

天然药物成分在抗艾滋病治疗中的研究进展

郭彦亮^{1,2*}, 高 彪²

¹东南大学化学化工学院, 江苏 南京

²江苏豪森药业集团有限公司, 江苏 连云港

收稿日期: 2022年2月3日; 录用日期: 2022年2月24日; 发布日期: 2022年3月3日

摘 要

本文回顾了艾滋病发病机理和治疗现状, 天然药物成分的发现将是在艾滋病治疗中的另一热点。当下对 HIV 的治疗方案包括抑制病毒复制转录、激活和杀灭潜在宿主、抑制潜在宿主多个策略, 本文综述了天然药物成分在以上三个方向的研究进展, 并指出存在的问题和发展前景。

关键词

人类免疫缺陷病毒, 天然产物, 联合疗法, 激活和杀灭, 抑制潜在宿主

Advances in the Research of Natural Drugs in Anti-AIDS Treatment

Yanliang Guo^{1,2*}, Biao Gao²

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing Jiangsu

²China Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group, Lianyungang Jiangsu

Received: Feb. 3rd, 2022; accepted: Feb. 24th, 2022; published: Mar. 3rd, 2022

Abstract

This paper reviews the pathogenesis and treatment status of AIDS, and natural drug discovery will be another popular topic in AIDS treatment. Current treatment options for HIV include strategies to inhibit viral replication, activate and kill potential reservoirs, and suppress potential reservoirs. This paper summarizes the research progress of natural products in the above three directions and points out the existing problems and development prospects.

*通讯作者。

Keywords

Human Immunodeficiency Virus, Natural Product-Derived Compounds, Combination Antiretroviral Therapy (cART), Activate and Kill Potential Reservoirs, Suppress Potential Reservoirs

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

获得性免疫缺陷综合征(acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS), 又称“艾滋病”, 是由人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起的全球流行的传染性疾病。截止 2018 年 10 月, 我国报告感染艾滋病例达 85 万, 报告死亡人数达 26 万[1]。另一项数据表明, 中国 AIDS 发病率从 1990 年的 0.82/10 万上升到 2019 年的 2.24/10 万, 患病率从 5.63/10 万上升至 38.77/10 万, 死亡率从 0.23/10 万上升至 2.23/10 万, 伤残调整率从 13.18/10 万上升至 98.15/10 万[2]。

随着 HIV/AIDS 的威胁持续上升, 需要有效的药物来治疗感染者。即使联合抗逆转录病毒疗法(Combination antiretroviral therapy, cART)可以稳定地抑制病毒, 但不良副作用却非常明显, 尤其是在接受长期治疗的患者中, cART 疗法在多重耐药性的出现中发现了局限性[3], 因此寻找新药和新靶标是对感染者及时治疗的需要。天然产物, 例如植物来源的化合物和植物提取物, 具有成为抗 HIV 和神经保护活性的药物先导的巨大潜力[4]。

2. 艾滋病的治疗治疗基础

2.1. 病理生理学

HIV 病毒是一种逆转录病毒, 能够将病毒基因组的 DNA 副本整合到宿主细胞的 DNA 中。为了进入宿主细胞, HIV-1 通过与包膜蛋白的相互作用与趋化因子受体 5 或 CXCR4 趋化因子受体 4 结合, 融合和脱壳后, 单链 RNA 被反转录成 HIV DNA, 然后整合到宿主 DNA 中。HIV DNA 被转录成病毒 mRNA, 并输出到细胞质, 然后被翻译成病毒 Gag/Gag-Pol 和 Nef 多蛋白, 随后在病毒体组装过程中在细胞表面成熟或释放新的病毒颗粒后被裂解[5]。

