



呼吸道病毒感染中西医药物治疗进展

刘羽华, 董竞成

(复旦大学附属华山医院中西医结合研究所, 上海 200040)

[关键词] 呼吸道病毒; 药物治疗; 综述

[中图分类号] R373.19 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977-(2004)03-0226-02

呼吸道感染是呼吸系统的常见病、多发病。主要的致病病毒包括: 流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、巨细胞病毒、腺病毒、鼻病毒、冠状病毒和某些肠道病毒(如柯萨奇病毒、埃可病毒等), 以及单纯疱疹、水痘-带状疱疹、风疹、麻疹等病毒。其中流感病毒感染发病率高、传染性强、死亡率高, 对人类健康威胁最大。近年来免疫抑制药物广泛应用于肿瘤、器官移植, 爱滋病的发病人数逐年增多, 人口老龄化, 新的病毒株不断出现, 这迫切要求尽快深入研究和开发抗病毒药物, 同时发挥我国传统中医药在调节人体免疫方面的优势, 采取中西医结合的手段达到扶正祛邪的目的。本文就呼吸道各种病毒感染药物治疗的进展综述如下。

1 西医药治疗呼吸道病毒感染的现代研究

(1) 利巴韦林(ribavirin, RBV): 该药为一种强的单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶抑制剂, 在感染的细胞中磷酸化为三氮唑核苷单磷酸, 竞争性抑制单磷酸次黄嘌呤核苷, 使之不能转化为次黄嘌呤核苷, 从而阻碍病毒 RNA 和 DNA 的合成, 具有广谱的抗病毒性能。(2) 金刚烷胺(amantadine): 该药为人工合成的饱和三环癸烷的氨基衍生物, 它可以改变宿主细胞的表面电荷, 阻止病毒脱颗粒及核酸的释放, 从而抑制病毒的复制和增殖。(3) 聚肌胞(polyinosinic-polycytidylic acid, Poly-IC): 该药为一种合成的多聚肌核苷酸和多聚胞苷酸的共聚物, 是一种干扰素诱导剂, 诱导干扰素, 作用于正常细胞产生抗病毒蛋白, 有广谱抗病毒作用和增强细胞免疫的作用。(4) 神经氨酸酶抑制剂: 神经氨酸酶是病毒颗粒中主要的表面蛋白之一, 它能增强病毒对靶细胞周围黏液层的穿透力, 促进新形成的流感病毒粒子从感染细胞中分离与扩散, 并促进病毒粒子从感染的呼吸道黏膜向周围组织扩散; 神经氨酸酶抑制剂可以抑制神经氨酸酶, 特别是对流感病毒有极高的选择性。(5) DNA 聚合酶抑制剂: 本药是以核苷为基本构架, 通过碱基或戊糖环的改变而产生的一系列核苷类似物, 在体内转化成三磷酸化合物, 干扰病毒 DNA 聚合酶, 抑制病毒 DNA 的复制。(6) 转移因子(transfer factor, TF): 其 RNA 可通过逆转录酶的作用渗入到患者的淋巴细胞中, 形成含有转移因子密码的特异性 DNA, 从而发挥抗病毒的作用。(7) 白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2): 它是由辅助性 T 细胞产生的, 是一种具有广泛生物学活性的细胞因子, 能够有效地提高免疫功能, 有防御和治疗病毒感染的重要作用。(8) 干扰素(interferon, IFN): 它与细胞表面受体结合, 激活细胞内抗病毒基因并诱导多种效应蛋白质分子的合成, 发挥抗病毒作用; 还能调节机体体液和细胞免疫功能, 如抗体合成、增强杀伤性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性, 使其抗病毒作用进一步增强。(9) 病毒疫苗: 目前国际市场上主要有三价裂解疫苗、亚单位疫苗、全病毒疫苗、减毒灭活疫苗等几种流感疫苗。(10) 基因反义技术: 它是一种新的治疗手段, 通

过改变或修饰宿主基因以达到治疗疾病的目的。反义脱氧寡核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, ASODN) 是一段与 mRNA 特异性结合并阻断其基因表达的人工合成的 DNA 分子。体内外试验证明, 反义脱氧寡核苷酸能通过封闭或抑制病毒的关键编码基因特异性地抑制病毒的复制, 是治疗病毒感染性疾病潜在的新型药物。目前正在研究的抗细小 RNA 病毒的药物包括: 病毒壳体结合剂、可溶性重组细胞间黏附分子-1(SICAM-1)、3C 蛋白酶抑制剂^[1]。有研究表明, 病毒壳体结合剂 VP63843 是治疗柯萨奇病毒早期感染的有效药物, 它可以结合到细小 RNA 病毒壳体 VP1 内而发挥早期抗病毒效应; 体外研究表明, SICAM-1 可特异地抑制鼻病毒复制。

