

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.09.010

基于分子对接技术的安宫牛黄丸治疗新型冠状病毒肺炎作用机制研究*

郭倩¹, 宋延平^{2△}, 乔园², 马力¹, 赵林涛²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710000)

摘要:目的 基于分子对接技术探讨安宫牛黄丸中的有效化学成分与血管紧张素转换酶2(ACE2)结合的亲和力, 以及其治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制。方法 采用计算机检索 TCMSP 数据库中安宫牛黄丸中药材化学成分, 从 PDB 数据库中下载 ACE2 的晶体结构, 采用 AutoDock Vina 1.1.2 软件对接其成分与 ACE2。结果 共检索到 561 个中药材化学成分, 得到有效化学成分 88 个, 文献补充 13 个, 最终纳入 101 个。分子对接结果显示, 安宫牛黄丸所有成分与 ACE2 的结合能均低于 -5 kcal/mol, 亲和力最好的 3 个成分为黄芩中 baicalin(-9.9 kcal/mol)、黄连中 corycholoroside A_{qt}(-9.3 kcal/mol)、栀子中 sudan III(-9.3 kcal/mol), 主要结合方式为与 ACE2 蛋白的活性区域形成氢键。结论 安宫牛黄丸与 ACE2 蛋白的结合活性较强, 具有治疗 COVID-19 的潜力。其作用机制可能为促进组织中 ACE2 表达, 从而达到舒张血管、降低血管及细胞膜的通透性、抗增殖、抗氧化应激、抗血栓等作用。

关键词: 安宫牛黄丸; 新型冠状病毒肺炎; 血管紧张素转换酶 2; 分子对接; 作用机制

中图分类号: R932; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)09-0039-05

Mechanism of Angong Niu Huang Pills in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 Based on Molecular Docking Technology

GUO Qian¹, SONG Yanping², QIAO Yuan², MA Li¹, ZHAO Lintao²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China 712000; 2. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China 710000)

Abstract: Objective To explore the binding affinity of the active chemical components in Angong Niu Huang Pills and angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) based on the molecular docking technology, and the mechanism of Angong Niu Huang Pills in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The chemical components of Chinese herbal medicine of Angong Niu Huang Pills in TCMSP database were searched, the crystal structure of ACE2 was downloaded from PDB database, and the components were docked with ACE2 by AutoDock Vina 1.1.2 software. **Results** A total of 561 chemical components of Chinese herbal medicine were searched, including 88 effective chemical components, and 13 chemical components were supplemented by the literature, thus 101 chemical components were finally included. The results of molecular docking showed that the binding energy of all components of Angong Niu Huang Pills and ACE2 was lower than -5 kcal/mol, and the three components with the best affinity were baicalin in Scutellariae Radix(-9.9 kcal/mol), corycholoroside A_{qt} in Coptidis Rhizoma(-9.3 kcal/mol) and sudan III in Gardeniae Fructus(-9.3 kcal/mol), the main binding mode was to form the hydrogen bond with the active region of ACE2 protein. **Conclusion** Angong Niu Huang Pills have strong binding activity with ACE2 protein, and it has the potential to treat COVID-19. The mechanism may promote the expression of ACE2 in the tissue, thereby achieving vasodilation, reducing the permeability of vascular and cell membrane, anti-proliferation, anti-oxidative stress and antithrombotic and so on.

Key words: Angong Niu Huang Pills; coronavirus disease 2019; angiotensin-converting enzyme-2; molecular docking; mechanism

新型冠状病毒的 Spike(S)蛋白包含 S1 和 S2 2 个亚基, 其中 S1 亚基与宿主细胞膜表面受体血管紧张素换

*基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目[2019JQ-995]。

第一作者: 郭倩, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤活性及作用机制, (电子信箱) qianqian2021666@163.com。

