

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0041

• 综 述 •

吐根碱抗病毒作用及机制研究进展

牛军伟, 谭文杰

中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 国家卫生健康委员会医学病毒学与病毒病重点实验室, 北京 102206

摘要: 吐根碱 (emetine) 是从茜草科植物吐根中提取的一种生物碱成分, 是吐根的主要成分之一, 分子式 $C_{29}H_{40}N_2O_4$ 。抗病毒研究表明, 吐根碱对多种 DNA 和 RNA 病毒均具有抑制活性且抗病毒机制不同。本文主要对其抗病毒作用及其机制进行综述。

关键词: 吐根碱; 抗病毒作用; DNA 病毒; RNA 病毒; 作用机制

中图分类号: R965 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2019) 05-0389-05

Research progress on antiviral effects and mechanisms of emetine

NIU Jun-wei, TAN Wen-jie

MOH Key Laboratory of Medical Virology, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: TAN Wen-jie, E-mail: tanwj28@163.com

Abstract: Emetine, one of the main components of *Ipecac*, is an alkaloid extracted from the Rubiaceae plant in *Ipecac* and its molecular formula is $C_{29}H_{40}N_2O_4$. Antiviral research demonstrated its inhibitory effects on different DNA and RNA viruses with various mechanisms.

Key words: Emetine; Antiviral effect; DNA virus; RNA virus; Mechanism

自 1806 年吗啡生物碱从阿片中分离出以来, 含有生物碱类化合物的中药倍受重视, 其原因在于它的生物多样性、化学多样性和生物活性多样性。吐根碱 (emetine) 是生物碱中重要的一种, 它是由 Paul BH 和 Cohn AJ 于 1894 年从茜草科植物吐根中提取的, 分子式为 $C_{29}H_{40}N_2O_4$, 是一种异喹啉生物碱, 其分子结构及立体结构已被阐明 (图 1)^[1-3], 吐根碱分子式中多个碳分子及其构成的二级结构和两个芳香环及其构成的平面结构是其发挥生物学活性的关键结构^[4], 吐根酚碱是其重要的衍生物^[5]。吐根碱及其类似物在三个植物科包括八角枫属、茶茱萸科、茜草科均存在, 但其主要来源于茜草科, 是吐根的主要活性成分之一。

研究表明吐根碱及其衍生物吐根酚碱具有包括抗癌、抗病毒、抗寄生虫、催吐等多种药理活性^[6-8], 吐根碱及其衍生物能够作用于膀胱癌细胞株 UMUC3 和 HT1376、急性 T 细胞白血病细胞

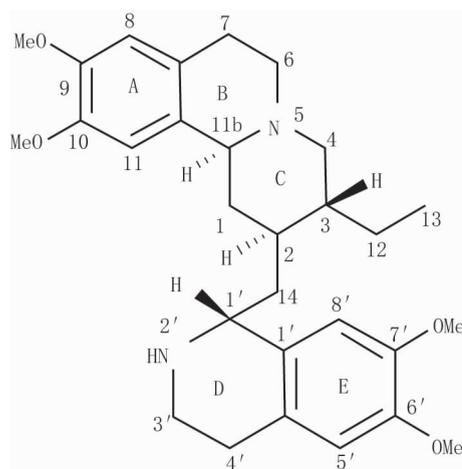


图 1 吐根碱化学结构

系 Jurkat^[9-10], 显著抑制上述细胞的增殖, 此外研究人员还发现吐根碱能诱导多种肿瘤细胞的凋亡^[11]。抗病毒研究表明, 吐根碱对多种 DNA 和 RNA 病毒具有抑制作用, 显示出良好的抗病毒效果^[12]。吐根碱药理活性在于其能够作用于细胞增殖和代谢的过程: 第一, 它能够抑制蛋白质、DNA、RNA 的合成^[4, 13]; 第二, 它能够调节参与细胞增殖与凋亡的多条信号通路, 并影响多种关键

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFD0500301)