2 中医药治疗呼吸道病毒感染的现代研究

近年来抗病毒药不断出现, 但是呼吸道病毒感染的发病率仍持续不减, 所以在积极开发西药的同时, 也迫切需要深入挖掘中医药的巨大潜力, 发挥中医药在这方面的优势。中医通过对呼吸道病毒感染的病因分析, 认为其主因为风邪, 次因为时行疫毒、暑湿之邪及体质素虚; 其基本病机为卫表不固、肺失宣肃和素体虚弱。

2.1 单味中药及其有效成分 中药治疗呼吸道病毒感染性疾病大多采用清热解毒药、活血药、祛风药和补益药。现已明确许多中药对机体有抗病毒及免疫功能调节作用。对常见呼吸道病毒有抑制作用的单味中药有紫草、蒿本、鱼腥草、大黄、黄芪、贯众、板蓝根、大青叶、金银花、连翘、蛇床子、乌药、青木香、败酱草、蒲公英、天花粉、甘草、大蒜、黄连、黄芩和柴胡等^[2]。由于抗病毒药对宿主也有毒性, 故在临床上使用的药物种类及其剂量是有限的, 为此深入研究其抗病毒成分及其作用机制是十分必要的。各有效成分抗病毒的机制在于抑制病毒增殖的某一过程, 提高宿主抗病毒能力。中药抗病毒的有效成分有以下几类: (1) 黄酮类: 广泛存在于常用中药, 目前发现多种黄酮对有膜病毒有抑制作用, 可能与抑制 ATP 和逆转录酶, 提高感染细胞的 cAMP 含量有关, 或者抑制病毒脱壳后的核酸合成; (2) 苷类: 已知荆芥、甘草中分离的皂苷能明显抑制流感病毒 A, 其作用强度与药物浓度及这些皂苷表面活性有关; (3) 有机酸: 各种来源的有机酸, 只对正粘和疱疹科等有膜病毒有抑制作用, 单羧酸则根据脂链的长短和分子上其他功能基团的不同, 呈现不同的抗病毒活性, 脂链越长作用越弱。此外, 生物碱、蛋白质和鞣质类也有抑制病毒作用。

2.2 中药复方 在中医理论的指导下, 通过辨证论治立法组方, 采用个体化治疗, 调整机体的阴阳平衡, 利用中药多靶

点整体调节的特点,重视呼吸道病毒感染的疾病过程,有利于在各个环节对病毒感染性疾病予以防治。

玉屏风散是中医扶正固表的代表方剂之一,常用于表虚易感风邪者。邹莉玲等^[3]研究表明,玉屏风散不仅具有抑制呼吸道病毒的作用,还能明显增强小鼠被环磷酰胺所抑制的免疫功能,刺激淋巴细胞的成熟,并可使小鼠腹腔巨噬细胞吞噬百分率及吞噬指数显著升高;章惠陵等^[4]的研究表明,玉屏风散对反复上呼吸道感染的患儿红细胞 C3b 受体花环率有明显提高作用;王葵卯等^[5]临床证实,反复呼吸道感染的患儿外周血 T 细胞亚群异常,即 CD3 明显下降,CD4 上升,CD4/CD8 比值下降,使用玉屏风散后 CD3、CD4/CD8 上升,提示玉屏风散有助于机体 T 细胞亚群恢复正常,增强细胞免疫功能。银翘散是清代医家吴鞠通创制的名方,石钺等^[6]对银翘散在抗病毒活性方面作了研究,结果示银翘散有良好的抗病毒作用,并筛选出银翘散抗病毒有效部位群,从中分离出 7 种黄酮类成分,预试验结果表明:银翘散抗病毒有效部位群中黄酮类物质为主要成分之一,其可以抑制流感病毒唾液酸酶的活性和抑制膜融合作用。马丙祥等^[7]研究了双花喷雾剂(野菊花、金银花、鱼腥草、柴胡)喷喉治疗小儿急性上呼吸道感染,有效率为 99%,治愈率为 63.38%。李江全等^[8]采用组织培养法探讨清肺口服液(炙麻黄、杏仁、生石膏、葶苈子、丹参、虎杖)对常见呼吸道病毒的抑制作用,结果表明清肺口服液对导致小儿病毒性肺炎的仙台病毒、腺病毒 3 型及 7 型、呼吸道合胞病毒等均具有抑制其复制的作用,对正常细胞也有一定的保护作用。欧敏等^[9]通过观察清肺饮(麻杏石甘汤加桔梗、黄芩、牛蒡子、僵蚕和白花舌蛇草)对流感病毒感染小鼠免疫功能的调节作用,发现它能增强自然杀伤细胞活性,提高 IL-2 含量,诱生干扰素(优于阳性对照药病毒唑),还能提高 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺,降低 CD8⁺,说明清肺饮能够提高小鼠的细胞免疫功能,具有重要的免疫启动和免疫调节作用。富杭育等^[10]研究了《景岳全书》中正柴胡饮的抗病毒作用,证明正柴胡饮水提物能明显地抑制流感病毒 FM₁ 株引起的小鼠肺部病变。同时进行了桂枝汤抗病毒作用的实验研究,证实桂枝汤也能抑制流感病毒所致肺部病变的发展。

