

基于网络药理学探讨甘露消毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[△]

陈 灵^{1*}, 柳 芳², 张相林², 陈永刚¹, 吴金虎¹, 纪刚剑^{1#}(1. 武汉市第三医院(武汉大学附属同仁医院)药学部, 湖北 武汉 430060; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)03-0299-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.011

摘要 目的:基于网络药理学研究方法,探讨甘露消毒汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的可能机制。方法:采用SPSS Clementine 12.0软件对甘露消毒汤中所有药材的性味归经进行网络关联规则分析;通过中药系统药理学数据库和分析平台、中药系统药理学成分分析平台、中医药综合数据库等数据库,获取甘露消毒汤的活性成分和相对应的作用靶点;通过GeneCards、人类孟德尔遗传综合数据库,查询物种为“Homo sapiens”对应COVID-19的相关基因,导入软件构建甘露消毒汤-COVID-19-靶点网络;采用STRING数据库,制作活性化合物作用靶点蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein Interaction, PPI)网络,采用R语言中Bioconductor程序包对作用靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,以预测其作用机制。结果:甘露消毒汤中的药材以性微寒,味辛苦,归心、肺、脾、胃经为主;甘露消毒汤中共得到219个药物靶点,COVID-19中共得到259个疾病靶点,最终取交集获得治疗关键靶点25个;GO功能富集得到74条GO条目;KEGG通路富集得到145条信号通路;PPI网络分析发现,EGFR、IL-6、MAPK8、CASP3、FOS、RELA、CASP8、NOS3、PPARG及ICAM1等靶蛋白可能是甘露消毒汤防治COVID-19疾病的潜在关键靶点。结论:甘露消毒汤中的槲皮素、木犀草素、汉黄芩素及山奈酚等成分可能为其治疗COVID-19的有效成分,其机制可能与上述成分作用于多个靶点来发挥抗炎、抗病毒,同时调节免疫等综合作用相关。

关键词 甘露消毒汤;网络药理学;新型冠状病毒肺炎;关联规则

Mechanism of Ganlu Xiaodu Decoction on COVID-19 Treatment Based on Network Pharmacology[△]

CHEN Ling¹, LIU Fang², ZHANG Xianglin², CHEN Yonggang¹, WU Jinhui¹, JI Gangjian¹(1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Third Hospital/Tongren Hospital of Wuhan University, Hubei Wuhan 430060, China; 2. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the possible mechanism of Ganlu Xiaodu decoction in the treatment of COVID-19 based on network pharmacology. **METHODS:** SPSS Clementine 12.0 software was used to analyze the network correlation rules of nature flavor and channel tropism of all medicinal materials in Ganlu Xiaodu decoction. The active ingredients and corresponding action targets of Ganlu Xiaodu decoction were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), Batman-TCM, TCMID and other databases. GeneCards and OMIM databases were used to search related genes of species Homo sapiens corresponding to COVID-19, and the software was imported to construct Ganlu Xiaodu decoction-COVID-19-target network. The PPI network of active compound targets was made by STRING database, and the gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of active compound targets were performed by using the Bioconductor package in R language to predict the mechanism of action. **RESULTS:** Ganlu Xiaodu decoction was characterized by mild cold in nature, bitter taste, which was mainly for the heart, lung, spleen and stomach. A total of 219 drug targets were obtained by Ganlu Xiaodu decoction, and 259 disease targets were obtained by COVID-19. Eventually, 25 key targets for treatment were obtained by taking the intersection. Totally 74 GO items were obtained from GO functional enrichment. KEGG pathway enrichment resulted in 145 signaling pathways. PPI network analysis showed that EGFR, IL-6, MAPK8, CASP3, FOS, RELA, CASP8, NOS3, PPARG, ICAM1 and other target proteins may be potential key targets for Ganlu Xiaodu decoction to prevent and treat COVID-19 diseases. **CONCLUSIONS:** Quercetin, luteolin, baicalin, kaempferol and other components in Ganlu Xiaodu decoction may be

[△] 基金项目:武汉市新冠肺炎疫情防控应急科研专项(No. EZ20D06)

* 主管中药师。研究方向:临床中药学。E-mail:57776228@qq.com

通信作者:药师。研究方向:药理学。E-mail:731438000@qq.com

the effective components in the treatment of COVID-19, and the mechanism may be related to the comprehensive effects of these components by acting on multiple targets, such as anti-inflammatory, antiviral and immune regulation.

