

· 数据挖掘 ·

## 利用网络药理学方法考察金振口服液 抗呼吸道感染的作用机制

苏真真, 张新庄, 李娜, 曹亮, 丁岗, 王振中, 萧伟\*

(江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222000)

**[摘要]** 目的:应用网络药理学方法研究金振口服液抗呼吸道感染的作用机制。方法:从数据库下载金振口服液所含小分子化合物的结构,计算分子描述符并分析这些化合物的化学空间分布;采用分子对接的方法考察金振口服液所含成分与呼吸道感染相关靶蛋白的相互作用,构建“药-靶网络”,预测金振口服液抗呼吸道感染的活性成分及作用靶点。结果:金振口服液中含有的 651 种化合物均具有较好的类药性;网络分析结果表明金振口服液中的 120 个成分可与呼吸道感染的 23 个靶点有较强的相互作用,进一步的分析阐明了金振口服液治疗呼吸道感染的 11 个重要活性成分及 18 个潜在作用靶点。结论:金振口服液可能是通过抑制呼吸道病毒(流感病毒、鼻病毒)感染的吸附、复制、脱壳等环节,干扰炎症相关信号通路及调节炎症介质分泌等来发挥对呼吸道感染的治疗作用的。

**[关键词]** 金振口服液; 呼吸道感染; 网络药理学; 分子对接; 网络分析

**[中图分类号]** R285.5; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0165-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170165

## Investigate Mechanism of Jinzhen Oral Liquid for Respiratory Tract Infection by Using Network Pharmacology Method

SU Zhen-zhen, ZHANG Xin-zhuang, LI Na, CAO Liang,  
DING Gang, WANG Zhen-zhong, XIAO Wei\*

(Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine  
Pharmaceutical Process, Lianyungang 222000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the mechanism of Jinzhen oral liquid for respiratory tract infection by using network pharmacology method. **Method:** The structures of small molecule compounds of Jinzhen oral liquid were downloaded from database; molecular descriptors were calculated to study the chemical space distribution of these compounds. After that, the interactions between those compounds and target proteins related to respiratory infections were studied by molecule docking method. Then the “drug-target network” was constructed to predict the main active ingredients and action targets of Jinzhen oral liquid in the treatment of respiratory tract infection. **Result:** The 651 compounds of Jinzhen oral liquid showed good drug-like properties. Network analysis results showed that, 120 compounds of Jinzhen oral liquid were strongly interacted with 23 targets related to respiratory tract infection. Furthermore, 11 active compounds and 18 potential targets of Jinzhen oral liquid were predicted for treating respiratory tract infection. **Conclusion:** The effect of Jinzhen oral liquid for respiratory tract infection may be associated with the adsorption, replication, and uncoating of virus (influenza virus, nasal virus) infections, as well as interfering the inflammation related signaling pathways and regulating the secretion of

**[收稿日期]** 20150619(010)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)

**[第一作者]** 苏真真, 硕士, 助理研究员, 从事药物筛选与药理学研究工作, Tel:025-87181851, E-mail:suzz0631@163.com

**[通讯作者]** \* 萧伟, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中药新药的研究与开发, Tel:0518-81152367, E-mail:kanionlunwen@163.com

inflammatory mediators.

[**Key words**] Jinzhen oral liquid; respiratory tract infection; network pharmacology; molecule docking; network analysis

呼吸道感染是由病毒、细菌及肺支原体等引起的一种常见的呼吸道传染疾病,其发病范围广,传染性高,是危害人类的身体健康的主要疾病。目前临床上用于治疗呼吸道感染的药物如金刚烷胺、金刚乙胺、达菲、利巴韦林等大多存在易产生耐药性、不良反应大等缺点<sup>[1-2]</sup>,而中药具有不易产生耐药性、不良反应小等优势,应用前景广阔。网络药理学是在网络生物学与多向药理学的基础上提出的药物设计的新思想,从多靶点的研究策略出发,为新药的发现提供了一种新策略,有助于提高药物的临床疗效,降低其毒副作用<sup>[3]</sup>。中药具有多成分、多靶点、多效应的特点,网络药理学非常适用于考察中药的作用机制<sup>[4]</sup>,越来越多的研究人员将其应用于中药活性成分和疾病作用靶点的预测中<sup>[5-7]</sup>。

