

中药和天然药物中黄酮抗病毒活性及其机制研究进展

赵薪苑, 陈婧, 方建国, 王文清

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

摘要 黄酮是一类广泛存在于各种中药和天然药物中的成分, 具有良好的抗病毒活性。该文就近年来中药和天然药物中的黄酮发挥抗病毒活性的研究进行综述, 为黄酮抗病毒药物及其药用植物资源的开发利用提供科学依据。

关键词 中药; 天然药物; 黄酮; 抗病毒

中图分类号 R285.5; R978.7

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)04-0410-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.04.002

Study Progress on Antiviral Activities and Mechanisms of Flavonoids in Traditional Chinese Medicine and Natural Medicines

ZHAO Xinyuan, CHEN Jing, FANG Jianguo, WANG Wenqing (Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Flavonoids are a class of ingredients with good antiviral activities, and widely found in varieties of traditional Chinese medicine and natural medicine. We made a summary for the antiviral activity of flavonoids in traditional Chinese medicine and natural medicine in the recent years, in the expectation of providing scientific basis for the development and utilization of flavonoid antiviral drugs, as well as their medicinal plant resources.

KEY WORDS Traditional Chinese medicine; Natural medicine; Flavonoids; Antiviral activities

病毒是一种具有高度传染性的病原体, 严重危害人类健康。据不完全统计, 约 75% 流行性传染病是由病毒感染引起的。近年来, 病毒基因组变异以及新病毒毒株的出现, 如 2003 年 SARS、2009 年 H1N1、2013 年 H7N9、2017 年香港流行性感冒(流感)病毒等, 频频引起传染病的大流行^[1], 目前抗病毒药物种类有限且有一定毒副作用, 随着新型变异毒株及耐药毒株的出现, 高效低毒、抗耐药病毒的抗病毒药物的研究迫在眉睫。中药和天然药物具有多组分、多途径、多靶点作用的特点, 在抗病毒方面具有独特优势, 不易产生耐药性^[2], 黄酮是多种中药和天然药物的活性成分之一, 具有抗炎、抑菌、抗病毒、降血糖、降血脂、抗氧化、免疫调节等多种活性。目前已有大量研究表明, 黄酮具有抗多种病毒的作用, 包括流感病毒、乙肝病毒、柯萨奇病毒等, 并且效果显著^[3]。笔者就近年来黄酮抗病毒研究进行综述, 探讨其抗病毒机制, 为开发新型黄酮抗病毒药物以及抗病毒中药和天然药物提供理论基础。

1 抗流感病毒

流感病毒是一种 RNA 病毒, 具有多样性、高度变

异性、易传染性和强致病性等特点, 主要通过飞沫和空气传播, 感染后临床表现各不相同。

1.1 抗流感病毒研究进展 半枝莲为唇形科植物半枝莲(*Scutellaria barbata* D. Don) 干燥全草, 灌胃给予半枝莲总黄酮 0.2 g · kg⁻¹ 后显著降低甲型 H1N1 感染小鼠的肺指数 ($P < 0.05$), 延长存活时间, 降低死亡率 ($P < 0.01$)^[4]。滨蒿为菊科蒿属植物滨蒿(*Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.) 的干燥地上部分, 滨蒿总黄酮体内外均有显著抗病毒活性, 能抑制甲、乙型流感病毒引起的细胞病变(cytopathic effect, CPE), 半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 74.6, 98.6 μg · mL⁻¹, 选择指数(selection index, SI)分别为 16.8, 12.7; 0.2, 0.4 mg · kg⁻¹ 灌胃给药后对流感病毒性肺炎小鼠有明显保护作用, 死亡率降低^[5]。余甘子(*Phyllanthus emblica* Linn.) 是大戟科叶下珠属植物余甘子的干燥果实, 余甘子总黄酮 0.3, 0.6 g · mL⁻¹ 给药后均显著降低小鼠肺指数 ($P < 0.01$), 抑制小鼠肺部炎症发展^[3], 具有良好的体内抗甲型 H1N1 流感病毒活性。荔枝核是无患子科植物荔枝(*Litchi chinensis* Sonn) 的成熟种子, 荔枝总黄酮(total flavonoids of *Litchi chinensis* Sann, FLC) 具有较强的体外抗甲型 H1N1 流感病毒活性, 呈剂量依赖性, 浓度升高, 其活性增强, IC₅₀ 为 45.8 μg · mL⁻¹, SI 为 3.2^[6]。黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi) 的干燥根, 黄酮是其抗流感病毒活性的主要成分, 黄芩总黄酮(total flavonoids of *scutellaria baicalensis* Georgi, TFSB) 能显著抑制小鼠病毒性肺炎

