

• 综述 •

中药有效成分抗病毒作用及其机制的研究进展

王 剑¹, 王欣欣^{1#}, 于 健¹, 王海清¹, 王京龙¹, 杜 健¹, 田景振²

1. 枣庄学院食品科学与制药工程学院, 山东 枣庄 277160

2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

摘要:近年来,随着高发病率和死亡率病毒性疾病的频发,越来越意识到抗病毒药物研究的重要性。中药含有结构多样化的生物活性物质,为药物研究提供了重要的模板结构。因其具有新颖性、多组分、多靶点的特点,而成为新药开发的宝贵来源。中药有效成分的抗病毒作用机制包括抑制病毒复制、阻断病毒与受体结合、直接杀灭病毒、增强免疫系统、抑制细胞因子/趋化因子的反应等,以抗病毒作用机制为依据对具有抗病毒活性成分的中药有效成分进行综述,以期对天然药物的研发提供依据,以应对新型冠状病毒新型变异株在内病毒的流行及未来可能出现的其他病毒的爆发。

关键词: 中药有效成分; 黄芩苷; 大黄素; 青蒿琥酯; 黄芪甲苷; 人参皂苷 Rb₂; 柴胡皂苷 C; 抗病毒; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)20-6573-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.029

Research progress on antiviral effect of active components of traditional Chinese medicine and their mechanisms

WANG Jian¹, WANG Xin-xin¹, YU Jian¹, WANG Hai-qing¹, WANG Jing-long¹, DU Jian¹, TIAN Jing-zhen²

1. College of Food Science and Pharmaceutical Engineering, Zaozhuang University, Zaozhuang 277160, China

2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: In recent years, with the frequent occurrence of viral diseases accompanied by high morbidity and mortality rates, there has been an increasing awareness of importance of antiviral drugs research. Traditional Chinese medicine contain biologically structurally diverse bioactive substances that provide important template structures for pharmaceutical research. Because of its novelty, multi-component and multi-target characteristics, it is a valuable source for new drug development. The antiviral mechanisms of active components of traditional Chinese medicines include inhibition of viral replication, block binding of virus with receptor, directly killing virus, enhancement of the immune system and inhibition of cytokines/chemokines responses, etc. The active components of traditional Chinese medicine with antiviral active ingredients based on the mechanism of antiviral action were reviewed in this paper, in order to provide a basis for development of antiviral natural drugs to cope with the virus epidemic including the new variant of SARS-CoV-2 and other virus outbreaks that may occur in the future.

Key words: active components of traditional Chinese medicine; baicalin; emodin; artesunate; astragaloside IV; ginsenoside Rb₂; saikoside C; antiviral; mechanism of action

病毒性疾病的频发,严重威胁人类的健康和社会的安全与稳定。现有的一些病毒性疾病如艾滋病、乙型肝炎和流感等,每年可导致数百万人死亡。此外,2019年底爆发的新型冠状病毒肺炎(corona virus

disease 2019, COVID-19)所致病毒严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)正在不断演变,并通过无症状携带者传播,进一步表明其对全球健康的高

收稿日期: 2022-08-23

基金项目: 国家科技重大项目(2018ZX09101003); 山东省重点研发计划项目(重大科技创新工程)(2020CXGO010505); 枣庄学院博士科研启动基金项目(21/1020712); 枣庄市科学技术发展计划项目(2019GX18)

作者简介: 王 剑(1990—),女,博士,讲师,主要从事中药抗病毒机制研究。E-mail: hwangjian08@163.com

#共同第一作者: 王欣欣(2001—),女,在读本科,主要从事中药制剂分析。E-mail: 1746107830@qq.com

度威胁^[1]。在开发 SARS-CoV-2 治疗药物的紧急过程中，天然产物一直是具有不同作用机制的先导化合物的重要来源^[2]，如紫草素^[3]、丹酚酸 C^[4]、头孢菌碱^[5]、石蒜碱^[6]、银杏酸^[7]等。尽管目前拥有多种抗病毒药物，但由于病毒突变体的产生和对目标病毒的效果较差，往往达不到理想效果。因此，发现新的抗病毒药物至关重要，而天然产物是这类发现的一个极好的来源^[8]。天然产物是通常由自然界中活生物

体产生的具有药理或生物活性的化学物质，其含有大量复杂的化学成分，作用机制复杂，是抗病毒活性成分和先导化合物的重要来源。多组分和多靶点的特点使其在治疗疾病方面比化学药具有很大优势^[9]。本文根据作用机制的不同进行分类^[10]，介绍发挥抗病毒作用中药有效成分（化学结构见图 1）的研究进展，为研发抗病毒药物提供理论基础，也为天然药物治疗病毒性疾病的有效性提供科学依据。

