

· 专题 ·

基于“扶正祛邪”理论的生血宝合剂辅助治疗 新型冠状病毒肺炎的可行性分析[△]

于金高¹, 唐志书^{1*}, 刘妍如¹, 许洪波¹, 周瑞¹, 宋忠兴¹, 闫亚峰¹, 常爱冰¹, 周建平²1. 陕西中医药大学 陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心/秦药特色资源研究与
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;

2. 清华德人西安幸福制药有限公司, 陕西 西安 710043

[摘要] **目的:** 基于“扶正祛邪”理论研究生血宝合剂对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的潜在辅助治疗作用。**方法:** 从中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库中搜集生血宝合剂各药味含有的化学成分及其相应靶点, 并通过与严重急性呼吸综合征(SARS)等疾病靶点进行交集分析, 筛选生血宝合剂潜在的抗病毒性肺炎作用靶点及其活性成分; 通过 UniProt 数据库、GeneCards 数据库查询以及 Cytoscape 软件分析, 构建中药-活性成分-抗病毒性肺炎靶点网络, 揭示生血宝合剂可能的抗病毒性肺炎作用途径; 通过 R 语言软件进行基因本体(GO)富集分析和 KEGG 信号通路富集分析, 揭示相关生物学信息; 最后借助 DS16 软件的 LibDock 程序进行人 ACE2 蛋白、新型冠状病毒 S 蛋白的对接研究, 筛选生血宝合剂中可能抑制新型冠状病毒感染过程的活性成分。**结果:** 从何首乌等 7 味中药中共收集到 143 个化学成分和 660 个作用靶点, 其中 45 个化学成分及其对应的 39 个作用靶点与 SARS 等疾病密切相关; 黄酮、蒽醌和多酚(酚酸)类成分是生血宝合剂潜在的抗病毒性肺炎活性成分, 主要作用于免疫和炎症调节、凝血功能调节以及病毒入侵等过程。网络分析和富集分析表明, 女贞子、桑椹、墨旱莲等对于抗病毒性肺炎作用贡献较大, 主要涉及炎症调节和病毒感染等相关通路。女贞果苷 D 等 5 个活性成分与人 ACE2 蛋白和新型冠状病毒 S 蛋白均具有较强的相互作用, 可能直接起到抑制新型冠状病毒的作用。**结论:** 生血宝合剂可能通过调节机体炎症和免疫功能、凝血功能以及病毒入侵过程从而可能对 COVID-19 发挥潜在的辅助治疗作用。

[关键词] 生血宝合剂; 新型冠状病毒肺炎; 扶正祛邪; 网络药理学; 炎症**[中图分类号]** R289; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0504-09**doi:**10.13313/j.issn.1673-4890.20200311005

Feasibility Analysis on Adjuvant Efficacy of Shengxuebao Mixture on COVID-19 Based on "Strengthening Body Resistance and Eliminating Evil" Theory

YU Jin-gao¹, TANG Zhi-shu^{1*}, LIU Yan-ru¹, XU Hong-bo¹, ZHOU Rui¹, SONG Zhong-xing¹,
YAN Ya-feng¹, CHANG Ai-bing¹, ZHOU Jian-ping²1. Shaanxi University of Chinese Medicine, 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, Xianyang 712083, China;

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

[Abstract] **Objective:** To assess the potential adjuvant effect of Shengxuebao Mixture on COVID-19 based on the "strengthening body resistance and eliminating evil" theory. **Methods:** Shengxuebao Mixture related chemical compounds and their biological targets were collected through TCMSP database, then potential antivirus compounds and correspond targets were screened by overlay analysis using disease targets in acute respiratory syndrome including SARS. By searching UniProt and GeneCards database and using Cytoscape3.2.1 software, the "herb-active compounds-viral pneumonia targets" network was

[△] **[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)

^{*} **[通信作者]** 唐志书, 教授, 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

established to uncover possible active pattern of Shengxuebao Mixture. The GO and KEGG enrichment analyses were conducted by R software to uncover potential biological information. Lastly, virtual docking studies using active compounds and human ACE2 or virus S proteins were conducted to observe interactions between active compounds and 2019-nCoV. **Results:** A total of 143 chemical compounds and 660 biological targets were obtained from 7 herbs in Shengxuebao Mixture, including 45 active compounds and 39 targets that are tightly related to acute respiratory syndrome. Flavonoids, anthraquinone and polyphenol/phenolic acids were the main active compounds, which may modulate immunity and inflammation, blood coagulation and virus invasion process. Network analysis and pathway enrichment analysis revealed that herbs like Ligustri Lucidi Fructus, Mori Fructus and Ecliptae Herba contributed the most active compounds, inflammation related pathway, and virus invasion related pathway were the main biological pathway involved. 5 compounds including lucidumside D may have the potential of inhibiting 2019-nCoV by interaction with ACE2 and virus S protein. **Conclusion:** Shengxuebao Mixture may has potential adjuvant effect on COVID-19, through multiple pathways including inflammation, blood coagulation and virus invasion.

