

从 TCMSP 中药数据库中筛选猴痘病毒胸苷酸激酶抑制剂

王育伟¹, 田王琪¹, 张蔚桐¹, 汪一凡¹, 靳晓杰², 唐于平¹, 董泰玮¹

(1 陕西中医药大学药学院, 西安 712046; 2 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

[摘要] **目的:**运用虚拟筛选技术从中药数据库中筛选猴痘病毒胸苷酸激酶潜在的中药小分子抑制剂。**方法:**基于已公布的猴痘病毒胸苷酸激酶序列,利用同源建模技术构建猴痘病毒胸苷酸激酶三维结构,运用基于对接的虚拟筛选技术进行多轮筛选,包括高通量虚拟筛选、标准精度虚拟筛选、高精度虚拟筛选、Prime MMGBSA 结合自由能筛选等。**结果:**筛选出了 15 个对猴痘病毒胸苷酸激酶具有潜在抑制活性的化合物,并分析了化合物 MOL002468, MOL009538, MOL000416, MOL009237 与胸苷酸激酶的结合模式,包括氢键、疏水相互作用、共轭和盐桥等受体-配体相互作用。**结论:**成功构建猴痘病毒胸苷酸激酶的虚拟筛选策略,发掘可用于预防、治疗猴痘病毒的药物,促进传统中药数据库的进一步开发和利用。

[关键词] 猴痘;胸苷酸激酶;分子对接;结合自由能;虚拟筛选

[中图分类号] R965.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)16-1668-09

Screening potential thymidylate kinase inhibitors from TCMSP database against monkeypox virus

WANG Yu-wei¹, TIAN Wang-qi¹, ZHANG Wei-tong¹, WANG Yi-fan¹, JIN Xiao-jie²,

TANG Yu-ping¹, DONG Tai-wei¹

(1 College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

2 College of Pharmacy, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To screen potential small-molecule inhibitors of monkeypox virus thymidylate kinase from traditional Chinese medicine databases using virtual screening technology. **Methods:** Based on the published monkeypox virus thymidylate kinase sequence, the three-dimensional structure of monkeypox virus thymidylate kinase was constructed using homology modeling technology, and multiple rounds of screening were performed using docking-based virtual screening technology, including high-throughput virtual screening, standard precision virtual screening, high precision virtual screening and Prime MMGBSA. **Results:** Fifteen compounds with potential inhibitory activity against monkeypox virus thymidylate kinase were obtained by screening. The binding modes of compounds MOL002468, MOL009538, MOL000416 and MOL009237 with thymidylate kinase were analyzed for receptor-ligand interactions including hydrogen bonding, hydrophobic interactions, conjugation and salt bridges. **Conclusion:** A virtual screening strategy for monkeypox virus thymidylate kinase was successfully constructed in order to discover new drugs that can be used to prevent and treat monkeypox virus, promoting further development and utilization of traditional Chinese medicine databases.

[Key words] monkeypox; thymidylate kinase; molecular docking; binding free energy; virtual screening

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82003653);陕西省自然科学基金项目(2021JQ-734)

[作者简介] 王育伟,男,讲师,研究方向:计算机辅助药物设计与中药现代化研究。E-mail:wangyw09@gmail.com。

[通讯作者] 唐于平,男,博士生导师,教授,研究方向:中药配伍效应与物质基础研究。E-mail:yupingtang@sntcm.edu.cn。董泰玮,男,博士,副教授,研究方向:中药药效物质基础研究。E-mail:1484904430@qq.com。

猴痘是由猴痘病毒引起的一种人畜共患的自然免疫源性传染病,可通过动物体液或呼吸系统飞沫直接或间接传播^[1-2]。猴痘病毒属于痘病毒科正痘病毒属^[3],该病毒感染可引发全身不适,伴以发烧、皮疹、淋巴肿大、结痂等,严重时可能导致细菌感染、败血症和呼吸窘迫综合征^[4-5]。1970年,刚果共和国1名婴儿出现猴痘,这是人类第1例感染的猴痘病例^[6]。随后,猴痘一直在非洲流行^[7]。2003年,猴痘在英国、新加坡和以色列等国流行^[8]。截至目前,已有50多个国家和地区报告确诊病例。世界卫生组织于2022年7月23日宣布全球猴痘疫情升级为国际公共卫生紧急事件^[9]。然而,现有药物疗效有限,尚未有针对治疗猴痘的临床药物。有研究发现,天花疫苗对猴痘的有效率为85%,因此有人建议将治疗天花的药物用于治疗猴痘^[10]。遗憾的是,此类药物在人体的疗效及安全性未经相关试验证实^[11]。猴痘病毒直径为200~250 nm,被脂蛋白包膜和线性双链DNA基因组包裹,其基因组中有超过200个基因,是目前报道的最大动物病毒之一^[12]。Prichard等^[13]发现A48R, A50R, D13L是猴痘病毒的有效干预靶点。其中,位于A48R的胸苷酸激酶(thymidylate kinase, TMPK)主要负责猴痘病毒的转录和复制,对于维持猴痘病毒的传播至关重要^[14]。因此,靶向猴痘病毒TMPK可能成为一种有效防治病毒感染的策略。

