

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.045

黄芩及其成分抗流感病毒感染的实验研究进展*

王羽依 金叶智 董莹莹 吴 莹 郝 钰[△]

(北京中医药大学 北京 100029)

摘要:黄芩性味苦寒,可清热燥湿、泻火解毒,历代医籍中记载了黄芩及其配伍方剂治疗肺疾病的功效,现代临床治疗流感的方剂和制剂中黄芩也是常用的一味中药。黄芩的主要有效成分为黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素等,现代研究表明黄芩及其成分对多种流感病毒感染的肺炎动物模型确有效果,其作用机制包括直接抗病毒作用和调节免疫炎症反应两方面。黄芩及其成分通过阻止病毒吸附、抑制病毒基因复制和蛋白合成、抑制神经氨酸酶活性等起到直接的抗病毒作用;通过调节促炎性细胞因子的合成和释放、抑制炎症介质、抗氧化、清除自由基等作用,抑制免疫炎症反应,减轻病理损伤。在调节免疫炎症反应方面的研究总体还偏少,研究也不够系统、深入。今后应加强在调节免疫炎症机制方面的研究,突出中药的特点,阐明黄芩及其成分的药效机制,最终开发出抗流感病毒制剂。

关键词:黄芩;黄芩苷;黄芩素;汉黄芩素;流感病毒

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)27-5365-05

Research Development of Scutellaria Baicalensis and its Extracts Against Influenza Virus Infection*

WANG Yu-nong, JIN Ye-zhi, DONG Ying-ying, WU Ying, HAO Yu[△]

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT: Scutellaria baicalensis, is a traditional Chinese medicine featured by its bitter and cold taste as well as its capability to purge fire for remove toxin. The application of Scutellaria baicalensis and its compatibility with other Chinese medicine in treating lung diseases abound in ancient medical books. It is widely used in the prescriptions and preparations for treating influenza clinically. Baicalin, baicalein and wogonin are the effective components of Scutellaria baicalensis. Modern research suggests that they are effective in animals with influenza virus-induced pneumonia. Studies have also confirmed that their anti-influenza role can be elucidated from two aspects: its direct role and the indirect one. The indirect one can be attributed to its function in modulating immune inflammatory responses. Its direct function against influenza can be achieved by inhibiting viral absorption, prohibiting replication of viral gene and protein synthesis, decreasing the activity of neuraminidase. And studies have also shown that Scutellaria baicalensis can inhibit immune inflammation by regulating the synthesis and release of cytokines, inhibiting inflammatory mediators as well exerting its antioxidant and anti-radical role, thus enabling the lung undergo less pathological injuries. Despite numerous studies on the mechanism of Scutellaria baicalensis against influenza, investigations regarding its anti-inflammation function are few, relatively general and superficial. Therefore, researches concerning this aspect need further exploration. And there is also need to clarify the uniqueness of Chinese medicine in treating influenza, which requires us to focus on the exact mechanism of Scutellaria baicalensis against influenza. And it is hoped that through the explorations, new agents against influenza can be developed.

Key words: Scutellaria baicalensis; Baicalin; Baicalein; Wogonin; Influenza virus

Chinese Library Classification(CLC): R285 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5365-05

前言

中药黄芩为唇形科植物黄芩(Scutellaria baicalensis Georgi),以根入药。其性寒味苦,归肺、胆、脾、胃、大肠、小肠经。黄芩的功效为泻实火、除湿热、止血、安胎,主要用于湿温、暑湿、肺热咳嗽、高热烦渴、湿热泻痢、痛肿疮毒等,还用于内热亢盛、

迫血妄行所致吐血衄血、血热所致胎动不安等^[1]。已对黄芩进行了大量现代药理学研究,发现黄芩有抗细菌、抗病毒、抗真菌、抗炎、解热、抗过敏、抗氧化、抗肿瘤、降压、降脂等作用^[2]。黄芩的临证应用非常广泛,尤其在呼吸道感染性疾病的治疗中应用颇多。黄芩首入肺经,尤长于清泻肺热和上焦实热。汉代《本草经》里对黄芩有“枯者清上焦之火,消痰利气,定喘咳”的描述,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30772871);教育部博士点基金(博导类)项目(20130013110010)