2.2. 诊断

血液中 HIV 病毒的检测通常以病毒 RNA 载量来衡量, 感染与急性症状期有关, 包括发烧, 全身不适, 淋巴结病, 皮疹, 肌痛, 但是也有严重后果, 如脑膜炎。在急性感染期间, HIV RNA 的血浆水平处于最高水平, 症状的严重程度与病毒载量水平有关。已经提出病毒特征和病毒载量决定复制和发病机理。因此, 临床结果和疾病进展不仅取决于宿主, 还取决于病毒的基因型。HIV 很难完全消除, 因为它会在记忆 CD4⁺T 细胞中建立静止或潜伏感染, 而 CD4⁺T 细胞具有干细胞样的自我更新能力。一旦将 HIV DNA 整合到宿主染色质中, 只要该细胞存在, 病毒就可以重复启动复制。尽管 ART (antiretroviral therapy)可以防止新细胞被感染, 但是一旦 DNA 成功整合到靶细胞中, ART 就无法消除感染。由于有限的抗逆转录病毒药物渗透和有限的宿主清除机制, 淋巴结藏有病毒, 并在停止或中断其治疗的个体中成为病毒复发的来源。已经提出, 在病毒库可能衰减至可以忽略的水平之前, 可能需要数十年的 ART 治疗[6]。

2.3. 艾滋病毒/艾滋病的现行治疗方法

尽管在 1980 年代初期就认识到了艾滋病毒,但仍没有治愈或有效的疫苗来治疗艾滋病毒,但在治疗、控制和预防方面已取得了一些重大进展。1996 年引入抗逆转录病毒药物和高效抗逆转录病毒疗法大大降低了 HIV/AIDS 的发病率和死亡率[7]。

抗逆转录病毒药物仍然是艾滋病毒治疗和预防的基石。目前建议,所有诊断为可感染病毒的 HIV 感染患者,无论其 CD4 细胞数如何,均应在诊断后立即进行抗逆转录病毒疗法的治疗,以防止疾病进展,改善临床结果,包括减少与 AIDS 相关的事件,非艾滋病相关事件,全因死亡率以及减少传播。这些建议得到大型随机对照临床试验的支持,建议所有可检测到血浆病毒的 HIV 感染者均接受推荐的初始方案治疗,该方案包括整合酶链转移抑制剂(Integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)和两种核苷逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTIs)。有效使用抗逆转录病毒药物可以抑制 HIV,并防止新的 HIV 感染。已经提出通过这些治疗方案, HIV 感染成年人的存活率可以接近未感染成年人的存活率[8]。

2.4. 艾滋病毒新药疗法

一项在 2 期临床试验中对具有新作用机制的 HIV 疗法的综述报道了具有新作用机制的药物,包括组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂的基因疗法,包括阻止艾滋病毒进入的新机制[9]。正在开发新的疗法,既可以作为现有抗逆转录病毒疗法联合疗法的补充疗法,也可以作为治疗中断期间使用的药物。当前开发中的药物在早期试验中取得了不同程度的成功。这些新药中的每一种都可能在当前的 ART 疗法中填补空白,最终将导致 HIV 感染者的预后得到改善[9]。

2.5. 天然产物用于 HIV 的研究

尽管有效,但抗逆转录病毒疗法并非没有严重的不良事件,这在接受长期治疗的人中尤其明显。另外,当前的治疗方法受到多重耐药性的出现的限制,并且需要新的药物和新的靶标来克服体内的艾滋病毒储存问题,以便彻底根除艾滋病毒和艾滋病。

世界卫生组织建议应对民族药和其他天然产品进行艾滋病毒的系统测试,因为它们可能会产生有效且价格更便宜的治疗剂。我国使用中医药来医治艾滋病已有 30 多年的临床经验,充分证明了中医药在治疗艾滋病方面的优势[10]。

从天然产品中提取的化合物也越来越多地被观察到作用于潜伏的艾滋病毒宿主,一些化合物目前正在动物或人体临床试验中进行研究。对于 HIV 宿主的作用包括:1) 激活和杀灭;2) 抑制 HIV 宿主;虽然这些制剂在常规应用于人类之前还有很长的路要走,但天然产物衍生的化合物已经成为开发治疗策略的重要贡献者,可以中和或消除患者体内的艾滋病毒宿主[11][12]。

