DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.043

黄芪抗病毒药效物质基础和作用机制研究进展

苏海潇[1],侯建[1],刘启峰[2],侯林[1]
(1.山东中医药大学青岛中医药科学院,山东 青岛 266000;2.泰安市立医院,山东 泰安 271000)

摘要:黄芪是扶正补气的中药,是临床常用的中药之一。黄芪含有多种化学成分,包括多糖类、黄酮类和皂苷类等,具有抗病毒、抗肿瘤、调节免疫功能等药理作用,其中抗病毒作用突出。黄芪抗病毒可通过多种方式实现,如直接杀灭病毒、阻滞病毒对细胞的吸附穿入、抑制病毒的复制和释放、抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成与表达,还可促进免疫器官的发育、增强先天免疫、增强细胞免疫和体液免疫及调节相关信号通路等。黄芪抗病毒具有安全、低毒、高效等特点,值得进一步开发研究。总结了黄芪抗病毒的药效物质基础及作用机制,为其开发利用及其中药临床研究提供理论依据。

关键词:黄芪;抗病毒;免疫调节;物质基础;作用机制
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0241-07

Research Progress on Antiviral Substance Basis and Mechanism of Huangqi(Astragali Radix)

SU Haixiao[1],HOU Jian[1],LIU Qifeng[2],HOU Lin[1]
(1. Qingdao Academy of Chinese Medical Sciences,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Qingdao 266000,Shandong,China;
2. Taian Hospital,Taian 271000,Shandong,China)

Abstract:Huangqi(Astragali Radix) is a kind of traditional Chinese medicine for strengthening and invigorating Qi,and it is one of the commonly used traditional Chinese medicine in clinic. Huangqi(Astragali Radix) contains a variety of chemical components,including polysaccharides,flavonoids and saponins,which have antiviral,anti-tumor,immune regulation and other pharmacological effects,among which the antiviral effect is prominent. The effect of anti-virus of Huangqi(Astragali Radix) can be achieved in a variety of ways,such as directly killing the virus,blocking the absorption and penetration of the virus into the cell,inhibiting the replication and release of the virus,inhibiting the synthesis and expressions of viral RNA and protein,promoting the development of immune organs,promoting innate immunity,enhancing cellular and humoral immunity and regulating related signaling pathways. The antiviral effect of Huangqi(Astragali Radix) has the characteristics of safety,low toxicity and high efficiency,which is worthy of further development and research. This article summarized the pharmacodynamic material basis and mechanism of Huangqi(Astragali Radix) antiviral effect,and provided theoretical basis for its development,utilization and clinical research of traditional Chinese medicine.

Keywords:Huangqi(Astragali Radix);antiviral;immune regulation;material basis;mechanism of action

由病毒引起的感染性疾病一直以来威胁着人类的健康和生命,据世界卫生组织(WHO)统计数据显示,全球每年约有1500 万人死于病毒性感染,约占全球每年总病死率的25.5%[1]。病毒感染的预防和治疗一直以来是医学界的挑战,因此探究病毒感染的发病机制和寻找一种安全、有效的抗病毒药物尤为重要。研究发现,中医药在改善病毒感染患者临床症状、提高生活质量、改善预后等方面疗效显著,逐渐成为病毒防治的重要手段[2]。目前针对病毒性疾病,主要采用抗病毒药物如奥司他韦、利巴韦林等的治疗和疫苗防治,但抗病毒类化学合成药物长期服用后,病毒易形成逃避机制,现已成为临床上治疗病毒性疾病的棘手问题[3]。目前针对黄芪发现安全有效的抗病毒药物相对较少,明确黄芪抗病毒活性成分,发现新的有效成分以及探究其作用机制仍是黄芪抗病毒研究的主要任务之一。

中药黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge. var. *mongholicus*(Bge.)Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge. 的干燥根[4],作为传统中药之一,黄芪味甘,性微温,具有补中益气、利水消肿、固汗止表、生津养血、行滞通痹等功效。黄芪首载于《神农本草经》,被位列上品,被称为“补气之最”,因具有丰富的化学成分以及强大的药理作用而备受国内外专家学者所关注[5]。近年来黄芪提纯工艺取得了很大进步,已经从黄芪中分离和鉴定出 200 多种化合物,主要分为多糖类、黄酮类、皂苷类、氨基酸类,还包括少量的生物碱类、木脂素类、甾醇类化合物及多种微量元素[6-7]。现代研究表明,黄芪具有抗病毒[8]、抗炎[9]、抗肿瘤[10]、抗氧化[11]和提高机体免疫力[12]等功能。在抗病毒方面对黄芪的活性成分研究主要集中在多糖和皂苷上,黄芪不仅对人患病毒,如疱疹病毒(HSV)、乙型肝炎病毒(HBV)等具有较好地抑

基金项目:山东省重点研发计划项目(重大科技创新工程)(2021CXGC010511,2020CXGC010505);山东省重点研发计划项目(乡村振兴科技创新提纲行动计划)(2022TZXD0033)
作者简介:苏海潇(1996-),男,山东济宁人,硕士在读,研究方向:中药新药新制剂。
通讯作者:侯林(1984-),男,山东兰陵人,副教授,博士,研究方向:中药新药。E-mail:houlin5027@163.com。

制作用,而且对禽畜感染病毒如禽流感病毒、猪圆环病毒(PCV)等也具有良好的抑制作用[13]。本文旨在总结黄芪抗病毒活性成分及作用机制,为中药临床研究提供支持,进而为其开发利用提供依据。

1 黄芪药效成分

1.1 多糖类

黄芪多糖(APS)是从黄芪中提取的天然有效活性成分,是黄芪药理作用中起决定性作用的一类大分子物质,具有抗病毒、免疫调节、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等生物活性[14]。黄芪多糖的提取溶剂多采用水溶液和醇溶液,纯化多采用凝胶柱色谱和 DEAE 纤维吸附柱进行纯化,此外,微生物发酵和酶辅助提取已成为近年来的研究热点[15]。SOLTANI M 等[16]将黄芪经热水提取后用不同浓度的乙醇沉淀得到 4 种多糖(APS1 ~ APS4),单糖分析表明 APS1 仅由葡萄糖组成,APS2 均由阿拉伯糖组成,APS3 由鼠李糖、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖组成,APS4 由半乳糖和阿拉伯糖组成。这些单糖通过不同位点所连接的多糖组分是发挥抗病毒的物质基础之一[17]。

