

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.07.001

虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质探究*

唐荣霜¹, 石 洲¹, 帅小翠^{1,2}, 童荣生^{1,2}, 李晋奇^{1,2,Δ}

(1. 电子科技大学医学院·个体化药物治疗四川省重点实验室, 四川 成都 610072; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 四川 成都 610072)

摘要:目的 探讨虎杖解毒颗粒防治新型冠状病毒肺炎的药效物质及作用机制。方法 以“虎杖”“抗病毒”“冠状病毒机制”等为关键词,检索国内外相关文献,总结虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质、抗冠状病毒的潜在药效物质,并运用Cytoscape 3.7.2软件进行分析。结果 虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质包括板蓝根多糖、大黄素、野鸢尾苷元等53个成分,抗冠状病毒的潜在药效物质包括白藜芦醇、大黄素、芦荟大黄素等89个成分,抗冠状病毒的潜在药效物质包括白藜芦醇、青蒿素、大黄素等19个成分。抗冠状病毒的潜在作用机制包括促进I型干扰素抗病毒、抑制NF- κ B、胞外信号调节激酶(ERK)/促分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/AKT信号通路等。结论 虎杖解毒颗粒中的多种成分具有抗病毒作用,其抗病毒和抗冠状病毒的机制可能与促进I型干扰素抗病毒,以及抑制NF- κ B、ERK/MAPK、PI3K/AKT信号通路有关,但需通过相关试验进行验证。

关键词:虎杖解毒颗粒;新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;抗病毒;抗冠状病毒;药效物质

中图分类号:R932;R285.5;R254.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)07-0001-08

Antivirus Pharmacodynamic Materials of Huzhang Jiedu Granules

TANG Rongshuang¹, SHI Zhou¹, SHUAI Xiaocui^{1,2}, TONG Rongsheng^{1,2}, LI Jinqi^{1,2}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China·Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan, China 610072; 2. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: **Objective** To investigate the pharmacodynamic materials and mechanism of Huzhang Jiedu Granules in the prevention and treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19). **Methods** The relevant literature at home and abroad was searched with the keywords of *Polygonum cuspidatum*, antiviral, coronavirus mechanism and so on. The antiviral pharmacodynamic materials, the anti-coronavirus pharmacodynamic materials, and the potential anti-SARS-CoV-2 pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules were summarized, and they were analyzed by Cytoscape 3.7.2 software. **Results** The antiviral pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules included 53 components, such as *Radix Isatidis* polysaccharide, emodin and wild iris. The anti-coronavirus pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules included 89 components, such as resveratrol, emodin and aloe emodin. The potential anti-SARS-CoV-2 pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules included 19 components, such as resveratrol, artemisinin and emodin. The potential mechanisms of anti-SARS-CoV-2 included promoting antiviral effect of type I interferon, inhibiting nuclear factor- κ B (NF- κ B), extracellular signal-regulated kinase(ERK)/mitogen-activated protein kinase(MAPK), phosphatidylinositol 3 kinase(PI3K)/AKT signaling pathway and so on. **Conclusion** Many components in Huzhang Jiedu Granules have a antiviral effect. The mechanism of antiviral and anti-coronavirus may be related to promoting antiviral effect of type I interferon and inhibiting NF- κ B, ERK/MAPK and PI3K/AKT signaling pathways, but it needs to be verified by relevant experiments.

Key words: Huzhang Jiedu Granules; SARS-CoV-2; coronavirus disease 2019; antiviral; anti-coronavirus; pharmacodynamic materials

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的疾病,具有传染性强、人群普遍易感等特点,临床表现以发热、干咳、乏力为主,少数患者伴有鼻塞、流涕、肌痛、腹泻等;重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒、凝血功能障碍等^[1],目前尚无治疗的特效药。中医认为,COVID-19属疫病范畴,病机为“湿、热、毒、瘀”,治疗以清热解毒祛湿药物为主,同时强

调辨证施治。在COVID-19疫情的防治中,临床运用化学药联合中药治疗,疗效较好。虎杖解毒颗粒为四川省人民医院的经验方,作为医疗机构制剂应用已有30余年,疗效显著,不良反应少,广受好评^[2]。COVID-19疫情期间,虎杖解毒颗粒用于防治COVID-19,并装备于国家(四川)紧急医学救援队,在方舱医院得到了应用,临床反馈较好。现代药理学研究表明,虎杖、贯众、板蓝根等对多种病毒具有抑制作用。本研究中以“虎杖”“抗病毒”“冠状病毒机制”等为关键词检索国内外相关文

*基金项目:四川省省级科研院所基本科研业务费项目[2017YSKY0001];四川省科技计划项目[2019YJ0576];四川省科技厅重点研发计划[2019YFS0514]。

第一作者:唐荣霜,女,在读硕士研究生,研究方向为药物研究与转化,(电子信箱)2441379258@qq.com。

Δ通信作者:李晋奇,男,博士研究生,副研究员,研究方向为中药药理学,(电子信箱)lijinqi2002@126.com。

献,总结了虎杖解毒颗粒抗病毒和抗新型冠状病毒的药效物质,拟探讨其抗新型冠状病毒的潜在药效物质和作用机制,为临床应用和新药研发提供参考。

1 抗病毒药效物质分析

虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质见表 1。运用 Cytoscape 3. 7. 2 软件构建虎杖解毒颗粒抗病毒成分-病毒网络。详见图 1。节点代表成分和病毒,边代表两者间的相互作用。虎杖解毒颗粒抗病毒成分-病毒网络共

