中药抗病毒机制的研究进展

李 慧¹ 贾新华^{1,2}

(1.山东中医药大学,山东济南 250014; 2.山东中医药大学附属医院,山东济南 250011)

摘 要 中医药抗病毒有较好的疗效,其作用机理可分为直接抑制和间接抑制。直接抑制作用主要是阻断病毒繁殖过程中的某一环节阻止其复制,以清除体内的病原体;间接抑制则是激发调动机体的免疫防御系统而发挥抗病毒作用。且中药发挥抗病毒作用并非单一机制起效,通常是几种机制共同作用。中药复方的抗病毒效果优于单味中药,而中药复方的有效成分众多,作用机制复杂,研究困难,需要综合分析,运用系统的方法进行研究,使临床用药更有依据。

关键词 中药 抗病毒机制 综述

中图分类号 R286.87

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2015)06-0082-04

病毒是一类主要由核酸和蛋白质组成的非细胞型微生物,其感染为病毒侵入人体并在靶器官细胞中增殖,并与机体发生相互作用。具体来说,其致病机理有:一是可以引起感染细胞的损伤和死亡;二是使感染的细胞膜发生改变,而导致感染细胞与邻近未感染细胞发生融合;三是病毒感染中的炎症反应和免疫病理损伤;四是病毒感染引起的暂时性免疫抑制。由于病毒对抗生素不敏感且特效药少,少数有一定疗效的现代药物尚不理想。

中医药在防治病毒性疾病方面有丰富的经验和完整的理论体系,具有独特的优越性。中药抗病毒不只单纯着眼于直接的抗病毒作用,更重视“病毒-机体-中药”的关系,不仅直接杀灭病毒,阻止病毒的吸附、穿入、复制、转染,更重要的是还能增强机体的免疫力,激发调动一切的免疫防御系统发挥抗病毒作用。中药抗病毒目前大多从中药中提取的单体、单味中药及其提取物和中药复方制剂三个方面入手,对其作用机制以及临床应用等进行深入研究。本文对近几年医学界有关中药抗病毒作用机制的研究做了粗略的总结。从研究来看,中药抗病毒的作用机理可分为直接抗病毒作用和间接抗病毒作用。前者主要是阻断病毒繁殖过程中的某一环节阻止其复制,后者则是激发调动机体的免疫防御系统而发挥抗病毒作用。现将研究进展概述如下。

1 直接抗病毒途径

此途径主要是对病毒的直接灭活作用,以及阻

断病毒增殖过程中的各环节而发挥抗病毒作用。病毒的增殖过程大致可分为吸附、穿入、脱壳、基因组转录、基因组复制与基因表达、装配、成熟与释放。此增殖周期中,病毒附于宿主细胞表面与细胞表面结合后穿过细胞膜进入细胞,在细胞溶酶体酶作用下,脱去衣壳蛋白释放病毒核酸,核酸释放入细胞内,则进入病毒的生物合成阶段,包括病毒核酸复制和基因表达,最后病毒核酸与蛋白质合成之后,在细胞质内或细胞核内组装成成熟的病毒颗粒。根据病毒增殖过程并结合中药抗病毒相关研究,可将直接抗病毒作用分为三个阶段:

1.1 侵入前抗病毒作用 侵入前抗病毒作用除了对病毒的直接灭活作用之外,还主要作用于病毒增殖过程中的吸附和穿入两个环节,通过阻止病毒吸附与穿入,达到抗病毒效果。此作用机制可分为两类:

一类是直接灭活作用:在对板蓝根提取液抗病毒的鸡胚实验研究中发现^[1],板蓝根提取液能直接灭活甲1型流感病毒鼠肺适应株。王志玉^[2]实验研究表明大黄醇提液中蒽醌类对单纯疱疹病毒有直接的杀灭作用。另外,中药抗病毒胶囊可使Ⅱ型单纯疱疹病毒颗粒变形,大小不均匀,包膜裸露或破损以及病毒颗粒凝集融合成块,结构模糊不清,从而失去感染活力^[3]。复方金银花则在体外有较好的抑制Ⅰ型单纯疱疹病毒的作用,效果要优于无环鸟苷和盐酸吗啉胍,而且能够增加细胞对环境的耐受力 and 延长细胞寿命^[4]。

基金项目:“泰山学者”建设工程专项经费资助(ts20110819)

