

## 多种光谱法探究法匹拉韦与人血清白蛋白相互作用及机制

宋志英<sup>1</sup>,郭淑明<sup>1</sup>,史志明<sup>1</sup>,王素芳<sup>1</sup>,李光耀<sup>1</sup>,韩永丽<sup>1</sup>,张泽<sup>2\*</sup>

(1.临汾市中心医院,山西 临汾 041600;

2.临汾市第二人民医院,山西 临汾 041600)

**摘要:**在模拟人体生理条件下,研究新型冠状病毒感染的候选治疗药物法匹拉韦与人血清白蛋白(Human serum albumin, HSA)的相互作用及其机制。采用紫外-可见吸收光谱法观察法匹拉韦与HSA作用前后吸光度数值的变化;利用荧光光谱法考察法匹拉韦与HSA作用的猝灭机制和相关参数;借助同步荧光光谱法考察法匹拉韦对HSA构象的影响;运用圆二色光谱法考察法匹拉韦与HSA作用前后其二级结构的变化。光谱学结果表明,法匹拉韦与HSA发生相互作用,使HSA的荧光发生猝灭,其猝灭机制主要为静态猝灭;法匹拉韦使HSA的构象及二级结构发生变化,螺旋结构变得更为松散,其对HSA产生毒理学效应。法匹拉韦与HSA相互作用信息,对于理解法匹拉韦的作用机理及抗病毒新药的设计具有重要的理论和现实意义。

**关键词:**法匹拉韦;人血清白蛋白;多种光谱法

中图分类号:O657.3

文献标志码:A

文章编号:0253-2395(2025)02-0409-07

## Study on the Interaction Between Farpiravir and Human Serum Albumin and Its Mechanism by Various Spectroscopic Methods

SONG Zhiying<sup>1</sup>, GUO Shuming<sup>1</sup>, SHI Zhiming<sup>1</sup>, WANG Sufang<sup>1</sup>, LI Guangyao<sup>1</sup>, HAN Yongli<sup>1</sup>, ZHANG Ze<sup>2\*</sup>

(1. Linfen Central Hospital, Linfen 041600, China;

2. The Second People's Hospital of Linfen, Linfen 041600, China)

**Abstract:** The interaction effect between farpiravir, a candidate drug for the treatment of novel coronavirus infection, and human serum albumin (HSA) and its mechanism were investigated under simulated human physiological conditions. Ultraviolet-visible absorption spectrum was used to observe the changes of absorbance intensity before and after the interaction between farpiravir and HSA. The quenching mechanism and related parameters of the interaction between the favipiravir and HSA were studied by the fluorescence spectrometry. The effect of favipiravir on HSA conformation was explored by the synchronous fluorescence spectrometry. The changes of the secondary structure of favipiravir before and after the interaction with HSA were evaluated by the circular dichroism spectroscopy. Spectroscopic results showed that favipiravir could interact with HSA, which resulted in the fluorescence quenching of HSA. Meanwhile, the quenching mechanism was mainly static quenching. The conformation and secondary structure of HSA were changed, and the spiral structure of HSA was looser after reacting with favipiravir. The results demonstrated that favipiravir had a toxic effect on HSA. It is of great theoretical and practical significance to construct the interaction information system between farpiravir and HSA for understanding the mechanism of farpiravir and designing new antiviral drugs.

**Key words:** farpiravir; human serum albumin; multi-spectrophotometric methods

收稿日期:2023-11-01;接受日期:2024-03-26

基金项目:山西省卫生健康委科研课题之青年项目(2022125)

作者简介:宋志英(1986—),女,山西临汾人,硕士,研究方向为小分子药物与蛋白的作用。E-mail:songzhiying6635@163.com

\* 通信作者:张泽(ZHANG Ze),E-mail:zhangze3757@126.com

引文格式:宋志英,郭淑明,史志明,等.多种光谱法探究法匹拉韦与人血清白蛋白相互作用及机制[J].山西大学学报(自然科学版),2025,48(2):409-415. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2024060.

## 0 引言

法匹拉韦(favipiravir),又称法维拉韦,是新冠病毒感染疫情期间首个批准在中国上市的抗病毒药物<sup>[1-2]</sup>,并且是中国科技部公布治疗新型冠状病毒临床西药之一<sup>[3-5]</sup>。其适应证为成人新发或复发甲型、乙型流感病毒的感染<sup>[6-7]</sup>。法匹拉韦作为一种广谱抗病毒嘌呤核类似物药物,对流感病毒、西尼罗病毒、黄热病毒、黄病毒、沙粒病毒、布尼亚病毒和甲型病毒等亦有效<sup>[8-10]</sup>。

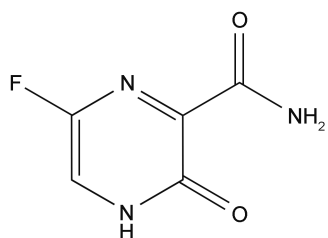


图1 法匹拉韦(favipiravir)分子结构式( $C_5H_4FN_3O_2$ )

