

# 柯里拉京抗病毒作用研究进展

杨芷胭<sup>1</sup>, 宋丽军<sup>1,2</sup>, 余润宇<sup>1</sup>, 江小英<sup>1</sup>, 周芸湄<sup>1</sup>, 余俊贤<sup>1</sup>, 赵文昌<sup>1,2\*</sup>

(1. 广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808; 2. 东莞市中药抗炎活性成分筛选与研究重点实验室, 广东 东莞 523808)

**摘要:** 柯里拉京属于天然植物多酚单宁酸类化合物, 广泛存在于叶下珠、余甘子等药用植物中, 具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒等多种药理活性。近年来, 由于其低毒性、广谱抗病毒的特点, 柯里拉京在抗病毒领域受到广泛重视, 相关作用机制研究也取得很大进展。研究表明, 柯里拉京对冠状病毒、单纯疱疹病毒、肝炎病毒、肠道病毒等多种病毒均具有抑制作用, 其中对单纯疱疹病毒-1的抑制效果最好。其抗病毒作用机制具有多样性, 既可直接作用于病毒, 又能提高宿主抗病毒能力, 展现出良好的开发前景。目前, 尚未有柯里拉京抗病毒作用机制的系统性综述。因此, 本文就近十年来柯里拉京抗病毒作用机制的研究进展进行全面梳理总结, 以期为促进柯里拉京在抗病毒研究与应用提供理论依据和参考。

**关键词:** 柯里拉京; 多酚; 冠状病毒; 单纯疱疹病毒; 肝炎病毒; 肠道病毒

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2025)08-2619-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.021

柯里拉京, 化学名 1-酰-3, 6-六羟基联苯二甲酰基葡萄糖, 属天然植物多酚单宁酸类化合物, 广泛存在于于叶下珠、余甘子、老鹳草等多种药用植物中<sup>[1]</sup>。柯里拉京为白色针晶粉末, 易溶于甲醇、乙醇、丙酮等有机溶剂, 在冷水中溶解度小, 分子式  $C_{27}H_{22}O_{18}$ , 分子量 634.46 Da。现有研究表明, 柯里拉京具有抗炎<sup>[2-3]</sup> (抑制促炎因子和炎症介质释放)、抗肿瘤<sup>[4-6]</sup> (抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导肿瘤细胞凋亡与自噬)、抗病毒<sup>[7-9]</sup> (调节氧化应激、抑制病毒复制) 等多种药理活性。近年来, 由于其低毒性和广谱抗病毒的特点, 柯里拉京在抗病毒领域受到广泛重视, 相关作用机制研究也取得很大进展。目前, 尚未有关于柯里拉京抗病毒作用机制的系统性综述。现就近十年来柯里拉京对冠状病毒、单纯疱疹病毒、肝炎病毒、肠道病毒等抗病毒相关作用机制进行梳理总结, 以期为柯里拉京的抗病毒研究与应用提供理论基础。

## 1 抗冠状病毒

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 是新型冠状病毒感染 (corona virus disease 2019, COVID-2019) 的病原体, 是  $\beta$ -冠状病毒属的一种单股正链 RNA 病毒<sup>[10]</sup>。SARS-CoV-2 感染的世界性大流行给全球公共卫生健康带来了巨大挑战, 亟需在短期内提供可用于临床且安全有效的抗病毒药物<sup>[11-12]</sup>。

Ambrose 等<sup>[13]</sup>采用计算机虚拟筛选、药物再利用等方

法研究 50 个潜在天然化合物对 SARS-CoV-2 野生型和  $\delta$  型变异株的刺突蛋白 (S 蛋白) 的作用, 筛选出柯里拉京等 5 个最佳化合物后进行分子对接, 结果表明柯里拉京对 SARS-CoV-2 野生型 S 蛋白表现出中等的结合亲和力, 结合能为  $-7.21$  kJ/mol, 提示柯里拉京能靶向 SARS-CoV-2 的 S 蛋白, 抑制病毒进入靶细胞。

Binette 等<sup>[14]</sup>采用分子对接、分子动力学、结合自由能等方法进一步评估柯里拉京干预新型冠状病毒的潜力; 通过表面等离子共振和生化抑制试验, 发现柯里拉京在一定程度上能抑制 SARS-CoV-2 的 S 蛋白受体结合域 (receptor-binding domain of spike protein, RBD) 与人血管紧张素转换酶 2 (human angiotensin-converting enzyme 2, hACE2) 受体的结合。Yang 等<sup>[15]</sup>采用生物膜干涉技术、ELISA 法、免疫细胞化学检测等方法进一步证实柯里拉京对 RBD 或 ACE2 有较强的结合亲和力; 采用体外假病毒系统评价纤毛蛋白对病毒感染的抑制作用, 采用 MTT 法和最大耐受剂量法对 C57BL/6 小鼠进行毒性试验。结果表明, 柯里拉京能消除 hACE2 过表达的 HEK293 细胞中 RBD 假型慢病毒的感染性, 且体内研究表明, 每天 300 mg/kg 柯里拉京在 C57BL/6 小鼠体内是安全的。表明柯里拉京是一种安全且有潜力的抗病毒药物, 能通过阻断 RBD 与 hACE2 的结合来发挥抗新冠病毒作用。

