

## 黄嘌呤氧化酶抑制剂的虚拟筛选

董俊敏,王兴河

(首都医科大学附属北京世纪坛医院药物 I 期临床试验研究室,北京 100038)

**[摘要]** **目的:** 基于层级虚拟筛选策略发掘潜在的黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)抑制剂。**方法:** 基于 XO 受体-配体晶体复合物构建药效团模型,并用诱饵分子进行验证。在此基础上,利用该模型对 ZINC 天然产物数据库进行虚拟筛选,结合分子对接、ADMET 预测和分子动力学模拟发现潜在的 XO 抑制剂。**结果:** 建立的最优药效团模型包含 2 个氢键受体、2 个疏水基团、1 个负电荷中心和 1 个芳环中心。诱饵分子结果证明建立的药效团模型具有较好的敏感性和特异性。经层级虚拟筛选得到的分子 ZINC09344458 预测表现出良好的抑制活性及类药性。在分子动力学模拟中,其结合自由能优于已知阳性化合物。**结论:** 整合多种计算机虚拟筛选技术挖掘 XO 抑制剂,从天然产物中挖掘到 1 个治疗痛风的潜在活性分子 ZINC09344458,为痛风药物开发的相关实验研究提供设计思路。

**[关键词]** 黄嘌呤氧化酶;痛风;药效团模型;分子对接;分子动力学

**[中图分类号]** R965.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0840-07

## Virtual screening of inhibitors for xanthine oxidase

DONG Jun-min, WANG Xing-he

(Phase I Clinical Trial Center, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**[Abstract]** **Objective:** To identify new potential xanthine oxidase (XO) inhibitors through hierarchical virtual screening. **Methods:** The pharmacophore model was constructed based on receptor-ligand crystal complex. And a decoy set was used to verify the pharmacophore model. On this basis, the model was used to find potential XO inhibitors from ZINC natural-products database by combining with molecular docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulation. **Results:** The optimized pharmacophore model contained two hydrogen bond acceptors, two hydrophobic centers, one negative ionizable center and one aromatic ring center. The docking results of the decoy set indicated that the constructed pharmacophore model had high sensitivity and specificity. Molecule ZINC0934445 which was obtained through hierarchical virtual screening was predicted to have good inhibitory activity and drug-like properties. And molecular dynamics simulation results also showed that its binding free energy was better than the positive drug febuxostat. **Conclusion:** A variety of computer virtual screening technologies were comprehensively integrated to identify novel XO inhibitors. And one potential active molecule ZINC09344458 was discovered from natural products, which would relieve pain associated with gout. This study provided an alternative method for relevant experimental studies on the development of gout therapeutic drugs.

**[Key words]** xanthine oxidase; gout; pharmacophore model; molecular docking; molecular dynamics

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是因体内嘌

呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍引起血清尿酸增高的代谢性疾病,长期 HUA 可导致痛风并诱发心血管疾病、肾功能衰竭等<sup>[1-3]</sup>,严重影响人们的身体健康与生活质量。目前,用于治疗 HUA 和痛风的药物主要分成 2 类:一类是促进尿酸排泄的药物,如苯溴马

**[作者简介]** 董俊敏,女,博士研究生,主要从事新药的设计与合成研究。联系电话:(010)63926402,E-mail: djunmin0412@163.com。

**[通讯作者]** 王兴河,男,博士生导师,教授,主要从事药物早期临床试验研究。联系电话:(010)63926401,E-mail: wangxh@bjsjth.cn。

隆;另一类是抑制尿酸形成的药物,即黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)抑制剂<sup>[4-5]</sup>。

