

经方华盖散抗新型冠状病毒肺炎的网络药理学分析

曾永长^{1,2}, 梁少瑜^{1,2}, 姜倩倩^{1,2}, 吴俊洪^{1,2}, 刘常青³, 宋力飞³, 吴正治^{1,2}(1. 深圳大学第一附属医院, 广东深圳 518035; 2. 深圳市老年医学研究所, 广东深圳 518020; 3. 广州泽力医药科技有限公司, 广东广州 510663)

摘要: **目的** 探讨经方华盖散抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的药效物质基础及分子作用机制。**方法** 通过中药成分数据库联合检索, 结合药动学参数(口服生物利用度和类药性)筛选华盖散候选活性成分; 通过蛋白数据库预测华盖散抗 COVID-19 的潜在靶点; 通过 STRING 平台分析潜在靶点与血管紧张素转化酶 II (ACE2) 的蛋白-蛋白相互作用(PPI)关系; 通过 Cytoscape 软件构建华盖散抗 COVID-19 活性成分-靶点网络; 通过 DAVID 平台进行 GO 生物过程及 KEGG 通路富集分析; 对华盖散关键活性成分与抗 COVID-19 重要靶点 ACE2、Spike 蛋白、3CL 水解酶及木瓜样蛋白酶(PLP)进行分子对接验证。**结果** 共获得华盖散潜在活性成分 195 个, 包括槲皮素、甘草酸、柚皮素、甘草查尔酮、橘皮素等。潜在活性成分对应候选靶点共 191 个, 其中抗 COVID-19 核心靶点 44 个, 包括 PTGS2、PPARG、NOS2、DPP4、MAPK14 等。GO 功能富集分析涉及生物学过程(BP)、细胞组成(CC)及分子功能(MF)分别为 151、33、48 个条目, 与炎症反应、细胞凋亡进程调控及 MAPK 级联等生物作用相关。KEGG 通路富集筛选得到 98 条相关通路, 涉及乙型肝炎、TNF 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、甲型流感等通路。华盖散关键活性成分与 ACE2、Spike 蛋白、3CL 水解酶、PLP 进行分子对接后, 对接总评分 > 5 分的分别有 87、48、47、46 个。其中, 橙皮苷、柚皮苷、苦杏仁甙、甘草宁 H 等与 ACE2, 常春藤皂甙元、华良姜素等与 3CL 水解酶, 橙皮苷与 Spike 蛋白酶, 新绿原酸与 PLP 均具有较好的亲和力。**结论** 华盖散可能通过槲皮素、甘草酸、木犀草素、橙皮苷等多种活性成分, 作用于 ACE2、3CL、Spike、PLP、TNF 等靶点, 调节多条与炎症及免疫相关的信号通路, 发挥抗 COVID-19 的作用。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 华盖散; 网络药理学; 分子对接; 炎症; 免疫

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)04-0484-08

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.04.006

Study on the Molecular Mechanism of Classic Prescription *Huagai San* Against New Coronavirus Pneumonia(COVID-19) by Network Pharmacology

ZENG Yongchang^{1,2}, LIANG Shaoyu^{1,2}, JIANG Qianqian^{1,2}, WU Junhong^{1,2}, LIU Changqing³, SONG Lifei³, WU Zhengzhi^{1,2}(1. The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035 Guangdong, China; 2. Shenzhen Institute of Geriatrics, Shenzhen 518035 Guangdong, China; 3. Guangzhou Zeli Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Guangzhou 510663 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the pharmacodynamic substances and mechanisms of *Huagai San* for treatment of Coronavirus Disease 2019. **Methods** The active components of *Huagai San* were searched from the TCMSP, TCM database@Taiwan, and Chemistry Database using oral bioavailability (OB) and drug likeness (DL) as the criteria. The potential targets of *Huagai San* were searched by TCMSP and mapped with coronavirus in Genecards database.

收稿日期: 2020-07-13

作者简介: 曾永长, 男, 博士, 高级工程师, 研究方向: 中药复方药效物质基础与老年病研究。Email: zyc1199@126.com。通信作者: 梁少瑜, 女, 博士后, 高级工程师, 研究方向: 老年疾病的中医药防治。Email: lsy1199@126.com。吴正治, 男, 教授, 研究方向: 中西医结合老年病研究。Email: szwzz001@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81603669); 广东省自然科学基金项目(2018A030313995, 2018A030313373); 深圳市科技计划项目(JCYJ20180227175929767); 岭南中医药现代化专项(2020B1111120003); 深圳市“医疗卫生三名工程”(陈可冀院士)项目(SZSM201612049)。

