

基于网络药理学吉贝咳喘胶囊干预新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作用机制分析

余 漂¹, 王祥培², 靳风云¹, 吴红梅^{1*}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州民族大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2021年10月27日; 录用日期: 2021年11月12日; 发布日期: 2021年11月23日

摘 要

目的: 探讨吉贝咳喘胶囊防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)潜在活性成分和可能的作用机制。方法: 通过TCMSP、Swiss Target Prediction、Uniprot等数据库并结合文献挖掘吉贝咳喘胶囊的活性成分和作用靶点, 通过Genecards生物数据库筛选出COVID-19相关靶点, 取两者交集, 交集靶点导入STRING数据库得PPI网络, 筛选核心靶点, 将其导入David数据库进行基因本体(GO)功能、京都基因和基因百科全书(KEGG)通路富集分析。结果: 筛选出吉贝咳喘胶囊168个活性成分和797个潜在靶点, 2573个疾病相关靶点, 药物与疾病共有211个交集靶点, 构建“药物-化合物-作用靶点-疾病”网络, 显示黄芩素、山柰酚、 β -谷甾醇、槲皮素、柚皮素、木犀草素等活性化合物在整个网络中发挥着关键作用。吉贝咳喘胶囊可能通过调节IL6、HIF1A、EGFR、TP53、JUN、AKT1、IL1B、TNF、MAPK3等靶点, 主要涉及药物应答、炎症反应、RNA聚合酶II启动子转录的正调控等, 干预TNF通路、Toll样受体通路、PI3K-Akt通路、MAPK通路、肺炎通路、HIF-1通路、癌症通路等相关信号通路, 从而发挥治疗COVID-19的作用。结论: 该研究通过网络药理学方式探讨了吉贝咳喘胶囊可能发挥治疗COVID-19作用的主要活性成分、靶点以及相关通路, 可为进一步研究提供参考。

关键词

吉贝咳喘胶囊, COVID-19, 网络药理学, 作用机制

Study on the Mechanism of Jibei Kechuan Capsules Intervention' Action on Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Based on Network Pharmacology

Piao Yu¹, Xiangpei Wang², Fengyun Jin¹, Hongmei Wu^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 余漂, 王祥培, 靳风云, 吴红梅. 基于网络药理学吉贝咳喘胶囊干预新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作用机制分析[J]. 药物化学, 2021, 9(4): 144-153. DOI: 10.12677/hjmce.2021.94018

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guizhou University for Nationalities, Guiyang Guizhou

Received: Oct. 27th, 2021; accepted: Nov. 12th, 2021; published: Nov. 23rd, 2021

Abstract

Objective: To study the potential active ingredients and possible mechanism of Jibei Kechuan Capsules to prevent and treat the new coronavirus (COVID-19). **Methods:** Use TCMSP, Swiss Target Prediction, Uniprot and other databases to mine the active ingredients and targets of Jibei Kechuan Capsules in combination with literature, screen out COVID-19 related targets through GeneCards biological database, and take the intersection of the two and the intersection of the targets, import the PPI network from the STRING database, screen the core targets, and import them into the David database for gene ontology (GO) function, Kyoto Gene and Gene Encyclopedia (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results:** 168 active ingredients and 797 potential targets of Jibei Kechuan Capsules, 2573 disease-related targets, and 211 intersection targets for drugs and diseases were screened out, constructing a “drug-compound-action target-disease” network, Showing that baicalein, kaempferol, β -sitosterol, quercetin, naringenin, luteolin and other active compounds play a key role in the entire network. Jibei Kechuan Capsules may intervene by regulating IL6, HIF1A, EGFR, TP53, JUN, AKT1, IL1B, TNF, MAPK3 and other targets, mainly involving drug response, inflammation, and the positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription. TNF pathway, Toll-like receptor pathway, PI3K-Akt pathway, MAPK pathway, pneumonia pathway, HIF-1 pathway, cancer pathway and other related signaling pathways, so as to play a role in the treatment of COVID-19. **Conclusion:** This study explored the main active ingredients, targets and related pathways of Jibei Kechuan Capsules that may play a role in the treatment of COVID-19 through network pharmacology, which can provide references for further research.

