基于逆向网络药理学及分子对接探讨新型冠状病毒感染后肺纤维化发病机制及中药组方预测

邹吉宇¹,高天奇¹,李德众¹,司琦¹,臧凝子^{1,2},王梅¹,庞立健²,吕晓东¹

(1. 辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2. 辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 探讨新型冠状病毒感染(新冠感染,COVID-19)后肺纤维化的发病机制,并基于逆向网络药理学思维进行中药组方预测。方法 于 Genecards 数据库获取 COVID-19 和 PF 的靶点取交集得出二者共有靶点后,通过 String 平台进行蛋白互作网络分析,运用 Cytoscape 软件计算 Degree 值以确定关键靶点,而后进行 GO 和 KEGG 富集分析以明确发病机制与通路。关键靶点通过 Uniprot 数据库转换后于 TC MSP 数据库逆向收集中药成分,选用度值较高的靶点与有效成分进行分子对接验证,再由有效成分收集对应中药,构建关键靶点-有效成分-中药网络,确定度值较高中药并整理其性、味、归经。结果 共获取 142 个 COVID-19 与 PF 的共有靶点,保留度值较高的 50 个关键靶点,其中有 32 个关键靶点能于 TC MSP 数据库中匹配到中药成分化合物信息,筛选后有 18 个关键靶点匹配到 31 种有意义的中药成分,以度值最高的 4 个靶点蛋白与度值 ≥ 3 的 7 种中药成分进行 28 次分子对接验证,结果稳定且良好。GO 富集分析主要得出炎症反应、血管系统发育的调节等生物过程,KEGG 富集分析显示冠状病毒病-新冠肺炎、Th17 细胞分化、HIF-1 信号通路、IL17 信号通路等信号通路。逆向收集到 287 种中药,其中度值 ≥ 3 的 73 种中药以寒性药、苦味药居多,其次为温性药、辛味药,并且肝、肺经居多,度值 ≥ 6 的中药分别为苦参、连翘、木蝴蝶、山豆根。结论 运用逆向网络药理学思维及分子对接技术对新冠感染后肺纤维化进行靶点、通路、成分和中药预测,为今后临床辨证论治中药组方拓宽思路。

关键词:新型冠状病毒感染;肺纤维化;中药组方预测;逆向网络药理学;分子对接

中图分类号:R256.631;R511

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)11-0014-09

Exploring Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis after COVID-19 and Predicting Traditional Chinese Medicine Prescription Based on Reverse Network Pharmacology and Molecular Docking

ZOU Jiyu¹, GAO Tianqi¹, LI Dezhong¹, SI Qi¹, ZANG Ningzi^{1,2}, WANG Mei¹, PANG Lijian², LYU Xiaodong¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: *Objective* To explore the pathogenesis of pulmonary fibrosis after corona virus disease 2019 (COVID-19) and predict the prescriptions of traditional Chinese medicine based on reverse network pharmacology. *Methods* The targets of COVID-19 and pulmonary fibrosis were obtained from the Genecards database and were intersected to obtain common targets. The protein-protein interaction network was conducted through String platform, the degree value was calculated by Cytoscape software to determine the key targets, and then Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were conducted to clarify the pathogenesis and pathway. Traditional Chinese medicine ingredients in Traditional Chinese Medicines Systems Pharmacology Platform (TCMSP) database were collected after the conversion of the key targets in Uniprot database. The targets with high degree value were selected for molecular docking with active ingredients. Then, traditional Chinese medicine corresponding to the active ingredients were collected to build the key target-active ingredient-traditional Chinese medicine network. Traditional Chinese medicine with high degree value was determined to sort its four properties, five tastes and channel tropism. *Results* A total of 142 common targets of COVID-19 and pulmonary fibrosis, 50 key targets with high degree value, among which 32 key targets could match the information of traditional Chinese medicine ingredients in the TCMSP database. After screening, 18 key targets matched to 31 meaningful traditional Chinese medicine ingredients. The molecular docking verification of 28 times was performed between the 4 target proteins with the highest degree value and the 7 traditional Chinese medicine ingredients with the degree value greater than or equal to 3, and the results were stable and good. GO enrichment analysis mainly concluded biological processes such as inflammatory response and regulation of vasculature development, while

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274440);国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目(T0302);辽宁省新冠肺炎疫情防控应急科研攻关定向项目(辽科发[2022]28号);辽宁省中医药循证医学中心能力建设项目(辽中医药发[2023]2号)

