

天然药物抗 HIV 机制的研究进展 *

赵 梅^{1,2} 周淑琴^{1,2,Δ} 杨莉娅³

(1 上海医药高等专科学校 上海 201318 2 上海交通大学医学院附属卫生学校 上海 210318 ;

3 上海百岁行药业有限公司 上海 201700)

摘要 : 艾滋病是威胁人类健康的重大传染性疾病 , 目前仍未有令人满意的治疗方法。近年来的研究发现 , 天然药物具有广泛的抗 HIV 药理学活性 , 如免疫调节、抑制 HIV 复制中相关功能酶、抗氧化等。本文就天然药物抗 HIV 的相关作用机制展开综述。

关键词 : 天然药物 ; HIV 机制

中图分类号 : R593.32 R962 文献标识码 : A 文章编号 : 1673-6273(2012)04-729-06

Research Progress of the Mechanism of Anti-HIV Natural Medicines*

ZHAO Mei^{1,2}, ZHOU Shu-qin^{1,2,Δ}, YANG Li-ya³

(1 Shanghai Institute of Health Sciences, Shanghai 201318, China; 2 Health School Attached to SJTU School of Medicine, Shanghai 201318, China; 3 Shanghai Hundreds' Ace Herbal Co., Ltd, Shanghai 201700, China)

ABSTRACT: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is one of the most serious infectious diseases that severely threatens the human health. Till now there are still no satisfactory therapeutic strategy against AIDS. Recent studies have shown that natural medicines possess various anti-AIDS pharmacological activities including immuno-regulation, inhibition of the enzymes in the process of HIV replication, and antioxidant function, etc. In this article, we overview the advances in the mechanism research of anti-HIV natural medicines.

Key words: Natural medicines; HIV; Mechanism

Chinese Library Classification: R593.32 R962 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)04-729-06

艾滋病 , 又称获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome , AIDS) , 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus , HIV) 感染导致人体免疫机能缺陷 , 从而使被感染个体易于发生机会性感染和肿瘤的临床综合征。HIV 分为 HIV-1 和 HIV-2 两种 , 其中 HIV-1 约占感染人群的 95%。

目前经典的抗 HIV 治疗方法为高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy , HAART) , 亦称鸡尾酒疗法 , 即是将 HIV 逆转录酶抑制剂或蛋白酶抑制剂等多种药物联合使用 , 以达到抗 HIV 治疗的目的。虽然 HAART 能够有效地抑制 HIV 的复制并降低艾滋病的死亡率 , 但 HAART 治疗所需的巨额费用仍将世界上 90% 的艾滋病患者拒之门外^[1]。另外 , HAART 仍不能解决 HIV 治疗中的耐药性问题。HIV 的高复制效率和逆转录酶校正活性缺失导致了 HIV 高突变率 , 引起 HIV 耐药甚至交叉耐药 , 最终导致治疗的失败^[2-3]。当前 , 寻找新的有效、价廉、具有良好抗耐药活性的药物或治疗方法 , 已经成为抗 HIV 治疗中的重大课题。

天然药物资源丰富、来源广泛 , 具有低毒或无毒的特点 , 同时在提高艾滋病患者免疫力、改善临床症状、提高生活质量、延长生存时间等方面亦具有独特的作用 , 因此在抗 HIV 的治疗

中被寄予厚望。目前 , 一系列来自于天然药物的中药制剂、有效部位 (如萜类、香豆素类、生物碱类、多酚类及黄酮类等) 和单体化合物已被证明具有良好的抗 HIV 活性。以下综述已经明确的天然药物抗 HIV 的药理机制。

1 抑制 HIV 复制

1.1 HIV 复制过程

HIV 复制过程可大致分为以下 9 个步骤 : 吸附、穿入、脱壳、早期蛋白合成、病毒基因组核酸复制、晚期蛋白合成、核壳体装配、病毒颗粒成熟以及释放等。

研究表明 , 表达于成熟的 T 辅助淋巴细胞表面的 CD4 分子是 HIV 病毒感染宿主细胞的主要受体^[4] , 而趋化因子受体 CCR5 及 CXCR4 是该感染过程的辅助受体^[5]。HIV 包膜糖蛋白表面 gp120 亚基及跨膜亚基 gp41 在 HIV 对宿主细胞的感染过程中发挥了关键作用。gp120 亚基与靶细胞上的 CD4 分子及辅助受体分子先后发生结合后 , 进一步诱导 gp41 亚基的构象发生改变 , 启动病毒包膜与靶细胞膜的融合 , 完成病毒进入宿主细胞的感染过程^[6]。其后 , HIV 将病毒核心释放到宿主细胞的胞质中 , 病毒 RNA 在逆转录酶 (reverse transcriptase , RT) 作用下

