

具有抗病毒作用的海洋中药研究进展

陈玫伶^{1,3}, 郝二伟^{1,3,4#}, 杜正彩^{1,3,4}, 李 聪^{1,3}, 谢金玲^{1,3,4}, 赵媛媛^{1,3}, 侯小涛^{1,2,3*}, 邓家刚^{1,3,4*}

1. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

2. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200

3. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200

4. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 广西 南宁 530200

摘要: 病毒感染引起的病毒性疾病具有致病性强、发病率高、易产生耐药性等特点。目前临床多采用化学药对抗病毒性疾

病,但化学药治疗效果不显著且多具有毒副作用,易对患者造成二次伤害。中药有效成分的复杂性使其可多层次、多靶点发

挥抗病毒作用,而海洋中药物种丰富多样,已有研究证明海洋中药存在较好的抗病毒效果且毒副作用低,因此海洋中药抗病

毒的研发和应用将在未来引起更多关注,具有广阔的市场前景。从《海洋中药学》收录的250种海洋中药中进行筛选,对具

有抗病毒作用的海洋中药进行综述,以期对海洋中药抗病毒基础与临床研究提供一定借鉴。

关键词: 海洋中药; 抗病毒; 露兜树; 白骨壤; 老鼠簕

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)23-5653-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.002

Research progress on marine Chinese materia medica with antiviral effect

CHEN Mei-ling^{1,3}, HAO Ee-wei^{1,3,4}, DU Zheng-cai^{1,3,4}, LI Cong^{1,3}, XIE Jin-ling^{1,3,4}, ZHAO Yuan-yuan^{1,3},
HOU Xiao-tao^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{1,3,4}

1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China

2. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

3. Guangxi Collaborative Innovation Center of Functional Ingredients Study of Agricultural Residues, Nanning 530200, China

4. Guangxi Scientific Experimental Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Viral diseases caused by virus infection have the characteristics of strong pathogenicity, high incidence of disease and easy to produce drug resistance. At present, chemical drugs are commonly used in clinical treatment to fight viral diseases, but the therapeutic effect of chemical drugs is not significant and most of them have toxic and side effects, which are easy to cause secondary injury to patients. The complexity of the active ingredients of Chinese materia medica makes it play an antiviral role at multiple levels and targets. Marine traditional medicine species are rich and diverse, it has been suggested that they have good antiviral effect and low side effects. The development and application of marine Chinese materia medica with anti-virus effect will attract more attention in the future, and has a broad market prospect. In this paper, 250 kinds of marine Chinese materia medica with antiviral effect recorded in the book "Marine traditional Chinese medicine" were reviewed, hoping to provide some reference for the basic and clinical research of marine Chinese materia medica with antiviral effect.

Key words: Chinese materia medica; antiviral; *Pandanus tectorius* Sol; *Avicennia marina* (Forsk) Vierh.; *Acanthus ilicifolius* L.

病毒是一种极其微小的非细胞型微生物,具有遗传、变异等生物特性。由病毒感染引起的疾病被

称为病毒性疾病,包括流行性感冒、流行性出血热、病毒性肝炎、病毒性脑炎、脊髓灰质炎,以及其他

收稿日期: 2019-08-12

基金项目: 广西科技计划基地和人才专项“广西中药药效研究重点实验室建设”项目(17-259-20); 广西科技计划项目(桂科合 15104001-11); 广西科技计划项目(桂科 AD17195025); 广西中医药大学2019年研究生区级创新科研项目(YCSW2019169)

作者简介: 陈玫伶(1993—),女,广西宾阳人,在读研究生,研究方向为中药理论与药效筛选。Tel: (0771)4733831 E-mail: 1251880084@qq.com

***通信作者** 邓家刚,博士生导师,广西终身教授,主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: dengjg53@126.com

侯小涛,博士生导师,教授,主要从事中药活性成分与质量控制研究。E-mail: xthou@126.com

#并列第一作者 郝二伟,男,博士,副教授。Tel: 13407725749 E-mail: 516110493@qq.com

肠道病毒感染、呼吸道感染、水痘、艾滋病等^[1]。病毒性疾病致病性强、发病率高、病种数量上升迅速，且易产生耐药性，化学药对其治疗多以服用抗病毒药物为主，效果并不理想，毒副作用大^[2]。抗病毒药物研发成本高、疫苗研发进展缓慢，目前常用药物仅有齐多夫定、泛昔洛韦等寥寥几种，故在临床治疗中可供选择的治疗药物较为匮乏^[3]。中药有效成分的复杂性使其可多层次、多靶点发挥抗病毒作用^[4]。据报道^[5]，在治疗艾滋病方面，海洋中药可抑制细胞中艾滋病病毒的复制和艾滋病病毒诱导的细胞致病性，而对正常细胞无细胞病毒活性；在治疗单纯疱疹病毒方面，海洋中药可有效抑制病毒的吸附和生物合成^[6]。由此证明海洋中