有 92 个节点(53 个成分节点,39 个病毒节点)和 147 条边。然后运用 NetworkAnalyzer 功能对网络进行拓扑学分析,以度值对节点进行筛选,度值表示网络中与该节点直接相连的节点数目,其大小反映了节点在网络中的重要程度。筛选度值大于中位数的成分节点为网络中的重要节点,主要包括板蓝根多糖、大黄素、野鸢尾苷元、落叶松脂素-4,4'-二-O- β -D-二葡萄糖苷、次野鸢尾苷元、德鸢尾苷元、鸢尾苷元、野鸢尾苷、德鸢尾

表 1 虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质

Tab. 1 The antiviral pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules

药物	成分	病毒类别	药效作用及作用机制
虎杖	大黄素	单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)、单纯疱疹病毒 2 型(HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、伪狂犬病病毒(PRV)、流感病毒(Flu)、副流感病毒(PIV)、柯萨奇病毒 B3 型(CVB3)、人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)、柯萨奇病毒 B4 型(CVB4)、EB 病毒(EBV)	治疗 HSV-1 皮肤感染效果好于阿昔洛韦 ^[13] ;对 HSV-2、CVB3 有直接杀灭、抑制增殖及阻断感染作用,药效强于阿昔洛韦 ^[14] ;抑制血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)表达,通过 Toll 样受体 9(TLR9)诱导 β 干扰素(IFN- β)的表达,从而抑制 Flu 复制 ^[15] ;抗 HIV-1 的半数抑制浓度(IC_{50})为 36.3 μ mol/L ^[16] ;抑制 CVB4 在人喉皮样癌细胞(Hep-2)的进入和复制及诱导细胞凋亡 ^[17] ;抑制 EBV 早期基因转录和裂解蛋白 RTA、Zta 和 EB 病毒扩散性早期抗原(EA-D)的表达,减少 EBV 的 DNA 复制 ^[18]
	虎杖苷	甲型 H1N1 流感病毒(H1N1)	通过调节 β_1 干扰素(IFN- β_1)、白细胞介素 29(IL-29)、干扰素调节因子 3(IRF3)等基因的表达抗 H1N1 ^[9]
	白藜芦醇	H1N1、乙型肝炎病毒(HBV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、鸭瘟病毒(DPV)、肠道病毒 71 型(EV71)	通过调节 IFN- β_1 、IL-29、IRF3 等基因的表达抗 H1N1 ^[9] ;显著抑制 H1N1 的 NA 活性 ^[10] ;抑制 HA 和 NA 的表达,通过 TLR9 诱导 IFN- β 的表达而抑制 Flu 复制 ^[15] ;大剂量显著抗 HBV ^[11] ;高剂量抑制与 HIV 同属逆转录病毒科的 Friend 型鼠白血病病毒(FLV)引起的脾肿大和胸腺萎缩,明显升高外周血 T 淋巴细胞亚群(CD ₃ ⁺ 、CD ₄ ⁺ 、CD ₈ ⁺)水平,调整 CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 比值趋向正常 ^[12] ;抑制 DPV 早期基因的转录,阻碍病毒核酸复制和调节病毒感染相关的细胞因子 ^[13] ;抗 EV71 作用显著 ^[14]
贯众	儿茶素-3-O-没食子酸酯	H1N1	显著抑制 H1N1 的 NA 活性,细胞病变效应(CPE)测试表明具有显著抗 H1N1 效果 ^[10]
	(E)-3,5,12-trihydroxy-oxystilbene-3-O- β -D-glucopyranoside-2'-(3",4",5"-trihydroxybenzoate)	H1N1	显著抑制 H1N1 的 NA 活性,CPE 测试表明具有显著抗 H1N1 效果 ^[10]
	绵马酸 ABA	H1N1	抑制 H1N1 活性 ^[15]
贯众	绵马酸 ABB	H1N1	抑制 H1N1 活性 ^[15]
	绵马酸 ABP	H1N1	抑制 H1N1 活性 ^[15]
	黄绵马酸 AB	猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)	诱导猪肺泡巨噬细胞中 α 干扰素(IFN- α)、IFN- β 和白细胞介素 1 β (IL-1 β)的表达,抑制 PRRSV 的复制 ^[16]
贯众	绵马贯众素 ABBA	H1N1、H3N2 流感病毒(H3N2)、H5N1 禽流感病毒(H5N1)、H7N9 禽流感病毒(H7N9)	通过分子对接及 NA 抑制实验研究,发现抗 H1N1 作用较强 ^[15] ;对 NA 抑制作用最显著,且对多种 Flu 毒株均有较好的抑制作用 ^[17] ;显著提高感染 Flu 小鼠的存活率,减轻感染 H5N1 小鼠的肺部炎症和病毒载量,呈现良好的量效关系 ^[18] ;抗 H5N1 的 NA 活性 ^[19] ;绵马贯众素 ABBA 及其类似物尤其是由多酚基组成的 AB,可能对 H7N9 有较好治疗作用 ^[20]
	crassirhizomside A	HIV-1	抑制 HIV 逆转录酶相关脱氧核糖核酸(DNA)聚合酶[核糖核酸(RNA)依赖的 DNA 聚合酶和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶]和核糖核酸酶 H(RNase H)的活性,对 HIV-1 具有抑制作用 ^[21]
	crassirhizomside B	HIV-1	抑制 HIV 逆转录酶相关 DNA 聚合酶(RNA 依赖的 DNA 聚合酶和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶)和 RNase H 的活性,对 HIV-1 具有抑制作用 ^[21]
贯众	crassirhizomside C	HIV-1	抑制 HIV 逆转录酶相关 DNA 聚合酶(RNA 依赖的 DNA 聚合酶和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶)和 RNase H 的活性,对 HIV-1 具有抑制作用 ^[21]
	sutchuenoside A	HIV-1	抑制 HIV 逆转录酶相关 DNA 聚合酶(RNA 依赖的 DNA 聚合酶和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶)和 RNase H 的活性,对 HIV-1 具有抑制作用 ^[21]
	山柰酚	HIV-1	抑制 HIV 逆转录酶相关 DNA 聚合酶(RNA 依赖的 DNA 聚合酶和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶)和 RNase H 的活性,对 HIV-1 具有抑制作用 ^[21]
贯众	表儿茶素	H1N1	显著抗 H1N1 作用 ^[22]

