

槲皮素及其衍生物抗病毒活性研究进展

史志恒, 曾嘉琳, 黄欣如, 彭雨涵, 苏薇薇, 王永刚^{*}(中山大学生命科学学院, 广东省热带亚热带植物资源重点实验室, 广州 510275)

摘要: 槲皮素是一种天然黄酮类化合物, 广泛存在于各种蔬菜、水果和中草药中。槲皮素及其衍生物具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤、抗溃疡、神经保护和改善心脑血管疾病等功效。同时, 槲皮素及其衍生物的广谱抗病毒活性已被各种科学研究充分证明, 如抗 SARS 相关冠状病毒、抗甲型流感病毒、抗肝炎病毒、抗埃博拉病毒和抗疱疹病毒活性等。本文综述了近十年槲皮素及其衍生物在抗病毒方面的研究进展和作用机制, 为其进一步的开发利用以及临床研究提供参考。

关键词: 槲皮素; 衍生物; 黄酮类化合物; 抗病毒; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)18-2412-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.019

引用本文: 史志恒, 曾嘉琳, 黄欣如, 等. 槲皮素及其衍生物抗病毒活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2412-2420.

Research Progress of Antiviral Activity of Quercetin and Its Derivatives

SHI Zhiheng, ZENG Jialin, HUANG Xinru, PENG Yuhan, SU Weiwei, WANG Yonggang^{*} (Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical and Subtropical Plant Resources, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

ABSTRACT: Quercetin is a natural flavonoid compound, which is widely found in various vegetables, fruits and Chinese herbal medicines. Quercetin and its derivatives are effective in anti-oxidation, anti-bacterial, anti-cancer, anti-ulcer, neuroprotection and improvement of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The broad-spectrum antiviral activities of quercetin and its derivatives have been fully proved by various scientific researches, such as anti-SARS-related coronavirus, anti-influenza A virus, anti-hepatitis virus, anti-Ebola virus and anti-herpes virus activities. This article reviews the research progress and mechanism of antiviral effects of quercetin and its derivatives reported in the past ten years, laying the foundation for its further development and utilization and clinical research.

KEYWORDS: quercetin; derivatives; flavonoids; antiviral; mechanism

槲皮素(3,5,7,3',4'-五羟基黄酮)是一种重要的天然黄酮类化合物, 广泛存在于许多蔬菜、水果、中草药中。槲皮素及其衍生物因其广泛的药理活性而备受关注, 尤其是在抗炎^[1-3]、抗氧化^[1,4-7]、抗菌^[8-9]、抗肿瘤^[10-12]、降血糖^[13-14]、抗溃疡^[15]、神经保护^[16]和改善心脑血管疾病^[17-19]等方面。

病毒是一种由核酸(DNA 或 RNA)和蛋白质外壳构成的非细胞生命形态, 必须寄生在活细胞内并以复制的方式增殖。病毒感染机体导致的病毒性疾病多具有高度的传染性, 严重危害人类健康。2020 年初, 在全世界范围内广泛流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)就是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的。

槲皮素的抗病毒活性已经被各种科学研究充

分证明, 如抗 SARS 相关冠状病毒^[20]、抗流感病毒^[21]、抗肝炎病毒^[22]、抗埃博拉病毒^[23]、抗疱疹病毒^[24]和抗鼻病毒^[25]等。槲皮素衍生物也表现出抗病毒活性。异槲皮苷因其葡萄糖苷结构可以更好地抑制 SARS-CoV-2 活性^[26]。槲皮苷通过免疫调节特性抗 H1N1 感染^[27]。二氢槲皮素和异槲皮苷对埃博拉病毒均有抑制作用^[28-29]。槲皮素-7-鼠李糖苷(又称白前苷 B)可以抑制猪流行性腹泻病毒且其活性优于槲皮素^[30]。

槲皮素及其衍生物可以对病毒生命周期不同阶段产生影响, 主要从以下 3 个方面来抑制病毒活性: 影响病毒体完整性, 减少病毒的产生, 降低新产生病毒的传染性。

近年来关于槲皮素抗病毒方面的研究较为丰

基金项目: 广东省热带亚热带植物资源重点实验室开放课题(2020PlantKF02); 广州呼吸健康研究院开放课题(中国恒大集团资金资助)(2020GIRHHMS15)

作者简介: 史志恒, 女, 硕士生 E-mail: shizhh27@mail2.sysu.edu.cn

^{*}通信作者: 王永刚, 男, 博士, 副教授 E-mail: wangyg@mail.sysu.edu.cn

富和深入,表明槲皮素对于抗病毒具有重要价值。本文就近十年来槲皮素及其衍生物槲皮苷、异槲皮苷、白前苷 B、二氢槲皮素(结构式见图 1)的抗病毒作用和机制进行归纳和总结,为槲皮素及其衍生物的临床应用及在抗病毒方面进一步的开发和应用提供参考,见表 1^[21,23-24,27-29,31-62]。

1 槲皮素及其衍生物抗病毒活性

1.1 抗严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型

SARS-CoV-2 引起全球性的新型冠状病毒肺炎,作为一种 RNA 病毒,相比 DNA 病毒更易突变。RNA 病毒在其生命周期中利用宿主细胞机制编码蛋白质。了解宿主细胞可以为药物开发提供更多靶点^[63]。血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)和主要蛋白酶(main protease, Mpro, 也被称为 3CLpro)是抗 SARS-CoV-2 药物的主要靶点,DDP4 和 AKT1 也是抑制 SARS-CoV-2 活性的有效靶点。

研究发现抑制 SARS-CoV-2 的包膜棘突糖蛋白(S 蛋白)与 ACE2 之间的相互作用是一种潜在的抗病毒治疗方法。Liu 等^[31]发现槲皮素通过降低其对荧光底物 Mca-APK(Dnp)的亲和力来抑制 rhACE2 活性,从而抑制病毒活性。分子对接表明槲皮素与 ACE2 有很高的结合亲和力,通过抑制该受体上的 S 蛋白附着而减少病毒侵入^[26],这

一点在 Bhowmik 等^[32]和 Vijayakumar 等^[33]的研究中也得到了验证。Prasansuklab 等^[34]表明槲皮素通过抑制 SARS-CoV S 蛋白与 ACE2 相互作用,抑制病毒蛋白酶和解旋酶活性,以及在宿主细胞侧抑制 ACE 活性,并增加细胞内锌水平的方式来表现抗 SARS-CoV-2 活性。

