

基于网络药理学和分子对接技术研究抗601合剂的 抗病毒抗炎作用机制

曾静霞¹, 周维², 姜彧腾², 薛春玲^{1*}

(¹南京医科大学附属儿童医院急诊/重症医学科, 南京 210008; ²南京医科大学附属儿童医院儿科学重点实验室, 南京 210008)

摘要 通过网络药理学和分子对接技术研究中药复方制剂抗601合剂抗病毒抗炎的潜在作用机制。借助中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)检索抗601合剂中的黄芪、黄柏、大黄、板蓝根、金银花的化学成分和作用靶点。通过UniProt数据库查询靶点对应的基因,进而运用Cytoscape 3.7.2建立药材-化合物-靶点(基因)网络,再通过Webgestalt行功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,预测其抗病毒、抗炎作用机制。药材-化合物-靶点(基因)网络包含药材5个、化合物100个、靶点207个。功能富集分析得到基因本体(GO)条目717个($P \leq 0.05$),其中生物过程(BP)条目240个,细胞组成(CC)条目240个,分子功能(MF)条目237个。KEGG通路富集筛选得到209条信号通路($P \leq 0.05$)。分子对接技术显示抗601合剂的活性成分豆甾醇、槲皮素、木犀草素、刺槐黄素、 β -谷甾醇、山柰酚等与前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)靶点的亲和力较强,可能通过PTGS2靶点调控晚期糖基化终产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路、IL-17信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等多种通路,从而发挥抗病毒、抗炎作用。

关键词 抗601合剂;网络药理学;分子对接;抗病毒;抗炎

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)05-0577-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200509

引用本文 曾静霞,周维,姜彧腾,等.基于网络药理学和分子对接技术研究抗601合剂的抗病毒抗炎作用机制[J].中国药科大学学报,2020,51(5):577-583.

Cite this article as: ZENG Jingxia, ZHOU Wei, JIANG Yuteng, et al. Antiviral and anti-inflammatory mechanism of Anti-601 Mixture based on network pharmacology and molecular docking[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(5): 577-583.

Antiviral and anti-inflammatory mechanism of Anti-601 Mixture based on network pharmacology and molecular docking

ZENG Jingxia¹, ZHOU Wei², JIANG Yuteng², XUE Chunling^{1*}

¹Department of Emergency/Critical Care Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008; ²Nanjing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Abstract The potential antiviral and anti-inflammatory mechanism of Anti-601 Mixture, a traditional Chinese medicine compound preparation, was studied by network pharmacology and molecular docking. The chemical constituents and targets of astragali radix, phellodendri chinensis cortex, rhei radix et rhizome, isatidis radix and lonicerae japonicae flos in Anti-601 Mixture were searched by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The genes corresponding to the target were searched through the UniProt database, and the drug-compound-target (gene) network was constructed by Cytoscape 3.7.2. Then the functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted through Webgestalt to predict the mechanism. The network of drug-compound-target (gene) contained 5 drugs, 100 compounds and 207 targets. Functional enrichment analysis resulted in 717 GO items ($P \leq 0.05$), among which 240 were biological process (BP) items, 240 were cell composition (CC) items, and 237 were molecular function (MF) items. The 209 signaling pathways were obtained by enrichment screening of KEGG

pathway ($P \leq 0.05$). Molecular docking showed that the active ingredients of Anti-601 Mixture, such as Stigmasterol, quercetin, luteolin, acacetin, β -sitosterol, kaempferol, had strong affinity with PTGS2 target. Active compounds in Anti-601 Mixture may regulate multiple signaling pathways including advanced glycation end products and its receptor (AGE-RAGE), IL-17, tumor necrosis factor (TNF) through target of prostaglandin-endoperoxidase synthase 2 (PTGS2), thus playing an antiviral and anti-inflammatory role.

