

2019-nCoV 潜在靶点的中药复方/单味中药模型 研究现状及方案

高园

成都中医药大学 四川 成都 610000

【摘要】：新型冠状病毒肺炎爆发是由病毒 2019-nCoV 感染引起。为了增加有效药物的开发效率，能够从已有药物中间找到针对 2019-nCoV 里的某一个潜在靶点有效的药物肯定是相对较快的。本文综述了国内研究情况，提出利用计算机技术，整合抗病毒中药复方/单味中药，引入系统药理学模型进行分析，结合已有研究 2019-nCoV 的病毒感染、传播机制和病毒性肺炎潜在靶点的研究，识别《中国药典》抗病毒目标中药复方/单味中药的药效物质、药物靶点，建立和确定中药的活性分子、活性分子的最佳组合，揭示治疗新型冠状病毒肺炎有效中药的活性物质及其的最优组合工作机制。

【关键词】：中药复方；建模；系统药理学

引言

2019 年末全球爆发新型冠状病毒肺炎是由 2019-nCoV 感染引起^[1]，对于新型冠状病毒所致疾病没有特异治疗方法。能够从已有药物中间找到针对 2019-nCoV 病毒以及这个病毒里的某一个靶点有效的药物肯定是相对较快的^[2]。有效药物为达到理想治疗效果，操作中通常针对网络系统中的多个节点（靶点）同时进行调节（富集网络）。大多数药物通过多靶点发挥作用，这样药物与疾病基因之间就构成了交错的网络。中药（复方）就是一种多组分、多靶点的协同作用体系^[3]。在同为冠状病毒的 SARS 时期，中国人民解放军总医院第一附属医院应用中发现中药可降低严重急性呼吸综合征患者的肺功能的损伤^[4]。在新型冠状病毒时期，钟南山院士肯定中医药应从早期介入的方案，中西医结合治疗，例如广东省中医药局发布中医药治疗方案^{[5][6]}。由于药物研究需要一定时间，所以利用系统药理学^[7]、生命科学、计算机技术等学科交叉研制特效药物的高通量^[8]研究是非常必要。

1 国内外研究现状

2019 年末钟南山院士指出 2019-nCoV 较大可能是通过野生动物传到人的，已经确定病毒存在人与人的传染现象。目前对于 2019-nCoV 所致疾我国已经研究出灭活疫苗，但是没有特效的治疗方法，需根据患者临床情况进行治疗，提高患者抵抗力，对感染者的辅助治疗和护理可能非常有效^{[9][10]}。国内外现代医学及药物研发由于基因组学、蛋白组学、代谢组学，以及最近的互作组学、疾病组学和中医症候组学等一系列组学学科的发展有一些成果^[11]，提供了研究方法学基础。

在特效药物和疫苗研发上，据卫健委最新诊疗指南^[12]，

由于目前对新型冠状病毒的药物的研发周期需要一定的时间，传播致病的机理还在研究中，病毒变异的风险大，研发难度大^[13]。所以从已有药物中间找到针对 2019-nCoV 病毒以及这个病毒里的某一个靶点有效的药物^[2]。系统网络药理学涉及生物学，引入数学和计算机科学，以计算、模拟为基础工具^[7]，强调计算机科学的引入以及生物、药理学中的定量分析、药物的动力学表现，为的是从宏观角度分析药物和整体的相互作用关系。将系统生物药理学和药效动力学（PD），以及药代动力学（PK）模型构建分析联系起来（美国国立卫生研究院 NIH）。减少对活性化合物的吸收、分布、代谢、排泄、毒性以及药效等性质的评价工作量。应付“数据爆炸”和解决复杂生物学问题。各研究团队根据新型冠状病毒基因组信息寻找冠状病毒最关键的蛋白。不断制定了高效的药物筛选模型，通过对现有药物和自建复方数据库的筛选，发现对新冠病毒、活性天然产物和具有治疗作用的中药及成分是主要的研究趋势。

在感染机制研究上，通过“全球共享流感病毒数据库 GISAID”发布新出现的冠状病毒的基因组序列，已有多个国家共享新出现的冠状病毒的基因组序列^[14]。尽管 2019-nCoV、SARS 和 MERS 冠状病毒被发现属于冠状病毒，但 2019 新型冠状病毒与 SARS 的基因组接近 70-80%，与 MERS 的相似性为 40%。

中国科学院研究员郝培、分子植物卓越中心研究员李选、军事医学院研究员钟武合作，在 SCIENCE CHINA Life Sciences, 在线发表了关于新型冠状病毒从武汉爆发中的进化及其对人类传播风险的穗蛋白的模拟^[15]的论文。论文对 2002 年引起广东省 SARS 流行的新型冠状病毒的进化、SARS 冠

病毒和 MERS 冠状病毒的遗传进化进行了分析。模拟了新型冠状病毒刺突蛋白的结构。利用分子结构模拟方法揭示了新型冠状病毒刺突蛋白与人类 ACE2 蛋白的相互作用，并介导了人类感染的分子途径。这一结论评估了新型冠状病毒对人类的潜在传染力，为了制定有效的防控策略提供了科学的理论依据。在新型冠状病毒感染的动物模型中，小鼠和非人灵长类动物模型的建立已经基本完成，这将为进一步的研究提供关键支持。同时，加强对新冠病毒的深入研究和对该病毒的靶点研究^[16]。