主要蛋白酶在病毒复制周期中起着关键作用,处理大型病毒多蛋白体并使单个蛋白质发挥功能。分子对接发现槲皮素与 SARS-CoV-2 靶酶蛋白酶(Mpro)和其 RNA 聚合酶(RdRp)具有高度亲和性,可能是一种有效的 SARS-CoV-2 抑制剂^[35]。Jo 等^[36]通过 FRET 搜索发现槲皮苷和异槲皮苷抑制 MERS-CoV 3CLpro 活性,通过诱导拟合对接研究发现,异槲皮苷比槲皮苷能更好地抑制 SARS-CoV-2 活性,表明在糖苷这个位置,羟甲基比羟基更容易与 SARS-CoV-2 3CLpro 相互作用。多项研究表明槲皮素和异槲皮苷对 3CLpro 蛋白酶具有较强亲和力^[37-39]。

网络药理学研究证明,透解祛瘟颗粒中与多种药物靶点相互作用的活性成分最多的是槲皮素,活性成分对药物靶点影响最大的是 PTGS2、PTGS1 和 DPP4,而 DPP4 是抗 SARS-CoV-2 的可能靶点^[37]。Zhao 等^[64]通过网络药理学和分子对接研究发现血必净注射液抗 SARS-CoV-2 的分子靶

