

查尔酮及其衍生物防治新型冠状病毒肺炎（COVID-2019）潜在应用的研究进展

方琦璐, 辛文秀, 李清林, 杨国浓*

中国科学院肿瘤与基础医学研究所 中国科学院大学附属肿瘤医院 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022

摘要: 新型冠状病毒肺炎（COVID-2019）自发生以来, 疫情进展迅速, 严重威胁人们的身体健康。目前, 临床上尚无针对其治疗的特效药物, 多数为对症治疗, 以延缓新型冠状病毒引起的机体损伤为主, 因此, 寻找安全有效的治疗药物成为刻不容缓的工作。查尔酮及其衍生物具有广泛的药理学作用, 可发挥抗病毒、抗菌抗炎、抗氧化、抗纤维等多种作用。主要对查尔酮及其衍生物的药理作用和机制进行综述, 并对其用于 COVID-2019 防治的可行性进行探讨, 以期临床治疗提供参考。

关键词: 查尔酮及其衍生物; 新型冠状病毒肺炎（COVID-2019）; 抗病毒; 抗炎; 抗纤维化

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0620-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.004

Research progress on potential application of chalcone and its derivatives in prevention and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-2019)

FANG Qi-lu, XIN Wen-xiu, LI Qing-lin, YANG Guo-nong

Institute of Cancer Research and Basic Medical Sciences of Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310000, China

Abstract: Since the occurrence of coronavirus disease 2019, the epidemic has progressed rapidly and seriously that threatened people's health. At present, there is no specific drug for its treatment in clinic, and most of them are symptomatic treatment, mainly to delay the body damage caused by the new coronavirus, and it is urgent to find a safe and effective drug. Chalcone and its derivatives have a wide range of pharmacological effects, such as antiviral, antibacterial, and anti-inflammatory, antioxidant, anti-fibrosis. The pharmacological action and mechanism of chalcone and its derivatives are mainly summarized, and the feasibility of its application in the prevention and treatment of coronavirus disease 2019 is discussed, which may provide reference for clinical treatment.

Key words: chalcone and its derivatives; coronavirus disease 2019 (COVID-2019); antiviral; anti-inflammatory; anti fibrosis

新型冠状病毒肺炎（COVID-2019）是人体感染新型冠状病毒（SARS-CoV-2）而引起的一种急性呼吸道传染病, 以发热、干咳、乏力为主要症状, 部分患者表现有鼻塞、咽痛、腹泻, 甚至少数病例出现无症状感染^[1]。COVID-2019 潜伏期长、传播途径多样化, 并且可无症状传播使疫情进展迅速, 截至 2020 年 3 月 14 号, 国家卫生健康委员会统计报告我国新型肺炎累计确诊 81 078 例^[2], 且国外疫情也较为严峻^[3]。COVID-2019 患者主要以肺部损伤为主, 出现肺组织的出血、坏死、纤维化等病变,

同时患者的脾脏和淋巴结内 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞减少, 免疫功能下降, 并且随着疾病的进展, 患者的心脏、肝脏、肾脏等器官也会发生不同程度的变性、坏死^[4]。

目前尚无针对 COVID-2019 的特效药, 主要以对症治疗、预防干预为主, 因此急需找到安全有效的治疗药物。两千多年来, 中草药在治疗疫病方面发挥了重要的作用, 从古代的瘟疫、天花到现代的疟疾、禽流感、严重急性呼吸系统综合征（SARS）、中东呼吸综合征（MERS）等^[5-7]。查尔酮及其衍生

收稿日期: 2020-03-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目（81903898）

作者简介: 方琦璐（1992—），女，药师，硕士，主要从事天然产物的药理学研究。E-mail: fangql@zjcc.org.cn

*通信作者 杨国浓（1966—），女，主任药师，主要从事医院药学管理的工作及中药药效的研究。E-mail: yanggn@zjcc.org.cn

物是一类存在于甘草、红花等药用植物中的天然有机化合物,是芳香醛酮发生交叉羟醛缩合的产物,是植物体内合成黄酮的前体,其基本结构如图1所示。查尔酮分子结构具有较大的柔性,能与不同的受体结合,因此查尔酮及其衍生物具有广泛的生物学活性,如抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒以及抑制和清除氧自由基等^[8]。本文综述了查尔酮类化合物的药理作用及其机制,探讨其用于治疗 COVID-2019 的可行性,为 COVID-2019 的治疗提供新的参考。

