



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Coronavirus Disease 2019—Review

## 传统中药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效及机制研究进展

李霖<sup>a,b,c,#</sup>, 吴昱铮<sup>a,c,d,#</sup>, 王佳宝<sup>a,b,c</sup>, 闫慧敏<sup>a,b,c</sup>, 卢佳<sup>a,b,c</sup>, 王彧<sup>a,e</sup>, 张伯礼<sup>a,b,c</sup>, 张俊华<sup>a,c,f</sup>, 杨剑<sup>a,b,c</sup>, 王小莹<sup>a,g</sup>, 张敏<sup>a,b,c</sup>, 李越<sup>a,b,c,\*</sup>, 苗琳<sup>a,b,c,\*</sup>, 张晗<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

<sup>b</sup> Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medical Formulae, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

<sup>c</sup> Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

<sup>d</sup> Laboratory of Pharmacology of TCM Formulae Co-Constructed by the Province-Ministry, Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China

<sup>e</sup> School of Integrative Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

<sup>f</sup> Evidence-Based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

<sup>g</sup> College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 May 2021

Revised 28 June 2021

Accepted 3 August 2021

Available online 28 October 2021

#### 关键词

中药

SARS-CoV-2

COVID-19

抗病毒

抗炎症

免疫调节

#### 摘要

在世界范围内,中药已成功用于治疗由 SARS-CoV-2 病毒引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。然而,中药治疗 COVID-19 的药理机制仍不明确。因此,本文结合基于中医理论的药理检测方法,梳理了具有抗病毒感染、调节免疫、改善肺损伤和肺纤维化作用的中药活性化合物以及中药方剂,并对其可能的作用靶点和信号通路进行了总结。这些研究表明,COVID-19 的发生发展涉及病毒与受体互作以及炎症免疫激活等错综复杂的调节机制。因此,亟需对中药方剂或中药活性化合物治疗 COVID-19 的药效及机制进行更多、更深层次的研究,以确定中药与 COVID-19 之间的联系,用现代科技手段阐明中药治疗 COVID-19 的药理机制。

© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

截至 2021 年 4 月 25 日,全球已有超过 1.47 亿人被诊断为新型冠状病毒肺炎(COVID-19) [1], 对人类的健康、经济发展以及社会稳定产生了极大的负面影响[2]。然而,目前临床上仍然缺乏针对 COVID-19 的有效治疗药物。

中药在治疗严重急性呼吸综合征(SARS)和 COVID-19 等由病毒引起的传染性肺炎方面具有显著疗效。在 2020 年

2 月 7 日,中华人民共和国国家卫生健康委员会和国家中医药管理局联合推荐金花清感颗粒、莲花清瘟胶囊、血必净注射液及清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方用于治疗 COVID-19 (<http://yzs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/>), 因为这些药物是治疗流感样症状、哮喘、炎症、扁桃体炎和咽喉肿痛的经典处方,且此“三药三方”在治疗新型冠状病毒肺炎的实战中发挥了重要的作用,显示出良好的临床疗效[3–8]。然而,关于这些药物抑制 SARS-CoV-2 病毒的具体药理学机制还未被阐明。因此,在本文中,通过筛

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: liyue2018@tjutc.edu.cn (Y. Li), mmmLin@tjutc.edu.cn (L. Miao), zhanghan0023@126.com (H. Zhang).

# These authors contributed equally to this work.

2095-8099/© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

英文原文: Engineering 2022, 19(12): 139–152

引用本文: Lin Li, Yuzheng Wu, Jiabao Wang, Huimin Yan, Jia Lu, Yu Wang, Boli Zhang, Junhua Zhang, Jian Yang, Xiaoying Wang, Min Zhang, Yue Li, Lin Miao, Han Zhang. Potential Treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine: What Herbs Can Help Win the Battle with SARS-CoV-2. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.08.020>

选现有的研究，讨论了中医理论在治疗 COVID-19 中的应用，并全面总结了中药抗病毒感染、调节免疫、抗炎、缓解肺损伤和肺纤维化的可能机制。

## 2. COVID-19 的病理机制

### 2.1. SARS-CoV-2 病毒的复制和感染机制

SARS-CoV-2 是一种有包膜的单链 RNA 病毒，属于冠状病毒家族[9]。该病毒由四个主要的结构蛋白组成，即膜蛋白（M 蛋白）、穗状蛋白（S 蛋白）、包膜蛋白（E 蛋白）和核壳蛋白（N 蛋白）[10]。不同的结构蛋白具有不同的功能。M 蛋白在决定病毒包膜的形状方面起着关键的作用。S 蛋白是病毒与宿主细胞结合的关键媒介，是病毒进入宿主细胞的关键[11]。E 蛋白参与病毒包膜的形成以及病毒的出芽和组装[12]。N 蛋白与病毒的 RNA 基因组结合，与 E 蛋白类似，N 蛋白也参与了病毒的出芽和组装[11]。除了这些结构蛋白外，非结构蛋白 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（RdRP）和 3CL 蛋白酶（3CL<sub>pro</sub>）在 SARS-CoV-2 的生命周期中也起着重要作用。RdRP 是病毒复制和转录复合体的核心成分[13]，3CL<sub>pro</sub> 负责病毒多聚物的翻译后修饰。因此，RdRP 和 3CL<sub>pro</sub> 对于病毒的复制和感染都是不可缺少的[14]。

在人体内，血管紧张素转换酶 2（ACE2）负责调节血压。ACE2 在鼻黏膜、支气管、肺、心脏、食道、肾脏、胃、膀胱和回肠中广泛表达，这些器官都容易受到 SARS-CoV-2 的影响[15]。此外，已有研究表明 ACE2 是 SARS-CoV-2 与人类细胞膜结合的受体，ACE2 通过与病毒 S 蛋白的相互作用介导 SARS-CoV-2 进入宿主细胞。因此，ACE2 在病毒感染中起着关键作用[16]。

### 2.2. 感染 SARS-CoV-2 病毒后的病理损害

SARS-CoV-2 主要通过飞沫或直接接触传播。在病毒感染初期，其复制主要发生在上呼吸道的黏膜上皮细胞中，随后，病毒会进一步侵害下呼吸道[17]。成年人感染 SARS-CoV-2 的早期临床表现包括发烧、咳嗽、气短和疲劳。随着疾病的进展，患者将出现肺泡损伤，大量巨噬细胞和淋巴细胞浸润以及间质性肺炎和肺纤维化[18]。在重症病例中，患者表现出极其复杂的症状，包括急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、急性肝脏和心脏损伤、肾衰竭、继发感染和脓毒性休克等多器官受累表现[19]。

SARS-CoV-2 感染后，巨噬细胞和树突状细胞首先触发免疫反应，表现为淋巴细胞增多和细胞因子释放。然

而，随着病毒的不断复制，炎症反应被过度激活并损伤了对 SARS-CoV-2 具有清除能力的淋巴细胞[20]。同时，细胞因子的分泌迅速失调，最终导致细胞因子风暴[21]。炎症及细胞因子风暴损害了肺部上皮屏障，从而进一步导致了肺部炎症。随着疾病的进展，这种炎症损害逐步扩散到肾脏、心脏、血管和大脑等其他器官，导致多器官受累[22]（图1）。

### 2.3. SARS-CoV-2 病毒与其他病毒的比较

作为冠状病毒家族的一员，SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）分别有大约 80.0% 和 50.0% 的遗传相似性[23]。同时，SARS-CoV-2 与上述两种病毒具有相似的流行病学和生物学特征。这些冠状病毒都可引起严重的呼吸道感染，且伴有细胞因子风暴，导致病毒性肺炎和 ARDS [24]。然而，这三种病毒之间也存在差异，特别是它们对宿主受体的亲和力以及它们的致病性。冠状病毒通过其 S 蛋白与宿主受体结合进入宿主细胞，随后 S 蛋白被蛋白酶裂解，暴露出 S2 融合结构与宿主细胞进行膜融合[25–26]。二肽基肽酶 4 是 MERS-CoV 的受体，是一种多功能的细胞表面蛋白，不仅在肾脏、小肠、肝脏、前列腺上皮细胞和活化的白细胞中广泛表达，同时也在人类的上呼吸道上皮中广泛表达[27–28]。ACE2 是 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 在宿主细胞上的受体，在呼吸道的肺泡上皮细胞、气管、支气管、支气管浆液腺、肺泡单核细胞和巨噬细胞中广泛表达[29]。然而，SARS-CoV-2 与宿主细胞 ACE2 的亲和力高于 SARS-CoV 与宿主细胞 ACE2 的亲和力[30]，因此 SARS-CoV-2 相比 SARS-CoV 具有更高的传播率。此外，针对 SARS-CoV 受体结合域（RBD）的单克隆抗体（mAb）不能与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白 RBD 有效结合[30]，表明针对 SARS-CoV 的 mAb 与 SARS-CoV-2 的交叉反应性有限。

SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的宿主受体及激活蛋白酶的组织表达存在差异，导致它们具有各自独特的病理生理学特征。除了呼吸道症状外，MERS-CoV 感染的患者可能会出现肌肉酸痛和胃肠道表现。主要的临床并发症包括肾衰竭和伴有休克的严重呼吸窘迫综合征[31]。在肺部病理变化方面，SARS-CoV 能够引起严重的肺纤维化，而 SARS-CoV-2 则较易导致严重的渗出反应[32]。此外，SARS-CoV-2 主要损害支气管和肺泡，导致大量黏液和痰液的分泌并堵塞气道，从而引起继发感染、ARDS 和呼吸衰竭[9,33]。

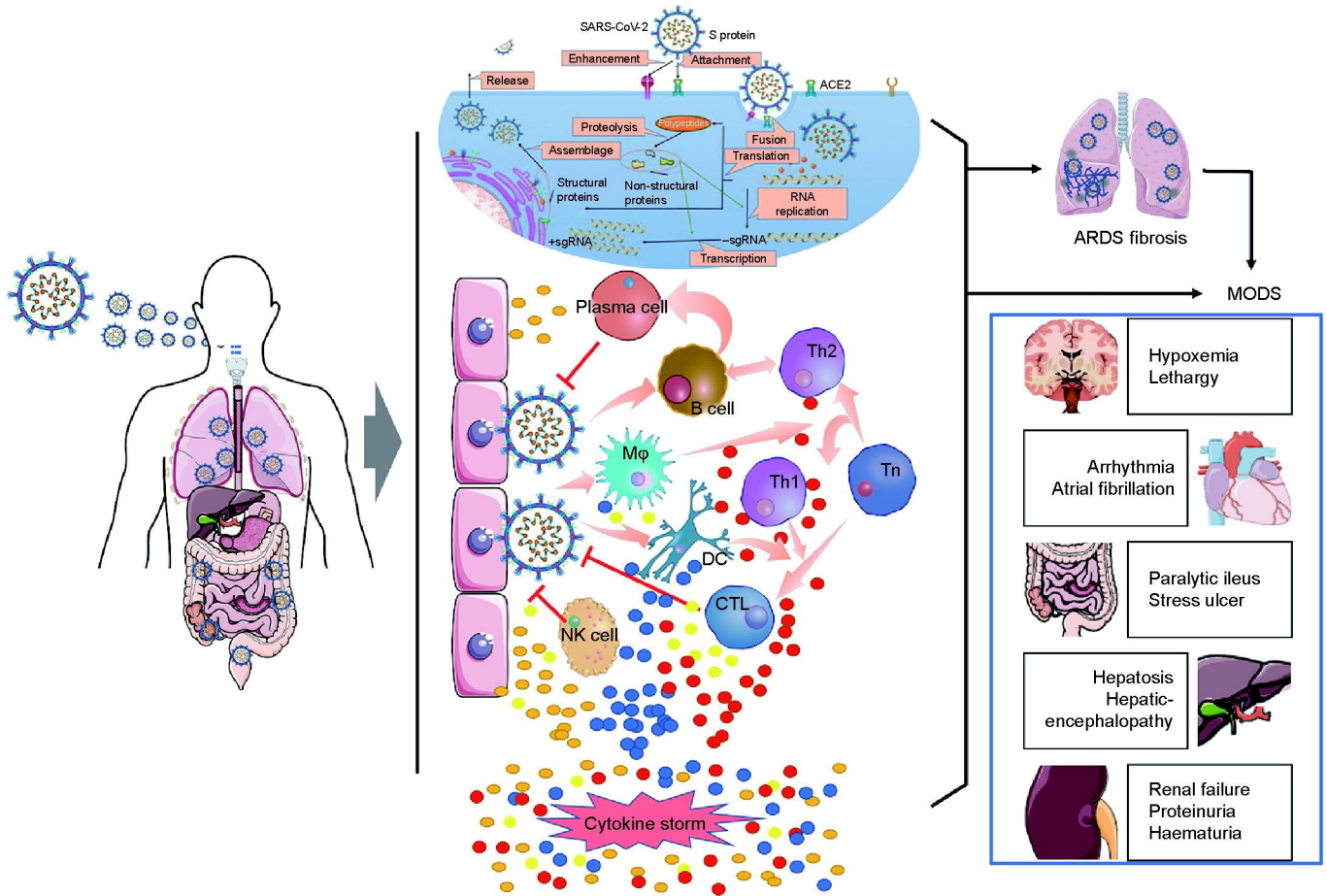


图1. COVID-19的致病机制。SARS-CoV-2进入人体后，通过与细胞膜表面的ACE2结合侵入细胞，并开始在宿主细胞的细胞质中复制。该病毒由巨噬细胞和树突状细胞识别并递呈给B细胞和T细胞，激活宿主的免疫系统。B细胞和T细胞在感染信号的刺激下分化为效应性免疫细胞，诱发促炎细胞因子和趋化因子的产生。然而，免疫系统的持续激活和细胞因子的积累会导致细胞因子风暴，使肺和其他器官受到严重损害。MODS：多器官功能障碍综合征；TMPRSS2：跨膜蛋白酶丝氨酸2；Th：T辅助细胞；CTL：细胞毒性T淋巴细胞；DC：树突状细胞；NK：自然杀伤细胞；Tn：幼稚T细胞；Mφ：巨噬细胞；sgRNA：单向导RNA。

### 3. 中医药治疗 COVID-19 的理论基础

据史料记载，中国在过去3000年中经历了500多次瘟疫[34]。因此，我国人民在预防和治疗流行性疾病方面有着丰富的经验，并据此形成了系统的治疗瘟疫的理论体系。基于这一理论体系，中医专家判定COVID-19属于“瘟疫”的范畴[1]。大多数COVID-19患者在发病时表现为低热、咳嗽、乏力、食欲不振以及舌苔厚腻[19]，并出现肺部和胃肠道功能损伤等“湿毒症”特征[35]。湿气黏滞，阻碍气机，导致病程延长和多个器官功能损害。此外，随着疾病的发展，COVID-19的症状转化为“燥”“热”“虚”“冷”等不同亚型。因此，COVID-19属于典型的“湿毒症”（dampness-toxicity plague），其发病特点包括“湿、热、毒、瘀、虚、闭”[36]。根据这一理论，对COVID-19患者的治疗应采用能缓解湿毒病发病机理的中药处方，并注重清热、理气、祛痰、解毒。

### 4. 中医药治疗 COVID-19 的科学基础

研究并开发针对COVID-19病毒感染特征的特效药物对于疾病的控制和治疗具有十分重要的意义[37]。中药凭借其“多成分、多靶点、协同作用”的独特优势，在治疗COVID-19的实践中发挥了抗病毒感染、调节免疫、抑制炎症，以及预防肺部损伤和纤维化的综合作用。在科学解读中药治疗COVID-19的机制、探索各类中药的主要成分和有效靶点，并分析中药靶点与COVID-19的相关性方面，网络药理学发挥了不可小觑的作用[38-44]。网络药理学方法通过全面收集药材的化合物成分以及COVID-19的靶点基因，建立靶点网络模型，并进一步采用京都基因和基因组数据库（KEGG）、基因本体（GO）和蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）分析来评估中药调控COVID-19的主要生物靶点和途径，为后续的实验验证提供依据。本文根据治疗COVID-19的三个主要过程，即抗病毒感染、



