

· 专题 ·

基于网络药理和分子对接技术预测 热炎宁合剂抗 COVID-19 作用[△]

王梅¹, 唐志书^{2*}, 刘妍如², 宋忠兴², 周瑞², 许洪波², 于金高², 赵梦利², 周建平³

1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712083;

2. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化协同创新中心/秦药特色资源研究开发国家重点实验室(培育)/
陕西省创新药物研究中心, 陕西 咸阳 712083;

3. 清华德人西安幸福制药有限公司, 陕西 西安 710043

[摘要] 目的: 探讨热炎宁合剂干预新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的可行性, 并对其中具有抗新型冠状病毒(2019-nCoV 或 SARS-CoV-2)作用的活性成分进行虚拟筛选。方法: 首先采用网络药理学方法, 根据口服生物利用度(OB)、类药性原则(DL), 对热炎宁合剂成分进行初步筛选, 构建“中药-成分-靶点-通路”网络, 通过靶点的相互作用、生物信息学注释对热炎宁合剂参与的代谢通路进行分析, 预测其干预 COVID-19 的可能性。然后通过分子对接技术, 筛选对 2019-nCoV 3CL 水解酶有抑制作用的活性成分。结果: 基于成分筛选原则和方法, 热炎宁合剂中有 29 个成分与 35 个冠状病毒肺炎及急性呼吸症状的靶点互作。关联网络分析结果显示, 热炎宁合剂中的活性成分可通过作用于 CD40 配体(CD40LG)、C-X-C-趋化因子配体 10(CXCL10)、C-X-C-趋化因子配体 8(CXCL8)、干扰素 γ (IFNG)、白细胞介素 10(IL10)、白细胞介素 2(IL2)和白细胞介素 6(IL6)等 15 个重要靶点, 参与调控细胞因子受体相互作用通路和白细胞介素 17(IL17)信号通路, 半枝莲和虎杖是作用的主要中药。分子对接结果将芹菜素、白杨素甲醚和儿茶素等 7 个化合物作为潜在的抗 2019-nCoV 成分。结论: 热炎宁合剂可能通过抗炎、抗病毒复制等过程发挥多成分、多靶点、多途径的干预作用。

[关键词] 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 热炎宁合剂; 网络药理学; 分子对接**[中图分类号]** R289; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0484-08**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20200311008

Mechanism Prediction and Anti-virus Compounds Selection of Reyanning Mixture in the Treatment of COVID-19 Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technologies

WANG Mei¹, TANG Zhi-shu^{2*}, LIU Yan-ru², SONG Zhong-xing², ZHOU Rui², XU Hong-bo²,
YU Jin-gao², ZHAO Meng-li², ZHOU Jian-ping³

1. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712083, China;

2. Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine Resources Industrialization/
State Key Laboratory of Research & Development of Characteristic Qin Medicine Resources(Cultivation)/
Shaanxi Innovative Drug Research Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712083, China;

3. Tsing Hua De Ren Xi'an Happiness Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710043, China

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Reyanning Mixture for the treatment of COVID-19 intervention mechanism and to screen its anti-virus compounds by using network pharmacology analysis and molecular docking technologies. **Methods:** Firstly, we performed network pharmacology method to screen active compounds, targets and to explore potential mechanisms in the treatment of COVID-19. Aline with ADME screening index, like oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$ or

[△] **[基金项目]** 2020 年度咸阳市重点研发计划“新型冠状病毒肺炎疫情应急防治”科技专项; 陕西省三秦学者创新团队(陕组通字[2018]34号); 陕西省科技厅项目(2018HJCG-21); 国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培养项目(T20184828005)

