

苦参多路径抗冠状病毒的机制探究

李 振¹, 俞科贤^{2*}

1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810016

2. 青海大学医学院, 青海 西宁 810016

摘 要: 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19), 2019 年 12 月始发于我国湖北省武汉市, 随后迅速传播至国内大部分省份和地区, 甚至波及国外多个国家。COVID-19 具有流行性广、传染性强、发病急骤和病情危重等特点。面对这场疫情, 全国各地迅速掀起抗击 COVID-19 的高峰, 但短期内尚未研发出治疗 COVID-19 的特效药物。近期, 多家医院在运用化学药的基础上联合中医药治疗, 临床效果显著, 证实了中药具有抗病毒的作用。大量的药理学和临床研究证实, 苦参具有显著的抗病毒作用。从多个路径阐述苦参抗冠状病毒作用的可能相关机制, 如通过 I 型干扰素、核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、苦参碱类生物碱等途径, 拟为 COVID-19 的临床治疗和相关药物研发提供参考。

关键词: 苦参; 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 作用机制; I 型干扰素; 核转录因子- κ B 信号通路、细胞外信号调节激酶信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B 信号通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)04-0888-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.010

Exploration on mechanism of anti-coronavirus of *Sophora flavescens* through multi-pathway

LI Zhen¹, YU Ke-xian²

1. Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, China

2. Medical College of Qinghai University, Xining 810016, China

Abstract: The coronavirus disease 2019 (COVID-19), originated in Wuhan city, Hubei Province, China in December 2019, and then quickly spread to most provinces and regions in China and even spread to many countries abroad. COVID-19 is characterized by wide epidemic, strong infectivity, rapid onset and critical condition. In the face of this epidemic, all parts of the country quickly set off a peak in the fight against COVID-19, but no effective drug for COVID-19 has been developed in the short term. Recently, many hospitals have combined traditional Chinese medicine with western medicine in treatment, and the clinical effect is remarkable, which proves the antiviral effect of traditional Chinese medicine. A large number of pharmacological and clinical studies have proved that the Chinese materia medica *S. flavescens* has significant antiviral effect. In this paper, the mechanism of anti-coronavirus effect of *S. flavescens* is expounded from multiple pathways, such as type I interferon, NF- κ B signal pathway, ERK signal pathway, PI3K/Akt signal pathway and matrine alkaloids, etc. It is intended to provide reference for clinical treatment of coronavirus infection pneumonia and research and development of related drugs of *S. flavescens*.

Key words: *Sophora flavescens* Ait.; coronavirus; coronavirus disease 2019 (COVID-19); SARS-CoV-2; mechanism; type I interferon; NF- κ B signal pathway; ERK signal pathway; PI3K/Akt signal pathway

2019 年 12 月湖北省武汉市出现病毒性肺炎病例, 2020 年 1 月 12 日世界卫生组织将该病毒命名为 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV), 2020 年 2 月

11 日, 新型冠状病毒被国际病毒分类委员会正式分类名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2),

收稿日期: 2020-02-10

基金项目: 国家中医药管理局——全国中医药创新骨干人才培养项目 (国中医药人教函 [2019] 128 号)

作者简介: 李 振 (1992—), 女, 广东湛江人, 住院医师, 在读研究生, 主要从事中医内科学研究。Tel: 18002215910 E-mail: 496911433@qq.com

*通信作者 俞科贤, 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中藏药研究。Tel: 18909783226 E-mail: ykx0421@163.com

同日世界卫生组织将该病命名为 COVID-19 (coronavirus disease 2019)。冠状病毒是许多家畜、宠物包括人类疾病的重要病原体, 不仅可引起患者类似感冒的发烧、干咳、乏力等轻微症状, 重症患者则出现急性呼吸窘迫综合征、休克、脓毒症等, 甚至死亡。冠状病毒在宿主细胞内复制、组装和致病的机制见图 1。COVID-19 是在人体中发现的一种新的冠状病毒, 从其