Key words Anti-601 Mixture; network pharmacology; molecular docking; antiviral; anti-inflammatory

网络药理学是以系统生物学为理论基础,通过高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索,对生物系统进行网络分析,从整体上预测药物靶点、提高药物发现效率的新兴学科,具有整体性、系统性等特点,已广泛用于筛选药物活性成分、阐释药物作用机制、研究疾病发病机制等方面^[1-2]。分子对接技术是通过受体或蛋白的特征及受体与药物分子之间的相互作用方式来预测其结合模式和亲和力的一种理论模拟方法。

抗601合剂(Anti-601 Mixture)是由南京市儿童医院根据儿童特点研制的经江苏省药监局批准(苏药制字Z04000304)使用的自制中药复方制剂,由黄芪、黄柏、大黄、板蓝根、金银花五味药组成。抗601合剂具有清热解毒、抗病毒、抗炎作用,由于疗效确切、价格低,在儿童中使用广泛,临床广泛用于病毒性肺炎、急性上呼吸道感染、急性支气管炎、扁桃体炎、腮腺炎等疾病,可改善患者的发热、咳嗽等呼吸道症状,临床应用效果良好。本研究拟通过网络药理学和分子对接技术研究抗601合剂抗病毒、抗炎的潜在作用机制,为药物更广泛应用于临床提供有力的科学依据。

1 方法

1.1 抗601合剂中成分搜集

采用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)^[3](<http://tcmispw.com/tcmisp.php>),选择“Herb name”,分别输入“黄芪”“黄柏”“大黄”“板蓝根”“金银花”关键词,检索获得抗601合剂中各味药材所含的化学成分。

1.2 活性化合物及靶标蛋白的筛选

口服生物利用度(oral bioavailability, OB)指口服药物的有效成分或活性基被胃肠道吸收,经肝肾代谢,到达体循环并被吸收的速度与程度,是药

物吸收、分布、代谢、排泄中最重要的参数之一,是评价药物药效的重要指标。药物的口服生物利用度低不仅导致个体间和个体内差异、血药浓度波动大,同时增加生产成本,增大机体毒性。从生物学角度看,类药性(drug-likeness, DL)是药代动力学性质和安全性的总和,对于判断中药成分是否可对机体产生活性具有重要参考价值。因抗601合剂为口服制剂,在TCMSP数据库中用 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 筛选抗601合剂的活性成分,并利用TCMSP数据库中的靶点预测功能收集抗601合剂中化学成分的靶标蛋白,利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>),限定物种为人,检索得到所有靶标蛋白所对应的基因。

1.3 药材—化合物—靶点网络的构建

先将化合物对应的基因带入蛋白质相互作用分析平台STRING(<https://string-db.org/>),获取蛋白相互作用的关系。再将抗601合剂中药材成分、化合物、靶点(基因)导入Cytoscape3.7.2软件(<https://cytoscape.org/>)构建“药材—化合物—靶点”网络,设置节点连接度(degree)大于所有节点连接度中位数的2倍为标准进行筛选,确定关键节点。

1.4 靶点通路分析

将所有化合物靶基因导入到WebGestalt在线软件(<http://webgestalt.org/>)中进行生物学过程和信号通路富集分析。进行WebGestalt的基本参数选择,Organism of Interest选择对应的物种“*Homo Sapiens*”,Method of Interest选择“ORA”,Functional Database分别选择“network+miRNA target”及“passway+KEGG”,点击“submit”获得通路富集结果。

1.5 成分—靶点分子对接

先从RSCB PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxidase synthase 2, PTGS2)的3D结构

pdb 格式文件,运用 Discovery Studio 4.5 Client 软件去除 PTGS2 中的配体和水分子,再保存为 pdb 格式文件。从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载活性化合物 2D 结构的 SDF 格式文件。利用 PyRx 软件进行分子对接,先上传去水加氢后的 PTGS2 受体文件,将其转化为 pdbqt 格式文件,再分别上传配体化合物文件,将其能量最小化,并转化为 pdbqt 格式文件,运用 Vina 进行对接^[4]。结合能小于 0 说明配体与受体可以自发结合,选择结合能 MODE、RMSD lower/upper bound 为 0 的结合能为最佳结合能,表示构象稳定,发挥作用的可能性越大。最后运用 Discovery Studio 4.5 Client 软件进行结果分析,输出对接的 png 格式文件。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

