

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.03.0261

· 论 著 ·

## 基于网络药理学与分子对接技术的荆银合剂干预新型冠状病毒肺炎的作用机制研究

蔡孟成<sup>1</sup>, 俞超芹<sup>2\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院学员一队, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)中医系中医妇科教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 应用网络药理学和分子对接的方法, 探讨荆银合剂干预新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的分子靶点及可能机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)检索荆银合剂的潜在入血活性成分和靶点。通过GeneCard数据库检索COVID-19相关靶点。利用STRING 10.5软件构建荆银合剂成分靶点与COVID-19靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。利用R 3.6软件进行基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析; 采用AutoDock Tools 1.5.6和AutoDock Vina 1.1.2软件进行分子对接研究。**结果** 根据药动学参数口服生物利用度和类药性筛选出120种活性成分, 并获得了与这些成分相关的232个靶点。从GeneCard数据库中获得350个与COVID-19直接相关的靶点, 从成分靶点与疾病靶点网络的交集中获得47个靶点, 这些靶点主要参与细胞内脂多糖反应、氧化应激反应、对机械刺激的反应等生物学过程。分子功能主要包括细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性等, 其机制与低氧诱导因子1信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路、细胞凋亡等有关。分子对接结果显示荆银合剂中槲皮素、木樨草素与6LU7和6M3M蛋白具有一定的亲和力。**结论** 荆银合剂的活性成分可能通过抗病毒、抗炎、调控细胞周期对COVID-19及其导致的炎症和肺损伤具有潜在的干预作用, 研究结果可为中医药干预COVID-19提供一定的理论基础与科学依据。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; 荆银合剂; 网络药理学; 分子对接

**[中图分类号]** R 511

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2021)03-0261-09

### Effect of *Jingyin* mixture on coronavirus disease 2019: a molecular mechanism study based on network pharmacology and molecular docking

CAI Meng-cheng<sup>1</sup>, YU Chao-qin<sup>2\*</sup>

1. The First Student Team, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine (Gynaecology), School of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the molecular targets and mechanism of *Jingyin* mixture for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) by using network pharmacology and molecular docking. **Methods** The potential active components in the plasma and targets of *Jingyin* mixture were retrieved using Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). COVID-19-related gene targets were retrieved from GeneCard database. The protein-protein interaction (PPI) network between *Jingyin* mixture component-targets and COVID-19 targets was constructed by STRING 10.5. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were conducted by R 3.6 software. AutoDock Tools 1.5.6 and AutoDock Vina 1.1.2 were used for molecular docking. **Results** A total of 120 active components were identified according to the pharmacokinetic parameters (oral bioavailability and drug likeness), and 232 targets related to these constituents were obtained. Altogether 350 target genes directly related to COVID-19 were obtained from GeneCard database, and 47 genes were obtained from the intersection of component-target and disease-target. These genes were mainly involved in the responses to intracellular lipopolysaccharide, oxidative stress, mechanical stimulation, and other biological processes. Molecular functions were mainly related to cytokine

**[收稿日期]** 2020-03-19

**[接受日期]** 2020-08-30

**[作者简介]** 蔡孟成, 海军军医大学(第二军医大学)中医系2015级八年制本科学员. E-mail: caimengcheng@126.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81867311, E-mail: chqyu81@163.com

receptor binding, cytokine activity, receptor ligand activity, etc, with their mechanisms related to hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway, nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway, apoptosis, etc. The results of molecular docking showed that quercetin and luteolin in *Jingyin* mixture had certain affinity with 6LU7 and 6M3M protein. **Conclusion** The active components of *Jingyin* mixture may have potential intervention effect on the inflammation and lung injury caused by COVID-19 through antiviral, anti-inflammatory effects and regulation of cell cycle. The results of this study provide theoretical and scientific evidence for the intervention of COVID-19 by traditional Chinese medicine.

[Key words] coronavirus disease 2019; *Jingyin* mixture; network pharmacology; molecular docking

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(3): 261-269]

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的疾病, 该病传染性强, 传播范围广, 目前没有特效治疗药物。中医药是中国医药学的宝库, 其抗疫经验丰富, 在《黄帝内经》时期就有了疫病概念。国家卫生健康委员会在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》中明确提出了中医治疗方案。中医学认为 COVID-19 属于“疫毒”的范畴, 病性为湿热, 病位在肺、脾, 基本病机为“湿、热、瘀、虚”, 早期 COVID-19 患者证型主要为“风热袭表”, 主要症状为发热、干咳, 伴有痰少、咽痛、口干不欲多饮等<sup>[1]</sup>, 因此可以应用荆防解表、银翘清热。荆银合剂是由上海名中医王左教授根据中医学“疏风解表、清热解毒”治则及临床经验拟定的处方, 包含了荆芥、金银花、四季青、鱼腥草、大青叶、蒲公英、牛蒡子、防风、甘草 9 味中药, 已在临床应用了 40 多年, 对于轻症上呼吸道感染具有明确疗效<sup>[2-4]</sup>, 目前作为抗 COVID-19 上海方案中的推荐药物使用<sup>[5]</sup>。方中荆芥、防风解表散邪, 金银花、大青叶、蒲公英清热解毒, 牛蒡子、鱼腥草、四季青清肺止咳, 甘草调和药性, 总体发挥疏散风热、清肺止咳的作用。该药已在雷神山医院、部分方舱医院使用<sup>[6]</sup>。本研究采用网络药理学与分子对接的方法探讨荆银合剂干预 COVID-19 的作用机制, 以期为临床应用该药提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 药物与疾病靶点的筛选 本研究采用计算系统生物学实验室的中药系统药理学数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP; <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 检索中药荆芥、金银花、四季青、鱼腥草、大青叶、牛蒡子、防风、甘草的活性成分; TCMSP 数据库中

