[19] 庄 莉，翟园园，姚卫峰，等. 基于网络药理学的二至丸对肾脏保护作用的机制研究[J]. 药学学报，2019，54(5)：877-885.
[20] 郑文江，谢富淇，黄慧婷，等. 基于网络药理学的射干-麻黄药对治疗支气管哮喘的分子机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(19)：182-194.
[21] 邵田娱，钱燕娜，吕品秋，等. 红花注射液对痛经模型小鼠血清 NO、Ca^{2+}、MDA、SOD 的影响[J]. 新中医，2020，52(12)：1-4.
[22] 刘 红，张玲燕，薛 杨. 血府逐瘀汤通过 PI3K/Akt 通路缓解大鼠心肌缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 中药药理与临床，2019，35(5)：11-15.
[23] 崔宇红，吴 晶，蔡 玮，等. 基于 GPER2/MAPK/STAT1 轴研究少腹逐瘀汤治疗子宫内膜异位症痛经分子机制[J]. 中国中药杂志，2018，43(16)：3362-3367.
[24] 王 静. 自拟痛经方治疗寒凝血瘀型痛经临床研究[J]. 现代中医药，2019，39(6)：116-118；126.
[25] 黄道秋，牟华明，秦旭华，等. 芩术四物汤中抗痛经有效成分的筛选[J]. 中国药房，2014，25(11)：997-999.
[26] Park S，Lim W，Bazer F W，*et al*. Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells[J]. *J Cell Physiol*，2018，233(4)：3055-3065.
[27] Wu C H，Shieh T M，Wang K L，*et al*. Quercetin，a main flavonoid in onion，inhibits the $PGF_{2\alpha}$-induced uterine contraction *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Funct Foods*，2015，19(Part A)：495-504.
[28] 于红权. 当归-川芎对原发性痛经患者雌激素水平变化、炎症因子表达情况的影响[J]. 陕西中医，2018，39(4)：434-436.
[29] Hellman K M，Yu P Y，Oladosu F A，*et al*. The effects of platelet-activating factor on uterine contractility，perfusion，hypoxia，and pain in mice[J]. *Reprod Sci*，2018，25(3)：384-394.
[30] 范为之. 加味芍药甘草汤对子宫腺肌病裸鼠 miR-27a 调控的 P53/EGFR/STAT3 通路的干预机制[D]. 广州：广州中医药大学，2017.
[31] 范小雪. 清湿化瘀法对 AM 模型小鼠雌激素效应相关因子 p-STAT3、17β-HSD Ⅰ、17β-HSD Ⅱ时空变化影响的研究[D]. 成都：成都中医药大学，2018.
[32] 王金霞，崔宇红，成映霞，等. 少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症大鼠 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志，2019，35(1)：181-187.
[33] 谢 丹，居明乔，曹 鹏，等. 炎症因子和原发性痛经相关性的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2014，19(3)：346-350.

基于网络药理学与分子对接探究复方鱼腥草合剂抗 COVID-19 的作用机制

刘玉萍[1,2]， 屠书梅[1,3]， 陈 彦[1,2*]
(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院，江苏 南京 210028；2. 江苏省中医药研究院中药组分与微生态研究中心，江苏 南京 210028；3. 江苏大学药学院，江苏 镇江 212013)

摘要：目的 利用网络药理学与分子对接探究复方鱼腥草合剂抗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的可能作用机制。**方法** 在中药系统药理学数据库及分析平台（TCMSP）收集并筛选复方鱼腥草合剂组方中各味药材的成分及对应的靶标。采用 Cytoscape 3.6.1 软件构建成分-靶标网络，对靶标进行 GO 和 KEGG 富集分析，最后借助计算机虚拟对接技术对核心化合物进行分子对接预测。**结果** 共收集到 77 种潜在有效成分，其中有 9 种为多味药材共同含有，以及 248 个对应靶标。成分-靶标网络中 316 个节点、1 062 个复合目标交互，核心靶标包括前列腺素 G/H 合酶 2（PTGS2）、前列腺素 G/H 合酶 1（PTGS1）、热休克蛋白 90（HSP90）等。GO 富集分析得到 115 个与炎症、免疫应答相关的生物过程，KEGG 富集分析则得到与抗病毒、肺部疾病相关的 99 条通路。复方鱼腥草合剂组方药材的核心成分与对 COVID-19 的 ACE2 蛋白、S 蛋白、3CLpro 蛋白都有一定的结合能力，对 3CLpro 蛋白的亲和性更佳。**结论** 复方鱼腥草合剂可能通过多成分、多靶标、多途径的作用方式而具有治疗 COVID-19 的潜力。