* **[通信作者]** 唐志书, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药制剂制备技术与质量分析研究; Tel: (029)38185060, E-mail: tzs6565@163.com

drug likeness index (DL) ≥ 0.18 , the active compounds against COVID-19 related targets were selected to construct 'herb-compound-target' network. Then, we used molecular docking model to evaluate the binding abilities between active compounds and 2019-nCoV (SARS-CoV-2) 3CL protease receptor-binding domain (PBD ID 6LU7), which involving in mediating viral replication and transcription functions. **Results:** Based on above mentioned approaches, we chose 29 compounds and their related 35 targets to establish interaction network. The network topology analysis showed that those selected compounds with higher degree would produce marked anti-inflammatory effects by regulating 15 from 35 targets like CD40LG, CXCL10, CXCL8, IL10, IL2, and IL6 etc., which involving in IL-17 signaling pathway and cytokine-cytokine receptor interaction pathway. In addition, *Scutellariae Barbatae Herba* and *Polygoni Cuspidati Rhizoma Et Radix* played important roles in the network. At last, the molecular docking results revealed that 7 of the 29 compounds were identified with higher docking score rank against 2019-nCoV 3CL protease, most of them were attributed to flavonoids. **Conclusion:** Reyaning Mixture could exhibit both anti-inflammatory and anti-virus actions through multi-component, multi-target, and multi-pathway.

[**Keywords**] 2019-nCoV (SARS-CoV-2); COVID-19; Reyaning Mixture; network pharmacology; molecular docking

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在世界范围内的大规模传播是2020年初流行病学的重大事件,其危害及规模已超过H1N1流感。虽然目前我国对COVID-19采取了有效的控制措施,使其确诊率大大降低;然而,2020年3月9日,世卫组织发布的最新COVID-19情况报告称,当前COVID-19在全球100多个国家地区蔓延,病例数超10万,COVID-19成为大流行(病)的威胁已变得非常现实。有研究表明病毒已经出现变异,每个国家病毒的传染性和毒性有了不同改变,而针对新型冠状病毒[世界卫生组织(WHO)将其命名为2019 novel coronavirus(2019-nCoV),国际病毒分类委员会将其命名为severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)]的疫苗尚未研制成功,有效干预COVID-19的上市药物也很少,其临床有效性和安全性仍待观察。在无明显病因、无特效药、无疫苗的情况下,我国中医发挥所长,针对COVID-19“湿、热、毒、瘀”的核心病机,侧重增强机体的抵抗能力和修复能力,不断开发出“对症”的复方方剂,为疫情控制提供了有效的防治策略。

热炎宁合剂是《陕西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案(试行第二版)》中对于治疗COVID-19临床轻、重症的推荐指定用药。该制剂由半枝莲、虎杖、北败酱和蒲公英组成,具有清热解毒、消痈散结的功效^[1]。为了系统评价热炎宁合剂对COVID-19的干预作用,筛选其中具有抗2019-nCoV活性的成分。本研究基于中医药整体性、系统性的研究策略,采用网络药理学方法构建“中药-成分-疾病-靶点”关联网络,从整体预测药物靶点、作用通路和干预机制,以分子对接技术对抗病毒活性成分进行虚拟筛选,以阐释其治疗作用内涵。

1 资料与方法

1.1 热炎宁合剂干预COVID-19的可行性

1.1.1 化学成分收集与筛选 从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://www.tcmspw.com>)、中国天然产物化学数据库(<http://www.pharmdata.ac.cn/cnpconline/>)中,以热炎宁中组方中药蒲公英、虎杖、北败酱和半枝莲为搜索词,收集各组方中药的主要化学成分^[2]。以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 或类药性(Drug Likeness, DL) ≥ 0.18 作为进一步筛选条件。

1.1.2 “成分-疾病”靶点筛选 从TCMSP、Drugbank (<https://www.drugbank.ca/>)、Pubchem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)数据库中搜索化合物对应的靶点,以UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/uniprot/>)对收集的靶点进行规范化和校正,建立成分相关的基因靶点列表。以“SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)”“Respiratory Failure”为关键词,在OMIM数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)、MalaCards数据库(<https://www.malacards.org/>)和TTD数据库(Therapeutic Targets Database, <http://bidd.nus.edu.sg/BIDD-Databases/TTD/TTD.asp>)中搜索已报道的与冠状病毒感染相关的基因。剔除重复和假阳性基因后,建立冠状病毒感染相关的靶点基因列表。

1.1.3 “成分-疾病-靶点”网络构建 对上述得到的成分相关靶点和疾病相关靶点取靶点交集。将交集内靶点以STRING 11.0数据库(<https://string-db.org/>),查询蛋白相互作用信息,构建PPI (Protein to Protein Interaction)网络,参数设置:种属

