

• 抗新冠肺炎专栏 •

清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨

赵 静¹, 田赛赛², 杨 健², 刘剑锋³, 张卫东^{1,2*}

1. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203

2. 海军军医大学药学院, 上海 200433

3. 中国中医科学院中国医史文献研究所, 北京 100700

摘要:目的 收集清肺排毒汤(QFPDT)的主要活性成分、靶标,探讨其靶标与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)之间的联系以及多成分、多靶标的治疗机制。方法 从ETCM、TCMID、NPASS数据库搜索QFPDT每味中药的归经、成分和靶标,用Cytoscape软件构建和分析网络,用DAVID和STRING对靶标进行功能富集分析。结果 QFPDT里的中药大多数归肺经,其790个潜在靶标中的232个与新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的受体血管紧张素转化酶II(ACE2)是共表达的;靶标包含7个两两相互作用的核糖体蛋白;重要靶标富集在病毒感染和肺部损伤2大类疾病通路上,且与HIV病毒的6个蛋白具有密切的相互作用;重要靶标调控内分泌系统、免疫系统、信号转导、翻译等生物学过程的一系列信号通路。结论 QFPDT通过多成分、多靶标对机体起到整体调控作用。其首要作用部位是肺,其次是脾;通过调控若干与ACE2共表达的蛋白以及与疾病发生发展密切相关的一系列信号通路,起到平衡免疫、消除炎症的作用;靶向病毒复制必需的蛋白——核糖体蛋白而抑制病毒mRNA翻译,并抑制与病毒蛋白相互作用的蛋白而起到抗病毒作用。

关键词:新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;清肺排毒汤;网络药理学;抗病毒;血管紧张素转化酶II

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)04-0829-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.001

Investigating mechanism of Qing-Fei-Pai-Du-Tang for treatment of COVID-19 by network pharmacology

ZHAO Jing¹, TIAN Sai-sai², YANG Jian², LIU Jian-feng³, ZHANG Wei-dong^{1,2}

1. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Institute for the History of Chinese Medicine and Medical Literature, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To collect main ingredients and targets of Qing-Fei-Pai-Du-Tang (QFPDT), and to investigate the relationship between the targets and coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the multi-component, multi-target mechanism of QFPDT for the treatment of COVID-19. **Methods** The meridian tropisms, compounds and targets of each herb in QFPDT were collected from ETCM, TCMID and NPASS databases. Cytoscape software was used to construct and analyze networks. DAVID and STRING were applied for functional enrichment analysis of targets. **Results** The top meridian tropism of herbs in QFPDT was lung meridian. Among QFPDT's 790 putative targets, 232 targets were co-expressed with ACE2, the receptor of novel coronavirus (SARS-CoV-2). The targets included seven densely interacting ribosomal proteins. Important targets were enriched on two classes of disease pathways, i.e., virus infection and lung injury. In addition, many targets interacted with six proteins of HIV virus. Important targets regulated a series of pathways belong to translation, endocrine system, immune system, nervous system and signal transduction. **Conclusion** The main targeting organ of QFPDT is the lung and the second is the spleen. By regulating a series of proteins co-expressed with ACE2 and a series of signaling pathways closely related to the occurrence and development of diseases, it plays a role in balancing immunity and eliminating inflammation. It may act as an antiviral agent by targeting ribosomal proteins that

收稿日期: 2020-02-14

作者简介: 赵 静, 女, 教授, 研究方向为生物信息学、计算生物学。E-mail: zhaojanne@gmail.com

*通信作者 张卫东, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为天然药物化学、中药药理学。E-mail: wdzhangy@hotmail.com

are necessary for viral replication to inhibit viral mRNA translation and inhibiting a group of proteins that interact with viral proteins.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; Qing-Fei-Pai-Du-Tang; network pharmacology; antiviral; angiotensin-converting enzyme II

自 2019 年 12 月底出现在武汉、随后蔓延全国的由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19), 潜伏期长、传染性强、各类人群普遍易感, 对人民健康、经济发展和社会稳定带来巨大的负面影响。COVID-19 至今尚无针对性的有效药物, 主要是对症支持治疗。如何形成快速有效的救治方案, 是当前面临的重大问题。