作者简介: 牛军伟, 博士研究生, 主要从事抗病毒药物作用机制研究工作

通讯作者: 谭文杰, E-mail: tanwj28@163.com

蛋白的表达水平^[14-16]。本文将对吐根碱的抗病毒活性及作用机制的研究概况进行综述。

1 抗病毒作用

1.1 抗 DNA 病毒作用 抗疱疹病毒 (herpes virus) 活性: Mukhopadhyay 等^[17]报道了吐根碱的抗疱疹病毒活性, 结果表明吐根碱对不同疱疹病毒具有良好的抑制活性 (表 1)。其对人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 的半数效应浓度 (EC_{50}) 为 $0.04 \mu\text{mol/L}$, 而使 50% 细胞死亡的药物浓度 (CC_{50}) 为 $800 \mu\text{mol/L}$, 选择指数 (SI) 高达 200, 这说明吐根碱是一种潜在的有效的抗疱疹病毒药物。通过小鼠巨细胞病毒 (murine cytomegalovirus, MCMV) 感染小鼠模型, 研究者验证了吐根碱的体内抗病毒效果, 0.1 mg/kg 浓度的吐根碱便能够有效抑制 MCMV 在小鼠体内的复制, 降低该病毒在易感器官中的滴度, 这表明吐根碱为一种理想的体内抗疱疹病毒药物。Khandelwal 等^[12]发现吐根碱对牛疱疹病毒 1 型 (bovine herpesvirus 1, BHV-1) 具有抑制活性。体外实验中, 200 nmol/L 的吐根碱便可以有效抑制 BHV-1 的增殖, 对 MDBK 细胞增殖影响低。

抗痘病毒活性: 吐根碱对部分痘病毒也具有抑制作用 (表 1), Deng 等^[7]在筛选抗痘病毒药物时发现, 吐根碱能够抑制痘病毒复制。研究者利用痘苗病毒 WR 株 (vaccinia virus WR) 在 BSC 细胞系中高通量筛选痘病毒抑制剂, 发现吐根碱对痘苗病毒具有抑制作用, 其对 99% 病毒具有抑制活性的浓度 (IC_{99}) 为 $0.1 \mu\text{mol/L}$, 高达 $5 \mu\text{mol/L}$ 的吐根碱未影响 BSC 细胞增殖活性。Khandelwal 等^[12]发现吐根碱对水牛正痘病毒 (buffalopox virus, BPXV) 具有抑制活性, 体外实验中, 200 nmol/L 的吐根碱便可以有效抑制 BPXV 病毒的增殖, 其 CC_{50} 高达 $10 \mu\text{mol/L}$, SI 指数大于 50。体内实验中, 吐根碱对 BPXV 的抑制具有剂量依赖性, 其 LD_{50} 为 126.49 ng/egg , 其 EC_{50} 为 3.03 ng/egg , SI 指数为 41.74, 显示其为一种高效安全的水牛正痘病毒抑制剂。

1.2 抗 RNA 病毒作用 抗登革病毒 (Dengue virus, DENV) 与抗寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 活性 (表 1): Low 等^[18]报道了吐根碱对 DENV 的抑制活性, 研究者利用哺乳动物细胞模型, 研究了吐根碱对登革病毒不同血清型的抑制活性。结果表明吐根碱在 Huh-7 细胞模型中能够显著抑制 DENV2 型病毒, 病毒感染后加药效果要优

于病毒感染前加药, 这表明吐根碱主要作用于 DENV2 型病毒进入细胞后的早期复制阶段而非病毒与细胞接触膜融合阶段。后续实验结果表明吐根碱对登革病毒的另外三个血清型 DENV1、DENV3、DENV4 同样具有抑制作用。吐根碱对 ZIKV 同样具有抑制作用, Yang 等^[19]通过检测 ZIKV NS1 蛋白的表达水平发现吐根碱在体外能够有效抑制 ZIKV 的复制, 通过不同 ZIKV 毒株和不同细胞系的对比, 研究者认为吐根碱对 ZIKV 的抑制作用与细胞系和毒株无关。吐根碱在体内实验中同样能够有效降低体内 ZIKV 的载量, 研究者利用免疫系统正常的 SJL 小鼠和免疫部分缺失的 $\text{Ifnar1}^{-/-}$ 小鼠进行吐根碱体内抗病毒实验, 结果表明吐根碱能够有效降低这两种小鼠血液中的病毒载量。

