·新药述评与论坛·

基于专利的全球抗病毒药物研发情况分析

张　洋[1],袁　敏[1],许　吉[1],屠燕捷[2]
(1 上海中医药大学协同创新中心科技信息中心,上海 201203;2 上海中医药大学基础医学院温病学教研室,上海 201203)

[摘要] 本文旨在了解全球范围抗病毒药物的研发现状及技术分布情况。采用计量学方法,对全球范围抗病毒药物专利的年度申请量、地域分布、申请人、高价值度专利、技术主题等进行统计分析。抗病毒药物的研发与病毒性疾病的流行呈一定的时间和空间相关性。美国、中国和日本在抗病毒药物研究领域占据技术主导地位,技术各有偏重。Gilead Sciences Inc 生物制药公司在本领域技术占主导地位。有机成分中含有3,4 二氢苯并吡喃结构的化合物,以及源自紫菀科或菊科植物的抗病毒药物开发较多,抗病毒活性与抗肿瘤活性多有交叉,未来 3 年抗病毒药物的研发可能呈现一个新的增长。美国在抗病毒药物技术领域占据首要地位,中药是中国在抗病毒药物研发领域竞争优势,开发具有重要意义。

[关键词] 抗病毒药物;专利分析;技术创新
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)06 - 0489 - 07

Study on global R&D of antiviral drugs based on patent analysis

ZHANG Yang[1], YUAN Min[1], XU Ji[1], TU Yan-jie[2]
(1 *Information Center of Science and Technology, Shanghai Innovation Center of TCM Health Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*;2 *Department of Febrile Disease, Basic Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] The aim of the article was to comprehend the global R&D status and technology distribution of antiviral drugs. Metrological methods were used. The annual application number, geographical distribution, applicants, high value patents and technical topics of antiviral drugs patents worldwide were analyzed. The R&D of antiviral drugs had a certain time and space correlation with the prevalence of viral diseases. The United States, China and Japan played a leading role in the field of antiviral drug research, with different emphasis on technology. "Gilead Sciences Inc" biopharmaceutical company occupied a leading position in this field. The research on compounds containing 3,4-dihydrobenzopyran and the herbs from asteraceae or compositae occupied a large part. Antiviral activity and antitumor activity were mostly crossed. The research of antiviral drugs may show a new growth trend in the next three years. The United States plays a leading role in the field of antiviral technology. Traditional Chinese Medicine had a competitive advantage in the research of antiviral drugs in China, being of great significance.

[**Key words**] antiviral drugs; patents analysis; technological innovation

病毒感染类疾病长期威胁人类健康,且多具有传染性和流行性,类属于中医的"疫病"范畴。除少数病毒感染类疾病已开发出有效药物外,多数病毒仍缺乏有效治疗药物及疫苗[1]。专利文献是最新科学技术的载体,对专利文献进行分析,可以了解某

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81904072)
[作者简介] 张洋,女,博士,助理研究员,主要从事中医药信息学研究。E-mail:yangery04@126.com。
[通讯作者] 屠燕捷,女,博士,副教授,主要从事感染性疾病的中医理论、科研、临床研究。E-mail:tuyanjie@163.com。

技术领域的创新情况与演化路径。国际专利分类法(international patent classification,IPC)是国际间通用的有效地管理和利用专利文献的专利分类法,采用功能(发明的基本作用)和应用(发明的用途)相结合,以功能为主的分类原则。对专利的 IPC 分类进行分析,可以了解某行业领域的创新技术分布情况。本研究基于专利数据对全球范围抗病毒药物的创新技术分布情况进行分析,以期为今后开展相关技术研发提供参考。

资料与方法

1 数据来源

本研究以“IncoPat 全球专利数据库”为数据来源,该库收录了全球 120 个国家、地区、组织的 1 亿余件专利信息。以 IPC 分类号“A61P31/12 抗病毒剂”为策略检索抗病毒药物专利。检索时间范围:不限。检索日期:2020 年 2 月 21 日。

2 数据预处理

专利类型限定为发明专利,排除实用新型和外观专利。专利有效性筛选有效及审中,去除失效专利,扩展同族合并。采用 Excel 2013 建立数据库,进行数据录入、数据清理、数据转换等预处理,控制数据质量。人工阅读、筛选剔除信息不完整、主题不符合的记录。