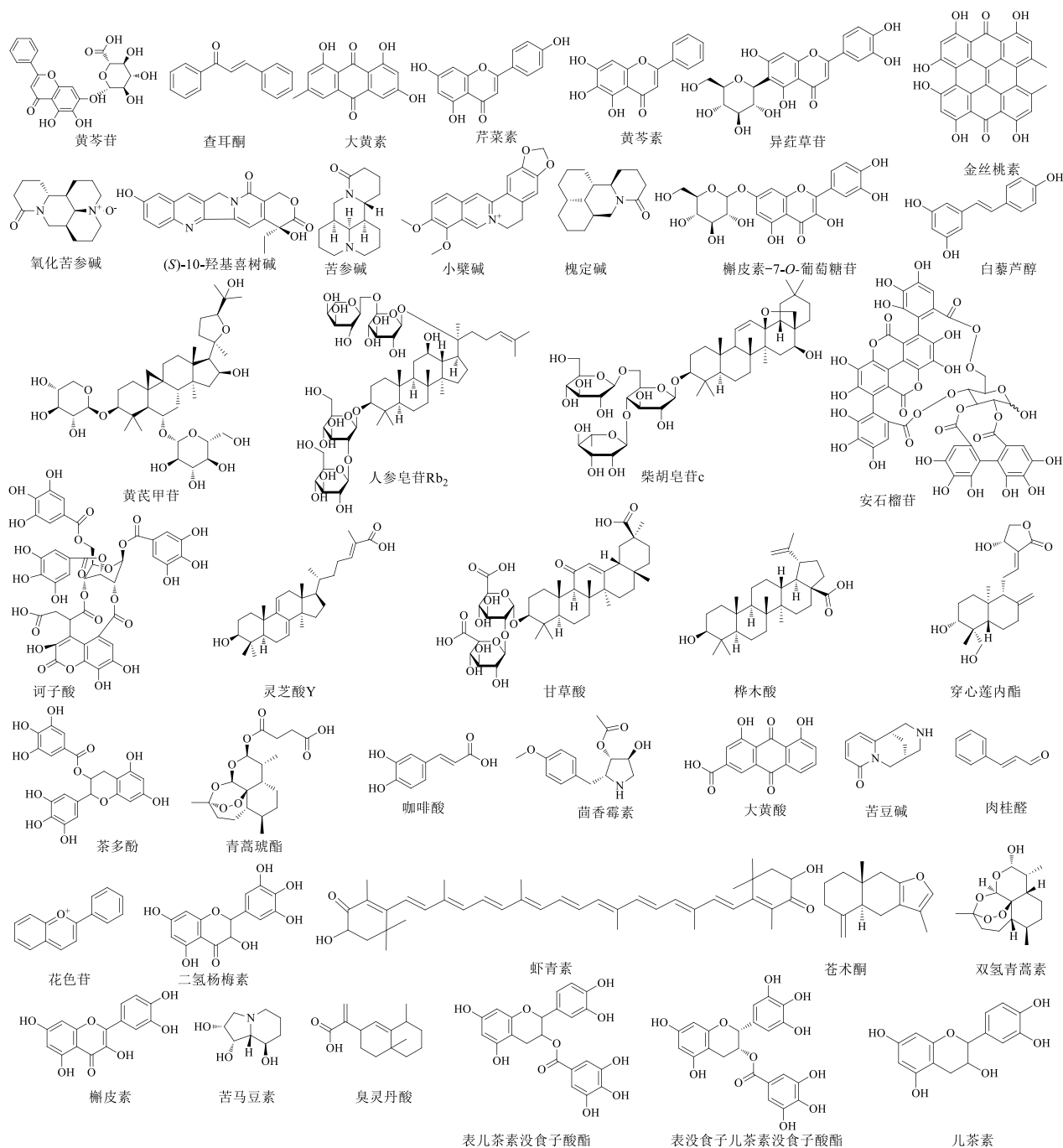


图 1 抗病毒中药有效成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of antiviral active ingredients from traditional Chinese medicine

1 抑制病毒的复制

病毒感染特定的活细胞后,可以在病毒核酸(基因组)的控制下,利用宿主细胞的能量系统、tRNA、核糖体等合成病毒核酸和蛋白质,最后组装成结构完整、具有感染力的成熟病毒颗粒。病毒增殖的方式为复制,复制周期分为6个阶段,包括吸附、侵入、脱壳、增殖、装配及释放^[11]。Zhang等^[12]研究

发现2种灵芝三萜类化合物和灵芝酸Y通过与病毒颗粒相互作用,阻断病毒与细胞的吸附,从而预防病毒感染,以及通过阻断肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)脱壳显著抑制EV71病毒RNA的复制。Gansukh等^[13]研究发现槲皮素-7-O-葡萄糖苷通过抑制RNA聚合酶活性从而抑制流感病毒RNA复制。中药有效成分抑制病毒的复制见表1。

表1 中药有效成分抑制病毒的复制

Table 1 Inhibition of viral replication of active ingredients of traditional Chinese medicine

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
黄芩苷	丙肝病毒	特异地抑制丙肝病毒蛋白酶	14
	RSV	干扰大鼠体内I-IFN的表达,并可能通过下调IL-6和IL-12的水平来抑制SOCS1/3的表达,来调节JAK/STAT信号通路,从而抑制RSV的复制	15
查耳酮	SARS-CoV	对SARS-CoV 3CLpro表现出竞争性抑制,而对SARS-CoV PLpro则为非竞争性抑制	16
大黄素	柯萨奇B4病毒	抑制病毒穿入细胞后复制环节发挥抗病毒作用,并呈时间和剂量相关性	17
芹菜素	EV71	通过抑制病毒内部核糖体进入位点活性和调节细胞JNK途径来抑制EV71复制	18
黄芩素	H1N1	通过干扰流感病毒A/FM1/1/47(H1N1)中后期mRNA的合成抑制病毒的复制	19
异荭草苷	RSV	主要在病毒进入宿主细胞后的复制阶段(复制晚期)起作用,能抑制与病毒复制晚期相关L、F和P蛋白的mRNA表达	20
金丝桃素	HBV	有效抑制HBV复制及抗原合成	21
氧化苦参碱	博卡病毒	抑制病毒基因组DNA的复制、病毒基因的表达、病毒颗粒的形成以及缩短感染早期S期的阻滞	22
(S)-10-羟基喜树碱	伪狂犬病病毒	通过阻断病毒基因组复制而抑制伪狂犬病病毒复制	23
苦参碱	牛乳头状瘤病毒	直接作用于牛乳头状瘤病毒,可使其活性丧失,抑制牛乳头状瘤病毒在细胞内增殖	24
小檗碱	HSV	抑制宿主细胞内HSV的复制,通过病毒感染引起宿主细胞NF-κB与JNK信号通路的激活来发挥作用	25
槐定碱	EV71	抑制病毒的吸附和RNA复制,但对病毒穿入的抑制作用较弱	26
黄芪甲苷	流感病毒	通过抑制流感病毒的早期复制而发挥抗病毒活性	27
人参皂苷Rb ₂	EV71	抑制EV71的复制,半数抑制浓度为20.8 μg·mL ⁻¹	28
柴胡皂苷c	HBV	刺激IL-6的表达,导致HNF1α和HNF4α的表达减弱,从而进一步介导HBV pgRNA合成的抑制	29
安石榴苷	IAV	通过抑制神经氨酸酶活性来阻止病毒从感染细胞中释放出来	30
槲皮素-7-O-葡萄糖苷	流感病毒	通过占据病毒PB2蛋白上m7GTP的结合位点,抑制RNA聚合酶活性从而抑制流感病毒RNA复制	13
灵芝酸Y	EV71	通过与病毒颗粒相互作用,阻断病毒与细胞的吸附,从而预防病毒感染,以及通过阻断EV71脱壳显著抑制EV71病毒RNA的复制	12
诃子酸	IAV	抑制IAV钠活性特异性阻断子代病毒的释放	2
甘草酸	EB病毒	抑制EB病毒复制周期的早期阶段	31
桦木酸	HIV	通过抑制人类免疫缺陷病毒诱导的趋化因子配体2和细胞因子IL-10的产生,从而抑制嗜中性粒细胞依赖的人类免疫缺陷病毒复制	32
穿心莲内酯	SARS-CoV	对SARS-CoV 3CLpro的抑制作用	33
	基孔肯雅病毒	对蛋白质合成和病毒基因组复制有非常显著的抑制作用,可能在复制的早期阶段起作用	34

