

基于网络药理学的甘草治疗 新型冠状病毒感染合并心肌炎作用机制研究

秦莉 杨晓倩 张艺文 汪汉

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】目的 基于网络药理学探索甘草作用于新型冠状病毒感染合并心肌炎的主要活性成分及作用机制。**方法** 利用 TCMSP 数据库对甘草的主要活性成分及其靶点筛选,再运用 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库筛选新型冠状病毒感染合并心肌炎的相关靶点,最后对药物靶点和疾病靶点进行 Venn 分析,得到甘草作用于新型冠状病毒感染合并心肌炎的交集靶点。利用 STRING 数据库对交集靶点进行蛋白互作网络分析并筛选关键靶点。采用 Cytoscape3.7.2 软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图,对靶点基因进行基因本体富集分析和京都基因与基因组百科全书通路分析。**结果** 经筛选得到甘草作用于新型冠状病毒感染合并心肌炎的活性成分 71 个,作用靶点 37 个,主要涉及 66 个生物学过程,156 条通路。**结论** 本研究初步验证甘草可通过多成分、多靶点和多通路来发挥治疗新型冠状病毒感染合并心肌炎的作用。

【关键词】 甘草;新型冠状病毒合并心肌炎;网络药理学;作用机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.026

Glycyrrhiza Uralensis on Novel Coronavirus Infection Complicated with Myocarditis Based on Network Pharmacology

QIN Li, YANG Xiaoqian, ZHANG Yiwen, WANG Han

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Southwest Jiaotong University Medical School, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Objective To explore the main active components and mechanism of Glycyrrhiza uralensis on novel coronavirus infection complicated with myocarditis based on network pharmacology. **Methods** The main active components and targets of Glycyrrhiza uralensis were screened by TCMSP database, and the targets of novel coronavirus infection complicated with myocarditis were screened by GeneCards database and OMIM database. Finally, the intersection targets of Glycyrrhiza uralensis were obtained by Venn analysis of drug targets and disease targets. The STRING database was used to analysis the protein interaction network of the intersection targets and screen the key targets. The network map of “drug-active ingredient-target-disease” was constructed by Cytoscape software, and the target genes were analyzed by GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis. **Results** 71 active components and 37 targets were treated with Glycyrrhiza uralensis, which mainly involved 66 biological processes and 156 signaling pathways. **Conclusion** This study preliminarily verified that Glycyrrhiza uralensis can play a role in the treatment of novel coronavirus infection complicated with myocarditis through multiple active components, targets and pathways.

【Key words】 Glycyrrhiza uralensis; Novel coronavirus infection complicated with myocarditis; Network pharmacology; Mechanism

从 2019 年 12 月起,新型冠状病毒(新冠)从武汉迅速传播到中国各省份及全球各国家,严重影响人类健康。世界卫生组织命名 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)引发的疾病为 2019 冠状病毒病(corona virus disease 2019, COVID-19)。2019-nCoV 与引起严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome,

MERS)的冠状病毒关系密切,同为 β 属冠状病毒,并且具有相同的血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体^[1]。COVID-19 具有潜伏期长、传染性强和人群普遍易感的特点,归属于中医“疫病”范畴。此类患者不仅有发热、乏力和干咳等典型的临床表现,还有与病毒感染相关的心脏受损的症状,其中,心肌炎是 COVID-19 患者心脏受损的主要表现之一^[2]。目

前针对 COVID-19 仍无特效药,但中西医结合对症治疗在部分患者中取得确切疗效^[3]。中医认为“湿”邪是 COVID-19 发病的主要因素,治疗方案中强调“扶正祛邪”,而甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛和调和诸药的功效,推测甘草可能是治疗 COVID-19 合并心肌炎的一种潜在药物^[3]。

