

芳香中药防治新型冠状病毒肺炎作用机制探究*

★ 罗晶^{1,2,3**} 殷宁¹ 黄小英^{2,3} 张华¹ 李慧婷⁴ 任桂林⁴ 柳小莉⁴ 杨明^{1,2,3***} (1. 江西中医药大学药学院 南昌 330004; 2. 现代中药制剂教育部重点实验室 南昌 330004; 3. 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室 南昌 330004; 4. 成都中医药大学药学院 成都 611137)

摘要:目的:以芳香中药为例运用网络药理学的方法探讨芳香中药挥发油全程干预防治新型冠状病毒肺炎的作用机制解析。方法:运用 CNKI 和 PubChem 文献挖掘获得挥发油的成分信息;运用 SwissTargetPrediction、GeneCards、NCBI 数据库获得靶点信息;运用 Rstudio 对成分-疾病靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析;通过 Cytoscape3.7.2 软件构建药物-成分-靶点-通路网络并进行分析;并通过 Discovery Studio 软件对挥发油成分与人体内血管紧张素转换酶 II (ACE2) 的结合进行虚拟验证。结果:芳香中药复方-挥发油化合物-靶点-通路网络包含挥发油 10 个、化合物 131 个、交集靶点 65 个;涉及生物学过程 1 327 条,细胞组成 27 个,分子功能 94 条,通路 161 条;重要靶点 PTGS1、JAK1、NOS2、MAPK14、PARP1 等多在抗病毒和抗炎通路及免疫通路上,同时在神经中枢通路能有调节作用,分子对接结果显示棕榈酸、亚油酸等挥发油成分与 ACE2 有亲和力与临床推荐西药相近。结论:中药挥发油不仅在预防和治疗期对新型冠状病毒引起的肺部炎症有着干预改善作用,同时能帮助提高新型冠状病毒肺炎后期患者生活质量,为预防治疗新型冠状病毒肺炎及后续恢复治疗提供新的治疗方法和研究方向。
关键词:网络药理学;新型冠状病毒肺炎;芳香中药;全程干预
中图分类号:R285 文献标识码:A

Study on the Mechanism of Aromatic Traditional Chinese Medicine Compound on Prevention and Treatment of New Coronavirus Pneumonia

LUO Jing^{1,2,3}, YIN Ning¹, HUANG Xiao-ying^{2,3}, ZHANG Hua¹, LI Hui-ting⁴, REN Gui-ling⁴, LIU Xiao-li⁴, YANG Ming^{1,2,3}

1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
2. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations of Ministry of Education, Nanchang 330004, China;
3. State Key Laboratory of Innovative Drugs and High-efficiency Energy-saving Pharmaceutical Equipment, Nanchang 330004, China;
4. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China.

Abstract: Objective: To explore the mechanism of the intervention of aromatic traditional Chinese medicine volatile oil to prevent and treat new coronavirus pneumonia, taking aromatic traditional Chinese medicine compound as an example and using the network pharmacology method. Methods: Mining of CNKI and PubChem documents was used to obtain the volatile oil composition information; SwissTarget Prediction, GeneCards, and NCBI databases were used to obtain target information; Rstudio was used to perform GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis of component-disease targets; A drug-component-target-path network was constructed and analyzed through Cytoscape 3.7.2 software and the combination of volatile oil components with angiotensin-converting enzyme II (ACE2) in the human body was virtually verified by Discovery Studio software. Results: Aromatic traditional Chinese medicine-volatile oil compounds-targets-pathway network included 10 volatile oils, 131 compounds, 65 intersection targets; involved 1 327 biological processes, 27 cell compositions, 94 molecular functions, 161 pathways; important targets Points PTGS1, JAK1, NOS2, MAPK14, PARP1, etc. are mostly on antiviral and anti-inflammatory pathways and immune pathways, and at the same time can regulate the neural central pathways. The molecular docking results show that palmitic acid and linoleic Acid) and other volatile oil components have affinity with ACE2 and are similar to clinically recommended western medicine. Conclusion: The volatile oil of traditional Chinese medicine not only has an intervention and improvement effect on lung inflammation caused by new coronavirus in the prevention and treatment period, but also can help improve the quality of life of patients with late-stage coronavirus pneumonia and provide new treatments for prevention and treatment of new coronavirus pneumonia and research direction.

Key words: Network Pharmacology; New Coronavirus Pneumonia; Aromatic Traditional Chinese Medicine; Full Intervention

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1706404);江西省中药学一流学科专项科研基金项目(JXSYLXK-ZHYA009, JXSYLXK-ZHYA0082)。

** 第一作者:罗晶(1983-),女,博士,讲师。研究方向:中药新技术与新剂型。E-mail:luojingz@163.com。

*** 通信作者:杨明,教授,博士生导师。研究方向:中药新剂型与新技术。E-mail:yangming16@126.com。

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19), 简称“新冠肺炎”, 已发展为全球性流行病, 目前还未有对 COVID-19 的特效药, 因此研究预防或治疗新冠肺炎的有效药物, 迫在眉睫。芳香中药自古以来在防治瘟疫的抗争中发挥着重要作用, 芳香疗法是中医药疗法的重要组成部分, 《景岳全书》卷十三《瘟疫》论述避疫法时, 就提到“用降真香烧焚, 大解邪秽, 小儿带之, 能解诸邪, 最验”^[1]。芳香中药在现代防治病毒性疾病中也发挥着重要作用, 如鱼腥草、野菊花等, 多具有清热解毒、芳香化湿功效, 这些药材大多有抗病毒、抗菌、消炎解热及调节免疫功能等作用, 尤以抗病毒作用最为显著。

