

连翘抗病毒作用文献研究^{*}

罗旋¹ 王薇² 胡本祥² 沈霞^{2**}

(1. 咸阳职业技术学院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046)

摘要:连翘为中医临床中常用的药物,具有多种药理作用且疗效明确。近年来研究发现连翘在抗病毒方面具有较好的活性,其所含有的木脂素类成分活性较强,能够抑制多种病毒的感染。现利用 CNKI、PubMed 等数据库,对连翘的抗流感病毒、抗冠状病毒、抗疱疹病毒以及抗呼吸道合胞病毒等方面的作用机制研究进行归纳与总结,并阐述了其有效成分的抗病毒通路及作用靶点,为连翘治疗病毒性感染疾病的进一步研究提供参考。

关键词:连翘;抗病毒;数据库;通路靶点;作用机制

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2022)06-0028-06

DOI:10.13424/j.cnki.jstcm.2022.06.005

Research in Antiviral Effect of Forsythia Suspensa

LUO Xuan¹ WANG Wei² HU Benxiang² SHEN Xia²

(1. Xianyang Vocational and Technical College, Shaanxi Xianyang 712000, China;

2. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: Forsythia Suspensa is a commonly used medicine in Chinese medicine clinic, which has a variety of pharmacological effects and clear curative effect. In recent years, studies have found that Forsythia Suspensa has good antiviral activity. The lignans contained in Forsythia Suspensa have strong activity and can inhibit the infection of many viruses. Now, CNKI, PubMed and other databases are used to summarize the research on the action mechanism of Forsythia Suspensa in the aspects of anti influenza virus, anti coronavirus, anti herpesvirus and anti respiratory syncytial virus, and to elaborate the antiviral pathway and action target of its effective components, so as to provide reference for further research on Forsythia Suspensa in the treatment of viral infections.

Key words: Forsythia Suspensa; Anti virus; Database; Pathway target; Action mechanism

连翘(*Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl)为木犀科连翘属多年生草本植物,主要分布在我国陕西、河北、山东、四川等地,中医理论认为连翘性凉味苦,归心、肝、胆经,连翘作为我国传统的大宗药材之一,具有清热、解毒、散结、消肿的功效^[1]。现代药理学研究表明^[2],连翘具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒、保肝等药理作用,此外,对神经还具有一定的保护作用^[3]。

病毒是由 DNA 或 RNA 与蛋白质构成的生命体,常见的感染症状为发热、头痛、咳嗽等,一般为隐性感染,且多种病毒传播性较强,严重威胁着人

类的健康以及生活水平的发展。目前对于病毒性疾病尚无特效治疗,仍以全身支持疗法和对症治疗为主,采用西药治疗的疗程较长,长期用药易产生耐药性,且不良反应较强,缺乏免疫调节作用;而采用中药治疗出现的不良反应较少,可以通过多靶点、多途径、多环节综合发挥药效,能够有效地减轻症状,并且可以缩短治疗病程,此外还可以通过注射疫苗来预防病毒的感染。大量研究发现,连翘及其有效成分对多种病毒性疾病具有较好的治疗作用,且疗效明确,本文将对连翘的抗病毒研究进行归纳与总结,为进一步开发利用其药

* 基金项目:陕西省教育厅项目(19JK0934);咸阳职业技术学院项目(2020KYC06)

** 通讯作者:沈霞,教授。E-mail:shenxtgyx@126.com

用价值提供参考依据。

1 抗流感病毒

流感病毒(Influenza Virus)是一种具有 8 个独立 RNA 片段的单股负链分节段 RNA 病毒,根据编码核蛋白和编码基质蛋白的抗原性差异,可以分为甲、乙、丙、丁 4 种类型流感病毒。流感病毒的传染性较强,对外界抵抗力不强,主要通过呼吸道进行传播,容易造成大流行,其中甲型流感病毒宿主众多、且血清型复杂,容易发生变异,是引起流行性大感冒的最主要病原体^[4]。