计算机辅助药物设计是药物发现过程中不可或缺的渠道,能够达到成本与效率兼顾^[15]。随着世界范围内猴痘病例的不断增加,我们提出了一种计算机虚拟筛选策略,以预测可用于预防、治疗猴痘的中药天然产物^[16]。目前,猴痘病毒的TMPK蛋白结构尚未见报道,因此,我们利用同源建模技术构建了该蛋白的三维结构。基于构建TMPK蛋白结构中的活性口袋,本研究拟从中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)筛选中药小分子,并进行类药性、分子对接、结合自由能计算等多轮筛选,以期对猴痘的预防、治疗提供解决方案。

材料与方法

1 软件

本研究主要采用美国Schrödinger公司的Schrödinger-v2020软件完成,包括分子对接计算的

Glide模块、ADME计算的QikProp模块、Prime MMGBSA结合自由能计算的Prizm模块。此外,PyMol软件用于结合模式的可视化绘图。

2 猴痘病毒TMPK蛋白的同源建模

利用同源建模技术在Swiss-model在线服务器中构建。首先,从NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/17974913/>)中获得猴痘病毒TMPK蛋白序列。然后提交到Swiss-model在线服务器中搜寻模板分子。我们发现牛痘病毒TMPK蛋白(PDB:2V54)序列和猴痘病毒TMPK蛋白序列一致性为99.02%,序列相似性为61%。因此我们选择牛痘病毒TMPK蛋白的晶体结构充当模板分子用来构建猴痘病毒TMPK蛋白的三维结构。

3 TMPK蛋白结构预处理及活性位点分析

基于以上方法构建的TMPK蛋白结构,采用模板中小分子所在位置为活性位点,利用Schrödinger软件中Protein preparation wizard模块处理蛋白结构。然后采用Protein grid generation模块以模板中小分子所在位置为中心生成格点文件。

4 中药化合物数据库的结构处理

本研究中,选用中药天然产物数据库TCMSP中的13144个化合物作为筛选数据库。首先,采用Schrödinger软件中的Ligprep模块对所有小分子做预处理,包括加氢、加电荷,计算pH为(7.0±2.0)下的小分子质子化状态。

5 基于类药性、分子对接、结合自由能的多轮筛选

为了筛选具有潜在成药性的天然产物,首先采用Lipinski's规则对TCMSP数据库进行筛选。然后基于构建的TMPK蛋白结构进行基于对接的高通量虚拟筛选,并根据对接打分保留前20%分子。然后进行标准精度虚拟筛选,并根据打分排序保留前20%。再进行高精度虚拟筛选,并根据打分排序保留前20%。最后进行Prime MMGBSA结合自由能计算,并根据结合自由能排序保留前20%化合物用于后续分析。

结 果

1 猴痘病毒TMPK蛋白三维结构的构建及评估

目前,猴痘病毒TMPK蛋白结构还未通过实验解析出来。因此,利用同源建模的方法在Swiss-model在线服务器中构建TMPK蛋白的三维结构。首先,从NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/17974913/>)中获得猴痘病毒TMPK蛋

白序列 (Thymidylate kinase, A48R)。然后提交到 Swiss-model 在线服务器中搜寻模板分子。发现牛痘病毒 TMPK 蛋白 (PDB:2V54) 序列和猴痘病毒 TMPK 蛋白序列一致性为 99.02%, 序列相似性为 61%。因此,选择牛痘病毒 TMPK 蛋白的晶体结构充当模板分子用来构建猴痘病毒 TMPK 蛋白的三维

结构。对于构建的猴痘病毒 TMPK 蛋白结构,发现 98.01% 的氨基酸残基处于拉氏图的可利区域,模型结构的可能性打分为 1.52。构建结构与模板分子叠合后的均方根偏差 (RMSD) 为 0.117 Å (见图 1)。以上结果表明,基于模板分子 2V54 构建的猴痘病毒 TMPK 蛋白的三维结构是可信的。