金振口服液是由山羊角、平贝母、大黄、黄芩、青礞石、石膏、人工牛黄、甘草采用现代工艺提取精制而成的口服制剂,具有清热解毒,祛痰止咳之功效,临床上用于治疗小儿急性支气管炎所致发热、咳嗽、咳吐黄痰、咳吐不爽、舌质红、苔黄腻等。现代药理学研究表明,金振口服液对甲型 H1N1 流感病毒呼吸道合胞病毒, SARS 病毒及肺炎支原体具有显著的抑制作用<sup>[8-10]</sup>,但其具体的作用靶点和作用机制尚不明确。本文采用分子对接、网络特征分析为基础的网络药理学方法分析了金振口服液的有效作用成分和潜在的靶点,阐明了金振口服液抗呼吸道感染的可能的分子作用机制,为进一步的活性成分的发现和临床研究提供了理论依据。

## 1 方法

**1.1 小分子化合物的收集与处理** 金振口服液中包含 4 种植物药材:平贝母、大黄、黄芩和甘草,从北京大学化学与分子工程院创建的中药信息数据库 CHDD<sup>[11]</sup>中检索这 4 种药材共得到 651 种不同结构的化合物。从 SciFinder 数据库中下载每个化合物的分子结构,采用 Discovery Studio 2.5 软件对每个分子进行加氢和能量优化<sup>[12]</sup>。

**1.2 化学空间分布及主成分分析** 在 Discovery Studio 2.5 软件的 General propose 模块下计算金振口服液所含每个分子的分子描述符,并将所有的分子描述符在 IBM IntellistationZ pro 工作站上进行计算。依据 Lipinski 的“rule of five<sup>[13]</sup>”分析化合物的

类药性。主要采用以下分子描述符: ALogP, Molecular Weight, Number of H Acceptors, Number of H Donors, Number of Rotatable Bonds, Number of Rings, Number of Aromatic Rings, Molecular Surface Area, Molecular Polar Surface Area, Molecular Fractional Polar Surface Area, Molecular SASA, Molecular Polar SASA, Molecular Fractional Polar SASA, Molecular SAVol, Molecular Volume。

从 DrugBank 数据库(www. drugbank. ca)中选取 67 个 FDA 获批和进入临床阶段的作用于呼吸道感染、炎症的药物作为对照,采用以下 8 个描述符进行主成分分析: ALog P, Molecular weight, Number of rotatable Bonds, Number of Hbond Acceptors, Number of Hbond Donors, Number of Rings, Number of Aromatic Rings, FPSA。

**1.3 靶蛋白的虚拟筛选** 从 Therapeutic Target Database 数据库(<http://xin. cz3. nus. edu. sg/group/ttd/ttd. asp>)以及 Drug Bank 数据库中筛选与呼吸道感染相关的病毒复制、发热、炎症靶蛋白,并结合是否存在蛋白-配体复合物以及蛋白结构的分辨率( $\leq 2.5 \times 10^{-10}$  m),共计筛选出 43 个靶蛋白的信息(见表 1),并从 Protein Data Bank 数据库(www. rcsb. org/)下载蛋白晶体结构。

**1.4 分子对接及分子靶蛋白网络的构建** 应用 Discovery studio 2.5 软件对靶蛋白结构进行修饰、加氢以及自动分配原子类型和部分电荷, Autodock<sup>[12]</sup> 软件将 43 个靶蛋白与金振口服液中 651 个分子的进行分子对接,具体参数设置如下:以蛋白-配体复合物中原配体为活性中心,格点数为  $(4 \times 10^{-9}) \text{ m} \times (4 \times 10^{-9}) \text{ m} \times (4 \times 10^{-9}) \text{ m}$ ,格点间隔为  $0.375 \times 10^{-10} \text{ m}$ ,初始种群数为 150,随机选取起始构象和取向,平移步长为  $2.0 \times 10^{-10} \text{ m}$ ,旋转步长为  $5 \times 10^{-9} \text{ m}$ ,突变率为 0.02,交叉率为 0.8,局部搜索频率为 0.06,其余均为默认设置<sup>[14]</sup>。通过分析分子对接数据,以对接得分高于原配体且得分大于 7.00 (score  $\geq 7$ ) 作为筛选条件,采用 Cytoscape 软件<sup>[15]</sup>将分子与靶蛋白作用信息绘制分子靶蛋白网络图(Drug-Target Network),应用 Network Analysis 模块分析网络特征。

