

引用:孙玲,孙楠,徐攀,马建新.连翘化学成分及抗呼吸道病毒作用机制研究进展[J].中医药导报,2025,31(3):146-154.

# 连翘化学成分及抗呼吸道病毒作用机制研究进展

孙 玲<sup>1,2</sup>,孙 楠<sup>1</sup>,徐 攀<sup>1</sup>,马建新<sup>1</sup>

(1.连云港市立东方医院,江苏 连云港 222042;

2.南京中医药大学,江苏 南京 210023)

**[摘要]** 连翘作为常用清热解毒类药物,具有清热解毒、消肿散结、疏散风热的功效,是治疗呼吸系统疾病的常用药材。通过查阅国内外文献,对连翘所含苯乙醇苷类、木质素类、酚酸类、挥发油类、黄酮类等主要化学成分进行整理归纳,并对连翘抗3种常见呼吸道病毒[合胞病毒(RSV)、流感病毒(IV)及新型冠状病毒(SARS-CoV-2)]的作用和作用机制进行总结。

**[关键词]** 连翘;化学成分;流感病毒;合胞病毒;新型冠状病毒;作用机制;综述

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)03-0146-09

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.03.024

## Research Progress on Chemical Constituents of Lianqiao (Forsythiae Fructus) and Its Mechanisms of Action against Respiratory Viruses

SUN Ling<sup>1,2</sup>, SUN Nan<sup>1</sup>, XU Pan<sup>1</sup>, MA Jianxin<sup>1</sup>

(1.Lianyungang Municipal Oriental Hospital, Lianyungang Jiangsu 222042, China;

2.Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210023,China)

**[Abstract]** As a commonly used traditional Chinese medicine for clearing heat and detoxifying, Lianqiao (Forsythiae Fructus) has the effects of clearing heat and detoxifying, reducing swelling and dissipating lumps, and dispelling wind-heat. It is a commonly used medicinal material for the treatment of respiratory system diseases. By reviewing domestic and international literature, this paper organizes and summarizes the main chemical constituents of Lianqiao (Forsythiae Fructus), such as phenylethanoid glycosides, lignans, phenolic acids, volatile oils, and flavonoids. It also summarizes the effects and mechanisms of action of Lianqiao (Forsythiae Fructus) against three common respiratory viruses: respiratory syncytial virus (RSV), influenza virus (IV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

**[Keywords]** Lianqiao (Forsythiae Fructus); chemical constituents; influenza virus; RSV; SARS-CoV-2; mechanism of action; review

上呼吸道感染作为常见的临床疾病,呈现出一定的流行趋势和季节性特点,对人类健康构成严重威胁。引起上呼吸道感染的病原体中70%~80%为病毒<sup>[1]</sup>,其中对人类健康危害较大且研究较充分的是呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒(IV)及新型冠状病毒(SARS-CoV-2)。RSV<sup>[2]</sup>、IV<sup>[3]</sup>及SARS-CoV-2<sup>[4]</sup>均为单链RNA病毒,该类病毒基因组由单链核糖核酸构成,结构简单且具有高度变异性。这使得病毒能够迅速适

应不同的宿主环境和免疫压力,具有很强的传播性和致病力。鉴于以上常见呼吸道病毒的高变异性,使其对小分子抗病毒化药极易出现耐药性。中医药在治疗上呼吸道病毒感染中,不仅可通过干预病毒生命周期中的不同环节抑制病毒的复制和传播,还可通过调节人体免疫,改善病毒感染过程中人体过激的免疫反应,达到标本兼治的目的。

连翘,作为木犀科连翘属多年生草本植物,自古以来便

通信作者:马建新,男,主任医师,研究方向为肿瘤学

是我国传统医药学中的重要组成部分<sup>[5]</sup>。连翘以其独特的清热解毒、消肿散结、疏散风热等功效,在中医临幊上发挥着不可替代的作用<sup>[6]</sup>。尤其在《神农本草经》《本草图经》等古代医学典籍中,连翘的药用价值得到了详尽的阐述与认可。近年来,连翘的药理作用备受关注,国内外学者对其进行了深入的研究。研究发现其在抗炎、降脂、保肝、抗菌、抗病毒及神经系统保护等方面具有显著的药理活性<sup>[7]</sup>。作为上呼吸道感染常用清热解毒类代表中草药之一,连翘临幊应用历史悠久且广泛。2020年版《中华人民共和国药典》中治疗上呼吸道感染的中成药中含有连翘的有24种(成分相同剂型不同的除外),含盖片剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、栓剂及丸剂等<sup>[8]</sup>。连翘及以连翘为组分的成药制剂在多次呼吸系统流行性疾病中发挥了重要的作用。笔者就连翘的化学成分及其对呼吸道病毒感染的作用及机制进行综述,以期为其在上呼吸道感染治疗中的进一步开发和应用提供依据。

## 1 连翘的化学成分

由于连翘具有极高的药用价值,目前其化学成分得到了充分的研究,包括苯乙醇苷类、木脂素类、酚酸类、挥发油类、黄酮类及其他类等。为了保障药用标准、遏制连翘抢青,《中华人民共和国药典》规定老翘含连翘苷不得少于0.15%、含连翘酯苷A不得少于0.25%,青翘中挥发油含量不得少于2.0%(mL/g)、连翘苷含量不得少于0.15%、连翘酯苷A含量不得少于3.5%。

**1.1 苯乙醇苷类成分** 苯乙醇苷类成分作为连翘的主要成分类型之一,近年来得到广泛关注。这类化合物由苯乙醇和糖基结合而成,具有独特的化学结构和广泛的药理活性,尤

其在抗炎和抑菌方面表现出显著的疗效。目前,已从连翘中分离得到多种苯乙醇苷类化合物,如连翘酯苷A、B、C、D等。这些化合物在连翘植株中各部位中均有较高含量,是连翘发挥药效的关键物质基础。(见表1)

表1 连翘中常见的苯乙醇苷类成分

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
1	连翘酯苷A(Forsythoside A)	79916-77-1	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	624.59	[9]
2	连翘酯苷B(Forsythoside B)	81525-13-5	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>19</sub>	756.70	[9]
3	连翘酯苷C(Forsythoside C)	84213-44-5	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	640.59	[10]
4	连翘酯苷D(Forsythoside D)	84233-74-9	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	478.44	[11]
5	连翘酯苷E(Forsythoside E)	93675-88-8	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> O <sub>12</sub>	462.45	[9]
6	连翘酯苷F(Forsythoside F)	94130-58-2	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>19</sub>	756.70	[12]
7	连翘酯苷G(Forsythoside G)	129802-19-3	C <sub>33</sub> H <sub>40</sub> O <sub>19</sub>	770.73	[13]
8	连翘酯苷H(Forsythoside H)	1178974-85-0	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	624.59	[10]
9	连翘酯苷I(Forsythoside I)	1177581-50-8	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	624.59	[10]
10	木通苯乙醇苷A(Calceolarioside A)	84744-28-5	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	478.45	[14]
11	木通苯乙醇苷B(Calceolarioside B)	105471-98-5	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	478.45	[9]
12	异连翘酯苷(Isoforsythiaside)	1357910-26-9	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	624.59	[15]
13	Lipodeside A	110326-99-3	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>	608.59	[16]
14	plantainoside B	136083-85-7	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	478.45	[15]
15	红景天苷(Salidroside)	10338-51-9	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	300.30	[9]
16	金石蚕苷(Poliumoside)	94079-81-9	C <sub>33</sub> H <sub>40</sub> O <sub>19</sub>	770.73	[17]