Mithum 等<sup>[16]</sup>采用计算机研究方法对阿育吠陀疗法中的三果粉生物活性分子与 SARS-CoV-2 主蛋白酶  $M^{pro}$  进行分

收稿日期: 2024-12-12

基金项目: 国家自然科学基金 (81973548); 广东省普通高校创新团队项目 (2022KCXTD011); 湛江市科技计划项目 (2021B01139); 广东医科大学学科建设项目 (4SG23006G)

作者简介: 杨芷胭 (1999—), 女, 硕士生, 从事中药抗病毒研究。E-mail: zhiyan3434@163.com

\* 通信作者: 赵文昌 (1967—), 男, 博士, 教授, 从事中药抗病毒研究。E-mail: zhaowenchang@126.com

子对接,分子动力学模拟研究其对 SARS-CoV-2 的抑制潜力,并对其进行类药性筛选评估,进一步进行药动学性质预测。结果显示,柯里拉京与  $M^{pro}$  具有较强的结合亲和力,结合能为  $-68.7 \text{ kJ/mol}$ 。表明柯里拉京可作为抗 SARS-CoV-2 候选药物,与靶点建立良好的相互作用,具有开发潜力。Loschwitz 等<sup>[17]</sup> 基于分子动力学模拟研究 150 个化合物与 SARS-CoV-2 主蛋白酶 3CL<sup>pro</sup> 的结合位点,通过整合蛋白质动力学和应用一系列结构描述符获得 14 个化合物,在荧光试验中对重组 3CL<sup>pro</sup> 进行筛选。结果显示,柯里拉京等 8 个化合物在抑制 SARS-CoV-2 主蛋白酶方面具有活性。此外, Li 等<sup>[18-19]</sup> 研究发现,柯里拉京可直接与 SARS-CoV-2 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) 结合,有效抑制 RdRp 活性,  $EC_{50}$  值为  $0.13 \mu\text{mol/L}$ ,并且其能避免冠状病毒的校对活性,有效抑制 SARS-CoV-2 感染。

综上所述,柯里拉京主要通过靶向 SARS-CoV-2 的 S 蛋白,阻断 RBD 与 ACE2 受体结合,抑制主蛋白酶  $M^{pro}$ 、3CL<sup>pro</sup> 或 RdRp 活性,从而发挥抗新冠病毒作用。

## 2 抗单纯疱疹病毒

单纯性疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 是一种线性双链 DNA 包膜病毒,分为 I 型 HSV (HSV-1) 和 II 型 HSV (HSV-2)。HSV-1 主要感染头部的皮肤黏膜,引起咽炎、唇疱疹、脑炎等。HSV-2 主要感染阴部的皮肤黏膜,造成生殖器疱疹<sup>[20]</sup>。HSV 不仅侵袭神经系统,引起单纯疱疹病毒性脑炎,还可释放炎性细胞因子,导致脑损伤。

罗涛等<sup>[21-22]</sup> 采用 HSV-1 感染的小胶质细胞 BV2 细胞模型,探究 HSV-1 感染小胶质细胞后 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) mRNA 表达;采用流式细胞术、Western blot 法、RT-qPCR 法检测 TLR2、Toll 样受体衔接蛋白 (Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein, TIRAP)、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)、丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、NF- $\kappa$ B 基础调节蛋白 (NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO)、NF- $\kappa$ B p65 亚基 mRNA 及蛋白的表达;ELISA 法检测白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平,进一步研究 HSV-1 感染 BV2 细胞后对 TLR2 及其下游信号通路因子的影响以及柯里拉京对 HSV-1 感染 BV2 细胞后 TLR2 通路的调节作用。结果显示,HSV-1 感染后,TLR2、TLR3、TLR9 mRNA 表达升高,经柯里拉京干预后,TLR2 及下游信号通路因子水平降低,IL-6、TNF- $\alpha$  分泌减少。表明 TLR2、TLR3、TLR9 均参与 BV2 小胶质细胞对 HSV-1 病毒的识别,且柯里拉京能通过降低 TLR2 信号通路发挥抗 HSV-1 作用。

郭远瑾<sup>[23]</sup> 采用 ELISA 法检测 IL-1 $\beta$ 、IL-10、TNF- $\alpha$  水平,研究柯里拉京对 HSV-1 感染后小胶质细胞炎性因子及炎性介质分泌的影响;流式细胞术检测半胱天冬酶