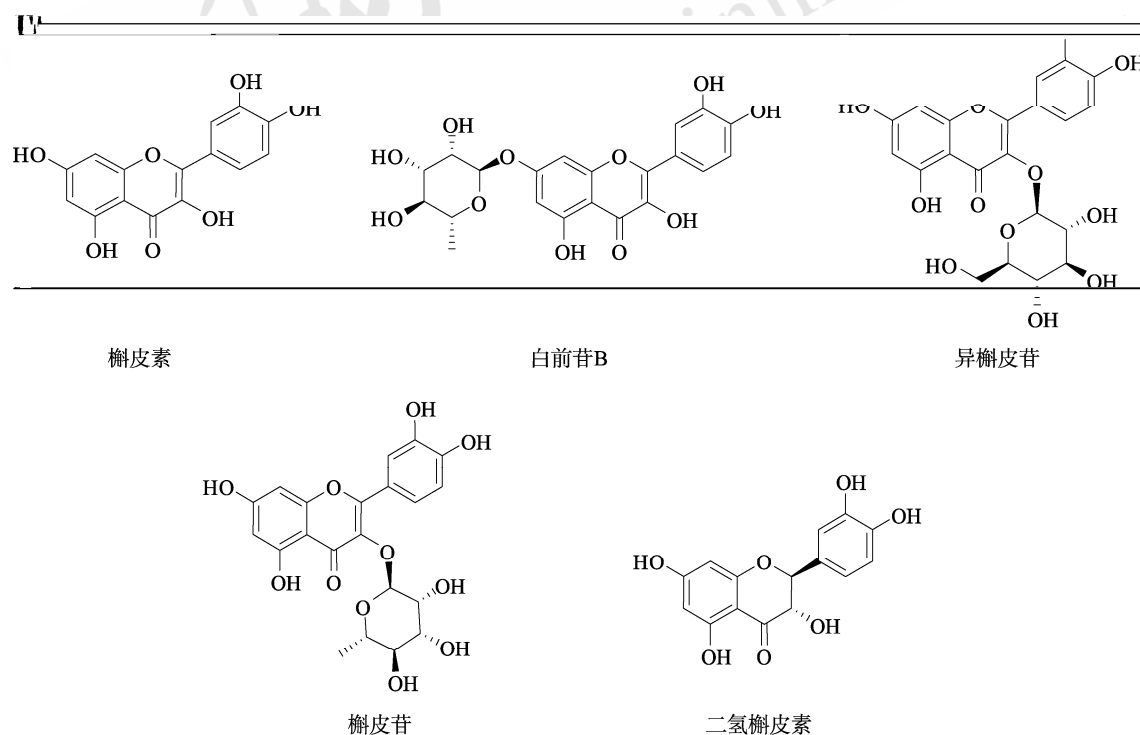


图 1 槲皮素及其衍生物结构式

Fig. 1 Quercetin and its derivatives structure

表 1 槲皮素及其衍生物抗病毒机制汇总

Tab. 1 Summary of antiviral mechanisms of quercetin and its derivatives

病毒类型	化合物	机制	参考文献
严重急性呼吸 系统综合征 冠状病毒 2 型	槲皮素	降低对 Mca-APK(Dnp)的亲合力以抑制 rhACE2 活性	[31]
	槲皮素	对接发现槲皮素与 ACE2 有高度亲和性, 抑制受体上的刺突蛋白附着	[26,32-33]
	槲皮素	抑制 SARS-CoV S 蛋白与 ACE2 相互作用; 抑制病毒蛋白酶和解旋酶活性; 在宿主细胞侧抑制 ACE 活性并增加细胞内锌水平	[34]
	槲皮素	分子对接发现槲皮素与 3CLpro 和 RdRp 具有高度亲和性	[35]
	槲皮苷和异槲皮苷	FRET 发现槲皮苷和异槲皮苷抑制 MERS-CoV 3CLpro 活性	[36]
	槲皮苷和异槲皮苷	分子对接表明, 槲皮素和异槲皮苷对 3CLpro 具有较强亲和力	[37-39]
流感病毒	槲皮素	槲皮素靶向病毒表面 HA 蛋白, 从而抑制病毒感染	[40]
	异槲皮苷	阻断流感病毒聚合酶的 PB2 与 mRNA 结合	[41]
	槲皮苷	影响 H1N1 病毒 M2 蛋白和 NA 的结合能力	[27]
	槲皮苷	高浓度下抑制 NA 活性	[42]
	异槲皮苷	降低 IFN- γ 、iNOS、RANTES、病毒滴度	[43]
	槲皮苷	150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的槲皮苷可显著降低病毒滴度, 增加 IL-27 的产生, 提高 CD4 ⁺ T 细胞分泌 IL-10 的能力	[44]
	槲皮苷	与病毒颗粒的间接相互作用在病毒感染的初始阶段抑制病毒复制	[45]
	槲皮素	与 H1N1 NA 晶体结构活性部位结合能为-6.8 kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$	[21]
肝炎病毒	异槲皮苷	占据 PB2 上的 GTP 口袋并抑制流感感染	[41,46]
	槲皮素	抑制 RNA 与病毒聚合酶的结合来抑制 RdRp	[47]
	槲皮素	抑制丙型肝炎病毒 NS3	[48]
埃博拉病毒	槲皮素	抑制 HSP 表达, 减少 IRES 翻译来间接抑制 HCV 复制	[49]
	槲皮素	抑制埃博拉病毒 VP24 蛋白酶抗 IFN 功能	[23]
	异槲皮苷	在病毒生命周期中, 通过糖蛋白介导病毒进入来抑制病毒	[28]
疱疹病毒	二氢槲皮素	计算模拟分析发现, 阻止 STAT1 信号通路来抑制 VP24 蛋白破坏 IFN 信号, 通过阻止病毒复制所需的 VP30 蛋白的 RNA 结合能力, 从而抑制埃博拉病毒	[29]
	槲皮素和异槲皮苷	槲皮素抑制病毒结合、病毒穿透和宿主 NF- κB 活化, 异槲皮苷可以抑制 NF- κB 活性	[24]
	槲皮苷	抑制 NF- κB 的活化, 进而阻断 HSV-2 病毒感染细胞途径	[50]
	槲皮素	特异性抑制 TLR-3 的表达, 从而抑制炎症转录因子(NF- κB 和 IRF3)	[51]
	槲皮素	阻止感染性 HSV-1 颗粒的产生, 抑制 HSV-1 对细胞的吸附	[52]
PEDV	白前苷 B	阻碍病毒 mRNA 的生成来影响 PEDV 感染初期	[27]
DENV	槲皮素	可下调由抗体增强的 DENV 感染诱导的促炎细胞因子的产生, 抑制 DENV-2 和 DENV-3 的感染	[53-54]
	槲皮素	抑制铰链区运动和阻断包膜蛋白构象重排来中断病毒融合	[55]
	槲皮素	分子对接发现槲皮素对 DENV 膜受体 TIM-1 蛋白的最强结合亲和力	[56]
RV	槲皮素	在 RV 生命周期的多个阶段抑制呼吸道上皮细胞中的 RV 内吞和复制, 槲皮素还可降低 RV 感染小鼠体内促炎细胞因子的表达	[25]
	槲皮素	槲皮素通过减少鼻病毒诱导的 M2 受体功能障碍	[57]
ZIKV	异槲皮苷	阻止病毒颗粒内化进入宿主细胞而作用于 ZIKV 进入	[58]
阿尼昂-尼昂病 病毒	槲皮素	改变 nsP1 蛋白的结构来扰乱病毒 RNA 的翻译, 或通过破坏 nsP1 与细胞膜的亲和力来阻止其他 nsP 的招募	[59]
诺如病毒	槲皮素	通过上调抗病毒细胞因子(IFN- α 、IFN- λ 和 TNF- α)和干扰素刺激基因(Mx 和 ZAP)的表达	[60]
肠道病毒	槲皮素	阻断病毒感染的早期附着阶段抑制肠道病毒 71 蛋白酶 3Cpro 的活性	[61]
狂犬病病毒	槲皮素	下调狂犬病病毒感染细胞中的 Hsp70	[62]

注: rhACE2-重组人血管紧张素转化酶 2; ACE2-血管紧张素转化酶 2; 3CLpro-主要蛋白酶; RdRp-RNA 依赖 RNA 聚合酶; FRET-荧光共振偏移; HA-血凝素; PB2-碱性聚合酶 2; M2-膜蛋白; NA-神经酰胺酶; HSP-热休克蛋白; IRES-内部核糖体进入位点; HCV-丙型肝炎病毒; IFN-干扰素; HSV-2-单纯疱疹病毒 2 型; TLR-3-Toll 样受体-3; HSV-1-单纯疱疹病毒 1 型; PEDV-猪流行性腹泻病毒; DENV-登革病毒; TIM-1-T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-1; RV-鼻病毒; ZIKV-寨卡病毒。

Note: rhACE2-recombinant human angiotensin-converting enzyme 2; ACE2-angiotensin-converting enzyme 2; 3CLpro-main converting; RdRp-RNA dependent RNA polymerase; FRET-fluorescence resonance energy transfer; HA-hemagglutinin; PB2-alkaline polymerase 2; M2-membrane protein; NA-neuraminidase; HSP-heat shock proteins; IRES-internal ribosome entry site; HCV-hepatitis C virus; IFN-interferon; HSV-2-herpes simplex virus type 2; TLR-3-Toll-like receptor-3; HSV-1-herpes simplex virus type 1; PEDV-porcine epidemic diarrhea virus; DENV-dengue virus; TIM-1-T-cell immunoglobulin and mucin domain 1; RV-Rhino virus; ZIKV-Zika virus.

糖蛋白。血凝素(hemagglutinin, HA)帮助病毒在感染早期穿透细胞,负责病毒粒子的进入和融合,神经酰胺酶(neuraminidase, NA)是一种能够打破糖苷键的酶,使病毒粒子能够通过宿主细胞膜传播。槲皮素能有效抑制甲型流感病毒的侵入,这是因为槲皮素和 HA2 亚基相互作用后,HA2 亚基介导了低 pH 诱导的病毒包膜与内体膜的融合。此外,槲皮素对 H5N1 型流感病毒的中和和实验中表明,槲皮素能有效抑制不同毒株的 HA 伪 H5N1 病毒,这再次证实槲皮素可能靶向病毒表面 HA 蛋白,从而抑制病毒感染^[40]。异槲皮苷不抑制流感病毒的 NA 活性,但阻止其复制,拥有比 GTP 更具竞争性的结合亲和力以阻断流感病毒聚合酶的 PB2 与 mRNA 结合^[41]。槲皮苷通过免疫调节特性抗流感感染,影响 H1N1 病毒 M2 蛋白和 NA 的结合能力^[27]。Ha 等^[42]发现槲皮苷在体外表现出抗甲型流感病毒活性,并在较高浓度下抑制 NA 活性。