3 数据分析

采用频数统计进行趋势分析、热点分布研究;采用文本聚类进行热点分析;采用趋势图、饼图、沙盘图等可视化图表进行结果展示。

结　果

经检索、筛选共获得抗病毒药物有效发明专利 56 087 条,扩展合并同族专利后获得 20 261 个专利族。

1 年度申请变化趋势

对抗病毒药物专利的申请量进行统计分析发现,近 20 年来全球范围的专利申请主要呈 2 次起伏波动:2010 年前后有一个增长小高峰,2014—2017 年呈快速增长高峰。中国的抗病毒药物专利申请数量从 2001—2013 年呈缓慢增长趋势,未见明显波动。自 2014 年起,中国与全球的抗病毒药物专利申请均出现明显一致性增长,至 2017 年达到高峰,2018,2019 年呈下降趋势,见图 1。

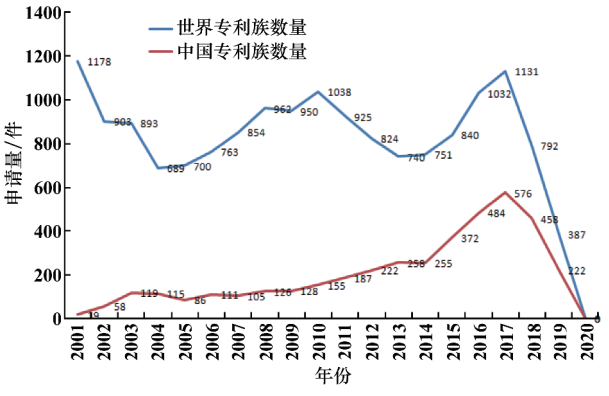


图 1 抗病毒药物专利申请量年度分布趋势

2 申请人地域分布

对专利申请人所属国家和地区进行统计,结果表明美国抗病毒药物的专利申请量(6 388 件)居于首位,日本(4 786 件)和中国(3 524 件)分居第 2 和第 3 位,3 个国家以明显的数量优势领先于其他国家,见图 2。

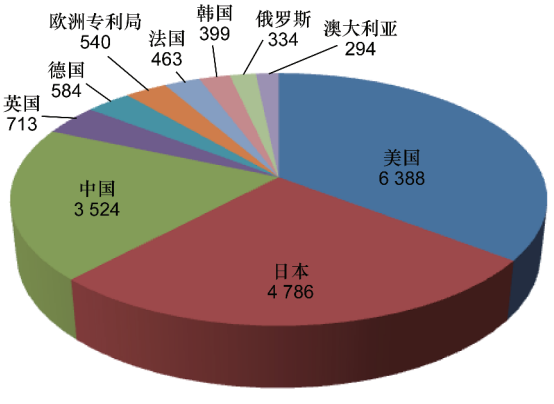


图 2 抗病毒药物专利申请人地域分布(前 10)

3 高价值度专利分析

“合享专利价值度”为 IncoPat 专利数据库引入的专利价值评价体系,以主成分线性加权综合评价的信用评分方法为理论基础,利用大数据分析技术,选用了包括专利技术稳定性、技术先进性、保护范围等[2]在内的 23 个对专利价值影响较大的参数,根据样本函数关系获得权重系数,通过均衡、迭代和优化,获得专利价值度的综合评价分值。合享专利价值度以 1~10 分值的形式评价专利价值的高低。筛选价值度为 10 分的抗病毒药物专利进行分析,结果表明 7 497 个高价值度专利中 46.89% 来自美国,中国以 9.66% 居于第 2,日本以 7.06% 居于第 3,见图 3。

