

黄芩苷抗流感病毒的作用机制研究进展

王志国¹, 钟宪澎¹, 许传杰^{2*}

1 吉林大学医院 药剂科, 吉林 长春 130012

2 吉林大学第二医院 病理科, 吉林 长春 130041

摘要: 流感是人类最常见的呼吸道疾病之一, 流感病毒基因突变率高、病毒传播效率高、耐药性迅速出现, 造成临床抗病毒治疗的疗效有限。黄芩苷是黄芩中黄酮类化合物, 具有多种活性。黄芩苷可通过抑制病毒生长, 限制病毒侵入宿主细胞, 降低病毒引起的炎症反应, 降低病毒引起的肺组织细胞凋亡, 纠正病毒引起的肺组织高凝状态发挥抗流感病毒作用。总结了黄芩苷抗流感病毒的药理作用及其作用机制研究进展, 为流感的药物治疗提供思路。

关键词: 黄芩苷; 流感病毒; 病毒生长; 宿主细胞; 炎症反应; 细胞凋亡; 高凝状态

中图分类号: R285; R286.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2983-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.041

Research progress on mechanism of baicalin against influenza virus

WANG Zhiguo¹, ZHONG Xianpeng¹, XU Chuanjie²

1. Department of Pharmacy, Jilin University Hospital, Changchun 130012, China

2. Department of Pathology, Jilin University Second Hospital, Changchun 130041, China

Abstract: Influenza is one of the most common respiratory diseases in humans, and influenza virus has a high mutation rate of influenza virus genes, high virus transmission efficiency, and rapid emergence of drug resistance, resulting in limited efficacy of clinical antiviral treatment. Baicalin is a flavonoid compound in *Scutellariae Radix*, which has various activities. Baicalin can exert anti-influenza virus effects by inhibiting virus growth, limiting virus invasion into host cells, reducing virus-induced inflammatory responses, lowering virus-induced lung tissue cell apoptosis, and correcting virus-induced hypercoagulable state of lung tissue. This article summarizes the pharmacological effects and mechanisms of baicalin against influenza virus, providing ideas for the drug treatment of influenza.

Key words: baicalin; influenza virus; viral growth; host cell; inflammatory response; cell apoptosis; hypercoagulable state

流感是人类最常见的呼吸道疾病之一, 对免疫功能低下者具有潜在致命性, 通常由甲型流感病毒和乙型流感病毒引起^[1]。流感病毒是一种正黏病毒科的包膜病毒, 具有独特的遗传变异能力, 可引起病毒性肺炎、新型突变甲型流感病毒肺炎、禽流感 H7N9 等, 具有较高传染性和致病性, 导致大量人员发病、死亡和巨大的经济损失^[2]。由于流感病毒基因突变率高、病毒传播效率高、耐药性迅速出现等特点, 造成临床抗病毒治疗的疗效有限, 迫切需要开发针对各种流感病毒的有效药物^[3]。黄芩苷是黄芩中黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、神经保护、保肝、抗菌、抗病毒、抗过敏、免疫调节等多

种活性, 可用于肝炎、动脉粥样硬化、痢疾、溃疡性结肠炎、炎症、代谢紊乱、高血压、高脂血症、2 型糖尿病、呼吸道和胃肠道的细菌和病毒感染^[4]。黄芩苷可通过抑制病毒生长, 限制病毒侵入宿主细胞, 降低病毒引起的炎症反应, 降低病毒引起的肺组织细胞凋亡, 纠正病毒引起的肺组织高凝状态发挥抗流感病毒的作用。本文总结了黄芩苷抗流感病毒的药理作用及其作用机制研究进展, 为流感的药物治疗提供思路。

1 抑制病毒生长

1.1 增强常规抗病毒药物的抗病毒效果

流感病毒易产生耐药毒株, 增加流感的治疗难

收稿日期: 2024-09-02

基金项目: 吉林省科技发展规划项目 (YDZJ202301ZYTS057)