△通信作者: 宋延平, 男, 大学本科, 研究员, 研究方向为中药抗肿瘤活性及作用机制, (电子信箱) sydd2003@163.com。

- activate the TLR4/ NF- κ B pathway and secrete chemokines[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(17): 16820-16836.
- [20] TASAKA S, AMAYA F, HASHIMOTO S, et al. Roles of oxidants and redox signaling in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(4): 739-753.
- [21] 杨丽. 银翘散治疗小儿疱疹性咽峡炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(7): 32-33.
- [22] 霍炳杰, 常靓, 吕雅蕾, 等. 银翘散不同煎煮时间对甲型流感病毒感染小鼠肺组织病毒载量的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 146-149.
- [23] 黄秀才, 李亚娜, 刘厚颖, 等. 银翘散治疗肺炎临床疗效的 Meta 分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(5): 66-70.
- [24] 俞美谷, 李汶阳. 银翘散应用浅析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(22): 167.

(收稿日期: 2021-04-18; 修回日期: 2021-12-22)

酶2(ACE2)结合,由S2亚基来促进靶细胞膜的融合,共同促进病毒感染,进而导致ACE2水平降低^[1-3]。ACE2主要表达于心脏、血管、肾脏、胃肠道及肺泡上皮细胞中,具有舒张血管、降低血管通透性、抗增殖、抗氧化应激、抗血栓、保护心血管的作用^[4],是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病理途径中的关键因子^[5-6]。中医药历史悠久,在预防和治疗多种流行病中发挥了重要作用^[7]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)——(七)中医治疗》中推荐COVID-19危重型患者服用安宫牛黄丸^[8]。安宫牛黄丸由牛黄、水牛角浓缩粉、人工麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片等组成^[9],为中药清热开窍方“温病三宝”之首,素有“救急症于即时,挽垂危于顷刻”之美誉^[10]。分子对接筛选技术是在现有生物结构的基础上发现新配体的技术,筛选过程极大地缩小了人工方法进行配体活性筛选的研究范围,并缩短了研究时间^[11-12]。本研究中基于分子对接技术探讨了安宫牛黄丸中的有效化学成分与ACE2结合的亲和力及其治疗COVID-19的作用机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 数据库与软件

数据库:TCMSP数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>);PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)。

软件:AutoDock Tools 1.5.6(<https://autodock.scripps.edu>);AutoDock Vina 1.1.2(<http://vina.scripps.edu>);PyMOL 1.7(<http://pymol.org>)。

1.2 有效化学成分筛选

采用TCMSP数据库检索安宫牛黄丸中中药材的化学成分,剔除口服生物利用度(OB)低于30%和药物相似性(DL)低于0.18的成分。在TCMSP数据库中下载成分的mol2格式,将下载的成分导入ChemBioDraw Ultra 14.0软件,转化为三维结构,并运行最低自由能。对于阅读文献补充的有效化学成分,采用ChemBioDraw Ultra 14.0软件绘制化合物的结构,并转化为三维结构,保存为mol2格式,通过AutoDock Tools 1.5.6软件将格式转换为pdbqt。珍珠、朱砂、雄黄主要含有金属和有害元素,不进行分子对接。其中,珍珠主要成分为碳酸钙及其他金属元素,朱砂主要含硫化汞,雄黄主要含砷。

1.3 作用靶点选择

从PDB蛋白质数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载ACE2(PDB ID:1R4L)的晶体结构,采用PyMOL 1.7软件去除水分子及多余的氨基酸残基,挖掘ACE2蛋白晶体复合结构中的原配体XX5(即相应靶蛋白的抑制剂,与靶蛋白的结合活性良好),将挖掘后的1R4L命名为1R4L_s,并将1R4L_s及XX5保存为pdb格式,导入

AutoDock Tools 1.5.6软件,将格式转换为pdbqt。

1.4 分子对接模拟

将1R4L_s、XX5及成分在AutoDock Tools 1.5.6软件保存为pdbqt格式,将XX5原配体抑制剂的结合位置作为对接活性口袋。确定ACE2活性位点的坐标为center_x = 40.199, center_y = 6.024, center_z = 29.006, size_x = 15, size_y = 15, size_z = 15。除特别说明外,其他参数均采用默认值。选取对接结果打分值最高的构象,采用PyMOL 1.7软件绘图。通过AutoDock Vina 1.1.2软件运算得到安宫牛黄丸中101种化学成分与ACE2蛋白的对接结果。

