

生物碱类化合物抗病毒活性及其机制研究进展

王宏, 刘月, 杨梁钰, 蔡荣珊, 徐应淑*, 熊永爱*

遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000

摘要: 生物碱是普遍存在于植物体内的含氮次生代谢产物, 具有广泛的生物活性。研究表明, 生物碱类化合物对多种病毒表现出良好的抑制作用和广谱的抗病毒活性, 成为近年来抗病毒小分子化合物研究的新焦点。研究证实, 生物碱对甲型流感病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、艾滋病毒、寨卡病毒、柯萨奇病毒和烟草花叶病毒等表现出显著的抑制作用, 其抗病毒机制主要包括抑制病毒吸附和进入、减少病毒 RNA 和蛋白质合成、促进细胞凋亡和自噬、调节各种病毒相关蛋白以及通路等。根据生物碱的抗病毒种类进行分类, 以氧化苦参碱、麻黄碱、石斛碱等为例, 综述了常见生物碱抗病毒作用特点和机制, 为生物碱类抗病毒小分子化合物的研究提供参考。

关键词: 生物碱; 抗病毒; 甲型流感病毒; 肝炎病毒; 单纯疱疹病毒; 艾滋病毒; 氧化苦参碱; 麻黄碱; 石斛碱

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)09-2839-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.028

Research progress on antiviral activities and mechanism of alkaloids

WANG Hong, LIU Yue, YANG Liang-yu, CAI Rong-shan, XU Ying-shu, XIONG Yong-ai

School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Abstract: Alkaloids, as nitrogenous secondary metabolites, are ubiquitous in plants with a wide range of biological activities. Studies have shown that alkaloids have become a new hotspot of antiviral small molecule compounds in recent years due to its excellent inhibitory effect on a variety of viruses and broad-spectrum antiviral activities. Studies have confirmed that alkaloids have a significant inhibitory effect on influenza A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, herpes simplex virus, HIV, Zika virus, Coxsackie virus and tobacco mosaic virus. Their antiviral mechanisms mainly include inhibition of virus adsorption and entry, reduction of viral RNA and protein synthesis, promotion of cell apoptosis and autophagy, regulation of various virus-related proteins and pathways, and so on. According to alkaloids' antiviral types to classify, taking oxymatrine, ephedrine, dendrobine, etc. as examples, the characteristics and mechanisms of common alkaloids' antiviral effects were systematically summarized, in order to provide an overview and a discussion of alkaloids as possible antiviral agents.

Key words: alkaloid; antiviral; influenza A virus; hepatitis virus; herpes simplex virus; human immunodeficiency virus; oxymatrine; ephedrine; dendrobine

病毒感染是世界上最主要的传染性疾病, 全球每年约 350 万人死于病毒感染。近 10 年来, 严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征、甲型 H1N1 流感病毒、H7N9 亚型流感病毒、新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 等病毒的大规模爆发, 给人类生命健康带来严重危害。此外, 肝炎病毒如甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus,

HAV)、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 等与人类长期共生, 是肝纤维化、肝癌等疾病的重要诱发因素^[1]。单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 也是终生感染宿主的顽固性病毒, 常引起疱疹性皮肤病, 可发生在口腔、皮肤、黏膜和外生殖器, 而且常伴有神经性疼痛等后遗症, 给患者带来极大痛苦, 且目前没有特异性针对 HSV 的治疗药物和疫苗。此

收稿日期: 2021-10-10

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑[2021]一般 410)

作者简介: 王宏 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物调控免疫抗病毒作用机制研究。E-mail: hongwang@zmu.edu.cn

*通信作者: 熊永爱 (1985—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为天然产物调控免疫抗病毒作用机制研究。E-mail: yaxiong@zmu.edu.cn

徐应淑 (1976—), 女, 硕士, 教授, 研究方向为新药研发。E-mail: 527822816@qq.com

外, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 仍然是全世界患者免疫系统的头号杀手。根据世界卫生组织的数据, 2020 年有 2600 万人被诊断患有艾滋病, 而在 2019 年底, 有 3270 万人死于艾滋病相关疾病。其他病毒如寨卡病毒和埃博拉病毒的肆虐, 也给人类健康造成严重危害。针对以上病毒感染的治疗仍然是全球面临的挑战性问题: (1) 抗病毒新药研究存在极大难度。由于病毒家族种类繁多, 变异性强, 造成药物特异性较差, 给新药研究带来很大困难; (2) 现有药物主要作用于病毒的结构蛋白, 而病毒的高变异性已经产生明显的耐药倾向; (3) 已有广谱抗病毒药物如利巴韦林等对大多数病毒具有抑制作用, 但其不良反应如肺功能退化等也不容小觑; (4) 疫苗虽是针对病毒感染的有效药物, 但其开发难度大且其免疫飘逸现象越来越明显, 疫苗的载药体系不成熟, 其稳定性也成为疫苗开发的瓶颈问题。

病毒性疾病在中医中属于“疫病”的范畴, 中

医药在与瘟疫的几千年斗争历史中, 积累了丰富的理论与实践经验。中药在治疗病毒性疾病的应用中有其独特优势, 从中药中筛选抗病毒药物已经成为国内外研究的热点^[2]。

生物碱是天然产物的重要组成部分, 具有结构多样性, 目前已报道的就有 60 多种, 按结构主要分为有机胺类 (麻黄碱、益母草碱、秋水仙碱)、吡咯烷类 (千里光碱、野百合碱)、吡啶类 (槟榔碱、半边莲碱)、异喹啉类 (小檗碱)、吲哚类 (长春新碱、麦角新碱)、莨菪烷类 (阿托品、东莨菪碱)、咪唑类 (毛果芸香碱)、喹啉类 (常山碱)、嘌呤类 (咖啡碱、茶碱)、甾体类 (茄碱、浙贝母碱)、二萜类 (乌头碱、飞燕草碱) 和其他类 (加兰他敏、雷公藤碱), 见表 1。生物碱还对多种病毒表现出抑制活性, 如甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV)、HBV、HCV、HSV、HIV、寨卡病毒、柯萨奇病毒 (coxsackie virus, CV) 和烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus, TMV) 等, 如图 1 所示。

表 1 天然生物碱的分类和抗病毒活性

Table 1 Classification and antiviral activity of natural alkaloids

生物碱结构分类	代表性成分	抗病毒活性	文献
有机胺类	麻黄碱	抗 IAV	3
吡咯烷类	刺桐碱	抗 HIV-1	4-5
吡啶类	尼古丁	抗 HIV、SARS-CoV-2、H9N2、CVB3、HSV-1	6-11
异喹啉类	小檗碱	抗 IAV、EV71、HCV、HSV	12-17
吲哚类	长春新碱	抗 HIV	18
莨菪烷类	阿托品	抗 HSV-1、HAV	19-20
咪唑类	2-氨基咪唑	抗 H1N1	21
喹啉类	吴茱萸碱	抗 IAV、CMV	22-23
嘌呤类	咖啡因	抗 HCV	24-25
甾体类	澳洲茄边碱	抗 HBV	26
二萜类	乌头碱	抗 CMV	27
其他类	雷公藤碱	抗 HSV-1、HIV	28-29