作者简介: 王志国 (1973—), 男, 主管药师, 本科, 研究方向为药学。E-mail: wangzhiguo0022024@126.com

*通信作者: 许传杰 (1968—), 女, 主任医师, 博士, 研究方向为肿瘤分子生物学。E-mail: 283099324@qq.com

度,单纯的抗病毒药物作用机制单一,药物联合使用可以增强抗病毒作用^[5]。李梦薇等^[6]使用黄芩苷联合利巴韦林干预流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1) 感染的狗肾传代细胞,5、10、20 mg/mL 黄芩苷可增强利巴韦林抑制病毒生长的功能,在体内 100 mg/kg 黄芩苷可降低小鼠的死亡率,降低肺组织的病理学改变和炎症细胞浸润、肺水肿,明显降低肺评分和肺指数,证实黄芩苷可显著抑制流感病毒生长,与抗病毒药物发挥协同作用,增强抗病毒活性。何子华等^[7]研究结果表明,0.8 mmol/L 黄芩苷与 0.13 mmol/L 利巴韦林抗 H9N2 病毒的作用效果相似,二者联合给药可减少 8.8 倍的利巴韦林用量,对 H1N1、H5N1、H9N2 3 种流感病毒的抑制浓度 IC₅₀ 值分别为 0.29、0.49、0.47 mmol/L,二者联合使用降低小鼠死亡率的效果明显优于单药使用。李健猴等^[8]研究发现,0.6 μ mol/L 帕拉米韦和 220 μ mol/L 黄芩苷对甲型 H1N1 流感病毒具有完全抑制作用,4 mg/kg 黄芩苷能显著降低感染小鼠的死亡率,联合帕拉米韦使用可提高死亡保护率和存活天数。

1.2 干扰宿主因子 PACT 的合成

PACT 蛋白是双链 RNA 依赖蛋白激酶的激活剂,当流感病毒侵入宿主细胞时可诱发真核起始因子 2 α (eIF2 α) 磷酸化,抑制细胞 RNA 翻译和蛋白合成^[9]。郭姗姗等^[10]使用黄芩苷干预甲型 H1N1 流感病毒干预的人胚肾上皮细胞,0.625、1.250、2.500、5.000 mg/mL 黄芩苷可显著抑制流感病毒 RNA 聚合酶的活性,通过干扰宿主因子 PACT 可增强抑制病毒 RNA 聚合酶合成的活性。

1.3 破坏 NS1 蛋白

NS1 蛋白可抵消宿主 IFN- α /b 的防御机制,通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路以抑制细胞凋亡,促进病毒复制^[11]。Nayak 等^[12]使用黄芩苷干预 H1N1-pdm09 诱导的人肺癌 A549 细胞和小鼠,10~130 μ mol/L 黄芩苷以浓度相关性提高病毒的抑制率,10~120 mg/kg 黄芩苷以浓度相关性提高小鼠的存活率,呈时间相关性提高 α -干扰素 (IFN- α)、 β -干扰素 (IFN- β) 的表达,下调大鼠肺组织中 NS1、p-IRF3、RIG-1、p-PKR、p-STAT3 蛋白的表达,阻止 PI3K/Akt 信号通路激活,促进细胞凋亡,证实黄芩苷可通过破坏 NS1 蛋白以增强抗病毒作用。

1.4 靶向抑制 miR-146a 激活

miR-146a 在感染流感病毒期间上调,通过靶向

人鼻上皮细胞 (hNEC) 中的 TRAF6 促进病毒复制,肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 是 IFN 产生信号通路中的关键介质,TRAF6 低表达可促进甲型流感病毒的复制^[13]。Li 等^[14]使用黄芩苷干预甲型 1986 型流感病毒感染人肺腺癌 A549,20 μ g/mL 黄芩苷可抑制流感病毒的复制,下调 miR-146a 的表达和异位表达,促进 TRAF6 的表达,降低感染小鼠肺组织的病毒拷贝数。

2 限制病毒侵入宿主细胞

2.1 降低血凝素表达

血凝素在病毒侵入宿主细胞发挥重要作用,通过水解后与宿主膜结合,引导和协助病毒侵入细胞,以促进细胞定植和繁殖^[15]。刘晓婷等^[16]使用黄芩苷干预 H1N1 感染人肺癌细胞株 A549,0.495、0.990、1.980、3.960、7.920 μ g/mL 黄芩苷以浓度相关性降低 H1N1 的吸附力和合成力,显著降低血凝素的水平,其中 3.960 μ g/mL 黄芩苷的抗病毒作用最高,证实黄芩苷通过阻断病毒侵入、吸附等形式阻止 H1N1 病毒合成,发挥抗流感病毒作用。杨洁等^[17]使用黄芩苷干预 H5N1 禽流感病毒感染的 293T、MDCK 细胞,6.25、12.5、25、50 μ mol/L 黄芩苷可呈浓度相关性抑制病毒的增殖和活性,通过抑制血凝素 HA2 亚基的活性以降低病毒引起的红细胞凝集,阻止流感病毒侵入。