KEYWORDS Ganlu Xiaodu decoction; Network pharmacology; COVID-19; Correlation

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)被世界卫生组织列为突发的公共卫生事件^[1]。目前,尚无经批准的有效治疗药物上市。中医药的使用在此次疫情中取得了较好的成效。大量临床研究结果发现,早期使用中药联合西药治疗能有效改善患者相关肺炎症状^[2],降低重症转移率^[3],促进免疫功能的恢复^[4]。武汉市第三医院(以下简称“我院”)是武汉市COVID-19的定点治疗医院,我院131例COVID-19患者在使用甘露消毒汤联合西药治疗后,7 d有效率可达80.9%^[5]。甘露消毒汤是在清代医家叶天士所创甘露消毒丹的基础上加入山药和炙甘草后制得,用于治疗COVID-19。中医认为,COVID-19属“瘟疫”范畴,主要病机为“湿邪”^[6]。祛湿剂甘露消毒丹为治湿温时疫之主方,对邪在气分,湿热并重之证有明显的疗效^[7]。甘露消毒丹原方加入山药、炙甘草后,熬成汤剂以治疗发热倦怠、胸闷腹胀、肢酸咽痛、颐肿口渴、小便短赤、泄泻淋浊、舌苔白或厚腻或干黄、脉濡数或滑数的患者^[8]。

网络药理学可融合系统生物学、计算生物学和多向药理学等多学科,整体分析中药-疾病-基因-靶点之间的关系。甘露消毒汤组成复杂,网络药理学研究方法符合中药多成分、多靶点、多通路的综合特点,有利于揭示甘露消毒汤的作用机制。本研究拟通过网络药理学,研究甘露消毒汤治疗COVID-19的可能活性成分和相关靶点及其可能的作用机制,为后期实验研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 药材-性味归经网络构建

从《中华人民共和国药典:一部》(2015年版)中检索甘露消毒汤中各药物的性味归经,用Excel 2003软件收集整理数据,利用SPSS Clementine 12.0软件对甘露消毒汤中所有药材的性味归经进行网络关联分析。

1.2 药材活性成分和潜在靶点筛选

设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ,通过中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)获取甘露消毒汤中各药物的相关成份和靶点。在中药系统药理学成分分析平台(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM)(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)中设定Score ≥ 20 ,并结合已发表文献的数据滑石成分及相关靶点进行筛选。麝香活性成分通过中医药综合数据库(traditional Chinese medicine integrated database, TCMID)(<http://119.3.41.228:8000/tcmid/>)进行筛选,利用SMILES号在SwissTarget Prediction网站(<http://swisstargetprediction.ch>)搜索各成分对应靶点。经过比对和查重,在Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)中将筛选后的靶蛋白对应Gene Symbol ID。

1.3 COVID-19 治疗靶点的筛选

选择物种为“Homo sapiens”,在GeneCard数据库(<https://www.genecards.org/>)和人类孟德尔遗传综合数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)(<https://omim.org/>)中,检索与COVID-19有关的基因。通过在Uniprot数据库中筛选和对应后,利用韦恩图绘图R软件包,将药物中活性成分作用的靶点和COVID-19治疗靶点取交集,以获得共同靶点基因。

1.4 药物-疾病-靶点网络构建

选择物种为“Homo sapiens”,将筛选出的共同靶点基因导入STRING数据库(<https://string-db.org/>),得到蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein Interaction, PPI)网络图,统计共同靶点的互作频次,绘制条形图来展示关键靶点。并导入软件Cytoscape 3.7.2中分析。

1.5 靶点通路分析

采用Bioconductor生物信息软件包,将阈值设置为 $P < 0.05$,对治疗靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。

2 结果

2.1 药材-性味归经网络关联分析

将甘露消毒汤中13味药材的性味归经进行网络关联分析,所得的关联网络图中,线段越粗表示关系越密切,说明关联度也越大,作用越突出,见图1。由图1可见,该方中的药材以性微寒,味辛苦,归心、肺、脾及胃经为主,结合甘露消毒汤具有清热利湿、解毒化浊的作用,说明该方对COVID-19患者的发热、咳嗽、咯痰、胸闷和乏力等症状具有一定的疗效。

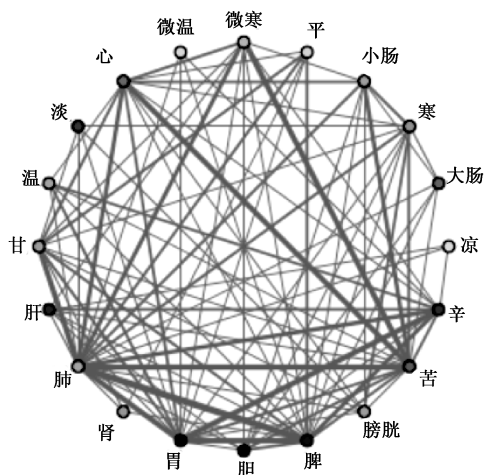


图1 药材-性味归经网络关联图

Fig 1 Network correlation diagram of medicinal materials and nature flavor and channel tropism

2.2 甘露消毒汤主要活性成分与靶点的搜集与筛选

甘露消毒汤中除去滑石和麝香的成分,通过 TCMSMP 数据库共检索到 239 个成分。再通过设定 OB 和 DL 参数,共筛选到生物活性成分 11 407 个。由于滑石和麝香在 TCMSMP 数据库中并没有记载,滑石成分在 BATMAN-TCM 数据库中设定条件