Keywords

Jibei Kechuan Capsule, COVID-19, Network Pharmacology, Mechanism of Action

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)简称“新冠肺炎”，是一种急性感染性肺炎，其病原体是一种新型冠状病毒(SARS-CoV-2)，COVID-19 临床主要表现为发热、咳嗽、气促和呼吸困难等，严重者可导致肺炎、严重急性呼吸衰竭、肾衰竭，甚至死亡，具有潜伏期长、传染性强、各类人群普遍易感的特点[1]。COVID-19 可引起严重的炎症损伤，发病早期即可损伤免疫系统，治疗时应联合抗病毒治疗与抗炎治疗，目前，治疗 COVID-19 的中医药方剂有连花清瘟胶囊、疏风解毒散、痰热清胶囊等，中医药在阻断炎症因子形成级联放大反应方面有很大的优势[2]。中医学认为细胞因子风暴引起的急性呼吸窘迫综合征属于“喘脱”“肺胀”范畴，关键病机是“毒瘀互阻，肺气衰败”，治疗要法为“解毒化瘀，大补肺气”[3]。贵州中医药大学研制的吉贝咳喘胶囊为纯中药制剂，由黄芩、麻黄、毛大丁草、吉祥草、浙贝母、僵蚕、桑白皮、葶苈子、地龙、天竺黄、蛤壳 11 味中药组成，诸药合理配伍，全方共奏清肺活络、解毒化瘀、降逆

止咳的功效[4], 药理学研究显示其具有明显的抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、解热、镇咳、祛痰的作用[5] [6]。因此, 吉贝咳喘胶囊对 COVID-19 具有潜在的治疗作用。

随着网络药理学的完善与发展, 中医药发挥临床疗效的分子及机制研究也逐渐变得可视化、效率化和标准化。构建和整合“疾病-表型-基因-药物”多层次网络, 从整体性与系统性角度阐述药物疾病调控网络的复杂网络关系, 是目前中药复方多靶点机制分析与中药药效物质基础分析的重要手段之一[7]。本文运用网络药理学研究方法, 对吉贝咳喘胶囊与 COVID-19 相关的基因进行网络药理学分析, 探讨吉贝咳喘胶囊防治 COVID-19 的潜在药效物质及生物学途径。以期能为吉贝咳喘胶囊防治 COVID-19 的可能性提供理论依据。

2. 方法

2.1. 吉贝咳喘胶囊活性成分及靶点的获取

通过中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)结合 NCBI 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、CNKI 数据库(<https://www.cnki.net/>)等数据库, 并以“黄芩”、“麻黄”、“毛大丁草”、“吉祥草”、“浙贝母”、“僵蚕”、“桑白皮”、“葶苈子”、“地龙”、“天竺黄”、“蛤壳”为检索词筛选 11 味中药活性成分及靶点信息, 将筛选出吉贝咳喘胶囊活性成分对应的靶点, 通过 Uniprot (<http://beta.uniprot.org/>)数据库, 设定物种为“Homo sapiens”对靶点进行标准化处理, 将其转换成与之相对应的基因名称, 并使用 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库对靶点信息进行补充, 删减重复后并归一整合, 最终获得吉贝咳喘胶囊的活性成分及其靶点数据集。

2.2. 疾病的靶点获取

利用 Genecards 数据库(<http://www.genecards.org/>)以“COVID-19”为关键词检索疾病相关靶点, 归一整合获得 COVID-19 疾病靶点集。

2.3. “药物-化合物-作用靶点-疾病”网络构建

将筛选后活性成分的作用靶点与 COVID-19 疾病靶点进行映射, 筛选出共同靶点, 并绘制韦恩图。将药物、化合物、疾病与其靶点数据集导入 cytoscape 3.8.2 软件, 利用 cytoscape 3.8.2 软件构建“药物-化合物-作用靶点-疾病”网络。

2.4. 构建蛋白相互作用(PPI)网络

将“2.3”项下筛选出的药物与疾病的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://www.string-db.org/>), 限定物种“Homo sapiens”并以置信度 ≥ 0.4 , 得到蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络。将 STRING 数据库中的.tsv 文件导入 cytoscape 3.8.2 进行拓扑分析, 分析网络连接度(degree), degree 值越高, 表明该节点在网络中越重要, 选择 degree 大于其中位数值(median)以上的节点作为关键候选靶点。提取候选节点网络关系, 分析网络节点的 2 个拓扑特征值“介度中心性(betweenness centrality, BC)”和“接近中心性(closeness centrality, CC)”其中拓扑结构特征值越大, 网络节点越重要, 选择 2 个特征值均大于其相应中位数的节点作为关键靶点。

2.5. GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析

将“2.4”项下筛选出的关键靶点, 导入 DAVID 数据库(<https://david.abcc.ncifcrf.gov/>)对其进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析, 以 $P < 0.05$ 进行筛选, 基于此得到吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 的生物学过程和关键信号通路。

3. 结果

3.1. 吉贝咳喘胶囊潜在活性成分及靶点

通过 TCMSp 数据库限定($OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$)再结合文献检索筛选出麻黄 21 个、黄芩 31 个、浙贝母 5 个、炙僵蚕 22 个、炙桑白皮 23 个、炙葶苈子 9 个、吉祥草 12 个、毛大丁草 22 个、地龙 11 个、天竺黄 8 个、蛤壳 4 个, 总共活性成分 168 个, 其中, 将活性成分对应的靶点输入 Uniprot 数据库, 并使用 Swiss Target Prediction 数据库对靶点信息进行补充, 删除去重, 共筛选出 866 个药物靶点。