* 基金项目 : 上海市教委科研创新项目 (No. 10YZ240) ; 上海市教委 " 晨光计划 " 项目 (No. 10CGB03) ;

上海交通大学医学院科技基金项目 (No. YZ1030)

作者简介 : 赵梅 (1980-) , 女 , 博士 , 讲师 , 主要研究方向 : 新化合物筛选及药效学研究。

电话 : 021-33755125 E-mail: meizhao_2@yahoo.cn

Δ 通讯作者 : 周淑琴 E-mail: zhousq999@hotmail.com

(收稿日期 : 2011-05-19 接受日期 : 2011-06-21)

逆转录为病毒 DNA,在整合酶(integrase,IN)的作用下,该病毒 DNA 被整合进入宿主细胞染色体 DNA 中^[7]。整合后的病毒 DNA 转录出病毒基因 RNA 及信使 RNA,并进一步合成病毒蛋白质。合成的病毒蛋白质在蛋白酶(protease,PR)的作用下包装为成熟的病毒颗粒从宿主细胞中释放出来^[7]。被释放的 HIV 病毒颗粒通过重复以上生命周期不断进行繁殖。HIV 复制过程如图 1 所示。

HIV 病毒复制周期的不同阶段,都可以作为抗 HIV 治疗的药物靶点。迄今已经有 24 种药物被美国 FDA 正式批准为抗 HIV 治疗药物,他们主要分为以下几类:1)HIV 融合或进入抑制剂 2)HIV 逆转录酶抑制剂 3)整合酶抑制剂 4)蛋白酶抑制剂^[8]。一系列来自于天然药物的单体化合物和有效部位被证实也能通过阻断 HIV 病毒复制的生命周期,发挥抗 HIV 的作用。

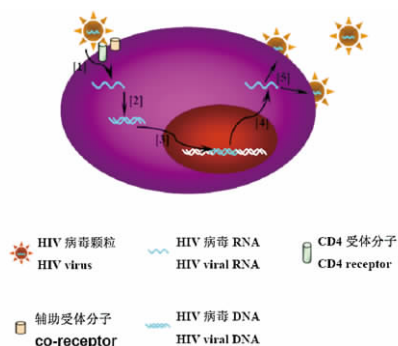


Fig.1 Replication process of HIV

图 1 HIV 复制过程

[1]HIV 包膜糖蛋白先后与靶细胞上的 CD4 分子及辅助受体分子结合,使病毒包膜与靶细胞膜融合后,HIV 将病毒核心释放到宿主细胞的胞质中 [2]病毒 RNA 在逆转录酶作用下逆转录为病毒 DNA [3]在整合酶的作用下,该病毒 DNA 被整合进入宿主细胞染色体 DNA 中 [4]整合后的病毒 DNA 转录出病毒基因 RNA 及信使 RNA,并进一步合成病毒蛋白质 [5]成熟的病毒颗粒从宿主细胞中释放出来。

1.2 抑制 HIV 融合或进入

融合和进入是 HIV 感染 CD4⁺ T 淋巴细胞的首要步骤。融合或进入抑制剂可以直接阻止 HIV 与宿主细胞的接触融合或干扰 HIV 进入宿主细胞,从 HIV 生命周期的源头上防止患者的免疫系统遭受病毒破坏。研究发现,多种来自于天然药物的有效部位和单体化合物具有抑制 HIV 融合或进入宿主细胞的作用。

Witvrouw 等^[9]研究发现海藻中提取的硫酸多糖(包括 Dextran sulfate (1)、Pentosan sulfate (2)、Dermatan Sulfate (3)等),能够在低于对宿主细胞产生毒性的药物浓度下抑制 HIV 复制。进一步研究发现,硫酸多糖通过屏蔽 HIV 包膜蛋白 gp120 上 V3 环中正电荷氨基酸,阻止 gp120 与 CD4 分子的结合。甘露糖特异结合的植物凝集素(来源于兰科植物 *Cymbidium hybrid*、*Epipactis helleborine*、*Listeria ovata* 或石蒜科植物 *Hiipeastrum hybrid*)和 N-乙酰氨基葡萄糖特异结合的植物凝集素(来源于荨麻科植物 *Urtica dioica*)可通过与包膜蛋白 gp120 及 gp41 上的特异性糖基化位点相结合抑制 HIV 与宿主细胞的融合^[10-11]。黄酮类化合物也被证实具有抑制 HIV 融合或进入的作