抗狂犬病毒 (rabies virus, RV) 活性 (表 1): Macgibeny 等^[20]在研究 RV 的逆神经细胞轴突运动时发现吐根碱能够阻断 RV。研究者在病毒感染神经细胞轴突 1 h 之前加入吐根碱, 并于病毒感染 5 h 后弃去含有吐根碱的培养基。实验结果表明吐根碱能够阻止 RV 逆轴突进入胞体内, 而且高达 $100 \mu\text{mol/L}$ 的吐根碱在 6 h 之内未对细胞产生毒性。

抗埃博拉病毒 (Ebola virus, EBOV) 活性 (表 1): 吐根碱具有抑制 EBoV 复制的活性^[21-22]。Yang 等^[19]对吐根碱的体内与体外抗 EBOV 活性进行了深入的研究, 结果表明其体外 IC_{50} 为 16.9 nmol/L , 吐根酚碱的 IC_{50} 为 22.18 nmol/L , 体内实验中吐根碱可将感染致死剂量 EBOV 的小鼠的生存率提高到 67%。

抗副黏病毒活性 (表 1): Khandelwal 等^[12]发现吐根碱对小反刍兽疫病毒 (peste des petits ruminants, PPRV)、新城疫病毒 (Newcastle disease, NDV) 具有抑制活性。体外实验中, 200 nmol/L 的吐根碱便可以有效抑制 PPRV、NDV 病毒的增殖, 同时吐根碱未对 Vero 细胞活性造成影响, 其 CC_{50} 高达 $10 \mu\text{mol/L}$, SI 指数大于 50, 体内实验中, 吐根碱可以延缓 NDV 造成的鸡胚死亡, 并有效降低病毒滴度。

1.3 抗人类免疫缺陷 1 型病毒作用 Chaves 等^[23]通过体外实验证实了吐根碱具有抑制人类免疫缺陷病毒 1 型 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) 的活性。在传代细胞系 GHOST 细胞中, 吐根碱对 HIV-1 的抑制呈剂量依赖性, 但毒性较大, 其 EC_{50} 约为 0.6 mmol/L , 其 CC_{50} 约为

0.5 mmol/L (表 1), 在原代细胞 PBMC 中, 其 EC₅₀ 约为 0.022 μmol/L, 其 CC₅₀ 约为 0.1 μmol/L (表 1), SI 指数小于 10, 不能够作为一种能够应用于临床的抗 HIV-1 药物。

2 吐根碱抗病毒作用机制

2.1 基于病毒的抗病毒机制

2.1.1 阻止病毒进入细胞 (表 2) 吐根碱能够阻断 EBOV 的 VLP 进入 HeLa 细胞, 且呈一定的剂量关系, 这表明吐根碱对 EBOV 的 entry 阶段具有阻断作用。作者通过将药物小分子标记荧光标签的方法, 发现吐根碱在吞噬有病毒粒子的内噬体中

含量较高, 并因此推断内噬体中高浓度的吐根碱改变了内噬体中的 pH 值并改变了其结构, 从而影响 EBOV 进入细胞后的复制^[19]。Khandelwal 等^[12]发现吐根碱能够阻断新城疫病毒和牛疱疹病毒 1 型 (BHV-1) 进入细胞, 作者将 Vero 细胞与 MDBK 细胞在 4 °C 环境预冷后, 再将病毒按照感染比 5 (MOI=5) 接种于细胞并继续在 4 °C 环境下吸附 1 h, 随后将培养基换成含有吐根碱的新培养基并于 37 °C 环境中孵育 1 h, 最后将含有吐根碱的培养基换成普通培养基, 一定时间后检测病毒复制情况, 实验结果表明吐根碱能够显著地抑制 NDV 和 BHV-1 进入到相应细胞中。

