

DOI:10.13350/j.cjpb.240323

• 综述 •

伊维菌素抗病毒作用及机制研究进展*

王挺, 邹振兴, 胡永灵**

(湖南环境生物职业技术学院, 湖南衡阳 421005)

【摘要】 伊维菌素广泛应用于寄生虫病的防控, 近年来, 其广谱抗病毒活性受到了学者的关注。本文系统性梳理了伊维菌素抗病毒研究的相关报道, 对其针对疱疹病毒、登革热病毒和新型冠状病毒等抗病毒作用及潜在机制进行总结与分析, 发现伊维菌素主要是通过干扰病毒复制阶段发挥抗病毒作用, 其抗病毒机制可能为抑制病毒编码蛋白与宿主蛋白结合或抑制病毒编码蛋白入核。本文为伊维菌素的抗病毒研究与应用提供参考。

【关键词】 伊维菌素; 抗病毒活性; 作用机制; 进展; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0367-04

[*Journal of Pathogen Biology*, 2024 Mar.; 19(3): 367-370, inside back cover.]

Research progress on antiviral activity and mechanism of Ivermectin

WANG Ting, ZOU Zhenxing, HU Yongling (*Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang 421005*)

【Abstract】 Ivermectin has been widely used in the prevention and control of parasitic disease. In recent years, its broad-spectrum antiviral activity has attracted wide attention. In this review, the antiviral effects and potential mechanisms of Ivermectin against Herpesvirus, Dengue virus, alphavirus, and SARS-COV-2, etc. were summarized. It was shown that Ivermectin treatment mainly inhibited viral infection via suppressing viral replication, and its antiviral mechanisms were involved in inhibiting the interaction of viral coding proteins with host proteins or inhibiting the entry of viral coding proteins into the nucleus. In summary, this paper has provided a reference for the antiviral research and clinical application of Ivermectin.

【Key words】 Ivermectin; antiviral activity; antiviral mechanism; progress; review

***伊维菌素属于半合成大环内酯类多组分抗生素, 是一种阿维菌素发酵选择性加氢衍生物。伊维菌素较阿维菌素结构稳定, 且毒副作用更小, 抗寄生虫效果更理想, 目前伊维菌素是一种使用最广泛的抗寄生虫病药物之一^[1]。伊维菌素广泛应用于畜禽寄生虫病的治疗, 其对土源性线虫(如类圆线虫、肺丝虫和毛首线虫等)、节肢动物(如疥螨和虱)和疟原虫等具有较好的驱杀效果, 其发现者威廉·C. 坎贝尔和大村智(阿维菌素)于2015年获得诺贝尔生理学或医学奖^[2]。

已有研究表明伊维菌素对多种病毒感染均具有较强的抑制作用, 其相关研究主要集中于黄病毒(如登革热病毒(Dengue virus, DENV)^[3]和寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)^[4]等)、新型冠状病毒(SARS-CoV-2)^[5]和免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)^[6]等。近年来, 该化合物抗畜禽病毒感染相关研究也受到了广泛的关注, 如猪伪狂犬病病毒(Pseudorabies virus, PRV)^[7]、猪圆环病毒二型(Porcine circovirus 2, PCV2)^[8]和猪繁殖与呼吸综合征病毒(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)^[9]。本文简要介绍伊维菌素理化特性和抗寄生虫相关机制, 重点综述当前已报道的伊维菌素抗病毒感染种类及潜在机制, 旨在为此类化合物抗病毒研究与应用提供参考。

1 伊维菌素简介

阿维菌素是一种由8种结构相似的同系物组成的大环内酯类化合物, 分别为A1a、A1b、A2a、A2b、B1a、B1b、B2a和

B2b, 以上同系物中以B1a抗寄生虫活性最高^[2]。伊维菌素含以上2种同系物, 分别为B1a(80%含量)和B1b(20%含量), 且伊维菌素较阿维菌素结构更稳定, 毒性更低^[2]。