用,其中 C-3' 位置上具有羟基的二氢黄酮类化合物(如 Taxifolin (4))能够与 gp120 上 V3 环相结合,而 C-3' 位置上缺失羟基的二氢黄酮类化合物(如 Aromadendrin (5))能够抑制 CD4 与 gp120 的相互作用^[12]。Park 等^[1]研究表明来自于大戟科植物 *Trigonostema xyphophylloides* 及龙脑香料植物 *Vatica astrotricha* 的提取物能够在不影响宿主细胞增殖及存活的条件,抑制 HIV 进入宿主细胞。

1.3 抑制 HIV 复制中的功能酶

HIV 进入宿主细胞后,处于 HIV 核蛋白复合体中的酶被活化而使 HIV 进入复制周期。其中 HIV 逆转录酶、蛋白酶及整合酶是 HIV 复制生命周期中的关键酶,也是抗 HIV 药物筛选的关键靶点。目前,有关 HIV 逆转录酶及蛋白酶抑制剂的研究最为广泛,FDA 已批准的 24 个抗 HIV 治疗药物中即包括 11 个逆转录酶抑制剂和 9 个蛋白酶抑制剂。

1.3.1 抑制逆转录酶 以 HIV RNA 为模板的病毒 DNA 合成只发生于被 HIV 感染的细胞,因此,逆转录酶被认为是抗 HIV 治疗的一个重要靶点。研究表明,来源于藤黄科红厚壳属植物 *Calophyllum lanigerum* 及胡桐属植物 genus *Calophyllum* 的两类香豆素类系列化合物 calanolides 及 inophyllums 能够特异性抑制 HIV-1 的逆转录酶活性^[13-14]。进一步研究表明,calanolides 的抗 HIV 活性与其化学结构密切相关,当 C-12 位置上羟基处于 S 构型时,calanolides 才具有抗 HIV 活性^[15]。calanolides 作为新的非核苷逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors,NNRTIs),已经成为抗 HIV 研究的热点候选系列化合物之一,其中 (+)-calanolide A(6)被认为是 calanolides 系列化合物中最具开发潜力的抗 HIV 候选药物,目前已经进入临床试验阶段。(+)calanolide A 通过与逆转录酶相结合干扰了 dNTP 的结合,其结合位点位于逆转录酶上的活化位点及焦磷酸盐位点附近^[16]。

除香豆素类化合物,其他多种天然产物也被证实具有 HIV 逆转录酶抑制活性。McCormick 等^[17]从芸香科植物 *Euodia roxburghiana* 中得到的喹啉类化合物 Buchapine (7) 及 3-(3-Methyl-2-butenyl)-4-[(3-methyl-2-butenyl)-oxy]-2(1H)-quinolinone 具有抑制 HIV 逆转录酶的活性。Harnett 等^[18]研究发现,南非传统紫草科药用植物 *Lobostemon* 叶子的水提取物中含有 HIV 逆转录酶抑制成分。

1.3.2 抑制蛋白酶 HIV 病毒颗粒只有经蛋白酶剪切成熟后才具有感染 CD4⁺ T 淋巴细胞的能力^[19]。临床治疗中,由于逆转录酶抗性突变的增加,通常采用蛋白酶抑制剂与逆转录酶抑制剂联用,以提高治疗效果。Lee 等^[20]从蝶形花科刺桐属植物 *Erythrina senegalensis* 中提取的 8 种异戊二烯基类黄酮化合物对 HIV-1 蛋白酶具有剂量依赖性抑制作用。其中,在 A 环的 6,8 位上含两个异戊二烯基团,并在 B 环的 4' 位含一个羟基的化合物 6,8-diprenylgenistein (8)抗蛋白酶活性最强。来源于菊科鳢肠属植物 *Eclipta prostrata* 的化合物 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl tiglate (9)、ecliptal (10)和 5-hydroxymethyl-(2,2':5',2'')-terthienyl acetate (11)具有抑制 HIV-1 蛋白酶的活性,其 IC₅₀ 分别为 58.3、83.3 和 93.7 μM^[21]。Sookkongwaree 等^[22]研究发现姜科山姜属植物 *Alpinia galanga* 的甲醇提取物以及来自于山

奈属植物 *Kaempferia parviflora* 的黄酮类化合物 5-hydroxy-7-methoxyflavone (12) 和 5,7-dimethoxyflavone (13) 能显著抑制 HIV-1 蛋白酶的活性。