中医药对病毒性肺炎具有良好疗效, 曾在 SARS 治疗中显示了一定的效果。在国家卫健委发布并不断更新的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中, 一直推荐中医药治疗 COVID-19 的方案^[1]。2020 年 2 月 7 日, 国家卫健委和国家中医药管理局联合发布通知, 根据近期中西医临床治疗及疗效观察情况, 将中药复方清肺排毒汤 (QFPDT) 推荐各地使用^[2]。

清肺排毒汤由汉代张仲景所著《伤寒杂病论》中的多个治疗由寒邪引起的外感热病的经典方剂优化组合而成, 共包含 21 味中药^[3]。据国家中医药管理局官方微信报道, 自 2020 年 1 月 27 日开始, 山西、河北、黑龙江、陕西 4 省试点开展 QFPDT 救治 COVID-19 患者临床疗效观察, 截至 2020 年 2 月 5 日零时, 4 个省份运用 QFPDT 救治确诊病例 214 例, 3 d 为 1 个疗程, 总有效率达 90% 以上, 其中 60% 以上患者症状和影像学表现改善明显, 30% 患者症状平稳且无加重^[3]。说明此复方在治疗 COVID-19 中显示了一定程度的疗效。研究 QFPDT 对 COVID-19 的治疗机制, 对于将此复方更广泛地应用于抗 COVID-19 将起到理论上的支持作用。

在分子水平上, 中药复方通过多成分、多靶标而对机体起到全方位、整体的调控作用, 网络药理学是研究这类药物作用机制的有效方法^[4-5]。本研究使用网络药理学方法, 从分子水平探索 QFPDT 治疗 COVID-19 的机制。通过数据库搜索收集 QFPDT 包含的化合物和它们对应的靶标, 构建和分析靶标网络, 确定网络中的重要靶标和子模块, 并对重要靶标和子模块进行功能富集分析, 找到它们与 COVID-19 之间的关联关系。

1 方法

1.1 QFPDT 中药的信息收集

根据复方中药的拼音名从 ETCM^[6]或 TCMID^[7]数据库查询所含中药的归经及包含的化合物, 对

ETCM 和 TCMID 都不包含的中药, 根据其拉丁名在 NPASS^[8]数据库查询其所含化合物, 通过文献查询其归经。对所有化合物, 根据化合物名称从 ETCM 查询其潜在靶标, ETCM 里的靶标用 MedChem Studio 预测, 并只保留可靠性分值大于 0.8 的靶标。

1.2 靶标网络构建和分析

用 Cytoscape 软件^[9]构建和分析网络。从高质量蛋白组学数据库 HINT (High-quality INteractomes)^[10] 下载物种为人的所有高质量的二元蛋白-蛋白相互作用, 构建人的全基因组蛋白-蛋白相互作用网络。HINT 数据库整合了 8 个蛋白-蛋白相互作用数据库 BioGrid、DIP、HPRD、IntAct、IRefWeb、MINT、MIPS、VisAnt, 并通过质量标准和人工筛选保留其中高可靠性的数据。将 QFPDT 的所有靶标映射到 HINT 网络, 提取所有靶标节点以及它们之间的边, 且只保留最大的连通分支, 得到靶标网络。

1.3 重要靶标的功能富集分析

用 DAVID^[11]和 STRING^[12]平台进行重要靶标的功能富集分析。

2 结果

2.1 复方中包含的化合物及对应靶标

QFPDT 由 21 味中药组成, 除猪苓、紫菀、生石膏外的 18 味药的归经和成分信息均从 ETCM 数据库获得, 猪苓和生石膏的相应信息从 TCMID 数据库获取, 紫菀的相应信息从 NPASS 数据库获取。石膏的潜在靶标来自 PubChem 数据库, 其余化合物的潜在靶标均来自 ETCM 数据库。复方共包含 948 个名称不同的化合物, 其中 464 个化合物在 ETCM 中有可靠性大于 0.8 的靶标, 对应不同的靶标 790 个。各中药的化合物和靶标个数见表 1。

血管紧张素转化酶 II (ACE2) 是 SARS-CoV-2 受体, ACE2 与 Spike 蛋白相互作用, 可能也介导 SARS-CoV-2 感染肺 II 型肺泡细胞^[13]。下载了文献报道^[13]中根据结肠上皮细胞单细胞测序结果识别到的与 ACE2 共表达的 5 556 个基因, 通过交集分析发现, QFPDT 的 790 个靶标中, 共 232 个靶标是与 ACE2 在结肠中共表达的。