续表 1 虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质

Tab. 1 The antiviral pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules

药物	成分	病毒类别	药效作用及作用机制
青蒿	青蒿素	Flu、CVB3、HBV、丙型肝炎病毒(HCV)、PRRSV	对 Flu 的作用性质为抑制,而非杀灭 ^[23] ;不同程度阻断病毒吸附和抑制病毒复制,明显抑制 CVB3 核酸复制与蛋白表达 ^[24] ;具有抗 HBV 作用,可减少从受感染细胞向培养基释放乙型肝炎表面抗原(HBsAg) ^[25] ;在体外对 HCV 有效,且在血色素存在的情况下,抗病毒能力增强,但对宿主细胞无毒性作用,抗 HCV 作用可能是通过诱导活性氧而实现的 ^[26-27] ;具有体外抗 PRRSV 作用 ^[28]
白芷	缩合鞣质(CTA)	HSV-2、HBV	显著抗 HSV-2 活性和潜在抗 HBV 活性 ^[29]
	欧前胡素	HIV-1	通过 sp1 依赖途径抑制 HIV-1 复制 ^[30]
	氧化前胡素	HIV	明显抗 HIV 活性 ^[31]
	白芷多糖	犬细小病毒(CPV)	显著促进猫肾细胞(F81)抵抗 CPV 感染,具有抗 CPV 作用 ^[32]
川射干	鸢尾苷、德鸢尾苷、野鸢尾苷组成的异黄酮苷混合物	呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒 3 型(Adv-3)、腺病毒 7 型(Adv-7)、HSV-1、HSV-2、鼻病毒 3 型(HRV-3)、柯萨奇 16(CVA16)	通过阻断病毒成熟、穿入及复制等发挥抗病毒作用 ^[33]
板蓝根	鸢尾苷元、德鸢尾苷元、野鸢尾苷元、次野鸢尾苷元组成的异黄酮苷元混合物	RSV、Adv-3、Adv-7、HSV-1、HSV-2、HRV-3、CVA16	通过阻断病毒成熟、穿入及复制等发挥抗病毒作用 ^[33]
	野鸢尾黄素(野鸢尾苷元)	Flu、柯萨奇病毒(COX)、埃可病毒(ECHO)	抗 Flu、COX、ECHO 引起的细胞病变等 ^[34]
	靛玉红	流感病毒亚甲型鼠肺适应株(FM1)、乙型脑炎病毒(JEV)	显著抗 FM1 作用 ^[35] ;对 JEV 有一定抑制作用并呈浓度依赖性,抗病毒机制与阻断病毒附着有关,且具有较强的病毒杀灭活性作用,对感染 JEV 的小鼠模型具有较强保护作用 ^[36]
板蓝根	靛蓝	FM1、RSV、JEV	显著抗 FM1、RSV 作用 ^[35] ;对 JEV 有一定抑制作用并呈浓度依赖性,抗病毒机制与阻断病毒附着有关,且具有较强的病毒杀灭活性作用 ^[36] ;抑制 Flu 的 NA 和 HA 活性,具有直接抗病毒作用 ^[37]
	2,4-(1H,3H)-喹唑二酮	H1N1	较弱抗 H1N1 作用 ^[38]
	4(3H)-喹唑酮	FM1、COX	显著抗 FM1、COX 作用,能较好抑制 Flu 的 NA 活性 ^[37]
	3-[2'-(5'-羟甲基)咪唑基]-1(2H)-异喹啉酮-7-O-β-D-葡萄糖苷	HSV-2	显著抗 HSV-2 作用 ^[39]
	Capparidolide A	Flu	广谱抗 Flu 作用,且能更有效地抑制 Flu 诱导的宿主细胞中促炎因子的表达,其作用机制可能是抑制宿主 IFN 信号通路的激活 ^[40]
	异牡荆苷	FM1、RSV	抗 FM1、RSV 作用,抗 FM1 效果显著 ^[35]
	蒙花苷	FM1	抗 FM1 作用 ^[35]
	新橙皮苷	FM1	抗 FM1 作用 ^[35]
	异甘草素	FM1、RSV	抗 FM1、RSV 作用,抗 RSV 效果显著 ^[35]
	4'-羟基-7-甲氧基异黄酮	H3N2、HSV-1、CVB3	抑制 H3N2、HSV-1、CVB3 活性 ^[41]
板蓝根	落叶松脂素	甲型流感病毒(Flu A)	显著抗 Flu A 作用 ^[42]
	落叶松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷	HSV、H1N1	抑制 HSV 活性 ^[39] ;明显抑制 H1N1 诱导的犬肾细胞(MDCK)的 CPE,减少病毒诱导的 NF-κB 活化,但不影响病毒核糖核蛋白(RNP)复合物在感染后期从细胞核排出,能抑制病毒诱导的促炎分子白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素 8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)和 IFN-α 表达 ^[43]
	落叶松脂素-4,4'-二-O-β-D-二葡萄糖苷(直铁线莲宁 B)	HSV、H1N1、H3N2、H6N2 禽流感病毒(H6N2)、H7N3 禽流感病毒(H7N3)、H9N2 禽流感病毒(H9N2)、乙型流感病毒(Flu B)	抑制 HSV 活性 ^[39] ;对 H1N1、H3N2、H6N2、H7N3、H9N2、Flu B 有不同程度的抑制作用 ^[44]
	异落叶松脂醇	甲型流感病毒 A/PR8/34(H1N1)	明显延长感染小鼠存活天数,减少感染小鼠死亡率,对感染小鼠具有较好保护作用 ^[45]
	紫丁香苷(丁香苷)	FM1、RSV、HSV	抗 HSV、FM1、RSV 作用 ^[35,39]
	板蓝根多糖	H1N1、H3N2、H6N2、H7N3、H9N2、Flu B、HSV-2、PRRSV 及猪圆环病毒 2 型(PCV2)、鸡新城疫病毒(NDV)、小鹅瘟病毒(GPV)	直接抗 Flu,促抗 Flu 免疫球蛋白 G(IgG)抗体生成,可作为抗病毒疫苗的佐剂 ^[46] ;可通过调节机体免疫功能提高小鼠抗 HSV-2 感染能力 ^[47] ;在细胞和动物水平上发挥直接和间接抗 H3N2 作用 ^[48] ;在体外通过抑制 Flu 表面的 HA 对不同亚型的 Flu A、Flu B 均有一定程度抑制作用 ^[49] ;通过抑制宿主 TLR3 信号转导抑制 Flu A 及 Flu A 诱导的炎性反应 ^[50]
	fructopyrano-(1→4)-glucopyranose(FG)	Flu A	在体外通过抑制 Flu 的 NA 发挥抗 Flu A 作用 ^[51]
	表告依春	FM1、H1N1	抗 FM1 作用 ^[35] ;对 H1N1 表现出剂量依赖性抑制作用 ^[52]
	告伊春	H1N1	对 H1N1 表现出剂量依赖性抑制作用,抑制作用强于表告依春 ^[52]
	黑芥子苷	FM1、RSV	抗 FM1、RSV 作用 ^[35]
板蓝根	板蓝根凝集素	Flu A	抑制 Flu A 核蛋白基因表达,从而抑制 Flu A 活性 ^[53] ;对 Flu 具有显著直接杀伤、预防及较好治疗作用,且抑制 Flu 的效果与板蓝根凝集素血凝活性的高低有关 ^[54]
	多肽	H1N1	明显抗 H1N1 作用 ^[55]
	腺苷	HSV-1	抑制 HSV-1 的生物合成,直接杀灭病毒,且病毒抑制率与浓度呈正相关 ^[56]
	琥珀酸	FM1	抗 FM1 作用 ^[35]