1.3.3 抑制整合酶 人类细胞中没有整合酶功能的类似物, 因此 HIV 整合酶被认为是筛选抗艾滋病药物的理想靶点。然而, 整合酶结构及其在整合过程中功能的复杂性限制了整合酶抑制剂的开发。近年来, 随着对 HIV 致病机理研究的深入, 整合酶抑制剂逐渐成为抗 HIV 研究的热点及重点。目前默克公司研制的整合酶抑制剂 Raltegravir 已经获得 FDA 批准用于临床。对于从天然药物中寻找抗 HIV 的整合酶抑制剂可以追溯到上世纪 90 年代。1998 年 McDougall 等^[23]发现二咖啡酰奎宁酸 (dicaffeoylquinic acids, DCQAs) 和二咖啡酰酒石酸 (dicaffeoyltartaric acids, DCTAs) 系列化合物 I 对 HIV 整合酶的抑制活性是逆转录酶的 10~100 倍。从植物中分离得到的核糖体灭活蛋白 (ribosome-inactivating proteins, RIPs) 也被证明具有整合酶抑制作用。RIPs 是一类广泛存在于植物或微生物中, 能够作用于真核或原核细胞的核糖体并抑制蛋白质合成的天然毒蛋白。Au 等^[24]研究发现, 植物来源的多种 RIPs, 包括 saporin、luffin、gelonin、 β -momorcharin、 α -momorcharin 和 trichosanthin 等具有较强 HIV-1 整合酶抑制活性。其中 saporin 和 luffin 对整合酶的抑制率达 90% 以上, 这可能与 3' 端的加工与链的转移等整合酶活性被抑制有关。除了植物来源的整合酶抑制剂, Shiomi 等^[25]研究发现, 来源于青霉菌的 phenalenones 系列产物也具有整合酶抑制活性, 其中 funalenone 抑制整合酶的 IC₅₀ 为 10 μ M。

2 针对宿主或宿主细胞的抗 HIV 机制

上述通过作用于 HIV 生命周期中的各个靶点抑制 HIV 复制是目前抗 HIV 治疗的主要策略, 然而, 这些特异性的抑制剂通常抗病毒谱较窄, 并且容易导致耐药性的发生。除了上述 HIV 生命周期的各个关键酶以外, 宿主细胞内的细胞因子、酶、活性氧等成分也参与了 HIV 的复制过程。相比 HIV 复制中相关功能酶, 以影响病毒复制的细胞因子等为作用靶点的抑制剂具有较广抗病毒谱, 并且具有较低的耐药性发生率, 天然药物为寻找此类抑制剂提供了新的途径和方法。

2.1 抑制 NF- κ B 活化

NF- κ B 是一类在动物细胞中广泛表达的转录因子。现已证明 NF- κ B 的活化异常与艾滋病等多种人类疾病有关。HIV-1 病毒长末端重复序列 (LTR) 包含两个 NF- κ B 结合位点, NF- κ B 途径可以诱导 HIV-1 表达的活化^[26]。来源于防己科千金藤属植物 *Stephania cepharantha* Hayata 的生物碱 cepharanthine (14) 能够抑制 HIV-1 在慢性感染的单核细胞系中的复制, 这可能与 cepharanthine 通过抑制 NF- κ B 通路的活化阻断了 LTR 导致的 HIV 基因表达有关^[27]。提取自姜科姜黄属植物 *Curcuma longa* L. 根茎的 Curcumin (15) 不仅能够抑制 HIV-1 整合酶及蛋白酶的活性, 还能抑制 TNF 诱导的 NF- κ B 的活化^[28]。Natarajan 等^[29]和 Sá nchez-Duffhues 等^[30]研究表明, 提取自印度大麻 *Cannabis sativa* 的萘醌类化合物 denbinobin (16) 能够抑制 HIV-1-LTR 的活性, 这可能与抑制了 NF- κ B 与 DNA 的结合及 NF- κ B 抑制蛋白的降解有关。Tshikalange 等^[31]对多

种南非药用植物(用于艾滋等性传染疾病的治疗)的研究发现, 卫矛科假橄榄属植物 *Elaeodendron transvaalense* 及芸香科山椒属植物 *Zanthoxylum davyi* 的提取物具有抑制 NF- κ B 活性的作用。除了植物来源 NF- κ B 活性抑制剂, 来源于蜂巢蜂胶的化合物咖啡酸苯乙酯 (Caffeic acid phenethyl ester) (17) 亦能够抑制 TNF 和 H₂O₂ 等多种因素诱导的 NF- κ B 的活化^[29]。

