DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.036

大黄素抗新型冠状病毒机制研究及蒽醌类化合物抗病毒活性预测

刘京芳[1],刘倩[2],赵英男[3],杨雷[3],王宇佳[4],赵建元[4],苏彦雷[3],孙殿兴[3],岑山[4]
(1.河北省中医药科学院,河北 石家庄 050030;2.河北省优抚医院,河北 石家庄 050051;
3.联勤保障部队第九八〇医院,河北 石家庄 050082;4.中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所,北京 100050)

摘要:目的 研究大黄素对新型冠状病毒RNA聚合酶、主蛋白酶的抑制作用,并预测蒽醌类化合物抗新型冠状病毒活性。方法 利用细胞水平的新型冠状病毒RNA聚合酶催化反应体系检测大黄素对靶酶的抑制活性;利用体外荧光偏振模型测试大黄素对于新型冠状病毒主蛋白酶的抑制活性;应用分子对接技术研究蒽醌类化合物在RNA聚合酶活性位点处的结合方式。结果 实验显示,大黄素在10、25、50 μmol/L浓度对RNA聚合酶抑制率分别为42.01%±3.43%、47.28%±11.20%、84.28%±4.34%;在25、50、100 μmol/L药物浓度并未表现出对主蛋白酶的显著抑制活性;蒽醌类化合物可占据靶酶NTPs通道从而阻碍底物分子的进入。结论 实验证实大黄素对新型冠状病毒RNA聚合酶具有明显的抑制作用;小分子蒽醌类化合物应具有较强的抗新型冠状病毒活性。

关键词:新型冠状病毒;RNA聚合酶;主蛋白酶;分子对接;活性测试;大黄素;蒽醌
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0202-06

Study on Anti-SARS-CoV-2 Mechanism of Emodin and Prediction of Antiviral Activity of Anthraquinone Compounds

LIU Jingfang[1], LIU Qian[2], ZHAO Yingnan[3], YANG Lei[3], WANG Yujia[4], ZHAO Jianyuan[4], SU Yanlei[3], SUN Dianxing[3], CEN Shan[4]
(1. Hebei Province Academy of Chinese Medicine Sciences, Shijiazhuang 050030, Hebei, China;
2. Youfu Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, Hebei, China;
3. The 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050082, Hebei, China;
4. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, Hebei, China)

Abstract: *Objective* To study the inhibitory effect of emodin on SARS-CoV-2 RNA polymerase (RdRp) and main protease (Mpro) and predict the anti-SARS-CoV-2 activity of anthraquinone compounds. *Methods* A cell-level SARS-CoV-2 RNA polymerase catalytic reaction system was used to detect the inhibitory activity of emodin against RdRp. An in vitro fluorescence polarization model was used to test the inhibitory activity of emodin against SARS-CoV-2 Mpro. Molecular docking technology was used to study the binding mode of anthraquinone compounds at the active site of RdRp. *Results* The experiment showed that emodin inhibited RdRp with inhibition rates of 42.01% ± 3.43%, 47.28% ± 11.20% and 84.28% ± 4.34% at concentrations of 10, 25, 50 μmol/L, respectively. It did not show significant inhibitory activity against Mpro at drug concentrations of 25, 50, 100 μmol/L. Anthraquinone compounds can occupy the NTPs channel of the target enzyme, thereby hindering the entry of substrate molecules. *Conclusion* This experiment confirmed that emodin has a significant inhibitory effect on SARS-CoV-2 RNA polymerase. The small molecule anthraquinone compounds in this paper should have strong anti-SARS-CoV-2 activity.

Keywords: SARS-CoV-2; RNA polymerase; main protease; molecular docking; activity test; emodin; anthraquinone

大黄素是一种蒽醌类小分子化合物,具有抗纤维化、抗肿瘤、抗炎、神经保护等多种药理作用[1-13],其结构衍生物亦具有抗肿瘤、抗纤维化、保肝等作用[14-19]。既往笔者研究发现,大黄素具有较强的抗新型冠状病毒活性[20],并模拟了其与新型冠状病毒RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)活性位点的结合模式,而有研究报道认为大黄素作用于主蛋白酶而起到抗病毒作用[21-22],为进一步验证大黄素抗病毒的分子机制,本研究利用HEK293T细胞内转录翻译的新型冠状病毒RNA聚合酶催化体系检测大黄素对RdRp的抑制活性,利用荧光偏振模型检测大黄素对新型冠状病毒主蛋白酶(main protease, Mpro)的抑制活性,并利用分子