药具有良好的抗病毒功效且毒副作用低的特点，可以预见，海洋中药抗病毒的研发和应用将在未来引起更多关注。

目前尚无对具有抗病毒作用的海洋中药的系统综述，本文对《海洋中药学》^[7]收录的 250 种海洋中药（其中植物药 64 种，动物药 184 种，矿物药 2 种）进行抗病毒研究文献的筛选，发现具有抗病毒作用的海洋中药共 20 种。按其功效分类，清热类海洋中药 5 种，化痰止咳平喘类 8 种，利水渗湿类中药 3 种，解表类、安神类、平肝熄风类、祛风湿类各为 1 种，如图 1 所示。对这 20 种海洋中药进行归类整理（表 1）及系统阐述，以期对海洋中药抗病毒基础与临床研究提供一定借鉴。

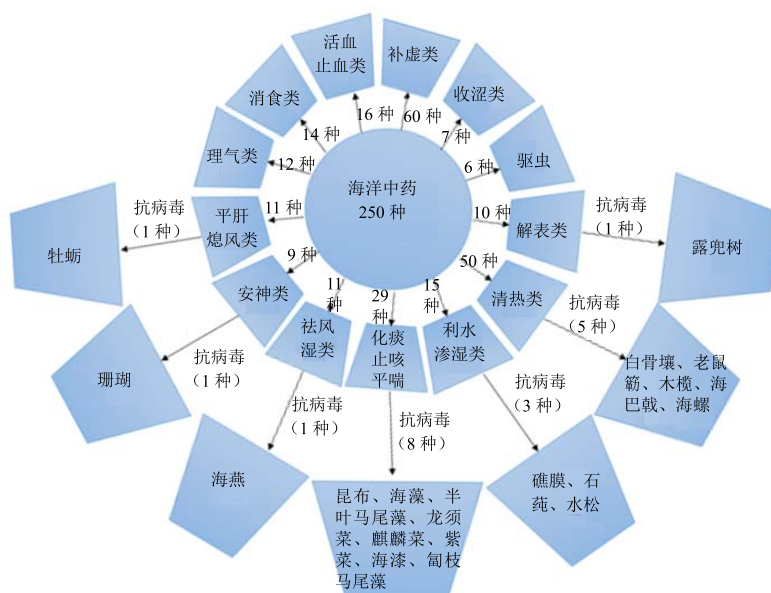


图 1 具有抗病毒作用的海洋中药

Fig. 1 Marine Chinese materia medica with antiviral effect

1 解表类抗病毒海洋中药

露兜树为露兜树科植物 *Pandanus tectorius* Sol 的干燥根及根茎。露兜树味淡、辛，性凉，归肺、肝、肾经，具有发汗解表、解毒消肿的功效，常用于治疗风热感冒、肾炎水肿。有研究对露兜树天然产物 3-O-咖啡酰奎宁酸的衍生物 B1~B13 进行抗病毒生物活性研究。结果表明 B4、B6、B10 均可抑制由流感病毒体外感染犬肾 (MDCK) 细胞模型中病毒的复制，其中 B4 细胞毒性更低，治疗指数更好，具有较佳的抗流感病毒活性^[8]。

2 清热类抗病毒海洋中药

2.1 白骨壤

白骨壤为马鞭草科植物海榄雌 *Avicennia*

marina (Forsk) Vierh. 的树皮、叶和果实。白骨壤味苦，性微寒，归大肠经，具有清熱解毒、清熱止痢的功效，常用于治疗痢疾。白骨壤提取物可抑制乙肝病毒 (HBV) 和脑心肌炎病毒 (EMCV) 的复制^[9]，在单纯疱疹 1 型病毒 HSV-1 (KOS 株) 和脊髓灰质炎病毒疫苗株 (Sabin) 体外感染非洲绿猴肾 (Vero) 细胞模型中，白骨壤叶丙三醇提取物可有效抑制病毒吸附，对包膜病毒 HSV-1 和裸病毒 Sabin 株均有显著的体外抗病毒活性^[10]。除此之外，白骨壤甲醇提取物可以抑制单纯疱疹病毒 (HSV) 粒子进入靶细胞后的复制过程，具有显著的抗 HSV 活性^[11]。

2.2 老鼠筋

老鼠筋为爵床科植物老鼠筋 *Acanthus ilicifolius*

表 1 抗病毒海洋中药的分类、传统功效及作用机制

Table 1 Classification, traditional efficacy, and mechanism of marine Chinese materia medica with antiviral effect