续表 1

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
白藜芦醇	EV71	通过阻断人恶性胚胎横纹肌瘤 RD 细胞的 NF-κB 信号通路和炎性细胞因子的分泌从而抑制 EV71 复制	35
咖啡酸	丙肝病毒	在丙肝病毒感染的小鼠模型中通过增加 p62 表达参与 Keap1/Nrf2 的相互作用, 促进 Nrf2 的激活和血红素氧合酶-1 的表达, 进而诱导 IFN-α 产生, 发挥抑制丙肝病毒复制的作用	36
茴香霉素	寨卡病毒	抑制寨卡病毒菌株在非洲绿猴肾 Vero 细胞中的复制, 抑制病毒的增殖	37
蛞蝓多糖	HBV	有较好的抗 HBV-DNA 表达和复制作用	38
蜗牛多糖	HBV	通过抑制病毒逆转录酶, 从而干扰 HBV DNA 的复制	39
大蒜多糖	RSV	通过抑制与 RSV 病毒复制晚期相关 L、P 基因的表达而有效抑制 RSV 复制, 且能在一定程度上下调病毒诱导的炎症因子表达	40
毛头鬼伞多糖	烟草花叶病毒	作用于病毒的侵染位点, 抑制病毒在植物体内的复制	41
荔枝核黄酮	腺病毒	通过抗病毒生物合成的方式明显抑制腺病毒在人喉癌 Hep-2 细胞中的增殖	42
木本芦荟提取物	流感病毒	抑制 A 型流感病毒及 B 型流感病毒的复制	43

RSV-呼吸道合胞病毒 H1N1-甲型流感病毒 HBV-乙型肝炎病毒 BPV-牛乳头状瘤病毒 HSV-单纯疱疹病毒 IAV-甲型流感病毒 I-FIN-I 型干扰素 IL-6-白细胞介素-6 JAK/STAT-非受体酪氨酸蛋白激酶/信号传导及转录激活蛋白 3CLpro-3CL 蛋白酶 PLpro-木瓜蛋白酶样蛋白酶 JNK-c-Jun 氨基末端激酶 NF-κB-核因子-κB HNF1α-肝细胞核因子 1α Keap1/Nrf2-Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2 RSV-respiratory syncytial virus H1N1-hemagglutinin 1 neuraminidase 1 virus HBV-hepatitis B virus BPV-bovine papilloma virus HSV-herpes simplex virus IAV- influenza A virus I-FIN-type I interferons IL-6-interleukin-6 JAK/STAT-Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3CLpro-3C-like protease PLpro-papain-like protease JNK-c-Jun N-terminal kinase NF-κB-nuclear factor kappa-B HNF1α-hepatocyte nuclear factor 1α Keap1/Nrf2-Kelch-like ECH-associated protein 1/nucleofactin/erythroid-2-related factor 2

2 阻断病毒与受体的结合

病毒与受体的相互作用在病毒宿主范围、组织趋向性和病毒致病机制中起着关键的调节作用^[44]。阻断病毒与受体的结合在抗病毒的过程中起着重要作用。Struck 等^[45]在 SARS-CoV S 蛋白的受体结合域中发现了 1 个六肽, 该六肽在病毒与人体细胞的

结合亲和力中占有重要地位。S 蛋白介导病毒与其功能受体血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 的附着, 病毒附着在 ACE2 上并不干扰该受体的自然功能。因此, 很容易阻断病毒在上呼吸道的附着位点, 作为对抗 SARS 的预防措施。中药有效成分阻断病毒与受体的结合见表 2。

表 2 中药有效成分阻断病毒与受体的结合

Table 2 Block binding of virus with receptor of active ingredients of traditional Chinese medicine

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
大黄素	SARS-CoV	以剂量相关的方式显著阻断 S 蛋白和 ACE2 的相互作用	46
大黄酸	新城疫病毒	有效地阻止新城疫病毒与其受体的结合	47
黄芩苷	HIV	抑制 HIV 与细胞 CD4 受体的结合, 主要是通过与转化因子结合, 削弱 HIV 与细胞受体的结合能力, 抑制 HIV 感染人体外周血单个核细胞 (包含淋巴细胞、单核细胞等)	48
家蝇抗真菌肽-1 A	流感病毒	通过抑制病毒包膜蛋白血凝素 HA1 亚基与细胞膜的唾液酸受体结合, 从而抑制病毒感染细胞	49

3 直接杀灭病毒

直接作用于病毒的化学成分可以通过改变病毒表面蛋白的结构, 减少甚至消除病毒与细胞受体结合的能力。Cheng 等^[50]从鱼腥草水提取物中分离得到鱼腥草多糖 (Houttuynia cordata polysaccharide, HP) 可以在体外抑制小鼠诺如病毒 (norovirus-1, MNV-

