

中药抗病毒活性及其作用机制的研究进展

朱文凯 梁海燕 马平川 张子悦 刘绍琼

(山东第一医科大学、山东省医学科学院基础医学院, 山东泰安 271000)

摘要 近年来, 中药因具备许多化学药物所不具备的优点, 如价格低廉、无污染、毒副作用低、国内资源丰富和疗效显著等, 掀起了国内外学者研究中药的热潮。截至目前, 已经有相当一部分中药被开发出来并应用于抗病毒领域, 且效果显著。这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。分析并梳理几种中药材的抗病毒活性和作用机制, 以期为后续中药的开发和利用提供理论依据。

关键词 中药; 抗病毒; 研究进展

中图分类号 R285 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 06-0086-04

基金项目 泰安市科技发展规划 (2016NS1090); 国家级大学生创新创业训练项目 (201610439017, 201810439084)

从20世纪40年代起, 抗生素开始应用到医学领域, 发展到20世纪末期, 感染性疾病发生死亡的人数已经大幅度下降, 促使人类的平均寿命延长超过15年。然而, 由于病毒和细菌组成结构的差异, 使病毒对抗生素不敏感, 因此当前缺少抗病毒的有效药物, 且随着病毒的变异和新病毒的不断出现, 病毒性疾病的危害愈显突出。所以找寻和开发出一种安全、有效、具备自主知识产权的治疗病毒性疾病的药物显得非常迫切。近几年, 人们热衷于中药的研究, 尤其是对中药抗病毒的研究成为了一大热点。截至目前, 国内有关中药抗病毒的研究大多集中在柯萨奇、乙肝、流感、单纯疱疹和呼吸道合胞病毒的预防与治疗。本文主要概述国内外最新有关中药抗病毒方面的研究进展。

1 乙型肝炎病毒 (HBV)

乙型肝炎在我国非常普遍, 这是一种严重影响人们健康的疾病, 其特点主要体现在传染性强、发病率高和流行范围广等方面, 患者感染HBV后有很大可能会演变成为肝癌和肝硬化, 其在常见的七种肝炎病毒中危害最大。当前, 在世界上大约有3亿多人感染慢性HBV, 而国内有将近1.3亿人为慢性乙型肝炎疾病患者, 每年大约有2000万~3000万患者需要进行抗病毒治疗。因此寻找一种有效且对人体无毒副作用的抗HBV药物非常迫切。

当前, 核苷类似物有着显著的抗HBV效果, 然而在选用该类药物对患者进行症状治疗时经常会出现

HBeAg/抗-HBe血清转换率低下的问题, 当患者停药后很容易复发和出现耐药突变等不良情况。也正是因为该问题导致其在临床上的应用受到极大限制。最近几年, 寻找抗HBV的中药成为人们关注的热点, 已有不少中药成功用于抗HBV的治疗, 例如: 岩黄连、苦参素和叶下珠。

1.1 岩黄连 岩黄连是一种富含岩黄连总碱的植物, 其含量高达38%。有研究显示岩黄连总碱对甲肝、乙肝和丙肝病毒均表现出一定的抑制效果; 对小鼠巨噬细胞吞噬功能的发挥有一定的促进效果; 对小鼠迟发型超敏反应有一定的抑制作用, 能够促进小鼠快速产生表面抗原HBsAg抗体, 这样岩黄连总碱就可通过对小鼠体内肝细胞病毒的清除来发挥退黄效果。有研究显示岩黄连总碱对于HBV-DNA的表达也有一定的抑制作用, 会直接抑制HBV的增殖和复制^[1-2]。表明岩黄连总碱有抗病毒效果, 而且其抗性的强弱与剂量呈正相关。

1.2 苦参素 苦参素作为从苦豆子和苦参等植物中提取的一种生物碱, 其主要有效成分是氧化苦参碱。其作用主要体现在祛风杀虫和清热燥湿等方面。研究发现其抗病毒机理主要是通过对肝细胞膜的稳定、降低肝脏的炎症反应, 促使患者的肝功能得到有效改善; 其对HepG2细胞HBV病毒DNA的复制和表面抗原HBsAg的分泌也有一定的抑制作用。苦参素不仅能够提升NK细胞的杀伤功能, 而且对于非特异性细胞毒性T细胞