经过整合芳香疗法行业专家组综合文献研究、专家共识等研究结果提出一套用于防疫新冠肺炎的芳香中药挥发油复方, 通过香薰、喷洒、吸嗅等方式运用于江西省中医院防治新冠肺炎全过程, 病人经鼻腔吸入后感觉良好, 从疫情初期江西省中医院到该院确诊人数清零, 医护人员零感染, 该挥发油作用功不可没。该复方作为天然药物产物, 来源丰富, 毒副作用小, 适宜性佳, 在变异性强、传染率高的病毒性疾病的防治中显示出独特优势。本文结合现代网络药理学和分子对接技术对芳香中药挥发油在预防及治疗方面的作用机制进行预测和探析, 为研究探索新冠肺炎的预防治疗提供现代医学理论基础。

芳香中药挥发油由 10 味药协同发挥扶正驱秽、芳香化湿、疏肝解郁之功。其中, 4 个核心药味挥发油, 肉桂挥发油、丁香挥发油、荆芥挥发油、香薷挥发油均有抗菌抗病毒作用, 对肺部感染有较好疗效; 此外, 还有镇静、降温、提高免疫力等辅助功效, 对治疗新冠肺炎发挥主要治疗作用。月桂挥发油、雪松挥发油、橙花挥发油、迷迭香挥发油、真薰衣草挥发油、八角茴香挥发油除大都能抗菌外, 部分具有抗病毒作用, 且具有抗焦虑、抗炎等作用, 可以帮助核心药味进行治疗, 预防其它感染, 并改善患者情绪, 有助于提高患者依从性。

1 材料与方法

1.1 基于文献获取复方中各药挥发油成分 通过 cnki (<https://www.cnki-net-443.webvpn.jxutcm.edu.cn/>) 和 pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) 分别检索“肉桂挥发油”^[2-4]“丁香挥发油”^[5-7]“荆芥挥发油”^[8-11]“香薷挥发油”^[12-13]“月桂挥发油”^[14-15]“雪松挥发油”^[16]“橙花挥发油”^[17]“迷迭香挥发油”^[18-19]“真薰衣草挥发油”^[20-23]“八角茴香挥发油”^[24-25]文献,

整理文献中所指各个挥发油中含量较高化学成分。

1.2 获取中药挥发油成分靶点和新型冠状病毒肺炎靶点及潜在作用靶点预测 通过 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 在线平台收集挥发油成分的靶点并加以整理。通过 NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、GenCards (<https://www.genecards.org/>) 等数据库分别收集新型冠状病毒肺炎相关靶点。将挥发油处方中 10 味芳香药物的挥发油成分靶点与新冠肺炎潜在靶点共同导入 ImageGP (<http://www.ehbio.com/>) 平台, 运用韦恩图功能映射取交集, 得到的交集靶点, 即为普济避瘟扶正熏香挥发油防疫新冠肺炎潜在作用靶点。

1.3 交集靶点的基因本体 (GO) 及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析 在 R 软件 (Version 3.5.2) 安装 Bioconductor 软件包“org.Hs.eg.db”并运行, 将关键交集靶点转换成 entrezID。然后在 R 软件安装“clusterProfiler”包, 根据已转换的 entrezID, 以 $P < 0.05$, 进行关键靶基因 GO 与 KEGG 功能富集分析, 并将结果输出。

1.4 构建中药-挥发油成分-靶点-关键通路关系网络 采用 Cytoscape 3.7.2 软件对上述中药, 交集靶点, 作用与的交集靶点挥发油成分, 以及重点通路构建网络 PPI 图, 在网络中, Degree 值代表某一节点与其它节点的相关数目, Degree 值越大, 则越多节点与该节点相关联。

1.5 基于人体血管紧张素转换酶 II (ACE2) 的分子对接 文献报道, SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV, 非典) 两种病毒感染细胞的途径均通过其表达的 S-蛋白与人体内血管紧张素转换酶 II (ACE2) 的结合, 导致病毒侵入机体而致病^[26]。因此从 PDB (<http://www.rcsb.org/>) 数据库下载 ACE2 (PDB ID: 1R42) 蛋白质 3D 结构作为分子对接靶标。通过 Discovery Studio 软件, 采用基于 CHARMM 的半柔性对接程序 CDOCKER 对挥发油成分和 ACE2 进行分子对接, 且将结果与已注册用于新冠肺炎治疗的临床试验化学药^[27]瑞德西韦 (remdesivir)、阿比朵尔 (arbidol)、氯喹 (chloroquine)、恩曲他滨 (emtricitabine)、达芦那韦 (darunavir) 和 ACE2 的对接结果进行比较。