Score \geq 20,最终筛选出 1 个成分,该成分为 Alumina,分别对应 ATP1A1 和 TF 2 个靶点;麝香通过 TCMID 数据库查询成分,并结合 SwissTargetPrediction 预测相关靶点,见表 1。最终,甘露消毒汤 13 味药材中筛选出的所有靶点通过 Uniprot 数据库统一命名并去重后,共得到 219 个靶点。

表 1 麝香成分及靶点信息

Tab 1 Moschus composition and target information

成分	靶点
17-beta-estradiol	ESR1, ESR2, AR, CYP19A1, SLC6A4, SHBG, ESRRA, ESRRB, GPER1
3,5-dihydroxybenzoic acid	CA2, CA7, CA1, CA12, CA14, CA9
3alpha,17-dihydroxy-5beta-androstane	AR, SHBG, ESR1, ESR2
3alpha-hydroxy-5alpha-androstan-17-one	SERPINA6, SHBG, G6PD, HSD17B3, CYP19A1, AR, GABBR1
3beta-hydroxy-5alpha-androstan-17-one	SERPINA6, SHBG, G6PD, HSD17B3, CYP19A1, AR, GABBR1
3beta-hydroxy-androst-5-ene-17-one	SHBG, G6PD, SERPINA6, CYP19A1, ESR2
3alpha-hydroxy-5beta-androstan-17-one	SERPINA6, SHBG, G6PD, HSD17B3, CYP19A1, AR, GABBR1
3beta-hydroxy-5alpha-androstan-17-one	SERPINA6, SHBG, G6PD, HSD17B3, CYP19A1, AR, GABBR1
5alpha-androstan-3,17-dione	AR, SHBG, ESR1, ESR2
5beta-androstan-3alpha,17beta-diol	NR1I3, CYP19A1, AR
5beta-androstan-3,17-dione	NR1I3, CYP19A1, AR
5-cis-cyclotetradecen-1-one	NR1I3, CYP19A1, AR
5beta-androstan-3,17-dione	NR1I3, CYP19A1, AR
5beta-androstan-3alpha,17alpha-diol	AR, SHBG, ESR1, ESR2
5beta-androstan-3alpha,17beta-diol	AR, SHBG, ESR1, ESR2
androst-4,6-diene-3,17-dione	CYP19A1, AR
androsterone	SERPINA6, SHBG, G6PD, HSD17B3, CYP19A1, AR, GABBR1
testosterone	AR, CYP19A1, NR3C1, SERPINA6, SIGMAR1, SHBG, CYP17A1, PGR, ESR2
alpha-estradiol	ESR1, ESR2, AR, CYP19A1, SLC6A4, SHBG, ESRRA, ESRRB, GPER1
beta-estradiol	ESR1, ESR2, AR, CYP19A1, SLC6A4, SHBG, ESRRA, ESRRB, GPER1

2.3 COVID-19 治疗靶点的筛选

选择物种为“Homo sapiens”,在 GeneCard 数据库和 OMIM 数据库中,共检索到与 COVID-19 有关的基因 259 个。利用 Venny 绘图软件对甘露消毒汤的潜在靶点与 COVID-19 的靶点基因进行交集,共得到 25 个治疗关键靶点,见图 2。

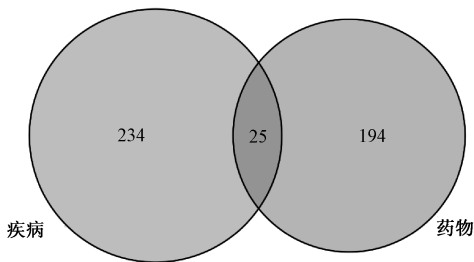


图 2 甘露消毒汤与 COVID-19 共同靶点图

Fig 2 Common targets of Ganlu Xiaodu decoction and COVID-19

2.4 甘露消毒汤-COVID-19-靶点网络构建与分析

将甘露消毒汤和 COVID-19 的 25 个共同靶点进行 PPI 分析,结果见图 3,其中包含 25 个节点(靶蛋白),117 条边,靶点间的连线越多关系越密切。靶蛋白平均节点度值为 9.36,有 24 个靶蛋白超过平均度值。对度值排序居前 20 位的靶蛋白绘制条形图,见图 4;并构建甘露消毒汤-COVID-19-靶点网络模型,见图 5,图中共有 489 个节点和 3 600 条边,化合物和靶点之间的相互作用关系用连线的边表示。结果显示,EGFR、IL-6、MAPK8、CASP3、FOS、RELA、CASP8、NOS3、PPARG 及 ICAM1 等靶蛋白可能是甘露消毒汤防治 COVID-19 疾病的潜在关键靶点。