表 1 吐根碱抗病毒活性总结

| 病毒 | 细胞系 | EC ₅₀ (μmol/L) | CC ₅₀ (μmol/L) | SI 指数 | 体内实验 | 参考文献 |
|-------|---------|---------------------------|---------------------------|-------|--|-------------|
| HCMV | HFF | 0.04 | 8 | 200 | | [17] |
| HSV-1 | HFF | 0.056 | 8 | 143 | | [17] |
| HSV-2 | HFF | 0.033 | 8 | 242 | | [17] |
| MCMV | MEF | 0.036 | 未知 | 未知 | 0.1 mg/kg 抑制病毒在小鼠中复制 | [17] |
| BHV-1 | MDBK | <0.2 | ~7.5 | ~37.5 | | [12] |
| BPXV | Vero | <0.2 | 10 | >50 | 鸡胚 EC ₅₀ =3.03 ng, SI=41.74 | [12] |
| ZIKV | HEK293 | 52.9 | 180 | 3.4 | | |
| | SNB-19 | 29.8 | 86 | 2.9 | 降低小鼠血液中的病毒载量 | [19] |
| | Vero | 8.74 | 未知 | 未知 | | |
| EBoV | Vero E6 | 16.9 | 未知 | 未知 | 感染致死剂量小鼠的生存率提高 | [19, 21-22] |
| PPRV | Vero | <0.2 | 10 | >50 | | [12] |
| NDV | Vero | <0.2 | 10 | >50 | 延缓鸡胚死亡并降低病毒滴度 | [12] |
| HIV-1 | PBMC | 0.022 | 0.1 | <10 | | [23] |
| | GHOST | 600 | 500 | <10 | | |

表 2 吐根碱抗病毒机制总结

| 作用部位 | 抗病毒机制 | 相关病毒 | 参考文献 |
|------------|-------------------|----------------|----------|
| 基于病毒的抗病毒机制 | 阻止病毒进入细胞 | EBOV、NDV、BHV-1 | [12, 19] |
| | 抑制病毒复制酶活性 | DENV、ZIKV | [18-19] |
| | 抑制逆转录酶活性 | HIV-1 | [25-26] |
| 基于宿主的抗病毒机制 | 抑制病毒在细胞中转运 | RV | [27] |
| | 作用于病毒复制所需的细胞内通路蛋白 | HCMV | [17] |

2.1.2 抑制病毒复制酶活性 (表 2) 通过在病毒复制的不同阶段加入药物, 有研究初步探索了吐根碱抗 DENV 的作用机制^[18]。吐根碱并非作用于病毒吸附细胞及其随后的病毒囊膜融合细胞膜进入阶段, 而是病毒进入细胞后的早期复制阶段, 作者通过检测病毒不同时期表达的标志蛋白证实了吐根碱抗 DENV 的作用阶段。而在病毒复制的晚期阶段, 吐根碱对 DENV 的抑制作用微乎其微。通过对病毒正负链 RNA 和病毒蛋白的检测, 作者发现, 吐根碱能够同时抑制病毒正负链 RNA 的合成, 考虑到吐根碱能够抑制细胞内蛋白质的合成^[13], 作者认为吐根碱抑制 DENV 的机制可能是因为其抑制了登革病毒多聚酶的合成作用从而影响了病毒正负链 RNA 的合成, 但未有实验结果直接

证实上述猜想。NS5 蛋白是 ZIKV 增殖过程中的复制酶^[24], Yang 等^[19]运用细胞热转移 (cellular thermal shift assay, CETSA) 的方法发现吐根碱与 NS5 病毒结合后热稳定性增强, 这表明吐根碱能够结合于 NS5 蛋白表面, 并可能通过这样的方式来抑制 NS5 蛋白的功能以达到抑制 ZIKV 复制的目的, 对 NS5 蛋白和吐根碱的结构分析表明 NS5 蛋白的 “N pocket” 与吐根碱可能会以氢键相连, 这是二者能够稳定共存的分子基础, 也是吐根碱和 NS5 结合增强其稳定性并抑制其功能发挥的原因。

2.1.3 抑制逆转录酶活性 (表 2) Tan 等^[25]认为吐根碱抗 HIV-1 的机制在于其能够抑制反转录病毒反转录酶的活性, Chaves 等^[23]证实了上述实

