

· 专题 ·

基于分子对接技术探讨金莲花汤抗新型冠状病毒 (2019-nCoV)的潜力[△]

廉迪, 庞月笙, 陶志, 王莎, 刘晓璇, 王如峰*

北京中医药大学 生命科学院, 北京 102488

[摘要] 目的: 对金莲花汤主要成分的抗新型冠状病毒(2019-nCoV 或 SARS-CoV-2)活性进行虚拟筛选, 评价金莲花汤抗 2019-nCoV 的潜力。方法: 采用 Autodock 软件将金莲花汤中的 27 种主要成分与 2019-nCoV 3CL 水解酶(Mpro)进行分子对接。结果: 26 种化合物可与 Mpro 蛋白活性中心结合, 主要结合成分为黄酮类; 主要结合方式为与 Mpro 蛋白的活性区域形成氢键。结论: 金莲花汤表现出 Mpro 蛋白结合活性, 具有抗 2019-nCoV 的潜力。

[关键词] 金莲花汤; 新型冠状病毒; 3CL 水解酶; 分子对接

[中图分类号] R289; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0522-11

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200303009

Investigation on Potential of Jinlianhua Decoction against Novel Coronavirus (2019-nCoV) Based on Molecular Docking

GENG Di, PANG Yue-sheng, TAO Zhi, WANG Sha, LIU Xiao-xuan, WANG Ru-feng*

School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

[Abstract] **Objective:** To virtually screen the compounds with anti-2019-nCoV activity from the major components of Jinlianhua Decoction, so as to assess the potential of this prescription against 2019-nCoV. **Methods:** Autodock software was employed to dock 27 major compounds from Jinlianhua decoction with 2019-nCoV 3CL hydrolase (Mpro). **Results:** Twenty-six compounds, which were mainly flavonoids, out of 27 components tested were docked into the active pocket of Mpro protein primarily through hydrogen bonds. **Conclusion:** The major compounds of Jinlianhua decoction can bind with Mpro protein and the decoction has a potential against 2019-nCoV.

[Keywords] Jinlianhua Decoction; 2019-nCoV; 3CL hydrolase; molecular docking

近期流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是烈性传染病之一,被世界卫生组织(WHO)定性为“国际关注的突发公共卫生事件”^[1],对人类健康造成了极大危害。COVID-19的病原体是一种新型冠状病毒,WHO将其命名为2019 novel coronavirus (2019-nCoV),国际病毒分类委员会将其命名为 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)。当前,在全国人民的共同努力下,疫情得到了有效控制,中医药在此次与2019-nCoV的斗争中发挥了积极作用。在国家卫生健康委员会公布的新冠肺炎诊疗方案中高度重

视中医药的应用,并在中医治疗部分建议:可根据病情、当地气候特点以及不同体质等情况,进行辨证论治^[2]。

金莲花汤是2003年非典型肺炎(SARS)流行期间采用的防治处方之一。该方由金莲花6g、蒲公英15g、大青叶10g、葛根10g、苏叶6g组成,水煎服^[3-4]。全方有清热解毒、散风透邪的功效,适用于“瘟疫”的预防或治疗。中医所称的“瘟疫”是指具有强烈传染性和流行性的一类疾病,西医所称的SARS、流行性感应该包含在其中。COVID-19也属于中医“瘟疫”的范畴,被命名为“肺瘟”^[5]。

[△] [基金项目] 北京市自然科学基金面上项目(7172129)

* [通信作者] 王如峰,教授,研究方向:中药化学;Tel: (010)84738646, E-mail: wrf@bucm.edu.cn

金莲花汤以清热解毒药为主, 含有抗病毒活性成分^[6-11]。前期研究证明, 金莲花汤具有显著的抗H1N1流感病毒作用^[12-13], 并且其中某些成分可通过作用于Toll样受体3、4、7(TLR3、TLR4、TLR7)信号通路减少炎症因子白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、一氧化氮(NO)的分泌, 从而缓解病毒引起的“细胞因子风暴”^[14]。本研究还对金莲花汤的化学成分进行了研究^[15-16], 发现其主要化学成分为黄酮类、酚酸类、生物碱类, 其中黄酮类含量最高, 酚酸类次之, 生物碱类含量较少。为了进一步探讨金莲花汤抗2019-nCoV的潜力, 本研究利用分子对接技术, 以2019-nCoV水解酶Mpro蛋白为靶点, 对金莲花汤中的27种主要成分进行了虚拟筛选。

1 材料

Autodock^[17]软件是用于分子对接的开源程序, Autodock 1.5.6 用于分子预处理, Autodock vina 1.1.2 用于分子对接。Mpro蛋白的结构信息来源于RCSB蛋白数据库(www.rcsb.org)。金莲花汤中27种化合物的结构信息来源于Pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库, 数据库中无结构式信息的化合物利用ChemDraw Ultra 8.0自行绘制。