甘草为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根和根茎,味甘性平,其活性成分主要包括甘草酸和甘草次酸等皂苷类化合物、甘草素和异甘草素等黄酮类化合物、多糖和香豆素类等,具有镇咳、抗菌抗病毒、抗炎抗过敏和免疫调节等多种药理作用^[4]。研究表明甘草具有抗冠状病毒的作用,但其作用机制尚不明确^[5]。秦裕辉等^[6]在 2019-nCoV 感染的处方中指出,甘草是“新冠 1 号”和“新冠 2 号”处方的主要中药成分。此外,中医治疗病毒性心肌炎过程中,甘草的使用频次最高^[7]。因中药所含有效成分复杂,仅通过实验对其作用机制进行全面研究较为困难,而网络药理学则融合了药理学、系统生物学、计算机生物学及网络分析等多学科的技术和内容,通过构建“药物-活性成分-靶标-疾病”多层网络来分析药物作用于疾病的机制。本研究基于网络药理学的方法,对甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的作用机制进行系统分析,从而为甘草的临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>), UniProt 数据库(UniProt, <https://www.uniprot.org/>), GeneCards 数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org>), OMIM 数据库(OMIM, <https://www.omim.org>), Cytoscape 3.7.2 软件(Cytoscape, <https://cytoscape.org>), STRING 数据库(String, <https://string-db.org/>)和 R 3.6.1 软件(R, <https://www.r-project.org>)。

1.2 药物活性成分及靶点

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)可提供中药主要成分、靶点及疾病的信息,口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug likeness, DL)是筛选药物主要成分常用的参数。借助 TCMSP 数据库检索甘草,筛选出 OB \geq 30% 和 DL \geq 0.18 的化合物作为甘草的主要成分,并根据 TCMSP 数据库中的“Related Targets”功能,筛选出与其化合物相对应的靶点。此外,利用 UniProt 数据库把靶点蛋白名称统一转化为基因名称,删除部分不规范的靶点。

1.3 疾病靶点的预测

GeneCards 数据库收录了较全面的人类基因信息,包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和遗传学等。OMIM 数据库主要对人类基因和表型及其之间关系进行了全面的描述。在 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库中分别检索“新型冠状病毒(novel coronavirus)”和“心肌炎(myocarditis)”,然后把两个数据库的检索内容合并取交集,交集所得结果即 2019-nCoV 感染合并心肌炎的相关靶点。

1.4 甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的靶点预测

药物和疾病的共同靶点即药物作用于疾病的潜在靶点。本文通过使用 R 软件中的“VennDiagram”安装包对甘草和新冠合并心肌炎的靶点取交集,两者的共同靶点即甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的相关靶点。

1.5 可视化网络构建及关键靶点筛选

蛋白互作网络(PPI)和“药物-活性成分-靶点-疾病”网络能更加明确地显示药物和疾病之间复杂的相互关系。药物的活性成分可直接或间接作用于疾病靶点从而发挥治疗作用,而疾病的形成和治疗与其靶点也有着直接或间接的关系。甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的相关靶点输入 STRING 数据库来构建 PPI 网络,物种设置为“人”(“Homo sapiens”)。根据靶点蛋白相互作用连线数目进行排序,连线数目越大表示该靶点蛋白在药物治疗疾病过程中所起作用越大,选用 PPI 网络中连线数目最多的 30 个靶点蛋白作为关键靶点。利用 Cytoscape 软件构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络。网络主要包括药物、药物活性成分、疾病及其靶点四类节点,两节点之间均以边相连。

1.6 基因本体及通路富集分析

基因本体(gene ontology, GO)富集分析常用于注释基因及基因产物的功能,包括分子功能、生物过程和细胞组分三个生物学范畴。京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)可对靶点进行通路富集分析,有利于探索药物治疗疾病的作用机制。利用 R 软件的“clusterProfiler”“DOSE”和“pathview”安装包对甘草治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎的靶基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析,并以 P 值 <0.05 作为筛选条件。将前 20 条富集显著的结果进行图表可视化。

2 结果

2.1 甘草活性成分及靶点

利用 TCMSP 数据库检索甘草,以 OB \geq 30% 和 DL \geq 0.18 为筛选条件,并删除无对应靶点的化合物以及重复或无对应基因名称的靶点蛋白,最终获得 85 个符合条件的有效成分(见表 1),其对应 1 204 个相关靶点和 199 个靶基因。

