板蓝根抗流感病毒有效成分研究进展

黄远[1,2]，李菁[1]，徐科一[2]，王德勤[2]，杨子峰[1*](1.广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室，广州 510120；2.广州白云山和记黄埔中药有限公司，广州 510515)

摘要：板蓝根为十字花科植物菘蓝的干燥根，是清热解毒、凉血利咽的代表性中药，临床上常用于防治呼吸道病毒性疾病。目前，板蓝根中的逾百种化学成分被鉴定，分子多样性十分丰富，然而对于这些化合物如抗流感病毒有效成分的药理活性等多缺乏系统评价和论述。本文综述了板蓝根活性成分分离和鉴定的最新概况，深入探讨板蓝根抗流感病毒抗炎药效活性成分的现代药理研究新进展，为中药材二次开发研究及其应用提供新的思路和参考。

关键词：板蓝根；清热解毒；抗病毒；抗炎；流感

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2019)20-2618-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.027

引用本文：黄远, 李菁, 徐科一, 等. 板蓝根抗流感病毒有效成分研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2618-2623.

Research Progress on Anti-influenza Effective Components of Isatidis Radix

HUANG Yuan[1,2], LI Jing[1], XU Keyi[2], WANG Deqin[2], YANG Zifeng[1*](*1.State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2.Hutchison Whampoa Guangzhou Baiyunshan Chinese Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510515, China*)

ABSTRACT: Isatidis Radix is the dry root of *Isatis indigotica* Fort. of the Brassicaceae plant. It is a representative traditional Chinese medicine for clearing away heat and detoxifying, cooling blood and relieving pharynx. It is commonly used in the prevention and treatment of respiratory viral diseases. At present, more than one hundred chemical components in Isatidis Radix have been identified, and the molecular diversity is very rich. However, there is a lack of systematic evaluation and discussion on the pharmacological activities of these compounds, such as anti-influenza active ingredients. This article discusses the isolation and identification of Isatidis Radix active ingredients, then studies the modern pharmacological research progress of Isatidis Radix antiviral active ingredients against influenza. This review provides new ideas and references for secondary development and application of Chinese medicinal herbs.

KEYWORDS: Isatidis Radix; clearing heat and detoxifying; antiviral; anti-inflammatory; influenza

板蓝根，名源于《神农本草经》，是十字花科(Brassicaceae)植物菘蓝(*Isatis indigotica* Fortune)的干燥根，具有清热解毒、凉血利咽的功效，临床用于流行性感冒、上呼吸道感染等多种疾病的治疗[1]。近 20 年来，国内外学者对板蓝根的有效成分及其药理活性开展了大量的研究[2-8]，但其发挥抗流感病毒作用的有效成分一直缺乏系统科学的论证。本文根据本课题组十余年的科研成果和相关文献资料，从板蓝根有效成分的分离与鉴定、现代药理研究等方面对其抗流感病毒的有效成分(尤其是木脂素类和吲哚类化合物)及其作用机理进行综述。

1　基于抗病毒和抗炎活性筛选的板蓝根有效成分的分离和鉴定

过去 30 多年来，国内外许多学者对板蓝根的化学成分进行了研究，合计分离鉴定逾百种化学成分，包括生物碱类、有机酸类、黄酮类、木脂素类、蒽醌类、甾醇类、芥子苷类、含硫类、氨基酸类、核苷类及其他化合物[9]。分子多样性十分丰富，其中不乏结构新颖的化合物，特别是吲哚生物碱类和木脂素类；然而，这些已报道化合物的药理活性多缺乏系统评价，且多为药材中的微量或痕量成分；尽管有一些关于药效物质的推测性报道，但对于板蓝根主要化学成分、抗流感病毒成分、抗炎成分、免疫调节成分等药效物质的确切结构到底如何，学术界迄今尚无定论。究其原因，化学分离方面的困难很多，比如，板蓝根的组成极为复杂；多数分子中没有共轭体系，缺少紫外吸收特征，常规手段难以检识；柱色谱分离过程中存在严重的不可逆吸附；这些因素使得

基金项目：中国博士后科学基金项目(2017M622652)；广东省名优中成药二次开发项目(20174005)；广州市博士后国际培养计划资助项目(2017121431)