2 方法

2.1 结构预处理

在蛋白质数据库中下载Mpro蛋白晶体结构(编号为6LU7), 用Autodock 1.5.6软件进行删除水分子、加氢以及元素的电荷分配处理, 处理结果保存为pdbqt格式文件。在Pubchem数据库中搜索并下载金莲花汤中22种化合物的结构, 芦丁(CID: 5280805)、木犀草苷(CID: 5280637)、山柰酚(CID: 5280863)、染料木苷(CID: 5281377)、芹菜素(CID: 5280443)、野黄芩苷(CID: 185617)、荭草素(CID: 5281675)、大豆苷(CID: 107971)、牡荆素(CID: 5280441)、3'-羟基葛根素(CID: 5748205)、葛根素(CID: 5281807)、大豆苷元(CID: 5281708)、3'-甲氧基葛根素(CID: 5319485)、2''-O- β -L-荭草素半乳糖苷(CID: 44257952)、迷迭香酸(CID: 5281792)、金莲酸(CID: 6451636)、咖啡酸(CID: 689043)、原儿茶

酸(CID: 72)、阿魏酸(CID: 445858)、藜芦酸(CID: 7121)、靛玉红(CID: 10177)、金莲花碱(CID: 11160309)。金莲花苷、金莲花碳苷I、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)异当药黄素、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)牡荆素、藜芦酸葡萄糖酯5种化合物的结构式用ChemDraw Ultra 8.0绘制。阳性对照选取蛋白质数据库中6LU7蛋白自带抑制剂N-[(5-methylisoxazol-3-yl) carbonyl] alanyl-L-valyl-N¹-((1R, 2Z)-4-(benzyloxy)-4-oxo-1-[[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl] methyl] but-2-enyl)-L-leucinamide (N3)。将所有化合物结构用ChemBio3D Ultra 14.0转化为三维结构并用MMFF94力场进行优化, 然后使用Autodock Tools 1.5.6^[18-19]将其保存为pdbqt格式文件。

2.2 分子对接

根据原配体N3的位置, 确定Mpro活性位点的坐标为center_x = -10.636, center_y = 12.346, center_z = 68.207; size_x = 25, size_y = 25, size_z = 25。为了增加计算的准确度, 将参数exhaustiveness设置为20。除了特别说明, 其他参数均采用默认值。最后, 选取打分值最高的构象和原配体的构象进行比较并计算均方根偏差(RMSD)。通过Autodock vina 1.1.2运算得到金莲花汤中27种化合物与Mpro蛋白质的对接结果。

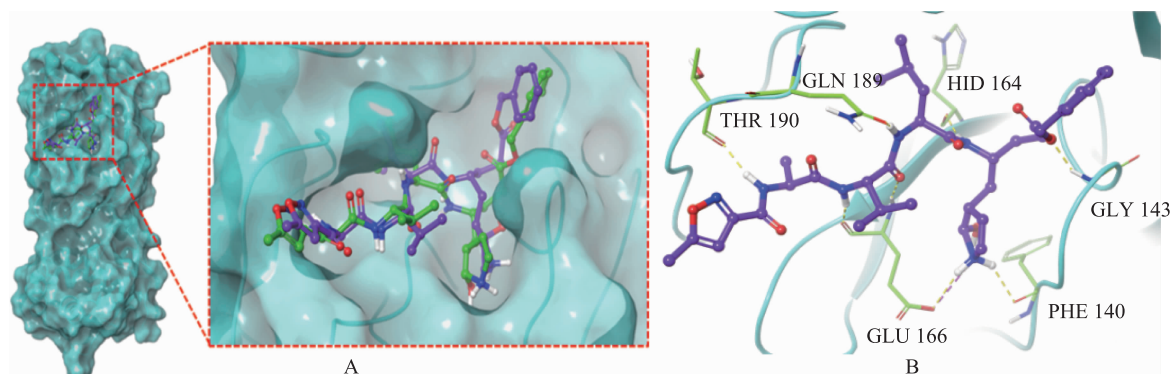
3 结果

3.1 Mpro蛋白与抑制剂N3的对接结果

由图1可见, 对接前后的构象一致, RMSD = 1.821 7 Å, <2 Å说明对接方法与参数设置合理。Mpro蛋白晶体与其原配体N3的亲合力为-6.8 kcal·mol⁻¹, 氢键结合位点位于THR190、GLN189、HIS164、GLY143、PHE140、GLU166, 在GLU166位点还有1个盐桥(见图1B)。

3.2 Mpro蛋白与金莲花汤27种化合物的对接结果

金莲花汤的27种主要成分中, 除荭草素-2''-O- β -L-半乳糖苷不能与Mpro蛋白的活性区域结合之外, 其他26种成分均与靶点蛋白的活性区域结合。在3类成分中, 黄酮类成分与靶点的亲合力分值在-6.9 ~ -9.1 kcal·mol⁻¹(见表1), 其中, 芦丁与靶点的亲合力最高为-9.1 kcal·mol⁻¹, 说明黄酮类成分抑制Mpro蛋白活性的潜力最大。有机酸类和生物碱类成分与靶点亲合力相对较弱, 有机酸类成分与靶点的亲合力分值在-4.7 ~ -7.4 kcal·mol⁻¹, 而2个