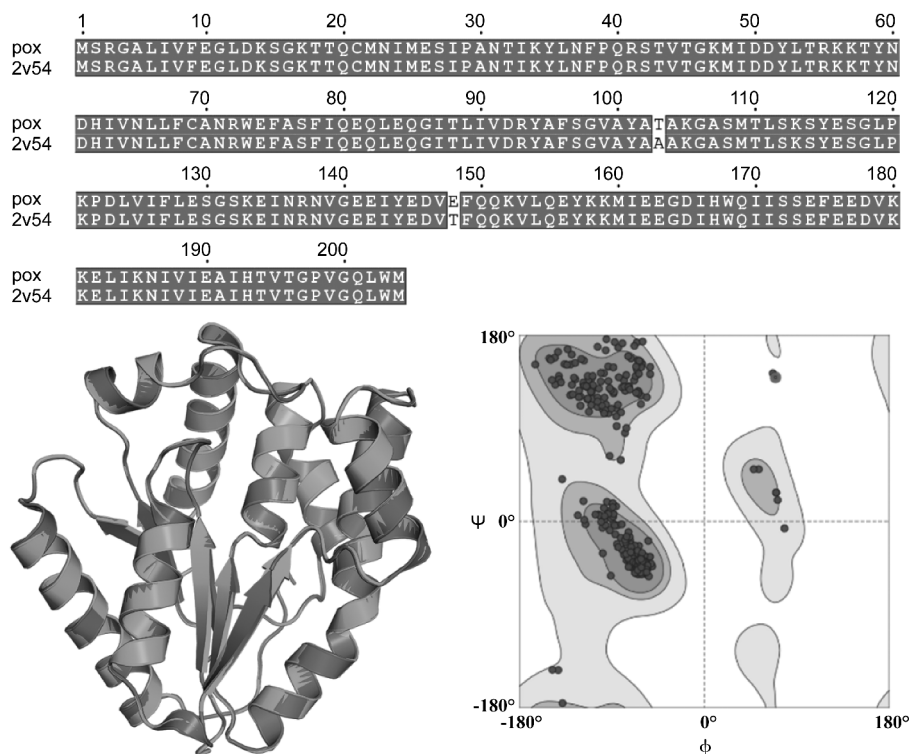


图 1 猴痘病毒 TMPK 蛋白和模板分子的叠合图

2 基于猴痘病毒 TMPK 蛋白的虚拟筛选

通过分析同源模建的 TMPK 蛋白和模板分子结构,发现 TMPK 蛋白的活性口袋主要由保守的 α

螺旋组成,涉及关键氨基酸残基包括 D13, K17, T18, R41, L53, N65, F68, R72, R93 和 Y101 等 (见图 2)。

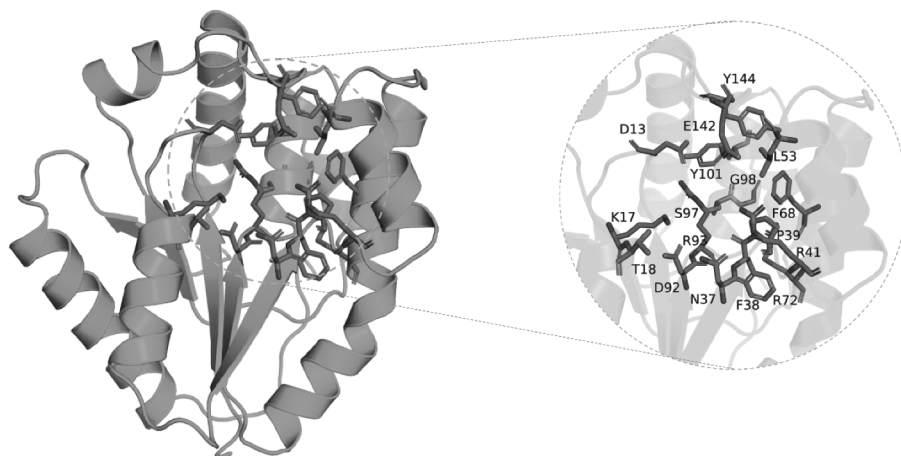


图 2 猴痘病毒 TMPK 蛋白的活性位点

基于以上口袋,对 TCMSP 数据库进行了多轮筛选,具体流程见图 3。由 13 144 个化合物组成的 TCMSP 数据库首先经由 Lipinski's 五规则和活性官能团筛选后剩余 6 733 个化合物。随后依次经过高通量虚拟筛选、标准精度的虚拟筛选、高精度的虚拟筛选,每次均保留打分前 20% 的化合物,得到 53 个