为人类(*Homo sapiens*)。

对 PPI 网络的蛋白互作信息、“成分-疾病-靶点”及“中药-成分”信息进行整合,将整理后数据分别 Cytoscape 3.7.2 软件,构建“中药-成分-疾病-靶点”关联网络。成分与中药、疾病和靶点之间的关系用网络的节点和边来描述,通过 Cytoscape 的 Network analysis 插件来分析并提取网络节点和边的特征。

1.1.4 生物过程注释及代谢通路分析 为了阐述热炎宁合剂与疾病相关成分的靶点在生物过程中的功能的作用机制,以 R 软件包(3.6.2)的 Cluster profiler 包对“成分-疾病-靶点”网络中的重要靶点进行 GO(Gene Ontology)生物信息学富集,以 3 个本体(Ontology)描述基因靶点的分子功能(Molecular Function, MF)、所处的细胞位置(Cellular Component, CC)和参与的生物过程(Biological Process, BP)^[3];以 KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <https://www.kegg.jp/>)数据库富集靶点基因参与的主要生化代谢途径,并对其关联关系进行注释,以 $P < 0.05$ 为显著性差异判定卡值。采用 ggplot2 包对 GO 和 KEGG 通路富集结果进行可视化处理。

1.2 热炎宁合剂抗 2019-nCoV 的活性化合物预测

1.2.1 靶点与配体预处理 以上海科技大学饶子和/杨海涛课题组公布的 COVID-19 3CLpro 高分辨率晶体结构(PDB ID: 6LU7)为对接模板,采用 Schrodinger-2018 软件的 Protein preparation wizard 模块对 6LU7 结构进行加氢、去水、去杂原子等预处理。以 6LU7 原配体化合物为参照,以 1.1 中筛选的活性成分为对接配体,采用 Ligprep 模块对各成分结构(*.sdf)进行加氢等优化预处理后生成批量处理文件。

1.2.2 分子对接 以原始配体分子为中心,采用 Receptor Grid Generation 模块生成格点文件(盒子大小设为 14Å)。以 6LU7 作为刚性受体,热炎宁合剂活性成分结构作为构象可变化(柔性)配体,进行半柔性对接。由于 Docking Score 值 < -7.0 时说明受体-配体间有很高的结合活性,因此对接结果以对接打分值 docking core ≤ -7.0 作为筛选条件^[4]。

2 结果与分析

2.1 热炎宁合剂干预 COVID-19 的网络构建

2.1.1 活性成分筛选 结合 TCMSP 数据库和中国天然产物化学数据库收录的热炎宁合剂组方中药成分,

一共得到 156 个成分。OB $\geq 30\%$ 或 DL ≥ 0.18 作为进一步筛选条件,得到符合筛选标准的活性成分 49 个。

2.1.2 “成分-疾病-靶点”筛选 从 TCMSP 和 PubChem 数据库中搜索得到热炎宁合剂的 49 个活性成分对应的靶点共有 239 个,以 Uniprot 数据库搜索校正后生成“成分-靶点”集合。从 MalaCards 数据库、TTD 数据库和 OMIM 数据库中得到关于冠状病毒感染诱发的“SARS”和“Respiratory Failure”相关的靶点共计 144 个,生成“疾病-靶点”集合。将上述得到的“成分-靶点”和“疾病-靶点”集合取靶点交集,并绘制交集维恩图,得到交集靶点 35 个(见图 1A)。将交集内靶点以 STRING 11.0 构建 PPI(Protein to Protein Interaction)网络(见图 1B),PPI 网络中共有 35 个节点,264 条边,平均节点数为 15.1,平均边数 57 条。以 k-means 法对靶点进行聚类,得到 3 个分类,以从红色到蓝色表示基因计数(gene count)由大到小。