3. 天然产物中艾滋病毒感染抑制剂的研究

基于天然产物的化合物进行的大部分 HIV 研究都是基于对病毒的抑制。在 HIV 研究历史的早期,已经研究了几种有效的基于植物的化合物,并在今天继续进行研究。这些新的抑制性化合物可能会导致产生新的抗逆转录病毒药物,这些药物具有增强的抑制功能,可用于逃脱的突变体,并且可能是更具成本效益的治疗选择[13]。

胡桐内酯属于第一梯队从植物中提取具有抗 HIV 活性化合物,在马来西亚的热带雨林红厚蚜中发现。其药物活性是在 1992 年美国国立卫生研究院赞助的样品收集研究之后发现的。从树的果实和树枝中分离出的胡桐内酯 A 和 B 被纯化并确定具有非核苷逆转录酶抑制剂活性。由于自然雨林栖息地的破坏,

树种的稀缺性使得必须合成胡桐内酯 A 和 B, 这两种药物都具有良好的耐受性, 并且已经在开发中[14]。

印度草药疗法中使用 Tulsi 或 Holy Basil 疗法来治疗多种疾病, 通常被认为可促进整体健康。从图尔西分离出的酯和酰胺的组合具有体外抗转录活性[15]。

Kuwanon-L 是一种从黑桑树分离的且具有类似 ART 的抗 RT (retroviral therapy) 和整合酶的活性。中药植物大黄掌(*Rheum palmatum* L.) 也显示出与 ART 类似的活性[16]。

漆树素 A 是从越南药用植物 *Justica gendarussa* 分离得到的芳基萘木质素苷, 具有 RT 抑制剂活性, 并抑制了叠氮胸苷(AZT)和耐 Nevirapine 的 HIV 分离株。大豆来源的蛋白酶抑制剂 Bowman-Birk 抑制剂除了增加抗病毒因子(包括 RIG-1 和 Apobec 3G)的表达外, 还抑制了巨噬细胞中的炎症细胞因子和复制[17]。Bengamide A 最初是从海绵 *Jaspis* cf. *coriacea* 中分离得到的[13], 在体外和原代细胞中用 EC50s (15~32 nm) 抑制 HIV 复制。三萜白桦酸最初被认为是一种艾滋病病毒抑制剂, 来自中草药白桦属(*Syzygium claviflorum*)。一种合成的衍生物 bevirimat 被证明可以阻断艾滋病病毒, 其疗效大约提高了 1000 倍。Beverimat 特异性地阻止病毒外壳间隔蛋白中间体的裂解, 从而抑制 HIV 成熟、出芽和病毒颗粒的释放以及随后的感染。然而, 在临床研究中, 对 HIV 阳性、有治疗经验的患者使用 bevirimat 作为单一疗法, 导致血浆病毒载量的下降和对 bevirimat 耐药病毒的选择不一致。已经合成了第二代 bevirimat 衍生物, 但这些衍生物是否能降低耐药风险尚未见报道[13]。

4. 艾滋病病毒宿主激活剂

通过蛋白激酶 C(PKC)途径的激活已成为研究最广泛的潜在 HIV 重新激活方法。

Prostratin 是从萨摩亚的‘马马拉’树皮中分离, 作为肝炎治疗。1990 年, 将 45 个哺乳动物样品送往美国国立卫生研究院, 以分离出活性化合物。加州大学伯克利分校和萨摩亚群岛之间建立了合作伙伴关系, 以获取这些树木以及从其中分离出的任何药用化合物的权利。有限的天然 Prostratin 来源限制了其作为治疗性 PKC 激动剂的广泛应用[13]。

大戟属物种的植物是第三类 PKC 激动剂丁香酚的天然植物来源。大戟在巴西已被用于治疗癌症。从大戟属树汁中提取的丁香酚是一种经批准的局部皮肤治疗剂, 用于治疗癌前光化性角化病。二苯甲酸铜醇是一种纯化的可商购的大戟醇, 具有非常强的 PKC 激动剂活性[18]。