还有一类是阻止病毒的吸附及穿入,从而发挥抗病毒作用。有研究表明板蓝根主要通过其多糖组分协同其蛋白组分,作用于细胞膜表面的唾液酸,与病毒(如流感病毒)产生竞争性吸附,以包被的方式保护细胞,有效预防了病毒对细胞的侵害,从而达到抗病毒的目的^[5-6]。有报道黄芪 A6 组分阻断流感病毒吸附感染宿主细胞的机制与其抑制流感病毒包膜功能、影响病毒对敏感细胞的吸附和穿入密切相关^[7]。

中药抗病毒活性成分中的黄酮类、多糖及其衍生物、三萜类化合物及其衍生物、生物碱及苷类等,都能通过阻止病毒颗粒对宿主细胞的吸附过程,而发挥抗病毒作用。有人认为甘草甜素的抗带状疱疹病毒活性可能与抑制病毒颗粒穿入脱壳或释放有关,但其确切机制还不清楚^[8]。甘草酸苷抑制 HIV-1 (I 型人类免疫缺陷病毒)病毒粒子在 CD4+T 细胞中的复制机制为甘草酸苷部分地防止了 HIV-1 吸附到 CD4+T 细胞上^[9]。甘草甜素抗 HSV(单纯疱疹病毒)感染机制之一也可能是通过抗黏附来实现的,它可以对抗 HSV 感染后机体内黏附力和黏附应力的变化^[10]。黄芩苷能抑制 HIV(人类免疫缺陷病毒)与细胞 CD4 受体的结合,主要是通过与其转化因子结合,削弱 HIV 与细胞受体的结合能力,抑制 HIV 感染人体外周血单个核细胞(包含淋巴细胞、单核细胞等)^[11]。

1.2 细胞内抗增殖作用 中药抗病毒可通过抑制病毒基因组转录和转录的修饰,抑制病毒基因组核酸的复制,以及抑制病毒蛋白质合成及转运来实现。病毒核酸的复制需多种病毒酶的协同合作才能完成,这些病毒酶不同于人体细胞复制所需的酶蛋白,寻找这些病毒酶活性抑制剂可以阻断病毒核酸的复制。其中抑制病毒基因组活性的酶大致有抑制 DNA 多聚酶、抑制病毒 RNA 多聚酶、抑制逆转录酶、抑制病毒核苷酸还原酶。

段林建等^[12]研究结果表明连翘苷可能通过抑制甲型流感病毒 NP 与病毒 RNA 结合形成 NP 复合物,阻碍 NP 基因复制,也有可能是抑制 NP 的转录水平或 NP 翻译后修饰。有研究用 MTT 法检测板蓝根抗巨细胞毒效应,结果认为其抗病毒作用的机制可能与其所含之尿苷、尿嘧啶、次黄嘌呤等成分有关^[13]。板蓝根煎剂与病毒混合存在于培养上清中,其所含嘌呤嘧啶能干扰病毒 DNA、RNA 的复制,从而抑制病毒增殖,起到保护细胞免受病毒损害的作用。

有人认为抑制逆转录酶活性是抗 HIV 病毒复制的重要环节^[14],而黄酮类化合物抗 HIV 病毒主要作用于逆转录酶和整合。在 HIV-1 病毒逆转录酶试

验中,黄酮类化合物的多种多羟甲基表现出良好的抗 HIV 活性。比如黄酮类黄芩素和黄芩苷均有抑制逆转录酶活性的作用,且黄芩素的作用强于黄芩苷,还有从大戟地上部分得到的槲皮素对于 HIV-1 整合酶具有选择性抑制活性。国外也有研究认为,黄酮类化合物可能通过抑制病毒复制过程信号传递物质的活性,阻断病毒复制所需的信号传递,进而抑制病毒的复制^[14]。蒲公英中抑制甲型 H1N1 的化学成分,其作用机制为通过抑制病毒在狗肾细胞或人肺腺癌细胞中的核蛋白质的合成并抑制聚合酶活性来抑制病毒的增殖^[15]。其对 HIV-1 也具有明显抑制作用,作用机制为抑制 HIV-1 逆转录酶的活性来抑制病毒繁殖^[16]。

穿心莲提取物炎琥宁能够在病毒复制过程中通过占据 DNA 与蛋白质的结合位点,阻止蛋白质对 DNA 片段的包裹,从而导致病毒不能正常复制,同样属于抑制病毒的复制,来抑制人类疱疹病毒^[17]。