编号	海洋中药	功效类型	传统功效	抗病毒类型	作用机制	文献
1	露兜树	解表	发汗解表、解毒消肿	流感	—	8
2	白骨壤	清热	清热解毒、清热止痢	HIV、HSV-1、HBV、EMCV	抑制 HBV 复制	9-11
3	老鼠簕	清热	清热解毒、化痰止咳	流感	—	12
4	木榄	清热	清热解毒、截疟	HBV、DENV	抑制 HBV 复制	13-15
5	海巴戟	清热	清热解毒、滋补强壮	HCV、HSV	抑制 HBV 复制	16-17
6	海螺	清热	清肝明目	HBV	—	18
7	礁膜	利水渗湿	清热解毒、软坚散结	JEV	—	19
8	石莼	利水渗湿	利水消肿、清热化痰	JEV、CVB3、HSV-1	—	20-22
9	水松	利水渗湿	利水消肿、清热解毒	HSV-1、HSV-2	—	23-24
10	昆布	化痰止咳平喘	消痰软坚、利水消肿	A/H5N1	—	25
11	海藻	化痰止咳平喘	软坚散结、清热解毒	RSV、HSV-1、CVB5、EV71、AIV	—	26-27
12	半叶马尾藻	化痰止咳平喘	软坚散结、利尿通淋	CVB3、HSV-1、DENV2	—	28-29
13	龙须菜	化痰止咳平喘	清热解毒、软坚散结	流感 H1-364	—	30
14	麒麟菜	化痰止咳平喘	软坚散结、清热解毒	流感 HSV-1/2、CVB3、RSV	—	31-33
15	紫菜	化痰止咳平喘	软坚散结、清热除烦	甲 1 型流感	—	34
16	海漆	化痰止咳平喘	清肺止咳、解毒消肿	HCV	抑制 HCV NS3-4A 蛋白酶及 HCV RNA	35
17	匍枝马尾藻	化痰止咳平喘	软坚散结、消肿止痛	HIV	—	36
18	牡蛎	平肝熄风	平肝潜阳、清热化痰	HSV-1	—	38-39
19	珊瑚	安神	安神镇魂、清热解毒	HBV	—	39
20	海燕	祛风除湿	祛风除湿、通痹止痛	HIV-1	抑制 HIV-1 基因表达, 下调蛋白水平	40

L. 的根或枝叶。老鼠簕味微苦, 性凉, 归肝、脾、肺经, 具有清热解毒、化痰止咳的功效, 常用于治疗疔疮、瘰癧、淋巴结炎。从老鼠簕叶中分离纯化得到 blepharin、麦角甾苷、异类叶升麻苷, 研究其对甲型流感病毒体外感染 MDCK 细胞模型的作用, 结果表明, 3 个化合物均可抑制甲型流感病毒活性, 但对 MDCK 细胞均表现出一定的毒性, 其中噁嗪酮类生物碱 blepharin 抑制病毒效果较好, 半数有效浓度 (EC_{50}) 较小 ($11.6 \mu\text{g/mL}$), 但细胞毒性大, 病毒半数抑制浓度 (CC_{50}) 值大于 $100 \mu\text{g/mL}$ ^[12], 由此可知老鼠簕叶中噁嗪酮类生物碱应具有一定抗病毒活性, 值得深入研究。

2.3 木榄

木榄为红树科植物木榄 *Bruguiera gymnorrhiza* (L.) Poir 的树皮或根皮。木榄味苦、涩, 性寒, 归

脾、胃、大肠经, 具有清热解毒、截疟的功效, 常用于治疗咽喉肿痛、腹泻、疟疾。从木榄胚轴分离纯化得到 4 种新的环己基乙腈衍生物及 1 个生物碱类化合物 gymnorhizin A, 研究这些化合物的抗 HBV 活性。结果发现, gymnorhizin A 可抑制 HepG2.2.15 细胞乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 和乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 的分泌^[13]; 4 种新的环己基乙腈衍生物均可抑制细胞 HBV 复制^[14]。由此可知这些化合物均具有一定的抗 HBV 活性。另有研究将木榄水提物制成抗病毒杀蚊银纳米粒 (AgNP), 体外实验表明, $30 \mu\text{g/mL}$ 的 AgNP 显著抑制登革热病毒包膜 E 蛋白的产生并能下调登革热病毒 E 基因的表达^[15]。

2.4 海巴戟

海巴戟为茜草科植物海滨木巴戟 *Morinda*

citrifolia L. 的根、果实、叶和树皮。海巴戟味苦，性凉，归心、脾、肝经，具有清热解毒、滋补强壮的功效，常用于治疗赤痢、肺结核。研究发现，海巴戟叶甲醇提取物在 30 mg/mL 下抑制丙肝病毒（HCV）的感染率达 98.3%，而海巴戟成熟果实提取物、冷冻果实提取物、根和枝甲醇提取物在 30 mg/mL 下可分别抑制 HCV，感染率分别为 23.4%、34.0%、59.6% 和 27.7%。可见海巴戟叶的甲醇提取物能抑制 HCV 复制，具有较强的抗 HCV 活性^[16]。另有研究发现海巴戟氯仿和乙醇提取物在 5、20 g/mL 下对 HSV 活性有抑制作用，而在 45、100 g/mL 时对 KB 细胞有一定的杀伤作用。研究者认为黄酮和生物碱类可能是海巴戟的主要活性成分，与抑制 HSV 作用有关^[17]。

2.5 海螺

海螺为骨螺科动物脉红螺 *Rapana venosa* Valenciennes、皱红螺 *R. bezoar* Linnaeus 的肉。海螺味甘、性凉，归肝、胃经，具有清肝明目的功效，常用于肝热之目赤、目痛等。