(CTL)、异性CTL以及T细胞亚群的分化都有一定的促进效果,能够介导Th1细胞分泌IF- γ 和干扰素IFN,增强天然免疫和细胞免疫应答,将病毒清除^[3-5]。研究还指出,与核苷类似物相比,氧化苦参碱不仅在HBeAg阴转率上有着明显的优势,而且其HBeAg/抗-HBe血清转换率也优于核苷类似物。但是其血清HBV DNA阴转率却低于核苷类似物。因此,就激活和恢复机体HBV特异性免疫应答来说,氧化苦参碱在这方面的研究还有待进一步深入^[6]。另有学者指出将恩替卡韦和氧化苦参碱联合使用能显著增强抗耐药HBV的效果,其作用机理主要体现在降低NTCP蛋白质的表达、降低HBV mRNA的转录和减少P38蛋白磷酸,从而协同抑制病毒的复制^[7]。

1.3 叶下珠 叶下珠为提取自大戟科叶下珠属植物叶下珠活性成分,主要有珠素、紫云英苷、4-羟基芝麻素、对映-去甲-一叶萩碱和珠子草素等物质。具有平肝清热和解毒的功效。药理学实验发现珠子草水浸出液能抑制HBV的DNA多聚酶的活性,且能够与血清中的HBsAg和WHsAg(土拨鼠肝炎病毒表面抗原)相结合。体外实验表明对鸭肝炎病毒的转录酶有抑制作用,显著降低血清中病毒抗原蛋白和DNA多聚酶。叶下珠显著降低人肝癌细胞外游离的表面抗原数量,主要基于抑制HBsAg胞内的生物合成^[8]。

1.4 猪苓 猪苓是多孔菌科真菌猪苓的干燥菌核,主要成分包括猪苓多糖、猪苓酮和猪苓酸以及生物素等。猪苓具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节之功效。猪苓多糖具有B细胞促有丝分裂素的作用,显著提高人单核细胞(DBMC)对感染HBV的肝细胞的免疫杀伤活性,也增强外周血单个核细胞(PBMC)细胞膜细胞因子IL-2R受体的表达,促进IL-2的分泌,参与免疫调控清除HBV^[9]。

2 呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(RSV)作为一种RNA病毒,其在低龄儿童和婴幼儿中较为常见,通常会引起急性下呼吸道感染。近几年的统计显示,免疫功能抑制的成年人和免疫力低下的老年人也是RSV的易感人群^[10]。目前,临床应用败酱草和双黄连颗粒等治疗RSV的感染。

2.1 败酱草 主要是指败酱科多年生草本植物的带根全草,常见的有黄花败酱和白花败酱等植物。其功效主要体现在清热解毒、活血化瘀、祛瘀排脓和宁心安神等方面^[11]。有学者从败酱草中提取活性多

糖AP3并通过Kruska-IWallis检验法对比了其于利巴韦林在抗RSV方面的差异。结果显示,AP3抑制呼吸道合胞病毒的EC₅₀为0.0986mg/mL,抑制作用存在量效反应关系;感染后0、2、4小时加药,能显著抑制呼吸道合胞病毒活性。且相较于多糖AP3,广谱抗病毒药物利巴韦林的抗病毒指数和安全系数明显低于AP3^[12]。

2.2 双黄连颗粒 作为一种中药制剂,其主要是由连翘、金银花和黄芩三种中草药植物制备而成。该颗粒拥有很强的抗菌、解毒和消炎功效。其对多种病毒、细菌以及一些真菌都有很强的杀灭和抑制作用。目前,该颗粒在临床上有很广的应用,例如可以增强机体对RSV的抗性,增强杀灭效果。有研究指出,当双黄连颗粒的浓度为28mg/mL时,能体外保护喉癌细胞Hep-2免受RSV的感染,未表现细胞病变和损伤;进一步发现双黄连能直接灭活RSV,提高Hep-2细胞膜的完整性,进而抑制RSV与细胞的吸附和侵入^[13]。