干扰素(interferons, IFNs)是宿主细胞在响应病原体(如病毒、细菌或者寄生虫)时合成和释放的 1 组信号蛋白。在通常情况下,病毒感染的细胞会释放 IFNs,使周围的细胞提高其抗病毒防御能力。IFNs 有三大类,包括 I 型或酸性 IFNs(IFNs- α 亚型、IFNs- β 、IFNs- κ 、IFNs- ϵ 、IFNs- ω 和 IFNs- τ)、II 型(IFNs- γ)和 III 型(IFNs- λ)。它们最重要的作用是干扰病毒感染^[65]。异槲皮苷通过降低 IFN- γ 、iNOS、RANTES、病毒滴度、病毒性支气管炎和细支气管炎,有效减轻 H1N1 病毒在小鼠体内诱导的肺损伤^[43]。Mehrbood 等^[44]发现 150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的槲皮苷可显著降低病毒滴度,增加 IL-27 的产生,从而进一步提高 CD4⁺T 细胞分泌 IL-10 的能力,增强其抗 H1N1 病毒活性。

在细胞病变效应(cytopathic effect, CPE)试验中,槲皮素对耐药甲型流感病毒株具有良好的疗效^[66]。Choi 等^[45]从鱼腥草中提取的黄酮类化合物槲皮苷具有抗流感 A/WSN/33 活性,减少病毒介导的 CPE,通过与病毒颗粒的间接相互作用在病毒感染的初始阶段抑制了病毒复制。该研究发现槲皮苷在小鼠体内有抗流感病毒的活性^[67]。有研究发现异槲皮苷在体内显著降低甲型流感病毒复制并改善肺部炎症^[68]。此外,异槲皮苷在体外联合治疗中可以抑制对金刚烷胺或奥司他韦产生的耐药病毒,表明异槲皮苷可能被用作治疗流感病毒感染的治疗剂,并在与现有药物的联合治疗中抑制

耐药。槲皮素-3-*O*-葡萄糖醛酸苷对甲型流感病毒也有抑制作用^[69]。

诸多学者应用计算机模拟技术对槲皮素及其衍生物在抗流感病毒方面的作用进行分析。计算机模拟研究表明槲皮素与 NA 相互作用,并在病毒生命周期的后期发挥作用。槲皮素是一种有效且具选择性的 IV-NA 抑制剂^[21],与奥司他韦(结合能 $-5.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)相比,槲皮素与 H1N1 NA 晶体结构活性部位的结合更稳定(结合能为 $-6.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)。槲皮素与 NA 具有较强的结合能力,可以作为抗甲型 H1N1 流感的有效先导化合物^[70]。对甲型 H1N1 流感(A/PR/8/34)与槲皮素进行分子对接,发现槲皮素与 H1N1(A/PR/8/34)的 NA 具有很强的结合能力。体内外试验均验证了槲皮素的抗流感作用,表明其保护作用与扎那米韦相当^[71]。同时,计算机模拟结果表明异槲皮苷占据 PB2 上的 GTP 口袋,并抑制流感感染^[41,46]。

1.3 抗肝炎病毒

肝炎病毒是指引起病毒性肝炎的病原体,是影响数亿人的主要全球公共卫生问题。人类肝炎病毒有甲型、乙型、丙型、丁型、戊型和庚型病毒之分。除了甲型和戊型病毒为通过肠道感染外,其他类型病毒均通过密切接触、血液和注射方式传播。研究发现槲皮素及其衍生物通过抑制 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)、非结构蛋白 NS5A、NS5B、NS3 等蛋白的表达来抑制病毒活性。

Rojas 等^[22]发现槲皮素对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)具有直接和宿主介导的抗病毒作用。HCV 基因组作为单个多蛋白前体通过内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)翻译,随后切割成单个成熟病毒蛋白。非结构蛋白 5A(NS5A)是这些蛋白质中的一种,与病毒基因组复制、病毒 IRES 翻译和病毒包装的调节有关。NS5B 蛋白在复制 HCV 病毒 RNA 过程中起着关键作用,在病毒基因组复制过程中以病毒 ssRNA+为模板催化核糖核苷三磷酸的聚合。木犀草素和槲皮素在转染 NS5B 克隆基因载体的肝癌 Huh-7 细胞中显示了抗 HCV 的作用,该基因载体编码了 HCV 病毒的 NS5B 聚合酶^[72]。此外,Ahmed-Belkacem 等^[47]发现槲皮素通过抑制 RNA 与病毒聚合酶的结合来抑制 RdRp,这种抗病毒机制与位点导向诱变和长期选择实验中的耐药性高屏障有关。Bachmetov 等^[48]发现槲皮素对丙型肝炎

炎病毒 NS3 蛋白酶具有直接抑制作用。研究发现槲皮素对乙型肝炎病毒也有抑制作用,可以抑制人肝癌细胞系中乙型肝炎病毒抗原的分泌和基因组复制^[73]。

热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)对于病毒生命周期的几个阶段(包括 IRES 翻译、病毒组装和分泌)具有重要作用,槲皮素可以通过抑制 HSP 表达减少 IRES 翻译来间接抑制 HCV 复制^[49]。

1.4 抗埃博拉病毒

埃博拉病毒于 1976 年首次被发现。它属于丝状病毒科,会引起寒战、肌痛、发热、腹泻、呕吐等症状,患者最终多以出血性并发症、多脏器功能衰竭为主要表现。埃博拉病毒通过接触感染者的体液传播,也通过接触受污染的表面传播。槲皮素是第一个确定的埃博拉病毒 VP24 蛋白酶抗 IFN 功能的抑制剂^[23],其特征是恢复被 VP24 阻断的 IFN-I 信号级联,通过直接干扰 VP24 与核转运蛋白- α 的结合,从而恢复 P-STAT1 核转运和 IFN 基因转录。异槲皮苷可以在体外防止埃博拉病毒复制,针对病毒生命周期中糖蛋白介导的病毒进入来达到抑制病毒效果,而且对埃博拉病毒和苏丹埃博拉病毒均具有抑制作用^[28]。计算模拟分析发现,二氢槲皮素通过阻止 STAT1 信号通路来抑制 VP24 蛋白破坏 IFN 信号,通过阻止病毒复制所需的 VP30 蛋白的 RNA 结合能力,从而抑制埃博拉病毒^[29]。