作者简介：黄远，男，博士　Tel: (020)66282325　E-mail: huangyuan@pku.edu.cn　***通信作者：**杨子峰，男，博士，教授　Tel: (020)83205181　E-mail: jeffyah@163.com

板蓝根化学分离举步维艰，仅局限在部分微量成分的分离。基于这一现状，杨子峰课题组首先着眼阐明板蓝根主要化学成分的结构；其次，在抗流感病毒活性指导下追踪有效部位，分离其中的单体成分，建立高纯度单体实物库，确保对含量相对较高的单体进行多指标活性评价，致力揭示有效成分和有效成分群。通过定向分离，从板蓝根得到了21个单体(异落叶松酯醇、直铁线莲宁B、落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷、棕榈酸、Cappariloside A、蒙花苷、芥酸、新橙皮苷、丁香酸、γ-谷甾醇、β-谷甾醇、胡萝卜苷、琥珀酸、3-吲哚醛、苯甲酸、豆甾醇、脱氧鸭嘴花酮碱、色氨酸、香草酸、柠檬苦素、蔗糖)，并应用NMR、MS、UV等波谱技术鉴定了它们的分子结构，这些结构涉及生物碱、木脂素、有机酸、甾醇、黄酮、三萜、糖、有机酸等多种类型；其中柠檬苦素为首次分离得到，首次发现板蓝根的主要成分是蔗糖，其含量>19.7%，是迄今所知板蓝根中含量最高的小分子化合物；β-谷甾醇为植物界广泛存在的甾醇，与γ-谷甾醇互为差向异构体，二者理化性质几乎完全相同，醇溶性极低，分离纯化十分困难，通过反复摸索实现了克级制备分离，为首次评价其抗流感活性创造了条件。该课题组还对含量相对较高的木脂素类化合物直铁线莲宁B、甾醇类化合物β-谷甾醇等单体进行了药材HPLC含量测定，结果均在0.1%左右，都比现有药材质量标准指标成分告依春(0.01%)高一数量级，有望成为板蓝根新的质量控制指标。同时研究[10]发现在板蓝根中含量极低的Cappariloside A具有较好抗流感病毒活性，但是该成分的分离纯化十分困难，因此课题组以市售6-羟基吲哚为原料，经7步反应完成了Cappariloside A的全合成，目标化合物总收率约30%。首次实现了板蓝根单体的化学合成，为抗病毒新药的研发奠定了基础。

2 板蓝根抗流感病毒有效成分的研究现状

板蓝根的现代药理研究显示，其各种成分具有抗菌、抗内毒素、抗病毒、抗肿瘤以及免疫调节作用，其中抗流感病毒作用的研究最受重视[3-6]。此外，李征途等[10]通过板蓝根水提物进行了体外抑制人H7N9禽流感病毒的药效研究，揭示其可能的机制是通过抑制H7N9禽流感病毒的血凝素(hemaglutinin，HA)，阻断H7N9禽流感病毒与宿主细胞的吸附，从而抑制病毒侵入宿主细胞而起作用[11]。现代的临床疗效观察也发现板蓝根对急性咽炎(50%由病毒引起)以及流感病毒导致的急性上呼吸道感染及肺炎有良好的疗效，尤其是对于咳嗽、鼻塞、流涕以及喷嚏等卡他性炎症症状的疗效优于阳性药物组[12-13]。这些临床观察充分提示了板蓝根对于流感病毒诱导的炎症如卡他症状有较优的疗效。而现代药理学研究发现板蓝根中含有多种具有直接抑制流感病毒复制的药效活性成分，包括①大分子化合物，如板蓝根水提物中的多糖被证明具有体外抑制流感病毒的作用，其作用机制是通过竞争性直接结合流感病毒的血凝素，从而抑制流感病毒的侵入和复制[3,14]；②小分子化合物，如含硫化合物中的(R,S)-告依春、靛玉红等化合物均被证明具有体外抑制流感病毒复制的药效[15]。

