

板蓝根抗流感病毒多靶点研究思路综述

李莉^{1,2}, 杨子峰¹

1. 广州医科大学附属第一医院, 呼吸疾病国家重点实验室, 广州呼吸疾病研究所, 广东 广州 510230
2. 榆林市第一医院, 陕西 榆林 718000

[关键词] 板蓝根; 流感病毒; 多靶点; 思路

[中图分类号] R284 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 03-0202-03

板蓝根在临床上主要用于病毒或细菌感染性疾病的治疗, 许多文献报道板蓝根对流感、乙型肝炎、单纯疱疹、病毒性心肌炎、出血热等疾病均有较好的治疗和预防作用^[1]。有关板蓝根功效的研究发现其具有抗病毒、抗癌、抗细菌内毒素、抗炎、增强免疫力等多重药理属性, 但其中以抗病毒最受关注^[2-3]。为了进一步探索板蓝根抗流感病毒的物质基础和作用机制, 笔者将板蓝根已证明具有抗流感病毒作用的化学成分及药理机制的研究情况作一综述。

1 板蓝根抗流感病毒化学成分和作用机理

根据以往的研究, 板蓝根的化学成分包括有生物碱类、有机酸类、黄酮类、蒽醌类、甾醇类、芥子苷类、含硫类、核苷类、氨基酸类等化合物。2010 版药典规定(表)为板蓝根质控标准的专属性成分, 含量也仅约为 0.03%^[4]。因为板蓝根的化学成分非常复杂, 各种成分的含量普遍都不高, 因此到目前为止没有发现板蓝根中有哪一种成分占主导地位。尽管板蓝根中一些抗流感病毒活性的单体及组分已经被分离鉴定, 但是系统研究板蓝根抗流感病毒的活性成分和作用机理目前还是一个空白。

1.1 抗流感病毒化学成分 现已报道具有抗流感病毒活性的成分或已有: 7S, 8R, 8R- (+)- 落叶松树脂醇-4, 4'-O-D-吡喃葡萄糖、告伊春、靛玉红、尿苷、鸟苷、腺苷、靛玉红、异牡荆苷、靛蓝、琥珀酸、蒙花苷、表告依春、4-3(H)喹唑酮、黑芥子苷、紫丁香苷、新橙皮苷、异甘草素、异落叶松

脂醇、板蓝根凝集素、板蓝根多糖、板蓝根水提物^[4-6]。可见, 板蓝根的抗流感病毒活性物质基础是多种成分的组合, 共同发挥抗流感病毒作用。

1.2 抗流感病毒作用机制 相对于板蓝根抗流感病毒活性成分的研究, 关于板蓝根的抗流感病毒作用的机制研究较少, 综合以往的研究板蓝根抗流感病毒的作用机制可能有以下几方面: ①药材中的尿苷、鸟苷、腺苷等核苷类成分能干扰病毒核酸的合成^[4]; ②板蓝根凝集素而可阻断新生流感病毒核的蛋白(NP)表达^[7]。也有学者发现, 板蓝根凝集素对流感病毒具有直接杀灭、预防和较好的治疗作用, 抑制效果与血凝活性的高低呈正相关, 血凝效价越高, 抑制流感病毒的效果越好^[8]。③杨子峰等^[5]研究结果显示板蓝根多糖, 在体外对多种亚型的甲型流感及乙型流感病毒均有抑制作用; 其作用机制为直接抑制流感病毒表面的血凝素(HA), 从而阻止病毒感染。同时诱导流感病毒耐药实验试验中对流感病毒施加一定药物压力, 连续体外传代 6 代, 传代毒株对板蓝根多糖始终保持稳定的敏感性, 并没有显示任何耐药性^[9]。④7S, 8R, 8R- (+)- 落叶松树脂醇-4, 4'-O-D-吡喃葡萄糖作用于病毒复制的早期阶段, 通过干预流感病毒早期蛋白 NP 的表达及核输出途径, 从而抑制流感病毒的复制繁殖。此外有研究报道, 在体内试验中核单体可以显著延长小鼠生存时间, 增加感染病毒的存活率, 同时还明显降低了病毒感染小鼠肺指数^[10]。⑤也有研究者认为板蓝根主要是通过调节

[收稿日期] 2013-10-21

[基金项目] 十二五国家科技重大新药创制国家重大科技专项 (编号: 2013ZX09201021); 国家自然科学基金项目 (编号: U1201227); 广东省自然科学基金项目 (编号: S2012010008276)