2 结果

2.1 芳香中药挥发油成分 基于 1.1 中所述方法, 得到芳香中药挥发油成分共 131 个。见表 1。

表1 芳香中药复方中各挥发油含量较高成分

挥发油名称	Compound
八角茴香、丁香、荆芥、迷迭香、肉桂、雪松、薰衣草	β -Caryophyllene
丁香、荆芥、迷迭香、肉桂、雪松	α -caryophyllene
八角茴香、橙花、月桂、薰衣草	Linalool
八角茴香、丁香、雪松、月桂	α -Pinene
八角茴香、荆芥、薰衣草	Cinene
八角茴香、丁香、雪松	Caryophyllene Oxide Solution
八角茴香、迷迭香、薰衣草	Terpineol
迷迭香、月桂、薰衣草	1, 8-cineole
八角茴香、迷迭香、雪松	beta-Phellandrene
薰衣草、雪松	4-methyl-1-(1-methylethyl)
八角茴香、橙花	beta-Pinene
肉桂、雪松	α -Muuroleone
八角茴香、橙花	nerolidol
肉桂、月桂	Cinnamaldehyde
八角茴香、香薷	Palmitic acid
薰衣草、雪松	β -ocimene-X
八角茴香、丁香	guaiene
薰衣草、雪松	α -Terpineol
八角茴香、丁香	Eugenol
荆芥、雪松	β -bourbonene
香薷、橙花	Limonene
荆芥、雪松	Copaene
丁香、雪松	α -terpinene
香薷、雪松	Myrcene
橙花	aromatic acetate
八角茴香	(R)-camphor, Methyl chavicol, p-Methoxypropiphenone, 4-Methoxycinnamaldehyde, p-acetonylanisole, Anisic Acid, Cinnamic alcohol, Anisole, α -Farnesene, (E)-Anethole, Foeniculin, linoleic acid, Oleic acid, trans-Anethole, Anisaldehyde, 3-carene, (+)- β -Cedrene
丁香	methy Isalicylic methy lester, eugenol acetate, acetyl eugenol, 2-methoxy-4-[2-prope-nyl]-phenyl acetate, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-bicycle[7,2,0]undec-4-ene, α -caryophyllene, iso eugenol, chavicol, methyl salicylate, methyl-n- amyl ketone, benzyl acetate, benzaldehyde, methy Isalicylic acid methyl ester, m-methoxybenzaldehyde
荆芥	Menthone, pulegone, n-hexadecic acid, Cyclohexanone, 2-Cyclohexen-1-one, 1-octen-3-ol, 8,9-Dehydrothymol, DL-menthol, (-)-trans-Isopiperitenol, D-germacrene, 1-Octen-3-yl-acetate, benzaldehyde
薰衣草	(\pm)-Linalyl acetate, lavandulol, (+/-)-2-isopropenyl-5-methyl-4-hexen-1-yl acetate, geranyl acetate, Linalool oxide, acetic acid lavandulyl ester, trans- α -ocimene, ethyl acetate, Coumarin, Nonane, cis-linalool oxide, Neryl Acetate, Neoisolongifolene, 8,9-dehydro-
香薷	drink ketone, octanone, p-cymene, elsholtzia ketone, dehydoelsholtzia ketone, trimethyl stupid, Thymol, perilla oil ene
雪松	β -pinene, α - fenchol, endo-borneol, butanedinitrile, α -longipinene, α -ylangene, valencene, germacrene-d, α -morpheme, γ -cadinene, trans-caryophyllene
迷迭香	α -pinene, camphor, zhang isoborneol, hallow ene, heptylene, verbena ketone, borrrnyl acetate, verbenone
月桂	methyl eugenol, (\pm)- α -Terpinyl acetate, Sabinene, (-)-Linalool, Terpineol, β -Eudesmol
肉桂	2-propenal, 3-phenyl-, 1,4-methano-1h-indene, octahydro-4-methyl-8-methylene-7-(1-methylethyl)-, [1s-(1. α .,3 α . β .,4 α .,7 α .,7 α .)]-, naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1s-cis)-, 1h-3a,7-methanoazulene, 2,3,4,7,8,8a-hexahydro-3,6,8,8-tetramethyl-, [3r-(3 α .,3 α . β .,7 β .,8 α .)]-, (+) Cyclosativene, Isosativene, γ -Muuroleone, α -Muuroleone, 8-Isopropenyl-1,5-dimethyl-cyclodeca-1,5-diene, Naphthalene, 1,2,3,4,4a,7-hexahydro-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-, α -Copaene, (+)-Sativene, (+)- δ -Cadinene, Isoledene, α -Cedrene, 1,2,4-metheno-1h-indene, octahydro-1,7a-dimethyl-5-(1-methylethyl)-, [1s-(1 α .,2 α .,3 α . β .,4 α .,5 α .,7 α . β .,8s*)]-, naphthalene, 1,2,4a,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)

2.2 芳香中药复方挥发油和新冠肺炎靶点及复方潜在作用靶点预测 通过“1.2”所述方法，得到丁香挥发油成分 522 个靶点，荆芥 428 个，肉桂 213 个，香薷 662 个，八角茴香 614，橙花 212 个，迷迭香 287 个，雪松 274 个，月桂 391 个，真薰衣草 450 个。得到新型冠状病毒肺炎相关靶点 348 个。得到关键交集靶点，即普济避瘟扶正熏香挥发油防疫新冠肺炎潜在作用靶点 65 个，如图 1。

