analysis , and the potential pathways were screened and the mechanism of action was analyzed. Results: A total of 153 bio-

\* 基金项目: 湖南省卫生健康委员会科研计划项目( B20180102 ,B20180714)

active components and 580 targets of Yinqiao Powder were screened out among which the core targets were PTGS2 ,HSP90AA1 , AR ,PCP4 and F7 ,which mainly involved PI3K-Akt signaling pathway ,MAPK signaling pathway ,apoptosis pathway ,cell aging pathway and non-small cell lung cancer pathway. The results of molecular docking showed that the affinity of core compounds such as flavonoids and kaempferol was similar to that of COVID-19. Conclusion: It is preliminarily revealed that Yinqiao Powder may be used to regulate multiple signal pathways such as PTGS2 ,HSP90AA1 ,AR ,PCP4 ,F7 through the combination of angiotensin converting enzyme 2 ( ACE2) and recombinant transmembrane protease serine 2 ( TMPRSS2) ,so as to play its overall regulatory effect in the treatment of COVID-19.

**Reference citation:** CAO Xueshuai ,LIU Leping ,XU Xinyi et al. Study on the Active Compounds of Yinqiao Powder in the Treatment of COVID-19 in Children Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology [J]. Acta Chinese Medicine , 2020 ,35( 9) : 1817 - 1826.

**Keywords:** corona virus disease( COVID-19) ; Yinqiao Powder; network pharmacology; molecular docking; angiotensin converting enzyme 2; recombinant transmembrane protease serine 2; child

2019年12月底,我国湖北省武汉市暴发了新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情,患者的临床表现主要为发热、干咳、乏力,少数有腹泻等胃肠道症状,由于病原体传染性极强,疫情迅速蔓延至全国<sup>[1]</sup>。同时国外也有愈来愈多新冠肺炎患者确诊<sup>[2]</sup>。2020年2月11日,世界卫生组织将该病命名为 coronavirus disease 2019( COVID - 19) ,将病原体命名为 SARS - CoV - 2。目前本病缺乏特效药物,现有药物只能起到改善症状,对症治疗的作用。发掘该病的潜在药物对控制全球疫情有着重要作用。中药作为中华民族传承至今的瑰宝,在此次疫情中发挥了重要作用,从中药中挖掘有效的化合物也是当前广大科研人员的首要任务。

中医认为,新冠肺炎属于“疫病”范畴,中医讲究辨证施治,病因为感受疫戾之气,病位在肺,基本病机为“风、热、湿、毒、瘀”。清代吴鞠通所著《温病条辨》中记载“太阴风温、温热、温疫、冬温,初起恶风寒者,桂枝汤主之;但热不恶寒而渴者,辛凉平剂银翘散主之。”银翘散主治温病初起,具有辛凉透表,清热解毒之功效,在此次疫情中作为推荐用药。目前,国家中医药管理局联合国家卫生健康委员会已发布了7版诊疗方案,在第3版中推荐银翘散为邪热壅肺型的治疗方剂,在最新的第7版方案中,推荐了以银翘散为基础方的金花清感颗粒、连花清瘟胶囊为医学观察期中临床表现为乏力伴发热的治疗方剂<sup>[3]</sup>。对于小儿新冠肺炎,多地(湖南、河南、陕西等)也颁布了中医治疗方案,尤其是预防新冠肺炎或新冠肺炎早期推荐在银翘散的基础上加减治疗。

网络药理学能够从多成分、多靶点的角度较好地阐明中药药理作用,强调网络的整体性<sup>[4-5]</sup>。分

子对接技术在挖掘小分子和大分子之间的亲和力以及结合位点方面具有重要的应用价值<sup>[6]</sup>。上海科技大学测定了 SARS - CoV - 2 晶体结构( PDB 6LU7) ,SARS - CoV - 2 通过包膜表面的 Spike 刺突蛋白、由人体细胞表面的跨膜丝氨酸蛋白酶 2( recombinant transmembrane protease serine 2 , TMPRSS2) 介导与人细胞膜表面的血管紧张素转化酶 II( angiotensin converting enzyme 2 ,ACE2) 结合而侵入人体细胞<sup>[7-8]</sup>。本文拟通过网络药理学分析银翘散的有效成分及其作用靶点,并将主要有效成分和 SARS - CoV - 2 及 ACE2 进行分子对接,为其临床应用提供理论基础。本研究拟通过网络药理学探寻银翘散的有效化合物,分析银翘散治疗 COVID - 19 的作用机理,通过分子对接技术探寻治疗 COVID - 19 的潜在化合物,为银翘散临床应用提供坚实的理论基础,为新药的开发提供参考数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 银翘散的成分及其对应靶点的收集与筛选

本研究依据中药系统药理学分析平台( Traditional Chinese Medicine System Pharmacological ,TCMSP ,http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php)<sup>[9]</sup>收集银翘散的组成药材金银花、连翘、桔梗、薄荷、牛蒡子、竹叶、荆芥穗、淡豆豉、甘草、芦根的所有成分、通过查阅文献<sup>[10]</sup>和网络数据检索补充药材成分。本研究以口服生物利用度( OB)  $\geq 30\%$  及类药性( DL)  $\geq 0.18$  为标准<sup>[11-12]</sup>在 TCMSP 数据库中对金银花、连翘、桔梗、薄荷、牛蒡子、竹叶、荆芥穗、淡豆豉、甘草和鲜芦根的所有成分进行筛选,得出药材中活性较高的成分。通过 TCMSP 平台,以筛选出的成分在其对应的靶点数据库中进行靶点的收集获得成分的靶

点,同时结合有机小分子生物活性数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)<sup>[13]</sup>和在线靶标预测网站 SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)<sup>[14]</sup>预测化合物的潜在靶点。

**1.2 活性成分-靶点网络的建立** 将经上述步骤搜集得到的银翘散的成分及其对应靶点整理后导入 Cytoscape 3.7.2 软件(<http://www.Cytoscape.org/>)<sup>[15]</sup>生成银翘散的主要活性成分-靶点互相作用的网络。使银翘散活性成分的药理学作用机制可视化。

