

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

## 基于网络药理学和分子对接的荆防败毒散预防新型冠状病毒肺炎的活性成分研究

冯 群<sup>1,2</sup>, 关永霞<sup>1,2</sup>, 黄志艳<sup>2</sup>, 叶士莉<sup>2</sup>, 程国良<sup>2</sup>, 姚景春<sup>2,3</sup>, 张贵民<sup>1,2,3</sup> (1. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276006; 2. 鲁南制药集团股份有限公司, 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006; 3. 山东新时代药业有限公司, 山东 临沂 273400)

**[摘要]** **目的** 运用网络药理学和分子对接方法, 预测荆防败毒散预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的活性成分, 为临床用药提供参考。**方法** 通过中药系统药理学分析平台, 检索荆防败毒散组方中所有药材的化学成分和作用靶点。通过 Uniprot 数据库校正靶点对应的基因, 利用 Cytoscape 软件构建药材-成分-靶点网络并进行可视化处理, 利用疾病数据库检索 COVID-19 相关的靶点, 筛选出重合的靶点, 通过 String 数据库构建蛋白-蛋白相互作用网络。通过 Metascape 进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析, 预测其作用机制, 通过分子对接, 计算核心成分在预防新型冠状病毒肺炎的作用强度。**结果** 限定筛选条件为口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18, 共得到荆防败毒散的 159 个活性成分和 277 个靶点, 与获得的 273 个 COVID-19 相关的靶点取交集, 得到 55 个核心靶点; 对核心靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析, 得到 GO 条目 1376 个和 136 条信号通路, 涉及感染性疾病、癌症、细胞进程、免疫系统、信号等通路。分子对接结果显示荆防败毒散核心成分与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、血管紧张素转化酶 II(ACE2)具有较强的结合能力, 结合形式有氢键、疏水作用。**结论** 荆防败毒散中的活性成分能通过抑制新型冠状病毒(SARS-CoV-2)蛋白, ACE2 结合, 通过对多靶点、多通路的作用发挥对 COVID-19 的防治作用。

**[关键词]** 荆防败毒散; 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学; 分子对接

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)06-0485-07

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202005078

## Study on active ingredients of Jingfang Baidu San for preventing COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking

FENG Qun<sup>1,2</sup>, GUAN Yongxia<sup>1,2</sup>, HUANG Zhiyan<sup>2</sup>, YE Shili<sup>2</sup>, CHENG Guoliang<sup>2</sup>, YAO Jingchun<sup>2,3</sup>, ZHANG Guimin<sup>1,2,3</sup> (1. Lunan Hope Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China; 2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co. Ltd., Linyi 276006, China; 3. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the active ingredients of Jingfang Baidu San for the prevention and treatment of COVID-19 by using network pharmacology and molecular docking, and to provide references for clinical applications. **Methods** The chemical constituents and action targets of all medicinal materials in Jingfang Baidu San were retrieved from TCMSP. Uniprot database was used to search the corresponding genes of targets. Cytoscape software was used to construct the network of medicinal materials-compounds-targets for visualization. The target proteins of COVID-19 were searched by disease databases. The intersection of both was considered to be analyzed to establish the protein-protein interaction (PPI) network by STRING database. GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed through Metascape database to predict its mechanism. The effective strength of core constituents on preventing COVID-19 was calculated by molecular docking method. **Results** A total of 159 effective ingredients and 277 potential targets were obtained in Jingfang Baidu San within the given screening conditions [oral bioavailability (OB) ≥30%; drug-like (DL) ≥ 0.18], including 55 core targets with the intersection of 273 targets of COVID-19. According to the results of GO and KEGG enrichment analysis performed on the core targets, 1376 GO items and 136 KEGG pathways were obtained, involving infectious diseases, cancer, cell progress, immune system, signaling