1.2 皂苷类

黄芪皂苷(AS)也是黄芪所含的重要药效成分之一,目前发现的黄芪中的皂苷,常以游离态存在,具有相对的药理作用和较强的生物活性。但是皂苷很难分离,对于黄芪皂苷的研究比较缓慢。皂苷类化合物具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节等生物活性[18]。皂苷类提取方法和多糖类和黄酮类类似,目前,黄芪皂苷类成分主要有黄芪皂苷Ⅰ~Ⅷ,异黄芪皂苷Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ,环黄芪苷 E、F 和 G 和黄芪甲苷Ⅰ~Ⅳ等[19]。其中黄芪甲苷(Astragaloside Ⅳ)是黄芪质量控制成分标志物,是黄芪发挥抗病毒等药理活性的主要物质之一,在 2020 版《中华人民共和国药典》中规定黄芪的干燥品中,黄芪甲苷含量不得低于 0.080%[4]。

1.3 黄酮类

黄酮类化合物作为次级代谢产物广泛分布于各种植物中,是黄芪中最丰富的一类化学成分。研究发现,可从黄芪的根、茎、叶和花中提取分离出 80 余种黄酮类成分,种类繁多,主要为黄酮、异黄酮、异黄烷和紫檀素型黄酮,异黄酮种类最多,其中芒柄花素、毛蕊异黄酮和毛蕊异黄酮-7-O-甲基-D-吡喃葡萄 糖苷是黄芪的重要活性成分[20-21]。其中黄芪黄酮类物质主要具有增强免疫、抗肿瘤和抑制动脉粥样硬化等作用[22],对病毒性心肌炎亦有较好的心脏保护作用。

1.4 生物碱类

黄芪生物碱具有多种功效,包括免疫调节、抗氧化、抗炎等生物活性[23],斜茎黄芪含有多种生物碱,且以别隐品碱、原阿片碱、坎那定碱和 Oxyhydrostinine 为主[24]。马晓丰等从蒙古黄芪中分离出 6 种生物碱成分[25]。

1.5 有机酸类和其他成分

黄芪中含有多种有机酸类和氨基酸成分,阿魏酸、异阿魏酸、天门冬氨酸、丝氨酸、脯氨酸和精氨酸[26-27];此外,黄芪还含有 Ca、Mg、Fe、Cu、Mn、Cr 和 Zn 等多种微量元素[28]。

2 黄芪有效成分抗病毒作用机制

2.1 直接作用于病毒

2.1.1 直接杀灭作用 黄芪对病毒可起到直接杀灭作用,常用的体外细胞实验方法用于评估药物对病毒的直接灭杀作用主要包括,细胞毒性检测(MTT 比色法、细胞凋亡检测、细胞毒性试剂盒等)、细胞复制抑制测定(病毒滴度测定、实时荧光定量 PCR 等)、细胞保护实验(细胞存活率评估和细胞凋亡程度测定等)。商蕾等[29]通过 MTT 比色法发现黄芪甲苷对腺病毒(HAdV3)有直接灭活作用,且病毒抑制率与药物浓度呈正相关。王志洁等[30]发现黄芪总多糖、黄芪总皂苷、黄芪总黄酮直接作用于人 HSV 药效显著优于阳性对照组阿昔洛韦(ACV),其中黄芪总皂苷抗单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)效果最好。刘巍等[31]探讨了黄芪溶液、葡萄糖酸锌以及二者复方对流感病毒 H_3N_3 的抑制作用,发现黄芪以直接给药形式,直接灭杀流感病毒抑制率为 58.93 %。刘樱等[32]发现黄芪及其提取物具有抑制、阻断和直接灭杀猪繁殖和呼吸综合征病毒(PRRSV)的能力,直接灭杀 PRRSV 的能力显著且稳定,黄芪单药在安全浓度 6.25 mg/mL 下细胞保护率能达 100% 以上。综上,黄芪多糖对多种病毒具有直接杀灭作用,效果显著且具有一定临床意义。

2.1.2 阻止病毒对细胞的吸附和穿入 阻止病毒对细胞的吸附和穿入是一种重要抗病毒策略,通过干扰病毒与宿主细胞之间的相互作用来阻止病毒感染。病毒在体内需要经历多个环节,吸附、脱壳、复制、成熟、释放等[33]。黄芪则可以在病毒的吸附、穿入复制和释放等环节发挥抗病毒作用。卫文强等[34]通过研究发现黄芪体外抗猪传染性胃肠炎病毒(TGEV)吸附作用在黄芪浓度不低于 12.50 mg/mL 时显著高于对照组。商蕾等[29]发现黄芪甲苷通过破坏 Had V3S 的纤突阻止病毒吸附,抑制病毒对细胞的穿入。血凝素是与流感病毒的受体结合和膜融合的糖蛋白,它可以使病毒与被感染细胞相互吸附结合,在病毒入侵宿主细胞时发挥重要作用。因此,对病毒血凝素的抑制是发挥阻断病毒吸附穿入的重要方式[35]。舒莉萍探究[36]不同浓度的黄芪水提液对流感病毒血凝效价的影响,体外直接抑毒实验以及预防和治疗实验都显示黄芪 A6 组分(主要成分为黄芪黄酮类)能明显降低流感病毒的血凝效价。杭小英等[37]发现黄芪多糖抗大口黑鲈弹状病毒(MSRV)的作用机制可能与上调血凝素基因的表达和干扰病毒血凝素和细胞受体之间的结合有关。以上结果表明,黄芪及其提取物对病毒的吸附和穿入有一定抑制效果,且与浓度有关。

