

抗HIV天然产物研究进展

黄捷*

(福建省微生物研究所, 福建 福州 350007)

[摘要] 近年来, 研究人员从微生物、植物和海洋生物中分离到多种具有抗HIV活性的天然化合物, 其对野生和耐药HIV活性显著, 机制多样, 为克服当前联合抗逆转录病毒治疗存在的耐药性、药物不良反应以及无法清除潜伏病毒库等问题, 以及新型抗HIV-1药物的研发提供了参考。综述了近几年抗HIV天然产物研究新进展。

[关键词] 天然产物; HIV; 耐药性; 作用机制

[中图分类号] R978.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 02-0099-14

Advances in Research on Anti-HIV Natural Products

HUANG Jie

(Fujian Institute of Microbiology, Fuzhou 350007, China)

[Abstract] Recently, many new anti-HIV natural compounds have been isolated from microorganisms, plants and marine organisms. They exhibit variable anti-HIV mechanisms and potent activities against wild strains and drug-resistant HIV mutants. These natural products provide a basis for future anti-HIV drug development to overcome the disadvantages of current combination antiretroviral therapy, including drug resistance, adverse drug reactions and inability to eliminate latent virus reservoirs. The advances in research on anti-HIV natural products have been reviewed in this paper.

[Key words] natural product; HIV; drug resistance; mechanism

自古以来人类就有用微生物、动植物进行疾病治疗的记载, 目前, 包括传统中草药在内的药用植物一直是艾滋病的补充和替代治疗药物, 它们不仅能够抑制 HIV 的复制, 还能改善机体的免疫功能、治疗免疫相关炎症、降低联合抗逆转录病毒药物治疗带来的不良反应、延缓病程、降低死亡风险和提高艾滋病患者的生活质量等^[1-5]。自 20 世纪 90 年代以来, 从自然界中已分离得到许多具有抗 HIV 活性的天然化合物, 如香豆素类、萜烯类、黄酮类、生物碱类、酚类、木脂素类、醌类、皂苷类和氧杂蒽酮类等^[6]。在撒哈拉沙漠以南非洲植物中发现来自 6 个科 10 个属的 12 株植物具有抗 HIV 的作用, 分离出包括木脂素类、植物雌激素、苷类、萜类、皂苷、植物甾醇、黄酮、瑞香烷和生物碱等 20 多种类型的具有抑制 HIV 活性的天然化合物^[7]。2002—2011 年从海洋生物中分离到 132 个具有抗 HIV 活性的天然产物, 主要为生物碱和环缩肽, 其次是大分子化合物如凝集素和多糖^[8]。从中药樟科植物轮叶木姜子中分离到包括倍半萜烯在内的 20 种具有抗 HIV 活性的新化合物^[9]。人们对早期获得的天然化合物已展开进一步研发。来自海洋生物海绵

(*Corticium simplex*) 的甾体生物碱 cortistatin A 的化学合成衍生物二脱氧 cortistatin A (**1**), 其具有独特的靶向 HIV 反式激活子 Tat 而阻断 HIV 转录的作用和抑制 HIV 潜伏病毒库的潜力^[10]。多种植物中均可发现的三萜化合物桦木酸衍生物 bevirimat (MPC-4326, PA457) 是第一个 HIV 成熟抑制剂, 干扰 P25 (CA-SP1) 蛋白裂解为衣壳蛋白 (capsid protein, CA), 造成 P25 的累积, 产生不成熟的病毒颗粒。Zao 等^[11]采用化学半合成的方法, 将咖啡酸或哌嗪引入 bevirimat, 获得了对耐 bevirimat 的 HIV 主要流行株具有很强作用的衍生物, 其中引入咖啡酸的衍生物 18c (**2**) 对耐药株 NL4-3/V370A 的活性是 bevirimat 的 51 倍。来源于海洋无脊椎动物苔藓虫 (*Bugulaneritina*) 的苔藓抑素 (bryostatin-1) 是蛋白激酶 C 激动剂, 体外逆转潜伏 HIV 活性强于其他 HIV 潜伏逆转剂, 已完成随机、双盲、安慰剂对照的寻找剂量的 I 期临床研究 (NCT 02269605)^[12]; 鉴于其活性好且来源匮乏, 科学家已完成其规模化的化学全合成, 满足目前每年的临床需求^[13]。本文对近几年从微生物、植物及海洋生物中发现的具有抗 HIV 活性的天然产物进行综述。

接受日期: 2017-12-15

*通讯作者: 黄捷, 博士, 研究员;

研究方向: 微生物药物研发;

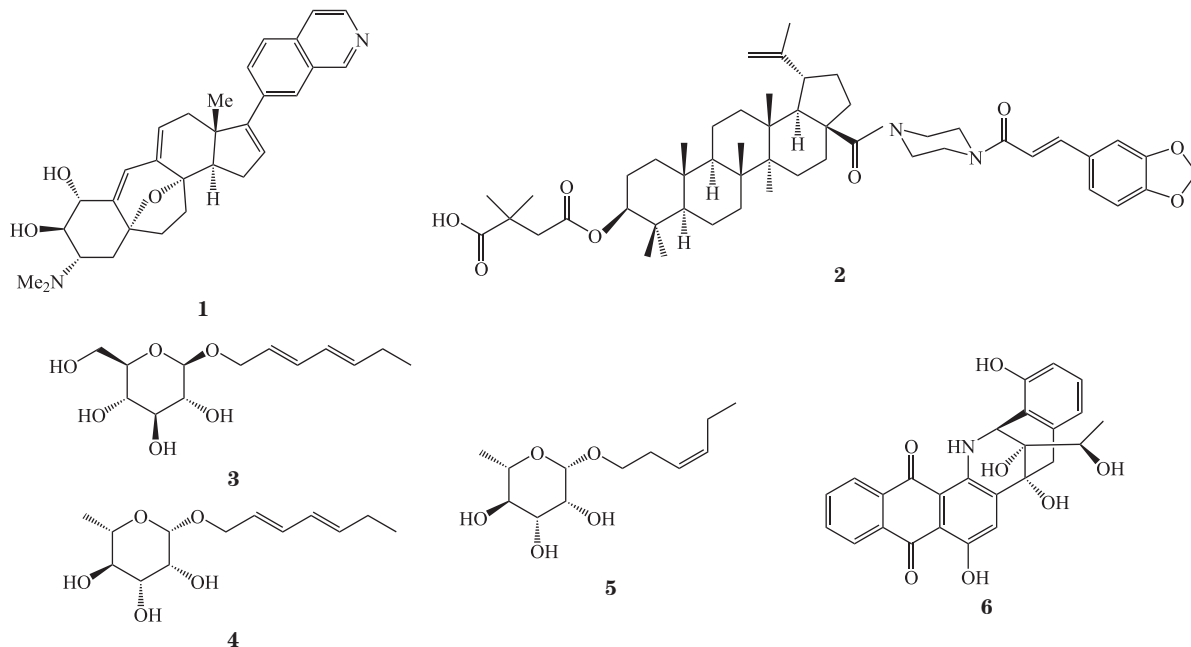
Tel: 0591-83442105; E-mail: xlms2003@163.com

1 具有抗 HIV 活性的微生物代谢产物

1.1 放线菌的代谢产物

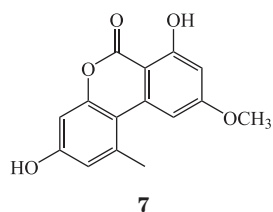
从智利西北高海拔的阿塔卡马沙漠分离的新伦次菌

H45 (*Lentzeasp.* H45) 发酵液中分离出的新二烯和单烯糖苷 lentzeoside C、D 和 E (**3~5**) 具有抑制 HIV-1 整合酶的活性, IC_{50} 分别为 21、16 和 21 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [14]。从地衣 *Cladonia uncialis* 表面的链霉菌 *Streptomyces uncialis* 培养液中分离出烯二炔抗生素 uncialamycin 的氧化产物