2.1.3 “中药-成分-靶点”网络构建分析 将 2.1.2 筛选得到的 35 个靶点与中药进行映射关联,得到 29 个化学成分的“成分-靶点”关联表,与 PPI 互作表一同导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建热炎宁合剂的“中药-化合物-靶点”关联网络。如图 1C 所示(红色:活性化合物;绿色:靶点;蓝色:组方中药),所构建的关联网络包括 68 个节点(4 种中药,29 个成分,35 个靶点)和 480 条边。网络图中以节点大小表示度数大小,度数的大小代表该节点在网络中的重要性;接近中心度大小表示节点在网络中的中心度。该网络中成分度值较大,接近中心度 > 0.45 的化合物为槲皮素(度数 = 42)、木樨草素(度数 = 45)、蒲公英萜酮(度数 = 24)、 β -谷甾醇(度数 = 12)和芹菜素(度数 = 12)。网络中度数较大,接近中心度 > 0.45 的靶点为环氧化酶 1(PTGS1)(度数 = 38)、肿瘤坏死因子(TNF)(度数 = 33)、白细胞介素 6(IL6)(度数 = 33)、白细胞介素 10(IL10)(度数 = 32)、白细胞介素 1 β (IL1B)(度数 = 30)和 C-C 趋化因子配体 2(CCL2)(度数 = 28)等 15 个靶点。相比其他 3 个中药,该网络中半枝莲度数(度数 = 49)和接近中心度数值(0.47)较大,说明半枝莲是热炎宁合剂在干预 COVID-19 中较为重要的组方中药,其主要成分木樨草素、芹菜素和 β -谷甾醇可通过作用于 PTGS1(度数 = 38)、IL6(度数 = 33)和 IL10(度数 = 32)发挥作用。其次,虎杖在网络中度值(度数 = 40)和接近中心度(0.40)也较高,其主要成分槲皮素、木樨草素和 β -谷甾醇可作用于 PTGS1、

见图 2, 这些靶点主要分布于细胞外空间 (GO: 0005615, extracellular space) 和质膜外侧 (GO: 0009897, external side of plasma membrane)。其 MF 主要与细胞因子活性 (GO: 0005125, cytokine activity)、细胞因子受体结合 (GO: 0005126, cytokine receptor binding)、分子功能调节剂 (GO: 0098772, molecular function regulator)、生长因子受体结合 (GO: 0070851, growth factor receptor binding) 和趋化因子活性 (GO: 0008009, chemokine activity) 有关。BP 主要涉及信号转导受体活性的调节 (GO: 0010469, regulation of signaling receptor activity)、对脂多糖的反应 (GO: 0032496, response to lipopolysaccharide)、炎症反应 (GO: 0006954, inflammatory response)、防御反应 (GO: 0006952, defense response) 和免疫系统过程的正向调节 (GO:

0002684, positive regulation of immune system process)。这些靶点主要参与的代谢通路为: 细胞因子受体相互作用通路 (hsa04060, Cytokine-cytokine receptor interaction) 和 IL-17 信号通路 (hsa04657, IL-17 signaling pathway)。

2.2 热炎宁合剂中潜在 2019-nCoV 3CL pro (PDB ID: 6LU7) 抑制剂筛选

2.2.1 对接体系验证

通过将对接前后的 6LU7 原始配体进行构象叠合来验证对接体系的准确度, 结果显示均方根偏差 (RMSD) 值为 $1.281\ 3\text{\AA} < 2\text{\AA}$, 说明该对接体系适用于配体成分与受体 6LU7 的半柔性对接。