已有研究证实γ-氨基丁酸(GABA)为肠道线虫(如蛔虫和丝虫)和节肢动物(如蝉虫和螨虫)体内抑制神经传导必要信号分子, 而伊维菌素可通过促进以上寄生虫体内产生GABA, 以此阻断其神经信号通路的传递^[10]。此外, 伊维菌素还可以提高寄生虫细胞膜对氯离子的渗透性, 从而导致突触后膜出现超极化。随着寄生虫体内GABA释放水平和细胞膜氯离子渗透水平不断提高, 虫体因非痉挛性神经肌肉麻痹而死亡^[10]。尽管哺乳动物体内也存在GABA, 但血脑屏障可阻止伊维菌素进入中枢神经系统, 且哺乳动物用药剂量相对较少, 故出现中毒几率较低, 即该药物的安全性较强^[2]。

2 伊维菌素的抗病毒作用及机制

近年来, 伊维菌素的抗病毒作用受到了广泛的关注。根据病毒基因组结构可将其分为DNA病毒和RNA病毒, 而抗病毒策略有多种, 如直接杀灭病毒、干扰病毒的生命周期或提高

* **【基金项目】** 湖南省教育厅科学研究项目(No. 23C0637); 湖南环境生物职业技术学院青年基金项目(No. ZK2021-01)。

** **【通讯作者】** 胡永灵, E-mail: 962567227@qq.com

【作者简介】 王挺(1988-), 男, 湖南人, 硕士, 讲师, 主要从事动物疫病方面研究工作。E-mail: 526645306@qq.com

宿主细胞抗病毒能力等。就目前的研究进展而言,伊维菌素可能主要通过抑制细胞核转运蛋白导入蛋白 $\alpha/\beta 1$ (nuclear transporter importin $\alpha/\beta 1$, IMP $\alpha/\beta 1$) 活性来干扰病毒复制阶段。但伊维菌素对不同病毒的抗病毒机制存在差异。

2.1 RNA 病毒

2.1.1 黄病毒属成员登革热病毒(DENV)

感染可引起登革热和登革热出血热等,该病具有传播迅速、人类普遍易感,且重症病例死亡率高等特点,给全世界公共卫生造成巨大的威胁^[11]。DENV 存在 4 个血清型,其中血清型 2 型分布最广泛,该病毒可在人和媒介伊蚊间进行传播,登革热在夏秋季多发^[12]。随着气候逐渐变暖,加上蚊虫防控不当,使得部分地区登革热发病率逐渐升高。

Tay 等^[13]首次发现 DENV1 和 DENV2 感染细胞过程中,其非结构蛋白 5(nonstructural protein 5, NS5)通过与 IMP $\alpha/\beta 1$ 互动而定位于细胞核,这有利于病毒在细胞中增殖,而伊维菌素(IMP $\alpha/\beta 1$ 抑制剂)处理可显著抑制 4 种血清型 DENV 在 BHK-21 细胞中增殖效率,其 IC_{50} 为 1.6~2.3 $\mu\text{mol/L}$; Xu 等^[3]首次以白纹伊蚊为模型,探究伊维菌素抗 DENV2 感染效果,其结果发现,人工感染 DENV 白纹伊蚊感染率为 79.19%,而吸食 15~18 ng/mL 伊维菌素组白纹伊蚊感染率为 12.50%~32.26%,下降率均超过 56.50%;但吸食低浓度伊维菌素(≤ 14 ng/mL)对 DNEV 感染白纹伊蚊抑制效果差。

寨卡病毒(ZIKV)感染可引起一种自限性急性传染病-寨卡病毒病,其临床症状主要包括发热、关节炎和结膜炎等,也有研究表明 ZIKV 感染与新生儿小头畸形和神经发育障碍,及成人的格林巴利综合征密切相关^[14]。ZIKV 目前在全球广泛流行,且近年来我国广东等南方省份相继发生 ZIKV 感染输入性案例或本土案例。此外,ZIKV 传播依赖于伊蚊等传播媒介,而伊蚊在我国云南和海南等地均有分布,这导致 ZIKV 在我国部分地区流行趋势呈严重状态^[15]。

