

· 综述 ·

天然产物中槲皮素类化合物的抗 HIV 作用研究

王晓建, 王珊, 黄胜阳*

(北京工业大学 生命科学与生物工程学院, 北京 100124)

[摘要] 目的: 综述天然产物中槲皮素类化合物的抗 HIV 作用方面的研究进展, 为进一步临床应用和研究提供参考。方法: 全面检索、查阅国内外近 10 年来有关天然产物中槲皮素类化合物抗 HIV 作用的文献与著作, 并按照槲皮素类化合物的不同作用对其进行分析总结。结果: 槲皮素类化合物是天然产物中具有较强抗 HIV 活性的一类化合物, 主要作用于 HIV 复制所需的三个关键酶——蛋白酶、逆转录酶、整合酶, 从而抑制 HIV 在体内的复制。结论: 天然产物中的槲皮素类化合物在抗 HIV 方面中有着重要的作用, 深入研究该类化合物具有重大意义。

[关键词] 抗 HIV 活性; 槲皮素类化合物; 蛋白酶; 逆转录酶; 整合酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0274-05

Study on Anti-HIV of Quercetin Derivants in Natural Products

WANG Xiao-jian, WANG Shan, HUANG Sheng-yang*

(College of Life Science and Bio-engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

[Abstract] **Objective:** To review the research about anti-HIV activity of quercetin derivants from natural products, and provide reference for clinical and further research. **Method:** Retrieve and inspect the literatures and monographs over the past decade about anti-HIV of quercetin derivants from natural products, and analyze and summary these paper by the different function of quercetin derivants. **Result:** Quercetin derivants have strong anti-HIV activity, and they are mainly inhibit HIV viral replication through the three key enzymes: protease, reverse transcriptase, integrase. **Conclusion:** Natural products in the anti-HIV compounds quercetin play an important role, there is great significance in-depth study of these compounds

[Key words] anti-HIV activity; quercetin derivants; protease; reverse transcriptase; integrase

现在上市的艾滋病治疗药物都不能彻底杀灭 HIV 达到治愈的目的, 并且这些药物容易产生耐药性, 毒副作用强。为此, 国内外研究人员开始从天然产物中寻找具有抗 HIV 的天然活性成分。通过实验研究已发现大量抗 HIV 活性很强的、具有新颖结构类型的化合物, 另外, 研究过程中也获得了许多抗 HIV 活性相对较弱的化学成分, 对这些活性相对较弱

的化合物进行结构改造, 也有可能获得活性较强的抗 HIV 药物。

槲皮素是一种天然的黄酮类化合物, 存在于多种植物的花、叶、果实中, 具有抗氧化、抗癌、抗病毒等多种生物活性, 体外研究发现槲皮素及其衍生物具有一定的抗 HIV 作用, 主要通过抑制 HIV 逆转录酶、蛋白酶和整合酶等途径而产生抑制 HIV 复制的作用。目前, 槲皮素及其衍生物在国外已经成为一个热门的研究内容, 但国内学者对槲皮素及其衍生物的研究相对较少, 尤其是在抗 HIV 作用方面的研究鲜有报道。

1 槲皮素类化合物的抗 HIV 作用

天然产物中的槲皮素及其衍生物是具有抗 HIV 活性的黄酮类化合物, 它们与 HIV 的作用机制主要是抑制病毒复制过程中的关键酶, 作用于 HIV 的主要靶点包括蛋白酶、逆转录酶和整合酶, 也有报道其能够抑制 gp120 及与 CD4 结合,

[收稿日期] 20110322(011)

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7082007)

[第一作者] 王晓建, 硕士研究生, 从事天然产物抗 HIV 活性研究, Tel: 15010202551, E-mail: bymyself303@163.com

[通讯作者] * 黄胜阳, 博士, 副教授, 从事天然产物与新药开发研究, Tel: 010-67391915, E-mail: hsy@bjut.edu.cn

而且这些化合物往往并不是单一的只对 HIV 的某一个靶点产生作用,有的化合物可能对多个酶都具有抑制作用。

1.1 对 HIV 蛋白酶的抑制作用 HIV-1 在复制过程中编码多聚蛋白 p55 和 p160,这 2 种蛋白前体在 HIV-1 pol 基因编码蛋白酶作用下分别裂解成具有结构蛋白活性和病毒特异性的酶。HIV-1 蛋白酶由 99 个氨基酸组成,属于天冬酰胺蛋白酶类,其特异性裂解活性对该病毒复制周期正常运转和病毒毒粒成熟至关重要,可以作为抗 HIV 药物的重要靶点^[1]。