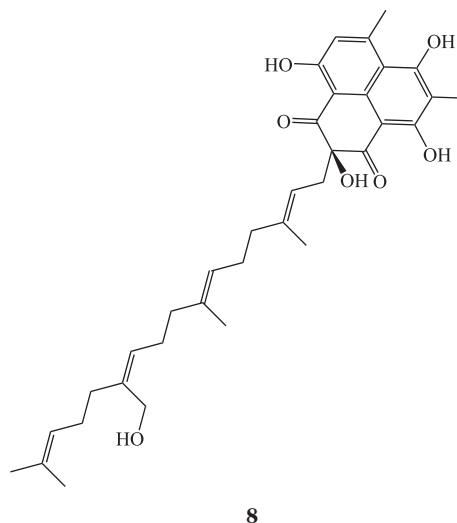
1.2 具有抗HIV活性的真菌代谢产物

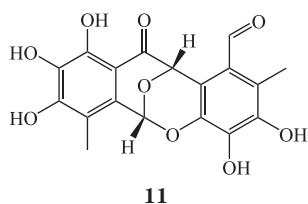
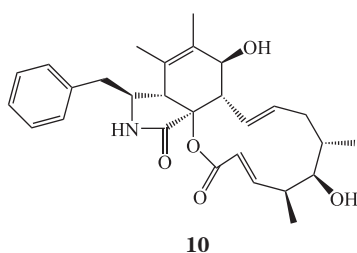
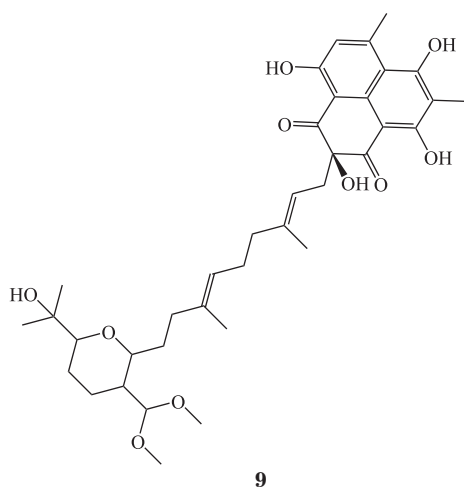
1.2.1 植物内生真菌的代谢产物 植物内生真菌次盘孢属菌株 (*Colletotrichum* sp.) 的代谢产物格链孢酚-5-*O*-甲基酯 (AME, **7**) 通过破坏病毒 DNA 的核输入抑制病毒整合前的步骤。共聚焦显微镜显示, 它特异性地阻断了 HIV-1 整合酶及整合前复合体的核输入, 但对 $\alpha\beta$ 蛋白输入和 β 蛋白介导的一般核输入途径没有影响。AME 对雷特韦格抗性株的抑制活性甚至比对野生株的抑制活性更强。它具有广谱的抗 HIV 活性, 既能抑制不同细胞系中 HIV-1 的感染, 也可抑制不同 HIV-1 株对同一细胞株的感染。AME 抑制 HIV-1 感染的 ED_{50} 为 30.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 大大低于 392.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 50% 细胞毒浓度 (50% cytotoxic concentration, CC_{50})。AME 的作用提示, 病毒 DNA 的核输入可以作为 HIV 治疗的靶点 [16]。



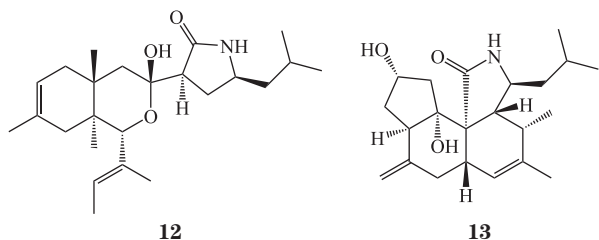
unciaphenol (**6**), 该化合物抑制 HIV-1_{NL4.3} 在 CEM-GXR 细胞复制的 EC_{50} 为 9.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 且没有细胞毒性。对茛地那韦 (indinavir)、依非韦伦 (efavirenz) 和雷特格韦 (raltegravir) 耐药株有效, EC_{50} 分别为 14.1、13.6 和 6.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [15]。

从药用植物南五味子 (*Kadsura longipedunculata*) 内生曲霉菌 (*Aspergillus* sp. CPCC400735) 的大米培养物中分离的茛酮衍生物 asperphenalenone A (**8**) 和 D (罕见的由线型双萜衍生物通过 C-C 键连接茛酮的衍生物, **9**)、细胞松弛素 (**10**) 和苯衍生物 (**11**) 表现出很强的抗 HIV-1 活性, IC_{50} 分别为 4.5、2.4、9.2 和 6.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 致半数细胞毒性所需浓度 (CC_{50}) 高于 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [17]。



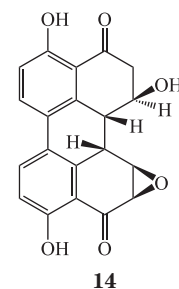


药用植物刺果番荔枝 (*Annona muricata*) 内生真菌黑团孢属菌株 (*Periconia* sp.) 的代谢产物 pericoannosin A (**12**) 和细胞松弛素 periconiasin D (**13**) 具有抗 HIV 活性, IC_{50} 分别为 69.6 和 $29.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [18]。

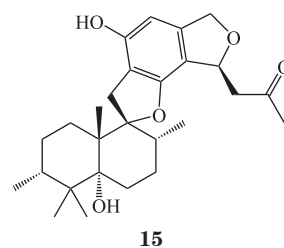


加利福利亚索诺兰沙漠植物艾氏栎 (*Quercus emoryi*) 树干内生极细链格孢菌 (*Alternaria tenuissima* QUE1Se) 乙酯抽提液中分离出的 altertoxin 类新化合物 altertoxin V (**14**) 抑制 HIV-1 复制的 IC_{50} 为 $0.09 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 在 $0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下几乎能够抑制所有病毒的复制, 其结构中的环氧四氢萘酮 (epoxytetralone) 和 [1, 1'-二苯]-4, 4'-二酚是化合物发挥活性的关键基团。虽然 altertoxin V 治疗窗窄, 但环氧四氢萘酮可作为开发高效低毒抗

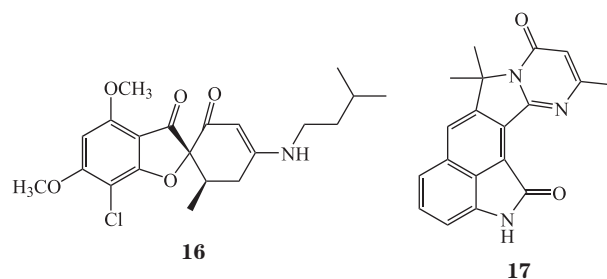
HIV 药物的结构骨架 [19]。



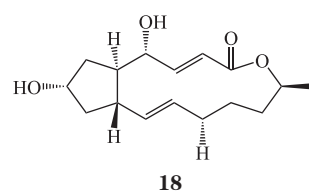
1.2.2 其他真菌的代谢产物 从葡萄穗霉 (*Stachybotrys chartarum* CGMCC 3.5365) 的代谢物中分离的苯螺环烷类化合物 stachybotrysins G (**15**) 是第一次发现的含一个丙酮基团的异苯并四氢咪喃环化合物, 抑制 HIV-1 的 IC_{50} 为 $18.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [20]。



灰黄青霉 (*Penicillium griseofulvum* CPC 400528) 的代谢产物 4'-去甲基-4'-N-异戊基异灰黄霉素 (**16**) 和 2-去甲基环苯并酰胺 E (**17**) 具有抗 HIV-1 活性, IC_{50} 分别为 33.2 和 $20.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该新灰黄霉素衍生物是从自然界分离到的第一个含氮的天然灰黄霉素 [21]。

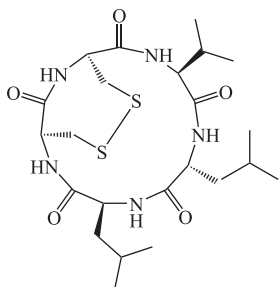


青霉菌 (*Penicillium* sp. DT-F29) 发酵代谢产物中分离的布雷菲德菌素 A (**18**) 具有重新激活潜伏的 HIV 的活性, EC_{50} 为 $0.03 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [22]。

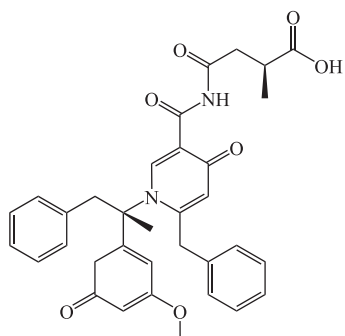


从海洋黑曲霉 (*Aspergillus niger* SCSIO Jcsw6F30) 代谢产物中分离的畸形素 C (malformin C, **19**) 具有很

强的抑制 HIV-1_{SF162} 感染 TZM-bl 细胞的活性, IC₅₀ 为 1.4 μmol·L⁻¹, 选择指数 (selectivity index, SI) 为 11.4; 新的含 2-苄基吡啶-4-酮的化合物 aspermigrin C (20) 也具有抑制 HIV-1 的活性, IC₅₀ 为 4.7 μmol·L⁻¹, SI 为 7.5^[23]。

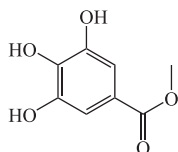


19



20

研究人员采用乙醇和乙酸乙酯首次从食用蘑菇黄伞 (*Pholiota adiposa*) 中提取出抗氧化剂甲基没食子酸 (methyl gallate, 21), 其对 TZM-BL 细胞内 HIV-1 复制有很强的抑制作用, IC₅₀ 为 11.9 μmol·L⁻¹, 且对细胞的毒性低, 200 μmol·L⁻¹ 浓度下 90% 细胞存活。该化合物抑制病毒进入细胞的过程, 对 HIV-1 生命周期关键酶起抑制作用。抑制病毒逆转录酶和整合酶活性的 IC₅₀ 分别为 80.1 和 228.5 μmol·L⁻¹, 在 10 mmol·L⁻¹ 下对蛋白酶活性的抑制率为 17%, 强于对照药物抑肽素 A (pepstatin A)。此外, 它还能降低由过氧化氢刺激引起的 HIV-1 启动子激活。HIV-1 LTR 中存在核转录因子 κB (NF-κB) 靶位序列。免疫印迹试验表明, 该化合物通过抑制 NF-κB (P65) 转位至核以及 IκB (NF-κB 抑制因子) 在细胞中的降解, 抑制由过氧化氢刺激的 NF-κB 通路的活化^[24]。



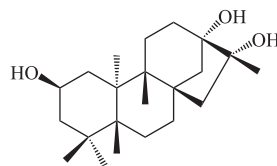
21

2 来源于植物的具有抗HIV活性的天然产物

2.1 萜类化合物

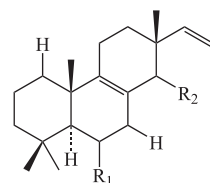
萜类化合物是一类重要的天然产物, 结构多样, 广泛存在于微生物和动植物中。已报道多种萜类化合物具有抗 HIV 的活性, 它们的主要作用机制包括抑制 HIV 逆转录酶、蛋白酶的活性, 抑制 HIV 的复制, 阻止 HIV 进入宿主细胞并在宿主细胞内成熟, 抑制合胞体生成以及提高机体免疫力等^[25]。