## 2 结果

**2.1 金振口服液所含成分的化学空间分布及主成**

表 1 与呼吸道感染有关的病毒复制、发热、炎症靶蛋白

Table 1 Proteins related to respiratory infections

靶点名称	全称	Uniprot ID
HA (infl A)	Hemagglutinin	P03437
PB2 (infl A)	polymerase basic protein 2	P31345
M2 (infl A)	Matrix protein 2	P63231
NP (infl A)	nucleocapsid protein	Q1K9H2
PA (infl A)	polymerase acidic protein	Q9Q0U9
NA (infl A)	Neuraminidase	P03472
NA (infl B)	Neuraminidase	P27907
HN (PIV 3)	haemagglutinin-neuraminidase glycoprotein	Q6WJ03
3C protease (HRV A2)	Type 2 rhinovirus 3C protease	P04936
VP1 (HRV 1A)	Rhinovirus coat protein (Subunit VP1)	P23008
VP1 (HRV B14)	coat protein VP1	P03303
F protein (RSV)	Fusion glycoprotein F0	P03420
PDE 4A	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A	P27815
H1R	Histamine H1 receptor	P35367
PDE 4B	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4B	Q07343
PDE 4D	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4D	Q08499
COX-2	Prostaglandin G/H synthase 2 (COX2)	P35354
COX-1	Prostaglandin G/H synthase 1 (COX1)	P23219
sPLA2	phospholipase A2, membrane associated	P14555
Na, K-ATPase $\alpha$	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1	P05024
LSD1	Lysine-specific histone demethylase 1	O60341
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor	P01375
eNOS	Endothelial Nitric-oxide synthase	P29474
iNOS	Inducible Nitric oxide synthase	P35228
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4	P61073
p38 MAPK	p38 MAPK kinase	Q16539
JNK2	Mitogen-activated protein kinase 9	P45984
JNK1	Mitogen-activated protein kinase 8	P45983
JNK3	Mitogen-activated protein kinase 10	P53779
ERK1	Mitogen-activated protein kinase 3	P27361
ERK2	Mitogen-activated protein kinase 1	P28482
PIK3C3	Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3	Q8NEB9
PKC- $\beta$	Protein kinase C beta type	P05771
PKC- $\alpha$	Protein kinase C alpha type	P17252
Caspase-3	Caspase-3	P42574
IRAK4	Interleukin-1 receptor-associated kinase-4	Q9NWZ3
SAH	human S-adenosylhomocysteine hydrolase	P23526
MEK1	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	Q02750
mPGES-1	prostaglandin E synthase	O14684
OMP decarboxylase	Orotidine 5'-monophosphate decarboxylase	P08244
IMPDH2	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	P12268
IMPDH1	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 1	P20839

分分析 表中列出了金振口服液所含成分的主要分子描述符的最大值 (Max), 最小值 (Min), 平均值 (Mean), 中位值 (Median)。金振口服液中大部分分子满足 Lipinski 的“rule of 5 规则” [相对分子质量 < 500, 氢键给体数目 < 5, 氢键受体数目 <

10, 脂水分配系数 (ALog P) < 5], 说明这些化合物具有较好的类药性; 从分子极性表面积 (PSA) 和可旋转键数 (Rotatable Bonds) 得出金振口服液中大多数的分子具有较好的生物利用度<sup>[15]</sup>。见表 2。

表 2 金振口服液所含成分的主要分子描述符

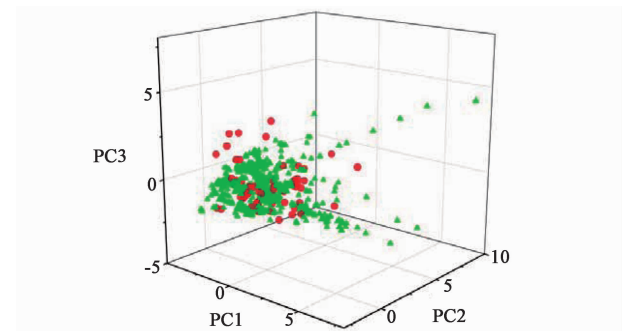
Table 2 Key molecular descriptors of all compounds in Jinzhen oral liquid