2.1.3 抑制病毒的复制和释放 人呼吸道合胞病毒(RSV)是一种常见的呼吸道病毒,主要感染婴儿、幼儿和老年人,尤其是免疫系统较弱的人群,是导致婴幼儿急性和严重下呼吸道感染最常见的 RNA 病毒之一[38]。吴振波等[39]通过小鼠体内实验发现黄芪多糖可抑制 RSV 诱导小鼠体质量减轻,并可降低肺指数,改善肺水肿,当给药剂量为 100 ~ 300 mg/(kg · d)时可通过抑制 RSV 复制来降低病毒滴度,且呈剂量依赖性。苏琦华等[40]发现经黄芪水提液作用的柯萨奇 B 病毒(CVB)在细胞模型内的病毒抗原表达减少,使 Vero 细胞病变程度减轻,可体外抑制持续感染细胞模型中 CVB3、CVB5 的增殖。ZHANG X Y 等[18]研究发现总黄芪甲苷(ASTs)通过抑制 EV71 的复制和释放以保护 ges 1 细胞免受 EV71 病毒诱导的细胞凋亡。黄芪甲苷还可以通过抑制流感病毒(H1N1)的早期复制而发挥抗病毒活性[41-42]。另有研究者采用荧光定量 PCR 等技术发现黄芪多糖通过减少氧化应激和阻断 NF-κB 途径来抑制猪圆环病毒 2 型(PCV2)复制,且和浓度呈相关性[43]。综上所述,尽管黄芪及其提取物在研究中显示出对多种病毒复制和释放具有明显的抑制作用,但具体的抗病毒机制和效果可能因病毒的种类、研究条件和使用黄芪提取物的类型和浓度而有所差异。

2.1.4 抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成及表达 黄芪除了通过抑制病毒的吸附和释放来发挥抗病毒作用外,还可通过抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成和表达来起作用。具体来说,黄芪中的活性成分可干扰病毒复制过程中的 RNA 聚合酶和蛋白质翻译过程,从而抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成和表达。XUE H X 等[44]将采用 0、100、200 或 400 mg/kg 黄芪多糖处理 PCV2 感染小鼠,发现黄芪多糖(200 和 400 mg/kg)显著抑制 PCV2 病毒 mRNA 的表达和蛋白质的合成。为了进一步证实黄芪抗病毒的作用机制,ZHANG P 等[8]采用实时 qRT - PCR 检测模拟细胞和病毒感染的 CEK 细胞中 IBV 基因组和亚基因组 RNA 水平,并以不同浓度的黄芪多糖处理,发现黄芪多糖处理的感染 CEK 细胞呈现出病毒 RNA 水平的整体降低,证实了黄芪抗病毒的作用;WU Y 等[45]通过研究黄芪多糖对 HP - PRRSV HN 株感染猪肺微血管内皮细胞作用,发现黄芪多糖可以抑制 PRRSV N mRNA 的表达。GUO Q 等[46]研究表明,30 μg/mL 黄芪多糖显著降低了 EB 病毒早期蛋白 Zta、Rta 和 eea - D 的表达,显著抑制了病毒的裂解;除抑制病毒 RNA 和蛋白合成与表达之外,黄芪被报道可通过免疫调节方式间接发挥抗病毒作用。

2.2 通过调节免疫发挥抗病毒作用

2.2.1 促进免疫器官的发育 黄芪还被发现可以促进免疫器官的发育,如脾脏和胸腺。它可以增加免疫细胞在这些器官中的生成和分化,并提高器官的功能。这有助于加强整体免疫系统的效能,并提高机体对病毒的免疫应答[47]。胸腺是免疫细胞(主要是 T 细胞)发育成熟的场所,脾具有非特异性和特异性免疫功能,含有大量的自然杀伤细胞(NK 细胞)和淋巴细胞[48]。胸腺指数、脾指数、NK 细胞活性、淋巴细胞增殖能力均可较好地反映免疫器官的发育程度和免疫细胞的生理功能[49]。研究表明,黄芪多糖能促进免疫器官成熟,可显著增强脾脏 T 细胞的增殖能力,且对于小鼠的免疫功能有明显促进作用,小鼠在感染 HSV - 1 后,黄芪多糖组小鼠的脾脏大小明显大于模型组[50-51],这表明黄芪多糖能够增强小鼠的免疫反应,并可能对病毒感染起到保护作用。这些研究结果表明,黄芪具有调节免疫系统功能的能力,促进免疫器官发育成熟,增强 T 细胞增殖能力,并对免疫功能产生积极影响。

2.2.2 增强机体先天免疫 先天免疫是抵御病原体入侵的第一道防线,I 型干扰素(IFN - α/β)是先天免疫反应最有效的抗病毒细胞因子之一,可诱导分泌白细胞介素,阻碍病毒蛋白合成,促进抗病毒蛋白的产生,进而发挥显著的抗病毒作用[52]。干扰素诱导的四肽重复蛋白(IFITs)对抑制病毒增殖和调节先天免疫也至关重要[53]。黄芪多糖可以上调 IFI3 和 IFI5 的表达来抑制 HP - PRRSV 的增殖[54]。在 HSV - 1 感染的小鼠模型中,黄芪多糖治疗后,据报道可能导致白细胞介素 - 12(IL - 12)和干扰素 - γ(IFN - γ)水平升高,从而增强机体对病毒的抵抗力[50,55]。IL - 15 可诱导 B 细胞增殖和分化,促进 T 细胞和 NK 细胞增殖,还能协同 IL - 12 刺激 NK 细胞产生 IFN - γ[56]。最近的研究报道了黄芪多糖显著提高了 IL - 15、TNF - α、IFN - γ 产生,从而可有效地抑制番鸭免受番鸭呼肠弧病毒(MDRV)感染[57]。研究表明,黄芪可以通过激活体内的吞噬细胞(MΦ)、NK 细胞和补体系统,诱导多种细胞因子,如 IFN - γ、TNF - α,提高对病原体的抵抗能力,从而起到增强机体的先天免疫的作用。

2.2.3 增强机体的体液免疫 体液免疫作为特异性免疫应答的重要因素之一,其主要通过 B 细胞对抗原的识别、活化并分化为浆细胞而产生抗体来抵抗感染性疾病,抗体作为体液免疫反应的免疫分子,可以阻止病原体的入侵,中和毒素,促进病原体的吞噬和破坏,其滴度可间接反映体液免疫的状态[58]。提高 B 淋巴细胞的数量与活性,可促进 B 淋巴细胞介导的体液免疫抗体的产生,以中和并消除细胞外微生物和微生物毒素[59]。ZHANG N W 等[60]研究表明,口服黄芪多糖能显著增强口蹄疫病毒小鼠的体液免疫,其机制包括增强腹腔巨噬细胞的吞噬能力,促进脾淋巴细胞的增殖和 IL - 4 和 IL - 10 等细胞因子的产生和抗体变化。