苷、鸢尾苷、青蒿素、白藜芦醇、绵马贯众素 ABBA、紫丁香苷、4'-羟基-7-甲氧基异黄酮、靛蓝等。这些成分的度值大于 2, 至少对 3 种病毒起作用, 可能是虎杖解毒颗粒抗病毒的主要成分。

2.1 冠状病毒在宿主细胞内复制、组装和致病机制

2.2 抗冠状病毒的药效物质

“ERK/MAPK 信号通路”、“虎杖”与“PI3K/AKT 信号通路”作为关键词分别检索,可得到虎杖促进 I 型干扰素抗病毒、抑制 NF- κ B 信号通路、抑制 PI3K/AKT 信号通路、抑制 ERK/MAPK 信号通路的药效成分。虎杖解毒颗粒中的贯众、青蒿、白芷、川射干、板蓝根促进 I 型干扰素抗病毒,抑制 NF- κ B, PI3K/AKT, ERK/MAPK 信号通路的药效成分的检索方式同上。通过查阅文献发现,虎杖、贯众、青蒿、白芷、川射干、板蓝根中的多种成分具有促进 I 型干扰素抗病毒,抑制 NF- κ B, ERK/MAPK, PI3K/AKT 信号通路激活的作用,说明虎杖解毒颗粒具有潜在的抗冠状病毒作用。详见表 2。