表 1 甘草主要活性成分基本信息

分子 ID	分子名	OB(%)	DL
MOL001484	Inermine	75.18	0.54
MOL001792	DFV	32.76	0.18
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
MOL002565	Medicarpin	49.22	0.34
MOL000354	Isorhamnetin	49.60	0.31
MOL000359	Sitosterol	36.91	0.75
MOL003656	Lupiwighteone	51.64	0.37
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.20
MOL000392	Formononetin	69.67	0.21
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
MOL004328	Naringenin	59.29	0.21
MOL004805	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydroprano[2,3-f]chromen-4-one	31.79	0.72
MOL004806	Euchrenone	30.29	0.57
MOL004808	Glyasperin B	65.22	0.44
MOL004810	Glyasperin F	75.84	0.54
MOL004811	Glyasperin C	45.56	0.40
MOL004814	Isotrifoliol	31.94	0.42
MOL004815	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	39.62	0.35
MOL004820	Kanzonols W	50.48	0.52
MOL004824	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	60.25	0.63
MOL004827	Semilicoisoflavone B	48.78	0.55
MOL004828	Glepidotin A	44.72	0.35
MOL004829	Glepidotin B	64.46	0.34
MOL004833	Phaseolinisoflavan	32.01	0.45
MOL004835	Glypallichalcone	61.60	0.19
MOL004838	8-(6-Hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	58.44	0.38
MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19
MOL004848	Licochalcone G	49.25	0.32
MOL004849	3-(2,4-Dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	59.62	0.43
MOL004855	Licoricone	63.58	0.47
MOL004856	Gancaonin A	51.08	0.40
MOL004857	Gancaonin B	48.79	0.45
MOL004863	3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	66.37	0.41

续表

分子 ID	分子名	OB(%)	DL
MOL004864	5,7-Dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	30.49	0.41
MOL004866	2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone	44.15	0.41
MOL004879	Glycyrin	52.61	0.47
MOL004882	Licocoumarone	33.21	0.36
MOL004883	Licoisoflavone	41.61	0.42
MOL004884	Licoisoflavone B	38.93	0.55
MOL004885	Licoisoflavanone	52.47	0.54
MOL004891	Shinpterocarpin	80.30	0.73
MOL004898	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	46.27	0.31
MOL004903	Liquiritin	65.69	0.74
MOL004904	Licopyranocoumarin	80.36	0.65
MOL004907	Glyzaglabrin	61.07	0.35
MOL004908	Glabridin	53.25	0.47
MOL004910	Glabranin	52.90	0.31
MOL004911	Glabrene	46.27	0.44
MOL004912	Glabrone	52.51	0.50
MOL004913	1,3-Dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	48.14	0.43
MOL004914	1,3-dihydroxy-8,9-Dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	62.90	0.53
MOL004915	Eurycarpin A	43.28	0.37
MOL004924	(-)-Medicocarpin	40.99	0.95
MOL004935	Sigmoidin-B	34.88	0.41
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18
MOL004945	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	36.57	0.32
MOL004948	Isoglycyrol	44.70	0.84
MOL004949	Isolicoflavonol	45.17	0.42
MOL004957	HMO	38.37	0.21
MOL004959	1-Methoxyphaseollidin	69.98	0.64
MOL004961	Quercetin der.	46.45	0.33
MOL00497	Licochalcone a	40.79	0.29
MOL004978	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-Dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	36.21	0.52
MOL004980	Inflacoumarin A	39.71	0.33

续表

分子 ID	分子名	OB (%)	DL
MOL004985	Icos-5-enoic acid	30.70	0.20
MOL004988	Kanzonol F	32.47	0.89
MOL004989	6-Prenylated eriodictyol	39.22	0.41
MOL004991	7-Acetoxy-2-methylisoflavone	38.92	0.26
MOL004993	8-Prenylated eriodictyol	53.79	0.40
MOL004996	Gadelaidic acid	30.70	0.20
MOL000500	Vestitol	74.66	0.21
MOL005000	Gancaonin G	60.44	0.39
MOL005001	Gancaonin H	50.10	0.78
MOL005003	Licoagrocarpin	58.81	0.58
MOL005007	Glyasperins M	72.67	0.59
MOL005008	Glycyrrhiza flavonol A	41.28	0.60
MOL005012	Licoagroisoflavone	57.28	0.49
MOL005016	Odoratin	49.95	0.30
MOL005017	Phaseol	78.77	0.58
MOL005018	Xambioona	54.85	0.87
MOL005020	Dehydroglyasperins C	53.82	0.37
MOL000098	Quercetin	46.43	0.28