1)。透射电子显微镜显示, 在 HP 处理后, 病毒颗粒肿胀、变性甚至碎裂, 表明 HP 可以使病毒的表面包膜蛋白变性。柠檬提取物处理病毒悬液后, 病毒 RNA 量显著减少, 说明病毒 RNA 结构被破坏, 对 RNA 病毒具有显著的杀灭作用^[51]。中药有效成分直接杀灭病毒的作用机制见 3。

表3 中药有效成分直接杀灭病毒的作用机制

Table 3 Mechanism on directly killing virus of active ingredients of traditional Chinese medicine

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
黄芩素	登革热病毒	灭活登革热病毒-2 的重要结构或非结构蛋白	52
黄芩苷	基孔肯雅病毒	直接作用于基孔肯雅病毒将其杀灭	53
苦豆碱	PRRSV	在 20~40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 均可直接灭活病毒	54
肉桂醛	CVB3	在体外可直接灭活 CVB3, 但对心肌细胞具有明显毒性, 可能与其醛基结构相关	55
茶多酚	流感病毒	对流感病毒 A3 具有直接的灭活作用, 可能在一定程度上阻止病毒与细胞的吸附能力或减弱病毒的致病性	56
α -苦瓜素	HSV-1	3.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ α -苦瓜素直接作用病毒后使 Vero 细胞的存活率提高 22%, 对 HSV-1 有直接灭活作用	57
麦冬多糖	新城疫病毒	杀灭和阻断作用	58
果胶多糖 HP	MNV-1	使病毒的表面包膜蛋白变性	50
柠檬提取物	RNA 病毒	病毒 RNA 结构被破坏, 对 RNA 病毒具有显著的杀灭作用	51
广藿香油	CVB3	直接作用病毒衣壳, 阻断病毒吸附细胞	59
八角茴香精油	HSV-1	直接灭活病毒悬浮液中游离病毒颗粒	60
板蓝根提取液	流感病毒	鸡胚实验结果显示能直接灭活病毒	61

PRRSV-猪繁殖与呼吸障碍综合征 CVB3-柯萨奇病毒 B3 型

PRRSV-porcine reproductive and respiratory syndrome CVB3-coxsackievirus B type 3

4 增强免疫系统

在临床上, 免疫系统的激活对病毒的消灭和疾病的预后起重要作用^[62]。研究发现, 日本海带的多糖提取物通过上调干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 信号介导的 IFN- α 达到抗 RSV 的作用^[63]。Luo 等^[64]研究发现表告依春降低了线粒体融合蛋白-2 (mitofusin-2, MFN-2) 的蛋白表达, 提高了线粒体抗病毒信号 (mitochondria antiviral signaling, MAVS) 的蛋白的表达, 随后增加了 IFN- β 和干扰素诱导跨膜蛋白 3 (interferon inducible transmembrane 3, IFITM3) 的产生, 从而有助于抵抗病毒感染。中药有效成分增强免疫系统的作用机制见表 4。

5 抑制细胞因子/趋化因子反应

细胞因子风暴是指病毒等感染机体后, 巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞广泛浸润并产生大量细胞因子和趋化因子的现象^[78]。研究表明, 细胞因子风暴在 COVID-19 患者肺损伤中发挥重要作用。研究表明, 在新冠肺炎感染的早期, I 型 IFNs 的反应受损在细胞因子风暴的发展中发挥了主要作用, 并且多种细胞因子包括 IL-6 和 IL-1 参与了严重的新冠肺炎^[79]。刘闰平等^[80]从中医药干预细胞因子风暴治疗 SARS 和流感重症文献分析入手, 运用数据挖掘和网络药理学方法获知其干预细胞因子风暴密切

相关的作用路径和潜在靶点, 构建现有治疗重症 COVID-19 复方中高频次关键药味与干预细胞因子风暴密切相关的作用路径和潜在靶点, 以有效地遏制 COVID-19 患者细胞因子风暴的发生和发展, 促进其良好的临床转归, 有助于加强传统中医与西方医学之间的互补性。中药有效成分抑制细胞因子/趋化因子反应的作用机制见表 5。

6 其他

研究发现, 中药有效成分还可以通过其他机制进行抗病毒作用。Gonzalez-Dosal 等^[88]研究发现, HSV 的感染能够激活活性氧的产生。鄢春旻^[89]通过实验发现在 HSV-2 感染 36 h 时, 可以明显诱导活性氧的产生, 而槲皮素能明显抑制 HSV-2 导致活性氧的产生, 从而发挥抗病毒作用。Song 等^[90]研究发现, 儿茶素对流感病毒的抗病毒作用不仅是通过与 HA 的特异性相互作用来实现的, 而且还改变了病毒膜的物理特性。中药有效成分通过其他机制的抗病毒作用见表 6。

7 结语

中药有效成分在抗病毒过程中可发挥重要作用, 可通过抑制病毒复制、阻断病毒与受体结合、直接杀灭病毒、增强免疫系统、抑制细胞因子/趋化因子的反应等方式来达到抗病毒作用。

随着 SARS-CoV-2 疫苗的研发成功及大范围接

表 4 中药有效成分增强免疫系统的作用机制

Table 4 Mechanism on enhancement of immune system of active ingredients of traditional Chinese medicine