分子描述符	平均值	最小值	最大值	中位值
ALogP	3.02	-4.09	11.21	2.98
Molecular Weight	425.70	84.12	1 013.13	389.42
Number of H Acceptors	7.35	0	21.00	6.00
Number of H Donors	3.89	0	12.00	3.00
Number of Rotatable Bonds	4.16	0	24.00	4.00
Number of Rings	3.88	0	9.00	4.00
Number of Aromatic Rings	1.67	0	5.00	2.00
Molecular Surface Area	406.93	90.87	972.63	377.46
Molecular Polar Surface Area	120.57	0	347.96	96.22
Molecular Fractional Polar Surface Area	0.30	0	0.77	0.29
Molecular SASA	616.76	243.83	1 195.37	592.33
Molecular Polar SASA	201.43	0	574.15	162.06
Molecular Fractional Polar SASA	0.32	0	0.76	0.31
Molecular SAVol	540.14	216.98	1 023.02	521.11
Molecular Volume	280.72	60.71	681.88	260.33

将金振口服液所含的 651 种化合物成分与 Drugbank 收集的 67 个治疗呼吸道感染药物的化学结构的分布进行了分析。分子描述符为输入变量, 以采用主成分分析方法产生的 3 个主成分变量 (PC1, PC2, PC3) 作图, 得到药物与分子在化学空间的分布图。可见两者在化学空间分布上有较大程度的重叠, 提示金振口服液具有良好的类药性, 推测其较大可能含有治疗呼吸道感染的活性化合物。见图 1。

2.2 金振口服液作用靶点的网络分析 分子靶蛋白作用网络图如图 2 所示, 通过分析网络特征发现此网络包含 23 个靶蛋白及 120 个分子, 网络中心度为 0.228, 网络密度为 0.021, 最短路径为 19742。

进一步分析网络发现 11 个网络度较高的 (degree > 4) 分子 (见表 3), 这些分子可与多个呼吸道感染密切相关的靶蛋白存在较强 (score ≥ 7) 的作用, 提示这些分子可能是该处方的重要的活性成分。在对网络中靶蛋白的网络分析发现, 与该处方中成分有较强相互作用 (score ≥ 7) 的 23 个呼吸道感染相关靶蛋白中, 有 18 个靶蛋白可与 2 个以上化合物

