

黄芩素防治感染性肺炎的作用机制研究进展

冯金连, 梁本娟*, 夏红, 刘家骥

重庆市大足区人民医院 感染科, 重庆 402360

摘要: 感染性肺炎已成为重大的全球健康问题, 抗感染是临床治疗感染性肺炎最主要的治疗方式。黄芩素是黄芩中的黄酮类成分, 具有多种活性, 可减轻病原微生物感染介导的炎症反应, 抑制多种炎症因子的分泌, 直接抗病毒和协同抗病毒作用, 抗细胞凋亡, 促进肺上皮细胞修复减轻肺部病理损伤。总结了黄芩素防治感染性肺炎的作用机制, 为指导黄芩素的临床使用提供参考。

关键词: 黄芩素; 感染性肺炎; 炎症反应; 炎症因子; 抗病毒; 细胞凋亡; 病理损伤

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2100-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.047

Research progress on mechanism of baicalin in prevention and treatment of infectious pneumonia

FENG Jin-lian, LIANG Ben-juan, XIA Hong, LIU Jia-ji

Department of Infection, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Infectious pneumonia has become a major global health issue, and anti-infection is the most important treatment for infectious pneumonia in clinical practice. Baicalin is a flavonoid component from *Scutellariae Radix*, which has various activities. Baicalin can reduce the inflammatory reaction mediated by pathogenic microorganism infection, inhibit the secretion of various inflammatory factors, directly and cooperatively antiviral effect, anti-apoptosis, promote the repair of pulmonary epithelial cells and reduce pathological damage to the lungs. This article summarized the mechanism of baicalin in prevention and treatment of infectious pneumonia, providing a reference for guiding the clinical use of baicalin.

Key words: baicalin; infectious pneumonia; inflammatory reaction; inflammatory factor; antiviral effect; apoptosis; pathological damage

感染性肺炎已成为重大的全球健康问题, 严重影响数百万人的身心健康^[1]。黄芩作天然药物, 具有清热燥湿、解毒, 止血等功效, 被广泛用于心脑血管、糖尿病、神经退行性病变等多种临床病变的治疗^[2]。黄芩素是黄芩中的黄酮类成分, 具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抗病毒、抗凋亡、抗菌等多种活性^[3]。黄芩素可以减轻病原微生物感染介导的炎症反应, 抑制多种炎症因子的分泌, 直接抗病毒和协同抗病毒作用, 抗细胞凋亡, 促进肺上皮细胞修复减轻肺部病理损伤。本文总结了黄芩素防治感染性肺炎的作用机制, 为指导黄芩素的临床使用提供参考。

1 减轻病原微生物感染介导的炎症反应

黄芩素可以通过抑制 Toll 样受体 (TLRs)/核因子- κ B (NF- κ B)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/NF- κ B 等多种信号通路和抑制炎症因子而分泌发挥抗炎活性, 减轻肺部病原微生物感染引起的炎症损伤。

1.1 抑制 TLRs/NF- κ B 信号通路激活

TLRs 是一种关节特殊识别分子, 多种肺炎感染菌可通过 TLRs 路径激活 NF- κ B 信号通路, 进而引发组织细胞的炎症损伤^[4]。黄芩素可通过抑制 TLRs/NF- κ B 信号通路激活发挥抗炎作用。1 项黄芩素治疗多重耐药肺炎克雷伯杆菌感染大鼠的实验

收稿日期: 2023-05-29

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2019ZDXM042)

作者简介: 冯金连 (1989—), 女, 广西岑溪人, 主管护师, 本科, 研究方向为感染性肺病护理。E-mail: 18423495503@163.com

*通信作者: 梁本娟 (1990—), 女, 重庆大足人, 初级护师, 本科, 研究方向为临床护理。E-mail: 1562971452@qq.com

发现, 32、64 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素可显著降低大鼠血清和肺组织中白细胞介素 (IL) -1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 的水平, 提高血清和肺组织 IL-10 的水平, 显著下调肺组织中 TLR4、NF- κB 基因的表达, 提示黄芩素可通过抑制 TLR4/NF- κB 信号通路降低多重耐药肺炎克雷伯杆菌感染引起的过度炎症反应^[5]。Shi 等^[6]将黄芩素用于治疗结核分枝杆菌诱导的肺结核小鼠, 结果发现, 25 mg/kg 黄芩素有助于促进巨噬细胞去极化, 显著促进神经前体细胞表达发育调控样蛋白 4 (NEDD4L) 蛋白的表达, 进一步抑制干扰素 12p40、TLR1 的水平, 提示黄芩素可通过促进 NEDD4L 的表达, 进而阻止 TLR2 泛素化, 抑制 JNK 信号通路激活, 显著减轻结核分枝杆菌引起的肺部炎症。