Henrin A (22) 是新的 ent-贝壳杉烷二萜 (ent-kaurane diterpene), 分离自蕨类植物 *Pteris henryi* 的叶, 其抑制 HIV-1 复制的 IC₅₀ 为 9.1 μmol·L⁻¹, SI 为 12.2。Henrin A 由于结构上没有 α, β-不饱和酮基, 因此与其他许多贝壳杉烷类化合物不同, 细胞毒性较小^[26]。

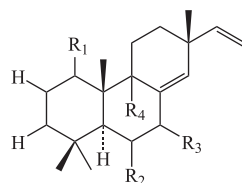


22

研究人员从用于 HIV/AIDS 及 HIV 相关疾病治疗的缅甸药用植物紫花山柰 (*Kaempferia pulchra*) 根状茎的氯仿提取液中分离出 7 个具有抗 HIV 病毒蛋白 R (VPr) 活性的异海松烷二萜类化合物 kaempulchraols B、D、G、Q、T、U 和 W (23~29), 其中 kaempulchraols B、D、G 和 U 属异海松酸-8(9),15-二烯化合物, kaempulchraols Q、T 和 W 属异海松酸-8(14),15-二烯化合物。它们对 VPr 的抑制浓度在 1.56~6.25 μmol·L⁻¹, 几乎没有细胞毒性。构效关系研究表明, 异海松酸-8(9),15-二烯骨架上的 C6 和 C14 位 β-羟基及异海松酸-8(14),15-二烯骨架 C1 或 C7 上的 α-OAc (α-乙酸) 是抑制 VPr 的关键药效基团^[27]。

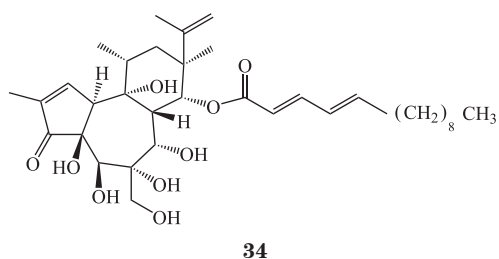
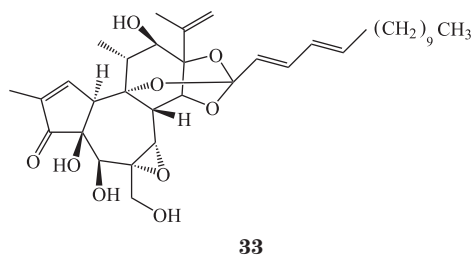
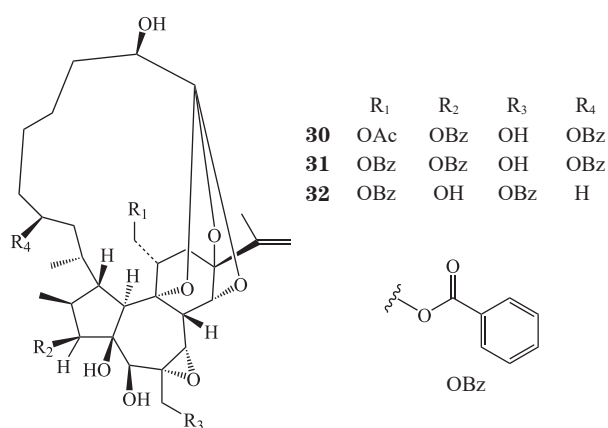


	R ₁	R ₂
23	β-OH	β-OMe
24	β-OH	β-OH
25	β-OH	=O
28	H	α-OH



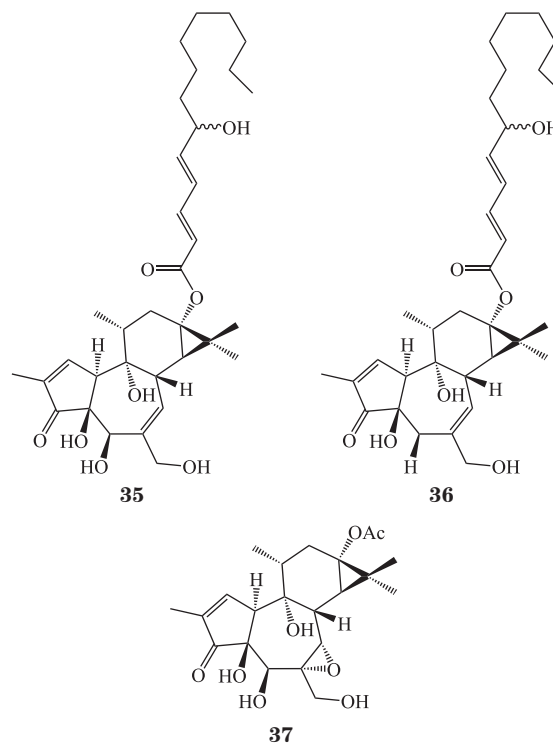
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
26	α-OAc	β-OH	H	α-H
27	H	β-OH	α-OAc	α-H
29	H	β-OH	β-OH	α-OH

从狼毒 (*Stellera chamaejasme*) 根的石油醚提取物中分离出具有抗 HIV-1 活性的 7 个新瑞香烷二萜——狼毒酯 stellaralides D~J。结构为 1 α -烷基瑞香烷二萜的 stellaralides F、G 和 H (**30~32**) 抗 HIV-1 活性最强, EC_{50} 分别为 0.93、0.73 和 0.98 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 强于齐多夫定 (AZT, EC_{50} 为 32 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), SI 高于 12 900; 结构为瑞香烷毒素二萜的 stellaralides I 和 H (**33~34**) 活性次之, EC_{50} 分别为 120 和 44 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 高于 100; 含 2,4-环氧基团和酮环的 stellaralides D 和 E 活性最弱, SI 低于 50。构效关系分析表明, 天然 A 环的存在提高了化合物抑制 HIV-1 的活性, 而含环戊烷 A 环化合物的活性强于含环戊烯酮或环戊酮 A 环的化合物^[28]。

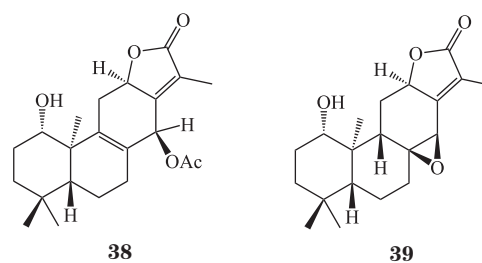


3 个新巴豆烷二萜化合物 (excoecafolins A~C) 分离自云南土沉香 *Excoecaria acerifolia* Didr 的乙酸乙酯提取物。Excoecafolins B 和 C (**35~36**) 抗 HIV-1 的 EC_{50} 分别为 0.036 和 0.046 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 分别为 431.1 和 298.7; Excoecafolins A (**37**) 由于不存在脂肪酰基基团, 抗 HIV-1 的活性稍弱, EC_{50} 为 0.258 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 高于

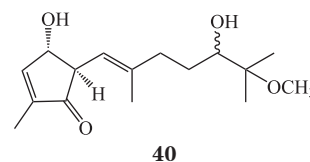
1 836.9; 脂肪酰基和邻位酯是抗 HIV 的关键基团^[29]。



从金刚纂 (*Euphorbia neriifolia* Linn.) 中提取的二萜类松香烷化合物 eurifoloid E 和 F (**38~39**) 具有抗 HIV 活性, EC_{50} 分别为 3.58 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (SI=8.6) 和 7.40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (SI=10.3)^[30]。



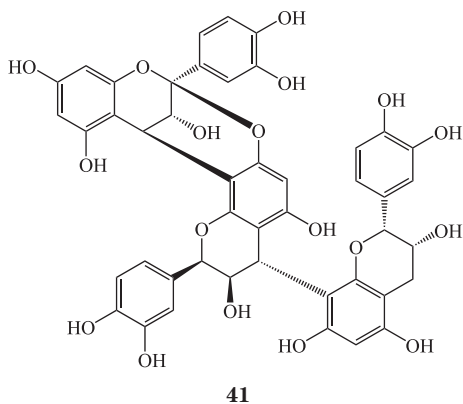
从越南的轮叶木姜子 (*Litsea verticillata* Hance) 中分离到新的倍半萜烯丁烯酸内酯化合物 litseaverticillols L/M (**40**), 是 litseaverticillols L 和 litseaverticillols M 的 1:1 混合物, 其抑制 HIV-1 复制的 IC_{50} 为 49.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 在 70 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 下无细胞毒性^[9]。



2.2 多酚类

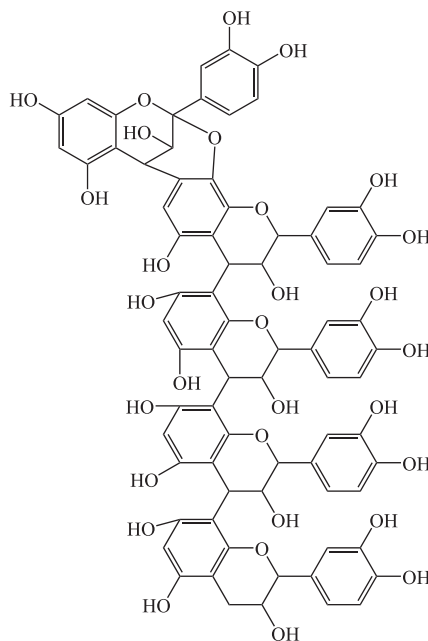
新化合物 A 型原花青素多酚的三聚体 (**41**) 和五聚体 (**42**) 来自肉桂 (*Cinnamomum zylanicum*) 树皮