(Caspase) -3、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-12 活性;Western blot 法检测细胞色素 c (cytochrome C, cyt C) 表达,研究柯里拉京对 HSV-1 感染后 BV2 及 PC12 细胞凋亡的影响及其作用机制;建立小鼠单纯疱疹病毒性脑炎模型进一步研究柯里拉京对单纯疱疹病毒性脑炎小鼠的脑保护作用。结果显示,病毒感染后细胞因子水平升高;经柯里拉京干预后,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 表达降低,且能促进 HSV-1 诱导的 BV2 细胞凋亡、抑制病毒诱导的 PC12 细胞的凋亡, cyt C、Caspase-3、Caspase-9 表达升高;在单纯疱疹病毒性脑炎小鼠模型中,脑组织病变减轻。表明柯里拉京能通过凋亡途径促进 HSV-1 诱导的 BV2 细胞凋亡,并且能够防治 HSV-1 感染继发的脑损伤,改善单纯疱疹病毒性脑炎的预后。

王有琴等<sup>[24]</sup> 采用 HSV-1 感染的小鼠模型,RT-qPCR、Western blot 法检测 TLR3 及其下游信号分子 TLR 结构域的干扰素诱导衔接蛋白 (Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adapter protein inducing interferon beta, TRIF) mRNA 和蛋白表达;ELISA 法检测炎性组织细胞内干扰素  $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 的分泌,探讨柯里拉京对 TLR3 信号通路的调控机制。结果显示,柯里拉京可减轻小鼠脑组织病理学损伤,降低 TLR3、TRIF mRNA 和蛋白表达,且能减少 IFN- $\alpha$  的分泌。表明柯里拉京能抑制小鼠小胶质细胞内 TLR3 信号通路,从而缓解 HSV-1 引起的脑组织损伤。

Li 等<sup>[9]</sup> 采用 HSV-1 感染的小胶质细胞 BV2 细胞模型和小鼠模型,探讨柯里拉京通过 TLR3 信号通路调控单纯疱疹病毒性脑炎的分子机制。结果显示,柯里拉京能降低 TLR3、TRIF、TNFRSF1A 关联死亡域蛋白 (TNFRSF1A associated *via* death domain protein, TRADD)、TNF 受体相关因子-3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3, TRAF3)、TRAF6、NEMO、p38、干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) mRNA 和蛋白表达,还能减少 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  分泌。当 TLR3 的表达被沉默或过表达时,柯里拉京仍可以抑制 TLR3 及其下游介质表达。小鼠脑组织的 HE 染色和免疫组织化学检查显示,柯里拉京能减轻脑的炎症程度。表明柯里拉京可能通过干扰 TLR3 信号通路来调节单纯疱疹病毒性脑炎的免疫反应,减轻炎症损伤。周静静等<sup>[25-27]</sup> 采用 HSV-1 感染的 BV2 细胞和小鼠模型,通过 RT-qPCR、Western blot 法检测 BV2 细胞和脑组织 TLR9、MyD88 mRNA 和蛋白表达,ELISA 法检测 TNF- $\alpha$  的分泌,研究柯里拉京对 BV2 细胞和小鼠感染 HSV-1 后 TLR9/MyD88 信号通路的影响。结果显示,HSV-1 感染后,TLR9、MyD88 mRNA 和蛋白表达升高,经柯里拉京干预后,TLR9、MyD88 mRNA 和蛋白表达降低, TNF- $\alpha$  分泌减少。表明柯里拉京可抑制 TLR9/MyD88 信号通路,减轻单纯疱疹病毒性脑炎引起的炎症反应。

异柯里拉京是柯里拉京的衍生物,隗洋洋<sup>[28]</sup> 采用细胞病变效应法观察 15 种余甘子提取物的抗 HSV-1 活性,并从 DNA 复制、RNA 转录、蛋白翻译共 3 个层面来考察药物对

病毒的影响,结果表明,异柯里拉京可以抑制病毒 DNA 的复制,直接灭活病毒,还可以阻止病毒的吸附。表明异柯里拉京也具有体外抗 HSV-1 作用。

Zhang 等<sup>[29]</sup>采用 HSV-2 感染的细胞模型和计算机方法探究老鹳草多酚类成分体外抗 HSV-2 作用及其在调节宿主免疫反应中的潜在作用,结果显示,柯里拉京能抑制 HSV-2 的复制,IC<sub>50</sub>值为 118.0 μg/mL, TI 值为 4.05,降低细胞凋亡率,且能抑制病毒自身复制关键因子 HSV-2 糖蛋白 D (glycoprotein D, gD)、病毒蛋白 16 (viral protein 16, vp16)、细胞因子 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, tbk1) mRNA 表达,计算机模拟方法证明了柯里拉京与 HSV-2gD 的活性位点之间存在大量潜在的强分子间相互作用,分子对接研究表明,柯里拉京可以靶向 TBK1。表明柯里拉京具有一定的体外抗 HSV-2 作用。

综上所述,柯里拉京能通过 TLR2、TLR3、TLR9 信号通路发挥抗 HSV-1 作用,减轻单纯疱疹病毒性脑炎引起的炎症反应,缓解 HSV-1 引起的脑组织损伤。此外,柯里拉京具有一定的体外抗 HSV-2 作用,但仍需更多体内外研究来进一步验证其作用机制。