注: A 为 Mpro 蛋白的活性区域; B 为 Mpro 蛋白与抑制剂 N3 的结合位点; 绿色标记分子是数据库下载的晶体中的原配体 N3; 紫色标记的分子是本实验对接后的构象。

图 1 Mpro 蛋白与抑制剂 N3 的对接示意图

生物碱类化合物靛玉红和金莲花碱的亲合力分值分别为 -7.4 、 $-6.3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

与靶蛋白结合的 26 种化合物主要以氢键的方式与靶蛋白结合。其中, 与 N3 有 3 个共同结合位点的化合物包括 3'-羟基葛根素 (GLY143、GLN189、THR190)、葛根素 (GLY143、GLU166、THR190)、3'-甲氧基葛根素 (GLY143、GLN189、THR190)、迷迭香酸 (PHE140、GLU166、GLN189)、原儿茶酸 (GLY143、GLU166、GLN189); 与 N3 有 2 个共同结合位点的化合物包括木犀草苷 (GLY143、THR190)、山柰酚 (GLU166、GLN189)、染料木苷 (GLY143、GLN189)、野黄芩苷 (GLN189、THR190)、荭草素 (GLU166、THR190)、金莲花碳苷 I (GLN189、THR190)、藜芦酸葡萄糖酯 (PHE140、GLY143)、咖啡酸 (GLY143、GLN189)、阿魏酸 (GLY143、GLN189)、金莲花碱 (PHE140、

GLN189); 与 N3 有 1 个共同结合位点的化合物包括芦丁 (GLU166)、芹菜素 (PHE140)、金莲花苷 (GLU166)、牡荆素 (GLY143)、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)异当药黄素 (THR190)、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)牡荆素 (THR190)、金莲酸 (GLY143); 而大豆苷、大豆苷元、藜芦酸、靛玉红与 N3 无共同结合位点。另外, 有 7 种化合物 (木犀草苷、金莲花苷、大豆苷、葛根素、金莲酸、阿魏酸、藜芦酸) 在靶蛋白的 CYS145 处以氢键结合, 9 种化合物 (野黄芩苷、荭草素、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)异当药黄素、金莲花碳苷 I、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)牡荆素、大豆苷元、迷迭香酸、藜芦酸、靛玉红) 与 HIS41 也存在分子相互作用, 其中野黄芩苷和迷迭香酸与 HIS41 形成氢键, 而荭草素、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)异当药黄素、金莲花碳苷 I、2''-O-(2'''-甲基丁酰基)牡荆素、大豆苷元、藜芦酸、靛玉红则与该位点形成 π - π 堆积作用。

表 1 金莲花汤中主要化合物与 Mpro 的结合位点及亲合力

化合物名称	结构式	作用位点	亲合力 / $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$
芦丁			-9.1

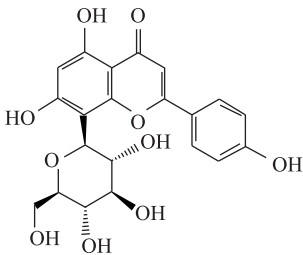
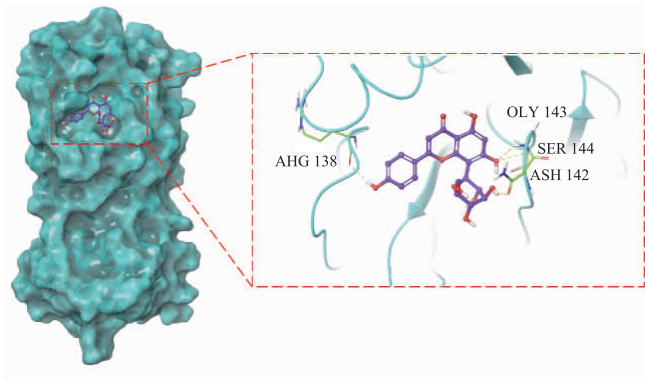
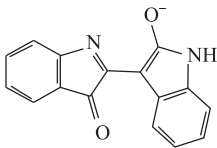
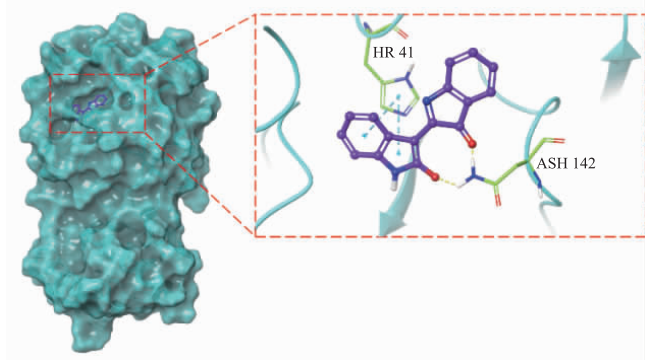
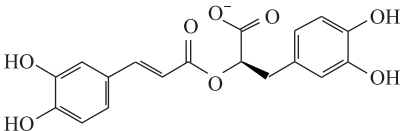
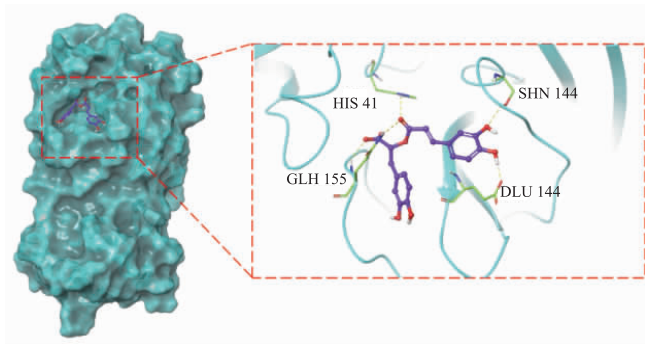
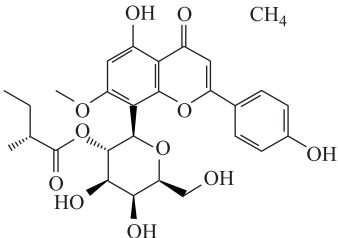
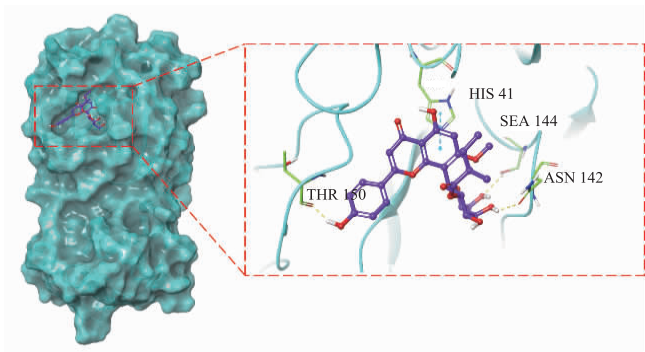
续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 /kcal·mol ⁻¹
木犀草苷			-8.4
山柰酚			-8.0
染料木苷			-7.8
芹菜素			-7.8

