

· 综述 ·

菊苣酸抗病毒及抗菌作用研究进展

吴超^{1,2}, 李俊强³, 丛晓娟², 高源², 于飞², 吕艳羽², 杨敏¹, 李健⁴, 冯帅^{1,5*}, 李峰^{1*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355;

2. 山东药品食品职业学院, 山东威海 264210;

3. 烟台市食品药品检验检测中心, 山东烟台 264000;

4. 山东中医药大学附属医院, 济南 250355;

5. 山东省高校中药质量控制与全产业链建设协同创新中心, 济南 250355)

[摘要] 菊苣酸是一种羟基肉桂酸,分子式为 $C_{22}H_{18}O_{12}$,为蒲公英、紫锥菊、菊苣等多种天然植物中的重要活性成分,其有助于植物保护自身免受昆虫侵害及病毒、细菌、真菌和线虫的感染。现代药理学研究表明,菊苣酸在抗炎、抗氧化、调节免疫、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等方面具有显著的生物活性。菊苣酸首次被报道的生物活性是其对人类免疫缺陷病毒的抑制作用,随着分子生物学相关技术的发展与应用,菊苣酸对其他病毒的抑制活性及作用机制被不断报道;另有研究表明菊苣酸对不同致病细菌也有显著抑制作用。该文通过汇总近20年来国内外相关文献,全面综述了菊苣酸在抗病毒及抗菌方向的研究进展,研究表明菊苣酸对人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒等多种病毒,以及金黄色葡萄球菌、小肠结肠炎耶尔森菌、结核分枝杆菌等不同致病细菌均具有显著的抑制活性,该文旨在为菊苣酸抗病原微生物感染的深入研究及中医药抗病毒与抗菌研究提供参考。

[关键词] 菊苣酸; 抗病毒作用; 抗菌作用; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R978.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)24-0220-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222242

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220922.1227.001.html>

[网络出版日期] 2022-09-23 9:59

Antiviral and Antibacterial Effect of Chicoric Acid: A Review

WU Chao^{1,2}, LI Junqiang³, CONG Xiaojuan², GAO Yuan², YU Fei², LYU Yanyu², YANG Min¹,

LI Jian⁴, FENG Shuai^{1,5*}, LI Feng^{1*}

(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China;*

2. *Shandong Drug and Food Vocational College, Weihai 264210, China;*

3. *Yantai Center for Food and Drug Control, Yantai 264000, China;*

4. *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250355, China;*

5. *Shandong Collaborative Innovation Center for TCM Quality Control and Construction of Whole Industrial Chain, Jinan 250355, China)*

[Abstract] Chicoric acid, a hydroxycinnamic acid with the molecular formula $C_{22}H_{18}O_{12}$, is an important

[收稿日期] 2022-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004233);山东省自然科学基金项目(ZR2021QH111);国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301058);山东省医药卫生科技发展计划项目(202013030996);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

[第一作者] 吴超,在读博士,讲师,从事中药质量控制与资源研究,E-mail:742880852@qq.com

[通信作者] *李峰,博士,教授,从事中药质量控制与资源研究,E-mail:13969141796@163.com;

*冯帅,博士,副教授,从事中药质量控制与资源研究,E-mail:fengshuaihappy@163.com

active ingredient in *Taraxacum mongolicum*, *Echinacea purpurea*, *Cichorium intybus* and other natural plants, and it helps plants protect themselves from insects and infection from viruses, bacteria, fungi, and nematodes. Modern pharmacological research suggests that chicoric acid has significant bioactivities such as anti-inflammatory, antioxidant, immune-regulating, antibacterial, antiviral and anti-tumor properties. The first reported bioactivity of chicoric acid is its inhibitory effect on human immunodeficiency virus (HIV). With the development and application of molecular biology and related technologies, the inhibitory activities of chicoric acid on other viruses as well as its mechanism of action have been frequently reported. Another study indicates that chicoric acid has significant inhibitory effects on different pathogenic bacteria. This paper summarized the research progress on the antiviral and antibacterial effects of chicoric acid through a comprehensive review of relevant literature in China and abroad in the past 20 years. Studies have shown that chicoric acid has significant inhibitory activities against various viruses such as HIV, hepatitis B virus (HBV), respiratory syncytial virus (RSV), and herpes simplex virus (HSV), as well as different pathogenic bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica* and *Mycobacterium tuberculosis*. This study is expected to provide references for in-depth research on chicoric acid against pathogenic microorganisms and antiviral and antibacterial study of traditional Chinese medicine.

[Keywords] chicoric acid; antiviral effect; antibacterial effect; research progress

菊苣酸(chicoric acid)化学结构为二咖啡酰酒石酸,是蒲公英、紫锥菊、菊苣等传统药用植物中的重要活性成分。有报道表明菊苣酸有助于植物保护自身免受昆虫侵害及病毒、细菌、真菌和线虫的感染,并且有助于植物机械损伤后的伤口愈合^[1]。大量研究证实,菊苣酸具有抗炎、抗氧化、调节免疫、调节糖脂代谢、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等广泛的生物活性与药理作用,其具有维护人类健康的巨大潜能和市场应用价值^[2-4]。

迄今为止,菊苣酸及其结构类似物已被证明对人类免疫缺陷病毒(HIV)^[5-7]、乙型肝炎病毒(HBV)^[8-9]、呼吸道合胞病毒(RSV)^[10]、单纯疱疹病毒(HSV)^[11-12]等多种病毒,以及金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)^[13-14]、小肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)^[15-16]、结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)^[17]等致病菌具有显著的抑制活性,随着现代分子生物学技术的发展,菊苣酸对不同病原微生物的抑制作用与机制也逐渐被明确。文章基于国内外的研究报道,对菊苣酸抗病毒及抗菌作用的研究现状进行汇总,以期对菊苣酸治疗病原微生物感染导致的传染性疾病预防提供参考。