[**Keywords**] Shengxuebao Mixture; COVID-19; strengthening body resistance and eliminating evil; network pharmacology; inflammation

生血宝合剂是由制何首乌、女贞子、桑椹、墨旱莲、白芍、黄芪、狗脊经煎煮提取、减压浓缩制得的液体口服制剂, 收载于2015版《中华人民共和国药典》, 具有滋补肝肾、益气生血的功效, 临床上用于治疗神疲乏力、头晕耳鸣等气血亏虚证以及用于放疗、化疗、缺铁性贫血等的辅助治疗。临床研究表明, 生血宝合剂等补血剂具有提升机体造血机能、提高血液中各类型T细胞和自然杀伤细胞水平、改善机体炎症状态、缓解疲劳感等作用^[1-3]。

2019年底湖北省武汉市及其周边城市爆发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(2019-nCoV或SARS-CoV-2)感染引起的呼吸系统疾病^[4-5], 主要表现为肺部毛玻璃样病变, 伴随发热、咳嗽、呼吸困难、疲倦以及部分胃肠道系统症状, 重症患者还伴随脓毒症休克、代谢性酸中毒和凝血功能障碍^[6]。总之, 免疫功能紊乱、肺部炎症损伤以及凝血功能异常等是COVID-19的主要病理特征, 其中炎症风暴的产生是患者病情恶化的重要原因之一^[7]。

目前, 中医药在防治COVID-19过程中发挥了一定作用, 能够多途径协同发挥调节机体免疫力、抑制炎症反应等作用, 从而明显改善患者各方面症状, 缩短病程, 减少危重症患者的发生率, 降低病死率^[8]。在COVID-19疾病恢复期, 人参、黄芪等补虚药被广泛用于患者康复调理, 起到了良好的辅助治疗作用, 这些都体现了中医药“扶正祛邪”治疗理念的优势。由于生血宝合剂是临床上常用的补血剂, 主要作用于血液循环系统, 且能显著提升

机体免疫功能, 故本课题组基于网络药理学和分子对接技术, 探讨生血宝合剂对COVID-19的潜在辅助治疗作用, 为生血宝合剂的临床应用提供合理依据。

1 资料与方法

1.1 生血宝合剂化学成分收集

中药系统药理学分析平台^[9](TCMSP, <http://tcmsp.w.com/>)对常用的499种中药当中的12144个化学成分进行了系统收集整理, 本研究借助该平台搜索“何首乌”“女贞子”“桑椹”“墨旱莲”“白芍”“黄芪”“狗脊”等关键词, 并结合PubChem数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)收集生血宝合剂中的化学成分以及各化学成分的药代动力学等参数。

1.2 化学成分及其靶标蛋白筛选

根据收集到的化学成分列表及其附带的口服生物利用度(OB)、类药性(DL)等信息, 以 $OB \geq 30\%$ 或 $DL \geq 0.18$ 作为筛选阈值, 筛选生血宝合剂中能被较好地吸收入血的化学成分, 作为潜在活性成分。在此基础上, 进一步借助TCMSP数据库查询潜在活性成分的靶标蛋白, 并借助UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)等将靶标蛋白名称转换为对应的基因名称。

1.3 抗病毒性肺炎活性成分-靶点网络的构建

将筛选出的潜在活性成分及其对应的靶标蛋白基因列表等信息输入Cytoscape 3.7.2软件(<http://>

www.cytoscape.org/)^[10], 构建潜在活性成分的靶点网络, 并将化合物对应靶点与 MalaCards 数据库 (<https://www.malacards.org/>) 中重症急性呼吸综合征(SARS)等疾病的病理靶点进行叠加, 取交集, 筛选出与呼吸道病毒关联密切的靶点, 其对应的活性成分作为生血宝合剂的抗病毒性肺炎活性成分。

1.4 靶点通路分析

为进一步获得各靶点的生物学功能以及涉及的生物学通路信息, 将靶标蛋白基因列表导入 UniProt 数据库将靶基因名称规范化校正, 并导入 R 软件 (V3.6) Bioconductor 平台中的 Cluster profiler 进行基因本体 (GO, gene ontology) 富集分析和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 信号通路分析。同时借助 STRING 11.0 数据库 (<https://string-db.org/>) 查询靶点间相互作用信息。

1.5 抗病毒性肺炎活性成分-靶点分子对接

为进一步筛选生血宝合剂中可能干预 2019-nCoV 感染过程的潜在活性成分, 将 1.3 中交集分析筛选出的抗病毒性肺炎活性成分与人血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 以及 2019-nCoV 病毒的 S 蛋白^[11] 进行分子对接: 以 ChemOffice 软件构建活性成分 3D 分子结构, 并调整空间构象, 使其能量最小化, 保存为 *mol2 格式。从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载靶蛋白的三维晶体结构 (PDB 编号为 2ajf 和 6vsb, *PDB 格式), 采用 LibDock 分子对接程序进行分子对接, 用程序内置的 LibDockScore 打分函数筛选分值 > 100 的复合物构象。筛选出的构象对应的活性成分即为可能具有抗 COVID-19 作用的活性成分。

2 结果

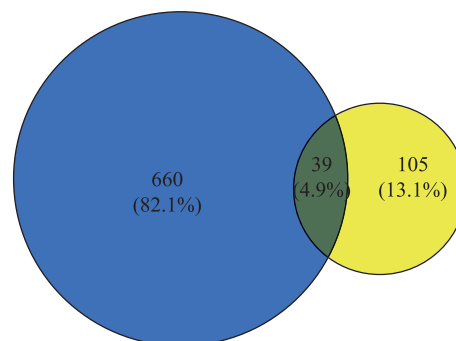
2.1 化学成分收集

以 OB 和 DL 为主要筛选条件, 结合生血宝合剂中各中药的化学成分研究进展, 共获得 143 个化学成分。其中来源于何首乌的成分主要为大黄素、大黄酚等蒽醌类以及白藜芦醇、没食子酸、儿茶素等多酚类成分; 来源于女贞子的成分主要为木犀草素、芹菜素、槲皮素等黄酮类以及女贞苷、红景天苷、羟基酪醇等; 来源于桑椹的成分主要为花青素、杨梅素、桑色素、芦丁等黄酮类成分; 来源于墨旱莲的成分主要为木犀草苷、芹菜素、金合欢素、红车轴草素等黄酮类成分; 来源于白芍中的成分主要为芍药苷等单萜糖苷类以及儿茶素、没食子酸、山