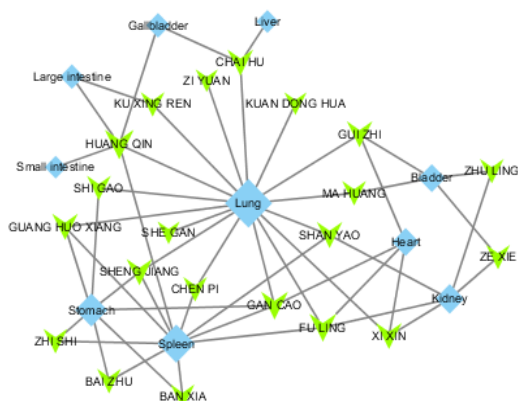
2.2 复方的中药-归经网络

根据组成复方的中药的归经信息, 构建复方的中药-归经网络, 见图 1。网络中连接度最大的

表 1 QFPDT 包含的化合物和对应的潜在靶标个数

Table 1 Number of compounds contained in herbs of QFPDT and corresponding putative targets

QFPDT 组方中药	数据库中的中药名称	数据库中的拼音名	化合物数	靶标数
麻黄	麻黄	MA HUANG	32	114
炙甘草	甘草	GAN CAO	140	241
杏仁	苦杏仁	KU XING REN	79	237
生石膏	石膏	SHI GAO	1	19
桂枝	桂枝	GUI ZHI	15	155
泽泻	泽泻	ZE XIE	31	161
猪苓	猪苓	ZHU LING	18	96
白术	白术	BAI ZHU	28	140
茯苓	茯苓	FU LING	35	250
柴胡	柴胡	CHAI HU	81	282
黄芩	黄芩	HUANG QIN	60	267
姜半夏	半夏	BAN XIA	58	385
生姜	生姜	SHENG JIANG	157	104
紫苑	<i>Aster tataricus</i>	ZI YUAN	45	187
冬花	款冬花	KUAN DONG HUA	27	156
射干	射干	SHE GAN	26	93
细辛	细辛	XI XIN	48	45
山药	山药	SHAN YAO	58	471
枳实	枳实	ZHI SHI	63	116
陈皮	陈皮	CHEN PI	73	124
藿香	广藿香	GUANG HUO XIANG	75	272



绿色节点代表草药，蓝色节点代表归经，节点大小与连接度成比例
The green and blue nodes represent the herbs and meridians, respectively; the node size is proportional to the node degree

图 1 QFPDT 的中药-归经网络

Fig. 1 Herb-meridian network of QFPDT

是肺 (lung)、脾 (spleen)、胃 (stomach) 3 个节点，连接度分别是 16、10、7，说明大多数中药的归经是肺经、脾经和胃经。21 味中药中，有 16 味归于肺经。