呼吸道合胞病毒是引起婴幼儿毛细支气管炎和肺炎的重要病因。张天明等^[11]选用乌药、青木香、败酱草、刘寄奴等 6 种中药用于细胞培养实验,乌药、青木香、败酱草对呼吸道合胞病毒有明显的抑制作用,可使病毒致细胞病变作用减弱 10 000 倍。马融等^[12]观察了防感合剂(由黄芪、桂枝、防风等组成)对呼吸道合胞病毒的拮抗作用,结果表明防感合剂在体外与呼吸道合胞病毒作用 1 h,可使呼吸道合胞病毒在 Hep-2 细胞上形成空斑数目减少 50% 左右。

临床证明^[13,14],由金银花、黄芩、栀子、板蓝根等制成的注射剂清开灵对上呼吸道感染病毒、EB 病毒、柯萨奇 A 组 1~6 型、8 型、12 型和 22 型病毒均有抑制作用,具有抗病毒和抗细菌的双重作用。李际强等^[15]对治疗瘟疫的名方升降散(僵蚕、大黄、蝉蜕、姜黄)进行了体外抗流感病毒作用及影响感染 FM₁ 株的小鼠肺组织中病毒血凝滴度的实验,证实升降散对流感病毒在体外培养及其在鼠肺组织中的增殖有一定的抑制作用,可以提高小鼠的非特异性免疫能力。此

外,荆防败毒散、甘露消毒饮、达原饮和茵陈制剂等的研究都表明它们对呼吸道病毒有一定的抑制作用。

3 存在问题及展望

我国乃至世界范围内的冠状病毒感染提醒我们必须重视新病毒和耐药病毒突变株的出现,开发一些有不同作用模式的化合物和不同化合物组成的复方制剂。加强基础研究,确定新病毒的结构和阐明病毒复制的机制及病毒与宿主间的相互作用。

中药抗呼吸道病毒的主要机制是影响人的免疫功能。免疫增强作用表现为:促进淋巴细胞转化;增强 NK 细胞活性;促进吞噬细胞的吞噬功能;促进体液免疫,活化 B 细胞及浆细胞,促使产生各种抗体;激活补体系统,活化细胞因子如干扰素、白细胞介素-2、溶菌酶和备解素。免疫抑制作用以清热解毒和活血化瘀药物为多,主要通过抑制或清除抗原,以及过敏介质组胺释放而发挥免疫调节作用。虽然近年来对抗病毒中药的临床和实验研究比较多,但缺乏对药物体内代谢过程、量效关系、构效关系和作用环节的深入研究;药材的产地、质量、炮制、贮藏,均对实验结果和临床疗效产生一定的影响,今后应注重利用现代技术在这些方面进行深入的研究。

[参考文献]

- 1 Maliar T, Balaz S, Tandlich R, et al. Viral proteinases-possible targets of antiviral drugs[J]. Acta Virol, 2002, 46(3): 131-140.
- 2 刘克洲,陈智. 人类病毒性疾病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002. 337-338.
- 3 邹莉玲,邹水生,熊文淑,等. 玉屏风口服液对流感病毒抑制及对机体免疫功能的影响[J]. 中药材, 1990, 13(1): 37-40.
- 4 章惠陵,陈松. 玉屏风散对反复上感的临床疗效观察与实验研究[J]. 新中医, 1996, 28(1): 122-124.
- 5 王葵卯,肖昌军. 玉屏风散治疗反复呼吸道感染 T 细胞亚群的变化[J]. 衡阳医学院学报, 1999, 27(2): 152-153.
- 6 石钺,石任兵,刘斌,等. 银翘散抗流感病毒有效部位群中黄酮类成分研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(5): 320-323.
- 7 马丙祥,段晓颖,王志超,等. 双花喷雾剂治疗小儿上呼吸道感染临床与实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(9): 653-655.
- 8 李江全,任现志,汪受传. 清肺口服液对常见呼吸道病毒抑制作用的研究[J]. 辽宁中医学院学报, 2002, 4(2): 153-154.
- 9 欧敏,董建华,段蕴铀,等. 清肺饮对流感病毒感染小鼠免疫功能的调节作用[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(6): 19-22.
- 10 富杭育,卢长安,贺玉琢,等. 正柴胡饮对流感病毒和致病菌的实验研究[J]. 中药通报, 1989, 11(4): 46-48.
- 11 张天明,胡珍娇,欧黎红,等. 三种中草药抗病毒的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 1994, 21(11): 523-524.
- 12 马融,王建陵,吴彻,等. 防感合剂抗病毒及诱发干扰素的作用观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1990, 10(4): 222-224.
- 13 王微,符思,张思新. 清开灵治疗病毒性呼吸道疾病 40 例[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(2): 67.
- 14 金岚. 新编中药药理与临床应用[M]. 上海:上海科技文献出版社, 1995. 357-358.
- 15 李际强,张奉学,符林春,等. 升降散在体外抗甲型流感病毒的作用及对病毒血凝滴度的影响[J]. 中医药学刊, 2003, 21(2): 217-218.

[收稿日期] 2003-08-07 [本文编辑] 白玉金