2.2 抑制宿主细胞内相关酶活性

宿主细胞内的某些酶也与 HIV 的复制有关。酪蛋白激酶 II (Casein kinase II) 是一种高度保守的第二信使非依赖性丝/苏氨酸蛋白激酶, 它与 HIV 的生命周期密切相关, 可使 HIV-1 相关结构蛋白(例如逆转录酶等)磷酸化。Harada 等^[32]研究表明, 具有抗氧化性的多酚类化合物 quercetin (18)、epigallocatechin gallate (19) 和 8-chloro-3',4',5,7-tetrahydroxyisoflavone (20) 可通过抑制酪蛋白激酶 II 介导的逆转录酶活化发挥抗 HIV 作用。 α -糖苷酶是抗 HIV 的另一潜在药物靶点。研究表明, 成熟 HIV 的包膜蛋白 gp120 及 gp41 由前体蛋白 gp160 剪切而来, α -糖苷酶抑制剂可通过抑制 gp160 的糖基化阻断这一过程^[33]。Boonmee 等^[34]从豆科田菁属植物 *Sesbania grandiflora* 中提取的 α -糖苷酶抑制蛋白 SGF60 能够抑制 HIV-1 基因的表达。另外, 多种来源于植物或微生物的多羟基生物碱被证实具有较强的糖苷酶选择性抑制作用^[35]。

2.3 抗氧化活性

活性氧包括氧自由基(如 O^{2·})和过氧化物(如 H₂O₂) 是氧气被机体吸收后, 在分子阶段上产生的活性物质, 其含有氧原子并具备很强的氧化能力。研究表明, 在艾滋病发展过程中, 机体内活性氧成分增多, 而还原型谷胱甘肽 (GSH)、维生素 C 及生育酚等抗氧化物质逐渐衰竭^[12]。活性氧参与了包括 HIV 复制、CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡及免疫系统功能损伤在内的多个艾滋病的相关环节, 加速了疾病的发展。研究表明, 抗氧化剂具有降低 HIV 携带者体内的氧化应激、减少患者的免疫损伤及 HIV-1 gp120 诱导的神经毒性等药理学功能^[36-38]。天然药物中富含抗氧化成分, 多酚化合物(如黄酮类及原花青苷类)具有良好的抗氧化活性。近年来的多项研究表明, 天然产物来源的抗氧化活性成分在发挥抗氧化作用的同时, 还具备抗 HIV 的药理学作用。Feng 等^[39]从法国松科松属植物 *Maritime pine* 中得到的富含原花青苷的提取物 Pycnogenol 不仅具有良好的抗氧化活性, 同时还能在抑制 HIV-1 与宿主细胞结合的基础上进一步抑制其复制。从睡莲科莲属植物 *Nelumbo nucifera* 叶子中提取的黄酮类化合物同时具备了抗氧化活性及抗 HIV 的作用^[40]。

