

## 中药抗流感病毒活性及作用机制研究新进展

周沁阳, 蔡文涛\*, 陈 勇

湖北大学生命科学学院 药物高通量筛选技术国家地方联合工程研究中心, 省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室, 生物资源绿色转化湖北省协同创新中心, 中药生物技术湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430062

**摘 要:** 流行性感冒(流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病, 具有发病率高、流行广泛和病毒变异性强等特点。中药防治流感具有疗效显著、毒副作用较小、易于普及、价格低廉等优点。许多学者以中药抗流感病毒实验研究为平台, 阐明了中药在抗流感病毒中起到的关键作用及其作用机制。查阅近几年相关文献, 对中药(主要是单味中药和中药复方)的抗流感活性及作用机制研究进行综述, 以期为抗流感病毒研究提供一定的思路和理论依据。

**关键词:** 中药; 流感病毒; 抗流感病毒活性; 中药复方; 作用机制

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)07-1719-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.07.034

## New progress on anti-influenza activity and mechanism of Chinese materia medica

ZHOU Qin-yang, CAI Wen-tao, CHEN Yong

Hubei Key Laboratory of Biotechnology of Chinese Traditional Medicine, Hubei Collaborative Innovation Center for Green Transformation of Bio-resources, State Key Laboratory of Biocatalysis and Enzyme Engineering, National & Local Joint Engineering Research Center of High-throughput Drug Screening Technology, School of Life Sciences, Hubei University, Wuhan 430062, China

**Abstract:** Pandemic influenza is an acute respiratory infectious disease caused by influenza virus infection, which has the features of high incidence, widespread prevalence, and strong variability. For the prevention and treatment of influenza, Chinese materia medica (CMM) has obvious effects, relatively less toxic side effects, and it is popular and cheap, etc. Many scholars demonstrated the critical roles and mechanisms of CMM using the experiments of CMM against influenza virus. With investigating related literatures in recent years, this article summarizes the anti-influenza activities and mechanisms of actions of CMM, mainly the single herb and compound prescription, in order to provide idea and theoretical basis for future anti-influenza research.

**Key words:** Chinese materia medica; influenza virus; anti-influenza activity; compound prescription; mechanism

流行性感冒(简称流感)是一种由流感病毒(influenza virus)引起的具有高度传染性的人畜共患急性呼吸道疾病。流感病毒主要通过呼吸道分泌物的空气气溶胶或与感染者及其物品的直接/间接接触来传播。感染者有咳嗽、发烧等症状, 严重者甚至会死亡<sup>[1]</sup>。流感病毒分为甲(A)、乙(B)、丙(C)和丁(D)4种类型<sup>[2]</sup>, 其中甲型流感病毒宿主范围较广, 易发生抗原性漂移和转换。流感在世界范围内广泛流行, 给公共卫生和畜牧业发展带来了严重

的危害<sup>[3-4]</sup>。

中药用于流感的治疗具有悠久的历史, 并显示出广阔的应用前景<sup>[5]</sup>。本文针对近年来部分单味中药和中药复方及制剂抗流感病毒新进展进行了综述, 以期为抗流感研究提供一定的思路和理论依据。

### 1 单味中药抗流感病毒作用

#### 1.1 黄芩

黄芩主要含黄酮类化合物, 如黄芩苷(baicalin)、汉黄芩素(wogonin)等。Wan等<sup>[6]</sup>研究发现, 感

收稿日期: 2018-11-21

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2017CFB209); 湖北省教育厅大学生创新创业训练计划项目(201810512076)

作者简介: 周沁阳(1998—), 男, 2016级药学专业本科生, 现参与导师科研团队的研究工作, 主持湖北省教育厅大学生创新创业训练项目(201810512076)。Tel: (027)88661746-8038 E-mail: 1120006910@qq.com

\*通信作者 蔡文涛(1980—), 女, 硕士研究生导师, 博士, 副教授, 研究方向为抗病毒药物筛选与机制研究。

Tel: (027)88661746-8038 E-mail: yetar@163.com

染 A/FM/1/47 (H1N1) 病毒的小鼠 ig 黄芩苷后, 小鼠体内 Toll 样受体 7 (TLR7) /髓样分化蛋白 88 (MYD88) 介导的信号通路下调, 小鼠肺组织的炎症反应和病理损伤得到有效缓解。刘晓婷等<sup>[7]</sup>报道, 黄芩苷对 A1/FM/166/85 (H1N1) 病毒感染导致的人肺腺癌 A549 细胞病变有明显的抑制作用。Jin 等<sup>[8]</sup>将黄芩苷制备成水溶性增强的黄芩苷钠, 后者能明显抑制甲型流感病毒神经氨酸酶 (neuramidinase, NA) 的活性; 感染 FM1 病毒的小鼠经黄芩苷钠 ig 后, 其体质量减轻和肺损伤的现象得到有效改善。Seong 等<sup>[9]</sup>发现汉黄芩素能分别抑制甲型和乙型流感病毒在 A549 和犬肾细胞 MDCK 中的复制。