2.2 降低病毒神经氨酸酶的活性

神经氨酸酶属于跨膜蛋白,能催化宿主细胞核蛋白和糖脂末端唾液酸的裂解,促进病毒浸润宿主细胞以定植^[18]。Ding 等^[19]使用黄芩苷治疗甲型流感病毒 (H1N1/H3N2) 感染的人肺癌细胞 A549 和犬肾细胞 MDCK,20~80 μ g/mL 黄芩苷可以浓度相关性抑制 H1N1/H3N2 的生长和活性,降低病毒神经氨酸酶的活性,抑制病毒进入宿主细胞,发挥抗病毒生长活性。Jin 等^[20]使用 0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0 μ mol/L 黄芩苷以浓度相关性提高奥司他韦耐药型甲型流感病毒的抑制率,100 mg/kg 黄芩苷可提高感染小鼠的存活率,通过靶向抑制神经氨酸酶的活性以阻止病毒侵入宿主细胞。

3 降低病毒引起的炎症反应

3.1 抑制病毒引起的细胞自噬

细胞自噬介导流感病毒诱导的肺组织炎症反应,通过诱导自噬引起宿主发生炎症反应,造成肺组织的炎症反应^[21]。杨鑫等^[22]使用黄芩苷干预 H6N6 禽流感病毒诱导的肺损伤小鼠,15 mg/kg 黄

芩苈可减轻肺组织的病理学损伤,降低血清中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,下调 ATG7、Beclin-1、LC3 II/I 比值和 LC3 蛋白的水平,通过抑制细胞自噬以降低流感病毒引起的肺组织炎症损伤。Zhu 等^[23]使用黄芩苈干预甲型流感病毒 H3N2 感染的人肺癌细胞 A549 细胞,12.5、25.0、50.0 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩苈可抑制病毒的生长,显著降低细胞自噬体的数量和自噬相关蛋白的表达,提示黄芩苈可通过抑制 mTOR 信号通路的激活以阻止病毒引起的细胞自噬。Yang 等^[24]使用黄芩苈干预禽流感病毒 H6N6 感染小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7, 6.25、12.50、25.00、50.00 $\mu\text{g/mL}$ 黄芩苈以浓度相关性减轻病毒引起的细胞损伤和降低细胞中 IL-2、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的水平,降低 LC3 II/I 比值和 Beclin-1、ATG12 基因的表达,通过阻止细胞自噬以降低炎症反应。

3.2 抑制 T-细胞表达分泌因子(RANTES)的表达

RANTES 为前炎症反应因子,可通过促进非结构蛋白 1 水解激活 IL-1 β 引发炎症级联反应,促进免疫细胞活化,加重病毒诱导的炎症损伤^[25]。刘晓婷等^[26]使用黄芩苈干预流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞,0.99、3.99 $\mu\text{g/L}$ 黄芩苈可下调细胞中 IL-1 β 、IL-8、IL-6、TNF- α 、RANTES 基因和蛋白表达,上调 IL-10 基因表达,提示黄芩苈可通过抑制 RANTES 表达以减轻病毒引起的肺组织炎症损伤。

3.3 上调 γ -干扰素(IFN- γ)的表达

IFN- γ 参与免疫细胞免疫反应,可促使巨噬细胞、NK 细胞、CD4⁺细胞的活化,增强机体抗感染能力,进而降低病毒引发的组织炎症性损伤^[27]。Chu 等^[28]使用黄芩苈干预流感病毒 A 感染小鼠,1、1.5、2 g/kg 黄芩苈可呈浓度相关性提高大鼠的存活率,降低病毒滴度和肺组织的血凝程度,提示黄芩苈可通过上调 IFN- γ 的表达以调节机体免疫功能,减轻病毒引起的炎症损伤。

3.4 下调维甲酸诱导基因 I 样受体家族(RLRs)信号通路

RLRs 信号通路的激活可导致下游视黄酸诱导蛋白(RIG-1)、IFN 调节因子(IRF)-3、IRF-7、核因子- κB (NF- κB)的活化,进而造成多种关键细胞因子的分泌,引起宿主先天性免疫功能失衡,加重宿主的炎症损伤^[29]。Pang 等^[30]使用黄芩苈干预甲型流感病毒 A/FM1/1/47(H1N1)感染小鼠,15 mg/kg 黄芩苈可有效降低小鼠的肺指数和肺组织病理学