2.2.4 增强机体的细胞免疫 细胞免疫是由 T 淋巴细胞发挥关键作用,包括细胞毒性 T 细胞(CD_8^+ T 细胞)和辅助 T 细胞(CD_4^+ T 细胞),已被认为是对接种疫苗的动物进行保护并有助于病毒清除的重要因素[61],因此,T 淋巴细胞增殖可作为评价细胞免疫状态的重要指标。黄芪多糖对免疫反应的调节作用,包括细胞免疫,如将 Th2 转移到 Th1 来改善免疫功能及调节因子的释放,这种转变可以增强细胞免疫功能,提高机体对细胞病原体的抵抗能力[62]。SHI L 等[50]研究发现黄芪多糖和 HSV - 1 在小鼠体内的共刺激可在 8 d 内显著增加局部 CD_8^+ 细胞的产生,平衡 T 细胞亚群,改善病理变化并增强免疫力。侯明英等[63]研究表明黄芪注射液对病毒性心肌炎治疗效果的影响,结果表明,病毒性心肌炎常规治疗合用黄芪注射液组痊愈率为 33.3%,有效率为 91.7% ,均优于仅常规治疗对照组。董湘玉等[64]发现黄芪通过提高 CD_8^+ T 细胞和 CD_4^+ T 细胞作用,抑制病毒的复制,增强 T 细胞、NK 细胞和吞噬细胞的活性来平衡细胞因子,起到减轻病毒性心肌炎的作用,黄芪注射液能提高病毒性心肌炎的治疗效果,值得临床推广。DU X 等[65]研究发现,黄芪多糖可以增加乙肝表面抗原(HBsAg)的抗体水平以及 T 细胞的增殖活性,诱导 CD_4^+ T 细胞产生 IL - 4、IL - 2 及 IFN - γ,提高 CD_8^+ T 细胞 IFN - γ 的表达,诱导 T 细胞的活性,从而增强细胞免疫。

2.2.5 通过免疫调节抗病毒信号通路 黄芪发挥抗病毒作用的主要信号通路是 Toll 样受体信号通路 。Toll 样受体识别病原相关分子模式,是机体抵抗感染性疾病的第一道防线[66]。TLR3、TLR4 和 TLR7 是 Toll 样受体家族的 3 个重要成员,TLR3 的激活可诱导干扰素 INFs 的产生,这些干扰素对抗病毒起重要作用,其激活还能促使细胞产生促炎因子和趋化因子,这些因子有助于加强机体抗病毒的宿主反应[67]。黄芪注射液(AMI)可能影响细胞增殖周期、SOD 和 MAD 含量以及 TLR3 介导的信号通路中相关因子的表达而发挥抗病毒作用,能有效抑制甲型流感(H1N1)诱导的 TLR3 蛋白水平的上调,依赖 TRIF 途径可以与各种下游靶点(TBK1、TAK1、IKKα 等)结合,通过这种方式,IRF3 和 NF - kB 信号通路被激活以起到抗流感病毒的作用[68]。卢春化等[69]研究发现,黄芪多糖可通过介导 TLR4/7 - MyD88 - NF - κB 信号通路下调炎性因子 TNF - α、IFN - α、IL - 6、IL - β 的表达,减轻炎症反应,进而缓解流感病毒所致的急性肺损伤。黄芪抗病毒作用机制见插页Ⅺ图 1。

2.3 结构修饰和佐剂应用

由于黄芪多糖分子量大、溶解度低等特点限制了临床应用,近年来发现适度的结构改变或加工可以极大提高黄芪多糖的生物利用度。黄芪多糖脂质体(APSL)不仅可以增强巨噬细胞的吞噬能力,提高 IL - 6 和 IL - 12 的含量,还能促进树突状前体细胞的增殖,增强树突状刺激 T 细胞增殖和呈递抗原的能

表 1 黄芪多糖对不同疫苗佐剂的应用

多糖	剂量	疫苗		实验动物	作用效果和机制	文献
		名称	剂量/(μg)			
黄芪多糖(百分含量 79.50 %)	100、200、400 mg/kg	无活性禽流感疫苗(H5N1 亚型)	0.3 mL	黄羽类肉鸡	增加 IL-2、IL-10、TNF-α 和 IFN-β 的表达、活化巨噬细胞、升高抗体滴度	[76]
黄芪多糖精制	1 mg	新城疫(ND)疫苗	0.3 mL	无特定病原体的 Leghorn 卵	提高了血清抗体滴度,增加 IFN-γ、IL-2、IL-4 和 IL-6 的浓度来增强的体液和细胞免疫,促进淋巴细胞增殖能力以及改善 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞的频率	[77-78]
水提醇沉法(含量 65.10%)	0.5 mL	新城疫(ND)-传染性支气管炎病毒活疫苗	100 μg	白罗马公鸡	促进 CD_4^+ T 淋巴细胞的分化或增殖来增强细胞免疫,提高 ND 抗体滴度,降低病毒滴度	[79]
黄芪多糖	500 μg	HBV 疫苗(pcDS2)	100 μg	6~8 周龄雌性 Balb/c 小鼠	诱导 CD_4^+ T 细胞产生 IL-4、IL-2 和IFN-γ,并增强 CD_8^+ T 细胞的 IFN-γ 表达;增加 HBsAg 特异性抗体水平以及 T 细胞的增殖活性;促进 DC 成熟和抑制 Treg 频率	[65]
黄芪多糖	10、25、75 μg	甲型流感(H3N2)疫苗		瑞士白化病小鼠	通过诱导 Th1/Th2 平衡以及 IL-17 和 IgG1 抗体的产生	[80]