3 免疫调节作用

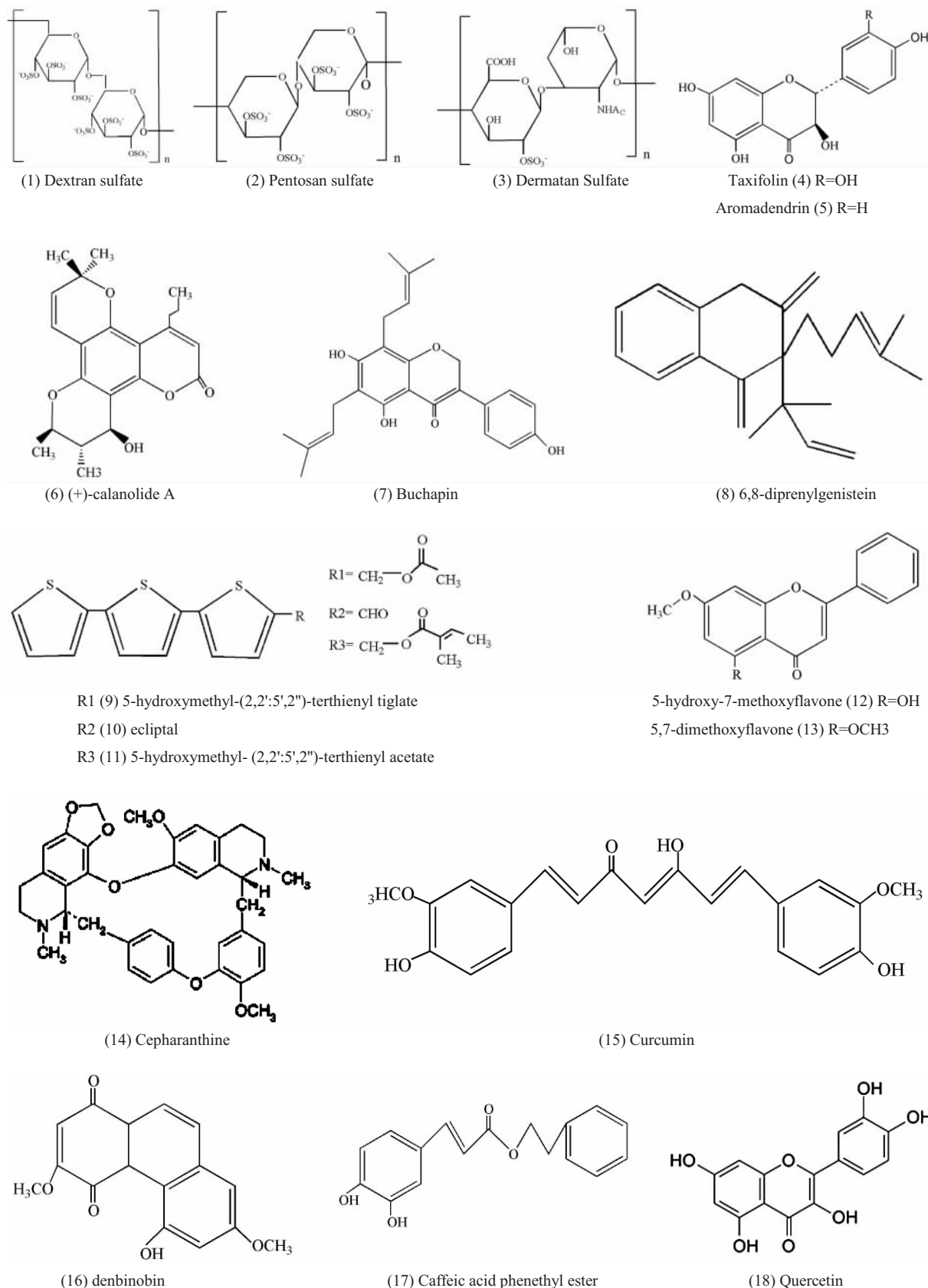
HIV 感染导致的机体免疫缺陷是 HIV 相关疾病发生发展的主要原因。HIV 病毒主要以 CD4⁺ T 淋巴细胞为宿主细胞进行繁殖, 导致 CD4⁺ T 淋巴细胞缺失及进一步的机体免疫功能缺陷, 使被感染个体易于发生机会性感染或肿瘤等其他疾病, 并最终导致患者死亡^[8]。目前认为, HIV 可能通过以下两种方式损伤免疫系统: 1) HIV 基因编码的凋亡前体蛋白通过肿瘤坏死因子家族成员或线粒体途径杀死 HIV 感染和未感染的淋巴细胞; 2) HIV 复制的高活性状态及免疫系统克隆排除的加剧^[41]。

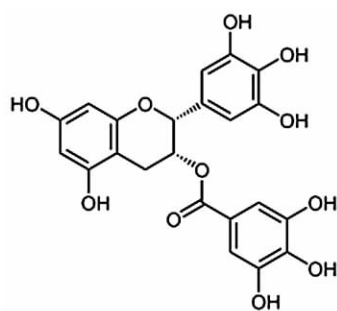
研究表明, 包括黄芪、冬虫夏草、香菇、枸杞子等在内的多

种天然药物具有免疫调节作用,能够增强机体的免疫能力、预防或治疗 HIV 导致的机体免疫缺陷。天然药物对机体的免疫调节作用主要包括以下 6 个方面:1)促进辅助性 T 淋巴细胞的增生 2)促进抗体生成、提高淋巴细胞转化作用 3)延长抗体活性 4)诱生干扰素 5)增加白细胞数量 6)增强中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬功能^[42]。2005 年,我国 SFDA 批准了中药制剂唐

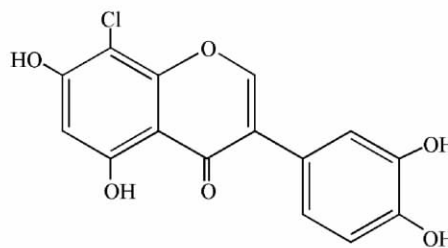
草片用于抗 HIV 治疗。研究表明,以老鹳草、金银花、黄芪等中药材为主要成分的唐草片具有清热解毒、活血益气的作用,能够提高 HIV 感染者 CD4⁺ T 淋巴细胞水平,同时改善患者乏力、脱发和腹泻等症状^[43]。