CVB3-柯萨奇病毒 B3 EV71-肠道病毒 71 型 CMV-巨细胞病毒

CVB3-coxsackie virus B3 EV71-entero virus 71 CMV-cytomegalovirus

1 抗 IAV 活性及其机制

流感是一种由 IAV 感染所引起呼吸系统疾病, 常伴有打喷嚏、咽痛、发烧、头痛、肌肉疲劳等症状^[30]。目前用于抗流感病毒的药物主要有 RNA 聚合酶抑制剂 (如利巴韦林)、M2 通道阻滞剂 (如金刚烷胺和金刚乙胺)、神经氨酸酶抑制剂 (如扎那米韦和奥司他韦) 和血凝素抑制剂巴洛沙韦。

氧化苦参碱 (oxymatrine, OMT) 是苦参的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎、抗病毒等多种生物活性^[31]。研究表明, OMT 对流感病毒及其诱发的炎症具有显著抑制作用, 其机制与下调 IAV 诱导的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)、细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38

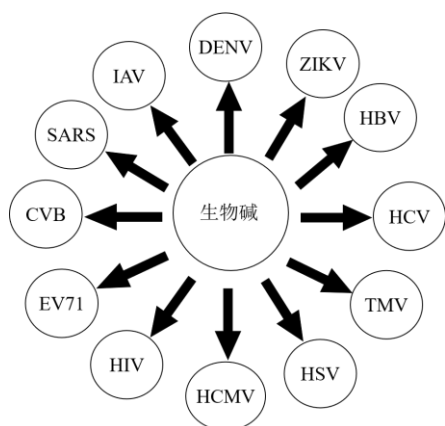


图1 天然生物碱的抗病毒活性
Fig. 1 Antiviral activities of natural alkaloids

mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活性, 降低炎症细胞因子水平有关。麻黄碱是麻黄中的主要活性成分, 具有抗炎^[32]、解热^[33]、止痛和抗流感作用^[34]。研究表明, *L*-甲基麻黄碱 (*L*-methylephedrine, *L*-MEP)、*L*-麻黄碱和 *D*-伪麻黄碱 (*D*-pseudoephedrine, *D*-PEP) 可通过下调 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3)、肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3, TRAF3)、干扰素调节因子 3 (interferon regulating factor 3, IRF3)、TLR4、TLR7、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、TRAF6 表达而发挥抗 H1N1 流感和抗炎作用^[3]。石斛碱是石斛的主要成分, 可通过与流感核蛋白 (nuclear protein, NP) 的高度保守区结合而抑制其核输出和寡聚, 导致病毒核糖核蛋白 (viral ribonucleoprotein, vRNP) 复合

物活性降低而阻遏流感病毒复制和转录^[35]。去甲骆驼蓬碱、骆驼蓬碱和去氢骆驼蓬碱 (harmine, HM) ^[36] 是骆驼蓬中的 β -咔啉生物碱, 具有抗真菌、HIV 和 CMV^[37-38]等活性。研究证明, 骆驼蓬生物碱 (total alkaloid of peganum harmalal, TAH) 可通过抑制 IAV 聚合酶和 NP 蛋白活性而干预 vRNP 复合物合成, 抑制病毒 RNA 的转录和复制^[39]。

小檗碱是从黄连、黄柏等清热解暑类中药中分离得到的异喹啉类生物碱, 也对 IAV 具有较强的抑制作用, 其机制与介导 MAPK、ERK 等信号通路有关^[12]。研究证实, MAPK 信号通路与病毒核糖核蛋白转运关系密切, 而 ERK1 通路是 IAV RNP 复合物的核输出的重要渠道, 二者均参与到 IAV 的复制和转录^[40]。小檗碱还能通过下调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的活性而抑制病毒蛋白的成熟和运输, 从而抑制病毒复制和扩增^[13]。

综上所述, 具有抗 IAV 活性的生物碱的化学结构见图 2, 其抗 IAV 的相关通路见图 3。生物碱抗 IAV 主要通过调控 MAPK/ERK 信号通路、调节 TLR 信号通路中相关基因的 mRNA 表达、vRNP 复合物合成来影响病毒细胞复制、转录、蛋白质合成, 发挥抗甲型流感病毒作用。

2 抗肝炎病毒活性及其机制

病毒性肝炎是由 HAV、HBV、HCV 等嗜肝性病毒引起的肝脏炎症, 是全球范围内肝纤维化、肝癌等肝脏不可逆病变的元凶。其中, 乙型肝炎是由 HBV 感染所引起的一种传染性疾病, HBV 感染肝细胞可引起炎症反应和肝细胞的继发性损伤。与

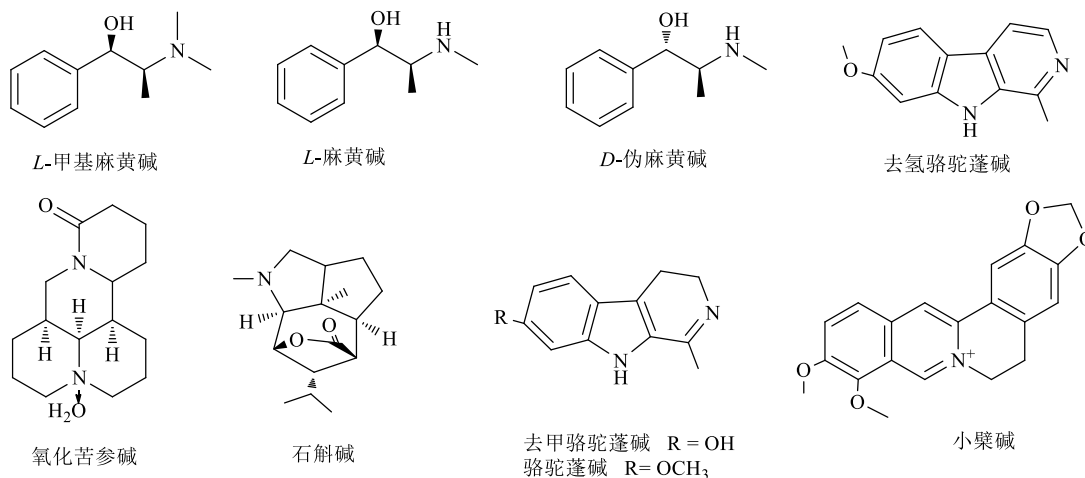
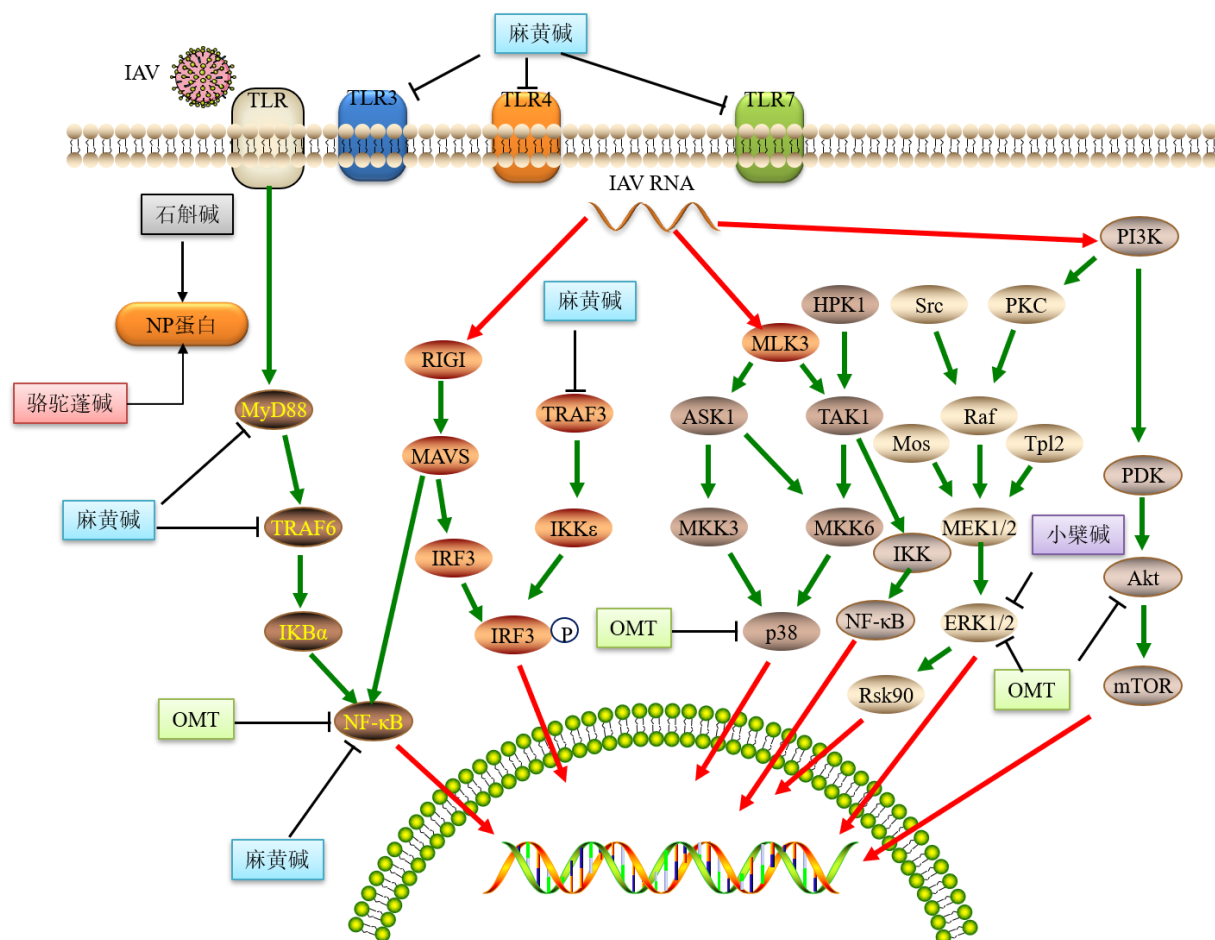