3.2. 疾病靶点

通过 Genecards 数据库得到 COVID-19 疾病靶点共 2573 个, 与吉贝咳喘胶囊相交靶点为 211 个(图 1)。

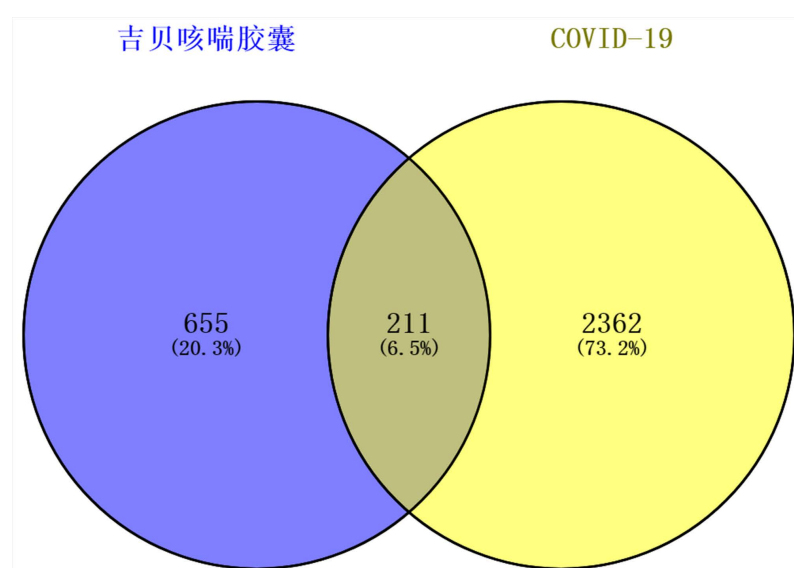


Figure 1. Venn diagram of the targets of Jibei Kechuan Capsules in the treatment of COVID-19

图 1. 吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 的靶点韦恩图

3.3. “药物 - 化合物 - 作用靶点 - 疾病”网络的构建

将吉贝咳喘胶囊各味中药和疾病及相应的靶点导入 cytoscape 3.8.2 软件构建“药物 - 化合物 - 作用靶点 - 疾病”网络(图 2), 结果显示: 该网络共有 515 个节点, 红色节点代表药物首字母缩写, 蓝色节点代表吉贝咳喘胶囊的主要活性成分, 黄色节点代表潜在的靶点, 紫色代表疾病, 每条边表示化合物和靶点之间的相互作用关系。网络显示汉黄芩素、黄芩素、山柰酚、 β -谷甾醇、槲皮素、柚皮素、木犀草素等活性化合物在整个网络中发挥着关键作用。

3.4. 构建 PPI 网络

将上述吉贝咳喘胶囊与 COVID-19 的交集靶点分别利用 STRING 数据库进行分析, 得到蛋白互作网络见图 3, 分析得出节点数分别为 211、边数分别为 3615、平均节点度值分别为 34.3。将其结果导入 Cytoscape 3.8.2 软件进行拓扑分析, 并选取大于 degree 中位数的候选关键靶点 209 个, 最后采用“BC”、“CC”2 个拓扑特征值筛选出的 18 个关键靶点, 筛选流程见图 4, 关键靶点基本信息见表 1。