致病至今, 仍未找到公认的特效治疗 COVID-19 方法。近期, 多家医院在运用化学药的基础上联合中药治疗, 临床效果显著, 证实了中药在 COVID-19 治疗中具有独特的作用。大量的药理学和临床研究证实, 苦参具有显著的抗病毒作用。现从多个路径对苦参抗冠状病毒的主要机制 (图 2) 进行探讨, 以期为临床治疗 COVID-19 提供参考, 为苦参及其相关新药的研发提供基本依据。

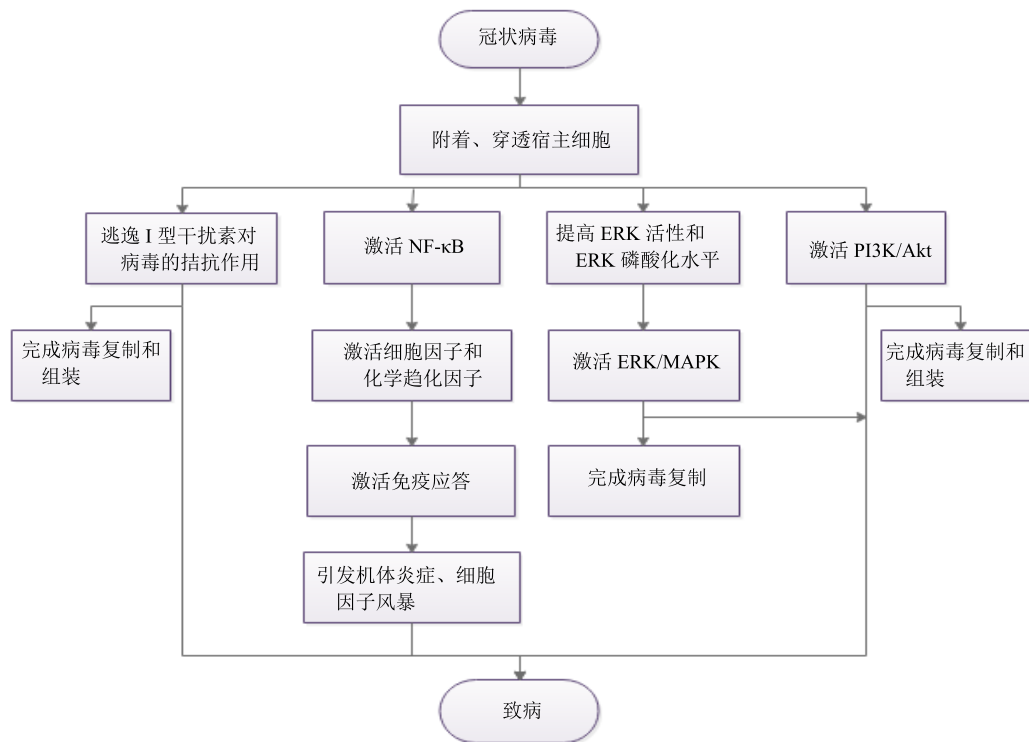


图 1 冠状病毒在宿主细胞内复制、组装和致病的机制

Fig. 1 Mechanism of replication, assembly, and pathogenesis of coronavirus in host cells

1 基于传统功效的苦参抗 COVID-19 依据

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 春、秋二季采挖, 生于山坡草地、平原、路旁、沙质地和红壤地的向阳处。东汉之前, 神农氏就意识到“苦参具有显著的抗病毒功效”, 并运用苦参治疗各种乳蛾等病毒引起的疾病及疥癬恶疮、阴疮湿痒。《神农本草经》记载苦参味苦, 性寒, 可杀虫、清热燥湿、利尿等。《本草纲目》指出: “苦参、黄柏之苦寒, 皆能补肾, 盖取其苦燥湿, 寒除热也。热生风, 湿生虫, 故又能治风杀虫”。《本草正义》提出: “苦参, 大苦大寒, 退热泄降, 荡涤湿火, 其功效与芩、连、龙胆皆相近, 而苦参之苦愈甚, 其燥尤烈, 故能杀湿热所生之虫, 较之芩、连力量益烈”^[1]。苗青等^[2]通过对 COVID-19 “以湿为主, 以肺为核心”的病机演变”的分析认为: 以武汉为爆发点的 COVID-19 从根本上是由“疫”邪引