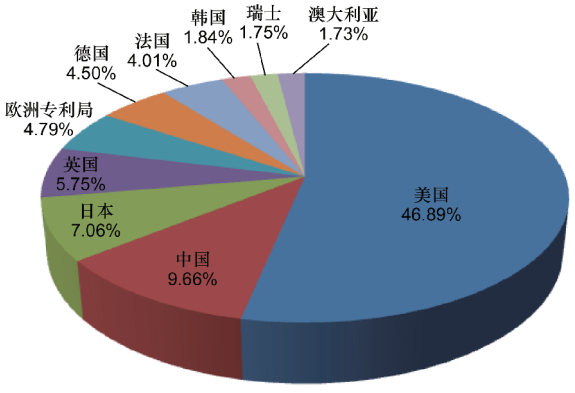


图 3 高价值度专利申请人地域分布

4 申请人及其研究主题分析

前 10 位拥有抗病毒药物专利较多的申请人中有 8 位来自美国，其中美国的 Gilead Sciences Inc 所拥有的专利数量最多，达 831 件，专利族数量为 120 件，其研究重点在于艾滋病、呼吸系统疾病、肝病、心血管系统疾病等药物的开发，如核苷类似物、吡咯并、嘧啶类、toll 样受体等。该公司的专利主要布局于欧洲、澳大利亚、加拿大等 20 余个国家和地区。不仅专利数量较多，该公司的专利价值度也较高，10 星级专利约占总专利数的 84%，见表 1。

表 1 全球范围抗病毒药物专利申请人及其研发主题

序号	申请人	国别	专利族数量	专利数	研发主题
1	Gilead Sciences Inc	美国	120	831	核苷类似物；吡咯并；嘧啶；toll 样受体；膦酸酯；黄病毒科
2	Bristol Myers Squibb Company	美国	118	413	丙型肝炎病毒；桦木酸衍生物；病毒抑制剂；轮状病毒感染
3	Novartis AG	瑞士	83	383	苯基苯甲酰；toll 样受体；激动剂；丙型肝炎病毒
4	F Hoffmann LA Roche AG	瑞士	73	258	病毒感染性疾病；表面糖蛋白；噻唑并；呼吸道合胞病毒
5	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	美国	72	302	磺酰胺衍生物；ice 抑制剂；丝氨酸蛋白酶；异喹啉
6	Schering Corporation	美国	59	231	免疫应答；亚单位蛋白；丝氨酸蛋白酶；哌嗪衍生物；嘧啶衍生物
7	Regents of the University of California	美国	56	161	RNA；核苷；动脉粥样硬化；膦酸酯
8	Incyte Genomics Inc	美国	53	95	蛋白偶联受体；药物代谢酶 1；RNA；药物代谢酶 2；细胞生长
9	Smithkline Beecham Corporation	美国	50	162	疫苗制剂；病毒抗原；DTPA；聚氧乙烯烷基醚；流感疫苗
10	Abbott Laboratories	美国	49	122	胸腺嘧啶衍生物；白介素；丝氨酸蛋白酶抑制剂；氧化酶抑制剂；肠道病毒感染

5 技术主题分布

通过 IPC 分类号对抗病毒药物的技术主题进行分析研究。对有机成分进行分析，结果表明含有 3，4 二氢苯并吡喃（A61K31/353，32 项），有氧作为环杂原子的化合物（A61K31/7048，31 项），与碳环稠合的化合物（A61K31/352，29 项），多糖类及其衍生物（A61K31/715，29 项），碳水化合物、糖及其衍生物（A61K31/70，28 项）的抗病毒药物专利较多。抗病毒药物剂型开发以丸剂、锭剂或片剂（71 项）、胶囊剂（56 项）和溶液（52 项）为主。

对植物科属相关 IPC 分类进行统计分析，以了解抗病毒植物药的来源分布。结果表明紫菀科或菊科植物（包括艾属、苍术属、菊属、蒲公英属等）的抗病毒功效开发最多，如一枝黄花、紫锥菊、杏香兔耳风等。此外，豆科（如黄芪、甘草）、禾本科（如淡竹叶）和唇形科（如土茯苓、穿心莲）植物也多具有抗病毒功效，见表 2。