通过 TCMSP 检索到黄芪、黄柏、大黄、板蓝根、金银花中化合物共 724 个,其中 87 个来自黄芪,140 个来自黄柏,92 个来自大黄,169 个来自板蓝根,236 个来自金银花。以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$,剔除缺少靶点预测数据的化合物,筛选出活性化合物 151 个,其中 36 个来自黄芪,37 个来自黄柏,16 个来自大黄,39 个来自板蓝根,23 个来自金银花。

2.2 药材—化合物—靶点网络

STRING 分析平台得出抗 601 合剂蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction network, PPI) (图 1)。“药材—化合物—靶点”网络总共包括 312 个节点 (5 个药材节点,100 个化合物节点、207 个靶点节点) 和 1 478 条边,其中淡蓝色圆形代表药材,六边形代表共有化合物,八边形代表化合物,菱形代表靶点,虚线代表三者之间的相互作用,节点的大小与节点连接度呈正比关系 (图 2)。从图中可看出抗 601 合剂中存在单个化合物与多靶点作用,不同化合物共同作用于同一靶点的现象,体现了中药制剂多成分与多靶点协同作用的机制。本研究中,按连接度大于等于所有节点连接度中位数的 2 倍为筛选标准,筛选得到药材 2 个,成分 46 个,靶点 81 个。排名前 10 位的化合物分别是槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚、木犀草素、刺槐黄素、汉黄芩素、黄芩素、异紫堇杷明和四氢小檗碱,其节点连接度分别为 252、140、96、52、51、40、38、30、

25、23;排名前 20 位的靶点分别是 PTGS2、PTGS1、NCOA2、SCN5A、AR、PRSS1、NOS2、ADRB2、RXRA、ESR1、KCNH2、GABRA1、ADRA1B、NCOA1、PGR、CHRM1、F7、CHRM3、CHEK1、PDE3A,节点连接度分别为 91、75、57、48、42、36、36、33、32、28、27、24、23、22、22、20、18、18、17、17,为该网络中的关键节点。

2.3 抗 601 合剂中交集化合物

从药材—化合物—靶点网络得出,抗 601 合剂不同的药材里面存在相同的化合物,通过在线韦恩图^[5] (图 3) 可知, β -谷甾醇为黄芪、黄柏、大黄、板蓝根、金银花所共有;豆甾醇为黄芪、黄柏、板蓝根、金银花共有;黄连碱为黄芪、黄柏共有;刺槐黄素及谷甾醇为黄芪、板蓝根共有;黄烷酮为黄芪、金银花共有;槲皮素为黄柏、金银花共有;poriferast-5-en-3beta-ol 为黄柏、板蓝根共有。

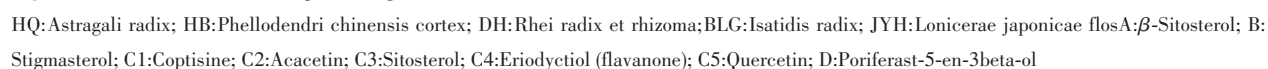
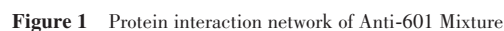
2.4 靶点通路分析

功能富集分析得到 GO 条目 717 个 ($P \leq 0.05$),其中生物过程 (BP) 条目 240 个,细胞组成 (CC) 条目 240 个,分子功能 (MF) 条目 237 个。结果见图 4。

KEGG 通路富集分析得到 209 条信号通路 ($P \leq 0.05$),排名前 10 位的通路包括糖尿病并发症相关的晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products and its receptor, AGE-RAGE) 信号通路, IL-17 信号通路,肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路,铂耐药相关通路,以及前列腺癌、胰腺癌、乙型肝炎病毒感染、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒 (HCMV) 感染等疾病相关通路 (图 5)。其中抗病毒相关通路涉及乙型肝炎病毒、卡波西肉瘤相关疱疹病毒、人巨细胞病毒、EB 病毒和甲型流感病毒,涉及相关靶点基因及按照度排序依次为 PTGS2、CASP3、BCL2、BAX、JUN、CASP8、CASP9、RELA、GSK3B、TP53、TNF、MAPK14、PRKCA、AKT1、CDKN1A;抗炎通路涉及 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路和 TNF 信号通路,其相关靶点基因及按照度排序依次为 PTGS2、CASP3、JUN、CASP8、RELA、GSK3B、TNF、MAPK14、AKT1。