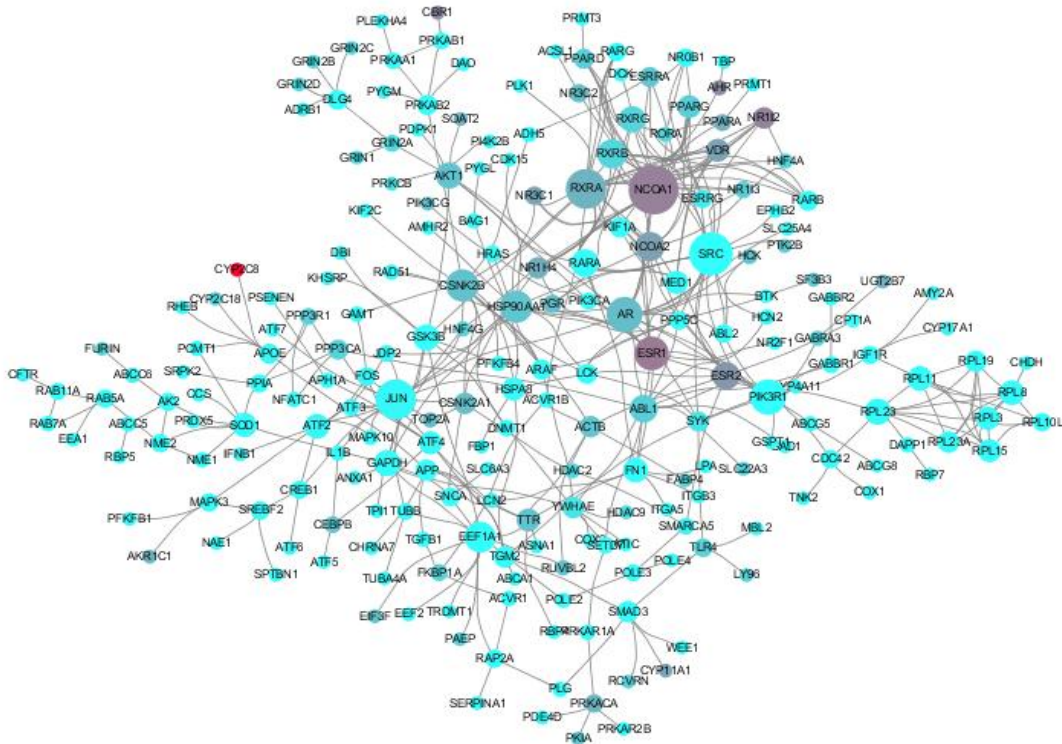
2.3 复方的靶标网络

构建的 QFPDT 靶标网络见图 2。此网络共 224

个节点，QFPDT 的 21 味中药的共 405 个化合物靶向此网络中的蛋白。网络节点的平均连接度是 3.8，中位数是 2，由此将连接度大于或等于 4 的节点确定为网络的枢纽节点，它们在网络中有更大的影响力，起着更重要的作用。靶标网络共有 77 个枢纽节点。

为了衡量复方对靶标作用的强弱，定义靶标的受调控分为靶向此蛋白的中药-化合物组合的数量。例如，只有一个化合物靶向某靶标，但是此化合物包含在复方的 3 味中药中，此靶标的受调控分为 3；另一个靶标被 2 个化合物所靶向，其中一个化合物包含在 2 味中药中，另一个包含在另外 3 味中药中，这个靶标的受调控分就是 5。受调控分高的靶标即为受复方作用更强的靶标。图 2 显示，QFPDT 靶标网络中，有很大部分枢纽节点都具有较高的受调控分，说明这些靶标受到药物的作用更强，同时在药物治疗疾病中发挥了更大的作用。靶标网络的 77 个枢纽节点中，有 29 个节点的受调控分大于 30。

采用 Cytoscape 的 MCODE 插件对靶标网络进行分解，识别到网络中的 5 个连接紧密的子模块，其中有 1 个 6-核（即模块中每个节点的连接度至少



节点大小与连接度成比例，节点的颜色深浅与靶标的受调控分成比例，颜色越深越偏红的靶标受调控分越大
 The size of the node is proportional to the node degree. The color depth of the node is proportional to the regulated score of the target

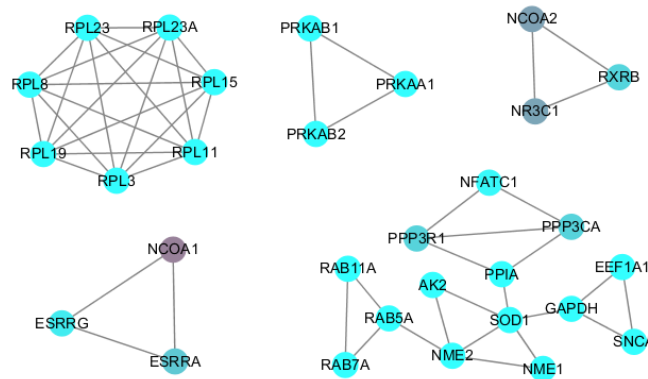
图 2 QFPDT 的靶标网络

Fig. 2 Target network of QFPDT

是 6)、4 个 2-核 (图 3)。这种子模块代表功能密切相关的蛋白之间相互作用而完成特定的分子功能。例如左上方的 6-核就是 7 个核糖体蛋白之间的相互作用，核糖体蛋白是构成的核糖体的蛋白，在核糖体自组装过程中，这类蛋白质逐批与核糖体 RNA 结合形成核糖体的大、小亚基。

2.4 重要靶标干预的生物学过程

将 77 个枢纽节点蛋白输入 STRING 中进行功能富集分析。设定统计指标为 $FDR < 1 \times 10^{-6}$ ，在 KEGG 通路富集的结果中限定基本生物过程部分的通路 (KEGG 通路数据库中的 5 部分: Metabolism、Genetic Information Processing、Environmental