的乙醇提取物。三聚体具有很强的抗 HIV-1 的活性。MAGI 细胞分析表明, 三聚体对 HIV_{LAI} 和 HIV_{NL4-3} 的 EC₅₀ 分别为 3.9 和 3.2 μmol·L⁻¹, CC₅₀ 为 96 和 115.7 μmol·L⁻¹, 均无细胞毒性。采用 PHA-P 活化的外周血单核淋巴细胞 (PBMCs) 分析表明, 三聚体对临床主要分离株 (含流行于发展中国家的 C 亚型分离株 981N017) 的 EC₅₀ 在 0.8~7 μmol·L⁻¹, 对 HIV_{LAI} 的 EC₅₀ 为 4.6 μmol·L⁻¹。作用机制研究表明, 三聚体能够与 HIV-1 表面的糖蛋白 gp120 结合, 并阻止 gp120 与细胞表面的 HIV 附着分子硫酸乙酰肝素 (HS) 结合, IC₅₀ 为 7.5 μmol·L⁻¹。此外, 0.04~0.46 μmol·L⁻¹ 的三聚体还能够阻滞受 HIV-1 感染的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞表面的 Tim 和 PD-1 上调, 具有限制 T 细胞枯竭的作用。三聚体是首个被发现的可抑制病毒包膜糖蛋白的天然产物。虽然五聚体没有抗 HIV-1 活性, 但五聚体和三聚体的混合物 IND02 除了与三聚体一样能够阻止 gp120 与细胞表面的 HIV 附着分子 HS 结合 (IC₅₀ 为 7 μmol·L⁻¹) 外, 还能够阻断 gp120 与 CD4 的结合, 抑制 R5-tropic 和 X4-tropic 型病毒的 gp120 与 CD4 相互作用的 IC₅₀ 分别为 21.5 和 20 μmol·L⁻¹; 阻断 gp120 的共受体位点, 抑制 X4-tropic 和 R5-tropic 型病毒包膜与 mAb17 抗体相互作用的 IC₅₀ 分别为 8.5 和 16 μmol·L⁻¹[31]。



灰白岩蔷薇 (*Cistus incamus*) 提取物 (CYSTUS052[®]) 具有抗各种临床 HIV-1 和 HIV-2 株, 特别是多药耐药 HIV 的活性。在 LC5-RIC 细胞模型中, 提取物对不同 HIV 株 (包括多药耐药株 HIV-1_{V13-03413B}) 的 EC₅₀ 为 5.4~15.1 mg·L⁻¹, 在 PBMCs 模型中, 提取物抑制 HIV-1_{LAI} 和 HIV-1_{IO_{MVP5180-91}} 的 EC₅₀ 分别为 20.0 和 4.9 mg·L⁻¹。富集提取物的多酚进行抗 HIV-1 测定, 其 EC₅₀ 在 0.7~2.0 mg·L⁻¹, 是提取物的 5 倍, 对 HIV-1_{V13-03413B} 的 EC₅₀ 为 1.9 mg·L⁻¹, 提示该提取物的抗 HIV-1 活性是由多酚化合物

起作用。而且多酚部分的细胞毒性更低, 对 PBMCs 的 CC₅₀ 高于 1 200 mg·L⁻¹。作用机制研究表明, 提取物作用于病毒的 gp120, 阻断其介导的病毒与宿主细胞表面肝素的结合, 从而阻止病毒进入宿主细胞。研究还发现, 长期使用提取物治疗病毒不会产生耐药 [32]。



42

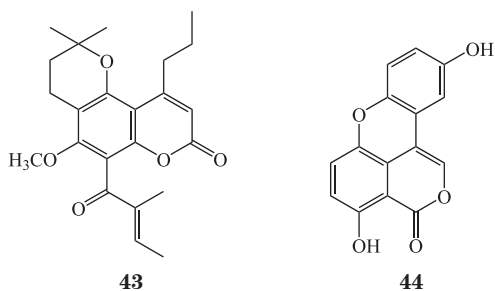
来自药用植物 *Pelargonium sidoides* 的根提取物已被德国认证为草药 EPs[®] 7630, 其安全性已通过众多的临床验证。研究表明, *Pelargonium sidoides* 提取物能够保护 PBMCs 和巨噬细胞免受包括临床分离株在内的各种 X4 和 R5-tropic HIV-1 株的感染: 如抑制病毒早期蛋白 Tat 和 Rev 表达阶段的 EC₅₀ 为 8.13 mg·L⁻¹, 抑制病毒粒子释放阶段的 EC₅₀ 为 8.00 mg·L⁻¹; 抑制 HIV-1_{LAI} 对 PBMCs 感染的 EC₅₀ 为 5.70 mg·L⁻¹, 抑制 HIV_{NL4-3} 对巨噬细胞感染的 EC₅₀ 为 8.27 mg·L⁻¹; 抑制临床 HIV-1 分离株 P-891、CH077 和 STCOR1 感染的 EC₅₀ 低于 6.0 mg·L⁻¹。作用机制研究表明, 提取液通过干扰 HIV-1 包膜蛋白的功能阻滞病毒进入宿主细胞, 抑制 HIV-1 对宿主细胞的黏附。此外, 研究还表明, 提取液抗 HIV-1 作用是由其中的多酚成分介导, 多酚成分对包括临床分离株在内的 HIV 株的 EC₅₀ 低于 7 mg·L⁻¹, 与提取液的 EC₅₀ 相当; 而且, 多酚部分对外周血淋巴细胞的毒性非常低, CC₅₀ 大于 1 200 mg·L⁻¹, 高于提取液 (CC₅₀ 大于 250 mg·L⁻¹), 治疗指数为 324 [33]。

2.3 香豆素类

分离自巴西海棠木 (*Calophyllum brasiliense*) 树

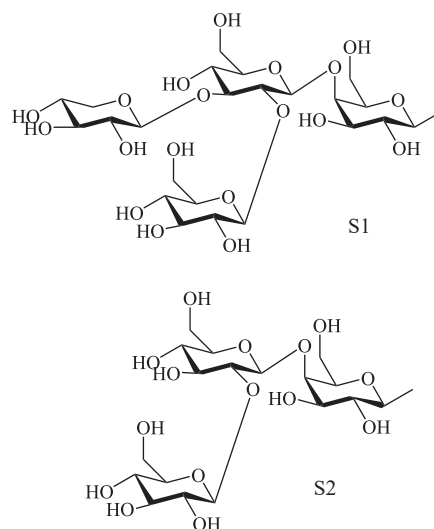
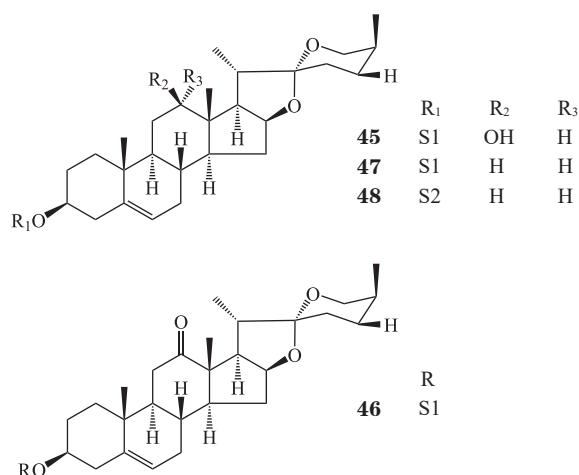
皮的三环香豆素 GUT-70 (**43**) 抑制 HIV-1 病毒感染宿主细胞具有双重作用机制：其一，通过抑制 NF- κ B p65 的核转位抑制 HIV_{NL4-3} 在 CD4⁺ 细胞的复制，EC₅₀ 为 3.4 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [34]。其二，抑制 HIV-1 病毒对细胞的入侵。GUT-70 不仅能够剂量依赖性降低 MOLT-4 和 PM1-CCR5 T 细胞系的膜流动性、抑制病毒包膜与细胞膜的融合，还能下调细胞表面 CD4、CCR5 和 CXCR4 的表达，使细胞内的病毒 p24 蛋白及整合入宿主细胞基因组的病毒 DNA 减少 [35]。

从中草药黑三棱科三棱 (*Sparganium stoloniferum*) 中提取出的 sparstolonin B (**44**，结构特征为氧杂蒽酮和异香豆素) 具有很强的抗 HIV-1 的活性，在 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下即可明显抑制病毒复制，抑制病毒转录需要 TAR 结构域的存在。Sparstolonin B 与 AZT 具有协同抗 HIV-1 的作用，无细胞毒性 [36]。

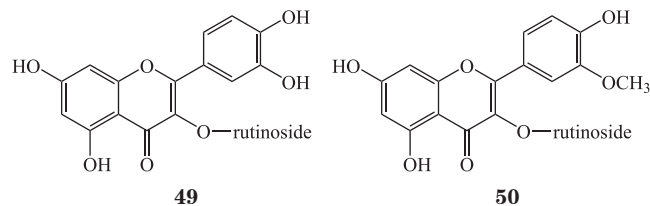


2.4 糖苷类

从铃兰科软叶蜘蛛抱蛋 (*Aspidistra typical* Baill) 根状茎中分离出的含螺旋甾烷醇皂苷化合物 25S-atropuroside H (**45**)、neospidistrin (**46**)、25S-aspidistrin (**47**) 和 25S-neosibiricoside D (**48**) 具有抗 HIV-1 活性，在 30 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对 HIV-1 复制的抑制率分别达到 95.1%、99.9%、99.9% 和 98.5% [37]。