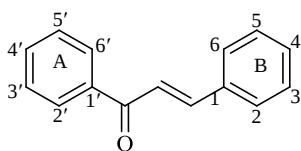


图1 查尔酮及其衍生物的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of chalcone and its derivatives

1 查尔酮及其衍生物的药理作用及其机制

查尔酮及其衍生物可结合不同的受体,发挥广泛的药理学作用,其潜在抗 COVID-19 的药理作用可能基于其抗病毒、抗菌抗炎、免疫调节、抗纤维化等作用。

1.1 抗病毒作用

查尔酮及其衍生物对多类病毒均有抑制作用。Park 等^[9]从明日叶 *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz. 中分离出 9 个烷基化查尔酮化合物并测定其对冠状病毒 (SARS-CoV) 蛋白酶的抑制活性,结果显示这几个查尔酮化合物均可抑制 SARS-CoV 蛋白酶的活性,对 SARS-CoV 3CLpro 主蛋白酶产生竞争性抑制,而对 SARS-CoV PLpro 则表现出非竞争性抑制。Seo 等^[10]指出 3-脱氧核糖查尔酮是治疗感染性疾病结核的潜在候选药物。研究报道 2,3-二甲氧基查尔酮、2-甲氧基-3'-羟基查尔酮、1,3-二芳基-2-丙烯酮可抑制拓扑异构酶-II、乳酸脱氢酶、蛋白激酶(Pfmrk 和 PfPK5)、H1N1、整合酶/蛋白酶 (HIV)、DNA 促旋酶活性,对流感、艾滋病均有重大的治疗价值^[11-13]。此外,异黄酮、四黄酮醇、噻烯基查尔酮、环丙基噻啉查尔酮对乙型肝炎病毒 (HBV)、单纯疱疹病毒 (HSV-1)、人类巨细胞病毒 (HCMV)、登革病毒 2 (DENV2)、MERS 冠状病毒、脊髓灰质炎病毒 1(PV-1)、裂谷热 (RVF)、塔卡里贝病毒 (TCRV)、委内瑞拉马脑炎病毒 (VEE) 和寨卡病毒 (ZIKV) 等也有一定的抑制作用,是抗病毒药物的先导物^[14-15]。

1.2 抗炎作用

炎症反应几乎贯穿 COVID-19 的整个过程,包括早期的 C 反应蛋白上升,治疗过程中炎症因子的升高,以及后期的脓毒血症。查尔酮及其衍生物最为广知的药理作用就是其抗炎作用,研究指出查尔酮类化合物(E)-1-{3-[(E)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰]苯基}-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丙烯酮、(E)-1-{4-[(E)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酰]苯基}-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-丙烯酮和羟基红花黄 A 对多种炎症性疾病均有治疗效果,既可抑制外界刺激引起的炎症因子分泌,又可阻断炎症因子对细胞的二重刺激^[16-17]。研究指出 2',4'-二羟基-3',4',6'-三甲氧基查尔酮能通过炎症信号通路 NF- κ B 或 MAPK 抑制细胞因子的释放,如炎症 TNF- α 、IL-6、IL-1 β ,趋化因子 ICAM-1、MCP-1、VCAM-1 等^[18]; 2'-羟基-4-(2-噻诺林甲氧基)-5'-(5-四唑基)查尔酮和 (2E)-3-(4-溴苯基)-1-(1h-吡啶-3-基)查尔酮也可抑制环氧化酶 (COX)、一氧化氮合酶 (NOS)、白三烯 D4 (LTD4)、前列腺素 E2 (PGE2) 等活性,减轻机体的炎症应答^[19-20]。此外, (E)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(5-羟基-2,2-二甲基-2H-铬-6-基)-酮、(E)-4-二甲氨基-4'-甲氧基查尔酮和 (E)-2-氯-4'-甲氧基查尔酮还能缓解脓毒血症或脂多糖 (LPS) 起的肺损伤,并且查尔酮类化合物可以作为白介素的抑制剂,对白介素引起的炎症反应有较好的抑制效果^[21-22]。