2.2.2 热炎宁合剂化合物对接测试

将“中药-成分-疾病-靶点”网络中的 29 个化合物与对接体系 (包

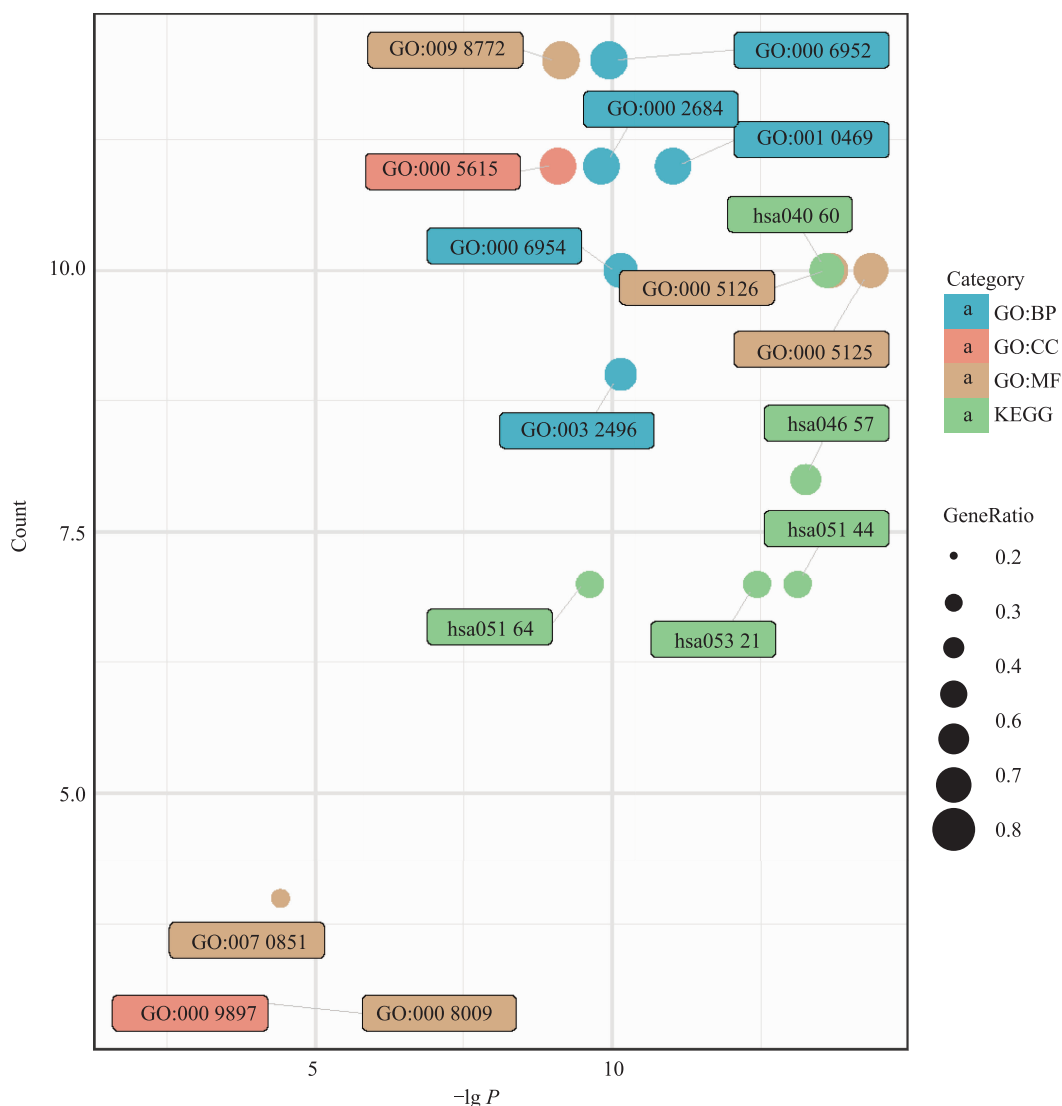
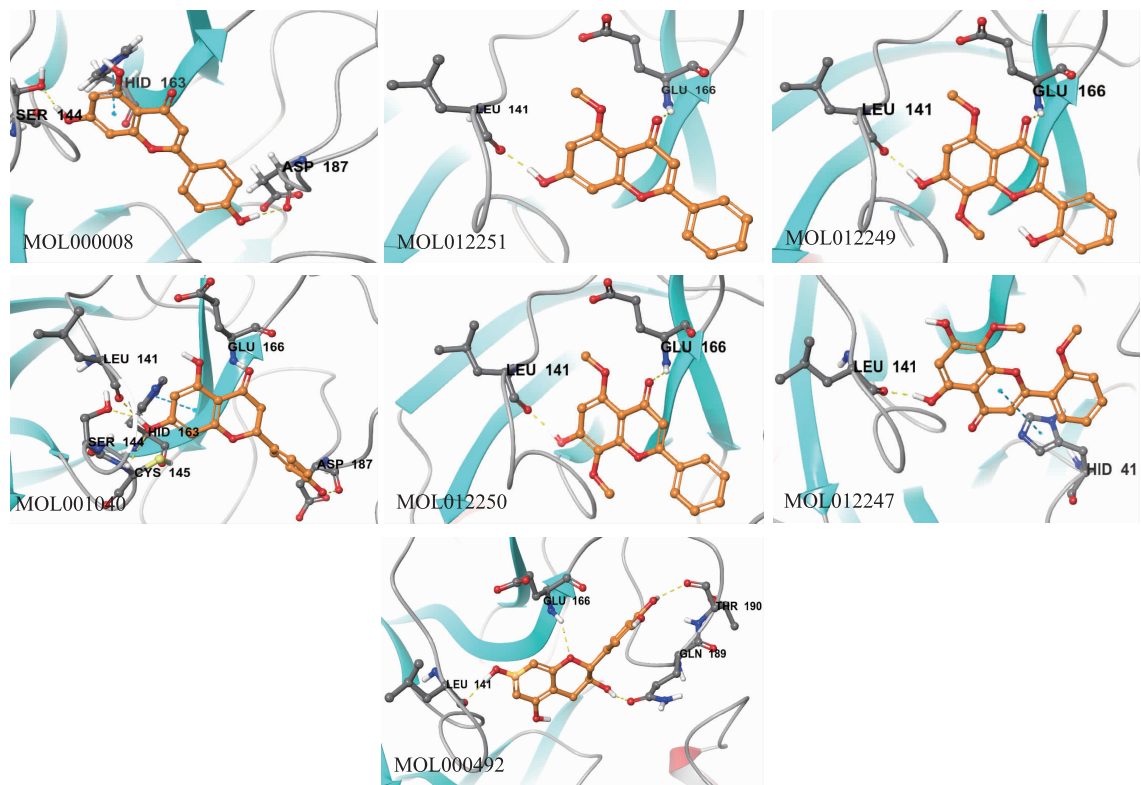