2.1 板蓝根有效成分多糖类研究现状和进展

2011年，杨子峰等[13]研究表明板蓝根多糖在体外对多种亚型的甲型流感及乙型流感病毒均有抑制作用，其作用机制为通过抑制流感病毒表面的HA而减少病毒感染。接下来的诱导流感病毒耐药实验显示，连续体外传代6代，传代毒株对板蓝根多糖G2始终保持稳定的敏感性，没有显示任何耐药性。板蓝根水提液中的凝集素是我国学者研究的另一类抗病毒成分，研究显示板蓝根凝集素对流感病毒具有直接杀灭、预防以及较好的治疗作用，抑制效果与血凝活性的高低呈正相关，血凝效价越高，抑制流感病毒的效果越好[16]。此外，国内外学者研究发现，板蓝根粗多糖具有良好的疫苗佐剂活性[17]，其中板蓝根多糖佐剂IIP-A-1抗原性弱，而IIP-2具有一定的免疫原性[18]。

对于板蓝根多糖类抗流感病毒的作用机制，金明哲等[16]的研究表明，一些活性成分并不是直接靶向流感病毒，而主要是通过调节机体免疫应答及抗炎来抑制流感病毒。相关的研究也陆续显示类似的作用机制，比如板蓝根多糖既能通过竞争性直接结合流感病毒的HA，抑制流感病毒的侵入和复制[14,19]，也能通过抑制宿主的TLR3受体的表达，有效地抑制流感病毒介导的炎症因子的释放[20]。

2.2 板蓝根有效成分生物碱类研究现状和进展

大量实验发现，生物碱是板蓝根抗病毒作用的关键成分。何立巍等[21]通过动物体内实验对板蓝根抗病毒活性成分进行筛选，发现总生物碱类对感染甲型流感病毒的小鼠有保护作用，由此证

实，板蓝根总生物碱有抗病毒活性。其中，板蓝根生物碱成分中的 4(3H)-喹唑酮经药理实验证明具有抑制流感病毒、柯萨奇病毒的活性，还可显著促进脾细胞增殖及刀豆蛋白诱导的淋巴细胞增殖。此外，有研究表明板蓝根活性部位在单纯疱疹病毒感染细胞的早期阶段可以降低DNA多聚酶和胸腺嘧啶核苷激酶的复制，从而发挥抗病毒作用[22]。

对于生物碱类成分靛玉红的抗流感病毒的作用机制也有大量研究，研究表明，靛玉红主要是通过抑制流感病毒感染诱导的过度炎症反应：即宿主正常 T 细胞表达和趋化因子 RANTES 释放，而没有直接抑制病毒体的活性。同时，中国香港的研究学者[23]也证实了板蓝根的靛玉红及其衍生物能显著地抑制流感病毒(H5N1)诱导的人气道上皮细胞和巨噬细胞中炎症因子[如 IFN-γ诱导蛋白 10 (IFN-γ inducible protein 10，IP-10)、膜结合免疫球蛋白(membrance-bound immunoglobulin，MIG)等]的过度释放。

板蓝根有效成分的另一种重要生物碱类是吲哚生物碱，该生物碱是一类苯环并吡咯环形成的化合物，由于该类化合物能够模拟细胞中的多肽结构且易与多种蛋白结合，故具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒等广泛的生物活性，是药物开发的重要的先导化合物[10,24]。板蓝根吲哚生物碱化合物靛玉红在体外流感病毒感染模型中表现出较好的抑制炎症因子表达水平的药效[25]。如李征途等[10]的研究发现板蓝根的 Cappariloside A(B-5)和 3-吲哚醛(B-14)具有对流感和其他呼吸道病毒等广谱药效，及抑制流感病毒介导的炎症应答活性，可有效减轻流感病毒介导的肺损伤，其作用机制可能通过抑制宿主干扰素通路而起效。上述研究初步表明了吲哚生物碱类化合物具有广谱的抗病毒活性，包括流感病毒；其抗病毒的机制可能在于干预宿主干扰素信号通路。

2.3 板蓝根有效成分木脂素类的研究进展

木脂素类是板蓝根、桃儿七、连翘、厚朴、细辛、五味子、牛蒡子等中药的活性成分，具有抗病毒、抗炎、抗氧化、抗肿瘤和保肝等多种药理活性和重要的应用价值[26]。有研究显示板蓝根木脂素类化合物中的直铁线莲宁 B 被证明具有体外抑制流感病毒复制的药效[27-28]，该化合物不仅能直接抑制流感病毒的核输出，更有效的药效体现在通过抑制病毒介导的 NF-κB 通路的活化，从而抑制流感病毒诱导的炎症因子的释放。李菁等[29]应用人源肝微粒体孵育体系考察木脂素类化合物直铁线莲宁 B 的体外代谢情况，研究发现，直铁线莲宁 B 可以部分代谢为抗流感活性更强的化合物落叶松脂醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷，提示在体内可能通过原型药和活性代谢物共同发挥抗流感药效。

