

抗人呼吸道合胞病毒中药抑制剂研究进展

张梦迪, 王厚伟*

山东中医药大学药学院 山东济南长清大学科技园, 山东 济南 250355

摘要: 人呼吸道合胞病毒(hRSV)是世界范围内婴幼儿下呼吸道感染的重要病原病毒之一, 至今缺乏有效的 hRSV 感染治疗药物和疫苗。从中药有效成分、单味中药、中药复方抑制剂研发 3 个方面, 对抗 hRSV 感染中药的最新研究进展进行综述, 为抗 hRSV 新药研发与探索新的 hRSV 感染的治疗策略奠定理论基础。

关键词: 人呼吸道合胞病毒; 呼吸道感染; 中药; 中药复方; 新药研发

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)17-3650-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.031

Research progress on Chinese materia medica inhibitors with anti-human respiratory syncytial virus effect

ZHANG Meng-di, WANG Hou-wei

College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China

Abstract: Human respiratory syncytial virus (hRSV) was considered to be the leading cause of lower respiratory tract disease in infants and young children. So far, there was a lack of effective anti-hRSV drugs and vaccines. In this paper, the latest research progress on anti hRSV infection drugs was reviewed from three aspects of effective constituents of Chinese materia medica, Chinese materia medica, and Chinese medicine compound antiviral inhibitor research and development, which would lay a theoretical foundation for the research and development of anti-hRSV drugs and the anti hRSV infection treatment strategy.

Key words: human respiratory syncytial virus; respiratory tract infections; Chinese materia medica; Chinese materia medica compound; new drug development

人呼吸道合胞病毒(human respiratory syncytial virus, hRSV)是一种引发婴幼儿、儿童、老年人等免疫力低下者各种呼吸道疾病的常见 RNA 病毒^[1]。全球每年约有 16 万例婴幼儿死于 hRSV 引发的下呼吸道感染, 严重危害婴幼儿的健康^[2]。

目前, 对持续 hRSV 感染尚无稳定可靠的治疗方法^[3]。最常用的方法是在 hRSV 易感季节, 通过每月注射 hRSV 的 F 蛋白特异性人源化单克隆抗体进行预防。与传统治疗方法相比, 现代医疗技术大大降低了传染病带来的巨大经济损失和严重的社会问题^[4-5]。但是, 这种人源化单抗只能预防 hRSV 感染引起的严重下呼吸道感染性疾病, 而不能防止上呼吸道系统感染, 也不推荐对健康婴儿使用, 而且单抗相对高昂的医疗费用和保护的短暂性阻碍了其

广泛使用。因此, hRSV 感染性呼吸道疾病仍然以药物治疗为主^[6]。中药治疗传染性疾病已有 2 000 年之久, 在古代文献中记载了超过 1 万种草药和 10 万份食谱, 为筛选有效的药物提供了丰富的资源。根据中医药理论, 采用中药组方配伍, 为预防和治疗呼吸道感染提供了一种协同效益。与其他抗感染药物相比, 中药治疗 hRSV 病毒引起的呼吸道感染副作用较轻且治愈温和^[7]。本文从中药有效成分、单味中药、中药复方抑制剂研发 3 个方面, 综述了抗 hRSV 感染药物的最新研究进展, 为抗 hRSV 新药研发与探索新的抗 hRSV 感染的治疗策略奠定理论基础。

1 中药中的有效成分抗 hRSV 作用

一些中药中提取的有效成分能够防止病毒侵入

收稿日期: 2016-12-12

基金项目: 山东省高校中医药抗病毒协同创新中心资助项目(XTCX2014B-01); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2013HM035)

作者简介: 张梦迪(1993—), 女, 2015 级在读硕士研究生, 研究方向为中药新制剂与制药新技术。Tel: 15064031386 E-mail: xhntqqw@163.com

*通信作者 王厚伟(1973—), 男, 硕士生导师, 研究方向为中药抗病毒与中药药性研究。Tel: 13791138419 E-mail: houweiw@163.com