关键词：复方鱼腥草合剂；新型冠状病毒肺炎（COVID-19）；作用机制；网络药理学；分子对接
中图分类号：R966 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2022)02-0633-07
doi：10.3969/j.issn.1001-1528.2022.02.056

收稿日期：2020-03-17
基金项目：国家自然科学基金青年项目（81903858）；江苏省卫健委面上项目（H2019097）
作者简介：刘玉萍（1987—），助理研究员，研究方向为中药药理学。E-mail：liu-yuping@hotmail.com
***通信作者：**陈 彦，研究员，博士生导师，研究方向为中药新型给药系统及生物药剂学。E-mail：ychen202@hotmail.com

以病毒为病原体的病毒性肺炎，不仅具有广泛的传播性，还可导致严重的呼吸系统疾病如严重急性呼吸系统综合征（SARS）、中东呼吸系统综合征（MERS）等，严重者导致死亡[1]。2019 年新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情爆发，对人们健康造成了极大损害。中医认为，本病属“疫病”范畴，患者感受疫戾之气，病位在肺，以“湿、热、毒、瘀”为基本病机[2]。国家卫生健康委员会陆续发布更新的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》显示，中医药治疗在方案中发挥了重要作用[3]。

复方鱼腥草合剂由鱼腥草、黄芩、板蓝根、连翘、金银花 5 味药材组成，方中以鱼腥草为君药，具有清热解毒、利尿除湿、清热止痢的功效；黄芩为臣药，具有清热燥湿、泻火解毒之功；佐药板蓝根具有清热解毒、凉血利咽功效，连翘具有清热解毒、消肿散结功效；金银花具有清热解毒、疏散风热功效，常用于治疗外感风热引起的咽喉疼痛、急性咽炎、扁桃腺炎有风热证候者，临床上防治肺炎具有显著的疗效[4]，但是否对 COVID-19 有效及其可能机制尚不清楚。

网络药理学能帮助研究者揭示中药复方的配伍规律，分析中药复方的潜在蛋白靶点，为中药寻找新的适应症[5]。本研究拟通过网络药理学，收集复方鱼腥草合剂的可能有效成分及靶标，构建并分析复方鱼腥草合剂的“成分-靶标”网络，并对有效成分与新型冠状肺炎发病机制相关蛋白进行计算机虚拟预测，为复方鱼腥草合剂的治疗新型冠状病毒肺炎的临床应用研究提供理论和实验基础。

1 资料与方法

1.1 成分收集 在 TCMSP 数据库平台（http：//lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp. php）[6] 检索框中输入 5 味组方药材名，收集所有相关成分，分别为鱼腥草 50 种、黄芩 143 种、板蓝根 169 种、连翘 150 种、金银花 236 种，其中 82 种为共有成分，最终得到 662 种。

1.2 活性成分确定 将 TCMSP 数据库平台提供的毒药物动力学（ADME）特性模型与文献确认的方式相结合，筛考虑到复方鱼腥草合剂的给药方式为口服给药，故选择口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18、Caco-2 渗透性（Caco-2）≥-0.4、药物半衰期（HL）≥4 作为筛选条件，收集符合条件的化学成分作为成分集[7]。

1.3 靶标蛋白基因名确定及成分-靶标网络构建 在 TCMSP 数据库平台（http：//lsp. nwsuaf. edu. cn/tcmsp. php）中收集成分对应的蛋白名，借助 UniProt（https：//www. uniprot. org/）等数据库查询靶标蛋白对应基因名，采用 Cytoscape 3.6.1 软件构建成分-靶点网络，分析化合物和靶点网络。

1.4 富集分析 采用基于 DAVID 的可视化、可注释、可集成发现商业数据库（QuickGO），从生物学过程（BP）、细胞成分（CC）、分子功能（MF）3 个方面对靶标进行基因本体（GO）分析，将筛选得到的作用靶标 DAVID 数据库输入靶标的基因名列表，并限制物种为人源，勾选 official gene symbol 矫正基因名称，设定 $P<0.05$，进行 GO 富集、KEGG 通路分析。