The STRING platform was used to analyze the protein-protein interactions (PPI) between the potential targets and ACE2. Cytoscape 3.7.2 software was used to create a components-targets network and PPI network. DAVID database was used to perform Gene Ontology (GO) function enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis. The main active components were verified by molecular docking with ACE2, 3CL hydrolase, Spike and PLP. **Results** A total of 195 active compounds including Quercetin, Glycyrrhizic acid, Naringenin, Licochalcone a, Tangeretin, Nobiletin, 1-Methoxyphaseollidin, Glepidotin B, Sanggenone, (+)-catechin; and 191 targets including 44 anti-COVID-19 targets, such as PTGS2, PPARG, NOS2, DPP4, MAPK14 were obtained. GO function enrichment analysis found that 151 biological process items, 33 cell composition items, and 48 molecular function items were affected by *Huagai San* involving inflammation response, apoptosis process regulation, and MAPK cascades. KEGG enrichment analysis showed that 98 signal pathways were enriched including Hepatitis B, TNF signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Influenza A, etc. 87, 47, 46 and 48 compounds in *Huagai San* had scores greater than 5 in docking with COVID-19 core targets ACE2, 3CL hydrolase, PLP and Spike protein. Hesperidin, Naringin, Amygdalin and Gancaonin H had good affinity with ACE2. Hederagenin and Jaranol had good affinity with 3CL hydrolase. Hesperidin had good affinity with Spike. Neochlorogenic acid had good affinity with PLP. **Conclusion** The active components in *Huagai San* may have a therapeutic effect on COVID-19 through binding with ACE2, 3CL hydrolase, PLP and Spike protein to act on targets such as PTGS2, NOS2, DPP4, MAPK14, IL-6, TNF, IL-1 β , CCL-2, CXCL8, IFNG, so as to regulate multiple signal pathways involving inflammation and immunization in the treatment of COVID-19.

Keywords: Coronavirus disease 2019; *Huagai San*; network pharmacology; molecular docking; inflammation; immunization

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情正在全球范围内大流行,它是继 SARS-CoV 和 MERS-CoV 后暴发的第 3 次冠状病毒突发公共卫生事件。中医药在对抗新冠肺炎疫情中体现了其独特作用和价值,中西医结合是中国抗击疫情的重要方案。《贵州省新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二版)》中针对“寒湿遏阻上焦膜原证”兼呼吸欠畅者,推荐采用经方华盖散合并治疗。华盖散常用于呼吸系统疾病的治疗,但华盖散抗 COVID-19 的相关分子机制尚不清楚,故本研究拟采用网络药理学方法探讨华盖散抗 COVID-19 的活性成分、靶点及通路;并对潜在活性成分与 COVID-19 病毒感染、入侵、复制的核心靶点包括血管紧张素转化酶 II (ACE2)、3CL 水解酶、木瓜样蛋白酶(PLP)、Spike 蛋白进行分子对接验证。以期阐明经方华盖散抗 COVID-19 的作用机制,并为其临床应用提供科学依据。

1 方法

1.1 华盖散活性成分数据库的构建^[1] 以华盖散方中 7 味中药(麻黄、紫苏子、杏仁、陈皮、桑白皮、茯苓、甘草)为关键词,检索 TCMSp(<http://tcmspw.com/>)、

Traditional Chinese Medicine Database@Taiwan (<http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/index.php>) 及 Chemistry Database(<http://www.organchem.csdb.cn/>) 等数据库,并结合文献检索以获取华盖散的化学成分信息。按照药物活性成分筛选条件,选择口服生物利用度(Oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(Drug-Like, DL) ≥ 0.18 的成分作为候选活性成分。另外,根据糖苷酶水解规则,含糖基的化合物在体内可能被去掉糖基,为增加活性分子的准确度,避免因糖基水解代谢而造成活性化合物的流失,去糖苷配基的化合物也将纳入华盖散的活性成分数据库并命名为“化合物_qt”。