[作者简介] 李莉 (1979-), 女, 医学博士, 主治医师, 主要从事医学病毒学研究。

[通讯作者] 杨子峰, E-mail: jeffyah@163.com

免疫系统的作用来发挥抗病毒的作用^[11]；板蓝根中的有机酸能够清除人体内的内毒素和过氧自由基，从而保护机体不受高烧的伤害，间接发挥抗病毒作用^[12]；板蓝根多糖能够提高机体的免疫力，从而提高机体对病毒的抵抗力。有国外学者报道靛玉红主要是通过抑制流感病毒感染引起的炎症因子如人正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)释放，而不具备直接抑制病毒体的作用^[2]。

2 板蓝根抗流感病毒多组分、多靶点研究思路

中药是典型的复杂物质体系，化合物类别多样，成分含量差异性大。中药的研究有别于西药研究，西药的化学实体为单一化合物，通过作用于特定的靶点而发挥药效，具有专一性、针对性的特点；而传统中药的研究讲究物质基础是活性物质群，按一定要求配伍组合活性物质群，从而作用于多个靶点，经多途径的整合而发挥作用，呈现多效性^[13]。有学者认为到目前为止板蓝根抗病毒物质基础的研究未取得实质性的突破，是因为以往的板蓝根抗流感病毒的研究只是片面地追求其发挥抗病毒作用的某一成分或组分(关键组分)，而忽视了多组分构成的整体所起的协同作用，违背了中药整体性的特点^[14]。目前，找到的成分大多不是主要成分，一些抗病毒微量成分总共还不到百分之几，因此很可能这些成分具有不同药理特点，通过协同作用发挥抗病毒作用。还有一种可能就是板蓝根的主要成分中还存在未被认识的抗病毒主导成分。这些假设仍需要更多深入研究，尤其需要药物化学和抗病毒药理学者的密切合作才能实现。

系统生物学(systems biology)是近年来随着生命科学的快速发展而逐渐形成的新兴学科。系统生物学是研究一个生物系统中所有组成成分(如基因、mRNA、蛋白质等)的构成，以及特定条件下这些组分间相互关系的学科，具有“整体、动态、层次、整合”的特点^[15]。其观点与中药用药讲究“君臣佐使，七情和合”的配伍规律相符合，正是通过整体、全面的治疗方法对一种疾病进行“纠偏”，通过多条通路、多个靶点达到药效作用，从而达到改善疾病的作用^[16]。板蓝根化学成分复杂，目前已发现的单体或组分的药效并不显著，但是总提物始终被认为具有抗流感病毒药效，因此板蓝根抗流感病毒的作用机制很有可能是多成分相互协调、多靶点相互作用从而达到整合协同作用。开展中药多成分、多途径、多靶点作

用机制研究，需要具备以下条件：①各组分的化学结构清晰；②明确病原体存在的多个靶点；③确定了部分组分的药效和作用机制。在此基础上，再对不同组分进行联合用药，观察彼此有无增效作用。

随着系统生物学的出现，多成分、多途径、多靶点作用机制的研究模式逐渐被引入到现代中药研究中，其中也不乏成功的典范，例如，中药复方黄黛片治疗白血病的多成分协同整合作用机制研究，是国际上首个使用分子生物学方法证明，该药通过多成分、多靶点协同作用治疗白血病。除此之外，用于治疗艾滋病的“鸡尾酒疗法”也是抗病毒多靶点研究的经典范例。常用的抗艾滋病药物，在单独治疗患者时，均会产生不同程度的抗药性，但是通过一种蛋白酶抑制剂与两种逆转录酶抑制剂的抗病毒药物联合使用来治疗艾滋病，可以减少单一用药产生的抗药性，最大限度地抑制病毒的复制^[17]。抗癌药物方面，有研究显示将奥沙利铂与谷胱甘肽联合使用可以减轻放、化疗的毒副作用，但不会影响奥沙利铂的抗肿瘤作用。对于板蓝根，也曾有学者从生化机制方面对板蓝根多成分协同发挥抗病毒方面做了研究，认为可通过其多糖组分协同其蛋白组分，作用于细胞膜表面的唾液酸，与流感病毒产生竞争性吸附，以包被方式保护细胞，有效预防了病毒对细胞的感染^[18]。