## 1.2 板蓝根

板蓝根主要含多糖、木脂素、生物碱及多肽等成分。李征途等<sup>[10]</sup>研究发现, 板蓝根水提物通过阻断 A/Shanghai/01/2013 (H7N9) 病毒的血凝素 (hemagglutinin, HA) 与 MDCK 细胞唾液酸受体的结合来阻碍流感病毒侵入宿主细胞。Li 等<sup>[11]</sup>发现板蓝根多糖能抑制人肾 HEK293T 细胞中 TLR3 的信号转导, 进而发挥抗 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒及缓解炎症反应的作用。Xiao 等<sup>[12]</sup>从板蓝根中分离得到直铁线莲宁 B、表告依春、苯丙素等活性成分能有效抑制 FM1 病毒在 MDCK 细胞上的复制, 阻碍细胞病变的发生, 并显著提高细胞存活率。

## 1.3 穿心莲

穿心莲的主要成分是二萜内酯类化合物, 如穿心莲内酯 (andrographolide, AP)、脱水穿心莲内酯 (dehydroandrographolide, DAP)、脱氧穿心莲内酯 (deoxyandrographolide) 和新穿心莲内酯 (neoandrographolide) 等。研究发现, DAP 能抑制 A/chicken/Hubei/327/2004 (H5N1) 病毒感染的 MDCK 和 A549 细胞中流感病毒非结构蛋白 1 (NS1) 和核蛋白 (NP) 的表达; 抑制趋化因子 CXCL-10、MCP-1 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8, 尤其是  $\alpha$  干扰素 (IFN- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  的产生, 并能阻碍病毒核糖核蛋白 (vRNP) 复合物出核<sup>[13]</sup>。进一步研究表明, DAP 能提高 H5N1 病毒感染小鼠的存活率, 并能降低其体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、MCP-1 和 CXCL-10 等炎症因子的表达水平, 还能明显缓解 H5N1 病毒感染诱发的病理损伤<sup>[14]</sup>。Ding 等<sup>[15]</sup>发现 AP 能抑制 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染诱导的人髓系白血病单核细胞

(THP-1) 和小鼠体内核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路的激活, 还能下调 JAK/STAT 通路, 缓解流感病毒感染引起的小鼠体内过度炎症反应; 在小鼠感染 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒后, 通过 ip 的方式进行病毒侵入抑制剂 CL-385319 和 AP 的联合用药, 能够较好地抑制 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒在小鼠体内的复制。Yuan 等<sup>[16]</sup>以 AP 为原料合成得到的一种苄基氨基衍生物, 具有显著抗 H3N2 病毒作用, 并且在衍生物 C-17 上引入附着于刚性骨架的脂肪氨基有利于其发挥活性。

## 1.4 臭灵丹

臭灵丹主要含挥发油、有机酸、黄酮等成分。夏晓玲等<sup>[17]</sup>发现臭灵丹的醋酸乙酯和石油醚萃取物具有较强的体外抗 H1N1 活性。黄婉怡等<sup>[18]</sup>发现臭灵丹挥发油在小鼠体内有抗 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒效果, 但在体外无效, 提示臭灵丹挥发油可能不是通过与流感病毒的直接接触而是通过调节宿主免疫系统来发挥作用。Guan 等<sup>[19]</sup>研究发现臭灵丹酸 (pterodonic acid) 能够抑制 A/PR/8/34 (H1N1)、A/Aichi/2/1968 (H3N2) 等多种亚型流感病毒在 MDCK 细胞上的增殖, 且具有抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活及阻碍 vRNP 复合物出核的作用。

## 1.5 金银花

金银花的主要成分包括多糖、有机酸等。王变利等<sup>[20]</sup>发现金银花水提物能够抑制 H1N1 病毒在 MDCK 细胞上的增殖, 且效果优于利巴韦林。王姣娇等<sup>[21]</sup>发现金银花醋酸乙酯提取物能抑制 H1N1 和 H3N2 病毒的 NA 活性。Zhou 等<sup>[22]</sup>通过煎煮方式制备金银花汤, 从中获得了稳定性较高的植物源 miR-2911, 并发现其能靶向抑制 H1N1 病毒的 NS1 和 PB2 基因的表达, 且对 H5N1 和 H7N9 病毒在 MDCK 细胞和大鼠上的增殖有抑制效果。贾伟等<sup>[23]</sup>发现金银花多糖能通过增加 FM1 病毒感染小鼠血清中 IFN- $\gamma$  的含量来调节机体免疫功能, 缓解感染小鼠肺部病变, 提高其存活率。邱玲玲等<sup>[24]</sup>以 NA 抑制率为指标, 应用 Box-Behnken 响应曲面法筛选出金银花中新绿原酸 (neochlorogenic acid)、绿原酸 (chlorogenic acid)、隐绿原酸 (cryptochlorogenic acid)、异绿原酸 A (isochlorogenic acid A) 具有较明显的抑制 NA 活性的作用, 为抗流感病毒的新型 NA 抑制剂研究奠定了基础。