运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建虎杖解毒颗粒抗冠状病毒机制-成分网络。详见图 3。节点代表机制和成分,边代表机制和成分间的相互作用。虎杖解毒颗粒抗冠状病毒机制-成分网络共包括 93 个节点(4 个机制节点,89 个成分节点)和 177 条边。对网络进行拓扑特征分析,以度值大于中位数筛选虎杖解毒颗粒抗冠状病毒的重要成分。按度值降序对节点进行排序,白藜芦醇、大黄素、芦荟大黄素、木犀草素、青蒿素、槲皮素、 β -谷甾醇、大豆素、虎杖苷、大黄素甲醚、大黄酸、芹菜素、山柰酚、紫花前胡醇当归酯、齐墩果酸、熊果酸、咖啡酸、东莨菪内酯、滨蒿内酯、 β -石竹烯、 β -榄香烯、欧前胡素、蛇床子素、丁子香酚、鸢尾苷元、茶叶花宁、染料木素、异鼠李素、粗毛豚草素、甘草素、异甘草素的度值均大于中位数 2,表明这些成分在网络中起着重要作用,可能为虎杖解毒颗粒抗冠状病毒的重要成分。

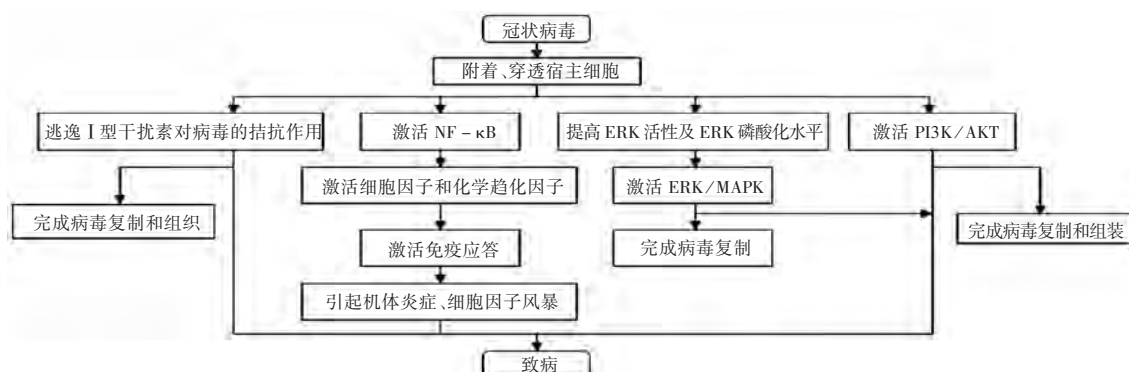


图 2 冠状病毒在宿主细胞内复制、组装和致病机制

Fig. 2 Replication, assembly and pathogenic mechanism of coronavirus in host cells

表 2 虎杖解毒颗粒抗冠状病毒的药效物质

Tab. 2 The anti-coronavirus pharmacodynamic materials of Huzhang Jiedu Granules

抗冠状病毒机制	成分数量(个)	有效成分
促进 I 型干扰素抗病毒	12	白藜芦醇、大黄素、芦荟大黄素、槲皮素、木犀草素、β-谷甾醇、黄绵马酸 AB、大豆素、青蒿素、靛玉红、板蓝根多糖、表告依春
抑制 NF-κB 信号通路	74	白藜芦醇、虎杖苷、大黄素、大黄素甲醚-8-O-β-吡喃葡萄糖苷、芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚、槲皮素、槲皮素-3-葡萄糖苷、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、芹菜素、山柰酚、儿茶素、木犀草素、β-谷甾醇、紫花前胡醇当归酯、2-Methoxystyrene、原儿茶酸、豆甾醇、肉豆蔻酸、齐墩果酸、β-胡萝卜素、没食子酸、柠檬酸、金丝桃苷、大豆素、熊果酸、紫云英苷、杜鹃素、咖啡酸、表儿茶素、青蒿素、异泽兰黄素、水杨酸、东莨菪内酯、滨蒿内酯、香豆素、α-蒎烯、β-石竹烯、D-柠檬烯、β-榄香烯、桉油精、α-松油醇、紫花牡荆素、欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素、蛇床子素、十四醇、丁香酚、花椒毒酚、异补骨脂素、伞形花内酯、佛手柑内酯、紫花前胡苷、花椒毒素、鸢尾苷、鸢尾苷元、茶叶花宁、染料木素、异鼠李素、粗毛豚草素、板蓝根多糖、水杨酸、丁香酸、蒙花苷、新橙皮苷、甘草素、异甘草素、腺苷、紫丁香苷、5-羟甲基糠醛、落叶松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷
抑制 ERK/MAPK 信号通路	48	白藜芦醇、虎杖苷、大黄素、大黄素甲醚-8-O-β-吡喃葡萄糖苷、白藜芦醇-4-O-D-(2'-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷、2-甲氧基-6-乙酰-7-甲基胡桃酮、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、芹菜素、山柰酚、儿茶素、木犀草素、紫花前胡醇当归酯、表儿茶素没食子酸酯、齐墩果酸、β-胡萝卜素、熊果酸、杜鹃素、咖啡酸、表儿茶素、青蒿素、异泽兰黄素、东莨菪内酯、滨蒿内酯、β-石竹烯、β-榄香烯、D-柠檬烯、欧前胡素、蛇床子素、丁香酚、异欧前胡素、补骨脂素、异补骨脂素、花椒毒素、鸢尾苷元、染料木素、茶叶花宁、异鼠李素、粗毛豚草素、靛红、丁香酸、蒙花苷、异甘草素、甘草素、5-羟甲基糠醛
抑制 PI3K/AKT 信号通路	43	虎杖苷、白藜芦醇、大黄素、羟基大黄素、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸、槲皮素、芹菜素、山柰酚、木犀草素、β-谷甾醇、紫花前胡醇当归酯、齐墩果酸、没食子酸、大豆素、熊果酸、胡萝卜苷、硬脂酸、咖啡酸、邻苯二甲酸二丁酯、青蒿素、雪松醇(柏木醇)、东莨菪内酯、滨蒿内酯、β-石竹烯、β-榄香烯、紫花牡荆素、欧前胡素、蛇床子素、棕榈酸、丁香酚、欧芹酚、珊瑚菜内酯、胡萝卜苷、鸢尾苷元、染料木素、茶叶花宁、异鼠李素、粗毛豚草素、N,N'-二环己基-N-花生四烯基酰胺、甘草素、异甘草素