Park J C 等^[2]以蔷薇科植物为原料,发现玫瑰 *Rosa rugosa* 的根以及 *Prunus sargentii* 的叶具有较高的抗 HIV 活性;经研究,其粗提物在质量浓度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对 HIV-1 的抑制率分别为 50.3%,49.8%,并从 *R. rugosa* 中分到槲皮素等化合物,经过活性测试发现,槲皮素在 $100 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的浓度下对 HIV-1 的抑制率为 37.1%。

Xu H X 等^[3]选择 29 个黄酮类化合物和 6 个水溶性单宁类化合物,采用 HPLC 和荧光测定方法筛选具有抗 HIV 蛋白酶的物质。荧光检测方法的优点是高通量,能快速检测样品,但由于溶剂 DMSO 会影响 HIV 蛋白酶,消耗底物产生的荧光信号不能得到精确结果;而高效液相色谱法的优点是能够得到精确结果但比较耗时。因此,先用荧光检测方法筛选出抑制率大于 50% 的化合物,然后再对这些化合物进行高效液相色谱检测。结果黄酮醇类化合物对 HIV-1 的抑制作用最强,其中槲皮素的抑制率最高, $\text{IC}_{50} 58.8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.2 槲皮素类化合物对 HIV 逆转录酶的抑制作用 HIV 复制时,首先在逆转录酶 N 端 DNA 聚合酶功能区的作用下,以 RNA 为模板合成互补的 DNA,故逆转录酶在 HIV 的复制过程中起着承上启下的连接作用,是 HIV 开始复制的关键步骤,因此能够抑制 HIV 逆转录酶的活性具有重大意义。

Datta B K 等^[4]从粘毛蓼 *Polygonum viscosum* 中得到了 4 个倍半萜类化合物 viscosomic acid, viscozulenilic acid, viscoazucine, viscoazulone 和 1 个槲皮素糖苷类化合物 quercetin 3-*O*-(6"-feruloyl)- β -*D*-galactopyranoside, 并发现后者对于 HIV 逆转录酶具有较强的抑制作用,其 IC_{50} 分别为 33.13,25.61 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Gatto M T 等^[5]认为槲皮素主要是通过其对逆转录酶的作用而实现对 HIV 的抑制,经抗 HIV 实验发现,所用材料中只有 $40 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 槲皮素对 HIV 的抑制率达 80%,而槲皮素的 3-*O*- $\text{C}_2 \sim \text{C}_{16}$ 酰基酯类化合物都没有抗 HIV 活性,由此推测,槲皮素 C_3 位上的游离羟基与抗 HIV 作用有密切关系。

Lim Y A 等^[6]以大戟科植物 *Chamaesyce hyssopifolia* 为原料寻找抗 HIV 活性成分,发现其乙酸乙酯粗提物具有较强的抑制 HIV 逆转录酶的活性, $\text{IC}_{50} 22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 甲醇提取物也有一定的活性,但与乙酸乙酯粗提物相比,活性较低 ($\text{IC}_{50} 43 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。通过对乙酸乙酯粗提物进一步分离,得到 11 个化合物,其中有 5 个槲皮素类化合物,分别为 quercetin (1), quercetin 3-*O*- α -*L*-arabinopyranoside (2), quercetin 3-*O*- β -*D*-

xylopyranoside (3), quercetin 3-*O*- β -*D*-glucopyranoside (4) 和 quercetin 3-*O*- β -*D*-galactopyranoside (5), 其 IC_{50} 分别为 635, > 1 000, 1 000, 50, 1 000 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。槲皮素类化合物与分离得到的单宁类化合物相比,具有较强的抗 HIV 逆转录酶活性,但这些成分都没有抑制 DNA 多聚酶的作用。其活性主要与 C_3 位上的取代基有关,与化合物 (1) 相比较, (2), (3), (5) 这 3 个化合物在 C_3 位的取代导致活性降低,而化合物 (4) 的活性明显增强,而且该化合物随着浓度的增加对 HIV 逆转录酶的抑制率逐渐增强,充分表明了 C_3 位上所连的糖的种类对其抗 HIV 活性具有显著的影响。随后, Matsuse I T 等^[7]又发现该植物的水提物具有更强的抗 HIV 逆转录酶作用, $\text{IC}_{50} 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 但其活性成分还有待进一步研究。