图2 具有抗 IAV 活性的生物碱的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of alkaloids with anti-IAV activity



IKK α -人核因子 κ B 抑制蛋白 α RIGI-视黄酸(维甲酸)诱导基因蛋白 I MAVS-线粒体抗病毒信号蛋白 IKK ϵ -核因子- κ B 抑制物激酶 ϵ ASK1-人凋亡信号调节激酶 1 MKK3-丝裂原活化蛋白激酶 3 MLK3-混合谱系酶 3 HPK1-造血祖细胞激酶 1 TAK1-转化生长因子激酶 1 Rsk90-环磷酸鸟苷活化细胞外信号调节激酶 Scr-S-位点半胱氨酸富集蛋白 PKC-蛋白激酶 C PI3K-磷脂酰肌醇三激酶 MEK-有丝分裂原活化蛋白激酶 PDK-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

IKK α -I-kappa-B-alpha RIGI-retinoic acid inducible gene 1 MAVS-mitochondrin antiviral signaling protein IKK ϵ -inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase ϵ ASK1-apoptosis signalregulating kinase 1 MKK3-MAP kinase kinase 3 MLK3-mixed lineage kinase 3 HPK1-hematopoietic progenitor cell kinase 1 TAK1-TGF beta-activated kinase 1 Rsk90-90 000 ribosomal S6 kinase Scr-S-locus cysteine-rich protein PKC-protein kinase C PI3K-phosphatidylinositol 3 kinase MEK-mitogen-activated protein kinase PDK-phosphoinositide dependent protein kinase mTOR-mammalian target of rapamycin

图 3 生物碱抗 IAV 的相关通路

Fig. 3 Related pathways of alkaloids against IAV

HBV 不同, HCV 属于带正链 RNA 的黄病毒科病毒, HCV 感染后可进展为肝硬化及肝细胞癌, 起病隐匿, 发展缓慢。

目前已明确, OMT 对 HBV 具有较强的抑制作用, 在我国已用于乙型肝炎的临床治疗^[41-43]。研究表明, OMT 可通过激活 TLR9 信号转导通路^[44]介导抗病毒细胞因子的产生, 下调白细胞介素-4 (interleukin 4, IL-4)、IL-10 等炎症因子水平而抑制 HBV^[45]。OMT 还能激活先天免疫以诱导 CD4⁺ T 细胞中 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的产生而抑制 HBV 复制^[46-47]。此外, OMT 还能通过下调热应激同

源蛋白 (heat shock cognate 70, Hsc70) 的表达而抑制 HBV 的复制^[48-49]。苦参中的槐定碱可通过抑制 p38 MAPK、TRAF6、ERK1、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 10 (NOD-like receptor protein 10, NLRP10) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1) mRNA 表达, 下调 TRAF6 mRNA 等表达而抑制 HBV 增殖。千金藤素也能通过抑制 Hsc70 活性发挥抗 HBV 作用。

四去氢碎叶紫堇碱 (dehydrocheilanthifoline, DHCH) 是从岩黄连中提取的一种季铵生物碱。

DHCH 可通过抑制 HBV DNA 及共价闭合环 DNA (covalently closed circle DNA, cccDNA) 水平而抑制 HBV 活性^[50-51]。同时, DHCH 还能有效抑制人肝癌 HepG2.2.15 细胞中乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis Be antigen, HBeAg) 表达而发挥抗 HBV 作用。此外, 小檗碱也有显著的抗 HCV 作用。小檗碱可与 HCV E2 糖蛋白相互作用, 靶向病毒 E2 糖蛋白来抑制 HCV 复制^[15,52]。苦豆碱是从苦豆子

中分离得到的天然生物碱^[53]。苦豆碱可通过干预 HCV 与宿主细胞的膜融合过程来阻断 HCV 的细胞穿入, 同时还能抑制 HCV 的适应性突变^[54]。

综上所述, 具有抗肝炎病毒活性的生物碱的化学结构见图 4, 其抗肝炎病毒的相关通路见图 5。生物碱抗肝炎病毒主要通过调控 Toll 样受体信号通路、干扰病毒跨细胞膜穿入、抑制病毒蛋白 HBeAg 和 HBsAg 的活性、下调病毒 cccDNA 水平等干预病毒复制和扩增, 从而发挥抗肝炎病毒作用。