调节免疫和抑制肺损伤和肺纤维化，基于网络药理学及现代化实验手段的研究结果，筛选和鉴定了能够有效治疗 COVID-19 的中药方剂、药材及其活性化合物，总结了中医药治疗 COVID-19 的科学基础。

#### 4.1. 中药防治 SARS-CoV-2 病毒感染

SARS-CoV-2 的 S 蛋白、RdRP 和 3CLpro 是病毒侵入人体的三个主要功能蛋白[45]。因此，阻断细胞表面受体 ACE2 与 S 蛋白的结合或抑制 RdRP 和 3CLpro 的酶活性是中药治疗 COVID-19 的潜在作用机制（图2）。

##### 4.1.1. 防治 SARS-CoV-2 病毒感染的中药活性化合物

研究者通过分子对接的手段，筛选出一些与 S 蛋白、RdRP 和 3CLpro 具有相对较低结合能和抑制常数的化合物，这些化合物可以对 SARS-CoV-2 产生潜在的抑制作用[2, 46]。Tahir ul Qamar 等[14]分析了 3CLpro 的蛋白序列，构建了三维同源模型，并将该模型与药用植物库中 32 297 种具有潜在抗病毒能力的化合物进行了分子对接筛选。结果表明，5,7,3',4'-tetrahydroxy-2'-(3,3-dimethylallyl) isoflavone、myricitrin、methyl rosmarinate、3,5,7,3',4',5'-hexahydroxy flavanone-3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside、(2S)-eriodictyol 7-O-(6''-O-galloyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside、calceolario-

side B、myricetin 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside、licoleafol 和 amaranthin 是潜在的抗 SARS-CoV-2 的活性化合物，具备被开发成用于防治 COVID-19 的药物的潜力[14]。此外，穿心莲内酯、姜黄素和表没食子素-3-栲酸盐也是 SARS-CoV-2 的主要蛋白酶（Mpro）和 3CLpro 的潜在抑制剂[47–49]。金银花中的主要黄酮类成分，即木犀草素能够与 SARS-CoV-2 的 Mpro 结合，从而阻止病毒进入宿主细胞[50]。基于分子对接实验的分析，三种天然来源的成分，即 crocin、digitoxigenin 和  $\beta$ -eudesmol 具备抑制 SARS-CoV-2 的 S 蛋白的能力[51]。此外，分子对接结果预测，地高辛（digitoxin）也能够与 S 蛋白结合，从而抑制病毒与人体细胞的相互作用[52]。黄芪广泛用于治疗咳嗽、腹泻、发热和炎症。最近的一项研究表明，黄芪可以通过抑制 SARS-CoV-2 感染人体的关键蛋白（即 eIF4A 和 PHB1/2 的水平）来抑制病毒的感染[53]。

由于 SARS-CoV-2 是冠状病毒家族的成员，因此具有抗冠状病毒活性的中药化合物有可能成为治疗 COVID-19 的候选化合物[20]。姜黄素是一种著名的具有抗病毒作用的天然化合物。该化合物通过抑制病毒复制周期中的关键步骤[48]、改变病毒的表面蛋白结构、与病毒竞争性结合细胞受体，以及抑制 ACE2 受体的表达等途径发挥抗病毒

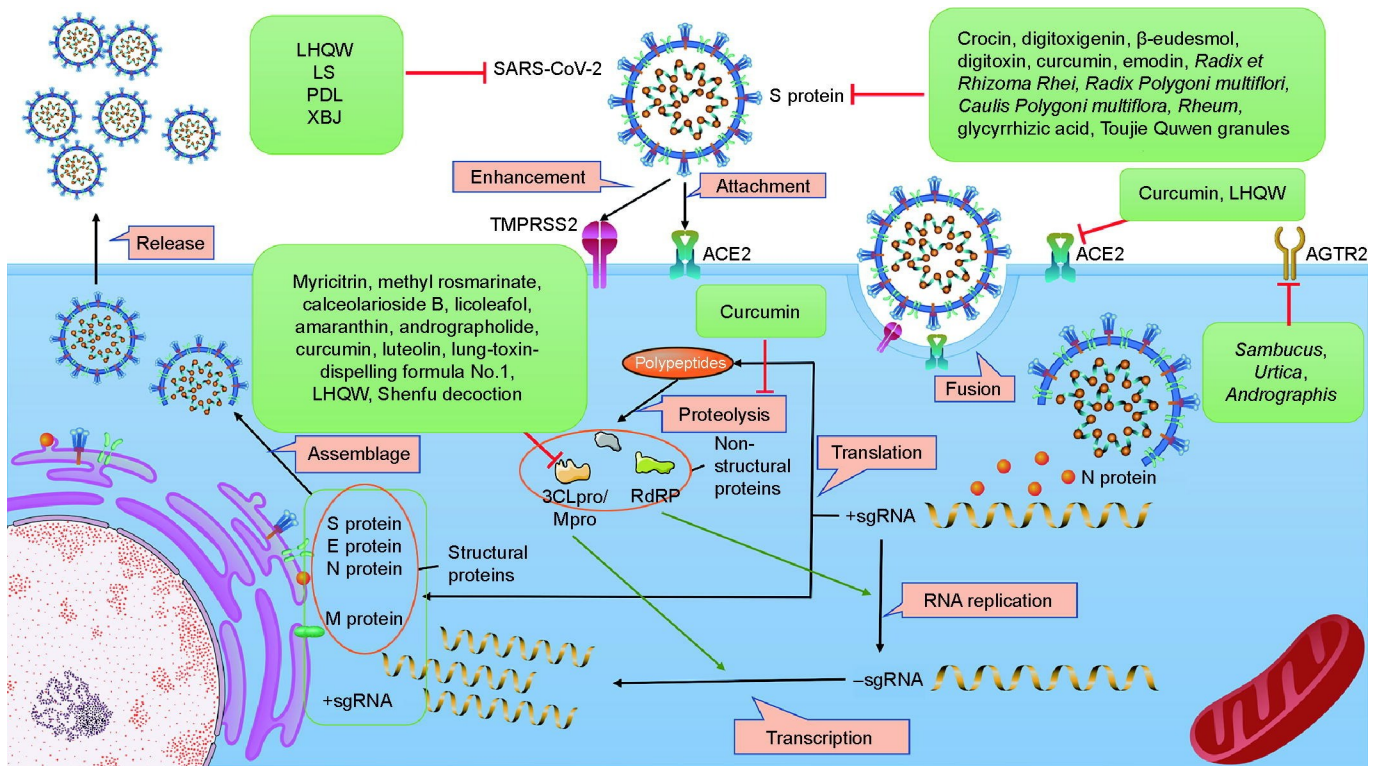


图2. 中药的抗病毒作用。中药可通过多种机制抑制 SARS-CoV-2 的感染，包括直接与 ACE2 和 S 蛋白结合并阻止其活性，下调宿主细胞中 S 蛋白受体的表达[如 ACE2 和血管紧张素 II 受体（AGTR2）]，以及抑制 RdRP 和 3CLpro 的表达从而抑制病毒的复制。绿色方框中列出了与每种机制相关的代表性中药。Mpro: 主蛋白酶。

感染的作用[54–55]。体外细胞感染实验表明, 姜黄素可有效抑制 SARS-CoV-2 的 S 蛋白水平[55], 并减少病毒感染细胞的斑块数量[54]。此外, 柴胡皂苷 B2 也被证实具有抗冠状病毒活性[56]。生物信息学分析显示, 柴胡皂苷能与白细胞介素-6 受体 (IL-6R)、Janus 激酶-3 (JAK3) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯 (NADPH) -氧化酶 5 (NOX5) 等炎症相关蛋白有效结合, 从而抑制病毒感染导致的炎症反应[57]。此外, 大黄和蓼科植物中广泛存在的蒽醌类化合物大黄素, 能够显著阻断 S 蛋白和 ACE2 受体的相互作用, 并以剂量依赖的方式降低 S 蛋白假型逆转录病毒在 Vero E6 细胞中的致病性[58]。