2.2 2019-nCoV 感染合并心肌炎的靶点

利用 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库分别检索“新型冠状病毒”和“心肌炎”，并把两个数据库的检索结果合并，获得新冠相关基因 348 个，心肌炎相关基因 1 055 个。然后把以上两种疾病的相关基因取交集，最终获得 2019-nCoV 感染合并心肌炎的靶基因 139 个。

2.3 甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的相关靶点及“药物-活性成分-靶点-疾病”网络构建

对 199 个甘草的靶基因和 139 个 2019-nCoV 感染合并心肌炎的相关基因进行 Venn 分析，获得 37 个疾病和药物的共同基因，即为甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的潜在靶点，其对应甘草化合物 71 个。将疾病、药物及筛选得到的药物活性成分、疾病和药物的共同靶点导入 Cytoscape 软件进行“药物-活性成分-靶点-疾病”网络的构建，见图 1。网络中共有 110 个节点(71 个化合物、37 个靶点、1 个疾病和 1 个药物)，327 条边，不同形状(或不同颜色)的节点分别代表药物、药物活性成分、靶点及疾病。

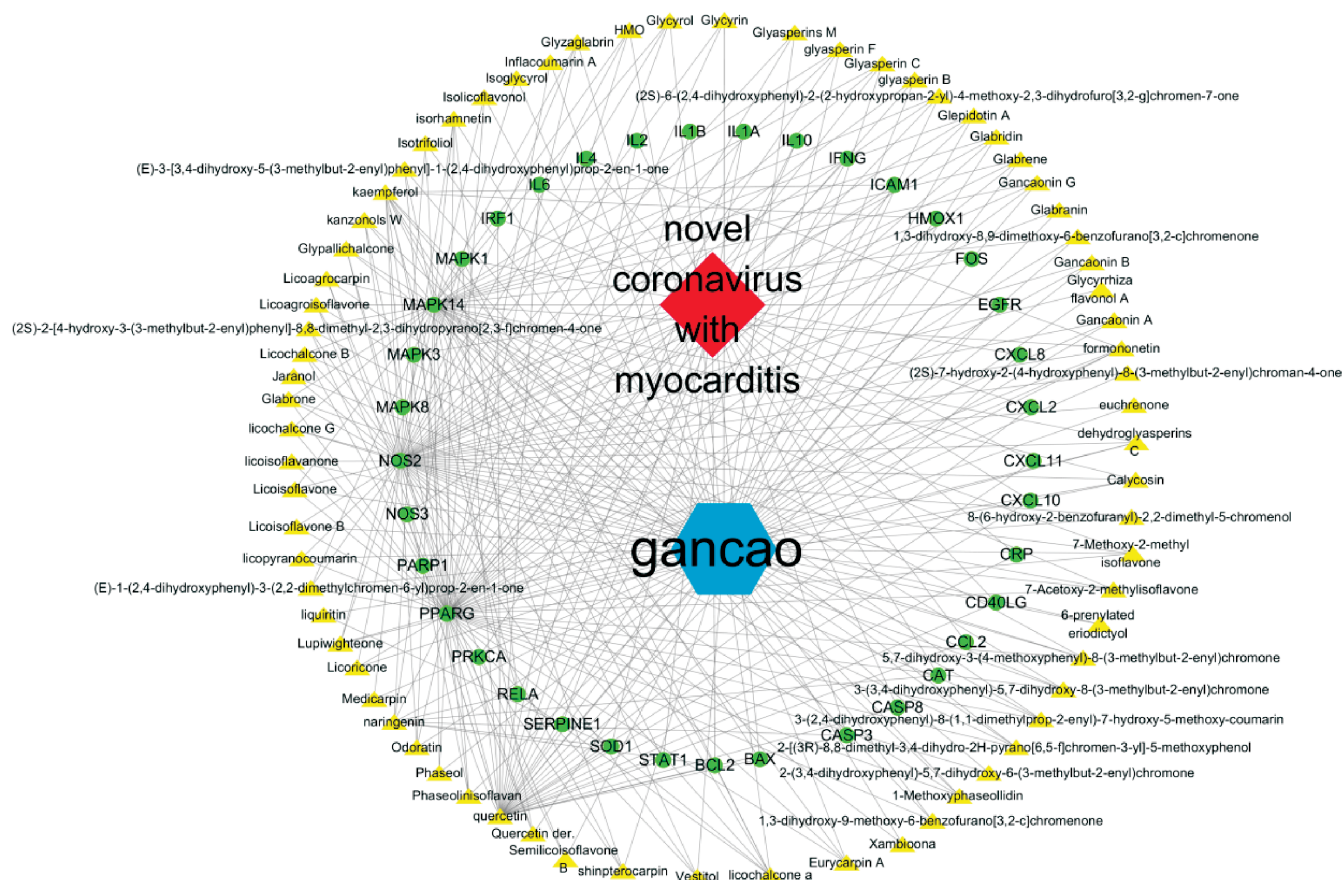


图 1 药物-活性成分-靶点-疾病网络图

注:六边形节点(蓝色):甘草;菱形节点(红色):2019-nCoV 感染合并心肌炎;三角形节点(黄色):甘草活性成分;圆形节点(绿色):疾病-药物的共同靶点。

2.4 PPI 的构建及关键靶点的筛选

通过将疾病和药物的共同靶点导入 STRING 数据库,设定物种为人,并隐藏蛋白互作得分 <0.4 的边,构建 PPI 网络,发现网络中有 37 个相互作用节点,456 个边,结果见图 2。网络中各节点代表不同的靶点蛋白,不同颜色的边代表不同的相互作用类型,靶点蛋白间相互作用连线的数目与该靶点在药物治疗疾病过程中所起作用相关。