Fig. 1 The molecular structure of favipiravir ( $C_5H_4FN_3O_2$ )

人血清白蛋白(Human Serum Albumin, HSA)是血浆中含量最丰富的载体蛋白,能与内、外源性物质结合,是药物发挥药效的重要载体和靶分子<sup>[11-13]</sup>。当法匹拉韦吸收进入人体后,通过白蛋白的贮存和转运,其到达受体部位,进而发挥药理作用<sup>[14-16]</sup>。然而,目前关于法匹拉韦与HSA的相互作用方式及其机制却仍不明晰。因此,研究法匹拉韦和HSA的相互作用对于了解二者的作用机制、药动力学及临床药理学具有指导意义<sup>[17-20]</sup>。

本项目拟在模拟人体生理条件下,采用紫外光谱法、荧光光谱法、同步荧光光谱法和圆二色光谱法结合,研究法匹拉韦与HSA之间的相互作用,获取其与HSA相互作用的结合参数,并探讨法匹拉韦与HSA作用的机理,构建二者相互作用的信息体系<sup>[21-22]</sup>。本项目研究结果对于理解法匹拉韦的作用机理及抗病毒新药的设计具有重要的理论和现实意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

Evolution-220紫外-可见分光光度计(美国ThermoFisher公司);Cary Eclipse型荧光光度计(美国Varian公司);MOS 450型圆二色谱仪

(法国Biologic公司);AL-104型电子精密天平(Mettler Toledo仪器上海有限公司);JP-040S型超声波清洗器(深圳市结盟超声波清洗有限公司);pHS-3C数字酸度计(上海雷磁仪器厂)。

### 1.2 试剂

法匹拉韦购自Solarbio Life Sciences公司(纯度(质量分数) $\geq 98\%$ );人血清白蛋白(Human Serum Albumin, HSA)购自美国Sigma公司(纯度(质量分数) $\geq 98\%$ ); $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的磷酸缓冲液(Phosphate buffer solution, PBS)使用 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 和 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 配制。其他试剂均为分析纯。

### 1.3 方法

1.3.1 法匹拉韦储备液的配制:准确称取8.0 mg法匹拉韦标准品,用pH为7.4的磷酸缓冲液(Phosphate buffer solution, PBS)配制,其储备液( $5.00 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )于4 °C避光保存。

1.3.2 紫外-可见吸收光谱测定:在10 mL容量瓶中分别准确加入HSA、不同体积的法匹拉韦储备液,以PBS缓冲溶液定容,使HSA的最终浓度为 $5.00 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,于298 K恒温10 min,采用Evolution-220紫外-可见分光光度计记录200 nm~500 nm的相应溶液的紫外-可见光谱。

1.3.3 荧光光谱测定:在10 mL容量瓶中分别准确加入HSA、不同体积的法匹拉韦储备液,以PBS缓冲溶液定容,使HSA的最终浓度为 $5.00 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,分别于298 K、306 K和310 K恒温10 min。设定荧光激发波长为280 nm,扫描速度为 $1200 \text{ nm}\cdot\text{min}^{-1}$ ,狭缝宽度为5 nm,在300 nm~450 nm波长范围内绘制荧光发射光谱。

1.3.4 同步荧光光谱测定:在10 mL容量瓶中分别准确加入HSA、不同体积的法匹拉韦储备液,以PBS缓冲溶液定容,使HSA的最终浓度为 $5.00 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。分别设定 $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$ 和 $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$ ,其他设置同上述荧光光谱测定,在240 nm~320 nm波长范围内绘制同步荧光发射光谱。

1.3.5 圆二色光谱测定:在容量瓶中分别准确加入HSA、不同体积的法匹拉韦储备液,以PBS缓冲溶液定容,使HSA的最终浓度为 $1.00 \times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。分别测定不同浓度的法匹

拉韦储备液与HSA作用前后180 nm~250 nm的圆二色谱。

## 2 结果与讨论

### 2.1 紫外-可见吸收光谱测定

298 K时,固定HSA浓度,按照“1.3.2”考察不同浓度法匹拉韦与HSA相互作用。紫外-可见吸收光谱见图2。图2显示,法匹拉韦在220 nm处有吸收峰,而HSA在292 nm处有吸收峰,该峰由HSA骨架结构中的芳香族氨基酸的苯杂环 $\pi-\pi^*$ 跃迁所引起,如色氨酸(Trp),酪氨酸(Tyr)和苯丙氨酸(Phe)。随着法匹拉韦浓度的增大,吸收峰强度规律性地增大,结果如图2(a)所示。由图2(b)可知,当逐渐加入法匹拉韦后,HSA在292 nm处的吸收发生减色效应。该结果说明HSA所处的微环境发生变化,初步推断法匹拉韦与HSA发生相互作用,形成复合物。法匹拉韦与HSA相互作用后使其肽链发生伸展,HSA分子内部的芳香族氨基酸中的芳杂环暴露出来,从而使292 nm处的吸收峰减弱<sup>[23]</sup>。