收稿日期 2017-08-28 **修回日期** 2017-11-26

作者简介 赵薪苑(1993-), 男, 云南弥勒人, 在读硕士, 研究方向: 新药研发。电话: 027-83649095, E-mail: zhaoxy0501@163.com。

通信作者 王文清(1969-), 女, 四川遂宁人, 主任药师, 博士, 研究方向: 新药研发和药物分析。电话: 027-83649095, E-mail: wwq3560@sina.com。

发展及病毒复制,降低死亡率^[7]。TFBS 含多种单体成分,如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、汉黄芩苷等,初正云等^[8]发现黄芩苷($0.96 \sim 1.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)能降低流感小鼠死亡率($P < 0.05$),延长存活时间($P < 0.01$)。石荠苎 [*Mosla scabra* (Thunb.) C. Y. Wu et H. W. Li] 为江苏和浙江地区常用中草药,其水提物及黄酮成分均有良好的抗流感病毒作用^[9], $0.15, 0.30, 0.45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 石荠苎总黄酮 (total flavonoids of *Mosla Scabra*, TFS) 灌胃后均对甲型 H1N1 流感病毒感染的小鼠肺指数的升高具有显著抑制作用,死亡率降低($P < 0.01$)^[10]。

1.2 抗流感病毒机制 黄酮具有显著的体内外抗流感病毒活性,其发挥抗病毒活性的机制是多方面的,包括如下。①直接杀灭病毒:含黄芩总黄酮的血清对甲型 H1N1 具有直接杀灭作用^[11],削弱病毒感染力;②抑制病毒入侵宿主细胞:半枝莲总黄酮抗流感病毒与抑制病毒吸附宿主细胞、促进细胞膜流动性恢复、维持细胞膜功能有关^[4],与膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性、膜电位无关^[12];槲皮素通过与血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 相互作用而抑制流感病毒入侵宿主细胞^[13];③抑制病毒复制:抑制复制早期阶段病毒颗粒与细胞内涵体/溶酶体融合^[4];占据 RNA 聚合酶 PB2 亚基上的 m^7GTP 的结合位点来抑制 RNA 聚合酶活性,抑制流感病毒 RNA 复制^[14];抑制热休克蛋白、纤连蛋白 I^[15]、核蛋白^[7]等蛋白表达,从而抑制病毒复制;④抑制神经氨酸酶 (neuraminidase, NA) 活性; $5, 7, 4'$ -三羟基-8-甲氧基黄酮、黄芩苷^[16]、杨梅素-3', 5'-二甲醚-3- O - β -D-吡喃半乳糖苷^[17]通过抑制 NA 活性,抑制病毒颗粒脱离宿主细胞,减少病毒扩散;⑤调节机体免疫,减轻炎症反应:调节肺组织微小核糖核酸 miRNAs 表达平衡^[18],并通过 JAK-STAT、TLR3、趋化因子等炎症信号通路来调控机体免疫应答,抑制 IL-6、IFN- γ 、IL-8 表达,减轻炎症反应,改善宿主过度免疫应答引起的肺损伤^[9, 19];降低流感病毒感染后 TLR7、My D88, NF- κ B p65 mRNA 水平,抑制 NF- κ B p65 核转位及表达,减轻炎症反应^[20];调节流感病毒感染导致的氧化应激反应^[21-22],改善炎症反应。

2 抗乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)

HBV 是一种带包膜的 DNA 病毒,感染率高,普通人中达 9.09%,药物治疗是目前最根本的治疗手段,但现有药物长期应答率不高、不良反应多^[23],存在停药反跳现象。HBV 感染的血清标志物包括 HBV-DNA、HBsAg、HBeAg, HBV-DNA 水平监测已成为抗 HBV 治疗的评价标准^[24]。目前研究发现,黄酮类成分主要通过抑制肝炎病毒表面抗原分泌及 DNA 复制发挥其抗