**1.3 银翘散活性成分作用靶标的 PPI 网络构建** 将银翘散活性成分的作用靶点导入 string 数据库(<https://string-db.org/>)<sup>[16]</sup>,设定为人源基因,分析出蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)以观察银翘散活性成分的靶标之间的相互作用关系。设定置信度 high confidence(0.900)为指标,其他参数设为默认,筛选出蛋白间可信度高的作用关系。将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件,应用其中的 Network Analyser 功能<sup>[17]</sup>统计出现频次较高的蛋白节点。

**1.4 银翘散活性成分作用靶点的基因功能与通路富集分析** 经上述步骤筛出银翘散活性成分的靶标基因后,为进一步了解银翘散治疗小儿 COVID-19 靶点基因的生物功能以及在 KEGG 信号通路中的作用,利用 WebGestalt 数据库(<http://www.webgestalt.org/>)<sup>[18]</sup>对靶标基因进行生物功能分析,设定校正后的 P 值(FDR < 0.05)进行 GO 功能注释。在基因集富集(GSE)分析工具 KOBAS 3.0(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/kobas3/>)<sup>[19]</sup>中对靶标基因进行 KEGG 通路富集分析,运用免费在线数据分析平台 OmicSharetools([www.omicshare.com/tools](http://www.omicshare.com/tools))对通路富集分析结果进行可视化处理。

**1.5 成分-靶点分子对接** 利用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)<sup>[20]</sup>收集的基因与蛋白质数据,以 TMPRSS2 为检索词寻找 TMPRSS2 编码的 TMPRSS2 蛋白的氨基酸序列,在蛋白结构预测数据库 SWISS-MODEL(<https://swissmodel.expasy.org/interactive#sequence>)<sup>[21]</sup>进行 TMPRSS2 的三级结构预测,下载预测结果的 PDB 文件。从蛋白质数据库 PDB(<https://www.rcsb.org/>)检索下载 SARS-CoV-2 水解酶和血管紧张素转化酶(ACE2)的 3D 结构 × PDB 格式<sup>[22]</sup>。利用小分子结构数据库 ZINC(<http://zinc.docking.org/>)收集上

述步骤分析得出的前 5 个核心化合物和其他配体的 3D 结构 × mol2 格式<sup>[23]</sup>。在 PyMOL 软件中对靶标蛋白 TMPRSS2、SARS-CoV-2 水解酶、ACE2 进行去水、加氢等操作,接着使用分子对接软件 Auto Dock 将银翘散核心化合物及靶蛋白 TMPRSS2、SARS-CoV-2 3L 水解酶、ACE2 格式转换为 \*pd-bqt 格式后进行对接。最后在 PyMOL 软件中对分子对接结果进行可视化处理并分析对接结果。学术界认为结合能 < 0 kJ·mol<sup>-1</sup> 说明配体与受体可以自发结合,活性分子的靶点筛选尚无统一标准,据文献报道,这里选取结合能 ≤ 0 kJ·mol<sup>-1</sup> 的活性成分作为银翘散治疗 COVID-19 靶点的筛选依据<sup>[24]</sup>。

## 2 结果

**2.1 活性化合物的收集与筛选** 通过 TCMSP 数据库及相关文献检索收集得到银翘散(金银花、连翘、桔梗、薄荷、牛蒡子、竹叶、荆芥穗、淡豆豉、甘草、芦根)中的活性化合物共 176 种,其中来自薄荷的化合物 10 种,来自淡豆豉的化合物 2 种,来自甘草的化合物 92 种,来自金银花的化合物 23 种,来自荆芥穗的化合物 8 种,来自桔梗的化合物 7 种,来自连翘的化合物 23 种,来自芦根的化合物 1 种,来自牛蒡子的化合物 8 种以及来自竹叶的化合物 2 种。其中部分化合物列于下表 1。

**2.2 银翘散的成分-靶点网络** 通过在 TCMSP 数据库中收集银翘散主要化合物的对应靶点,将结果导入 Cytoscape 3.7.2 构建活性成分-靶点网络,得到了 733 个节点(153 个活性成分节点与 580 个靶标节点)与 4 174 条相互作用关系见图 1。图中,与金银花、连翘、桔梗、薄荷、牛蒡子、竹叶、荆芥穗、淡豆豉、甘草、芦根最接近的节点代表其化合物,分别用不同颜色表示,化合物所作用的靶点为图中心的绿色节点,节点大小代表度值大小,其间淡绿色连线代表化合物与靶点的作用关系。经拓扑学性质分析,在银翘散活性成分-作用靶点网络中,每个化合物平均与 27.28 个靶点相互作用,得出度值排名前 5 位的化合物为 MOL000098-槲皮素、MOL000006-木樨草素、MOL000422-山柰酚、MOL000358-β-谷甾醇、MOL002737-类黄酮,能与 462、342、252、114、108 个靶点作用,提示度值高的化合物可能为关键化合物;每个靶点平均被 7.20 个化合物作用,度值排名前 10 位的靶点为 PTGS2、HSP90AA1、AR、PCP4、F7、ESR1、NCOA2、PPARG、NOS2、PTGS1,度