近几年报道的单味中药抗流感病毒作用及机制见表 1。

表 1 部分单味中药的化学成分及提取物抗流感病毒作用

Table 1 Anti-influenza effects of components and extracts of partial single CMM

| 单味中药 | 功效   | 抗流感病毒主要成分                   | 抗流感病毒作用                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 黄芩   | 泻火解毒 | 黄酮类（黄芩素、汉黄芩素）               | 总黄酮：抑制甲型流感病毒细胞增殖，直接杀灭病毒 <sup>[25]</sup><br>黄芩苷：减轻炎症反应 <sup>[6,26]</sup> ，抑制 RNA 聚合酶活性 <sup>[27]</sup> ，抑制甲型流感病毒的 NA 活性 <sup>[8]</sup> ，调节宿主免疫 <sup>[28]</sup> ，抑制细胞凋亡 <sup>[29-30]</sup> ，抑制细胞自噬 <sup>[31]</sup> ，阻碍 NS1 激活 <sup>[32]</sup><br>汉黄芩素：减少流感病毒复制 <sup>[9]</sup> |
| 板蓝根  | 凉血利咽 | 多糖、直铁线莲宁 B、表告依春、苯丙素         | 板蓝根水提物：抑制流感病毒的 HA 活性 <sup>[10]</sup><br>多糖：缓解炎症反应 <sup>[11]</sup><br>表告依春、苯丙素等：体外抗抑制甲型流感病毒增殖，抑制细胞病变 <sup>[12]</sup>                                                                                                                                                         |
| 穿心莲  | 清热解毒 | 二萜内酯类（DAP、AP 等）             | 二萜内酯类：体内外抑制甲型流感病毒复制，缓解炎症反应，调节细胞因子 <sup>[13-15]</sup>                                                                                                                                                                                                                        |
| 臭灵丹  | 止咳祛痰 | 挥发油、倍半萜类（臭灵丹酸等）、二咖啡酰奎尼酸、总黄酮 | 挥发油：体内抗甲型流感病毒细胞增殖 <sup>[18]</sup><br>臭灵丹酸：缓解炎症反应，抑制甲型流感病毒细胞增殖 <sup>[19]</sup><br>总黄酮：调节炎症介质，抑制细胞凋亡 <sup>[33]</sup>                                                                                                                                                          |
| 金银花  | 疏散风热 | 黄酮类、挥发油、多糖、有机酸类（绿原酸等）       | 水提物：体外抗甲型流感病毒细胞增殖 <sup>[20]</sup><br>醋酸乙酯提取物：抑制流感病毒的 NA 活性 <sup>[21]</sup><br>多糖：缓解炎症反应，增强机体免疫功能 <sup>[23]</sup><br>新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸等：抑制流感病毒的 NA 活性 <sup>[24]</sup><br>煎剂：体内外抗甲型流感病毒细胞增殖 <sup>[22]</sup>                                                                       |

## 2 中药复方抗流感病毒作用

### 2.1 复方一支蒿颗粒

复方一枝蒿颗粒（CYG）处方由板蓝根、大青叶和一支蒿 3 味药组成。姜雯等<sup>[34]</sup>发现 CYG 在人喉癌上皮细胞 Hep-2 上具有明显的抗 A/PR/8/34（H1N1）病毒活性，并能缓解受感染小鼠肺部损伤，降低其死亡率。Huang 等<sup>[35]</sup>发现 CYG 能够抑制 H1N1 病毒细胞的增殖，并利用高效液相色谱法分析出 CYG 中抗流感病毒的有效成分为一支蒿酮酸、表没食子儿茶素和腺苷。Yin 等<sup>[36]</sup>发现 CYG 在 MDCK 细胞上对 A/TianjinJinnan/15/2009（H1N1，奥司他韦耐药毒株）和 A/FujianTongan/196/2009（H3N2，金刚烷胺耐药毒株）的增殖具有显著抑制作用；且 CYG 能诱导核因子相关因子-2（Nrf-2）和 NF- $\kappa$ B 的激活，增加血红素氧合酶-1（HO-1）的表达量，从而减少活性氧的生成，抑制流感病毒诱导的氧化应激。

### 2.2 麻黄细辛附子汤

麻黄细辛附子汤（MXF）源于《伤寒论》。孙启慧等<sup>[37]</sup>利用代谢组学研究的方法，通过比较

H1N1 病毒感染小鼠经 MXF ig 干预前后血清内源性代谢物变化，推测 MXF 可能从改善糖代谢和氨基酸代谢，调节花生四烯酸、视黄醇和甘油磷脂等物质代谢等多种途径，发挥其对 H1N1 病毒感染小鼠的治疗作用。Rong 等<sup>[38]</sup>用 MXF 提取物治疗 FM1 病毒感染小鼠 6 d 后，发现小鼠肺部病变情况得到显著改善，小鼠死亡率降低；且实验组小鼠血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平相对病毒对照组明显下降，提示该提取物能抑制流感病毒感染小鼠体内促炎因子的过度表达。