化合物。最后,利用 Prime MMGBSA 对保留的 53 个化合物进行筛选,筛选标准为对接打分 $< -8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\Delta G < -50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。最终保留了 15 个化合物作为优选化合物。该 15 个化合物的名称、结构、来源及打分见表 1。

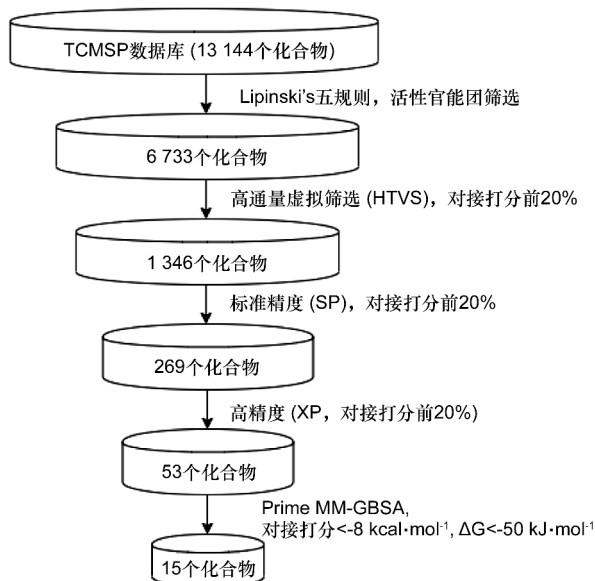
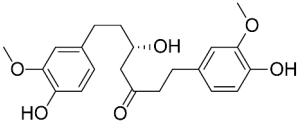
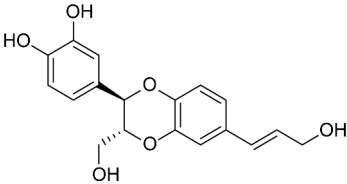
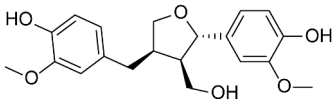
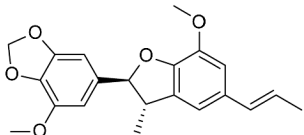
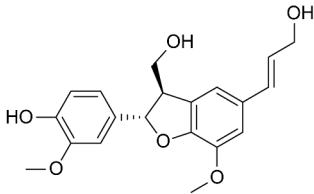
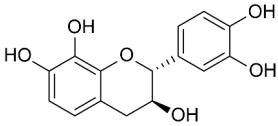
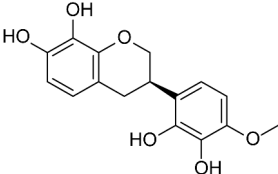
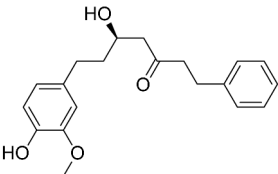
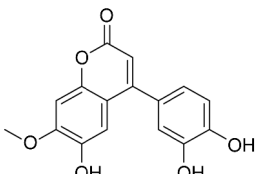
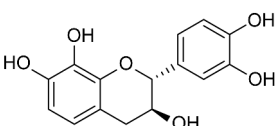
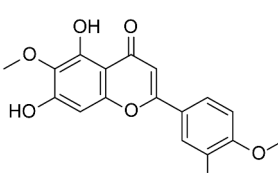
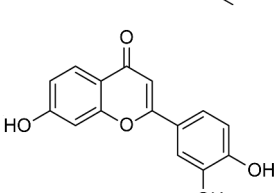
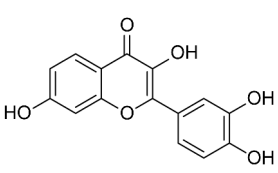
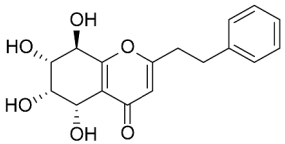
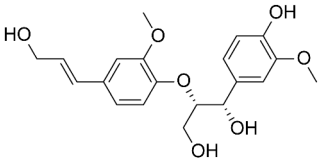


图 3 基于对接的虚拟筛选流程图

表 1 15 个优选化合物的名称、结构、来源及打分

TCMSP ID	化合物结构	化合物名称	对接打分 (XP) / $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$	Prime MMGBSA / $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	来源
MOL002468		hexahydrocurcumin	-8.866	-66.15	干姜、高良姜、 生姜
MOL009538		4-[3-hydroxymethyl-6-(3-hydroxy-propenyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl]-benzene-1,2-diol	-9.02	-64.78	巴戟天
MOL000416		lariciresinol	-8.188	-60.57	板蓝根、黄芪、 鸡屎藤、辣 椒、连翘、青 黛
MOL009237		2,3-dihydro-7-methoxy-2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-3-methyl-5-(E)-propenyl-benzofuran	-8.054	-58.97	肉豆蔻