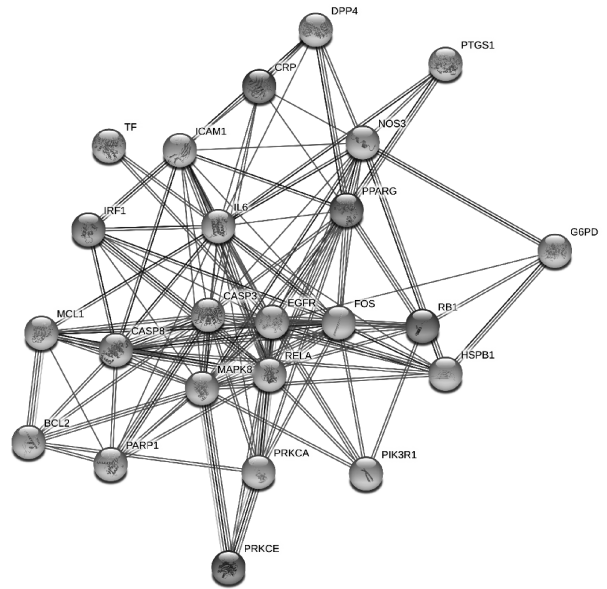


图 3 PPI 网络图

Fig 3 PPI network diagram

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

将 25 个共同靶点通过 R 软件的 ClusterProfiler 包进行 GO 功能富集分析,得到 74 条 GO 条目,以 $P < 0.05$ 为阈值,将度值排序居前 20 位的条目绘制成柱状图和气泡图,见图 6。通过图 6 可以看出,GO 功能主要富集在细胞因子活性、受体配体活性、细胞因子受体结合、磷酸酶结合及蛋白磷酸酶结合等区域。

通过 KEGG 通路富集筛选可得到 145 条信号通路,以 $P < 0.05$ 为阈值,将度值排序居前 20 位的条目绘制成柱状图和气

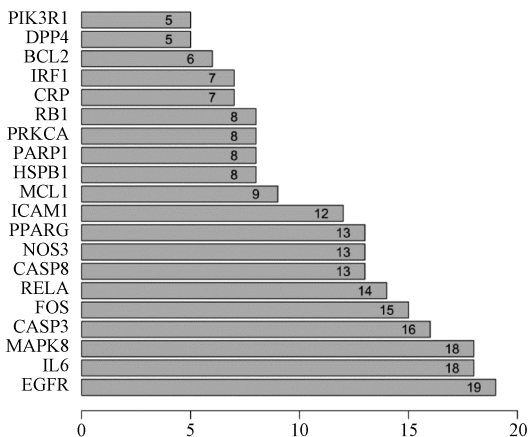


图4 PPI核心基因条形图

Fig 4 Bar chart of PPI core genes

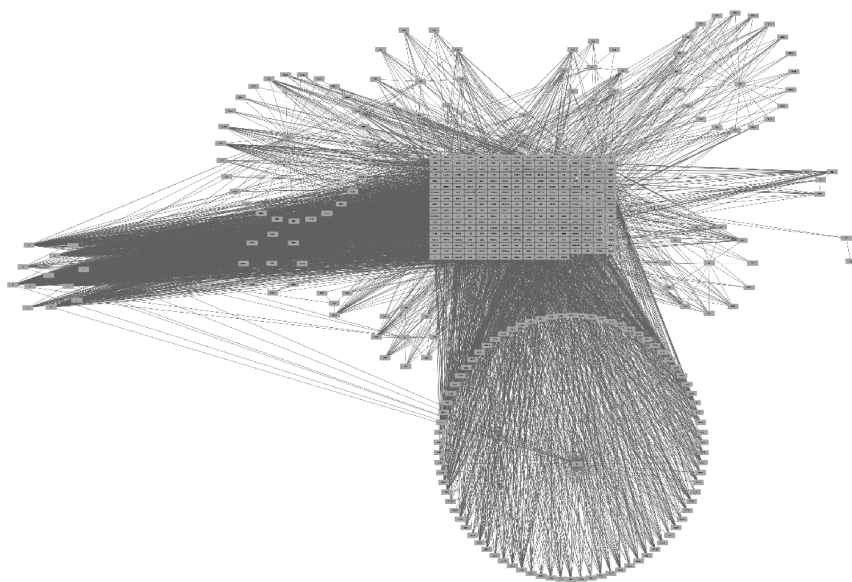


图5 甘露消毒汤有效活性成分-关键靶点网络图

Fig 5 Network diagram of key targets of active ingredients in Ganlu Xiaodu decoction

愈率。甘露消毒汤在治疗 COVID-19 时,针对湿热证型,13 味药合用可清热于湿中、渗湿于热下、湿化而热清,当中运之火得清,脾胃得健,则气机畅利,阳光得以周流,进而诸症自除^[7]。其中,黄芩、滑石和茵陈共为君药,合用以清热解毒、利湿退黄;白豆蔻、木通、藿香和石菖蒲共为臣药,合用以清热利湿、行气化湿、悦脾和中;连翘、射干、薄荷和川贝母共为佐药,合用以利咽止痛、清热解毒、散结消肿;山药、炙甘草共为佐使药,合用以益气健脾^[8]。魏述程等^[10]的研究结果发现,甘露消毒丹针对湿热证型还可用于呼吸系统疾病、消化系统疾病、妇科疾病、儿科疾病、五官科疾病、泌尿系统疾病及皮肤科疾病,这与该药具有多途径、多靶点治疗的特点相关。