1.3 抗菌作用

除了抗炎作用外,查尔酮及其衍生物还有一定的抗菌作用,可能对 COVID-19 患者治疗过程中出现的感染或继发感染发挥作用。Pappno 等^[23]指出 2',4'-二羟基查尔酮、2'-羟基-4'-甲氧基查尔酮、2'-羟基查尔酮和 Gupta 等^[24]指出 2-芳基查尔酮、2-(2,4-二氯苄叉)-查尔酮、2-(3,4,5-三甲氧基苄叉)-查尔酮具有杀灭细菌和真菌的作用。Nielsen 等^[25]研究指出 1-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-乙酮、1-[3-氟-4-(四氢吡喃-2-氧基)-苯基]-乙酮能通过化学结构的修饰,由杀菌作用变为抑菌作用,降低对哺乳动物的毒性。Dan 等^[26]详细概述了 2009—2019 年天然和合成查尔酮抗菌活性的研究进展,指出 4-苯氧基-4'-(2,3-二甲基氮乙氧基)查尔酮、7-[(1-己基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]-2-(4-溴苯基)铬-4-酮对多种细菌具有杀伤作用,并表明其主要通过抑制外排泵 (EPI)、抑制 II 型脂肪酸的生物合成途径 (FAS-II),干扰 DNA 复制,影响毒力因子,影响蛋白酪氨酸磷酸酶

(PTPs)等机制发挥抗菌活性。

1.4 免疫调节

黄腐酚能抑制 T 细胞的增殖和活化,抑制脾脏毒性 T 细胞的产生,减少炎症因子的释放^[27]。在 COVID-19 的免疫治疗中,有一项为间质干细胞疗法,通过间质干细胞发挥抗炎和免疫调节功能,阻断细胞因子风暴引起的肺损伤^[28]。抗炎和免疫调节是治疗 COVID-19 的重要策略之一。研究指出甘草碱 A、(E)-1-[2-羟基-4-甲氧基-3-(吗啉甲基)苯基]-3-(吡啶-2-基)查尔酮对免疫系统的多种细胞均有影响,能阻断未成熟的单核细胞来源的人类树突状细胞的炎症因子释放;能抑制中性粒细胞中 PKC 酶的活性,抑制超氧阴离子的产生;能抑制单核细胞和巨噬细胞的炎症反应;还能引起活性 T 细胞的凋亡,减少 Th1 细胞因子的生产^[29]。

1.5 抗肺纤维化作用

肺纤维化是 COVID-19 患者出现的常见肺部病变,也是肺炎引起的疾病进展的重要病理过程。2, 3, 4-三甲氧基-2'-甲氧基-3'邻二羟基苯腈基查尔酮、2, 3-二甲氧基-3', 4'-二羟基查尔酮和苯乙烯基苯基酮不仅能缓解肺部的纤维化,对心脏、肝脏、肾脏以及血管的纤维化病变也有一定的抵抗作用^[30-32]。Jin 等^[33]报道查尔酮类化合物羟基草胺能显著降低博来霉素引起的大鼠肺部炎症,改善肺纤维化及胶原沉积。Wang 等^[34]研究发现羟基草胺能改善香烟烟雾和 LPS 导致的慢性阻塞性肺炎,重塑大鼠小气道,同时进一步研究指出羟基草胺能抑制小气道壁的增厚和胶原蛋白沉积,抑制转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的表达。付钰等^[35]研究指出甘草查尔酮 A 能通过调节 TGF- β /Smad 信号抑制小鼠的肺纤维。Zhang 等^[36]考察 2, 3-二甲氧基-3', 4'-二羟基查尔酮对 LPS 引起的肺损伤的影响,结果显示查尔酮类化合物能显著抑制肺泡灌洗液中的炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平,并且能抑制肺组织炎症信号通路 NF- κ B 和 MAPK 的激活,表明具有潜在的抗肺纤维作用。