起, 但以“湿”邪为重要特征, 从其发展与演变过程看, 病机为湿、毒、瘀、虚。由此可见, 苦参味苦, 性寒, 可燥湿、荡涤湿火等, 中药苦参可能具有抗 COVID-19 作用的推测有其中医药理论支持。

2 苦参抗冠状病毒的可能作用机制

2.1 I 型干扰素在苦参抗冠状病毒过程中的可能作用机制

I 型干扰素 (IFN) 介导的天然免疫机制是宿主细胞抵抗冠状病毒最重要的方式之一。I 型干扰素主要由 2 组不同的血清学蛋白质组成, 分别是 α 干扰素 (IFN- α) 和 β 干扰素 (IFN- β)^[3]。有研究表明, 冠状病毒逃逸宿主对其病原体的识别, 主要是通过冠状病毒自身编码干扰素拮抗蛋白来阻断干扰素基因的转录, 抑制宿主细胞先天免疫通路的激活^[4], 进而逃逸 IFN 对其病原体复制和组装等的拮抗作用, 如严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute

respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 利用自身编码的 8 个蛋白^[5-18] (表 1) 来逃逸宿主细胞 IFN 的拮抗作用。陈岷等^[19]报道 sc α -干扰素治疗 COVID-19 可取得显著的疗效, 现已被列入第 5 版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》中^[20]。大量的体内研究证实, 苦参不仅具有广泛的抗病毒作用, 并且能够取得显著的疗效。张明发等^[21]研究表明, 苦参碱类生物碱通过激活肝细胞表达 IFN- α 和微小 RNA-122, 进而抑制肝炎病毒对肝细胞的损害, 发挥其抗乙型肝炎病毒的作用。樊宏伟等^[22]

在苦参抑菌、抗病毒及诱生干扰素的实验研究中证实, 苦参可以通过诱生 IFN- α , 进而激活宿主细胞抵抗病毒的天然免疫机制之一, 即 IFN。苦参激活宿主细胞发挥拮抗病毒作用的机制主要体现在苦参通过激活宿主细胞的 IFN- α , 进而活化 IFN, 从而激活 IFN-NK 系统以拮抗病毒病原体。IFN 是机体宿主细胞抵抗冠状病毒最重要的方式之一, 即苦参可能通过激活宿主细胞 IFN, 进而拮抗冠状病毒病原体。由此可见, 苦参可能有拮抗冠状病毒在机体中的复制和组装等作用。