作者简介:邹吉宇(1997-),女,辽宁凌源人,博士在读,研究方向:中医药治疗肺系疾病的基础和临床。

通讯作者:吕晓东(1966-),女,辽宁海城人,教授、主任中医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医肺系疾病基础和临床。E-mail:deanoftcm@126.com。

庞立健(1982-),男,辽宁葫芦岛人,主任中医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医肺系疾病基础和临床。E-mail:hahaya123@126.com。

KEGG enrichment analysis showed coronavirus disease - COVID - 19, Th17 cell differentiation, HIF - 1 signaling pathway, and IL - 17 signaling pathway. A total of 287 kinds of traditional Chinese medicines were collected in reverse, among which 73 kinds of traditional Chinese medicines with degree value greater than or equal to 3 were mostly cold and bitter medicines, followed by warm and spicy medicines, and liver and lung meridians were in the majority. The traditional Chinese medicines with degree value greater than or equal to 6 were Kushen (Sophorae Flavescentis Radix), Lianqiao (Forsythiae Fructus), Muhudie (Oroxylis Semen) and Shandougen (Sophorae Tonkinensis Radix Et Rhizoma). *Conclusion* In this study, reverse network pharmacological thinking and molecular docking were used to predict the targets, pathways, active ingredient and traditional Chinese medicine of pulmonary fibrosis after COVID - 19, which broadened our thinking on the formulation of traditional Chinese medicine for clinical syndrome differentiation and treatment in the future.

Keywords: COVID - 19; pulmonary fibrosis; predicting traditional Chinese medicine prescription; reverse network pharmacology; molecular docking

新型冠状病毒感染(新冠感染, COVID - 19)近3年全球肆虐,感染后反应在机体上可表现为多种不适症状,如咳嗽、发热、咽喉痛、头痛、肌痛等,也可表现为呼吸困难、低氧血症等,甚至出现急性呼吸窘迫综合征和静脉栓塞等并发症危及生命,而在严重感染过程中,伴随着肺纤维化(Pulmonary fibrosis, PF)这一不可逆结果^[1-2]。同时肺纤维化也是新冠感染者恢复期出现的主要后遗症^[3],因此延缓肺纤维化的发生与进展不仅对新冠重症、危重症感染者有益,更能改善新冠感染者恢复期的肺功能,对病情恢复与预后转归至为关键^[4]。COVID - 19属“疫病”范畴,“温邪上受,首先犯肺”,新冠感染后肺纤维化表现的肺部缓慢吸收的炎症与肺纤维化的CT表现正符合疫毒犯肺、湿热痰瘀壅塞肺络、耗气伤阴之病理状态^[3,5]。

针对新冠感染后肺部损伤部位胶原沉积导致的广泛肺部瘢痕并形成纤维化,目前西医除肺移植外并无较好的治疗方法,指南^[6]中推荐的吡非尼酮和尼达尼布等抗纤维化药物具有花费大、不良反应多、效果不显著等潜在劣势,因此运用中医药疗法治疗 COVID - 19 患者出现的肺纤维化致命并发症具有重要意义与研究价值。近年来兴起的网络药理学由中药或中药复方出发寻找靶点并与疾病靶点取交集以探索其治疗某一疾病的具体作用机制^[7-8],而本文运用网络药理学的逆向思维由疾病的靶点寻找靶点对应的化合物即中药有效成分,运用分子对接技术对靶点与中药有效成分进行对接验证,再由化合物寻找具体哪味中药包含靶点对应的有效成分,以对新冠感染后肺纤维化的中药组方进行预测,并统计预测所得中药的性、味、归经后与中医基础理论相结合探究新冠感染后肺纤维化的发病机制,为现存的中草药组方拓宽思路。

1 材料与方

1.1 COVID - 19 合并 PF 共有靶点获取 以“COVID - 19”和“pulmonary fibrosis”为关键词,分别于 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中进行检索以获取两者的相关靶点,根据 Relevance score 进行排序,保留一定比例的靶点,将二者靶点取交集绘制韦恩图以获取 COVID - 19 合并 PF 共有靶点。