1.6 保护其他器官作用

COVID-19 患者除肺部病变外,还会出现心脏、肾脏和肝脏等不同程度的损害。在糖尿病、肥胖等慢性炎症相关性疾病的研究中,2-甲氧基-3', 4'-二羟基查尔酮、4-羟基蓖麻毒素、黄腐酚对心脏、肾脏和肝脏等均表现出较好的保护作用^[37-38]。并且(E)-4-二甲氨基-4'-甲氧基查尔酮、(E)-2-氯-4'-甲氧基查尔酮能改善 LPS 引起的急性肾损伤^[22]。此外,查尔酮

类化合物还能改善血管平滑肌的病变和缺血性心肌病变。研究表明 lophirones B、lophirones C 具有强大的抗炎和抗氧化作用,能通过 TLR4/NF- κ B/MAPK 等信号抑制炎症反应,同时能作用于 Nrf2 等信号降低 ROS,清除氧自由基,可能是其保护疾病状态下机体组织器官的机制^[39]。

1.7 抑制血管紧张素酶(ACE)活性

目前研究已经指出新型冠状病毒(SARS-CoV-2)能够与机体的细胞受体-血管紧张素转化酶 II (ACE2) 结合感染细胞^[40]。Dae 等^[41]研究指出,四羟基查尔酮是一种潜在的降压药,其机制是通过抑制 ACE 的活性。Bukhari 等^[42]和 Bonesi 等^[43]均合成一系列查尔酮化合物并考察其对 ACE 活性的影响,结果显示这些查尔酮化合物都表现出抑制 ACE 活性的作用,是潜在的 ACE 抑制剂。虽然,目前还没有研究直接表明查尔酮与 ACE2 之间的关系,但是从上述数据中,可推测查尔酮对 ACE2 可能存在抑制作用,可能会影响 SARS-CoV-2 与 ACE2 的结合。

2 查尔酮及其衍生物防治 COVID-19 潜在应用

自 COVID-19 疫情暴发以来,国家卫生健康委员会相继发布《新型冠状病毒感染的肺炎的诊疗方案》,对疾病的治疗进行不断修改完善,指出中医药治疗在防治 COVID-19 中的重要地位,同时与疾病相关的研究也如火如荼地展开。越来越多的研究表明中草药、中药汤剂、中成药对 COVID-19 具有治疗效果。本文梳理了查尔酮及其衍生物的药理作用,并结合 COVID-19 的临床表现和病理过程阐述其治疗 COVID-19 的可行性。

查尔酮及其衍生物提取自药用植物,基于其结构的柔性,可发挥多种药理学作用。目前,查尔酮及其衍生物已经被报道具有抗肿瘤、抗菌抗炎、抗病毒等作用,并且对感染性疾病、糖尿病、肥胖、肺炎和心血管疾病等有一定的治疗作用。基于现有的研究,基本可以确定 COVID-19 的病理过程,包括炎症反应、循环含氧量下降、脓毒血症、呼吸窘迫综合征、肾衰竭、肝损伤以及后期的多器官衰竭等。查尔酮及其衍生物具有强大的抗炎作用,能降低 COVID-19 患者早期的炎症反应和细胞因子风暴导致的炎症反应,并且还能抑制 LPS 引起的炎症,对脓毒血症有一定的缓解效果。研究指出查尔酮及其衍生物对肺炎、肺纤维化有较好的治疗效果,并且能抑制糖尿病、肥胖等慢性炎症引起的心脏、肾脏和肝脏损伤,存在改善 COVID-19 患者肺炎和肺

纤维化,抑制 COVID-19 患者器官损伤的潜在作用。查尔酮及其衍生物还具有广谱抗病毒、抗菌作用,能抑制病毒的复制和感染、抑制并发细菌感染。最为有意思的是,研究指出查尔酮及其衍生物能抑制 ACE 酶的活性,发挥明确的降血压作用,结合 SARS-CoV-2 通过 ACE2 的感染细胞的机制,查尔酮及其衍生物可能是治疗 COVID-19 的潜在药物。

