

中草药及其有效成分抗病毒研究进展

中国医学科学院医药生物技术研究(北京 100050) 郑 敏* 陈鸿珊

摘 要 综述了近年来对疱疹病毒、乙型肝炎病毒、艾滋病毒、柯萨奇病毒和流行性出血热病毒有抑制作用或对病毒感染细胞有保护作用的中草药及其有效成分的研究状况。

关键词 中草药 有效成分 抗病毒

病毒性疾病严重危害人类健康,随着化学药物使用的深入,人们发现由此引起的问题也日益严重,主要是毒副反应大、易产生耐药性,而且有效药物很少,抗病毒的种类也有限。天然药物具有无污染、低毒副反应等优点,中草药是其中的重要组成部分,从中筛选有效成分成为当前抗病毒新药研究的热点。

国内中草药抗病毒研究主要针对疱疹病毒、乙型肝炎病毒、艾滋病毒、柯萨奇病毒、流行性出血热病毒及呼吸道病毒,笔者拟逐一分述。

1 疱疹病毒(Herpesviruses)

1.1 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)

大黄:性味苦寒,有泻下攻积、泻火解毒、活血祛瘀之功效。大黄醇提液在细胞培养上有明显抗病毒作用,HSV-1 的有效抑制浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$,并对 HSV-1 的感染有预防作用,对病毒颗粒也有直接杀伤作用。此外,大黄醇提液的细胞毒性极低,20 000 $\mu\text{g/mL}$ 时仍无细胞毒性,甚至有助于细胞生长^[1]。大黄醇提液在 4 种培养细胞(Hela、Hep1、PRK、BHK21)上均有明显抗病毒作用,对水痘-带状疱疹病毒(VZV)的有效抑制浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$,对风疹病毒(RV)Gos-10 株和 JR-23 株的有效抑制浓度分别为 10 000 和 5 000 $\mu\text{g/mL}$,并有预防和直接杀伤病毒的作用。大黄醇提液中的有效抗病毒成分属蒽醌类^[2]。

黄芪:具有补气升阳作用,为补气要药,有增强吞噬细胞的吞噬功能、促进淋巴细胞转化及抑菌、抗 HSV-1 作用。黄芪 A6 组与无环鸟苷(ACV)合用,疗效明显优于单药治疗组,并可减少 ACV 副作用,增强疗效^[3]。

八角莲:别名鬼臼,具有清热解毒、祛痰散结作用。通过观察 5 种含鬼臼毒素(podophyllotoxin)的八角莲:八角莲、牯鳞八角莲、川八角莲、桃儿七和南方山荷叶根茎的 MeOH 及 CH_2Cl_2 提取物抗 HSV-1 的作用,结果显示,水溶性提取物中除川八角莲外,其余各种对 HSV-1 都有较好的抑制作用;而脂溶性提取物除八角莲外,均因本身毒性太大而未显示抑制作用^[4]。

芍药:用于养血敛阴、养阴平肝及柔肝。芍药提取物 CY 对 HSV-1 感染所致的皮肤病损有良好的治疗作用,用药后次日即可见效,5 mg/mL 组作用强度与阳性对照药病毒唑(virazole)十分相近,用药 4 h 便可基本痊愈;10 mg/mL 组和 2.5 mg/mL 组分别于用药后 6 d 或 7 d 痊愈^[5]。

大豆总苷:对 HSV-1、柯萨奇 B3 病毒复制有明显抑制作用,同时表现出对病毒感染细胞有很强的保护作用,对疱疹型口唇炎和口腔溃疡效果显著,有效率达 88.8% 和 76.9%。其作用机理与对病毒的直接杀伤作

* Address: Zheng Min, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

郑 敏 男,毕业于南开大学微生物学专业,获学士学位。现任中国医学科学院医药生物技术研究(北京)所助研,攻读中国协和医科大学微生物药理学专业硕士学位。从事微生物及海洋生物天然活性产物数据库(MPMS)开发、抗生素产生菌的育种与生物合成工作。

用密切相关^[6]。

甘草甜素衍生物:甘草酸单胺(MAG)不但具有直接灭活病毒作用,而且能抑制细胞内 HSV-1 增殖。甘草多糖(GPs)对 HSV-1、VZV、腺病毒Ⅱ型(Adenovirus-2)和牛痘病毒(VV)均有明显抑制作用^[7]。

1.2 Ⅱ型单纯疱疹病毒(HSV-2)

石榴皮:水煎剂有明显抑制 HSV-2 感染作用,不仅能抑制 HSV-2 在细胞内增殖,更显示了较强的直接灭活和阻止 HSV-2 吸附细胞作用。研究提示,石榴皮中的鞣质能够多环节产生抗 HSV-2 作用,特别是预防作用方面效果明显,在临床上有重要应用价值。鞣质的抗病毒作用与其化学结构密不可分,而与其收敛性无明显相关效应^[8]。