作者简介:王羽依(1992-),女,在读本科生,电话:13811693756, E-mail: yunongwang@163.com

△ 通讯作者:郝钰,教授,博士生导师,中医药防治呼吸道病毒感染研究, E-mail: yuhao64@sina.com

(收稿日期:2014-03-17 接受日期:2014-04-18)

明代《滇南本草》中记述黄芩“上行泻肺火”，清代《本草求真》中说“黄芩味苦性寒，枯而大者轻飘上升以清肺，肺清则痰自理矣。”古代文献中历代医家多用黄芩或其配伍治疗肺疾病，如元朱震亨《丹溪心法》的清金丸用于泻肺火，降隔上热痰；明龚延贤《万病回春》的清肺汤，用于肺热咳嗽气喘；明代《袖珍方大全》的黄芩半夏丸，用于治疗肺热痰多咳嗽。临床治疗流感的方剂中黄芩是出现频率较高的药味，临床在用的治疗流感病毒感染的众多中药制剂如双黄连、痰热清、清开灵、热毒宁、银黄、柴黄等，黄芩均为其中的主药。本文主要对黄芩及其成分抗流感病毒感染作用及机制的实验研究进展进行综述。

1 黄芩及其成分治疗流感病毒感染的药效学研究

黄芩的主要有效成分是黄酮类化合物。至今已经鉴定出126种黄酮类化合物^[3]，其中含量较高、药理作用明显的黄酮类化合物有黄芩苷(baicalin)、黄芩素(baicalein)、汉黄芩苷(wogonoside)和汉黄芩素(wogonin)等^[4]。动物实验表明，黄芩及其有效成分有较好的抗流感病毒感染的作用。刘文辉等^[5]用黄芩水提物和醇提物(20 mg/mL)溶液给流感病毒感染小鼠灌胃0.5 mL，每间隔12 h灌胃1次，连续用药1周，黄芩的水提物和醇提物对感染小鼠均表现出不同程度的保护作用，且其作用与利巴韦林比差异无统计学意义。宋琳莉等^[6]给甲型流感病毒鼠肺适应株(FM1)感染小鼠灌胃不同来源(河北、山西、大连)黄芩提取物(水提或醇提)，结果显示不同来源不同方法的黄芩提取物均能降低感染小鼠的死亡率、延长小鼠的存活时间、降低肺指数，其中以河北黄芩水提组效果最佳。吴修华等^[7]用黄芩素高、中、低剂量组(100、10、1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)给甲型流感病毒肺适应株 FM1 滴鼻感染小鼠灌胃4天，发现黄芩素高剂量组的存活率和肺指数与模型组比显著性升高，并可明显改善小鼠的肺组织炎性改变。初正云等^[8]报道黄芩苷(0.96~1.5 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)能显著降低流感病毒感染小鼠的死亡率。王雯等^[9]采用灰色关联度分析方法结合高效液相色谱法进行黄芩谱效关系分析，并确定了河北黄芩水提物中黄芩成分配比为黄芩苷：汉黄芩素：黄芩素=10.2:1.8:6.0，研究发现河北黄芩水提物与黄芩成分配比物均能降低流感病毒感染小鼠的死亡率，延长小鼠的存活时间，降低肺指数，降低血凝滴度，两组疗效相当，提示黄芩苷、汉黄芩素及黄芩素的合理配比可体现黄芩的药效质量。

2 黄芩及其成分治疗流感病毒感染的作用机制研究

流感病毒感染导致的肺损伤由两方面机制形成，一是病毒复制引起感染细胞的直接损伤，二是病毒感染诱导宿主发生免疫炎症反应引起损伤^[10]。中药治疗流感病毒感染的机制包括这两方面，不仅可直接抑制病毒增殖，而且通过调节机体免疫反应而抵抗炎性损伤。通过文献梳理，发现黄芩及其有效成分治疗流感病毒感染的作用机制也包括这两方面。