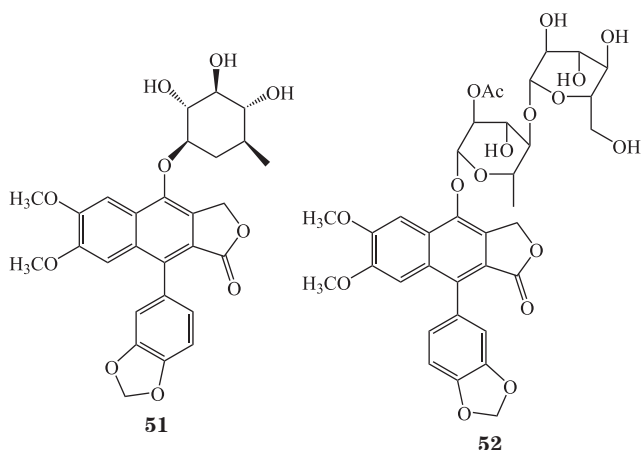
从非洲直立黄细心 (*Boerhavia erecta* L.) 茎提取物中分离出具有抗 HIV 整合酶活性的葡萄糖苷类物质 槲皮黄酮-3-O-芸香糖苷 (**49**) 和 异鼠李亭-3-O-芸香糖苷 (**50**)，其抑制 HIV 整合酶的 IC₅₀ 分别为 10 和 22 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ [38]。



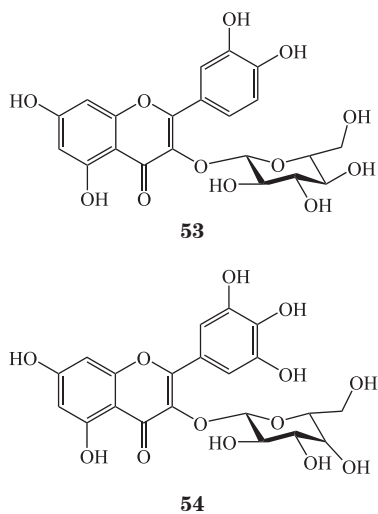
爵床科 (*Acanthaceae*) 小驳骨 (*Justicia gendarussa*) 是药用植物，在亚洲国家用于各种疾病的治疗。研究人员从越南小驳骨的茎和根的抽提液中分离出芳基萘木脂素糖苷 patentiflorin A (**51**)。该化合物具有很强的抗 HIV 作用，抑制 HIV 复制的 IC₅₀ 为 26.3 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，活性强于 AZT。进一步分析表明，patentiflorin A 对临床分离株 BAL 和 SF162 (M-Tropic 型)、LAV0.04 (T-Tropic 型) 以及 89.6 (dual tropic 型) 也具有很强的抑制作用，IC₅₀ 分别为 30、37、24 和 32 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，强于 AZT (IC₅₀ 分别为 77、85、79 和 95 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)；对核苷酸逆转录酶和非核苷酸逆转录酶抗性分离株 HIV-1₁₆₁₇₋₁ (AZT 类似物耐药株) 和 HIV-1_{N119} (奈韦拉平类似物耐药株) 的抑制活性也很强，IC₅₀ 分别为 61 和 47 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。作用机制研究表明，patentiflorin A 为强效逆转录酶抑制剂，抑制病毒早期和晚期的逆转录，在 0.005 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下，病毒基因表达下降了 75% 以上。Patentiflorin A 的细胞毒性弱，CC₅₀ 为 75 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。构效关系研究表明，patentiflorin A 结构中异鼠李糖吡

喃糖氧基团是维持芳基萘木脂素糖苷类化合物高效抗 HIV-1 的关键基团。Patentiflorin A 是目前报道的活性最强的芳基萘木脂素糖苷类化合物^[39]。

从小驳骨的树干和树皮中还分离出具有很强抗 HIV-1 活性的新木酚苷类 (arylnaphthalide lignans glycosides) 化合物 justiprocumins B (**52**)，它对临床分离株 BAL、SF162、LAV0.04 和 89.6 的 IC_{50} 分别为 15、14、21 和 15 $nmol \cdot L^{-1}$ ，强于 AZT；对耐药株 HIV-1₁₆₁₇₋₁ 和 HIV-1_{N119} 的 IC_{50} 分别为 185 和 495 $nmol \cdot L^{-1}$ ^[40]。

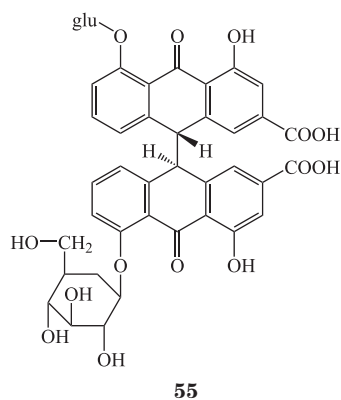


黄药子 (*Dioscorea bulbifera* L.) 是泰国的传统药物。从黄药子的水相中分离出的槲皮黄酮-3-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (**53**) 和槲皮黄酮-3-*O*- β -D-半乳糖苷 (**54**) 具有抑制 HIV-1 整合酶的活性， IC_{50} 分别为 19.39 和 21.80 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 。它们均作用于整合酶的催化三元素 (catalytic triad)、柔性环和 Mg^{2+} 。化合物中的糖基是抑制整合酶活性的关键基团^[41]。



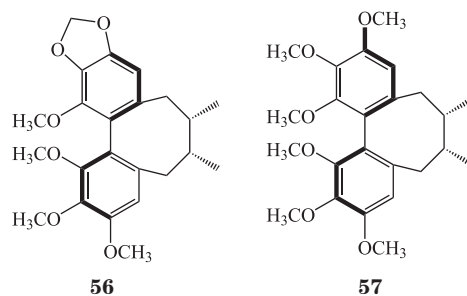
中药大黄 *Rheum palmatum* L. 和 *R. officinale* Baill. 提取液具有抑制 HIV-1 逆转录相关的 RNA 酶 H 的活性，

IC_{50} 分别为 0.9 和 0.25 $mg \cdot L^{-1}$ 。从大黄提取出的番泻叶苷 A (**55**) 对逆转录过程的 RNA 酶 H 和 RNA 依赖的 DNA 聚合酶 (RDDP) 均具有抑制活性， IC_{50} 分别为 1.9 和 5.3 $\mu mol \cdot L^{-1}$ ，此外它还具有 HIV-1 整合酶抑制活性， IC_{50} 为 3.8 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 。番泻叶苷 A 抑制细胞内病毒复制的 EC_{50} 为 9 $\mu mol \cdot L^{-1}$ ，在该浓度下没有细胞毒性，它主要靶向 HIV-1 的逆转录过程，抑制病毒在宿主细胞内复制^[42]。

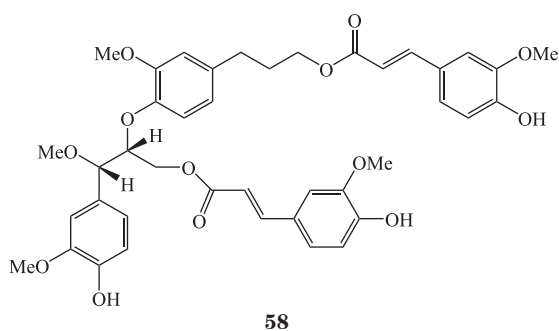


2.5 木酚素

从中药五味子 (*Schisandra chinensis*) 果实中获得的五味子素 (schisandrin) B (**56**) 和去氧五味子素 (deoxyschisandrin, **57**) 可选择性地抑制 HIV-1 RDDP 的活性， IC_{50} 分别为 29 和 34.5 $\mu mol \cdot L^{-1}$ ；构效关系研究表明，环辛二烯基团是关键药效基团。此外，五味子素 B 抑制病毒早期阶段复制的 EC_{50} 为 15 $\mu mol \cdot L^{-1}$ ， CC_{50} 高于 100 $\mu mol \cdot L^{-1}$ ，SI 高于 6；抑制非核苷酸逆转录酶耐药突变株 RDDP 活性的 IC_{50} 是野生株的 2~3 倍。因此，这 2 个化合物或可作为新的化合物骨架，用于半合成新型 HIV-1 逆转录酶抑制剂^[43]。

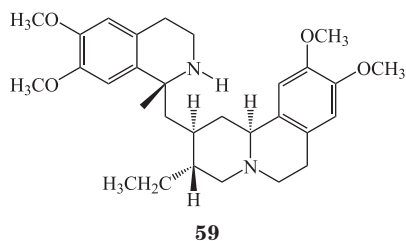


从黄苞大戟 (*Euphorbia sikkimensis*) 的气生部分分离出的镜面对映体新化合物 (\pm)-赤型-7'-甲基肉木酚素 E (**58**) 具有抗 HIV-1 的活性， EC_{50} 分别为 6.3 和 5.3 $\mu mol \cdot L^{-1}$ ^[44]。