值分别为138、105、94、92、91、87、87、86、82、82 提示 度值高的靶点可能为关键靶点。

表1 银翘散主要活性成分

药材	编号	化学成分	OB/%	DL
薄荷	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
薄荷	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
淡豆豉	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
甘草	MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31
甘草	MOL000358	beta - sitosterol	36.91	0.75
甘草	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
甘草	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
甘草	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
甘草	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
甘草	MOL000471	aloe - emodin	83.38	0.24
甘草	MOL000497	licochalcone a	40.79	0.29
甘草	MOL000500	Vestitol	74.66	0.21
甘草	MOL000791	bicuculline	69.67	0.88
甘草	MOL001689	acacetin	34.97	0.24
甘草	MOL002565	Medicarpin	49.22	0.34
甘草	MOL002773	beta - carotene	37.18	0.58
甘草	MOL003095	5 - hydroxy - 7 - methoxy - 2 - ( 3 $\beta$ 5 - trimethoxyphenyl ) chromone	51.96	0.41
甘草	MOL003124	Xylostosidine	43.17	0.64
甘草	MOL003281	20( S ) - dammar - 24 - ene - 3 $\beta$ 20 - diol - 3 - acetate	40.23	0.82
甘草	MOL003283	( 2R 3R 4S ) - 4 - ( 4 - hydroxy - 3 - methoxy - phenyl ) - 7 - methoxy - 2,3 - dimethylol - tetralin - 6 - ol	66.51	0.39
甘草	MOL003290	( 3R 4R ) - 3 $\beta$ - bis [ ( 3 $\beta$ - dimethoxyphenyl ) methyl ] oxolan - 2 - one	52.3	0.48
甘草	MOL003344	$\beta$ - amyrin acetate	42.06	0.74
甘草	MOL003365	Lactucasterol	40.99	0.85
甘草	MOL003656	Lupiwighteone	51.64	0.37
甘草	MOL003896	7 - Methoxy - 2 - methyl isoflavone	42.56	0.2
甘草	MOL004328	naringenin	59.29	0.21
甘草	MOL004814	Isotrifoliol	31.94	0.42
甘草	MOL004828	Glepidotin A	44.72	0.35
甘草	MOL004833	Phaseolinisoflavan	32.01	0.45
甘草	MOL004835	Glypallichalcone	61.6	0.19
甘草	MOL004849	3 - ( 2 $\beta$ - dihydroxyphenyl ) - 8 - ( 1,1 - dimethylprop - 2 - enyl ) - 7 - hydroxy - 5 - methoxy - coumarin	59.62	0.43
金银花	MOL004857	Gancaonin B	48.79	0.45
金银花	MOL004891	shinpterocarpin	80.3	0.73
荆芥穗	MOL004905	Glyuranolide	34.32	0.55
荆芥穗	MOL004908	Glabridin	53.25	0.47
桔梗	MOL004957	HMO	38.37	0.21
连翘	MOL004959	1 - Methoxyphaseollidin	69.98	0.64
连翘	MOL004966	3' - Hydroxy - 4' - O - Methylglabridin	43.71	0.57
连翘	MOL004974	3' - Methoxyglabridin	46.16	0.57
连翘	MOL004978	2 - [ ( 3R ) - 8 $\beta$ - dimethyl - 3 $\beta$ - dihydro - 2H - pyrano [ 6,5 - f ] chromen - 3 - yl ] - 5 - methoxyphenol	36.21	0.52
连翘	MOL004991	7 - Acetoxy - 2 - methylisoflavone	38.92	0.26
连翘	MOL005003	Licoagrocarpin	58.81	0.58
芦根	MOL005007	Glyasperins M	72.67	0.59
牛蒡子	MOL005013	18alpha - hydroxyglycyrrhetic acid	41.16	0.71
牛蒡子	MOL006070	robinin	39.84	0.71
牛蒡子	MOL007326	Cynarin( e )	31.76	0.68
牛蒡子	MOL008400	glycitein	50.48	0.24
竹叶	MOL011616	Fortunellin	35.65	0.74

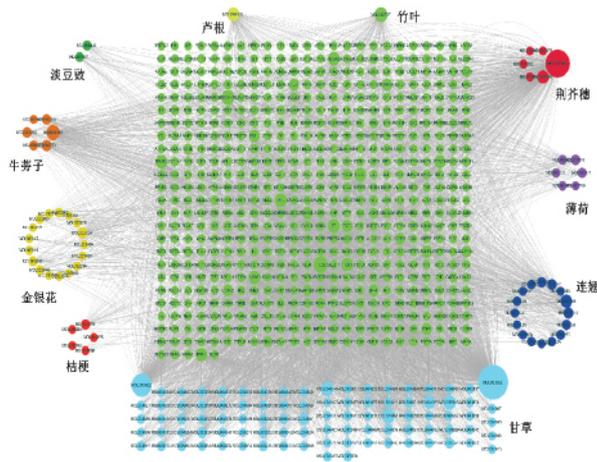


图1 银翘散中活性成分-靶点网络

**2.3 银翘散中交集化合物** 由上述结果可知,银翘散中存在不同药物含有相同化合物,不同化合物中含有相同的作用靶点的情况,由此可映射出中医异病同治,同病异治的思想。为了解银翘散中化合物的分布情况,利用在线韦恩图排重后得到银翘散153种化合物,韦恩图结果见图2。其中MOL000006-木樨草素为薄荷、桔梗、金银花、荆芥穗、连翘、竹叶所共有,MOL000422-山柰酚为甘草、金银花、连翘、牛蒡子所共有,MOL000358-β-谷甾醇为金银花、连翘、牛蒡子所共有,MOL000098-槲皮素为甘草、金银花、连翘所共有,MOL000449-豆甾醇为金银花、荆芥穗、芦根所共有,MOL001689-金合欢素为薄荷、桔梗、荆芥穗所共有,MOL000359-β-谷甾醇为薄荷、甘草、荆芥穗所共有,MOL002773-β-胡萝卜素为金银花、牛蒡子所共有,MOL000522-牛蒡苷和MOL003290-二甲基苦参醇为连翘、牛蒡子所共有,MOL000211-丁子香酚为甘草、连翘所共有,MOL004328-柚皮素为薄荷、甘草所共有。

金银花	薄荷	桔梗	薄荷	牛蒡子	竹叶	荆芥穗	淡豆豃	甘草	芦根
薄荷	4 (4.3%)								
桔梗	1 (1.1%)	1 (1.1%)							
薄荷	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)						
牛蒡子	3 (3.2%)	4 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
竹叶	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)				
荆芥穗	2 (2.1%)	1 (1.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)			
淡豆豃	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
甘草	2 (2.1%)	3 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
芦根	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

图2 银翘散中化合物分布

**2.4 构建银翘散活性成分的靶标蛋白互作网络** 在 string 数据库对银翘散活性成分的作用靶点进行蛋白质与蛋白质之间相互作用关系的分析,将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化分析,舍弃孤立节点得到 485 个节点,3 729 条相互作用关系的蛋

白质-蛋白质相互作用 PPI 网络图,见图3,节点大小代表其度值的大小,颜色冷暖代表连接强度的强弱。利用软件中 NetworkAnalyzer 工具 PPI 网络中出现的蛋白的频次进行统计得到排名前30的蛋白,排名较前的蛋白有 APP、PIK3CA、PIK3R1、MAPK1、MAPK3、SRC、AKT1 等,可能为治疗小儿新冠肺炎的靶点,结果见图4。