2.5 抗 601 合剂核心化合物作用于 PTGS2 的分子对接

分子对接结果显示,将抗 601 合剂在药材—化



PTGS2 结合能最低的化合物分别为豆甾醇(结合能为-40.6 kJ/mol)、槲皮素(结合能为-38.9 kJ/mol)、

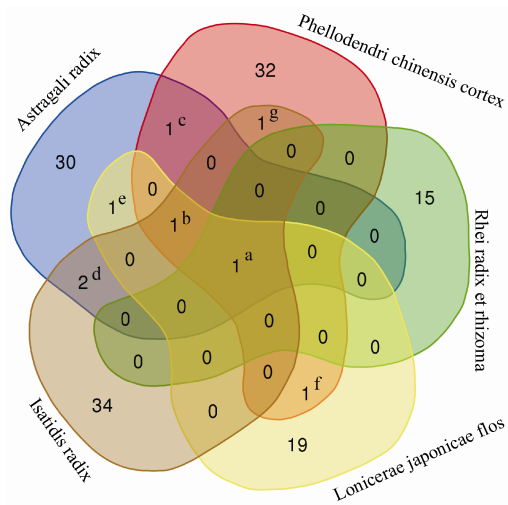


Figure 3 Distribution of intersection compounds in Anti-601 Mixture
a:β-Sitosterol; b:Stigmasterol; c:Coptisine; d:Acacetin and sitosterol; e: Eriodictiol (flavanone); f:Quercetin; g:Poriferast-5-en-3beta-ol

木犀草素(结合能为-38.5 kJ/mol)、刺槐黄素(结合能为-38.1 kJ/mol)、β-谷甾醇(结合能为-36.8 kJ/mol)、山柰酚(结合能为-36.8 kJ/mol)、黄芩素(结合能为-36.4 kJ/mol)、四氢小檗碱(结合能为-35.6 kJ/mol)、异紫堇杷明(结合能为-35.1 kJ/mol)、汉黄芩素(结合能为-33.5 kJ/mol)。各化合物按照结合能排序前5名的分子对接模式见图6(受体中心不同颜色的小分子代表配体化合物,虚线代表氢键)。

3 讨论

抗 601 合剂临床疗效好,其中黄芩、金银花二者配伍是抗病毒药物的重要组成部分^[6],出现在 2020 年 2 月国家卫健委颁布的新型冠状病毒肺炎专家共识中^[7],对于抗击新型冠状病毒肺炎起到了