1 菊苣酸抗病毒作用研究现状

1.1 人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)

HIV属于逆转录病毒科(*Retroviridae*)慢病毒属(*Lentivirus*),分为HIV-1与HIV-2两种亚型,其中致病力强的HIV-1遍布全球,是引起获得性免疫缺陷综合征(又称艾滋病)的主要病原体。HIV感染后主要通过损伤人

体CD4⁺T细胞、单核细胞、巨噬细胞以及树突状细胞等破坏机体免疫系统,最终引起艾滋病及其他合并感染导致患者死亡^[18-20]。美国FDA批准用于艾滋病治疗的药物主要分为核苷类反转录酶抑制剂(如齐多夫定)、非核苷反转录酶抑制剂(如奈韦拉平)、蛋白酶抑制剂(如沙奎那韦)、融合抑制剂(恩夫韦肽)、整合酶链转移反应抑制剂(雷特格韦)、趋化性细胞因子受体5抑制剂6类^[21]。目前临床上一般采用高效抗反转录病毒联合疗法(又称鸡尾酒疗法)来治疗艾滋病,通过联合使用3种以上类型的抗HIV药物,控制患者体内病毒载量并延长其生存时长^[21]。迄今为止,尚无有效的药物或疫苗可控制HIV感染。

多项研究报道了菊苣酸通过使HIV-1整合酶失活而抑制病毒复制,如通过整合酶二价阳离子、抑制整合酶介导的催化等^[5-6]。HEALY等^[7]通过分子对接研究发现菊苣酸在其双臂结合HIV-1整合酶,包括s-顺式/s-顺式异构体和s-顺式/s-反式异构体排列,并基于观察到s-顺式/s-顺式异构体表现出最稳定的结合,该位点被认为是菊苣酸抑制HIV整合酶的靶点。虽然菊苣酸可能是一种潜在的HIV治疗方法,但使用天然菊苣酸具有稳定性差和细胞渗透性有限等局限,为了克服这些限制,不同研究报道了菊苣酸类似物的合成,通过结构修饰改善了其稳定性和细胞生物利用度,并表现出抗HIV整合酶感染的高效力^[22-23]。

1.2 乙型肝炎病毒(HBV)

HBV为乙型肝炎病毒

科(*Hepadnaviridae*)的一种部分双链DNA病毒,分为8个基因型(基因型A-H),不同基因型分布具有严格的地域限制,其中基因型B和C主要发现于亚洲。HBV对低温、干燥、紫外线和一般化学消毒剂均耐受^[24]。目前临床治疗HBV的药物主要是核苷类药物和干扰素 α ,虽然可改善肝功能、降低肝硬化和肝癌的发病率,但却很难根除HBV并实现慢性乙型肝炎的临床治愈^[25-26]。目前尚缺乏针对HBV的特效药物,接种乙肝疫苗是最有效的特异性预防措施。未来,针对病毒生命周期不同阶段抗病毒药物的结合可能是实现根除HBV感染和临床治愈慢性乙型肝炎的替代方法^[24,27]。

ZHANG等^[8-9]分别通过D-半乳糖胺诱导的正常人HL-7702肝细胞损伤模型、鸭乙型肝炎病毒(DHBV)感染的鸭胎肝细胞和HBV转染的HepG 2.2.15细胞来评估菊苣酸的抗乙肝特性。结果表明,菊苣酸在10~100 mg·L⁻¹时能显著减轻D-半乳糖胺诱导的HL-7702肝细胞损伤,最大保护率为56.26%。1~100 mg·L⁻¹的菊苣酸显著抑制感染鸭胎肝细胞中的DHBV DNA复制。10~100 mg·L⁻¹的菊苣酸显著降低了HepG 2.2.15细胞中的乙肝表面抗原和包膜抗原水平,并产生最大抑制率,分别为79.94%和76.41%。同时,50~100 mg·L⁻¹的试验化合物显著抑制HBV DNA复制。研究证实了菊苣叶中菊苣酸的抗乙型肝炎作用,其肝保护作用可通过其抗透明质酸酶、吞噬刺激和抗氧化特性实现,可能有助于其免疫调节以及阻断病毒蛋白质合成和DNA复制的步骤,菊苣酸可用于设计新的抗HBV药物。

1.3 呼吸道合胞病毒(RSV) RSV因其在组织培养物上形成多核巨细胞合胞体的特性而得名,以前被归入副粘病毒科的肺病毒亚科,2016年被重新归类为肺病毒科(*Pneumoviridae*)的正肺病毒属(*Orthopneumoviruses*),根据G蛋白的序列不同分为A、B两个亚型^[28-29]。RSV可通过呼吸道飞沫或尘螨传播,在婴儿、免疫缺陷人群和老年人群中造成了巨大的疾病负担^[29-30]。目前批准的RSV防治药物只有帕里珠单抗和利巴韦林,但二者因安全性、有效性及昂贵治疗费用等问题,临床应用范围非常有限,开发针对RSV的特效治疗药物或有效疫苗成为全球亟待解决的问题^[29-31]。