1.5 成分-靶标分子对接 下载化合物的 * mol 格式文件，采用 Chem Office 软件将化合物结构保存为 * mol2 格式，再经加氢、赋予力场后保存为 SD 格式。3CLpro、Spike 蛋白下载于 PDB 数据库（https：//www. rcsb. org/），PDB ID 分别为 6LU7、6VSB，而 ACE2 来源于文章报道 doi. org/10.1101/2020.02.19.956946，蛋白经加氢、准备、赋予力场后，定义 3CLpro 的原抑制位点为活性位点，Spike 和 ACE2 的相互作用表面为活性位点，采用 Discovery studio 3.5 平台的 CDocker 模块进行对接。

2 结果

2.1 活性成分筛选 在“1.2”项筛选条件下，共收集了 77 种潜在活性成分（图 1A），进一步分析发现，约有 47.28% 的分子（313/662）具有口服生物利用度，但只有 37.01%（245/662）具有较长的半衰期；约有 75.22%（498/662）易于被 Caco-2 细胞单层吸收，48.94%（324/662）具有成药性（图 1B），去掉重复数据，共收集到有 77 种具有详细 ADME 参数和结构信息的成分，见表 1。其中，MOL000422（山柰酚）、MOL000098（槲皮素）是鱼腥草、连翘、金银花共有成分；MOL001689（金合欢素）、MOL000359（谷甾醇）是黄芩、板蓝根的共有成分；MOL000173（汉黄芩素）是黄芩、连翘共有成分；MOL002914（eriodyctiol flavanone）是黄芩、金银花共有成分；MOL000358（β-谷甾醇）是黄芩、板蓝根、连翘、金银花共有成分；MOL000449（豆甾醇）是黄芩、板蓝根、金银花共有成分；MOL000006（木犀草素）是连翘、金银花共有成分，见图 1C、表 2。

2.2 靶标收集 共收集到 248 个相应靶标，分别为鱼腥草 218 个、黄芩 123 个、板蓝根 87 个、连翘 219 个、金银花 218 个。

2.3 成分-靶标网络构建 中药复方通常具有多种药理作用，其成分可能作用于多个不同的靶标[8]。本研究构建的成分-靶标网络（图 2）包含 315 个节点、1 062 个复合目标交互，但仅显示 67 种成分，这是因为另外 10 种成分数据库中报告为无人源性靶标或未报道相关靶标。由此可知，分子 MOL000098-槲皮素对应靶标最多（148 个），其次是 MOL000422-山柰酚（62 个）、MOL000006-木犀草素（57 个）、MOL000173-汉黄芩素（44 个）、MOL002714-黄芩素（37 个），可能是复方鱼腥草合剂重要活性物质，例如槲皮素、木犀草素、山柰酚分别是鱼腥草、金银花、连翘主要成分，具有抗炎、抗氧化活性，被广泛用于临床治疗肺炎[9-11]；前列腺素 G/H 合酶 2（PTGS2）的潜在配体数量最多（53 个），其次是前列腺素 G/H 合酶 1（PTGS1，49 个）、热休克蛋白 90（HSP90，45 个）。