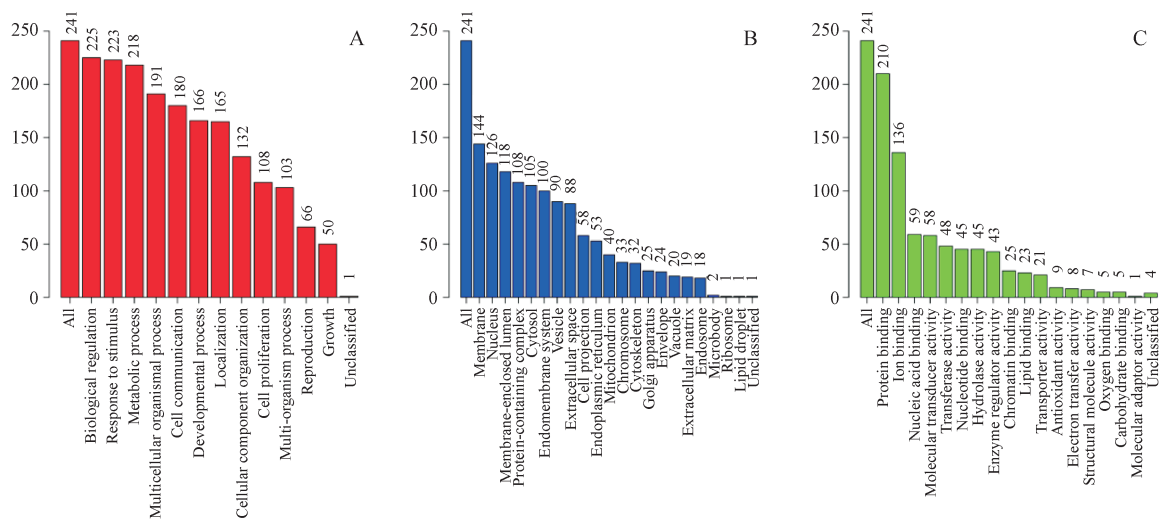


Figure 4 GO enrichment analysis of targets of Anti-601 Mixture

A: Biological processes, including biological regulation, response to stimulus, metabolic processes, etc. B: Cellular components, including cell membrane, nucleus, membrane-enclosed lumen, etc. C: Molecular function, including protein binding, ion binding, nucleic acid binding, etc

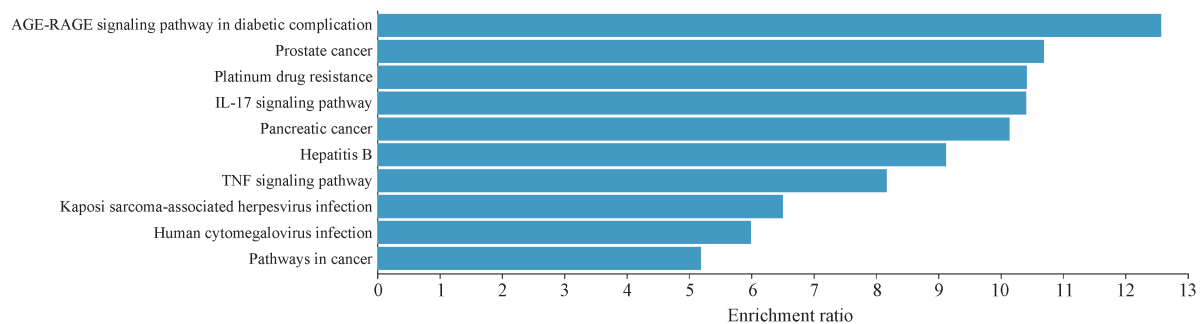


Figure 5 Top 10 pathways for KEGG enrichment analysis of targets of Anti-601 Mixture

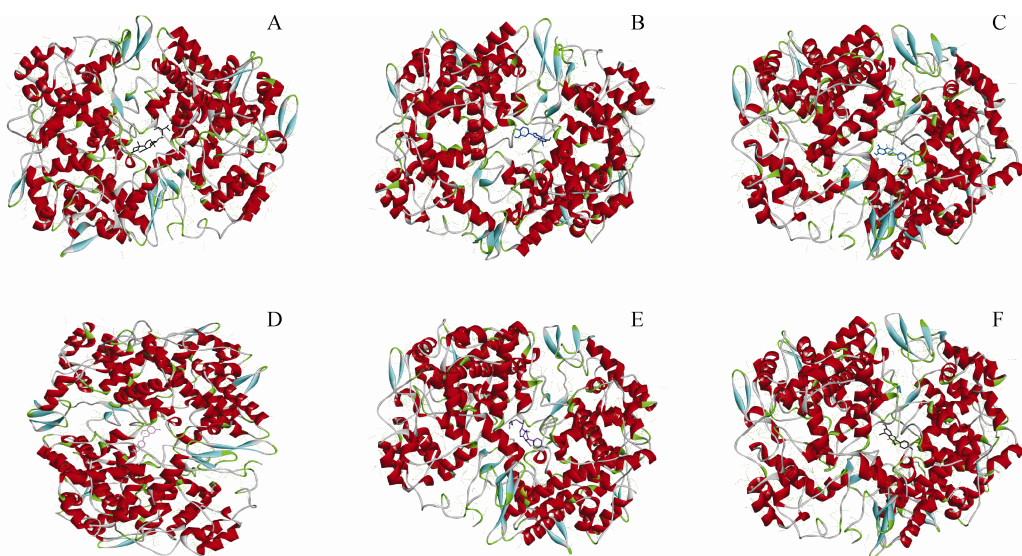


Figure 6 Molecular docking mode between PTGS2 and active compounds in Anti-601 Mixture