张美玲^[32]在筛选紫锥菊抗病毒活性成分研究中发现,紫锥菊多糖对RSV有良好体外抑制效果,DEAE-52纤维柱各级分离液中只有0.3、0.5 mol·L⁻¹

的NaCl洗脱成分对RSV有体外抑制效果,但酚酸类成分中单咖啡酰酒石酸、绿原酸、咖啡酸对RSV均无抑制效果。ZHANG等^[10]通过回流提取、大孔吸附树脂分离及中压快速制备液相色谱法分离纯化获得了纯度96%以上的菊苣酸产物;经体外抗病毒实验研究发现,菊苣酸的抗RSV作用以治疗指数表示,其效力是利巴韦林的65倍,首次证实了菊苣酸是紫锥菊中抗RSV最有效的成分,为今后研究紫锥菊及菊苣酸对RSV的抗病毒作用提供了参考。

1.4 单纯疱疹病毒1型(HSV-1) HSV属于疱疹病毒科(*Herpesviridae*) α 疱疹病毒亚科(*Alphaherpesvirinae*),包括单纯疱疹病毒1型(HSV-1)和2型(HSV-2)^[33]。HSV-1主要通过呼吸道飞沫或唾液传播,宿主感染后往往终生携带且时常重新激活。初始感染通常引起口咽部的溃疡性和水泡性病损,当宿主受一定刺激或免疫力低下时,还可能导致脑炎等严重的并发症^[33-34]。目前尚无能够治愈HSV的药物及预防用疫苗,临床上主要以预防传播、抑制病毒感染、缓解并发症和促进愈合为目标^[33]。

LANGLAND等^[11]报道了咖啡酸及其类似化合物的金属螯合物对HSV等病毒的抗病毒活性。研究发现通过添加阳离子(如Fe³⁺)咖啡酸的抗病毒活性提高了100倍以上,咖啡酸铁螯合物对HSV-1[EC₅₀=(27.2±1.9) μ mol·L⁻¹]和HSV-2[EC₅₀=(17.2±2.0) μ mol·L⁻¹]最有效。在系列咖啡酸结构类似化合物的金属离子络合物抗病毒活性研究中,结果显示与Fe³⁺配对时,含有咖啡酰部分的大分子均具有活性,最活跃的铁络合物(由HSV-1的EC₅₀值确定)为:菊苣酸(17.4 μ mol·L⁻¹)、咖啡酸(66.7 μ mol·L⁻¹)和迷迭香酸(101 μ mol·L⁻¹)等。

BINNS等^[12]报道了紫锥菊属不同植物提取物对HSV-I的抗病毒活性。研究表明当暴露于可见光和UV-A光时,紫锥菊属8个类别的提取物在体外对HSV-1均具抗病毒活性,其中HSV-1最有效的抑制剂为*E. pallida* var. *Sanguinea* 70%乙醇花序提取物(MIC=0.026 g·L⁻¹)、菊苣酸(MIC=0.045 g·L⁻¹)和紫锥菊正己烷根提取物(MIC=0.12 g·L⁻¹)。

1.5 新型冠状病毒(SARS-CoV-2) 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)为冠状病毒科(*Coronaviridae*) β -冠状病毒属(beta-CoV)中的一员,与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)及中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)同为近二十年来新出现的3种高致病性冠状病毒^[35]。迄今为止,还没有针对SARS-

CoV-2的抗病毒药物,正在使用的不同类型的疫苗目前显示出良好的预防效果和安全性^[36-37]。

ABD等^[38]选取了从传统药用植物中鉴定的包含菊苣酸在内的10种生物活性化合物,研究了他们在SARS-CoV-2棘突蛋白(S蛋白)、木瓜蛋白酶样蛋白酶(PLpro)和RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)上的对接特性,以探索对SARS-CoV-2抑制活性的潜在模式。结果表明菊苣酸、奎宁、姜黄素和去甲氧基姜黄素对SARS-CoV-2靶蛋白具有较高的结合亲和力,并表现出良好的药物相似性和药代动力学特性,可能具有抑制SARS-CoV-2的巨大潜力。

GYEBI等^[39]以与SARS-CoV-2的3-糜蛋白酶样蛋白酶(3CLpro)的活性部位直接相互作用,对来自杏仁核斑鸠菊和宽枕斑鸠菊的173种化合物进行了基于结构的虚拟筛选,确定了包含菊苣酸在内的10种最佳结合化合物,且这些化合物也与3种冠状病毒相关株的3CLpro催化中心具有强烈的相互作用。将这些化合物通过对蛋白质分子动力学模拟轨迹的聚类分析,对5种不同的代表性构象进行深入对接分析,发现包含菊苣酸在内的6种化合物与SARS-CoV-2 3CLpro平衡构象的结合趋势最高。

1.6 人类肠道病毒71型(EV-71) EV-71为小RNA病毒科(Picornaviridae)肠道病毒属(Enterovirus)成员,是手足口病的主要病原体之一^[40]。目前尚无针对EV-71的有效抗病毒药物,接种疫苗是预防EV-71感染和流行的最有效对策。目前还没有美国FDA批准的针对EV-71的抗病毒药物或疫苗,只有3种针对EV-71的灭活全病毒疫苗获得了中国国家疫苗管理局的批准,其中科诺华疫苗被世界卫生组织建议在全球范围内使用^[41]。

MA等^[42]根据《中国药典》和中医临床医生的建议,选择了75种具有抗病毒活性的中草药提取物进行抗EV-71活性测试,发现升麻和紫草根状茎的水提取物显示出强大的抗病毒活性。通过对活性组分进一步纯化分离,鉴定出升麻属植物中的活性化合物为福金酸、升麻酸A和升麻酸J,并初步推断出紫草中的活性成分为两种咖啡酸衍生物。另外研究还发现L-菊苣酸和D-菊苣酸,也显示出对EV-71实验室菌株和临床分离株的体外微摩尔活性。