2 结果

2.1 有效化学成分筛选

采用TCMSP数据库检索获得安宫牛黄丸中中药材化学成分共561个,将OB < 30%且DL < 0.18的成分剔除,得到有效化学成分88个,文献补充13个,最终纳入101个。

2.2 有效化学成分对接

结合能小于0,说明配体与受体可自发结合,选取结合能不超过-5 kcal/mol的化学成分作为有效化学成分。由表1可知,安宫牛黄丸中101个有效化学成分与ACE2的结合能均低于-5 kcal/mol,与ACE2结合较好。其中,对接结合能排名前3的有效化学成分分别为baicalin, corchoroside A_qt, sudan III。其分子对接图见图1。

2.3 对接结果

安宫牛黄丸与ACE2亲和力最好的3个化学成分为黄芩中的baicalin(-9.9 kcal/mol)、黄连中的corchoroside A_qt(-9.3 kcal/mol)、栀子中的sudan III(-9.3 kcal/mol),上述3个化学成分与XX5的结合位点见表2,键合类型均为氢键。其中,baicalin, corchoroside A_qt, sudan III在靶蛋白THR-371处以氢键的形式结合,baicalin与corchoroside A_qt在靶蛋白ASN-149处以氢键的形式结合。

3 讨论

COVID-19属中医“瘟疫”范畴,命名为“肺瘟”^[13-14],在疾病的危重期邪乘虚而入^[15]。中医具有整体观念、阴阳平衡、辨证施治等特点,在调养身体和增强对流行性疾病的抵抗力方面,具有独到见解和防治经验,其在COVID-19的治疗中发挥着重要作用^[16]。

安宫牛黄丸主要功效为清热解毒、芳香开窍,使邪火随诸香一齐俱散。现代药理



表 1 安宫牛黄丸中有效化学成分与 ACE2 的结合能

Tab.1 Binding energy of active chemical components in Angong Niu Huang Pills and ACE2

中药材	有效化学成分	结合能 (kcal/mol)	中药材	有效化学成分	结合能 (kcal/mol)
黄连	corchoroside A _{qt}	-9.3	黄芩	rivularin	-7.9
	worenine	-9.1		5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	-7.9
	quercetin	-8.7		skullcapflavone II	-7.7
	coptisine	-8.7		eriodictiol (flavanone)	-7.6
	obacunone	-8.6		panicolin	-7.6
	(R)-canadine	-8.4		5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	-7.6
	berlambine	-8.4		5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	-7.6
	berberrubine	-8.3		supraene	-7.5
	chlorogenic acid	-8.3		2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone	-7.5
	berberine	-8.2		dihydrooroxilin A	-7.4
	moupinamide	-8.1		carthamidin	-7.3
	epiberberine	-7.9		5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	-7.3
	palmidin A	-7.6		diop	-7.2
	palmatine	-7.5		bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	-6.6
	palmatine chloride	-7.5		11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester	-5.2
	magnograndiolide	-7.1	栀子	sudan III	-9.3
	baicalin	-9.9		GBGB	-8.8
	coptisine	-8.9		quercetin	-8.7
	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	-8.9		β -sitosterol	-8.5
	acacetin	-8.5		kaempferol	-8.5
	β -sitosterol	-8.5		chlorogenic acid	-8.3
	sitosterol	-8.5		(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	-8.2
	baicalein	-8.4		stigmastrol	-8.2
	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	-8.3		5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	-8.2
	dihydrobaicalin _{qt}	-8.3		ammidin	-8.0
	ent-Epicatechin	-8.3		isoimperatorin	-7.7
	norwogonin	-8.2		3-methylkempferol	-7.6
	stigmastrol	-8.2			
	moslosoflavone	-8.2			
	wogonin	-8.1			
	salvigenin	-8.1			
	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	-8.1			
	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	-8.1			
	oroxilin A	-8.0			
	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	-8.0			
	neobaicalein	-7.9			
	dihydrooroxilin	-7.9			
	epiberberine	-7.9			