板蓝根和喜树果:将 HSV-2 和肾综合征出血热病毒(HFRSV)分别吸附于 Vero-E6 细胞和 BGM 细胞,并加入不同浓度的板蓝根针剂和喜树果煎剂,培养后前者用间接免疫荧光检测病毒抗原,反应阴性;后者置显微镜下观察细胞病变,发现细胞生长正常。撤药后继续培养并按原法检测,结果均为阴性。说明两种药物都有杀病毒而非抑制作用^[9]。

芒果苷(mangiferin):是从芒果树叶中提取的一种四羟基吡酮碳糖苷,采用空斑减数试验与产量减数试验表明,芒果苷抑制 50%空斑形成的 EC_{50} 为 111.7 $\mu\text{g/mL}$, EC_{90} 和 EC_{99} 分别为 33、80 $\mu\text{g/mL}$, 治疗指数(IC_{50}/EC_{50})为 8.1。药物加入和去除试验结果显示芒果苷抗 HSV-2 作用的机制可能是抑制病毒在细胞内复制的晚期^[10]。

1.3 人巨细胞病毒(HCMV)

大蒜:HCMV 是引起智力迟钝和其它先天性发育缺陷的重要原因。临床上用大蒜制剂防治 HCMV 感染取得了明显效果。已证实大蒜中存在多种抗 HCMV 有效成分,其中包括大蒜新素(diallyl trisulfide)和 ajoene 类似物^[11]。

2 乙型肝炎病毒(HBV)

常用于治疗病毒性肝炎的中药包括:茵陈、柴胡、虎杖、大黄、黄芩、龙胆草、板蓝根或

大青叶、蒲公英、连翘、郁金、丹参、五味子、黄芪等。临床实践和动物实验初步验证,具清热利湿、凉血解毒、活血化瘀的中药对 HBV 和 HBsAg 可能有较强的抑制作用。临床上也观察到,应用健脾补肾药物可使 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 聚合酶下降或转阴,可能是直接作用于 HBV,也可能通过增强免疫功能而抑制 HBV。

叶下珠:*Phyllanthus urinaria* L. 的醇提取物在体外有较强的灭活 HBV 抗原作用。初步体外活性试验表明,越分离纯化,其活性越低,提示叶下珠灭活 HBV 抗原可能是多种成分的协同作用^[12]。苦味叶下珠 *P. amarus* 的水及醇提物分别在体外与 HBsAg、HBeAg 阳性血清在不同浓度、温度、时间作用后,用酶联免疫吸附技术(ELISA 法)检测 HBsAg、HBeAg 滴度改变,计算抑制率,结果分别为 47.62% 和 49.09%。该药水提物可抑制 HBV-DNA 转染的 2.215 细胞,在培养液中对 HBsAg、HBeAg 的抑制率分别为 64.58% 和 39.17%^[13]。

用 ELISA 法对 250 种中草药水提物进行抗 HBeAg 的实验研究,共筛选出 7 种有效药物,以试验的药效指数排列,依次为丹参、皂荚、黄连、寻骨风、杜仲、藜芦和藕节^[14]。

华蟾素(cinobufotalin):是由中华大蟾蜍阴干的全皮为原料提取的水溶性制剂,有扶正固本、提高机体免疫功能作用,对细胞免疫及体液免疫均有显著调节作用,通过免疫调整能达到抑制 HBV 复制的目的^[15]。

茜草:从 *Rubia cordifolia* L. 中分离出 3 个蒽并氢醌化合物,其中 furomollugin 和 mollugin 对人肝癌细胞 Hep 3B 的 HBsAg 产生有很强的抑制作用, IC_{50} 为 2.0 $\mu\text{g/mL}$,但对细胞存活性的影响却很小^[16]。

猪苓多糖:是从猪苓的菌核中提取的一种葡聚糖,对豚鼠及熊、猴产生乙型肝炎表面抗体(HBsAb)具有较显著促进作用,表现为 HBsAb 出现时间提前和平均滴度明显增加^[17]。

香菇多糖:是从香菇子实体中分离出的多糖,其作用机制主要通过增强机体免疫功能、激活 NK 细胞、促进活化巨噬细胞、增强抗体依赖性巨噬细胞的细胞毒作用、诱导干扰素等方面,从而达到治疗慢性肝炎的目的^[17]。

冬虫夏草:能增强单核-巨噬细胞的吞噬功能,主要是 T 细胞功能改善以及 NK 细胞活性和巨噬细胞功能的提高,有利于保护肝细胞,促进肝功能改善和恢复^[17]。

3 人类免疫缺陷病毒(HIV)