**1.2 木脂素类成分** 木脂素类成分是一类具有独特生物活性的天然产物,广泛存在于植物界中。连翘中木脂素类成分含量较高,药理活性较强,是其重要的特征性成分。(见表2)

表2 连翘中常见的木脂素类成分

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
1	(+)-表松脂酚((+)-Epipinoresinol)	24404-50-0	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	358.39	[18]
2	8-羟基松脂醇(8-Hydroxypinoresinol)	81426-17-7	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>7</sub>	374.38	[15]
3	Epieudesmin(Epieudesmin)	60102-89-8	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	386.44	[19]
4	Hedyotol A	97400-01-6	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>9</sub>	536.57	[20]
5	Hedyotol C	97465-79-7	C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> O <sub>11</sub>	584.61	[20]
6	Icariside E4	126253-42-7	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> O <sub>10</sub>	506.54	[16]
7	安五脂素(Anwulignan)	107534-93-0	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	328.40	[21]
8	橄榄树脂素(olivil)	2955-23-9	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	376.40	[22]
9	甲基牛蒡酚(dimethylmatairesinol)	25488-59-9	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	386.44	[7]
10	开环异落叶松树脂酚(Secoisolariciresinol)	29388-59-8	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	362.42	[9]
11	苦鬼臼素-4-O-β-D-葡萄糖苷(Pinoresinol 4-O-β-D-glucoside)	1400-92-6	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	576.55	[23]
12	连翘苷(Phillyrin)	487-41-2	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> O <sub>11</sub>	534.55	[24]
13	连翘脂素(Phillygenin)	487-39-8	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	372.41	[25]
14	罗汉松脂苷(Matairesinoside)	23202-85-9	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>11</sub>	520.53	[23]
15	牛蒡子苷(Arctiin)	20362-31-6	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> O <sub>11</sub>	534.55	[26]
16	牛蒡子苷元(Arctigenin)	7770-78-7	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	372.41	[9]
17	松脂醇(Pinoresinol)	487-36-5	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	358.39	[9]
18	松脂醇-4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(Pinoresinol 4-O-β-D-glucopyranoside)	69251-96-3	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>11</sub>	520.53	[23]
19	松脂素(Pinoresinol)	487-36-5	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	358.39	[21]
20	松脂素单甲基醚-4-O-B-D-葡萄糖苷((+)-Pinoresinol monomethyl ether O-β-D-glucoside)	74957-57-6	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> O <sub>11</sub>	534.55	[27]
21	异橄榄脂素(Cycloolivil)	3064/5/9	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	376.40	[28]
22	异落叶松脂素(Isolariciresinol)	548-29-8	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	360.40	[22]

1.3 酚酸类成分 酚酸类物质作为植物中常见的次生代谢产物,虽没有木脂素类和苯乙醇苷类成分在连翘中的含量高,但其因含有羟基酚结构,而具有较高的药理活性,也是连翘发挥药效的重要成分。目前从连翘中分离的酚酸类物质大多是以苯甲酸、苯乙酸、桂皮酸为母核的衍生物。(见表3)

表 3 连翘中常见的酚酸类成分

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
1	1,2,4-苯三酚(1,2,4-Trihydroxybenzene)	533-73-3	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	126.11	[29]
2	3,4-二羟基苯乙醇(2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethanol)	10597-60-1	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	154.16	[29]
3	3-羟基丁酸(3-Hydroxybutyric acid)	625-71-8	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	104.10	[30]
4	4-羟基苯甲酸(p-Hydroxybenzoic acid)	99-96-7	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	138.12	[31-32]
5	4-羟基苯乙酸(4-Hydroxyphenylacetic acid)	156-38-7	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	152.15	[33]
6	4-羟基肉桂酸(p-Hydroxy-cinnamic acid)	7400-08-0	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	164.16	[9]
7	Benzoic acid	117500-35-3	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	122.12	[31]
8	阿魏酸(Ferulic acid)	1135-24-6	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194.18	[9]
9	阿魏酸甲酯(Methyl 4-hydroxy-3-methoxycinnamate)	23097/1	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	208.21	[34]
10	丙酮酸(Pyruvic acid)	127-17-3	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	88.06	[30]
11	丁香酸(Syringic acid)	530-57-4	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	198.17	[31]
12	对羟基苯甲醇(4-Hydroxybenzyl alcohol)	623-05-2	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	124.14	[29]
13	对羟基苯甲醛(4-hydroxybenzaldehyde)	123-08-0	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	122.12	[29]
14	对羟基苯乙醇(4-Hydroxyphenyl ethanol)	501-94-0	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	138.16	[29]
15	对羟基苯乙酸(4-Hydroxyphenylacetic acid)	56-38-7	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	152.15	[29]
16	对香豆酸(cis-4-Coumaric acid)	4501-31-9	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	164.16	[29]
17	反式阿魏酸(E)-Ferulic acid)	537-98-4	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194.18	[31]
18	反式对羟基肉桂酸(p-Coumaric acid)	501-98-4	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	164.16	[32]
19	富马酸(Fumaric acid)	110-17-8	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	116.07	[30]
20	琥珀酸(Succinic acid)	110-15-6	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	118.09	[30]
21	咖啡酸(Caffeic acid)	331-39-5	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	180.16	[9]
22	糠酸(2-Furancarboxylic acid)	26447-28-9	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	112.08	[31]
23	酷醇(4-Hydroxyphenyl ethanol)	501-94-0	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	138.16	[33]
24	藜芦酸(3,4-Dimethoxybenzoic acid)	19937/2	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	182.17	[31]
25	绿原酸(Chlorogenic acid)	327-97-9	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	354.31	[35]
26	没食子酸(Gallic acid)	149-91-7	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	170.12	[30]
27	苹果酸(Malic acid)	6915-15-7	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	134.09	[30]
28	壬二酸(Anchoic acid)	123-99-9	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	188.22	[32]
29	香草酸(Vanillie acid)	121-34-6	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	168.15	[9]
30	乙酸(Acetic acid)	77671-22-8	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	60.05	[30]
31	异香草酸(Isovanillie acid)	645-08-9	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	168.15	[29]
32	硬脂酸(Stearic acid)	195711/4	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	284.48	[26]
33	原儿茶醛(Protocatechualdehyde)	139-85-5	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	138.12	[31]
34	原儿茶酸(Protocatechic acid)	99-50-3	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	154.12	[36]

1.4 挥发油类成分 连翘挥发油也是目前研究较多的成分。随着中药制剂水平的发展,含挥发油类成分的中药开发越来越受到关注。连翘中挥发油的含量受不同产地、不同采收时期的影响较大<sup>[37]</sup>,而且还缺乏详细的研究数据为进一步开发提供科学依据。(见表4)