基金项目:国家自然科学基金项目(81672041);河北省卫生健康委员会重点科研攻关计划项目(20241370);河北省中医药管理局科研计划项目(2024256)
作者简介:刘京芳(1979-),女,河北石家庄人,副主任医师,硕士,研究方向:中医临床及方剂。
通讯作者:苏彦雷(1983-),男,河北石家庄人,副主任药师,硕士研究生导师,硕士,研究方向:临床药学及药效活性成分筛选。E-mail:suyanlei0161@163.com。
岑山(1969-),男,北京人,高级研究员,博士研究生导师,博士,研究方向:抗感染新药。E-mail:shancen@imb.pumc.edu.cn。

对接方法预测了大黄素甲醚、大黄酸乙酯等 8 种大黄素结构类似物(化学结构见图 1)对 RdRp 抑制活性,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料 大黄素单体购于成都曼思特生物科技有限公司(纯度≥98%),化合物瑞德西韦购于上海吉尔生化有限公司(纯度≥95%),奈玛特韦(即 PF-07321332,纯度≥98.0%)购于默克试剂公司,余试剂器材及实验操作过程同文献[15-16]。

1.2 RNA 聚合酶活性测试 将质粒 pCoV-Gluc、pCOVID19-nsp12、pCOVID19-nsp7、pCOVID 19-nsp8 以 1∶20∶60∶60 的比率转染 HEK293T 细胞[23],12 h 后将细胞重新接种于 96 孔板中(10^4 个细胞/孔),然后用包括瑞德西韦、大黄素在内的培养液进行倍比稀释加入孔中,于 24 h 后,按照 Gasussia 荧光素酶活性检测的方法检测荧光值。步骤操作同文献[24],所示结果是 3 次独立实验的平均值。

1.3 主蛋白酶抑制活性测试 在实验过程中,将奈玛特韦、大黄素分别用 DMSO 溶解而后用反应液稀释至测试浓度Ⅰ~Ⅲ(即 100、50、25 μmol/L),实验在室温(25 ℃)环境下进行,步骤操作参见文献[25-26],最后计算得出大黄素对主蛋白酶的抑制率。

1.4 分子对接实验 分子对接过程同文献[27-28],即从 PDB 数据库下载获得新型冠状病毒 RNA 聚合酶的晶体三维结构(ID:7BV2),通过加氢、计算电荷、合并非极性氢处理后存为 pdbqt 文件,以 center x = 92.517, center y = 92.906, center z = 101.245 为中心,构建一个 60×60×60 的盒子,通过 Vina 运算生成 pdbqt 文件,最后进行相关作图处理。