柰酚等酚酸或黄酮类成分; 来源于黄芪的成分主要为毛蕊异黄酮、芒柄花素等黄酮类以及少量三萜类成分 (主要成分黄芪甲苷等三萜皂苷类因 OB 和 DL 值均低于设定的阈值, 故未纳入研究); 来源于狗脊的成分主要为牛膝甾酮等。经过文献分析^[12-17], 本研究收集的化合物均为生血宝合剂各药味的主要活性成分, 且这些成分均能通过口服吸收入血, 因此能够较好地代表生血宝合剂的药效物质基础。

2.2 抗病毒性肺炎活性成分筛选

生血宝合剂中筛选出的主要化学成分经 TCMSP 数据库查询, 共得 660 个体内相互作用靶点 (见图 1); 将这些靶点与 SARS 相关病理靶点进行交集分析后, 进一步得到 39 个共有靶点 (见图 1、表 1), 并对应着 45 个活性成分 (见表 2)。这表明生血宝合剂可能通过调节这 39 个呼吸道病毒相关靶点发挥抗病毒性肺炎作用, 且这 45 个化学成分是关键的抗病毒性肺炎活性成分。



注: 蓝色圈代表潜在活性化学成分匹配的靶点; 黄色圈代表 SARS 相关病理靶点; 两者交集为共有靶点。

图 1 生血宝合剂化学成分作用靶点与 SARS 相关病理靶点的交集分析图

对共有靶点的分析表明, 生血宝合剂主要通过调节机体炎症反应、固有免疫系统功能、氧化-抗氧化平衡、病毒入侵、组织器官损伤等生理/病理过程发挥抗病毒性肺炎作用。另外, 机体凝血功能参与了固有免疫系统的启动过程, 在抵抗炎症的过程中起重要作用。在 39 个共有靶点中, 有 23 个靶点与机体免疫和炎症过程相关, 可见调节机体免疫和炎症是生血宝合剂最主要的作用途径。在病毒入侵过程相关靶点中, 肾素-血管紧张素通路占主要部分, 包括肾上腺素能受体、肾素、血管紧张素转换酶等, 该通路恰是 SARS 病毒和 2019-nCoV 病毒入侵机体的主要途径^[11,18]。

表 1 生血宝合剂的抗病毒性肺炎作用靶点(共有靶点)

靶点名称	靶点缩写	生理/病理过程
前列腺素 G/H 合成酶 1	PTGS1	炎症调节
花生四烯酸脂氧合酶	ALOX5	炎症调节
超氧化物歧化酶	SOD1	氧化损伤
过氧化氢酶	CAT	氧化损伤
干扰素	IFNB1	免疫调节
金属基质蛋白酶	MMP8	炎症细胞浸润 ^[19]
谷丙转氨酶	GPT	SARS 相关肝损伤 ^[20]
肾上腺素能受体	ADRB2	病毒入侵
白介素	IL6	炎症调节
转录因子 API	JUN	病毒转录
胆碱酯酶	ACHE	中枢神经损伤 ^[21]
信号传导及转录激活蛋白	STAT1	病毒转录
丝氨酸蛋白酶抑制剂 1	SERPINA1	凝血功能 ^[22]
碱性磷酸酶	ALPL	肺泡钙化 ^[23]
白介素	IL10	炎症调节
髓过氧化物酶	MPO	炎症调节
血管紧张素转换酶	ACE	病毒入侵 ^[18]
肾素	REN	病毒入侵 ^[18]
基质金属蛋白酶抑制因子	TIMP1	炎症细胞浸润
组织因子	F3	凝血功能 ^[22]
白介素-1 β	IL1B	炎症调节
C-C 趋化因子 2	CCL2	炎症调节
白介素-8	CXCL8	炎症调节
胆碱乙酰转移酶	CHAT	中枢神经损伤
磷酸二酯酶 4D	PDE4D	炎症调节
食欲肽	HCRT	中枢神经损伤 ^[24]
过氧化物酶体增生物激活受体 α	PPARA	病毒转录
白介素-2	IL2	炎症调节
干扰素 γ	IFNG	炎症调节
CD40 配基	CD40LG	炎症调节
白介素-13	IL13	炎症调节
血栓调节蛋白	THBD	凝血功能 ^[22]
C 反应蛋白	CRP	炎症调节
C-X-C 趋化因子 10	CXCL10	炎症调节
DNA 无嘌呤或无嘧啶位点内切酶	APEX1	病毒重组 ^[25]
肺表面活性相关蛋白 B	SFTPB	肺部组织损伤 ^[26]
血清白蛋白	ALB	病毒入侵 ^[27]
磷酸二酯酶 4A	PDE4A	炎症调节 ^[28]
磷酸二酯酶 4B	PDE4B	炎症调节