### 3 抗肝炎病毒

肝炎病毒种类繁多,主要分为甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)。肝炎病毒感染会导致慢性肝病,部分患者还会发展为肝衰竭、肝硬化甚至是肝癌<sup>[30]</sup>。现有研究表明,柯里拉京对病毒性肝炎、非酒精性肝损伤、肝纤维化、肝癌均有一定干预作用<sup>[31-36]</sup>。目前,柯里拉京抗病毒性肝炎的研究主要集中于乙型和丙型肝炎,对其他类型病毒性肝炎的相关研究鲜见报道。

王梦漪<sup>[37]</sup>采用 HepG2. 2. 15 细胞模型,通过 CCK-8 法、单克隆细胞生长、周期检测以及凋亡检测分析叶下珠单体药物对细胞生长的影响;化学发光法检测单体药物对 HepG2. 2. 15 细胞中乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 表达的影响,检测氧化应激的相应指标,探究单体药物体外抗 HBV 可能性;通过生物信息学预测、RNA 测序技术、RT-qPCR 技术检测单体药物对 DNA 结合抑制因子 3 (inhibitor of DNA binding 3, ID3) mRNA 表达的影响,探究药物的作用机制。结果显示,叶下珠的有效单体成分柯里拉京能够抑制 HepG2. 2. 15 细胞增殖,阻滞细胞周期,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,抑制 HepG2. 2. 15 细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg 表达,并且能抑制 HepG2. 2. 15 细胞的氧化应激作用, RNA-Seq 技术测序表明柯里拉京可以抑制 ID3 mRNA 表达。表明柯里拉京可能通过抑制 HepG2. 2. 15 细胞的氧化应激作用以及抑制 ID3 mRNA 表达来发挥抗 HBV 作用。

Reddy 等<sup>[7,38]</sup>采用 HCV 感染的肝癌细胞系 Rep2a 和丙型肝炎病毒 1b 型 (hepatitis C virus genotype 1b, HCV-1b) 基因嵌合小鼠模型,研究柯里拉京抗 HCV 的作用机制。结

果显示,柯里拉京对 HCV 的关键酶,包括非结构蛋白 3 蛋白酶 (Non-structural protein 3 protease, NS3)、非结构蛋白 5B (non-structural protein 5B, NS5B)、RdRp 等,具有抑制作用,还可以有效抑制 HCV 复制,并通过阻断 HCV 诱导的活性氧的产生,降低还原型辅酶 II 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4)、转化生长因子-β (transforming growth factor-beta, TGF-β) mRNA 表达,表现出较强的抗氧化活性。在 HCV 感染的嵌合小鼠模型中,柯里拉京还能降低血清中的 HCV RNA 水平,减少胶原沉积和肝细胞变性。表明柯里拉京能阻断 HCV 复制,调节氧化应激以减少肝损伤。

综上所述,柯里拉京主要通过调节氧化应激发挥抗 HBV、HCV 作用,减少肝损伤。

### 4 抗肠道病毒

肠道病毒根据形态结构和致病性差异,可分为脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、新型肠道病毒。目前柯里拉京抗肠道病毒的研究主要集中于抗柯萨奇病毒 B3 (coxsackievirus B3, CVB3)、柯萨奇病毒 A16 型 (coxsackievirus A16, CA16) 以及肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71)。CVB3 感染可能会引发病毒性心肌炎,可导致严重的急性心脏损伤或持续性慢性心脏损伤,威胁患者生命<sup>[39-40]</sup>。EV71、CA16 是手足口病的主要病原体,其可通过消化道、呼吸道以及接触等途径传播,对公共卫生造成了巨大挑战与影响<sup>[41]</sup>。

朱智德等<sup>[42]</sup>采用 CVB3 感染建立病毒性心肌炎小鼠模型,通过 ELISA、RT-qPCR、Western blot、免疫组化等方法观察 TLR3 信号通路蛋白表达。结果显示,柯里拉京可升高 TLR3、TRIF、TRAF3、IRF3 蛋白表达,促进 IFN-β 的分泌,抑制 TNF-α、IL-6 的分泌。表明柯里拉京可能通过激活 TLR3 信号通路,升高 IFN-β、TRIF、TRAF3、IRF3 表达,降低 TNF-α、IL-6 水平,发挥抗病毒性心肌炎作用。