乙肝病毒的作用^[25]。杜仲为杜仲科植物杜仲 (*Eucommia ulmoides* Oliv.) 的干燥树皮,余晓等^[26]通过乙醇分段提取法提取的杜仲总黄酮 (黄酮含量 69%) 能抑制 HBV-DNA 复制及 HBsAg、HBeAg 分泌,对 HBV-DNA 的抑制作用强于 HBsAg、HBeAg, $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时抑制效力与 $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 拉米夫定无差异。菊科鸦葱属植物鸦葱 (*Scorzonera austriaca* Willd) 分布在我国东北、西北、华北等地,鸦葱总黄酮 (total flavonoids of *Scorzonera austriaca* Willd, TFSA) 具有体外抗 HBV 作用,能显著抑制 HepG2.2.15 细胞分泌 HBsAg、HBeAg ($P < 0.01$),抑制率随浓度升高而增大, $0.250 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 给药 9 d 后 TFSA 对 HBsAg、HBeAg 抑制率达 89% 和 20%,高于 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 拉米夫定的抑制率 (75%, 14%)。荧光定量 PCR 表明 TFSA 能显著降低 HBV-DNA 含量 ($P < 0.01$), $0.125 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 干预 3 d 后抑制率最高 (43%)^[24]。白背叶为大戟科植物 [*Mallotus apelta* (Lour.) Muel L. Arg.] 的根及叶,其水煎液具有显著的体内外抗病毒作用,夏星等^[23]发现白背叶黄酮类化合物对 HBV-DNA 的复制有显著抑制作用。灌胃给药后 5, 10 d, 血清中 HBV-DNA 水平均显著降低,抑制率分别为 19.49%, 17.37%, 且停药反跳弱于拉米夫定 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。藤茶是葡萄科蛇葡萄属植物显齿蛇葡萄 [*Ampelopsis grossedentata* (Hand-Mazz) W.T. Wang] 的嫩茎叶,藤茶总黄酮及其黄酮单体成分、双氢杨梅树皮素 (ampelopsin, APS) 及其含药血清均显著抑制 HBsAg、HBeAg 分泌, $150, 300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给予 APS 5, 10 d 后,鸭血清中 HBV-DNA 均显著降低,停药 3 d 后无反跳现象^[27]。

3 抗柯萨奇病毒 (Coxsackie virus, CV)

CV 是一种在消化道繁殖后经血液循环感染其他器官的肠道病毒,分 A、B 两类,CVB3 容易感染心肌细胞,引起心肌局限性或弥漫性病变,即病毒性心肌炎 (viral myocarditis, VMC),心肌收缩力下降导致心力衰竭是 VMC 患者死亡的重要原因^[28]。

3.1 抗 CV 研究进展 广枣是漆树科南酸枣属植物南酸枣 [*Choerospondias axillaris* (Roxb.) Burtt et Hill] 的干燥成熟果实,为蒙医常用药材,其有效成分广枣总黄酮能有效抑制 CVB3 复制,抑制 CVB3 感染引起 CPE, $125 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时对心肌细胞的保护作用达 85%^[29]。菊科植物蒲公英 (*Taraxacum mongolicum* Hand.Mazz), 蒲公英总黄酮 (total flavonoids of taraxaci-herba, TF) 能显著改善心肌组织坏死,对 CVB3 引起的小鼠死亡具有保护作用,随给药剂量增大,小鼠死亡率降低 ($P < 0.05$), $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时小鼠存活率为

90%^[30]。黄芪为豆科植物蒙古黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao] 或膜荚黄芪 [*A. membranaceus* (Fisch.) Bge.] 的干燥根,黄芪总黄酮 (total flavonoids of astragalus, TFA) 是黄芪主要活性成分^[28],在临床上用于治疗 VMC。

3.2 抗 VC 机制 CVB3 感染所致心肌细胞凋亡是引起心肌细胞丢失,最终导致心脏功能障碍的主要原因,黄酮主要通过保护细胞和增强机体免疫来产生抗 CVB3 活性:①抑制细胞凋亡:抑制 caspase-8 表达,抑制心肌细胞凋亡^[29-30];抑制心肌细胞内质网应激,抑制促凋亡信号分子 P-JNK、Caspase12 表达,减少心肌细胞凋亡^[31],发挥抗 CVB3 作用;②保护细胞功能:降低钙通道开放时间、增加关闭时间、降低开放概率来抑制心室肌细胞钙电流;干扰细胞外 Ca^{2+} 内流,并降低内质网钙库释放,降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,缓解 Ca^{2+} 超载引起的心肌细胞损伤^[28];增加心室肌细胞 IK1,降低心律失常发生率^[32];增加内质网 calumenin 蛋白及 Cx43 表达,抑制内质网应激伴侣蛋白 GRP78 表达,缓解内质网应激^[33];降低心肌细胞对 CVB3 易感性^[34],从而减轻心肌细胞损伤。