Dong 等^[4]以伊蚊为模型,首次探究伊维菌素对 ZIKV 抗病毒活性,结果发现高浓度伊维菌素(≥ 100 nmol/L)对伊蚊具有直接驱杀效果,当伊维菌素浓度为 10 nmol/L 时则可显著提高感染 ZIKV 伊蚊存活率。Yang 等^[16]以 Vero 细胞为模型,发现伊维菌素处理可显著抑制 ZIKV 体外增殖,其 $IC_{50} = 1.1$ $\mu\text{mol/L}$; Ji 等^[17]研究结果表明,ZIKV NS5 蛋白主要参与病毒 RNA 复制和病毒产生,病毒感染过程中该蛋白主要定位于细胞核,而伊维菌素处理则显著抑制 NS5 蛋白进入细胞核,而伊维菌素是 IMP $\alpha/\beta 1$ 蛋白抑制剂,故伊维菌素通过抑制 NS5 蛋白与宿主细胞 IMP $\alpha/\beta 1$ 蛋白结合而干扰 ZIKV 病毒复制效率。

乌苏图病毒(Usutu virus, USUV)首次于 1959 年发现于南非斯威士兰乌苏图河流附近,也属于蚊媒介类病毒。USUV 可感染多种动物,包括鸟类、马和人等,提示该病原是一种人畜共患性病原。随着鸟类的迁徙,该病毒不仅在非洲地区被成功分离,近年来欧洲部分地区报道了人感染 USUV 的相关案例,同时在蚊虫中也成功分离获得 USUV,提示该病原具有长距离传播的能力,其对公共健康威胁不能被忽视^[18]。

Wald 等^[19]研究发现,伊维菌素在体外实验中可显著抑制 USUV 感染,在 Vero CCL-81 细胞、A549 细胞和 TME R 细胞中 IC_{50} 值分别为 0.55 $\mu\text{mol/L}$ 、1.94 $\mu\text{mol/L}$ 和 1.38 $\mu\text{mol/L}$;

且 5 $\mu\text{mol/L}$ 伊维菌素处理感染 USUV 的 Vero 细胞 72 h 后,与对照组相比,药物处理组细胞上清的病毒滴度下降约 10^7 倍。进一步研究表明,伊维菌素对不同基因型 USUV 具有广谱抗病毒活性^[19]。

2.1.2 人类免疫缺陷病毒

人类免疫缺陷病是一种由 HIV 感染引起的传染病,该病的流行给全世界公共健康造成巨大威胁。截止 2020 年底,全球目前存在的 HIV 阳性患者约 4000 万,且 2020 年新增感染患者达 150 万^[20]。对于人类免疫缺陷病的治疗主要依赖于抗病毒药物,但目前耐药 HIV 株出现率逐年提高,提示需要寻找新的药物靶点应用于该病的治疗。

Wagstaff 等^[21]将含 HIV Tat-EGFP 质粒转染至 HeLa 细胞,发现经伊维菌素处理可显著抑制 Tat 蛋白进入细胞核;且伊维菌素可显著降低 HIV 在 HeLa 细胞中增殖效率,提示该药物具有潜在的抗 HIV 感染作用。此外,体内试验(艾滋病病人)结果发现,单独使用苯甲酸苄酯和伊维菌素治疗艾滋病有效率分别为 45%(10/22)和 57%(12/21),但联合使用苯甲酸苄酯和伊维菌素对该病治疗有效率达 100%(17/17)^[6]。

2.1.3 轮状病毒

轮状病毒(Rotaviruses, RVs)属于呼肠孤病毒科,轮状病毒属成员,是引起婴幼儿腹泻(肠胃炎)的常见病原之一,其临床症状包括腹泻、呕吐和脱水等。据报道,每年发生 RVs 感染的病例超亿例,其中 44 万例婴儿因严重感染而死亡^[22]。

Sarkar 等^[23]研究结果发现,不同宿主源 RVs 感染可上调 MA104 细胞 importin- $\beta 1$ 和 Ran 蛋白相对表达水平,且采用 shRNA 技术干扰 importin- $\beta 1$ 基因可降低 RVs 感染细胞后代病毒滴度和 RVs Nsp5、VP1 和 VP6 蛋白相对表达水平。其后作者探究 importin- $\beta 1$ 抑制剂伊维菌素对 RVs 感染的影响,发现伊维菌素可呈剂量依赖性抑制 RVs 在细胞中增殖速率,其 IC_{50} 约为 4.78 $\mu\text{mol/L}$,这提示伊维菌素可通过抑制宿主蛋白 importin- $\beta 1$ 活性干扰 RVs 复制^[23]。进一步使用小鼠为模型,感染 RVs 后连续给药(伊维菌素,1mg/kg/day)3 d 后检测各组小鼠体重增长、肠组织 RVs 病毒载量及肠组织形态学变化。结果发现,与对照组相比,伊维菌素处理可显著降低小鼠粪便中病毒载量、提高小鼠日增重,同时降低 RVs 感染引起小鼠肠组织病变水平^[23]。