2.1 直接抗病毒作用

抗病毒作用主要表现为阻断病毒增殖周期中的某一环节以抑制病毒的增殖。有多个研究小组研究了黄芩及其有效成分对流感病毒的直接作用。吴莹等^[11]比较了黄芩的主要成分黄芩

苷、黄芩素、汉黄芩素体外抗甲型流感病毒 FM1 感染的作用，黄芩苷的半数抑制浓度 IC_{50} 为 0.0162 g/L，治疗指数 TI 为 21.34；黄芩素的 IC_{50} 为 0.0778 g/L，TI 为 8.89；汉黄芩素的 IC_{50} 为 0.0236 g/L，TI 为 0.051；黄芩主要成分中抗流感病毒的作用为黄芩苷 > 黄芩素 > 汉黄芩素。秦竺等^[12]研究了不同来源黄芩苷对甲型流感病毒 PR8 株的体外抑制作用，样品 A 无预防保护(病毒吸附前给药)和治疗(病毒吸附后给药)作用，样品 B 有预防保护($\text{IC}_{50}=0.08$, $\text{SI}=10$)和治疗作用($\text{IC}_{50}=0.045$, $\text{SI}=17.7$)，并对神经氨酸酶(NA)活性显示一定的抑制作用($\text{IC}_{50}=51.7 \mu\text{g/mL}$)。

张清等^[13]将黄芩总黄酮(TFSB)作用于瞬时转染甲型流感病毒核蛋白(NP)真核重组质粒的 HeLa 细胞，采用胶体金免疫层析试纸法和荧光定 RT-PCR 法观察甲型流感病毒 NP 蛋白和基因表达，结果 TFSB 未显示抗病毒增殖作用。李平等^[14]又观察了黄芩醇提液的作用，结果发现黄芩醇提液对甲型流感病毒 NP 的基因表达有抑制作用。黄芩抗病毒的主要成分是黄芩苷，且苷类成分在醇中的溶解度要比在水中溶解度大，黄芩醇提液中抑制 NP 基因表达的单体化学成分有待于进一步的研究。

神经氨酸酶可促进病毒颗粒从宿主细胞表面释放，因此神经氨酸酶抑制剂能够阻止流感病毒的复制和感染过程。高雷等报道应用荧光测定法进行体外酶活性测定，黄芩苷对甲型流感病毒的神经氨酸酶有抑制作用^[15]。杨令芝等通过流感病毒噬斑形成抑制实验和病毒抑制实验发现，黄芩苷和黄芩素不仅对神经氨酸酶抑制剂奥司他韦敏感病毒株的神经氨酸酶有抑制作用，而且对耐药株神经氨酸酶也具有抑制作用，提示了新型神经氨酸酶抑制剂的线索^[16]。Hour 等^[17]研究发现黄芩素、黄芩的乙酸乙酯提取物、氯仿提取物对流行性流感病毒 2009 H1N1 和季节性流感病毒 2007 H1N1 均有抑制作用，且抑制神经氨酸酶活性。HPLC 分析表明黄芩苷乙酸乙酯和氯仿提取物中富含黄芩苷和黄芩素。

刘晓静等^[18]通过形态学变化及 Annexin V 和 PI 双染流式细胞仪测定，观察到 $7.8 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的黄芩提取液能抑制 100 TCID₅₀ 的甲 3 型流感病毒诱导 MDCK 细胞凋亡。苏真真等^[19]报道不同浓度的黄芩素(0.125~2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)在体外能够明显抑制流感病毒 A/FM1/1/47 (H1N1) 和 A/Beijing/32/92 (H3N2) 的感染，并呈剂量依赖。检测病毒感染前(预防法)、感染同时(同时法)和感染后(治疗法)加入黄芩素的抑制作用，发现感染后(治疗法)加药的抑制效应最强，且在感染 6 h、9 h 时，黄芩素给药组的病毒 M1 基因 mRNA 水平明显降低，提示黄芩素体外可通过干扰流感病毒中后期 mRNA 的合成抑制病毒的复制。Sithisarn 等^[20]以黄芩素作用于高致病性禽流感病毒 H5N1 感染的人肺上皮细胞 A549，可抑制 A549 细胞中病毒核蛋白的产生，减少 caspase3 的裂解，抑制 H5N1 吸附后的增殖；抑制神经氨酸酶活性并增强神经氨酸酶抑制剂扎米那伟的作用。黄芩素抑制 IL-6 和 IL-8 的产生，不影响 IP-10 水平。黄芩素抑制 H5N1 在人单核细胞来源的巨噬细胞中增殖，并干预 H5N1 感染的巨噬细胞产生 IL-6、IP-10 和 TNF- α 。黄芩素 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与利巴韦林 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 体外联用对流感病毒具有协同抑制作