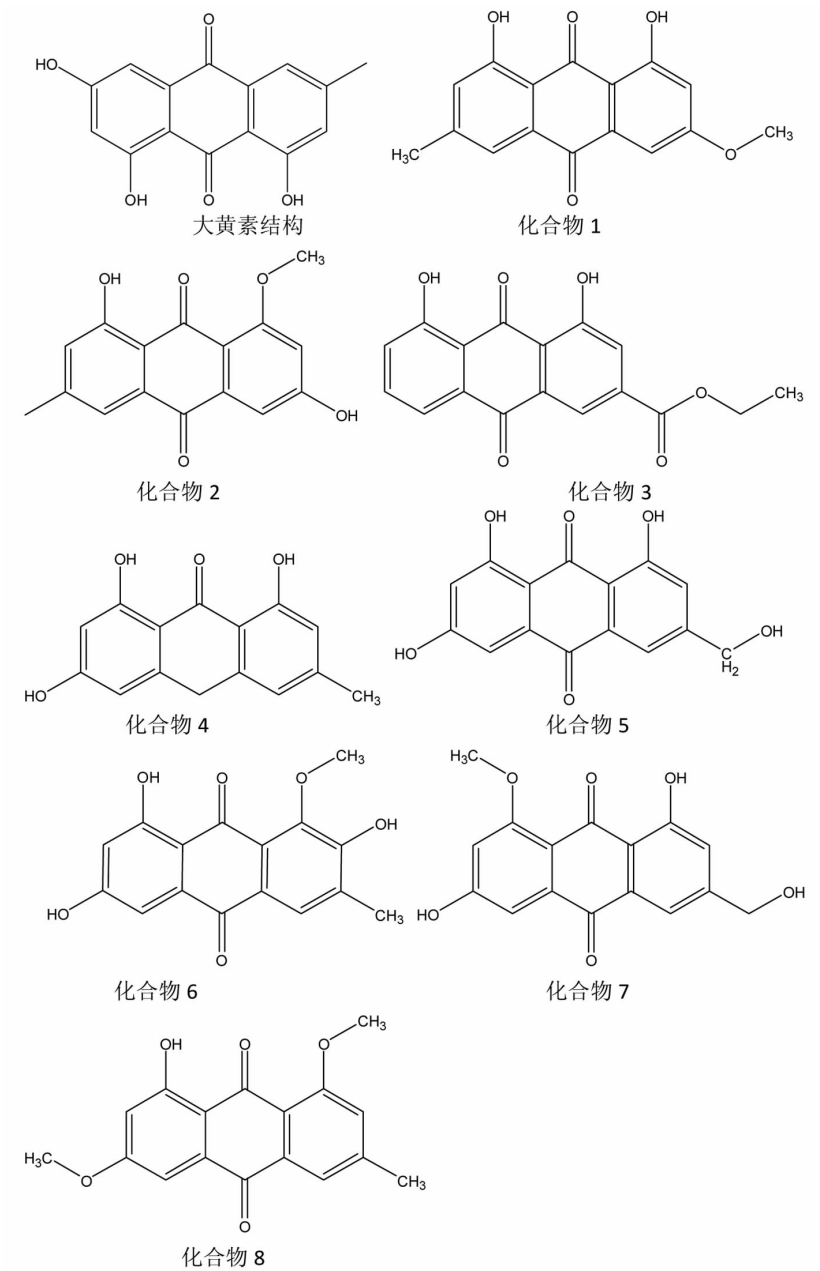


图 1 大黄素及其结构类似物的化学结构

2 结果

2.1 RNA聚合酶抑制性药理实验的测试 质粒pCOVID19-nsp12、pCOVID19-nsp7、pCOVID 19-nsp8转染HEK293T细胞后表达出相应蛋白,并于细胞内组成高效的介导RNA复制的nsp12-nsp7-nsp8聚合酶体系[29-30]。质粒中的pCoV-Gluc DNA首先被宿主细胞DNA依赖的RNA聚合酶识别并转录出RNA链,而后此RNA链被nsp12-nsp7-nsp8识别并复制扩增产出互补RNA链,互补RNA链在宿主细胞内核糖体的作用下完成Gluc蛋白的表达,抑制nsp12则可以使Gluc蛋白表达受到抑制。实验发现瑞德西韦和大黄素均对RNA聚合酶体系具有抑制作用,并呈现出一定的剂量依赖性。见表1。

表1 样品对RdRp抑制率及CCK-8细胞活性检测结果($\bar{x}\pm s$)

项目	化合物浓度梯度	瑞德西韦	大黄素
受试样品	浓度Ⅰ/(μmol/L)	-	50
	浓度Ⅱ/(μmol/L)	25	25
	浓度Ⅲ/(μmol/L)	10	10
试验测定对RdRp抑制率/(%)	浓度Ⅰ	-	84.28±4.34
	浓度Ⅱ	74.01±3.54	47.28±11.20
	浓度Ⅲ	68.10±3.78	42.01±3.43
细胞活性测定	浓度Ⅰ	-	80.37±2.22
	浓度Ⅱ	77.25±0.76	96.65±3.47
	浓度Ⅲ	79.82±1.33	97.87±2.12

2.2 主蛋白酶抑制性药理实验的测试 体外荧光偏振模型测得PF-07321332、大黄素对Mpro抑制率的数据见表2。实验结果证明大黄素对Mpro几乎无抑制作用,其抗病毒活性应该是抑制RdRp的结果。