2.1.4 新型冠状病毒

SARS-CoV-2 感染引起的新冠肺炎感染当前仍然是影响全球公共卫生的主要问题之一。虽然通过疫苗接种可减少可缓解 SARS-CoV-2 感染引起的临床症状,但 SARS-CoV-2 基因组容易发生变异,导致现有的疫苗对变异株防控能力有限^[24]。2020 年,Calay 等^[5]研究首次发现伊维菌素在体外试验(Vero 细胞)中可显著抑制 SARS-CoV-2 增殖,其 IC_{50} 值均低于 3.0 $\mu\text{mol/L}$ 。在临床试验中,伊维菌素是否对 SARS-CoV-2 感染具有治疗效果是有争议的,通过系列临床试验发现口服 2 倍伊维菌素 72 h 后可显著减轻 SARS-CoV-2 感染引起的临床症状(7.4% VS 58.4%),提示伊维菌素可作为药物缓解该病毒感染引起的临床症状^[25];但哥伦比亚地区进行一次双盲随机试验结果发现,伊维菌素治疗组和对对照组 5 日内临床症状和治疗效果无显著性差异,提示伊维菌素对新冠肺炎没有治疗效果^[26]。

2.1.5 猪繁殖与呼吸综合征病毒

PRRSV 是一种可导致仔

猪呼吸困难和妊娠母猪繁殖障碍的单股正链 RNA 病毒,根据其基因组特征可将其分为 PPRSV-1 和 PPRSV-2,其中 PPRSV-2 在我国属于主要流行基因型。近年来,不同基因亚型 PPRSV-2 (如 HP-PPRSV、NADC30-like 和 NADC34-like) 毒株流行使得我国 PRRS 防控更加困难。Lee 等^[9]研究发现,伊维菌素处理可显著减轻 PRRSV 感染 PAM-pCD163 细胞引起的细胞病变,且呈现剂量依赖性(0~15 $\mu\text{mol/L}$);进一步分析发现伊维菌素处理主要抑制病毒前期感染阶段,且该化合物处理主要是抑制病毒蛋白翻译、RNA 转录与合成,对病毒入侵阶段无明显的抑制作用^[9]。PPRSV N 蛋白具有 NLS 区域,但伊维菌素处理不影响 PRRSV N 蛋白在细胞中分布,提示伊维菌素可能不是通过抑制宿主细胞 IMP α / β 1 蛋白活性来干扰 PRRSV 复制^[9]。

2.2 DNA 病毒

2.2.1 疱疹病毒属成员 疱疹病毒属成员可感染多种动物,此类病原属于大型双链 DNA 病毒,其基因组包含数十种开放阅读框。根据病毒的宿主特异性和基因序列特征,疱疹病毒属成员可分为 3 个亚科,分别为 α -、 β -和 γ -疱疹病毒,其中马疱疹病毒(Equine herpesvirus type 1, EHV-1)和猪伪狂犬病病毒(PRV)和牛疱疹病毒(Bovine herpesvirus 1, BOHV-1)等均属于 α -疱疹病毒。研究证实,伊维菌素对以上病原均具有抗病毒作用。

Lv 等^[7]研究发现,伊维菌素处理可显著抑制 PRV 在 BHK-21 细胞中复制效率,且在一定程度上呈现剂量依赖性;进一步分析发现伊维菌素处理主要抑制病毒复制阶段,但对病毒入侵阶段无影响。此外,PRV UL42 蛋白主要定位于细胞核,而伊维菌素处理则抑制 UL42 蛋白入核,使其主要定位于细胞质中;且伊维菌素处理不影响 UL42 总蛋白表达量,但可降低细胞核中 UL42 蛋白表达量,而提高细胞质中 UL42 蛋白表达量^[7]。此外,伊维菌素预处理 12 h 和同时给药均可提高感染 PRV 小鼠存活率,分别为 60%和 50%,而单独感染 PRV 小鼠死亡率为 100%;且伊维菌素处理可显著降低感染 PRV 小鼠各组织(脑、脾和肾)病毒拷贝数和滴度^[7]。