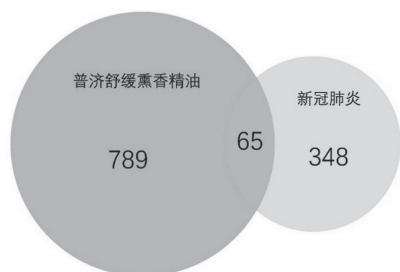


图1 芳香中药复方挥发油和新型冠状病毒肺炎靶点韦恩图

2.3 交集靶点的 GO 分析及 KEGG 通路富集分析 为进一步探讨上述 65 个交集靶点在防疫新冠肺炎时的作用机制，通过 Rstudio 对 65 个的靶点进行 GO 富集分析，见图 2。GO-BP 分析共得到 1327 条生物学过程，选前 20 条生物学过程。主要涉及对脂多糖的反应 (Response to lipopolysaccharide)、对细菌起源分子的反应 (Response to molecule of bacterial origin)、细胞对生物刺激的反应 (Cellular response to biotic stimulus)、细胞对脂多糖的反应 (Cellular response to lipopolysaccharide)、白细胞迁移 (Leukocyte migration)、细胞对细菌起源分子的反应 (Cellular response to molecule of bacterial origin)、血小板活化 (Platelet activation)、凋亡信号通路的调节 (Regulation of apoptotic signaling pathway)、凝血 (Blood coagulation)、止血 (Hemostasis) 等。GO-CC 分析共得到 27 个细胞组成，根据 $P < 0.01$ 筛选出 20 个结果。主要包括膜筏 (Membrane raft)、膜微区 (Membrane microdomain)、膜区 (Membrane region)、囊泡腔 (Vesicle lumen)、细胞质囊泡腔 (Cytoplasmic vesicle lumen)、粘着斑 (Focal adhesion)、细胞-基质粘附连接 (Cell-substrate adherens junction)、细胞-底物连接 (Cell-substrate junction) 等。GO-MF 分析共得到 94 条有关分子功能的结果，取结果前 20。主要涉及蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性 (Protein serine/threonine kinase activity)、磷酸酶结合 (Phosphatase binding)、蛋白磷酸酶结合 (Protein phosphatase binding)、MAP 激酶活性 (MAP kinase activity)、磷脂酰肌醇双磷酸激酶活性 (Phosphatidylinositol bisphosphate kinase activity)、蛋白激酶 C 活性 (Protein kinase C activity) 等。

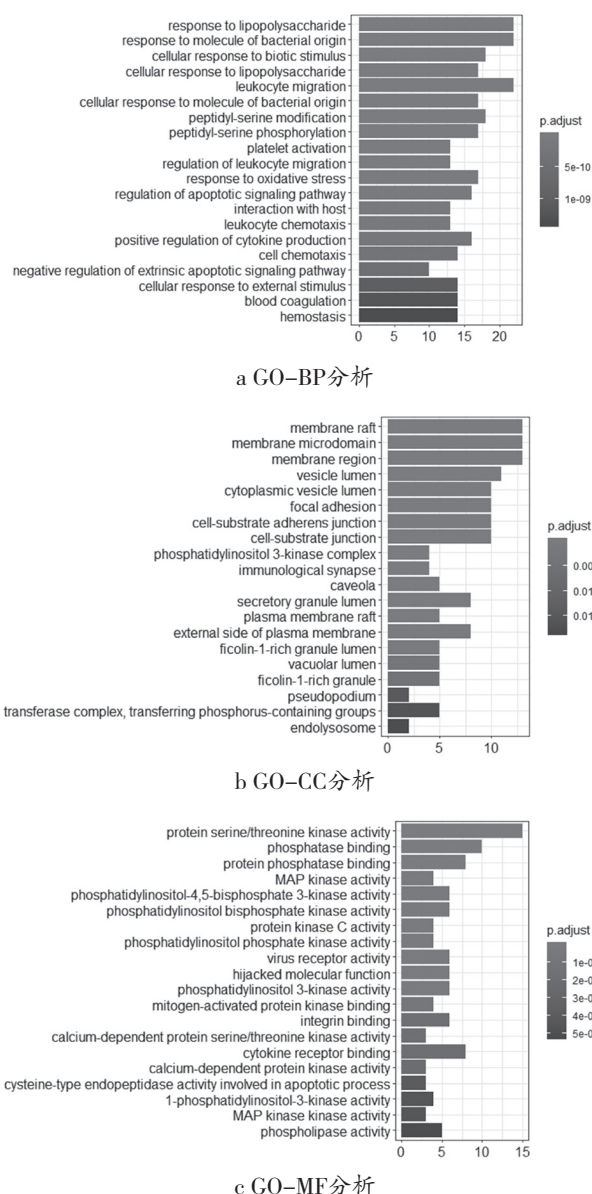


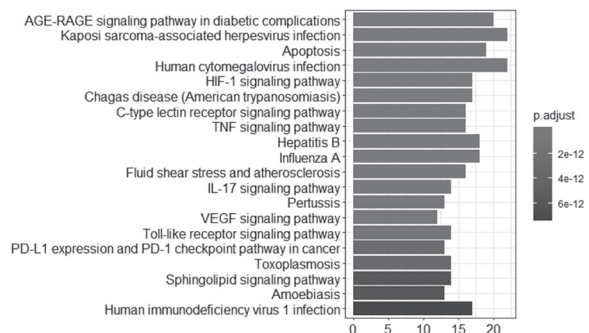
图2 交集靶点的 GO 富集分析

KEGG 分析结果显示共有 161 条通路途径，取结果前 20 条通路作为重点通路，可以发现糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、细胞凋亡 (Apoptosis)、甲型流感 (Influenza A)、百日咳 (Pertussis) 等通路与疾病发展有关。为了反应 KEGG 术语之间的关系，使用 ClusterProfiler 包对前生物学功能进行重构，图中更大的红色节点代表更明显的途径。我们可以看到在这些通路途径中 CXCL8、NFKB1、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3、RELA 等靶点比较重要，它们可以同时多种通路中发挥作用，如图 3。靶点与主要通路关系图中靶点代码见表 2。