表2 测试样品对Mpro的抑制率比较 单位:%

样品名称	浓度Ⅰ	浓度Ⅱ	浓度Ⅲ
PF-07321332	91	76	70
大黄素	1	0	-1

2.3 分子对接实验结果 在实验中,化合物1-8均进入至RdRp的NTPs通道活性位点处,并与通道周围氨基酸(LYS545、ARG553、ARG555、VAL557、SER682、GLY683、THR687、ASN691、SER759等)发生相互作用,见插页XXXⅦ-XXXⅧ图2,分子对接过程产生的自由能分别为-7.4、-7.5、-7.2、-7.4、-7.0、-7.5、-7.4、-7.1 kcal/mol。大黄素与RdRp活性位点结合释放的自由能为7.4 kcal/mol[20],笔者推测化合物1-8在药效学上对RdRp产生的抑制作用与大黄素相当,药代动力学差异可能影响它们动物体内的抗病毒效果。

3 结论

在新冠疫情之初,笔者通过同源建模、分子对接等手段预测得出了黄酮类、香豆素类、蒽醌类等化合物具有抗新型冠状病毒的作用,而后通过细胞水平体外实验证明了黄酮类化合物橙皮素、黄芩素、木犀草素以及蒽醌类化合物大黄素等具有抗奥密克戎BA.2.2的药理活性。有研究指出,大黄素抗新型冠状病毒的分子机制为抑制主蛋白酶,本研究利用RNA聚合酶催化体系、荧光偏振模型分别检测了大黄素对新型冠状病毒RNA聚合酶和主蛋白酶的抑制作用,初步实验结果显示其在不同浓度梯度对RNA聚合酶均有显著的抑制作用,但其对主蛋白酶没有抑制活性。新型冠状病毒核酸外切酶nsp14的校对功能是介导核酸类小分子抑制剂活性降低甚至耐药的重要机制[23,31],在实验中并未转染nsp14的相关质粒,故本研究结果中的瑞德西韦活性较实际而言可能被部分夸大,在实际临床中天然小分子的抗病毒活性可能并不弱于瑞德西韦。此外,笔者对多个大黄素结构类似物进行了靶向抑制RdRp的活性预测,推测化合物1-8对RdRp抑制活性与大黄素相近,可对蒽醌类化合物进一步结构修饰以求得到药效及药代动力学均优的化合物,同时,富含此类小分子化合物的食物及中药应该具有较好的抗新型冠状病毒作用。

参考文献

[1] 戚运,陈苏宁. 大黄素改善肠屏障机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2024,42(11):103-108.
[2] 谢蓉,张民权,李莹,等. 大黄素药理作用及新剂型研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(12):120-125.
[3] LIU W,QAED E,ZHU Y L,et al. Research progress and new perspectives of anticancer effects of emodin[J]. Am J Chin Med,2023,51(7):1751-1793.
[4] 吴丛宇,周悦,上官璐茜,等. 大黄素的药理作用机制研究进展[J]. 中国药科大学学报,2023,54(5):634-643.
[5] 陈浪,余武汉,陈海乐,等. 大黄素对肺部炎症性疾病的保护作用[J]. 生命的化学,2023,43(3):428-434.
[6] 张茸祯. 大黄素在心血管疾病中的应用[J]. 国际心血管病杂志,2023,50(2):92-94.
[7] 陈鹏,王琛,罗瑞熙,等. 大黄素通过调节血清代谢改善神经病理性疼痛的机制研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(8):2187-2194.
[8] 石凯歌,段志军. 大黄素修复肠屏障的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):130-133.
[9] 熊轲,张昊,胡图强. 大黄素通过调节自噬抑制口腔鳞状细胞癌细胞的增殖[J]. 口腔医学,2024,44(8):602-608.
[10] 黄伟,胡中柱,张雅琪,等. 大黄素抑制维罗非尼耐药黑色素瘤细胞增殖[J]. 南昌大学学报(医学版),2024,64(3):33-37.
[11] 蔡箫杨,张丽敏,肖寒. 大黄素防治动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床,2024,39(5):1360-1364.
[12] 陶纯立,冯春艳,陶柏楠. 大黄素抗类风湿关节炎的作用机制研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2024,13(1):67-70,80.
[13] ZHENG Q,LI S,LI X,et al. Advances in the study of emodin: an update on pharmacological properties and mechanistic basis[J]. Chin Med,2021,16(1):102.
[14] 陈家琪,刘佳琪,胡会龙,等. 大黄素甲醚、大黄酸的研究进展[J]. 中国兽药杂志,2023,57(8):79-87.
[15] 张进宇,张少波,徐红,等. 大黄素甲醚改善小鼠非酒精性脂肪性肝病的研究[J]. 药学学报,2024,59(4):939-947.
[16] 郭浩林,姚杰凝,董璐,等. 大黄素甲醚对酒精性肝纤维化小鼠NLRP3信号通路及肠道菌群的影响[J]. 中国药理学通报,2024,40(5):999-1000.
[17] 梁瑞峰,宋献美,葛文静,等. 大黄素甲醚通过调控Keap1/Nrf2信号通路抗大鼠肝纤维化的作用[J]. 中药药理与临床,2024,40(10):46-51.
[18] 邢志华,徐志远,申光焕,等. 大黄素结构修饰及其生物活性研究进展[J]. 中国药学杂志,2022,57(16):1316-1322.