用,利巴韦林 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 与黄芩素 $100 \sim 400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体内联用能提高感染流感病毒小鼠的存活率,降低肺部炎症反应^[21]。

综上,黄芩及其成分通过阻止病毒吸附、抑制病毒基因复制和蛋白合成、抑制神经氨酸酶活性等起到直接的抗病毒作用。

2.2 调节免疫炎症反应

中药治疗病毒感染性疾病的机理不仅仅是直接抑制病毒增殖,更重要的是能调整机体免疫状态、减轻免疫炎症反应,减少免疫病理损伤。

万巧凤等研究了黄芩苷 ($1500, 750, 375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 溶液灌胃对 A/FM/1/47 (H1N1) 流感病毒感染小鼠的治疗作用机制,发现黄芩苷中、小剂量组均能降低肺指数,减轻肺组织炎性损伤,抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 的分泌;下调肺匀浆总 NO 合成酶、丙二醛及上调谷胱甘肽过氧化物酶含量或活性;降低 c-jun、c-fosmRNA 和蛋白的表达;减少肺组织细胞凋亡率,减少肺组织 FAS、FAS-L 及 Caspase 3 mRNA 和蛋白的表达;抑制肺指数及肺组织纤维蛋白的分泌,降低肺组织 p38MAPK mRNA 和蛋白表达,抑制磷酸化 NF- κ B-p65 及 TGF- β 1 蛋白表达^[22-25]。张春晶等^[26]用甲型 H1N1 流感病毒感染人肺腺癌 A549 细胞,发现黄芩苷可拮抗流感病毒导致的细胞病变,并通过抑制 Caspase 8 的激活,进一步抑制 Caspase 3 活性,减少凋亡细胞,阻滞细胞周期于 S 期。以上的系列研究说明黄芩苷能够明显抑制流感病毒感染小鼠的炎症反应,可通过抗氧化反应,亦可通过抑制病毒感染引起的转录因子 AP-1 高表达而降低炎性细胞因子的分泌水平;黄芩苷还可能通过影响细胞凋亡受体途径 FAS/FAS-L 系统而减少被病毒感染细胞的凋亡;黄芩苷抗流感病毒感染作用可能与其在肺炎致肺纤维化早期抑制纤维蛋白形成相关。

肺泡巨噬细胞是启动肺部炎症反应的关键细胞,吴莹等用汉黄芩素干预甲型流感病毒鼠肺适应株 A/FM/1/47 (H1N1) 感染的大鼠肺泡巨噬细胞 (NR8383),汉黄芩素抑制流感病毒感染 NR8383 细胞后 $\text{TNF-}\alpha$ 、MCP-1 的转录和表达,降低 PGE2、PLA2、LTB4 和 MDA 的含量,减少 NO 和 iNOS 的产生,增强 SOD 的活性^[27]。进一步研究发现汉黄芩素降低流感病毒感染 NR8383 细胞后 TLR7、MyD88 和 NF- κ B p65 mRNA 水平,抑制 NF- κ B p65 的核转位及表达。提示汉黄芩素具有抗炎作用,通过抑制 TLR7 介导的 MyD88 依赖性信号通路,抑制 NF- κ B p65 的核转位及表达,减少病毒感染后肺泡巨噬细胞内各种炎症相关因子的产生,从而减轻流感感染中的炎症反应^[28]。

Nayak 等^[29]研究表明,流感病毒的非结构蛋白 NS1 通过 IFN 诱导的下调和 PI3K/Akt 信号的上调来应对细胞的抗病毒反应,黄芩苷通过调节 NS1 蛋白的功能而发挥其抗病毒作用。黄芩苷结合于 NS1 的 RNA 结合区,干扰 NS1-p85 β 的结合,上调 IFN 诱导信号而下调 PI3K/Akt 信号,增强细胞的抗病毒反应。