表 4 连翘中常见的挥发油类成分

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
1	1,4-二甲基-4-乙酰基-环己烯(4-acetyl-1,4-dimethyl-1-cyclohexene)	43219-68-7	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152.233	[38]
2	1-甲基[1-甲基乙烯基]环己烯(Limonene)	138-86-3	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
3	2,4-癸二烯醛(2,4-Decadienal)	2363-88-4	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152.233	[38]
4	2-莰醇(Borneol)	507-70-0	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.249	[39]
5	2-十三烷酮(2-Tridecanone)	593-08-8	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O	198.345	[39]
6	2-十五酮(2-Pentadecanone)	2345-28-0	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O	226.398	[38]
7	3,7-二甲基-1,3,7-辛三烯(Alpha-Ocimene)	502-99-8	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[38]
8	3,7-二甲基-1,3,7-辛三烯(Ocimene)	502-99-8	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[40]
9	3-甲基癸烷(3-Methyldecano)	13151-34-3	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub>	156.308	[39]
10	3-蒈烯(Carene)	13466-78-9	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
11	4(5)-蒈烯	29050-33-7	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[38]
12	4-蒈烯醇(Terpinine-4-ol)	562-74-3	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.249	[38]
13	6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-烯-2-甲醇(Myrtene)	564-94-3	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	150.220	[39]
14	6-甲基-5-庚烯-2-酮(Filbert heptenone B)	409-02-9	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O	126.196	[38]
15	α-松油醇(Terpineol)	98-55-5	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.249	[39]
16	α-蒈醇(α-Acoreno)	28400-11-5	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O	222.370	[38]
17	α-蒎烯(α-Pinene)	80-56-8	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
18	α-水芹烯(α-Phellandrene)	99-83-2	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.230	[39]
19	α-蒈品烯(α-Terpinene)	99-86-5	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
20	α-长叶蒎烯(α-Longipinene)	1493692	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204.351	[38]
21	β-蒎烯(β-Pinene)	127-91-3	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
22	β-水芹烯(β-Phellandrene)	555-10-2	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[40]
23	桉叶油醇(Cineole)	470-82-6	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.249	[39]
24	苯甲醛(Benzaldehyde)	100-52-7	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O	106.122	[38]
25	苯乙醛(Phenylacetaldehyde)	122-78-1	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	120.148	[38]
26	侧柏酮(Thujone)	1125-12-8	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152.233	[38]
27	大马士酮(1-(2,6,6-TRIMETHYLCYCLOHEXA-1,3-DIEN-1-YL)BUT-2-EN-1-ONE)	23726-93-4	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O	190.281	[38]
28	丁子香酚(Eugenol)	97-53-0	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	164.201	[40]
29	杜松烯(1-Isopropyl-4,7-dimethyl-1,2,4a,5,8,8a-hexahydronaphthalene)	29350-73-0	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204.351	[39]
30	二十四烷(Tetracosane)	646-31-1	C <sub>24</sub> H <sub>50</sub>	338.654	[38]
31	二十烷(Icosane)	112-95-8	C <sub>20</sub> H <sub>42</sub>	282.547	[38]
32	二十一烷(Heneicosane)	629-94-7	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub>	296.574	[38]
33	芳樟醇(Linalool)	78-70-6	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.250	[39]
34	合金欢醇(Farnesol)	4602-84-0	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O	222.366	[38]
35	莰烯(Camphene)	565-00-4	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
36	枯醇(Cuminol)	536-60-7	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	150.218	[38]
37	蓝桉醇(Globulol)	489-41-8	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O	222.366	[38]
38	马鞭草烯醇((E)-Verbenol)	1820-09-3	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	152.233	[38]
39	马鞭草烯酮((E)-Verbenone)	1196-01-6	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	150.218	[38]
40	柠檬烯(Limonene)	138-86-3	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[40]
41	瑞诺木烯内酯(Reynosin)	28254-53-7	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	248.318	[38]
42	三十烷(Triaccontane)	638-68-6	C <sub>30</sub> H <sub>62</sub>	422.813	[40]
43	蛇麻烯(Alpha-caryophyllene)	6753-98-6	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204.351	[38]
44	十七烷(Heptadecane)	629-78-7	C <sub>17</sub> H <sub>36</sub>	240.468	[38]

续表4:

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
45	十四烷(Tetradecane)	629-59-4	C <sub>14</sub> H <sub>30</sub>	198.390	[38]
46	石竹烯(trans-Caryophyllene)	87-44-5	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	204.351	[38]
47	水合莰烯(4-Thujanol)	546-79-2	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.249	[39]
48	桃金娘烯醇((1R)-(-)-Myrtenol)	19894-97-4	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	152.233	[38]
49	桃金娘烯醛(Myrtanal)	564-94-3	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	150.220	[39]
50	萜品油烯(Terpinolene)	586-62-9	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
51	香芹醇((-)-Carveol)	99-48-9	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	152.233	[38]
52	香芹酚(Carvacrol)	499-75-2	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	150.218	[40]
53	香叶基丙酮(Geranylacetone)	3796-70-1	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O	194.313	[38]
54	小茴香醇(Fenchol)	1632-73-1	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	154.249	[39]
55	熊去氧胆酸(Ursodiol)	128-13-2	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>	392.572	[38]
56	崖柏酮(Thujone)	1125-12-8	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	152.233	[40]
57	亚麻油酸(Linolenic acid)	68424-45-3	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	278.430	[38]
58	羊角拗醇(Strophantidol)	560-54-3	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub>	406.512	[38]
59	氧化石竹烯(Caryophyllene oxide)	1139-30-6	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O	220.350	[38]
60	乙酸冰片酯(Bornyl acetate)	5655-61-8	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	196.286	[38]
61	月桂酸(Lauric acid)	143-07-7	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	200.318	[40]
62	月桂烯(Myrcene)	123-35-3	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	136.234	[39]
63	紫苏醇(UNII:319R5C7293)	536-59-4	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	152.233	[38]
64	棕榈酸(Palmitic acid)	1957/10/3	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	256.420	[40]

1.5 黄酮类成分 黄酮类化合物是一类广泛存在于植物中的次生代谢物,药理活性广泛。但由于黄酮类成分在连翘中含量甚微,目前对其研究尚不充分。(见表5)