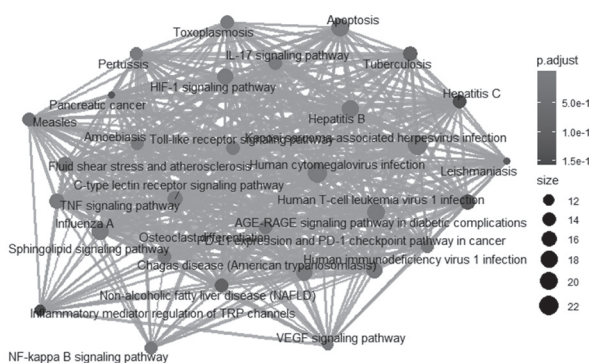
表2 靶点代码对照表

靶点缩写	代码	靶点缩写	代码	靶点缩写	代码	靶点缩写	代码
TNF	7124	PIK3CA	5290	CASP6	839	PRKCE	5581
CXCL8	3576	PTGS2	5743	ACE	1636	EIF2AK3	9451
IL6	3569	BCL2L1	598	VCP	7415	PTGS1	5742
ANPEP	290	NFKB1	4790	GAPDH	2597	TTR	7276
EGFR	1956	MCL1	4170	HMOX1	3162	CCR1	1230
CASP3	836	RELA	5970	PLA2G4A	5321	LCK	3932
DPP4	1803	NOS2	4843	CTSB	1508	PIK3CB	5291
MAPK1	5594	G6PD	2539	HSP90B1	7184	ITGAL	3683
CTSL	1514	CREBBP	1387	ADA	100	DUSP1	1843
CCR5	1234	ICAM1	3383	SERPINE1	5054	CSNK2A2	1459
PPARG	5468	CXCR3	2833	ERN1	2081	CALM1	801
MAPK14	1432	ADAM17	6868	JAK1	3716	PIK3CD	5293
MAPK3	5595	ALB	213	PRKCA	5578	PRKCB	5579
PARP1	142	PPIA	5478	MAPKAPK2	9261	CD81	975
CASP8	841	PIK3CG	5294	NOS3	4846	PTGDR	5729
MAPK8	5599	HPGDS	27306	PRKCQ	5588	PLA2G2D	26279
IL1B	3553						

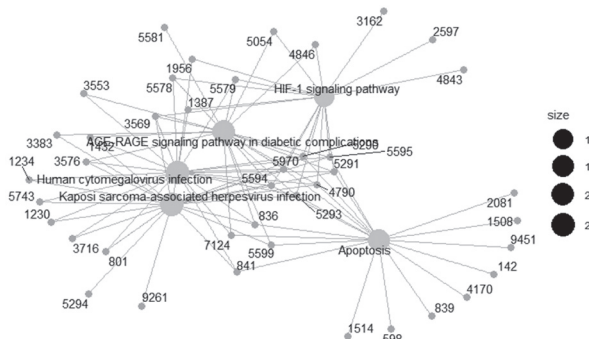
中药研究



a 通路富集结果



b 通路途径相互作用关系图



c 靶点与主要通路关系图
图3 KEGG富集分析

2.4 中药-挥发油成分-靶点-关键通路关系网络 通过1.4所述方法,得到中药-挥发油成分-靶点-关键通路关系网络图,如图4。分析显示 Degree>10的挥发油成分有42个,见表3。Degree>30的靶点共有13个,分别是PTGS1、JAK1、MAPK14、NOS2、PARP1和MAPK3等;Degree>18的通路有4条,分别为卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、人巨细胞病毒感染(Human cytomegalovirus infection)、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、细胞凋亡(Apoptosis)。网络关系图表明以上结果是芳香中药复方挥发油防疫新冠肺炎的主要挥发油成分,靶点和通路。

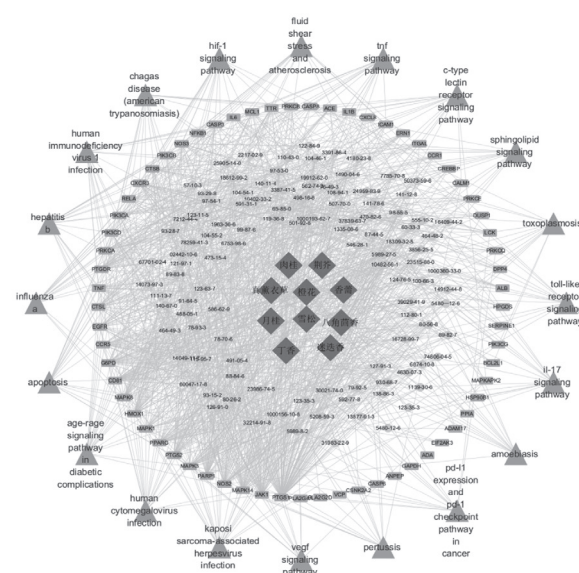


图4 中药-挥发油成分-靶点-关键通路关系网络图 (红色-中药, 绿色-挥发油成分, 蓝色-靶点, 黄色-通路 注: 挥发油成分以CAS号替代)

表3 Degree>10的挥发油成分

挥发油名称	CAS号	Degree	挥发油名称	CAS号	Degree
Eugenol	97-53-0	26	1,8-cineol	470-82-6	12
α -terpineol	10482-56-1	19	4,6,6-trimethylbicyclo [3.1.1] hept-3-en-2-one	18309-32-5	12
Anisaldehyde	123-11-5	17	4-methyl-1- (1-methylethyl)	562-74-3	12
Cis-anethol	104-46-1	16	Eugenol acetate	93-28-7	12
Lavandulol	498-16-8	16	P-acetonylanisole	122-84-9	12
α -pinene	80-56-8	16	Trans-caryophyllene	19912-62-0	12
2-methoxy-4- [2-prope-nyl] -phenyl acetate	10402-33-2	14	α -copaene	3856-25-5	12
Acetyl eugenol	93-29-8	14	β -eudesmol	473-15-4	12
Benzaldehyde	65-85-0	14	(+) -Bornyl acetate	76-49-3	11
Cis-linalooloxide	14049-11-7	14	(\pm) -Linalyl acetate	115-95-7	11
Limonene	5989-27-5	14	(\pm) - α -terpinylacetate	80-26-2	11
Linoleic acid	60-33-3	14	Cinnamaldehyde	104-55-2	11
Methyl chavicol	140-67-0	14	Dl-menthol	1490-04-6	11
Thymol	89-83-8	14	Elsholtzia ketone	488-05-1	11
β -caryophyllene	87-44-5	14	Foeniculin	78259-41-3	11
8,9-dehydrothymol	18612-99-2	13	Iso eugenol	97-54-1	11
Anisic Acid	1335-08-6	13	Linalool	78-70-6	11
M- methoxybenzaldehyde	591-31-1	13	Nerolidol	7212-44-4	11
Palmitic acid	57-10-3	13	Pulegone	89-82-7	11
Terpineol	98-55-5	13	α -caryophyllene	6753-98-6	11
(e) -anethole	4180-23-8	12	β -pinene	127-91-3	11