综上,黄芩及其有效成分通过调节促炎性细胞因子的合成和释放、抑制炎症介质、抗氧化、清除自由基等作用,抑制免疫炎症反应,减轻病理损伤。

3 问题与展望

黄芩归肺经,有清热解毒作用,从古代治疗肺疾病和发热性疾病较多,适合于治疗流感病毒感染,现代临床常用的治疗流感的中药制剂也多以黄芩为主要成分之一。已研究证明了黄芩及其组分和主要成分的抗流感病毒感染的效用,并比较了不同产地、不同提取方法及有效成分配方的作用,还研究了与抗病毒西药联用的效果,为进一步开发治疗流感的药物奠定了基础。在黄芩及其成分抗流感病毒感染的机制研究方面,大多数侧重于直接抗病毒作用的研究,所用病毒株包括了人流感性流感毒株、人季节性流感毒株、鼠肺适应株、高致病性禽流感毒株等,但对某种成分的研究所用毒株范围不够广。直接抗病毒作用的研究涉及抑制病毒增殖、抑制神经氨酸酶而阻止病毒释放、抑制膜融合和脱壳等病毒增殖周期的各环节,但作用的确切靶点尚未找到。在调节免疫炎症反应方面的研究总体还偏少,研究也不够系统、深入。病毒感染后对人体最大的危害就是病毒引起机体过亢的免疫炎症病理反应造成的组织损伤,因此,治疗流感不但要在感染早期应积极抗病毒,而且要防止机体出现过亢的炎症反应。中药的优势在于调整人体的免疫状态和增强组织自身的稳定性及抗损伤的能力,而不仅仅针对病毒。所以今后应加强在调节免疫炎症机制方面的研究,突出中药的特点。汉黄芩素无直接的抗病毒作用,但有抑制炎症反应的作用,推测黄芩不同成分有不同的作用机制,若将不同成分以一定比例配伍,可以起到综合的多靶点作用。已有报道用黄芩苷和抗病毒药物联用治疗重症流感患者取得良好效果,随着对黄芩及其组分和主要成分治疗流感病毒感染的深入研究,期望最终开发出中药抗流感病毒制剂。

参考文献 (References)

- [1] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 96-97
Gao Xue-min. Chinese medicine pharmacy [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2007: 96-97
- [2] 张瑜, 武斌, 许建卫. 黄芩药理作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(6): 1091-1093
Zhang Yu, Wu Bin, Xu Jian-wei. Research Progress of Pharmacological Effect of Scutellariae Baicalensis Georgi[J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(6): 1091-1093
- [3] 杨忻, 孟庆刚. 黄芩解热化学成分述评 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(6): 1183-1186
Yang Xin, Meng Qing-gang. Reducing Fever Chemistry Composition Study of Scutellaria [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2009, 27(6): 1183-1186
- [4] 聂鑫, 罗佳波, 吕本强, 等. 高效液相色谱法定量分析黄芩苷粗品中 4 种黄酮类成分[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(2): 191-193
Nie Xin, Luo Jia-bo, Lv Ben-qiang, et al. HPLC quantitative analysis of four flavonoids in crude baicalin [J]. Chin Hosp Pharm J, 2007, 27 (2): 191-193
- [5] 刘文辉, 石军飞, 吴晓忠. 黄芩提取物体外抗流感病毒的比较研究 [J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42(1): 7-9
Liu Wen-hui, Shi Jun-fei, Wu Xiao-zhong. Comparative Study on the Anti-influenza Virus of Extracted Scutellaria[J]. Inner Mongolia Med J, 2010, 42(1): 7-9