2.3 银翘散 为中药复方,由连翘、金银花、薄荷、苦桔梗、荆芥穗、淡豆豉、生甘草、牛蒡子、竹叶等药物组成。具有辛凉透邪、清热和芳香辟秽解毒之效。通过建立小鼠感染模型发现,银翘散中各组分相互之间协同发挥抑制RSV感染的作用,显著改善肺指数,减轻肺脏组织病变和鼻黏膜组织炎性浸润,并降低炎性因子IL-6和TNF- α 的表达,抑制NALP3炎性体的激活,且药效评估发现银翘散和利巴韦林对RSV感染小鼠呼吸道的改善作用相当^[14]。

3 流感病毒

流感病毒(Influenza virus)也是一种RNA病毒,拥有囊膜,属于正黏病毒科。根据病毒膜蛋白(MP)以及核蛋白(NP)的差异可以将其划分为A、B、C三种类型。其中A型流感(甲流)致病性最强,也容易引发全球流行。当前,典型的可感染人的流感病毒主要包括A型的H1N1亚型、H3N2亚型、H7N9亚型和B型^[15]。

3.1 连花清瘟胶囊 是一种通过提取板蓝根、连翘、大黄、甘草、薄荷以及金银花等多种植物中的有效成分,然后配伍成胶囊的中药制剂。其对人体起到宣泄肺热和清热解毒等功效。体外抗病毒实验显示该胶囊联合奥司他韦对甲型流感病毒治疗的临床效果显著,且无不良反应,具有较高的安全性^[16]。目前,该胶囊用于不同流感病毒所致的病毒性流感的临床治疗。

3.2 双黄连颗粒 有研究显示,该制剂对于H1N1和H9N2病毒所致的小鼠肺炎有着显著的抑制效果,通过增进小鼠体内CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞的比率,提高细胞免疫应答。另外研究还指出,双黄连也能够降低小鼠肺组织IL-6、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 等细胞因子的表达水平,进而对受感染小鼠起到保护作用^[17]。

3.3 臭灵丹 该药物是一种云南民间的特色药,主要用于人类急性上呼吸道感染的预防和治疗,特别是对流行性感冒的治疗效果得到证实。有学者对该药剂成分进行了分析,从中分离出了四种黄酮单体,分别是喷杜素、洋艾素、B5,6-二羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮(新发现化合物)和金腰带素。总黄酮是一种高效生物活性的物质,对包括H1N1、H3N2和H7N3在内的多种流感病毒都有很强的体外抑制作用,可抑制p38/MAPK信号通路的磷酸化,呈剂量依赖性,并使多种炎性介质mRNA表达下降;体内改善小鼠肺脏指数,起到抗炎、止痛作用^[18]。

3.4 热毒平 热毒平作为中成药的一种,其主要由黄芩、板蓝根、地黄、金银花和麦冬等多种植物的有效成分组成。用于上呼吸道感染患者的治疗,对机体起到清热解毒的作用。张艳丽等^[19]通过对热毒平的研究指出其主要是通过以下几种方式发挥抗流感病毒的效果。(1)对NF- κ B信号转导通路的抑制:通过对该通路的抑制能够降低机体对趋化因子和炎症因子的释放,存在剂量依赖性。(2)抑制病毒在宿主细胞内吸附,且对已侵入细胞内的病毒还能抑制其转录和复制。(3)对TLR7所介导的MyD88依赖的信号传导通路进行调节。

3.5 龙芩草 龙芩草是一种富含氨基酸、甘草巧和黄芩巧等成分的植物。其中黄芩巧的抗病毒效果最为显著,甘草巧也能发挥一定的抗病毒作用,尽管氨基酸对H1N1不表现出抗性,但能显著改善细胞的形态。龙芩草提取物发挥抗H1N1作用主要依赖于先天性免疫调节Toll样受体信号传导、JAK-STAT等途径,进而激活通路相关免疫因子,调控细胞因子表达水平发挥抗H1N1流感病毒的作用^[20]。