XO 广泛分布在哺乳动物体内,可催化次黄嘌呤氧化分解为黄嘌呤、黄嘌呤氧化分解为尿酸<sup>[6]</sup>,是嘌呤代谢的关键酶。XO 抑制剂可以与酶的催化活性位点结合,防止底物发生羟化反应,减少尿酸生成和自由基的氧化应激反应,缓解 HUA 及其相关疾病的病程。目前临床上常用的 XO 抑制剂有别嘌呤醇(allopurinol)<sup>[7]</sup>、非布司他(februxostat)<sup>[8]</sup>和托比司他(topiroxostat)<sup>[9]</sup>。这些药物虽然具有良好的疗效,但长期使用也存在皮疹、肝毒性、关节痛等不良反应<sup>[10]</sup>,故继续开发天然、安全性高、毒副作用小的 XO 抑制剂仍具有现实意义。本文从 XO 受体-配体复合物出发,构建药效团模型用于 ZINC 天然产物数据库的筛选,并结合分子对接、分子动力学模拟发现具有潜在活性的非嘌呤类小分子 XO 抑制剂。

## 材料与方 法

### 1 受体的准备

从 RCSB PDB 蛋白质数据库(网址:https://www.rcsb.org/)下载 XO 的晶体结构(PDB code: 1N5X),载入 Discovery Studio 2019(以下简称 DS 2019)软件,去除所有的水分子,然后采用 Prepare Protein 工具来添加氢键、去除多余的蛋白质构象、添加缺失的残基等。

### 2 配体的准备

收集文献报道的 64 个半抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC<sub>50</sub>)值 < 100 nmol·L<sup>-1</sup> 的 XO 抑制剂作为“抑制集”<sup>[11-13]</sup>。以这 64 个化合物在 DUD-E 网站(网址:http://dude.docking.org)生成 3 014 个诱饵分子作为“非抑制集”,使用 DS 2019 软件中的 Prepare Ligands 模块对所有化合物进行处理。

### 3 基于受体-配体共晶复合物的药效团模型的构建及验证

基于 1N5X 的晶体结构,使用 DS 2019 软件中 Receptor-Ligand Pharmacophore Generation 模块进行药效团模型的构建,参数设置如下:Maximum Pharmacophores 为 10,药效团最大、最小特征数分别为 6 和 4,其余参数采用默认设置。其中为了进行药效团模型的验证,Validation 设置为 True,Actives Ligands 选择已准备好的 64 个 XO 抑制剂分子,Inactive Ligands 为上述已准备好的 3 014 个小分子“非抑制剂集”。引入敏感性(sensitivity, SE)和特异性(spe-

cificity, SP) 2 个量化指标,并通过 ROC(receiver operating characteristic) 曲线图下面积值对药效团模型进行评价。

### 4 基于药效团模型、分子对接、吸收、分布、代谢、排泄和毒性( absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity, ADMET) 预测多尺度虚拟筛选

在此,我们建立了层级虚拟筛选策略:首先从 ZINC 天然产物数据库(网址:https://zinc.docking.org/substances/subsets/natural-products/)出发,排除不满足 Lipinski 五规则和 Veber 规则的分子;然后进行基于受体-配体复合物的药效团筛选,运用 DS 2019 软件的 Ligand Pharmacophore Mapping 模块完成,参数设置选用 Fast 算法,其余参数设置保持默认值,保留 Fit value > 2.8 的化合物;

在分子对接中,以原共晶配体 februxostat 定义活性位点区域,设置活性位点的半径为 11 Å,利用 CDOCKER 程序将原配体重新对接到 XO 的活性口袋中,均方根偏差(root mean square deviation, RMSD) 为 0.238 5(Libdock Score: 120.054; CDOCKER-ENERGY: -44.494 4)。将药效团筛选后的化合物依次使用 Libdock 刚性程序和 CDOCKER 半柔性程序对接到 XO 蛋白中,筛选出 Libdock Score 和 CDOCKER-ENERGY 均优于原配体的化合物,最后基于分子的 ADMET 参数,蛋白-配体关键相互作用力以及骨架的多样性来确定候选分子。