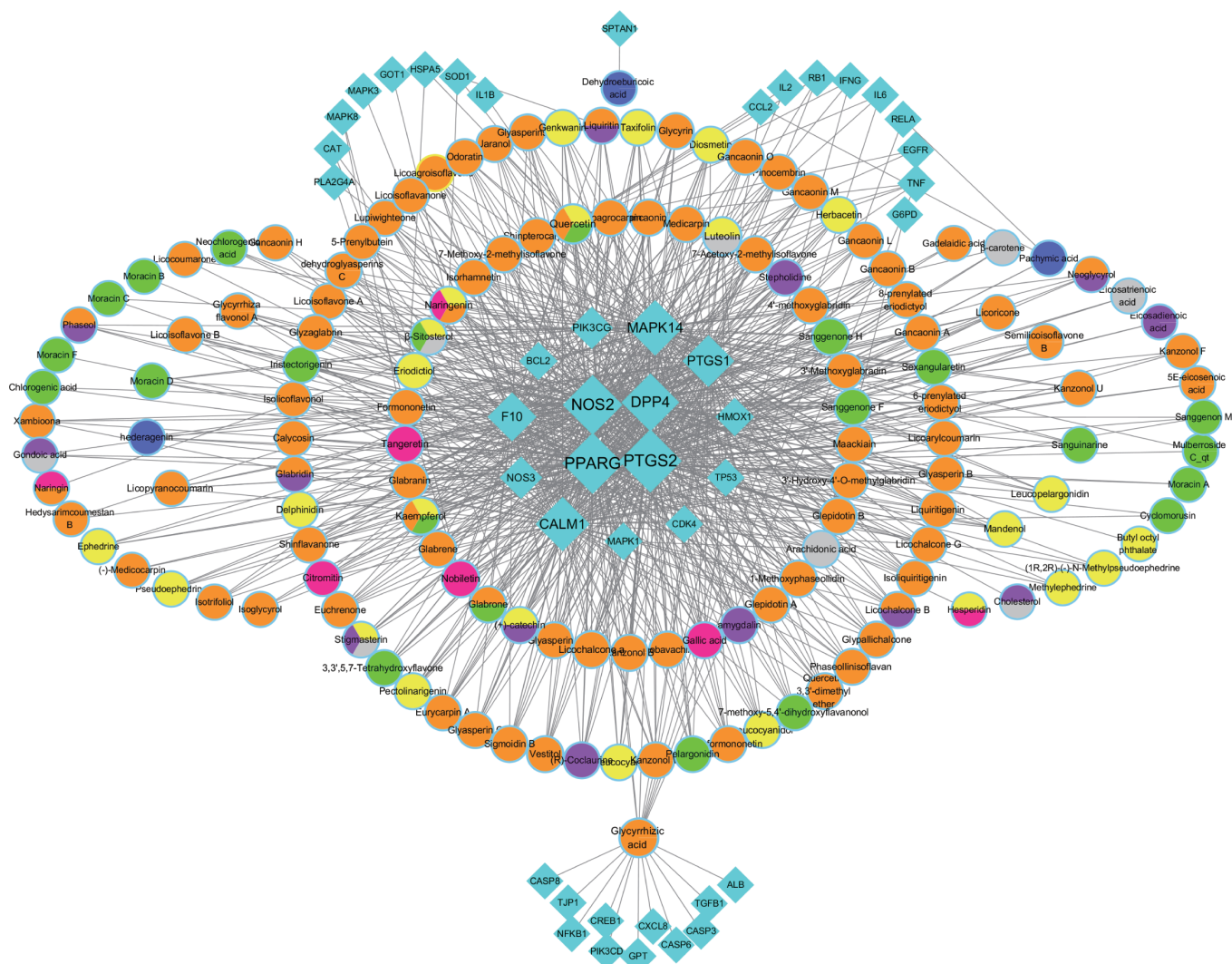
1.2 华盖散候选靶点及抗 COVID-19 潜在靶点预测 通过 TCMSp、CTD(<http://ctdbase.org/>) 数据库检索,获得华盖散候选活性成分靶点。将候选靶蛋白输入 Uniprot Database (<https://www.uniprot.org/>) 平台,筛选出人源性靶点。在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中以“Novel coronavirus”为关键词进行检索,得到 COVID-19 的治疗靶点,将其与华盖散成分预测靶点的交集作为共有靶点,即华盖散抗 COVID-19 的潜在靶点。

2.2 华盖散抗 COVID-19 的活性成分-靶点网络及 PPI 网络

华盖散中 195 个候选活性成分共匹配到 191 个靶点, 与 GeneCards 数据库获得的 351 个 COVID-19 作用靶点取交集, 共获得 44 个华盖散抗 COVID-19 的潜在靶点。

运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建华盖散抗 COVID-19 的活性成分-靶点网络, 结果见图 2。该网络中共有 184 个节点和 887 条连线组成, 其中 44 个菱形节点代表华盖散抗 COVID-19 的潜在靶点, 140 个圆形节点代表华盖散潜在活性成分; 每个节点平均与 9.641 个相邻节点相互作用, 体现了华盖散多成分、多靶点的复杂网络特征。网络节点的度值(Degree)越大, 表示该节点与其他节点相互作用越广泛, 中心枢纽作用越明显。该网络中度值最高的 20 个活性成分分别为: Quercetin(槲皮素, D=23; D 指度值, 下同)、Glycyrrhizic acid(甘草酸, D=20)、Luteolin(木犀草素, D=17)、Kaempferol(山奈酚, D=13)、Naringenin(柚皮素, D=13)、Licochalcone a(甘草查尔酮, D=12)、Tangeretin(橘皮素, D=11)、Nobiletin(川陈皮素, D=11)、Arachidonic acid(花生四烯酸,

D=10)、1-Methoxyphaseollidin(甲氧基菜豆素, D=10)、Isorhamnetin(异鼠李素, D=9)、Glepidotin A(鳞叶甘草素 A, D=9)、Glepidotin B(鳞叶甘草素 B, D=9)、Glabranin(光甘草宁, D=9)、4'-methoxyglabridin(4'-甲氧基水芹苷, D=9)、Sanggenone H(桑根酮 H, D=9)、 β -Sitosterol(β -谷甾醇, D=8)、Formononetin(刺芒柄花素, D=8)、(+)-catechin[(+)-儿茶素, D=8]、Gallic acid(没食子酸, D=8)。度值最高的 10 个靶点分别为: PTGS2(D=125)、PPARG(D=116)、NOS2(D=110)、DPP4(D=101)、MAPK14(D=90)、CALM1(D=83)、PTGS1(D=72)、F10(D=58)、PIK3CG(D=27)、NOS3(D=27)。通过 Cytohubba 插件设定 Maximal Clique Centrality(MCC)为 30, 构建华盖散抗 COVID-19 的关键子网络, 并进行网络打分, 结果见图 3。