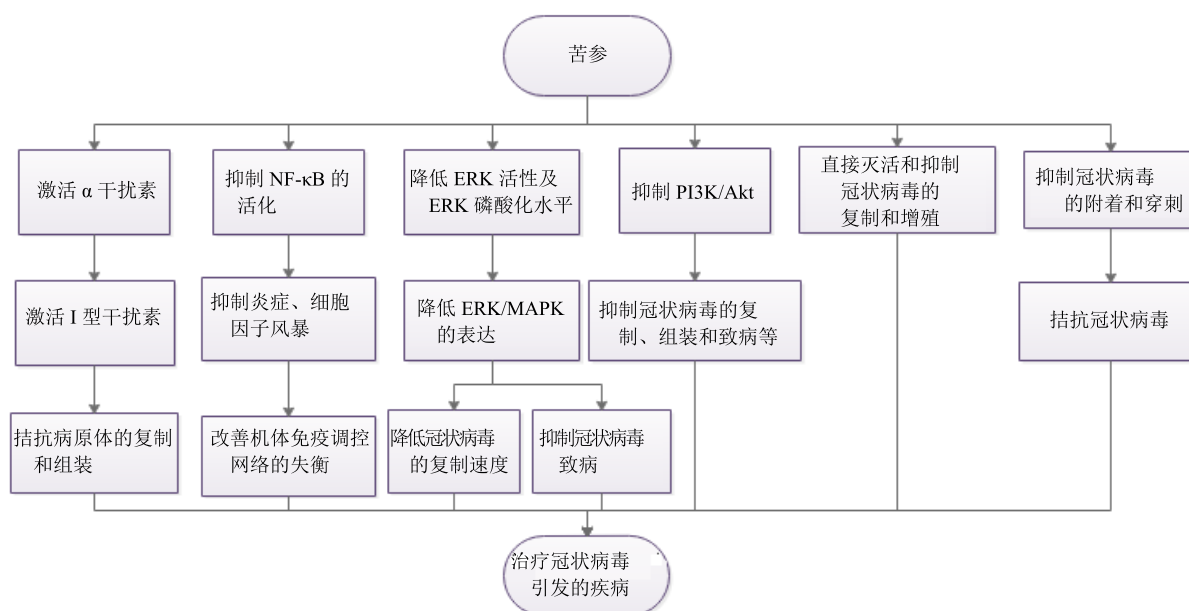


图 2 中药苦参多路径抗冠状病毒的机制

Fig. 2 Mechanism of multi-pathway resistance of *S. flavescens* to coronavirus

表 1 SARS-CoV 自身编码的 8 个蛋白 (拮抗宿主干扰素的激活)

Table 1 Eight proteins encoded by SARS-CoV (antagonizing activation of host interferon)

SARS-CoV 蛋白	先天免疫机制	参考文献
nsp1	antagonizes IFN	7-9
PLP	antagonizes IFN	10-12
nsp7	antagonizes IFN	11
nsp15	antagonizes IFN by undescribed mechanism	11
ORF-3b	antagonizes IFN	14,17
Membrane	antagonizes IFN	15
ORF6	antagonizes IFN	14,16,18-20
Nucleocapsid	antagonizes IFN by unknown mechanism	13-14

2.2 信号通路在苦参抗冠状病毒中的可能作用机制

2.2.1 苦参通过抑制核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路抗冠状病毒的可能机制

“细胞因子风暴”是 COVID-19 主要的致病机制之一。Huang 等^[23]报道, 首批确诊重症 COVID-19 的患者, 大部分都出现了“细胞因子风暴”。感染机体后, COVID-19 可诱导多种细胞因子和化学趋化因子产生失控过激的病理反应, 即“细胞因子风暴”。“细胞因子风暴”是由细胞因子和化学趋化因子通过激活 NF- κ B 信号通路而引发的过激、失控的免疫应答, 是引起急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的重要因素。细胞因子和化学趋化因子必须依靠激活 NF- κ B 信号通路来参与或活化免疫应答。因此, 激活 NF- κ B 信号通路是引发“细胞因子风暴”的关键因素^[24]。顾关云等^[25]在研究苦参的化学成分、生

物活性和药理作用时发现,苦参可以通过抑制 NF- κ B 的磷酸化和 NF- κ B 抑制蛋白 α (IKB- α) 的降解来抑制 NF- κ B 的核转运。基于此,苦参可以作为 NF- κ B 的抑制剂。Lu 等^[26]通过观察苦参碱抑制金属蛋白酶的实验研究,发现苦参碱通过抑制 NF- κ B 通路中的直接靶基因基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 从而阻滞 NF- κ B 通路的转导。上述研究实验结果显示,抑制 NF- κ B 信号通路就等于阻止了“细胞因子风暴”,进而从源头上预防了急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的发生或大大降低了两者的发生概率。此外,张明发等^[27]研究表明,苦参对各种急慢性炎症(包括免疫性和非免疫性炎症)均有显著的抗炎作用。苦参可以下调淋巴细胞、吞噬细胞和受损组织细胞的炎症细胞因子,如白细胞介素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-3 α 和抗体等,以及白细胞介素受体的表达。刘旭等^[28]研究发现苦参碱与 TNF- α (人体内介导多向性炎症反应和免疫调节反应的细胞因子) 分子对接结果和药理实验结果相符合,即 TNF- α 是苦参碱进行抗炎的靶标之一。综上,无论是药理学研究,还是抗炎和免疫抑制实验,苦参都可以通过抑制异常活跃的 NF- κ B 信号通路来进一步改善免疫调控网络的失衡,并利用受体靶标 TNF- α 维护机体内环境的稳定。由此可推断,苦参可能通过抑制 NF- κ B 信号通路来阻止 COVID-19 引发的“细胞因子风暴”,进而治疗 COVID-19。