### 5 分子动力学模拟与结合自由能预测

分子动力学模拟可以在原子水平上描述蛋白质的结构和动力学性质<sup>[14]</sup>。本研究使用 Gromacs 2018 软件进行 50 ns 的分子动力学模拟<sup>[15]</sup>。蛋白质的拓扑文件及力场参数选自 CHARMM36 力场,由 pdb2gmx 工具得到;小分子化合物的力场参数由 CgenFF 程序生成。在 XO-配体复合物周围 1.0 nm 的范围内添加十二面体 TIP3P 水盒子模型,并用 Na<sup>+</sup> 或 Cl<sup>-</sup> 平衡使模拟体系的电荷达到中性。采用最速下降法对体系进行能量最小化,然后限制蛋白和化合物的结构,依次进行 100 ps 的 NVT 和 500 ps 的 NPT 平衡,温度耦合采用 V-rescale 方法,参考温度设为 300 K;库伦和范德华截断半径均设为 1.2 nm,采用 PME(particle mesh ewald)方法计算静电相互作用。最后对体系进行步长 2 fs、时长 50 ns 的常规分子动力学模拟,每 10 ps 保存 1 次轨迹,使用分子力学/泊松玻尔兹曼表面积方法(molecular mechanics/Poisson Boltzmann surface area, MM/PBSA)<sup>[16]</sup> 计算

体系稳定后的结合自由能。

## 结 果

### 1 药效团模型的构建与验证

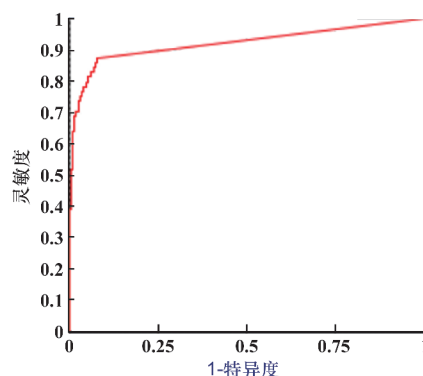
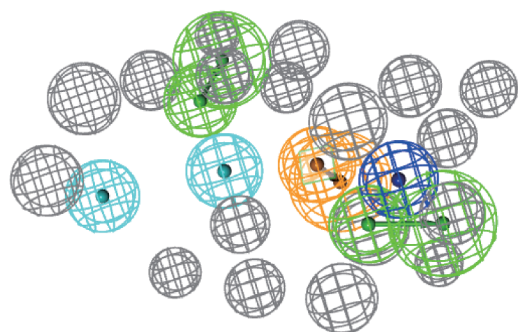
构建得到的 10 个药效团模型的结果见表 1。综合考虑选择性得分值、SE 值、SP 值,并结合 ROC 曲线下面积,选择 A07 作为最终筛选模型(见图 1A)。该模型的特征是 AAHHNR,包括 6 个药效特征元素,其中氢键受体 2 个、疏水基团 2 个、负电

荷中心 1 个、芳环中心 1 个。模型 A07 对训练集化合物具有较高的敏感性(SE = 0.875)和特异性(SP = 0.919),分值越接近 1,说明模型区分活性化合物和非活性化合物的能力越强。ROC 曲线表征的是敏感性和特异性之间的关系,以模型 A07 的 ROC 曲线为代表(见图 1B),横坐标代表假阳性率,纵坐标代表真阳性率,其曲线下的面积以 Quality 值表征,该值为 0.922,大于 0.9,表明药效团模型的评判力很好。

表 1 基于受体-配体复合物共同特征所产生的药效团特性、选择性评分和验证结果

编号	特征	选择性得分	真阳性	真阴性	假阳性	假阴性	SE	SP	AUC
A01	AHHHNR	10.925	53	2 204	810	11	0.828	0.731	0.861
A02	AAHHHN	10.925	48	2 712	302	16	0.750	0.900	0.848
A03	AHHHNR	10.925	50	1 893	1 121	14	0.781	0.628	0.813
A04	AAHHHN	10.925	50	2 363	651	14	0.781	0.784	0.847
A05	AAHHHN	10.925	50	2 278	736	14	0.781	0.756	0.823
A06	AAHHNR	10.925	46	2 565	449	18	0.719	0.851	0.818
A07	AAHHNR	10.925	56	2 770	244	8	0.875	0.919	0.922
A08	AAHHN	10.925	48	2 734	280	16	0.750	0.907	0.851
A09	AAHHNR	10.925	50	2 223	791	14	0.781	0.738	0.839
A10	AAHHN	10.925	54	2 691	323	10	0.844	0.893	0.897