未收录蒲公英, 故通过文献检索获取蒲公英的活性成分<sup>[7-8]</sup>。根据化合物口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 与类药性 (drug likeness, DL) 进行筛选, OB 阈值设为  $\geq 30\%$ , DL 阈值设为  $\geq 0.18$ , 并采用 TCMSP 数据库获得活性成分对应的靶点。利用 GeneCard 数据库获取与 COVID-19 直接相关的靶点。

1.2 构建化合物-靶点网络 为明确疾病相关靶点与荆银合剂相关靶点之间的关系, 将上述两部分靶点进行交集, 输入 Cytoscape 3.6.1 软件构建出化合物-靶点网络。Cytoscape 软件的核心架构是网络, 节点是基因、蛋白质或分子, 节点与节点之间的连接代表这些生物分子之间的相互作用, 节点度代表网络中与节点相连的边的总数目。

1.3 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络 为更深层次地探究靶点蛋白质之间的相互作用, 将统计所得的疾病-药物靶点基因上传至在线 STRING 10.5 软件 (<http://string.db.org>), 构建 PPI 网络模型。物种选择为人 (homo sapiens), 参数保持默认设置。

1.4 生物过程与通路分析 利用 R 3.6 软件中的 org.Hs.eg.db 包 (<http://www.bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Hs.eg.db.html>) 将基因命名 (symbol) 转变为 Entrez ID, 进而利用 clusterProfiler 包 (<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/clusterProfiler.html>) 对网络进行基因本体 (gene ontology, GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析, 保存结果。设定阈值  $P < 0.05$ , 并按照涉及的靶点数目进行排序, 筛选 GO 中分子功能、细胞组分和生物过程的前 15 个条目及 KEGG 富集的前 20 个信号通路。

1.5 分子对接 从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载 SARS-CoV-2 的 3CL 水解酶和 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白的三维晶体结构 (PDB ID 为 6LU7 和 6M3M, pdb 格式), 从 PubChem 数



据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载槲皮素、木樨草素的三维结构 (CAS 号为 117-39-5 和 491-70-3, pdb 格式), 采用 AutoDock Tools 1.5.6 软件删除靶蛋白的水分子, 分离配体和受体, 添加非极性氢, 计算 Gasteiger 电荷, 分别保存为 pdbqt 格式文件。将已经保存为 pdb 格式的化合物导入 AutoDock Tools 1.5.6, 添加原子电荷, 分配原子类型, 所有柔性键均默认可旋转, 保存为 pdbqt 格式, 作为对接配体。运行 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行对接并将结果可视化。

2 结 果

2.1 筛选药物活性成分 通过 TCMSP 检索到荆芥、金银花、四季青、鱼腥草、大青叶、牛蒡子、防风、甘草中化合物共 1 125 个, 其中 159 个来自荆芥、236 个来自金银花、38 个来自四季青、50 个来自鱼腥草、45 个来自大青叶、144 个来自牛蒡子、173 个来自防风、280 个来自甘草。筛选出 OB≥30% 且 DL≥0.18 的化合物 171 个, 其中 11 个来自荆芥、23 个来自金银花、5 个来自四季青、7 个来自鱼腥草、10 个来自大青叶、8 个来自牛蒡子、15 个来自防风、92 个来自甘草, 去除不同中药中相同化合物共获取化合物 136 种。通过查阅文献获取蒲公英中化合物共 73 个, 将其逐个输入 TCMSP, 按照上述标准进行筛选, 共获取 13 个化合物。再去除重复的化合物后, 共发现荆银合剂中活性物质 141 个, 可入血的活性成分 120 个, 并获取对应的药物成分靶点共 232 个, 部分化合物见表 1。

2.2 化合物-靶点相互作用网络构建 从 GeneCard 数据库中获得 350 个与 COVID-19 直接相关的靶基因。采用 Cytoscape 3.6.1 软件构建的化合物-靶点网络包含 120 个化合物节点、47 个靶点节点和 461 条边, 用红色矩形表示化合物, 绿色椭圆形表示靶点, 连接化合物与靶点的边表示两者之间有作用关系 (图 1)。

依据网络拓扑学性质可知, 有较多节点的化合物或药物靶点在整个网络中可能起到关键作用, 因此本研究筛选节点度较大的节点进行分析。排名前 10 位的化合物依次为槲皮素 (quercetin)、木樨草素 (luteolin)、汉黄芩素 (wogonin)、山柰酚 (kaempferol)、柚皮素 (naringenin)、甘草查尔酮 A (licochalcone A)、靛玉红 (indirubin)、芒果柄花黄素 (formononetin)、β-谷甾醇 (β-sitosterol)、异鼠李素 (isorhamnetin), 分别能与 38、18、13、13、11、9、7、7、7、6 个靶点蛋白发生作