注：表中靶点缩写和对应的功能来自于 UniProt 或 GeneCards 数据库。

表 2 生血宝合剂抗病毒性肺炎活性成分

TCMSP_ID	中文名	英文名	化合物类别
MOL001801	水杨酸	salicylic acid	酚酸
MOL001906	没食子酸甲酯	methylgallate	酚酸
MOL000561	紫云英苷	astragalin	黄酮
MOL001924	芍药苷	paeoniflorin	萜类
MOL000422	山柰酚	kaempferol	黄酮
MOL000357	西托糖苷	sitoglucoside	苷类
MOL001689	金合欢素	acacetin	黄酮
MOL002975	紫柳素	butin	黄酮
MOL003389	3'-O-甲基香豌豆酚	3'-O-methylorobol	黄酮
MOL003398	红车轴草素	pratensein	黄酮
MOL002003	氧化石竹烯	(-)-caryophyllene oxide	萜类
MOL000006	木犀草素	luteolin	黄酮
MOL000008	芹菜素	apigenin	黄酮
MOL000098	槲皮素	quercetin	黄酮
MOL000472	大黄素	emodin	蒽醌
MOL001729	大黄酚	chrysophanol	蒽醌
MOL000476	大黄素甲醚	physcion	蒽醌
MOL000476	芦荟大黄素	rhein	蒽醌
MOL012744	白藜芦醇	resveratrol	多酚
MOL000513	没食子酸	gallic acid	酚酸
MOL000492	儿茶素	catechin	黄酮
MOL000073	表儿茶素	epicatechin	黄酮
MOL000126	(-)- β -蒎烯	(-)-nopinene	萜类
MOL000141	羟基酪醇	hydroxytyrosol	多酚
MOL000254	丁香酚	eugenol	萜类
MOL000390	大豆苷元	daidzein	黄酮
MOL000415	芦丁	rutin	黄酮
MOL000511	熊果酸	ursolic acid	萜类
MOL002650	松柏醇	coniferol	其他
MOL003520	大马酮	damascenone	其他
MOL004576	花旗松素	taxifolin	黄酮
MOL005147	女贞果苷 D	lucidumoside D	其他
MOL005190	圣草酚	eriodictyol	黄酮
MOL001229	顺式白藜芦醇	cis-resveratrol	多酚
MOL000002	花青素	cyanidin	黄酮
MOL002008	杨梅素	myricetin	黄酮
MOL000737	桑黄素	morin	黄酮
MOL000239	熊竹素	jaranol	黄酮
MOL000551	常春藤皂苷元	hederagenin	萜类
MOL000354	异鼠李素	isorhamnetin	黄酮
MOL000378	甲基异微尖头酚	methylisomucronulatol	黄酮
MOL000387	联苯双酯	bifendate	其他
MOL000392	芒柄花素	formononetin	黄酮
MOL000417	毛蕊异黄酮	calycosin	黄酮
MOL012456	牛膝甾酮	inokosterone	其他

注：抗病毒性肺炎活性成分即共有靶点对应的活性成分，TCMSP_ID 为 TCMSP 数据库中化合物分子识别号。

对45个抗病毒性肺炎活性成分的分析表明,黄酮类成分(23个)是生血宝合剂的主要的活性成分,占总数的51%,主要来自于女贞子、桑椹、墨旱莲、白芍、黄芪等药味;其次是萜醌类(4个)、多酚和酚酸类(6个)成分,共占总数的22%,主要来自于何首乌、白芍等药味;其余成分如萜类、甾酮等主要来自于墨旱莲、女贞子、白芍、狗脊等药味。综合以上结果,何首乌、白芍、墨旱莲、女贞子、桑椹等药味相对贡献较大,大致与生血宝合剂的组方规律相吻合,即何首乌补肝肾、益精血为君药,女贞子、墨旱莲、桑椹等滋补肝肾为臣药,白芍等养血柔肝为佐使药。

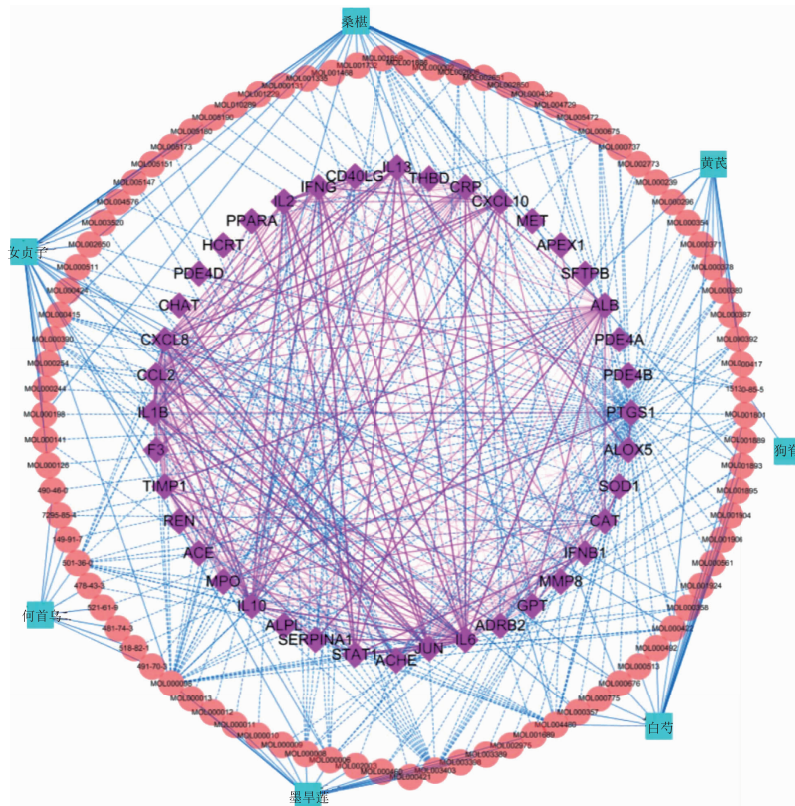
2.3 中药-活性成分-靶点网络和生物学通路分析

为进一步明确生血宝合剂各药味、抗病毒性肺炎活性成分、作用靶点三者之间的相互关系,采用Cytoscape软件对三者进行网络分析(见图2),采用度值(Degree)衡量各节点的权重。在7味中药中,桑椹、女贞子、墨旱莲的度值最高,依次为86、80、58,狗脊度值最低;主要原因为桑椹、女贞子、墨旱莲贡献了较多的黄酮类成分,该类成分是主要的抗病毒性肺炎活性成分,而狗脊仅贡献了1个成分。