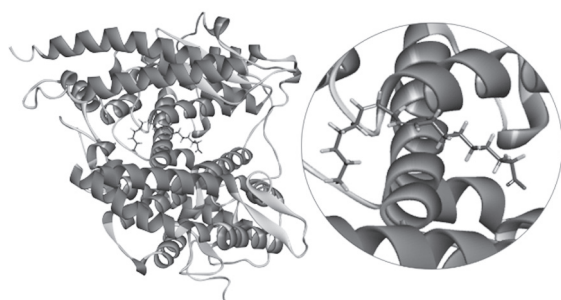
2.5 挥发油成分 - 靶标分子对接 选取 Degree>10 的 42 个挥发油成分作为对接成分。通过 1.5 所述方法，将挥发油成分、临床试验化学药与 ACE2 进行分子对接，结果见表 4，分子对接模式图见图 5。

时，配体与受体结合的构象稳定时能量越低，发生的作用可能性越大^[28]。分子对接结果显示较多挥发油成分和 ACE2 的结合能低于 $-20 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，表明这些挥发油成分与 ACE2 有较好的结合活性；同时该方中部分挥发油成分和 ACE2 的结合能可与化学药相媲美甚至超过化学药，且还可以发挥出单一化学药成分所没有的有助于防治新冠肺炎的作用。

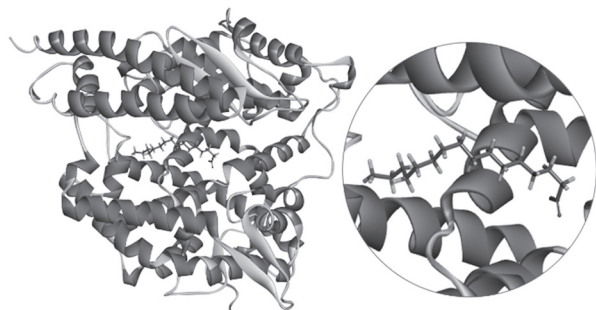
3 讨论

自疫情发生以来，中医药在预防疫病方面积累了大量宝贵经验，除了在消灭传染源、切断传播途径方面的措施外，以芳香药用植物挥发油为原料，可用于预防疾病，杀菌除秽，还可以预防呼吸道疾病，减轻焦虑，促进中枢神经兴奋^[29]。所以本研究采用多味中药挥发油组成的方剂应对新冠肺炎，探索其抗病毒、抗炎、祛痰等功效，为芳香疗法在防疫新冠肺炎疾病全过程发挥着积极作用理论提供依据，也为共同防疫提供新思路。

预防期，芳香中药复方可提高免疫，抵抗病毒外侵。从 KEGG 富集分析结果可知，HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 可能是芳香中药复方干涉新型冠状病毒肺炎涉及的主要通路之一。王明亮等^[30] 研究调查发现致肺癌途径包含 HIF-1 α 等，可通过 HIF-1 通路促进非小细胞肺癌细胞增殖和侵袭，抑制细胞凋亡。故推测本方可能通



a Palmitic acid与ACE2对接图



b Linoleic acid与ACE2对接图

图5 分子对接模式图

一般认为，当化合物以配位与疾病受体结合

表4 挥发油成分和部分化学药与 ACE2 水解酶的结合能

类别	英文名化合物	CAS号	结合能 /kJ · mol ⁻¹
中药挥发油成分	Palmitic acid	57-10-3	-39.8009
	Linoleic acid	60-33-3	-39.5304
	Anisic acid	1335-08-6	-28.1977
	2-Methoxy-4- [2-prope-nyl] -phenyl acetate	10402-33-2	-27.1237
	(±) -A-terpinylacetate	80-26-2	-26.1117
化学药	Remdesivir	1809249-37-3	-31.9809
	Arbidol	131707-25-0	-42.4686
	Chloroquine	54-05-7	-35.3777
	Emtricitabine	143491-57-0	-26.8894
	Darunavir	206361-99-1	-40.5159

过抑制 HIF-1 通路,帮助受损细胞正常凋亡来控制疾病的蔓延和发展。根据成分-靶点-信号通路网络图, NOS2 可能是重要靶点之一, Scott B. Drutman 等^[31] 研究结果显示 NOS2 缺乏症是患者感染巨细胞病毒 (CMV) 致死原因,因此可以推测 NOS2 在人体抗病毒机制中发挥重要作用。