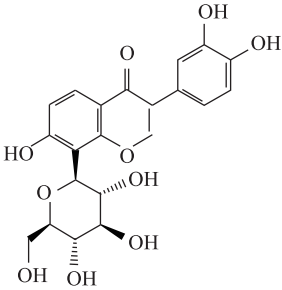
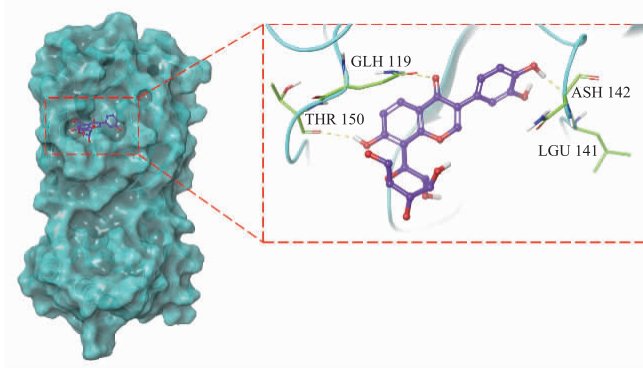
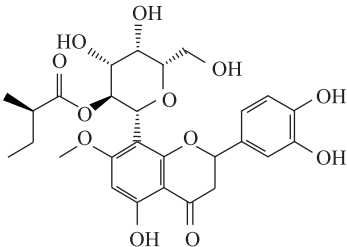
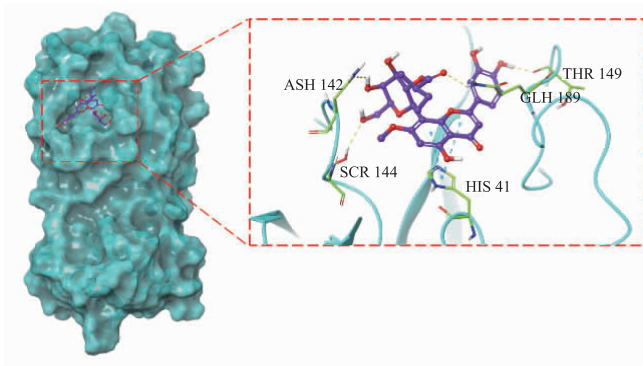
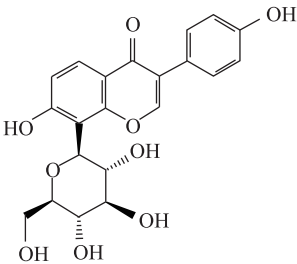
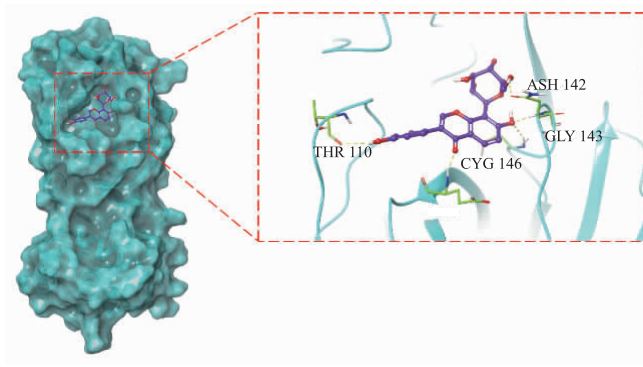
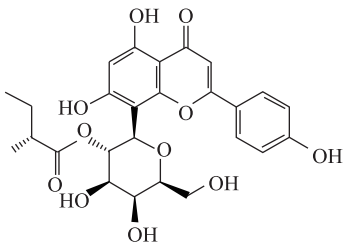
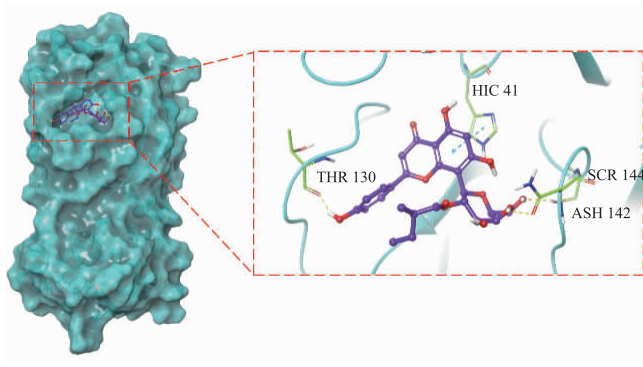
续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 /kcal·mol ⁻¹
野黄芩苷			-7.8
荭草素			-7.6
金莲花苷			-7.6
大豆苷			-7.5