表 2 抗病毒药物的植物科属分布

序号	IPC 分类号	专利族数量	植物科属分类
1	A61K36/00	472	含有来自藻类、苔藓、真菌或植物或其派生物，如传统草药的未确定结构的药物制剂
2	A61K36/18	170	被子植物亚门
3	A61K36/185	90	双子叶植物纲
4	A61K36/28	85	紫菀科或菊科（紫菀或向日葵科），例如甘菊，小白菊，耆草或松果菊属或紫锥花属
5	A61K36/48	77	豆科（豌豆或豆荚科）苏木科；含羞草科；蝶形花科
6	A61K36/899	61	禾本科，例如芦根、竹叶、玉蜀黍（玉米须）或甘蔗
7	A61K36/53	41	唇形科，例如百里香，迷迭香或薰衣草
8	A61K36/73	35	蔷薇科，例如草莓，花楸果，黑莓，黎子或火棘
9	A61K36/23	33	伞形科，例如莳萝、细叶芹、芫荽或土茴香
10	A61K36/484	26	甘草属

对抗病毒药物专利的治疗活性进行统计，结果发现抗病毒药物除同时具有抗细菌、退热、抗炎、抗感染等功效外，还多兼具抗肿瘤、免疫兴奋和治疗心血管系统疾病等作用，见表 3。

表 3 抗病毒药物治疗活性分布

序号	IPC 分类号	专利族数量	治疗活性
1	A61P31/12	757	抗病毒剂
2	A61P31/04	300	抗细菌药
3	A61P35/00	243	抗肿瘤药
4	A61P29/00	171	非中枢性止痛剂，退热药或抗炎剂，例如抗风湿药；非甾体抗炎药
5	A61P1/16	116	治疗肝脏或胆囊疾病的药物，例如保肝药、利胆药、溶石药
6	A61P37/04	106	免疫兴奋剂
7	A61P31/00	104	抗感染药，即抗生素、抗菌剂、化疗剂
8	A61P31/18	88	用于 HIV
9	A61P17/00	87	治疗皮肤疾病的药物
10	A61P9/00	85	治疗心血管系统疾病的药物

对抗病毒药物专利较多的美国、日本和中国分别进行技术主题聚类，以了解各国的研究重点。研究发现，美国侧重于登革病毒、乙型肝炎病毒、人类巨细胞病毒药物；日本侧重于脊髓灰质炎病毒、轮状病毒、诺如病毒药物；中国则偏重于病毒性心肌炎、病毒性肝炎药物的研发。美国在融合蛋白技术方面投入研究较多。日本在 NK 细胞和 T 细胞的免疫活性方面开展研究较多。不同于日本和美国，中药及其植物提取物抗病毒功效的开发在中国占较大比重，如去氢穿心莲内酯、黄酮类化合物、炎琥宁等。此外，中草药还常作为饲料添加剂发挥抗病毒作用。见图 4 ~ 图 6。