按照相互作用连线数目的大小进行排序,选用连线数目最多的 30 个靶点蛋白作为关键靶点,包括白介素(IL)-6、IL-10、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)3、MAPK8、胱天蛋白酶(CASP)3、趋化因子 2(CCL2)、IL-1 β 、C-X-C 基序趋化因子(CXCL)8、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-4、MAPK1、IL-2、MAPK14、RELA 原癌基因(RELA)、FOS 原癌基因、CASP8、过氧化氢酶(CAT)、血红素加氧酶-1(HMOX1)、诱导型一氧化氮合酶(NOS2)、信号转导与转录激活因子 1(STAT1)、CXCL10、表皮生长因子受体(EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、内皮型一氧化氮合酶(NOS3)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1(SERPINE1)、CD40 配体(CD40LG)、C 反应蛋白(CRP)、干扰素调节因子 1(IRF1)和 CXCL2。

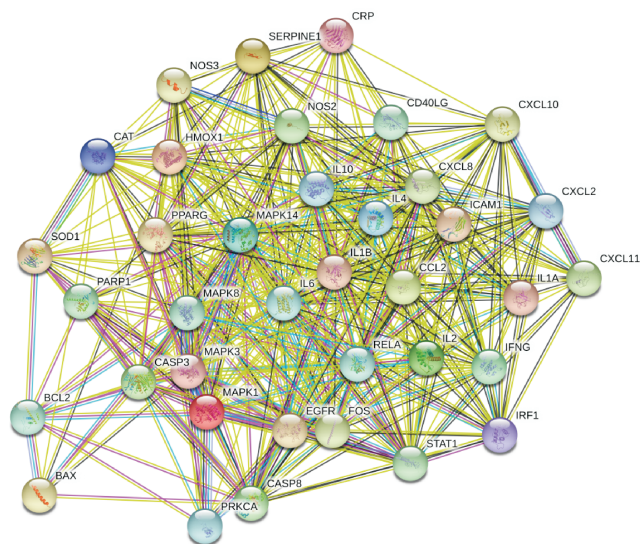


图 2 甘草治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎的蛋白互作网络图

注:节点:靶点蛋白;不同颜色的边:不同的相互作用类型。

2.5 GO 及 KEGG 富集分析

利用 R 软件对甘草治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎的相关基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析,两者均以 $P<0.05$ 作为筛选条件, P 值越小富集越显著,在其功能或通路上的基因越多。在 GO 富集分析中含有 66 个生物学过程,根据 P 值大小进行排序,选取富集前 20 位的生物学过程,见表 2。图表显示,甘草作用