验结果。为了证实吐根碱对具有感染活性的病毒粒子的反转录酶同样具有抑制作用, Aguiar 等^[26]采用了天然内源性逆转录酶 (natural endogenous reverse transcriptase, NERT) 实验: 首先, 将等量的病毒同吐根碱或者其他对照条件下置于 37 °C 2 h, 然后加入 DNase I 和 MgCl₂ 并放入 37 °C 环境中孵育 1 h, 再在该体系中加入 dNTPs 激活反转录酶并置于 37 °C 环境中 3 h, 最后通过 qPCR 的方式检测核酸的产生量。实验结果表明吐根碱对 HIV-1 反转录酶具有抑制作用, 并通过这种方式抑制 HIV-1 的复制。

2.2 基于宿主的抗病毒机制

2.2.1 抑制病毒在细胞中转运 (表 2)

吐根碱具有抑制蛋白质合成的作用, RV 进入胞体感染细胞需要神经细胞内蛋白质的合成^[27], 但是吐根碱抑制 RV 的逆轴突运动并非依赖于吐根碱抑制蛋白质合成的功能。通过视场记录仪不间断地拍摄 RV 在轴突中的运动, 作者发现吐根碱能够降低被吞噬的病毒粒子在轴突中的移动速度和最终移动距离, 并最终阻止病毒粒子沿轴突进入到神经细胞胞体中, 但吐根碱如何降低轴突中病毒粒子的移动速度, 其原因未知^[20]。

2.2.2 作用于病毒复制所需的细胞内通路蛋白 (表 2)

通过逐渐增大吐根碱浓度加压筛选耐药突变病毒的方法, Mukhopadhyay 等^[17]发现吐根碱并不能诱导 HCMV 病毒产生耐药突变株, 所以吐根碱并非作用于病毒本身, 而是作用于细胞中病毒复制所需的细胞成分。疱疹病毒属于 DNA 病毒的一种, 它们会进入到细胞核中进行 DNA 的复制, 吐根碱具有抑制细胞内蛋白质合成的特点, 所以 Mukhopadhyay 等^[17]认为吐根碱这一特性可能是其抑制疱疹病毒增殖的原因。早期报道认为吐根碱主要作用于哺乳动物细胞 RPS14 蛋白来抑制细胞内蛋白质的合成^[28], 这或许是吐根碱能够抑制 HCMV 复制的原因。最后结果表明吐根碱能够促进 RPS14 进入到细胞核中, 并和 P53 一起与病毒 IE2 蛋白竞争性结合 MDM2 蛋白来实现泛素化, 并被转运出细胞核来继续泛素化, 复合体最终由细胞中相应成分降解, P53 蛋白的释放导致细胞凋亡的开始, HCMV 的复制得到了抑制。

2.2.3 吐根碱对细胞增殖与凋亡的影响

国内外学者对吐根碱抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡进行了大量的研究, Foreman 等^[10]研究发现吐根碱作用于膀胱癌细胞株 UMUC3 和 HT1376, 能够显著抑制其增殖, 且具有浓度依赖性, 其半数抑制浓

度 (IC₅₀) 分别为 63 nmol/L、26 nmol/L, 其对正常的尿路上皮细胞几乎没有影响。Moller 等^[29]报道, 500 nmol/L 吐根碱与急性 T 细胞白血病细胞系 Jurkat 作用 48 h 后, 几乎能完全抑制 Jurkat 细胞的增殖。吐根碱同样能够诱导细胞凋亡, Boon-Unge 等^[14]研究结果表明吐根碱通过刺激蛋白磷酸酶 1 (PP1) 下调抗凋亡基因 Bcl-xL mRNA 表达水平的方式促进包括宫颈癌 C33A 细胞、肺癌 A549 细胞等细胞系的凋亡。吐根碱还可以通过激活 caspases-3、caspases-7、caspases-8 或者下调 Mcl-1 的表达诱导细胞的凋亡^[30-32]。吐根碱对细胞生命过程的调控及其对细胞内某些蛋白表达水平的调节必然对细胞的内环境造成影响, 而病毒又依赖于细胞内环境来完成自身的增殖, 因此吐根碱作用于细胞势必会对病毒的增殖造成影响, 这有助于我们更好地理解吐根碱的抗病毒机制。