表5 连翘中常见的黄酮类成分

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
1	扁蓄苷(Avicularin)	572-30-5	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	434.35	[33]
2	橙皮苷(Hesperidin)	520-26-3	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	610.56	[9]
3	二氢杨梅素(Ampelopsin)	27200-12-0	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	320.25	[10]
4	汉黄芩苷(Wogonoside)	51059-44-0	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	460.39	[9]
5	汉黄芩素(Wogonin)	632-85-9	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	284.26	[9]
6	槲皮苷(Quercitrin)	522-12-3	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	448.38	[9]
7	槲皮素(Quercetin)	117-39-5	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	302.24	[9]
8	黄芩素(Baicalin)	491-67-8	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	270.24	[9]
9	金丝桃苷(Hyperin)	482-36-0	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	464.38	[9]
10	芦丁(Rutin)	153-18-4	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	610.52	[9]
11	木犀草苷(Luteolin-7-O-glucoside)	5373/11/5	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	448.38	[41]
12	木犀草素(Luteolin)	491-70-3	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24	[41]
13	山柰酚(Kaempferol)	520-18-3	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286.24	[9]
14	山柰酚-3-O-洋槐糖苷(Kaempferol-3-O-rutinoside)	17297-56-2	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>15</sub>	594.52	[14]
15	穗花杉双黄酮(Amentoflavone)	1617-53-4	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	538.46	[9]
16	异槲皮苷(Isoquercitrin)	21637-25-2	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	464.38	[9]
17	异鼠李素(Iisorhamnetin)	480-19-3	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	316.26	[41]
18	鸢尾苷(Tectoridin)	611-40-5	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	462.40	[9]
19	紫云英苷(Astragalin)	480-10-4	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	448.38	[24]

1.6 其他类成分 从连翘中分离的其他类化学成分包括生物碱、甾醇类等。(见表6)

表6 连翘中常见的其他类成分

序号	化合物名称	CAS号	化学式	分子量	参考文献
1	(13E)-19-Hydroxylabda-8(17),13-dien-15-oic acid methyl ester	1757-87-5	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	334.49	[11]
2	(3AR,7AS)-六氢-3A-羟基-6(2H)-苯并呋喃酮(Clerodendrin C)	183626-28-0	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	156.18	[9]
3	3,4-二羟基苯乙醇(Hydroxytyrosol)	10597-60-1	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	154.16	[31]
4	Agatholic acid	25671-16-3	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	320.47	[31]
5	Arjunglucoside I	62319-70-4	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	666.84	[36]
6	Arjunglucoside II	62369-72-6	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	650.84	[36]
7	Cedrusin	75775-36-9	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	346.37	[9]
8	clerodendrin C	189264-44-6	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	156.18	[42]
9	Forsythaside A	202721-09-3	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>10</sub>	450.44	[43]
10	jacaranone	60263-07-2	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	182.17	[44]
11	L-鼠李糖(6-Deoxy-L-mannosehydrat)	10030-85-0	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	182.172	[28]
12	Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside	25360-06-9	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	194.18	[31]
13	Ocotillo monoacetate	5244-35-9	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	502.77	[43]
14	Ocotillone	22549-21-9	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	458.72	[43]
15	Oleuropeic acid	5027-76-9	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	184.23	[42]
16	quinalacetic acid	55604-87-0	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	168.15	[42]
17	Rengyoside B	123563-44-0	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>	320.34	[9]
18	Sasanquins	18604-54-1	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub>	458.46	[16]
19	Suspenoside B	2161432-08-0	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>12</sub>	522.50	[45]
20	Xylopinnine	523-02-4	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>4</sub>	355.43	[46]
21	$\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -Sitosterol)	83-46-5	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	414.71	[25]
22	$\beta$ -香树脂醇乙酸酯( $\beta$ -Amyrin acetate)	1616-93-9	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	468.75	[43]
23	白桦脂酸(Betulinic acid)	472-15-1	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	456.70	[21]
24	达玛烯二醇 II(Dammar-24-ene-3 $\beta$ ,20-diol)	14351-29-2	C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	444.73	[11]
25	丁香油酚(Eugenol)	97-53-0	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	164.20	[9]
26	豆甾醇(Stigmasterol)	83-48-7	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	412.69	[31]
27	对羟基苯乙酸甲酯(Methyl 4-Hydroxyphenylacetate)	14199-15-6	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	172.011	[28]
28	反式-阿魏酸对羟基苯乙酯( $p$ -Hydroxyphenethyl trans-ferulate)	84873-15-4	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	314.33	[44]
29	胡萝卜苷(Daucosterol)	474-58-8	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub>	576.85	[24]
30	甲基松柏苷(Methyl coniferin)	883150-46-7	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	356.37	[33]
31	咖啡酸甲酯(Methyl caffeoate acid)	3843-74-1	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194.184	[28]
32	科罗索酸(Corosolic acid)	4547-24-4	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	472.70	[9]
33	苦莓苷F1(Nigachigoside F1)	95262-48-9	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub>	666.84	[36]
34	路路通酸(Betulonic acid)	4481-62-3	C <sub>19</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub>	454.68	[9]
35	蒲公英甾醇醋酸酯(Taraxasterol acetate)	6426-43-3	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	468.75	[31]
36	齐墩果酸(Oleanolic Acid)	508-02-1	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	456.70	[47]
37	秦皮乙素(Esculetin)	305-01-1	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	178.14	[31]
38	去氢叶醇(Dehydrovomifolol)	39763-33-2	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	222.28	[44]
39	四氢帕马丁(Tetrahydropalmatine)	2934-97-6	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>4</sub>	355.43	[46]
40	松柏苷(Abietin)	531-29-3	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	342.34	[33]
41	五福花苷(Adoxosidic acid)	84375-46-2	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	376.36	[30]
42	熊果酸(Ursolic acid)	77-52-1	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	456.70	[9]

## 2 连翘抗呼吸道病毒作用及机制

2.1 连翘对IV的作用 作为连翘中含量较高、研究较充分的2个单体成分,连翘苷和连翘酯苷A均可抑制IV复制,调节IV感染导致的免疫炎症,发挥协同抗病毒作用,具体作用及作用机制见表7。IV入侵机体后,人体首先利用自身细胞表面的

模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)迅速启动固有免疫应答。PRRs识别病毒特异的DNA、RNA、蛋白等,激活下游信号转导,产生促炎细胞因子、趋化因子或某些抗病毒基因的表达,从而发挥抗病毒免疫作用。常见的PRRs包括Toll样受体家族(Toll-like receptors, TLRs)和视黄酸诱导基因1(retinoic acid-inducible gene-1, RIG-I)样受体家族(RIG-I-like receptors, RLRs)。研究发现连翘苷和连翘酯苷A对以上两类受体介导的免疫炎症均有调节作用。此外,在炎症调控方面有明显作用的连翘苷,还可通过1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)信号通路,减轻IV肺炎大鼠肺损伤。

SIP作为一类重要的信号分子,在人体分布广泛,参与很多生理病理过程,如细胞增殖与纤维化、血管生成与保护等,尤其在炎症相关疾病方面<sup>[48]</sup>,以其为靶点开发的药物芬戈莫德用于多发性硬化症的疗效显著。目前共发现5种S1P受体(S1P receptor, S1PR),分别为S1PR1~5。研究<sup>[49]</sup>发现,在肺组织的内皮细胞和淋巴细胞上表达的S1PR1受体,可以抑制IV感染早期人体过激的免疫应答,降低因免疫过度引起细胞因子风暴导致的高死亡率,可见连翘苷抗病毒感染导致的损伤,是多种机制协同的结果。(见表7)