流感病毒较易发生变异(如抗原漂移或转变)，产生不同程度的突变株，进而发生耐药情况。2009 年新甲流的爆发更是揭示了有关抗流感病毒药物面临的一系列严重的问题，美国 CDC 监测资料显示 2009 年流感病毒株出现突变，导致于 M2 离子通道抑制剂全部耐药。针对日益严重的耐药问题，国外学者已经开始了对于 M2 离子通道的胺胺类和神经氨酸酶的磷酸奥司他韦联合用药的研究，结果显示在感染 H5N1 小鼠动物实验中，联合用药后的保护率，较单独使用达菲或金刚烷胺明显升高^[19]。杨子峰等^[9]结果显示板蓝根粗多糖组分比起化学药物金刚烷胺更不易于产生耐药性。可见在各组分的化学结构清晰的基础上，对不同组分进行联合用药治疗流感完全可以开辟一片新的研究领域，这也十分符合中药“配伍”用药的特点，而且还可以防止或推迟耐药株的出现；通过多组分配伍协同达到增强抗病毒活性的效果。

3 结语

板蓝根入药已逾两千余年，长期以来被广泛用于

防治流行性感冒，最大的优势就是临床治疗呼吸道病毒性疾病。国内对板蓝根的有效成分及其药理活性开展了大量的研究，但整体上存在科技含量低，低水平重复，存在抗病毒作用机理不明确、药效物质基础不清晰的两大瓶颈。大多停留在体外抗病毒活性筛选，并没有深入探索其作用靶点、环节以及可能干预通路等，此外药效的分子机制的研究更少。多成分、多靶点、整合协同的研究模式，不但遵循了中药用药“君臣佐使，七情和合”的配伍规律，也体现了现代西方科学的精准和缜密，有利于全面探索板蓝根抗流感作用机制，对于中药现代化和国际化，意义深远。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [2] Shin EK, Kim DH, Lim H, et al. The anti-inflammatory effects of a methanolic extract from Radix Isatidis in murine macrophages and mice [J]. *Inflammation*, 2010, 33(2): 110-118.
- [3] Chan H-L, Yip H-Y, Mak N-K, et al. Modulatory effects and action mechanisms of tryptanthrin on murine myeloid leukemia cells[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2009, 6(5): 335-342.
- [4] 方建国, 万进, 汤杰, 等. 板蓝根防治病毒感染性疾病的研究概况[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(24): 1743-1745.
- [5] 杨子峰, 王玉涛, 秦笙, 等. 板蓝根水提物 S-03 体外抑制甲、乙型流感病毒感染的实验研究[J]. *病毒学报*, 2011, 27(3): 218-223.
- [6] Yang Z, Wang Y, Zheng Z, et al. Antiviral activity of Isatis indigotica root-derived demastanin B against human and avian influenza A and B viruses in vitro[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2013, 31(4): 867.
- [7] 徐咏书, 孙坚, 何士勤. 三种板蓝根制剂对流感病毒核蛋白表达的影响[J]. *山东医药*, 2010, 50(27): 8-10.
- [8] 胡兴昌, 郑伟强. 板蓝根粗提液抑制流感病毒的实验研究[J]. *上海师范大学学报: 自然科学版*, 2003, 32(1): 62-65.
- [9] Yang Z, Wang Y, Zhong S. In vitro inhibition of influenza virus infection by a crude extract from Isatis indigotica root resulting in the prevention of viral attachment[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2012, 5(3): 793-799.
- [10] 孙东东, 严世海, 陈建伟, 等. 板蓝根有效组分的抗病毒活性研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(1): 53-55.
- [11] 金明哲, 任东鲜, 孟繁平, 等. 板蓝根对机体免疫功能及流感病毒 FM1 的作用[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(2): 394-396.
- [12] 李苑, 陈亦, 胡兴昌. 板蓝根枸杞提取液对小鼠免疫功能影响的比较[J]. *上海师范大学学报: 自然科学版*, 2006, 35(5): 83-86.
- [13] 安益强, 贾晓斌, 袁海建, 等. 板蓝根抗病毒物质基础研究思路[J]. *中草药*, 2009, 39(4): 616-619.
- [14] 贾晓斌, 施峰, 陈彦, 等. 中药板蓝根抗呼吸道病毒物质基础研究的思路与实践[C]// 第十二届中国科协年会 22 分会场——“中医药在重大公共卫生事件中的地位和作用论坛”论文集. 2010.
- [15] 潘国凤, 张晓东. 系统生物学与多靶点抗癌中药的研发[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(5): 229-231.
- [16] 何婷, 尚靖. 药物多组分多靶点研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(7): 166-167.
- [17] Gozlan M. Update on HIV transmission and pathogenesis[J]. *The Lancet*, 1995, 346(8985): 1290.
- [18] 吴灵感. 板蓝根抗流感病毒的生化机理研究[D]. 福州: 福州大学, 2005.
- [19] Ilyushina NA, Hoffmann E, Salomon R, et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice [J]. *Antiviral Therapy*, 2007, 12(3): 363.

(责任编辑: 马力)