1.5 抗疱疹病毒

疱疹病毒是一种有包膜的 DNA 病毒,可以分为 α 、 β 、 γ 三大类。其感染宿主广泛,主要侵害皮肤、黏膜以及神经组织,严重影响着人及其他动物的健康。单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染会导致多种疾病,包括所有年龄段的免疫功能正常和免疫功能低下的个体的皮肤和黏膜病变、失明甚至危及生命的脑炎。槲皮素具有抗 HSV 活性,特别是抑制病毒结合、病毒穿透和宿主 NF- κ B 活化,而异槲皮苷可以抑制 NF- κ B 活性^[24]。Chen 等^[50]发现鱼腥草水提取物中的槲皮苷成分可抑制 NF- κ B 的活化,进而阻断 HSV-2 病毒感染细胞途径。槲皮素的抗 HSV-1 作用与抑制 Raw 264.7 细胞中 TLR-3 依赖性炎症反应有关, Lee 等^[51]发现槲皮素显著降低 Raw 264.7 细胞中的 HSV 的感染,还特异性抑制 TLR-3 的表达,从而抑制炎症转录因子(NF- κ B 和 IRF3)。Bisignano 等^[52]发现槲皮素不仅阻止了感染性 HSV-1 颗粒的产生,而且

还抑制了 HSV-1 对细胞的吸附。槲皮素和异槲皮苷对水痘-带状疱疹病毒和人类巨细胞病毒均显示出有效的抗病毒活性,且都强烈抑制带状疱疹病毒和人类巨细胞病毒立早基因的表达^[74]。此外,槲皮素对爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)^[75]和马疱疹病毒 1^[76]都具有抑制作用。

1.6 抗猪流行性腹泻病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)

PEDV 是冠状病毒科 α 冠状病毒属的成员,可引起新生仔猪的急性腹泻、呕吐、脱水,病死率高。白前苷 B 抑制 PEDV 的生长,不直接与 PEDV 颗粒相互作用,通过阻碍病毒 mRNA 的生成来影响 PEDV 感染初期^[27]。Song 等^[77]研究表明黄酮类化合物对 PEDV 的抗病毒活性与 7 位糖基的种类有关。白前苷 B 仅在 $0.03 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下提供了 50% 的病毒活性抑制,比单独使用槲皮素的浓度大约低 187 倍^[78]。同时表明白前苷 B 的特异性异常高(SI=7 143),表明其在未来的动物或临床试验中具有应用潜力。

1.7 抗登革病毒(Dengue virus, DENV)

登革热是一种节肢动物传播的病毒性疾病,常见于亚热带和热带地区。DENV 有 4 种血清型(DENV-1~DENV-4),是病毒感染登革热的病原体^[79]。体外实验发现,槲皮素可下调由抗体增强的 DENV 感染诱导的促炎细胞因子的产生,抑制 DENV-2 和 DENV-3 的感染^[53-54],槲皮苷对 DENV-2 也表现出抑制活性^[80]。Mir 等^[55]进行分子对接分析以检查黄酮类化合物对 DENV-2 包膜蛋白的抑制作用,发现槲皮素是唯一可以通过抑制铰链区运动和阻断包膜蛋白构象重排来中断病毒融合过程的黄酮。Sinha 等^[56]通过分子对接发现槲皮素也显示出对 DENV 膜受体 TIM-1 蛋白的最强结合亲和力。

1.8 抗鼻病毒(Rhino virus, RV)

RV 是一种分布广泛的呼吸道病原体,影响上呼吸道和下呼吸道并引起感冒,也与喘息、哮喘发作和肺炎有关。Ganesan 等^[25]研究表明槲皮素在 RV 生命周期的多个阶段抑制呼吸道上皮细胞中的 RV 内吞和复制,槲皮素还可降低 RV 感染小鼠体内促炎细胞因子的表达并改善肺功能。Farazuddin 等^[57]发现槲皮素通过减少鼻病毒诱导的 M2 受体功能障碍而降低病毒感染引起的气道阻力,有效减轻鼻病毒诱导的 COPD 小鼠模型肺部疾病症状。

1.9 抗寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)

ZIKV 是一种节肢动物传播的病毒(虫媒病毒),属于黄病毒属和黄病毒科。异槲皮苷对 ZIKV 株具有抗病毒活性,通过阻止病毒颗粒内化进入宿主细胞而作用于 ZIKV 进入^[58]。Wong 等^[81]发现异槲皮苷在组织培养和敲除 *IFNAR1* 基因小鼠中均对 ZIKV 具有抗病毒活性,并且异槲皮苷暴露后得到体内治疗有益的效果。

1.10 抗其他病毒

阿尼昂-尼昂病毒(O'nyong'nyong virus, ONNV)是一种蚊媒病毒,属于 Togaviridae 科甲型病毒属。槲皮素通过改变 nsP1 蛋白的结构来扰乱病毒 RNA 的翻译,或者通过破坏 nsP1 与细胞膜的亲和力来阻止其他 nsP 的招募,阻止 ONNV 在 HSF 细胞中的病毒复制^[59]。槲皮素通过上调抗病毒细胞因子(IFN- α 、IFN- λ 和 TNF- α)和 INFs 刺激基因(Mx 和 ZAP)的表达来抑制人类诺如病毒^[60]。槲皮素通过阻断病毒感染的早期附着阶段抑制肠道病毒 71 蛋白酶 3Cpro 的活性来阻止病毒复制^[61]。Lahaye 等^[62]应用槲皮素作为特异性伴侣抑制剂来下调狂犬病毒感染细胞中的 Hsp70,从而导致病毒 mRNA、病毒蛋白和病毒颗粒的数量显著减少。二氢槲皮素对柯萨奇病毒 B4 的强大抗病毒活性,表现为炎症和细胞死亡的减少以及组织结构的正常化,以及炎症病灶数量及其尺寸的减少^[82]。槲皮素对新加坡石斑虹彩病毒^[83]、犬瘟热病毒^[84]和节肢动物传播的马亚罗病毒^[85]均具有抑制作用。

2 讨论

槲皮素及其衍生物作为一类广泛存在于自然界的天然黄酮类化合物,具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗溃疡、神经保护和改善心脑血管疾病等多种功效,并展现出强大的抗病毒活性。它能够抑制病毒感染的初始阶段,通过抑制病毒蛋白与受体结合、抑制病毒蛋白酶和解旋酶活性、调控 INFs 活性等方式抑制病毒感染,并减少感染引起的炎症。研究发现槲皮素衍生物槲皮苷、异槲皮苷、白前苷 B 也具有好的抗病毒活性,但是该方面的研究较少,仍需进一步挖掘。随着生物信息学的快速发展,先通过计算机模拟技术预测药物作用于病毒的可能靶点,进而通过体内或体外实验进一步验证,使快速变异的病毒能够得到及时的调整与控制。通过了解槲皮素及其衍生物如何发挥其抗病毒活性,更好地了解其作用机制有

