

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.10.021

中医药防治传染病专栏

中药复方抗流感病毒作用机制研究概述

寇爽, 李立, 姜帆, 高原, 赵静*

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81102872); 国家中医药管理局 2009 年中医药行业科研专项资助项目 (200907001)

摘要 近年来, 新型流行性感冒不断爆发, 抗流感病毒药物的研发不断增多。许多中药也被证实具有抗流感病毒的作用。本文从抑制流感病毒的感染和复制、防止流感病毒诱导的组织细胞凋亡、降低流感病毒造成的氧化应激损伤及调节免疫功能等方面, 对近年来中药复方抗流感病毒的机制研究进行了综述。

关键词 中药复方; 流感病毒; 流行性感冒

近年来, 新型流行性感冒 (简称流感) 不断爆发, 从 1999 年 H9N2 流感^[1]、2003 年的 H5N1 流感^[2]、2009 年甲型 H1N1 流感^[3] 到 2013 年人感染 H7N9 禽流感^[4], 都给人类健康带来了严重的危害。目前, 流感首选的抗病毒治疗药物为奥司他韦, 该药作为第一个口服神经氨酸酶抑制剂已广泛用于甲型及乙型流感的治疗中^[5]。但是, 随着临床应用的增多, 有关该药耐药性的报道也越来越多^[6]。中医药在预防和治疗流感的医疗实践中积累了丰富的临床经验, 并形成了诸多流感防治的中药复方。随着对流感研究的不断增多, 中药复方也因其“多组分、多靶点、多效应”等特点在流感治疗中发挥着越来越大的作用。为了明确中医药治疗流感的作用机制, 开发更有效的流感治疗药物, 现将近年来中医药抗流感病毒的作用机制研究综述如下。

1 抑制流感病毒的感染和复制

流感病毒感染和复制的病理过程分为吸附、融合及脱壳、核蛋白复合物入核以及基因组的转录、复制、翻译、组装、出芽和释放等基本步骤^[7]。流感病毒血凝素 (HA) 蛋白受体通过识别宿主细胞并与其结合, 进而侵入易感的宿主细胞, 依靠宿主细胞的酶系统、原料及能量复制病毒的核酸, 借助宿主细胞的核糖体翻译病毒的蛋白质, 随后病毒粒子通过组装、出芽, 释放出大量感染性病毒, 进

而感染邻近细胞, 引起广泛的进行性感染^[8]。

抗流感中药复方由多种药物组成, 可以通过干扰病毒入侵的多个环节发挥抗病毒的作用。中药复方金柴抗病毒胶囊可通过降低犬肾上皮连续细胞 (MDCK) 内血凝素基因 (HA-mRNA) 的表达含量, 干预流感病毒与 MDCK 细胞受体结合, 降低病毒引起的胞内酸化程度、干预病毒细胞膜融合, 阻止病毒感染细胞; 并且通过降低流感病毒多聚酶 PA 亚基的表达, 影响病毒转录、复制过程达到抗病毒的作用^[9]。中药防流感煎剂可通过直接抑制病毒或通过封闭病毒的表面抗原结构, 限制病毒表面包膜蛋白与细胞表面受体唾液酸的特异性结合, 阻止病毒吸附宿主细胞引发的膜融合, 并阻断病毒释放进入宿主体细胞, 从而达到保护宿主细胞、抗病毒的效果^[10]。

2 防止流感病毒诱导的组织细胞凋亡

细胞凋亡是机体维持自身稳定的一种基本生理机制, 是由许多基因及细胞因子参与的一种有序的细胞自我消亡的形式。1995 年, Mori 等^[11] 证明流感病毒可以在小鼠体内引起细胞凋亡, 由此证明了流感病毒感染可诱导宿主细胞和培养细胞的凋亡, 揭示了流感病毒的又一致病机理。

研究显示许多中药可通过阻止流感病毒引起的细胞凋亡而达到治疗流感的目的。流感常用复方双黄连制剂抗流感病毒的作用机制之一即是通过抑制流感病毒诱导的宫颈癌细胞 (Hela 细胞) 凋亡、降低细胞凋亡的百分率来实现抗病毒的作用^[12]。

* 通讯作者: hzhaojing@126.com

麻杏石甘汤可以通过调节流感病毒感染的 MDCK 细胞的细胞周期, 显著降低 A 型流感病毒感染的 MDCK 细胞的凋亡百分率, 实现阻止细胞凋亡的作用^[13]。银翘散及其不同配伍分组也通过下调肺组织中 Fas/FasL 蛋白表达, 进而抑制流感病毒诱导小鼠肺组织细胞凋亡而实现抗病毒作用^[14]。