作为药理活性较高的挥发油类成分,马振亚<sup>[50]</sup>观察连翘

表7 连翘对IV的作用及机制

药物	动物/细胞	病毒	作用及作用机制	参考文献
连翘苷	小鼠	H1N1	作用:抑制H1N1病毒复制,降低肺组织病毒相对表达量,降低炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6及外周血CD8 $^+$ T淋巴细胞占比,升高外周血CD4 $^+$ T淋巴细胞占比,使CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 升高 作用机制:通过TLR7信号通路关键蛋白TLR7、MyD88在不同组别小鼠肺组织中的表达差异,推测连翘苷可能通过抑制TLR7/MyD88信号通路活性,降低炎症细胞因子水平,延长H1N1感染小鼠存活时间,降低病死率	[50]
连翘苷	大鼠	H1N1	作用:降低大鼠肺指数,降低支气管肺泡灌洗液中促炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6的含量 作用机制:降低SphK1/S1P蛋白相对表达水平,升高S1PR1蛋白相对表达水平,提示连翘苷可能通过抑制SphK1/S1P信号通路,抑制促炎症因子的产生,减轻H1N1感染大鼠肺组织损伤	[51]
连翘苷	小鼠、MDCK细胞、HEp-2细胞	H1N1、H3N2、RSV	作用:体外对H3N2、RSV均具有一定的抑制作用,体内降低H1N1感染小鼠肺指数和血凝滴度,减轻肺组织病变。分子对接结果显示,连翘苷与 $\alpha$ -MSH、IL-1 $\beta$ 、PEC2、AVP、cAMP等蛋白结合能均<5 kcal/mol 预测对肺组织的保护作用可能与降低PGE2和IL-1 $\beta$ 等炎性物质和炎症因子相关	[52]
连翘苷	小鼠、MDCK细胞	H1N1	作用:体内降低H1N1感染小鼠肺指数,改善肺充血,抑制多种细胞因子和趋化因子的分泌,缓解肺部炎症。体外抑制H1N1病毒复制并改善细胞病变,降低H1N1基质蛋白M1、核壳蛋白NP的RNA表达 作用机制:连翘苷下调H1N1感染小鼠肺组织中Caspase-1、ASC和NLRP3的表达水平,降低Caspase-1p20/Caspase-1的蛋白比值,抑制NLRP3炎症小体的过度激活	[53]
连翘苷	小鼠	H1N1	作用:降低肺指数,降低病毒滴度,减少HA的表达,降低IL-6、GM-CSF水平,减轻肺组织损伤,显著延长H1N1感染小鼠的平均生存时间	[54]
连翘苷	HeLa细胞	甲流NP	作用:降低甲型流感病毒核蛋白(NP)基因转染后的表达	[55]
连翘酯苷A	小鼠	H9N2	作用:缓解H9N2感染小鼠肺组织损伤,降低炎症细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 水平 作用机制:降低MyD88、NF- $\kappa$ Bp65、P-NF- $\kappa$ Bp65基因和蛋白的表达,可能通过抑制MyD88、NF- $\kappa$ Bp65、P-NF- $\kappa$ Bp65信号通路,减轻炎症因子水平,改善流感症状	[56-57]
连翘酯苷A	野生小鼠、MAVS $^+$ 小鼠	H1N1	作用:对于野生小鼠,连翘酯苷A可降低H1N1感染小鼠的肺指数,减少病毒滴度,降低体内Th1/Th2、Th17/Treg比值,减轻野生小鼠肺部炎症反应,改善流感症状。对于H1N1感染的MAVS $^+$ 小鼠,连翘酯苷A无前述保护作用 作用机制:连翘酯苷A通过作用于RLRs信号通路的关键线粒体蛋白MAVS,影响小鼠肺部免疫细胞的RLRs信号通路,减轻H1N1在小鼠肺部引起的炎症反应	[58]
连翘酯苷A	小鼠	H1N1	作用:保护H1N1感染导致的小鼠体质下降和肺组织损伤,降低T淋巴细胞亚群Th1/Th2、Th17/Treg比值 作用机制:下调TLR7信号通路关键因子TLR7、MyD88、NF- $\kappa$ Bp65蛋白的表达,可能通过抑制TLR7信号通路减轻小鼠肺部炎症反应,改善流感症状	[59]
连翘酯苷A	野生小鼠、TLR7 $^+$ 小鼠	H1N1	作用:采用H1N1分别感染野生和TLR7 $^+$ 小鼠,发现连翘酯苷A可降低Th1/Th2、Th17/Treg比值,在TLR7 $^+$ 小鼠中,连翘苷A治疗后无明显变化 作用机制:下调TLR7信号通路关键因子TLR7、MyD88、NF- $\kappa$ 蛋白表达,减轻野生小鼠肺部炎症反应,改善流感症状	[60]
连翘酯苷A	小鼠、MDCK细胞	H1N1、H3N2、H9N2	作用:对多种亚型流感病毒均有抑制作用,并以剂量依赖的方式延长了流感小鼠的寿命,增加了小鼠的存活率,进一步对连翘酯苷A的作用方式进行实验,发现其降低了流感M1蛋白表达,进而干预了新形成的病毒粒子的出芽过程,最终限制了病毒的传播	[61]
连翘水提液	DF-1细胞	H5N1、H9N2	作用:呈剂量依赖性地降低H5N1、H9N2各个时间点的病毒滴度,抑制H5N1、H9N2在DF-1细胞中的增殖,降低CX3CL1、IL8L1、CCL5、IL-6和TNF- $\alpha$ 等炎症相关细胞因子的表达	[62]

予挥发油对IV感染小鼠的保护作用,发现连翘子挥发油组IV感染小鼠存活率为66.66%,而流感模型组小鼠存活率为26.66%,提示连翘中挥发油对IV感染小鼠具有保护作用。肖会敏等<sup>[64]</sup>对连翘挥发油软胶囊治疗上呼吸道感染开展随机对照临床试验,共纳入181例患者(12岁及以下儿童101例,成人80例)。儿童连翘挥发油软胶囊A有效率为92.31%,成人连翘挥发油软胶囊B有效率为95.34%,均显著高于安慰剂对照组,且未见明显不良反应。

**2.2 连翘对RSV的作用** 随着提取分离技术的进步,研究人员对连翘的化学成分和生物活性研究越来越深入。研究人员<sup>[46,65-68]</sup>从连翘中分离鉴定出13个半日花烷型二萜forsyshianin A、forsyshianinB、3 $\beta$ -hydroxy-8(17),13E-labdadien-15-oic acid、19-hydroxy-ent-labda-8(17),13E-dien-15-oic acid、ent-Linda-8(17),13E-dien-15,19-dioic acid、ent-Linda-8(17),13Z-dien-15,19-dioic acid、enantio-labd-8(20),13-dien-15,18-dioic acid、18-hydroxy-7-oxolabda-8(9),13(E)-dien-15-oic acid以及Forsypensin A-E,以及7个生物碱类成分forsyqinlingine A、forsyqinlingine B、cyclo (L-Leu-L-Tyr)、xylopinine、tetrahydropalmatine、forsyshianine A、forsyshianine B,并发现以上单体化合物在体外对甲型流感病毒H1N1和RSV均有一定抑制作用,其中对RSV的抑制作用更强。LI C等<sup>[69]</sup>从连翘中分离鉴定出了多个单体化合物,体外实验发现Forsythenside J、Forsythenside K、Forsythialanside A、木通苯乙醇苷B、连翘酯苷A对RSV具有抑制作用,其中苯乙醇苷类化合物Forsythenside K、木通苯乙醇苷B、连翘酯苷A对RSV的抑制作用显著,将3个化合物比较分析发现,酚羟基越多的化合物抑制RSV的活性越显著。除了以上连翘中的单体化合物,其他多个提取物也可对RSV产生抑制作用,具体研究结果见表8。虽然多个研究表明连翘提取物在体内外对RSV的抑制作用均比较明显,但尚缺少系统深入的作用机制研究。