力,上调 IFN-γ 和 DC 的 IL-2 产生,并调节了 DC 中 CD80 和 CD86 的表达,提高抗体滴度,提高黄芪多糖的佐剂性和药物作用。黄芪多糖脂质体可以调节免疫应答机制,有望开发成黄芪多糖的新型制剂[70-71]。通过化学修饰的手段在多糖结构中引入硫酸基团和羟基形成硫酸酯,可加强或使原多糖具有抗病毒、调节免疫、抗肿瘤、抗氧化等生物活性[72]。CHEN Y 等[73]研究表明,黄芪多糖具有抗 DHAV 活性,硫酸化修饰可以更有效地增强黄芪多糖的抗 DHAV 活性。然而,WANG Y 等[74]通过三偏磷酸钠、三聚磷酸钠(STMP-STPP)法和氯磺酸-吡啶方法来分别修饰黄芪多糖得到黄芪多糖磷酸(pAPS)和硫酸(sAPS)形式,发现 pAPS 比 APS 和 sAPS 更有效地抑制 DHAV 增殖,在临床试验中,pAPS 显著提高了 33.5% 的存活率,而在体外和体内试验中,pAPS 的抗 DHAV 活性均高于 APS 和 sAPS。单一的疫苗往往达不到预想的效果,采用低毒高效的佐剂才能提高其免疫效果,近年来发现黄芪多糖可以增强免疫反应,提高免疫效果,黄芪作为抗病毒免疫佐剂的作用机制可能涉及多个方面,它可以增强抗原呈递细胞的活性,促进免疫细胞的增殖和功能,提高免疫细胞对病毒的识别和清除能力,是一种理想的免疫增强剂,也是当今开发疫苗佐剂的热点之一[75]。黄芪多糖作为佐剂的应用见表 1。

3 展望

中药因其丰富的化学成分和复杂的作用机制从而体现出多途径、多靶点的特点,已成为挖掘抗病毒药物的重要来源。黄芪药用历史悠久,有“补药之长”之称,为历代中医常用的中药之一。在防治 COVID-19 的实践中,根据相关纳入标准[81],共收集处方 264 首,涉及中药 255 种其中高频药食同源中药以黄芪、甘草、金银花、茯苓等为主,说明这些药食同源中药在防治现代病毒性疾病方面有着巨大潜力。黄芪和其他中药配伍应用也是中医药治疗病毒性疾病的优势所在,相关防治病毒性疾病药食同源中药药对包括黄芪-金银花、黄芪-桔梗、黄芪-藿香等,观察中药间的联合应用是否可以增强抗病毒效果以及相应地扩大应用范围仍需要进一步实验探索和研究。

黄芪中发挥抗病毒能力的化学成分有黄芪多糖、黄芪皂苷、黄芪黄酮等。黄芪多糖具有十分显著的抗病毒效果,而且应用也十分广泛,对多种人感染和动物感染的病毒都有一定的抗病毒效果,是有效的抗病毒药物,然而黄芪多糖抗病毒作用研究大多为体内试验,体外试验较少。黄芪甲苷也在抗病毒方面具有突出的效果,能够对 RNA 病毒和 DNA 病毒产生抑制作用。黄芪黄酮类抗病毒的研究并不多,目前只有研究其对 CVB、人 HSV 的报道,但这从另一方面反映出黄芪黄酮作为抗病毒药物具有一定的潜力。黄芪及其提取物抗病毒对免疫系统具有广泛的影响,它不仅能促进脾脏、胸腺等免疫器官的发育,而且能诱导多种细胞因子如 IFN-γ、TNF-α 等,增强机体的先天免疫。此外,黄芪还显示出对 T 细胞 B 细胞的影响,从而增强机体的体液免疫和细胞免疫,通过激活抗病毒免疫信号通路来发挥抗病毒作用。但是不能简单地将免疫系统对病毒的作用进行简单的概括,也暗示着黄芪及其提取物抗病毒机制的复杂性。虽然黄芪各化学成分抗病毒的研究取得了不小的进展,但许多抗病毒机制尚不明确,还有很大的研究前景。

随着科学技术不断发展与完善,对于提高中药单体生物利用度以及通过化学修饰提高单体特异靶向抗病毒作用的研究还很缺乏。经文献检索后发现相关研究中使用的黄芪及其药效物质并没有明确的有效剂量,确定其中有效成分的剂量和作用机制并不容易,因此需要在后续的研究中进一步确定黄芪及其提取物的安全性和有效剂量,制定更安全的用药方案。为了充分挖掘黄芪抗病毒的作用机制,仍需更进一步的实验探索和研究加以佐证。

参考文献

[1] CHAO Y K, CHANG S Y, GRIMM C. Endo-lysosomal cation channels and infectious diseases[J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2023, 185: 259-276.
[2] 杜文琪,梅鑫鑫,李晋. 清肺排毒汤及其主要方剂治疗新型冠状病毒肺炎疗效解析[J]. 中华中医药学刊,2022,40(9): 12-16.
[3] 林梨萍,唐飞,许瑞安,等. 抗 COVID-19 药物的研究进展[J]. 药学学报,2023,58(1): 39-51.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[5] 吕萍. 中药黄芪药理作用及应用研究[J]. 中国卫生产业, 2016, 13(34): 193-195.
[6] CHANG X, CHEN X, GUO Y, et al. Advances in chemical compo-