**[基金项目]** 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)项目(2017CXGC1308)

**[作者简介]** 冯 群, 硕士, 工程师, 研究方向: 中药新药研发与安全性评价, Email: fengchangqun@163.com

**[通信作者]** 张贵民, 研究员, 研究方向: 新药研发, Email: gmzhanglunan@163.com

pathways etc. The results of molecular docking indicated strong binding capacity between the core ingredients and SARS-CoV-2 3CL hydrolase or angiotensin-converting enzyme II (ACE2). The hydrogen binding and hydrophobic effect were the main forms of the interaction. **Conclusion** The active ingredients in Jingfang Baidu San can inhibit the binding between SARS-CoV-2 protein and ACE2, thus regulating multiple targets and signal pathways, which plays a role in the prevention and the treatment of COVID-19.

[Key words] Jingfang Baidu San; SARS-CoV-2; COVID-19; network pharmacology; molecular docking

2019年12月,武汉市出现多例不明原因的病毒性肺炎病例,病例临床表现主要为发热、咳嗽,少数病人腹泻、呕吐、呼吸困难,胸片呈双肺浸润性病灶<sup>[1]</sup>。2020年2月11日,世界卫生组织将该病命名为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19),并称引起该病的病毒为 SARS-CoV-2,与成年人相比,儿童更不易感染该病毒,65岁以上老年人更易受感染<sup>[2]</sup>。目前全球疫情愈演愈烈,国内用了两个多月控制住疫情,中医药做出了巨大贡献,但部分地区输入性病例和无症状感染者不断增加,寻找相应的群体性配方,是当前一项十分紧迫的研究任务。据古文献记载,加上黄煌教授临床经验和近期的个案报道,建议可以采用两首古代相传的治疗时令病的经验处方——荆防败毒散和十神汤,作为群体性预防用方<sup>[3]</sup>。

荆防败毒散,出自《摄生众妙方》,由荆芥、防风、羌活、独活、柴胡、前胡、川芎、枳壳、茯苓、桔梗、甘草等十一味中药组成,已上市的中成药包括荆防颗粒、荆防合剂。临床研究表明,荆防败毒散能缓解发热、咳嗽、喘息与肺部啰音等作用,调节机体炎症因子和细胞免疫状况,增强机体的免疫功能<sup>[4-6]</sup>。现代药理学研究证明其具有解热、镇痛和抗炎的作用<sup>[7]</sup>。

本文通过网络药理学筛选出荆防败毒散作用靶点,并进行聚类分析,预测荆防败毒散中核心活性成分,进而运用分析软件对药材-成分-靶点进行分子对接及信号通路分析,并预测其治疗 COVID-19 的作用机制,为荆防败毒散用于预防及治疗 COVID-19 的可能性提供理论参考。

## 1 方法

### 1.1 荆防败毒散成分的检索与筛选

借助中药系统药理分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)<sup>[8]</sup>,分别以荆芥、防风、羌活、独活、柴胡、前胡、川芎、枳壳、茯苓、桔梗、甘草为关键词搜索荆防败毒散中的成分。本研究结合口服生物利用度( $OB \geq 30\%$ )和类药性( $DL \geq 0.18$ ),筛选收集到的化学成分,并结合《中国药典》

2015年版中药物的含量测定项对已筛选的成分进行补充,最终建立荆防败毒散的成分库。

### 1.2 靶标蛋白的筛选和成分-靶点网络构建

经 OB 和 DL 筛选合格的成分,在 TCMSP 数据库对其成分靶点进行收录。对在 TCMSP 中收录靶点的成分,在 PubChem 查询成分对应的 Canonical SMILES 序列,并利用此序列在 Swiss Target 数据库<sup>[9]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)中对该成分的靶点进行预测,收集预测结果中的靶标蛋白基因名称。最后对收集的所有靶点在 Unitprot 数据库<sup>[10]</sup>(<http://www.Unitprot.org/>)输入蛋白名称并限定来源为 Homo sapiens,获取官方基因名作为荆防败毒散的靶点库。通过 Cytoscape 3.6.1 软件,构建荆防败毒散药材-成分-靶点网络,分析成分和靶点网络。