1.3 抗表达(溢出)再感染作用 此过程主要是阻止病毒由感染细胞向未感染细胞浸染。甘草甜素对 VZV(水痘带状疱疹病毒)的体外抑制研究表明,病毒感染 16h 后加入甘草甜素,可抑制病毒从感染细胞向未感染细胞的扩散^[18]。

2 间接抗病毒作用

此途径主要是指通过增强机体的免疫力,激发调动机体的免疫防御系统来间接发挥抗病毒的作用,十分符合中医“正气存内,邪不可干”的思想。中药对机体免疫具有重要的调节作用,各种中药都是多层次、多途径、多靶点地作用机体,识别自己,排除非己成分,从而维持机体内环境的稳定,提高机体免疫力。

2.1 免疫促进作用

2.1.1 促进免疫器官发育 免疫器官是人体产生免疫反应和执行免疫功能的组织机构,免疫器官的质量与免疫功能密切相关。研究发现,黄芪多糖可以使正常小鼠脾脏及胸腺的重量增加,还可以纠正烧伤后小鼠脾脏及胸腺的重量减轻,调节其免疫功能^[19]。

2.1.2 增强免疫细胞的作用 中药抗病毒对 T 淋巴细胞、杀伤细胞和自然杀伤 B 细胞、单核巨噬细胞以及白细胞等免疫细胞均有不同程度的影响。中药免疫增强剂可作用于胸腺淋巴系统,诱导 T 细胞分化增殖,形成效应细胞,产生淋巴因子。茅苏萍等^[20]通过对 106 例单疱病毒性角膜炎患者黄芪治疗前后 Th1/Th2 细胞因子水平研究,发现其能调节 Th1/Th2 细胞因子的失衡状态,上调 Th2 细胞,抑

制 Th1 细胞,改善患者机体免疫功能紊乱状况。蔡小燕等^[21]则认为黄芪在一定程度上增加了激素/免疫抑制剂对细胞凋亡的抑制作用,调节 T 淋巴细胞亚群比例趋于正常。大青叶能促进 ConA 活化的 T 细胞分泌 IL-2(白细胞介素-2),辅助 Tc 细胞和 B 细胞的分化和增殖,调节细胞免疫和体液免疫功能^[22]。

动物实验表明黄芪多糖可提高小鼠 B 淋巴细胞的增殖反应^[23],因而黄芪对 B 淋巴细胞功能也有增强作用。

2.1.3 增强体液免疫 抗病毒体液免疫的主要因素是抗体,分泌型 IgA 可防止病毒的局部入侵,IgG、IgM 可中断已入侵的病毒通过血液循环扩散。

甘草甜素(GL)可以改善机体的体液免疫功能,研究发现 GL 剂量依赖性地减少血 IgE 水平,增加 IgA、IgG、IgM 水平和 AchE 活性,减少外周血和鼻黏膜 P 物质水平^[24]。许多中药如人参、茯苓、灵芝、山药、黄精、菟丝子、当归、冬虫夏草、刺五加等,均具有促进体液免疫的功能。

2.1.4 增强巨噬细胞的吞噬作用和 NK 细胞的杀伤作用 中药人参中有效成分人参皂苷对网状内皮系统(RES)吞噬功能有刺激作用^[25],其机理可能与人参皂苷使巨噬细胞内 cAMP 含量显著下降,cGMP 显著升高有关。黄芪可增加外周血中多核白细胞的数量,加强单核巨噬细胞系统功能,增强自然杀伤细胞(NKC)和 LAK 细胞(淋巴因子激活的杀伤细胞)活性,通过对细胞免疫功能的双向调节来增强体液免疫,同时对补体系统的影响可诱生干扰素等细胞因子。刘培民^[26]通过研究升降散对机体免疫系统的影响,结果表明升降散水煎液组可促进小鼠刚果红的吞噬,增强巨噬细胞的吞噬能力,提高小鼠的非特异性免疫力。

2.1.5 诱生干扰素(IFN) 干扰素是由细胞基因组控制的一类诱生蛋白质。它具有抗病毒繁殖及肿瘤生长等多种生物活性,是机体内自身产生的一种抵御外来病毒入侵,维持机体或细胞功能自稳定的防御性物质。近年来在中药研究中发现一些中药具有诱生干扰素和促诱生干扰素的作用,其中尤以内源性干扰素最多。

有研究表明,黄芪多糖能使动物体诱生内源性干扰素,作用于细胞后产生抗病毒蛋白而抑制病毒蛋白合成,从而产生抗病毒感染作用^[27]。另有研究者将煎液加入培养的小鼠脾细胞中,能诱生 γ -干扰素。从香菇中提取的香菇素,能诱导血清 IFN(干扰素)生成;青蒿素、丹参、刺五加和龙胆草等都能诱