1.3 对 HIV 整合酶的抑制作用 HIV-1 整合酶将 HIV 反转录产物 cDNA 整合入宿主基因组,是 HIV 复制的必需酶之一。目前在人类的细胞中还没有发现 HIV 整合酶类似物,从理论上来说,抑制整合酶应该对人体的副作用很小。因此, HIV-1 整合酶成为继 HIV-1 蛋白酶、逆转录酶后抗 HIV 的又一个理想靶标。但是目前发现的具有整合酶抑制作用的有效成分很少,所以这是一个亟待研究的重要课题。

Fesen M R 等^[8]为了寻找对 HIV 整合酶具有抑制作用的化合物,通过体外试验进行筛选,发现槲皮素是一种拓扑异构酶 2 抑制剂,也是潜在的整合酶抑制剂,同时也是一种较弱的 DNA 插入剂。槲皮素对整合酶的抑制活性几乎是裂解作用的 2 倍,其 IC_{50} 分别为 19.4, 11.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Kim H J 等^[9]从槭树科植物 *Acer okamotoanum* 中分离得到 1 个新化合物 quercetin 3-*O*-(2"-6"-*O*-digalloyl)- α -*D*-galactopyranoside 以及另外 9 个已知化合物,并且其中 quercetin 3-*O*-(2"-galloyl)- α -*L*-arabinopyranoside 和该新化合物这 2 个槲皮素类化合物对 HIV 整合酶的抑制作用最强,其 IC_{50} 分别为 18.1, 24.2 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Raghavan K 等^[10]采用比较分子场分析方法,建立了槲皮素等黄酮类化合物体外抑制 HIV 整合酶的三维定量构效关系模型,结果表明黄酮类化合物的活性与其立体结构、周围的静电场有密切关系。该研究的定量构效关系模型能够根据 cross-validated γ^2 合理预测并设计出具有更高活性的抗 HIV 整合酶抑制剂。

Tewtrakul S 等^[11]从泰国中草药筛选抗 HIV 活性成分,发现夹竹桃科植物黄花夹竹桃 *Thevetia peruviana* 叶的乙醇提取物具有很强的抗 HIV 活性 ($\text{IC}_{100} 1.56 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),对 HIV 整合酶具有较好的抑制作用 ($\text{IC}_{50} 12.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 并从其乙醇提取物中分离得到 14 个化合物,其中有 5 个槲皮素类成分,分别为 quercetin 3-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-galactopyranoside (1), quercetin 3-*O*-(6-*O*-sinapoyl)- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-galactopyranoside (2), quercetin 3-*O*-(6-*O*-feruloyl)- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-galactopyranoside (3), quercetin 3-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow

2)- β -D-glucopyranoside(4), quercetin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[α -L-rhamono-pyranosyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-galactopyranoside(5)。经过实验研究发现:化合物 2~4 和槲皮素具有较强的抑制 HIV-1 RNA 依赖性 DNA 聚合酶(RDDP)的作用,其 IC₅₀ 值分别为 33,20,41,43 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;与分离得到的山柰酚类化合物比较,槲皮素类衍生物比山柰酚类衍生物具有更强的 RDDP 抑制活性,而化合物中 C₃ 位糖链末端含有阿魏酰基者比含有芥子酰基者具有更高的 RDDP 抑制活性;化合物 2~4 和槲皮素具有较强的抑制 HIV-1 整合酶的作用,其 IC₅₀ 值分别为 7,5,45,15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Lee J S 等^[12]发现菊花 *Chrysanthemum morifolium* 粗提物具有抑制 HIV-1 整合酶的作用,通过生物活性指导分离,从中得到 7 个黄酮类化合物,其中的槲皮素和槲皮素苷对 HIV 整合酶也具有一定的抑制作用。

1.4 槲皮素类化合物对 HIV 侵入过程的抑制作用 HIV 与宿主细胞结合时,首先是病毒表面糖蛋白 gp120 与宿主表面 CD4 结合,使病毒吸附在宿主表面,紧接着 HIV 将遗传物质注入宿主细胞内开始复制子代病毒。因此,能够抑制 HIV 与宿主细胞结合就能最早时间使 HIV 失去感染能力。