2.2.2 苦参借助细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路抗 SARS-CoV-2 的可能作用机制 ERK 信号通路又被称为病毒相关的信号通路。如 SARS-CoV、埃博拉病毒 (Ebola virus, EB-OV)、星状病毒 (astrovirus)、柯萨奇 B3 病毒 (Coxsackie virus B3, CVB3)、日本脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus)、I 型人类免疫缺陷病毒 (HIV-1) 等许多重要的 RNA 病毒在宿主中的复制和致病都必须依靠激活 ERK 信号通路^[29]。大量的药理学和临床研究证实,在病毒增殖过程中,ERK 信号通路起着关键核心的作用,如小分子抑制剂和靶向 ERK 通路中的抗肿瘤药物都可以有效地抑制病毒的复制和致病,而且至今都没有发生有关 MAPK/ERK 激酶 (MEK) 抑制剂机制产生的子代病毒耐药性突变株^[30-31]。可见,ERK/MAPK 通路能否被激活决定着许多 RNA 病毒在宿主中的命运,而

SARS-CoV-2 也是一种与 SARS-CoV 在基因组序列上有 80%左右的相似性,与蝙蝠中的 SARS 类似冠状病毒有 90%以上相似性的 RNA 病毒^[32]。肠道病毒 71 型 (enterovirus71, EV71) 的致病过程就是通过激活 ERK 通路,进而诱导 p300 (真核生物中转录辅助因子)、环磷酸腺苷反应原件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 和 NF- κ B 等,环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) / 前列腺素 E₂ (PGE₂) 等底物的表达释放而致病^[33-34]。因此,激活 ERK 信号通路在 SARS-CoV-2 等 RNA 病毒的复制和致病中起着关键核心的作用。

基于这个致病机制,许多学者在应用苦参治疗相关疾病的分子机制方面进行了积极的尝试。杨婉^[35]研究表明,苦参碱可能通过下调 ERK 信号转导通路中的关键蛋白 p-ERK 和 ERK 蛋白的表达,抑制了 HepG2 肝癌细胞的增殖和迁移。阮梦然^[36]研究显示,苦参的浓度与其抑制人横纹肌肉瘤 RD 细胞的增殖、诱使其凋亡的作用呈正相关,同时可抑制 ERK mRNA 的表达及 ERK1/2 蛋白磷酸化的活性。卢进昌等^[37]观察苦参碱对肺腺癌 A549 细胞诱导的人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和 p-ERK 的影响,结果提示苦参碱可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /ERK 的过度表达来抑制肺癌血管的生成。由此可知,苦参可以通过下调异常活跃的 ERK 信号通路,来维持机体细胞正常的生物学生理机能。而冠状病毒在其复制和致病的过程中,必然激活 ERK 信号通路。因此,推断苦参可能通过降低 ERK 活性及其磷酸化水平的表达,降低冠状病毒在宿主细胞中的复制速度,从而影响其所致疾病的轻重和预后。

2.2.3 苦参通过下调磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路抗 SARS-CoV-2 的可能作用机制 多种生物学功能是通过 PI3K/Akt 信号通路系统进行调控的。诸如细胞存活、细胞增殖、血管生成、代谢调控和细胞迁移等多种生理学反应都是由 PI3K 诱导 Akt 调节多种蛋白质分子的活性来执行的^[38]。在感染靶细胞的过程中,多种病毒都可以精密地调控多种细胞信号通路。如 A 型流感病毒 (influenza A virus)、人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus) 和胡宁病毒 (Junin virus) 等在感染的过程中都必须依靠激活 PI3K/Akt 信号通路才能完成病毒复制^[39-40]。通过 PI3K/Akt 信号通路系统对生物学功能的作用机制,张小文等^[41]观察到苦参碱通过抑制 PI3K/Akt 信号转导通路,进而延缓肺癌

的进展。杨鹏等^[42]观察到苦参碱可能通过抑制 PI3K/Akt 的过度表达,进而抑制结肠癌 SW480 细胞增殖或诱导其凋亡。综上,苦参可以下调异常活跃的 PI3K/Akt 信号通路,来抑制癌细胞的增殖并诱使其凋亡,而 PI3K/Akt 信号通路是致病因子在感染靶细胞过程中必须激活的信号通路,即苦参可以通过下调过度活跃的 PI3K/Akt 信号通路而抵抗致病因子在宿主细胞的复制、组装和致病等。