sition, extraction techniques, analytical methods, and biological activity of *Astragali radix*[J]. Molecules, 2022, 27(3): 1058.
[7] JIANG Y P, QI X H, GAO K, et al. Relationship between molecular weight, monosaccharide composition and immunobiologic activity of *Astragalus* polysaccharides [J]. Glycoconj J, 2016, 33(5): 755-761.
[8] ZHANG P, LIU X, LIU H, et al. *Astragalus* polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication[J]. Microb Pathog, 2018, 114: 124-128.
[9] AUYEUNG K K, HAN Q B, KO J K. *Astragalus membranaceus*: a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(1): 1-22.
[10] YANG B, XIAO B, SUN T. Antitumor and immunomodulatory activity of *Astragalus membranaceus* polysaccharides in H22 tumor-bearing mice[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 62: 287-290.
[11] LIU P, ZHAO H, LUO Y. Anti-aging implications of *Astragalus membranaceus* (huangqi): a well-known Chinese tonic[J]. Aging Dis, 2017, 8(6): 868-886.
[12] ZHANG A, ZHENG Y, QUE Z, et al. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(11): 1883-1890.
[13] 林红强, 杨娜, 王涵, 等. 黄芪的化学成分、药理活性及临床应用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2018, 18(38): 45-47, 49.
[14] LIU J, ZHANG P, WANG B, et al. Evaluation of the effects of *Astragalus* polysaccharides as immunostimulants on the immune response of crucian carp and against SVCV *in vitro* and *in vivo*[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2022, 253: 109249.
[15] ZHENG Y, REN W, ZHANG L, et al. A review of the pharmacological action of *Astragalus* polysaccharide[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 349.
[16] SOLTANI M, KAMYAB H, EL-ENSHASY H A. Molecular weight (mw) and monosaccharide composition (mc): two major factors affecting the therapeutic action of polysaccharides extracted from cordyceps sinensis-mini review[J]. Journal of Pure & Applied Microbiology, 2013, 7(3): 1601-1613.
[17] 李钦, 胡继宏, 高博, 等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 199-206.
[18] ZHANG X Y, HAO J F, SUN C X, et al. Total astragalosides decrease apoptosis and pyroptosis by inhibiting enterovirus 71 replication in gastric epithelial cells[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3): 237.
[19] 孙豪栋, 庞晓斌, 李继扬. 黄芪甲苷生物活性研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(7): 657-661.
[20] 刘洋, 杜婧, 沈颜红. 10 种药用黄芪属植物化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 222-234.
[21] 岳慧英, 秦亚莉, 李鹏, 等. 黄芪不同部位黄酮含量及抗氧化活性比较研究[J]. 中药材, 2020, 43(12): 2901-2904.
[22] MA C R, ZHANG J, YANG S, et al. *Astragalus flavone* ameliorates atherosclerosis and hepatic steatosis via inhibiting lipid-disorder and inflammation in apoE$^{-/-}$ mice[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 610550.
[23] 王培昌, 张建, 张宗玉, 等. 黄芪碱化合物 HDTIC-1 和 2 对衰老相关基因 p16 和 p21 表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(2): 145-149.
[24] 温伟利, 赵宝玉, 路浩, 等. 斜茎黄芪生物碱成分 GC-MS 分析[J]. 动物医学进展, 2013, 34(10): 54-58.
[25] 马晓丰. 蒙古黄芪的化学成分研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2003: 241.
[26] 王玲丽, 丰华玲, 杨柯, 等. 黄芪生物学及化学成分研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(6): 2581-2585.
[27] 叶福媛, 毛泉明, 张蕾, 等. 不同品种黄芪中的氨基酸和微量元素含量的比较[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(9): 851-852.
[28] 倪永年, 宋荣梅. ICP-AES 测定不同产地中药黄芪中微量元素的含量[J]. 南昌大学学报(理科版), 2011, 35(1): 72-74, 78.
[29] 商蕾, 曲章义, 宁莉莉, 等. 黄芪甲苷体外抗腺病毒作用研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(6): 854-858.
[30] 王志洁, 黄铁牛, 刘焱文, 等. 黄芪多种成分抗人疱疹病毒的初步实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2002, 19(5): 356-359.
[31] 刘巍, 胡汉昆, 刘薇芝, 等. 黄芪、葡萄糖酸锌及其复方对流感病毒 H3N3 的抑制作用[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(24): 1991-1995.
[32] 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.
[33] KAUSAR S, SAID K F, ISHAQ M, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2021, 35: 356494083.
[34] 卫文强, 吴润, 刘磊. 4 味中草药的体外抗 TGEV 试验[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2015, 43(12): 23-28.
[35] ZENG L Y, YANG J, LIU S W. Investigational hemagglutinin-targeted influenza virus inhibitors[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(1): 63-73.
[36] 舒莉萍. 黄芪 A6 组分对流感病毒抑制作用的体外实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(35): 4339-4340.
[37] 杭小英, 袁雪梅, 吕孙建, 等. 抗大口黑鲈弹状病毒中草药的筛选及抗病毒效果[J]. 江苏农业科学, 2021, 49(14): 155-159.
[38] VAKRILOVA L, NIKOLOVA S H, SLAVOV S, et al. An outbreak of RSV infections in a neonatology clinic during the RSV-season[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 567.
[39] 吴振波, 邵淑蓉, 陈虹宇. 黄芪多糖对呼吸道合胞病毒所致幼鼠肺部感染的抗病毒作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(4): 346-352.
[40] 苏琦华, 訾自强, 罗炳锋, 等. 黄芪对体外 B 组柯萨奇病毒持续感染抑制作用的研究[J]. 天津医科大学学报, 2004, 10(3): 382-384.
[41] 周红霞. 黄芪甲苷抗甲型流感病毒作用研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2016: 50.
[42] 梅周芳, 陈家君, 施天昀, 等. 黄芪甲苷对甲型 H1N1 流感病毒和呼吸道合胞病毒的抑制作用[J]. 中国动物传染病学报, 2017, 25(5): 5-10.
[43] XUE H, GAN F, ZHANG Z, et al. *Astragalus* polysaccharides inhibits PCV2 replication by inhibiting oxidative stress and blocking NF-κB pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 81: 22-30.
[44] XUE H X, GAN F, QIAN G, et al. *Astragalus* polysaccharides attenuate PCV2 infection by inhibiting endoplasmic reticulum stress *in vivo* and *in vitro*[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40440.
[45] WU Y, SONG X, CUI D, et al. IFIT3 and IFIT5 play potential roles in innate immune response of porcine pulmonary microvascular endothelial cells to highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Viruses, 2022, 14(9): 1919.
[46] GUO Q, SUN X, ZHANG Z, et al. The effect of *Astragalus* polysaccharide on the Epstein-Barr virus lytic cycle[J]. Acta Virol, 2014, 58(1): 76-80.