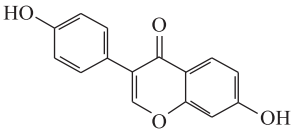
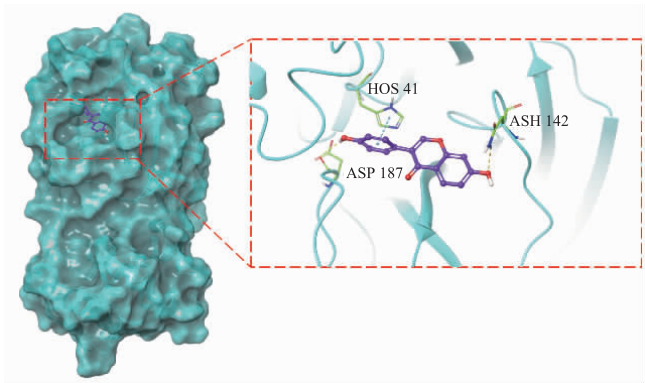
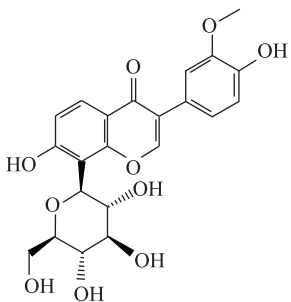
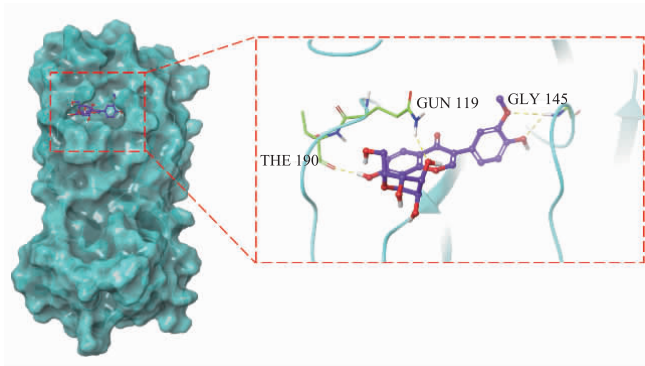
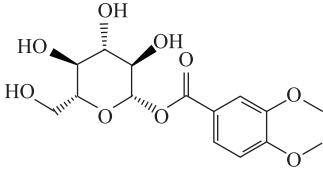
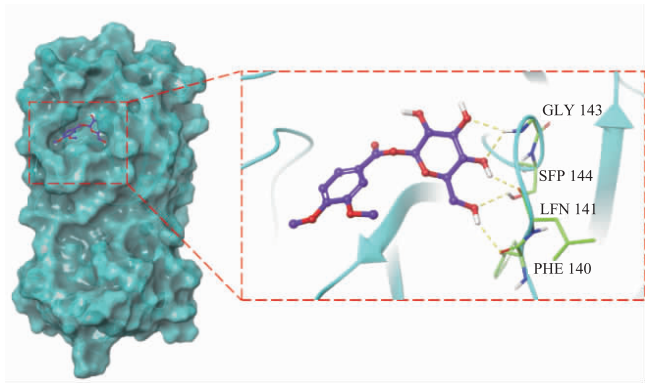
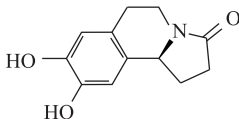
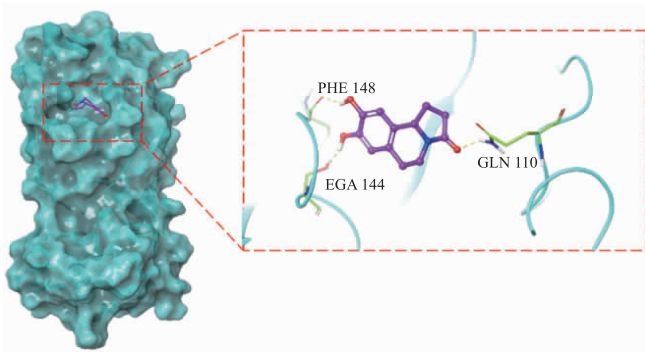
续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 /kcal·mol ⁻¹
牡荆素			-7.5
靛玉红			-7.4
迷迭香酸			-7.4
2''-O-(2'''-甲基丁酰基)异当药黄素			-7.3