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
苦参碱	HBV	促进肝细胞表达微小 RNA-122 和 IFN- α , 降低植物鞘氨醇含量和抑制 p38 磷酸化, 下调钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白的基因和蛋白表达, 对抗肝炎病毒对肝细胞的伤害	65
甘草酸	HBV	抑制 HBV 感染细胞乙型肝炎表面抗原分泌	66
青蒿琥酯	HBV	抑制乙型肝炎表面抗原分泌, 降低 HBV 的基因表达水平	67
肉桂醛	流感病毒	调控感染机体的细胞因子 IL-2、IL-6、TNF- α 分泌, 干预外周血 T 细胞亚群的异常变化, 发挥提高机体固有免疫防御系统的作用而减轻肺炎病理损伤	68
猪苓多糖	HBV	促进 B 细胞有丝分裂, 显著提高人单核细胞对感染 HBV 肝细胞的免疫杀伤活性	69
香菇多糖	流感病毒	提高感染细胞免疫力, 增强细胞膜的稳定性, 抑制细胞病变, 促进细胞修复等功能	70
板蓝根 α -葡聚糖	H1N1	显著促进 H1N1 流感疫苗免疫小鼠脾 T 细胞和 B 细胞增殖, 促进脾细胞分泌 IFN- γ 和 IL-12, 刺激胸腺细胞分泌 IL-4	71
海带多糖	RSV	上调 IRF3 信号介导的 IFN- α 达到抗 RSV 的作用	63
夏枯草多糖	HSV	促进淋巴细胞转化增殖等免疫调节作用	72
当归多糖	HBV	可以促进乙型肝炎病毒转基因小鼠树突状细胞的成熟, 上调其表面协同刺激分子 CD86 的表达, 增强其促淋巴细胞细胞增殖和分泌 IL-12、IFN- γ 的能力, 加强其抗原递呈能力, 诱导细胞免疫反应, 在乙肝病毒转基因小鼠抗病毒免疫中可能发挥一定作用	73
金银花多糖	流感病毒	通过免疫调节作用促进 IFN- γ 的分泌, 增强机体免疫功能	74
荆芥挥发油	流感病毒	升高 IFN- α 、IFN- β 及 IL-2 水平, 降低 IL-6 和 TNF- α 水平从而增强免疫调节功能, 与改善流感病毒导致的肺损伤有关	75
桂枝挥发油	流感病毒	激活 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 信号通路, 促进 IFN 的分泌	76
美洲大蠊提取物 CII-3	HSV-2	提高机体免疫功能	77

表 5 中药有效成分抑制细胞因子/趋化因子反应的作用机制

Table 5 Mechanism on inhibition of cytokines/chemokines responses of active ingredients of traditional Chinese medicine

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
花色苷	A 亚群禽白血病病毒	有效抑制 A 亚群禽白血病病毒介导鸡成纤维 DF-1 细胞的 NF- κ B p50/p65 活性	81
二氢杨梅素	IAV	通过 TLR3 信号通路调控流感病毒感染导致的过度炎症免疫反应	82
天然虾青素	SARS-CoV-2	调节 NF- κ B、NOD 样受体蛋白 3 和 JAK/STAT 等信号通路来预防氧化损伤和减轻炎症反应的恶化	83
苍术酮	流感病毒	对流感病毒所致急性肺损伤小鼠有显著作用, 其机制是通过激活 TLR7 信号通路, 诱导 IFN- β 产生, 抑制核因子 NF- κ B p65 蛋白表达, 减轻肺部炎症反应	84
双氢青蒿素	H1N1	通过细胞外调节蛋白激酶信号通路抑制 IAV 诱导人支气管上皮 BEAS-2B 细胞 TNF- α 和 IL-6 的表达	85
黄芩苷	RSV	减少呼吸道合胞病毒感染引起的小鼠肺部的 T 淋巴细胞浸润和促炎细胞因子表达, 减轻组织损伤	86
鱼腥草多糖	H1N1	降低小鼠促炎细胞因子和趋化因子的表达, 保护肺组织免于发生过度炎症反应, 其作用机制与炎症通路分子 TLR4 和 p65 的表达相关	87

表 6 中药有效成分通过其他机制的抗病毒作用

Table 6 Antiviral effect of active ingredients of traditional Chinese medicine through other mechanisms

中药有效成分	病毒种类	作用机制	文献
槲皮素	HSV-2	抑制 HSV-2 诱导活性氧的产生	89
金丝桃素	HSV-1	明显抑制 HSV-1 复制的作用, 与影响病毒的吸附及穿入、病毒基因的表达等病毒复制周期的多个阶段相关	91
苦马豆素	牛病毒性腹泻病毒	抑制牛病毒性腹泻病毒的复制、增殖或直接灭活牛病毒性腹泻病毒粒子, 并通过促进、刺激相关细胞因子表达量的上调或下调, 诱导机体自身免疫应答, 协同发挥抗病毒作用。	92
臭灵丹酸	H1N1	抑制神经氨酸酶和病毒聚合酶活性, 以及病毒核蛋白输出	93
穿心莲内酯	登革病毒	降低细胞感染水平和病毒量	94
表儿茶素没食子酸酯	H9N2、H5N1、H1N1	对流感病毒神经酰胺酶活性的抑制作用	95
表没食子儿茶素没食子酸酯	H9N2、H5N1、H1N1	对流感病毒神经酰胺酶活性的抑制作用	95
儿茶素		通过与 HA 的特异性相互作用和改变病毒膜的物理特性来达到抗病毒作用	90
构树多糖	PRRSV	在 PRRSV 感染早期, 通过下调波形蛋白的表达水平抑制病毒的转运和增殖; 在 PRRSV 感染晚期, 通过抑制宿主细胞病变使波形蛋白表达维持较高水平	96
黄芪多糖	流感病毒	直接的抗病毒物质或诱导干扰素、自然杀伤细胞活性, 从而杀灭部分病毒, 减轻对心肌细胞的损害	97
石香薷挥发油	新城疫病毒	对新城疫病毒所致的细胞病变效应有明显的抑制作用	98
荔枝核黄酮类化合物	SARS	对 3CL 蛋白酶有很强的抑制作用	99