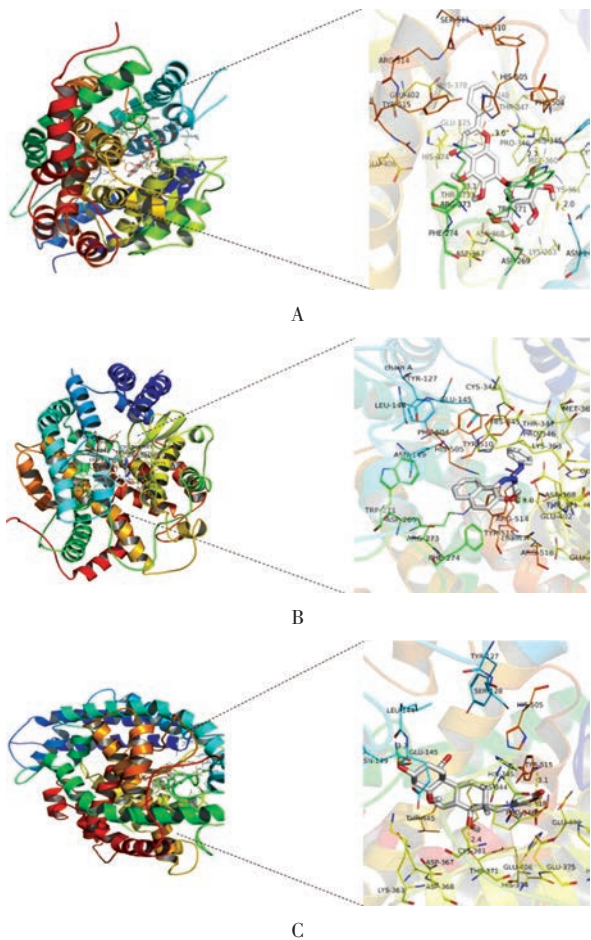
续表 1 安宫牛黄丸中有效化学成分与 ACE2 的结合能

Continued Tab.1 Binding energy of active chemical components in Angong Niu Huang Pills and ACE2

中药材	有效化学成分	结合能 (kcal/mol)	中药材	有效化学成分	结合能 (kcal/mol)
郁金	crocetin	-7.2	冰片	(+)- α -curcumene	-6.2
	geniposide	-7.0		zedoalactone B	-5.9
	shanzhiside _{qt}	-6.3		zedoalactone E	-5.6
	supraene	-5.6		diptercarpol	-8.8
	mandenol	-5.1		bronyl acetate	-7.5
	ethyl oleate (NF)	-5.0		asiatic acid	-6.5
	β -sitosterol	-8.4		L-borneol	-5.6
	sitosterol	-8.3	牛黄	methyl desoxycholate	-9.0
	demethoxycurcumin	-8.3		deoxycholic acid	-8.8
	curcumin	-8.2		ZINC01280365	-8.6
	norwogonin	-8.2		glycocholic acid	-8.5
	zedoarolide A	-7.8		methyl (4R)-4-[(3R,5S,7S,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-17-yl]pentanoate	-8.3
	curcolactone	-7.6		cholic acid	-8.2
	naringenin	-7.5		CLR	-7.8
	(4aR,5R,8R,8aR)-5,8-dihydroxy-3,5,8a-trimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4aH-benzo[<i>f</i>]benzofuran-4-one	-7.3	水牛角	hypoxanthine	-5.9
	oxycurcumenol	-7.2		uridine	-5.9
	zedoarolide B	-7.2		guanosine	-5.4
	zedoalactone A	-7.1		adenosine	-5.0
	curcumenolactone C	-7.0		testosterone	-8.3
	(E)-5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-heptene	-6.5		muscone	-7.0
	(E)-1,7-diphenyl-3-hydroxy-1-hepten-5-one	-6.5		3-methylcyclotridecan-1-one	-6.7
	1,7-diphenyl-3-ace-toxy-6(E)-hepten	-6.5		allantoin	-6.0