4 单纯疱疹病毒(HSV)

HSV也是人类最为常见的一种感染性病毒,患者感染后会引发单纯疱疹。根据疱疹的抗原性差异又将其划分为两大类,依次是I型和II型。I型病毒主要感染人体的中枢神经、口和唇部的皮肤黏膜,II型病毒主要涉及新生儿和人体外生殖器的感染。板

蓝根作为一种清热解毒的药物得到广泛应用,主要含有三大类成分,生物碱、有机酸和苯丙素^[21]。研究学者通过对板蓝根抗病毒活性的研究显示板蓝根主要通过多种路径、多种环节和多种成分发挥协同作用实现抗病毒效果。其抗病毒机理最为典型的是可抑制HSV-I在胞内的生物合成,诱导细胞产生IFN,增强先天免疫应答,同时其活性成分能够介导病毒包膜变性而杀灭病毒^[22]。

5 柯萨奇病毒(CV)

该病毒属于小核糖核酸科肠道病毒属,患者感染该病毒后表现为呼吸道和神经系统以及手足口综合征等症状^[23]。而B组柯萨奇病毒(CVB)被认为是诱发机体病毒性心肌炎的首要因素^[24-25]。近些年来,国内外众多学者研究指出CVB4对于人群患有的I型糖尿病有一定的诱发作用^[26]。有学者通过对CVB4的研究显示连花清瘟胶囊能显著抑制CVB4在Hep-2细胞中的复制,其抗病毒作用主要依赖于对CVB4的直接灭活,阻断病毒与受体结合,抑制病毒在细胞内的复制增殖^[27]。曹红子等^[28]研究表明草苈蓉提取物能显著降低心肌细胞中丙二醛的表达,提高超氧化物歧化酶的生物活性,提高CVB3感染心肌细胞的抗氧化作用。又发现草苈蓉提取物降低感染病毒心肌细胞释放的乳酸脱氢酶和天冬氨酸的活性,阻止心肌酶的渗出,减轻病变效应^[29]。

6 结语

病毒性疾病对人类健康的危害是所有感染性疾病中最重要的一类,开发利用安全有效的、低毒副作用,特别是要具有我国自主知识产权的抗病毒药物显得十分重要!我国中药资源丰富,价格低廉,且积累了数千年的使用经验,促使中药慢慢发展成为治疗病毒性疾病的理想药物。随着人们对中药研究兴趣的提高,大规模抗病毒药物筛选技术的不断涌现,开发高效的抗病毒中药也成为当前药物研发的一大热点。但中药的开发必须与时俱进,遵循自然规律,应当做到以下几点:(1)借鉴传统的研究方法,借助新兴科技手段,从机体、细胞和分子三水平实现中药多元化和多样化的探索,开展广泛深入的实验研究和临床观察;(2)提取中药的有效成分,取其精华,弃其糟粕,保证其安全有效地发挥作用;(3)阐明有效成分的抗病毒作用机理或相互之间的协同作用,联合使用中药的有效成分提高抗病毒的疗效;(4)适量利用中药,摆正科学态度,实现中药资源开采的可持续性。