种, 终将形成全球范围的群体免疫; 在后疫情时代, 医学界也将持续关注特异性 SARS-CoV-2 药物及广谱冠状病毒药物的研发, 以应对 SARS-CoV-2 新型变异株及未来可能出现的其他病毒再流行, 从而抗病毒药物的研发显得至关重要。研究发现中药有效成分可以抑制不同阶段的冠状病毒, 一些中药有效成分如大黄素以剂量相关的方式抑制 S 蛋白和 ACE2, 并防止病毒附着, 一些天然产物抑制病毒复制酶^[100]。Hong 等^[101]发现茶多酚对 COVID-19 的抑制作用可能通过一系列机制实现, 包括抑制多个病毒靶点、阻断细胞受体、激活转录因子等。Maurya 等^[102]研究发现姜黄素、印楝素、睡茄素 A、胡椒碱、芒果苷、蒂巴因、小檗碱和穿心莲内酯对 SARS-CoV-2 的刺突糖蛋白和 ACE2 受体有很强的结合亲和力, 可用作限制病毒附着于宿主细胞的治疗和预防。但是, 很少有其他中药有效成分如白藜芦醇、槲皮素、木犀草素、柚皮素、姜烯和没食子酸仅对 ACE2 受体具有很强的结合亲和力, 因此可用于 ACE2 介导的 SARS-CoV-2 附着抑制。

目前抗病毒药物的开发趋势主要集中在测试新

型药物或针对病毒的潜在目标重新设计药物。与合成药物相比, 来自天然资源的中药有效成分对人体的不良反应较小, 而且在生产方面往往具有成本效益^[103]。尽管中药有效成分有许多优点, 然而其研究仍面临着困难, 丰富的自然资源仍需要深入的药理学研究, 以表明其在抗病毒药物研发中的重要作用。利用中药有效成分化合物库和基于计算机的虚拟筛选来快速获取活性先导化合物, 先进的化学修饰技术、对潜在生物机制的研究以及药物设计的进步将促进该领域未来的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal S K. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention [J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 202.
 [2] Du R K, Cooper L, Chen Z N, et al. Discovery of chebulagic acid and punicalagin as novel allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 3CL pro [J]. *Antiviral Res*, 2021, 190: 105075.
 [3] Li J, Zhou X L, Zhang Y, et al. Crystal structure of SARS-

- CoV-2 main protease in complex with the natural product inhibitor shikonin illuminates a unique binding mode [J]. *Sci Bull*, 2021, 66(7): 661-663.
- [4] Yang C, Pan X Y, Xu X F, *et al.* Salvianolic acid C potently inhibits SARS-CoV-2 infection by blocking the formation of six-helix bundle core of spike protein [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 220.
- [5] Rogosnitzky M, Okediji P, Koman I. Cepharanthine: A review of the antiviral potential of a Japanese-approved alopecia drug in COVID-19 [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(6): 1509-1516.
- [6] Zhang Y N, Zhang Q Y, Li X D, *et al.* Gemcitabine, lycorine and oxysophoridine inhibit novel coronavirus (SARS-CoV-2) in cell culture [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1170-1173.
- [7] Chen Z N, Cui Q H, Cooper L, *et al.* Ginkgolic acid and anacardic acid are specific covalent inhibitors of SARS-CoV-2 cysteine proteases [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 45.
- [8] Mishra S, Pandey A, Manvati S. Coumarin: An emerging antiviral agent [J]. *Heliyon*, 2020, 6(1): e03217.
- [9] 苏雨婷, 李兆星, 李娟, 等. 酮酰胺化合物抗病毒活性及其天然产物来源 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(8): 1171-1179.
- [10] Shen X H, Yin F G. The mechanisms and clinical application of traditional Chinese medicine Lianhua-Qingwen capsule [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 111998.
- [11] 田秀丽. DNA 病毒和 RNA 病毒增殖过程简介 [J]. *生物学教学*, 2015, 40(8): 66-68.
- [12] Zhang W J, Tao J Y, Yang X P, *et al.* Antiviral effects of two *Ganoderma lucidum* triterpenoids against enterovirus 71 infection [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(3): 307-312.
- [13] 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.
- [14] 李健蕊. 黄芩苷抗 HCV 药效学研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2017.
- [15] 张沛, 彭洪军, 高春林, 等. 黄芩苷对呼吸道合胞病毒感染大鼠 I 型干扰素及 SOCS1/3 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1): 328-332.
- [16] Park J Y, Ko J A, Kim D W, *et al.* Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(1): 23-30.
- [17] 刘钊, 马年, 钟研, 等. 大黄素体外抗柯萨奇病毒 B4 的实验研究 [J]. *中南民族大学学报: 自然科学版*, 2015, 34(1): 56-61.
- [18] Lv X W, Qiu M, Chen D Y, *et al.* Apigenin inhibits enterovirus 71 replication through suppressing viral IRES activity and modulating cellular JNK pathway [J]. *Antiviral Res*, 2014, 109: 30-41.
- [19] 苏真真, 窦洁, 徐志鹏, 等. 黄芩素抑制流感病毒 A/FM1/1/47(H1N1) 的一个新机理: 干扰病毒中后期 mRNA 的合成 [J]. *中国天然药物*, 2012, 10(6): 415-420.
- [20] 朱秀珍, 申文伟, 龚翠莹, 等. 异苈草苷体内外抗呼吸道合胞病毒活性研究 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2015, 36(3): 352-359.
- [21] 蓝天云, 范红, 陈勇彬, 等. 金丝桃素抗乙型肝炎病毒作用及机制的体外研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(1): 40-43.
- [22] 丁彦琴. 氧化苦参碱体外抗犬博卡病毒 (MVC) 感染的作用研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [23] Liu X, Lv L, Jiang C L, *et al.* A natural product, (S)-10-hydroxycamptothecin inhibits pseudorabies virus proliferation through DNA damage dependent antiviral innate immunity [J]. *Vet Microbiol*, 2022, 265: 109313.
- [24] 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.
- [25] 宋思维. 小檗碱抗单纯疱疹病毒活性的初步研究 [D]. 南京: 南京大学, 2014.
- [26] 欧阳刘健, 魏昌瑛. 培养细胞体系中槐定碱抗 EV71 病毒的作用 [J]. *甘肃科技*, 2016, 32(23): 130-134.
- [27] 周红霞. 黄芩甲苷抗甲型流感病毒作用研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- [28] 季云, 陈永昌, 马锦洪, 等. 人参皂苷 Rb₂ 对肠道病毒 71 型的体外抑制效应 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2016, 26(3): 215-218.
- [29] Pan Y C, Ke Z Y, Ye H, *et al.* Saikosaponin C exerts anti-HBV effects by attenuating HNF1 α and HNF4 α expression to suppress HBV pgRNA synthesis [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(12): 1025-1034.
- [30] Li P, Du R K, Chen Z N, *et al.* Punicalagin is a neuraminidase inhibitor of influenza viruses [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(6): 3465-3472.
- [31] Lin J C. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 2003, 59(1): 41-47.
- [32] Yoshida T, Kobayashi M, Li X D, *et al.* Inhibitory effect of glycyrrhizin on the neutrophil-dependent increase of R_s HIV replication in cultures of macrophages [J]. *Immunol Cell Biol*, 2009, 87(7): 554-558.
- [33] Wen C C, Kuo Y H, Jan J T, *et al.* Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(17): 4087-4095.
- [34] Wintachai P, Kaur P, Lee R C H, *et al.* Activity of andrographolide against chikungunya virus infection [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14179.
- [35] 张莉. 白藜芦醇体外抑制肠道病毒 71 型的作用机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [36] Shen J, Wang G F, Zuo J P. Caffeic acid inhibits HCV replication via induction of IFN α antiviral response through p62-mediated Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Antiviral Res*, 2018, 154: 166-173.