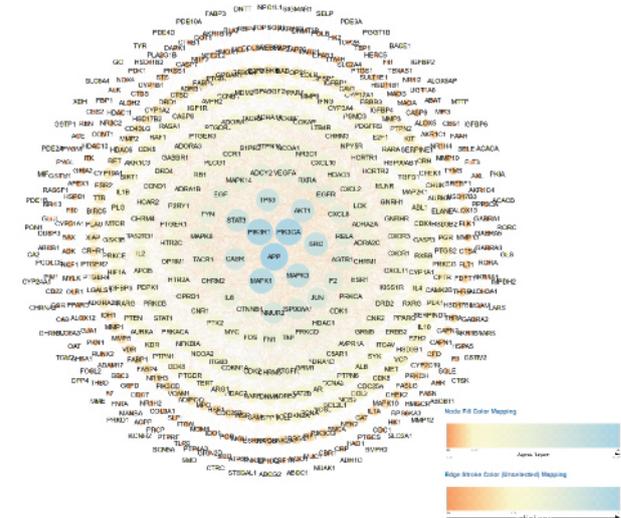


图3 银翘散活性成分的作用靶点互作网络

**2.5 GO 和 KEGG 分析** 运用 WebGestalt 数据库进行 GO 功能注释,利用 KOBAS 3.0 数据库进行 Pathway 通路分析。GO 功能注释是通过生物过程、细胞组分和分子功能对基因进行注释和分类,见图5。

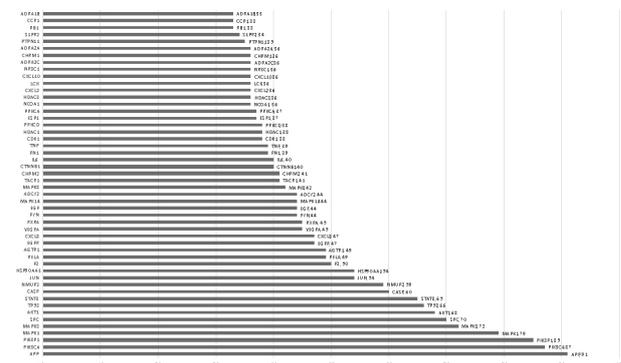


图4 常见蛋白质靶点频率

KEGG 通路富集筛选得到 26 条信号通路 ( $P < 0.05$ ) 见图6,按 FDR 值降序排列前 25 名,分别为癌症途径、神经活性配体-受体相互作用途径、代谢途径、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、前列腺癌通路、人巨细胞病毒感染通路、PI3K-Akt 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、乙型肝炎、癌症中蛋白聚糖途径、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒

感染通路、非小细胞肺癌通路、丙型肝炎通路、人T细胞白血病病毒1感染通路、甲状腺激素信号通路、钙信号通路、癌症中的microRNA通路、肝细胞癌通路、内分泌抵抗途径、胰腺癌通路、胰岛素抵抗途径、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药通路、细胞衰老通路、MAPK信号通路、细胞凋亡通路。

**2.6 分子对接结果** 在分子对接中,配体与受体结合的构象稳定时能量越低,自发结合发生作用的可能性越大。分子对接结果显示银翘散中核心活性化合物与SARS-CoV-2的分子对接结合能均 <

$0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,与SARS-CoV侵入细胞的关键蛋白ACE2和TMPRSS2的分子对接结合能均 <  $0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。由此表明银翘散中核心活性化合物与SARS-CoV-2、ACE2、TMPRSS2有较好的结合活性,且相较于现有的报道治疗新新型冠状病毒肺炎的西药,银翘散中的活性成分具有更低的结合能,发挥作用的可能性更大,有开发成治疗COVID-19新药的潜能,分子对接结果见表2、图7、图8、图9。