- [6] 宋琳莉, 王微, 孟庆刚. 不同来源黄芩提取物抗流感病毒作用的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(4): 23-24
Song Lin-li, Wang Wei, Meng Qing-gang. Experimental Study on Anti-Influenza Virus Effect of Different Sources Extracted Scutellaria [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2009, 16(4):23-24
- [7] 吴修华, 刘妮, 杨丽. 黄芩素体内抗甲型流感病毒作用的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 157-159
Wu Xiu-hua, Liu Ni, Yang Li. In vivo Anti-virus Effect of Baicalenin on Influenza A Virus [J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2009, 26(2): 157-159
- [8] 初正云, 初明, 滕宇. 黄芩苷体内抗流感病毒作用[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22):2413-2415
Chu Zheng-yun, Chu Ming, Teng Yu. Effect of Baicalin on in vivo anti-virus [J]. Journal of Chinese Materia Medica, 2007, 32(22): 2413-2415
- [9] 王雯, 宋琳莉, 宋旦哥, 等. 黄芩提取物与有效成分抗亚洲甲型流感病毒作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 710-712
Wang Wen, Song Lin-li, Song Dan-ge, et al. Experimental Study on Anti-Influenza Virus Effect of Extracted Scutellaria And Effective Integrations [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011, 29(4): 710-712
- [10] Kim HM, Lee YW, Lee KJ, et al. Alveolar macrophages are indispensable for controlling influenza viruses in lungs of pigs [J]. J Virol, 2008, 82(9): 4265-4274
- [11] 吴莹, 金叶智, 吴璐, 等. 黄芩主要成分体外抗甲型流感病毒作用的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(8): 541-545
Wu Ying, Jin Ye-zhi, Wu Jun, et al. Antiviral effects of major constituents of Huang-qin (Radix Scutellariae) on influenza A virus (FM1) in vitro [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2010, 33(8): 541-545
- [12] 秦笙, 莫自耀, 招穗珊, 等. 黄芩苷对甲型流感病毒 PR8 株的体外抑制作用研究[J]. 中药材, 2012, 35(2): 280-283
Qin Sheng, Mo Zi-yao, Zhao Hui-shan, et al. Inhibitory Effects of Baicalin on PR8 Strain of Influenza A Virus in Vitro [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2012, 35(2): 280-283
- [13] 张清, 杨斌, 王农荣, 等. 黄芩总黄酮对甲型流感病毒核蛋白表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(7): 966-969
Zhang Qing, Yang-Bin, Wang Nong-rong, et al. Effect of total flavonoids of Scutellaria baicalensis Georgi on expression of influenza A virus nucleoprotein in HeLa cells[J]. Journal of Southern Medical University, 2012, 32(7): 966-969
- [14] 李平, 张清, 孙坚. 黄芩醇提液对甲型流感病毒核蛋白基因表达的影响[J]. 江西医药, 2013 (12): 1128-1130
Li Ping, Zhang Qing, Sun Jian. Study of ethanol extracted Scutellaria on influenza A virus nucleoprotein [J]. Jiangxi Medical Journal, 2013 (12): 1128-1130
- [15] 高雷, 章天, 陈鸿珊. 黄芩素对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用[J]. 中国现代医生, 2007, 45(18): 46
Gao Lei, Zhang Tian, Chen Hong-shan. Inhibition Effect of Baicalin on Neuraminidase in Influenza Virus [J]. China Modern Doctor, 2007, 45(18):46
- [16] 杨令芝, 李楚芳, 林佐贤, 等. 流感病毒神经氨酸酶的表达及其在药物筛选中的应用. 中国生物工程杂志, 2009, 29(5): 6-10
Yang Ling-zhi, Li Chu-fang, Lin Zuo-xian, et al. Expression and Application of Neuraminidase of Influenza Virus[J]. China Biotechnology, 2009, 29(5):6-10
- [17] Hour MJ, Huang SH, Chang CY. Baicalenin, EthylAcetate, and Chloroform Extracts of Scutellaria baicalensis Inhibit the Neuraminidase Activity of Pandemic 2009 H1N1 and Seasonal Influenza A Viruses[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013:750803
- [18] 刘晓静, 孙坚. 中草药提取液对流感病毒诱导细胞凋亡的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(1):10-13
Li Xiao-jing, Sun Jian. Effects of Chinese Herbal Extracts on Cell Apoptosis Induced by Influenza Viruses [J]. Journal of Nanchang University(Medical Science), 2012, 52(1): 10-13
- [19] Su Zhen-zhen, Dou Jie, Xu Zhi-peng, et al. A novel inhibitory mechanism of baicalenin on influenza A/FM1/1/47 (H1N1) virus: interference with midlate mRNA synthesis in cell culture [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2012, 10(6): 0415-0420
- [20] Patchima Sithisarn, Martin Michaelis, Manfred Schubert-Zsilavecz. Differential antiviral and anti-inflammatory mechanisms of the flavonoids biochanin A and baicalenin in H5N1 influenza A virus-infected cells[J]. Antiviral Research, 2013, 97(1): 41-48
- [21] Chen L, Dou J, Su Z, et al. Synergistic activity of baicalenin with ribavirin against influenza A (H1N1) virus infections in cell culture and in mice[J]. Antiviral Res, 2011, 91(3): 314-320
- [22] 万巧凤, 顾立刚, 殷胜骏, 等. 黄芩苷对 FM1 肺炎小鼠肺损伤的作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2):208-212
Wan Qiao-feng, Gu Li-gang, Yin Sheng-jun, et al. Mechanism of Baicalin on lung tissue injury of mice with FM1 induced pneumonia [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 28(2): 208-212
- [23] 万巧凤, 顾立刚, 殷胜骏, 等. 黄芩苷对 FM1 肺炎小鼠肺组织细胞凋亡 FAS/FAS-L 系统的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 27(11): 1555-1559
Wan Qiao-feng, Gu Li-gang, Yin Sheng-jun, et al. Effect of Baicalin on cell apoptosis FAS /FAS-L system of pneumonia mice lung tissue infected with FM1 [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 27 (11): 1555-1559
- [24] 万巧凤, 顾立刚, 殷胜骏, 等. 黄芩苷对流感病毒 FM1 肺炎小鼠肺损伤的保护研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 26(12): 2848-2851
Wan Qiao-feng, Gu Li-gang, Yin Sheng-jun, et al. Protection effect of baicalin on lung injury of mice infected with influenza FM1[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 26(12): 2848-2851
- [25] 万巧凤, 顾立刚, 李根茂, 等. 黄芩苷在流感病毒致肺纤维化早期进展中的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1303-1307
Wan Qiao-feng, Gu Li-gang, Li Gen-mao, et al. Mechanism of Baicalin on the early development of pulmonary fibrosis induced with FM1[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29(9): 1303-1307
- [26] 张春晶, 顾立刚, 于海涛. 黄芩苷干预甲型 H1N1 流感病毒感染诱导的 A549 细胞周期分布及凋亡 [J]. 病毒学报, 2011, 27(2):