2.3 苦参碱类生物碱抗冠状病毒的可能机制

2.3.1 苦参碱抗冠状病毒的可能机制

豆科槐属的苦参可被乙醇等有机溶剂提取出苦参碱。苦参碱分子式为 $C_{15}H_{24}N_2O$ 。苦参碱不仅具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤^[43]、抗纤维化等作用,而且对治疗小儿肺炎、扁桃体炎和妇科病等病毒引起的相关疾病都具有显著的疗效。赵昕等^[44]指出苦参碱通过直接杀灭病毒或抑制病毒复制的方式治疗猪繁殖与呼吸综合征。权鑫^[45]研究结果表明,苦参碱通过直接灭活和抑制牛乳头状瘤病毒在细胞内增殖的方式,达到防治牛乳头状瘤病的效果。可见,苦参碱无论是对 RNA 病毒还是 DNA 病毒,都可以直接灭活和抑制病毒在宿主细胞内的复制和增殖,而 SARS-CoV-2 也是一种 RNA 病毒。提示苦参对 SARS-CoV-2 可能具有直接灭活和抑制其在机体内复制、增殖的作用效应。

2.3.2 槐果碱抗冠状病毒的可能机制

槐果碱(sophocarpine)属于苦参碱类生物碱中的一种,可以从豆科槐属植物苦参中提取出来。槐果碱分子式为 $C_{15}H_{22}N_2O$ 。槐果碱不仅具有抗病毒、镇咳平喘、镇痛消炎等作用,而且能够保护肝脏和心脏。国家新药筛选研究中心在抗 SARS 病毒活性的筛选中,发现槐果碱在 100 $\mu\text{g/mL}$ 以上浓度时,能够显著抑制严重急性呼吸道综合征(severe acute respiratory syndrome, SAES)病毒^[46]。张星宇等^[47]研究显示,一定浓度的槐果碱对 HeLa 细胞无毒性,在体外有抗柯萨奇病毒 CVB3m 作用,并对感染 CVB3m 的 HeLa 细胞有保护作用。槐果碱抑制 EV71 在“维络”细胞(非洲绿猴肾异倍体细胞)中的感染,表现为抑制 EV71 的附着和穿透,提示槐果碱可以抑制病毒对宿主细胞的附着和穿透^[47]。因此,槐果碱可能通过抑制冠状病毒对宿主细胞的附着和穿透,起到抗病毒的作用,推断苦参可能抑制 SARS-CoV-2。

3 问题与展望

目前,COVID-19 疫情仍较为严峻,确诊病例

数尤其是湖北省武汉市居高不下,疑似病例数也在日渐增多,可喜的是治愈人数也在不断增加,尤其是临床上通过“强化中西医结合”切实缩短了病程,提高了治愈率。《神农本草经》记载,苦参味苦,性寒,可杀虫。现代药理学和临床研究也证实,苦参不仅具有广泛的抗病毒作用,而且能够取得显著的疗效。最重要的是,苦参可激活宿主细胞的天然免疫机制,并且能够抑制或阻断冠状病毒复制、组装和致病过程中必须激活的相关信号通路等。但是目前关于苦参对冠状病毒作用机制等方面的实验研究还比较少,通过对苦参多途径抗冠状病毒的作用机制进行探讨,期望能为临床治疗 COVID-19 提供新的思路,也为进一步挖掘苦参药理作用及其相关新药的研发提供科学依据。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 苗青,丛晓东,王冰,等. 新型冠状病毒感染的肺炎的中医认识与思考 [J/OL]. 中医杂志, [2020-02-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/etail/11.2166.R.20200205.1606.002.html>.
- [3] 鲁小璐. SARS 冠状病毒 N 蛋白抑制 beta 干扰素产生的分子机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2010.
- [4] 孙颖. 冠状病毒甲基转移酶抑制剂筛选平台及其反向遗传学系统的建立 [D]. 武汉: 武汉大学, 2013.
- [5] Yuan X, Wu J, Shan Y, et al. SARS coronavirus 7a protein blocks cell cycle progression at G0/G1 phase via the cyclin D3/pRb pathway [J]. *Virology*, 2006, 346(1): 74-85.
- [6] Almazan F, Gonzalez J M, Penzes Z, et al. Engineering the largest RNA virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2000, 97(10): 5516-5521.
- [7] Yount B, Curbs K M, Baric R S. Strategy for systematic assembly of large RNA and DNA genomes: Transmissible gastroenteritis virus model [J]. *J Virol*, 2000, 74(22): 10600-10611.
- [8] Masters P S, Koetzner C A, Kerr C A, et al. Optimization of targeted RNA recombination and mapping of a novel nucleocapsid gene mutation in the coronavirus mouse hepatitis virus [J]. *J Virol*, 1994, 68(1): 328-337.
- [9] Kuo L, Godeke G J, Raamsman M J, et al. Retargeting of coronavirus by substitution of the spike glycoprotein ectodomain: Crossing the host cell species barrier [J]. *J Virol*, 2000, 74(3): 1393-1406.
- [10] Ontiveros E, Kuo L, Masters P S, et al. Inactivation of expression of gene 4 of mouse hepatitis virus strain JHM