运用 Cytoscape 3. 7. 2 软件对药物靶点活性成分进行预测发现,度值排序居前列的化合物分别为槲皮素、木犀草素、汉黄芩素及山奈酚等。在甘露消毒汤中,茵陈、豆蔻和甘草中均含有槲皮素。刘萍等^[11]的研究结果发现,槲皮素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路,调节 NO 释放,降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)1 β 及 IL-6 等炎症因子的分泌,进而降低支气管上

泡图,见图 7。由图 7 可见,基因条目多富集在 ARG-RAGE、IL-17 和 THF 等信号通路,而富集多的通路主要作用为抗炎、抗病毒或抗菌及免疫调节,提示甘露消毒汤可能通过降低炎症反应、抑制相关感染起到治疗 COVID-19 的作用。

3 讨论

根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[9],中医将 COVID-19 归为“疫病”范畴,临床症状以发热、咳嗽和乏力为主,对应中医归经以肺为主,旁涉中焦。这与本研究中甘露消毒汤的药材-性味归经网络关联分析发现该方中的药材以归心、肺、脾及胃经为主,对 COVID-19 患者的发热、咳嗽、咯痰、胸闷及乏力等症状具有一定的疗效等结果一致。也符合陈灵等^[8]的研究结果,即联合应用甘露消毒汤能明显改善普通型 COVID-19 患者发热、咳嗽、咯痰、胸闷、乏力及喘气等症状,促进肺部炎症的吸收,降低普通型向重型转化的比例,提高治

皮细胞的炎症反应。Caglayan 等^[12]的研究结果发现,槲皮素除了具有抗炎作用、可改善肺组织的基底膜厚度外,还可调节上皮细胞因子及上皮细胞凋亡。在甘露消毒汤中,薄荷、射干中均含有木犀草素。李惠香等^[13]的研究结果发现,木犀草素可以明显抑制 LPS 诱导 RAW264. 7 产生的炎症介质 NO 和炎症蛋白 iNOS、COX-2 蛋白的高表达,从而抑制肺部炎症的发展。在甘露消毒汤中,黄芩中含有汉黄芩素。葛金林等^[14]的研究结果发现,汉黄芩素可以通过对 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-10 的抑制作用,减少肺组织炎症性病理损伤。付成瑞^[15]的研究结果发现,山奈酚可通过降低 IL-6、TNF- α 的表达,抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路,增加总 SOD 活力,进而减轻小鼠放射性肺炎的损伤程度。另外,山奈酚还可抑制金黄色葡萄球菌生物被膜的形成,从而降低由细菌感染导致的炎症反应,同时能增强机体免疫。由此可看出,甘露消毒汤是通过其中的槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、山奈酚等有效物质成分发挥抗病毒和抗炎的药理作用来治疗 COVID-19。