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.037

复方金钱草颗粒治疗输尿管结石的临床研究

游云超,魏谭军,张杰,陈健友,徐韬,陈政
(达州市中西医结合医院,四川 达州 635000)

摘要:目的 分析复方金钱草颗粒治疗输尿管结石的治疗效果。方法 以医院2023年5月—2025年5月收治的输尿管结石患者200例进行研究,采用随机数字表法分为两组,对照组100例采用常规基础治疗,观察组100例在此基础上予以复方金钱草颗粒治疗,对比两组治疗效果、中医症状积分、结石排出率、排石时间、疼痛情况、不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率为95.0%(95/100),远高于对照组的85.0%(85/100),组间比较差异具有显著统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组中医症状积分、排石时间、疼痛评分低于对照组,组间比较差异具有显著统计学意义($P<0.05$);观察组结石排出率为85.0%(85/100),对照组为69.0%(69/100),组间比较差异具有显著统计学意义($P<0.05$);治疗3个月后,观察组复发率为2.0%(2/100),低于对照组的11.0%,组间比较差异具有显著统计学意义($P<0.05$)。结论 对输尿管结石患者采用复方金钱草颗粒治疗能有效缩短排石时间,提高结石排出率,缓解患者相关症状,减轻疼痛程度,且安全性良好,具有较高应用价值。

关键词:输尿管结石;复方金钱草颗粒;排石效果;中西医结合治疗;疼痛缓解
中图分类号:R269.934 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0205-04

Clinical Study on Compound Jinqiancao Granules(复方金钱草颗粒) in Treatment of Ureteral Calculi

YOU Yunchao, WEI Tanjun, ZHANG Jie, CHEN Jianyou, XU Tao, CHEN Zheng
(Dazhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China)

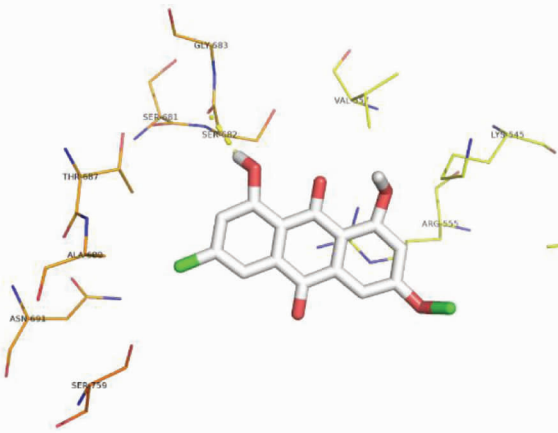
Abstract: *Objective* To evaluate the clinical efficacy of Compound Jinqiancao Granules(复方金钱草颗粒) in the treatment of ureteral calculi. *Method* A total of 200 patients with ureteral calculi treated at the hospital from May 2023 to May 2025 were randomly divided into two groups using a random number table. The control group(100 cases) received standard basic therapy,

基金项目:国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培训项目(T20234832005)
作者简介:游云超(1983-),男,四川邻水人,副主任医师,学士,研究方向:中西医泌尿疾病诊疗。