[47] LI CX, LIU Y, ZHANG Y Z, et al. *Astragalus* polysaccharide: a review of its immunomodulatory effect[J]. Arch Pharmacal Res, 2022, 45(6): 367 – 389.
[48] 李欣茹, 赵永强, 薛长湖, 等. 海洋源活性多糖的免疫调节作用研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(2): 138 – 145.
[49] ZHOU L J, LIU Z J, WANG Z X, et al. *Astragalus* polysaccharides exerts immunomodulatory effects via TLR4 – mediated MyD88 – dependent signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44822.
[50] SHI L, ZHANG C, LIU L, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharides on $CD8^+$ tissue – resident memory T cells in mice with herpes simplex[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7729136.
[51] LI S P, ZHAO X J, WANG J Y. Synergy of *Astragalus* polysaccharides and probiotics (*Lactobacillus* and *Bacillus cereus*) on immunity and intestinal microbiota in chicks[J]. Poult Sci, 2009, 88(3): 519 – 525.
[52] ZHANG Y, CHEN S, JIN Y, et al. An update on innate immune responses during SARS – CoV – 2 infection[J]. Viruses, 2021, 13(10): 2060.
[53] ZHOU X, MICHAL J J, ZHANG L, et al. Interferon induced IFIT family genes in host antiviral defense[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(2): 200 – 208.
[54] YE Z, YINGYUN Y, JIN H, et al. Hepatic IFIT3 predicts interferon – α therapeutic response in patients of hepatocellular carcinoma[C]//第十二届全国免疫学学术大会汇编. 上海:2024.
[55] LUCINDA N, FIGUEIREDO M M, PESSOA N L, et al. Dendritic cells, macrophages, NK and $CD8^+$ T lymphocytes play pivotal roles in controlling HSV – 1 in the trigeminal Ganglia by producing IL1 – beta, iNOS and granzyme B[J]. Virol J, 2017, 14(1): 37.
[56] PATIDAR M, YADAV N, DALAI S K. Interleukin 15: a key cytokine for immunotherapy[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 31: 49 – 59.
[57] LIAO L, LI J, LI J, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharides on intestinal morphology and intestinal immune cells of Muscovy ducklings infected with Muscovy duck reovirus[J]. Poult Sci, 2021, 100(1): 64 – 72.
[58] YUAN J, LIU J, HU Y, et al. The immunological activity of propolis flavonoids liposome on the immune response against ND vaccine[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 51(4): 400 – 405.
[59] LIM J D, YU C Y, KIM S H, et al. Structural characterization of an intestinal immune system – modulating Arabino – 3, 6 – galactan – like polysaccharide from the above – ground part of *Astragalus membranaceus* (Bunge)[J]. Carbohydr Polym, 2016, 136: 1265 – 1272.
[60] ZHANG N W, LI J F, HU Y X, et al. Effects of astragalus polysaccharide on the immune response to foot – and – mouth disease vaccine in mice[J]. Carbohydr Polym, 2010, 82(3): 680 – 686.
[61] KAPCZYNSKI D R, AFONSO C L, MILLER P J. Immune responses of poultry to Newcastle disease virus[J]. Dev Comp Immunol, 2013, 41(3): 447 – 453.
[62] LIU Q Y, YAO Y M, ZHANG S W, et al. *Astragalus* polysaccharides regulate T cell – mediated immunity via CD11c (high) CD45RB(low) DCs *in vitro*[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(3): 457 – 464.
[63] 侯明英. 黄芪注射液对病毒性心肌炎的治疗效果观察[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(16): 2122 – 2123.
[64] 董湘玉, 倪倩, 沈阳. 黄芪对病毒性心肌炎患儿血硒及免疫功能影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(5): 448 – 449.
[65] DU X, ZHAO B, LI J, et al. *Astragalus* polysaccharides enhance immune responses of HBV DNA vaccination via promoting the dendritic cell maturation and suppressing Treg frequency in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 463 – 470.
[66] SEITZ M. Toll – like receptors: sensors of the innate immune system[J]. Allergy, 2003, 58(12): 1247 – 1249.
[67] ZHANG Q, ZHANG X, LEI X, et al. Influenza A virus NS1 protein hijacks YAP/TAZ to suppress TLR3 – mediated innate immune response[J]. PLoS Pathog, 2022, 18(5): e1010505.
[68] LIANG Y, ZHANG Q, ZHANG L, et al. *Astragalus membranaceus* treatment protects Raw264.7 cells from influenza virus by regulating G1 phase and the TLR3 – mediated signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2971604.
[69] 卢春化, 马艳梅, 王红霞. 黄芪多糖对流感病毒感染小鼠急性肺损伤的保护作用的实验研究[J]. 现代预防医学, 2017, 44(11): 2040 – 2045, 2049.
[70] ZHANG W, MA W, ZHANG J, et al. The immunoregulatory activities of astragalus polysaccharide liposome on macrophages and dendritic cells[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 105(pt 1): 852 – 861.
[71] FAN Y P, HU Y L, WANG D Y, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharide liposome on lymphocyte proliferation *in vitro* and adjuvanticity *in vivo*[J]. Carbohydr Polym, 2012, 88(1): 68 – 74.
[72] 谢明勇, 王之珺, 谢建华. 多糖的硫酸化修饰及其结构与生物活性关系研究进展[J]. 中国食品学报, 2015, 15(2): 1 – 8.
[73] CHEN Y, SONG M, WANG Y, et al. The anti – DHAV activities of *Astragalus* polysaccharide and its sulfate compared with those of BSRPS and its sulfate[J]. Carbohydr Polym, 2015, 117: 339 – 345.
[74] WANG Y, CHEN Y, DU H, et al. Comparison of the anti – duck hepatitis A virus activities of phosphorylated and sulfated *Astragalus* polysaccharides[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(3): 344 – 353.
[75] 何仙芳, 费霖莉, 宁玉梅. 黄芪多糖对沙眼衣原体重组 MOMP 免疫增效作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 399 – 402.
[76] ABDULLAHI A Y, KALLON S, YU X, et al. Vaccination with *Astragalus* and ginseng polysaccharides improves immune response of chickens against H5N1 avian influenza virus[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1510264.
[77] XUE L, WANG D, ZHANG D, et al. The immune adjuvant effect of *Astragalus* polysaccharide on in ovo injection of Newcastle disease vaccine[J]. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 2020, 104(6): 1719 – 1726.
[78] SHAN C, SUN B, DALLOUL R A, et al. Effect of the oral administration of astragalus polysaccharides on jejunum mucosal immunity in chickens vaccinated against Newcastle disease[J]. Microb Pathog, 2019, 135: 103621.
[79] QIU Y, HU Y L, CUI B A, et al. Immunopotentiating effects of four Chinese herbal polysaccharides administered at vaccination in chickens[J]. Poult Sci, 2007, 86(12): 2530 – 2535.
[80] YAKUBOĞULLAR N, GENÇ R, ÇÖVEN F, et al. Development of adjuvant nanocarrier systems for seasonal influenza A (H3N2) vaccine based on Astragaloside Ⅶ and gum tragacanth (APS)[J]. Vaccine, 2019, 37(28): 3638 – 3645.
[81] 李泽宇, 郝二伟, 曹瑞, 等. 药食同源中药防治现代病毒性疫病的应用规律及机制分析[J]. 中草药, 2022, 53(15): 4781 – 4794.