4 展望





(19) epigallocatechin gallate



(20) 8-chloro-3', 4', 5, 7-tetrahydroxyisoflavone

Fig. 2 Chemical structures of natural medicines with anti-HIV activity

图 2 具有抗 HIV 活性的天然产物单体的化学结构

通过化学合成方法得到的抗 HIV 治疗用药物, 通常研究及优化周期长, 价格昂贵, 同时, 这些化合物多为宿主细胞代谢产物的类似物, 毒副作用较大。我国有着丰富的中草药及海洋动植物等天然药物资源, 已为人类长期使用, 其中很多中草药经多年临床应用证明有良好的抗病毒活性, 并且毒副作用较低。一项对来源于 240 种中草药的 8264 种化合物进行虚拟筛选的研究发现, 共有 190 种天然来源的化合物具有抗 HIV-1 逆转录酶、蛋白酶或整合酶活性^[44]。此外, 中草药有效部位或其复方制剂还具有药理学作用广泛的特点, 关于抗 HIV 的许多研究表明, 来源于中草药的有效成分可能同时作用于两个或更多的药物靶点(例如同时具有抗逆转录酶及抗蛋白酶活性)。加强对天然药物, 尤其是我国特有的具有抗病毒活性的药用植物的研究, 对于开发具有自主知识产权、高效、低毒的抗 HIV 天然药物具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Park IW, Han C, Song X, et al. Inhibition of HIV-1 entry by extracts derived from traditional Chinese medicinal herbal plants [J]. BMC Complement Altern Med, 2009, 9: 29
- [2] Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase [J]. J Virol, 1995, 69 (8): 5087-5094
- [3] MacNeil A, Sarr AD, Sankale JL, et al. Direct evidence of lower viral replication rates in vivo in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection than in HIV-1 infection [J]. J Virol, 2007, 81 (10): 5325-5330
- [4] Dalglish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus [J]. Nature, 1984, 312 (5996): 763-767
- [5] Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, et al. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: Implications for HIV primary infection [J]. Nat Med, 1997, 3 (12): 1369-1375
- [6] Doms RW, Peiper SC. Unwelcomed guests with master keys: how HIV uses chemokine receptors for cellular entry [J]. Virology, 1997, 235 (2): 179-190
- [7] JM Coffin, Hughes SH, Varmus HE. Retroviruses [M]. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997, 161-203
- [8] Hupfeld J, Efferth T. Drug resistance of human immunodeficiency virus and overcoming it by natural products [J]. In Vivo, 2009, 23 (1): 1-6
- [9] Witvrouw M, De Clercq E. Sulfated polysaccharides extracted from sea algae as potential antiviral drugs [J]. 1997, 29 (4): 497-511
- [10] Cimanga K, de Bruyne T, Van Poel B, et al. Complement-modulating properties of a kaempferol 7-O-rhamnosylphosphoride from the leaves of Morinda morindoides [J]. Planta Med, 1997, 63 (3): 220-223
- [11] Balzarini J, Neyts J, Schols D, et al. The mannose-specific plant lectins from Cymbidium hybrid and Epipactis helleborine and the (N-acetylglucosamine)n-specific plant lectin from Urtica dioica are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication in vitro [J]. Antiviral Res, 1992, 18 (2): 191-207
- [12] Cos P, Maes L, Vanden Berghe D, et al. Plant substances as anti-HIV agents selected according to their putative mechanism of action [J]. J Nat Prod, 2004, 67 (2): 284-293
- [13] Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, et al. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, Calophyllum lanigerum [J]. J Med Chem, 1992, 35 (15): 2735-2743
- [14] De Clercq E. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection [J]. Med Res Rev, 2000, 20 (5): 323-349
- [15] Yu D, Suzuki M, Xie L, et al. Recent progress in the development of coumarin derivatives as potent anti-HIV agents [J]. Med Res Rev, 2003, 23 (3): 322-345
- [16] Currens MJ, Mariner JM, McMahon JB, et al. Kinetic analysis of inhibition of human immunodeficiency virus type-1 reverse transcriptase by calanolide A [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 279 (2): 652-661
- [17] McCormick JL, McKee TC, Cardellina JH 2nd, et al. HIV inhibitory natural products. 26. Quinoline alkaloids from Euodia roxburghiana [J]. J Nat Prod, 1996, 59 (5): 469-471
- [18] Harnett SM, Oosthuizen V, van de Venter M. Anti-HIV activities of organic and aqueous extracts of Sutherlandia frutescens and Lobostemon trigonus [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 96 (1-2): 113-119
- [19] Ikuta K, Suzuki S, Horikoshi H, et al. Positive and negative aspects of the human immunodeficiency virus protease: development of inhibitors versus its role in AIDS pathogenesis [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2000, 64 (4): 725-745
- [20] Lee J, Oh WK, Ahn JS, et al. Prenylisoflavonoids from Erythrina senegalensis as novel HIV-1 protease inhibitors [J]. Planta Med, 2009,