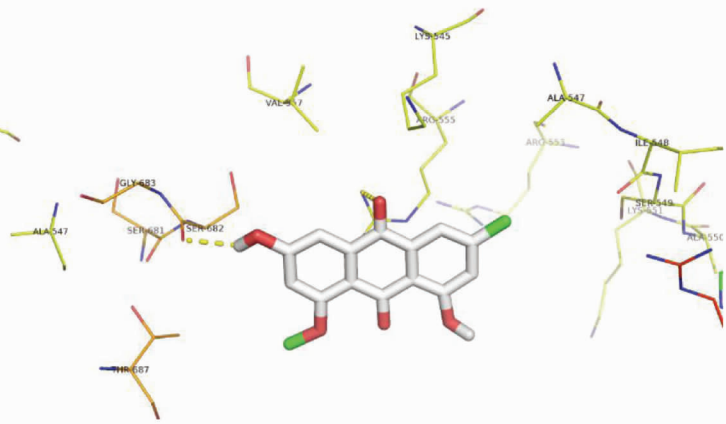
[19] 王洁,张启立,赵磊,等. 大黄素及衍生物的合成与抗肿瘤活性的研究进展[J]. 华西药学杂志,2023,38(2):214-221.
[20] 常红,刘倩,李方龙,等. 大黄素抗奥密克戎毒株BA.2.2药理活性的研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(9):17-19.
[21] CARUSO F, ROSSI M, PEDERSEN J Z, et al. Computational studies reveal mechanism by which quinone derivatives can inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(12): 1868-1877.
[22] JANG W D, JEON S, KIM S, et al. Drugs repurposed for COVID-19 by virtual screening of 6,218 drugs and cell-based assay[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(30): e2024302118.
[23] ZHAO J Y, GUO S S, YI D R, et al. A cell-based assay to discover inhibitors of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase[J]. Antiviral Res, 2021, 190: 105078.
[24] 邸琨,谢小华,赵田华,等. 根皮素对新型冠状病毒RNA聚合酶抑制活性的实验研究及类似物活性预测[J]. 中华中医药学刊,2025,43(11):28-31.
[25] 王绛辉,张晶,段绪红,等. 黄酮类化合物抑制新型冠状病毒主蛋白酶的研究[J]. 中华中医药学刊,2023,41(4):13-16,262.
[26] 张培红,赵洁,张欣欣,等. 桑辛素对新型冠状病毒主蛋白酶抑制作用的研究[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):9-11.
[27] 苏彦雷,刘倩,王君平,等. 黄芩素抗奥密克戎毒株BA.2.2活性的研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(8):14-16,259.
[28] 王利华,刘军,邸琨,等. 木犀草苷抗奥密克戎毒株药理活性的研究[J]. 中华中医药学刊,2023,41(7):26-28.
[29] 海洋,谢建平. SARS-CoV-2 NSP7和NSP8的研究进展[J]. 生物信息学,2021,19(3):149-158.
[30] SARMA H, JAMIR E, SASTRY G N. Protein-protein interaction of RdRp with its co-factor NSP8 and NSP7 to decipher the interface hotspot residues for drug targeting: a comparison between SARS-CoV-2 and SARS-CoV[J]. J Mol Struct, 2022, 1257: 132602.
[31] MOELLER N H, SHI K, DEMIR Ö, et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(9): e2106379119.

大黄素抗新型冠状病毒机制研究及蒽醌类化合物抗病毒活性预测

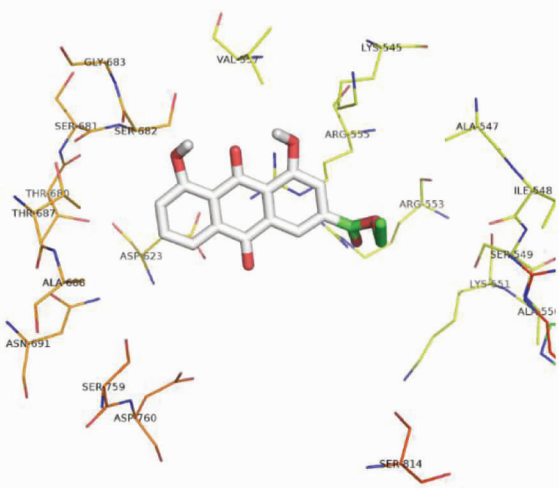
(正文见 202 – 205 页)