4 抗呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)

RSV 是一种严重危害婴幼儿健康的常见病原体,也是引发儿童支气管哮喘的因素之一。目前临床上常用的抗病毒药物对 RSV 感染有一定疗效,但有潜在毒副作用;抗 RSV-F 蛋白的单克隆抗体 (palivizumab) 在 RSV 流行季节有预防作用,而对已感染 RSV 的患儿无效,因此寻找一种更加安全有效的抗 RSV 药物具有重要意义^[35]。千里光系菊科多年生植物千里光 (*Senecio scandens* Buch-Ham.) 全草,是历史悠久的常用中药,千里光总黄酮通过抑制 RSV 复制发挥抗 RSV 活性,EC₅₀ 为 38.3 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、SI 为 7.6^[36]。菊花 (*Chrysanthemum morifolium* Ramat) 是菊科植物的鳞托菊干燥头状花序,是我国常用中药,黄酮为活性成分之一,菊花总黄酮一方面具有直接抗 RSV 活性,其活性随浓度增加而增强,另一方面通过抑制嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞等炎症细胞聚集,降低炎症细胞因子 RANTES 和 MCP-1 分泌,减轻 RSV 感染引起的呼吸道症状^[37]。研究已发现荔枝总黄酮 TFLC 对甲型 H1N1 流感病毒、HBV 有明显抑制作用。梁荣感等^[38]发现 TFLC 具有体外抗 RSV 作用,IC₅₀ 为 58.6 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,浓度升高,抗病毒活性增强,128 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,病毒抑制率达 100%。桑白皮系桑科桑属植物白桑 (*Morus alba* L.) 的干燥根皮,含多种黄酮类成分,如桑酮、桑根酮、桑根

酮醇、桑素、桑皮根素,董德刚等^[35]通过 RSV 肺炎小鼠模型发现桑白皮总黄酮具有良好的体内抗 RSV 作用,能改善 RSV 感染引起的肺炎,91 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃后第 3,5,7 天肺指数及肺组织病毒载量均明显低于利巴韦林 (30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, $P < 0.05$)。

5 抗人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)

HIV 是一种感染人类免疫细胞的反转录病毒,通过破坏 T 淋巴细胞,阻断细胞免疫和体液免疫过程,导致免疫系统瘫痪,严重威胁人类健康。黄酮发挥抗 HIV 的作用主要通过①抑制反转录酶、整合酶、蛋白酶等酶活性^[39],抑制 HIV 复制;②与转录因子结合,抑制 HIV 与 CD₄ 细胞受体结合^[25]两种途径。甘草为豆科植物甘草属乌拉尔甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、黄甘草 (*Glycyrrhiza kansuensis* Changet Peng)、胀果甘草 (*Glycyrrhiza inflata* Bat.) 或光果甘草 (*Glycyrrhiza glabra* L.) 的干燥根及根茎,甘草中的黄酮成分能增强 HIV 对 ATL2IK 的拮抗作用,低浓度时新甘草查尔酮显著抑制 HIV 复制,甘草查尔酮抑制 HIV 复制的作用是甘草酸的 25 倍。甘草黄酮生物活性很强,可抑制 HIV 诱导的巨细胞形成,20 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时甘草查耳酮 A 能抑制 HIV 诱导的巨细胞形成,但甘草黄酮发挥作用抗 HIV 机制仍有待研究^[40]。

6 抗巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV)