1.7 其他病毒 菊苣酸除了可用作人的免疫调节剂并发挥抗病毒作用,也被广泛应用于畜牧和水产养殖业。付运星^[43]对13种中药化学成分进行了抗犬瘟热病毒活性筛选,研究发现菊苣酸、咖啡酸等对犬瘟热病毒的体外最大抑制率均>75%,治疗指数

均>4,可以作为潜在抗犬瘟热病毒的活性化合物。韩若婵等^[44]将紫锥菊中的菊苣酸提纯物用新型包被材料羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)制成颗粒化的包被物,增加了菊苣酸的稳定性和水溶性;将包被菊苣酸添加至蛋雏鸡日粮中,通过检测蛋雏鸡的各项免疫指标研究发现,包被菊苣酸能增强蛋鸡的免疫力,对新城疫疫苗的免疫效果具有免疫增效作用,这为改善菊苣酸的结构稳定性和生物利用度以及开发抗新城疫病毒药物提供了参考。

2 菊苣酸抗菌作用研究现状

2.1 金黄色葡萄球菌(*S. aureus*) *S. aureus*属于微球菌科(Micrococcaceae)中葡萄球菌属(*Staphylococcus*)的一员,通常定植于人类及动物的皮肤和鼻腔,为人和动物的主要病原体之一^[45]。SA是人类化脓性感染中最常见的病原体,可引起局部化脓感染、内脏器官感染及败血症等全身感染^[13,46]。传统的抗生素仍然是治疗SA感染最常用的方法,然而随着耐药菌的出现和传播,SA感染变得越来越难以治疗^[47]。

杨亚楠^[13]以丝氨酸/苏氨酸磷酸酯酶Stp1为靶标,通过分子对接虚拟筛选并经过磷酸酶活性实验验证,得到了包含菊苣酸在内的4种Stp1抑制剂;并通过综合分析分子对接、分子动力学、磷酸酶活性实验及结合自由能计算,在原子水平上探究了菊苣酸与Stp1复合物的结合机制。研究表明,菊苣酸既表现出竞争性抑制剂的特点,也有非竞争性抑制剂的特征。在竞争性结合模式中,菊苣酸结合在Stp1的Mn²⁺附近,通过与底物竞争,降低Stp1活性, Met39、Gly41、Asn162等残基是结合重要位点。在变构结合模式中,菊苣酸通过疏水作用与Stp1的Ser136、Val145等残基相互作用。此外,研究结果还显示菊苣酸等可降低SA的细胞增殖抑制作用,保护金黄色葡萄球菌毒素介导的A549细胞的损伤,表明其具有治疗金黄色葡萄球菌肺炎的应用潜力,且其对金黄色葡萄球菌没有抑制作用,可以降低细菌耐药性产生的概率。另有研究使用菊苣酸和巯基化壳聚糖酶法合成的多功能水凝胶对SA有较好的抗菌活性,具有成为慢性伤口治疗敷料的潜在价值^[14]。

2.2 小肠结肠炎耶尔森菌(*Y. enterocolitica*)

*Y. enterocolitica*与鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森菌(*Y. pseudotuberculosis*)为耶尔森氏菌属(*Yersinia*)中3种主要致病菌,为一种在自然界中分布广泛的人兽共患病原细菌^[48]。我国

Y. enterocolitica 地域分布广、宿主多,在腹泻病人、家畜家禽及野生动物中均有检出^[49]。*Y. enterocolitica* 具有嗜冷性,是少数能在冷藏温度下生长的肠道致病菌之一,故也被称为“冰箱病”^[50-51]。

KUBAN-JANKOWSKA 等^[15]研究了菊苣酸对 *Y. enterocolitica* 耶尔森菌外蛋白 H(YopH) 蛋白酪氨酸磷酸酶的影响,对菊苣酸与 YopH 的结合进行了计算研究,并用重组酶进行了实验验证,同时对咖啡酸和绿原酸进行了类似的对比研究。实验结果表明,只有菊苣酸结合到 YopH 的催化和二级结合位点,对 *Y. enterocolitica* 重组 YopH 磷酸酶和人 CD45 磷酸酶的抑制活性更高,且菊苣酸引起的抑制是不可逆的,不会引起催化半胱氨酸的氧化。研究提出菊苣酸通过结合和干扰负责活性构象的关键区域来诱导 YopH 活性的变构抑制,描述了菊苣酸对 *KY. enterocolitica* 的抗菌特性。DE SOUZA 等^[16]通过动力学分析研究了菊苣酸对 YopH 的抑制机制,结果显示菊苣酸表现出混合型的非竞争性抑制,证实了菊苣酸是 YopH 的不可逆抑制剂,并且这种抑制不是由催化半胱氨酸的氧化引起的。

2.3 结核分枝杆菌(Mtb) Mtb 属于致病放线菌中分枝杆菌属,其抵抗力强,并可逃避或破坏宿主的先天免疫和后天免疫,是造成结核病发生的唯一病原菌。2020 年世界卫生组织公布的结核病报告显示,2019 年中国新发结核病患者约有 83.3 万,占全球患者人数的 8.4%,世界排名前三^[52-54]。结核病是一种人兽共患慢性传染病,接种卡介苗为我国实施的主要特异性预防措施。临床常用的抗结核药物有异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇等^[55]。