本研究结果发现,COVID-19 与甘露消毒汤中化学成分有

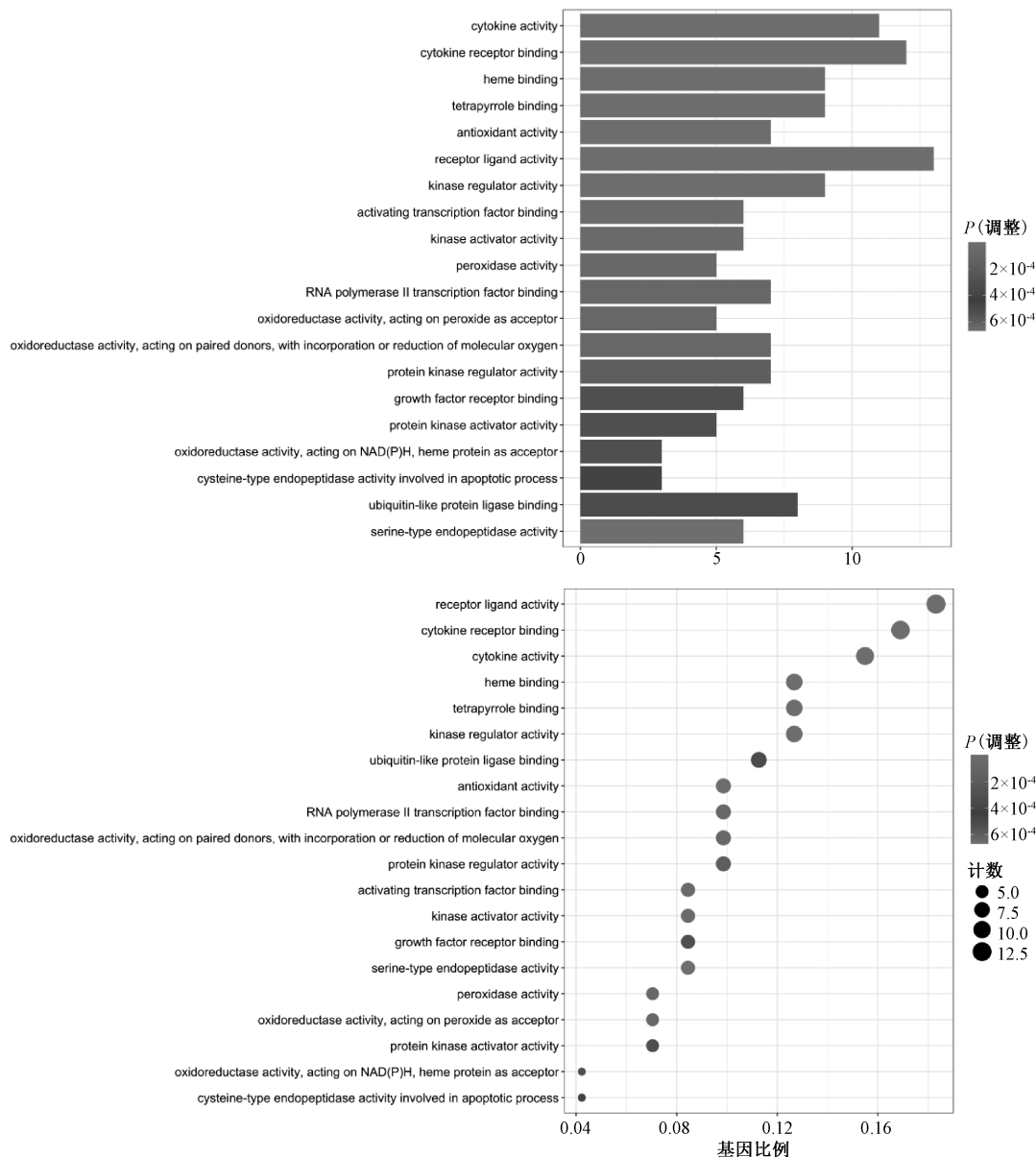


图 6 GO 功能富集图
Fig 6 Enrichment map of GO pathways

25 个共同靶点, 通过 PPI 网络分析发现, EGFR、IL-6、MAPK8、CASP3、FOS、RELA、CASP8、NOS3、PPARG 及 ICAM1 等为关键靶点。通常上述关键靶点与病毒感染、癌症、炎症免疫及外源性感染等通路相关。其中, EGFR 在肺炎的发病机制中起重要作用, 在臭氧暴露下可通过 src 介导的 EGFR 反激活以提高人支气管上皮细胞中促炎因子 IL-8 的表达, 从而引起肺炎的发生^[16]。MAPK 通路是细胞增殖、应激、炎症、分化、功能同步化、转化以及凋亡等信号转导通路的共同交汇通路之一。MAPK 经过不同细胞因子的激活可调控炎症反应^[17]。Caspase 是与凋亡密切相关的蛋白水解酶家族。活化的 Caspase 可水解底物, 导致细胞结构和代谢的改变, 进而导致细胞凋亡。Caspase-3 是半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶, 可调节细胞凋亡。当 Caspase-3 被激活后, 可作用于 Bcl-2 中的 Bad, 从而破坏宿主胞内的结构蛋白及 DNA, 进而引起细胞

凋亡^[18]。廖政等^[19]的研究结果发现, 气管上皮细胞感染山羊副流感病毒 3 型后, 可激活 Caspase-3, 进而诱导气管上皮细胞凋亡。细胞因子风暴和机体强烈的免疫应激反应是导致 COVID-19 患者向重症发展的重要因素, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染可诱发细胞因子风暴, 机体失衡的细胞因子系统也是造成肺炎及肺损伤的重要因素^[20-22]。本研究结果发现, 甘露消毒汤可通过调控炎症因子、化学趋化因子以及相关 T 细胞, 抑制机体遭受 SARS-CoV-2 感染引起的炎症因子风暴及过度激活的免疫反应, 这对于病毒感染机体诱发的炎症早期的调控较为关键, 同时可增强机体免疫功能, 通过双向调节进而改善 COVID-19 患者的临床症状。故从上述靶点角度研究来看, 甘露消毒汤可通过参与抗炎、免疫调节等作用, 进而治疗 COVID-19。