A: 氢键受体;H: 疏水基团;N: 负电荷中心;R: 芳环中心



不同的药效团特征如下:绿色为氢键受体;浅蓝色为疏水基团;深蓝色为负电荷中心;橙色为芳环中心

图 1 药效团模型 A07 的组成(A)和药效团模型 A07 的 ROC 曲线图(B)

### 2 虚拟筛选结果分析

首先利用 Lipinski 和 Veber 规则对 ZINC 天然产物数据库的 224 205 个化合物进行过滤,得到 171 274 个符合规则的分子;然后采用构建的药效团模型 A07 对上述化合物进行筛选,得到 6 116 个 Fit Value 值 > 2.8 的化合物;第 3 轮筛选采用 Libdock 和 CDOCKER 程序进行综合评价打分,得到 11 个 Libdock Score 和 CDOCKER-ENERGY 均优于原配体 fe-

buxostat 的分子(见表 2)。值得注意的是对现有的 XO-配体复合物晶体结构进行分析发现,配体与 Phe914, Phe1009 形成  $\pi$ - $\pi$  相互作用以及与 Glu880, Thr1010 形成氢键在生物活性中起到相对关键的作用,所以我们在进行虚拟筛选时对这 4 个氨基酸作用力设置了权重的适当偏移。最后,经过 ADMET 参数筛选得到 ZINC09344458 和 ZINC70454608 这 2 个药代性质良好的候选化合物,结果见表 3。图 2

显示了命中分子的结构以及与药效团模型 A07 的叠合情况。

表 2 小分子编号及各项打分值

ZINC ID	Libdock score	CDOCKER-ENERGY	CDOCKER-INTERACTION-ENERGY
ZINC01237951	3.154 95	-46.961 5	-65.756 1
ZINC09344458	2.953 49	-51.053 7	-64.778 6
ZINC09048091	2.950 48	-47.882 9	-60.780 0
ZINC09531708	2.864 81	-50.414 1	-58.407 7
ZINC13377898	3.218 90	-46.844 3	-55.185 3
ZINC14652564	2.976 94	-45.456 1	-53.307 0
ZINC13377886	2.866 55	-46.261 6	-50.155 5
ZINC31169870	3.483 76	-46.829 7	-49.755 3
ZINC31159228	3.409 36	-54.876 8	-58.610 0
ZINC59587610	3.437 66	-50.413 3	-52.094 6
ZINC70454608	3.340 98	-45.359 6	-48.290 1

表 3 ADMET 预测各项等级值

ZINC ID	胃肠道吸收性	溶解度	血脑屏障通透性	细胞色素 P450 2D6 抑制性	肝毒性	血浆蛋白结合
ZINC01237951	0	2	2	False	True	True
ZINC09344458	0	2	3	False	True	True
ZINC09048091	0	2	3	False	True	True
ZINC09531708	0	3	3	False	True	True
ZINC13377898	1	3	4	False	True	False
ZINC14652564	1	2	4	True	False	True
ZINC13377886	0	3	4	False	True	False
ZINC31169870	0	3	4	False	True	False
ZINC31159228	1	3	4	False	False	False
ZINC59587610	1	3	4	False	False	False
ZINC70454608	2	3	4	False	False	True