**2.3 连翘对SARS-CoV-2的作用** 在对抗COVID-19过程中,连花清瘟胶囊取得了较好的临床效果<sup>[75]</sup>,先后被列入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》。CHEN X F等<sup>[76]</sup>采用HRMS和非靶向

数据挖掘相结合的方法对多次给药后人血浆和尿液中的连花清瘟胶囊成分谱进行分析鉴定,结合全面的2D血管紧张素转换酶2(ACE2)生物色谱筛选数据,发现连翘酯苷A、连翘酯苷I可被人体吸收且与ACE2有较好的亲和性,推测连翘酯苷A、连翘酯苷I为连花清瘟胶囊抗COVID-19的药效物质。SU H X等<sup>[77]</sup>对双黄连制剂成分之一连翘中的6种单体进行了SARS-CoV-2 3CLpro体外活性抑制试验,发现连翘酯苷B、连翘酯苷A、连翘酯苷I、异连翘酯苷、连翘酯苷E和连翘酯苷H对3CLpro体外的IC<sub>50</sub>值分别为2.88、3.18、5.47、5.85、6.68和10.17  $\mu$ mo/L,表明连翘的多个单体成分可通过干扰3CLpro的活性抑制病毒复制,为含有连翘的中成药制剂用于COVID的临床治疗提供依据,同时也有望成为小分子3CLpro抑制剂的候选药物。YU J W等<sup>[78]</sup>利用网络药理学和分子对接技术预测发现,连翘苷可与SARS-CoV-2进攻人体细胞的重要靶点[血管紧张素转化酶(ACE2)的活性位点Gln325],以氢键的形式结合,且有较好的结合活性,说明连翘苷能够阻碍SARS-CoV-2中S蛋白RBD结构域与ACE2在Gln325处的结合。FU Y S等<sup>[79]</sup>也曾报道,连翘酯苷A在一定浓度下能有效中和SARS-CoV-2的RBD结构域,破坏SARS-CoV-2/ACE2相互作用,具有潜在的抗SARS-CoV-2活性。MA Q H等<sup>[80]</sup>研究发现,连翘苷在体外能显著抑制SARS-CoV-2和HCoV-229E的复制,在mRNA水平显著降低促炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MCP-1、IP-10的水平,显著降低p-NF- $\kappa$ Bp65、NF- $\kappa$ Bp65、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 的蛋白表达,同时增加I $\kappa$ B $\alpha$ 的表达。LAI Y等<sup>[81]</sup>采用一系列生物信息学和网络药理学方法,研究连翘苷在COVID-19和流感共感染中的药理学靶点、生物学功能和治疗机制,发现连翘苷治疗COVID-19和流感共感染与免疫平衡和调节缺氧-细胞因子风暴有关,包括HIF-1信号通路、PI3K-Akt信号通路、Ras信号通路和T细胞受体信号通路。

### 3 总结与展望

近几年,随着呼吸道病毒感染的多发,作为呼吸道感染常用清热解毒类代表性药材,连翘抗呼吸道病毒的物质基础和作用机制的研究也越来越多。综上所述,连翘中的苯乙

表8 连翘对RSV的作用及机制

药物	动物/细胞	病毒	作用及机制	参考文献
阿魏酸、异阿魏酸	RAW264.7细胞	RSV	作用:以剂量依赖的方式,降低RSV诱导的小鼠巨噬细胞炎性蛋白2(MIP-2)表达水平	[69]
连翘洗脱部位B、C	HeLa细胞	RSV	作用:明显改善RSV感染的HeLa细胞病变,提高感染细胞的活性,IC <sub>50</sub> 分别为0.005 09 mg/mL和0.016 70 mg/mL	[70]
连翘酸、连翘酯苷A	Vero细胞	RSV	作用:均表现出较强的抗RSV病毒活性,IC <sub>50</sub> 分别为9.9 $\mu$ g/mL、12.7 $\mu$ g/mL	[71]
连翘煎煮离心液	小鼠、A549细胞	RSV	作用:体外实验明显改善RSV感染的A549细胞病变效应,体内实验降低RSV感染小鼠的白细胞、淋巴细胞、单核细胞计数,升高中性粒细胞数量,降低肺指数,减轻肺组织损伤 作用机制:降低TLR4、NF- $\kappa$ B p65、p38 MAPK表达,可能通过抑制TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B信号通路,减轻炎症反应,发挥保护作用	[72]
连翘抗病毒有效部位(LC-4)	HeLa细胞	RSV	作用:明显改善RSV感染的HeLa细胞病变效应,当半数有效浓度(EC <sub>50</sub> )为2.11 $\mu$ g/mL时,治疗指数(TI)达到12.04,且在RSV感染的不同阶段对病毒增殖具有一定抑制作用。预防给药时,给予较低浓度3.91 $\mu$ g/mL即可抑制RSV复制	[73]
连翘水提液	HeLa细胞	RSV	作用:以剂量依赖的方式对RSV感染的HeLa细胞起到保护作用,半数有效浓度(EC <sub>50</sub> )为0.15 mg/mL,治疗指数(TI)为48.33,且对RSV感染的不同阶段均有抑制增殖作用	[74]

醇苷类成分连翘酯苷A、木通苯乙醇苷B、Forsythenside K,木脂素类成分连翘苷,酚酸类成分阿魏酸、异阿魏酸,生物碱类成分forsyqinlingine A、forsyqinlingine B等,半日花烷型二萜forsyshianin A、forsyshianinB等,以及挥发油类成分均具有良好的抗呼吸道病毒作用,尤其是对连翘中具有抗呼吸道病毒作用的单体化合物的研究,有望成为抗呼吸道病毒的候选药物或作为母体结构进行结构改造和修饰。但连翘抗呼吸道病毒研究深度方面,笔者认为还存在以下不足:(1)对呼吸道病毒的作用机制研究方面,除了连翘中的代表性成分连翘苷和连翘脂苷A抗呼吸道病毒的药理作用研究相对深入,其他单体类成分大多仅开展了体外的药效学研究,缺少系统深入的作用机制研究。(2)相较于连翘抗IV的研究,抗RSV、SARS-CoV-2的作用研究还不够深入,多个单体成分在体外均表现出较好的抗RSV、SARS-CoV-2活性,但未开展系统的体内实验进行验证。目前,随着提取、分离、鉴定等各种技术的进步,研究者从连翘中分离鉴定出越来越多的单体成分,为连翘的进一步深入研究奠定了基础。因此,后期可以对连翘单体抗呼吸道病毒作用进行更大范围的筛选,对初选抗呼吸道病毒活性强的单体化合物分别进行体内外系统的药效评价和深入的药理作用机制解析,为连翘抗呼吸道病毒的临床应用提供理论依据,为连翘的进一步开发利用提供参考。