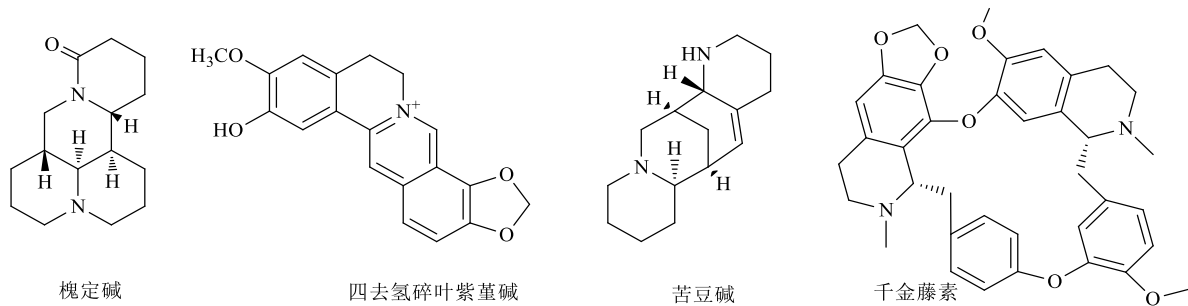
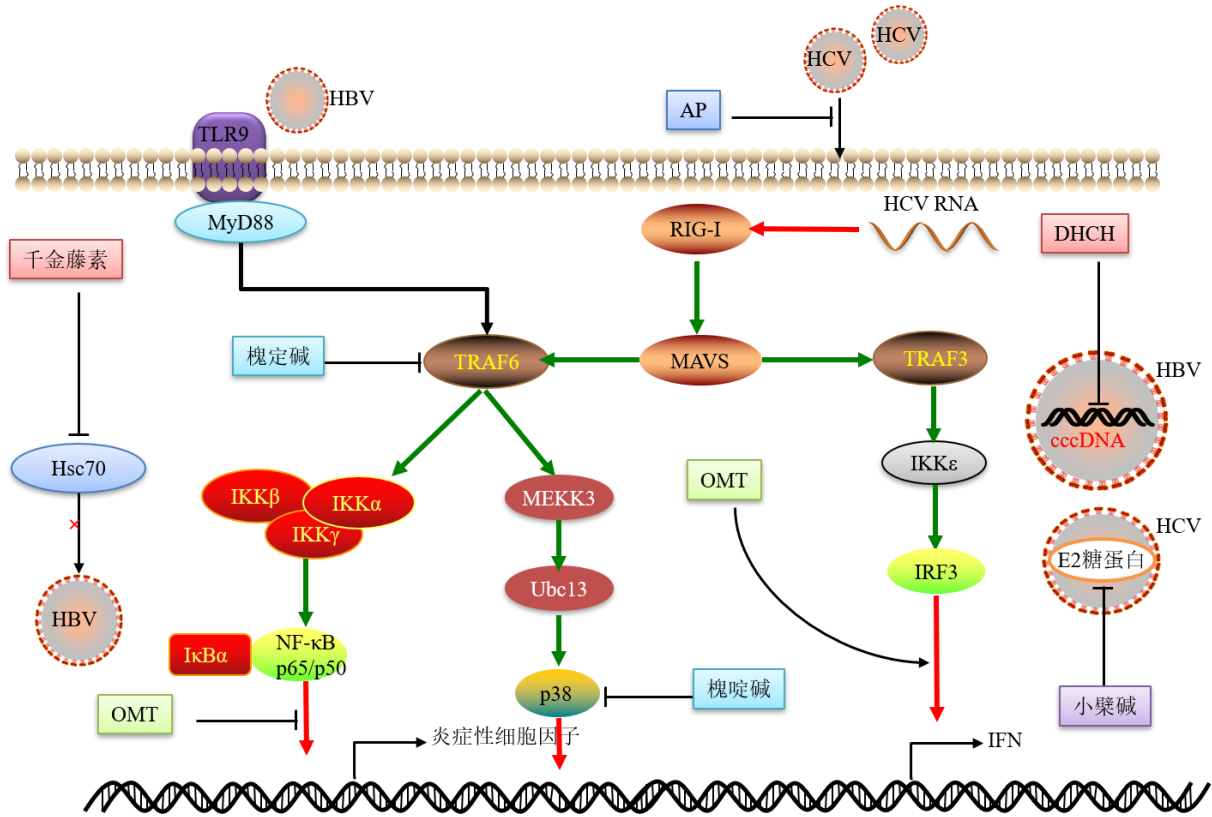


图 4 具有抗肝炎病毒活性的生物碱的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of alkaloids with anti-hepatitis virus activity



MEKK3-有丝分裂原活化蛋白激酶激酶 3 Ubc13-泛素结合酶 13
 MEKK3-MAPK/ERK kinase kinase 3 Ubc13-ubiquitin conjugating enzyme 13

图 5 生物碱抗肝炎病毒的相关通路

Fig. 5 Related pathways of alkaloids against hepatitis virus

3 抗 HSV 活性及其机制

单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 和 HSV-2 是全球高度流行的病原体, 且二者密切相关。HSV-1 是一种结构复杂包膜 dsDNA 病毒, 已进化到可以在人类神经元和上皮细胞中复制^[55]。HSV-2 是引起生殖器溃疡的主要病因^[56], 是艾滋病毒流行的重要驱动因素。

生物碱类化合物也被报道对 HSV 表现出抑制作用。HM 可通过阻断宿主细胞因子-1 (host cell factor-1, HCF-1) 和赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 之间的相互作用而抑制病毒蛋白表达^[57], HCF-1 是决定单纯疱疹病毒成功感染最重要的宿主细胞因子, 是激活 HSV 即早基因的核心组建。Bag 等^[58]报道 HM 还通过阻断即早基因与感染细胞蛋白 0 (infected cell protein 0, ICP0) 启动子的结合而抑制病毒早期蛋白转录表达。HM 也被报道通过下调早期蛋白表达而抑制 HSV 晚期蛋白如 ICP5 的表达^[59]。HM 还可通

过下调被感染的宿主细胞 NF- κ B 和 MAPK 通路来抑制 HSV 复制^[17,60-61]。

Salim 等^[62]通过化学结构修饰研究发现, β -咔啉生物碱结构中甲基化修饰对其抗 HSV 活性影响很大。甲基化修饰的 β -咔啉生物碱如 6-甲氧基哈尔满碱、9-甲基哈尔满碱和 9-甲基去甲哈尔满碱对 HSV-1 ICP0 具有更好的抑制作用。小檗碱也被报道具有显著的 HSV 抑制作用, 其机制与干预 HSV 诱导的 NF- κ B 激活有关^[16-17]。此外, 小檗碱也能抑制 HSV 诱导的 Jun-氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化^[17], 并对 JNK 下游转录激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 有抑制作用。

综上所述, 具有抗 HSV 活性的生物碱的化学结构见图 6, 其抗 HSV 的相关通路见图 7。已有文献显示, 生物碱直接或间接抗 HSV 作用, 主要与调控 JNK/MAPK 通路、抑制 HSV 即早基因、早期蛋白和晚期蛋白的表达、干扰 HSV 的 DNA 复制和逆转录酶等途径有关。

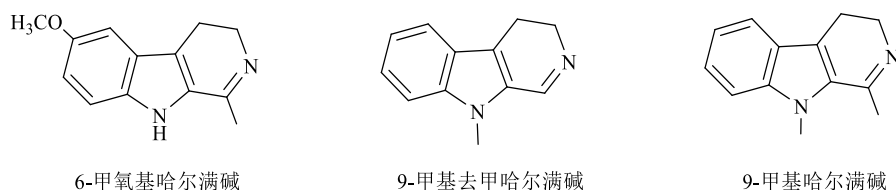


图 6 具有抗 HSV 活性的生物碱的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of alkaloids with anti-HSV activity