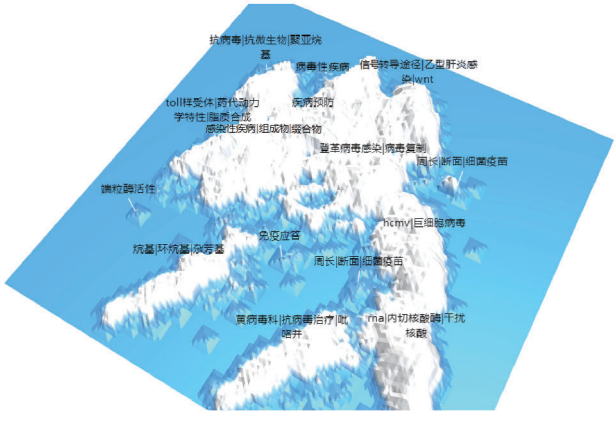


图 4 美国抗病毒药物专利主题聚类沙盘图

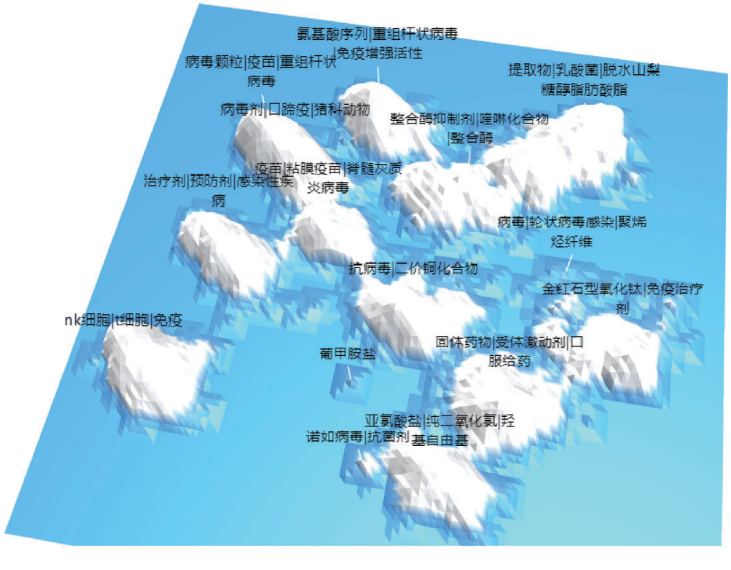


图 5 日本抗病毒药物专利主题聚类沙盘图

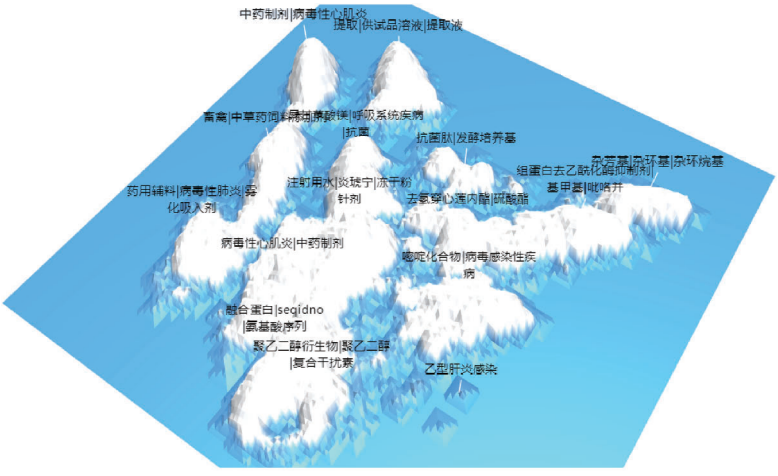


图 6　中国抗病毒药物专利主题聚类沙盘图

6　中国专利申请人分析

中国抗病毒药物专利的申请人中以中国医学科学院药物研究所拥有专利族数量最多，其抗病毒药物研发的重点在于白桦脂醇化合物、咖啡酸、酮内酯类抗生素和喹唑啉类化合物等的制备方法和应用。北京三元基因工程有限公司拥有的专利数量最多，干扰素突变体及其衍生物，重组人干扰素的制备方法为其研发重点。江苏康缘药业股份有限公司则主要集中于植物药提取物的抗病毒作用的研发，以生物碱类化合物为主。以北京三元基因工程有限公司专利价值较高，价值度在 8 分及以上的专利占 92.31%。见表 4。

表 4　中国抗病毒药物专利申请人及其研发主题

序号	申请人	专利族数量	专利数	研发主题
1	中国医学科学院药物研究所	26	43	盐酸小檗碱；大环内酯类抗生素；白桦脂醇；喹唑啉类化合物
2	福州大学 83.93	23	43	吗啉衍生物；磺酸基酞菁；白蛋白；青蒿素衍生物
3	北京三元基因工程有限公司	21	55	重组人干扰素/干扰素突变体/干扰素衍生物；聚乙二醇衍生物；硫酸特布他林
4	中国海洋大学	20	28	生物碱衍生物；吲哚生物碱类；病毒受体
5	山东大学	19	32	邻苯甲酰磺酰亚胺；组蛋白去乙酰化酶抑制剂；抗病毒剂；乙型病毒性肝炎
6	中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所	17	29	二氢吡啶类化合物；胸腺五肽；磷酸奥司他韦；苯丙酸
7	暨南大学	17	30	抗病毒蛋白；穿心莲内酯衍生物；阳离子聚合物；咖啡酸衍生物
8	江苏康缘药业股份有限公司	16	30	中药提取物/组合物；黄酮类化合物；生物碱类化合物；解毒作用
9	中国药科大学	15	20	制剂制备工艺；膦酰胺；去氧鬼臼毒素；超临界流体
10	广东东阳光药业有限公司	15	31	神经氨酸酶抑制剂；氨基；小分子抑制剂 3；小分子抑制剂 2