研究发现，在由 HBV DNA 克隆转染 HepG2.2.15 细胞模型中，闽南海螺醇提物和水提物各浓度对细胞毒性都很小，能显著抑制 HBsAg、HBeAg、Pre S 和 HBV DNA 的分泌。从海螺醇提物中分离得到的 2,6-对二叔丁基对甲酚、5-溴吡啶酮、4-胆甾-3-酮均具有较好的抗 HBV 活性^[18]。

3 利水渗湿类抗病毒海洋中药

3.1 礁膜

礁膜为礁膜科植物礁膜 *Monostroma nitidum* Wittr、小礁膜 *M. zestericola* Tilden 的藻体。礁膜味咸，性寒，归肺、肾经，具有清热解毒、软坚散结的功效，常用于治疗喉炎、气管炎、甲状腺肿大。有研究从礁膜中提取出新型低脱脂聚合（low-DP）硫酸酯糖，并对其在预防日本脑炎病毒（JEV）体外和体内感染方面进行了研究。结果发现，在 MTT 或斑块实验的体外研究中，low-DP 硫酸酯糖与 JEV 包膜蛋白的结合力强。体内实验中，low-DP 硫酸酯糖使 JEV 感染的 C3H/HeN 小鼠存活率升高^[19]，说明礁膜中新型 low-DP 硫酸酯糖具有预防 JEV 的巨大潜力。

3.2 石莼

石莼为石莼科植物石莼 *Ulva lactuca* L.、孔石莼 *U. pertusa* Kjellm、裂片石莼 *U. fasciata* Delile 的藻体。石莼味甘、咸，性寒，归肾经，具有利水消肿、

清热化痰、软坚散结的功效，常用于治疗颈淋巴结肿、单纯性甲状腺肿。有研究发现石莼的石莼硫酸酯多糖提取物可以抑制 Vero 细胞的 JEV 感染。作用机制研究表明，石莼硫酸酯多糖提取物可阻断病毒吸附，使病毒无法进入细胞。此外，石莼硫酸酯多糖提取物也能有效降低 JEV 感染的细胞中促炎细胞因子的产生。而在一项动物实验中，经石莼硫酸酯多糖提取物预处理的 JEV 感染 C3H/HeN 小鼠可以延缓行为异常的发生，并防止其死亡^[20]。从孔石莼中提取分离出蛋白多糖，通过 MTT 法检测蛋白多糖对 HeLa 细胞的毒性，通过细胞病变法（CPE）检测蛋白多糖对柯萨奇病毒 B3（CVB3）引起细胞病变的抑制作用，结果显示，孔石莼蛋白多糖具有显著的抗 CVB3 活性，可预防和直接杀灭 CVB3^[21]。孔石莼多糖 UPP 对 HSV-1 病毒引起 Vero 细胞病变具有一定抑制效果，UPP 的硫酸酯基含量高，抗 HSV-1 活性效果显著^[22]。

3.3 水松

水松为松藻科植物刺松藻 *Codium fragile* (Sur.) Heriot、长松藻 *C. cylindricum* Holm. 的藻体。水松味甘、咸，性寒，归膀胱、大肠经，具有利水消肿、清热解毒、驱虫的功效，常用于治疗小便不利。从水松中分离硫酸半乳糖并对其抗病毒作用进行研究，研究发现其可抑制 2 型单纯疱疹病毒（HSV-2）的复制，作用机制可能是干扰病毒在吸附宿主细胞和渗透宿主细胞的早期阶段。此外，水松硫酸半乳糖可直接降低病毒感染率。在 HSV-2 感染小鼠的模型中，水松硫酸半乳糖通过静脉给药降低了其死亡率和病灶评分，并降低了病毒产量。这些结果均表明水松硫酸半乳糖可能是 HSV-2 感染的有效预防药物^[23]。另外，水松酶解提取物表现出显著的抗 HSV-1 活性^[24]。

4 化痰止咳平喘类抗病毒海洋中药

4.1 昆布

昆布为海带科植物海带 *Laminaria japonica* Aresch. 或翅藻科植物昆布 *Ecklonia kurome* Okam. 的干燥叶状体。昆布味咸，性寒，归肝、胃、肾、脾经，具有消痰软坚、利水消肿的功效，常用于治疗瘰癧、瘰癧、利水消肿。研究发现，在高致病性禽流感病毒（Alduck/Novosibirsk/02/05，H5N1）感染的猪胚胎肾细胞模型中，昆布褐藻多糖硫酸酯对甲型流感/H5N1 病毒无细胞毒性，却具有抗病毒活性。当给药质量浓度为 50~500 μg/mL 时，海带褐