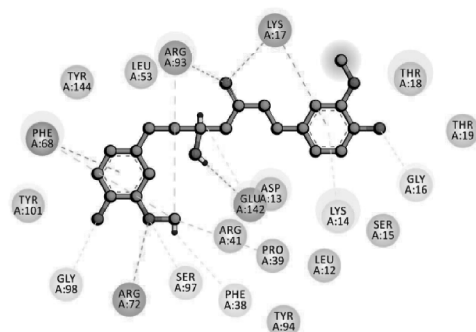
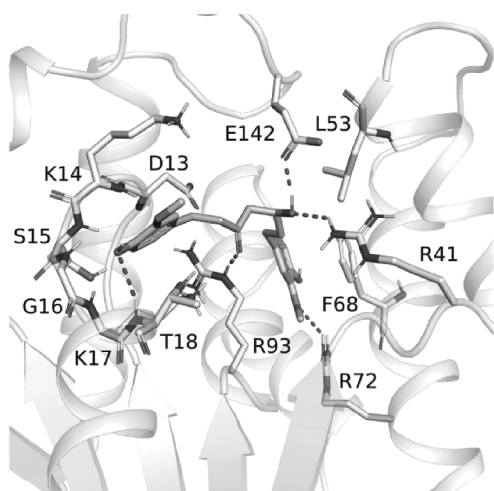
TCMSP ID	化合物结构	化合物名称	对接打分(XP) /kcal·mol ⁻¹	Prime MMGBSA /kJ·mol ⁻¹	来源
MOL009053		4-[(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-5-[(<i>E</i>)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-2-methoxyphenol	-8.007	-58.75	杜仲、枳实
MOL008431		(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)chroman-3,7,8-triol	-8.31	-56.23	儿茶
MOL002941		(3 <i>R</i>)-3-(2,3-dihydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-7,8-diol	-8.236	-55.53	降香
MOL002550		(5 <i>R</i>)-5-hydroxy-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-phenylheptan-3-one	-8.028	-55.42	高良姜
MOL002958		3'-hydroxymelanettin	-8.588	-55.23	降香
MOL009029		dehydroniciferyl alcohol 4, gamma'-di- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -glucopyanoside_qt	-9.108	-54.93	杜仲
MOL005734		eupatilin	-8.153	-53.07	艾叶、荆芥穗、菊花、麻黄
MOL002956		7,3',4'-trihydroxyflavon	-8.871	-53.02	降香
MOL013179		fisetin	-10.241	-52.94	皂角刺

TCMSP ID	化合物结构	化合物名称	对接打分 (XP) /kcal·mol ⁻¹	Prime MMGBSA /kJ·mol ⁻¹	来源
MOL010502		agarotetrol	-9.129	-52.79	沉香
MOL011780		ligusinenoside B_q	-9.305	-50.9	藁本

3 结合模式分析

通过综合考虑优选化合物的对接打分和结合自由能,结合自由能排名前4的化合物最终被挑选用于分

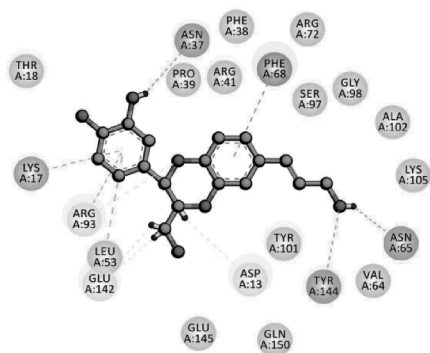
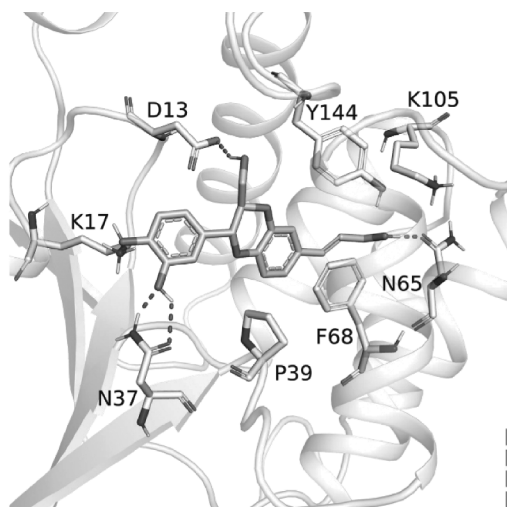
析结合模式。采用 PyMol 软件绘制出优选化合物和 TMPK 蛋白的结合模式图,包括氢键、疏水相互作用、共轭和盐桥等受体-配体相互作用,结果见图4~图7。