### 1.3 COVID-19 靶点获取

在 CTD、NCBI 和 GeneCards 数据库中,以“COVID-19”、“novel coronavirus pneumonia”等检索词检索,检索时间为 2020 年 7 月 13 日。将检索结果合并、去重,获取新冠肺炎疾病相关基因,并把相关基因编码的蛋白质作为药物治疗的潜在作用靶点。

### 1.4 PPI 网络构建

将荆防败毒散成分的靶点与 COVID-19 靶点分别导入 String 数据库,获取荆防败毒散成分靶点和 COVID-19 靶点的蛋白-蛋白相互作用(PPI)关系,通过 Cytoscape 软件 Merge 功能,取两者交集,挖掘关键靶点网络。

### 1.5 靶点的通路分析

为了进一步了解上述筛选出的靶标蛋白基因的功能及在信号通路中的作用,将筛选得到的作用靶点导入 Metascape 数据库<sup>[11]</sup>(<https://metascape.org/>),通过输入靶基因名称列表并限定物种为人,进行 GO(gene ontology)生物过程(BP, Biological Process)、细胞组成(CC, cellular component)、分子功能(MF, molecular function)富集分析和 KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路富集分析,并利用 R 4.0.0 软件将其结果可视化。

## 1.6 成分-靶点分子对接

从 ZINC 数据库<sup>[12]</sup>(<http://zinc.docking.org/>)下载 Degree 值前 10 成分的 mol2 格式文件,用 Autodock Tool 软件打开该成分,使其能量最小化并判定成分的 Root、选定可扭转的键,保存为 \*pdbqt 格式文件。从 PDB 数据库<sup>[13]</sup>(<https://www.rcsb.org/>)下载 SARS-CoV-2 3CL 水解酶(Mpro, PDB ID: 6LU7)和血管紧张素转化酶 II(ACE2, PDB ID: 1R42)的 3D 结构 PDB 格式文件<sup>[14-15]</sup>,运用 Pymol 软件移除靶蛋白中的配体和非蛋白分子(如水分子),再保存为 PDB 格式文件。随后用 Autodock Tool 软件打开的 PDB 文件,加氢、计算电荷并给蛋白添加原子类型(Assign AD4 type),将其保存为 \*pdbqt 格式文件<sup>[16]</sup>。

运用 Autodock Vina 将成分和受体对接。结合能小于 0 说明配体与受体可以自发结合,目前对于活性分子的靶点筛选尚无统一标准,本文根据结合能进行排序,结合能数值的绝对值越大,对接结果较好,该成分可视为荆防败毒散预防 COVID-19 的潜在活性成分。

## 2 结果

### 2.1 活性成分的筛选

从 TCMS 数据库中搜索荆防败毒散各味药的成分,并依据  $OB \geq 30\%$  及  $DL \geq 0.18$  要求,得到最终选定的结果为 187 个不同的成分(28 个无已知靶点),其中荆芥 11 个、防风 18 个、羌活 15 个、独活 9 个、柴胡 17 个、前胡 24 个、川芎 7 个、枳壳 5 个、茯苓 15 个、桔梗 7 个、甘草 92 个。筛选后的荆防败毒散中部分活性成分的基本信息见表 1。

### 2.2 药材-成分-靶点相互作用网络

利用 Cytoscape 软件进行“荆防败毒散药材-成分-靶点”网络的构建,网络共包括 447 个节点(11 种药材节点、159 个成分节点、277 个靶点节点)和 2718 条边,如图 1 所示,其中形状“ $\Delta$ ”代表药材,“ $\circ$ ”代表成分,“ $\diamond$ ”代表基因,每条边则表示药材中所含成分及成分与靶点相互作用关系。性状的大小代表 Degree 值的大小。按照 Degree 值,排名前 10 位的成分分别是槲皮素、山奈酚、木犀草素、汉黄芩素、 $\beta$ -谷甾醇、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、丹参酮 IIA、柚皮素、芒柄花黄素、异鼠李素。