注: 浅蓝色菱形代表候选靶点; 圆形代表候选活性成分。黄色表示来源于麻黄, 灰色表示来源于紫苏子, 紫色表示来源于杏仁, 红色表示来源于陈皮, 绿色表示来源于桑白皮, 蓝色表示来源于茯苓, 橙色表示来源于甘草。节点大小代表相应的度值大小

图 2 华盖散抗 COVID-19 的活性成分-靶点网络

Figure 2 Active component-target network diagram of *Huagai San* anti-COVID-19

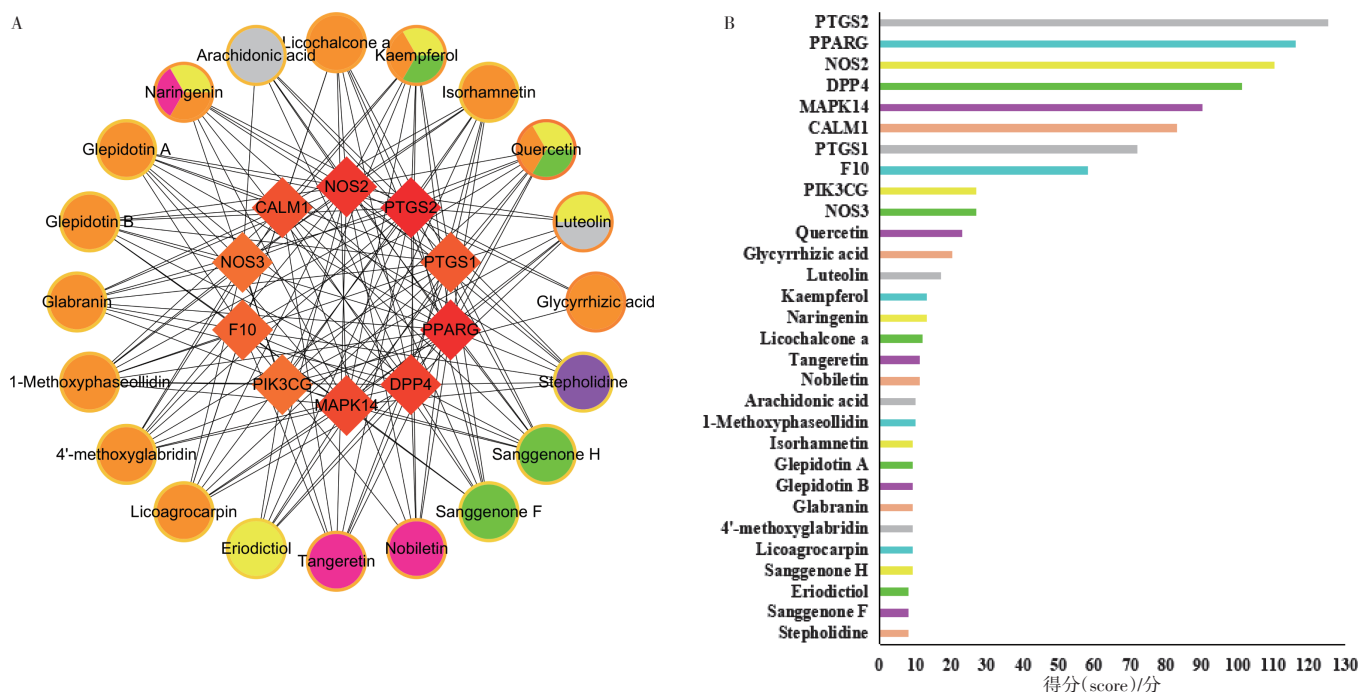


图3 华盖散抗 COVID-19 关键子网络(A)及关键节点得分(B)

Figure 3 Key sub-networks(A) and key node scores(B) of *Huagai San* against new coronavirus pneumonia

将华盖散的 44 个抗 COVID-19 的潜在靶点和 ACE2 导入 String 数据库构建 PPI 网络, 并通过 Cytohubba 插件设定 Maximal Clique Centrality (MCC) 为 10, 构建 PPI 关键子网络, 结果见图 4。华盖散抗

COVID-19 潜在靶点 PPI 关键子网络中, 相关靶点按照度值由大到小排序为 TNF、IL-6、CASP3、MAPK8、TP53、PTGS2、IL-1 β 、CCL2、CXCL8、IFNG。