节点的颜色深浅与靶标的受调控分成比例

The color depth of the node is proportional to the regulated score of the target

图 3 QFPDT 的靶标网络里包含的连接紧密的子模块

Fig. 3 Densely linked modules included in target network of QFPDT

Information Processing、Cellular Processes、Organismal Systems), 得到 21 个靶标富集的信号通路(表 2), 主要属于细胞社区、发育、内分泌系统、免疫系统、神经系统、信号转导、翻译, 这些通路

即是 QFPDT 的重要靶标干预的生物学过程。

2.5 重要靶标干预的疾病过程

将 77 个枢纽节点蛋白分别输入 DAVID 和 STRING 中进行功能富集分析。

表 2 QFPDT 的重要靶标富集的 KEGG 信号通路
Table 2 KEGG signaling pathways regulated by important targets of QFPDT

通路分类	通路名称	通路中基因总数	映射在通路中的靶标数	FDR	
Cellular community-eukaryotes	Adherens junction	71	8	6.88×10^{-9}	
	Focal adhesion	197	9	5.58×10^{-7}	
Development	Osteoclast differentiation	124	10	1.99×10^{-9}	
Endocrine system	Estrogen signaling pathway	133	18	6.52×10^{-20}	
	Thyroid hormone signaling pathway	115	14	5.03×10^{-15}	
	Relaxin signaling pathway	130	11	2.11×10^{-10}	
	Prolactin signaling pathway	69	8	5.85×10^{-9}	
	Oxytocin signaling pathway	149	8	8.68×10^{-7}	
	Glucagon signaling pathway	100	7	9.21×10^{-7}	
	Immune system	Th17 cell differentiation	102	11	2.55×10^{-11}
		T cell receptor signaling pathway	99	9	4.87×10^{-9}
B cell receptor signaling pathway		71	8	6.88×10^{-9}	
Nervous system	Neurotrophin signaling pathway	116	9	1.10×10^{-8}	
	Dopaminergic synapse	128	8	3.26×10^{-7}	
Signal transduction	ErbB signaling pathway	83	9	1.71×10^{-9}	
	MAPK signaling pathway	293	13	2.70×10^{-9}	
	PI3K-Akt signaling pathway	348	13	1.10×10^{-8}	
	TNF signaling pathway	108	8	1.06×10^{-7}	
	Wnt signaling pathway	143	8	6.59×10^{-7}	
	VEGF signaling pathway	59	6	9.21×10^{-7}	
Translation	Ribosome	130	8	3.55×10^{-7}	

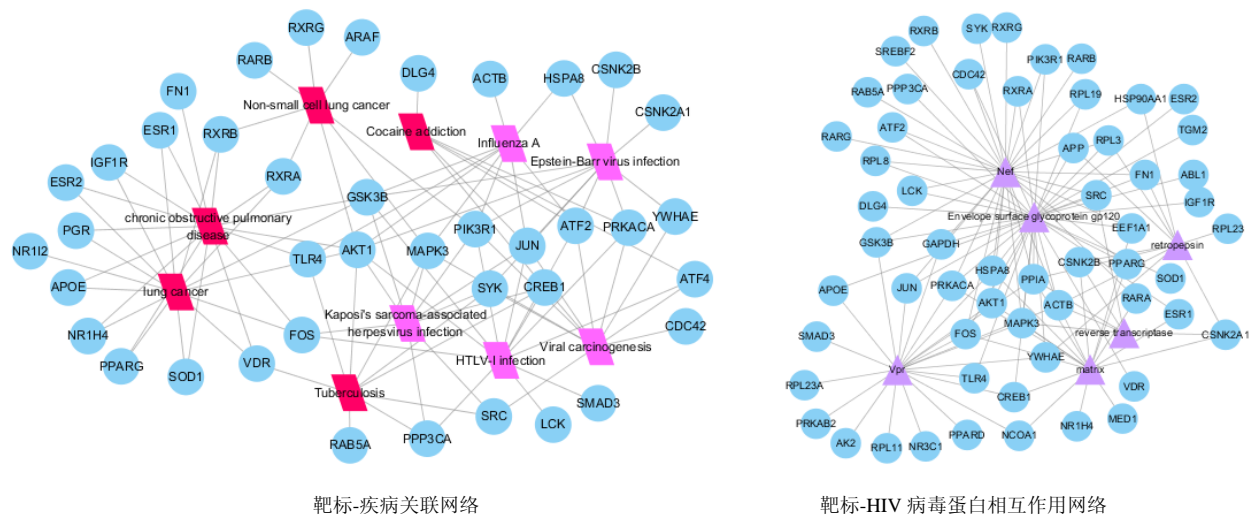
在 DAVID 中选择疾病 (disease) 方面的功能聚类分析 (functional annotation clustering), 统计标准 (classification stringency) 选择为高 (high), 得到满足统计条件的 12 个疾病聚类, 富集水平排名第 1 的聚类 (富集分为 7.39) 里包含 3 个疾病: 慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, $FDR = 4.57 \times 10^{-6}$)、膀胱癌 (bladder cancer, $FDR = 1.21 \times 10^{-4}$) 和肺癌 (lung cancer, $FDR = 6.09 \times 10^{-4}$), 其中 2 个是肺部损伤性疾病。