助于合理设计更有效或生物可利用的黄酮醇型化合物。

然而,目前槲皮素及其衍生物在抗病毒方面的开发仍然比较薄弱,多停留在基础研究方面,缺少在临床方面的应用。

研究发现异槲皮苷在体外联合治疗中抑制对金刚烷胺或奥司他韦产生的耐药病毒,由此得到启发,槲皮素及其衍生物可用于预防目的,或与药物联合使用,以增强作用或与它们协同作用,从而减少其不良反应及相关毒性,并提高其整体功效和安全性。

总之,槲皮素及其衍生物已展现出抗病毒活性的巨大潜力,为抗病毒药物的开发利用提供方向,为天然产物的开发提供更多参考。

REFERENCES

- [1] FANG S H, RAO Y K, TZENG Y M. Anti-oxidant and inflammatory mediator's growth inhibitory effects of compounds isolated from *Phyllanthus urinaria*[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 116(2): 333-340.
- [2] LI L, ZHANG X H, LIU G R, et al. Isoquercitrin suppresses the expression of histamine and pro-inflammatory cytokines by inhibiting the activation of MAP Kinases and NF- κ B in human KU812 cells[J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(6): 407-412.
- [3] ZHAO M Y, CHEN J J, ZHU P, et al. Dihydroquercetin (DHQ) ameliorated concanavalin A-induced mouse experimental fulminant hepatitis and enhanced HO-1 expression through MAPK/Nrf2 antioxidant pathway in RAW cells[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(2): 938-944.
- [4] KHLUPOVA M E, VASIL'EVA I S, SHUMAKOVICH G P, et al. Enzymatic polymerization of dihydroquercetin using bilirubin oxidase[J]. Biochemistry(Mosc), 2015, 80(2): 233-241.
- [5] LI R J, YUAN C, DONG C, et al. *In vivo* antioxidative effect of isoquercitrin on cadmium-induced oxidative damage to mouse liver and kidney[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2011, 383(5): 437-445.
- [6] ROBASZKIEWICZ A, BALCERCZYK A, BARTOSZ G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells[J]. Cell Biol Int, 2007, 31(10): 1245-1250.
- [7] WU Y B, ZHENG L J, WU J G, et al. Antioxidant activities of extract and fractions from receptaculum nelumbinis and related flavonol glycosides[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 7163-7173.
- [8] LI M Y, XU Z T. Quercetin in a *Lotus* leaves extract may be responsible for antibacterial activity[J]. Arch Pharmacol Res, 2008, 31(5): 640-644.
- [9] PAL A, TRIPATHI A. Toxicological and behavioral study of two potential antibacterial agents: 4-chloromercuribenzoic acid and quercetin on Swiss-albino mice[J]. Drug Chem Toxicol, 2020, 43(6): 645-655.
- [10] DAJAS F. Life or death: Neuroprotective and anticancer

- effects of quercetin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(2): 383-396.
- [11] ZENG P K, WU X Y, WANG X, et al. Molecular mechanism of *Sophora flavescens* in prevention and treatment of cervical cancer based on network pharmacology[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2022, 41(8): 502-509.
 - [12] MANIGANDAN K, MANIMARAN D, JAYARAJ R L, et al. Taxifolin curbs NF- κ B-mediated Wnt/ β -catenin signaling via up-regulating Nrf2 pathway in experimental colon carcinogenesis[J]. *Biochimie*, 2015(119): 103-112.
 - [13] CHOI J S, BAE J Y, KIM D S, et al. Dietary compound quercitrin dampens VEGF induction and PPAR γ activation in oxidized LDL-exposed murine macrophages: Association with scavenger receptor CD36[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(2): 1333-1341.
 - [14] SHANG N, GUERRERO-ANALCO J A, MUSALLAM L, et al. Adipogenic constituents from the bark of *Larix laricina* du Roi (K. Koch; Pinaceae), an important medicinal plant used traditionally by the Cree of Eeyou Istchee (Quebec, Canada) for the treatment of type 2 diabetes symptoms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(3): 1051-1057.
 - [15] ALARCÓN DE LA LASTRA C, MARTÍN M J, MOTILVA V. Antiulcer and gastroprotective effects of quercetin: A gross and histologic study[J]. *Pharmacology*, 1994, 48(1): 56-62.
 - [16] JOSEPH K M D, MURALIDHARA. Enhanced neuroprotective effect of fish oil in combination with quercetin against 3-nitropropionic acid induced oxidative stress in rat brain[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013(40): 83-92.
 - [17] GASPAROTTO JUNIOR A, GASPAROTTO F M, LOURENÇO E L B, et al. Antihypertensive effects of isoquercitrin and extracts from *Tropaeolum majus* L.: Evidence for the inhibition of angiotensin converting enzyme[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(2): 363-372.
 - [18] GUO H P, ZHANG X, CUI Y Q, et al. Taxifolin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis during biomechanical stress of pressure overload[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 287(2): 168-177.
 - [19] LEKAKIS J, RALLIDIS L S, ANDREADOU I, et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005, 12(6): 596-600.
 - [20] MUNAFÒ F, DONATI E, BRINDANI N, et al. Quercetin and luteolin are single-digit micromolar inhibitors of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10571. Doi: 10.1038/s41598-022-14664-2.
 - [21] SADATI S M, GHEIBI N, RANJBAR S, et al. Docking study of flavonoid derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase[J]. *Biomed Rep*, 2019, 10(1): 33-38.
 - [22] ROJAS Á, DEL CAMPO J A, CLEMENT S, et al. Effect of quercetin on hepatitis C virus life cycle: From viral to host targets[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 31777.
 - [23] FANUNZA E, IAMPIETRO M, DISTINTO S, et al. Quercetin blocks Ebola virus infection by counteracting the VP24 interferon-inhibitory function[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(7): e00530-e00520.
 - [24] HUNG P Y, HO B C, LEE S Y, et al. *Houttuynia cordata* targets the beginning stage of *Herpes simplex* virus infection[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0115475.
 - [25] GANESAN S, FARIS A N, COMSTOCK A T, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication *in vitro* and *in vivo*[J]. *Antiviral Res*, 2012, 94(3): 258-271.
 - [26] MAURYA V K, KUMAR S, PRASAD A K, et al. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor[J]. *Virusdisease*, 2020, 31(2): 179-193.
 - [27] MEHRBOD P, EBRAHIMI S N, FOTOUHI F, et al. Experimental validation and computational modeling of anti-influenza effects of quercetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside from indigenous South African medicinal plant *Rapanea melanophloeos*[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 346.
 - [28] QIU X G, KROEKER A, HE S H, et al. Prophylactic efficacy of quercetin 3- β -O-d-glucoside against Ebola virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5182-5188.
 - [29] RAJ U, VARADWAJ P K. Flavonoids as multi-target inhibitors for proteins associated with Ebola virus: In silico discovery using virtual screening and molecular docking studies[J]. *Interdiscip Sci*, 2016, 8(2): 132-141.
 - [30] SONG J H, SHIM J K, CHOI H J. Quercetin 7-rhamnoside reduces porcine epidemic diarrhea virus replication via independent pathway of viral induced reactive oxygen species [J]. *Virol J*, 2011(8): 460. Doi: 10.1186/1743-422X-8-460.
 - [31] LIU X C, RAGHUVANSHI R, CEYLAN F D, et al. Quercetin and its metabolites inhibit recombinant human angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) activity[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(47): 13982-13989.
 - [32] BHOWMIK D, NANDI R, PRAKASH A, et al. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis[J]. *Heliyon*, 2021, 7(3): e06515.
 - [33] VIJAYAKUMAR B G, RAMESH D, JOJI A, et al. In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural flavonoids and synthetic indole chalcones against essential proteins of SARS-CoV-2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020(886): 173448.
 - [34] PRASANSUKLAB A, THEERASRI A, RANGSINTH P, et al. Anti-COVID-19 drug candidates: A review on potential biological activities of natural products in the management of new coronavirus infection[J]. *J Tradit Complementary Med*, 2021, 11(2): 144-157.
 - [35] SHALDAM M A, YAHYA G, MOHAMED N H, et al. In silico screening of potent bioactive compounds from honeybee products against COVID-19 target enzymes[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(30): 40507-40514.
 - [36] JO S, KIM H, KIM S, et al. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 94(6): 2023-2030.
 - [37] TATAR G, SALMANLI M, DOGRU Y, et al. Evaluation of the effects of chlorhexidine and several flavonoids as antiviral purposes on SARS-CoV-2 main protease: Molecular docking, molecular dynamics simulation studies[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2021: 1-10.