- [37] Quintana V M, Selisko B, Brunetti J E, *et al.* Antiviral activity of the natural alkaloid anisomycin against dengue and Zika viruses [J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104749.
- [38] 刘群红, 蔡霞, 李朝品. 蛞蝓多糖体外抗乙型肝炎病毒作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(5): 58-60.
- [39] 湛孝东, 王克霞, 李朝品. 蜗牛多糖体外抗乙型肝炎病毒作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(3): 66-68.
- [40] 朱蕤, 孙剑刚, 邓毛子, 等. 大蒜多糖体外抑制呼吸道合胞病毒作用及其机制 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2018, 32(5): 376-379.
- [41] 吴艳兵, 谢荔岩, 谢联辉, 等. 毛头鬼伞多糖抗烟草花叶病毒 (TMV) 活性研究初报 [J]. 中国农学通报, 2007, 23(5): 338-341.
- [42] 杨艳, 彭璇, 朱蕤, 等. 荔枝核黄酮类化合物的体外抗腺病毒作用 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2014, 35(1): 41-45.
- [43] Glatthaar-Saalmüller B, Fal A M, Schönknecht K, *et al.* Antiviral activity of an aqueous extract derived from *Aloe arborescens* Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 911-920.
- [44] Maginnis M S. Virus-receptor interactions: The key to cellular invasion [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(17): 2590-2611.
- [45] Struck A W, Axmann M, Pfefferle S, *et al.* A hexapeptide of the receptor-binding domain of SARS corona virus spike protein blocks viral entry into host cells via the human receptor ACE2 [J]. *Antiviral Res*, 2012, 94(3): 288-296.
- [46] Ho T Y, Wu S L, Chen J C, *et al.* Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction [J]. *Antiviral Res*, 2007, 74(2): 92-101.
- [47] Hu Y C, Okyere S K, Xu R G, *et al.* Assessment of antiviral activity and mechanism of rhein on newcastle disease virus (La Sota strain IV) *in vitro* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(5): 1400-1404.
- [48] 严敏, 唐筱露. 黄酮类化合物抗病毒作用研究概况 [J]. 亚太传统医药, 2009, 5(9): 149-151.
- [49] 王小方, 李燕, 冯红燕, 等. 抗菌肽抗病毒作用机制研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9): 884-885.
- [50] Cheng D Q, Sun L, Zou S Y, *et al.* Antiviral effects of *Houttuynia cordata* polysaccharide extract on murine norovirus-1 (MNV-1)-A human norovirus surrogate [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1835.
- [51] 张纬, 黄海, 孙晓明, 等. 柠檬提取物抑菌、杀灭病毒作用机制研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(5): 430-434.
- [52] Zandi K, Teoh B T, Sam S S, *et al.* Novel antiviral activity of baicalein against dengue virus [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 214.
- [53] Oo A, Rausalu K, Merits A, *et al.* Deciphering the potential of baicalin as an antiviral agent for Chikungunya virus infection [J]. *Antiviral Res*, 2018, 150: 101-111.
- [54] 田鸽. 青蒿琥酯、苦豆碱和广藿香酮体外抗PRRSV的作用研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2017.
- [55] 丁媛媛, 赵钢涛, 杨凡, 等. 桂皮醛及其代谢产物肉桂酸体外抗柯萨奇病毒 B3 的作用机制研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(5): 321-324.
- [56] 彭慧琴, 蔡卫民, 项哨. 茶多酚体外抗流感病毒 A3 的作用 [J]. 茶叶科学, 2003, 23(1): 79-81.
- [57] 黄文虎, 邓缅, 孟延发. α -苦瓜素及 α -苦瓜素-PEG 体外抗 HSV-1 的研究 [J]. 华西药学杂志, 2012, 27(1): 1-4.
- [58] 张靖, 朱秀高, 王士勇, 等. 麦冬多糖对鸡新城疫病毒作用的体外研究 [J]. 中国家禽, 2021, 43(7): 50-56.
- [59] 魏晓露, 彭成, 万峰. 广藿香油体外抗呼吸道病毒效果研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 65-68.
- [60] Astani A, Reichling J, Schnitzler P. Screening for antiviral activities of isolated compounds from essential oils [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 253643.
- [61] 杨海霞, 李晓眠. 板蓝根提取液体内抗流感病毒作用的研究 [J]. 天津医科大学学报, 2007, 13(1): 19-22.
- [62] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [63] Cao Y G, Hao Y, Li Z H, *et al.* Antiviral activity of polysaccharide extract from *Laminaria japonica* against respiratory syncytial virus [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1705-1710.
- [64] Luo Z, Liu L F, Wang X H, *et al.* Epigoitrin, an alkaloid from *Isatis indigotica*, reduces H1N1 infection in stress-induced susceptible model *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 78.
- [65] 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.
- [66] 张秀珍. 甘草酸抗乙肝病毒的作用机理 [J]. 现代药物与临床, 1996, 11(5): 224-225.
- [67] 张建红, 刘琬菁, 罗红梅. 药用植物萜类化合物活性研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(3): 419-430.
- [68] 刘蓉, 武志强, 何敏, 等. 桂枝挥发油与桂皮醛对病毒性肺炎小鼠细胞因子及T细胞亚群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 139-143.
- [69] 李立新, 王勤环, 斯崇文, 等. 猪苓多糖、乙型肝炎疫苗和卡介苗对外周血单个核细胞免疫活性的影响 [J]. 中华内科杂志, 1995, 34(6): 392-395.
- [70] 张福明, 张淑芹, 孙非, 等. 香菇多糖对流感病毒的抑制作用 [J]. 长春中医药大学学报, 2006, 22(4): 11-12.
- [71] 文松, 李倩, 贾培媛, 等. 板蓝根 α -葡聚糖佐剂提高 H1N1 流感疫苗免疫小鼠体液免疫和细胞免疫功能 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(6): 850-856.
- [72] 尹震花, 张娟娟, 郭庆丰, 等. 夏枯草多糖的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(18): 334-339.