藻多糖硫酸酯保护细胞不受流感病毒致病性影响,并在感染后 24 h 内采用预防治疗方案可抑制流感 A/H5N1 病毒的产生^[25]。

4.2 海藻

海藻为马尾藻科植物羊栖菜 *Hizikia fusiforme* (Harv.) Okamura、海蒿子 *Sargassum confusum* Ag. 的藻体。海藻味咸,性寒,归肝、胃、肾经,具有软坚散结、清热解毒的功效,常用于治疗瘰疬、癭瘤、淋证、痈肿疮毒。有研究通过水、乙醇回流及乙醇超声、丙酮冷浸 4 种不同的方法提取海藻,研究它们体外抗病毒活性。结果显示,海藻各提取物均具有体外抗 RSV、HSV-1、CVB5、人肠道病毒(EV71)活性,其中水提取物体外抗 RSV、HSV-1、CVB5、EV71 活性作用最强^[26]。另外,海藻硫酸多糖可抑制由鸡胚接种 H9N2 亚型禽流感病毒(AIV)粒子与靶细胞的黏附与结合,直接灭活效果好^[27]。

4.3 半叶马尾藻

半叶马尾藻为马尾藻科植物半叶马尾藻 *Sargassum hemiphallum* Turn. 的全藻。半叶马尾藻味咸,性寒,归肝、肾、胃经,具有软坚散结、利尿通淋的功效,常用于治疗甲状腺肿大、颈淋巴结结核、急性尿道炎。有研究通过 MTT 法测定细胞存活率来判断半叶马尾藻多糖 SHSP、SHSP1、SHSP2、SHSP3、SHSP0 对 HeLa 和 Vero 细胞的毒性,结果表明,SHSP1、SHSP2 对 HeLa 细胞毒性较另外 3 个多糖大;SHSP3 对 Vero 细胞毒性最大。以 CVB3 感染 HeLa 细胞模型来研究它们的抗 CVB3 活性,结果表明,SHSP、SHSP3 抗 CVB3 活性最好,半数抑制浓度(IC₅₀)为 7.8 μg/mL,且高于阳性药病毒唑;以 HSV-1 感染 Vero 细胞模型来研究它们的抗 HSV-1 活性,结果表明,SHSP 抗 HSV-1 活性最好^[28]。说明半叶马尾藻多糖具有较好的抗 CVB3 及 HSV-1 的活性。另外,半叶马尾藻热水萃取物(SHw)和乙醇萃取物(SHe)在体外病毒斑抑制实验中均可减少病毒斑形成;在体内研究中,均可有效提高登革热 2 型病毒(DENV2)颅内感染的 C3H/HeN 乳鼠存活率,缓解血小板降低,调节体内免疫细胞的信号传递^[29]。表明半叶马尾藻具有一定抗 DENV2 潜力。

4.4 龙须菜

龙须菜为江蓠科植物真江蓠 *Gracilaria asiatica* Zhang et Xia、脆江蓠 *G. bursapastoris* (Gmel.) Silva 的藻体。龙须菜味甘、咸,性寒,归肺、膀胱、脾

经,具有清热解毒、软坚散结的功效,常用于治疗癭瘤、痢疾。采用 MTT 法研究不同硫酸基含量的龙须菜多糖抗流感病毒 H1-364 的作用,结果表明,龙须菜多糖均具有抗 H1-364 病毒作用,硫酸基含量在 13%时龙须菜多糖的抗 H1-364 病毒效果最好,抑制率高达 88.8%^[30]。说明龙须菜多糖具有较好的抗 H1-364 流感病毒的作用。

4.5 麒麟菜

麒麟菜为红翎菜科植物麒麟菜 *Eucheuma denticulatum* (N. L. Burman) Collins et Hervey、耳突卡帕藻 *Kappaphycus cottonii* (Weber-van Bosse) Doty 的藻体。麒麟菜味咸,性平,归肝、大肠经,具有软坚散结、清热解毒的功效,常用于治疗痰热咳嗽、癭瘤、瘰疬。有研究对麒麟菜硫酸酯多糖抗病毒活性进行了体外研究,以 HSV-1 和 CVB3 感染 Vero 细胞为模型,采用 MTT 法观察其对 Vero 细胞的细胞毒性,通过 CPE 法观察细胞病变抑制作用。结果表明,麒麟菜硫酸酯多糖具有很强的抗 HSV-1 和 CVB3 活性,且对 Vero 细胞毒性小,其可能的作用机制是不仅可直接杀灭病毒,还可通过进入细胞内部或吸附在细胞表面来对病毒进行抑制或杀伤^[31]。麒麟菜硫酸酯多糖提取物对 HSV-1 感染的 Vero 细胞毒性小,抗 HSV-1 活性高,能够抑制病毒早期基因和晚期基因表达及 DNA 合成,具有开发抗病毒药物的潜力^[32]。此外,麒麟菜多糖通过阻止病毒吸附或侵入细胞及直接杀灭病毒来保护细胞免受病毒感染,其对常见呼吸道病毒,包括流感病毒(H1N1、H3N2、H5N3)、CVB3 及 RSV 均具有抑制作用。另外麒麟菜多糖体外对 Vero 细胞毒性小,具有抗 HSV-2 活性,其主要通过对 HSV-2 的直接灭活和抑制 HSV-2 吸附到细胞膜的过程来发挥作用,同时还可以干扰病毒 RNA 的合成,适合开发成为预防型用药^[33]。