HCMV 属于疱疹病毒 β 亚科,是公认的引起宫内感染最常见的病毒,往往导致胎儿先天性感染、流产、死产、畸形及新生儿智力低下等,严重危害出生人口质量^[41]。原发感染 HCMV 后可在体内终生潜伏,健康个体通常无症状,但当免疫功能低下时,病毒激活,引发 HCMV 裂解期感染,严重者可引起死亡。通过临床观察,李丹等^[41]发现鱼腥草对 HCMV 感染的孕妇有较好的抗原转阴作用且对胎儿无明显副作用,主要抗病毒活性成分是槲皮素。槲皮素对 HCMV 在宿主细胞的复制抑制作用显著,存在浓度、时间依赖性,在 0.30~0.45 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内,作用 24 h 后抑制率达 50% 以上,48 h 后达 60%~78%。槲皮素还能预防 HCMV 感染细胞,随着干预时间延长,作用增强,EC₅₀ 为 0.30 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,SI 为 15.83。槲皮素能通过抑制溶酶体 H^{+} -ATP 酶、磷酸酯酶 A2 作用来影响病毒转移基因的磷酸化,从而抑制病毒蛋白和 RNA 合成。COTIN 等^[42]研究发现槲皮素与具有 HCMV 络氨酸激酶抑制作用的黄芩素联用时具有相加作用,抗 HCMV 活性显著增强。HCMV 利用宿主细胞 miRNA-200 家族来降低病毒滴度来维持潜伏感染状态,裂解期时,下调

miR-200b/-200c/-429 表达来解除潜伏抑制^[43],染料木黄酮(genistein,GST)通过抑制 HCMV 组蛋白 H3 乙酰化,抑制即刻早期蛋白 IE1 和 IE2 基因的表达,并上调部分 miRNA-200 家族及病毒 miR-UL112 的表达,从而抑制病毒 IE 蛋白表达和 HCMV 复制^[44],抑制 HCMV 感染宿主细胞。

7 抗单纯疱疹病毒(herpes simplex virus,HSV)

HSV 是一种能在人群中引起广泛感染的 DNA 病毒,分为 HSV-1 和 HSV-2,引起口腔、唇、生殖器、脑及内脏器官等感染^[45],星形胶质细胞是 HSV-1 感染中枢神经系统的重要靶细胞。TFLC 具有良好的体外抗 HSV 作用,能直接杀伤 HSV-1 或抑制 HSV-1 活性,IC₅₀为 32.76 mg · L⁻¹,SI 为 7.30,但不能阻断 HSV-1 吸附细胞或抑制病毒与细胞膜上受体结合。此外,TFLC 还能够抑制 HSV-1 复制及生物合成,IC₅₀为 12.72 mg · L⁻¹,SI 为 18.76,121.85 mg · L⁻¹时抑制率约 100%^[46]。染料木黄酮(genistein,GST)是豆类食品预防、治疗慢性疾病的异黄酮成分之一,具有良好的抗 HSV 作用,其机制可能与以下因素有关:①抑制 HSV 感染引起 CPE;②抑制 HSV 感染引起星形胶质细胞异常增殖和凋亡,抑制 HSV 标志性基因表达;③作为酪氨酸激酶抑制剂,与 ATP 竞争酪氨酸激酶的 ATP 结合位点,从而抑制病毒感染宿主细胞;④影响转录因子表达及细胞因子分泌,调节机体炎症和免疫反应^[45]。

8 其他

8.1 抗腺病毒(adenovirus,Adv) TFLC 除了具有体外抗甲型 H1N1 流感、HBV、RSV、HSV、SARS 等病毒的作用,杨艳等^[47]还发现 FLC 能抑制 Adv-7 生物合成,IC₅₀为 15.46 mg · mL⁻¹,SI 为 7.56,40 mg · L⁻¹时抑制率达 84.31%,但 TFLC 没有预防和直接杀灭 Adv-7 的作用,其机制可能是 TFLC 通过抑制细胞内某种酶活性或干扰线粒体功能来抑制 Adv-7 的生物合成。

8.2 抗 SARS 冠状病毒 荔枝核黄酮类化合物 I 能抑制 SARS-CoV3CL 蛋白酶活性,IC₅₀为 40.35 mg · L⁻¹,是潜在的抗 SARS 药物^[48]。

9 结束语

病毒不具有细胞结构,必须依赖活细胞才能生存,通过阻断病毒复制的某个环节可发挥抗病毒作用^[49]。目前中药及天然药物中黄酮抗病毒作用的机制主要包括:直接杀灭病毒;抑制病毒颗粒的吸附或侵入细胞;抑制病毒核酸在宿主细胞的复制和合成;抑制病毒蛋白的合成;保护细胞,抑制细胞凋亡;调节机体的免疫系统^[50]。