1.2 共有靶点蛋白互作网络与 GO/KEGG 富集分析 将上述共有靶点导入 String 平台(<https://cn.string-db.org/>)进行蛋白互作网络,并运用 Cytoscape 软件计算 Degree 值以确定度值较高的关键靶点。以 Metascape(<https://metascape.org/>)对共有靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析以明确发病机制与通路。

1.3 由靶点逆向收集中药成分 将关键靶点的 Gene Symbol 输入到 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行靶点蛋白的转换,再将靶点蛋白输入到 TCMSMP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/>)检索与靶点蛋白相关联的中药成分,以口服生物利用度(OB $\geq$ 30%)和类药性(DL $\geq$ 0.18)为条件筛选,并下

载中药成分化合物的三维化学结构用以分子对接。

1.4 关键靶点 - 中药有效成分作用网络与分子对接验证 运用 Cytoscape 软件以关键靶点和有效成分为节点,构建关键靶点 - 有效成分作用网络,挑选其中度值较高的4个靶点与度值较高的有效成分进行分子对接,并以平均结合能强弱来验证靶点 - 有效成分之间的作用关系。

1.5 由有效成分逆向收集中药及关键靶点 - 有效成分 - 中药网络构建 于 TCMSMP 中收集有效成分来源的中药,并通过构建有效成分 - 中药网络选取度值 $\geq$ 3的中药再次构建关键靶点 - 有效成分 - 中药网络。

1.6 中药性、味、归经分析 参照 2020 版《中华人民共和国药典》^[9]与《中药学》“十三五”规划教材,整理度值 $\geq$ 3 中药的性、味、归经,并运用 Excel 绘制雷达图。

2 结果

2.1 COVID - 19 合并 PF 共有靶点 于 Genecards 数据库中获取到 COVID - 19 的 12782 个靶点,保留 Relevance score 值 $\geq$ 3 的 484 个靶点;获取到 PF 的 7659 个靶点,保留 Relevance score 值 $\geq$ 10 的 716 个靶点,将二者取交集后获取 142 个 COVID - 19 与 PF 的共有靶点(插页 V 图 1)。

2.2 蛋白互作网络与 GO/KEGG 富集分析 将上述获得的 142 个共有靶点输入 String 数据库,得到由 102 个节点、2037 条边构成的 PPI 网络(插页 V 图 2),并以“TSV”的格式导出后用 Cytoscape 软件打开计算各节点的 Degree 值,保留度值较高的 50 个靶点作为关键靶点。同时将 142 个共有靶点通过 Metascape 进行 GO 和 KEGG 富集分析(插页 VI 图 3、插页 VI 图 4),得出 $P < 0.01$ 、count > 3 的生物过程(Biological process) 20 个,主要为炎症反应、血管系统发育的调节、细胞因子产生的负调控等;细胞成分(Cellular component) 16 个,主要为 RISC 复合体、质膜外侧、内质网 - 高尔基体中间室等;分子功能(Molecular function) 20 个,主要为信号受体调节剂活性、G 蛋白偶联受体结合、蛋白酶结合等。KEGG 富集分析的前 20 个通路主要包括冠状病毒病 - 新冠肺炎、Th17 细胞分化、HIF - 1 信号通路、IL17 信号通路、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用等。

2.3 中药成分化合物收集 将 50 个关键靶点的 Gene Symbol 转换为靶点蛋白后,于 TCMSMP 数据库中进行中药成分化合物的匹配,共有 32 个关键靶点能匹配到中药成分化合物信息,但不确定都有意义。收集匹配到的化合物,通过 OB 和 DL 值进行筛选后,共有 18 个关键靶点(表 1)匹配到 31 种有意义的中药成分(表 2)。

2.4 关键靶点 - 有效成分作用网络构建与分子对接验证 以 18 个关键靶点和 31 个有意义的中药成分构建关键靶点 - 有效成分作用网络(插页 VII 图 5),由表 1 中的度值 2 可得知,排名前 4 的作用靶点分别为肿瘤坏死因子(TNF)、白介素 - 6

(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(CXCL-8),由表2中的度值可得知,排名前4位的中药成分为槲皮素(querce-tin)、木犀草素(luteolin)、漆黄素(fisetin)、雷公藤甲素(triptol-ide),分别对应了14、8、6、6个靶点,预示着这4个靶点和4个中药成分在COVID-19合并PF中研究价值较高。