### 2.2 荧光光谱测定

298 K、306 K和310 K时,固定HSA浓度,按照“1.3.3”考察不同浓度法匹拉韦与HSA相互作用,可得荧光光谱,结果见图3。由图3可知,HSA在320 nm~360 nm范围内有一个强的

荧光发射峰。随着法匹拉韦浓度的增大,HSA的峰强均有规律性地降低,同时随着温度的升高可使HSA的最强荧光发射峰峰位发生明显红移,进一步证实法匹拉韦与HSA发生相互作用,进而猝灭HSA的荧光<sup>[24]</sup>。

### 2.3 荧光猝灭机制

通常,荧光猝灭的机制主要有静态和动态猝灭机制两种。为了探索法匹拉韦与HSA之间的荧光猝灭机制,借助Stern-Volmer方程分别计算298 K、306 K和310 K下动态猝灭常数:

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{sv}[Q] = 1 + K_q\tau_0[Q],$$

式中 $F_0$ 和 $F$ 分别为不存在和存在猝灭剂时荧光物质的荧光强度; $K_q$ 为猝灭速率常数; $K_{sv}$ 为动态猝灭常数; $[Q]$ 为猝灭剂的浓度。 $\tau_0$ 为不存在猝灭剂时荧光物质的平均寿命( $10^{-8}$  s)。

由 $F_0/F$ 对 $[Q]$ 作图,结果如图4所示,相应浓度下的相关参数计算见表1,其中,SD表示标准偏差(Standard Deviation)。

由图4和表1可知,法匹拉韦与HSA相互作用体系的 $K_{sv}$ 值随着温度的升高而逐渐增大,且 $K_q$ 值大于动态猝灭最大碰撞猝灭常数( $2 \times 10^{10} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ),据此推断法匹拉韦对HSA的荧光猝灭机制可能是静态猝灭。对于静态猝灭过程,结合常数( $K$ )及结合位点数( $N$ )可通过以下方程计算:

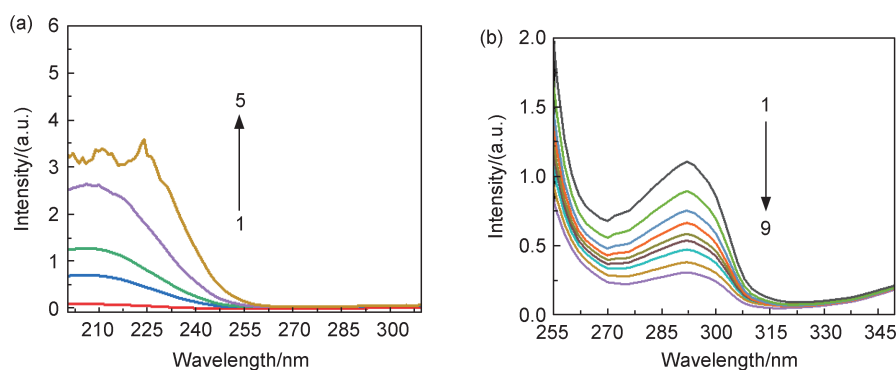
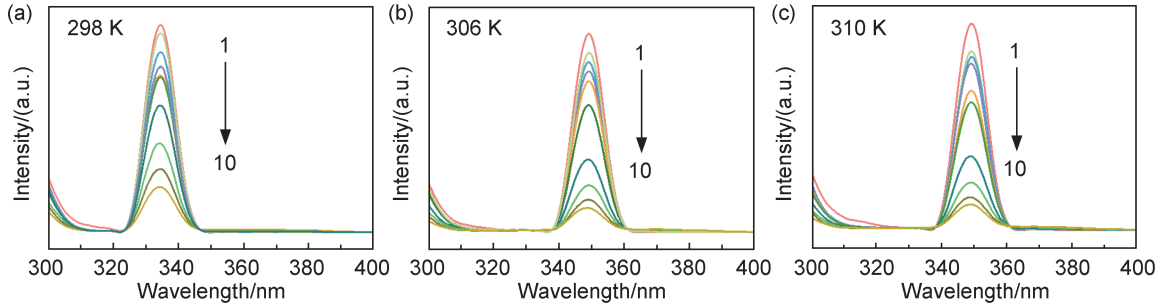