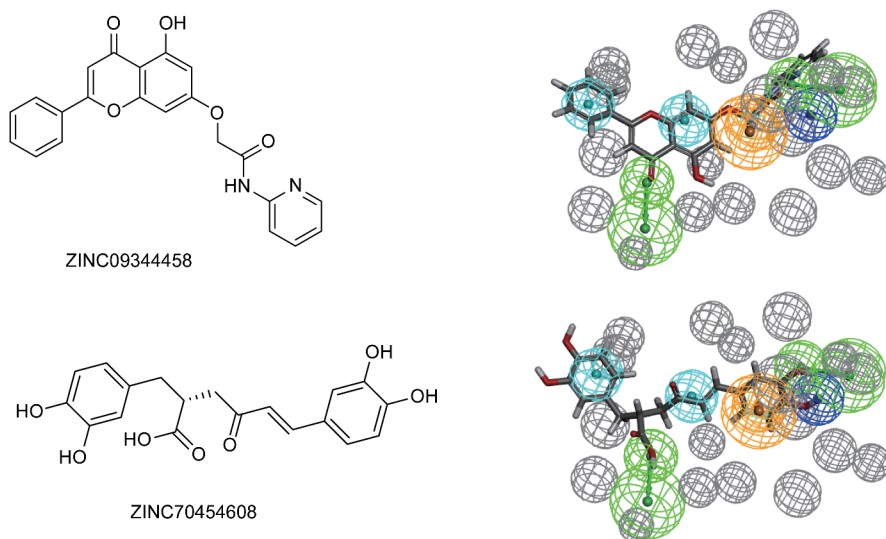


图 2 命中分子化学结构式及与药效团模型 A07 的叠合情况



达到平衡, RMSD 值分别在 0.25 和 0.225 nm 处震荡, 见图 5。总体来看, 3 条 RMSD 曲线的走势均比较平稳, 说明 3 个体系在模拟过程中达到了平衡, 可以用于后续分析。

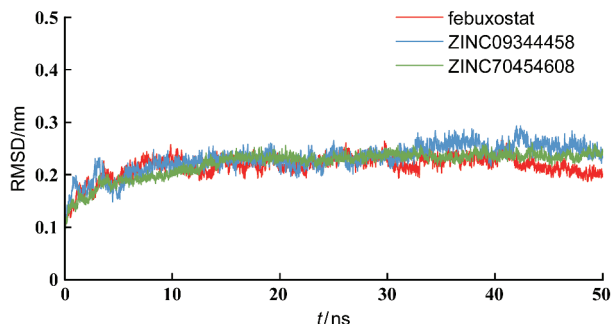


图 5 蛋白质-配体复合物的氨基酸骨架原子随时间变化的 RMSD 值

我们计算了 3 个体系平衡后蛋白骨架的均方根波动值 (root mean square fluctuation, RMSF) 来分析体系内每个氨基酸残基在模拟过程中的稳定性。如图 6 所示, 3 个体系的 RMSF 值波动趋势非常相似, 大部分残基的 RMSF 值均  $< 0.3$  nm。除 N 端和 C 端外, 残基 205-210 位点、562-570 位点、1013-1015 位点这 3 个区段出现较大波动, 无法形成稳定的键相互作用, 不利于受体-配体复合物的结合。化合物在活性口袋 (876-889 位点、906-928 位点、995-1009 位点、1076-1081 位点) 的氨基酸波动较小, 推测与靶