解毒化瘀颗粒对肝衰竭大鼠的保护作用及机制研究

(正文见 69－71 页)

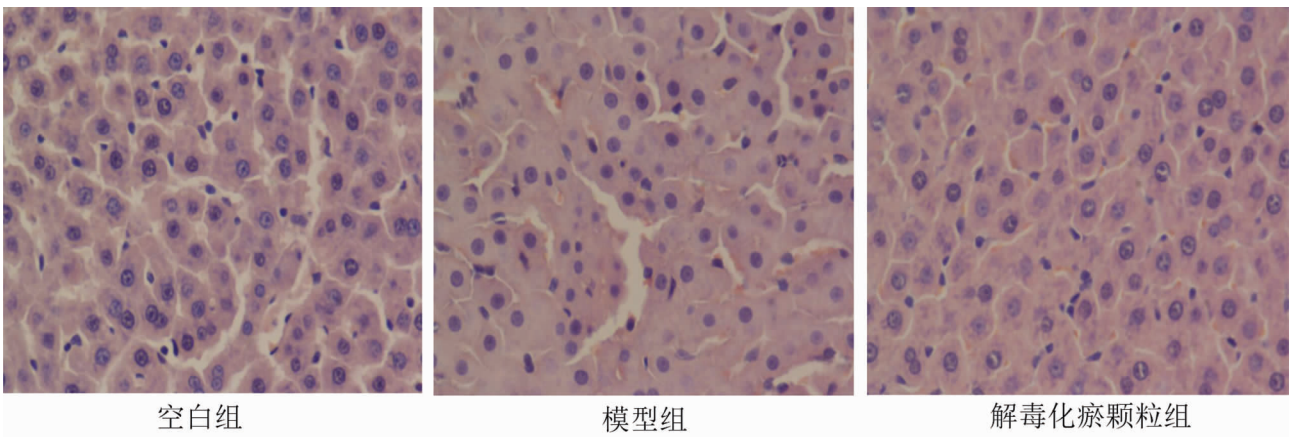


图 1 各组大鼠肝脏组织 HE 染色结果(×100)

黄芪抗病毒药效物质基础和作用机制研究进展

(正文见 241－246 页)

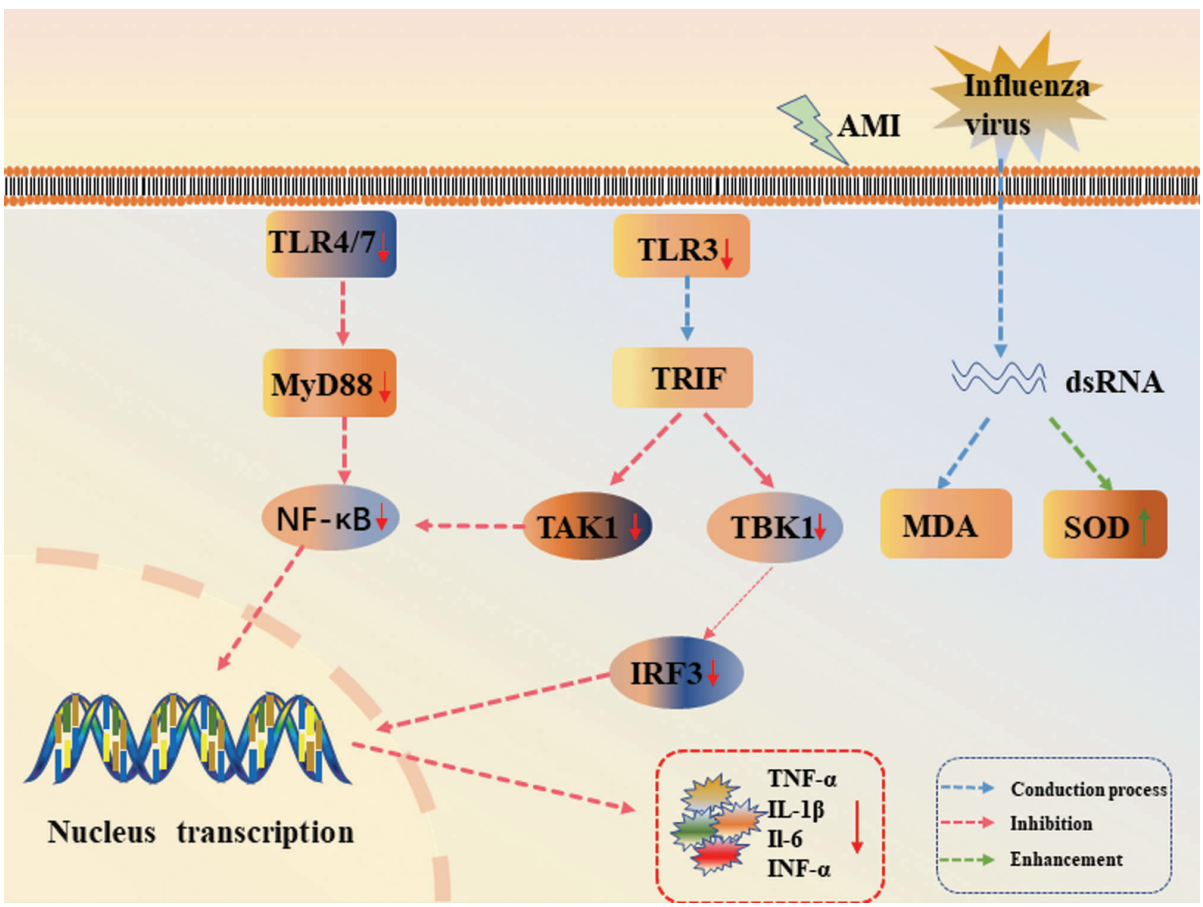


图 1 黄芪发挥抗病毒作用的主要信号通路