用。从靶点的角度看, 节点度排名前 5 位的是前列腺素过氧化物合酶 (prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS) 2、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 2、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferative activated receptor γ, PPARG)、PTGS1、MAPK14, 分别能与 114、76、71、57 和 50 个化合物发生相互作用, 体现了中药多靶点的特性。

表 1 荆银合剂部分活性成分

Tab 1 Several active components in Jingyin mixture

| MOLID     | Name                   | OB    | DL   |
|-----------|------------------------|-------|------|
| MOL000006 | Luteolin               | 36.16 | 0.25 |
| MOL000098 | Quercetin              | 46.43 | 0.28 |
| MOL000173 | Wogonin                | 30.68 | 0.23 |
| MOL000211 | Mairin                 | 55.38 | 0.78 |
| MOL000239 | Jaranol                | 50.83 | 0.29 |
| MOL000354 | Isorhamnetin           | 49.60 | 0.31 |
| MOL000358 | β-sitosterol           | 36.91 | 0.75 |
| MOL000359 | Sitosterol             | 36.91 | 0.75 |
| MOL000392 | Formononetin           | 69.67 | 0.21 |
| MOL000417 | Calycosin              | 47.75 | 0.24 |
| MOL000422 | Kaempferol             | 41.88 | 0.24 |
| MOL000449 | Stigmasterol           | 43.83 | 0.76 |
| MOL000497 | Licochalcone A         | 40.79 | 0.29 |
| MOL000500 | Vestitol               | 74.66 | 0.21 |
| MOL000522 | Arctiin                | 34.45 | 0.84 |
| MOL001484 | Inermine               | 75.18 | 0.54 |
| MOL001494 | Mandenol               | 42.00 | 0.19 |
| MOL001495 | Ethyl linolenate       | 46.10 | 0.20 |
| MOL001781 | Indigo                 | 38.20 | 0.26 |
| MOL001941 | Ammidin                | 34.55 | 0.22 |
| MOL001942 | Isoimperatorin         | 45.46 | 0.23 |
| MOL002045 | Stigmasterol           | 43.41 | 0.76 |
| MOL002309 | Indirubin              | 48.59 | 0.26 |
| MOL002311 | Glycyrol               | 90.78 | 0.67 |
| MOL002320 | γ-sitosterol           | 36.91 | 0.75 |
| MOL002322 | Isovitexin             | 31.29 | 0.72 |
| MOL002565 | Medicarpin             | 49.22 | 0.34 |
| MOL002644 | Phellopterin           | 40.19 | 0.28 |
| MOL002680 | Flavoxanthin           | 60.41 | 0.56 |
| MOL002773 | β-carotene             | 37.18 | 0.58 |
| MOL002881 | Diosmetin              | 31.14 | 0.27 |
| MOL003128 | Dinethylsecologanoside | 48.46 | 0.48 |
| MOL003578 | Cycloartenol           | 38.69 | 0.78 |
| MOL003588 | Prangenidin            | 36.31 | 0.22 |
| MOL003656 | Lupiwighteone          | 51.64 | 0.37 |
| MOL003851 | Isoramanone            | 39.97 | 0.51 |
| MOL004328 | Naringenin             | 59.29 | 0.21 |
| MOL004355 | Spinasterol            | 42.98 | 0.76 |
| MOL004814 | Isotrifoliol           | 31.94 | 0.42 |
| MOL004855 | Licoricone             | 63.58 | 0.47 |
| MOL004903 | Liquiritin             | 65.69 | 0.74 |

MOLID: Molecule identity document; OB: Oral bioavailability; DL: Drug likeness.