1.2 抑制 MAPK/NF- κB 信号通路激活

MAPK 能从细胞表面传递信号至细胞核内部, 能通过激活 NF- κB 信号通路参与肺部感染引起的炎症反应。黄芩素通过抑制 MAPK/NF- κB 信号通路减轻炎症反应。许鹏飞等^[7]使用黄芩素治疗肺炎链球菌引起的肺炎小鼠, 结果发现 100、200、400 mg/kg 黄芩素呈剂量相关性抑制肺炎链球菌的活性, 提高小鼠的存活率, 减轻降低小鼠肺部的病理损伤, 下调肺组织中 MAPK、NF- κB 基因的表达, 降低 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子的水平, 提示黄芩素能通过抑制 NF- κB 信号通路降低肺炎链球菌引起炎症损伤。1 项黄芩素干预铜绿假单胞菌体外培养的实验中, 32、64、128 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素能剂量相关性降低铜绿假单胞菌中 IL-1 β 、IL-8、IL-5、TNF- α 等炎症因子的产生, 抑制铜绿假单胞菌诱导的 I $\kappa\text{B}\alpha$ 降解、NF- κB (p65) 核易位和 NF κB 结合, 通过抑制 MAPK 和 NF- κB 信号通路发挥铜绿假单胞菌感染中的保护性抗炎作用^[8]。Chen 等^[9]将黄芩素用于肺感染大鼠, 气管内注射 5、10 mg/kg 黄芩素可显著减轻肺部组织的病理学变化, 降低小鼠死亡率, 显著降低肺部组织中 IL-1、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、IL-6、TNF- α 炎症因子基因表达, 下调肺组织中 TLR4、髓系分化因子 2 (MD2) 的表达, 进一步降低肺组织中磷酸化 ERK、JNK 和 P38 的水平, 提示黄芩素可通过靶点作用于 MD2, 显著抑制 TLR4-MD2 二聚化以及下游 MAPKs 和 NF- κB 通路的激活, 进而显著降低肺感染引起的炎症反应。

1.3 抑制多种炎症因子的分泌

多种病原微生物可造成肺炎感染, 可刺激组织

T 细胞、单核/巨噬细胞、B 细胞等炎症细胞分泌多种炎症因子, 参与肺炎病变的发生、发展, 因此黄芩素通过抑制多种炎症因子的分泌发挥抗炎作用。

Guo 等^[10]将黄芩素用于治疗肺炎链球菌诱发的肺炎小鼠, 25、50、100 mg/kg 黄芩素能显著降低小鼠的死亡率, 具有剂量相关性, 可下调肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、干扰素 (IFN) - γ 、趋化因子 (CXC 基序) 配体 (CXCL) 1、CXCL2 的水平, 减少肺部巨噬细胞、中性粒细胞的浸润, 继而显著降低小鼠肺部的病理损伤, 证实黄芩素可通过调节炎症因子的分泌减轻肺炎链球菌诱发的肺部炎症损伤。

2 抗病原微生物活性

黄芩素通过靶向作用于金黄色葡萄球菌的 α -溶血素、血管性血友病因子结合蛋白, 肺炎链球菌的溶血素、分选酶 A, 冠状病毒的底物结合位点 L141、5-OH, β -拉卡他酶肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (blaKPC), 铜绿假单胞菌群体感应 (QS) 系统活性, 发挥抗菌活性; 还能抑制 β -内酰胺酶活性, 发挥协同抗菌作用, 调节肠道微生物群相关精氨酸的合成发挥抗多重耐药铜绿假单胞菌的作用。