### 2.3 麻杏石甘汤

麻杏石甘汤（MGXSH）由麻黄、甘草、杏仁、石膏组成。那婧婧等<sup>[39]</sup>发现麻杏石甘汤能够抑制 A/PR/8/34（H1N1）病毒 NA 的活性，且与奥司他韦联用具有明显的协同增效作用。李玲等<sup>[40]</sup>通过正交试验将麻黄提取浸膏（M）、杏仁提取浸膏（X）、生石膏提取物（SH）、甘草提取浸膏（G）配伍成 16 个组合，发现 M2G1X1SH2、M2G1X1SH1 这 2 个组合能明显改善 A/PR/8/34（H1N1）病毒感染小鼠的肺组织病理损伤；MGXSH 还可通过抑制

A/PR/8/34 (H1N1) 诱导的 TLR4/MyD88/TRAF6 信号通路的激活<sup>[41]</sup>及提高机体的免疫功能<sup>[42]</sup>,减少小鼠体内炎性因子的释放,以缓解流感病毒感染导致的急性肺损伤。邹莉等<sup>[43]</sup>发现 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染小鼠 ig MGXSH 后,其肺和结肠组织中 MCP-1 表达水平显著降低,提示 MGXSH 可能通过抑制 MCP-1 蛋白表达发挥抗流感病毒的作用。

## 2.4 连花清瘟胶囊

连花清瘟胶囊 (LH-C) 为临床常用的抗流感病毒药物<sup>[44]</sup>。Ding 等<sup>[45]</sup>发现 LH-C 能有效抑制 H1N1、H3N2、H9N2 和 H7N9 等多种亚型流感病毒在 MDCK 细胞上的增殖,且具有抑制 NF- $\kappa$ B 激活及阻碍 vRNP 复合物出核的作用。此外,LH-C 还能降低流感病毒感染小鼠肺部病毒滴度,抑制感染早期炎症因子的过度表达。Zhao 等<sup>[46]</sup>对比 LH-C 与奥司他韦临床抗 H7N9 病毒效果,发现 LH-C 的抗病毒效果优于奥司他韦。

## 3 中药抗流感病毒作用机制

### 3.1 直接途径

**3.1.1 抑制流感病毒的侵入和释放** 流感病毒的 HA 和 NA 蛋白分别在病毒粒子的出芽及释放过程中发挥重要作用,常作为抗流感病毒药物的靶点<sup>[47-48]</sup>。Theisen 等<sup>[49]</sup>从金缕梅树皮中分离得到 6 种相对分子质量不同的鞣质类成分,发现它们对 H1N1、H3N2 和 H7N9 等亚型病毒均有抑制作用,且相对分子质量大的鞣质能同时抑制 HA 和 NA 的活性,而相对分子质量小的鞣质只能抑制 NA 的活性。刘畅等<sup>[50]</sup>通过分子对接法结合 NA 抑制实验,筛选出绵马贯众中 1 种间苯三酚类化合物 (M22) 具有显著抑制多种亚型流感病毒 NA 活性的作用;细胞病变 (CPE) 实验结果进一步表明,M22 能有效抑制 H1N1 (FM1 株、A/PR/8/34 株和 2009 株) 和 H3N2 亚型病毒在 MDCK 细胞上的增殖。

**3.1.2 干扰流感病毒 RNA 聚合酶活性** 流感病毒 RNA 聚合酶的基因序列高度保守,是抗流感病毒药物的重要靶点<sup>[51-52]</sup>。郭姗姗等<sup>[27]</sup>通过双荧光素酶报告基因技术和基因沉默技术考察黄芩苷在宿主因子 PACT (PKR activator) 屏蔽前后对 A/WSN/33 (H1N1) 病毒的 RNA 聚合酶合成的影响,结果显示黄芩苷能有效抑制病毒的 RNA 聚合酶合成,且在 PACT 蛋白沉默后能增强对流感病毒的抑制效果。陈潇楷<sup>[53]</sup>发现 HEK293T 细胞在共转染表达流感病毒 RNA 的质粒和表达荧光素酶的质粒后,黄

连提取物能够使细胞内的荧光素酶信号强度显著降低,提示 RNA 聚合酶可能是黄连提取物发挥抗流感病毒活性的靶点。

### 3.2 间接途径

**3.2.1 调节宿主免疫功能** Zhang 等<sup>[54]</sup>发现中药复方升降散能通过抑制肺组织中 TNF- $\alpha$  表达及促进 IL-2 的表达,调节 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染小鼠的免疫功能,缓解机体炎性损伤。栗昀等<sup>[55]</sup>发现冰香散滴鼻给药能够有效诱导 FM1 病毒感染小鼠的黏膜免疫反应,促进 T 细胞和 B 细胞活化,提高小鼠血清中 IFN- $\gamma$  和 IL-4 的水平。彭学谦等<sup>[56]</sup>发现银花平感颗粒能显著提高 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染小鼠的外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平,降低 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平,具有调节小鼠免疫功能的作用。Peng 等<sup>[28]</sup>发现黄芩苷能够抑制 FM1 病毒感染小鼠肺部炎症因子的过度表达,下调视黄酸诱导基因 I 样受体 (RLRs) 信号通路,降低 Th1/Th2 和 Th17/Treg 值,调节宿主免疫功能。