- [38] KUMAR VERMA A, KUMAR V, SINGH S, et al. Repurposing potential of Ayurvedic medicinal plants derived active principles against SARS-CoV-2 associated target proteins revealed by molecular docking, molecular dynamics and MM-PBSA studies[J]. Biomed Pharmacother, 2021(137): 111356.
- [39] XIA L, SHI Y J, SU J, et al. Shufeng Jiedu, a promising herbal therapy for moderate COVID-19: Antiviral and anti-inflammatory properties, pathways of bioactive compounds, and a clinical real-world pragmatic study[J]. Phytomedicine, 2021(85): 153390.
- [40] WU W J, LI R C, LI X L, et al. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry[J]. Viruses, 2015, 8(1): 6.
- [41] NILE S H, KIM D H, NILE A, et al. Probing the effect of quercetin 3-glucoside from *Dianthus superbus* L against influenza virus infection- *in vitro* and *in silico* biochemical and toxicological screening[J]. Food Chem Toxicol, 2020(135): 110985.
- [42] HA S Y, YOUN H, SONG C S, et al. Antiviral effect of flavonol glycosides isolated from the leaf of *Zanthoxylum piperitum* on influenza virus[J]. J Microbiol, 2014, 52(4): 340-344.
- [43] KIM Y, NARAYANAN S, CHANG K O. Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin[J]. Antiviral Res, 2010, 88(2): 227-235.
- [44] MEHRBOD P, ABDALLA M A, FOTOUHI F, et al. Immunomodulatory properties of quercetin-3-O- α -L-rhamnopyranoside from *Rapanea melanophloeos* against influenza a virus[J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 184.
- [45] CHOI H J, SONG J H, PARK K S, et al. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication[J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 37(3/4): 329-333.
- [46] GANSUKH E, NILE A, KIM D H, et al. New insights into antiviral and cytotoxic potential of quercetin and its derivatives-A biochemical perspective[J]. Food Chem, 2021(334): 127508.
- [47] AHMED-BELKACEM A, GUICHOU J F, BRILLET R, et al. Inhibition of RNA binding to hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase: A new mechanism for antiviral intervention[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(14): 9399-9409.
- [48] BACHMETOV L, GAL-TANAMY M, SHAPIRA A, et al. Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS₃ protease activity[J]. J Viral Hepat, 2012, 19(2): e81-e88.
- [49] GONZALEZ O, FONTANES V, RAYCHAUDHURI S, et al. The heat shock protein inhibitor Quercetin attenuates hepatitis C virus production[J]. Hepatology, 2009, 50(6): 1756-1764.
- [50] CHEN X Q, WANG Z X, YANG Z Y, et al. *Houttuynia cordata* blocks HSV infection through inhibition of NF- κ B activation[J]. Antiviral Res, 2011, 92(2): 341-345.
- [51] LEE S, LEE H H, SHIN Y S, et al. The anti-HSV-1 effect of quercetin is dependent on the suppression of TLR-3 in Raw 264.7 cells[J]. Arch Pharm Res, 2017, 40(5): 623-630.
- [52] BISIGNANO C, MANDALARI G, SMERIGLIO A, et al. Almond skin extracts abrogate HSV-1 replication by blocking virus binding to the cell[J]. Viruses, 2017, 9(7): 178.
- [53] ZANDI K, TEOH B T, SAM S S, et al. Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2[J]. Virol J, 2011(8): 560.
- [54] JASSO-MIRANDA C, HERRERA-CAMACHO I, FLORES-MENDOZA L K, et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies[J]. Infect Drug Resist, 2019(12): 1833-1852.
- [55] MIR A, ISMATULLAH H, RAUF S, et al. Identification of bioflavonoid as fusion inhibitor of dengue virus using molecular docking approach[J]. Inform Med Unlocked, 2016(3): 1-6.
- [56] SINHA M, CHAKRABORTY U, KOOL A, et al. *In-vitro* antiviral action of *Eupatorium perfoliatum* against dengue virus infection: Modulation of mTOR signaling and autophagy[J]. J Ethnopharmacol, 2022(282): 114627.
- [57] FARAZUDDIN M, MISHRA R, JING Y X, et al. Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0199612.
- [58] GAUDRY A, BOS S, VIRANAICKEN W, et al. The flavonoid isoquercitrin precludes initiation of Zika virus infection in human cells[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1093.
- [59] SEPTEMBRE-MALATERRE A, BEDOUI Y, GIRY C, et al. Quercetin can reduce viral RNA level of O'nyong-nyong virus and resulting innate immune cytokine responses in cultured human synovial fibroblasts[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6369.
- [60] SEO D J, CHOI C. Inhibitory mechanism of five natural flavonoids against murine *Norovirus*[J]. Phytomedicine, 2017(30): 59-66.
- [61] YAO C G, XI C L, HU K H, et al. Inhibition of *Enterovirus* 71 replication and viral 3C protease by quercetin[J]. Virol J, 2018, 15(1): 116.
- [62] LAHAYE X, VIDY A, FOUQUET B, et al. Hsp70 protein positively regulates rabies virus infection[J]. J Virol, 2012, 86(9): 4743-4751.
- [63] KÖNIG R, STERTZ S, ZHOU Y Y, et al. Human host factors required for influenza virus replication[J]. Nature, 2010, 463(7282): 813-817.
- [64] ZHAO T Y, GUAN L Y. Identifying the molecular targets and mechanisms of Xuebijing injection for the treatment of COVID-19 via network pharmacology and molecular docking[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 2274-2287.
- [65] SADLER A J, WILLIAMS B R G. Interferon-inducible antiviral effectors[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(7): 559-568.
- [66] XU L J, JIANG W, JIA H, et al. Discovery of multitarget-directed ligands against influenza A virus from compound Yizhihao through a predictive system for compound-protein interactions[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020(10): 16.
- [67] CHOI H J, SONG J H, KWON D H. Quercetin 3-rhamnoside exerts antiinfluenza A virus activity in mice[J]. Phytother Res, 2012, 26(3): 462-464.
- [68] MBIKAY M, CHRÉTIEN M. Isoquercetin as an anti-Covid-19 Medication: A potential to realize[J]. Front Pharmacol, 2022(13): 830205.