2.1 靶向相关标志物

金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、冠状病毒、喹诺酮假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌是引起肺炎的主要病原微生物, 而黄芩素虽无法直接抑制多种病原微生物的生长, 但可通过靶向作用于相关标志物发挥抗病原微生物活性。

Liu 等^[11]研究证实, 4、8、16 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素能显著降低 α -溶血素的活性, 对金黄色葡萄球菌的生长无影响, 可保护小鼠免受金黄色葡萄球菌肺炎的侵害。Zhang 等^[12]将黄芩素用于金黄色葡萄球菌的体外实验发现, 32、64、128 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素能显著抑制血管性血友病因子结合蛋白的活性, 但对金黄色葡萄球菌的生长无影响, 经荧光热位移测定黄芩素与血管性血友病因子结合蛋白可发生物理相互作用, 与 Lys-80、ASP-75 两个残基发生强结合, 显著减轻金黄色葡萄球菌诱导的感染肺炎小鼠的病理损伤, 提高小鼠的生存率, 表明黄芩素可通过靶点作用于血管性血友病因子结合蛋白发挥抗金黄色葡萄球菌的活性。1 项将黄芩提取物用于新冠病毒的体外实验发现, 黄芩中的黄芩素能强烈抑制非典型性冠状病毒-CoV2 中 Vero 细胞的复制, 通过与底物结合位点 L141、5-OH 相结合^[13]。Weng 等^[14]将黄芩素用于肺炎克雷伯菌和大肠杆菌菌株进行

体外细胞培养,结果显示,0.4、4、40、400 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素呈剂量相关性降低细菌对美罗培南的耐药性,显著降低质粒中 β -拉卡他酶肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (blaKPC) 的表达,对两种病原菌的生长无直接影响,提示黄芩素通过阻断质粒介导的 blaKPC 传递来抑制美罗培南耐药性。Luo 将^[8]黄芩素用于铜绿假单胞菌的体外实验发现,黄芩素的最小抑菌浓度为 128 $\mu\text{g/mL}$,显著降低铜绿假单胞菌的化脓青素、LasA 蛋白酶、LasB 弹性蛋白酶鼠李糖脂等细胞外独立因子的水平,有助于降低铜绿假单胞菌的平均蜂拥和抽搐直径,降低该菌的运动性,显著降低铜绿假单胞菌黏附、生物膜和藻酸盐产生,有效抑制 QS 系统中 *lasI*、*lasR*、*rhlI*、*rhlR* 基因的产生,表明黄芩素能通过抑制 QS 活性发挥抗铜绿假单胞菌感染的作用。

2.2 作为协同抗菌剂发挥抗菌作用

病原微生物的耐药性提高成为限制广谱抗生素疗效的主要原因之一,黄芩素可抑制多种病原微生物的耐药性,对多重耐药病原微生物具有较好抗菌作用。

1 项黄芩素与青霉素联合用于金黄色葡萄球菌的实验发现,8、16、32 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素与青霉素可发挥协同抗菌作用,通过保护青霉素免受青霉素酶的损害,以剂量相关性增强青霉素的抗菌活性,可与 β -内酰胺酶抑制剂发挥相似的作用,从而抑制金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药性^[15]。Liu 等^[16]将利奈唑胺和黄芩素联合用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的大鼠,结果显示,100 mg/kg 黄芩素联合 40 mg/kg 利奈唑胺呈时间相关性降低 MRSA 的菌落数,减轻降低 MRSA 引起的炎症浸润,显著降低大鼠血清中肠毒素 A (SEA)、降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP) 的水平,黄芩素组也显示出上述效果,但利奈唑胺组未发现 PCT、CRP 的下降,结果证实,黄芩素可抑制辅助基因调节因子 (Agr) 系统,抑制 SEA 的表达,破坏 MRSA 形成的生物膜,以抑制 MRSA 的耐药性。

Wang 等^[17]将黄芩素用于多重耐药革兰阴性病原体的体外实验发现,62.5 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素能显著增强多西环素对多重耐药革兰阴性病原体的抗菌活性,经电子显微镜观察发现,黄芩素能破坏多重耐药革兰阴性病原体的内膜、外膜和细胞壁,呈浓度相关性提高 *mgtA* 的表达,还能促进细菌细胞内活性氧 (ROS) 的产生来增加细胞内氧化损伤,重新