学研究表明,其具有抗炎、抗病毒、提高机体免疫力等作用^[17-21],临床常用于治疗温疫证属热入心包者。非典型性肺炎患者症状为邪胜正虚、内闭喘脱,用安宫牛黄丸联合其他药物治疗,临床疗效确切^[22]。在 COVID-19 的治疗中,主要用于治疗危重型证属热入心包者。

由本研究结果可知,采用 TCMS 数据库检索获得安宫牛黄丸中中药材的化学成分共 561 个,筛选 OB < 30% 且 DL < 0.18 的成分,得到有效化学成分 88 个,文献补充 13 个,最终纳入 101 个。通过与 ACE2(PDB ID: 1R4L) 进行对接,筛选出亲和力最好的 3 个成分为黄芩中的



A. Baicalin B. Corchoroside A_qt C. Sudan III

图1 安宫牛黄丸中对接结合能排名前3的有效化学成分与ACE2的对接图

A. Baicalin B. Corchoroside A_qt C. Sudan III

Fig.1 Docking diagrams of the active chemical components with the top three docking binding energy in Angong Niu Huang Pills and ACE2

baicalin(- 9.9 kcal / mol)、黄连中的 corchoroside A_qt(- 9.3 kcal / mol)、栀子中的sudanⅢ(- 9.3 kcal / mol)。

ACE2属肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)^[23],参与多种肺部疾病(如炎症和纤维化)的调节,其正向调节途径过度激活,能导致炎症反应、组织纤维化、氧化应激、细胞增殖和凋亡、动脉粥样硬化等病理过程,造成多脏器损伤。Baicalin, corchoroside A_qt, sudan Ⅲ可能通过抑制RAS的正向调节,起到抑制炎症及组织纤维化等作用,减少对肺等脏器的损伤。

一般情况下,ACE2可催化血管紧张素(Ang)Ⅱ直接降解形成Ang-(1-7),AngⅠ可产生Ang-(1-9),在ACE的作用下产生有血管舒张作用的Ang-(1-7)。Ang-(1-7)可降低ACE的活性,且对ACE2的活性无影响;Ang-(1-7)显著提高了ACE2/ACE的活性比,可改善肺水肿和蛋白渗漏,减轻急性肺损伤;作用于Mas受体,抑制RAS的正向调控,从而发挥抑制炎症反

表2 安宫牛黄丸中对接结合能排名前3的化学成分与XX5的结合位点对接结果

Tab.2 Docking results of binding sites of XX5 and the chemical components which have the top three docking binding energy with ACE2 in Angong Niu Huang Pills

有效化学成分	结合位点	氢键长度(Å)	键合基团
baicalin	THR - 371	3.1	— O
	ASN - 149	2.0	— OH
	HIS - 345	2.7	— OH
	HIS - 345	3.0	— O
corchoroside A_qt	THR - 371	2.4	— O
	PRO - 346	3.3	— O
	TYR - 515	3.1	— O
	ASN - 149	3.3	— O
sudan Ⅲ	THR - 371	3.0	— O

应、抗增生、抗氧化应激等反向调节作用。严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)与宿主细胞受体ACE2结合,可触发SARS-CoV-2-ACE2复合物进入靶细胞,导致ACE2下调及AngⅡ/Ang-(1-7)比例上升,从而导致肺功能恶化和肺部损伤。Baicalin, corchoroside A_qt, sudan Ⅲ等成分可能通过诱导ACE2及Ang-(1-7)上调,促使AngⅡ下调,使AngⅡ/Ang-(1-7)比例降低、ACE2/ACE比例升高,进而减轻SARS-CoV-2对肺部的损伤。