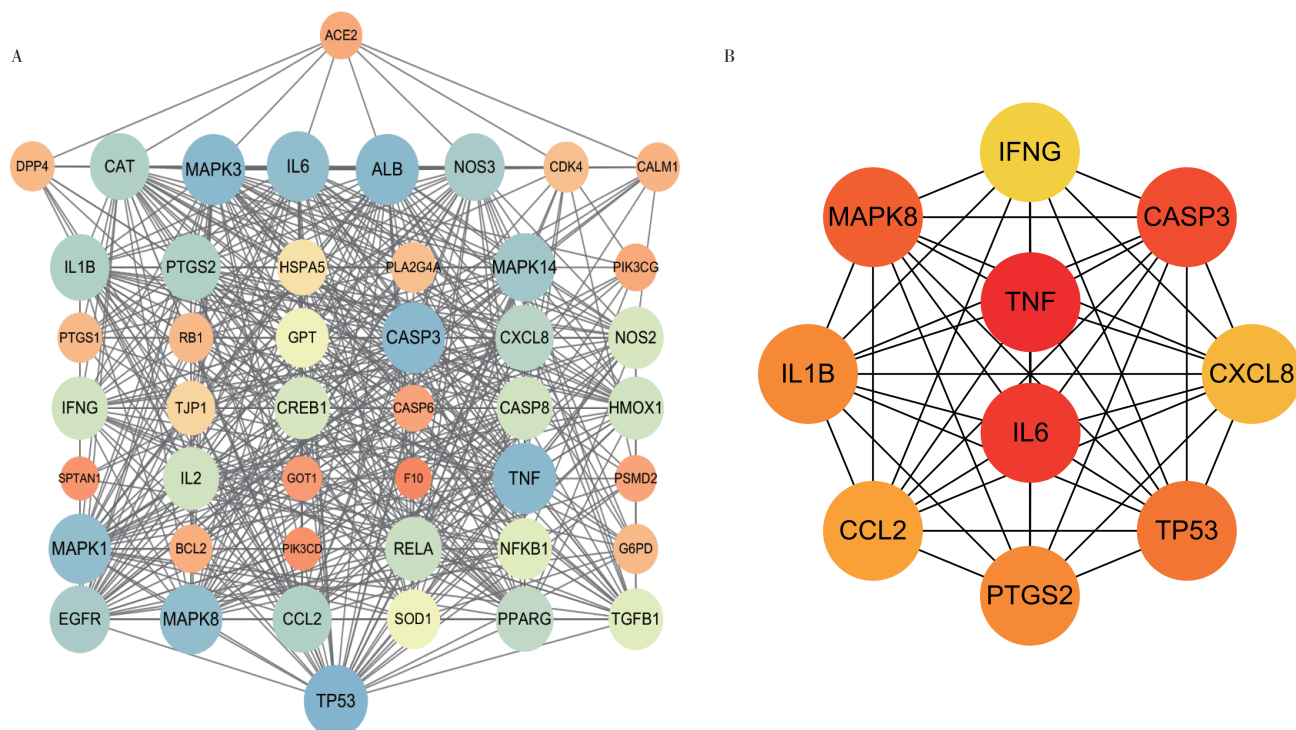


图4 华盖散抗 COVID-19 的 PPI 网络(A)及其关键子网络(B)

Figure 4 PPI network(A) and key sub-networks(B) of *Huagai San* against new coronavirus pneumonia

2.3 GO 功能及 KEGG 靶点通路富集分析 通过 DAVID 平台的 GO 富集分析得到 GO 条目($P < 0.01$) 包含 151 个生物过程(biological process, BP)、33 个细胞组成(cellular component, CC)、48 个分子功能(molecular function, MF), 主要涉及炎症反应、细胞凋亡进程调控、MAPK 级联等生物作用。排序前 10 位的 GO 功能见图 5。

KEGG 通路富集分析筛选得到 98 条($P < 0.01$)信号通路, 涉及乙型肝炎、TNF 信号通路、NOD 样受体信号通路、癌症的途径、HIF-1 信号通路、Toll 样受体信号通路、甲型流感等。其中, TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路及甲型流感均涉及 CASP8、IL-1 β 、IL-6、MAPK1、MAPK14、MAPK3、MAPK8、NF κ B1、PIK3CD、PIK3CG、PTGS2、RELA 及 TNF 等基因。排序前 20 位的 KEGG 富集通路见图 6。

2.4 分子对接验证 结果见表 1。将华盖散潜在活性成分与新冠病毒核心靶点 ACE2、3CL 水解酶、Spike 蛋白及 PLP 进行分子对接验证, 总评分(Total score) > 5.0 分说明该成分与靶点具有较好的结合力。结果表明, 华盖散潜在活性成分对 ACE2、3CL 水解酶、Spike 蛋白及 PLP 的总评分 > 5.0 分的分别有 87、37、48、46 个。与 ACE2 对接得分最高者为 Hesperidin(橙皮苷), 另有 8 个成分包括 Naringin(柚皮苷)、Amygdalin(苦杏仁苷)、Gancaoanin H(甘草宁 H)、Licoisoflavone B(甘草异黄酮 B)、Gancaoanin B(甘草宁 B)、(-)-Medicocarpin(美迪紫檀素)、Liquiritin(甘草苷)、Euchrenone 对 ACE2 得分 > 7.0 分, 且优于阳性对照药瑞德西韦。与 3CL 水解酶对接过程