讨　论

1　抗病毒药物专利的时间与空间分布特点

从时间线来看，2014—2017 年，中国和全球的抗病毒药物专利呈一致性快速增长。分析其原因，2013 年初 H7N9 型禽流感在我国开始流行，2014 年 2 月西非暴发埃博拉病毒，引起大规模病毒疫情。推测 2014 年抗病毒药物专利的申请量呈快速增长，可能与这 2 种传染病的大流行相关。2019 年末，新型冠状病毒肺炎开始在全球肆虐，推测未来 1 ~ 3 年抗病毒药物专利申请可能会出现一个新的增长高峰。

从空间分布来看，美国、日本和中国拥有抗病毒药物新技术较多，且显著领先于其他国家。其中又以美国抗病毒药物专利的价值度较高，以明显优势高于中国和日本。因此，美国在抗病毒药物研究领

域的技术主导地位可见一斑。

美国、中国和日本三方的抗病毒药物技术创新各有偏重。从疾病角度来看,本国地区的高发疾病相关药物研发投入较多。由于饮食习惯等因素,在日本由诺如病毒、轮状病毒引起的感染性腹泻在学龄前儿童中的发病率很高[3],故日本对诺如病毒和轮状病毒疫苗的技术研发较多。自第二次世界大战时期起登革热在东南亚地区流行,导致很多士兵感染死亡,美国便积极投入登革热疫苗的研究[4]。病毒性肝炎是世界流行性传染病,对全球各国都造成了重大的经济负担,而我国更是病毒性肝炎的高流行区,近年来死亡率一直居于我国法定传染病报告的前列[5],因此抗病毒性肝炎药物在美国和中国均是重点研究对象。

技术方面,美国对融合蛋白技术研究较多,如具有免疫调节作用的融合蛋白[6],用于疫苗和诊断学的新型纳米颗粒融合蛋白的研究等[7]。日本在提高 NK 细胞和 T 细胞的免疫活性[8]方面开展研究较多。中医药是中国的特色,传统中药因其“多组分、多靶点、多效应”等特点[9]在抗病毒治疗中具有独特的优势,可通过多靶点干预和调动机体内在免疫机制,调控病毒所致炎症反应,发挥积极作用。研发重点主要集中在对乙型肝炎病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒和柯萨奇病毒等的预防与治疗方面[10],如去氢穿心莲内酯、黄酮类化合物、炎琥宁等。此外,中草药由于其药源广泛、价格低廉、无毒副作用等优势在预防家禽、畜类疾病中常常用作饲料添加剂发挥抗病毒作用[11]。

2 抗病毒药物专利的申请人及其技术分布特点

拥有抗病毒药物专利较多的申请人主要来自美国,其中以美国的 Gilead 公司在本领域的技术占主导地位,专利在全球范围广泛布局,且专利价值度颇高。Gilead 公司素来以抗病毒类药物为核心竞争力,其研究重点在于艾滋病、呼吸系统疾病、肝病等抗病毒药物的研发,具体研究涉及抗逆转录病毒药物的研发[12]、冠状病毒科病毒感染的药物开发[13]、含 RNA 聚合酶抑制剂的治疗病毒感染的组合物研究[14]等。药物涉及核苷类似物、嘧啶类、toll 样受体等。本次新型冠状病毒肺炎所应用的药物瑞德西韦即是一种通过抑制病毒核酸合成而发挥抗病毒作用核苷类似物[15],正是 Gilead 公司所研发。

中国抗病毒药物专利申请人中以中国医学科学院药物研究所拥有专利族数量最多,其抗病毒药物的研发重点在于酮内酯类抗生素、喹唑啉类化合物、白桦脂醇化合物、生物碱类化合物[16]的晶型、构效关系、药理学活性[17],及制备方法等。我国拥有的抗病毒药物专利数量最多的申请人为北京三元基因工程有限公司,以干扰素突变体及其衍生物,重组人干扰素的制备方法为其主要研发方向。如干扰素 α 突变体及其聚乙二醇衍生物[18],干扰素 α 与硫酸庆大霉素的雾化吸入剂[19]等,其拥有专利的价值度较高。江苏康缘药业股份有限公司是一家致力于中药现代化,改进传统中药产品及研制新型中药制剂的中药生产、研发企业,抗病毒药物研发的重点是生物碱类、黄酮类化合物。