在39个靶点中,前列腺素G/H合成酶1(PTGS1)、转录因子AP1(JUN)、(白介素-6)IL6、白介素-10(IL10)、肾上腺素能受体(ADRB2)等度值最高,依次为91、45、44、38、38,其原因为PTGS1与各活性成分的连接最多,而JUN、IL6、IL10、ADRB2等靶点与其他靶点相互作用紧密。

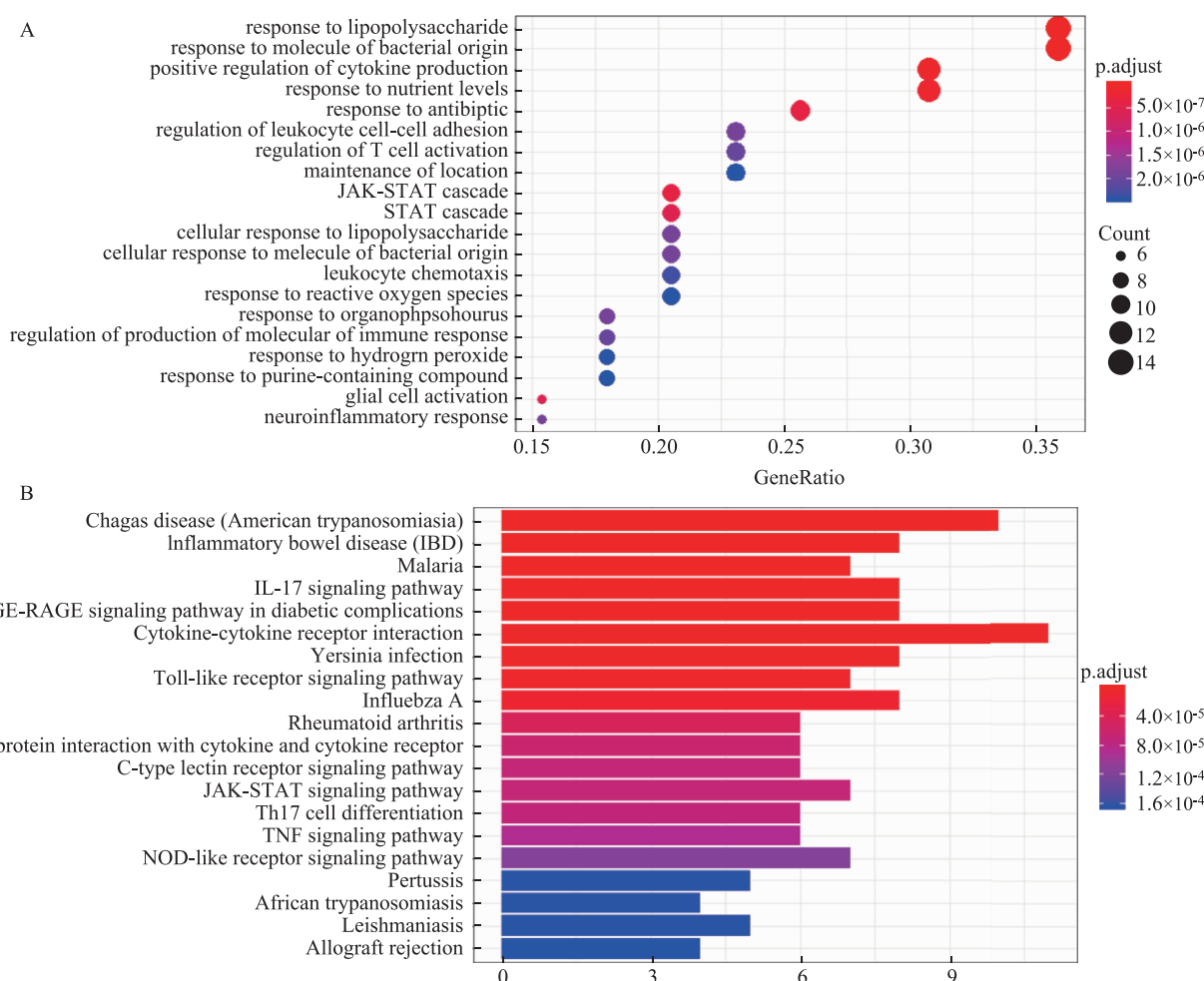
GO富集分析和KEGG富集分析表明,生血宝合剂主要干预病原体应答(response to lipopolysaccharide、response to molecule of bacterial origin)、细胞因子生成(positive regulation of cytokine production)、抗体应答(response to antibiotic)、免疫细胞激活(regulation of leukocyte cell-cell adhesion、regulation of T cell activation)等生物学过程,主要涉及炎症应答相关通路(Inflammatory bowel disease、IL-17 signaling pathway、cytokine-cytokine receptor interaction)和病毒感染相关通路(Influenza A、Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor)等(见图3)。

综合以上结果并结合表1,可见炎症调节、病毒入侵等环节是生血宝合剂最主要的抗病毒性肺炎作用途径。



注: ■ 中药; ● 化学成分; ◆ 靶点; 中药与化学成分之间以实线连接; 化学成分与靶点之间以虚线连接; 靶点之间以实线连接, 并根据靶点之间的相互作用强度设置连线粗细。