图2 不同浓度法匹拉韦及法匹拉韦和HSA相互作用的紫外-可见吸收光谱

(a) 不同浓度法匹拉韦的紫外-可见吸收光谱,  $c_{\text{法匹拉韦}} (1 \rightarrow 5) = (0, 0.67, 1.03, 3.30, 6.70) \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; (b) 不同浓度法匹拉韦(298 K, pH7.4)和HSA相互作用的紫外-可见吸收光谱,  $c_{\text{HSA}} = 1.00 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $c_{\text{法匹拉韦}} (1 \rightarrow 9) = (0.33, 0.50, 0.67, 0.83, 1.03, 1.67, 3.33, 5.00, 6.67) \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Fig. 2 Ultraviolet-visible absorption spectra of favipiravir at different concentrations and Ultraviolet-visible absorption spectra of different concentrations of favipiravir with HSA

(a) Ultraviolet-visible absorption spectra of favipiravir at different concentrations,  $c_{\text{HSA}} (1 \rightarrow 5) = (0.67, 1.03, 3.30, 6.70) \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; (b) Ultraviolet-visible absorption spectra of interaction between different concentrations of favipiravir and HSA (pH 7.4, at 298K),  $c_{\text{HSA}} = 1.00 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $c_{\text{favipiravir}} (1 \rightarrow 9) = (0.33, 0.50, 0.67, 0.83, 1.03, 1.67, 3.33, 5.00, 6.67) \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。



注:  $c_{\text{HSA}} = 1.00 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $c_{\text{法匹拉韦}} (1 \rightarrow 10) = (0, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1.33, 1.67, 3.30, 5.00, 6.70) \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

图3 298 K (a)、306 K (b)和310 K (c)时不同浓度法匹拉韦和HSA相互作用的荧光光谱

Fig. 3 Fluorescence spectra of interaction between different concentrations of favipiravir and HSA at 298 K (a), 306 K (b) and 310 K (c)

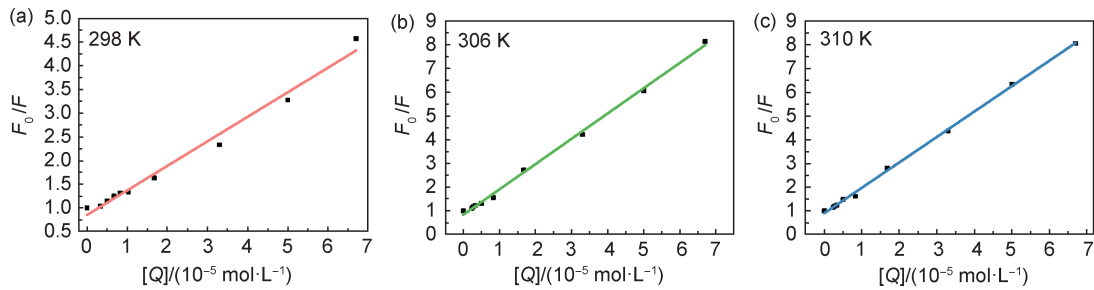


图4 298 K (a)、306 K (b)和310 K (c)时法匹拉韦猝灭SA的Stern-Volmer图

Fig. 4 Stern-Volmer plots for the quenching of HSA by favipiravir at 298 K (a), 306 K (b) and 310 K (c)

表1 法匹拉韦与HSA相互作用的相关参数

Table 1 Correlating parameters of the interactions between favipiravir and HSA

T/K	$K_{\text{SV}}/(10^5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1})$	$K_{\text{q}}/(10^{12} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$	$R^2$	SD
298	0.512	5.12	0.984	0.041
306	1.065	10.65	0.997	0.022
310	1.070	10.70	0.998	0.019

表2 法匹拉韦与HSA相互作用的结合常数及结合位点数

Table 2 Binding constant and number of binding site of the interactions between favipiravir and HSA

T/K	$K/(10^6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1})$	$N$	$R^2$	SD
298	1.02	1.301	0.961	0.058
306	0.82	1.207	0.993	0.021
310	0.39	1.132	0.994	0.030

$$\lg \frac{F_0 - F}{F} = \lg K + m \lg [Q]$$

以  $\lg [(F_0 - F)/F]$  对  $\lg [Q]$  作双对数图, 所得直线斜率为  $m$ 、截距为  $\lg K$ 。

不同浓度下法匹拉韦对HSA荧光猝灭的双对数图见图5, 相应浓度下的结合位点数  $N$  和结合常数  $K$  如表2所示。由图5和表2可知,

不同温度下法匹拉韦均与HSA可能存在有一个结合位点。

### 2.4 同步荧光光谱测定

同步荧光光谱主要反映HSA构象的变化。HSA的荧光光谱主要来源于Trp和Tyr及Phe残基。当波长差  $\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$  时, 显示HSA中Tyr残基的光谱特征; 当波长差  $\Delta\lambda = 60 \text{ nm}$  时,