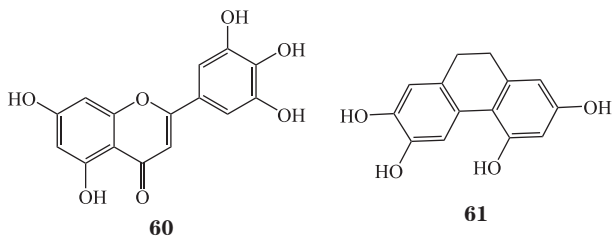


2.6 其他结构类型的天然产物

土根生物碱 (ipecac alkaloids) 是药用九节属植物 *Psychotria ipecacuanha* 的代谢产物, 土根碱 (emetine, **59**) 是土根的主要生物碱。早期研究就已发现土根碱具有抑制 HIV-1 逆转录酶的活性。Chaves Valadão 等^[45] 进一步研究表明, $0.01 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 土根碱对逆转录酶活性的体外抑制率为 50%。在无细胞体系中, $14.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 土根碱能够降低 90% cDNA 的合成量。 $0.36 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 土根碱可阻断 90% HIV_{NL4-3-Lus} 和逆转录酶抗性 M184V 突变株对 GHOST 细胞的感染, EC_{50} 为 $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 治疗指数为 10; $0.03 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 土根碱抑制 80% HIV_{NL4-3-Lus} 和 M184V 突变株对外周血单个核细胞 (PMBCs) 的感染, EC_{50} 为 $0.012 \sim 0.03 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。土根碱细胞毒性较低。

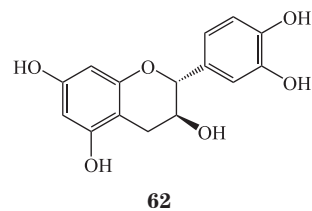


杨梅酮 (myricen, **60**) 和 2, 4, 6, 7-四羟基-9, 10-二氢菲 (**61**) 是从黄药子的乙酯相中分离出的 HIV-1 整合酶抑制剂, IC_{50} 分别为 3.15 和 $14.20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。杨梅酮中的没食子酰基和 2, 4, 6, 7-四羟基-9, 10-二氢菲中的儿茶酚是抑制整合酶活性的关键基团^[41]。

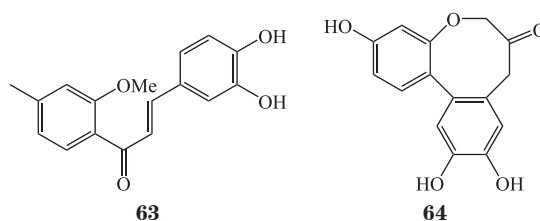


从黄豆素 (*Albizia procera*) 乙酸乙酯提取物中获得的 (+)-儿茶酸 (**62**) 也具有抑制整合酶的活性,

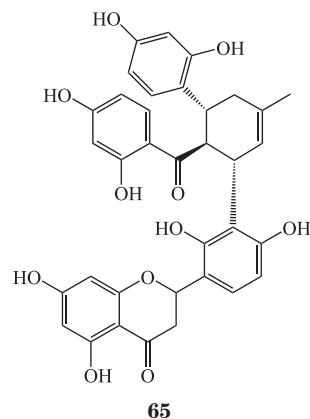
IC_{50} 为 $46.3 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[46]。



苏木查尔酮 (sappanchalcone, **63**) 和原巴西苏木素 (protosappanin A, **64**) 分离自传统泰药植物苏木 (*Caesalpinia sappan*) 的芯材和根的乙醇提取物, 它们抑制 HIV-1 整合酶活性的 IC_{50} 分别为 2.3 和 $12.6 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。构效关系研究表明, 化学结构中的邻位羟基是它们发挥活性作用的关键基团^[47]。



前期研究发现^[48], 从植物黑桑 (*Morus nigra*) 根的提取液中分离的 Kuwanon-L (**65**) 具有抑制 HIV-1 整合酶的活性, 是整合酶变构抑制剂, 作用于整合酶的蔗糖结合结构域, 抑制整合酶与细胞的 LEDGF (lens epithelium-derived growth factor) /p75 蛋白结合的 IC_{50} 为 $22 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抑制细胞中 HIV-1_{NL4-3} 复制的 EC_{50} 为 $1.9 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, CC_{50} 高于 $20 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。随后的研究发现^[49], Kuwanon-L 还能抑制逆转录过程中 2 个关键酶——RDDP 和 RNA 酶 H 的活性, IC_{50} 分别为 0.99 和 $0.57 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 低于 RNA 酶 H 抑制剂 RDS1759 (IC_{50} 为 $7.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。Kuwanon-L 是首个被发现的能够同时抑制 HIV 整合酶与逆转录相关酶活性的化合物。

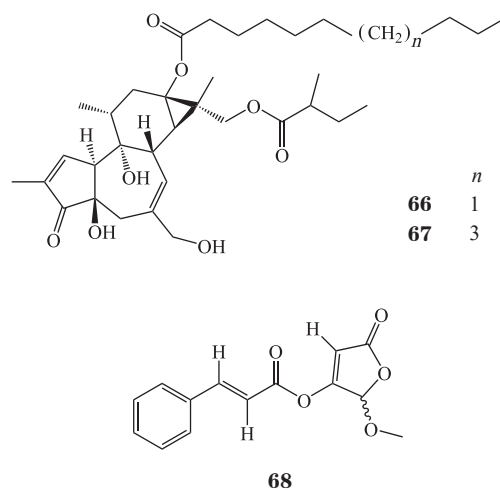


巴豆属植物 *Croton megalobotrys* Müll Arg. 是非洲

三步法治疗 HIV-1 感染第 3 步使用的药用植物，其树皮提取液 (mukungulu) 能够诱导 J-lat 细胞中潜伏的 HIV-1 表达。综合评价表明，mukungulu 诱导 HIV-1 原病毒基因表达水平接近已知的潜伏逆转剂 (latency reversal agents, LRAs) prostratin, 毒性与 prostratin 相当。与已知不同作用机制的 LRAs 以及泛蛋白激酶 C (pan-PKC) 抑制剂共孵育研究表明，Mukungulu 中存在 PKC 激活剂的活性成分，通过激活 PKC 信号通路诱导前病毒基因的表达。从 mukungulu 分离出了 2 个新的 prostratin/佛波酯衍生物 namushen 1 和 2 (66~67)，其为发挥药效作用的主要成分，诱导 J-lat 细胞中潜伏 HIV-1 表达的活性与佛波酯相当，介于 prostratin 与佛波酯 12-十四酸盐 13-乙酸 (PMA) 之间，毒性更接近 PMA。共孵育研究也证明 namushen 1 和 2 为 PKC 抑制剂^[50]。

从蓼属植物 *Polygonum glabrum* 气生部分甲醇提取物中分离出新天然产物 (-)-2-甲氧基-2-丁烯酸内

酯-3-肉桂酸 (68)，该化合物具有抑制 TZM-bl 细胞中 HIV-1 (UG070) (X4, 亚型 D) 和 HIV-1 (VB59) (R5, 亚型 C) 复制的作用，IC₅₀ 为 15.68~22.43 mg·L⁻¹[51]。