标之间形成了氢键、疏水相互作用等, 将分子包裹在活性口袋内, 形成稳定的受体-配体复合物。

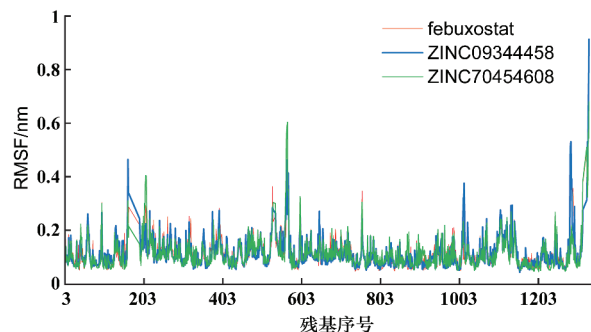


图 6 蛋白质-配体复合物的氨基酸骨架原子随时间变化的 RMSF 值

我们用 MM/PBSA 方法计算了不同化合物与受体 XO 蛋白之间的结合自由能, 主要包括各种能量分项, 如静电能、范德华作用能、极性溶剂化能和非极性溶剂化能。从每个体系最后 10 ns 轨迹中提取 100 个瞬时构象的平均结合能, 结果见表 4。febusostat 与 XO 的结合自由能是  $-56.704$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , ZINC09344458 和 ZINC70454608 分别是  $-82.038$  和  $-48.421$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。从数值看, ZINC09344458 与 XO 结合最为稳定, ZINC70454608 较差。对于命中分子, 范德华力最有利于命中分子与靶标结合, 起主导作用; 静电势能、表面溶剂化作用也有利于结合, 但作用力较弱; 而极性溶剂化作用不利于体系结合。

表 4 MM/PBSA 计算所得到的结合能量

化合物	范德华能	静电能	极性溶剂化能	非极性溶剂化	结合自由能
febusostat	-111.616	-16.009	87.776	-16.855	-56.704
ZINC09344458	-219.695	-75.222	238.242	-25.363	-82.038
ZINC70454608	-113.872	-64.246	151.735	-22.038	-48.421

## 讨 论

随着人们生活水平的日益提高, 高嘌呤饮食摄入的增加, 痛风/HUA 的发病率呈逐年攀升、年轻化的趋势, 其反复发作常常给患者带来极大的痛楚<sup>[17-18]</sup>。XO 可催化次黄嘌呤和黄嘌呤氧化生成尿酸, 被认为是长期治疗、预防痛风及 HUA 等相关疾病重要的靶标蛋白之一<sup>[19]</sup>。临床使用的 XO 抑制剂种类较少, 存在或多或少的不良反应, 因此寻找高效低毒的新型 XO 抑制剂具有十分重要的意义。

相比化学合成类药物, 天然产物更为安全且药理作用不单单局限于降血尿酸, 为药物的研发提供了更多选择。

计算机辅助药物分子设计 (computer aided drug design, CADD) 是以计算机为工具, 根据已累计的结构和信息, 利用分子建模等技术进行药物设计, 现已被广泛应用于药物研发的各个阶段, 有效地改善了传统药物研发中低成本、高风险的问题, 加快了新药研发的进程。近年来随着蛋白晶体结构的不断解析和计算机技术的迅猛发展, 虚拟筛选技术成为

CADD 的一个重要应用<sup>[20-22]</sup>。本文基于受体-配体复合物的结构构建药效团模型,并用数据集分子进行验证,结果表明建立的模型具有良好的辨识力。通过整合类药性筛选、药效团模型、分子对接、ADMET 预测对 ZINC 天然产物数据库进行层级筛选,找到 ZINC09344458 和 ZINC70454608 这 2 个化合物,预测表现出良好的抑制活性。随后从原子角度深度剖析命中分子与靶标 XO 的相互作用方式。最后对这 2 个分子进行分子动力学模拟并采用 MM/PBSA 算法精确计算结合自由能,结果表明化合物 ZINC09344458 的结合自由能优于阳性化合物,可能是潜在的 XO 抑制剂。综上,本文构建的层级虚拟模拟方法可用于从天然产物数据库中筛选结构新颖的 XO 抑制剂,后续我们会继续测试其生物活性并进行结构修饰等研究。本文为寻找治疗痛风的新型 XO 抑制剂的设计提供了新思路,也为后续抑制剂的开发起到一定指导作用(致谢:承首都医科大学药学院提供软件支持)。