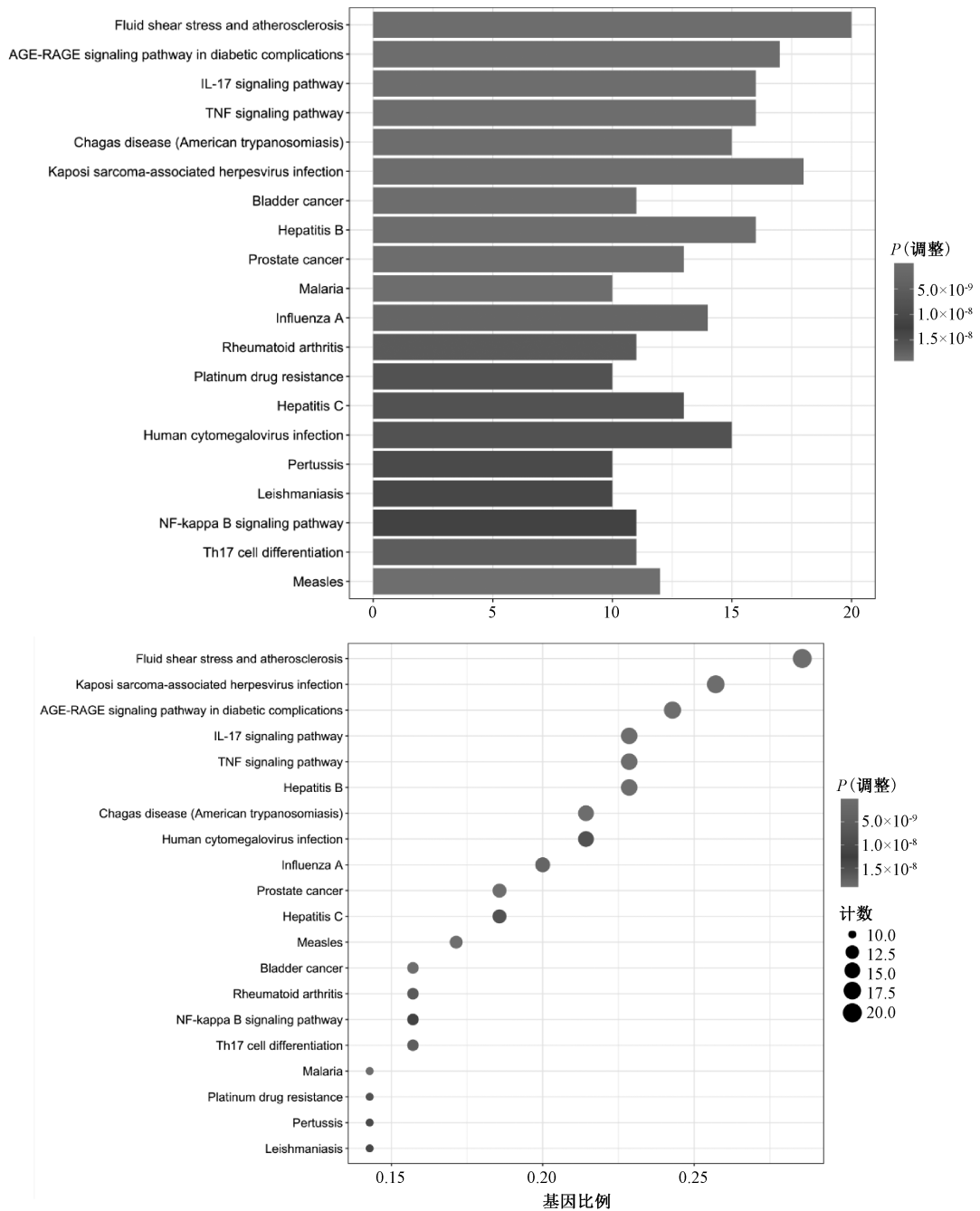


图7 KEGG 通路富集图
Fig 7 Enrichment map of KEGG pathways

对甘露消毒汤与 COVID-19 的共同作用靶标中的 25 个基因进行了 GO 和 KEGG 分析。GO 分析结果表明,甘露消毒汤可能从细胞因子活性、受体配体活性、细胞因子受体结合、磷酸酶结合及蛋白磷酸酶结合等多途径抑制 COVID-19 活性。GO 生物过程富集涉及炎症应答、氧化还原过程和蛋白表达等,甘露消毒汤治疗 COVID-19 是通过上述生物过程发挥重要作用的。KEGG 分析结果显示,甘露消毒汤可能从 AGE-RAGE、IL-17、InfluenzaA 及 TNF 等多条复杂的通路作用于 COVID-19。研究表明,AGE-RAGE、IL-17 和 TNF 等通路具有抗炎、抗病毒或抗菌以及免疫调节等作用。以上结果均提示,甘露消毒汤可能有抗病毒、抗炎及免疫调节作用,但相关作用机制还不

明确。下一步的工作是通过具体实验来验证甘露消毒汤是否通过上述通路起到抗 COVID-19 的作用。

总之,甘露消毒汤可通过多成分、多靶点、多通路治疗 COVID-19。但中药方剂的使用还是需要结合患者的具体症状辨证论治,不可私自服用。再者,由于数据库数据不全,本方剂中滑石、麝香 2 味药无法通过 TCMSp 数据库查找,后通过 TCMID 数据库查找麝香成分,并结合 SwissTargetPrediction 预测相关靶点。滑石成分在 BATMAN-TCM 数据库中最终筛选出 1 个成分,分别对应 2 个靶点。但各数据库中筛选药物成分及靶点的标准不一样。网络药理学本身存在局限,因此,对于研究结果需要进一步的实验

验证,结合实验研究和临床研究的结果为后期药物制剂开发提供理论和临床依据。

参考文献

[1] 刘胜,王书昌,修志龙. 新型冠状病毒肺炎的传染动力学[J]. 病毒学报,2020,36(3):355-364.

[2] 李旷宇,安徽,夏飞,等. 清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[J]. 中草药,2020,51(8):2046-2049.