参考文献

- [1] 唐超玲, 刘平, 郑华, 等. 岩黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29 (1): 104.
- [2] 张其威, 张楚瑜. 抗病毒中药研究的最新进展[J]. 中成药, 2005, 27 (1): 116.
- [3] 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫影响的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2009, 23 (4): 288.
- [4] 陈佳欣. 苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒作用及其机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [5] 胡萌. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [6] 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型肝炎的随机双盲对照多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12 (10): 597.
- [7] 陈佳欣, 沈宏辉, 刘晓琼, 等. 苦参碱类生物碱联合恩替卡韦抗耐药HBV的作用效果及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (1): 107.
- [8] 纪徐淮, 秦一中, 汪伟业, 等. 苦味叶下珠提取物对人肝癌细胞株PLC/PRF/5产生HBsAg的影响[J]. 中国中药杂志, 1993, 18 (8): 496.
- [9] 李立新. 猪苓多糖、乙型肝炎病毒、和卡介苗对外周单个核细胞免疫活性的影响[J]. 中华内科杂志, 1995, 34 (6): 392.
- [10] 郑海涛, 陶嘉磊, 袁斌. 人呼吸道合胞病毒感染对机体Th17、Treg及其之间平衡作用的研究进展[J]. 病毒学报, 2018, 34 (3): 415.
- [11] 石恩骏. 败酱草 清热解毒 排脓破瘀[N]. 中国中医药报, 2016-12-23 (5).
- [12] 李珊珊, 李洪源, 朴英爱, 等. 败酱草抗病毒有效部位体外抑制呼吸道合胞病毒作用研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25 (2): 150.
- [13] 于海丰. 双黄连颗粒治疗小儿上呼吸道感染合并糖尿病效果的临床研究[J]. 糖尿病新世界, 2015 (19): 31.
- [14] 覃黎葵. 银翘散对呼吸道合胞病毒感染小鼠呼吸系统模型的作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [15] 宋晓晖, 胡旭东, 马素芳, 等. 动物源性流感病毒与人流感流行[J]. 科技导报, 2009, 27 (9): 19.
- [16] 周江林. 甲型H1N1流感应用奥司他韦联合连花清瘟胶囊治疗的临床效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5 (22): 10.
- [17] 陆烨, 方凤, 袁洁, 等. 阿奇霉素联合双黄连颗粒治疗支原体肺炎患儿的疗效及对炎症因子与心肌酶的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (3): 580.
- [18] 黄婉怡. 臭灵丹黄酮类和挥发油成分抗流感病毒及抗炎的药效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [19] 张艳丽, 王宁萍, 顾立刚, 等. 毒热平注射液对吞噬细胞系Ana-1核因子- κ B的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26 (10): 996.
- [20] 刘晓艳. 复方龙芩草微乳液抗H1N1流感病毒的作用、物质基础及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [21] 叶未央, 李祥, 陈建伟. 板蓝根中化学部位及其不同组合的抗病毒活性的筛选[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (12): 2444.
- [22] 董伟, 张军峰, 何立巍, 等. 板蓝根活性部位体外抗单纯疱疹病毒1型的作用研究[J]. 中药材, 2012, 35 (9): 1477.
- [23] ZHANG Z J, DONG Z P, WEI Q J, et al. A neonatal murine model of coxsackievirus A6 infection for evaluation of antiviral and vaccine efficacy[J]. J Virol, 2017, 91 (9): e02450.
- [24] MAGHSOUDI A H, KHODAGHOLI F, HADI-ALJANVAND H, et al. Homology modeling, docking, molecular dynamics simulation, and structural analyses of coxsackievirus B3 2A protease: An enzyme involved in the pathogenesis of inflammatory myocarditis[J]. Int J Biol Macromol, 2011, 49 (4): 487.
- [25] BURKE J D, SONENBERG N, PLATANIAS L C, et al. Antiviral effects of interferon- β are enhanced in the absence of the translational suppressor 4E-BP1 in myocarditis induced by Coxsackievirus B3[J]. Antivir Ther, 2011, 16 (4): 577.
- [26] SANÉ F, MOUMNA I, HOBER D. Group B coxsackieviruses and autoimmunity: Focus on Type 1 diabetes[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7 (3): 357.
- [27] 刘钊, 石福忠, 杨占秋. 连花清瘟胶囊抗柯萨奇B4病毒作用的实验研究[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2012, 31 (1): 20.
- [28] 曹红子, 玄延花, 张成镐, 等. 草苈蓉提取物对感染柯萨奇B3病毒的大鼠心肌细胞抗氧化作用的影响[J]. 延边大学医学学报, 2001, 24 (3): 182.
- [29] 曹红子, 玄延花, 张成镐, 等. 草苈蓉提取物抗柯萨奇B3病毒的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2002, 9 (2): 106.

第一作者: 朱文凯 (1995—), 女, 硕士研究生, 从事中药抗病毒方面的研究。

通讯作者: 刘绍琼, 博士, 讲师。
liushaoqiong1987@163.com

收稿日期: 2018-10-24

编辑: 傅如海