于 2019-nCoV 感染合并心肌炎主要涉及细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、磷酸酶结合和趋化因子受体结合等多种生物学过程。KEGG 富集通路发现,37 个疾病-药物共同靶点显著富集在 156 条通路上,其中前 20 条富集显著通路的具体信息见图 3。纵轴为通路名称,横轴为 Gene Ratio 值。Gene Ratio 值的大小表示富集程度的高低,点的大小表示富集的靶点基因数量,点的颜色从红色到蓝色表示 P 值从小到大。甘草在治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎中主要通过糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路以及 Chagas 病和甲型流感等疾病相关通路发挥作用。

表 2 甘草治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎的主要生物学过程(前 20 个)

ID	描述	数目	P 值
1	细胞因子受体结合	16	2.40×10^{-17}
2	细胞因子活性	13	2.89×10^{-14}
3	受体配体活性	13	4.50×10^{-10}
4	磷酸酶结合	8	1.61×10^{-7}
5	趋化因子受体结合	6	1.61×10^{-7}
6	丝裂原活化蛋白激酶活性	4	4.73×10^{-7}
7	趋化因子活性	5	1.37×10^{-6}
8	生长因子受体结合	6	7.18×10^{-6}
9	蛋白磷酸酶结合	6	8.27×10^{-6}
10	CXCR 趋化因子受体结合	3	2.44×10^{-5}
11	G 蛋白偶联受体结合	7	2.56×10^{-5}
12	肿瘤坏死因子受体超家族	4	3.68×10^{-5}
13	丝裂原活化蛋白激酶激酶活性	3	6.33×10^{-5}
14	肿瘤坏死因子受体结合	3	4.62×10^{-4}
15	蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性	3	11.63×10^{-4}
16	整合素结合	4	16.86×10^{-4}
17	NADP 结合	3	16.86×10^{-4}
18	血红素结合	4	16.86×10^{-4}
19	BH 结构域结合	2	16.86×10^{-4}
20	死亡结构域结合	2	16.86×10^{-4}

3 讨论

随着药物信息学的迅速发展,网络药理学为研究中药的多成分及复杂的作用机制提供了新的研究方法。网络药理学基于多学科的技术和内容,从整体考虑药物与疾病的相关性,强调药物、靶点与疾病间相互作用的系统性,反映中药的多成分、多靶点和多通路的作用特点^[8]。因此,本研究基于网络药理学的研究方法,借助相关数据库和软件探索甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的主要药物成分及作用机制。