- [73] 李声方, 王兮, 桂希恩, 戴列军. 当归多糖对乙型肝炎病毒转基因小鼠树突状细胞功能状态的影响 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005, 19(5): 313-314.
- [74] 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.
- [75] 汤奇. 荆芥挥发油与主要成分抗流感病毒作用及其机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [76] 刘蓉, 苟玲, 于柳, 等. 桂枝挥发油与桂皮醛对病毒性肺炎小鼠死亡保护作用及 TLR/IFN 信号机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 33-36.
- [77] 普小菲, 罗亦佳, 彭丽, 等. 美洲大蠊提取物 CII-3 体内抗 HSV-2 实验研究 [J]. 大理学院学报, 2014, 13(10): 5-9.
- [78] 姜慧欣, 黄学涵, 林果, 等. 细胞因子风暴在 2019 新型冠状病毒肺炎肺损伤中的作用 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 462-471.
- [79] Kim J S, Lee J Y, Yang J W, *et al.* Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 316-329.
- [80] 刘闰平, 葛俊德, 钟颖, 等. 基于干预细胞因子风暴文献挖掘的中医药治疗重症新型冠状病毒肺炎探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1096-1105.
- [81] 雷用东. 紫色作物花色苷的分离鉴定及抗病毒机理的初探 [D]. 石河子: 石河子大学, 2013.
- [82] 刘淼淼. 杨梅素及二氢杨梅素抗甲型流感病毒作用初制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [83] Talukdar J, Bhadra B, Dattaroy T, *et al.* Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110886.
- [84] 陈天阳, 薛建华, 侯天禄, 等. 苍术酮对急性肺损伤小鼠血清细胞因子和 TLR7 信号通路的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(6): 952-955.
- [85] 欧利, 秦克, 杨子宵, 等. 双氢青蒿素对甲型流感病毒 H1N1 诱导人支气管上皮细胞 TNF- α 和 IL-6 表达的影响及机制研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2020, 51(2): 171-177.
- [86] 程成, 张薇, 史丽云. 中药抗病毒效应组分及其分子靶标研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 5997-6001.
- [87] Zhu H Y, Lu X X, Ling L J, *et al.* *Houttuynia cordata* polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218: 90-99.
- [88] Gonzalez-Dosal R, Horan K A, Rahbek S H, *et al.* HSV infection induces production of ROS, which potentiate signaling from pattern recognition receptors: Role for S-glutathionylation of TRAF3 and 6 [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002250.
- [89] 鄢春旻. 黄酮类化合物抗病毒及抗炎活性研究 [D]. 南京: 南京大学, 2012.
- [90] Song J M, Lee K H, Seong B L. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus [J]. *Antiviral Res*, 2005, 68(2): 66-74.
- [91] 张燕. 金丝桃素抗 1 型单纯疱疹病毒的作用及机制研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2017.
- [92] 郝宝成. 家畜疯草中毒解毒药物的研制及疯草中活性成分苦马豆素的抗病毒作用机制研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2017.
- [93] 关文达. 臭灵丹酸抗流感病毒及抗炎作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [94] Panraksa P, Ramphan S, Khongwichit S, *et al.* Activity of andrographolide against dengue virus [J]. *Antiviral Res*, 2017, 139: 69-78.
- [95] 黄深惠, 汤有志, 周雪梦, 等. 茶多酚体内抗流感病毒作用研究 [J]. 茶叶科学, 2010, 30(4): 302-308.
- [96] 庞怡. 构树多糖体外抗猪繁殖与呼吸综合征病毒的活性研究 [D]. 湛江: 广东海洋大学, 2020.
- [97] 李丽娅, 凌秋, 崔洪波, 等. 黄芪多糖抗流感病毒的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2002, 9(6): 354-355.
- [98] 葛冰, 卢向阳, 蒋红梅, 等. 石香薷挥发油体外抗病毒作用研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2005, 24(2): 3-5.
- [99] 龚受基, 苏小建, 虞海平, 等. 荔枝核黄酮类化合物对 SARS-CoV 3CL 蛋白酶抑制作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(5): 699-700.
- [100] Boozari M, Hosseinzadeh H. Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 864-876.
- [101] Hong M Y, Cheng L, Liu Y N, *et al.* A natural plant source-tea polyphenols, a potential drug for improving immunity and combating virus [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 550.
- [102] Maurya V K, Kumar S, Prasad A K, *et al.* Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor [J]. *Virusdisease*, 2020, 31(2): 179-193.
- [103] Sagaya Jansi R, Khusro A, Agastian P, *et al.* Emerging paradigms of viral diseases and paramount role of natural resources as antiviral agents [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 759: 143539.