- 75 (3): 268-270
- [21] Tewtrakul S, Subhadhirasakul S, Cheenpracha S, et al. HIV-1 protease and HIV-1 integrase inhibitory substances from *Eclipta prostrata* [J]. *Phytother Res*, 2007, 21 (11): 1092-1095
- [22] Sookkongwaree K, Geitmann M, Roengsumran S, et al. Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora* [J]. *Pharmazie*, 2006, 61 (8): 717-721
- [23] McDougall B, King PJ, Wu BW, et al. Dicafeoylquinic and Dicafeoyltartaric acids are selective inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42 (1): 140-146
- [24] Au TK, Collins RA, Lam TL, et al. The plant ribosome inactivating proteins luffin and saporin are potent inhibitors of HIV-1 integrase [J]. *FEBS Lett*, 2000, 471 (2-3): 169-172
- [25] Shiomi K, Matsui R, Isozaki M, et al. Fungal phenalenones inhibit HIV-1 integrase [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2005, 58 (1): 65-68
- [26] Daelemans D, Vandamme AM, De Clercq E. Human immunodeficiency virus gene regulation as a target for antiviral chemotherapy [J]. *Antivir Chem Chemother*, 1999, 10 (1): 1-14
- [27] Okamoto M, Ono M, Baba M. Potent inhibition of HIV type 1 replication by an antiinflammatory alkaloid, cepharanthine, in chronically infected monocytic cells [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, 14 (14): 1239-1245
- [28] Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (42): 24995-25000
- [29] Natarajan K, Singh S, Burke TR Jr, et al. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93 (17): 9090-9095
- [30] Sánchez-Duffhues G, Calzado MA, de Vinuesa AG, et al. Denbinobin, a naturally occurring 1,4-phenanthrenequinone, inhibits HIV-1 replication through an NF-kappaB-dependent pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76 (10): 1240-1250
- [31] Tshikalange TE, Meyer JJ, Lall N, et al. In vitro anti-HIV-1 properties of ethnobotanically selected South African plants used in the treatment of sexually transmitted diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119 (3): 478-481
- [32] Harada S, Haneda E, Maekawa T, et al. Casein kinase II (CK-II)-mediated stimulation of HIV-1 reverse transcriptase activity and characterization of selective inhibitors in vitro [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22 (10): 1122-1126
- [33] Papandré ou MJ, Barbouche R, Guieu R, et al. The alpha-glucosidase inhibitor 1-deoxynojirimycin blocks human immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated membrane fusion at the CXCR4 binding step [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 61 (1): 186-193
- [34] Boonmee A, Reynolds CD, Sangvanich P. Alpha-glucosidase inhibitor or proteins from *Sesbania grandiflora* flowers [J]. *Planta Med*, 2007, 73 (11): 1197-1201
- [35] Watson AA, Fleet GW, Asano N, et al. Polyhydroxylated alkaloids -- natural occurrence and therapeutic applications [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56 (3): 265-295
- [36] Walsh KA, Megyesi JF, Wilson JX, et al. Antioxidant protection from HIV-1 gp120-induced neuroglial toxicity [J]. *J Neuroinflammation*, 2004, 1 (1): 8
- [37] Tang AM, Smit E, Semba RD, et al. Improved antioxidant status among HIV-infected injecting drug users on potent antiretroviral therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 23 (4): 321-326
- [38] Müller F, Svoldal AM, Nordoy I, et al. Virological and immunological effects of antioxidant treatment in patients with HIV infection [J]. *Eur J Clin Invest*. 2000, 30 (10): 905-914
- [39] WY, Tanaka R, Inagaki Y, et al. Pycnogenol, a procyanidin-rich extract from French maritime pine, inhibits intracellular replication of HIV-1 as well as its binding to host cells [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61 (4): 279-285
- [40] Goo HR, Choi JS, Na DH. Simultaneous determination of quercetin and its glycosides from the leaves of *Nelumbo nucifera* by reversed-phase high-performance liquid chromatography [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32 (2): 201-206
- [41] Gougeon ML. To kill or be killed: how HIV exhausts the immune system [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12 (Suppl 1): 845-854
- [42] 杨跃龙. 抗艾滋病中药[J]. 中华临床医学研究杂志, 2008, 14 (11): 1662
- Yang Yao-long. Traditional Chinese medicine in anti-AIDS [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine Research*, 2008, 14 (11): 1662
- [43] 殷建华, 吴剑, 杨克宗, 等. 抗艾滋病中成药唐草片抗氧化性的研究 [J]. 中国现代中药, 2009, 11 (12): 38-39
- Ying Jian-hua, Wu Jian, Yang Ke-zong. Study on Anti-oxidation Effect of Tangcao Tablets [J]. *Modern Chinese Medicine*, 2009, 11 (12): 38-39
- [44] Ehrman TM, Barlow DJ, Hylands PJ. Virtual screening of Chinese herbs with Random Forest [J]. *J Chem Inf Model*, 2007, 47 (2): 264-278