STRING 功能富集分析的结果中, 设定统计指标为 $FDR < 1 \times 10^{-6}$, 在 KEGG 通路富集的结果中限定人类疾病 (human diseases) 部分的通路, 得到 20 个靶标富集的疾病通路, 其中 8 个通路是与病毒感染、肺部损伤相关的, 包括病毒致癌 (viral carcinogenesis)、爱泼斯坦-巴尔病毒感染 (Epstein-Barr virus infection)、甲型流感 (influenza

A)、人 T 细胞白血病病毒 1 感染 (HTLV-I infection)、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection)、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer)、肺结核 (tuberculosis)、可卡因成瘾 (cocaine addiction)。

对 DAVID 和 STRING 识别的 QFPDT 靶标富集且与病毒感染、肺部损伤相关的共 10 个疾病通路, 构建靶标-疾病关联网络(图 4)。此网络共包含 QFPDT 的 40 个靶标, 其中一些靶标只与一种类型的疾病相关, 另一些靶标同时与 2 种类型的疾病相关。

在 DAVID 中作蛋白相互作用富集分析, 在 protein interactions 选项中选择 HIV_INTERACTION 为背景数据, 设定统计指标为 $P < 0.05$, 发现有 48 个靶标与 6 个 HIV 病毒蛋白之间显著密集的相互作用(图 4), 其中包括 6 个核糖体蛋白 RPL11、RPL19、RPL23、RPL23A、RPL3、RPL8。



靶标-疾病关联网络
 靶标-HIV 病毒蛋白相互作用网络
 圆形节点是复方的靶标，四边形节点是疾病通路（红色节点为肺部损伤类疾病，粉色节点为病毒感染类疾病），三角形节点是 HIV 病毒蛋白
 The circle node is the target, the quadrilateral node is the disease pathway (in which the red node is the lung injury disease, the pink node is the virus infection disease), the triangular node is the HIV protein

图 4 QFPDT 的靶标与疾病之间关系的网络

Fig. 4 Association networks of targets and diseases of QFPDT

3 讨论

本研究用网络药理学方法系统地分析了 QFPDT 对于 COVID-19 的潜在治疗机制。首先查询数据库获取复方中每一味中药的归经、成分、靶标信息，然后构建并分析中药-归经网络、靶标网络，识别重要靶标干预的疾病通路和基本生物学通路，从而揭示 QFPDT 对 COVID-19 作用的中医辨证用药依据和多成分、多靶标的分子机制。

中医的辨证用药讲究归经，归经指药物作用及药效在人体的脏腑经络的定位，是通过长期的实践从疗效观察中总结出来的。据中医理论，本次 COVID-19 感染的病位在肺，病因属性为“湿毒疫”，湿困脾闭肺，使气机升降失司。QFPDT 的 21 味中药有 16 味归肺经，说明这个复方的用药是对肺部疾病特异的。该复方中的多味药还同时归脾经、胃经、心经、肾经等，通过升降脾胃起到祛湿作用，并对心、肾等脏腑起到保护作用。

通过数据库搜索，获知 QFPDT 的 21 味中药共包含 948 种不同的化合物，对应 790 个潜在靶标，其中 232 个靶标是与 SARS-CoV-2 受体 ACE2 共表达的，说明此复方对于与 SARS-CoV-2 感染相关的 ACE2 表达紊乱而导致的症状有潜在改善作用。