3 减轻流感病毒造成的氧化应激损伤

氧化应激反应 (OS) 是由于机体内部强氧化剂和抗氧化剂的平衡失调, 过氧化产物增加而引起的反应。流感病毒可以激活机体免疫系统, 产生氧自由基, 同时降低体内抗氧化剂的水平, 使得原有的氧化-抗氧化平衡被打破, 导致组织和细胞氧化损伤, 也是流感病毒致病的重要机制之一^[15]。

许多中药复方可以通过减轻流感病毒引起的氧化应激反应而实现治疗流感的目的。中药复方白虎清解汤^[16]、瓜蒌甘草颗粒^[17]在降低小鼠肺组织丙二醛 (MDA) 含量, 升高超氧化物歧化酶 (SOD) 活力方面优于利巴韦林, 特别在提高组织 SOD 活力方面作用突出, 提示两种药物可减轻流感病毒感染所致的肺脏氧自由基损伤。清营汤也能够显著升高血清 SOD 水平, 降低 MDA 水平, 在治疗小鼠流感病毒性肺炎中明显减轻病毒感染引起的脂质过氧化损伤, 从而减轻炎症反应, 降低流感病毒所致的氧化应激损伤, 提示其对流感所致的肺炎具有较好的治疗作用^[18]。

4 调节免疫功能

呼吸系统本身具有一定的防御功能, 能够抵御或清除侵入呼吸道的病原微生物, 这种防御功能由非特异性防御机制与特异性防御机制组成。非特异性防御机制包括呼吸道机械屏障、吞噬细胞、气流清除等。特异性防御机制主要指机体获得性细胞免疫和获得性体液免疫, 流感病毒侵入宿主细胞后, 在细胞膜上表达特异性抗原, 经巨噬细胞的抗原提呈作用后, 激活 T 淋巴细胞, 清除病毒及感染病毒的宿主细胞^[19]。

4.1 调节非特异性免疫

巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞) 是机体非特异性免疫系统的主要免疫细胞, 作为人体应对流感病毒的第一道屏障, 可迅速发挥抗病毒作用。在病毒感染初期, 机体主要通过巨噬细胞、NK 细胞达到吞噬病毒、杀伤病毒感染细胞的作用。同时, 单核细胞、巨噬细胞也可以分泌多种炎症细胞因子、趋化因子, 促使各种免疫效应细

胞聚集, 从而清除病毒。

随着中医药抗流感病毒研究的增多, 发现许多中药复方在调节机体非特异性免疫功能方面具有良好的作用。比如通过升高血清中白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ) 水平, 降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 提高流感病毒感染小鼠的 NK 细胞杀伤功能和巨噬细胞的吞噬功能, 进而改善炎症反应, 促使各种免疫效应细胞聚集, 最终起到治疗小鼠流感病毒性肺炎的作用^[17,19-21]。

4.2 调节特异性免疫

特异性免疫包括获得性细胞免疫和获得性体液免疫。在流感的治疗中, 中药复方不仅可以通过调节非特异性免疫发挥抗病毒的作用, 同时还具有调节特异性免疫的功能。针对流感病毒感染的小鼠, 一方面, 中药复方可以通过升高 CD4⁺T 细胞, 降低 CD8⁺T 细胞, 提高 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 提高 IFN- γ 含量, 降低 TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和转录因子 KB (NF-KB) p65 含量等方面^[17,21-23], 调节特异性免疫中的细胞免疫反应。另一方面, 中药复方还可以通过促进小鼠 T、B 淋巴细胞的增殖^[24], 从细胞免疫和体液免疫两个方面起到抗病毒作用。

4.3 调节细胞因子

细胞因子 (CK) 是一类能在细胞间传递信息、具有免疫调节和效应功能的蛋白质或小分子多肽, 具有广泛的细胞调节功能。流感病毒感染过程中, 病毒刺激呼吸道上皮细胞以及单核巨噬细胞分泌趋化因子, 使白细胞到达机体损伤或炎症部位, 促进伤口的愈合与清除病原体^[25-26]。

