

## 天然产物中抗 HIV 生物碱类化合物的研究进展

刘 佳, 刘光明\*

大理学院 药学与化学学院, 云南 大理 671000

**摘要:**近年来, 从天然产物中寻找高效低毒的先导化合物已成筛选抗 HIV 药物的重要研究方向。生物碱类化合物作为一类重要的天然产物, 数量众多, 结构类型复杂, 其中有多种抑制和阻断 HIV 感染的有效成分, 通过实验室研究工作和临床用药观察, 有望从中获得抗 HIV 的有效药物。以生物碱类化合物的化学结构为基础, 将生物碱类化合物分为异喹啉类、喹啉类、大环类、哌啶类、莨菪烷类、吲哚类、咔唑类、海洋多环胍类、萜类、manzamine 型生物碱等 10 类, 对其抗 HIV 活性进行综述。

**关键词:** 生物碱类化合物; 抗 HIV; 异喹啉类生物碱; 多环胍类生物碱

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2012)05 - 0519 - 04

## Advances in studies on anti-HIV alkaloids from natural product

LIU Jia, LIU Guang-ming

College of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali 671000, China

**Abstract:** In recent years, looking for efficiency and low toxicity of the lead compound from natural products has become the screening of anti-HIV drugs is an important research direction. Natural alkaloids as an important class of natural products has a large number and a complex structure type, which has a variety of suppression and blocking of the active ingredients of HIV infection, it is expected to derive an effective anti-HIV drugs by way of laboratory research work and clinical use. This article is based on the chemical structure of alkaloids, which be divided into 10 classes, such as isoquinoline alkaloid, quinoline alkaloids, macrocyclic alkaloids, piperidine alkaloids, tropane alkaloids, indole alkaloids, carbazole alkaloid, marine polycyclic guanidine alkaloids, terpene alkaloids, manzamine-type alkaloids, briefly reviewed anti-HIV activity of alkaloids compounds.

**Key words:** alkaloids compounds; anti-HIV; isoquinoline alkaloid; polycyclic guanidine alkaloids

艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的、以全身免疫系统严重损害为特征的传染性疾病, 为当今世界的医学难题。病毒和宿主在细胞、分子水平上相互作用、相互影响, 构成复杂的网络联系, 导致多变的临床表现<sup>[1]</sup>。自 1983 年首次分离 HIV, 迄今为止仍无一种疗效理想的药物问世。十几年来国内外许多研究者都把工作的重点转向了中药和天然植物药, 发现了数量众多的天然抗 HIV 活性成分, 其中的生物碱类成分引起了广泛关注。生物碱广泛存在于植物、动物、微生物等生物有机体内, 其数量多、结构类型复杂, 是最重要的天然产物之一。根据不同的化学结构类型, 可将生物碱分为异喹啉类、阿朴芬类、双喹诺里西啶类、莨菪烷类、双异戊烯基类、咔唑

类、奎宁类、多环胍类、大环类、萜类、类糖类、有机胺类等。值得注意的是, 随着对生物碱化学和生物学的深入, 越来越多的具有抗 HIV 活性的生物碱类化合物被发现, 生物碱中抗 HIV 活性成分的研究非常活跃。

天然生物碱类化合物作为一类重要的天然产物, 其中有多种抑制和阻断 HIV 感染的有效成分, 根据其不同的化学结构类型, 分为异喹啉类生物碱、喹啉类生物碱、大环类生物碱、哌啶类生物碱、莨菪烷类生物碱、吲哚类生物碱、咔唑类生物碱、海洋多环胍类生物碱、萜类生物碱、manzamine 生物碱等。

### 1 异喹啉类生物碱

异喹啉衍生的生物碱种类很多, 结构的类别也很多, 大致可分为 9 类<sup>[2]</sup>。包括简单异喹啉类生物碱、1-苄基异喹啉类生物碱、双苄基异喹啉类生物

收稿日期: 2012-05-15

作者简介: 刘 佳, 在读硕士研究生, 研究方向为新药研发。Tel: 18631165225 E-mail: liujia252910041@126.com

\*通讯作者 刘光明, 硕士生导师, 云南省药学会理事, 大理学院药学与化学学院院长。Tel: 13330555378

碱、原小檗碱类生物碱、阿朴啡生物碱、吗啡烷型生物碱、苯并菲里啉生物碱、吡咯并菲里啉生物碱和苯并喹诺里西啉生物碱。具有抗 HIV 活性的异喹啉类生物碱的植物来源、作用特点见表 1。