Mahmood N 等^[13]发现蔷薇科植物 *Rosa damascena* 的水提物和甲醇粗提物均显示出一定的抗 HIV 活性,其选择指数 SI 分别为 >100,50。对甲醇粗提物进行了进一步的分离,并得到 9 个化合物,其中含有 2 个槲皮素类化合物 quercetin, quercetin-7-O- β -D-glucopyranoside, 但后者没有抗 HIV 活性,而槲皮素在 C8166 细胞中测得的 EC₅₀ 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 在 H9 细胞中测得其 EC₅₀ 10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 并且能够降低 HIV-1_{IIIb} 的感染率高达 99%, 最重要的是发现槲皮素能够不可逆的降低 gp120 和 CD4 的结合,同时还能够抑制 HIV 逆转录酶和蛋白酶的活性(其 EC₅₀ 分别为 100,20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 但槲皮素是特异性还是非特异性与 HIV 相互作用,有待进一步研究。

Nair M P N 等^[14]发现槲皮素能够降低 HIV-1 辅助受体 CCR2b, CCR3, CCR5 在外周血单核细胞中的表达,表明槲皮素能够干扰病毒粒与细胞受体的结合,从而抑制 HIV 感染正常的淋巴细胞。通过进一步的研究发现槲皮素还能够增强抗炎细胞因子 IL-13 的表达,而 IL-13 主要是抑制促炎细胞因子如 TNF- α 的产生。TNF- α 的作用主要是通过激活 NF- κ B 以促进 HIV 在巨噬细胞中的表达,因而槲皮素通过增强 IL-13 表达也能够起到抑制 HIV 复制的作用。

Williamson M P 等^[15]发现没食子儿茶素没食子能够与 CD4 受体结合,从而阻断 gp120 与 CD4 受体结合,起到抗 HIV 的作用。

1.5 槲皮素类化合物对 Vpr 的抑制作用 Vpr 是 HIV 的 1 个能够编码一个 15 \times 10³ 的病毒核蛋白 Vpr 的附加基因,Vpr 与控制细胞分裂的 CD4⁺T 细胞蛋白相互作用,抑制受 HIV 感染的 CD4⁺T 细胞分裂,结果削弱了免疫功能^[16];同时,Vpr 帮助 HIV 利用感染细胞的资源进行病毒复制,而且它能够促使 HIV 的长末端重复序列转录,使细胞周期异常化,染

色体倍数增加,这些都为 HIV 的复制提供了有利条件。因此,可以将 Vpr 作为抗 HIV 研究的 1 个新靶点^[17-21]。

Shimura M 等^[22]建立了 1 个新的细胞系 MIT-23,通过四环素促进剂来调控 Vpr 诱导的细胞周期干扰,利用该细胞系从 27 种中草药中筛选具有抗 Vpr 作用的活性成分,表明槲皮素能有效地抑制 Vpr,降低 HIV 长末端重复序列的转录。

1.6 对 HIV 多种酶的抑制作用 Yu Y B 等^[23]发现桦木科植物 *Alnus firma* 叶的甲醇提取物具有一定的抑制 HIV 引起的 MT-4 细胞病变效应,从而抑制 HIV-1 复制并且能够影响该病毒的关键酶的作用。在粗提物的浓度为 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对逆转录酶的抑制率最为显著(抑制率 >70.5%),对 α -葡糖苷酶的抑制率次之(抑制率为 56.8%),而对 HIV 蛋白酶的抑制率最低(抑制率为 36.9%)。虽然其水提物也具有很强的抑制作用,但却对 HIV 的复制不能发挥作用。将其甲醇粗提物进行分离,得到 14 种化合物,包括槲皮素及其衍生物 quercetin, quercetin-3-O- α -L-arabinofuranoside, quercitrin, isoquercitrin。其中,quercetin, quercitrin 对逆转录酶的抑制作用较强(其 IC₅₀ 60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), isoquercitrin 对逆转录酶的抑制作用次之(IC₅₀ 为 90 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