- does not affect virulence in the marine CNS [J]. *Virology*, 2001, 289(2): 230-238.
- [11] Gonzalez J M, Penzes Z, Almazan R, *et al.* Stabilization of a full-length infectious cDNA clone of transmissible gastroenteritis by insertion of an intron [J]. *J Virol*, 2002, 76(9): 4655-4661.
- [12] Thiel V, Herold J, Schelle B, *et al.* Infectious RNA transcribed *in vitro* from a cDNA copy of the human coronavirus genome cloned in vaccinia virus [J]. *J General Virol*, 2001, 82(Pt 6): 1273-1281.
- [13] Dveksler G S, Pensiero M N, Cardellicchio C B, *et al.* Cloning of the mouse hepatitis virus (MHV) receptor: Expression in human and hamster cell lines confers susceptibility to MHV [J]. *J Virol*, 1991, 65(12): 6881-6891.
- [14] Coley S E, Lavi E, Sawicki S G, *et al.* Recombinant mouse hepatitis virus strain A59 from cloned, full-length cDNA replicates to high titers *in vitro* and is fully pathogenic *in vivo* [J]. *J Virol*, 2005, 79(5): 3097-3106.
- [15] Almazan F, Dediego M L, Galan C, *et al.* Construction of a severe acute respiratory syndrome coronavirus infectious cDNA clone and a replicon to study coronavirus RNA synthesis [J]. *J Virol*, 2006, 80(21): 10900-10906.
- [16] St-Jean J R, Desforages M, Almazan R, *et al.* Recovery of a neurovirulent human coronavirus OC43 from an infectious cDNA clone [J]. *J Virol*, 2006, 80(7): 3670-3674.
- [17] Donaldson E F, Yount B, Sims A C, *et al.* Systematic assembly of a full-length infectious clone of human coronavirus NL63 [J]. *J Virol*, 2008, 82(23): 11948-11957.
- [18] Tatura A L, Baric R S. SARS coronavirus pathogenesis: Host innate immune responses and viral antagonism of interferon [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(3): 264-275.
- [19] 陈 岷, 童荣生, 边 原, 等. 皮下注射 α -干扰素治疗 2019 年新型冠状病毒的循证快速评估 [J/OL]. 医药导报, [2020-02-15]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200210.1759.002.html>.
- [20] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版) 的通知 [EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [21] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒的临床药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(1): 1-6.
- [22] 樊宏伟, 卢继红, 张 蓉. 苦参碱类生物碱的体外抑菌、抑病毒及诱生干扰素的实验研究 [J]. 中医药信息, 2000(4): 75-76.
- [23] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [24] 王平忠, 于海涛, 白雪帆, 等. NF- κ B 信号通路在病毒感染中的作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(8): 933-935.
- [25] 顾关云, 肖年生, 蒋 昱. 苦参的化学成分、生物活性和药理作用 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 265-271.
- [26] Lu S J, Xiao X G, Cheng M H. Matrine inhibits IL-1 β induced expression of matrix metalloproteinases by suppressing the activation of MAPK and NF- κ B in human chondrocytes *in vitro* [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4764-4772.
- [27] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗炎和免疫抑制药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(5): 737-743.
- [28] 刘 旭, 梁跃辉, 赵晓秋, 等. 苦参碱类 TNF- α 抑制剂的合成、抗炎活性评价和分子对接研究 [J]. 计算机与应用化学, 2016, 33(5): 521-524.
- [29] 彭宜红. ERK 信号通路: 病毒感染依赖的宿主机制及潜在抗病毒靶标 [J]. 中国病毒病杂志, 2012, 2(6): 4-8.
- [30] Clercq E D. Highlights in antiviral drug research: Antivirals at the horizon [J]. *Med Res Rev*, 2012, doi: 10.1002/med.21256.
- [31] Pleschka S. RNA viruses and the mitogenic Raf/MEK/ERK signal transduction cascade [J]. *Biol Chem*, 2008, 389(10): 1273-1282.
- [32] Wu A P, Peng Y S, Huang B Y, *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China [J]. *Cell Host Microb*, 2020, doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001
- [33] Tung W H, Hsieh H L, Lee I T, *et al.* Enterovirus 71 modulates a COX-2/PGE2/cAMP-dependent viral replication in human neuroblastoma cells: Role of the c-Src/EGFR/p42/p44MAPK/CREB signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(2): 559-570.
- [34] Tung W H, Lee I T, Hsieh H L, *et al.* EV71 induces COX-2 expression via c-Src/PDGFR/P13K/Akt/p42/p44MAPK/AP-1 and NF- κ B in rat brain astrocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(2): 376-386.
- [35] 杨 婉. 苦参碱通过 ERK 信号通路对 HepG2 肝癌细胞增殖及迁移的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [36] 阮梦然. 苦参碱对人横纹肌肉瘤 RD 细胞的作用及对 ERK/MAPK 通路的影响 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(24): 3692-3694.
- [37] 卢进昌, 罗 强, 程 萍, 等. 苦参碱和 MAPK/ERK 信号通路在抑制肺癌细胞诱导人脐静脉内皮细胞增殖和