连翘酯苷 A (Forsythiaside, FTA) 为连翘的主要有效成分之一,盛楠等^[5]研究发现,感染 H9N2 禽流感病毒(Avian influenza virus, AIV)的老鼠经过 FTA 治疗后,可以抑制 MyD88-NF- κ B 的基因表达水平,降低炎症细胞因子 IL-1 β 的产生,从而减轻了 H9N2-AIV 所致的炎症损伤;还有研究发现^[6],FTA 可以抑制 MyD88、NF- κ B p65、P-NF- κ B p65 信号通路,减少炎症细胞因子 IL-6 的表达,降低 H9N2-AIV 对小鼠造成的炎症损伤。段林建等^[7]将甲型流感病毒核蛋白(nucleoprotein, NP)基因转染到 Hela 细胞,观察 NP 基因转染后连翘苷对其表达的影响,结果发现,连翘苷可以降低甲型流感病毒 NP 基因的拷贝数,可能是抑制甲型流感病毒 NP 与病毒 RNA 结合形成 NP 复合物,阻碍了 NP 基因的复制,也可能是抑制 NP 的转录过程或者 NP 翻译后的修饰;黄芩苷联合连翘也能够下调甲型流感病毒 NP 基因的表达量,并在一定的浓度范围内表现出协同作用^[8]。基于网络药理学研究发现^[9],连翘治疗流行性感胃可能是通过多靶点多种生物学功能进行整体调节,GO 富集分析显示半胱氨酸型内肽酶活性与细胞凋亡的关系、泛素样蛋白连接酶结合、泛素蛋白连接酶结合为显著性较高的通路,KEGG 富集通路分析显示卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、凋亡、乙型肝炎通路显著性较高;曲新艳^[10]通过网络药理学的方法探讨了连翘苷对感染甲型流感病毒小鼠的保护作用,结果发现连翘苷可以显著降低小鼠的肺指数以及血清中 GM-CSF 和 IL-6 的浓度,并显著降低小鼠肺部 HA 蛋白的表达水平,同时能够抑制小鼠肺部肺泡腔内分泌物的分泌,减轻流感病毒对小鼠肺部损伤。李立^[11]基于生物信息学方法研究发现,金银花和连翘作为药对治疗甲型 H1N1 流感,能够更好的调节巨噬细胞中 IL-8 信号通路和 IL-12 信号

的生成通路,PRKCA 和 MMPs 可能是连翘和金银花分别作用于免疫通路的关键性蛋白;FTA 和连翘苷也能通过增加 IFITM3 和 IFN- β 的表达,促进甲型 H1N1 流感病毒的清除,减少 NP 的水平^[12]。罗旋等^[13]采用分子对接的方法,发现 FTA 与 H7N9 神经氨酸酶 N9 和两种突变型 N9-R292K、N9-R294K 受体的对接分值显著高于对照组奥司他韦羧酸盐,可作为流感病毒 H7N9 潜在抑制剂的先导化合物。Zheng X 等^[14]将流感病毒 FM1 株感染到小鼠,分别给予最佳剂量的 FTA 和奥司他韦,6 d 后采集肺、脾脏和其他组织,采用 rt-q PCR 和 Western Blot 检测关键因子的表达,结果发现,FTA 可以降低小鼠肺部 FM1 mRNA 的表达,同时可以降低 RIG-I、MAVS 和 NF- κ B 的蛋白表达,此外还可以降低脾脏组织中 T 细胞亚群 Th1/Th2 和 Th17/Treg 的比值,FTA 可以通过下调 RLRs 信号通路来控制由甲型流感病毒感染引起的炎症,并改善感染的预后。此外,连翘的水提液还可以显著抑制禽流感病毒 H5N1 和 H9N2 在鸡成纤维细胞系上的增殖,并抑制多种细胞因子和趋化因子的表达^[15]。

2 抗冠状病毒

冠状病毒(Coronavirus, CoV)是自然界中广泛存在的一类病毒,主要通过呼吸道感染引发人类疾病,传播性较强,可以通过注射疫苗进行针对性预防,也可以采取通风、勤洗手、少聚集等措施来减少感染^[16]。

基于网络药理学研究方法,许嘉慧等^[17]通过 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路富集分析,发现疏风解毒胶囊中连翘所含有的甾醇类和黄酮类活性成分可以调节 IL1B、IL6、CCL2、MAPK1、MAPK8、MAPK14、FOS、CASP3、ALB 等关键靶点,调控氧化应激损伤、肺纤维化增生、炎症反应、细胞凋亡等过程,来减轻新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的肺部损伤;疏风解毒胶囊中的荷包牡丹碱、大黄素甲醚葡萄糖苷、甘草异黄酮等有效成分还可以与 ACE2 及 SARS-CoV-2 3CL 水解酶结合,作用于 ESR1、PTGS2、AR 等靶点调节卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、IL-17 信号通路、小细胞肺癌等,发挥治疗新型冠状病毒肺炎的作用^[18]。韩彦琪等^[19]研究发现,痰热清胶囊中连翘苷、连翘酯苷 D、连翘酯苷 E、黄芩苷等主要有效成分,可能作用于 TNF、NOS3、EGFR、IL2、PTGS2