## 参考文献

- [1] WOODHEAD M, BLASI F, EWIG S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections: Full version[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17 (Suppl 6):E1-59.
- [2] COLLINS P L, FEARNS R, GRAHAM B S. Respiratory syncytial virus: Virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2013, 372:3-38.
- [3] KRAMMER F, SMITH G J D, FOUCHIER R A M, et al. Influenza[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):3.
- [4] SRINIVASAN S, CUI H, GAO Z, et al. Structural genomics of SARS-CoV-2 indicates evolutionary conserved functional regions of viral proteins[J]. Viruses, 2020, 12(4): E360.
- [5] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志[M].北京:科学出版社,2004.
- [6] 阴健,郭力弓.中药现代研究与临床应用[M].北京:学苑出版社,1993:356-357.
- [7] WANG Z Y, XIA Q, LIU X, et al. Phytochemistry, pharmacology, quality control and future research of *Forsythia suspensa* (thunb.) vahl: A review[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210:318-339.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020:177-178.
- [9] 周明月,霍金海,孙国东,等.采用UPLC-Q-TOF-MS技术鉴定连翘中45种化学成分[J].中国药房,2019,30(22):3067-3073.
- [10] 张晨曦,刘素香,赵艳敏,等.基于液质联用技术的连翘化学成分分析[J].中草药,2016,47(12):2053-2060.
- [11] KUO P C, HUNG H Y, NIAN C W, et al. Chemical constituents and anti-inflammatory principles from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. J Nat Prod, 2017, 80(4): 1055-1064.
- [12] WANG F N, MA Z Q, LIU Y, et al. New phenylethanoid glycosides from the fruits of *Forsythia suspense* (thunb.) vahl[J]. Molecules, 2009, 14(3):1324-1331.
- [13] GUO H, LIU A H, YE M, et al. Characterization of phenolic compounds in the fruits of *Forsythia suspensa* by high -performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2007, 21(5):715-729.
- [14] WEI Q, ZHANG R, WANG Q, et al. Iridoid, phenylethanoid and flavonoid glycosides from *Forsythia suspensa*[J]. Nat Prod Res, 2020, 34(9):1320-1325.
- [15] LI C, DAI Y, DUAN Y H, et al. A new lignan glycoside from *Forsythia suspensa*[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(9):697-699.
- [16] LI C, DAI Y, ZHANG S X, et al. Quinoid glycosides from *Forsythia suspensa*[J]. Phytochemistry, 2014(104): 105-113.
- [17] ZHANG F, YANG Y N, SONG X Y, et al. Forsythoneosides A -D, neuroprotective phenethanoid and flavone glycoside heterodimers from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. J Nat Prod, 2015, 78(10):2390-2397.
- [18] 方颖,邹国安,刘焱文.连翘的化学成分[J].中国天然药物,2008,6(3):235-236.
- [19] 赵琳,王丽华,向康林,等.连翘木脂素及半日花烷型二萜研究[J].中国药物化学杂志,2020,30(11):680-686.
- [20] CAO J, SHAO S Y, ZHANG X, et al. Two new lignans from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2020, 22(5):418-424.
- [21] 郭婷,黄家宇,董莉.连翘的化学成分研究[J].西北药学杂志,2020,35(5):648-652.
- [22] CHANG M J, HUNG T M, MIN B S, et al. Lignans from the fruits of *Forsythia suspensa* (thunb.) vahl protect high-density lipoprotein during oxidative stress[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2008, 72(10):2750-2755.
- [23] YAN X J, PENG Y, LIU Z X, et al. Three new lignan glycosides from the fruits of *Forsythia suspense*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(6):602-610.
- [24] 罗彬,张进忠.连翘提取物化学成分研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):143-146.
- [25] 陈玉俊,项进,许美娟.连翘化学成分的研究[J].中国中药杂志,1999,24(5):296.