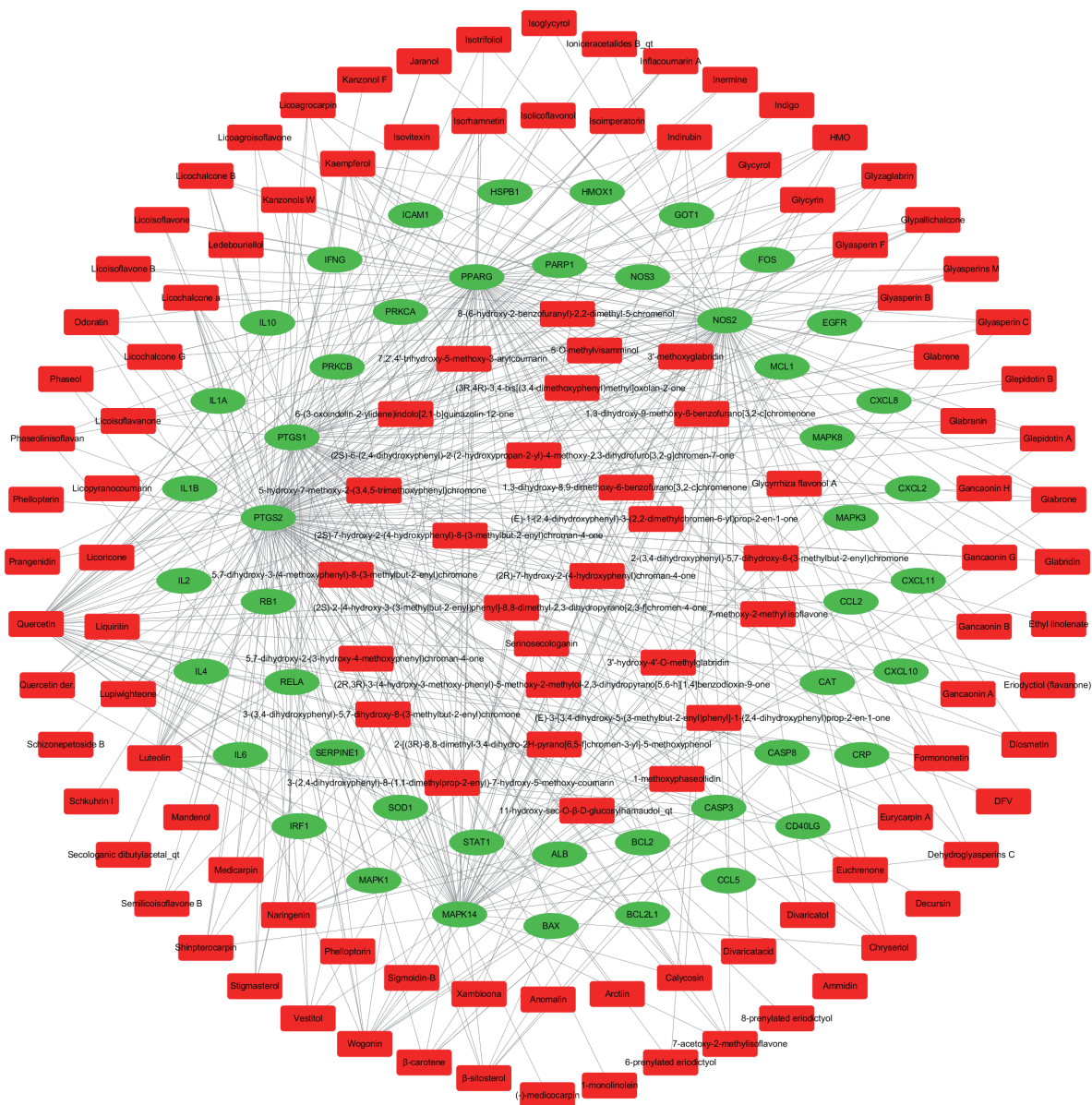


图1 荆银合剂主要成分-靶点网络

Fig 1 Network of main compound-targets of *Jingyin* mixture

2.3 荆银合剂靶点PPI网络的构建与分析 应用STRING 10.5软件构建PPI网络(图2),在此网络图中包含47个节点、254条边,同时得到网络中关键靶点的节点度,并计算得到均值为27.659。根据节点度>27.659筛选出关键节点28个,按节点度从大到小排列依次为IL-6、MAPK3、MAPK8、caspase (CASP)3、IL-10、白蛋白(albumin, ALB)、趋化因子C-X-C模序配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)8、MAPK1、趋化因子C-C模序配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)2、IL-1B、PTGS2、干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-4、细胞内黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM1)、MAPK14、低聚果糖(fructooligosaccharide,

FOS)、IL-2、v-rel网状内皮细胞过多症病毒癌基因同源物A(v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA)、CASP8、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、信号转导和转录激活子(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、B细胞淋巴瘤2样蛋白1(B cell lymphoma 2-like protein 1, BCL2L1)、血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)、NOS2、CCL5、PPARG、CXCL10。这些节点度较大的靶点在PPI网络中起着关键作用,可能是荆银合剂治疗COVID-19的关键靶点。