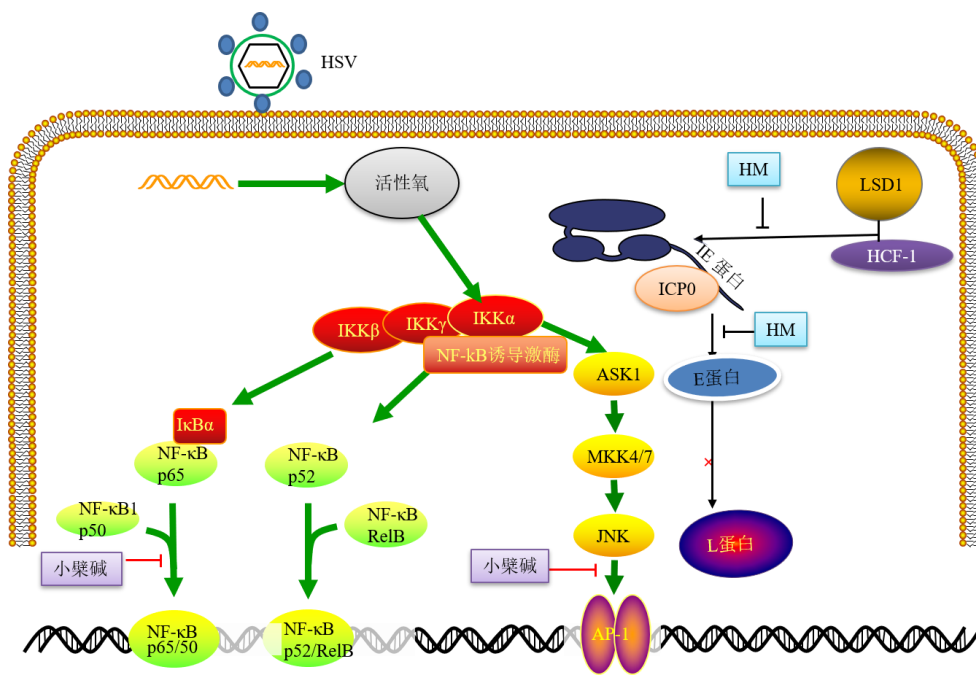


图 7 生物碱抗 HSV 的相关通路

Fig. 7 Related pathways of alkaloids against HSV

4 抗 HIV 活性及其机制

艾滋病是由 HIV 引起的传染性疾病。HIV 病毒主要攻击人体免疫系统中的 CD4⁺ T 淋巴细胞，导致免疫功能下降甚至崩溃。目前抗 HIV 的药物主要是病毒逆转录酶、融合酶和蛋白酶抑制剂。

生物碱中也发现一些对 HIV 表现出活性的化合物。喜树碱是从喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 中分离得到的喹啉类生物碱。喜树碱及其衍生物对 HIV 有一定的抑制作用。经过结构修饰的喜树碱衍生物如 9-硝基喜树碱、7-羟甲基喜树碱等具有更强的 HIV 抑制效应^[63-64]，其抗病毒活性主要通过保护细胞病变效应和抑制 HIV-1 p24 蛋白产生起作用。研究还发现 10-羟基喜树碱的抗病毒活性弱于其他位羟基修饰的喜树碱。苦豆碱也被报道具有抗 HIV 作用^[53,65]。苦豆碱能够通过抑制 HIV-1 和 C-C 趋化因子共受体 5 (C-C chemokine coreceptors 5,

CCR5)、C-X-C 趋化因子共受体 4 (C-X-C chemokine coreceptors 4, CXCR4) 的结合来阻断 HIV-1 的进入从而控制 HIV-1 感染。宿主细胞表面的 CCR5 和 CXCR4 可与 HIV gp120 蛋白结合，引起 gp120 构象改变，启动 HIV-1 与靶细胞膜融合来使宿主细胞感染 HIV 病毒^[66]。紫堇定和去甲异波尔定是从乌药叶子中分离得到的 2 种生物碱，Ravanelli 等^[67]研究证明这 2 个生物碱均可通过抑制逆转录酶活性而产生抗 HIV 作用。

综上所述，具有抗 HIV 活性的生物碱的化学结构见图 8，其抗 HIV 的相关通路见图 9。以喜树碱、苦豆碱、紫堇定、去甲异波尔定等为代表的生物碱具有抗 HIV 作用，其机制主要通过阻断 HIV 表面糖蛋白如 gp120 等和宿主细胞受体如 CCR5、CXCR4 等结合而产生抗 HIV 作用。同时也通过抑制 HIV 的逆转录酶活性来发挥抗病毒作用。

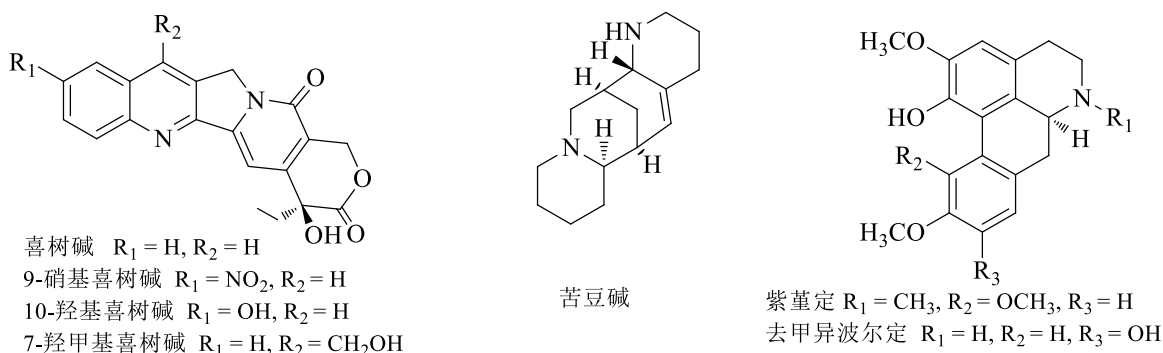


图 8 具有抗 HIV 活性的生物碱的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of alkaloids with anti-HIV activity

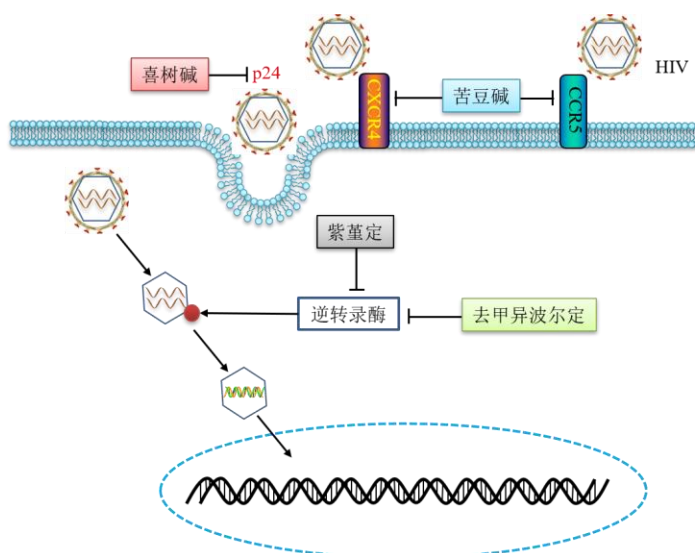


图 9 生物碱抗 HIV 的相关通路

Fig. 9 Related pathways of alkaloids against HIV

5 其他

除了以上病毒,生物碱还对 SARS、登革热病毒(dengue virus, DENV)、CVB3、人巨细胞病毒(human cytomegalo virus, HCMV)等多种病毒具有抑制作用。喹啉类生物碱氯喹对 SARS-CoV-2 表现出良好的抑制作用,并通过降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放而减轻感染中后期的炎症性损伤^[68]。番茄碱是从番茄叶和果皮中分离得到的甾体生物碱, Diosa-Toro 等^[69]体外研究证明,番茄碱对 DENV 表现出良好的抑制活性。