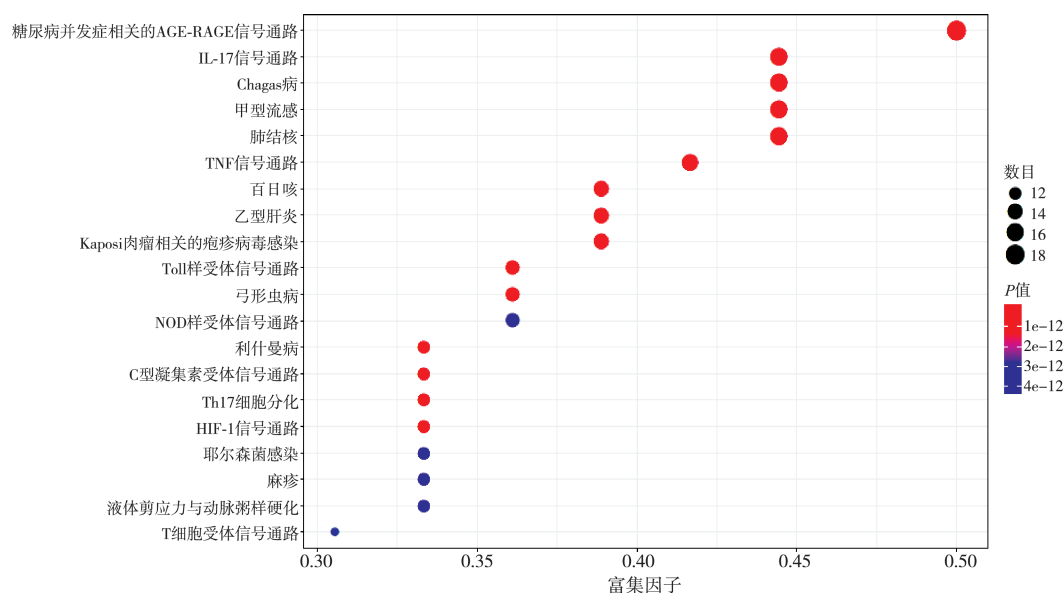


图3 甘草治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎的主要通路(前 20 条)

研究结果显示甘草与 2019-nCoV 感染合并心肌炎的交集靶点共 37 个,其对应甘草的活性成分主要包括甘草酸、甘草黄酮醇、槲皮素、柚皮素和芒柄花黄素等。研究表明甘草酸可通过调节免疫功能发挥抗病毒作用,且有明确的抗炎机制,可能作为 COVID-19 的潜在抑制剂^[9]。甘草酸能抑制炎症通路相关炎性反应信号通路[核因子(NF)- κ B 及 STAT]的活性,上调 IL-10 的水平,下调促炎性细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-4、IL-8、NOS2、CRP]的表达而发挥抗炎作用^[10-11]。Oudit 等^[12]发现 SARS 冠状病毒与 ACE2 系统下调有关的心肌炎症和损害密切相关,ACE2 是 SARS 冠状病毒的功能受体,在肺和心血管系统高度表达。此外,采用分子对接的方法筛选了中药中能与 ACE2 结合的化合物,结果显示甘草中的甘草酸能与 ACE2 结合,并且 ACE2 在心脏、肺、食管和肾脏的表达较高^[9]。槲皮素具有抗炎、抗氧化、调节免疫和保护心肌缺血再灌注损伤等作用^[13]。槲皮素可通过抑制 NF- κ B 信号通路减少 NF- κ B 和 ICAM-1 的产生,从而达到抗炎作用^[14]。柚皮素具有抗炎、抗氧化、镇咳、抗病毒、预防动脉粥样硬化和免疫调节等多种药理活性^[15]。研究表明柚皮素通过抑制 NF- κ B 和 PI3K/AKT 通路,降低 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等炎性细胞因子水平,改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤^[15-16]。

通过 PPI 分析筛选出甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的关键靶点,包括 IL-6、IL-10、MAPK3、MAPK8、CASP3 和 CCL2 等,分析发现这些靶点主要与炎症反应、免疫调控以及细胞的增殖、分化和凋亡等密切相关。IL-6 和 IL-10 在炎症反应中起重要作用,均能参与免疫反应的细胞增殖和分化。此外,IL-6 还能

促进其他细胞因子的分泌及 ICAM-1 的表达^[17]。研究表明宿主细胞可通过蛋白的泛素化修饰抑制 MAPK/ERK 通路,从而抑制病毒感染^[18]。CASP3 不仅可通过激活级联反应参与细胞凋亡,还可通过其过表达促进树突状细胞的成熟^[19]。CCL2 可诱导炎症反应,与其受体的相关作用可参与细胞的生长、发育、分化和凋亡。

GO 和 KEGG 富集结果表明甘草通过多种生物学过程和多条信号通路参与 2019-nCoV 感染合并心肌炎的治疗过程。从 GO 富集分析结果可得知,共同靶点主要涉及生物学过程有细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性、磷酸酶结合和趋化因子受体结合等。KEGG 通路富集分析结果显示,甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的靶点主要涉及糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路及多种疾病等多条通路。其中,糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路和 TNF 信号通路已被证实与 2019-nCoV 感染相关^[13]。糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路与血管损伤、炎症反应和动脉粥样硬化密切相关,通路激活可导致活性氧过量产生、NF- κ B 活化、黏附分子和细胞因子表达增加^[20-21]。TNF 信号通路和 IL-17 信号通路均能调控细胞凋亡,是炎症反应过程中重要的通路。Toll 样受体信号通路是免疫反应过程中的重要通路,三萜类化合物可通过 Toll 样受体信号通路减轻脂多糖引起的心肌功能障碍^[22]。由此推测,甘草是通过抑制炎症反应,调节免疫功能,调控细胞凋亡来治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎。