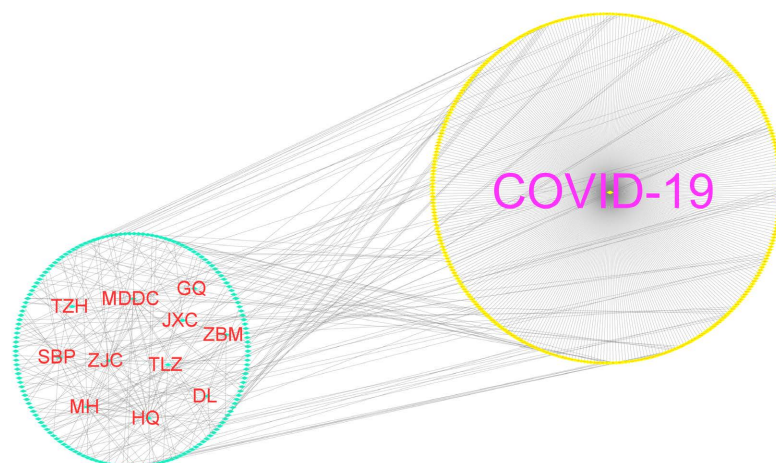


Figure 2. Network of “drug-compound-target-disease”
图 2. 药物 - 化合物 - 作用靶点 - 疾病网络图

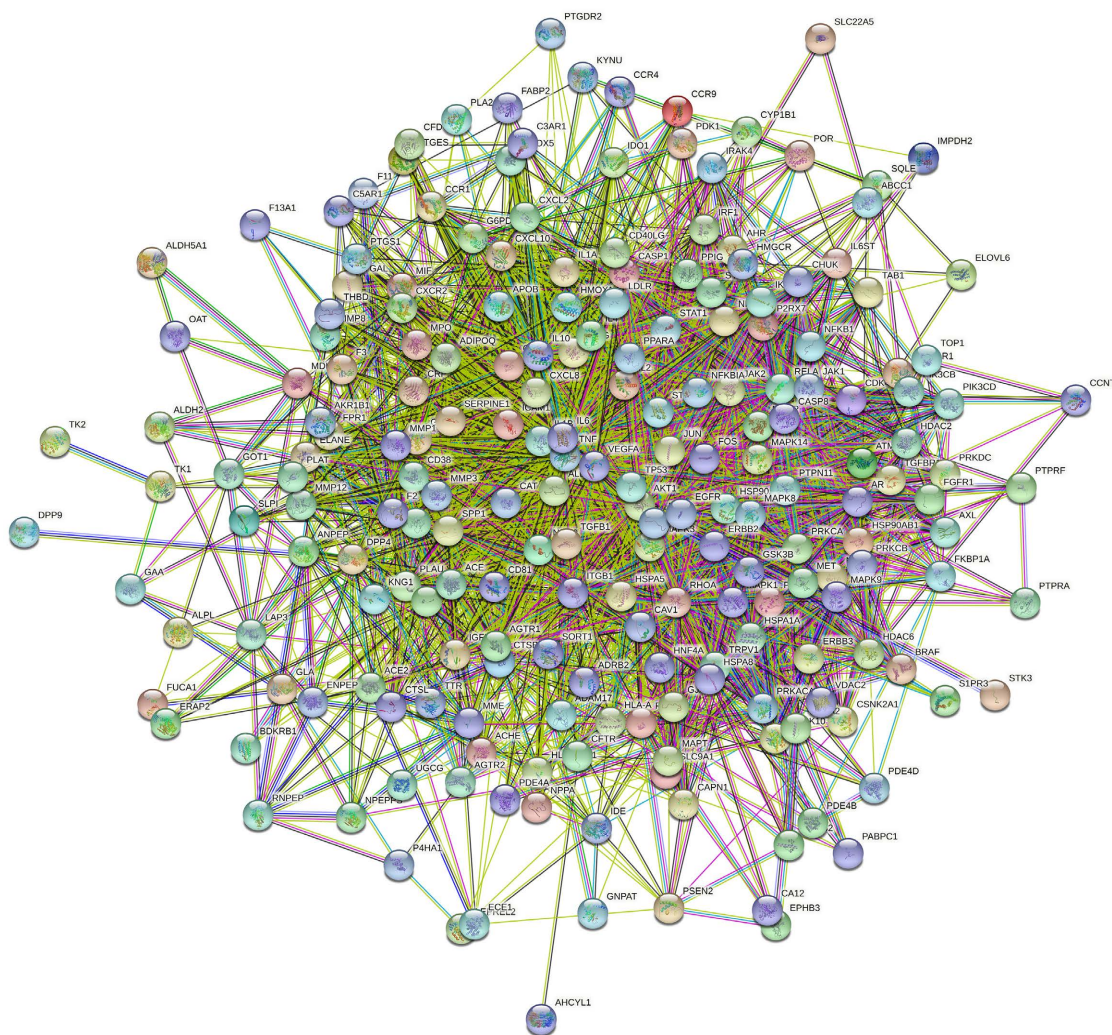


Figure 3. PPI network of Jibeikou Capsule in the treatment of COVID-19
图 3. 吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 PPI 网络

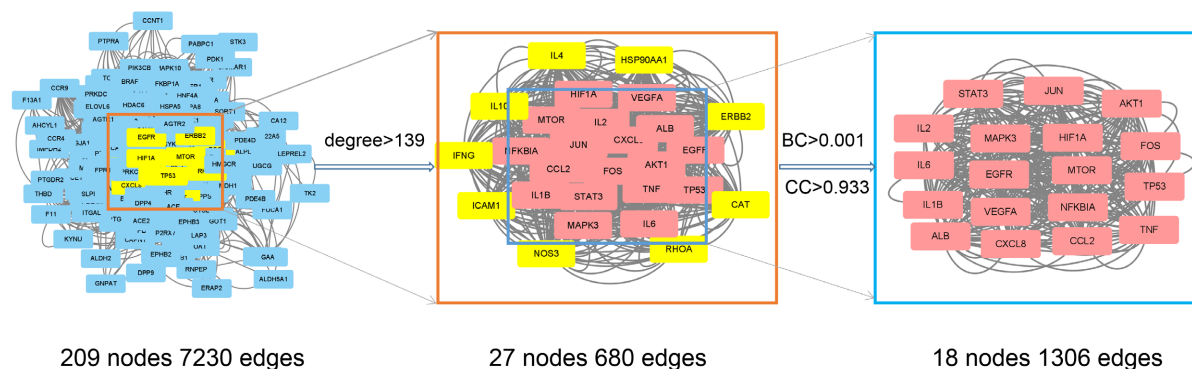


Figure 4. Target screening flowchart of key targets of Jibe Kechuan Capsules
图 4. 吉贝咳喘胶囊关键靶点的目标筛选流程图