治疗期,芳香中药复方可清肺祛痰,消除炎症外侵。富集分析显示多条通路主要富集在抗病毒感染和修复肺部损伤等功能上,起到抗病毒抗炎作用。其中 AGEs-RAGE 信号通路能激活多种“损伤反应基因”的多效转录调节因子 NF-κB (核转录因子-κB),进入细胞核,可引起大量黏附分子、生长因子、促炎细胞因子的表达与释放^[32],故本方可能可以通过作用该通路上的靶点抑制 AGEs-RAGE 信号通路表达,从而抑制炎症的发生。人巨细胞病毒属于 β 亚科的 DNA 疱疹病毒,肺脏为人巨细胞病毒最易感染的器官,容易引起肺炎。在病理生理学中,引起肺炎的主要原因是细支气管炎尤其是毛细支气管周围炎,易使小支气管粘膜壁的充血和水肿,常常可导致细支气管部分性或者完全性梗阻^[33]。

从成分-靶点-信号通路网络图分析,重要靶标分别为: PTGS1、JAK1、NOS2、MAPK14、PARP1、EGFR 等。PTGS 也称为环氧合酶 (COX),是前列腺素生物合成中的关键酶,COX-1 通常存在于身体的各个区域,不仅包括胃,而且包括任何炎症部位,COX-1 将花生四烯酸转化为产物 LXs, LX 结构它们在体内均显示出强大的抗炎和促分解作用^[34]。MAPK14 可在炎症状态下调控促炎因子的产生,可协调细胞对压力和炎症的反应,这在调节神经元细胞死亡中起着重要作用^[35-36]。由此可见芳香中药复方挥发油可能通过调控促炎、抗炎因子的产生,两种因子相互协调达到保护机体的作用,靶点 EGFR 存在于通路 Human

cytomegalovirus infection、HIF-1 signaling pathway、PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer 中,与靶点 MUC1 有关,李洪晓等^[37] 通过研究发现患者痰液 MUC1、Muc5ac 表达与气道炎症相关,可以通过消除炎症的发生达到祛痰的效果,因此,EGFR 可能通过 MUC1 对新冠病毒感染后肺部产生的痰瘀阻肺发挥积极的疗效。

KEGG 分析发现靶点 ACE 主要通过恰加斯病 (美国锥虫病) [Chagas disease (american trypanosomiasis)], 肾素-血管紧张素系统 (Renin-angiotensin system), 肾素分泌 (Renin secretion) 等通路途径发挥作用; ACE 参与催化血管紧张素 I 转化为生理活性肽血管紧张素 II 的酶。而新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 结合血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 受体激活经典的肾素-血管紧张素系统 (RAS) 调节途径,作用于肺及肺外靶器官,引发多脏器损伤^[38]。因此,将挥发油成分与 ACE2 进行分子对接,结果显示棕榈酸 (Palmitic acid)、亚油酸 (Linoleic acid)、茴香酸 (Anisic acid) 与 ACE2 的结合能比目前推荐使用的化学药瑞德西韦 (remdesivir) 等的结合能更有优势,挥发油成分是否可以通过作用于 ACE2 受体调节多条信号通路起到治疗 COVID-19 的作用有待临床一线医疗工作者的进一步验证。

康复期,保护神经,修复损伤。芳香中药挥发油的生物学过程不仅富集在免疫系统、内分泌系统、信号转导等的一系列生物过程信号通路上,用于对抗 SARS-CoV-2 感染导致强烈的免疫反应和炎症风暴,因此大量细胞因子被激活,同时还富集在神经系统上具有保护神经,调节情志等功能,能够缓解疫情带来的抑郁焦躁情绪。JAK1、PARP1 可能是本方干预新冠肺炎涉及的重要靶点,有文献表明 JAK1 的 mRNA 水平与疾病的预后和免疫浸润水平相关^[37],而 PARP1 充当检测 DNA 损伤的第一响应者,与几种 DNA 修复过程的调控有关,可

通过调节染色质结构以及与多种 DNA 修复因子相互作用和修饰而有助于 DNA 修复^[38]。综上，芳香中药挥发油可通过多靶点共同协助在新冠肺炎康复期发挥积极作用。

目前新冠肺炎感染人数虽然已基本得到控制，但是我们尚未研发出特效药来全面治疗新冠肺炎，所以现在最关键的任务就是能够提高治愈率，降低致死率，加强治愈患者的愈后调理作用。建议是否可以综合现阶段治愈 COVID-19 患者的中药处方，筛选得到与冠状病毒感染中的关键蛋白结合较好的芳香中药复方挥发油成分，根据辨证论治考虑其所在芳香中药，建立一些普适的芳香中药复方或精油处方，而芳香中药精油处方不仅在预防和治疗期对新型冠状病毒引起的肺部炎症有着干预改善作用。而且用药方便简单易行，经济实惠，同时能提高患者后期生活质量，再结合推荐的其他药物在新冠肺炎全过程进行综合治疗，为预防治疗新型冠状病毒肺炎及恢复治疗提供新的治疗方法和研究方向。

参考文献

[1] 王文远. 古代中国防疫思想与方法及其现代应用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.

[2] 张小飞, 冯玲玲, 伍振峰, 等. 四川产肉桂挥发油化学成分分析及药效学研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9):1 183-1 187.

[3] 吴修富. 肉桂提取物的主要化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(24):3 454-3 456.

[4] 侯小涛, 郝二伟, 秦健峰, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1):20-34.

[5] 美丽, 朱懿敏, 罗晶, 等. 丁香化学成分、药效及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15):222-227.

[6] 牛彪, 金川, 梁剑平, 等. 牛至、香茅、丁香精油化学成分及体外抑菌活性研究 [J]. 食品研究与开发, 2020, 41(3):46-52.

[7] 李京晶, 籍保平, 周峰, 等. 丁香和肉桂挥发油的提取、主要成分测定及其抗菌活性研究 [J]. 食品科学, 2006, 27(8):64-68.