对多西环素敏感。

Cai 等^[18]将黄芩素与头孢噻肟联合用于多重耐药肺炎克雷伯杆菌,发现黄芩素与头孢噻肟发挥中等协同作用,虽然 32、64 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素对肺炎克雷伯杆菌无单独抑制作用,但黄芩素能抑制肺炎克雷伯杆菌上 *KP1*、*KP30*、*KP80*、*CTX-M-1* 等基因的表达,尤其是 *CTX-M-1* 基因抑制率高达 100%,提示黄芩素通过抑制 *CTX-M-1* 基因以降低肺炎克雷伯杆菌的耐药性,可作为新型协同抗菌剂。

3 直接抗病毒和协同抗病毒作用

流感病毒、冠状病毒是引起肺炎最主要的病原微生物,容易引起局部地区甚至全球的大流行,严重威胁人类生命健康,黄芩素可为抗病毒的治疗带来了新的治疗思路。

Xu 等^[19]将黄芩素用于多种流感病毒的实验发现,240、480、960 mg/kg 黄芩素可显著降低甲型流感病毒 A/FM1/1/47(H1N1)引起的小鼠死亡,显著降低病毒的复制率,提高肺指数抑制率,对病毒的生长发挥显著的抑制作用,提示黄芩素对流感病毒具有显著抑制作用。吴修华等^[20]将黄芩素用于甲流感染的小鼠的实验中发现,1、10、100 $\mu\text{g/kg}$ 黄芩素能呈剂量相关性提高肺指数抑制,100 $\mu\text{g/kg}$ 黄芩素能显著降低肺指数,显著降低小鼠的死亡率,进一步减轻肺泡炎性渗出和炎症细胞浸润,发挥良好的抗甲型流感活性。Dou 等^[21]将黄芩素用于仙台病毒 (SeV) 感染的肺炎小鼠,结果显示,200、400、800 mg/kg 黄芩素可显著提高小鼠感染后的存活率,呈浓度相关性提高小鼠体质量、肺部病毒滴度,对病毒附着 (HA 活性) 和释放 (NA 活性) 具有明显抑制作用,结果表明黄芩素能通过抑制病毒血清释放 NA 与利巴韦林发挥协同抗菌作用,尤其是用于耐药性病毒。Chen 等^[22]将黄芩素与利巴韦林联合用于甲型 H1N1 流感病毒感染的小鼠,0.125 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩素和 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 利巴韦林均可显著降低甲型 H1N1 流感病毒的活性,降低病毒 RNA 的合成,二者联合可发挥协同作用,显著提高小鼠的存活率,降低肺指数,减轻肺组织病理损伤,提示黄芩素与利巴韦林具有协同抗病毒作用。

Song 等^[23]将黄芩素预处理暴露于 SARS-CoV-2 的 Vero E6 细胞和肺感染小鼠的实验发现,黄芩素能显著减轻 SARS-CoV-2 对 Vero E6 细胞的损伤,可直接杀死病毒,浓度在 2 $\mu\text{mol/L}$ 下均保持抗 SARS-CoV-2 的活性,50、100、200 mg/kg 黄芩素

可呈时间相关性和浓度相关性降低小鼠肺组织中的病毒载量,缓解肺组织损伤和炎症细胞浸润,显著降低 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的水平,表明黄芩素对 COVID-19 具有直接抗病毒作用和炎症抑制作用。1 项基于网络药理学分析黄芩素治疗新型冠状病毒肺炎的研究显示,黄芩可通过 23 个共同靶点作用于新冠靶点,且包括 80 个 PPI 核心网络基因和 1 648 条 GO 生物学过程,结果显示黄芩素可通过多靶点作用于新型冠状病毒感染,通过多种途径发挥抗病毒作用^[24]。