表 1 具有抗 HIV 活性的异喹啉类生物碱  
Table 1 Quinoline alkaloids with anti-HIV activity

异喹啉类生物碱	植物来源	抗 HIV 活性
衡州乌药碱	莲 <i>Nelumbo nucifera</i>	很强, 半数最大效应浓度 (EC <sub>50</sub> ) 为 0.8 μg/mL <sup>[3]</sup>
去甲衡州乌药碱	莲	很强, EC <sub>50</sub> < 0.8 μg/mL <sup>[3]</sup>
negferine	莲	有活性, EC <sub>50</sub> < 0.8 μg/mL <sup>[3]</sup> , 细胞毒性较小
异莲心碱	莲	有活性, EC <sub>50</sub> < 0.8 μg/mL <sup>[3]</sup> , 细胞毒性较小
莲心碱	莲	有活性, EC <sub>50</sub> < 0.8 μg/mL <sup>[3]</sup> , 细胞毒性较小
轮环藤碱	轮环藤 <i>Cyclea insularis</i> subsp. <i>insularis</i>	有效地抑制 HIV-2, EC <sub>50</sub> 为 1.83 μg/mL <sup>[3]</sup>
小檗碱	黄连 <i>Coptis chinensis</i> 、黄柏 <i>Phellodendron amurense</i>	抑制 HIV-1 重组逆转录酶 (EC <sub>50</sub> 63.1 μg/mL), 抑制 HIV-1 诱导 C8166 细胞形成合胞体 (EC <sub>50</sub> 6.45 μg/mL), 对 C8166 细胞的毒性较大 (CC <sub>50</sub> 12.05 μg/mL) <sup>[4]</sup>
巴马汀	黄连	抑制 HIV-1 重组逆转录酶 (EC <sub>50</sub> 44.52 μg/mL), 抑制 HIV-1 诱导 C8166 细胞形成合胞体 (EC <sub>50</sub> 21.38 μg/mL), 对 C8166 细胞的毒性较小 (CC <sub>50</sub> 97.72 μg/mL) <sup>[4]</sup>

## 2 喹啉类生物碱

该类生物碱由 (邻) 氨基苯甲酸生物合成而来, 具有一个双环结构, 即一个苯环与一个吡啶环相连接, 主要分布在芸香科植物中。

从泰国吴茱萸属植物 *Buchenavia capitata* (Vahl) Eichl. 中提取的 buchapine 1 和 buchapine 2 体外抑制 HIV-1 逆转录酶活性的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 分别为 12、8 μmol/L<sup>[5]</sup>。

## 3 大环类生物碱

该类生物碱大多数具有内酯结构, 故亦称为大环内酯类生物碱。从合欢属植物 *Albizia amara* (Roxb.) Biov. 中得到的 budmunchiamines 在体外对 HIV-RT 有抑制作用<sup>[6]</sup>。

## 4 哌啶类生物碱

该类生物碱包括哌啶和吡啶类生物碱、吲哚里西啉类生物碱、喹诺里西啉类生物碱, 以及其他哌啶类生物碱。海绵 *Petrosia similes* 中的 petrosin 和 petrosin 2A 可阻止病毒入侵, 破坏其胞内功能, IC<sub>50</sub> 分别为 41.3、52.9 mol/L<sup>[7]</sup>。

## 5 莨菪烷类生物碱

莨菪烷类生物碱由莨菪烷环和有机酸缩合成酯, 包括莨菪碱、古柯碱等。柔枝槐 *Sophora subprostrate* Chun et T. Chen 中的苦参碱有一定抗

HIV 活性<sup>[8]</sup>。

## 6 吲哚类生物碱

此类生物碱是从色氨酸生物合成而来, 包括简单吲哚类和二吲哚类衍生物。

来源于海南山小橘 *Glycosmis montana* Pierre 的 (*E*)-3-(3-hydroxymethyl-2-butenyl)-7-(3-methyl-2-but enyl)-1*H*-indole 有较好的抗 HIV 活性, 在体外试验中 EC<sub>50</sub> 为 1.17 μg/mL<sup>[9]</sup>。

## 7 咪唑类生物碱

来源于假黄皮树 *Clausena excavata* Burm. F. 的 *O*-methylmukonal、3-formyl-2,7-dimethoxycarbazole 和 clauszoline J 均有抗 HIV 活性, EC<sub>50</sub> 分别为 12、29.1、34.2 μmol/L, 治疗指数 (TI) 分别为 56.7、8.0、1.6<sup>[10]</sup>。

## 8 海洋多环胍类生物碱

海洋多环胍类生物碱结构中通常具有双环胍、三环胍或五环胍结构。其中五环胍的 ptilomycalin A 类和三环胍的 batzelladine 类生物碱正在作为抗 HIV、抗肿瘤先导化合物进行深入研究。

Hua 等<sup>[11]</sup>从加勒比海的海绵 *Monanchora unguifera* 中分离得到一系列海洋多环胍类生物碱, 其中 ptilomycalin A、ambescidine 800 显示出非常强的抗 HIV 活性, EC<sub>50</sub> 分别为 0.011、0.04 μmol/L,