近年来关于中药调节细胞因子的研究逐渐增多, 证实了中药复方可以通过调节细胞因子, 起到减轻病毒对机体免疫损伤的作用, 如调节 Th1/Th2 比值, 改善 Th1/Th2 失衡, 抑制血清及肺组织中 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 的升高, 降低血清白细胞介素-8 (IL-8)、ICAM-1 的表达, 提高白细胞介素-10 (IL-10) 的表达^[19,27-30]。

5 展望

中医药作为我国的传统医学瑰宝, 在历史上重大的传染病疫情的防治中均发挥了重要作用。由于流感病毒不断变异, 抗病毒药物对新出现的变异株敏感性降低, 导致很多新型流感缺少针对性的抗病

毒药物,而新的抗病毒药物研发需要大量的资金及较长的周期。很多防治流感的中药复方来源于临床长期的应用,具有多成分、多效应、不易耐药的特点。因此,中医药在流感防控,尤其是新型流感的防控中具有一定的优势。

中药复方在抑制病毒感染和复制,防止流感病毒诱导的组织细胞凋亡,减弱流感病毒造成的氧化应激损伤,调节机体免疫功能和细胞因子分泌等方面发挥着抗流感病毒感染的功效。在清除体内病原体,改善机体整体状态,特别是通过调动机体特异性和非特异性免疫功能来增强抗病毒感染的能力等方面发挥重要作用,因而具有更广泛的应用性和优越性,展现了广阔的研究与开发前景,这也是近年来抗流感中药复方不断增多的主要原因。然而,由于中药复方成分复杂,有效物质基础难以确定,严重影响了抗病毒作用机制的探索,导致目前大量的实验研究仍主要集中在抗流感病毒药物的筛选与药理作用的探索方面,而对具体的抗病毒机制研究则显不足。因此,我们认为在中药(复方及单味中药)抗流感病毒机制研究中,除采用传统药物化学方法自下而上的研究模式(即先明确有效成分再进行作用机制研究)外,还应借鉴年来不断发展的系统生物学与生物信息学^[31-32]及网络药理学的思路与方法^[33],采用自上而下或两者结合的方式进行研究^[34]。我们对此也进行了初步探索^[35-36],基本思路是:利用近年来国际上不断积累与增多的药物作用靶蛋白网络数据库和网络生物学的相关算法,发现中药中可能具有抗病毒作用的蛋白靶点,构建针对相关病毒的药物抗病毒靶蛋白网络,明确网络靶标,确定可能的抗病毒有效物质,在此基础上进行实验验证,进而发现抗病毒作用机制^[34,37]。同时还应加强临床与基础研究结合、多学科间的协作,只有这样才能促进中医药更广泛地应用于流感的防治中。

参考文献

- [1] Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2 [J]. Lancet, 1999, 354 (9182): 916-917.
- [2] Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease [J]. Lancet, 2004, 363 (9409): 617-619.
- [3] French MB, Loeb MB, Richardson C, et al. Research preparedness paves the way to respond to pandemic H1N1 2009 influenza virus [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol,

2009, 20(3): 63-e66.

- [4] Wiwanitkit V. H7N9 Influenza: the emerging infectious disease [J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(7): 395-398.
- [5] Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, et al. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A (H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients [J]. J Infect Dis, 2013, 207(4): 553-563.
- [6] De Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection [J]. N Engl J Med, 2005, 353(25): 2667-2672.
- [7] 林锦. 流感的中西医治疗 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 19-27.
- [8] 杨占秋, 余宏. 临床病毒学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 188.
- [9] 钟菊迎. 透邪解毒法抗流感病毒作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [10] 宋康, 骆仙芳, 汪玉冠, 等. 防感煎剂含药血清体外抑制甲 1 型流感病毒作用的实验研究 [C] // 2009 年中华中医药学会内科分会中医内科临床科学研究专题研讨会论文汇编. 中华中医药学会, 2009: 135-142.
- [11] Mori I, Komatsu T, Takeuchi K, et al. In vivo induction of apoptosis by influenza virus [J]. J Gen Virol, 1995, 76 (Pt11): 2869-2873.
- [12] 孙坚, 王农荣, 杨斌, 等. 双黄连抑制甲 1 型流感病毒诱导细胞凋亡的机制研究 [J]. 中国药房, 2007, 18 (27): 2086-2089.
- [13] 卢芳国, 何迎春, 肖子, 等. 麻杏石甘汤对 A 型流感病毒感染的犬肾传代细胞凋亡的影响 [J]. 医学研究生学报, 2009, 22(2): 185-188.
- [14] 吴振起. 银翘散及其性味分组提取物对流感病毒感染诱导细胞凋亡作用的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [15] Oda T, Akaike T, Hamamoto T, et al. Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD [J]. Science, 1989, 244(4907): 974-976.
- [16] 王保华, 李赛美, 左俊岭. 白虎清解汤对小鼠流感病毒肺炎氧化应激的动态干预作用 [C] // 仲景医学求真(续三). 中华中医药学会仲景学说分会, 2009: 389-391.
- [17] 余如瑾. 瓜蒌甘草颗粒对流感病毒 FM-1 所致肺炎的免疫炎症机制研究 [D]. 北京: 中医药大学, 2004.
- [18] 王艳芳. 清气凉营法抗流感实验研究与流感病毒 HA、NA 基因变异分析 [D]. 广东: 广州中医药大学, 2006.
- [19] 高桂新. 感冒双解合剂抗流感病毒感染小鼠免疫损