[3] 巴元明,王林群,李伟男,等.“肺炎1号”治疗新型冠状病毒肺炎451例多中心临床研究[J]. 世界中医药,2020,15(13):1962-1966.

[4] 艾香英,林路平,谢敏,等. 中西医结合治疗对普通型新型冠状病毒肺炎患者T淋巴细胞亚群的影响[J]. 广东医学,2020,41(12):1203-1206.

[5] 陈灵,程志强,柳芳,等. 甘露消毒汤治疗131例新型冠状病毒肺炎病例分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(10):2232-2238.

[6] 王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志,2020,61(4):281-285.

[7] 岳冬辉,孙健,毕岩. 甘露消毒丹立方本旨及在临床中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(12):1586-1587.

[8] 陈灵,陈永刚,程志强,等. 回顾性分析甘露消毒汤联合西医治疗普通型新型冠状病毒肺炎患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(19):60-67.

[9] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[S]. 国卫办医函[2020]184号. 2020-03-03.

[10] 魏述程,岳冬辉,于连贺,等. 甘露消毒丹治疗湿热类疾病临床研究概述[J]. 中医药临床杂志,2017,29(5):735-738.

[11] 刘萍,唐富山,朱艳,等. 槲皮素对PM2.5导致支气管上皮细胞炎症的保护作用[J]. 中药药理与临床,2017,33(1):22-26.

[12] Caglayan Sozmen S, Karaman M, Cilaker Micili S, et al. Effects of Quercetin Treatment on Epithelium-derived Cytokines and Epithelial Cell Apoptosis in Allergic Airway Inflammation Mice Model[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2016,15(6):487-497.

[13] 李惠香,张倩,柳亚男,等. 木犀草素与木犀草苷的抗炎活性对比研究[J]. 烟台大学学报:自然科学与工程版,2018,31(2):114-120.

[14] 葛金林,余雯文,曾余丰,等. 汉黄芩素对急性肺损伤小鼠的保护作用[J]. 温州医科大学学报,2019,49(1):38-42.

[15] 付成瑞. 山奈酚对小鼠放射性肺损伤防治作用的实验研究[D]. 济南:济南大学,2014;24.

[16] Wu W, Wages PA, Devlin RB, et al. SRC-mediated EGF receptor activation regulates ozone-induced interleukin 8 expression in human bronchial epithelial cells[J]. Environ Health Perspect,2015,123(3):231-236.

[17] 姜勇,龚小卫. MAPK信号转导通路对炎症反应的调控[J]. 生理学报,2000(4):267-271,280.

[18] 刘晓婷,张沂,顾立刚,等. 流感病毒H1N1感染A549细胞诱导凋亡及黄芩苷干预作用的研究[J]. 中国药理学通报,2015,31(7):936-939.

[19] 廖政,李基棕,肖芳,等. 山羊副流感病毒3型通过Caspase途径诱导气管上皮细胞凋亡[J]. 畜牧兽医学报,2019,50(10):2061-2069.

[20] 王利,许言午,何建成. 基于“细胞因子风暴”探讨中医药治疗重型/危重型新型冠状病毒肺炎[J]. 中华中医药学刊,2020,38(6):18-22,260.

[21] 杨戈,王冰. 中医学与“COVID-19”细胞因子风暴的关系及其中医药治疗[J]. 中国老年学杂志,2020,40(7):1565-1568.

[22] 王玉亮,王峰,耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴[J]. 天津医药,2020,48(6):494-499.

(收稿日期:2020-08-25)

(上接第298页)

[8] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志,2012,53(2):177-178.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:57-61.

[10] 崔家栋. 玉屏风胶囊对COPD稳定期患者BODE指数和急性加重次数的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(9):1286-1289.

[11] 陈浩,王莹. 圣乔治呼吸问卷评估慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的价值[J]. 安徽医学,2014,35(8):1052-1054.

[12] 朱元珩,陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:216-219.

[13] 李存明,郑振芹,赵广峰,等. 清肺消炎汤结合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2020,42(4):343-346.

[14] 张小娥,张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2017,25(6):472-476.

[15] 陈海燕,林少娜,甘影妃,等. 玉屏风颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者认知功能障碍的临床研究[J]. 广州医科大学学报,2019,47(6):105-107.

[16] 万莹,任珏辉,杨敏,等. Lp-PLA2、MCP-1和MSE与老年大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者短期预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2021,41(2):237-240.

[17] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis[J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev,2009,27(2):120-139.

[18] 王薇,朱林萍,张东光. 多索茶碱联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、呼吸困难程度及TGF-β1水平的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(7):138-139.

[19] 窦增娥,姚惠青,吕华,等. 补肾活血膏方联合多索茶碱片治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床观察[J]. 湖北中医杂志,2019,41(11):3-6.

[20] 舒成岳,顾亮. 沙美特罗/丙酸氟替卡松联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(4):247-249.

[21] 李宗平,崔丹萍,高珍珍. 百令胶囊对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者运动能力、认知功能的影响及机制探讨[J]. 新中医,2019,51(12):109-111.

(收稿日期:2020-08-14)