3 抗新型冠状病毒的潜在药效物质分析

SARS-CoV-2 是一种全新的可引起人类感染的冠状病毒,属 β 属冠状病毒。虎杖解毒颗粒中的虎杖、贯众、青蒿、川射干、板蓝根等多种病毒如 HSV-1, HSV-2, HIV, CVB3, HBV, VZV, RSV 和 Flu A, Flu B 均有抑制作用,且对 SARS-CoV-2 也具有抑制作用。将虎杖解毒颗粒抗病毒成分与抗冠状病毒成分进行重复比对,得到的交集成分可能为虎杖解毒颗粒抗新型冠状病毒的药效物质。利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建虎杖解毒颗粒抗新型冠状病毒成分-机制网络。详见图 4。该网络中共有 23 个节点(包括 19 个成分节点和 4 个机制节点)和 41 条边。其中,19 个成分包括白藜芦醇、青蒿素、大黄素、虎杖苷、异甘草素、山柰酚、欧前胡素、鸢尾苷元、蒙花苷、表儿茶素、板蓝根多糖、靛玉红、新橙皮苷、黄绵马酸 AB、落叶松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷、紫丁香苷(丁香苷)、表告依春、腺苷、鸢尾苷,可能是

虎杖解毒颗粒抗新型冠状病毒的药效物质;4 个机制分别为促进 I 型干扰素抗病毒,抑制 NF-κB, ERK/MAPK, PI3K/AKT 信号通路,虎杖解毒颗粒可能通过这些机制下调相关炎症因子的表达,调节机体的免疫反应和炎症反应,抑制病毒的复制和组装,发挥抗 SARS-CoV-2 的作用。通过对网络进行拓扑属性分析,筛选大于平均度值的节点为关键节点,度值越大节点的形状越大,颜色越深。该网络的平均度值为 3.565,大于 3.565 的成分有白藜芦醇、大黄素、青蒿素,其度值均为 4。白藜芦醇、大黄素、青蒿素可能为虎杖解毒颗粒抗新型冠状病毒的关键成分。

4 结语

虎杖解毒颗粒具有清热、解毒功效,可用于上呼吸道感染,现代药理学研究表明,其含有的多种有效成分均有抗病毒作用。本研究结果表明,虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质主要包括板蓝根多糖、大黄素、野鸢尾苷

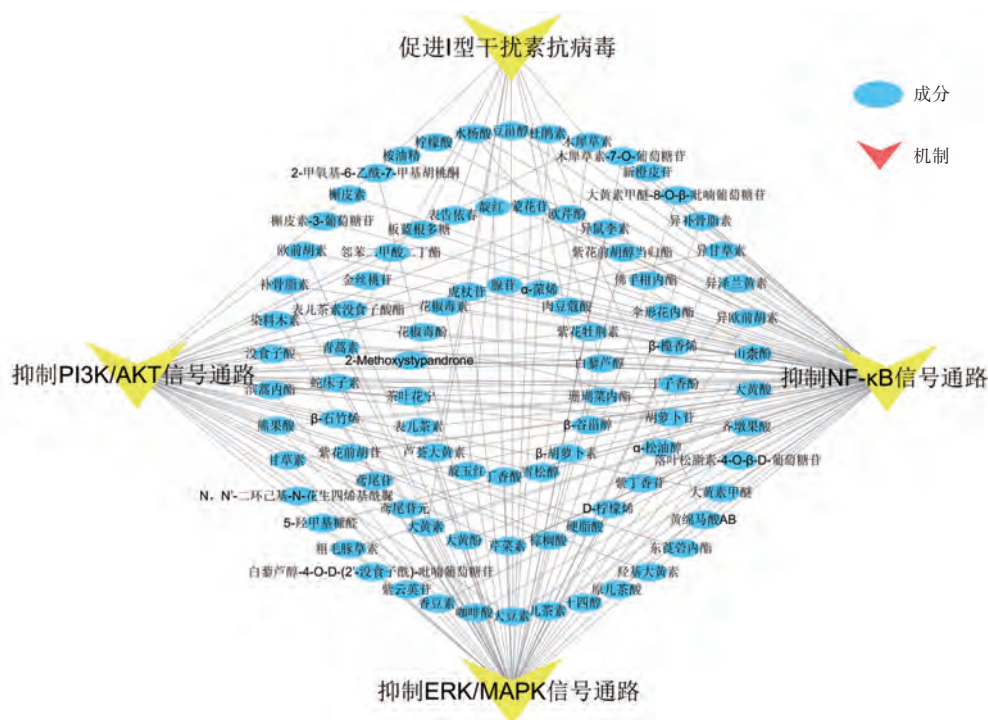


图3 虎杖解毒颗粒抗冠状病毒机制-成分网络图

Fig. 3 The anti-coronavirus mechanism-components network of Huzhang Jiedu Granules