### 2.3 PPI 网络构建

在数据库中检索并筛选得到 COVID-19 相关的 273 个靶点,将 273 个疾病靶点和 277 个荆防败毒散活性成分的作用靶点导入 String 数据库,得到

表 1 荆防败毒散中部分活性成分的基本信息

成分名称	MOL ID	MW	OB (%)	DL	药味归属
$\beta$ 谷甾醇	MOL000358	414.79	36.91	0.75	荆芥、防风、羌活、前胡、独活、枳壳
谷甾醇	MOL000359	414.79	36.91	0.75	荆芥、防风、羌活、前胡、川芎、甘草
槲皮素	MOL000098	302.25	46.43	0.28	荆芥、柴胡、前胡、甘草
异欧前胡素	MOL001942	270.30	45.46	0.23	防风、前胡、羌活、独活
欧前胡素	MOL001941	270.30	34.55	0.22	防风、前胡、羌活、独活
紫花前胡苷	MOL004792	408.44	57.12	0.69	羌活、独活、前胡
柚皮素	MOL004328	272.27	59.29	0.21	枳壳、甘草
异鼠李素	MOL000354	316.28	49.60	0.31	柴胡、甘草
豆甾醇	MOL000449	412.77	43.83	0.76	荆芥、柴胡
亚油酸乙酯	MOL001494	308.56	42.00	0.19	防风、川芎
山奈酚	MOL000422	286.25	41.88	0.24	柴胡、甘草
紫花前胡素	MOL013077	328.39	39.27	0.38	防风、前胡
木犀草素	MOL000006	286.25	36.16	0.25	荆芥、桔梗
甘草酚	MOL002311	366.39	90.78	0.67	甘草
宽叶甘松酸	MOL013098	328.39	87.48	0.37	前胡
Divaricate acid	MOL011737	320.32	87.00	0.32	防风
甘草吡喃香豆素	MOL004904	384.41	80.36	0.65	甘草
shinpterocarpin	MOL004891	322.38	80.30	0.73	甘草
芒柄花黄素	MOL000392	268.28	69.67	0.21	甘草
xambioona	MOL005018	388.49	54.85	0.87	甘草
丹参酮 IIA	MOL007154	294.37	49.89	0.40	前胡
异甘草酚	MOL004948	366.39	44.70	0.84	甘草
去氢齿孔酸	MOL000300	453.75	44.17	0.83	茯苓
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	MOL003896	266.31	42.56	0.20	甘草
美迪紫檀素-3-O-葡萄糖苷	MOL004924	432.46	40.99	0.95	甘草
过氧化麦角甾醇	MOL000283	430.74	40.36	0.81	茯苓
去氢茯苓酸	MOL000276	526.83	35.11	0.81	茯苓
茯苓酸	MOL000289	528.85	33.63	0.81	茯苓
kanzonol F	MOL004988	420.54	32.47	0.89	甘草
汉黄芩素	MOL000173	284.28	30.68	0.23	防风

靶点 PPI 关系,利用 Cytoscape 软件将两者进行 Merge 取交集处理,得到包含 55 个靶点和 766 条边的 Hub 网络,见图 2。按照 Degree 值从高到低,Hub 网络中排名前 10 位的靶点分别为 MAPK3、TNF、IL6、CASP3、TP53、MAPK8、MAPK1、IL10、CCL2、MAPK14。



## 2.4 GO 功能分析和 KEGG 通路分析

通过 Metascape 数据库进行的 GO 功能富集分析得到 GO 条目 1376 个 ( $P < 0.01$ ), 其中 BP 条目 1304 个, 包括细胞因子和凋亡信号、刺激反应、多生物过程、免疫过程、细胞代谢、生物进程调控等; CC 条目 19 个, 包括细胞膜、细胞器膜、基质、转录因子等; MF 条目 53 个, 包括酶活性和酶结合、细胞因子活性和结合能力、转录因子结合、蛋白特异性结合等各类别分析中排名前 20 位的条目, 见图 3。