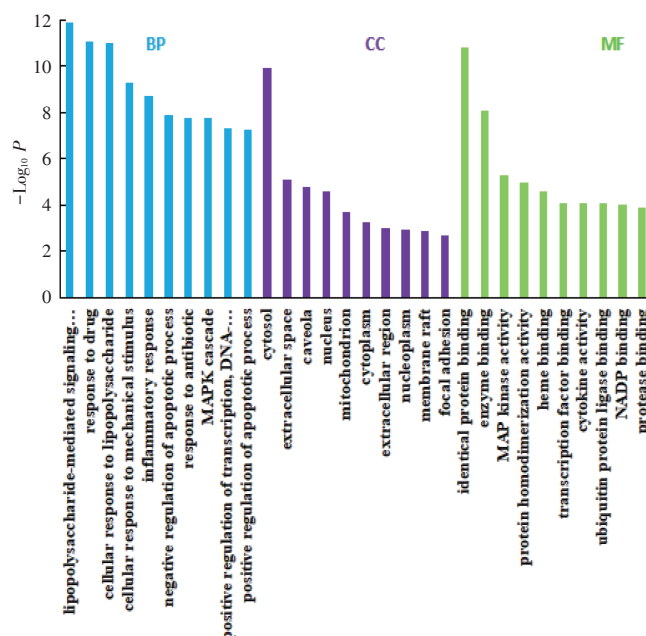


图 5 华盖散抗 COVID-19 核心靶点的 GO 富集分析

Figure 5 GO enrichment analysis of the core targets of *Huagai San* against new coronavirus pneumonia

中, 分别有 6 个成分包括 Hederagenin(常春藤皂甙元)、Jaranol(华良姜素)、8-prenylatederiodictyol(8-异戊二醇圣草酚)、Isorhamnetin(异鼠李素)、Licochalcone G(甘草查耳酮 G)、Licochalcone A(甘草查耳酮 A)得分高于阳性对照药瑞德西韦。Hesperidin(橙皮苷)与 Spike 蛋白酶的对接得分优于阳性对照药瑞德西韦和羟基氯喹。Neochlorogenic acid(新绿原酸)与 PLP 的对接得分高于阳性对照药利托那韦和羟基氯喹。

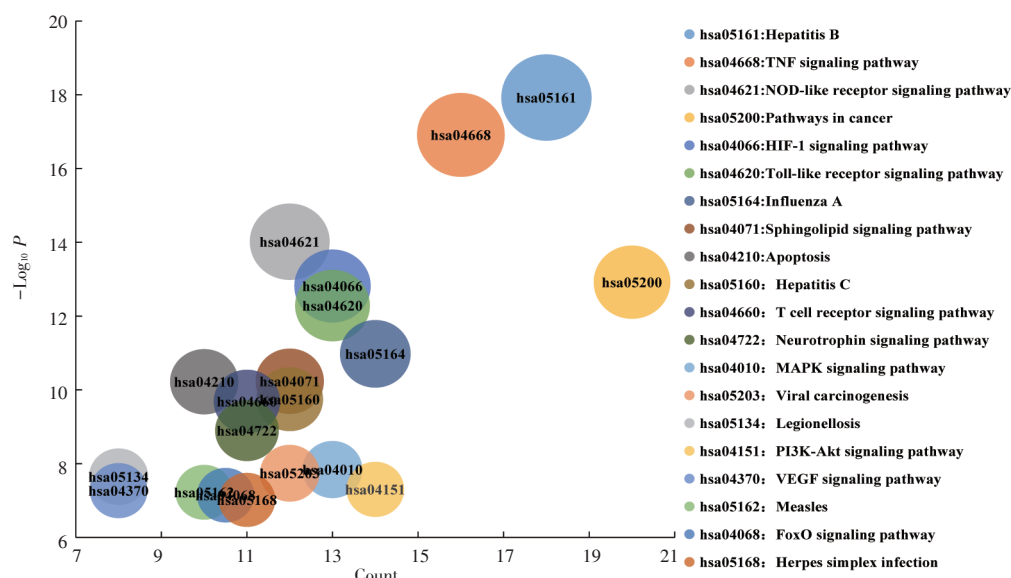


图 6 华盖散抗 COVID-19 核心靶点的 KEGG 通路富集分析

Figure 6 KEGG enrichment analysis of the core targets of *Huagai San* against new coronavirus pneumonia

表 1 华盖散潜在活性成分与 COVID-19 核心靶点的分子对接得分

Table 1 Molecular docking scores of potential active ingredients of *Huagai San* and core targets of new coronavirus pneumonia