4 抗细胞凋亡

病原微生物感染可诱导内质网应激的发生,多种途径促进组织细胞凋亡,导致组织损伤或坏死,增强细胞自噬能减轻细胞凋亡,黄芩素可通过抗细胞凋亡对肺部组织发挥保护作用。Ning 等^[25]将黄芩素用于结核分枝杆菌的体外实验中发现,50 μ mol/L 黄芩素能显著下调巨噬细胞中 GSDMD 基因的表达,降低 IL-1 β 、裂解半胱天冬酶-1 的表达,抑制结核分枝杆菌引起的巨噬细胞凋亡,证实黄芩素可通过抑制 NLRP3/AIM2 信号通路抑制结核分枝杆菌引起的巨噬细胞凋亡,还能有效抑制细胞中蛋白激酶 B (Akt) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的磷酸化,通过抑制 Akt/mTOR 的激活以增强细胞自噬发挥抗凋亡作用。Lin 等^[26]将黄芩素用于巨噬细胞的体外实验中,25、50、100 μ mol/L 黄芩素能显著提高巨噬细胞中血红素氧合酶-1 (HO-1) 的表达,通过激活 ERK 信号通路,可显著降低巨噬细胞生成 ROS 的水平,降低过氧化氢引起的细胞凋亡,表明黄芩素通过抑制 HO-1 的表达阻止过氧化氢诱导的细胞凋亡。

5 促进肺上皮细胞修复减轻肺部病理损伤

肺炎支原体感染可造成肺部组织发生病理损伤,表皮因子 (EGF) 可激活 STAT、Ras/Raf 多种信号通路,促进肺部上皮细胞增殖,加快肺部上皮组织修复。袁红霞等^[27]将黄芩素用于肺炎支原体肺炎小鼠的实验发现,80 mg/kg 黄芩素能显著减轻小鼠的肺部组织病理改变,显著下调支原体 P1 黏附分子基因和蛋白的表达,还能上调小鼠肺组织中 EGF 基因的表达,表明黄芩素能通过促使肺上皮细胞修复对肺炎支原体感染发挥保护作用。

6 结语

肺部感染引起的肺炎相关死亡仍是导致人类死亡的重要原因之一,抗感染是临床治疗感染性肺

炎最主要的治疗方式,而随着病原微生物的不断进化和变异,显著限制了临床抗感染的治疗效果^[28]。中药凭借着天然、多途径、安全等优势,已成为广大呼吸内科学者研究的重点趋势。黄芩素通过抗炎、抗病原微生物、抗细胞凋亡、促进肺上皮修复等多种途径多靶点发挥防治感染性肺炎的作用,为黄芩素的临床运用提供循证支持。然而目前黄芩素用于感染性肺炎的研究以基础研究为主,对人体的作用机制还需进一步探讨。目前缺乏黄芩素的成品药物,临床还需加大对其成分的提取分离,结合现代制药工艺,尽早研制出相关新药。此外,还需要确定黄芩素的最佳剂量和持续时间以及各活性成分之间相互作用的可能性。随着对黄芩素作用机制、长期效应、应用领域的深入研究,其价值将继续被挖掘和研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曲政海. 感染性肺炎的诊断与治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(10): 731-733.
- [2] Yang X, Zheng S, Wang X, et al. Advances in pharmacology, biosynthesis, and metabolic engineering of *Scutellaria*-specialized metabolites [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2022: 1-17.
- [3] Zhao T, Tang H, Xie L, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Lamiaceae): A review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(9): 1353-1369.
- [4] Nong W. Long non-coding RNA NEAT1/miR-193a-3p regulates LPS-induced apoptosis and inflammatory injury in WI-38 cells through TLR4/NF- κ B signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5944.
- [5] Li L, Cui H R, Zhang Y, et al. Baicalin ameliorates multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* induced pulmonary inflammation in rat via arginine biosynthesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114660.
- [6] Shi M, Yin P Y, Guo X B, et al. Baicalein regulates NEDD4L-mediated TLR2 ubiquitination to relieve *Mycobacterium tuberculosis*-induced pneumonia in mice [J]. *Food Sci Tech Brazil*, 2021, 42: 2182.
- [7] 许鹏飞, 陈渊锦, 王丽苹, 等. 黄芩素有效抑制小鼠肺炎球菌性肺炎感染引起的炎症 [J]. 药物生物技术, 2021, 28(4): 336-341.
- [8] Luo J, Kong J L, Dong B Y, et al. Baicalein attenuates the quorum sensing-controlled virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* and relieves the inflammatory response in *P.*