损伤,提高小鼠体质量,下调肺组织中 RIG-1、IRF-3、IRF-7、NF- κB 蛋白的表达,降低血清中 IL-6、IL-12、TNF 的水平,下调 Th1/Th2、Th17/Treg 的比例,提示黄芩苈通过下调 RLRs 信号通路以调节宿主的免疫平衡,减轻病毒引起的炎症损伤。

3.5 抑制 Toll 样受体 7/髓分化因子 88(TLR7/MyD88)信号通路激活

TLR7 可识别细胞内外病原体-甲型流感病毒单链 RNA,经 MyD88 途径激活下游 AP-1、NF- κB 信号通路,介导多种炎症因子的产生^[31]。Wan 等^[32]使用 93.75、187.50、375.00 mg/kg 黄芩苈治疗甲型流感病毒(H1N1)感染小鼠,可显著提高小鼠的存活率和存活时间,降低肺指数,通过抑制 TLR7/MyD88 信号通路激活以降低肺组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,进而显著减轻病毒引起的肺组织炎症性损伤。刘晓婷等^[33]使用黄芩苈用于流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞的研究,0.99、3.96 mg/L 黄芩苈可下调病毒 IL-8、IL-1 β 、NF- κB 、TAB2、R1PK1 等基因的表达,上调 TNFAIP3、NF- κB1A 的表达,结果提示黄芩苈可通过阻止 NF- κB 信号通路激活以降低病毒对宿主产生的炎症损伤。

3.6 促发巨噬细胞 M1 极化

巨噬细胞是流感病毒感染严重程度和随后继发性肺损伤的关键细胞,经典 M1 激活可造成大量巨噬细胞向肺部募集,加重局部炎症反应^[34]。Geng 等^[35]使用黄芩苈干预流感病毒 H1N1 感染小鼠,80 mg/kg 黄芩苈可抑制肺组织中巨噬细胞的聚集和体质量、死亡的下降,促发巨噬细胞 M1 极化,进而激活 IFN 信号通路,促进 IL-1 β 裂解,加强巨噬细胞黏附作用,显著减轻病毒细胞引起的炎症损伤。

4 降低病毒引起的肺组织细胞凋亡

4.1 抑制内质网调节激酶/真核起始因子 2 α /C/EBP 同源蛋白质(PERK/eIF2 α /CHOP)内质网应激相关凋亡通路

流感病毒可引发内质网应激反应,可活化 PERK、eIF2 α 的途径,促使 CHOP 磷酸化,以激活下游靶基因,上调半胱天冬酶(Caspase)-12 蛋白的表达,促进细胞凋亡^[36]。吴彤等^[37]使用黄芩苈治疗流感病毒 PR8 感染小鼠,1 500 mg/kg 黄芩苈可显著降低小鼠的肺指数,其作用与 100 mg/kg 利巴韦林作用相似,显著减轻肺组织的水肿、炎症细胞浸润、肺泡隔断裂等病理改变,下调小鼠肺组织中 CHOP、PERK、p-JNK、Caspase-12 等内质网应激

相关蛋白的表达,证实黄芩苷可通过抑制 PERK/eIF2 α /CHOP 内质网应激相关凋亡通路以减轻肺组织细胞凋亡。

4.2 抑制 Caspase-3/GSDME 信号通路

Caspase-3/GSDME 信号通路是细胞凋亡的开关,活化的 Caspase-3 可促进 GSDME 裂解,进而加快宿主细胞凋亡^[38]。Wei 等^[39]使用黄芩苷干预甲型流感 H1N1 感染小鼠,25 mg/kg 黄芩苷可提高小鼠存活率,减轻肺泡间隔增厚、炎症细胞浸润等病理改变,降低肺指数,降低小鼠血清 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-9 水平,抑制病毒引起的程序性死亡,提示黄芩苷通过抑制 Caspase-3/GSDME 信号通路降低肺泡上皮细胞的细胞凋亡,发挥肺保护作用。

5 纠正病毒引起的肺组织高凝状态

流感病毒感染可引起血浆内皮素的水平升高,通过与内皮素受体结合促进血管、气管-支气管平滑肌收缩,促进黏膜腺体分泌,加重肺组织损伤^[40]。万巧凤等^[41]使用黄芩苷治疗流感病毒性肺炎小鼠,93.75、187.50、375.00 mg/kg 黄芩苷可呈浓度相关性提高小鼠的生存率、平均生存时间、生命延长率,显著降低肺组织中炎症细胞浸润、结缔组织增生,提示黄芩苷可通过下调内皮素受体、内皮素的表达改善肺部血液循环,减轻肺组织损伤。