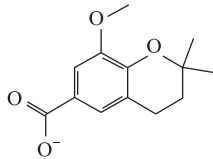
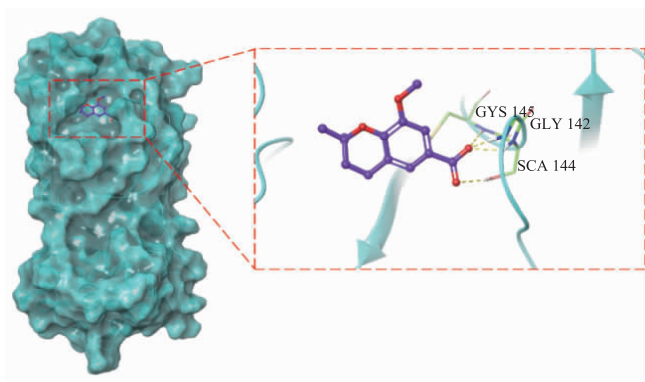
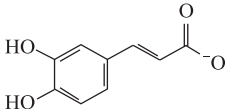
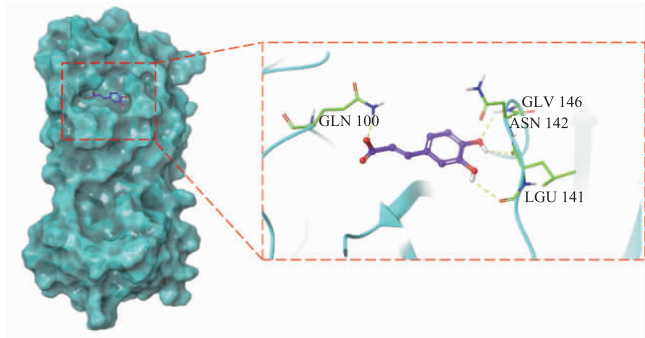
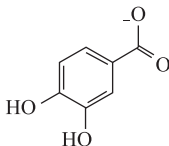
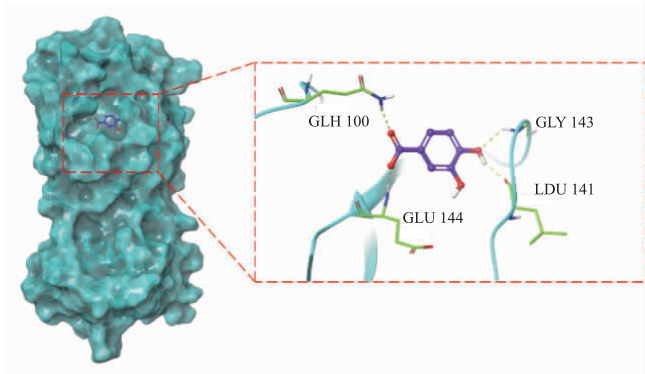
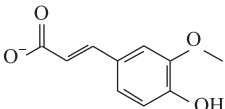
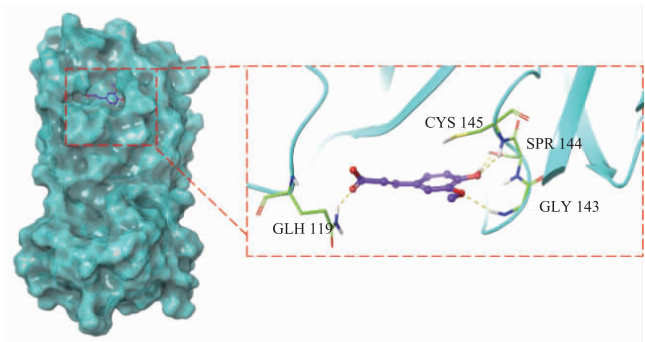
续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 /kcal·mol ⁻¹
3'-羟基葛根素			-7.3
金莲花碳苷 I			-7.3
葛根素			-7.2
2''-O-(2''-甲基丁酰基)牡荆素			-7.1