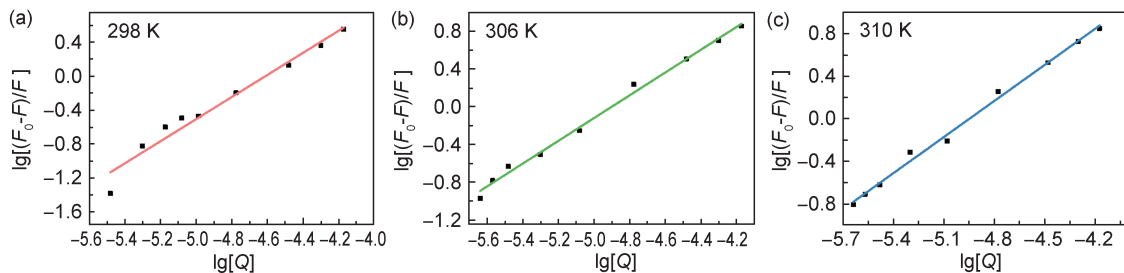


图5 298 K (a)、306 K (b)和310 K (c)时法匹拉韦对HSA荧光猝灭的双对数图

Fig. 5 Double logarithm plots of the fluorescence quenching of HSA by favipiravir at 298 K (a), 306 K (b) and 310 K (c)

则显示 HSA 中 Trp 残基的光谱特征。因氨基酸残基的最大发射波长与其所在微环境相关,故由荧光的最大发射波长的改变可推断 HSA 的构象变化<sup>[25]</sup>。

本实验固定  $\Delta\lambda=15\text{ nm}$  和  $\Delta\lambda=60\text{ nm}$ , 分别得到 HSA 中 Tyr 和 Trp 残基的同步荧光光谱, 结果见图 6, 结果表明随着法匹拉韦浓度的逐渐增大, HSA 中 Tyr 和 Trp 残基的荧光均发生了不同程度的猝灭, 且 Trp 残基的荧光强度降低更为明显, 推测法匹拉韦与 HSA 的结合位点更接近 Trp 残基。Trp 残基的最大发射波长发生红移, 而 Tyr 残基的最大发射波长峰位基本不变, 说明法匹拉韦的加入使 Trp 残基附近的极性增强, 疏水性环境减弱, 肽链的伸展程度有所增加, HSA 的构象发生改变。

### 2.5 圆二色光谱测定

为了考察法匹拉韦与 HSA 作用之后对 HSA 二级结构的影响, 在 298 K 时, 测定其圆二色光谱。由图 7 可知, 加入法匹拉韦后, HSA 圆二色谱中 208 nm 和 222 nm 处的负峰强度增强, 但峰位几乎没有发生移动, 说明法匹拉韦与 HSA 发生相互作用且对 HSA 的二级结构有影响。该结果与同步荧光光谱结果相一致。

此外, 随着法匹拉韦的逐渐加入, HSA 中的  $\alpha$ -螺旋结构的质量分数逐渐降低。游离态的 HSA 中  $\alpha$ -螺旋结构质量分数为 26.44%, 当法匹拉韦浓度增至  $5.00\times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时, HSA 中的  $\alpha$ -螺旋结构的质量分数降至 4.13%, 推测可能是法匹拉韦与 HSA 中的氨基酸残基结合, 破坏了 HSA 多肽链上的氢键, 导致肽链变得疏松, 从而使 HSA 的二级结构伸展、 $\alpha$ -螺旋结构

解螺旋。因此, 法匹拉韦与 HSA 相互作用后对 HSA 的二级结构产生明显的影响, 而 HSA 二级结构的变化会抑制其药理活性, 因此具有重要的药物代谢动力学意义<sup>[26]</sup>。

HSA 的圆二色光谱在远紫外区反映的是蛋白质主链的空间构象, 由图 7 可知, HSA 在 208 nm 和 222 nm 左右有两个负峰, 其为  $\alpha$ -螺旋的特征峰。

HSA 中  $\alpha$ -螺旋的质量分数可通过以下方程计算:

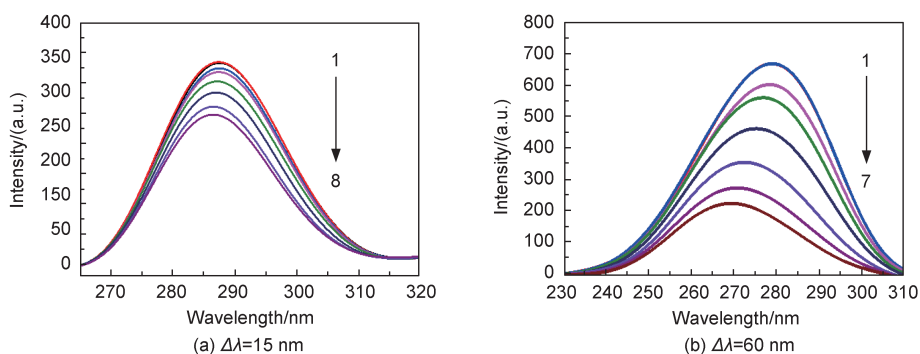
$$[\theta] = \frac{\theta(\text{mdeg})}{c_{\text{HSA}}nl \times 10},$$

$$\omega_{\alpha\text{-helix}} = \frac{-[\theta]_{208} - 4000}{33000 - 4000} \times 100,$$