等关键性蛋白,干预 IL-17 信号通路、cAMP 信号通路、T 细胞受体信号通路以及花生四烯酸代谢等生物过程,从而发挥治疗新型冠状病毒肺炎的作用。姚秀英等^[20]研究发现,中成药抗病毒颗粒中连翘所含有的槲皮素、木犀草素等活性成分可以与血管紧张素转化酶 II 结合,并作用于 PTGS1、PTGS2、HSP90AB1 等靶点调节多条信号通路,有效地治疗新型冠状病毒肺炎。一些经典的清热解毒药对,如蔓荆子-连翘^[21]、金银花-连翘^[22]等对新型冠状病毒肺炎均能发挥出较好的治疗作用。此外,连翘苷和连翘苷元对猪传染性胃肠炎病毒 (swine transmissible gastroenteritis virus, TGEV) 还有一定的抑制作用,金修哲等^[23]采用细胞病变观察法、MTT 法、病毒滴度的测量等方法,结果发现连翘苷、连翘苷元等中药成分对感染 TGEV 的猪睾丸细胞的直接杀灭效果均好于复制阻断作用和吸附阻断作用,说明中药有效成分能够准确、高效、灵敏地发挥药效。

3 抗疱疹病毒

疱疹病毒 (Herpes Virus) 是一类具有包膜,基因组为双链 DNA 的病毒,目前共发现了 100 多种,可分为 α 、 β 、 γ 三大类,其感染宿主较广泛,主要侵犯组织、黏膜以及神经组织,严重影响着人类的健康。能够感染人的疱疹病毒主要有 8 种,包括单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、水痘-带状疱疹病毒、人类巨细胞病毒等,目前用于治疗疱疹病毒感染的公认首选药物为阿昔洛韦,还可以采取中医治疗,尚无特效药物^[24]。

单纯疱疹病毒 1 型 (Herpes Simplex Virus-1, HSV-1) 侵犯中枢神经系统后能够引起相应的炎症改变,临床上称之为单纯疱疹病毒性脑炎 (Herpes Simplex Encephalitis, HSE),自然病死率高达 70%。研究发现^[25],连翘提取物能够延长 HSE 小鼠的存活时间,可以显著降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IFN- α 的基因表达水平,并且对于脑组织中 NO 的含量具有明显的抑制作用,通过控制 HSE 的炎症因子表达水平来减轻炎症病理损伤。张丹丹等^[26]采用细胞病变法和 MMT 法,研究连翘及主要有效成分槲皮素的体外抗人巨细胞病毒 (Human Cytomegalovirus, HCMV) 活性,结果发现,连翘、槲皮素及更昔洛韦的最小有效浓度分别为 30、0.3、10 mg · L⁻¹,最大无毒浓度分别为 30、30、10 mg · L⁻¹,槲皮素的抗 HCMV 效果明显优于连翘和更昔洛韦,且细胞毒

性更低,说明槲皮素具有良好的抗 HCMV 效果,具有较好的临床应用前景,有望成为临床上抗 HCMV 的药物。伪狂犬病病毒 (Pseudorabies Virus, PRV) 又称猪疱疹病毒 I 型,猪是 PRV 的唯一自然宿主,该病毒可以感染多种家畜,其传播途径多、传播速度快、流行范围广、死亡率高,胡梅^[27]采用中性红染料吸收法测定细胞 OD 值,通过 OD 值的变化来筛选体外抗 PRV 较好的中药,结果表明,连翘、穿心莲、板蓝根、大青叶、地锦草等多种中药粗提物对 PRV 感染均有显著的抑制作用。