**3.2.2 调控流感病毒诱导的细胞凋亡** 近年来研究表明,流感病毒能够利用细胞凋亡来促进自身的复制和增殖,调控其所诱导的细胞凋亡是一种有效的抗流感病毒方法<sup>[57]</sup>。邓东沅等<sup>[58]</sup>利用基因芯片技术筛选得到木犀草素能降低 H1N1 病毒感染的 A549 细胞中 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 的表达,提示其抑制了流感病毒感染诱导的细胞凋亡。于卓男等<sup>[59]</sup>发现川芎嗪能通过抑制感染 H1N1 病毒的 A549 细胞中 Caspase-3、Caspase-8 及 Caspase-9 mRNA 的表达,分别调控外源性死亡受体和内源性线粒体凋亡途径,从而抑制流感病毒感染诱导的细胞凋亡。刘晓婷等<sup>[29]</sup>发现,黄芩苷能通过调控 Caspase-8 介导外源性凋亡途径和内质网通路凋亡途径中相关基因的表达,从而抑制流感病毒诱导的细胞凋亡。吴彤等<sup>[30]</sup>发现,黄芩苷通过抑制 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染小鼠肺组织细胞内质网应激 PREK/eIF2/CHOP 相关凋亡通路,下调凋亡相关基因 p-JNK、Caspase-12 的表达水平,缓解流感病毒感染所致的肺损伤。

**3.2.3 调控流感病毒诱导的细胞自噬** 最新的研究表明,许多亚型的流感病毒能通过诱导宿主细胞自噬过程中自噬体的形成及阻碍自噬体和溶酶体的融合,来促进自身有效的复制<sup>[60-61]</sup>;或通过细胞自噬来逃逸宿主的免疫防御<sup>[62-63]</sup>。基于细胞自噬的调控研究是抗流感病毒药物研发的新方向<sup>[63-64]</sup>。

Zhu 等<sup>[31]</sup>发现黄芩苷可能通过抑制 H3N2 病毒感染的 A549 和 Ana-1 细胞中的 mTOR 信号通路,阻碍流感病毒所诱导的细胞自噬,减少病毒的复制。Gansukh 等<sup>[65]</sup>研究表明,从瞿麦中分离得到的槲皮黄酮-7-O-葡萄糖苷能显著抑制 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染的 MDCK 细胞中酸性囊泡细胞器的形成及自噬相关蛋白 ATG-5、ATG-7 和 LCB-3 的表达,这可能是其抗流感病毒感染的机制之一。

**3.2.4 调控流感病毒诱导的氧化应激** 流感病毒感染能导致机体氧化平衡被打破,使组织和细胞发生氧化应激损伤,导致细胞膜结构改变和酶失活,有利于流感病毒释放,抑制病毒感染导致的氧化应激损伤是一种有效的抗流感病毒策略<sup>[66]</sup>。李妍等<sup>[67]</sup>发现山柰酚能够抑制感染 H9N2 病毒小鼠肺组织中髓过氧化物酶的活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,下调 NF- $\kappa$ B p65 的表达,减轻小鼠体内的炎症反应和氧化应激损伤。Wang 等<sup>[68]</sup>研究表明,中药中常见的蒽醌类化合物大黄酸能显著抑制感染 A/ShanTou/169/06 (ST169, H1N1) 的 MDCK 细胞中丙二醛(MDA)、NO 和活性氧(ROS)的产生,上调谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)等表达,从而缓解流感病毒诱导的氧化应激损伤。

**3.2.5 调节细胞信号通路** 随着越来越多的与流感病毒感染相关的细胞信号通路被揭示,人们发现针对宿主细胞通路开发的抑制剂具有不易使病毒产生耐药性的特点,有良好的研究前景<sup>[69-70]</sup>。Du 等<sup>[71]</sup>发现银花平感颗粒(YHPG)能抑制小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞中 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒的增殖,这可能与 YHPG 调控 I 型干扰素和模式识别受体(PRRs)信号通路,上调 IFN- $\beta$ 、抗黏液病毒蛋白 1 (Mx-1) 等基因的表达,下调 IL-6、TNF- $\alpha$  和磷酸化 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 和信号传导及转录激活因子 1 (STAT1) 等蛋白表达有关。Fu 等<sup>[72]</sup>研究表明,桂枝麻黄汤能下调 FM1 病毒感染小鼠体内 TLR7 和 NF- $\kappa$ B 的表达,提示该复方可能通过调控小鼠 TLR7/NF- $\kappa$ B 通路发挥抗流感病毒作用。Wang 等<sup>[73]</sup>从臭灵丹中分离得到 1 种倍半萜类化合物,能靶向抑制 A/PR/8/34 (H1N1) 病毒感染的 A549 和 MDCK 细胞中 p38/MAPK 和 NF- $\kappa$ B 通路,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IP-10、IL-6 和 MCP-1 等细胞因子的表达。