Interactions

- van der Waals
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked
- Carbon Hydrogen Bond
- Alkyl
- Pi-Cation
- Pi-Alkyl

图4 TMPK 蛋白与 MOL002468 的结合模式图



Interactions

- van der Waals
- Pi-Anion
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Cation

图5 TMPK 蛋白与 MOL009538 的结合模式图

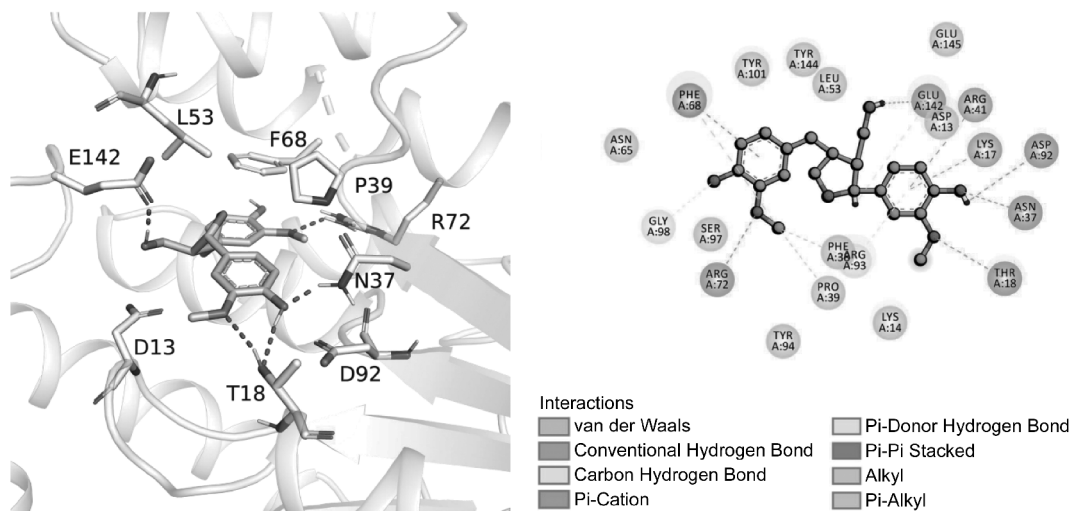


图 6 TMPK 蛋白与 MOL000416 的结合模式图

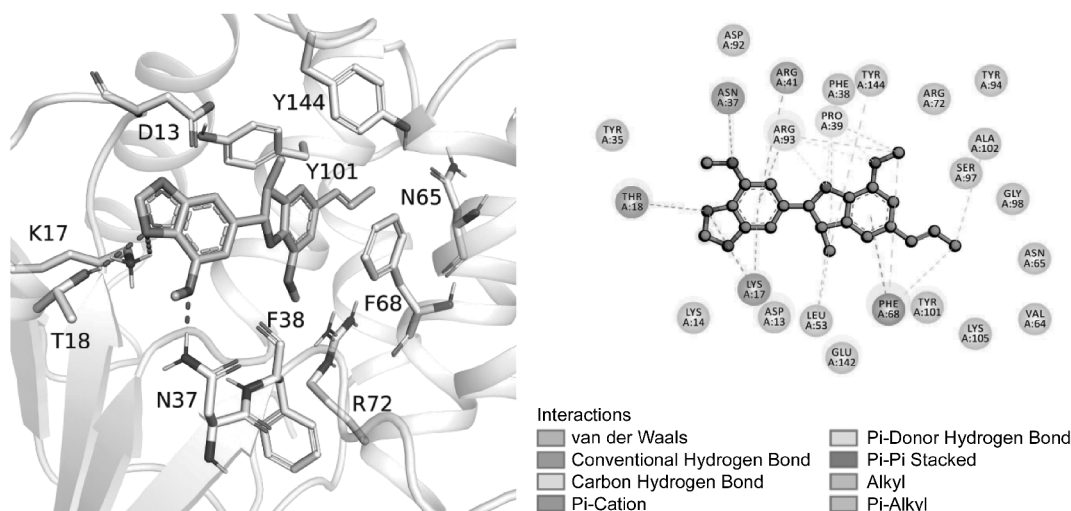


图 7 TMPK 蛋白与 MOL009237 的结合模式图

通过对图 4 分析可知, MOL002468 与 TMPK 的相互作用主要包括范德华力、氢键、 π -cation 和 π - π 堆积作用等。MOL002468 与 TMPK 的 ARG72, GLU142, THR17, ASP93 形成氢键相互作用, 与 GLY98, SER97, PHE38, ASP13, LYS14, GLY16 形成碳氢键。MOL002468 与 TMPK 的 PHE68 形成 π - π 堆积作用, 与 LYS17 形成 π -cation 相互作用, 与 PHE68, PRO39, ARG93 形成 Alkyl 相互作用。以上相互作用促进了 MOL002468 与 TMPK 蛋白的结合, 使其形成更加稳定的复合物。