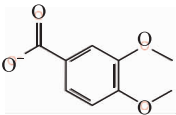
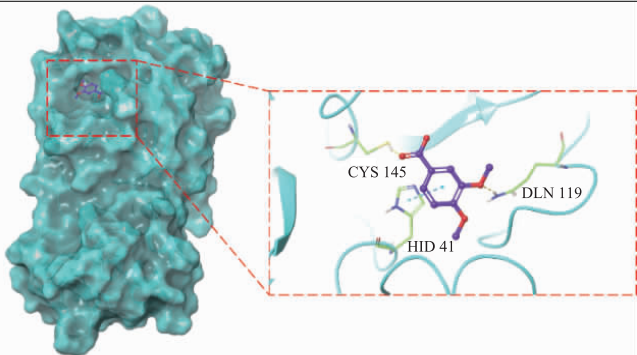
续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 /kcal·mol ⁻¹
大豆苷元			-7.1
3'-甲氧基葛根素			-6.9
藜芦酸葡萄糖酯			-6.8
金莲花碱			-6.3

续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 /kcal·mol ⁻¹
金莲酸			-6.0
咖啡酸			-5.6
原儿茶酸			-5.3
阿魏酸			-5.3

续表 1

化合物名称	结构式	作用位点	亲和力 / $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$
藜芦酸			-4.7

4 讨论

2019-nCoV 的蛋白水解酶(2019-nCoV Mpro), 也被称为 3C 样蛋白酶(3C-like proteinase, 3CLpro), 由 306 个氨基酸组成, 形成二聚体后产生水解酶活性。其 145 位的半胱氨酸(CYS)和 41 位的组氨酸(HIS)是形成催化二聚体的关键位点, 这 2 个位点在冠状病毒中相对保守^[20]。在病毒复制过程中, 2019-nCoV Mpro 将病毒翻译出的多聚蛋白切割成功能蛋白, 这是新冠病毒生命周期中的重要一环, 因此, 筛选 Mpro 的抑制剂可阻止病毒的复制和组装。

本研究采用分子对接方法测定了金莲花汤中 27 种主要成分对 Mpro 蛋白的亲和力。除了 1 种成分之外, 26 种成分均可与靶蛋白的不同位点结合, 其中 20 种成分的亲和力 $\geq N3$ 的亲和力, 这些成分大多数是黄酮类化合物。 $N3$ 与 Mpro 蛋白的结合位点有 6 个, 而 26 种化合物中只有 5 种, 即葛根素、3'-羟基葛根素、3'-甲氧基葛根素、迷迭香酸、原儿茶酸与 $N3$ 的共有 Mpro 蛋白结合位点最多(3 个), 这说明金莲花汤中的主要成分同 Mpro 蛋白的结合方式可能与 $N3$ 不同。26 种化合物中有 7 种与 CYS145 形成氢键, 这是 Mpro 蛋白形成催化二聚体的核心位点, 提示这 7 种化合物可能有抑制二聚体形成的作用。另外, 有超过一半化合物(14 种)与 CYS145 位点临近的 SER144 通过氢键结合, 也可能对二聚体形成起干扰作用。从化合物类别来看, 黄酮类成分与靶点的亲和力相对较强, 有机酸类成分和生物碱类成分相对较弱。这与前者所含羟基和酮基多于后者有关, 本研究中发现这 2 种基团, 特别是黄酮的糖基中的羟基容易和 Mpro 蛋白中氨基酸的杂原子形成氢键。在研究的化合物中, 黄酮类的分子尺

寸 > 酚酸类和生物碱类, 其羟基的分布也相对均匀, 这也可能是结合力相对较强的原因。近期发表的关于抗 2019-nCoV 的文献中也报道了黄酮类化合物如山柰酚、木犀草素、黄芩素等抗 2019-nCoV 的潜力, 与本研究的结果一致^[21-24]。根据本研究前期进行的金莲花汤主成分的定量分析结果^[15], 黄酮类是金莲花汤中含量最多的成分, 有机酸类含量次之, 生物碱类含量最少。从成分的药味归属来看, 亲和力较高的前 10 种成分分别来自金莲花汤的所有组方药味, 包括来自大青叶的芦丁($-9.1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)、山柰酚($-8.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), 来自蒲公英的木犀草苷($-8.4 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)、芹菜素($-7.8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), 来自葛根的染料木苷($-7.8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)、大豆苷($-7.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), 来自于苏叶的野黄芩苷($-7.8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)以及来自金莲花的荭草素($-7.6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)、金莲花苷($-7.6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)、牡荆素($-7.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)。这说明该方所有药味均有 Mpro 蛋白结合潜力。整体来看, 活性强弱排序为大青叶 > 蒲公英 > 葛根 > 金莲花 > 苏叶。大青叶和蒲公英均为性寒味苦药, 具有清热解毒的功效。葛根性凉味甘辛, 能升阳透疹、解热生津。有研究报道大青叶和葛根有抗病毒、解热和抗炎活性^[25-26], 蒲公英则临床用于呼吸道感染和各种炎症疾病^[27]。金莲花性寒, 味苦, 能清热解毒、消肿明目, 其主要成分具有抗病毒作用, 而且其代表成分具有杀灭病毒和抑制“细胞因子风暴”的双重作用^[14]。苏叶性温, 味辛, 能解表散寒、理气和营, 有抗菌作用^[28]。