6 结语

流感是全世界急性呼吸道疾病的主要病因,具有较高的发病率和死亡率,目前抗病毒药物和疫苗接种被认为是治疗和预防流感的最有效手段^[42]。黄芩苷可通过抑制病毒生长、限制病毒侵入宿主细胞、降低病毒引起的炎症反应、降低病毒引起的肺组织细胞凋亡、纠正病毒引起的肺组织高凝状态多途径多靶点发挥抗流感病毒的作用,在防治流感方面具有良好的应用前景。目前黄芩苷用于流感病毒的研究以细胞和动物为主,在人体的药理作用还需进一步研究探讨。由于黄芩苷的极性太强,无法通过被动扩散穿过脂质双层,在肠道中吸收较差,尽管已报道了许多提高黄芩苷生物利用度的制剂,但理想的制剂尚未确定,因此黄芩苷的水溶性低和生物利用度低仍是其在临床上使用的主要挑战。目前仅有少数临床试验和志愿者来评估黄芩苷的安全性,其安全性尚不确定,应格外谨慎地使用黄芩苷。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈丹阳,郑思钰,郑锐林,等. 流感病毒研究进展 [J].

检验医学, 2023, 38(7): 696-703.

- [2] 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.
- [3] 宋融融, 徐九洋, 刘红玉, 等. 流感抗病毒药物治疗进展 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(4): 293-299.
- [4] Li K, Liang Y, Cheng A, et al. Antiviral properties of baicalin: A concise review [J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2021, 31(1): 408-409.
- [5] Samson M, Pizzorno A, Abed Y, et al. Influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors [J]. *Antiviral Res*, 2013, 98(2): 174-185.
- [6] 李梦薇, 王婷婷, 丁玥, 等. 黄芩苷协同利巴韦林对流感病毒 A/FM/1/47(H1N1)的体内外抑制作用 [J]. 药物生物技术, 2016, 23(1): 30-34.
- [7] 何子华, 付阳劲, 韦兰萍, 等. 黄芩苷与利巴韦林联用体内外抗流感病毒作用 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11): 1560-1564.
- [8] 李健猴, 凌芳芳, 杜金燕, 等. 黄芩苷联合帕拉米韦体内外抗甲型 H1N1 流感病毒作用 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(5): 617-621.
- [9] Chan C P, Yuen C K, Cheung P H H, et al. Antiviral activity of double-stranded RNA - binding protein PACT against influenza A virus mediated via suppression of viral RNA polymerase [J]. *FASEB J*, 2018, 32(8): 4380-4393.
- [10] 郭姗姗, 包蕾, 崔晓兰. 黄芩苷对宿主因子 PACT 干扰后流感病毒 RNA 聚合酶活性的影响 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 129-131.
- [11] Tawaratsumida K, Phan V, Hrincius E R, et al. Quantitative proteomic analysis of the influenza A virus nonstructural proteins NS1 and NS2 during natural cell infection identifies PACT as an NS1 target protein and antiviral host factor [J]. *J Virol*, 2014, 88(16): 9038-9048.
- [12] Nayak M K, Agrawal A S, 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 Chemoth*, 2014, 69(5): 1298-1310.
- [13] Nahand J S, Karimzadeh M R, Nezamnia M, et al. The role of miR - 146a in viral infection [J]. *Iubmb Life*, 2020, 72(3): 343-360.
- [14] Li R, Wang L X. Baicalin inhibits influenza virus A replication via activation of type I IFN signaling by reducing miR-146a [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5041-5049.
- [15] Peretz A, Azrad M, Blum A. Influenza virus and atherosclerosis [J]. *Qjm-Int J Med*, 2019, 112(10): 749-755.
- [16] 刘晓婷, 张沂, 顾立刚, 等. 黄芩苷体外抗流感病毒作用的研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(4): 229-233.