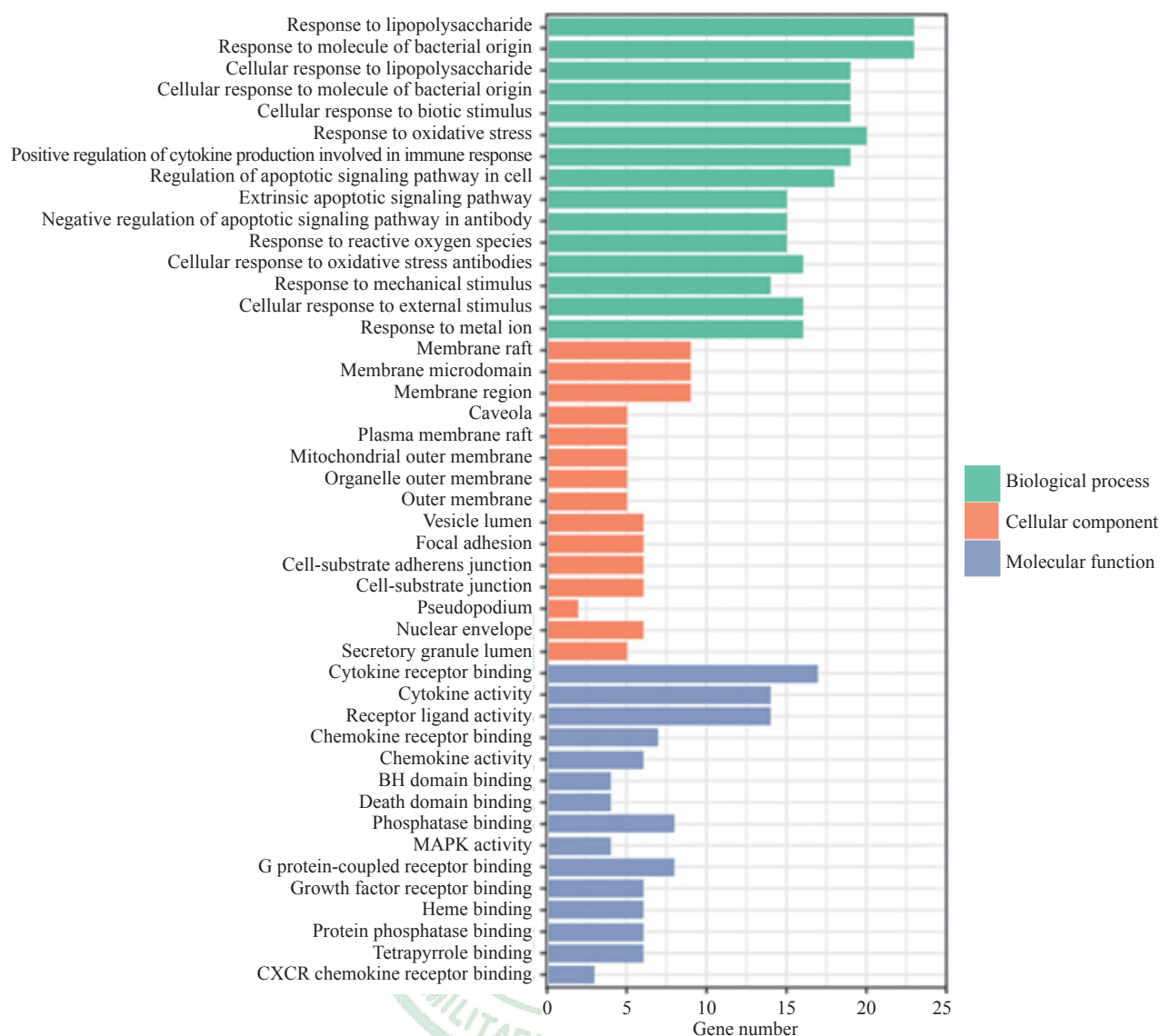


图3 荆银合剂干预 COVID-19 的 GO 富集分析

Fig 3 GO enrichment analysis of COVID-19 treated with *Jingyin* mixture

COVID-19: Coronavirus disease 2019; GO: Gene ontology.

现代研究表明,槲皮素具有抗病毒、调节自身免疫、抗炎、抗疲劳等作用<sup>[9-12]</sup>,其抗病毒机制包括抑制炎症反应<sup>[13-14]</sup>、调控细胞周期<sup>[15]</sup>、与病毒表面蛋白相互作用等<sup>[16]</sup>,此外槲皮素还能够协同抗生素发挥效应<sup>[17]</sup>;木樨草素除了具有较强的抗病毒作用<sup>[18]</sup>外还具有抗炎作用,其机制可能是通过影响 Toll 样受体信号通路及凋亡相关因子实现的<sup>[19-20]</sup>;汉黄芩素可以通过抑制氧化应激下调活性氧的水平,起到减轻炎症反应的作用<sup>[21]</sup>;山柰酚可以抑制病毒 mRNA 合成和蛋白的表达<sup>[22-23]</sup>,选择性地调节 MAPK<sup>[24]</sup>发挥抗病毒作用;柚皮素可以通过调节机体免疫功能发挥抗炎作用<sup>[25]</sup>;甘草查尔酮 A 有抗炎及保护肝脏的作用<sup>[26-27]</sup>。综上所述,荆银

合剂的关键化合物都具有抗炎、抗病毒及调节免疫等作用,这为其干预 COVID-19 提供了理论依据。

荆银合剂的核心靶点主要包括 PTGS2、NOS2、PPARG。PTGS2 在调节细胞活力、增殖和抵抗细胞凋亡方面发挥重要作用,也是能诱发炎症的炎症因子<sup>[28]</sup>。PPARG 参与调节血管紧张性,并通过基因转录抑制发挥抗炎、抗氧化等作用<sup>[29]</sup>。NOS2 的产生受免疫应答影响,介导炎症反应<sup>[30]</sup>。

PPI 网络结果显示,关键节点主要分为炎症介质和 MAPK 等,其中以炎症介质数量最多。荆银合剂可能是通过降低 IL、TNF 等炎症因子的分泌水平、调节巨噬细胞极化、清除自由基等机制发挥抗炎作用<sup>[31-33]</sup>。