EC<sub>90</sub> 分别为 0.046、0.12 μmol/L; batzelladine C、batzelladine L、batzelladine M、batzelladine N 和 dehydrobatzelladine C 也显示出一定的抗 HIV 活性, EC<sub>50</sub> 在 1.6~7.7 μmol/L。

### 9 萜类生物碱

该类生物碱主要来源于雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f., 氮原子在萜的环状结构中或在侧链上, 包括单萜类生物碱、倍半萜类生物碱、二萜类生物碱、三萜类生物碱。具有抗 HIV 活性的萜类生物碱抗 HIV 作用特点见表 2。

表 2 具有抗 HIV 活性的萜类生物碱  
Table 2 Terpene alkaloids with anti-HIV activity

萜类生物碱	抗 HIV 活性
tripfordine A	无细胞毒活性, EC <sub>50</sub> 为 13.4 μg/mL <sup>[12]</sup>
tripfordine B	无细胞毒活性, IC <sub>50</sub> >4 μg/mL <sup>[12]</sup>
tripfordine C	无细胞毒活性, IC <sub>50</sub> >4 μg/mL <sup>[12]</sup>
hypoglaunine B	较好, EC <sub>50</sub> 为 0.13 μg/mL, TI>1 000 <sup>[13]</sup>
triptonine A	较好, EC <sub>50</sub> 为 2.54 μg/mL, TI 为 39.4 <sup>[13]</sup>
雷公藤春碱	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
hypoglaunine A	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
forrestine	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
triptonine B	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
hyponine A	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
hyponine B	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
cangoronine E-1	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
euonymine	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>
neoeuonymine	较好, EC <sub>50</sub> 在 2.54~0.10 μg/mL <sup>[12]</sup>

### 10 manzamine 型生物碱

从印尼海绵 *Acanthostrongylophora* Sponge 中得到一系列 manzamine 型生物碱<sup>[14]</sup>, 其中 manzamine A、8-hydroxymanzamine A、manzamine E、manzamine F、12,28-oxamanzamine A、12,34-oxamanzamine E、12,34-oxamanzamine F 显示有不同程度抗 HIV 活性, EC<sub>50</sub> 分别为 4.2、0.59、13.1、7.3、22.2、17.5、14.9 μmol/L。

### 11 其他类型生物碱

从莲中得到的去甲基荷叶碱、莲碱、荷叶碱均具有抗 HIV 活性, EC<sub>50</sub> 分别 <0.8、0.85、0.8 μg/mL<sup>[11]</sup>。

从澳大利亚雨林植物栗豆树 *Castanospermum australe* 果实中提取的 castanospermine 通过抑制艾

滋病毒糖蛋白外衣的形成, 从而抑制艾滋病毒的繁殖<sup>[10]</sup>。

由石松科植物石松 *Lycopodium japonicum* Thunb. ex Murray 中得到的 lycopodine A 是一个新型 C<sub>16</sub>N-型石松生物碱, EC<sub>50</sub> 为 85 μg/mL<sup>[15]</sup>。

从鼎湖钓樟 *Lindera chunii* Merr. 中提取的 hernandonine、laurolistine、7-oxohernangerine 和 lindechunine A 具有显著抑制 HIV-1 整合酶的活性, IC<sub>50</sub> 分别为 16.3、7.7、18.2、21.1 μmol/L<sup>[16]</sup>。

从美洲植物 *Leitneria foridana* Chapman 中得到的 1-methoxyoenthinoic 能显著抑制 HIV 感染的 H9 细胞的生长<sup>[17]</sup>。

来源于菘蓝 *Isatis indigotica* Fortune 叶的 dihydroxyisopropylidene-lisatisine A、来源于荷莲豆草 *Drymaria diandra* Bl. 的 drymaritin、来源于薊罂粟 *Argemone mexicana* Linn. 的 acetonyldihydrochelythrine、来源于樟科植物的 anibamine, 以及来源于荷叶的一系列生物碱类化合物均有较强的体外抗 HIV 活性<sup>[18-22]</sup>。

还有许多生物碱, 如原小檗碱、吐根碱、九节碱的磺酸盐、苯并非啶类等也有抗 HIV 活性。

### 12 结语

作为严重威胁着人类健康的疾病, HIV 一直是关注的焦点, 研制抗 HIV 新药则是医药界研究的热点问题。而从传统中药、植物药和真菌等天然资源中寻找新的抗 HIV 药物或先导化合物一直是国内外新药研发中非常活跃的领域。生物碱作为一类重要的天然产物可作用于 HIV 生命周期的多个环节, 对 HIV 整合酶的抑制作用是其抗 HIV 的一个新靶点, 有望克服 HIV 的耐药问题。基于生物碱的直接抗 HIV 作用或协同抗 HIV 作用, 从多样性的生物资源中分离和筛选具有抗 HIV 活性的生物碱先导化合物, 对其进行抗 HIV 机制研究以及结构修饰和优化, 对研发抗 HIV 新药以及筛选无毒的天然产物治疗艾滋病的研究具有深远的意义。