宿主细胞,影响病毒的附着,类似附着抑制剂。这些成分在体外的组织培养实验中显示出抗 hRSV 活性,但没有进行体内抗 hRSV 活性测试,也没有报道相关的作用机制。Liu 等^[8]从大黄 *Rheum palmatum* L. 叶中提取分离大黄素,结果表明大黄素可以有效抑制 hRSV 活性,半数有效浓度 (EC_{50}) 为 13.06~14.27 $\mu\text{mol/L}$, 选择性指数 (SI) 为 5.38~6.41。从苦参根中分离到的臭豆碱对 hRSV 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 10.4 mg/mL, 半数细胞毒性浓度 (CC_{50}) 为 250.0 mg/mL, SI 为 24.0; 异苦参碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 20.8 mg/mL, CC_{50} 为 166.7 mg/mL, SI 为 8.0; 苦参碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 41.7 mg/mL, CC_{50} 为 166.7 mg/mL, SI 为 4.0; *N*-甲基金雀花碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 31.3 mg/mL, CC_{50} 为 166.7 mg/mL, SI 为 5.3; 氧化苦参碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 10.4 mg/mL, CC_{50} 为 125.0 mg/mL, SI 为 12.0; 氧化槐果碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 15.6 mg/mL, CC_{50} 为 125.0 mg/mL, SI 为 8.0; 槐果碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 31.3 mg/mL, CC_{50} 为 166.7 mg/mL, SI 为 5.3; 槐醇对 hRSV 的 IC_{50} 为 10.4 mg/mL, CC_{50} 为 250.0 mg/mL, SI 为 24.0; 槐定碱对 hRSV 的 IC_{50} 为 41.7 mg/mL, CC_{50} 为 250.0 mg/mL, SI 为 6.0^[9]。从升麻根茎中分离到的阿魏酸对 hRSV 的 IC_{50} < 500 $\mu\text{mol/L}$, 异阿魏酸对 hRSV 的 IC_{50} 为 5~20 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。

2 单味中药抗 hRSV 作用

中药作为传统药物已被广泛应用于疾病的治疗,并在实践中被证明是有效的。许多中药都有显著的抗病毒作用,一些已成功地应用于临床预防和治疗呼吸道病毒感染。大量研究结果表明中医药在防治 hRSV 感染上具有明显的优势^[7]。穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees、柴胡 *Bupleurum chinense* D C.、败酱草 *Patrinia villosa* Juss. 具有抑制 hRSV 的作用。甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 不仅具有直接灭活 RSV 的作用,而且还具有间接抑制病毒增殖的作用。鱼腥草 *Houttuynia cordata* Thunb. 和莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 体外对 hRSV 病毒有抑制作用。天竺葵 *Pelargonium hortorum* Bailey 亦有抗 hRSV 的作用。

败酱草的乙醇提取物是一种多糖混合物,对 hRSV 有明显的抑制作用, EC_{50} 为 0.098 6 mg/mL, 治疗指数 (TI) 为 116.12^[11]。黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 水提取物对 hRSV 作用明显, TI

平均值为 20.287 5^[12]。李美玉^[13]采用水提醇沉法提取金银花 *Lonicera japonica* Thunb., 提取物对 hRSV 有直接灭活作用, IC_{50} 为 0.16 mg/mL, TI 为 31.2。金银花醇提取物亦可抑制 hRSV 生物合成, IC_{50} 为 0.48 mg/mL, TI 为 10.5。Ma 等^[9]选取了穿心莲、牛蒡 *Arctium lappa* L.、虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.、金果榄 *Tinospora capillipes* Gagnep.、茵陈 *Artemisia capillaris* Thunb.、夏枯草 *Prunella vulgaris* L.、梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis、柴胡 *Bupleurum chinense* DC.、菊花 *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 和草珊瑚 *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai 10 味中药, 采用回流提取得到水提取物, 分别测得穿心莲水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 27.6 mg/mL, CC_{50} 为 295 mg/mL, SI 为 10.7; 牛蒡水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 6.3 mg/mL, CC_{50} 为 12.5 mg/mL, SI 为 2.0; 虎杖水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 小于 13 mg/mL, CC_{50} 为 200 mg/mL, SI 为 15.4; 金果榄水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 17.2 mg/mL, CC_{50} 为 275.8 mg/mL, SI 为 16; 茵陈水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 13 mg/mL, CC_{50} 为 208.3 mg/mL, SI 为 16.0; 夏枯草水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 10.4 mg/mL, CC_{50} 为 62.5 mg/mL, SI 为 6.0; 梔子水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 21 mg/mL, CC_{50} 为 112.1 mg/mL, SI 为 5.3; 柴胡水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 36.8 mg/mL, CC_{50} 为 441.3 mg/mL, SI 为 12.0; 菊花水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 72.1 mg/mL, CC_{50} 为 288.3 mg/mL, SI 为 4.0; 草珊瑚水提取物抗 hRSV 的 IC_{50} 为 50 mg/mL, CC_{50} 为 1 000 mg/mL, SI 为 20.0。