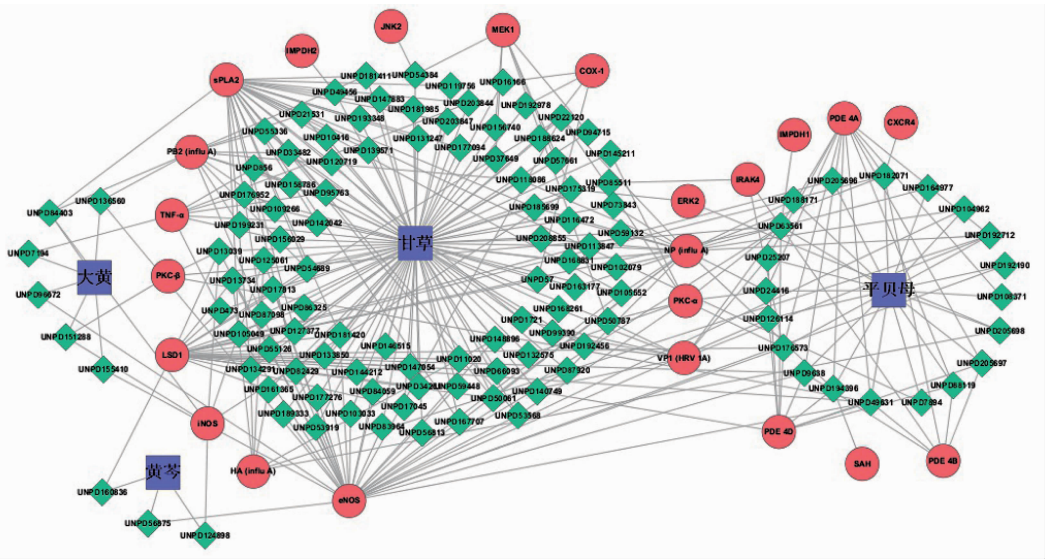


注: 红色圆点为来自金振口服液中含有的成分, 绿色三角形为 DrugBank 中的化合物

图 1 金振口服液所含成分的主成分分析

Fig.1 Principle component analysis of all compounds in Jinzhen oral liquid

分子相互作用 (见表 4), 且有 4 个分子 (eNOS, sPLA2, LSD1, NP) 介数较高, 提示这些靶分子在金振口服液缓解呼吸道感染的机制调控网络中有着重要的地位。这 18 个靶蛋白分子中有 4 个 (NP, PB2, VP1, HA) 为呼吸道病毒复制过程中的关键蛋白, 其余为感染相关炎症免疫信号通路中的重要调控蛋白和炎症介质。



注:红色圆点为靶蛋白,绿色菱形为化合物分子,紫色方形为化合物所属的药材

图 2 金振口服液的分子靶蛋白作用网络

Fig. 2 “Drug-Target Network” of Jinzhen oral liquid

表 3 金振口服液中网络度较高的化合物分子

Table 3 Compounds with higher degrees in Jinzhen oral liquid

Uniport ID	化合物名称	网络节点度
UNPD63561	peimisine	10
UNPD49631	ebeiedinone	6
UNPD176573	sipeimine	6
UNPD182071	ussuriedinone	5
UNPD9638	verticinone	5
UNPD194396	pingbeinone	4
UNPD192712	verticine	4
UNPD24416	6-ketone	4
UNPD50061	glabrolide	4
UNPD22120	isoglabrolid	4
UNPD13039	21alpha-hydroxyisoglabrolide	4

### 3 讨论

本文通过分析金振口服液所含分子的化学空间分布,以及这些小分子化合物与呼吸道感染相关靶点的对接情况,发现金振口服液含有大量能与呼吸道感染相关靶点发生较强相互作用的活性分子,且生物利用度较高。金振口服液抗呼吸道感染的作用机制可能是与这些活性分子抑制病毒复制,干扰炎症通路及炎症介质等的分泌有关。

分子与靶蛋白对接得分越高,表明该分子与靶蛋白作用的可能性越大。根据分子对接数据,金振口服液中的 482 种化合物分子与呼吸感染的 41 个靶点有较好的相互作用 ( $score \geq 5$ ),而与靶蛋白对接得分  $> 7.00$  的化合物分子有 120 个,其中 91

表 4 D-T 网络中部分蛋白的网络特征分析

Table 4 Network features of part proteins in D-T network

Uniport ID	靶点名称	网络节点度	介数
P29474	eNOS	35	0.330
P14555	sPLA2	30	0.320
O60341	LSD1	26	0.298
Q1K9H2	NP (infl A)	22	0.193
P31345	PB2 (infl A)	13	0.099
P27815	PDE 4A	12	0.050
Q08499	PDE 4D	10	0.036
P23008	VP1 (HRV 1A)	9	0.070
P17252	PKC- $\alpha$	8	0.055
P01375	TNF- $\alpha$	8	0.060
P03437	HA (infl A)	7	0.032
Q02750	MEK1	7	0.065
Q07343	PDE 4B	6	0.009
P35228	iNOS	6	0.043
P05771	PKC- $\beta$	4	0.010
P23219	COX-1	4	0.043
Q9NWZ3	IRAK4	3	0.014
P28482	ERK2	2	0.001

个分子来源于甘草且主要为三萜皂苷类和黄酮类化合物,20 个分子来源于平贝母且均为生物碱类,6 个来源于大黄均为蒽醌和蒽酮类化合物,3 个来源于黄芩主要为黄酮类化合物。预测出的活性分子主要分布于平贝母和甘草中,平贝母和甘草都具有止咳