本研究中的 26 种成分可与 Mpro 蛋白结合, 其中 20 种的亲和力强于原配体 $N3$, 这些成分如黄酮类大都具有相同或相似的基本骨架, 在整体上可以

呈现出对结合位点或靶蛋白的叠加效应^[29],这也是中药的优势所在。这些成分主要以氢键的形式与Mpro蛋白结合,某些成分的主要结合位点位于形成催化二聚体的核心位置 CYS145 及其邻位 SER144,对Mpro蛋白的抑制作用可能更直接。因此,金莲花汤表现出Mpro蛋白结合活性,具有抗2019-nCoV的潜力,值得进一步研究。

致谢:上海科技大学饶子和院士团队提供2019-nCoV Mpro蛋白质结构。

参考文献

- [1] World Health Organization. Novel Coronavirus-China[EB/OL]. [2020-01-30]. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80d-c7f5912eb1989.shtml>.
- [3] 张玉亮,钟先阳. 传染性非典型肺炎的中医药防治体会[J]. 海军医学杂志,2003,24(3):223-225.
- [4] 崔力争. 非典型肺炎(SARS)防治研究论述[J]. 医学动物防制,2003,19(6):325-329.
- [5] 王琦,谷晓红,刘清泉. 新型冠状病毒肺炎中医诊疗手册[M]. 北京:中国中医药出版社,2020:1.
- [6] 钱丽,胡金林. 金莲花药用研究概况[J]. 海峡药学,2014,26(3):40-42.
- [7] 国家药典委员会,中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:33.
- [8] 李微,陈发奎,尹相武,等. 大青叶的化学成分研究[J]. 沈阳药科大学学报,2007,26(5):55-57.
- [9] 郑俊华. 生药学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2000:249.
- [10] 尹丽红,李艳枫,孟繁琳. 葛根的化学成分、药理作用和临床应用[J]. 黑龙江医药,2010,23(3):371-373.
- [11] 徐国钧. 生药学[M]. 北京:人民卫生出版社,1987:310.
- [12] 王腾宇,刘斯琪,丁鹏敏,等. 金莲花汤抗流感病毒活性研究[J]. 中国现代中药,2020,22(2):202-206.
- [13] 梁羽茜,刘晓丽,张琳婧,等. 金莲花汤不同提取物对细胞增殖的影响及体外抗病毒活性研究[J]. 医学研究杂志,2018,47(4):100-106.
- [14] SHI D Z, CHEN M, LIU L J, et al. Anti-influenza A virus mechanism of three representative compounds from Flos Trollii via TLRs signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2020,253(1):112634.
- [15] FANG M Y, LIU S Y, WANG Q Q, et al. Qualitative and quantitative analysis of 24 components in Jinlianhua decoction by UPLC-MS/MS[J]. Chromatographia, 2019, 82(12):1801-1825.
- [16] 王腾宇,李德利,方明月,等. HPLC法测定金莲花汤中绿原酸、咖啡酸、葛根素、牡荆素、迷迭香酸[J]. 药物评价研究,2018,41(6):1053-1056.
- [17] TROTT O, OLSON A J. 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.
- [18] SANNER M F. Python: a programming language for software integration and development[J]. J Mol Graph Model, 1999,17(1):57-61.
- [19] MORRIS G M, HUEY R, LINDSTROM W, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility[J]. J Comput Chem, 2009, 30(16):2785-2791.
- [20] PAUL A R, STEVEN O, STEPHAN S, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome[J]. Science, 2003,300(5):1394-1399.
- [21] 宗阳,丁美林,贾可可,等. 基于网络药理学和分子对接法探寻达原饮治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物的研究[J]. 中草药,2020,51(4):836-844.
- [22] 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.
- [23] 邓燕君,刘博文,贺桢翔,等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J]. 中草药,2020, 51(5):1113-1122.
- [24] 王琰,吴杰,向净匀,等. 基于网络药理学和分子对接法探寻黄连解毒汤治疗新型冠状病毒(COVID-19)肺炎活性化合物的研究[J/OL]. 中药药理与临床,2020. [2020-03-09]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20200308.001>.
- [25] 赵晓娟,李琳,刘雄,等. 大青叶的本草学研究、化学成分及药理作用研究概况[J]. 甘肃中医学院学报,2011, 28(5):61-64.
- [26] 张瑞婷,周涛,宋潇潇,等. 葛根的活性成分及其药理作用研究进展[J]. 安徽农学通报,2018,24(1):15-17.
- [27] 屠国昌. 蒲公英化学成分、药理作用和临床应用[J]. 海峡药学,2012,24(5):33-35.
- [28] 郭雪红. 中药紫苏药理及临床研究新进展[J]. 天津药学,2016,28(2):70-73.
- [29] 蔡少青,王璇,尚明英,等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势[J]. 中国中药杂志,2015,40(17):3435-3443.

(收稿日期:2020-03-03 编辑:谢睿)