表1 匹配到有意义中药成分的关键靶点

序号	基因 Symbol	Uniprot 编号	靶点蛋白	度值1	度值2
1	TNF	P01375	Tumor necrosis factor	91	16
2	IL-6	P05231	Interleukin-6	90	12
3	IL-1 β	P01584	Interleukin-1 beta	89	6
4	CXCL-8	P10145	Interleukin-8	82	6
5	IL-10	P22301	Interleukin-10	77	3
6	CCL-2	P13500	C-C motif chemokine 2	75	3
7	CRP	P02741	C-reactive protein	68	1
8	IFNG	P01579	Interferon gamma	67	5
9	IL-4	P05112	Interleukin-4	64	5
10	IL-2	P60568	Interleukin-2	61	4
11	EGFR	P00533	Epidermal growth factor receptor	59	3
12	CXCL10	P02778	C-X-C motif chemokine 10	52	1
13	CD274	Q9NZQ7	Programmed cell death 1 ligand 1	49	2
14	HIF1A	Q16665	Hypoxia-inducible factor 1-alpha	49	3
15	TNFRSF1A	P19438	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A	47	1
16	SELP	P16109	P-selectin	45	2
17	SERPINE1	P05121	Plasminogen activator inhibitor 1	45	1
18	HMOX1	P09601	Heme oxygenase 1	41	5

注:度值1为142个共有靶点在PPI网络中的度值,度值2为关键靶点-中药有效成分作用网络中的度值。

为进一步验证关键靶点-有效成分网络的可靠性,以度值最高的4种靶点蛋白TNF、IL-6、IL-1 β 、CXCL-8与度值 ≥ 3 的7种中药成分分别进行28次分子对接,结果如插页VIII图6所示,颜色越深,结合能越低,二者越容易结合,4个靶点的对接结果较好的组合分别是TNF-MOL000173、IL6-MOL001592、IL1 β -MOL001592、CXCL8-MOL003187,结合能均 < -6 Kcal/mol,上述4对分子对接结合稳定、活性较好,其可视化操作展示如插页VIII图7。

2.5 逆向中药收集结果及关键靶点-有效成分-中药网络构建于TCMSP中收集31种有效成分来源的中药信息,共收集到287种中药,选取度值 ≥ 3 的73种中药构建关键靶点-有效成分-中药网络(插页IX图8),其中度值 ≥ 6 的中药分别为苦参、连翘、木蝴蝶、山豆根,说明其可能在COVID-19后PF的治疗中发挥重要作用。

2.6 中药性、味、归经分析 整理度值 ≥ 3 的73种中药的性、味、归经,展示的雷达图如插页IX图9所示,寒性药、苦味药居多,其次为温性药、辛味药;在归经上,肝、肺经居多。这为临床选用中药治疗COVID-19合并PF提供了组方思路。

3 讨论

新冠感染传染性强,并且疫邪在病变过程中寒化、热化、湿、毒、痰、瘀、虚掺杂,对于新冠感染后肺纤维化应紧密结合病机和发病特点将中医辨证论治与胸部影像表现相结合。本研究运用逆向网络药理学思维由疾病靶点出发寻找疾病治疗的具体通路和靶向中药,并分析预测中药的性味归经以揭示中医药治疗新冠感染后肺纤维化的整体特点与病机。

表2 有意义的中药成分

序号	编号	中药化合物	OB/(%)	DL	度值
1	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	8
2	MOL013179	fisetin	52.60	0.24	6
3	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	14
4	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	2
5	MOL001592	piperine	42.52	0.23	3
6	MOL002813	aucubin	35.56	0.33	2
7	MOL003187	triptolide	51.29	0.68	6
8	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	2
9	MOL005944	matrine	63.77	0.25	2
10	MOL002662	rutaecarpine	40.30	0.60	2
11	MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79	2
12	MOL000173	wogonin	30.68	0.23	4
13	MOL003627	sophocarpine	64.26	0.25	2
14	MOL003680	sophoridine	60.07	0.25	2
15	MOL002322	isovitexin	31.29	0.72	1
16	MOL005916	irisolidone	37.78	0.30	2
17	MOL012920	sinomenine	30.98	0.46	4
18	MOL002309	indirubin	48.59	0.26	1
19	MOL001714	podophyllotoxin	59.94	0.86	1
20	MOL000392	formononetin	69.67	0.21	1
21	MOL002928	oroxilin a	41.37	0.23	1
22	MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24	1
23	MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58	1
24	MOL003347	hyperforin	44.03	0.60	1
25	MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43	1
26	MOL000522	arctiin	34.45	0.84	1
27	MOL005320	arachidonic acid	45.57	0.20	2
28	MOL013877	Holothurin A	53.26	0.28	1
29	MOL001558	sesamin	56.55	0.83	1
30	MOL007424	artemisinin	49.88	0.31	1
31	MOL002714	baicalein	33.52	0.21	1