综上所述,本研究基于网络药理学的方法探讨了

甘草作用于 2019-nCoV 感染合并心肌炎的活性成分及可能的作用机制,结果显示甘草的主要活性成分为甘草酸、甘草黄酮醇、槲皮素和柚皮素等,其主要通过调节 IL-6、IL-10、MAPK3、MAPK8、CASP3 和 CCL2 等靶点,调控 AGE-RAGE、IL-17 和 TNF 等信号通路来抑制炎症反应,调节免疫功能和调控细胞凋亡,从而达到治疗 2019-nCoV 感染合并心肌炎的目的。本研究仍存在一定的局限性,如网络药理学基于数据进行的研究,有关疾病和药物的资料收集结果可能不全面,以及通过数据库筛选出的中药活性成分可能与实际吸收进入人体循环的药物成分有差异,因此仍需进一步的实验来验证本研究结果。

参考文献

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [2] 郭栋, 郭万刚, 刘鹏云, 等. 新型冠状病毒感染的心脏表现[J]. *心脏杂志*, 2020, 32(1): 75-77.
- [3] 高树明, 马英, 杨丰文, 等. 中医药在防治新型冠状病毒肺炎全过程发挥作用[J]. *天津中医药*, 2020, 37(2): 121-124.
- [4] 孙立丽, 游广娇, 任晓亮, 等. 甘草化学成分快速定性分析与化学模式识别研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 2074-2079.
- [5] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2045-2046.
- [6] 秦裕辉, 胡方林, 葛金文. 新冠系列方预防新型冠状病毒感染用方探讨[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(2): 129-133.
- [7] 劳慧敏, 张葆青, 李燕宁. 基于中医传承辅助平台的中医药治疗小儿病毒性心肌炎用药规律分析[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(3): 547-550.
- [8] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [9] Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection[J]. *Preprints*, 2020, 2020010358.
- [10] 杨秀伟. 甘草酸的抗病毒作用[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(4): 533-541.
- [11] Menegazzi M, di Paola R, Mazzon E, et al. Glycyrrhizin attenuates the development of carrageenan-induced lung injury in mice[J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(1): 22-31.
- [12] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625.
- [13] 许冬玉, 许玉龙, 王至婉, 等. 基于网络药理学研究清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1): 26-32.
- [14] Takashima K, Matsushima M, Hashimoto K, et al. Protective effects of intratracheally administered quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 150.
- [15] Mir IA, Tiku AB. Chemopreventive and therapeutic potential of "naringenin," a flavanone present in citrus fruits[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(1): 27-42.
- [16] Zhao M, Li C, Shen F, et al. Naringenin ameliorates LPS-induced acute lung injury through its anti-oxidative and anti-inflammatory activity and by inhibition of the PI3K/AKT pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2228-2234.
- [17] 上官娇玲, 凌智瑜. 心血管疾病风险指标新进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2): 199-203.
- [18] Wang C, Liu H, Luo J, et al. HA triggers the switch from MEK1 SUMOylation to phosphorylation of the ERK pathway in influenza A virus-infected cells and facilitates its infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 27.
- [19] Liu J, Wang F, Yin D, et al. Caspase 3 may participate in the anti-tumor immunity of dendritic cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(2): 447-453.
- [20] Jandeleit-Dahm K, Watson A, Soro-Paavonen A. The AGE/RAGE axis in diabetes-accelerated atherosclerosis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(3): 329-334.
- [21] Piperi C, Goumenos A, Adamopoulos C, et al. AGE/RAGE signalling regulation by miRNAs: associations with diabetic complications and therapeutic potential[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 60: 197-201.
- [22] Wang B, Chen L, Dai L, et al. Alisol B 23-acetate ameliorates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by suppressing Toll-like receptor 4(TLR4)/NADPH oxidase 2(NOX2) signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8472-8481.

收稿日期: 2020-03-07



扫码订阅

扫码进入我刊
投稿审稿网站