KEGG 通路富集分析筛选得到 136 条 ( $P < 0.01$ ) 通路, 涉及与寄生虫、真菌、病毒感染引起的疾病通路有 22 条(如朊病毒、甲型流感、人类嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型感染、丙肝、肺结核、疟疾、百日咳等)、癌症相关的通路 17 条(如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、黑色素瘤、癌症中碳代谢、转录失调

等)、细胞进程、免疫系统进程、信号通路等。选 Count 值较大的前 20 条通路进行可视化, 结果见图 4。

## 2.5 分子对接结果分析

将荆防败毒散中排序前 10 的核心成分分别与 Mpro、ACE2 受体进行分子对接。一般认为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, 结合能  $\leq -5.0$  kJ/mol 作为筛选标准, 结合能  $\leq -20.93$  kJ/mol 时则视为成分与靶点有较好的活性, 结合能  $\leq -29.336$  kJ/mol 时则结合活性强烈<sup>[7]</sup>。分子对接结果显示, 筛选出的荆防败毒散核心成分与 Mpro 结合能远小于  $-20.93$  kJ/mol, 与 ACE2 受体结合能远小于  $-29.336$  kJ/mol(见表 2)。选择结合能均小于  $-29.336$  kJ/mol 的  $\beta$ -谷甾醇、丹参酮 IIA、芒柄花黄素, 对其与 Mpro、ACE2 的结