蒋志雄<sup>[43]</sup>采用 CVB3 病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠模型,通过生化分析仪检测小鼠血清中天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatin kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 MB (creatin kinase-MB isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 活性;HE 染色法观察小鼠心肌组织的病理形态变化;RT-qPCR、Western blot 等方法检测小鼠心肌组织 TLR3、TRIF、TRAF6、NEMO mRNA 和蛋白表达;电泳迁移率变动分析法检测小鼠心肌组织 NF-κB 核转录的表达,进一步研究柯里拉京对病毒性心肌炎小鼠心肌组织 TLR3 信号通路的干预作用。结果显示,柯里拉京不仅能降低小鼠血清 AST、LDH、CK、CK-MB、cTnI 水平,改善心肌细胞损伤,还能升高 TLR3、TRIF、TRAF6、NEMO mRNA 和蛋白表达,并呈剂量依赖性地抑制核因子 κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 活性。表明柯里拉京能抑制 NF-κB 核转录活性,减少下游促炎性细胞因子的分泌,减轻心肌的炎性损伤,对心肌具有保护作用。此外,柯里拉京还可以激活 TLR3 信号通路,

升高 TLR3、TRIF、TRAF6、NEMO 蛋白表达，发挥抗 CVB3 引起的病毒性心肌炎作用。

Van Nguyen 等<sup>[44]</sup> 探究紫金牛叶的化学成分及其抗 CA16 的活性，结果显示，柯里拉京具有抗 CA16 的作用，IC<sub>50</sub> 值为 30.5 μmol/L。Yeo 等<sup>[45]</sup> 采用 EV71、CA16 感染 Vero 细胞，考察叶下珠提取物及其主要活性成分柯里拉京的体外抗 EV71、CA16 活性。结果显示，在 2 种具有抗病毒作用的叶下珠提取物中均能检测到柯里拉京，且柯里拉京对 EV71 和 CA16 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 5.6、32.33 μg/mL。表明柯里拉京对 EV71、CA16 均有抑制作用。

综上所述，柯里拉京主要通过激活 TLR3 信号通路，发挥抗 CVB3 作用，且研究发现柯里拉京具有一定的体外抗 EV71、CA16 作用，但其作用机制仍需进一步研究。

### 5 抗其他病毒

除上述几种病毒外，柯里拉京还有抗其他病毒作用。柯里拉京对甲型流感病毒 (influenza A virus subtype H1N1, H1N1)、日本脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV)

等也具有一定的抑制作用。Zu 等<sup>[46]</sup> 对宿主细胞中的 CDC 样激酶 1 (CDC-like kinase 1, CLK1) 抑制剂进行虚拟筛选；细胞病变效应法验证化合物体外抗流感病毒活性。结果显示，柯里拉京对 H1N1 感染和复制的关键酶 CLK1 具有抑制作用，表明柯里拉京具有一定的抗 H1N1 作用。Ding 等<sup>[47]</sup> 采用 JaGAR-01 病毒株诱导 JEV 大鼠模型研究柯里拉京对 JEV 诱导帕金森病的保护作用。结果显示，柯里拉京干预后，大鼠脑中多巴胺水平升高，且柯里拉京与左旋多巴联用有协同效应。表明柯里拉京具有一定的抗 JEV 作用，能减轻 JEV 诱导的帕金森综合征。此外，杨洛萍<sup>[48]</sup> 采用 MTT 法对青果中分离得到的化学成分进行抗 H1N1 活性筛选，采用荧光素酶报告基因法对其进行抗 HIV-1 活性筛选。结果显示，异柯里拉京具有抗 H1N1 活性及抗 HIV-1 活性，柯里拉京与之结构相似，其抗 H1N1 活性已被证实，提示柯里拉京可能具有潜在的抗 HIV-1 活性。