天然木脂素是一类由 2 分子苯丙素衍生物氧化聚合而成的植物次级代谢产物。目前已经确定了从松柏醇到 4’-去甲基表鬼臼毒素的生物合成途径的主要基因，但途径不完整。2015 年，Xiao 等[30]采用 RNA 干扰沉默策略，从板蓝根的 3 个 *PLR* 基因中鉴定出 *PLR1*(负责落叶松脂醇的生物合成)。为了提高板蓝根中落叶松脂醇的量，他们用 2 个强的 CaMV35S 启动子驱动板蓝根 *PLR1* 基因的转录，转化到板蓝根的毛根中后，落叶松脂醇的量是野生型的 6.3 倍。该研究为板蓝根药材的品种改良和通过毛根培养系统生产木脂素探索了新途径，也为通过植物次生代谢工程激活合成途径，提高活性木脂素的含量提供了条件[31]。张磊等[32-33]以植物激素 MeJA 诱导的菘蓝毛状根体系为对象，通过整合转录组及代谢组解析木脂素类化合物的生物合成特征与转录调控过程，且构建了菘蓝木脂素合成途径的转录调控共表达相关性网络，对木脂素类化合物合成途径的关键调控因子及关键途径基因进行预测，为通过植物次生代谢工程激活合成途径，提高活性木脂素的含量提供了条件。

杨子峰等对板蓝根木脂素抗流感药理作用进行了深入的研究[34-36]。(1)细胞病变抑制法结果显示，板蓝根木脂素落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷对甲型 H1N1 流感病毒 PR8 株有抑制作用(IC_{50} 50 μg·mL^{-1}，SI>4)。(2)作用时相实验及免疫荧光实验显示，落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷对流感病毒的核蛋白的核输出无明显的抑制作用。(3)对宿主与病毒感染相关的 NF-κB 信号通路具有下调作用：①利用 TNF-α (20 ng·mL^{-1})预处理 HEK293 细胞 2 h 后，加入落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷(剂量分别为 400，800 μg·mL^{-1})，24 h 收取细胞测定荧光素酶的表达。结果发现落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷明显抑制 TNF-α 诱导 NF-κB 活化介导的荧光素酶的表达。进一步利用甲型 H1N1 流感病毒 PR 株(*MOI*=0.1)吸附 HEK293 细胞 2 h 后，加入落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷(剂量分别

为 400，800 μg·mL^{-1})，24 h 收取细胞测定荧光酶素的表达。落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷明显抑制流感病毒诱导 NF-κB 活化而介导的荧光素酶的表达。②Western blot 实验结果显示，病毒复制单周期(8 h)，甲型 H1N1 流感病毒 PR 株[A/PR/8/34 (H1N1) (*MOI*=5)]吸附 A549 细胞 2 h 后，加入落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷干预 8 h 后提取细胞总蛋白。病毒对照组 NF-κB (P-P65)的表达水平上调，而落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷(400 μg·mL^{-1})组明显抑制流感病毒诱导 NF-κB (P-P65)的活化[34]。(4)板蓝根木脂素落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷对流感病毒诱导炎症反应的免疫调节作用：RT-PCR 检测结果显示，病毒复制单周期(8 h)和多周期(16 h)，甲型 H1N1 流感病毒 PR 株[A/PR/8/34 (H1N1) (*MOI*=5)]吸附 A549 细胞 2 h 后，落叶松酯醇-4-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷(400，800 μg·mL^{-1})能够抑制细胞因子 IL-6、TNF-α、IL-8、MCP-1、IP-10、IFN-α 的 mRNA 升高，并呈剂量依赖关系[35-36]。

2.4 板蓝根有效成分非紫外部位(β-谷甾醇)的研究进展

甾醇类化合物是以环戊烷全氢菲为基本骨架(又称甾核)的一大类化合物，广泛存在于生物体组织内，是动植物细胞的基本成分，其中，大约有百余种植物已经报道含有 β-谷甾醇[37-38]。β-谷甾醇表现出广泛的抗炎药理活性[39-40]，但是板蓝根中 β-谷甾醇的抗炎功效研究，较于其他有效成分研究的较少。