本研究构建了 QFPDT 的靶标网络，用 MCODE 分析识别到网络中有 7 个核糖体蛋白构成的 6-核，这些蛋白密切相互作用而参与到核糖体的自组装

中。核糖体是细胞内蛋白质合成的场所，将 mRNA 翻译成氨基酸的过程在此进行。病毒自身没有核糖体，它需要利用宿主细胞的核糖体来合成病毒的蛋白质外壳，从而完成自身的复制。在病毒侵染宿主细胞进行自身复制的过程中，存在大量的宿主核糖体蛋白与病毒蛋白间的相互作用，如图 4 显示 QFPDT 的 48 个靶标与 HIV 病毒之间的相互作用，其中包括 6 个核糖体蛋白靶标。因此，抑制某些核糖体蛋白成为新的开发抗病毒药物的策略，例如，发现降低核糖体蛋白 RPL18 的表达能有效抑制 293T 细胞感染埃博拉病毒^[14]。根据 ETCM 数据库，QFPDT 中的山药含有腺苷，半夏含有鸟苷，这 2 种化合物都对 7 个核糖体蛋白有潜在抑制作用，说明 QFPDT 可能通过作用于多个核糖体蛋白而抑制 SARS-CoV-2 的复制。

通过对 QFPDT 靶标网络拓扑结构分析，识别了 77 个重要靶标。对这些靶标的功能富集分析发现，它们富集在翻译、免疫系统、内分泌系统、信号转导等生物学过程的一系列信号通路上。SARS-CoV-2 感染导致强烈的免疫反应和炎症风暴，此过程中大量细胞因子被激活。特别地，Th17 细胞的主要功能是促进中性粒细胞的动员、募集和活化，介导促炎症反应，一系列细胞因子如 TGFB、IL6、IL-9、IL-1、IL-23、IL-21、IRF4、STAT3 参与了 Th17 细胞分化过程。QFPDT 的多靶标可能通

过调控免疫相关通路 Th17 细胞分化通路、T-细胞、B-细胞通路,以及细胞因子作用相关通路如 TNF 信号通路、MAPK 信号通路、VEGF 信号通路,起到抑制活化的细胞因子、缓和过激的免疫反应、消除炎症的作用。

研究还发现 QFPDT 的重要靶标主要富集在病毒感染和肺部损伤 2 大类疾病上,说明 QFPDT 对 COVID-19 治疗作用可能体现在抗病毒和修复肺部损伤上。有报道抗艾滋病药物洛匹拉韦/利托拉韦对 COVID-19 显示一定的治疗效果,在国家卫健委下发的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三、四版)》中,也提到可以尝试进行抗病毒的治疗。说明 SARS-CoV-2 病毒和 HIV 病毒虽然是不同的病毒,但是相同药物对抗不同病毒可能有效。本研究发现 QFPDT 的 48 个重要靶标与 HIV 病毒的 6 个蛋白具有相互作用,显示了其潜在的抗病毒的作用。

综上所述,本研究应用网络药理学方法对 QFPDT 中药的归经、化学成分、作用靶标进行了系统性研究,从分子水平阐述了该复方的多成分、多靶标对机体的整体调控,为该复方治疗 COVID-19 提供了理论支持。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 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]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcdf1e3e13a.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知 [EB/OL]. [2020-02-07]. https://mp.weixin.qq.com/s/_PceHDFnRf8_T5g0JnPF6A.
- [3] 国家中医药管理局. 中医药有效方剂筛选研究取得阶段性进展 [EB/OL]. [2020-02-06]. <https://mp.weixin.qq.com/s/GLStx8XiB78tKv0cLDeRuw>.
- [4] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [5] Zhao J, Lv C, Wu Q, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 2019(147): 104365.
- [6] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, et al. ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucl Acids Res*, 2018, 47(D1): D976-D982.
- [7] Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: Traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucl Acids Res*, 2013, 41(D1): D1089-D1095.
- [8] Zeng X, Zhang P, He W, et al. NPASS: Natural product activity and species source database for natural product research, discovery and tool development [J]. *Nucl Acids Res*, 2017, 46(D1): D1217-D1222.
- [9] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [10] Das J, Yu H Y. HINT: High-quality protein interactomes and their applications in understanding human disease [J]. *BMC Systems Biol*, 2012, doi: 10.1186/1752-0509-6-92
- [11] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protocol*, 2008, 4(1): 44-57.
- [12] von Mering C, Jensen L J, Snel B, et al. STRING: Known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms [J]. *Nucl Acids Res*, 2005, 33: D433-D437.
- [13] Wang J, Zhao S, Liu M, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism [J]. *Med Rxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.05.20020545.
- [14] Li S. Regulation of ribosomal proteins on viral infection [J]. *Cells*, 2019, doi: 10.3390/cells8050508.