其中  $c_{\text{HSA}}$  为 HSA 的物质的量浓度;  $n$  为氨基酸残基数;  $l$  为样品池的厚度 (0.1 cm);  $\omega_{\alpha\text{-helix}}$  为 HSA 结构中  $\alpha$ -螺旋结构的质量分数;  $[\theta]_{208}$  为 HSA 结构在 208 nm 处的平均残基椭圆率 (单位:  $\text{deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{dmol}^{-1}$ ); 33 000 是纯的螺旋结构在 208 nm 处的平均残基椭圆率; 4 000 是螺旋和无规则卷曲在 208 nm 处的平均残基椭圆率。

### 3 结论

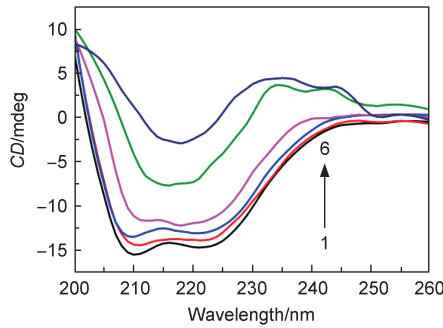
本文通过模拟人体生理条件, 综合利用紫外可见吸收光谱、荧光光谱、同步荧光光谱和圆二色光谱探究了法匹拉韦与人血清白蛋白的相互作用及其机制。结果证明, 法匹拉韦与 HSA 之间发生了相互作用, 主要是通过静态相互作用形成 1:1 的络合物, 促使 HSA 的构象发生不同程度的变化。该研究构建了较为完善的法匹拉韦与 HSA 相互作用体系, 这对认识抗病毒药物法匹拉韦在体内的药效及药代动力学和



注:  $c_{\text{HSA}} = 1.00 \times 10^{-6}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , (a)  $c_{\text{法匹拉韦}} (1\rightarrow 8) = (0, 0.42, 0.83, 1.67, 3.33, 6.67, 10.0, 13.33) \times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  
(b)  $c_{\text{法匹拉韦}} (1\rightarrow 7) = (0, 0.83, 1.67, 3.33, 6.67, 10.0, 13.33) \times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

图6 298 K下不同浓度法匹拉韦与HSA相互作用的同步荧光光谱

Fig. 6 Synchronous fluorescence spectra of the interactions between favipiravir and HSA at 298 K



注:  $c_{\text{HSA}} = 1.00 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $c_{\text{法匹拉韦}} = (0, 0.33, 0.50, 0.67, 3.3, 5.00) \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

图7 298 K时不同浓度法匹拉韦与HSA相互作用的圆二色光谱

Fig. 7 Circular dichroism spectra of the interactions between favipiravir and HSA at 298 K

药理活性具有重要的指导意义。

#### 参考文献:

- [1] 黄玉梅, 徐志. 法匹拉韦的合成及临床应用进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2020, **41**(5): 361-369. DOI: 10.13461/j.cnki.wna.005337. HUANG Y M, XU Z. Progress in the Synthesis and Clinical Application of Favipiravir[J]. *World Notes Antibiot*, 2020, **41**(5): 361-369. DOI: 10.13461/j.cnki.wna.005337.
- [2] 田地, 王琳, 葛子若, 等. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗现状及前景[J]. 中国药物警戒, 2020, **17**(3): 129-136. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.03.01. TIAN D, WANG L, GE Z R, *et al.* Present Situation and Prospect of Antiviral Treatments for COVID-19[J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2020, **17**(3): 129-136. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2020.03.01.
- [3] 沈姗, 侯宁. 新型冠状病毒病的抗病毒药物研究进展[J]. 中国研究型医院, 2020, **7**(2): 7-11. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2020.02.002. SHEN S, HOU N. Progress of Antiviral Drugs in Coronavirus Disease 2019(COVID-19)[J]. *J Chin Res Hosp*, 2020, **7**(2): 7-11. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2020.02.002.
- [4] 曹联攻, 邵仲柏, 蒋凯俊, 等. 抗新型冠状病毒潜在药物法匹拉韦研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, **37**(7): 769-776. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.001. CAO L G, SHAO Z B, JIANG K J, *et al.* Progress of Favipiravir: The Potential Anti SARS-COV-2 Drug[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, **37**(7): 769-776. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.001.
- [5] 罗冰星, 陶颖, 翁俊岭, 等. 抗新型冠状病毒感染药物经济学评价的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2023, **23**(5): 549-559. LUO B X, TAO Y, WENG J L, *et al.* Economic