3 中药复方抗 hRSV 作用

3.1 中药汤剂

临床实践表明,一些传统汤剂通过组方配伍表现出明显的抗 hRSV 作用。清肺饮由麻黄、杏仁、甘草、生石膏、僵蚕、知母、葛根组成,可以显著降低 hRSV 感染大鼠血清白三烯 C_4 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平,同时能够显著降低哮喘发病率^[14]。麻杏石甘汤组方包括麻黄、杏仁和甘草提取物,可增加白细胞介素-2 (IL-2) 和 IL-4 的表达,诱导 γ 干扰素 (IFN- γ) 的分泌从而改善 hRSV 引起的下呼吸道感染,减轻患者呼吸道症状和体征^[15-16]。中医益气清温解毒合剂组方含黄芪、麻黄、紫苏和黄芩提取物,能够降低 TNF- α 、IL-6 和 IFN- γ 水平,并能增加 IL-10 的表达,从而减轻 hRSV 引起的下呼吸道感染^[17]。玉屏风散由黄芪、防风和苍术 3 味

中药组成,能够增强小鼠模型中 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的百分比,增强免疫球蛋白 G (IgG) 和 IgM 的稳定性,增加 IgA 的水平,促进巨噬细胞的吞噬功能,减轻 hRSV 引起的下呼吸道炎症,缓解病情^[18]。莲花清瘟方主要由连翘、鱼腥草、忍冬、板蓝根、麻黄和甘草组成,明显降低 hRSV 感染小鼠的病死率,延长生存时间和减轻流感病毒 FM1 感染症状^[19]。双黄连方^[20]由金银花、黄芩、连翘组成,可抑制 hRSV 复制,缓解病情,减轻患者呼吸道症状。

3.2 中成药

痰热清注射液包含熊胆粉、连翘、金银花等药味,具有清热解毒、祛湿败火的功效,主要用于治疗热病、肺部疾病等,是常用的广谱抗菌、抗病毒中成药。采用 CPE 法与 MTT 比色法检测痰热清注射液的抗 hRSV 作用。CPE 法测得痰热清注射液预防给药组 EC₅₀ 为 0.735 g/L, TI 为 11.32; 直接灭活组 EC₅₀ 为 0.815 g/L, TI 为 10.21; 治疗给药组 EC₅₀ 为 0.766 g/L, TI 为 10.86。MTT 法测得痰热清注射液预防给药组 EC₅₀ 为 0.854 g/L, TI 为 9.74; 直接灭活组 EC₅₀ 为 0.842 g/L, TI 为 9.88; 治疗给药组 EC₅₀ 为 0.887 g/L, TI 为 9.38。痰热清注射液能够直接灭活 hRSV,并能抑制其增殖^[21]。周有财等^[22]采用 CPE 法测得牛黄清感胶囊对 hRSV 的 IC₅₀ 为 (109.4±10.8) μg/mL, TI 为 11; 采用 MTT 染色法检测得牛黄清感胶囊对 hRSV 的 IC₅₀ 为 (136.6±13.8) μg/mL, TI 为 11。卢协勤等^[23]研究热毒宁注射液对 hRSV 型哮喘的疗效,结果表明热毒宁可以减轻感染 hRSV 的小鼠的气道炎症反应,抑制气道高反应性。

4 结语与展望

hRSV 引起的急性呼吸道感染在婴儿和儿童中最普遍。hRSV 感染的死亡率通常较低,而在心脏或肺衰竭的婴儿中死亡率增加至 37%~73%,在骨髓移植的患者中增加至 36%~45%。利巴韦林是被允许用于治疗 hRSV 感染的药物,通常以雾化剂的形式给儿童使用。但该药物药效缓慢且不良反应较多,通常会抑制谷胱甘肽,从而损伤红细胞的细胞膜,使红细胞逐渐减少,进而导致贫血。另外,利巴韦林也会有致畸作用。目前,对持续 hRSV 感染尚无稳定可靠的治疗方法,研究出比利巴韦林疗效更好、更安全新型抗 hRSV 药物是今后的研究目标。与化学药相比,中药治疗呼吸道感染副作用较轻且治愈温和。目前,已经从中药有效成分、单味中药、中药复方中发现了 hRSV 的有效抑制剂。基