- [26] 宋小俊.连翘不同部位化学成分研究进展[J].西北药学杂志,2014,29(2):220-222.
- [27] 陈梦莹,李钦,韩晶晶,等.老翘的化学成分研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(12):2066-2072,2093.
- [28] 冯卫生,李珂珂,郑晓珂.连翘化学成分的研究[J].中国药学杂志,2009,44(7):490-492.
- [29] 阎新佳,项峰,温静,等.中药连翘的酚酸类化学成分研究[J].中国药学杂志,2017,52(2):105-108.
- [30] JIA J, ZHANG F, LI Z, et al. Comparison of fruits of *Forsythia suspensa* at two different maturation stages by NMR-based metabolomics[J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 10065-10081.
- [31] KUO P C, KUO P C, CHEN G F, et al. Chemical constituents from the fruits of *Forsythia suspensa* and their antimicrobial activity[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:304830.
- [32] QU J L, YAN X J, LI C Y, et al. Comparative evaluation of raw and ripe fruits of *Forsythia suspensa* by HPLC-ESI-MS/MS analysis and anti-microbial assay[J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(4):451-458.
- [33] 张旭,邵思远,冯子明,等.连翘化学成分研究[J].中药材,2021,44(9):2095-2099.
- [34] 聂承冬,沙冬梅,何晓勇,等.连翘的化学成分研究[J].中草药,2023,54(17):5487-5497.
- [35] CUI Y, WANG Q, SHI X, et al. Simultaneous quantification of 14 bioactive constituents in *Forsythia suspensa* by liquid chromatography-electrospray ionisation-mass spectrometry[J]. *Phytochem Anal*, 2010, 21(3):253-260.
- [36] GE Y, WANG Y, CHEN P, et al. Polyhydroxytriterpenoids and phenolic constituents from *Forsythia suspensa* (thunb.) vahl leaves[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(1): 125-131.
- [37] 封燮,石欢,杨贵雅,等.基于GC-MS与化学计量学的不同采收时期连翘挥发油类成分动态变化研究[J].中国中药杂志,2022,47(1):54-61.
- [38] 王书莉.连翘产地加工工艺及化学活性成分分析[D].郑州:河南中医药大学,2017.
- [39] 巩丽丽,蒋海强,张宏萌,等.气相色谱-质谱联用对连翘挥发性成分的分析[J].山东中医药大学学报,2015,39(3): 256-257,276.
- [40] 孔杰,姚健,达文燕,等.连翘挥发油化学成分的研究[J].西北师范大学学报(自然科学版),2001,37(4):77-81.
- [41] 王福男.中药连翘的化学成分研究[D].北京:中国协和医科大学,2011.
- [42] 阎新佳,温静,项峰,等.连翘的化学成分研究[J].中草药,2017,48(4):644-647.
- [43] MING D S, YU D Q, YU S S, et al. A new furofuran mono-lactone from *Forsythia suspensa*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 1999, 1(3):221-226.
- [44] 孙晨智,马楠,王亚静,等.连翘化学成分的分离与鉴定[J].中国药物化学杂志,2021,31(4):286-291.
- [45] SHAO S Y, FENG Z M, YANG Y N, et al. Eight new phenylethanoid glycoside derivatives possessing potential hepatoprotective activities from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. *Fitoterapia*, 2017, 122:132-137.
- [46] ZHAO L, LI W, DAI S J, et al. Alkaloids bearing rare skeletons from *Forsythia suspensa* with anti-inflammatory and anti-viral activities in vitro[J]. *Phytochemistry*, 2021, 186:112739.
- [47] ZHANG Y, XUE K, ZHAO E Y, et al. Determination of oleanolic acid and ursolic acid in Chinese medicinal plants using HPLC with PAH polymeric C18[J]. *Pharmacogn Mag*, 2013, 9(suppl 1):S19-S24.
- [48] SPIEGEL S, MILSTIEN S. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11:403-415.
- [49] TEIJARO J R, WALSH K B, CAHALAN S, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection[J]. *Cell*, 2011, 146(6):980-991.
- [50] 褚佳琪,陈刚,王祐琳,等.连翘苷对H1N1病毒株感染小鼠的作用[J].医学研究杂志,2023,52(6):175-178,107.
- [51] 刘海燕,付明月,孙海珍,等.连翘苷调节SphK1/S1P/S1PR1信号通路对流感病毒肺炎大鼠肺损伤的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(3):378-382.
- [52] 郭健敏,富力,秦丽莉,等.连翘苷体内外抗病毒及解热作用机制[J].中国药理学通报,2022,38(8):1170-1175.
- [53] ZHANG S, SUN F, ZHU J, et al. Phillyrin ameliorates influenza a virus-induced pulmonary inflammation by antagonizing CXCR2 and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Virol J*, 2023, 20(1):262.
- [54] QU X Y, LI Q J, ZHANG H M, et al. Protective effects of phillyrin against influenza A virus in vivo[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(7):998-1005.
- [55] 段林建,张清,王农荣,等.连翘苷对甲型流感病毒核蛋白基因表达的影响研究[J].中国全科医学,2012,15(18): 2082-2084.
- [56] 盛楠,鲁冠杰,付岳,等.连翘酯苷A对感染H9N2型禽流感小鼠Toll样受体4信号通路影响的研究[J].北京农学院学报,2020,35(3):94-100.
- [57] 盛楠,鲁冠杰,付岳,等.连翘酯苷A对感染H9N2-AIV小鼠的炎症基因水平表达的影响[J].中国动物保健,2020, 22(4):49-50.
- [58] ZHENG X, FU Y, SHI S S, et al. Effect of forsythiaside A on the RLRs signaling pathway in the lungs of mice infected with the influenza A virus FM1 strain[J]. *Molecules*, 2019, 24(23):E4219.

- [59] DENG L, PANG P, ZHENG K, et al. Forsythoside A controls influenza A virus infection and improves the prognosis by inhibiting virus replication in mice [J]. *Molecules*, 2016, 21(5):E524.
- [60] ZHENG X, CHEN Z Q, SHI S S, et al. Forsythiaside A improves influenza A virus infection through TLR7 signaling pathway in the lungs of mice [J]. *BMC Complementary Med Ther*, 2022, 22(1):164.
- [61] LAW A H, YANG C L, LAU A S, et al. Antiviral effect of forsythoside A from *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl fruit against influenza A virus through reduction of viral M1 protein [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209:236–247.
- [62] 赵冰倩, 罗畅, 刘健新, 等. 连翘水提液体外对禽流感病毒增殖及炎症因子表达的抑制效应 [J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(6):1466–1474.
- [63] 马振亚. 连翘子挥发油对感染流感病毒小白鼠的保护作用和对葡萄球菌在家兔血液中消长的影响 [J]. 陕西新医药, 1982, 11(4):58–59.
- [64] 肖会敏, 郭倩倩, 周暄宣, 等. 连翘挥发油软胶囊治疗上呼吸道感染疗效观察 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(7):595–596.
- [65] ZHAO L, XIANG K L, LIU R X, et al. Anti-inflammatory and anti-viral labdane diterpenoids from the fruits of *Forsythia suspensa* [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 96: 103651.
- [66] LI W, ZHAO L, SUN L T, et al. Trinorlabdane diterpenoid alkaloids featuring an unprecedented skeleton with anti-inflammatory and anti-viral activities from *Forsythia suspensa* [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(47):29684–29689.
- [67] 孙丽彤, 李伟, 赵琳, 等. 连翘半日花烷型二萜和生物碱类化合物及其抗病毒活性 [J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2024, 37(3):299–307.
- [68] XIANG K L, LIU R X, ZHAO L, et al. Labdane diterpenoids from *Forsythia suspensa* with anti-inflammatory and anti-viral activities [J]. *Phytochemistry*, 2020, 173:112298.
- [69] SAKAI S, KAWAMATA H, KOGURE T, et al. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on the production of macrophage inflammatory protein-2 in response to respiratory syncytial virus infection in RAW264.7 cells [J]. *Mediators Inflamm*, 1999, 8(3):173–175.
- [70] 罗奇志. 双黄连方药抗病毒物质基础研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [71] 张国刚. 中药复方抗病毒活性部位、成分的筛选及活性评价 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2002.
- [72] 王平, 马元荣, 张会敏. 基于网络药理学及体内外实验研究连翘不同提取液抗RSV作用 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(7):1121–1128.
- [73] 陈杨, 李鑫, 周婧瑜, 等. 连翘抗病毒有效部位(LC-4)体外抗呼吸道合胞病毒作用的研究 [J]. 卫生研究, 2009, 38(6): 733–735.
- [74] 田文静, 李洪源, 姚振江, 等. 连翘抑制呼吸道合胞病毒作用的实验研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2004, 38(5):421–423.
- [75] HU K, GUAN W J, BI Y, et al. Efficacy and safety of lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85:153242.
- [76] CHEN X F, WU Y L, CHEN C, et al. Identifying potential anti-COVID-19 pharmacological components of traditional Chinese medicine Lianhuaqingwen capsule based on human exposure and ACE2 biochromatography screening [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1):222–236.
- [77] SU H X, YAO S, ZHAO W F, et al. Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian preparations and bioactive ingredients [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1167–1177.
- [78] YU J W, WANG L, BAO L D. Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method [J]. *J Funct Foods*, 2020, 71: 104016.
- [79] FU Y S, PAN F, ZHAO L, et al. Interfering effects on the bioactivities of several key proteins of COVID-19 variants in diabetes by compounds from Lianqiao leaves: In silico and in vitro analyses [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 207:715–729.
- [80] MA Q H, LI R F, PAN W Q, et al. Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78:153296.
- [81] LAI Y, HAN T, LAO Z, et al. Phillyrin for COVID-19 and influenza co-infection: A potential therapeutic strategy targeting host based on bioinformatics analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:754241.

(收稿日期: 2024-09-03 编辑: 罗英姣)