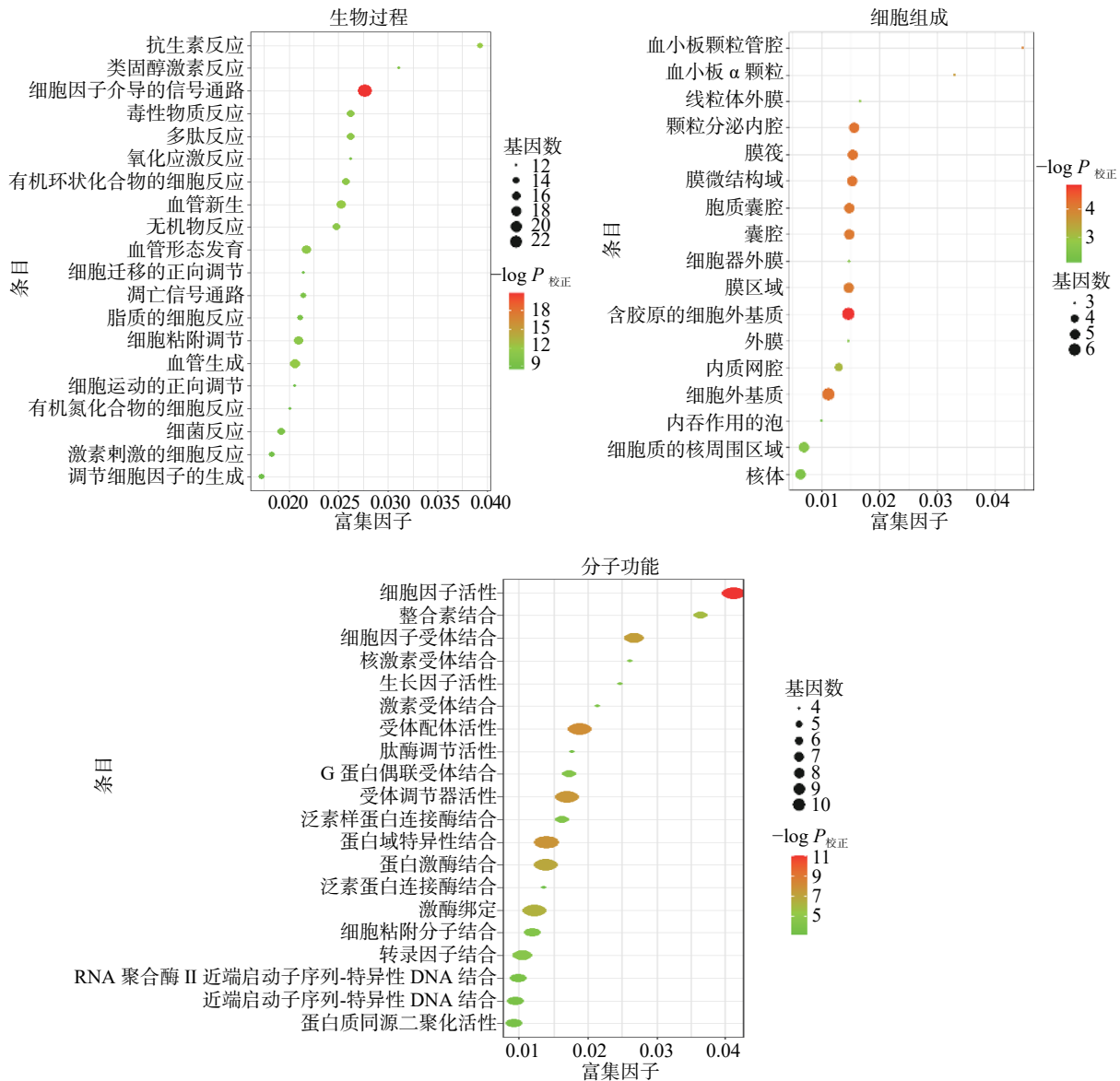


图 3 荆防败毒散成分作用靶点 GO 功能分析

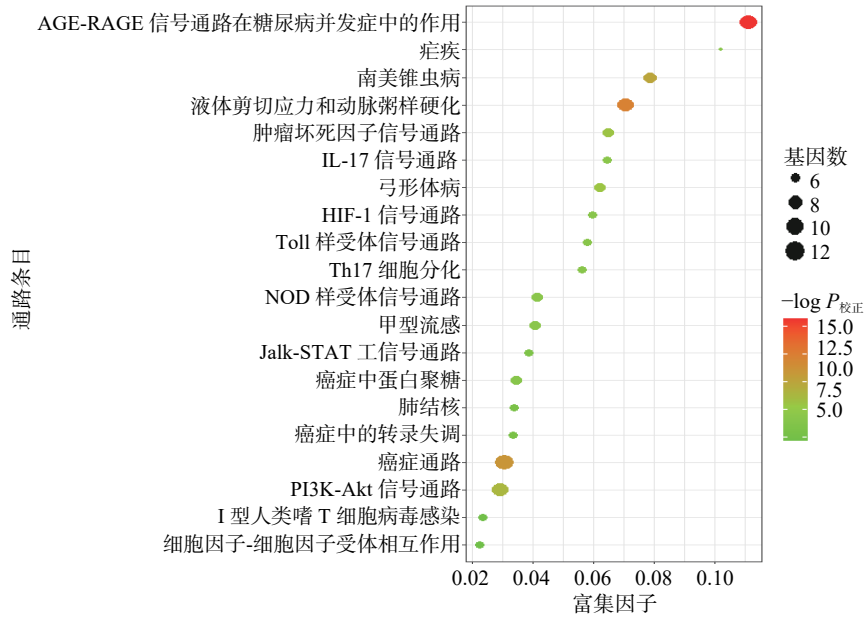


图 4 荆防败毒散核心靶点 KEGG 富集分析的前 20 条通路气泡图

表 2 荆防败毒散中核心成分与 Mpro、ACE2 的结合能

成分	CAS号	化学式	结合能(kJ/mol)	
			Mpro	ACE2
槲皮素	117-39-5	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	-27.21	-34.33
山奈酚	520-18-3	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	-27.21	-32.66
木槲草素	491-70-3	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	-28.89	-34.33
汉黄芩素	10-29-7	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	-27.21	-33.91
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	19725-44-1	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	-25.96	-32.24
β-谷甾醇	83-46-5	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	-31.40	-36.84
丹参酮IIA	568-72-9	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	-30.14	-36.43
异鼠李素	480-19-3	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	-27.21	-33.49
芒柄花黄素	485-72-3	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	-29.73	-30.14
柚皮素	153-18-4	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	-28.47	-33.49