于这些 hRSV 抑制剂,必定会研发出具有显著疗效的抗 hRSV 中药。

参考文献

- [1] Bailly B, Richard C A, Sharma G, *et al*. Targeting human respiratory syncytial virus transcription anti-termination factor M2-1 to inhibit *in vivo* viral replication [J]. *Sci Rep*, 2016, doi:10.1038/srep25806.
- [2] Bawage S S, Tiwari P M, Pillai S, *et al*. Recent Advances in diagnosis, prevention, and treatment of human respiratory syncytial virus [J]. *Adv Virol*, 2013, doi: 10.1155/2013/595768.
- [3] Aljabr W, Touzelet O, Pollakis G, *et al*. Investigating the influence of ribavirin on human respiratory syncytial virus RNA synthesis by using a high-resolution transcriptome sequencing approach [J]. *J Virol*, 2016, 90(10): 4876-4888.
- [4] Morens D M, Folkers G K, Fauci A S. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases [J]. *Nature*, 2004, 430(6996): 242-249.
- [5] Nettle D. Ecological influences on human behavioural diversity: A review of recent findings [J]. *Trends Ecol Evol*, 2009, 24(11): 618-624.
- [6] Clyde D, Hitoshi O. Novel insights into human respiratory syncytial virus-host factor interactions through integrated proteomics and transcriptomics analysis [J]. *Expert Rev Anti-Infe*, 2016, 14(3): 285-297.
- [7] Wang X, Liu Z. Prevention and treatment of viral respiratory infections by traditional Chinese herbs [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(7): 1344-1350.
- [8] Liu Z, Ma N, Zhong Y, *et al*. Antiviral effect of emodin from *Rheum palmatum* against coxsackievirus B5 and human respiratory syncytial virus *in vitro* [J]. *J Huazhong Univ Sci*, 2015, 35(6): 916-922.
- [9] Ma S C, Du J, But P P, *et al*. Antiviral Chinese medicinal herbs against respiratory syncytial virus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002(79): 205-211.
- [10] 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]. *Med Inflamm*, 1999, 8(3):173-175.
- [11] 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): 150-153.
- [12] 高 燕, 王变利, 赵瀚年. 黄芩水提物体外抗呼吸道合胞病毒作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(2): 104-107.
- [13] 李美玉. 金银花体外抗呼吸道合胞病毒的作用研究

- [J]. 热带医学杂志, 2010, 10(4): 420-422.
- [14] 邵征洋, 许先科, 王孙尧, 等. 清肺饮对呼吸道合胞病毒感染大鼠血清白三烯 C4 肿瘤坏死因子 α 及气道阻力肺顺应性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 515-517.
- [15] 李 玲, 卢芳国, 熊兴耀, 等. 麻杏石甘汤对 A 型流感病毒感染小鼠的免疫保护作用 [J]. 中医药学报, 2010, 38(2): 25-28.
- [16] 卢芳国, 张 波, 严 杰, 等. 麻杏石甘汤对 A 型流感病毒感染小鼠 IL-2、IL-4 蛋白表达水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 475-477.
- [17] 王成祥, 高桂新, 魏守超, 等. 益气清瘟解毒合剂对流感病毒 FM1 感染小鼠肺中 IFN- γ , TNF- α , IL-10 及 IL-6 蛋白动态表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(7): 541-544.
- [18] Hou L, Xin H. Progress in immunopharmacologic study of Yupingfeng powder [J]. *Chin J Integr Med*, 2000, 6(2): 157-160.
- [19] 莫红缨, 杨子峰, 郑劲平, 等. 连花清瘟胶囊防治流感病毒 FM1 感染小鼠的实验研究 [J]. 中药材, 2008, 32(8): 1230-1233.
- [20] 莫红缨, 赖克方, 江永南, 等. 双黄连对呼吸道合胞病毒感染的气道上皮细胞炎症因子释放的影响 [J]. 广州医学院学报, 2005, 33(2): 16-19.
- [21] 陈声水. 痰热清联合更昔洛韦治疗小儿呼吸道合胞病毒性肺炎疗效分析 [J]. 基层医学论坛, 2015, 19(32): 4484-4485.
- [22] 周有财, 常 洋, 王玉莹. 牛黄清感胶囊对呼吸道合胞病毒体外预防作用的实验研究 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(29): 68-69.
- [23] 卢协勤, 杜 强, 高天明, 等. 热毒宁对呼吸道合胞病毒感染哮喘模型小鼠的影响 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(6): 499-501.