ABD-NIKFARJAM 等^[17]通过评估 13-顺式维甲酸(13-*cis* RA)和菊苣酸(CA)在 HLA-D 受体(HLA-DR)、CD14 分子的细胞表面表达以及一氧化氮(NO)产生和防止巨噬细胞内 Mtb 生长中的潜在作用,研究二者对人 U937 巨噬细胞抗 H37Ra Mtb 感染的免疫刺激作用。研究表明,13-*cis* RA 和 CA 增强了 U937 巨噬细胞上 HLA-DR 和 CD14 分子的细胞表面表达,并阻止了巨噬细胞内 Mtb 的生长。此外,与未经治疗的对照巨噬细胞相比,13-*cis* RA 和 CA 显著增加了 NO 生成。两种药物对 Mtb 生长均有显著抑制作用,但最高浓度的 CA 比 13-*cis* RA 更有效,13-*cis* RA 和 CA 可能是控制结核分枝杆菌感染的重要治疗方法。

2.4 其他致病菌 STEFANOV 等^[14]通过漆酶催化

氧化菊苣酸实现凝胶化,首次将巯基化壳聚糖和天然多酚菊苣酸酶法合成了用于慢性伤口治疗的多功能水凝胶。该水凝胶使临床相关的革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性铜绿假单胞菌分别减少高达 4.5 和 5.5 logs,且还能够体外抑制慢性伤口渗液中髓过氧化物酶以及总基质金属蛋白酶的活性,从而促进伤口的愈合。

JABLONSKA 等^[56]通过细胞增殖抑制实验评估了菊苣酸及其与不同金属离子铜(II)/锌(II)/镍(II)/钴(II)配合物的抗菌活性,分别考察了其对五种细菌菌株(大肠杆菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、普通变形杆菌、鼠李糖乳杆菌)和两种真菌(白色念珠菌、布拉酵母菌)的抑制活性。结果表明,菊苣酸金属络合物与游离菊苣酸相比具有更好的生物活性,但不同金属络合物对不同微生物的活性作用顺序不同。整体而言,与钴络合的菊苣酸是最强的抗细菌及抗真菌化合物,例如用菊苣酸-钴络合物治疗白色念珠菌、铜绿假单胞菌和表皮葡萄球菌时,观察到相一致的最高抑制效果,而在降低受试细菌和真菌活力方面效率最低的是游离菊苣酸和菊苣酸-锌络合物。另外部分受试络合物还具有防腐性能,并对正常非致病微生物有积极影响,因此菊苣酸金属络合物可以作为具有细胞保护特性的天然食品防腐剂。

PETROPOULOS 等^[57]在两个生长期测试了地中海地区特有的九种野生食用菊科植物的生物活性成分(酚类化合物、生育酚和有机酸)含量和抗菌活性,研究表明包括富含大量菊苣酸的蒲公英等对金黄色芽孢杆菌的抑菌和杀菌效力高于两种阳性对照药(氨苄青霉素和链霉素),具有巨大的商业栽培潜力,而植物提取物也可以在食品工业中用作替代食品防腐剂。

石超等^[58]选取 50 种植物源化合物,通过检测抑菌圈直径及最小抑菌浓度评价其对阪崎克罗诺杆菌的抑菌作用,研究发现包含菊苣酸在内的 40 种化合物可产生可见抑菌圈,其中菊苣酸的抑菌圈直径为 (11.45 ± 0.98) mm,最小抑菌质量浓度为 $5.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,这些植物源化合物有潜力作为食品抑菌剂用于食品包装、加工和流通过程的抑菌处理。

综上,本文汇总了目前国内外菊苣酸抗病毒及抗菌作用的研究报道(详见表 1),以期能为菊苣酸抗病原微生物感染的深入研究及其新药开发与临床应用提供参考。

表1 菊苣酸的抗病毒及抗菌作用

Table 1 Antiviral and antibacterial effects of chicoric acid

| 药物 | 菊苣酸来源 | 病原体 | 作用机制 | 效应 | 文献来源 |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------------|---------|
| L-菊苣酸 | 化学合成 | HIV-1 | 抑制 HIV-1 整合酶活性 | 抑制病毒复制 | [5-7] |
| 菊苣酸 | 菊苣(<i>Cichorium intybus</i> Linn.) | HBV | - | 抑制 HBsAg、HBeAg 抗原表达;抑制病毒复制 | [8-9] |
| L-菊苣酸 | 紫锥菊(<i>Echinacea purpurea</i>) | RSV | - | 抑制病毒复制 | [10] |
| 菊苣酸-铁(III)络合物 | - | HSV-1 | - | 抑制病毒感染/吸附 | [11] |
| 菊苣酸 | - | HSV-1 | - | 降低病毒毒力 | [12] |
| 菊苣酸 | 紫锥菊(<i>Echinacea purpurea</i>) | SARS-CoV-2 | 与 S 蛋白、PLpro、RdRp 结合 | 影响病毒进入、复制及免疫应答逃避 | [38] |
| 菊苣酸 | 丁香罗勒(<i>Occinum gratissimum</i>) | SARS-CoV-2 | 与 3CLpro 结合 | 影响病毒复制及毒力 | [39] |
| L-菊苣酸、D-菊苣酸 | 商业购买(Sigma) | EV-71 | - | 抑制病毒复制 | [42] |
| 菊苣酸 | 商业购买(成都曼斯特生物科技有限公司) | CDV | - | 抑制病毒增殖 | [43] |
| HP-β-CD包被菊苣酸 | 紫锥菊(<i>Echinacea purpurea</i>) | NDV | - | 疫苗增强,增加血清中 ND 与 IgG 抗体水平 | [44] |
| 菊苣酸 | 商业购买(成都瑞芬思生物科技有限公司) | SA | 降低 Stp1 活性 | 降低细菌毒力 | [13] |
| 菊苣酸 | - | <i>Y. enterocolitica</i> | 诱导 YopH 和 CD45 磷酸酶失活 | 降低细菌毒力 | [15-16] |
| 菊苣酸 | - | Mtb | - | 增加 NO 生成、CD14 和 HLA-DR 表达抑制细菌生长 | [17] |