图 2 热炎宁合剂靶点 GO 富集及 KEGG 通路注释

括 6LU7 预处理受体和格点文件)进行对接测试,以对接打分值 ≤ -7.0 作为筛选条件,结果得到符合筛选标准的化合物 7 个,具体信息见表 1,对接结果表明,大部分化合物主要和受体结合位点发生氢键作用,且这些化合物主要为黄酮类化合物,其结合主要为 4 位羰基氧和 GLU166 形成氢键,7 位和 4'位羟基分别和 LEU141、CYS145、ASP187 形成氢键(见图 3)。中药归属显示,这 7 个化合物主要归属为半枝莲,说明该中药可能是热炎宁合剂中发挥抗病毒作用的主要中药,说明热炎宁合剂中干扰病毒复制的有效成分主要来自于半枝莲的黄酮类化合物。

3 讨论

热炎宁合剂由半枝莲、虎杖、北败酱和蒲公英组方而成。方中半枝莲味辛、苦,归肺、肝、胃经,以清热解毒见长,又具化瘀利尿之效。虎杖性微寒,味微苦。归肝、胆、肺经,具有祛风利湿、止咳化痰的功效,又可利湿破瘀。北败酱微寒,味苦,归大肠、肝经,既可清热解毒,又可活血化瘀;蒲公英性寒,味甘、苦,具有清热解毒,利尿散结的作用。四药协同为用,既可针对发热、咳嗽发挥清热解毒、止咳化痰的功效,又可针对并发症发挥利尿湿