3 结语

目前尚无查尔酮及其衍生物对 COVID-19 治疗的有效性和安全性研究,该类化合物是否能抑制 ACE2 的活性,阻断 SARS-CoV-2 的感染方式,是否能抑制病毒的复制,是否能缓解 COVID-19 患者的炎症反应、肺纤维化、器官损伤等,需要实验室及临床的研究人员进行深入研究和验证。本文梳理查尔酮及其衍生物的药理作用,将为 COVID-19 的治疗发掘安全有效的药物。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 截至3月14日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/8331f126d3854413b6ea323009fbbcc5.shtml>.
- [3] 新华网. 世卫组织: 截至3月14日24时中国境外新冠肺炎病例数达到74322例 [EB/OL]. http://fms.news.cn/swf/2020_sjxw/2_1_xgyq/index.html?v=0.05374441371478178.
- [4] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [5] Lau T F, Leung P C, Wong E L, et al. Using herbal medicine as a means of prevention experience during the SARS crisis [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(3): 345-356.
- [6] Lin S C, Ho C T, Chuo W H, et al. Effective inhibition of MERS -CoV infection by resveratrol [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 144.
- [7] 张宇实, 丛伟红, 张晶晶, 等. 中草药及其活性成分对人冠状病毒干预作用的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200219.501.
- [8] 关 晓, 姚伯龙. 查尔酮类化合物药理作用研究进展 [J]. *广州化工*, 2012, 40(7): 31-33.
- [9] Park J Y, Ko J A, Kim D W, et al. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(1): 23-30.
- [10] Seo H, Kim S, Mahmud H A, et al. In vitro Antitubercular activity of 3 deoxysappanchalcone isolated from the heartwood of *Caesalpinia sappan* Linn [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(10): 1600-1606.
- [11] Srivastava S, Joshi S, Singh A R, et al. Oxygenated chalcones and bischalcones as a new class of inhibitors of DNA topoisomerase II of malarial parasites [J]. *Med Chem Res*, 2008, 17: 234-244.
- [12] Geyer J A, Keenan S M, Woodard C L, et al. Selective inhibition of Pfmrk, a *Plasmodium falciparum* CDK, by antimalarial 1,3-diaryl-2-propenones [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(7): 1982-1985.
- [13] Debarshi K M, Sanjay K B, Vivek A. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: structural and molecular target perspectives [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 101: 496-524.
- [14] Jo S, Kim H, Kim S, et al. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(6): 2023-2030.
- [15] Patil V, Patil S A, Patil R, et al. Exploration of (hetero) aryl derived thienylchalcones for antiviral and anticancer activities [J]. *Med Chem*, 2019, 15(2): 150-161.
- [16] Jung J C, Lee Y, Min D, et al. Practical synthesis of chalcone derivatives and their biological activities [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1872.
- [17] Jingfen L, Dong L, Yiming X, et al. Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of chalcone derivatives as anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(3): 602-606.
- [18] Dhar R, Kimseng R, Chokchaisiri R, et al. 2',4'-Dihydroxy-3',4',6'-trimethoxychalcone from *Chromolaena odorata* possesses anti-inflammatory effects via inhibition of NF- κ B and p38 MAPK in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(1): 43-51.
- [19] Menezes Jos é C J M D S, Diederich M F. Natural dimers of coumarin, chalcones, and resveratrol and the link between structure and pharmacology [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 182: 111637.
- [20] Sasidharan R, Sreedharannair Leelabaiamma M, Mohanan R, et al. Anti-inflammatory effect of synthesized indole-based chalcone (2E)-3-(4-bromophenyl)-1-(1 H-indol-3-yl) prop-2-en-1-one: an in vitro and in vivo studies [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(6): 568-576.
- [21] Wu J Z, Li J L, Cai Y P, et al. Evaluation and discovery of novel synthetic chalcone derivatives as anti-inflammatory agents [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(23): 8110-8123.
- [22] Min S, Xiaoxi Z, Fan G, et al. Anti-inflammatory