注:“-”代表“未明确”

3 总结与展望

致病微生物导致的传染性疾病对人类的生命健康威胁巨大,2019年以来,仅新型冠状病毒就导致了全球超6亿的确诊病例和650多万患者的死亡^[59]。病原微生物因其传染性强、致病率高、易突变、易耐药等特点,临床治疗缺乏高水平循证证据的有效方案。目前,抗病毒药物的研发仅限于针对HIV、流感病毒、肝炎病毒、疱疹病毒和呼吸道病毒等少数几类病毒,而传统广谱抗病毒药物极易导致耐药突变而降低治疗效果^[60];同样,由于抗生素的滥用及细菌耐药性问题的日趋严重,寻找高效、低毒且具有抗耐药性的抗菌药物也迫在眉睫^[61]。中医药在防治感染性疾病的临床实践中积累了丰富的经验,疗效独特且不易产生耐药性;中草药是我国特有的天然药用药物,资源丰富且抗感染机制多样,在治疗COVID-19等传染性疾病中发挥了重要作用^[62]。大量研究证实,中药及其天然产物即可发挥直接抗病原体感染效应,又可通过调节机体免疫功能、协调炎症和平衡免疫等机制,来达到清除病原体、维持和恢复健康的作用^[63]。

近年来国内外对菊苣酸的研究报道逐年增多,菊苣酸首次作为蒲公英的含量测定指标成分被纳入2020年版《中华人民共和国药典》,这预示着菊苣酸将成为越来越被重视和关注的研究热点。菊苣酸作为众多天然药用植物资源中的活性次生代谢产物,是一种有巨大开发潜能的活性成分^[64]。笔者在文献调研时发现,在菊苣酸的开发、研究与应用中尚存在众多不足,未来可从以下几方面继续开展深入研究。

从传统药用植物中开发抗感染新药或佐剂,发挥中西医结合治疗优势。细菌耐药性及病毒变异是全世界卫生领域的一项巨大挑战,由于多重耐药、泛耐药细菌及变异病毒株的出现,目前临床常用的广谱抗感染药物选择范围非常有限。菊苣酸作为菊科植物的重要活性成分,已明确了对多种病毒与致病菌具有显著抑制活性,可将其进一步开发成抗感染新药或作为已上市抗感染药物或疫苗的佐剂,充分发挥中西医结合治疗特色,减少耐药菌株出现或病毒变异。

对菊苣酸进行结构优化,提高其稳定性及生物

利用度。多项研究报道了菊苣酸结构类似物的设计合成、以及通过新剂型或新技术优化菊苣酸理化性质与生物学活性^[22-23,65]。RIGHI等^[65]合成了菊苣酸类似物,探索了其不同结构差异与生物选择性和毒性的关系,结果表明菊苣酸类似物可改善菊苣酸不稳定、吸收差等不良特性。韩若婵等^[44]通过用新型包被材料HP- β -CD将菊苣酸制成颗粒化的包被物,增加了菊苣酸的稳定性和水溶性。LI等^[66]制备了乳铁蛋白-菊苣酸纳米粒,同时增加了乳铁蛋白热稳定性与菊苣酸抗氧化能力。王玉真等^[67]采用薄膜分散-超声法制备了菊苣酸脂质体,采用Box-Behnken design 响应面法优选出了最佳制备工艺,为改善菊苣酸的药物稳定性和生物利用度提供了新的可能。

探索菊苣酸获得新途径,优化制备工艺,降低生产成本。目前市场上流通的菊苣酸商品主要为标准品或对照品,主要获得途径为从天然植物中提取获得,较高的制备成本阻碍了其基础研究和推广应用。对于结构明确的化合物,化学合成途径往往可以提高制备效率、降低生产成本,本研究团队已经优化出了适用于工业大生产的菊苣酸化学合成工艺,可实现高纯度菊苣酸的公斤级量化合成分,预估生产成本将低于目前菊苣酸市场价格的上百倍。另外,FU等^[68]首次报道了紫锥花中菊苣酸的生物合成途径,并利用酰基转移酶重建了烟草中菊苣酸的生物合成,这也为菊苣酸原料的获得途径提供了新的可能。

4. 明确菊苣酸的生物安全性。

目前关于菊苣酸的报道主要集中在其医药用途、化学研究、天然农业生产和食品方面^[64],虽然越来越多新的生物活性和药理作用被不断发现,但关于菊苣酸单体的生物安全性却鲜有报道。这不利于菊苣酸从实验室研究向产品开发及生产应用的转化,尚需研究者继续加大在该方向的深入探索。

[参考文献]

[1] LEE J, SCAGEL C F. Chicoric acid: A chemistry, distribution, and production [J]. *Front Chem*, 2013, 1:40.
[2] PENG Y, SUN Q, PARK Y. The bioactive effects of chicoric acid as a functional food ingredient [J]. *J Med Food*, 2019, 22(7):645-652.
[3] 吴超,丛晓娟,高源,等. 菊苣酸的研究现状与展望 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12):7234-7238.
[4] 王红,冯帅,史磊,等. 菊苣酸的研究进展 [J]. *药理学*

研究, 2021, 40(9):614-619.