AngⅡ的上调对肺部的损伤,还表现为促炎症因子(如白细胞介素6、肿瘤坏死因子-α等)的释放和免疫细胞的活化,诱导肺部炎症反应;可激活核苷酸氧化酶,大量作用于细胞膜的活性氧自由基被释放,导致肺水肿及肺损伤^[24]。炎症与氧化应激相互作用,形成恶性循环^[25]。Baicalin, corchoroside A_qt, sudan Ⅲ等成分可能通过抑制促炎因子表达而减轻炎症反应;也可能通过抑制核苷酸氧化酶的活性,使细胞膜脂质过氧化程度减轻,细胞膜通透性降低,从而使结构蛋白受损程度和胞内核酸反应程度减轻,最终导致肺部损伤减轻。黄芩中的活性成分baicalin具有抗炎、抗氧化、保护心肌缺血、免疫调节等药理学作用,临床可用于治疗肺炎、呼吸道感染等疾病^[26]。其通过抑制核因子-κB的转录表达、干预炎症反应(如抑制白细胞介素2、白细胞介素6、肿瘤坏死因子-α的表达)及细胞凋亡过程,增强ACE2蛋白的表达^[27-28]。

脱精氨酸9缓激肽(DABK)是一种肺部炎症因子,其末端残基可被ACE2裂解,导致失活^[29]。肺部ACE2活性的降低可导致DABK-B₁受体轴的激活,气道上皮细胞释放促炎趋化因子,增加中性粒细胞浸润,加剧肺部的炎症和组织损伤^[30-31]。SARS-CoV-2不仅具有

致细胞病变效应和引起宿主的免疫病理反应,还阻断了肺保护通路。Baicalin, corchoroside A_{qt}, sudan III 等成分也可能通过抑制 DABK - B₁受体轴的激活,抑制中性粒细胞浸润,最终增强肺保护通路的作用。

治疗 COVID - 19 的中药的化学成分中,关于 baicalin 的报道较多,corchoroside A_{qt} 和 sudan III 几乎未见报道。但清开灵制剂及黄连解毒汤等中药复方中,黄连和栀子为2味重要的中药,corchoroside A_{qt} 及 sudan III 在黄连和栀子及相关复方中的作用还值得挖掘。基于上述研究结果,推测安宫牛黄丸与 ACE2 蛋白结合活性较强,具有治疗 COVID - 19 的潜力,可能通过黄芩中的 baicalin、黄连中的 corchoroside A_{qt}、栀子中的 sudan III 促进 ACE2 蛋白的表达及抑制 RAS 的正向调节,导致 Ang II 水平降低、Ang - (1 - 7) 水平升高,起到舒张血管、减少血管及细胞膜的通透性、抗炎、抗氧化应激等作用。