4.6 紫菜

紫菜为红毛菜科植物坛紫菜 *Porphyra haitanensis* T. J. Chang et B. F. Zheng、条斑紫菜 *P. yezoensis* Ueda 的藻体。紫菜味甘、咸,性寒,归肺、脾、膀胱经,具有软坚散结、清热除烦、化痰止咳的功效,常用于治疗癭瘤、咽喉肿痛、甲状腺肿、支气管炎。在鸡胚实验研究紫菜多糖抗流感病毒实验中,通过血凝滴度评价其抗甲 1 型流感病毒活性,结果表明紫菜多糖具有抗甲 1 型流感病毒活性,低相对分子质量酸性多糖抗病毒活性要优于高相对分

子质量酸性多糖^[34]。

4.7 海漆

海漆为大戟科植物海漆 *Excoecaria agallocha* L. 的树皮、枝叶等。海漆味辛、甘，性温，有毒，归肺、大肠经，具有清肺止咳、泻下通便、解毒消肿的功效，常用于治疗肺热咳嗽、泄下通便、皮肤溃疡等症。从海漆中分离得到 4 种新多酚类化合物 excoecariphenol A~D 及 23 种已知的酚类化合物。研究发现，excoecariphenol D、corilagin、geraniin、chebulagic acid 在 IC_{50} 为 3.45~9.03 $\mu\text{mol/L}$ 时，均对 HCV NS3-4A 蛋白酶具有潜在的抑制作用，excoecariphenol D 和 corilagin 在 Huh 7.5 细胞中对 HCV RNA 具有显著抑制作用^[35]。

4.8 匍枝马尾藻

匍枝马尾为马尾藻科植物匍枝马尾藻 *Sargassum polycystum* C. Ag. 的全藻。匍枝马尾藻味甘、咸，性平，归肾、脾经，具有软坚散结、消肿止痛、利尿消肿的功效，常用于治疗瘰癧、疮痈肿痛、水肿。匍枝马尾藻中分离得到的岩藻多糖在 IC_{50} 为 0.33~0.70 $\mu\text{g/mL}$ 时，岩藻多糖无细胞毒性。岩藻多糖在单独与 HIV 孵育时具有抑制 HIV 的作用，通过阻止 HIV 入侵靶细胞的前期步骤而起到抗 HIV 的活性^[36]。

5 安神类抗病毒海洋中药

珊瑚为红珊瑚科动物红珊瑚 *Corallium rubrum* Linnaeus、日本红珊瑚 *C. japonicum* Kishinouye 等多种红珊瑚的骨骼。珊瑚味甘，性平，归心、肝经，具有安神镇魂、去翳明目、清热解毒的功效，常用于治疗惊风、癫痫、目生翳障。有研究采用三氧化硫-吡啶法对软珊瑚多糖组分进行硫酸酯化修饰得到 CT3S 和 CT3AS，并对其进行抗乙型肝炎病毒活性评价。实验结果发现，软珊瑚多糖硫酸酯 CT3S 和 CT3AS (200 $\mu\text{g/mL}$) 在给药第 9 天对 HBsAg 的抑制率分别为 56.8%、41.4% ($P<0.01$)，对 HBeAg 的抑制率为 61.1%、66.4%，且均呈良好的剂量依赖性。由此可知，软珊瑚多糖 CT3S 和 CT3AS 具有良好的抗 HBV 活性^[37]。

6 平肝熄风类抗病毒海洋中药

牡蛎为牡蛎科动物近江巨牡蛎 *Crassostrea ariakensis* Wakiga、长巨牡蛎 *C. gigas* Thunberg 的贝壳。牡蛎味咸、涩，性微寒，归肝、胆、肾经，具有平肝潜阳、重镇安神、清热化痰的功效，常用于治疗眩晕耳鸣、头痛、惊悸失眠。有研究通过对

牡蛎血淋巴进行聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) 分析，并利用 HSV-1 和 Vero 细胞空斑实验测定提取的蛋白组分，鉴定出一种抑制 HSV-1 复制的糖蛋白^[38]。牡蛎糖胺聚糖 (O-GAG) 在 50~1 600 $\mu\text{g/mL}$ 内对 Vero 细胞无明显毒性，在 25、50、100 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度中对 Vero 细胞起保护作用，减弱由 HSV-1 病毒感染而引起的细胞病变，并抑制病毒的复制 ($P<0.01$)，但对 HSV-1 无直接杀伤作用。在给药剂量为 10、20、40 mg/kg 时 O-GAG 能明显提高 HSV-1 感染的小鼠的胸腺指数及脾脏指数；增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力 ($P<0.05$ 、0.01)；促进脾淋巴细胞转化增殖 ($P<0.05$ 、0.01)。由此可知，O-GAG 抗 HSV-1 病毒的作用机制可能与其提高机体的免疫功能有关^[39]。