3.1 新冠感染后肺纤维化相关靶点 从新冠感染后肺纤维化发病的靶点分析,COVID-19与PF共同拥有142个靶点,有18个关键靶点能在TCMSP中匹配到有意义的中药成分。研究表明,白介素、干扰素、肿瘤坏死因子和趋化因子的过量释放导致的细胞因子风暴能够造成肺内皮和肺泡上皮细胞弥漫性损伤,是COVID-19患者死亡的最重要因素之一^[10-11]。研究表明,COVID-19中TNF与IL-6水平显著增加,并且其导致的细胞因子风暴与疾病严重程度相关^[11-12]。IL-6作为一种促炎和促纤维化的细胞因子,也被认为是COVID-19重症和危重症患者的临床早期预警指标(试用版8)^[13],可诱导蛋白酶和氧自由基的释放,参与肺间质水肿和严重炎症反应,并且IL-6受体拮抗剂可控制SARS-CoV-2诱导的细胞因子风暴^[14-15]。TNF大量产生和释放导致机体免疫平衡破坏,激活成纤维细胞,促进炎症反应参与细胞因子风暴,因此降低TNF水平是控制新冠感染发展的重要途径^[16-17]。趋化因子CXCL-8能引导中性粒细胞到达肺部感染组织,促进肺组织高水平炎症反应^[18]。

3.2 新冠感染后肺纤维化相关通路 GO富集分析显示炎症反应、血管系统发育的调节等生物过程,研究发现血管内皮生长因子(VEGF)在SARS-CoV-2感染者中高表达^[19],能够增加血管通透性,促进血管内皮细胞增殖和血管形成,增加血管生成素II(Ang II)的水平以促进炎症反应^[20-21],并参与细胞外基质和胶原纤维的合成进而加重肺纤维化^[22]。KEGG富集

分析包含了冠状病毒病-新冠肺炎、Th17 细胞分化、HIF-1 信号通路、IL-17 信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用等, Th17 细胞可分泌 IL-17 促进炎症反应, 并且 Th17 的高表达与肺纤维化进展呈正相关^[23]。HIF-1 信号通路参与缺氧调节, 可与 IL-7、TGF- β 1/Smads 信号通路相互作用, 调控炎症免疫反应、上皮间充质转化与细胞外基质沉积等参与纤维化进程^[24], 在新冠感染后肺纤维化表现出的气短、呼吸困难、呼吸衰竭中, 可通过调节 HIF-1 信号通路改善症状。

3.3 新冠感染后肺纤维化中药预测 本研究由靶点逆向寻找得到 31 种有意义的中药成分, 如榭皮素^[25]能够抗炎、抗氧化、抗纤维化、减少胶原沉积; 雷公藤甲素^[26]能抗增殖和免疫抑制, 减轻炎症损伤和纤维化; 黄芩苷^[27]通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路减轻免疫应答所致的炎症反应和细胞外基质与胶原沉积等。又由中药成分收集到 287 种中药, 其中 73 种中药度值 ≥ 3 , 寒性药、苦味药居多, 其次为温性药、辛味药, 苦寒类中药能够清热解暑, 辛温类中药能够化湿通络; 在归经上, 肝、肺经居多, 重在梳理肝升肺降之气机, 疏肝以调情志、畅血脉以通补肺络。度值 ≥ 6 的中药分别为苦参、连翘、木蝴蝶、山豆根, 苦参清热燥湿, 其包含的苦参碱能抑制上皮间充质转化和胶原蛋白积累^[28]; 连翘清热解暑散结, 张心月等动物实验得出连翘通过提高 TGF- β 家族中的骨形态发生蛋白-4 的水平发挥抗肺纤维化作用^[29]; 木蝴蝶清肺利咽, 具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗氧化等药理作用^[30]; 山豆根清热解暑、消肿利咽, 具有抗病毒、抗氧化、抑菌、镇痛抗炎、增强免疫等药理作用^[31]。综上, 通过中药预测结合文献查阅可在辨证论治新冠后肺纤维化的治疗中适当添加苦参、连翘、木蝴蝶、山豆根等高度值中药, 为今后临床组方拓宽思路。

参考文献

[1] POLAK S B, VAN GOOL I C, COHEN D, et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression[J]. Mod Pathol, 2020, 33(11): 2128-2138.