注: 橙色球棍模型为候选化合物分子; 蓝色为氮原子; 红色为氧原子。

图 3 6LU7 与热炎宁合剂活性化合物相互作用图

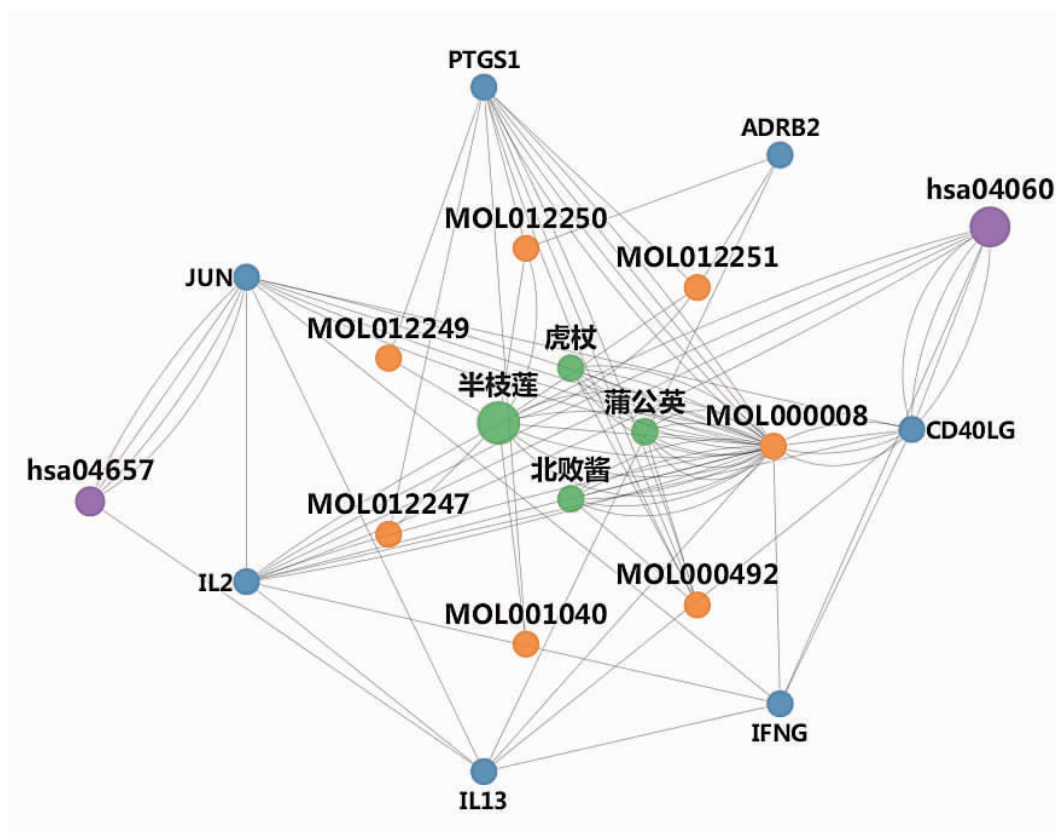
表 1 热炎宁合剂活性化合物对接、筛选结果及关联中药分析				
对接成分	对接打分	化学成分	相对分子量	中药
MOL000008	-8.051	芹菜素 apigenin	270.25	半枝莲、虎杖、北败酱、蒲公英
MOL012251	-7.638	白杨素甲醚 chrysin-5-methylether	268.28	半枝莲
MOL012249	-7.528	7, 2'-dihydroxy-5, 8-dimethoxyflavone	314.31	半枝莲
MOL001040	-7.455	(2R)-5, 7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	272.27	半枝莲
MOL012250	-7.441	7-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-phenyl-chromone	298.31	半枝莲
MOL012247	-7.377	5, 7-dihydroxy-8-methoxy-2-(2-methoxyphenyl) chromone	314.31	半枝莲
MOL000492	-7.069	儿茶素 catechin	290.29	虎杖、北败酱、蒲公英

破瘀、活血散结的功效。目前,陕西省传染病医院(西安市第八医院)、西安交通大学第二附属医院、湖北省松滋市人民医院等多家医院已将热炎宁合剂作为治疗 COVID-19 的临床一线制剂。

尽管已有大量临床研究、病理学、分子生物学研究证明了热炎宁合剂对呼吸系统感染的有效性,其作用机制仍然未有阐明^[5-8]。因此,本研究通过对热炎宁合剂“中药-成分-疾病-靶点”网络进行网络拓扑学分析发现,热炎宁合剂中的活性成分与冠状病毒感染诱发的“急性呼吸综合征”的15个靶点相关。其中,CCL2、CD40LG、CXCL10、CXCL8、IFNG、IL10、IL13、IL1B、IL2和IL6在关联网络中占有重要地位。靶点生物信息学的富集结果显示,热炎宁合剂中的活性成分可能通过参与多种生物途径发挥干预 COVID-19 的作用,主要涉及细胞因子受体相互作用通路和IL-17信号通路,这些生物过程与病毒感染造成的“细胞因子风暴”密切相关。细胞因子风暴易导致肺上皮细胞和肺血管内皮细胞的损伤,引起急性肺损伤(ALI)的病理改变,出现肺血管通透性增高、肺水肿等临床表征^[9-11]。已有研究根据