- [17] 杨洁, 李日婵. 黄芩苷抑制 H5N1 禽流感病毒进入的机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(2): 266-270.
- [18] McAuley J L, Gilbertson B P, Trifkovic S, et al. Influenza virus neuraminidase structure and functions [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 39.
- [19] Ding Y, Dou J, Teng Z J, et al. Antiviral activity of baicalin against influenza A (H1N1/H3N2) virus in cell culture and in mice and its inhibition of neuraminidase [J]. *Arch Virol*, 2014, 159: 3269-3278.
- [20] Jin J, Chen Y J, Wang D C, et al. The inhibitory effect of sodium baicalin on oseltamivir-resistant influenza A virus via reduction of neuraminidase activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41: 664-676.
- [21] Zhou A, Zhang W, Dong X, et al. The battle for autophagy between host and influenza A virus [J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 46-59.
- [22] 杨鑫, 单春兰, 杨剑, 等. 黄芩苷对自噬介导 H6N6 禽流感病毒致病损伤的作用 [J]. 动物医学进展, 2023, 44(9): 55-62.
- [23] Zhu H Y, Han L, Shi X L, et al. Baicalin inhibits autophagy induced by influenza A virus H3N2 [J]. *Antiviral Res*, 2015, 113: 62-70.
- [24] Yang X, Li J X, Shan C L, et al. Baicalin reduced injury of and autophagy-related gene expression in RAW264.7 cells infected with H6N6 avian influenza virus [J]. *Heliyon*, 2024, 10: e32645.
- [25] Mak N K, Leung C Y, Wei X Y, et al. Inhibition of RANTES expression by indirubin in influenza virus-infected human bronchial epithelial cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(1): 167-174.
- [26] 刘晓婷, 张沂, 顾立刚, 等. 流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞诱导炎症因子表达及黄芩苷调控作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 1032-1035.
- [27] Weiss I D, Wald O, Wald H, et al. IFN- γ treatment at early stages of influenza virus infection protects mice from death in a NK cell-dependent manner [J]. *J Interf Cytok Res*, 2010, 30(6): 439-449.
- [28] Chu M, Xu L, Zhang M B, et al. Role of baicalin in anti-influenza virus A as a potent inducer of IFN- γ [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(1): 263630.
- [29] Zhang J, Miao J, Hou J, et al. The effects of H3N2 swine influenza virus infection on TLRs and RLRs signaling pathways in porcine alveolar macrophages [J]. *Virol J*, 2015, 12: 1-8.
- [30] Pang P, Zheng K, Wu S, et al. Baicalin downregulates RLRs signaling pathway to control influenza A virus infection and improve the prognosis [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2018, 2018(1): 4923062.
- [31] Fu Y J, Yan Y Q, Qin H Q, et al. Effects of different principles of Traditional Chinese Medicine treatment on TLR7/NF- κ B signaling pathway in influenza virus infected mice [J]. *Chin Med-Uk*, 2018, 13: 1-16.
- [32] Wan Q F, Wang H, Han X B, et al. Baicalin inhibits TLR7/MYD88 signaling pathway activation to suppress lung inflammation in mice infected with influenza A virus [J]. *Biosci Rep*, 2014, 2(3): 437-441.
- [33] 刘晓婷, 顾立刚, 邓东沅, 等. 黄芩苷和木犀草苷在体外对流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞中 NF- κ B 信号通路的调控作用 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1937-1941.
- [34] Cline T D, Beck D, Bianchini E. Influenza virus replication in macrophages: Balancing protection and pathogenesis [J]. *J Gen Virol*, 2017, 98(10): 2401-2412.
- [35] Geng P, Zhu H Y, Zhou W, et al. Baicalin inhibits influenza A virus infection via promotion of M1 macrophage polarization [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 01298.
- [36] Li Y, Jiang W, Niu Q, et al. eIF2 α -CHOP-BCL-2/JNK and IRE1 α -XBP1/JNK signaling promote apoptosis and inflammation and support the proliferation of Newcastle disease virus [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 891.
- [37] 吴彤, 牛姝力, 白梅. 黄芩苷对流感病毒 PR8 感染小鼠内质网应激反应的干预作用 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(6): 553-556.
- [38] Zhang M, Xu G, Zhou X, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate H9N2-induced acute lung injury by inhibiting caspase-3-GSDME-mediated pyroptosis of lung alveolar epithelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176148.
- [39] Wei Z Q, Gao R, Sun Z, et al. Baicalin inhibits influenza A (H1N1)-induced pyroptosis of lung alveolar epithelial cells via caspase-3/GSDME pathway [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(5): e28790.
- [40] Adachi K, Soejoedono R D, Handharyani E, et al. Therapeutic trial of an endothelin receptor agonist for the highly pathogenic avian influenza A/H5N1 virus infection in chicks [J]. *Health*, 2014, 6(19): 2553.
- [41] 万巧凤, 顾立刚, 黄菱, 等. 黄芩苷对流感病毒性肺炎小鼠肺组织内皮素及其受体的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1290-1293.
- [42] 陈执中. 流感病毒的演变传播及抗病毒药物和疫苗的研究进展 [J]. 食品与药品, 2009, 11(4): 4-6.