1.7 槲皮素类化合物的具体作用靶点未定 Kashiwada Y 等^[24]发现,睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* 叶的 95% 乙醇提取物具有较强的抗 HIV 活性,EC₅₀ <20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, TI >5, 并从中分离得到化合物 quercetin 3-O- β -D-glucuronide 和 quercetin 3-O- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside, 这 2 种化合物的 IC₅₀, EC₅₀, TI 值分别为 >100, 2.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, >50 和 >100, 4.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, >25。

Pu J X 等^[25]从木兰科植物异型南五味子 *Kadsura heteroclita* 中分离到槲皮素成分,通过在 C8166 细胞中测试化合物阻止细胞病变的效应,发现槲皮素有一定的抗 HIV 活性,其 CC₅₀, EC₅₀, TI 值分别为 87.8, 5.3 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 16.6。

Hu C Q 等^[26]发现,菊花 *Chrysanthemum morifolium* 的甲醇提取物具有显著的抗 HIV 的作用,粗提物经过精细分离后得到 9 个化合物,其中槲皮素与木犀草素相比,由于前者在 C₃ 位上多了一个羟基而使其活性大大提高,两者 IC₅₀ 分别为 16,115 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, EC₅₀ 分别为 10,61 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

刘武青等^[27]通过对卵叶槲寄生 *Viscum album* L. var. *meridianum* 中的多种化学成分体外抑制 HIV 研究发现,槲皮素衍生物 3,5,7,4(-四羟基-3(-甲氧基黄烷酮和圣草酚在无毒或低毒性浓度时,对不同的 HIV-1 和 HIV-2 实验株的复制有较好的抑制作用,其中,3,5,7,4'-四羟基-3'-甲氧基黄烷酮抑制 HIV-1 和 HIV-2 复制的 EC₅₀ 为 2.46~4.21 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, TI 均大于 47.51; 圣草酚抑制 HIV-1 和 HIV-2 复制的 EC₅₀ 为 1.45~2.45 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, TI 为 17.71~28.18。3,5,7,4'-四羟基-3'-甲氧基黄烷酮和圣草酚对 H9/HIV-1_{IIIb} 细胞中病毒复制的抑制作用非常弱,表明化合物可能作用于病毒整合之前的靶点,其抗 HIV 作用机制还有待进一步深入研究。

1.8 抗 HIV 的其他途径 AIDS 患者感染 HIV 后,可导致 CD4⁺T 细胞数量的进行性减少和 T 细胞的功能性紊乱,从而使病人整个免疫系统遭到破坏。治疗 AIDS 必须保证 T 细胞的数量不能急剧下降。氧化性应激水平是判断 HIV 患者病情的一个关键因素,在病毒复制和 CD4⁺T 细胞数量减少时都会增强,而且活性氧调节的细胞凋亡独立于淋巴细胞亚群,在感染的早期阶段就能检测出来。抗氧化物质则能够在活性氧调节的细胞凋亡过程中起到关键的抑制作用。

槲皮素是众所周知的抗氧化物质,在水果和蔬菜当中都含有丰富的槲皮素成分。因此,Winkler P 等^[28]通过给 HIV 患者食用富含槲皮素的水果汁和蔬菜汁来观察病人的病情变化,16 周连续食用这两类果汁后,发现水果汁能够增强 HIV 感染者植物凝集素诱导的淋巴细胞,增殖能力达 18 ~ 40。虽然 HIV 感染者的细胞凋亡没有改善,但水果汁能够增加其 T 淋巴细胞的增殖能力。

2 槲皮素及其衍生物的结构修饰

一方面,槲皮素类化合物虽然具有一定的抗 HIV 活性,但是大部分的活性不是很强,而且槲皮素类化合物虽然存在于多种植物中,但其含量很低,提取分离后也只能得到少量的纯品。另一方面,由于槲皮素不溶于水,难以通过胃肠道黏膜吸收,生物利用度低,极大地限制了其生物利用度和体内给药途径。为进一步研究其药用价值及开发高效低毒的新的活性化合物并且得到大量的易于机体吸收的纯品物质,需要对槲皮素进行结构修饰,以增强活性、水溶性。但是目前还没有文献报道关于抗 HIV 的槲皮素类化合物的结构修饰和增强其水溶性的研究。然而,槲皮素类化合物在抗病毒方面的结构修饰和增强水溶性研究已有一定进展,可以为抗 HIV 研究提供参考。