108-116

Zhang Chun-jing, Gu Li-gang, Yu Hai-tao. Antagonism of Baicalin on Cell Cyclical Distribution and Cell Apoptosis in A549 Cells Infected with Influenza A (H1N1) Virus [J]. Chinese Journal of Virology, 2011, 27(2): 108-116

- [27] 吴莹, 金叶智, 吴珺, 等. 汉黄芩素对流感病毒感染肺泡巨噬细胞炎症相关因子的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(3): 533-538

Wu Ying, KIM Ye-ji, Wu Jun, et al. Effects of wogonin on inflammation-related factors in alveolar macrophages infected with influenza virus [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2011, 27(3): 533-538

- [28] 吴莹, 金叶智, 张舒, 等. 汉黄芩素对流感病毒感染肺泡巨噬细胞 NF- κ B 核转位及表达的影响及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 161-165

Wu Ying, KIM Ye-ji, Zhang Shu, et al. Effect and Mechanism of Wogonin on NF- κ B Nuclear Translocation and Expression in NR8383 Cells Infected by Influenza Virus [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(18): 161-165

- [29] Nayak MK, Agrawal AS, Bose S, et al. Antiviral activity of baicalin against influenza virus H1N1-pdm09 is due to modulation of NS1-mediated cellular innate immune responses [J]. J Antimicrob Chemother, 2014[Epub ahead of print]

(上接第 5360 页)