现将植物来源的具有抗 HIV 活性的天然产物进行总结，如表 1 所示。

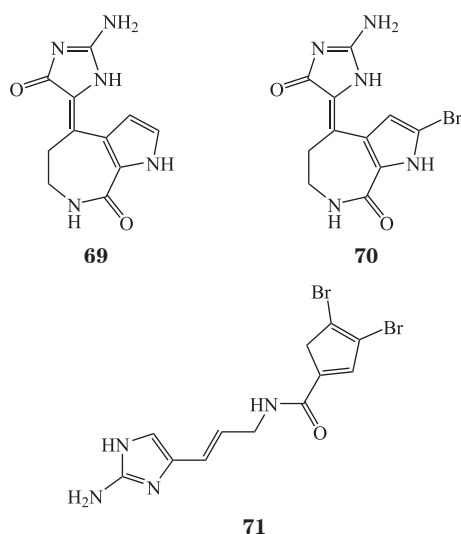
表1 来源于植物的具有抗HIV活性的主要天然产物

Table 1 Major anti-HIV natural products of plant origin

化合物类别	化合物名称	来源	活性
萜类	henrin A	蕨类 (<i>Pteris henryi</i>) 叶	抑制HIV复制的IC ₅₀ 为9.1 mol·L ⁻¹ , SI为12.2
	stelleralides F、G和H	狼毒 (<i>Stellera chamaejasme</i>) 根	抑制HIV的EC ₅₀ 分别为0.93、0.73和0.98 nmol·L ⁻¹ , SI>10 000
	excoecafolins B、C和A	<i>Excoecaria acertifolia</i> Didr	抑制HIV的EC ₅₀ 分别为0.036、0.046和0.258 μmol·L ⁻¹ , SI分别为431.1、298.7和高于1 836.9
	eurifoloid E、F	<i>Euphorbia neriifolia</i>	抑制HIV的EC ₅₀ 分别为3.58和7.40 μmol·L ⁻¹ , SI分别为8.6和10.3
多酚类	原花青素多酚三聚体	肉桂 (<i>Cinnamomum zylanicum</i>) 树皮	抑制HIV的EC ₅₀ 为0.8~7 μmol·L ⁻¹
香豆素类	三环香豆素GUT-70	<i>Calophyllum brasiliense</i> 树皮	抑制HIV的EC ₅₀ 为3.4 μmol·L ⁻¹
糖苷类	槲皮黄酮-3-O-芸香糖苷 异鼠李亭-3-O-芸香糖苷	非洲 <i>Boerhavia erecta</i> L. 茎	抑制整合酶活性的IC ₅₀ 分别为10和22 mg·L ⁻¹
	patentiflorin A	越南小驳骨 (<i>Justicia gendarussa</i>) 茎根	抑制HIV复制的IC ₅₀ 为24~37 nmol·L ⁻¹ , 抑制核苷酸和非核苷酸逆转录酶抗性株的IC ₅₀ 分别为71和47 nmol·L ⁻¹
	justiprocumins B	小驳骨树干和皮	抑制HIV复制的IC ₅₀ 为14~21 nmol·L ⁻¹ , 抑制核苷酸和非核苷酸逆转录酶抗性株的IC ₅₀ 分别为185和495 nmol·L ⁻¹
	番泻叶苷A、B	大黄 (<i>Rheum palmatum</i> L.)	对RNA酶H的IC ₅₀ 分别为1.9和2.1 μmol·L ⁻¹ , 对RDDP的IC ₅₀ 分别为5.3和2.3 μmol·L ⁻¹ , 番泻叶苷A对整合酶的IC ₅₀ 为3.8 μmol·L ⁻¹
木酚素类	五味子素B	五味子 (<i>Schisandra chinensis</i>) 果实	抑制HIV的EC ₅₀ 为15 μmol·L ⁻¹ , SI>6; 抑制RDDP的IC ₅₀ 为29 μmol·L ⁻¹
	(±)-赤型-7'-甲肉木酚素E	黄苞大戟 (<i>Euphorbia sikkimensis</i>)	抑制HIV的EC ₅₀ 分别为6.3和5.3 μmol·L ⁻¹
生物碱类	emetine	<i>Psychotria ipecacuanha</i>	抑制HIV的EC ₅₀ 为0.012~0.03 μmol·L ⁻¹
其他类型	杨梅酮 (myricen)	泰国黄药子 (<i>Dioscorea bulbifera</i>)	抑制整合酶活性的IC ₅₀ 为3.1 μmol·L ⁻¹
	苏木查尔酮	苏木 (<i>Caesalpinia sappan</i>)	抑制整合酶活性的IC ₅₀ 为2.3 μmol·L ⁻¹
	Kuwanon-L	黑桑 (<i>Morus nigra</i>) 根	抑制HIV复制的EC ₅₀ 为1.9 μmol·L ⁻¹ , SI>10; 抑制RDDP和RNA酶H的IC ₅₀ 分别为0.99和0.57 μmol·L ⁻¹

3 来自海洋生物的具有抗 HIV 活性的天然产物

研究人员从来自红海的海绵动物 *Stylissa carteri* 中分离出已知化合物 debromohymenialdisine (DBH, **69**)、hymenialdisine (HD, **70**) 和 oroidin (**71**)。DBH 和 HD 在 3.1 和 $13 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对 HIV-1 复制的抑制率为 $30\% \sim 40\%$ ，但该浓度下也具有细胞毒性；Oroidin 在 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下的 HIV-1 复制的抑制率为 50% ，无细胞毒性；Oroidin 在 $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下对



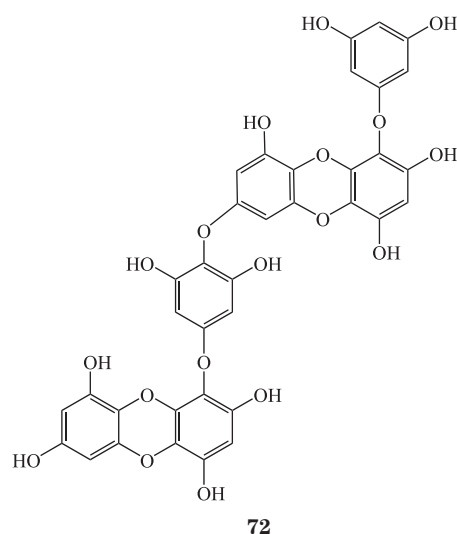
红海刺胞动物海蜇 *Cassiopea andromeda* 和红藻 *Galaxura filamentosa* 甲醇提取物中的脂溶性部分具有很强的抗 HIV-1 蛋白酶的活性， IC_{50} 分别为 0.84 和 $2.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，且无细胞毒性。海鸡冠 *Sinularia heterospiculata*、*Litophyton arboreum* 和 *Sinularia maxima* 甲醇提取物中的脂溶性部分也具有抑制 HIV-1 蛋白酶的活性， IC_{50} 分别为 8.6 、 12 和 $13.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，但它们具有细胞毒性^[54]。

4 结语

天然产物具有结构多样性和药理活性多样性的特点。近几年来，研究人员不仅从微生物（放线菌、真菌）、植物及海洋动植物中分离出许多具有抗 HIV 活性且结构新颖的天然化合物，也发现了一些已知化合物具有很强的抗 HIV 活性，且更深入地开展了作用机制和构效关系研究，为这些天然产物用作抗 HIV 药物的相关研究提供了更多的参考信息。笔者认为以下几种天然化合物值得关注：从抗 HIV-1 活性方面看，从狼毒中分离的 1α - 烷基瑞香烷二萜具有非常强的抗 HIV-1

HIV-1 逆转录酶的抑制率高达 90% 以上^[52]。

从韩国海洋褐藻 *Ecklonia cava* 中分离的褐藻多酚（phlorotannin）衍生物 8,4''-二鹅掌菜酚（**72**）具有抗 HIV-1 活性。在无细胞毒的浓度范围内可有效抑制 HIV-1 诱导的合胞体形成、溶解细胞作用和病毒 p24 抗原的产生。能够选择性抑制 HIV-1 逆转录酶的活性， $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下抑制率达 91% 。该化合物也能抑制 HIV-1 进入细胞^[53]。



活性， EC_{50} 低于 $1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，且细胞毒性很低；从小驳骨分离的芳香萜木脂素糖苷 patentiflorin A 对核苷酸和非核苷酸逆转录酶抗性 HIV-1 株具有很强的抑制活性， IC_{50} 低于 $70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。从作用机制看，植物内生真菌次盘孢属菌株代谢产物链孢酚-5-O-甲基酯通过特异性地阻断 HIV-1 整合酶及整合复合体的核输入抑制 HIV 对细胞的感染；多酚类化合物通过抑制 gp120 的活性、阻止 gp120 与细胞表面肝素的结合抑制 HIV 感染细胞，肉桂中分离的原花青素多酚三聚体还可上调 T 细胞表面的 Tim 和 PD-1，限制 T 细胞的枯竭；分离自 *Calophyllum brasiliense* 树皮的三环香豆素 GUT-70 不仅通过抑制 NF- κ B p65 的核转位抑制宿主细胞内病毒的复制，还能通过降低宿主细胞膜的流动性来抑制病毒包膜与细胞膜的融合；从 *Croton megalobotrys* Müll Arg. 树皮中提取的 mukungulu 具有诱导潜伏 HIV 表达的作用；从黑桑中分离的 Kuwanon-L 和大黄中分离的番泻叶苷 A 具有抑制 HIV 逆转录酶和整合酶的双重作用。这些天然产物抗野生和耐药 HIV 活性显著，且具有多重机制，或可作为现有的联合抗逆转录病毒治疗 (ART)

的有力补充, 以克服临床上长期应用 ART 引起的耐药株产生、不良反应及无法治疗潜伏 HIV 库等问题, 并

为新型 HIV 治疗药物的研发奠定基础。

[参考文献]

- [1] Zou W, Wang J, Liu Y. Effect of traditional Chinese medicine for treating human immunodeficiency virus infections and acquired immune deficiency syndrome: boosting immune and alleviating symptoms[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1): 3-8.
- [2] Liu Z B, Li X, Yang J P, et al. Differences in acquired immune deficiency syndrome treatment and evaluation strategies between Chinese and Western Medicine[J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(6): 718-722.
- [3] Guo H, Wang J, Li Z, et al. Effect of treatment course of comprehensive intervention with traditional Chinese medicine on mortality of acquired immunodeficiency syndrome patients treated with combined antiretroviral therapy[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(4): 411-417.
- [4] Liu Z B, Yang J P, Xu L R, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine in treating acquired immune deficiency syndrome: 2004-2014[J]. *Infect Dis Poverty*, 2015, 4: 59.
- [5] Li Q, Liu Z B, Yang J P, et al. Comment on the intervention of traditional Chinese medicine on survival rates of patients living with human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(3): 409-410.
- [6] Kurapati K R V, Atluri V S, Samikkannu T, et al. Natural products as anti-HIV agents and role in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): a brief overview[J]. *Front Microbiol*, 2016, 6: 1444.
- [7] Chingwaru W, Vidmar J, Kapewangolo P T. The potential of sub-Saharan African plants in the management of human immunodeficiency virus infections: a review[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(10): 1452-1487.
- [8] Zhou X, Liu J, Yang B, et al. Marine natural products with anti-HIV activities in the last decade[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(7): 953-973.
- [9] Guan Y, Wang D, Tan G T, et al. Litsea species as potential antiviral plant sources[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(2): 275-290.
- [10] Mousseau G, Valente S T. Didehydro-Cortistatin A: a new player in HIV-therapy? [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(2): 145-148.
- [11] Zao Y, Gu Q, Morris-Natschke S L, et al. Incorporation of privileged structures into bevirimat can improve activity against wild-type and bevirimat-resistant HIV-1[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(19): 9262-9268.
- [12] Gutiérrez C, Serrano-Villar S, Madrid-Elena N, et al. Bryostatins-1 for latent virus reactivation in HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2016, 30(9): 1385-1392.
- [13] Wender P A, Hardman C T, Ho S, et al. Scalable synthesis of bryostatin 1 and analogs, adjuvant leads against latent HIV[J]. *Science*, 2017, 358(6360): 218-223.
- [14] Wichner D, Idris H, Housen W E, et al. Isolation and anti-HIV-1 integrase activity of lentzeosides A-F from extremotolerant *Lentzea* sp. H45, a strain isolated from a high-altitude Atacama Desert soil[J]. *J Antibiot*, 2017, 70(4): 448-453.
- [15] Williams D E, Bottrill H, Davies J, et al. Unciaphenol, an oxygenated analogue of the Bergman cyclization product of unciamycin exhibits anti-HIV activity[J]. *Org Lett*, 2015, 17(21): 5304-5307.
- [16] Ding J W, Zhao J Y, Yang Z J, et al. Microbial natural product alternariol 5-O-methyl ether inhibits HIV-1 integration by blocking nuclear import of the pre-integration complex[J]. *Viruses*, 2017, 9(5): 105.
- [17] Pang X, Zhao J Y, Fang X M, et al. Metabolites from the plant endophytic fungus *Aspergillus* sp. CPC 400735 and their anti-HIV activities[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(10): 2595-2601.
- [18] Zhang D, Tao X, Chen R, et al. Pericoannosin A, a polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase hybrid metabolite with new carbon skeleton from the endophytic fungus *Periconia* sp.[J]. *Org Lett*, 2015, 17(17): 4304-4307.
- [19] Bashyal B P, Wellensiek B P, Ramakrishnan R, et al. Alkyltoxins with potent anti-HIV activity from *Alternaria tenuissima* QUE1Se, a fungal endophyte of *Quercus emoryi*[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(21): 6112-6116.
- [20] Zhao J, Feng J, Tan Z, et al. Stachybotryns A-G, phenylspirodrimane derivatives from the fungus *Stachybotrys chartarum*[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(6): 1819-1826.
- [21] Zhang D, Zhao L, Wang L, et al. Griseofulvin derivative and indole alkaloids from *Penicillium griseofulvum* CPC 400528[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(2): 371-376.
- [22] Hu Z F, Qin L L, Ding W J, et al. New analogues of brefeldin A from sediment-derived fungus *Penicillium* sp. DT-F29[J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(20): 2311-2315.
- [23] Zhou X, Fang W, Tan S, et al. Aspernigrins with anti-HIV-1 activities from the marine-derived fungus *Aspergillus niger* SCSIO Jcsw6F30[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(2): 361-365.
- [24] Wang C R, Zhou R, Ng T B, et al. First report on isolation of methyl