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中医治疗方案对 COVID-19 临床轻、中度的病症表现,建立了模拟人类 COVID-19 的动物模型,对热炎宁合剂的有效性进行了实验性评价。研究结果显示,热炎宁合剂能显著降低模型动物的肺指数、肺组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10) 含量及血清胃动素含量,能够显著提升外周血 CD8⁺ T 淋巴细胞和 CD4⁺ T 淋巴细胞百分比^[12]。

以上研究说明热炎宁合剂在改善 2019-nCoV 感染导致的急性炎症及机体过度免疫反应方面有很好的潜力,具有“治标”作用。同时本研究也对热炎宁合剂中可能干扰病毒复制的化合物进行了筛选,以期找到“治本”的关键信息。因此,本研究以 2019-nCoV 复制过程中的重要水解酶 3CLpro 为对接靶点,以“成分-疾病-靶点”网络中的24个关键化合物作为配体,采用分子对接技术筛选得到7个对 3CLpro 有潜在抑制作用的化合物,说明这些化合物在发挥抗 COVID-19 作用的同时,也具有抗病毒的潜力(见图4)。



注:绿色为中药;橙色为成分;蓝色为靶点;紫色为KEGG代谢通路。

图4 热炎宁合剂干预 COVID-19 的“成分-靶点-通路”预测网络

综上所述,本研究对热炎宁合剂干预 COVID-19 的活性成分、靶点及通路进行了探索性研究,并筛选了抗 2019-nCoV 的活性成分。分析结果初步表明,热炎宁合剂组方的半枝莲和虎杖是“中药-成分-靶点-通路”网络中的重点中药,其黄酮类成分如芹菜素、白杨素甲醚等是抗炎、抗病毒的主要成分。综合代谢通路注释结果说明热炎宁合剂可通过多成分、多靶点、多通路的互作模式达到兼顾“治标”和“治本”的治疗作用。

参考文献

- [1] 马战平,阴智敏,魏耕树,等. 陕西省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案(试行第二版)[J]. 陕西中医, 2020,41(3):275-277.
- [2] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014,6(1):13.
- [3] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. Cluster Profiler: an R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters[J]. OMICS, 2012,16(5):284-287.
- [4] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS ONE, 2013,8(12):e83922.
- [5] 王海,褚亚军,刘英副,等. 热炎宁合剂治疗小儿急性上呼吸道感染多中心临床研究[J]. 天津中医药, 2019,36(2):141-144.
- [6] 杨明博,党双锁,黄胜,等. 热炎宁合剂治疗新型冠状病毒肺炎的多中心临床观察[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2020. [2020-03-21]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201321>.
- [7] 贾红慧,勾惊,包涵,等. 热炎宁颗粒的抑菌、抗炎和解热作用研究[J]. 中药药理与临床, 2007,23(2):66-67.
- [8] 席鹏. 虎杖炮炙品及热炎宁合剂肝毒性研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [9] 刘闰平,葛俊德,钟颖,等. 基于干预细胞因子风暴文献挖掘的中医药治疗重症新型冠状病毒肺炎探讨[J]. 中草药, 2020,51(5):1096-1105.
- [10] 何黎黎,龚普阳,封玥,等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的细胞因子风暴中的应用分析[J]. 中草药, 2020,51(6):1375-1385.
- [11] 尹明星,曹艳,施春阳,等. 中药防治细胞因子风暴的研究进展[J]. 中草药, 2020,51(5):1089-1095.
- [12] 包蕾,时宇静,耿子涵,等. 热炎宁合剂在评价人冠状病毒肺炎疫毒袭肺证中的应用[J]. 中国中药杂志, 2020,45(7):1465-1472.

(收稿日期: 2020-03-11 编辑: 谢睿)