在临床上也经常使用连翘复方药物治疗多种疱疹病毒引起的不同疾病,盛玲燕等^[28]对 57 例孕妇宫内感染单纯疱疹病毒 IgM-阳性患者采用中药治疗,主方为连翘、当归、贯众、金银花、黄芪、党参等,另外 39 例患者采用 α -干扰素和阿昔洛韦治疗,观察其疗效,结果表明,采用中药治疗的总有效率为 92.5%,而采用 α -干扰素和阿昔洛韦治疗的总有效率为 78.9%,说明采用中药治疗孕妇宫内感染单纯疱疹病毒患者更安全、有效。张大雷^[29]采用大青连翘汤并联合西药盐酸万乃洛韦片治疗带状疱疹患者,治疗两周后,患者血清中 IL-2、IL-6、IL-10 的水平明显得到改善,相比于对照组,观察组的症状消退更快,疗效更佳,说明大青连翘汤联合盐酸万乃洛韦片更有利于抑制患者的炎症反应。还有研究发现^[30],大青连翘汤联合梅花针治疗带状疱疹患者也能提升治疗效果,并且能够较好的改善机体的炎性因子水平。单纯疱疹性角膜炎是临床上常见的一种眼病,采用连翘、金银花、黄芩等,并联合抗生素滴眼液等西药治疗,可以明显缩短治疗病程,具有较好的治疗效果^[31]。

4 抗呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒 (Respiratory Syncytial Virus, RSV) 属于副黏病毒科病毒属,传染性较强,在冬季和早春的发病率较高,有明显的季节性,主要是引起 6 个月以下的婴儿患细支气管炎与肺炎等下呼吸道感染,还可以引起较大儿童和成人鼻炎以及感冒等上呼吸道感染,目前尚无特异性的治疗药物以及预防疫苗,主要以对症治疗为主^[32]。

早期研究发现^[33],连翘的水提液对感染呼吸道合胞病毒的人宫颈癌传代细胞 (Hela) 具有一定的抑制作用,并存在明显的量效关系。陈杨等^[34]将连翘水提液经水提醇沉后,采用大孔吸附树脂层析法洗脱得到不同的有效部位,结果发现有效

部位 LC-4 能够明显的抑制呼吸道合胞病毒在 HeLa 细胞内的复制,并且在病毒复制的早期和中晚期都具有一定的抑制作用。覃黎葵^[35]将呼吸道合胞病毒分别感染到小鼠体内和小鼠肺上皮细胞,探讨银翘散对其的治疗效果及作用机制,结果表明,在体内和体外实验中,银翘散均能显著抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达,同时能显著抑制 NALP3 炎性体相关蛋白 NALP3、ASC 以及 caspase-1 的表达水平,对炎症反应的改善作用与阳性对照药利巴韦林相近,此外,还将 NALP3 基因进行小分子 RNA 干扰,结果发现可以降低其下游相关蛋白的表达,以及下游炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的分泌,说明 RSV 感染小鼠肺上皮细胞所致炎症的作用机制与 NALP3 炎性体的激活相关。Li C 等^[36]从连翘中分离出了 23 个单体化合物,并做了体外抗呼吸道合胞病毒试验,结果发现化合物 FTA 和 calceolarioside B 对 RSV 具有显著的抑制作用。一些富含连翘的中成药,如双黄连颗粒^[37]、解毒利肺口服液^[38]等对呼吸道合胞病毒感染均有较好的治疗效果。

5 抗其他病毒

FTA 对鸡传染性支气管炎病毒 (Infectious Bronchitis Virus, IBV) 也具有一定的抑制作用,张彤等^[39]将鸡传染性支气管炎病毒感染到鸡巨噬细胞系 (HD11),并通过 FTA 处理后,结果表明 FTA

能够显著抑制 IBV 的复制,可以提高 IBV 感染细胞内 MDA5、LGP2 和 NLRC5 受体的表达,并且还可以显著提高抗病毒基因 IRF7、IFN- α 和 IFN- β 的表达,说明 FTA 激活的细胞内受体和抗病毒基因与其发挥抗 IBV 作用相关。肠道病毒 71 型 (Enterovirus 71, EV71) 是临床手足口病中常见的病原体,严重时能够导致死亡,黄培成等^[40]探讨金银花-连翘药对在体内外抗肠道病毒 71 型药效的研究中发现,金银花-连翘药对提取物对 EV71 有一定的抑制作用,在一定程度上呈现出剂量依赖关系,对感染 EV71 的 Hela 细胞有一定的直接杀灭作用,并且能够显著改善小鼠的一些不良症状和心脏组织的损伤变化。早期研究发现^[27],连翘粗提物对猪呼吸与繁殖综合征病毒 (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, PRRSV) 具有一定的抑制作用,梁亚俊研究发现^[41],连翘中的主要有效成分之一 FTA 能够显著增强猪肺泡巨噬细胞 3D4/2 细胞的吞噬能力,可以有效增加 3D4/2 细胞对 IL-6 和 TNF- α 的分泌,同时抑制 IL-10 的分泌,FTA 还可以对 PRRSV 侵染 3D4/2 细胞起到一定的抑制作用,抑制 PRRSV 引起的细胞凋亡,干扰病毒在机体的增殖过程,阻止病毒的释放,从而达到抗 PRRSV 的作用。