图2 生血宝合剂中药-活性成分-抗病毒性肺炎作用靶点网络



注：A. 共有靶点涉及的生物学过程，来源于 GO 富集分析；B. 共有靶点涉及的生物学通路，来源于 KEGG 通路富集分析。

图 3 生血宝合剂抗病毒肺炎可能涉及的生物学过程和生物学通路

2.4 分子对接

ACE2 蛋白是宿主细胞膜表面蛋白，其正常功能是催化生成血管紧张素，SARS 病毒和 2019-nCoV 病毒均通过结合至该靶点从而通过胞吞作用进入细胞，而 2019-nCoV 病毒蛋白衣壳上的刺突糖蛋白（即 S 蛋白）在此过程中起着关键作用，该蛋白的活性结构域能与 ACE2 蛋白紧密结合，从而诱导产生胞吞作用^[11]。采用 LibDock 对接程序将生血宝合剂中的抗病毒肺炎活性成分依次与这些蛋白进行对接，并经打分程序评分，得到女贞果苷 D、西托糖苷、长春藤皂苷元、紫柳素、芦丁等得分 > 100 的活性成分，这些成分可能对病毒入侵过程起到直接的干预作用（见表 3）。另外，从表 3 的数据可知，同一个化学成分与人 ACE2 和 2019-nCoV 的 S 蛋白对接时，其分值均较接近，原因可能是 2 个靶蛋白的活性域结构具有互补性，小分子结合到任一蛋白活性域均

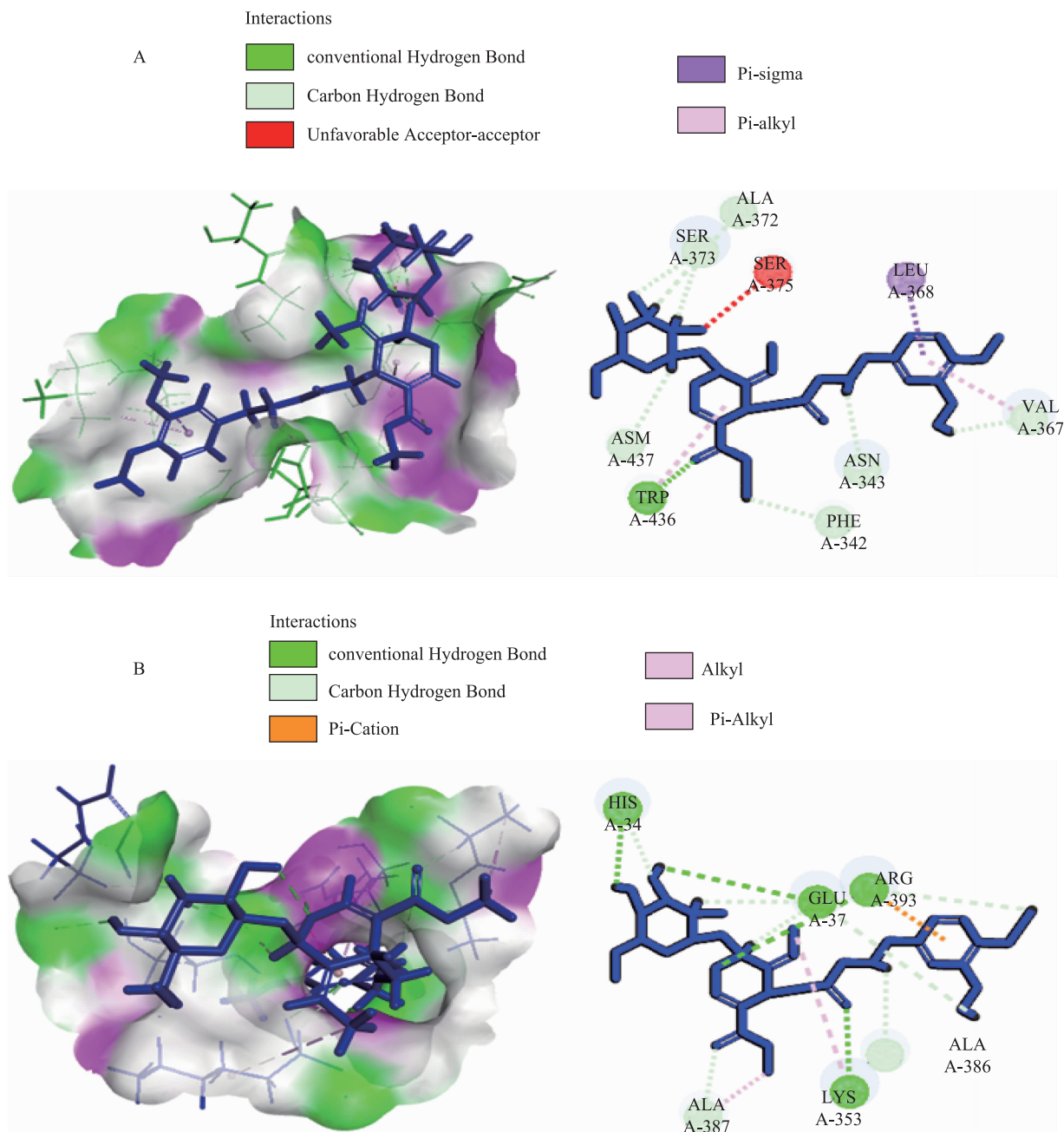
能干扰两者的结合。

图 4 展示了女贞果苷 D 与 ACE2 和 2019-nCoV S 蛋白的对接情况，其中女贞果苷 D 与 ACE2 蛋白 TRP436 等位点间存在氢键等相互作用，与 2019-nCoV S 蛋白 ARG393 等位点存在氢键和 Pi-阳离子等相互作用。