A: Stigmasterol and PTGS2; B: Quercetin and PTGS2; C: Luteolin and PTGS2; D: Locust flavin and PTGS2; E: β -sitosterol and PTGS2; F: Kaempferol and PTGS2

良好的疗效。因此本文采用网络药理学和分子对接技术深入研究了抗 601 合剂的潜在作用机制。

本研究通过网络药理学,筛选得出抗 601 合剂的主要有效成分是槲皮素,其次为豆甾醇、 β -谷甾醇、汉黄芩素、木犀草素等,这些化合物发挥抗病毒抗炎作用的主要作用靶点为 PTGS2。通过分子对接技术,进一步发现活性成分豆甾醇、槲皮素、木犀草素、 β -谷甾醇、汉黄芩素与 PTGS2 结合能均小于 0,可以自发结合,一般认为当配体与受体结合的构象稳定时能量越低,发挥作用的可能性越大,说明抗 601 合剂的核心化合物与主要靶点 PTGS2 亲和力较高,是抗病毒抗炎机制的潜在基础。

TNF 参与全身炎症反应,既促进淋巴细胞的炎症及免疫反应,又促进其他炎症因子释放^[8],其中 TNF- α 通过激活 NF- κ B 发挥促炎作用,而 NF- κ B 信号通路是炎症反应相关的关键信号通路,该通路的活化可诱导多种炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的产生,且正反馈调节 NF- κ B 的进一步激活活化^[9]。本研究 KEGG 通路富集分析,排在首位的是 AGE-RAGE 信号通路,该通路可激活 NF- κ B,引起促炎因子过表达与释放,造成慢性细胞活化与组织损伤^[10]。抗 601 合剂的作用机制也涉及到 IL-17 通路,Nrf2-IL-17D 调控轴在感染过程中被激活,IL-1 β 、IL-6、PTGS2、TNF 均为 IL-17 通路的重要

媒介^[11-12]。

文献报道,槲皮素具有多种药理作用,可以诱导 TNF 增强 2',5'-低聚腺苷酸(2-5a)合成酶的作用,增强对脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)和单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)的抗病毒作用,从而增强 IFN- β 的生成^[13],通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低炎症因子分泌^[14-16]。另外,汉黄芩素能抑制流感病毒感染后巨噬细胞内炎症因子的生成^[17],具有明显抗炎作用^[18],可通过激活 Nrf2/AGE 信号通路抑制 IL-1 β 刺激引起的 MAPK 信号通路活化,从而抑制炎症反应^[19];汉黄芩素可以减少巨噬细胞内活性氧(ROS)产生,抑制 NF- κ B 调控的炎症因子分泌,从而调控巨噬细胞炎症反应^[20]。木犀草素能抑制流感病毒增殖和炎症因子表达,影响 TLR 信号通路,减轻病毒对宿主细胞的免疫损伤,发挥抗病毒作用^[21]。 β -谷甾醇可抑制 TNF- α 释放与聚集^[22],豆甾醇能显著降低炎症因子 PTGS2、IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1 的表达,显示良好的抗炎活性^[23]。此外,黄芩素既有抗病毒作用,也可通过抑制 p38MAPK 通路减弱 SAP 大鼠炎症反应^[24]。

综上所述,抗 601 合剂的主要有效成分均具有一定的抗病毒、抑制炎症作用,尤其对于疱疹病毒某些分型、甲型流感病毒、乙型肝炎病毒等有抗病毒作用。因此,推测槲皮素、豆甾醇等有效成分可

能通过 PTGS2 靶点,参与影响 AGE-RAGE、IL-17、TNF、NF- κ B 等信号通路,减少炎症因子分泌,一定程度抑制病毒增殖,减轻病毒的免疫损伤,从而发挥抗病毒抗炎作用。