五味子:从中分离到一种三萜类化合物 *nigranoic acid*, 显示出抗 HIV 逆转录酶和 DNA 聚合酶活性^[18]。

番荔枝:从其果实中分离到一种新的二萜类化合物 *annosquamosin B*, 能显著抑制 H_9 淋巴细胞中的 HIV 复制, EC_{50} 为 $0.8 \mu\text{g/mL}$, 治疗系数 >5 ^[19]。

珠子草: HIV 的复制依赖于病毒 RNA 与源于病毒或细胞产生的蛋白质之间的很多相互作用。其中之一就是 HIV 表达调节蛋白(HIV-REV)与 REV 响应结构(RRE)的结合。从珠子草 *Phyllanthus niruri* L. 干燥叶片中提取到一个新化合物 *niruriside*, 能特异性地抑制 REV 蛋白与 RRE-RNA 的结合, IC_{50} 为 $3.3 \mu\text{mol/L}$ ^[20]。

羊开口: *Melastoma normale* D. Don 系野牡丹属植物, 全株具有消炎止痛、收敛止血、解毒等功效。从中分离的 Y-1、Y-A、Y-A-1、Y-9 和 Y-11 部分对逆转录酶的 IC_{50} 分别为 $0.1 \mu\text{g/mL}$ ~ $0.5 \mu\text{g/mL}$, 对 DNA 聚合酶 α 的 IC_{50} 为 $0.5 \mu\text{g/mL}$ ~ $2.5 \mu\text{g/mL}$ ^[21]。

土贝母: 从 *Bolbostemma paniculatum* (Maxim.) Franquet 中分出三萜皂苷土贝母苷(*tubeimoside*), 既抑制 HIV 核心蛋白 p24 的产生, 也抑制细胞病变, EC_{50} 分别为 24.1% 和 22.9%^[22]。

桑: *Morus alba* L. 有泻肺平喘, 利尿消肿功效, 从中分离到 6 个组分, 发现其中的 *morusin*、*kuwanon* 和 *morusin-4-glucose* 具

有一定的抗 HIV 活性^[23]。

小檗胺(*berbamine*): 由于 HIV 危险性极大, 因此常用一般的逆转录病毒如 SRV-1 代替 HIV 进行药物筛选。小檗胺是小檗属植物中的一种双苄基异喹啉类生物碱, 实验表明, 当浓度为 $20 \mu\text{g/mL}$ 时, 对 SRV-1 的抑制率为 44.78%, 病毒产量下降 65%^[24]。

兴安升麻: *Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim 用于发表透疹、清热解毒、提升中气。以猴艾滋病病毒(SIV)作为 HIV 体外模型观察了兴安升麻皂苷 Cd-S 在 Hut-78-SIV 体外培养系统对 SIV 的抑制作用, 并与 AZT 的作用进行了比较, 结果发现 $200 \mu\text{g/mL}$ Cd-S 可抑制荧光阳性细胞数, 抑制率为 24.00%, SIV 产量下降 2 单位~3 单位, 细胞病变程度有所缓解。与 AZT 相比, Cd-S 对 SIV 的抑制作用仅为轻度^[25]。

4 柯萨奇病毒(CV)

CV 可引起多种疾病, 如无菌性脑炎、急性上呼吸道感染和流行性胸痛或肌痛等, 而柯萨奇 B 组病毒(CVB)是引起病毒性心肌炎的主要原因。

黄芪: 对 CVB₃ 感染大鼠心肌细胞钙内流量呈显著抑制作用, 同时细胞中 CVB₃-RNA 含量显著少于对照组, 提示黄芪具有钙拮抗作用, 可减少病毒感染引起的心肌钙内流量升高, 减轻感染细胞的继发性钙损伤, 并对细胞中病毒 RNA 复制有抑制作用^[26]。多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz 经水煎醇沉后在 6.25 mg/mL ~ 25 mg/mL 范围内, 不仅具有直接灭活 CVB₃ 作用, 而且在细胞被感染后仍具有抑制病毒繁殖作用, 对病毒感染细胞有明显保护作用^[27]。

灵芝: 系多孔菌科灵芝属真菌, 薄芝是常见品种。薄芝醇提物具有明显抑制 CVB₃m 繁殖和保护病毒感染细胞的作用^[28]。

褐藻糖胶(*fucoidan*): 由海带中提取, 对脊髓灰质病毒Ⅲ型、CVB₃、CVB₁₆、腺病毒Ⅲ型、埃柯Ⅵ型病毒有明显的抑制作用, 能显著抑制细胞病变的发生, 使组织培养得到保

护^[29]。

对 CVB 有抑制作用的中草药还有乌药、木香、龙牙芎木、苦参、高山红景天、贯众、虎杖等等。

5 流行性出血热病毒(EHFV,已归类为本扬病毒)