表 3 生血宝合剂活性成分与 ACE2 和 2019-nCoV S 蛋白对接结果

来源中药	化学成分	ACE2 蛋白 对接得分	2019-nCoV S 蛋白 对接得分
女贞子	女贞果苷 D (lucidumoside D)	137	146
白芍、女贞子	西托糖苷 (sitogluside)	125	135
黄芪	长春藤皂苷元 (hederagenin)	—	107
墨旱莲	紫柳素 (butin)	102	—
桑椹	芦丁 (rutin)	101	102

注：—表示得分 < 100。



注: A. ACE2 蛋白靶点对接图; B. 2019-nCoV S 蛋白对接图; 各图左侧为对接构象, 右侧为分子间作用力位点; 不同分子间作用力以不同颜色表示, 女贞果苷 D 为蓝色骨架。

图 4 女贞果苷 D 与关键靶蛋白活性域的对接构象和分子间作用力分布

3 讨论

相对于化学药和生物药, 中医药在应对 SARS、COVID-19 等疫情方面有着特殊的优势。一方面, 由于疫情爆发迅速、病毒致病特点未知、化学药物作用靶点单一等原因, 在疫情防治过程中很容易陷入无药可用和盲目治疗的尴尬境地; 中医药因诊断和治疗方法不基于未知病毒, 而是基于人体感染病毒

后出现的不同临床症状, 辨别证型, 对证下药, 因而能够做到迅速开具个体化处方, 减少病情贻误, 且经济简便, 易于被患者接受。另一方面, 在治疗理念上, 中医药注重“扶正祛邪”, 通过提高机体的免疫能力, 加快机体自愈。从中医药防治 COVID-19 的整体效果来看, 降低炎症水平、防止发生炎症风暴, 是中医药的核心作用之一, 体现了中医药“调节机体而非单纯治病”这种治疗理念

的优势。

本研究借助网络药理学和分子对接技术,试图揭示生血宝合剂可能的抗病毒性肺炎作用及其蛋白靶点以及对应的活性成分。研究表明,调节机体免疫功能、改善炎症反应是生血宝合剂主要的作用途径,对应的活性成分为黄酮、多酚、蒽醌等类成分。任越等^[29]通过构建花生四烯酸代谢通路相关药效团模型,从中药化学成分数据库中筛选出了大黄素甲醚葡萄糖苷等具有潜在抑制炎症风暴的小分子。而本研究同样表明,大黄素类成分能够与炎症相关靶点产生相互作用。

另外,调节机体凝血功能也是生血宝合剂的可能作用途径,表明生血宝合剂可能通过对血液循环系统的调节发挥治疗 COVID-19 的作用。最后,针对 2019-nCoV 入侵机体的刺突蛋白和 ACE2 蛋白,采用分子对接方法寻找生血宝合剂中可能直接抑制该病毒的活性成分,结果显示来自于女贞子的女贞果苷 D、西托糖苷、长春藤皂苷元、紫柳素、芦丁等具有较高的对接得分,可能具有潜在的开发价值。

目前,中医药预防和治疗方案中,玉屏风散等益气固表方主要用于预防阶段;麻杏石甘汤等清热剂应用最广,主要用于治疗阶段;而在恢复阶段主要采用具有益气养阴功效的补益剂^[6]。本研究的结果提示,生血宝合剂可能通过增强机体免疫功能、调节炎症、调节血液循环系统功能等,从而可能对 COVID-19 起到辅助治疗作用;且生血宝合剂作为临床上常用的补血剂,较适合于恢复期调养的患者或治疗期伴随贫血症状的患者。

参考文献

- [1] 李贵平,欧阳慧,杨晓云. 健脾生血片治疗慢性心力衰竭伴贫血的临床效果[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 149-153.
- [2] 梁效功,唐洁. 生血宝合剂联合利妥昔单抗治疗自身免疫性溶血性贫血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3417-3420.
- [3] 邵林,王玲,王静,等. 生血宝益气生血实验研究[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(2): 103-104.
- [4] 张欢,郑焕英,邹丽容,等. 广东省首例新型冠状病毒的分离与鉴定[J]. 病毒学报, 2020, 36(2): 155-159.
- [5] 张丽华,孟庆涛,季芳,等. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间神经外科病区防控专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(4): 360-364.
- [6] 郑文科,张俊华,杨丰文,等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎各地诊疗方案综合分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.
- [7] 张竞文,胡欣,金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J/OL]. 中国药理学杂志, 2020. [2020-02-25]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html>.
- [8] 夏文广,安长青,郑婵娟,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375-382.
- [9] 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.
- [10] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [11] WRAPP D, WANG N S, CORBETT KIZZMEKIA S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [12] 成颜芬,聂欣,谭睿,等. 基于经典“九蒸九晒”法不同炮制程度何首乌的化学质量概貌评价[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5151-5158.
- [13] 邓斌,韦炳华,黄盛超,等. HPLC 法同时测定大鼠口服墨旱莲提取物后血浆中四种黄酮类化合物[J]. 中药材, 2014, 37(9): 1636-1640.
- [14] 李紫岩,杨敏,王杰,等. 以 7 种有效成分为指标评价内蒙古不同产地黄芪药材品质[J]. 中国现代中药, 2020, 22(1): 65-73.
- [15] 彭赛男. 桑葚中主要化学成分的研究[D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [16] 谭会颖,陈文华,郑晓文,等. 不同采收期女贞子中 4 种成分的动态变化[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 697-699.
- [17] 万超,苏慧,霍雨佳,等. 白芍饮片炒制前后物质基础的变化规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 28-33.
- [18] KUBA K, IMAI Y, RAO S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. Nat Med, 2005, 11(8): 875-879.
- [19] LIND L, ERIKSSON K, GRAHN A. Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus[J]. J Neuroinflamm, 2019, 16(1): 42.