3 抗病毒药物专利的主要技术分布特点

对抗病毒药物专利的技术主题进行分析,结果显示,有机成分中含有 3,4 二氢苯并吡喃结构的化合物,如儿茶素类化合物、香豆素衍生物、花青素、黄酮类化合物等研发较多,如:具有抗肝炎病毒作用的水飞蓟宾[20],兼具抗病毒与抗肿瘤作用的青蒿素[21];由表没食子儿茶素没食子酸酯、单宁酸和黄芪多糖混合而成的用于抑制冠状病毒感染的组合物制剂[22];富含黄酮类化合物和香豆素类化合物的植物药紫花地丁,在抗炎、抑菌、抗病毒和抗肿瘤方面功效的开发等[23]。

对植物的科属来源进行统计分析结果发现紫菀科或菊科植物(包括艾属、苍术属、菊属、蒲公英属等)的抗病毒功效开发最多,如一枝黄花、紫锥菊、杏香兔耳风等。现有研究表明菊科植物中广泛分布的萜类天然产物、噻吩类化合物具有显著的清热解毒、抗菌、抗病毒活性[24-25]。基于分子对接技术筛选获得潜在抗新型冠状病毒活性成分中具有代表性的成分之一即为紫菀中的紫菀五肽 A[26]。此外,豆科(如黄芪、甘草)、禾本科(如淡竹叶)和唇形科(如土茯苓、穿心莲)植物也多具有抗病毒功效。

对抗病毒药物的治疗活性统计发现,具有抗病毒活性的药物同时兼具抗肿瘤活性的比例较高。现有研究表明喹诺酮类[27]、植物抗菌肽[28]、喹啉及其衍生物[29],以及蒽醌类[30]、多酚类[31]、黄酮类[32]植物提取物等多种成分同时具有抗病毒和抗肿瘤活性。这也提示我们,今后在药物开发中是否可以在 2 个领域的药物中相互寻找交叉点,在药物新用途的开发中寻找可能性。

4 结语

抗病毒药物的研发与病毒性疾病的流行呈一定

的时间和空间相关性。未来 3 年抗病毒药物的研发可能呈现一个新的增长。美国在抗病毒药物技术领域占据首要地位,中国和日本紧随其后。传统中医药是中国在抗病毒药物研发领域竞争的特点和优势,但其技术创新还远远不够,海外布局和专利价值均有待加强。在有效抗病毒药物研发困难的环境下,中药的抗病毒作用及其有效成分的开发具有重要意义。本研究发掘的抗病毒药物的化合物成分结构、治疗活性交集、重点植物科属、技术热点和空白点、主要技术所有者等信息,希望能为今后抗病毒药物的研发工作提供一些思路与参考。

[参 考 文 献]

[1] CAGNO V, TINTORI C, CIVRA A, *et al*. Novel broad spectrum virucidal molecules against enveloped viruses[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0208333.

[2] 谢智敏,范晓波,郭倩玲. 专利价值评估工具的有效性比较研究[J]. 现代情报,2018,38(4):124 - 129.

[3] KOBAYASHI M, MIYAZAKI M, OGAWA A, *et al*. Sustained reduction in rotavirus-coded hospitalizations in children aged <5 years after introduction of self-financed rotavirus vaccines in Japan[J]. *Human Vac Immunother*,2020,16(1):132 - 137.

[4] 林永丽,李旭霞,陈伯华. 美国登革热的研究现状[J]. 疾病监测,2012,27(5):418 - 420.

[5] 刘小畅,赵婷,赵志梅,等. 中国居民病毒性肝炎流行趋势分析[J]. 预防医学,2018,30(5):433 - 437.

[6] 弗雷德哈钦森癌症研究中心. 免疫调节融合蛋白及其用途:CN,107531805A[P]. 2018 - 01 - 02.

[7] KJ 生物科学有限公司. 用于疫苗和诊断学的 Dps 融合蛋白:CN,105399833A [P]. 2016 - 03 - 16.

[8] CELLECTIS. Specific endonuclease gene inactivation by using the method for improving the functionality of a cell NK: JP, 2018519816A [P]. 2018 - 07 - 26.