[5] CROSBY D C, LEI X, GIBBS C G, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel hybrid dicaffeoyltartaric/diketone acid and tetrazole-substituted L-chicoric acid analogue inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(22):8161-8175.
[6] REINKE R A, LEE D J, MCDUGALL B R, et al. L-chicoric acid inhibits human immunodeficiency virus type 1 integration *in vivo* and is a noncompetitive but reversible inhibitor of HIV-1 integrase *in vitro* [J]. *Virology*, 2004, 326(2):203-219.
[7] HEALY E F, SANDERS J, KING P J, et al. A docking study of L-chicoric acid with HIV-1 integrase [J]. *J Mol Graph Model*, 2009, 27(5):584-589.
[8] 张虹莉. 血红素加氧酶-1干预乙肝病毒复制及菊苣酸类天然产物抗乙肝研究 [D]. 杭州:中国计量学院, 2013.
[9] ZHANG H L, DAI L H, WU Y H, et al. Evaluation of hepatocyteprotective and anti-hepatitis B virus properties of Chicoric acid from *Cichorium intybus* leaves in cell culture [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(7):1214-1220.
[10] ZHANG T, LI J, SHI L, et al. Anti-RSV activities of chicoric acid from *Echinacea purpurea* *in vitro* [J]. *Minerva Surg*, 2022, 77(1):78-80.
[11] LANGLAND J, JACOBS B, WAGNER C E, et al. Antiviral activity of metal chelates of caffeic acid and similar compounds towards herpes simplex, VSV-Ebola pseudotyped and vaccinia viruses [J]. *Antiviral Res*, 2018, 160:143-150.
[12] BINNS S E, HUDSON J, MERALI S, et al. Antiviral activity of characterized extracts from echinacea spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-1) [J]. *Planta Med*, 2002, 68(9):780-783.
[13] 杨亚楠. 金葡菌丝氨酸/苏氨酸磷酸酯酶 Stp1 天然抑制剂靶标确证及分子互作机制研究 [D]. 长春:吉林大学, 2021.
[14] STEFANOV I, HINOJOSA-CABALLERO D, MASPOCH S, et al. Enzymatic synthesis of a thiolated chitosan-based wound dressing crosslinked with chicoric acid [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(47):7943-7953.
[15] KUBAN-JANKOWSKA A, SAHU K K, GORSKA M, et al. Chicoric acid binds to two sites and decreases the activity of the YopH bacterial virulence factor [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):2229-2238.
[16] DE SOUZA A, MORI M, SENS L, et al. A chalcone

- derivative binds a putative allosteric site of YopH: Inhibition of a virulence factor of yersinia [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(16):127350.
- [17] ABD-NIKFARJAM B, NASSIRI-ASL M, HAJIAGHAYI M, et al. Role of chicoric acid and 13-cis retinoic acid in mycobacterium tuberculosis infection control by human U937 macrophage [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(5):399-406.
- [18] 陈洁,袁星,余先祥. 乙肝,艾滋病病毒的发病机制和干预措施的比较[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(12):191,194.
- [19] LEE J H, CROTTY S. HIV vaccinology: 2021 update [J]. *Semin Immunol*, 2021, 51:101470.
- [20] KLEINPETER A B, FREED E O. HIV-1 Maturation: Lessons learned from inhibitors [J]. *Viruses*, 2020, 12(9):940.
- [21] 贾小芳,谭智汨,张丽军. 鸡尾酒疗法治疗艾滋病药物副作用的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 32(8):929-933.
- [22] CHARVAT T T, LEE D J, ROBINSON W E, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of chicoric acid analogs as inhibitors of HIV-1 integrase [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(13):4552-4567.
- [23] MEADOWS D C, SANCHEZ T, NEAMATI N, et al. Ring substituent effects on biological activity of vinyl sulfones as inhibitors of HIV-1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(2):1127-1137.
- [24] WANG J, HUANG H, LIU Y, et al. HBV Genome and Life Cycle [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1179:17-37.
- [25] 王虹. 药物抗病毒治疗慢乙肝的最新研究进展[J]. *黑龙江医学*, 2021, 45(13):1456,封3.
- [26] 李宽,宁会彬,尚佳. 乙型肝炎病毒感染与肝癌临床研究最新进展[J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(6):607-611.
- [27] ROCA SUAREZ A A, TESTONI B, ZOULIM F. HBV 2021: New therapeutic strategies against an old foe [J]. *Liver Int*, 2021, 41(Suppl 1):15-23.
- [28] RIMA B, COLLINS P, EASTON A, et al. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae [J]. *J Gen Virol*, 2017, 98(12):2912-2913.
- [29] PIERANGELI A, SCAGNOLARI C, ANTONELLI G. Respiratory syncytial virus [J]. *Minerva Pediatr*, 2018, 70(6):553-565.
- [30] BERGERON H C, TRIPP R A. Immunopathology of RSV: An updated review [J]. *Viruses*, 2021, 13(12):2478.
- [31] GRIFFITHS C, DREWS S J, MARCHANT D J. Respiratory syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(1):277-319.
- [32] 张美玲. 基于CPE方法的紫锥菊水溶性多糖和咖啡酰酒石酸成分的提取分离和抗病毒活性研究[D]. 青岛:山东中医药大学, 2017.
- [33] RECHENCHOSKI D Z, FACCIN-GALHARDI L C, LINHARES R, et al. Herpesvirus: An underestimated virus [J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2017, 62(2):151-156.
- [34] 胡鹏,吴正存,马开利. 单纯疱疹病毒1型及其与常见神经退行性疾病相关性的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(5):615-620.
- [35] RABAAN A A, AL-AHMED S H, HAQUE S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview [J]. *Infez Med*, 2020, 28(2):174-184.
- [36] ATZRODT C L, MAKNOJIA I, MCCARTHY R, et al. A Guide to COVID-19: A global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 [J]. *FEBS J*, 2020, 287(17):3633-3650.
- [37] VITIELLO A, FERRARA F, TROIANO V, et al. COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2 [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5):1357-1360.
- [38] ABD EL-AZIZ N M, KHALIFA I, DARWISH A, et al. Docking analysis of some bioactive compounds from traditional plants against SARS-CoV-2 target proteins [J]. *Molecules*, 2022, doi: 10.3390/molecules27092662.
- [39] GYEBI G A, ELFIKY A A, OGUNYEMI O M, et al. Structure-based virtual screening suggests inhibitors of 3-chymotrypsin-like protease of SARS-CoV-2 from *vernonia amygdalina* and *occinum gratissimum* [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 136:104671.
- [40] KOBAYASHI K, KOIKE S. Cellular receptors for enterovirus A71 [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):23.
- [41] LI M L, SHIH S R, TOLBERT B S, et al. Enterovirus A71 Vaccines [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(3):199.
- [42] MA Y, CONG W, HUANG H, et al. Identification of fukinolic acid from *Cimicifuga heracleifolia* and its derivatives as novel antiviral compounds against enterovirus A71 infection [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(2):128-136.
- [43] 付运星. 抗犬瘟热病毒中药化学成分筛选及异绿原酸A对MDCK细胞TLR3信号通路的影响[D]. 长春:吉林大学, 2016.
- [44] 韩若婵,闫永平. 包被菊苣酸对蛋鸡新城疫免疫效果