7 祛风湿类抗病毒海洋中药

海燕为海燕科动物海燕 *Asterina pectinifera* Muller et Troschel、林氏海燕 *A. limboonkengi* G. A. Smith、贝氏海燕 *A. batheri* Goto 的全体。海燕味咸，性温，归肾、肝、胃经，具有祛风除湿、通痹止痛、补肾壮阳的功效，常用于治疗风湿痹痛、阳痿、胃痛泛酸。海燕水提物在对 CEM-SS 细胞的无毒浓度 (0.05~4 mg/mL) 下，能显著维持 HIV-1 感染的细胞 86% 的存活率。采用 C8166、CEM-SS、H9 细胞分别通过合胞体形成、逆转录、Western blotting 等技术定量分析海燕水提物抗 HIV-1 的活性。结果表明，海燕水提取物能降低 p24 蛋白的产生和抑制 HIV-1 病毒感染因子的基因表达，呈剂量依赖性。由此提示海燕水提物具有较强的抗 HIV-1 活性^[40]。

8 结语

中医中虽无“病毒”这一概念，但对其早有认识，早在东汉时期，张仲景便在《伤寒论》中论述了多种治疗传染病的方法^[1]。根据临床表现，病毒性疾病多属于中医学“温病”的范畴，其症状初期为恶寒发热，后期严重则为津伤神疲、热毒化脓等。中医药治疗温病理论重在祛邪、清热为主，因此常选择具有清热解毒功效的中药，海洋中药多药性寒凉，对温病有较好疗效。本文综述的 20 种海洋中药，均能有效对抗各种病毒，其中有 16 种海洋中药具有清热解毒、清热或解毒的功效，这与传统中医药治疗温病理论重在祛邪、清热为主的观点相符。

我国海洋中药资源丰富，种类繁多，药用历史悠久，具有很好的研发前景。但长期以来对海洋中药的研究只侧重于其活性成分的研究且没有建立完

善的质量标准, 缺乏对其传统功效、性味归经等传统中医药理论的研究, 这些都会直接影响海洋中药的组方配伍与临床用药, 限制海洋中药的发展。海洋中药在抗病毒方面具有独特的优势, 其成分复杂多元, 既可消灭病毒, 又可改善症状, 增强机体免疫力, 从而有效预防和治疗病毒性疾病。目前对于海洋中药抗病毒的研究仅局限于抗病毒活性成分的筛选, 或只是简单验证其抗病毒的药理作用, 缺乏对其抗病毒作用机制与靶点的研究, 因而无法体现海洋中药多层次、多途径、多靶点起作用的特点。因此在今后的研究中, 应该遵循海洋中药的研究规律, 将传统中医药理论与现代科学技术结合起来, 从整体动物水平、组织水平、分子水平等多层次、多侧面进行海洋中药抗病毒作用的研究, 全面揭示海洋中药抗病毒作用的优势, 为研发更安全、有效的抗病毒新药提供参考思路和依据。

参考文献

- [1] 班圆圆. 中医药抗病毒经典方药的数据挖掘与信息平台初步建设 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [2] 陈亚乔, 侯林, 崔清华, 等. 中药抗病毒活性及作用机制研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23(22): 103-106.
- [3] 田景振, 杨振宁. 中医药抗病毒研究思路、理论创新与基本路径 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(6): 439-444.
- [4] 王悦, 容蓉, 巩丽丽. 解表类中药抗病毒作用研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(2): 192-194.
- [5] 林文翰. 我国海洋生物的药学研究思考 [J]. 中国天然药物, 2006, 4(1): 10-14.
- [6] 李国军, 常城, 葛婷婷, 等. 红树林淡紫拟青霉胞外多糖分离提取及体外抗 HSV-1 活性初探 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(2): 123-126.
- [7] 邓家刚, 侯小涛, 郝二伟. 海洋中药学 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2018.
- [8] 田瑜, 高丽, 李永胜, 等. 露兜簕单体化合物结构修饰及生物活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1133-1139.
- [9] Fritz D, Venturi C R, Cargnin S, et al. Herpes virus inhibitory substances from *Hypericum connatum* Lam., a plant used in southern Brazil to treat oral lesions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 113(3): 517-20.
- [10] Zandi K, Taherzadeh M, Yaghoubi R, et al. Antiviral activity of *Avicennia marina* against herpes simplex virus type 1 and vaccine strain of poliovirus (an *in vitro* study) [J]. *J Med Plants Res*, 2009, 3(10): 771-775.
- [11] Namazi R, Zabihollahi R, Behbahani M, et al. Inhibitory activity of *Avicennia marina*, a medicinal plant in persian folk medicine, against HIV and HSV [J]. *Iran J Pharm Res*, 2013, 12(2): 435-443.
- [12] 陈艳萍, 谭道鹏, 曾琪, 等. 老鼠簕叶化学成分及其抗流感病毒活性 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 527-530.
- [13] 陈志勇, 曲彩红, 卢静, 等. 木榄胚轴中一个新生物碱及其抗乙肝病毒活性研究 [J]. 广西植物, 2016, 36(2): 236-239.
- [14] Yi X X, Deng J G, Gao C H, et al. Four new cyclohexylideneacetonitrile derivatives from the hypocotyl of mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) [J]. *Molecules*, 2015, 20(8): 14565-14575.
- [15] Erickson K L, Beutler J A, Cardellina J H I, et al. A novel phorbol ester from *Excoecaria agallocha* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(5): 769-772.
- [16] Ratnoglik S L, Aoki C, Sudarmono P, et al. Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites, pheophorbide a and pyropheophorbide a, against hepatitis C virus [J]. *Microbiol Immunol*, 2014, 58(3): 188-194.
- [17] Selvam P, Breitenbach J M, Borysko K Z, et al. Studies on anti-HSV activity and cytotoxicity of *Morinda citrifolia* L. noni leaf [J]. *Antiv Res*, 2011, 90(2): A63-A64.
- [18] 蔡平平. 闽南海螺中抗乙型肝炎病毒的有效成分的研究 [D]. 厦门: 华侨大学, 2016.
- [19] Kazłowski B, Chiu Y H, Kazłowska K, et al. Prevention of Japanese encephalitis virus infections by low-degree-polymerisation sulfated saccharides from *Gracilaria* sp. and *Monostroma nitidum* [J]. *Food Chem*, 2012, 133(3): 866-874.
- [20] Chiu Y H, Chan Y L, Li T L, et al. Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by the sulfated polysaccharide extracts from *Ulva lactuca* [J]. *Mar Biotechnol*, 2012, 14(4): 468-478.
- [21] 罗振宇, 陈薪研, 王小燕, 等. 孔石莼抗病毒蛋白多糖的提取分离及抗柯萨奇病毒 B3 活性 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1090-1093.
- [22] 张颖. 南海七种海藻的部分化学成分及生物活性研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2006.
- [23] Ohta Y, Lee J B, Hayashi K, et al. Isolation of sulfated galactan from *Codium fragile* and its antiviral effect [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(5): 892-898.
- [24] Kulshreshtha G, Burlot A S, Marty C, et al. Enzyme-assisted extraction of bioactive material from *Chondrus crispus* and *Codium fragile* and its effect on herpes simplex virus (HSV-1) [J]. *Marine Drugs*, 2015, 13(1): 558-580.
- [25] Makarenkova I D, Deriabin P G, L'Vov D K, et al. Antiviral activity of sulfated polysaccharide from the