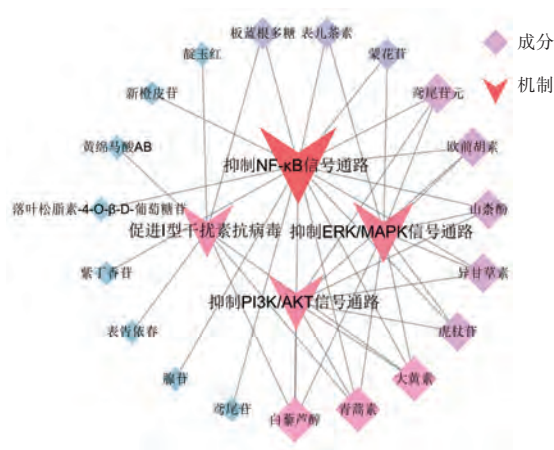


图4 虎杖解毒颗粒抗新型冠状病毒成分-机制网络图

Fig. 4 The anti-SARS-CoV-2 components-mechanism network of Huzhang Jiedu Granules

元、落叶松脂素-4,4'-二-O-β-D-二葡萄糖苷、次野鸢尾苷元等53个成分,抗冠状病毒的药效物质主要包括白藜芦醇、大黄素、芦荟大黄素、木犀草素、青蒿素等89个成分,抗新型冠状病毒的潜在药效物质主要包括白藜芦醇、青蒿素、大黄素、虎杖苷、异甘草素等19个成分;可能通过促进I型干扰素抗病毒,抑制NF-κB、ERK/MAPK、PI3K/AKT信号通路发挥抗SARS-CoV-2作用。可见,虎杖解毒颗粒中的多种成分具有抗病毒作用,可通过多成分、多信号通路来拮抗SARS-CoV-2。本研究中虽总结了虎杖解毒颗粒抗病毒和抗冠状病毒的药效物质、抗SARS-CoV-2的潜在药效物质和作用机制,但后续仍需

通过相关试验对虎杖解毒颗粒抗SARS-CoV-2的潜在药效物质和作用机制作进一步证实与探讨。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)的通知[EB/OL]. (2020-8-19) [2020-09-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [2] 白雨鑫. 虎杖解毒颗粒(无糖型)的研制[D]. 泸州:西南医科大学,2016.
- [3] 王志洁,黄铁牛,郭淑芳,等. 虎杖大黄素对豚鼠皮肤I型人疱疹病毒感染的治疗作用[J]. 安徽中医学院学报,2003,22(4):36-38.
- [4] 王志洁. 虎杖大黄素抗HSV-2、CVB3病毒的作用初探[J]. 安徽中医学院学报,1999,18(3):42-45.
- [5] LIN CJ, LIN HJ, CHEN TH, et al. *Polygonum cuspidatum* and Its Active Components Inhibit Replication of the Influenza Virus through Toll-Like Receptor 9-Induced Interferon Beta Expression[J]. PLoS One, 2015, 10(2):e0117602.
- [6] SCHINAZI RF, CHU CK, BABU JR, et al. Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus[J]. Antiviral Research, 1990, 13(5):265-272.
- [7] LIU Z, WEI F, CHEN LJ, et al. *In vitro* and *in vivo* studies of the inhibitory effects of emodin isolated from *Polygonum cuspidatum* on Coxsackievirus B4[J]. Molecules, 2013, 18(10):11842-11858.
- [8] YIU CY, CHEN SY, YANG TH, et al. Inhibition of Epstein-Barr virus lytic cycle by an ethyl acetate subfraction separated from *Polygonum cuspidatum* root and its major component, emodin[J]. Molecules, 2014, 19(1):1258-1272.