Khandelwal 等^[12]在吐根碱抑制不同 DNA 与 RNA 病毒的实验中也发现通过逐渐提高药物浓度加压筛选耐药毒株的方式并未获得吐根碱抗性的耐药毒株, 作者认为吐根碱并非作用于这些病毒本身, 遂未造成病毒的耐药突变, 但 PPRV、NDV、BPXV 和 BHV-1 四种病毒基因组复制受到抑制, 这一结果表明吐根碱抗病毒作用机制可能是其影响了细胞的代谢以及增殖过程, 进而影响了病毒复制所需要的微环境, 但其具体作用机制未知。

3 小 结

从中草药中提取筛选具有抗病毒活性的成分, 为抗病毒创新药的发现提供多样性的先导化合物。吐根碱已被证实对多种病毒具有抑制作用^[12, 23, 27], 但是, 吐根碱抗病毒机制还不甚清晰, 还需要深入研究吐根碱的具体靶标及抗病毒分子机制。

参 考 文 献

- [1] Wiegrebbe W, Kramer WJ, Shamma M. The emetine alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 2004, 47 (3): 397-408.
- [2] Battersby AR, Openshaw HT, Wood HCS. The constitution of emetine [J]. *Experientia*, 1949, 5 (3): 114.
- [3] Battersby AR, Openshaw HT. Further evidence regarding the structure of emetine [J]. *Experientia*, 1949, 5 (10): 398.
- [4] Grollman AP. Structural basis for inhibition of protein synthesis by emetine and cycloheximide based on an analogy between ipecac alkaloids and glutarimide antibiotics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1966, 56 (6): 1867-1874.
- [5] Garcia RM, Oliveira LO, Maurilio MA, *et al.* Variation in emetine and cephaeline contents in roots of wild *Ipecac*