[9] 寇爽,李立,姜帆,等. 中药复方抗流感病毒作用机制研究概述[J]. 中医杂志,2014,55(10):885 - 888.

[10] 朱文凯,梁海燕,马平川,等. 中药抗病毒活性及其作用机制的研究进展[J]. 江苏中医药,2019,51(6):86 - 89.

[11] 邵琪. 抗病毒中药在治疗疾病过程中的应用[J]. 家禽科学,2011(11):35 - 36.

[12] Gilead Sciences Inc. Antiretroviral agents: AU, 2015308907B2 [P]. 2018 - 10 - 18.

[13] Gilead Sciences Inc. 治疗沙粒病毒科和冠状病毒科病毒感染的方法:CN,108348526A [P]. 2018 - 07 - 31.

[14] Gilead Sciences Inc. 用於治疗病毒感染之含 RNA 聚合酶抑制剂与环糊精的组合物:TW,201919648A[P]. 2019 - 06 - 01.

[15] JOHN H, HANNAL H, PETER L, *et al*. Advances in respiratory virus therapeutics-a meeting report from the 6thisirv antiviral group conference[J]. *Antivir Res*, 2019,167:45 - 67.

[16] 祖勉. 黄酮衍生物体外抗流感病毒及抗炎活性评价[A]//中国药理学会第十一次全国学术会议专刊[C]. 2011.

[17] 赵睿. 抗病毒药物的晶型研究[A]//第三届中国晶型药物研发技术研讨会暨中国晶体学会药物晶体学专业委员会成立大会论文集[C]. 2011.

[18] 北京三元基因工程有限公司. 干扰素 α 突变体及其聚乙二醇衍生物:CN,102584980A [P]. 2012 - 07 - 18.

[19] 北京三元基因工程有限公司. 干扰素 α 与硫酸庆大霉素的雾化吸入剂:CN,103721244A[P]. 2014 - 04 - 16.

[20] Madaus GmbH. Silibinin component for the treatment of hepatitis:EP,2392326B1[P]. 2018 - 01 - 24.

[21] Georgetown University. Use of Artemisinin for Treating Tumors Induced by Oncogenic Viruses and for Treating Viral Infections: US,20190269648A1[P]. 2019 - 09 - 05.

[22] 中国人民解放军疾病预防控制所. 一种广谱性病毒感染抑制剂:CN,105535012B[P]. 2018 - 03 - 13.

[23] 李永生,何希瑞,杨燕,等. 紫花地丁化学成分与药理活性研究新进展[J]. 环球中医药,2013,6(4):313 - 318.

[24] 师彦平. 西部中药多样性萜类成分的研究[A]//中国化学会第八届天然有机化学学术研讨会论文集[C]. 2010.

[25] 张丽. 三种药用植物次生代谢物结构及其生物活性研究[D]. 兰州大学,2014.

[26] 马婧,霍晓乾,陈茜,等. 基于 Mpro 和 PLP 筛选潜在抗新型冠状病毒中药研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(6):1219 - 1224.

[27] 赵春景,魏来. 喹诺酮类抗菌药物的抗肿瘤作用[J]. 中国药房,2003(10):52 - 53.

[28] 郑兰兰,陆强,刘丹丹,等. 植物抗菌肽的抗肿瘤活性及其临床治疗展望[J]. 国外医药(抗生素分册),2017,38(6):279 - 283.

[29] JONATHAN R, SARA M, IVÁN D, *et al*. Synthesis of novel quinoline-based 4,5-dihydro-1H-pyrazoles as potential anticancer, antifungal, antibacterial and antiprotozoal agents[J]. *Eur J Med Chem*,2017, 131:237 - 254.

[30] 郑言博,马卓. 蒽醌类化合物抗菌与抗肿瘤活性的研究进展[J]. 湖北中医杂志,2012,34(2):74 - 76.

[31] 陆雪莹,热依木古丽·阿布都拉,李艳红,等. 新疆石榴皮总多酚有效部位的抗氧化、抗菌及抗肿瘤活性[J]. 食品科学,2012,33(9):26 - 30.

[32] 何忠梅,白冰,王慧,等. 千里光总黄酮体外抗肿瘤和抗病毒活性研究[J]. 中成药,2010,32(12):2045 - 2047.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 08 - 01