- aeruginosa*-infected macrophages by downregulating the MAPK and NFκB signal-transduction pathways [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10: 183-203.
- [9] Chen H J, Zhang Y L, Zhang W X, *et al*. Inhibition of myeloid differentiation factor 2 by baicalein protects against acute lung injury [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 152997.
- [10] Guo Q H, Liu G Y, Liu X B, *et al*. Baicalein exerts a protective role in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Front Biosci-Landmark*, 2019, 24(5): 849-858.
- [11] Liu S, Liu B W, Luo Z Q, *et al*. The combination of osthole with baicalin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *World J Microb Biot*, 2017, 33: 1- 5.
- [12] Zhang H T, Luan Y X, Jing S S, *et al*. Baicalein mediates protection against *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia by inhibiting the coagulase activity of vWbp [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178: 114024.
- [13] Liu H B, Ye F, Sun Q, *et al*. *Scutellaria baicalensis* extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro* [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2021, 36(1): 497-503.
- [14] Weng Y S, Hu P Y, Hu L Q. Baicalein inhibits plasmid-mediated horizontal transmission of the blaKPC multidrug resistance gene from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(3): 394-398.
- [15] Qian M Y, Tang S S, Wu C M, *et al*. Synergy between baicalein and penicillins against penicillinase-producing *Staphylococcus aureus* [J]. *Int J Med Microbiol*, 2015, 305(6): 501-504.
- [16] Liu T, Luo J, Bi G, *et al*. Antibacterial synergy between linezolid and baicalein against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm *in vivo* [J]. *Microb Pathog*, 2020, 147: 104411.
- [17] Wang Y H, Su J F, Zhou Z Y, *et al*. Baicalein resensitizes multidrug-resistant Gram-negative pathogens to doxycycline [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 18: e0470222.
- [18] Cai W H, Fu Y M, Zhang W L, *et al*. Synergistic effects of baicalein with cefotaxime against *Klebsiella pneumoniae* through inhibiting CTX-M-1 gene expression [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1): 1-9.
- [19] Xu G, Dou J, Zhang L, *et al*. Inhibitory effects of baicalein on the influenza virus *in vivo* is determined by baicalin in the serum [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(2): 238-243.
- [20] 吴修华, 刘妮, 杨丽, 等. 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.
- [21] Dou J, Chen L L, Xu G, *et al*. Effects of baicalein on Sendai virus *in vivo* are linked to serum baicalin and its inhibition of hemagglutinin-neuraminidase [J]. *Arch Virol*, 2011, 156(5): 793-801.
- [22] Chen L L, Dou J, Su Z Z, *et al*. Synergistic activity of baicalein with ribavirin against influenza A (H1N1) virus infections in cell culture and in mice [J]. *Antiviral Res*, 2011, 91(3): 314-320.
- [23] Song J K, Zhang L, Xu Y F, *et al*. The comprehensive study on the therapeutic effects of baicalein for the treatment of COVID-19 *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114302.
- [24] 方堃, 徐政杰, 姜苏晓, 等. 基于网络药理学探讨黄芩素对新型冠状病毒肺炎的潜在作用机制研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(7): 726-731.
- [25] Ning B Z, Shen J J, Liu F L, *et al*. Baicalein suppresses NLRP3 and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophages infected by *Mycobacterium tuberculosis* via induced autophagy [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 1: e04711- 22.
- [26] Lin H Y, Shen S C, Lin C W, *et al*. Baicalein inhibition of hydrogen peroxide-induced apoptosis via ROS-dependent heme oxygenase 1 gene expression [J]. *Bba-Mol Cell Res*, 2007, 1773(7): 1073-1086.
- [27] 袁红霞, 陈虹亮, 代国知, 等. 黄芩素对肺炎支原体的抑制作用及对小鼠肺上皮细胞的保护机制研究 [J]. 中国医师杂志, 2014, 12(7): 919-922.
- [28] 吴剑卿, 王云. 老年肺部感染的诊断和治疗进展 [J]. 实用老年医学, 2014, 28(9): 711-714.

[责任编辑 解学星]