柯里拉京抗病毒的主要作用机制见表 1。

表 1 柯里拉京抗病毒的主要作用机制

病毒种类	病毒名称	实验对象	作用机制	文献	
冠状病毒	SARS-CoV-2	C57BL/6 小鼠	靶向 SARS-CoV-2 的 S 蛋白	[13]	
			阻断 RBD 与 ACE2 受体结合	[14-15]	
			靶向 SARS-CoV-2 主蛋白酶 M <sup>pro</sup>	[16]	
			靶向 SARS-CoV-2 主蛋白酶 3CL <sup>pro</sup>	[17]	
			直接与 SARS-CoV-2 RdRp 结合,有效避免冠状病毒的校对活性	[18-19]	
单纯疱疹病毒	HSV-1	BV2、PC12 细胞;	降低 <i>TLR2</i> 、 <i>TIRAP</i> 、 <i>MyD88</i> 、 <i>TRAF6</i> 、 <i>p38</i> 、 <i>NEMO</i> mRNA 表达;降低 <i>TIRAP</i> 、 <i>MyD88</i> 、	[21-22]	
			BALB/c 小鼠	TRAF6、 <i>p38</i> 、 <i>NEMO</i> 、 <i>NF-κB</i> p65 蛋白表达;减少 <i>IL-6</i> 、 <i>TNF-α</i> 分泌	[23]
				升高 <i>cyt C</i> 、 <i>Caspase-3</i> 、 <i>Caspase-9</i> 表达;促进 BV2 细胞凋亡,抑制 PC12 细胞凋亡;减	
		—	少 <i>IL-1β</i> 、 <i>TNF-α</i> 分泌;降低 NO 水平	[24]	
			降低 <i>TLR3</i> 、 <i>TRIF</i> mRNA 和蛋白表达;减少 <i>IFN-α</i> 分泌	[9]	
			降低 <i>TLR3</i> 、 <i>TRIF</i> 、 <i>TRADD</i> 、 <i>TRAF3</i> 、 <i>TRAF6</i> 、 <i>NEMO</i> 、 <i>p38</i> 、 <i>IRF3</i> mRNA 和蛋白表达;减	[25-27]	
—	少 <i>IL-6</i> 、 <i>TNF-α</i> 、 <i>IFN-β</i> 分泌				
—	降低 <i>TLR9</i> 、 <i>MyD88</i> mRNA 和蛋白表达;减少 <i>TNF-α</i> 分泌				
肝炎病毒	HSV-2	Vero、HaCaT 细胞	抑制 HSV-2 复制关键因子 ( <i>HSV-2gD</i> 、 <i>VP16</i> )、细胞因子 ( <i>TBK1</i> ) mRNA 表达	[29]	
			诱导细胞凋亡;抑制细胞分泌 HBsAg、HBeAg;抑制氧化应激;降低 <i>ID3</i> mRNA 表达	[37]	
肠道病毒	HBV	HepG2. 2. 15 细胞	抑制 HCV 关键酶、NS3 蛋白酶、NS5B RdRp 活性;阻断 HCV 诱导的活性氧生成;降	[7]	
			低 <i>NOX4</i> 、 <i>TGF-β</i> mRNA 表达		
肠道病毒	CVB3	BALB/c 小鼠	升高 <i>TRIF</i> 、 <i>TRAF3</i> 、 <i>IRF3</i> 蛋白表达;升高 <i>IFN-β</i> 水平,降低 <i>TNF-α</i> 、 <i>IL-6</i> 水平	[42]	
			—	降低血清 <i>AST</i> 、 <i>LDH</i> 、 <i>CK</i> 、 <i>CK-MB</i> 、 <i>cTnI</i> 活性;升高 <i>TLR3</i> 、 <i>TRIF</i> 、 <i>TRAF6</i> 、 <i>NEMO</i> mRNA	[43]
		Vero 细胞	和蛋白表达;抑制 <i>NF-κB</i> 活性		
			降低 EV71 诱导的细胞毒性	[44-45]	
			降低 CA16 诱导的细胞毒性	[45]	
其他	H1N1	MDCK 细胞	抑制 H1N1 感染和复制的关键酶 CLK1	[46]	
			JEV	Wistar 大鼠	升高大鼠脑组织中多巴胺水平

### 6 结语

柯里拉京具有低毒、广谱的抗病毒作用，对冠状病毒、单纯疱疹病毒、肝炎病毒、肠道病毒等均有一定的抑制作用，且抗 HSV-1 活性最好。此外，其抗病毒作用机制具有多样性，一方面，柯里拉京可直接作用于病毒本身，通过干扰病毒的吸附、阻止病毒进入细胞、抑制病毒的复制来发挥抗病毒作用；另一方面，柯里拉京可提高宿主抗病毒能力，通过调控宿主细胞的免疫功能及相关通路来间接发

挥抗病毒作用，抑制病毒感染细胞释放炎症细胞因子和趋化因子是其抗病毒活性的基础。

柯里拉京在治疗病毒感染方面展现出良好的应用前景，但其抗病毒作用研究仍存在一些问題。目前，关于柯里拉京的构效关系、结构修饰及作用机制等方面的研究较少，其成药性研究有待深入；柯里拉京抗病毒活性研究主要基于计算机虚拟筛选或采用体外细胞水平的实验研究，整体动物模型实验研究较少，仍需进一步探索和验证其药效机