综上所述,连翘抗病毒的途径主要涉及到 EPK 通路、TNF 通路等。机制路线图如下图所示。

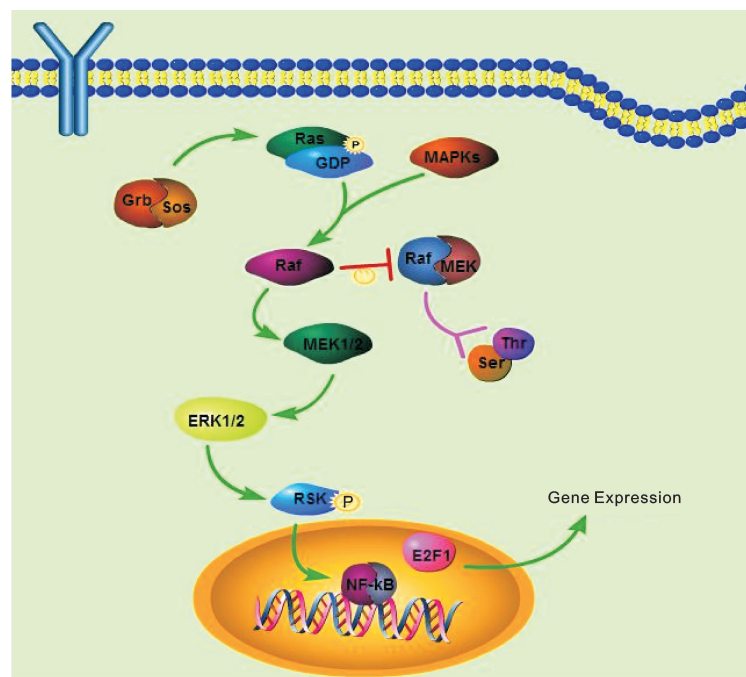


图 1 连翘抗病毒 EPK 信号通路图

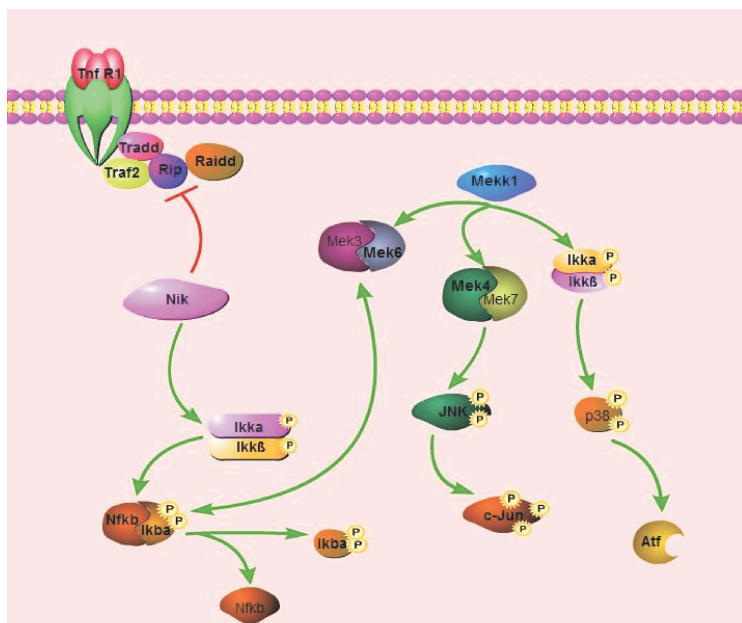


图 2 连翘抗病毒 TNF 信号通路图

6 讨论

从新冠疫情我们可以看到病毒感染性疾病对人类健康的威胁。研究表明,多种中草药对不同类型的病毒感染具有较好的治疗作用,例如连翘、黄芩、金银花等在临床上治疗病毒性疾病中广泛使用,一些中成药如感冒双清胶囊、辅仁抗病毒口服液、羚翘解毒丸等在治疗病毒性疾病方面也具有较好的疗效。中药以其悠久的历史,长期的临床经验以及丰富的化学成分,在治疗一些疑难杂病方面具其独特的优势,与西药治疗相比,采用中药治疗可以通过多靶点、多途径、多环节的相互作用,有效缩短患者的疾病进程,减少并发症的发生。2020 年,新型冠状病毒肺炎疫情蔓延至全球,对人类的生命和健康构成了巨大的威胁,中医药在抗击新冠肺炎疫情中彰显出其独特的优势,采用中医药治疗的团队实现了病人零死亡、病情零转重、医护人员零感染的优异成绩,连翘及其复方药物也在抗疫中发挥了重要作用。目前对于中药治疗病毒性疾病的研究,大多集中在单味药及中药复方提取物的药理作用研究,对其具体有效成分的作用机制研究较少,中药经过几千年的传承,作为我国之瑰宝,具有非常大的研究潜力。由于中药化学成分的复杂多样性,通常一味中药具有多种药理作用,随着现代化科技的快速发展,可以采用一些高精密仪器、高科技手段对中药中的有效成分进行提取分离,进一步深入研究其有效成分的具体药理作用机制,将其研发为创新型药物,