- brown algae *Laminaria japonica* against avian influenza A (H5N1) virus infection in the cultured cells [J]. *Vopr Virusol*, 2010, 55(1): 41-45.
- [26] 陈亚乔, 侯林, 崔清华, 等. 海藻不同方法提取物体外抗病毒活性研究 [J]. 西部中医药, 2018, 31(3): 5-8.
- [27] 程邓芳, 王红均, 黄庆洲, 等. 海藻硫酸多糖和中药复方对鸡胚接种 H9N2 亚型禽流感病毒的作用 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(12): 3594-3600.
- [28] 陈润智. 半叶马尾藻 (*Sargassum hemiphyllum*) 化学成分及其生物活性的初步研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2006.
- [29] 卓筱铮, 詹伊琳, 吴彰哲. 探讨半叶马尾藻萃取物对第二型登革病毒感染之保护效果 [A] // 中国食品科学技术学会第十五届年会论文摘要集 [C]. 青岛: 中国食品科学技术学会, 2018.
- [30] 陈美珍, 廖灶辉, 陈鸿霖. 龙须菜多糖硫酸基含量对抗流感病毒活性的影响 [J]. 食品科学, 2008, 29(8): 587-590.
- [31] 叶绍明, 岑颖洲, 张美英, 等. 麒麟菜硫酸酯多糖体外抗病毒作用的研究 [J]. 中国海洋药物, 2007, 26(3): 14-19.
- [32] 金富军, 陈茂芸, 马凯琦, 等. 麒麟菜多糖提取物体外抗单纯疱疹病毒 1 型活性及作用机制研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(16): 2288-2290.
- [33] 邹沐平. 琼枝麒麟菜多糖抗病毒作用的初步研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- [34] 肖美添, 杨军玲, 林海英, 等. 紫菜多糖的提取及抗流感病毒活性研究 [J]. 福州大学学报: 自然科学版, 2003, 31(5): 631-635.
- [35] Li Y X, Yu S J, Liu D, *et al.* Inhibitory effects of polyphenols toward HCV from the mangrove plant *Excoecaria agallocha* L. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(2): 1099-1102.
- [36] Thuy T T, Ly B M, Van T T, *et al.* Anti-HIV activity of fucoidans from three brown seaweed species [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 115: 122-128.
- [37] 宋博, 赵峡, 李国强. 1 种南海软珊瑚多糖的提取、分离及活性评价 [J]. 中国海洋药物, 2016, 35(5): 1-6.
- [38] Green T J, Robinson N, Chataway T, *et al.* Evidence that the major hemolymph protein of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, has antiviral activity against herpesviruses [J]. *Antiv Res*, 2014, 110: 168-174.
- [39] 李萌. 牡蛎糖胺聚糖抗病毒作用的实验研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2008.
- [40] Karadeniz F, Karagozlu M Z, Kong C S, *et al.* *In vitro* anti-HIV-1 activity of the aqueous extract of *Asterina pectinifera* [J]. *Curr HIV Res*, 2011, 9(2): 95-102.