同一个生物碱也能对多种病毒表现出生物活性。如 OMT 对 HBV、IAV 和 CVB3 等有抑制作用。OMT 对 CVB3 诱导的心肌炎小鼠具有保护作用,其作用机制与降低 CVB3 非编码区和 TNF- α 的表达有关^[70]。吐根碱是从巴西土根中分离得到的一种异喹啉型生物碱,对 HCMV 和寨卡病毒具有抑制作用。其中,吐根碱抑制 HCMV 的复制发生在病毒进入后 DNA 复制之前。Mukhopadhyay 等^[71]研究发现,吐根碱对 HCMV 的抑制依赖于核糖体蛋白 S14 (ribosomal protein S14, RPS14) 与鼠源双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 的结合,MDM2-

RPS14 的相互作用导致了 RPS14 的泛素化和降解,使得 HCMV 感染诱导的 MDM2-p53 和 MDM2-IE2 相互作用的中断,同时显著降低 HCMV 蛋白表达以此抑制病毒翻译。此外,吐根碱还通过结合寨卡病毒 RNA 聚合酶的活性位点,有效抑制 RNA 聚合酶活性。同时吐根碱还能阻断宿主细胞溶酶体自噬而增强细胞对寨卡病毒的清除^[72]。小檗碱也能通过类似的途径作用于 EV71。EV71 可通过破坏自噬体与溶酶体融合实现复制^[73],使自身 RNA 和蛋白质不被降解。小檗碱可增加 Akt 磷酸化并减少 JNK 磷酸化来抑制 EV71 诱导的自噬从而减少病毒 RNA 和蛋白质的合成^[14]。此外,小檗碱还可以通过下调 ERK 信号通路抑制 EV71 的复制。

石蒜碱是从石蒜科植物石蒜中提取的一种天然异喹啉类生物碱,具有抗病毒、抗菌、抗寄生虫和抗炎等多种生物活性^[74]。石蒜碱可通过抑制 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 活性来抑制寨卡病毒的复制。此外,石蒜碱还可以通过抑制宿主细胞中 Hsc70 的表达来抑制 HCV 的复制^[75-76]。可见,石蒜碱是一种具有广谱抗病毒潜力的活性化合物。

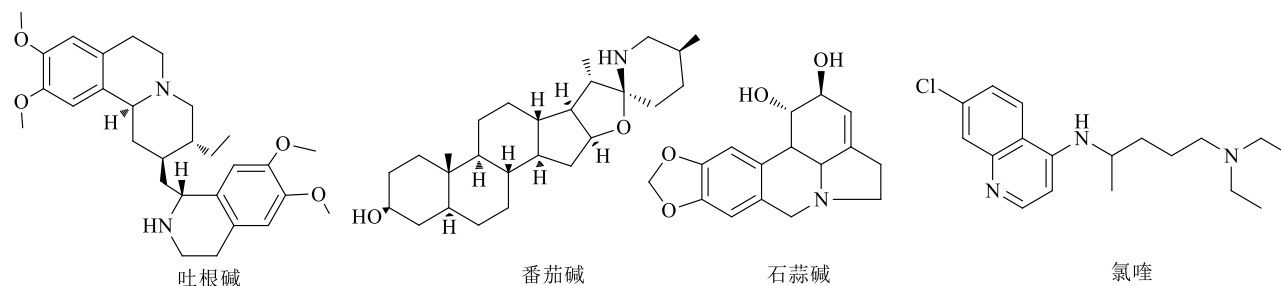


图 10 具有抗其他病毒活性的生物碱的化学结构

Fig. 10 Chemical structures of alkaloids with activity against other viruses

6 结语与展望

生物碱对多种病毒具有抑制作用,作用机制也表现出多样性,既可直接作用于病毒本身,又可调控宿主细胞内部通路产生抗病毒作用。对于 IAV,生物碱可直接抑制 IAV 的复制、阻断病毒 RNA 核蛋白而直接杀灭病毒。生物碱还能通过调节宿主因子发挥抗病毒活性,并减轻病毒导致的细胞病变效应。其机制主要是通过调控 MAPK/ERK 信号通路、TLR 信号通路、vRNP 复合物合成等途径来影响病毒细胞复制、转录和蛋白质合成,从而发挥抗 IAV 的作用。生物碱的抗肝炎病毒活性主要是通过诱导抗病毒因子、激活先天免疫等发挥作用。其作

用机制与调控 Toll 样受体信号通路、Hsc70 信号通路、TRAF6 通路等有关。此外,生物碱还能通过调控 JNK、MAPKs、NF- κ B 等信号通路来抑制 HSV 病毒蛋白的表达而抑制 HSV 病毒的复制。对于 HIV,生物碱则主要通过靶向 HIV p24 抗原来阻断病毒进入宿主细胞、抑制病毒与宿主的特异性受体结合而发挥抗 HIV 活性。生物碱还能对寨卡病毒、肠道病毒、HCMV 以及 CVB 等病毒表现出抗性,其机制主要与调节 JNK、Akt 和 MAPK 等通路和其他抗病毒细胞因子的水平来抑制病毒复制、阻断病毒 RNA 的合成、调节宿主细胞自噬和阻断病毒蛋白合成等有关。

生物碱类化合物数量庞大、种类繁多，抗病毒活性只是其药理活性的一小部分。除了文中归纳总结的 OMT、石斛碱、小檗碱、骆驼蓬碱、石蒜碱等常见生物碱抗病毒作用以外，还有很多只报道了活性未进行作用机制探索的生物碱类化合物。从目前的文献来看，生物碱抗病毒作用形式主要体现在以下几个方面：（1）直接作用于病毒蛋白而抑制病毒的穿入、转录和复制。如生物碱抑制 IAV 核蛋白、HSV 的 ICP0 蛋白等；（2）调控宿主免疫或激活抗病毒因子，生物碱可增强细胞内 DNA 或 RNA 受体对病毒的识别而激活抗病毒因子，如 IRF3、干扰素等，同时也能抑制抗病毒负调控因子如 Hsc70 等；（3）介导病毒与宿主细胞之间的相互作用，如增强宿主细胞自噬清除病毒、抑制病毒诱导的宿主细胞炎症反应、抑制宿主细胞表面受体与病毒表面抗原的结合等。