中药和天然药物抗病毒存在独特优势,能直接作

用于病毒,抑制其增殖,更重要的是还能够调节宿主免疫反应,缓解炎症损伤,通过多途径、多靶点充分发挥抗病毒作用,因此,从天然植物中寻找高效低毒的新型抗病毒药物是开发抗病毒药物的重要途径,黄酮已经展现出具有良好的体内外抗多种病毒活性,能有效预防和治疗病毒感染,虽然其作用机制的研究已经取得一定进展,但作为一种潜在抗病毒药物,仍需通过临床实践来验证其抗病毒效果。黄酮结构多样,包括黄酮(醇)、二氢黄酮(醇)、异黄酮、查耳酮、橙酮、双黄酮等,羟基、糖基及烷基等取代基的位置和数量以及母核结构均会影响黄酮的抗病毒活性;黄酮种类繁多,在体内的吸收、分布差异较大,在肝脏 CYP 酶和肠道菌群作用下产生代谢,研究已经发现黄酮经肠道梭状芽孢杆菌(*Clostridium orbiscindens*)降解产生的脱氨基酪氨酸(desaminotyrosine,DAT)经吸收后能上调 I 型干扰素信号通路,增强机体抗流感病毒免疫反应^[51]。黄酮抗多种病毒活性与其肠道菌群代谢产物的关系还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李兰娟,李刚,王宇明,等.感染病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2014:29-33.
- [2] 高荣,闫滨.中药抗病毒作用机制研究概况[J].山东中医药大学学报,2015,39(5):480-483.
- [3] 王晓丹,夏晓玲,赵玉娇,等.蒲公英有机萃取物的抗甲型 H1N1 流感病毒作用[J].中国现代应用药学,2015,32(12):1423-1427.
- [4] 赵铁华,邓淑华,杨鹤松,等.半枝莲总黄酮抗甲型 H1N1 流感病毒感染的药效学研究[J].中国药理学通报,2014,30(1):147-148.
- [5] 黄华,姚华,王玉梅,等.滨蒿总黄酮提取物的抗流感病毒作用[J].中华中医药杂志,2012,27(5):1452-1454.
- [6] 罗伟生,龚受基,梁荣感,等.荔枝核黄酮类化合物体外抗流感病毒作用的研究[J].中国中药杂志,2006,31(16):1379-1380.
- [7] 张清,杨斌,王农荣,等.黄芩总黄酮对甲型流感病毒核蛋白表达的影响[J].南方医科大学学报,2012,32(7):966-969.
- [8] 初正云,初明,滕宇.黄芩苷体内抗流感病毒作用[J].中国中药杂志,2007,32(22):2413-2415.
- [9] 吴方,余陈欢,俞文英,等.基于 microRNAs 的石荠苎总黄酮抗流感病毒性肺炎作用机制研究[J].中草药,2016,47(7):1149-1154.
- [10] 徐义云,陈京,徐攀,等.石荠苎总黄酮治疗流感病毒性肺炎小鼠的实验研究[J].中国中医急症,2013,22(10):1705-1706.
- [11] 姚干,王允,刘毅,等.黄芩总黄酮和栀子总环烯醚萜对