制。因此在后续的研究中不仅需要关注柯里拉京在更多病毒中的作用机制，还需要开展结构修饰、药理药效学及构效关系研究，为柯里拉京的开发与应用做准备。

### 参考文献:

- [ 1 ] 陈一燕, 陈崇宏. 柯里拉京药理活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(5): 390-394.
- [ 2 ] Wu M R, Jiang Y H, Wang J N, *et al.* The effect and mechanism of corilagin from *Euryale Ferox* Salisb shell on LPS-induced inflammation in Raw264.7 cells[J]. *Foods*, 2023, 12(5): 979.
- [ 3 ] 王俊南. 芡实壳源柯里拉京对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应影响研究[D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2020.
- [ 4 ] 邓 远. 柯里拉京诱导肝癌细胞凋亡机理的研究[D]. 泉州: 华侨大学, 2016.
- [ 5 ] 周佳彬. Corilagin 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导 U251 细胞凋亡与自噬的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [ 6 ] 李胜男, 崔飞艳, 赵 姗, 等. 柯里拉京体内外诱导口腔鳞癌 CAL-27 细胞凋亡及机制探讨[J]. 上海口腔医学, 2023, 32(5): 462-467.
- [ 7 ] Reddy B U, Mullick R, Kumar A, *et al.* A natural small molecule inhibitor corilagin blocks HCV replication and modulates oxidative stress to reduce liver damage[J]. *Antiviral Res*, 2018, 150: 47-59.
- [ 8 ] Tong Y P, Zhang G Y, Li Y, *et al.* Corilagin inhibits breast cancer growth *via* reactive oxygen species-dependent apoptosis and autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 ( 8 ): 3795-3807.
- [ 9 ] Li L J, Zhang S J, Liu P, *et al.* Corilagin interferes with Toll-like receptor 3-mediated immune response in herpes simplex encephalitis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 83.
- [ 10 ] 高 恒, 胡立德, 张继伟, 等. 靶向新型冠状病毒 S 蛋白的侵入抑制剂研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(5): 335-349.
- [ 11 ] 卢 丹, 张宏方, 王媛媛. 千金藤素抗肿瘤与抗病毒药理作用的研究进展[J]. 广西医学, 2023, 45(4): 465-468.
- [ 12 ] 朱威阳, 赵兰娟. 千金藤素抗病毒作用研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2023, 13(4): 310-315.
- [ 13 ] Ambrose J M, Kullappan M, Patil S, *et al.* Plant-derived antiviral compounds as potential entry inhibitors against spike protein of SARS-CoV-2 wild-type and delta variant: an integrative *in silico* approach[J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1773.
- [ 14 ] Binette V, Côté S, Haddad M, *et al.* Corilagin and 1, 3, 6-tri-O-galloyl-β-D-glucose: potential inhibitors of SARS-CoV-2 variants[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2021, 23 ( 27 ): 14873-14888.
- [ 15 ] Yang L J, Chen R H, Hamdoun S, *et al.* Corilagin prevents SARS-CoV-2 infection by targeting RBD-ACE2 binding[J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153591.
- [ 16 ] Mithun R, Ismail C, Johra K, *et al.* Identification of bioactive molecules from *Triphala* ( Ayurvedic herbal formulation ) as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease ( M<sup>pro</sup> ) through computational investigations[J]. *J King Saud Univ Sci*, 2022, 34(3): 101826.
- [ 17 ] Loschwitz J, Jäckering A, Keutmann M, *et al.* Novel inhibitors of the main protease enzyme of SARS-CoV-2 identified via molecular dynamics simulation-guided *in vitro* assay[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 111: 104862.
- [ 18 ] Li Q, Yi D, Lei X, *et al.* Corilagin inhibits SARS-CoV-2 replication by targeting viral RNA-dependent RNA polymerase[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 ( 6 ): 1555-1567.
- [ 19 ] 堵兴轶, 胡泽涛, 周欣梅, 等. 新型冠状病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(4): 500-517; 536.
- [ 20 ] 张全书, 邱 勇, 谢燕妮, 等. 天然药物治疗单纯疱疹病毒的研究进展[J]. 湖北民族学院学报 ( 医学版 ), 2016, 33(4): 78-81.
- [ 21 ] 罗 涛. 柯里拉京对单纯疱疹病毒性脑炎发病过程中 TLR2 通路的干预作用机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [ 22 ] Guo Y J, Luo T, Wu F, *et al.* Corilagin protects against HSV1 encephalitis through inhibiting the TLR2 signaling pathways *in vivo* and *in vitro*[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 52 ( 3 ): 1547-1560.
- [ 23 ] 郭远瑾. 柯里拉京在单纯疱疹病毒性脑炎中的抗炎作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [ 24 ] 王有琴, 黄 飞, 张 睿, 等. 柯里拉京对小鼠单纯疱疹病毒性脑炎 Toll 样受体 3-干扰素诱导链接蛋白通路的调控机制研究[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(5): 1-5.
- [ 25 ] 周静静, 张清安, 陈 斌, 等. 柯里拉京对 BV2 细胞感染 HSV-1 后 TLR9、MyD88mRNA 表达的影响[J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 4-8.
- [ 26 ] 周静静, 张清安, 陈 斌, 等. 柯里拉京对 BV2 细胞感染 HSV-1 后 TLR9/MyD88 通路的影响[J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 36-38.
- [ 27 ] 周静静, 张清安, 陈 斌, 等. 柯里拉京对小鼠单纯疱疹病毒性脑炎脑组织 TLR9/MyD88 通路影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 53-56.
- [ 28 ] 隗洋洋. 余甘子提取物异柯里拉京抗 HSV-1 机制初步研究[D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- [ 29 ] Zhang H, Li Z, Li C Q, *et al.* Antiviral effect of polyphenolic substances in *Geranium wilfordii* Maxim against HSV-2 infection using *in vitro* and *in silico* approaches[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7953728.
- [ 30 ] 孙伍慧, 姚思凡, 张 艺, 等. 天然药物中抗乙型肝炎病毒活性成分研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1536-1546.
- [ 31 ] 刘晓丽, 杨冰鑫, 陈柳青, 等. 余甘子多酚对体外酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2021, 21(10): 108-115.
- [ 32 ] 杨冰鑫. 余甘子多酚对酒精性肝损伤的保护作用研究[D].