3-*O*-甲基槲皮素具有较强的抗病毒、抗炎、抗氧化和调节免疫功能等生物活性^[29]。李化军等^[30]以廉价易得的芦丁为原料,经过苯基化、缓和酸水解、甲基化反应后,经催化氢化脱苯,制得化合物 3-*O*-甲基槲皮素。

微乳包埋技术是目前研究的一个热门课题,用微乳包埋药物不仅能增加药物在生物体内的溶解度和溶出速度,也可以提高其生物利用度和稳定性。马玉坤等^[31]以三角相图法制备吐温 80-乙醇-花生油-水的微乳体系,并采用比色法测定微乳、水和吐温 80-乙醇-水体系中槲皮素的溶解度,结果表明所制备的微乳对槲皮素具有明显的增溶作用,槲皮素在微乳中的溶解度为水中的 50 倍以上。

陈志卫等^[32]以芦丁为原料,采用相转移催化法合成槲皮素-3-*O*-糖苷,糖苷化反应收率提高到 80% 左右,产物总收率提高到 44% ~ 54%,这种方法合成路线简单,只需三步即可完成整个反应,而且收率较高,因而可作为大量合成槲皮素糖苷类化合物的重要合成路线。

3 前景与展望

槲皮素类化合物的数量在不断增加,对其各种功能的研究也在不断的深入。其中含有抗 HIV 活性的槲皮素类化合

物主要集中在 C₃ 位上形成的槲皮素苷上面,它们多数能够抑制 HIV 的蛋白酶、逆转录酶、整合酶过程,也能够抑制 HIV 的包膜糖蛋白 gp120 与靶细胞的结合。这些槲皮素类化合物的来源广泛,便于获得,对于艾滋病治疗药物的筛选将是一个巨大的源泉。目前要解决的主要问题在于探索各种槲皮素类化合物具体的抗 HIV 功能和作用机制,以及发掘更多来源的槲皮素类化合物并增强其水溶性和生物利用度。相信通过新的预测方法的建立、结构改造以及对槲皮素类化合物功能的进一步深入研究,势必会有更多高效低毒的抗 HIV 活性的槲皮素类化合物被发现,并可能最终用于临床治疗。

[参考文献]

- [1] 丁晓明,刘新泳. I 型人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂临床应用新进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26 (8): 623.
- [2] Park J C, Kim S C, Choi M R, et al. Anti-HIV protease activity from Rosa Family plant extracts and rosamultin from *Rosa rugosa* [J]. J Med Food, 2005, 8(1): 107.
- [3] Xu H X, Wan M, Dong H, et al. Inhibitory activity of flavonoids and tannins against HIV-1 protease [J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(9): 1072.
- [4] Datta B, Datta S, Khan T, et al. Anti-cholinergic, cytotoxic and anti-HIV-1 activities of sesquiterpenes and a flavonoid glycoside from the aerial parts of *Polygonum viscosum* [J]. Pharm Biol, 2004, 42(1): 18.
- [5] Gatto M T, Falcocchio S, Grippa E, et al. Antimicrobial and anti-lipase activity of quercetin and its C₂-C₁₆ 3-*O*-acyl-esters [J]. Bioorg Med Chem, 2002, 10(2): 269.
- [6] Lim Y A, Mei M C, Kusumoto I T, et al. HIV-1 reverse transcriptase inhibitory principles from *Chamaesyce hysopifolia* [J]. Phytother Res, 1997, 11(1): 22.
- [7] Matsuse I T, Lim Y A, Hattori M, et al. A search for antiviral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes [J]. J Ethnopharmacol, 1999, 64(1): 15.
- [8] Fesen M R, Kohn K W, Leteurtre F, et al. Inhibitors of human immunodeficiency virus integrase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(6): 2399.
- [9] Kim H J, Woo E R, Shin C G, et al. A new flavonol glycoside gallate ester from *Acer okamotoanum* and its inhibitory activity against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) integrase [J]. J Nat Prod, 1998, 61(1): 145.
- [10] Raghavan K, Buolsmeini J K, Fesen M R, et al. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship (QSAR) of HIV integrase inhibitors: a comparative molecular field analysis (CoMFA) study [J]. J Med