- 含药小鼠血清体外抗病毒作用[J].中成药,2014,36(4):698-701.
- [12] 郭姗姗,时宇静,高英杰,等.半枝莲总黄酮抗副流感病毒的作用机制[J].药学报,2009,44(12):1348-1352.
- [13] WU W,LI R,LI X,et al.Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry[J].Viruses,2016,8(1):6.
- [14] 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.
- [15] VAIDYA B,CHO S,OH K,et al. Effectiveness of periodic treatment of quercetin against influenza A virus H1N1 through modulation of protein expression [J]. Agricultural Food Chem,2016,64(21):4416-4425.
- [16] 高雷,章天,陈鸿珊.黄芩苷对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用[J].中国现代医生,2007,45(18):46,85.
- [17] HA T K Q,DAO T T,NGUYEN N H,et al. Antiviral phenolics from the leaves of *Cleistocalyx operculatus* [J]. Fitoterapia,2016,110(110):135-141.
- [18] CHOI E J,KIM H B,BAEK Y H,et al. Differential microRNA expression following infection with a mouse-adapted,highly virulent avian H5N2 virus[J].BMC Microbiol,2014,14(1):252.
- [19] 刘燕,王林林,姚华,等.滨蒿总黄酮对流感病毒 PR8 株感染小鼠的保护作用[J].中药药理与临床,2016,32(1):85-87.
- [20] 吴莹,金叶智,张舒,等.汉黄芩素对流感病毒感染肺泡巨噬细胞 NF- κ B 核转位及表达的影响及机制[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(18):161.
- [21] LING J X,WEI F,LI N,et al.Amelioration of influenza virus-induced reactive oxygen species formation by epigallocatechin gallate derived from green tea[J].Acta Pharmacologica Sinica,2012,33(12):1533-1541.
- [22] VLAHOS R,STAMBAS J,SELEMIDIS S. Suppressing production of reactive oxygen species (ROS) for influenza A virus therapy [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2012,33(1):3-8.
- [23] 夏星,郑作文,谭为.白背叶黄酮类化合物抗鸭乙型肝炎病毒活性研究[J].中国药房,2010,21(7):590-592.
- [24] 谢扬,王静,耿艳梅,等.鸦葱总黄酮抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(8):41-43.
- [25] 龚金炎,张莹,吴晓琴.黄酮类化合物抗病毒活性的研究进展[J].中草药,2008,39(4):623-627.
- [26] 余晓,罗果.杜仲总黄酮体外抗乙型肝炎病毒的实验研究[J].现代医药卫生,2015,31(2):187-188.
- [27] 阎莉,郑作文.藤茶双氢杨梅树皮素抗鸭乙肝病毒的实验研究[J].中国中药杂志,2009,34(7):908-910.
- [28] 周晓敏,柴花,王伊林,等.黄芪总黄酮对病毒性心肌炎小鼠心室肌细胞单通道钙电流的影响[J].中国应用生理学杂志,2015,31(1):58-60.
- [29] 刘爽.广枣总黄酮对 CVB3 病毒引起细胞凋亡的影响[J].中医药导报,2011,17(3):87-89.
- [30] 李建红.蒲公英总黄酮对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(10):215-218.
- [31] 王洪军,于森,王云鹤,等.黄芪总黄酮对柯萨奇 B3 病毒感染心肌细胞内质网应激及促凋亡信号因子作用[J].临床心血管病杂志,2016,32(1):70-73.
- [32] 巴金华,窦忠霞,柳文清,等.黄芪总黄酮对柯萨奇 B3 病毒感染心肌细胞内向整流钾电流的作用[J].中国分子心脏病学杂志,2013,13(1):412-414.
- [33] 宣丽颖,陶谢鑫,赵雅君,等.黄芪总黄酮对柯萨奇 B3 病毒感染乳鼠心肌细胞内质网应激及 Calumenin 蛋白和缝隙连接蛋白 CX43 的作用[J].中国应用生理学杂志,2016,32(1):51-54.
- [34] 周晓敏,陶谢鑫,杨洋,等.黄芪总黄酮与丹参酮 II A 磺酸钠对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞内质网伴侣蛋白及 L-型钙通道表达的作用[J].临床心血管病杂志,2015,31(3):254-256.
- [35] 董德刚,张秀英,刘小雪.桑白皮不同有效部位群对小鼠呼吸道合胞病毒肺炎肺指数及肺组织病毒载量的影响[J].世界中西医结合杂志,2016,11(6):785-787.
- [36] 何忠梅,白冰,王慧,等.千里光总黄酮体外抗肿瘤和抗病毒活性研究[J].中成药,2010,32(12):2045-2047.
- [37] 周春晶,刘玉凤,李宏宇,等.菊花总黄酮对 RSV 感染 A549 细胞趋化因子的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(18):3435-3437.
- [38] 梁荣感,刘卫兵,唐祖年,等.荔枝核黄酮类化合物体外抗呼吸道合胞病毒的作用[J].第四军医大学学报,2006,27(20):1881-1883.
- [39] SUEDEE A,TEWTRAKUL S,PANICHAYUPAKARANA-NT P.Anti-HIV-1 integrase compound from *Pometia pinnata* leaves [J]. Pharmaceutical Biology, 2013, 51(10):1256-1261.
- [40] 李阳,高欢,朱庆均,等.甘草化学成分抗病毒活性研究进展[J].山东中医杂志,2017,36(2):167-171.
- [41] 李丹,李力,张柳虹.鱼腥草有效成分抗巨细胞病毒的实验研究[J].中国妇幼保健,2010,25(36):5463-5465.
- [42] COTIN S,CALLISTE C,MAZERON M,et al. Eight flavonoids and their potential as inhibitors of human cytomegalovirus replication [J]. Antiviral Res, 2012, 96(2):181-186.
- [43] O'CONNOR C M,VANICEK J,MURPHY E A. Host microRNA regulation of human cytomegalovirus immediate