#### 4.1.2. 草药

许多草药已显示出对病毒性疾病的治疗潜力。例如, 桔皮提取物显著降低了感染小鼠肝炎病毒 (MHV) -A59 的 HeLa-CEACAM1a 细胞的病毒载量[59]。此外, 半数有效浓度 ( $EC_{50}$ ) 为  $2.0\sim 27.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的生麻、苦楝、黄连、黄柏、苦参等中药提取物可降低 MHV、水泡性口炎病毒 (VSV) 和猪流行性腹泻病毒 (PEDV) 等的复制, 抑制细胞内 RNA 和蛋白的表达[60]。此外, 半抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 为  $1\sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的大黄、何首乌和首乌藤可抑制 SARS-CoV-2 与 ACE2 的相互作用[58]。

血管紧张素 II 受体 2 (AGTR2) 是一种对 SARS-CoV-2 的 S 蛋白具有高亲和力的蛋白, 在肺部特异性表达方面, 中药接骨木、穿心莲可通过下调 AGTR2 的表达来阻断病毒入侵细胞[61]。黄麻-苦杏仁是抗 COVID-19 的处方中常见的对药 (couplet medicine), 网络药理学分析结果发现这些药物具有抗 SARS-CoV-2 的活性[62]。通过分子对接分析发现, 从麻黄和苦杏仁中分离得到  $\beta$ -谷甾醇、雌酮和豆甾醇与 3CLpro 和 ACE2 具有较高的结合亲和力[62]。ACE2/细胞膜色谱分析也显示麻黄的成分可能与 ACE2 结合[63]。麻黄-甘草在治疗 COVID-19 中也有潜在作用。网络药理学分析结果显示, 甘草通过靶向 3CLpro 或 S 蛋白来调控环磷酸腺苷 (cAMP) 水平和 PI3K-Akt、JAK-STAT 等信号通路, 从而抑制病毒复制[64]。

#### 4.1.3. 复方

Cai 等[65]分析发现, 化湿败毒方中的 223 种活性成分可能与 ACE2、雌激素受体 1、肾上腺素受体  $\alpha 1$  和组蛋白脱乙酰酶等 84 个 COVID-19 相关靶基因相互作用。GO 和 KEGG 分析结果表明, 这些靶基因被富集在 NF- $\kappa$ B、肾素-血管紧张素相关信号传导和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路中, 表明化湿败毒方通过调节各种途

径在 COVID-19 的治疗中发挥作用[65]。

Zhou 等[66]通过超高效液相色谱和质谱 (UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS) 分析清肺排毒方的主要成分, 并表征了 87 种化合物, 包括黄酮类、生物碱、三萜皂苷、倍半萜和酚酸。给小鼠服用清肺排毒方后, 血浆中共检测到 12 种化合物[67]。网络药理学分析结果表明, 所涉及机制主要包括调节氧化还原酶活性、脂质代谢、脂质结合、小分子代谢和体内平衡[68]。此外, 分子对接实验结果表明, 清肺排毒方中的化合物通过直接与 SARS-CoV-2 的关键蛋白和宿主蛋白结合而发挥抗病毒作用[69]。因此, 清肺排毒方可以有效抑制 SARS-CoV-2 的感染和复制。此外, 一项研究表明, 早期治疗中应用清肺排毒方可使病毒减弱、缩短住院时间[70]。同样, 排毒一号方也用于预防和治疗 COVID-19。分子对接显示, 配方中 1071 个已知化学成分中的 118 个成分对 SARS-CoV-2 中的 3CLpro 表现出高结合亲和力[71]。

麻杏石甘汤 (MXSGD) 是治疗肺病的经典方剂, 由麻黄、杏仁、石膏、甘草组成。通过液相色谱-电喷雾电离-串联质谱 (LC-ESI-MS/MS) [72]从 MXSGD 中鉴定出总共 97 种成分。KEGG 分析结果显示, MXSGD 治疗 COVID-19 的潜在信号通路主要富集于免疫系统和病毒感染。体外研究还发现, MXSGD 通过增加大鼠肺上皮 II 型细胞 (RLE-6TN) 中 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 的表达, 有效抑制 IL-6 刺激的 JAK-STAT 活化并抑制肺上皮损伤[73]。

莲花清瘟胶囊是一种广泛用于治疗流感的中成药, 具有广谱抗病毒作用[74]。网络药理学分析表明, 莲花清瘟胶囊可调节 ACE2 的表达[75]。此外, 药代动力学表明, 大黄酸、连翘苷 A、连翘苷 I 和新绿原酸等活性化合物可抑制 ACE2 的活性[76], 抑制 Vero E6 细胞中 SARS-CoV-2 病毒的活性[77]。

六神胶囊 (LS) 显著抑制了 SARS-CoV-2 的复制, 减少 Vero E6 细胞中病毒颗粒的数量[78]。参附汤 (Shenfu decoction) 主要用于治疗重症 COVID-19 患者, 从参附汤中筛选的 43 种活性成分, 主要通过抑制病毒 Mpro、RdRP 和 S 蛋白水平发挥抗病毒作用[79–80]。

蒲地蓝 (PDL) 具有清热解毒的作用。研究发现蒲地蓝能有效抑制 Vero E6 细胞中 SARS-CoV-2 的病毒复制, 显著减少了感染 SARS-CoV-2 的人血管紧张素转换酶 2 (hACE2) 转基因小鼠肺部的病毒 RNA 的复制[81]。

血必净主要用于治疗败血症、全身炎症反应综合征、多器官衰竭和严重的 SARS-CoV-2 感染[77]。网络药理学分析表明, 血必净的 22 种成分与 54 个 SARS-CoV-2 感染相关靶点, 包括 IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)、丝裂原活



化蛋白激酶1 (MAPK1)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶和肿瘤蛋白p53等相互作用。此外,分子对接分析结果显示,血必净的成分与SARS-CoV-2的3CLpro水解酶和宿主细胞的ACE2受体具有高亲和力[82]。

#### 4.2. 免疫调节和抗炎作用

调节免疫系统功能有助于抵抗病毒感染。激活先天免疫反应是降低SARS-CoV-2致死率的关键环节之一[83–87]。中药及其活性物质在调节免疫功能方面具有优势(图3)。

姜黄素可以在不同的病毒性疾病中诱导IFN的产生[88–90],研究表明姜黄素的阳离子碳点通过刺激干扰素基因的表达和降低Vero细胞中的IL-6和IL-8细胞因子水平,发挥抑制冠状病毒复质的作用[66]。

网络药理学研究发现, MXSGD中的97种有效成分可通过调节急性炎症反应、趋化因子产生、血管通透性、氧自由基反应、氧化应激诱导的凋亡、T细胞分化、免疫球蛋白分泌、细胞外基质分解治疗作用[91]。MXSGD通过抑制巨噬细胞和脂多糖(LPS)诱导的大鼠肺炎模型Toll样受体(TLR)水平发挥抗炎作用[79]。

中成药连花清瘟胶囊可显著减少TNF- $\alpha$ 、IL-6、CCL-2/MCP-1、CXCL-10/IP-10的产生[77]。六神丸通过调节NF- $\kappa$ B/MAPK信号通路,显著抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-8、CCL-2/MCP-1和CXCL-10/IP-10的表达,发挥抗病

毒作用[78]。中成药蒲地蓝可缓解SARS-CoV-2诱导的hACE2小鼠肺炎,减少肺部组织中炎症细胞的浸润[81]。此外,宣肺败毒方是根据中医理论针对COVID-19研制的方剂。临床试验表明,宣肺败毒方与常规药物联合使用时,可显著抑制COVID-19患者炎症因子的表达,缓解临床症状[4]。另一个中药方剂为清毒益肺汤,是专门为治疗COVID-19而设计的。据报道,清毒益肺汤抗炎作用显著。此外,清毒益肺汤联合西药治疗可使患者血清中IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达水平明显降低

#### 4.3. 抑制肺损伤和纤维化

急性肺损伤(ALI)是COVID-19的表现之一,其最严重的表现是ARDS;由于免疫系统过度激活ARDS会导致炎症级联反应,最终造成高死亡率[93–95]。近来研究发现中药和天然产物可通过多种信号通路抑制ALI和ARDS相关的多种炎症反应(图4)。