#### 4 结语与展望

中药是中华民族具有悠久历史的瑰宝。从中药

中发掘抗流感病毒活性成分并阐明其作用机制对挖掘中药宝库、开发新药具有重要意义。近年来,单味中药如黄芩、板蓝根、穿心莲、臭灵丹和金银花中抗流感病毒有效成分(或提取物)及其作用机制陆续被揭示。许多临床上已用于流感治疗的中药复方如复方一枝蒿颗粒、麻黄细辛附子汤、麻杏石甘汤、连花清瘟胶囊等也通过现代药理学实验研究获得了抗流感病毒防治的理论支撑。与此同时,基于最新发现的流感病毒感染机制和靶标所进行的中药抗流感病毒机制研究也取得了较大进展。

但目前抗流感病毒中药的研究主要聚焦在筛选有效成分、研究或验证其药理作用等方面,中医药博大精深理论的融入尚有欠缺,中药及其复方制剂抗病毒多途径、多靶点的优势未能充分展现,且对其具体的抗流感病毒靶点研究不够深入。因而,在未来,需要调整研究策略,应充分尊重中医药作用特点和规律,在此基础上进行抗流感病毒中药的研究,包括多种中药间的配伍研究,并借助现代医学知识和科技手段,深入探讨其作用机制和具体的药物靶点,实现传统中医药理论与现代药物研究技术的深度融合;同时,应大力推进中医药学、天然药物化学、药理学、药物制剂学和分子生物学等多学科的交叉和协作,多水平、多层次地展开研究,并积极促进临床与基础研究的紧密结合,从而为研发更加安全且有效的抗流感病毒中药及其制剂奠定坚实的基础。

#### 参考文献

- [1] Medina R A. 1918 influenza virus: 100 years on, are we prepared against the next influenza pandemic? [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(2): 61-62.
- [2] Ferguson L, Olivier A K, Genova S, *et al*. Pathogenesis of influenza D virus in cattle [J]. *J Virol*, 2016, 90(12): 5636-5642.
- [3] Neu K E, Dunand C J H, Wilson P C. Heads, stalks and everything else: How can antibodies eradicate influenza as a human disease? [J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 42: 48-55.
- [4] Hussain M, Galvin H D, Haw T Y, *et al*. Drug resistance in influenza A virus: The epidemiology and management [J]. *Infect Drug Resist*, 2017, 10: 121-134.
- [5] Kung Y Y. H1N1 influenza: Is traditional Chinese medicine effective and safe? [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(5): 237-238.
- [6] Wan Q, Wang H, Han X, *et al*. Baicalin inhibits TLR7/MYD88 signaling pathway activation to suppress