Raza 等^[27]在 MDBK 细胞模型中,发现伊维菌素可以呈剂量依赖性抑制 BoHV-1 复制,其中高浓度伊维菌素(25 $\mu\text{mol/L}$)处理可降低病毒滴度近 10^4 倍;进一步地,作者研究发现伊维菌素处理均不影响 BoHV-1 对细胞的吸附和入侵过程。此外,BoHV-1 UL42 蛋白在病毒感染过程中定位于细胞核,而伊维菌素处理则可将 UL42 蛋白停滞在细胞质中,这可能是伊维菌素抑制 BoHV-1 感染的潜在机制^[27]。

2.2.2 猪圆环病毒二型 PCV2 是严重影响全世界养殖业发展重要病原之一,其可感染多种哺乳动物,其中包括猪、反刍动物、全科动物和啮齿动物等^[28]。PCV2 是导致断奶仔猪多系统衰竭综合征、新生仔猪先天性震颤和母猪繁殖障碍等疾病的主要病原^[28]。此外,PCV2 感染可导致宿主出现免疫抑制,使得病猪对其他病原易感,临床上 PCV2 与其他病原混合感染十分常见^[28]。

Wang 等^[8]将含有 PCV2 Cap 全长或 Cap 核定位区域(NLS)重组质粒转染至 PK15 细胞后,通过间接免疫荧光试验发现 PCV2 Cap 及其 NLS 主要定位于细胞核,但伊维菌素处理则可使 Cap 及其 NLS 定位于细胞核周围,即阻止 Cap 及其

NLS 进入细胞核。与对照组(PCV2 感染 PK15 细胞)相比,伊维菌素(100 $\mu\text{g/mL}$)处理组子代病毒拷贝数在第 24 h 和 48 h 分别下降 81%和 84.3%,且该化合物处理也可以显著减少感染 PCV2 阳性细胞比例^[8]。进一步地,作者以仔猪为动物模型探究伊维菌素对 PCV2 感染在体内试验中是否具有相同的抗病毒效果,发现与对照组(PCV2 感染仔猪)相比,伊维菌素处理组猪群日增重显著提高,病毒血症情况显著降低,且各组织中 PCV2 病毒载量均显著下降。以上结果提示,伊维菌素在体内外试验中对 PCV2 感染均具有抑制效果^[8]。

2.2.3 乙型肝炎病毒 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是引起人类肝炎主要的病原之一,每年有数百万人感染 HBV,其中近 10 万患者因乙型肝炎相关疾病死亡。Nakanishi 等研究结果发现,伊维菌素处理可显著降低 HBV 感染细胞后上清病毒 DNA 拷贝数,且呈剂量依赖性;进一步地,作者发现伊维菌素可减少核转运蛋白核 pherina2(HPNA2)和 HBV 核心蛋白在细胞核定位或表达量,且敲降 KPNA1-6 基因均可抑制 HBV cccDNA 产生^[29]。以上结果提示,伊维菌素可通过抑制 KPNA2 蛋白活性干扰 HBV 复制。

2.2.4 痘病毒 牛结节性皮肤病病毒(lumpy skin disease virus, LSDV)和羊痘病毒(sheepox virus, SPPV)均属于痘病毒,这两种病毒感染可引起牛羊泌乳量下降、流产和生长性能降低等,甚至是较高的死亡率,给畜牧业造成巨大的经济损失。Toker 等^[30]研究发现,与对照组(感染病毒组细胞)相比,伊维菌素处理(2.5 $\mu\text{mol/L}$)均可降低子代病毒(LSDV 和 SPPV)滴度约 10^3 倍。就病毒不同感染阶段而言,伊维菌素处理对 LSDV 附着、进入和复制阶段抑制率分别为 99.82%、68.38%和 57.83%,对 SSPV 的抑制率分别为 99.87%、25.01%和 0.0%,说明伊维菌素可通过多种感染途径来干扰痘病毒(LSDV 和 SPPV)感染^[30]。