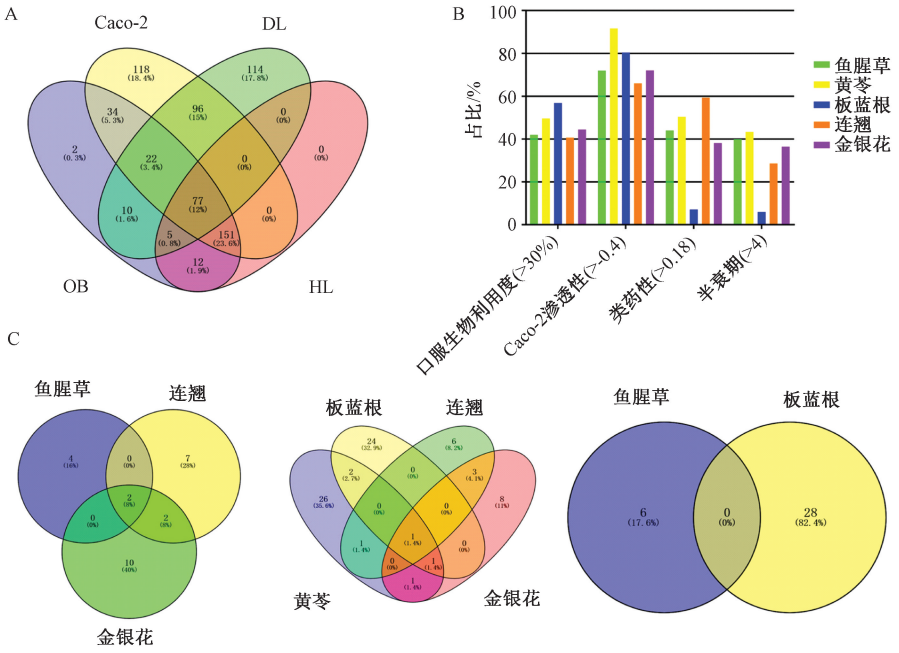

图 1 复方鱼腥草合剂活性成分分布

表 1 复方鱼腥草合剂活性成分

编号	成分	OB/%	Caco-2/(nm·s^{-1})	DL	HL
MOL003851	异热马酮	39.97	0.05	0.51	4.79
MOL000422	山柰酚	41.88	0.26	0.24	14.74
MOL004345	1-甲基-2-壬二酰基-4-喹诺酮	31.54	1.48	0.5	16.13
MOL004350	黄夹次苷丙	36.12	−0.31	0.76	7.21
MOL004355	菠甾醇	42.98	1.44	0.76	5.32
MOL000098	槲皮素	46.43	0.05	0.28	14.40
MOL001689	刺槐素	34.97	0.67	0.24	17.25
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.79	0.23	17.75
MOL000228	山姜素	55.23	0.87	0.20	17.02
MOL002714	黄芩素	33.52	0.63	0.21	16.25
MOL002908	5,8,2′-三羟基-7-甲氧基黄酮	37.01	0.76	0.27	16.17
MOL002909	5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮	33.82	0.35	0.45	15.94
MOL002910	红花素	41.15	0.16	0.24	15.81
MOL002911	2,6,2′,4′-四羟基-6′-甲氧基查尔酮	69.04	−0.07	0.22	21.89
MOL002913	二氢黄芩素	40.04	0.56	0.21	16.13
MOL002914	黄烷酮	41.35	0.05	0.24	15.88
MOL002915	三裂鼠尾草素	49.07	0.86	0.33	15.87
MOL002917	粘毛黄芩素Ⅱ	45.05	0.48	0.33	16.37
MOL002925	5,7,2′,6′-四羟基黄酮	37.01	0.18	0.24	18.00
MOL002926	二氢木蝴蝶素 A	38.72	0.71	0.23	17.58
MOL002927	黄芩黄酮Ⅱ	69.51	0.68	0.44	16.14
MOL002928	千层纸素	41.37	0.76	0.23	17.15
MOL002932	二甲氧基黄酮	76.26	0.84	0.29	16.78
MOL002933	5,7,4′-三羟基-8-甲氧基黄酮	36.56	0.46	0.27	16.93
MOL002934	黄芩新素	104.34	0.74	0.44	16.50
MOL002937	二氢木蝴蝶素	66.06	0.67	0.23	17.17
MOL000358	β-谷固醇	36.91	1.32	0.75	5.36
MOL000359	谷甾醇	36.91	1.32	0.75	5.37
MOL000525	去甲汉黄芩素	39.4	0.60	0.21	16.93
MOL000552	韧黄芩素Ⅰ	31.71	0.93	0.35	16.47
MOL000449	豆甾醇	43.83	1.44	0.76	5.57
MOL001458	黄连碱	30.67	1.21	0.86	9.33