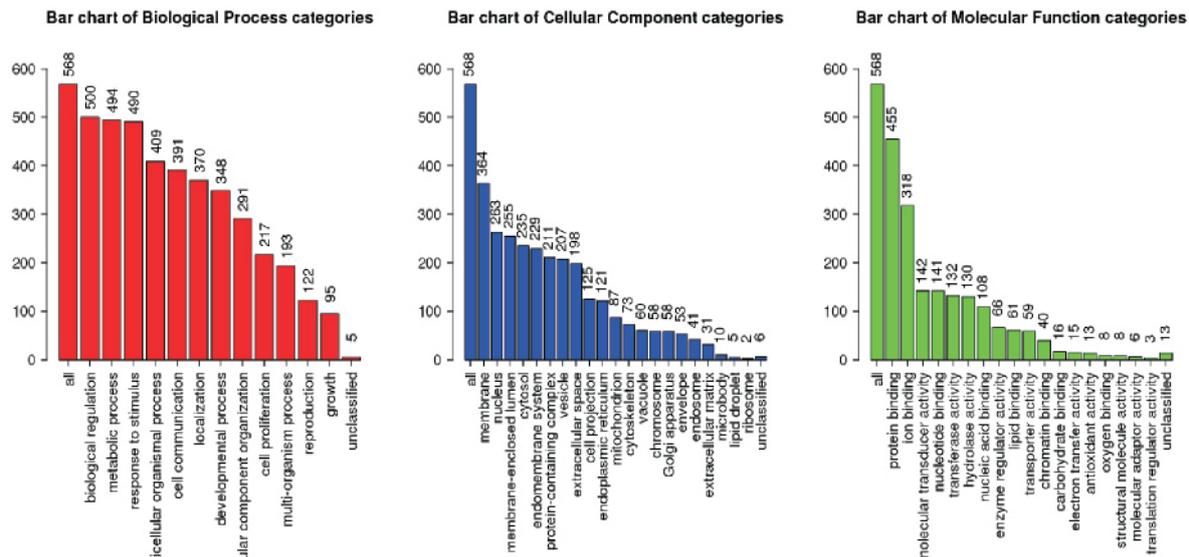


图5 化合物目标靶点GO富集分析  
表2 分子对接结果

受体	配体	化学式	相对分子质量/ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$	结合能/ $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
ACE2	类黄酮	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$	286.25	-3.36
ACE2	山柰酚	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	286.24	-2.83
ACE2	木樨草素	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	286.24	-2.56
ACE2	槲皮素	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$	302.25	-2.33
ACE2	$\beta$ -谷甾醇	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$	414.70	-1.12
ACE2	地瑞那韦	$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	547.66	0.57
ACE2	利托那韦	$\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$	720.94	0.93
COVID-19 3CL 水解酶	山柰酚	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	286.24	-3.84
COVID-19 3CL 水解酶	槲皮素	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$	302.25	-3.48
COVID-19 3CL 水解酶	类黄酮	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$	286.25	-3.37
COVID-19 3CL 水解酶	木樨草素	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	286.24	-2.57
COVID-19 3CL 水解酶	$\beta$ -谷甾醇	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$	414.70	-2.13
COVID-19 3CL 水解酶	地瑞那韦	$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	547.66	-1.39
COVID-19 3CL 水解酶	利托那韦	$\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$	720.94	0.05
TMPRSS2	山柰酚	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	286.24	-4.96
TMPRSS2	类黄酮	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$	286.25	-4.45
TMPRSS2	$\beta$ -谷甾醇	$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$	414.70	-4.40
TMPRSS2	槲皮素	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$	302.25	-4.17
TMPRSS2	甲磺酸卡莫司他	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$	494.50	-3.81
TMPRSS2	木樨草素	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	286.24	-3.75

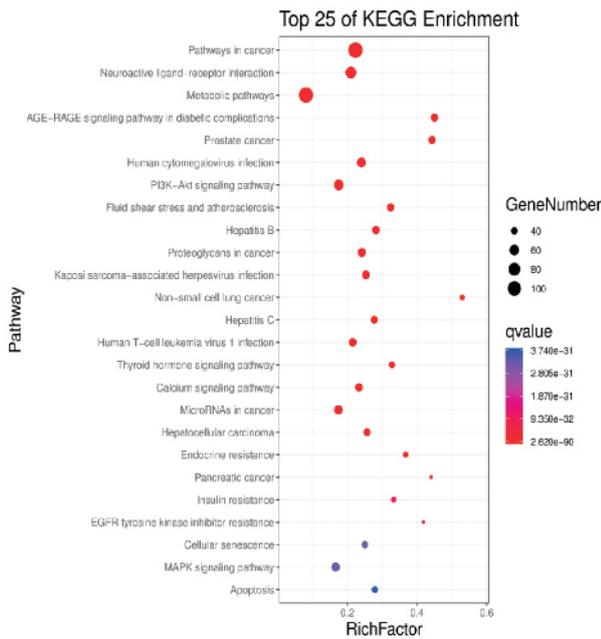


图6 化合物作用靶点的 KEGG 富集分析的前 25 条通路

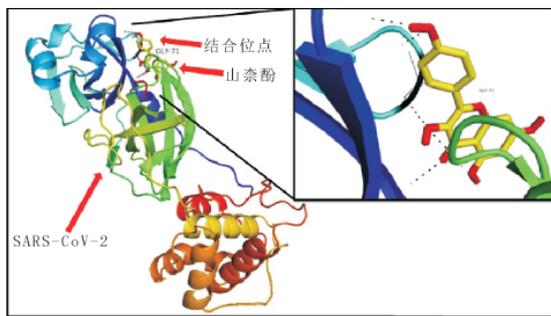


图7 山奈酚与 SARS-CoV-2 水解酶分子对接图

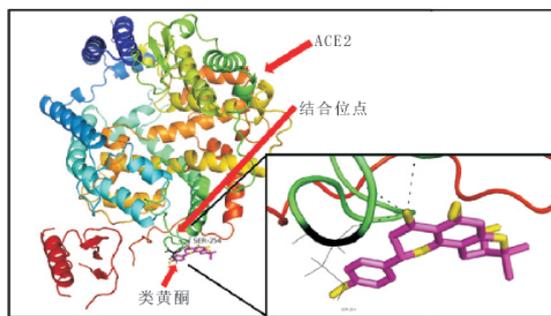


图8 类黄酮与 ACE2 分子对接图

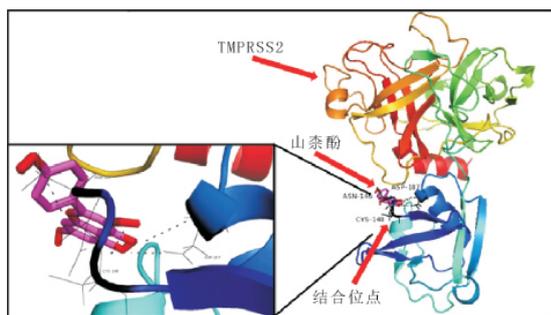


图9 山奈酚与 TMPRSS2 分子对接图

### 3 讨论

第7版诊疗方案将 COVID-19 分为医学观察期、轻型、普通型、重型、危重型和恢复期。其中医学观察期中乏力伴发热推荐的金花清感颗粒、连花清瘟胶囊均根据“银翘散”化裁而来。并且湖南省新冠肺炎的诊疗方案中初热期温邪犯肺型推荐处方为银翘散。以上治疗方案皆遵循银翘散主治温病初起、清热解毒的功效。小儿稚阴稚阳之体,卫外功能低下,易为外邪所伤。银翘散全方性轻清,能疏散表邪而不伤正气,适宜小儿用药。有动物实验表明,银翘散对流感病毒感染所致重症肺炎小鼠肺组织具有修复炎性病变的作用,其可能通过抑制炎症因子分泌来实现<sup>[25]</sup>。临床试验也表明肺炎患儿辅以银翘散治疗后,血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-8均显著降低<sup>[26]</sup>。银翘散治疗肺炎的机制可能是降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的表达。减少中性粒细胞聚集;降低白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$ 的表达,减轻对血管内皮细胞的毒性作用,降低溶酶菌的释放,减轻炎症反应。