- 广州: 广东工业大学, 2020.
- [33] 汪晶莹, 杜宏梅, 陈明, 等. 柯里拉京调控 AMPK-自噬信号改善高脂高果糖饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝肝病[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1725-1730.
- [34] 马倩. 柯里拉京通过调控 M2 细胞内 IL-4/IL-13/STAT6 信号通路对血吸虫病肝纤维化的抑制机制[D]. 武汉: 湖北大学, 2017.
- [35] 张志杨. 柯里拉京影响肝癌细胞迁移和侵袭的机制研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [36] Deng Y, Li X D, Li X, *et al.* Corilagin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the mitochondrial apoptotic and death receptor pathways[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2545-2552.
- [37] 王梦旖. 叶下珠提取物柯里拉京抗 HBV 作用效果及机制研究[D]. 海口: 海南医学院, 2022.
- [38] 尹可欢, 罗晓敏, 丁翼, 等. 余甘子及其活性成分肝保护作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1): 295-307.
- [39] Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, *et al.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 18(3): 169-193.
- [40] 岳丽晓, 李登云, 张晶晶, 等. 基于 AMPK/mTOR 自噬通路研究甘草酸二铵对柯萨奇病毒 B3 病毒性心肌炎小鼠的保护作用[J]. 中草药, 2023, 54(12): 3895-3902.
- [41] 万安凤, 孙维广, 黄志云, 等. 夏桑菊颗粒对手足口病毒 CoxA16 的体外抑制作用[J]. 今日药学, 2022, 32(11): 830-832; 847.
- [42] 朱智德, 卢健棋, 杨瑞霞, 等. 柯里拉京对病毒性心肌炎小鼠 Toll 样受体 3 通路调控作用研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1209-1214.
- [43] 蒋志雄. 基于 Toll 样受体 3 通路探讨叶下珠提取物柯里拉京干预病毒性心肌炎小鼠的作用机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [44] Van Nguyen T H, Vien T A, Nhiem N X, *et al.* Chemical components of *Ardisia splendens* leaves and their activity against coxsackie A16 viruses[J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(5): 643-645.
- [45] Yeo S, Song J H, Hong E, *et al.* Antiviral effects of *Phyllanthus urinaria* containing corilagin against human enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 *in vitro*[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(2): 193-202.
- [46] Zu M, Li C, Fang J S, *et al.* Drug discovery of host CLK1 inhibitors for influenza treatment[J]. *Molecules*, 2015, 20(11): 19735-19747.
- [47] Ding Y B, Huang L X, Chen J, *et al.* Corilagin attenuates the parkinsonism in Japanese encephalitis virus induced parkinsonism[J]. *Transl Neurosci*, 2018, 9: 13-16.
- [48] 杨洛萍. 青果化学成分及其抗病毒活性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.

## 黄芪甲苷抗糖尿病肾病药理作用研究进展

由亚非<sup>1</sup>, 林春盛<sup>2</sup>, 赵楷<sup>1</sup>, 张炜<sup>1</sup>, 孟兆平<sup>1</sup>, 杜虹韦<sup>3</sup>, 孟祥才<sup>1\*</sup>

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 黑龙江省中医研究院, 黑龙江 哈尔滨 150036)

**摘要:** 糖尿病肾病作为糖尿病的严重微血管并发症, 是慢性肾脏病最常见的形式之一, 也是终末期肾病肾功能衰竭的主要原因, 其发病率与死亡率呈逐年上升趋势, 发病年龄也逐渐趋于年轻化, 已成为全球范围内日益严峻的健康挑战。黄芪甲苷是从黄芪中提取出来的天然活性成分, 被认为是黄芪的主要活性成分之一, 具有多种药理作用, 在干预糖尿病肾病上表现出巨大的潜力, 近年来受到广泛的关注, 有望成为糖尿病肾病的重要辅助手段。既往研究证明, 黄芪甲苷通过调控氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、上皮-间充质转化、铁死亡等相关机制对糖尿病肾病发挥作用。因此, 本文总结近十年黄芪甲苷在调控糖尿病肾病方面的相关药效学文献, 对黄芪甲苷的有关机制进行系统综述, 以期黄芪甲苷药理作用与糖尿病肾病的深入研究与开发利用提供可靠依据。

**关键词:** 黄芪甲苷; 糖尿病肾病; 氧化应激; 内质网应激; 线粒体功能障碍; 上皮-间充质转化; 铁死亡

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2025)08-2624-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.022

收稿日期: 2025-05-11

基金项目: 第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(030104-203-10); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2023-179)

作者简介: 由亚非(1991—), 女, 硕士生, 从事黄芪甲苷的药效学研究。Tel: 18846160901, E-mail: youyafei1991@qq.com

\*通信作者: 孟祥才(1968—), 男, 教授, 博士生导师, 从事药用植物生物学及栽培研究。E-mail: mengxiangcai000@163.com