- gallate with antioxidant, anti-HIV-1 and HIV-1 enzyme inhibitory activities from a mushroom (*Pholiota adiposa*)[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 9(3): 409-417.
- [25] 陈进汝, 李春艳. 天然产物中抗HIV萜类化合物研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7): 54-59.
- [26] Li W F, Wang J, Zhang J J, *et al.* Henrin A: a new anti-HIV ent-kaurane diterpene from *Pteris henryi*[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 27978-27987.
- [27] Win N N, Ito T, Matsui T, *et al.* Isopimarane diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar and their Vpr inhibitory activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(7): 1789-1793.
- [28] Yan M, Lu Y, Chen C H, *et al.* Stelleralides D-J and anti-HIV daphnane diterpenes from *Stellera chamaejasme*[J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(11): 2712-2718.
- [29] Huang S Z, Zhang X, Ma Q Y, *et al.* Anti-HIV-1 tigliane diterpenoids from *Excoecaria acertifolia* Ditr[J]. *Fitoterapia*, 2014, 95(6): 34-41.
- [30] Zhao J X, Liu C P, Qi W Y, *et al.* Eurifoloids A-R, structurally diverse diterpenoids from *Euphorbia neriifolia*[J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(10): 2224-2233.
- [31] Connell B J, Chang S Y, Prakash E, *et al.* A Cinnamon-derived procyanidin compound displays anti-HIV-1 activity by blocking heparan sulfate- and co-receptor- binding sites on gp120 and reverses T cell exhaustion via impeding Tim-3 and PD-1 upregulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165386.
- [32] Rebensburg S, Helfer M, Schneider M, *et al.* Potent *in vitro* antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and filoviruses targets viral envelope proteins[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(6): 20394.
- [33] Helfer M, Koppensteiner H, Schneider M, *et al.* The root extract of the medicinal plant *Pelargonium sidoides* is a potent HIV-1 attachment inhibitor[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87487.
- [34] Kudo E, Taura M, Matsuda K, *et al.* Inhibition of HIV-1 replication by tricyclic coumarin GUT-70 in acutely and chronically infected cell[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(3): 606-609.
- [35] Matsuda K, Hattori S, Kariya R, *et al.* Inhibition of HIV-1 entry by the tricyclic coumarin GUT-70 through the modification of membrane fluidity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(3): 288-294.
- [36] Deng X, Zhang Y, Jiang F, *et al.* The Chinese herb-derived spartolonin B suppresses HIV-1 transcription[J]. *Virology*, 2015, 12(1): 108.
- [37] Cui J M, Kang L P, Zhao Y, *et al.* Steroidal saponins from the rhizomes of *Aspidistra typical*[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150595.
- [38] Nugraha A S, Hilou A, Vandegraaff N, *et al.* Bioactive glycosides from the African medicinal plant *Boerhavia erecta* L.[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(20): 1954-1958.
- [39] Zhang H J, Rumschlag-Booms E, Guan Y F, *et al.* Potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 strains identified from the medicinal plant *Justicia gendarussa*[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(6): 1798-1087.
- [40] Zhang H J, Rumschlag-Booms E, Guan Y F, *et al.* Anti-HIV diphyllin glycosides from *Justicia gendarussa*[J]. *Phytochemistry*, 2017, 136: 94-100.
- [41] Chaniad P, Wattanapiromsakul C, Pianwanit S, *et al.* Anti-HIV-1 integrase compounds from *Dioscorea bulbifera* and molecular docking study[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(6): 1077-1085.
- [42] Esposito F, Carli I, Del Vecchio C, *et al.* Sennoside A, derived from the traditional Chinese medicine plant *Rheum* L., is a new dual HIV-1 inhibitor effective on HIV-1 replication[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(12): 1383-1391.
- [43] Xu L, Grandi N, Del Vecchio C, *et al.* From the traditional Chinese medicine plant *Schisandra chinensis* new scaffolds effective on HIV-1 reverse transcriptase resistant to non-nucleoside inhibitors[J]. *J Microbiol*, 2015, 53(4): 288-293.
- [44] Jiang C, Luo P, Zhao Y, *et al.* Carolignans from the aerial parts of *Euphorbia sikkimensis* and their anti-HIV activity[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 578-583.
- [45] Chaves Valadão A L, Abreu C M, Dias I Z, *et al.* Natural plant alkaloid (Emetine) inhibits HIV-1 replication by interfering with reverse transcriptase activity[J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 11474-11489.
- [46] Panthong P, Bunluepuech K, Boonnak N, *et al.* Anti-HIV-1 integrase activity and molecular docking of compounds from *Albizia procera* bark[J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(12): 1861-1866.
- [47] Tewtrakul S, Chaniad P, Pianwanit S, *et al.* Anti-HIV-1 Integrase activity and molecular docking study of compounds from *Caesalpinia sappan* L.[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(5): 724-729.
- [48] Esposito F, Tintori C, Martini R, *et al.* Kuwanon-L as a new allosteric HIV-1 integrase inhibitor: molecular modeling and biological evaluation[J]. *ChemBioChem*, 2015, 16(17): 2507-2512.
- [49] Martini R, Esposito F, Corona A, *et al.* Natural product Kuwanon-L inhibits HIV-1 replication through multiple target binding[J]. *ChemBioChem*, 2017, 18(4): 374-377.
- [50] Tietjen I, Ngwenya B N, Fotso G, *et al.* The *Croton megalobotrys* Müll Arg. traditional medicine in HIV/AIDS management: documentation of patient use, *in vitro* activation of latent HIV-1 provirus, and isolation of active phorbol esters[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 211: 267-277.
- [51] Said M S, Chinchansure A A, Nawale L, *et al.* A new butenolide

cinnamate and other biological active chemical constituents from *Polygonum glabrum*[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(22): 2080-2086.

[52] O'Rourke A, Kremb S, Bader T M, *et al*. Alkaloids from the sponge *Stylissa carteri* present prospective scaffolds for the inhibition of human immunodeficiency virus 1 (HIV-1)[J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(2): 28-36.

[53] Karadeniz F, Kang K H, Park J W, *et al*. Anti-HIV-1 activity of

phlorotannin derivative 8,4"-dieckol from Korean brown alga *Ecklonia cava*[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(7): 1151-1158.

[54] Ellithy M S, Lall N, Hussein A A, *et al*. Cytotoxic and HIV-1 enzyme inhibitory activities of Red Sea marine organisms[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 77.



【专家介绍】黄捷：博士，研究员，福建省微生物研究所mTOR抑制剂研究室主任。长期从事微生物药物研发。参与完成新型强效免疫抑制剂雷帕霉素及其口服液的研发，获福建省2006年度科技奖一等奖（排名第3）。现从事新mTOR靶向抗癌新药的研究。参与完成国家攻关项目和863项目，主持完成福建省重大专项子专题和多项福建省重点和基金项目。发表论文30余篇，获授权专利10多件。

《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管，月刊，80页，全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨，以综述、评述为特色，以药学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点，主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展，是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编，编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划，加强组稿约稿，以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度，增加报道深度，“专家论坛”栏目细分领域和药学科，已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”、“化学探针在药学领域中的应用”等十几个重点专题，并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时，本刊还定期刊登“生物制药论坛”、“新技术新方法”和“医药知识产权”等专栏，逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点，就以下专题广泛征稿：

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 精神神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿！

投稿系统：<http://www.cpubps.cn> 联系电话：025-83271227