从网络药理学结果预测,有效化合物作用于425个靶点,主要与炎症反应相关的靶点有 PTGS2<sup>[27-30]</sup>、NOS2<sup>[31-33]</sup>、PTGS1<sup>[34-35]</sup>、HSP90AA1<sup>[36-40]</sup>、AR<sup>[41-42]</sup>、PCP4、F7<sup>[43-45]</sup>、ESR1<sup>[46-48]</sup>、NCOA2、PPARG等,其药理作用大致为抗炎、减少纤维化,激活凝血系统、抗凝、抗刺激、抑制细胞凋亡。就GO富集生物过程而言,主要集中于炎症反应、免疫系统过程、细胞因子相关功能;就KEGG富集通路而言,与肺部相关的靶点主要集中于PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、细胞凋亡途径、细胞衰老通路、非小细胞肺癌通路等。有研究表明Kaempferol可能有助于减轻与PTGS2表达有关的炎症反应<sup>[49]</sup>。银翘散治疗COVID-19可能是通过作用于AR影响PI3K-Akt信号通路,促进细胞迁移、调节血管新生,诱导细胞骨架蛋白改建和重构<sup>[50]</sup>。通过影响MAPK信号通路,减轻导致炎症的一系列细胞级联式反应<sup>[51-52]</sup>。有研究发现,细胞凋亡是引起炎症反应,进而发展成为炎症因子风暴的重要因素,银翘散可能通过抑制细胞凋亡对抗或抑制细胞因子风暴,减少肺组织损伤<sup>[53-54]</sup>。从分子对接结果可知,与SARS-CoV-2 3CL水解酶、ACE2、TMPRSS2结合能最低的5个化合物为槲皮素、木樨草素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇、类黄酮。这表示甘草、金银花、连翘中的槲皮素,薄荷、桔

梗、金银花、荆芥穗、连翘、竹叶中的木樨草素,甘草、金银花、连翘、牛蒡子中的山柰酚,金银花、连翘、牛蒡子中的 $\beta$ -谷甾醇,竹叶中的类黄酮在治疗新冠肺炎的过程中发挥较为主要的作用,推测银翘散治疗机制可能为活性化合物 SARS-CoV 结合加速病毒在血液中的清除,同时与 ACE2、TMPRSS2 相互作用阻断 SARS-CoV 进入人体细胞途径,从而降低人体感染机会。

综上所述,本研究应用网络药理学和分子对接技术对银翘散中化学成分、作用靶点及核心化合物以及与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、ACE2、TMPRSS2 的结合能进行了探索,从理论上阐述了银翘散治疗小儿新冠肺炎是通过多成分、多靶点、多途径实现的。银翘散可能通过血管紧张素 II 和丝氨酸蛋白酶等结合作用于 PTGS2、HSP90AA1、AR、PCP4、F7 等靶点调节 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、细胞凋亡途径、细胞衰老通路、非小细胞肺癌通路,从而发挥其整体调节效应治疗 COVID-19。作为小儿的推荐用药,银翘散能够疏散表邪,达到预防和治疗初期肺炎的作用。由于本研究主要是从理论水平探讨,后期本课题组将提纯关键化合物,探讨适宜治疗浓度,围绕药动力学、药效学开展动物实验、临床试验,为银翘散治疗 COVID-19 及后期药物开发提供理论及实践基础。

#### 参考文献:

[1] COHEN J, NORMILE D. New SARS-like virus in China triggers alarm[J]. *Science* 2020, 367(6475): 234-235.  
[2] 刘云章, 刘于媛, 赵金萍. 构筑公共卫生防疫之基“共同体”视角的思考——基于新冠病毒疫情的启示[J/OL]. *中国医学伦理学*: 1-4 [2020-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1203.R.20200312.0853.004.html>.  
[3] 王薇, 王玉伟, 马爽, 李瑞锋. 各省中医治疗策略及中医治疗参与率与新型冠状病毒肺炎治愈效果初探[J/OL]. *世界中医药*: 1-14 [2020-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20200306.1345.004.html>.  
[4] LI J, LU C, JIANG M, et al. Traditional Chinese medicine-based network pharmacology could lead to new multicomponent drug discovery[J]. *Evid-Based Complementary Altern Med* 2012, 54(12): 149762.  
[5] SHAO L, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application: Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. *Chin J Nat Med* 2014, 11(2): 110-120.  
[6] KNEGTTEL R M A, KUNTZ I D, OSHIRO C M. Molecular docking to ensembles of protein structures[J]. *J Mol Biol* 1997, 266(2): 424-440.

[7] YAN R H, ZHANG Y Y, GUO Y Y, et al. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2[J]. *BioRxiv* 2020, DOI: 10.1101/2020.02.19.956946.  
[8] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell* 2020, 181(2): 271-280.  
[9] HUANG S J, MU F, LI F, et al. Systematic elucidation of the potential mechanism of erzhi pill against drug-induced liver injury via network pharmacology approach[J]. *Evid-Based Complementary Altern Med* 2020, 191(1): 1-15.  
[10] GONGJINYAN, XIADAOZONG, HUANGJUN, et al. Functional components of bamboo shavings and bamboo leaf extracts and their antioxidant activities in vitro[J]. *J Med Food* 2015, 18(4): 453-459.  
[11] INOUE D, FURUBAYASHI T, TANAKA A, et al. Quantitative estimation of drug permeation through nasal mucosa using in vitro membrane permeability across Calu-3 cell layers for predicting in vivo bioavailability after intranasal administration to rats[J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2020, 149(1): 145-153.  
[12] DIZDAROGLU Y, ALBAY C, ARSLAN T, et al. Design, synthesis and molecular modelling studies of some pyrazole derivatives as carbonic anhydrase inhibitors[J]. *J Enzym Inhib Med Chem* 2020, 35(1): 289-297.  
[13] HHNKE V D, KIM S, BOLTON E E. PubChem chemical structure standardization[J]. *J Cheminformatics* 2018, 10(1): 1-40.  
[14] GFELLER D, GROSDIDIER A, WIRTH M, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules[J]. *Nucleic Acids Res* 2014, 42(1): 32-38.  
[15] JIANG Y B, ZHONG M, LONG F, et al. Deciphering the active ingredients and molecular mechanisms of Tripterygium hypoglaucum (levl.) hutch against rheumatoid arthritis based on network pharmacology[J]. *Evid-Based Complementary Altern Med* 2020, 123(2): 2361865.  
[16] SZKLARCZYK D, FRANCESCHINI A, WYDER S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks integrated over the tree of life[J]. *Nucleic Acids Res* 2015, 43(1): 447-452.  
[17] ASSENOV Y, RAMIREZ F, SCHELHORN S E, et al. Computing topological parameters of biological networks[J]. *Bioinformatics*, 2008, 24(2): 282-284.  
[18] KIROV S, JI R R, WANG J, et al. Functional annotation of differentially regulated gene set using WebGestalt: a gene set predictive of response to ipilimumab in tumor biopsies[J]. *Gene Funct Anal*, 2014, 89(1): 1-14.  
[19] WU J M, MAO X Z, CAI T, et al. KOBAS server: a web-based platform for automated annotation and pathway identification[J]. *Nucleic Acids Res* 2006, 34(12): 720-724.  
[20] CONSORTIUM T U. UniProt: the universal protein knowledgebase[J]. *Nucleic Acids Res* 2017, 45(D1): 158-169.  
[21] BIASINI M, BIENERT S, WATERHOUSE A, et al. SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information[J]. *Nucleic Acids Res* 2014, 42(8): 252-258.