- Evaluation of Anti-novel Coronavirus Infection Drugs: a Systematic Review[J]. *Chin J Evid Based Med*, 2023, **23**(5): 549-559.
- [6] 项措卓玛, 索朗拉姆, 次旦卓玛, 等. 藏医论治新型冠状病毒肺炎探析[J]. 亚太传统医药, 2023, **19**(9): 83-87. DOI: 10.11954/ytctyy.202309015. Xiangcuozhuoma, Suolanglamu, Cidanzhuoma, *et al.* Analysis of COVID-19 by Tibetan Medicine[J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2023, **19**(9): 83-87. DOI: 10.11954/ytctyy.202309015.
- [7] 王进忠, 刘云涛, 郑丹文, 等. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》针灸治疗思路解读[J]. 广东医学, 2023, **44**(7): 822-825. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20222264. WANG J Z, LIU Y T, ZHENG D W, *et al.* Interpretation of Acupuncture Treatment Ideas in Novel Coronavirus's Diagnosis and Treatment Plan (Trial Ninth Edition) [J]. *Guangdong Med J*, 2023, **44**(7): 822-825. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20222264.
- [8] 阿热依·巴哈提, 王均琪, 祝娜, 等. 法匹拉韦抗新型冠状病毒的机制研究进展[J]. 医药导报, 2022, **41**(11): 1651-1659. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.11.014. AREYI·BAHATI, WANG J Q, ZHU N, *et al.* Research Progress on the Potential Mechanism of Favipiravir Against SARS-COV-2[J]. *Her Med*, 2022, **41**(11): 1651-1659. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.11.014.
- [9] 张珮明, 刘琳, 雷耀龙. 从专利的角度看抗病毒药物法匹拉韦的研究进展[J]. 中国发明与专利, 2020, **17**(5): 50-57. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6081.2020.05.007. ZHANG P M, LIU L, LEI Y L. Research Progress of Antiviral Drug Favipiravir from the Perspective of Patent [J]. *China Invent Pat*, 2020, **17**(5): 50-57. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6081.2020.05.007.
- [10] 魏天航, 徐明杰, 郭建超, 等. 法匹拉韦的合成工艺研究[J]. 中南药学, 2021, **19**(8): 1548-1551. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.08.007. WEI T H, XU M J, GUO J C, *et al.* Synthesis Process of Favipiravir[J]. *Cent South Pharm*, 2021, **19**(8): 1548-1551. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.08.007.
- [11] 徐欢, 周美玲, 葛琳, 等. 人血清白蛋白在蛋白多肽类药物长效化中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 2019, **39**(1): 82-89. DOI: 10.13523/j.cb.20190111. XU H, ZHOU M L, GE L, *et al.* The Application of Human Serum Albumin in Protein and Peptide Drugs Half-life Extension[J]. *China Biotechnol*, 2019, **39**(1): 82-89. DOI: 10.13523/j.cb.20190111.
- [12] PALUDAN S R, MOGENSEN T H. Innate Immunological Pathways in COVID-19 Pathogenesis[J]. *Sci Immunol*, 2022, **7**(67): eabm5505. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm5505.
- [13] 贾惠婧, 贾瑞芳, 张继伟, 等. 靶向流感病毒RNA依赖的RNA聚合酶的小分子抑制剂研究进展[J]. 药学学报, 2024, **59**