- 的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, doi: 10. 13881/j. cnki. hljxmsy. 20161130. 001.
- [45] NGUYEN A T, TALLENT S M. From commensal to consumer: *Staphylococcus aureus* toxins, diseases, and detection methods [J]. J AOAC Int, 2018, 101 (4) : 1127-1134.
- [46] 孙建林, 吕新翔. 金黄色葡萄球菌的致病机制[J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2363-2367.
- [47] 万佳宏, 常佳伟, 王瞳, 等. 抗金黄色葡萄球菌感染的新药研究进展[J]. 微生物学杂志, 2019, 39(6) : 95-101.
- [48] 陈邬锦. 中国小肠结肠炎耶尔森菌流行现状及其研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(4) : 380-384.
- [49] 穆慧, 段然, 秦帅, 等. 中国小肠结肠炎耶尔森菌分布及分子流行病学特征[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(7): 571-577.
- [50] 周璐, 段然, 祝雯雯, 等. 江苏省2016—2019年不同来源小肠结肠炎耶尔森菌血清、生物型分布及分子特征分析[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2022, 42(5): 724-728, 745.
- [51] LEON V C G, JUN J W, SKURNIK M. Yersinia phages and food safety [J]. Viruses, 2019, 11 (12) : 1105.
- [52] 谢建平. 结核分枝杆菌与宿主相互作用的分子机制[J]. 四川师范大学学报: 自然科学版, 2020, 43(6) : 711-726.
- [53] 王玉环. 结核分枝杆菌新注释基因的功能研究[D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [54] 杜晓霞, 边艳青. 结核分枝杆菌的特性及免疫逃逸机制概述[J]. 生物学教学, 2020, 45(10): 66-67.
- [55] 郑伟, 田甜, 王琦, 等. 结核分枝杆菌的耐药机制研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(11): 1044-1052.
- [56] JABLONSKA TA, WYDRO U, WOLEJKO E, et al. Biological activity of new chicoric acid-metal complexes in bacterial strains, yeast-like fungi, and human cell cultures *in vitro* [J]. Nutrients, 2020, 12 (1): 154.
- [57] PETROPOULOS S A, FERNANDES Â, TZORTZAKIS N, et al. Bioactive compounds content and antimicrobial activities of wild edible asteraceae species of the mediterranean flora under commercial cultivation conditions [J]. Food Res Int, 2019, 119: 859-868.
- [58] 石超, 陈怡飞, 贾振宇, 等. 50种植物源化合物对阪崎克罗诺肠杆菌的抑菌活性评价[J]. 食品科学, 2018, 39(13): 47-54.
- [59] 焦艳梅, 张云辉, 赵雅琳, 等. 2021年全球传染病重要疫情事件回顾[J]. 传染病信息, 2022, 35(1): 27-38.
- [60] 孙彦莹, 康东伟, 高升华, 等. 核苷类抗病毒药物研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(1): 55-75.
- [61] 林真亭, 隋华秀, 王皇斌. 中药抗菌活性的研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(10): 57-60.
- [62] 陈鸿平, 王福, 尤强, 等. 中药抗病毒活性成分研究进展[J]. 中药与临床, 2020, 11(1): 6-20.
- [63] 程成, 张薇, 史丽云. 中药抗病毒效应组分及其分子靶标研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10) : 5997-6001.
- [64] YANG M, WU C, ZHANG T, et al. Chicoric acid: Natural occurrence, chemical synthesis, biosynthesis, and their bioactive effects [J]. Front Chem, 2022, 10: 888673.
- [65] RIGHI G, PELAGALLI R, ISONI V, et al. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of two new chicoric acid analogs [J]. Nat Prod Res, 2017, 31 (4): 397-403.
- [66] LI J, ZHAO C, WEI L, et al. Preservation of chicoric acid antioxidant properties loaded in heat treated lactoferrin nanoparticles [J]. Molecules, 2018, 23(10) : 2678.
- [67] 王玉真, 高爽, 孙越, 等. 菊苣酸脂质体制备工艺研究[J]. 山东科学, 2020, 33(1): 8-15.
- [68] FU R, ZHANG P, JIN G, et al. Versatility in acyltransferase activity completes chicoric acid biosynthesis in purple coneflower [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1563.

[责任编辑 孙丛丛]