- pyranochalcone derivative attenuates LPS-induced acute kidney injury via inhibiting TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1683.
- [23] Pappano N B, Puig de Centorbi O, Debattista N B, *et al.* Relation of the carbonyl region with bacteriostatic activity of chalcones [J]. *Commun Integr Biol*, 1986, 5(2): 39-51.
- [24] Gupta D, Jain D K. Chalcone derivatives as potential antifungal agents: synthesis, and antifungal activity [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2015, 6(3):114-117.
- [25] Nielsen S F, Boesen T, Larsen M, *et al.* Antibacterial chalcones bioisosteric replacement of the 4-hydroxy group [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(11): 3047-3054.
- [26] Dan W J, Dai J K. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 187: 111980.
- [27] Gao X H, Dorrah D, Liu Y B, *et al.* Immunomodulatory activity of xanthohumol: inhibition of T cell proliferation, cell-mediated cytotoxicity and Th1 cytokine production through suppression of NF-kappaB [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(3): 477-484.
- [28] 张梦月, 杨 炯. 新型冠状病毒肺炎的治疗进展 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2020, DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0116.
- [29] Lee J S, Bukhari S N, Fauzi N M. Effects of chalcone derivatives on players of the immune system [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4761-4778.
- [30] You S B, Qian J C, Sun C C, *et al.* An aza resveratrol-chalcone derivative 6b protects mice against diabetic cardiomyopathy by alleviating inflammation and oxidative stress [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1931-1943.
- [31] Chen X, Yin W H, Guo G L, *et al.* An anti-inflammatory chalcone derivative prevents heart and kidney from hyperlipidemia-induced injuries by attenuating inflammation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 338(1): 43-53.
- [32] Singh H, Sidhu S, Chopra K, *et al.* Hepatoprotective effect of trans-chalcone on experimentally induced hepatic injury in rats: inhibition of hepatic inflammation and fibrosis [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(8): 879-887.
- [33] Jin M, Wang L, Wu Y, *et al.* Protective effect of hydroxysafflor yellow A on bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(1): 32-39.
- [34] Wang Y, Xue C J, Dong F, *et al.* Hydroxysafflor yellow A attenuates small airway remodeling in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(10): 1591-1598.
- [35] 付 钰, 吴 瑕, 陈随清. 甘草查尔酮 A 通过调节 TGF- β /Smad 信号通路抑制小鼠肺纤维化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 94-100.
- [36] Zhang Y L, Xu T T, Wu B B, *et al.* Targeting myeloid differentiation protein 2 by the new chalcone L2H21 protects LPS-induced acute lung injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(4): 746-757.
- [37] Fang Q L, Deng L C, Wang L T, *et al.* Inhibition of mitogen-activated protein kinases/nuclear factor κ B-dependent inflammation by a novel chalcone protects the kidney from high fat diet-induced injuries in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 55(2): 235-246.
- [38] Zhang T, Yamamoto N, Ashida H. Chalcones suppress fatty acid-induced lipid accumulation through a LKB1/AMPK signaling pathway in HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1134-1141.
- [39] Ajiboye T O, Yakubu M T, Oladiji A.T. Electrophilic and reactive oxygen species detoxification potentials of chalcone dimers is mediated by redox transcription factor Nrf-2 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2014, 28(1): 11-22.
- [40] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [41] Dae Gill Kang, Kim Y C, Sohn E J, *et al.* Hypotensive effect of butein via the inhibition of angiotensin converting enzyme [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(9): 1345-1347.
- [42] Bukhari S N, Butt A M, Amjad M W, *et al.* Synthesis and evaluation of chalcone analogues based pyrimidines as angiotensin converting enzyme inhibitors [J]. *Pak J Biol Sci*, 2013, 16(21): 1368-1372.
- [43] Bonesi M, Loizzo M R, Statti G A, *et al.* The synthesis and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(6): 1990-1993.