综上所述，近年来，越来越多的板蓝根抗病毒研究注重从抗病毒以及抑制流感病毒介导的炎症反应 2 个方面筛选单体的活性，在中医治疗流感的整体观理论指导下研究它们的药效特点，阐明了不同单体成分的抗病毒的作用环节以及作用靶点，揭示了板蓝根主要抗流感有效成分(群)的组成如多糖、木脂素类、吲哚生物碱类及甾醇等的药效特点和作用机制，为更精准的临床应用奠定了科学基础，见表 1。

3 展望

板蓝根中含有众多化学物质，体现了复杂多样的特点，也体现了板蓝根抗流感病毒作用的多样性，即多种成分、多种靶点、多种机制抗流感病毒的特性，甚至是同时靶向于病毒和宿主而起抗流感的药效。长期以来，对板蓝根抗流感的基础药理等的深入研究显著拓宽了其抗流感的内涵：即不仅“直接抗病毒”，更显著的是抑制病毒诱导的炎症应答。这不仅是板蓝根的药效特点，也是众多中药抗流感的药效特点，因此接下来的研究中，应在深刻理解中药抗流感的新内涵—抗病毒与抗炎相结合的同时，更注重板蓝根抑制流感病毒诱导的宿主过度炎症免疫反应的药效特点，充分体现中药抗流感的本质和价值。

总之，为了充分发挥板蓝根在防治流感病毒及其他感染性疾病中的作用，突破其抗病毒作用机理不明确、药效物质基础不清晰的两大瓶颈，未来的研究应将化学分离鉴定和药理学研究相结合，重视与功效相关的成分；注重板蓝根质量控制研究的整体性，结合分子生物学等的跨学科研究方法增加符合板蓝根特点的专属性鉴别特征，并尽快确定板蓝根科学客观的质量控制指标，加

表 1 板蓝根主要活性成分群及其药理机制

Tab. 1 Main active components and the pharmacological mechanisms of Isatidis Radix

化合物	化学成分特点	抗病毒作用	抗炎药理机制
多糖/多肽	可紫外吸收，相对含量较高，结构复杂	抗甲型流感 H1N1、H3N2、H9N2、乙型流感	抑制流感病毒吸附过程；通过抑制 TLR3 信号传导抑制流感病毒介导的炎症反应。
木脂素(群)	主要成分(0.14%)，具有特征性落叶松酯醇母核类结构	抗甲型流感 A/PR/8/34(H1N1)	抑制流感病毒核输出；调控宿主 NF-κB 信号通路抑制流感病毒诱导的炎症反应。
吲哚生物碱(群)	属微量成分(0.001%)，含有结构类似的吲哚生物碱化合物群；Cappariloside A 与抗病毒化药阿比多尔近似，可合成放大至克级，具开发潜力；3-吲哚醛具有广谱抗病毒谱、较强的体内外抗流感病毒活性	3-吲哚醛抑制多种亚型流感 H1N1、H3N2 等及多种其他呼吸道病毒 HSV-Ⅰ、HSV-Ⅱ、COXB3、EV71、PIV3、RHV；Cappariloside A 抑制多种甲型流感病毒、ADV3、PIV3，具有一定广谱性	抑制流感及若干呼吸道病毒/体内外抑制流感病毒或 LPS 诱导的炎症因子释放；抑制干扰素信号通路中 STAT1 的磷酸化水平及病毒诱导干扰素蛋白(Ⅰ和Ⅲ型)。
β-谷甾醇	非紫外吸收，含量高于微量成分(0.15%)，结构清晰	无抗病毒作用，具较好地抑制病毒介导炎症作用	通过下调 RIG-I 表达阻断干扰素合成和干扰素信号转导从而抑制放大的免疫应答；抑制病毒诱导 CD3+CD8+ T 细胞募集至肺组织介导免疫病理。

强药材及其制剂质量控制；以药理活性和临床疗效相结合为指导，进一步改进和完善板蓝根及其制剂的生产工艺，最大限度地保留有效成分，充分发挥其药效作用。

REFERENCES

[1] 中国药典. 四部[S]. 2015: 205-206.