空心莲子草: *Alternanthera philoxeroides* (Mart.) Griseb 对 EHFV 感染小鼠有保护作用。治疗后乳鼠生存率提高,组织病理损伤减轻,病毒抗原量减少。EHFV 感染的致死性乳鼠模型的建立使在体内评价抗 EHFV 药物的效应成为可能^[30]。

6 结语

从上述研究状况可以看出近几年中草药抗病毒研究呈现出这样一些特点:

1) 抗病毒天然药物来源更加广泛,不少传统中药有了新用途,以前多为清热解毒药,现在扩大到具泻下、祛风湿、止血、活血祛瘀、补虚、收湿等功效药。这种现象启示中草药抗病毒的有效成分突破了传统药效的指标成分。此外,对以前未作药用的天然产物研究也大大加强了。

2) 随着现代生物学技术的发展,一些新的模型被用于大规模筛选抗病毒中草药。例如 ELISA 技术用于抗 HBV 药物筛选, SIV 用于抗 HIV 药物筛选等等。

3) 多数中草药有效成分的分析仍未取得突破性进展,有效成分的确定、结构与功效的

关系,有效成分间相互作用尚有待深入研究。

参考文献

- 1 王志玉,等. 中国中药杂志,1996;21(6):364
- 2 王 芃,等. 山东医科大学学报,1996;34(2):166
- 3 左 丽,等. 中国病毒学,1995;10(2):177
- 4 张 敏,等. 中药材,1995;18(6):306
- 5 卢长安. 中草药,1994;25(12):635
- 6 李静波,等. 中草药,1994;25(10):524
- 7 李铁民,等. 中草药,1994;25(12):655
- 8 张 杰,等. 中国中药杂志,1995;20(9):556
- 9 李闻文,等. 湖南医科大学学报,1994;19(4):309
- 10 朱雪梅,等. 中国药理学报,1993;14(5):452
- 11 孟 胜,等. 中国病毒学,1993;8(2):147
- 12 贺浪冲,等. 西北药学杂志,1996;11(1):11
- 13 徐大文,等. 天津医药,1994;22(12):717
- 14 郑民实,等. 天然产物研究与开发,1995;7(1):10
- 15 刘汝玺,等. 中国中西医结合杂志,1995;15(5):312
- 16 Ho L K, et al. J Nat Prod, 1996;59(3):330
- 17 范大超. 上海中医药杂志,1996;(1):44
- 18 Sun H D, et al. J Nat Prod, 1996;59(6):525
- 19 Wu Y C, et al. J Nat Prod, 1996;59(6):635
- 20 Qian J F, et al. J Nat Prod, 1996;59(2):196
- 21 孟正木,等. 中国药科大学学报,1995;26(2):103
- 22 于立坚,等. 中国药理学报,1994;15(2):103
- 23 罗士德,等. 云南植物研究,1995;17(1):89
- 24 罗崇念,等. 中国药学杂志,1995;30(8):492
- 25 林 新,等. 华西药理学杂志,1994;9(4):221
- 26 郭 棋,等. 中国中西医结合杂志,1995;15(8):483
- 27 蒋 岩,等. 北京医学,1994;16(2):124
- 28 蒋 岩,等. 北京中医,1994;(3):31
- 29 李 凡,等. 白求恩医科大学学报,1995;21(3):255
- 30 曲春枫,等. 中国中药杂志,1993;18(5):304

(1997-11-24 收稿)

《中国新药与临床杂志》(原名《新药与临床》)欢迎订阅

《中国新药与临床杂志》原名《新药与临床》,由中国药学会和上海市医药管理局科技情报研究所共同主办,为全国性期刊,报道国内外新药,着重报道国产新药的临床研究、合并用药、合理用药和不良反应等。双月刊,每单月 19 日出版,64 页,大 16 开,彩色、胶印。向国内外公开发行,欢迎在 11 月份向当地邮局订阅。本刊邮发代号:4—347,国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱),国外代号:BM4297。编辑部地址:上海市愚园路 532 弄 50 号。邮政编码:200040。电话:021-62525690。传真:021-62525690。

欢迎订阅 欢迎投稿

《湖南中医学院学报》系由湖南中医学院举办、国内外公开发行的中医药学术刊物。属国家科委统计源期刊。辟有基础研究、方药研究、学术探讨、临床报道、针灸经络、学术争鸣、老中医经验、中医护理、文献综述、新技术新方法、自学辅导等栏目。

季刊,大 16 开版本。每季末月下旬出版,国内定价每册 3.5 元,全年定价 14 元,读者可到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,亦可向本刊编辑部邮购。本刊国内发行邮发代号:42—64;国外总发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱),发行代号 Q6062。本刊编辑部地址:湖南省长沙市韶山中路 119 号,邮政编码 410007