5. 抑制艾滋病病毒宿主

采用一种类似“阻断-锁定”方法包括潜伏期抑制剂(pro-latency agents, PLA)来抑制艾滋病病毒蓄积细胞中的病毒活化, 即使在 PLA 退出或随后出现前病毒刺激时也是如此。理想情况下, 即使没有 cART, 这种方法也会导致病毒血症的长期抑制, 从而使“功能性”艾滋病病毒缓解或治愈。到目前为止, 很少有 PLAs 被证明可诱导原病毒表达的长期抑制, 临床试验数据尚未发表。然而, 有几种化合物在体外、体外和/或体内为阻断和锁定提供支持, 这种治疗方法的潜力在不久的将来会变得更加清晰。

Didehydro-cortistatin A 是从海绵 *Corticium simplex* 中分离得到的合成类似于 cortistatin A 的化合物, 最初被观察到在低摩尔到微克浓度的体外条件下抑制受感染细胞中的 HIV 转录。它与 Tat 直接相互作用, 抑制 Tat-dependent 基因表达。重要的是, 在长期使用 Didehydro-cortistatin A 治疗的 HIV 阳性供者, 尽管原病毒 DNA 继续存在, 但在停用这种化合物并没有导致病毒反弹。此外, 即使随后出现了强效的 LRAs (如 PMA + ionomycin), 病毒转录仍然受到抑制。这些观察结果与 RNA 聚合酶募集到 HIV 启动子的缺失相对应, 这表明, 除了那些通常有利于延长 HIV 潜伏期外, HIV 启动子上的额外表观遗传修饰也可能由于 didehydro-cortistatin A 治疗而发生。类似的结果也出现在 HIV 潜伏期的人化小鼠模型中, 其中 didehydro-cortistatin A 抑制了组织中的病毒 mRNA, 延迟了治疗中断后病毒的反弹[19]。

6. 总结与展望

综上所述, 迄今为止还没有临床研究表明, 单一的 LRAs 可使病毒蓄水池持续大量减少, 因此需要额外的治疗策略。一种可能是, 大多数当前的 LRAs 不能充分逆转潜伏期, 使其足以发生免疫原性或溶细胞作用。联合使用天然产物产品可能会克服这一障碍, 一些体内体外的研究表明上述观点。另一个未来的方向是使用 LRAs 或包括免疫调节剂在内的组合来增强“杀伤”效果。第三种可能从天然产品中获得的比现有 LRA 效果更好的 LRAs。

通过激活病毒宿主并在激活后杀死或通过“阻断-锁定”抑制宿主的治疗策略是否能成功消除病毒宿主, 需要更多的额外研究数据, 特别是在动物模型和人类身上。然而, 未来几年有望提供新的成果, 指导最终控制或消除艾滋病病毒携带者体内的艾滋病病毒库的工作。据推测, 自然产物衍生化合物及其衍生物的发现、表征和开发将继续为实现这些长期寻求的目标发挥重要作用, 随着时间的推移, 自天然王国发现高效低毒的 AIDS 病治疗药物的目标一定能实现[13] [20]。