- (1): 43–60. DOI:10.16438/j.0513-4870.2023-0449.
- JIA H N, JIA R F, ZHANG J W, *et al.* Recent Advances in Small-molecule Inhibitors Targeting Influenza Virus RNA-dependent RNA Polymerase[J]. *Acta Pharm Sin*, 2024, **59**(1): 43–60. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0449.
- [14] 全月菊, 郝娟, 付正卿, 等. 金属离子介导下欧前胡素和异欧前胡素与人血清白蛋白的相互作用[J]. *药学研究*, 2015, **34**(3): 132–136. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2015.03.002.
- TONG Y J, HAO J, FU Z Q, *et al.* The Interaction of Imperatorin and Isoimperatorin with HSA in the Presence of Metal Ions[J]. *J Pharm Res*, 2015, **34**(3): 132–136. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2015.03.002.
- [15] 于雪, 辛莹娟, 高茜. 药物与人血清白蛋白相互作用的研究[J]. *科技风*, 2016(15): 8–9. DOI: 10.19392/j.cnki.1671-7341.201615007.
- YU X, XIN Y J, GAO Q. Study on the Interaction Between Drugs and Human Serum Albumin[J]. *Technol Wind*, 2016(15): 8–9. DOI: 10.19392/j.cnki.1671-7341.201615007.
- [16] YANG F, ZHANG Y, LIANG H. Interactive Association of Drugs Binding to Human Serum Albumin[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(3): 3580–3595. DOI: 10.3390/ijms15033580.
- [17] DÖMÖTÖR O, ENYEDY É A. Evaluation of in Vitro Distribution and Plasma Protein Binding of Selected Antiviral Drugs (Favipiravir, Molnupiravir and Imatinib) Against SARS-COV-2[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 2849. DOI: 10.3390/ijms24032849.
- [18] 岑建芳, 王慧晓, 周志强, 等. 光谱法研究氯喹与人血清白蛋白的相互作用[J]. *南宁师范大学学报(自然科学版)*, 2022, **39**(1): 112–117. DOI: 10.16601/j.cnki.issn2096-7330.2022.01.017.
- CEN J F, WANG H X, ZHOU Z Q, *et al.* Investigation on the Interaction of Chloroquine and Human Serum Albumin by Spectroscopy[J]. *J Nanning Norm Univ Nat Sci Ed*, 2022, **39**(1): 112–117. DOI: 10.16601/j.cnki.issn2096-7330.2022.01.017.
- [19] 王新, 景姣姣, 王萍楠, 等. 光谱法研究金属离子对盐酸二氧丙嗪与人血清白蛋白相互作用的影响[J]. *辽宁大学学报(自然科学版)*, 2017, **44**(2): 145–151. DOI: 10.16197/j.cnki.lnurse.2017.02.009.
- WANG X, JING J J, WANG P N, *et al.* Spectroscopic Investigation on the Effect of Metal Ions on the Interaction between Dioxopromethazine Hydrochloride and Human Serum Albumin[J]. *J Liaoning Univ Nat Sci Ed*, 2017, **44**(2): 145–151. DOI: 10.16197/j.cnki.lnurse.2017.02.009.
- [20] 杨轲, 胡志军, 于涛, 等. 荧光光谱法研究卡洛磺钠与牛血清白蛋白相互作用特征[J]. *海峡药学*, 2015, **27**(4): 230–234. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2015.04.137.
- YANG K, HU Z J, YU T, *et al.* Studies on the Interaction of Carbazochrome Sodium Sulfonate and Bo-vine Serum Albumin by Spectroscopic Method[J]. *Strait Pharm J*, 2015, **27**(4): 230–234. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2015.04.137.
- [21] 吕璐成, 郑丽丽, 赵亚娟. 法匹拉韦药物全球专利布局与研发态势分析[J]. *科学观察*, 2020, **15**(5): 1–10. DOI: 10.15978/j.cnki.1673-5668.202005001.
- LYU L C, ZHENG L L, ZHAO Y J. Patent Portfolio Analysis of Favipiravir Based on Patent Bibliometrics [J]. *Sci Focus*, 2020, **15**(5): 1–10. DOI: 10.15978/j.cnki.1673-5668.202005001.
- [22] 袁世加. 3种口服抗流感病毒药物药理特性及临床应用对比[J]. *中国药业*, 2021, **30**(13): 123–126. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.035.
- YUAN S J. A Comparative Review of the Pharmacological Characteristics and Clinical Application of Three Oral Anti-influenza Drugs[J]. *China Pharm*, 2021, **30**(13): 123–126. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.035.
- [23] 杜超, 林荣坤, 杭纬. 质谱法和荧光光谱法研究多库酯钠与牛血清蛋白相互作用[J]. *光谱学与光谱分析*, 2020, **40**(S1): 205–206.
- DU C, LIN R K, HANG W. Study on the Interaction between Documente Sodium and Bovine Serum Albumin by Mass Spectrometry and Fluorescence Spectrometry[J]. *Spectrosc Spectr Anal*, 2020, **40**(S1): 205–206.
- [24] 杜超. 质谱法和光谱法研究小分子与血清白蛋白之间的相互作用[D]. 厦门: 厦门大学, 2022. DOI:10.27424/d.cnki.gxmd.2020.001739.
- DU C. Mass Spectrometry and Spectroscopy to Study the Interaction of Small Molecules with Serum Albumin [D]. Xiamen: Xiamen University, 2022. DOI: 10.27424/d.cnki.gxmd.2020.001739.
- [25] 苏贤坤, 孙振春, 杨慧, 等. 光谱法与计算机辅助研究 $\alpha$ -西柏三烯二醇与牛血清白蛋白的相互作用[J]. *食品工业科技*, 2023, 1–19. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023080128.
- SU X K, SUN Z C, YANG H, *et al.* Multispectroscopic and Computational Study of the Interaction Between  $\alpha$ -Cembrenediol and Bovine Serum Albumin[J]. *Sci Technol Food Ind*, 2023, 1–19. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023080128.
- [26] 董哲, 李阳, 谢立娟, 等. 阿托伐他汀与人血清白蛋白相互作用机制的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, **53**(10): 1543–1546. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.012.
- DONG Z, LI Y, XIE L J, *et al.* Analysis on Interaction between Human Serum Albumin and Atorvastatin[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2018, **53**(10): 1543–1546. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.012.