[2] HE L W, DONG W, YANG J Y, et al. Chemical constituents in antiviral fraction of Isatidis Radix and their activities [J]. China Tradit Herb Drugs(中草药), 2013, 44(21): 2960-2964.

[3] WANG C, CAO B, LIU Q Q, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(4): 217-225.

[4] SUN T T, YUAN Y, YU H Y, et al. Effect and mechanism of active component of Isatidis Radix in obesity prevention [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(1): 10-15.

[5] CHEN K, DOU Y, CHEN Z, et al. Advance of Radix Isatidis pharmacological action and active substances [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(18): 275-278

[6] QI Y S, SUN Y K, LIU W P. Research progress of single Chinese herbal medicine against influenza virus[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(14): 210-218.

[7] HU T J, JIANG Z, ZHANG W Y, et al. Effect of water extract of Radix Isatidis on early liver injury in diabetes mellitus rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(2): 196-199.

[8] SHI H L, DU Q X, ZHANG M X, et al. Network pharmacological studies of Banlangen granules in treating upper respiratory tract infections [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报). 2017, 19(11): 150-154.

[9] HE L W, YANG J Y, HOU X B. Antiviral activity and chemical composition of n-butanol extract of Isatidis Radix [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(14): 2843-2849.

[10] LI Z T, ZHAO J L, ZHOU H X, et al. Cappariloside A shows antiviral and better anti-inflammatory effects against influenza virus via regulating host IFN signaling, *in vitro* and *vivo* [J]. Life Sci, 2018(200): 115-125.

[11] LI Z T, LI L, WANG Y T, et al. Study on pharmacology of water extraction of Radix Isatidis in the inhibition of H7N9 avian influnza virus *in vitro* [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2016, 25(35): 3877-3879, 3902.

[12] 严小松, 周乐仁, 措吉, 等. 非达菲类药物治疗甲型 H1N1 流感179例临床观察[J]. 中国医学创新, 2010, 7(8): 130-131.

[13] YANG Z F, WANG Y T, QIN S, et al. The effects of a hot water soluble extract (S-03) isolated from *Isatis indigotica* root on influenza A and B viruses *in vitro* [J]. Chin J Virol(病毒学报), 2011, 27(3): 218-223.

[14] LI Z T, LI L, ZHOU H X, et al. Radix isatidis polysaccharides inhibit influenza a virus and influenza A virus-induced inflammation via suppression of host TLR3 signaling *in vitro* [J]. Molecules, 2017, 22(1): E116.

[15] YE W Y, LI X, CHEN J W. Screening of 11 antiviral effect constituents from Radix Isatid1 [J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急症), 2011, 20(11): 1772-1774.

[16] YANG Z F, WANG Y T, ZHONG S, et al. *In vitro* inhibition of influenza virus infection by a crude extract from *Isatis indigotica* root resulting in the prevention of viral attachment [J]. Mol Med Rep, 2012, 5(3): 793-799.

[17] DONG N, ZHANG G Q, JIA P Y, et al. Adjuvant activities of seven natural polysaccharides on im mune responses to ovalbum in in mice [J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2013, 27(3): 307-314.

[18] LI H X, LIU K L, JIA P Y, et al. Immunogenicity of polysaccharides IIP-A-1 and IIP-2 from *Isatis indigotica* as vaccine adjuvants [J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2019, 33(1): 22-29.

[19] LI Z T, LI L, ZHOU H X, et al. Radix isatidis polysaccharides inhibit influenza a virus and influenza A virus-induced inflammation via suppression of host TLR3 signaling *in vitro* [J]. Molecules, 2017, 22(1): E116.

[20] DONG W, ZHANG J F, HE L W, et al. Study on anti-viral molecular mechanism of active constituent from Radix Isatidis against herpes *Simplex virus* type 1 [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2011, 22(2): 396-398.

[21] 何立巍, 吴晓培, 杨婧妍, 等. 板蓝根总生物碱的提取纯化工艺及其抗病毒药理作用研究[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2611-2614.

[22] SHIN E K, KIM D H, LIM H, et al. The anti-inflammatory effects of a methanolic extract from Radix Isatidis in murine macrophages and mice [J]. Inflammation, 2010, 33(2): 110-118.