- [9] 刘伟伟. 抗病毒中药的固有免疫调节机理研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2010.
- [10] 陈考坛, 周伟玲, 刘嘉炜, 等. 虎杖抗 H1N1 流感病毒神经氨酸酶活性成分研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3068 - 3073.
- [11] 唐明增. 白藜芦醇抗实验性肝损伤和抗乙型肝炎病毒的药效学研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2005.
- [12] 杨子峰, 洪志哲, 唐明增, 等. 白藜芦醇对小鼠艾滋病治疗作用的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(2): 148 - 150.
- [13] 徐 娇. 抗鸭瘟病毒活性物质的筛选及白藜芦醇抗鸭瘟病毒活性与作用机制研究[D]. 成都:四川农业大学, 2014.
- [14] ZHANG L, LI YY, GU ZW, et al. Resveratrol inhibits enterovirus 71 replication and pro-inflammatory cytokine secretion in rhabdomyosarcoma cells through blocking IKKs/NF- κ B signaling pathway[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0116879.
- [15] 闫艳韬, 王 娟, 耿东浩, 等. 绵马贯众中间苯三酚类化合物抗 H1N1 流感病毒神经氨酸酶的活性成分筛选[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(1): 71 - 75.
- [16] YANG Q, GAO L, SI JY, et al. Inhibition of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by flavaspodic acid AB[J]. Antiviral Research, 2013, 97(1): 66 - 73.
- [17] 刘 畅, 闫艳韬, 王 娟, 等. 绵马贯众中间苯三酚类化合物抗流感病毒的活性筛选[J]. 中草药, 2018, 49(2): 305 - 312.
- [18] OU CB, ZHANG Q, WANG J, et al. Corrigendum: Dryocrassin ABBA, a novel active substance for use against amantadine-resistant H5N1 avian influenza virus[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1464.
- [19] 闫艳韬, 刘 畅, 王 娟, 等. 绵马贯众中流感病毒 H₅N₁ 神经氨酸酶抑制剂的筛选[J]. 中药材, 2018, 41(3): 691 - 698.
- [20] HOU B, LIU Z, YANG XB, et al. Total synthesis of dryocrassin ABBA and its analogues with potential inhibitory activity against drug-resistant neuraminidases[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(17): 3846 - 3852.
- [21] MIN BS, TOMIYAMA M, MA CM, et al. Kaempferol Acetylramnosides from the Rhizome of Dryopteris crassirhizoma and Their Inhibitory Effects on Three Different Activities of Human Immunodeficiency Virus-1 Reverse Transcriptase[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2001, 49(5): 546 - 550.
- [22] 邹月红. 东北贯众抗 H1N1 亚型猪流感病毒有效组分的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江大学, 2011.
- [23] 钱瑞生, 李柱良, 余建良, 等. 青蒿素的免疫作用和抗病毒作用[J]. 中医杂志, 1981, 22(6): 63 - 66.
- [24] 马培林, 张凤民, 宋维华, 等. 青蒿素抗柯萨奇 B 组病毒感染的实验观察[J]. 中国地方病学杂志, 2004, 23(5): 11 - 13.
- [25] ROMERO MR, EFFERTH T, SERRANO MA, et al. Effect of artemisinin/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an "in vitro" replicative system[J]. Antiviral Research, 2005, 68(2): 75 - 83.
- [26] PAESHUYSE J, COELMONT L, VLIENEN I, et al. Hemin potentiates the anti-hepatitis C virus activity of the antimalarial drug artemisinin[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006, 348(1): 139 - 144.
- [27] OBEID S, ALEN J, NGUYEN VH, et al. Artemisinin analogues as potent inhibitors of in vitro hepatitis C virus replication[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81783.
- [28] 刘 樱, 丁度伟, 高求炜, 等. 3 种中药及其提取物体外抗猪繁殖与呼吸综合征病毒作用的研究[J]. 中国畜牧兽医, 2016, 43(10): 2730 - 2735.
- [29] 张军峰, 谭 健, 蒲 菁, 等. 青蒿素抗病毒活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(4): 307 - 311.
- [30] SANCHEZ R, MARQUEZ N, GOMEZ-GONZALEZ M, et al. Imperatorin inhibits HIV-1 replication through an Sp1-dependent pathway[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(36): 37349 - 37359.
- [31] 赵 军. 呋喃香豆素抗人类免疫缺陷病毒活性研究进展[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(6): 486 - 488.
- [32] 封海波, 宋振辉, 刘 娟, 等. 7 种中药多糖对 F81 细胞抵抗细小病毒病毒感染能力的影响[J]. 中国兽医杂志, 2014, 50(1): 51 - 54.
- [33] 管仲莹, 李国信, 孟 莉, 等. 射干有效成分体外抗病毒实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1814 - 1816.
- [34] 古文亮, 秦民坚, 王峰涛. 中药射干的化学与药理研究进展[J]. 国外医药:植物药分册, 2000, 15(2): 57 - 60.
- [35] 叶未央, 李 祥, 陈建伟. 板蓝根中 11 个化学成分抗病毒药效的筛选[J]. 中国中医急症, 2011, 20(11): 1772 - 1774.
- [36] CHANG SJ, CHANG YC, LU KZ, et al. Antiviral Activity of Isatis indigotica Extract and Its Derived Indirubin against Japanese Encephalitis Virus[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 2012(6): 925830.
- [37] 侯宪邦. 板蓝根潜在药效成分发现及其作用机制的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
- [38] 徐丽华, 黄 芳, 陈 婷, 等. 板蓝根中的抗病毒活性成分[J]. 中国天然药物, 2005, 3(6): 359 - 360.
- [39] 何立巍, 董 伟, 杨婧妍, 等. 板蓝根抗病毒有效部位的化学成分及其活性研究[J]. 中草药, 2013, 44(21): 2960 - 2964.
- [40] LI ZT, ZHAO JL, ZHOU HX, et al. Capparisoside A shows antiviral and better anti-inflammatory effects against influenza virus via regulating host IFN signaling, in vitro and vivo[J]. Life Sciences, 2018, 200: 115 - 125.
- [41] 王晓良, 陈明华, 王 芳, 等. 板蓝根水提取物的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1172 - 1182.
- [42] 李 彬. 板蓝根活性成分及品质评价[D]. 上海:第二军医大学, 2003.
- [43] LI J, ZHOU BX, LI CF, et al. Lariciresinol-4-O- β -D-glucopyranoside from the root of *Isatis indigotica* inhibits influenza A virus-induced pro-inflammatory response[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 174: 379 - 386.
- [44] YANG ZF, WANG YT, ZHENG ZG, et al. Antiviral activity of *Isatis indigotica* root-derived clemastin B against human and avian influenza A and B viruses in vitro[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2013, 31(4): 867 - 873.
- [45] 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.
- [46] YAMADA H. Antiviral compositions containing new glycoprotein from *Isatis tinctoria*: 11 60599 [99 60 599] [P]. 1999 - 03 - 31.