- [22] BURLEY S K ,BERMAN H M ,KLEYWEGT G J ,et al. Protein data bank( PDB) : the single global macromolecular structure archive [J]. *Protein Crystallogr* 2017 ,156( 6) : 459 - 468.
- [23] ALISSA S A ,ALGHULIKAH H A ,ALOTHMAN Z A ,et al. Phosphoramidates are the first phosphorus - based zinc binding motif to show inhibition of  $\beta$  - class carbonic anhydrases from bacteria ,fungi , and protozoa [J]. *J Enzym Inhib Med Chem* 2020 ,35( 1) : 59 - 64.
- [24] TANCHUK V Y ,TANIN V O ,VOVK A I ,et al. A new ,improved hybrid scoring function for molecular docking and scoring based on AutoDock and AutoDock vina [J]. *Chem Biol Drug Des* 2016 ,87( 4) : 618 - 625.
- [25] 王佳 ,冯星火 ,国丽娜 ,等. 银翘散对流感病毒感染性重症肺炎小鼠肺组织的修复机制研究 [J]. *陕西中医* 2020 ,41( 2) : 156 - 159.
- [26] 郝玉玲 ,惠红岩 ,李大通 ,等. 银翘散治疗小儿肺炎的临床研究 [J]. *中国医院药学杂志* 2016 ,36( 7) : 571 - 574.
- [27] KANG D R ,BELAL S A ,CHOE H S ,et al. Effect of kaempferol on cyclooxygenase 2( Cox2) and cytosolic phospholipase A2( cPLA2) protein expression in BALB/c mice [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2018 ,17( 5) : 428 - 435.
- [28] CHENG J ,DACKOR R T ,BRADBURY J A ,et al. Contribution of alveolar type II cell - derived cyclooxygenase - 2 to basal airway function ,lung inflammation ,and lung fibrosis [J]. *FASEB J* 2016 ,30( 1) : 160 - 173.
- [29] RODRIGUEZ F ,BALL H J ,SUÁREZ - BONNET A ,et al. Immunohistochemical labelling of cyclooxygenase - 2 in lung lesions of calves infected with *Mycoplasma bovis* [J]. *J Comp Pathol* 2015 ,152( 2/3) : 106 - 109.
- [30] LI C ,LI C G ,ZHANG A J X ,et al. Avian influenza A H7N9 virus induces severe pneumonia in mice without prior adaptation and responds to a combination of zanamivir and COX - 2 inhibitor [J]. *PLoS One* 2014 ,9( 9) : 107966.
- [31] CAMPOS D ,RAVAGNANI F G ,GURGUEIRA S A ,et al. Increased glutathione levels contribute to the beneficial effects of hydrogen sulfide and inducible nitric oxide inhibition in allergic lung inflammation [J]. *Int Immunopharmacol* 2016 ,39( 1) : 57 - 62.
- [32] YAU B ,MITCHELL A J ,TOO L K ,et al. Interferon -  $\gamma$  - induced nitric oxide synthase - 2 contributes to blood/brain barrier dysfunction and acute mortality in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis [J]. *J Interf Cytokine Res* 2016 ,36( 2) : 86 - 99.
- [33] ADLER H ,BELAND J L ,DEL - PAN N C ,et al. Suppression of Herpes simplex virus type 1 ( HSV - 1) - induced pneumonia in mice by inhibition of inducible nitric oxide synthase( iNOS ,NOS2) [J]. *J Exp Med* 1997 ,185( 9) : 1533 - 1540.
- [34] DOLAN J M ,WEINBERG J B ,O'BRIEN E ,et al. Increased lethality and defective pulmonary clearance of *Streptococcus pneumoniae* in microsomal prostaglandin E synthase - 1 - knockout mice [J]. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2016 ,310( 11) : 1111 - 1120.
- [35] ZELDIN D C ,WOHLFORD - LENANE C ,CHULADA P ,et al. Airway inflammation and responsiveness in prostaglandin H synthase - deficient mice exposed to bacterial lipopolysaccharide [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 ,25( 4) : 457 - 465.
- [36] DONG Z W ,YANG P ,QIU X J ,et al. KCNQ10T1 facilitates progression of non - small - cell lung carcinoma via modulating miRNA - 27b - 3p/HSP90AA1 axis [J]. *J Cell Physiol* 2019 ,234( 7) : 11304 - 11314.
- [37] BELLAYE P ,SHIMBORI C ,YANAGIHARA T ,et al. Synergistic role of HSP90 $\alpha$  and HSP90 $\beta$  to promote myofibroblast persistence in lung fibrosis [J]. *Eur Respir J* 2018 ,51( 2) : 1700386.
- [38] SONTAKE V ,WANG Y G ,KASAM R K ,et al. Hsp90 regulation of fibroblast activation in pulmonary fibrosis [J]. *JCI Insight* 2017 ,2( 4) : 91454.
- [39] COSKUNPINAR E ,AKKAYA N ,YILDIZ P ,et al. The significance of HSP90AA1 ,HSP90AB1 and HSP90B1 gene polymorphisms in a Turkish population with non - small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res* 2014 ,34( 2) : 753 - 757.
- [40] LI J J ,CHEN Q ,HE X H ,et al. Dexmedetomidine attenuates lung apoptosis induced by renal ischemia - reperfusion injury through  $\alpha$ 2AR/PI3K/Akt pathway [J]. *J Transl Med* 2018 ,16( 1) : 78.
- [41] LI Y ,YAN J ,DING W ,et al. Genotoxicity and gene expression analyses of liver and lung tissues of mice treated with titanium dioxide nanoparticles [J]. *Mutagenesis* 2017 ,32( 1) : 33 - 46.
- [42] DE VRIES PS ,SABATER - LLEAL M ,HUFFMAN JE ,et al. A genome - wide association study identifies new loci for factor VII and implicates factor VII in ischemic stroke etiology [J]. *Blood* 2019 ,133( 9) : 967 - 977.
- [43] TANAKA T ,SAITO Y ,KOKUHO N ,et al. Elotuzumab - induced interstitial lung disease: the first case report [J]. *Jpn J Clin Oncol* 2018 ,48( 5) : 491 - 494.
- [44] OLSON N C ,RAFFIELD L M ,L A L G ,et al. Associations of activated coagulation factor VII and factor VIIa - antithrombin levels with genome - wide polymorphisms and cardiovascular disease risk [J]. *J Thromb Haemost* 2018 ,16( 1) : 19 - 30.
- [45] SILVA I P ,BRISOW E ,KELLNER FILHO L C ,et al. Bioactive compounds of *Aspergillus terreus*: F7 ,an endophytic fungus from *Hyptis suaveolens* ( L.) Poit [J]. *World J Microbiol Biotechnol* 2017 ,33( 3) : 1 - 10.
- [46] HUR G Y ,BROIDE D H. Genes and pathways regulating decline in lung function and airway remodeling in asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019 ,11( 5) : 604.
- [47] ATMACA A ,WIRTZ R W ,WERNER D ,et al. SNAI2/SLUG and estrogen receptor mRNA expression are inversely correlated and prognostic of patient outcome in metastatic non - small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer* 2015 ,15( 2) : 300.
- [48] LIN Q ,GENG J F ,MA K L ,et al. RASSF1A ,APC ,ESR1 ,ABCB1 and HOXC9 ,but not p16INK4A ,DAPK1 ,PTEN and MT1G genes were frequently methylated in the stage I non - small cell lung cancer in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 ,135( 12) : 1675 - 1684.
- [49] KANG D R ,BELAL S A ,CHOE H S ,et al. Effect of kaempferol on cyclooxygenase 2( Cox2) and cytosolic phospholipase A2( cPLA2) protein expression in BALB/c mice [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2018 ,17( 5) : 428 - 435.