近年来，通过介导内源性抗病毒免疫和宿主细胞和病毒之间的相互作用成为抗病毒研究的热点。这 2 种途径的抗病毒模式在应对病毒耐药、清除病毒、应对未知突发病毒传染等方面具有独特优势。在抗病毒药物研究领域，研究方向也逐渐从病毒酶为靶点寻找病毒抑制剂，发展到从天然免疫、宿主细胞和病毒之间的相互作用寻找抗病毒靶点，为研究和开发生物碱类化合物抗病毒提供了新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hutin Y, Desai S, Bulterys M. Preventing hepatitis B virus infection: Milestones and targets [J]. *Bull World Health Organ*, 2018, 96(7): 443-443A.
- [2] 魏雅雯, 李谨彤, 任夏, 等. 基于数据驱动分析的抗病毒药物分布规律 [J]. *中草药*, 2021, 52(16): 4959-4972.
- [3] Wei W Y, du H X, Shao C Y, *et al.* Screening of antiviral components of ma Huang Tang and investigation on the Ephedra alkaloids efficacy on influenza virus type A [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 961.
- [4] Li F Q, Bi D W, Liang X S, *et al.* Alkaloids from the stem barks of *Erythrina stricta* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 170: 112220.
- [5] Mohammed M M D, Ibrahim N A, Awad N E, *et al.* Anti-HIV-1 and cytotoxicity of the alkaloids of *Erythrina abyssinica* Lam. growing in Sudan [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(17): 1565-1575.
- [6] González-Lira B, Rueda-Orozco P E, Galicia O, *et al.* Nicotine prevents HIVgp120-caused electrophysiological and motor disturbances in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 394(2): 136-139.
- [7] Gonzalez-Rubio J, Navarro-Lopez C, Lopez-Najera E, *et al.* Cytokine release syndrome (CRS) and nicotine in COVID-19 patients: Trying to calm the storm [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1359.
- [8] Han Y, Ling M T, Mao H W, *et al.* Influenza virus-induced lung inflammation was modulated by cigarette smoke exposure in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86166.
- [9] Ge L S, Zhao J L, Liu L, *et al.* Nicotine inhibits the production of proinflammatory cytokines of mice infected with coxsackievirus B3 [J]. *Life Sci*, 2016, 148: 9-16.
- [10] Ge L S, Zhao J L, Chen G Y, *et al.* Erratum: Dose-dependent protective effect of nicotine in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17247.
- [11] Hirsch J M, Svennerholm B, Vahlne A. Inhibition of *Herpes simplex* virus replication by tobacco extracts [J]. *Cancer Res*, 1984, 44(5): 1991-1997.
- [12] Botwina P, Owczarek K, Rajfur Z, *et al.* Berberine hampers influenza A replication through inhibition of MAPK/ERK pathway [J]. *Viruses*, 2020, 12(3): E344.
- [13] Cecil C E, Davis J M, Cech N B, *et al.* Inhibition of H1N1 influenza A virus growth and induction of inflammatory mediators by the isoquinoline alkaloid berberine and extracts of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(11): 1706-1714.
- [14] Wang H Q, Li K, Ma L L, *et al.* Berberine inhibits Enterovirus 71 replication by downregulating the MEK/ERK signaling pathway and autophagy [J]. *Virology*, 2017, 14(1): 2.
- [15] Hung T C, Jassey A, Liu C H, *et al.* Berberine inhibits hepatitis C virus entry by targeting the viral E2 glycoprotein [J]. *Phytomedicine*, 2019, 53: 62-69.
- [16] Warowicka A, Nawrot R, Goździcka-Józefiak A. Antiviral activity of berberine [J]. *Arch Virol*, 2020, 165(9): 1935-1945.
- [17] Song S W, Qiu M, Chu Y, *et al.* Downregulation of cellular c-Jun N-terminal protein kinase and NF-κB activation by berberine may result in inhibition of herpes simplex virus replication [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(9): 5068-5078.
- [18] Banyal A, Thakur V, Thakur R, *et al.* Endophytic microbial diversity: A new hope for the production of novel anti-

- tumor and anti-HIV agents as future therapeutics [J]. *Curr Microbiol*, 2021, 78(5): 1699-1717.
- [19] Özçelik B, Kartal M, Orhan I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(4): 396-402.
- [20] Bizziagos E, Crance J M, Passagot J, *et al.* Inhibitory effects of atropine, protamine, and their combination on hepatitis A virus replication in PLC/PRF/5 cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(6): 1112-1117.
- [21] Gong K K, Tang X L, Liu Y S, *et al.* Imidazole alkaloids from the South China Sea sponge *Pericharax heteroraphis* and their cytotoxic and antiviral activities [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 150.
- [22] Dai J P, Li W Z, Zhao X F, *et al.* A drug screening method based on the autophagy pathway and studies of the mechanism of evodiamine against influenza A virus [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42706.
- [23] Chen X, Zhou S J, Li H. Evodiamine alleviates severe pneumonia induced by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* following cytomegalovirus reactivation through suppressing NF- κ B and MAPKs [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3247-3255.
- [24] Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Impact of caffeine in hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(1): 17-22.
- [25] Batista M N, Carneiro B M, Braga A C, *et al.* Caffeine inhibits hepatitis C virus replication *in vitro* [J]. *Arch Virol*, 2015, 160(2): 399-407.
- [26] Chou S C, Huang T J, Lin E H, *et al.* Antihepatitis B virus constituents of *Solanum erianthum* [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(2): 153-156.
- [27] Xu W M, Zhang M, Liu H W, *et al.* Antiviral activity of aconite alkaloids from *Aconitum carmichaelii* Debx [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(10): 1486-1490.
- [28] Ren Z, Zhang C H, Wang L J, *et al.* *In vitro* anti-viral activity of the total alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* against herpes simplex virus type 1 [J]. *Virol Sin*, 2010, 25(2): 107-114.
- [29] Duan H, Takaishi Y, Imakura Y, *et al.* Sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* and *Tripterygium wilfordii*: A new class of potent anti-HIV agents [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(3): 357-361.
- [30] Ding Y, Dou J, Teng Z J, *et al.* Antiviral activity of baicalin against influenza A (H1N1/H3N2) virus in cell culture and in mice and its inhibition of neuraminidase [J]. *Arch Virol*, 2014, 159(12): 3269-3278.
- [31] Ling J Y, Zhang G Y, Cui Z J, *et al.* Supercritical fluid extraction of quinolizidine alkaloids from *Sophora flavescens* Ait. and purification by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1145(1/2): 123-127.
- [32] Hikino H, Konno C, Takata H, *et al.* Antiinflammatory principle of *Ephedra* herbs [J]. *Chem Pharm Bull*, 1980, 28(10): 2900-2904.
- [33] Nagai T, Kataoka E, Aoki Y, *et al.* Alleviative effects of a kampo (a Japanese herbal) medicine “maoto (Ma-Huang-Tang)” on the early phase of influenza virus infection and its possible mode of action [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 187036.
- [34] Mantani N, Andoh T, Kawamata H, *et al.* Inhibitory effect of *Ephedrae Herba*, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells [J]. *Antiviral Res*, 1999, 44(3): 193-200.
- [35] Li R C, Liu T, Liu M M, *et al.* Anti-influenza A virus activity of dendrobine and its mechanism of action [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(18): 3665-3674.
- [36] Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, *et al.* Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids [J]. *Pharmacogn Rev*, 2013, 7(14): 199-212.
- [37] Ishida J, Wang H K, Oyama M, *et al.* Anti-AIDS agents. 46. Anti-HIV activity of harman, an anti-HIV principle from *Symplocos setchuensis*, and its derivatives [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(7): 958-960.
- [38] Hudson J B, Graham E A, Fong R, *et al.* Further studies on the antiviral activity of harmine, a photoactive beta-carboline alkaloid [J]. *Photochem Photobiol*, 1986, 44(4): 483-487.
- [39] Moradi M T, Karimi A, Rafieian-Kopaei M, *et al.* *In vitro* antiviral effects of *Peganum harmala* seed extract and its total alkaloids against Influenza virus [J]. *Microb Pathog*, 2017, 110: 42-49.
- [40] Pleschka S, Wolff T, Ehrhardt C, *et al.* Influenza virus propagation is impaired by inhibition of the Raf/MEK/ERK signalling cascade [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(3): 301-305.
- [41] 陈燕熙, 茅佰元, 江建华, 等. 氧化苦参碱治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效及其与 HBV 负荷的关系探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(5): 335-336.