化痰的功效,与金振口服液的主治范围相符。甘草味甘性平,常作佐使药,具有益气补中,缓急止痛,润肺止咳,泻火解毒,调和诸药的功效<sup>[16]</sup>。现代药理学研究表明甘草中含有大量的黄酮类化合物和三萜皂苷类化合物,在抗炎抗病毒方面具有重要的药理活性<sup>[17-18]</sup>。本文预测出的甘草酸(glycyrrhizin, TCMC0156B)是甘草中的主要活性成分可有效降低甲型流感病毒和 SARS 病毒的增殖<sup>[19]</sup>。平贝母能够清热润肺,化痰止咳,其水提物具有明显的抗炎作用<sup>[20]</sup>。大黄可以清热解毒,活血化瘀,其含有的蒽醌类成分能显著抑制流感病毒增殖<sup>[21]</sup>。黄芩具有清热泻火,燥湿解毒之功效,其黄酮类成分黄芩苷(baicalin, TCMC07CF0)能明显的抑制甲型流感病毒 H1N1, H3N2 所致的感染<sup>[22-23]</sup>。

网络特征分析中的度(degree)和介数(betweenness)反映了节点的重要性以及节点的影响对整个网络的波及程度。在金振口服液治疗呼吸道感染的药-靶网络中,有 11 个重要活性分子具有较高的网络度( $\text{degree} \geq 4$ ),可与多个靶蛋白相互作用,这些分子对于整个药-靶网络的完整性具有重要的影响,可能是金振口服液治疗呼吸道感染的物质基础。这些重要活性分子均来自平贝母和甘草,其中贝母辛(peimisine, TCMC03F41)据报道可减轻 LPS 所致小鼠急性肺组织损伤<sup>[24]</sup>;浙贝乙素(verticinone, TCMC0098D)能显著抑制氨水诱导小鼠的咳嗽次数,促进痰液排出,并可剂量依赖性抑制小鼠耳肿胀<sup>[25]</sup>;贝母甲素(verticine, TCMC0C14F)通过阻断气管平滑肌的 M 受体和拮抗内钙释放,抑制乙酰胆碱引起的平滑肌收缩,达到舒张气管平滑肌,实现平喘的作用<sup>[26]</sup>。

在金振口服液的分子靶蛋白作用网络中有 18 个靶蛋白与不止一个分子存在相互作用,其中血凝素(HA)是流感病毒表面的重要糖蛋白,在病毒的侵入以及与靶细胞的融合过程中起关键的作用<sup>[27]</sup>,核蛋白 NP 和多聚酶蛋白 PB2 是流感病毒核糖核蛋白复合体(vRNP)的重要组成部分,负责病毒 RNA 的复制和转录<sup>[28-29]</sup>,VP1 是人类鼻病毒的结构蛋白之一,是病毒产生保护性抗体的主要抗原<sup>[30]</sup>,预测结果表明金振口服液可作用于 HA, NP, PB2, VP1 蛋白来抑制流感病毒的吸附、复制及脱壳等;通过作用于 VP1 蛋白来抑制鼻病毒的活性。其抗炎的作用机制与 MAPKs, PKC 等炎症免疫信号通路中的关键蛋白 MEK1, PKC- $\alpha$ , PKC- $\beta$ , IRAK4 及 ERK2 有关,这些蛋白的磷酸化能干扰炎症介质 iNOS, COX-1 的

表达。由此可以推测金振口服液治疗上呼吸道感染的作用机制可能为一方面通过作用于流感病毒、鼻病毒感染中吸附、复制及脱壳等环节的蛋白(HA, NP, PB2, VP1)抑制病毒在体内的复制,另一方面是通过影响 MEK1, PKC- $\alpha$ , PKC- $\beta$ , IRAK4, ERK2 等蛋白的磷酸化来调控 MAPKs, PKC 通路以调节 iNOS, COX-1 的表达, TNF- $\alpha$  合成和宿主体内的微环境。