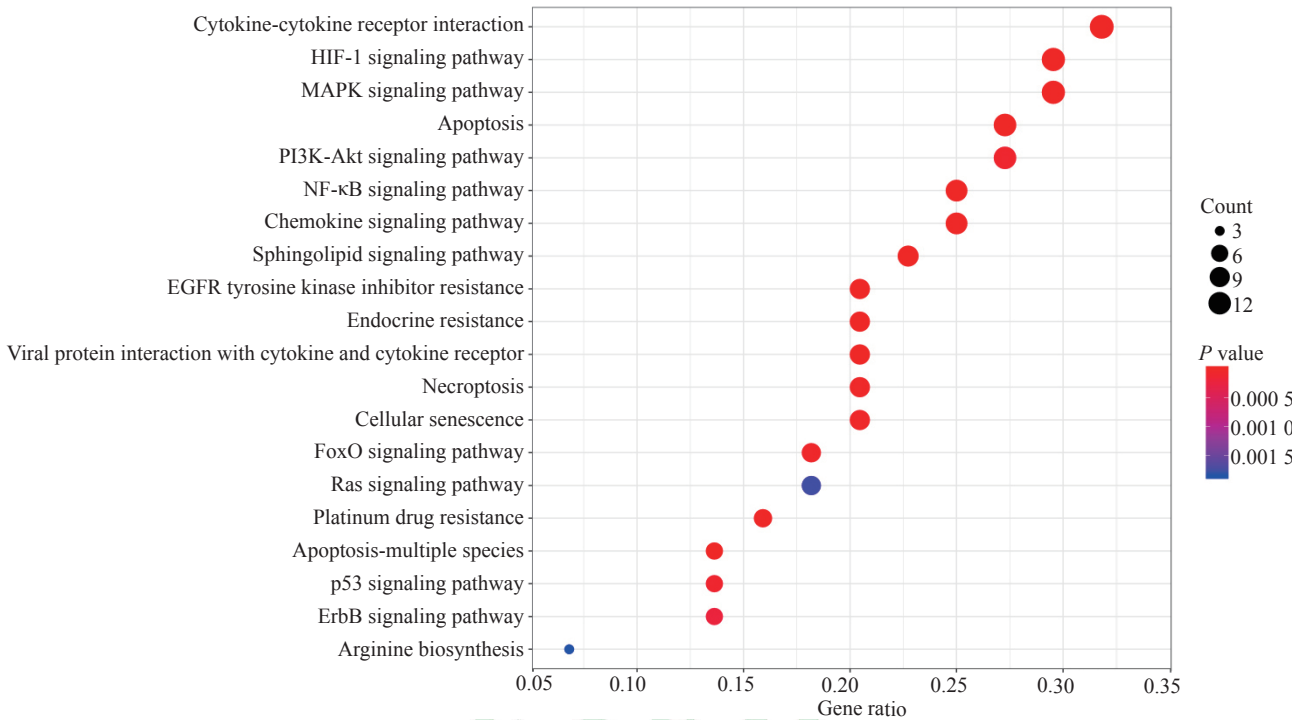


图4 荆银合剂干预 COVID-19 的 KEGG 富集分析前 20 个信号通路

Fig 4 KEGG enrichment analysis of COVID-19 treated with *Jingyin* mixture in top 20 signal pathways

COVID-19: Coronavirus disease 2019; KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes.

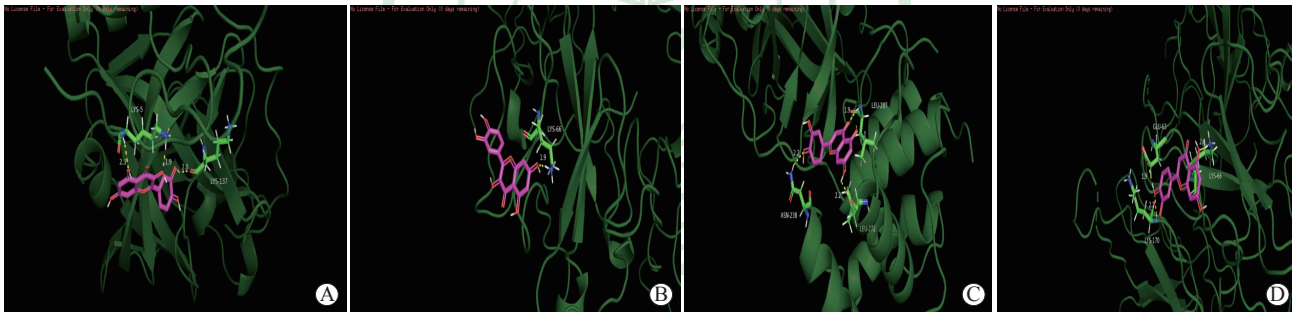


图5 荆银合剂主要成分木樨草素和槲皮素与 6LU7、6M3M 分子对接模式

Fig 5 Molecular docking model of luteolin or quercetin in *Jingyin* mixture with 6LU7 or 6M3M

A: 6LU7 and luteolin; B: 6M3M and luteolin; C: 6LU7 and quercetin; D: 6M3M and quercetin.