参考文献

- [1] 吴雅玲,陈 骐,王德民. SARS - CoV - 2 和新型冠状病毒肺炎:发病机制与药物开发研究进展[J]. 福建师范大学学报(自然科学版),2020,36(5):102 - 116.
- [2] 张诗琬,喻雪琴,陈 芳,等. 新型冠状病毒肺炎的研究进展[J]. 山东医药,2020,60(13):110 - 114.
- [3] 赖水容,安会杰,萧伟斌,等. 新型冠状病毒肺炎重症患者合并急性肾损伤的发病机制及用药建议[J]. 中国药业,2020,29(9):11 - 14.
- [4] 王 霜,王贵佐,唐 甜,等. 新型冠状病毒肺炎发病机制及药物治疗研究进展[J]. 陕西医学杂志,2021,50(5):638 - 641.
- [5] LI MY, LI L, ZHANG Y, et al. Expression of the SARS - CoV - 2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues[J]. Infect Dis Poverty, 2020, 9(1):45.
- [6] 高 嘉,沈秋生,沈影超,等. 新型冠状病毒肺炎的心脏损伤临床表现及发病机制[J]. 江苏科技信息,2020,37(18):48 - 53.
- [7] REN JL, ZHANG AH, WANG XJ. Traditional Chinese Medicine for COVID - 19 Treatment [J]. Pharmacological Res, 2020, 155:104743.
- [8] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)——(七)中医治疗[J]. 国医论坛,2020,35(5):2.
- [9] 张彦丽,赵 薇,靳梦亚,等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药监护[J]. 中国药业,2020,29(5):27 - 34.
- [10] 柴玉爽,曾瑚瑚,何源峰,等. 安宫牛黄丸的 UPLC 特征指纹图谱与化学模式识别[J]. 中国中药杂志,2020,45(3):565 - 571.
- [11] 冯 迪,刘 媛,孙 影,等. 基于计算机虚拟筛选技术寻找 NDM - 1 抑制剂[J]. 国外医药(抗生素分册),2018,39(2):111 - 115.
- [12] 朱景宇. 新型 PI3K 抑制剂的计算机虚拟筛选及其在多发骨髓瘤治疗中的应用[D]. 苏州:苏州大学,2014.
- [13] 韦炎彬. 清肺排毒汤联合耳穴贴压、穴位贴敷治疗轻症新型冠状病毒肺炎[J]. 河南中医,2021,41(4):491 - 494.
- [14] 李跃彤,黄平平. 全国各中医临床专家防治新型冠状病毒肺炎方案汇总分析[J]. 西部中医药,2020,33(7):1 - 6.
- [15] 陈 婧,王文清,施春阳,等. 新型冠状病毒肺炎(COVID - 19)中医药防治的思考[J]. 中草药,2020,51(5):1106 - 1112.
- [16] LEE DYW, LI QY, LIU J, et al. Traditional Chinese herbal medicine at the forefront battle against COVID - 19: Clinical experience and scientific basis[J]. Phytomedicine, 2021, 80: 153337.
- [17] 刘春光,张天宏,丁日高,等. 胆红素和各种胆酸同系物抗炎作用研究[J]. 解放军药科学学报,2008,24(6):479 - 481.
- [18] 王昌亚. 对水牛角煎煮液免疫活性研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(21):150.
- [19] 盖晓红,刘素香,任 涛,等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(20):4919 - 4927.
- [20] 胡诚毅,莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(20):213 - 219.
- [21] 张俊峰,丁新侃. 雄黄朱砂抗病毒感染的新方法[J]. 河南中医,2013,33(11):2013 - 2015.
- [22] 薄敏敏. 非典型肺炎的中医研究及治疗进展[J]. 天津中医学院学报,2003,22(3):55 - 58.
- [23] 吴小丽,余宗阳. 新型冠状病毒肺炎流行病学与临床特点研究进展[J]. 微循环学杂志,2020,30(2):63 - 69.
- [24] 孙爱华,温晓洲,谢 明,等. COVID - 19 发病机制及诊断的研究进展[J]. 解放军预防医学杂志,2020,38(5):99 - 102.
- [25] 徐滢滢,邹春波. 血管紧张素转化酶 2 与新型冠状病毒感染的关系研究进展[J]. 浙江医学,2021,43(4):447 - 452.
- [26] 彭 辉. 黄芩苷/氨溴索肺部吸入制剂的研究[D]. 天津:天津中医药大学,2021.
- [27] 张士聪,刘向群,陈焕芹,等. 黄芩苷对高脂诱发小鼠动脉粥样硬化 NF - κ B 及 ACE2 蛋白表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(1):1 - 4.
- [28] 王 静,吴 倩,于丽秀,等. 达原饮抗新型冠状病毒肺炎的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(4):466 - 468.
- [29] 杨 吕,何 庆. 血管紧张素转换酶 2 在新型冠状病毒肺炎(COVID - 19)发病机制及治疗中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2020,34(8):575 - 583.
- [30] SODHI CP, WOHLFORD - LENANE C, YAMAGUCHI Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des - Arg⁹ bradykinin / BKB1R axis and facilitates LPS - induced neutrophil infiltration[J]. American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, 2018, 314(1): L17 - L31.
- [31] MAHMUDPOUR M, ROOZBEH J, KESHAVARZ M, et al. COVID - 19 cytokine storm: The anger of inflammation[J]. Cytokine, 2020, 133:155151.

(收稿日期:2021 - 07 - 20;修回日期:2021 - 11 - 16)