厚朴酚(Honokiol)通过抑制小鼠的氧化应激减轻脓毒症相关的ALI[96]。几种天然化合物,包括isoforskolin、ruscogenin和caffeic acid phenethyl ester等天然化合物,可减轻LPS诱导的小鼠和大鼠ALI[97–101]。雪灵芝(Xue Ling Zhi)通过激活Nrf2通路和抑制NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/Sma2/3轴,减轻肺纤维化[102]。甘草通过抑制NF- $\kappa$ B、辣椒素受体(TRPV1)和瞬时受体电位通道(TRPC)信号通路预防肺损伤和抑制炎症反应[103]。大

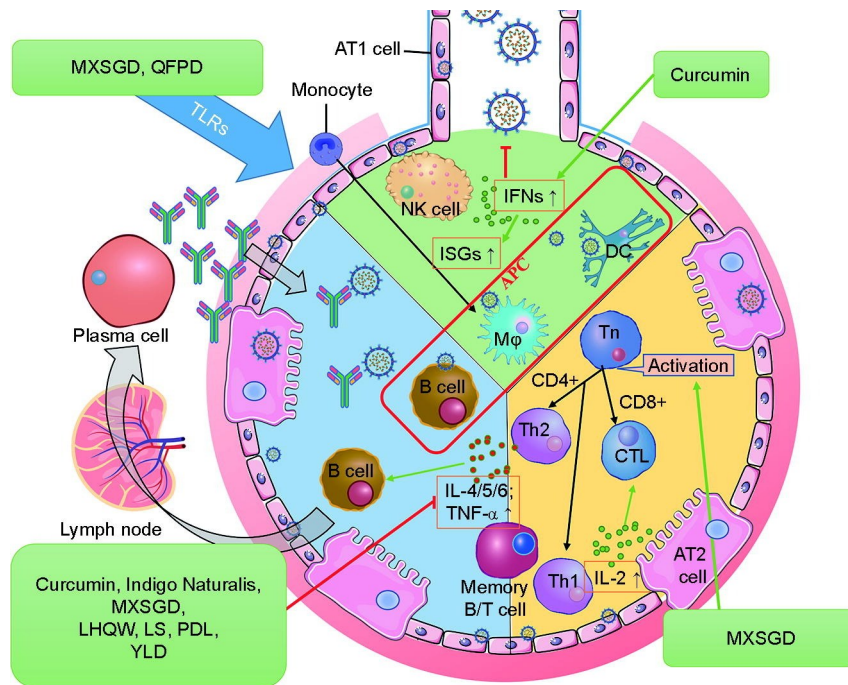


图3. 中药免疫调节和抗炎作用。中药通过调节宿主免疫系统来治疗SARS-CoV-2感染,包括在疾病发作时增加干扰素(IFN)的产生、抑制Toll样受体(TLR)介导的炎症反应、抑制促炎的产生细胞因子,并诱导T细胞和B细胞分化为效应免疫细胞。绿色方框中列出了作用于每个途径的代表性中药。

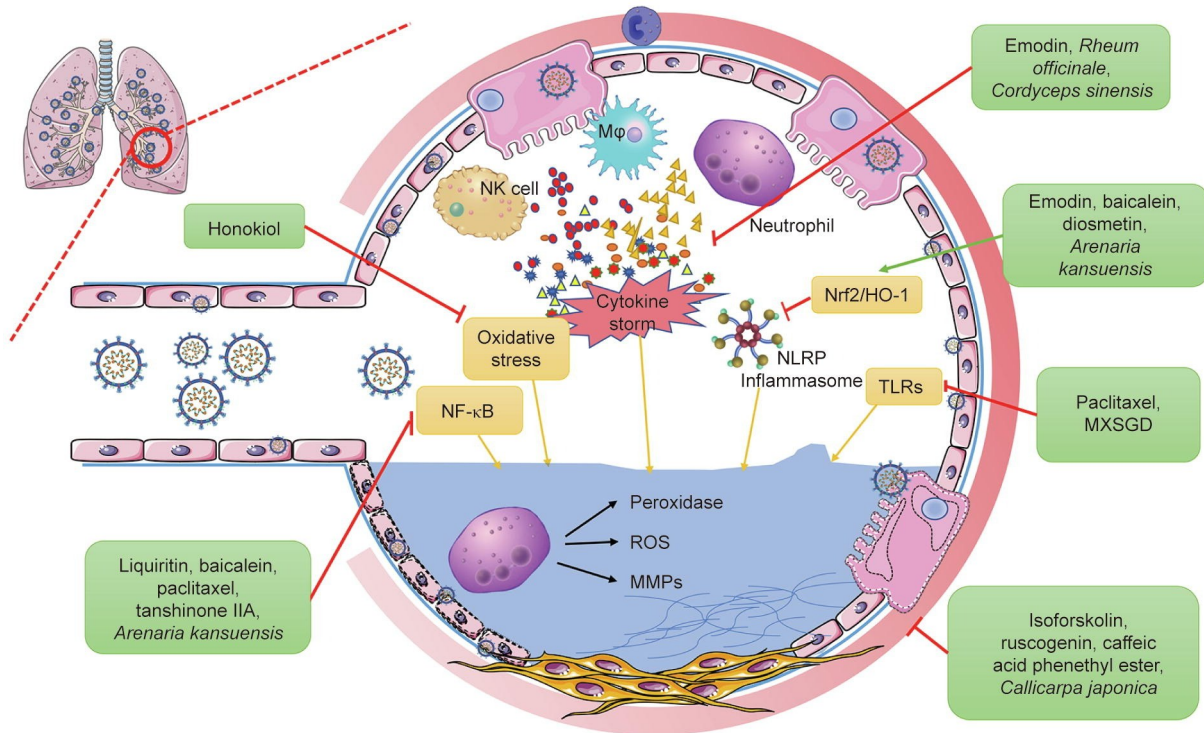


图4. 中药抑制肺损伤和纤维化。中药通过抑制炎症和氧化相关途径，如通过下调细胞因子、炎性小体和活性氧的表达来减少肺损伤和肺纤维化；抑制肺泡中性粒细胞浸润；调节NF- $\kappa$ B、Nrf2/HO-1和TLR介导的途径，减少氧化应激。绿色方框中列出了作用于每个途径的代表性中药。

黄素是大黄主要活性成分之一，通过调节mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路，改善LPS诱导的ALI的病理损伤，减少浸润炎症细胞的数量[104]。大黄素通过Nrf2/HO-1信号传导抑制含有pyrin结构域的NLRP3炎症小体激活，从而有效保护大鼠免受急性胰腺炎相关肺损伤[105]。大黄素还通过抑制p38 MAPK通路减少脓毒症期间的氧化应激和炎症反应，对患脓毒症大鼠的肺损伤发挥保护作用[106]。黄芩素抑制NF- $\kappa$ B介导的炎症反应和上调Nrf2/HO-1通路对LPS诱导的大鼠ALI具有保护作用[107]。姜黄素通过激活调节性T (Treg) 细胞的分化来调节IL-35水平，从而控制CLP诱导的ALI炎症反应[108]。香叶木素通过激活Nrf2和抑制NLRP3炎症小体的激活，对LPS诱导的ALI模型具有抑制作用[109]。紫杉醇是一种从红豆杉树皮中分离出来的经典抗癌药物，通过激活黏蛋白1 (MUC1)和抑制TLR-4/NF- $\kappa$ B通路，减轻CLP诱导的脓毒症小鼠的ALI [110]。 $\beta$ -谷甾醇是一种中国药用植物中常见的植物甾醇，通过调节IFN/STAT等信号通路，改善甲型流感病毒 (IVA) 诱导的小鼠炎症反应[111]。丹参酮IIA是丹参的主要活性成分之一，通过抑制NF- $\kappa$ B水平，对LPS诱导的小鼠肺损伤具有保护作用[112]。