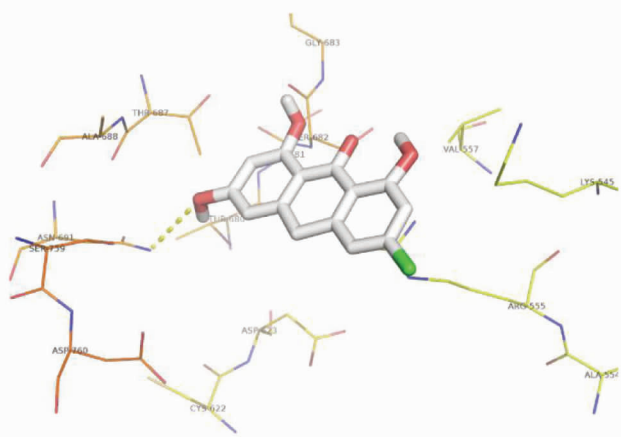
A. 化合物1与靶酶位点处氨基酸的相互作用



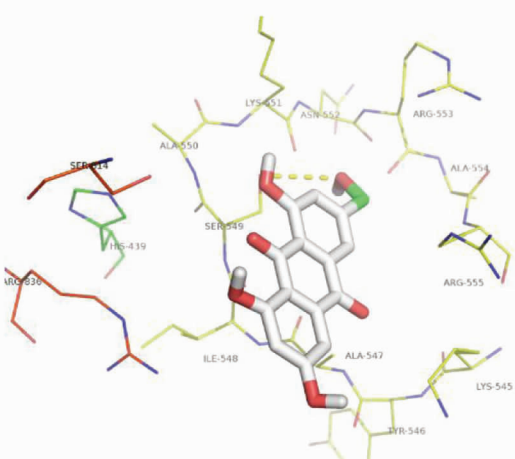
B. 化合物2与靶酶位点处氨基酸的相互作用



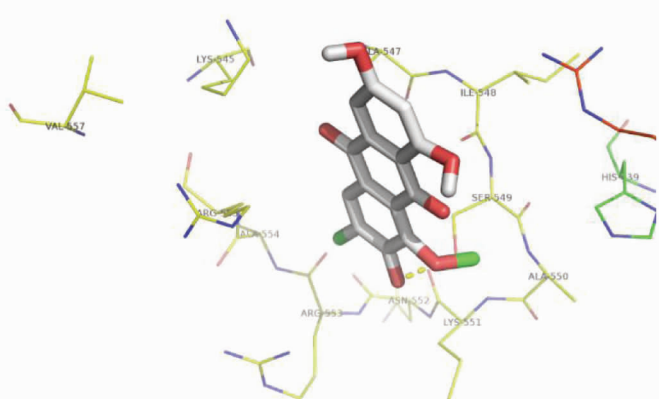
C. 化合物3与靶酶位点处氨基酸的相互作用



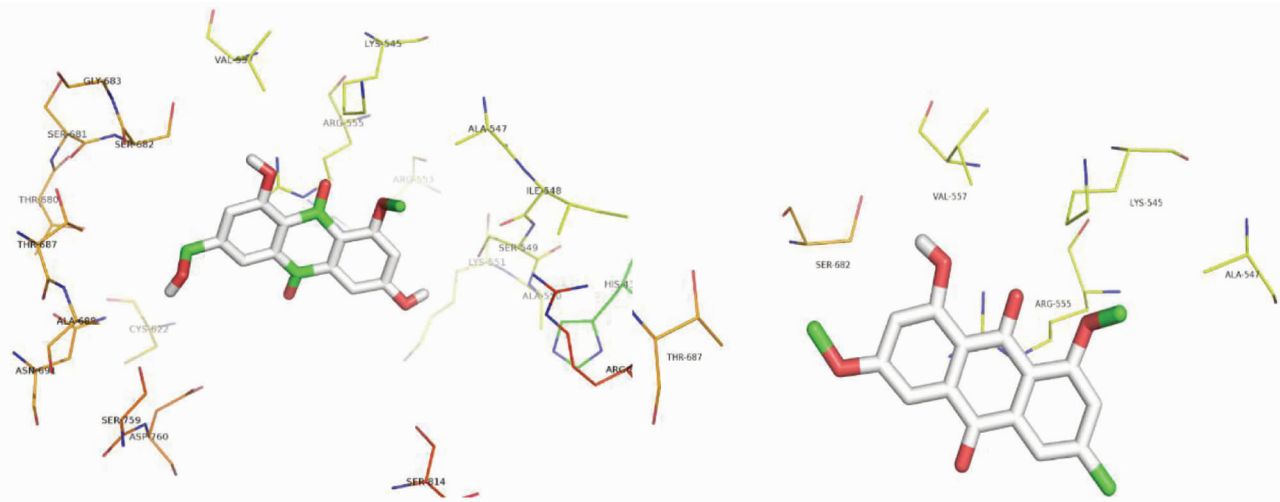
D. 化合物4与靶酶位点处氨基酸的相互作用



E. 化合物5与靶酶位点处氨基酸的相互作用



F. 化合物6与靶酶位点处氨基酸的相互作用

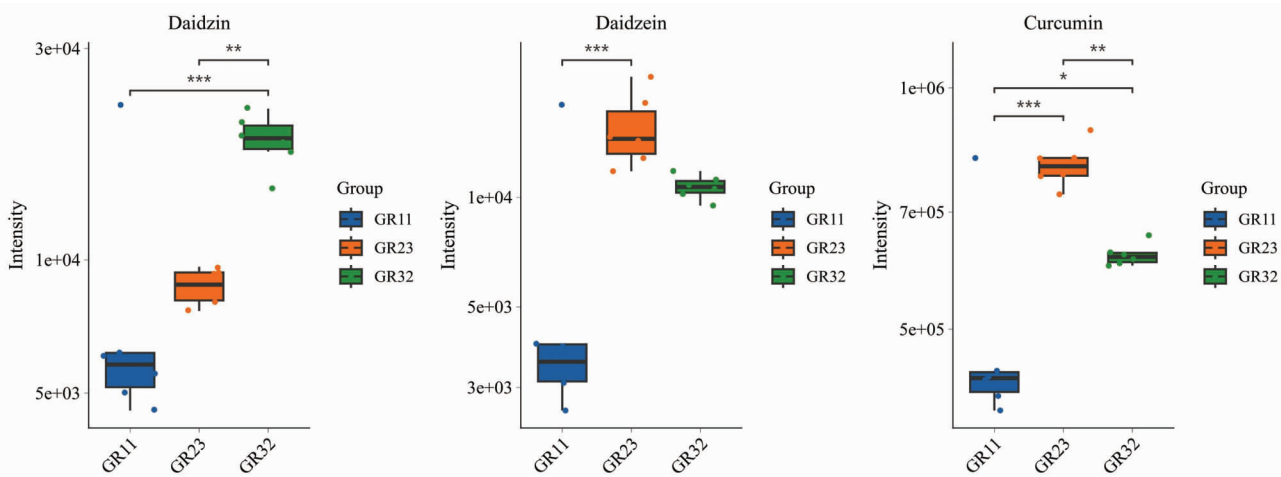


G. 化合物7与靶酶位点处氨基酸的相互作用　　H. 化合物8与靶酶位点处氨基酸的相互作用

图 2　化合物 1 – 8 与 RdRp 的 NTPs 通道处氨基酸的相互作用

基于分子对接与 SPR 实验研究祛风通络药对天麻 – 附子中黄酮酚化合物与 CNR 结合的亲和力

（正文见 242 – 246 页）



注：GR11 为天麻 – 附子药对 1∶1 剂量比水煎液样本；GR23 为天麻 – 附子药对 2∶3 剂量比水煎液样本；GR32 为天麻 – 附子药对 3∶2 剂量比水煎液样本。* 表示两组样本化合物相对含量比较差异有统计学意义，* * 表示 $P<0.01$，* * * 表示 $P<0.001$。

图 1　大豆苷（Daidzin）、大豆苷元（Daidzein）、姜黄素（Curcumin）在天麻 – 附子药对各剂量比水煎液样本中的相对含量