通过对图 5 分析可知, MOL009538 与 TMPK 的相互作用主要包括范德华力、氢键、 π -cation、 π -Anion 和 π - π 堆积作用。MOL009538 与 TMPK 的 ASN37,

TYR144, ASN65 形成氢键相互作用, 与 ARG93, GLU142, ASP13 形成碳氢键。MOL009538 与 TMPK 的 LYS17 形成 π -Cation 相互作用, 与 PHE68 形成 π - π 堆积相互作用。

通过对图 6 分析可知, MOL000416 的结构主要由 3 个环组成, 其中两侧的 2 个苯环与周围的关键性氨基酸形成了强相互作用, 而中间的环通过与 GLU142 形成氢键起到固定骨架的作用。MOL000416 与 TMPK 的相互作用主要包括范德华力、氢键、 π -cation 和 π - π 堆积作用等。MOL000416 与 TMPK 的关键性氨基酸 GLU142, ARG72, THR18, ASP92, ASN37 形成氢键相互作用。MOL000416 与 TMPK 的残基 ARG41 和 LYS17 形成 π -cation 相互

作用,与 PHE68 形成 π - π 堆积作用,与 PHE68, PRO39 形成 Alkyl 或 π -Alkyl 相互作用。

通过对图 7 分析可知, MOL009237 与 TMPK 的相互作用主要包括范德华力、氢键、 π -cation、 π -donor hydrogen bond 和 π - π 堆积作用。MOL000416 与 TMPK 的 ASN37, THR18, LYS17 形成氢键相互作用,与 ARG93, PRO39 形成碳氢键。MOL000416 与 TMPK 的 PHE68 形成 π - π 堆积作用,与 TRY144, ALA102, PHE68, LEU53 形成 Alkyl 或 π -Alkyl 相互作用。

讨 论

自猴痘疫情暴发以来,国外许多研究团队开始致力于相关治疗药物的开发。美国 FDA 日前已批准 2 种疫苗 ACAM2000 和 JYNNEOS 用于猴痘暴发调查人员的预先接种^[17]。Sahoo 等^[18] 利用美国 FDA 批准使用的抗病毒药物或抗生素和 DrugBank 数据库构建化合物库,通过虚拟筛选和分子动力学模拟得到了 tipranavir, cefiderocol, doxorubicin 和 dolutegravir 这 4 种药物作为候选药物供进一步活性测试。Lam 等^[19] 通过虚拟筛选技术获得一系列具有较强结合亲和力的靶向小分子,包括针对 A48R 靶点的 NMCT 和 rutaecarpine, A50R 靶点的 nilotinib, D13L 靶点的 simeprevir, F13L 靶点的 hypericin 和 naldemedine, I7L 靶点的 fosdagrocorat 和 lixivaptan。Pourhajibagher 等^[20] 通过虚拟筛选技术识别化合物 propolis-benzofuran A 为 TMPK 蛋白的潜在抑制剂,其对接打分为 $-7.84 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。虽然得到了众多的潜在抑制剂,但众多研究依旧停留于理论计算阶段,缺少相关的体内和体外实验评估预测其药理活性。目前,国内研究团队对猴痘病毒的潜在抑制剂研究较少。考虑到中医药在新型冠状病毒肺炎疫情暴发期间所展现出来的优越性^[21-22], 基于传统中医药发现有效治疗猴痘病毒的苗头化合物或许为猴痘病毒的预防和治疗提供一定的可能性。

本研究从猴痘病毒的关键性靶点 TMPK 出发,通过采用同源建模技术构建出 TMPK 蛋白的三维结构,然后对含有 13 144 个化合物的 TCMSPP 数据库进行多轮虚拟筛选,以期从中药天然产物数据库中发掘出具有潜在较强结合亲和力的分子,为阻断病毒的传播和复制提供策略。首先基于 Schrödinger 的 QikProp, Lipinski 五原则和 Reactive Function Group 过滤掉成药性较差的分子,然后采用 Glide 模块中