合形式进行分析,丹参酮 IIA 可与 Mpro 的 110 位谷氨酰胺(GLN)和 ACE2 的 158 位酪氨酸(TYR)形成氢键(键长 20 nm 和 22 nm);芒柄花黄素可与 Mpro 的 131 位精氨酸( ARG)和 287 位亮氨酸(LEU)分别形成氢键(键长 27 nm 和 19 nm),与 ACE2 的 615 位天冬氨酸(ASP)形成氢键(键长 22 nm)。氢键、疏水作用可能是荆防败毒散成分与两个受体主要的结合形式,结果见图 5。分子对接结果表明荆防败毒散中活性成分与 Mpro、ACE2 结合活性较强,与后者的结合能力优于前者。

### 3 讨论

突如其来的疫情给人类带来巨大挑战,人类必

须努力了解疾病特点,尽快寻找到控制措施<sup>[18]</sup>。荆防败毒散,由人参败毒散去人参加荆芥、防风而成。以荆芥、防风,羌活、独活发汗解表,开泄皮毛,使风寒之邪随汗而解,为通治一身风寒湿邪的常用组合。柴胡、枳壳、桔梗调畅气机,川芎行血合营,羌活、茯苓化痰渗湿,三组合用,意在解表祛邪与疏通气血津液。甘草调和药性,祛风散寒之力较强,宜于外感风寒湿邪较重者。荆防败毒散治退热效果极佳,用于流行性感冒见效快<sup>[19-20]</sup>。新冠肺炎疫情属于寒湿疫。因此,基于辨证论治的原则,荆防败毒散可作为群体性预防用药的选择,并对初期轻症(寒湿证)的新冠肺炎有一定治疗效果。

根据 KEGG 分析,得到 136 条通路,包括感染性疾病通路、癌症通路、细胞进程通路、免疫系统通路、信号通路等。KEGG 前 20 条通路中,频率最高的靶点为 RELA、MAPK1、MAPK3、TNF、IL6。RELA 在调节对感染的免疫应答中起关键作用,而且其磷酸化调节作用可抑制肿瘤的发生<sup>[21]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者。TNF 在抗肿瘤、抗感染、免疫、炎症等多种生理病理过程中发挥着关键的作用<sup>[22]</sup>。结果表明荆防败毒散呈现出中药多成分-多靶点-多途径协同作用的特点,通过对上述靶点的作用,调节感染类疾病通路、免疫损伤性、炎症通路,起到防治 COVID-19 的作用。

ACE2 是 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的宿主细胞受体,SARS-CoV-2 通过表达的 S-蛋白与人体 ACE2 结合,导致病毒入侵而致病,这可作为治疗