#### [参 考 文 献]

- [1] ŠMELCEROVIĆ A, TOMOVIĆ K, ŠMELCEROVIĆ Ž, *et al.* Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacokinetics and toxicity[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 491–516.
- [2] SINGH JV, MAL G, KAUR G, *et al.* Benzoflavone derivatives as potent antihyperuricemic agents[J]. *Med Chem Comm*, 2018, 10(1): 128–147.
- [3] ZHU XY, YANG C, ZHANG L, *et al.* Identification of novel dual inhibitors targeting XOR and URAT1 via multiple virtual screening methods[J]. *J Mol Struct*, 2022, 1256: 132567.
- [4] LI WY, ZHAI N, JU XL, *et al.* Research progress of febuxostat derivatives as xanthine oxidase inhibitors[J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(12): 3401–3413.
- [5] JIANG N, ZHANG XL, TIAN JY, *et al.* Recent studies on the natural products with xanthine oxidase inhibitory effect[J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56: 1229–1237.
- [6] ZHANG TJ, ZHANG Y, ZHANG ZH, *et al.* Discovery of 4-(phenoxymethyl)-1H-1, 2, 3-triazole derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 60: 128582.
- [7] ŠMELCEROVIĆ A, TOMOVIĆ K, ŠMELCEROVIĆ Ž, *et al.* Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacokinetics and toxicity[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 491–516.
- [8] OKAMOTO K, EGER BT, NISHINO T, *et al.* An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1848–1855.
- [9] SATO T, ASHIZAWA N, MATSUMOTO K, *et al.* Discovery of 3-(3-cyano-4-pyridyl)-5-(4-pyridyl)-1, 2, 4-triazole, FYX-051-a xanthine oxidoreductase inhibitor for the treatment of hyperuricemia[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(21): 6225–6229.
- [10] 韩慧璞, 徐志立, 李莉, 等. 茵连痛风颗粒中黄嘌呤氧化酶抑制剂的虚拟筛选[J]. *药学研究*, 2020, 39(5): 269–271, 277.
- [11] YANG Y, ZHANG L, TIAN JY, *et al.* Identification of xanthine oxidase inhibitors through hierarchical virtual screening[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(46): 27752–27763.
- [12] SHI AL, WANG DF, WANG H, *et al.* Synthesis and bioevaluation of 2-phenyl-5-methyl-2H-1, 2, 3-triazole-4-carboxylic acid/carbohydrazide derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(115): 114879–114888.
- [13] ZHANG TJ, ZHANG Y, TU S, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of N-(3-(1H-tetrazol-1-yl) phenyl) isonicotinamide derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111717.
- [14] BUNKER A, RÖG T. Mechanistic understanding from molecular dynamics simulation in pharmaceutical research 1: drug delivery[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 604770.
- [15] ABRAHAM MJ, MURTOLA T, SCHULZ R, *et al.* GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers[J]. *SoftwareX*, 2015, 1–2: 19–25.
- [16] KUMARI R, KUMAR R, CONSORTIUM OSDD, *et al.* G\_mmpbsa: a GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations[J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(7): 1951–1962.
- [17] JOSHI G, SHARMA M, KALRA S, *et al.* Design, synthesis, biological evaluation of 3, 5-diaryl-4, 5-dihydro-1H-pyrazole carbaldehydes as non-purine xanthine oxidase inhibitors: tracing the anticancer mechanism via xanthine oxidase inhibition[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 107: 104620.
- [18] 罗丹, 陈丹, 白曦晨, 等. 富硒青钱柳-黄精复方对高尿酸血症小鼠降尿酸作用研究[J]. *今日药学*, 2021, 31(12): 909–913, 917.
- [19] 廖鑫, 蔡媛, 孙瑜, 等. 分子对接结合体外筛选挖掘来自中药的黄嘌呤氧化酶抑制剂[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(16): 1616–1622.
- [20] CHEN XZ, YU XY, DAI C, *et al.* Identification of potent CypD inhibitors via pharmacophore based virtual screening, docking and molecular dynamics simulation[J]. *J Mol Struct*, 2022, 1247: 131355.
- [21] 王颖颖, 刘巍, 孟凡翠, 等. 盐皮质激素受体拮抗剂的虚拟筛选[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(6): 655–661.
- [22] 沈亮亮, 李勇, 周明, 等. 基于分子对接技术筛选抗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 中药小分子化合物[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(7): 773–781.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-06-13