(下转第 551 页)

骨木 *Sambucus williamsii* H.、陆英(接骨草) *Sambucus chinensis* L.、西伯利亚接骨木 *Sambucus sibirica* N.、毛接骨木 *Sambucus williamsii* var. *miquelii* (Nakai) Y. C. Tang、血满草 *Sambucus adnata* W. 及西洋接骨木 *Sambucus nigra* L. 等^[9]。实验结果表明,不同品种的接骨木果实中所含挥发油种类差异较大,耐盐碱品种和青州15号品种中挥发油种类相同的有8种,与天然红1号品种有3种相同,天然红1号品种和青州15号品种有1种相同的挥发油。耐盐碱品种果实有21个特有成分,天然红1号品种果实有32个特有成分,青州15号品种果实有16个特有成分,为接骨木的品种鉴别提供了参考依据。耐盐碱品种中多为小分子量的挥发油成分,可能与其抗盐碱作用相关。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典:下册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1986:2093.
- [2] 胡照明,张文康,朱庆生,等. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:544.
- [3] 韩华,杨炳友,夏永刚,等. 接骨木根皮促进骨折愈合的初步药理机制研究[J]. 中国药师,2013,16(4):482-485.
- [4] OUYANG F, LIU Y, LI R. et al. Five lignans and an iridoid from *Sambucus williamsii* [J]. Chin J Nat Med, 2011,9(11):26-29.
- [5] 付克,付戈妍,栾凤伟,等. 蒙药接骨木挥发油化学成分的GC-MS分析[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2008,23(1):26-27.
- [6] 谢晨阳,张跃新,么宏伟,等. 响应面法优化接骨木挥发油提取工艺研究[J]. 林业科技,2016,41(3):40-42.
- [7] 胡伟,李辉,刘克武. 接骨木籽油抗氧化、降血糖和降血脂生物活性的研究[J]. 中国林副特产,2018,33(1):1-7.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:203.
- [9] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:72卷[M]. 北京:科学出版社,1988:8.
- [10] STAVNEZER J, GUIKEMA J E J, SCHRADER C E. Mechanism and regulation of class switch recombination[J]. Annu Rev Immunol,2008,26(1):261-292.
- [11] SHIELS MEREDITH S, KIRK GREGORY D, DRUMMOND M B, et al. HIV infection and circulating levels of prosurfactant protein B and surfactant protein D[J]. J Infect Dis,2018,217(3):413-417.
- [12] LI H Y, YU F, XIA S, et al. Chemically modified human serum albumin potently blocks entry of Ebola pseudoviruses and viruslike particles[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017,61(4):e02168-e02185.
- [13] VAN LY DAVID, DE PEDRO MONIQUE, JAMES PETER, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 modulates cytokine induction from toll like receptor activated, but not rhinovirus infected, primary human airway smooth muscle[J]. Respir Res,2013,14(1):127.
- [14] 任越,姚美村,霍晓乾,等. 抗新型冠状病毒方剂基于花生四烯酸代谢通路防治“细胞因子风暴”的研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(6):1225-1231.
- [15] CHAN H L Y, KWAN A C P, TO K F, et al. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14):2148-2153.
- [16] CHAUHAN P S, KHANNA V K, KALITA J, et al. Japanese encephalitis virus infection results in transient dysfunction of memory learning and cholinesterase inhibition[J]. Mol Neurobiol,2017,54(6):4705-4715.
- [17] ANTONIAK S, MACKMAN N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection[J]. Blood, 2014,123(17):2605-2613.
- [18] CHAN EDWARD D, MORALES DONALD V, WELSH CAROLYN H, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung[J]. Am J Respir Crit Care Med,2002,165(12):1654-1669.
- [19] TESORIERO C, CODITA A, ZHANG M D, et al. H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113(3):E368-E377.

(收稿日期:2019-06-23 编辑:谢睿)

(上接第511页)

- [20] CHAN H L Y, KWAN A C P, TO K F, et al. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14):2148-2153.
- [21] CHAUHAN P S, KHANNA V K, KALITA J, et al. Japanese encephalitis virus infection results in transient dysfunction of memory learning and cholinesterase inhibition[J]. Mol Neurobiol,2017,54(6):4705-4715.
- [22] ANTONIAK S, MACKMAN N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection[J]. Blood, 2014,123(17):2605-2613.
- [23] CHAN EDWARD D, MORALES DONALD V, WELSH CAROLYN H, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung[J]. Am J Respir Crit Care Med,2002,165(12):1654-1669.
- [24] TESORIERO C, CODITA A, ZHANG M D, et al. H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113(3):E368-E377.
- [25] STAVNEZER J, GUIKEMA J E J, SCHRADER C E. Mechanism and regulation of class switch recombination[J]. Annu Rev Immunol,2008,26(1):261-292.
- [26] SHIELS MEREDITH S, KIRK GREGORY D, DRUMMOND M B, et al. HIV infection and circulating levels of prosurfactant protein B and surfactant protein D[J]. J Infect Dis,2018,217(3):413-417.
- [27] LI H Y, YU F, XIA S, et al. Chemically modified human serum albumin potently blocks entry of Ebola pseudoviruses and viruslike particles[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017,61(4):e02168-e02185.
- [28] VAN LY DAVID, DE PEDRO MONIQUE, JAMES PETER, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 modulates cytokine induction from toll like receptor activated, but not rhinovirus infected, primary human airway smooth muscle[J]. Respir Res,2013,14(1):127.
- [29] 任越,姚美村,霍晓乾,等. 抗新型冠状病毒方剂基于花生四烯酸代谢通路防治“细胞因子风暴”的研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(6):1225-1231.

(收稿日期2020-03-11 编辑:王笑辉)