[23] MOK C K, KANG S S, CHAN R W, et al. Anti-inflammatory and antiviral effects of indirubin derivatives in influenza A (H5N1) virus infected primary human peripheral blood-derived macrophages and alveolar epithelial cells [J]. Antiviral Res, 2014(106): 95-104.

[24] LIU Q, XIONG H R, LU L, et al. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2013, 34(8): 1075-1083.

[25] JUNG H Y, NAM K N, WOO B C, et al. Hirsutine, an indole alkaloid of *Uncaria rhynchophylla*, inhibits inflammation-mediated neurotoxicity and microglial activation [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(1): 154-158.

[26] SUN Y J, WANG X, CHEN H, et al. Research progress on tetrahydrofuranoid lignan compounds [J]. Chin Tradit Herbal Drugs(中草药), 2013, 44(21): 3067-3079.

[27] YANG Z F, WANG Y T, ZHENG Z G, et al. Antiviral activity of *Isatis indigotica* root-derived clemastanin B against human and avian influenza A and B viruses *in vitro*[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(4): 867-873.

[28] LI J, ZHOU B X, LI C F, et al. Lariciresinol-4-O-β-D-glucopyranoside from the root of *Isatis indigotica* inhibits influenza A virus-induced pro-inflammatory response [J]. J Ethnopharmacol, 2015(174): 379-386.

[29] LI J, LIANG X L, XIE P F, et al. *In vitro* metabolic study of Clemastanin B in human liver microsomes [J]. Tradit Chin Drug Res Pharmacol(中药新药与临床药理). 2018, 29(6): 775-779.

[30] XIAO Y, JI Q, GAO S H, et al. Combined transcriptome and metabolite profiling reveals that IiPLR1 plays an important role in lariciresinol accumulation in *Isatis indigotica* [J]. J Exp Bot, 2015, 66(20): 6259-6271.

[31] LIU J, YU S L, MA Y T, et al. Research progress in metabolic engineering and synthetic biology for natural lignan production [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(14): 2556-2562.
[32] XIAO Y, MA R F, CHEN J F, et al. Advances in Biosynthesis of Antiviral Active Components of Isatidis Radix [J]. M Tradit Chin Med Mater Medica/World Sci Technol(世界科学技术: 中医药现代化), 2016(11): 1908-1913.
[33] ZHANG L, CHEN J F, ZHOU X, et al. Dynamic metabolic and transcriptomic profiling of methyl jasmonate-treated hairy roots reveals synthetic characters and regulators of lignan biosynthesis in *Isatis indigotica* Fort [J]. Plant Biotechnol J, 2016, 14(12): 2217-2227.
[34] ZHOU B X, LI J, LIANG X L, et al. Transcriptome profiling of influenza A virus-infected lung epithelial (A549) cells with lariciresinol-4-β-D-glucopyranoside treatment [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173058. Doi:10.1371/journal.pone.0173058.
[35] LI J, LIANG X L, ZHOU B X, et al. (+)-pinoresinol-O-β-D-glucopyranoside from *Eucommia ulmoides* Oliver and its anti−inflammatory and antiviral effects against influenza A (H1N1) virus infection [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1): 563-572.
[36] MOK C K, KANG S S, CHAN R W, et al. Anti-inflammatory and antiviral effects of indirubin derivatives in influenza A ($H5N_1$) virus infected primary human peripheral blood-derived macrophages and alveolar epithelial cells [J]. Antiviral Res, 2014, 106: 95-104.
[37] MIRAS-MORENO B, SABATER-JARA A B, PEDREÑO M A, et al. Bioactivity of phytosterols and their production in plant *in vitro* cultures[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(38): 7049-7058.
[38] RYSZ J, FRANCZYK B, OLSZEWSKI R, et al. The use of plant sterols and stanols as lipid-lowering agents in cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(17): 2488-2495.
[39] CHOI J N, CHOI Y H, LEE J M, et al. Anti-inflammatory effects of β-sitosterol-β-D-glucoside from *Trachelospermum jasminoides* (Apocynaceae) in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophages [J]. Nat Prod Res, 2012, 26(24): 2340-2343.
[40] LIZ R, ZANATTA L, DOS REIS G O, et al. Acute effect of β-sitosterol on calcium uptake mediates anti-inflammatory effect in murine activated neutrophils [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(1): 115-122.

收稿日期：2818-11-16
(本文责编：李艳芳)

http://www.chinjmap.com