- Chem, 1995, 38(6):890.
- [11] Tewtrakul S, Nakamura N, Hattori M, et al. Flavanone and flavonol glycosides from the leaves of *Thevetia peruviana* and their HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 integrase inhibitory activities [J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50(5):630.
- [12] Lee J S, Kim H J, Lee Y S. A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium* [J]. Planta Med, 2003, 69(9):859.
- [13] Mahmood N, Piacente S, Pizza C, et al. The anti-HIV activity and mechanisms of action of pure compounds isolated from *Rosa damascene* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 229(1):73.
- [14] Nair M P N, Saiyed Z M, Gandhi N H, et al. The flavonoid, quercetin, inhibits HIV-1 infection in normal peripheral blood mononuclear cells [J]. Am J Infect Dis, 2009, 5(2):142.
- [15] Williamson M P, McCormick T G, Nance C L, et al. Epigallocatechin gallate, the main polyphenol in green tea, binds to the T-cell receptor, CD4: potential for HIV-1 therapy [J]. J Allergy Clin Immun, 2006, 118(6):1369.
- [16] Paxton W, Connor R I, Landau N R. Incorporation of Vpr into human immunodeficiency virus type 1 virions: requirement for the p6 region of gag and mutational analysis [J]. J Virol, 1993, 67(12):722.
- [17] Heinzinger N K, Bukrinsky M I, Haggerty S A, et al. The Vpr protein of human immunodeficiency virus type 1 influences nuclear localization of viral nucleic acids in nondividing host cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(15):7311.
- [18] Emerman M. HIV-1, Vpr and the cell cycle [J]. Curr Bio, 1996, 6(9):1096.
- [19] Levy D N, Refaeli Y, Weiner D B. Extracellular Vpr protein increases cellular permissiveness to human immunodeficiency virus replication and reactivates virus from latency [J]. J Virol, 1995, 69(2):1243.
- [20] Goh W C, Rogel M E, Kinsey C M, et al. HIV-1 Vpr increases viral expression by manipulation of the cell cycle: a mechanism for selection of Vpr *in vivo* [J]. Nat Med, 1998, 4(1):65.
- [21] Belzile J P, Duisit G, Rougeau N, et al. HIV-1 Vpr-mediated G2 arrest involves the DDB1-CUL4AVPRBP E3 Ubiquitin Ligase [J]. Plos Pathog, 2007, 3(7):882.
- [22] Shimura M, Zhou Y, Asada Y, et al. Inhibition of Vpr-induced cell cycle abnormality by quercetin: a novel strategy for searching compounds targeting Vpr [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 261(2):308.
- [23] Yu Y B, Miyashiro H, Nakamura N, et al. Effects of triterpenoids and flavonoids isolated from *Alnus firma* on HIV-1 viral enzymes [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(7):820.
- [24] Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y, et al. Anti-HIV benzylisoquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(2):443.
- [25] Pu J X, Yang L M, Xiao W L, et al. Compounds from *Kadsura heteroclita* and related anti-HIV activity [J]. Phytochemistry, 2008, 69(5):1266.
- [26] Hu C Q, Chen K, Shi Q, et al. Anti-AIDS agents, 10. acacetin-7-O- β -D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure-activity correlation with some related flavonoids [J]. J Nat Prod, 1994, 57(1):42.
- [27] 刘武青, 李晓莉, 王睿睿, 等. 卵叶槲寄生化学成分体外抗 HIV 活性的初步研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(12):1017.
- [28] Winkler P, Ellinger S, Boetzer A M, et al. Lymphocyte proliferation and apoptosis in HIV-seropositive and healthy subjects during long-term ingestion of fruit juices or a fruit-vegetable-concentrate rich in polyphenols and antioxidant vitamins [J]. Eur J Clin Nutr, 2004, 58(2):317.
- [29] Formica J V, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids [J]. Food Chem Toxicol, 1995, 33(12):1061.
- [30] 李化军, 栾新慧, 赵毅民. 3-O-甲基槲皮素的合成 [J]. 有机化学, 2004, 24(12):1619.
- [31] 马玉坤, 冯杨, 孔蓓蓓, 等. 微乳对槲皮素增溶作用的实验研究 [J]. 齐鲁药事, 2004, 23(3):46.
- [32] 陈志卫, 胡永洲. 四种天然槲皮素-3-糖苷的合成 [J]. 有机化学, 2006, 26(6):813.

[责任编辑 邹晓翠]