- [69] FAN D S, ZHOU X, ZHAO C, et al. Anti-inflammatory, antiviral and quantitative study of quercetin-3-O- β -D-glucuronide in *Polygonum perfoliatum* L[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(6): 805-810.
- [70] LIU Z K, ZHAO J P, LI W C, et al. Computational screen and experimental validation of anti-influenza effects of quercetin and chlorogenic acid from traditional Chinese medicine[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 19095.
- [71] PICA N, PALESE P. Toward a universal influenza virus vaccine: Prospects and challenges[J]. *Annu Rev Med*, 2013(64): 189-202.
- [72] REHMAN S, IJAZ B, FATIMA N, et al. Therapeutic potential of *Taraxacum officinale* against HCV NS5B polymerase: *In-vitro* and in silico study[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016(83): 881-891.
- [73] CHENG Z K, SUN G, GUO W, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by quercetin in human hepatoma cell lines[J]. *Virology*, 2015, 50(4): 261-268.
- [74] KIM C H, KIM J E, SONG Y J. Antiviral activities of quercetin and isoquercitrin against human herpesviruses[J]. *Molecules*, 2020, 25(10): 2379.
- [75] LEE M, SON M, RYU E, et al. Quercetin-induced apoptosis prevents EBV infection[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14): 12603-12624.
- [76] GRAVINA H D, TAFURI N F, JÚNIOR JR, et al. *In vitro* assessment of the antiviral potential of trans-cinnamic acid, quercetin and morin against equine herpesvirus 1[J]. *Res Vet Sci*, 2011, 91(3): e158-e162.
- [77] SONG J H, SHIM J K, CHOI H J. Quercetin 7-rhamnoside reduces porcine epidemic diarrhea virus replication via independent pathway of viral induced reactive oxygen species[J]. *Virology*, 2011(8): 460.
- [78] CHOI H J, KIM J H, LEE C H, et al. Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus[J]. *Antivir Res*, 2009, 81(1): 77-81.
- [79] PAN A, SAW W G, SUBRAMANIAN MANIMEKALAI M S, et al. Structural features of NS₃ of Dengue virus serotypes 2 and 4 in solution and insight into RNA binding and the inhibitory role of quercetin[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2017, 73(Pt 5): 402-419.
- [80] CHIOU K H, PHOON M C, PUTTI T, et al. Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(1): 1-7.
- [81] WONG G, HE S H, SIRAGAM V, et al. Antiviral activity of quercetin-3- β -O-D-glucoside against Zika virus infection[J]. *Virology*, 2017, 50(6): 545-547.
- [82] GALOCHKINA A V, ANIKIN V B, BABKIN V A, et al. Virus-inhibiting activity of dihydroquercetin, a flavonoid from *Larix sibirica*, against coxsackievirus B4 in a model of viral pancreatitis[J]. *Arch Virol*, 2016, 161(4): 929-938.
- [83] LIU M Z, YU Q, XIAO H H, et al. The inhibitory activities and antiviral mechanism of medicinal plant ingredient quercetin against grouper *Iridovirus* infection[J]. *Front Microbiol*, 2020(11): 586331.
- [84] CARVALHO O V, BOTELHO C V, FERREIRA C G T, et al. *In vitro* inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: Implications of structural differences for antiviral design[J]. *Res Vet Sci*, 2013, 95(2): 717-724.
- [85] DOS SANTOS A E, KUSTER R M, YAMAMOTO K A, et al. Quercetin and quercetin 3-O-glycosides from *Bauhinia longifolia* (Bong.) Steud. show anti-Mayaro virus activity[J]. *Parasit Vectors*, 2014(7): 130.

收稿日期: 2021-09-28
(本文责编: 蔡珊珊)