参考文献

- [1] 史宏博, 董红军, 洪航. 艾滋病精准防控的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(6): 664-666.
- [2] 田秋霞, 马玉迪阳, 崔怡然, 宇传华. 中, 美, 日三国艾滋病疾病负担现状及趋势分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(3): 1-5.
- [3] Davenport, M.P., Khoury, D.S., Cromer, D., Lewin, S.R., Kelleher, A.D. and Kent, S.J. (2019) Functional Cure of HIV: The Scale of the Challenge. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 45-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0085-4>
- [4] Kurapati, K.R.V., Atluri, V.S., Samikkannu, T., Garcia, G. and Nair, M.P.N. (2016). Natural Products as Anti-HIV Agents and Role in HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND): A Brief Overview. *Frontiers in Microbiology*, **6**, Article No. 1444. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01444>
- [5] Deeks, S.G., Overbaugh, J., Phillips, A. and Buchbinder, S. (2015) HIV Infection. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- [6] Moir, S., Chun, T.-W. and Fauci, A.S. (2011). Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annual Review of Pathology. Mechanisms of Disease*, **6**, 223-248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
- [7] Günthard, H.F., Aberg, J.A., Eron, J.J., et al. (2014) Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, **312**, 410-425. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.8722>
- [8] Günthard, H.F., Saag, M.S., Benson, C.A., et al. (2016) Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*, **316**, 191-210. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900>
- [9] Gravatt, L.A.H., Leibrand, C.R., Patel, S. and McRae, M. (2017) New Drugs in the Pipeline for the Treatment of HIV: A Review. *Current Infectious Disease Reports*, **19**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0601-x>
- [10] 张淼, 于祯钰. 新形势下中医药防治艾滋病的思考[J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1316-1319.
- [11] Cary, D.C. and Peterlin, B.M. (2018) Natural Products and HIV/AIDS. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **34**, 31-38. <https://doi.org/10.1089/aid.2017.0232>
- [12] Bahare, S., Nanjangud, K., Şener, B., Sharifi-Rad, M., Kılıç, M., Mahady, G.B., et al. (2018) Medicinal Plants Used in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1459. <https://doi.org/10.3390/ijms19051459>
- [13] Andersen, R.J., Ntie-Kang, F. and Tietjen, I. (2018) Natural Product-Derived Compounds in HIV Suppression, Remission, and Eradication Strategies. *Antiviral Research*, **158**, 63-77. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.016>
- [14] Kashman, Y., Gustafson, K.R., Fuller, R.W., Cardellina 2nd, J.H., McMahon, J.B., Currens, M.J., et al. (1992) The Calanolides, a Novel HIV-Inhibitory Class of Coumarin Derivatives from the Tropical Rainforest Tree, *Calophyllum lanigerum*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 2735-2743. <https://doi.org/10.1021/jm00093a004>
- [15] Sonar, V.P., Corona, A., Distinto, S., Maccioni, E., Meleddu, R., Fois, B., et al. (2017) Natural Product-Inspired Esters and Amides of Ferulic and Caffeic Acid as Dual Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **130**, 248-260. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.054>
- [16] Esposito, F., Tintori, C., Martini, R., Christ, F., Debyser, Z., Ferrarese, R., et al. (2015) Kuwanon-L as a New Allos-

-
- teric HIV-1 integrase Inhibitor: Molecular Modeling and Biological Evaluation. *ChemBioChem*, **16**, 2507-2512. <https://doi.org/10.1002/cbic.201500385>
- [17] Zhang, H.J., Rumschlag-Booms, E., Guan, Y.F., Wang, D.Y., Liu, K.L., Li, W.F., *et al.* (2017) Potent Inhibitor of Drug-Resistant HIV-1 Strains Identified from the Medicinal Plant *Justicia gendarussa*. *Journal of Natural Products*, **80**, 1798-1807. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00004>
- [18] Spivak, A.M., Bosque, A., Balch, A.H., Smyth, D., Martins, L. and Planelles, V. (2015) *Ex Vivo* Bioactivity and HIV-1 Latency Reversal by Ingenol Dibenzoate and Panobinostat in Resting CD4⁺ T Cells from Aviremic Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**, 5984-5991 <https://doi.org/10.1128/AAC.01077-15>
- [19] Kessing, C.F., Nixon, C.C., Li, C., Tsai, P., Takata, H., Mousseau, G., Ho, P.T., Honeycutt, J.B., Fallahi, M., Trautmann, L., Garcia, J.V. and Valente, S.T. (2017) *In Vivo* Suppression of HIV Rebound by Didehydrocortistatin A, a “Block-and-Lock” Strategy for HIV-1 Treatment. *Cell Reports*, **21**, 600-611.
- [20] 阮金兰. 天然抗艾滋病药物研究现状与思路[J]. 湖北中医学院学报, 1999(4): 55-56.