Table 1. Basic information table of key targets
表 1. 关键靶点基本信息表

name	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Clustering Coefficient
TNF	276	0.058796749	0.742857143	0.293980747
IL6	272	0.053479755	0.737588652	0.297603486
AKT1	268	0.077730307	0.729824561	0.294579733
ALB	248	0.042104949	0.707482993	0.336218201
TP53	228	0.050555642	0.686468647	0.363142369
IL1B	226	0.023780112	0.681967213	0.369785082
VEGFA	216	0.021367976	0.668810289	0.400138456
EGFR	210	0.024203788	0.65615142	0.376373626
CXCL8	200	0.015889057	0.647975078	0.414343434
MAPK3	196	0.018181527	0.64	0.422890806
JUN	196	0.01348619	0.643962848	0.451714707
CCL2	188	0.015456822	0.63803681	0.430793869
STAT3	186	0.009313785	0.632218845	0.47545582
HIF1A	174	0.023233938	0.619047619	0.47981823
MTOR	150	0.00904337	0.597701149	0.517477477
IL2	150	0.02112449	0.595988539	0.486126126
FOS	148	0.007603573	0.597701149	0.53017401
NFKBIA	146	0.005116047	0.589235127	0.563546423

3.5. GO 富集分析

为了更全面且深入研究吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 的作用机制，吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 的关键靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 生物过程分析。结果显示，吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 的关键靶点涉及共 66 条 GO 生物过程 ($P < 0.05$)，包括生物学过程 (BP) 31 条，分子功能 (MF) 10 条，细胞组成 (CC) 25 条，绘制各类别前 10 的条目 (见图 5)，主要存在于细胞外隙、细胞溶质、细胞外区，并涉及了蛋白质结合、酶结合、细胞因子活性、药物应答、炎症反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物学过程。