综上,伊维菌素对不同病毒抗感染作用及机制统计结果如表 1。

3 小结与展望

由病毒感染引起的传染病具有传播速度快、传染性强和后果严重等特点,如 SARS-COV-2 流行曾一度影响人类的衣食住行。除疫苗外,抗病毒药物对于预防和治疗病毒性疾病也十分重要,但抗病毒药物治疗病毒性疾病也存在很多问题,如耐药性和变异毒株的出现等,因此研发新的抗病毒药物迫在眉睫。伊维菌素作为一种广泛应用于多种寄生虫病防制的抗寄生虫药物,对保障畜禽和人类健康作出了巨大的贡献。近年来,伊维菌素的抗病毒作用也受到了广泛的关注。目前已证实伊维菌素对黄病毒、 α 疱疹病毒、痘病毒等具有抗感染作用,其发挥抗病毒作用机制主要是通过抑制宿主 IMP α / β 1 蛋白与病毒编码蛋白结合,或抑制病毒部分编码蛋白进入细胞核,从而干扰病毒的复制过程,如 α 疱疹病毒^[7-8]和黄病毒^[3-4]等。此外,伊维菌素还可以抑制痘病毒吸附和入侵细胞阶段,但具体机制还有待进一步探究^[30]。

临床上伊维菌素用于防控多种寄生虫病,且取得了“一药治疗多种寄生虫病”的效果。尽管伊维菌素也具有广谱抗病毒活性,如其对 PRV、PPRSV 和 PCV2 均具有抗病毒作用,但目前尚未应用于病毒性疾病的防控中。其主要原因如下:1)大部分伊维菌素抗病毒研究都是基于细胞和小鼠试验,尚未在自体

宿主(猪)中进行抗病毒研究;2)伊维菌素在不同动物中安全性、药代动力学和药效学相关研究较少,或数据尚不完善。因此,笔者建议如下:1)拓展伊维菌素的抗病毒谱,在体内和体外

试验中确定其抗病毒感染作用,阐明其机制;2)完善伊维菌素在不同动物体内药效学、药代动力学及安全性研究,为伊维菌素作为广谱抗病毒药物应用于疾病防控提供依据。

表 1 伊维菌素对不同病毒抗感染作用及潜在机制统计结果

病毒	抑制阶段	潜在机制	IC ₅₀	细胞系	动物试验	参考文献
DENV	-	抑制 IMPα/β1 与 NS5 结合	1.6~2.3 μmol/L	BHK-21	伊蚊	3,13
ZIKV	复制	抑制 IMPα/β1 与 NS5 结合	1.1 μmol/L	Vero	伊蚊	4,16-17
USUV	-	-	0.55-1.94 μmol/L	Vero 和 A549 等	-	19
HIV	-	抑制 Tat 蛋白入核	-	HeLa	人	6,27
RVs	复制	抑制 importin-β1 蛋白活性	4.78 μmol/L	MA104	小鼠	23
SARS-CoV-2	-	-	3.0 μmol/L	Vero	人(结果有争议)	5,25-26
PRRSV	复制	抑制蛋白翻译、RNA 转录与合成	-	PAM-pCD163	-	9
PRV	复制	抑制 UL42 蛋白入核	-	PK15	小鼠	7
BoHV-1	-	抑制 UL42 蛋白入核	-	MDBK	-	27
PCV2	复制	抑制 Cap 蛋白入核	-	PK15	猪	8
HBV	-	抑制 KPNA2 蛋白活性	-	HepG2-hNTCP-C4	-	29
LSDV/SSPV	复制、吸附和入侵	-	-	Vero	-	30

【参考文献】

[1] 关琛,王琼,郭田顺,等. 伊维菌素制剂在动物寄生虫病防治中的研究进展[J]. 中国草食动物科学,2021,41(5):61-64.

[2] 舒磊,刘星卓,吕芳丽. 伊维菌素抗寄生虫病和寄生虫感染的作用研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(8):972-977.

[3] Xu TL, Han Y, Liu W, et al. Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12(11): e0006934.

[4] Dong S, Kang S, Dimopoulos G. Identification of anti-flaviviral drugs with mosquitocidal and anti-Zika virus activity in *Aedes aegypti* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(8): e0007681.