#### [参考文献]

- [1] 许爽,杨显达,吴东林,等. 16 株甲型流感病毒耐药性基因测序结果分析[J]. 中国卫生工程学, 2010, 9(1):54-55.
- [2] 彭碧苗,王启跃,徐秀余. 利巴韦林注射液不良反应分析[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(15):103-104.
- [3] 刘艾林,杜冠华. 网络药理学:药物发现的新思想[J]. 药学学报, 2010, 45(12):1472-1477.
- [4] 张贵彪,陈启龙,苏式兵. 中药网络药理学研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8):103-106.
- [5] Zhang X, Gu J, Cao L, et al. Network pharmacology study on the mechanism of traditional Chinese medicine for upper respiratory tract infection[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(10):2517-2525.
- [6] 程彬峰,侯媛媛,姜民,等. 基于网络药理学的清肺消炎丸抗炎机制的初步研究[J]. 药学学报, 2013, 48(5):686-693.
- [7] 邱宏涛,赵筱萍,李正,等. 基于网络药理学的五味子木脂素类主要药效作用研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3):522-527.
- [8] 侯安存,刘玉华,辛德莉,等. 金振口服液体外抑制呼吸道合胞病毒、SARS 病毒及肺炎支原体的实验研究[J]. 中国基层医药, 2009, 16(8):1454-1455.
- [9] 萧伟,郑丽舒,尚强,等. 金振口服液抗甲型 H1N1 流感病毒作用实验研究[J]. 中草药, 2009, 40(9):1443-1445.
- [10] 萧伟,徐兰兰,霍翠翠,等. 金振口服液对 SARS 病毒抑制作用的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(5):343-344.
- [11] Qiao X, Hou T, Zhang W, et al. A 3D structure database of components from Chinese traditional medicinal herbs[J]. J Chem Inf Comput Sci, 2002, 42(3):481-489.
- [12] 萧伟,曹亮,范麒如,等. 基于生物网络的桂枝茯苓胶囊作用机理研究[J]. 计算机与应用化学, 2012, 29(12):1455-1459.
- [13] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 46

- (1/3);3-36.
- [14] 张新庄. 基于网络药理学研究思路探索热毒宁注射液治疗 URTI 的作用机制[J]. 南京:南京中医药大学,2013.
- [15] 张新庄,萧伟,徐筱杰,等. 利用网络药理学方法研究热毒宁注射液抗流感病毒的分子作用机制[J]. 物理化学学报,2013,29(7):1415-1420.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2005:59.
- [17] 张明发,沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展[J]. 现代药物与临床,2011,26(4):261-268.
- [18] 韩志刚. 甘草体外抗流感病毒作用研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨医科大学,2005.
- [19] Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, et al. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell[J]. Antiviral Res, 2009, 83(2):171-178.
- [20] 黄丽晶,高文远,李霞,等. 平贝母水提物抗炎作用研究[J]. 天津中医药,2009,26(6):495-496.
- [21] 梁荣感,罗伟生,李利亚,等. 大黄蒽醌类化合物体外抗流感病毒作用的研究[J]. 华夏医学,2006,19(3):396-398.
- [22] Ding Y, Dou J, Teng Z, et al. Antiviral activity of baicalin against influenza A (H1N1/H3N2) virus in cell culture and in mice and its inhibition of neuraminidase [J]. Arch Virol, 2014, 159(12):3269-3278.
- [23] Dou J, Chen L, Xu G, et al. Effects of baicalin on Sendai virus in vivo are linked to serum baicalin and its inhibition of hemagglutinin-neuraminidase [J]. Arch Virol, 2011, 156(5):793-801.
- [24] 崔艳茹,刘海云,屈飞. 贝母辛对内毒素诱导小鼠急性肺损伤保护作用的研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(9):2118-2120.
- [25] Wang D, Zhu J, Wang S, et al. Antitussive, expectorant and anti-inflammatory alkaloids from *Bulbus Fritillariae Cirrhosae* [J]. Fitoterapia, 2011, 82(8):1290-1294.
- [26] 赵益,梁迎春,余日跃,等. 彭泽贝母有效成分贝母辛、浙贝甲素平喘作用的机理研究[C]. 南昌:第九届全国中药和天然药物学术研讨会,2007.
- [27] 张瑞涛,姜世勃,刘叔文. 靶向血凝素的流感病毒进入抑制剂研究进展[J]. 中国药理学杂志,2010,45(16):1208-1212.
- [28] Zheng W, Tao Y J. Structure and assembly of the influenza A virus ribonucleoprotein complex[J]. FEBS Lett, 2013, 587(8):1206-1214.
- [29] Portela A, Digard P. The influenza virus nucleoprotein: a multifunctional RNA-binding protein pivotal to virus replication[J]. J Gen Virol, 2002, 83(3):723-734.
- [30] 王焕焕,毛乃颖,王善振,等. 人鼻病毒的研究进展[J]. 病毒学报,2011,27(3):294-297.

[责任编辑 周冰冰]