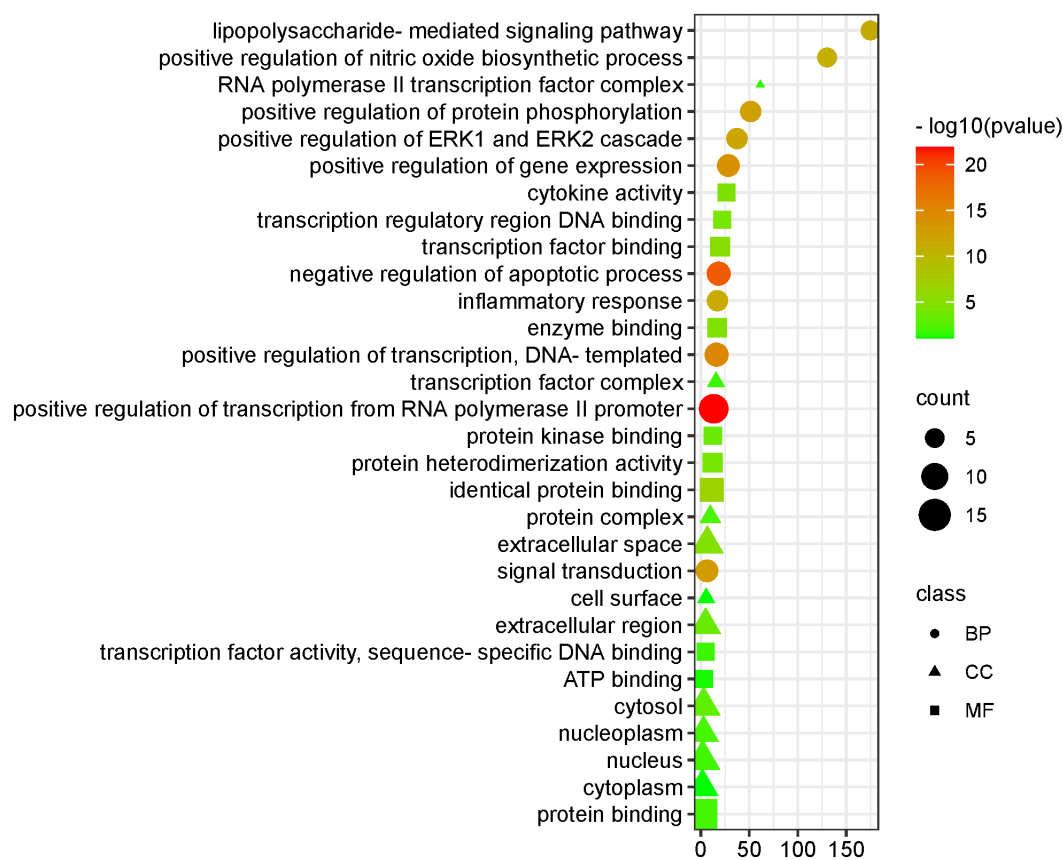


Figure 5. GO biological function enrichment analysis
图 5. GO 生物功能富集分析图

3.6. KEGG 信号通路分析

吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 的关键靶点导入 DAVID 数据库进行 KEGG 信号通路富集分析, 结果显示: 得到 87 条($P < 0.05$)可能与吉贝咳喘胶囊发挥治疗 COVID-19 作用的机制有关信号通路, 按照 $-\lg P$ 值排序, 选取前 20 条通路气泡图, 见图 6, 主要包括 TNF 通路、Toll 样受体通路、MAPK 信号通路、肝炎通路、HIF-1 通路、PI3K-Akt 通路、癌症通路等相关信号通路。根据 18 个关键靶点富集相关通路的基因数, 绘制信号通路富集分类图, 见图 7。结果显示: 在人类疾病中, 有 13 个基因富集在癌症通路、10 个基因富集在乙型肝炎通路、9 个基因富集在流感通路; 在有机体系统中, 9 个基因富集在 Toll 样受体信号通路、7 个基因富集在 NOD 样受体信号通路、7 个基因富集在 T 细胞受体信号通路; 在环境信息处理过程中, 9 个基因富集在 TNF 信号通路、分别有 7 个基因富集在 PI3K-Akt 通路、MAPK 通路和 HIF-1 通路, 表明富集在癌症通路上的基因数最多。

4. 讨论

本研究采用网络药理学方法通过对吉贝咳喘胶囊中的有效成分进行分析, 共筛选出吉贝咳喘胶囊中活性成分 168 个, 作用靶点 866 个。此外, 部分化合物是通过中国知网、Pubmed 等多数据库所搜集到的吉贝咳喘胶囊组方药材化学成分(如 7,8-二羟基香豆素、8-甲氧基补骨脂素等)在 TCMSp 分析平台并未收录, 对于该类成分的作用靶点等有待进一步研究。通过构建“中药-化合物-作用靶点-疾病”网络的拓扑属性分析结果显示自由度最高的化合物有汉黄芩素、黄芩素、山柰酚、 β -谷甾醇、槲皮素、柚皮素、

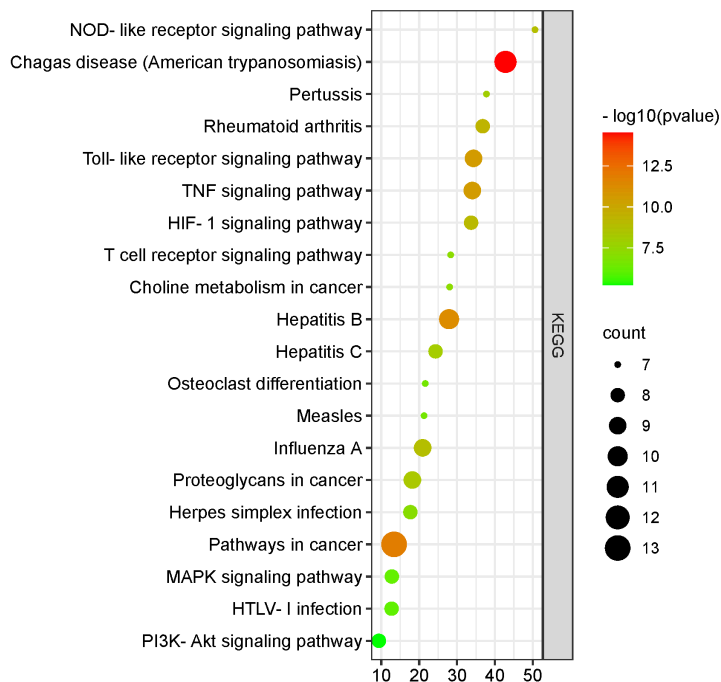


Figure 6. Enrichment analysis of KEGG signaling pathway bubble chart
图 6. KEGG 信号通路气泡图富集分析