- lung inflammation in mice infected with influenza A virus [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(3): 437-441.
- [7] 刘晓婷, 张 沂, 顾立刚, 等. 黄芩苷体外抗流感病毒作用的研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(4): 229-233.
- [8] Jin J, Chen Y, Wang D, *et al.* The inhibitory effect of sodium baicalin on oseltamivir-resistant influenza A virus via reduction of neuraminidase activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(6): 664-676.
- [9] Seong R K, Kim J A, Shin O S. Wogonin, a flavonoid isolated from *Scutellaria baicalensis*, has anti-viral activities against influenza infection via modulation of AMPK pathways [J]. *Acta Virol*, 2018, 62(1): 78-85.
- [10] 李征途, 李 莉, 王玉涛, 等. 板蓝根水提物体外抑制人 H7N9 禽流感病毒药效研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3877-3879.
- [11] Li Z, Li L, Zhou H, *et al.* *Radix Isatidis* polysaccharides inhibit influenza a virus and influenza A virus-induced inflammation via suppression of host TLR3 signaling *in vitro* [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 1-11.
- [12] Xiao P, Ye W, Chen J, *et al.* Antiviral activities against influenza virus (FM1) of bioactive fractions and representative compounds extracted from Banlangen (*Radix Isatidis*) [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(3): 369-376.
- [13] Cai W, Li Y, Chen S, *et al.* 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide exerts anti-influenza A virus activity and inhibits replication of H5N1 virus by restraining nuclear export of viral ribonucleoprotein complexes [J]. *Antiviral Res*, 2015, 118: 82-92.
- [14] Cai W, Chen S, Li Y, *et al.* 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide attenuates excessive inflammatory responses and protects mice lethally challenged with highly pathogenic A (H5N1) influenza viruses [J]. *Antiviral Res*, 2016, 133: 95-105.
- [15] Ding Y, Chen L, Wu W, *et al.* Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- $\kappa$ B and JAK-STAT signaling pathway [J]. *Microbes Infect*, 2017, 19(12): 605-615.
- [16] Yuan L, Zhang C, Sun H, *et al.* The semi-synthesis of novel andrographolide analogues and anti-influenza virus activity evaluation of their derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3): 769-773.
- [17] 夏晓玲, 孙强明, 王晓丹, 等. 云南特色中药臭灵丹体外抗甲型 H1N1 流感病毒的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3687-3692.
- [18] 黄婉怡, 王玉涛, 王新华. 基于民族用药经验研究臭灵丹挥发油体内外抗流感的药效学作用 [J]. 四川中医, 2016, 34(3): 59-62.
- [19] Guan W, Li J, Chen Q, *et al.* Pterodonic acid isolated from *Lagdera pterodonta* inhibits viral replication and inflammation induced by influenza A virus [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1-14.
- [20] 王变利, 高 燕, 赵秀香. 金银花水提物体外抗病毒实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(8): 1495-1497.
- [21] 王姣娇, 李海波, 鲍欣欣, 等. 金银花不同组分对甲型流感病毒神经氨酸酶抑制作用研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(22): 98-100.
- [22] Zhou Z, Li X, Liu J, *et al.* Honeyuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses [J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [23] 贾 伟, 毛淑敏, 张盼盼, 等. 金银花多糖体内抗病毒作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 25-27.
- [24] 邱玲玲, 肖 莹, 支 星, 等. Box-Behnken 响应曲面法筛选金银花中抗流感病毒活性成分研究 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(11): 1454-1457.
- [25] 姚 干, 王 允, 刘 毅, 等. 黄芩总黄酮和梔子总环烯醚萜对含药小鼠血清体外抗病毒作用 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 698-701.
- [26] 刘晓婷, 顾立刚, 邓东沅, 等. 黄芩苷和木犀草苷在体外对流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路的调控作用 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1937-1941.
- [27] 郭姗姗, 包 蕾, 崔晓兰. 黄芩苷对宿主因子 PACT 干扰后流感病毒 RNA 聚合酶活性的影响 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 129-131.
- [28] Peng P, Ke Z, Sizhi W, *et al.* Baicalin downregulates RLRs signaling pathway to control influenza A virus infection and improve the prognosis [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2018, 2018: 1-10.
- [29] 刘晓婷, 张 沂, 顾立刚, 等. 流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞诱导凋亡及黄芩苷干预作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(7): 936-939.
- [30] 吴 彤, 牛姝力, 白 梅. 黄芩苷对流感病毒 A/PR/8/34(H1N1) 感染小鼠内质网应激反应的干预作用 [J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(6): 553-556.
- [31] Zhu H Y, Han L, Shi X L, *et al.* Baicalin inhibits autophagy induced by influenza A virus H3N2 [J]. *Antiviral Res*, 2015, 113: 62-70.
- [32] Nayak M K, Agrawal A S, Bose S, *et al.* Antiviral activity of baicalin against influenza virus H1N1-pdm09 is due to modulation of NS1-mediated cellular innate immune responses [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1298-1310.
- [33] 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.
- [34] 姜 雯, 姚 华, 陈 强, 等. 复方一枝蒿微丸抗甲型