- 迁移中的作用 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(7): 747-752.
- [38] 滕英娟, 孙春光. PI3K/Akt 及 MAPK/Erk1/2 信号通路在病毒感染中的作用 [J]. 郑州牧业工程高等专科学校学报, 2012, 32(1): 16-18.
- [39] Shin Y K, Liu Q, Tikoo S K, *et al.* Effect of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway on influenza A virus propagation [J]. *J Gen Virol*, 2007, 88(Pt): 942-950.
- [40] Linero F N, Scolaro L A. Participation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in Junin virus replication *in vitro* [J]. *Virus Res*, 2009, 145(1): 166-170.
- [41] 张小文, 崔传宝, 张平平, 等. 苦参碱通过 PI3K/Akt 信号通路诱导肺癌 A549 细胞凋亡机制研究 [J]. 环球中医药, 2017, 10(8): 921-924.
- [42] 杨 鹏, 张 松, 郭 舜, 等. 苦参碱抑制 Akt 信号通路诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 109-113.
- [43] 曹 建, 魏润杰, 邓茹芸, 等. 苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 753-760.
- [44] 赵 昕, 孙 娜, 白喜云, 等. 苦参碱对 PRRSV 的体外抑制作用及其机制 [J]. 中国兽医学报, 2013, 33(6): 808-812.
- [45] 权 鑫. 苦参碱抗牛乳头状瘤病毒感染 C127 细胞研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015.
- [46] 徐 瑾, 陈 曙, 周贤奴, 等. 高效液相色谱法对大鼠体内槐果碱的药代分析 [J]. 上海第二医科大学学报, 2004, 24(7): 549-552.
- [47] 张星宇, 陈曙霞, 刘晶星, 等. 槐果碱体外抗柯萨奇病毒 B3m 的作用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2006, 26(8): 892-894.