[5] Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 2020, 178: 104787.

[6] Alberici F, Pagani L, Ratti G, et al. Ivermectin alone or in combination with benzyl benzoate in the treatment of human immunodeficiency virus-associated scabies [J]. *Br J Dermatol*, 2000, 142(5): 969-72.

[7] Lv C, Liu W, Wang B, et al. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus *in vitro* and *vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2018, 159: 55-62.

[8] Wang X, Lv C, Ji X, et al. Ivermectin treatment inhibits the replication of Porcine circovirus 2 (PCV2) *in vitro* and mitigates the impact of viral infection in piglets [J]. *Virus Res*, 2019, 263: 80-86.

[9] Lee YJ, Lee C. Ivermectin inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus in cultured porcine alveolar macrophages [J]. *Arch Virol*, 2016, 61(2): 257-68.

[10] 杨森,熊尚清,杨敬,等. 伊维菌素防治动物寄生虫病的研究进展 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, 9: 83-85.

[11] 薛志静,王君,宋秀萍,等. 登革热病毒分子生物学特性及检测方法研究进展[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2019, 30(2): 224-227.

[12] 马敏,马晓,杨思嘉,等. 登革热病毒的垂直传递和伊蚊滞育研究进展[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2018, 29(5): 539-552.

[13] Tay MY, Fraser JE, Chan WK, et al. Nuclear localization of

dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5 protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin [J]. *Antiviral Res*, 2013, 99(3): 301-306.

[14] 那琳,许梅花. 寨卡病毒检测研究进展[J]. 病毒学报, 2021, 37(6): 1534-1538.

[15] 卢桂阳,苏迎盈,汪宁. 寨卡病毒病若干流行病学问题[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(4): 450-454.

[16] Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer [J]. *Antiviral Res*, 2020, 177: 104760.

[17] Ji W, Luo G. Zika virus NS5 nuclear accumulation is protective of protein degradation and is required for viral RNA replication [J]. *Virology*, 2020, 541: 124-135.

[18] 朱事康,周宇,刘星,等. 乌苏图病毒及其人畜动物感染的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(10): 936-943.

[19] Wald ME, Claus C, Konrath A, et al. Ivermectin inhibits the replication of usutu virus *in vitro* [J]. *Viruses*, 2022, 14(8): 1641.

[20] 潘晓娟. HIV 检测方法的现状及研究进展[J]. 婚育健康, 2023, 29(10): 184-186.

[21] Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus [J]. *Biochem J*, 2012, 443(3): 851-6.

[22] 饶伟,张雪英,康彦,等. 5736 例腹泻患儿轮状病毒感染调查[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2022, 45(5): 426-428.

[23] Sarkar R, Banerjee S, Halder P, et al. Suppression of classical nuclear import pathway by importazole and ivermectin inhibits rotavirus replication [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(12): 3443-3455.

[24] 黄莹琦,刘启亮. SARS-COV-2 疫苗的研究进展[J]. 华夏医学, 2020, 35(5): 171-177.

[25] Low ZY, Yip AJW, Lal SK. Repositioning ivermectin for Covid-19 treatment: Molecular mechanisms of action against SARS-CoV-2 replication [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(2): 166294.

(下转封三)

炎症,促进机体免疫系统正常运转,缓解肺部疾病,并有效维持神经系统健康。通过网络药理学和分子对接技术的深入探索,金冠男等^[19]发现,黄芩治疗新冠病毒感染时,其有 18 个共同作用靶点,它们可以影响脂多糖、凋亡信号通路、应答氧化应激反应以及晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)的功能,从而起到抗新冠病毒感染的重要作用。

4 小结

网络药理学的出现,为中药的研究带来了新的可能性,它不仅可以帮助将其应用于现代科学,从而更好地探索和发掘中药的独特价值^[20]。本文中讨论的三种中药方剂在新冠病毒感染的防治中显现出较好的效果,其有效作用成分、作用靶点、作用机制,还需要广大科研人员通过网络药理学对其进行深入挖掘研究。

【参考文献】

[1] 毛丽斯,朱晓红.网络药理学在中药领域的应用进展[J].中医药管理杂志,2021,29(13):98-102.

[2] 任艳,邓燕君,马焱彬,等.网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J].中草药,2020,51(18):4789-4797.