本研究亦有一定的局限性,对于有效成分和靶点基因之间的相互作用是直接作用还是间接作用无法判断,且未考虑每种化合物具体含量,后期将对其具体作用机制进一步充分研究。

参 考 文 献

- [1] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, **25**(10):1110-1111.
- [2] Zhang R, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 123.
- [3] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, **6**: 13.
- [4] Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, **31**(2):455-461.
- [5] Oliveros JC. Venny. An interactive tool for comparing lists with Venn's diagrams [EB/OL]. <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>.
- [6] Chinese Pharmacopoeia Commission. *Chinese Pharmacopoeia: part 1* (中华人民共和国药典:一部)[S]. Beijing: China Medical Science Press, 2005: 1537.
- [7] National Health Commission of the People's Republic of China. COVID-19 Diagnosis and Treatment Protocol (Trial version 6) [EB/OL]. [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [8] Croft M, Benedict CA, Ware CF. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, **12**(2):147-168.
- [9] Luo Y, Zheng SG. Hall of fame among pro-inflammatory cytokines: interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2016, **7**: 604.
- [10] Wendt T, Tanji N, Guo J, et al. Glucose, glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**(5): 1383-1395.
- [11] Liu X, Sun S, Liu D. IL-17D: a less studied cytokine of IL-17 family [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, **181**(8): 618-623.
- [12] Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases [J]. *Immunology*, 2011, **134**(1): 8-16.
- [13] Ohnishi E, Bannai H. Quercetin potentiates TNF-induced antiviral activity [J]. *Antiviral Res*, 1993, **22**(4): 327-331.
- [14] Suganthi N, Devi KP, Nabavi SF, et al. Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: focusing on the mechanisms of actions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, **84**: 892-908.
- [15] Arredondo F, Echeverry C, Abin-Carriquiry JA, et al. After cellular internalization, quercetin causes Nrf2 nuclear translocation, increases glutathione levels, and prevents neuronal death against an oxidative insult [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, **49**(5): 738-747.
- [16] Zhang HN, Zhou YF, Liu JB, et al. Exploring protective effects and mechanisms of quercetin on liver injury based on both NF- κ B and Nrf2 signaling pathways [J]. *Acta Agric Boreali - Occidentalis Sin* (西北农业学报), 2020, **29**(1): 143-149.
- [17] Wu Y, Kim Y, Wu J, et al. Effects of wogonin on inflammation-related factors in alveolar macrophages infected with influenza virus [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2011, **27**(3): 533-538.
- [18] Ren XD, Fu W, Zhang XY, et al. Progress in research of the natural product wogonin [J]. *Chin J New Drugs*, 2011, **20**(9): 777-784.
- [19] Fang WJ, Zhou XP, Wang JK, et al. Wogonin mitigates intervertebral disc degeneration through the Nrf2/ARE and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, **65**: 539-549.
- [20] Wang SJ, Zhao JK, Ren S, et al. Wogonin affects proliferation and the energy metabolism of SGC-7901 and A549 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2019, **17**(1): 911-918.
- [21] Deng DY, Gu LG, Liu XT, et al. Luteolin's intervention effect and its mechanism of apoptosis induced by H1N1 *in vitro* [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2017, **32**(4): 1524-1527.
- [22] Xiao ZB, Liu XL, Cheng RQ, et al. Influence of β -sitosterol on gastric mucosal side effect induced by aspirin and its pharmacological functions [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae* (中国实验方剂学杂志), 2016, **22**(1): 148-152.
- [23] Feng SM, Ning K, Shao P, et al. Research on the β -sitosterol and stigmasterol therapeutic effect of acute colitis in mice [J]. *J Chin Cereals Oils Assoc* (中国粮油学报), 2018, **33**(12): 80-86, 94.
- [24] Jiang MC, Wang SC, Xu QY. Research progress of Baicalein's antiviral effect [J]. *Jilin J Tradit Chin Med* (吉林中医药), 2016, **36**(7): 753-756.