[8] 王凤, 温桃群, 桑文涛, 等. 荆芥挥发油化学成分及药理作用研究现状 [J]. 中南药学, 2017, 15(3):312-318.

[9] 袁岸, 刘淇, 饶志粒, 等. 基于网络药理学的荆芥挥发油主要成分抗炎机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1):97-103.

[10] 邓寒霜, 李筱玲. 土荆芥挥发油成分及其活性研究进展 [J]. 陕西农业科学, 2018, 64(8):93-96.

[11] 黄晓巍, 刘玥欣, 刘轶蕾, 等. 荆芥化学成分及药理作用研究进展 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(8):817-819.

[12] 金哲, 马林, 崔成哲, 等. 东北野生香薷挥发油香味成分分析及在卷烟中的应用 [J]. 中国农学通报, 2008, 24(7):93-96.

[13] 马国娟, 李晖, 陈勇, 等. 芳香解表类中药香薷、薄荷、荆芥穗、防风中挥发性成分的气质联用分析 [J]. 江苏中医药, 2009, 41(2):57-59.

[14] 苗红林, 翁新楚. 月桂叶香气成分的初步分析 [J]. 上海大学学报 (自然科学版), 2009, 15(3):326-330.

[15] 林正奎, 华映芳, 龚国萍, 等. 月桂叶精油成分及逐月动态变化 [J]. J INTEGR PLANT BIOL, 1990(11):878-882.

[16] 扶巧梅, 彭映辉, 熊国红, 等. 两种松科植物精油对蚊虫的熏杀活

性及其化学成分分析 [J]. 中国生物防治学报, 2013, 29(3):370-375.

[17] 饶先立, 郭宏霞, 孙胜南. 巴西苦橙精油和苦橙花精油的挥发性成分分析及卷烟应用效果 [J]. 化工技术与开发, 2019, 48(4):34-39.

[18] 徐勇, 姚雷, 张艳玲, 等. 三种迷迭香植物学性状和精油成分研究 [J]. 上海交通大学学报 (农业科学版), 2006, 24(5):429-434.

[19] 周永红, 纪良霞. 广西产迷迭香挥发油化学成分的分析 [J]. 林产化工通讯, 2004, 38(6):34-36.

[20] 万传星, 朱丽莉, 刘文杰. 薰衣草精油化学成分及抗菌活性研究 (英文) [J]. 塔里木大学学报, 2008, 20(2):40-43.

[21] 胡喜兰, 韩照祥, 刘玉芬, 等. 薰衣草挥发油的抗氧化活性测定和成分比较 [J]. 食品科技, 2006(9):115-117.

[22] 张健, 蔡宝国, 章苏宁, 等. 薰衣草精油化学成分的 GC-MS 分析比较 [J]. 食品工业, 2007(5):52-54.

[23] 王新玲, 娜·卡斯木, 胡君萍, 等. 薰衣草不同部位中挥发油化学成分的比较 [J]. 华西药学杂志, 2010, 25(3):361-362.

[24] 杨靖, 李瑞丽, 陈芝飞, 等. 八角茴香油的超临界 CO₂ 萃取及分析 [J]. 中国调味品, 2010, 35(12):96-98.

[25] 权美平. 八角茴香精油的成分分析及生物活性研究进展 [J]. 中国调味品, 2017, 42(1):164-166.

[26] 宗阳, 丁美林, 马世堂, 等. 以血管紧张素转换酶 II (ACE2) 为受体挖掘治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 潜在中药及单体成分 [J]. 中草药, 2020, 51(5):1 123-1 129.

[27] 张超, 姚妹冰, 张洁, 等. 浅析注册用于新冠肺炎治疗的临床试验药物 [J]. 药学报, 2020, 55(3):355-365.

[28] 徐森楠, 庄莉, 翟园园, 等. 基于网络药理学研究二至丸防治骨质疏松症的物质基础与作用机制 [J]. 中国药学杂志, 2018, 53(22):1 913-1 920.

[29] 芳香疗法有讲究 [J]. 国内外香化信息, 2003(3):10.

[30] Mingliang W, Wendong W, Jingmin D, et al. Downregulation of Rab17 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer through STAT3/HIF-1 α /VEGF signaling.[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(2):379-388.

[31] B D S, Davood M, Alireza M S, et al. Fatal Cytomegalovirus Infection in an Adult with Inherited NOS2 Deficiency.[J]. NEJM, 2020, 382(5):437-445.

[32] 杨超茅, 杨志新, 马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展 [J]. 中医学报, 2019, 34(9):1 864-1 868.

[33] 赵爱玲, 王雪琴, 王江涛. 人巨细胞病毒感染与小婴儿肺炎的临床分析 [J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(5):37-38.

[34] Serhan C N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution[J]. PLEFA, 2005, 73(3):177.

[35] Bruchas M R, Schindler A G, Shankar H, et al. Selective p38 α MAPK Deletion in Serotonergic Neurons Produces Stress Resilience in Models of Depression and Addiction [J]. Neuron, 2011, 71(3):498-511.

[36] 刘杰, 刘广学, 尚明英, 等. 华细辛和北细辛 HPLC 特征图谱识别与抗炎靶点及抗炎成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6):1 374-1 383.

[37] Bo C, Jianguo L, Danian D, et al. JAK1 as a prognostic marker and its correlation with immune infiltrates in breast cancer.[J]. Aging, 2019, 11(23):22-24.

[38] M P J. The comings and goings of PARP-1 in response to DNA damage. [J]. DNA REPAIR, 2018, 71:177-182.

(收稿日期: 2020-04-18) 编辑: 翟兴英