ACE2(1r4L)			3 CL(6lu7)			Spike(6MOJ)			PLP(40VZ)		
活性成分	总评分/分	来源	活性成分	总评分/分	来源	活性成分	总评分/分	来源	活性成分	总评分/分	来源
Ritonavir	12.23	阳性药	Ritonavir	6.45	阳性药	Ritonavir	6.46	阳性药	Ritonavir	7.45	阳性药
Lopinavir	6.91	阳性药	Lopinavir	9.41	阳性药	Lopinavir	6.70	阳性药	Lopinavir	6.21	阳性药
Remdesivir	9.16	阳性药	Remdesivir	6.19	阳性药	Remdesivir	7.87	阳性药	Remdesivir	6.09	阳性药
Chloroquine	6.47	阳性药	Chloroquine	6.40	阳性药	Chloroquine	5.20	阳性药	Chloroquine	6.89	阳性药
Hydroxychloroquine	10.22	阳性药	Hydroxychloroquine	7.57	阳性药	Hydroxychloroquine	7.32	阳性药	Hydroxychloroquine	7.16	阳性药
Hesperidin	12.20	CP、MH	Hederagenin	6.74	FL	Hesperidin	11.21	CP、MH	Neochlorogenic acid	7.88	SBP
Naringin	10.80	CP、GC	Jaranol	6.55	GC	6-prenylated eriodictyol	7.51	GC	8-prenylatederiodictyol	7.34	GC
Amygdalin	10.48	XR	8-prenylatederiodictyol	6.49	GC	Gancaonin B	7.18	GC	Glyasperin C	7.32	GC
Gancaonin H	10.33	GC	Isorhamnetin	6.42	GC	Glyasperin B	7.04	GC	Gancaonin H	7.28	GC
Licoisoflavone B	9.71	GC	Licochalcone G	6.31	GC	Gancaonin H	6.74	GC	Licoricone	7.16	GC
Gancaonin B	9.64	GC	Licochalcone A	6.30	GC	Pachymic Acid	6.65	FL	Glyasperin B	6.52	GC
(-)-Medicocarpin	9.63	GC	Quercetin	6.18	GC、SBP、MH	Citromitin	6.63	CP	Amygdalin	6.49	XR
Liquiritin	9.50	GC、XR	Glyasperin F	6.10	GC	Taxifolin	6.59	MH	Naringenin	6.40	CP、MH、GC
Euchrenone	9.18	GC	Moracin C	6.03	SBP	Isolicoflavonol	6.51	GC	Licocoumarone	6.39	GC
Licopyranocoumarin	9.14	GC	Naringin	5.86	CP、GC	Eurycarpin A	6.45	GC	Dehydroglyasperins C	6.33	GC
Licochalcone G	8.86	GC	Amygdalin	5.85	XR	(+)-Leucocyanidin	6.25	MH	Gancaonin G	6.30	GC
Pectolinarigenin	8.85	MH	Glyasperins M	5.77	GC	Hederagenin	6.24	FL	Eurycarpin A	6.25	GC
Glabridin	8.61	GC、XR	Euchrenone	5.70	GC	Euchrenone	6.18	GC	Delphinidin	6.21	MH
Dehydroglyasperins C	8.61	GC	Pectolinarigenin	5.67	MH	Naringin	6.17	CP、GC	Glepidotin A	6.17	GC
Arachidonic acid	8.48	ZSZ	Liquiritin	5.59	GC、XR	3'-Hydroxy-4'-O-Methylglabridin	6.10	GC	Sanggenone H	6.09	SBP

注：MH 为麻黄；ZSZ 为紫苏子；XR 为杏仁；CP 为陈皮；SBP 为桑白皮；FL 为茯苓；GC 为甘草

3 讨论

华盖散出自宋代《太平惠民和剂局方》，临床常用于治疗呼吸系统疾病，包括流感^[2]、咳嗽^[3]、慢性阻塞性肺疾病^[4]、哮喘^[5]、肺炎^[6]以及急、慢性气管炎^[7]等。方中麻黄宣肺散寒，陈皮、茯苓、甘草燥湿祛痰健脾，桑白皮、杏仁、紫苏子降气引痰浊下行，共奏宣肺散寒，祛痰理气，止咳平喘之功，肺脏恢复其正常宣降，咳喘自除^[3]。方中集作用于肺经之药于一方，诸药相伍，使表寒解、肺气宣、痰涎化、喘咳平^[6]。华盖散“为邪遏喘促之专方”，有解表散寒、降气化痰的功效，与本次新冠肺炎发病初期的“寒湿郁肺”“湿毒郁肺”方证相对应，故《贵州省新型冠状病毒肺炎中医药防治参考方案(第二版)》推荐采用华盖散合并治疗“寒湿遏阻上焦膜原证”之呼吸不畅。

本研究结果表明，华盖散中的木犀草素、柚皮苷、橙皮苷、甘草酸、茯苓酸等活性成分可作用于 TNF、IL-1 β 、IL-6、IL-2、CCL2、CXCL8、IFNG 等细胞因子，调节与炎症和免疫相关的信号通路，如 NF 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞信号通路、MAPK 信号通路、

PI3K-Akt 信号通路、NF- κ B 信号通路等。同时，麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱、儿茶素、苦杏仁苷、甘草素、绿原酸、甘草宁、光甘草定、T 橘皮素、橙皮苷、桑根酮、茯苓酸、甘草酸等活性成分可作用于前列腺素内过氧化物合酶 PTGS1 和 PTGS2，减少 PGs 的生成，通过 cAMP 信号通路和 TRP 通道等炎症调控通路发挥解热镇痛作用。相关药理研究表明，木犀草素可通过抑制 COX-2^[8]的表达，减少 PGE₂ 的生成；通过下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等致炎因子的表达，减轻活化的巨噬细胞的炎症反应^[8]。柚皮苷能显著抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 、IL-17 和 TNF- α 的转录水平，抑制 NF- κ B p65 和 P38 MAPK 磷酸化蛋白表达，通过抑制 P38 MAPK/NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用^[10]。甘草酸制剂作为新冠肺炎诊疗方案中推荐使用的西药之一，国家卫健委在《关于印发新型冠状病毒肺炎轻型、普通型病例管理规范(第二版)》中提出，轻型、普通型新冠肺炎推荐使用甘草酸制剂来抑制炎症反应。甘草酸可通过抑制炎症因子 IL-6、TNF- α 表达，减轻细胞的炎症性损伤^[11]；通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活，抑制 NO、PGE₂ 的产生，降低 iNOS 和