续表 1

编号	成分	OB/%	Caco-2/(nm·s^{-1})	DL	HL
MOL002897	表小檗碱	43.09	1.17	0.78	6.10
MOL008206	荠苎黄酮	44.09	1.01	0.25	17.02
MOL010415	11,13-二十二碳二烯酸甲酯	39.28	1.46	0.23	5.44
MOL012245	5,7,4′-三羟基-6-甲氧基黄酮	36.63	0.43	0.27	16.12
MOL012246	5,7,4′-三羟基-8-甲氧基黄酮	74.24	0.37	0.26	16.85
MOL012266	半枝莲种素	37.94	0.65	0.37	16.25
MOL001721	依靛蓝酮	60.12	−0.09	0.41	7.17
MOL001733	泽兰黄素	30.23	0.70	0.37	15.21
MOL001735	高车前素	30.97	0.48	0.27	16.44
MOL001736	二氢槲皮素	60.51	−0.24	0.27	14.37
MOL001755	24-乙基-4-胆固醇-3-酮	36.08	1.46	0.76	5.49
MOL001756	吲哚并喹啉	33.17	1.50	0.22	11.06
MOL001767	羟基靛玉红	63.37	0.51	0.30	44.92
MOL001769	β-谷甾醇十二酸酯	34.57	1.28	0.57	7.72
MOL001771	穿贝海绵甾醇	36.91	1.45	0.75	5.07
MOL001781	靛蓝	38.20	0.83	0.26	77.01
MOL001782	靛玉红	48.40	0.85	0.26	44.74
MOL001783	2-(9-((3-甲基-2-oxopent-3-en-1-yl)oxy)-2-oxo-1,2,8,9-四氢呋喃[2,3-h] quinolin-8- yl)丙-2-基乙酸酯	64.00	0.39	0.57	7.67
MOL001792	甘草苷元	32.76	0.51	0.18	17.89
MOL001793	(*E*)-2-[(3-吲哚)氰基亚甲基-]-3-茚满酮	54.59	1.06	0.32	39.04
MOL001798	新橙皮苷	71.17	0.26	0.27	15.96
MOL001800	扶桑甾醇	35.87	1.28	0.75	5.11
MOL001803	橙黄酮	50.56	1.12	0.45	15.52
MOL001804	豆甾-5,22-二烯-3β,7α-二醇	43.04	1.35	0.82	6.01
MOL001806	豆甾-5,22-二烯-3β,7β-二醇	42.56	1.37	0.83	5.69
MOL001810	青黛酮	45.28	1.19	0.89	47.91
MOL001814	(*E*)-3-(3,5-二甲氧基-4-羟基苄叉)-2-吲哚酮	57.18	0.69	0.25	10.13
MOL001820	(*E*)-3-(3,5-二甲氧基-4-羟基-亚苄基)-2-吲哚酮	65.17	0.28	0.25	6.49
MOL001828	3-[(3,5-二甲氧基-4-氧代-1-环己-2,5-亚二烯基)甲基]-2,4-二氢-1*H*-吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9-酮	51.84	0.81	0.56	27.23
MOL000953	胆固醇	37.87	1.43	0.68	4.52
MOL003281	20(*S*)-达玛 -24-烯-3β,20-二醇-3-乙酸酯	40.23	0.93	0.82	9.14
MOL003315	3β-乙酰-20,25-环氧树脂-24α-ol	33.07	0.75	0.79	7.82
MOL000211	丁子香萜	55.38	0.73	0.78	8.87
MOL003365	乳甾醇	40.99	0.88	0.85	5.53
MOL003370	远志酮Ⅰ	79.16	0.84	0.30	14.86
MOL000006	木犀草素	36.16	0.19	0.25	15.94
MOL000791	荷包牡丹碱	69.67	0.72	0.88	15.83
MOL001494	十八碳-6,9-二烯酸乙酯	42.00	1.46	0.19	5.39
MOL001495	亚麻酸乙酯	46.10	1.54	0.20	6.20
MOL002773	β-胡萝卜素	37.18	2.25	0.58	4.36
MOL003036	(3*S*,8*R*,9*R*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-[(*E*,2*R*,5*S*)-5-乙基-6-甲基庚-3-烯-2-基]-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二烷基-1H-环戊[a]菲蒽-3-醇	43.83	1.32	0.76	5.79
MOL003044	金圣草(黄)素	35.85	0.39	0.27	16.31
MOL003059	玉米黄质	47.25	1.69	0.57	4.37
MOL003062	全反式紫松果黄素	31.22	1.17	0.55	5.39
MOL003095	伞房花耳草素	51.96	0.88	0.41	15.98

表 2 不同中药中的共有成分

编号	名称	中药
MOL000422	山柰酚	鱼腥草、连翘、金银花
MOL000098	槲皮素	鱼腥草、连翘、金银花
MOL001689	金合欢素	黄芩、板蓝根
MOL000173	汉黄芩素	黄芩、连翘
MOL002914	黄烷酮	黄芩、金银花
MOL000358	β-谷固醇	黄芩、板蓝根、连翘、金银花
MOL000359	谷甾醇	黄芩、板蓝根
MOL000449	豆甾醇	黄芩、板蓝根、金银花
MOL000006	木犀草素	连翘、金银花

2.4 GO 富集、KEGG 通路分析 $P<0.05$ 的 GO 条目共 115 个，包括 BP 条目 82 个，CC 条目 16 个，MF 条目 17 个，分别占比 71%、14%、15%，大多与免疫、炎症、细胞过程等有关，排名前 20 者见图 3。