的高通量 HTVS、标准精度 SP、高精度 XP 以及 MM-GBSA 三轮筛选,挑选出与猴痘病毒 TMPK 蛋白结合亲和力较高的小分子。最后综合 XP 打分和 Prime MMGBSA 结合自由能,从分子和原子水平上分析优选分子与 TMPK 蛋白的结合模式。4 个优选分子 MOL002468, MOL009538, MOL000416, MOL009237 与 TMPK 蛋白结合口袋的关键性氨基酸都形成了多种分子间的相互作用,包括范德华力、氢键、 π -cation 和 π - π 堆积作用等。这 4 个优选化合物均可通过商业公司购买获得,也可作为 TMPK 抑制剂通过活性实验验证进行开发利用。然而由于国内具备检测手段的生物安全实验室并不多,制约了本研究的实验验证,因此本研究仅从理论计算的角度为猴痘病毒的预防、治疗提供了一种策略,后期需要联合相关的猴痘病毒研究,借助专业的研究平台进行生物学验证。

[参 考 文 献]

- [1] HUGHES AL, IRAUSQUIN S, FRIEDMAN R. The evolutionary biology of poxviruses[J]. *Infect Genet Evol*, 2010, 10(1):50-59.
- [2] MCCOLLUM AM, DAMON IK. Human monkeypox [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(2):260-267.
- [3] BUNGE EM, HOET B, CHEN L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022, 16(2):e0010141.
- [4] MACNEIL A, REYNOLDS MG, BRADEN Z, et al. Transmission of atypical varicella-zoster virus infections involving palm and sole manifestations in an area with monkeypox endemicity [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1):e6-e8.
- [5] ADLER H, GOULD S, HINE P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(8):1153-1162.
- [6] LADNYJ ID, ZIEGLER P, KIMA E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo [J]. *Bull World Health Organ*, 1972, 46(5):593-597.
- [7] YINKA-OGUNLEYE A, ARUNA O, DALHAT M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8):872-879.
- [8] OTU A, EBENSO B, WALLEY J, et al. Global human monkeypox outbreak: atypical presentation demanding urgent public health action [J]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(8):e554-e555.
- [9] BRAGAZZI NL, WOLDEGERIMA WA, IYANIWURA SA, et al. Knowing the unknown: The underestimation of monkeypox cases. Insights and implications from an integrative review of the literature [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1011049.
- [10] GRANT R, NGUYEN LL, BREBAN R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox [J]. *Bull World Health Organ*, 2020, 98(9):638-640.
- [11] RIZK JG, LIPPI G, HENRY BM, et al. Prevention and Treatment of Monkeypox [J]. *Drugs*, 2022, 82(9):957-963.
- [12] LIU L, COOPER T, HOWLEY PM, et al. From crescent to ma-

- ture virion: vaccinia virus assembly and maturation[J]. *Viruses*, 2014, 6(10):3787-3808.
- [13] PRICHARD MN, KERN ER. Orthopoxvirus targets for the development of new antiviral agents[J]. *Antiviral Res*, 2012, 94(2): 111-125.
- [14] KE PY, KUO YY, HU CM, *et al.* Control of dTTP pool size by anaphase promoting complex/cyclosome is essential for the maintenance of genetic stability[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(16): 1920-1933.
- [15] YU WY, CHEN ZY. Computer Aided Drug Design Based on Artificial Intelligence Algorithm[J]. *J Physics: Conference Series*, 2021, 2066(1): 012012.
- [16] SHOICHET BK. Virtual screening of chemical libraries[J]. *Nature*, 2004, 432(7019):862-865.
- [17] RUSSO AT, BERHANU A, BIGGER CB, *et al.* Co-administration of tecovirimat and ACAM2000TM in non-human primates: Effect of tecovirimat treatment on ACAM2000 immunogenicity and efficacy versus lethal monkeypox virus challenge[J]. *Vaccine*, 2020, 38(3):644-654.
- [18] SAHOO AK, AUGUSTHIAN PD, MURALITHARAN I, *et al.* In silico identification of potential inhibitors of vital monkeypox virus proteins from FDA approved drugs[J]. *Mol Divers*, 2022, 11(4):1-16.
- [19] LAM HYI, GUAN JS, MUY. In silico repurposed drugs against monkeypox virus[J]. *Molecules*, 2022, 27(16):5277.
- [20] POURHAJIBAGHER M, BAHADOR A. Virtual screening and computational simulation analysis of antimicrobial photodynamic therapy using propolis-benzofuran A to control of Monkeypox[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 41:103208.
- [21] 陈艳芳, 邓西龙, 梁嘉碧. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗临床药学指引[J]. *今日药学*, 2022, 32(8):561-572.
- [22] 顾觉奋. 新型冠状病毒肺炎临床治疗药物最新研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(2):154-161.

编辑:杨青/接受日期:2023-05-04