[2] MOHAMMADI A, BALAN I, YADAV S, et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis[J]. Cureus, 2022, 14(3): e22770.

[3] 朱元章, 何志高, 张明. 中药防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)恢复期肺纤维化的作用[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2224-2229.

[4] GEORGE P M, WELLS A U, JENKINS R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(8): 807-815.

[5] 田淼, 余思邈, 王仲霞, 等. COVID-19 继发肺纤维化的病因病机及治则治法探讨[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(5): 822-825.

[6] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(9): e18-e47.

[7] 董壮壮, 刘文强, 韩立华, 等. 基于“成分-靶点-通路”桑叶质量标志物的辨识与测定[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(5): 571-580.

[8] 邹吉宇, 黄瀚, 庞立健, 等. 基于网络药理学探讨丹参治疗肺纤维化的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 177-180, 后插 14-后插 15.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[10] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1033-1034.

[11] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.

[12] FANG Y C, ZHANG H Q, XU Y Y, et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia[J]. Radiology, 2020, 295(1): 208-209.

[13] 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, 修订版)》[EB/OL]. [20230724]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202104/7de0b3837c8b4606a0594aeb0105232b.shtml>

[14] ZOU J N, SUN L, WANG B R, et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0248957.

[15] GRIFONI E, VALORIANI A, CEI F, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19[J]. J Infect, 2020, 81(3): 452-482.

[16] 李俏琦, 杨茜, 高玲, 等. 细胞因子风暴与病毒性肺炎[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(1): 70-75.

[17] 李佳霖. 基于网络药理学的喜炎平注射液和苏合香丸治疗新冠肺炎机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.

[18] 岳曼, 朱磊, 李军. IL-38 通过上调 CXCL1 及 IL-8 募集中性粒细胞促进转移病灶的形成研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(7): 1070-1074, 1078.

[19] SHANG J, HE Q X, CHEN Y, et al. MiR-15a-5p suppresses inflammation and fibrosis of peritoneal mesothelial cells induced by peritoneal dialysis via targeting VEGFA[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 9746-9755.

[20] 龚红月, 冯得胜, 曾祥刚. 血管内皮生长因子对脂多糖导致的小鼠早期肺炎性反应的影响[J]. 四川医学, 2015, 36(9): 1264-1268.

[21] 陈文璐, 张怡萍, 牟艳芳, 等. 基于生物信息技术的荆防颗粒治疗冠状病毒感染疾病机制探析[J]. 中草药, 2020, 51(15): 3937-3951.

[22] 栾智华, 张东坡, 刘必旺, 等. 黄芪甲苷对肺纤维化小鼠 VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1611-1613.

[23] 徐芳, 王爱利. DAPT 对肺纤维化小鼠 Th17 细胞分化的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(13): 12-17.

[24] 王源, 李万成. HIF-1 α 与肺纤维化关系的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(10): 109-113.

[25] QI B W, ZHAO Y L, WEI X, et al. A further investigation concerning correlation between anti-fibrotic effect of liposomal quercetin and inflammatory cytokines in pulmonary fibrosis[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 642(1-3): 134-139.

[26] 高玉菊, 李留成, 许亮, 等. 中药活性成分抗肺纤维化及机制研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(2): 183-190.

[27] 王清华, 姚旭, 魏新智, 等. 黄芩苷抗博来霉素大鼠肺纤维化作用及机制研究[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(2): 192-194.

[28] 李美崎, 邓俊, 王宋平. 苦参碱减轻百草枯诱导的模型小鼠肺纤维化[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(9): 1385-1390.

[29] 张心月, 张丹, 李慧, 等. 丹参、人参、连翘、麦冬对肺纤维化模型大鼠肺组织中 BMP-4 表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1062-1066, 1074.

[30] 高彦宇, 刘思宇, 沈芳玲, 等. 木蝴蝶药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医学报, 2021, 49(5): 102-106.

[31] 周思雨, 陈金鹏, 刘志东, 等. 山豆根的化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1510-1521.