[3] 杨梦蝶,蔡菲菲,武容,等.一贯煎“异病同治”的网络药理学分析[J].世界科学技术—中医药现代化,2017,19(12):1912-1919.

[4] 王强,刘敏莹,韩隆胤,等.基于网络药理学探讨断藤益母汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(24):150-158.

[5] 钱思彤,李琳,杨婷婷,等.新型冠状病毒相关蛋白 DPP1 的生物信息学分析及分子对接研究[J].中国病原生物学杂志,2023,18(2):125-131.

[6] 黄枝妙,郑晖,林琦,等.经福州海关关区输入的境外新型冠状病毒基因组特征分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(2):136-140.

[7] 麻冰洁,武娴,张晒,等.抗新型冠状病毒肺炎中药的研究进展[J].中国病原生物学杂志,2023,18(3):369-372,封三,封底.

[8] 张桐,杨松惠,姜人月,等.新型冠状病毒重组蛋白疫苗的构建、表达及鉴定[J].中国病原生物学杂志,2023,18(11):1241-1244,

1251.

[9] 闫硕,陈柯,杜昆朋,等.新型冠状病毒 Nsp16 蛋白的原核表达及多克隆抗体的制备[J].中国病原生物学杂志,2022,17(1):5-8.

[10] 贾佩霖,田红英,刘晓龙,等.抗新型冠状病毒五种中药方活性成分和作用靶点的网络药理学分析[J].陕西中医药大学学报,2023,46(3):7-13.

[11] Xian Y, Zhang J, Bian Z, et al. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective[J]. Acta pharm Sin B, 2020, 10(7): 1163-1174.

[12] 施敏,刘富林,夏旭婷,等.藿香正气散治疗新型冠状病毒肺炎伴胃肠道症状的网络药理学研究[J].中国医药导报,2021,18(9):24-29.

[13] 邓燕君,刘博文,贺桢翔,等.基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J].中草药,2020,51(5):1113-1122.

[14] 鲍广兵,廖焱,吴曼,等.现代中成药治疗早期新冠肺炎的方药分析与临床研究[J].中医药临床杂志,2020,32(06):1009-1012.

[15] 赵天毓.基于网络药理学和分子对接探讨连花清瘟干预新型冠状病毒机制[D].吉林大学,2022.

[16] 王旭杰,张菀桐,王妙然,等.基于网络药理学与化学成分研究的连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎作用机制探讨[J].世界科学技术—中医药现代化,2022,22(9):3169-3177.

[17] 张艳,周严严,王宏洁,等.清肺排毒颗粒质量控制体系中苦杏仁苷含量测定方法的建立[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(4):127-133.

[18] 许冬玉,许玉龙,王至婉,等.基于网络药理学研究清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J].中药药理与临床,2020,36(1):26-32

[19] 金冠男,李强,张碧海,等.基于网络药理学和分子对接技术分析黄芩在清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎中的作用机制[J].名医,2022,7(15):39-41.

[20] 郭凯丽,袁盼盼,薛妙,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨宣肺化浊汤防治新冠肺炎德尔塔变异病毒的作用机制[J].现代中医药,2023,43(1):48-55.

【收稿日期】 2023-10-03 【修回日期】 2023-12-25

(上接 370 页)

[26] Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(14):1426-1435.

[27] Raza S, Shahin F, Zhai W, et al. Ivermectin inhibits bovine herpesvirus 1 DNA polymerase nuclear import and interferes with viral replication[J]. microorganisms, 2020, 8(3): 409.

[28] 梁小妹,龚紫凤,吕其壮,等.猪圆环病毒 2 型的流行病学研究进展[J].家畜生态学报,2022,43(12):91-96.

[29] Nakanishi A, Okumura H, Hashita T, et al. Ivermectin inhibits hbv entry into the nucleus by suppressing KPNA2[J]. Viruses, 2022, 14(11):2468.

[30] Toker EB, Ates O, Yeşilbag K. Inhibition of bovine and ovine capripoxviruses (Lumpy skin disease virus and Sheeppox virus) by ivermectin occurs at different stages of propagation in vitro [J]. Virus Res, 2022, 310: 198671.

【收稿日期】 2023-09-25 【修回日期】 2023-12-20