- [15] de Visser S P, Kumar D, Shaik S. How do aldehyde side products by cytochrome P450? Theory reveals a state-specific multi-state scenario where the high-spin component leads to all side products [J]. J Inorg Biochem, 2004, 98(7): 1183-1193

- [16] Senn, Hans M, Thiel W. QM/MM methods for biomolecular systems [J]. Angew Chem Int Edit, 2009, 48(7): 1198-1229

- [17] Wang D, Thiel W. The oxyheme complexes of P450cam: A QM/MM study [J]. J Mol Struct, 2009, 898(1): 90-96

- [18] Kumar D, Altun A, Shaik S, et al. Water as biocatalyst in cytochrome P450 [J]. J Phys Chem B, 2011, 115(9): 2097-2016

- [19] Kamachi T, Yoshizawa K. A theoretical study on the mechanism of camphor hydroxylation by compound I of cytochrome P450 [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(15): 4652-4661

- [20] Shaik S, Kumar D, de Visser S P, et al. Theoretical perspective on the structure and mechanism of cytochrome P450 enzymes [J]. Chem Rev, 2005, 105(6): 2279-2328

- [21] Bach R D, Dmitrenko O. The "sommersault" mechanism for the P-450 hydroxylation of hydrocarbons: the intervention of transient inverted metastable hydroperoxides [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128 (5): 1474-1488

- [22] Bach R D, Dmitrenko O. Transient inverted metastable iron hydroperoxides in fenton chemistry. a nonenzymatic model for cytochrome P450 hydroxylation [J]. J Org Chem, 2010, 75 (11): 3705-3714

- [23] Bach R D. The rate-limiting Step in P450 hydroxylation of hydrocarbons: a direct comparison of the "Sommersault" versus the "Consensus" mechanism involving compound I [J]. J Phys Chem A, 2010, 114(34): 9319-9332

- [24] Lijinsky W. Chemistry and Biology of N-Nitroso Compounds [M]. Cambridge University Press. Cambridge, England, 1992: 22-53

- [25] Appel K E, Ruf H H, Schwarz M, et al. Binding of nitrosamines to

cytochrome P450 of liver-microsomes [J]. Chem Biol Interact, 1979, 28(1): 17-33

- [26] Bai B Q, Zhao L J, Zhong R G. Quantification of meCCNU-induced dG-dC crosslinks in oligonucleotide duplexes by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Sp, 2011, 25(14): 2027-2034

- [27] Zhao L J, Zhong R G, She Y B. Ab initio study on the reactivity of non- α -metabolites of alkyl nitrosamines [J]. Acta Phys Chim Sin, 2005, 21(8): 883-887

- [28] Cao J, Zhao, L J, Jin S B, et al. Relationship between the molecular structure and the anticancer activity of N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitrosoureas: a theoretical investigation [J]. Int J Quantum Chem, 2012, 112(3): 747-758

- [29] Zhao L J, Ma X Y, Zhong R G. Comparative theoretical investigation of the formation of DNA interstrand crosslinks induced by two kinds of N-nitroso compounds: nitrosoureas and nitrosamines [J]. J Phys Org Chem, 2012, 25(12): 1153-1167

- [30] Ji L, Schueurmann G. Computational Evidence for α -Nitrosamino Radical as Initial Metabolite for Both the P450 Dealkylation and Denitrosation of Carcinogenic Nitrosamines [J]. J Phys Chem B, 2012, 116(2): 903-912

- [31] Shaik S, Kumar D, De Visser, et al. A valence bond modeling of trends in hydrogen abstraction barriers and transition states of hydroxylation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes [J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(31): 10128-10140

- [32] Wang Y, Kumar D, Yang C L, et al. Theoretical study of N-demethylation of substituted N,N-dimethylanilines by cytochrome P450: The mechanistic significance of kinetic isotope effect profiles [J]. J Phys Chem B, 2007, 111(26): 7700-7710

- [33] Cho K B, Wu X J, Lee Y M, et al. Evidence for an alternative to the oxygen rebound mechanism in C-H bond activation by Non-Heme Fe(IV) complexes [J]. J Am Chem Soc, 2012, 134(50): 20222-20225