充分发挥出连翘治疗病毒性疾病的价值和作用。本文对连翘在抗流感病毒、冠状病毒、疱疹病毒、呼吸道合胞病毒等方面的疗效及其作用机制进行了总结,今后对于连翘中药理作用机制十分明确的有效成分,或可进一步对其进行结构修饰及改造,研发出药效更强、安全性更高的新型药物。

参考文献

- [1] 刘晓金,李子静,房绍龙,等. 连翘化学成分及药理作用的研究[J]. 山东医学高等专科学校学报,2021,43(4): 308-309.
- [2] 杨玉磊,马松新,王晨晓. 连翘的药理作用研究进展[C]. 中国药理学会药检药理专业委员会第十六届(2019 年)学术年会论文集,2019,266-273.
- [3] 社会枝,马红. 连翘对神经系统的药理作用研究进展[J]. 中国药理学杂志,2021,56(7):526-530.
- [4] 马洲,关明,邢志芳,等. 流感病毒研究现状与进展[J]. 检验医学,2020,35(12):1315-1319.
- [5] 盛楠,鲁冠杰,付岳,等. 连翘酯苷 A 对感染 H9N2-AIV 小鼠的炎症基因水平表达的影响[J]. 中国动物保健,2020,22(4):49-50.
- [6] 盛楠,鲁冠杰,付岳,等. 连翘酯苷 A 对感染 H9N2 型禽流感小鼠 Toll 样受体 4 信号通路影响的研究[J]. 北京农学院学报,2020,35(3):94-100.
- [7] 段林建,张清,王农荣,等. 连翘苷对甲型流感病毒核蛋白基因表达的影响研究[J]. 中国全科医学,2012,15(18):2082-2084.
- [8] 黄智生. 黄芩苷联合连翘苷对甲型流感病毒核蛋白基因表达影响的体外实验研究[D]. 南昌:南昌大学,2016.