COX-2 的表达^[12]；通过抑制 I κ B α 的磷酸化及 NF- κ B p65 的核转位，下调 ICAM-1 和 IL-6 等炎症相关基因表达^[13]，从而发挥抗炎的作用。麻黄碱、伪麻黄碱以及绿原酸等可通过抑制 COX-1 及 COX-2 活性，减少 PGE₂ 的合成^[13-14]。

ACE2、Spike 蛋白、3CL 水解酶及 PLP 蛋白靶点是目前较公认的抗冠状病毒的重要靶点^[15-18]。本研究中所选择的抗病毒对照药物瑞德西韦(Remdesivir)及氯喹(Chloroquine)、羟基氯喹(Hydroxychloroquine)、利托那韦(Ritonavir)、洛匹那韦(Lopinavir)均为在新冠肺炎临床治疗中表现出一定疗效的药物，因此选择其作为阳性对照药物进行分子对接研究。本研究表明，各阳性药与新冠肺炎核心靶点均表现出一定的结合力，总得分(Total-score) > 5.0 分。本研究成果还表明，华盖散中的橙皮苷、柚皮苷、苦杏仁甙、华良姜素、异鼠李素、甘草查耳酮 A、甘草查耳酮 G、新绿原酸等多个活性成分对 SARS-CoV-2 核心靶点 ACE2、Spike 蛋白、3CL 水解酶及 PLP 蛋白具有较强的结合力，且多个活性成分对 COVID-19 核心靶点的分子对接打分高于阳性药，具有良好的结合能力，说明其具备抗 COVID-19 的可能。

综上所述，华盖散主要通过槲皮素、橙皮苷、甘草酸、木犀草素、柚皮苷、绿原酸等活性成分，作用于 ACE2、3CL、Spike、PLP、TNF、IL-1 β 、IL-6、IL-2、CCL2、CXCL8、IFNG 等靶点，调节多条与炎症和免疫相关的信号通路，通过多成分、多靶点、多途径发挥抗病毒、免疫调节、抗炎、解热镇痛等作用。但有关华盖散抗 COVID-19 的分子机制还有待通过体内外实验加以验证。

参考文献:

- [1] RU J L, LI P, WANG J A, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. 2014, 6 (1): 1-6.
- [2] 沙明. 小青龙汤、华盖散治疗流感[J]. 福建中医药, 1959, 4 (12): 54.
- [3] 王亚雷, 李晨帅, 张亚娜. 华盖散煎剂直肠推入法治疗小儿肺炎喘嗽(风寒闭肺)临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(16): 2474-2476.

- [4] 邱进瑞. 华盖散加味治疗老年慢性阻塞性肺疾病例[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(9): 48-49.
- [5] 赵虹, 张丽君, 王翠凤. 华盖散治疗小儿哮喘临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(15): 93-95.
- [6] 梁佩玲, 钟国亮, 刘新迎. 华盖散辨证加减配合西药治疗小儿支气管肺炎 45 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(14): 124-126.
- [7] 贾宏全. 华盖散合二陈汤治疗支气管肺炎 120 例[J]. 光明中医, 2011, 26(5): 956-957.
- [8] SEELINGER G, MERFORT I, SCHEMP C M. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin[J]. Planta Med, 2008, 74(14): 1667-677.
- [8] WANG S X, CAO M, XU S H, et al. Effect of luteolin on inflammatory responses in RAW264.7 macrophages activated with LPS and IFN- γ [J]. J Funct Foods, 2017, 32: 123-130.
- [10] 王梅, 孟娜娜, 温以杰, 等. 柚皮苷通过 P38 MAPK/NF- κ B 通路抑制脂多糖致 HaCaT 细胞炎症反应[J]. 药物评价研究, 2019, 42 (6): 1081-1086.
- [11] 张炯, 黄羽, 曾星. 甘草酸对 LPS 刺激的小肠上皮细胞炎症因子表达的影响[J]. 医药前沿, 2012, 2(16): 100-101.
- [12] ZHAO H, ZHAO M, WANG Y, et al. Glycyrrhizic acid attenuates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: e8219287.
- [13] 罗敏, 肖婷婷, 曾星, 等. 甘草酸对 LPS 诱导的 IEC-6 细胞 NF- κ B 通路及炎症因子表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35 (10): 1160-1163.
- [14] 杨斌, 丘岳, 王柳萍, 等. 广西山银花绿原酸体外抗炎作用及分子机制研究[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(4): 542-545.
- [15] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [16] XIONG B, GUI C S, XU X Y, et al. A 3D model of SARS-CoV 3CL proteinase and its inhibitors design by virtual screening[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(6): 497-504.
- [17] 杨宇东, 孙莉, 陈忠斌. SARS 冠状病毒 PLpro 蛋白酶的结构与功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(1): 15-21.
- [18] BÁEZ-SANTOS Y M, JOHN S E S, MESECAR A D. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds[J]. Antivir Res, 2015, 115: 21-38.

(编辑: 邹元平)