- [42] Chen K Q, Huang J, Gong W H, *et al.* Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(10): 1271-1285.
- [43] Yong J P, Wu X Y, Lu C Z. Anticancer advances of matrine and its derivatives [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(25): 3673-3680.
- [44] Yao N, Wang X. *In vitro* immunomodulatory activity of oxymatrine on Toll-like receptor 9 signal pathway in chronic hepatitis B [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(6): 1399-1410.
- [45] Dong Y H, Xi H L, Yu Y Y, *et al.* Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: A study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(12): 1299-1306.
- [46] Uprichard S L, Wieland S F, Althage A, *et al.* Transcriptional and posttranscriptional control of hepatitis B virus gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1310-1315.
- [47] Sang X X, Wang R L, Han Y Z, *et al.* T cell: Associated immunoregulation and antiviral effect of oxymatrine in hydrodynamic injection HBV mouse model [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(3): 311-318.
- [48] du N N, Li X, Wang Y P, *et al.* Synthesis, structure-activity relationship and biological evaluation of novel N-substituted matrinic acid derivatives as host heat-stress cognate 70 (Hsc70) down-regulators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(16): 4732-4735.
- [49] Gao L M, Han Y X, Wang Y P, *et al.* Design and synthesis of oxymatrine analogues overcoming drug resistance in hepatitis B virus through targeting host heat stress cognate 70 [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(3): 869-876.
- [50] Zeng F L, Xiang Y F, Liang Z R, *et al.* Anti-hepatitis B virus effects of dehydrocheilanthifoline from *Corydalis saxicola* [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(1): 119-130.
- [51] Nassal M, Schaller H. Hepatitis B virus replication [J]. *Trends Microbiol*, 1993, 1(6): 221-228.
- [52] Douam F, Lavillette D, Cosset F L. The mechanism of HCV entry into host cells [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 129: 63-107.
- [53] Wang R Z, Deng X X, Gao Q X, *et al.* *Sophora alopecuroides* L.: An ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112172.
- [54] Mathiesen C K, Prentoe J, Meredith L W, *et al.* Adaptive mutations enhance assembly and cell-to-cell transmission of a high-titer hepatitis C virus genotype 5a core-NS2 JFH1-based recombinant [J]. *J Virol*, 2015, 89(15): 7758-7775.
- [55] Ahmad I, Wilson D W. HSV-1 cytoplasmic envelopment and egress [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5969.
- [56] Lewis D A, Müller E, Steele L, *et al.* Prevalence and associations of genital ulcer and urethral pathogens in men presenting with genital ulcer syndrome to primary health care clinics in South Africa [J]. *Sex Transm Dis*, 2012, 39(11): 880-885.
- [57] Bag P, Ojha D, Mukherjee H, *et al.* An indole alkaloid from a tribal folklore inhibits immediate early event in HSV-2 infected cells with therapeutic efficacy in vaginally infected mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77937.
- [58] Bag P, Ojha D, Mukherjee H, *et al.* A dihydro-pyrido-indole potently inhibits HSV-1 infection by interfering the viral immediate early transcriptional events [J]. *Antiviral Res*, 2014, 105: 126-134.
- [59] Chen D Y, Su A R, Fu Y X, *et al.* Harmine blocks herpes simplex virus infection through downregulating cellular NF- κ B and MAPK pathways induced by oxidative stress [J]. *Antiviral Res*, 2015, 123: 27-38.
- [60] Faith S A, Sweet T J, Bailey E, *et al.* Resveratrol suppresses nuclear factor-kappaB in herpes simplex virus infected cells [J]. *Antiviral Res*, 2006, 72(3): 242-251.
- [61] Qiu M, Chen Y, Chu Y, *et al.* Zinc ionophores pyrithione inhibits herpes simplex virus replication through interfering with proteasome function and NF- κ B activation [J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(1): 44-53.
- [62] Salim M T, Goto Y, Hamasaki T, *et al.* Highly potent and selective inhibition of bovine viral diarrhea virus replication by γ -carboline derivatives [J]. *Antiviral Res*, 2010, 88(3): 263-268.
- [63] Sadaie M R, Doniger J, Hung C L, *et al.* 9-nitrocamptothecin selectively inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication in freshly infected parental but not 9-nitrocamptothecin-resistant U937 monocytoid cells [J]. *AIDS Res Hum Retrov*, 1999, 15(3): 239-245.
- [64] Li Y Y, Chen S W, Yang L M, *et al.* The anti-HIV actions of 7- and 10-substituted camptothecins [J]. *Molecules*, 2009, 15(1): 138-148.
- [65] Dang Z, Zhu L, Lai W H, *et al.* Aloperine and its derivatives as a new class of HIV-1 entry inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(3): 240-244.

- [66] Woollard S M, Kanmogne G D. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5447-5468.
- [67] Ravanelli N, Santos K P, Motta L B, *et al.* Alkaloids from *Croton echinocarpus* Baill.: Anti-HIV potential [J]. *S Afr J Bot*, 2016, 102: 153-156.
- [68] 陈冉, 王婷婷, 李开铃, 等. 免疫调节抗病毒中药的特性与应用 [J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1412-1426.
- [69] Diosa-Toro M, Troost B, van de Pol D, *et al.* Tomatidine, a novel antiviral compound towards dengue virus [J]. *Antiviral Res*, 2019, 161: 90-99.
- [70] Jiang Y, Zhu Y X, Mu Q J, *et al.* Oxymatrine provides protection against coxsackievirus B3-induced myocarditis in BALB/c mice [J]. *Antiviral Res*, 2017, 141: 133-139.
- [71] Mukhopadhyay R, Roy S, Venkatadri R, *et al.* Efficacy and mechanism of action of low dose emetine against human cytomegalovirus [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(6): e1005717.
- [72] Yang S, Xu M, Lee E M, *et al.* Emetine inhibits Zika and Ebola virus infections through two molecular mechanisms: Inhibiting viral replication and decreasing viral entry [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 31.
- [73] Huang S C, Chang C L, Wang P S, *et al.* Enterovirus 71-induced autophagy detected *in vitro* and *in vivo* promotes viral replication [J]. *J Med Virol*, 2009, 81(7): 1241-1252.
- [74] Roy M, Liang L, Xiao X J, *et al.* Lycorine: A prospective natural lead for anticancer drug discovery [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 615-624.
- [75] Chen D Z, Cai J Y, Cheng J J, *et al.* Design, synthesis and structure-activity relationship optimization of lycorine derivatives for HCV inhibition [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14972.
- [76] Wang Y, Lee S, Ha Y, *et al.* Tylophorine analogs allosterically regulates heat shock cognate protein 70 and inhibits hepatitis C virus replication [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10037.

[责任编辑 崔艳丽]