生干扰素,而具有抗病毒作用^[24]。葛根汤则主要通过增强 IFN 的活性,抑制白细胞介素-1 α (IL-1 α)的产生,在流感早期服用,能快速诱生干扰素抑制病毒颗粒,降低 IL-1 α 水平而控制机体对流感病毒感染后所表现的异常亢进的病理反应。

2.1.6 多种细胞因子综合调节 机体内自然杀伤细胞(NK)、干扰素 1(IFN-1)和白介素(IL-2)相互作用,形成免疫网络,增强抗病毒和免疫调节作用。有学者研究解毒利肺口服液(简称 JL0L,主要由金银花、连翘、黄茶、川贝等组成)对感染病毒机体免疫系统的影响,运用流感病毒鼠肺适应株感染小鼠制成病毒性肺炎模型观察,经 JL0L 治疗后,血浆中 IL-2 及 IFN- γ 水平均升高,说明该药可促进病毒感染动物 IL-2 及 IFN- γ 的产生。这两种细胞因子均能增强细胞毒性 T 细胞(CTL)作用,并激活自然杀伤细胞(NK),从而相互作用形成免疫网络^[28]。中药单体虎杖苷、甘草酸、黄芪多糖、野黄芩苷、白藜芦醇和氧化苦参碱在体外具有良好的抗甲型流感病毒的作用,其抗病毒机制与调节 IFN- β 1、IL-29 等基因的表达有关^[29]。

2.2 改善病毒所致机体的不良反应和病变 病毒对细胞的杀伤作用可导致器官的损伤和功能障碍,所以疾病早期所导致的细胞损伤是由病毒所引起,后期的机体炎症与损伤则由复杂的免疫病理反应所引起。因而病程早期以抗病毒为主,后期则应着重修复机体损伤,防止继发感染。富杭育等^[30]对小鼠灌胃正柴胡饮(由柴胡、陈皮、防风、芍药、甘草、生姜组成),结果发现其能显著抑制流感病毒在鼠肺内的增殖及由病毒引起的肺部炎症,并呈明显的量效关系,而且能降低致死量病毒感染小鼠的死亡率,延长存活时间。

3 结语

综上所述,中药抗病毒是通过直接抑制作用和间接抑制作用来实现的。直接抑制作用通过对病毒的直接杀灭或阻止其复制来清除体内的病原体,而间接抑制作用则通过促进人体的特异性和非特异性免疫,来增强机体抵抗病毒的能力。但是中药在抗病毒过程中并非只是单纯一种机制起作用,通常是几种作用机制并存,相互交叉作用的结果。因而我们要从已经筛选并证明有显著抗病毒作用的中药中提取抗病毒的有效成分,研究复方中药制剂中各中药成分之间的相互作用和影响。相对于单味中药来说,中药复方具有更好的抗病毒效果,能更好地反映中药的辨证论治与组方原则。例如莲花清瘟

颗粒,可以通过综合抑制作用、对病毒吸附的预防作用、抑制病毒吸附后的复制增殖作用以及直接杀伤病毒的作用,实现多环节抗甲型人流感病毒的目的^[1]。因此,中药抗病毒可以通过药物的配伍组合应对病情变化,实现治疗的个体化与整体性。

中药的药理作用广泛而复杂,化学成分也不易测定,且其抗病毒机制为多种途径综合作用的结果。因而中药抗病毒机制的研究存在一定的困难性。中药中的多种有效成分,根据不同的病理作用,可在多个方面发挥直接杀灭病毒、促进机体免疫系统杀伤病毒、减轻病毒对机体的损伤等作用。因而在中药抗病毒机制方面需要综合分析,增强对中药复方认识,运用系统的方法进行研究,从而为指导中药抗病毒临床应用提供理论依据。