### 参考文献

- [1] 左 刚, 任周新, 任聪颖. 建立中医药艾滋病筛选动物模型的设想与思路 [J]. 传染病信息, 2010, 5(2): 164-166.
- [2] 邓 婕, 高雅英. 异喹啉类生物碱分离与分析研究进展 [J]. 化工时刊, 2010, 24(1): 45-50.
- [3] Yoshiki K, Akihiro 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): 443-448.
- [4] 杨柳萌, 王睿睿, 李晶晶, 等. 四个小檗碱类化合物的体外抗 HIV-1 活性 [J]. *中国天然药物*, 2007, 5(3): 225-228.
- [5] Beutler A, Cardellina J H, McMahon J B, et al. Anti-HIV and cytotoxic alkaloids from *Buchenavia capitata* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(2): 207-213.
- [6] Mar W, Tan G T, Cordell G A, et al. Biological activity of novel macrocyclic alkaloids (budmunchiamines) from *Albizia amara* detected on the basis of interaction with DNA [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(6): 1531-1542.
- [7] Venkateshwar G T, Srinivasa R N, Raghavendra S N, et al. Anti-HIV active petrosins from the marine sponge *Petrosia similis* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(10): 1498-1501.
- [8] 张素, 王明霞. 植物药材中抗艾滋病病毒活性成分研究 [J]. *中医药信息*, 1994(4): 30-33.
- [9] Wang J S, Zheng Y T, Efferth T, et al. Indole and carbazole alkaloids from *Glycosmis montana* with weak anti-HIV and cytotoxic activities [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(6): 697-701.
- [10] Boonsong K, Ngampong K, Arunrat S, et al. Anti-HIV-1 constituents from *Clausena excavata*: Part II. Carbazoles and pyranocoumarin [J]. *Phytother Res*, 2005, 19: 728-731.
- [11] Hua H M, Peng J N, Dunbar D C, et al. Batzelladine alkaloids from the Caribbean sponge *Monanchora unguifera* and the significant activities against HIV-1 and AIDS opportunistic infectious pathogens [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(45): 11179-11188.
- [12] Horiuchi M, Murakami C, Fukamiya N, et al. Tripteridines A — C, sesquiterpene pyridine alkaloids from *Tripterygium wilfordii*, and structure-anti-HIV activity relationships of tripteridines alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(9): 1271-1274.
- [13] Luck J M, Lai W, Tam P. Suppression of cytokine production and cell adhesion molecule expression in human monocytic cell THP-1 by *Tripterygium wilfordii* polysaccharide moiety [J]. *Life Sci*, 2000, 67: 155-155.
- [14] Rao K V, Donia M S, Peng J, et al. Manzamine B and E and ircinal A related alkaloids from an Indonesian *Acanthostrongylophora* Sponge and their activity against infectious, tropical parasitic, and Alzheimer's diseases [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(7): 1034-1040.
- [15] He J, Chen X Q, Li M M, et al. Lycopodine A, a novel alkaloid from *Lycopodium japonicum* [J]. *Org Lett*, 2009, 11(6): 1397-1400.
- [16] Zhang C F, Nakamura N, Tewtrakul S, et al. Sesquiterpenes and alkaloids from *Lindera chunii* and their inhibitory activities against HIV-1 integrase [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50: 1195-1200.
- [17] Xu Z, Chang F R, Wang H K, et al. Anti-HIV agents 45(1) and antitumor agents 205. (2) two new sesquiterpenes, leitheridanins A and B, and the cytotoxic and anti-HIV principles from *Leitneria floridana* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1712-1715.
- [18] Liu J F, Jiang Z Y, Wang R R, et al. Isatisine A, a novel alkaloid with an unprecedented skeleton from leaves of *Isatis indigotica* [J]. *Org Lett*, 2007, 9: 4127-4129.
- [19] Hsieh P W, Chang F R, Lee K H, et al. A new anti-HIV alkaloid, drymaritin, and a new C-glycoside falconoid, diandraflavone, from *Dry Maria diandra* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 1175-1177.
- [20] Chang Y C, Hsieh P W, Chang F R, et al. Two new protopines argemexicaines A and B and the anti-HIV alkaloid 6-acetyl-dihydrochelyerythrine from formosan *Argemone mexicana* [J]. *Planta Med*, 2003, 69: 148-152.
- [21] Li G, Haney K M, Kellogg G E, et al. Comparative docking study of anibamine as the first natural product CCR5 antagonist in CCR5 homology models [J]. *J Chem Info Model*, 2009, 49: 120-132.
- [22] Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y. 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: 443-448.