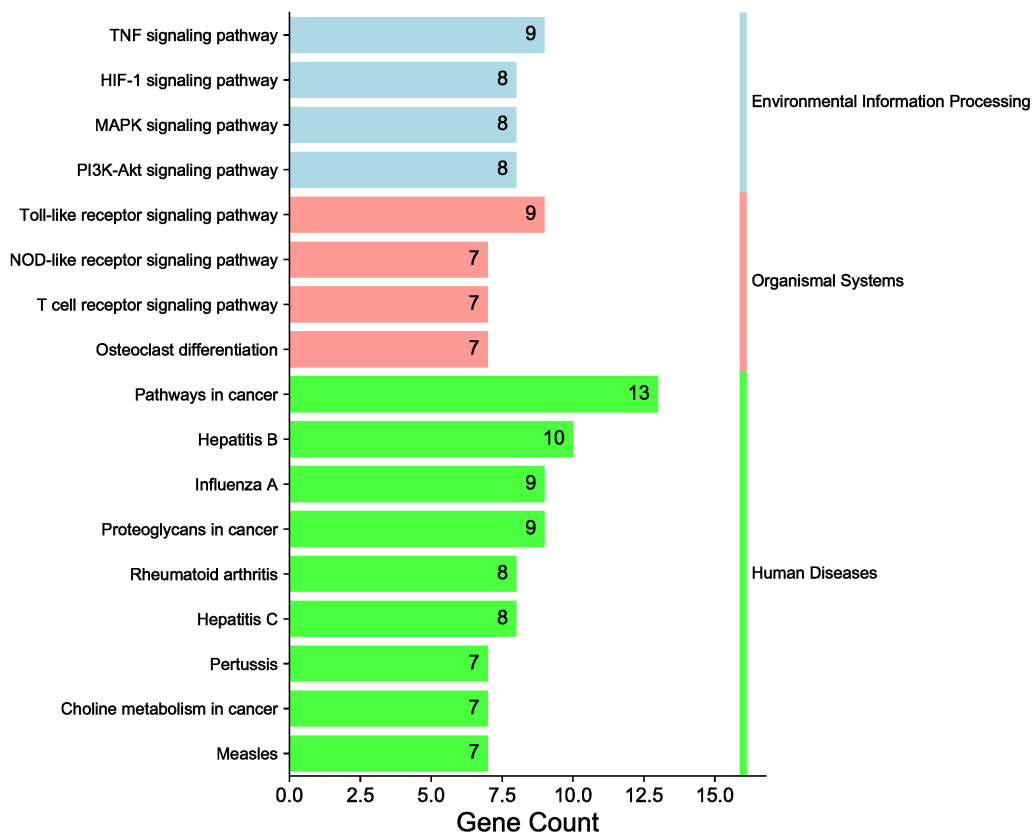


Figure 7. Enrichment classification map of KEGG signaling pathway
图 7. KEGG 信号通路富集分类图

木犀草素等,经研究发现也是《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》临床推荐使用的中成药痰热清注射液、藿香正气口服液的核心化合物[8][9]。黄芩素可显著降低感染甲型流感病毒小鼠的死亡率,降低肺指数,改善肺部损伤,也可抑制 H5N1 流感病毒在肺癌 A549 细胞中的复制[10][11];山奈酚具有抗氧化活性,可清除氧自由基,减轻组织因缺氧引起的损伤[12]; β -谷甾醇可通过抑制铜绿假单胞菌依赖的蛋白激酶 C 的 α 亚型表达,从而改善患者肺部炎症[13];槲皮素具有减轻肺部炎症、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、保护肝细胞、保护肾脏等作用[14],槲皮素还可通过抑制 SphK1/S1P 信号通路在体内外均可有效改善肺纤维化[15];柚皮素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、镇咳、抗癌、抗病毒、抗心律失常、预防动脉粥样硬化、免疫调节脂肪代谢、抗衰老、保护肝功能等多种药理活性[16]。

通过对吉贝咳喘胶囊 PPI 网络和富集分析,核心靶点为 IL6、TNF、TP53、HIF1A、EGFR、JUN、AKT1、IL1B、MAPK3 等,GO 功能富集分析结果发现,关键靶点涉及共 66 条 GO 生物过程($P < 0.05$),包括生物学过程(BP) 31 条,分子功能(MF) 10 条,细胞组成(CC) 25 条,吉贝咳喘胶囊活性成分主要存在于细胞外隙、细胞溶质、细胞外区,并涉及了蛋白质结合、酶结合、细胞因子活性、药物应答、炎症反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等。KEGG 富集 87 条信号通路,主要通过干预 PI3K-Akt 通路、MAPK 通路、TNF 通路、HIF-1 通路、癌症通路等相关信号通路,其中靶点通路富集数最多的通路为癌症通路,其中肝炎通路、流感通路等通路与 COVID-19 感染源类似,即病毒感染。以上通路均涉及 IL6 基因。IL6 是一种促炎因子,其主要功能为通过趋化炎症细胞聚集和促进炎细胞浸润加速肺纤维化早期的肺泡炎症反应,进而介导特发性肺纤维化的发生,对肺部产生损伤[17]。IL-6 是造成细胞因子风暴的典型促炎因子[18]。此外, TNF- α 是细胞因子网络的启动因子,能诱导其他细胞因子如 IL-6、IL-1 β 等的释放,共同对组织造成损伤[19]。