- (*Psychotria ipecacuanha*) [J]. *Biochem Systemat Ecol*, 2005, 33 (3): 233-243.
- [6] Waddell W, Banks C, Watson H, *et al.* A report on the treatment of 102 carriers of Amoebic dysentery with emetine bismuth iodide [J]. *Lancet*, 1917, 190 (4899): 73-77.
- [7] Deng L, Dai P, Ciro A, *et al.* Identification of novel anti-poxviral agents: mitoxantrone inhibits vaccinia virus replication by blocking virion assembly [J]. *J Virol*, 2007, 81 (24): 13392-13402.
- [8] Lewishon R. Action of emetine on malignant tumors [J]. *JAMA*, 1918, 70 (1): 9-10.
- [9] Möller M, Weiss J, Wink M. Reduction of cytotoxicity of the alkaloid emetine through P-glycoprotein (MDR1/ABCBI) in human Caco-2 cells and leukemia cell lines [J]. *Planta Med*, 2006, 72 (12): 1121-1126.
- [10] Foreman KE, Jesse JN, Kuo PC, *et al.* Emetine dihydrochloride: a novel therapy for bladder cancer [J]. *J Urol*, 2014, 191 (2): 502-509.
- [11] Bicknell GR, Snowden RT, Cohen GM. Formation of high molecular mass DNA fragments is a marker of apoptosis in the human leukaemic cell line, U937 [J]. *J Cell Sci*, 1994, 107 (Pt 9): 2483-2489.
- [12] Khandelwal N, Chander Y, Rawat KD, *et al.* Emetine inhibits replication of RNA and DNA viruses without generating drug-resistant virus variants [J]. *Antiviral Res*, 2017, 144 (1): 196-204.
- [13] Grollman AP. Inhibitors of protein biosynthesis. V. Effects of emetine on protein and nucleic acid biosynthesis in HeLa cells [J]. *J Biol Chem*, 1968, 243 (15): 4089-4094.
- [14] Boon-Unge K, Yu Q, Zou T, *et al.* Emetine regulates the alternative splicing of Bcl-x through a protein phosphatase 1-dependent mechanism [J]. *Chem Biol*, 2007, 14 (12): 1386-1392.
- [15] Moller M, Herzer K, Wenger T, *et al.* The alkaloid emetine as a promising agent for the induction and enhancement of drug-induced apoptosis in leukemia cells [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18 (3): 737-744.
- [16] Sampieri CL, Nuttall RK, Young DA, *et al.* Activation of p38 and JNK MAPK pathways abrogates requirement for new protein synthesis for phorbol ester mediated induction of select MMP and TIMP genes [J]. *Matrix Biol*, 2008, 27 (2): 128-138.
- [17] Mukhopadhyay R, Roy S, Venkatadri R, *et al.* Efficacy and mechanism of action of low dose emetine against human cytomegalovirus [J]. *Plos Pathog*, 2016, 12 (6): e1005717.
- [18] Low JS, Chen KC, Wu KX, *et al.* Antiviral activity of emetine dihydrochloride against dengue virus infection [J]. *J Antivir Antiretrovir*, 2009, 1 (1): 62-71.
- [19] Yang S, Xu M, Lee EM, *et al.* Emetine inhibits Zika and Ebola virus infections through two molecular mechanisms: inhibiting viral replication and decreasing viral entry [J]. *Cell Discov*, 2018, 4 (1): 31.
- [20] Macgibeny MA, Koyuncu OO, Christoph W, *et al.* Retrograde axonal transport of rabies virus is unaffected by interferon treatment but blocked by emetine locally in axons [J]. *Plos Pathog*, 2018, 14 (7): e1007188.
- [21] Jasenosky LD, Neumann G, Kawaoka Y. Minigenome-based reporter system suitable for high-throughput screening of compounds able to inhibit Ebolavirus replication and/or transcription [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (7): 3007-3010.
- [22] Edwards MR, Pietzsch C, Vausselin T, *et al.* High-throughput minigenome system for identifying small-molecule inhibitors of Ebola virus replication [J]. *ACS Infect Dis*, 2015, 1 (8): 380-387.
- [23] Chaves Valadao AL, Abreu CM, Dias JZ, *et al.* Natural plant alkaloid (emetine) inhibits HIV-1 replication by interfering with reverse transcriptase activity [J]. *Molecules*, 2015, 20 (6): 11474-11489.
- [24] Godoy AS, Lima GM, Oliveira KI, *et al.* Crystal structure of Zika virus NS5 RNA-dependent RNA polymerase [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (2): 14764.
- [25] Tan GT, Kinghorn AD, Hughes SH, *et al.* Psychotrine and its O-methyl ether are selective inhibitors of human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266 (35): 23529-23536.
- [26] Aguiar RS, Costa LJ, Pereira HS, *et al.* Development of a new methodology for screening of human immunodeficiency virus type 1 microbicides based on real-time PCR quantification [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 (2): 638-644.
- [27] Koyuncu OO, Perlman D, Enquist L. Efficient retrograde transport of pseudorabies virus within neurons requires local protein synthesis in axons [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13 (1): 54-66.
- [28] Madjar JJ, Nielsen-Smith K, Frahm M, *et al.* Emetine resistance in Chinese hamster ovary cells is associated with an altered ribosomal protein S14 mRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, 79 (4): 1003-1007.
- [29] Moller M. Characteristics of apoptosis induction by the alkaloid emetine in human tumour cell lines [J]. *Planta Med*, 2007, 73 (13): 1389-1396.
- [30] Miller SC, Huang R, Sakamuru S, *et al.* Identification of known drugs that act as inhibitors of NF-kappaB signaling and their mechanism of action [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79 (9): 1272-1280.
- [31] Mizumoto Y, Kyo S, Kiyono T, *et al.* Activation of NF-kappaB is a novel target of KRAS-induced endometrial carcinogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (6): 1341-1350.
- [32] Zhou HR, Lau AS, Pestka JJ. Role of double-stranded RNA-activated protein kinase R (PKR) in deoxynivalenol-induced ribotoxic stress response [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 74 (2): 335-344.