这些靶点基因 GO 生物过程富集涉及细胞内脂多糖反应、氧化应激反应、对机械刺激的反应等生物学过程, 分子功能主要与细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性等有关, 主要参与细胞膜与细胞器膜结构的组成。根据 KEGG 富集分析, 荆银合剂主要是通过 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药通路中 EGFR- 蛋白激酶 C-ERK-Bax 路径调控细胞周期, 通过 NF-κB 信号通路中 IL-1β-p65-COX2、TNF-α 路径发挥抗炎作用, 通过 HIF-1 信号通路中 IFNγ-NF-κB-NOS、HMOX1 减轻氧化应激损伤。这些过程在荆银合剂干预 COVID-19 中起到了关键

作用。研究表明调节 NF-κB 通路可抑制甲型流感病毒复制<sup>[34]</sup>。HIF-1 是一种转录因子, 可作为氧稳态的主要调节剂。研究发现, HIF-1 通路病毒性肺炎的炎症因子释放有关<sup>[35-36]</sup>。EGFR 通路也与炎症抑制、肺损伤减轻有关<sup>[37-38]</sup>。为进一步筛选荆银合剂中可能干预 COVID-19 的潜在活性成分, 将荆银合剂中的关键化合物槲皮素、木樨草素与 SARS-CoV-2 3CL 水解酶、SARS-CoV-2 核衣壳蛋白氨基端 RNA 结合域进行对接, 结果显示荆银合剂的活性成分木樨草素和槲皮素与 SARS-CoV-2 相关蛋白 6LU7、6M3M 具有一定的亲和力, 可能发挥一定的



抗病毒作用。

综上所述,荆银合剂干预 COVID-19 的有效成分可能是槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、山柰酚、柚皮素、甘草查尔酮 A 等,这些成分通过细胞周期、炎症介质等靶点参与 HIF-1 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路等通路,从而发挥抗病毒、抗炎、延缓细胞死亡的作用。因此,在荆银合剂的生产和质量控制过程中,应重点关注槲皮素、木犀草素等化学成分。但现阶段研究者们对病毒本身、感染致病机制的认识并不全面,数据库和软件也具有一定局限,故而计算结果可能与临床疗效存在一定的差异性。本研究结果可为中医药干预 COVID-19 提供理论基础,为临床上用药选择提供依据。

志谢 感谢海军军医大学(第二军医大学)药系有机化学教研室金永生教授在网络药理学方面给予的技术支持及在活性成分收集上给予的意见与建议。

## [参考文献]

- [1] 高远,林平,邵岩峰,黄铭涵,黄小燕,林梦婷,等.探析《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中新冠肺炎中医分期病机特点[J].福建中医药,2020,51:10-11,14.
- [2] 孙绿铭,吴国芳.荆银合剂治疗外感发热临床疗效观察[J].中国医药导刊,2015,17:1225-1226.
- [3] 上海中医药大学附属曙光医院成功自主研发首个中药新药[J].上海中医药大学学报,2009,23:76.
- [4] 刘力,徐德生,谢琦琦,李世芳.荆银颗粒质量标准的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1999,5:12-15.
- [5] 姚玮莉.上海发布新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案[N/OL].上海中医药报,2020-02-14(001). DOI: 10.28772/n.cnki.nshzy.2020.000027.
- [6] 上海“网红”中药入驻雷神山!首批6箱荆银颗粒已运抵前线,将用于300人临床观察[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-27]. [https://www.sohu.com/a/377316836\\_753101](https://www.sohu.com/a/377316836_753101).
- [7] LI W, LEE C, KIM Y H, MA J Y, SHIM S H. Chemical constituents of the aerial part of *Taraxacum mongolicum* and their chemotaxonomic significance [J]. Nat Prod Res, 2017, 31: 2303-2307.
- [8] 孟志云,徐绥绪.蒲公英的化学与药理[J].沈阳药科大学学报,1997,14:137-143.
- [9] 刘晟文,刘建英.槲皮素药理学作用的研究进展[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13:104-106.
- [10] MKHIZE N V P, QULU L, MABANDLA M V. The effect of quercetin on pro- and anti-inflammatory cytokines in a prenatally stressed rat model of febrile seizures [J/OL]. J Exp Neurosci, 2017, 11: 1179069517704668. DOI: 10.1177/1179069517704668.
- [11] 刘根平.食品级槲皮素粉对机体最大摄氧量和耐力的影响[J].基因组学与应用生物学,2020,39:314-319.
- [12] 林安贵,杨玲玲.植物提取物槲皮素调节小鼠的能量代谢和氧化应激[J].基因组学与应用生物学,2020,39:320-325.
- [13] 董华雨,陈胜峰,吴萍,税典章,许凡,高璐.注射热休克蛋白促进剂或抑制剂后异育银鲫感染CyHV-2时生理状态的响应[J].江西水产科技,2019(3):8-12.
- [14] JASSO-MIRANDA C, HERRERA-CAMACHO I, FLORES-MENDOZA L K, DOMINGUEZ F, VALLEJO-RUIZ V, SANCHEZ-BURGOS G G, et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1833-1852.
- [15] 符芳姿,许振胜.槲皮素对人骨肉瘤MG-63细胞周期及自噬流的影响[J].广州中医药大学学报,2019,36: 885-888.
- [16] BRUNO R P L, MIRIAN F C, AMANDA G R, TIAGO F S, CAROLINE S L, ICARO P C, et al. Quercetin pentaacetate inhibits *in vitro* human respiratory syncytial virus adhesion[J/OL]. Virus Res, 2020, 276: 197805. DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197805.
- [17] WANG S, CAO M, XU S, SHI J, MAO X, YAO X, et al. Luteolin alters macrophage polarization to inhibit inflammation [J]. Inflammation, 2020, 43: 95-108.
- [18] 李海波,于洋,王振中,萧伟,姚新生.热毒宁注射液抗病毒活性成分研究(I)[J].中草药,2014,45:1682-1688.
- [19] 邓东沅,顾立刚,刘晓婷,于卓男,吴珺,邱泽计,等.木犀草素体外对H1N1感染A549诱导凋亡的干预作用及机制[J].中华中医药杂志,2017,32:1524-1527.
- [20] 邓东沅,顾立刚,刘晓婷,于卓男,吴珺,邱泽计,等.木犀草素体外对H1N1感染A549作用的研究[J].中医药导报,2017,23:11-14.
- [21] 周思瑶,游雷鸣,张海丽,赵梦繁,苏日娜,刘慧,等.汉黄芩素对LPS-ATP诱导的巨噬细胞氧化应激的抑制作用[J].中国免疫学杂志,2020,36:257-260,266.
- [22] CHOI J, LEE H, KIM Y S, HWANG Y, OH Y, LEE B, et al. Aloe vera and its components inhibit influenza A virus-induced autophagy and replication [J]. Am J Chin Med, 2019, 47: 1307-1324.
- [23] LANI R, HASSANDARVISH P, CHIAM C W, MOGHADDAM E, CHU J J H, RAUSALU K, et al. Antiviral activity of silymarin against chikungunya virus [J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 11421. DOI: 10.1038/srep11421.
- [24] 邓东沅.木犀草素对流感病毒H1N1感染A549细胞的作用及免疫调节机制的研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [25] WANG Q, OU Y, HU G, WEN C, YUE S, CHEN C, et al. Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver

- disease by down-regulating the NLRP3/NF- $\kappa$ B pathway in mice[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177: 1806-1821.
- [26] 吕红明. 甘草查耳酮A对急性肝损伤的保护作用及其机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [27] 付书彬, 徐广, 高源, 王智磊, 秦楠, 刘慧敏, 等. 甘草查耳酮A对NLRP3炎症小体的调控作用及机制初探[J]. 药学报, 2018, 53: 2050-2056.
- [28] USMAN A M, KHURRAM M, KHAN T A, FAIDAH H S, ULLAH S Z, UR R S, et al. Effects of luteolin and quercetin in combination with some conventional antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J/OL]. Int J Mol Sci, 2016, 17: 1947. DOI: 10.3390/ijms17111947.
- [29] 郭凤霞, 曾阳, 李锦萍. 苍耳水提物抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性及降低小鼠血糖的作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2013, 42: 632-637, 665.
- [30] 刘文秀, 苏畅, 白素芬, 齐书英, 汝磊生. 慢性心衰患者稳定期Bax、Bcl-2水平及其与心功能的关系[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42: 485-489.
- [31] SARMISTHA S, JAYANTA K, RAMTEJ J V, PRAMIT K C. Albumin coated polymer nanoparticles loaded with plant extract derived quercetin for modulation of inflammation[J/OL]. Materialia, 2020, 9: 100605. DOI: 10.1016/j.mtla.2020.100605.
- [32] FU J, HUANG J, LIN M, XIE T, YOU T. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization[J]. J Surg Res, 2020, 246: 213-223.
- [33] AMMARA S, MOHAMMAD S, MUHAMMAD F A. Antioxidant, anti-inflammatory and antiarthritic potential of *Moringa oleifera* Lam: an ethnomedicinal plant of Moringaceae family[J]. S Afr J Bot, 2020, 128: 246-256.
- [34] DAI J P, WANG Q W, SU Y, GU L, ZHAO Y, CHEN X, et al. Emodin inhibition of influenza A virus replication and influenza viral pneumonia via the Nrf2, TLR4, p38/JNK and NF-kappaB pathways [J/OL]. Molecules, 2017, 22: 1754. DOI: 10.3390/molecules22101754.
- [35] GUO X, ZHU Z, ZHANG W, MENG X, ZHU Y, HAN P, et al. Nuclear translocation of HIF-1 $\alpha$  induced by influenza A (H1N1) infection is critical to the production of proinflammatory cytokines [J/OL]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6: e39. DOI: 10.1038/emi.2017.21.
- [36] TAKAYUKI U, TOMOKO F, HIROKI J N, TOSHIRO H, NORITADA K, YOSHINORI M, et al. Mint3/Apba3 depletion ameliorates severe murine influenza pneumonia and macrophage cytokine production in response to the influenza virus[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 37815. DOI: 10.1038/srep37815.
- [37] ZHANG L, BARUN P, GUO L, MENG F, ZHONG D. EGFR exon 19-deletion aberrantly regulate ERCC1 expression that may partly impaired DNA damage repair ability in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2020, 11: 277-285.
- [38] SAFAA S H, PERIHAN A K. Anti-hepatocellular carcinoma, antioxidant, anti-inflammation and antimicrobial investigation of some novel first and second transition metal complexes[J/OL]. Appl Organomet Chem, 2020, 34: e5432. DOI: 10.1002/aoc.5432.

[本文编辑] 尹 茶