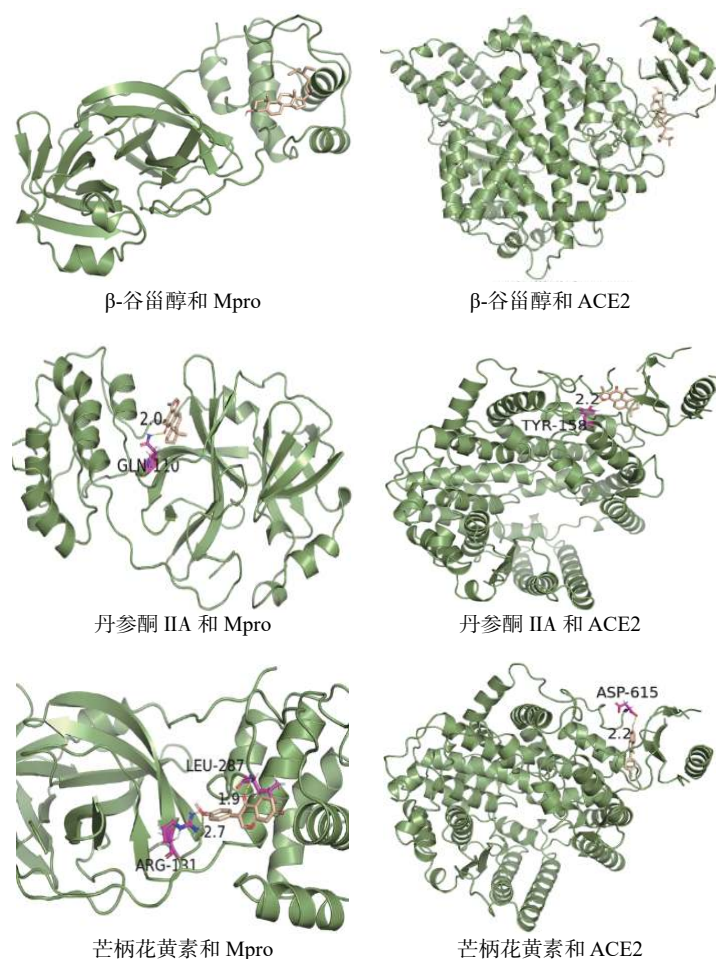


图5  $\beta$ -谷甾醇、丹参酮II A、芒柄花黄素与 Mpro 和 ACE2 的分子对接图

COVID-19 的突破口<sup>[23-24]</sup>。Mpro 是单正链 RNA 病毒前体多聚蛋白水解酶核心部分,将宿主细胞内的病毒 RNA 翻译成蛋白以产生子代毒,在 RNA 复制、逆转录过程中具有重要的作用<sup>[25-26]</sup>,抑制 Mpro 活性将能阻止病毒的感染和复制。通过分子对接,这 10 个成分与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶的结合能远小于 $-20.93$  kJ/mol,与 ACE2 受体的结合能远小于 $-29.336$  kJ/mol,与二者结合最好的成分均为  $\beta$ -谷甾醇和丹参酮 II A,结合形式包括氢键、疏水作用。此外,槲皮素、山柰酚、异鼠李素也具有较强的结合能力<sup>[27-28]</sup>。表明荆防败毒散核心成分与 COVID-19 相关蛋白有较强的结合能力。

基于上述研究,荆防败毒散对肺部疾病有一定的保护治疗作用,能提高机体免疫力,对 COVID-19 具有潜在的防治作用,可作为群体性预防用药以及发病初期的治疗。鉴于网络药理学和分子对接的局限性,荆防败毒散防治 COVID-19 的效果有待临床进一步验证。

#### 【参考文献】

- [1] 大江临床研究. 重磅! 钟南山院士最新千例新冠肺炎研究结果来了! [EB/OL]. (2020-02-10)[2020-02-15]. <https://mp.weixin.qq.com/s/SzFloKdDXQNG8fbLYqfThg>.
- [2] ZHANG J J, LITVINOVA M, LIANG Y X, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China[J]. *Science*, 2020, 368(6498): 1481-1486.
- [3] 黄煌. 基于经方医学对新型冠状病毒肺炎的思考[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(2): 152-156.
- [4] 胡相萍, 张兰萍. 荆防败毒散联合阿奇霉素治疗小儿急性支气管炎临床疗效及其对患儿肺功能的动态观察[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(19): 3975-3978.
- [5] 吴晖, 邵丹, 文丹, 等. 加减荆防败毒散治疗风寒型外感热病疗效观察及对 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的影响[J]. *福建中医药*, 2017, 48(3): 11-13.
- [6] 邵丹, 吴晖, 文丹, 等. 加减荆防败毒散对急性上呼吸道感染患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *福建中医药*, 2014, 45(2): 18-19.
- [7] 张奎, 陈红英, 马瑜. 荆防败毒散药效学研究[J]. *河南中医*, 2009, 29(6): 601-602.

(下转第 538 页)