综上所述,本研究运用网络药理学的方法,检索吉贝咳喘胶囊中中药活性成分及潜在靶点,及 COVID-19 相关靶点,其中治疗 COVID-19 关键靶点 18 个,再对这些靶点进行 GO 生物过程及 KEGG 信号通路富集分析,预测出吉贝咳喘胶囊主要活性成分是汉黄芩素、黄芩素、山奈酚、 β -谷甾醇、槲皮素、柚皮素、木犀草素,其主要是通过调节 IL6、TNF、TP53、HIF1A、EGFR、JUN、AKT1、IL1B、MAPK3 等靶点,调控 TNF、MAPK、HIF-1、肝炎等信号通路来抑制炎症反应、调节免疫功能,减轻肺损伤,从而发挥治疗 COVID-19 的作用。但本研究只是在分子机制上进行理论探讨,存在一定的局限性,后期应该进一步围绕药效学评价、代谢组学、临床疗效等开展实验研究,为吉贝咳喘胶囊治疗 COVID-19 以及后期的药物开发提供理论和实验依据。

基金项目

贵州省中药现代化科技产业研究开发专项项目(项目合同编号:黔科合中专[2004]44 号)贵阳市科技局中药现代化专项(项目合同编号:[2007]筑科农合同字第 3-1 号)。

参考文献

- [1] Liu, Y., Gayle, A.A., Wilder-Smith, A., et al. (2020) The Reproductive Number of COVID-19 Is Higher Compared to SARS Coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27, taaa021. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- [2] 王琛,王旋. 新型冠状病毒感染的流行、医院感染及心理预防[J]. 全科护理, 2020, 18(3): 1-2.
- [3] 董陈颖,杨鸿. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及中医药治疗[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 15-18.
- [4] 国家药典委员会. 中国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 57-392.
- [5] 张军,葛正行. 吉贝咳喘胶囊治疗 AECOPD 痰热郁肺证的临床疗效观察[C]//贵州省中西医结合学会呼吸专业委员会. 贵州省中西医结合学会呼吸专业委员会 2015 年年会论文汇编. 贵阳: 贵州省中西医结合学会, 2015: 3.
- [6] 靳风云,葛正行,韩云霞. 一种治疗哮喘病的中药制剂及其制备方法[P]. 中国, CN101869656A. 2010-10-27.

- [7] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [8] 孔艺, 吴红卫, 陈永, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨痰热清注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的机制[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1785-1794.
- [9] 邓燕君, 刘博文, 贺桢翔, 等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1113-1122.
- [10] Ding, Y., Dou, J., Teng, Z., *et al.* (2014) Antiviral Activity of Baicalin against Influenza A (H1N1/H3N2) Virus in Cell Culture and in Mice and Its Inhibition of Neuraminidase. *Archives of Virology*, **159**, 3269-3278. <https://doi.org/10.1007/s00705-014-2192-2>
- [11] Michaelis, M., Sithisarn, P. and Cinatl, J. (2014) Effects of Flavonoid Induced Oxidative Stress on Anti-H5N1 Influenza A Virus Activity Exerted by Baicalin and Biochanin A. *BMC Research Notes*, **7**, 384. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-384>
- [12] 周瑶, 杜标炎, 谭宇蕙, 等. 山奈酚对大鼠肝癌细胞 CBRH7919 的增殖抑制及诱导凋亡作用[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(3): 250-253.
- [13] Lampronti, I., Dehecchi, M.C., Rimessi, A., *et al.* (2017) β -Sitosterol Reduces the Expression of Chemotactic Cytokine Genes in Cystic Fibrosis Bronchial Epithelial Cells. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, 236. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00236>
- [14] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [15] Zhang, X., Cai, Y., Zhang, W., *et al.* (2018) Quercetin Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Inhibiting SphK1/S1P Signaling. *Biochemistry and Cell Biology*, **96**, 742-751. <https://doi.org/10.1139/bcb-2017-0302>
- [16] Mir, I.A. and Tikou, A.B. (2015) Chemopreventive and Therapeutic Potential of “Naringenin” a Flavanone Present in Citrus Fruits. *Nutrition and Cancer*, **67**, 27-42. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.976320>
- [17] Chen, J.Z. and Vitetta, L. (2021) Commensal Bacterial Metabolites May Strengthen the Effect of Anti-IL6 Treatment for COVID-19. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, **232**, Article ID: 108870. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108870>
- [18] 杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 等. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 445-453.
- [19] Sedger, L.M. and McDermott, M.F. (2014) TNF and TNF-Receptors: From Mediators of Cell Death and Inflammation to Therapeutic Giants—Past, Present and Future. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **25**, 453-472. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.016>