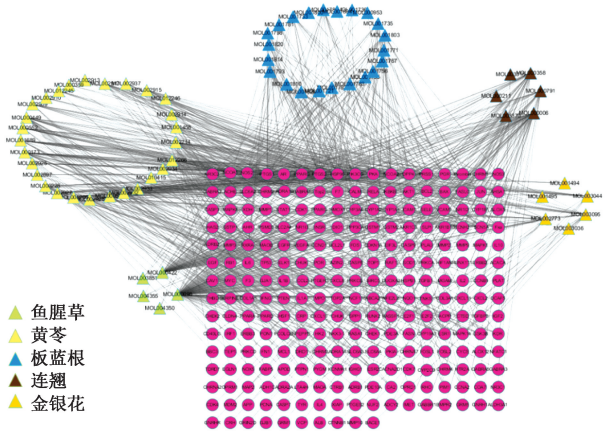

图 2 成分-靶标网络图

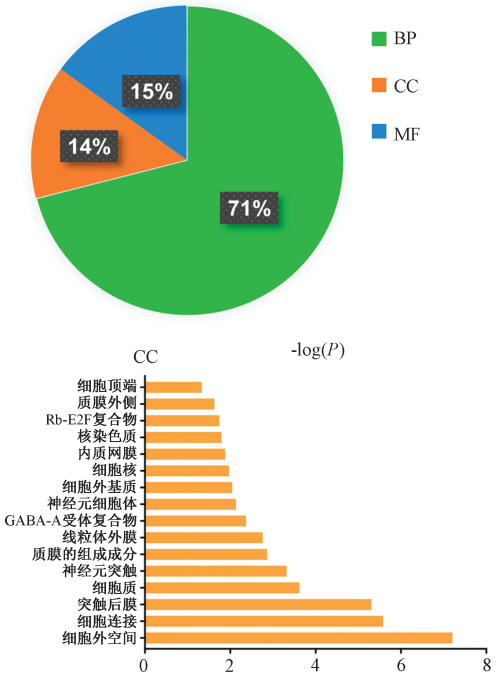

图 3 GO 富集分析

$P<0.05$ 的 KEGG 通路共 99 条，包括 HTLV-I infection、epstein-barr virus infection、influenza A、herpes simplex infection、viral carcinogenesis、prion diseases 等与病毒感染有关的通路，pertussis（百日咳）、tuberculosis（肺结核）、non-small cell lung cancer、small cell lung cancer 等与咳嗽、肺部疾病相关的通路，PI3K-Akt signaling pathway、T cell receptor signaling pathway、HIF-1 signaling pathway、TNF signaling pathway、B cell receptor signaling pathway、toll-like receptor signaling pathway、chemokine signaling pathway、NF-kappa B signaling pathway、cytokine-cytokine receptor interaction 等与炎症、免疫系统密切相关的信号通路，排名前 20 者见图 4。

2.5 分子对接 目前，对治疗 COVID-19 药物靶标的研究主要集中在受体蛋白如血管紧张素酶 2（AEC2）、病毒 S 蛋白（主要是 S1 蛋白）、病毒复制相关蛋白［如 3-胰凝乳样蛋白酶（3CLpro）］等[12-13]。本研究以用排名前 4 的成分（MOL000422-山柰酚、MOL000006-木犀草素、MOL000173-汉黄芩素、MOL002714-黄芩素）为配体，与 AEC2、S 蛋白、3CLpro 蛋白进行虚拟分子对接，结果见图 5、表 3。由此可知，这 4 种成分与上述蛋白均有一定结合能力，并且整体上与 3Clpro 蛋白原抑制位点的结合键能最低，即结合能力最强。

3 讨论

本研究通过网络药理学，充分利用 TCMSP 数据库，收集复方鱼腥草合剂已报道的活性成分，充分考虑药物的口服吸收及成药潜力，依据化合物 OB、Caco-2、HL、DL 值，对复方鱼腥草合剂中进行有效成分的筛选，最终获得 77 种可能活性成分。进一步对这些活性成分进行预测靶标的收