冬虫夏草 (DCXC) 提取物降低了实验性ALI小鼠的组织病理学损伤程度、湿/干重比和髓过氧化物酶 (MPO) 活性[113]，抑制了支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中总细

胞、中性粒细胞、巨噬细胞的数量和BALF中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和一氧化氮 (NO) 的水平。冬虫夏草通过抑制NF- $\kappa$ B p65磷酸化以及环氧化酶-2 (COX-2) 和一氧化氮合成酶 (iNOS) 的表达，对LPS诱导的ALI发挥抗炎和抗氧化作用。

多糖是中药的活性成分之一。多项研究表明，多糖具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒和抗肺纤维化作用[114–115]。从中药、藻类和真菌中提取的16种多糖具有显著的抗肺纤维化活性，改善了博来霉素 (BLM) 诱导的动物模型中的肺组织病理学变化和胶原蛋白沉积。这些多糖的抗肺纤维化作用，主要通过TGF- $\beta$ 1/Smad2/3等通路发挥作用[115]，表明多糖是预防和治疗COVID-19患者肺纤维化的潜在有效物质。

## 5. 讨论

本文结合已报道的网络药理学和分子对接结果，总结了中药天然化合物、中草药和中药复方治疗COVID-19感染的潜在靶点。实验研究发现，中药的抗病毒作用主要表现为直接抑制病毒复制。中药复方及其活性成分可通过调节免疫系统、减轻炎症细胞因子风暴和肺损伤，发挥对COVID-19的治疗作用。

但目前中医药治疗COVID-19的研究进展还存在一定

局限性。首先，发表的数据大多来自虚拟筛选或网络药理学预测，因此迫切需要提供中医药治疗 COVID-19 的靶点或机制的直接实验证据。其次，虽然有一些实验证据表明中药具有免疫系统调节、抗炎和抑制肺损伤的作用，但基于 SARS-CoV-2 感染的体内外实验模型尚不充分，尽管所研究的疾病模型可能与 COVID-19 具有相似的病理阶段或过程，但仍需要进行更多与 COVID-19 感染直接相关的实验验证。

## 致谢

本研究受到国家重点研发计划项目(2020YFA0708004、2020YFA0708000)、天津市杰出青年科学基金项目(20JCJQJC00070)、宣肺败毒方治疗 COVID-19 作用机制国际合作研究项目(2021YFE0200300)的支持。

## Compliance with ethics guidelines

Lin Li, Yuzheng Wu, Jiabao Wang, Huimin Yan, Jia Lu, Yu Wang, Boli Zhang, Junhua Zhang, Jian Yang, Xiaoying Wang, Min Zhang, Yue Li, Lin Miao, and Han Zhang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Wei PF. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J* 2020;133(9):1087–95.
- [2] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverigne V, Baden L, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa478.
- [3] Zhou L, Wang XN, Liu XK, Fei X, Liu L, Liu ZL, et al. Case report of Xuanfei Baidu decoction for curing severe cases of COVID-2019. *Tianjin J Tradit Chin Med* 2021;38(5):556–9. Chinese.
- [4] Xiong WZ, Wang G, Du J, Ai W. Efficacy of herbal medicine (Xuanfei Baidu decoction) combined with conventional drug in treating COVID-19: a pilot randomized clinical trial. *Integr Med Res* 2020;9(3):100489.
- [5] Leung EH, Pan HD, Huang YF, Fan XX, Wang WY, He F, et al. The scientific foundation of Chinese herbal medicine against COVID-19. *Engineering* 2020;6(10):1099–107.
- [6] Shi N, Guo L, Liu B, Bian Y, Chen R, Chen S, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine versus lopinavir – ritonavir in adult patients with coronavirus disease 2019: a non-randomized controlled trial. *Phytomedicine* 2021;81:153367.
- [7] Wang Y, Lu C, Li H, Qi W, Ruan L, Bian Y, et al. Efficacy and safety assessment of severe COVID-19 patients with Chinese medicine: a retrospective case series study at early stage of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China. *J Ethnopharmacol* 2021;277:113888.
- [8] Ma Q, Qiu M, Zhou H, Chen J, Yang X, Deng Z, et al. The study on the treatment of Xuebijing injection (XBJ) in adults with severe or critical corona virus disease 2019 and the inhibitory effect of XBJ against SARS-CoV-2. *Pharmacol Res* 2020;160:105073.
- [9] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420–2.
- [10] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1–23.
- [11] Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 2020;42(1):3–11.
- [12] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 2019;16(1):69.
- [13] Yin W, Mao C, Luan X, Shen DD, Shen Q, Su H, et al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science* 2020;368(6498):1499–504.
- [14] Tahir ul Qamar M, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal* 2020;10(4):313–9.
- [15] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185–92.
- [16] Li Y, Zhou W, Yang Li, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020;157:104833.
- [17] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4):372.
- [18] Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;251(3):228–48.
- [19] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- [20] Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):533–5.
- [21] Ni Y, Alu A, Lei H, Wang Y, Wu M, Wei X. Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19. *Mol Biomed* 2021;2(1):1.
- [22] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Front Immunol* 2020;11:1648.
- [23] Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Infez Med* 2020;28(2):174–84.
- [24] Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(9):2033–44.
- [25] Reinke LM, Spiegel M, Plegge T, Hartleib A, Nehlmeier I, Gierer S, et al. Different residues in the SARS-CoV spike protein determine cleavage and activation by the host cell protease TMPRSS2. *PLoS ONE* 2017;12(6):e0179177.
- [26] Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Author correction: characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2021;12(1):2144.
- [27] Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495(7440):251–4.
- [28] Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol* 2003;82(2):53–73.
- [29] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875–9.
- [30] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260–3.
- [31] Mohd HA, Memish ZA, Alfaraj SH, McClish D, Altuwajri T, Alanazi MS, et al. Predictors of MERS-CoV infection: a large case control study of patients presenting with ILI at a MERS-CoV referral hospital in Saudi Arabia. *Travel Med Infect Dis* 2016;14(5):464–70.
- [32] Liu Q, Wang RS, Qu GQ, Wang YY, Liu P, Zhu YZ, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *J Forensic Med* 2020;36(1):21–3. Chinese.
- [33] Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu Li, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33(6):1007–14.
- [34] Gong S. Changes of the temporal-spatial distribution of epidemic disasters in 770BC-AD1911 China. *Acta Geogr Sin* 2003;58(6):870–8.