2 研究方案

整合抗病毒中药复方/单味中药，通过计算机开展定量系统药理学研究，引入系统药理学模型进行分析。结合 2019-nCoV 的病毒感染受体和传播机制已有研究，和当前不断发展的新冠病毒肺炎潜在靶点的研究，探索中药复方治疗或者辅助治疗新冠病毒肺炎潜在靶点的作用机制模型。阐明有效中药复方的药效物质、药物靶点，揭示治疗新型冠状病毒肺炎有效中药的活性分子、活性分子的最佳组合工作机制。

基于此方案主要进行如下：

(1) 数据集准备：整合《中国药典》具备抗病毒功效中药复方，形成目标处方数据集。把目标单一的中药方剂/单味中药作为一个整体，利用中药方剂来源《中华人民共和国药典》中具备抗病毒功效中药复方和单味中药，中草药实验数据来源 (TCMSP) 该数据库收集了《中华人民共和国药典》中所有的草药的化学成分。通过计算机技术挖掘整理目标方剂的各草药化学成分、共有成分、有效成分。可揭示方剂各草药之间君臣佐使的机制，以及各成分之间的协同、

参考文献：

- [1] 国家卫生健康委.国家卫生健康委关于新型冠状病毒肺炎暂命名事宜的通知[EB/OL].(2020-02-07),[2020-02-09].
- [2] 范航.新发病毒性传染病病原体高通量测序数据分析[D].中国人民解放军军事医学科学院,2016.
- [3] 陈娟,顾俊菲,汪春飞,袁嘉瑞,赵冰洁,章丽,成旭东,封亮,贾晓斌.组分结构中药与网络药理学:病理机制网络的系统整体调控[J].中国中药杂志,2015,40(04):758-764.
- [4] 魏晓阳,文仲光,黄党生,龚琴,王海涛,崔德健.中药降低严重急性呼吸综合征患者肺功能损伤的疗效观察[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(07):118-119.
- [5] 田雅婷.中西医结合阻击新冠肺炎[N].光明日报,2020-02-12(09版).
- [6] 关于印发广东省新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗方案(试行第一版)的通知[Z].2020-01-24.
- [7] 陈苑,罗云霞,代朝,蔡伟武,王奇,王宏.佛手散治疗血管性痴呆的系统药理学作用机制研究[J].中药新药与临床药

叠加等关系。

(2) 初步构建高通量中药复方/单味中药模型：引入包括口服生物利用度预测、药物多靶点分析、分子动力学模拟以及网络药理学技术等方法于一体的系统药理学模型进行分析。

(3) 模型完善：结合当前不断发展的新冠病毒肺炎潜在靶点的研究，利用模型综合整合分析化合物、靶点以及作用通路之间的关系，形成网络靶点模型，揭示治疗新冠病毒肺炎中中药的活性分子、活性分子的最佳组合工作机制。

此模型结合了定量系统药理学、生物化学和基因组学的信息，利用计算机手段来分析数据和建立模型，为治疗新型冠状病毒肺炎的有效药物开发提供捷径，解析 2019-nCoV 潜在靶点与中药处方的网络药理关系。

3 结论及展望

2019-nCoV 作为 2019 年出现的新型冠状病毒，有效药物的研究具有应用价值。所以利用计算机技术，整合抗病毒中药复方/单味中药，引入系统药理学模型进行分析，结合已有研究 2019-nCoV 的病毒感染、传播机制和病毒性肺炎潜在靶点的研究，识别《中国药典》抗病毒目标中药复方/单味中药的药效物质、药物靶点，建立和确定中药的活性分子、活性分子的最佳组合，揭示治疗新型冠状病毒肺炎有效中药的活性物质及组合工作原理。识别《中国药典》抗病毒中药复方的药效物质、药物靶点。后续建立中药复方治疗新冠病毒肺炎潜在靶点的工作机制模型，为下一步有效药物开发提供捷径。

理,2020,31(01):54-63.

[8] 朱健,卜英悦,朱菁.高通量筛选技术在双特异性抗体纯化工艺开发中的应用[J].生物化工,2019,5(06):50-52+56.

[9] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia[J]. The New England journal of medicine. 2020.

[10] Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT Manifestations in a Patient Recovered from 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China[J]. Radiology. 2020:200269.

[11] 许国旺. 代谢组学与精准医学[C]. 浙江省医学会检验医学分会、浙江省医师协会检验医师分会. 2016年浙江省检验医学学术年会论文集汇编. 浙江省医学会检验医学分会、浙江省医师协会检验医师分会:浙江省科学技术协会, 2016:81.

[12] 国家卫生健康委. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)的通知[EB/OL]. (2020-02-08), [2020-02-09].

[13] 北京大学科学与工程计算中心系统室主任、高级工程师樊春, 本报记者赵广立采访整理. 研发新冠病毒疫苗高性能计算“显身手”[N]. 中国科学报, 2020-02-06(003).

[14] GISAID - Global Initiative on Sharing All Influenza Data

[15] Xintian Xu, Ping Chen, Jingfang Wang, Jiannan Feng, Hui Zhou, Xuan Li, Wu Zhong, Pei Hao. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J/OL]. Science China Life Sciences:1-4[2020-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5841.q.20200204.1852.046.html>.

[16] 王凌航. 新型冠状病毒感染的特征及应对[J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版):1-5[2020-02-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.9284.r.20200212.1113.002.html>.

课题: 四川省卫健委: 20PJ162, 基于 QSP 的 2019-nCoV 潜在靶点的最优中药复方模型研究。

四川省卫生信息学会: 2020021, 基于 QSP 的 2019-nCoV 潜在靶点的高通量中药复方单位中药模型研究。

成都中医药大学杏林学者项目: ZRQN2018013: 基于数据挖掘的经典方药与病症相关性研究。