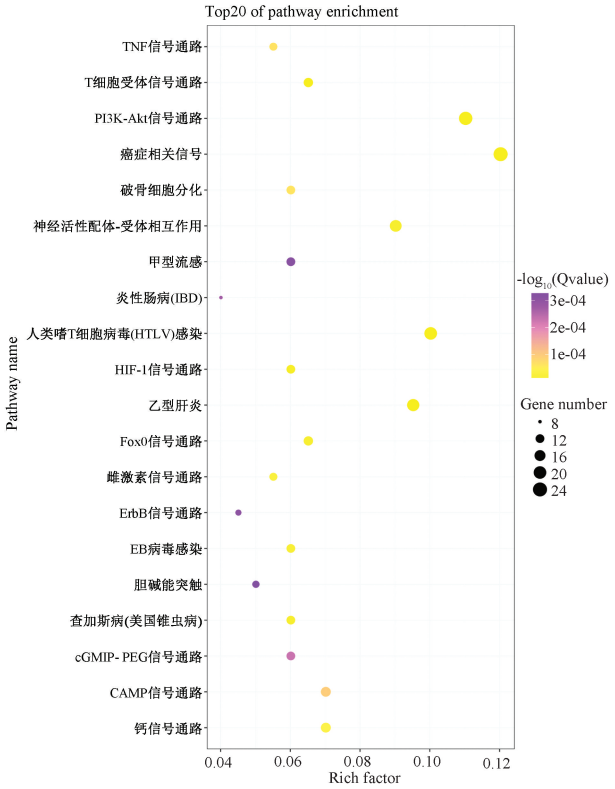

图 4 KEGG 富集分析

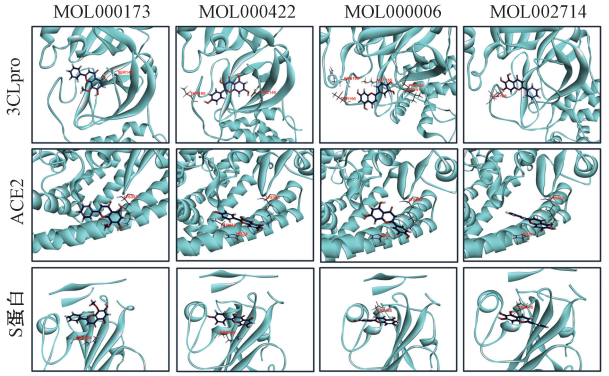

图 5 核心成分与 3 种蛋白对接的三维模式图

集，基于此绘制并得到了庞大的“成分-靶标”网络图（图 2），每种成分都有对应一个或多个靶标，而每个靶标也都有对应的一种或多种成分，说明中药作用多成分、多靶标、相互协同的作用特点。

对复方鱼腥草合剂成分的靶标进行 GO 富集分析，得到与炎症、免疫应答相关的多个生物学过程；KEGG 富集分析得到与抗病毒、治疗肺部疾病、炎症相关的多个通路（图 4）。文献报道，黄芩、板蓝根、金银花、连翘等具有直接对抗病毒的作用；鱼腥草则具有缓解咽痛、咳嗽等急性上呼吸道感染的症状；而金银花、连翘等中药多具有抗

表 3 核心成分与 3 种蛋白的结合键能量打分

成分	3CLpro 结合能量打分	3CLpro 相互作用能量打分	ACE2 结合能量打分	ACE2 相互作用能量打分	S 蛋白结合能量打分	S 蛋白相互作用能量打分
汉黄芩素	24. 900 0	34. 278 8	11. 954 9	20. 616 4	11. 345 5	19. 246 6
山柰酚	27. 576 0	31. 772 1	19. 487 0	23. 894 3	15. 278 8	20. 785 0
木犀草素	30. 942 7	34. 074 1	21. 848 1	26. 084 5	19. 751 7	22. 953 3
黄芩素	29. 977 4	30. 472 9	20. 786 6	24. 847 0	19. 651 4	19. 729 5

炎、抗氧化的作用。因此，经通路分析，本研究认为复方鱼腥草合剂可以通过调节多条信号通路治疗病毒性肺炎。除此之外，在 KEGG 富集的结果中，本研究还发现了与胰岛素抵抗等糖尿病相关的生物学过程，从本次新型冠状肺炎从报道来看，合并存在某些基础疾病如糖尿病、心脑血管疾病等的中老年人易感[14]。查阅文献发现，鱼腥草可通过抗炎等作用途径改善糖尿病小鼠的肾损伤，减轻糖尿病慢性并发症[15]。因此，本研究认为复方鱼腥草合剂可能有治疗新型冠状病毒性肺炎的潜力，并且可能对具有基础疾病如糖尿病的患者治疗起到一定作用。