- [35] Chen S, Zhou Z. On the strategy and therapy of TCM diagnosis and treatment to COVID-19. *Jiangsu J Tradit Chin Med* 2020;52(4):34–8. Chinese.
- [36] Zheng W, Zhang J, Yang FW, Huang M, Miao Q, Qi WS, et al. Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from perspective of dampness-toxicity plagues. *J Tradit Chin Med* 2020;61(22):1020–8.
- [37] Rodríguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlagenhauf P. Going global—travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis* 2020;33:101578.
- [38] Wang H, Song HX, Wang DF, Ma XR, Zou DX, Miao JX, et al. Potential mechanism of Xuanfei Baidu formula in treating new coronavirus pneumonia on network pharmacology and molecular docking. *J Hainan Med Coll* 2020; 26(18):1361–72.
- [39] Wang Y, Li X, Zhang JH, Xue R, Qian JY, Zhang XH, et al. Mechanism of Xuanfei Baidu tang in treatment of COVID-19 based on network pharmacology. *China J Clin Mater Med* 2020;45(10):2249–56. Chinese.
- [40] Pan HD, Yao XJ, Wang WY, Lau HY, Liu L. Network pharmacological approach for elucidating the mechanisms of traditional Chinese medicine in treating COVID-19 patients. *Pharmacol Res* 2020;159:105043.
- [41] Zhu YW, Yan XF, Ye TJ, Hu J, Wang XL, Qiu FJ, et al. Analyzing the potential therapeutic mechanism of Huashi Baidu decoction on severe COVID-19 through integrating network pharmacological methods. *J Tradit Complement Med* 2021;11(2):180–7.
- [42] Tao Q, Du J, Li X, Zeng J, Tan B, Xu J, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug Dev Ind Pharm* 2020;46(8): 1345–53.
- [43] Ren Y, Yin ZH, Dai JX, Yang Z, Ye BB, Ma YS, et al. Evidence-based complementary and alternative medicine exploring active components and mechanism of Jinhua Qinggan granules in treatment of COVID-19 based on virus–host interaction. *Nat Prod Commun* 2020;15(9):1934578X2094721.
- [44] Zhang Y, Yao Y, Yang Y, Wu H. Investigation of anti-SARS, MERS, and COVID-19 effect of Jinhua Qinggan granules based on a network pharmacology and molecular docking approach. *Nat Prod Commun* 2021;16(5): 1934578X2110206.
- [45] Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, Corman VM, Muth D, Goettsche M, et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol* 2010;84(21): 11336–49.
- [46] Khaerunnisa S, Aminah NS, Kristanti AN, Kuswarini S, Wungu CDK, Soetjipto S, et al. Isolation and identification of a flavonoid compound and *in vivo* lipid-lowering properties of *Imperata cylindrica*. *Biomed Rep* 2020;13(5):38.
- [47] Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an *in silico* approach. *J Biomol Struct Dyn* 2021;39(9):3092–8.
- [48] Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, Majeed M, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res* 2020;34(11):2911–20.
- [49] Du A, Zheng R, Disoma C, Li S, Chen Z, Li S, et al. Epigallocatechin-3-gallate, an active ingredient of traditional Chinese medicines, inhibits the 3CLpro activity of SARS-CoV-2. *Int J Biol Macromol* 2021;176:1–12.
- [50] Yu R, Chen L, Lan R, Shen R, Li P. Computational screening of antagonists against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(2):106012.
- [51] Aanouz I, Belhassan A, El-Khatibi K, Lakhlifi T, El-Idrissi M, Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: computational investigations. *J Biomol Struct Dyn* 2021;39(8):2971–9.
- [52] Wei TZ, Wang H, Wu XQ, Lu Y, Guan SH, Dong FQ, et al. *In silico* screening of potential spike glycoprotein inhibitors of SARS-CoV-2 with drug repurposing strategy. *Chin J Integr Med* 2020;26(9):663–9.
- [53] Nebigil CG, Moog C, Vagner S, Benkirane-Jessel N, Smith DR, Désaubry L. Flavaglines as natural products targeting eIF4A and prohibitins: from traditional Chinese medicine to antiviral activity against coronaviruses. *Eur J Med Chem* 2020;203:112653.
- [54] Ting D, Dong N, Fang L, Lu J, Bi J, Xiao S, et al. Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Appl Nano Mater* 2018;1(10):5451–9.
- [55] Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem* 2007;50(17):4087–95.
- [56] Cheng PW, Ng LT, Chiang LC, Lin CC. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E *in vitro*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(7): 612–6.
- [57] Chikhale R, Sinha SK, Wanjari M, Gurav NS, Ayyanar M, Prasad S, et al. Computational assessment of saikosaponins as adjuvant treatment for COVID-19: molecular docking, dynamics, and network pharmacology analysis. *Mol Divers* 2021;25(3):1889–904.
- [58] Ho T, Wu S, Chen J, Li C, Hsiang C. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res* 2007;74(2):92–101.
- [59] Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, Yumrutcu O, Oztuzcu S, Igci M, et al. The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Mol Biol Rep* 2014;41(3):1703–11.
- [60] Kim HY, Shin HS, Park H, Kim YC, Yun YG, Park S, et al. *In vitro* inhibition of coronavirus replications by the traditionally used medicinal herbal extracts, *Cimicifuga rhizoma*, *Meliae cortex*, *Coptidis rhizoma*, and *Phellodendron cortex*. *J Clin Virol* 2008;41(2):122–8.
- [61] Cui C, Huang C, Zhou W, Ji X, Zhang F, Wang L, et al. *AGTR2*, one possible novel key gene for the entry of SARS-CoV-2 into human cells. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2021;18(4):1230–3.
- [62] Gao K, Song YP, Song A. Exploring active ingredients and function mechanisms of *Ephedra-bitter* almond for prevention and treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19) based on network pharmacology. *BioData Min* 2020;13(1):19.
- [63] Lv Y, Wang S, Liang P, Wang Y, Zhang X, Jia Q, et al. Screening and evaluation of anti-SARS-CoV-2 components from *Ephedra sinica* by ACE2/CMC-HPLC-IT-TOF-MS approach. *Anal Bioanal Chem* 2021;413(11):2995–3004.
- [64] Li X, Qiu Q, Li M, Lin H, Cao S, Wang Q, et al. Chemical composition and pharmacological mechanism of *Ephedra-Glycyrrhiza* drug pair against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Aging* 2021;13(4):4811–30.
- [65] Cai Y, Zeng M, Chen YZ. The pharmacological mechanism of Huashi Baidu formula for the treatment of COVID-19 by combined network pharmacology and molecular docking. *Ann Palliat Med* 2021;10(4):3864–95.
- [66] Zhou YY, Gao WY, Gu XR, Chen ZQ, Zhao HY, Bian BL, et al. Identification and attribution of chemical constituents of Qingfei Paidu decoction based on UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS technology. *China J Clin Mater Med* 2020;45(13): 3035–44. Chinese.
- [67] Liu W, Ge GB, Wang YL, Huang K, Chen JM, Wang CH, et al. Chemical constituent and tissue distribution study of Qingfei Paidu decoction in mice using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. *Chin Tradit Herbal Drugs* 2020;51(8):2035–45. Chinese.
- [68] Chen J, Wang YK, Gao Y, Hu LS, Yang JW, Wang JR, et al. Protection against COVID-19 injury by Qingfei Paidu decoction via anti-viral, anti-inflammatory activity and metabolic programming. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110281.
- [69] Zhao J, Tian S, Lu D, Yang J, Zeng H, Zhang F, et al. Systems pharmacological study illustrates the immune regulation, anti-infection, anti-inflammation, and multi-organ protection mechanism of Qing-Fei-Pai-Du decoction in the treatment of COVID-19. *Phytomedicine* 2021;85:153315.
- [70] Shi N, Liu B, Liang N, Ma Y, Ge Y, Yi H, et al. Association between early treatment with Qingfei Paidu decoction and favorable clinical outcomes in patients with COVID-19: a retrospective multicenter cohort study. *Pharmacol Res* 2020;161:105290.
- [71] Zhang ZJ, Wu WY, Hou JJ, Zhang LL, Li FF, Gao L, et al. Active constituents and mechanisms of Respiratory Detox Shot, a traditional Chinese medicine prescription, for COVID-19 control and prevention: network-molecular docking-LC-MS<sup>E</sup> analysis. *J Integr Med* 2020;18(3):229–41.
- [72] Li Q, Bai C, Yang R, Xing W, Pang X, Wu S, et al. Deciphering the pharmacological mechanisms of Ma Xing Shi Gan decoction against COVID-19 through integrating network pharmacology and experimental exploration. *Front Pharmacol* 2020;11:581691.
- [73] Li Y, Chu F, Li P, Johnson N, Li T, Wang Y, et al. Potential effect of Moxing Shigan decoction against coronavirus disease 2019 (COVID-19) revealed by network pharmacology and experimental verification. *J Ethnopharmacol* 2021; 271:113854.
- [74] Ding Y, Zeng L, Li R, Chen Q, Zhou B, Chen Q, et al. The Chinese prescription Lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function. *BMC Complement Altern Med* 2017;17(1):130.
- [75] Zheng S, Baak JP, Li S, Xiao W, Ren H, Yang H, et al. Network pharmacology analysis of the therapeutic mechanisms of the traditional Chinese herbal formula Lian Hua Qing Wen in corona virus disease 2019 (COVID-19), gives fundamental support to the clinical use of LHQW. *Phytomedicine* 2020; 79:

- 153336.
- [76] Chen X, Wu Y, Chen C, Gu Y, Zhu C, Wang S, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening. *Acta Pharm Sin B* 2021;11(1):222–36.
- [77] Li R, Hou Y, Huang J, Pan W, Ma Q, Shi Y, et al. Lianhuaqingwen exerts antiviral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacol Res* 2020;156:104761.
- [78] Ma Q, Pan W, Li R, Liu B, Li C, Xie Y, et al. Liu Shen capsule shows antiviral and anti-inflammatory abilities against novel coronavirus SARS-CoV-2 via suppression of NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Pharmacol Res* 2020;158:104850.
- [79] Pang WT, Jin XY, Pang B, Yang FW, Wang H, Liu CX, et al. Analysis on pattern of prescriptions and syndromes of traditional Chinese medicine for prevention and treatment of COVID-19. *China J Clin Mater Med* 2020;45(6):1242–7. Chinese.
- [80] Li X, Lin H, Wang Q, Cui L, Luo H, Luo L. Chemical composition and pharmacological mechanism of Shenfu decoction in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Drug Dev Ind Pharm* 2020;46(12):1947–59.
- [81] Deng W, Xu Y, Kong Q, Xue J, Yu P, Liu J, et al. Therapeutic efficacy of Pudilan Xiaoyan oral liquid (PDL) for COVID-19 *in vitro* and *in vivo*. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):66.
- [82] Zheng Y, Liu Z, Zhu XQ, Wang BL. To Investigation of the mechanism of Xuebijing injection in COVID-19 treatment based on network pharmacology and molecular docking. *Chin J Comp Med* 2020;30(7):57–64. Chinese.
- [83] Thompson DA, Cormier EG, Dragic T. CCR5 and CXCR4 usage by non-clade B human immunodeficiency virus type 1 primary isolates. *J Virol* 2002;76(6):3059–64.
- [84] Lindahl JF, Grace D. The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review. *Infect Ecol Epidemiol* 2015;5(1):30048.
- [85] Moscona A. Entry of parainfluenza virus into cells as a target for interrupting childhood respiratory disease. *J Clin Invest* 2005;115(7):1688–98.
- [86] Zhao J, Wohlford-Lenane C, Zhao J, Fleming E, Lane TE, McCray Jr PB, et al. Intranasal treatment with poly(I-C) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. *J Virol* 2012;86(21):11416–24.
- [87] Kumaki Y, Salazar AM, Wandersee MK, Barnard DL. Prophylactic and therapeutic intranasal administration with an immunomodulator, Hiltonol<sup>®</sup> (Poly IC:LC), in a lethal SARS-CoV-infected BALB/c mouse model. *Antiviral Res* 2017;139:1–12.
- [88] Jasso-Miranda C, Herrera-Camacho I, Flores-Mendoza LK, Dominguez F, Vallejo-Ruiz V, Sanchez-Burgos GG, et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies. *Infect Drug Resist* 2019;12:1833–52.
- [89] Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, Vallet T, Vignuzzi M. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res* 2017;142:148–57.
- [90] Sordillo PP, Helson L. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections. *In Vivo* 2015;29(1):1–4.
- [91] Wang YX, Ma JR, Wang SQ, Zeng YQ, Zhou CY, Ru YH, et al. Utilizing integrating network pharmacological approaches to investigate the potential mechanism of Ma Xing Shi Gan decoction in treating COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(6):3360–84.
- [92] Zhao J, Yang X, Wang C, Song S, Cao K, Wei T, et al. Yidu-toxicity blocking lung decoction ameliorates inflammation in severe pneumonia of SARS-CoV-2 patients with Yidu-toxicity blocking lung syndrome by eliminating IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Biomed Pharmacother* 2020;129:110436.
- [93] Kao SJ, Su CF, Liu DD, Chen HI. Endotoxin-induced acute lung injury and organ dysfunction are attenuated by pentobarbital anaesthesia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(5–6):480–7.
- [94] Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23(4):243–52.
- [95] Standiford TJ, Ward PA. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Transl Res* 2016;167(1):183–91.
- [96] Weng TI, Wu HY, Kuo CW, Liu SH. Honokiol rescues sepsis-associated acute lung injury and lethality via the inhibition of oxidative stress and inflammation. *Intensive Care Med* 2011;37(3):533–41.
- [97] Shin NR, Shin IS, Song HH, Hong JM, Kwon OK, Jeon CM, et al. *Callicarpa japonica* Thunb. reduces inflammatory responses: a mouse model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol* 2015;26(1):174–80.
- [98] Koksøl O, Ozdulger A, Tamer L, Cinel L, Ercil M, Degirmenci U, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(2):90–5.
- [99] Yang W, Qiang D, Zhang M, Ma L, Zhang Y, Qing C, et al. Isoforskolin pretreatment attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in animal models. *Int Immunopharmacol* 2011;11(6):683–92.
- [100] Sun Q, Chen L, Gao M, Jiang W, Shao F, Li J, et al. Ruscogenin inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice: involvement of tissue factor, inducible NO synthase and nuclear factor (NF)- $\kappa$ B. *Int Immunopharmacol* 2012;12(1):88–93.
- [101] Patel VJ, Biswas Roy S, Mehta HJ, Joo M, Sadikot RT. Alternative and natural therapies for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *BioMed Res Int* 2018;2018:1–9.
- [102] Cui Y, Xin H, Tao Y, Mei L, Wang Z. *Arenaria kansuensis* attenuates pulmonary fibrosis in mice via the activation of Nrf2 pathway and the inhibition of NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 pathway. *Phytother Res* 2021;35(2):974–86.
- [103] Liu Z, Wang P, Lu S, Guo R, Gao W, Tong H, et al. Liquiritin, a novel inhibitor of TRPV1 and TRPA1, protects against LPS-induced acute lung injury. *Cell Calcium* 2020;88:102198.
- [104] Li X, Shan C, Wu Z, Yu H, Yang A, Tan B. Emodin alleviated pulmonary inflammation in rats with LPS-induced acute lung injury through inhibiting the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway. *Inflamm Res* 2020;69(4):365–73.
- [105] Gao Z, Sui J, Fan R, Qu W, Dong X, Sun D. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:1971–82.
- [106] Yin JT, Wan B, Liu DD, Wan SX, Fu HY, Wan Y, et al. Emodin alleviates lung injury in rats with sepsis. *J Surg Res* 2016;202(2):308–14.
- [107] Tsai CL, Lin YC, Wang HM, Chou TC. Baicalein, an active component of *Scutellaria baicalensis*, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *J Ethnopharmacol* 2014;153(1):197–206.
- [108] Chen YQ, Chai YS, Xie K, Yu F, Wang CJ, Lin SH, et al. Curcumin promotes the expression of IL-35 by regulating regulatory T cell differentiation and restrains uncontrolled inflammation and lung injury in mice. *Inflammation* 2020;43(5):1913–24.
- [109] Liu Q, Ci X, Wen Z, Peng L. Diosmetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome. *Biomol Ther* 2018;26(2):157–66.
- [110] Wang YM, Ji R, Chen WW, Huang SW, Zheng YJ, Yang ZT, et al. Paclitaxel alleviated sepsis-induced acute lung injury by activating MUC1 and suppressing TLR-4/NF- $\kappa$ B pathway. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3391–404.
- [111] Zhou BX, Li J, Liang XL, Pan XP, Hao YB, Xie PF, et al.  $\beta$ -sitosterol ameliorates influenza A virus-induced proinflammatory response and acute lung injury in mice by disrupting the cross-talk between RIG-I and IFN/STAT signaling. *Acta Pharmacol Sin* 2020;41(9):1178–96.
- [112] Zhang Y, Zhang B, Xu DQ, Li WP, Xu M, Li JH, et al. Tanshinone IIA attenuates seawater aspiration-induced lung injury by inhibiting macrophage migration inhibitory factor. *Biol Pharm Bull* 2011;34(7):1052–7.
- [113] Fu S, Lu W, Yu W, Hu J. Protective effect of *Cordyceps sinensis* extract on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Biosci Rep* 2019;39(6):BSR20190789.
- [114] Chen X, Han W, Wang G, Zhao X. Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines. *Int J Biol Macromol* 2020;164:331–43.
- [115] Chen RR, Li YJ, Chen JJ, Lu CL. A review for natural polysaccharides with anti-pulmonary fibrosis properties, which may benefit to patients infected by 2019-nCoV. *Carbohydr Polym* 2020;247:116740.