- 伤的机制研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [20] 徐泊文, 郝钰, 吴珺, 等. 加味宣肺透解剂对流感病毒感染小鼠细胞因子的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(4): 320-322.
- [21] 王飞. 感毒清口崩片防治呼吸道病毒感染药效及免疫机理研究 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [22] 郭海, 张庆宏, 杨进, 等. 连花清瘟胶囊对流感病毒感染小鼠免疫功能的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(2): 106-108.
- [23] 卢芳国, 田道法, 朱应武, 等. 麻杏甘石汤加味方对 A 型流感病毒感染小鼠免疫功能的影响 [J]. 中医药学报, 2005, 33(2): 36-37.
- [24] 吕翠霞. 清营解表法对流感病毒感染小鼠免疫调节机制的实验研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [25] Van Reeth K, Van Gucht S, Pensaert M. Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication, and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs [J]. Viral Immunol, 2002, 15(4): 583-594.
- [26] Bouwan JJ, Visseren FL, Bosch MC, et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes [J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32(10): 759-766.
- [27] 汤朝晖, 潘沅, 刘叶, 等. 3 种中医治法对甲型流感病毒肺炎湿证模型小鼠肺 AQP4 表达及炎症因子的影响 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(8): 73-75.
- [28] 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.
- [29] 张伟, 李文, 毕小利. 补肾益肺胶囊预防流感病毒 FM1 感染小鼠的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(10): 29-33.
- [30] 顾立刚, 周芸, 景珊, 等. 流感病毒 FM1 感染对小鼠肺损伤的作用机制及毒热平注射液干预作用 [C] // 中华中医药学会第六届全国中医体质学术研讨会暨 2008 国际传统医药创新与发展态势论坛论文集. 中国中西医结合学会, 2008: 155-159.
- [31] 罗国安, 梁琼麟, 刘清飞, 等. 整合化学物质组学的整体系统生物学: 中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(1): 10-16.
- [32] Verpoorte R, Crommelin D, Danhof M, et al. Commentary: "A systems view on the future of medicine: inspiration from Chinese medicine?" [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 121(3): 479-481.
- [33] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J of Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [34] 严诗楷, 赵静, 袁圣姍, 等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系 [J]. 中国天然药物, 2009, 36(15): 249-259.
- [35] 李立, 赵静, 王雪飞, 等. 麻杏石甘汤防治甲型 H1N1 流感分子机制的生物信息学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013(13): 346-350.
- [36] 郭洪涛, 郑光, 赵静, 等. 基于文本挖掘分析甲型 H1N1 流感的中医药治疗特色 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(5): 772-776.
- [37] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.

Review of Mechanism Research on Anti-Influenza Virus Effects of Compound TCM Formulas

KOU Shuang, LI Li, JIANG Fan, GAO Yuan, ZHAO Jing

(China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

ABSTRACT In recent years, new influenza outbreaks constantly and anti-influenza drugs are continually developed as well. Many Chinese herbs were confirmed to have anti-influenza virus effects also. The mechanism research on anti-influenza virus effects of compound TCM formulas was reviewed in this article from inhibiting influenza virus infection and replication, preventing apoptosis induced by influenza virus, reducing oxidative stress injury caused by influenza virus, and regulating the immune function.

Keywords Chinese medicine; compound formula; anti-virus; mechanism

(收稿日期: 2014-01-21; 修回日期: 2014-02-26)

[编辑: 焦爽]

欢迎投稿

欢迎订阅