参考文献

- [1] 杨海霞,李晓眠.板蓝根提取液体内抗流感病毒作用的研究.天津医科大学学报,2007,13(1):19
- [2] 王志玉.大黄酒提液的抗疱疹病毒作用.中国中药杂志,1996,21(6):364
- [3] 范瑞强,谢长才,禩国维,等.中药抗病毒胶囊对Ⅱ型单纯疱疹病毒作用的光电观察.中华微生物学和免疫学杂志,2000,20(4):306
- [4] 阎明,孙野夏,德昭,等.复方金银花提取液抗Ⅰ型单纯疱疹病毒的实验研究.中国实用眼科学杂志,1998(3):82
- [5] 陈智伟,吴灵威,刘树滔,等.毛细管电泳法研究板蓝根水提物抗流感病毒的作用机制.中国中药杂志,2006,31(12):1715
- [6] 吴灵威.板蓝根抗流感病毒的生化机制研究.福州:福州大学,2005
- [7] 左丽,陈力,唐晓敏,等.黄芪A6组分对流感病毒感染小鼠的防治作用.中国病毒学,1997,12(4):342
- [8] 李铁民,梁再赋.甘草提取物及其衍生物的抗病毒研究现状.中草药,1994,25(12):655
- [9] Ito M, Sato A, Hirabayashi K, et al. Mechanism of inhibitory effect of human immunodeficiency virus (HIV). Antiviral Res, 1988, 10(6):289
- [10] 黄文,谢鹏,赵高年,等.甘草甜素抗单纯疱疹病毒-Ⅰ感染机制的实验研究.中风与神经系统杂志,2007,24(2):189
- [11] 严敏,唐筱露.黄酮类化合物抗病毒作用研究概况.亚太传统医药,2009,5(9):149
- [12] 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.中国全科医学,2012,15(18):2082
- [13] 孙广莲,胡志力,孟红.MTT法检测板蓝根抗巨细胞毒效应.山东中医药大学学报,2000,24(2):137
- [14] EVERS DL, CHO CF, WANG X, et al. Human cytomegalovirus-inhibitory flavonoids: Studies on antiviral

activity and mechanism of action. Antiviral Res, 2005, 68(3):124

- [15] He W, Han H, Wang W, et al. Anti-influenza virus effect of aqueous extracts from dandelion. Virol J, 2011, 8(1):538
- [16] Han H, He W, Wang W, et al. Inhibitory effect of aqueous dandelion extract on HIV-1 replication and reverse transcriptase activity. BMC Complement Altern Med, 2011, 11:112
- [17] 刘晓红,叶树清,周玲,等.穿心莲提取物和阿昔洛韦对EB病毒抗原表达抑制作用的对比实验.中国感染与化疗杂志,2007,7(6):445
- [18] 周靓,蒙义文.多糖及其衍生物抗病毒作用研究进展.应用与环境生物学报,1997,3(1):82
- [19] 梁华平,张艳,耿波,等.黄芪多糖对烧伤小鼠细胞免疫功能的影响.中华整形烧伤外科杂志,1994,10(2):138
- [20] 茅苏萍,程凯灵,周韵芬.黄芪对单疱病毒性角膜炎患者Th1/Th2细胞因子调节作用.中国中西医结合杂志,2004,24(2):121
- [21] 蔡小燕,许艳丽,林小军.黄芪对红斑狼疮细胞凋亡和T淋巴细胞亚群的影响.实用医学杂志,2006,22(9):1077
- [22] 褚秀玲,苏建青,韦旭斌.中草药抗病毒的研究动态及思路.湖北农业科学,2009,48(5):1253
- [23] 张小梅.黄芪多糖的免疫调节作用及抗肿瘤作用研究进展.大连大学学报,2003,24(6):101
- [24] Li XL, Zhou AG. Evaluation of the immunity activity of glycyrrhizin in AR mice. Molecules, 2012, 17(1):716
- [25] 刘慧莲.人参皂甙的药理作用研究进展.潍坊学院学报,2009,9(2):106
- [26] 刘培民.升降散抗流感病毒实验研究.山东中医药大学学报,2001,25(1):43
- [27] 谢麟,长青.论动物用中草药剂的新药开发.兽药与饲料添加剂,2002,7(3):24
- [28] 石世德,周民伟,李建军,等.解毒利咽口服液对病毒性肺炎小鼠免疫功能的影响.广州中医药大学学报,2004,21(1):44
- [29] 刘伟伟.抗病毒中药的固有免疫调节机理研究.成都:成都中医药大学,2010
- [30] 富杭育,田甲丽,谢念祥,等.正柴胡饮的方剂学研究.中医杂志,1986,3(2):58
- [31] 莫红缨,柯昌文,郑劲平,等.莲花清瘟胶囊体外抗甲型流感病毒的实验研究.中国新药与临床药理,2007,18(1):5

第一作者:李慧(1991—),女,硕士研究生,从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的研究。

通讯作者:贾新华,博士研究生,副主任医师。breathcn@163.com

收稿日期:2014-12-09

编辑:傅如海