- [9] 褚春梅,王雪峰,赫昊,等. 基于网络药理学探讨连翘治疗流行性感感冒潜在有效成分及作用机制[J]. 中华中医药学刊,2021,39(8):146-148,275.
- [10] 曲新艳. 基于网络比较的方剂银翘散抗流感作用机制研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2016.
- [11] 李立,杜雅薇,寇爽,等. 金银花、连翘对甲型H1N1流感免疫调节通路影响的生物信息学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):201-204.
- [12] 陈欢. 线粒体Mfn2/MAVS抗病毒信号通路在抗病毒口服液降低拘束应激小鼠流感病毒“易感性”中的作用研究[D]. 广州:暨南大学,2016.
- [13] 罗旋,沈霞,胡本祥. 基于分子对接方法进行金银花、连翘抗流感病毒H7N9的研究[J]. 现代中医药,2016,36(2):75-78.
- [14] Zheng X, Fu YJ, Shi SS, et al. Effect of forsythiaside A on the RLRs signaling pathway in the lungs of mice infected with the influenza A virus FM1 strain[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2019, 24(23):E4219.
- [15] 赵冰倩,罗畅,刘健新,等. 连翘水提液体外对禽流感病毒增殖及炎症因子表达的抑制效应[J]. 畜牧兽医学报,2020,51(6):1466-1474.
- [16] 张丽娜,曹玲. 冠状病毒感染概况研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36(6):469-473.
- [17] 许嘉慧,薛艳,张炜,等. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的分子机制探析[J]. 中草药,2020,51(8):2015-2023.
- [18] 曹灿,崔瑛,楚玉玺,等. 基于网络药理学与分子对接方法的疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制与活性成分研究[J]. 中草药,2020,51(9):2283-2296.
- [19] 韩彦琪,刘耀晨,武琦,等. 基于网络药理学的痰热清胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)机制研究[J]. 中草药,2020,51(11):2967-2976.
- [20] 姚运秀,贺桢翔,刘晓凤,等. 基于网络药理学和分子对接技术的抗病毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的潜在物质基础研究[J]. 中草药,2020,51(6):1386-1396.
- [21] 高珊珊,曹礼慧,刘丽娟,等. 基于网络药理学探讨蔓荆子-连翘抗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 今日药学,2021,31(8):561-564,569.
- [22] 杨兰,钟晓红,张志旭,等. 清热解毒经典药对金银花-连翘干预新型冠状病毒肺炎分子机制及相须配伍实质[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(6):109-117.
- [23] 金修哲,何雷,程朝朝,等. 6种中药成分对猪传染性胃肠炎病毒的体外抑制作用[J]. 中国农业科学,2016,49(11):2234-2244.
- [24] 魏文秀,荆兰兰,刘新泳,等. 抗疱疹病毒药物化学研究新进展[J]. 药学学报,2020,55(4):575-584.
- [25] 王媛,周静,袁明铭,等. 连翘提取物对单纯疱疹病毒性脑炎小鼠的保护作用[J]. 中国中药杂志,2022,47(11):3023-3028.
- [26] 张丹丹,方建国,陈娟娟,等. 连翘及其主要有效成分槲皮素体外抗人巨细胞病毒的实验研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(8):1055-1059.
- [27] 胡梅. 几种不同中药成分体外抗病毒作用的活性研究[D]. 郑州:河南农业大学,2007.
- [28] 盛玲燕,刘家泉. 中药治疗单纯疱疹病毒感染分析[J]. 黑龙江医药,2008,21(4):103-104.
- [29] 张大雷. 大青连翘汤治疗带状疱疹临床研究及对血清炎症因子水平的影响[J]. 新中医,2020,52(9):109-111.
- [30] 岳莹,甘永康. 大青连翘汤联合梅花针治疗带状疱疹的疗效及对患者血清炎症因子水平的影响研究[J]. 吉林医学,2021,42(9):2143-2145.
- [31] 茅斌斌. 中西医结合治疗单纯疱疹性角膜炎[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(5):624.
- [32] 梁萍,刘瀚旻. 呼吸道合胞病毒感染致病机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2021,48(7):459-463.
- [33] 田文静,李洪源,姚振江,等. 连翘抑制呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2004,38(5):421-423.
- [34] 陈杨,李鑫,周婧瑜,等. 连翘抗病毒有效部位(LC-4)体外抗呼吸道合胞病毒作用的研究[J]. 卫生研究,2009,38(6):733-735.
- [35] 覃黎葵. 银翘散对呼吸道合胞病毒感染小鼠呼吸系统模型的作用研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.
- [36] Li C, Dai Y, Zhang SX, et al. Quinoid glycosides from Forsythia suspensa [J]. Phytochemistry, 2014, 104:105-113.
- [37] 杨洁,刘萍. 双黄连颗粒体外抗呼吸道合胞病毒作用的实验研究[J]. 中国药业,2007,16(23):7-8.
- [38] 石世德,周民伟,李建军,等. 解毒利肺口服液体外抑菌、抗病毒的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报,2004,26(2):15-16.
- [39] 张彤,刘榕桦,杨晓炼,等. 连翘酯苷A对IBV感染细胞内受体和抗病毒基因表达的影响[J]. 北京农学院学报,2017,32(1):37-42.
- [40] 黄培成,杨强,程小耕,等. 金银花-连翘药对抗肠道病毒71型的初步探究[J]. 实用药物与临床,2019,22(6):589-592.
- [41] 梁亚俊. 中药高效成分对猪肺泡巨噬细胞(3D4/2)功能的影响及其抗猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)机制的研究[D]. 太谷:山西农业大学,2016.