- H1N1 流感病毒的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 135-137.
- [35] Huang H, Yao H, Wang L L, *et al.* Anti-flu effect of compound Yizhihao Granule and its effective components [J]. *Chin Herbal Med*, 2017, 9(1): 80-85.
- [36] Yin J, Ma L, Wang H, *et al.* Chinese herbal medicine compound Yi-Zhi-Hao pellet inhibits replication of influenza virus infection through activation of heme oxygenase-1 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(6): 630-637.
- [37] 孙启慧, 付业佩, 李 灿, 等. 基于代谢组学方法研究麻黄细辛附子汤治疗肾阳虚外感小鼠的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1752-1757.
- [38] Rong R, Li R R, Hou Y B, *et al.* Mahuang (–) xixin-fuzi decoction reduces the infection of influenza A virus in Kidney-Yang deficiency syndrome mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192(4): 217-224.
- [39] 那婧婧, 李 玲, 卢芳国, 等. 麻杏石甘汤与奥司他韦联合用药抗 A 型流感病毒效应研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4163-4167.
- [40] 李 玲, 戴 冰, 卢芳国, 等. 麻杏石甘汤不同比例配伍对流感病毒感染小鼠影响的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 309-313.
- [41] 李 玲, 魏 科, 卢芳国, 等. 基于 TLR4-MyD88-TRAF6 信号通路的麻杏石甘汤抗 A 型流感病毒感染小鼠所致的病毒性肺损伤研究 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1591-1596.
- [42] 李 玲, 吴佳敏, 欧阳建军, 等. 抗流感病毒性肺炎的有效中药复方筛选及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1168-1173.
- [43] 邹 莉, 何谷良, 卢芳国, 等. 麻杏石甘汤对流感病毒肺部感染模型肺、结肠组织 MCP-1 蛋白表达水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 100-106.
- [44] 沙孟晨, 张海珠, 何 琴, 等. 基于微量量热法的连花清瘟胶囊质量一致性评价方法的建立 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2202-2206.
- [45] Ding Y, Zeng L, Li R, *et al.* The Chinese prescription Lianhuaqingwen Capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2017, 17(1): 1-11.
- [46] Zhao P, Yang H Z, Lv H Y, *et al.* Efficacy of Lianhuaqingwen Capsule compared with oseltamivir for influenza A virus infection: A meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Altern Ther Health M*, 2014, 20(2): 25-30.
- [47] Edinger T O, Pohl M O, Stertz S. Entry of influenza A virus: Host factors and antiviral targets [J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt2): 263-277.
- [48] Yen H L. Current and novel antiviral strategies for influenza infection [J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 126-134.
- [49] Theisen L L, Erdelmeier C A J, Spoden G A, *et al.* Tannins from *Hamamelis virginiana* bark extract: Characterization and improvement of the antiviral efficacy against influenza A virus and human papillomavirus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e88062.
- [50] 刘 畅, 闫艳韬, 王 娟, 等. 绵马贯众中间苯三酚类化合物抗流感病毒的活性筛选 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 305-312.
- [51] Zhou Z, Liu T, Zhang J, *et al.* Influenza A virus polymerase: An attractive target for next-generation anti-influenza therapeutics [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(3): 503-518.
- [52] 唐文萍, 金 辄, 王丹妮, 等. 流感病毒 RNA 聚合酶抑制剂的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2017, 27(1): 78-83.
- [53] 陈潇楷. 黄连提取物抗流感病毒活性初步分析 [D]. 东莞: 广东医学院, 2015.
- [54] Zhang T, Xiao M, Wong C K, *et al.* Sheng Jiang San, a traditional multi-herb formulation, exerts anti-influenza effects *in vitro* and *in vivo* via neuraminidase inhibition and immune regulation [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2018, 18(1): 1-9.
- [55] 栗 昀, 赖艳妮, 李向阳, 等. 冰香散发油黏膜免疫抗流感病毒效果评价 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(4): 535-539.
- [56] 彭学谦, 何 昱, 周惠芬, 等. 银花平感颗粒体内抗甲型 H1N1 流感病毒作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3845-3850.
- [57] Jung S, Jinhee K, Tanel T, *et al.* Influenza virus infection, interferon response, viral counter-response, and apoptosis [J]. *Viruses*, 2017, 9(8): 1-12.
- [58] 邓东沅, 顾立刚, 刘晓婷, 等. 木犀草素体外对 H1N1 感染 A549 诱导凋亡的干预作用及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2017(4): 1524-1527.
- [59] 于卓男, 林树鹏, 顾立刚, 等. 流感病毒 H1N1 感染 A549 细胞诱导凋亡及川芎嗪干预作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016(7): 2815-2817.
- [60] Zhang J, Ruan T, Sheng T, *et al.* Role of c-Jun terminal kinase (JNK) activation in influenza A virus-induced autophagy and replication [J]. *Virology*, 2019, 526(2): 1-12.
- [61] 徐利军, 刘秀梵, 顾 敏. 自噬与 A 型流感病毒感染 [J]. 动物医学进展, 2017, 38(1): 94-99.
- [62] Lu Q, Yokoyama C C, Williams J W, *et al.* Homeostatic control of innate lung inflammation by vici syndrome

- gene Epg5 and additional autophagy genes promotes influenza pathogenesis [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1): 102-113.
- [63] Abdoli A, Alirezaei M, Mehrbod P, *et al.* Autophagy: The multi-purpose bridge in viral infections and host cells [J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(4): 1-15.
- [64] Wang Y, Jiang K, Zhang Q, *et al.* Autophagy in negative-strand RNA virus infection [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1-13.
- [65] Gansukh E, Kazibwe Z, Pandurangan M, *et al.* Probing the impact of quercetin-7-O-glucoside on influenza virus replication influence [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(9): 958-967.
- [66] Liu M, Chen F, Liu T, *et al.* The role of oxidative stress in influenza virus infection [J]. *Microbes Infect*, 2017, 19(12): 580-586.
- [67] 李 妍, 王春富, 张瑞华, 等. 山柰酚通过下调 NF- $\kappa$ B 信号通路减轻猪源甲型 H9N2 流感病毒所致小鼠急性肺损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(2): 315-321.
- [68] Wang Q W, Su Y, Sheng J T, *et al.* Anti-influenza A virus activity of rhein through regulating oxidative stress, TLR4, Akt, MAPK, and NF-kappaB signal pathways [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191793.
- [69] Loregian A, Mercorelli B, Nannetti G, *et al.* Antiviral strategies against influenza virus: Towards new therapeutic approaches [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(19): 3659-3683.
- [70] Amarelle L, Lecuona E, Sznajder J I. Anti-influenza treatment: Drugs currently used and under development [J]. *Archiv Bronconeumol*, 2017, 53(1): 19-26.
- [71] Du H X, Zhou H F, Wan H F, *et al.* Antiviral effects and mechanisms of Yinhuapinggan Granule against H1N1 influenza virus infection in RAW264.7 cells [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(6): 1455-1467.
- [72] Fu Y J, Yan Y Q, Qin H Q, *et al.* Effects of different principles of traditional Chinese medicine treatment on TLR7/NF- $\kappa$ B signaling pathway in influenza virus infected mice [J]. *Chin Med*, 2018, 13(1): 1-16.
- [73] Wang Y T, Zhou B, Lu J, *et al.* Inhibition of influenza virus via a sesquiterpene fraction isolated from *Laggera pterodonta* by targeting the NF- $\kappa$ B and p38 pathways [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2017, 17(1): 1-8.