研究表明，新型冠状病毒 COVID-19 通过其 S 蛋白上的受体结合域（RBD）与 ACE2 相结合进入细胞。目前研究表明抗疟药物磷酸氯喹通过干扰 ACE2 受体的糖基化，抑制病毒与细胞的结合，因而被纳入治疗方案[16]。然而，因其剂量使用大，用药周期长，易导致相关的不良反应，引起了众多学者的注意，更多安全有效的 ACE2 抑制剂还在进行筛选和研制[17]。病毒的复制和组装过程是病毒成功感染的关键过程，参与这一过程的蛋白成为抗病毒药物研发的另一个策略。其中，3-胰凝乳样蛋白酶（3CLpro）通过参与多肽翻译参与病毒的复制，成为药物研发的靶标。洛匹那韦是 3CLpro 抑制剂，已应用于新冠肺炎的治疗与临床试验，然而部分学者认为其效果不佳且具有毒副作用[18]。总体来说，尚无具有针对性的特效药，且针对单一靶标的药物疗效不稳定且易产生不良反应。基于 KEGG 富集分析结果，复方鱼腥草合剂具有较好的抗病毒能力。计算机虚拟对接结果显示复方鱼腥草合剂的核心成分与目前 3 类研发治疗新冠病毒肺炎的潜在药物靶点 ACE2、S 蛋白、3CLpro 蛋白的对接情况普遍良好，且与 3CLpro 的对接能力最佳，本研究可以推测复方鱼腥草合剂组方药材的存在具有抗 COVID-19 作用有效成分，其抗病毒机制可能更倾向于抑制病毒的复制过程。

综上所述，本研究借助网络药理学构建“成分-靶标”网络及计算机虚拟结合技术，初步探索了复方鱼腥草合剂治疗新型冠状病毒肺炎的可能性和生物学途径，分析了核心有效成分的潜在作用机制。还有很多问题需要进一步思考和解决。首先，基于数据挖掘及筛选得到的有效成分与复方鱼腥草合剂最终制剂中的有效成分是否有差别，需要进一步采用分析的手段如质谱等进一步鉴别；其次，本文

仅考虑构建了“成分-靶标网络”，新型冠状病毒肺炎引起的呼吸系统甚至是全身器官的损害是复杂的，处于不同发病时期的状态和发病机制也不尽相同，需要进一步构建病毒性肺炎疾病网络，针对性的预测复方鱼腥草合剂的临床试用范围。最后，相关的结果都需要进行进一步的临床和实验验证。

参考文献：

[1] Katsurada，N，Nishimura Y. Viral pneumonia：which patients should we focus on?[J]. *Infect Dis*（*Lond*），2019，51(7)：510-511.

[2] 陈亚楠，朱星昊，苗明三，等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药规律分析[J]. 中国现代应用药学，2020，37(5)：542-548.

[3] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）[J]. 心肺血管病杂志，2020，39(2)：103-107.

[4] 唐中为. 复方鱼腥草合剂联合盐酸氨溴索口服液治疗小儿支气管肺炎疗效观察[J]. 新中医，2018，50(12)：160-162.

[5] Luo T T，Lu Y，Yan S K，*et al*. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula：methodology，application and prospective[J]. *Chin J Integr Med*，2020，26(1)：72-80.

[6] Ru J L，Li P，Wang J A，*et al*. TCMSP：a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*，2014，6：13.

[7] 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)：6964-6982.

[8] Qiu J. Traditional medicine：a culture in the balance[J]. *Nature*，2007，448(7150)：126-128.

[9] Lee J H，Ahn J，Kim J W，*et al*. Flavonoids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* attenuate lung inflammation in mice[J]. *Arch Pharm Res*，2015，38(7)：1304-1311.

[10] Kim S J，Yoon S J，Kim Y M，*et al*. HS-23，*Lonicera japonica* extract，attenuates septic injury by suppressing toll-like receptor 4 signaling[J]. *J Ethnopharmacol*，2014，155(1)：256-66.

[11] Cheng L，Li F，Ma R，*et al*. Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF-κB[J]. *Int Immunopharmacol*，2015，28(1)：494-499.

[12] Xu X T，Chen P，Wang J F，*et al*. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. *Sci China Life Sci*，2020，63(3)：457-460.

[13] Jo S，Kim S，Shin D H，*et al*. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*，2020，35(1)：145-151.

[14] 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.

[15] Hsu C C，Yang H T，Ho J J，*et al*. *Houttuynia cordata* aqueous extract attenuated glycative and oxidative stress in heart and kidney of diabetic mice[J]. *Eur J Nutr*，2016，55(2)：845-854.

[16] Wang M L，Cao R Y，Zhang L K，*et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus（2019-nCoV）*in vitro*[J]. *Cell Res*，2020，30(3)：269-271.

[17] 尚谦慧，周 瑜，曾 昕，等. 氯喹/羟氯喹抗病毒作用及其临床应用[J]. 实用口腔医学杂志，2020，36(2)：241-246.

[18] 曹 俊，宋 全，牛广豪，等. 新型冠状病毒肺炎抗病毒药物的治疗现状[J]. 抗感染药学，2020，17(3)：459-462.