## 新型冠状病毒肺炎“肺络郁闭”病机阐微\*

张明远 许二平 李亚南 高鹏

河南中医药大学 河南 郑州 450046

**摘要:** 新型冠状病毒肺炎在病理演变过程中,普遍存在“肺络郁闭”的病理变化。也正是由于病邪及其病理产物郁闭肺络,严重影响“肺主气司呼吸”的功能,从而出现呼吸困难或低氧血症,甚则发展为急性呼吸窘迫综合征,导致多脏器功能受损而危及患者生命。在新型冠状病毒肺炎发展的不同阶段,导致“肺络郁闭”的病因和机理各有不同。病变初期处于标实阶段,多为寒湿夹热损伤肺络;后期进入传变阶段,主要为疫毒陷肺;恢复期病机本质为本虚,主要为气阴亏虚所致。“肺络郁闭”的治疗可以“通”为用,内外同治。内治法以解毒通络为纲,用药包括辛味通络、虫藤通络、祛邪通络和补益通络四大特点;外治法主要对内治法起辅助作用,提高协同功效,主要包括针灸、推拿、艾灸、穴位敷贴、功法等。

**文献引用:** 张明远,许二平,李亚南,等. 新型冠状病毒肺炎“肺络郁闭”病机阐微[J]. 中医学报, 2020, 35(9): 1826-1830.

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 肺络郁闭; 病机; 通络法; 寒湿夹燥; 疫毒陷肺; 气阴亏虚

**DOI:** 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.09.407

**中图分类号:** R256.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2020)09-1826-05

### The Pathogenesis of COVID-19 "Lung Collaterals Stagnation"

ZHANG Mingyuan, XU Erping, LI Yanan, GAO Peng

Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou Henan China 450046

**Abstract:** During the pathological evolution of corona virus disease (COVID-19), pathological changes of "lung collaterals stagnation" are common. It is because of pathogens and their pathological products that block the lung collaterals, which seriously affects the function of "lungs governing qi and breathing", resulting in dyspnea or hypoxemia, and even acute respiratory distress syndrome leading to the damage of multiple organs and endangering the life of the patient. At different stages of the development of COVID-19, the causes and mechanisms of "lung collaterals stagnation" are different. In the early stage, the pathogenesis is in excess, which is mainly cold-dampness together with heat damaging the lungs; in the later stage, it changes into the transformation

\* 基金项目: 教育部人文社会科学研究规划项目(12YJAZH171); 河南省中医药科学研究专项课题项目(2019ZY1019); 河南中医药大学科研创新项目(2018CXCY01, 2019SHDY001)

[50] LI J J, CHEN Q, HE X H, et al. Dexmedetomidine attenuates lung apoptosis induced by renal ischemia-reperfusion injury through  $\alpha_2$ AR/PI3K/Akt pathway [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 1-11.

[51] KONG X Y, SAN JUAN H, BEHERA A, et al. ERK-1/2 activity is required for efficient RSV infection [J]. FEBS Lett, 2004, 559(2/3): 33-38.

[52] MONICK M M, CAMERON K, POWERS L S, et al. Sphingosine kinase mediates activation of extracellular signal-related kinase and Akt by respiratory syncytial virus [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 30(6): 844-852.

[53] LIU Y Y, FANG Y L, CHEN X F, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syn-

drome [J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): 7969.

[54] 谢丹, 文丹宁, 罗丹. miR-127-5p 靶向 IRAK4 对肺炎链球菌诱导的肺泡上皮细胞凋亡及炎症因子表达的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(2): 261-266, 274.

收稿日期: 2020-04-14

作者简介: 曹学帅(1997-), 男, 湖南永州人, 大学本科, 研究方向: 中药药理与影像医学。

通信作者: 顾晖, 副主任医师, 研究方向: 中药药理与疼痛医学。E-mail: 13975130528@139.com

编辑: 纪彬