- early protein translation promotes viral latency[J]. J Virol, 2014, 88(10): 5524-5532.
- [44] 徐敬国, 李玲, 于向民, 等. 染料木黄酮抑制 HCMV 感染人星形胶质细胞的机制[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(3): 260-264.
- [45] 王倩, 李玲, 王斌, 等. 染料木黄酮抑制由单纯疱疹病毒 1 型感染导致的人胶质瘤细胞增殖和凋亡异常[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(3): 231-236.
- [46] 魏金亮, 许珍, 王璐, 等. 荔枝核黄酮体外抗单纯疱疹病毒的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2009, 30(1): 89-92.
- [47] 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.
- [48] 龚受基, 苏小建, 虞海平, 等. 荔枝核黄酮类化合物对 SARS-CoV3CL 蛋白酶抑制作用的研究[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(5): 699-700.
- [49] 任攀, 梅玉发, 王敏, 等. 金茵清热口服液对甲型 H1N1 流感病毒致细胞病变效应的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2348-2351.
- [50] 谢璟, 郑炎焱, 陆千琦. 杨梅黄酮药理研究新进展[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(8): 1211-1213.
- [51] STEED A L, CHRISTOPHI G P, KAIKO G E, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon[J]. Science, 2017, 357(6350): 498-502.

2018 年全国医药学术交流会 暨临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

2017 年,我国医疗改革全面深化,公立医院全部取消药品加成,实行医药分开管理,医疗机构药学服务工作面临新的任务和挑战。在新医改的背景下,提升临床药学与药学服务能力,保证民众用药合理、安全和有效,是当今医院药学工作者不容忽视的重要工作。为此,中国药理学会和《医药导报》编辑部通过研究决定,拟于 2018 年 6 月下旬在山东省临沂市举办“2018 年全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班”。会议主题为“强化临床合理用药 确保民众用药安全”。会议由中国药理学会主办,《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内专家、学者就会议主题作专题报告,并进行学术交流和研讨,参加会议代表均可获得国家继续医学教育学分 10 分。现将征文内容及有关事项通知如下。

1 征文内容

①规范医疗服务行为、完善药事管理质量控制体系;②加强处方审核和处方点评工作的实践与案例分析;③抗菌药物临床应用专项督查和整治效果分析;④药品零加成后的医院药学管理与建设实践;⑤药学服务信息化技术的建设和新进展;⑥实施阳光用药工程的经验与体会;⑦临床药师培训与开展药学服务的典型案例分析;⑧做好用药安全监测和差错上报工作体会;⑨开展静脉用药集中调配和职业防护工作的研究;⑩围绕临床用药问题展开的临床研究;⑪提升医院药学学科建设能力的实践;⑫与会议主题相关的其他内容。

2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次会议征文稿件,来稿全文在 5 000 字以内,综述不超过 6 000 字。论文撰写格式请参照《医药导报》2017 年第 1 期第 IX 页《医药导报》简介与投稿须知或登陆《医药导报》网站首页查看。投稿论文请通过《医药导报》网站(www.yydbzz.com 或者 www.yydb.cn)在线投稿,并请在论文首页右上角注明“会议征文”。与会代表提交的论文均将作为大会交流材料,若经大会学术组研究同意,优秀论文可作大会发言,请论文发言者预先制作 PPT 课件并按时与会。征文经有关专家审阅通过后,可在《医药导报》(中国药理学会主办,国家科技部中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊)正刊或增刊上发表。

征文截止时间:2018 年 4 月 30 日。会议具体时间地点将另行通知。联系方式:武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部,邮编:430030,电话:027-83663559, E-mail:yydbzz@163.com。